

# 医薬品の副作用調査を目的とした統合的言語処理システム

大熊 智子<sup>†</sup> 外池 昌嗣<sup>†</sup> 三浦 康秀<sup>†</sup> 増市 博<sup>†</sup> 篠原(山田) 恵美子<sup>‡</sup>  
 荒牧 英治<sup>††</sup> 大江 和彦<sup>‡</sup>

<sup>†</sup>富士ゼロックス株式会社 研究技術開発本部 <sup>‡</sup>東京大学 医学部附属病院  
<sup>††</sup>東京大学 知の構造化センター

{ohkuma.tomoko, masatsugu.tonoike, yasuhide.miura, hiroschi.masuichi}@fujixerox.co.jp,  
 emiko-tky@umin.ac.jp, eiji.aramaki@gmail.com, kohe@hcc.h.u-tokyo.ac.jp

## 1 はじめに

### 1.1 背景

臨床試験を経て認可を受けた医薬品は、製造販売後の使用成績調査が義務づけられている。このような調査はほとんどの場合、医薬品を販売する製薬会社が行うが、医薬品を投与し、患者の様子を報告するのは病院で診療を行う医師である。従って、この市販後調査には製薬会社に大きなコストが発生する。とりわけ、医薬品の副作用に関する項目は、医師の記憶や診療録などを参照して埋める必要があるため、診療行為で多忙な医師にも重い負担がかかる。

### 1.2 本研究の目的

本研究では、このような背景のもと、医薬品における副作用出現状況の調査を支援するために、複数の言語処理技術を統合してシステムを構築した。このシステムは、退院時サマリから、副作用に関して記述されている箇所を特定し、さらに、医薬品や副作用症状ごとに集計する機能を備えている。本システムは用語抽出、関係抽出、表記ゆれ解消、辞書拡張など複数の異なる言語処理の要素技術を組み合わせて実現される。

本稿の構成は以下のとおりである。2章ではシステム全体の構成について説明する。3章では副作用関係抽出について述べる。4章では副作用関係が認められた医薬品と副作用表現の正規化について述べる。5章では正規化された副作用表現と、薬効に対応づけられた医薬品を直交表で表示する機能について述べる。6章では今後の課題や活動計画について述べる。最後に7章でまとめを述べる。

## 2 システム全体の構成

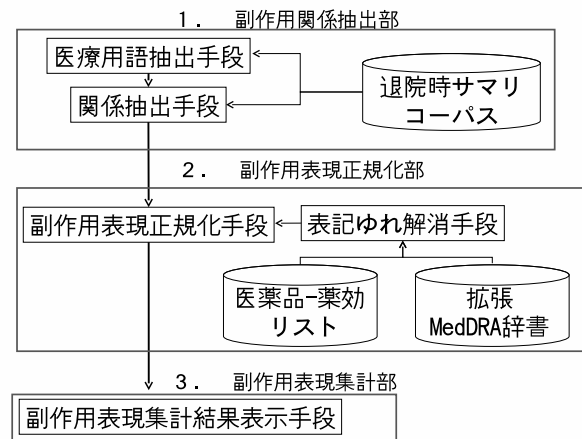


図 1: システムの構成

図 1 に副作用関係集計システムの構成図を示す。このシステムは大きく 3 つの機能から構成される。

**副作用関係抽出部** このシステムに退院時サマリのテキストデータが入力されると、テキスト中に含まれる医薬品名、疾患名、検査名などの各種医療表現の抽出が行われる。次に抽出された医療表現を入力として副作用関係が成立する医薬品名と疾患名のペアを Support Vector Machine(SVM) で判定する。

**副作用表現正規化部** 副作用関係が成立したペアに含まれる副作用表現と医薬品名の正規化を行う。医薬品名に対しては、人手で薬効分類コードを付与した。副作用表現に対しては辞書と表記ゆれ解消手段を用いて、副作用記述のための用語集である MedDRA/J に対応づけた。

副作用表現集計部 正規化された副作用表現と医薬品名を集計し、直交表として表示する。

次の章からは、これらの3つの機能についてより詳しく説明する。

### 3 副作用関係抽出

#### 3.1 機械学習のための退院時サマリコーパス

退院時サマリとは患者の入院以前の経緯や入院中の経過が簡潔に記された文章である。多くの場合、時間軸に沿って、患者の状態、処置した内容、検査結果等のうち、臨床的に重要だと判断されたものが記載される。本研究では、退院時サマリ 464 件のテキストに対し、医療表現やモダリティ副作用関係情報のアノテーションを行い、機械学習に用いている。

#### 3.2 医療表現抽出

入力された退院時サマリテキストを、文字単位の IOB2 形式に変換し Conditional Random Fields(CRF) による機械学習を用いてタグ系列を推定した。素性としては、形態素解析結果など標準的な素性を用いた。ここで抽出した医療表現の種類は 13 種類である。そのうち、医薬品名と副作用表現(疾患名, 変化, 検査結果)の精度を表 1 に挙げる。

表 1: 医療表現抽出の精度

医療表現	P(%)	R(%)	F
医薬品名	86.9	81.3	84.0
疾患名	85.5	80.2	82.8
変化名	84.6	74.8	79.4
検査結果	80.7	76.3	78.4

