

200732024B

厚生労働科学研究費補助金

医療安全・医療技術評価総合研究事業

電子カルテシステム等の導入による医療の安全性と
質の改善の評価に関する研究

(H17-医療-一般-027)

平成17～19年度 総合研究報告書

主任研究者 興梠 貴英

平成20(2008)年 3月

I.総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(医療安全・医療技術評価総合研究事業)

総合研究報告書

電子カルテシステム等の導入による医療の安全性と質の改善の評価に関する研究

主任研究者 興梠 貴英 東京大学医学部附属病院健康医科学創造講座客員助教

研究要旨

本研究全体では循環器領域における臨床的課題を整理し、臨床現場で発生する情報を IT により分析し、分析結果を診療の質並びに安全性向上を図ることを目的とする。

臨床現場に IT が導入されて久しいが、実際に入力された情報を用いて具体的な臨床課題を解決する手段として使用し、その有用性評価を行った事例は非常に少ない。本研究においては、臨床経験を有する医師が解決すべき臨床課題を定義し、これまでに構築してきた情報基盤を用いて課題に対応した医学的知見を抽出することを目的とした。そのために、日常診療情報を蓄積し解析することにより循環器診療を支援するシステム、既存の医学情報からテキストマイニング技術を用いて臨床上有用な知見を抽出したり検索できるシステムの構築を行ってきた。

平成 17 年度から 3 年間にわたって実施した本計画は上記のシステム構築を通じて電子カルテシステム等の導入による医療の安全性と質の改善の評価に関わる成果を上げた。

分担研究者氏名・所属機関名・職名

永井 良三	東京大学医学部附属病院・ 循環器内科教授
真鍋 一郎	東京大学大学院医学系研究 科・医療ナノテクノロジー人材養 成ユニット・特任講師
林 同文	御茶ノ水聖橋クリニック院長代理
岡田 吉宏	サピアタワークリニック医局長

システムの構築、臨床情報と心臓カテーテルレポートシステム情報の統合、さらに電子的に蓄積された情報を有効活用する上で必要なデータフォーマットの検討、データ標準化の上で重要である薬剤・病名マスターの検討作業を行うことを目的とした。第二年度は、初年度において実装検討を行ったテキストマイニングシステムの実装、それを用いた既存の医学情報からの臨床上有益な知見の抽出・検討、また同テキストマイニングシステムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装検討を行うことを目的とした。

第三年度は第二年度に実装検討を行った薬剤相互作用システムの実装、ならびに心臓カテーテルレポートシステムからのデータ抽出ツールの改良を行い、実臨床におけるデバイスの成績データを抽出し医療の質向上に資するデータを得ることを目的とした。

より具体的には以下に記す。

A. 研究目的

本研究全体では循環器領域における臨床的課題を整理し、臨床現場で発生する情報を IT により分析し、分析結果を診療の質並びに安全性向上を図ることを目的とする。

各年度における研究目的を以下に記す。

初年度は、現代の循環器診療において大きな比重を占める虚血性心疾患の治療実態を記録し、レポートを作成するための心臓カテーテルレポートシ

初年度

心臓カテーテルレポートシステムの構築

循環器領域の臨床現場において、特に虚血性心疾患患者に対する心臓カテーテル検査や冠動脈形成術の重要性を念頭に、これらの検査・治療情報を整頓する「心臓カテーテル検査・治療レポートシステム」を構築し、臨床的課題を抽出する情報基盤をさらに充実させることを目的とした。

臨床情報と心臓カテーテルレポートシステム情報の統合

これまでに東京大学医学部疾病院循環器内科では症例データベースと心臓カテーテル検査レポートシステムを別個に開発してきた。この二つを接続し、データベースを統合すること、およびそのことを通じて特に虚血性心疾患に関して詳細な解析を行うことを目的とした。

循環器診療支援システムと病院医療情報システムの連携のための技術的検討

本研究の情報基盤である診療ナビゲーションシステムと病院情報システムのデータ連携を実施する上での対象範囲の明確化及び課題解決方法の明示、実際の課題解決を行うことを目的とした。

スタチン薬の薬剤副作用発現機序の探索

細胞を用いた実験を行い薬剤副作用の発現機序の探索を行うことを目的とした

第二年度

連想検索システムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装検討

近年、医療ミスは個人の資質によるものであるよりはむしろシステムの問題であり、医療提供システムの改善を図ることにより防ぐべきものである、と考えられている。我が国においても、大病院ではバーコードシステムの導入や電子カルテシステム上でのチェックにより医療安全が図られるようになっている。投薬に関連する医療事故も多発しているが、そうした事故をシステムで未然に防止するために、電子処方システム上で紛らわしい薬剤名のチェック機能を盛り込むなど、システムによる医療安全向上対策が行われている。しかし、現存のシステムでは薬

物の相互作用に関する情報提供が十分ではないため、本研究においては薬剤添付文書をテキストマイニング技術を用いて情報を抽出してより全ての薬剤に関する相互作用情報を取得し、さらに任意の薬剤リストを入力すると、リスト内の薬剤に関する相互作用を取得できるシステムの実装検討を行った。

連想検索技術を用いた循環器分野臨床研究論文からの自動抽出システムの開発

近年、医療安全への関心がますます高まっており、その実現方法の一つとして病院システムの改革がその重要な手法として考えられる。一方で医学知識が次々と新しくなっており、EBM に基づいた安全な医療を実現するためにはそうした新知見をきちんと現実の臨床行為に反映させていくことも重要である。しかし、臨床試験の結果報告論文をはじめとした EBМ の基礎データは年々増え続けており、個人が全てを吟味していくのは困難である。そのため、本研究においては、テキストマイニング技術を用いて臨床研究論文から自動的に有用な情報を抽出するシステムを開発し、日々増加していく医学的知見から効率よく必要な情報を自動的に抽出していくことを目的とした。

第三年度

連想検索システムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装

第二年度において実装検討を行った薬剤相互作用検索システムの実装を行い、実際にシステムを用いてその有用性を評価することを目的とした。心臓カテーテルレポートシステムからのデータ抽出ツールの改良

本研究全体においては臨床情報からの知見抽出を目的としているため、日常業務や研究活動を支援し、様々な条件に応じたデータに対応するレポートを一括出力するシステムが必要であり、その実装、さらに院内診療情報端末からの閲覧を可能とする Web サーバの実装を行い、臨床情報からのデータ取得が容易に実行できるようにすることを目的とした。

B.研究方法

初年度は、循環器診療において大きな比重を占める虚血性心疾患の治療実態を記録し、レポートを作成するためのシステムの構築、臨床情報と心臓カテーテルレポートシステム情報の統合、さらに電子的に蓄積された情報を有効活用する上で必要なデータフォーマットの検討、データ標準化の上で重要である薬剤・病名マスターの検討作業を行った。第二年度は、初年度において実装検討を行ったテキストマイニングシステムの実装、それを用いた既存の医学情報からの臨床上有益な知見の抽出・検討、また同テキストマイニングシステムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装検討を行った。第三年度は第二年度に実装検討を行った薬剤相互作用システムの実装、ならびに心臓カテーテルレポートシステムからのデータ抽出ツールの改良を行い、実臨床におけるデバイスの成績データを抽出し医療の質向上に資するデータを得た。各年度についての詳細は下記に記す。

初年度

心臓カテーテルレポートシステムの構築

現在、東大病院循環器内科では、年間約 1,500 例の心臓カテーテル検査(このうち約 500 例の冠動脈形成術)を施行している。こうした侵襲的検査・治療に対して正確な情報を整頓するためには、臨床現場の従事者が現場応用も可能で、かつデータ入力も可能なシステムの導入が必須となる。こうした要求を備え、かつ臨床情報データベースと情報交換が可能なシステムの構築を行った。

