

投薬歴の構築と医師の多様性を考慮した投薬パターンマイニング

森田 祐司[†] 吉川 正俊^{††} 濱崎 暁洋^{†††} 杉山 治^{††††} 岡本 和也^{††††}

黒田 知宏^{††††}

[†] 京都大学大学院情報学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田本町

^{††} 京都大学大学院情報学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田本町

^{†††} 北野病院 糖尿病内分泌センター 〒530-8480 大阪市北区扇町 2-4-20

^{††††} 京都大学医学部附属病院 〒606-8507 京都市左京区吉田本町 36-1

E-mail: [†]morita@db.soc.i.kyoto-u.ac.jp, ^{††}yoshikawa@i.kyoto-u.ac.jp,

^{††††}{hamasaki,sugiyama,kazuya,tomo}@kuhp.kyoto-u.ac.jp

あらまし 近年、電子カルテに蓄積された情報を二次利用した薬物療法に関する臨床判断支援に注目が集まっている。医師に同様の状況における頻出投薬パターンを提示し、その状況で何を投薬すれば良いかを示唆することで、次の処方の方効率な判断を支援できると考えられる。しかし、電子カルテには処方箋の情報しか記録されていないため、本来医師が意図していた処方である投薬歴を正しく把握することは困難である。また、多くの先行研究で用いられている頻度情報のみに基づく系列パターンマイニング手法では、ごく少数の医師の処方意図のみがパターン抽出に非常に大きな影響を及ぼしてしまう。本研究では、ルールベースで処方箋データから構築した投薬歴に対して、医師の多様性を考慮した投薬パターンマイニング手法を適用し、処方対象患者に対する次の処方薬を分析することで、プライマリケアにおける薬物療法の臨床判断支援を行うことを目的とする。京都大学医学部附属病院の電子カルテデータを用いた評価実験の結果、投薬歴に関して、提案手法は既存手法よりも適切な投薬歴が構築できることを示した。また、提案手法によって抽出したパターンは、特定の条件下において、既存手法によって抽出したパターンよりも検査値の改善が見込めるパターンを抽出できることを示した。

キーワード 電子カルテ、臨床判断支援、系列パターンマイニング、投薬歴、医師の多様性

1. はじめに

近年、電子カルテの普及が進み、多くの医療機関で大量の医療記録が電子データとして蓄積されている。医療記録データの蓄積に伴い、電子カルテの二次利用に関する研究が盛んに行われている。その中でも、薬物療法における臨床判断支援に注目が集まっており、頻出投薬パターンを用いて適切な治療手順を医師に提示することで、診療の質向上を目指す先行研究が数多く行われている [1]。先行研究には、発行された処方箋の枚数や患者の総数などの頻度情報のみに基づいてパターンを抽出する研究が多い。しかし、頻度情報のみに基づいたパターン抽出手法では、ごく少数の医師のみが、ある投薬パターンを表す処方箋を数多くの患者に対して何度も発行した場合、ごく少数の医師の処方意図のみがパターンの抽出に非常に大きな影響を及ぼしてしまい、最終的に抽出された頻出投薬パターンにバイアスがかかってしまうことが問題として挙げられる。そこで本研究では、このようなバイアスを除き、処方として信頼性の高い投薬パターンを抽出するため、上述した頻度情報以外の要因として、医師の多様性という概念を考慮した頻出投薬パターンマイニング手法を提案する。

また、関連する問題として、電子カルテ上のデータを用いて頻出投薬パターン分析を行うにあたって、電子カルテ上の処方箋データと医師が本来意図していた処方内容とが異なる場合が

あるという問題が存在する。医師が本来意図していた処方内容は投薬歴などと呼ばれ様々な先行研究が行なわれている [2]。しかし先行研究では、投薬歴を考慮する上で重要な要素と考えられる各処方の期間情報や検査値情報などを加味していない。そこで本研究では、処方箋データを用いて、より適切な投薬歴を構築するために、上述した情報なども加味した投薬歴の構築モデルを提案する。

以上を踏まえ本研究では、ルールベースで処方箋データから構築した投薬歴に対して、医師の多様性を考慮した投薬パターンマイニングを適用することで、処方対象患者に対する次の処方薬を分析し、抽出した頻出投薬パターンを医師に提示することで、プライマリケアにおける薬物療法に関する臨床判断支援を行うことを目的とする。

本論文の構成は以下の通りである。第2章では、背景と目的について述べる。第3章では、本研究の主な貢献について述べ、第4章では、関連研究を紹介するとともに本研究の位置付けについて説明する。第5章では、投薬歴の構築に関して提案手法や実施した評価実験などについて述べる。また、使用したデータセットに関してもここで説明する。第6章では、投薬パターンマイニングに関する提案手法や評価実験などの詳細を述べる。第7章では、まとめと今後の課題について論ずる。

2. 背景

2.1 電子カルテの二次利用

電子カルテとは、カルテ（診療録）に記載された情報を電子的に記録したものであり、主に診療情報の記録や医事業務の効率化などのデータの一次利用を目的に設計されている。電子化するまでは、紙のカルテに書かれた患者の診療情報からデータの収集・解析を行なわなければならず多大な労力が必要であった。しかし、電子化によってデータの収集・解析を容易に行える環境になったことから、近年では医学研究や診断支援、若手医師への教育支援などのデータの二次利用が期待されている。

2.2 臨床判断支援システム

電子カルテの二次利用の代表例の一つに臨床判断支援システム（CDSS: Clinical Decision Support System）がある。臨床判断支援システムとは、医療従事者が診断や処方などの指示といった意思決定を行う際に計算機によって有用な情報を提示することで、より良い医療を患者に提供するシステムのことである [3]。近年では、プライマリケアにおける臨床判断支援が期待されており、その中でも薬物療法に関する臨床判断支援システムの研究が盛んに行なわれている。Garg ら [4] によると、1973 年から 2004 年に行われた薬物療法における臨床判断支援システムに関する 29 件の研究のうち 19 件の研究で医療の質を大きく改善させたと報告し、さらに、臨床判断支援システムを導入したことで、患者の予後を 13% 向上させたことも示した。このように臨床判断支援システムは診療の質の向上に貢献している。

