

ルール	精神状態	その他	皮膚 = 精神状態
	こる = = 気分 ほてる しびれる目 = 視 首 が憂うつ = 顔 = 手 力低下 になる	= 疲れ やすい	睡眠 = 胸部 = 皮膚がカ = もの 口腔 = 胃腸 = 目 = 目 眠れない息切れ サカサす忘れをす口が苦い胸やけ が疲れる る る
Cluster1	14 1 7		
Cluster2	4 3 10		
Cluster3	13 6 9		
Cluster4	5 8		
Cluster5	11 12 2 15		

図 2-16 各クラスターにおけるルールの特徴

ルール	ルール内容	p-value	odds ratio
ルール1	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:小腹拘急 = 症状あり	0.001287	3.030374
ルール2	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:瘀血 腹冷部 = 症状あり	0.001287	3.030374
ルール3	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:瘀血 兪徑部/右 = 症状あり	0.001724	2.858382
ルール4	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり	0.00329	2.704248
ルール5	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:正中芯/臍下 = 症状あり	0.00329	2.704248
ルール6	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:瘀血 兪徑部/左 = 症状あり	0.00329	2.704248
ルール7	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:正中芯/臍上 = 症状あり	0.00329	2.704248
ルール8	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:心下堅 = 症状あり	0.00329	2.704248
ルール9	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:瘀血 兪徑部/右 = 症状あり	0.004096	2.565519
ルール10	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:小腹拘急 = 症状あり	0.004096	2.565519
ルール11	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 舌診:苔 = 症状あり and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:瘀血 腹冷部 = 症状あり	0.004096	2.565519
ルール12	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:瘀血 兪徑部/右 = 症状あり	0.005577	2.559767
ルール13	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:小腹拘急 = 症状あり	0.005577	2.559767
ルール14	脈診:緊・弦・緩 = 脈診:弦 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:瘀血 腹冷部 = 症状あり	0.005577	2.559767
ルール15	舌診:大きさ = 舌診:肥大 and 脈診:浮・沈 = 脈診:沈 and 腹診:腹力 = 腹力→中 and 腹診:小腹不仁 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり	0.007723	2.554057

表 2-6 クラスタ解析におけるルール

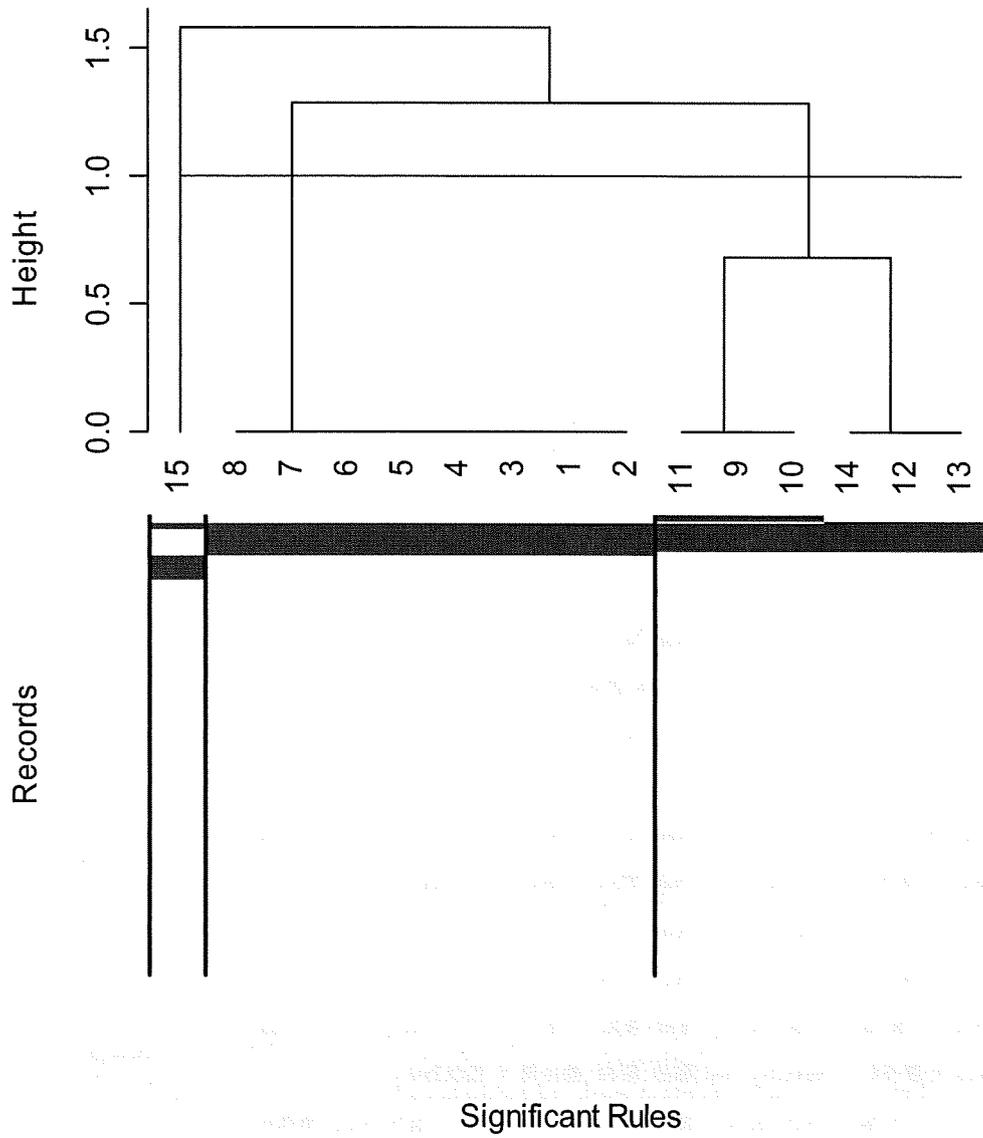


図 2-17 頭痛のある女性の所見にもとづいたクラスター解析

ルール	腹診:腹脈診:	舌診:苔血 臍	腹診:癆 腹診:癆	腹診:小 腹診:小	血 腹 血 兪	舌診:大脈診:	中芯/臍 血 兪 中芯/臍	腹診:正 腹診:癆 腹診:正	腹診:心	腹診:胸
	力 = 緊・弦・	= 症状 傍部/右	腹不仁 腹拘急	冷部 = 徑部/右	舌診:肥 = 脈	下 = 徑部/左 上 =	症状あ = 症状	症状あ = 症状	下堅 =	左 =
	腹力→ 緩 =	あり = 症状	= 症状 = 症状	症状あ = 症状	大 診:沈	症状あ = 症状	症状あ = 症状	症状あ	症状あ	症状あ
	中 脈診:弦	あり	あり あり	り あり		り あり	り あり	り	り	り
Cluster1	15									
Cluster2	8									
	7									
	6									
	5									
	4									
	3									
	1									
	2									
Cluster3	11									
	9									
	10									
	14									
	12									
	13									

