

一般口演 | 医療データ解析

## 一般口演16

### 医療データ解析

2019年11月23日(土) 14:40 ~ 16:40 B会場 (国際会議場 2階コンベンションホールB)

#### [3-B-2-07] 大規模症例データベースから肝不全症例を抽出するアウトカム定義の開発

○伊豆倉 理江子<sup>1</sup>、神田橋 忠<sup>2</sup>、野尻 千夏<sup>2</sup>、国府島 庸之<sup>3</sup>、加藤 正樹<sup>3</sup>、山下 貴範<sup>2</sup>、野原 康伸<sup>2</sup>、宇山 佳明<sup>4</sup>、中島 直樹<sup>2</sup> (1. 九州大学大学院 医学研究院 基礎医学部門 社会環境医学講座, 2. 九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター, 3. 九州大学大学院 医学研究院 病態制御内科学講座, 4. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構)

キーワード : phenotyping algorithm, Liver failure, Medical information database network (MID-NET)

【目的】本邦の大規模症例データベースのうち、医療情報データベース（以下、MID-NET）を用いて肝不全（急性肝不全及び遅発性肝不全）症例を抽出するスクリプト（以下、アウトカム定義）を開発し、その精度を検証した。

【方法】MID-NETに集積された診療データ（構造化データ）を用いて、2013年1月から2017年12月に本院を受診した患者を対象とした。①DPC傷病名（以下、病名ベース）を条件としたものと、専門医の見解に基づき肝不全の病名登録がない潜在的肝不全症例を抽出するために検体検査結果（以下、検査値ベース）を中心とした計2種類の初期アウトカム定義を作成し、該当症例を抽出した。②病名ベース、検査値ベースから計200症例をランダムサンプリングし、判定基準に従って1症例につき2名の専門医が独立して真偽を判定した。③Gradient Boosting Decision Treeにより示された重要変数を新たに真症例の抽出条件に追加する等により初期アウトカム定義を修正した。各定義の妥当性指標として陽性的中度（PPV）、ケース内感度（真偽判定を実施した症例内の感度）を算出した。

【結果・考察】病名ベースの初期アウトカム定義はPPV 75.0%であったが、検査ベースではPPV 0%と真症例が抽出されなかった。そのため、検査値ベースに関しては、病名ベースを合わせた全200症例の中から「傷病名」を抽出条件に使用せずに病名ベースの真症例を予測する変数を追加する手法で初期アウトカム定義を修正した。最終的には、病名ベース：PPV 93.5%、ケース内感度96.7%（F値：0.951）、検査値ベース：PPV89.7%、ケース内感度86.7%（F値：0.881）まで精度を向上させることができた。本研究はPMDAを代表とするAMED事業の一環であり、今回の修正版アウトカム定義は複数施設にて妥当性が検討される予定である。

# 大規模症例データベースから肝不全症例を抽出するアウトカム定義の開発

伊豆倉 理江子<sup>\*1</sup>, 神田橋 忠<sup>\*2</sup>, 野尻 千夏<sup>\*2</sup>, 山下 貴範<sup>\*2</sup>, 野原 康伸<sup>\*2</sup>,  
宇山 佳明<sup>\*3</sup>, 中島 直樹<sup>\*2</sup>

- 九州大学大学院 医学研究院 基礎医学部門 社会環境医学講座,
- 九州大学病院 メディカル・インフォメーションセンター, 3. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構

## The development of phenotyping algorithm for identifying liver failure using large-scale database

Rieko Izukura<sup>\*1</sup>, Tadashi Kandabashi<sup>\*2</sup>, Chinatsu Nojiri<sup>\*2</sup>, Motoyuki Kohjima<sup>\*3</sup>, Masaki Kato<sup>\*3</sup>, Takanori Yamashita<sup>\*2</sup>,  
Yasunobu Nohara<sup>\*2</sup>, Yoshiaki Uyama<sup>\*4</sup>, Naoki Nakashima<sup>\*2</sup>

- \*1 Department of Social and Environmental Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University,  
\*2 Medical Information center, Kyushu University Hospital, \*3 Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, \*4 Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

