

人工知能を用いた卵の健康効果の検証とヘルスケアの個別化

東京大学大学院医学系研究科糖尿病・代謝内科・届出研究員 山田 朋英

■ 緒 言

本研究の目的は、人工知能による臨床エビデンスの統合と体系化を実現するため、各個人の生活情報や他のバイオマーカーなどの膨大な個人情報から、人工知能を用いて卵の健康効果に関し統合解析を進めることです。

精度の高い生活習慣病合併症リスクエンジンの開発により、コホートにある卵の摂取をはじめとする食習慣や運動などについての問診などの個別化情報からの自動で診断し、科学的根拠に基づいた精密な予防や治療方針決定の実現化を目標とします。

■ 方 法

1. ヘルスケアの個別化アプローチ

“卵摂取”量を変更することで予後が改善する個人を同定する

1. データ収集とデータ蓄積
2. データ前処理・学習・推論エンジン生成
3. 開発・実行・モニタリング

が必要であり、まずは既存の参考となるコホートデータなどを用い、モデルの構築を目標としました。

研究対象：日米大規模コホートデータを用います。

米国国民健康栄養調査(NHANES)は米国民の健康状態、栄養状態を定期的に調査し、面接による人口動態学的データ、社会経済学的状況、食事、健康状態の聞き取りのほか、医学的諸検査、身体測定を行っています。

これらのデータは、主要疾患、疾患発症危険因子の有病率、栄養状態の把握とその健康増進、疾病予防との関連の検討に供されます。

参加者の食品アンケート記録詳細、生活習慣病発症、死亡率に関連するデータを用います。

2. ヘルスケアの集団的アプローチ

“卵摂取”に関するリアルタイムシステマティックレビュー・メタアナリシスの実現化

ニューラルネットワークを介した人工知能では、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ます。

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ます。

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、卵摂取量に関する臨床ガイドラインに採用されたシステマティックレビュー・メタアナリシス論文を評価しました。

■ 結 果

1. ヘルスケアの個別化アプローチ

“卵摂取”量を変更することで予後が改善する個人を同定する

統計解析：データはトレーニングデータ、検証データ、およびテストデータに分割します。

トレーニング検証データを使用して、モデル構造のハイパーパラメーターを調整します。

テストデータはモデルテストと一般性テストに使用し Up sampling, SMOTE matching を用います。(図 1) ディープラーニングによってアルゴリズムを作成します。

検証データでパラメーターを調整し、トレーニング/検証データでロジスティック回帰と深層学習を比較します。

ディープラーニングまたはロジスティック回帰の最終決定バージョンアルゴリズムがテストデータに適用されます。

テストデータでアルゴリズムをテストし、再度データをテストする際のロジスティック回帰と深層学習の精度/AUCの比較を行います。

最終的にはオンライン上などでの実装を目標とし、誰もが自由に無料で利用できることが望まれます。

参加者の背景を表1に示します。

参加者を Train group と Validation group、Test group に分割しました。

Train group を、卵摂取量と、5年追跡期間の中での死亡の有無を A～D の4グループに分割しました。

ADASYN Sampling し、仮想データ構築と Matching を行い、バランスをとりました。

Deep learning し、これに Validation group を用い、Hyper parameter を調整しました。

その後 Generation Classifying し、Test group で Validation を行いました。

Logistic model と AUC について比較を行いました。

AI アルゴリズムを用いた死亡リスクに関するシュミレーション解析結果を図2～図9に示しました。

臨床的意義としては、人々卵のリスポンダーであった場合、卵を食べる習慣を推奨することが可能となります。

卵の摂取を推奨することで、より死亡率が低いグループに転送されると想定されます。

さらなる応用としては、一般的な変数を使用して人工知能モデルを構築することが挙げられます。

我々は健康診断施行施設などと協力することができ、健康診断の後、人工知能は死亡リスクを自動的に計算して予測することが可能となります。

人工知能による予測により、リスクの高い人々に卵を送ることができるようになります。

今後は、本モデルを他の米国人集団などで検証するとともに、日本人大規模コホートデータを用いた人工知能アルゴリズムの開発と検証、米国との比較対象を行います。

2. ヘルスケアの集団的アプローチ

“卵摂取”に関するリアルタイムシステムティックレビュー・メタアナリシスの実現化

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、人工知能アルゴリズムの実用化に向けた改良を行いました。

卵摂取も含めた食事療法介入研究試験(DPP)のメタアナリシス論文で実際にシステム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(系統的レビュー対象とならなかった論文)に分けました。

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をしました。

結果2報の論文をランダムに抽出し、機械学習を行うことで、専門家の暗黙知を理解しました。

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10%未満の閲覧で、100%の正解論文をもれなく抽出することができ90%の論文スクリーニングの省力化が得られました。(図10)

■ 考察

1. ヘルスケアの個別化アプローチ

“卵摂取”量を調整することで予後が改善する個人を同定する

シュミレーションの結果死亡率が下がるという傾向は捉えることができました。

今後は卵摂取量の設定や特徴量を変えていきます。

さらに、最適な特徴量を見出すためにデータについても増やしていきます。

かつ、死因別の解析をすすめます。

Precision Nutrition の AI モデルを構築することで、リスクの高い人々に適切な卵摂取の推奨を提案することができるようになります。

これは個別化された費用対効果の高い提案です。

2. ヘルスケアの集団的アプローチ

“卵摂取”に関するリアルタイムシステマティックレビュー・メタアナリシスの実現化

文献検索省力化に関しより検討を進めます。

この他我々は、論文の質的評価の高速化を目的としたソフト、PICORON-EBM(PICO and Risk Of bias Navigator for Evidence Based Medicine)の開発を行いました。

