



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	データマイニング手法を用いた医薬品副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発
Author(s)	今井, 俊吾
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第13338号
Issue Date	2018-09-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k13338
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/75494
Type	doctoral thesis
File Information	Shungo_Imai.pdf



博士学位論文

データマイニング手法を用いた医薬品副作用発現リスクの
定量的評価モデルの開発

今井俊吾

北海道大学大学院生命科学院

臨床薬学専攻

臨床薬剤学研究室

平成30年9月

目次

序論	1
第一章 Decision tree モデルの有用性の検討～バンコマイシンによる 腎機能障害発現割合の推定モデルの構築とその精度評価～	4
第一節 緒言	4
第二節 方法	6
i) 対象患者	6
ii) 調査項目	6
iii) 腎機能障害発現の定義	7
iv) 統計解析・DT モデルの構築	7
v) モデルの精度評価	7
vi) 倫理的配慮	8
第三節 結果	9
第一項 患者背景	9
第二項 ロジスティック回帰分析	12
第三項 DT 分析	15
第四項 DT モデルの検証	17
第四節 考察	18
第五節 まとめ	21
第二章 臨床応用を目指した Decision tree モデルの構築～対象患者と モデル使用タイミングを設定したバンコマイシンによる腎機能 障害発現割合の推定～	22
第一節 緒言	22
第二節 方法	24
i) 対象患者	24

ii) 調査項目	24
iii) 腎機能障害発現の定義	24
iv) 統計解析・DT モデルの構築	25
v) モデルの精度評価	25
vi) 倫理的配慮	26
第三節 結果	27
第一項 患者背景	27
第二項 DT 分析	31
第三項 ロジスティック回帰分析	34
第四項 DT モデルの検証	37
第四節 考察	38
第五節 まとめ	41
第三章 様々な薬剤による副作用発現リスク推定への Decision tree モデル の応用～ガンシクロビル誘発性好中球減少症発現割合の推定 モデルの構築～	42
第一節 緒言	42
第二節 方法	44
i) 対象患者	44
ii) 調査項目	44
iii) 好中球減少症発現の定義	45
iv) 統計解析・DT モデルの構築	45
v) モデルの精度評価	46
vi) 倫理的配慮	46
第三節 結果	47
第一項 患者背景	47

第二項	DT 分析	52
第三項	ロジスティック回帰分析	54
第四項	DT モデルの検証	57
第四節	考察	58
第五節	まとめ	64
総括		65
参考論文		67
論文目録		77
謝辞		78

略語表

本論文においては以下の略語を用いた。

AIDS	Acquired immunodeficiency syndrome
AS	Antimicrobial stewardship
BMI	Body mass index
Ccr	Creatinine clearance
CFU-GM	Colony forming unit - granulocyte / macrophage
CHAID	Chi-squared automatic interaction detection
CHDF	Continuous hemodiafiltration
CI	Confidence interval
CMV	Cytomegalovirus
CTCAE	Common terminology criteria for adverse event
DT	Decision tree
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor
GCV	Ganciclovir
GVHD	Graft versus host disease
HD	Haemodialysis
ICU	Intensive care unit
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
NCI	National cancer institute
NSAIDs	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
OR	Odds ratio
PIPC-TAZ	Piperacillin-Tazobactam

Scr	Serum creatinine
SD	Standard deviation
ST	Sulfamethoxazole trimethoprim
TDM	Therapeutic Drug Monitoring
VCM	Vancomycin
VOD	Veno-occlusive disease

序 論

医薬品による副作用発現の要因分析には、これまでロジスティック回帰分析をはじめとした多変量解析が広く用いられてきた¹⁻¹²⁾。ロジスティック回帰分析は複数の要因の中から、副作用発現に関連する独立因子を同定し、オッズ比を用いてリスクの強度を評価できる利点を有する¹³⁾。しかしながら、本手法の欠点として、複数の独立因子間の相互関係を吟味することが難しいことが挙げられる。実際、実臨床では複数の副作用発現因子を持つ症例が多く、ロジスティック回帰分析の結果だけでは簡便に副作用発現割合を推定することは困難である。このような症例に対応するために、複数の要因の組み合わせによる副作用発現割合を簡便かつ定量的に推定可能なモデルの構築が急務である。

データマイニングは、データの中から隠れた規則性を発見し、重要な知識を見出すための手法と定義される^{14, 15)}。本手法は自動化されたアルゴリズムに基づき、複雑なデータセットから基礎となるパターンや関係性を発見するためにデータを探索し、予測モデルを構築するための分析手法であり、企業におけるマーケティング等で汎用されている¹⁶⁾。

データマイニングには様々な手法があるが、その中でも決定木（decision tree ; DT）モデルは予測・判別分析の一つに分類され、顧客の背景因子から行動を予測するなどの目的で用いられている¹⁶⁾。DTモデルの長所として、従属変数と関連の強い順に独立変数を配置し、それぞれの変数に関わる条件に対して Yes/No で順次回答していくことで、利用者の意思決定までのプロセスを簡便に追うことができる点が挙げられる¹⁷⁾。また、フローチャート状の構造であることから、複数の要因の組み合わせによる相互関係について評価可能であり、これまで用いられてきたロジスティック回帰モデルよりも臨床上活用しやすい可能性がある¹⁸⁾。近年、医療の分野においても、疾患の予後予測などを目的とした DT モデルの構築事例が報告されている。Nakayama らが構築した劇症肝炎の予後予測モデルに関する DT モデ

ルでは5つの因子が予後に関連する要因として抽出され、6つのサブグループにツリーが分枝している¹⁹⁾。それぞれのサブグループにおける死亡の割合は23%から89%であり、利用者は構築されたフローチャート状のモデルを利用することで、簡単に疾患の予後予測が可能となる。

一方、医薬品による副作用発現予測のために、DTモデルを利用した研究はほとんどない。DTモデルを用いた副作用発現割合推定モデルは、その簡便性から薬剤師や医師が臨床で利用しやすいことが推定される。したがって、その有用性に関するエビデンスの構築は、より安全な薬物療法の提供に寄与できると考えられる。

研究計画の概略を Figure 1 に示す。本研究では、はじめに、モデルの有用性を検証することを目的として、副作用発現要因の報告が既に多くされているバンコマイシン (vancomycin ; VCM) による腎機能障害を対象とした DT モデルを構築し、その精度を従来用いられてきたロジスティック回帰分析と比較した。次に、モデルを適応する対象患者および使用タイミングを明確にすることで、より臨床において活用可能な VCM による腎機能障害発現割合推定モデルの構築を試みた。最後に、副作用の発現要因に関する報告が限られているガンシクロビル

(ganciclovir ; GCV) 誘発性好中球減少症の発現割合推定モデルを構築することで、様々な薬剤による副作用発現リスク推定への DT モデルの応用可能性について検討した。

これらの検討により、新たな知見を得たため、以下に論述する。

研究計画の概略

① Decision treeモデルの有用性の検討

バンコマイシンによる腎機能障害発現割合の推定モデル構築とその精度評価

② 臨床応用を目指したDecision treeモデルの構築

対象患者とモデル使用タイミングを設定したバンコマイシンによる腎機能障害発現割合の推定

③ 様々な薬剤による副作用発現リスク推定への応用

ガンシクロビル誘発性好中球減少症発現割合の推定モデル構築

Decision tree分析を用いた副作用発現リスクの
定量的評価モデルの開発と
その有用性の検証

Figure 1. Research project of this study.

第一章 Decision tree モデルの有用性の検討 ～バンコマイシンによる 腎機能障害発現割合の推定モデルの構築とその精度評価～

第一節 緒言

抗 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) 薬である VCM による代表的な副作用として、腎機能障害が挙げられる²⁰⁾。VCM による腎機能障害発現は、入院期間の延長、死亡率の上昇、透析などの腎代替療法の導入につながり得る⁹⁾ことから、その発現要因の把握が重要である。VCM による腎機能障害の発現要因はこれまで数多く報告¹⁻⁸⁾されており、トラフ値高値、長期投与、急性腎障害の既往、重症感染症、投与開始時の低腎機能、肥満および一部の併用薬〔非ステロイド性消炎鎮痛薬 (Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs ; NSAIDs)、フロセミド、アムホテリシン B、アミノグリコシド系抗菌薬、昇圧剤〕などが挙げられる。したがって、これらの要因を有する症例は腎機能障害の発現に特に注意を要する。

VCM は耐性株の選択を防ぎ、有効かつ安全に使用するために、投与直前の目標血中濃度 (トラフ値) を 10～20 mg/L とすることが推奨されている^{21, 22)}。北海道大学病院 (以下、当院) では、薬剤師が投与開始時から積極的に VCM の投与設計に関わっており²³⁾、周術期の予防投与などの短期投与を除けば、ほぼ全例で Therapeutic Drug Monitoring (TDM) を実施している。当院における TDM 件数は年間およそ 200 件であり、多くの場合薬剤師の推奨通りに投与が行われる。

VCM の投与設計の際、個々の患者に応じた副作用発現リスクを定量的に評価できれば、より安全な薬物療法の提供に貢献できると考えられる。したがって、VCM による腎機能障害発現割合推定モデルの構築は、臨床的に有用であり、薬剤師の業務発展に寄与できる可能性がある。加えて、上述の通り VCM による腎機能障害の発現要因は既に多くの報告がされており、TDM 件数は年間およそ 200 件と、DT モデル構築のための十分な症例数を確保できると考えられる^{14, 24, 25)}。

以上の理由から、本研究では VCM による腎機能障害に着目し、DT 分析により副作用発現割合の推定モデルを構築することを試みた。さらに、構築されたモデルの精度を従来の手法であるロジスティック回帰分析と比較することで、DT モデルの有用性を検証することを目的とした。

第二節 方法

i) 対象患者

対象患者は 2011 年 11 月から 2016 年 4 月までに、当院において VCM が点滴静注され、TDM が実施された患者とした。除外基準は、18 歳未満の患者、投与期間が 2 日以内の患者、投与開始から 2 日以内に TDM が実施された患者、投与開始から初回 TDM までに腎機能障害が発現した患者および調査対象項目のいずれかに欠損データが認められた患者とした。

なお、対象期間において、同一患者に複数回 VCM が投与された場合、初回投与時のデータのみを解析対象とした。

ii) 調査項目

腎機能障害のリスク因子は、既報を参考に以下の項目を調査対象とした（連続変数は既報のカットオフ値を参考に名義変数に変換した）：性別、年齢 52 歳以上²⁶⁾、投与期間 14 日以上⁴⁾、Body mass index (BMI) > 25、血清クレアチニン値 (serum creatinine ; Scr) 1.0 mg/dL 以上⁵⁾、クレアチニンクリアランス (creatinine clearance ; Ccr) 86.6 mL/min 以下⁵⁾、併用薬⁶⁻⁸⁾ (NSAIDs、フロセミド、アムホテリシン B、アミノグリコシド系抗菌薬ならびに昇圧薬)、集中治療室 (intensive care unit ; ICU) 入室の有無⁵⁾ ならびに投与期間中の平均トラフ値 15 mg/L 以上^{2,3,6)}。これらの項目は年齢、Scr、Ccr を除き投与開始から投与終了までを調査期間とした。既報において、体重 100kg 以上が腎機能障害の発現要因として報告されているものの²⁶⁾、日本人患者では体重 100kg を超える例をほとんど認めないことから、本研究では一般に肥満と定義される BMI > 25 を代替指標とした²⁷⁾。昇圧薬は、アドレナリン、エチレフリン、ノルアドレナリン、オルプリノン、ミルリノン、ドパミンならびにドブタミンを調査対象とした²³⁾。Ccr は Cockcroft & Gault 式²⁸⁾ を用いて算出した。肥満症例における腎機能の過大評価を避けるため、BMI > 25 の患者については補正体重を用いて Ccr を算出した⁴⁾。

iii) 腎機能障害発現の定義

腎機能障害発現は、ベースラインから Scr が 0.5 mg/dL 以上または 1.5 倍以上、上昇した場合と定義した²⁹⁾。

iv) 統計解析・DT モデルの構築

腎機能障害発現群および非発現群における患者背景の比較は連続変数に対して Mann-Whitney U-test、名義変数に対して Pearson's Chi-squared test または Fisher's exact test を施行した。

DT モデルは従属変数を腎機能障害発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし chi-squared automatic interaction detection (CHAID) 法を用いて構築した。CHAID 法は従属変数と各独立変数間で複数のクロス集計表を作成し、Chi-squared test において最も有意となる独立変数を選択し、ツリーを分枝させていくアルゴリズムである¹⁶⁾。本研究において、ツリーの分枝は 3 段階、またはサブグループの症例数が 20 例、もしくはサブグループの腎機能障害発現例数が 10 例未満となった時点で停止させた^{30, 31)}。

ロジスティック回帰分析は、従属変数を腎機能障害発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし、単変量解析において $P < 0.1$ となった因子を対象として、変数増加ステップワイズ法を用いて実施した。

統計解析ソフトは SPSS (IBM SPSS Statistics 23; 日本アイ・ビー・エム株式会社, 東京) を使用した。

v) モデルの精度評価

DT モデルの誤分類リスクは 10-分割交差検証法を用いて評価した。ロジスティック回帰分析におけるモデルの適合度評価のために、Hosmer-Lemeshow 検定を実施した。Hosmer-Lemeshow 検定の P 値が 0.05 以上であった場合、「適合度良好」と判定した³²⁾。加えて、両モデルにおける精度を算出した。10-分割交差検証法とは、ツリー構築の際に、サンプルを 10 個のサブサンプルに分割し、その後、各サブサ

ンプルのデータを順番に除外しながらツリーを生成することで、誤分類リスクを推定する方法である³³⁾。

vi) 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認され（承認番号：自015-0489）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。

第三節 結果

第一項 患者背景

解析対象症例数は 592 例であった (Table 1)。Ccr、VCM トラフ値 [±Standard deviation (SD)] の平均値はそれぞれ 91.2 (± 42.9) mL/min、12.2 (± 4.6) mg/L であった。腎機能障害は 87 例 (14.7%) に発現した。腎機能障害発現群と非発現群において、BMI、投与期間、併用薬 (フロセミド、アムホテリシン B および昇圧薬)、ICU 入室有無および VCM トラフ値に差が認められた (Table 2)。アミノグリコシド系抗菌薬およびアムホテリシン B は、症例数が非常に少ないため、ロジスティック回帰分析および DT 解析から除外した。

Table 1. Patient characteristics.

