

令和 4 年 6 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23160

研究課題名（和文）個別化された生活習慣改善指導における因果推論技術の研究

研究課題名（英文）Study on Causal Inference Technology for Personalized Lifestyle Recommendation to Prevent Chronic Diseases

研究代表者

白川 透（Shirakawa, Toru）

大阪大学・医学系研究科・特任研究員

研究者番号：60829357

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：健康アプリのデータに基づいて、ユーザの健康行動が最適化されるような保健指導コメントの自動選択アルゴリズムを開発した。データの事前解析では9%の健康行動の改善が認められた。しかしながら、2021年度に共同研究機関である神戸市において倫理指針からの逸脱の可能性が生じたため、研究は中止とした。2020年度に開発したアルゴリズムはコードを公開した。さらに、同様の方法論で研究可能なコホート研究における最適体重管理の因果学習の問題へと研究課題をシフトし、継続して研究を継続中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、保健指導を個人の属性および反応に基づいて精密に選択するアルゴリズムを開発した。生活習慣は多様であり、長期的な将来を見越した、最適な生活習慣の形成を促す提案への反応は人それぞれである可能性があるが、本アルゴリズムはこの多様性を考慮した保健指導を部分的に可能とする技術である。共同研究に関わる倫理的問題が生じたために方向修正が必要となったが、継続して本技術の応用と実証を、国の制度設計の根拠となる医学研究における重要な知識の抽出に対して用いることで、生活習慣病の低減に継続的に応用していく予定である。

研究成果の概要（英文）：Based on data from the health app, an algorithm was developed to automatically select health guidance comments that would optimize the user's health behavior. Preliminary analysis of the data showed a 9% improvement in health behavior. However, because a co-researcher from the joint research institute, Kobe City, was employed by the joint research company and involved in this study, the possibility of a conflict of interest arose. The university to which the researcher belonged pointed out the possibility of a conflict of interest and requested an ethical review by the Kobe City's institutional ethical review board in accordance with the Japanese government's ethical guidelines for medical studies. However, the response from the person in charge at Kobe city was inadequate. In light of this situation, the research was discontinued in consideration of the possibility of violating the national guidelines.

研究分野：公衆衛生学

キーワード：公衆衛生学 生活習慣病 疫学 因果推論 縦断研究 機械学習

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1 研究開始当初の背景

近年、世界的に循環器疾患やがん等の慢性疾患の蔓延が問題となっており、世界全体の死因の6割を占めている(GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators, 2016)。これらの慢性疾患の危険因子として、栄養や運動、飲酒、喫煙等の生活習慣がある。これらの危険因子は、長期的に糖尿病、肥満症、高血圧症、脂質異常症の原因となり、致死的な循環器疾患やがんに至るリスクを高める。したがって、健康的な生活習慣の形成は、慢性疾患のリスク低下を通じて公衆衛生の向上へのインパクトが大きいと考えられる。

生活習慣の偏りが長期的に糖尿病、肥満症、高血圧症、脂質異常症を経て循環器疾患に至る過程は、1960年代に開始された米国 Framingham 研究、日本の久山町研究、秋田-大阪研究等に代表される、長期的に集団を追跡するコホート研究というタイプの疫学研究により明らかにされてきた。現在の各国で施行されている保健医療政策は、これらの集団データの解析から得られた因果関係を考慮したエビデンスに基づいて策定されることが望ましい。しかしながら、これらの集団データから従来の手法で得られるエビデンスは、原因と結果の平均的な関係の推論に留まるものである。従って、これまでのエビデンスに基づく介入は、集団の中の各個人に対しては、さらなる最適化の余地がある可能性がある。

