

糖尿病に関するピックス紹介 by 研究推進委員会 No.32

糖尿病治療におけるビッグデータ活用・AI 機械学習の現状

執筆担当:丸山 歩 (共栄堂薬局 下柳店)

トピックス担当:林 太祐 (日本医科大学付属病院 薬剤部)

2月に執筆者の地元、新潟県のローカルニュースで「新潟大学医学部の研究チームが糖尿病の初期診断でインスリン注射が必要かどうか、専門医レベルの判断が可能なAIシステムの開発に成功した。」と報道された。生活習慣病領域では、予防や早期治療による健康寿命の延伸、合併症の発症抑制などの因子解析から適切で効率的な治療、保険指導、医療費の削減まで、AIが様々な形で活用されている。薬の適正使用だけでなく個別化治療もニーズが高まっており、薬剤師も薬に関する様々な研究、療養指導の報告、情報交換が必要である。大規模医療データ(ビッグデータ)を活用した研究論文や取り組みが増えている。研究のヒントになるよう、糖尿病治療に関する5つの取り組みを紹介する。

AIとはArtificial Intelligenceの略で、学習・推論・判断といった人間の知能を持つ機能を備えたコンピューターシステムと定義され「人工知能」と表される。機械学習とは大量のデータを学習し、分類や予測などのタスクを遂行するアルゴリズムを自動的に構築する技術であり、現在のAIの中核技術である。

初期治療時インスリンが必要かどうかの判断能力の比較調査

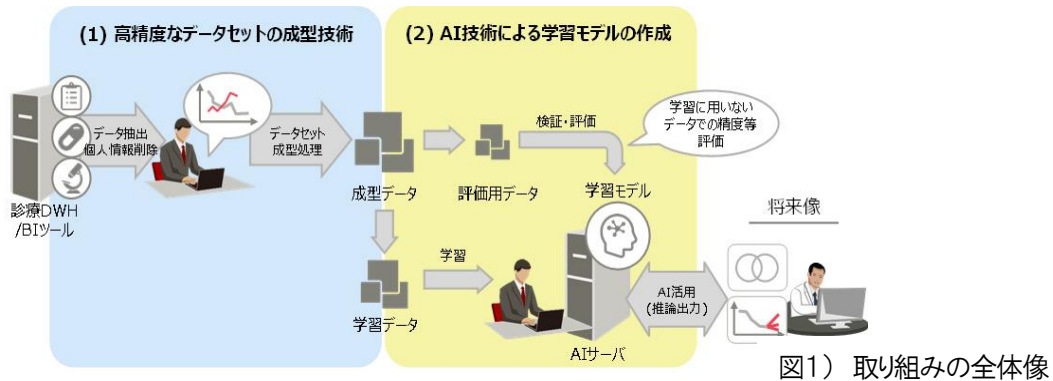
まずは冒頭で紹介した新潟大学がNTTコムウェアと連携して行った研究を紹介する。4,860人の2型糖尿病患者(インスリン治療群293人とインスリン未治療群4,567人)の診療記録について、患者の年齢、性別、罹患期間、BMI、血圧、HbA1c、eGFRを、教師データとしてAIに学習させ、専門医がインスリン治療が必要と判断する症例を、AIと非専門医にそれぞれ判断させたところ、専門医同様にインスリン療法の選択に関する正解率がAI86%、非専門医43%と約2倍の違いがあった(表1)。非専門医が単独で方針決定せざるを得ない診療時のサポートとして、AIによる意思決定支援システムが役立つ可能性がある」と述べている。(資料1, 2)

表1) 9名中8名の糖尿病専門医がインスリンを必要と判断した症例における、機械学習および一般医のインスリン選択の正解率/予測値

	一般医	機械学習
	正解率	予測値
症例1	0.59	1.00
症例2	0.36	0.86
症例3	0.41	0.79
症例4	0.45	0.20
症例5	0.18	0.87
症例6	0.64	0.99
症例7	0.95	1.00

症例1-7は9名中8名の専門医がインスリン治療を必要と判断した症例を示す。7症例を合計すると、一般医、機械学習の正解率はそれぞれ43%、86%と約2倍の違いがある。