Characteristic	Data (n=592)
Age (years), mean $\pm$ SD	60.8 $\pm$ 15.9
Range	19 - 96
Gender (male/female)	382 / 210
Body weight (kg), mean $\pm$ SD	58.2 $\pm$ 12.0
Range	31.6 - 127.0
Body mass index, mean $\pm$ SD	22.1 $\pm$ 4.2
Baseline serum creatinine (mg/dL), mean $\pm$ SD	0.74 $\pm$ 0.35
Number of days to reach the maximum Scr (days), mean $\pm$ SD	11.9 $\pm$ 7.4
Baseline Creatinine clearance (mL/min), mean $\pm$ SD	91.2 $\pm$ 42.9
Duration of therapy (days), mean $\pm$ SD	11.6 $\pm$ 8.9
Concomitant medications, n (%)	
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	264 (44.6)
Furosemide	181 (30.6)
Amphotericin B	5 (0.84)
Aminoglycoside antibiotics	16 (2.7)
Vasopressor drugs	66 (11.1)
Residence in intensive care unit, n (%)	74 (12.5)
Number of times of TDM during the administration period, median (range)	2 (1-7)
Days to initial TDM (days), mean $\pm$ SD	3.6 $\pm$ 1.0
Days to second TDM (days), mean $\pm$ SD	8.1 $\pm$ 3.2
Days to third TDM (days), mean $\pm$ SD	13.3 $\pm$ 5.2
VCM trough concentration (mg/L), mean $\pm$ SD	12.2 $\pm$ 4.6
With nephrotoxicity, n (%)	87 (14.7)

SD; standard deviation,

TDM; therapeutic drug monitoring, VCM; vancomycin.

Table 2. Comparison of patient characteristics between those with nephrotoxicity and those without nephrotoxicity.

Description	With nephrotoxicity (n = 87)	Without nephrotoxicity (n = 505)	P value
Age (years), median (range)	62 (19-96)	64 (19-89)	0.16 ^{c)}
Gender (male), n (%)	54 (62.1)	328 (65.0)	0.60 ^{a)}
Body weight (kg), median (range)	58.4 (35.9-89.4)	57.7 (31.6-127.0)	0.79 ^{c)}
Body mass index, median (range)	22.9 (13.8-33.9)	21.5 (12.7-49.1)	0.04 ^{c)*}
Baseline serum creatinine (mg/dL), median (range)	0.64 (0.28-2.6)	0.68 (0.16-4.0)	0.11 ^{c)}
Baseline creatinine clearance (mL/min), median (range)	95.9 (29.3-223.2)	83.7 (16.4-512.6)	0.10 ^{c)}
Duration of therapy (days), median (range)	13 (4-71)	9 (3-83)	<0.01 ^{c)*}
Concomitant medications, n (%)			
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	45 (51.7)	219 (43.4)	0.15 ^{a)}
Furosemide	51 (58.6)	130 (25.7)	<0.01 ^{a)*}
Amphotericin B	3 (3.5)	2 (0.40)	0.03 ^{b)*}
Aminoglycoside antibiotics	4 (4.6)	12 (2.4)	0.27 ^{b)}
Vasopressor drugs	25 (28.7)	41 (8.1)	<0.01 ^{a)*}
Residence in intensive care unit, n (%)	20 (23.0)	54 (10.7)	0.01 ^{a)*}
Days to initial TDM (days), median (range)	3 (3-6)	3 (3-10)	0.71 ^{c)}
VCM trough concentration (mg/L), median (range)	15.5 (7.4-42.1)	11.2 (2.2-28.7)	<0.01 ^{c)*}

TDM; therapeutic drug monitoring, VCM; vancomycin,

*P values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

a) Chi-squared test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney U-test.

第二項 ロジスティック回帰分析

単変量解析において、Ccr 86.6 mL/min 以下、投与期間 14 日以上、フロセミド併用、昇圧薬併用、ICU 入室ならびに VCM トラフ値 15 mg/L 以上が $P < 0.1$ となった (Table 3)。

Lodise らの報告⁵⁾では、ベースラインの低腎機能が腎機能障害のリスク因子として抽出されている。しかしながら、本研究では既報と逆の結果が認められた [odds ratio (OR) 0.64, 95% confidence interval (CI), 0.40 - 1.01] ため、Ccr を多変量解析の解析因子から除外した。

多変量解析の結果、投与期間 14 日以上、フロセミド併用、昇圧薬併用、および VCM トラフ値 15 mg/L 以上が腎機能障害発現に影響する独立因子として抽出された (Table 4)。Hosmer-Lemeshow 検定の P 値は 0.27 であった。

Table 3. Univariate analysis of risk factors for nephrotoxicity.

Characteristic	OR	95% CI	<i>P</i> value
Age $\geq$ 52 years	0.95	0.57 - 1.58	0.84
Gender (male)	0.88	0.55 - 1.41	0.60
Body mass index $\geq$ 25	1.42	0.84 - 2.42	0.19
Baseline serum creatinine $\geq$ 1.0 mg/dL	0.84	0.44 - 1.61	0.60
Baseline creatinine clearance $\leq$ 86.6 mL/min	0.64	0.40 - 1.01	0.06 [†]
Duration of therapy $\geq$ 14 days	2.68	1.68 - 4.26	<0.01 [†]
Concomitant medications			
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	1.40	0.89 - 2.21	0.15
Furosemide	4.09	2.55 - 6.55	<0.01 [†]
Vasopressor drugs	4.56	2.60 - 8.02	<0.01 [†]
Residence in intensive care unit	2.49	1.41 - 4.42	<0.01 [†]
VCM trough concentration $\geq$ 15 mg/L	5.87	3.63 - 9.49	<0.01 [†]

OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval, VCM; vancomycin,

[†]*P* values $\leq$ 0.1 were included in the multiple logistic regression analysis.

Table 4. Multivariable analysis of independent risk factors for nephrotoxicity.

Characteristic	Coefficient	OR	95% CI	<i>P</i> value
Concomitant medications				
Furosemide	1.03	2.79	1.63-4.80	<0.01*
Vasopressor drugs	1.05	2.85	1.48-5.48	<0.01*
Duration of therapy ≥ 14 days	0.92	2.50	1.49-4.22	<0.01*
VCM trough concentration ≥ 15 mg/L	1.78	5.92	3.53-9.93	<0.01*
Constant	- 6.19			<0.01*

OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval, VCM; vancomycin,

**P* values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

第三項 DT 分析

CHAID 法のアルゴリズム¹⁶⁾に基づき、調査対象項目のうち、それぞれのサブグループにおいて腎機能障害発現と最も関連の強い因子を抽出し、ツリーを構築した。最終的に、ツリーは3段階、6つのサブグループに分枝し、4つのリスク因子が抽出された (Figure 2)。

トラフ値 15 mg/L 以上が腎機能障害と最も関連の強いリスク因子として抽出された。トラフ値 15 mg/L 以上の場合、腎機能障害発現割合は 35.0% (140 例中 49 例) であった。トラフ値 15 mg/L 未満の場合、8.4% (452 例中 38 例) であった。

トラフ値 15 mg/L 以上の患者において、昇圧薬併用が2つめのリスク因子として抽出された。昇圧薬併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 69.6% (23 例中 16 例) であった。昇圧薬併用なしの場合、28.2% (117 例中 33 例) であった。

トラフ値 15 mg/L 以上、かつ昇圧薬併用なしのサブグループにおいて、フロセミド併用が3つ目のリスク因子として抽出された。フロセミド併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 43.2% (37 例中 16 例) であった。フロセミド併用なしの場合、21.2% (80 例中 17 例) であった。

トラフ値 15 mg/L 未満の患者において、フロセミド併用が2つめのリスク因子として抽出された。フロセミド併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 18.0% (128 例中 23 例) であった。フロセミド併用なしの場合、4.6% (324 例中 15 例) であった。トラフ値 15 mg/L 未満、かつフロセミド併用ありのサブグループにおいて、投与期間 14 日以上が3つめのリスク因子として抽出された。投与期間 14 日以上の場合、腎機能障害発現割合は 32.1% (53 例中 17 例) であった。投与期間 14 日未満の場合、8.0% (75 例中 6 例) であった。

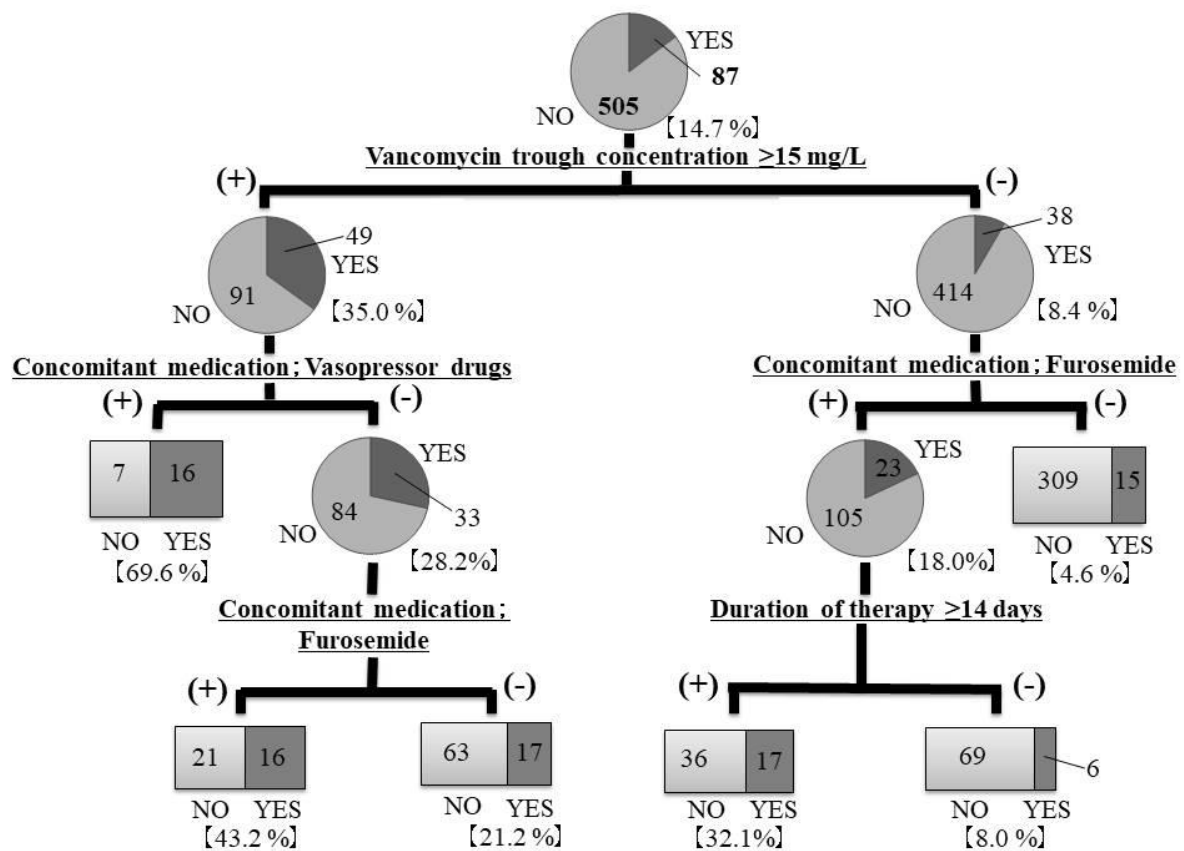


Figure 2. The decision tree model for the prediction of vancomycin-associated nephrotoxicity.

YES: With nephrotoxicity, NO: Without nephrotoxicity.

第四項 DT モデルの検証

10-分割交差検証法を用いて算出した DT モデルの誤分類リスクは $13.2 \pm 1.4\%$ であった。DT モデル、ロジスティック回帰モデルの精度はいずれも 87.3%であった。

第四節 考察

本章では、DT 分析を用いて複数の要因の組み合わせを考慮した腎機能障害の発現割合推定モデルを構築した。さらに、従来の手法であるロジスティック回帰モデルとその精度を比較することで、DT モデルの有用性を検証した。

対象患者全体において、腎機能障害発現割合は 14.7%であった。既報の VCM による腎機能障害発現割合は 5～43%と様々であるものの³⁴⁾、その多くが 10～20%程度⁸⁾である。したがって、本研究における副作用発現割合は概ね過去の報告と同程度であった。

多変量解析 (Table 4) において、4 つの因子が腎機能障害に関連する要因として抽出された。「VCM トラフ値 15 mg/L 以上」を除き、それらのオッズ比は既報と概ね一致していた⁴⁻⁷⁾。Lodise ら⁵⁾は VCM による腎機能障害の発現要因に関する meta-analysis を実施し、「VCM トラフ値 15 mg/L 以上」のオッズ比は 2.67 (95% CI, 1.95 - 3.65) と報告している。一方、本研究で得られたオッズ比は 5.92 (95% CI, 3.53 - 9.93) と高値であった。この結果は、対象患者の目標トラフ値の違いによるものと推定される。即ち、我々は抗菌薬 TDM ガイドライン²¹⁾ および抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版²²⁾に基づき、目標トラフ値を 10～20 mg/L (菌血症、心内膜炎、骨髓炎、髄膜炎、肺炎などの複雑性感染症では 15～20 mg/L) に設定しているのに対し、既報の meta-analysis に含まれる報告⁵⁾の多くは目標トラフ値を 15～20 mg/L としている。したがって、本研究において目標トラフ値を 15～20 mg/L と設定された患者は重症例が多く、腎機能障害が発現しやすかったことが推定される。加えて、目標トラフ値高値が腎機能障害を引き起こしたのではなく、腎機能障害が発現した結果、トラフ値 15 mg/L 以上となった例も一定数含まれていると思われる。以上が本研究においてトラフ値 15 mg/L 以上のオッズ比が高値となった理由と考えられる。このことは本研究における限界の一つである。

一般的に、投与開始時の低腎機能は VCM による腎機能障害のリスク因子とされ

ている⁵⁾。しかしながら、本研究では単変量解析において、Ccr 86.6 mL/min 以下のオッズ比が 0.64 (95% CI, 0.40 - 1.01, $P = 0.06$) と、逆の結果が認められた。これは Ccr を算出する際、BMI > 25 の症例に対して補正体重を用いたものの⁴⁾、Scr 低値の症例に対する補正を行わなかったことが要因と推定される。一般に Scr 低値の高齢者に対しては、Scr を 1.0 mg/dL または 0.6 mg/dL に補正し腎機能を評価することが推奨されている^{35, 36)}。Scr 低値に対する補正法は現在確立していないため、本研究では Scr 補正を実施しなかったものの、補正法の標準化については今後の課題と考えられる。

以上より、ロジスティック回帰分析において抽出されたリスク因子は妥当と考えられる。また、Hosmer-Lemeshow 検定の P 値は 0.27 であり、モデルの適合度は良好と判定された³²⁾。

