

臨床医学オントロジーにおける疾患連鎖モデルの考察

A Consideration of Clinical Causal Chains in a Medical Ontology

古崎 晃司¹ 国府 裕子¹ 山縣 友紀¹ 今井 健² 大江 和彦² 溝口 理一郎¹
Kouji KOZAKI¹ Yuki YAMAGATA¹ Hiroko KOU¹ Takeshi IMAI² Kazuhiko OHE²
Riichiro MIZOGUCHI¹

¹ 大阪大学産業科学研究所

¹ The Institute of Scientific and Industrial Research (ISIR), Osaka University

² 東京大学医学系研究科

² Department of Medical Informatics, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

Abstract: This article discusses the ontological treatment of diseases. We define a disease as a dependent continuant constituted of one or more causal chains of clinical disorders. We introduce the core ideas of a disease as causal chain. Then, to clarify the ontological meaning of causal chains, we introduce two kinds of processes: a cumulative continuous process and a non-cumulative process. They are accounted for based on a new ontological theory of objects and processes.

1. はじめに

近年、医療分野における情報化は世界的に進められており、電子カルテをはじめとする病院システムの情報化やそれに伴い蓄積された多量の情報の有効活用などが盛んに行われている。そのような医療情報システムの高度化を支える知識基盤として、医療分野を対象としたオントロジー構築が求められており[1]、筆者らは厚生労働省の支援の下、臨床医学オントロジーの構築を進めてきた。その基本思想は、概念の共通性とコンテキスト依存性といった対象世界の本質を的確に捉え、オントロジー工学の成果を駆使して適切に概念化することにより、既存の医療オントロジーには類を見ない、洗練されたオントロジーを目指している点にある[2,3,4]。

疾患を理解する上では、その疾患が何を起因としており、どのような結果（病態や症状）を引き起こすかを適切に捉えることが重要とされる。そこで本研究で構築を進めている臨床医学オントロジーにおいては、疾患を患者に現れる異常状態の連鎖（疾患連鎖）の総体として捉えている。本発表では、疾患連鎖の概念化をオントロジー的な観点から議論する。

2. 疾患概念定義の基本方針

疾患概念の捉え方は臨床医学オントロジーの構築において本質的に重要である。様々な角度からの検

討の結果、本オントロジーでは疾患を「その原因と途中経過を含めた一連の状態変化の連鎖と、それにより引き起こされている結果状態との総体」として捉えることとした[5]。すなわち、疾患の原因からその結果として起こる異常状態に至る因果連鎖（本研究では疾患連鎖と呼ぶ）が疾患概念の中心となる。

この方針に沿って疾患概念を定義するにあたり、

1. 疾患連鎖（因果連鎖）の総体とは？
2. 状態と状態の系列としての因果連鎖とはオントロジーとして同じ種類に属するのか、異なる種類のものなのか？

という2つの問題を、オントロジー的な観点から明らかにする必要がある。これらの問題は、疾患定義のみならず、あらゆる因果連鎖を概念化する上で共通するオントロジー的な問題である。以下、それぞれの問題について考察を進める。

3. 疾患連鎖による疾患定義

3.1 因果連鎖の is-a 関係

因果連鎖は、因果関係によって結ばれた状態の系列から成る。例えば、4つの状態 A,B,C,D から成る2種類の因果連鎖

(1) $A \rightarrow B \rightarrow C$

(2) $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$

について考える（ここで“ $X \rightarrow Y$ ”は状態 X と Y の

間に X を原因, Y を結果とする因果関係が成り立つことを表す). この2つの因果連鎖を比較すると, (1)は(2)に包含されているので,

(1) $A \rightarrow B \rightarrow C$ *part-of* (2) $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$

のように, 因果連鎖(1)は(2)の部分構造であるように思われる.

一方, (1), (2)それぞれを部分構造として含む因果連鎖(1)'および(2)'を考えると, (2)'のインスタンス集合は(1)'のインスタンス集合の部分集合となることから,

(2)' 「 $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D$ 」を含む因果連鎖

is-a (1)' 「 $A \rightarrow B \rightarrow C$ 」を含む因果連鎖

が成り立つ.

すなわち, 因果連鎖「 $A \rightarrow B \rightarrow C$ 」を考える際に, そのインスタンスを,

- (a) 状態 A, B, C のインスタンスとその間の因果関係のみから成り立つ系列
- (b) (a)の系列のインスタンスを部分構造として含み, その前後に任意の状態のインスタンス系列が因果関係により結ばれていた系列

のいずれと考えるかによって, 因果連鎖(1)と(2)の関係が *part-of* 関係および *is-a* 関係のいずれとなるかが変わる.

