

國立臺東大學資訊管理學系
碩士論文

線性整數規劃建立最佳臨床分類組合：新評分系統用於預測紫杉醇塗層球囊治療後的病灶再阻塞

**Integer linear programming for Optimal
Clinical Classification Schemes: New Scoring
system for Predicting Target Lesion
Revascularization after Paclitaxel-Coated
Balloon**

研究生：蘇珉一 撰
指導教授：廖國良 博士
中華民國一〇七年六月



國立臺東大學資訊管理學系
碩士論文

線性整數規劃建立最佳臨床分類組合：新評分系統用於預測紫杉醇塗層球囊治療後的病灶再阻塞

**Integer linear programming for Optimal
Clinical Classification Schemes: New Scoring
system for Predicting Target Lesion
Revascularization after Paclitaxel-Coated
Balloon**

研究生：蘇珉一 撰
指導教授：廖國良 博士
中華民國一〇七年六月

國立臺東大學
學位論文考試委員審定書

系所班：國立臺東大學資訊管理學系碩士班

本班 蘇珉一 君

所提之論文：線性整數規劃建立最佳臨床分類組合：新評分系統
用於預測紫杉醇塗層球囊治療後的病灶再阻塞

業經本委員會通過合於

☒ 碩士學位論文

條件

☐ 博士學位論文

論文學位考試委員會：

黃建裕

(學位考試委員會召集人)

謝昆霖

廖國良

(指導教授)

論文學位考試日期：107年06月04日

國立臺東大學

國立臺東大學博、碩士學位論文授權書

本授權書所授權之論文為本人在 國立臺東大學 資訊管理學 系(所)

組 106 學年度第 2 學期取得 碩 士學位之論文。

論文名稱：線性整數規劃建立最佳臨床分類組合：新評分系統用於預測紫杉醇塗層球囊治療後的病灶再阻塞

本人具有著作財產權之論文全文資料，授權予下列單位：

同意	不同意	單 位
☒	☐	國家圖書館
☒	☐	本人畢業學校圖書館
☒	☐	與本人畢業學校圖書館簽訂合作協議之資料庫業者

得不限地域、時間與次數以微縮、光碟或其他各種數位化方式重製後散布發行或上載網站，藉由網路傳輸，提供讀者基於個人非營利性質之線上檢索、閱覽、下載或列印。

☒同意 ☐不同意 本人畢業學校圖書館基於學術傳播之目的，在上述範圍內得再授權第三人進行資料重製。

電子檔公開時程

立即公開	一年後公開	二年後公開	三年後公開
			☒

☐本論文為本人向經濟部智慧財產局申請專利(未申請者本條款請不予理會)的附件之一，申請日期：

年 月 日，文號為：，請將紙本文資料延後半年再公開。

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權為非專屬性發行權利。依本授權所為之收錄、重製、發行及學術研發利用均為無償。上述同意與不同意之欄位若未勾選，本人同意視同同意授權。

指導教授姓名：廖國良 (親筆簽名)

研究生簽名：蘇琨一 (親筆正楷)

學 號：10501306 (務必填寫)

日 期：中華民國 107 年 06 月 14 日

1. 本授權書(得自 <http://www.lib.nttu.edu.tw/theses/> 下載)請以黑筆撰寫並影印裝訂於書名頁之次頁。

2. 依據 91 學年度第一學期第一次教務會議決議：研究生畢業論文「至少需授權學校圖書館數位化，並遲於三年後上載網路供各界使用及校內瀏覽。」

授權書版本:2013/11/14

謝誌

感謝我的指導教授廖國良老師這兩年來的教導與研究上的指正，感謝口試委員謝昆霖老師與黃建裕老師給予我的論文事前的審查與口試上的指導。也感謝我的太太蕭嘉瑩與兩個女兒又宥與又芊給予我很多鼓勵支持與溫暖。身為一個醫療人員，一邊工作一邊念書，常常需要醫院、學校兩地奔波真的非常辛苦，但很高興可以完成碩士的論文與學習。也希望能夠把這兩年所學習到的研究能力，繼續延伸應用在自己專業的醫療領域上，未來對醫療、對患者能做出更大的貢獻。我相信所有的努力都不會白費，只要能不停下腳步、持續前進，一定可以做的更好、走的更遠。再次謝謝這段時間所有協助過我的人，謝謝大家。

蘇珉一 謹誌

國立台東大學管理學系碩士班

中華民國一〇七年六月

摘要

背景：醫學評分系統是一種廣泛使用於臨床決策的線性分類模型。線性規則是在線性數學模型中用來獲得最佳結果的方法。我們將透過線性整數規劃(ILP)建立出可以經由臨床數據獲得最佳評分系統的新數學模型。紫杉醇塗層球囊(PCB)在治療內支架再狹窄方面的療效已得到充分臨床證實，但治療後的病竈再阻塞(TLR)預測評分系統尚未建立。本研究的目的是使用 ILP 創建一個新的數學模型並透過此模型建立出 PCB 的治療後的病竈再阻塞預測評分系統。

方法：我們結合 ILP 與醫學評分系統，透過 ROC 曲線使用曲線下面積(AUC)當作最佳化目標。創建一個新的數學模型並導入病人的臨床特徵於此模型中用來產生 PCB 的預測性 TLR 評分系統。

結果：通過模型推導出塗藥支架再狹窄的存在分配 2 點並且使用降血脂藥物分配-1 點，形成具有最佳預測性能的 D2-S 評分。新模型（D2-S 評分）的受試者工作特徵曲線下面積為 0.75。

結論：

我們開發了用於預測 PCB 的 TLR 的新評分系統，我們稱之為 D2-S 評分，最重要的是，本研究透過 ILP 創建新的數學模型是一種建立最佳數據驅動醫療評分系統的新方法。

關鍵詞：醫療評分系統；整數線性規劃；紫杉醇塗層氣囊；曲線下面積

Abstract

Background: Medical scoring systems are linear classification models widely using for clinical decision-making. *Linear programming* is a method to achieve the best outcome in a linearly mathematical model. We demonstrate a new model using integer linear programming (ILP) to create optimal data-driven scoring systems. The clinical efficacy of paclitaxel-coated balloon (PCB) have been well proven in the treatment of instent restenosis (ISR), but the failure prediction models of PCB are not developed. The aim of this study was to use ILP to create a new target lesion revascularization (TLR) prediction models of PCB.

Methods: We used ILP in medical scoring systems and the AUC of ROC curve was utilized for evaluating optimal solution.

Results: The variables such as DES-ISR and statin using are superior to other variables and D2-S score was formed by assigning 2 points for the presence of DES-ISR and by assigning -1 points for statin using had the optimal predicting performance. The area under the receiver operating characteristic curve of new model (D2-S score) is 0.75.

Conclusion:

We developed new scoring systems for predicting TLR of PCB which we refer to as D2-S Score, and on top of that, ILP is a new method for creating optimal data-driven medical scoring systems and it can be utilized with data that is routinely available in electronic medical records.

Keywords: Medical Scoring System, Integer Linear Programming, Paclitaxel-Coated Balloon, AUC of ROC

目次

謝誌	I
摘要	II
Abstract	III
目次	IV
表目次	VI
圖目次	VII
第一章 緒論	1
第一節 研究背景動機.....	1
第二節 研究目的與範圍.....	2
第三節 研究方法與流程.....	2
第二章 文獻探討	4
第一節 醫學評分系統.....	4
第二節 ROC 曲線.....	6
第三節 AUC 計算	11
第四節 線性規劃.....	16
第五節 紫杉醇塗層球囊(PCB).....	17
第三章 研究方法	19
第一節 研究架構.....	19
第二節 資料來源.....	19
第三節 模型建構	20

一、 問題描述.....	20
二、 線性整數規劃建立最佳預測醫療評分系統模型.....	21
(一)、符號說明.....	21
(二)、模型建構.....	21
三、 臨床資料背景介紹	23
(一)、材料和方法.....	23
(二)、數據收集和定義.....	24
(三)、臨床結果.....	24
四、 資料測試與模型比較.....	29
(一)、參數導入.....	31
(二)、運算結果.....	31
五、 小結.....	34
第四章 結論、建議與限制.....	35
第一節 結論	35
第二節建議與限制.....	36
參考文獻.....	37

表目次

表 1 AUC 判斷診斷分類器的優劣性	10
表 2 以三種不同分類器為例.....	13
表 3 三種不同分類器之 AUC 與錯誤率.....	14
表 4 TLR 發生與否的危險因子特色.....	26
表 5 TLR 發生的多變量 Cox 比例風險回歸模型.....	27
表 6 線性整數規劃模型之參數估計結果.....	32
表 7 最佳切點值.....	32

圖目次

圖 1 CHA2DS2-VASc 計分分級圖表	5
圖 2 CHA2DS2-VASc 計分的年度中風風險分級圖表.....	5
圖 3 混淆矩陣	8
圖 4 ROC 曲線	9
圖 5 不同 ROC 曲線下面積差異.....	10
圖 6 梯型法用於計算 AUC.....	11
圖 7 Youden index 與切點.....	15
圖 8 研究架構.....	20
圖 9 收案流程.....	23
圖 10 病灶特色.....	25
圖 11 接受 statin 藥物治療與否的生存曲線.....	28
圖 12 演算流程圖.....	30
圖 13 D2-S 評分與藥物支架再狹窄、statin 藥物使用的 AUC 差異.....	33

第一章 緒論

第一節 研究背景動機

醫療評分系統像是 Glasgow Coma Scale (Teasdale, Galbraith, Parker, & Knill-Jones, 1976), Child-Pugh score (Child & Turcotte, 1964) and CHA2DS2-VASc score (D'Ascenzo et al., 2012)在醫療上是廣泛的使用來評估疾病。而且醫學評分系統相較於資料探勘而言，它的方便與可用性更使它在臨床上被廣泛使用在各個不同的醫學領域。而在討論評分系統是否具有準確的預測能力時，大多是使用 ROC 曲線 (Receiver operating characteristic curve) (Zou, O'Malley, & Mauri, 2007) 為判斷準則並透過 ROC 曲線下的面積(Area under curve，即 AUC 指標)進行比較及檢定。AUC 面積的大小往往可以反應出工具的鑑別能力高低，面積越大代表著出工具的鑑別能力越高。

作業研究中線性規劃(Linear Programming) (Schrijver, 1998)是一個重要用來在線性數學模型中如何獲得最佳解的重要工具，線性規劃亦被大量應用在經濟學和商業管理領域中，例如調整生產過程的效能等手段，最終提升產值與營收。而醫療評分系統即是一種線性分類的數學模型，透過變相權重的差異，加總分數已做出分類建議。目前在建立醫療評分系統常常是藉著臨床資料分析、邏輯斯迴歸模型來彙整資料建立評分系統，尚未有研究室透過線性整數規劃方式模式來建立醫療評分系統。因此，本研究將使用線性整數規劃方式透過最大化 ROC 曲線下的面積的方式，建立最佳預測醫療評分系統模型。並使用臨床病人數據檢驗並建立全新醫療評分系統。

