



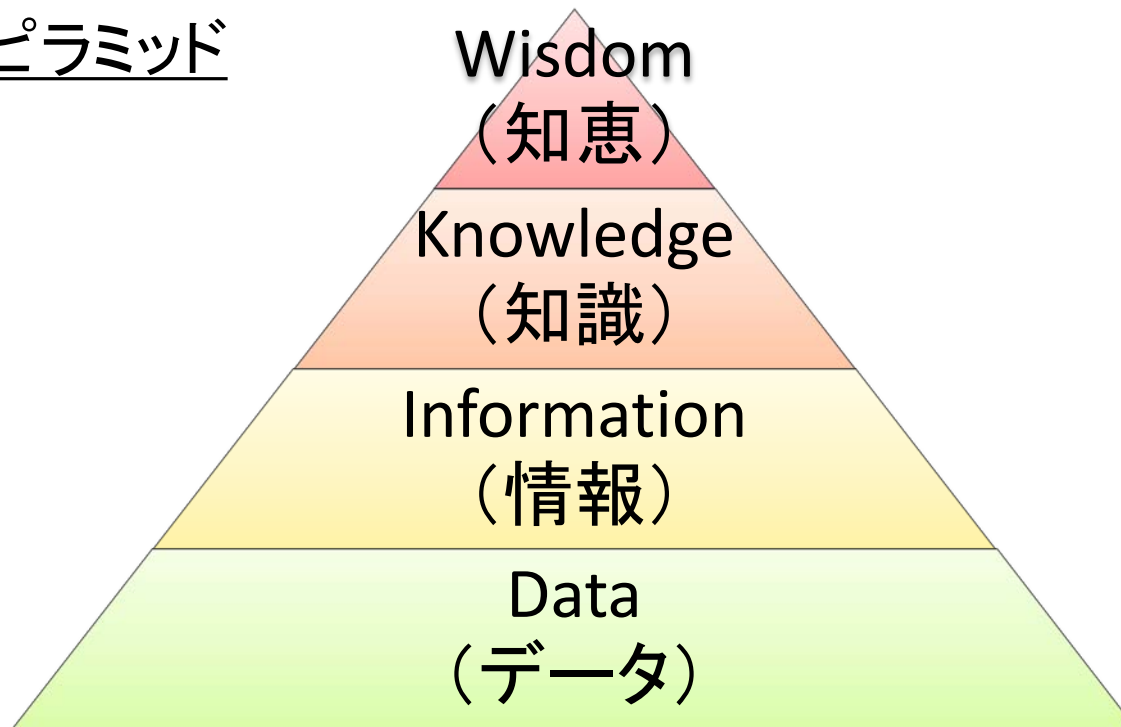
SS-MIX2標準化ストレージデータを用いた 糖尿病重症化予測AI

2018年6月21日

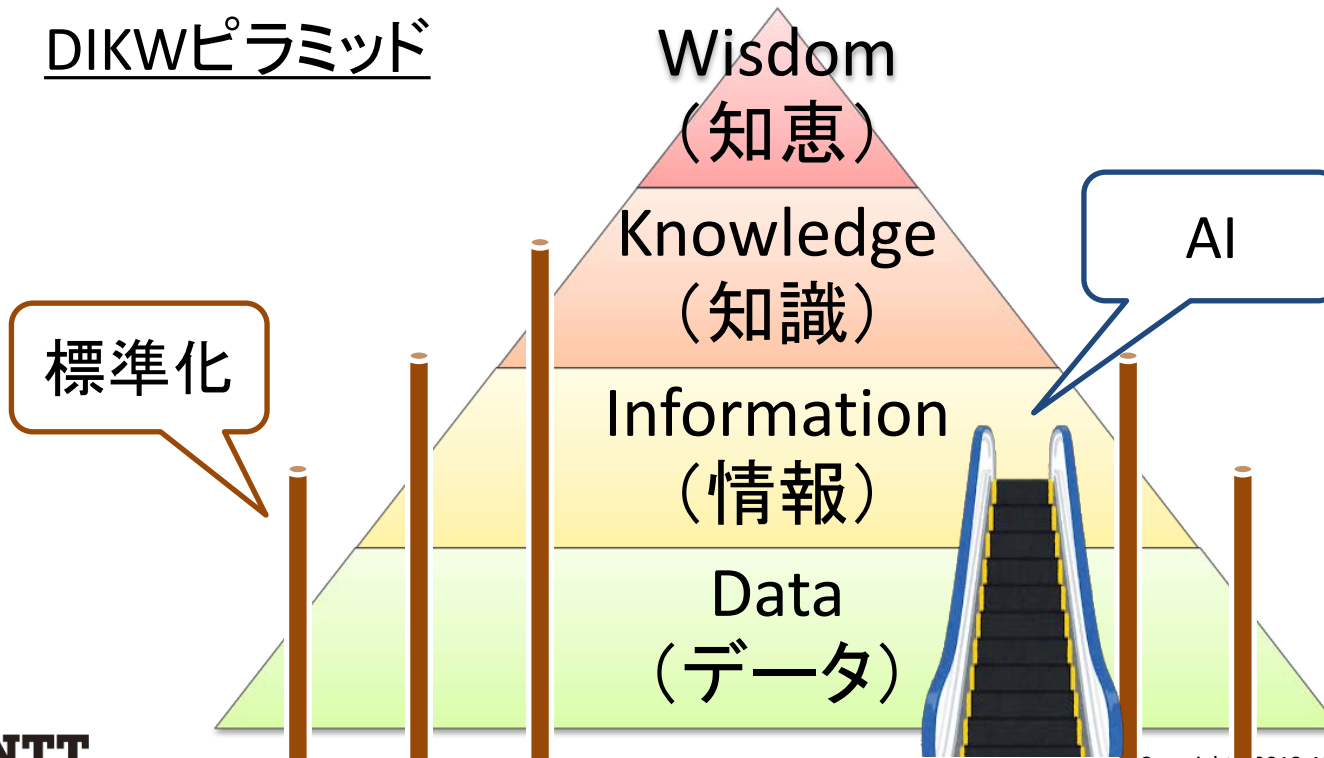
日本電信電話株式会社
サービスエボリューション研究所
倉沢 央

- DIKWピラミッドはデータから知恵を得るまでの過程を表現
- 標準化は、DIKWピラミッドの骨格補強材
- AIは、上位階層への進展を加速する道具

DIKWピラミッド



- DIKWピラミッドはデータから知恵を得るまでの過程を表現
- 標準化は、DIKWピラミッドの骨格補強材
- AIは、上位階層への進展を加速する道具



- データ標準化は、データの品質を高め、データから得られる情報・知識・知恵の正確性向上に寄与
- 特に、AIの導入・運用コストの低減に寄与

データ品質の分類

Validity
(妥当性)

入力形式に
沿った値か？

Accuracy
(正確性)

入力誤りが
ないか？

Completeness
(完全性)

すべての
項目が
揃ってるか？

Consistency
(一貫性)

識別コードは
共通か？

Uniformity
(均一性)

単位系は
揃ってるか？

「妥当性」の問題の例



- 事例: 数値が入っているべきところに文字列が入っている
- 問題: AIで用いる数理モデルに入力できない
- 対処: ルールベースで文字を取り除き、修正もしくは欠損とする

ユーザ	血圧1回收縮期	血圧1回拡張期
A	130	81
B	107	63
C	168H	80
D	99	55
E	109	68
F	測定不能	41
G	124	68

計測値の意味を
表す文字列が混入

「正確性」の問題の例



- 事例: 入力誤りで不正確な値が入っている
- 問題: AIの出力結果が不正確になる
- 対処: 分布等をもとに不正確が疑わしいものを除き、修正もしくは欠損とする

ユーザ	身長	体重	BMI
A	171.2	64.5	22
B	167.9	61	21.6
C	169.2	62.3	21.8
D	177.4	69.5	22.1
E	162.3	69.4	119.8
F	176.1	65.3	21.1
G	170.2	57.6	19.9

3つの値が矛盾し、
BMIの不正確が
疑わしい

「完全性」の問題の例

- 事例: 計測値の属性が揃っていない
- 問題: 異種のを同種とし、AIの出力が不正確になる
- 対処: 付加情報を追加する

ユーザ	eGFR	材料
A	61.7	血清
B	57.9	血清
C	94.2	血清
D	85.4	血清
E	16.1	腹膜灌流液
F	68.6	血清
G	57.1	血清

検査項目だけでなく、
材料等も一致している
か確認が必要

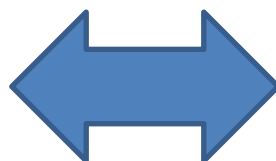
「一貫性」の問題の例



- 事例: 識別コードが共通でない
- 問題: 同種なものを異種とし、AIの出力が不正確になる
- 対処: コード体系を統合する

A病院

ユーザ	eGFR =659200
A	61.7
B	57.9
C	94.2
D	85.4



B病院

ユーザ	eGFR =699500
E	73.4
F	68.6
G	57.1

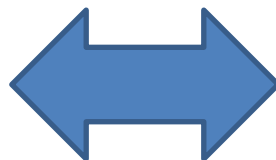
「均一性」の問題の例



- 事例: 単位系が揃っていない
- 問題: 単位の違いがバイアスとなり、AIの出力が不正確になる
- 対処: 単位系を統合する

A病院

ユーザ	HbA1c (NGSP)
A	8.2
B	5.8
C	6.2
D	6.6



B病院

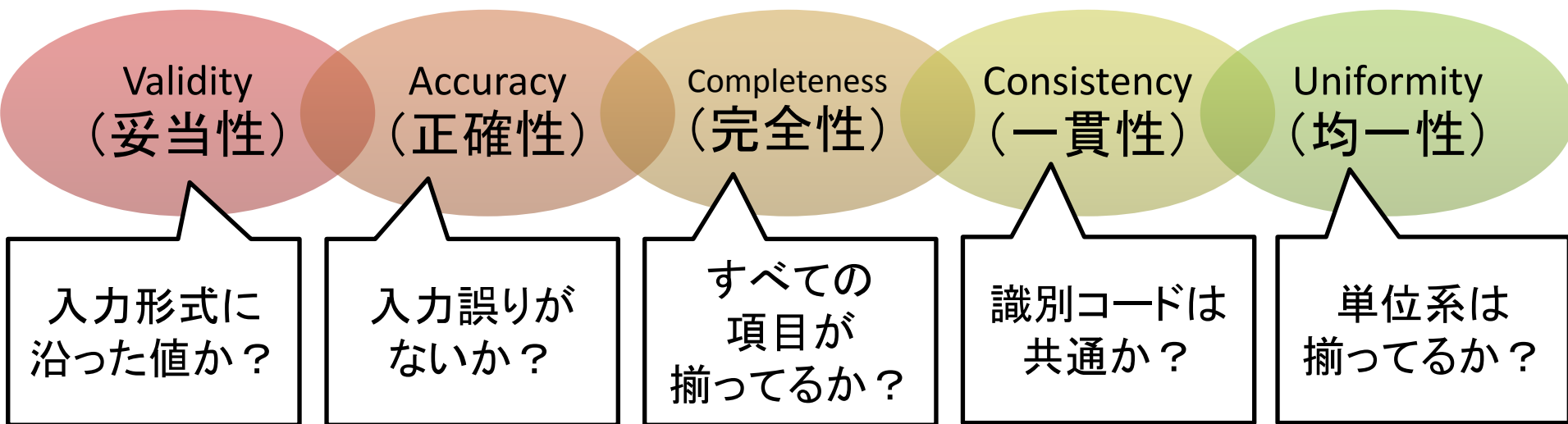
ユーザ	eGFR (JDS)
E	7.5
F	5.9
G	6.2

[再掲] AIから見た標準化の役割



- データ標準化は、データの品質を高め、データから得られる情報・知識・知恵の正確性向上に寄与
- 特に、**AIの導入・運用コストの低減**に寄与

データ品質の分類



人間とAIの役割の移り変わり

過去

人が実装するもの



認識済みのパターンを蓄積し、
一致するか判断

要素の関係性から
複雑なパターンを認識

要素間の潜在的な関係性を抽出

特定の事象と問題を記した
データを要素に分解

あらゆる事象から問題を発見して解決

AIが実行するもの



非線形分類

トピックモデル

深層学習

汎化AI

現在

将来

人間とAIの役割の移り変わり

過去

人が実装するもの



認識済みのパターンを蓄積し、
一致するか判断

AIが実行するもの



現在

9 8 7 1 2 3 4

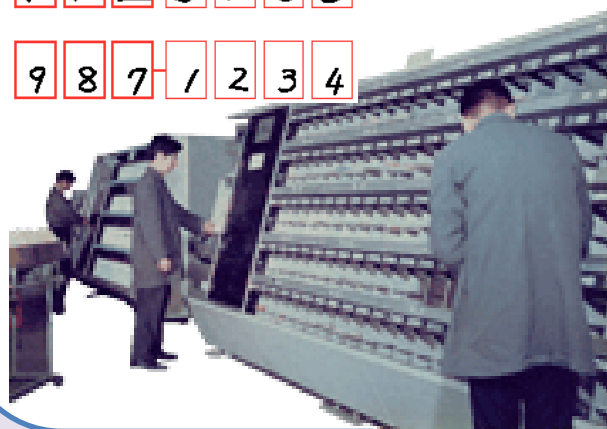
4 1 2 5 7 6 8

9 8 7 1 2 3 4

認識済みのパターンを蓄積し、
一致するか判断

郵便区分機(1968年～)

- OCRで手書き数字を認識し、
郵便物を分類



将来

画像は情報処理学会と日本郵便の
ホームページから転載

人間とAIの役割の移り変わり

過去

人が実装するもの



認識済みのパターンを蓄積し、
一致するか判断

AIが実行するもの



要素の関係性から
複雑なパターンを認識

非線形分類

現在

Spam

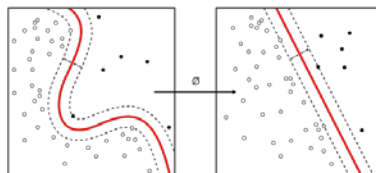


要素の関係性から
複雑なパターンを認識

スパムフィルタ(1996年～)

