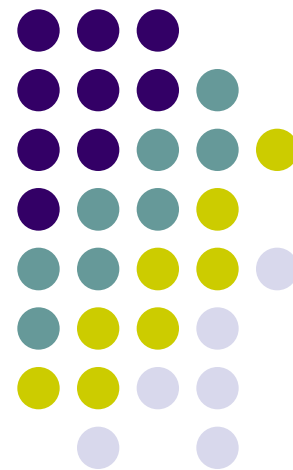


主観的個別化患者情報のデータ マイニングによる漢方問診・診 断・処方データの解析方法 1

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
DNA情報解析分野



問診システムデータから、 治療後の効果を予測



例題

左足に冷えを感じるAさん。3ヶ月後にその症状が改善するか否かを予測できるだろうか？

予測モデル構築に使える学習データ

初診から3ヶ月経過後も来院歴のある患者 = 288人

3ヶ月経過後、問診システムの入力：

VAS値で初診時よりも症状が改善 = 43人 **(正例)**

VAS値で初診時と変わらず、もしくは悪化 = 245人 **(負例)**

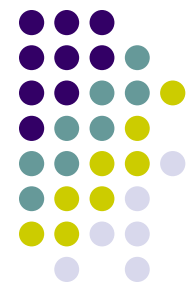
いわゆる二群の判別問題

共変量とした117問診項目

全て VAS 値を利用



日常生活：睡眠：眠れない()：寝つきが悪い	痛み・冷え等：こり：首：	痛み・冷え等：冷え：腰：	個別症状(1)：口腔：のどが渇く：
日常生活：睡眠：眠れない()：途中で目が覚める	痛み・冷え等：こり：肩：	痛み・冷え等：ほてり：顔：	個別症状(1)：口腔：口の中が乾燥する：
日常生活：睡眠：眠れない()：朝早く目が覚める	痛み・冷え等：こり：背中：	痛み・冷え等：ほてり：手()：右手	個別症状(1)：口腔：唇が渇く：
日常生活：小便：排尿困難：	痛み・冷え等：こり：腰：	痛み・冷え等：ほてり：手()：左手	個別症状(1)：口腔：水分をよくとる：
日常生活：小便：排尿痛：	痛み・冷え等：痛み：顔：	痛み・冷え等：ほてり：足()：右足	個別症状(1)：耳：耳なり：
日常生活：小便：尿もれ：	痛み・冷え等：痛み：手()：右手	痛み・冷え等：ほてり：足()：左足	個別症状(1)：耳：難聴：
日常生活：小便：夜尿症：	痛み・冷え等：痛み：手()：左手	痛み・冷え等：むくみ：顔：	個別症状(2)：胸部：咳：
日常生活：大便：下痢：	痛み・冷え等：痛み：足()：右足	痛み・冷え等：むくみ：手()：右手	個別症状(2)：胸部：喘息：
日常生活：大便：痔がある：	痛み・冷え等：痛み：足()：左足	痛み・冷え等：むくみ：手()：左手	個別症状(2)：胸部：息切れ：
日常生活：大便：脱肛：	痛み・冷え等：痛み：肩()：右肩	痛み・冷え等：むくみ：足()：右足	個別症状(2)：胸部：動悸：
日常生活：大便：出血：	痛み・冷え等：痛み：肩()：左肩	痛み・冷え等：むくみ：足()：左足	個別症状(2)：胸部：胸痛：
全身症状：精神状態：気分が憂うつになる：	痛み・冷え等：痛み：背中：	個別症状(1)：あたま：頭痛：	個別症状(2)：腹部：ゲップ：
