

一般口演 | 医療データ解析

一般口演7

医療データ解析

2019年11月22日(金) 14:50 ～ 16:20 D会場 (国際会議場 2階中会議室201)

[2-D-2-03] 検査値変動幅は医師の判断にどう影響するか ーリアルワールドデータからの集団知抽出の試みー

○奥村 健馬¹、兵頭 勇己²、永田 桂太郎²、畠山 豊²、奥原 義保²（1. 高知大学医学部医学科先端医療学コース, 2. 高知大学医学部附属医学情報センター）

キーワード：logistic regression analysis, data mining, intra-individual variation

【序論】医師は様々な検査を行うが、それらのオーダーは無作為ではなく、患者から得られる様々な情報に基づいているはずである。医師の判断に影響する情報がどのようなものであるか明らかにできれば、臨床推論の定式化や医療の質評価に有用であると考えられる。臨床検査についての先行研究では、初回検査の値と次回検査との時間間隔について関係があることが述べられている。本研究では検査値の変動幅と検査頻度との関係、それらの死亡率への影響について検討する。

【方法】高知大学附属病院における2002年から2016年までの入院患者の検査データを対象とした。2週間で2回以上検査を行った期間における検査最大値と最小値の差を変動幅とし、各入院の最大変動幅を、それぞれの検査変動幅と定義、その期間での検査回数との相関を評価した。さらに、変動幅分布を3群（class1:0-50%値、class2:50-75%値、class3:75%-100%値）に分割し、死亡退院を目的変数とするロジスティック回帰分析を実施した。

【結果】回数と変動幅との相関係数は、WBC:0.56、AST:0.50、CRP:0.56となった。変動幅による死亡退院に対するclass2及びclass3のオッズ比は、WBC:2.65、11.32、AST:3.59、15.59、CRP:2.85、8.91となり全て有意だった。変動幅の代わりに回数で評価した際のオッズ比も全て1より大きく、全て有意だった。

【考察】回数と変動幅には正の相関があった。これは単純に検査回数を増やしたためだけとは考え難く、検査変動幅が大きい、つまり患者の状態が不安定なため検査回数を増やしていると考えられる。

検査変動幅が大きい群は、小さい群に比べて死亡率が有意に高い。つまり検査回数が多いと死亡率が高いが、患者の状態に応じて検査が行われ、それらの変動が大きいと死亡リスクが高まることがわかる。

検査変動幅は医師の判断にどう影響するか

- リアルワールドデータからの集団知の抽出 -

奥村 健馬^{*1}、兵頭 勇己^{*2}、
永田 桂太郎^{*2}、畠山 豊^{*2}、奥原 義保^{*2}

^{*1} 高知大学医学部医学科先端医療学コース、^{*2} 高知大学医学部附属医学情報センター

How does laboratory test variation affect physicians' decision?

- Group intelligence extraction from the real world data-

Kemma Okumura^{*1}, Yuki Hyohdoh^{*2}, Keitaro Nagata^{*2}, Yutaka Hatakeyama^{*2}, Yoshiyasu Okuhara^{*2}

^{*1} Center for innovative and Transitional Medicine, Kochi Medical School, Kochi university

^{*2} Center of Medical Information Science, Kochi Medical School, Kochi university

Physicians order a variety of laboratory tests. Their orders are not random since it should be based on various information obtained from the patient. Previous studies on laboratory tests have stated that there is a relationship between the value of the first test and the time interval between the next test. In this study, we examined the relationship between the fluctuation range of test values and the test frequency, and their effect on mortality. As a result, there was a correlation between the fluctuation range and the number of tests in a certain period. There was also a relationship between variation and mortality. If it is possible to clarify details about what kind of information affects physicians' decision, it is considered useful for the formulation of clinical reasoning and the evaluation of medical quality.

Keywords: logistic regression analysis, data mining, intra-individual variation

1. 結論

医師は様々な検査を行うが、それらのオーダーは無作為ではなく、患者から得られる様々な情報と医師の経験、医学知識に基づいているはずである。医師の判断に影響する情報がどのようなものであるか明らかにできれば、臨床推論の定式化や医療の質評価に有用であると考えられる。臨床検査についての先行研究では、初回検査の値と次回検査との時間間隔について関係があることが述べられており、検査間隔から集団での検査値の正常範囲について考察されている¹⁾。他には検査の測定回数が死亡率に関係することが示されている²⁾。一方で個体内変動と検査回数の関係については述べられていない。

