

# 複数医療機関の電子カルテデータにおける 頻出医療指示パターン評価に基づいた分岐要因の統計的推定

杉谷 美和<sup>†</sup> 松尾 亮輔<sup>††</sup> 山崎 友義<sup>††</sup> 荒木 賢二<sup>††</sup> 小口 正人<sup>†</sup>  
横田 治夫<sup>†††</sup> Le Hieu Hanh<sup>†</sup>

<sup>†</sup> お茶の水女子大学情報科学コース 〒112-0012 東京都文京区大塚 2-1-1

<sup>††</sup> お茶の水女子大学理学部 〒112-0012 東京都文京区大塚 2-1-1

<sup>†††</sup> 城西大学理学部 〒102-0093 東京都千代田区平河町 2-3-20

E-mail: <sup>†</sup>{g2120520,oguchi,le}@is.ocha.ac.jp, <sup>††</sup>matsuo@ldi.or.jp,

<sup>†††</sup>{yamazaki.cp,araki6925,yokota.h.aa}@gmail.com

**あらまし** 電子カルテデータの解析は、診療プロセスにおける医師の意思決定要因を推定する上で重要であり、医療の質向上や標準化への貢献が期待されている。しかし、従来の要因推定手法は単一医療機関の解析が主流であり、医療機関間の比較は困難であった。また、複数医療機関を対象とした研究は存在するものの、医療指示バリエーションの定量評価と、その要因の統計的推定には大きな課題が残されている。本論文は、これらの課題を解決するため、頻出医療指示パターンの分岐要因を統計的に推定する手法を提案する。先行研究で提案した複数医療機関の電子カルテデータを用いた頻出医療指示パターンの抽出手法を活用する。本研究では、先行研究で抽出された頻出医療指示パターンを、必要最低限の医療指示を定めたコアなクリニカルパスとの比較により定量評価し、その評価結果に基づいて要因推定を行う分岐を特定する。患者属性や入院時検査結果に加え、医療機関情報も考慮して各医療行為の実施に寄与する因子を算出し、オッズ比等に基づき可視化する。本手法は、バリエーション評価に基づく要因推定と医療機関間の比較を通じて、医師の意思決定支援及びクリニカルパスの検証に貢献する。

**キーワード** 医療・ヘルスケア、パターン・相関ルールマイニング、クリニカルパス分岐、多変量解析、電子カルテ

## 1 はじめに

近年、電子カルテデータの二次利用による医療プロセスの解析が進んでいる。医療指示シーケンスの解析により、医療の質の均一化や患者の治療効果の向上に寄与することが期待されている。実際に、こうした解析は医療プロセスの標準化や改善、および医療精度の向上に大きく貢献している。クリニカルパス (Clinical Pathway) とは、入院患者に対して、疾患ごとの検査・手術・薬・リハビリ・食事などの標準的な治療スケジュールを、時系列 (日ごと) にまとめた「診療計画表」である。クリニカルパスによる医療プロセスの標準化のみならず、患者個別の特性を深く理解することも極めて重要である。一律な標準化の推進と同時に、患者ごとの状態に応じた個別化支援が必要であるためである。実際に、先行研究 [1,2] においても、個別化支援の必要性が強く指摘されている。

したがって、必要最低限の診療計画を定義したコアなクリニカルパスからの分岐要因を定量的に特定することは、医療の標準化と個別化支援の両面において不可欠な課題である。分岐が患者の病態に基づく医学的妥当性によるものか、あるいは施設特性による医療のバラつきによるものかを明確に区別して評価する必要があるためである。このような特定が可能になることで、他院データを活用した自院の医療改善や、医療機関間でのデータ共有・解析の重要性をより高めることができる。

既存の分岐要因推定手法には、上述した標準化と個別化のバランスを評価する上で、解決すべき2つの課題が残されている。第1に、多量に抽出されるパターンの中から、解析対象とすべき分岐箇所を客観的に選定するプロセスの欠如である。複数医療機関のデータを統合すると、統計的に頻出するパターンが膨大に抽出されるが、それらが「基盤となる標準的な医療」と整合した臨床的に意味のある分岐なのかを評価する仕組みが不足している。結果として、実態に即した「分析すべき重要な分岐」を特定するための枠組みが欠如している点が、効率的な要因推定を妨げる大きな壁となっている。第2に、臨床データの「多量かつ複雑」な性質に起因する、推定結果の不安定さである。医療データには多数の説明変数が含まれ、それらが相互に強く関連しているため、統計モデルにおいて多重共線性の影響を強く受けやすい。実際に、本田ら [3] や Le ら [4] の研究では、WBC (白血球数) と CRP (C 反応性タンパク) のような臨床的に相関の強い項目が同時に含まれることで、因子の影響を正確に評価できず、モデルの解釈性が低下することが示されている。つまり、データが複雑すぎるために、分岐の原因が「病態」か「施設属性」かを安定して分離・評価できないという課題がある。

本研究では、複数医療機関の電子カルテデータから抽出された頻出医療指示パターンを対象に、その分岐要因を統計的に推定する手法を提案する。本手法では、まず先行研究の手法 [5-7] を用いて抽出された頻出医療指示パターンに対し、必要最低限

の医療指示を網羅したコアなクリニカルパスとの整合性を示す指標である F 値 (F-measure) を用いて定量的評価を行う。この評価に基づき、各疾患において F 値が上位および下位 5 件程度のパターンを抽出し、これらのパターンに含まれる各医療指示のうち、共通行為を除外した項目を分岐要因推定の目的変数として特定する。その上で、L2 正則化 (Ridge) [8] ロジスティック回帰を適用し、患者の病態要因と施設要因の寄与度をオッズ比として定量的に分離・評価する統計モデルを構築する。

評価実験では、27 医療機関の電子カルテデータから得られた計 58,598 名の広範な患者データを用いて、提案手法の有効性を検証する。実験においては、年齢や性別などの静的情報に加え、入院時のバイタルサインや臨床検査値といった動的情報を説明変数として採用し、特定の医療行為の実施に寄与する因子を算出・可視化する。実験の結果、胃の悪性腫瘍や肺の悪性腫瘍における具体的な診療分岐において、臨床的知見と整合する具体的な要因を定量的に抽出できることを確認した。