システマティックレビュー・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ます。

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した。

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)を開発しました。

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ました(結果省略)。

また、医療情報からのデータ抽出ソフトT-Libraryの開発を行いました。

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ました。

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に省力化できました(結果省略)。

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ります。

煩雑な作業を、専門家の暗黙知を学んだ人工知能が代行することで、人間はより創造的で生産的な仕事に従事することが可能となります。

■ 要 約

卵を食べる習慣がなく、死亡リスクが高い特定の人々のうち、適量とされる卵の摂取を促すことで、将来の病気や死亡率を特に下げることができる個人を人工知能で特定します。この個人を特定することで、介入による健康効果をより一層促すことができます。

■ 文 献

- 1) Yamada T, Yoneoka D, Hiraike Y, et al, Deep Neural Network for Reducing the Screening Workload in Systematic Reviews for Clinical Guidelines : Algorithm Validation Study. J Med Internet Res 2020 Dec 30 ; 22(12) : e22422.
- 2) Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, Echouffo-Tcheugui JB, Albright AL, Gregg EW, et al, Cardiometabolic risk factor changes observed in diabetes prevention programs in US settings : a systematic review and meta-analysis. PLoS Med 2016 ; Jul ; 13(7) : e1002095
- 3) Yamada T, Kondo Y, Momosaki R, PICO and Risk Of bias Navigator for Evidence Based Medicine. PeerJ Preprints 2019 ; 7 : e27684v1 DOI 10.7287/peerj.preprints.27684v1
- 4) Yamada T, Kondo Y, Momosaki R, Automated data extraction software for medical summary using text mining(T-Library)PeerJ Preprints 2019 ; 7 : e27685v1 DOI 10.7287/peerj.preprints.2768

