HOKKAIDO UNIVERSITY

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_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 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

審査担当者　主査　教 授　菅原　満
副査　教 授　小林正紀
副査　講 師　佐藤夕紀
副査　専任講師　今井俊吾（慶應義塾大学薬学部）

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

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、有効性向上や副作用発現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の発現リスク推定、あるいは推奨血中濃度を達成するための投与設計が求められる。

申請者はまず、多施設共同研究により収集した大量のデータを用いた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) 発現リスク推定モデル、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・h/L を達成する維持投与量の推定モデル構築を進めた。単変量解析で $p < 0.2$ であった 6 変数を独立変数として chi-squared automatic interaction detection algorithm による決定木分析を実施した。その結果、 3 つの分岐点 (昇圧剤併用、TAZ/PIPC 併用、BMI ≥ 30 kg/m^2) と 4 つのサブグループを有するモデルが構築された。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ており、また、リスク因子の組み合わせを視覚的に判断しやすい、医師、薬剤師による治療方針の決定に繋がる有用性の高いツールとなることが期待される。

続いて定常状態の AUC 400–600 mg・h/L を達成する維持投与量推定モデルを構築するために、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 AUC を算出するとともに血中濃度に影響する因子を収集した。AUC 500 mg・h/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/m^2、BMI ≥ 25 kg/m^2、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。決定木分析を用いた本研究により、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りえる成果であると評価する。

申請者はさらに、RWD データベースを利用して 0－1 歳の小児患者における VIN のリスク要因分析を実施した。まず、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、あるいは 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て単変量ロジスティック回帰分析を実施した。続いて、$p < 0.05$ であった抽出項目を名義変数とする多変量ロジスティック回帰分析によって、0－1 歳小児患者を対象とした VIN 発現リスクに強く影響しうる、これまで報告されていない因子を見出した。この成果は、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活用できるものと期待される。

４人の審査担当者による審査の結果、本論文は学位論文の水準に達しており、申請者は博士（臨床薬学）を受けるに十分な知識と能力を有しているものと認めた。