行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

建立機率性皮膚病理診斷決策支援系統(II)

計畫編號：NSC 88-2314-B-038-118-M08

執行期限：87 年 8 月 1 日至 88 年 7 月 31 日

主持人：李友專　　執行單位：台北醫學院醫務管理學系

一、中文摘要

忙碌的臨床醫師在面臨病患時，常常要及時下正確的診斷以便盡快給予病人治療，本計畫藉由建立一個 Dermatopathological Diagnostic Decision Support System ，協助醫師在皮膚科的非感染性全身性水泡病(Generalized Blistering Diseases – GBD)領域做臨床診斷決策。鑑於 Internet 之高度存取性，將以 WWW 來開發使用者介面，讓所有醫師皆可經由 Internet 來使用，而不受作業系統及地理區隔之限制。

由於臨床皮膚病理學推論機制上的不確定性，我們在 GBD 領域，運用 Modified Multi-membership Bayesian Formulation 的機率性推論知識表現法，來發展將醫學知識轉化為知識庫(knowledge base)，而能為電腦所用的知識工程(Knowledge Engineering)過程，以建造該領域醫學知識庫。在這個知識工程的過程中，主要的人力包括皮膚病理學專家、協調主持人、知識工程師及程式設計人員。在整個計畫的前幾個月首先發展出 WWW 介面架構的介殼系統(System Shell)，此介殼系統包括推論引擎與使用者介面等，接著以近六個月的時間建造出資料辭典與知識庫，在系統整合完成後並進行系列的測試評估。

在建造醫學知識庫方面，GBD 領域內的每個疾病，以一個 Bayesian 框架(Frame)來代表，而每個框架則由該疾病的診斷條件(Findings)組成，並要設定每個框架的 Apriori 與每個診斷條件的 True Positive Rate (TPR), False Positive Rate (FPR)，由知識工程人員聚會討論，將皮膚病理學專家的知識數據化、規則化，來建立這些診斷條件, Apriori, TPR, FPR，並從學術文獻中搜尋參考相關之數據及知識，以協助知識工程之完整性及客觀性，在知識工程完成後再請不同的皮膚病理學專家協助，讓知識庫中可能有爭議性的項目，透過 Delphi method 達成共同之客觀結論。在醫院中或國際學術文獻期刊上發表的臨床病理討論病例，將被選用為臨床測試對像，並針對知識庫做最後的修正。

在 Bayesian Formulation 的機率性推論知識表現法方面，是假設在每個框架內的診斷條件之間是條件獨立(condition independent)的，以避免系統會對相關診斷條件產生機率推估過高(overconfidence)現像，本計畫則對非條件獨立(non-independence)的診斷條件，採取調整 TPR 與 FPR 的做法，以提高最後機率計算的正確性。

這個系統知識庫總共建造了11個代表GBD領域疾病的框架，資料辭典中共有90個診斷條件或疾病項目，每個框架約有5到10個代表臨床、光學顯微鏡及免疫病理學方面的診斷條件，共171個代表 Apriori, TPR, FPR 的機率數據。

從學術文獻期刊中取得28個臨床病理病例做為測試對像，其中25個測試病例能正確的將最可能的疾病機率計算出來，即使不是本系統的11個疾病項目，而是其中疾病的變化型，本系統所計算出的診斷，亦為最接近其原型的可能疾病，參與計畫的皮膚病理學專家認為這個系統符合可用性。

建造 web-based 介殼系統的診斷決策支援系統有幾項優點，(1)在不同地域的眾多使用者，可以同時維護同一醫學知識庫，橫跨不同國家的醫學專家可以共同合作建造同一系統。(2)只要具備能連接上 Internet ，並擁有 WWW 瀏覽器的電腦環境， 就可以使用本系統，並不需要額外購買或裝置軟硬體。(3)不同醫學科別領域的多種醫學知識庫，能夠共同建置在同一系統中，做到跨醫學科別領域的診斷決策支援與臨床教學用途。

本計畫建置機率性推論的 web-based 皮膚病理學診斷支援系統，除了在診斷決策支援與臨床教學用途有所幫助之外，在發展知識工程的過程中，對這個醫學領域的知識能夠有更清楚的認識，對將來發展皮膚科的 Evidence-Based Medicine 亦將有所助益。

關鍵詞：皮膚病理學，決策支援系統，專家系統，機率性推論，知識工程，醫學知識庫。

Abstract

In recent "information explosion" decades, it is difficult for practicing physicians to keep up with all the information for making optimal clinical judgements. This project tried to build a dermatopathological decision support system to help physicians make optimal clinical decisions.

