

高血糖緊急症に対する治療後の 個別化血糖推移予測

川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学

臨床助教 岩本 侑一郎

2025.12.9

- ✓ 高血糖緊急症(糖尿病性ケトアシドーシス、高浸透圧高血糖状態)はインスリン作用不全と高浸透圧利尿をきたした病態であり、細胞外液の輸液と持続静脈内インスリン注入療法(CII)によって治療する。CIIの開始流量は0.05-0.1units/kg/hr、点滴開始流量は15-20mL/kg/hr程度が推奨されている。

真田淳平, 他. 日本内科学会特集 105巻4号 p690-697, 2016.
Ketan K Dhatariya, et al. *Curr Diab Rep.* 2017;17(5): 33.
Fayfman M, et al. *Med Clin North Am* 101:587-606.

- ✓ 高血糖は致死的である一方で、急激な血糖降下は脳浮腫などの合併症リスクを高めるため、臨床医は患者個々の状態に合わせて血糖低下速度を管理し、適切な投与量を調整する必要がある。CII開始前の臨床情報から血糖低下速度を予測する指標は存在しない。

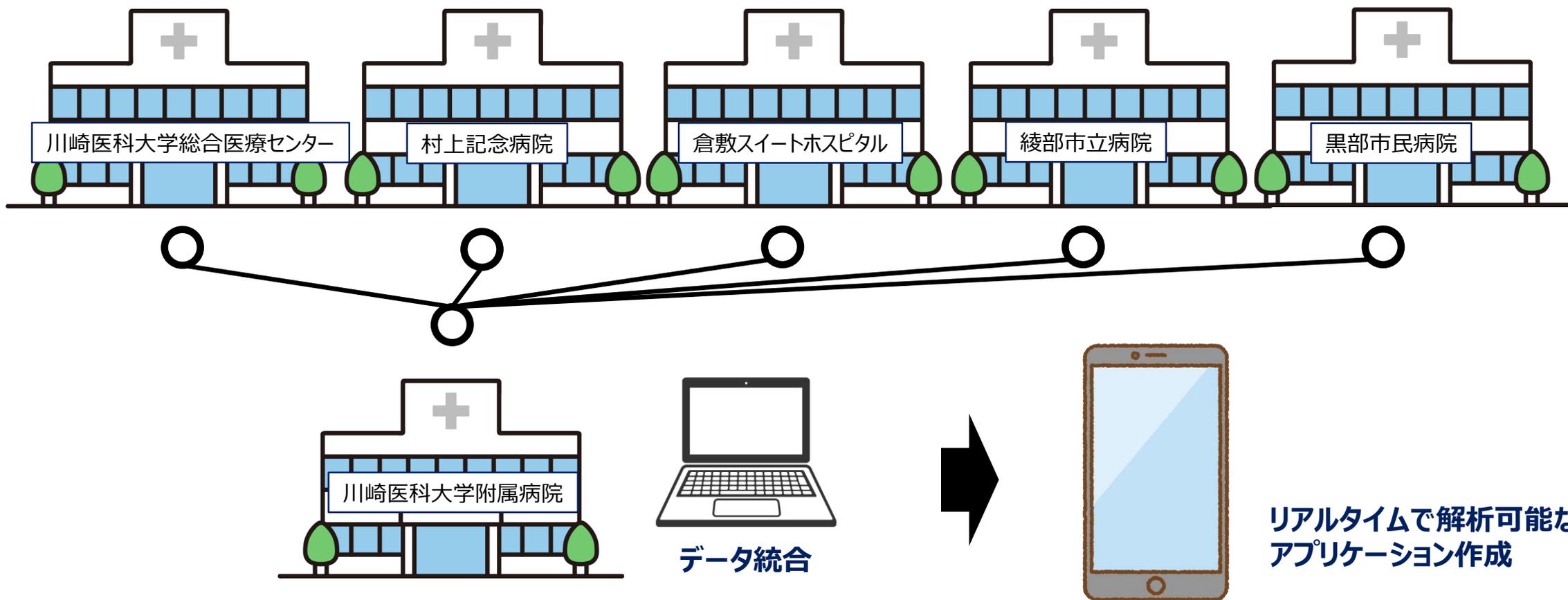
American Diabetes Association. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. *Diabetes Care.* 2022;45(Suppl 1):S244–S253.

