

令和 4 年 4 月 27 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K12840

研究課題名(和文) AIを活用したメタ解析迅速化による、生活習慣病診療EBMの早期実現への挑戦

研究課題名(英文) Meta-analyses of artificial intelligence for promoting evidence-based medicine of non-communicable diseases

研究代表者

児玉 暁 (Kodama, Satoru)

新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授

研究者番号：50638781

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)：生活習慣病発症予防に向けた人工知能の有用性に関するエビデンスは未確立である。本プロジェクトは、2型糖尿病およびその治療の主な障壁となる低血糖に焦点を当て、メタ解析手法を用いて、人工知能による発症予測能を評価した。メタ解析の結果、現時点の機械学習は、2型糖尿病高危険群の同定には有用であるが、個人が自身の発症危険度を予測するツールとして不十分であること、および糖尿病患者自身が差し迫る低血糖症に備えるツールとしては有用であると結論付けた。本研究は、生活習慣病診療、とくに発症(一次)予防のための集中的な介入を要する高危険群の同定における人工知能の活用の第一歩となる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

予後予測に必須であるが、原理・解釈が難しく敬遠されがちなhierarchical summary receiver operating characteristicモデルを用いたメタ解析を大々的に行った研究プロジェクトである。人工知能の糖尿病、低血糖予測能力を評価した本研究は、社会的要請の高いAIの糖尿病診療にとって極めて重要な布石であり、今後、他の生活習慣病への拡張も期待大である。

研究成果の概要(英文)：Evidence for usefulness of artificial intelligence (AI) in primary prevention of non-communicable diseases has not been established. This project aimed to assess the ability of AI to predict the onset of non-communicable diseases, focusing on type 2 diabetes mellitus (T2D) and hypoglycemia, a major barrier of treating diabetes, using a meta-analytic technique. The results of meta-analysis were interpreted as meaning that the ability of current machine learning was acceptable for clinicians to discriminate individuals at high risk of T2D but insufficient for individuals to recognize their risk of T2D and that it is sufficient as a tool for patients with diabetes to prepare for their impending hypoglycemia. The study is the first step to apply the AIs to clinical practice of non-communicable diseases, especially identifying individuals which were at high risk and thus require strict managements for primary prevention.

研究分野：医療情報学

キーワード：人工知能 糖尿病 メタ解析

1. 研究開始当初の背景

● 高血圧、糖尿病、心血管疾患を始めとする生活習慣病は、国民医療費の増大と医療経済の逼迫に拍車をかけている。一度発症すると不可逆的に治療を要する特性上、発症予防（一次予防）が欠かせない。高頻度疾患であるゆえ、一次予防の達成には、全人口の定期検査・スクリーニングが理想であるが、検査、治療にかかる医療資源には限界がある。そこで発症危険性の高い人々を選定し、集中的に発症予防のための生活指導・治療を行う、医療資源の選択と集中が欠かせない。

● 医師不足が各地で深刻であり、とくに人手を欠かすことのできない入院治療部門に医療スタッフの集中させるため、外来無人診療、とくに人工知能(artificial intelligence: AI)を活用した診療に対するニーズが固まっている。しかし、生活習慣病（特に予防）診療におけるAIの活用はほとんど実施されていない。その理由は、生活習慣病発症予測を行うAI研究とその精度に関するエビデンスが不十分だからである。

● 一般に、疾患（主に画像）診断におけるAIの活用が進んでいる一方、疾患発症予測におけるAIの活用は、相対的に遅れている。しかし、近年、AIによる診断モデル構築研究に遅れて、入手可能なデータを総括集してAIにインプットし、糖尿病を中心に、将来生活習慣病発症を予測するモデルを構築させ、モデルの精度を評価する予測モデル構築研究が、進みつつある。

● 研究数増加に呼応して、同テーマの各研究結果を総括し、包括的なエビデンスを確立するメタ解析へのニーズが高まる。しかし、エビデンス構築の礎となるメタ解析は多数存在するが、治療介入前後の疾患マーカーや、ある暴露因子の疾患発症相対リスクの定量評価が主流であり、診断予測能を定量評価するメタ解析は、解析原理が複雑であることを相重なり、少数派である。

