



Title	Screening of anticancer drugs to detect drug-induced interstitial pneumonia using the accumulated data in the electronic medical record
Author(s)	島井, 良重
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/72521">https://hdl.handle.net/11094/72521</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、<a href=" <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> ">大阪大学の博士論文について</a>をご参照ください。

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

## 論文審査の結果の要旨及び担当者

(申請者氏名) 島井 良重		
論文審査担当者	(職)	氏 名
	主 査 大阪大学教授	松下 亮志
	副 査 大阪大学教授	熊田 浩
	副 査 大阪大学教授	祖父江 有子

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、電子カルテデータから薬剤性間質性肺炎(DIP)を発生した症例を検出し、各薬剤における発症率を推定する方法を開発したものである。胸部CT及び胸部単純X線レポートの自然言語解析に加え、SP-D、KL-6値を用いて間質性肺炎シグナル(IPs)を検出し、服薬期間とIPsの時間的関係からDIPを判定するアルゴリズムを開発し、各薬剤投与患者数を母数として発症率を算出した。ゲフィチニブ、MTX、TS-1、UFTの4薬剤について調べ、それぞれの値を求め、カルテレビューで精度を調べた。その結果、約6割で正しくDIPを捉えており、薬剤性でない間質性肺炎を含んでいたが、添付文書の報告と近い数字を示し、相対リスクは、ほぼ正しく評価できていた。本法により電子カルテデータを解析することで、DIP患者の検出が可能であり、薬剤間のDIP発症リスクの比較が可能であることが示され、今後の医療への貢献が高いと考える。以上より、本論文は博士（医学）の学位授与に値するものと考える。

## 論文内容の要旨

## Synopsis of Thesis

氏名 Name	島井 良重
論文題名 Title	Screening of anticancer drugs to detect drug-induced interstitial pneumonia using the accumulated data in the electronic medical record (電子カルテデータを用いた抗がん剤における薬剤性間質性肺炎発症率の推定)
論文内容の要旨	
〔目的(Purpose)〕	
電子カルテデータから重篤な薬剤性有害事象の1つである薬剤性間質性肺炎(DIP)を検出し、各薬剤におけるDIPの発症率を算出するアルゴリズムを開発した。	
〔方法 (Methods)〕	
間質性肺炎は、胸部CTにより診断され、胸部単純X線、KL-6、SP-Dが診断補助に用いられる。胸部CT、胸部単純X線レポートから自然言語解析によりキーワードを抽出し、その出現頻度から間質性肺炎シグナル(IPs)を検出した。KL-6、SP-Dは基準値より高値を IPsとして検出した。さらに、対象薬剤の投与前、中、後の各フェイズと IPs出現パターンよりDIPを検出する方法を考案した。CTが施行されていれば、そのレポートにより判定し、CTが施行されていない場合は、単純X線レポート、KL-6、SP-Dの結果を判定に利用した。	
対象期間を2000年から2014年、検証対象薬を抗がん剤であるゲフィチニブ、メトトレキサート(MTX)、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム(TS-1)、テガフル・ウラシル(UFT)とし、薬剤ごとのDIP発症率を求めた。本手法により判定されたDIP患者について、カルテレビューによる検証を行った。	
〔成績(Results)〕	
画像レポートから自然言語解析により抽出されたキーワードは、胸部CTが蜂窩、膠原病、間質性肺炎、牽引性気管支拡張、網状、びまん性、胸部単純X線が網状、間質性肺炎、すりガラスなどであった。画像レポートからの IPs 検出精度は、胸部CTが感度0.92、特異度0.97、胸部単純X線が感度0.83、特異度1であった。本手法により判定されたDIP患者数（発症率）は、ゲフィチニブが217人中13人（6.0%）、MTXが390人中9人(2.3%)、TS-1が2,088人中29人(1.4%)、UFTが1,333人中9人(0.7%)であった。医師3名によるカルテレビューの結果、本手法の陽性予測値は、ゲフィチニブが69.2%、MTXが44.4%、TS-1が58.6%、UFTが77.8%であり、一定の割合で薬剤性でない IPs を検出していた。本手法によりDIPと判定された患者60人のカルテレビューによる検証では、判定困難であった1人を除く59人のうち、胸部CTレポートからの IPs誤検出が3人、Psと薬剤投与期間の不一致が6人であった。残り50人のうち、 IPs と薬剤投与期間が一致していたが最終的に医師が他疾患と診断した患者が13人、カルテレビューでDIPと正しく判定された患者が37人であった。DIPの発症率は、添付文書と比較すると、ゲフィチニブとMTXが添付文書の範囲内、TS-1とUFTがやや高値であった。TS-1を基準にしたDIP発症リスクは、ゲフィチニブが4.3倍、MTXが1.6倍、UFTが0.5倍、カルテレビューにより薬剤性ありと判定された人数での発症リスクは、ゲフィチニブが5.1倍、MTXが1.3倍、UFTが0.6倍であり、カルテレビューを真値とした場合の相対リスクに当てはまっていた。	
〔総括(Conclusion)〕	
電子カルテデータを用いることにより、臨床現場（リアルワールド）における薬剤ごとのDIP発症率を求めることができた。本手法によるDIPの発症率は、やや高めの値を示すものの、薬剤間の相対リスクをほぼ正しく評価できていると考えられた。	