2. 目的

本研究では個体内の変動幅に着目し、検査値の変動幅と医師がオーダーする検査の頻度との関係、それらの死亡率への影響について検討し、実診療データにおける検査回数と変動幅の意味を考察する。

3. 方法

高知大学医学部附属病院における病院情報システムに保存されている匿名化データを用いて、2002年から2016年までの入院患者の検査データ抽出し、対象とした。

2週間で2回以上各検査を行った患者を抽出し、その期間における各検査最大値と最小値の差を変動幅とした。各入院期間について、それぞれの変動幅の最大値を入院期間での各個体の変動幅とした。その期間での検査回数を、その入院期間での各個体の検査回数とした。スピアマンの順位相関係数で個体の変動幅と検査回数との相関を評価した。

さらに、変動幅分布を3群(class1:0-50%値、class2:50-75%値、class3:75%-100%値)に分割し、死亡退院を目的変数とするオッズ比を取得した。また、死亡退院に対する検査回数のオッズ比を取得した。

検査項目はJCCLS 共用基準範囲として挙げられている42項目を選択した。さらに、基準の範囲が性別によって異なる12項目(ALT, ChE, CK, CRE, Hb, HDLC, HT, IgM, RB C, TG, UA, γ GT)については、男女を分けて、男性のものと女性のものにわけて、計52項目(表1および表2を参照)について解析を行った。解析における有意水準は0.05として、解析にはR3.0.0を用いた。

4. 結果

4.1 変動幅と検査回数についての相関

対象とした検査項目における変動幅と検査回数のデータ数、相関係数および死亡退院における各オッズ比を表に示す。また、相関係数が比較的高く、検査回数に対しての変動幅が典型的なパターンを示すCRPとWBC、相関係数が0に近く、非典型的なパターンを示すAMYについて、横軸を検査回数、縦軸を変動幅とした箱ひげ図と、横軸を検査回数、縦軸を検査人数とした折れ線グラフを図に示す。