2. 研究の目的

上記諸背景を鑑み、我々は、AIの疾患発症予測への活用実現性を探るべく、生活習慣病でも最もAI予測研究の進んでいる糖尿病とその治療の大きな障害となる低血糖症に焦点を当て、疾患発症予測能を、診断研究メタ解析手法を用いて評価するプロジェクトを立ち上げた。

3. 研究の方法

電子検索データベース(MEDLINE, EMBASE)を用い、1) 非糖尿病対象者の糖尿病発症有無または、糖尿病患者の低血糖発症有無を調査、2) 発症前に集めた背景データ（説明因子）と発症有無を学習器にインプット、3) 機械学習(machine learning: ML)のアルゴリズムに事前の（コックス、ロジスティックなどの）モデル仮定が存在しない、4) 真陽性、偽陰性、疑陽性、真陰性数のデータが入手可能な条件を満たす観察研究を網羅的に検索した。

ML効果指標としては、感度、特異度、陽性尤度比（テスト陽性者が検査前後の発症オッズ）、陰性尤度比（テスト陰性者の検査前後の発症オッズ）、受信者動作特性(Receiver Operating Characteristic: ROC) 曲線の曲線下面積(Area Under the Curve: AUC)を用い、各研究における真陽性、偽陰性、疑陽性、真陰性数のデータに階層統合ROC(Hierarchical Summary ROC: HSROC)モデルをあてまめ、統合効果指標値を推定した。

4. 研究成果

MLにT2D、低血糖発症予測をさせた、解析可能研究数はそれぞれ12、19であった。図1・図2にそれぞれ、T2D、低血糖発症予測MLアルゴリズムのHSROC曲線を示した（最終ページ）。MLアルゴリズムのT2D、低血糖統合予測値は感度、特異度、陽性尤度比、陰性尤度比、AUCの順にそれぞれ0.81、0.82、4.55、0.23、0.88および0.80、0.92、10.42、0.22、0.92であった。

感度、特異度は逆相関の関係にあり、感度、特異度単独での検査精度の評価は不可能である。AUCは、疾患発症者と非発症者を識別指標として広く知られており、集団レベルで考えた場合の検査精度の指標である。一方、陽性尤度比（感度を[1-特異度]で割った値）は、ある個人がテスト陽性を知らされた場合の知る前と比較した疾患発症オッズであり、陰性尤度比（[1-感度]を特異度で割った値）は、ある個人がテスト陰性を知らされた場合の知る前と比較した疾患発症オッズであり、個人レベルで考えた場合の検査精度の指標と考えられる。

Hosmerらの基準によれば、診断・予測検査の臨床活用に必要なAUCは0.8以上（理想的には0.9以上）とされる。この基準を用いると、T2D発症予測におけるMLアルゴリズムの活用は臨床家が集団レベルで、発症高危険群とそうでない群を識別する目的で用いる場合には有効であると解釈できる。一方、Jacschkeらの診断・予測検査活用のガイドラインによると、個人レベルでテスト結果を自身の疾患リスクの判断にかつ活用可能な陽性尤度比、陰性尤度比の基準はそれぞれ5以上、0.2以下（理想的にはそれぞれ10以上、0.1以下）である。このガイドラインを用いると、個人レベルで考えた場合、MLアルゴリズムのT2D発症予測への活用は、現時点では控えるべきであると考えられる。すなわち、テスト陽性を知り、T2Dになる可能性が高

いと考え、不必要な投薬、検査を行ってしまう可能性や、テスト陰性を知り、T2D になる可能性が低いと考え、T2D 発症につながる不健康な生活習慣を送る可能性がありえる。

一方、ML アルゴリズムの低血糖予測陽性尤度比は 10 以上である。このことは、テスト陽性（アラーム）を知らされた場合、低血糖が差し迫っているためその回避のための行動を開始すべきと考えることに強い妥当性があることを意味する。一般に、持続血糖モニタリング装置では、偽陽性（すなわち、アラームが鳴っても、経過中の血糖値は正常である）が多く、アラームの煩わしさから、警告の無視による実際に低血糖を発症した場合の処置の遅れが問題となっている。患者の様々な特性を考慮した ML アルゴリズムの活用は、現時点においても、低血糖を過不足なく予測できる有効な手段である解釈できる。