In light of the uncertainty involved in the dermatopathological reasoning process, we proposed a probabilistic knowledge representation under the scope of "non-infectious generalized blistering diseases". In order to create the knowledge base, we employed a technique called “knowledge engineering”. This knowledge engineering process involved one dermatopathological expert, one coordinator and one knowledge engineer. This group met every two weeks during a six-month period to build up a data dictionary and knowledge base. Programming engineers developed the inference engine and user interface in a web-based architecture. Vigorous evaluation process was performed after all the parts of the system were put together. Both theoretical performance indices (including accuracy, reliability and discriminating power) and clinical performance are to be tested. Published CPC (clinical-pathologic conference) cases and patient charts will be used in the final evaluation.

This prototype knowledge base represents 11 disease frames with 88 findings in the data dictionary. Each disease frame consists of 5~10 findings, which represent clinical, light microscopic and immunopathologic clues to diagnose a

disease.

There are several benefits with the web-based system shell and the user interface. First, multiple users in different geographical areas can update the knowledge base in the same time, so that international cooperation is feasible. Second, those who like to use the system need only a connection to the Internet to do so. No additional software should be sent or installed. Third, multiple knowledge bases in different medical domains can be incorporated to the system for cross-domain diagnostic decision support and clinical teaching.

This project proposes to apply probabilistic reasoning to a web-based dermatopathological diagnostic decision support system. The system can be useful in both clinical teaching and diagnostic decision support. In the process of knowledge engineering, we also felt that the domain medical knowledge was better clarified and may contribute to the future of evidence-based medicine in dermatology.

Keywords: dermatopathological, decision support system, expert system, probabilistic inference, knowledge engineering, medical knowledge base.

二、 緣由與目的

年輕之醫師剛從事臨床醫療工作時，初期常常無法順利的將以往所學醫學知識運用到臨床診斷上，必須在臨床實際摸索嘗試錯誤後，才比較能正確掌握及印證教科書所學臨床診斷思考邏輯，但學習過程中對病患的生命與所學診斷品質皆無法有良好的保障。若將臨床診斷決策支援系統提供給醫學生及醫師作為教學及臨床服務之用，能使其在醫院臨床實地見、實習的門診、病房之外，加更多病例學習的機會。透過系統在選取特定症狀、疾病後，便可在電腦上列出某些症狀所需考慮鑑別診斷之疾病，以及某種疾病所需考慮的診斷條件，讓醫學生對病患的病症能夠做全面性的思考與學習，在選取各類診斷條件計算不同機率後，也可充份掌握心智推理行為過程中的診斷重點，並掌握正確的診斷思考邏輯。自行面對電腦學習，不但可以在嘗試錯誤的虛擬環境中學習，還可以避免以往太頻煩請教臨床教授時所面臨的尷尬，能夠針對自己的疑問困惑處加強學習。

然而以前的醫學診斷決策支援系統軟體，各單位所發展的操作系統大不相同，可能是在大型主機各式Unix系統或是在個人電腦佔有率較小的麥金塔系統所發展的，各種軟體版本不同，各類硬體規格不相容等因素導致於其醫學診斷決策支援系統有移殖不易的缺點，往往只能在發展該系統的醫學中心單獨發展，無法運用各地優秀人力合作發展使用跨院際合作(Multi-center)的醫學診斷決策支援系統，若將以往只是還在研究階段或須在大型電腦/特定個人電腦系統上執行的程式，建置在網際網路的 Web 介面，將可以打破以往的醫學診斷決策支援系統建置與使用上的時間、地理、軟硬體環境等種種限制，只要使用者能夠連上 Internet，就可以用個人電腦透過 Web 瀏覽器使用醫學診斷決策支援系統，不再像以前必須購買昂貴的軟體以及強大的電腦設備。且經由Internet，研究人員、知識工程師(knowledge engineer)與某醫學科別領域專家(domain expert)可以在不同地方共同完成此計畫，全世界所有醫師與專家皆可