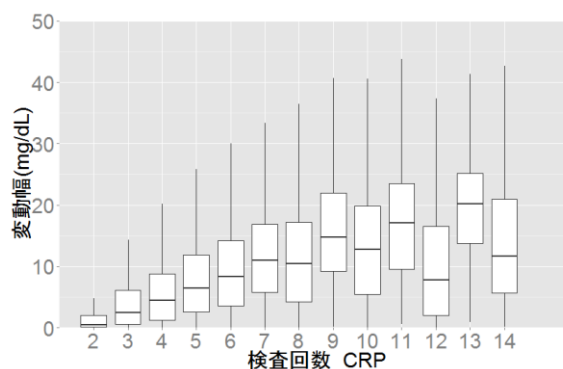


図1—A 検査回数と変動幅_CRP

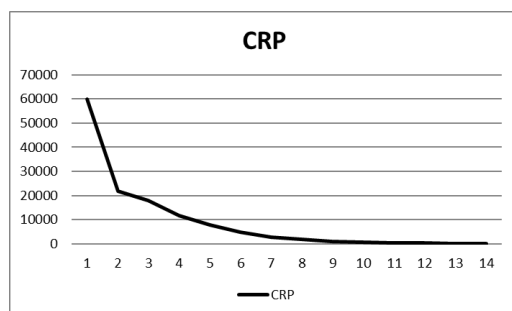


図1-B 検査回数と人数_CRP

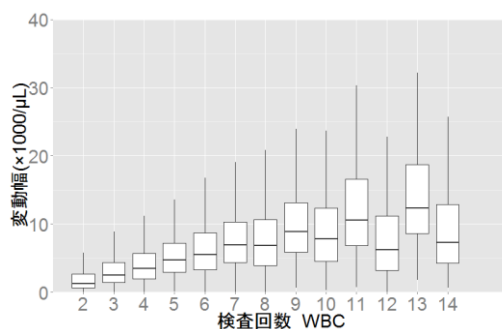


図2-A 検査回数と変動幅_WBC

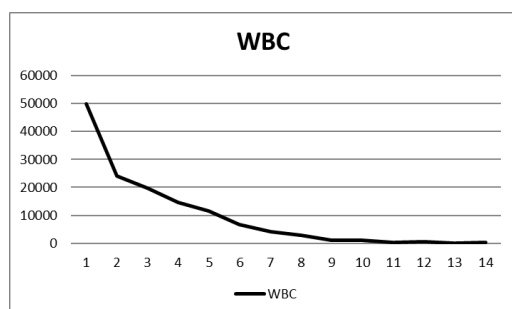


図2-B 検査回数と人数_WBC

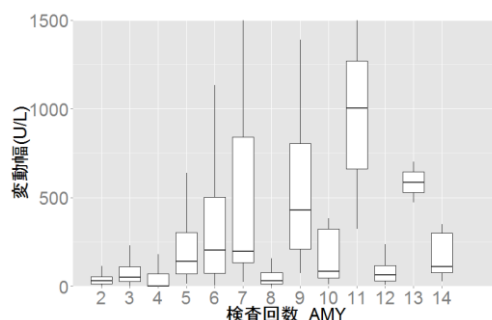


図3-A 検査回数と変動幅_AMY

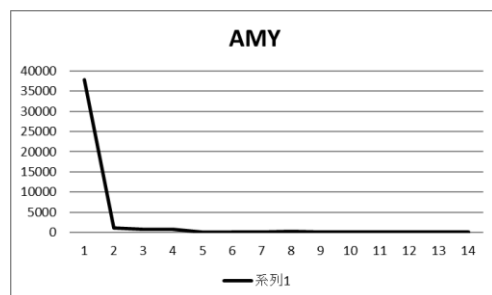


図3-B 検査回数と人数_AMY

4.2 変動幅と検査回数の死亡退院への影響

変動幅による死亡退院に対する class2 および class3 のオッズ比は、表 1 および表2のようになった。相関係数(a)では変動幅と検査回数の相関係数を示した。またオッズ比(b1)、95%信頼区間(b1)、オッズ比(b2)、95%信頼区間(b2)ではそれぞれ class1 に対する class2 の死亡のオッズ比および 95%信頼区間、class2 に対する class3 の死亡のオッズ比および 95%信頼区間を示した。オッズ比(c)、95%信頼区間(c)には検査回数におけるオッズ比および 95%信頼区間を示した。

グループ A-1 (40 項目) では、HbA1c を除き、class2、class3 の死亡のオッズ比と検査回数に対しての死亡のオッズ比はいずれも有意となり、グループ A-2 (2 項目) では class2 の死亡のオッズ比は有意とならなかったが、class3 の死亡のオッズ比と検査回数に対しての死亡のオッズ比が有意となった。HbA1c では、class2、class3 の死亡のオッズ比はどちらも有意であったが、検査回数に対しての死亡のオッズ比は有意とならなかった。

グループ B では、class2、class3 いずれも有意とならなかったが、検査回数に対しての死亡のオッズ比は有意となった。

グループ C では、class2、class3、検査回数に対してのオッズ比は IgMM、IgA を除き、いずれも有意とならなかった。IgMM、IgA では class2 に対する class3 の死亡のオッズ比のみ有意となった。

5. 考察

5.1 検査回数と人数

各検査について検査回数と人数の関係では、1 回しか検査を行っていない人数が最も多く、それ以外でも 2 回か 3 回までしか検査を行っていないデータが大半であった。多くの検査を行っている患者は変動が大きいものか、病態に変化があったものであることが考えられる。また、通常 2 週間という短い期間ではそれほど頻回に検査を行わないこと、定期的に行う検査であっても 1 週間に一回または 2 週間に一回行うものが多いため、頻回に検査を実施している患者はほとんど存在しないと考える。

WBC や CRP はスクリーニングに用いられる検査であり、全体の人数が多くなっている。一方 AMY では検査人数が少ない。これは、AMY が特定の疾患を対象にしている、この検査を必要とする背景の疾患の数が WBC や CRP などに比べて少ないためと考えられる。

5.2 検査回数と変動幅

WBC や CRP の結果が示したように検査回数と変動幅には相関が確認できた。また、多くの検査項目でも同様に相関が確認できた。変動幅が病態の不安定さを示すことと、病態が安定しない患者については多くの検査オーダーを実施していること、この 2 点に関連している。そのため変動幅と検査回数が相関していると考えられる。

まず、変動幅が病態の不安定さを示すことについては、病態そのものによる影響と、病態に対しての治療が影響しているものの 2 つが考えられる。病態そのものによる影響は、病態によって正常な機能が障害され体内での恒常性が維持できず、生じるものである。病態に対しての治療の影響は、一時的に正常値を外れた検査項目が医師の目にとまり、それらを正常な範囲に戻そうとして、治療が行われ、検査値が変動するものである。その他にも治療の過程で意図せず、検査値の