全身症状：精神状態：ものを忘れる：	痛み・冷え等：痛み：腰：	個別症状(1)：あたま：頭重：	個別症状(2)：腹部：胸やけ：
全身症状：精神状態：イライラする：	痛み・冷え等：痛み：膝()：右膝	個別症状(1)：あたま：めまい：	個別症状(2)：腹部：みぞおちがつかえる：
全身症状：皮膚：カサカサする：	痛み・冷え等：痛み：膝()：左膝	個別症状(1)：あたま：立ちくらみ：	個別症状(2)：腹部：嘔気：
全身症状：皮膚：かゆみ：	痛み・冷え等：しびれ：顔：	個別症状(1)：あたま：ふけがしやすい：	個別症状(2)：腹部：嘔吐：
全身症状：皮膚：にきび：	痛み・冷え等：しびれ：手()：右手	個別症状(1)：あたま：髪がぬげやすい：	個別症状(2)：腹部：乗り物酔い：
全身症状：皮膚：しみ：	痛み・冷え等：しびれ：手()：左手	個別症状(1)：目：視力低下：	個別症状(2)：腹部：腹が張る：
全身症状：皮膚：じんましん：	痛み・冷え等：しびれ：足()：右足	個別症状(1)：目：目が疲れる：	個別症状(2)：腹部：腹がゴロゴロ鳴る：
全身症状：皮膚：いぼ：	痛み・冷え等：しびれ：足()：左足	個別症状(1)：目：目がかすむ：	個別症状(2)：腹部：ガスがよく出る：
全身症状：皮膚：水虫：	痛み・冷え等：しびれ：背中：	個別症状(1)：目：目がしょぼしょぼする：	個別症状(2)：腹部：食後眠くなる：
全身症状：皮膚：爪がもろい：	痛み・冷え等：ふるえ：顔：	個別症状(1)：目：目のクマができる：	個別症状(2)：腹部：腹痛()：
全身症状：その他：疲れやすい：	痛み・冷え等：ふるえ：手()：右手	個別症状(1)：鼻：くしゃみ：	個別症状(2)：手足：手がこわばる：
全身症状：その他：汗をかきやすい：	痛み・冷え等：ふるえ：手()：左手	個別症状(1)：鼻：鼻汁がのどにのりる：	個別症状(2)：手足：足に力がはいらない：
全身症状：その他：寝汗：	痛み・冷え等：ふるえ：足()：右足	個別症状(1)：鼻：鼻づまり：	個別症状(2)：手足：足がふらつく：
全身症状：その他：のぼせ：	痛み・冷え等：ふるえ：足()：左足	個別症状(1)：鼻：鼻血：	個別症状(2)：手足：足がつる：
全身症状：その他：暑がり：	痛み・冷え等：冷え：全身：	個別症状(1)：口腔：口が苦い：	個別症状(2)：手足：しもやけができる：
全身症状：その他：寒がり：	痛み・冷え等：冷え：手()：右手	個別症状(1)：口腔：生唾ができる：	
全身症状：その他：性欲の減衰：	痛み・冷え等：冷え：手()：左手	個別症状(1)：口腔：のどが痛む：	
全身症状：その他：インポテンツ：	痛み・冷え等：冷え：足()：右足	個別症状(1)：口腔：のどがつかえる：	