モバイルヘルス分野において、個人の生活習慣の改善を目的とした、スマートフォンによる健康行動変容支援の試みは、食行動に関する研究に限定しても多数の例がある。これらの多くは、ユーザの入力した食事内容に対して、ユーザの端末にガイドライン等に基づいたメッセージを送るものであった。生活習慣の改善を目的としてユーザごとの最も効果的な介入方法を明らかにするためには、個々の生活習慣に対する個別の介入の効果を検証する必要がある。本研究では、モバイル端末による健康行動変容支援において、介入と健康アウトカムを評価しながら、集団レベルと個人レベルで同時に最適化することを目指す。

2 研究の目的

本研究は、健康行動の改善を提案する個々の保健指導の効果が個人によって異なる場合に、保健指導の選択戦略を、健康アウトカムの評価を行いながら最適化することを目的とする。具体的にはスマートフォン等のモバイル端末向けの健康行動変容支援アプリにおいて、ユーザの生活習慣に対しての改善コメントの選択方法について、アルゴリズムに基づいた最適化を行い、この効果を評価する。この際に既存のエビデンス生成の枠組みである、集団の中での平均的な個人における因果推論を行いながら、さらに、個人の選好に基づく介入方法の最適化に関するエビデンスの生成を目的とする。

個人レベルの最適化には、機械学習分野において研究されている、多腕バンディットアルゴリズムに修正を加えて用いる。多腕バンディットアルゴリズムとは、複数の選択肢の報酬が未知である状況下で、選択肢の探索との活用のバランスを最適化する手法である。報酬のモデルとしては、各保健指導コメントを腕(保健指導コメント)に対応させ、その選択には、ユーザ属性と、個人の生活パターンを反映する腕から独立した変数、および個人の保健指導に対する選好によるロジスティック回帰を用いる。これは、文脈付ロジスティックバンディット(Chapelle & Li, 2011)を個別化したモデルに対応する。

3 研究の方法

本研究は、健康行動変容支援アプリを用いて、アプリの利用を促す複数のメッセージおよび健康行動変容メッセージを上記アルゴリズムで最適化することで、入力状況および健康行動アウトカムの改善を行うと同時に、個人の行動変容に寄与する因子を解明することを目的とした。対象者は、神戸市において健康づくりプラットフォーム「My Condition Kobe」の利用者約5000名およびMy Condition Kobeにて採用されている健康行動変容支援アプリの利用者約を対象とした。本研究は、大阪大学大学院医学研究科と神戸市の倫理位委員会にて承認された。

利用者に対して、複数の健康行動変容促進メッセージを準備し、発信しながら、上記アルゴリズムにより最適化を行う。アウトカムはアプリの利用頻度と翌日の朝食摂取とする。アプリの利用頻度は、メッセージを表示した翌日または翌々日の入力の有無とする。これは、アプリの利用頻度と健康アウトカムの間の関連が複数の研究から報告されているためである(Kankanhalli, Shin, & Oh, 2019)。利用者属性の変数としては年齢、性別、体格指標を用いた。さらに各メッセージ群に対する利用者の選好、利用者の反応しやすい曜日個人のパラメータとして追加することにより個別化を行った。

上記のアウトカムと変数を用いた個別化された文脈付バンディットアルゴリズムにより、健康アウトカムに寄与する因子は、各選択肢毎の因子 θ_a (年齢、性、body mass index [BMI]) と、利用者別のパラメータ θ_i (時間選好を表す効果)、および各選択肢に対する利用者の選好を表すパラメータ θ_{ai} とに分解される。さらに、My Condition Kobe の利用者に関しては、神戸市の実施した社会経済因子の調査である「くらしと健康に関する調査」結果、利用者アンケートおよび健診成績を用いて、利用者別のパラメータによる影響がどの程度説明可能かを、これらの質問紙の項目と θ_i および θ_{ai} との関連を評価することにより推論することを計画した。

4 研究成果

(1) アルゴリズム開発および実装

バンディットアルゴリズムを個別化した intelligent pooling (Tomkins, Liao, Klasnja, & Murphy, 2021) を参考に、バイナリアウトカムに対応したアルゴリズムを開発した。Logistic Thompson sampling (Chapelle & Li, 2011) を階層化することで、個人の効果を表現可能にしたモデルである。事前分布には正規分布を用いて、Laplace 近似にて更新を行った。

