

研究テーマ ディープラーニングによる自動学習を用いた、造血器疾患の最適化治療アルゴリズム確立

氏名 新井康之

所属 米国国立衛生研究所・京都大学大学院医学研究科 血液・腫瘍内科学

## 報告内容

白血病やリンパ腫などの造血器疾患は、人口の高齢化に伴い増加傾向にある。これらの疾患に対しては、一般的には化学療法や骨髄移植が有効で、高い治療効果をあげている。しかし、特に高齢者など併存疾患を抱える患者に対しては、重篤な合併症を併発し、予後を逆に悪化させることをしばしば経験する。そのため、一人の患者を目の前にした際、「最小の合併症で最大の治療効果を得る」ために、どの治療法を選択するのか、使用する薬剤量はどうか設定すべきか、あるいは、再発した際にどのような治療方針を選択するか、など、無数に存在する選択肢の中から、担当医は一つを選ぶ必要がある。

このような治療方針決定の一助とすべく、疾患レジストリーデータベースなどを用いた多くの解析がなされてきた。例えば、「ある種の白血病に対しては、強化型前処置を用いて骨髄移植を行った方が良い」であるとか、「特定の患者群においては、治療中の免疫機能低下に注意すべきである」といった、数多くの研究が存在する。しかし、いずれの既存研究も、各研究者が抽出したいくつか（通常 10 項目程度）の患者背景因子のみに着目し、それらと予後との関係を解析した、いわば「ヒト」の力によるものである。様々な併存疾患などを含めた細かい患者背景因子は（データベースに含まれていながら、あまりに膨大な因子であるため）ほとんど無視されている。従って、目の前に実際に現れた、複雑な背景因子を持つ患者に対して、どの治療がベストかということに関して既存研究はほとんど役に立たず、「担当医の勘と経験」に頼っている現状がある。

そこで、「キカイ」の出番である。申請者が注目している骨髄移植レジストリーデータベースには、300 項目を越える患者背景変数と、疾患の分類および重篤度、加えて、実際に行われた治療とその効果、合併症など総計 10000 近い因子が収録されている。それらの「ヒ

ト」の力では到底扱い切れない各患者変数をディープラーニングの手法を用いて「キカイ」に自動学習させることで、新しい患者が現れた際の最適化治療を選択するためのアルゴリズムを確立することが、本研究の目的である。

骨髄移植は、全身最大の臓器である血液を総入れ替えするため、他のいかなる内科・外科治療よりもダイナミックで複雑な経過を辿る治療法である。骨髄移植において、「ヒト」と「キカイ」が共同でアルゴリズムを確立できれば、その手法は他の分野にも応用可能で、極めて重要度の高い研究となる。

このような計画のもと、申請者らは研究を開始した。本研究で用いる骨髄移植レジストリーデータベースは、日本造血細胞移植学会から既に提供されている。ここには過去 20 年間の全症例およそ 20 万件が収録されており、このうち、1 万件をパイロット研究に用いる。共同研究を行う計算機チームと共に、まず自動学習に適した形にデータクリーニングを行い、解析コンピュータにパイロット研究分のデータを取り込み、計算機能が問題ないか確認した。その結果、大まかな計算方法に関しては問題ないものの、取り扱う変数が多いため、連続変数（細胞数や患者ドナー年齢など）をそのままモデルに投入すると、プログラム計算に問題が生じることが分かった。そのために、これらの連続変数を名義変数化することが必要になるが、本研究においては、「ヒト」の関与を減らして「キカイ」での作業を中心とすることを目指すため、カットオフ値の設定においても、研究者の恣意性をいかに排除するかが重要となる。そのため、複数のコンピューターサイエンス専門家と議論を重ね、やや特殊なテクニックを応用することとした。そのテクニックをプログラムに入れ込み、ある程度情報量を保ちながら計算作業を進めることにやや難渋したため、当初の予定より、やや遅れた進行となっているが、現時点で概ねパイロットスタディは完了しており、まもなく残り全データの学習と、治療アルゴリズム作成に取りかかる予定となっている。構築されたアルゴリズムは、2018 年秋頃を目処に臨床チームによりその妥当性を確認する作業を行う。それがクリアされれば、本アルゴリズムを用いて選択された治療方針が予後改善に寄与するか実証する臨床試験を 2019 年春以降に計画する予定である。

このような機械学習によるアルゴリズム樹立と平行して、その結果の妥当性を評価するた

めの、従来からの手法を用いた臨床疫学データの蓄積も重要である。すなわち研究者による変数選択とそれを用いた予後比較研究である。これに関しても、我々は同じ症例データベースを用いて、複数の研究を進めてきた。