本研究の主な貢献は以下の通りである。

- 必要最低限の必須指示を定義したコアなクリニカルパスとの比較において、平均 0.74 以上の高い適合率で頻出医療指示パターンを抽出できることを実証し、その整合性 (F 値) に基づき臨床的に意義のある分岐箇所を客観的に特定する対象選定プロセスを確立した。
- L2 正則化 (Ridge) を適用することで、医療データ特有の多重共線性の影響を抑制し、施設要因と病態要因を統計的に分離して評価することを可能にした。
- 27 医療機関の大規模実データに対し、胃や肺の悪性腫瘍の解析を通じて、臨床判断を裏付ける具体的な要因をオッズ比として定量的に示した。

本稿は以下の構成で記述される。第 2 節では、本研究に関連する技術や概念を説明し、関連研究の詳細を述べる。第 3 節では、抽出された頻出医療指示パターンのコアなクリニカルパスとの比較評価手法、およびそれに基づく分岐要因推定の手法について述べる。第 4 節では、提案手法を用いた評価実験の結果を示し、得られた知見について考察する。最後に、第 5 節では本研究のまとめと今後の課題について述べる。

## 2 背景知識と関連研究

### 2.1 背景知識

本研究で用いる基本的な定義および概念について述べる。

#### 2.1.1 シーケンス

医療行為の時系列的な流れを数学的に表現するため、アイテムセットおよびシーケンスを以下のように定義する。

#### 定義 2.1 (アイテムセット).

アイテムセット  $I$  を以下のように定義する。

$$I = \{i_1, i_2, \dots, i_n\}$$

ここで  $i_j \in I$  はアイテムを表し、それぞれがユニークな要素として扱われる。

#### 定義 2.2 (シーケンス).

アイテムセット  $I$  に対し、シーケンス  $S$  を以下のように定義する。

$$S = (\{s_1, s_2, \dots, s_m\}, \prec_S)$$

ここで  $s_j = (id, i)$ ,  $i \in I$  であり、 $id$  はシーケンス内でユニークなインデックスである。また、 $\prec_S$  は  $S$  上の全順序関係であり、 $\forall s_i, s_j \in S, s_i \prec_S s_j \vee s_j \prec_S s_i$  が成り立つ。

#### 2.1.2 シーケンシャルパターンマイニング (SPM)

SPM は Agrawal らによって提案されたシーケンシャルデータベース (以下、SDB) から頻出シーケンスを抽出する手法である [9]。特に、牧原ら [10] は、電子カルテのアクセスログから頻出シーケンスを抽出することで、医療指示シーケンスの解析を行っている。アイテムの順列をシーケンスと呼び、SDB はあるシーケンス集合に属するシーケンスと、そのシーケンスを一意に決める識別子 (以下、sid) を組みとする要素からなる。

#### 定義 2.3 (支持度 (Support)).

シーケンスデータベース  $D$  において、あるシーケンス  $\alpha$  を含む患者 (SID) の割合を支持度と定義する。

$$\text{Support}(\alpha) = \frac{|\{(SID_i, S_{p_i}) \in D \mid \alpha \subseteq S_{p_i}\}|}{|D|}$$

ここで、 $\alpha \subseteq S_{p_i}$  はシーケンス  $\alpha$  が  $S_{p_i}$  の部分シーケンスであることを表す。支持度が事前に設定した最小支持度 (min\_sup) 以上のパターンを頻出パターンと呼ぶ。

#### 定義 2.4 (医療シーケンスデータベース, MSDB).

医療シーケンスデータベース (MSDB) は複数患者の医療指示列から構成される。MSDB 内のデータ集合  $D$  は以下のように定義される。

$$D = \{(SID_1, S_{p_1}), (SID_2, S_{p_2}), \dots, (SID_m, S_{p_m})\}$$

ここで、 $SID_i$  は  $i$  番目の患者の識別子であり、 $S_{p_i}$  はその患者における医療指示シーケンスを示す。

#### 定義 2.5 (タイムアイテムおよびタイムシーケンス).

アイテムが発生した時刻を  $t$  としたとき、タイムアイテムは  $(i, t)$  と定義される。また、タイムアイテムから構成される順列  $s$  をタイムシーケンスと呼び、以下のように表す。

$$s = \langle (i_1, t_1), (i_2, t_2), \dots, (i_n, t_n) \rangle$$

#### 定義 2.6 (シーケンスバリエント (Sequence Variant, SV)).

タイムシーケンス  $s = \langle (i_1, t_1), (i_2, t_2), \dots, (i_n, t_n) \rangle$  が存在する場合、同一のアイテム集合  $I$  に対し、時間間隔やアイテムの順序が異なるシーケンス  $s' = \langle (i'_1, t'_1), (i'_2, t'_2), \dots, (i'_m, t'_m) \rangle$  をシーケンスバリエント (SV) と定義する。

シーケンスバリエント  $SV(s)$  は以下のように表される。

$$SV(s) = \{s' \mid s' \neq s, s' \in SDB\}$$

ここで、 $s'$  はシーケンスデータベース  $SDB$  内の  $s$  に関連するシーケンスであり、バリエントは頻出シーケンスの時間的・構造的な多様性を示す。

## 定義 2.7 (クローズドパターン).

シーケンス  $S$  の中で、同じ支持度を持ち、他の頻出パターンに包含されない最大の部分シーケンスをクローズドパターンと定義する。

### 2.1.3 クリニカルパスとの整合性評価指標

抽出された頻出医療指示パターン  $f_s$  と、臨床現場で「必須」と定義された必要最低限の医療計画であるコアなクリニカルパス  $CP_{base}$  との整合性を測るため、以下の指標を定義する。

## 定義 2.8 (適合率, 再現率, および F 値).

頻出医療指示パターンに含まれる医療指示の集合を  $P_{f_s}$ 、クリニカルパスに含まれる医療指示の集合を  $P_{base}$  としたとき、適合率 (Precision)、再現率 (Recall)、およびその調和平均である F 値 (F-measure) は以下のように定義される。

$$\text{Precision}(f_s) = \frac{|P_{f_s} \cap P_{base}|}{|P_{f_s}|}$$

$$\text{Recall}(f_s) = \frac{|P_{f_s} \cap P_{base}|}{|P_{base}|}$$

$$\text{F-measure}(f_s) = \frac{2 \cdot \text{Precision}(f_s) \cdot \text{Recall}(f_s)}{\text{Precision}(f_s) + \text{Recall}(f_s)}$$