2.3 問題提起と目的

本研究では、プライマリケアにおける薬物療法に関する臨床判断支援を行うことを目的とする。具体的には、処方対象患者と同じ容態の患者に対する頻出投薬パターンを電子カルテから抽出することで、次に投薬すべき処方薬を分析し、分析結果を医師に提示することで判断支援を行う。

この目的を達成する上で重要となる臨床判断支援システムの構成要素は大きく分けて二つ考えられる。一つは、電子カルテから抽出したデータに前処理を施し実際にデータマイニングを行うアルゴリズム部分、もう一つは、分析結果を医師へと提示する際の手段や方式などを定義するユーザインタフェース部分である。各要素ともに診療の質向上に密接に関係する重要な要素だが、本研究ではアルゴリズム部分に着目する。本節では、本研究の目的を達成するにあたってアルゴリズム部分で課題となる現状の問題点述べる。

2.3.1 投 薬 歴

電子カルテ上には処方箋の内容を電子的に保存した処方箋データが存在する。処方箋とは、医療従事者がある患者への治療を行うために投与する医薬品の種類や投与方法などを記した薬剤師に対する文章であるが、実際の医療現場において、電子カルテ上の処方箋データと、医師が本来意図していた処方内容とが異なる場合が存在する。その原因として、患者の薬の飲み忘れや、投薬内容の変更時の薬剤破棄などが挙げられるが、処方箋データは必ずしも医師の処方意図を反映したデータとは限らないということが指摘されている [5]。また、用語の定義と

して、本研究では、[2] の研究を参考に、この医師が本来意図した処方内容を投薬歴と呼ぶこととする。図 1 は、ある患者の処方箋データおよび投薬歴をダイアグラムで示した図である。

電子カルテ上の処方箋データを用いて分析を行う際には、個々

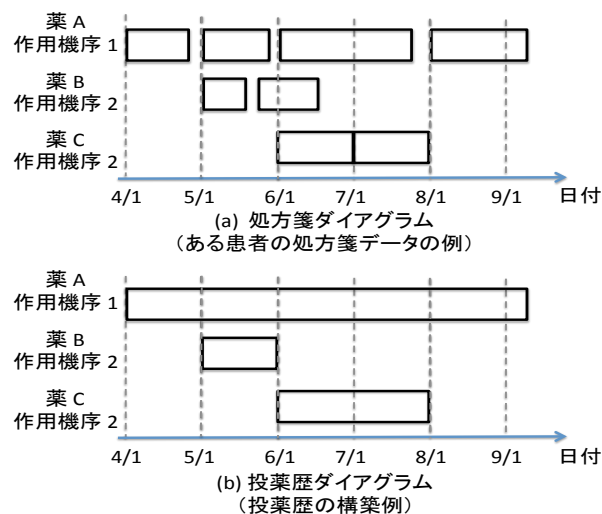


図 1 処方箋データと投薬歴

の処方行為の前後関係や、処方期間などの時系列情報が整理された形で分析を行う必要があるが、電子カルテには処方箋の情報しか記録されていないため、投薬歴をそのまま把握することは困難である。そのため、電子カルテ上の処方箋データ (図 1(a)) から、投薬歴 (図 1(b)) を構築する必要がある。そこで、本研究では処方箋データからルールベースで投薬歴を構築するモデルを提案する。

2.3.2 投薬パターンマイニング

薬物療法における臨床判断支援に関して、頻出投薬パターンを用いて適切な治療手順を医師に提示することで、診療の質向上を目指す先行研究が数多く行われている [1, 6]。その理由の一つとして、薬物療法を行う場合、医師は患者固有の情報や、投薬間の関係性などに基づいて、次の処方薬の種類や用量を適切に判断する。このとき、臨床判断支援として同様の状況における頻出投薬パターンを医師に提示し、その状況で何を投薬すれば良いかを示唆することによって、多くの対応経験が共有でき、適応のある範囲内で次の処方を効率的に判断できると考えられるからである。先行研究では、発行された処方箋の枚数や、その処方箋が発行された患者の総数など、頻度情報のみに基づいて頻出投薬パターンを抽出する研究が多い。しかし、頻度情報のみに基づいた手法では、例えば、ごく少数の医師のみが、ある処方パターンを表す処方箋を数多くの患者に対して何度も発行した場合、ごく少数の医師の処方意図のみがパターン抽出に非常に大きな影響を及ぼしてしまい、最終的に抽出された頻出投薬パターンにバイアスがかかってしまうことが問題点として挙げられる。そこで、本研究では、特定の医師の処方意図によるバイアスを除いて、処方として信頼性の高い投薬パターンを抽出するために、頻度情報以外の要因も考慮することで、より多様な視点から頻出投薬パターン抽出を行うことを試みた。

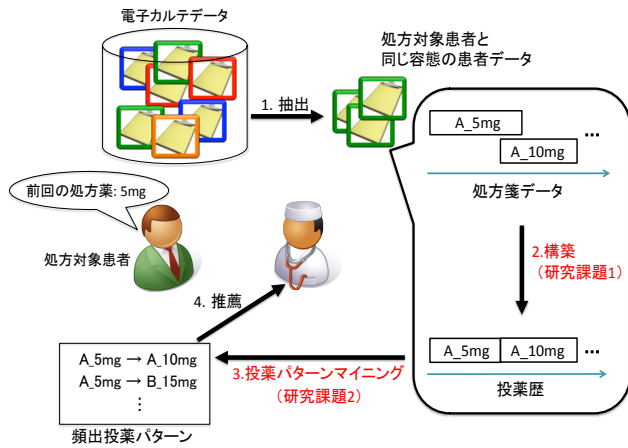


図 2 研究概要図

3. 本研究の貢献

本研究では、2.3 で述べた問題点を踏まえ、以下の二つの研究課題を設けた。各研究課題における提案手法が本研究の主な貢献である。

- (1) 投薬歴の構築
- (2) 投薬パターンマイニング

一つ目の投薬歴の構築に関して、本研究では、電子カルテ上の処方箋データから、本来医師が意図した処方内容をルールベースで推測することで、投薬歴を構築するモデルを提案する。投薬歴を構築することで、処方箋データを投薬パターンマイニングに適した形に変換する。

