

厚生労働科学研究費補助金(臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業)
分担研究報告書

腎疾患における診断アルゴリズムの検証

分担研究者 鈴木祐介 順天堂大学医学部大学院医学研究科腎臓内科学講座 教授
佐藤洋子 防衛医科大学校防衛医学研究センター医療工学研究部門 助教**研究要旨**

稀少疾患は、症例が少ないが故に疾患概念を構築することが難しい。わが国においては平成 13 年度より全国規模で稀少疾患に関する患者情報を登録する特定疾患調査解析システムより症例の集積が行われてきた。初年度において対象疾患として腎障害を伴いやすいとされる全身性エリテマトーデス(SLE)を選択し、2004～2008 年度に国に登録のあった 140,286 件を検証し、新規登録のあった 6818 例(5%)に腎臓障害が認められ、うち 104 例(2%)が腎機能障害 G5 に至ったと報告がなされた(Value in Health, 2017)。一方で、人工知能による予後推計を初年度において透析未実施である 24,591 例を対象として、3 年後に人工透析が必要となる確率を求めたが、結果を得ることができなかった。ついては、改めて対象症例について、多変量解析により人工透析と関連性の高い項目の抽出を試みた。

A . 研究目的

本研究は、厚生労働省が管理する難治性疾患データベースを活用し、人工知能を用いて診断基準の妥当性、診断基準との関連性が高い項目を明らかにする。特に、早期における診断が困難とされる神経疾患、腎臓疾患を取り上げ、専門医による診断と人工知能による診断との乖離を検証するものである。これらの検証を踏まえ、専門医以外により提供された診療情報から確実に対象となる疾患を絞り込めるプログラムを開発し、都道府県等での実装を目指す。初年度において対象疾患として腎障害を伴いやすいとされる全身性エリテマトーデス(SLE)を選択し、2004～2008 年度に国に登録のあった 140,286 件を検証し、新規登録のあった 6818 例(5%)に腎臓障害が認められ、うち 104 例(2%)が腎機能障害 G5 に至ったと報告がなされた(Value in Health, 2017)。一方で、機械学習による予後推計を初年度において透析未実施である 24,591 例を対象として、3 年後に人工透析が必要となる確率を求めたが、結果を得ることができなかった。ついては、改めて対象症例について、多変量解析により人工透析と関連性の高い項目の抽出を試みた。

B . 研究方法**B.1 研究計画**

腎臓分野については、データセットとして、性別、登録時・発症時の年齢、合併症(感染症、消化器潰瘍、糖尿病、高血圧症、圧迫骨折、骨壊死、心筋梗塞、脳梗塞、悪性腫瘍、DIC)、検査所見(白血球減少、リンパ球減少、血小板減少、0.5g/日以上持続性タンパク尿、抗 Sm 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子、血清梅毒反応偽陽性)、治療状況(副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、血漿交換療法)を選択した。

B.2 研究資料

研究資料については、厚生労働省に登録された特定疾患治療研究事業・臨床調査個人票データベースを活用する。なお、当該データの利用については、厚生労働省健康局難病課より利用承認を得ている(健疾発 0708 第 1 号。平成 22 年 7 月 8 日)(倫理面への配慮)疫学研究に関する倫理指針を踏まえ、各機関において承認を得た。

C . 研究結果**C.1. 対象症例**

全身性エリテマトーデスとして 2004～2008 年度に登録があった症例のうち、2 年以上の更新があり、初年度において人工透析が行われていない症例 27,791 例を対象とした。これらの症例のうち、人工透析に至った症例は 203 例であった。

C.2. 検証結果

初年度の年齢、合併症(感染症、消化管潰瘍、糖尿病、高血圧症、圧迫骨折、骨壊死、心筋梗塞、脳梗塞、悪性腫瘍、DIC)、治療(副腎皮質ステロイド、非ステロイド系抗炎症薬、免疫抑制剤、血漿交換療法)、検査所見(白血球減少、リンパ球減少、溶血性貧血、0.5g/日以上持続性タンパク尿、抗 Sm 抗体陽性、抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝固因子、血清梅毒反応偽陽性)を cox 比例ハザード解析(単変量)で比較検討した結果、感染症、消化管潰瘍、糖尿病、高血圧症、圧迫骨折、免疫抑制剤、血小板減少、0.5g/日以上持続性タンパク尿は、有意なハザード因子とされた。さらに、cox 比例ハザード解析(多変量)において、感染症、高血圧症、

