

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：82626

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2011～2013

課題番号：23240043

研究課題名(和文) 確率関係モデルによる医療臨床データの高度活用に関する研究

研究課題名(英文) Advanced Utilization of Medical Record Data with Relational Probabilistic Models

研究代表者

麻生 英樹 (Asoh, Hideki)

独立行政法人産業技術総合研究所・知能システム研究部門・上級主任研究員

研究者番号：10344194

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 36,900,000円、(間接経費) 11,070,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題では、日常の診療行為の中で日々生み出される膨大な臨床情報をより高度に活用するための新たな統計解析手法を開発することを目的とした研究を実施した。治療過程を患者と医師とのインタラクションとみなす立場から、マルコフ決定過程を用いて医療臨床時系列データをモデル化し、強化学習や逆強化学習などの手法を用いて、患者の状態の価値や、医師の処方価値を評価するという新たな分析の枠組みを提案した。そうした分析を容易に実行するためのツール群を整備し、臨床データを可視化しながら、医師にとって重要な意味のあるデータ群を抽出し、分析することを可能にした。

研究成果の概要(英文)：In this research project, we tried to develop a novel statistical analysis framework for medical record data which are generated in daily medical care processes. We proposed to use Markov decision process to model the medical record data and evaluated the value of patient states and doctors' actions with reinforcement learning and inverse-reinforcement learning methods. We also developed a tool chains which enable to visualize medical record data, extract interesting parts of the data, and analyze the extracted data with the proposed methods.

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医療・福祉 機械学習 統計数学 知識表現 循環器・高血圧

1. 研究開始当初の背景

近年、情報化の進展により、臨床医療の現場にも多くの情報機器が導入され、電子的な治療記録や各種のセンサからの情報など、膨大なデータが電子的に蓄積されるようになってきている。しかしながら、それらのデータは基本的にランダム割り付けを伴わない観察データであり、従来の臨床試験の仮説検定の枠組みには適さないため、継続的に蓄積される大量の情報が十分に活用されているとは言えない。

研究分担者の一人である興相らは、観察データを傾向スコアで補正する方法によって治療の有効性の検証等を行っているが、そこで用いられている情報も治療過程で得られる情報の一部に留まっており、継続的に得られる情報全体を活用する枠組みは未だ確立されてはいない。また、知能情報学の分野では、検査結果群をもとに患者の病名を診断するような診断システムについて多くの研究が行われてきたが、それらの多くは一回性の推定であり、そこでも、患者の状態や治療過程全体を継続的に追跡するような研究は少ない。

医療過程が高度化、複雑化、情報化してゆく中で、これまで十分に活用されてこなかった日常的な診療過程の中で蓄積される膨大な観察データを体系的に活用し、診療過程の中でより粒度の小さい仮説検証サイクルを回しながら医療過程の質を持続的に向上させることは、学術的に新規かつ重要な課題であるとともに、社会的にもニーズが高いと考えられる。

一方、様々な分野での大量のデータの電子的蓄積と計算機の高速度化を背景として、機械学習やデータマイニングの研究が高度に進展し、階層化された多くの隠れた変数を含むモデルや、変数間の制約関係を含むモデルなど、従来では考えられなかったような複雑な確率分布モデルの利用が可能になっている。

時間的に継続して得られる観察データとアクションの系列を潜在的な変数を含めた形でモデル化する問題についても、マルコフ決定過程や部分観測マルコフ決定過程を代表とする多くのモデルが提案され、高速な学習・推論アルゴリズムが開発されてきた。それらのモデルは、従来、信号処理、パターン認識やロボットの動作の学習等を中心に応用されてきているが、そうした最新の成果を医療過程で得られるデータに適用するとともに、それによって得られるフィードバックからモデルやアルゴリズムを改良してゆくことは、一部に先駆的な研究は行われたものの、未だ十分に研究が深められてはいない。

また、診療過程中に得られる情報には複雑な概念が含まれており、それらの間の意味的關係を定義するオントロジーの整備が進められているが、それらを診療過程の確率モデルと組み合わせることも行われていない。

2. 研究の目的

3年間の研究期間中に以下の研究設問に答えることを目指して研究を実施した：

- (1) 医療臨床データと整備されたオントロジーで記述される医学知を融合した、
 - (2) 診療過程の確率関係モデルの実現可能性および学習や推論の効率性の解明
- 関係制約の導入によってモデルの精度や推論の速度が向上するか否かの解明
- (3) 従来の臨床試験等における統計解析手法との比較および医療過程における最適な exploration-exploitation バランスを実現する方法の解明