また、二つ目の投薬パターンマイニングに関して、処方として信頼性の高い投薬パターンを抽出するために、我々は、頻度情報以外の要因として、医師の多様性という概念を考案し、この医師の多様性を導入した頻出投薬パターン抽出手法を提案する。医師の多様性を考慮してパターンを抽出することで、処方対象患者に対して次に処方すべき適切な処方薬を分析することを試みる。以上を踏まえ、図 2 に本研究の概要図を示す。

4. 関連研究

4.1 投薬歴の構築モデル

投薬歴の構築において用いられる手法としては、ある二つの期間に対して 13 の関係演算子を定義した Allen の時間モデル [7] が有名である。

Allen の時間モデルに基づくマイニング手法が考案されているが [8,9], Allen の時間モデルを用いた手法では、二つの類似な関係にある期間が違う演算子で表されるためロバストな表現ができない、同じ演算子で表される期間の関係が大きく異なる状態を表してしまうなどの問題があると指摘されている [10]。そこで、Allen の時間モデルを用いない手法として、各日に投薬されている医薬品パターンをあらかじめ先に計算し、そこから共通するパターンを抽出する TSKR [11] なども考案されている。

しかし、ここまで挙げた研究はいずれも期間の長さを考慮し

ていない。期間の長さを考慮した手法もいくつか提案されており、例えば、Moskovitch ら [12] のマージン ϵ を用いて Allen の時間モデルを拡張した手法や、Gianotti ら [13] の期間間隔の情報が付与された itemset time sequence のマイニング手法である TAS(Temporally Annotated Sequences), Peter ら [14] のテンプレートを用いた期間情報のマイニング手法などが挙げられる。

しかし、これらのマイニング手法は、すべて共起や同時発生といった情報の抽出を目指しており、投薬の切り替えや追加といった投薬状態の変化の情報を柔軟に扱うことが困難であることが問題として挙げられる。そこで、杉山ら [2], Khotimah ら [15] は、投薬状態の変化にも着目して情報抽出を行う手法を提案しているが、分析の際に薬の用量までは考慮していない。さらに、処方薬を判断する上で重要な要素とされている処方時の検査値状態などを考慮していない点で本研究とは異なる。

4.2 医療分野における頻出パターンマイニング

本研究のように、時刻情報が付与されたデータから頻出パターンのマイニングを行う研究は系列パターンマイニングなどと呼ばれ医療分野においても多くの研究が行われている。

Wright ら [1] の研究では、系列パターンマイニングを用いて、電子カルテ上の投薬データから、自動的に投薬間の時系列的な関係性を抽出することで、ある患者に対して次に処方される投薬パターンを予測した。

平野らの研究 [16] では、医療行為を支援するために、電子カルテに蓄積されたオーダログデータを頻度ベースで解析し頻出なオーダのパターンを抽出することで、全体を通じて典型的と考えられる診療プロセスを発見する手法を提案した。

また、三上らの研究 [17] では、医薬品の副作用などが記載された添付文書や、副作用が疑われる症例報告を用いて、頻出する副作用のパターンを抽出し、医薬品の未知の副作用を推定した。

しかし、ここまで挙げた研究は、いずれも単純な頻度に基づく情報のみを用いて頻出パターン分析行っており、頻度情報以外の要因を考慮していない点で本研究とは異なる。

5. 投薬歴の構築

5.1 提案手法

5.1.1 定義

各患者は ID によって識別されているとする。処方箋 P において、投与された薬の種類を P_m , 投与された薬の作用機序の種類を P_t , 処方開始日を P_s , 処方終了日を P_e , 用量を P_d , 処方箋 P の次に発行された処方箋を P' (同様に、処方箋 P' の次に発行された処方箋は P'') と表すものとする。

また、薬物療法は比較的長期間の治療が行なわれることが多く、長期にわたっての投薬歴は、単一の処方箋が複数連続している状態であると考えられる。そこで、投薬歴を構築するにあたって、[12] を参考として、処方の開始日および終了日を比較する際にマージン ϵ を用いることとした。 ϵ を用いた定義は、二つの時点 t_1 と t_2 が存在するとき以下のように定義される。

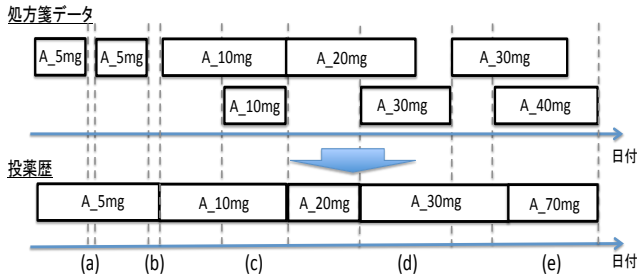


図 3 投薬歴の構築例 (1)

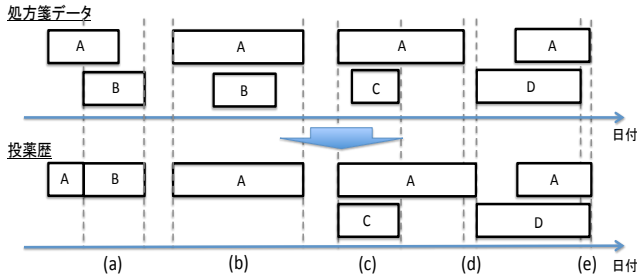


図 4 投薬歴の構築例 (2)

$$t_1 =^{\epsilon} t_2 \iff |t_1 - t_2| \leq \epsilon$$

$$t_1 <^{\epsilon} t_2 \iff t_2 - t_1 > \epsilon$$

また、 $>^{\epsilon}$, $\leq^{\epsilon}$, $\geq^{\epsilon}$, $\neq^{\epsilon}$ も同様に定義し、マージン ϵ の値は、専門医の意見やガイドライン [18, 19] に基づき 14 日とした。

