

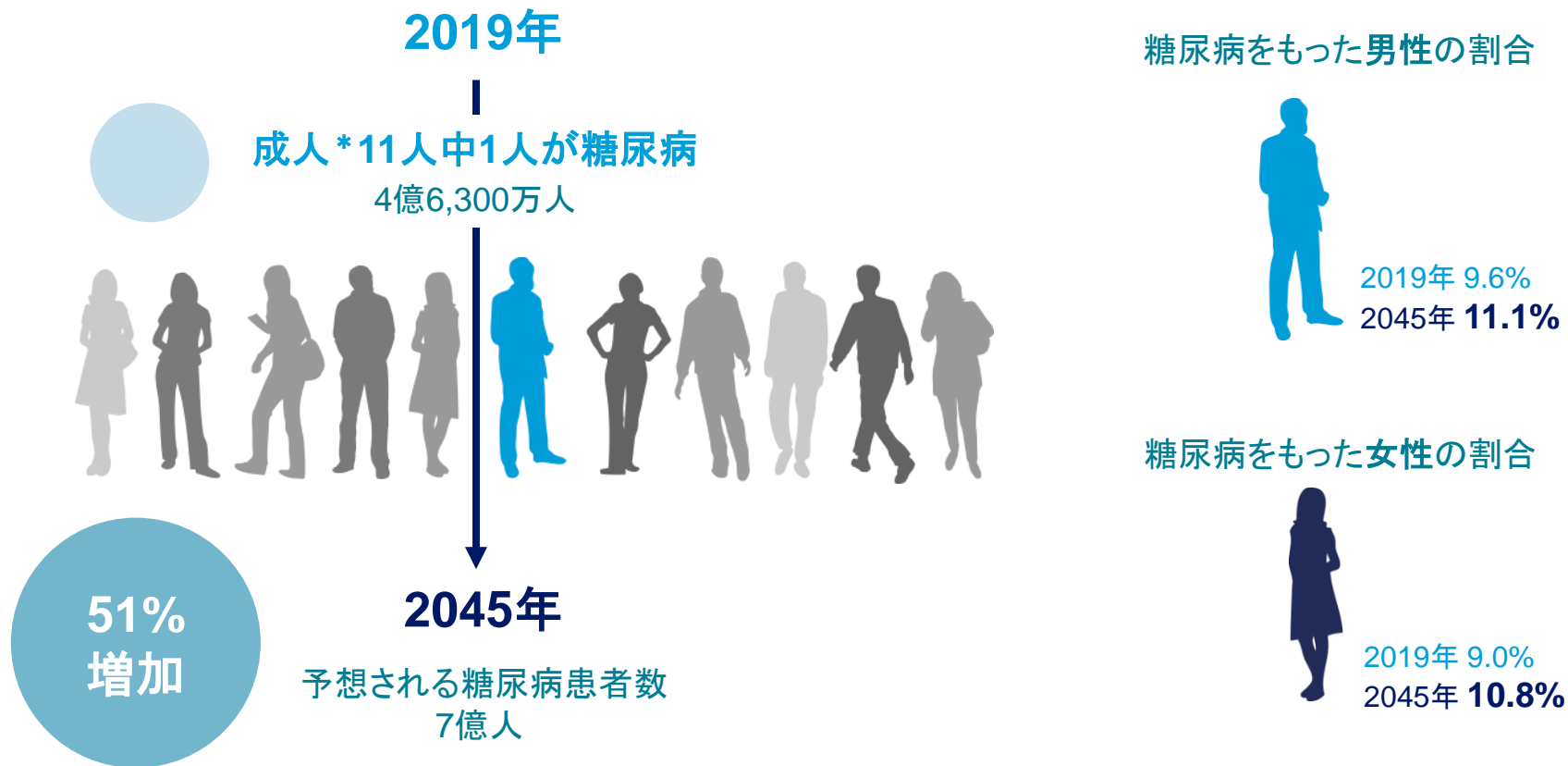
人工知能はより良く病気を予測できるか？ —2型糖尿病での研究結果より—

藤田医科大学医学部 内分泌・代謝・糖尿病内科学

鈴木敦詞

糖尿病の有病率 (2019年と2045年の予測)

IDF DIABETES ATLAS Ninth edition 2019



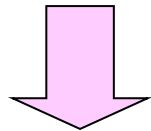
男性・女性ともに、最も糖尿病患者が多い年代は65～79歳であった。

* 20～79歳の成人を対象とした。

International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th edition 2019
Available at: <http://www.diabetesatlas.org> Accessed November 2019

生活習慣病とは何か？

「生活習慣」とは意識しないで
毎日行っている
「行動パターン」のこと。



生活習慣病とは「今までの習慣」では
「年齢に伴う変化」に対応できず
疾患を発症してしまうこと



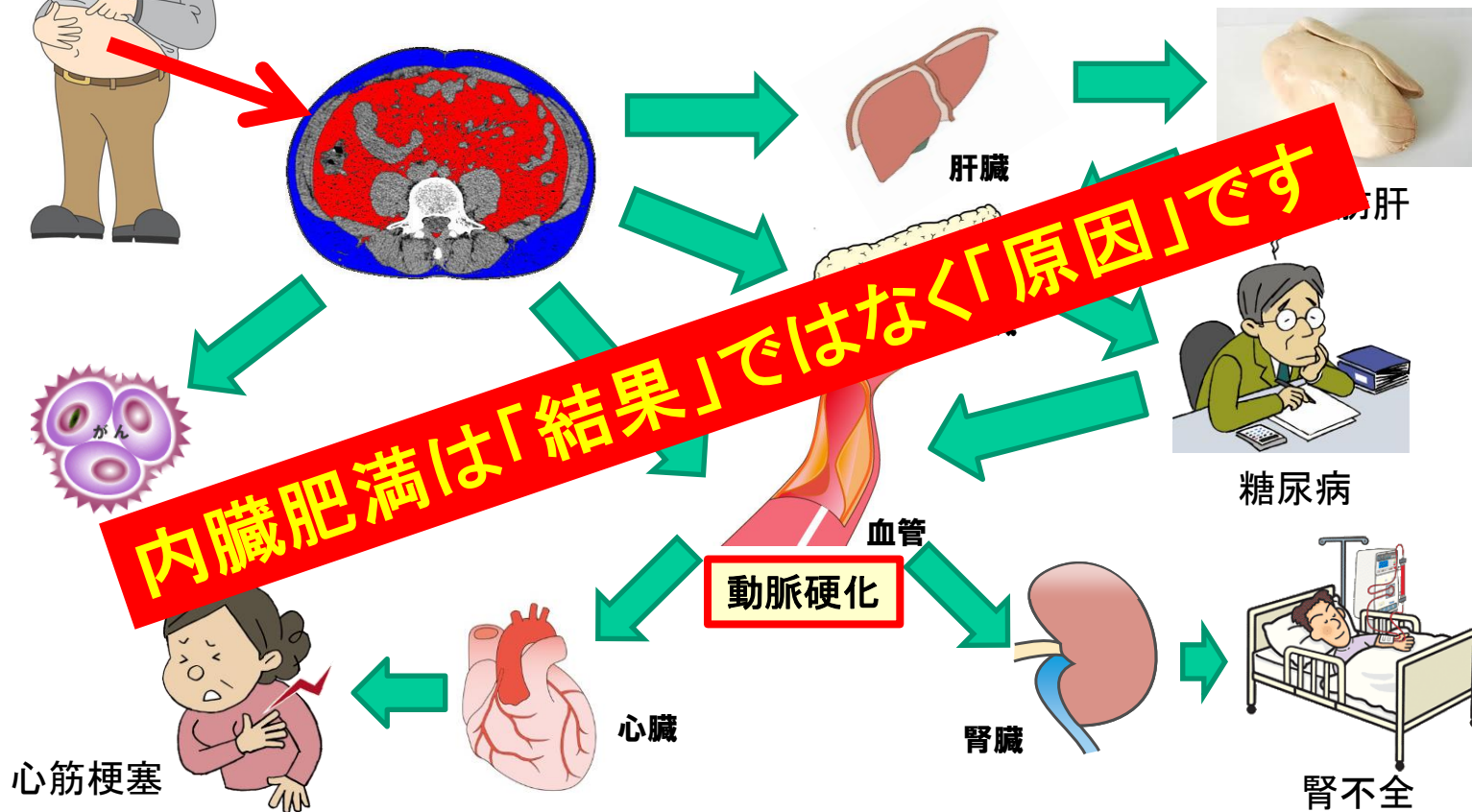
生活習慣病とは…

生活習慣病は、「食習慣、運動習慣、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が、その発症・進行に関与する疾患群」のことを指しており、例えば以下のような疾患が含まれるとされています。