研究の基盤となる臨床データおよびオントロジーには東京大学医学部附属病院を中心として構築している循環器内科情報データベースおよび大規模臨床医学用語概念オントロジーをベースとして用い、適切な拡張を加える。3年間の研究期間終了時には、循環器内科の分野において、診療過程で蓄積される観察データに基づき、医師、患者のみならず、製薬メーカー、医療器具メーカー等にとっても有効な情報を継続的に提供できる新しい統計解析の枠組みを提示することを目指した。

3. 研究の方法

3年間の研究期間を通じて、(1) 臨床情報データベースの整備・拡張、(2) オントロジーの整備・拡張と医学知の記述、(3) 確率モデルの構築と学習・推論アルゴリズムの探索、(4) 評価用課題への確率モデルの適用、を並行して実施することで、それぞれの質を向上させた。

初年度である平成 23 年度には基礎となるデータ、オントロジーの整備を中心に実施するとともに、マルコフ決定過程に基づく確率モデルの実装を行い、強化学習による治療過程データの分析・評価を通じて手法の有効性を検証した。

平成 24 年度には、確率モデルの拡張と学習・推論アルゴリズムの探索を中心に実施するとともに、モデルの評価に用いる検証課題としての疾病の種類を広げた。

最終年度である平成 25 年度には、引き続き確率モデルの拡張と学習・推論アルゴリズムの探索を進めるとともに、(5) 提案した確率モデル、アルゴリズム等をプロトタイプシステムの形に統合して総合的な評価を行った。さらに、ワークショップ等を開催して研究成果を広く公開することをめざした。

4. 研究成果

(1) 臨床情報データベースの整備・拡張については、東京大学医学部附属病院循環器内科のデータの研究用途での利用に対する倫理委員会の承認を得た後に、今回の研究対象として、経皮的冠動脈形成術を受けるために入院した経験のある患者および心不全治療のために入院した経験のある患者を選定した。

それぞれの疾病について、関連する検査データと投薬データを抽出してクレンジングした後、入退院の区別、透析治療の有無等の分析に必要な情報を付加して、確率モデリングに適した形に整形した。

(2) オントロジーの整備・拡張と医学知の記述については、分析の対象とした疾患関連の薬剤を選択し、薬品名と成分名、分量、階層的な薬剤分類の情報を整備するとともに、(1) で整備したデータに組み込んだ。

(3) 確率モデルの構築と学習・推論アルゴリズムの探索については、治療過程を医師と患者のインタラクションとみなす立場から、医療臨床データをマルコフ決定過程でモデル化することを提案した。適切な報酬関数を仮定して価値評価や方策更新などの強化学習のアルゴリズムを適用することによって患者の状態の価値や医師の処方価値を分析することを提案した。

臨床データに含まれていない報酬情報をデータから推定するために、ベイジ的な逆強化学習アルゴリズムを適用することを提案するとともに、これらの手法を組み合わせることで、医療臨床過程から得られる時系列データの新たな分析の枠組みを提案した。

LASSO 回帰をベースとして、医師処方の変化の有無から患者の検査結果を回帰することにより、大量の臨床データの中から医師にとって興味深い患者の状態変化を検出するための手法を提案した。

機械学習結果による予測がセンシティブな情報に対して公平になるような、公平性を配慮した新しい学習の枠組みを提案し、関連する概念を整備するとともに、公平性を高めるための正則化項を導入した学習アルゴリズムを提案した。

(4) 評価用課題への確率モデルの適用については、マルコフ決定過程と強化学習にもとづく分析手法を(1)および(2)で整備したデータに適用した。患者の予後を考慮した状態価値の評価や医師の処方価値の評価を行い、妥当と考えられる評価値が得られることを確認した。図1は、代表的な血糖値の検査値であるヘモグロビンA1c(HbA1c)の値を状態としたときの、患者の状態価値の評価を行った結果の一例を示している。ここでは、HbA1cが正常の範囲にある場合の報酬を+1として計算を行った。縦軸は、患者が将来に得るであろう累積報酬の期待値であり、“doctor”は医師の処方から学習した方策を適用した場合、“test data”は学習に用いなかった評価用のデータを用いた評価、“optimal”は評価値が最大になるように最適化した方策を適用した場合である、医師方策に沿った方策の場合には、検査値が正常の範囲の患者と少し悪い患者の予後の差は大きいですが、より検査値が悪い患者との差は

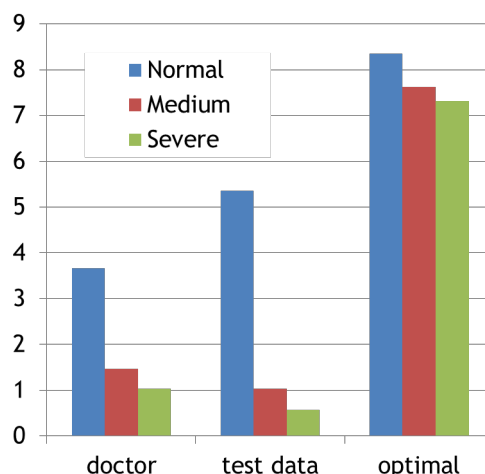


図1 患者の状態価値の計算結果

それほど大きくはないことなどがわかる。

この枠組みは、適切な報酬関数を用いることによって、患者のQoLの評価にもつながる。その一方で、状態・行動の空間が広く、データが疎になるために、各状態での評価値計算等が例外的な状態遷移に大きく影響される、などの課題があることも明らかになった。