- メール本文の単語の分布から
迷惑メールを分類

画像はwikipediaから転載



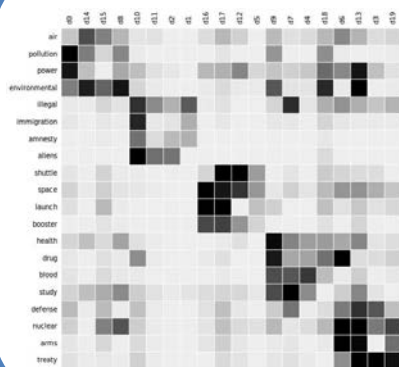
将来

人間とAIの役割の移り変わり

過去

現在

将来



要素間の潜在的な関係性を抽出

情報推薦エンジン(1999年～)

- 購買履歴から嗜好を推定し、次に購入しそうな商品を推薦

画像はwikipediaから転載

複雑なパターンを認識

外観形状分類

要素間の潜在的な関係性を抽出

トピックモデル

特定の事象と問題を記した
データを要素に分解

深層学習

あらゆる事象から問題を発見して解決

汎化AI

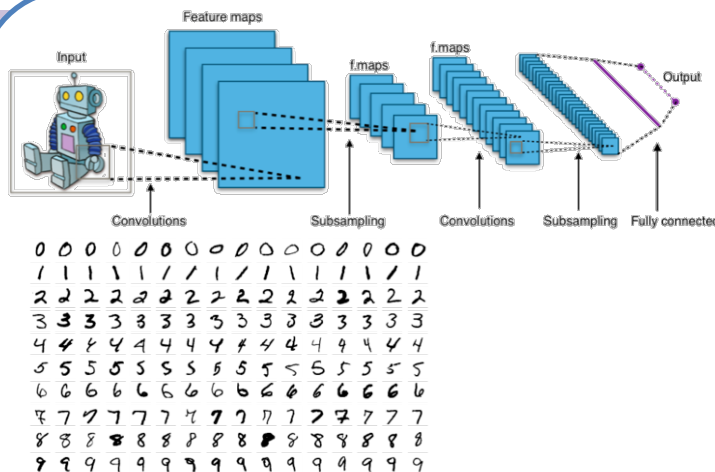
人間とAIの役割の移り変わり

過去

現在

将来

人



特定の事象と問題を記したデータを要素に分解

畳み込みNN(2012年～)

- 画像を膨大な数の小さなフィルタで要素に分解

画像はwikipediaから転載

要素間の関係性を抽出

トピックモデル

特定の事象と問題を記したデータを要素に分解

深層学習

あらゆる事象から問題を発見して解決

汎化AI

人間とAIの役割の移り変わり



人が実装するもの

AIが実行するもの

目的特化型AI

**=特定の事象と問題を
精度高く早く解くAI**

認識済みのパターンを蓄積し、
一致するか判断

要素の関係性から
複雑なパターンを認識



非線形分類

トピックモデル

深層学習

汎化AI

要素間の潜在的な関係性を抽出

特定の事象と問題を記した
データを要素に分解

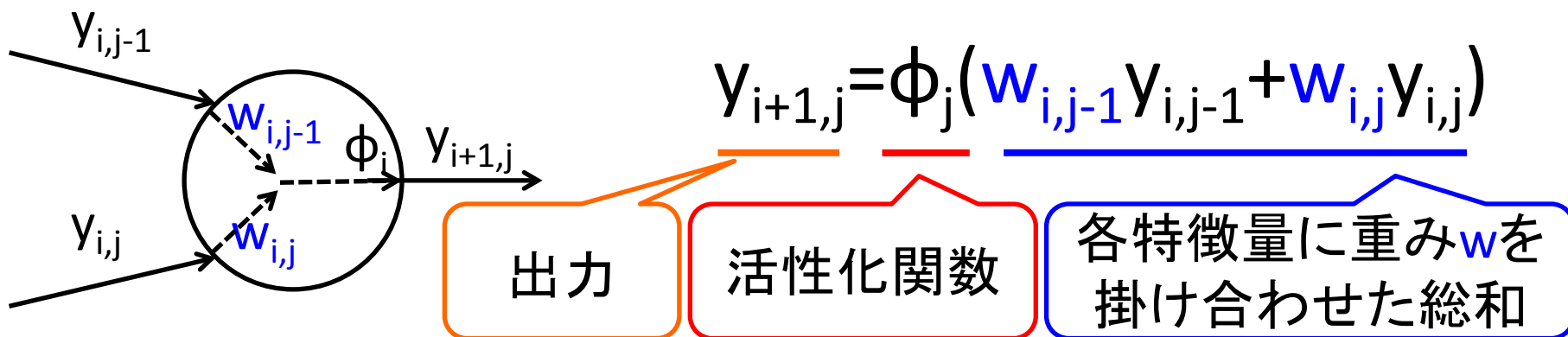
現在

将来

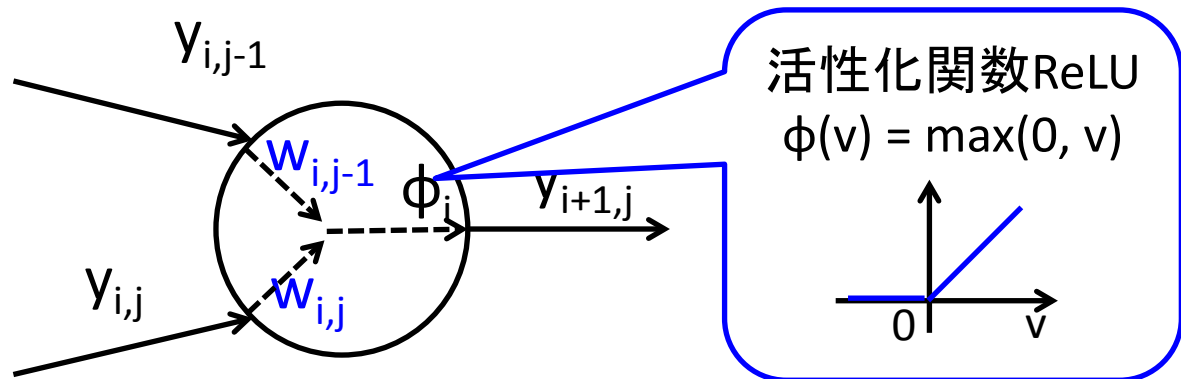
あらゆる事象から問題を発見して解決

- AIは数理モデルで構成されていて、数理モデルはミクロで見ると足し算と掛け算でほぼ構成されている
- 数理モデルの入力と出力は数学的に表現可能なものに限られる

～多層ニューラルネットワークの最小単位の例～



■ 「学習」とは、数理モデルのパラメータ調整のことを言う



上記データで学習すると、 $w_{i,j-1} = -4$, $w_{i,j} = 5$

データの例

$y_{i,j-1}$	$y_{i,j}$	$y_{i+1,j}$
2	3	7
5	-6	0
-4	2	26
-3	-1	7

線形回帰

回帰

多項式回帰

ロジスティック回帰

分類

サポートベクターマシン

k-means

主成分分析

クラスタリング

非負値行列因子分解

線形回帰

回帰

多項式回帰

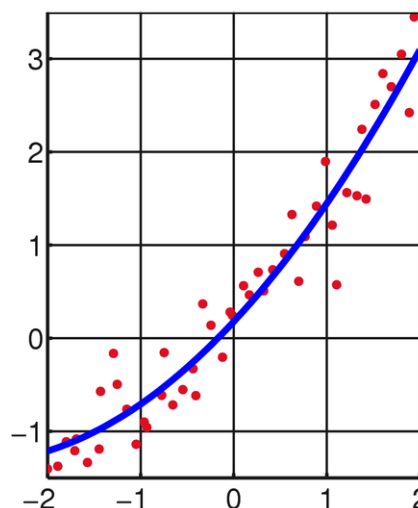
k-means

クラスタリング

非負値

回帰

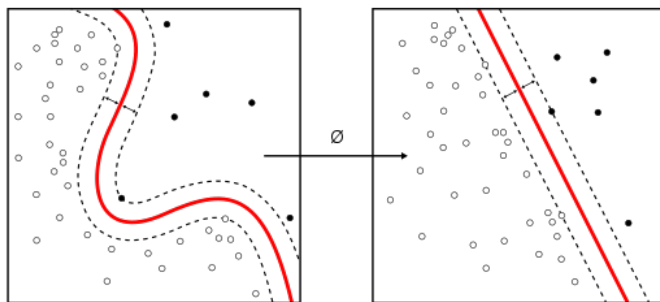
入力値を連続値の出力に
フィットさせる数理モデル



画像はwikipediaから転載

分類

入力値をカテゴリを表す
出力にフィットさせる
数理モデル



画像はwikipediaから転載

ロジスティック回帰

分類

サポートベクターマシン

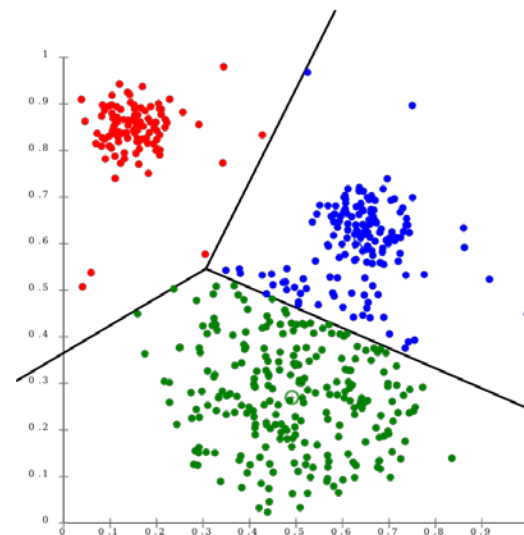
成分分析

ング

クラスタリング

事前に出力が与えられず、
入力値を基準をもとに
分ける数理モデル

画像はwikipediaから転載



線形回帰

回

多項

k-means

主成分分析

クラスタリング

非負値行列因子分解

本チュートリアルでお伝えしたいこと



■ 医療AI構築の大事なノウハウは3つです！

① 問題の定式化

✓ 医療課題を数理モデルとして解釈

② 標準化された医療データを活用

✓ 品質の高いデータを積極的に利用

③ データ特性に合わせたモデルの改善

✓ 枯れたAI技術でうまくいかなければ一工夫

■ 東京大学医学部附属病院との共同研究のなかで、糖尿病治療を対象に取り組んだ事例をもとにご説明します

原因

インスリンの作用が十分でないためブドウ糖が有効に使われずに、血糖値が高くなっている状態のこと。

症状

多尿や口渇、多飲、体重変動、疲れが代表的な自覚症状だが、**軽症の場合は自覚症状が見られない**。

経過

食事や運動、薬剤での血糖コントロールが必要。治療を継続しないと血糖値のコントロールは困難。**血糖コントロールができないと合併症を引き起こす**。

合併症

糖尿病からの合併症発症リスクは非常に高く、患者のQOL低下に繋がる。

- 網膜症⇒失明
(失明原因の第2位)
- 腎症⇒人工透析
(透析の原因の第1位)
- 神経障害⇒足の切断
(合併症全体で11.8%の第1位)
- 脳卒中⇒手足の麻痺・言語障害
(発症リスク3倍)
- 心筋梗塞⇒死亡
(発症リスク3～4倍)
- 末梢動脈性疾患⇒足の切断