#### 3.3 副作用関係抽出

副作用関係抽出は SVM による機械学習 [1] によって行った。学習データは一文中に医薬品と副作用表現が含まれる文を対象にした。[1] では、文中に出現する医薬品と疾患名, 変化名, 検査結果のペアのうち、副作用関係が成立するペアを正例、副作用表現ではないもの、そして副作用表現ではあるものの否定表現であるものを負例として学習する。

副作用関係ペアを特徴付ける素性としては、表 2 の素性を用いる。なお、ペア間係り受け最短パスとは、医薬品を含むチャンク(句, 文節)と副作用症状候補を含むチャンクの係り先をたどった際に、同じチャンクに至るまでのパスを意味する。副作用関係抽出の識別精度を表 3 に示す。

表 2: 副作用関係抽出のための素性一覧

素性	説明
文字距離	医薬品と副作用症状候補間の文字数
形態素距離	医薬品と副作用症状候補間の形態素数
出現順序	医薬品の後に副作用症状が現れる場合は真、逆であれば偽
ペア間形態素	医薬品と副作用候補の間に現れる形態素の原形
ペア間係り受け最短パス	医薬品と副作用症状候補の係り受け解析結果での最短パスに含まれるチャンク中の形態素の原形
文中の医療表現	副作用関係ペアが現れる文中に存在する医療表現
副作用症状候補中の医療表現	副作用症状候補と入れ子関係にある医療表現

表 3: 副作用関係抽出の精度

抽出対象	P(%)	R(%)	F
疾患名のみ	39.81(123/309)	56.42(123/218)	46.68
上記以外	28.47(39/137)	23.93(39/163)	26.00

## 4 医薬品名と副作用表現の標準化

### 4.1 医薬品名に対する薬効分類コード付与

副作用を起こしている原因として抽出された医薬品名に対し医薬品の使用目的の分類体系である 3 桁の薬効分類コードを手で付与した。なお、1 つの薬品が複数の薬効分類コードを持つ場合もあるため、医薬品と薬効分類コードの対応はいつも一対一であるとは限らない。

### 4.2 MedDRA/J について

MedDRA とは日米欧医薬品規制ハーモナイゼーション国際会議(ICH)によって開発された階層構造を持つ医学用語集であり、MedDRA/J はこの日本語版で

ある。MedDRA/JはSOC(器官別大分類),HLGT(高位グループ用語),HLT(高位用語),PT(基本語)及びLLT(下層語)の5階層構造となっている。

国内では,医薬品の副作用用語としてMedDRA/Jを使用することが推奨されている。例えば薬剤市販後調査データベースにおいても,調査票の集計にMedDRA/Jを用いている[2]。

しかしながら,MedDRA/Jを今回我々が目的とする副作用関係の抽出にそのまま利用するには2つの問題があった。

まず1つは,MedDRA/Jに記載されている語に多様性があることである。MedDRA/Jに記載されている語は副作用症状について記載するための語彙であり,その記載語が必ずしも副作用症状を表すものであるとは限らない。例えば「離婚した両親」「教育問題」など社会的背景に関する語や「身長」「体重」など身体の測定に関する語など,登録されている語は様々である。従って,MedDRA/J記載語のすべてを副作用症状を表す用語として用いることができない。

もう1つの問題は,MedDRA/Jのカバーしている語彙と診療録で実際に用いられる用語に相違があることである。上述のように,副作用調査の報告にMedDRA/Jの使用が推奨されていても,診療録などの調査の元になるデータがMedDRA/Jを意識して記述されているわけではない。従って,副作用に関する記述が診療録中のテキストにあったとしても,それがMedDRA/Jに記載されている語彙である保証はない。

これらの問題を解決するために,MedDRA/Jの精査と拡張を行った。

### 4.3 MedDRA/Jの精査

MedDRA/Jに登録されている用語を疾患とそれ以外の語に分類する作業を行った。最初のステップとして,MedDRA/Jの最上位階層であるSOCのうち,疾患以外の語である可能性が高く,除外しても問題ないものを調査した。その結果,2つのSOC分類に含まれるLLT3,860語は疾患名ではないことが分かったが,それ以外の語は疾患名や副作用表現を多く含むため,SOCによる分類ができないことが分かった。SOCの次の階層構造であるHLGTはほぼ疾患名であり,その次の階層であるHLTは1,699項目あるため,精査の手がかりにするには適さないと判断した。

次に,電子カルテ用の標準病名用語集(標準病名マスター)とLLTを比較し,標準病名マスターに含まれるLLT4,552語を疾患名として抽出した。さらに,

ヒューリスティクスに基づくルールを用いて,語の分類を行った。その結果,LLT6,363語を疾患名として抽出することができた。さらに自動分類によって分類ができなかった語に対しては人手で分類を行った。

### 4.4 MedDRA/Jの拡張

診療録のテキストには副作用症状を表現する際にMedDRA/Jには登録されていない語が用いられることもある。そこで,副作用を表現する疾患を以下の手法でMedDRA/Jに新たに追加した[6]。

