

令和 3 年 4 月 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2020

課題番号：19K23791

研究課題名(和文) 決定木分析を用いた副作用発現リスク推定モデル構築に向けた基盤研究

研究課題名(英文) Construction of a risk prediction model of adverse drug reactions using decision tree analysis

研究代表者

今井 俊吾 (Imai, Shungo)

北海道大学・薬学研究院・助教

研究者番号：40845070

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：データマイニング手法の一つである決定木分析を用いて、医療者が簡単に「個々の患者の副作用発現リスク」を評価可能なモデル構築を目指した。対象は、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌感染症の治療薬であるバンコマイシンによる腎機能障害とした。北海道内4施設を協力医療機関とする多施設共同研究の遂行により、より一般化可能なバンコマイシンによる腎機能障害リスクの推定モデルの構築に成功した。また、構築したモデルの精度は良好であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で構築したリスク推定モデルの活用により、医療者はバンコマイシンの投与開始前に、個々の患者に応じた腎機能障害発現リスクを簡便かつ定量的に推定可能となる。すなわち、本モデルは「ハイリスク患者に対して他剤への変更や頻回な副作用モニタリングを実施する」などの医療者の意思決定を支援するツールとなり得る。決定木分析を用いたアプローチは他の薬剤や副作用に広く応用可能である。そのため、本研究で見出された知見は、より安全な薬物療法の提供のためのツール開発に活用可能である。

研究成果の概要(英文)：Using a typical data mining technique called decision tree (DT) analysis, we aimed at constructing a prediction model that enables medical professionals to easily estimate the risk of adverse drug reactions in individual patients. In this study, we estimated the risk of nephrotoxicity caused by vancomycin, an antibiotic commonly used to treat methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection. Being a multicentric study involving four hospitals in Hokkaido, we succeeded in constructing a more generalized model for estimating the vancomycin associated nephrotoxicity risk. Prediction with the developed DT model was accurate.

研究分野：医療薬学

キーワード：決定木分析 データマイニング バンコマイシン 腎機能障害

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

データマイニングの代表的な手法の一つである決定木 (decision tree ; DT) モデルは、フローチャート状の構造を持ち、利用者は複数の要因の組み合わせを考慮したイベントの発現割合を簡便かつ定量的に評価できる。これまでに申請者は、DT 解析を用いた副作用発現リスク推定モデルを構築し、その有用性を明らかにしてきた。

しかしながら、これまで構築した DT モデルはいずれも単施設で構築しており、外的妥当性の観点から限界を有する。

2. 研究の目的

本研究では、先行研究の限界を解決し、より臨床で活用可能な副作用発現リスク推定モデルを構築することを目的として、多施設共同後ろ向き観察研究を実施する。対象薬剤ならびに副作用は、先行研究において検討してきた「バンコマイシン (VCM) による腎機能障害」とする。加えて、構築された DT モデルの精度を評価することで、モデルの検証を行う。このことで、DT 解析を用いた副作用発現割合推定モデル構築の基盤となるエビデンスを創出することを目指す。

3. 研究の方法

北海道内の協力医療機関 4 施設において、対象期間中に VCM が標準的な投与量 (Thomson AH et al. 2009) で 3 日以上投与され、治療薬物モニタリング (TDM) が実施された患者を対象とした。除外基準は、透析患者、VCM 投与前に腎機能障害が発現した患者、周術期の患者、欠損データを有する患者とした。

患者データは既報の腎機能障害発現リスク因子のうち、VCM 投与前に評価可能なものを選択した。腎機能障害の発現は、Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) の基準に基づき定義した。

統計解析として、まず、腎機能障害発現有無を従属変数とした単変量解析で $P < 0.2$ となるリスク因子を抽出した。これらのリスク因子に対して、DT 解析ならびに多変量ロジスティック回帰分析を実施した。DT 解析のアルゴリズムは chi-squared automatic interaction detection (CHAID) 法を採用した。モデルの検証として、DT 解析ならびに多変量ロジスティック回帰分析の精度を比較した。