- ✓ 現在臨床的に用いられている臨床ガイドラインでは推奨される治療開始量は記載されているが、症例毎の特徴の違いに基づく合理的な治療調整方法について明記されていない。
- ✓ これは例えば経験豊富な医師Aと初めて診療にあたる医師Bが同じ治療ガイドラインを用いて治療にあたった場合でも、病態が改善するまでの時間に違いが生じてくる可能性があり、より個別最適化された臨床的診療ツールの開発が望まれている。

- ✓ 本発明は機械学習を用いてCII開始時点の血糖値から単位時間あたりに低下した血糖値の差(ΔGlu)を予測する最適なアルゴリズムのフレームワークを特徴とする。
- ✓ ΔGlu を予測するためのデータ駆動型システムとして、利用可能なデータセットから ΔGlu を予測するための最適な特徴量選定をおこなう。特徴量選定においてはCII開始前の時点で臨床的に利用可能な因子であることを重要視する。
- ✓ データセットのサイズや特性に応じて線形回帰、ランダムフォレスト、勾配ブースティング決定木、深層学習など複数の機械学習手法を比較・評価し、最適なモデルを構築する。
→臨床医がCII開始前の臨床情報をもとに個別最適化された治療の実践が可能となる。

フレームワーク構築の実施例

- ✓ 機械学習を応用し、高血糖緊急症の専門的治療をしている6つの医療機関の診療録情報を用いてCII開始後の血糖推移を予測する時系列解析モデルを構築する。



川崎医科大学附属病院 糖尿病・代謝・内分泌内科、川崎医科大学総合医療センター
内科、村上記念病院、倉敷スイートホスピタル、黒部市民病院、綾部市立病院に入院し
持続静脈内インスリン注入療法(CII)が施行された患者 278例

【除外基準】

未成年例、死亡例、妊娠糖尿病
その他の糖尿病の症例、透析例
ステロイド・免疫抑制剤使用例

未成年例 (n=7)、死亡例 (n=8)

その他の糖尿病 (n=4)、透析療法例 (n=3)

ステロイド使用例 (n=20)

血糖推移やインスリン投与量の記録不十分(n=15)

血液ガス分析が未施行例 (n=14)

CIIが施行された189例の臨床情報を用いて、CII開始後の血糖推移に関する時系列解析モデルを構築し、黒部市民病院でCIIを受けた18例の臨床情報を用いて外部検証を施行した。

【時系列解析モデルの構築および内部検証】

- ・ 川崎医科大学附属病院
- ・ 川崎医科大学総合医療センター
- ・ 村上記念病院
- ・ 倉敷スイートホスピタル
- ・ 綾部市民病院

189例、550ポイントの血糖測定データ

- ① 80%を訓練データとして用い時系列解析モデルの構築
- ② 20%を内部検証データとして内的妥当性の検証

【外部検証】

- ・ 黒部市民病院 →→→→→→→→→ 18例の情報を外部検証データとして外的妥当性の検証

CIIの設定上必要な値(インスリン・点滴流量、経過時間、インスリンフラッシュ)、および血糖値、年齢、電解質など16の臨床パラメータを臨床モデル構築の特徴量の候補とし、CII開始後の血糖推移を予測する臨床モデルを構築 (R^2 : 0.2595、MAE : 78.7295mg/dL)。このうちSHAP値の低い下位5つの特徴量を削除し、さらに出力結果を評価しながら特徴量の削減を試み、最終的な予測精度が保たれた8つの臨床パラメータを特徴量とし、時系列解析モデルの構築をおこなった。