第二節 研究目的與範圍

在過去建立醫學評分系統多是以臨床資料分析，可能藉者文獻探討或是統計分析找出獨立預測變數給予權重組合產生評分系統。這些醫學評分系統相對簡單不需要電腦運算即可，但也因簡單而其預測能力也有所限制；而近來也有許多技術例如：判別分析、線性回歸、邏輯回歸、神經網絡、支持向量機與分類樹被使用在建立評分系統上 (Thomas, Oliver, & Hand, 2005)，但是此類的方式相對複雜可以有較高的預測準確性，但是因為其運算上的複雜，大多僅適用於電腦上的運算與預測，但在臨床上使用也因為運算上的複雜而有所限制。而目前研究鮮少使用線性規劃來做為評分系統的建立，也因為評分系統本身即是一種線性關聯的分類模型。因此，本研究將以線性整數規劃方式將臨床參數加以權重，進而推導出建立最佳預測醫療評分系統模型。並以臨床病人實際數據檢驗並進一步驗證線性規劃為基礎的醫療評分系統其鑑別能力。

第三節 研究方法與流程

本研究以線性規劃為模型基礎，結合 ROC 曲線運算公式，建立出目標為最大化 AUC 的線性規劃模式。模型建構完成後，並考慮臨床上醫療人員使用便利性導入整數規劃模式，以其權重參數統一為整數。最後在導入臨床病人實際數據做驗證，並與臨床其他參數一併比較，評估此模型所建立的評分系統是否具有較良好的預測能力。除此之外，本研究將會導入實際臨床心血管病人接受紫杉醇塗層球囊(Paclitaxel-coated balloon, PCB)治療的實際數據做為運算。也因為目前臨床上並無對於臨床心血管病人接受紫杉醇塗層球囊治療的任何預測評分系統，故本研究也會在最後建議出以臨床資料為基礎下透過

最大化 AUC 的線性規劃模式推導出的最佳心血管病人接受紫杉醇塗層球囊治療的預測評分系統。



第二章 文獻探討

本章將會討論醫學評分系統、ROC 曲線、紫杉醇塗層球囊以及線性規劃的相關文獻，以便後建立模型之參考。

第一節 醫學評分系統

對於臨床醫學、衛生服務研究，以及人口和公共衛生而言，如何去推測或是預估不良事件或是預後是一個非常重要問題。如果可以隨著時間的演變進而可以預測出不良事件的發生率，這樣結果可以為臨床醫生，患者和決策者提供了醫療決策所必需的重要證據並可以作出明智的決策。而醫學評分系統大多都是以簡單相關風險因子組合而成是 Glasgow Coma Scale (Teasdale et al., 1976), Child-Pugh score (Child & Turcotte, 1964) and CHA2DS2-VASc score (Lip, Nieuwlaat, Pisters, Lane, & Crijns, 2010)在醫療上是廣泛的使用來評估疾病，這類型的風險醫學評分系統組成相對簡單且為線性分類模型，只需要使用者透過加，減和乘以幾個數字即可做出預測。這類模型大多用於評估病情，由於他們並不需要廣泛的培訓，也不必使用電腦即可使醫生迅速做出許多嚴重的醫療狀況的風險預測。如圖 1 與圖 2 是 CHA2DS2-VASc score 透過簡單相關風險因子加權後的加總，可用在心律不整病人日後中風風險的預估。

Risk Factor	Score
<u>C</u> ongestive heart failure/LV dysfunction	1
<u>H</u> ypertension	1
<u>A</u> ge ≥ 75 y	2
<u>D</u> iabetes mellitus	1
<u>S</u> troke/TIA/TE	2
<u>V</u> ascular disease (prior myocardial infarction, peripheral artery disease, or aortic plaque)	1
<u>A</u> ge 65-74 y	1
<u>S</u> ex category (ie female gender)	1

圖 1 CHA₂DS₂-VASc 計分分級圖表

TIA：暫時性腦中風 TE：血栓栓塞症 MI：心肌梗塞 PAD 週邊動脈疾病

資料來源：(Lip et al., 2010)

CHA ₂ DS ₂ -VASc Score	No.	Number of TE Events	TE Rate During 1 y (95% CI)	TE Rate During 1 y, Adjusted for Aspirin Prescription, ^a %
0	103	0	0% (0-0)	0
1	162	1	0.6% (0.0-3.4)	0.7
2	184	3	1.6% (0.3-4.7)	1.9
3	203	8	3.9% (1.7-7.6)	4.7
4	208	4	1.9% (0.5-4.9)	2.3
5	95	3	3.2% (0.7-9.0)	3.9
6	57	2	3.6% (0.4-12.3)	4.5
7	25	2	8.0% (1.0-26.0)	10.1
8	9	1	11.1% (0.3-48.3)	14.2
9	1	1	100% (2.5-100)	100
Total	1,084	25	P Value for trend 0.003	

圖 2 CHA₂DS₂-VASc 計分的年度中風風險分級圖表

資料來源：(Lip et al., 2010)

而有些臨床預測模型和醫學評分系統是使透過用多變量之間關係的統計方法進而推導出患者風險因素和發生不良事件的風險。像目前心血管醫學中常使用的風險評分系統包括 Framingham 風險評分 (Kannel, Dawber, Kagan,

Revotskie, & Stokes, 1961)、GRACE 風險評分 (D'Ascenzo et al., 2012)都是透過多變量統計方式建立，這類模型相對稍微複雜，臨床上使用大多需要透過查表或是簡易計算才可以推導出患者發生不良事件的風險高低。而近來也有許多技術例如：神經網絡、支持向量機、分類樹與機器學習被使用在建立評分系統 (Thomas et al., 2005; Ustun & Rudin, 2016)，但是此類的方式可以有最佳化的預測準確性，但是建立與運算過程相對複雜，大多僅適用於電腦上的運算與預測，但在臨床上使用與推廣也因為運算上的複雜而有所限制。

第二節 ROC 曲線

ROC曲線目前是被廣泛的使用在識別與比較二元分類器的表現優劣，而使用ROC分析最主要的目的，就是透過此方法所得的資訊，來做決策時的參考依據。ROC曲線最早是1941年被發展在信號檢測理論，被使用在戰爭中，用於分辨設定雷達訊號的強弱用於軍事決策 (DAVID, 1966)。心理學家還在1950年早期將ROC曲線應用於心理學，以確定物理刺激的屬性與心理體驗的屬性（感官或感知）之間的關係 (Swets, 1996)。此後，ROC曲線在診斷放射學和放射性成像中的應用可以追溯到1960年，第一次把ROC曲線應用在診斷放射醫學是Lusted (1960)，他重新分析了以前公佈的肺結核檢測數據，並用ROC曲線呈現不同胸部X光檢驗的假陽性與假陰性的相互關係 (Lee B Lusted, 1960; L. B. Lusted, 1971)。而之後ROC分析更被廣泛應用於模式識別 (Bradley, 1997)和機器學習(Provost, Fawcett, & Kohavi, 1998)。ROC曲線成為主流績效評估工具的主要原因是其不需要考慮類別分佈與潛在錯誤分類成本便可以產生的曲線 (Provost & Fawcett, 1997)，因為在真實世界中類別分佈與潛在錯誤分類成本是很難去考慮與量化的。舉例而言，在現實生活中把一

個有癌症的病人診斷成沒病與跟把一個健康病人診斷成有癌症，它們的錯誤分類成本是無法量化與比較的。因此ROC曲線並不需要考慮分佈與潛在錯誤的分類成本便可比較出診斷工具的優劣，更能貼近臨床醫學的使用。

分類器的好壞可以用分類精準來作為評估的標準，對於目標資料，如果分類器能將真實類別（true class）及錯誤類別（false class）全數分類正確，則此分類器可說是完美分類器。一般使用二元分類器會有四種可能的結果。如果實例是真實，且分類器預測它是真實，那麼它稱為TP（True Positive），如果是預測為錯誤，這就是所謂的FN（False Negative）。如果實例是錯誤的並且是預測也是錯誤的，它被稱為TN（True Negative），如果預測是真實，那麼它被稱為FP（False Positive）。因此如圖3分類器便是透過資料設定調整，形成一個名叫混淆矩陣(Confusion Matrix)的2x2矩陣(Stehman, 1997)。

		True Class	
		P	N
Predicted Class	P	True Positives	False Positives
	N	False Negatives	True Negatives

圖3 混淆矩陣

資料來源：(Stehman, 1997)

因此TP rate及FP rate便是使用在衡量分類器的性能指標。TP rate即是指將目標樣本分類正確的樣本數目比率，FP rate則指將非目標樣本分類成目標樣本的錯誤樣本數目比率。一般而言，又將TP rate稱作靈敏度（sensitivity），而（1-FP rate）又稱為特異性（specificity）。而ROC曲線如圖4即是一條透過把靈敏度和特異性接合，改變分類器閾值(cut-off values)，進而產生許多不同的操作點（TP rate，1- specificity）所組成的曲線，透過ROC曲線的形狀變化可顯示出此分類器的性能高低。

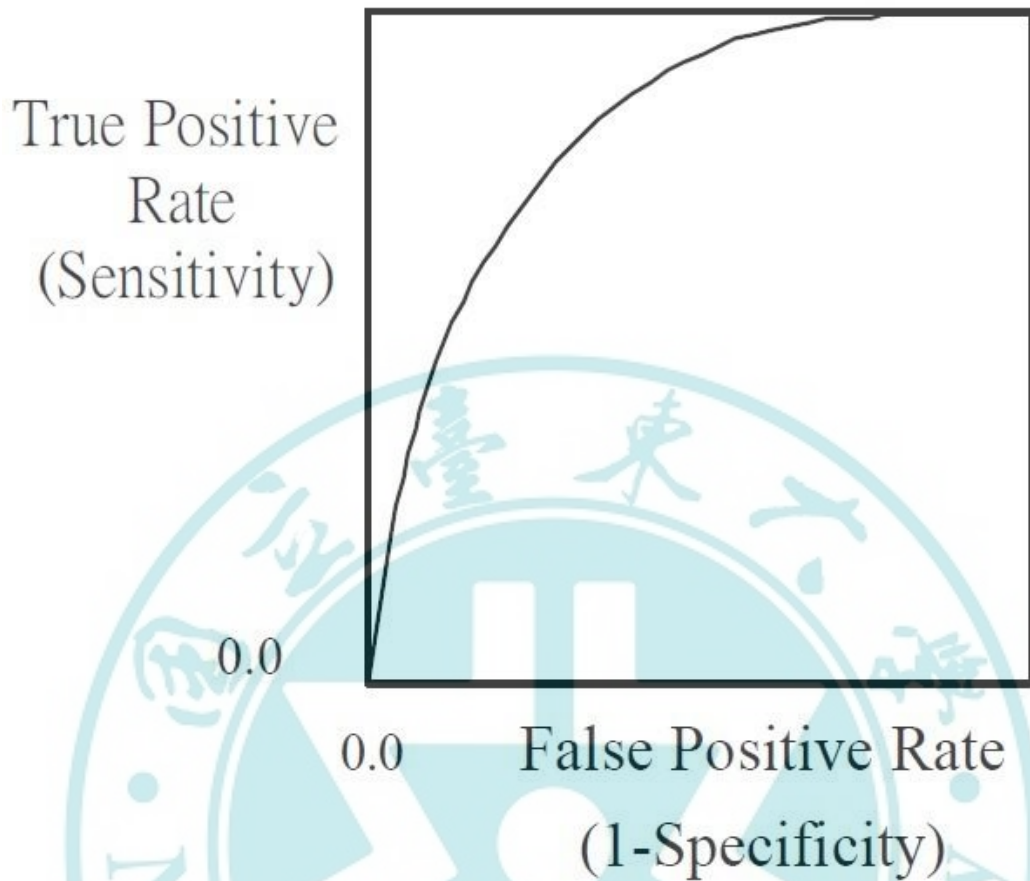


圖4 ROC曲線

資料來源：(DAVID, 1966)