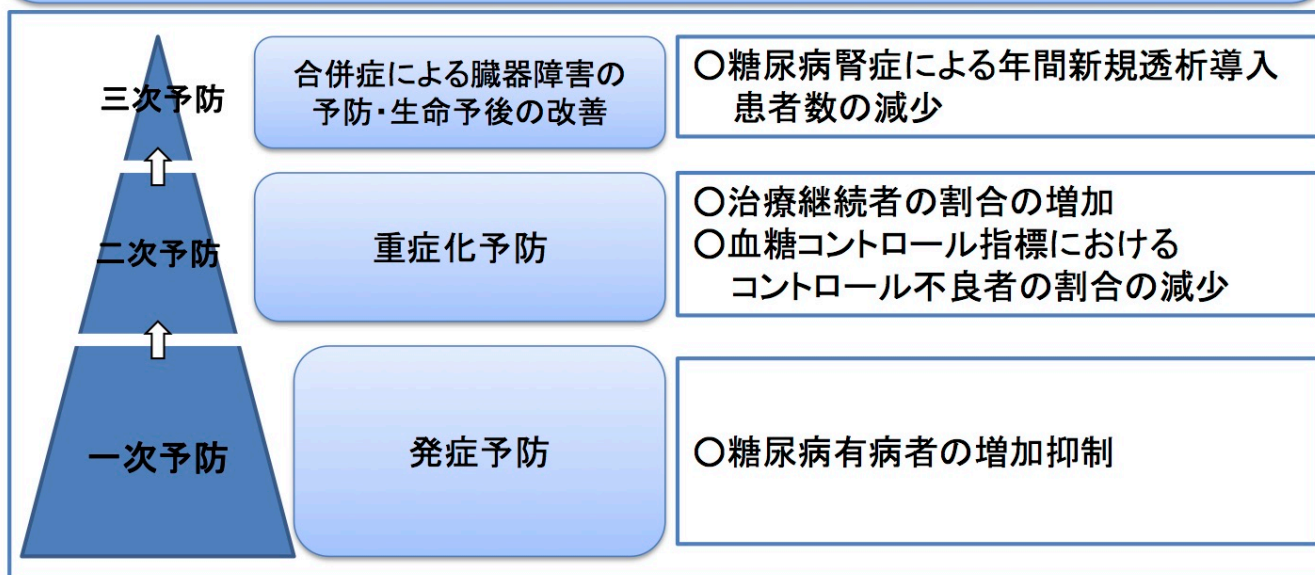
糖尿病の目標設定の考え方

健康寿命の延伸・健康格差の縮小

生活の質の向上

社会環境の質の向上

糖尿病及びその合併症を抑制



3

ご紹介する3つの糖尿病重症化予防AI

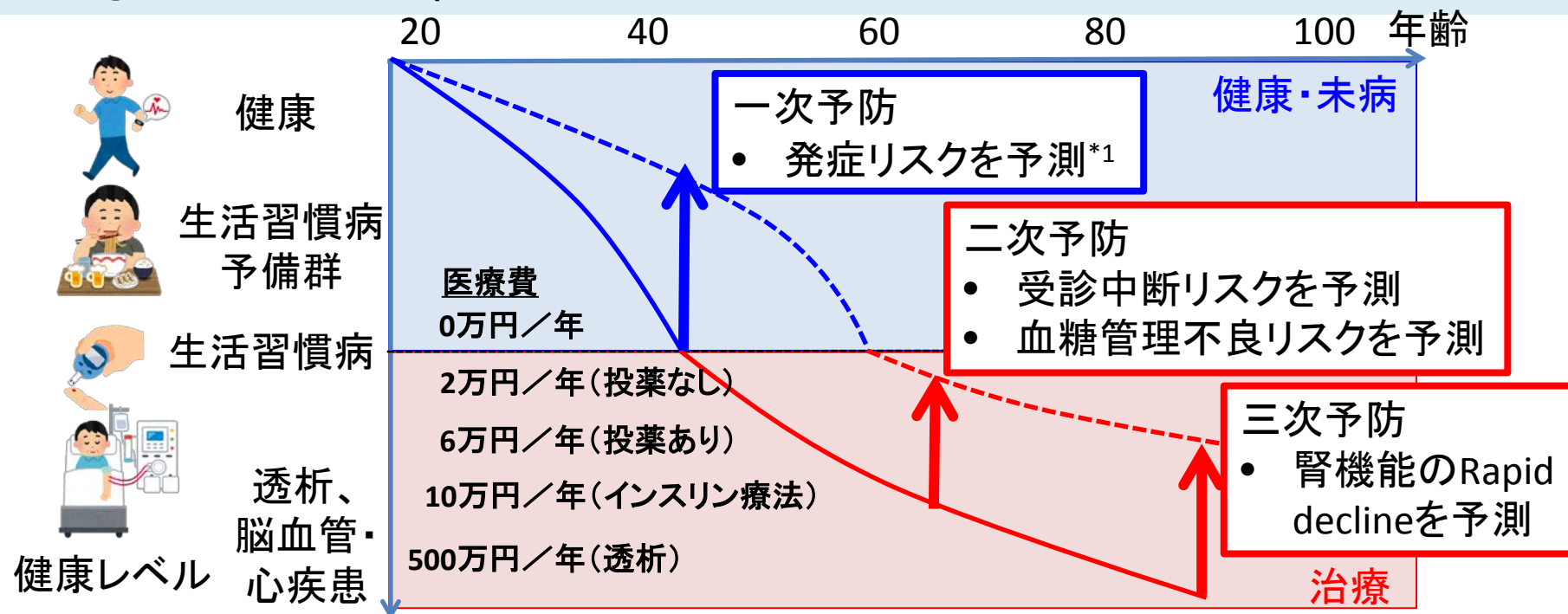


■ 二次予防

- ① 受診中断リスク予測AI
- ② 血糖管理不良リスク予測AI

■ 三次予防

- ③ 腎機能のRapid declineリスク予測AI



*1 NTTデータ・NTT ニュースリリース2018年5月16日

「生活習慣病の発症リスク予測技術を活用した保険会社との無償トライアルについて」 Copyright©2018 NTT Corp. All Rights Reserved.

<http://www.ntt.co.jp/news2018/1805/180516a.html>

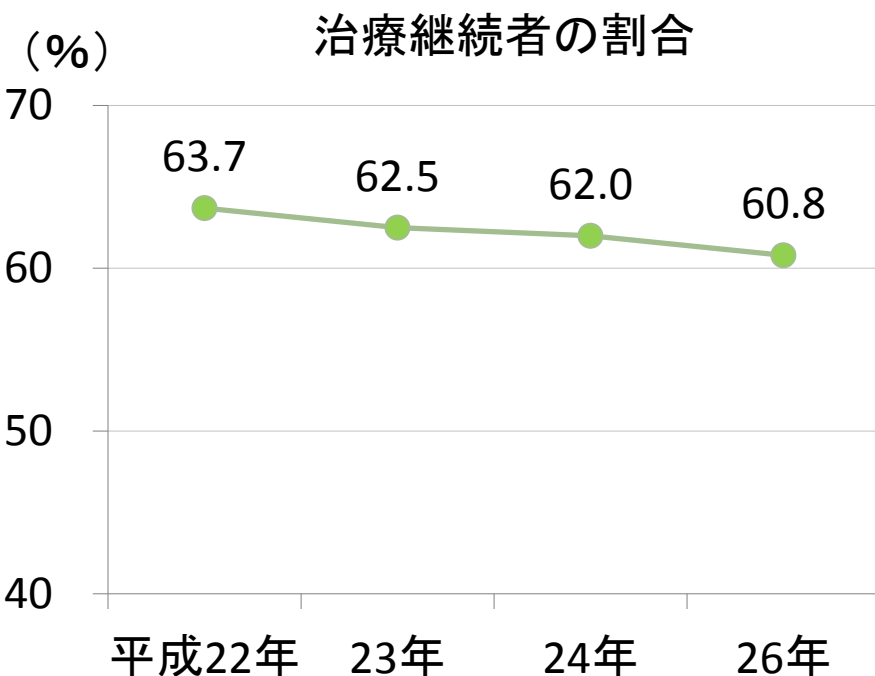


①受診中断リスク予測AI

糖尿病患者の受診中断問題



- 糖尿病治療継続者は約6割
- 受診中断患者は細小血管合併症リスクが高まる
- 糖尿病進行を抑えるために受診中断回避は重要



糖尿病診断から早期の受診中断で細小血管合併症リスクが増加—九州大の研究グループ

提供元：HealthDay News



ツイート

いいね！ 0

公開日：2017/01/09

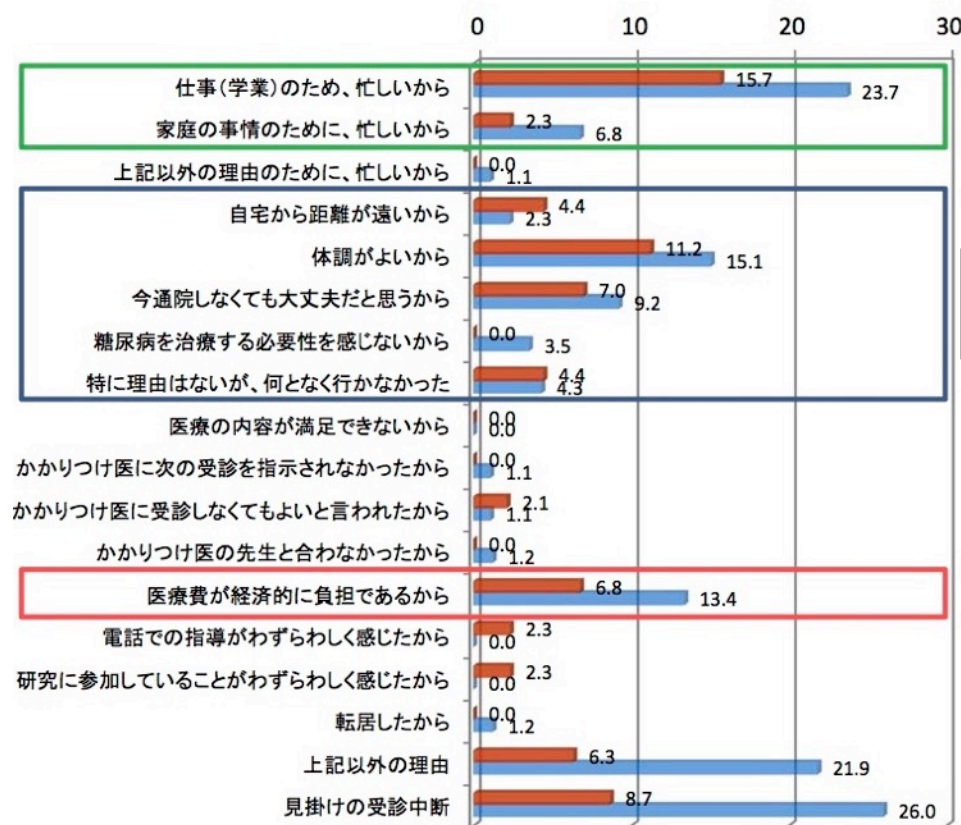
糖尿病と診断され、治療を開始してから1年以内に医療機関への受診を中断した患者では、受診を継続した患者に比べて糖尿病網膜症や腎症といった細小血管合併症リスクが高まり、医療費も高くなること、九州大学大学院医学研究院医療経営・管理学講座の福田治久氏らの検討でわかった。糖尿病と診断されたら、たとえ早期の段階であっても受診を継続することが重要であることが、改めて示された。「Diabetes Research and Clinical Practice」オンライン版に11月18日掲載の論文。



その結果、受診を中断した患者群では、継続受診している患者に比べて、糖尿病網膜症、糖尿病腎症、糖尿病性神経障害といった細小血管合併症を発症する確率が1.8～2倍に増加していた（それぞれのハザード比は2.04、1.91、1.83。P値はそれぞれ<0.001、<0.001、0.041）。一方で、大血管合併症の発症率には両群間で有意な差はみられなかった。さらに、受診脱落群では、継続受診群に比べて、治療開始から5年目以降の累積医療費が高くなることも判明した。

糖尿病患者の受診中断理由

- 受診中断の理由としては、治療の優先度の理解や疾患への認識、医療費の経済的負担などが挙げられた



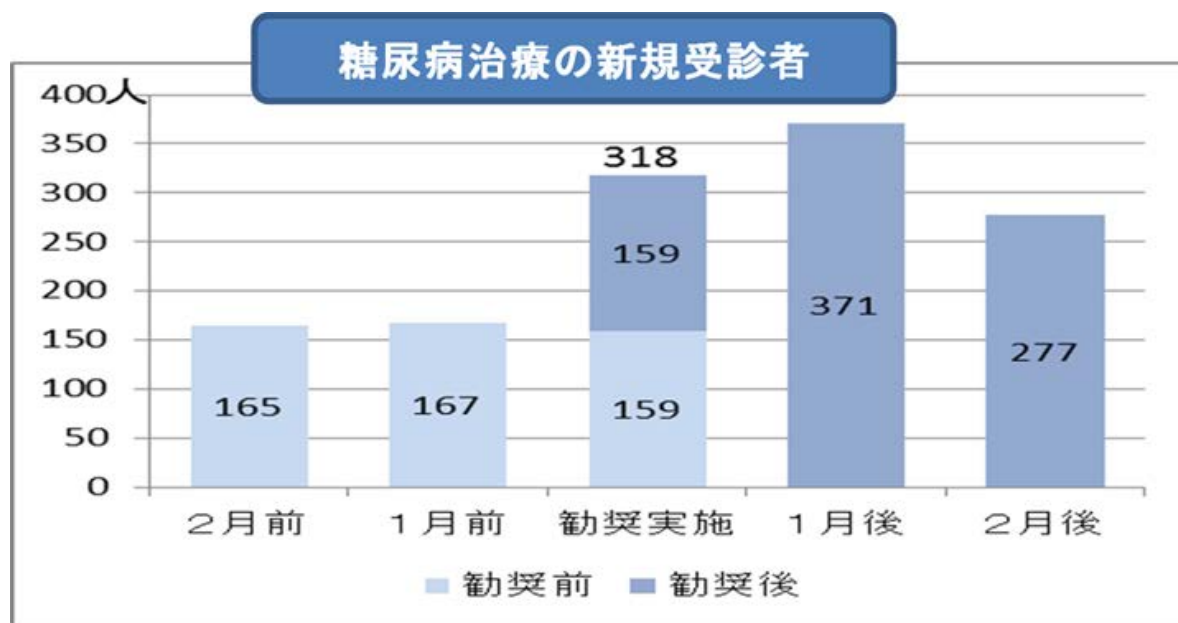
優先度の理解

必要性の理解

経済・制度

1000人年当たりの受診中断理由数(J-DOIT2調査)
糖尿病受診中断対策包括ガイドをもとに作成

- **さいたま市は受診勧奨の通知や、保健師等の専門職による電話や訪問による受診勧奨を実施し、未受診者の受診率向上を達成**



**受診を中断した患者に対して、
受診勧奨の介入支援が効果あり！**

- J-DOIT2(平成17～22)は、糖尿病患者に対する受診勧奨及び生活指導と医師への診察内容のフィードバックが受診中断の抑制効果を有するかを検証し、その成果は「糖尿病受診中断対策包括ガイド」としてまとめられた

受診中断への対策(糖尿病受診中断対策包括ガイドから抜粋)

- 初診の糖尿病患者に、継続的に受診が必要であることを伝える。
- 栄養指導、療養指導は受診中断の減少に有効である。
- 若年者などで時間にゆとりがない場合は、可能な範囲で受診時間の融通性を高くする

