



## データマイニング実践家達の声 (5)

# 科学的根拠に基づく医療 (EBM: Evidence-Based Medicine) におけるデータマイニングの適用事例と今後の展望, 課題について

## Application of a Data Mining Method to Chronic Heart Failure as a New Form of Evidence-Based Medicine

金 智隆  
Jiyoung Kim

国立循環器病センター  
National Cardiovascular Center.

鷲尾 隆  
Takashi Washio

大阪大学産業科学研究所  
I.S.I.R., Osaka University.

北風 政史  
Masafumi Kitakaze

国立循環器病センター  
National Cardiovascular Center.

医療分野, 特に循環器病分野においては多様な薬剤が循環器病治療のために開発され実際に臨床的に応用され, 薬剤の効力を明らかにするために大規模比較介入試験 (メガ・トライアル) が欧米を中心に広く行われており, evidence-based medicine (医師の経験則ではなく科学的根拠に基づいた治療) の確立に大きな役割を果たしてきた。メガトライアルとは, 背景の均一な比較的大きな対象を無作為に群分けし前向きに追跡することにより, 薬剤などの効果を比較する方法である。しかしながらメガトライアルは従来からの統計学的解析手法を使っているため下記にあげる問題点を含んでいる。

1. 試験実施に先立ち使用薬剤を固定しなければならず, 客観的であるはずの結果が試験計画立案者の能力に大きな影響を受ける。
2. 個々の薬剤効果については解析可能であるが, 現在臨床の場でごく普通に行われている多剤併用療法の併用効果 (相乗効果) については上手に解析できない。
3. 対象患者の背景や病気の重症度などを比較する群間で厳密に合わさなければならないので, 非常な努力と出費が必要である。
4. ほかの試験で調べられた群との

比較が, ほとんど意味をもたないものとなってしまい, 毎回新しい介入試験が必要である。

5. 新しい作用を有する薬が数多く開発・臨床応用されている現在において, 最適の治療を見つけようとするといわゆる「組合せの爆発」といわれる問題に直面することになりもはや実行不可能になってしまう。

これらの問題点の多くは関連する要素を個別に解析することに起因している。そのため, 従来の医学研究手法に加え新しい包括的解析手法を用いることが有用であると考えられており, 医学分野においてその有用性の実証が待ち望まれている。

包括的解析手法の一つであるデータマイニング手法は国内外において社会学・経済学の分野ですでに应用され多くの成果を出している。包括的解析において威力を発揮するデータマイニング手法であるが医学分野において, 大々的な応用例は国内はもとより国外においても報告されていない。我々は医学分野における応用の一環として, 国立循環器病センター心不全病棟における退院時投薬内容と心臓超音波検査などの心機能データについて従来の統計学的手法の問題点を上手に克服し得るデータマイニング手法を用いて解析

し, 新しい Evidence が求められるかを検討した。具体的には心不全症例の投薬内容と心機能検査成績について決定木分類学習法を用いて解析することにより, 従来からの知識に加え発見的知識を得ることができた (図1)。アンギオテンシンレセプターブロッカー (ARB) の投与が左室短縮率を改善する, 強心剤が用量依存的に左室短縮率 (FS) を低下させるなどのルールが含まれていた。またβ遮断薬やACEIが心不全を改善するとのルールもあり, 従来からのメガトライアルの結果を確認することが可能であり, 解析結果が信頼できるものであると考えられた。一方, 抗アルドステロン薬が心不全を悪化させるとのルールが含まれているが, これは大規模研究での抗アルドステロン薬は心不全に有効であるとの帰結に一見矛盾しているように思われる。しかし, 実際の臨床において抗アルドステロン薬が他の心不全薬だけでは十分な治療

	BNP	%FS	LVDd
以前の知識			
β-blocker	○	-	○
Ca blocker	△	○	-
ACEI	△	○	-
ARB	-	○	-
抗アルドステロン	x	x	-
抗血小板	○	-	x
新しい知識			
スタチン	△	-	-
αグルコシダーゼ阻害薬	-	○	-
消化性潰瘍剤	○	-	-
潰瘍治療薬	○	-	-
強心剤	x	x	-

図1 ルールのまとめ

が得られない重症例に専ら使われていることを考えると, かかるルールは大規模研究の帰結に基づいた投薬方法を反映しているものと考えられる。

新しい知識としては高脂血症の治療薬であるスタチン製剤が心機能を改善することを示すルールもあり, 新しい心不全治療の Evidence を得ることができた。スタチンの心不全に対する効果は, 現在循環器分野における関心事の一つであるが, かかる解析からは十分に効く可能性があるものと考えられた。また Ca 遮断薬は従来から心不全治療に有用ではないと考えられてきたが, 解析結果では心不全を改善するとのルールが得られた。実際最近の VALUE 試験や ACTION 試験において長時間作用型の Ca 遮断薬は心不全発症を抑制する可能性が示され始めている。

さらに糖尿病治療薬である  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬が動脈硬化を基盤としない非虚血性心不全の心機能を改善する可能性があるとの解析結果が得られた。糖尿病治療薬が直接心不全の病態に影響するとの報告はされていない。しかし近年一時的な血糖レベルの増加が酸化ストレスなどを介し生体にさまざまな悪影響を及ぼすことが報告されていることから, 我々は耐糖能異常 (糖尿病・IGT) が心不全の病態を悪化させる直接的な原因の一つではないかとの仮説を立て, かかる発見学的知識を検証するため, 以下の検討を行った。心不全症例においては, 耐糖能異常の出現が対照群に比し有意に高値であった (図 2)。耐糖能異常の内訳を見ると, 糖尿病・IGT の頻度は慢性心不全で増加していたが, 一過性高血糖の少ないと考えられる IFG の頻度は逆に減少していた。さらに経口血糖負荷による血糖の上昇量が心不全のマーカとして使われている血中 BNP 濃度と弱いながら相関をもつことから, 一過性高血