まず,MedDRA/Jに追加する語彙の候補として,薬剤添付文書の副作用欄に列挙されている語を抽出した。次に,表記ゆれ解消手法を用いて,抽出した語彙候補とMedDRA/JのPTの対応づけを行った。

対応づけに対して人手でチェックを行った結果,自動的に出力された結果580語のうち,437語が正しく対応づけられていることが分かった。

上記の自動手法でLLTとの対応づけができなかった語に対して,最大50語の対応先LLT候補を出力した。その結果,これらの候補からMedDRA/Jへの正しい対応先が得られた語は489語だった。表4に追加した語の例を示す。

表 4: 追加された疾患名の例

元の語	LLT	PT
ビリルビン上昇	ビリルビン値 上昇	血中ビリルビン 増加
BUN 上昇	BUN 増加	血中尿素増加
身ぶるい	身震い	振戦
血中 Ca 減少	血中カルシウム 減少	血中カルシウム 減少

## 5 副作用表現の集計

副作用表現集計部では,MedDRA/J記載用語に対応づけられた副作用表現と薬効コードを付与された医薬品名を集計し,直交表として表示する。図2に直交表の例を示す<sup>1</sup>。調査を実施するユーザは,集計件数を参照するだけでなく,個別の薬効や副作用を手がかりにして,より詳しく調べたい退院時サマリのテキストに直接アクセスすることができる。

<sup>1</sup>本稿では個人情報保護の観点から,テキストが判読できない画像を使用している。

図 2: 副作用関係直交表の画面

## 6 今後の課題

**同一文中に現れない副作用関係の抽出** 3章の副作用関係抽出技術では，関係抽出の対象を同一文内に医薬品と副作用表現が出現するものに限定している．しかし，実際にはこの条件に該当するものは全体の約20%ほどである．今後は，複数文にまたがる副作用関係 [3] も抽出対象にしたい．

**多様な副作用表現の正規化** 本稿では，副作用表現を MedDRA/J 記載用語に対応づけるために，表記ゆれ解消技術と辞書の拡張という2つの手法を用いた．しかし，これらの技術が対応できる範囲は，副作用表現が体言であることが前提となる．例えば「足がずきずきと痛い」という表現を「下肢疼痛」という用語に対応づけることは難しい．また「心カテ」と「心臓カテーテル」，“WBC”と“White Blood Cell”など略語として現れる表現も現在は扱えていない．今後は，[4] や [5] などの略語展開技術の適用や多様な副作用表現の正規化のための副作用表現コーパス構築を検討していきたい．

**病院の違いによる差異の分析** 今回の実験では，機械学習用のデータと副作用判定は同じ病院の退院時サマリを用いた．しかし，機械学習を行った病院とは別の病院のデータで本稿の処理を行ったときに，差異がどのくらいあるのかを検討する必要がある．今後は，別の病院の退院時サマリを対象にした実験を行い，病院間の共通点と差異について分析したい．

## 7 おわりに

本研究では，医薬品の副作用の調査を支援するための統合的な言語処理システムを実現した．このシステムは退院時サマリから，副作用に関して記述されている箇所を特定し，さらに，医薬品や副作用症状ごとに集計する機能を備えている．ユーザーは副作用表現と医薬品の直交表という UI によって，調査したい事例に直接アクセスすることが可能になる．

今後は，今回抽出対象外とした同一文中にない副作用関係の抽出，多様な副作用表現の正規化，そして他病院での実験などに取り組む予定である．

## 参考文献

- [1] Yasuhide Miura, Aramaki Eiji, Tomoko Ohkuma, Masatsugu Tonoike, Hiroshi Masuichi, and Kazuhiko Ohe. Adverse-effect relations extraction from massive clinical records. In *COLING 2010 Workshop (In cooperation with Infoplosion) The Second International Workshop on NLP Challenges in the Information Explosion Era (NLPiX 2010)*, 2010.
- [2] くすりの適正使用協議会薬剤疫学学会 PE 研究会. 経口抗菌剤の使用成績調査データベースの構築—最終報告—, 2007.
- [3] 三浦康秀, 荒牧英治, 大熊智子, 外池昌嗣, 増市博, 大江和彦. 複数文にまたがる関係抽出における構文情報の効果. 言語処理学会第 17 回年次大会, 2011.
- [4] 山田恵美子, 荒牧英治, 外池昌嗣, 大熊智子, 三浦康秀, 杉原大悟, 増市博, 大江和彦. 文脈情報を用いた略語の曖昧性解消. 第 30 回医療情報学連合大会, 2010.
- [5] 篠原 (山田) 恵美子, 三浦康秀, 外池昌嗣, 大熊智子, 増市博, 荒牧英治, 大江和彦. 共起・接続頻度グラフに基づいた略語展開語候補生成. 言語処理学会第 17 回年次大会, 2011.
- [6] 杉原大悟, 大熊智子, 三浦康秀, 外池昌嗣, 増市博, 山田恵美子, 荒牧英治, 大江和彦. 表記ゆれ解消手法を利用した副作用表現の獲得. 第 30 回医療情報学連合大会, 2010.