現在の AI の臨床現場での活用は疾患の（主に画像）診断であり、疾患発症予測への活用は行われていない。その理由は、活用の拠り所となるエビデンス評価がなされていないからである。本研究は、T2D および、その治療の最大の障壁である低血糖症という最も高頻度にみられる疾患につき、これらの発症予測能を個人・臨床家レベルで総括評価した貴重な研究である。一般に生活習慣病は、発症すると終生治療が続く場合が多く、医療経済面を考慮しても、治療より発症予防に焦点が置かれるべきであり、疾患診断よりも発症予測に対するニーズが高い。本研究は、そうした流れを汲むものである。

メタ解析は、大規模臨床研究と並び、最上位エビデンス創成の有効手段の一つであるが、特定した治療による改善度や特定した暴露要因の疾患関連性に関する定量評価が大部分を占めており、本研究のような、予測能力の定量評価を行ったメタ解析は、HSROC モデルの原理の複雑性も相重なり、ごく少数にとどまっている。しかしながら、本プロジェクトを足掛かりとして、今後の研究では糖尿病関連以外の生活習慣病発症予測能の評価に拡張されることが期待される。

図1 機械学習アルゴリズムの2型糖尿病予測能を示す統合受信者動作特性曲線

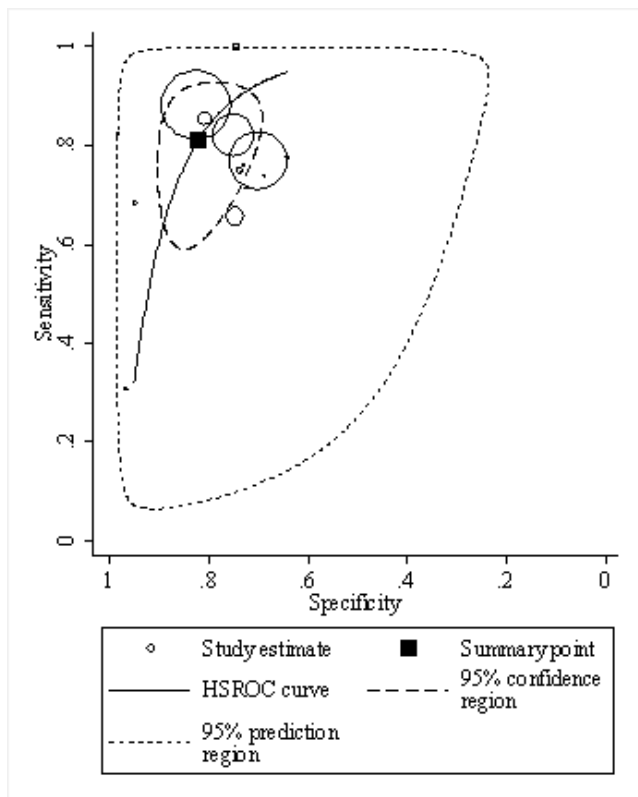
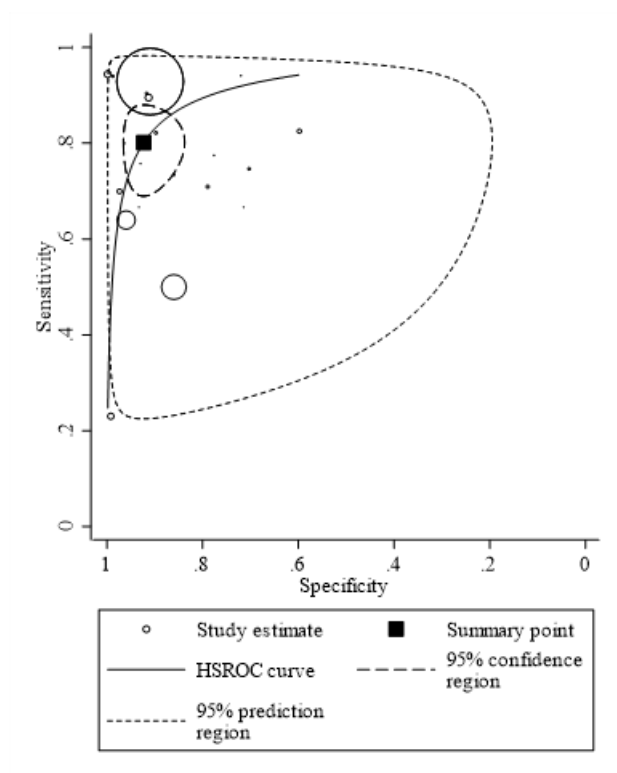