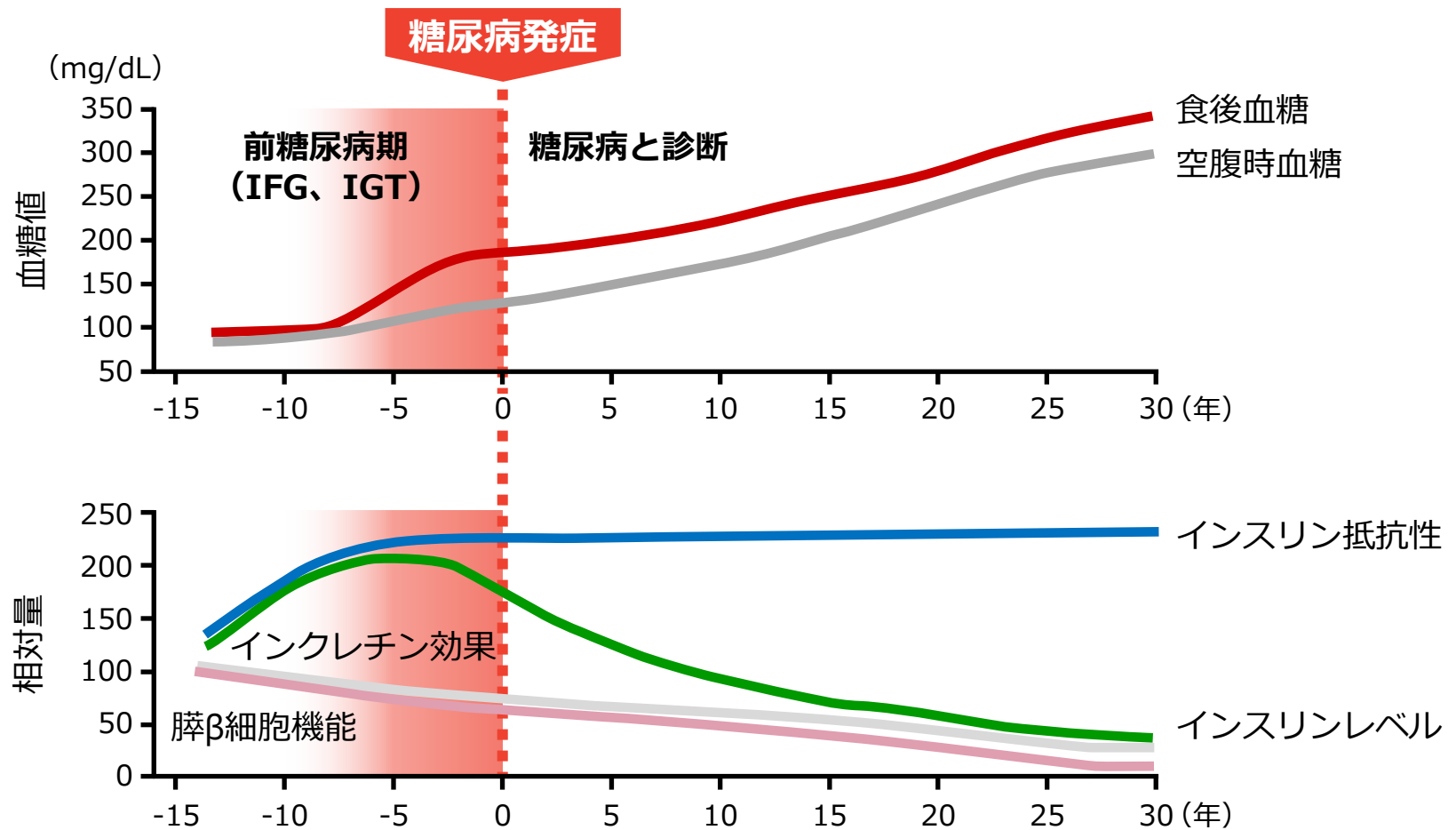
食 習 慣：	インスリン非依存糖尿病、肥満、高脂血症（家族性のものを除く）、高尿酸血症、循環器病（先天性のものを除く）、大腸がん（家族性のものを除く）、歯周病等
運動習慣：	インスリン非依存糖尿病、肥満、高脂血症（家族性のものを除く）、高血圧症等
喫 煙：	肺扁平上皮がん、循環器病（先天性のものを除く）、慢性気管支炎、肺気腫、歯周病等
飲 酒：	アルコール性肝疾患等



メタボリック症候群(内臓肥満)で
何が起きる？



2型糖尿病は進行性疾患



糖尿病診療ガイドライン2019の目次から

■ 診療ガイドライン策定の方法論	1
1. 糖尿病診断の指針	5
2. 糖尿病治療の目標と指針	21
3. 食事療法	31
4. 運動療法	57
5. 血糖降下薬による治療（インスリンを除く）	69
6. インスリンによる治療	93
7. 糖尿病自己管理教育と療養支援	107
8. 糖尿病網膜症	129
9. 糖尿病（性）腎症	145
10. 糖尿病（性）神経障害	169
11. 糖尿病（性）足病変	183
12. 糖尿病（性）大血管症	201
13. 糖尿病と歯周病	219
14. 肥満を伴う糖尿病（メタボリックシンドロームを含む）	229
15. 糖尿病に合併した高血圧	245
16. 糖尿病に合併した脂質異常症	261
17. 妊婦の糖代謝異常	283
18. 小児・思春期における糖尿病	305
19. 高齢者の糖尿病（認知症を含む）	319
20. 糖尿病における急性代謝失調・シックデイ（感染症を含む）	329
21. 2型糖尿病の発症予防	347
付録1 糖尿病と癌	365
付録2 糖尿病と骨代謝	369
付録3 膵臓・膵島移植	373
付録4 日本における大規模臨床試験	376

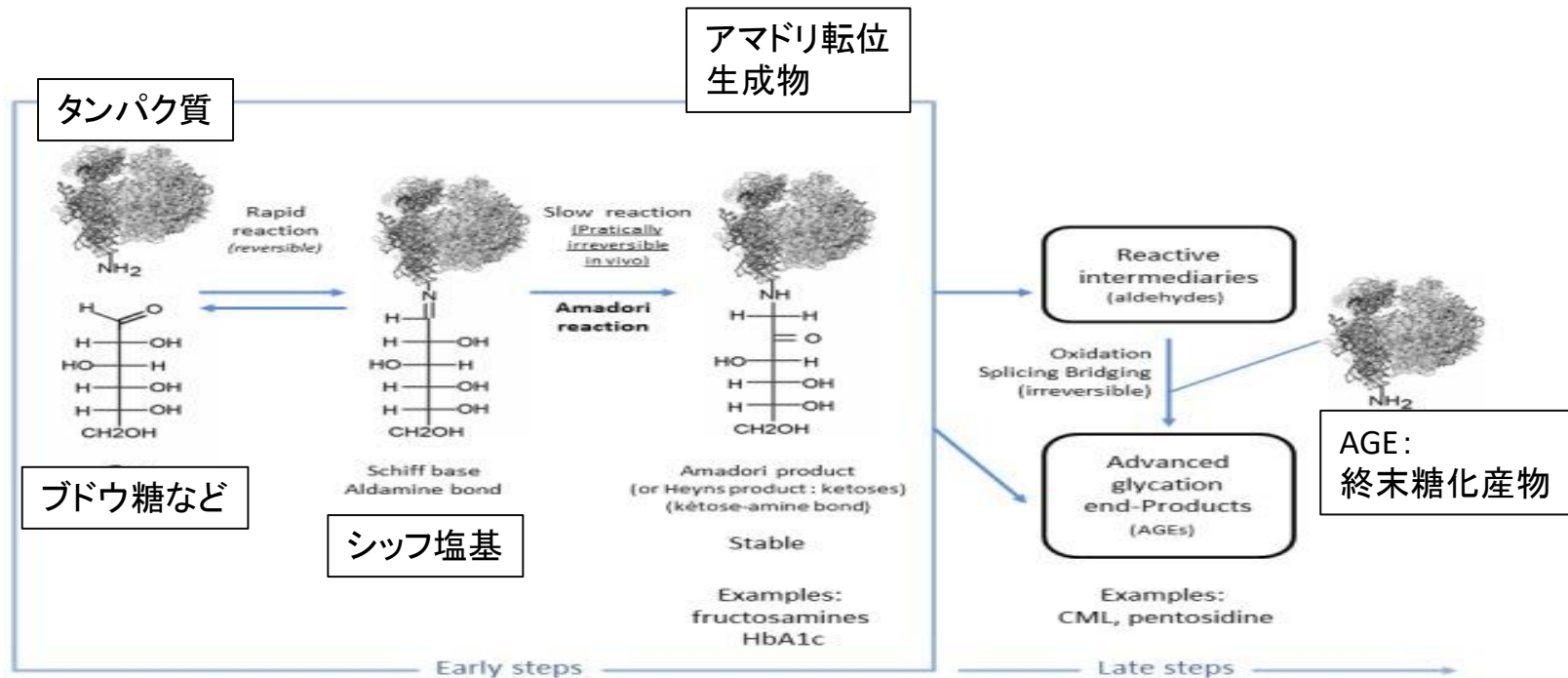
複合的因子による中長期的な合併症
急性冠症候群
慢性心不全
脳卒中

高血糖の影響を直接大きく受ける
いわゆる三大合併症

最大死因

長期的なQOL・ADLに影響を与える
認知症・骨粗鬆症
（老年症候群）

メイラード反応による終末糖化産物の形成



血糖コントロールの目標

コントロール目標値 <small>注4)</small>			
目 標	血糖正常化を 目指す際の目標 <small>注1)</small>	合併症予防 のための目標 <small>注2)</small>	治療強化が 困難な際の目標 <small>注3)</small>
HbA1c(%)	6.0未満	7.0未満	8.0未満

(65歳以上の高齢者については「高齢者糖尿病の血糖コントロール目標」を参照)

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。

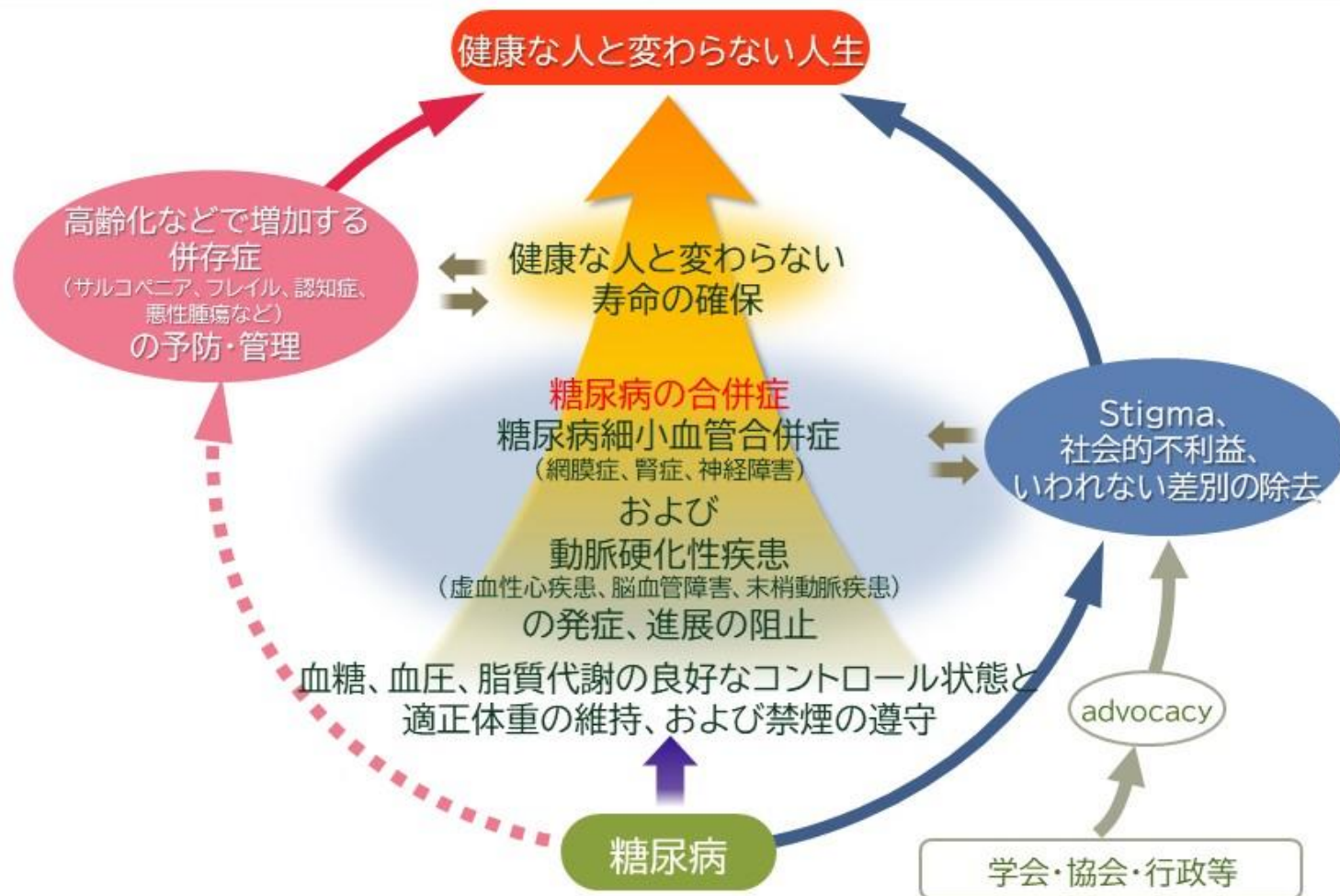
注1) 適切な食事療法や運動療法だけで達成可能な場合、または薬物療法中でも低血糖などの副作用なく達成可能な場合の目標とする。