經由 Internet 來使用此系統，再加上運用 Internet 的遠距視訊會議系統建立跨院際合作的系統，將使醫學診斷決策支援系統之發展與使用更加不受作業系統及時間地理區隔之限制，發揮其到處存在(ubiquitous)之特點，可讓系統接受跨院際領域專家協助及測試使用發揮最大的功效。

三、研究方法及進行步驟

欲建造皮膚科的非感染性全身性水泡病的醫學診斷決策支援系統，其主要步驟可分為[1]知識表現法(Knowledge Representation)之建立，[2]Web-based 介殼系統(含推論引擎及使用者介面程式)之建立，[3]知識工程(Knowledge Engineering)之過程及知識庫(Knowledge Base)之建立，[4]Knowledge Validation 及 System Evaluation。此四步驟如下：

[1] 知識表現法 (Knowledge Representation)之建立：

知識表現法決定了一個醫學診斷決策支援系統之主要架構；包括知識工程(Knowledge Engineering)的方法、知識庫(Knowledge Base)的結構及推論引擎(Inference Engine)的演算法(algorithm)。機率式(Probabilistic Inference)知識表現法利用機率來表現知識中的不確定性(uncertainty)，並利用機率學及數學方程式來計算推論的結果，可完整地表達推論中的不確定性，並藉由機率理論靈活地 manipulate 這些不確定性。其中最常為 MDDS 之研究者採用之方式為貝氏定理(Bayesian formulation)，如單純式貝氏定理(Simple Bayes)，多元式貝氏定理(multi-membership Bayes)，及近幾年方被提出之貝氏網路(Bayesian Networks)，則是結合機率學及圖學的機率性知識表現法。

$$P(D_i \mid S) = \frac{P(S \mid D_i) \times P(D_i)}{\sum_i (P(S \mid D_i) \times P(D_i))}$$

有鑑於機率性知識工程在醫學診斷上之適用性，採用由 Warner et al.所發表之 Modified Multi-membership Bayesian Formulation 來發展本系統。此知識表現法之優點包括：a)可以處理“多重診斷”，b)可以處理“中間診斷”(Intermediate Diagnosis)， c)機制較 Bayesian Network 容易，個人電腦可在合理的反應時間內推算出相關之鑑別診斷。

[2]Web-based 介殼系統(含推論引擎及使用者介面程式)之建立：

推論引擎(Inference Engine)加上使用者介面程式(User Interface)及一些維護知識庫之工具程式通稱為介殼系統(System Shell)，此介殼系統之建立亦為建造本系統不可或缺之重要步驟。

推論引擎將按照知識表現法所運用之 Modified Multi-membership Bayesian Formulation 演算法來建立，讓使用者輸入資料及觀看結果之使用者介面程式，本計畫是運用 Internet 的 WWW 互動介面，借助於其較親善之圖型使用者介面，以及 Internet 無時間、地域性的特點，以方便跨院際跨科別領域的使用者之操作。使用者透過 WWW 瀏覽器，從 Internet 上進入本系統 WWW 網站點選畫面後，WWW 瀏覽器即能自行透過 Common Gateway Interface(CGI)機制介面來存取 WWW 伺服器上的知識庫，而所發展出的 web-based 介殼系統功能，有以下幾點優點：到處存在(ubiquitous)，互動性(interactive)，多人同時存取