モデル構築手法の選択

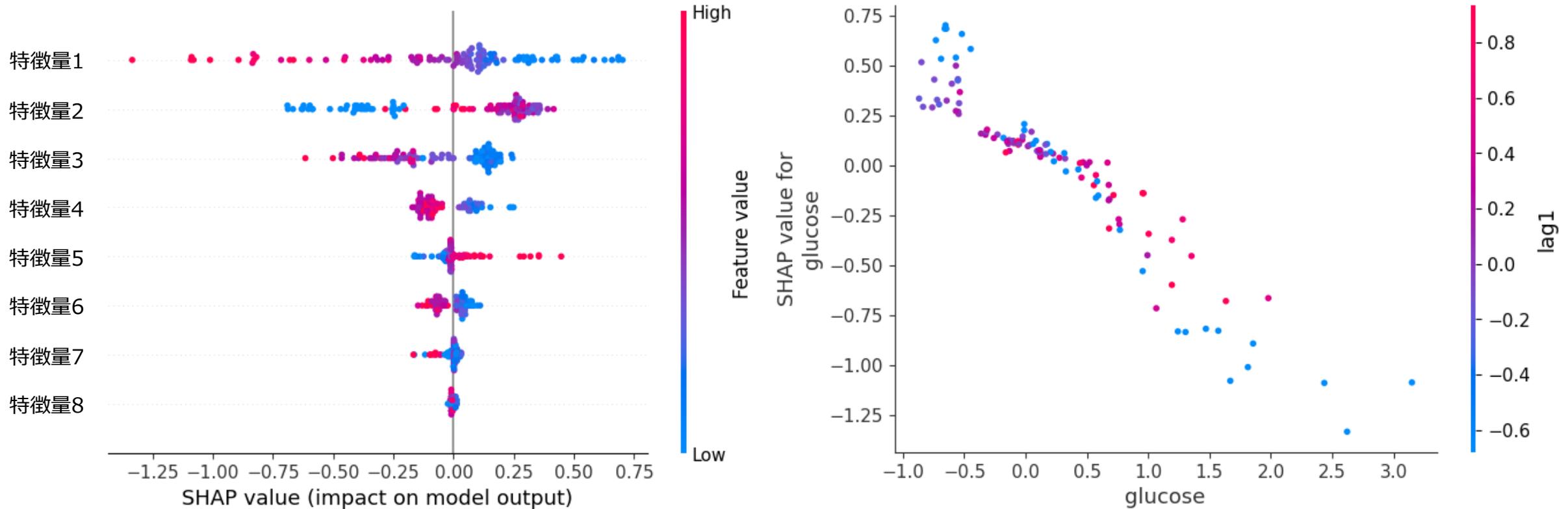
モデル構築手法の違いによる予測精度(特徴量8つ)

モデル構築手法の違いによる精度	相関係数	R ²	MAE	RMSE
線形回帰	0.655	0.425	73.46	100.47
ランダムフォレスト	0.734	0.536	65.11	90.23
GBDT	0.797	0.636	65.46	89.10
畳み込みニューラルネットワーク	0.615	0.266	74.75	113.56

特徴量の数を減らした場合の予測精度

特徴量の数(結果はR ²)	8つ	7つ	6つ	5つ	4つ	3つ	2つ	1つ
線形回帰	0.425	0.432	0.431	0.423	0.435	0.371	0.407	0.398
ランダムフォレスト	0.536	0.534	0.529	0.534	0.591	0.370	0.513	0.465
GBDT	0.636	0.549	0.534	0.527	0.519	0.622	0.479	0.273
畳み込みニューラルネットワーク	0.266	0.312	0.267	0.293	0.224	0.363	0.239	0.177