DT 分析において、4 つのリスク因子（投与期間 14 日以上、フロセミド併用、昇圧薬ならびに VCM トラフ値 15 mg/L 以上）が抽出された。トラフ値高値は最も一般的な腎機能障害のリスク因子である⁸⁾。したがって、上述の限界はあるものの、DT モデルにおいて最も上位のリスク因子として抽出されたことは妥当であると考えられる。トラフ値 15 mg/L 以上の患者において、昇圧薬併用が 2 つめのリスク因子として抽出され、このサブグループの腎機能障害発現割合は 69.6%であった。本邦のガイドライン^{21, 22)}に基づくと、目標トラフ値を 15～20 mg/L と設定する患者は重症例であることが多い。さらにその中で循環動態が不安定であることを意味する昇圧薬併用症例は、敗血症性ショックのような最も重篤な病態を呈していると推定される。このことが今回このサブグループで最も高い腎機能障害発現割合を認めた理由として考えられる。

DT モデルにおいて、フロセミド併用は 2 つめおよび 3 つめのリスク因子として抽出された。フロセミドは広く用いられている利尿薬であり、本研究においても 181 例 (30.6%) が併用していた。構築された DT モデルでは、トラフ値 15 mg/L

以上かつ昇圧薬併用なしの群においても、フロセミド併用の場合は腎機能障害発現割合 43.2% (37 例中 16 例) と、副作用発現に注意を要することが示された。3 つめのリスク因子として、投与期間 14 日以上が抽出された。投与期間は VCM の曝露量と関連する指標の一つである。いくつかの報告では長期投与が腎機能障害発現と関連する^{4, 5, 34)}とされており、今回構築された DT モデルにおいてもトラフ値 15 mg/L 未満、フロセミド併用ありの群において、投与期間 14 日以上の患者の発現割合は 32.1% (53 例中 17 例) と、ハイリスクであることが示唆された。

DT モデルとロジスティック回帰モデルの精度はいずれも 87.3%と同等であった。加えて、DT モデルにおける誤分類リスクは $13.2 \pm 1.4\%$ であった。これまで医薬品における副作用発現リスク推定を目的に DT モデルを構築し、検証した研究はほとんど実施されていないため、今回算出された値を単純に評価することは困難である。しかしながら、他分野の報告^{17, 19, 37)}では精度が 80~90%、誤分類リスクが 10~20%程度で良好と判定されていることから、今回の結果についても良好と考えられる。

本研究の限界として、これまで報告されているいくつかのリスク因子³⁴⁾(敗血症性ショック、急性腎機能障害の既往ならびに APACHEII スコアなど)を検討できていないことが挙げられる。また、DT モデルの活用可能性を検証する観点から、併用薬などの一部の患者背景は全投与期間で評価しており、VCM 血中濃度は投与期間の平均値で算出している。さらに、「投与期間」そのものを副作用発現要因として評価している。即ち、投与開始時や初回 TDM 時など、モデルの使用が想定される場面で評価不可能な要因が解析に含まれている。これらの限界を解決し、より臨床で活用可能な DT モデルを構築することが今後の課題である。

第五節 まとめ

構築された DT モデルの精度は、従来の手法であるロジスティック回帰モデルと同等であった。また、構築された DT モデルおよび抽出されたリスク因子も既報と比して妥当と考えられた。以上より、副作用発現割合の推定モデルとして、DT モデルは有用であることが示唆された。

第二章 臨床応用を目指した **Decision tree** モデルの構築～対象患者と モデル使用タイミングを設定したバンコマイシンによる腎機能障害 発現割合の推定～

第一節 緒言

第一章では、DT モデルの有用性を検証することを目的に、VCM による腎機能障害発現割合推定モデルを構築し、その精度が従来手法であるロジスティック回帰分析と同等であることを明らかにした。しかしながら、第一章で構築したモデルは、臨床応用のために以下の問題点を有する。

- (1) トラフ値を投与期間中の平均値で評価している。
- (2) 併用薬などの患者背景を全投与期間で抽出している。
- (3) 投与期間を副作用発現要因として評価している。

即ち、第一章のモデルは投与開始時や初回 TDM 時など、医療者が副作用発現リスクを評価することが想定されるタイミングでは評価不能な要因が組み込まれている。この問題点を解決することで、より臨床で活用可能な VCM による腎機能障害発現割合推定モデルが構築できると考えられる。

そこで本章では、DT モデル使用のタイミングと対象患者を具体的に設定することで、臨床応用可能なモデルを構築することを試みた。まず、モデル使用のタイミングは「初回 TDM 時」に設定した。この理由として、初回 TDM 時は VCM による腎機能障害の最も一般的なリスク因子³⁴⁾であるトラフ値が判明しており、精度の高いリスク推定が可能と考えられたためである。また、対象患者は非複雑性感染症症例を想定することとした。抗菌薬 TDM ガイドラインにおいて、感染性心内膜炎や肺炎などの複雑性感染症（目標トラフ値 15～20 mg/L）を除いた非複雑性感染症では、目標トラフ値を 10～15 mg/L とすることが推奨されている^{21, 22)}。加えて、多くの非複雑性感染症は VCM の投与期間を 7～14 日間前後とすることが推奨され

ている^{20, 38)}。このことから、初回 TDM 時における目標トラフ値が 10～15 mg/L かつ投与期間が 7～14 日間の症例を対象とすることで、非複雑性感染症を想定した DT モデルが構築可能と考えられる。

以上より、本研究ではモデル使用のタイミングを「初回 TDM 時」、対象患者を「非複雑性感染症患者」に設定することで、より臨床で活用可能な VCM の腎機能障害発現割合推定モデルを構築することを目的とした。加えて、従来の手法であるロジスティック回帰分析とその精度を比較することで、構築されたモデルの妥当性を評価した。

第二節 方法

i) 対象患者

対象患者は 2011 年 11 月から 2017 年 4 月までに、当院において VCM が点滴静注され、TDM が実施された患者とした。除外基準は、18 歳未満の患者、投与開始から 2 日以内に TDM が実施された患者、投与期間が 7 日未満または 14 日を超える患者、初回 TDM 時における目標トラフ値が 15~20 mg/L の患者、投与開始から初回 TDM までに腎機能障害が発現した患者および調査対象項目のいずれかに欠損データが認められた患者とした。

なお、対象期間において、同一患者に複数回 VCM が投与された場合、初回投与時のデータのみを解析対象とした。

ii) 調査項目

調査する腎機能障害のリスク因子は以下の項目とした：性別、年齢²⁶⁾、体重、BMI³⁹⁾、Scr⁵⁾、Ccr⁵⁾、併用薬^{6-8, 40)} [NSAIDs、フロセミド、アムホテリシン B、ピペラシリン/タゾバクタム (Piperacillin-Tazobactam ; PIPC-TAZ)、アミノグリコシド系抗菌薬および昇圧薬]、初回負荷投与の有無、ICU 入室の有無⁵⁾ および初回トラフ値^{2,3,6)}。これらの項目の評価期間は「投与開始～初回 TDM」までとした。調査対象項目のうち、連続変数は名義変数に変換した。カットオフ値は腎機能障害発現有無を従属変数とした受信者動作特性曲線において、感度および特異度が 1.0 となる点からの距離が最小となる値とした⁴¹⁾。ただし、VCM トラフ値のみ既報に基づき 15 mg/L をカットオフ値とした。昇圧薬は、アドレナリン、エチレフリン、ノルアドレナリン、オルプリノン、ミルリノン、ドパミンおよびドブタミンを調査対象とした²³⁾。Ccr は Cockcroft & Gault 式²⁸⁾ を用いて算出した。肥満症例における腎機能の過大評価を避けるため、BMI > 25 の患者については補正体重を用いて Ccr を算出した⁴⁾。

iii) 腎機能障害発現の定義

腎機能障害発現は、ベースラインから Scr が 0.5 mg/dL 以上または 1.5 倍以上上昇した場合と定義した²⁹⁾。

iv) 統計解析・DT モデルの構築

腎機能障害発現群および非発現群における患者背景の比較は連続変数に対して Mann-Whitney U-test、名義変数に対して Pearson's Chi-squared test または Fisher's exact test を施行した。

DT モデルは従属変数を腎機能障害発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし CHAID 法を用いて構築した。ツリーの分枝は 3 段階、またはサブグループの症例数が 20 例、もしくはサブグループの腎機能障害発現例数が 10 例未満となった時点で停止させた^{30,31)}。

DT モデルで分枝したサブグループは、腎機能障害の発現割合に基づき、Low risk ~High risk グループの 3 段階に分類した。van らが報告したシステマティックレビュー⁸⁾では、VCM による腎機能障害割合は 5~43%と、文献によって大きく異なっている。しかしながら、レビューの対象となった 15 報のうち 10 報において、その発現割合は 10~25%であり、第一章における当院の結果もこの範囲内であった (14.7%)。これらを参考に、本研究では腎機能障害の発現割合 10%未満を Low risk、10~25%を Intermediate risk、25%以上を High risk と定義し、DT モデルで分枝したサブグループを分類した。

ロジスティック回帰分析は、従属変数を腎機能障害発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし、単変量解析において $P < 0.1$ となった因子を対象として、変数増加ステップワイズ法を用いて実施した。

統計解析ソフトは SPSS (IBM SPSS Statistics 24; 日本アイ・ビー・エム株式会社, 東京) を使用した。

v) モデルの精度評価

DT モデルの精度評価のために、ロジスティック回帰モデルと精度を比較した。加えて、DT モデルの誤分類リスクを 10-分割交差検証法を用いて算出した。ロジスティック回帰分析におけるモデルの適合度評価のために、Hosmer-Lemeshow 検定を実施した。Hosmer-Lemeshow 検定の P 値が 0.05 以上であった場合、「適合度良好」と判定した³²⁾。

vi) 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認され（承認番号：自 017-0141）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。

第三節 結果

第一項 患者背景

対象期間において、VCM が投与され TDM が実施された 1065 例のうち、解析対象症例数は 402 例であった (Figure 3、Table 5)。腎機能障害は 56 例 (13.9%) であった。腎機能障害発現群と非発現群において、併用薬 (フロセミド、PIPC-TAZ および昇圧薬)、初回 VCM トラフ値および投与期間中の VCM トラフ値の最大値に差が認められた (Table 6)。アミノグリコシド系抗菌薬およびアムホテリシン B は、症例数が非常に少ないため、ロジスティック回帰分析および DT 解析から除外した。

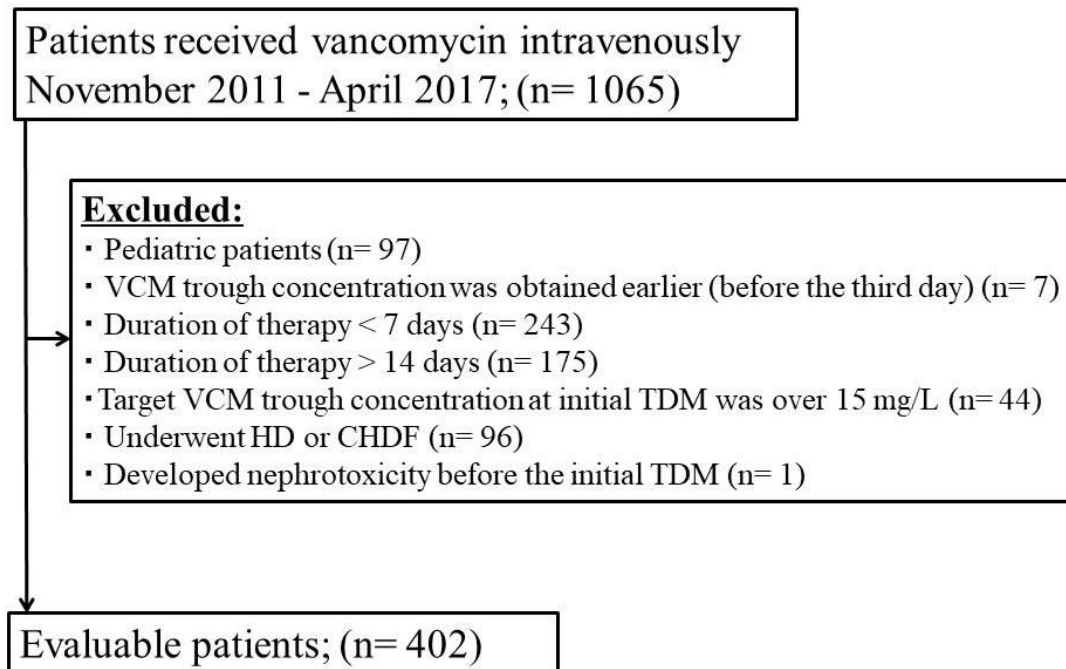


Figure 3. Flowchart of patients included in this study.

HD ; haemodialysis, CHDF ; continuous hemodiafiltration.

Table 5. Patient characteristics.

Characteristic	Data (n=402)
Age (years), mean $\pm$ SD	62.5 $\pm$ 15.5
Range	18 - 96
Gender (male/female)	254 / 148
Body weight (kg), mean $\pm$ SD	56.8 $\pm$ 12.4
Range	28.3 - 127.0
Body mass index, mean $\pm$ SD	21.8 $\pm$ 4.11
Serum creatinine (mg/dL), mean $\pm$ SD	0.71 $\pm$ 0.35
Number of days to reach the maximum Scr (days), mean $\pm$ SD	9.57 $\pm$ 2.64
Adjusted creatinine clearance (mL/min), mean $\pm$ SD	89.8 $\pm$ 45.7
Duration of therapy (days), mean $\pm$ SD	10.1 $\pm$ 2.47
Concomitant medications, n (%)	
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	201 (50.0)
Furosemide	102 (25.4)
Amphotericin B	2 (0.50)
Aminoglycosides	4 (1.00)
Piperacillin-tazobactam	52 (12.9)
Vasopressor drugs	35 (8.71)
Residence in intensive care unit, n (%)	29 (7.21)
Number of times of TDM during the administration period, median (range)	2 (1-4)
Days to initial TDM (days), mean $\pm$ SD	3.70 $\pm$ 0.99
Initial VCM trough concentration (mg/L), mean $\pm$ SD	11.2 $\pm$ 5.00
Maximum VCM trough concentration (mg/L), mean $\pm$ SD	14.5 $\pm$ 6.48
With loading dose, n (%)	67 (16.7)
With nephrotoxicity, n (%)	56 (13.9)

SD; standard deviation,

TDM; therapeutic drug monitoring, VCM; vancomycin.

Table 6. Comparison of patient characteristics between those with nephrotoxicity and those without nephrotoxicity.