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180mg/dL未満をおおよその目安とする。

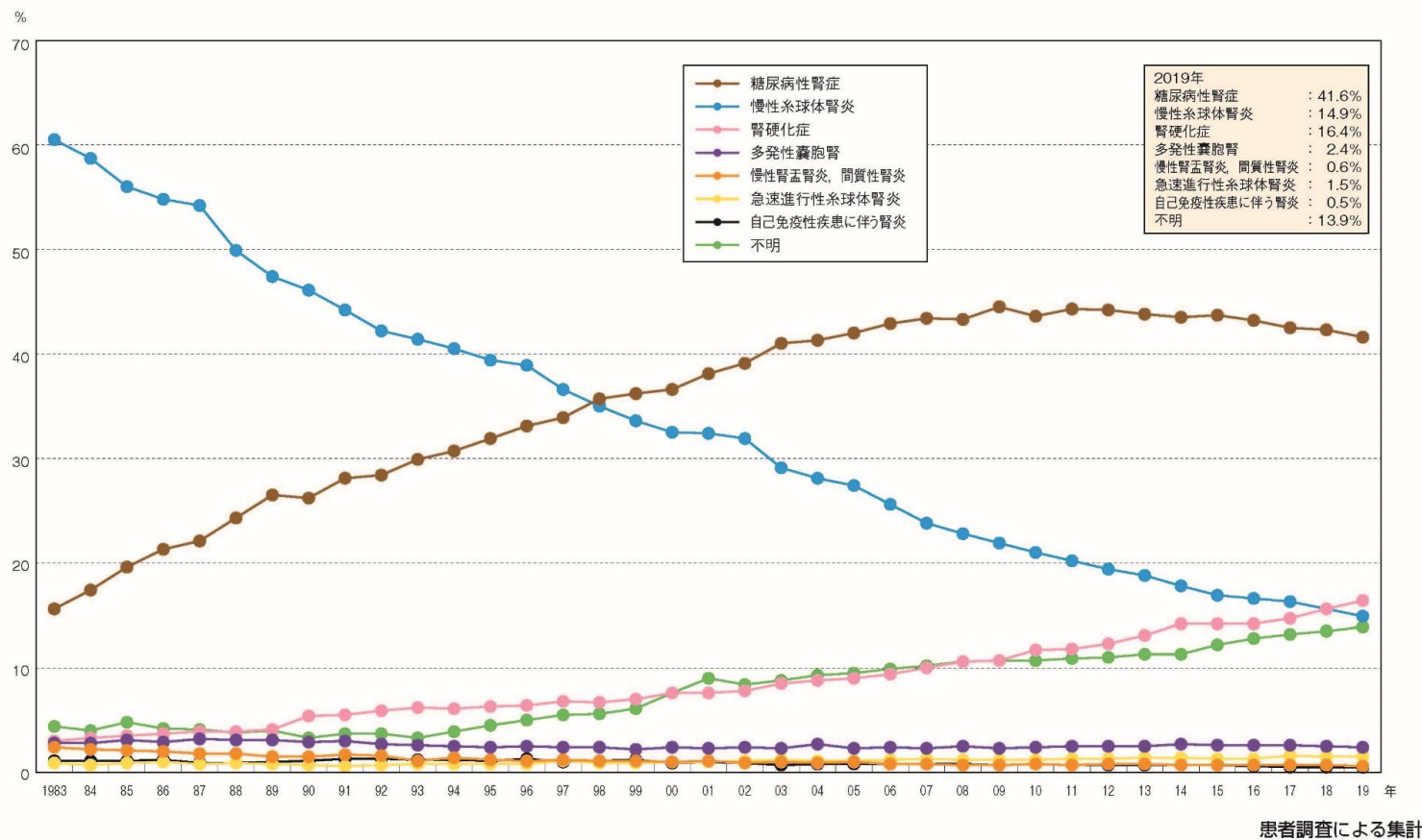
注3) 低血糖などの副作用、その他の理由で治療の強化が難しい場合の目標とする。

注4) いずれも成人に対しての目標値であり、また妊娠例は除くものとする。

糖尿病治療の目標

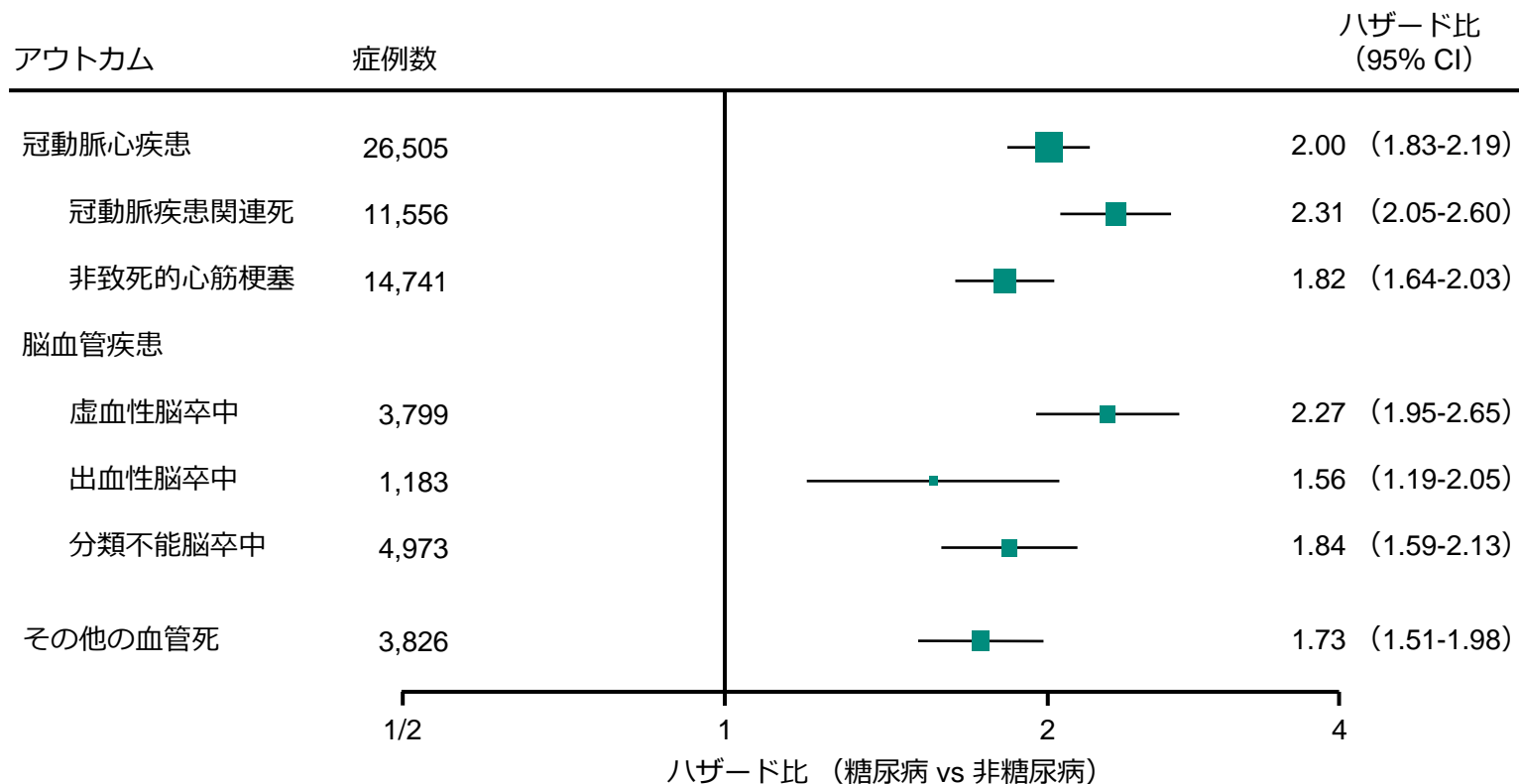


(17) 導入患者 原疾患割合の推移, 1983-2019年 (図17)