図 2-18 各クラスターにおけるルールの特徴

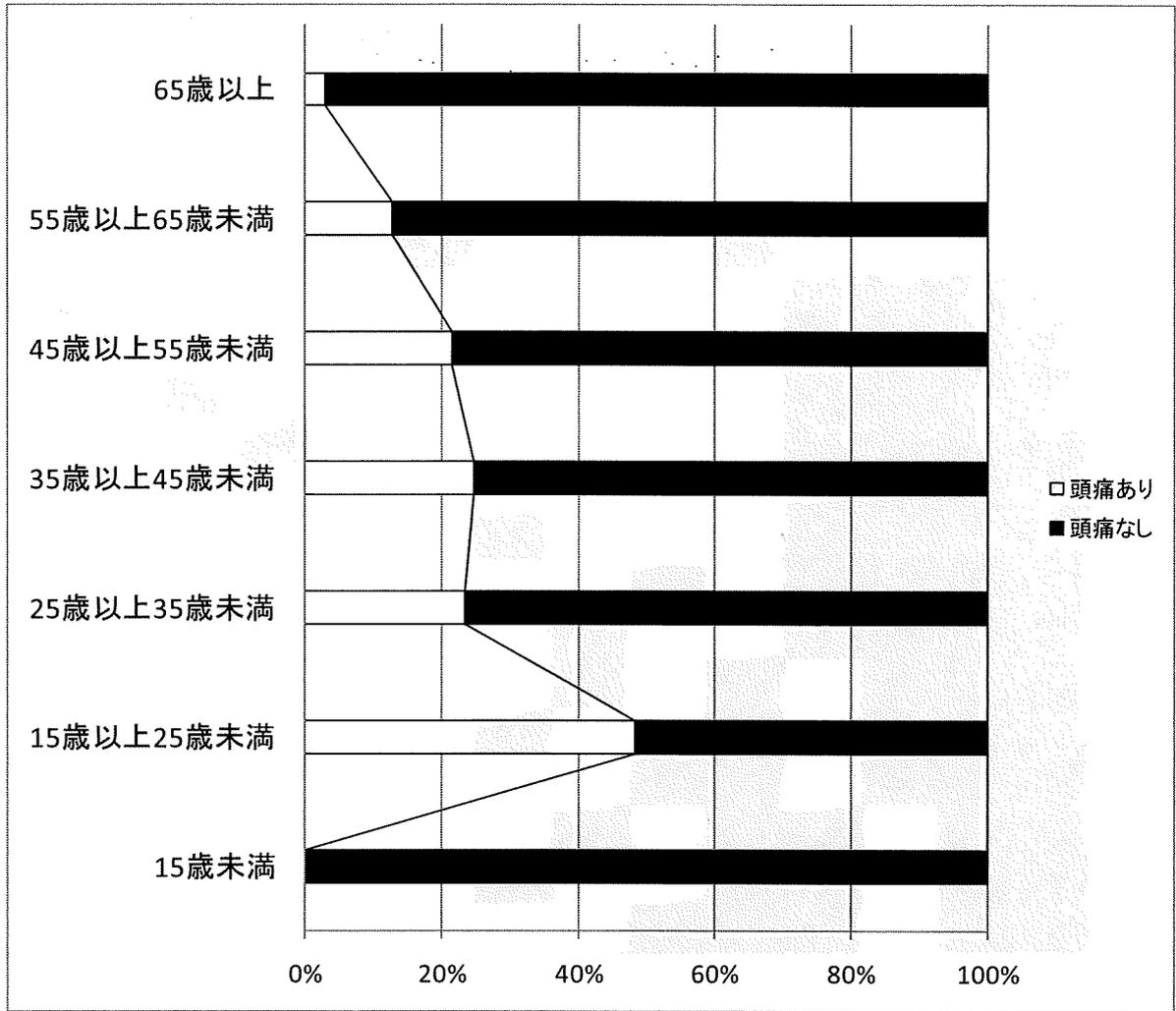


図 2-19 頭痛のある男性の年齢分布

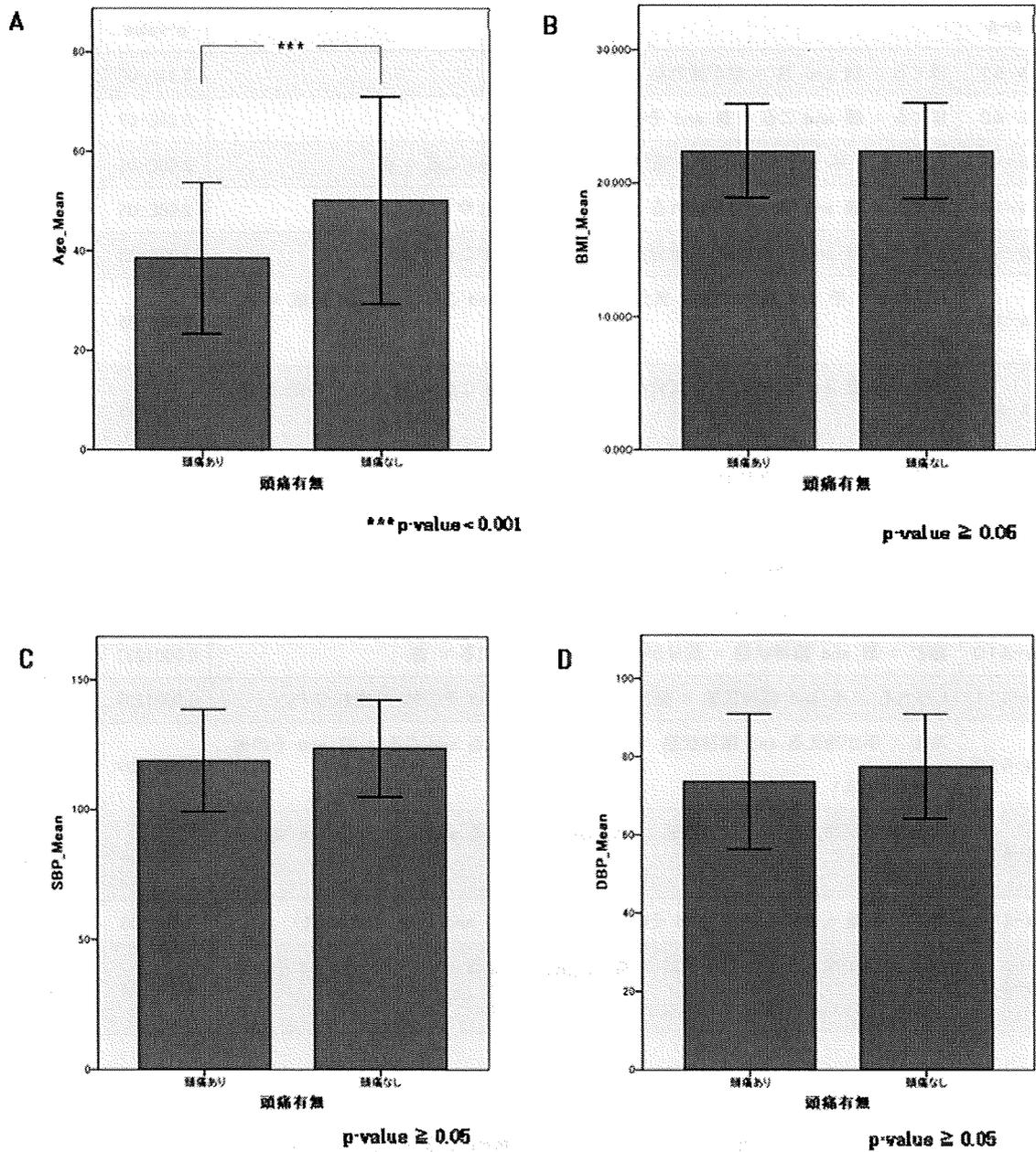


図 2-20 男性における頭痛の有無における所見の違いについて

ルール	ルール内容	p-value	odds ratio
ルール1	ほてる = 顔 and 目 = 目が疲れる and こる = 首	2.75E-06	25.4675
ルール2	ほてる = 顔 and こる = 首 and その他 = 疲れやすい	6.24E-07	14.31866
ルール3	しびれる = 手 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首	2.68E-05	12.68837
ルール4	ほてる = 顔 and 目 = 目が疲れる and その他 = 疲れやすい	2.68E-05	12.68837
ルール5	ほてる = 顔 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首	2.68E-05	12.68837
ルール6	しびれる = 手 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and 睡眠 = 眠れない	2.68E-05	12.68837
ルール7	ほてる = 顔 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and その他 = 疲れやすい	2.68E-05	12.68837
ルール8	ほてる = 顔 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and 睡眠 = 眠れない	2.68E-05	12.68837
ルール9	ほてる = 顔 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and その他 = 疲れやすい and 睡眠 = 眠れない	2.68E-05	12.68837