(concurrent)，容易更新(easy-to-update)，整體搜尋(collectively searchable)。

[3]知識工程(Knowledge Engineering)之過程及知識庫(Knowledge Base)之建立：

在整個醫學診斷決策支援系統系統的建立過程中，知識之獲致(Knowledge Acquisition)將會是最耗費人力物力之程序。將醫學知識轉化為知識庫(knowledge base)而能為電腦所用的過程稱為"知識工程"， 在這個知識工程的過程中，主要的人力包括皮膚病理學專家、協調主持人、知識工程師及程式設計人員。對機率性的系統而，知識工程可利用以下的幾種方法 : (1)Human Domain Expert (2)Literature search (3)Clinical databases (4)Delphi method。

在建造醫學知識庫方面,GBD 領域內的每個疾病，以一個 Bayesian 框架(Frame)來代表，而每個框架則由該疾病的診斷條件(Findings)組成，並要設定每個框架的 Apriori 與每個診斷條件的 True Positive Rate (TPR), False Positive Rate (FPR)，由知識工程人員聚會討論，將皮膚病理學專家的知識數據化、規則化，來建立這些診斷條件, Apriori, TPR, FPR，並從學術文獻中搜尋參考相關之數據及知識，以協助知識工程之完整性及客觀性，在知識工程完成後將再請不同的皮膚病理學專家協助，讓知識庫中可能有爭議性的項目，透過 Delphi method 達成共同之客觀結論。在醫院中或國際學術文獻期刊上發表的臨床病理討論病例，將被選用為臨床測試對像，並針對知識庫做最後的修正。

[4]Knowledge Validation 及 System Evaluation：

在 System Evaluation 方面，待知識庫及 Web-based 介殼系統完成，便要進行正式的 System Evaluation 及 knowledge validation 之研究；在醫院中或國際學術文獻期刊上發表的臨床病理討論病例，將被選用為臨床測試對像，並針對知識庫做最後的修正。預計將收集病例約 30 例作為測試病患(test cases)，以專家判斷及其它直接證據來評估診斷表現

四、 結果

1.完成知識表現法之演算法：

各種已知之機率性推論機制，運用 Modified Multi-membership Bayesian Formulation 的機率性推論知識表現法，來發展將醫學知識轉化為知識庫(knowledge base)，而能為電腦所用的知識工程(Knowledge Engineering)過程，以建造該領域醫學知識庫。

2.完成知識庫之 Internet Web-based 機率性推論引擎介殼系統：需先有 Internet Web-based 介殼系統方能開始遠距知識工程的程序，故先完成原型之介殼系統及知識庫編輯程式。(Figure1-4)