Description	With nephrotoxicity (n = 56)	Without nephrotoxicity (n = 346)	P value
Age (years), median (range)	67 (21-96)	65 (18-89)	0.47 ^{c)}
Gender (male), n (%)	36 (64.3)	218 (63.0)	0.85 ^{a)}
Body weight (kg), median (range)	55.9 (35.9-98.1)	55.9 (28.3-127.0)	0.89 ^{c)}
Body mass index, median (range)	21.7 (13.8-42.6)	21.5 (12.7-49.1)	0.67 ^{c)}
Serum creatinine (mg/dL), median (range)	0.67 (0.31-4.23)	0.63 (0.17-2.46)	0.38 ^{c)}
Adjusted creatinine clearance (mL/min), median (range)	96.1 (18.3-216.6)	81.8 (17.7-512.6)	0.11 ^{c)}
Duration of therapy (days), median (range)	10.5 (7-14)	9.5 (7-14)	0.16 ^{c)}
Concomitant medications, n (%)			
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	30 (53.6)	171 (49.4)	0.57 ^{a)}
Furosemide	26 (46.4)	76 (22.0)	<0.01 ^{a)*}
Amphotericin B	1 (1.79)	1 (0.29)	0.26 ^{b)}
Aminoglycosides	0 (0.0)	4 (1.16)	1.00 ^{b)}
Piperacillin-tazobactam	14 (25.0)	38 (11.0)	<0.01 ^{a)*}
Vasopressor drugs	12 (21.4)	23 (6.65)	<0.01 ^{a)*}
Residence in intensive care unit, n (%)	5 (8.93)	24 (6.94)	0.58 ^{b)}
Days to initial TDM (days), median (range)	3 (3-6)	3 (3-10)	0.51 ^{c)}
Initial VCM trough concentration (mg/L), mean ± SD	12.7 (5.2-29.5)	10.1 (2.2-36.0)	<0.01 ^{c)*}
Maximum VCM trough concentration (mg/L), mean ± SD	20.7 (5.7-72.2)	12.8 (3.3-36.0)	<0.01 ^{c)*}
With loading dose, n (%)	8 (14.3)	59 (17.1)	0.61 ^{a)}

TDM; Therapeutic drug monitoring, VCM; vancomycin, *P values ≤ 0.05 were considered statistically significant,

a) Chi-squared test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney U-test.

第二項 DT 分析

構築した DT モデルにおいて、ツリーは 3 段階、6 つのサブグループに分枝し、4 つのリスク因子が抽出された (Figure 4)。各サブグループにおける腎機能障害発現割合は 5.2~70.0%であった。腎機能障害発現割合に基づき、Low~High risk にサブグループを分類した。

トラフ値 15 mg/L 以上が腎機能障害と最も関連の強いリスク因子として抽出された。トラフ値 15 mg/L 以上の場合、腎機能障害発現割合は 28.6% (77 例中 22 例)であった。トラフ値 15 mg/L 未満の場合、10.5% (325 例中 34 例)であった。

トラフ値 15 mg/L 以上の患者において、昇圧薬併用が 2 つめのリスク因子として抽出された。昇圧薬併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 70.0% (10 例中 7 例)であった。昇圧薬併用なしの場合、22.4% (67 例中 15 例)であった。トラフ値 15 mg/L 以上、昇圧薬併用ありのサブグループは High risk グループに分類された。

トラフ値 15 mg/L 以上、かつ昇圧薬併用なしのサブグループにおいて、フロセミド併用が 3 つ目のリスク因子として抽出された。フロセミド併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 38.9% (18 例中 7 例)であり、High risk グループに分類された。フロセミド併用なしの場合、16.3% (49 例中 8 例)であり、Intermediate risk グループに分類された。

トラフ値 15 mg/L 未満の患者において、フロセミド併用が 2 つめのリスク因子として抽出された。フロセミド併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 21.3% (80 例中 17 例)であり、Intermediate risk グループに分類された。フロセミド併用なしの場合、6.9% (245 例中 17 例)であった。トラフ値 15 mg/L 未満かつフロセミド併用なしのサブグループにおいて、PIPC-TAZ 併用が 3 つめのリスク因子として抽出された。PIPC-TAZ 併用ありの場合、腎機能障害発現割合は 17.6% (34 例中 6 例)であり、Intermediate risk グループに分類された。PIPC-TAZ 併用なしの場合、5.2%

(211 例中 11 例) であり、Low risk グループに分類された。

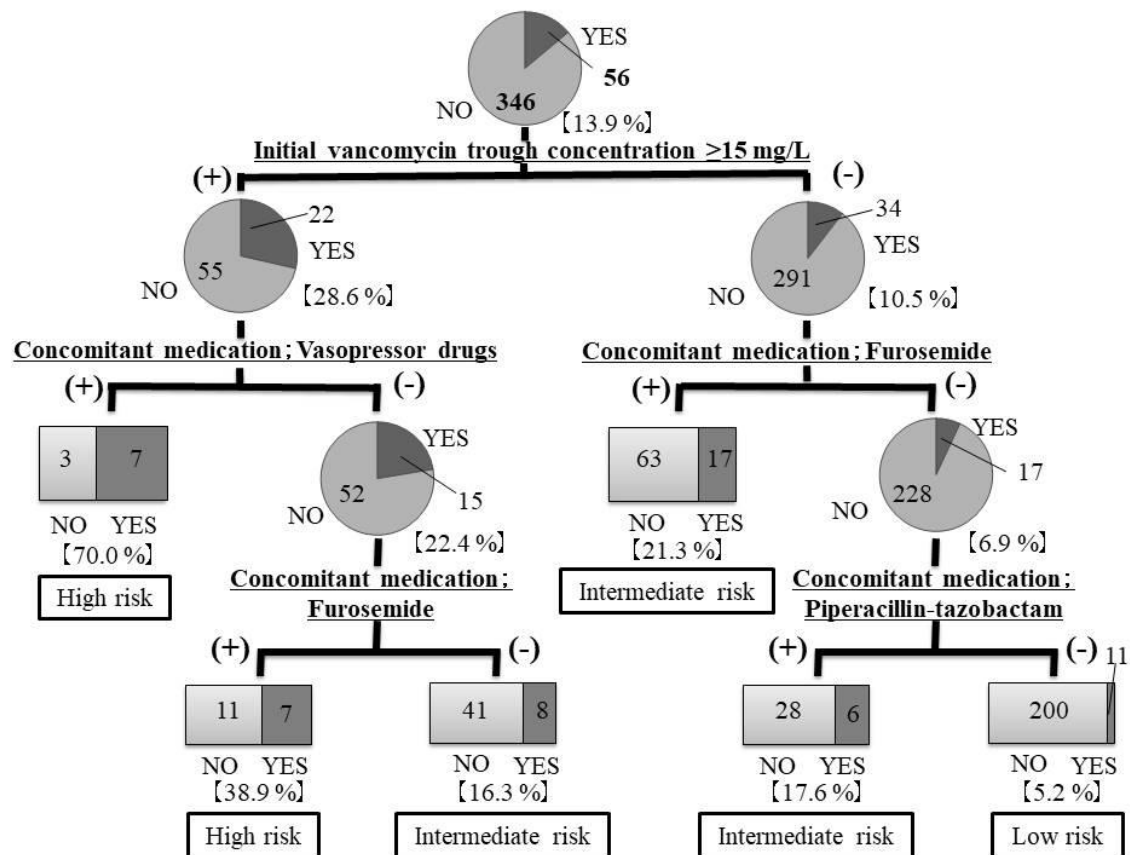


Figure 4. The decision tree model for the prediction of vancomycin-associated nephrotoxicity.

YES: With nephrotoxicity, NO: Without nephrotoxicity. The timing of using a decision tree model is at initial therapeutic drug monitoring. Patients adapted to a decision tree model are “the target trough range is 10.0 - 15.0 mg/L” and “the duration of therapy is 7 - 14days” (they are assumed to be uncomplicated infection patients).

第三項 ロジスティック回帰分析

単変量解析において、Ccr 92.6 mL/min 以上、フロセミド併用、昇圧薬併用、PIPC-TAZ 併用および初回 VCM トラフ値 15 mg/L 以上が $P < 0.1$ となった (Table 7)。

上記因子を対象に多変量解析を実施した結果、フロセミド併用、昇圧薬併用、PIPC-TAZ 併用および初回 VCM トラフ値 15 mg/L 以上が腎機能障害発現に影響する独立因子として抽出された (Table 8)。Hosmer-Lemeshow 検定の P 値は 0.70 であった。

Table 7. Univariate analysis of risk factors for nephrotoxicity.

Characteristic	OR	95% CI	P value
Age $\geq$ 64 years	1.47	0.82 - 2.62	0.19
Gender (male)	1.06	0.59 - 1.90	0.85
Body weight $\geq$ 57.2 kg	1.17	0.67 - 2.07	0.58
Body mass index $\geq$ 21.9	1.16	0.66 - 2.04	0.61
Serum creatinine $\geq$ 0.66 mg/dL	1.41	0.80 - 2.48	0.24
Adjusted creatinine clearance $\geq$ 92.6 mL/min	1.97	1.11 - 3.47	0.02 [†]
Concomitant medications			
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	1.18	0.67 - 2.08	0.57
Furosemide	3.08	1.72 - 5.52	<0.01 [†]
Piperacillin-tazobactam	2.70	1.35 - 5.40	<0.01 [†]
Vasopressor drugs	3.83	1.78 - 8.24	<0.01 [†]
Residence in intensive care unit	1.32	0.48 - 3.60	0.59
Initial VCM trough concentration $\geq$ 15 mg/L	3.42	1.86 - 6.29	<0.01 [†]
With loading dose	0.81	0.37 - 1.80	0.61

OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval, VCM; vancomycin,

[†]P values $\leq$ 0.1 were included in the multiple logistic regression analysis.

Table 8. Multivariable analysis of independent risk factors for nephrotoxicity.

Characteristic	Coefficient	OR	95% CI	<i>P</i> value
Concomitant medications				
Furosemide	1.12	3.07	1.63-5.81	<0.01*
Piperacillin-tazobactam	1.34	3.83	1.80-8.11	<0.01*
Vasopressor drugs	1.03	2.79	1.22-6.38	0.02*
Initial VCM trough concentration ≥ 15 mg/L	1.33	3.77	1.97-7.23	<0.01*
Constant	- 6.71			<0.01*

OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval, VCM; vancomycin,

**P* values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

第四項 DT モデルの検証

10-分割交差検証法を用いて算出した DT モデルの誤分類リスクは $13.9 \pm 1.7\%$ であった。DT モデル、ロジスティック回帰モデルの精度はそれぞれ 87.1% および 86.1% であった。

第四節 考察

本章では、DT モデル使用のタイミングを初回 TDM に設定しモデルを構築した。加えて、対象患者を「初回 TDM 時の目標血中濃度 10~15 mg/L」および「投与期間 7~14 日」で VCM が投与された症例とすることで非複雑性感染症患者を想定したモデル構築を試みた。Figure 3 より、小児症例 97 例を除いた 968 例のうち、402 例が解析対象となった。これは構築されたモデルが、本研究の対象となった成人患者のうちの、およそ 40% に適応可能であることを示している。

腎機能障害は 56 例 (13.9%) に発現した。これらは既報の腎機能障害発現割合と概ね一致していた⁸⁾。第一章における腎機能障害発現割合 (14.7%) と比較し低値であった理由として、投与期間 14 日および目標トラフ値 15 mg/L を超える症例を除外した影響が考えられる。

DT 解析およびロジスティック回帰分析で抽出された腎機能障害のリスク因子は同様であった。それらのうち、フロセミド併用、昇圧薬併用ならびにトラフ値 15 mg/L 以上は第一章でも抽出されていることから、妥当な結果であると考えられる。近年、PIPC-TAZ と VCM の併用が腎機能障害のリスクを増加させることが報告されている。今回、我々はこれらの報告に基づき、第一章で評価した因子に加え、PIPC-TAZ を抽出し解析した⁴⁰⁾。その結果、ロジスティック回帰分析におけるオッズ比 (OR 3.83, 95% CI, 1.80 - 8.11) は先行研究のシステマティックレビュー⁴⁰⁾ と同様であった (unadjusted OR 3.12, 95% CI, 2.04 - 4.78)。

DT モデルにおいて、6 つのサブグループが、その腎機能障害発現割合に基づき Low~High risk グループに分類された。それらのうち、2 つのサブグループが High risk グループに分類された。最初に、初回トラフ値 15 mg/L 以上かつ昇圧薬併用ありのサブグループが High risk グループに分類され、その腎機能障害発現割合は 70.0% であった。昇圧薬使用患者は一般に循環動態が不安定であり、腎機能が変動

しやすい傾向にある。したがって、このサブグループは「very high risk」であることが推定された。本サブグループは臨床において最も腎機能障害発現に注意を要することが示された。次に、初回トラフ値 15 mg/L 以上かつ「昇圧薬併用なし、フロセミド併用あり」のサブグループが High risk として分類され、その腎機能障害発現割合は 38.9%であった。両群ともに症例数が少ないものの、第一章における腎機能障害発現割合と概ね一致（69.6% および 43.2%）した。Low risk グループとして、トラフ値 15 mg/L 未満、フロセミドおよび PIPC-TAZ 非併用患者（即ち、いずれのリスク因子も持たない）が分類された。これらのサブグループにおける腎機能障害発現割合は 5.2%であり、既報⁸⁾ より低値であった。Low risk group の患者数は 211 例（52.5%）であった。したがって、約 50%の症例において、比較的安全に VCM が投与可能であることが見出された。Intermediate risk として、その他のサブグループが分類された。これらの患者群における腎機能障害発現割合（16.3～21.3 %）は既報⁸⁾ と類似していた。

今回、ロジスティック回帰分析では PIPC-TAZ 併用の OR が最も高値となった（Table 8）。一方、DT モデルでは初回トラフ値 15 mg/L 以上が腎機能障害発現と最も関連が強い因子として抽出された。これはロジスティック回帰分析と、DT モデルで使用した CHAID 法（Chi-squared test で最も有意な変数を選択）の解析手法の違いによるものと推察される。実際、Table 6 における Chi-squared test の *P* 値は PIPC-TAZ 併用（*P* = 0.004）の方が初回トラフ値 15 mg/L 以上（*P* < 0.0001）よりも高値であった。また、多変量ロジスティック回帰分析は交絡因子の影響が調整されるため、これが OR に影響を与えた可能性もある。一方、DT モデルで使用した CHAID 法は交絡因子が調整されない。このことから、DT モデルの検証のためにロジスティック回帰分析を同時に実施し、得られた結果を比較することが重要と考えられる。

DT モデルとロジスティック回帰モデルの精度は 87.1%および 86.1%と概ね同等であった。加えて、DT モデルにおける誤分類リスクは $13.9 \pm 1.7\%$ であった。これらの数字は既報に比し良好と考えられた^{17, 19, 37)}。ロジスティック回帰分析において、Hosmer-Lemeshow test の *P* 値は 0.70 であり、良好であった³²⁾。

Antimicrobial stewardship (AS) program ガイドライン⁴²⁾において、「積極的な（感染症患者への）介入とフィードバック」が核となる戦略であることに加え、個々の施設に特化した診療ガイドラインの策定が抗菌薬の適正使用に寄与する可能性が言及されている。実際、当院においても血液培養陽性患者に対する AS チームによる積極的な介入とフィードバックにより、治療開始早期（治療開始 7 日以内）における菌の消失割合が改善している⁴³⁾。このような観点から、本章で構築した DT モデルは以下のような状況下で有用である可能性が高い。

