

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：34408

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K12867

研究課題名（和文）AIを利用した対話型電子カルテ病名精度検証システムの開発

研究課題名（英文）Development of interactive electronic medical record's diagnosis accuracy verification system using AI

研究代表者

山本 景一（Yamamoto, Keiichi）

大阪歯科大学・歯学部・教授

研究者番号：70416387

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、単に病名や症状を類推するだけでなく、我が国を代表する大規模リウマチ疾患多次元時系列データベースである京都大学のKURAMAコホートを対象に、エネルギーランドスケープ解析と時系列クラスタリングという手法を組み合わせ、時系列で刻々と変遷する患者の「状態」を治療効果と関係付けて可視化する数理モデルの開発を行った。KURAMAコホートに集積された多次元時系列データを用いて、治療経過全体を時間依存的に解析した。本研究で、日々の診療の中で、患者の状態に加え、状態変動性を評価することで、治療経過全体にわたる治療計画の最適化が可能となりうることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の提案する解析手法は、医療における多次元時系列データの可視化手法として有用であり、RA以外の疾患にも応用可能である。本研究で、日々の診療の中で、患者の状態に加え、状態変動性を評価することで、治療経過全体にわたる治療計画の最適化が可能となりうることが示唆された。本研究がリアルワールドデータ活用による個別化医療の発展に寄与することが期待される。

研究成果の概要（英文）：We profiled each patient's state transitions during treatment using energy landscape analysis and time-series clustering. Energy landscape analysis divided state transitions into two patterns: "good stability leading to remission" and "poor stability leading to treatment dead-end." The number of patients whose disease status improved increased markedly until approximately 6 months after treatment initiation and then plateaued after 1 year. Time-series clustering grouped patients into three clusters: "toward good stability," "toward poor stability," and "unstable." Patients in the "unstable" cluster are considered to have clinical courses that are difficult to predict; therefore, these patients should be treated with more care. The evaluation of state multistability enables us to understand a patient's current state in the context of overall state transitions related to rheumatoid arthritis drug treatment and to predict future state transitions.

研究分野：臨床研究情報学

キーワード：リアルワールドエビデンス リウマチ 教師なし学習 人工知能 医療ビッグデータ

1. 研究開始当初の背景

我が国では MID-NET、NDB、千年カルテその他電子カルテやレセプトデータ等を活用する医療ビッグデータの大型国家プロジェクトが多数実施されている。しかし、我が国の電子カルテに登録されている病名情報は、いわゆる「レセプト病名」で、精度が極めて低い。我が国の臨床研究のコスト削減と効率化のために、AI (機械学習) の活用が期待されている。当初、本研究において、AI 技術を利用し、専門医が AI と対話型で電子カルテに格納された病名の精度を検証する「対話型電子カルテ病名精度検証システム」の開発を行う予定であった。本研究により、我が国の電子カルテやレセプトを集積した医療ビッグデータの研究利用が加速することが期待された。当初の研究計画では単に AI 技術を用いて電子カルテから候補となる複数の病名を示し医師がインタラクティブに正解の病名を算出するような数理モデルの構築を検討していた。しかし、医療での AI 利用の進展は目覚ましく、すでに新規性が乏しくなっていた。現在の診療は、個々の患者の具体的な治療方針は初診から現在までの臨床評価で得られるデータや治療歴を基に判断され、将来の状態遷移については医師の臨床経験に基づく推測に依存している。薬物治療により刻々と変化する患者の状態を時間依存的に解析することにより、治療効果の顕著な時期と期間を定量的に示すことが可能となるかもしれない。従来の診察時の臨床評価に加え、日々の診療の中で状態変動性を評価することで、治療全体の状態遷移の中での現在の状態の位置づけの把握と、今後遷移する状態の予測が可能となる。本研究では、単に病名や症状を類推だけでなく、我が国を代表する大規模リウマチ疾患多次元時系列データベースである京都大学の KURAMA コホートを対象に、エネルギーランドスケープ解析と時系列クラスタリングという手法を組み合わせ、時系列で刻々と変遷する患者の「状態」を治療効果と関係付けて可視化する数理モデルの開発を行うこととした。