心臓カテーテル検査は、心臓の拍動とともに造影剤を用いたダイナミックな検査であり、その評価も動的に観察することが必要である。このため、DICOM 画像をダイナミックに観察が可能で、かつ前回の検査・治療と比較することが可能な画面を搭載し、血管狭窄度やステント植え込み部位の再狭窄の有無、血管内超音波検査、心臓内圧データを含めた臨床情報を各検査ごとに入力することが可能なシステムを開発した(図1)。

特に、冠動脈血管の走行においては、個人差が大きく、検査・治療の術者が変わるだけで、その部位表現も異なるため、治療部位の前向き観察が困難になる場合も少なくない。この点を打破するため、標準的血管走行図を搭載し、ここから各患者個人の血管走行を初期決定し、ステント植え込みなどの治療部位は将来ぶれることなく前向き追跡することが可能なシステムを開発して搭載した。

こうした画像およびカテーテル情報を、通常の入院および外来情報とリンク、統計学的解析も可能なデータベースへの臨床情報収集ツールとして構築した。

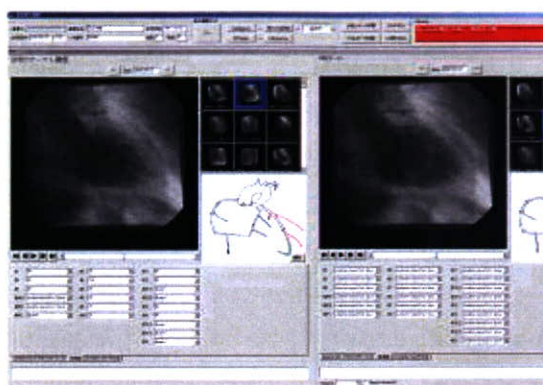


図1.心臓カテーテル検査・治療レポート

臨床情報と心臓カテーテルレポートシステム情報の統合

東大病院循環器内科では過去に入院したことのある患者の基本情報、検査値データ、処方データなどをデータベースに蓄積している。

また他方で、心臓カテーテル検査、治療のレポートシステムを構築してきた。診療の現場ではレポートシステムとして用いることができ、レポート作成の過程で診断・治療の詳細な情報が入力される。既存のこの二つのデータベースをデータ項目の突き合わせを行いながら統合する、という方法ももちいた。

循環器診療支援システムと病院医療情報システムの連携のための技術的検討

診療ナビゲーションシステムと病院情報システムのデータ連携(病院情報システムからの全患者に関するラボデータ・処方データの取得)を行うに当

たり、課題として下記があることが判明した。

- ① 情報セキュリティ
- ② データフォーマットの標準化
- ③ 各種マスターの整理
- ④ 病院情報システムへの負荷

そのため、以下を対象として研究、実装を行った。

① 情報セキュリティ及びデータ取得時の病院情報システムへの負荷に配慮したデータ取得方法

研究当初、病院情報システムからのラボデータ・処方データの取得には CORBA を用いた動的な対応を想定していた。

適用検討のプロセスにおいて、CORBA の適用は、病院情報システムに対する負荷が常時かかることや、セキュリティの面から問題があることが判明した。特に、端末の管理も含めて強固なセキュリティを担保している病院情報システムに、システム外のコンピュータ(診療ナビゲーションシステムで使用するコンピュータ)からのアクセスを許可するという事で、セキュリティ上の問題を起こすことが予想された。

これら背景から、想定したデータ連携を実現するためのいくつかの方法を、技術・運用両面から検討した。

② ラボデータ、処方データのデータフォーマットの検討、採用

多種類かつ膨大に蓄積された患者データを用いて解析を進めるにあたり、可能な限り世界標準に準拠したデータフォーマットを採用する必要がある。今後の解析の多様性、あるいは多施設連携等に備えた標準化への試みを行った。

③ 薬剤マスター/病名マスターの再整備

個々の薬剤別でなく、薬剤をそれぞれの効能/成分等に従って分類し、その分類毎に治療効果の違いを分析する必要性が生じた。各種薬剤を、効能/成分別に分類するための薬剤マスターの拡張を実施した。併せて、治療効果を臨床的観点から正確に分類、分析するための病名マスターの整備(従来は ICD-10 をそのまま使用)を実施した。

スタチン薬の薬剤副作用発現機序の探索

特に平滑筋においてスタチン薬がメタロチオネインの誘導を介して副作用を生じていることが示唆された。

第二年度

連想検索システムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装検討

厚生省サイトから薬剤添付文書を取得し、各薬剤に付き、相互作用情報を抽出した。図2は、その抽出方法の概要を示したもので、HTMLでの書式の手がかりを用いている。まずは<H3><H4>などの見出しタグを探索し、併用注意など、相互作用がかかっている部分を探索する。続いて、同じレベルのタグを下に向かって探索し(この場合には「副作用」)、そこまでの間に相互作用が書かれていると推定する。

相互作用は表形式で書かれている場合とそうでない場合がある。この例のように<TABLE>タグを発見した場合には表形式で書かれていると推定する。

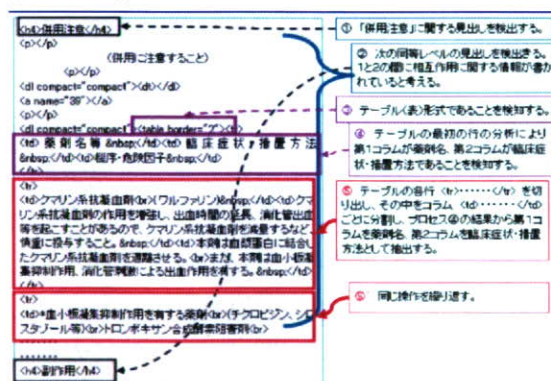


図2 抽出方法の概要

表

形式である場合には第1行目の記述(<TR>タグで囲まれている部分)に着目し、どのコラムに何が書かれているかを見極める。この例の場合には第1コラムが薬剤名、第2コラムが臨床症状および措置方法であることが分かる。

以下の行からはこのルールに則って、相互作用する相手の薬剤名と症状・措置を抽出する。

アスピリンの場合で抽出した例を図3に示す。

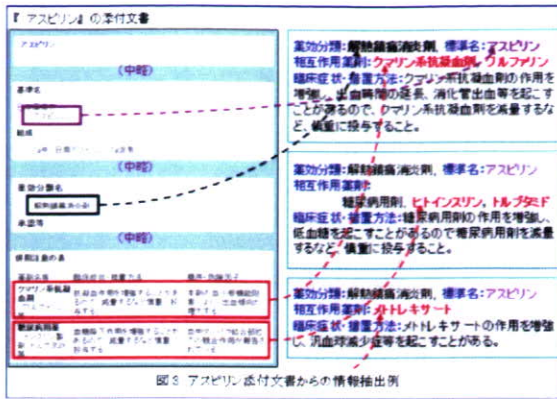


図3 アスピリン添付文書からの情報抽出例

最終的に検索システムを構築した際の画面イメージを図4に示す。

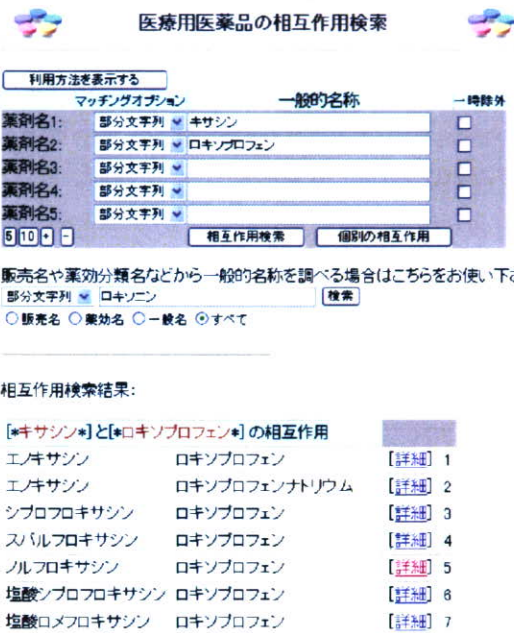


図4

連想検索技術を用いた循環器分野臨床研究論文からの自動抽出システムの開発

臨床医が分類した循環器分野大規模臨床試験集を教師データとして用い、MEDLINE の臨床試験関係の文献(約 29 万件)を対象に関連文献の収集を行った。

分類項目としては「虚血性心疾患」「不整脈」など『要約集』の分類項目に従い、分類項目ごとに、そこに採録されている文献を教師データ(連想検索の種記事群)として用い、各 200 文献ずつ連想検索を用いて収集した。教師データの詳細を図5に示す。