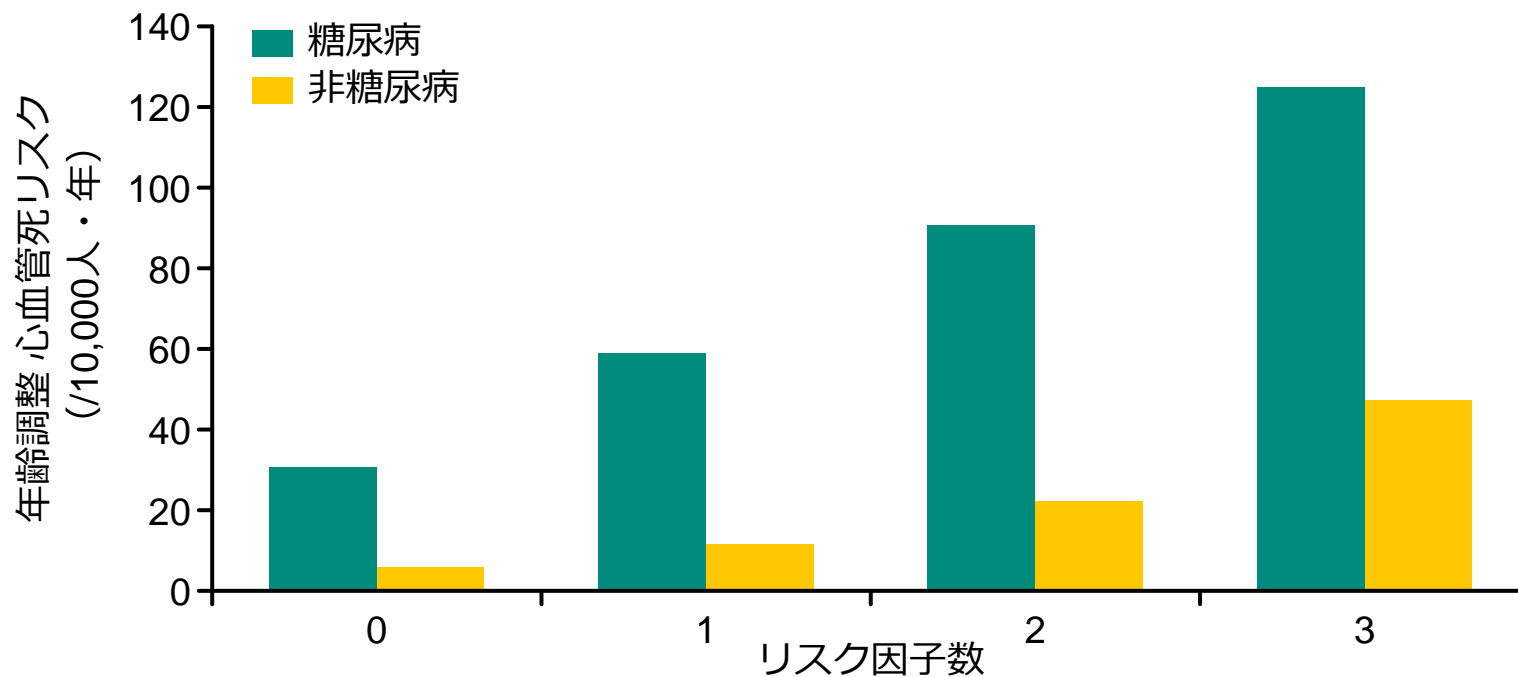
『一般社団法人日本透析医学会「わが国の慢性透析療法の現況（2019年12月31日現在）」』

糖尿病では心血管イベントリスクが増加する



対象、方法：Emerging Risk Factors Collaborationが実施した、登録時に血管疾患（心筋梗塞・狭心症・脳卒中）のない患者698,782例を対象に、糖尿病、空腹時血糖およびその他のリスク因子の血管疾患リスクに及ぼす影響を評価した102の前向き試験のメタ解析。

心血管死は糖尿病および 複数のリスク因子を有する患者で増加する



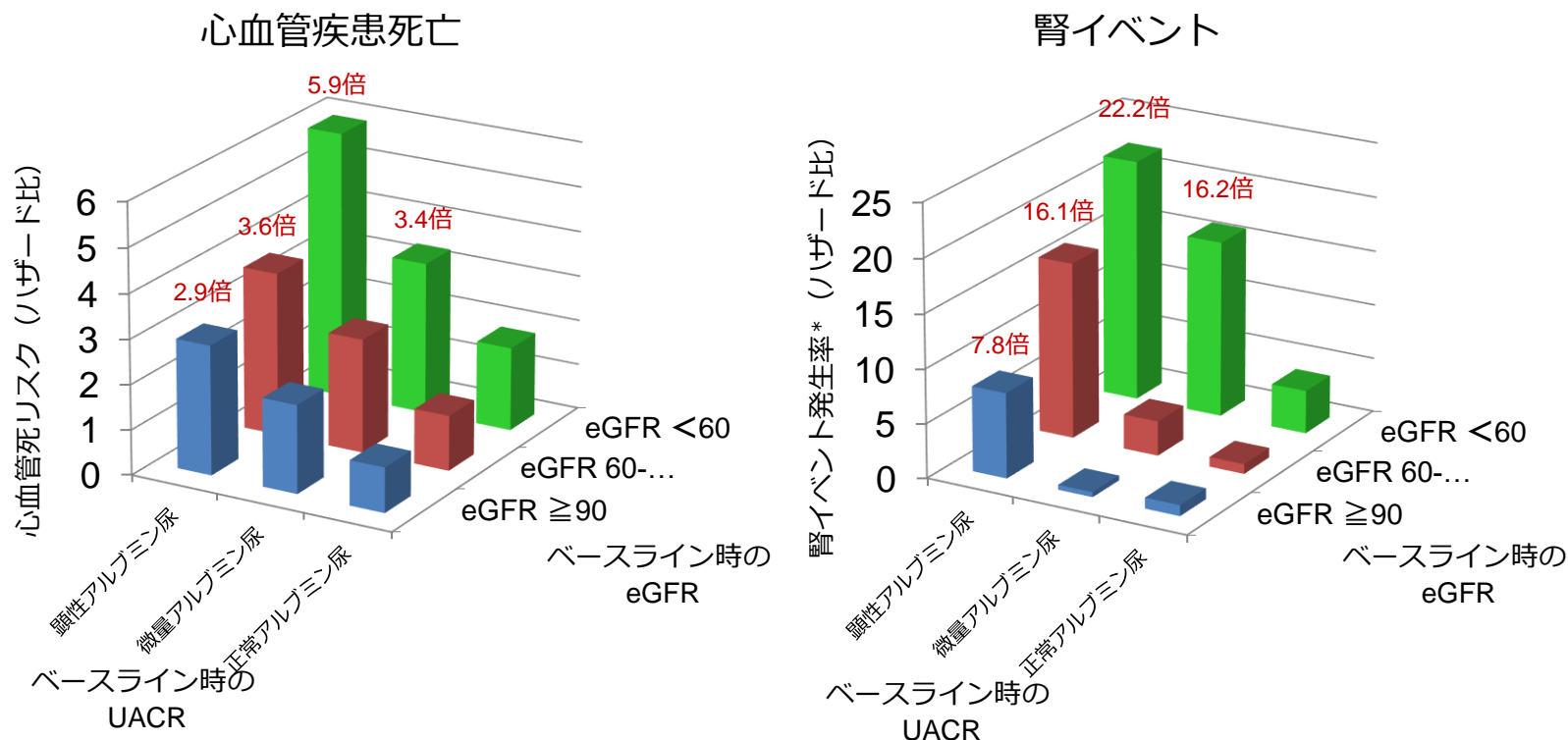
リスク因子：血清コレステロール値 $\geq 200\text{mg/dL}$ 、喫煙者、収縮期血圧 $\geq 120\text{mmHg}$

対象：糖尿病および非糖尿病の男性、347,978例

方法：心血管死に対する糖尿病の影響を評価するために糖尿病/非糖尿病患者における心血管死の死亡率の予測因子について検討した。

タンパク尿（アルブミン尿）と腎機能（eGFR）の低下は 心血管イベントならびに腎イベントの重要なリスク因子である

ADVANCE試験における心血管イベントおよび腎イベントのリスクとUACRとeGFRの影響



eGFR：推算糸球体濾過量（単位：mL/min/1.73m²）、UACR：尿アルブミン・クレアチニン比

* 腎イベント：腎臓病による死亡、透析または腎移植が必要、血清クレアチニンの倍増かつ、> 200μmol/L

対象：心血管疾患リスクを有する55歳以上の2型糖尿病患者11,140例

方法：多施設（20カ国、215施設）、無作為二重盲検試験、intention-to-treat解析。対象を、ACE阻害薬ペリンドプリル/利尿薬インダパミド併用群（5,569例）、またはプラセボ群（5,571例）のいずれかに無作為に割り付け、心血管イベントおよび腎イベントのリスクとUACRとeGFRの影響を検討した。

ではより早期の段階から発症進展予防のために
適切な介入をするにはどうすればよいか？

対象を絞りすぎれば
効果が低い

対象を広げすぎれば
過剰治療となる



人工知能は医学・医療にどのように貢献するか？

Physical branch

いわゆるロボット工学的
手法でリハビリテーション
支援や手術支援ロボット
などがこれにあたる



Virtual branch

情報工学の手法を用いる
もので、診断・治療選択な
どへの応用が期待される



第三次AIブーム

キーワードは

1. 機械学習
2. ディープラーニング
3. ビッグデータ

医療の分野ではディープラーニングによる画像解析の有用性が確認された

人工知能で胃がんを発見する！

－ AI を活用した内視鏡画像診断支援システムの開発 －

ポイント

- 人工知能(AI)を活用して、内視鏡画像から胃がんを検出するシステムを開発しました。
- 5mm以上の胃がんを 98%の精度で発見することができました。
- 1画像の診断にかかる時間は 0.02 秒(2,296 枚の画像を 47 秒で処理)でした。
- 動画にも対応し、内視鏡検査時のリアルタイム自動検出システムへの応用が期待されます。

画像解析は

1. 撮影の**パターン**がある程度決まっている
2. 正常・異常の**基準**がある程度決まっている
3. 細かいピクセルに分けられ
規格化されたデジタル情報が
大量に存在する(**ビッグデータである**)

NEWS

2018.03.27 TUE 08:00

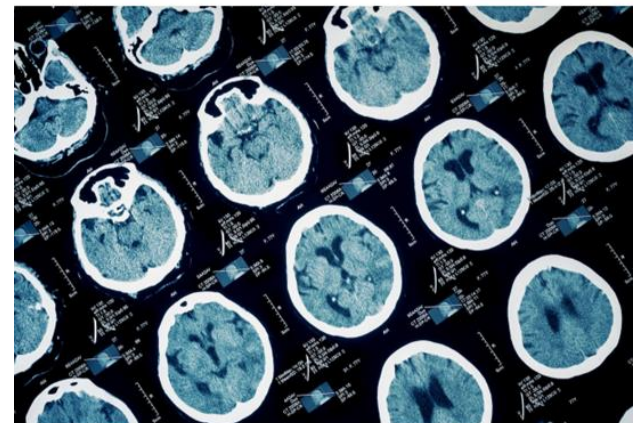
人工知能による「トリアージ」が脳卒中の患者を救う——
米食品医薬品局に認可された診断用AIの実力