(1) AS チームから、High risk 患者に対して腎機能障害発現リスクについて警告を行う（状況に応じて、他剤への変更を提案する）。

(2) 診療ガイドラインに DT モデルを加えることで、医師や薬剤師などの医療従事者が簡便に腎機能障害発現割合を評価することを可能とする。

しかしながら、本章で構築した DT モデルは単施設における後ろ向き観察研究の結果であることから、臨床応用に際しては注意が必要である。

その他の限界として、感染症の診断名を具体的に評価できなかったことが挙げられる。非複雑性感染症の代替指標として目標トラフ値 10～15 mg/L を評価しているものの、正確な診断名の抽出は課題である。加えて、腎機能障害発現と最も関連の強い因子として抽出された「初回トラフ値 15 mg/L 以上」への到達を予測する DT モデルや、複雑性感染症（感染心内膜炎、肺炎など）を対象としたモデルの構築が、その他の検討課題として挙げられる。これらにより、より臨床において活用可能なツールとして DT モデルを発展させていく必要がある。

第五節 まとめ

本章では、初回 TDM 時に非複雑性感染症患者（目標トラフ値 10～15 mg/L、投与期間 7～14 日間）を対象に使用することを想定した腎機能障害発現割合推定モデルを構築した。構築されたモデルの外的および内的妥当性は良好であり、臨床応用可能と考えられた。

第三章 様々な薬剤による副作用発現リスク推定への Decision tree モデル の応用～ガンシクロビル誘発性好中球減少症発現割合の推定モデル の構築～

第一節 緒言

第一章では、既に副作用発現要因に関する報告が多くなされている VCM による腎機能障害を対象とし、DT 分析を用いた副作用発現割合推定モデルの有用性を明らかにした。第二章では、モデルを適応する対象患者および使用タイミングを明確にすることで、より臨床において活用可能な VCM による腎機能障害発現割合の推定モデルを構築した。

本章では、未知の副作用発現要因を探索する手法の一つとして DT 分析が有用であることを証明することで、様々な薬剤による副作用発現割合推定への DT モデルの応用可能性を検証した。具体的には、副作用の発現要因に関する報告が限られている薬剤を対象に DT モデルを構築し、従来の手法であるロジスティック回帰モデルとその臨床的妥当性および精度を比較した。

GCV は、サイトメガロウイルス (cytomegalovirus ; CMV) 感染に対して使用される抗ウィルス薬である。GCV による副作用の代表として、好中球減少症、白血球減少症ならびに血小板減少症を含む血液毒性が挙げられる¹⁰⁾。これら副作用は GCV による CMV 治療の中断につながり得ることから、その発現要因の把握は重要である¹⁰⁾。既報において、GCV による好中球減少症（好中球数 1000 cells/mm³ 未満への減少）の発現割合は、造血幹細胞移植施行患者では 40～73 %^{10, 11, 44)}、固形臓器移植患者では 10%未満であったことが報告されている⁴⁵⁻⁴⁷⁾。また、後天性免疫不全症候群 (acquired immunodeficiency syndrome ; AIDS) 患者を対象とした報告では、好中球数 500 cells/mm³ 未満への減少割合は 34%であったとされている⁴⁸⁾。

GCV による好中球減少症のリスク因子は、これまで数件報告されている。Tomonari ら⁴⁴⁾ は Ccr 50 mL/min 未満が、臍帯血移植後における GCV 誘発性好中球減少症のリスク因子であったことを報告している。Salzberger ら¹¹⁾ は同種骨髄移植レシピエントを対象に GCV 誘発性好中球減少症のリスク因子を調査し、骨髄細胞数低値、高ビリルビン血症(総ビリルビン値 6.0 mg/dL 以上)および Scr 2 mg/dL 以上が、好中球減少と関連することを見出している。また、Venton ら¹⁰⁾ は治療開始時における好中球数 3000 cells/mm³ 未満が、GCV 誘発性好中球減少症のリスク因子であることを報告している。Matsumoto ら¹²⁾ は GCV による白血球減少症のリスク因子を検討しており、白血球数 6000 cells/mm³ 未満、GCV 高用量 (12 mg/kg/day 以上) 投与がその独立因子であることを見出している。

しかしながら GCV 誘発性好中球減少症の発現要因についての報告は上記のみであり、特に日本人のデータは限られている。加えて、本邦における GCV 製剤の適応疾患として臓器移植、AIDS、悪性腫瘍があるが(田辺三菱製薬株式会社デノシン[®]点滴静注用 500mg 添付文書 (2016 年 8 月改訂版) より)、これら疾患間における血液毒性の発現割合を比較した報告はない。

そこで本章では、GCV 誘発性好中球減少症に着目し、その発現割合を簡便に推定するための DT モデルを構築した。加えて、構築された DT モデルの妥当性を検証することで、様々な薬剤による副作用発現リスク推定への DT モデルの応用可能性を検証することとした。

第二節 方法

i) 対象患者

対象患者は 2008 年 4 月から 2017 年 3 月までに、当院において GCV が点滴静注された患者とした。除外基準は、18 歳未満の患者、投与期間中に輸血が実施された患者、投与期間が 2 日以内の患者、投与期間中または投与開始前 14 日以内に顆粒球コロニー増殖因子製剤が投与された患者、投与開始時の好中球数が 1000 cells/mm³ 未満の患者、調査対象項目のいずれかに欠損データが認められた患者とした。

なお、対象期間において、同一患者に複数回 GCV が投与された場合、初回投与時のデータのみを解析対象とした。

ii) 調査項目

調査対象項目は、性別、年齢、体重、白血球数、好中球数、Scr、Ccr、透析（持続的血液濾過透析を含む）の有無、総ビリルビン値、GCV 投与量、GCV 累積投与量（投与開始から終了まで）、投与期間、併用薬、基礎疾患、ICU 入室の有無、CMV 抗原血症検査陽性の有無とした。これらの項目は電子カルテから得た。Ccr は Cockcroft & Gault 式²⁸⁾を用いて算出した。併用薬は、ステロイド、カルシニューリン阻害薬、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート内服、NSAIDs、フロセミド、フロセミド以外の利尿薬、スルファメトキサゾール・トリメトプリム（sulfamethoxazole trimethoprim ; ST）合剤、ST 合剤以外の抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬、昇圧薬、抗悪性腫瘍薬を調査対象とした。基礎疾患は GCV 製剤の適応疾患である臓器移植、AIDS、悪性腫瘍を詳細に分類し、固形臓器移植、造血幹細胞移植、固形悪性腫瘍、造血器腫瘍、AIDS、自己免疫疾患、その他に分類し評価した。昇圧薬は、アドレナリン、エチレフリン、ノルアドレナリン、オルブリン、ミルリノン、ドパミンおよびドブタミンを調査対象とした²³⁾。これらの

調査項目は GCV 累積投与量、投与期間および抗悪性腫瘍薬併用の有無を除き、投与開始時または投与開始日直近のデータを評価した。抗悪性腫瘍薬併用は投与期間中および投与開始前 14 日以内のデータを評価した。

iii) 好中球減少症発現の定義

投与開始後における好中球数の最低値が、1000 cells/mm³ 未満かつベースラインから 75 %未満へ低下した場合、好中球減少症発現と判定した。好中球 1000 cells/mm³ は米国立がん研究所 (national cancer institute ; NCI) が作成した有害事象共通用語規準 (common terminology criteria for adverse events ; CTCAE) version 4.0 の Grade 3 に基づき設定した。ベースラインから 75 %未満への低下は既報に基づき設定した¹²⁾。

iv) 統計解析・DT モデルの構築

好中球減少症発現群および非発現群における患者背景の比較は連続変数に対して Mann-Whitney U-test、カテゴリー変数に対して Pearson's Chi-squared test または Fisher's exact test を施行した。

DT モデルは従属変数を好中球減少症発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし CHAID 法を用いて構築した。ツリーの分枝は 3 段階、またはサブグループの症例数が 20 例、もしくはサブグループの好中球減少症発現例数が 10 例未満となった時点で停止させた^{30, 31)}。

ロジスティック回帰分析は、従属変数を好中球減少症発現の有無、独立変数を上記調査対象項目とし、単変量解析において $P < 0.05$ となった因子を対象として、変数増加ステップワイズ法を用いて実施した。なお、単変量解析において $P < 0.05$ となった因子同士において、スピアマンの順位相関係数に強い相関 ($R > 0.4$) が認められた場合、その一方のみを多変量解析に組み入れた。解析に組み入れる因子は、臨床的な重要性から選定した。

調査対象項目のうち、連続変数はカテゴリー変数に変換し、DT モデルおよびロジスティック回帰モデルの構築を行った。カットオフ値は好中球減少症発現有無を従属変数とした受信者動作特性曲線において、感度および特異度が 1.0 となる点からの距離が最小となる値とした⁴¹⁾。ただし、GCV 投与量のみ、Ccr に基づいた GCV 製剤における初期治療量（田辺三菱製薬株式会社デノシン[®]点滴静注用 500mg 添付文書（2016 年 8 月改訂版）より）の 1.2 倍以上で投与が行われた場合、過量投与と定義し、過量投与群と非過量投与群にデータをカテゴリー化した。過量投与は、腎機能正常患者における初期治療量の 1.2 倍である 12 mg/kg/day が、GCV による白血球減少症のリスク因子として報告されていることから定義した¹²⁾。それぞれの解析における有意水準は 5%とした。統計解析ソフトは SPSS（IBM SPSS Statistics 24；日本アイ・ビー・エム株式会社、東京）を使用した。

v) モデルの精度評価

DT モデルの誤分類リスクは 10-分割交差検証法を用いて評価した。ロジスティック回帰分析におけるモデルの適合度評価のために、Hosmer-Lemeshow 検定を実施した。Hosmer-Lemeshow 検定の P 値が 0.05 以上であった場合、「適合度良好」と定義した³²⁾。

vi) 倫理的配慮

本研究は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会にて承認され（承認番号：016-0503）、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守して実施された。

第三節 結果

第一項 患者背景

対象期間に GCV が投与された 648 例のうち、解析対象症例数は 369 例であった (Figure 5、Table 9)。好中球減少症発現群と非発現群において、投与開始時の白血球数、好中球数、GCV 累積投与量、投与期間、併用薬（抗菌薬、抗真菌薬、抗ウイルス薬）、基礎疾患（造血幹細胞移植、AIDS、その他）に差が認められた (Table 10a、10b)。

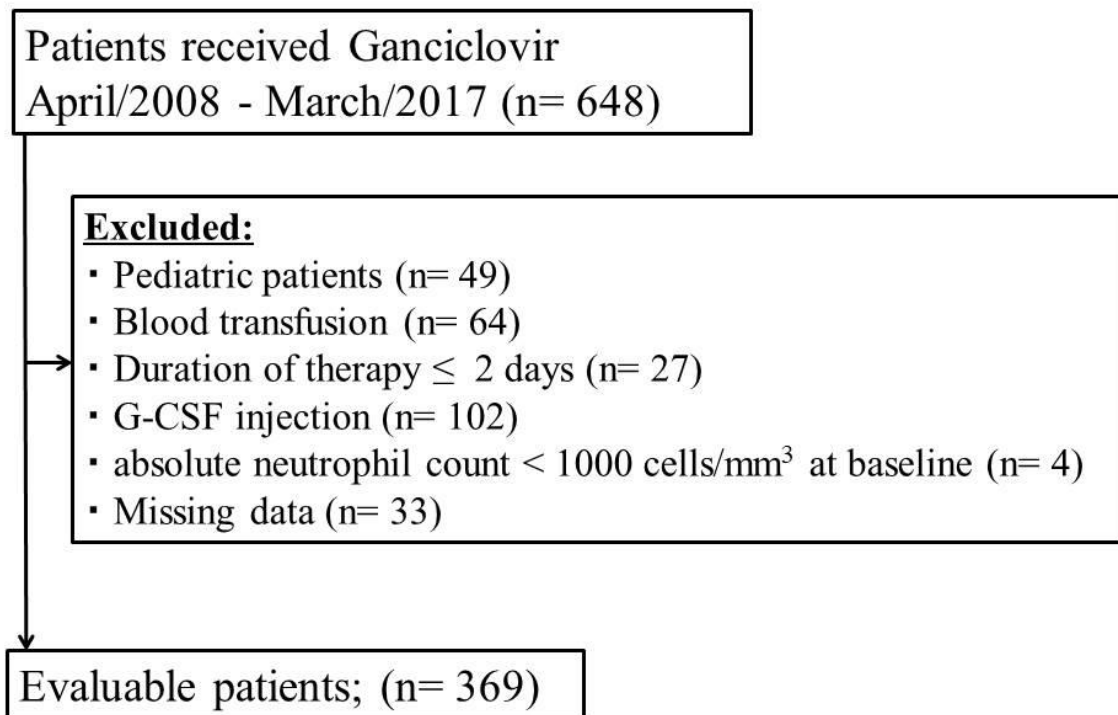


Figure 5. Flowchart of patients included in this study.

G-CSF; granulocyte-colony stimulating factor.

Table 9. Demographic and clinical characteristics of patients.

Characteristic	Data (n= 369)
Age (years), median (range)	59 (18 - 96)
Gender (male/female)	179 / 190
Body weight (kg), median (range)	54.4 (25.0 - 89.8)
White blood cell (cells/mm ³), median (range)	6700 (1100 - 35600)
Absolute neutrophil count (cells/mm ³), median (range)	5040 (1045 - 35066)
Serum creatinine (mg/dL), median (range)	0.77 (0.17 - 9.23)
Creatinine clearance (mL/min), median (range)	73.5 (6.20 - 313.7)
With hemodialysis, n (%)	23 (6.23)
Total bilirubin (mg/dL), median (range)	0.70 (0.20 - 44.0)
Initial ganciclovir dose (mg/kg/day), median (range)	8.90 (0.25 - 20.0)
Total ganciclovir dosage (mg), median (range)	4000 (120 - 27500)
Duration of therapy (days), median (range)	12 (3 - 72)
Concomitant medications, n (%)	
Steroids	260 (70.5)
Calcineurin-inhibitor	179 (48.5)
Mycophenolate mofetil	58 (15.7)
Methotrexate	9 (2.44)
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	70 (19.0)
Furosemide	98 (26.6)
Other diuretics	36 (9.76)
Antibiotics	184 (49.9)
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	154 (41.7)
Antifungal agents	157 (42.6)
Antiviral agents	35 (9.49)
Proton pump inhibitor	288 (78.1)
Vasopressor drugs	27 (7.32)
Cancer chemotherapy	34 (9.21)
Underlying diseases, n (%)	
Organ transplantations	64 (17.3)
Hematopoietic stem cell transplantations	88 (23.9)
Solid tumors	29 (7.86)
Hematological malignancies	15 (4.07)
Acquired immunodeficiency syndrome	12 (3.25)
Autoimmune disease	99 (26.8)
Others	62 (16.8)
Residence in intensive care unit, n (%)	20 (5.42)
CMV antigenemia (positive), n (%)	272 (73.7)

SD; standard deviation, CMV; cytomegalovirus.