3.2 疾患連鎖の種類

疾患概念を定義するにあたり, 我々は疾患連鎖のインスタンスを前節で述べた(b)のように「その因果連鎖の系列を部分系列として含む状態のインスタンス系列」として捉え, 以下の5種類の疾患連鎖を導入した(図1).

汎用疾患連鎖: 人体で起こりうると思われる全連鎖. すべての疾患から共通して参照される.

疾患定義連鎖: 疾患定義に必要な連鎖. その疾患を発症した患者には共通して見られる.

派生疾患連鎖: ある疾患定義連鎖から上流/下流方向に汎用疾患連鎖を辿って得られる連鎖. 疾患定義連鎖を含み, その上流に可能性のある原因状態の系列, あるいは下流に起こりうる結果状態の系列を付け加えた連鎖. 与えられた疾患定義連鎖に対して, 汎用連鎖を参照して自動的に生成できる.

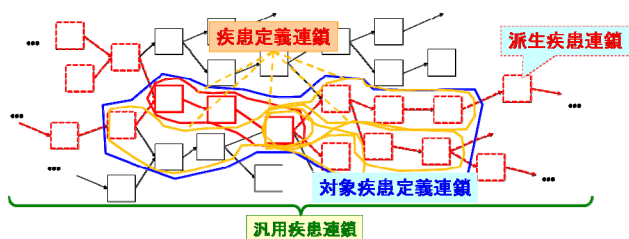


図1: 疾患連鎖の種類

対象疾患定義連鎖: 下位となる全疾患概念の疾患定義連鎖の総和.

対象派生疾患連鎖: 下位となる全疾患概念の派生疾患連鎖の総和.

図中, 四角は異常状態, 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関係を表す. 赤色と黄色で囲まれた連鎖は全て疾患定義連鎖であり, その総和が青枠で囲まれた対象疾患定義連鎖である. 赤色の点線で示された連鎖は, 赤で囲まれた疾患定義連鎖に対する派生疾患連鎖を示す.

疾患概念は, その疾患を発症した患者に共通して見られる「疾患定義連鎖」によって定義される. その際に, 疾患定義連鎖に含まれる各異常状態および異常状態間の因果関係を, 疾患に依存しない汎用連鎖として定義しておくことで, 派生疾患連鎖を自動的に生成することができる. この派生疾患連鎖により, その疾患の原因となり得る異常状態や, その疾患に罹患した患者に結果として起こりうる異常状態の系列が表される.

疾患の *is-a* 関係は疾患定義連鎖の範囲の包含関係で定義され, 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. 範囲の広げ方は, 原因系(上流疾患連鎖)・結果系(下流疾患連鎖)の2方向がある. 一方, 上位概念となる疾患の疾患定義連鎖は, すべての下位概念となる疾患の疾患定義連鎖に共通する疾患連鎖となる. すなわち, 上位概念の疾患定義連鎖は, 下位概念となる疾患群を総称する疾患定義に対応する. また, 下位概念となるすべての疾患の疾患定義連鎖および派生疾患連鎖の総和を取った対象疾患定義連鎖および対象派生疾患連鎖は, 下位概念の定義から見た疾患概念の理解を表す.

3.3 疾患概念の定義例

先ほど導入した疾患連鎖の具体例について, 糖尿病における典型的な下位概念として, 図2に示した1型糖尿病とステロイド糖尿病, そして失明を伴う糖尿病を対象にして述べる. 背景が, 黄色, ピンク, そして緑の連鎖はすべて疾患定義連鎖を表しており, それぞれ, 1型糖尿病とステロイド糖尿病, そして失明を伴う糖尿病に対応する. また, 3つの全てに共通して含まれる連鎖として, 「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」という最小の連鎖が, 上位疾患である糖尿病の疾患定義連鎖であることが明示されている.

それに対し, 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。同様にステロイド糖尿病も、原因系を広げた疾患定義連鎖を持つ糖尿病の下位概念として定義されている。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。

今、これらの4つが全て疾患定義連鎖であるとすると、対象疾患定義連鎖は青の点線で囲んだ連鎖として求められる。更に、患者によっては発生しうる疾患連鎖を加えたものとして、派生対象疾患連鎖が緑の波線で囲んだ連鎖として求めることが出来る。派生対象疾患連鎖は、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。

以上で述べた定義を、ある教科書における糖尿病の定義と照らし合わせた結果を図3に示す。これより、我々の定義は既存の教科書の定義を含みつつ、更に詳細化して、定義として必須の部分と、派生する説明的部分とを明確に区別して記述し、説明する能力があることが分かる。