ROC 曲線評估分類器的好壞則是透過曲線下面積 (Area Under the Curve, AUC) 作為準則，一般而言如果 AUC 數值若是愈大則代表分類器效果愈佳。如圖 5 表示當 $AUC = 1$ 表示分類器可以百分之百完全正確分類是一個完美分類器。 $0.5 < AUC < 1$ ，優於隨機猜測，這個分類器具有預測能力。 $AUC = 0.5$ ，跟隨機猜測一樣(例如：丟銅板)，這個分類器並不具有任何預測能力。 $AUC < 0.5$ ，比隨機猜測還差，較差的原因是他是反向指標；但只要總是反分類器預測而行，就會優於隨機猜測。總結來說 ROC 曲線下面積範圍介

於 0 到 1，表 1 為 AUC 的大小值相對於分類器的優劣性。因此本研究將會透過最大化 AUC 數值當作目標函數，把 AUC 作為最佳模型的目標值。

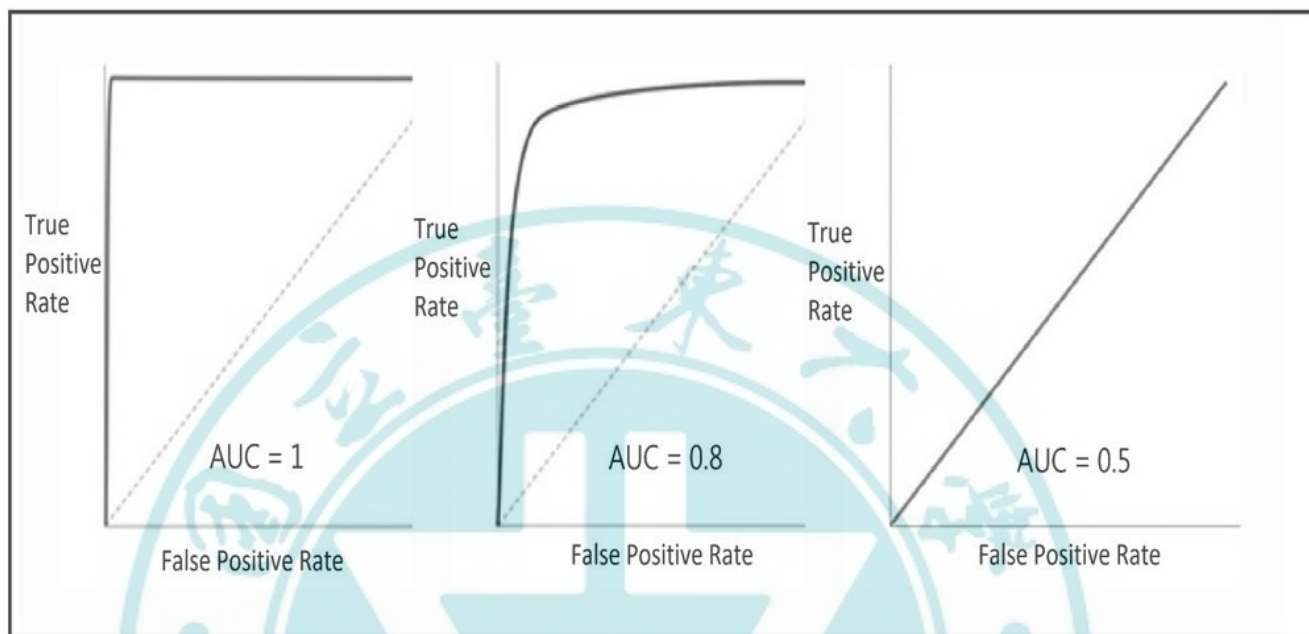


圖5 不同ROC曲線下面積差異

表 1 AUC 判斷診斷分類器的優劣性

面積	診斷優劣性
0.9 – 1.0	優秀
0.8 - 0.9	非常好
0.7 - 0.8	很好
0.6 - 0.7	足夠
0.5 - 0.6	不佳

第三節 AUC 計算

實務上可以使用ROC曲線下的面積(AUC)判斷分類器的優劣。由Bamber推導得知 $\theta = \text{AUC} = P(X_1 > X_2)$ 而AUC值應介於0.5到1之間(Bamber, 1975)。而AUC的計算有幾種方式，以下作為介紹。

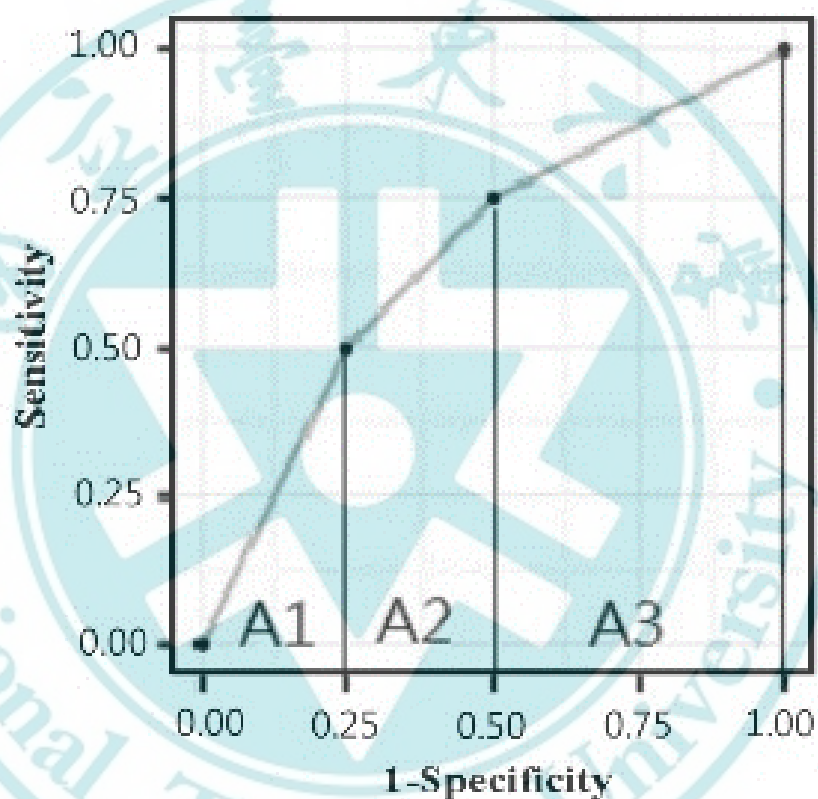


圖6 梯型法用於計算AUC

Yeh and Kwan提出的梯型法(trapezoid method)用來估計AUC，如圖6所示是將相鄰的每點以直線連接，用分割加總連線下方的面積來求出AUC。因為每一線段下方都是一個梯形，所以叫梯形法(Yeh & Kwan, 1978)。此方法方便易用，但是傾向於低估AUC，表示方法如下述：

$$AUC = \sum_{i=2}^n \frac{\left(\frac{RoC\left(\frac{i-1}{n}\right) + RoC\left(\frac{i}{n}\right)}{2} \right)}{n} \quad (2.1)$$

另一種方法則是使用 Wilcoxon-Mann- Whitney Test，統計學中常用的 Wilcoxon-Mann- Whitney Test 就是測試任意給一個真實樣本和一個錯誤樣本，真實樣本的分類器分數有多大的機率大於錯誤樣本的分類器分數，而 Wilcoxon-Mann- Whitney Test 跟 AUC 的概念是一致的 (Mann & Whitney, 1947; Wilcoxon, 1945)。因此，我們可以使用 Wilcoxon-Mann- Whitney Test 來計算 AUC 的辦法，表示方法如下。

$$W = \frac{\sum_{i=0}^{p-1} \sum_{j=0}^{n-1} I(x_i, x_j)}{pn}$$

$$I(x_i, x_j) = \begin{cases} 1 & \text{if } f(x_i) > f(x_j) \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases} \quad (2.2)$$

而 Hand and Till 在 2001 年提出一個簡單的方式來求得 AUC，實際上和上述 Wilcoxon-Mann-Witney Test 是一樣的，但是複雜度減小了 (Hand & Till, 2001)。首先對分類器分數從大到小排序，然後令最大分類器分數對應的排序值給予為總樣本數，第二大分類器分數對應排序值為總樣本數-1，以此類推。把所有的真實樣本的排序值總和相加，再減去二分之一的真實樣本總數乘於真實樣本總數加一。然後再除以真實樣本總數與錯誤樣本總數，表示方法如下述：

$$AUC = \frac{\sum R_P - P(P+1)/2}{PN} \quad (2.3)$$

表 2 三種不同分類器

類別	排序值	C1	C2	C3
O	10	O	X	O
O	9	O	O	O
O	8	O	O	O
O	7	O	O	X
O	6	X	O	X
X	5	O	X	O
X	4	X	X	O
X	3	X	X	X
X	2	X	X	X
X	1	X	O	X

舉例如表 2 而言，依照計算公式(2.3)即是先把分類器分數從大到小排序，真實樣本的所有排序值總和求出 $\sum R_p$ ，用 O 代表舉例資料中的真實樣本，X 代表錯誤樣本。如表 3 可知有三組分類器 C1、C2、C3，如表 3 利用公式(2.3)可以很快可算出 C1 AUC = 0.96、C2 AUC = 0.64、C3 AUC = 0.84，便可得知即便 C1、C2 的錯誤率都是 20%但是 C1 是比較好的分類器。而此方法較為簡便，因此本研究將會以此方式建構目標函數以求出最大的 AUC。

表 3 三種不同分類器之 AUC 與錯誤率

分類器	AUC	錯誤率
C1	$\frac{(5 + 7 + 8 + 9 + 10) - (5 * 6)/2}{5 * 5} = \frac{24}{25}$	20%
C2	$\frac{(1 + 6 + 7 + 8 + 9) - (5 * 6)/2}{5 * 5} = \frac{16}{25}$	20%
C3	$\frac{(4 + 5 + 8 + 9 + 10) - (5 * 6)/2}{5 * 5} = \frac{21}{25}$	40%