変動に影響を与える場合がある。

次に、病態が安定しない患者では多くの検査オーダーが実施されることについて、変動を観察するために検査を行っていることと、治療を行いその結果を評価するために検査を行っていることが考えられる。また、基準値を超える検査値に対して再度検査を行うことも考えられる。逆に、一度検査を行い、基準の範囲内であれば、それほど頻回に検査を行うことはないと考ええる。

加えて、1、2回目のスクリーニング検査では正常な変動する個体を多く含む群に対して行われ、正常でないものについては何度も検査が行われる。基準の範囲のものは初期の検査でのぞかれ、基準の範囲を外れるものや、大きな変動を示すものは、治療や再検査などのアプローチをうける。

以上のことから、検査値の変動が大きいことは、病態が不安定で変動が大きいことや治療が重点的に行われていることを示していると考えられる。そして、病態や治療などで検査値の変動が予想される場合に検査が行われるため、検査回数と変動幅に相関がみられることが説明できる。また、単純にスクリーニング検査の構造を考えると、検査回数が少ない群は、正常な変動をする患者を多く含むため、全体として変動幅の中央値が低く出ているとも読み取れる。

一方で AMY を含むいくつかの項目では相関係数が低くなった。相関がみられなかった要因として AMY が通常の血液スクリーニングの項目には含まれず、膵臓疾患を確認するために用いられていることが影響していることが考えられる。AMY では他のスクリーニング検査に比べて、母数が少なく、正常な範囲での変動を示す患者が少ないため、多くの患者がある程度の変動をし、少ない回数の検査でも大きな変動を示している可能性がある。

また、AMY では患者の病態によらず、経過観察を目的として検査オーダーを定期的の実施することが考えられる。実際 AMY は急性膵炎において回復期で日差変動があるため、1日に何度も測定をする場合があるとされる³⁾。そのため、相関が低く算出されたことも考えられる。

5.3 変動量と死亡退院の関係

変動幅は上記のように、病態と治療に関連していると考えられる。変動幅そのものが病態の不安定さを示していて、病態が不安であれば、死亡退院を導く可能性が高いため、変動幅と死亡退院についてのオッズ比が有意なのだと考えられる。さらに病態が不安定で死亡の危険性が高いときに医師は重点的に治療を行う。その治療によって変動が引き起こされていると考え、変動が大きい患者に関しては、治療の重要

度が高い、つまり死亡退院の可能性が高いことでオッズ比が有意なのだと考えられる。

オッズが有意とならなかった項目については、検査の変動が死亡に対して、影響が小さいこと。検査項目が病態によって短期間で変化をしないことが考えられる。脂質関連の項目については、これらの項目が長期的に病態へ間接的に関連している場合が多く、変動が短期的な死亡に関連しないことが考えられる。

5.4 研究の限界

本研究では2週間で入院患者のデータを区切っているため、それより長期的な検査の変動については確認できない。また入院患者についてのみであるため、外来の患者については確認できない。

本研究では検査の変動に着目し、検査値のベースラインについては評価をしていない。

6. 結論

検査回数と検査の変動幅の間には関係性が認められた。そこには病態やその変動に対して治療や検査オーダーを実施する医師の判断が大きく反映されていると考えられる。そしてそれらは患者の予後にも表れている。一定期間での検査回数や変動幅は電子カルテに蓄積された患者の実際の診療データを読み解く上で、医師の判断を表す重要な情報であると考ええる。患者の予後等を考える上では、検査値だけではなく検査回数や変動幅にも着目すべきである。

また、検査オーダーと治療についてそれまでの検査回数と変動幅がどのように影響するのかを定式化することができれば、臨床推論を定式化するのに大きく役立つと考えられる。本研究では変動幅が検査回数と相関し、有用であることの一端を示した。

7. 参考文献

- 1) Weber GM, Isaac SK. Extracting physician group intelligence from electronic health records to support evidence based medicine. PloS one 2013 ; 8 (5) : e64933.
- 2) Zhang Z, Goyal H, Lange T, Hong Y. Healthcare processes of laboratory tests for the prediction of mortality in the intensive care unit: a retrospective study based on electronic healthcare records in the USA. BMJ open 2019 ; 9 (6) e028101.
- 3) 河合 忠, 屋形 稔, 伊藤 喜久, 山田 俊幸. 異常値の出るメカニズム第6版3刷. 医学書院. 2014. 258-260

表 1 各検査における検査回数との相関係数および変動幅、検査回数の死亡退院に対するオッズ比(A-1,2)