受診を中断しそうな患者に対して、
受診勧奨及び生活指導の介入支援が効果あり！

糖尿病患者の受診中断問題の定式化

目標


受診中断回避に向けて、
どの患者から優先的に介入すべきか知りたい



受診中断リスク予測モデル

本日の外来患者 受診リスク

Top-1  Aさん

Top-2  Bさん

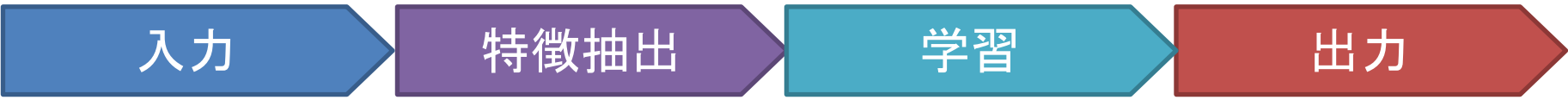
Top-3  Cさん

定式化

『分類』の数理モデルとして解釈し、
リスクの大小関係を見分けるように学習



受診中断リスク予測モデルのデザイン



出力: 将来の受診中断リスク

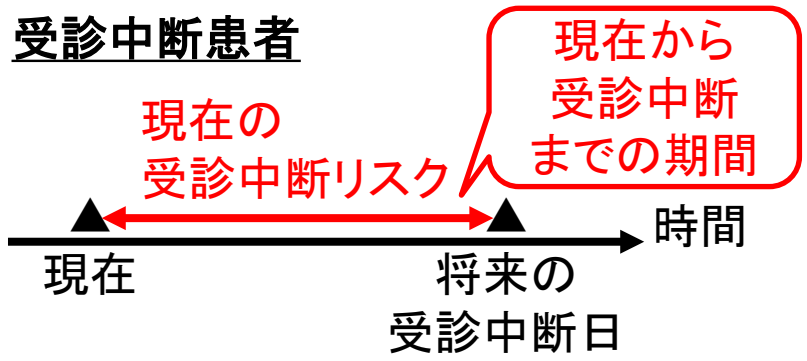
設計方針:

- 受診中断回避に向けて介入すべき患者を発見したい
- 受診中断までの期間に特定の閾値を設けず、リスク順位を知りたい

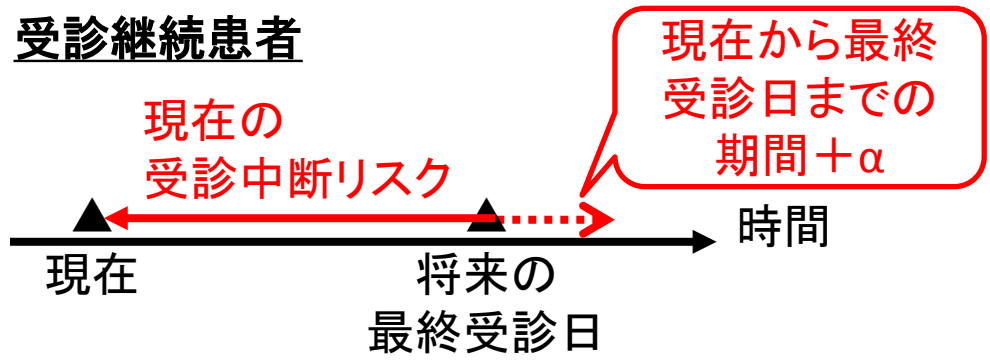


現在から将来の受診中断までの期間の長さによってリスクを定義し、リスクで患者を順位付け

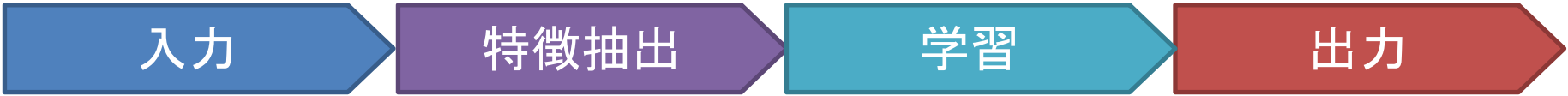
受診中断患者



受診継続患者

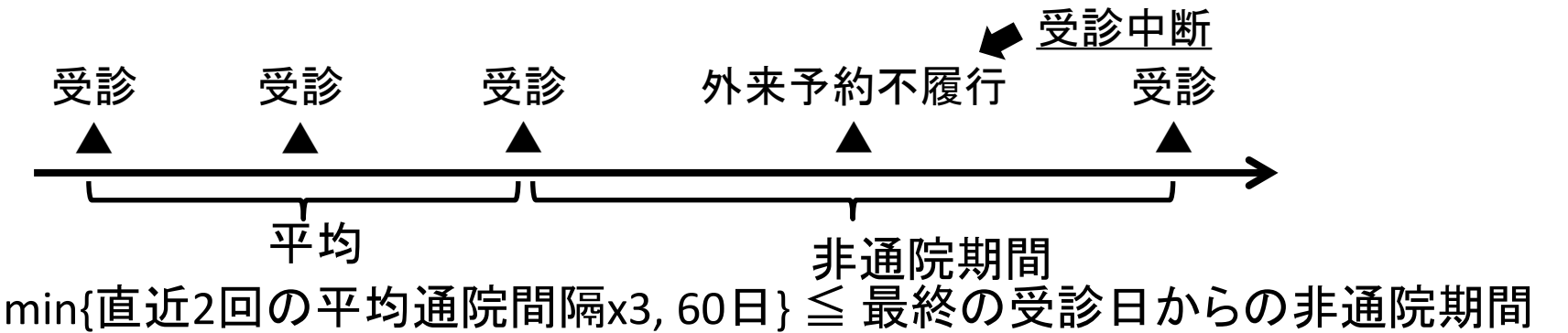


受診中断リスク予測モデルのデザイン



(参考) 受診中断の定義

- ✓ 外来予約不履行があること
- ✓ 最終の受診日からの非通院期間の長さが、直近2回の平均通院間隔の3倍以上、もしくは、60日以上であること



受診中断リスク予測モデルのデザイン



入力

特徴抽出

学習

出力

入力: 現在までの電子カルテデータ

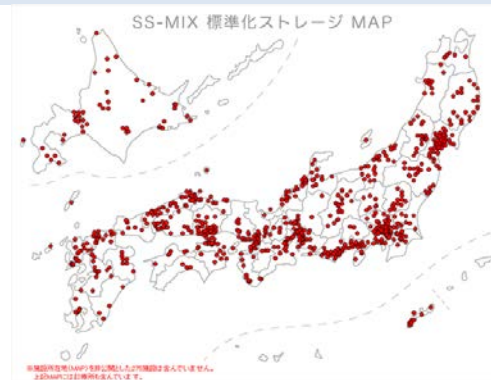
設計方針:

- あらゆる医療施設で利用したい
- 導入・運用コストを抑制したい
- 特定のベンダの技術・製品に依存したくない



**SS-MIX2標準化
ストレージデータの
項目を利用**

HL7形式でのデータ出力に対応した病院情報システムが稼働している1,546の病院のうち、754施設でSS-MIX標準化ストレージに処方や検査結果が蓄積されている。
(2017年3月末時点の調査)



入力

特徴抽出

学習

出力

特徴抽出：現在までの電子カルテデータ

設計方針：

- 診療録として記録された糖尿病患者の特性や治療行動の習慣性を網羅的に用いたい



診療録と外部知識DBを連結し、**553,524種類の特徴量の値を自動抽出**

受診中断の従来研究
例. 性別、年齢

糖尿病患者へのヒアリング
例. 通院実績、病歴

情報分野での行動分析知見
例. 通院の習慣性

糖尿病専門医へのヒアリング
例. 薬剤処方変更歴

病状に関する項目
例. 処方、検査等のオーダー

受診中断リスク予測モデルのデザイン



入力

特徴抽出

学習

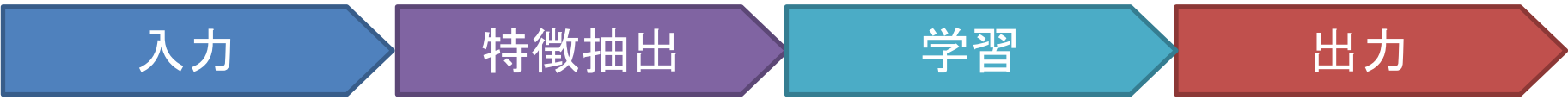
出力

特徴量の例

項目	派生データ	外部知識DB
個人属性	生年、性別、自宅からの時間距離	地理情報システム
保険	保険の種類、本人家族区分、費用負担率、一部の業種	健康保険組合の保険者番号
処方	薬剤処方、薬効、処方の量・方法の種類や頻度	薬価基準収載医薬品コード
受診・予約	受診、予約、診療科の種類や頻度	
病名	ICD10コード体系で上位階層に位置する全ての病名ラベルの登録・転帰	ICD-10
検査	各検査値を治療ガイドラインに沿ってクラスタ化した系列、検査値の増減	糖尿病治療ガイド 2014-2015



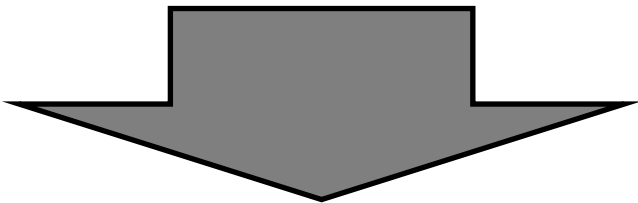
受診中断リスク予測モデルのデザイン



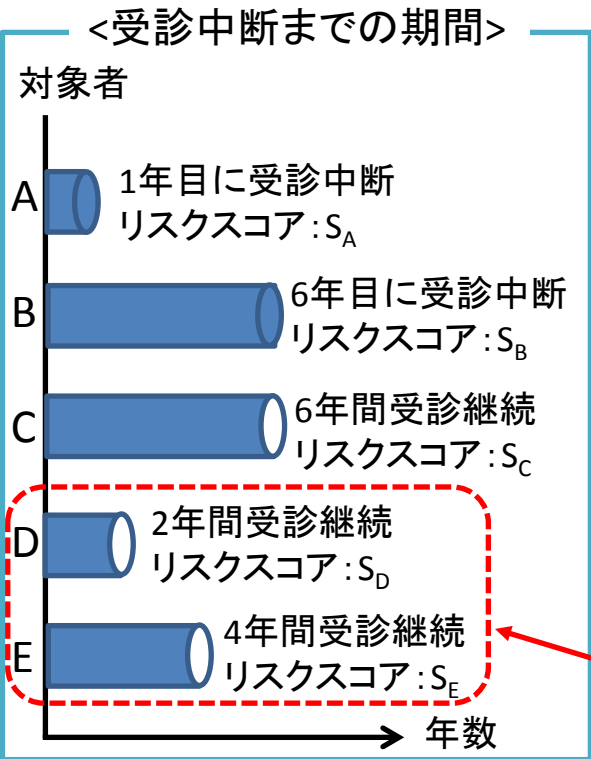
従来の学習タスクと、その問題

従来の学習タスク:

- 受診中断までの期間に特定の閾値を設けて、二値分類で予測



「希少」と「打ち切り」で学習が困難な問題



<従来の学習>

例えば、二値分類で5年目までの受診中断を予測

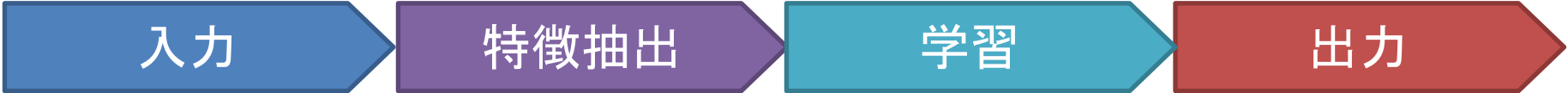
【訓練データ】

中断: A
継続: B、C

課題1: 希少
⇒ 正例・負例が偏り学習困難

課題2: 打ち切り
⇒ DとEは学習対象外

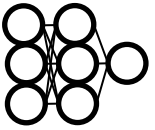
受診中断リスク予測モデルのデザイン



打ち切りを考慮したランキング学習を考案し、適用

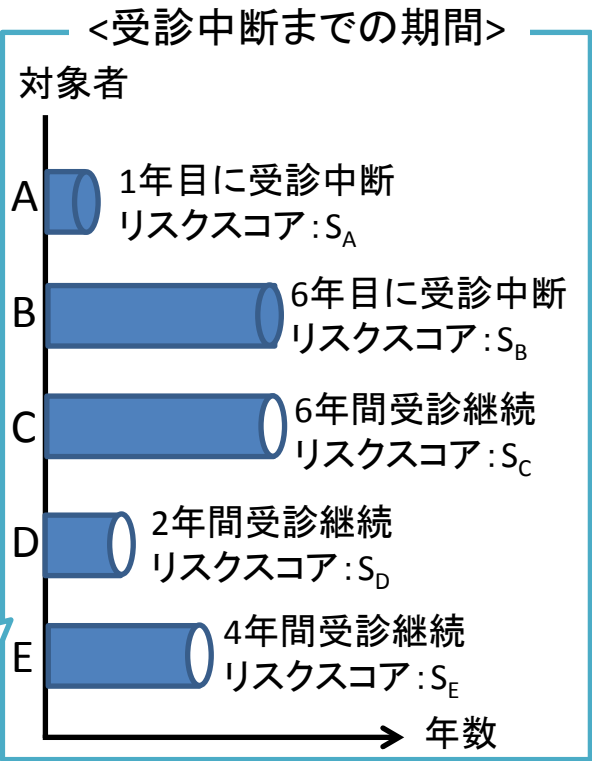
ランキング学習
AUCを最大化するように
パラメータを調整

入力: 特徴量ベクトル



出力: リスクスコア

打ち切りデータの解釈
少なくとも追跡可能な期間
は中断しなかったと解釈し、
訓練データのペアを生成

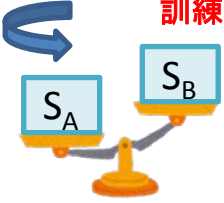


<従来の学習>

ランキング学習により
受診中断への至りや
すさを予測

【訓練データ】
 $S_A > S_B, S_A > S_C,$
 $S_B > S_C, S_A > S_D, S_A > S_E$

訓練データの追加



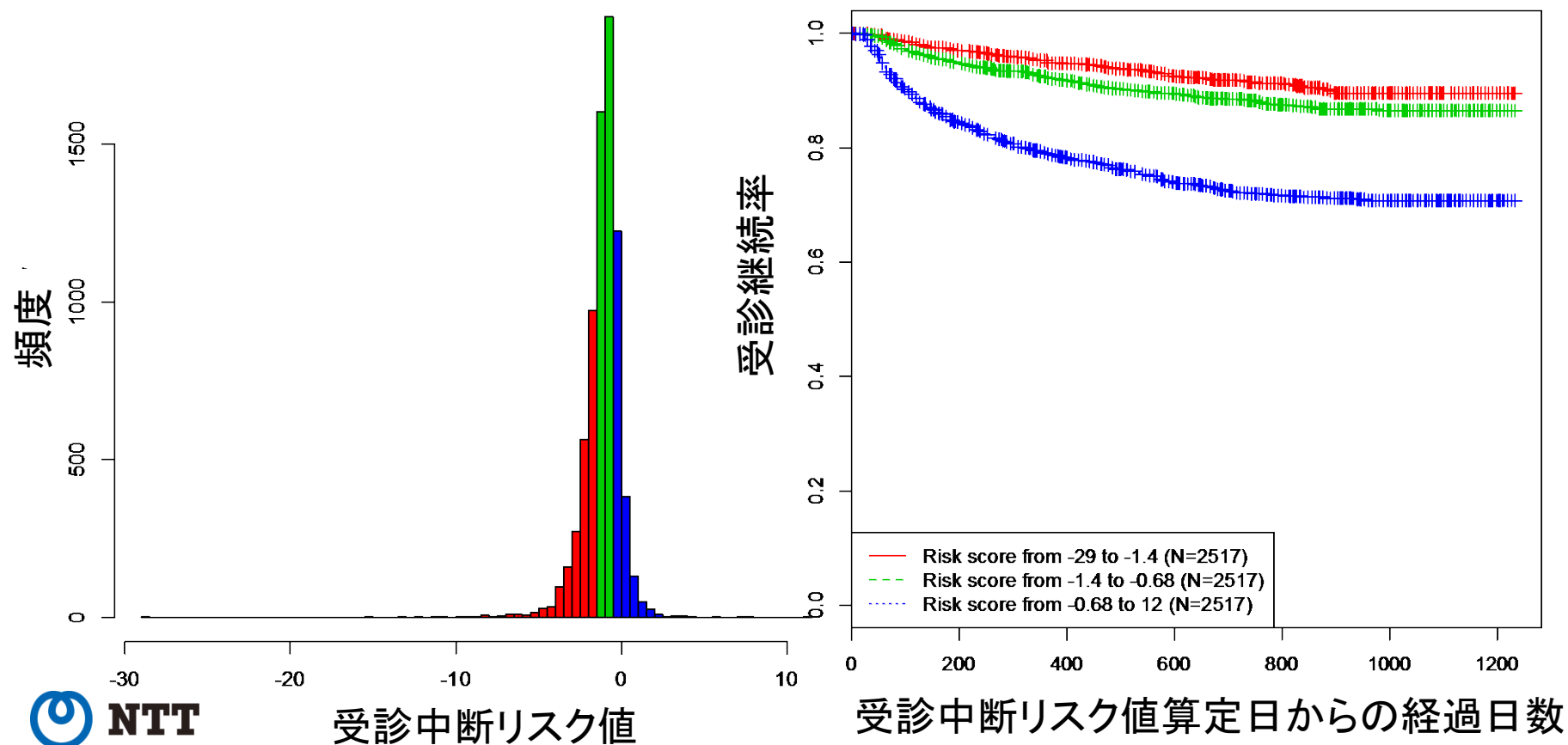
受診中断までの期間長と
大小関係が一致するよう
にリスクスコアを学習

- 対象外来レコードは、
 - ✓ 2004年1月1日以降、東京大学医学部附属病院の糖尿病・代謝内科の外来に初診で来院し、
 - ✓ 糖尿病の病名コード(ICD10 E10-E14)を電子カルテに入力されて転帰していない
 - ✓ 外来予約歴のある2011年4月1日から2014年6月30日を対象
- 7,551患者のうち、受診中断患者は473人と判定された
 - ✓ 医療従事者がカルテを目視確認し、患者死亡76例と転院154例を受診中断対象から除いた

患者総数	7,551人	1検定の訓練データサイズ	1,905,440.2
受診中断患者数	473人	1検定のテストデータサイズ	23,517.8件
		特徴量の種類	553,524

各患者から無作為に1つの受診日を選んでデータセットを生成

- 受診中断リスク順位の予測精度は7割を確認
- 提案モデルが算出した受診中断リスク値の大きさに沿って患者を3等分割すると、上位群は1年で2割以上が受診中断





②血糖管理不良リスク予測AI

糖尿病患者の血糖管理不良問題



- 合併症予防の血糖管理目標値はHbA1c=7%
- HbA1c値は病態以外にも季節等の影響も受けるため、将来の血糖管理不良の見極めが困難
- 一方で、急激な血糖管理是正は低血糖や最小血管床の増悪といったリスクを伴うため、慎重な治療強化が必須

日本糖尿病学会 熊本宣言2013

コントロール目標値^{注4)}

目 標	血糖正常化を 目指す際の目標 ^{注1)}	合併症予防 のための目標 ^{注2)}	治療強化が 困難な際の目標 ^{注3)}
HbA1c (%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

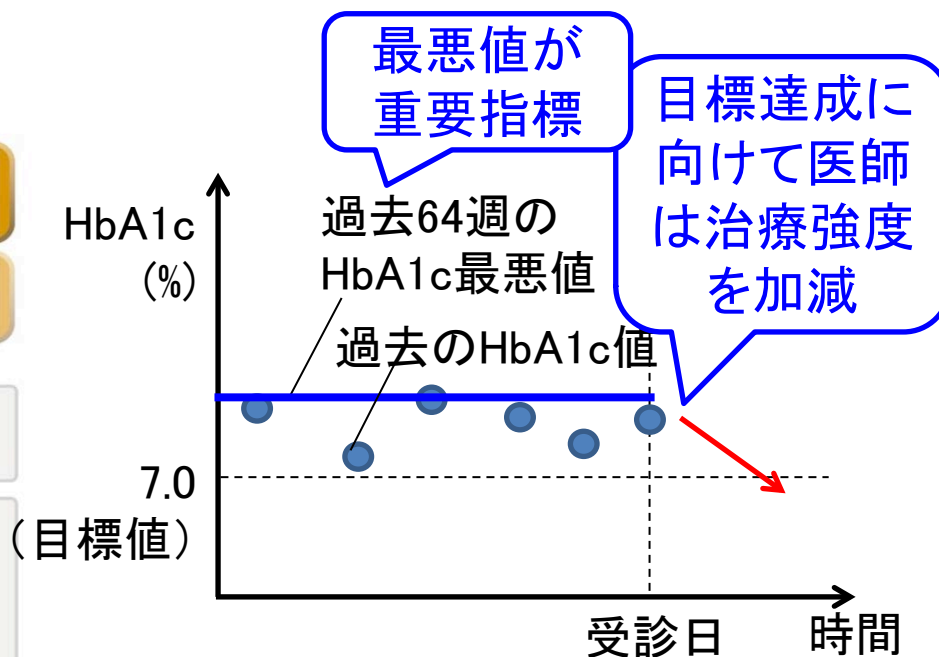
治療目標は年齢、罹病期間、臓器障害、低血糖の危険性、サポート体制などを考慮して個別に設定する。

注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

注2) 合併症予防の観点からHbA1cの目標値を7%未満とする。対応する血糖値としては、空腹時血糖値130mg/dL未満、食後2時間血糖値180 mg/dL未満をおおよその目安とする。

注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対する目標値であり、また妊娠例は除くものとする。



糖尿病患者の血糖管理不良問題の定式化

目標

血糖管理不良回避に向けて
治療強化すべきか知りたい



血糖管理不良リスク予測モデル

将来、血糖管理不良に至る確率は

80%

定式化

『分類』の数理モデルとして解釈し、
将来の**血糖管理不良**を見分けるように学習

血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



入力

量子化

欠損補完

特徴抽出

学習

出力

出力: 将来の血糖管理不良リスク

設計方針:

- 血糖管理不良回避に向けて治療強化すべき患者を発見したい



将来、血糖管理不良に至る確率

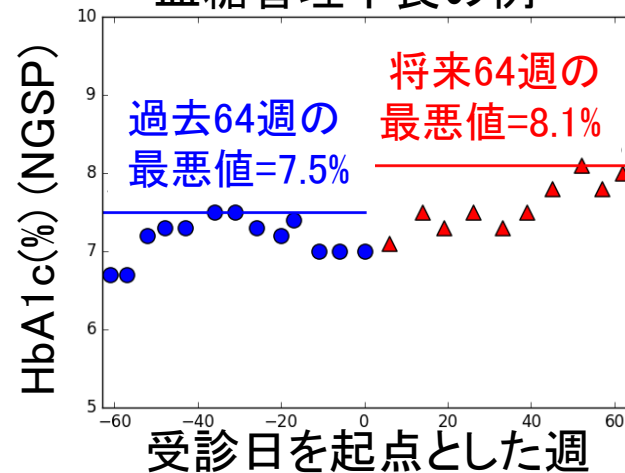
血糖管理不良の定義

受診日を起点に、

- ✓ 将来64週のHbA1cの最悪値が合併症抑制の血糖管理目標値7%*1を上回り、かつ、
 - ✓ 過去64週の最悪値を上回るとき
- を血糖管理不良とする

*1 血糖管理目標値7%は熊本宣言2013の値を採用

血糖管理不良の例



血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



入力

量子化

欠損補完

特徴抽出

学習

出力

入力: 直近64週分のHbA1c値

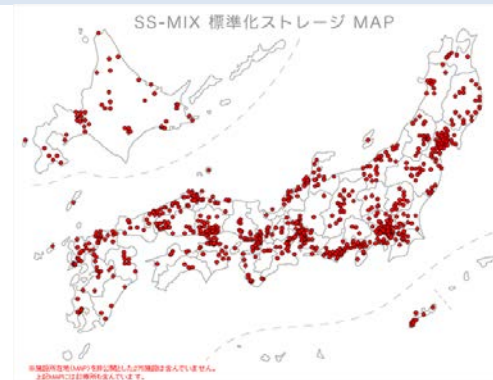
設計方針:

- あらゆる医療施設で利用したい
- 導入・運用コストを抑制したい
- 特定のベンダの技術・製品に依存したくない



**SS-MIX2標準化
ストレージデータの
eGFR値の項目を利用**

HL7形式でのデータ出力に対応した病院情報システムが稼働している1,546の病院のうち、754施設でSS-MIX標準化ストレージに処方や検査結果が蓄積されている。
(2017年3月末時点の調査)



血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



入力

量子化

欠損補完

特徴抽出

学習

出力

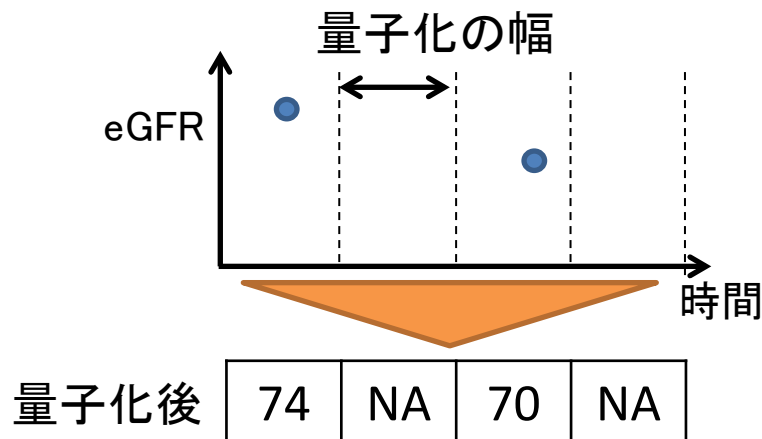
量子化

設計方針:

- HbA1cの経時変化を捉えるのに、十分細かい粒度を設定したい



1週単位で量子化し、
値のない期間は
欠損“NA”として扱う



血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



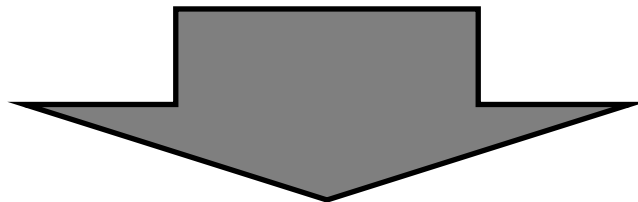
従来の欠損補完 & 特徴抽出と、その問題

従来の欠損補完:

- 平均値、等の固定値を代入するか、回帰、等で推定値を代入していた

従来の特徴抽出:

- 補完後、経時変化を表す符号化、次元圧縮、等が用いられていた

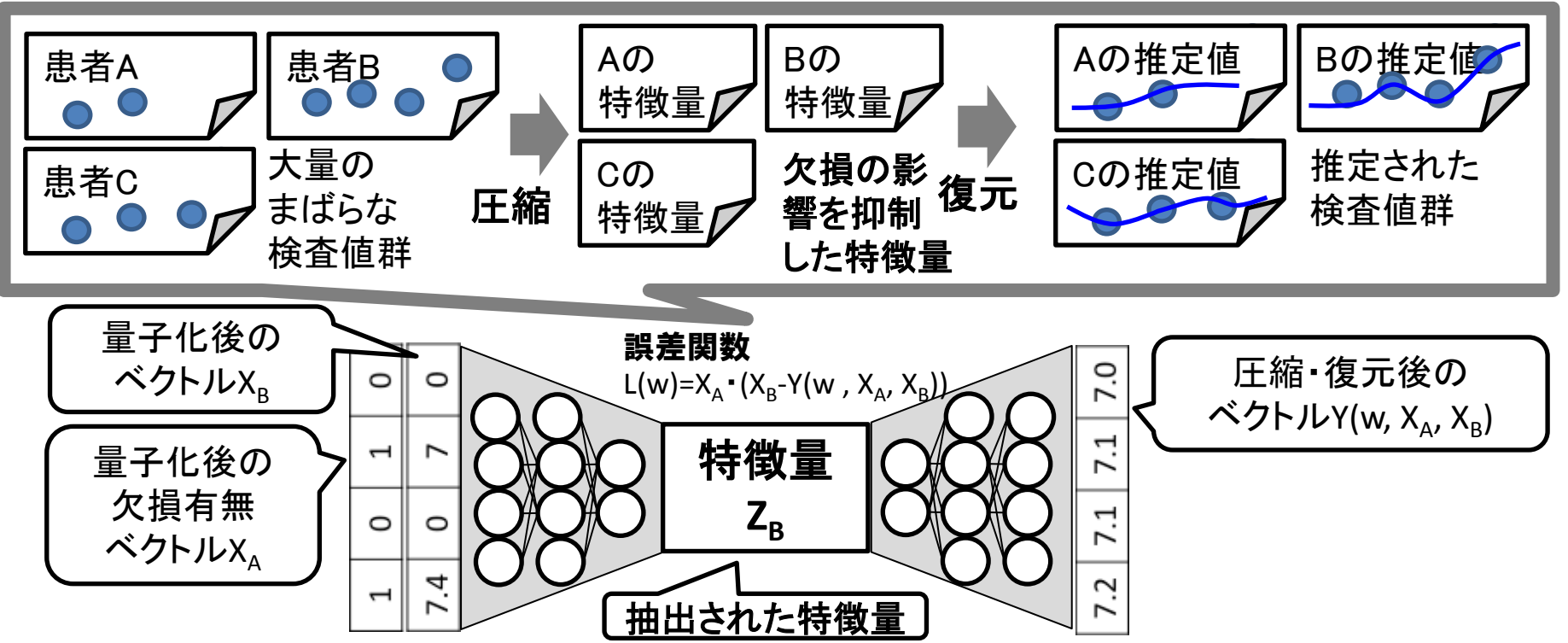


欠損補完後に特徴抽出して得た特徴量は、
計測値の特性を正確に反映しているとは限らない
⇒補完性能に特徴量の質が左右される問題

血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



欠損補完せずに直接特徴抽出するモデルを考案し、適用



血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



欠損補完 & 特徴抽出の従来技術との比較

手法	比較手法1 Statistics	比較手法2 Spline+SAX	比較手法3 Raw	本手法
補完	補完しない	スプライン補間	補完しない	補完せずに直接 特徴抽出を実行
特徴量	時間情報を含まない 6種類の統計値	SAXで符号化して 得た8次元特徴量	欠損の値を0で埋 めたほぼ生データ	
課題	経時変化を予測 に考慮できない	予測精度が補完 精度に依存する	欠損の多様性に 過学習しやすい	欠損の影響を 抑制し課題解決

血糖管理不良リスク予測モデルのデザイン



入力

量子化

欠損補完

特徴抽出

学習

出力

学習

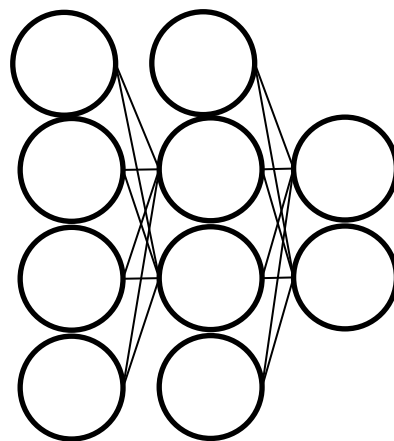
設計方針:

- 特徴量から血糖管理不良を表す二値に分類



正解率を最大化するようにパラメータを調整

入力:
特徴量ベクトル



出力:
血糖管理不良に至る確率

- 対象外来レコードは、
 - ✓ 2004年1月1日以降、東京大学医学部附属病院の糖尿病・代謝内科の外来に初診で来院し、
 - ✓ 糖尿病の病名コード(ICD10 E10-E14)を電子カルテに入力されて転帰していない
 - ✓ 受診歴のある2006年11月27日から2016年1月29日を対象
- 241,211件のうち、血糖管理不良は86,299件と判定された
 - ✓ 受診日を起点に過去64週のHbA1c検査が4回に満たないケースは除いた

レコード総数 241,211件^{*1}

└ (患者7,180人に平均33.6件(標準偏差26.6件))

└ 血糖管理不良 86,299件

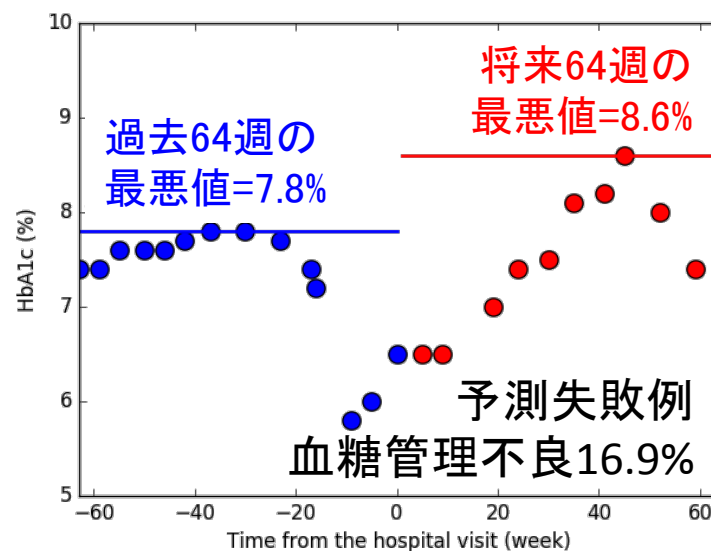
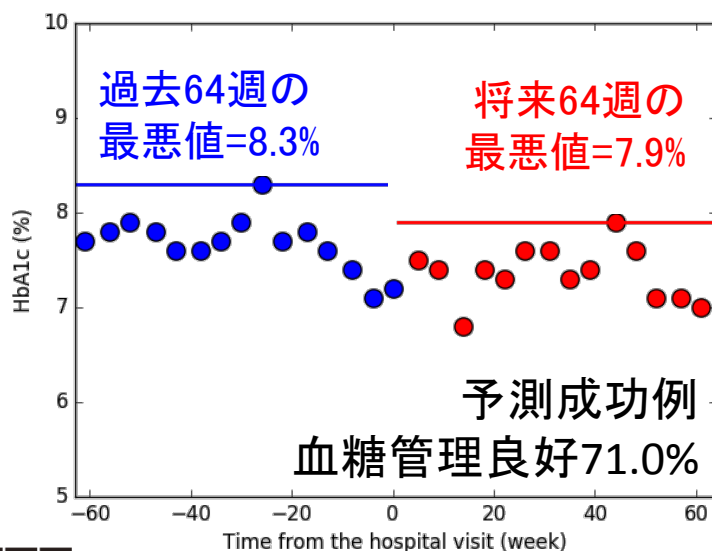
└ (患者4,635人に平均18.6件(標準偏差14.5件))

└ 血糖管理良好 154,912件

└ (患者6,905人に平均22.4件(標準偏差17.3件))

■ 血糖管理不良リスクの予測精度はROC AUC=0.80を確認

	ROC AUC値	F値	Accuracy
比較手法1 Statistics	0.47	0.00	0.64
比較手法2 Spline+SAX	0.73	0.49	0.69
比較手法3 Raw	0.72	0.52	0.68
提案手法	0.80	0.61	0.73





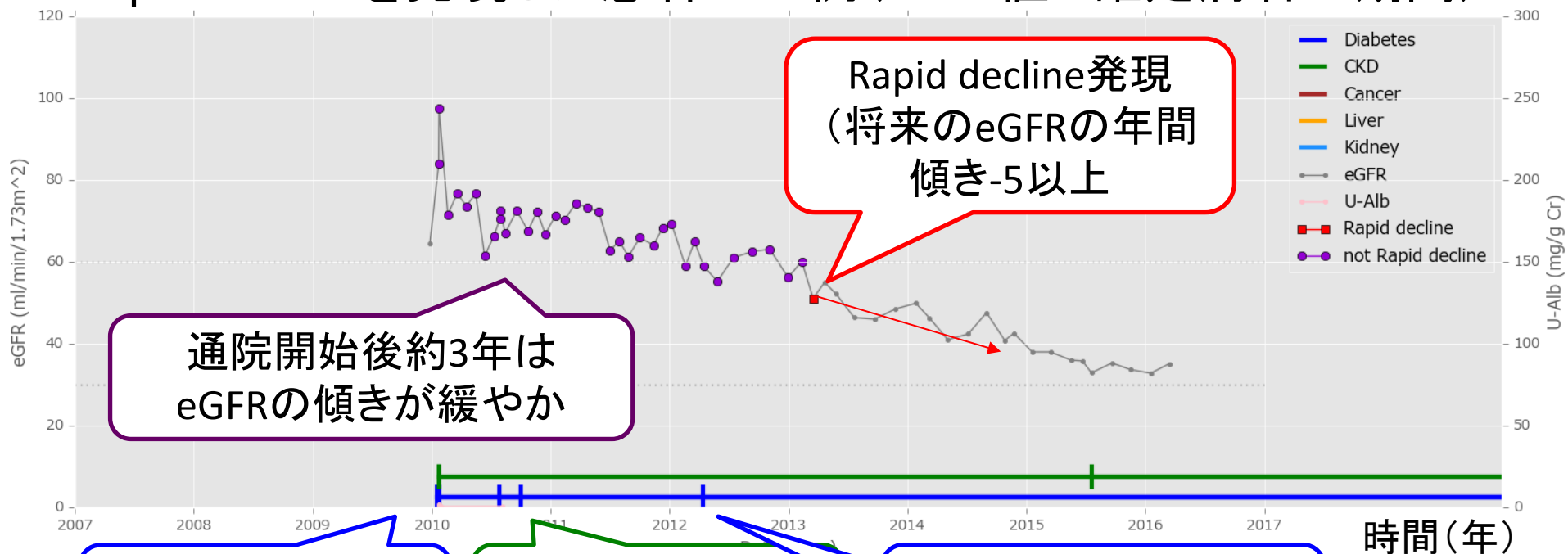
腎機能のRapid declineリスク予測AI

糖尿病腎臓病患者の腎機能のRapid decline問題



- 糖尿病性腎臓病(DKD)患者の1割は腎機能が急激に低下(Rapid decline)し、その対策が喫緊の課題
- Rapid declineを予測するため、バイオマーカー等の研究が活発

Rapid declineを発現した患者の一例(eGFR値と確定病名の期間)

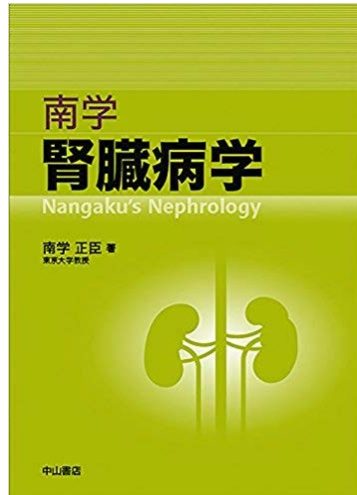


2010年から
糖尿病治療開始

糖尿病と
同時期からCKD

複数回、糖尿病に関連
する確定病名付与

(参考)DKD患者の腎機能のRapid decline



2017年5月発行の東大の
南学教授の教科書から転載

いても併せて判定することとなっている。

- 典型的な臨床経過としては早期に微量アルブミン尿を発症し、顕性蛋白尿から、ネフローゼとなり、腎機能が低下するとともに溢水症状を呈し、腎不全となる。糖尿病患者では早期からエリスロポエチンの産生が低下し、他の疾患で起こる腎機能低下患者に比べ腎性貧血が起こりやすい。しかしながら、近年糖尿病の管理が良くなってきたこと、レニン・アンジオテンシン阻害薬などにより腎機能がある程度保持されるようになってきたこと、などから、典型的な経過をたどらずに蛋白尿を伴わない腎機能低下を呈する患者も増え、糖尿病腎症と腎硬化症の混合した病態を呈する **糖尿病性腎臓病 (diabetic kidney disease)** といわれる患者が増えている。また、患者の一部は rapid decliner といわれ腎機能の低下が急速に起こるが、これらの患者を前もって予測する方法はない。 また、rapid decliner の腎機能低下速度の閾値についても、確定したものはない。

66

従来は予測方法がなく、見逃していた

DKD患者の腎機能のRapid decline問題の定式化

目標

透析回避に向けて
治療強化すべきか知りたい



Rapid declineリスク予測モデル

将来、Rapid decline
に至る確率は

80%

定式化

『分類』の数理モデルとして解釈し、
将来の腎機能のRapid declineを見分けるように学習

本研究におけるRapid declineの定義



Rapid decline: 下記条件を初めて満たした時点

- ✓ 過去に糖尿病(E10-E14)の確定病名付与
- ✓ 将来2年間に計測したすべてのeGFR値が60未満で、かつ、 $30 \leq \text{eGFR} < 60$ の期間の線形一次回帰の傾きが年間-5以上

対象患者: eGFR値の結果が電子カルテに記録されている糖尿病患者10,611人

- ✓ 2004年以降、東京大学医学部附属病院の糖尿病・代謝内科の外来に来院
- ✓ 糖尿病(E10-E14)の範囲の確定病名付与
- ✓ eGFR(検査コード659200、材料「血清」)の検査あり
- ✓ 2016年1月末までの電子カルテデータから抽出