病気の発症から治療開始までの時間を短縮するために、医療画像の「分析」を人工知能(AI)に任せる動きが進んでいる。脳卒中や糖尿病網膜症で治療の優先度を決める「トリアージ」に活用したり、病気の臓器の進行や治療効果を自動で記録したりする。米食品医薬品局(FDA)も専門部署を設け、機械学習アルゴリズムを使ったソフトウェアを認可し始めた。

TEXT BY TOM SIMONITE
TRANSLATION BY TOMOYUKI MATOBA/GALILEO

WIRED(US) [@](#)

[ツイート](#) [いいね! 171](#) [シェア](#) [G+](#) [BIブックマーク 14](#)



Viz.aiのアルゴリズムは脳卒中患者のCTスキャンを分析し、治療開始までの時間を短縮する。PHOTO: BEKISHA/GETTY IMAGES

糖尿病におけるAIでの診断の有用性は？ ここでも最初に用いられたのは画像解析

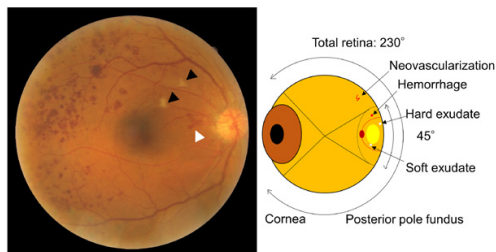
テクノロジー・医療・AI - 2017年 6月 29日

AIを糖尿病網膜症の画像診断に活用、撮影範囲外の病状も推測



糖尿病網膜症の画像診断に人工知能の技術を活用することで、撮影範囲外までも推測して病状を判定する手法を自治医科大学の研究グループが開発しました。

また、画像から1年後の予後についても専門医以上に予測することができる人工知能の開発にも成功しています。



糖尿病網膜症は、糖尿病腎症や神経症とともに糖尿病の「3大合併症」とされており、日本では成人失明の原因としては最も多いことが知られています。

網膜は眼底にある神経の膜で、光や色を感じる神経細胞が並んでおり、細かな血管が酸素を運ぶために張り巡らされています。

血糖値が高い状態が続くと網膜の血管が損傷を受け、網膜が酸欠状態になります。その結果、さまざまな異常が網膜上に生じます。

糖尿病網膜症は健康診断時における眼底写真を眼科医が判読して診断を行います。撮影される領域は網膜の「中央部分」に限られます。

最近では人工知能を活用して糖尿病網膜症の病状を判定する手法が報告されていますが、撮影されていない周辺部における異常から診断することができません。

しかし、経験豊富な眼科医であれば中央部分の眼底写真のみから周辺に「悪性の所見」がありそうかどうかで、判読することができます。

そこで研究グループは、中央部分の眼底写真のみの情報と、そこから周辺部までを含めた専門医による判定結果を対応させてディープラーニングを行い、中央写真のみから糖尿病網膜症の病期を判定できる人工知能を開発しました。

開発されたAIについて検討したところ、従来は糖尿病網膜症の病期判定に使われていなかった画像上の特徴についても、病状の判定に使用していることがわかりました。

Introducing IDx-DR, your new partner in diabetes care

The first and only FDA authorized AI system for the autonomous detection of diabetic retinopathy

[Learn More](#)

IDx-DR is intended for use to automatically detect more than mild diabetic retinopathy (mtmDR) in adults ages 22 years of age or older diagnosed with diabetes who have not been previously diagnosed with diabetic retinopathy. IDx-DR is indicated for use with the Topcon NW400.



糖尿病腎症悪化予測モデルの 作成

本プロジェクトのリサーチクエスチョン



電子カルテデータを用いて
まだ腎症と判定されていない患者群から
将来腎症が進展する高リスク群を抽出できるか？

藤田医科大学病院



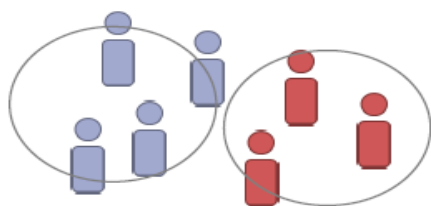
2016年8月の時点で電子カルテ上には451,584名の診療データ

従来の技術と新しい技術の融合による予測モデルの構築

従来技術・既存研究の 共通アプローチ

分析結果の解釈が容易な
機械学習手法が用いられる
(90%以上の論文で採用)

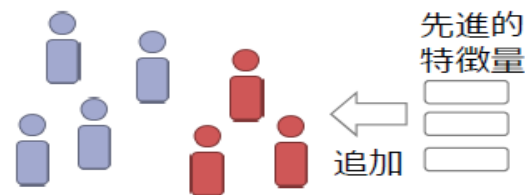
- ロジスティック回帰分析
- Cox回帰分析



- 合併症悪化群、維持群をラベリング
- 悪化群を説明する特徴を統計的に判別

今回の特長 (Watson技術の活用)

1. **自然言語処理**により、テキスト情報を特徴量として活用
2. **時系列解析**により様々な統計量やパターンを特徴量として活用
3. **特徴量選択**により1万以上の特徴量を縮約する



- 特徴量に、カルテ記載テキスト情報、時系列を加え、先進的な特徴量の発見、予測精度向上を目指す

データセット作成上の問題点



1. 入力されている情報が一定ではない
2. 入力ミス・欠測値が是正されていない
(例: 身長・体重の入力間違い
—身長60 cm体重163 kg!)
3. 取得されたすべての情報が書かれているとは限らない
4. 臨床的に明らかに意味がない情報が
“関連あり”として抽出されてしまう
(症状・徴候と一致しないスクリーニング検査・
病名など)

取得する情報を一定にするには、一般にテンプレートなどを用いるが……

糖尿病テンプレート		(記入日: 年 月 日)	
現在の定期受診	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
身体所見	体重 () kg 身長 () cm 腹囲 () cm BMI ()		
	sBP () mmHg dBP () mmHg 脈拍 () bpm		
1. 糖尿病の分類	<input type="radio"/> 1型 <input type="radio"/> 2型 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/> GDM <input type="radio"/> 不明		
2. 糖尿病の診断	診断年月日 () 年 () 月 () 日 発症時期 <input type="radio"/> 10歳未満 <input type="radio"/> 10歳代 <input type="radio"/> 20歳代 <input type="radio"/> 30歳代 <input type="radio"/> 40歳代 <input type="radio"/> 50歳代 <input type="radio"/> 60歳代 <input type="radio"/> 70歳代 <input type="radio"/> 80歳以上 <input type="radio"/> 不明		
3. 糖尿病の診断契機	<input type="radio"/> 検診・人間ドック <input type="radio"/> 高血糖に伴う自覚症状出現 <input type="radio"/> 他疾患精査中に指摘 <input type="radio"/> その他		
4. 糖尿病の家族歴	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
5. 人種	<input type="radio"/> 日本人 <input type="radio"/> 日本人以外		
6. 高血圧の診断	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 ※診察室血圧が2回以上140/90mmHg以上で診断		
7. 脂質異常症の診断	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
8. 20歳時体重	() kg 最大体重 () kg 最大時年齢 () 歳		
9. 喫煙	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 過去にあり		
飲酒頻度	<input type="radio"/> 毎日 <input type="radio"/> 週に4~6日 <input type="radio"/> 週に1~3日 <input type="radio"/> 月に1~3日 <input type="radio"/> 数か月に1回/飲まない		
10. 糖尿病網膜症	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 ※評価されているが詳細不明の場合は不明にチェック		
11. 糖尿病腎症	<input type="radio"/> 無または1期 <input type="radio"/> 2期 <input type="radio"/> 3期 <input type="radio"/> 4期 <input type="radio"/> 5期 <input type="radio"/> 未評価 <input type="radio"/> 不明		
12. 糖尿病神経障害	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
13. 足白癬	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 未評価 <input type="radio"/> 不明		
14. 歯科定期受診	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 ※年に1回以上の受診		
歯周病	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 未評価 <input type="radio"/> 不明		
15. 最近1年間の低血糖	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
16. 過去に重傷低血糖の既往	他者の助けを必要とした低血糖・外来受診・入院を含む <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
17. イベントの有無(既往含む)に関する項目を入力	<input type="checkbox"/> あり		
	冠動脈疾患 心不全 脳卒中 末梢動脈疾患 下肢切断 悪性腫瘍 慢性肝炎 肝硬変 透析導入 腎移植 認知症 骨折 内分泌疾患 膵/膵島移植		
	その他の疾患(心房細動など具体名記入)を含む () 年 () 月 () 日 イベント最終確認年月日 西暦 () 年 () 月 () 日 ※イベントは既往や複数回発症したのもも含め、「全て」記載して下さい。		
18. 他院での処方薬	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 ※当院で処方されているものは、他科であっても記載しない ※合剤の場合は当てはまる項目すべてにチェック		
※	<input type="checkbox"/> 注射剤の詳細な使用状況 / 糖尿病専門医の申請・更新のための項目を入力		
19. 血糖自己測定	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
20. 網膜症の停止	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
21. 知覚異常の部位	上肢知覚 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明 下肢知覚 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
22. 大血管症	冠動脈・脳・末梢血管以外 <input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
23. 脂質異常症の型	<input type="radio"/> 無 <input type="radio"/> I <input type="radio"/> II <input type="radio"/> III <input type="radio"/> IV <input type="radio"/> V		
24. 食事指示エネルギー	() kcal/日		
減塩	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
蛋白制限	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
運動療法	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
25. テンプレート記入時に患者が入院中の場合、右記にチェック	<input type="checkbox"/> 入院中		
26. 現在のフレイル有無	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし <input type="radio"/> 不明		
27. サルコペニア評価のための検査施行	<input type="radio"/> あり <input type="radio"/> なし		
・自由記載欄	(ここに記載した情報は施設から外には出ません。情報の整理などのお使いください)		

1. 未知の項目は抽出できない
2. 入力ミス・欠損値については未解決
3. 前向き研究には適しているが後方視的研究に利用するには限界がある

診療録直結型全国糖尿病データベース事業
J-DREAMSテンプレートより
(国立研究開発法人国立国際医療研究センター・日本糖尿病学会)