F 値が高いほど、そのパターンは基盤となるプロセスに近いことを示す。

### 2.1.4 分岐要因推定のための統計モデル

医療プロセスの分岐に寄与する因子を定量的に評価するため、二項ロジスティック回帰およびオッズ比を用いる。

## 定義 2.9 (L2 正則化 (Ridge) ロジスティック回帰).

臨床データ特有の多重共線性による推定の不安定さを防ぐため、コスト関数  $J(\beta)$  を最小化する L2 正則化を導入する。

$$J(\beta) = - \sum_{i=1}^n [y_i \ln(p_i) + (1 - y_i) \ln(1 - p_i)] + \lambda \sum_{j=1}^k \beta_j^2$$

ここで、 $\lambda$  は正則化の強さを制御するパラメータである。本モデルにより、相関の強い説明変数が含まれる場合でも、回帰係数  $\beta_j$  の過度な増大を抑え、安定した推定が可能となる。

## 定義 2.10 (オッズ比).

ロジスティック回帰モデルの回帰係数  $\beta_j$  から算出されるオッズ比 (Odds Ratio, OR) は、以下のように定義される。

$$\text{OR}_j = \exp(\beta_j)$$

オッズ比は、ある説明変数が 1 単位増加した際に、目的変数が  $y = 1$  となるオッズが何倍になるかを示す指標である。 $\text{OR}_j > 1$  の場合、該当する因子が特定の医療指示の選択 (分岐) を促進する方向に寄与していることを示す。

## 2.2 関連研究

本節では、抽出された頻出医療指示パターンに対する分岐の分析や要因推定に関する先行研究について述べる。

頻出医療指示パターンの分岐要因推定に関する先行研究で

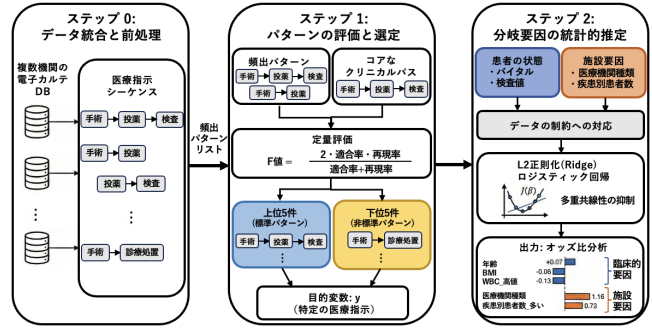


図 1 提案手法の全体図

は、多重共線性による推定結果の不安定さが共通の課題となっている。本田ら [3] や Le ら [4] の手法では、患者の固有情報や動的状況に応じた要因推定を試みているが、臨床検査値間の高い相関が適正な評価を妨げることが指摘されている。例えば、WBC (白血球数) と CRP (C 反応性タンパク) のように相関の強い項目が同時に説明変数に含まれる場合、それらが適正な因子評価を妨げ、モデルの解釈性を低下させる要因となる。

抽出されたパターンの特徴分析や医療機関間の比較に関する研究においても、疾患横断的な視点や臨床的標準との整合性評価が不十分である。山田ら [11] はシーケンス ID を用いた分岐分析を行い、浦垣ら [12] は時間間隔や薬剤効果を考慮した評価を試みているが、これらは特定の医療機関内での分析に留まっている。また、安光ら [13] による複数医療機関のパターンの距離に基づくクラスタリング手法も、解析対象が特定の単一疾患に限定されており、基盤となるプロセスとの定量的比較に基づく分岐箇所の選定プロセスが欠如していた。

これに対し、本研究ではコアなクリニカルパスとの定量的な整合性評価に基づく新たな分岐要因推定手法を確立する。先行研究の手法 [5-7] により抽出された頻出医療指示パターンを対象に、F 値を用いてコアなクリニカルパスとの比較を行い、臨床的に意義のある分岐を要因推定の目的変数として妥当に選定する。その上で、L2 正則化 (Ridge) [8] を適用した統計モデルを構築することで、多重共線の影響を抑制しつつ、27 医療機関の大規模データを活用して施設要因と病態要因を統計的に分離・推定する点が本研究の新規性である。

## 3 提案手法

提案手法は、コアなクリニカルパスを用いた解析対象の特定と、多変量解析による分岐要因推定の 2 段階で構成される。まず必要最低限の指示を定めたコアなクリニカルパスとの比較により対象を絞り込み、次に患者状態や施設特性の影響を算出することで、多重共線性を抑えつつ臨床的な要因を特定する。提案手法の全体図を図 1 に示す。

### 3.1 コアなクリニカルパスとの比較によるパターンの評価と選定

本研究では、臨床医により設定されたコアなクリニカルパスとの比較により、抽出されたパターンの有効性を定量的に評価

する。本評価の目的は、提案手法が実際の医療現場において最低限実施されるべき必須の診療プロセスをどの程度信頼性高く捉えられているかを確認することにある。使用するコアなクリニカルパスは、臨床医の知見に基づき手術日前後に必須とされる医療指示を日ごとに設定したものであり、現場の臨床医の知見により医学的な妥当性が担保されている。

評価にあたっては、実データにおける「日付のずれ」に起因する過小評価を防ぐため、短縮クリニカルパスを導入する。本研究のデータは匿名化の過程で具体的な時刻情報が除外されており、日付を跨いで実施される一連の診療行為を形式的な日付一致のみで判定すると、再現率が不当に低下する恐れがあるためである。例えば、深夜帯に手術が行われた影響で、本来は当日に予定されていた投薬指示の実施が翌日の未明に記録されるといった、日付の境界を跨ぐ診療行為のゆらぎが発生する場合がある。本手法ではこの弊害を防ぐため、以下の定義に基づき、連続する日の重複指示を整理した短縮クリニカルパスを用いることで、評価の頑健性を高める。

### 定義 3.1 (コアなクリニカルパスおよび短縮クリニカルパス).

コアなクリニカルパス  $CP_{base}$  を、実施日  $d$  と医療指示  $a$  のペアの系列として定義する。

$$CP_{base} = \{(d_1, a_1), (d_2, a_2), \dots, (d_m, a_m)\}$$

同一の医療指示が連続する 2 つの日が存在する場合、 $d$  日目の該当ペアを除外した短縮クリニカルパス  $CP_{short}$  を以下の通り定義する。

$$CP_{short} = \{(d, a) \in CP_{base} \mid \neg \text{IsDuplicateEarly}(d, a)\}$$