教師データ	
循環器臨床試験要約集 2005 年版	
分類項目	採録文献数
虚血性心疾患	115
不整脈	14
心不全	35
高血圧	20
高脂血症	7
その他 (糖尿病, 脳卒中, 複合領域)	41 (腎臓13, 脳10)

図5 分類項目ごとの教師データ

MEDLINE からの臨床試験関係の文献の選択基準としては、Type 属性値が Randomized Controlled Trial であるもの: 202,854 件、およびそれ以外で Abstract 中に "95% CI" もしくは "95% confidence interval", という表現を含むもの: 84,082 件(%を percent と表現したものも含む)。これらを合計して 286,936 件を選択した。図6は連想検索の仕組みであるベクトル空間モデルを示したものである。

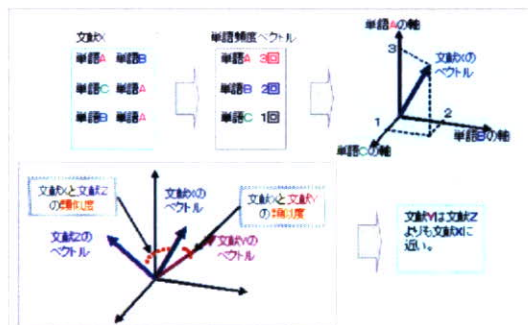


図6 連想検索の仕組み(ベクトル空間モデル)

ベクトル空間モデルでは各文献は出現単語の頻度によるベクトルで表現される。例えば文献Xには単語Aが3回、単語Bが2回、単語Cが1回出現しているので、(A, B, C)座標が(3, 2, 1)というベクトルで表現される。こうして得られたベクトル表現同士の空間的な角度によって類似度を計算し(角度が小さいほど類似度が高い)、類似度の大きい順に出力するのがベクトル空間モデルによる類似文書検索である。

実施には、単語の種類数は非常に大きいため計算

量としては非常に大きなものとなり、高速性を確保するために、情報処理振興事業協会から公開されている連想計算エンジン GETA を用いて高速に連想検索を実行した。

GETA はベクトル空間モデルでの類似文書検索を高速に行うために双対連想方式を取っている。通常は高速化のために語彙の制限を行ったりシソーラスにより上位概念にマップするなどしてベクトルの次元を抑える工夫を行う。しかしそれではシャープな類似性を捉えることが困難である。そのため、GETA(*)では検索要求が与えられた時点で動的に重要な語彙を統計的な計量を用いて行い、重要な語彙に相当する次元（約 200 次元程度）にて類似文書検索を行う。すなわち、最初に文書から語彙を連想検索し、そうして得られた重み付きの語彙ベクトルで文書を検索するという 2 段階で構成される。これが双対型の連想方式(図 7)の仕組みである。

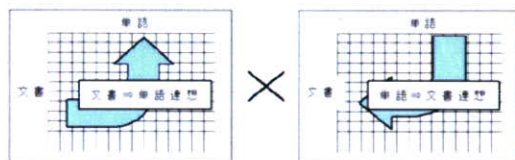


図 7 双対連想方式

第三年度

連想検索システムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装

第二年度の研究において、医薬品医療機器総合機構から取得した薬剤添付文書を元に、薬剤相互作用システムの実装検討を行った。本年度は昨年の検討に基づき、Web で薬剤相互作用を検索可能なシステムの実装を行った。

システムの実装には OS として FreeBSD RELEASE 6.3 を用い、その上で Web サーバ: Apache 1.3、Perl5.8、GETA3.2 を主な構成要素として用いて構築した。実際の検索画面例は図 8 に示す。

さらに薬物の相互作用の検索テストを行い、通常知られている相互作用をどの程度検索してこられるかを測定した。

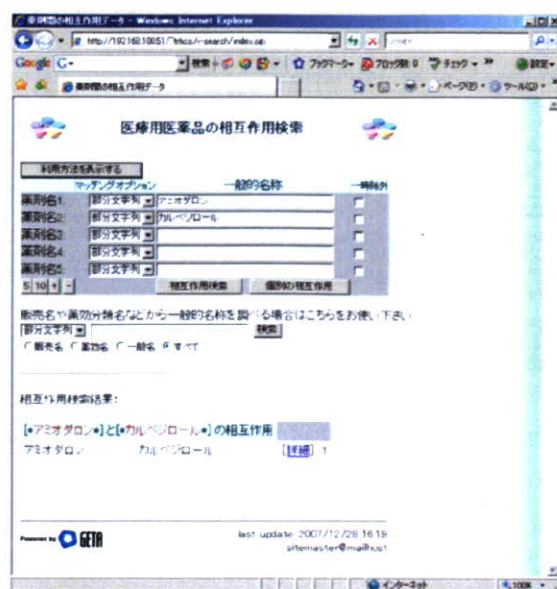


図 8

その結果を元に薬剤添付文書の形式や盛り込むべき情報について検討を加えた。

薬剤の相互作用が起こるメカニズムには複数あるが、特に薬剤代謝酵素に注目して解析を行った。

心臓カテーテルレポートシステムからのデータ抽出ツールの改良

レポート一括出力システム、データおよび院内診療情報端末からの閲覧を可能とする Web サーバを実装作業を行い、それらのツールを用いて診療の質の評価を行った。

C. 研究結果

初年度は、循環器診療において大きな比重を占める虚血性心疾患の治療実態を記録し、レポートを作成するためのシステムの構築、臨床情報と心臓カテーテルレポートシステム情報の統合、さらに電子的に蓄積された情報を有効活用する上で必要なデータフォーマットの検討、データ標準化の上で重要である薬剤・病名マスターの検討作業を行った。第二年度は、初年度において実装検討を行ったテキストマイニングシステムの実装、それを用いた既存の医学情報からの臨床上有益な知見の抽出・検討、また同テキストマイニングシステムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装検討を行った。第三年度は第二年度に実装検討を

行った薬剤相互作用システムの実装、ならびに心臓カテーテルレポートシステムからのデータ抽出ツールの改良を行い、実臨床におけるデバイスの成績データを抽出し医療の質向上に資するデータを得た。各年度の詳細については下記に記す。

初年度

心臓カテーテルレポートシステムの構築

2005年9月より、本「心臓カテーテル検査・治療レポートシステム」を東京大学医学部附属病院循環器内科において導入した。現在、システムとして稼働中であり、カテーテル検査・治療情報の登録を実施している。

本システムの導入において、最も評価の高かった点は、臨床現場で活用可能な点である。特に前回カテーテル検査のダイナミック画像とシンクロしたシステムは、医師による、病変部位、治療部位の確認が一目瞭然で観察可能となり、さらに、血管走行の個人差による血管部位の統一も可能となった。

また、新規システムの導入による、臨床現場からの多くの追加要望があげられ、問題点の整理を行う必要がある。

臨床情報と心臓カテーテルレポートシステム情報の統合

症例データベース(閲覧システム画面例を図9に示す)および心臓カテーテルデータベース(入力時の画面例を図10に示す)の統合を行い、患者毎に関連した一連の情報が引き出せることを確認した。二つのデータベースを統合することによって、実際に症例データベースから心臓カテーテル検査の検査履歴を閲覧できるようになった画面例を図11に示す。