グループ	名称		略	相関係数 (a)	オッズ比 (b1)	95%信頼区間 (b1)	オッズ比 (b2)	95%信頼区間 (b2)	オッズ比 (c)	95%信頼区間 (c)	人数
A-1	アルブミン		ALB	0.490	**1.72	1.5,1.98	**3.9	3.48,4.37	**1.11	1.1,1.12	49165
	アルカリホスファターゼ		ALP	0.515	**2.62	2.39,2.86	**12.62	11.72,13.58	**1.12	1.11,1.13	124594
	アラニンアミノトランスフェラーゼ	女	ALT	0.487	**2.95	2.62,3.32	**8.93	8.07,9.89	**1.13	1.12,1.14	67003
	アミラーゼ	男	ALTM	0.506	**2.44	2.2,2.71	**7.4	6.77,8.09	**1.11	1.1,1.11	72488
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ		AMY	0.140	**2.39	1.61,3.56	**5.1	3.58,7.26	**1.04	1.03,1.06	3273
	カルシウム		AST	0.502	**3.59	3.11,4.15	**15.59	13.75,17.67	**1.07	1.07,1.08	92529
			Ca	0.431	**1.51	1.38,1.64	**3.29	3.06,3.53	**1.05	1.04,1.06	57389
	コリンエステラーゼ	女	ChEF	0.408	**1.28	1.07,1.53	**2.2	1.88,2.57	**1.11	1.1,1.13	24495
		男	ChEM	0.483	**1.22	1.06,1.4	**1.62	1.42,1.83	**1.1	1.09,1.11	24504
	クレアチニン・ホスホキナーゼ	女	CKF	0.498	**2.31	2.01,2.65	**11.6	10.38,12.96	**1.12	1.11,1.14	59152
		男	CKM	0.545	**2.78	2.48,3.11	**11.17	10.16,12.29	**1.11	1.1,1.12	65442
	クロール		CL	0.590	**2.29	1.97,2.67	**13.36	11.74,15.2	**1.11	1.1,1.12	75897
	クレアチニン	男	CREM	0.549	**2.11	1.63,2.73	**15.65	12.67,19.32	**1.12	1.11,1.14	41897
	C反応性蛋白		CRP	0.564	**2.85	2.51,3.24	**8.91	7.98,9.95	**1.14	1.13,1.15	71904
	グロブリン		GLB	0.453	**1.42	1.22,1.65	**3.04	2.66,3.47	**1.09	1.08,1.11	30033
	グルコース		GLU	0.490	**2.9	2.57,3.28	**7.02	6.3,7.83	**1.13	1.12,1.14	67284
	ヘモグロビン	女	HBF	0.627	**1.86	1.51,2.31	**9.59	8.09,11.36	**1.11	1.1,1.12	44852
		男	HBM	0.646	**1.95	1.64,2.31	**7.84	6.82,9.01	**1.1	1.09,1.11	43655
	ヘマトクリット	女	HTF	0.636	**2.2	1.78,2.73	**10.43	8.79,12.38	**1.11	1.1,1.12	45026
		男	HTM	0.656	**2.08	1.75,2.48	**8.37	7.29,9.62	**1.1	1.09,1.11	43799
	カリウム		K	0.590	**2.86	2.41,3.39	**18.37	15.81,21.35	**1.1	1.1,1.11	77239
	乳酸脱水素酵素		LD	0.536	**3.12	2.83,3.43	**17.47	16.11,18.94	**1.09	1.09,1.1	127929
	平均赤血球ヘモグロビン量		MCH	0.595	**1.69	1.46,1.95	**7.69	6.84,8.64	**1.11	1.11,1.12	85856
	平均赤血球ヘモグロビン濃度		MCHC	0.629	**2.21	1.86,2.63	**11.47	10,13.16	**1.13	1.12,1.14	67910
	平均赤血球容積		MCV	0.621	**2.03	1.59,2.58	**14.58	12,17.72	**1.14	1.13,1.15	65108
	ナトリウム		Na	0.584	**1.66	1.4,1.97	**12.25	10.8,13.9	**1.11	1.11,1.12	76714
	無機リン		P	0.341	**1.36	1.19,1.54	**3.9	3.48,4.36	**1.04	1.02,1.05	19685
	血小板数		PLT	0.614	**2.06	1.86,2.27	**3.2	2.91,3.51	**1.11	1.1,1.11	88895
	赤血球数	女	RBCF	0.625	**1.97	1.59,2.44	**9.26	7.83,10.94	**1.11	1.1,1.12	45047
		男	RBCM	0.649	**1.98	1.67,2.34	**7.57	6.63,8.65	**1.1	1.09,1.1	43834
	総ビリルビン		TB	0.479	**1.65	1.43,1.91	**5.29	4.79,5.84	**1.16	1.15,1.17	72422
	総コレステロール		TC	0.451	**1.57	1.4,1.77	**3.06	2.76,3.39	**1.12	1.11,1.14	45316
	総蛋白		TP	0.506	**1.82	1.63,2.03	**3.3	3,3.63	**1.12	1.11,1.13	65302
	尿酸	女	UAF	0.524	**1.86	1.5,2.31	**8.93	7.53,10.6	**1.15	1.13,1.17	27757
		男	UAM	0.558	**1.59	1.33,1.9	**5.99	5.21,6.89	**1.14	1.13,1.16	28497
	尿素窒素		UN	0.553	**1.86	1.55,2.25	**18.04	15.69,20.75	**1.15	1.14,1.16	80766
	白血球数		WBC	0.559	**2.65	2.31,3.05	**11.32	10.1,12.7	**1.1	1.1,1.11	88843
	γ-グルタミルトランスベプチダーゼ	女	γGTF	0.453	**5.1	4.38,5.92	**17.22	14.92,19.87	**1.11	1.1,1.12	67514
		男	γGTM	0.457	**3.39	3.05,3.77	**9.35	8.45,10.34	**1.11	1.1,1.12	64926
	ヘモグロビンA1c		HbA1c	-0.722	**2.62	2.39,2.86	**12.62	11.72,13.58	0.83	0.67,1.03	3786
A-2	A/G比		A/G	0.396	1.1	0.94,1.3	**2.2	1.92,2.51	**1.08	1.06,1.1	25530
	クレアチン	女	CREF	0.515	NULL	NULL	**13.2(注)	10.51,16.58	**1.14	1.12,1.15	38658