Table 10a. Comparison of patient characteristics between those with neutropenia and those without neutropenia.

Description	With neutropenia (n= 40)	Without neutropenia (n= 329)	P value
Age (years), median (range)	52 (20 - 79)	60 (18 - 96)	0.28 ^{c)}
Age (years) ≥ 60, n (%)	16 (40.0)	166 (50.5)	0.21 ^{a)}
Gender (male), n (%)	20 (50.0)	159 (48.3)	0.84 ^{a)}
Body weight (kg), median (range)	51.0 (34.4 - 80.6)	54.7 (25.0 - 89.8)	0.28 ^{c)}
Body weight (kg) ≥ 70.1, n (%)	5 (12.5)	23 (6.99)	0.21 ^{b)}
White blood cell (cells/mm ³), median (range)	4100 (1700 - 16300)	7000 (1100 - 35600)	< 0.01 ^{c)} *
White blood cell (cells/mm ³) < 8,300, n (%)	34 (85.0)	204 (62.0)	< 0.01 ^{a)} *
Absolute neutrophil count (cells/mm ³), median (range)	2962 (1152 - 14344)	5390 (1045 - 35066)	< 0.01 ^{c)} *
Absolute neutrophil count (cells/mm ³) < 6679, n (%)	33 (82.5)	205 (62.3)	0.01 ^{a)} *
Serum creatinine (mg/dL), median (range)	0.80 (0.24 - 4.09)	0.77 (0.17 - 9.23)	0.82 ^{c)}
Serum creatinine (mg/dL) ≥ 0.75, n (%)	24 (60.0)	171 (52.0)	0.34 ^{a)}
Creatinine clearance (mL/min), median (range)	76.5 (17.7 - 203.1)	72.8 (6.20 - 313.7)	0.60 ^{c)}
Creatinine clearance (mL/min) < 73.8, n (%)	19 (47.5)	168 (51.1)	0.74 ^{a)}
With hemodialysis, n (%)	2 (5.0)	21 (6.38)	1.00 ^{b)}
Total bilirubin (mg/dL), median (range)	0.65 (0.20 - 7.40)	0.70 (0.20 - 44.0)	0.68 ^{c)}
Total bilirubin (mg/dL) ≥ 0.7, n (%)	20 (50.0)	172 (52.3)	0.79 ^{a)}
Initial ganciclovir dose (mg/kg/day), median (range)	8.83 (0.35 - 10.6)	8.90 (0.25 - 20.0)	0.88 ^{c)}
Total ganciclovir dosage (mg), median (range)	5440 (500 - 13,500)	3920 (120 - 27500)	0.04 ^{c)} *
Total ganciclovir dosage (mg) ≥ 5000, n (%)	23 (57.5)	122 (37.1)	0.01 ^{a)} *
Over dosage of initial ganciclovir dose, n (%)	5 (12.5)	61 (18.5)	0.35 ^{a)}
Duration of therapy (days), median (range)	18 (4 - 72)	12 (3 - 50)	< 0.01 ^{c)} *
Duration of therapy (days) ≥ 18, n (%)	21 (52.5)	55 (16.7)	< 0.01 ^{a)} *
Residence in intensive care unit, n (%)	0 (0.0)	20 (6.08)	0.15 ^{b)}
CMV antigenemia (positive), n (%)	30 (75.0)	242 (73.6)	0.85 ^{a)}

CMV; cytomegalovirus, a) Chi-squared test, b) Fisher's exact test, c) Mann-Whitney U-test,

*P values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Table 10b. Comparison of patient characteristics between those with neutropenia and those without neutropenia (Concomitant medications and underlying diseases).

Description	With neutropenia (n= 40)	Without neutropenia (n= 329)	P value
Concomitant medications, n (%)			
Steroids	25 (62.5)	235 (71.4)	0.24 ^{a)}
Calcineurin-inhibitor	22 (55.0)	157 (47.7)	0.38 ^{a)}
Mycophenolate mofetil	7 (17.5)	51 (15.5)	0.74 ^{a)}
Methotrexate	1 (2.50)	8 (2.43)	1.00 ^{b)}
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	9 (22.5)	61 (18.5)	0.55 ^{a)}
Furosemide	8 (20.0)	90 (27.4)	0.32 ^{a)}
Other diuretics	2 (5.0)	34 (10.3)	0.40 ^{b)}
Antibiotics	26 (65.0)	158 (48.0)	0.04 ^{a)} *
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	19 (47.5)	135 (41.0)	0.43 ^{a)}
Antifungal agents	25 (62.5)	132 (40.1)	< 0.01 ^{a)} *
Antiviral agents	8 (20.0)	27 (8.21)	0.04 ^{b)} *
Proton pump inhibitor	27 (67.5)	261 (79.3)	0.09 ^{a)}
Vasopressor drugs	0 (0.0)	27 (8.21)	0.06 ^{b)}
Cancer chemotherapy	3 (7.50)	31 (9.42)	1.00 ^{b)}
Underlying diseases, n (%)			
Organ transplantations	7 (17.5)	57 (17.3)	0.98 ^{a)}
Hematopoietic stem cell transplantation	15 (37.5)	73 (22.2)	0.03 ^{a)} *
Solid tumors	0 (0.0)	29 (8.81)	0.06 ^{b)}
Hematological malignancies	1 (2.50)	14 (4.26)	1.00 ^{b)}
Acquired immunodeficiency syndrome	7 (17.5)	5 (1.52)	< 0.01 ^{a)} *
Autoimmune disease	8 (20.0)	91 (27.7)	0.30 ^{a)}
Others	2 (5.0)	60 (18.2)	0.03 ^{a)} *

a) Chi-squared test, b) Fisher's exact test, *P values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

第二項 DT 分析

CHAID 法のアルゴリズム¹⁶⁾に基づき、調査対象項目のうち、それぞれのサブグループにおいて好中球減少症と最も関連の強い因子を抽出し、ツリーを構築した。最終的に、ツリーは3段階、5つのサブグループに分枝し、4つのリスク因子が抽出された。全体の好中球減少症発現割合は10.8% (369 例中 40 例) であった (Figure 6)。

AIDS が GCV 誘発性好中球減少症と最も関連の強いリスク因子として抽出された。基礎疾患として AIDS ありの場合、好中球減少症発現割合は58.3% (12 例中 7 例) であった。非 AIDS 患者の場合、9.2% (357 例中 33 例) であった。

非 AIDS 患者において、投与期間 18 日以上が 2 つめのリスク因子として抽出された。投与期間 18 日以上の場合、好中球減少症発現割合は23.2% (69 例中 16 例) であった。投与期間 18 日未満の場合、5.9% (288 例中 17 例) であった。

非 AIDS 患者、かつ投与期間 18 日以上のサブグループにおいて、造血幹細胞移植が 3 つめのリスク因子として抽出された。基礎疾患として造血幹細胞移植ありの場合、好中球減少症発現割合は46.7% (15 例中 7 例) であった。非造血幹細胞移植患者の場合、16.7% (54 例中 9 例) であった。

非 AIDS 患者、かつ投与期間 18 日未満のサブグループにおいて、好中球数 6679 cells/mm³ 未満が 4 つめのリスク因子として抽出された。投与開始時の好中球数が 6679 cells/mm³ 未満の場合、好中球減少症発現割合は8.5% (199 例中 17 例) であった。好中球数 6679 cells/mm³ 以上の場合、0.0% (89 例中 0 例) であった。

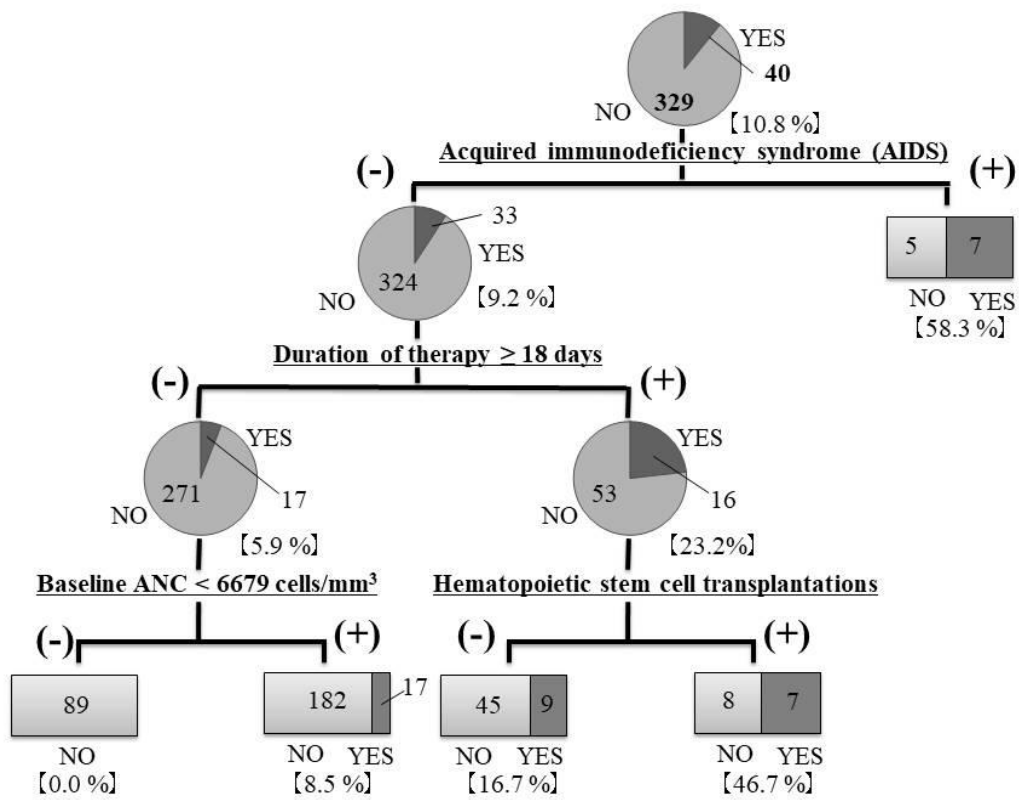


Figure 6. The decision tree model for the risk prediction of ganciclovir induced neutropenia

ANC; absolute neutrophil count, YES; With neutropenia, NO; Without neutropenia.

第三項 ロジスティック回帰分析

単変量解析において白血球数 8300 cells/mm³ 未満、好中球数 6679 cells/mm³ 未満、GCV 累積投与量 5000 mg 以上、投与期間 18 日以上、抗真菌薬の併用、抗ウイルス薬の併用、造血幹細胞移植、AIDS が $P < 0.05$ となった (Table 11)。「抗真菌薬および抗ウイルス薬の併用と造血幹細胞移植」、「白血球数 8300 cells/mm³ 未満と好中球数 6679 cells/mm³ 未満」および「GCV 累積投与量 5000 mg 以上と投与期間 18 日以上」はスピアマンの順位相関係数において、それぞれ強い相関関係 (いずれも $R > 0.4$, $P < 0.01$) が認められた。したがって、抗真菌薬の併用、抗ウイルス薬の併用、白血球数 8300 cells/mm³ 未満および GCV 累積投与量 5000 mg 以上は多変量解析から除外した。

以上より、好中球数 6679 cells/mm³ 未満、投与期間 18 日以上、造血幹細胞移植、AIDS を多変量ロジスティック回帰分析における解析対象因子として抽出した。多変量解析において、これら 4 つの因子すべてが好中球減少症発現に影響する独立因子として抽出された (Table 12)。

Table 11. Univariate analysis of risk factors for neutropenia.

Characteristic	OR	95% CI	P value
Age (years) ≥ 60	0.66	0.34 - 1.28	0.21
Gender (male)	1.07	0.56 - 2.06	0.84
Body weight (kg) ≥ 70.1	1.90	0.68 - 5.32	0.22
White blood cell (cells/mm ³) < 8300	3.47	1.42 - 8.51	$< 0.01^*$
Absolute neutrophil count (cells/mm ³) < 6679	2.85	1.22 - 6.64	0.02*
Serum creatinine (mg/dL) ≥ 0.75	1.39	0.71 - 2.71	0.34
Creatinine clearance (mL/min) < 73.8	0.87	0.45 - 1.67	0.67
With hemodialysis	0.77	0.17 - 3.42	0.73
Baseline total bilirubin (mg/dL) ≥ 0.7	0.91	0.47 - 1.76	0.79
Over dosage of initial ganciclovir dose	0.63	0.24 - 1.67	0.35
Total ganciclovir dosage (mg) ≥ 5000 , n (%)	2.30	1.18 - 4.45	0.01*
Duration of therapy (days) ≥ 18	5.50	2.78 - 10.92	$< 0.01^*$
Concomitant medications			
Steroids	0.67	0.34 - 1.32	0.25
Calcineurin-inhibitor	1.34	0.69 - 2.59	0.39
Mycophenolate mofetil	1.16	0.49 - 2.76	0.74
Methotrexate	1.03	0.13 - 8.45	0.98
Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs	1.28	0.58 - 2.82	0.55
Furosemide	0.66	0.30 - 1.50	0.32
Other diuretics	0.46	0.11 - 1.98	0.30
Antibiotics	1.98	0.99 - 3.91	0.051
Sulfamethoxazole / Trimethoprim	1.30	0.67 - 2.51	0.43
Antifungal agents	2.49	1.26 - 4.90	$< 0.01^*$
Antiviral agents	2.80	1.17 - 6.67	0.02*
Proton pump inhibitor	0.54	0.27 - 1.10	0.09
Cancer chemotherapy	0.78	0.23 - 2.68	0.69
Underlying diseases			
Organ transplantations	1.01	0.43 - 2.40	0.98
Hematopoietic stem cell transplantation	2.10	1.05 - 4.20	0.04*
Hematological malignancies	0.58	0.07 - 4.51	0.60
Acquired immunodeficiency syndrome	13.75	4.13 - 45.74	$< 0.01^*$
Autoimmune disease	0.65	0.29 - 1.47	0.65
Others	0.24	0.06 - 1.01	0.051
CMV antigenemia (positive)	1.08	0.51 - 2.23	0.85

CMV; cytomegalovirus, OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval,

*P values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Table 12. Multivariable analysis of independent risk factors for neutropenia.