図9. 症例データベース閲覧システム



図10. 心臓カテーテルレポートシステム



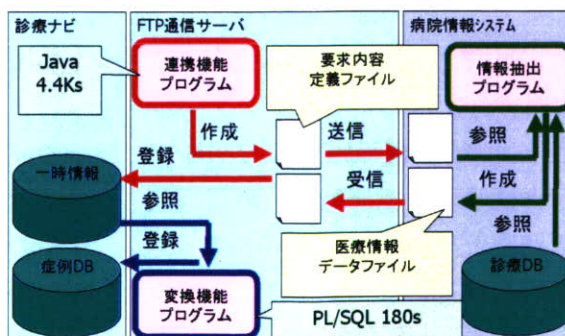
図11. 閲覧システムからの心カテデータ表示

循環器診療支援システムと病院医療情報システムの連携のための技術的検討

① 情報セキュリティ及びデータ取得時の病院情報システムへの負荷に配慮したデータ取得方法

いくつかの方式を検討した結果、現時点では交換ファイルフォーマットを作成した上で、診療ナビゲーションシステム側から必要なデータの要求を行い、それに対し随時病院情報システム側から結果を返してもらう、という方法が最も適切であるとした。図12に実現した診療ナビゲーションシステムと病院情報システムのデータ連携の概要を示す。

図12 診療ナビゲーションシステムと病院情報システムのデータ連携の概要



② ラボデータ、処方データのデータフォーマットの検討、採用

診療ナビゲーション、病院情報システム双方において独自に用いられているフォーマットから、世界標準として特に欧米諸国で利用が進んでいるHL-7 に準拠したフォーマットに変換するツールを開発し、その実装を行った。

③ 薬剤/病名マスターの再整備

診療ナビゲーションシステムで用いる、データマネージャにより入力される処方データと病院情報システムから取得する処方データは、論理的、物理的に別物として扱っている。これは、各々での使用目的に乖離があり、粒度の違うことを理由としている。診療ナビゲーションシステムで用いられる処方データには、特定集団を対象とした臨床での詳細な解析に耐えられるだけの粒度が要求されるが、医療情報システムにおける処方データは、患者毎の処方履歴が分かり、かつ診療報酬との関連性が明確になっているだけでよい。

運用的には、病院情報における処方データは、病院の管理上、事務的に登録された(共通管理された)処方単位であるが、診療ナビゲーションシステムで用いる処方データは、データマネージャが医師の指導のもと、臨床的な見地で判断して入力、管理されているものである。また、副作用のデータについては診療ナビゲーション側でしか入力・管理していない。

これら状況を鑑み、今年度は、特に循環器領域で使用される薬剤を中心に、病院内で患者毎に使用される処方データと、診療ナビゲーションにおいて特定集団を対象にして実施される解析に求められる処方データの違いを明らかにし、診療ナビゲーションシステム側で用いられる処方データを体系化した。

病名マスターについては、これまでの解析の経験、及び他の分担研究者の解析状況、その問題点を踏まえ、解析に耐え得る病名マスター体系の再構築を行った(図)。計 19 種類の大分類病名毎に中分類、小分類を体系付け、併せて ICD-10

との対応可否を検討した。

図 13 診療ナビゲーションにおける病名コード体系(不整脈の例)

大分類	中分類	ICD-10	小分類1	ICD-10	小分類2	ICD-10
不整脈	不整脈の手術後/インターベンション後	該当なし	ペースメーカー埋込み後	該当なし		
			高周波カテーテル心筋焼灼術後	該当なし		
心房細動	148	148	発作性心房細動	148		
			慢性心房細動	149		
心房細動	148	148	発作性心房細動	148		
			慢性心房細動	149		
房室ブロック	144	144.0	第1度房室ブロック	144.0		
			第2度房室ブロック	144.1	モビッツⅡ型房室ブロック	144.1
					ウェンケバツハ型房室ブロック	144.1
			完全房室ブロック	144.2		
心房ブロック	144.1	144.1	高度房室ブロック			
プルガザ症候群	149.0					
異常性調律	149.8	149.8	(房室) 結節調律	該当なし		
			左心房調律	該当なし		
			冠状静脈洞調律	該当なし		
			上室性調律	該当なし		
			心室調律	該当なし		
			房性心室調律	該当なし		
心室内伝導障害	146.1	146.1	右室ブロック	146.1	完全右室ブロック	146.1
					不完全右室ブロック	146.1
左室ブロック	144.7	144.7	左室ブロック	144.7	左室前枝ブロック	144.4
					左室後枝ブロック	144.5
			他の心室内伝導障害	該当なし		
QT延長症候群	149.0					
洞不全症候群	149.5	149.5	I群洞不全症候群	該当なし		
			II群洞不全症候群	該当なし		
			III群洞不全症候群	該当なし		
洞房ブロック	145.5					
洞調律	該当なし					
洞性臓脈	147.1					
洞性静脈	R00.1					
発作性上室性狭心症	147.1					
異常早期興奮	145.6	WFW症候群	145.6	潜在性WFW症候群	該当なし	
		LOL症候群	145.6			

第二年度

連想検索システムを用いた薬剤相互作用検索システムの実装検討

今回、検索システムについては、実装までは行わず、最適な方法の検討を行った。

はじめに

薬剤間相互作用データの作成作業にて作成した相互作用データ(1万1千件強の添付文書より3万1千件強の相互作用を抽出)を有効に検索する方法について以下の観点から検索方式の検討を行った。

(1) 薬剤名の完全一致以外の柔軟な検索を可能とするインデクシング方式。

- ▶部分文字列マッチ
- ▶曖昧文字列マッチ

(2) 複数種類の名称(販売名、薬効分類名、一般的名称)で検索ができる仕組み。

- ▶販売名、薬効分類名、一般的名称の対応データの作成とその高速検索方法。

相互作用データのインデクシング方法

相互作用データの形式

相互作用データは以下の形式で格納されている。一つのデータは以下の7行で構成され、最初の行のみ第1コラムが@でそれ以外の行は第1コラムが空白になっている。

- 1行目 PMDA 番号[タブ]文書中の行数[タブ]禁忌フラグ(0,1)[タブ] 同一文書内での順番
- 2行目 添付文書のタイトル名称
- 3行目 販売名(複数個ある場合はタブ区切り)
- 4行目 薬効分類名(同上)
- 5行目 一般的名称(同上)
- 6行目 相互作用する薬剤名(同上)
- 7行目 臨床症状・措置方法

Nグラムインデクシング方式

インデクシング方式としては、完全一致から曖昧マッチングまで柔軟な検索に対応することができるNグラムインデキシングが望ましいと考えた。

Nグラムインデクシングとは、「ABCDEFGH」という文字列をABC、BCD、CDE、DEF、EFGというように部分的な文字列でカバーして索引化する方法である。ABCのように3文字の部分文字列は3グラムと呼ばれ、一般には色々な長さの部分文字列を用いるため、Nグラムという表現を使う。「ABCDEFGH」を3文字以下のNグラムで索引化すれば「ABC, …… , EFG」という3グラムの他にAB、BC, …… , FGという2グラム、さらに、A、B、…… , Gという1グラムで索引

付けを行うことになる。

部分文字列マッチング: 検索時に部分文字列マッチングを行う場合、ABCDのように3文字よりも長い場合にはABC&BCDというように3グラムの&による結合で検索を行い、3文字以下の場合にはそれ自身で検索を行うことになる。短い文字列でも検索ができるように、索引の方は短い部分文字列でも索引化しておく必要がある。(3グラムだけで索引付けされていると、2文字や1文字の文字列では検索できなくなってしまうため)。