**[Aim]** We validated a phenotyping algorithm for identifying both acute liver failure and late-onset hepatic failure (liver failure) using large-scale of medical information database (MID-NET). **[Method]** We created two types of initial algorithms based on disease diagnosis (*initial algorithm A*) and laboratory value (*initial algorithm B*), respectively. Total 200 were randomly collected out of the extracted cases from each algorithm and reviewed by two experts independently. These initial algorithms were modified by using Gradient Boosting Decision Tree technique. The validity of algorithm was assessed by the positive predictive values (PPV) and sensitivity within the samples. **[Result & Discussion]** The *initial algorithm B* was 0% although the PPV of *algorithm A* was 75.0%. Therefore, at the modification process of *initial algorithm B*, it was devised to predict specific variables except to disease diagnosis for identifying true-positive cases of *initial algorithm A* out of 200 cases. Finally, *initial algorithm A* was improved to the PPV of 93.5%, the sensitivity within cases of 96.7%, F-value of 0.951. On the other hands, the *initial algorithm B* was modified with the PPV of 89.7%, the sensitivity within cases of 86.7%, F-value of 0.881. The validity of these algorithms will be examined by using MID-NET database set at a few medical institutions.

**Keywords:** phenotyping algorithm, Liver failure, Medical information database network (MID-NET)

### 1. 結論

医療情報データベース事業(MID-NET)とは、厚生労働省と PMDA を中心に医薬品の副作用検知を目的として構築した大規模症例データベース解析事業であり、2018 年末時点において、約 470 万人(全国 10 拠点 23 施設の協力医療機関)の診療データ(電子カルテ、レセプト、DPC)を擁する<sup>1)</sup>。

医薬品の多くは肝臓で代謝され、多様な代謝産物が肝臓内に出現・蓄積するため、副作用として肝障害を起こしやすいと言われている<sup>2)</sup>。中でも肝不全は医薬品リスク管理計画の中に挙げられる重篤な有害事象であり、これらの早期発見、被害の拡大防止及び早急な安全対策の構築のため、MID-NET のような大規模データベースを用いた解析事業が極めて重要となる。

データ駆動型臨床研究の実施にあたり、用いるデータベースから対象となる疾患や病態を発生した症例を利活用可能な構造化データを用いて、できるだけ正確に特定・抽出するためのアルゴリズム(以下、アウトカム定義)の確立が重要となる。特に MID-NET においては、2018 年度より本格的な運用がはじまっており、適用できるアウトカム定義の開発が急がれる。

本研究の目的は、報告例の多い有害事象の一つである急性肝不全あるいは遅発性肝不全(以下肝不全)を対象として、MID-NET を用いて網羅的に抽出するためのアウトカム定義を開発することである。

### 2. 方法

#### 2.1 対象

2013 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日において、九州

大学病院(以下、本院)に登録のある全入外来患者 191,154 名を対象とした。

#### 2.2 データセット

アウトカム定義の作成/修正において、MID-NET で利活用可能な下記のデータ種目を用いた(表1)。

表 1 データセット

データ種目	データソース
傷病名	SS-MIX2/DPC
処方オーダ	SS-MIX2/レセプト/DPC
注射実施	SS-MIX2/レセプト/DPC
検体検査	SS-MIX2/レセプト
手術実施	レセプト
診療行為	レセプト
患者基本情報	SS-MIX2

#### 2.3 アウトカム定義の開発手順

肝不全との判別が難しい病態(例:播種性血管内凝固)が存在するという専門医の見解を基に、傷病名を中心としたアウトカム定義に加え病名登録されない真症例を特定するためのアウトカム定義の開発を試みた(図1)。

#### 工程 1: メインのアウトカム定義の作成

(1) 専門医の見解や診療ガイドライン等をもとに傷病名をベースとしたアウトカム定義(以下、初期アウトカム定義 A)を作成する

(2) (1)の傷病名ベースの初期アウトカム定義 A により症例を抽出する

(3) (2)からランダムサンプリングした症例に対し、2名の肝臓専門医が診療録などを確認して真偽判定する。アウトカム定義の妥当性の指標として陽性的中度(以下、PPV)を算出する。

