

AIによる腎性貧血の最適治療

金沢医科大学総合医学研究所

友杉直久

はじめに

個々の腎性貧血患者さんに対する最適な治療法を見つけるため、ソフトバンク社と提携して、2017年2月に金沢医科大学人工知能開発プロジェクトをスタートさせた。透析診療の現場に、どのような専門性を持つ同僚がそばにいてほしいか、それがAIであることは可能かという観点から、マイクロソフト社の提供するAzure cloud computing systemを活用し、腎性貧血治療のAI開発に入った。望ましいAIは、専門医並みの推論能力として特徴抽出プログラムを実装しているものであり、個々の患者のデータを理論的背景に基づき順序だてて推論し、その内容を説明してくれる、個の医療に対応できるAIである。そのためには、生体で起こっている現象を専門医がどのように理解しているかを、具体的に可視化して、前もってアルゴリズムを構築することにより、過去のデータから病態を推測し、将来の治療の最適化を目指すAIを作ることが必要であった。つまり、指導医が理論的背景に基づき、研修生を順序だてて教育するような過程の機械学習である。

本稿では、AIの対象領域として適している

Artificial intelligence for optimal treatment of renal anemia

Key words：赤血球造血刺激因子製剤，半減期，揺らぎの連鎖，アルゴリズム

と思われる腎性貧血治療に対するAI開発の試みを紹介する。

揺らぎの連鎖を説明できるAI

腎性貧血では、エリスロポエチン(EPO)が十分に産生されないために赤血球数を維持することができないことと、腎不全物質が骨髄造血機能を低下させ、かつ赤血球寿命を短くすることが問題である。そこで腎性貧血治療の主眼は、不足したEPOの補充と腎不全物質の除去になる。

EPOの補充は、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)の投与で行われており、その活性は投与後刻々と変化し減衰していく。その変化に応じて、骨髄で産生される赤芽球数、血中に放出される赤血球数、消費される血清鉄量、予備の貯蔵鉄量なども刻々と変化する。つまり、すべての変動はESAの使用時から始まっており、しかもほぼ定期的に繰り返されている。この一連の規則的な変動は人為的なものであるが、この変動様式の理解こそが、個々の反応を理解し、最適治療に繋げるための重要な要素であり、AI開発の基盤になっている。ESAの揺らぎが他の因子の揺らぎにどのように関与していくかという、「揺らぎの連鎖」を説明する理論とアルゴリズムの構築が必要であり、これが「説明できるAI」作りに必要な過程となる。

説明できる AI 開発に必要な要素

1. 定型的データの収集

単純に、データさえあれば学習できるわけではない。刻々と変化する ESA 活性に対応したデータがあつてはじめて、ESA 活性を機械学習させる方法を検討することができる。現在、透析日誌や検査結果に記録は詳しく残されているが、記録の多くは非定型的でありそのままでは使えない。刻々と ESA 活性が減衰していくため、いつ ESA を投与して、いつ採血したか、また ESA 投与後の何日目のデータを使うと何が理解できるかなどを十分に検討した、タイムラグを把握できる定型的記録方式を共有して、学習データを作る必要がある。

2. 介入への反応と明確な目標の設定

機械学習が有効なのは、あくまで明快な目標が設定されており、そこにたどり着くまでの過程が推測できる課題に対してである。腎性貧血の目標設定は明確である。つまり、効率よく赤血球数を維持し、効率よく赤血球ヘモグロビン鉄を確保することである。そのための介入手段が、透析条件の設定であり、また ESA 投与方法(種類、投与量、投与頻度)の選択である。一定の方法で介入しても、個々の患者さんのヘモグロビン値は異なる。これは、骨髓造血反応性が個々の患者さんで全く異なることを意味しており、この間の反応過程を推測し、治療を適正化するヒントを提供することが AI の目的である。

3. 腎性貧血の特徴抽出

このような反応過程を類推し説明してくれる AI には、腎性貧血の特徴抽出プログラムを実装する必要がある。現在、3つの特徴抽出プログラムを設定している。

(1) 腎性貧血治療の病態とその治療の特徴

- ①腎性貧血の本質は、唯一 EPO 産生能が低下していることである。
- ②治療に用いる EPO には半減期があるため、その活性は日々変化して減衰する。

- ③骨髓造血系は、a. 幹細胞から赤芽球前駆細胞の産生→b. 赤芽球の生存→c. 赤芽球の崩壊→d. 赤血球寿命、の過程で構成されている¹⁾。

ESA は赤芽血球を作るのではなく、作られた赤芽球を壊さないようにする因子である。赤芽球が生き残るには、EPO 濃度依存性の2つの関門がある。赤芽球前駆細胞から正染性赤芽球までは EPO 受容体を発現しており、EPO 濃度に敏感に反応している。EPO 濃度が低いと、apoptosis に陥る。一方、EPO 濃度が高いと apoptosis を免れることができ生存を続けることができる^{2,3)}。

さらに、脱核直前の正染性赤芽球に十分量の ESA が作用しない場合には、赤芽球はマクロファージ(Mφ)に貪食処理され neocytolysis (赤芽球崩壊)に陥る⁴⁾。この2つの関門のため、半減期を持つ ESA 投与の初期と後期では、apoptosis/neocytolysis を免れる赤芽球数は全く異なり、生存率はどんどん減少していくと推測される。

(2) 鉄代謝機構にみられる特徴

- ①鉄代謝機構は、数種類の分子と移動経路でほぼ理解できる⁵⁾。
- ②鉄には排泄系がない。
- ③腎性貧血では、本質的に鉄代謝機能は障害されていない。鉄分布異常は、半減期を持つ ESA 投与に伴う二次的な変化である。

図 1 に示すように、体内の鉄総量は、失血しない限りはほぼ一定であり、絶えず回転再利用されている。赤芽球の TfR1 から取り込まれた血清鉄(2~6 mg)は、赤血球内ヘモグロビン鉄として、血中に存在する。赤血球に寿命がきて Mφ に処理されると、Mφ の細胞質不安定鉄(LIP)に移行する。造血が進み血清鉄が低下すると、フェロポルチンを介して LIP から血中に鉄が供給される。血清鉄の需要がない時には、LIP から Mφ フェリチンへ移行する。

このモデルは、鉄代謝関連分子の機能を利用した鉄の空間移動を示している。これに ESA の揺らぎが加わると、鉄の量的・時間的変化が

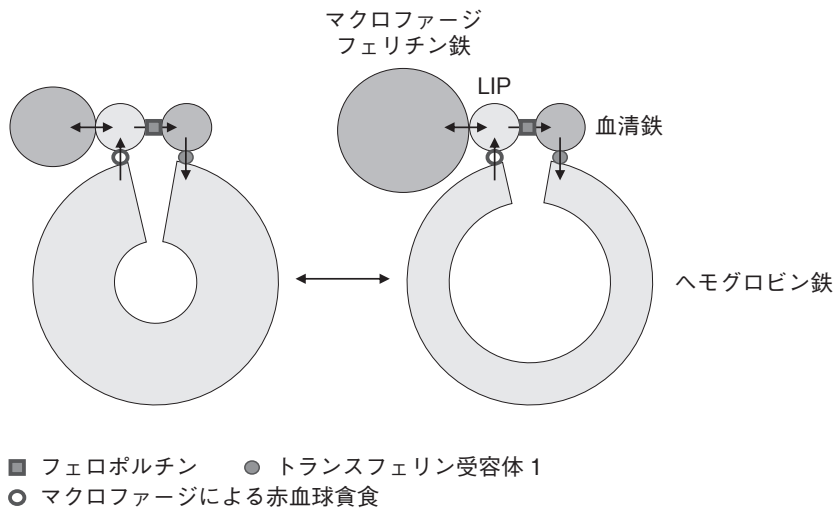


図1 鉄の分布異常

ヘモグロビン鉄が減少すると、フェリチン鉄が増加するが、鉄総量は変わらない。
注：腸管からの鉄吸収機構は省いてある。

加わる。ESA 投与後はフェリチンに大きな変動があることがわかっており⁶⁾、その規則性は半減期を持つ ESA に由来するものである。このような訓練データから「ESA らしさ」を一般化することができる。ESA 投与後、赤芽球で消費される鉄量やマクロファージ・フェリチンを出入りする鉄量は、ESA の半減期に従い日々変化しており、特有の揺らぎを持っている。そのため、鉄分布の揺らぎを考慮したアルゴリズムが重要になる。