完全一致: 完全一致については、文字列の先頭と末尾が認識できる必要があるため文字列の先頭に特殊な文字(例えば「^」という文字)、また末尾に特殊な文字(例えば「\$」という文字)を付けた形で、検索対象の文字列と検索要求の文字列をNグラム化する。「ABCDE」であれば「^ABCDE\$」というようにして、3文字以下のNグラムで索引化すれば「^AB、ABC、……、CDE、DE\$」、という3グラムの他に「^A、AB、BC、……、DE、E\$」という2グラム、さらに、A、B、……、Eという1グラムで索引付けを行うことになる。(「^」だけ、「\$」だけの文字列は無意味なため生成しない)、ABCDという文字列で検索をする場合には同様に「^ABCD\$」として「^AB & ABC & BCD & CD\$」という検索式で検索する。この方式だと、完全一致以外にも稀にマッチングが成立する場合があるので、あくまで近似的ではあるが、Nをある程度の長さにすれば偽マッチングを實際上害がない程度に抑えることができる。

曖昧マッチング: Nグラムインデキシングでは検索要求の式をAND結合ではなくOR結合として連想検索(重み付きのOR検索)することにより自然に実現できるという大きなメリットがある。

相互作用データのNグラムインデクシング

例として「塩酸ベナゼプリル」と「非ステロイド性消炎鎮痛剤」との相互作用を4グラム以下でNグラムインデクシングした場合の例を以下の表1に示す。

相互作用の場合に注意を要する点は相互作用が対象関係であるという点である。AとBが相互作用す

るということとBとAが相互作用することは同じであるため「AとB」と「BとA」を共にデータに登録することは冗長であり、どちらか一方にするのが自然である。どちらの順序を取るかは全く任意であるため、一つの自然な方法として文字コードでの左端からの辞書式順序で比較して小さい方を左、大きい方を右とすることとする(これは単に取り決めの問題であって本質的ではない)。

Nグラム化する際には、「AとB」のAに相当するものには先頭に 0: タブを付け、Bに相当するものには 1: タブを付けるようにする。そのようにする理由は、

検索時における検索要求の構成

(1) データの対象性に由来する留意事項

AとBの相互作用を検索したい場合には、データ中ではAとBになっているかBとAになっている場合があるので、Aから生成されたNグラムに0: を付け、Bから生成されたNグラムに1: を付けるとした場合とAからのものに1: を付け、Bからのものに0: をつけるという両方の場合を行う必要がある(文字コードによる辞書式順序でAとBの順番を決めることを前提とすると、部分文字列マッチングでは、二つの薬剤の順序が分からない(文字列の先頭部分に依存する)ため、二つの順序のどちらもありうるという立場から検索を行う必要がある)。

例えば ABCDE と PQRST の相互作用を部分文字列マッチで検索する場合には

0:ABCD and 0:BCDE and 1:PQRS and 1:QRST という検索式と 0 と 1 を入れ替えた

1:ABCD and 1:BCDE and 0:PQRS and 0:QRST という検索式を生成し、両者の OR を取る必要がある。

(2) 完全一致の場合。

完全一致の場合には、先頭マーカー(^)と語末マーカー(\$)を文字列に付けて部分文字列と同様の検索式を生成する。上記と同じ ABCDE と PQRST で4グラムの場合であれば

0:^ABC and 0:ABCD and 0:BCDE and 0:CDE\$ and

仮に3グラム以下で索引付けしていると仮定すると、ABCDEF という検索要求で、 ABCDXY と PQ CDEF の相互作用が検索されてしまうからである(ABC、BCD は左側にマッチし、CDEとDEFは右側にマッチする)。先頭に 0: 1: を付けるようにすれば (0:ABC & 0:BCD & 0:CDE & 0*DEF) OR (1:ABC & 1:BCD & 1:CDE & 1:DEF) というように検索式を生成することにより、上記のように左右ばらばらにマッチする場合を防ぐことができる。

1:PQR and 1:PQRS and 1:QRST and 1:RST\$

と、0 1 を入れ替えた:

1:^ABC and 1:ABCD and 1:BCDE and 1:CDE\$ and

0:PQR and 0:PQRS and 0:QRST and 0:RST\$

のORとなる。

完全一致の場合には、文字列の順序比較が可能なので、あらかじめ可能性のある方の 0 1 の組み合わせのみで検索を実施しても良いことになるが、その判断を行わずに両方を生成してORを取ることも十分可能である。

(3) 曖昧マッチングの場合:

曖昧マッチングの場合には、部分文字列と同様のNグラムをAND結合ではなくOR結合で生成することになる。またこの場合には類似度(Nグラムの共有度)による順位づけが重要となりますので連想検索を用いるのが有効と考えられる。

検索インタフェース

検索インタフェースについても十分検討を加え、直感的に使いやすいものとなるように設計した。

連想検索の仕組み

連想検索は索引行列を元にして行う。通常の文書検索では、対象は文書であり、インデックスは単語などを用いて行う。そのため索引行列の縦方向が文書、横方向が単語という構成になる。文字列をNグラム検索する場合、縦方向が文字列、横方向が部分文字列Nグラムという構成になる。

検索要求の文字列も同様の方法でNグラム化して検索を実施する。文字列を4グラム以下のNグラムでインデクシングした場合には同様に4グラム以下に分解してクエリとする。

スコア計算の方法について

クエリを構成するNグラムの集合と、各文字列のNグラムインデクシングとのマッチング度を計算する方法については、より長い文字列とのマッチングをウェイト高く評価するようなメジャーが望ましい。そのために長さLのNグラムについては、2のL乗のウェイトを与えるなどの計算方法が良いと判断される。

相互作用のスコア計算について

薬剤名がAとBの薬剤の相互作用を曖昧マッチングで検索する場合には、Aから生成される各Nグラムの先頭に0:を付けて左側の薬剤とマッチするようにしたものOR結合(以下 0:N(A)と略記する)で連想検索した結果と、同じくBから生成される各Nグラムの先頭に1:を付けて右側の薬剤とマッチするようにしたものOR結合1:N(B)で連想検索した結果の「数値的な意味でのAND」、すなわち共通部分であって連想強度として両者の小さい方(もしくは積)を取る。これによって(Aと類似性の高い薬剤名)と(Bと類似性の高い薬剤名)がこの順序でデータに入っているものが検索される。同様に逆順で登録されているものを検索するために、1:N(A)と0:N(B)のANDを取ったものも計算する。そして両者のORを取る。この場合も連想強度を含めたORであって、共通部分

では大きい方の値を採用する。

おわりに

相互作用検索においては、Nグラムインデクシングが有効であり、完全一致から曖昧検索まで柔軟な検索を実現することができると考えられる。その他実現すべきインタフェース機能を検討し、まとめた。

連想検索技術を用いた循環器分野臨床研究論文からの自動抽出システムの開発

以下では各分類項目の連想検索結果(上位60位(教師データを含む))を示す。

■■■ 背景色が灰色のものは、同じ分類項目の教師データとして『要約集』に採録されている文献であることを示す。

■■■ 背景色が濃い緑色のものは、別の分類項目の教師データとして『要約集』に採録されている文献であることを示す。

■■■ 薄い緑色のものは、他の分類項目の連想結果に、より高い順位で含まれるため、別の分類項目に属すると推定される文献であることを示す。

虚血性心疾患(01)