5.1.2 投薬歴構築モデル

投薬歴の構築は、以下のルールに基づいて処方箋の統合および修正によって行う。各手順は数字が小さい方の優先度が高く、ある手順で対象となる処方箋が、その手順より小さい番号の手順で統合、破棄、変更が行われる場合は、その手順を行わないものとする。図 3 と図 4 に各ルールが適用されるプロセスの例を示す。これらの図において、薬 A と薬 B は同じ作用機序の薬であり、薬 C と薬 D は、薬 A と薬 B とは別の同一の作用機序の薬を表している。

(1) 二つの処方箋 P と P' ($P_m = P'_m$, $P_d = P'_d$) が、 $P_e =^{\epsilon} P'_e$ であれば、 $P_e = P'_e$ として、 P' を削除する。(図 3(a))

(2) 二つの処方箋 P と P' ($P_m = P'_m$, $P_d \neq P'_d$) が、 $P_e =^{\epsilon} P'_e$ であれば、 $P_e = P'_e$ とする。(図 3(b))

(3) 二つの処方箋 P と P' ($P_m = P'_m$, $P_d = P'_d$) が、 $P_s \leq^{\epsilon} P'_s \leq^{\epsilon} P_e$ で、 P' に対応する検査項目の検査結果が正常値範囲内のとき、 $P_e = \max(P_e, P'_e)$ として、 P' を削除する。(図 3(c))

(4) 二つの処方箋 P と P' ($P_m = P'_m$, $P_d \neq P'_d$) が、 $P_s \leq^{\epsilon} P'_s \leq^{\epsilon} P_e$ で、かつ P'' が存在するとき、二つの処方箋 P' と P'' が、 $P'_m = P''_m$ かつ $P'_d = P''_d$ であれば、 $P_e = P'_e$ とする。(図 3(d))

(5) 二つの処方箋 P と P' ($P_m = P'_m$) が、 $P_s \leq^{\epsilon} P'_s \leq^{\epsilon} P_e$ であれば、新しい処方箋 P^{new} ($P_m^{new} = P'_m$, $P_d^{new} = P_d + P'_d$, $P_s^{new} = P'_s$, $P_e^{new} = \max(P_e, P'_e)$) を作成し、 $P_e = P_s^{new}$ に更新する。その後、 P' を削除し、 $P_s =^{\epsilon} P'_s$ ならば P を削除する。(図 3(e))

(6) 二つの処方箋 P と P' ($P_m \neq P'_m$, $P_t = P'_t$) が、 $P_s <^{\epsilon} P'_s \leq^{\epsilon} P_e <^{\epsilon} P'_e$ であれば、 $P_e = P'_e$ とする。(図 4(a))

(7) 二つの処方箋 P と P' ($P_m \neq P'_m$, $P_t = P'_t$) が、 $P_s \leq^{\epsilon} P'_s \leq^{\epsilon} P_e \leq^{\epsilon} P'_e$ であれば、 P' を削除する。(図 4(b))

(8) 二つの処方箋 P と P' が $P_s =^{\epsilon} P'_s$ であれば、 $P_s, P'_s = \min(P_s, P'_s)$ とする。(図 4(c))

(9) 二つの処方箋 P と P' が $P_e =^{\epsilon} P'_e$ であれば、 $P_e = P'_e$ とする。(図 4(d))

(10) 二つの処方箋 P と P' が $P_e =^{\epsilon} P'_e$ であれば、 $P'_e = \max(P_e, P'_e)$ とする。(図 4(e))

5.2 評価実験

提案手法の有用性評価を行うために、提案手法と既存手法の各手法で構築した投薬歴の比較評価を行った。

5.2.1 使用データセット

使用するデータセットは、京都大学医学部附属病院で使用されている電子カルテシステム KING (Kyoto university hospital INformation Galaxy) によって取得した 5 年間分の匿名化された甲状腺疾患患者の処方箋データおよび検査値データである。

5.2.2 評価指標および手順

投薬歴に関する情報は電子カルテ上には記録されていないため、提案手法によって構築した投薬歴の有用性評価を行うにあたっては、本来医師が意図していた処方を再現できたかどうかを評価する指標が必要となる。本研究では、分析対象となる処方箋データおよび検査値データに基づいて、専門医が臨床的な観点から構築した投薬歴を評価指標として既存手法との比較評価を行った。評価手順は以下のとおりである。

(1) 評価指標の作成

分析対象となる処方データと検査値データに基づいて、専門医に臨床的観点から投薬歴を構築していただく。この専門医によって構築された投薬歴を正解データとして評価を行う。データ件数に関しては、6 枚の処方箋を表す処方箋データに、各処方箋に対応する検査値データを付与したデータを 1 つのデータセットとして、計 100 データセットを評価した。また、評価者に関しては、内分泌代謝・糖尿病の専門医 1 名に依頼した。

(2) 評価対象となる投薬歴の構築

専門医に渡したデータセットと同一のデータセットを用いて、提案手法と既存手法でそれぞれ投薬歴を構築する。ここで本実験で比較対象として用いた既存手法は、4. で述べた Allen の時間モデルを拡張した Moskovitch らの手法 [12] と、ルールベースで投薬歴を構築する杉山らの手法 [2] を用いた。

(3) 比較評価

専門医が構築した投薬歴と、提案手法と既存手法で構築した投薬歴とを比較する。具体的には、投薬歴の全体および特定のポイントにおいて、各投薬歴の示す処方内容が一致するかどうかを比較し、その正解率を算出することで評価を行った。具体的な評価ポイントは、 ϵ 未満の短期間の処方重複部、空白期間、 ϵ 以上の長期間の処方重複部、およびその重複部の後半部の計四ポイントの評価対象とした。上記の四ポイントそれぞれの正解率と、四ポイント全てを合算して評価した全体の正解率を評価した。