而醫學診斷中經常利用評分系統預測受試者日後的疾病事件發生率高或低。然而，在利用評分系統之外還需要有另外一個重點就是必須先建立臨界值。當我們知道某一評分系統值越高時，表示日後病情發生或是惡化的機率越高，而當受試者的評分系統值超過某一臨界值以上時，便可界定出受試者的日後風險為高風險族群，必需要介入臨床醫療行為與治療方針。例如：前文所提及的 CHA2DS2-VASc score 使用於心律不整病人的腦中風預測，CHA2DS2-VASc score 分數越高，則心律不整病人日後發生腦中風的風險愈高，因此在醫療行為上，分數越高的病人則越需要積極評估與衛教與心律不整導致的腦中風的相關狀態與醫療資訊，甚至在此類的病人在目前標準治療指引中，CHA2DS2-VASc score 只要是大於等於 1 分，即為中風風險容易發生族群，建議規則服用抗凝血藥物預防腦中風風險；反之，CHA2DS2-VASc score 等於 0 分，則因日後心律不整導致的腦中風風險較低，不需要常規服用抗凝血藥物預防腦中風。由此例子可知，醫學評分系統對於臨床決策是很重要的工具，而進一步建立出臨界值更能使治療方向更為明確。

由以上文獻我們可以知道 ROC 曲線與 AUC 是一個很好用來判斷臨床診斷工具的優劣曲線，而如果是進一步建立出最佳臨界值可以利用 Youden index = sensitivity + specificity - 1 的值 (Youden, 1950)，就是求出臨界值可以滿足 sensitivity + specificity 為最大，也就是讓 TPR-FPR 為最大。如圖 7 可知，以直線性規則來看，這個切點就是平移對角線後與最先與 ROC 曲線相切的那個點便是臨界值。因此，對於臨床的醫療評分系統我們除了可以透過 ROC 曲線與 AUC 來判斷醫療評分系統的好壞以外，還可以進一步計算 Youden index，便可以找出最佳臨界值，便可透過臨界值來做出疾病的診斷、預後好壞的判斷還有進一步醫療決策科學的重要指標。

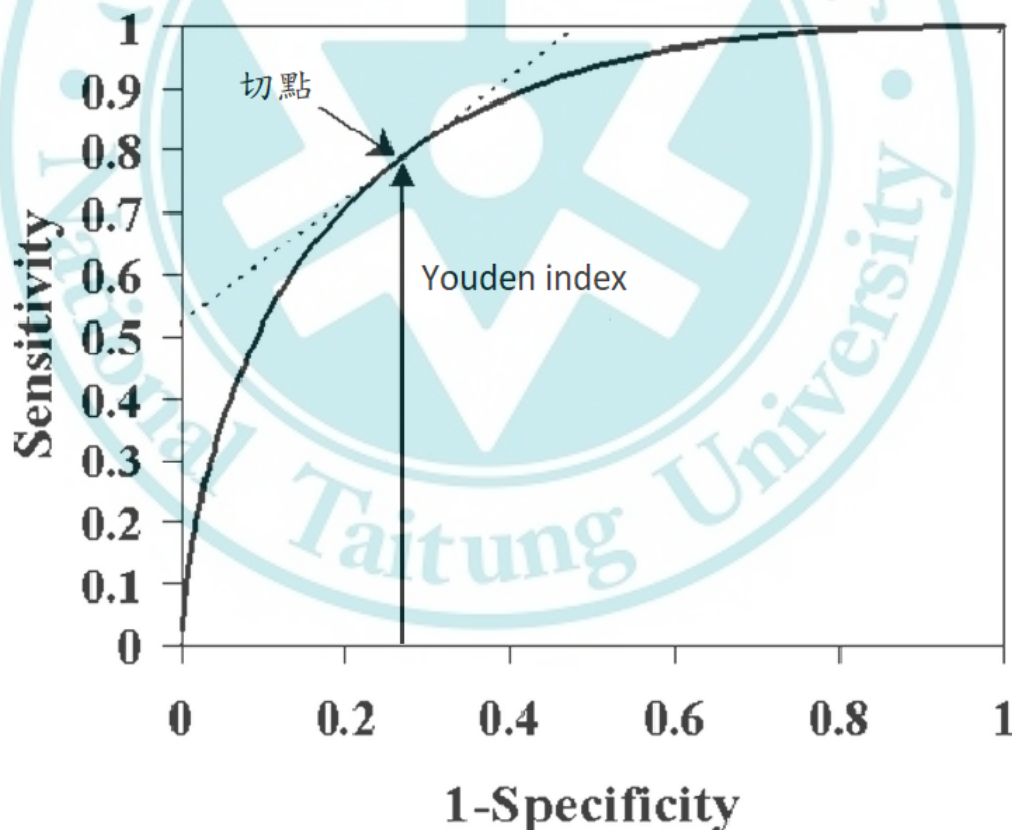


圖7 Youden index與切點

第四節 線性規劃

目前已有許多數學規劃被發展與使用在作業研究的領域中，用來解決許多不同的問題得到最佳化解答，其中包含整數規劃(integer programming)、線性規劃(linear programming)、非線性規劃(nonlinear programming)、多目標規劃(multi-objective programming)、動態規劃(dynamic programming)、混合整數規劃(mixed integer programming)等。在上述方法中，除動態規劃之外，其它的規劃(線性規劃、非線性規劃、整數規劃、混合整數規劃、多目標規劃等)，最後所需要的數學決策模式，大都是經由目的與決策變數之間所組成的目標函數(objective function)及各種決策變數所受的限制條件，也就是限制式(constraints)所組合而成，之後再利用所建立的數學規劃演算法推導得出最佳解答。而其中，線性規劃(linear programming)，其核心價值即是一個線性的目標函數如何求出最佳化(極大化或極小化)解答，且滿足一組線性等式以或不等式的限制式。運用數學的方法建立模式可用於解決一切與決策、管理、規劃等有關的問題。線性規劃問題最早是由的 G. B. Dantzig 在 1947 為了解決美國空軍人員調遣、兵力訓練、以及後勤分配問題，透過線性結構的規劃所發展出來的數學求解方式 (Sierksma, 2001)。此後，線性規劃便被大量應用在資源與經濟分析問題，L. V. Kantorovich 和 T. C. Koopmans 透過線性規劃發展出的資源最佳分配理論更是獲得 1975 年諾貝爾經濟獎。因此線性規劃可被用在解決最佳化目標的問題、分配資源有限的問題、工程規劃之作業的問題、或者是生產規劃的問題。線性規劃是使用目標函數、決策變數，以及由決策變數和參數所共同組合而成的限制式。

從實際狀況中建立數學模型一般會使用以下三個步驟：1.根據影響目的因素的關聯性找出決策變數；2.確定目的與決策變數之間的函數關係，也就

是所謂的目標函數；3.基於決策變數所受的限制條件以確定決策變數所要滿足的約束條件。當我們得到的數學模型的目標函數為線性函數，約束條件為線性等式或不等式時稱此數學模型為線性規劃模型。而線性規劃即是透過決策變數與目標函數的線性關聯與限制式之間的求出最佳解。換言之，線性規劃的目的在求得一變量值，使之在滿足各個約束同時也達到目標函數的最小或最小值。而醫學評分系統既是一種疾病分類器而其本身正是一種透過調整臨床變數所形成的線性關聯函數。因此本研究將以線性規劃為模型基礎，結合 ROC 曲線運算公式，建立出目標為最大化 AUC 的線性規劃模式。

第五節 紫杉醇塗層球囊(PCB)

在過去的二十年中，以心導管為基礎的治療技術逐漸發展於治療阻塞性冠狀動脈疾病。最初的突破是 1977 年 Andreas Gruntzig 及其同事開展心導管介入成形術 (Percutaneous transluminal coronary angioplasty ; PTCA)(Gruntzig, Senning, & Siegenthaler, 1979)。1990 年始，相對氣球擴張(Plain Old Balloon Angioplasty ; POBA)，冠狀動脈支架的發明與廣泛的使用大大減少了血管剝離，彈性回縮以及急性血管閉塞等問題。但是血管支架還存在著很多問題需要克服，其中最重要的兩個問題是支架內血栓和支架內再狹窄(In-stent restenosis, ISR)。而與裸金屬支架(Bare metal stent, BMS)相比塗藥支架(Drug-eluting Stent, DES)的確明顯的改善 ISR 的發生率(Holmes et al., 2006; Moses et al., 2003; Stone et al., 2006)。因此為了克服支架本身金屬構架與多聚物載體造成延遲血管內皮化過程，紫杉醇塗層球囊(PCB)便被設計出來解決支架再狹窄的問題。

PCB 在 ISR 的治療，早期在 PACCOATH ISR I 和 II 研究均顯示對於 BMS-ISR DEB 治療皆優於傳統 POBA 治療，即便是其後在 6 年追蹤結果 PCB 均顯示

顯著較好的治療效果(Scheller et al., 2012; Scheller et al., 2006)。而相對新一代 DES，PCB 在 BMS-ISR 的治療中也可以看到 PCB 的治療效果在 TLR 的治療效果與第二代 DES 有一致良好的治療效果(Alfonso et al., 2014; Fischer et al., 2012)。在 PCB 使用在 DES-ISR 的 PEPCAD-DES study 上也看到顯置優於傳統 POBA 的療效(Rittger et al., 2012)。而 RIB V study 也顯示 PCB 跟第二代 DES 有 DES 在 DES-ISR 的治療效果是一致良好(Alfonso et al., 2015)。因此 2014 的治療診引，DEB 用於 BMS-ISR 與 DES-ISR 的治療都是 class IA 適應證(members et al., 2014)。

經由文獻探討可知 PCB 在臨床治療 ISR 是常規且有效的治療，但是對於經過 PCB 治療後的 ISR 日後是否會發生 TLR 的風險因子在文獻上是較少被探討的，而且在預測日後 TLR 的發生醫學評分系統也從未被建立。因此本研究將會透過線性規劃為模型基礎，結合 ROC 曲線運算公式，建立出目標為最大化 AUC 的線性規劃模式。此後收集臨床 ISR 接受 PCB 治療的真實臨床表現，並記錄此族群 TLR 的發生率與病人基本藥物與血液檢驗報告。並且將此模型套用在接受 PCB 治療後的 ISR 病人，以驗證並且求出對於 PCB 治療後的病人最佳化的 TLR 預測評分系統。

第三章 研究方法

第一節 研究架構

如研究架構圖 8，本研究先透過文獻探討了解醫療評分系統的發展並了解線性規劃與醫學評分系統的關聯性，再來透過文獻探討與驗證 ROC 曲線是一有效鑑別分類器的性能高低的工具。便可結合線性規劃與醫學評分系統，透過給予不同醫療參數不同的權重建立數學模型，並結合最大化 AUC 作為此數學模型的目標函數。模型建構完成後，將會導入實際臨床資料作為測試，並驗證本模型所建立的醫學評分系統具有最佳的鑑別與預測能力。

第二節 資料來源

模型建構完成後，為應用並評估模型，將透過實際臨床資料作為測試。本研究將使用本作者過去發表的心血管病人接受紫杉醇塗層球囊治療的實際數據做為運算(Su, Liao, & Te Wang, 2016)，也因為目前臨床上並無對於臨床心血管病人接受紫杉醇塗層球囊治療的任何預測評分系統，故本研究也會在最後建議出以臨床資料為基礎下透過最大化 AUC 的線性規劃模式推導出的最佳心血管病人接受紫杉醇塗層球囊治療的預測評分系統。

