

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 9 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22500432

研究課題名（和文） 検査・処方データを利用した多数薬剤配合による副作用の自動抽出

研究課題名（英文） Automatic selection of the adverse reactions caused by multiple specific drug combinations from laboratory and prescription data observation

研究代表者

高林 克日己 (TAKABAYASHI KATSUHIKO)

千葉大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：90188079

研究成果の概要（和文）：

臨床検査データの推移と投与薬剤の関連から半自動的に副作用を起こす薬剤の組み合わせの検出をする今回の手法で、新たな発見は得られなかった。現実には同時期に多数の薬剤が併用投与されていることと予防・治療での投与を排除できず、最終的には医療者の判断が不可欠である。また退院時サマリーからの検索はその内容が不備なことなどから偽陰性、偽陽性例が多く、サマリー記載の改善と構文マイニングツールの開発が望まれる。

研究成果の概要（英文）：

We squeezed the adverse reaction cases from the pattern of laboratory data change in admitted patients. Then checked the drugs used before the change and calculated the occurrence related to the adverse reaction cases for each drug. By comparing the occurrence of the cases with expected occurrence rate of the drug combination, we selected the specific combinations. However, they were considered not as the new unknown combination but the bystanders with other drugs, or treated for provocation or therapy. We concluded that each case must be evaluated by human, though computers can choose the high possibility cases. The approach from text mining of discharge summary failed because of many false positive and false negative cases. For example, only 82.9% was described about drug eruption in the diagnosed cases as drug eruption. Thus we need the education of writing discharge summaries as well as the development of syntactic mining.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学、医療情報システム

キーワード：薬剤反応性・生体生命情報学・人口知能・危機管理

1. 研究開始当初の背景

薬剤の副作用については必ずしもすべての症例が報告されているわけではなく、またそれが薬剤の副作用で起こっていることも

気がつかれない例が存在する。さらに複数の薬剤を併用することによっておこる障害についてはさらに不明の点が多い。

2. 研究の目的

薬剤のとくに多剤併用投与によって起こる薬剤性の肝障害、腎障害などの副作用を、病院方法システム内の電子情報、すなわち検査データ、処方注射オーダ、電子カルテ情報から特定することを目的にする。

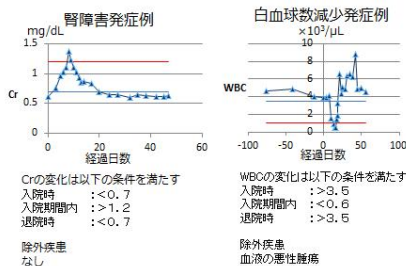
3. 研究の方法

今回の副作用の検出にあたっては、(1) 検査値やオーダを分析する方法、(2) 電子カルテのテキストマイニングを行う方法の2種類を考えた。さらに研究の途中から電子カルテの精度自身の問題に気づき、これについては(3)として、傷病名および(1)、(2)の結果を対比することで検討を行った。

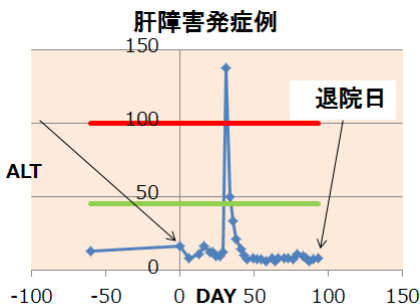
(1) 検査データ値から抽出

対象とする患者は1991年1月～2010年9月に千葉大学に入院した219,663症例が対象である。検査値の推移についてテンポラルアブストラクションを利用して異常症例を抽出する。