Rapid decline判定対象から除外したeGFR値

- ✓ 糖尿病確定病名付与以前のeGFR値
- ✓ 当該検査実施の過去3ヶ月から将来2年3ヶ月までの期間に、新生物、肝炎、CKDを除く腎疾患のいずれかの確定病名付与
- ✓ Rapid declineの発現以降、もしくは、30未満のeGFR値
- ✓ 当該検査実施以前に東大病院でのeGFR検査が4回に満たない
- ✓ 当該検査実施以降のeGFR値が30以上で、かつ、将来2年以上eGFR検査をしていない

本研究におけるRapid declineの定義



Rapid decline: 下記条件を初めて満たした時点

- ✓ 過去に糖尿病(E10-E14)の確定病名付与
- ✓ 将来2年間に計測したすべてのeGFR値が60未満で、かつ、 $30 \leq \text{eGFR} < 60$ の期間の線形一次回帰の傾きが年間-5以上

将来2年間のeGFR値の傾きで判定

対象患者: eGFR値の結果が電子カルテに記録されている糖尿病患者10,611人

- ✓ 2004年以降、東京大学医学部附属病院の糖尿病・代謝内科の外来に来院
- ✓ 糖尿病(E10-E14)の範囲の確定病名付与
- ✓ eGFR(検査コード659200、材料「血清」)の検査あり
- ✓ 2016年1月末までの電子カルテデータから抽出

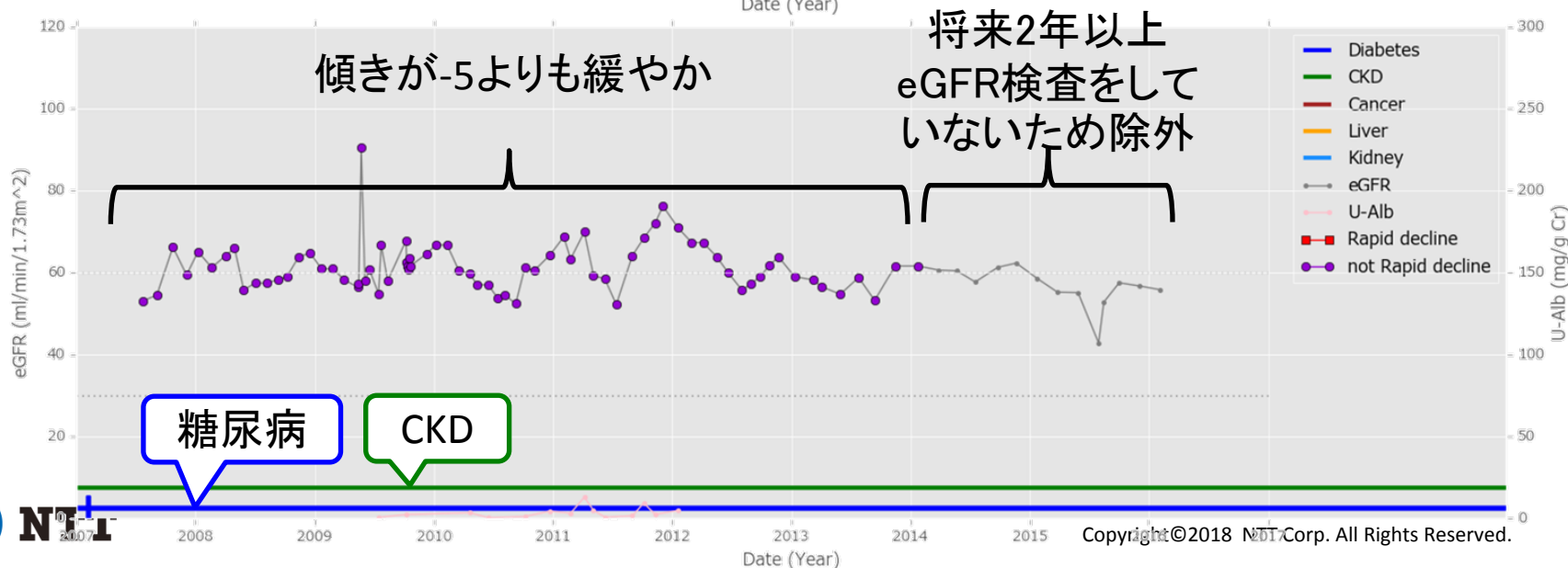
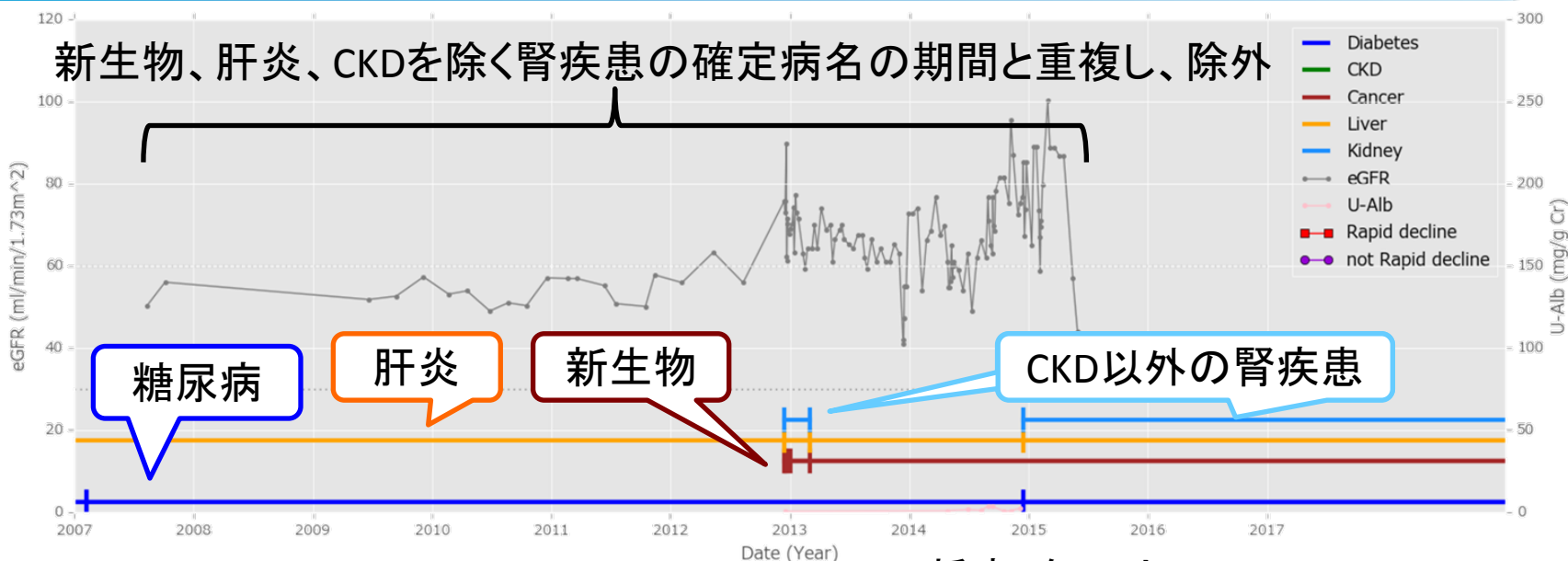
Onconeurology、肝腎症候群、
他の腎疾患の影響による
eGFR変動を除外

Rapid decline判定対象から除外したeGFR値

- ✓ 糖尿病確定病名付与以前のeGFR値
- ✓ 当該検査実施の過去3ヶ月から将来2年3ヶ月までの期間に、新生物、肝炎、CKDを除く腎疾患のいずれかの確定病名付与
- ✓ Rapid declineの発現以降、もしくは、30未満のeGFR値
- ✓ 当該検査実施以前に東大病院でのeGFR検査が4回に満たない
- ✓ 当該検査実施以降のeGFR値が30以上で、かつ、将来2年以上eGFR検査をしていない

将来2年間の傾きを
算出不能なものを除外

Rapid declineの発現を認められない事例



Rapid decline (RD) の判定結果

医学部倫理委員会
承認番号10705



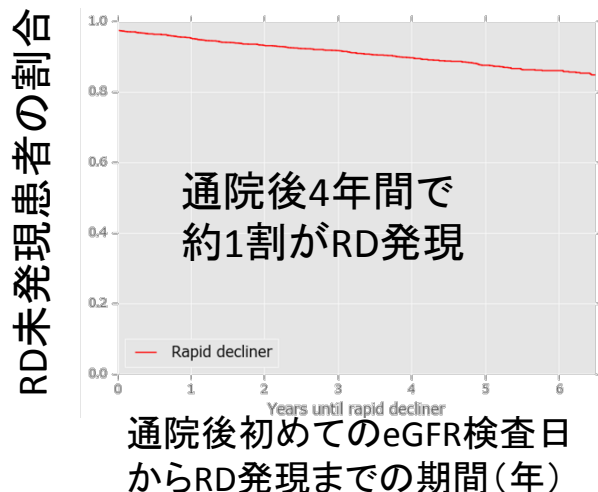
■ Rapid decliner群: 191人

- Rapid declineを発現するまで平均 25.4 ± 19.5 件のeGFR検査を実施

■ not Rapid decliner群: 2,436人

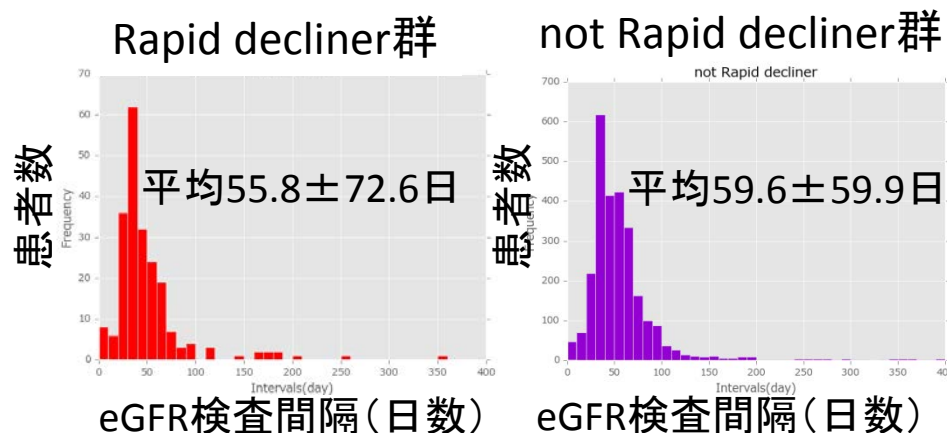
- 最終検査実施まで平均 30.6 ± 20.0 件のeGFR検査を実施

RD発現までの日数



通院期間によらず
発現することを確認

eGFR検査実施間隔



eGFRの検査間隔の平均値に
差がないことを2標本t検定で確認



腎機能のRDリスク予測モデルのデザイン



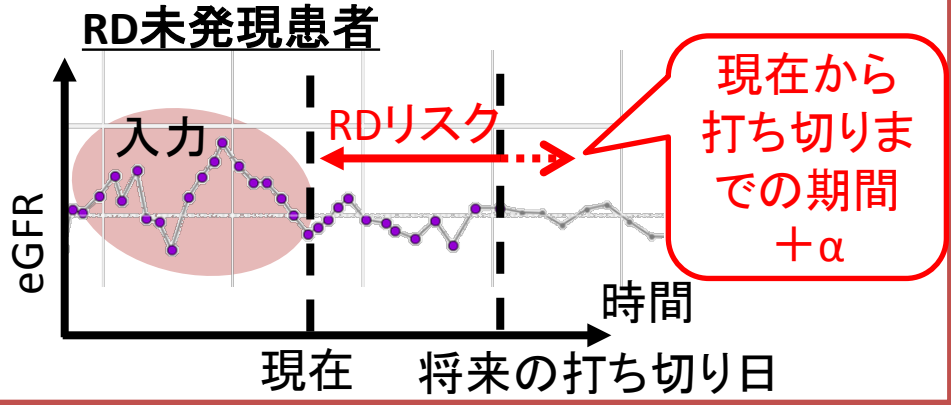
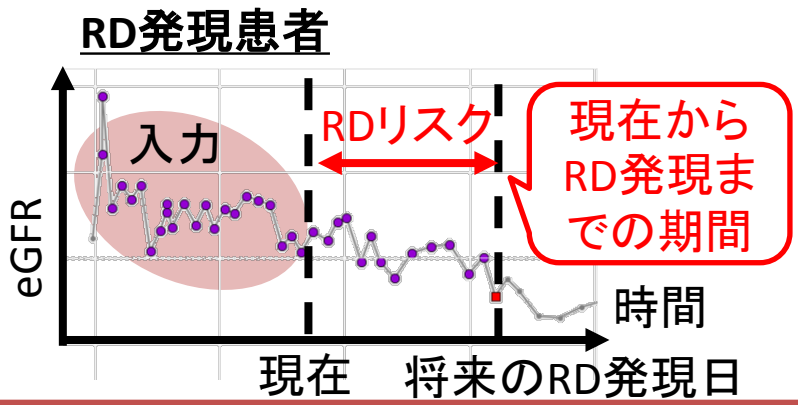
出力: 将来のRapid decline (RD)リスク

設計方針:

- 腎機能維持に向けて治療強化すべき患者を発見したい
- RD発現までの期間に特定の閾値を設けず、リスク順位を知りたい



現在から将来のRD発現までの期間の長さによってRDリスクを定義し、RDリスクで患者を順位付け



腎機能のRDリスク予測モデルのデザイン



入力

量子化

欠損補完

特徴抽出

学習

出力

入力: 直近64週分のeGFR値

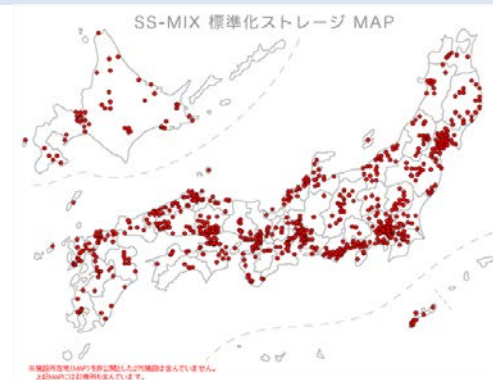
設計方針:

- あらゆる医療施設で利用したい
- 導入・運用コストを抑制したい
- 特定のベンダの技術・製品に依存したくない



**SS-MIX2標準化
ストレージデータの
eGFR値の項目を利用**

HL7形式でのデータ出力に対応した病院情報システムが稼働している1,546の病院のうち、754施設でSS-MIX標準化ストレージに処方や検査結果が蓄積されている。
(2017年3月末時点の調査)



入力

量子化

欠損補完

特徴抽出

学習

出力

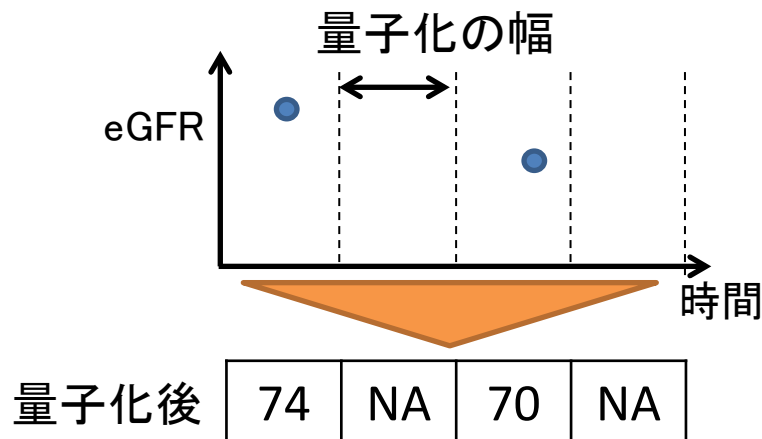
量子化

設計方針:

- eGFRの経時変化を捉えるのに、
十分細かい粒度を設定したい



2週単位で量子化し、
値のない期間は
欠損“NA”として扱う

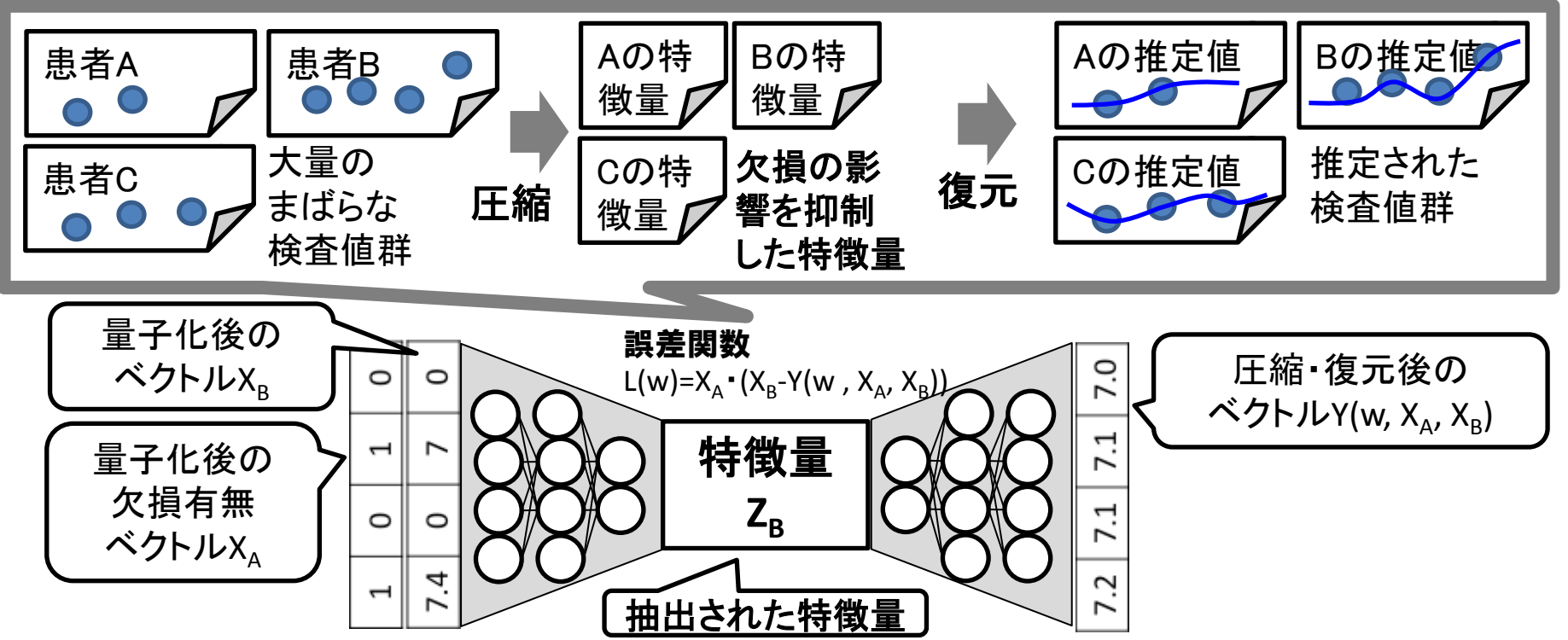




腎機能のRDリスク予測モデルのデザイン



欠損補完せずに直接特徴抽出するモデルを適用



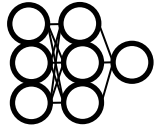


腎機能のRDリスク予測モデルのデザイン

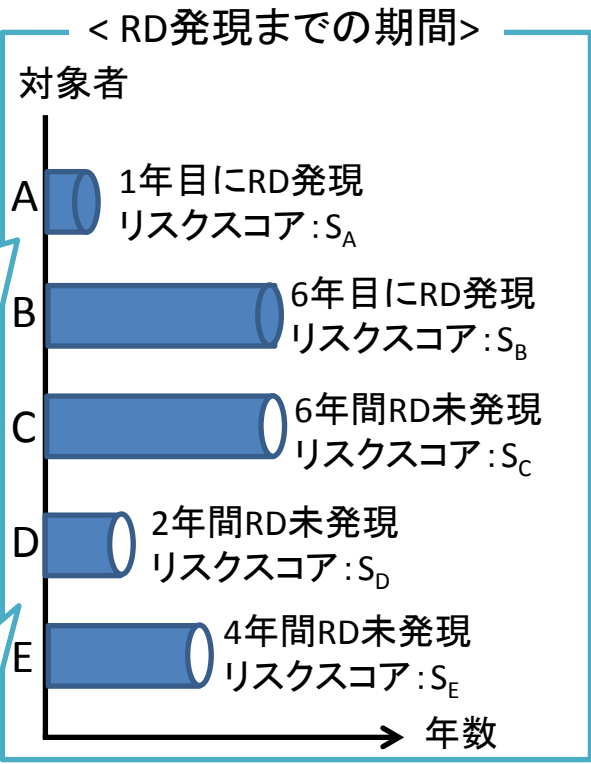


打ち切りを考慮したランキング学習を適用

ランキング学習
AUCを最大化するように
パラメータを調整

入力: 特徴量ベクトル  出力: リスクスコア

打ち切りデータの解釈
少なくとも追跡可能な期間
は中断しなかったと解釈し、
訓練データのペアを生成

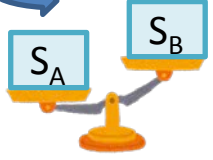


< 従来の学習 >

ランキング学習により
RD発現への至りや
すさを予測

【訓練データ】
 $S_A > S_B, S_A > S_C,$
 $S_B > S_C, S_A > S_D, S_A > S_E$

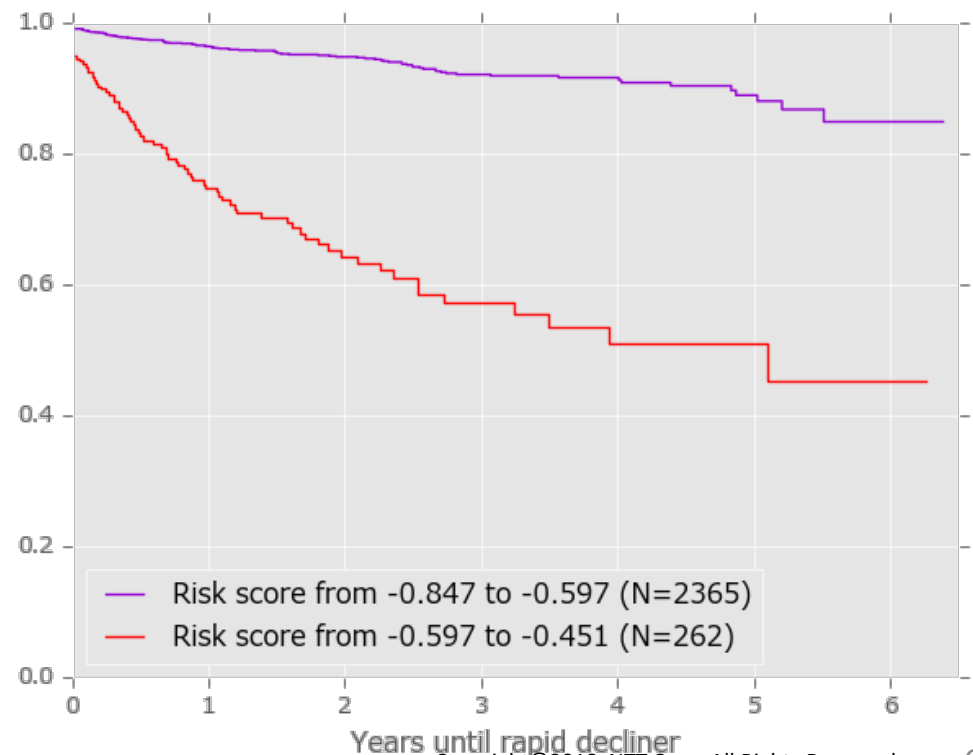
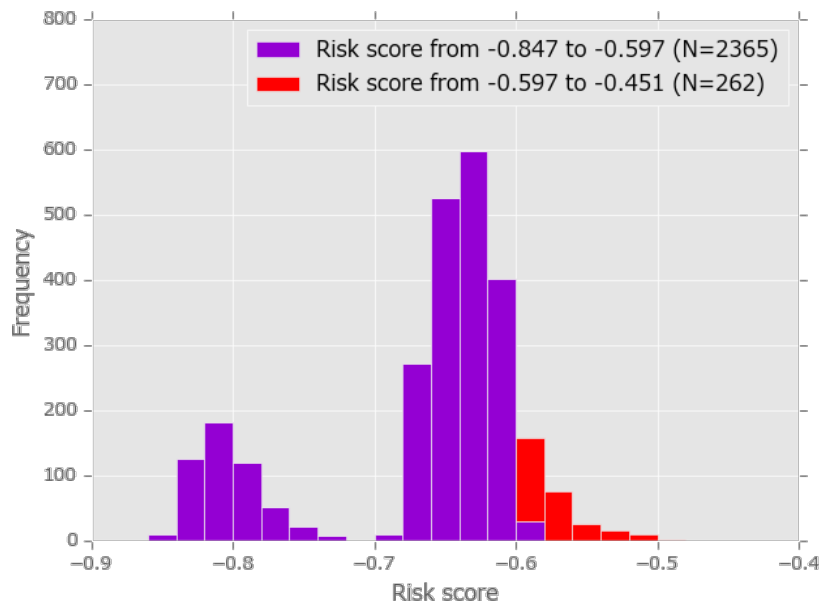
訓練データの追加



RD発現までの期間長と大
小関係が一致するように
リスクスコアを学習

予測性能(1) RDリスク順位の予測精度

- 10分割交差検定の結果、順位予測の正解率=86.8%、Kendallの順位相関係数 $\tau=0.737$ であった
- リスク上位10%の患者(図の赤色)は2年半後に約4割、4年後に約5割がRapid declineを発現していた



予測性能(2) N年後RD発現有無の予測精度



- RDリスクに閾値を設けて二値分類に利用したところ、N年後 ($1 \leq N \leq 5$) までにRapid decliner発現を予測する二値分類は ROC AUC>0.88であった

N	総患者数	RD患者数	ROC AUC
1	1,494人	122人	0.893
2	1,000人	153人	0.882
3	692人	177人	0.886
4	443人	182人	0.883
5	392人	187人	0.881

* 打ち切りは二値分類対象から除かれるため、タスクによって総数と正解数が異なる

予測性能(3) 既存手法との比較



- 欠損補完 & 特徴抽出の従来技術との比較により、欠損補完せずに直接特徴抽出したことで予測精度の向上を確認した

手法	比較手法1 Statistics	比較手法2 Spline+SAX	比較手法3 Raw	本手法
補完	補完しない	スプライン補間	補完しない	補完せずに 直接特徴抽出
特徴量	時間情報を含まない6種類の統計値	SAXで符号化して得た8次元特徴量	欠損の値を0で埋めたほぼ生データ	
課題	経時変化を予測に考慮できない	予測精度が補完精度に依存する	欠損の多様性に過学習しやすい	欠損の影響を抑制し課題解決
順位予測の正解率	65.5%	75.5%	76.3%	86.8%

- 東京大学医学部附属病院との共同研究のなかで取り組んだ糖尿病重症化予防AIを事例とし、医療AI構築の大事なノウハウ3つをご説明しました
 - ① 問題の定式化
 - ✓ 医療課題を数理モデルとして解釈
 - ② 標準化された医療データを活用
 - ✓ 品質の高いデータを積極的に利用
 - ③ データ特性に合わせたモデルの改善
 - ✓ 枯れたAI技術でうまくいかなければ一工夫