本研究で利用可能なデータセットでモデル構築をする場合には特徴量8つで構築したGBDTが最も精度が高かった。

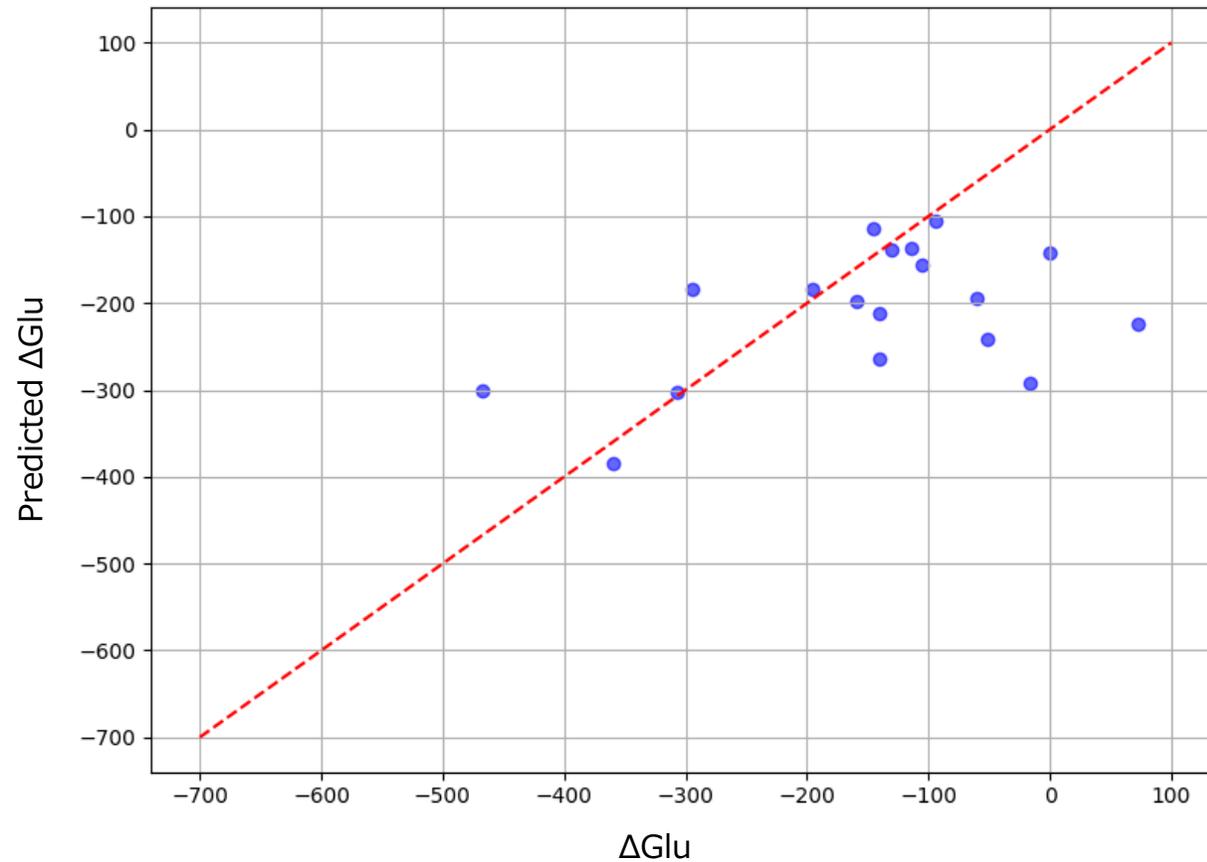


時系列解析によるCII開始後の血糖推移の予測に最も影響を与えるのは特徴量1であった。特徴量6-8も特徴量削除により予測精度の低下があり、結果に対する一定の寄与がみられた。

パラメータ (median (IQR))	MAE>100 (n=15)	MAE<100 (n=141)	P-value
MAE	118 (110-144)	34 (21-52)	<0.001
WBC	16174 (1586-13942)	12103 (517-11081)	<0.05
eGFR	30 (21-44)	48 (29-80)	<0.05
Potassium	5.4 (4.5-5.8)	4.8 (4.2-5.4)	0.05
Serum Osmolality	353 (336-362)	321 (300-346)	<0.05
pH	7.18 (7.03-7.41)	7.33 (7.21-7.39)	<0.05
HCO ₃ ⁻	10 (4-19)	18 (9-22)	<0.05
BE	-18 (-24 - -3)	-7 (-16 - -2)	<0.05

マンホイットニー-U検定

2回以上血糖推移が評価された156例を対象としLOSO-CVを実施したところ、 R^2 : -2.47 ± 11.9 、MAE : 46.6 ± 33.7 mg/dLであった。このうち、MAE>100 mg/dLの症例は15名であり、高浸透圧、アシドーシス、腎機能低下例であった。



CII開始後の血糖推移の時系列解析モデルの外的妥当性を評価するために、黒部市民病院でCIIが施行された18例の ΔGlu を予測した。その結果、 $R^2 : 0.09$ であったが、 $\text{MAE} : 95.14\text{mg/dL}$ と許容範囲内であり、誤差の大きさと再検血糖値は有意に相関していた($p < 0.001$)。

- ✓ 6つの医療機関でCIIを受けた高血糖緊急症の患者を対象とし、機械学習を応用することでCII開始後の血糖値を予測する指標となる時系列解析モデルを構築した。クロスバリデーションや内部検証で $R^2=0.6$ 、 $MAE=60\text{mg/dL}$ であり、LOSO-CVにより個別症例での再現性も確認できた。外部検証においても一定の予測精度は保たれていた。
- ✓ 本研究参加者の血糖値の経時的変化を評価すると、予測された血糖降下量の誤差は再検血糖値と負の相関があり、誤差が 100mg/dL 以上の症例は腎機能低下、高浸透圧、アシドーシス例が多い結果であった。