ルール10	痛む = 肩 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首	0.0001237	11.06999
ルール11	しびれる = 手 and 精神状態 = 気分が憂うつになる and その他 = 疲れやすい	0.0001237	11.06999
ルール12	冷え = 手が冷える and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and その他 = 疲れやすい	0.0001237	11.06999
ルール13	冷え = 手が冷える and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and 睡眠 = 眠れない	1.24E-04	11.06999
ルール14	ほてる = 顔 and こる = 首 and その他 = 疲れやすい and 睡眠 = 眠れない	1.45E-05	11.46988
ルール15	冷え = 手が冷える and 精神状態 = 気分が憂うつになる and こる = 首 and その他 = 疲れやすい and 睡眠 = 眠れない	1.24E-04	11.06999

表 2-7 クラスタ解析におけるルール

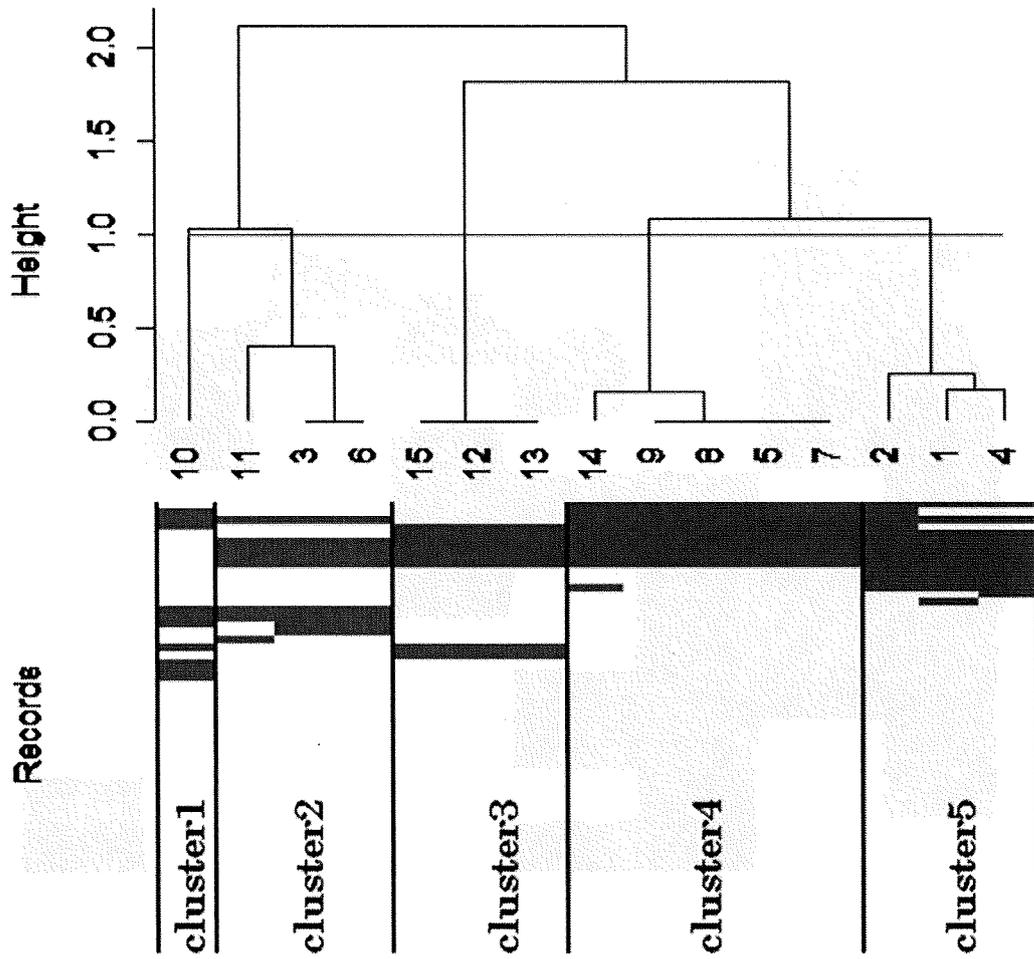


図 2-21 頭痛のある男性の症状にもとづいたクラスター解析

ルール		精神状態 =	ほてる =	その他 =	睡眠 = 眠	しびれる =	冷え = 手	目 = 目が	痛む = 肩
		こる = 首 気分が憂う つになる	顔	疲れやすい	れない	手	が冷える	疲れる	
Cluster1	10								
Cluster2	11								
	3								
Cluster3	6								
	15								
	12								
Cluster4	13								
	14								
	9								
	8								
Cluster5	5								
	7								
	2								
	1								
	4								