パターンの整合性は、第 2 節で定義した適合率、再現率、および F 値を用いて測定する。抽出パターンに含まれる医療指示がコアなクリニカルパスの「発生日」と「種類」の両面でどの程度一致しているかを客観的に評価する必要があるためである。本手法では、抽出パターン  $P_{freq}$  を  $CP_{base}$  と  $CP_{short}$  の両方と比較し、より高い評価値を示した方を最終的な結果として採用する。例えば、深夜帯の手術の影響で当日の投薬指示が翌日未明に記録されるといった日付をまたぐゆらぎが生じた場合、標準的な  $CP_{base}$  よりも指示日を調整した  $CP_{short}$  との整合性が高くなるため、より臨床実態に即した評価値を採用できる。

最終的に、算出された F 値を基準として分岐要因推定の対象となる特定の医療指示を特定する。コアなクリニカルパスに近いパターンに加え、クリニカルパスとはずれている例外パターンの両面から、分岐の要因を網羅的に捉える。具体的には、各疾患において F 値の上位および下位 5 件ずつのパターンを選定し、そこから全患者に共通する手術等の指示を除外した項目を、次節の統計的要因推定における目的変数  $y \in \{0, 1\}$  として定義する。

## 3.2 分岐要因の統計的推定

本節では、抽出された頻出医療指示パターンの分岐要因を統計的に推定する手法の詳細を述べる。

### 3.2.1 対象選定と変数抽出

先行研究 [5–7] に基づき、抽出された頻出医療指示パターンから各疾患における F 値の上位および下位 5 件ずつを選定する。基盤となるプロセスに近い分岐と、基盤となるプロセスにはない非標準的な分岐の両面を網羅的に捉える必要があるためである。選定されたパターンから、手術等の全患者に実施される共通指示を除外した上で、特定の状況下でのみ選択される検査項目や薬剤項目を、分岐要因推定の目的変数  $y \in \{0, 1\}$  として定義する。これにより、全患者に一律に実施される行為ではなく、患者の状態や施設の方針によって選択が分かれる「診療の分岐」そのものを解析対象とすることが可能となる。

説明変数  $x$  には、患者固有の「静的情報」および、分岐前後の患者状態を示す「動的情報」を用いる。

- **静的情報**: 入院期間、年齢、性別、ボディマス指数 (BMI)、施設規模 ( $Total\_N$ )、疾患別患者数 ( $Disease\_N$ )
- **動的情報**: 分岐発生前日のバイタルサイン、臨床検査値

### 3.2.2 前処理と特徴量化

医療データに特有の欠損値や外れ値に対応するため、以下の前処理を行う。動的情報の欠損に対しては、同一疾患群の患者において前日のデータがある場合は LOCF 法 [14] を適用する。前日のデータも欠損している場合には、当該疾患患者のうち「同じ分岐 (目的変数が同一のグループ)」を辿った患者群の平均値を用いて補完を行うことで、病態の傾向を維持した補完を実現する。

過学習の抑制と臨床的解釈性の向上を目的に、連続値 (バイタル、検査値) をそのまま用いるのではなく、臨床的な正常範囲に基づき「低値・正常・高値」の 3 値に離散化したカテゴリカル変数のみを抽出する。さらに、要因推定モデルの解釈性を高めるため、「正常」に分類される項目を説明変数から除外する。「臨床検査値が正常であったこと」が特定の医療指示の実施 (分岐) を決定付ける直接的な要因とはなりにくいためである。同様に、モデルの不安定化を防ぐため、バイタルサインや検査結果の連続値についても変数から除外した。年齢については、小児 (18 歳未満)、成人 (18 歳以上 65 歳未満)、高齢者 (65 歳以上) の 3 区分とする。これらカテゴリ変数に対し、One-Hot Encoding を適用してダミー変数化することで、統計モデルに適した特徴量ベクトルを構築する。

### 3.2.3 要因推定モデルの構築

特定項目の実施 ( $y = 1$ ) を予測対象とし、L2 正則化 (Ridge) [8] を適用した二項ロジスティック回帰モデルを構築する。医療データにおいて頻発する多重共線性 (WBC と CRP の強い相関など) による推定の不安定化を抑制し、各因子の寄与を安定して算出するためである。具体的には、以下の目的関数  $J(\theta)$  を最小化することで回帰係数を決定する。

$$J(\theta) = - \sum_{i=1}^n [y_i \log(h_{\theta}(x_i)) + (1 - y_i) \log(1 - h_{\theta}(x_i))] + \lambda \sum_{j=1}^m \theta_j^2$$

ここで、 $n$ : サンプル数、 $m$ : 特徴量数、 $y_i$ : 正解ラベル、 $x_i$ : 説明変数ベクトル、 $\theta$ : 回帰係数ベクトル、 $h_{\theta}(x_i)$ : 予測確率、 $\lambda$ : 正則化パラメータを表す。本モデルの導入により、相関の強い検査項目が同時に含まれる場合でも、特定の因子に過剰な重みが割り当てられることを防ぐことが可能となる。

モデル構築にあたっては、因果関係の妥当性を確保するため、分岐発生前日までのデータを採用し、当日データは除外した。実施直前の病態変化によって指示が出される場合、当日データを含めると因果の前後関係が不明瞭になり、モデルの信頼性が低下する恐れがあるためである。また、施設特性の影響を正確に捉えるため、施設規模 (*Total\_N*) や疾患別患者数 (*Disease\_N*) については、「大規模・小規模」といったカテゴリ分けを行わず、実数値 (連続値) のままモデルに投入した。これにより、施設ごとの診療ボリュームの違いが分岐に与える影響を、より詳細に評価することが可能となる。

最終的な要因評価には、回帰係数から算出されるオッズ比 ( $\exp(\theta_j)$ ) を用いる。これにより、年齢や検査値といった「病態要因」と、施設規模などの「施設属性要因」の影響を定量的に分離し、特定の分岐が発生する要因を客観的に可視化することを目指す。

## 4 評価実験

本節では、提案手法の有用性および実現可能性を検証するために行った評価実験について述べる。

### 4.1 実験の目的

本実験では、クリニカルパスとの比較に基づき抽出された医療指示パターンの分岐要因が、統計的に妥当な精度で推定可能かを確認することを目的とする。具体的には、F 値を用いて選定された「基盤となるプロセスに近いパターン」と「例外パターン」のそれぞれに対し、多重共線性や施設間差の影響を抑制した統計モデルを適用する。これにより、患者の病態要因と施設要因の寄与度を定量的に分離・評価できるかを検証する。