(3) 血液透析の特徴

- ①腎不全物質の除去：長時間透析で ESA 使用量が減少すること⁷⁾、ダイアライザーは赤血球寿命に影響を与えること⁸⁾などから、分子レベルでは腎不全物質として特定されていないが、造血系と赤血球寿命に影響を与えていることが明らかにされている。
- ②必要因子の喪失：血液透析では、非選択的に血中の遊離カルニチンが除去されカルニチン濃度が低下するため、赤血球膜が障害されることが赤血球寿命を短くする一因と考えられている^{9, 10)}。葉酸、ビタミン 12

なども透析のために低値になり、造血細胞の NA 合成が障害される。

透析条件に対しては、前述の a. 幹細胞から赤芽球前駆細胞の産生と d. 赤血球寿命に対する、ESA 治療とは独立したアルゴリズムの設計が必要である。

抽出した特徴から アルゴリズムを構築

上記特徴から、腎性貧血治療の問題を解決する手順を表現した、基盤となるアルゴリズムの一例を図 2 に示す。□は処理項目で、◇は条件判断項目の選択構造である。判断項目は、単純化して yes/no で示したが、実際はこの間に傾斜がある。

鉄の動きは、ESA 反応に付随する、二次的な反応として捉えることができる。このようなアルゴリズムを証明するための演算式設計はソフバンク社が分担し、AI 開発を進めている。

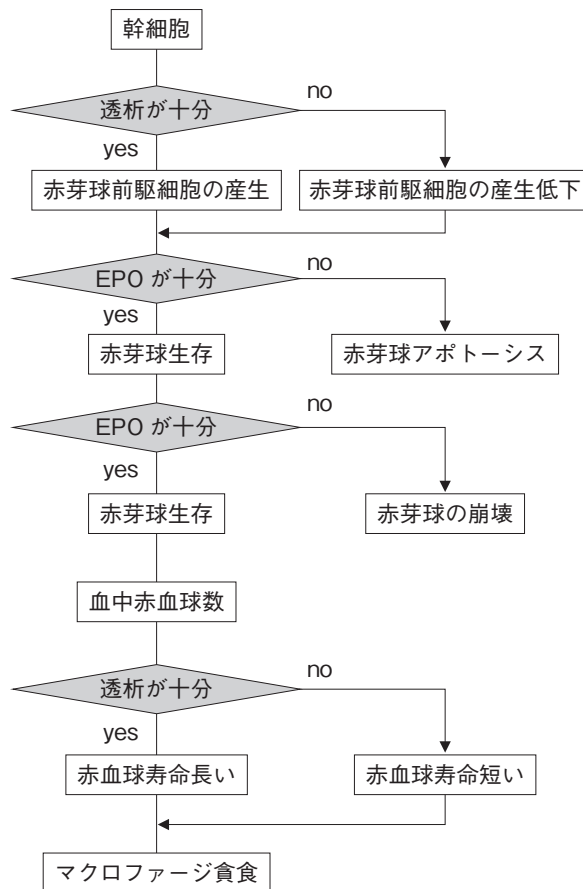


図2 腎性貧血治療のアルゴリズム

注：上記アルゴリズムのAIへの実装デザインは、ソフトバンクが進めている。

将来の展望

昨今脚光を浴びているAIは、主にパターン認識システムでの機械学習に基づき、大規模データからディープラーニングを応用し、自動的にアルゴリズムを構築しゴールを示してくれる、特徴抽出プログラムの実装を必要としないものである。しかし、その過程の推測説明能力は乏しいのが現状である。臨床の現場では、生体現象を推測説明できるAIの開発が必要であり、我々は特徴抽出プログラムの実装を重要視しているが、その研究は緒についたばかりである。しかし、今後の医療の現場に大きな影響を与えていくことは間違いない。