図 2-22 各クラスターにおけるルールの特徴

ルール	ルール内容	p-value	odds ratio
ルール1	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり	2.24E-03	8.00893
ルール2	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり	2.24E-03	8.00893
ルール3	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり	2.24E-03	8.00893
ルール4	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり and 舌診:苔 = 症状あり	8.61E-03	6.559783
ルール5	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり and 舌診:苔 = 症状あり	8.61E-03	6.559783
ルール6	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり and 舌診:苔 = 症状あり	8.61E-03	6.559783
ルール7	腹診:瘀血 臍傍部/左 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり	3.05E-02	5.160731
ルール8	腹診:瘀血 臍傍部/左 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり	3.05E-02	5.160731
ルール9	腹診:瘀血 臍傍部/左 = 症状あり and 腹診:腹直筋攣急:左 = 症状あり and 舌診:苔 = 症状あり	3.05E-02	5.160731
ルール10	腹診:瘀血 臍傍部/左 = 症状あり and 腹診:腹直筋攣急/右 = 症状あり and 舌診:苔 = 症状あり	0.03049	5.160731
ルール11	腹診:瘀血 臍傍部/左 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実 and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり	0.03049	5.160731
ルール12	腹診:瘀血 臍傍部/左 = 症状あり and 腹診:腹直筋攣急:左 = 症状あり and 腹診:腹直筋攣急/右 = 症状あり and 舌診:苔 = 症状あり	0.03049	5.160731
ルール13	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:腹力 = 腹力→実	1.20E-02	4.54318
ルール14	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり	2.31E-03	4.528257
ルール15	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり	2.31E-03	4.528257
ルール16	腹診:瘀血 臍傍部/右 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満左 = 症状あり and 腹診:胸脇苦満右 = 症状あり	2.31E-03	4.528257

表 2-8 クラスタ解析におけるルール

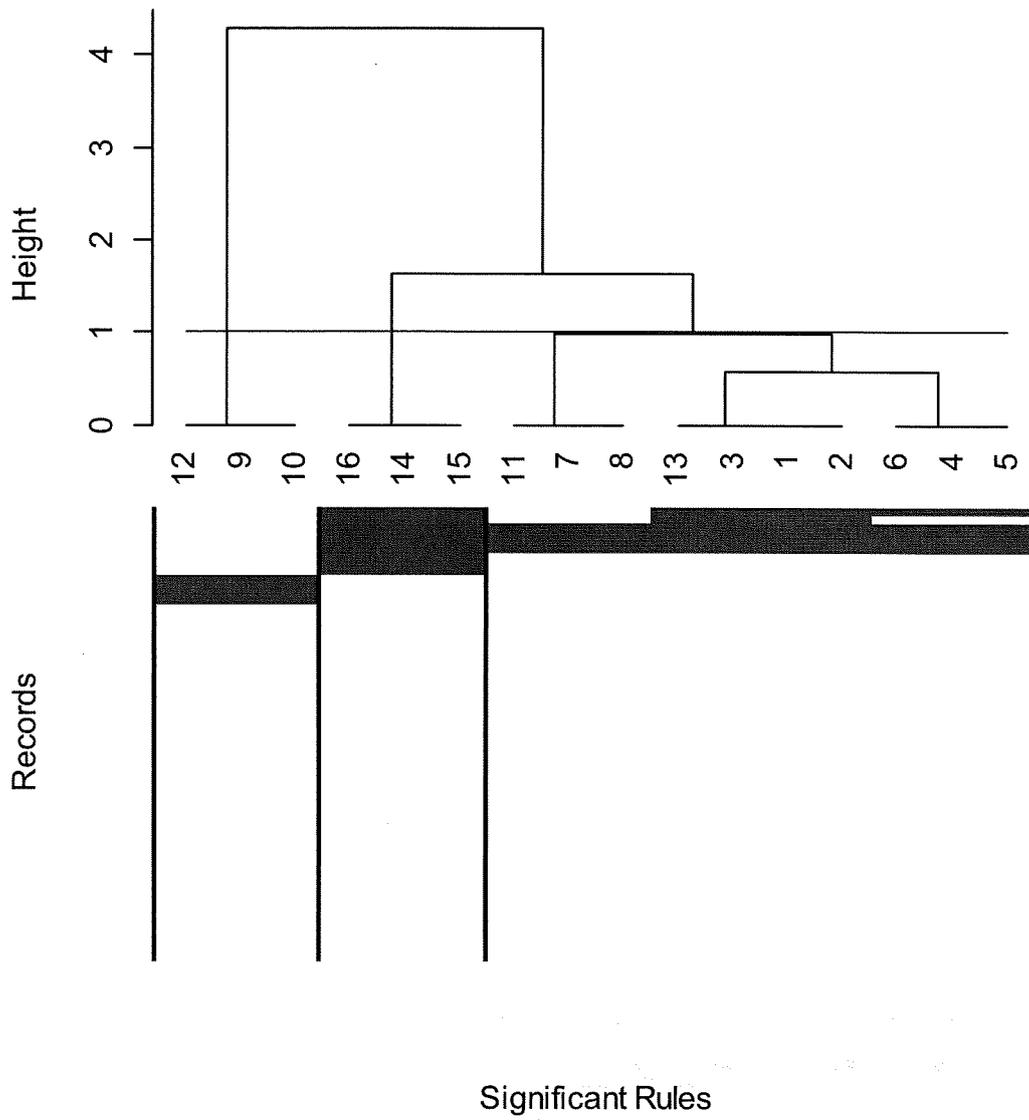


図 2-23 頭痛のある男性の所見にもとづいたクラスター解析

ルール	腹診：瘀血 臍傍部/右 = 症状あり	腹診：腹力 = 腹力→実	腹診：胸脇苦 満右 = 症状 あり	腹診：胸脇苦 満左 = 症状 あり	腹診：瘀血 臍傍部/左 = 症状あり	舌診：苔 = 症 状あり	腹診：腹直筋 攣急/左 = 症 状あり	腹診：腹直筋 攣急/右 = 症 状あり
Cluster1	12							
	9							
	10							
Cluster2	16							
	14							
	15							
Cluster3	11							
	7							
	8							
	13							
	3							
	1							
	2							
	6							
	4							
5								

