

## 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

学位論文題目	臨床検査情報を活用した各種業務支援・診断支援手法の開発とその有用性評価
氏 名	山下 哲平
<p>臨床検査の役割は、生体に起こった変動を客観的に捉え、その情報を病気の診断、進行度・治療効果の判定、病気の予後予測に役立てることにある。一般に、臨床検査法の性能評価では、臨床検査が病態以外で変化する要因（年齢、性、体動、体位など）を明らかにし（臨床検査の変動要因分析）、臨床検査が病態の把握にどの程度有効かを評価すること（臨床検査の臨床的有用性の評価）である。</p> <p>これらの性能評価は、直接的な調査や実験によって実施しうが、十分なデータ数（症例数）が必要で、多くの時間と経費を要する。そこで、日常検査情報が大規模に蓄積される臨床検査情報システム（LIS: laboratory information system）の情報を利用して、それらの分析・評価を行う試みが、これまで広くなされている。しかし、実際にはLISのデータは、多種多様な病態に由来する雑多な検査値の集合であるため、的確な前処理を施し、目的とする分析に利用しうるデータを効率よく取り出す技術が重要となる。</p> <p>私の研究では、この展望のもと、これまで実用化されていない、<u>(1)日常検査で問題となる検体取り違いの検出法の開発</u>、<u>(2)男女の判別における臨床検査値の有用性の評価</u>の2つのテーマを設定し、それぞれ、新しいアプローチによりその解決を試みた。</p> <p><u>第1の研究テーマである検体取り違いの検出法の開発</u>では、検査値の前回値との偏差を目安に検体の取り違いを検出することになるが、実際には、検査項目毎に単位や分布が異なることが問題となる。そこで、まず検査項目毎に測定値をべき乗変換方式で正規化し、しかも健常者の値の範囲（基準範囲）が、<math>\pm 1.96</math>の範囲となるように標準化することで、全ての検査値を統一スケールで表示可能とした。その後、前回値との偏差（Dz）の分布から、個体内変動幅となるaSDを計算し、その2乗の逆数（<math>1/aSD^2</math>）を取り違い検出の重要度として用いた。取り違い検出では、各検査値の前回値との差Dzを、重要度を用いて加重平均したものを取り違い検出指標wCDIとした。</p> <p>wCDIによる取り違い検出力の評価は、LIS上でランダムに取り違い例を発生させた場合（混同群）のwCDI値と、実際に前回値の存在する場合（正常群）のwCDI値の比較から、ROC分析の曲線下面積（AUC）を用いた。その結果、検査項目の組み合わせによらず、検査項目が10項目以上である場合ではAUCは0.98程度の高値を示すため、検体取り違いシステムとして高い有用性を示すことが明らかとなった。</p> <p><u>第2の研究テーマである、日常検査情報からの男女判別の試み</u>は、検体取り違いシステムの補助手段としての利用を目的に着手した。まず、多重ロジスティック分析（MLRA: Multiple Logistic Regression Analysis）により、最適な判別が得られる検査の組み合わせを求めたところ、男女差の大きい主要項目の検査値が存在すれば、ほぼ的確に男女判別ができることが明らかとなった。しかし、MLRAでは欠損値への対応に問題があるため、より柔軟な方法として、市原による加重対数尤度診断法（WALL: Weighted Average Log Likelihood）の応用を試みた。これは、特定の集団への類似性を算出する手法であり、本研究では、男性の検査値分布を用いて男性への類似度を算出した。</p> <p>MLRAとWALL法の性能評価には正診率とAUCを用いた。45歳以下を対象とした場合では、MLRAでは正診率94.2%、AUC=0.986であり、WALL法では91.1%と0.973であった。46歳以上ではMLRAで92.6%と0.980、WALL法で90.5%と0.973であった。この結果より、どちらの手法も高い男女判別性能があり、検体取り違いの補助システムとして十分に有用であることがわかった。</p>	

研究1で開発した、検体の取り違い検出システムは、すでに実用になっているが、その副産物として、異常値を多く含む LIS の検査値でも、分布両端の極端値の除外によりどの検査項目も正規分布に変換できたという事実は非常に重要である。なぜなら、正規変換後、基準範囲によって標準化することで、全ての検査項目を計測単位によらず統一表示できるためである。この技術の導入により、臨床検査の判読度が大きく向上すると期待される。

さらにその研究から臨床検査の誤差許容限界の目安となる検査値の生理的変動幅を、同じ患者の2回分の検査値の偏差  $D_z$  の分布から算出できた点も重要で、今後各病院で独自にその幅を算出して精度管理業務に利用できることになる。

研究2では、男女の判別を基本的な検査の組み合わせ MLRA により行えることを示したが、WALL を用いてもほぼ同等の性能が得られたことの意義は大きい。なぜなら WALL は、分布型に依存せず尤度を計算でき、任意の検査を柔軟かつ動的に組合せて、その対数尤度平均から疾患群との類似度を算定できるからである。さらに、複数の疾患群に対して、それぞれに WALL を計算することで、どの疾患に最も類似しているかを判定できるため、病気の自動診断システムにそのまま応用できることを示している。

様々な情報技術、統計手法を駆使して日常検査情報から検査業務支援、診療支援につながる情報・知見の獲得が重要であるが、その一つの試みとして、検体取り違い検出システムの構築を行った。その結果、実用性の高いシステムを試作でき、かつその過程で、臨床検査の判読に役立つ、検査データの統一表示法も合わせて開発できた。