	全体評価 (514)	短期間の 重複部 (72)	空白部 (242)	長期間の 重複部 (100)	長期間の重複の 後半部 (100)
Moskovitchらの 手法	16%	0%	3%	19%	56%
杉山らの 手法	61%	100%	66%	19%	63%
提案手法	88%	100%	90%	76%	89%

表 1 各手法で構築した投薬歴の評価結果

5.2.3 結 果

表 1 に、提案手法および既存手法によって構築した投薬歴の、全体および特定の 4 ポイントにおける比較評価結果を示す。表 1 において、一行目の各評価項目の下に記載している括弧内の数値は、各評価ポイントごとの評価件数を示している。二行目および三行目が既存手法での評価結果であり、それぞれ Moskovitch らの手法 [12] と、杉山らの手法 [2] の結果であり、四行目が提案手法の評価結果である。また、二列目が全体評価の結果、三列目が ϵ 未満の短期間の処方重複部、四列目が空白期間、五列目が ϵ 以上の長期間の処方重複部の後半部の結果をそれぞれ示している。

5.2.4 考 察

表 1 に関して、提案手法と二つの既存手法における全体評価および四つの各評価ポイントの評価値の比較結果について述べる。はじめに、全体評価の結果に着目すると、提案手法は、その他の二つの既存手法よりも大きな値を示していることが分かる。また、その他の四つの各評価ポイントの結果に関しても、提案手法は既存手法以上の評価値が得られている。この結果から、提案手法は既存手法よりも、電子カルテデータから医師が意図していた処方を、より正確に再現できることが示唆された。以上のことから、投薬歴の構築において提案手法は有用なものであると考えられる。

6. 投薬パターンマイニング

6.1 提案手法

6.1.1 医師の多様性を考慮した頻出パターン抽出の定式化

我々は、多くの医師が偏りなく使用している処方信頼性の高い処方である、という仮説のもと、医師の多様性という概念を考慮した頻出パターンの抽出手法を提案する。具体的には、系列パターンマイニングによって抽出された各頻出パターンの支持度と医師の多様性の値から、以下の式に基づいて算出される新たなスコアである $DF\text{-score}$ に基づいて各頻出パターンをランキングし、頻出パターンの抽出を行う。

$$DF\text{-score}(\alpha) = \text{Suppot}(\alpha) \times D\text{-rank}(\alpha)$$

ここで、 α をシーケンスとすると、 $\text{Suppot}(\alpha)$ は α の支持度の値を示し、 $D\text{-rank}(\alpha)$ は α についての医師の多様性の値を示す。すなわち、 $DF\text{-score}(\alpha)$ は患者ベースの頻度に基づく情報と、医師ベースの多様性に基づく情報を組み合わせた指標である。

6.1.2 医師の多様性

ここで定義した医師の多様性とは、

- ある投薬パターンを行った医師の割合： D_{rate}
- 各医師の投薬パターンの使用頻度の偏り： D_{disp}

を表した指標であり、以下の式に基づいて算出される。

$$D\text{-rank}(\alpha) = D_{rate}(\alpha) \times D_{disp}(\alpha)$$

$D_{rate}(\alpha)$ は、シーケンス α を行った医師の割合を表すもので、次のように定義される。

$$D_{rate}(\alpha) = \frac{\text{count}(D(\alpha))}{|D|}$$

$\text{count}(D(\alpha))$ は、シーケンス α を行った医師の数を示し、 $|D|$ は全医師の総数を示す。すなわち、 D_{rate} は、すべての医師に対する、シーケンス α で処方を行ったことがある医師の割合を表す。

また、 $D_{disp}(\alpha)$ は、各医師のシーケンス α の使用頻度の偏りを表すもので、次のように定義される。

$$D_{disp}(\alpha) = \frac{1}{V_{UB}(\alpha)}$$

$V_{UB}(\alpha)$ は、各医師のシーケンス α の使用頻度の偏りを表す不偏分散として、次のように定義される。

$$V_{UB}(\alpha) = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2$$

すべての医師を $\Sigma = \{D_1, D_2, \dots, D_n\}$ と表し、医師 D_i の全ての処方患者に対するシーケンス α を処方した患者の割合を d_i とし、 $\bar{d}$ は、シーケンス α を使用したすべての医師が処方した患者の割合の平均値を示す。すなわち、 D_{disp} は、各医師の投薬パターンの使用頻度の偏りを表す不偏分散の逆数をとった値である。

6.2 評価実験

医師の多様性を考慮して抽出されたパターンの客観的な有用性評価として、医学的基準として用いられる検査値に基づく指標を用いて、提案手法と既存手法の各手法によって抽出したパターンの比較評価実験を行った。また、本実験で使用するデータセットは、5.2.1 で述べたものと同じである。

6.2.1 評価方法

本実験では、その投薬パターンで処方を行った場合に、その処方後に検査値の改善がどれほど見込めるのかという観点から評価を行う。その評価方法に関して、例えば、症例ベースで個別に検査値を考えた場合、検査値が改善した症例もあれば、逆に悪化した症例も当然存在する。その際に、検査値が改善した症例のみに着目するのか、それとも悪化した症例のみに着目するのか、また、そのほか何を基準として検査値が改善した、悪化したと定義するのかなど、どのような側面から検査値を解釈するかによって評価のアプローチは無数に考えられる。そこで、本研究では、個別の症例を、いくつかの群と見なして、群全体の検査値がどれほど改善したのかというアプローチで評価方法を検討した。具体的には、以下の二つの評価方法を設定した。