2. 研究の目的

多くの臨床研究の目的は、治療全体を一つの介入と考えてその効果や安全性を推測することであり、日常診療の治療経過全体にわたる多次元時系列データが時間依存的に分析されることは少ない。本研究の目的は、KURAMA コホートのエネルギーランドスケープ解析と時系列クラスタリングを行い、治療経過に沿って遷移する患者の状態を変動性の観点でプロファイリングすることであった。

3. 研究の方法

1987 年または 2010 年の RA 分類基準を満たす京都大学医学部附属病院リウマチセンターに来院された全患者が KURAMA コホート研究に登録され、臨床データおよび機能データがベースライン時および研究中の各訪問時に記録されている。本研究は、2011 年から 2018 年に登録され、初診時に過去の投薬歴のない関節リウマチ患者で、3 年以内に臨床的寛解あるいは 3 年間追跡可能である集団を解析対象とした。患者の状態は日々様々に移り変わる。良い、もしくは悪い状態にとどまり殆ど動かない場合もあるが、頻繁に推移する場合もある。状態の変わりやすさの程度をエネルギーとして分析・可視化する方法の一つがエネルギーランドスケープ解析である。確率分布の定義にエネルギーを伴うボルツマン分布を利用したボルツマンマシンで動的システムを定式化した。ボルツマンマシンで多次元データをエネルギーという指標で縮約するが、その移りやすさの指標が各状態に割り当てられ、良い状態に落ち着く、もしくは悪い状態に落ち着くことが同定された。さらに多次元時系列クラスタリングを行うことで、安定もしくは不安定な状態の時系列の推移の分類・可視化を行った。二つの時系列の距離を計算する DTW のアルゴリズムは時系列の交差を許さない最小コスト弾性マッチングとした。

4. 研究成果

KURAMA コホートに集積された多次元時系列データを用いて、治療経過全体を時間依存的に解析した。エネルギーランドスケープ解析により、状態遷移は、「寛解に至るパターン」と、「非寛解のまま固定し治療のデッドエンドとなるパターン」の 2 つに分かれた (図 1)。

Local Minima and Basin (3D)