図 2-24 各クラスターにおけるルールの特徴

個別化診療情報解析 II :

自動問診システムに蓄積された情報に基づく予後予測

研究分担者 西村 甲 慶應義塾大学 医学部 漢方医学センター・講師
協力研究者 宮野 悟 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・教授
井元 清哉 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター・准教授

研究要旨

予後予測に関する検討では、自動問診システムにより収集・蓄積されたデータを、Apriori, Eclat、クラスター解析を用いて検討した。冷えがある患者は、胃腸炎、月経異常に分類されていくこと、アトピー性皮膚炎は、体力充実かつ熱性の病態、体力虚弱かつ寒性の病態などに分類されていくこと、が判明した。予後予測に関するルール作成は、データをもとにその特徴をつかみ、データとその特徴に応じてルール作成を行うため、個々のデータの特徴を把握することが非常に重要になる。さらに、症例を増加させることで、統一されたルール作成が行えるようになることが望まれる。

次に自動問診システムにより収集・蓄積されたデータを、erastic net による判別モデルを用いて、冷えのある初診患者に対して漢方治療が有効であるか否か、初診時に予測することを検討した。効果が期待できると判定された人たちの91%は正しく判定された。また、これは知見であるが、VAS値が大きい患者の方が効果をより良く予測できた。さらに、漢方の証について、自動診断可能か否か、ベイズ型情報基準を用いて検討した。虚実・寒熱・陰陽について、その特徴が表現されることを示した。

A. 研究目的

自動問診システムにおける問診データの集積、解析方法を確立する際に、漢方診療の特徴を踏まえて検討することが重要になる。漢方外来を受診する患者は血液データ、画像検査所見、など数値化あるいは、それに近似できるデータよりも主観的な症状に関心があり、その症状の改善を希望することが多い。このため、患者の症状の特徴を把握することは、症状変化を捉えること、治療選択の妥当性、治療方法の見通しなどを行ううえで、重要と考えた。

B. 研究方法 1

平成20年5月から運用を開始した患者自動問診システムにより、集積された患者データをもとに、受診総延べ数について、「冷え」症状を有する患者群の特徴、アトピー性皮膚炎と診断された患者群の特徴について、検討した。

C. 研究結果 2

まず、問診データなしで行える解析について、行った。

病名、漢方病名、処方された薬の3つ組の情報が各患者に関して得られるので、高頻度に出現する(病名、漢方病名、薬)の3つ組みはデ

ータマイニングの方法である Apriori を用いれば解析できることになる。当たり前の情報しか得られないかもしれないが、常識の確認、意外な非常識が得られる可能性もある。「漢方のエキスパートではない医師が漢方薬を処方する時に助けになる情報」を作る第一歩になるともいえる。

まず、Apriori と Eclat を行うことにした。

バスケット分析として、 $A \rightarrow B$ というルールを設定した場合、例えば、漢方病名 A と診断された人は漢方病名 B とも診断される、というルールとすることができる。 $\text{support}(A \rightarrow B)$ は、ルール「 $A \rightarrow B$ 」のサポートを意味して、 $\text{support}(A \rightarrow B) = s(A \cap B) / M$ 、 $s(A \cap B)$ は A と B を同時に診断された患者数、M は患者の総数として定義される。 $\text{confidence}(A \rightarrow B)$ は、ルール「 $A \rightarrow B$ 」の信頼度を意味して、 $\text{confidence}(A \rightarrow B) = \text{support}(A \rightarrow B) / \text{support}(A) = \text{Pr}(B|A)$ となる。 $\text{lift}(A \rightarrow B)$ は、ルール「 $A \rightarrow B$ 」のリフトを意味して、 $\text{lift}(A \rightarrow B) = \text{confidence}(A \rightarrow B) / \text{support}(B) = \text{Pr}(B|A) / \text{Pr}(B) = M * s(A \cap B) / s(A) s(B)$ となる。これは、条件部を空とした場合との信頼度の比率をあらわすことになり、リフト値が小さければ、結論の B は何らかの理由により単独で診断され、条件 A との関連は薄い。リフト値が 1 よりも大きければ何らかの意味のあるルールであることが期待される。

Eclat はルールではなく、高頻度 (support が大きい) に現れる病名の集合を抽出するものである。

問診システムに蓄積された西洋病名では、1029 レコードに対して 277 西洋病名、漢方病名に関しては、1001 レコードに対して 46 漢方病名、薬剤に関しては、1036 レコードに対して 154 薬剤+処方量であったが、処方量については、今回は除外して検討した。このうち、3 つのデータセットに共通するレコードを抽出して、953 レコードを解析対象にした。Apriori

を用いて解析するにはレコード数があまり多くなかったため、同じ患者が複数回来院しているレコードは区別して用いた。同じ患者のデータをまとめると、3 つのデータセットに共通の患者の数は 387 例であった。患者往診歴は図 3-1-1 の通りであった。漢方病名が入力されていないものは、来院数にカウントされないように設定したため、漢方病名を持たない患者は来院数が 0 になっている。

漢方病名診断頻度

漢方病名診断頻度は図 3-1-2 の通りであった。

漢方病名の Apriori

漢方病名だけに Apriori を適用し、ルールを抽出した。support > 0.05 で 67 ルールが抽出された。複数の漢方病名を診断されることが多かった。図 3-1-3 に示す。トップ 15 は、図 3-1-4 の通りであった。

西洋病名の診断頻度

西洋病名の診断頻度は図 3-1-5 の通りであった。

西洋病名の Apriori

西洋病名だけに Apriori を適用しルールを抽出した。support > 0.05 ではルールを抽出できなかった。複数の西洋病名を診断されているケースが少ないと考えられた。

support > 0.01 に緩めて一つだけルールが抽出された。(腹痛症→下痢症) (support 0.0126, conf 0.923, lift 43.98) であった。support > 0.005 で 82 ルールが抽出された。ルールのトップ 30 は図 3-1-6 の通りであった。