## 【論文審査結果の要旨】

臨床検査の役割は、生体に起こった変調を客観的に捉え、その情報を病気の診断、進行度・治療効果の判定、病気の予後予測に役立てることにある。一般に、臨床検査法の性能評価では、臨床検査が病態以外で変化する要因（年齢、性、体動、体位など）を明らかにし（臨床検査の変動要因分析）、臨床検査が病態の把握にどの程度有効かを評価すること（臨床検査の臨床的有用性の評価）である。これらの性能評価は、直接的な調査や実験によって実施しうるが、十分なデータ数（症例数）が必要で、多くの時間と経費を要する。そこで、日常検査情報が大規模に蓄積される臨床検査情報システム（LIS: laboratory information system）の情報を利用して、それらの分析・評価を行う試みがこれまで広くなされている。しかし、実際には LIS のデータは多種多様な病態に由来する雑多な検査値の集合であるため、的確な前処理を施し、目的とする分析に利用しうるデータを効率よく取り出す技術開発が重要となる。本研究では、日常検査情報を対象とした様々な情報技術、統計手法を駆使して、そこから検査業務支援、診療支援につながる情報・知見を獲得する手法を開発した。すなわち、これまで実用化の遅れている、(1)日常検査で問題となる検体取り違いの検出法の開発、(2)男女の判別における臨床検査値の有用性の評価の2つのテーマを設定し、それぞれ新しいアプローチ手法を開発し、今後の臨床検査情報の利用への反映を試みたものである。

本論文の構成と内容は以下の通りである。

第1章では、本研究の背景と意義を整理し、本研究の対象範囲および研究の目的などを明らかにしている。

第2章では、臨床検査の意義と、臨床検査値を用いた分析で必要となる技術について説明し、日常の臨床検査データを取り扱うために、次章以降で用いる技術について、その概説と今回の研究で行った変更について述べている。

第3章では、日常の臨床検査情報の中から検体の取り違いを検出するために、加重累積デルタチェック法を開発し、過去の検査結果データベースにある自然な前回値と今回値の組み合わせの中から、人工的にランダムにデータを組み合わせることで、擬似的な取り違い群を作成し、その検出精度の評価を行った結果を述べている。その中で、複数検査項目の前回値と今回値の差を同時に取り扱うための検査値特有の課題として、①検査値が正規分布でない項目がある、②検査値の取り得る値の範囲と単位が異なる、③検査値毎の個体内変動幅を考慮する必要がある、という克服すべき問題点を上

手く解決している。

第4章では、日常の臨床検査値から男女の判別をどの程度行えるのか、従来の多重ロジスティック回帰分析と新しく提案した対数尤度診断法を対比させて検討を行った。多重ロジスティック回帰分析はパラメトリックな手法であるのに対して、対数尤度診断法はノンパラメトリックな手法であるので、2つの手法の原理は大きく異なっているが、判定結果はどちらの手法でも同様の高い精度での判定が可能であることを明らかにした。多重ロジスティック回帰分析では、あらかじめ判別すべき2群（通常は疾患群と非疾患群、今回の研究では男性群と女性群）を用意しておき、その区別に最もふさわしいパラメータ（臨床所見や検査所見）の組み合わせから回帰式を推定し、それを判別式とする。そのため、特定の集団を判別するためには、対照となる集団を設定する必要がある。また、判別式を利用するには、式中に含まれる説明変数が全て揃っている必要があるため、その検査項目が測定されていないと判別を行えないという制約があった。これに対し、加重対数尤度診断法では、男性群の検査値分布そのものを確率密度関数（尤度関数）として、各検査値の男性群としての適合度（尤度）を対数尤度の形で計算し、これを各検査の男女差指数を重みとして、平均した値（加重対数尤度平均）を判別の指標として用いる。このため、判別に必要となるのは各検査値分布に基づく尤度関数と、各検査の男女差指数のみであり、任意の検査項目を組み合わせで男性群との類似度を計算できる。このため、将来的に新しい項目が増加した場合にも対応が容易となる。また、検査値分布からノンパラメトリックな方法（分布型に依存しない形）で尤度を計算するため、分布型の影響をうけない。特に重要な特性は、男性群の尤度関数により得られる判別の指標が検査値の男性群への類似度を示す値であり、対照群となる女性群の分布を必要としないということを明らかにした。

最後に、第5章の「結論と今後の展開」では、本論文を総括し、その成果と今後の研究課題について述べている。

公聴会には、学内外より合計20名の参加があり、活発な質疑がなされた。公聴会での主な質問内容は、①加重累積デルタチェック法の検証で、判定に使用する項目数と判別性能の関係性を見ていたが、この判別性能のばらつき（標準誤差）はどの程度か？②今回の研究で算出された個体内変動幅は、別の施設でも適用可能なのか？③加重累積デルタチェック法では、前回の検査からの期間が長い場合には個体内変動も大きくなってしまいが、どの程度まで対応可能なのか？④臨床検査の基準範囲はでは性差、加齢による変化が知られているが、この研究ではそれらをどこまで考慮しているのか？などであった。いずれの質問に対しても、発表者からの確かな回答がなされた。

以上より、本研究は独創性、信頼性、有効性、実用性および完成度ともに非常に優れており、博士（工学）の学位論文に十分値するものと判断した。