

# 難病早期発見のための新しい診断アプローチの開発

## New Diagnosis Approach for Early Detection of Intractable Diseases

西原陽子\*1  
Yoko Nishihara

平塚義宗\*2  
Yoshimune Hiratsuka

村上晶\*3  
Akira Murakami

大澤幸生\*1  
Yukio Ohsawa

熊川寿郎\*2  
Toshiro Kumakawa

\*1 東京大学大学院工学系研究科システム創成学専攻

Department of Systems Innovation, School of Engineering, The University of Tokyo

\*2 国立保健医療科学院経営科学部

Department of Management Science, National Institute of Public Health

\*3 順天堂大学医学部眼科学教室

Department of Ophthalmology, Juntendo University School of Medicine

There are many people struggling against intractable diseases in the world. Patients should know how their symptoms will be and how their lives will be changed as early as possible while they come to terms with their diseases because it is difficult to cure such intractable diseases. Though early detection of intractable disease is required, few studies about early detection of intractable diseases have been studied. This paper proposes two methods about new diagnosis approach for early detection of intractable diseases. One of the methods is a extraction method of keywords corresponding to symptoms in the early stage of the diseases. The other is a extraction method of new criterion used for examining diseases. We experimented the methods and verified the efficiencies of them.

### 1. はじめに

我が国では難病に苦しむ人が多数存在する。例えば、難病の一つとして知られるパーキンソン病の患者数は、少なく見積もっても12万人に上ると見られている [Lozano 05]。一般に、難病は診断、治療が困難で、慢性の経過を辿ることが多い。難病の治療方法に関しては、56疾患を対象とした国の特定疾患治療研究事業等のがかりな取り組みが存在し、研究が進められている\*1。

直接、生命に係るもので無い限り、難病に罹った患者は、まず病気を受け入れ、徐々に進行していく病状に対応しながら、将来、自分の体がどう変化するのか、生活が具体的にどう困難になるのかを知り、病気と付き合いしていくべきである。そのためには、病気の早期発見が必要であり、患者は初期的な症状に気づいたら直ちに受診する、医療者は様々な面から病気を観察し診断を下すことが望ましい。しかし、現状、難病の早期発見に関する診断アプローチはほとんど提案されていない。

そこで本研究では、難病の早期発見のための新しい診断アプローチに係る2つの手法を提案する。手法の1つは、患者の語るエピソードから病気の初期症状に係るキーワードを抽出するものであり、もう1つは、病気の新しい分類基準を抽出するものである。それぞれの手法と難病の早期発見の関連を説明すると、前者は医療者の知らない初期症状に係るキーワードを得て、それを問診で尋ねることにより、病気の早期発見を実現できると考えられる。後者は、病気を分類する新しい基準に医療者が気づき、病気を様々な観点から考えることにより、病気の早期発見を実現できると考えられる。

### 2. 難病早期発見のための新しい診断アプローチに係る2つの手法

本章では、難病の早期発見のための新しい診断アプローチに係る2つの手法について説明する。初めに病気の初期症状を表すキーワードの抽出手法について説明し、続いて、病気の新しい分類基準の抽出手法について説明する。

#### 2.1 病気の初期症状を表すキーワードの抽出手法

本手法の処理手順を説明する。初めに、患者に対して難病と診断されるまでに、日常生活で体験したエピソード、特に病気の初期症状を示唆するエピソードを語ってもらう。続いて、複数名の患者から得られたエピソードをテキストに起こし、データ可視化ツールの一つであるKeyGraphを用いて、テキスト内のキーワード間の関係を可視化する。最後に、可視化された結果から、低頻度ではあるが重要なキーワードを、病気の初期症状を示唆する可能性が高いキーワードとして抽出する。

KeyGraphはデータ間の関係をグラフの形式で可視化するものであり、頻度の高いデータを黒いノード、共起する頻度の高いデータの集合体を黒いノードのクラスタ、低頻度ではあるが異なるクラスタ間に出現するデータを赤いノードとして可視化する [大澤 92]。KeyGraphで赤いノードとして表現されるデータは、データ間の関係をつなぐ重要なデータとして評価される。本手法では、患者が語るエピソードをKeyGraphを用いて可視化し、赤いノードとして評価されたキーワードを、日常生活の中に埋もれていた、病気の初期的な症状を示す可能性が高いキーワードとして抽出する。

#### 2.2 病気の新しい分類基準の抽出手法

本手法の構成を図1に示す。提案システムは100個程度の病名を入力にとり、入力された中から20個程度の病名をランダムに選択し、インタフェース上に表示する。ユーザはマウス操作により、病名が書かれたカードの移動や色づけ作業を行い、同じ基準で分類可能な病名をまとめてグループを作る(図2)。合わせて、グループを表すキーワードをインタフェースの下部