①千葉大学病院への入院患者に対して肝機能異常、腎機能障害、白血球減少、血小板減少を呈した症例を検査データの推移から抽出する。

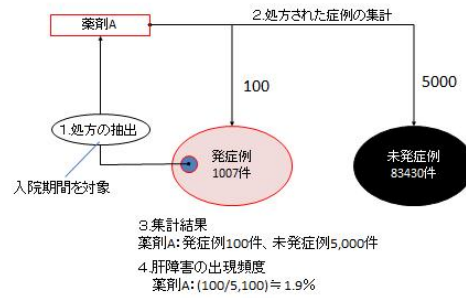


②それぞれの異常が検出された例に対して、その一定の前期間に投与され、原因薬物と推定される薬剤を処方、注射オーダから抽出する。



に
る期間

処方の抽出と集計



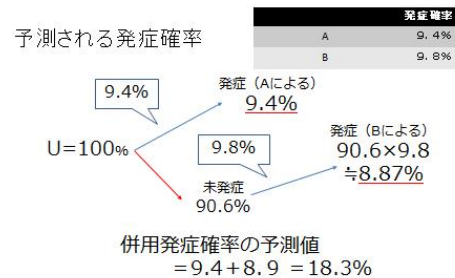
③特に肝機能障害と関係する頻度の高い薬剤を抽出する。④二剤以上の併用で、単剤投与から想定される理論値よりも出現頻度が高い薬剤の組み合わせを抽出する。

• 実際の発症確率

処方	発症	未発症
A	694	6696
B	74	683
A, B併用	18	20

Aの発症確率 $\frac{694}{694+6696} \approx 0.0939 \approx 9.4\%$
 Bの発症確率 $\frac{74}{74+683} \approx 0.0978 \approx 9.8\%$
 2剤を併用した場合の発症確率 $\frac{18}{18+20} \approx 0.474 \approx 47.4\%$

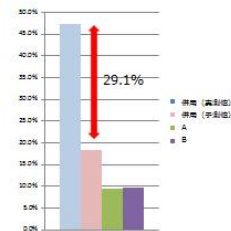
予測される発症確率



AとBを併用した場合の肝障害発症率

- 実測値: 47.4%
- 予測値: 18.3%
- 実測値 - 予測値 = 29.1%

実測値と予測値の差が大きな併用
➢ 相互作用の可能性



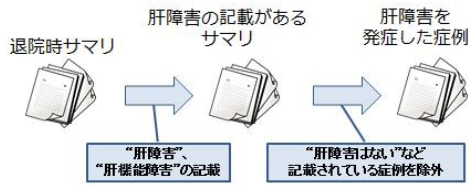
④これら薬剤の組み合わせの意味づけを薬剤情報の専門家と検討する。

(3) 電子カルテからのテキストマイニングによる抽出

2009年から2011年の3年間に千葉大学病院に入院した患者42,000名の電子カルテから病名、退院時サマリー、医師の診療記録、看護記録を利用して肝機能障害、糖尿病、血小板減少、薬疹についてその記載状況を検討する。また1)の研究で行った同一症例と対比して、その記載の蓋然性について検証する。テキストマイニングの手法についてはベクトルスペースモデルを用い、さらに構文解析も試みた。

肝障害発症例の検出

退院時サマリーの記載から肝障害の発症例を抽出



4. 研究成果

(1) 検査データからの分析結果

①まず肝機能障害、腎機能障害、白血球減少の頻度は以下ようになった。

肝障害 発症数:4,721例 (3.9%)
腎障害 発症数:275例 (0.4%)
白血球数減少 発症数:725例 (0.5%)

さらにこれらの障害に関与したと考えられる薬剤を検討すると

肝障害に関する薬剤 : 2,348品目
組み合わせ : 318,389通り

腎障害に関する薬剤 : 2,238品目
組み合わせ : 249,476通り

白血球数減少に関する薬剤 2,371品目
組み合わせ : 351,032通り

となった。
この結果からまずもっとも頻度の高い肝機能障害に対して、薬剤性肝障害である症例の検出を試みた。

②候補となる単一薬剤について全症例での使用例を検討し、その中で同様の肝

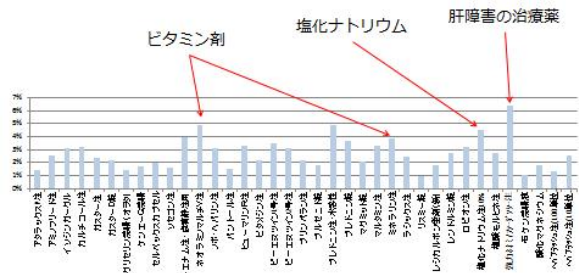
障害を起こしているものと起こしていないもの頻度を求めた。その結果として最も高い頻度からダウノマイシン 67.6%、バクトラミン 61.3%、アデラビン9号 56.9%イダマイシン 55.5%、リバレス 48.8%の順となった。