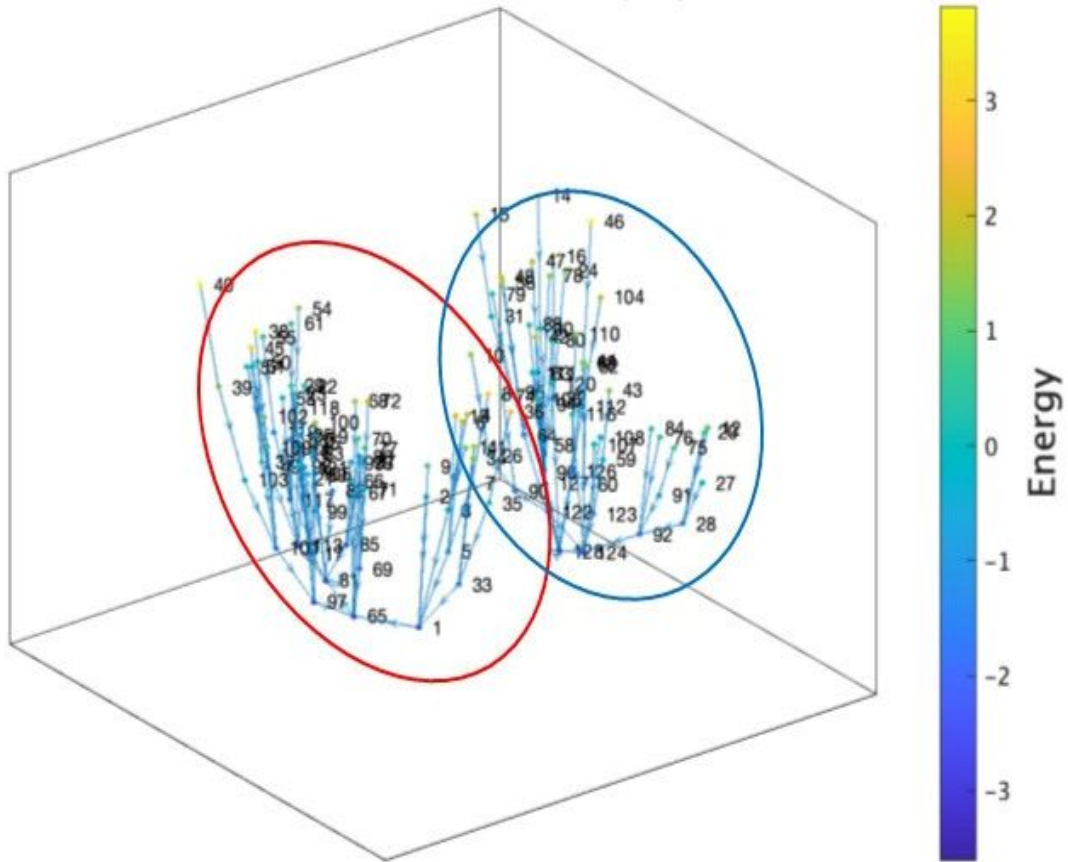


図1 . エネルギーランドスケープ解析結果

薬物治療によりパターン間を移動できるエネルギーの閾値は約-1.5であった。状態をエネルギーの閾値で4象限に集約し、象限ごとの患者数の推移を算出した。治療開始後6か月くらいまで薬物治療反応性が高く病勢改善者数の顕著な増加がみられるが、その後次第に緩やかになり、1年を経過すると病勢改善者数の増減が飽和することが示された。時系列クラスタリングによる患者プロファイリングでは、「治療効果が高い集団」、「治療効果が低い集団」、「治療効果が定まらない集団」の3つのクラスタに分類された(図2)。