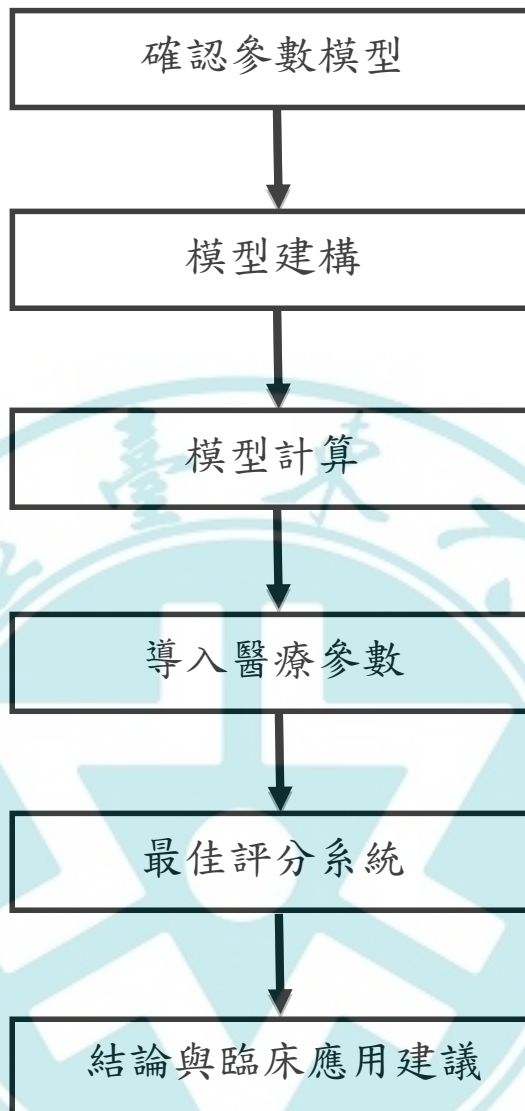


圖8 研究架構

第三節 模型建構

一、問題描述

醫學評分系統的建立多是建立於臨床資料分析、文獻探討或是統計分析產生評分系統，但這些模型相對簡單但卻並非最佳化。而近來也有許多技術例如：判別分析、線性迴歸、邏輯迴歸、類神經網絡、支持向量機與分類樹

被使用在建立評分系統上，雖然此類的模型提共最佳化解答但也因為模型過於複雜大多僅適用於電腦上運算而在臨床醫療人員使用上有其不便。醫學評分系統本身即是一個線性數學模型而目前研究鮮少使用線性規劃來做為評分系統的建立。因此，本研究將以線性整數規劃方式將臨床參數加以權重，並透過整數規劃限制權重值大小進而推導出建立相對簡單的最佳預測醫療評分系統模型，便於臨床應用。最後再以臨床病人實際數據檢驗並進一步驗證線性規劃為基礎的醫療評分系統可獲得最佳預測結果。

二、線性整數規劃建立最佳預測醫療評分系統模型

(一)、符號說明

i 病人

q 臨床特徵(例如：高血壓、糖尿病、性別等...)

$x_{q,i}$ 第 i 位病人的 q 臨床特徵數值(例如：第一位病人的性別為男性。)

$\hat{y}_i$ 第 i 位病人的分類值(例如：1 表示病人的追蹤病灶為再阻塞。)

α_q 在 q 臨床特徵數值我們給予的權重係數

β 評分總和的切點值

P 分類值結果為陽性病人總數

N 分類值結果為陰性病人總數

$\sum R_p$ 結果為陽性病人排序後的排序值總和

(二)、模型建構

文獻探討中提及從實際狀況中建立數學模型一般會使用以下三個步驟：

- 1.根據影響目的因素的關聯性找出決策變數；
- 2.確定目的與決策變數之間的函數關係，也就是所謂的目標函數；

3.基於決策變數所受的限制條件以確定決策變數所要滿足的約束條件。

當我們得到的數學模型的目標函數為線性函數，約束條件為線性等式或不等式時稱此數學模型為線性規劃模型。

本研究為了使用線性規劃模型建立一個最佳化的醫學評分系統當作目的，以病人臨床特點當作決策變數加以權重後，參考加權之後評分總和的高低當作排序，並作為預測疾病分類的標準。因此先將線性規劃結合醫學評分模型中，先以 $x_{1,i}, x_{2,i}, \dots, x_{q,i}$ 代表為第 i 個病人的 q 臨床特徵值。 $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_q$ 為病人的每個臨床特徵值我們間給予的不同權重係數。醫學評分模型建立後評分總和我們以 β 作為分類預測的切點值；而 $\hat{y}_i$ 為第 i 位病人的真實分類值，本研究中以 1 表示病人的追蹤病灶發生再阻塞，-1 表示病人的追蹤病灶並無發生再阻塞。因此可得醫學評分模型函數如下：

$$\hat{y}_i = \begin{cases} 1 & \text{if } \alpha_1 x_{1,i} + \alpha_2 x_{2,i} \dots + \alpha_q x_{q,i} \geq \beta \\ -1 & \text{if } \alpha_1 x_{1,i} + \alpha_2 x_{2,i} \dots + \alpha_q x_{q,i} < \beta \end{cases} \quad (4.1)$$

ROC 曲線是一有效鑑別分類器的性能高低的工具，而 AUC 的大小正可代表效鑑別分類器的優劣，因此我們將以極大化 AUC 當作目標函數。把 P 與 N 分別代表分類值結果為陽性與陰性病人總人數，而所有陽性病人排序後的排序值加總為 $\sum R_p$ ，因此可得線性規劃模型函數如下：

$$\text{Maximize AUC} = \frac{\sum R_p - P(P+1)/2}{PN} \quad (4.2)$$

由於過大過小或是太多小數點的權重數值，並不利於臨床醫療人員使用與作業，因此最後導入整數規劃限制權重值大小當作限條件進而建立相對簡單的最佳預測醫療評分系統模型，便於臨床應用。因此限制式如下：

$$\text{subject to } \alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_q, \beta \in \text{Integer} \quad (4.3)$$

三、臨床資料背景介紹

(一)、材料和方法

本資料是回溯性調查，目的為研究接受 PCB 治療的 ISR 患者的臨床療效與臨床特徵。收錄台東馬偕紀念醫院從 2012 年至 2014 年，接受 PCB 治療的 117 名患者共 131 個 ISR 冠狀動脈病灶。所有冠狀動脈病灶是使用 SeQuent Please 紫杉醇塗層的球囊（B. Braun Melsungen AG，Vascular Systems，Berlin，Germany）來治療，並且所有病患在治療後的 6 個月都完成了抽血檢驗。而本研究排除再次 PCB 治療後復發病兆、冠接受狀動脈繞道手術的血管病灶、腫瘤、血液疾病與並未接受完整抽血的檢驗病患，收案流程如圖 9。研究是根據赫爾辛基宣言進行的，並得到了馬偕紀念醫院人體試驗審查委員會的批准。在資料分析之前，患者記錄和訊息是匿名的，且是未被識別的。

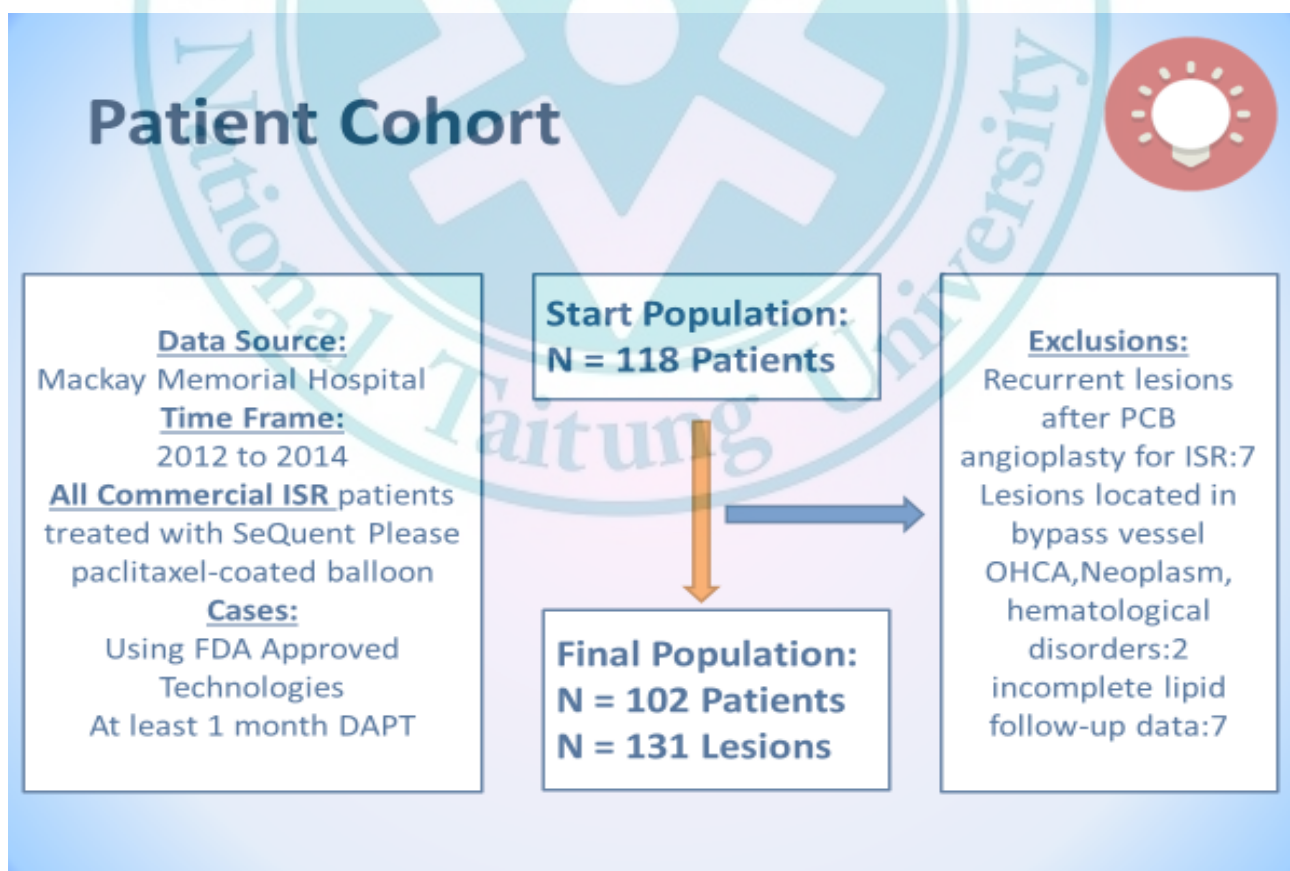


圖 9 收案流程

(二)、數據收集和定義

經由醫院電子病歷中收集醫療數據，包含疾病史（如高血壓[HTN]或糖尿病[DM]），抽菸，冠狀動脈攝影結果和處方藥物。在患者接受 DEB 的當天評估血脂肪數值（TC [總膽固醇]，高密度與低密度脂蛋白膽固醇[HDL-C]，LDL-C 和三酸甘油酯[TG]）和肌酸酐（Cr），治療後 6 個月。再次檢驗血液數值，觀察臨床藥物反應。所有患者在介入治療前均接受雙重抗血小板治療，且 PCB 後至少 1 個月建議使用雙重抗血小板治療。所有醫療程序均基於標準治療指引進行。並透過冠狀動脈血管定量分析量取病灶大小與長度。當前分析中的結果是從 PCB 日期到首次出現研究終點的時間。主要終點是心肌缺血的臨床驅動靶病變血運重建（TLR）。對所有患者進行電話訪視或醫院訪視直至 2015 年 12 月 31 日。