単剤の副作用関与確率

肝障害			腎障害			白血球数減少		
薬剤名	発症率	発症例数	薬剤名	発症率	発症例数	薬剤名	発症率	発症例数
ダウノマイシン注	67.7%	21	サンディニオン注	9.5%	10	グラシ注	47.8%	11
バクトラミン注	61.3%	19	プロシタ注 特注用	9.1%	12	マイドシタ注	47.8%	13
アデラビン9号	56.9%	17	濃製剤	6.7%	11	グラシ注特注用	38.6%	17
イダマイシン注	55.0%	11	塩酸リシコマイシン散	6.7%	18	ファンキシン内服錠	34.4%	16
リバレス注	48.8%	20	ジフルカンカプセル	6.6%	17	オンコピン注	24.1%	13
モロプロダ注	47.6%	10	塩酸リシキシン内服錠	6.7%	26	クロキサン注	19.8%	10
マプリン錠	46.4%	13	ゾドラックス錠	6.6%	10	チラルシン注	19.3%	24
エリルス注	45.5%	10	薬シロップ	6.6%	11	ラスチッド注	14.1%	10
サンディニオン注	43.0%	43	アロシタール	6.6%	10	エドネキサン注	11.8%	40
プロスタノジン注	42.4%	111	ファンキシンシロップ	6.4%	26	ガクサター	9.3%	10
キロサイド注	41.4%	41	リバレス錠	6.0%	14	イホマイド注	9.0%	23
キーエスツインの等注	41.1%	97	ワキシドーム注	6.0%	10	コスダゲン注	8.7%	11
オオラシナルチV注	39.6%	213	アサリン注	5.7%	11	アドリアシン注	8.3%	12
ジフルカン注	39.3%	59	PCOシ注特注用 (Domeq-Domeq)	5.5%	10	グアイモックス注	8.3%	12
グラシM注	38.5%	10			ファンキシンシロップ	7.2%	33	