「個別化治療」 個人に最適な経口血糖降下薬の選択処方を目指す



札幌医科大学と富士通、富士通北陸システムズとの共同研究では、経口血糖降下薬の処方の最適化に関するAIによる学習モデルの構築を2019年2月から始めている。札幌医科大学附属病院に通院する約5,000人のデータから「HbA1cの検査結果がある」「HbA1cが7.0%以上になったことがある」「経口血糖降下薬を処方された・されている」「インスリン製剤またはGLP-1受容体作動薬を処方されたことがない」という条件を満たす症例をデータセットとして利用する。糖尿病合併症予防のための目標値HbA1c7%未満という指標を、治療が成功しているケースをとして定義し、機械学習を行う。AIが導き出した血糖コントロールが良好になりやすい要因をもとに、個人の特性に応じた治療薬の選択、その効率化を行うことを将来の目標としている。(図1)(資料3、4)

血糖値改善の関連因子HDL-C、中性脂肪、BMI、GTPの因果関係を推定

帝京大学と大阪大学の研究グループは、大阪府民60万人規模の健康診断データから、自動的にデータ内に潜む因果関係を推定できるAIを開発した。

データから因果関係を自動的に推測する方法は因果探索と呼ばれ、様々な数理モデルが提案されたが、医療データでは成功例が無かった。今回は「Direct LiNGAM」という数理モデルを用いることで、健康診断で取得されるデータ間の因果関係の自動構築を行った。その結果、「HDLの増加はBMI、中性脂肪、血糖値を改善する要因となる」「BMIは血糖値や肝臓悪化の指標であるGTPに悪影響をもたらす」「中性脂肪や血糖値の悪化は肝臓の悪化に大きく影響する」などが明らかになった(図2)。これにより、経験に頼りがちだった保険指導も因果関係に基づいた指導となり、健康指標の改善が具体的に可視化できると述べている。(資料5、6)

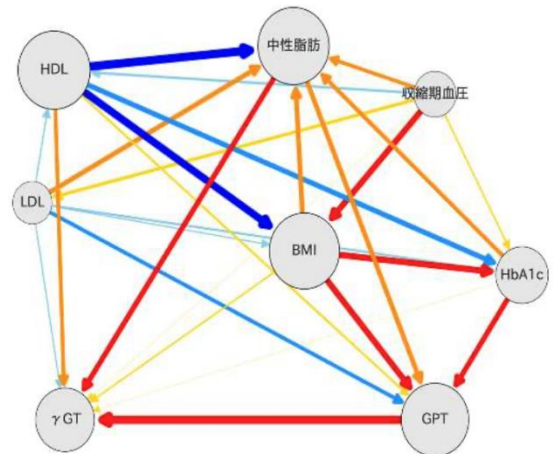


図2) 健康診断データ項目の因果関係を表したダイアグラム
各項目同士が矢印で結ばれているところは、矢印の根元(原因)から先端(結果)に因果関係が推定されている。原因が1単位変化すると結果が何単位変化するかをカラーで示している(暖色は正の寄与、寒色は負の寄与)

糖尿病性腎症 ～リスクごとの層別化・体系化された予防法、重症化メカニズムの解明

金沢大学と東芝、東芝デジタルソリューションズは、長期経過観察をとまなう糖尿病性腎症例の臨床・病理情報を用いて、糖尿病性腎症の重症化メカニズムの解明を目指して研究開発を行うと発表している。患者を複数のパターンに分け、リスクごとに詳細に層別化・体系化された最適な予防法を示すことで、患者の QOL 向上を目指している。(図3)(資料7、8)



図 3) 共同研究で目指す糖尿病性腎症患者の重症化パターン別の予防法開発

糖尿病性腎症 ～新規発症関連因子分析による特定保健指導の充実

大分県では産官学連携の取り組みを進めている。国保データベース(KDB)の過去3年分のデータを用いて、仙台白百合女子大学の助言を得て、NECのAIを用い、糖尿病性腎症の新規発症のリスク要因などの分析を行った。大分県内の2型糖尿病に罹患し、かつ糖尿病性腎症を発症していない約3,000人を対象に、KDBの健診データ、医療レセプトデータを連結し、AIが分析した結果、年齢やBMI、血圧などの62の因子から、糖尿病性腎症の新規発症に関連ある因子として、HbA1cや血清クレアチニンなど10の因子を絞り込んだ(表2)。(資料9)