連絡先: 西原陽子, 東京大学大学院工学系研究科システム創成学専攻, 〒113-8656 東京都文京区本郷7-3-1, 03-5841-2908, nishihara@syst.u-tokyo.ac.jp

\*1 難病情報センター (<http://www.nanbyou.or.jp/top.html>)

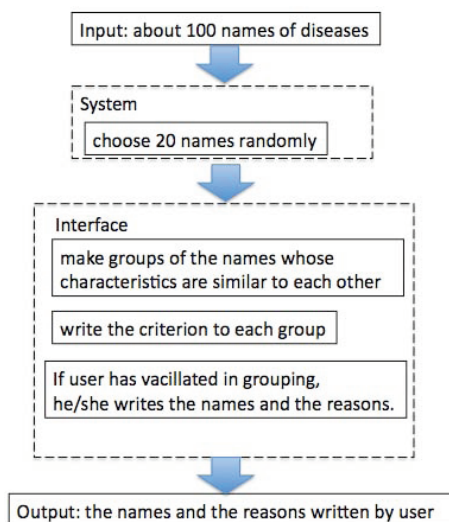


図 1: 病気の新しい分類基準を抽出する手法の構成

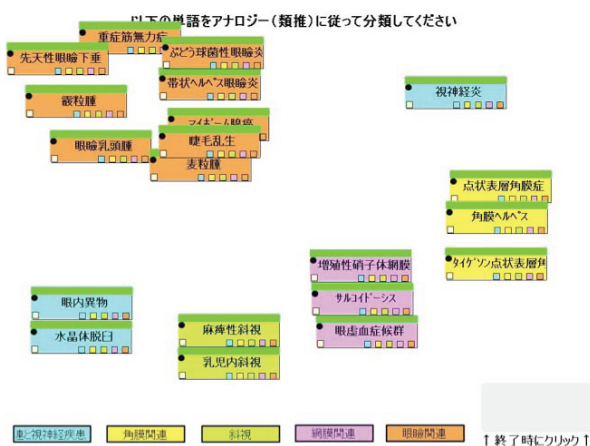


図 2: 病気の新しい分類基準を抽出するためのインターフェイス

にある 5 つのテキストボックスに記入する。グルーピング後、どのグループに含めるかを迷った病名とその理由を記述する。本手法はユーザにより記述された理由を、病気を多面的に考えるための新しい分類基準として出力する。この作業を 4 回から 6 回繰り返し、2 回ごとに病名を入れ替えることとする。

本手法は、キーワードが書かれたカードを分類させることにより、人の発想能力を評価する「アナロジーゲーム」[中村 08]を改良したものになる。アナロジーゲームはキーワード間の類推を考え、似ているものを分類させるゲームであり、他人が考えられないような独自の分類をするほど発想能力が高いとして評価され、高い点数が与えられるようになっている。

病名を分類する際、ユーザには 4 つのルールを与える。[1] 分類するグループ数は 5 つ以内とすること。[2] 病名が書かれたカードを余らせず、いずれかのグループに分類すること。[3] 既に用いた分類基準はできるだけ使用しないこと。[4] 最後 (4、または 6 回目) の分類において、本手法が選ぶ 5 つの疾患名は異なるグループに含まれるように分類すること。ルールの [1] と [2] はオリジナルのアナロジーゲームで設けられていたものであり、[3] と [4] が新たに追加されたものになる。[3] と [4] により、医療者が普段考えていない分類基準を取り出す狙いがある。

表 1: 網膜色素変性の患者が語ったエピソードの一部

それが原因かは知らないけど、3つ4つの頃から暗い所は殆ど駄目なんです。例えば、時代が時代ですから、道路でも裸電球 1 個なんです。それでも普通の子は皆歩いて、夜になっても行けるんですけど、私は離されてしまうと、駄目だったというのは、自分として分かっていた。学校行っても席は 3 番目から後ろに行かなかったし。職場に入っても、その当時、夜歩くと道路の水溜りに落ちこちてしまう。階段は 1、2 段階み外すとか、そういう自覚症状があったんだけど。僕は、こういう性格だからか知らないけど、あまり気にしなかったんですよ、しょうがないなと思って。

表 2: 図 3 において赤ノードに相当するキーワード

品詞	キーワード
動詞	踏み外す, 受ける, つながる, もらえる, 受け入れる, 触る, 終わる, 踏む
名詞	自覚, 最初, 警察, 証, 通学, 豆, 罫線, 冬, 中学, 平行, エアコン, 欠損, 文字, 個, 傍, 吸引, ボール
形容詞	厳しい, まずい, 薄い
副詞	まさか