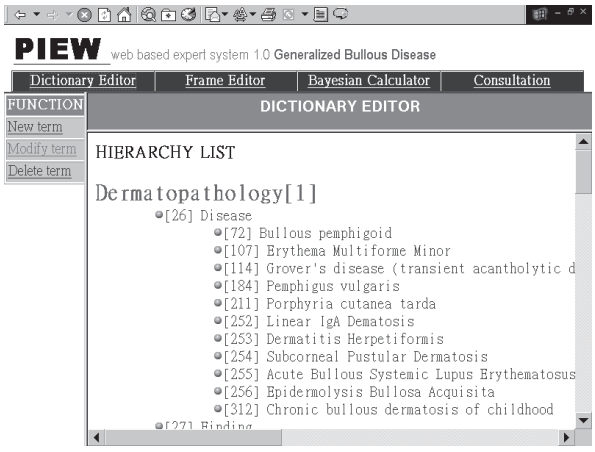

Figure1. *辭典編輯*

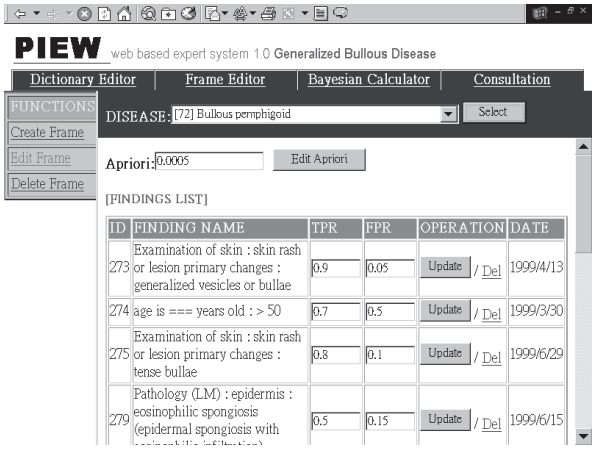

Figure2. *框架編輯*

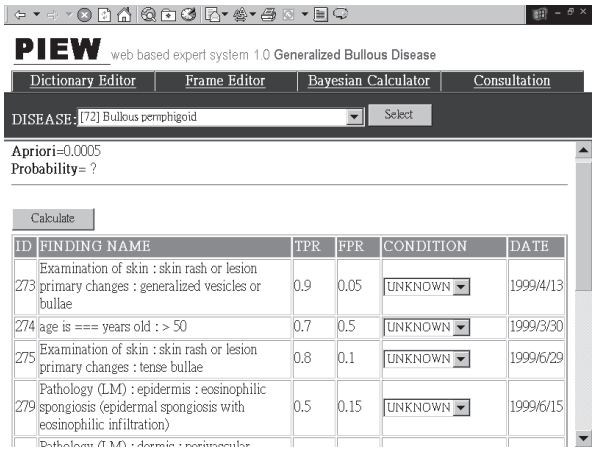

Figure3. *貝式運算*

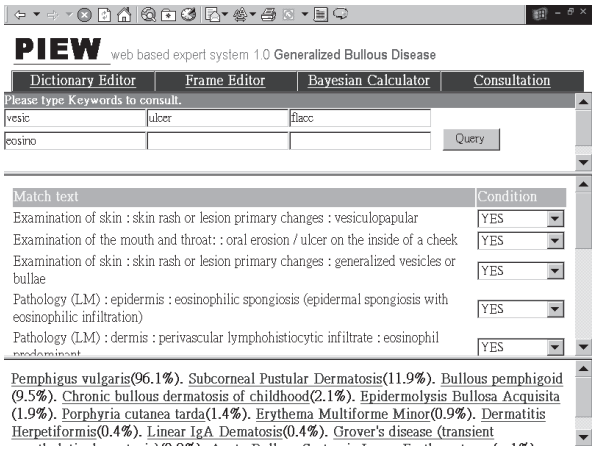

Figure4. *鑑別診斷*

3. 完成知識工程之過程及知識庫之建立：

在 Bayesian Formulation 的機率性推論知識表現法方面，是假設在每個框架內的診斷條件之間是條件獨立(condition independent)的，以避免系統會對相關診斷條件產生機率推估過高(overconfidence)現像，本計畫則對非條件獨立(non-independence)的診斷條件，採取調整 TPR 與 FPR 的做法，以提高最後機率計算的正確性。

以近六個月的時間建造出資料辭典與知識庫，這個系統知識庫總共建造了 11 個代表 GBD 領域疾病的框架，資料辭典中共有 90 個診斷條件或疾病項目，每個框架約有 5 到 10 個代表臨床、光學顯微鏡及免疫病理學方面的診斷條件，共 171 個代表 Apriori, TPR, FPR 的機率數據。

五、 討論

本計畫幫助醫師能對病人的病情有全面性考慮與了解，對醫學生與醫師診斷思考邏輯學習過程能有實際的全面性訓練，甚至對於已經習慣於固定思考模式的臨床開業醫師，也能做為其繼續教育開拓其思考邏輯層面之教育用途。

建造 web-based 介殼系統的診斷決策支援系統有幾項優點，(1)在不同地域的眾多使用者，可以同時維護同一醫學知識庫，橫跨不同國家的醫學專家可以共同合作建造同一系統。(2)只要具備能連接上 Internet ，並擁有 WWW 瀏覽器的電腦環境， 就可以使用本系統，並不需要額外購買或裝置軟硬體。(3)不同醫學科別領域的多種醫學知識庫，能夠共同建置在同一系統中，做到跨醫學科別領域的診斷決策支援與臨床教學用途。運用 Web 介面與網路工作站的知識庫，可以同時搜尋、查詢知識庫中所有的資料。只要適用於同一知識表現法為基礎的醫學診斷決策支援系統，