(4) (3)の真症例を目的変数とし、Gradient Boosting Decision Tree (GBDT)を用いて肝不全症例の予測に寄与する重要変数を特定し、PPVや感度(ケース内)をみながらこれらを初期アウトカム定義に追加するなどして定義を修正する。最終的にはF値の最も高いものを修正版アウトカム定義とする(修正版アウトカム定義A')。

**工程2: 工程1で非抽出の真症例特定のためのアウトカム定義の作成**

- (5) 傷病名以外の構造化データ(検査値、処方等)を用いた初期アウトカム定義Bを作成する
- (6) 初期アウトカム定義Bにより症例を抽出し、さらに工程1の(2)で抽出された症例を除く
- (7) (6)の症例をランダムサンプリングした症例に対し、専門医レビューにより真偽判定する
- (8) 工程1の(4)と同様の方法で、GBDTを用いて初期アウトカム定義Bを修正する(修正版アウトカム定義B')
- (9) (4)と(8)から最終アウトカム定義を完成する

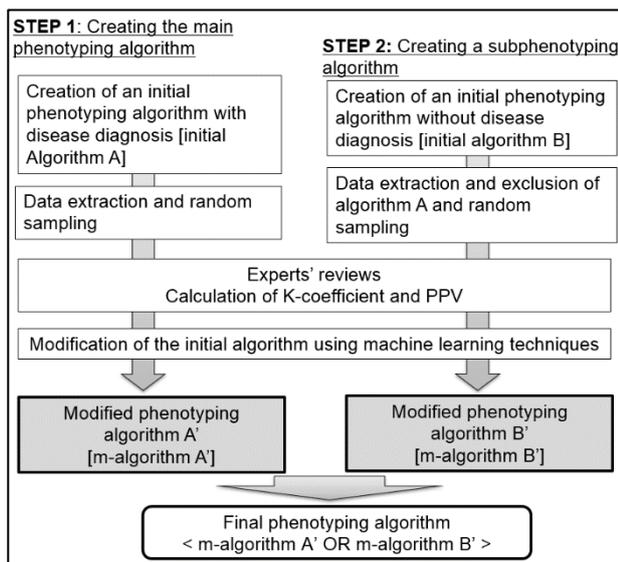


図1 アウトカム定義開発プロセス

**2.3 倫理的配慮**

本研究は九州大学医学研究院倫理審査委員会により承認された(承認番号 30-423)

**3. 結果**

**3.1 工程1: メインのアウトカム定義の作成**

(1) 専門医の見解を基に、傷病名を中心とした単純で明確な初期アウトカム定義Aを作成した。

**初期アウトカム定義 A : a NOT b <PPV:75.0%>**  
 \*index date=入院日  
 a. 急性肝不全または遅発性肝不全に関連した DPC 傷病

名がある  
 b. index date 前日までに慢性肝疾患に関連した SS-MIX/DPC 傷病名がある

(2) 初期アウトカム定義 A から 216 例が抽出され、専門医の見解や事前調査を参考に 40 例をランダムサンプリングした。

(3) (2)に対し、2名の専門医が独立して判定基準に従い、真偽判定を行った。なお、判定基準は本研究用に肝不全の診断基準を基に作成した<sup>3)</sup>。真偽判定の結果、40 例中 30 例が真と判定された(PPV=75.0%)。

(4) 30 例の肝不全症例を目的変数、表 1 のデータ種目(データ項目数=2,597)を説明変数として GBDT を実施した(図 2)。AUC は 0.88 と高い精度で肝不全症例の予測に寄与する重要変数のうち、gain 率 5%以上を上位から 7 つ選定し、うち 3 変数は肝不全の特徴的な変数として臨床の見解を得られないことから除外した(表 2)。上位重要変数の組み合わせパターンのうち、F 値の最も高い条件は 4 つの上位重要変数のいずれかを組み合わせるパターンで、これを修正版アウトカム定義 A'とした。

表 2 肝不全症例を予測する上位重要変数と採否の内訳(初期アウトカム定義 A 修正の場合)