Characteristic	Coefficient	OR	95% CI	<i>P</i> value
Absolute neutrophil count (cells/mm ³) < 6679	1.51	4.54	1.70 - 12.12	< 0.01*
Duration of therapy (days) ≥ 18	2.14	8.50	3.72 - 19.41	< 0.01*
Underlying diseases				
Hematopoietic stem cell transplantation	1.15	3.15	1.43 - 6.95	< 0.01*
Acquired immunodeficiency syndrome	2.21	9.15	2.26 - 37.00	< 0.01*
Constant	- 9.61			< 0.01*

OR; odds ratio, 95% CI; 95% confidence interval,

**P* values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

第四項 DT モデルの検証

10-分割交差検証法を用いて算出した DT モデルの誤分類リスクは $13.3 \pm 1.8\%$ であった。ロジスティック回帰モデルにおける Hosmer-Lemeshow 検定の P 値は 0.20 であった。DT モデル、ロジスティック回帰モデルの精度はいずれも 89.7%であった。

第四節 考察

本章では副作用の発現要因の報告が限られている GCV 誘発性好中球減少症に着目し、DT モデルを構築した。また、従来の手法としてロジスティック回帰分析を実施し、構築されたそれぞれのモデルの妥当性を検証した。

DT モデルにおいて、好中球数 6679 cells/mm^3 未満、投与期間 18 日以上、造血幹細胞移植、AIDS が GCV 誘発性好中球減少症のリスク因子として抽出され、5 つのサブグループにツリーが分枝した。好中球減少症と最も関連の強い因子として AIDS が抽出され、その発現割合は 58.3% (12 例中 7 例) であった。これは、ロジスティック回帰分析におけるオッズ比が AIDS で最も高値であったことと一致している。既報⁴⁸⁾では、AIDS 患者における好中球数 500 cells/mm^3 未満への減少割合は 34%とされている。好中球数 1000 cells/mm^3 未満への減少を好中球減少症と定義している他の疾患での報告 (造血幹細胞移植 : 40~73 %^{10, 11, 44)}、固形臓器移植 : 10%未満⁴⁵⁻⁴⁷⁾) と単純に比較することは困難であるが、本研究において最も注意を要するリスク因子として AIDS が抽出されたことについては、一定の妥当性を有すると考えられる。AIDS 患者については症例数が少なく、1 段階で分枝が停止した。正確な副作用発現割合を推定し、サブグループ内でさらにツリーを分枝させるために、さらに症例数を増やす必要がある。非 AIDS 患者において、2 つ目のリスク因子として投与期間 18 日以上が抽出された。これまで、GCV 長期投与がリスク因子として抽出された報告はないものの、本研究では投与期間と単変量解析で抽出された GCV 累積投与量 (Table 11) との間で強い相関を認めた ($R > 0.4$, $P < 0.01$)。このことから、長期投与による累積投与量の増加が、好中球減少症発現を誘発した可能性が考えられる。投与期間 18 日以上の患者のうち、造血幹細胞移植患者の好中球減少症発現割合は 46.7% (15 例中 7 例) であった。このサブグループについても、AIDS 患者同様、副作用発現に注意を要すると考えられる。GCV は骨髓前駆細

胞における顆粒球系 (colony forming unit - granulocyte / macrophage ; CFU-GM) のコロニー形成を阻害することで、好中球減少症を引き起こすことが報告されている⁴⁹⁾。したがって、造血能が低下しており、好中球数が減少しやすい状態にある造血幹細胞移植や AIDS^{50,51)} のような基礎疾患が、リスク因子として抽出されたことは妥当と考えられる。非 AIDS 患者および投与期間 18 日未満の群では、好中球数 6679 cells/mm³ 未満がリスク因子として抽出された。このサブグループでは、好中球数 6679 cells/mm³ 未満の場合、好中球減少症発現割合は 8.5% (199 例中 17 例) であり、6679 cells/mm³ 以上の場合、0.0% (89 例中 0 例) であった。ベースラインの好中球数低値が好中球減少症と関連することは、過去の報告¹⁰⁾ と一致するものの、これらの群では比較的副作用発現リスクが低いことが推定される。

DT モデルにおいて、10-分割交差検証法を用いて算出した誤分類リスクは 13.3 ± 1.8% であった。また、精度は 89.7% とロジスティック回帰モデルと同等であった。第 1 章および第 2 章で述べたように、算出されたこれらの値を単純に評価することは困難であるが、他分野における既報^{17,19,37)} および第 1 章・第 2 章で構築した DT モデルと比較すると、今回の結果は良好であることが推察される。

第 1 章、第 2 章を含め、本研究では既報^{30,31)} に基づき、DT モデルの分枝は 3 段階、またはサブグループの症例数が 20 例、もしくは好中球減少症発現例数が 10 例未満となった時点で停止させた。サブグループの症例数を維持した上で、分枝の停止基準を 3 段階よりも増やすことについては今後の検討課題である。例えば、本章で構築した DT モデルにおいて非 AIDS 患者、投与期間 18 日以上かつ非造血幹細胞移植のサブグループ [好中球減少症発現割合 16.7% (54 例中 9 例)] をさらに分枝させると、好中球数 6679 cells/mm³ 未満が 4 つめのリスク因子として抽出される。この群では、好中球数 6679 cells/mm³ 未満の場合、好中球減少症発現割合が 31.8% (22 例中 7 例) であり、好中球数 6679 cells/mm³ 以上の場合、6.3% (32 例中

2 例) であった。即ち、4 段階目の分枝でさらなるハイリスク群が見出された。ツリー分枝の過度の増加は、モデルの視認性を低下させ、臨床での利便性の低下を招く可能性がある。しかしながら今後の検討では、ツリーの分枝により分類されたサブグループの臨床的な有用性を都度吟味しながら、分枝の停止基準を決定する必要があると考える。

ロジスティック回帰分析では、最終的に 4 つの因子が好中球減少症に関連する独立因子として抽出された。これらは DT モデルで抽出されたものと同様であった。本研究では、単変量解析において、抗真菌薬の併用、抗ウイルス薬の併用、白血球数 8300 cells/mm^3 未満、GCV 累積投与量 5000 mg 以上で $P < 0.05$ となったものの、他の因子との強い相関関係が認められたため、多変量解析から除外した。抗真菌薬の併用、抗ウイルス薬の併用は造血幹細胞移植施行と強い相関を認めた。造血幹細胞移植施行患者は抗真菌薬、抗ウイルス薬を使用していることが多いため⁵²⁾、これらの因子を多変量解析から除外したことは交絡因子除外の観点から妥当であると考えられる。また、白血球数については好中球数と強い相関が認められたことから、本研究では副作用の評価尺度である好中球数のみ多変量解析へ組み入れた。GCV 累積投与量は、投与期間と強い相関を認めたため、臨床において簡便に評価可能である投与期間 18 日以上のみを解析に組み入れた。したがって、最終的に好中球数 6679 cells/mm^3 未満、投与期間 18 日以上、造血幹細胞移植、AIDS が多変量解析における解析対象因子として抽出された。

一般に多変量ロジスティック回帰分析において、解析に組み入れる因子数 $\times 10$ 例がイベント発現群における必要症例数とされている⁵³⁾。本研究では好中球減少症発現数が 40 例、多変量解析における因子数が 4 つであることを考慮すると、十分な症例数を確保できたと思われる。さらに、今回構築したロジスティック回帰モデルにおける Hosmer-Lemeshow 検定の P 値は 0.20 であり、モデルの適合度は良好

であった。以上より、本研究におけるロジスティック回帰分析の結果については、一定の妥当性を有することが推測される。

一方、既報^{10-12, 44)}で報告されている過量投与、腎機能障害、高ビリルビン血症、抗悪性腫瘍薬併用は、いずれのモデルにおいてもリスク因子として抽出されなかった。GCV 高用量投与 (12 mg/kg/day 以上)、腎機能障害が白血球減少症のリスク因子であることを見出した Matsumoto ら¹²⁾の報告によると、185 例のうち 55 例 (29.7%) が 10 mg/kg/day を超える投与であったとされている。本研究においては、過量投与と考えられる症例数は 369 例中 66 例 (17.9%) であり、加えて、10 mg/kg/day を超える投与が実施された患者も 369 例中 65 例 (17.6%) のみであった。したがって、本研究の対象患者は既報に比して高用量投与の割合が少なかったことが推察される。このことが、過量投与および腎機能障害が好中球減少症のリスク因子として抽出されなかった理由と考えられる。Salzberger ら¹¹⁾は、高ビリルビン血症 (総ビリルビン値 6.0 mg/dL 以上) が好中球減少症のリスク因子となった理由として、骨髄移植後の肝中心静脈閉塞症 (veno-occlusive disease ; VOD) に続発する腎機能低下が GCV クリアランスを低下させたことにあると報告している。すなわち、高ビリルビン血症の要因である VOD が間接的に好中球減少症を誘発したことを示している。本研究では VOD の有無については評価していないものの、総ビリルビン値 6.0 mg/dL 以上の造血幹細胞移植患者はおらず、これが今回総ビリルビン値と好中球減少症との関連が認められなかった理由として考えられる。また、抗悪性腫瘍薬併用がリスク因子として抽出されなかった理由として、本研究では顆粒球コロニー増殖因子製剤が投与された患者を解析から除外しており、骨髄抑制が強い抗悪性腫瘍薬使用患者は解析から除外されたことが原因であると推測される。

Table 9 および Table 10a において、GCV 投与量の最小値が 0.25 mg/kg/day と、非常に少ない症例が存在した。これは血液透析患者に対し、維持治療量で投与を開始

した例であり（添付文書上 0.625 mg/kg を週に 3 回投与することが定められているため、1 日あたりに換算すると 0.27 mg/kg/day となる）、概ね通常の用量調整の範囲内であった。

本研究では GCV 誘発性好中球減少症を対象とした DT モデルを構築することで、複数のリスク因子の組み合わせによる副作用発現割合の推定を可能とした。また、同時に従来手法であるロジスティック回帰分析を実施し、その精度が同等であることを確認した。このことから、臨床現場において利用可能性が高い DT モデルを構築できたと考えられる。

本研究の限界として、後ろ向き観察研究であること、今回検討できなかった未知の副作用発現因子の存在を否定できないことが挙げられる。また、既報^{10, 11)}において検討されている造血幹細胞移植の種類や移植からの日数、移植片対宿主病

（graft versus host disease ; GVHD）の有無、PCR を用いた CMV ウィルス量は本研究では評価できなかった。さらに、GCV 投与開始後の併用薬の変化、臨床検査値の変動、投与量の変更などによる影響についても未評価である。加えて、DT モデルはその性質上、分枝の回数が増加するほど解析対象症例数が減少するため、多くのリスク因子を検討するためには膨大な症例数が必要となる点も問題である。このような限界はあるものの、DT モデルを構築し、複数のリスク因子の組み合わせによる好中球減少症発現割合の推定を可能としたこと、同一施設において基礎疾患ごとの好中球減少症の発現割合を比較し、ロジスティック回帰分析において AIDS および造血幹細胞移植が、他の疾患に比べ副作用発現リスクが高いことを見出した点については新しい知見である。

本研究では GCV による代表的な副作用の一つである、血小板減少症については検討できなかった。これは対象患者の基礎疾患の特性上、投与開始時の血小板数が非常に低値である症例が多く、解析が実施できなかったためである。今後はさらに

症例数を増やし、血小板減少症についても検討していく必要がある。

また、本研究では第二章で構築したモデルの使用タイミング、対象患者を明確にした DT モデルを構築することはできなかった。今回好中球減少症発現のリスク要因として抽出された投与期間を統一し、さらに投与開始時に評価可能な因子のみを用いることで、DT モデル使用のタイミングを投与開始時に設定することが可能となる。より臨床現場で利用価値の高い「GCV 誘発性好中球減少症の事前予測モデル」の構築に向け、さらなる症例数の蓄積を行う必要がある。

第五節 まとめ

本章では、副作用発現要因の報告が限られている GCV 誘発性好中球減少症に着目し、その発現割合を簡便に推定するための DT モデルを構築した。また、構築されたモデルの妥当性が良好であることを見出した。

これらの知見により、様々な薬剤による副作用発現リスク推定に DT モデルが応用可能であることを明らかとなった。

総 括

本研究では、データマイニング手法の一つである DT モデルを用いて、医薬品による副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発を試みた。

第一章では、DT モデルの有用性を検証することを目的とした。具体的には、副作用発現要因に関する報告が既に多くされている VCM による腎機能障害を対象とし、DT モデルを構築した。構築されたモデルの精度は従来用いられてきたロジスティック回帰モデルと同等であり、DT 分析が副作用発現リスクの定量的評価モデル構築に応用可能であることが見出された。

第二章では、モデルを適応する患者および使用タイミングを明確にすることで、より臨床で活用可能な VCM による腎機能障害発現割合の推定モデルを構築することを試みた。具体的には、初回 TDM 時において、非複雑性感染症患者（目標トラフ値 10～15 mg/L、投与期間 7～14 日間）に適応することを想定したモデルを構築した。構築されたモデルは臨床的に妥当であり、かつ良好な精度が得られたことから、臨床応用可能なモデル構築に成功したと考えられた。

第三章では、副作用発現要因の報告が限られている GCV 誘発性好中球減少症発現割合の推定モデルを構築した。構築されたモデルは臨床的に妥当であり、精度についても良好であった。このことから、様々な薬剤による副作用発現リスク推定に DT 分析が応用可能であることが明らかとなった。

これらの結果から、本研究では DT 分析を利用した医薬品による副作用発現リスクの定量的評価モデルの開発に成功した。

しかしながら、既に述べたように DT モデルを医薬品の副作用発現割合の推定に利用した研究はほとんど行われていない。そのため、構築された DT モデルの「妥当性の検証方法」や「分枝の停止基準」については、今後さらなる検討を要する。加えて、本研究で構築した DT モデルは単施設の結果であり、その外的妥当性に関

しては限界がある。そのため、今後は多施設共同研究を実施するなどして症例数を増やし、より堅牢なモデルを構築していく必要がある。

上記課題を解決し、薬剤師や医師が「**Decision Making**」する際の有用なツールとして **DT** モデルを発展させていくことが今後の課題である。

參考論文

- 1) Bosso JA, Nappi J, Rudisill C, Wellein M, Bookstaver PB, Swindler J, Mauldin PD. Relationship between vancomycin trough concentrations and nephrotoxicity: a prospective multicenter trial. *Antimicrob Agents Chemother.*, **55**, 5475-9 (2011).
- 2) Hermsen ED, Hanson M, Sankaranarayanan J, Stoner JA, Florescu MC, Rupp ME. Clinical outcomes and nephrotoxicity associated with vancomycin trough concentrations during treatment of deep-seated infections. *Expert Opin Drug Saf.*, **9**, 9-14 (2010).
- 3) Hidayat LK, Hsu DI, Quist R, Shriner KA, Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch Intern Med.*, **166**, 2138-44 (2006).
- 4) Jeffres MN, Isakow W, Doherty JA, Micek ST, Kollef MH. A retrospective analysis of possible renal toxicity associated with vancomycin in patients with health care-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia. *Clin Ther.*, **29**, 1107-15 (2007).
- 5) Lodise TP, Lomaestro B, Graves J, Drusano GL. Larger vancomycin doses (at least four grams per day) are associated with an increased incidence of nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.*, **52**, 1330-6 (2008).