糖尿病腎症悪化予測モデルの作成

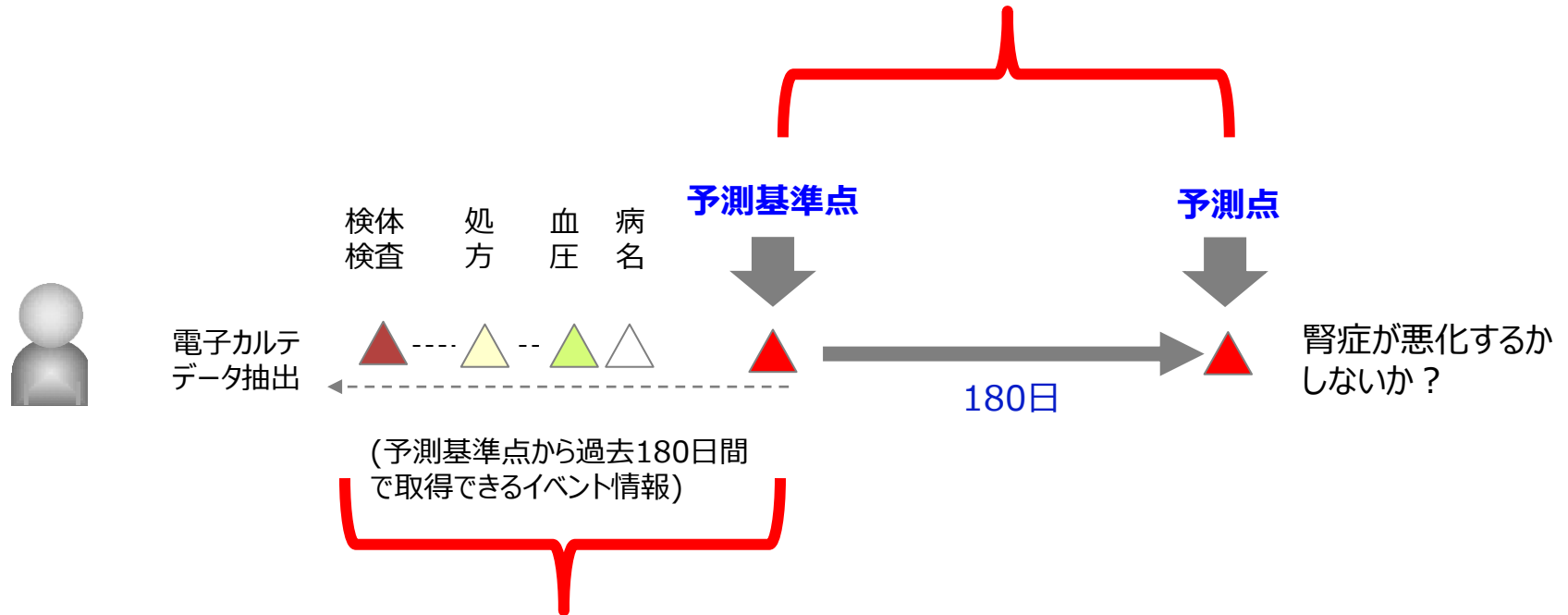
糖尿病腎症ステージの定義

ステージ(病期)		判定条件	
第1期	腎症前期	尿アルブミン値: 30未満 または 尿蛋白: (-)	eGFR: 30以上
第2期	早期腎症期	尿アルブミン値: 30以上、300未満 または 尿蛋白: (+)(+/-)	
第3期	顕性腎症期	尿アルブミン値: 300以上 または 尿蛋白: (2+) (3+) (4+)	
第4期	腎不全期	透析症例を除いたもの	eGFR: 30未満
第5期	透析療法期	透析症例	

通常腎症の治療を全例にはおこなわない第1期の人のうち
だれが第2期以降に悪化していくのか？

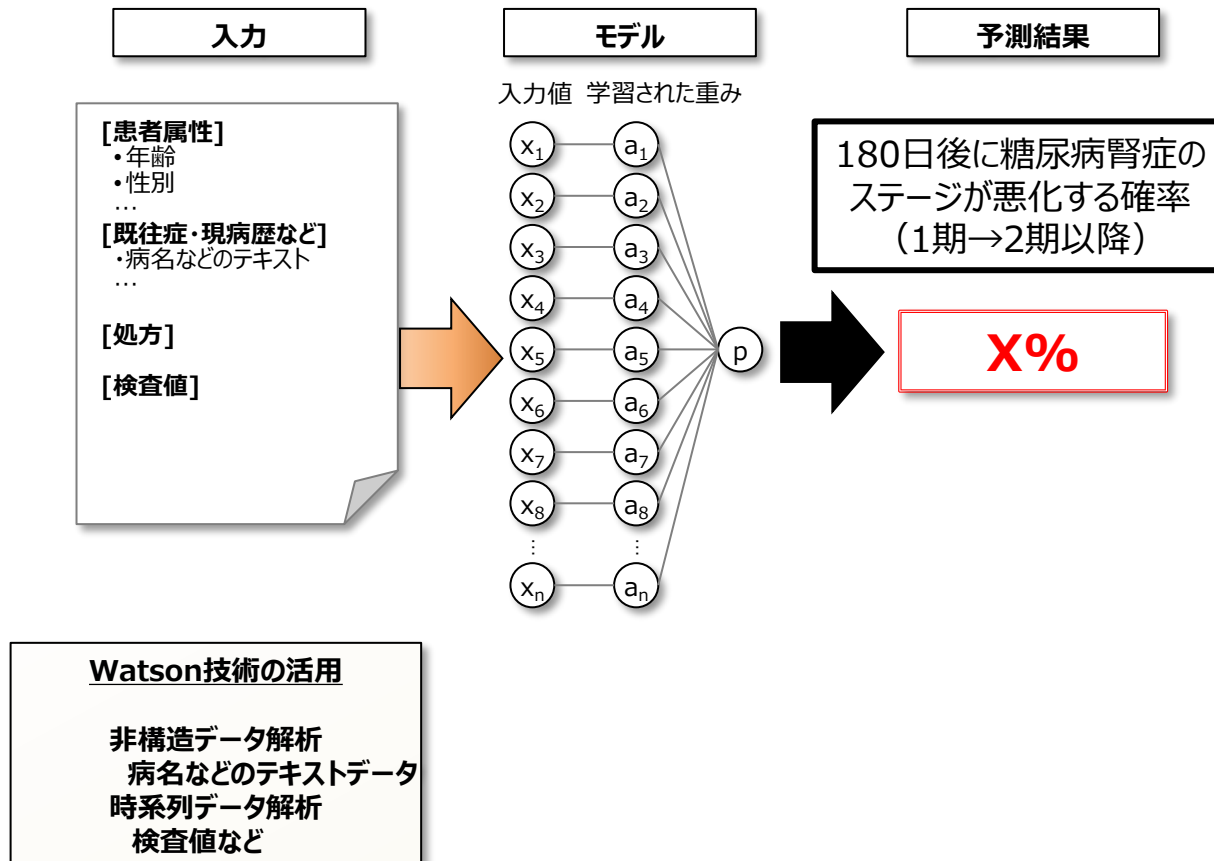
予測の定義

6ヶ月間で腎症ステージが
第1期から悪化するか？



予測基準点から180日前までの
データ・情報を収集する

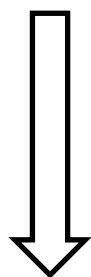
糖尿病腎症悪化予測モデルの概要



対象

患者数(全体)

	患者数(全体) (人)
電子カルテ上に存在する全患者	858,660
電子カルテ上、診療データがある患者	451,584



2型糖尿病の抽出条件

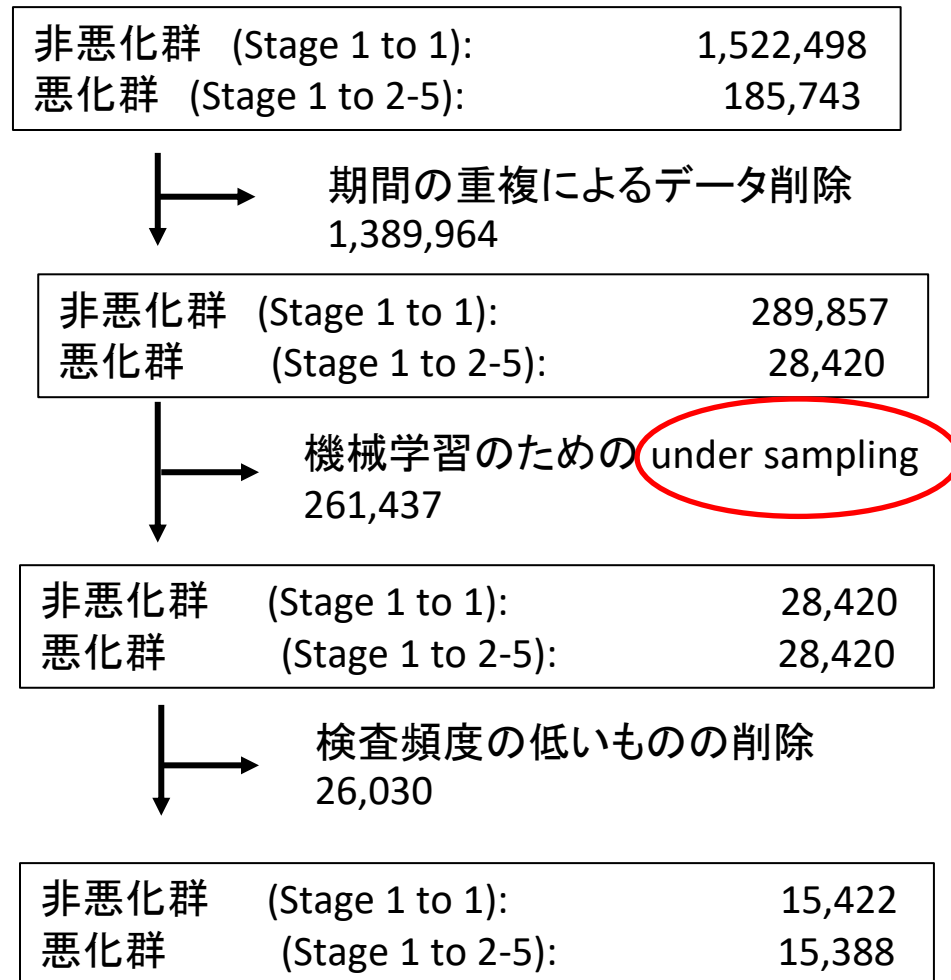
- ・ 2型糖尿病の病名を有するもの
- ・ HbA1c 6.1% (JDS) 以上
- ・ HbA1c 6.5% (国際標準値、NGSP) 以上
- ・ 空腹時血糖126mg/dl 以上
- ・ 随時血糖200mg/dl 以上
- ・ 経口糖尿病薬、インスリンを使用しているもの

患者数(分析対象)

	患者数(分析対象) (人)		
	男	女	合計
2型糖尿病の判定条件に該当する患者	36,943	27,116	64,059
2型糖尿病以外の患者	29,904	38,247	68,151
合計	66,847	65,363	132,210

Makino M et al. Sci Rep. 2019; 9(1):11862.