免疫抑制剤、血小板減少、0.5g/日以上持続性タンパク尿は、人工透析のリスク因子として捉えられた。

D . 考察

人工知能を用いた検証においては、血液透析に至った症例が全体の0.7%と少なく、このため、機械学習によって、初診時のデータから、予後を予測するには血液透析に至った症例が少なく、結果としてエラーとなった。一方で、ハザード解析において、感染症、高血圧症、免疫抑制剤、血小板減少、0.5g/日以上持続性タンパク尿が有意に人工透析のリスク因子として示されたことから、これらの因子に絞った機械学習による予後予測の可能性について再検証を試みる。

E . 結論

稀少疾患は、症例が少ないが故に疾患概念を構築することが難しい。このため、わが国においては平成13年度より全国規模で稀少疾患に関する患者情報を登録する特定疾患調査解析システムより症例の集積が行われてきたところである。そこで、本研究においては、これらデータベースを用いて人工知能による機械学習を試みることで、症例数が少なく、臨床所見、画像診断、遺伝子診断を総合的に組み合わせることで正確な予後予測が得られる。腎臓疾患については、初診時における臨床所見と検査所見から重症化の可否との推計が人工知能で可能となるかについて検証を試みた。なお、全ての登録情報を用いての血液透析の必要性の可否に関する予測は困難であったが、cox解析によるリスク因子として、感染症、高血圧症、免疫抑制剤、血小板減少、0.5g/日以上持続性タンパク尿の5項目に絞られたことから、入力値を絞ることで、人工透析の可能性を推計できるか、改めて検証を試みる。事後、他の腎障害を伴う膠原病を対象に調査範囲を拡大する。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki H, Yasutake J, Makita Y, Tanbo Y, Yamasaki K, Sofue T, Kano T, Suzuki Y. IgA nephropathy and IgA vasculitis with nephritis have a shared feature involving galactose-deficient IgA1-oriented pathogenesis. *Kidney Int.* 93(3), 700-705, 2018.
- 2) Asao R, Seki T, Takagi M, Yamada H, Kodama F, Hosoe-Nagai Y, Tanaka E, Trejo JAO, Yamamoto-Nonaka K, Sasaki Y, Hidaka T, Ueno T, Yanagita M, Suzuki Y, Tomino Y, Asanuma K. Rac1 in podocytes promotes glomerular repair and limits the formation of sclerosis. 8(1), 5061, 2018.
- 3) Placzek WJ, Yanagawa H, Makita Y, Renfrow MB,

Julian BA, Rizk DV, Suzuki Y, Novak J, Suzuki H. Serum galactose-deficient-IgA1 and IgG autoantibodies correlate in patients with IgA nephropathy. *PLoS One.* 13(1), e0190967, 2018.

- 4) Suzuki Y. B Cells in IgAN and the Rationale for B Cell Directed Therapies in IgAN. *Kidney Dis.* 4, 145-194, 2018.
- 5) Yamamoto R, Imai E, Maruyama S, Yokoyama H, Sugiyama H, Nitta K, Tsukamoto T, Uchida S, Takeda A, Sato T, Wada T, Hayashi H, Akai Y, Fukunaga M, Tsuruya K, Masutani K, Konta T, Shoji T, Hiramatsu T, Goto S, Tamai H, Nishio S, Shirasaki A, Nagai K, Yamagata K, Hasegawa H, Yasuda H, Ichida S, Naruse T, Fukami K, Nishino T, Sobajima H, Tanaka S, Akahori T, Ito T, Yoshio T, Katafuchi R, Fujimoto S, Okada H, Ishimura E, Kazama JJ, Hiromura K, Mimura T, Suzuki S, Saka Y, Sofue T, Suzuki Y, Shibagaki Y, Kitagawa K, Morozumi K, Fujita Y, Mizutani M, Shigematsu T, Kashihara N, Sato H, Matsuo S, Narita I, Isaka Y. Regional variations in immunosuppressive therapy in patients with primary nephrotic syndrome: the Japan nephrotic syndrome cohort study. *Clin Exp Nephrol.* *Clin Exp Nephrol.* 22(6), 1266-1280, 2018.
- 6) Kamei N, Yamashita M, Nishizaki Y, Yanagisawa N, Nojiri S, Tanaka K, Yamashita Y, Shibata T, Murakoshi M, Suzuki Y, Gohda T. Association between circulating tumor necrosis factor-related biomarkers and estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetes. *Sci Rep.* 8(1), 15302. 2018.
- 7) Inoue M, Yamamotoya T, Nakatsu Y, Ueda K, Inoue Y, Matsunaga Y, Sakoda H, Fujishiro M, Ono H, Morii K, Sasaki K, Masaki T, Suzuki Y, Asano T, Kushiya K. The Xanthine Oxidase Inhibitor Febuxostat Suppresses the Progression of IgA Nephropathy, Possibly via Its Anti-Inflammatory and Anti-Fibrotic Effects in the gddY Mouse Model. *Int J Mol Sci.* 19(12), E3967, 2018.
- 8) Suzuki H, Suzuki Y. Murine Models of Human IgA Nephropathy. *Semin Nephrol.* 38(5), 513-520, 2018.
- 9) Yamasaki K, Suzuki H, Yasutake J, Yamasaki Y, Suzuki Y. Galactose-Deficient IgA1-Specific Antibody Recognizes GalNAc-Modified Unique Epitope on Hinge Region of IgA1. *Monoclon Antib Immunodiagn Immunother.* 37(6), 252-256, 2018.
- 10) Gohda T, Suzuki H, Hidaka T, Ueda S, Suzuki Y. n Update of Pathogenesis and Treatment in Patients with Chronic Kidney Disease(CKD) and Cardio-Renal Syndrome. *Juntendo Medical Journal.* 64(3), 227-234, 2018.
- 11) 禾千絵子、鈴木仁、鈴木祐介. IgA 腎症の発症機序から考える治療の妥当性 IgA 腎症の臨床 - Clinical medicine of IgA nephropathy - 編集:湯村和子. 東京医学社. 東京. 2018. 2-7.