No.	上位重要変数	採否
1	心臓超音波検査	×(説明できず)
2	注射用ソル・メルコート(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム: YJ7:2456400)	○
3	一般名処方用コード(ヘパリンロック用)	×(説明できず)
4	梅毒血清反応(STS)定性検査	×(説明できず)
5	カロリールゼリー40(ラクツロース: YJ7:3999001)	○
6	LDL コレステロール	×(説明できず)
7	播種性血管内凝固(SS-MIX 病名)	○
-	強力ネオミノファーゲンシー(グリチルリチン酸-アンモニウム: YJ7:3919502)	○(gain 率 5%以下だが、臨床の見解より採用)

**3.2 工程2: 工程1で非抽出の肝不全症例の特定**

(1) 専門医の見解を基に、検体検査値を中心とした初期アウトカム定義Bを作成した。

**初期アウトカム定義 B : (a AND b NOT c) NOT d <PPV: 0%>**  
 \* index date=プロトロンビン (PT)またはプロトロンビン時間-国際基準比 (PT-INR)が肝不全診断基準の日  
 a. 「プロトロンビン (PT) が 40%以上」または「プロトロンビン時間-国際基準比 (PT-INR) が 1.5 以上」である  
 b. aの前後1週間以内に「ALTが100U/L以上」または「ビリルビン値(T-bil)が2mg/dL以上」である  
 c. aより前に「ワルファリン処方」または「PT低下をきたす疾

患の「SS-MIX/DPC 傷病名」あるいは「慢性肝疾患に関連した SS-MIX/DPC 傷病名」がある  
 d. 初期アウトカム定義 A

(2) (1)から 1,273 例が抽出され、専門医の見解や事前調査を参考に 160 例をランダムサンプリングした。

(3) (2)に対し、2 名の疾患専門医により真偽判定を実施し、真症例は特定されなかった (PPV=0%)。

なお、真偽判定において、判定者間で評価が異なる場合は対象疾患に対する診療経験の長い専門医の判定を採用した。工程 1 の初期アウトカム定義のサンプリング 40 例を含む計 200 例に対する kappa 係数は 0.987 (95% 信頼区間: 0.971-0.993)と高かった。

(4) 初期アウトカム定義 B から真症例が抽出されなかったため、工程 1 の初期アウトカム定義 A の 40 例を併せた計 200 例を目的変数とし、GBDT により傷病名以外で初期アウトカム定義 A の真症例 30 例の予測に寄与する重要変数を特定した(図 3, 表 3)。うち、臨床的見解の得られない変数を除き、F 値の最も高い組み合わせパターンは 3 変数のうち 2 つ以上の組み合わせパターンで、これを最終的な修正版アウトカム定義 B'とした。

表 3 肝不全症例を予測する重要変数と採否の内訳 (初期アウトカム定義 B 修正の場合)

No.	上位重要変数	採否
1	カロリールゼリー40 (ラクツロース: YJ7:3999001)	○
2	抗ミトコンドリア抗体定性検査	×(説明できず)
3	AST アイソザイム	×(説明できず)
4	血漿交換療法	○
5	ZTT 検査	×(説明できず)
6	HTLV-1 抗体	×(説明できず)
7	グリコアルブミン	×(説明できず)
-	注射用ソル・メルコート(メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム: YJ7:2456400)	○(図 2 の SHAP 値ケースにおいて は上位重要変数)

(5) 最終的な肝不全の修正版アウトカム定義を表 4 に示す。

表 4 肝不全の修正版アウトカム定義のまとめ

初期アウトカム定義	追加条件	PPV	感度(ケース内)	F 値
<b>修正版アウトカム定義 A'</b> 初期アウトカム定義 A (傷病名) *Index date: 入院日	AND (A or B or C or D)	93.5	96.7	0.951
<b>修正版アウトカム定義 B'</b> [初期アウトカ	AND [ (B and C and E) or (B and C)	89.7	86.7	0.881

ム定義 A (傷病名)] or [初期アウトカム定義 B (検査値)] *index date: PT が肝不全基準値の日	or (B and E) or (C and E) ]			
【追加条件】 ( )はデータ種目名 *時系列条件: index date の前後 3 日以内 A 播種性血管内凝固 (SSMIX 傷病名) B ラクツロース: YJ7:3999001 (処方オーダ) C ソル・メルコート: YJ7:2456400 (注射実施) D 強力ネオミノファーゲンシー: YJ7:3919502 (注射実施) E 血漿交換療法: レセ電コード 140008210 (診療行為)				