ロジスティック判別

$$\eta_i = \mu + \alpha \cdot x_i + \beta \cdot y_i + \gamma_1 \cdot z_{i1} + \dots + \gamma_p \cdot z_{ip}$$

性別 (0, 1) 年齢 (自然数) 問診 1

対数オッズが線形式で表されるというモデル

$$\log \left(\frac{\Pr(c_i = 1 \mid \text{問診データ})}{\Pr(c_i = 0 \mid \text{問診データ})} \right) = \eta_i$$



Pr(患者 i に効果有り | 問診データ)

$$= \frac{1}{1 + \exp \left[-\hat{\mu} - \hat{\alpha} \cdot x_i - \hat{\beta} \cdot y_i - \hat{\gamma}_1 \cdot z_{i1} - \dots - \hat{\gamma}_p \cdot z_{ip} \right]}$$

Erastic Net によるロジスティックモデルの推定



$$\eta_i = \mu + \alpha \cdot x_i + \beta \cdot y_i + \gamma_1 \cdot z_{i1} + \dots + \gamma_p \cdot z_{ip}$$

性別 (0, 1) 年齢 (自然数) 問診 1

$$l(\theta) = \text{log-likelihood} - \delta \sum_j |\theta_j| - (1 - \delta) \sum_j \theta_j^2$$

最大化 → θ の推定値を得る

利点:

- (1) 不要な問診項目の係数をゼロに推定
自動的モデル構築
- (2) Correlated な問診項目もモデルに取り込む
最尤法では, correlated な問診項目は, 代表が一つ選ばれる, もしくは, 全く選ばれない