- 12) 鈴木仁、鈴木祐介. IgA 腎症の新規分子標的薬の可能性. IgA 腎症の臨床 - Clinical medicine of IgA nephropathy - 編集: 湯村和子. 東京医学社. 東京. 2018, 187-189.
- 13) 鈴木仁、鈴木祐介. 血管炎とアレルギー疾患 -内因性・外因性アジュバントの関わり-] Tonsil induced autoimmune/inflammatory syndrome (TIAS)としての IgA 腎症. アレルギー・免疫. 25(6), 802-809, 2018.
- 14) 狩野俊樹、鈴木祐介. 【腸内細菌叢と腎泌尿器疾患】腎におよぼす腸管免疫の作用. 腎臓内科・泌尿器科. 7(6), 533-538, 2018.
- 15) 狩野俊樹、鈴木祐介. 扁桃活性化機序からみた IgA 腎症. 医学のあゆみ. 267(3), 236-238, 2018.
- 16) 木原正夫、鈴木祐介. IgA 腎症治療の国際比較. 腎臓内科・泌尿器科. 7(1), 84-88, 2018.
- 17) 狩野俊樹、鈴木祐介. 【腎疾患診療の未来 最新知見のエッセンシャル: 腎疾患の疫学・病因の研究の進歩】 IgA 腎症の発症機構. 診断と治療. 106(4), 423-428, 2018.
- 18) 出崎雄也、鈴木祐介. 【腎と透析ベッドサイド検査事典】(第 11 章)免疫血清学的検査 免疫グロブリン クリオグロブリン定性. 腎と透析. 84, 338-340, 2018.
- 19) 二瓶義人、鈴木祐介. 【特集: 腎臓病のエンドポイント】IgA 腎症の病態から考えるエンドポイント The endpoint based on the pathogenesis of IgA nephropathy. 日本腎臓学会誌. 60(5), 592-596, 2018.
- 20) 禾千絵子、鈴木祐介. 【血管炎(第 2 版)-基礎と臨床のクロストーク-】小型血管炎 IgA 血管炎 疫学・病態. 日本臨床. 76, 3880392, 2018.
- 21) 鈴木仁、鈴木祐介. Gd-IgA1(糖鎖異常 IgA1)モノクローナル抗体. 腎・高血圧の最新治療. 7(3), 144-147, 2018.
- 22) 佐藤大介、鈴木祐介. 【CKD(慢性腎臓病)慢性腎臓病のこれまでと今後:最新の实地診療のポイントの整理と活用】 IgA 腎症の診断と治療. Medical Practice. 35(10), 1547-1552, 2018.

3. その他
なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

- 1) Sato Y, Kanatani Y, A comparative analysis of demographic information among 12 neural intractable diseases in a national registry of a rare disease in Japan, 5th Annual Congress on Rare Diseases and Orphan Drugs,

H . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし