

医薬品調剤履歴に関する確率的構造解析に基づく

適応症の推定

Determining the Efficacy of Drugs based on Analyzing Stochastic Structure under Personal Drug History

若杉 徹*¹
Toru Wakasugi

高橋 勲男*²
Isao Takahashi

*¹ 東邦薬品株式会社 Toho Pharmaceutical Co., Ltd. *² 株式会社NTTデータ数理システム NTT DATA Mathematical Systems Inc.

To improve the cost-effectiveness of medical care, we are setting a goal to develop the AI-programmed system that makes out prescriptions. It is not possible for the system to know how a doctor selects an appropriate effect-efficacy for a patient at the time of writing a prescription. We studied to determine the efficacy of drugs having diverse potencies by only personal drug history, using the hybrid method of Probabilistic Latent Semantic Analysis (PLSA) and Nonnegative Matrix Factorization (NMF).

1. はじめに

日本の医師数は、OECD 加盟国平均 3.1 人(人口 1,000 人当たり)に対して、日本は 2.2 人である。これは、国全体でみると OECD 加盟国平均より約 12 万人も少ない(2006 年)。また、2014 年度の一般会計予算案では、税収 50 兆円に対して、社会保障関係費(医療・介護・年金等)の歳出は 31 兆円に上り、税収の 62%を占める。高齢化の進行と共に、患者数の増加と税収の減少が見込まれる状況下、患者数の増加に対応してやみくもに医師数を増やしていくことはできない。

そこで我々は、医療のコストパフォーマンスの向上を求めためロボット・ドクターの開発検討を始めた。手始めに、医薬品の投与を薬剤師に指示する医師のように、調剤履歴データベースを用い、処方箋発行を自動化することを目指した。

調剤履歴だけから、処方箋の発行を自動化するためには、適応症が複数ある医薬品のどの適応症を選択するかが問題となる。処方箋発行の自動化を実現するための第一歩として、本論文では調剤履歴から調剤された医薬品の適応症を推定する手法を提案する。

2. 確率的構造解析

2.1 PLSA と NMF

Probabilistic Latent Semantic Analysis(PLSA:確率的潜在意味解析) は、単語と文書内での共起頻度から背景に存在すると仮定するトピックをベイズ統計に基づいて抽出し文書分類を試みる手法である[1]。PLSA は文書分類だけではなくアイテムとアイテムを含んだバケットのような 2 項間を同時に分類する手法として応用することができ、例えば ID-POS データに対して顧客と商品の分類の試みといった応用研究が行われている[2][3]。

文書を d 、単語を w 、トピックを z とすると PLSA のグラフィカルモデルは図 1 となる。PLSA では以下の定式化の下で、EM アルゴリズムを用いて対数尤度 L_{PLSA} を最大化するパラメータ $P(z)$ 、 $P(w|z)$ 、 $P(d|z)$ を求める[1]。

$$P(w, d) = \sum_z P(z) P(w|z) P(d|z)$$

$$L_{PLSA} = \sum_d \sum_w n(w, d) \log P(w, d)$$

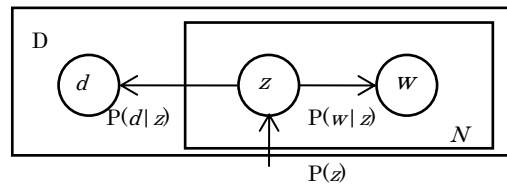


図 1 PLSA のグラフィカルモデル

Nonnegative Matrix Factorization(NMF:非負値行列分解) は、与えられた非負値行列を 2 つの非負値行列に分解する手法である。非負値行列を F 、分解する 2 つの非負値行列を C と H とすると、以下の定式化の下で反復法を用いて対数尤度 L_{NMF} を最大化するパラメータ C 、 H を求める[4]。

$$F_{ij} \approx \sum_k C_{ik} H_{kj}$$

$$L_{NMF} = \sum_i \sum_j \left(F_{ij} \log \frac{F_{ij}}{(CH)_{ij}} - F_{ij} + (CH)_{ij} \right)$$

PLSA と NMF は異なる手法であるが同じ目的関数を最適化していることが示され、単独で適用した場合に陥ってしまう局所解から抜け出しより精度を高めることのできる図 2 のハイブリッド手法が提案されている[4][5]。

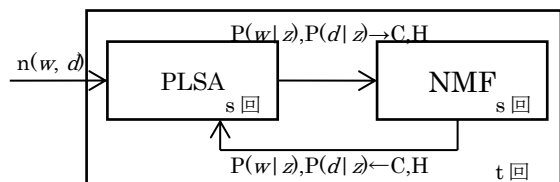


図 2 PLSA と NMF のハイブリッド手法

連絡先: 若杉 徹, 東邦薬品株式会社メディカルインフォメーション開発プロジェクト, wakasugi-t@so.toho.co.jp

本研究ではハイブリッド手法に加えて初期値設定や収束判定などに工夫を施して大規模データに耐えられる実装の1つである、(株)NTT データ数理システムが開発した汎用データマイニングツール Visual Mining Studio に含まれている二項ソフトウェアスタリング[6]を適応症の推定に採用する。

2.2 適応症の推定

医師は患者の病状を把握し、異なる適応症を持つ医薬品とのマッチング作業を行い、処方箋によって調剤を薬剤師に指示する。この処方箋の発行を自動化するためには、適応症が複数ある医薬品のどの適応症を選択するかが問題となる。

適応症を z 、患者 p 、医薬品 m としてハイブリッド手法を適用し得られた $P(z)$ 、 $P(p|z)$ 、 $P(m|z)$ を用いると

$$P(z|p) = \frac{P(z) P(p|z)}{\sum_m P(p, m)}$$

$$P(z|m) = \frac{P(z) P(m|z)}{\sum_p P(p, m)}$$

が得られる。本研究では処方箋 h で処方される医薬品を m' として処方箋 h の適応症 z を以下のように推定する。

$$P(z|h) = \sum_{m'} P(z|m') P(m'|h)$$

$$z = \arg \max_{z_i} P(z_i|h)$$

3. 適応症の推定と評価

提案する適応症の推定の正しさを評価するために、処方箋の解釈が容易な花粉症と皮膚疾患という2個の適応症を持つアレルギー性疾患治療薬の調剤履歴を分析対象にした。期間が限定された花粉症罹患患者(2月~5月、9月~11月)は、アレルギー性疾患治療薬のもう一つの適応症で調剤された皮膚疾患罹患患者と容易に区別できる。分析に用いた調剤履歴は2012年の全国796店舗から収集され、ユニーク患者数は2,655,694人、調剤受付回数は10,813,602回となっている。このうち十分に調剤患者数が多いアレグラ、アレロック、アレジオンのいずれか1剤以上含む調剤(処方箋数:485,984)を選択した。

(i)アレグラのみ1剤以上含む調剤(処方箋数:220,639)、(ii)アレロックのみ1剤以上含む調剤(処方箋数:177,112)、(iii)アレジオンのみ1剤以上含む調剤(処方箋数:86,232)、(iv)アレグラまたはアレロックまたはアレジオンのいずれか1剤以上含む調剤(処方箋数:485,984)の4つの場合に分けて、それぞれハイブリッド手法を適用し適応症を推定する確率構造モデルを求めた。いずれの確率構造モデルもクラスタ数は2から20まで、PLSAとNMFの学習回数 s は20回、全体の繰り返し回数 t は10回とし、各クラスタで5回ずつ $P(z)$ 、 $P(w|z)$ 、 $P(d|z)$ の初期値として与える乱数を変えて推定を行った。各確率構造モデルのクラスタ数2から20までのAICは図3の通りである。いずれの確率構造モデルでもAICの最も良かったクラスタ数は4であった。

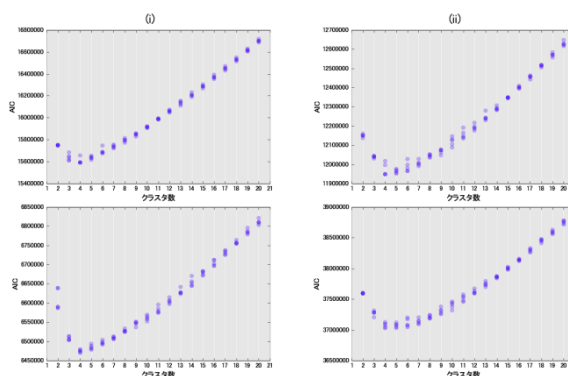


図3 クラスタ数とAIC

各クラスタを構成する出現確率の高い薬剤で特徴付けを試みると表1の通りであった。花粉症クラスタは点鼻薬や点眼薬、皮膚疾患クラスタは軟膏、小児クラスタはシロップ、その他(老人)は去痰剤などが見られるのが大きな特徴であった。

表1 各クラスタの特徴づけ

	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
Z1	花粉症	小児	小児	小児
Z2	その他(老人)	花粉症	皮膚疾患	花粉症
Z3	皮膚疾患	皮膚疾患	花粉症	皮膚疾患
Z4	小児	その他(老人)	その他(老人)	その他(老人)

次にクラスタが期待通りに適応症を表しているかを確認した。例えば推定した適応症が確かに花粉症であれば、2月~5月、9月~11月に処方箋数が多くなる季節性が観測されるはずである。

確率構造モデルを用いて処方箋の適応症を推定し、花粉症が適応症と推定された処方箋の調剤回数を時系列でプロットして季節性の確認を行ったところ図4の通りであった。アレグラ、アレロックは花粉症クラスタに季節性が観測され、花粉症と皮膚疾患を良く分離できていることがわかる。(i)や(ii)のように個別の処方箋のみから得られた確率構造モデルであっても同様な適応症を推定できるということは、アレルギー性疾患治療薬全体に適する確率構造モデルを得られている可能性がある。一方、アレジオンは季節性があるものの皮膚疾患にも同様の季節性があるように見受けられあまりよく分離できていないようである。

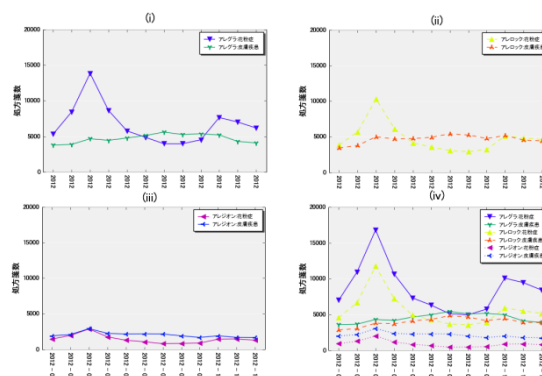


図4 各確率構造モデルで推定した適応症に対する処方箋数推移

確率構造モデルを用いた適応症の推定が妥当であるかどうかを検証するため、各確率構造モデルを用いて(a)アレグラのみ1剤以上含む処方箋、(b)アレロックのみ1剤以上含む処方箋、(c)アレジオンのみ1剤以上含む処方箋の3つのケースで適応症を正しく予測できるか評価を行った。ここで(a)は(i)で得られた適応症、(b)は(ii)で得られた適応症、(c)は(iii)で得られた適応

症を正例として、各確率構造モデルで適応症を予測したときの Precision と Recall を計算し評価した。

まず(a)、(b)、(c)のいずれのケースでも、(i)、(ii)、(iii)のいずれかの確率構造モデルでは予測が出来ない場合があった。これは対象となる処方箋が確率構造の学習時になかった薬剤から構成されていることを意味する。例えば(a)のケースで適応症を(ii)で予測したとすると、「アレグラのみの処方箋」だったり「アレロックとは併用しない薬剤とアレグラからなる処方箋」であった場合、適応症を推定できない。予測できなかった場合のケースと確率構造モデルの対応表は表 2 の通りである。

表 2 予測できなかった場合のケースと確率構造モデルの対応

	(i)	(ii)	(iii)	(iv)
(a)	-	22,552	22,729	0
(b)	19,261	-	19,353	0
(c)	6,987	6,973	-	0
合計	26,248	29,525	42,082	0

アレグラ、アレロック、アレジオンという順番でよく処方されており、処方されればされるほどより多くの薬剤と併用される可能性が高まると考えられ、(iii)、(ii)、(i)の順に予測できなかった処方箋数が少なくなるのは妥当である。その一方、(b)に対して(i)と(iii)の予測できなかった件数にそれほど差がないことから、アレロックは単剤での処方が多い、または固有の併用薬などが存在するなどの可能性がある。