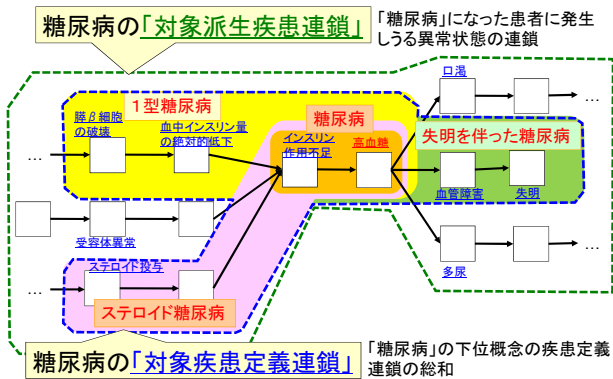


図2：糖尿病における疾患連鎖の例

例) 糖尿病の定義

「糖尿病」の疾患定義連鎖

「糖尿病は、**インスリン作用の不足による慢性高血糖を主徴とし、種々の特徴的な代謝異常を伴う疾患群である。その発症には遺伝因子と環境因子がともに関与する。代謝異常の長期間にわたる持続は特有の合併症を来たしやすく、動脈硬化症をも促進する。代謝異常の程度によって、無症状からケトアシドーシスや昏睡に至る幅広い病態を示す**」

対象疾患定義連鎖

(日本糖尿病学会HPより引用
http://www.jds.or.jp/jds_or_jp0/modules/committee/index.php?id=20)

対象派生疾患連鎖

図3：疾患の教科書定義との比較例

3.4 疾患定義の詳細

3.4.1 疾患定義の相対性

ある疾患群を捉えるときに、その疾患群のすべてに共通する異常状態や疾患連鎖をどう捉えるかは、その疾患群の is-a 階層において最上位となる疾患の疾患定義連鎖（**共通疾患連鎖**と呼ぶ）として表される。すなわち、共通疾患連鎖は、その疾患群に共通する性質を表す。

ここで、どの疾患を最上位とするかについては、オントロジーの構築者（臨床医を想定）の恣意性に委ねられる。これは、臨床現場においては診療科や立場の違いによって疾患の捉え方に多様性があることを許容するためである。これにより、例えば図4に示すように、同じ疾患連鎖から構成される疾患であっても、どの部分連鎖に注目するかによって、上位となる疾患が異なることを表すことができる。

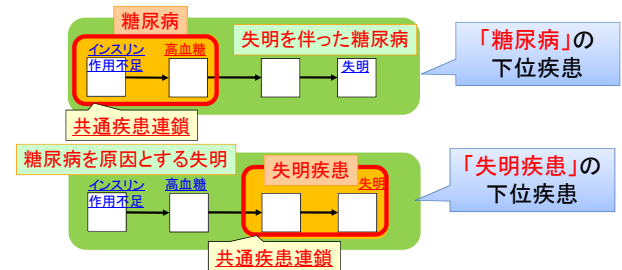


図4：注目する共通疾患連鎖の違い

3.4.2 疾患連鎖の範囲による is-a と垂直方向の is-a

疾患の is-a 階層は、原則として疾患定義連鎖の範囲の包含関係によって表される。しかし、疾患の種類によっては、疾患連鎖の範囲は同じであっても、その連鎖に含まれる異常状態やその一部の定義をより詳細なものに特殊化することにより、疾患の is-a 関係が定義される場合がある。このような is-a 関係を本研究では垂直方向の is-a 関係と呼び、疾患連鎖の範囲による is-a 関係と区別している。例えば、図5に示すように、感染症の疾患定義連鎖では感染するウイルスや菌の種類を限定していないが、ウイルスや菌を「C型肝炎ウイルス」に特定することで、C型肝炎を感染症の下位概念となる疾患として定義している。