表 1. 患者背景

N	Overall 30549	Train 18332	Test 12217	p-value
Age (years)	61.37±12.03	61.39±12.02	61.36±12.05	0.8278
Height (cm)	159.7±9.4	159.77±9.4	159.6±9.41	0.1405
Weight (kg)	58.32±11.38	58.34±11.38	58.29±11.38	0.7368
Fiber (gm)	14.38±10.36	14.38±10.52	14.38±10.12	0.999
Potassium (mg)	3120.94±1884.26	3129.89±1932.03	3107.5±1810.21	0.3027
Calcium (mg)	617.74±555.52	620.36±567.92	613.79±536.36	0.3055
Magnesium (mg)	330±176.21	330.83±179.08	328.76±171.83	0.311
Phosphorus (mg)	1155.87±683.37	1160.66±702.37	1148.68±653.81	0.1276
Iron (mg)	8.8±4.9	8.82±4.97	8.77±4.78	0.3291
Zinc (mg)	8.51±4.33	8.54±4.44	8.47±4.15	0.1408
Copper (mg)	1.28±0.65	1.28±0.66	1.28±0.64	0.4402
Protein(%)	14.47±2.75	14.48±2.75	14.46±2.74	0.5225
Vitamin B6 (mg)	1.49±0.84	1.49±0.86	1.48±0.81	0.3406
Vitamin B12 (mg)	8.98±6.89	7.05±7.17	8.97±6.45	0.0272
Folate (mcg)	387.18±263.54	387.46±268.77	386.77±255.5	0.8202
saturated fatty acids (gm)	17.36±14.34	17.42±14.73	17.27±13.73	0.3799
monounsaturated fatty acids (gm)	21.47±16.07	21.54±16.54	21.37±15.34	0.377
polyunsaturated fatty acids (gm)	13.27±8.86	13.3±8.98	13.23±8.67	0.5157
Cholesterol (mg)	283.55±295.78	285.53±300.56	280.59±288.44	0.1486
Total fat(%)	26.21±7.93	26.19±7.92	26.26±7.94	0.4375
energy (kcal)	1923.8±908.79	1930.69±937.19	1913.48±864.37	0.0994
MET	41.03±7.09	41.06±7.09	41±7.09	0.4564
Male	14815(48.5)	8934(48.73)	5881(48.14)	0.3067
stomach_cancer_hx	666(2.18)	406(2.21)	260(2.13)	0.6119
colorectal_cancer_hx	428(1.4)	262(1.43)	166(1.36)	0.6079
lung_cancer_hx	149(0.49)	79(0.43)	70(0.57)	0.0809
liver_cancer_hx	30(0.1)	22(0.12)	8(0.07)	0.1361
breast_cancer_hx	408(1.34)	232(1.27)	176(1.44)	0.1916
prostate_cancer_hx	202(0.66)	128(0.7)	74(0.61)	0.3284
cancer_hx	2421(7.92)	1462(7.98)	959(7.85)	0.691
MI_hx	259(0.85)	165(0.9)	94(0.77)	0.2224
angina_hx	466(1.53)	296(1.61)	170(1.39)	0.119
stroke_hx	855(2.8)	513(2.8)	342(2.8)	0.9959
HF_hx	173(0.57)	108(0.59)	65(0.53)	0.5148
heart_disease_hx	440(1.44)	265(1.45)	175(1.43)	0.9248
DM_HX	2409(7.89)	1435(7.83)	974(7.97)	0.6458
gout_hx	881(2.88)	507(2.77)	374(3.06)	0.1304
Asthma_hx	806(2.64)	480(2.62)	326(2.67)	0.7892
chronic_bronchitis_hx	160(0.52)	94(0.51)	66(0.54)	0.7446
coffee intake	25863(84.66)	15500(84.55)	10363(84.82)	0.5168
tea intake	24232(79.32)	14538(79.3)	9694(79.35)	0.925
nxt161:Medication for diabetes	1861(6.09)	1104(6.02)	757(6.2)	0.5333
nxt165:Medication for Depression	616(2.02)	375(2.05)	241(1.97)	0.6568
nxt169:Health conditions for the past month				
1=Best	1836(6.01)	1096(5.98)	740(6.06)	0.4067
2=Somewhat Better	5120(16.76)	3104(16.93)	2016(16.5)	
3=Good	17582(57.55)	10532(57.45)	7050(57.71)	
4=Not So Good	5092(16.67)	3044(16.6)	2048(16.76)	
5=Not good	569(1.86)	330(1.8)	239(1.96)	
nxt177:heart failure (waking up stifling at night)	531(1.74)	316(1.72)	215(1.76)	0.8131
nxt178:Heart failure (coughing or breathing is a zee)	2228(7.29)	1337(7.29)	891(7.29)	0.9996
nxt179:Heart failure (swelling of the legs after the evening)	3267(10.69)	1941(10.59)	1326(10.85)	0.4617
nxt180:Heart failure (no symptoms)	21324(69.8)	12741(69.5)	8583(70.25)	0.1601
nxt188:Current smoking situation : yes	6219(20.36)	3792(20.69)	2427(19.87)	0.3119
nxt230:Physical and physical (anorexia)				