	Title	Journal
1	Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction.	N Engl J Med 2002 Mar;346(13):957-66
2	Benefits and risks of abciximab use in primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial.	Circulation 2003 Sep;108(11):1816-23
3	Coronary angioplasty with or without stent implantation for acute myocardial infarction. Stent Primary Angioplasty in Myocardial Infarction Study Group.	N Engl J Med 1999 Dec;341(26):1949-56
4	Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with abciximab on clinical and angiographic restenosis rate after the placement of coronary stents following acute myocardial infarction.	J Am Coll Cardiol 2000 Mar;35(4):915-21
5	A randomized trial comparing stenting with balloon angioplasty in small vessels in patients with symptomatic coronary artery disease. ISAR-SMART Study Investigators. Intracoronary Stenting or Angioplasty for Restenosis Reduction in Small Arteries.	Circulation 2000 Nov;102(21):2593-8
6	A clinical trial comparing primary stenting of the infarct-related artery with optimal primary angioplasty for acute myocardial infarction: results from the Florence Randomized Elective Stenting in Acute Coronary Occlusions (FRESCO) trial.	J Am Coll Cardiol 1998 May;31(6):1234-9
7	A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group.	N Engl J Med 1994 Aug;331(8):489-95
8	Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. The RESTORE Investigators. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and REstenosis.	Circulation 1997 Sep;96(5):1445-53
9	Randomized comparison of coronary stent implantation and balloon angioplasty in the treatment of de novo coronary artery lesions (START): a four-year follow-up.	J Am Coll Cardiol 1999 Nov;34(5):1498-506
10	Comparison of directional coronary atherectomy and stenting versus stenting alone for the treatment of de novo and restenotic coronary artery narrowing.	Am J Cardiol 2004 Apr;93(8):953-8
11	Impact of coronary artery stents on mortality and nonfatal myocardial infarction: meta-analysis of randomized trials comparing a strategy of routine stenting with that of balloon angioplasty.	Am Heart J 2004 May;147(5):815-22
12	Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition with coronary stenting for acute myocardial infarction.	N Engl J Med 2001 Jun;344(25):1895-903
13	A clinical trial comparing primary coronary angioplasty with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes (GUSTO IIb) Angioplasty Substudy Investigators.	N Engl J Med 1997 Jun;336(23):1621-8
14	Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting.	N Engl J Med 2001 Jan;344(4):250-6
15	Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization.	N Engl J Med 2001 Jun;344(25):1888-94
16	Continued benefit of coronary stenting versus balloon angioplasty: one-year clinical follow-up of Benestent trial. Benestent Study Group.	J Am Coll Cardiol 1996 Feb;27(2):255-61
17	Latin American randomized trial of balloon angioplasty vs coronary stenting for small vessels (LASMAL): immediate and long-term results.	Am J Med 2005 Jul;118(7):743-51
18	Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. ReoPro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators.	Circulation 1998 Aug;98(8):734-41
19	Randomized comparison of coronary stent implantation under ultrasound or angiographic guidance to reduce stent restenosis (OPTICUS Study).	Circulation 2001 Sep;104(12):1343-9
20	Usefulness of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in coronary stenting for reconstruction of complex lesions: procedural and 30 day outcome.	Cardiologia 1999 Jul;44(7):639-45
21	A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction.	J Am Coll Cardiol 2003 Dec;42(11):1879-85
22	Long-term benefit of primary angioplasty as compared with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction.	N Engl J Med 1999 Nov;341(19):1413-9
23	Coronary stenting plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators.	N Engl J Med 2000 Aug;343(6):385-91
24	Sustained suppression of ischemic complications of coronary intervention by platelet GP IIb/IIIa blockade with abciximab: one-year outcome in the EPILOG trial.Evaluation in PTCA to Improve Long-term Outcome with abciximab GP IIb/IIIa blockade.	Circulation 1999 Apr;99(15):1951-8
25	Complementary clinical benefits of coronary-artery stenting and blockade of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptors. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibition in Stenting Investigators.	N Engl J Med 1999 Jul;341(5):319-27

図1 4 a 虚血性心疾患(01) 1~25位

26	Primary stenting versus primary balloon angioplasty for treating acute myocardial infarction.	Cochrane Database Syst Rev 2005;(2):CD005313
27	A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization.	N Engl J Med 2002 Jun;346(23):1773-80
28	Coronary-artery stenting compared with balloon angioplasty for restenosis after initial balloon angioplasty. Restenosis Stent Study Group.	N Engl J Med 1998 Dec;339(23):1672-8
29	Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-PLUS) Study Investigators.	N Engl J Med 1998 May;338(21):1488-97
30	Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery.	N Engl J Med 2003 Oct;349(14):1315-23
31	A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndromes. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb investigators.	N Engl J Med 1996 Sep;335(11):776-82
32	Outcome in elderly patients undergoing primary coronary intervention for acute myocardial infarction: results from the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial.	Circulation 2004 Sep;110(12):1598-604
33	Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study.	Lancet 2001 Aug;358(9281):527-33
34	Outcomes of optimal or "stent-like" balloon angioplasty in acute myocardial infarction: the CADILLAC trial.	J Am Coll Cardiol 2003 Sep;42(6):971-7
35	Combined Abciximab REteplase Stent Study in acute myocardial infarction (CARESS in AMI).	Am Heart J 2004 Sep;148(3):378-85
36	Stent placement compared with balloon angioplasty for obstructed coronary bypass grafts. Saphenous Vein De Novo Trial Investigators.	N Engl J Med 1997 Sep;337(11):740-7
37	Stent placement to prevent restenosis after angioplasty in small coronary arteries.	Circulation 2001 Oct;104(17):2029-33
38	One-year follow-up after primary coronary intervention for acute myocardial infarction in diabetic patients. A substudy of the STENT PAMI trial.	Arq Bras Cardiol 2001 Dec;77(6):549-61
39	Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. The PURSUIT Trial Investigators. Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy.	N Engl J Med 1998 Aug;339(7):436-43
40	Primary coronary angioplasty versus intravenous streptokinase in acute myocardial infarction: differences in outcome during a mean follow-up of 18 months.	Coron Artery Dis 1994 Aug;5(8):707-12
41	Prophylactic abciximab in elective coronary stenting: results of a randomized trial.	J Invasive Cardiol 2002 Feb;14(2):72-9
42	Sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents for coronary revascularization.	N Engl J Med 2006 Aug;353(7):653-62
43	Tirofiban and sirolimus-eluting stent vs abciximab and bare-metal stent for acute myocardial infarction: a randomized trial.	JAMA 2005 May;293(17):2109-17
44	Intracoronary stenting and angiographic results: strut thickness effect on restenosis outcome (ISAR-STEREO) trial.	Circulation 2001 Jun;103(23):2816-21
45	Direct stenting compared to conventional stenting in Diabetic Patients Undergoing Elective Angioplasty for Coronary Artery Disease (DECIDE): a multicenter, open label, randomized, controlled efficacy study.	Am Heart J 2004 Dec;148(6):1007-11
46	Novel dosing regimen of eptifibatid in planned coronary stent implantation (ESPRIT): a randomised, placebo-controlled trial.	Lancet 2000 Dec;356(9247):2037-44
47	Six-month angiographic and clinical follow-up of patients prospectively randomized to receive either tirofiban or placebo during angioplasty in the RESTORE trial. Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis.	J Am Coll Cardiol 1998 Jul;32(1):28-34
48	Sustained benefit of stenting chronic coronary occlusion: long-term clinical follow-up of the Stenting in Chronic Coronary Occlusion (SICCO) study.	J Am Coll Cardiol 1998 Aug;32(2):305-10
49	Randomized clinical trial of abciximab in diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary interventions after treatment with a high loading dose of clopidogrel.	Circulation 2004 Dec;110(24):3627-35
50	Long-term effects of quinapril with high affinity for tissue angiotensin-converting enzyme after coronary intervention in Japanese.	Am Heart J 2004 Apr;147(4):662-8

図 1 4 b 虚血性心疾患(01) 26～50位

不整脈(02)

