

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 5 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26430192

研究課題名(和文) 個別化する意思決定を支援する医療情報提供手法の開発

研究課題名(英文) Development of methods to provide information to assist personalized medical decision

研究代表者

山田 亮 (Yamada, Ryo)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：50301106

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、個別化医療・医療判断の情報化という時代の流れの中で、比較的少数の患者群がタンDEMに決定を繰り返すというシナリオを研究した。そのシナリオにおいて、患者は順番に決定を下し、自分に先立つ患者の決定の帰結情報を得ることができるものとした。このような状況にあって、自己決定権と集団全体の利益の最適化には、集団内の決定ルールの多様性が重要であること、また、楽観性が重要であることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In the era of personalized medicine with big information, we investigated a clinical scenario where relatively small number of patients sequentially make their own decision based on the preceding outcomes. In the scenario, individual self-decision right should be respected and also the benefit for the whole population should be increased. To achieve both, we identified that heterogeneity in decision rules among individuals is important and also optimistic expectation-based decision rule is beneficial.

研究分野：統計遺伝学

キーワード：遺伝情報 個別化医療 意思決定 決断理論 ベータ分布

## 1. 研究開始当初の背景

個別化医療を支えるゲノム情報・新規バイオマーカーに基づく情報は、診断や治療効果予測にあたって、「...である可能性が...%である」「...が...倍有効であるとされる」というタイプの情報(確率的な情報)が多くなっている。また、診断や予後予測に用いる因子の数(リスク遺伝子座位、バイオマーカー、その組み合わせ)が増大しており、その結果、個々の患者と同条件の症例数は非常に少なくなっている。さらに、電子カルテの普及により、個々の患者と同条件にある症例に関して集計する技術的基盤が整い、従来なら集計に基づかずに行っていた判断にも集計情報を活用する道が開きつつある。

これらの背景要因は以下の3点にまとめられる。

- (1) 個別化医療における確率的な情報の提供と患者による選択
- (2) ゲノム情報・バイオマーカー情報による患者集団の細分化
- (3) 医療情報の電子化と情報ビッグバンに伴う情報活用環境の変化

これら(1)-(3)について、例を挙げながら説明する。

- (1) 個別化医療における確率的な情報の提供と患者による選択

いわゆるコモン・ディジーズの中でも、特に遺伝子バリエーションの寄与が大きいことが知られている疾患では将来の発病リスクが確率的に提示され始めている。予防的乳房切除術(図1写真)が話題になったが、これ以外にも出生前診断など将来予測を確率で提示しそれに基づいて患者が選択する場面が現実味を帯びている。

このように医療情報の確率的な側面を意識しつつ情報を提供する・される機会が増大してはいるが、これらの情報はどれほど精密に提供されたとしても、選択

肢の選び方は画一的に決まるものではない。その理由は、個人の判断・意思決定が選択肢について示された情報と個人の多様な価値観を反映したものである。この点に留意すると、個人の意思決定の役に立つ情報を提供することが重要であることが再認識される。このような課題(個人の意思決定のための情報提供をいかに行うか)は決定理論(文献1)と呼ばれる分野で扱うこともあるが、統計遺伝学分野における、DNA鑑定分野と共通する課題である。DNA多型情報をその他の人物鑑定情報と組み合わせ、個人の特定について判断する(犯人特定と判決、身元確認の最終判断)ときにベイズの考え方をを用いるが、本研究の背景には統計遺伝学におけるDNA鑑定と共通の背景を有している。

- (2) ゲノム情報・バイオマーカー情報による患者集団の細分化

疾患集団に対して適切な診断を下し、最適な治療を提供するためには、均質な相当数の標本数に基づいた情報収集が重要であるというのが統計学的な考え方の基本である。EBMを支えているのも同じ姿勢である(図1臨床試験が対応する)。現在の医療を支えているEBMであるが、エビデンスの質を担保するために研究の対象選択に関して厳密な基準を定めるのが通常である。この厳密な基準の設定が基準に合致しない多くの患者を生み出す原因となっていることも事実である。一方、個別化医療はゲノム情報・新規バイオマーカー等も駆使して個々人を差別化し、その上での最適医療を志向している。このように細分化した小亜集団において、従来と同じ性質の統計的エビデンスを蓄積することを目指すとは非常に膨大な標本数を用いた解析が必要になるが、その必要数の正確な見積もりもできていないの

が現状である。逆に言えば、個別化医療における情報の活用にあたっては、従来型のエビデンスとは異なる『不確かさの残ったエビデンス』を活用する必要があるということになり、それは、大規模研究に不完全にしか適合しない患者における判断を改善することにも通じている。

### (3) 医療情報の電子化と情報ビッグバンに伴う情報活用環境の変化

診療録の電子化が行き渡りつつあり、さらにはそれらのネットワーク統合と情報活用が情報ビッグバンの掛け声とともに進みつつある(文献 2)。蓄積データへのアクセスが容易でありその情報の集計をして、その結果を眼前の患者診療にリアルタイムに活かすこと(電子カルテ情報の日常的 2 次利用)が原理的に可能であることはすでに示されており(文献 3)(図)、ヒポクラテスの誓いの精神に則り、日常的な臨床判断・選択に電子カルテシステムの集計機能を活かすことは医療従事者の倫理的責務となりつつあると言える。