1=no/little	24912(81.55)	14988(81.76)	9924(81.23)	0.124
2= was once (1~ 2days)	4587(15.02)	2751(15.01)	1836(15.03)	
3= often were(3-4days)	727(2.38)	409(2.23)	318(2.6)	
4=There was always (almost every day)	323(1.06)	184(1)	139(1.14)	
nxt231:Mind and Body (Yu-depressing)				
1=no/little	18004(58.93)	10802(58.92)	7202(58.95)	0.6274
2= was once (1~ 2days)	9554(31.27)	5719(31.2)	3835(31.39)	
3= often were(3-4days)	1953(6.39)	1197(6.53)	756(6.19)	
4=There was always (almost every day)	1038(3.4)	614(3.35)	424(3.47)	
nxt232:Mind and body (troublesome)				
1=no/little	15550(50.9)	9375(51.14)	6175(50.54)	0.3879
2= was once (1~ 2days)	11634(38.08)	6914(37.72)	4720(38.63)	
3= often were(3-4days)	2270(7.43)	1384(7.55)	886(7.25)	
4=There was always (almost every day)	1095(3.58)	659(3.59)	436(3.57)	
nxt233:Mind and body (insomnia)				
1=no/little	19540(63.96)	11675(63.69)	7865(64.38)	0.6185
2= was once (1~ 2days)	8144(26.66)	4936(26.93)	3208(26.26)	
3= often were(3-4days)	1846(6.04)	1110(6.05)	736(6.02)	
4=There was always (almost every day)	1019(3.34)	611(3.33)	408(3.34)	
nxt234:Mind and body (satisfaction))				
1=no/little	8397(27.49)	5050(27.55)	3347(27.4)	0.1652
2= was once (1~ 2days)	6038(19.76)	3660(19.97)	2378(19.46)	
3= often were(3-4days)	6399(20.95)	3878(21.15)	2521(20.64)	
4=There was always (almost every day)	9715(31.8)	5744(31.33)	3971(32.5)	
nxt235:mind and body (lonely)				
1=no/little	24951(81.68)	14917(81.37)	10034(82.13)	0.2709
2= was once (1~ 2days)	4146(13.57)	2542(13.87)	1604(13.13)	
3= often were(3-4days)	903(2.96)	549(2.99)	354(2.9)	
4=There was always (almost every day)	549(1.8)	324(1.77)	225(1.84)	
nxt236:the mind and body (everybody is unfriendly))				
1=no/little	24881(81.45)	14855(81.03)	10026(82.07)	0.0922
2= was once (1~ 2days)	4411(14.44)	2710(14.78)	1701(13.92)	
3= often were(3-4days)	869(2.84)	539(2.94)	330(2.7)	
4=There was always (almost every day)	388(1.27)	228(1.24)	160(1.31)	
nxt237:Mind and body (fun))				
1=no/little	6848(22.41)	4124(22.5)	2722(22.28)	0.1324
2= was once (1~ 2days)	8654(28.33)	5249(28.63)	3405(27.87)	
3= often were(3-4days)	8129(26.61)	4887(26.66)	3242(26.54)	
4=There was always (almost every day)	6920(22.65)	4072(22.21)	2848(23.31)	
nxt238:Mind and body (sad))				
1=no/little	20455(66.96)	12184(66.46)	8271(67.7)	0.0658
2= was once (1~ 2days)	8134(26.63)	4982(27.18)	3152(25.8)	
3= often were(3-4days)	1333(4.36)	790(4.31)	543(4.44)	
4=There was always (almost every day)	627(2.05)	376(2.05)	251(2.05)	
nxt239:The mind and body (everyone hates themselves)				
1=no/little	24653(80.7)	14757(80.5)	9896(81)	0.2477
2= was once (1~ 2days)	4939(16.17)	3006(16.4)	1933(15.82)	
3= often were(3-4days)	652(2.13)	377(2.06)	275(2.25)	
4=There was always (almost every day)	305(1)	192(1.05)	113(0.92)	
nxt240:(The mind and body (work is out of hand))				
1=no/little	24485(80.15)	14691(80.14)	9794(80.17)	0.9335
2= was once (1~ 2days)	4972(16.28)	2976(16.23)	1996(16.34)	
3= often were(3-4days)	731(2.39)	444(2.42)	287(2.35)	
4=There was always (almost every day)	361(1.18)	221(1.21)	140(1.15)	
Egg intake>=25g per day	17100(55.98)	10262(55.98)	6838(55.97)	0.9898
death in five years	1235(4.04)	743(4.05)	492(4.03)	0.9105