(三)、臨床結果

研究結果如圖 10，共有 117 位患者（平均年齡 70.5;男性 69.7%; 70.1% 接受他汀治療），131 位病灶[（裸金屬支架再狹窄（BMS-ISR）；90 位病灶，塗藥支架再狹窄（DES-ISR）；41 個病灶）]進行了分析。64 例患者有 DM（54.7%），89 例有 HTN（76.1%）和 26 例需要洗腎（22.2%）。平均一個病灶接受 1.1 個 PCBs 治療，平均使用 PCB 長度為 27.1 ± 9.3 mm，平均直徑為 2.9 ± 0.3 mm。

Lesion characteristics

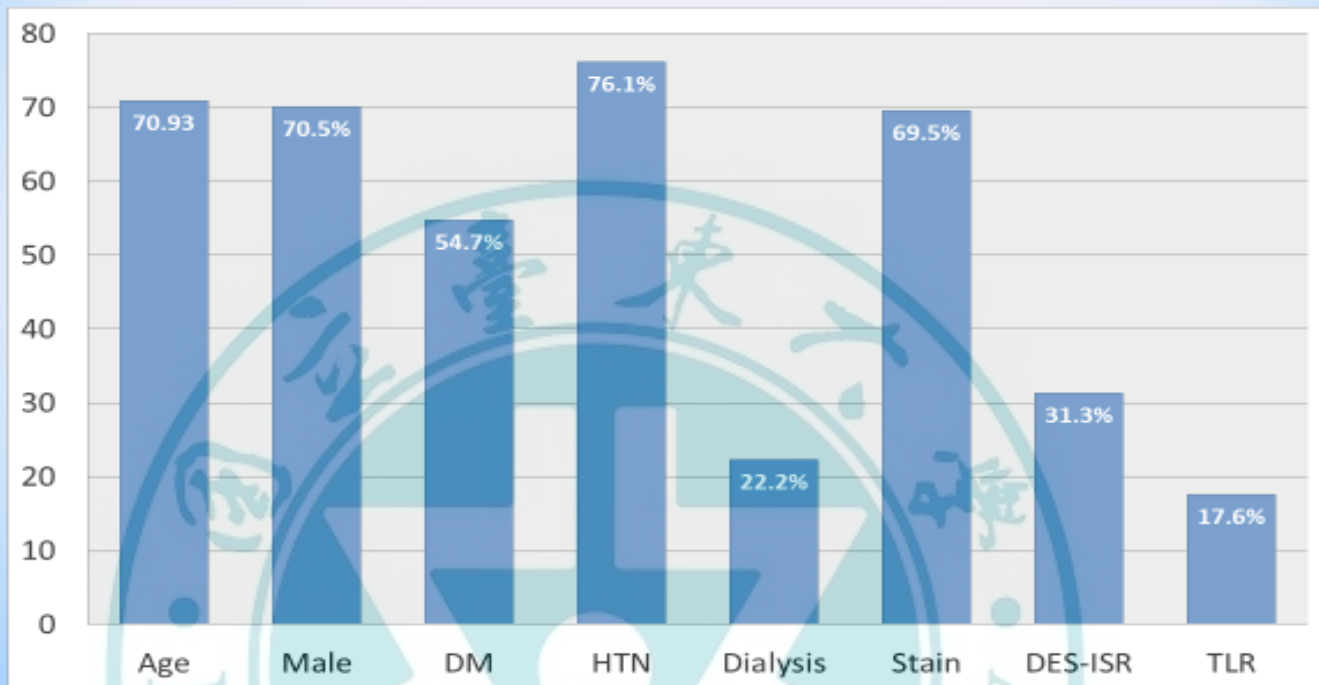


圖 10 病灶特色

23 例 TLR (17.6%) 發生在臨床隨訪期間。所有患者均接受臨床隨訪，平均時間為 786 天。如表 4 藥物支架再狹窄、洗腎與 statin 藥物治療與病灶再阻塞如表 4 具有統計學上的相關。而 Cox 比例風險回歸模型用於多變量分析 TLR。在調整上述參數後如表 5，藥物支架再狹窄（調整 HR [AHR]：3.43, 95%CI：1.3-9.04， $P < 0.01$ ）和 statin 藥物（AHR：0.33, 95%CI：0.11-0.96， $P = 0.04$ ）是 TLR 的獨立預測因子。

表 4 TLR 發生與否的危險因子特色

	TLR		P
	No N=108	Yes N=23	
Male	72(66.7%)	17(73.9%)	0.5
Age	71.54±10.21	68.09±12.74	0.16
Size	2.99±0.34	2.98±0.37	0.90
DES-ISR	27(25.0%)	14(60.9%)	< 0.001
ISR Length	16.27±7.89	18.87±13.80	0.39
Stent Length	31.22±13.67	29.91±13.78	0.68
DM	59(54.6%)	15(65.2%)	0.35
HTN	83(79.6%)	17(73.9%)	0.76
Cur Smok	14(13.0%)	2(8.7%)	0.57
Choleserol	154.14±42.19	169.65±49.02	0.12
TG	148.44±116.39	242.30±254.85	0.1
LDL	90.19±30.51	83.83±34.92	0.38
藥物治療後 LDL	83.24±28.78	85.78±28.86	0.7
HD	21(19.4%)	9(39.1%)	0.04
Statin	80(74.1%)	11(47.8%)	0.01

表 5 TLR 發生的多變量 Cox 比例風險回歸模型

TLR		
	hazard ratio (95% CI)	P
Age (years)	0.97(0.92-1.02)	0.29
gender(men vs women)	0.83(0.29-2.39)	0.73
DES vs BMS	3.43(1.30-9.04)	0.01
Smok (yes vs no)	1.18(0.72-1.94)	0.52
ACS (yes vs no)	0.32(0.08-1.24)	0.10
DM (yes vs no)	1.19(0.46-3.11)	0.72
HTN (yes vs no)	0.79(0.28-2.21)	0.66
HD (yes vs no)	1.41(0.47-4.25)	0.55
LDL	1.00(0.98-1.02)	0.87
藥物治療後 LDL	1.00(0.98-1.02)	0.69
Statin (yes vs no)	0.33(0.11-0.96)	0.04

進行 Kaplan-Meier 生存曲線分析以檢查 statin 藥物治療兩組間的單因素相關性（是 vs. 否）和結果（如圖 11）。接受 statin 藥物治療患者的 TLR 累積發生率顯著低於未使用 statin 藥物治療的患者（分別為 84% 和 52%；log rank： $p: 0.016$ ）。

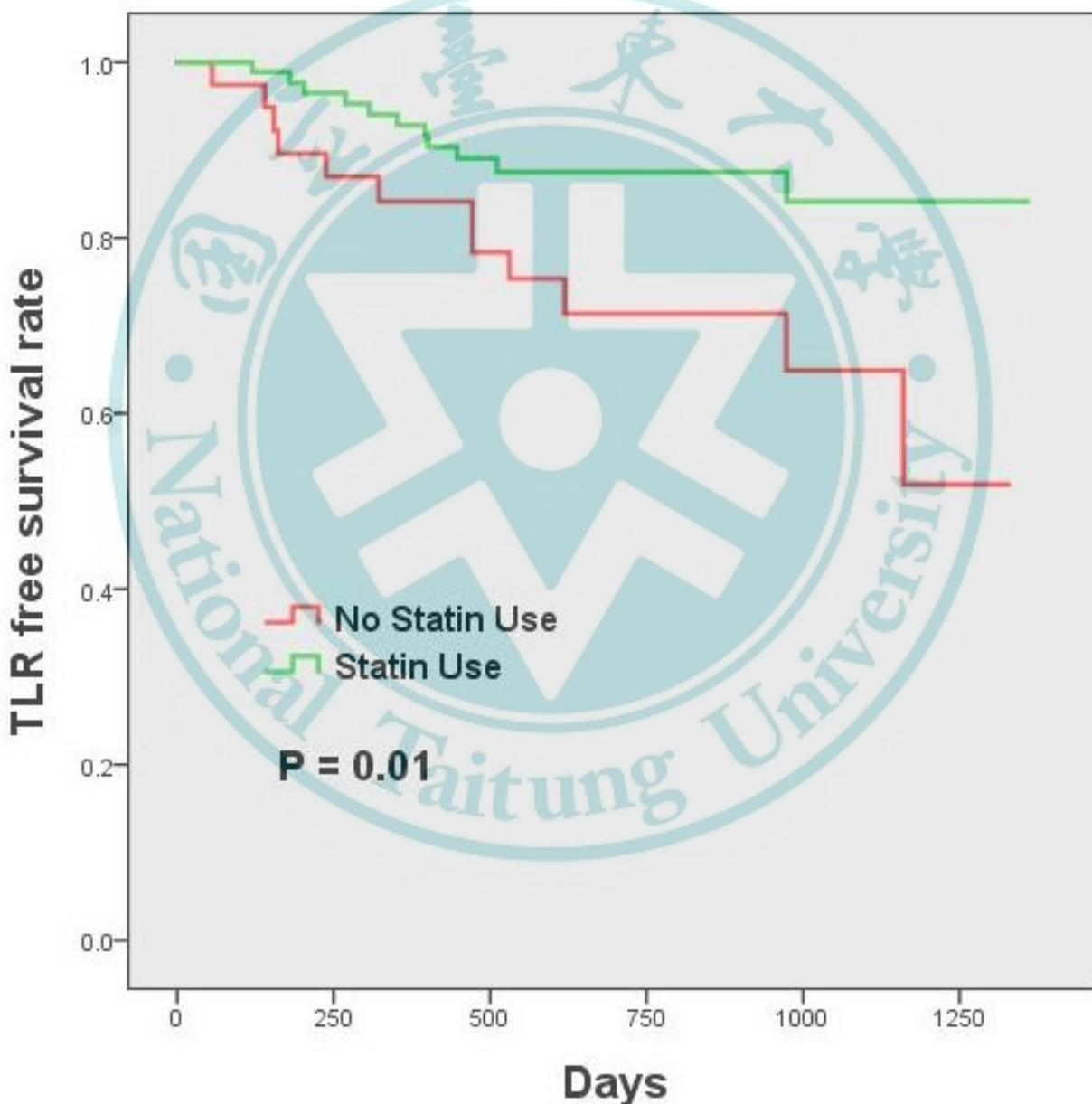


圖 11 接受 statin 藥物治療與否的生存曲線

四、資料測試與模型比較

由以上資料可知，藥物支架再狹窄、洗腎與 statin 藥物治療與病灶再阻塞如 table 具有統計學上的相關。而多變量分析則可知藥物支架再狹窄和 statin 藥物是 TLR 的獨立預測因子。而在臨床在建構用來預測 TLR 醫學評分系統時，雖然我們都知道藥物支架再狹窄、洗腎與 statin 藥物是很重要與臨床預後有相關的重要因子，但是時常會遇到的問題是如何透過給予最佳的權重才可以得到相對簡單又最佳化的醫學評分系統。如圖 12 本研究演算流程將利用臨床實際預後參數來評估給予參數不同權重後 AUC 的大小變化，並把透過線性整數規劃模型求出具有最大 AUC 的最佳評分系統並計算出最佳切點。其後一併比較最佳評分系統與其他參數 AUC 的大小，以此模型運算建立出的醫學評分系統為最佳解。