- ✓ 本研究は高血糖緊急症に対するCII開始時の臨床情報から単位時間あたりの ΔGlu を予測するためのデータ駆動型フレームワークであり、従来の治療法と比較して以下の優れた効果を有する。
 1. 個別最適化されたインスリン療法の提供：経験的治療から数値的な個別最適化へ
 2. 臨床意思決定の客観性向上： ΔGlu を定量的に予測し、治療効果のばらつき最小化
 3. 治療の標準化と再現性向上：施設間・医師間の治療方針のばらつきの軽減
 4. 臨床支援システムとしての応用：将来的に電子カルテや病院情報システムと連携し、適切なインスリン投与計画を立案するサポートツールとしての実装
 5. 将来的な拡張性：データ数の増加によるより高度な機械学習手法への発展

血糖値 (mg/dL)	735.00	-	+
再評価時点 (hour)	2.00	-	+
重炭酸イオン(ガス) (mEq/L)	28.30	-	+
前回のΔGlu (mg/dL、初回は0)	0.00	-	+
年齢 (歳)	88.00	-	+
体重 (kg)	54.80	-	+
インスリン流量 (units/hour)	4.00	-	+
点滴流量 (mL/hour)	200.00	-	+
<input type="button" value="予測実行"/>			

✓ 予測ΔGlu: -177.54 mg/dL

📄 予測血糖値: 557.46 mg/dL

本技術を臨床現場で活かすには、臨床医が簡便に利用できるアプリケーションや電子カルテ上でデータ同期可能なシステム構築がメリットが大きいと考えられる。

左画像は発明者がStreamlitを用いて医療現場でも使用可能な簡便な入力UIを仮実装、リアルタイムな時系列解析ができるアプリ画面である。

本臨床モデルの論文化のため追加の外部検証データを抽出中。

高血糖緊急症に対する治療後の血糖推移を予測するための多施設臨床研究はこれまでにほとんど報告がなく、研究規模も数十例単位の研究がほとんどである。現時点での研究結果でも医学論文としての投稿は可能であるが、モデル精度向上のための解析は引き続き実施することを考えている。

高血糖緊急症は比較的頻度の低い疾患であり、6つの医療機関の診療録情報を用いても解析のために利用できる症例数に限界がある。

→協力機関を増やすために臨床現場で簡便に利用可能なアプリケーション開発が急務であり、開発者は現在、研究用途プロトタイプアプリの開発を進めている。

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
前臨床試験	<ul style="list-style-type: none">仮説検証のための多施設臨床研究を開始、解析	
現在	<ul style="list-style-type: none">本技術に関する医学論文執筆中、学会などを通じて研究への協力機関を募っている。	
1-2年後	<ul style="list-style-type: none">協力医療機関の増加による精度向上のための追加解析研究用アプリケーションを用いた前臨床試験でのリアルワールドデータ収集	多施設共同研究のための研究費獲得のための助成金応募
3-4年後	<ul style="list-style-type: none">研究用アプリケーションで収集した前臨床試験に関する医学論文執筆、学会発表実際の臨床現場での前向き臨床試験等	多施設共同研究のための研究費獲得のための助成金応募
5年後	<ul style="list-style-type: none">臨床利用の継続およびモデル性能向上のための解析を逐次実施	実際の症例に対する臨床応用フェーズ

- 臨床医が利用可能なユーザーインターフェースの開発により、特に救急現場での医療の質の向上に直接繋がり、精度向上のための追加解析を進めることができる可能性が高い。
- 医療アプリケーション開発技術を持つ、企業との共同研究を希望。
- また、医療機器を開発中の企業、救急医療分野への展開を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

- 本技術は、利用者の判断に資する情報を提供するシステムに関する技術であり、かつ利用者の増加に伴い解析症例数を増やすこと可能なため、より精度の高い臨床モデルを提供することが可能であって、本システムを採用する企業に新たな付加価値を提供できると考えている。
- 本システムの開発者は救急診療部門を有する大学病院の糖尿病専門医であり、実際に現場で診療にあたる医師が求める情報をフィードバックできる。
- 本格導入にあたっての技術指導等

- 発明の名称 : 血糖値推定システム
- 出願番号 : 特願2025-132255
- 出願人 : 学校法人 川崎学園
- 発明者 : 岩本侑一郎、木村友彦、金藤秀明

川崎医科大学
中央研究部
産学連携知的財産管理室

T E L 086-462-1111 (内線 : 26049,26030,26043)
e-mail s-renkei@med.kawasaki-m.ac.jp