δ はクロスバリデーションにより最適化

$\delta = 0.01445$ を選択

予測正答率 = 85.4%



選ばれた35問診項目と係数

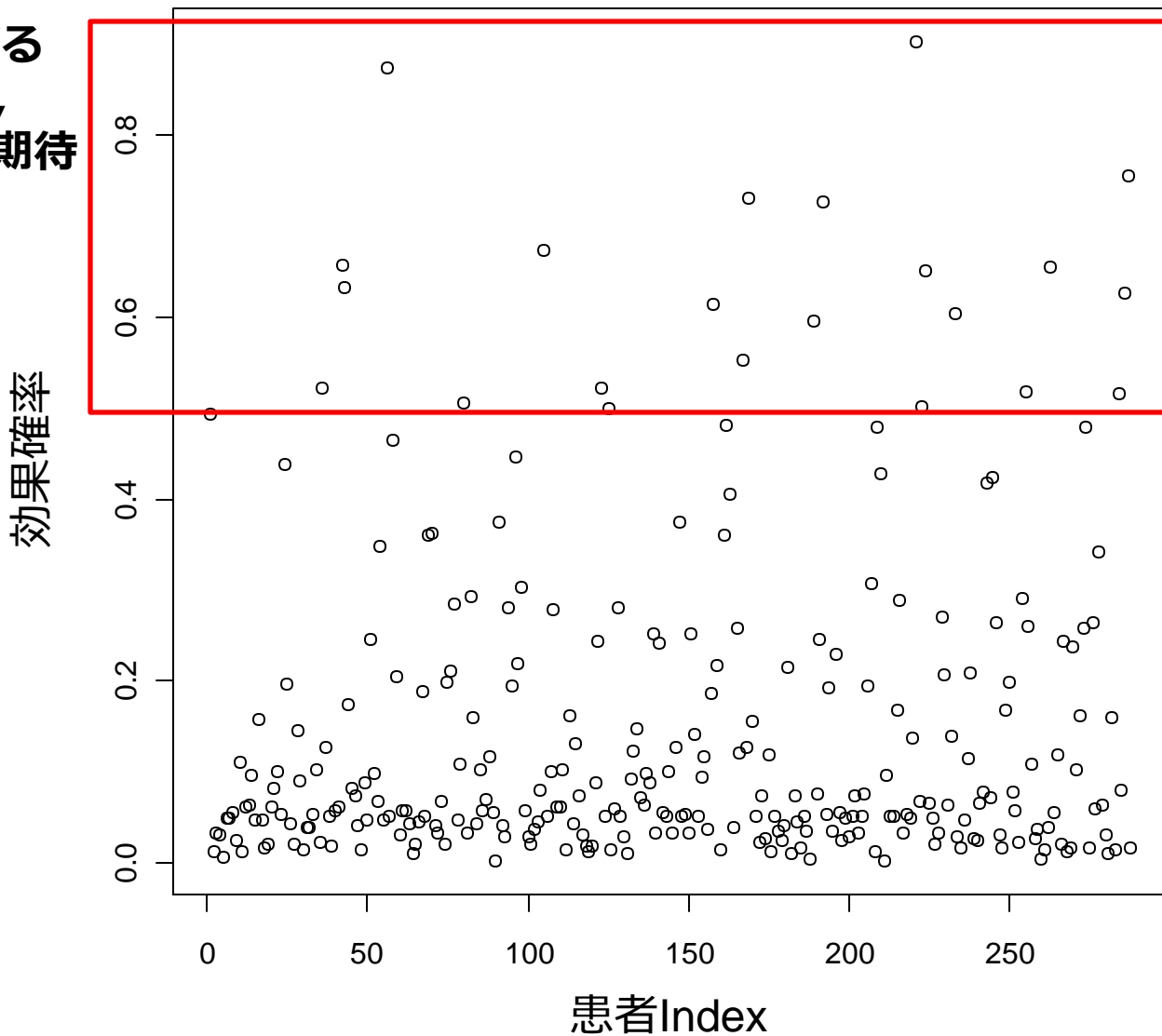
問診項目	係数	問診項目	係数
日常生活：睡眠：眠れない()：途中で目が覚める	0.004256	痛み・冷え等：痛み：膝()：左膝	0.009347
日常生活：睡眠：眠れない()：朝早く目が覚める	0.004276	痛み・冷え等：しびれ：手()：左手	-0.00538
日常生活：小便：排尿痛：	0.111289	痛み・冷え等：しびれ：足()：左足	0.004454
日常生活：大便：出血：	-0.02966	痛み・冷え等：しびれ：背中：	-0.02129
全身症状：皮膚：カサカサする：	-1.79E-06	痛み・冷え等：冷え：全身：	-0.0128
全身症状：皮膚：かゆみ：	0.001958	痛み・冷え等：冷え：足()：右足	0.026183
全身症状：皮膚：にきび：	-0.01204	痛み・冷え等：むくみ：手()：左手	7.83E-06
全身症状：皮膚：しみ：	-0.00422	個別症状(1)：あたま：ふけがしやすい：	-6.66E-06
全身症状：皮膚：水虫：	-0.05068	個別症状(1)：目：目のクマができる：	0.00535
全身症状：その他：疲れやすい：	0.005642	個別症状(1)：口腔：口が苦い：	0.016934
全身症状：その他：汗をかきやすい：	-0.01365	個別症状(1)：耳：難聴：	0.224792
全身症状：その他：暑がり：	-6.15E-06	個別症状(2)：胸部：息切れ：	-0.00068
痛み・冷え等：こり：腰：	0.001733	個別症状(2)：腹部：みぞおちがつかえる：	-0.00864
痛み・冷え等：痛み：足()：左足	0.008523	個別症状(2)：腹部：乗り物酔い：	-0.00713
痛み・冷え等：痛み：肩()：左肩	0.00411	個別症状(2)：腹部：食後眠くなる：	-0.00267
痛み・冷え等：痛み：背中：	-0.00088	個別症状(2)：腹部：腹痛()：	0.006153
痛み・冷え等：痛み：腰：	-0.0012	個別症状(2)：手足：手がこわばる：	-0.00724
		個別症状(2)：手足：足に力がはまらない：	-0.00329