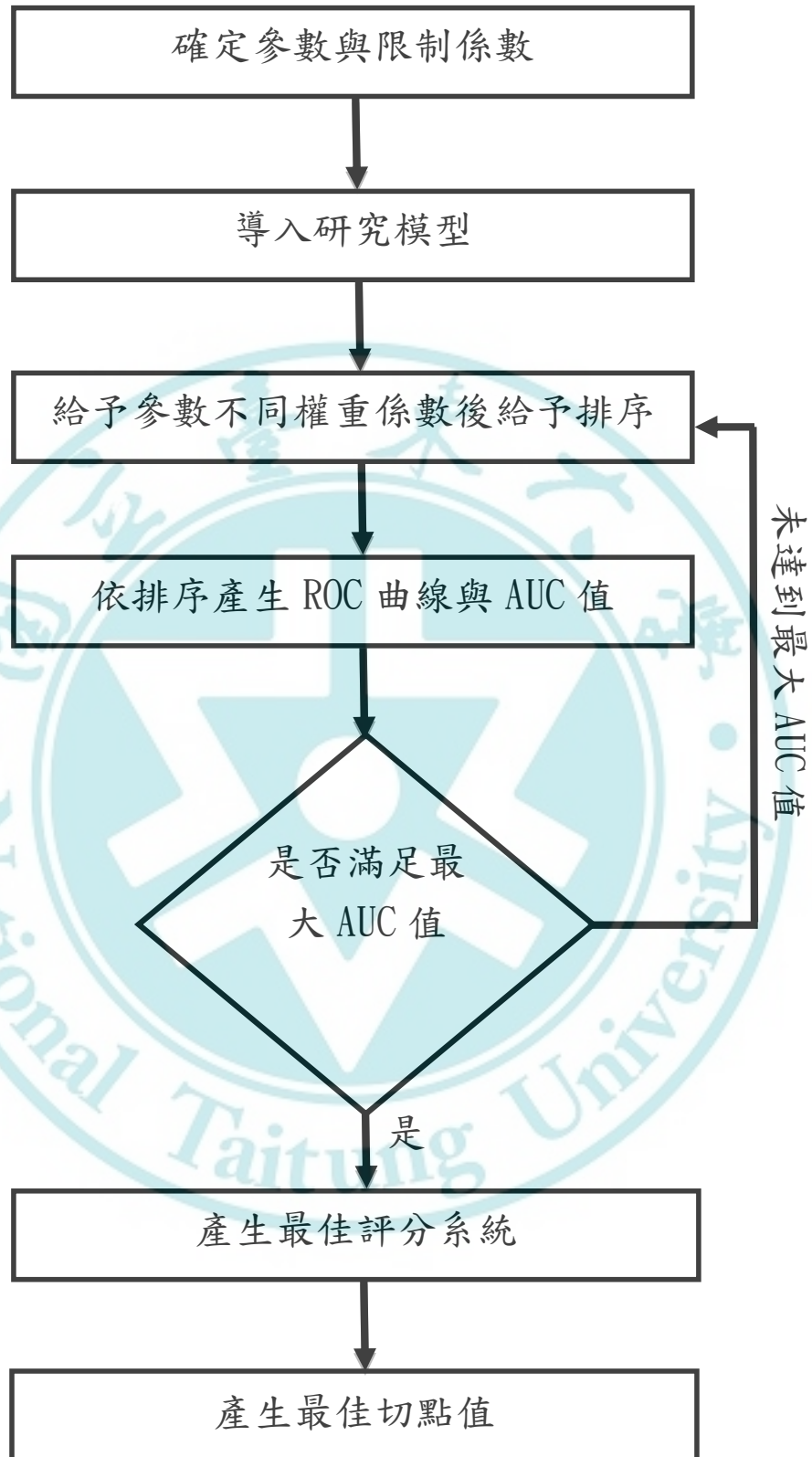


圖12 演算流程圖

(一)、參數導入

本研究為了建立出臨床的實用性與方便性的醫學評分系統，因此我們在此模型中做出兩個限制：1. 使用統計學上有關聯意義的參數，因為在過去研究在導入建立醫學評分系統時都是使用統計學上有關聯意義的參數，使參數數量簡單化，因此本模型將基於之前的研究資料統計數據，使用藥物支架再狹窄、洗腎與 statin 藥物有無使用這三個因子建構醫學評分系統；2. 限制係數為整數且介於-15 跟 15 之間使參數方便記憶與使用。

因此導入臨床參數包含藥物支架再狹窄、洗腎與 statin 藥物有無使用這三個因子並以日後 TLR 有無發生當作分類值；並以係數為整數且介於-15 跟 15 之間做為限制值來做為運算推導出最佳評分系統。

(二)、運算結果

運算顯示滿足限制下，評分系統可以求得最大 AUC 為 0.751006，並且如表 6 共有 14 組組合滿足最佳解。而其中以藥物支架再狹窄(DES-ISR)給予 2 點、洗腎給予 0 點、statin 藥物使用給予- 1 點為最簡單組合即可獲得最大 AUC 值。因此對於 DEB 治療後的 TLR 預測系統，本研究可以得出簡單且具有最佳預測性能的 D2-S score。新模型（D2-S score）的受試者工作特徵曲線下面積為 0.751006。如表 7 可知，並根據 Youden index 可知 TPR-FPR 最大值為 0.43 發生在 β 等於-0.5，因此 D2-S score 最佳切點為-0.5。當病人 Score 值 ≥ 0 分時，病人為高 TLR 風險須注意並密切臨床追蹤。

表 6 線性整數規劃模型之參數權重結果

組別	藥物支架再狹窄	洗腎	statin 藥物使用	AUC
1	2	0	-1	0.751006
2	3	0	-2	0.751006
3	3	0	-1	0.751006
4	4	-1	-2	0.751006
5	4	0	-3	0.751006
6	4	0	-2	0.751006
7	4	0	-1	0.751006
8	4	1	-2	0.751006
9	5	-1	-3	0.751006
10	5	-1	-2	0.751006
11	5	0	-4	0.751006
12	5	0	-3	0.751006
13	5	0	-2	0.751006
14	5	0	-1	0.751006

表 7 最佳切點值

切點值	TPR	FPR	TPR-FPR
-2.0	1	1	0
-0.5	0.87	0.44	0.43
0.5	0.61	0.25	0.36
1.5	0.26	0.07	0.19
3.0	0	0	0

以 D2-S 評分與藥物支架再狹窄、statin 藥物使用這兩個因子做 ROC curve 與 AUC 比較作為驗證，如圖 13 可以得知 D2-S 評分的確具有較佳的預測能力

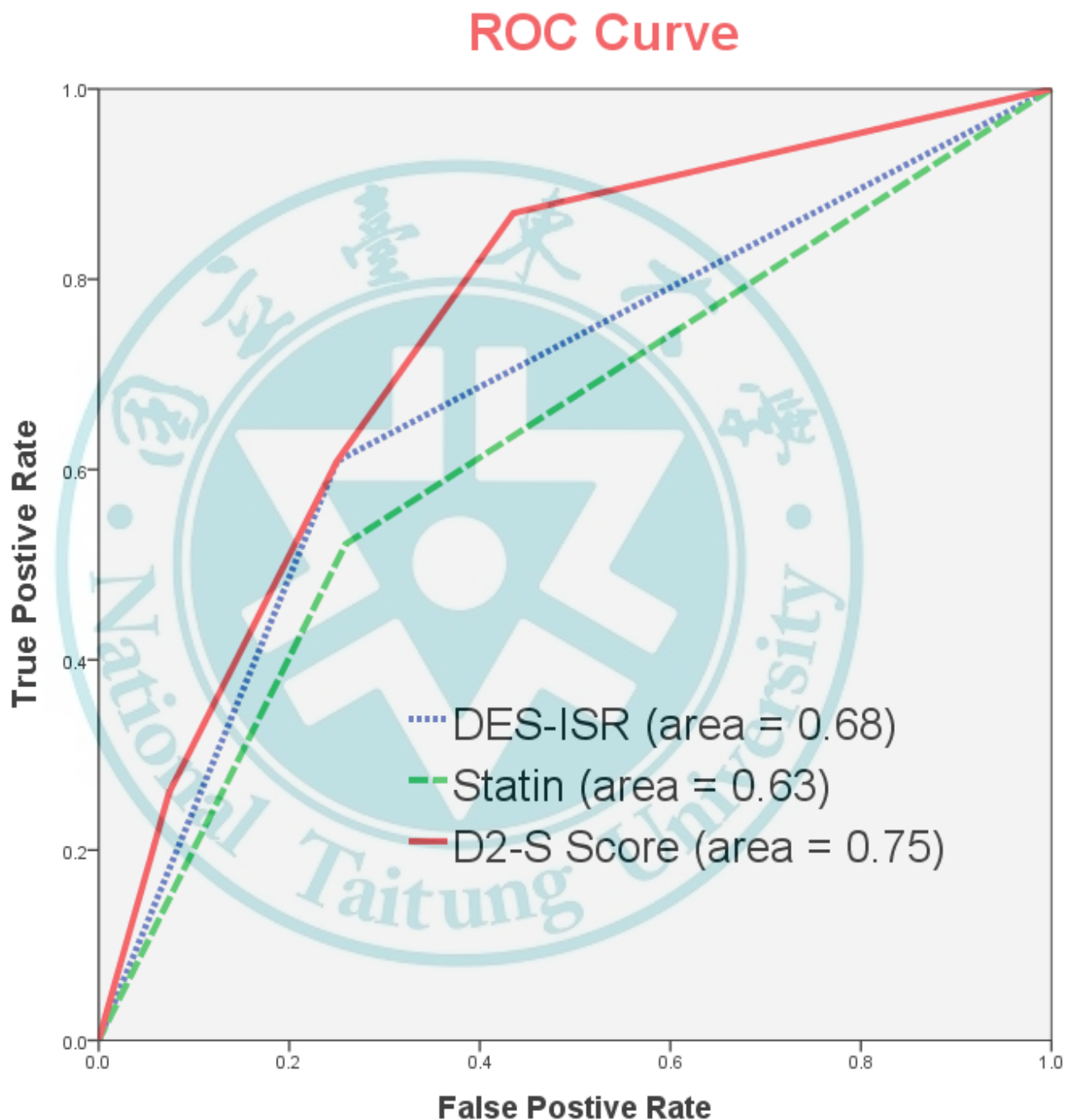


圖 13 D2-S 評分與藥物支架再狹窄、statin 藥物使用的 AUC 差異

五、 小結

經由前一小節的分析結果可以整理出以下幾點：

1. 線性整數規劃最佳化 AUC 模型導入臨床參數包含藥物支架再狹窄、洗腎與 statin 藥物有無使用這三個因子並以日後 TLR 有無發生當作分類值；並以係數為整數且介於-15 跟 15 之間做為限制值來做為運算，即可推導出最佳評分系統。
2. 最佳評分系統同時可有多組組合可以滿足最佳解答，而在其中可以選取最簡單組合最為新評分系統的建立。如此一來即可滿足最佳評分系統又為最簡單組合可以增加臨床使用便利性。
3. 由於以上兩點可得知，線性整數規劃最佳化 AUC 模型只要導入臨床參數並合理依臨床需求給予係數限制值來做為運算，即可方便建立最佳評分系統。