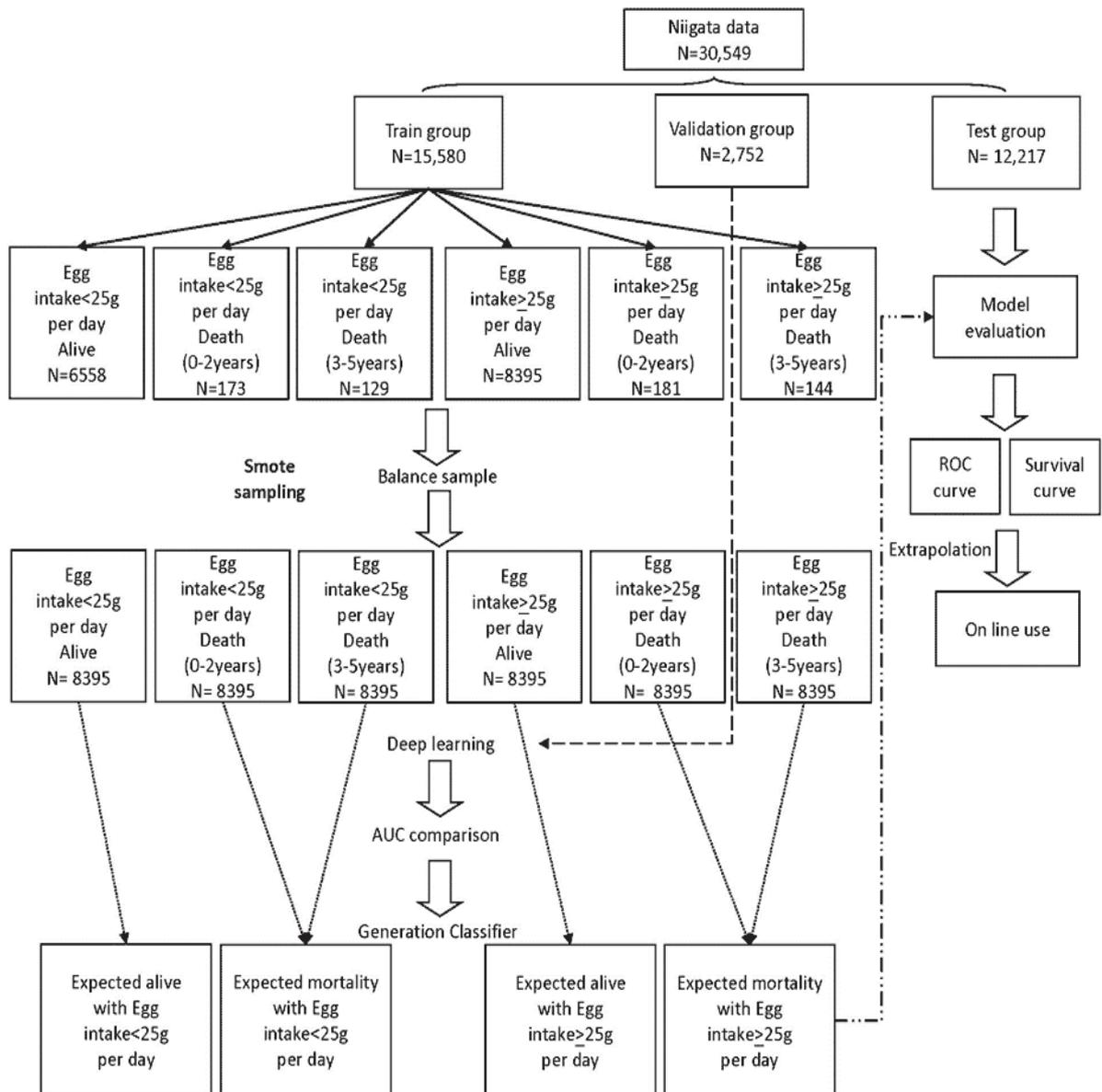


图 1 Up sampling, SMOTE matching

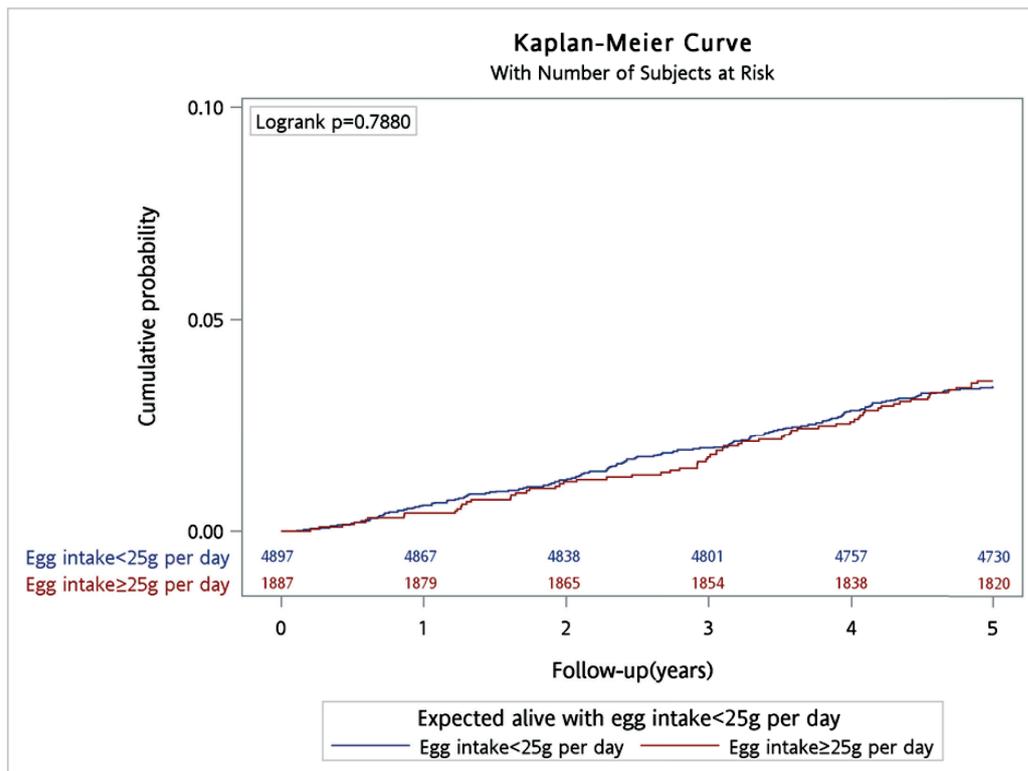


図 2. Expected alive without egg 25g グループ A
今後卵を食べる習慣の有無にかかわらず、5年後の死亡リスクには殆ど差がないことが推定されました。

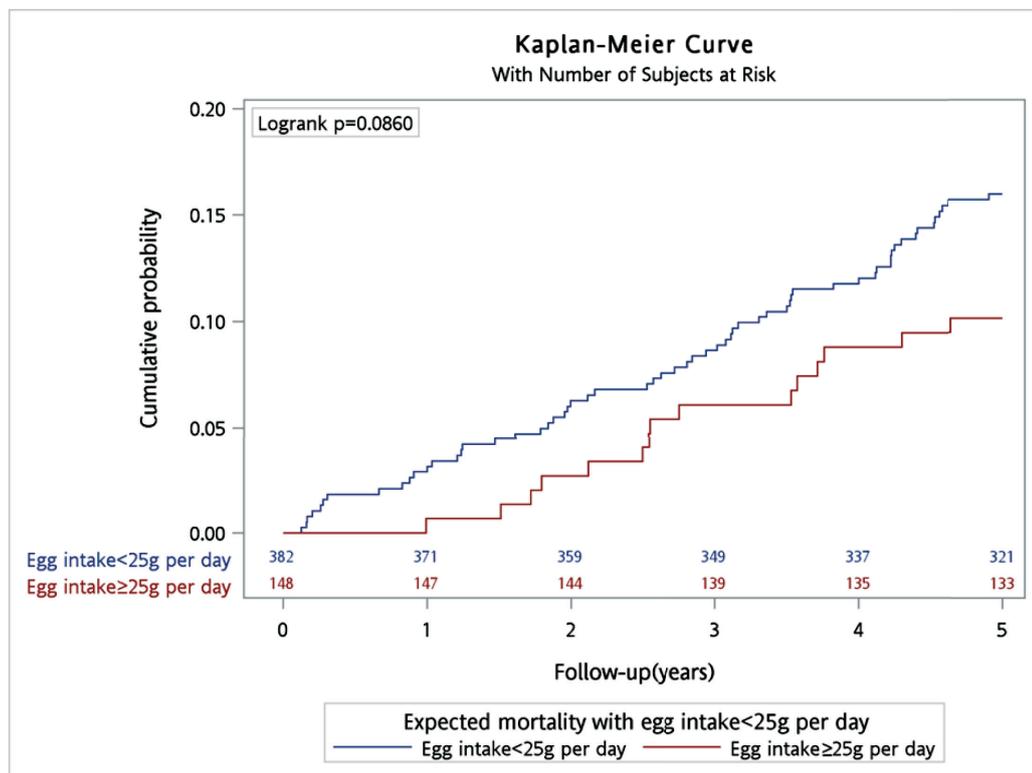


図 3. Expected mortality without egg 25g グループ B

卵 1 日 25g 以上食べる習慣を始めると、それ以下の量・あるいは食べない場合に比べて、5 年後の死亡リスクは低下する傾向を認めました。

しかし、統計学的有意差は認めませんでした。(p=0.08)