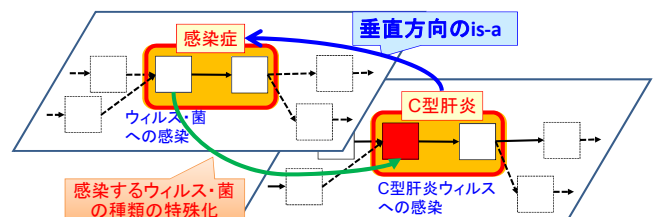


図5：垂直方向の is-a 関係

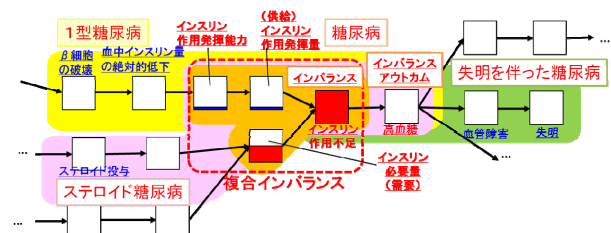


図6：インバランスモデルを用いた糖尿病の定義例

3.4.3 インバランスモデル

疾患には、先述の1型糖尿病のように常時インスリンが欠乏し慢性的に高血糖状態を呈するもの以外にも、2型糖尿病のように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）といったタイプのもがある。このような、疾患のタイプの概念的な違いを計算機上で適切に扱うために、本研究では「インバランス」という概念を定義し、疾患モデルに導入している。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指し、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る。この4つ組をまとめて「複合インバランス」とよぶ（図6）。この4つの状態を組み合わせることで、様々な疾患のタイプの違いを適切に扱うことができる[6]。

4. 因果連鎖の概念的分類

4.1 疾患連鎖はプロセスか？

続いて、状態と状態の系列としての因果連鎖とはオントロジーとして同じ種類に属するのか、異なる種類のものなのかについて考察する。上位オントロジーにおいて、状態は時間空間の実在物（生起物）であり、持続物(continuant)ではない。状態は、プロセスではないが、プロセスの兄弟概念である。このことは YAMATO¹ でも DOLCE² も同様である。因果連鎖は、状態の系列の特殊形であるので、ほとんどプロセスに近い概念であるように思われる。と言うことは、因果連鎖によって定義される疾患もプロセスであるということになってしまう。

しかし、疾患は診断対象である患者か罹患している何かの同定対象であるのでそれがプロセスであるはずがない。疾患は人体に生まれ、大きくなり、やがて消えていく何かであり、変化を維持できる持続

物である。このような、疾患はプロセスではないという考え方は、Ontology for General Medical Science (OGMS)における Barry Smith らの疾患定義と一致している [7]。

4.2 積層的連続プロセス (cumulative continuous processes)

我々の疾患定義は本質的には因果連鎖であるので、まず、因果連鎖とは何であるかということから検討する。そして、因果連鎖を論じる前に、必要となるプロセスに関する基礎的な問題を論じる。プロセスには以下の2つの種類がある[8]。

(1) 積層的連続プロセス (cumulative continuous processes)

どの時点においても終了していないプロセスが積み重なって進行するプロセス

(2) 非積層的プロセス (non-cumulative processes)

各時点において終了するプロセスが継続して進行するプロセス

ほとんどのプロセス、歩行、食べる、話すなどは(2)に属する。そしてそれらは動作主を容易に特定できる。一方、(1)のタイプのプロセスは、川の流れ、滝の水の落下、山の木々の燃焼などがある。いずれも多くのプロセスの集積であり、かつどの時点、どの場所で見てもプロセスは進行している。そして、いつも異なった水が流れている川の水流が示唆するように、この種のプロセスは関与者の特定は自明ではない。しかし、これらには、川、滝、山火事という深く関連する持続物の存在が広く受け入れられている。これは、イベントとプロセスに関する理論[8]で詳しく論じられているように、「流れ」や「燃焼」はプロセスではあるが、それは川、滝、山火事の「内部」プロセスであり、それらだけを用いて川、滝、山火事を説明しようとするのが間違っているのである。川、滝、山火事を語る時にはそれらの内部でなく、それら自身が一つの全体物として行っている「外部」プロセスを参照しなければならない。川の外部プロセスは流れのコースの変形であり、滝の外部プロセスは川底を削って滝の位置を後退させることであり、山火事の外部プロセスは燃焼範囲の拡大と移動である。これらの外部プロセスを enact するものとして、川、滝、山火事はオブジェクト（持続物）となる。

すなわち、(1)のタイプのプロセス (cumulative continuous processes) には、その外部プロセスを enact するものとしてのオブジェクト（持続物）が存在する。そこで、もし川と同じように、疾患連鎖が enact する外部プロセスがあれば、川と同様に疾患もオブ

¹ http://www.ei.sanken.osaka-u.ac.jp/hozo/onto_library/upperOnto.htm

² <http://www.loa-cnr.it/DOLCE.html>

ジェクト, 少なくとも持続物(continuant)ということになる.