各ケースの確率構造モデル毎の Precision、Recall は図 5、図 6、図 7 の通りであった。

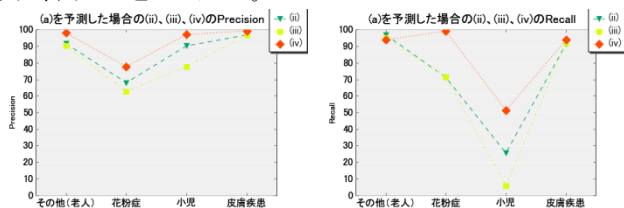


図 5 (a)を予測した場合の Precision と Recall

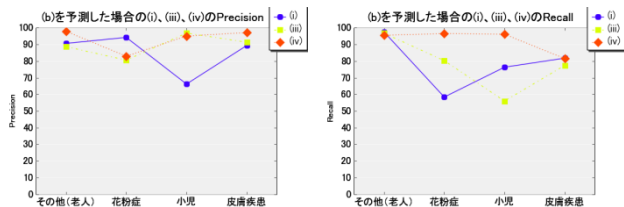


図 6 (b)を予測した場合の Precision と Recall

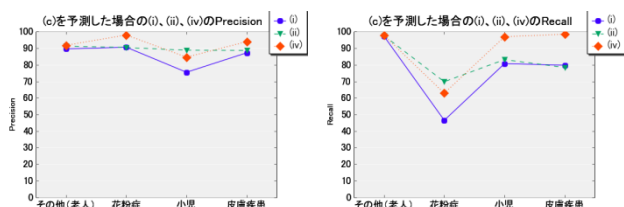


図 7 (c)を予測した場合の Precision と Recall

いずれの確率構造モデルでも適応症に対する Precision は高い。一方、(a)の小児、(c)の花粉症の Recall が低い。これらは、小児では感冒の症状の際に花粉症であるかどうか判断が難しい場合があり、風邪への処方と併せてアレグラやアレジオンが低容量で用いられるがために予測が難しくなっていると考えられる。その点を除けばどの確率構造モデルであっても Precision

や Recall は高く、特に(iv)の確率構造モデルはいずれのケースでも良い評価が得られていることがわかる。

以上のことから、既知の特定薬剤からであってもアレルギー性疾患治療薬における適応症の確率的構造をハイブリッド手法によって抽出できていると考えられ、本研究で提案する適応症を推定する手法を用いれば未知のアレルギー性疾患治療薬(例えば将来的に認可されるアレルギー性疾患治療薬)に対しても処方箋から適応症を推定できると考えられる。

4. 今後の予定

アレルギー性疾患治療薬以外で適応症が複数存在する医薬品、例えば精神神経用剤、抗生物質等で、今回の手法の再現性を確認し、適応症が複数ある医薬品の適応症を調剤履歴から推測する手法を確立して行きたい。また今回はクラスタの解釈を目視で行ったが、薬剤の効用・効能などからクラスタの解釈を自動化する課題もある。

同時に、調剤履歴のパターンの時系列変化を推測する手法を検討したい。これによって、慢性疾患患者の処方箋発行の自動化が可能になっていくと思われる。

参考文献

- [1] Hofmann Thomas: Probabilistic latent semantic indexing, In Proceedings of the 22nd annual international ACM SIGIR conference on Research and development in information retrieval, pp. 50-57, ACM, 1999.
- [2] Hofmann Thomas: Unsupervised learning by probabilistic latent semantic analysis, Machine learning, 42(1-2), pp.177-196, 2001.
- [3] 石垣 司、竹中 毅、本村 陽一: 確率的潜在意味解析を用いた大規模 ID-POS と顧客アンケートの統合利用による顧客商品の同時カテゴリ分類, 信学技報, Vol.109, No.461, NC2009-160, pp.425-430, 2010.
- [4] Ding, Chris, Tao Li and, Wei Peng: Nonnegative matrix factorization and probabilistic latent semantic indexing: Equivalence chi-square statistic, and a hybrid method, Proceedings of the national conference on artificial intelligence, Vol. 21, No. 1, MIT Press, 2006.
- [5] 澤田 敬治: 動画共有サイトにおけるユーザ投稿コメント解析, The Second Forum on Data Engineering and Information Management DEIM Forum 2010, 電子情報通信学会, 2010.
- [6] 株式会社 NTT データ数理システム: Visual Mining Studio マニュアル, 株式会社 NTT データ数理システム, 2014.