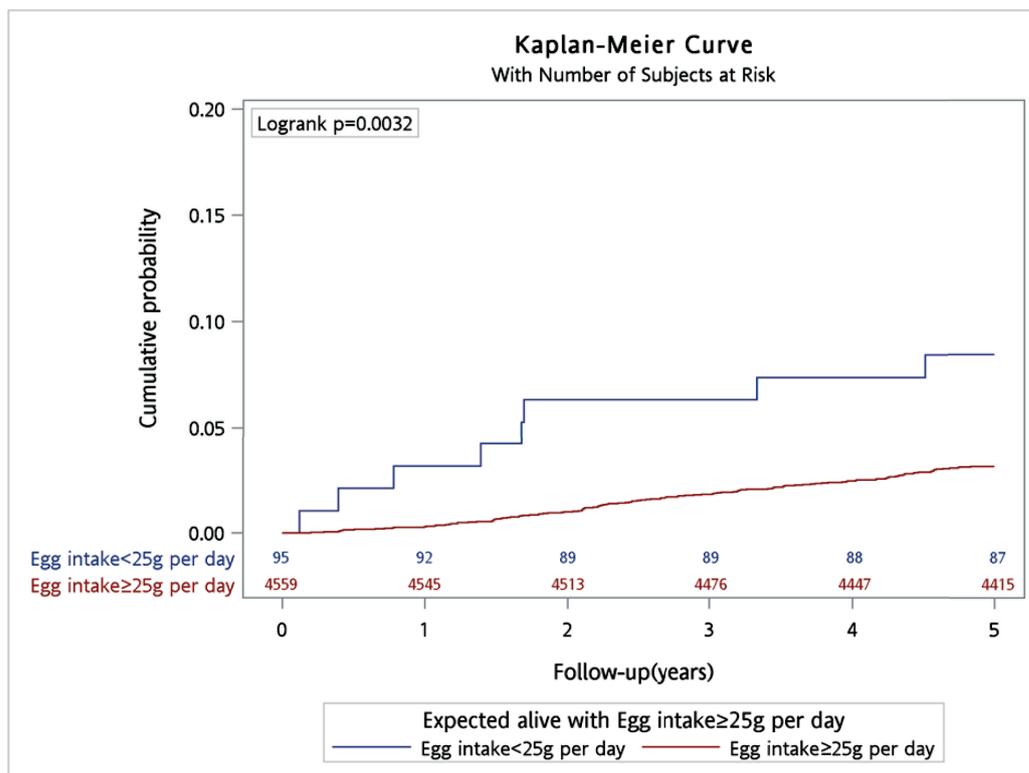


図 4. Expected alive with egg グループ C
 卵 1 日 25g 以上食べる習慣を始めると、それ以下の量しか食べない、あるいは食べない場合に比べて、5 年後の死亡リスクの有意な低下が推定されました。(統計学的有意差あり $p=0.0032$)

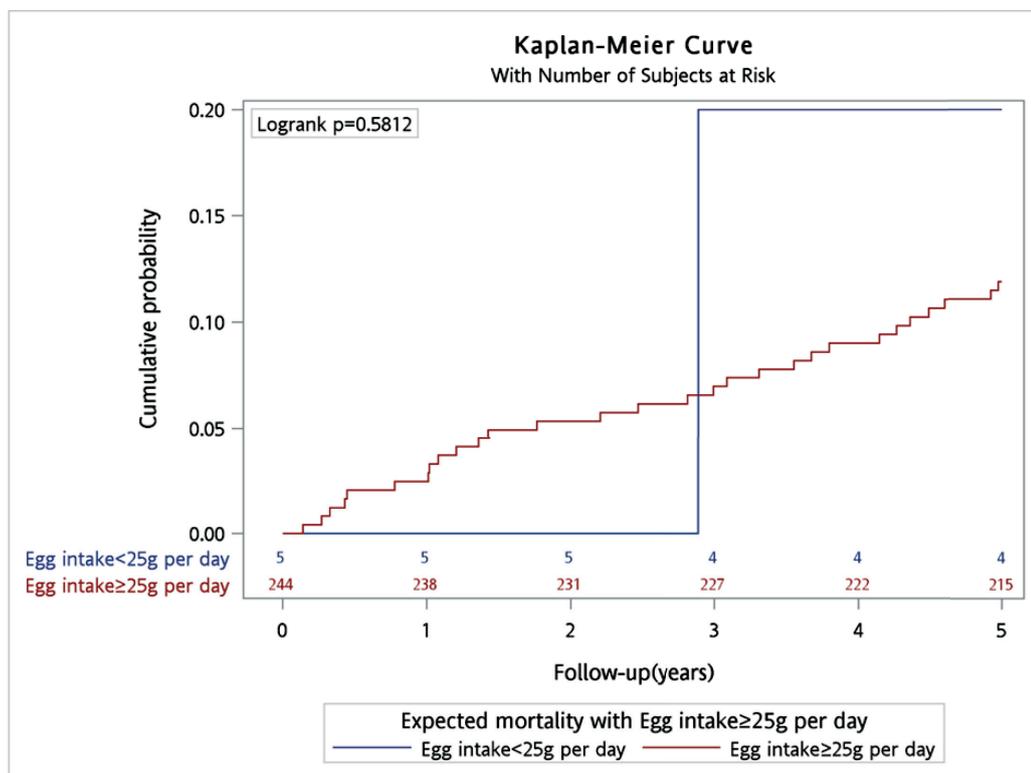


図 5. Expected mortality with egg 25g グループ D
 今後卵を食べる習慣の有無にかかわらず、5年後の死亡リスクには殆ど差がないことが推定されました。