### 3. 評価実験

3.1 病気の初期症状を表すキーワード抽出の評価実験  
本手法により、病気の初期的な症状を表すキーワードが得られるかどうかを評価する実験を行った。

#### 3.1.1 実験手順・実験データ・評価方法

初めに、患者にエピソードを語ってもらい、エピソードをテキストに書き起こした。続いて、書き起こされたエピソードを一つにまとめ、KeyGraph を用いて可視化した。可視化に当たり、黒いノードは最大 75 個、赤いノードは最大 30 個と設定し、可視化された結果から、病気の初期的な症状を表す可能性が高い単語として、赤いノードに相当する単語を抽出した。

本実験では、目の難病の一つである、網膜色素変性の患者が語るエピソードを実験データとして使用した。網膜色素変性は、進行性の夜盲、視野狭窄、視力低下を主症状とする遺伝性の疾患である。日本における患者数は約 23,000 人 (1990 年の厚生省班研究による) となっている [疾病対策研究会]。本実験では、5 名の患者に協力を要請し、エピソードを獲得した\*2。エピソードの一部を表 1 に示す。テキストへと書き起こす際には、表記の統一を行った。

評価では、本手法により抽出されたキーワードと、エピソードにおいてキーワードが含まれた文を眼科の医療者に示し、アンケートをとった。アンケートでは、示されたキーワードとエピソード中の文は、今までに医療者の間では知られていないが、網膜色素変性の初期的な症状を示唆する可能性が高いかどうかを質問した。その後、示唆する可能性が高いと評価されたキーワードとエピソードの数を評価した。

#### 3.1.2 実験結果

患者のエピソードを可視化した結果を図 3 に示し、図 3 において、赤いノードとして抽出されたキーワードを表 2 に示す。表 2 において、下線が付けられているキーワードは、病気の初期的な症状を示唆する可能性が高いと、医療者が評価したものになる。抽出された 28 個のキーワードの内、13 個が、初期的な症状を示唆する可能性が高いと評価された。また、初期

\*2 本研究は順天堂大学附属順天堂医院の倫理委員会の承認を得た上で実施された。対象患者は、順天堂大学眼科を受診中の網膜色素変性患者であり、エピソード使用に関しては書面により同意を得た。