その課題を解決するために、マルコフ決定過程の行動空間を圧縮する、最適な薬剤分類粒度について検討した。その結果として、医師の処方を予測するという観点からは、今回のデータについては、大分類を用いることが適当であることが明らかになった。

治療過程のデータには、強化学習による分析に必要な報酬値が含まれていないため、逆強化学習の手法をデータに適用して、医師の想定している報酬関数の推定を試みた。得られた結果は、状態が少し悪い場合の報酬値が最も大きいという、直観に反するものであったが、医師の協力を得て可能な解釈を検討した結果、病院に来院する患者はすでに状態が悪い場合が多いため、状態を正常にするよりは、より悪化させないことを目標に治療を行うことも多い、という解釈の可能性が示唆された。しかしながら、得られた報酬関数によっては医師の処方を十分な精度で再現できないことも明らかになっており、今後、より精度の高い逆強化学習の手法について検討してゆく必要がある。

LASSO 回帰をベースとした手法を心不全のデータに適用して、医師にとって興味深い患者の状態変化を抽出できることを確認した。特に、マニュアル化されていない治療上の意思決定が困難なケースとして、心不全の患者において腎機能が悪化した場合を対象として分析を行い、医師の処方変化をもたらす患者の状態変化を抽出することで、そうしたケースでどのような治療が行われているかを検証することが容易になることを示した。

(5) 開発した確率モデル、アルゴリズム等をプロトタイプシステムへの統合については、まず、初年度に、マルコフ決定過程に基

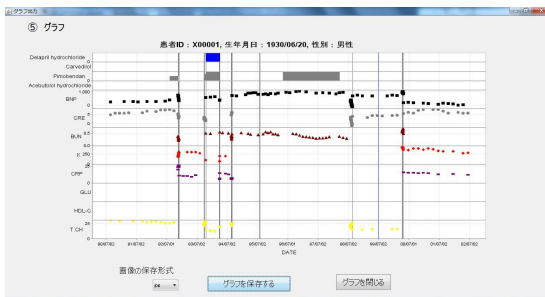


図2 可視化ツール画面例

づく強化学習を用いて報酬つき時系列データを分析するためのツールを、統計計算言語Rのパッケージとして構築した。

2年目には、そのツールを、部分観測マルコフ過程による分析が可能になるように拡張した。また、逆強化学習と徒弟学習の機能も組み込んだ。

3年目には、上記のパッケージの可用性を向上させるために、時系列データを可視化し、分析対象のデータを選択するための可視化ツールを開発した。図2に可視化ツールの画面のスナップショットを示す(表示されているデータは模擬のものである)。

さらに、すでに開発したRパッケージと組み合わせることによって、大量のデータの中から医師の興味に適合したデータを抽出して分析するための枠組みを確立した。今回開発したツールは、マニュアル等を整備した後に、ホームページ等を通じて公開する予定である。

最終年度に、研究成果の普及と深化のために、「医療臨床データへのMDP/POMDPの応用に関するワークショップ」を開催した。マルコフ決定過程、部分観測マルコフ決定過程を用いた医療データの分析の先駆的な研究を行っているOguzhan Alagoz教授および、徒弟学習に関する先端的な研究を行っている牧野貴樹准教授を招聘して、研究成果の交流を行った。

(6) 今後の課題：全体を通じて、医療臨床時系列データに対する新たな分析の枠組みを提示することはできたと考えている。しかしながら、その有効性については十分な評価が行えたとはいえず、方向性と可能性を示すにとどまった。また、医学的知識の導入についても、薬剤に関する知識や検査値の離散化に関する知識を導入したことにとどまり、様々な医学的知識を利用した分析までには至らなかった。

研究を通じて、医療臨床データは、個人差が大きく、例外的なケースも多く含まれているため、データを効率よくモデル化することが難しいことが明らかになった。こうした課題に対処するための一つの鍵は、マルコフ決定過程や部分観測マルコフ決定過程の状態空間を適切に構成することであると考えられる。今回の研究成果を次のステップへと発

展させてゆくためには、たとえば、医師の処方方を模倣するような徒弟学習を通じて、患者の状態を表現する空間を自己組織的に構成してゆくような学習方式の研究開発などが重要と考えられる。