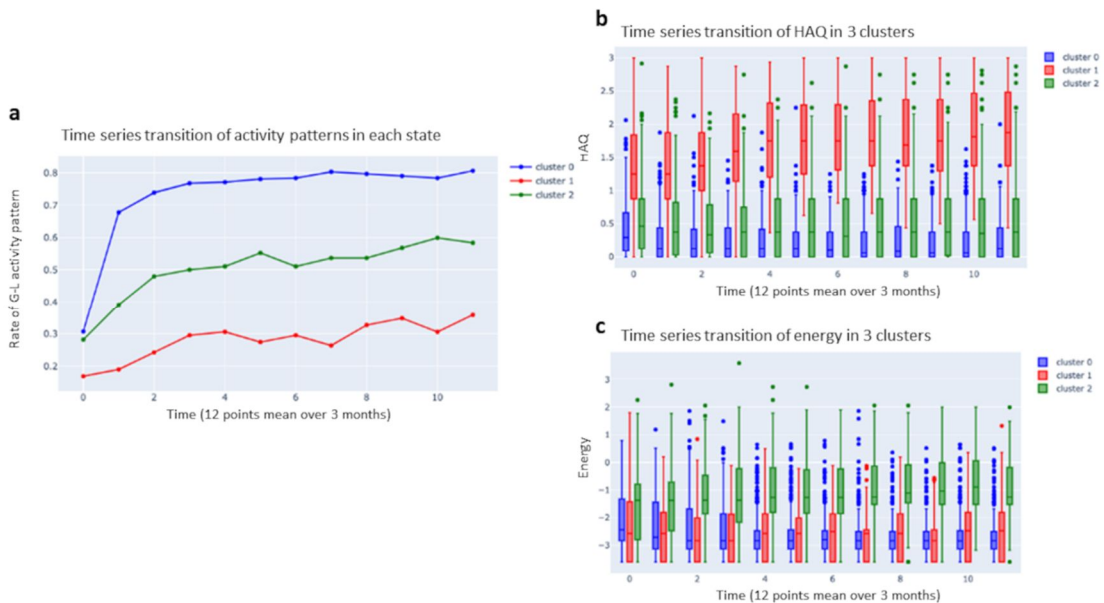


図2 . 時系列クラスタリング結果

「治療効果が定まっていない集団」がRA診療における臨床予測を困難にしており、より注意して治療にあたるべき集団であると考えられる。初診時年齢、罹患期間、初診時検査値などはクラスタによって異なる傾向が見られ、非寛解クラスタでは他と比較して高い傾向があることが示された。早期発見・早期治療開始の重要性が示唆された。

我々の提案する解析手法は、医療における多次元時系列データの可視化手法として有用であり、RA以外の疾患にも応用可能と考えている。一般に医療の多次元時系列データの直感的な解釈は難しく、治療の対象集団の全体的な傾向を把握することは容易ではない。我々は、日常診療の総合疾患活動性評価で用いられる7つの特徴量を状態番号とエネルギーの2つに次元削減を行い、時間経過に沿ってクラスタリングを行うことにより、RA患者の薬物治療における状態遷移の直感的な解釈を可能とした。多くの疾患で最善の治療を尽くしたとしても治癒や寛解に至らず、悪化を防ぎ少しでも良い状態の維持を目指す保存的治療が行われるケースは少なくない。糖尿病や高血圧などの生活習慣病では、HbA1C値や血圧値といった治療目標値がガイドラインなどにより設定され、RA治療におけるT2Tに相当するコンセプトの治療が実践されている。生活習慣病では食事や運動不足・ストレス・喫煙や過度の飲酒といった様々な要因が患者の状態に影響を与えるが、デジタルヘルス技術の進展によりパーソナルヘルスレコード(Personal health Record: PHR)や健康関連アプリが普及し、ウェアラブルデバイスからの頻回計測時系列センサーデータの収集が可能になりつつある。我々の方法により、これらの多因子を次元削減し状態遷移を可視化することで、行動変容や個別化医療のための治療計画最適化に有用な情報を提供し得るのではないかと考えている。

本研究の日常診療への適用を考えた場合、診療の中で7つの特徴量の入力を基にエネルギーを算出し、状態遷移パターンの中の位置づけをリアルタイムに表示できるアプリの開発が必要である。加えて、質の高い多次元時系列データ収集のために、診療の標準化が必要となる。従来の診療は、個々の患者の状態に応じて問診を行い、都度必要な検査を実施する。同じ疾患であっても、検査の頻度やカルテ記載の内容が医師の裁量に任されることが多く、均質な時系列データを収集できない場合が多い。KURAMAコホートでは、リウマチセンター所属の全ての医師が共通の問診票を使用し、一定の基準と品質管理のもとで経時的に患者の状態を記録している。このように日常診療とデータ分析を両立させ、不要な負担を極力排除しつつ、診療と分析の両方に役に立つ質の高い時系列データを収集するためのデータ標準化と医療体制整備が必要である。