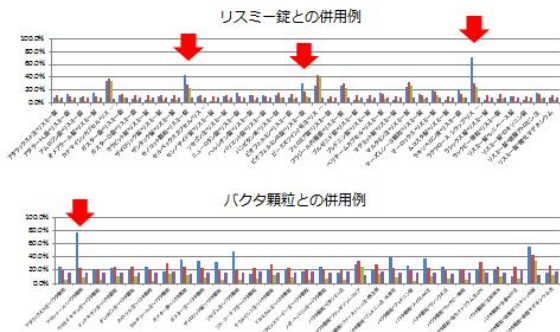
結果1: 単剤の関与確率

肝障害の発症率



③さらに2種類の薬剤の組み合わせが互いに無関係と考えられる理論値よりも著しく高値を示している組み合わせがリスミー、バクトラミンとの併用例などで認められた。

結果2: 相互作用による肝障害

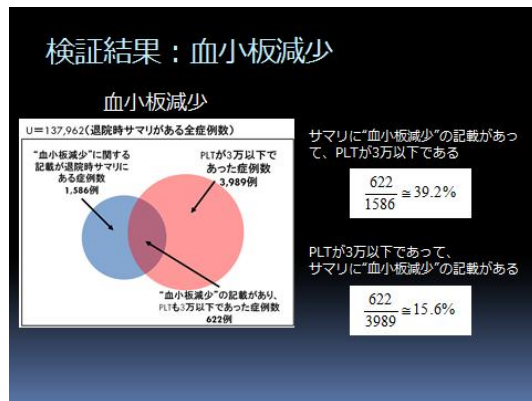


④これらの組み合わせについて薬剤情報の専門家に依頼して鑑定を行った。単剤についてもダウノマイシン、バクトラミンは同意が得られたがアデラビン

はビタミン剤であり、このような副作用は否定された。また組み合わせによる肝障害率の高値についても、それが原因であるというよりは、肝障害の治療で使われるもの、あるいはそのような病態に陥るときに使用される薬剤であり、直接肝障害の原因になっているとは考えにくいとされた。例えばバクトラミンとアロシトールはそれぞれの頻度が18%、10%であるのが併用すると実に78%に上昇する。しかし調べてみるとこの併用例はほとんどが小児科の白血病の患者であり、抗がん剤の投与によって起こる白血球の減少に伴う感染症の予防としてのバクトラミンと、大量の白血病細胞の崩壊のために起こる尿酸値の上昇に対するアロシトールの投与であり、肝障害は複数の抗がん剤の投与によって起こる現象であることがわかった。すなわち同時に偶発的に起こる現象であることが分かった。

(2) 電子カルテからの分析結果

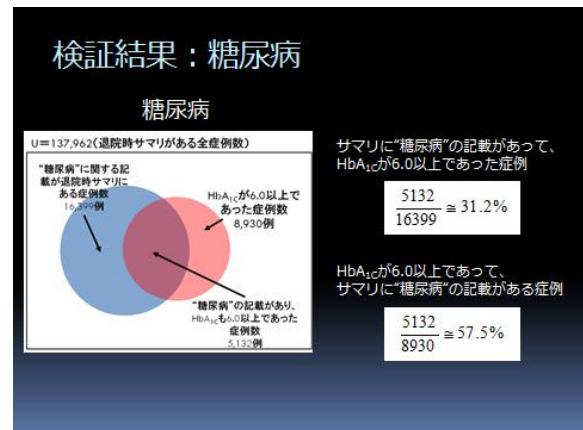
電子カルテによる検索では肝障害、肝機能障害という語句は84,473症例の退院時サマリー中に1007例(1.19%)に認められた。これは検査データで見出した薬剤性肝障害のパターン分析の30%にすぎなかった。また実際に単語のある文章を目視で検討すると、肝障害の疑いなどで実際に肝障害が認められている症例はこの中でさらに限定されることがわかった。さらに血小板減少についても検討した。



血小板減少についても上図のように検査値で3万未満になっているもので退院時サマリーに血小板減少を考えさせる単語が検出できるものは15.8%すぎなかった。一方で血小板減少という語句がある診療録で実際に血小板が3万未満のものは39.2%にすぎなかった。

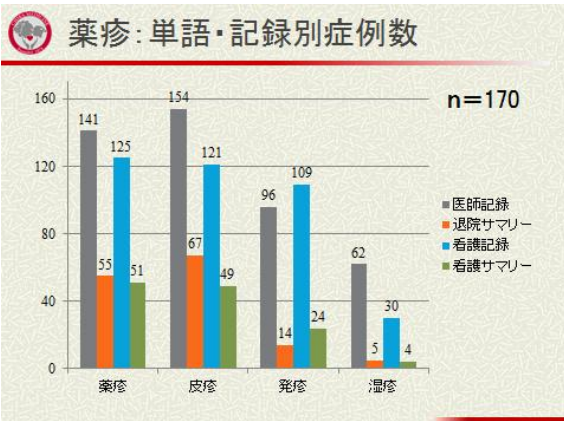
同様に糖尿病で検討しても、HbA1c (JDS)が6.1以上を示している例で退院時サマリーにそのような記載があるものは8930例中で