厚生労働省は、「糖尿病性腎症重症化予防に関する事業実施の手引き」を公開しており、自治体が糖尿病性腎症の重症化予防に積極的に取り組むための具体的な手法を紹介している。様々な自治体が、保有する健診・レセプトデータから「未治療」「治療中断」「コントロール不良」の人を抽出し、これらの対

表2) 2型糖尿病性腎症の新規発症に関連のある因子

順位	影響因子	新規発症者・非発症者間の差 (※1)	p値 (※2)
1	HbA1c	発症者の平均値 : 7.0 非発症者の平均値 : 6.6	< 0.01
2	血清クレアチニン	発症者の平均値 : 0.9 非発症者の平均値 : 0.8	0.01
3	糖尿病用剤_年間月数	発症者の平均値 : 6.3 非発症者の平均値 : 5.2	0.02
4	服薬血糖あり	発症者における割合 : 81.7% 非発症者における割合 : 52.5%	< 0.01
5	LDL	発症者の平均値 : 107.8 非発症者の平均値 : 114.0	0.04
6	GPT	発症者の平均値 : 24.3 非発症者の平均値 : 24.6	0.82
7	糖尿病リスクスコア	発症者の平均値 : 10.1 非発症者の平均値 : 9.8	0.24
8	HDL	発症者の平均値 : 58.3 非発症者の平均値 : 58.4	0.99
9	単独タンパク尿の有無	発症者における割合 : 17.4% 非発症者における割合 : 1.8%	< 0.01
10	血管拡張剤_年間月数	発症者の平均値 : 2.1 非発症者の平均値 : 3.1	0.03

※1 新規発症者のグループは対象者のうち平成28年4月～平成30年3月の期間に2型糖尿病性腎症を発症した者109人、非発症者のグループは同期間に発症しなかつた者2,948人から構成される。

※2 t検定により有意差検定を行いp値を算出。なお順位4「服薬血糖あり」及び順位9「単独タンパク<蛋白>尿の有無」についてはカテゴリ型の項目であるため、カイ二乗検定により算出したp値を記載。

出典：大分県「産・官・学連携保健・医療・介護保険等データ活用による医療費分析事業」、2019年

象者の日常生活をふまえて地域包括支援センターや福祉サービス、職域などの他部門、他機関と連携した包括的な支援を行っている。地域の中核的医療機関の専門医、「糖尿病療養指導士」や「腎臓病療養指導士」などの連携や、栄養士会などの職能団体との連携を拡大できれば、より包括的な地域連携を構築が期待される。(資料10)

様々なビッグデータから導き出された知見が、最適な薬物療法の選択、治療の効率化、QOLの確保、医療費の削減などにつながる。薬剤師の立場で出来ることが一つでも増えるよう、さらにビッグデータの分析・研究が進むことを期待する。

COI 開示について

執筆者は本文に関連し、開示すべき COI 関係にある企業などはない。

参考資料 (2021.4.19 閲覧)

1. Fujihara K, Sone H, et al. Machine Learning Approach to Decision Making for Insulin Initiation in Japanese Patients With Type 2 Diabetes (JDDM 58): Model Development and Validation Study. JMIR Medical Informatics 2021; 9: e22148
2. <https://www.ircp.niigata-u.ac.jp/seeds/10129.html>
3. <https://web.sapmed.ac.jp/jp/news/press/jmjbbn000000b6g3-att/jmjbbn000000b6ic.pdf>
4. <https://blog.global.fujitsu.com/jp/2019-07-30/01/>
5. Jun'ichi Kotoku, Asuka Oyama, Kanako Kitazumi, Hiroshi Toki, Akihiro Haga, Ryohei Yamamoto, Maki Shinzawa, Miyae Yamakawa, Sakiko Fukui, Keiichi Yamamoto, Toshiki Moriyama. Causal relations of health indices inferred statistically using the DirectLiNGAM algorithm from big data of Osaka prefecture health checkups. Published: December 23, 2020 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243229>
6. https://www.teikyo-u.ac.jp/application/files/8516/0877/6351/news_20201224_report.pdf
7. <https://www.kanazawa-u.ac.jp/wp-content/uploads/2019/08/190819-01.pdf>
8. <https://www.global.toshiba/jp/news/corporate/2019/08/pr1901.html>
9. https://www.pref.oita.jp/uploaded/life/2134327_3211428_misc.pdf
10. <https://www.mhlw.go.jp/content/12400000/tebiki.pdf>