

疾患オントロジーにおけるバランス複合異常と汎用異常連鎖に関する考察

A Consideration of Imbalance and Generic Disorder Chain in Disease Ontology

山縣友紀*¹ 国府 裕子*¹ 古崎晃司*¹ 今井健*² 大江和彦*² 溝口理一郎*¹
Yuki YAMAGATA, Hiroko KOU, Kouji KOZAKI, Takeshi IMAI, Kazuhiko OHE, Riichiro MIZOGUCHI

*¹ 大阪大学産業科学研究所

*² 東京大学大学院医学系研究科

The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR),
Osaka University

Department of Medical Informatics,
Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

In recent years, ontologies have been used in bioinformatics and medicine to cope with highly heterogeneous knowledge. We have developed a disease ontology based on ontological theory. We defined a disease as a whole of causal chains of clinical disorders. In this article, we introduce clinical imbalance and generic disorder chain in the computational model of diseases. They can contribute to concrete the latent pathological/etiological process as a disease and provide a framework for translating disorders into a disease.

1. はじめに

近年、生命科学分野において、ゲノム、遺伝子情報など膨大なデータを統合し、高次知識を体系化するために遺伝子オントロジー (Gene Ontology) など、オントロジーを用いたアプローチがされてきた。我々は、医療知識構造化の基盤となる臨床医学オントロジーの構築に従事し、オントロジー工学の基礎理論に基づいた考察を進めてきた[Mizoguchi 09, 国府 08]。本稿では疾患オントロジーを構築する上で、特に重要な基盤となるバランス複合異常 (インバランスモデル) と汎用異常連鎖について考察する。以下、2 章では疾患を定義する上で導入した疾患連鎖について概説し、3 章では、疾患を供給側と需要側の相対バランスのくずれとその結果で捉えたインバランスモデルを提案し、糖尿病と感染症への適用例を述べる。続く 4 章では炎症を例に汎用異常連鎖について述べ、5 章で総括を述べる。

2. 疾患連鎖による疾患概念の定義

疾患オントロジー構築においては、対象とする疾患概念の本質を捉え、統一した観点からの概念化が必須となる。本研究では、疾患概念を「異常状態を引き起こした機序としての一連の状態変化の連鎖の総体」と定義する。詳しくは、その原因と途中で起こる異常状態を含めた一連の状態変化の連鎖と、それによって引き起こされている 1 以上の結果状態との総体として捉えることとした。この定義を本研究のモデルでは有向グラフ (DG: Directed Graph) を用いて表現する。1 つの疾患は、異常状態を表すノードとその関係を表すリンクから構成されるグラフ構造で表現され、本稿では、これを「疾患連鎖」と呼ぶ。図1に糖尿病の疾患連鎖を示すが、DG により、疾患の原因機序について視覚的に明確に捉えられ、計算機処理できることが利点である。

疾患概念を定義する上で、本研究では以下の 2 種類の疾患連鎖を導入した。

- 1) 疾患定義に必要な連鎖 (疾患定義連鎖)
- 2) その疾患を発症した患者に起こりうる連鎖 (派生疾患連鎖)

疾患定義連鎖は、「疾患の定義」を表しており、その疾患を発症した患者には共通して見られる連鎖となる。また、疾患定義連鎖の範囲を広げることで疾患の下位概念が定義される。すなわ

ち、本モデルでは、疾患の is-a 関係を疾患定義連鎖の範囲の包含関係で定義する。

このモデルを糖尿病に適用すると、図 1 のようになる。図中、四角で示されるノードは異常状態を表しノード間の矢印として示されるリンクは異常状態間の因果連鎖を表す。オレンジで囲まれた連鎖が糖尿病の疾患定義連鎖であり、黄色は 1 型糖尿病、緑は失明を伴う糖尿病、ピンクはステロイド糖尿病の疾患定義連鎖をそれぞれ表す。

上位疾患である糖尿病の疾患定義連鎖範囲は、「インスリン作用不足」によって引き起こされた「高血糖状態」となり、図中ではオレンジ色で囲まれた範囲で示され、下位疾患である 1 型糖尿病、ステロイド糖尿病、失明を伴う糖尿病に共通して含まれる最小の連鎖であることがわかる。

1 型糖尿病では、常時インスリン作用不足の結果、高血糖状態が持続するが、この原因を特殊化し、「膵 β 細胞の破壊」によって起こされる「血中インスリン量の絶対的低下」という 2 つの異常状態を追加した形で疾患定義連鎖が構成される。すなわち、糖尿病の疾患定義連鎖の原因系 (上流) の範囲を広げた形で疾患連鎖が記述することによって、1 型糖尿病が糖尿病の下位概念であることが定義される。また、失明を伴う糖尿病では、高血糖が引き起こす「血管障害」から生じる「失明」が記述されており、糖尿病の疾患定義連鎖の結果系 (下流) の範囲を広げて、糖尿病の下位概念として定義される。

派生疾患連鎖は、その疾患の罹患者に発生しうる連鎖を表す (図 1 赤点線囲み)。糖尿病の定義には必ずしも必要ではないが、多尿などの典型的な症状や、血管障害、神経障害など糖尿病で起こる様々な臨床症状を捉えることが可能であり、その

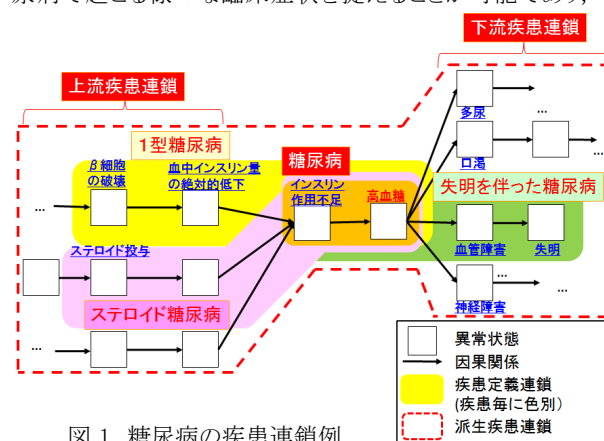


図 1 糖尿病の疾患連鎖例

連絡先: 山縣友紀, 大阪大学産業科学研究所, 〒567-0047
大阪府茨木市美穂が丘 8-1, Tel: 06-6879-8416,
Fax: 06-6879-2123, E-mail: yamagata@ei.sanken.osaka-u.ac.jp

疾患に関する知識の網羅性を確保するために用いられる。

3. 臨床インバランス

3.1 インバランスモデル

糖尿病はいくつかのタイプが存在する。先述の1型糖尿病では常時インスリンが欠乏し、慢性の高血糖状態を主徴とする。一方、2型糖尿病では、高血糖を呈することもあるが、しばしば日常生活下では無症状であり(不顕性状態)、何らかの負荷がかかるとインスリン作用が不足し、高血糖をまねく(顕性化)。このように、糖尿病の種類によってインスリン作用不足の程度はさまざまであり、その違いにより高血糖がみられるかどうかも変化する。そこで、これらの概念的な違いを計算機上で適切に扱うために、「インバランス」という概念を定義し、疾患モデルに導入する。インバランスとは、身体における需要作用と供給作用に相対的な収支差が存在している状態を表す。その原因となる需給作用の状態を含めた詳細は、「作用必要量(需要量)」、「作用発揮量(供給量)」、「作用発揮能力」および「インバランス」の4つのノード(状態)の組み合わせとして表され、この4つ組をまとめて「複合インバランス」とよぶ(図2 赤点線の範囲)。

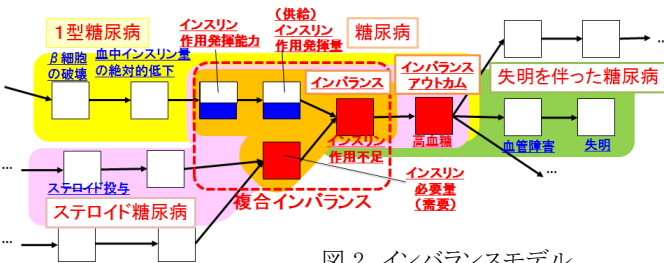


図2 インバランスモデル

作用発揮量は作用必要量に応じて、増減(必要な量を発揮)するが、その発揮量の上限値は作用発揮能力を超えることはできない。作用必要量と作用発揮量の相対バランスが崩れた状態を「インバランス」とよぶ。糖尿病は、インスリン作用必要量と作用発揮量とのインバランスが生じていると捉えられ、概念的には、疾患定義内の「インスリン作用不足」状態の分解能をあげて、4つの状態で記述したモデルとなっている。

次に、需要と供給の相対バランスが崩れた結果として生じる異常状態は、疾患において様々な臨床症状を引き起こすと考えられ、他の異常状態と区別することが重要である。したがって、そのような概念を「インバランス・アウトカム」と呼び、疾患連鎖において、インバランスを原因とする結果ノードで表す。

ここで、インバランスが発生する原因を適切に表すために、需要・供給作用の状態を4レベルに量子化した一般値: Small, Medium, Large, Very Largeを導入する。需要側の必要量(負荷)を例に説明すると¹、それぞれ、
 Medium: 日常生活下での必要量
 Small: 日常生活より活動が下回るときの必要量
 Large: ストレス下など日常生活下での負荷を上回る必要量であるが、発揮能力が正常ならば対応可能な量
 Very Large: 発揮能力が正常であったとしても耐えられない程の高負荷がかかった際の必要量を表す。インバランスモデルを図示する際には、各レベルの違いをノード(四角)の塗りつぶす範囲の違いで示す。

¹ 供給側も同様にこれらの値を適用する。

3.2 糖尿病への適用例

インバランスモデルを各種糖尿病に適用した例を説明する。

(1) 1型糖尿病(常時インバランス)

1型糖尿病(図3(a))では、インスリン作用発揮能力がほぼ失われ“Small”であることが原因で、インスリン作用発揮量も“Small”より増加させることができない。そのため、日常生活での必要量である“Medium”に対応することができず、常時インスリン作用不足(インバランス)を生じ、結果として高血糖(インバランス・アウトカム)が持続的に起こる。

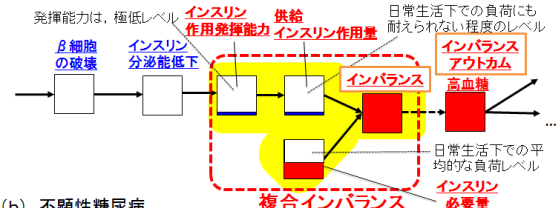
(2) ステロイド糖尿病(超過負荷インバランス)

ステロイド糖尿病では、大量のステロイド投与によってインスリン作用必要量が“Very Large”まで増加した結果、健常者であっても対応しうる最大発揮量(“Large”)が必要量を下回るため、供給が追い付かず、インスリン作用不足(インバランス)と高血糖(インバランス・アウトカム)が生じる。

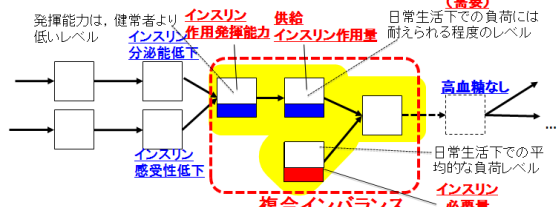
(3) 不顕性糖尿病と顕性化

不顕性糖尿病(図3(b))では、インスリン作用能力は“Medium”であり、日常生活下で必要なインスリン量(作用必要量)“Medium”までは対応することができ、インスリン作用が不足することなくバランスが保たれる。しかし、健常時の発揮能力“Large”と比べて、発揮能力が“Medium”と低下していることで、インスリン発揮能力異常であることを表している。すなわち、日常生活下では、インスリン作用が不足なく高血糖も起こらないものの、糖尿病には罹っているという不顕性状態を適切に表現することができる。この不顕性から顕性化した状態が図3(c)である。何らかの原因(例えば過食)があると、インスリン作用必要量が“Large”まで増加するが、不顕性糖尿病患者の場合、インスリン作用発揮能力が“Medium”であるためインスリン作用不足が起こり、結果として高血糖が引き起こされ、糖尿病が顕性化する。このように、需要・供給作用の状態の組み合わせによってイン

(a) 1型糖尿病



(b) 不顕性糖尿病



(c) 顕性化した状態

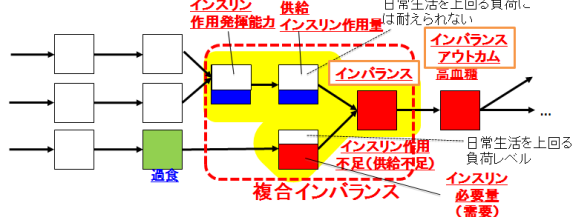


図3 糖尿病におけるインバランスモデル

バランスが生じる原因を適切に捉えて表現し、不顕性と顕性状態の違いを明示できるところが、本モデルの利点である。

3.3 感染症への適用例

感染症は、他の疾患と異なり、(1)病原体の侵入ステージと発症ステージがある、(2)供給側の問題として免疫の副作用がみられるという点において特徴的である。以下、これら2点についてのインバランスマodelの適用について順に説明する。

(1) 病原体侵入ステージと発症ステージ

感染症の機序は、大きく病原体の侵入ステージと発症ステージにわけられる²。侵入ステージとは、病原体が人体に侵入してから免疫システムに排除されずに体内に定着した状態までのプロセスをいい、発症ステージとは、侵入ステージで体内に定着した病原体が何らかの要因により臨床症状を引き起こすまでのプロセスをいう。本稿では、感染症について、侵入および発症ステージ各々にインバランスマodelを導入することを提案する。病原体が侵入してから(病原体由来の)臨床症状がおこる(発症)までの一連の経時プロセスを2つの複合インバランスマodelを用いて詳細化して適切に表すことが可能となる。以下に説明する。

1) 侵入ステージ

侵入ステージでは、病原体が体内に侵入してから定着する状態までのプロセスを、インバランスマodelを導入することにより、詳細化することが可能である。つまり、体内に侵入した細菌やウイルスなどの病原体が体内に定着しようとする作用に対して必要とされる防御量(侵入防御必要量)と免疫の侵入防御発揮量のインバランスが起これば、結果として病原体の定着(インバランス・アウトカム)がみられる(図4吹き出し左図)。

(a) 侵入した病原体の定着阻止: 侵入した病原体が少量で、侵入防御作用必要量と侵入した病原体に対する免疫防御発揮量のバランスが保たれている場合は、侵入した病原体が体内に定着せずに排除される。すなわち、病原体の体内への定着(インバランス・アウトカム)が起これず、体内に病原体が残っていないため、発症ステージにも移行しない。例えば、病原体の侵入が少量の場合、侵入防御作用必要量は“Small”で示され、免疫防御発揮量は“Small”でも対処でき、病原体を体内に入れることなく排除することができる。

(b) 病原体の定着: 侵入した病原体の量が多く、侵入防御必要量が免疫の防御作用量を超えると、病原体の体内への定着(インバランス・アウトカム)がみられる。例えば、大量の病原体が侵入した場合、病原体の侵入防御作用必要量は“Very Large”で示され、健康者であっても対応しうる最大免疫防御発揮量“Large”を超えるため、免疫防御作用不足となり、病原体が定着(インバランス・アウトカム)する。定着後、病原体は増殖を行い、発症ステージに移行する。

2) 発症ステージ

発症ステージでは、体内に定着した病原体が臨床症状を引き起こす(発症)までのプロセスを詳細化し、毒素産生などの病原体の発症(攻撃)必要量と発症防御発揮量のインバランスとして表す。

(c) 無症候キャリア(健康感染): 体内に定着した病原体のすべてが発症するとはかぎらない。病原体の保有する発症するための攻撃に対する防御必要量が“Medium”の場合、発症防御量も“Medium”であれば、相対バランスがとれているため、(菌は体内に存在するが)発症には至らない(無症候キャリア)。HIV

²さらに皮膚や涙等による生体障壁ステージが前段階としてあるが、本稿では対象外とした。

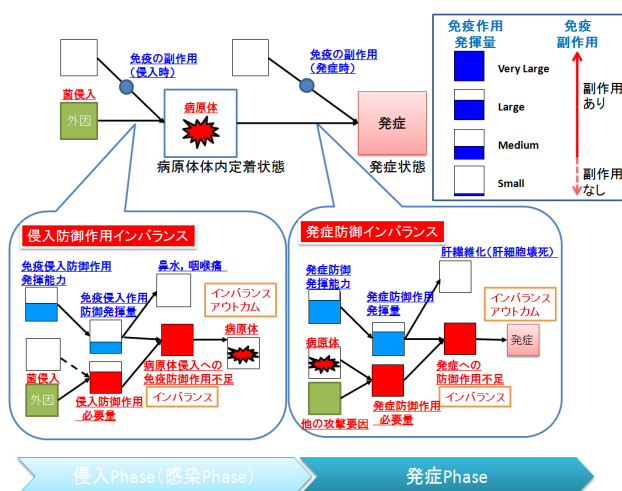


図4 感染症におけるインバランスおよび免疫の副作用

感染では、HIV レトロウイルスが侵入後、ほとんど症状のない無症候の期間が平均10年とされている。発症していないため、保菌者であることは本人が認識していない場合も多く、検査により病原体陽性となって判明することがある。

(d) 発症(図4吹き出し右図): 侵入後、病原体の発症(攻撃)防御作用必要量と発症防御作用発揮量のインバランスが生じたとき、臨床症状を引き起こす(発症)。例えば、病原体の侵入量が多く体内に残る病原体も多いため、発症防御作用不足になり、インバランスがおこる場合や、体内に残った病原体に、さらに何らかの要因が加わって病原体が活性化し、人体の最大発症防御発揮能“Large”を超える量が必要とされ、「発症防御作用不足インバランス」となり、臨床症状があらわれる(発症)場合などがある。HIV ウイルスでは免疫システムを破壊し、後天性免疫不全(AIDS)をもたらす。また、レトロウイルスは、宿主であるヒトの細胞染色体の癌抑制遺伝子発現部位の近傍に組み込まれ、癌化させることが知られている。

(2) 免疫の副作用

感染症においては、供給側の免疫作用発揮とともに引き起こされる副作用がある。免疫の副作用は、需給の相対的な収支差によるインバランスの有無に関わらず、作用発揮量が一定量以上のレベル(本研究では“Medium”以上とする)で免疫(防御)作用が発揮した場合に見られる免疫の(防御以外の)作用全般を指し、侵入ステージでも発症ステージでも見られる。

侵入ステージにおいて見られる免疫の副作用の代表例として風邪の場合、免疫の侵入防御作用発揮量が“Medium”以上であり、病原体を体外に排除しようと防御作用が“Medium”以上で働いている間、免疫の副作用として咽喉の痛みや鼻水などの症状が生じる。疾患連鎖では、免疫作用(発揮)量を原因とし、それにより引き起こされる結果ノードとして表される(図4左上)。

一方、ウイルス性肝炎では、侵入ステージでは風邪様の症状が免疫の副作用としてあらわれるが、発症ステージでは、発症防御発揮量が“Large”として免疫応答した結果、免疫の副作用として過剰なサイトカイン産生等による肝細胞の広範な壊死による肝硬変、肝機能不全という重篤な症状を引き起こす(図4右上)。そのため、ウイルスそのものによる細胞傷害よりも発症ステージの免疫の副作用のほうが、むしろ臨床上重要な問題となる。

3.4 インバランスの適用範囲

インバランスマodelの一般性は広く、前述の他にも多くの疾患についても同様にインバランスとその結果として捉える事が出来る。例えば、虚血性心疾患の場合は、血管の酸素要求/供給

量インバランスとその結果生じる心筋虚血と表現でき、胃潰瘍では胃粘膜防御/胃酸インバランスから生じる潰瘍などが挙げられる。また、本モデルは、一見するとインバランスと捉えることが難しいような骨折でも、骨へ加わる力(必要量)とその加わった力に対する反作用力(発揮量)のインバランスくずれが原因であると捉える事が出来る。さらに、交通事故による骨折であれば、外力(必要量)が“Very Large”, 骨粗鬆症に伴う骨折であれば、骨生成量不足による反作用力低下(発揮量“Small”)によって引き起こされる需要と供給の相対バランスとして、各種のインバランスを書きわけることが可能である。ただし、インバランスを明示的に扱うか否かは、疾患の種類によって異なると考えられる。先に述べたような不顕性と顕性状態を扱いたい場合や原因の種類を明確に区別したい場合は、本モデルの適用は有用である。また、3.3(2)節のような免疫の副作用が臨床上重要視される疾患ではインバランスによる表現が重要となると考えられる。

4. 汎用異常連鎖

疾患連鎖のなかには、複数の疾患において共通の異常状態の連鎖系列が見られる場合がある。例えば、炎症は、ウイルスや薬剤等の刺激因子による侵襲刺激に反応した一連の病理学的プロセスとして知られ、アレルギー疾患から関節リウマチ、胃炎等様々な疾患で起こっていることが知られている。このような複数の疾患に共通して現れる連鎖を一般化したものを、本研究では「汎用異常連鎖」と呼ぶ。

汎用異常連鎖は、2つ以上の異常状態ノードとそれらの間の因果関係を表すリンクで構成される。疾患と同様に連鎖構造で表現されるが、特定の疾患に依存せず一般化された連鎖であるという点が異なり、臨床医学上は一連の病理プロセスに対応する概念であるといえる。

汎用異常連鎖を適用すると、炎症は、＜刺激因子による侵襲刺激状態→刺激応答反応→炎症状態→組織変性＞という4つの異常状態とそれらに関係づけるリンクから構成される連鎖として表現される(図5中段)。これは、「炎症状態」(図5上段)をその原因・結果まで拡張した複合的な異常状態として捉えたものとも言える。

個々の疾患においては通常の異常状態と同様に、汎用異常連鎖を特殊化することで、各疾患に固有の疾患連鎖を定義する。例えば、心筋炎の疾患連鎖では、炎症の汎用異常連鎖を特殊化することで、心筋の炎症状態から心筋組織変性へという一連の心筋炎の疾患連鎖が記述可能となる(図5下段)。さらに、他にも腎炎、胃炎、肺炎等の疾患においても同様に、炎症の汎用異常連鎖を特殊化することで疾患連鎖が記述でき、複数の疾患で再利用が可能であることが分かる。

炎症以外の汎用異常連鎖の例としては、梗塞等が考えられ、

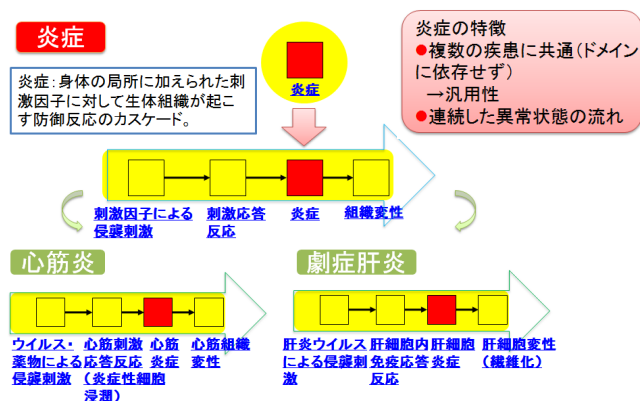


図5 炎症における汎用異常連鎖の例

現在その適用範囲について考察を進めている。

5. 総括

本稿では疾患連鎖における異常状態の表現として、インバランスモデルと汎用異常連鎖を提案した。

インバランスモデルは、より多様な患者状態を記述できることから、テーラーメイド医療に向けた次代の高度医療知識情報システムの基盤として活用できる可能性を有する。また、供給過剰を薬剤調節等で上手くコントロールすることによる予期せぬ副作用の回避や、供給側と需要側各々をターゲットにした医薬品の開発にもつながる可能性があると考えられる。

本稿で提案したインバランスモデルは、医学的には、内外の環境変化に対し、生理的状态を一定に保つ性質として知られているホメオスタシスの局所的な乱れ(破綻)と対応するものではないかと考えられる。例えば、本稿のインスリン作用不足によるインバランスは、臨床上はグルコースホメオスタシスの破綻、感染症では免疫ホメオスタシスの乱れに対応すると考えられる。

また、汎用異常連鎖について、複数の疾患の共通性を扱えることを、炎症を例として確認した。近年、炎症は様々な疾患の病態メカニズムの基礎となってくるものが明らかになってきており、メタボリックシンドロームやアルツハイマー病、がん等にも関与していることが明らかになりつつあるが、ストレスの種類や臓器により炎症状態は様々である[永井 10]。本稿で述べた汎用異常連鎖を用いて複数の疾患の共通性と各疾患における特殊化をモデル化することによって、様々な疾患でみられる炎症の多彩なプロセスを解明する糸口になる可能性があると考えられる。

さらに、種々の組織で生じたインバランスと汎用異常連鎖を組み合わせるにより、本来は局所でのホメオスタシス維持のための炎症のネガティブフィードバック機構がうまく働かず、全身ホメオスタシスの破壊をもたらしてしまう複雑なプロセスを本モデルで表すことができるのではないかと考えられる。医学分野において、慢性炎症は免疫システムにおいてホメオスタシスの維持と破壊に関与し、疾患の病因に寄与する可能性が報告されているが[Medzhitov 10]、これにも対応可能であるか今後検討予定である。このように、本モデルでは1つの異常状態から疾患までの累積的なプロセスを連鎖として捉えることができるといえ、また、複雑で多様な疾患概念をオントロジーで適切に表現することで、疾患を俯瞰的・統合的にとらえていくことができると考える。現在、12診療科で6000を超える疾患について疾患オントロジーを構築するとともに、上記のモデルに基づく洗練作業を進めている。

謝辞

本研究は、厚生労働省、医療情報システム開発普及等委託研究費、「平成 22-24 年度医療情報システムのための医療知識基盤データベース研究開発事業」の一環として行なわれた。

参考文献

[Mizoguchi 09] R. Mizoguchi, H. Kou, J. Zhou, K. Kozaki, K. Imai and K. Ohe: An Advanced Clinical Ontology, In Proc. of International Conference on Biomedical Ontology (ICBO), pp.119-122, Buffalo, NY, June 24 - 26, 2009

[国府 08] 国府裕子, 周俊, 古崎晃司, 今井健, 大江和彦, 溝口理一郎: 臨床医療オントロジーの構築に関する基礎的な考察, 第 22 回人工知能学会全国大会, 2008

[永井 10]: 永井良三, 宮崎徹: 疾患における慢性炎症, 細胞工芸, 29 巻, 8 号, pp.746-752, 2010.

[Medzhitov 10] Inflammation 2010: new adventures of an old flame, Cell, Vol.140, No.6, pp.771-6, 2010.