

# 人工知能を用いた医学的エビデンス構築自動化への挑戦

代表研究者 山田朋英 東京大学・登録研究員  
共同研究者 門脇孝 山内敏正 庄嶋伸浩 : 東京大学

## 1 要約

本研究では国内外の診療ガイドラインで実際に引用されたシステマティックレビュー・メタアナリシスを用いた検証を行い、人工知能アルゴリズムの実用化に向けた改良を行った。また、メタアナリストの国際共同研究 WHO GBD とし、Lancet 誌などに成果を報告した。これらの研究は、全世界の公衆衛生や政策決定に寄与するものである。今後は本研究を発展させ、糖尿病領域などに関し、応用解析を進めていきたいと考えている。

## 2 研究概要

### (1) 緒言

本研究提案は、クリニカル・エビデンス（臨床エビデンス）の礎であるシステマティックレビュー・メタアナリシスを、人工知能を用い完全自動化、リアルタイム化を目指すものである。従来では人間が手作業で行なっている医学文献の評価や解析を、機械処理することにより論文数が膨大であっても高速に評価を行なうことができる。機械処理による高速化は現在と今後の潮流であり、本提案もその流れに沿うものである。すでに行なわれた予備実験では、十分な高速化が可能であるとの見込みが立っている。本研究成果は世界の全疾患領域の診療ガイドライン作成の効率化に大きく貢献する。さらに我々のすむアジアの日本語をはじめとする非英語言語も対応した人工知能プログラムを開発する。

#### ①本研究の学術的背景、研究課題の核心をなす学術的「問い」

背景 根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)とシステマティックレビュー EBM は、「臨床的専門技能」と、現在利用できる最新・最善の「科学的な臨床的根拠」を統合して、患者一人ひとりのニーズにあった治療法を決定する方法である。中でもメタアナリシス(meta-analysis)は、過去に行われた複数の独立な研究結果を統合するための手法や統計解析のことである。ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)のシステマティックレビューとメタアナリシスの結果は、根拠に基づいた医療において、質の高い根拠と考えられており、世界の診療ガイドラインの礎となっている。

問題点 システマティックレビュー・メタアナリシスにおける問題点と解決すべき課題

システマティックレビュー・メタアナリシスは、(1)問題の定式化、(2)文献検索、(3)研究の選択、(4)個々の研究のバイアス評価、(5)結果の統合、(6)バイアスの検定、(7)メタアナリシスの質の評価と解釈という一連の流れによって施行される。特に、(2)文献検索、(3)研究の選択には、通常2人以上の研究者が独立して、Medline(PubMed)、EMBASE、CENTRALなどの文献検索ソフトを用い、網羅的文献検索を行い、適格基準(組み入れ基準と除外基準)に見合った文献採用の情報を把握する(次頁図)。一般に数千の論文を研究者が一つ一つ評価するため、大変な時間がかかることや、人手で行うため、見落としが生じること、結果が恣意的となることなどが問題視されてきた。

システマティックレビュー・メタアナリシスの自動化が強く望まれている理由と自他国の研究状況

コクラン共同計画(Cochrane Collaboration、略称CC)は、治療と予防に関する医療情報を定期的に吟味し人々に伝えるために世界展開している計画である(<http://www.cochrane.org/>)。ランダム化比較試験(RCT)を中心として、臨床試験をくまなく収集し、評価し、分析するシステマティックレビュー(systematic review)を行い、その結果を、医療関係者や医療政策決定者、さらには消費者に届け、合理的な意思決定に供することを目的としている。コクランコラボレーションは、

出版済のシステマティックレビュー・メタアナリシスについて、そのエビデンスの新規性と質を維持するために、2年おきの再調査と更新を求めている ([www.cochrane.org/training/cochrane-handbook](http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook))。しかし更新には多くの時間と労力がかかる。一般的に1つのシステマティックレビュー・メタアナリシスの完成には、1年から2年を要する。このため、実際にはレビュー全体の3分の1しか更新されていない(PLoS One 2010;5:e11553)。結果、多くのレビューが欠落しているか、時代遅れになっている(PLoS Med 2010;7:e1000326. Ann Intern Med 2007;147:224-33.)。このため、システマティックレビューの専門家の省力化や自動化に寄与するソフトウェアの開発が切望されていた(BMJ 2013;346:f139)。

現在、いくつかの人工知能搭載ソフト(Rayyan、Robot Reviewer 他)がロンドン大学や海外の機関で開発されているが、不十分な成果となっており、本研究提案ではそれらの問題の解決を目指す。また、日本国内では同様の研究開発例はほぼない。