	Title	Journal
1	Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.	N Engl J Med 1989 Aug;321(6):406-12
2	Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators.	N Engl J Med 1992 Jul;327(4):227-33
3	Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators.	Lancet 1997 Mar;349(9053):667-74
4	Interaction of baseline characteristics with the hazard of encainide, flecainide, and moricizine therapy in patients with myocardial infarction. A possible explanation for increased mortality in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).	Circulation 1994 Dec;90(6):2843-52
5	Events in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST): mortality in the entire population enrolled.	J Am Coll Cardiol 1991 Jul;18(1):14-9
6	Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators.	N Engl J Med 2000 Mar;342(13):913-20
7	Mortality following ventricular arrhythmia suppression by encainide, flecainide, and moricizine after myocardial infarction. The original design concept of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).	JAMA 1993 Nov;270(20):2451-5
8	The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: Implications for nursing practice.	Am J Crit Care 1996 Jan;5(1):19-25
9	A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation.	N Engl J Med 2002 Dec;347(23):1834-40
10	Association between ease of suppression of ventricular arrhythmia and survival.	Circulation 1995 Jan;91(1):79-83
11	Long-term comparison of the implantable cardioverter defibrillator versus amiodarone: eleven-year follow-up of a subset of patients in the Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS).	Circulation 2004 Jul;110(2):112-6
12	Circadian pattern of arrhythmic death in patients receiving encainide, flecainide or moricizine in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST).	J Am Coll Cardiol 1994 Feb;23(2):283-9
13	Implications of the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial for antiarrhythmic drug treatment.	Am J Cardiol 1990 Feb;65(8):3D-10D; discussion 68D-71D
14	Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial.	N Engl J Med 1991 Mar;324(12):781-8
15	Anterior-posterior versus anterior-lateral electrode positions for external cardioversion of atrial fibrillation: a randomised trial.	Lancet 2002 Oct;360(9342):1275-9
16	A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators.	N Engl J Med 1999 Dec;341(25):1882-90
17	The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST ... then CAST-II	J Am Coll Cardiol 1992 Apr;19(5):894-8
18	A randomized study of prophylactic catheter ablation in asymptomatic patients with the Wolff-Parkinson-White syndrome.	N Engl J Med 2003 Nov;349(19):1803-11
19	Pilot study and protocol of the Canadian Trial of Atrial Fibrillation (CTAF).	Am J Cardiol 1997 Aug;80(4):464-8
20	A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation.	N Engl J Med 2002 Dec;347(23):1825-33
21	Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure.	N Engl J Med 1995 Jul;333(2):77-82
22	Effects of advancing age on the efficacy and side effects of antiarrhythmic drugs in post-myocardial infarction patients with ventricular arrhythmias. The CAST Investigators.	J Am Geriatr Soc 1992 Jul;40(7):666-72
23	Randomised trial of outcome after myocardial infarction in patients with frequent or repetitive ventricular premature depolarisations: CAMIAT. Canadian Amiodarone Myocardial Infarct Arrhythmia Trial Investigators.	Lancet 1997 Mar;349(9053):675-82
24	Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH).	Circulation 2000 Aug;102(7):748-54
25	Beta-blocker therapy in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators.	Am J Cardiol 1994 Oct;74(7):674-80

図 1 4 c 不整脈(02) 1 ~ 2 5 位

26	Effect of antiarrhythmic therapy on mortality in survivors of myocardial infarction with asymptomatic complex ventricular arrhythmias: Basel Antiarrhythmic Study of Infarct Survival (BASIS)	J Am Coll Cardiol 1990 Dec;16(7):1711-8
27	Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators.	N Engl J Med 1996 Dec;335(26):1933-40
28	[Long-term effect of amiodarone therapy following myocardial infarct in patients with complex ventricular arrhythmias]	Schweiz Med Wochenschr 1993 Mar;123(12):533-6
29	Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators.	J Am Coll Cardiol 1992 Sep;20(3):527-32
30	Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group.	N Engl J Med 1999 Sep;341(12):857-65
31	Stroke prevention with the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation (SPORTIF III): randomised controlled trial.	Lancet 2003 Nov;362(9397):1691-8
32	Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation.	N Engl J Med 2005 May;352(18):1861-72
33	Events in the cardiac arrhythmia suppression trial: baseline predictors of mortality in placebo-treated patients.	J Am Coll Cardiol 1991 Nov;18(6):1434-8
34	Smoking cessation and arrhythmic death: the CAST experience. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators.	J Am Coll Cardiol 1995 Nov;26(5):1287-92
35	Adherence and arrhythmic mortality in the cardiac arrhythmia suppression trial (CAST).	Ann Epidemiol 1996 Mar;6(2):93-101
36	Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction.	N Engl J Med 2004 Dec;351(24):2481-8
37	Effect of dofetilide in patients with recent myocardial infarction and left-ventricular dysfunction: a randomised trial.	Lancet 2000 Dec;356(9247):2052-8
38	Post-myocardial infarction mortality in patients with ventricular premature depolarizations. Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial Pilot Study.	Circulation 1991 Aug;84(2):550-7
39	Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study.	J Am Coll Cardiol 1992 Nov;20(5):1056-62
40	Maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: an AFFIRM substudy of the first antiarrhythmic drug.	J Am Coll Cardiol 2003 Jul;42(1):20-9
41	Increased risk of death and cardiac arrest from encainide and flecainide in patients after non-Q-wave acute myocardial infarction in the Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. CAST Investigators.	Am J Cardiol 1991 Dec;68(17):1551-5
42	Effects of encainide, flecainide, imipramine and moricizine on ventricular arrhythmias during the year after acute myocardial infarction: the CAPS. The Cardiac Arrhythmia Pilot Study (CAPS) Investigators.	Am J Cardiol 1988 Mar;61(8):501-9
43	A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators.	N Engl J Med 1997 Nov;337(22):1576-83
44	Effects of oral propafenone administration before electrical cardioversion of chronic atrial fibrillation: a placebo-controlled study.	J Am Coll Cardiol 1996 Sep;28(3):700-6
45	Interaction of ischaemia and encainide/flecainide treatment: a proposed mechanism for the increased mortality in CAST I.	Br Heart J 1995 Dec;74(6):631-5
46	A comparison of seven antiarrhythmic drugs in patients with ventricular tachyarrhythmias. Electrophysiologic Study versus Electrocardiographic Monitoring Investigators.	N Engl J Med 1993 Aug;329(7):452-8
47	Effect of amiodarone on mortality after myocardial infarction: a double-blind, placebo-controlled, pilot study.	Br Heart J 2000 Dec;21(24):2071-8
48	Long-term amiodarone therapy and the risk of complications after cardiac surgery: results from the Canadian Amiodarone Myocardial Infarction Arrhythmia Trial (CAMIAT).	J Thorac Cardiovasc Surg 2003 Mar;125(3):633-7
49	Randomized trial of rate-control versus rhythm-control in persistent atrial fibrillation: the Strategies of Treatment of Atrial Fibrillation (STAF) study.	J Am Coll Cardiol 2003 May;41(10):1690-6
50	Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone.	Circulation 2000 Mar;101(11):1297-302

図 1 4 d 不整脈(02) 26~50位

心不全(03)