#### 4. 考察

本研究では、肝不全との判別が難しい病態(例: 播種性血管内凝固)が存在するという専門医の見解を基に、病名登録されない真症例を特定すべく、検査値を中心としたアウトカム定義の作成を試みた。しかし、検査値ベースのアウトカム定義から真症例は抽出されず、修正段階において工夫を要した。

具体的には、検査値ベースに病名ベースの症例を加えた全ランダムサンプリング数を目的変数として、傷病名以外のデータ種目をを用いて病名ベースの真症例を特定する追加条件を作成するという方法であった。データ種目のうち検体検査においては、修正段階において数値(連続変数)パターンと実施の有無(名義変数)を説明変数としたパターンで機械学習を実施したが、重要変数として抽出された検体検査項目はいずれも急性肝不全や遅発性肝不全に特異的な項目ではなく、臨床的な解釈が難しかった。結果的には、検体検査を除く重要変数を用いて、高い精度まで定義を修正することができた。

最終的に今回は、大きく 2 種の修正版アウトカム定義を作成した。本院では、肝疾患専門医へコンサルテーションして肝不全を確定診断・病名登録するケースが多いことから、傷病名を中心とした修正版アウトカム定義 A'が適している。他施設でも同様かどうかは、修正版アウトカム定義 B'の有効性も含め、今後検討していく予定である。他にもアウトカム定義の修正において、本院で採用した医薬品(一般名)個々を説明変数として用いたため、抽出条件の中には他施設で応用できない可能性があり、同じ薬効成分をもつ類似薬を含めて条件に指定する等の再考が必要である。

我々は、これまでに複数の疾患に対するアウトカム定義の開発において、傷病名では特定されない真症例の存在を確認した。肝不全において更なる検討が必要だが、このような症例を抽出しようという本研究の試みは臨床・疫学研究において大変重要であると考えます。

#### 謝辞

本研究は、AMED 事業「アウトカム定義のバリデーションに関する研究(番号:17mk0101088h0001):代表 宇山佳明」によって実施した。本研究に関わる PMDA および協力医療機関の関係者に対して深く感謝申し上げます。

## 参考文献

1. MID-NET (Medical Information Database Network). [cited 2018/5/2]; Available from: <http://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0001.html>
2. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害 2008年4月, 厚生労働省 [cited 2019/2/27]; Available from: <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>
3. 急性肝不全の診断基準 (厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する研究」班:2015年改訂版) [cited 2019/2/27]; Available from: [http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content\\_id=133](http://www.hepatobiliary.jp/modules/medical/index.php?content_id=133)