具体的には、骨髄移植前処置に関するデータの解析で、典型的なレジメンであるシクロホスファミド大量投与に全身放射線照射を加えた CY/TBI と呼ばれるレジメンに、大量シタラビンを上乗せした HDCA/CY/TBI と呼ばれるレジメンを使用することで、より強い治療効果が出るか、また副作用がどのようなようになるかを比較した。その結果、臍帯血を用いた移植においては、上乗せ効果があるものの、骨髄や末梢血幹細胞をドナーソースとして用いた際には、上乗せ効果がないことが分かった。これは、急性骨髄性白血病（AML）、急性リンパ性白血病（ALL）においても同様の結果が得られ、症例毎に前処置を適切に選択する必要性を示すことが出来た。機械学習において、もっと細かな前処置分類が出来れば、さらに詳細な解析がなされるものとする（次の2枚のスライド図参照）。

Regular Article

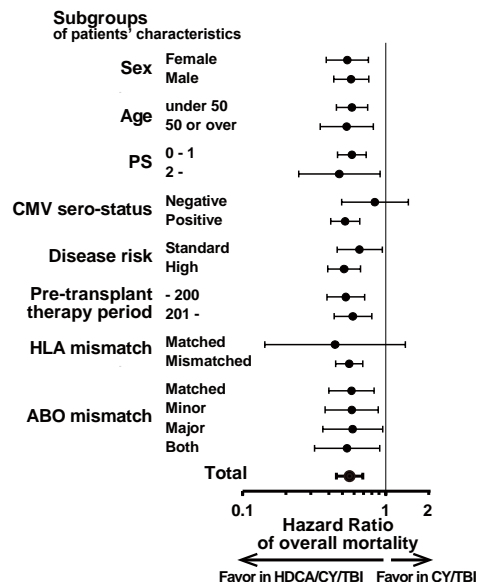
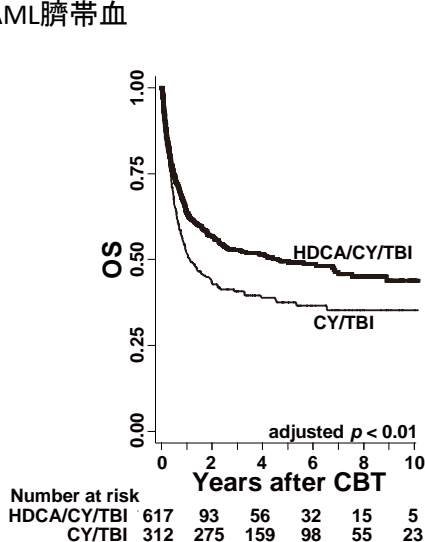
強化型MAC (AML/MDS-WG)

TRANSPLANTATION

Efficiency of high-dose cytarabine added to CY/TBI in cord blood transplantation for myeloid malignancy

Blood. 2015;126:415-22.

AML臍帯血



CY/TBIには大量AraCを追加すべき（ただしAML臍帯血）

Clinical significance of high-dose cytarabine added to cyclophosphamide/total-body irradiation in bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation for myeloid malignancy  
J Hematol Oncol. 2015;8:102.

## LETTER TO THE EDITOR

High-dose cytarabine added to CY/TBI improves the prognosis of cord blood transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults: a retrospective cohort study

Bone Marrow Transplant. 2016;51:1636-9.

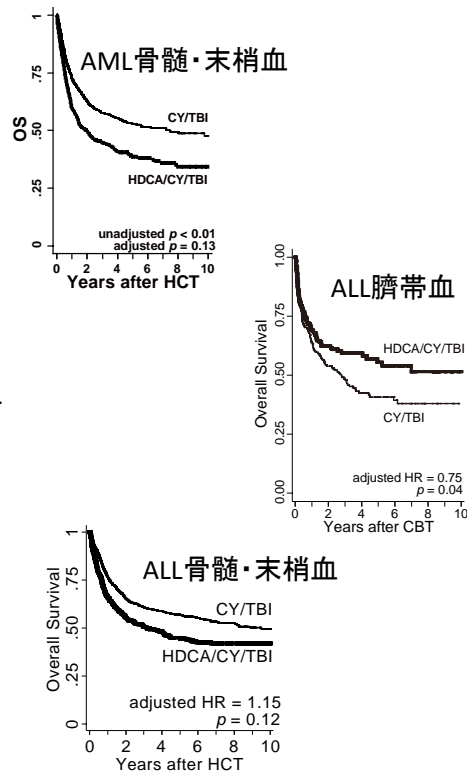
## bjh short report

Increased non-relapse mortality due to high-dose cytarabine plus CY/TBI in BMT/PBSCT for acute lymphoblastic leukaemia in adults

Br J Haematol. 2017;178:106-11.