	Title	Journal
1	Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators.	N Engl J Med 1991 Aug;325(5):293-302
2	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial.	Lancet 2003 Sep;362(9386):767-71
3	Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme.	Lancet 2003 Sep;362(9386):759-66
4	Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group.	N Engl J Med 1987 Jun;316(23):1429-35
5	Mortality and morbidity reduction with Candesartan in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction: results of the CHARM low-left ventricular ejection fraction trials.	Circulation 2004 Oct;110(17):2618-26
6	The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group.	N Engl J Med 1996 May;334(21):1349-55
7	A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure.	N Engl J Med 2001 Dec;345(23):1667-75
8	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial.	Lancet 2003 Sep;362(9386):772-6
9	The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.	N Engl J Med 1999 Sep;341(10):709-17
10	A trial of the beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure.	N Engl J Med 2001 May;344(22):1659-67
11	The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial.	Lancet 1999 Jan;353(9146):9-13
12	Comment--Val-HeFT and angiotensin-receptor blockers in perspective: A tale of the blind man and the elephant.	J Card Fail 2002 Apr;8(2):56-8
13	Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF)	Lancet 1999 Jun;353(9169):2001-7
14	Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators.	N Engl J Med 1992 Sep;327(10):685-91
15	Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)	Lancet 1997 Mar;349(9054):747-52
16	Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS).	Am J Cardiol 1988 Jul;62(2):60A-66A
17	Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial.	Lancet 2003 Sep;362(9386):777-81
18	Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II	Lancet 2000 May;355(9215):1582-7
19	Withdrawal of digoxin from patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. RADIANCE Study.	N Engl J Med 1993 Jul;329(1):1-7
20	Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. Australia/New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group.	Lancet 1997 Feb;349(9049):375-80
21	[Study of the month. The RALES study (randomized aldactone evaluation study)]	Rev Med Liege 1999 Sep;54(9):770-2
22	Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial.	Lancet 2003 Jul;362(9377):7-13
23	The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group.	N Engl J Med 1997 Feb;336(8):525-33
24	Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design, and baseline characteristics of patients in the Losartan Heart Failure Survival Study--ELITE II	J Card Fail 1999 Jun;5(2):146-54
25	Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.	N Engl J Med 2001 May;344(22):1651-8

図14e 心不全(03) 1~25位

25	<u>Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure.</u>	N Engl J Med 2001 May;344(22):1651-8
26	<u>Race and the response to adrenergic blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure.</u>	N Engl J Med 2001 May;344(18):1358-65
27	<u>Metoprolol controlled release/extended release in patients with severe heart failure: analysis of the experience in the MERIT-HF study.</u>	J Am Coll Cardiol 2001 Oct;38(4):932-8
28	<u>Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group.</u>	N Engl J Med 1991 Nov;325(21):1468-75
29	<u>Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial.</u>	Am Heart J 2004 Feb;147 (2):324-30
30	<u>Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IMPRESS randomised trial.</u>	Lancet 2000 Aug;356 (9230):615-20
31	<u>The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure.</u>	N Engl J Med 2005 Apr;352(15):1539-49
32	<u>A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure.</u>	N Engl J Med 1991 Aug;325(5):303-10
33	<u>MERT-HF mortality and morbidity data.</u>	Basic Res Cardiol 2000;95 Suppl 10:198-103
34	<u>[Prognosis of mild chronic heart failure: effects of the ACE inhibitor captopril]</u>	Herz 1991 Sep;16 Spec No 10:283-93
35	<u>Effects of metoprolol and carvedilol on cause-specific mortality and morbidity in patients with chronic heart failure--COMET.</u>	Am Heart J 2005 Feb;149 (2):370-6
36	<u>Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators.</u>	N Engl J Med 1992 Sep;327(10):669-77
37	<u>Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group.</u>	JAMA 2000 Mar;283 (10):1295-302
38	<u>Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group.</u>	Circulation 1999 Dec;100 (23):2312-8
39	<u>Safety and efficacy of carvedilol in severe heart failure. The U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group.</u>	J Card Fail 1997 Sep;3 (3):173-9
40	<u>Double-blind, placebo-controlled study of the effects of carvedilol in patients with moderate to severe heart failure. The PRECISE Trial. Prospective Randomized Evaluation of Carvedilol on Symptoms and Exercise.</u>	Circulation 1996 Dec;94 (11):2793-9
41	<u>Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE).</u>	Circulation 2002 Aug;106 (8):920-6
42	<u>Tolerability of enalapril in congestive heart failure.</u>	Am J Cardiol 1988 Jul;62 (2):67A-72A
43	<u>Effect of the calcium antagonist felodipine as supplementary vasodilator therapy in patients with chronic heart failure treated with enalapril: V-HeFT III. Vasodilator-Heart Failure Trial (V-HeFT) Study Group.</u>	Circulation 1997 Aug;96 (3):856-63
44	<u>A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). CIBIS Investigators and Committees.</u>	Circulation 1994 Oct;90 (4):1765-73
45	<u>Enalapril for congestive heart failure.</u>	Am J Cardiol 1989 Feb;63(8):26D-32D
46	<u>Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group.</u>	N Engl J Med 1996 Oct;335(15):1107-14
47	<u>Effects of the early administration of enalapril on mortality in patients with acute myocardial infarction. Results of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II).</u>	N Engl J Med 1992 Sep;327(10):678-84
48	<u>Impact of converting enzyme inhibition on progression of chronic heart failure: results of the Munich Mild Heart Failure Trial.</u>	Br Heart J 1992 Apr;67 (4):289-96
49	<u>Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study.</u>	Circulation 2002 Oct;106 (17):2194-9
50	<u>Carvedilol inhibits clinical progression in patients with mild symptoms of heart failure. US Carvedilol Heart Failure Study Group.</u>	Circulation 1996 Dec;94 (11):2800-6

図 1 4 f 心不全(03) 26 ~ 50位

高血圧(04)

	Title	Journal
1	Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators.	Lancet 1997 Sep;350 (9080):757-64
2	Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension)	Lancet 1991 Nov;338 (8778):1281-5
3	Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial.	Lancet 1999 Feb;353 (9153):611-6
4	Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.	Lancet 2002 Mar;359 (9311):995-1003
5	Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study.	Lancet 1999 Nov;354 (9192):1751-6
6	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension) analyses performed up to 1992.	Clin Exp Hypertens 1993 Nov;15(6):925-39
7	Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study.	Lancet 2000 Jul;356 (9227):359-65
8	Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators.	N Engl J Med 1999 Mar;340(9):677-84
9	Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group.	J Hypertens 1998 Dec;16 (12 Pt 1):1823-9
10	The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial.	J Hypertens 2003 May;21 (5):875-86
11	Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group.	JAMA 1991 Jun;265 (24):3255-64
12	Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT).	Lancet 2000 Jul;356 (9227):366-72
13	Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial.	JAMA 2003 Apr 23-30;289(16):2073-82
14	Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol.	Lancet 2002 Mar;359 (9311):1004-10
15	The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization.	J Hypertens 2004 Aug;22 (8):1605-12
16	Implications of the Systolic Hypertension in China trial.	Clin Exp Hypertens 1999 Jul-Aug;21 (5-6):499-505
17	Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy.	JAMA 2002 Sep;288 (12):1491-8
18	Subgroup and per-protocol analysis of the randomized European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly.	Arch Intern Med 1998 Aug 10-24;158(15):1681-91
19	Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2.	Blood Press 2004;13 (3):137-41
20	Dihydropyridine calcium-channel blockers for antihypertensive treatment in older patients--evidence from the Systolic Hypertension in Europe Trial.	S Afr Med J 2001 Dec;91 (12):1060-8
21	Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group.	Lancet 1998 Jun;351 (9118):1755-62
22	Results of the STOP-Hypertension-2 trial.	Blood Press Suppl 2000;2 (1):17-20
23	Effects of immediate versus delayed antihypertensive therapy on outcome in the Systolic Hypertension in Europe Trial.	J Hypertens 2004 Apr;22 (4):847-57
24	[The effect of losartan versus atenolol on cardiovascular morbidity and mortality in patients with hypertension and ECG-verified left ventricular hypertrophy in the LIFE-study]	Ugeskr Laeger 2003 Jan;165(5):456-9
25	[Treatment of hypertension in patients with left ventricular hypertrophy]	Tidsskr Nor Lægeforen 2004 Mar;124(6):788-91

図 1 4 g 高血圧(04) 1 ~ 2 5 位