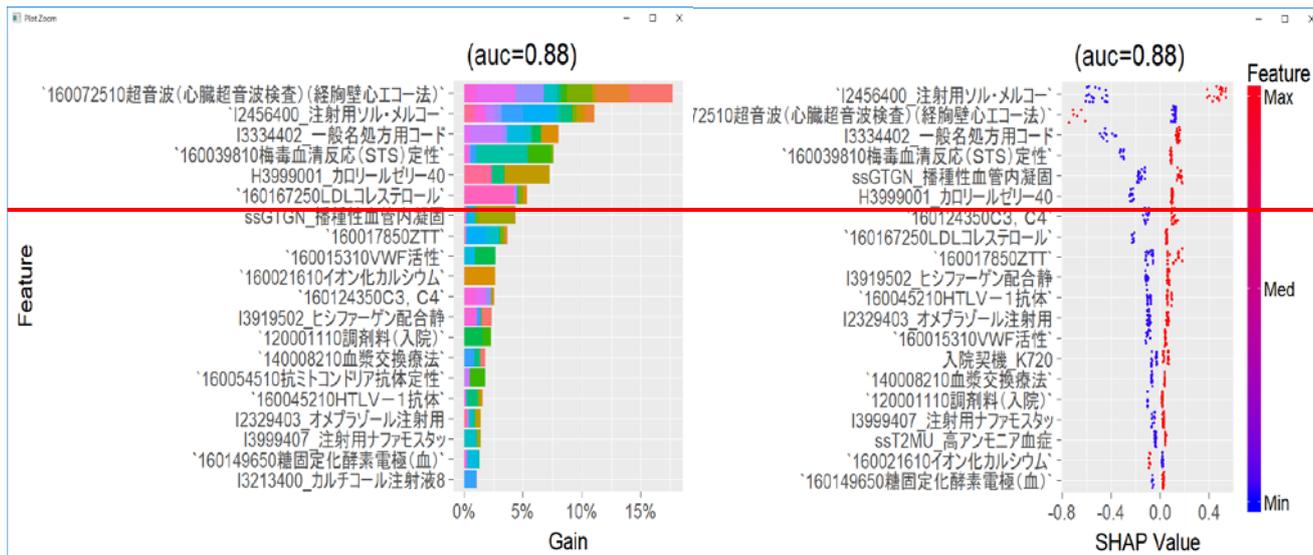


図 2 GBDT により特定された重要変数(初期アウトカム定義 A の修正)

N=40(真:30, 偽:10), 図中の赤線より上が gain 率 5%以上の上位重要変数。SHAP value: 機械学習モデルでの予測結果に対し、各変数(特徴量)がその予測にどのような影響を与えたかを算出したもので、本中では SHAP 要約プロットを表示し、横軸の SHAP 値で特徴変数の貢献度の高さを、色で目的変数との相関関係を示している。SHAP 値が高い方(右側)が赤であれば正の相関、低い方(左側)が赤であれば負の相関を示す。

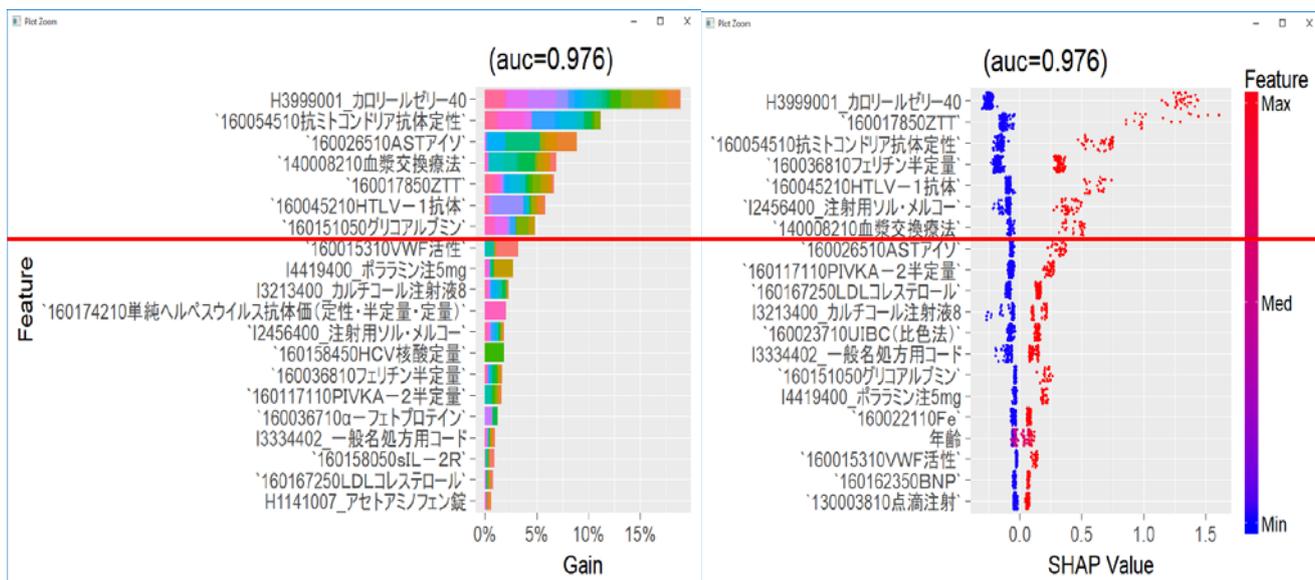


図 3 GBDT により特定された重要変数(初期アウトカム定義 B の修正)

N=200(真:30, 偽:170), 図中の赤線より上が gain 率 5%以上の上位重要変数