### 4.2 実験データ

本実験では、複数の医療機関から 2015 年から 2024 年までに収集された匿名加工済み電子カルテデータセットを使用した。本実験で使用するデータセットの利用にあたっては、次世代医療基盤法認定作成事業者である一般社団法人ライフデータインシアティブの倫理委員会 (No. 2024\_MIL\_0004\_A001) の承認を受けた。このデータセットは、患者のプライバシー保護のため厳格な匿名化処理が施されており、異なる医療機関のデータを比較分析できるよう、医療指示コード等の表記統一が行われている。

表 1 に、本実験で使用した実データセットのスキーマを示す。各テーブルは患者 ID を中心に連携し、傷病情報や検査情報、手術情報等が管理される設計となっている。ここで、BMI は Body Mass Index の略であり、ボディマス指数を指す。

表 2 に、実データセットにおける主要な疾患とその患者数を示す。合計で 58,598 名の患者データが含まれており、実際の臨床現場における疾患の頻度やデータ収集状況を反映した大規模かつ多様な構成となっている。このデータを用いることで、特定の疾患に偏らず、現実的な状況下での提案手法の有効性を検証できる。

分析に用いた医療指示アイテムの分布については、全シーケ

表 1 実データセットのスキーマ

テーブル名	データスキーマ	医療指示カテゴリとの関連
患者情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, 年齢, 性別, BMI	属性情報
日付情報	施設 ID, 患者 ID, 日付, 入院日, 退院日	シーケンス長
傷病情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, ICD-10 コード	疾患名
手術情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, 手術日, K コード	手術
薬剤情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, 投与日, 薬効分類コード	投薬
検査情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, 測定日, 検査名, 検査値, 単位	検査
診療行為情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, 実施日, レセプト電算コード	診療行為
バイタル情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, 測定日, 項目名, 測定値, 単位	—
疾患情報	施設 ID, 患者 ID, 入院日, DPC コード	属性情報

表 2 実データセット：疾患ごとの患者数

疾患名	患者数 (名)
乳房の悪性腫瘍	12,841
狭心症, 慢性虚血性心疾患	11,044
肺の悪性腫瘍	10,005
膀胱腫瘍	9,720
胃の悪性腫瘍	5,961
急性心筋梗塞	4,929
肝・肝内胆管の悪性腫瘍	2,016
椎間板変性, ヘルニア	1,194
子宮頸・体部の悪性腫瘍	888
合計	58,598

表 3 全シーケンスにおけるアイテム出現率上位 5 件

医療指示カテゴリ	アイテム名	出現率
手術	手術	100.00%
投薬	血液代用剤	99.69%
投薬	抗生物質 (セフェム系)	63.27%
診療行為	肺血栓塞栓症予防管理料	58.57%
投薬	抗血栓剤	47.25%

ンスの平均アイテム長は約 21 アイテムであり、患者 1 人あたりの入院期間にわたる診療プロセスの複雑さを示している。また、全データセットにおけるアイテムの出現率上位 5 件は表 3 の通りである。

### 4.3 実験方法

評価実験は以下の手順で実施される。まず、27 医療機関のデータから疾患ごとに経過日数付き医療指示シーケンスを作成し、先行研究 [5-7] に基づき頻出医療指示パターンを抽出する。次に、コアなクリニカルパスとの比較により各パターンの F 値を算出し、F 値が高い上位 5 件および低い下位 5 件の計 10 パターンを選定する。これらのパターンに含まれる特定の医療行

表 4 9 疾患のコアなクリニカルパス

# 疾患名	ICD10 コード	入院中の医療プロセス			
		手術前日	手術当日	手術後日	退院まで
1 肺の悪性腫瘍	040040	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—
2 急性心筋梗塞	050030	検査 (生理・検体検査), 投薬	手術, 医療処置, 検査 (生理・検体検査)	検査 (生理・検体検査), 異常の場合: 投薬, 医療処置	検査 (生理・検体検査)
3 狭心症, 慢性虚血性心疾患	050050	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	検査 (生理検査)
4 胃の悪性腫瘍	060020	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—
5 肝・肝内胆管の悪性腫瘍	060050	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—
6 椎間板変性, ヘルニア	070350	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—
7 乳房の悪性腫瘍	090010	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—
8 膀胱腫瘍	110070	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—
9 子宮頸・体部の悪性腫瘍	12002x	バイタル検査	手術, 点滴	点滴, 検査 (血液・生理・画像検査)	—

為を目的変数  $y$ , 患者状態 (バイタル・検査値等) および施設属性を説明変数  $x$  としたデータセットを構築する. 最後に, L2 正則化ロジスティック回帰を適用して各因子のオッズ比を算出し, 統計的な寄与度を評価する. これにより, 病態に応じた分岐か, 施設特性による分岐かを定量的に検証する.

#### 4.4 実験結果

本節では, 提案手法に基づき抽出された頻出医療指示パターンの精度評価, および胃と肺の悪性腫瘍を対象とした分岐要因の推定結果について述べる. 解析対象としてこれら 2 疾患を選定したのは, 胃の悪性腫瘍ではコアなクリニカルパスに整合するパターンが多く抽出された一方で, 肺の悪性腫瘍では非標準的なパターンが多く抽出されており, 対照的な傾向を示す事例として有効性の検証に適しているためである.

##### 4.4.1 抽出された頻出医療指示パターンの精度評価

本実験では, minSup (最小支持度) を段階的に変化させ, 9 疾患の診療データから抽出された頻出医療指示パターンの再現率, 適合率, F 値を算出した. これにより, 提案手法が臨床医の作成した必要最低限の必須指示を定めたコアなクリニカルパス (表 4) に即した基盤となるパターンをどの程度抽出できるかを検証した. 表 5 に 9 疾患の平均評価結果を, 表 6 に各指標の最大値およびその値を達成したパターン数を示す.