漢方病名は複数で診断されることが多く、反対に西洋病名は単独で診断されることが多いことは、大きな違いであると考えられた。

薬剤の処方頻度

薬剤の処方頻度については、図3-1-7の通りであった。

薬剤の Apriori

薬剤だけに Apriori を適用し、ルールを抽出した。support > 0.05 ではルールを抽出できなかった。support > 0.01 に緩めてみると、二つだけルールが抽出できた。(ウチダのブクリョウM→ウチダのシャクヤクM) (support 0.0105, confidence 1.000, lift 63.53), (ツムラ柴朴湯エキス→ツムラ桂枝茯苓丸エキス) (support 0.0105, confidence 0.833, lift 13.46) であった。西洋病名と同じく複数処方が少ないことが推測された。support > 0.005 で 203 ルールが抽出され、トップ25は図3-1-8の通りであった。

漢方病名&西洋病名

漢方病名と西洋病名の二つのデータ行列をつなげたデータ行列に対して、Apriori を適用した。support > 0.05 で、漢方病名だけから Apriori で抽出された (図3-1-9) 67 ルールに加え、1ルールのみ増えただけであった。support > 0.005 で 13,597 ルールとなり、多すぎて評価不能であった。有効な可視化法により情報抽出は可能かもしれない。そこで、西洋病名において、最も多くの患者に診断されていた「アトピー性皮膚炎」(117 レコード) にまずは着目した。結論部が「アトピー性皮膚炎」であるルールを上記の 13,597 のルールから抽出した。これにより、29ルールを抽出された。これらについて、クラスター解析を行うと図4-9の通りであった。

漢方病名、西洋病名、薬剤それぞれの解析から

漢方病名は、基本的に複数の病名である患者の状態を記述しているように見られる。一方、

西洋病名、薬剤は、患者一人につき一種で対応している場合が多い。従って、漢方病名、西洋病名、薬剤を単純に並べて、Apriori を適用しても、漢方病名の中だけから高頻度のルールが抽出される可能性が高い。実際、3つ並べて support > 0.05 では、ルールは69種、漢方病名だけでも67ルールなので、二つしか増えない。目的の「漢方病名、西洋病名、薬剤」の組み合わせをえるためには support を低くせざるを得ない。

西洋病名から対応する漢方病名、薬剤へのマッピング

(西洋病名、漢方病名、薬剤)の三つ組みのルールを直接つなげたデータセットから単純な Apriori の適用で抽出することはできなかった。そこで、まず、ある西洋病名に着目し、その西洋病名を診断された患者に絞り、その患者に診断された漢方病名、処方された薬剤の情報を抽出することにした。例えば、西洋病名から対応する漢方病名のマッピングは図3-1-10のようになり、矢印→の部分の情報を抽出する。

アトピー性皮膚炎 (117 レコード in 西洋病名)

アトピー性皮膚炎 117 レコードにおける漢方病名の診断頻度をみてみると、40 レコード以上に診断されている漢方病名は、図3-1-11の通りであった。前述の西洋病名の Apriori (図3-1-12) による82ルールには、アトピー性皮膚炎は含まれていなかった。つまり、アトピー性皮膚炎は、単独に診断されることが多い。

「アトピー性皮膚炎」特異的漢方病名マイニング

アトピー性皮膚炎と診断されたレコードに高頻度に診断される漢方病名で、アトピー性皮

膚炎と診断されなかった レコード にはあまり診断されなかった、もしくはその逆のものをマイニングした。結果は図 3-1-12 の通りであった。

Odds Ratio > 1 の場合、アトピー性皮膚炎と診断されたレコードがアトピー性皮膚炎と診断されなかったレコードより、有意にある漢方病名を診断されていることを示し、< 1 の場合は逆に、アトピー性皮膚炎と診断されたレコードがアトピー性皮膚炎と診断されなかったレコードより、有意にある漢方病名を診断されなかったことを示している。

冷え症 (97 レコード in 西洋病名)

97 レコード における漢方病名の診断頻度をみても、40 レコード 以上に診断されている漢方病名は図 3-1-13 に示す 5 つであった。

西洋病名において冷え症を含む高頻度病名サブセットのクラスタリング

ルールではなく、西洋病名データに含まれる冷え症を含む高頻度西洋病名のサブセットを Eclat アルゴリズムにより抽出した。冷え症を含むサブセットで support > 0.005 のものは 22 個であった。クラスタリングの結果は図 3-1-14 の通りであった。

アトピー性皮膚炎特異的漢方病名集合マイニング

117 レコードが西洋病名データにおいて「アトピー性皮膚炎」と診断されていた。まず、漢方病名の高頻度集合について、Eclat を用いて抽出した。高頻度集合は、全レコードのデータから抽出した。最終的にはアトピー性皮膚炎レコードにおいて高頻度に出現し、アトピー性皮膚炎ではないレコードには現れないような漢方病名集合を抽出したいので、そのためには 117

レコードから候補の漢方病名集合を定義した方が合理的ではあるが、レコード数が 117 と少ないため、今回は全レコードから候補の漢方病名集合を定義した。4637 個の漢方病名集合 (support > 0.005) を抽出した。

4637 個の高頻度漢方病名集合からアトピー性皮膚炎レコードに特異的な高頻度漢方病名集合を抽出した。ある漢方病名集合に含まれる漢方病名全てを同時に診断されたレコードがアトピー性皮膚炎と診断されたレコードに有意に集まっているか否かを Fisher の正確検定を用いて評価した。H0: odds ratio = 1, H1: odds ratio > 1 とした。H1 の意図は、アトピー性皮膚炎レコードに有意に多く診断されている漢方病名集合を抽出することにある。検定の多重性を考慮し、各高頻度漢方病名集合の p-value は q-value に変換した。

82 個の高頻度漢方病名集合が q-value < 0.1 であった。結果は図 3-1-15 の通りであった。

アトピー性皮膚炎特異的高頻度漢方病名集合とレコードのクラスタリング

アトピー性皮膚炎特異的高頻度漢方病名集合とレコードのクラスタリングを行うと、図 3-1-16 のようになった。

アトピー性皮膚炎特異的高頻度漢方病名集合のクラスタリング

アトピー性皮膚炎特異的高頻度漢方病名集合のクラスタリングを示すと図 3-1-17 の通りであった。

アトピー性皮膚炎特異的高頻度漢方病名集合にマッチしなかったレコードの解析

各アトピー性皮膚炎特異的高頻度漢方病名集合にマッチするレコードにどのような薬剤が処方されているかを解析した。アトピー性皮膚炎と診断された 117 レコード中 46 レコードは 82

個の特異的高頻度漢方病名集合には1つもマッチしなかった。これら46レコードに処方されている薬剤を調べてみた。これらは図3-1-18の通りであった。

また、46レコードと薬剤のクラスタリングを行うと図4-19のようであった。さらに処方されていない薬剤を除いた場合の46レコードと処方された薬剤のクラスタリングは、図3-1-20の通りであった。