Algorithm 1 Personalized Logistic Thompson Sampling for Dietary Recommendation

```
1: for  $t = 0, \dots, T$  do
2:   for individuals  $i = 0, \dots, |\mathcal{I}|$  do
3:     Observe user characteristics  $s_t$ .
4:     Select action candidates  $\mathcal{A}' \subset \mathcal{A}$  given  $s_t$ .
5:     Draw  $\hat{\theta}$  from prior distribution  $p(\theta) = \mathcal{N}(\theta | \hat{\mu}, \hat{S})$ 
6:     Choose action  $a_t = \operatorname{argmax}_{a \in \mathcal{A}'} \mathbb{E}[r(y) | A = a, S = s_t]$ .
7:     Observe outcome  $o_t$ .
8:     Set  $\mathcal{D} \leftarrow \mathcal{D} \cup (o_t, a_t, s_t)$ .
9:   end for
10:  for individuals  $i = 0, \dots, |\mathcal{I}|$  do
11:    for recommendation  $a = 0, \dots, |\mathcal{A}|$  do
12:      Update posterior distribution  $p(\theta_a, \theta_{a,i}, \theta_i | \mathcal{D})$  by Laplace approximation.
13:    end for
14:  end for
15: end for
```

上記アルゴリズムの python 実装を以下に公開した。 <https://github.com/shirakawatoru/plts/>

(2) 実証研究結果

① コホートおよび変数

Users of the health app who used the app between October 2017 and October 2019. Information input by users in the app were recorded in the database. That includes user characteristics at baseline, dietary information such as food they had for breakfast, lunch, snack, and dinner, step counts, exercise menu, sleep quality, and subjective mood. Immediate after the users input their information, the app displays a recommendation for their input toward healthier activity according to health education guideline in Japan. Time and contents of recommendation were also used in the analysis. A total of 154,273 users were included in the analysis. Features are coded into 20 continuous and 260 dichotomous variables. Covariates were age, sex, target body mass index (BMI), target BMI, and answers to baseline questionnaire.

② Off policy evaluation

上記アルゴリズムを健康アプリのログデータに適用した。健康アプリ自体にはあらかじめ決められたルールに従って選別された健康アドバイスの中からランダムに選択肢を提示する、random policy に従ったアルゴリズムが実装されている。この random policy π_b をリファレンスとした、上記の personalized logistic Thompson sampling (PLTS) による介

入 π の治療効果 $\tau(\pi) = EY(\pi)/EY(\pi_b)$ を double reinforcement learning (Kallus & Uehara, 2020; Narita, Yasui, & Yata, 2021) により推定したところ、9%の治療効果の増加が見込まれた。

(3) 倫理的問題の発生と研究の方向転換

本研究は 2020 年 7 月に大阪大学大学院医学系研究科の倫理審査委員会および神戸市倫理審査委員会にて承認された。しかしながら、2021 年 4 月に本研究の神戸市の担当者が共同研究先の企業に最高医学責任者として就職し、神戸市の非常勤職を兼務した状態で、利益相反の申告をせずに 2021 年 5 月 7 日に本研究の意思決定に関する会議に参加するなど、本研究に関与したため、倫理指針への違反の可能性があると判断し研究は中止とした。神戸市への依頼や確認に対する担当者の対応に時間がかかったため、国の倫理指針に従って国への不適合報告を行い、研究を中止する手続きまでにおよそ 10 ヶ月程度の時間を要し、最終的に 2022 年 3 月 11 日をもって研究中止とした。上記の理由による中止報告は大阪大学大学院医学系研究科にて承認された。国の指針に従って神戸市の担当者に神戸市の倫理委員会への同一の報告を依頼したところ、神戸市の担当者により国の指針とは異なる手続きに従って作成された報告書による報告が行われ、これをもって手続きが完了したとのことであった。具体的な報告内容を照会したが回答は得られなかった。