全ての minSup 設定において, 適合率が 0.74 から 0.97 と高い水準を維持していることが確認できた. この結果は, 抽出された頻出医療指示パターンがコアなクリニカルパスに定義された必須の医療指示を漏れなく含んでおり, 臨床的に基盤となるパターンを抽出できていることを示している. 一方で, 再現率は 0.52 から 0.54 と比較的低い結果となった. これは, コアなクリニカルパス上の指示と抽出パターンの間で経過日数 (Day) の不一致が生じたためである. 具体的には, コアなクリニカルパスで Day 1 とされるデジタル撮影が, 実データでは手術時間

表 5 頻出医療指示パターン抽出の評価結果: 9 疾患の平均値

minSup (%)	パターン数	再現率	適合率	F 値
70	48	0.52	0.97	0.67
60	107	0.52	0.93	0.65
50	286	0.53	0.86	0.64
40	853	0.53	0.79	0.62
30	1,547	0.54	0.74	0.61

表 6 頻出医療指示パターン抽出の評価結果: 9 疾患の最大値

minSup (%)	パターン数	再現率	適合率	F 値
70	48	0.75 (4)	1.00 (23)	0.86 (4)
60	107	0.75 (17)	1.00 (59)	0.86 (10)
50	286	0.75 (44)	1.00 (110)	0.86 (23)
40	853	1.00 (8)	1.00 (131)	1.00 (12)
30	1,547	1.00 (94)	1.00 (461)	1.00 (61)

の遅れ等の影響により Day 2 や Day 3 として抽出されるケースが多く見られた. 医療指示の実施時刻情報が欠如している現状のデータセットでは, こうした日付のずれをマッチングに反映させる手法の検討が今後の課題である.

minSup を 30% に設定した場合, パターン数は 1,547 と大幅に増加したが, F 値は 0.61 に低下した. これは, 閾値の低下に伴い, 早期リハビリテーション加算や初期加算といったコアなクリニカルパスとの関連性が低い細分化されたパターンや個別診療パターンも含まれるようになったためである. 一方で, 表 6 に示す通り, minSup を 40% 以下に設定することで, 適合率・再現率ともに 1.00 を達成するパターンが複数抽出された. 特に minSup=40% では, 過度なパターン数の増加を抑えつつ, Day 0 の手術や Day 0・1 の点滴 (抗生剤, 血液代用剤) が正確に抽出されており, コアなクリニカルパスに近い有用なパターンを高い精度で抽出可能であることが確認された.

表 7 要因推定結果のオッズ比：胃の悪性腫瘍

説明変数名	Day-1 止血機能	Day-1 腎機能	Day-1 血算定	Day 0 血液代用剤	Day 1 血液代用剤	Day 1 血算定	Day 1 感染症	Day 1 腎機能
施設規模 (Total_N)				3.74	2.09	2.48	2.07	3.33
疾患別患者数 (Disease_N)				2.79				0.30
γ-GTP：高 (Day -2)	49.64							
ALT：高 (Day -2)		22.19	22.39					
RBC：低 (Day -2)		12.23	11.97					
収縮期血圧：高 (Day -2)		5.70	5.88					
クレアチニン：高 (Day -2)	0.04							
Alb：低 (Day -1)				0.35				
CRP：高 (Day 0)						0.003	0.003	0.004

※ 赤色系 は正の寄与 (OR > 1.0), 青色系 は負の寄与 (OR < 1.0) を示す因子

#### 4.4.2 胃の悪性腫瘍における分岐要因推定

27 医療機関の胃の悪性腫瘍患者を対象に、L2 正則化ロジスティック回帰 (正則化パラメータ  $\lambda = 1.0$ ) を用いて要因推定を実施した。F 値に基づき選定された分岐項目の解析結果を表 7 に示す。本解析結果については、臨床医による内容の妥当性評価を 1 項目ずつ実施した。

手術前日 (Day -1) の解析では、患者の病態に基づく術前評価の実態が明確に抽出された。止血機能検査の実施に対し、Day -2 の  $\gamma$ -GTP 高値が極めて高い正の寄与 (オッズ比 49.641) を示した。これは臨床医の判定通り、脂肪肝と止血機能の関連性を考慮した医学的に妥当な判断を反映している。また、腎機能検査や血算定検査において、Day -2 の ALT 高値 (オッズ比 22.19, 22.39) や RBC (赤血球数) 低値 (オッズ比 12.23, 11.97) が有意な因子として特定された。これらは、肝機能障害に伴う腎機能悪化の懸念や、貧血の程度を確認するための「念のため」の術前検査が行われている実態を定量的に裏付けている。

手術当日 (Day 0) から翌日 (Day 1) の解析では、施設特性と臨床判断の使い分けが浮き彫りとなった。血液代用剤 (点滴) の選択については、疾患別患者数 (オッズ比 2.79) や施設規模 (オッズ比 3.74) が正の寄与を示した。これは、大規模施設ほど術後の定型的な水分管理が基盤プロセスとして組み込まれていることを示唆する。

一方で、Day 1 の血算定検査や感染症検査において、Day 0 の CRP (C 反応性タンパク) 高値が極めて強い負の寄与 (オッズ比 0.003) を示した点は特筆すべき知見である。これは、手術直後の生体侵襲による一時的な CRP 上昇が自明である時期には、白血球数等の数値のみで術後感染を判断せず、評価に適した Day 3 以降まで検査を保留するという臨床医の判断 (生体反応の考慮) と整合する。また、Day 1 の各検査において施設規模 (Total\_N) が概ね 2 倍以上の正の寄与を示しており、特定の病態によらない大規模施設特有の慣習的な診療プロセスの存在が示唆された。本手法により、医学的妥当性に基づく分岐と、施設特性に基づく分岐を定量的に分離して評価することが可能となった。

表 8 肺の悪性腫瘍手術 (K514) に含まれる術式一覧

手術コード	術式名称
K5141	肺悪性腫瘍手術・部分切除
K5142	肺悪性腫瘍手術・区域切除
K514-21	胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術・部分切除
K514-22	胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術・区域切除
K514-23	胸腔鏡下肺悪性腫瘍手術・肺葉切除又は 1 肺葉を超えるもの
K5143	肺悪性腫瘍手術・肺葉切除又は 1 肺葉を超えるもの