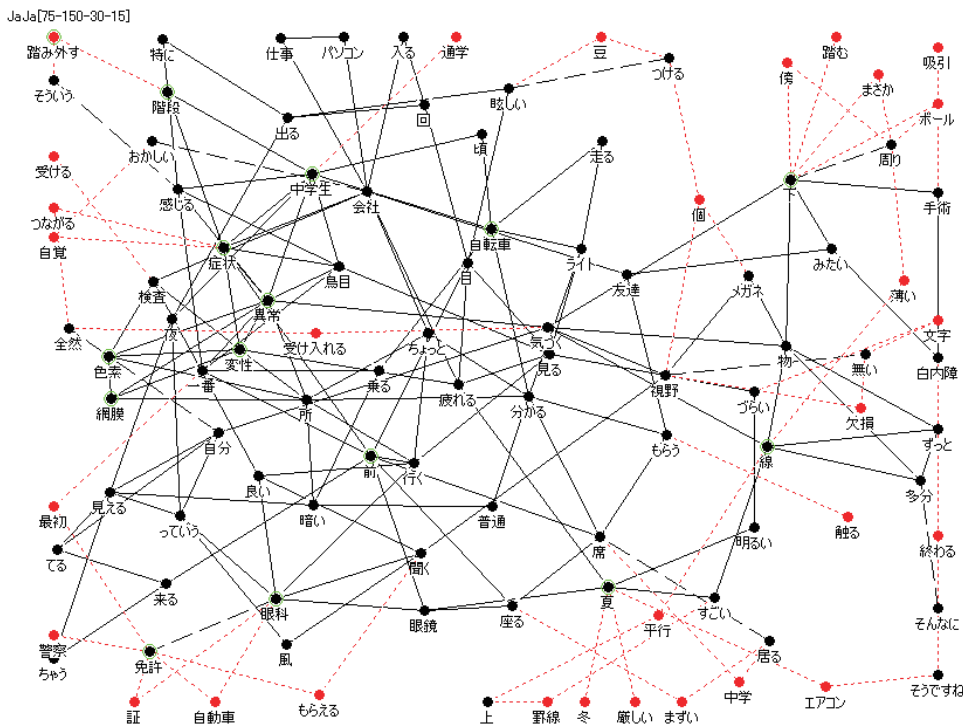


図 3: 5名の網膜色素変性の患者から得られたエピソードを可視化した結果

表 3: 初期的な症状と医療者が判断したキーワードと、エピソード中の文の例（カッコ内の文は著者の一人が可読性向上のために追加したもの）

キーワード	エピソードに含まれた文
通学	・中学生の頃が自転車通学をしております（、ライトだけでは道路が見えませんでした）。
踏む	・あとは、手術室実習のときに、下が見えなかったのかな、吸引のチューブを踏んでしまっ ・下に置いている物に気づかなくて踏んじったりとか。
薄い	・データを取っているときに、すごく薄いんですね、線が、罫線が薄いんですよ。 ・きっと、注意されても（体を曲げて文字を書くことを）止められなかったのは、白い所に緑の薄い線が書いてあるじゃないですか。 ・（ノートの罫線の）周り（の枠線）は濃いので良いのですが、これは（罫線は）薄いじゃないですか。
罫線	・データを取っているときに、すごく薄いんですね、線が、罫線が薄いんですよ。 ・罫線が上手く追えなくなっちゃった、1個上に上がったり、下がったりしちゃったわけです。
平行	・その線が、左側に例えばA商品があるととして、左をずっと追っかけていって、平行に行き入れないといけない（それが難しい）。 ・今はたまたま線がありましたから、平行に書けましたけど、どんどん上に上がってしまう。

的な症状を示唆する可能性が高い文である、と評価されたものは95個中30個であった。その例を表3に示す。

### 3.2 病名の新しい分類基準抽出の評価実験

本手法により、病名の新しい分類基準が得られるかどうかを評価する実験を行った。

#### 3.2.1 実験手順・被験者・評価方法

実験は次の手順に従って行った。初めに、被験者は本手法を用いて病名を分類した。続いて、被験者は分類時に迷った病名と理由を記述した。最後に、実験者が記述された理由について被験者にインタビューを行った。この作業を4回から6回行った。実験回数は最大6回とし、被験者がもう分類基準がないと言うまで繰り返し行った。

実験の被験者として、眼科の医療者5名、血液内科の医療者3名、精神科の医療者1名に依頼した。

被験者が記述した理由に対してインタビューを行い、手法を評価した。評価では、新しい分類基準は、医療者が普段はあまり考えない基準と定義した。その上で、被験者が記述した理由は普段考えない分類基準であると回答した数を評価した。

#### 3.2.2 実験結果

眼科の被験者が記述した分類基準の例を表4に示す。続いて、各被験者が分類に迷った単語とその理由を表5に示し、表6に記述された理由の数と、普段考えないと回答された数を示す。実験において、眼科の被験者から普段考えない分類基準を2つ得ることができた。

## 4. 考察

本章では得られた実験結果に対して考察を与える。

### 4.1 キーワード抽出評価実験の結果に対する考察

抽出された28個のキーワードのうち、医療者によって初期的なエピソードに関連する、と評価されたのは13個あった。

表 4: 眼科の被験者が記述した基準の例

	記述された基準
#1	眼球関連, 視神経疾患, 角膜関連, 斜視, 網膜関連
#2	眼球関連, 角膜関連, 神経関連, 網膜関連, 眼瞼関連
#3	眼底疾患, 眼圧上昇疾患, 視神経疾患, 角膜疾患, 眼位・眼球運動
#4	治療必要なし, 再発する疾患, 治療困難な疾患, 全身性の疾患, 外眼部手術の適用
#5	網膜関連, 虚血性疾患, ぶどう膜炎関連, 角膜関連, 外部性疾患, 眼瞼関連
#6	急性疾患, 慢性疾患, 再発寛解を繰り返す疾患, 状態があまり変化しない疾患

表 5: 被験者が分類に迷った病名と理由

	病名と迷った理由
眼科医 1 (#4)	悪性リンパ腫・結膜, 眼底, 眼球のいずれでも発症するため
眼科医 1 (#6)	円錐角膜・稀にデスメ膜破裂を起こすことがあり, その場合は急性疾患になるが, 大抵は状態が余り変化しない疾患に含まれるため
眼科医 2 (#3)	ドルーゼン・失明する人としいない人がおり, 黄斑部にできると失明するため
血液医 2 (#6)	血小板減少症・治らないに含めるか, 半分位治るに含めるかで迷った
精神科医 (#4)	周期性傾眠症, 性行動異常・詳しくないため
精神科医 (#6)	周期性傾眠症, 拘禁反応・詳しくないため

