

平成 25 年度

博士學位論文

内容の要旨
および
審査結果の要旨

近畿大学大学院
薬学研究所

薬 学 研 究 科

平成 25 年度

(論文提出による博士論文)

八 軒 浩 子

学位論文審査結果の報告書

氏 名

八 軒 浩 子

生 年 月 日

昭和・平成 37年 4月 1日

本 籍 (国籍)

日本

学位の種類

博 士 (薬 学)

学位記番号

薬 第 115 号

学位授与の条件
(博士の学位)

学位規程第5条2項該当

論 文 題 目

データマイニング手法による医療関連情報の解析

審 査 委 員

(主 査)

高 田 充 隆



(副主査)

掛 樋 一 晃



(副主査)

川 畑 篤 史



(副 査)



(副 査)



論文内容の要旨

従来から医療行為の結果としての医療情報を解析し、得られた情報をさらに医療に役立たせようとする薬剤疫学や医療情報学分野における研究が行われてきた。また、近年のIT技術の進歩により、処方や検査値などの定型化された情報だけではなく、カルテの定型化されていない文章情報やレントゲンなどの画像データまでが電子情報として蓄積されるようになり、医療情報の量的および質的な充実が進展している。これらの膨大な医療情報の蓄積は、非常に意義のあることであるが、同時にどのように活用するかが問題となる。近年、膨大な情報の解析手法としてデータマイニングが注目されている。データマイニングとは、無秩序に存在する過去のデータからパターンやルールなどの意味のある有益な情報を見つけ出す技術のことである。医療情報の解析においてもこの手法の適用により効率的な解析が実施できるものと考えられている。

処方データは薬剤に関する最も基本的な医療情報であり、解析することにより、薬剤の使用実態を把握することが可能である。また、さらにデータマイニング手法を用い詳細な解析を行うことにより副作用リスクの検出に応用することも可能である。一方、医療情報にはカルテなどに記載された文章などのテキストデータが多く存在している。このテキストデータを解析する手法としてテキストマイニングが知られている。テキストマイニングは文章を自然言語解析の手法を用いて単語やフレーズに分割し、それらの出現頻度や相関関係を計量的に分析して、新たに有用な情報を抽出する手法で、データマイニングの中の一分野として知られている。医薬品関連の情報としても添付文書などの多くのテキストデータが存在しているが、医療薬学分野におけるテキストマイニングを用いた研究報告は数少ないのが現状である。

本研究では、医療関連情報のデータマイニングおよびテキストマイニング手法を用いた解析による有益情報の抽出の可能性について検討した。

第一章では、国立循環器病研究センターの外来処方データを対象とし、2001年からの10年間において抗血小板薬として用いられている低用量アスピリン製剤 (LDA) の処方データについて使用実態の解析を行うとともに、薬剤疫学的手法であるPrescription sequence symmetry analysisを適用し消化管傷害の副作用リスクのシグナル検出を行った。

わが国において、LDAは心筋梗塞や脳梗塞などの予防に2001年から保険適用されているが、高齢者人口の増加に伴う使用者数の増加による重篤な消化管出血などの副作用が問題となっている。そのため、消化管傷害の軽減を図る目的で腸溶性製剤や制酸緩衝製剤が開発され使用されているが、両製剤の消化管傷害リスクについては明らかではない。そのため、LDAの消化管傷害に対する対策として、H2遮断薬 (H2RA) およびプロトンポンプ阻害薬 (PPI) などの抗潰瘍薬が併用されている。そこで、LDA製剤の使用状況およびLDA製剤とH2RAおよびPPIとの併用状況を調査した。制酸緩衝LDAの処方では2001年では総処方の約25%を占めていたが、2010年では約7%に減少した。一方、腸溶性LDAの処方は約23%に増大した。抗潰瘍薬との併用率ではH2RAはほぼ横ばいであったが、PPIとの併用は両製剤とも上昇していた。特に、抗潰瘍薬の併用率は腸溶性製剤が制酸緩衝製剤より高かった。

次に、LDA製剤使用と抗潰瘍薬が併用されている患者について、その併用の順序を調査し、PSSAの手法を用いて順序比 (Sequence ratio : SR) を求め、消化管傷害のシグナル検出を試みた。その結果、腸溶性LDA使用者とPPIの組み合わせのみにシグナルが検出された。これらの結果は、腸溶性製剤が制酸緩衝製剤よりも消化管傷害のリスクが低いとする従来の考え方を支持するものではなかった。むしろ、腸溶性製剤が制酸緩衝製剤より消化管傷害のリスクが高く、その結果PPIを使用する患者が多くなる傾向を強く示唆するものであった。