- 6) Minejima E, Choi J, Beringer P, Lou M, Tse E, Wong-Beringer A. Applying new diagnostic criteria for acute kidney injury to facilitate early identification of nephrotoxicity in vancomycin-treated patients. *Antimicrob Agents Chemother.*, **55**, 3278-83 (2011).
- 7) Cappelletty D, Jablonski A, Jung R. Risk factors for acute kidney injury in adult patients receiving vancomycin. *Clin Drug Investig.*, **34**, 189-93 (2014).
- 8) van Hal SJ, Paterson DL, Lodise TP. Systematic review and meta-analysis of vancomycin-induced nephrotoxicity associated with dosing schedules that maintain troughs between 15 and 20 milligrams per liter. *Antimicrob Agents Chemother.*, **57**, 734-44 (2013).
- 9) Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int.*, **73**, 538-46 (2008).
- 10) Venton G, Crocchiolo R, Fürst S, Granata A, Oudin C, Faucher C, Coso D, Bouabdallah R, Berger P, Vey N, Ladaique P, Chabannon C, le Merlin M, Blaise D, El-Cheikh J. Risk factors of Ganciclovir-related neutropenia after allogeneic stem cell transplantation: a retrospective monocentre study on 547 patients. *Clin Microbiol Infect.*, **20**, 160-6 (2014).

- 11) Salzberger B, Bowden RA, Hackman RC, Davis C, Boeckh M. Neutropenia in allogeneic marrow transplant recipients receiving ganciclovir for prevention of cytomegalovirus disease: risk factors and outcome. *Blood*, **90**, 2502-8 (1997).
- 12) Matsumoto K, Shigemi A, Ikawa K, Kanazawa N, Fujisaki Y, Morikawa N, Takeda Y. Risk factors for ganciclovir-induced thrombocytopenia and leukopenia. *Biol Pharm Bull.*, **38**, 235-8 (2015).
- 13) 丹後 俊郎, *新版 医学への統計学*. 朝倉書店, 東京, 2013.
- 14) Hiramatsu N, Kurosaki M, Sakamoto N, Iwasaki M, Sakamoto M, Suzuki Y, Sugauchi F, Tamori A, Kakinnuma S, Matsuura K, Izumi N. Pretreatment prediction of anemia progression by pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C infection: decision-tree analysis. *J Gastroenterol.*, **46**, 1111-9 (2011).
- 15) Ariel Linden, Paul R, Yarnold. Using data mining techniques to characterize participation in observational studies. *J Eval Clin Pract.*, **22**, 835-43 (2016).
- 16) Song YY, Lu Y. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai Arch Psychiatry.*, **27**, 130-5 (2015).
- 17) Tseng WT, Chiang WF, Liu SY, Roan J, Lin CN. The application of data mining techniques to oral cancer prognosis. *J Med Syst.*, **39**, 59 (2015).

- 18) Asakawa Y, Ohtaka M, Maekawa S, Fukasawa M, Nakayama Y, Yamaguchi T, Inoue T, Uetake T, Sakamoto M, Sato T, Kawaguchi Y, Fujii H, Mochizuki K, Hada M, Oyama T, Yasumura T, Omata K, Nishiyama A, Naito K, Hata H, Haba Y, Miyata K, Saitoh H, Yamadera Y, Miura K, Kawaoi A, Abe T, Tsunoda H, Honda Y, Kurosaki M, Enomoto N. Stratifying the risk of lymph node metastasis in undifferentiated-type early gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, **21**, 2683-92 (2015).
- 19) Nakayama N, Oketani M, Kawamura Y, Inao M, Nagoshi S, Fujiwara K, Tsubouchi H, Mochida S. Algorithm to determine the outcome of patients with acute liver failure: a data-mining analysis using decision trees. *J Gastroenterol.*, **47**, 664-77 (2012).
- 20) Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, Daum RS, Fridkin SK, Gorwitz RJ, Kaplan SL, Karchmer AW, Levine DP, Murray BE, J Rybak M, Talan DA, Chambers HF. Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children. *Clin Infect Dis.*, **52**, e18-55 (2011).
- 21) 抗菌薬 TDM ガイドライン, 日本化学療法学会／日本 TDM 学会, 2012 年 8 月
- 22) 抗菌薬 TDM ガイドライン改訂版, 日本化学療法学会／日本 TDM 学会, 2016 年 6 月

- 23) Imai S, Yamada T, Ishiguro N, Miyamoto T, Kagami K, Tomiyama N, Niinuma Y, Nagasaki D, Suzuki K, Yamagami A, Kasashi K, Kobayashi M, Iseki K. Validating the Effectiveness of Switching the Vancomycin TDM Analysis Software Based on the Predictive Accuracy. *Yakugaku Zasshi*, **137**, 1185-92 (2017).
- 24) Shouval R, Labopin M, Bondi O, Mishan-Shamay H, Shimoni A, Ciceri F, Esteve J, Giebel S, Gorin NC, Schmid C, Polge E, Aljurf M, Kroger N, Craddock C, Bacigalupo A, Cornelissen JJ, Baron F, Unger R, Nagler A, Mohty M. Prediction of Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation Mortality 100 Days After Transplantation Using a Machine Learning Algorithm: A European Group for Blood and Marrow Transplantation Acute Leukemia Working Party Retrospective Data Mining Study. *J Clin Oncol.*, **33**, 3144-51 (2015).
- 25) LeBlanc M, Crowley J. A review of tree-based prognostic models. *Cancer Treat Res.*, **75**, 113-24 (1995).
- 26) Hall RG 2nd, Hazlewood KA, Brouse SD, Giuliano CA, Haase KK, Frei CR, Forcade NA, Bell T, Bedimo RJ, Alvarez CA. Empiric guideline-recommended weight-based vancomycin dosing and nephrotoxicity rates in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a retrospective cohort study. *BMC Pharmacol Toxicol.*, **14**, 12 (2013).
- 27) Takahashi H, Mori M. Characteristics and significance of criteria for obesity disease in Japan 2011. *Nihon Rinsho*, **71**, 257-61 (2013).

- 28) Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*, **16**, 31-41 (1976).
- 29) Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis.*, **49**, 325-7 (2009).
- 30) Rodríguez AH, Avilés-Jurado FX, Díaz E, Schuetz P, Trefler SI, Solé-Violán J, Cordero L, Vidaur L, Estella Á, Pozo Laderas JC, Socías L, Vergara JC, Zaragoza R, Bonastre J, Guerrero JE, Suberviola B, Cilloniz C, Restrepo MI, Martín-Loeches I. Procalcitonin (PCT) levels for ruling-out bacterial coinfection in ICU patients with influenza: A CHAID decision-tree analysis. *J Infect.*, **72**, 143-51 (2016).
- 31) Lo-Ciganic W, Zgibor JC, Ruppert K, Arena VC, Stone RA. Identifying type 1 and type 2 diabetic cases using administrative data: a tree-structured model. *J Diabetes Sci Technol.*, **5**, 486-93 (2011).
- 32) Hosmer DW, Lemeshow S. “*Applied Logistic Regression, Second Edition*”, ed by Wiley & Sons, Inc., New York (2005).

- 33) McCabe RM, Grutsch JF, Braun DP, Nutakki SB. Fatigue as a Driver of Overall Quality of Life in Cancer Patients. *PLoS One*, **10**, e0130023 (2015).
- 34) Carreno JJ, Kenney RM, Lomaestro B. Vancomycin-associated renal dysfunction: where are we now? *Pharmacotherapy*, **34**, 1259-68 (2014).
- 35) Smythe M, Hoffman J, Kizy K, Dmuchowski C. Estimating creatinine clearance in elderly patients with low serum creatinine concentrations. *Am J Hosp Pharm.*, **51**, 198-204 (1994).
- 36) Winter ME. “*Creatinine Clearance. The 3rd Edition of Basic Clinical Pharmacokinetics*”, ed by Applied Therapeutics, Inc., Vancouver (1994).
- 37) Melillo P, Izzo R, Orrico A, Scala P, Attanasio M, Mirra M, De Luca N, Pecchia L. Automatic prediction of cardiovascular and cerebrovascular events using heart rate variability analysis. *PLoS One*, **10**, e0118504 (2015).
- 38) Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, Rodvold KA, Goldstein EJ, Baron EJ, O'Neill PJ, Chow AW, Dellinger EP, Eachempati SR, Gorbach S, Hilfiker M, May AK, Nathens AB, Sawyer RG, Bartlett JG. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.*, **50**, 133-64 (2010).

- 39) Choi YC, Saw S, Soliman D, Bingham AL, Pontiggia L, Hunter K, Chuang L, Siemianowski LA, Ereshefsky B, Hollands JM. Intravenous vancomycin is associated with the development of nephrotoxicity in patients with class III obesity. *Ann. Pharmacother.*, **51**. 937-44 (2017).
- 40) Hammond DA, Smith MN, Li C, Hayes SM, Lusardi K, Bookstaver PB. Systematic Review and Meta-Analysis of Acute Kidney Injury Associated with Concomitant Vancomycin and Piperacillin/tazobactam. *Clin. Infect. Dis.*, **64**, 666-74 (2017).
- 41) Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr.*, **96**, 644-7 (2007).
- 42) Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, Srinivasan A, Dellit TH, Falck-Ytter YT, Fishman NO, Hamilton CW, Jenkins TC, Lipsett PA, Malani PN, May LS, Moran GJ, Neuhauser MM, Newland JG, Ohl CA, Samore MH, Seo SK, Trivedi KK. Implementing an antibiotic stewardship program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin. Infect. Dis.*, **62**, e51-e77 (2016).
- 43) Yamada T, Kagami K, Imai S, Akizawa K, Iwasaki S, Fukumoto T, Ishiguro N, Iseki K. Improved Clinical Outcomes in Patients with Positive Blood Culture by Proactive Intervention of Antimicrobial Use-Impact of Antimicrobial Stewardship Program Implementation on Clinical Practice. *Yakugaku Zasshi*, **137**, 917-25 (2017).

- 44) Tomonari A, Iseki T, Takahashi S, Ooi J, Yamada T, Takasugi K, Nagamura F, Uchimaru K, Tojo A, Asano S. Ganciclovir-related neutropenia after preemptive therapy for cytomegalovirus infection: comparison between cord blood and bone marrow transplantation. *Ann Hematol.*, **83**, 573-7 (2004).
- 45) Merigan TC, Renlund DG, Keay S, Bristow MR, Starnes V, O'Connell JB, Resta S, Dunn D, Gamberg P, Ratkovec RM. A controlled trial of ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after heart transplantation. *N Engl J Med.*, **326**, 1182-6 (1992).
- 46) Winston DJ, Wirin D, Shaked A, Busuttil RW. Randomised comparison of ganciclovir and high-dose acyclovir for long-term cytomegalovirus prophylaxis in liver-transplant recipients. *Lancet*, **346**, 69-74 (1995).
- 47) Duncan SR, Grgurich WF, Iacono AT, Burckart GJ, Yousem SA, Paradis IL, Williams PA, Johnson BA, Griffith BP. A comparison of ganciclovir and acyclovir to prevent cytomegalovirus after lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.*, **150**, 146-52 (1994).
- 48) Richard AL, Pamela C, Victor F. Morbidity and toxic effects associated with ganciclovir or foscarnet therapy in a randomized cytomegalovirus retinitis trial. Studies of ocular complications of AIDS Research Group, in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *Arch Intern Med.*, **155**, 65-74 (1995).

- 49) Sommadossi JP, Carlisle R. Toxicity of 3'-azido-3'-deoxythymidine and 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine for normal human hematopoietic progenitor cells in vitro. *Antimicrob Agents Chemother.*, **31**, 452-4 (1987).
- 50) Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant.*, **15**, 1143-238 (2009).
- 51) Moses AV, Williams S, Heneveld ML, Strussenberg J, Rarick M, Loveless M, Bagby G, Nelson JA. Human immunodeficiency virus infection of bone marrow endothelium reduces induction of stromal hematopoietic growth factors. *Blood*, **87**, 919-25 (1996).
- 52) Ullmann AJ, Schmidt-Hieber M, Bertz H, Heinz WJ, Kiehl M, Krüger W, Mousset S, Neuburger S, Neumann S, Penack O, Silling G, Vehreschild JJ, Einsele H, Maschmeyer G. Infectious diseases in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: prevention and prophylaxis strategy guidelines 2016. *Ann Hematol.*, **95**, 1435-55 (2016).
- 53) Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol.*, **49**, 1373-9 (1996).

論文目録

本論文は以下の原著論文をもとに作成した。

Shungo Imai, Takehiro Yamada, Kumiko Kasashi, Masaki Kobayashi, Ken Iseki.

Usefulness of a decision tree model for the analysis of adverse drug reactions: Evaluation of a risk prediction model of vancomycin-associated nephrotoxicity constructed using a data mining procedure. *J Eval Clin Pract.*, **23**, 1240-6 (2017).

今井俊吾, 山田武宏, 小林正紀, 笠師久美子, 井関 健.

データマイニング手法を用いたガンシクロビル誘発性好中球減少症の要因分析.
医療薬学, **43**, 552-562 (2017).

謝 辞

本研究を遂行し学位論文を作成するにあたり終始ご懇篤なご指導・ご鞭撻を賜りました北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 井関 健教授に深く御礼申し上げます。

また、本論文の副査としてご審査を賜りました北海道大学大学院薬学研究院臨床薬物動態解析学研究室 菅原 満教授、同研究室 武隈洋准教授、ならびに北海道大学病院薬剤部 小林正紀准教授に厚く感謝致します。

さらに研究遂行にあたり終始ご指導を頂きました北海道大学病院薬剤部 山田 武宏准教授、東北大学病院薬剤部 山口 浩明准教授、北海道大学病院薬剤部 笠 師 久美子博士、北海道大学大学院薬学研究院臨床薬剤学研究室 鳴海 克哉助教、同研究室 古堅 彩子助教に謹んで感謝申し上げます。

慶應義塾大学薬学部在学時にご指導を賜り、本研究遂行のための礎を作っていただきました慶應義塾大学薬学部病院薬学講座 望月 眞弓教授、慶應義塾大学薬学部医薬品情報学講座 橋口 正行准教授に深く感謝致します。

研究環境の維持など、多くの面でご助力いただきました臨床薬剤学研究室のすべての方々に深く感謝致します。また、多忙な業務の中、研究を継続できるようにご配慮いただきました北海道大学病院薬剤部のスタッフの方々に御礼申し上げます。

最後に、多くの部分で支えになってくださった両親 今井 明作・真利子、妻子 香菜絵・彩加里ならびに家族・親戚の皆様に深く感謝申し上げます。