黒：係数が正，赤：係数が負

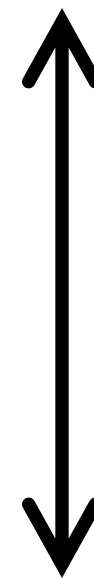
効果の予測（確率）



VAS を下げる
確率が高く、
治療効果が期待
される

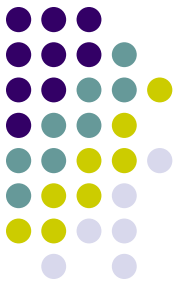


治療効果が
期待できる



治療効果が
期待できない

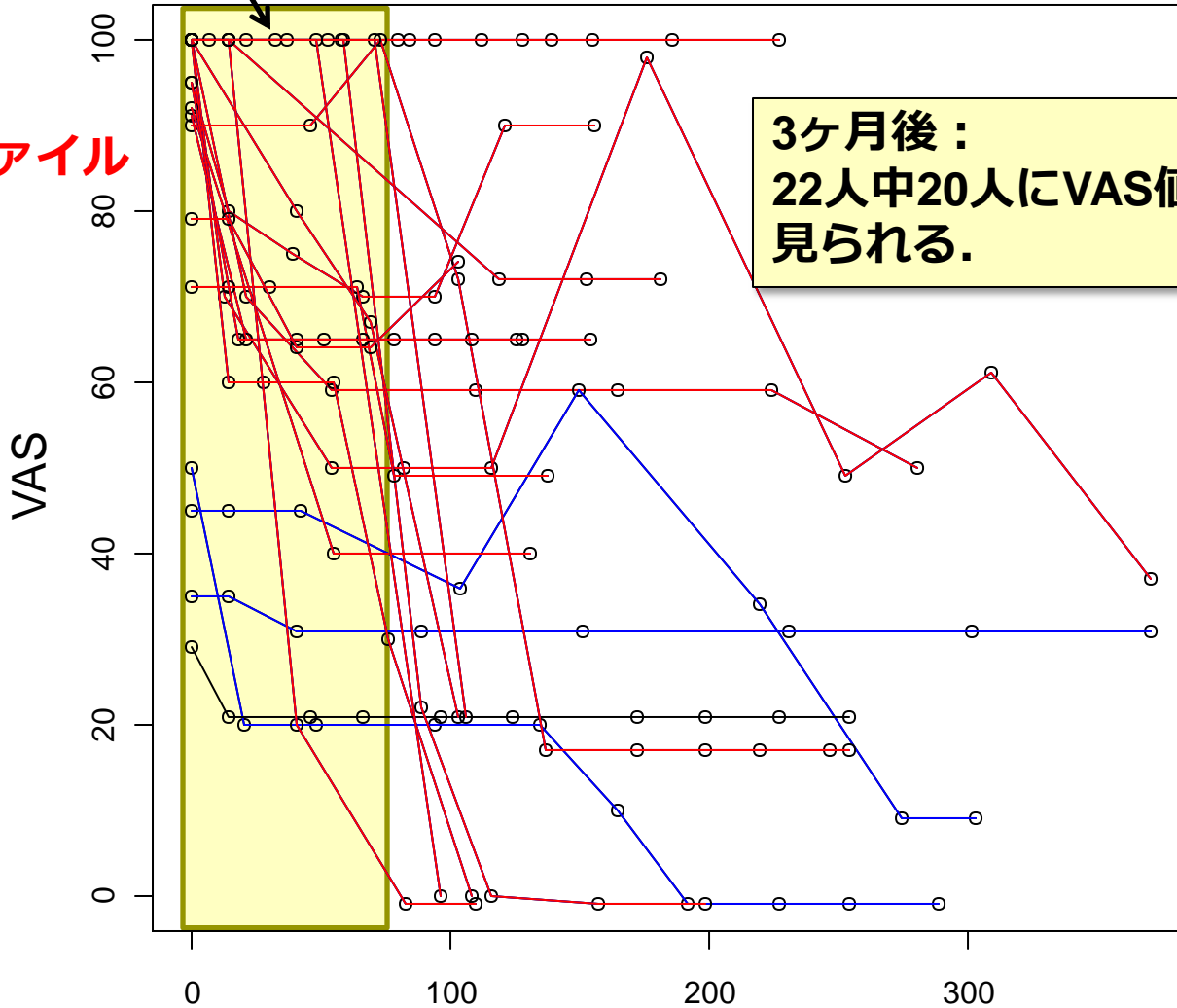
治療の高効果が期待された患者のVASプロファイル



治療開始後3ヶ月
の変化

左足冷えの
VASプロファイル

痛み・冷え等：冷え：足():左足



3ヶ月後：
22人中20人にVAS値で症状の改善が見られる。

初診からの経過日数

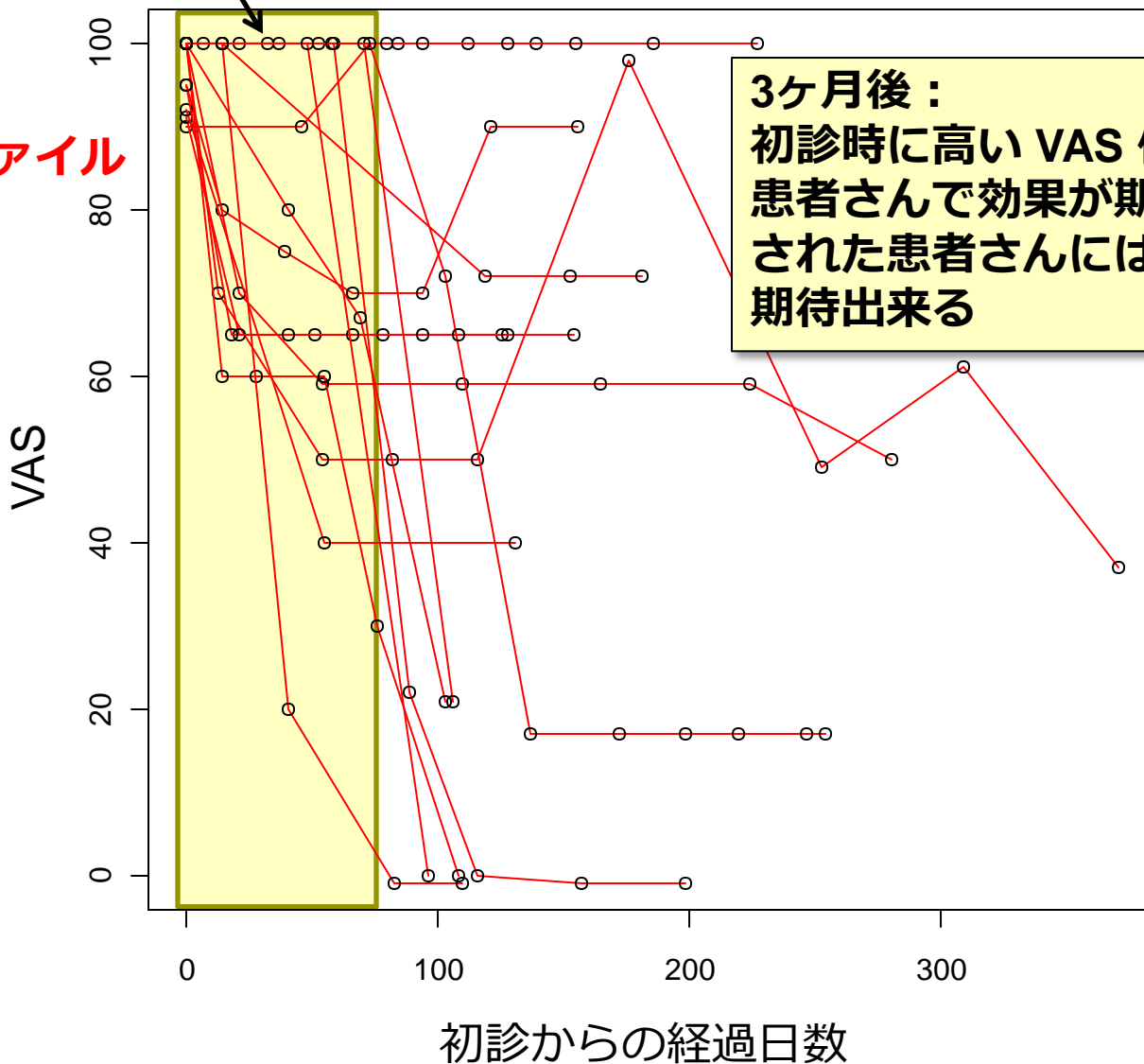
高VAS値の患者の予測結果



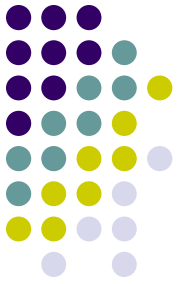
治療開始後3ヶ月
の変化

左足冷えの
VASプロフィール

痛み・冷え等：冷え：足():左足