就可以建置在跨醫學科別知識庫的同一系統上，能發揮整體搜尋(collectively searchable)的特點，而做到同時搜尋所有科別知識庫的功能，將能對病人的病情有更全面性的考慮與了解。

本計畫建置機率性推論的 web-based 皮膚病理學診斷支援系統，除了在診斷決策支援與臨床教學用途有所幫助之外，在發展知識工程的過程中，對這個醫學領域的知識能夠有更清楚的認識，對將來發展皮膚科的 Evidence-Based Medicine 亦將有所助益。

六、計畫成果自評

自國內外著名皮膚科相關學術文獻期刊，選取相關疾病之臨床病理病例報告25篇共28 例進行成效評估，每例分別就臨床症狀、光學顯微鏡及免疫病理所見，在鑑別診斷功能中將關鍵字輸入查詢，計算出最可能的疾病診斷機率。結果有 25 例經過電腦計算所得到之最可能診斷，均符合原始文獻之診斷。即使不是本系統的 11 個疾病項目，而是其臨床變化型(variant)，經由本系統所計算出的診斷，亦為最接近其原型的可能疾病。另外 3 例之測試結果，所計算出最高機率的疾病診斷，雖非符合原始文獻之診斷，但仍能將文獻之正確診斷列在所計算出最可能診斷之第二位。以本次測試而言，其準確性達 25/28(89%)。參與計畫的皮膚病理學專家認為這個系統符合可用性。(Table1)

		電腦計算所得到之最可能診斷											
		B.P	P.V	G.D	P.C.T	D.H	L.I.D	S.P.D	B.SLE	E.B.A	C.B.D	E.M	
文獻病例之正確診斷	B.P	7											7
	P.V		6										6
	G.D			1									1
	P.C.T				1								1
	D.H					1							1
	L.I.D						2						2
	S.P.D												0
	B.SLE	1				1			4				6
	E.B.A									2			2
	C.B.D										1		1
	E.M			1									1
	Total												28
	Accuracy value = 25 / 28 = 89.29%												

Tabel1:(1)B.P: *Bullous pemphigoid* (2)P.V: *Pemphigus vulgaris* (3)G.D: *Grover's disease (transient acantholytic dermatosis)* (4)P.C.T: *Porphyria cutanea tarda* (5)D.H: *Dermatitis Herpetiformis* (6)L.I.D: *Linear IgA Dematosis* (7)S.P.D: *Subcorneal Pustular Dermatosis* (8)B.SLE: *Acute Bullous Systemic Lupus Erythematosus* (9)E.B.A: *Epidermolysis Bullosa Acquisita* (10)C.B.D: *Chronic bullous dermatosis of childhood* (11)E.M: *Erythema Multiforme Minor*