このような経緯を踏まえて、2021 年度は神戸市民のデータは用いないこととし、上記の神戸市担当者とのやり取りと同時並行で、本研究の趣旨である、テクノロジーを中心とした、平均治療効果に基づく臨床および政策意思決定を行うというエビデンスに基づいた医療 (EBM) を精緻化した、個人また属性による治療効果である individual treatment effect (ITE) および conditional average treatment effect (CATE) に基づく意思決定を行うというパラダムである、精密医療 (precision medicine) あるいは精密公衆衛生 (precision public health) の方法論およびプロトタイプ構築の研究の方向を模索した。

(4) 地域コホート研究によるライフコース精密公衆衛生のプロトタイプ研究

前段までの経緯を踏まえて、本研究で開発した技術を、研究の趣旨である精密公衆衛生の実現を目指した基礎技術の開発と実証を見失うことなく、修正するために、申請者の所属する大阪大学医学部公衆衛生学教室の実施する地域コホート研究である Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS) へ適用するよう修正した。いかにして、この転換が可能であるかを述べる。本研究の技術的な目的は以下のデータ生成過程における治療意思決定 $\pi(a_t|h_t)$ の最適化問題である。

$$P^\pi(do) = P(dl_1) \otimes \bigotimes_{t=1}^K P(dl_{t+1}|h_t, a_t) \otimes \pi(da_t|h_t) \quad (1)$$

ここで、 l_t ($t = 1, \dots, K$) は共変量の履歴、 a_t ($t = 1, \dots, K$) は治療履歴であり、 $h_t = [l_1, a_1, \dots, l_t]$ は時刻 t における治療 a_t 以前の共変量と治療の履歴である。 $o = [l_1, a_1, \dots, l_K, a_K]$ は観測値であり、(1)は観測データの同時確率測度の反事実データ生成過程に対応する disintegration である。この最適化問題は治療戦略 π の下での counterfactual outcome の平均 $E_P Y(\pi) = E_{P\pi} Y$ の最大化である。この最大化に関して、上記 ② 節の OPE と同様に影響関数とセミパラメトリック理論に基づいた機械学習を用いた方法を用いる (Kennedy, 2022)。

① CIRCS 研究における問題設定

CIRCS 研究は 1960 年代に開始された半世紀以上続く地域住民のコホート研究である (Yamagishi et al., 2019)。対象者は大阪、秋田、茨城、高知の健診受診者であり。約 12,000 人を継続して追跡調査しており、循環器疾患および移動、死亡の調査を行っている。上記の反事実データ確率過程に基づいて、長期の全死亡アウトカムまたは循環器疾患発症アウトカムを最小化する個人の体重管理戦略を学習することを目的とした。疫学研究としての背景には、BMI と総死亡との関連は非常に多くの研究から報告されているが結果が一致していないことがある (Flegal, Kit, Orpana, & Graubard, 2013)。この問題の解決法として、研究の大規模化や pooled cohort data の解析、メンデルランダム化など分子疫学的方法が試みられてきた。しかしながら、体重の変化は疾患や生活習慣の原因であると同時に結果でもあるため、このような既存手法での解決には限界がある (Berrigan, Troiano, & Graubard, 2016)。体重と総死亡および循環器疾患発症との複雑な因果関係を解明するために(1)に基づいたデータ生成過程の分解を用いる。

② 複雑な縦断研究における因果推論

このように、保健指導コメントの最適化と縦断研究における BMI と循環器疾患の因果推論は同一のデータ生成過程の因果構造を考慮した分解に基づいている。特に生活習慣病を考えるにあたって重要なのは長期的な効果を考慮すること