## ②本研究の目的および学術的独自性と創造性

本研究の目的は人工知能によるシステマティックレビュープロセスの時間短縮化システムの構築を目標とする。人工知能が膨大な医療情報(論文情報、遺伝情報)を機械学習(ディープラーニング)し、介入試験によるランダム化比較試験のリアルタイムシステマティックレビュー・メタアナリシスを実現可能とすることで、診療ガイドラインの国際標準であるGRADEガイドラインに基づき、疾患診断や最適な治療薬選択の精度が高まり、実際の医療現場への応用が期待できる。さらに英語のみならず、日本語、中国語、インドネシア語、ヒンズー語などのアジアの非英語言語においてのシステマティックレビュー・メタアナリシスのスクリーニングの高速化も目的とする。非英語言語での文献検索効率化は、わが国のみならず、世界で最も多くの患者が占めるこのアジアの糖尿病、生活習慣病患者の臨床エビデンスの統合と体系化に貢献する。マンチェスター大学コンピューターサイエンス学科、英国テキストマイニングセンターとの共同研究である。

## (2) 目的

根拠に基づく医療(evidence-based medicine: EBM)は、「臨床的専門技能」と、現在利用できる最新・最善の「科学的な臨床的根拠」を統合して、患者一人ひとりのニーズにあった治療法を決定する方法である。システマティックレビュー・メタアナリシスは、過去に行われた複数の独立な研究結果を統合するための手法や統計解析のことである。この結果は最も質の高い根拠であり、世界の診療ガイドラインの礎となっている。本研究提案は、臨床エビデンスの統合と体系化におけるシステマティックレビューでの医学文献検索を、人工知能を用いて大幅な省略化を目指すものである。

## (3) 方法

### 《人工知能ロボットアナリスト》

ロボットアナリストは、英国マンチェスター大学コンピューターサイエンス学科、英国国立テキストマイニングセンター(NaCTeM)で開発されたニューラルネットワークを介した人工知能である。ロボットアナリストは、文章を読んだ人が重要だと判断する暗黙の基準を学習(ディープラーニング)し、多数の文書からその基準に沿ったものを抽出できる人工知能(AI)である(<http://www.nactem.ac.uk/robotanalyst/>)。ロボットアナリストは、教師データを学習する際に、教師データに含まれる単語ごとに教師データとの関連性と単語同士のつながりに関して伝達情報量を通して数値化し、ニューラルネットワークを介し、特徴量として利用している。教師データを学習した後、新たに評価用に投入されたデータにも同様の処理がなされ、教師データによって付与された特徴量により、それぞれの文章はスコア化され、そのスコア(=正解である予測確率)を基に教師データとの関連性を評価した。

## (4) 結果

本研究では国内外の診療ガイドラインで実際に引用されたシステマティックレビュー・メタアナリシスを用いた検証を行い、ロボットアナリストの人工知能アルゴリズムの実用化に向けた改良を行った。

まず、既報のメタアナリシス論文(山田ら Diabetes Care 2018, DOM 2018)で実際にシステマティックレビューに用いた論文を、正解論文(最終的に系統的レビューの対象となった論文)、非正解論文(系統的レビュー

の対象とならなかった論文)に分けた。

人工知能が、教師データをもとに機械学習し、評価データにスコア付けした。結果ロボットアナリストが5報の論文の機械学習を行うことで、専門家の暗黙知を理解した。その後AIが独自に付けた高スコア順に論文を閲覧した場合、全候補論文の12%の閲覧で、100%の正解論文をもれなく抽出することができた。88%の論文スクリーニングの省力化が可能であった。

国内外の診療ガイドラインで実際に引用されたシステムティックレビュー・メタアナリシスを用いた検証を行い、ロボットアナリストの人工知能アルゴリズムの実用化に向けた改良に関して、引き続き検討を進める。

現在、国内外の人工知能やテキストマイニングを専門とする企業と提携し、現在の医療の抱える問題点の解決に向けた多くの研究開発を進めている。

これまで、メタアナリストの国際共同研究 WHO GBD として、Lancet 誌などに成果を報告した。(研究業績) これらの研究は世界 195 か国の疾患データから、全世界的にみた疾病の社会への影響を解析したものであり、全世界の公衆衛生や政策決定に寄与するものである。今後は本研究を発展させ、糖尿病領域などに関し、応用解析を進めていきたいと考えている。

①重要な臨床議案に関し質の高いネットワークメタアナリシスを行い、臨床ガイドライン構築に貢献する。いくつかの臨床議案に関し系統的レビューを行い Diabetes Care などの医学雑誌に報告した(文献 10-12)。また、国際メタアナリストの一員として GBD の解析に協力しコラボレーターとして活動した(文献 1-9)。

②システムティックレビューの自動化を実現させる。

PICORON-EBM (PICO and Risk Of bias Navigator for Evidence Based Medicine)の開発を行った(文献 13)。

システムティックレビュー・メタアナリシスにおいて、多くの医学臨床論文の質(バイアスなど)に関して適切に評価することが求められる。しかし、個々の論文の質的評価には時間がかかることや時に見落としが生じることが問題であった。我々はこの質的評価時間を短縮し、見落としを防ぐためのテキストマイニングソフトウェア PICORON(PICO and Risk of Bias Navigator)を開発した(<http://www.picoron.com/>) (Yamada et al. Peer J 2019)。PICORON に英文の臨床試験の論文を読み込ませることで、質的評価に必要な単語が自動でハイライトされ、論文の質的評価時間は3分の1まで短縮することができた。