七、 參考文獻

1. Shortliffe EH, Perreault EL (eds), Fagan

LM, Wiederhold G (assoc eds). Medical informatics: computer applications in health care. Addison-Wesley, Reading, Massachusetts, 1990.
2. Homer R. Warner, Dean K. Sorenson, Omar Bouhaddou, Knowledge Engineering in Health Informatics, 1997 Springer-Verlag New York. Inc.
3. Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI. Medical decision making. Butterworth-Heinemann, Boston. 1988.
4. Patrice Degoulet, Marius Fieschi, Introduction to clinical Informatics, 1997 Springer-Verlag New York. Inc.
5. Eta S. Berner Editor, Clinical Decision Support Systems Theory and Practice, 1999 Springer-Verlag New York. Inc
6. J. Van Bemmel, Mark A. Musen, Handbook of Medical Informatics, 1997, Springer Verlag.
7. Randolph A. Miller, M.D., Medical Diagnostic Decision Support Systems - Past, Present, and Future: A Threaded Bibliography and Brief Commentary, JAMIA, 1(1):8-27, 1994
8. Li YC, Haug PJ. Evaluation of the quality of a probabilistic diagnostic system using different inferencing strategies. Proceedings of the 17th Symposium on Computer Applications in Medical Care, Washington DC, 1993:471-77
9. Camma C. Garofalo G. Almasio P. Tine F. Craxi A. Palazzo U. Pinzello G. Fiorello F. Angelo PM. Pagliaro L. A performance evaluation of the expert system 'Jaundice' in comparison with that of three hepatologists. Journal of Hepatology. 13(3):279-85, 1991 Nov. .
10. Warner HR, Toronto AF, Veasey LG., Stephenson RA. Mathematical approach to medical diagnosis. JAMA. 1961;177:75-81.
11. Warner HR, Toronto AF, Veasy LG. Experience with Bayes' theorem for computer diagnosis of congenital heart disease. Ann N.Y. Acad Sci 1964; 115:558-67.
12. Warner HR, Olmsted CM, Rutherford BD. HELP - A program for medical decision making. Comp Biomed Res 1972; 5:65-74.
13. Warner HR Jr. Iliad - Moving medical decision-making into new frontiers. In: Proceedings of International Symposium of Medical Informatics and Education. Salamon R, Protti D, Moehr J. eds. University of Victoria, B.C., Canada, 1989:267-70.
14. Miller RA. Pople HEJ, Myers JD. Internist-I: An experimental computer-based diagnostic consultation for general internal medicine. N Engl J Med 1982;307:468-76.
15. Barnett GO, Cimino JJ, Hupp JA, Hoffer EP. Dxplan: An evolving diagnostic decision-support system. JAMA 1987;258:67-74.
16. Bankowiz RA, McNeil MA, Challinor SM, Parker RC, Kapoor WN, Miller RA. A computer-assisted medical diagnostic consultation service - implementation and prospective evaluation of a prototype. Ann Int Med 1989; 110:824-32.
17. Ben-Bassat M. Multimembership and multiperspective classification: introduction, applications, and a Bayesian model. IEEE Trans Syst Man Cybern. SMC-ID 6. 1980;331-6.

18. Chang PL, Li YC, WU CJ, Huang MH, Haug PJ. Clinical evaluation of a renal mass diagnosis expert system. Computer in Biology and Medicine. 1994(24):315-22.
19. Chang PL, Li YC, WU CJ, Huang MH. Using Iliad system shell to create an expert system for differential diagnosis of renal masses. Journal of Medical Systems. 1993(17):289-97.
20. Chang PL, Li YC, Huang, Wang TM and Hsieh ML. The effects of a medical expert system on differential diagnosis of renal masses: A prospective study. Comput Med Imag Graph (1996).
21. Yu-Chuan Li , Finding Medical Resources on the Internet , Yearbook of Medical Informatics 98 ; 108-112.
22. Anderson MF. Moazamipour H. Hudson DL. Cohen ME. The role of the Internet in medical decision making. International Journal of Medical Informatics. 47(1-2):43-9, 1997 Nov.
23. Jacobs RA. Tanner MA. Peng F. Bayesian inference for hierarchical mixtures-of-experts with applications to regression and classification. Statistical Methods in Medical Research. 5(4):375-90, 1996 Dec.
24. Zelic I. Kononenko I. Lavrac N. Vuga V. Induction of decision trees and Bayesian classification applied to diagnosis of sport injuries. Journal of Medical Systems. 21(6):429-44, 1997 Dec.
25. Eta S. Berner, EdD, James R. Jackson, PhD, James Algina, PhD, Relationships among Performance Scores of Four Diagnostic Decision Support Systems, JAMIA,3(3), pp. 208-215.
26. Reed M. Gardner, PhD, Henry P Lundsgaarde, PhD, Evaluation of User Acceptance of a Clinical Expert System, JAMIA, 1(6), pp. 428-438.
27. Eric L. Eisenstein, M.B.A., Farrokh Alemi, Ph.D, An Evaulation of Factors Influencing Bayesian Learning Systems, JAMIA, 1(3), pp. 272-284.