D. 考察1

いくつかの症状・西洋病名と他の症状・所見の関連性が確認された。このような情報を逐次蓄積していくことで、データマイニングによる診療における患者状態の予測に役立っていくものと思われる。まだまだ、症例数が少ないため、十分な解析が行えていないことが問題点といえる。今後、症例数の蓄積が重要である。

E. 研究方法2

平成20年5月から運用を開始した患者自動問診システムにより、集積された患者データをもとに、受診総延べ数について、3ヶ月後を1つの目安と考え、「3ヶ月後に患者さんの気になる症状が改善されるかどうか」を予測できるか否か検討した。具体的には、「左足に冷えを感じる」という症状が初診から3ヶ月後に改善するかどうかに着目した。問診システムには、冷えの程度についてVAS値が記録されている。VAS値の改善が3ヶ月後に認められるか否かを改善するか否かと判断することにして、改善を予測する問題について検討した。

この解析では、初診から3カ月後の治療効果を予測することが目的であり、初診から3ヶ月経過後も来院歴のある患者288例を対象とした。問診データは、初診時の問診データのみを解析には用い、その他の問診データは用いなかった。これは、統計学的には、いわゆる二群判別問題

である。つまり、初診時の問診データを元に、注目している症状についてVAS値が改善する群（正例）と改善しない群（負例）を予測する問題となる。この問診データに基づいて、ある患者さんが正例に属するのか、それとも負例に属するのかを決定するルールを構築する際には、ある患者の実際の正例か負例かという情報（ラベル情報）を用いるので、教師あり判別分析とも言われる。VAS値が初診時よりも3カ月後に改善された例が43人—これが正例である。初診とVAS値が変わらない方、もしくは悪化された例、つまり負例が245例である。（図3-2-1）

次に、ある患者がどちらの群に属するのかを判定するルールとしてどのような問診項目に注目すればよいのかを考える。その候補として使用したのが、117個の問診項目である。これらは、問診データに登録されている項目からVAS値として用いることができるものから選択されたものである。解析の中では、すべてその項目のVAS値を使用した。（図3-2-2）

効果があるか否かを予測するために用いた方法は、ロジスティック判別である。式で表しているが、 x 、 y 、 z で表しているものが患者のデータになる。 i が患者のインデックス、つまり、番号となる。 x に添え字の i が付いたものは、 i 番目の患者の性別を表し、男性なら0、女性なら1という値になる。 z が問診データを表している。最初のインデックスの i は x と y と同様に患者の番号を表すが、二番目のインデックスが問診項目を識別している。いま、117個の問診項目を選択したので、それらを1から $p=117$ まで番号づけたものとなる。 \cdot 、 \cdot 、 \cdot らがパラメータで、これらはデータから値を推定することになる。（図3-2-3）

このモデルは、全ての問診項目を効果の予測のために取り込んだものである。しかしながら、予測能力のない問診項目は、単にパラメータ数

を増やし、推定精度を下げてしまう。そこで、予測能力の低い問診項目をモデルから取り除き、最も予測能力が高くなるモデルを構築することが必要となる。この作業は統計的モデル選択と呼ばれる。

次に、どの問診項目を選べば良いかということについて検討する。問診項目は、117 個あるので、どのような組み合わせが最も予測能力を高くするかを全て調べると、2 の 117 乗通りの組み合わせとなる。多数の検討となるので、通常、パラメータ推定は最尤法を用いることになるが、少し異なる推定手法を用いた。中央の $I(\cdot)$ を最大にするパラメータを推定値とするが、第一項は対数尤度そのものである。この項だけであると最尤法と同じとなる。第二項以降がこの推定方式のポイントとなる。ちなみに、 θ は、 α 、 β 、 \cdot が並んでいるパラメータベクトルである。対数尤度に付加された 2 つの項の役割について説明する。第二項のパラメータの絶対値は、L1 ペナルティ、または、LASSO ペナルティと呼ばれるもので、この項が付いていることにより、予測能力の小さい変数の係数は 0 として推定される。少し説明を追加すると、通常最尤法、つまり、第一項だけの最大化による推定方法を用いると、予測能力の小さい変数の係数も 0 に近い値が推定されるが、通常、0 には一致しない。最尤法の枠組みだと、0 に近い、意味のなさそうな係数を持つ変数をその推定結果からモデルより取り除いて再度モデルの予測能力をチェックするという試行錯誤のステップが必要となる。しかしながら、この LASSO ペナルティのおかげで、予測能力の小さい問診項目の係数を 0 と推定することができるので、試行錯誤のステップが必要なくなる。第三項のパラメータの 2 乗の項は、一般には正則化項と呼ばれ、推定量を計算する際の数値的な不安定さを解消するとともに、予測能力の高い 2 つの問診項目が非常に相関しているような場合、そ

の両方をモデルに取り込むことが可能となる。通常最尤法だと、どちらか片方のみが選ばれる。

$I(\cdot)$ には、もう一つ δ というパラメータがある。この δ は、第二項、第三項の制約の強さをコントロールしているパラメータで、推定されたパラメータはこの値に依存することが分かる。したがって、 \cdot の値は、予測能力が最大となるように選択してあげることにした。

モデルの予測能力を調べる方法について説明する。ここでは、Leave-one-out クロスバリデーションという方法を用いた。つまり、1 人の患者をデータセットから除き、残りの患者のデータを用いてパラメータを推定する。推定されたパラメータの値を用いて、除いた患者のグループが正しく判別できるかをチェックする。つまり、除いた患者が 3 ヶ月後に改善するか否かを正しく予測できるかをテストする。この作業を全ての患者さんに対して行い、トータルの予測能力を測る。

このクロスバリデーションにより、予測能力が計算できる。最も予測能力が高くなったのは $\cdot = 0.001445$ の時で、その時、35 個の問診項目がモデルに取り込まれていた。この判別方式を使うと 85% を正しく判別することができている。次のスライドが、選ばれた 35 個の問診項目である。推定された係数の値を項目の右に表している。黒で表した問診項目は、係数が正のもの、赤の問診項目は係数が負のものです。例えば、赤の問診項目の VAS 値が小さい人は、治療の効果が規定できるという大雑把な特徴が分かる。(図 3-2-4、図 3-2-5)

図 3-2-6 は、各患者に対して、効果が期待できるかどうかのモデル式方計算される確率が表されている。横軸が患者のインデックスであり、縦軸が効果が期待できるという確率である。このグラフの上の方にある、確率の高い患者は、治療の効果が期待できることになる。