なお、本研究の論文はPLoS One誌に採択された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yamamoto Keiichi, Sakaguchi Masahiko, Onishi Akira, Yokoyama Shinichiro, Matsui Yusuke, Yamamoto Wataru, Onizawa Hideo, Fujii Takayuki, Murata Koichi, Tanaka Masao, Hashimoto Motomu, Matsuda Shuichi, Morinobu Akio	4. 巻 19
2. 論文標題 Energy landscape analysis and time-series clustering analysis of patient state multistability related to rheumatoid arthritis drug treatment: The KURAMA cohort study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0302308
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0302308	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 5(6)
2. 論文標題 健康観察パーソナルヘルスレコードアプリによる新型コロナウイルス感染症対策	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 64-72
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 5(3)
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症対策のための健康観察パーソナルヘルスレコードアプリ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 70-76
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 37(2)
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症対策のための健康観察パーソナルヘルスレコードアプリ ~健康寿命延伸のための新しい社会基盤構築に向けて~	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bio Clinica	6. 最初と最後の頁 84-90
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 23(13)
2. 論文標題 パーソナルヘルスレコードを基盤とする新型コロナウイルス感染症対策～健康寿命延伸のための新しい社会基盤～	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 地域ケアリング	6. 最初と最後の頁 64-70
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamamoto Keiichi, Takahashi Tsubasa, Urasaki Miwa, Nagayasu Yoichi, Shimamoto Tomonari, Tateyama Yukiko, Matsuzaki Keiichi, Kobayashi Daisuke, Kubo Satoshi, Mito Shigeyuki, Abe Tatsuya, Matsuura Hideo, Iwami Taku	4. 巻 8
2. 論文標題 Health Observation App for COVID-19 Symptom Tracking Integrated With Personal Health Records: Proof of Concept and Practical Use Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 JMIR mHealth and uHealth	6. 最初と最後の頁 e19902 ~ e19902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/19902	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 4(3)
2. 論文標題 パーソナルヘルスレコードを基盤とする新型コロナウイルス感染症対策～健康観察パーソナルヘルスレコードアプリの開発～	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 84-91
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 3(31)
2. 論文標題 COVID-19対策のための健康観察パーソナルヘルスレコードアプリの開発～健康情報利活用のための新しい社会基盤～	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Precision Medicine	6. 最初と最後の頁 67-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山本景一, 石見拓	4. 巻 9(1)
2. 論文標題 新型コロナウイルス感染症対策のための健康観察パーソナルヘルスレコードアプリの開発	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患	6. 最初と最後の頁 121-124
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 阪口昌彦, 山本景一, 大西輝, 横山慎一郎, 松井雄介, 山本渉, 鬼澤秀夫, 藤井貴之, 村田浩一, 田中真生, 馬場俊輔, 橋本求, 松田秀一, 森信暁雄
2. 発表標題 多次元時系列データの可視化手法: エネルギーランドスケープ解析と時系列クラスタリング
3. 学会等名 ヘルスデータサイエンス学会第2回学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本景一, 阪口昌彦, 大西輝, 横山慎一郎, 松井雄介, 山本渉, 鬼澤秀夫, 藤井貴之, 村田浩一, 田中真生, 馬場俊輔, 橋本求, 松田秀一, 森信暁雄
2. 発表標題 関節リウマチ薬物治療における状態変動性に基づく患者プロファイリング: KURAMAコホートのエネルギーランドスケープ解析と時系列クラスタリング
3. 学会等名 第27回日本医療情報学会春季学術大会シンポジウム2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山本景一
2. 発表標題 シンポジウム「ヘルスデータサイエンスへの道のり～医療ビッグデータを活用するデータアーキテクチャの確立に向けて～」パーソナルヘルスレコードの臨床研究利用の可能性
3. 学会等名 日本臨床試験学会 第12回学術集会総会 (招待講演)
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山本景一
2. 発表標題 パーソナルヘルスレコードの研究利用について：COVID-19積極的疫学調査の経験より
3. 学会等名 日本オペレーションズ・リサーチ学会「ヘルスケアのOR」（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山本景一
2. 発表標題 シンポジウム「大学におけるCOVID-19対応の実際と今後の課題・展望」PHRでつなぐ健康観察と積極的疫学調査
3. 学会等名 第58回全国大学保健管理研究集会（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

1. 発表者名 山本景一
2. 発表標題 パーソナルヘルスレコード(PHR)の臨床研究利用の可能性～BRIDGを超えて～
3. 学会等名 DISC Japan User Group(CJUG) Workshop 2020 Webinar（招待講演）
4. 発表年 2020年～2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>日本医師会 COVID-19 有識者会議 山本景一, 石見拓 PHRを基盤とするCOVID-19対策 https://www.covid19-jma-medical-expert-meeting.jp/topic/4009</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------