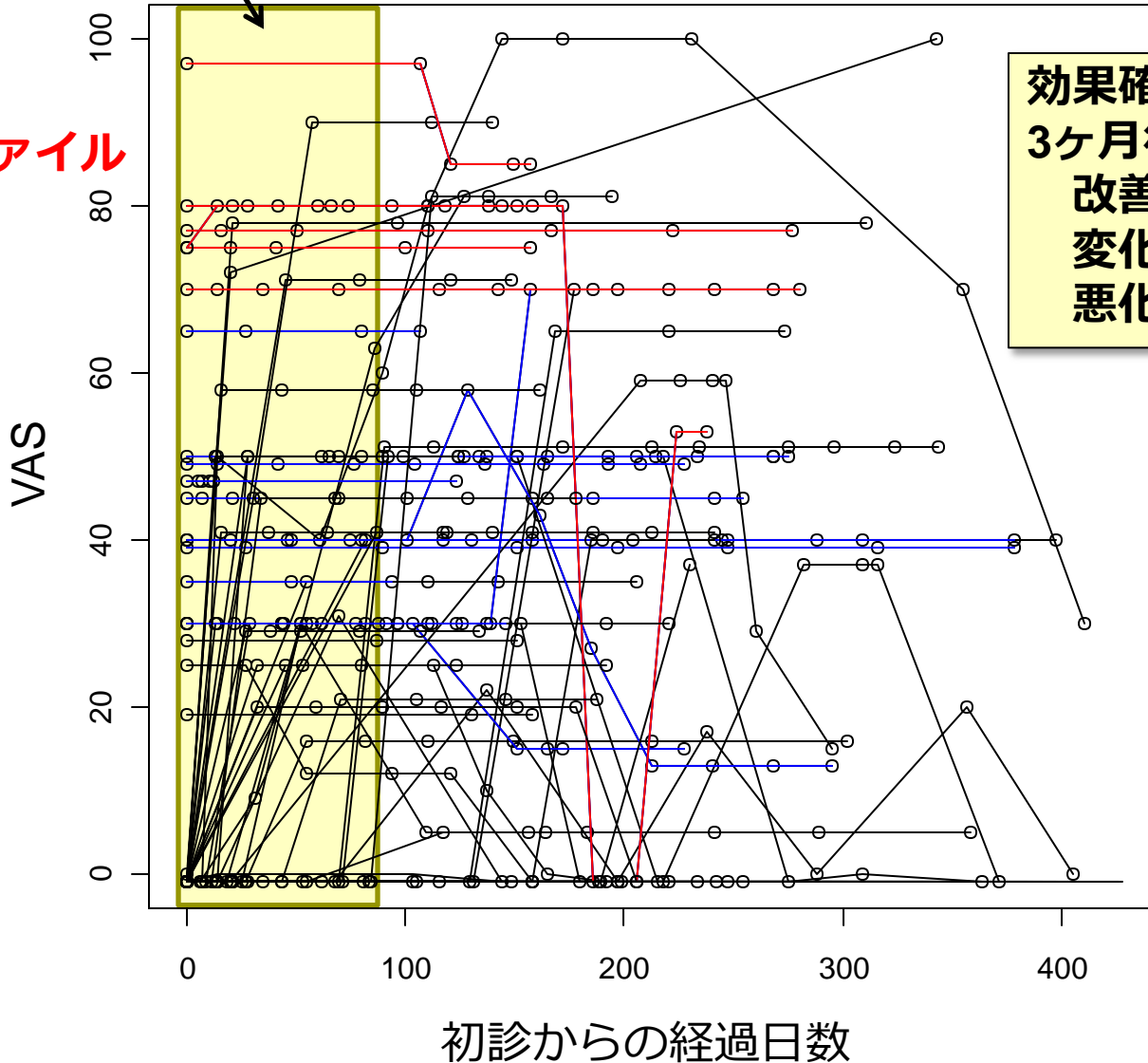
効果が期待できないと予測された患者の VAS プロフィール



治療開始後3ヶ月
の変化

左足冷えの
VASプロフィール

痛み・冷え等：冷え：足():左足



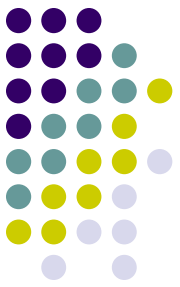
効果確率10%以下：
3ヶ月後に
改善 = 1人
変化無し = 19人
悪化 = 30人



まとめ

- ロジスティックモデルとElastic Netを組み合わせた高次元データの予測モデルを用いて、3ヶ月後の（VAS値での）症状改善が期待できるか否かを**予測するための問診項目群を選定**した。
- 結果、効果が期待できるとされた患者に対して**良好な予測結果（約91%）**を得た。
- 特に、初診時のVAS値が高い患者さんの経過に対しては、治療により大きく症状が改善される可能性があることを示した。
- 時系列が取れるデータが、現在 288 症例であり、今後増えていくことにより、より正確な予測モデルを構築できることが期待される。
 - 884症例中、最近初診で来院した200症例以上は、3ヶ月経過後にまだ再診に訪れていない（これらは時間の経過と共にデータが取れる可能性が高い）

展望



- より症例数が増えていくと
 - 処方された**漢方と問診項目との相互作用**を考慮に入れることができる
 - パラメータ数が増大する
 - どのような項目が悪い（良い）患者さんにはどのような漢方薬を処方すれば改善するという情報が抽出可能
 - VAS の変化と問診データの変化，処方の変化を**時系列を追って解析可能**になる
 - 初診と3ヶ月後という短期予測ではなく，中期的な変化まで追うことができる可能性がある

謝辞



- 東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター
 - 宮野 悟 教授
 - 山口 類 講師
 - 長崎正朗 助教
 - 齊藤あゆむ 博士
- 慶應義塾大学医学部漢方医学センター
 - 渡辺賢治 准教授
 - 西村 甲 講師
 - 徳永秀明 先生
 - 齊藤絵美 先生
 - 漢方医学センターの皆様
- 本厚生労働科研班員の先生方