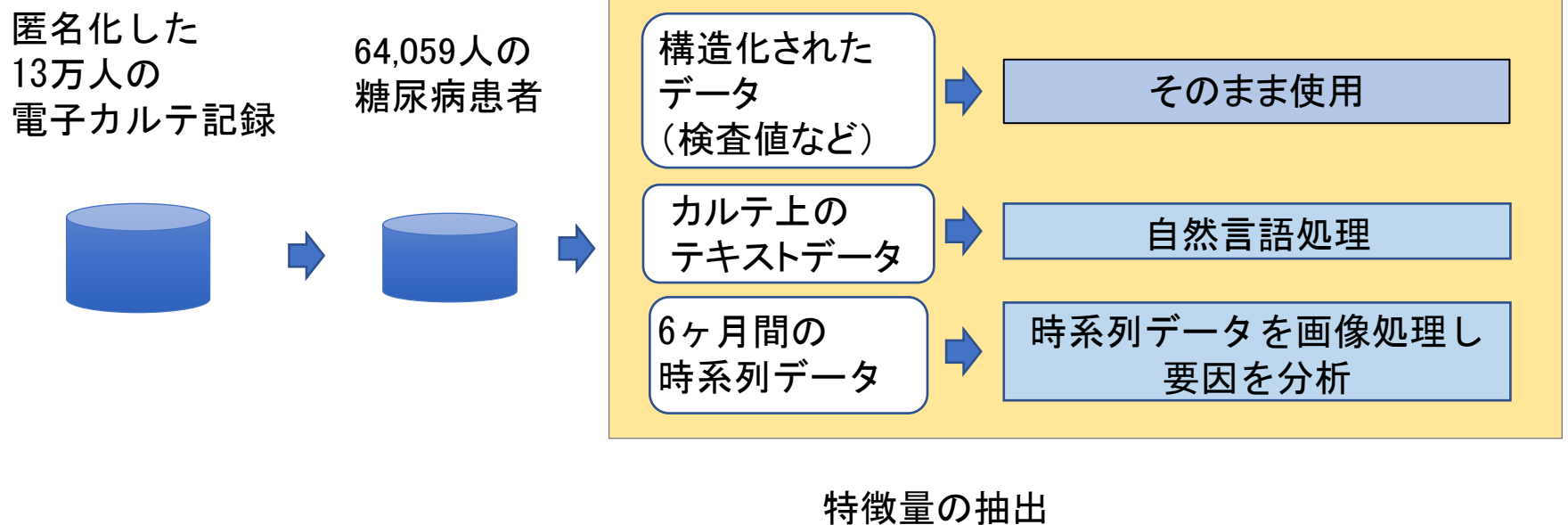
機械学習のためのデータセットの調整



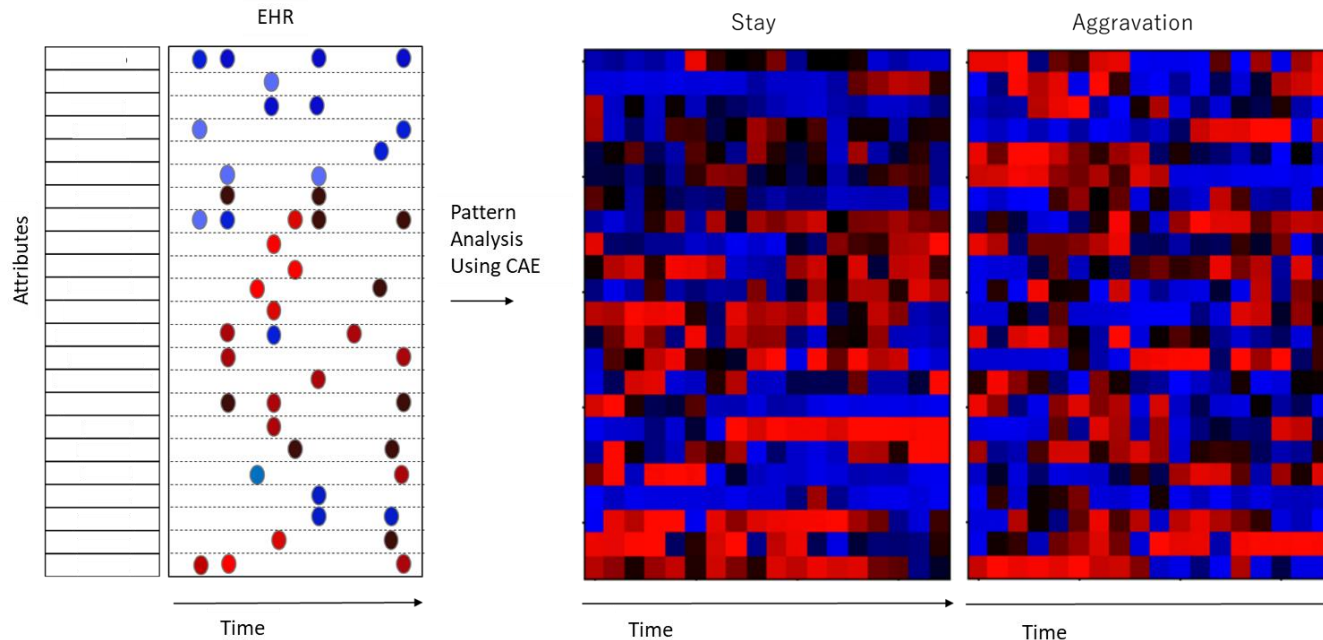
今回の研究に用いた患者の臨床背景

Index	悪化群 (N=15388)	非悪化群 (N=15442)
性別（男性/女性）	8547/6841	7771/7651
年齢	63.9 ± 16.2	61.9 ± 16.0
HbA1c（%）	6.66 ± 0.24	6.29 ± 0.19
クレアチニン（mg/dL）	0.85 ± 0.07	0.74 ± 0.05
心血管イベントの既往歴	952	548

モデル作成に用いる特徴量の抽出



検査値の変化(上昇・下降)を画像として認識させる



6ヶ月間の各検査値の変化を画像として処理し、
腎症悪化に寄与するパターンを解析

機械学習に用いた特徴量の数

分類	使用した特徴量の数
構造化データ	
検査項目	168 (24検査項目から 7つの要素を検証)
患者背景	6
処方 (YJ code)	408
病名 (ICD10 コード)	1265
テキストデータ	
既往歴 (疾患名)	613
併存疾患 (疾患名)	613

	時系列統計特徴量
1	実測値
2	半年間の平均値
3	半年間の最大値と最小値の差
4	半年間の標準偏差
5	半年間の記録がある初月と最終月の平均の差
6	半年間の各月の平均値の平均
7	半年間の各月の平均値の標準偏差

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-\sum_{i=0}^n \alpha_i x_i}}$$

全ての3065項目の特徴量（X）に対して α （重み）を決めていく



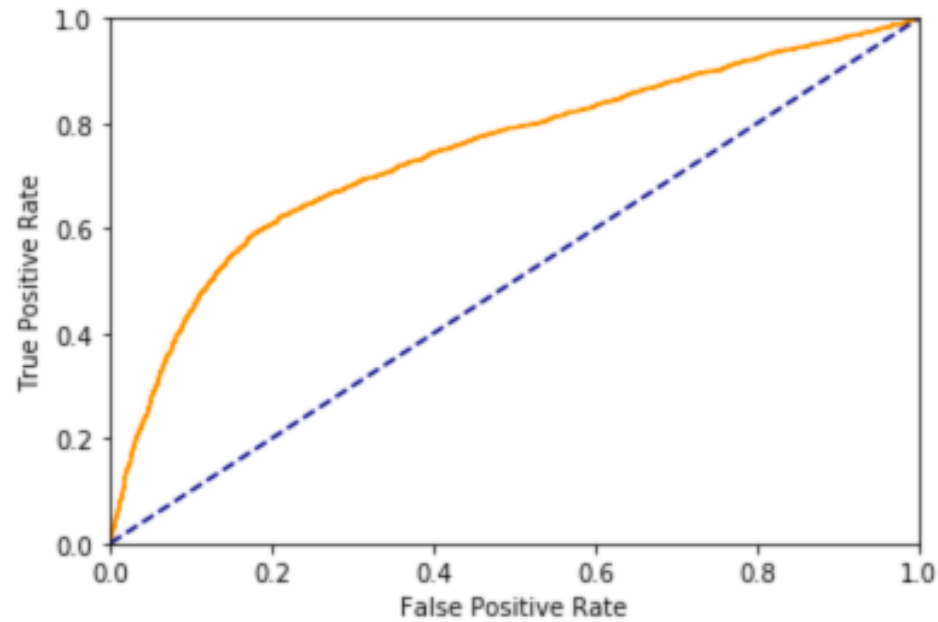
全ての特徴量の α が決まったところで予測式が完成



次に実際のデータで各xを代入していき、予測が当たるかどうかをロジスティック解析で検証

Features	AUC	Accuracy
Profile	0.562	0.548
Profile+ICD10	0.562	0.557
Profile+ICD10+YJCode	0.613	0.594
Profile+ICD10+Blood Tests (latest)	0.644	0.606
Profile+ICD10+YJCode +Blood Tests (latest and longitudinal)	0.656	0.610
Profile+ICD10+YJCode + Blood Tests (latest and longitudinal) + Urinary Tests (latest and longitudinal)	0.729	0.691
Profile+ICD10+YJCode + Blood Tests (latest and longitudinal) + Urinary Tests (latest and longitudinal) + Current Disease + Disease History	0.743	0.701

腎症予測モデル式による予測確率のROC曲線



ROC Curve

高性能の予測 (AUC 0.74) を達成

Makino M et al. Sci Rep. 2019; 9(1):11862.