腎不全の分野では、赤芽球前駆細胞の産生状況や赤血球寿命の決定因子など、まだまだ解明されていない現象は多いが、腎性貧血の治療を総合的に考えると、ESA・鉄治療のみならず、透析条件も大きなウエイトを占めていることは明らかである。将来、これらのデータを共通の方式で定型的に記録して、cloud computing systemを活用して統合し、新規データとともに繰り返し機械学習させることにより、個々の患者の生命反応を正確に把握するシステムにまで発展させ、透析医療現場に応用できるAIを開発できるものと確信している(図3)。

REFERENCES (参考文献)

- 1) 友杉直久. ヘプシジンと腎性貧血. 日本内

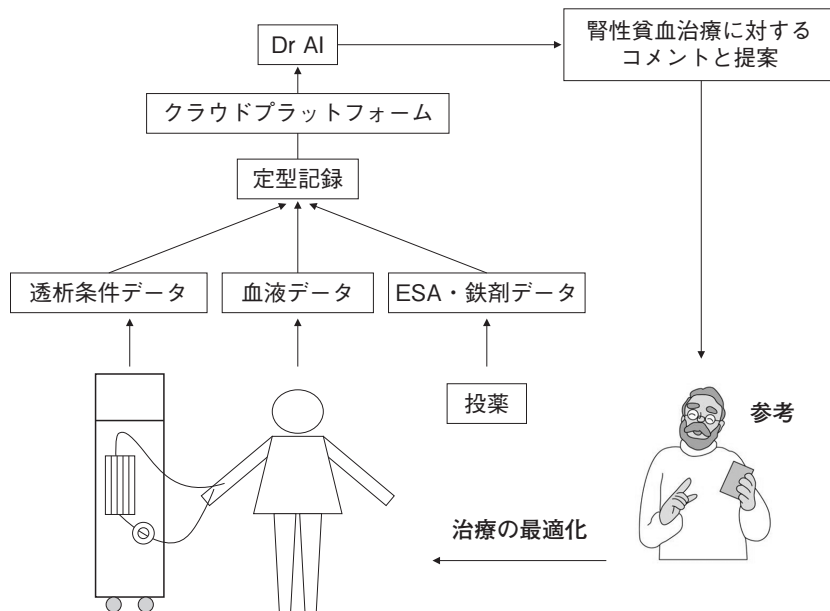


図3 AIによる腎性貧血治療の最適化

- 科学会雑誌 2016 ; 105 : 2450-2457.
- 2) Rhodes MM, Kopsombut P, Bondurant MC, et al. Adherence to macrophages in erythroblastic islands enhances erythroblast proliferation and increases erythrocyte production by a different mechanism than erythropoietin. *Blood*. 2008 ; 111 : 1700-1708.
 - 3) Liu Y, Pop R, Sadegh C, et al. Suppression of Fas-FasL coexpression by erythropoietin mediates erythroblast expansion during the erythropoietic stress response in vivo. *Blood*. 2006 ; 108 : 123-133.
 - 4) Rice L, Ruiz W, Driscoll T, et al. Neocytolysis on descent from altitude : a newly recognized mechanism for the control of red cell mass. *Ann Intern Med*. 2001 ; 134 : 652-656.
 - 5) Drakesmith H, Nemeth E, Ganz T. Ironing out Ferroportin. *Cell Metab*. 2015 ; 22 : 777-787.
 - 6) 友杉直久, 越野慶隆. 透析患者の鉄分布の揺らぎ. *日本透析医会雑誌* 2016 ; 33 in press.
 - 7) Powell JR, Oluwaseun O, Woo YM, et al. Ten years experience of in-center thrice weekly long overnight hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009 ; 4 : 1097-1101.
 - 8) Lucchi L, Bergamini S, Botti B, et al. Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. *Artif Organs*. 2000 ; 24 : 1-6.
 - 9) Nikolaos S, George A, Telemachos T, et al. Effect of L-carnitine supplementation on red blood cells deformability in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2000 ; 22 : 73-80.
 - 10) Calò LA, Davis PA, Pagnin E, et al. Carnitine-mediated improved response to erythropoietin involves induction of haem oxygenase-1 : studies in humans and in an animal model. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 ; 23 : 890-895.