である。動的な治療と交絡因子のフィードバックの存在する状況での因果推論は、(1)の分解に基づいた g-functional と呼ばれる治療効果の識別関数の発見に始まり(Robins, 1986)、生存分析やセミパラメトリック理論と融合して発展してきた (van der Laan & Robins, 2003)。さらに、この文脈で機械学習を用いた現代的な手法へと発展し(van der Laan & Rose, 2018)、同様の手法はバンディットアルゴリズムにおける最適方策学習へと発展している (Bibaut, Chambaz, Dimakopoulou, Kallus, & van der Laan, 2021)。

申請者は、2022 年のフルブライト奨学金に採択され、本研究の延長として、このような精密公衆衛生の実現を目指した複雑な縦断研究における因果推論と治療戦略の最適化について、Professor Mark van der Laan の主宰する UC Berkeley, Center for Targeted Machine Learning and Causal Inference にて研究予定である。本研究費にて開発された手法は、オープンデータあるいは米国や日本におけるデータに対して適用することで研究を継続し、論文報告する予定である。

References

- Berrigan, D., Troiano, R. P., & Graubard, B. I. (2016, August). BMI and mortality: The limits of epidemiological evidence. *Lancet* (London, England), 388(10046), 734–736. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30949-7
- Bibaut, A., Chambaz, A., Dimakopoulou, M., Kallus, N., & van der Laan, M. (2021, June). Risk Minimization from Adaptively Collected Data: Guarantees for Supervised and Policy Learning. arXiv:2106.01723 [cs, math, stat].
- Chapelle, O., & Li, L. (2011). An empirical evaluation of thompson sampling. In J. Shawe-Taylor, R. Zemel, P. Bartlett, F. Pereira, & K. Weinberger (Eds.), *Advances in neural information processing systems* (Vol. 24). Curran Associates, Inc.
- Flegal, K. M., Kit, B. K., Orpana, H., & Graubard, B. I. (2013, January). Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 309(1), 71–82. doi: 10.1001/jama.2012.113905
- GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. (2016, October). Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet* (London, England), 388(10053), 1459–1544. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31012-1
- Kallus, N., & Uehara, M. (2020, June). Double Reinforcement Learning for Efficient Off-Policy Evaluation in Markov Decision Processes. arXiv:1908.08526 [cs, stat].
- Kankanhalli, A., Shin, J., & Oh, H. (2019, January). Mobile-Based Interventions for Dietary Behavior Change and Health Outcomes: Scoping Review. *JMIR mHealth and uHealth*, 7(1), e11312. doi: 10.2196/11312
- Kennedy, E. H. (2022, March). Semiparametric doubly robust targeted double machine learning: A review. arXiv:2203.06469 [stat].
- Narita, Y., Yasui, S., & Yata, K. (2021, September). Debaised Off-Policy Evaluation for Recommendation Systems. *Fifteenth ACM Conference on Recommender Systems*, 372–379. doi: 10.1145/3460231.3474231
- Robins, J. (1986). A new approach to causal inference in mortality studies with a sustained exposure period—application to control of the healthy worker survivor effect. *Mathematical modelling*, 7(9-12), 1393–1512.
- Tomkins, S., Liao, P., Klasnja, P., & Murphy, S. (2021, September). Intelligent Pooling: Practical Thompson sampling for mHealth. *Machine Learning*, 110(9), 2685–2727. doi: 10.1007/s10994-021-05995-8
- van der Laan, M., & Robins, J. (2003). *Unified methods for censored longitudinal data and causality*. Springer New York.
- van der Laan, M., & Rose, S. (2018). *Targeted learning in data science: Causal inference for complex longitudinal studies*. Springer International Publishing.
- Yamagishi, K., Muraki, I., Kubota, Y., Hayama-Terada, M., Imano, H., Cui, R., ... Iso, H. (2019, March). The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS): A Long-Term Epidemiological Study for Lifestyle-Related Disease Among Japanese Men and Women Living in Communities. *Journal of Epidemiology*, 29(3), 83–91. doi: 10.2188/jea.JE20180196

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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 |
|---------|---------|
|---------|---------|