このことから KeyGraph により抽出されるキーワードには病気の初期的な症状に係るものが含まれると分かった。

表 3 では学校生活や仕事での業務において体験した日常的なエピソードがあげられており, キーワード「中学」を含むエピソードに対しては 7 個も得られた。このように, 病気が診断されるまでにも, 患者の多くは様々な初期的な症状を体験していることが結果からも示唆される。

表 3 で得られたエピソードは, すぐにでも活用することができる。例えば, 小学校の先生に対しては「体を曲げて文字を書いている児童が居れば注意して下さい」と依頼することにより, 小学校のときから症状が出始めている患者を早い段階で拾うことが可能と考えられる。

網膜色素変性は遺伝性の病気であるため, 病気の症状は早い人であれば乳幼児の頃から始まるが, 遅い人は 20 歳を超えてから始まるなど, 病気の進行に個人差が大きい。この点は語られたエピソードにも現れており, 表 3 でも, 中学生, 高校生, 社会人になってからなど様々な時期のエピソードが存在した。このことから, 患者の年代に合わせて, 質問項目を調整する必要があることが分かった。

#### 4.2 分類基準抽出の評価実験の結果に対する考察

初めに, 被験者が記述した分類基準の傾向に対して考察を与える。表 4 において, 眼科の被験者が記述した基準は, 疾患が生じる眼の部位, 治療方針, 疾患の進行などがあつた。これらの基準は眼科の両方の被験者の間で重複していた。この事実に対して眼科の被験者に質問した所, 眼科の医療者が患者を診たときに考えることは, 病変が存在する部位がどこにあるのか, どういう原因で起こっているのか, どうすれば治療できるかを順に考える。このように論理的に考えることで, 自分の頭の中を整理し, それが結果として患者さんへの納得のいく説明へとつながり, 良好なコミュニケーションを得ることができる。この回答が得られた。このため, 両方の被験者が重複する基準を記述したと考えられる。

表 6: 記述された理由の数と, 普段考えないと回答された数

	理由の数	普段考えない基準の数
眼科医	3	2
血液内科医	1	0
精神科医	2	0

血液内科, 精神科の被験者が記述した基準も同様に, 疾患が生じる部位, 治療方針, 疾患の進行などがあり, 被験者間で重複していた。このことから, 使用される分類基準は重複するものが多いことが分かった。また, 異なる診療科間であっても, 類似した分類基準が使用されることが分かった。

続いて, 普段余り考えないと評価された分類基準に対して考察を与える。9 人の被験者が合計 44 回のグルーピングを行ったが, 表 6 に示す通り, 分類に迷った病名とその理由は 6 個しか得られなかった。このことから, 医療者が分類に使うことができる基準は多く, 医療者は病名を分類する際, ほとんど迷わないことが推察される。

迷った理由に関しては, 異なる診療科の被験者ごとに大きな差はなかったが, 普段考えない分類基準は, 眼科医からのみ得られた。このことから本手法は, 特定の診療科に対して有効である可能性が高いと考えられる。他の診療科に所属する医療者に対しても実験を行い, 診療科ごとの違いについて更に考察をする必要がある。

## 5. 結論

本論文では, 難病の早期発見を実現するために, 新しい診断アプローチに係る 2 つの手法を提案した。評価実験を行ったところ, 網膜色素変性の患者の初期症状を示唆するキーワードが得られること, 医療者が普段考えない病気の分類基準を抽出することが可能なことが確認された。

今後は, 患者から得られたキーワードをまとめ, 新しい問診項目としての整備を進めていく。また, 医療者から抽出された基準に関して情報を集め, 難病の早期診断に役立つ新しい分類基準となり得るかについて検証すると共に, 他の診療科の医療者に対しても本手法を用いた実験を行う。

## 謝辞

この研究は「未分類疾患の情報集約に関する研究」厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業 課題番号: H21-難治-一般-167)の助成を得て行われた。

## 参考文献

- [Lozano 05] Andres M. Lozano et al., New Movement in Parkinson's, Scientific American, 293, 68-75 (2005).
- [中村 08] J. Nakamura et al., Insight or Trial and Error: Ambiguous Items as Clue for Discovering New Concepts in Constrained Environments, Proc. of the 12th International Conference on Knowledge-Based Intelligent Information and Engineering Systems (2008).
- [大澤 92] 大澤他, KeyGraph: 語の共起グラフの分割・統合によるキーワード抽出, 電子情報通信学会論文誌 D-1, J82-D-1(2), 391-400 (1992).
- [疾病対策研究会] 疾病対策研究会編集, 難病の診断と治療方針, 東京六法出版 (2005).