第二章では、テキストマイニングによる情報解析の基礎的検討を行うため、わが国の代表的な医療薬学雑誌の論文タイトルを解析し、医療薬学分野における研究の変遷を計量的に捉え、様々な課題を抽出した。

わが国の最も代表的な医療薬学雑誌である「医療薬学（病院薬学）」の1975年から2009年までの35年間の掲載論文タイトルを分析対象とした。テキストを計量的に分析するためには、統計処理が可能となるようにテキストデータをコード化し、一定の基準で分類する作業が必要となる。そこで、医療薬学の研究領域の概念を表す適切なカテゴリーを設定するために、共起ネットワーク分析および対応分析を行い、それらの結果から「薬剤学的検討」、「薬物動態学的検討」、「有害反応」、「服薬指導」、「情報・システム」、「薬物療法」、「感染対策」、「教育・研修」、「調剤業務検討」の9領域のカテゴリーを設定した。論文タイトルは72.5%が9領域に分類できた。「薬剤学的検討」が24.0%を占め最も多く、次に「薬物療法」が17.4%、続いて「薬物動態学的検討」の12.0%であった。研究領域の推移を観るために5年ごとにコーディングを行った。1980～1984年には「薬剤学的検討」が41.4%と9領域の中で最も大きな割合を占めていたが、その後減少した。「薬物療法」は1975～1979年に4.6%であったが、徐々に増加し、2005～2009年には28.6%となり、9分野の中で最大となった。これらのことから、「医療薬学」の研究対象は物質としての薬剤の研究から患者の薬物治療に直接関係する研究へ大きく変化したことが明らかとなった。

第三章では、「日本病院薬剤師会雑誌」の論文タイトルについても「医療薬学（病院薬学）」と同様に計量的分析を行った。解析結果から、「日本病院薬剤師会雑誌」では従来から薬剤師の実務業務と関連の深い論文が多く掲載されており、薬剤師業務の変化をより早く取り入れた研究が報告されていることが明確になった。また、研究対象が「医療薬学（病院薬学）」と同様に、医薬品の品質管理などを対象とした「薬剤学的研究」から「薬物療法」へとより治療に関わる研究へと変化してきていることから、臨床の場で働く薬剤師が薬剤学的な研究をする必要性は低下し、医薬品を効果的に治療に用いる薬物治療に関する研究へと変化したと考察された。また、時間の経過とともに両雑誌の研究領域は類似してきており、最近では「日本病院薬剤師会雑誌」と「医療薬学（病院薬学）」は、ほぼ同じ領域の研究を対象にした論文が掲載されていることが示された。

今回の研究より、最も基本的な医療情報である処方データの解析から腸溶性LDAが制酸緩衝LDAより消化管傷害のリスクが高い可能性を示唆する情報が得られた。また、テキストデータの解析として、医療薬学関連論文のタイトルを分析した結果、医療薬学研究の変遷を客観的、計量的に捉えることができた。これらの研究から医療関連情報をデータマイニングの手法を用いて解析することにより有用な情報を抽出できることが示された。

論文審査結果の要旨

本研究は、膨大に蓄積されている医療情報をデータマイニングの手法を用い、有益な情報を抽出することを目的に実施された。データマイニングとは、無秩序に存在する過去のデータからパターンやルールなどの意味のある有益な情報を見つけ出す技術のことであり、医療情報の解析においてもこの手法の適用により効率的な解析が実施できるものと考えられている。本研究では、まず、薬剤に関する最も基本的な情報である処方データを対象に、薬剤の使用実態を調査し、さらに副作用リスクのシグナル検出を試みている。

一方、医療情報にはカルテなどに記載された文章などのテキストデータが多く存在している。このテキストデータを解析する手法としてテキストマイニングが知られている。テキストマイニングは文章を自然言語解析の手法を用いて単語やフレーズに分割し、それらの出現頻度や相関関係を計量的に分析して、新たに有用な情報を抽出する手法で、データマイニングの中の一分野として知られている。医薬品関連の情報としても添付文書などの多くのテキストデータが存在しているが、医療薬学分野におけるテキストマイニングを用いた研究報告は数少ないのが現状である。本研究では、医療関連情報のデータマイニングおよびテキストマイニング手法を用いた解析による有益情報の抽出の可能性について検討している。