Artificial Intelligence predicts decline of eGFR at chronic kidney disease stage G1 in type 2 diabetes patients

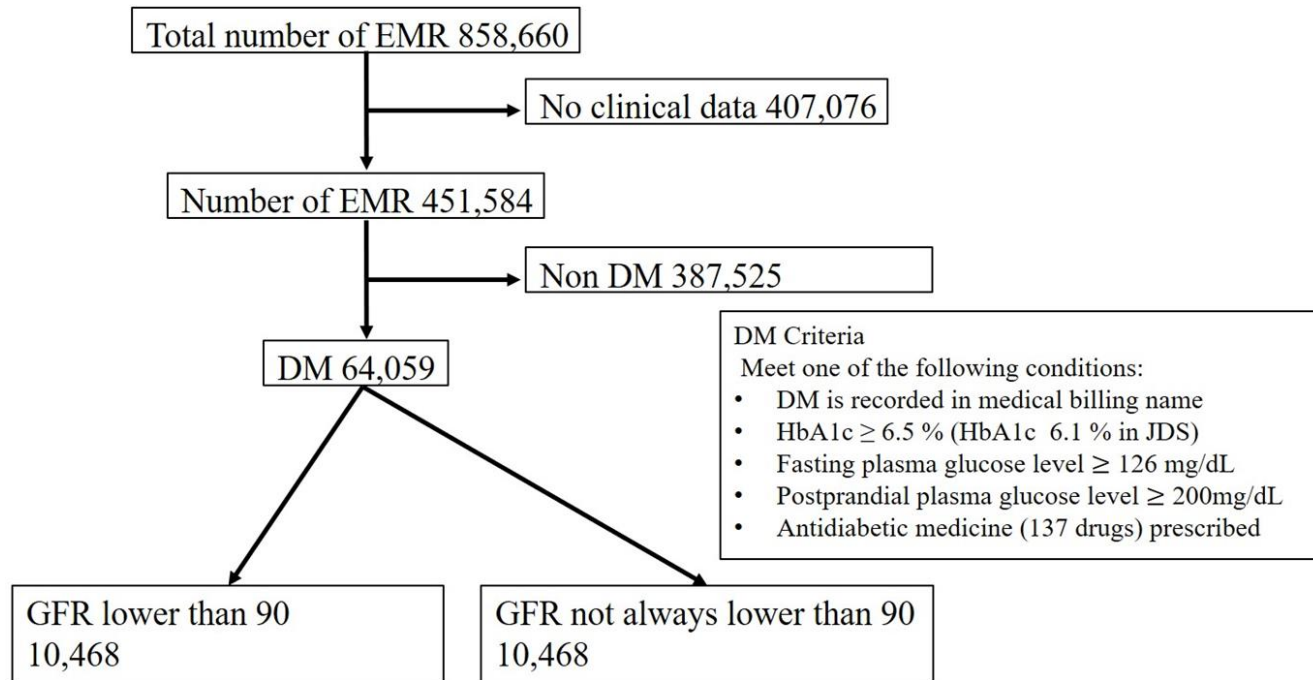
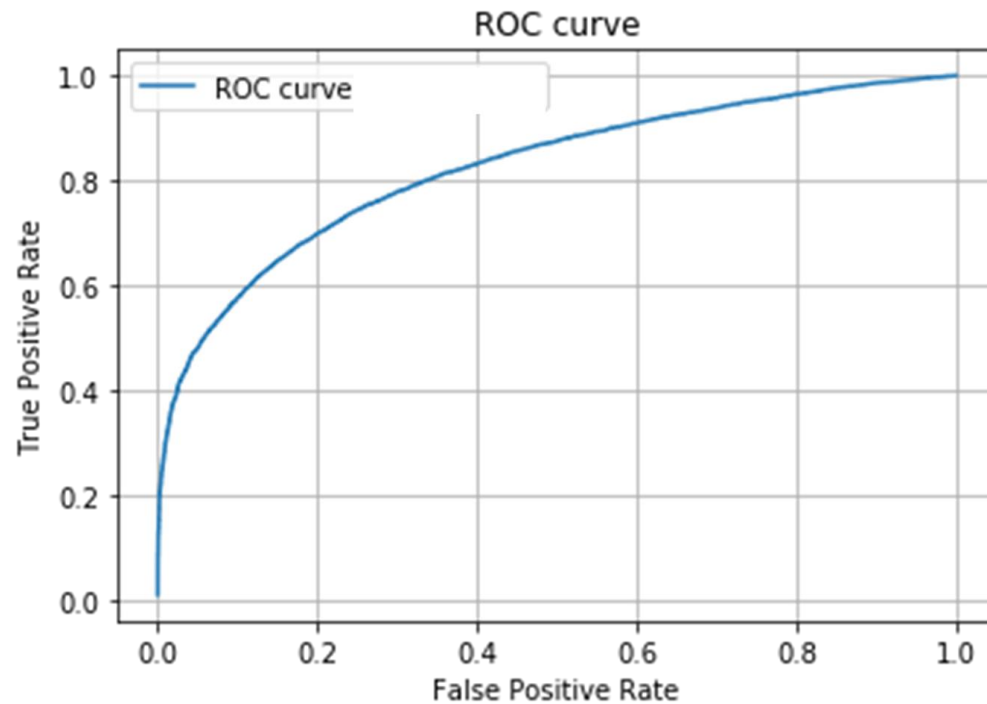


Figure 1: Definition of type 2 diabetes (DM) and population used for this study

腎症の進行についても高い予測精度を示した



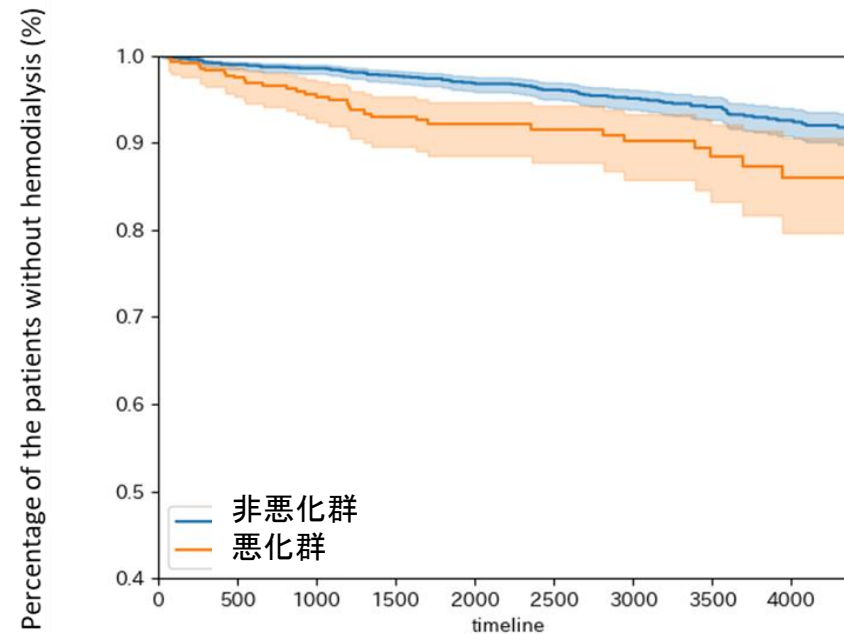
高性能の予測 (AUC 0.75)

Yoshimoto R et al., IDF 2019

結果をみてのリサーチクエスチョン

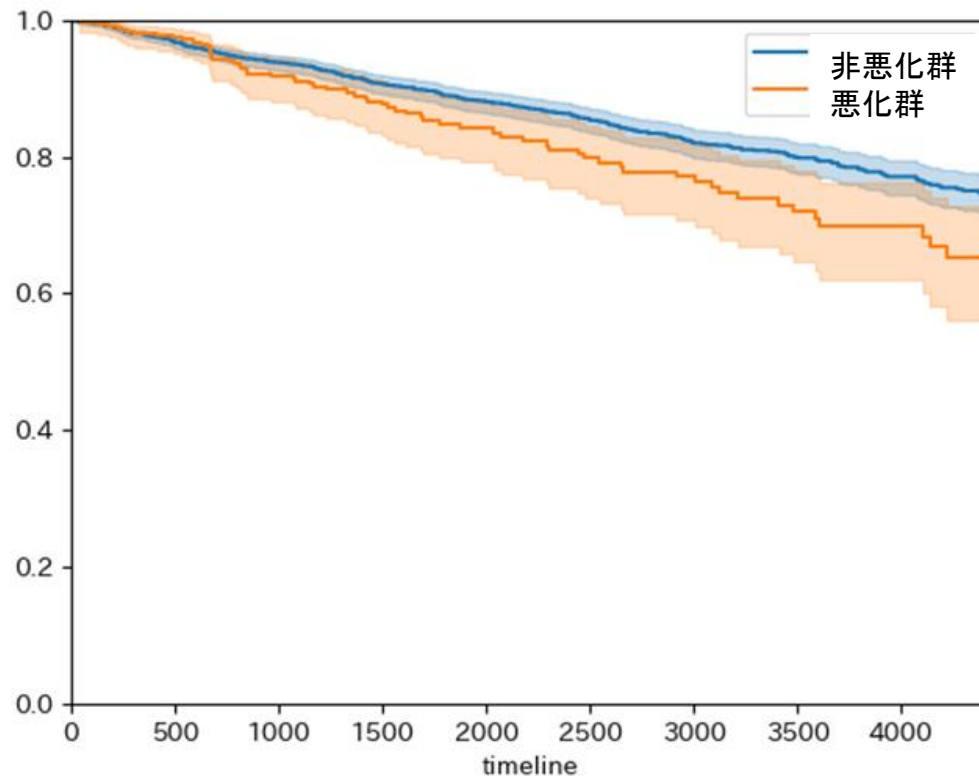
しかし半年後の尿蛋白出現を予測して
臨床的価値があるのか？

腎症悪化群と非悪化群との間での透析導入リスク



非悪化群 (N=2477) は悪化群 (N=423) と比較して10年間の透析導入が有意に少なかった ($p = 0.00024$)

腎症悪化群と非悪化群との間での心血管イベント発症リスク



非悪化群 (N=2367) は悪化群 (N=407) と比較して10年間の心血管イベントが有意に少なかった ($p = 0.0143$)

Makino M et al. Sci Rep. 2019; 9(1):11862.

今回の研究で明らかになったこと

利点

1. 機械学習を用いた解析で、世界で初めて合併症の進展予測モデルが構築できた
2. 半年間での変化が長期予後に影響することを明らかにした

欠点

1. カルテの記載方法、欠損値の多さによりAIのメリットを100%活かせなかった
2. 臨床的に意味がないものも自動的にAIは特徴量として抽出してしまった



人の手では評価が困難な時系列データが使用可能であり、また、ごく早期のデータの変化と長期予後の関係のような、ビッグデータに依存しないと評価が難しい解析が行えた

Of adults with type 2 diabetes using Whole Body Digital Twin technology:



Achieved type 2 diabetes remission as defined by ADA criteria at 180 days



糖尿病の診療向上には大規模なデータ解析が求められている

2型糖尿病になるリスクの多くは遺伝ではない

その多くは 食事 環境 腸内細菌である

データベースの巨大化により、未知の要因が発見しやすくなっている