* p 値 <0.05

** p 値 <0.01

(注) 変動が0となる患者が全体の50%を超えているため、class1 と class2 の階級が分かれず、class2 と class3 で比較をした。

表 2 各検査における検査回数との相関係数および変動幅、検査回数の死亡退院に対するオッズ比(B,C)

グループ	名称		略	相関係数 (a)	オッズ比 (b1)	95%信頼区間 (b1)	オッズ比 (b2)	95%信頼区間 (b2)	オッズ比 (c)	95%信頼区間 (c)	人数
B	HDLコレステロール	女	HDL-CF	-0.204	1.27	0.36,4.54	1.51	0.42,5.38	*1.29	1.06,1.58	1161
		男	HDL-CM	-0.285	0.53	0.06,5.15	1.71	0.38,7.67	**1.35	1.15,1.59	1012
	LDLコレステロール		LDL-C	-0.278	0.8	0.25,2.57	0.75	0.23,2.42	**1.32	1.13,1.53	1555
	中性脂肪	女	TGF	-0.138	0.39	0.11,1.34	0.89	0.36,2.21	*1.15	1.03,1.27	1406
		男	TGM	-0.258	2.31	0.7,7.63	2.07	0.59,7.19	**1.29	1.1,1.52	1208
C	補体蛋白C3		C3	-0.439	0.67	0.07,6.51	2.73	0.6,12.49	0.97	0.63,1.48	342
	補体蛋白C4		C4	-0.482	1.3	0.21,7.94	1.88	0.37,9.53	0.97	0.63,1.48	339
	鉄		Fe	-0.440	1.38	0.7,2.72	1.32	0.68,2.58	0.81	0.59,1.12	636
	免疫グロブリンA		IgA	-0.763	Null	Null	*2.34(注)	1.06,5.15	1.02	0.89,1.17	349
	免疫グロブリンG		IgG	-0.604	1.01	0.4,2.59	1.61	0.71,3.67	1.01	0.87,1.18	450
	免疫グロブリンM	女	IgMF	-0.739	1.62	0.35,7.62	1.9	0.45,8	1.16	0.7,1.92	170
		男	IgMM	-0.741	NULL	NULL	*3.62(注)	1.3,10.08	0.89	0.62,1.27	169

* p 値 <0.05
** p 値 <0.01
(注) 変動が0となる患者が全体の50%を超えているため、class1 と class2 の階級が分かれず、class2 と class3 で比較をした。