第一章では、国立循環器病研究センターの外来処方データを対象とし、2001年から10年間における低用量アスピリン製剤 (LDA) の処方データについて使用実態の解析を行うとともに、薬剤疫学的手法であるPrescription sequence symmetry analysisを適用し消化管傷害の副作用リスクのシグナル検出を行っている。わが国において、LDAは心筋梗塞や脳梗塞などの予防に2001年から保険適用されているが、高齢者人口の増加に伴う使用者数の増加による重篤な消化管出血などの副作用が問題となっている。そのため、消化管傷害の軽減を図る目的で腸溶性製剤や制酸緩衝製剤が開発され使用されているが、両製剤の消化管傷害リスクについては明らかではない。そのため、LDAの消化管傷害に対する対策として、H₂遮断薬 (H₂RA) およびプロトンポンプ阻害薬 (PPI) などの抗潰瘍薬が併用されている。LDA製剤の使用状況およびLDA製剤とH₂RAおよびPPIとの併用状況を調査した結果、制酸緩衝LDAの処方率は2001年では総処方の約25%を占めていたが、2010年では約7%に減少している一方で腸溶性LDAの処方率は約23%に増大したことを示している。H₂RAの併用率はほぼ横ばいであったが、PPIとの併用は両製剤とも上昇していた。特に、抗潰瘍薬の併用率は腸溶性製剤が制酸緩衝製剤より高いことを示している。

次に、LDA製剤使用と抗潰瘍薬が併用されている患者について、その併用の順序を調査し、PSSAの手法を用いて順序比 (Sequence ratio: SR) を求め、消化管傷害のシグナル検出を試みている。その結果、腸溶性LDA使用者とPPIの組み合わせのみにシグナルが検出されたことから、腸溶性製剤が制酸緩衝製剤よりも消化管傷害のリスクが低いとする従来の考え方は正しくなく、むしろ、腸溶性製剤が制酸緩衝製剤より消化管傷害のリスクが高く、その結果PPIを使用する患者が多くなった可能性があることを示している。

第二章では、テキストマイニングによる情報解析の基礎的検討を行うため、わが国の代表的な医療薬学雑誌の論文タイトルを解析し、医療薬学分野における研究の変遷を計量的に捉え様々な課題を抽出している。わが国の最も代表的な医療薬学雑誌である「医療薬学（病院薬学）」の1975年から2009年までの35年間の掲載論文タイトルを分析対象としている。テキストを計量的に分析するためには、統計処理が可能となるようにテキストデータをコード化し、一定の基準で分類する作業が必要となる。そこで、医療薬学の研究領域の概念を表す適切なカテゴリーを設定するために、共起ネットワーク分析および対応分析を行い、それらの結果から「薬剤学的検討」、「薬物動態学的検討」、「有害反応」、「服薬指導」、「情報・システム」、「薬物療法」、「感染対策」、「教育・研修」、「調剤業務検討」の9領域のカテゴリーを設定している。論文タイトルは72.5%が9領域に分類でき、「薬剤学的検討」が24.0%を占め最も多く、次に「薬物療法」が17.4%、続いて「薬物動態学的検討」の12.0%であった。研究領域の推移を観るために5年ごとにコーディングを行ったところ、1980～1984年には「薬剤学的検討」が41.4%と9領域の中で最も大きな割合を占めていたが、その後減少していた。「薬物療法」は1975～1979年に4.6%であったが、徐々に増加し、2005～2009年には28.6%となり、9分野の中で最大となった。これらのことから、「医療薬学」の研究対象は物質としての薬剤の研究から患者の薬物治療に直接関係する研究へ大きく変化したことが明らかとしている。

第三章では、同様に「日本病院薬剤師会雑誌」の論文タイトルについても計量的分析を行い、「日本病院薬剤師会雑誌」では薬剤師業務の変化をより早く取り入れた研究が報告されていることを明確にしている。また、研究対象が「医療薬学（病院薬学）」と同様に、医薬品の品質管理などを対象とした「薬剤学的研究」から「薬物療法」へとより治療に関わる研究へと変化してきていることから、臨床の場で働く薬剤師が薬剤学的な研究をする必要性は低下し、医薬品を効果的に治療に用いる薬物治療に関する研究へと変化したと考察している。また、時間の経過とともに両雑誌の研究領域は類似してきており、最近では「日本病院薬剤師会雑誌」と「医療薬学（病院薬学）」は、ほぼ同じ領域の研究を対象にした論文が掲載されていることが示された。

今回の研究より、最も基本的な医療情報である処方データの解析から腸溶性LDAが制酸緩衝LDAより消化管傷害のリスクが高い可能性を示唆する情報が得られた。また、テキストデータの解析として、医療薬学関連論文のタイトルを分析した結果、医療薬学研究の変遷を客観的、計量的に捉えることができた。これらの研究から医療関連情報をデータマイニングの手法を用いて解析することにより有用な情報を抽出できることが示された。

以上、本研究は医療関連情報をデータマイニングの手法を用い解析することにより、有用な情報を抽出できることを示しており、博士論文として評価できる内容である。