



Title	機械学習を利用したバンコマイシンの腎機能障害発現リスクおよび投与量推定を目的とするモデルの構築 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	宮井, 貴之
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(臨床薬学)
Dissertation Number	甲第15327号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89859
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takayuki_Miyai_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(臨床薬学) 氏 名 宮井 貴之

学 位 論 文 題 名

機械学習を利用したバンコマイシンの腎機能障害発現リスク
および投与量推定を目的とするモデルの構築

バンコマイシン (VCM) は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症等の治療で汎用される。VCM は有効性向上、副作用リスク減少を目的に治療薬物モニタリング (TDM) が推奨される。特に投与開始時において患者背景に応じた副作用発現リスク推定、あるいは推奨血中濃度を達成する投与設計が求められる。そこで膨大なデータからモデルを見出す手法である機械学習に焦点を当て、簡便な推定ツールの構築を目指した。機械学習の一つである決定木分析は変数の組み合わせ毎に示された結果がフローチャートの要領で把握可能な階層構造として表され、簡便に活用される。これまでに決定木分析で構築されたモデルは、単施設研究であり、投与開始時の利用を想定したモデル構築に必要な標準投与量での開始症例数が限られたこと、ガイドラインが推奨する血中濃度-時間曲線下面積 (AUC) に対応していないことが課題に挙げられた。また、VCM の腎機能障害 (VIN) は、小児患者でも成人患者同様にそのリスク推定は重要であるが、0-1 歳など成長過程別に評価した報告はほとんど無い。

本研究では、多施設共同研究の収集データに決定木分析を実施し、投与開始時の VCM の急性腎機能障害 (AKI) 発現リスク、ならびに血中濃度変動要因の組み合わせを考慮した定常状態の AUC 400-600 mg·hr/L を達成する維持投与量の推定モデルを構築するとともに、医療ビッグデータを活用し、0-1 歳小児患者の VIN リスク要因分析を実施した。

VCM の AKI 発現リスク推定モデルを構築するために、2011 年 11 月から 2019 年 3 月の間に VCM が標準的な投与量で点滴静注された入院患者を調査した。AKI は Kidney disease: Improving global outcomes 基準で判定した。対象患者 1,733 例中、843 例が解析対象に含まれ、115 例が AKI に該当した。単変量ロジスティック回帰分析にて $p < 0.2$ であった心不全、併用薬 [フロセミド、アムホテリシン B (AMPH-B)、昇圧剤、ピペラシリン-タゾバクタム (TAZ/PIPC)]、Body Mass index (BMI) ≥ 30 kg/m² の 6 変数を独立変数とした多変量ロジスティック回帰分析を実施した。その結果、併用薬 (フロセミド、AMPH-B、昇圧剤、TAZ/PIPC) の 4 変数で有意差が示された。Hosmer-Lemeshow test の結果、 $p = 0.454$ であり、モデルの適合度は良好と判断した。さらに、単変量ロジスティック回帰分析で $p < 0.2$ であった 6 変数を独立変数として chi-squared automatic interaction detection algorithm による決定木分析も実施した。その結果、3 つの分岐点 (昇圧剤併用、TAZ/PIPC 併用、BMI ≥ 30 kg/m²) と 4 つのサブグループを有するモデルが構築された。サブグループの AKI の発現割合は 9.34-36.8% であり、10 分割交差検証法で算出した誤分類リスクは $13.9 \pm 1.2\%$ であった。決定木分析と多変量ロジスティック回帰分析の精度は、それぞれ 86.4% と 86.5% であった。構築したモデルは、多施設共同研究の実施と標準的な投与量で開始された患者を対象としたため、外的、内的妥当性が確保された。また、リスク因子の組み合わせを視覚的に判断しやすく、医師、薬剤師による治療方針の決定に繋がるツールとしての有用性が期待できる。

続いて定常状態の AUC 400-600 mg·hr/L を達成する維持投与量推定モデルを構築するために、2011 年 11 月から 2019 年 3 月の間に VCM が点滴静注され、トラフ値ならびに投与後 1 点

(ピーク値など)の血中濃度が測定された入院患者を調査した。VCMの血中濃度に影響する因子を収集し、AUCはPractical AUC guided TDM for vancomycin ver.1.2で算出した。1,380例中822例を解析対象とし、構築データと検証データが8:2になるようランダムに分割した。AUC 500 mg·hr/Lを達成する補正投与量を従属変数に、年齢、推算糸球体濾過量 (eGFR)、BMI < 18.5 kg/m²、BMI ≥ 25 kg/m²、併用薬を独立変数として Classification and Regression Tree algorithmにより決定木分析を実施した。構築データ (661例)は最大5回分割され、13個の末端サブグループが含まれた。eGFR、年齢、BMI ≥ 25 kg/m²の組み合わせで示された推奨投与量は17.6–59.4 mg/kg/dayであった。検証データ (161例)において、AUC 400–600 mg·hr/Lの割合は54.7%であった。さらに、AUC < 400 mg·hr/L、> 600 mg·hr/Lの割合は、それぞれ18.0%、27.3%であった。AUC 500 mg·hr/Lとモデルの予測AUCの差に基づく平均絶対予測誤差 (MAE)は26.7%であり、既報のノモグラムと同等以上の精度を示した。決定木分析により、目標AUCを達成する維持投与量に影響する要因と、その組み合わせに応じた至適投与量を明らかにした。本モデルは薬剤師や医師によるVCMの初回投与設計の一助となる可能性を有する。

最後に0–1歳の小児患者におけるVINのリスク要因分析を実施するために160の医療機関、約2,000万人の診療情報データが含まれるRWDデータベースを利用した。2000年から2020年までの間にVCMが投与された入院患者のうち、除外基準に該当しない446例を解析対象とした。VINは2つの基準で定義した。基準1は、VCM投与期間中に血清クレアチニン (Scr) が基準値に対して0.5 mg/dL以上または50%以上増加した場合、基準2はVCM投与期間中にScrが7日以内に50%以上または2日以内にScrが0.3 mg/dL以上増加した場合と定義した。446例のうち基準1と2に該当するVIN患者はそれぞれ33例、58例であった。基準1において、単変量ロジスティック回帰分析で $p < 0.05$ であった抽出項目はVCM濃度 ≥ 20 mg/L、併用薬 (AMPH-B、TAZ/PIPC、昇圧剤、硝酸薬)であり、多変量ロジスティック回帰分析では硝酸薬を除く4項目で有意差が示された。基準2において、単変量ロジスティック回帰分析で $p < 0.05$ であった抽出項目は心不全、VCM濃度 ≥ 20 mg/L、併用薬 (ループ系利尿薬、昇圧剤)であり、多変量ロジスティック回帰分析では昇圧剤併用のみ有意差が示された。これまで報告されていない0–1歳小児患者のVINリスク要因分析を実施し、2つの基準で昇圧剤の併用がVIN発現リスクに強く影響する可能性を見出し、小児患者におけるVINリスク推定モデル構築のためのエビデンスとして本結果が活用できると期待される。

投与設計や副作用発現リスク推定における機械学習の活用事例は少なく、モデル構築における機械学習法の選択は検討を要する。臨床活用を目指したモデル検証の実施が今後の課題である。