#### 4.4.3 肺の悪性腫瘍における分岐要因推定

肺癌の外科的治療 (K コードの K514) には、部分切除から肺葉切除まで侵襲度や難易度の異なる複数の術式が含まれる (表 8) が、データ上からは具体的な術式を特定できない。そこで本研究では、術式の侵襲度や術後合併症等の病態悪化の影響を分離して評価するため、在院日数 (LoS) を「1~9 日 (低侵襲・標準)」、「10~16 日 (高侵襲・標準)」、「17 日以上 (長期・状態悪化)」の 3 群に分類し、それぞれに対し要因推定を行った。推定された各群の要因とそのオッズ比を表 9, 表 10, 表 11 に示す。

表 9 に示す 1~9 日の群では、「C 反応性タンパク (CRP) の低値」が、手術翌日の抗生物質投与に対してオッズ比 0.33 という「負の寄与」を示した。これは、炎症反応が低く術後感染のリスクが低いと臨床的に判断された結果、不要な抗生剤の継続を抑制する因子として機能していることがデータからも分かる。一方で、「手術当日の総蛋白の低値」が翌日の抗生物質の投与に対して 16.74 という極めて高い正の寄与を示した。実臨床において、手術翌日の抗生剤投与は前日の開始時間などで機械的に決まる側面もあるが、低たんぱく、つまり低栄養状態の患者においては、医師が回復の遅れや感染リスクを考慮し、手術中の指示を含めて投与期間をあらかじめ長めに設定するという「医師の配慮」が行われている。今回の結果は、そうした現場の高度な判断ロジックを、高いオッズ比として正確に抽出できたものと考えられる。また Day 3 の各種検査 (肝機能・血算定・腎機能) においては、いずれも前日の総蛋白低値が約 14 倍の正の寄与を示しており、低下傾向を確認するためのセット検査としての実態が裏付けられた。なお、同表における施設規模 (Total\_N) の極めて高いオッズ比 (802.05) については、一

表 9 要因推定結果のオッズ比：肺の悪性腫瘍（在院日数 1～9 日：低侵襲・標準）

説明変数名	Day 0 血液代用剤	Day 1 血液代用剤	Day 1 抗生物質	Day 2 デジタル撮影	Day 3 肝機能検査	Day 3 血算定検査	Day 3 腎機能検査
施設規模 (Total_N)	802.05						
収縮期血圧：高 (Day -1)	0.09						
拡張期血圧：高 (Day -1)	3.56						
脈拍：高 (Day -1)	2.53						
脈拍：低 (Day -1)	4.78						
体温：低 (Day -1)	4.46						
BMI：肥満（クラス I 以上）	4.94						
CRP：低 (Day 0)			0.33				
総蛋白：低 (Day 0)		12.35	16.74				
総蛋白：低 (Day 1)				3.58			
収縮期血圧：高 (Day 1)				3.39			
総蛋白：低 (Day 2)					14.64	14.68	14.54

表 10 要因推定結果のオッズ比：肺の悪性腫瘍（在院日数 10～16 日：高侵襲・標準）

説明変数名	Day 0 血液代用剤	Day 0 抗血栓剤	Day 1 血液代用剤	Day 1 抗生物質	Day 2 デジタル撮影	Day 3 肝機能検査	Day 3 血算定検査	Day 3 腎機能検査
施設規模 (Total_N)		3.35						
収縮期血圧：高 (Day -1)	0.39							
総蛋白：低 (Day 0)			16.80	24.67				
収縮期血圧：高 (Day 1)					419.89			
総蛋白：低 (Day 2)						25.15	25.07	24.76
Alb：低 (Day 2)						0.43	0.44	0.43

表 11 要因推定結果のオッズ比：肺の悪性腫瘍（在院日数 17 日以上：長期・状態悪化）

説明変数名	Day 0 抗生物質 (セフェム系)	Day 1 血液代用剤	Day 1 抗生物質 (セフェム系)	Day 2 デジタル撮影	Day 3 肝機能検査	Day 3 血算定検査	Day 3 腎機能検査
CRP：高 (Day -1)	2.38						
総蛋白：低 (Day 0)		17.49	29.26				
収縮期血圧：高 (Day 1)				113.34			
総蛋白：低 (Day 2)					21.11	20.17	21.22

※ 赤色系 は正の寄与 (OR > 1.0), 青色系 は負の寄与 (OR < 1.0) を示す因子

部の医療機関において投薬データが電子カルテ上に登録されていないといったデータ特性の偏りが、統計的な推定値に影響を与えている可能性が示唆される。

表 10 に示す 10～16 日の群では、施設規模が Day 0 の抗血栓剤投与に寄与（オッズ比 3.35）しており、症例数の多い施設におけるヘパリンロック等の血栓予防策の標準化が推測される。また、こちらのグループにおいても、前述の「手術当日の総蛋白の低値」が翌日の抗生物質投与に寄与していることが確認されており（オッズ比 24.67）、患者の栄養状態に基づいた期間設定という臨床判断が、侵襲度によらず共通して行われている様子もうかがえる。さらに、Day 2 のデジタル撮影に対し、前日の収縮期血圧高値（オッズ比 419.89）が極めて強い正の寄与を示した点や、Day 3 の検査群における総蛋白低値の高い寄与は、標準的な経過を辿る高侵襲手術後において、バイタルや栄養指標の変動が臨床判断の重要なトリガーとなっていることを示している。

表 11 に示す 17 日以上群では、前日の CRP 高値が Day 0 の抗生物質投与に寄与（オッズ比 2.38）しており、術前からの炎症反応に基づいた個別的な抗生剤選択の実態が抽出された。また、Day 1 の抗生物質や Day 3 の各種検査において、総蛋白低値が 20 倍以上の高い正の寄与を示した。特に長期入院となる患者群では低栄養状態にある割合が高く、合併症の早期発見や病態モニタリングとしてこれらの検査がルーチン化されている可能性が高い。本手法により、在院日数を指標として侵襲度や病態悪化を切り分けることで、それぞれの状況に応じた臨床判断の要因を定量的に分離して評価することが可能となった。

## 5 終わりに

### 5.1 まとめ

本研究では、複数医療機関の電子カルテデータから抽出された頻出医療指示パターンを対象に、必要最低限の医療指示を定

めたコアなクリニカルパスとの整合性評価に基づき解析対象を特定し、その分岐要因を統計的に推定する手法を提案した。本手法では、F 値を用いて基盤となるプロセスに近いパターンと非標準的なパターンを定量的に選定し、L2 正則化ロジスティック回帰を適用することで、多重共線性の影響を抑制しつつ患者の病態要因と施設要因をオッズ比として分離・評価するモデルを構築した。