図2 機械学習 (ML) アルゴリズムの低血糖予測能を示す統合受信者動作特性曲線



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Sato T, Iwanaga M, Yamada T, Kato K, Watanabe K, Shimano H, Izumi T, Sone H	4. 巻 7 (5)
2. 論文標題 Diabetes mellitus and risk of new-onset and recurrent heart failure: a systematic review and meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ESC heart failure	6. 最初と最後の頁 2146-74
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ehf2.12782	査読の有無 有
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 Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Yamada M, Sato T, Yaguchi Y, Yamamoto M, Kitazawa M, Matsubayashi Y, Yamada T, Watanabe K, Sone H	4. 巻 -
2. 論文標題 Network meta-Analysis of drug therapies for lowering uric acid and mortality risk in patients with heart failure	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cardiovascular drugs and therapy	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10557-020-07097-4	査読の有無 有
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 Kodama S, Fujihara K, Shiozaki H, Horikawa C, Yamada MH, Sato T, Yaguchi Y, Yamamoto M, Kitazawa M, Iwanaga M, Matsubayashi Y, Sone H	4. 巻 6 (1)
2. 論文標題 Ability of current machine learning algorithms to predict and detect hypoglycemia in patients with diabetes mellitus: Meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMIR Diabetes	6. 最初と最後の頁 e22458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2196/22458	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 Kodama S, Horikawa C, Fujihara K, Hatta M, Takeda Y, Nedachi R, Kato K, Watanabe K, Sone H	4. 巻 -
2. 論文標題 Meta-analytic research of the dose-response relationship between salt intake and risk of heart failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertens Res	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00632-2	査読の有無 有
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 1.Kodama S, Fujihara K, Horikawa C, Kitazawa M, Iwanaga M, Kato K, Watanabe K, Nakagawa Y, Matsuzaka T, Shimano H, Sones H.	4. 巻 -
2. 論文標題 Predictive ability of current machine learning algorithms for type 2 diabetes mellitus - A meta-analysis.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Diabetes Investig	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jdi.13736	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 -

[学会発表] 計5件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 Kodama S, Sato T, Yamamoto M, Ishiguro H, Iwanaga M, Fujihara K, Yamada T, Kato K, Sone H
2. 発表標題 Predictive Ability Of Incident Type 2 Diabetes Mellitus (t2dm) Using Machine Learning Algorithms - A Meta-analysis
3. 学会等名 American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kodama S, Yamada M, Yaguchi Y, Kitazawa M, Kaneko M, Matsubayashi Y, Fujihara K, Iwanaga M, Kato K, Sone H
2. 発表標題 Ability For Detecting Or Predicting Hypoglycemia With The Aid Of Machine Learning Techniques - A Meta-analysis
3. 学会等名 American Diabetes Association (ADA) 80th Scientific Sessions (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 児玉暁、藤原和哉、渡辺賢一、加藤公則、曽根博仁
2. 発表標題 心不全患者に対する高尿酸血症治療薬の予後改善効果に関するネットワークメタ分析
3. 学会等名 第52回日本動脈硬化学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 児玉暁, 藤原和哉, 山本正彦, 石澤正博, 石黒創, 松林泰弘, 松永佐澄志, 渡辺賢一, 加藤公則, 曾根博仁
2. 発表標題 メタ解析からみた糖尿病の心不全発症危険因子としての疫学的エビデンス
3. 学会等名 第116回日本内科学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 児玉 暁, 藤原 和哉, 渡辺 賢一, 加藤 公則, 曾根 博仁.
2. 発表標題 メタ解析的アプローチによる塩分摂取と心不全発症リスクとの量 - 反応分析
3. 学会等名 第118回日本内科学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 児玉暁、曾根博仁	4. 発行年 2021年
2. 出版社 メディカルレビュー社	5. 総ページ数 9
3. 書名 The Lipid	

〔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
研究分担者	加藤 公則 (Kato Kiminori) (00303165)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任教授 (13101)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	藤原 和哉 (Fujihara Kazuya) (10779341)	新潟大学・医歯学総合研究科・特任准教授 (13101)	
研究分担者	渡邊 賢一 (Watanabe Kenichi) (70175090)	新潟大学・医歯学総合研究科・客員研究員 (13101)	

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