第四章 結論、建議與限制

第一節 結論

醫學評分系統是一種廣泛使用於臨床決策的線性分類模型，而醫學評分系統一直不斷的被研究與發展用來當作臨床決策支持工具。有許多方式被研究探討於建立更佳的醫學評分系統，但目前尚未有任何研究是使用線性規則來幫助建立醫學評分系統。而我們知道線性規則是在線性數學模型中用來獲得最佳結果的方法，於是本研究透過線性整數規劃，並把 ROC 曲線與 AUC 作為建構最佳化的目標函數，建構出線性規劃最佳化 AUC 模型。

當線性規劃最佳化 AUC 模型建立後，為了方便臨床使用並以係數為整數且介於-15 跟 15 之間做為限制值來做為運算。紫杉醇塗層球囊在治療內支架再狹窄方面的療效已得到充分臨床證實，但治療後的病灶再阻塞預測評分系統尚未建立。因此本研究便導入實際紫杉醇塗層球囊在治療內支架再狹窄的病人的臨床實際數值於整數線性規劃最佳化 AUC 模型，便可以求出參數估計結果共有 14 組組合滿足最佳解 AUC 為 0.751006，而塗藥支架再狹窄的存在分配 2 點並且使用降血脂藥物分配-1 點，形成最簡單且具有最佳預測性能的 D2-S 評分。新模型（D2-S 評分）的受試者工作特徵曲線下面積為 0.75。

本研究開發了用於預測 PCB 的 TLR 的新評分系統，我們稱之為 D2-S 評分，最重要的是，本研究透過線性整數規劃創建新的數學模型是一種建立最佳數據驅動醫療評分系統的新方法，因此可以透過此方法，導入臨床病人資料便可以建立出最佳化的醫學評分系統。

第二節 建議與限制

醫學評分系統在臨床決策上是一個十分重要的工具，因此可以快速且精準的建構出最佳化的醫學評分系統是很重要的醫療臨床問題。本研究提出線性規劃最佳化 AUC 模型可以導入臨床病人資料便可以建立出最佳化的醫學評分系統，然而本研究所導入的資料僅為單一醫院的資料，且所考慮的變數主要是以之前的研究與病灶再阻塞有所相關的變數，但仍有許多臨床變數並未加入考慮，而這許多因素皆會造成研究結果的偏差(Bias)，因此單一醫院的資料與許多臨床變數並未加入考慮皆為此研究的限制。

誠如所有的大數據研究，如果能有更大、更為完整的數據便可推導出更為精準的結果。因此對於未來的研究，建議可以導入更多或者是多醫療院所的資料以利建立更完整與精確的醫學評分系統。

參考文獻

英文部分

- Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Cárdenas, A., del Blanco, B. G., Seidelberger, B., Iñiguez, A., . . . Sanchís, J. (2014). A randomized comparison of drug-eluting balloon versus everolimus-eluting stent in patients with bare-metal stent-in-stent restenosis: the RIBS V clinical trial (Restenosis Intra-stent of Bare Metal Stents: paclitaxel-eluting balloon vs. everolimus-eluting stent). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(14), 1378-1386.
- Alfonso, F., Pérez-Vizcayno, M. J., Cárdenas, A., Garcia del Blanco, B., Garcia-Touchard, A., López-Minguéz, J., . . . Cequier, A. (2015). Rationale and design of the RIBS IV randomised clinical trial (drug-eluting balloons versus everolimus-eluting stents for patients with drug-eluting stent restenosis). *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 11(3), 336-342.
- Bamber, D. (1975). The area above the ordinal dominance graph and the area below the receiver operating characteristic graph. *Journal of mathematical psychology*, 12(4), 387-415.
- Bradley, A. P. (1997). The use of the area under the ROC curve in the evaluation of machine learning algorithms. *Pattern recognition*, 30(7), 1145-1159.
- Child, C. G., & Turcotte, J. G. (1964). Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*, 1, 1-85.
- D'Ascenzo, F., Biondi-Zoccai, G., Moretti, C., Bollati, M., Omede, P., Sciuto, F., . . . Gaita, F. (2012). TIMI, GRACE and alternative risk scores in Acute Coronary

Syndromes: a meta-analysis of 40 derivation studies on 216,552 patients and of 42 validation studies on 31,625 patients. *Contemp Clin Trials*, 33(3), 507-514. doi:10.1016/j.cct.2012.01.001

DAVID, M. G. (1966). SIGNAL DETECTION THEORY AND PSYCHOPHYSICS. In.

Fischer, D., Scheller, B., Schaefer, A., Klein, G., Böhm, M., Clever, Y., & Cremers, B. (2012). Paclitaxel-coated balloon plus bare metal stent vs. sirolimus-eluting stent in de novo lesions: an IVUS study. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 8(4), 450-455.

Grüntzig, A. R., Senning, Å., & Siegenthaler, W. E. (1979). Nonoperative dilatation of coronary-artery stenosis: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *New England Journal of Medicine*, 301(2), 61-68.

Hand, D. J., & Till, R. J. (2001). A simple generalisation of the area under the ROC curve for multiple class classification problems. *Machine Learning*, 45(2), 171-186.

Holmes, D. R., Teirstein, P., Satler, L., Sketch, M., O'Malley, J., Popma, J. J., . . . Caramanica, E. (2006). Sirolimus-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the SISR randomized trial. *Jama*, 295(11), 1264-1273.

Kannel, W. B., Dawber, T. R., Kagan, A., Revotskie, N., & Stokes, J. (1961). Factors of risk in the development of coronary heart disease—six-year follow-up experience: the Framingham Study. *Annals of internal medicine*, 55(1), 33-50.

Lip, G. Y., Nieuwlaat, R., Pisters, R., Lane, D. A., & Crijns, H. J. (2010). Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in

- atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*, 137(2), 263-272.
- Lusted, L. B. (1960). Logical analysis in roentgen diagnosis: memorial fund lecture. *Radiology*, 74(2), 178-193.
- Lusted, L. B. (1971). Signal detectability and medical decision-making. *Science*, 171(3977), 1217-1219.
- Mann, H. B., & Whitney, D. R. (1947). On a test of whether one of two random variables is stochastically larger than the other. *The annals of mathematical statistics*, 50-60.
- members, A. T. F., Windecker, S., Kolh, P., Alfonso, F., Collet, J.-P., Cremer, J., . . . Head, S. J. (2014). 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European heart journal*, 35(37), 2541-2619.
- Moses, J. W., Leon, M. B., Popma, J. J., Fitzgerald, P. J., Holmes, D. R., O'shaughnessy, C., . . . Teirstein, P. S. (2003). Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *New England Journal of Medicine*, 349(14), 1315-1323.
- Provost, F. J., & Fawcett, T. (1997). *Analysis and visualization of classifier performance: comparison under imprecise class and cost distributions*. Paper presented at the KDD.

- Provost, F. J., Fawcett, T., & Kohavi, R. (1998). *The case against accuracy estimation for comparing induction algorithms*. Paper presented at the ICML.
- Rittger, H., Brachmann, J., Sinha, A.-M., Waliszewski, M., Ohlow, M., Brugger, A., . . . Breithardt, O.-A. (2012). A randomized, multicenter, single-blinded trial comparing paclitaxel-coated balloon angioplasty with plain balloon angioplasty in drug-eluting stent restenosis: the PEPCAD-DES study. *Journal of the American College of Cardiology*, 59(15), 1377-1382.
- Scheller, B., Clever, Y. P., Kelsch, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., . . . Böhm, M. (2012). Long-term follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 5(3), 323-330.
- Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., . . . Speck, U. (2006). Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *New England Journal of Medicine*, 355(20), 2113-2124.
- Schrijver, A. (1998). *Theory of linear and integer programming*: John Wiley & Sons.
- Sierksma, G. (2001). *Linear and integer programming: theory and practice*: CRC Press.
- Stehman, S. V. (1997). Selecting and interpreting measures of thematic classification accuracy. *Remote sensing of Environment*, 62(1), 77-89.
- Stone, G. W., Ellis, S. G., O'Shaughnessy, C. D., Martin, S. L., Satler, L., McGarry, T., . . . Popma, J. J. (2006). Paclitaxel-eluting stents vs vascular brachytherapy for in-stent restenosis within bare-metal stents: the TAXUS V ISR randomized trial. *Jama*, 295(11), 1253-1263.

- Su, M.-I., Liao, F.-C., & Te Wang, K. (2016). TCTAP A-030 Statin Therapy for the Prevention of Cardiac Event in Instent Restenosis Patients Treated with Drug-Eluting Balloon. *Journal of the American College of Cardiology*, 67(16 Supplement), S12-S13.
- Swets, J. A. (1996). Signal detection theory and ROC analysis in psychology and diagnostics: Collected papers.
- Teasdale, G., Galbraith, S., Parker, L., & Knill-Jones, R. (1976). Proceedings: Prediction of outcome after surgery for traumatic intracranial haematoma. *Br J Surg*, 63(2), 150.
- Thomas, L., Oliver, R., & Hand, D. (2005). A survey of the issues in consumer credit modelling research. *Journal of the Operational Research Society*, 56(9), 1006-1015.
- Ustun, B., & Rudin, C. (2016). Supersparse linear integer models for optimized medical scoring systems. *Machine Learning*, 102(3), 349-391.
- Wilcoxon, F. (1945). Individual comparisons by ranking methods. *Biometrics bulletin*, 1(6), 80-83.
- Yeh, K., & Kwan, K. (1978). A comparison of numerical integrating algorithms by trapezoidal, Lagrange, and spline approximation. *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*, 6(1), 79-98.
- Youden, W. J. (1950). Index for rating diagnostic tests. *Cancer*, 3(1), 32-35.
- Zou, K. H., O'Malley, A. J., & Mauri, L. (2007). Receiver-operating characteristic analysis for evaluating diagnostic tests and predictive models. *Circulation*, 115(5), 654-657. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594929