数学モデルにより確率 0.5 以上で治療効果が期待できると予測された患者の、実際の「左足の冷え」の VAS 値プロファイルを見たものがこの図（図 3-2-7）である。冷えの強い患者を赤、中程度の患者を青で色分けした。全体として、左上から右下へのトレンドが見て取れる。そのような患者は、症状が改善されているということになる。このグラフには、22 人の患者が含まれている。その中で、実際に 3 ヶ月経過後で 20 人の患者に症状の改善が見られた。

図 3-2-8 は、初診時の VAS 値が高い患者に絞って表示したものである。初診時に VAS 値が高い、すなわち、より症状の重い患者に対して効果が顕著に表れている。3 ヶ月を超えて長期的に見ていくと、VAS 値が多少上下する患者ももちろんいるが、全体として改善していく様子が分かる。

図 3-2-9 は、「効果が期待できない」と判定された患者さんの VAS 値のプロファイルを示している。このグラフから、VAS 値が変化せずフラットな患者や最初は症状がなかったけれども、VAS 値が時間の経過とともに上がり、症状が出てきた患者がいることが分かる。前者の VAS 値が変化していない患者は、言い換えると悪化していないともいえるが、個別にどのような治療が行われていたのかを今後の知見として抽出すべきである。また、後者の最初は症状がなかった患者については、この解析では症状のある患者さんを対象としているため、数理モデルが対応し切れていないところがある。しかしながら、問診データに基づき、3 ヶ月後のような近い将来、今は冷えの症状はないけれども他の症状の治療を通して冷えの症状を感じるようになる可能性があるということを予測できるように数理モデルを拡張しなければならない。

F. 研究結果 2

数学的なモデルを使って、冷えという特定の

症状に対して、その症状が 3 ヶ月後に改善されるのか否かを初診時の問診データを用いて予測するための数理モデルを構築した。その結果、効果が期待できると判定された人たちの 91% は正しく判定された。また、これは知見であるが、VAS 値が大きい患者の方が効果をより良く予測できた。（図 3-2-10）

G. 考察 2

現在、問診データは、時系列として利用できるのは、288 症例であるが、今後どんどん増えていくと思われる。症例数が増えていくと今の解析に加えてさまざまなことが可能となる。予測の安定性も向上することが期待される。

より症例数が増えたときに、どのようなことが出来るかについて簡単に述べる。今回は、まだ診断処方の情報を使っていない。しかしながら、処方の情報と問診項目の相互作用が治療効果を決定しているということが考えられる。つまり、「問診項目がこういう値のときに、こういう処方をするとよく効く」、ということがあるかと思われる。その情報を抽出するためには、もう少しデータが必要かと思われる。なぜかと言うと、問診項目と処方との交互効果を考えた分、モデルは複雑になり、多くのパラメータを使用しなければならない。多くのパラメータを推定するためには、多くのデータが必要になるという単純な理由が一つである。もう一つの理由は、データがその情報を十分に持っていない可能性がある。その情報がノイズなのか、それとも情報なのかを識別することができるためにはもう少しデータ数が必要かと思われる。

また、今回の解析は、初診時から 3 カ月後という非常に短期の予測をしているわけであるが、データ数が増えると、もう少し中期から長期的なデータ解析ができるようになるのではないかとと思われる。（図 3-2-11）

H. 研究方法・成績・考察 3

問診データから患者の漢方の証を自動診断することがある程度可能であることを示すことが可能か、それを踏まえて問診データから患者の漢方の証を自動診断するための方式（プロトタイプ）を説明することが可能か検討した。

自動問診システムにより収集された問診 4336 レコード、漢方病名 4314 レコード、西洋病名 4346 レコード、薬剤 4306 レコードを対象として、ベイズ型情報量規準（BIC）を用いて変数の選択を行った。BIC は以下の式で定義される。

$$\text{BIC} = -2\log L(\mathbf{q}) + q\log n$$

ただし、 q はパラメータの個数、 n はサンプル数である。

BIC が最小となる変数の組を最適な変数として選択する。

虚実に関する検討を行った。対象は図 3-3-1 の通りであるが、まず、図 3-3-2 のように虚証とそれ以外の 2 群に分類して検討してみた。結果を図 3-3-3、図 3-3-4 に示すとおりであった。

その他（黒）は 3282 レコード中 19 例を除いて正しく判定できた（ただし、テストエラーというわけではない）。しかしながら、虚証（赤）に関しては正しく判定されているものの方が少ない。この判定方式の目的は、虚証であるか否かを問うているため、この性質は好ましくない。原因は、グループ間のサンプル数のアンバランスによる。要するに、その他である黒のグループのサンプル数が虚証である赤のグループに比べて 4 倍以上あるため、黒のグループのサンプルを正しく判定することに重きが置かれたと言うことになる。

これでは、この解析の目的「虚証である確率を求める」とは異なる判定方式になっているので、少し修正が必要となる。方法的には、いくつか考えられるが、まずは、簡単に中間証の

2018 レコードを除いてみた。結果は図 3-3-5、図 3-3-6 に示すとおりであった。

虚証グループの判定としては、随分と改善されましたが、もう一步の改善が期待される。除いた中間証のレコードを判別した結果、極端に大きい（高い確率で虚証）、極端に小さい（高い確率で虚証ではない）というものは無かった。サンプル数の違いもあり、全体的には中間証は「虚証ではない」という判定がされている（確率値から、その判定は強く示唆されるものではない）。虚証グループ=700、やや虚証、やや実証、実証=1264 とした。サンプル数のアンバランスも随分と改善されてはいるが、まだ 2 倍近い差もある。そこで、やや虚証も除外してみた。図 3-3-7、図 3-3-8、図 3-3-9 に示すとおりであった。

やや虚証、中間証を除き、虚証とやや実証+実証の比較にすることで虚証の予測はトレーニングエラーという観点からは随分と改善した（テストエラーは計算していないが、すでに情報量規準 BIC によりテストエラーを最小にするに近いモデルを選んでいる）。除いたやや虚証、中間証のレコードを予測した結果も、大体確率値が $[0, 1]$ 上の一様分布のようになったので、極端な傾向も見えず、良好な性質と言える。

次に、虚証+やや虚証、実証とやや実証の 2 グループとして検討した。結果は図 3-3-10 となった。重み付け尤度による検討（図 3-2-11）では図 3-3-12、図 3-3-13、図 3-3-14 となった。

サンプル数が大体同じになるように重み付けた結果、2つのグループの判定はかなりバランス良くなった。抜いた中間証のレコードの判別は、若干、虚証側に多く判定されているが、許容できるレベルと思われる。

次に、陰証・陽証について検討した。陰証=902例、やや陰証=893例、中間=1928例、やや陽証=185例、陽証=74例であ