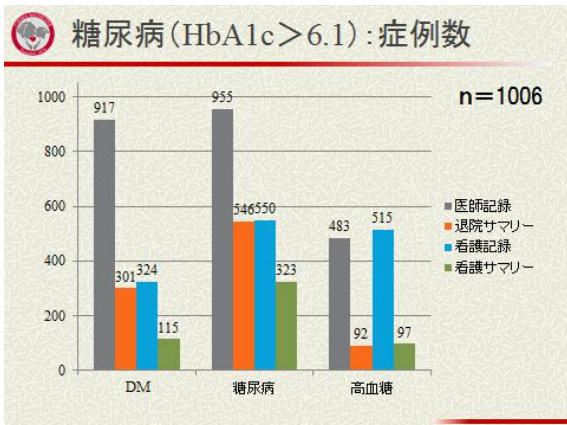
5132例(57.5%)、一方糖尿病の記載があつて実際にHbA1cが6.1以上の症例は16399例中5132例(31.2%)であつた。



そこで実際にどのくらいの頻度で文書中に関連用語が出現するのかを、医師の診療記録、退院時サマリー、看護記録、看護サマリートのそれぞれについて、薬疹、糖尿病、血小板減少に関連する用語の出現頻度を調べた。

退院時サマリーだけで考えると、薬疹については、薬疹、皮疹、発疹、湿疹の出現数について延べ合計数(一症例で複数用語の重複カウントを許す)にして141/170(82.9%)、同様に糖尿病では糖尿病、DM、高血糖の出現数について939/1006(93.3%)、3万/mm³未満の血小板減少については1122/1525(73.6%)であつた。これに対して医師診療録では薬疹453/170(266.4%)糖尿病2355/1006(234.1%)血小板減少5329/1525(349.4%)であつた。看護記録については、薬疹では385/170(226.5%)、糖尿病1389/1006(138.0%)血小板減少2417/1525(158.5%)で、退院時サマリーよりも頻度は高かつたが医師の記録を超えるものではなかつた。看護サマリーは薬疹では128/170(75.3%)、糖尿病では535/1006(53.2%)、血小板減少では521/1525(34.2%)といずれにおいても一番頻度が低かつた。





(3) 考察

検査データの変化からその前に投与された薬剤を抽出し、逆にその薬剤の投与全例における検査データの変化した例数を比較することでその副作用を検討した。しかし出現頻度が従来発表されている頻度よりも高く、この原因としては、それが当該薬剤の副作用ではなく、単に障害がおこったときに偶発的に処方された、あるいはむしろ治療的、予防的に投与されたものが含まれているためであった。さらに併用による可能性についての検討で、単なる偶発で起こる発症率よりも著しく高い併用の組み合わせについても検討したが、同様の結果になった。すなわちこのような副作用の可能性のある薬剤から絞り込む方法では偽陽性例が多すぎて、実際の原因となる薬剤の検出が困難であった。

今後は薬剤ごとにその投与時期における各検査値の推移を示すことで、より正確な副作用の可能性の検出を目指すことにするが、いずれにしても一例ごとにそれが真の副作用であるかの検証が必要で、可能性のある薬剤を検査データだけから検出することには限界があることは同様である。

一方電子カルテ、退院時サマリーなど診療記録からの検出にはさらに二つの問題があった。一つはこれらの記録からの用語の抽出のみでは偽陽性例があることで、このためには単なる単語の抽出だけでなく、構文マイニングを行う必要がある。最近富永らはサポートベクターマシン分析により診療録のテキストマイニングで腹痛について 97%の頻度で陽性例を抽出できたとしており、今後こうした手法の開発が進むものと期待される。もう一つの問題は偽陰性例で、すなわち退院時サマリーの自由文からの解析には限界があることを示している。ここで示されたように退院時サマリーでは内容が限定されてしまうため、確実に全ての情報が記載されているわけではなく、網羅的な検索には不適當であることがわかった。しかし全文検索においては前述の構文解釈が不可欠である。このように検査データ、処方データ、診療記録のテキス

トマイニングそれぞれでは副作用薬剤の検出には限界があり、最終的にはそれぞれを統合した検索を行うことが必要であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