- 評価方法 1: 正常値範囲を基準とした評価
- 評価方法 2: 正常範囲の中央値を基準とした評価

上記の二つの評価方法に関して具体的な定義および手順を述べる。はじめに評価方法 1(正常値範囲を基準とした評価) に関して説明する。甲状腺疾患を含む多くの疾患における薬物療法では、一般的に検査値を可能な限り正常値範囲内に収めることを考慮して処方薬の判断を行う。そのため、検査値が改善したかどうかを測る上で、正常値範囲という医学的基準は、非常に有益な情報であると考えられる。評価方法 1 は、この正常値範囲に基づいた評価方法であり、具体的には、分析対象となる各症例それぞれに、検査値の推移などの処方後の検査値状態に基づいて特定のスコアを付与し、全症例のスコアの平均をとることによって最終的な評価値を算出する。スコアの付与方法は、専門医の臨床的な意見に基づいて設定した。具体的には、ある検査値状態の患者が、ある投薬パターンで処方を行った後の検査値の推移を以下のように分類し、次の検査値状態に応じて各症例ごとにスコアを付与する。

処方時の検査値を V 、次の検査値を V' 、正常値範囲の上限値を N_U 、正常値範囲の下限値を N_L とする。

- 改善
 - $N_L \leq V' \leq N_U$
 - $(N_L > V) \wedge (V < V' < N_L)$
 - $(N_U < V) \wedge (N_U < V' < V)$

⇒ スコア 1 を付与する

- 不変
 - $(N_L > V) \wedge (V = V')$
 - $(N_U < V) \wedge (V = V')$

⇒ スコア 0 を付与する

- 超過
 - $(N_L > V) \wedge (N_U < V')$
 - $(N_U < V) \wedge (N_L > V')$

⇒ スコア 0 を付与する

- 悪化
 - $(N_L \leq V' \leq N_U) \wedge (N_U < V')$
 - $(N_L \leq V' \leq N_U) \wedge (N_L > V')$
 - $(N_L > V) \wedge (V > V')$
 - $(N_U < V) \wedge (V < V')$

⇒ スコア -1 を付与する

最終的な評価値は、各症例に付与されたスコアに基づいて、以下の計算式によって算出する。

$$\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Score_i)$$

$Score_i$ は、症例 i におけるスコアの値を示す。上記の式によって算出される最終的な評価値は、 n 個の症例のスコアの平均値を表すものである。

つぎに、評価方法 2(正常範囲の中央値を基準とした評価) に関して説明する。前述した評価方法 1 は、正常値範囲のみに基づく手法であるため、検査値の具体的な数値を考慮していない。そのため、評価方法 1 において付与されたスコアの値は同じで

あっても、実際の検査値は異なるという可能性がある。そこで、評価方法 2 では、評価方法 1 とは別のアプローチとして正常範囲の中央値を用いる。正常範囲の中央値と検査結果の値の間隔に着目することで、処方前後の群同士での定量的な数値の比較を行う。具体的には、正常範囲の中央値に基づく二乗平均平方根を用いることで、各症例の検査値の推移を評価する。二乗平均平方根を用いることによって、正常範囲の中央値から離れた症例に対してより大きな重みを与えることが可能となり、最終的な評価値に悪化した症例の影響をより適切に反映できると考えられる。評価式は以下のように定義される。

$$\sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (d'_i)^2} - \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (d_i)^2}$$

d_i は、ある症例の時刻 t における検査値と正常範囲の中央値との間隔の値であり、 d'_i は、時刻 t の検査の次に行なわれた時刻 $t+1$ における検査値と正常範囲の中央値との間隔の値である。ただし、時刻 t (または時刻 $t+1$) における検査値が正常値範囲内にある場合は処方として成功していると考えられるため、 d_i (または d'_i) の値を 0 とする。これは、正常値範囲内における正常範囲の中央値との間隔と、正常値範囲外における正常範囲の中央値との間隔に不連続性を与えるためである。

6.2.2 実験手順

手順は以下の通りである。

(1) 現在の検査値状態および前回の処方薬の情報に基づいて、分析対象となる特定の容態の患者集合データを電子カルテから抽出する。

(2) 抽出したデータに対して、既存手法と提案手法を適用し、それぞれ頻出投薬パターンを抽出し、次に処方すべき処方薬を抽出する。

(3) 各手法で抽出した次の処方薬に関して、6.2.1 で述べた二つの評価方法を用いて、検査値の改善に関する評価値を算出し、上位 k 件の評価値の平均値を比較する。

上記の各手順の詳細を述べる。はじめに手順 (1) に関して、本実験では、三つのパターンの現在の検査値状態、そして二つのパターンの前回の処方薬の情報に基づいて、特定の容態の患者集合データを電子カルテから抽出した。現在の検査値状態は、TSH(Thyroid Stimulating Hormone: 甲状腺刺激ホルモン)、FT3(Free Triiodothyronine: 遊離トリヨードサイロニン)、FT4(Free Thyroxine: 遊離サイロキシニン) が正常値、TSH が正常値を下回る異常値 (以下、異常値 (Low) と呼ぶ) かつ FT3、FT4 が正常値、TSH が正常値を上回る異常値 (以下、異常値 (High) と呼ぶ) かつ FT3、FT4 が正常値の三パターンである。そして、もう一方の前回の処方薬に関しては、チアマゾール 5 mg とチアマゾール 10 mg の二パターンとし、これら 2×3 の計六パターンの組み合わせで評価を行った。

つぎに手順 (2) に関して、上述した六パターンに関して、頻度情報のみに基づく既存手法と、医師の多様性も考慮した提案手法の各手法によって、それぞれ頻出投薬パターンマイニングを行う。そして、マイニングした頻出投薬パターンに基づいて、その状況において、次に処方すべき処方薬を抽出する。