また、手法によって得られた結果の検証方法や、その意味を医師に、わかりやすく、かつ納得のゆく形で提示する方法も重要な課題である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計12件)

麻生英樹、城真範、赤穂昭太郎、神島敏弘、橋田浩一、荒牧英治、興相貴英、An Application of Inverse Reinforcement Learning to Medical Records of Diabetes Treatment, Proceedings of ECMLPKDD2013 Workshop on Reinforcement Learning with Generalized Feedback、査読有、2013、URL:<http://www.ke.tu-darmstadt.de/events/PBRL-13/papers/02-Asoh.pdf>

麻生英樹、強化学習と逆強化学習による医療臨床データの分析、計測と制御、査読無、52巻、2013、pp.1028-1033

神島敏弘、赤穂昭太郎、麻生英樹、佐久間淳、The Independence of the Fairness-aware Classifiers、Proceedings of the 4th IEEE International Workshop on Privacy Aware Data Mining、査読有、2013、pp.849-848

DOI:10.1109/ICDMW.2013.133

麻生英樹、城真範、赤穂昭太郎、神島敏弘、橋田浩一、荒牧英治、興相貴英、Modeling Medical Records of Diabetes using Markov Decision Processes、Proceedings of ICML2013 Workshop on Role of Machine Learning in Transforming Healthcare、査読有、2013、URL:https://sites.google.com/site/icmlwhealth/workshop-organization/submissions/mlhealth13_submission_2.pdf

神島敏弘、赤穂昭太郎、麻生英樹、佐久間淳、Consideration of Fairness-aware Data Mining、Proceedings of 2012 IEEE 12th International Conference on Data Mining Workshops、査読有、2012、DOI: 10.1109/ICDMW.2012.101

神島敏弘、赤穂昭太郎、佐久間淳、Fairness-aware Learning through Regularization Approach、Proceedings of the 3rd IEEE International Workshop on Privacy Aspects of Data Mining、査読有、2011、pp.643-650、DOI: 10.1109/ICDMW.2011.83

〔学会発表〕(計22件)

神島敏弘、赤穂昭太郎、麻生英樹、佐久間淳、The Independence of the Fairness-aware Classifiers、The 4th IEEE International Workshop on Privacy Aware Data Mining、2013年12月7日、Sheraton Dallas Hotel(ダラス市・アメリカ合衆国)

麻生英樹、城真範、赤穂昭太郎、神島敏弘、橋田浩一、荒牧英治、興相貴英、An Application of Inverse Reinforcement Learning to Medical Records of Diabetes Treatment、ECMLPKDD2013 Workshop on Reinforcement Learning with Generalized Feedback、2013年9月23日、Congress Centre U.Hajk(プラハ市・チェコ共和国)

麻生英樹、城真範、赤穂昭太郎、神島敏弘、橋田浩一、荒牧英治、興相貴英、Modeling Medical Records of Diabetes using Markov Decision、ICML2013 Workshop on Role of Machine Learning in Transforming Healthcare、2013年6月20日、Atlanta Marriot Marquies(アトランタ市・アメリカ合衆国)

麻生英樹、城真範、神島敏弘、赤穂昭太郎、興相貴英、逆強化学習による医療臨床データの分析、電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会、2013年1月24日、北海道大学(札幌市・北海道)

麻生英樹、城真範、神島敏弘、赤穂昭太郎、興相貴英、報酬と行動を伴う時系列データの強化学習を用いたオフライン分析、電子情報通信学会ニューロコンピューティング研究会、2012年1月27日、はこだて未来大学(函館市・北海道)

〔その他〕

研究プロジェクトホームページ
<https://staff.aist.go.jp/h.asoh/medical-data/>

研究ワークショップ開催
医療臨床データへのMDP/POMDPの応用に関するワークショップ、2014年2月22日、東京大学(文京区・東京都)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

麻生 英樹 (ASOH Hideki)
産業技術総合研究所・知能システム研究部門・上級主任研究員
研究者番号：10344194

(2) 研究分担者

橋田 浩一 (HASIDA Koiti)
東京大学大学院・情報理工学研究所・教授
研究者番号：00357766

赤穂 昭太郎 (AKAHO Shotaro)
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテ

クノロジー研究部門・研究グループ長
研究者番号：40356340

神島 敏弘 (KAMISHIMA Toshihiro)
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテ
クノロジー研究部門・主任研究員
研究者番号：50356820

城 真範 (SHIRO Masanori)
産業技術総合研究所・ヒューマンライフテ
クノロジー研究部門・主任研究員
研究者番号：90357244

興相 貴英 (KOHRU Takahide)
東京大学医学部附属病院・臨床登録医
研究者番号：40401046

荒牧 英治 (ARAMAKI Eiji)
京都大学デザイン学ユニット・特定准教授
研究者番号：70401073
(平成25年度より連携研究者)