- 1 Bates DW, Baysari MT, Dugas M, Haefeli WE, Kushniruk AW, Lehmann CU, Liu J, Mantas J, Margolis A, Miyo K, Nohr C, Peleg M, de Quirós FG, Slight SP, Starmer J, Takabayashi K, Westbrook JI. Discussion of "Attitude of physicians towards automatic alerting in computerized physician order entry systems". *Methods Inf Med.* 2013;52:109-27.
- 2 高林克日己 医療の最先端 内科学における医療情報学の応用 日本内科学会雑誌 2012 10;101:3239-46.
- 3 Bellazzi R, Diomidous M, Sarkar IN, Takabayashi K, Ziegler A, McCray AT. Data analysis and data mining: current issues in biomedical informatics. *Methods Inf Med.* 2011;50:536-44.
- 4 Takabayashi K, Doi S, Suzuki T. Japanese EMRs and IT in Medicine: Expansion, Integration, and Reuse of Data. *Health Inform Res.* 2011;17:178-83.
- 5 高林克日己 藤田伸輔 高齢社会における在宅医療センター構想 癌と化学療法 2011 38 Suppl 1:14-6.
- 6 鈴木 隆弘, 十時 章, 土井 俊祐, 木村 隆, 高林 克日己 退院時サマリーと検査結果のマッチングによる薬剤副作用情報の解析 2011 第 31 回日本医療情報学会抄録集 752-753
- 7 Takabayashi K. EMR systems and secondary use for the retrieval of similar case reports. 2010 55 GMDS-Jahrestagung 43.
- 8 十時 章, 鈴木 隆弘, 田村 俊世, 高林 克日己 副作用の発症と強く関連する薬剤併用例の抽出 2010 第 31 回医療情報学連合大会論文集 291-292.

[学会発表] (計 11 件)

- 1 高林克日己 鈴木隆弘 田辺政裕 電子化診療録二次利用のための診療録教育の重要性日本医学教育学会 2013
- 2 鈴木隆弘 土井俊祐 木村隆 高林克日己 電子カルテの記載による薬剤副作用情報の解析 平成 24 年度医療情報マネジメント部門連絡会議. 2013
- 3 Takabayashi K. Ways to analyze Hospital performance using hospital routine data.

EFMI (European Federation of Medical Informatics) 2013, Prague. 2013

4. Takabayashi K. Progress of Medical Informatics in the hospital. Memorial Symposium in Braunschweig. 2013.

5 Suzuki T Text mining for adverse reactions from EMR. German Japanese Medical Informatics (Text Mining) Symposium Chiba, 2013.

6 Takabayashi K, Doi S, Suzuki T. Japanese EMR and IT in Medicine APACHPC Seoul. 2011

7 高林 克日己 看護記録、医師の立場から : 電子カルテ時代に求められる看護記録とは? 第31回日本医療情報学会 2011

8 鈴木 隆弘, 十時 章, 土井 俊祐, 木村 隆, 高林 克日己 退院時サマリーと検査結果のマッチングによる薬剤副作用情報の解析 第31回日本医療情報学会 2011

9 十時 章, 鈴木 隆弘, 田村 俊世, 高林 克日己 副作用の発症と強く関連する薬剤併用例の抽出 第30回医療情報学連合大会 2010

10 Takabayashi K. Similar Case Report Retrieval by Text Mining Technique. Keynote Speech by GMDS(Annual Meeting of German Society of Medical Informatics), Manheim. 2010.

11 Akira Totoki, Suzuki Takahiroa, Toshiyo Tamura, Katsuhiko Takabayashi. Extraction of the medication closely relates to liver dysfunction in MEDINFO, Cape Town. 2010

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高林 克日己 (TAKABAYASHI KATSUHIKO)
千葉大学・医学部附属病院・教授
研究者番号 : 90188079

(2) 研究分担者

鈴木 隆弘 (SUZUKI TAKAHIRO)
千葉大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号 : 40323422

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

Tu・Bao・Ho (TU・BAO・HO)
北陸先端科学技術大学院大学・知識科学研究科・教授

研究者番号 : 60301199

土井 俊祐 (DOI SYUNSUKE)

千葉大学・医学部附属病院・客員研究員

研究者番号 : 90639072