評価実験では、9 疾患 27 医療機関の 58,598 名の患者データを用いて本手法の有効性を検証した。抽出されたパターンの精度評価においては、日付のずれ等の課題はあるものの、最小支持度 (minSup) の調整により高い適合率と F 値を達成できることを示した。また、胃と肺の悪性腫瘍患者を対象とした要因推定では、手術翌日の検査選択における WBC 等の病態因子の寄与や、病院規模等の施設因子の影響を定量的に抽出することに成功した。本手法により、データに基づく客観的な要因推定が可能となり、医療プロセスの標準化と個別化支援の両立に向けた有用な知見が得られることを確認した。

## 5.2 今後の課題

今後の課題として、まず、対象とした 9 疾患のうち残る 7 疾患に対しても同様の要因推定を行い、提案手法の汎用性を検証することが挙げられる。本研究では胃および肺の悪性腫瘍を対象に詳細な解析を行ったが、病態特性の異なる他の疾患においても、同様に病態要因と施設要因を精度良く分離・抽出できるかを確認する。

次に、本研究で特定された分岐の差異が臨床的な意義を持つかを確認するため、臨床医による定性・定量的な評価を行う必要がある。統計的なモデルによって得られた知見が、実際の診療現場における意思決定や患者の予後にどのように寄与するかを医学的な視点で検証し、システムの信頼性を高める。

将来的には、本研究の頻出医療指示パターン抽出技術を基盤とし、個々の患者の診療進行データを取り込み、将来の医療指示パターンやバリエーションの発生を予測する機能の実現を目指す。この予測機能により、医師の意思決定支援を実現する。さらに、この予測・支援ツールが臨床現場で役立つよう、医療従事者からのフィードバックに基づき、解釈が容易でわかりやすいユーザーインターフェースへと継続的に改善を図る。最終的には、これらの機能を統合したツールによって医療プロセスの最適化や医療の質の向上に貢献し、本システムが医療現場で実用化されることを目指す。

## 謝 辞

本研究の一部は日本学術振興会科学研究費 (#24K02943) の助成からの支援によって行われた。

## 文 献

[1] 鎌谷直之. 個別化医療とバイオインフォマティクス. 日本生体

医工学会誌, Vol. 44, No. 3, pp. 422–428, 2006.

- [2] 中谷中. オーダーメイド医療と臨床検査. 日本内科学会雑誌, Vol. 102, No. 12, pp. 3103–3109, 2013.
- [3] 本田祐一, 山田達大, 萱原正彬, Hieu Hanh Le, 串間宗夫, 小川泰右, 松尾亮輔, 山崎友義, 荒木賢二, 横田治夫. 患者の固有情報及び動的状況を考慮したクリニカルパス分岐要因推定. 第 11 回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2019), pp. D1–5, 3 2019.
- [4] Hieu Hanh Le, Tatsuhiko Yamada, Yuichi Honda, Takatoshi Sakamoto, Ryosuke Matsuo, Tomoyoshi Yamazaki, Kenji Araki, and Haruo Yokota. Methods for analyzing medical-order sequence variants in sequential pattern mining for electronic medical record systems. *ACM Transactions on Computing for Healthcare*, Vol. 4, Issue 1, pp. 3:1–3:28, 2023.
- [5] 杉谷美和, 松尾亮輔, 山崎友義, 荒木賢二, 小口正人, 横田治夫, Hieu Hanh Le. 複数医療機関間の電子カルテデータを用いた統計情報付き頻出医療指示パターンの抽出と可視化. 第 17 回データ工学と情報マネジメントに関するフォーラム (DEIM2025), 3 2025.
- [6] Miwa Sugitani, Ryosuke Matsuo, Tomoyoshi Yamazaki, Kenji Araki, Masato Oguchi, Haruo Yokota, and Hieu Hanh Le. Extracting and visualizing frequent medical instruction patterns with statistical insights from multi-institutional electronic medical record data. In *Proceedings of the 38th IEEE International Symposium on Computer-Based Medical Systems (CBMS)*, 6 2025.
- [7] Miwa Sugitani, Ryosuke Matsuo, Tomoyoshi Yamazaki, Kenji Araki, Masato Oguchi, Haruo Yokota, and Hieu Hanh Le. Statistical analysis and visualization of medical instruction patterns in multimedia-rich electronic medical records. In *Proceedings of the 8th IEEE International Conference on Multimedia Information Processing and Retrieval (MIPR)*, 8 2025.
- [8] Arthur E. Hoerl and Robert W. Kennard. Ridge regression: Biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics*, Vol. 12, No. 1, pp. 55–67, 1970.
- [9] Rakesh Agrawal and Ramakrishnan Srikant. Fast algorithms for mining association rules in large databases. In *Proceedings of the 20th International Conference on Very Large Data Bases*, pp. 487–499, 1994.
- [10] 牧原健太郎, 荒堀喜貴, 渡辺陽介, 串間宗夫, 荒木賢二, 横田治夫. 電子カルテシステムの操作ログデータの時系列分析による頻出シーケンスの抽出. In *Proceedings of DEIM Forum*, No. F6-2, 2014.
- [11] 山田達大, 本田祐一, 萱原正彬, Le Hieu Hanh, 串間宗夫, 小川泰右, 松尾亮輔, 山崎友義, 荒木賢二, 横田治夫. Sid を保持するシーケンシャルパターンマイニングによるクリニカルパスバリエーション分析. In *Proceedings of DEIM Forum*, No. D1-1, 2019.
- [12] Keishiro Uragaki, Tomoyuki Hosaka, Yoshitaka Arahori, Muneo Kushima, Tomoyoshi Yamazaki, Kenji Araki, and Haruo Yokota. Sequential pattern mining on electronic medical records with handling time intervals and the efficacy of medicines. In *Proceedings of the first IEEE Workshop on ICT Solutions for Health in conjunction with the 21st IEEE International Symposium on Computers and Communications*, pp. pp. 20–25, 2016.
- [13] 安光夕輝, Le Hieu Hanh, 松尾亮輔, 山崎友義, 荒木賢二, 横田治夫. クラスタリングを用いた多病院間の頻出医療指示パターン比較. In *Proceedings of DEIM Forum*, No. 5b-6-3, 2023.
- [14] Roderick J. A. Little and Donald B. Rubin. *Statistical Analysis with Missing Data*. John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, 3rd edition, 2019.