最後の手順 (3) に関して、6.2.1 で述べた二つ評価方法を用いて、手順 2 で抽出した各頻出投薬パターンに関して検査値の改善に関する評価値をそれぞれ算出する。そして、頻出投薬パターン上位 k 件の評価値の平均値を比較することで、既存手法と提案手法で抽出した頻出投薬パターンのどちらがより検査値の改善が見込めるのか評価を行う。また、平均値の計算方法に関して、各手法で抽出された頻出投薬パターンのそれぞれの順位を加味した上で評価を行うために、平均値を算出する際には、投薬パターンの順位に基づく重みを付与した平均値を算出する。この重み付き平均値の計算式は次のように定義される。

$$\frac{1}{k} \sum_{i=1}^k \frac{SCORE_i}{\log_2(i+1)}$$

頻出投薬パターン上位 k 件の評価値の平均値を計算するにあたって、 $SCORE_i$ は、ランキング i 位の投薬パターンにおける検査値の改善に関する評価値の値を示す。 k の具体的な値に関して、最終的に医師へとパターンを推薦することを考えたときに、人間が短期記憶で認識できる要素の限界数は最大で 5 つであるという知見が得られてることから [20]、本実験では、 k の値は 1 から 5 まで値を用いるものとした。また、本実験では対象とする検査値項目を TSH に絞って分析を行った。TSH は僅かの甲状腺ホルモンの過不足でも敏感に反応するため、その僅かな変化を FT3 と FT4 よりも正確に捉えることができるとされている。このような医学的理由から TSH に着目して評価を行った。

6.2.3 結果

図 5 に評価方法 1 に関する上位 k 件の平均値の結果、図 6 に評価方法 2 に関する上位 k 件の平均値の結果を示す。それぞれの図は上述した計六パターンの組み合わせにおける評価結果を示しており、各パターンにおいて、上側の表が既存手法、下側の表が提案手法での結果である。

6.2.4 考察

評価方法 1、評価方法 2 の結果である図 5 と図 6 に関して議論する。まず、TSH、FT3、FT4 の全ての検査項目が正常値範囲内にある場合について、評価方法 1 では、既存手法と提案手法で同じ投薬パターンが抽出されていたため $k=1$ の評価値は同じ値だが、それ以外のほぼすべてのケースで既存手法の方が評価値が大きいことが分かる。一方で、評価方法 2 では、 $k=1$ の評価値が同じ値という部分は評価方法 1 の結果と同じだが、それ以外の部分に関しては、前の薬がチアマゾール 5 mg の時には既存手法、チアマゾール 10 mg の時には提案手法の評価値が高いという傾向が見て取れる。各評価方法の結果から、TSH、FT3、FT4 の全ての検査項目が正常値範囲内にある状況においては、既存手法の方がより検査値の改善が見込めることが示唆される。

つぎに、TSH が異常値 (Low) で、FT3 と FT4 が正常値である場合、評価方法 1 と評価方法 2 の両評価方法において、全体的に提案手法の評価値が大きいことが分かる。つまり、TSH が異常値 (Low) で、FT3 と FT4 が正常値という状況においては、提案手法を用いた方が適していると考えられる。

現在の検査値状態: TSH, FT3, FT4= 正常値					
既存手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.840	0.604	0.365	0.259	0.180
チアマゾール_10mg	0.772	0.563	0.470	0.428	0.360
提案手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.840	0.310	0.304	0.183	0.129
チアマゾール_10mg	0.772	0.608	0.442	0.334	0.311

現在の検査値状態: TSH=正常値を下回る異常値 ∧ FT3, FT4= 正常値					
既存手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.232	0.173	0.159	0.162	0.143
チアマゾール_10mg	0.231	0.080	0.080	0.057	0.060
提案手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.397	0.280	0.234	0.195	0.174
チアマゾール_10mg	0.189	0.086	0.095	0.059	0.058

現在の検査値状態: TSH=正常値を上回る異常値 ∧ FT3, FT4= 正常値					
既存手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.612	0.428	0.367	0.343	0.312
チアマゾール_10mg	0.536	0.426	0.386	0.342	0.305
提案手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.612	0.494	0.446	0.381	0.335
チアマゾール_10mg	0.501	0.419	0.349	0.327	0.299

図 5 評価方法 1 で算出した評価値の上位 k 件の平均値

現在の検査値状態: TSH, FT3, FT4= 正常値					
既存手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	1.704	0.900	0.923	0.913	0.899
チアマゾール_10mg	1.602	1.349	1.494	1.286	1.170
提案手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	1.704	1.038	0.947	0.951	0.911
チアマゾール_10mg	1.602	1.286	1.161	1.077	1.138

現在の検査値状態: TSH=正常値を下回る異常値 ∧ FT3, FT4= 正常値					
既存手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.219	0.172	0.160	0.138	0.123
チアマゾール_10mg	-0.021	0.629	1.115	0.850	0.764
提案手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	0.171	0.171	0.148	0.129	0.120
チアマゾール_10mg	1.086	0.583	0.385	0.507	0.454

現在の検査値状態: TSH=正常値を上回る異常値 ∧ FT3, FT4= 正常値					
既存手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	6.755	4.570	2.633	1.864	1.481
チアマゾール_10mg	0.083	0.032	0.057	0.032	0.035
提案手法					
前の薬	k = 1	k = 2	k = 3	k = 4	k = 5
チアマゾール_5mg	6.755	4.164	2.605	1.686	1.641
チアマゾール_10mg	-0.029	0.011	0.041	0.026	0.013

図 6 評価方法 2 で算出した評価値の上位 k 件の平均値

最後に、TSH が異常値 (High) で、FT3 と FT4 が正常値である場合に関して、評価方法 1 においては、前の薬がチアマゾール 10 mg の時には既存手法、チアマゾール 5 mg の時には提案手法の評価値が高い。一方で、評価方法 2 では、全体として提案手法の方が評価値が大きい事が分かる。各評価方法の結

果から、TSH が異常値 (High) で、FT3 と FT4 が正常値であるという状況においては、提案手法で抽出したパターンの方が、より検査値の改善が見込めると考えられる。

以上のことから、全ての検査項目が正常値範囲外である条件下においては提案手法の有用性が示唆されるという結果が得られた。プライマリケアにおける処方の変更の際に、医師が CDSS を必要とする状況は、処方対象患者の検査値が正常値範囲外に入った場合に限られると考えられる。なぜならば、正常値範囲内を保っている場合には処方を変更することなく前回と同様の処方を継続して行うと考えられるからである。そのため、正常値範囲外である状況で、より検査値の改善が期待できる投薬パターンを医師に提示することが可能となる提案手法は、プライマリケアにおける薬物療法の臨床判断支援において既存手法よりも有用であると考えられる。