③人工知能による臨床エビデンスの統合と体系化を行う。世界のビッグデータを、人工知能やテキストマイニングの技術を用い解析する。これはプレジジョンメディシンの実現に寄与する。

T-Library の開発を行った(文献 14)。

我々は病歴要約情報自動データ抽出ソフト T-Library を開発した(<http://www.picoron.com/tlibrary/index>) (Yamada et al. Peer J)。医療情報(退院サマリ)の情報を項目ごとに自動で分割抽出し、エクセルデータ上の対応項目に分割され転記することができる。T-Library により退院サマリデータの転記にかかる時間は5分の1に省力化できた。このソフトにより数千数万のテキストベースの退院サマリなどのビッグデータを解析することが容易となり、自動更新される疾患リスクエンジンや人工知能を用いた解析に利用することが可能となる。

4) AI を用い、現場の医療者の作業の省力化や効率化、日本の医療システムの維持と改善を目指す。

現在、国内外の人工知能やテキストマイニングを専門とする企業と提携し、現在の医療の抱える問題点の解決に向けた多くの研究開発を進めている。

## (5) 考察

①現時点で最もエビデンスレベルが高い臨床知見を迅速かつ精密に提供することができ、全疾患領域において、我国・世界の健康・長寿への治療ガイドラインの礎となる。

②ビッグデータから、必要とする情報を迅速に手に入れることが AI 技術で可能となることは、すべての研究者にとって時間の節約となる。

③臨床疫学研究者・図書館司書・臨床試験コーディネーター・医薬情報担当者がこれまでに担っていた仕事の大部分を AI が代替できることで、世界的に見て人件費のコスト削減ができる。また、当該研究領域の

飛躍的な進歩につながる。

④非英語言語で書かれた医学文書のデータ検索、解析の効率化にも大きく貢献する。これは、糖尿病の半分以上を占めるアジア、今後人口が増大するアジア地域での医学、医療においてその情報検索という点で大きく貢献しうる。

## (6) 結語

煩雑な作業の専門家の暗黙知を学んだ人工知能が代行することで人類はより生産的な作業に従事することが可能となる。

## 【参考文献】

- 1: GBD 2016 Neurology Collaborators (incl Yamada T). Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* May;18(5):459-480, 2019
- 2: GBD 2016 Stroke Collaborators (incl Yamada T). Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* May;18(5):439-458,2019
- 3: GBD 2017 SDG Collaborators (incl Yamada T). Measuring progress from 1990 to 2017 and projecting attainment to 2030 of the health-related Sustainable Development Goals for 195 countries and territories: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* Nov 10;392(10159):2091-2138,2018
- 4: GBD 2017 Population and Fertility Collaborators (incl Yamada T). Population and fertility by age and sex for 195 countries and territories, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* Nov 10;392(10159):1995-2051,2018
- 5: GBD 2017 Risk Factor Collaborators (incl Yamada T). Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* Nov 10;392(10159):1923-1994,2018
- 6: GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators (incl Yamada T). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* Nov 10;392(10159):1789-1858,2018
- 7: GBD 2017 Mortality Collaborators (incl Yamada T). Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* Nov 10;392(10159):1684-1735,2018
- 8: GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators (incl Yamada T). Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* Nov 10;392(10159):1859-1922,2018
- 9: GBD 2016 Alcohol Collaborators (incl Yamada T). Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* Sep 22;392(10152):1015-1035,2018
- 10: Yamada T, Kamata R, Ishinohachi K, Shojima N, Ananiadou S, Nom H, Yamauchi T, Kadowaki T. Biosimilar vs originator insulins: Systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 20(7):1787-1792,2018
- 11: Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as add-on therapy to insulin for type 1 diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* Jul;20(7):1755-1761,2018

- Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Weekly Versus Daily Dipeptidyl Peptidase 4 Inhibitor Therapy for Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. Apr;41(4):e52-e55,2018
- 13: Yamada T, Kondo Y, Momosaki R. 2019. PICO and Risk Of bias Navigator for Evidence Based Medicine. *PeerJ Preprints* 7:e27684v1
- 14: Yamada T, Kondo Y, Momosaki R. 2019. Automated data extraction software for medical summary using text mining (T-Library) *PeerJ Preprints* 7:e27685v1
- 15: Matsushima Y, Noma H, Yamada T, Furukawa TA. Influence diagnostics and outlier detection for meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Res Synth Methods*. 2019 Nov 14. doi: 10.1002/jrsm.1387. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31724796.
- 16: Yamada T, Lee CL, Liu WJ, Shojima N. Slow Weight Loss During Comprehensive Treatment and Worse Metabolic Control with Higher Weight Regain: A Trajectory Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Nov 3. doi: 10.1002/oby.22655. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 31680433.
- 17: Burstein R, Henry NJ,, Yamada T, et al. Mapping 123 million neonatal, infant and child deaths between 2000 and 2017. *Nature*. 2019 Oct;574(7778):353-358. doi: 10.1038/s41586-019-1545-0. Epub 2019 Oct 16. PubMed PMID: 31619795; PubMed Central PMCID: PMC6800389.

〈 発 表 資 料 〉

題 名	掲載誌・学会名等	発表年月
特になし		