## 2. 研究の目的

ゲノム情報と多様なオミックス系バイオマーカー情報とを活用する個別化医療の実現にあたっては、情報をいかに臨床判断に活かすかという視点が欠かせない。医療情報ビッグバンの流れからも様々な情報を活用した個別化判断の必要性が加速度的に増大しつつある。本研究計画は個別化医療における臨床判断のための情報活用手法に関するものであり、従来から課題とされている確率的情報の活用に加えて、患者集団を詳細な情報で細分化するために発生する少標本サイズ情報に基づく臨床判断をいかに行うかをテーマとし、そのような判断基準を提案することを目的とする。基準の構築に当たっては、ベイズ推定を中心とした決定理論に基づいて検討する。また医療提供

者による臨床判断だけでなく、患者による医療選択にも活用できることを念頭に置いた開発を目指す。

## 3. 研究の方法

### (a) 既存理論の臨床医学文脈への適用するための調査

本研究は少標本数データを用いた個人の医療選択における決定理論に関するものである。決定理論は、哲学・経済学・政治学・心理学・計算機科学・統計学が絡む複合的なものであるが、決定理論の中の一つの柱であるベイズ理論を中心とした統計学的アプローチを取る。ただし、治験のように統計学的有意差のあるエビデンスを生成することを目指すのではなく、そのような方針にそぐわない小集団(ではあるが、そのような対象は非常に多くある)を対象とする。また、電子医療情報の活用を前提とし、そのような小集団についてリアルタイムで集計を取り、その集計情報に基づいて選択し、その選択の帰結はほどなくデータベースに登録され、次の患者に対して判断する場合には、更新された集計結果が用いられることを想定する。

上記設定を言い換えると、どの選択肢が適切であるかについて不確かなときに、選択を繰り返しながら、選択の結果について情報を蓄積するというプロセスとなるが、これはMultiarmed Bandit Problemsと呼ばれる。Multiarmed Banditとは複数のスロットマシンのどれが当たりやすいかわからない中で、マシンのアームを選んでその結果を学びながら、もっとも儲けが多くなるようにするにはどのようなマシン選択戦略がよいか、という例からつけられた名称である。Multiarmed Bandit Problems自体に対する研究は長年月に渡る歴史があり、医療選択の分野においても、臨床試験における中間解析や試験途中での患者割り付けに適用することのメリットに

についての研究がいくつかある。しかしながら臨床試験の枠外でのそれはなく、また、臨床試験の枠内における研究成果も積極的に実用化されているとは言い難い。

これらを前提として、Multiarmed Bandit Problems を医療判断の文脈に適用するために理論的検討を行う。

(b) 確率的な選択戦略の考案と評価のための基礎的な理論検討と計算機シミュレーション

最も基本的な選択問題は、患者が均質な状況で、選択肢が2つあり、選択の結果が成功と失敗の2値に分かれるときに、どちらを選ぶかという問題である。このような場合、選択肢に関する情報に照らして、ある選択肢を『確定的』に選ぶのではなく、一見不利に見える選択肢も『確率的』に選ぶことが長い目で見るとよい選択であることがすでに証明されており、この戦略を原則とする。次に、患者群が2値カテゴリによって2群に分けうる場合(男女の別や、ある検査における陰陽の別)において、同様に選択肢が2つあり、結果が成功と失敗の2値に分かれるときに、どちらを選ぶかの選択戦略を構成する。ついで、患者群がある1つの量的変数にて評価される場合(年齢や量的検査値)において、同様に選択肢が2つあり、結果が成功と失敗の2値に分かれるときの選択戦略を構成する。これらについては計算機シミュレーションにて、方法の妥当性・パフォーマンスを評価する。選択戦略の妥当性・パフォーマンスの評価にはそれらの評価指標の適切な開発も必要であり、その考案を並行して進める。

#### 4 . 研究成果

本研究では、個別化医療・医療判断の情報化という時代の流れの中で、比較的少数の患者群がタンデムに決定を繰り返すというシナリオを研究した。そのシナリオにおいて、患

者は順番に決定を下し、自分に先立つ患者の決定の帰結情報を得ることができるものとした。このような状況にあって、自己決定権と集団全体の利益の最適化には、集団内の決定ルールの多様性が重要であること、また、楽観性が重要であることを明らかにした。

#### 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 1 件)

Fujii Y, Narita T, Tice RR, Takeda S and Yamada R. Isotonic Regression Based-Method in Quantitative High-Throughput Screenings for Genotoxicity. Dose Response 2015 13 1, 10.2203/dose-response.13-045.Fujii.

〔学会発表〕(計 2 件)

Wang J and Yamada R Benefits of Heterogeneity in Decision Making When Genetic Information is Limited: Optimistic Self-Determination for Precision Medicine. HGM 2016 Barcelona, Spain

Wang J and Yamada R Comparison of two selection strategies based on genetic information when only small sample size is available. The 13<sup>th</sup> International Congress of Human Genetics, Kyoto, Japan 2016

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号：

出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://github.com/statgenetJimu/SelfDe>  
cABP

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山田 亮 (YAMADA, Ryo)

京都大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：50301106

(2)研究分担者

( )

研究者番号：

(3)連携研究者

( )

研究者番号：

(4)研究協力者

( )