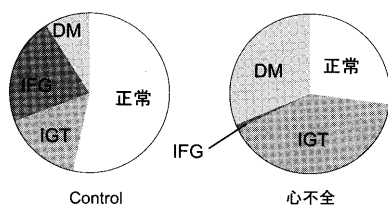


図 2 心不全における耐糖能異常の割合

糖が心不全に直接大きな影響を与えていることが示唆された。また糖尿病の治療薬として広く使われている  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬であるボグリボースを IGT をもつ慢性心不全症例 28 人 (NYHA II - III) に無作為に投与し, 3 か月～半年後の症状と血中 BNP 濃度について検討したところ, 3 か月～半年後の血中 BNP 濃度は, ボグリボース投与群においてのみ有意に低下していた。さらに基礎的実験として, マウス大動脈縮窄モデル (TAC モデル) において, ボグリボースが TAC 4 週後の心不全を改善できるか否かを検討した。TAC モデルにおいては, 随時血糖値の上昇を認めボグリボース投与により血糖の上昇は抑えられた。心重量/体重量比はボグリボース群において有意に低下していた ( $P = 0.026$ )。また, 肺重量/体重量比, 左室短縮率, 左室拡張末期径, 肺動脈楔入圧の各心不全指標も有意に改善していた ( $P < 0.05$ )。かかる基礎・臨床双方の検討から一過性高血糖は心不全の直接的な増悪因子であり,  $\alpha$  グルコシダーゼ阻害薬は食後のグルコーススパイクを抑制し心機能を改善したと考えられ, 新しい心不全の治療薬としての可能性が見いだされた。

このようにデータマイニングを臨床データに適用して得られたルールの多く (以前から知られているものも含め) が, 臨床応用可能であることが明らかとなり, 医学分野におけるデータマイニングの応用は新しい医療情報の活用を可能にすると考えられた。今後データの前処理や後処理の最適化および他のデータマイニング手法の使用を含め, 医療情報におけるデータマイニング手法の活用を推進していきたい。

◇ 参 考 文 献 ◇

[ALLHAT 02] The ALLHAT: Officers Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT), *JAMA*, Vol. 288, pp. 2998-3007 (2002)

[Anand 03] Anand, I. S., Fisher, L. D., Chiang, Y. T., Latini, R., Masson, S., Maggioni, A. P., Glazer, R. D., Tognoni, G. and Cohn, J. N.: Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality

and morbidity, *Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT)*, *Circulation* 107, pp. 1278-1283 (2003)

[Bristow 96] Bristow, M. R., Gilbert, E. M., Abraham, W. T., Adams, K. F., Fowler, M. B., Hershberger, R. E., Kubo, S. H., Narahara, K. A., Ingersoll, H., Krueger, S., Young, S. and Shusterman, N.: Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure, *MOCHA Investigators*, *Circulation* 94, pp. 2807-2816 (1996)

[Cohn 01] Cohn, J. N. and Tognoni, G. A.: Randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure, *N. Engl. J. Med.* Vol. 345, pp. 1667-1675 (2001)

[Poole-Wilson 04] Poole-Wilson, P. A., Lubsen, J. and Kirwan, B. A., et al.: Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (Action trial): randomized controlled trial, *Lancet*, Early online publication (2004)

[Weber 04] Weber, M. A., Julius, S. and Kjeldsen, S. E., et al.: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the Value Trial., *Lancet*. Vol. 19, pp. 363 (9426) :2010-1 (2004)

2004 年 9 月 15 日 受理

— プロフィール —



北風 政史

1977 年京都大学工学部機械工学科 3 年次修了後大阪大学医学部に編入学。1981 年大阪大学医学部卒業。同年大阪大学医学部博士課程 (第一内科) に入学。1985 年大阪大学医学部研究生 (第一内科学教室) に入学。同年大阪大学医学部付属病院医員 (第一内科) に採用。1986 年米国 Johns Hopkins University 医学部付属病院内科心臓部門 (M. Weisfeldt, E. Marban 教授) に留学。1988 年同修了, 大阪大学医学部研究生 (第一内科学教室)。1989 年同大阪大学医学部付属病院医員 (第一内科) 1997 年同助手 (第一内科)。1999 年大阪大学大学院医学研究科 (病態情報内科学) 学部内講師。2001 年国立循環器病センター心臓血管内科部長, 2002 年大阪大学医学部臨床助教授 現在に至る。専門分野: 循環器内科学, 心臓分子生物学, 循環器薬理学, 心筋障害・保護メカニズムの解明, 心肥大・心不全の分子メカニズムの解明。

鷲尾 隆 (正会員) は前掲 (Vol. 19, No. 3, p. 375) 参照。



金 智隆

1993 年北海道大学医学部卒業。同年大阪大学第一内科入局。大阪府立病院心臓内科勤務, 1997 年大阪大学第三解剖学非常勤医員を経て, 2001 年より国立循環器病センター心臓血管内科医師。