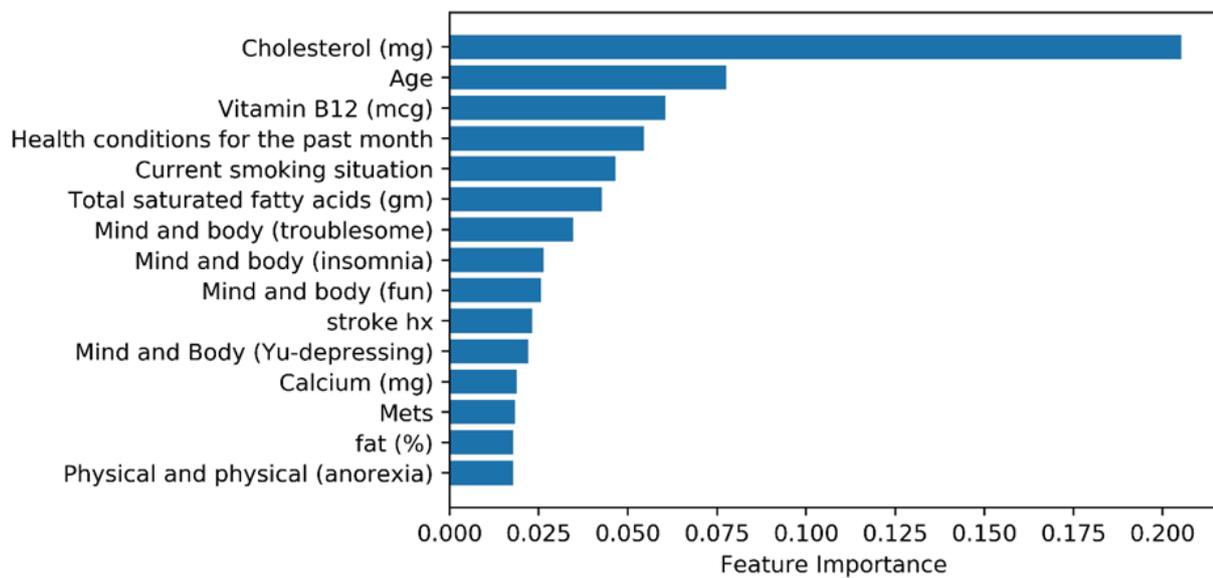


図 6. Feature importance

このアルゴリズムの構成要素としては、コレステロールや年齢、ビタミン B12 摂取が、モデルの成立に強く寄与しました。

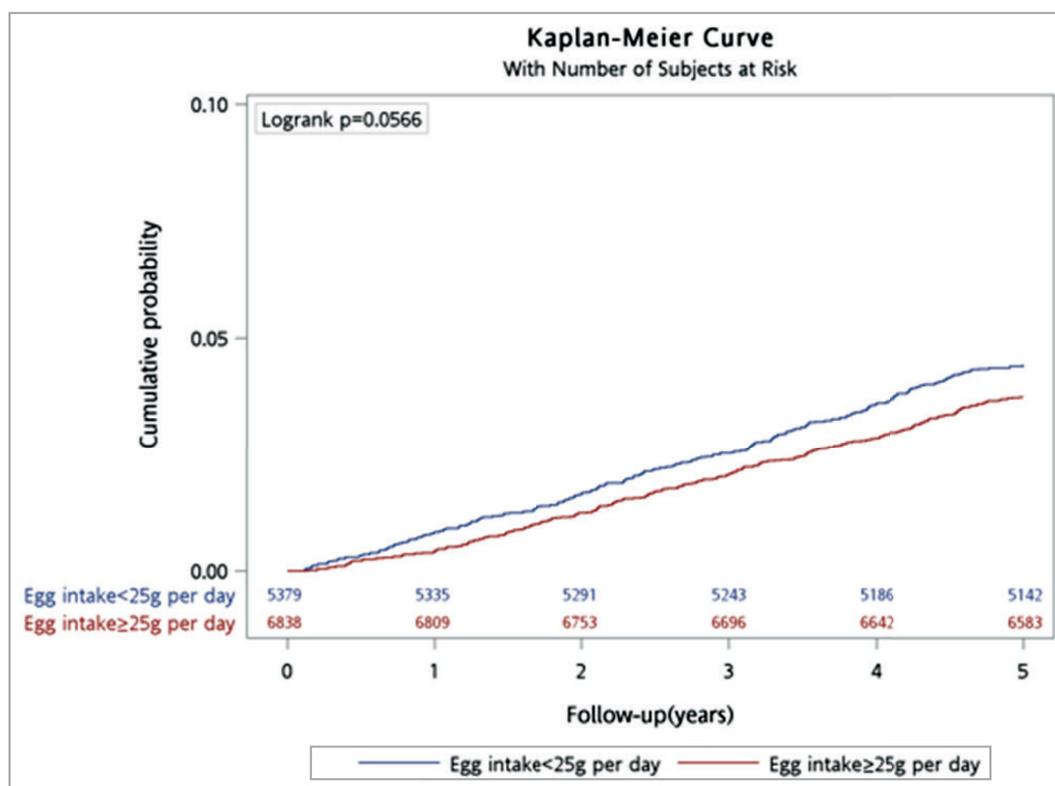


図 7. True EGG intake

頻度論的解析では卵を食べる習慣がある方が、少量しか食べない、あるいは食べないグループよりも、5年死亡リスクが低い傾向にあったが、有意差は認めませんでした。

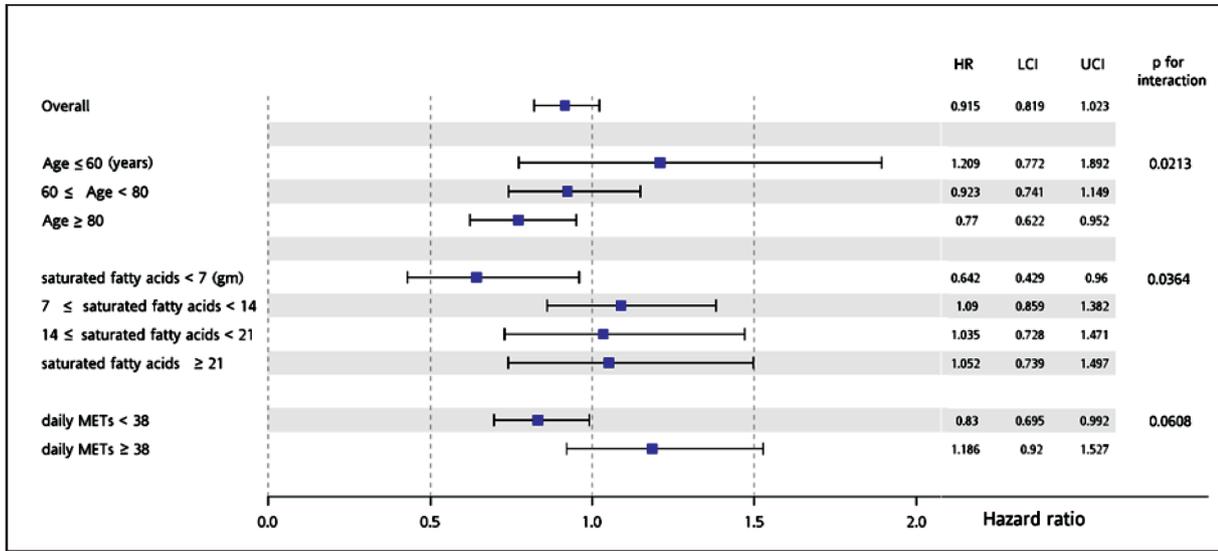


図 8. Forest plot

年齢別、飽和脂肪酸摂取、1日運動量の大小別で解析をしたところ、年齢、飽和脂肪酸摂取において交互作用は有意であり、一日運動量については境界でした。

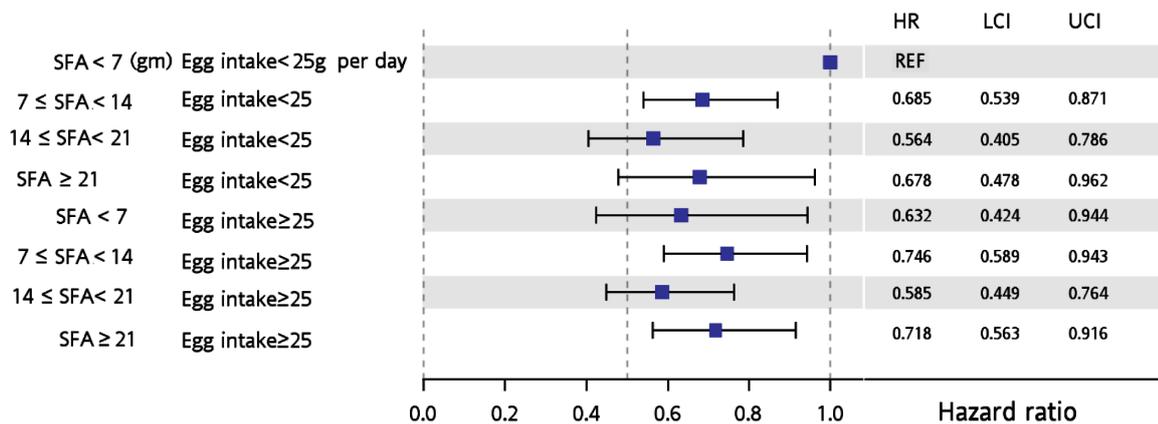


図 9. Joint effect

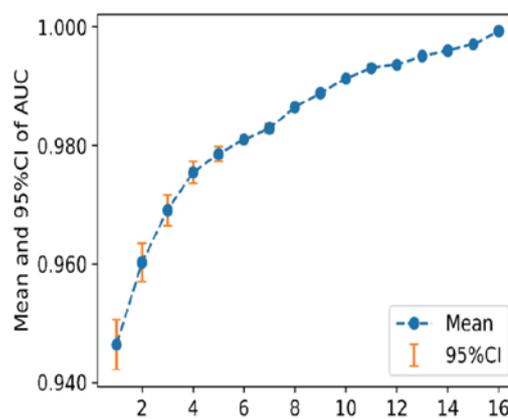
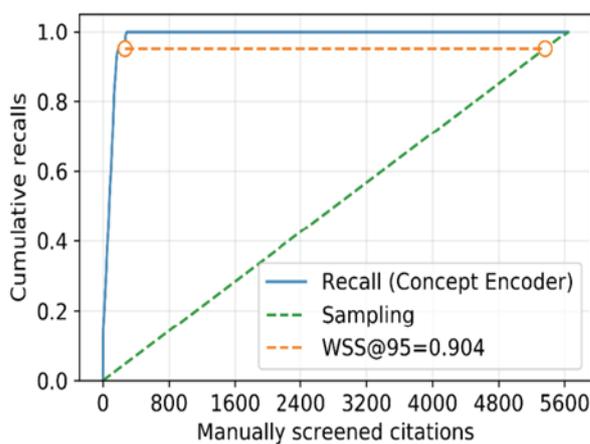
年齢別、飽和脂肪酸摂取の Joint effect を評価したところ、卵の摂取量が多い群であっても、少ない群であっても、飽和脂肪酸摂取量が日 14g から 21g の時が最も死亡リスクが低かったです。

また、飽和脂肪酸の摂取量が 1日あたり 7g 未満の場合は、死亡率を下げるために卵の摂取を開始する必要がありますことも示唆しています。

十分なコレステロール摂取が必要なようです。

ディープラーニングにより食事生活習慣介入研究試験(DPP)のシステマティックレビューにおける、90%の論文スクリーニングの省力化が得られた。

Yamada et al. J Med Internet Res. 2020 Dec 30;22(12):e22422. doi: 10.2196/22422



Diabetes Prevention Program Research Group
による検証

PLOS MEDICINE

RESEARCH ARTICLE

Cardiometabolic Risk Factor Changes Observed in Diabetes Prevention Programs in US Settings: A Systematic Review and Meta-analysis

Uma Mudaliar^{1*}, Azadeh Zabetian¹, Michael Goodman¹, Justin B. Echouffo-Tcheugue², Ann L. Albright², Edward W. Gregg³, Mohammed K. Ali^{1,3}

¹ Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, United States of America, ² Division of Endocrinology, Diabetes and Hypertension, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, United States of America, ³ Division of Diabetes Translation, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States of America

* umudaliar@emory.edu

図 10. 論文検索の省力化