## 臍帯血移植のみでAraC上乗せ有効

### 強化型MAC (AML/MDS/ALL-WG)



また、我々が別に注目しているテーマとして、移植に当たってドナーの年齢と予後の解析も行った。高齢化社会の進展に伴って、特に、骨髄移植バンクに登録されている健常ドナーの年齢も徐々に上がっているが、その状況が果たして好ましいのかを判断するための研究である。内容としては、再生不良性貧血に対する非血縁者間同種骨髄移植を対象に、上記のクリニカルクエスチョンに関して検討を行った。移植前の残存病変、移植後の再発、あるいは、その再発リスクに応じた移植片対宿主病 (GVHD) 予防の微妙な匙加減、といった要素を排除し、より純粋な形で移植後生着、GVHD、合併症を評価するため、あえて非腫瘍性疾患である再生不良性貧血を対象とした。また、最大の予後規定因子である患者年齢との交絡を避けるため、対象を非血縁者間移植に限定している。対象の 427 症例を解析したところ、40才以上のドナーから移植を受けた 146 症例では、移植後の重症感染症の合併、骨髄生着不全、また急性 GVHD の発症を有意に多く認め、全体として有意に予後不良(ハザード比 1.64)であった。ドナー年齢区分の閾値を変更しても、あるいは連続的に解析しても同様の結果が得られた(ドナー年齢 1 才増加ごとの、全死亡のハザード比は 1.03 倍)。患者年齢や前処

置、移植年度などでサブグループ解析を行っても同じ傾向が得られたため、ドナー年齢は独立した予後規定因子であると結論づけた。今回の結果は、ドナー選択アルゴリズムにおける「年齢」要因の再検討、そして、若年者の骨髄バンク登録の啓蒙につながる可能性を持っている。今後の機械学習においては、本研究では十分検討できなかった、前処置や HLA の詳細な解析を含め、より疾患範囲を広げた研究を行う必要がある（次の図参照）。

このように、現時点で研究は順調に進行している。研究に当たって多大なご支援を頂いた中山人間科学振興財団には大変感謝しており、ここに厚く御礼申し上げます。

ARTICLE

Stem Cell Transplantation

ドナー年齢 (GVHD/AA-WG)



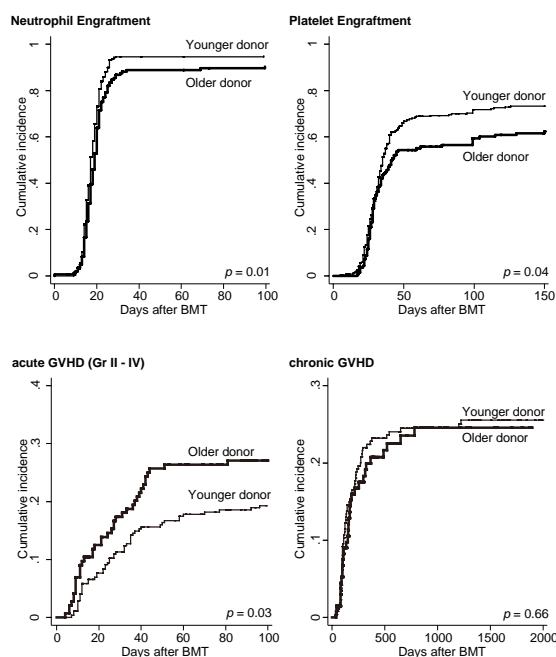
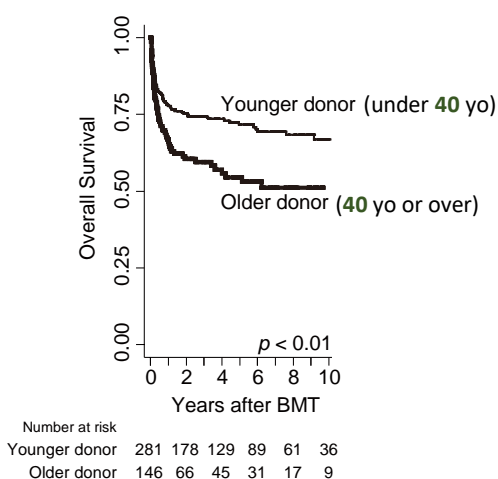
EUROPEAN  
HEMATOLOGY  
ASSOCIATION



**Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia**

Haematologica. 2016;101:644-52.

AA 非血縁骨髄



HLAが同条件ならば**若年者**  
→バンクドナーの**新規リクルート**