7. おわりに

本研究では、プライマリケアにおける薬物療法の臨床判断支援を行うことを目的とし、投薬歴の構築と投薬パターンマイニングという二つの研究課題を設けた。まず、投薬歴の構築に関する提案手法について、甲状腺疾患患者データを用いた既存手法との比較評価実験を行った。その結果、提案手法は、既存手法よりも医師の意図する処方内容を再現できており、より適切な投薬歴を構築することができる可能性を示した。つぎに、投薬パターンマイニングに関する提案手法について、頻度ベースの既存手法と、医師の多様性も考慮した提案手法との比較評価として、検査値に基づく指標を用いた評価実験を行った。その結果、処方対象患者の検査結果の値が正常値範囲外にある状況では提案手法を用いることで、より検査値の改善が見込める投薬パターンを医師に提示できる可能性を示した。

最後に、今後の展望について述べる。本研究において、データマイニングの際には処方箋データと検査値データのみを用いた。このことは、甲状腺疾患における処方の多くが処方箋データと検査値データに重点を置かれて判断されているとの臨床的特性に合致していた。しかし、電子カルテには実際そのほかにも様々な情報が記録されている。年齢、性別、体重、既往歴などといった個人情報や、自然言語で記述された経過記録なども本研究と組み合わせて活用することも考えられる。そのほか、甲状腺疾患以外の疾患のデータや、複数の医療機関のデータを用いた評価実験を行うことや、臨床判断支援システムとして実際に実装することなども考えられる。

文 献

- [1] Aileen P Wright, Adam T Wright, Allison B McCoy, and Dean F Sittig. The use of sequential pattern mining to predict next prescribed medications. *Journal of biomedical informatics*, Vol. 53, pp. 73–80, 2015.
- [2] 杉山祐一, 吉川正俊, 岡本和也, 黒田知宏, 濱崎暁洋. 期間情報を用いた投薬パターンマイニング. 情報処理学会第 77 回全国大会, Vol. 5, p. 06, 2015.
- [3] 井口竜太, 佐藤元, 中村謙介, 松原全宏, 軍神正隆, 石井健, 中島勲, 矢作直樹. 米国の救急外来における電子カルテシステムと臨床診断意思決定支援システム. 保健医療科学, Vol. 62, pp.

- 88–97, feb 2013.
- [4] Amit X Garg, Neill KJ Adhikari, Heather McDonald, M Patricia Rosas-Arellano, PJ Devereaux, Joseph Beyene, Justina Sam, and R Brian Haynes. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *Jama*, Vol. 293, No. 10, pp. 1223–1238, 2005.
- [5] Helga Gardarsdottir, Patrick C Souverein, Toine CG Egberts, and Eibert R Heerdink. Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *Journal of clinical epidemiology*, Vol. 63, No. 4, pp. 422–427, 2010.
- [6] 浅井宏友, 神保真人, 石橋幸滋ほか. 予防医療および慢性疾患管理において、診療の質を向上させるための IT を用いた診療支援システム. 日本プライマリ・ケア連合学会誌, Vol. 34, No. 2, pp. 133–140, 2011.
- [7] James F Allen. Maintaining knowledge about temporal intervals. *Communications of the ACM*, Vol. 26, No. 11, pp. 832–843, 1983.
- [8] Frank Höppner. Discovery of temporal patterns. In *European Conference on Principles of Data Mining and Knowledge Discovery*, pp. 192–203. Springer, 2001.
- [9] Fabian Mörchén. A better tool than allen’s relations for expressing temporal knowledge in interval data. In *Workshop on Temporal Data Mining at the Twelveth ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining*, pp. 25–34, 2006.
- [10] Fabian Mörchén. Unsupervised pattern mining from symbolic temporal data. *ACM SIGKDD Explorations Newsletter*, Vol. 9, No. 1, pp. 41–55, 2007.
- [11] Fabian Moerchen. Algorithms for time series knowledge mining. In *Proceedings of the 12th ACM SIGKDD international conference on Knowledge discovery and data mining*, pp. 668–673. ACM, 2006.
- [12] Robert Moskovitch and Yuval Shahar. Temporal patterns discovery from multivariate time series via temporal abstraction and time-interval mining.
- [13] Fosca Giannotti, Mirco Nanni, Dino Pedreschi, and Fabio Pinelli. Mining sequences with temporal annotations. In *Proceedings of the 2006 ACM symposium on Applied computing*, pp. 593–597. ACM, 2006.
- [14] Sebastian Peter and Frank Höppner. Finding temporal patterns using constraints on (partial) absence, presence and duration. In *International Conference on Knowledge-Based and Intelligent Information and Engineering Systems*, pp. 442–451. Springer, 2010.
- [15] Purnomo Husnul Khotimah, Yuichi Sugiyama, Masatoshi Yoshikawa, Akihiro Hamasaki, Kazuya Okamoto, and Tomohiro Kuroda. Revealing oral medication patterns from reconstructed long-term medication history of type 2 diabetes.
- [16] Shoji Hirano and Shusaku Tsumoto. Clustering of order sequences based on the typicalness index for finding clinical pathway candidates. *2013 IEEE 13th International Conference on Data Mining Workshops*, Vol. 0, pp. 206–210, 2013.
- [17] 三上拓也, 駒田康孝, 野口保, 菅野敦之, 山名早人ほか. 医薬品副作用情報を用いた副作用検索システムの提案. 研究報告データベースシステム (DBS), Vol. 2013, No. 11, pp. 1–6, 2013.
- [18] 豊田長興, 天野佐織, 前田章雅. 甲状腺 (特集 内分泌疾患: 診断と治療の進歩) – (診断から治療まで). 日本内科学会雑誌, Vol. 92, No. 4, pp. 562–569, apr 2003.
- [19] 池田斉. 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下症. 診断群別臨床検査のガイドライン 医療の標準化に向けて, pp. 107–110, 2003.
- [20] Nelson Cowan. The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behavioral and Brain Sciences*, Vol. 24, No. 1, pp. 87–114, 2001.