4.3 従属的持続物としての疾患

肝心の因果連鎖は, 原因と結果の組を単位とする連鎖である. 引き起こされた結果は次の事象の原因となり, 因果伝播しつつ, 連鎖が進んでいく. 臨床医学における因果連鎖の特徴は, 原因事象が結果事象を引き起こした後も継続していることである. 多くの場合, 最初の原因事象を含めて, 全ての途中に生じた事象は, 後段にある注目する結果事象が生じている間もずっと生き続けていることである. すなわち, 臨床医学における因果連鎖プロセスはタイプ(1)に属すると言える. 因果連鎖はどの時刻でも行われており積層するプロセスである. 従って前節の議論に基づいて, 因果連鎖も川と同様持続物であることが分かる. 厳密には川は独立して存在する自立的持続物であるが, 疾患因果連鎖は人体に依存して存在するので, 従属的持続物である. 典型的な疾患はある小さな現象を原因として体内に生まれ, 新たな結果事象を引き起こしながら成長して, いくつかの異なった症状を引き起こし, いつしか人体に重篤な影響を与えることになる. やがて原因事象が衰え, 消滅するに従って, 諸症状も消滅して, 治癒に至り, 消滅する(運悪く患者が死亡した場合にはそれに連動して消滅する). このような因果連鎖としての疾患が行う「外部」プロセスには, 拡大, 分岐, 縮小などがある. 疾患はこれらの外部プロセスの enactor として, 人体に依存して存在する.

この新しい定義は, Smith らの定義とは疾患を従属的持続物とするということにおいては同一である. しかし, Smith らの疾患を disposition という人体やその構成要素が持つ一種の性質であるとする定義では, 疾患が identity を維持しつつ, 成長して, 分岐して, 消滅に至る dynamic な持つことを説明するには弱すぎる. そして, 臨床医が日々接する疾患に対して持つイメージとはほど遠いものである. 一方, 我々の定義は, そのような臨床医が持つ vivid な対象としての疾患をとらえている. そして, この新しい定義は, 新しいプロセスとオブジェクトの理論の成果[9]に強くサポートされるものであり, これまで合意が得られていない疾患定義に新しい提案をする事ができたものである.

5. おわりに

本稿では, 臨床医学オントロジーにおける疾患定義について, その中心となる疾患連鎖のオントロジー

的な意味に焦点を当てて議論した. 疾患を因果連鎖の相対として捉えた定義は, 複数の臨床医からも自然に受け入れ易いという評価を受けている. 現在, 12 診療科を対象とした約 6000 の疾患が定義されており, それらの疾患連鎖の定義を洗練する作業が臨床医の手によって進められている.

謝辞

本研究の一部は, 日本学術振興会の最先端研究開発支援プログラムおよび厚生労働省医療知識基盤研究開発事業により, 助成を受けたものである.

参考文献

- [1] 大江和彦, 今井健: 臨床医学知識処理を目指した医療オントロジー開発, 人工知能学会誌, Vol. 25, No. 4, pp.493-500, (2010)
- [2] 古崎晃司, 国府裕子, 周俊, 今井健, 大江和彦, 溝口理一郎: 臨床医学オントロジーの構築とその基本思想, 人工知能学会研究会資料, SIG-SWO- A802-09, (2008)
- [3] 古崎晃司, 国府裕子, 今井健, 大江和彦, 溝口理一郎: 実践的オントロジー構築技法—臨床医学オントロジーを例として—, 第 24 回人工知能学会全国大会 (JSAI2010) 予稿集, 1B5-1, (2010)
- [4] 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)
- [5] 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 (2007,2008-2009 年度) 報告書, <http://www.m.u-tokyo.ac.jp/medinfo/medont2009proj/>
- [6] 山縣友紀, 国府裕子, 古崎晃司, 今井健, 大江和彦, 溝口理一郎: 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, 第 25 回人工知能学会全国大会 (JSAI2011) 予稿集, 3GI-5, (2011)
- [7] Richard H. Scheuermann, Werner Ceusters, and Barry Smith, Toward an Ontological Treatment of Disease and Diagnosis, Proceedings of the 2009 AMIA Summit on Translational Bioinformatics, San Francisco, CA, 2009. pp. 116-120 (2009)
- [8] Riichiro Mizoguchi, Kouji Kozakil, Hiroko Kou, Yuki Yamagata, Takeshi Imai, Kayo Waki, and Kazuhiko Ohe : River Flow Model of Diseases, In Proc. of International Conference on Biomedical Ontology (ICBO2011), Buffalo, NY, June 26 –30, 2011
- [9] Antony Galton and Riichiro Mizoguchi: The water falls but the waterfall does not fall: New perspectives on objects, processes and events, Journal of Applied Ontology, Vol. 4, No. 2, pp. 71-107, (2009)