4. 研究成果

対象期間に VCM が投与された 1,733 例のうち、解析対象患者は 843 例であった (図 1)。843 例のうち、腎機能障害は 115 例 (13.6%) に発現した。

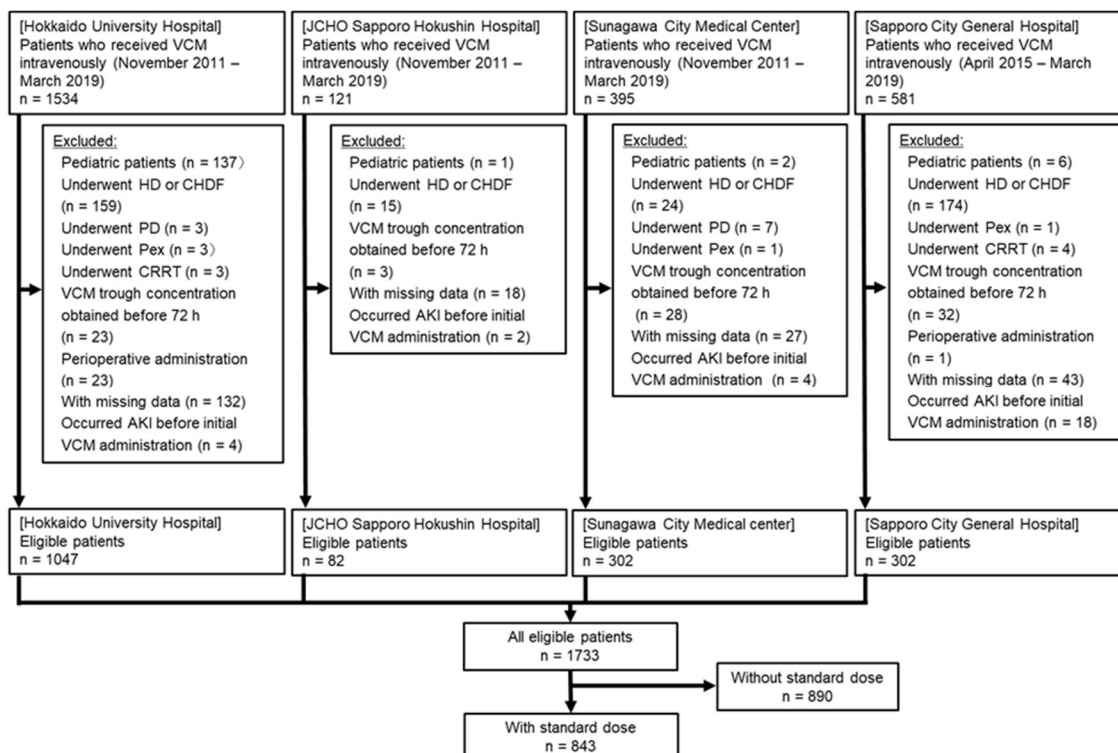


図 1 患者抽出フローチャート

単変量解析で $P < 0.2$ となった因子に対して、多変量ロジスティック回帰分析を実施したところ、フロセミド併用、アムホテリシン B 併用、昇圧薬併用、タゾバクタム/ピペラシリン併用、BMI 30 以上が腎機能障害発現に関連するリスク因子として抽出された (表 1)。

表 1. 単変量解析および多変量解析

Independent variable	OR	OR (95% CI)	p-value	OR	OR (95% CI)	p-value
Type of infection of infective endocarditis	1.41	0.30-6.63	0.660	-	-	-
Underlying disease						
Heart disease	2.21	1.17-4.18	0.015 [†]	1.54	0.77-3.07	0.227
Diabetes	1.29	0.82-2.02	0.265	-	-	-
Hypertension	1.12	0.73-1.73	0.594	-	-	-
Cancer	0.85	0.57-1.26	0.417	-	-	-
Concomitant medications						
NSAIDs	1.04	0.68-1.59	0.861	-	-	-
Furosemide	2.22	1.44-3.44	0.001 [†]	1.74	1.09-2.76	0.021 [*]
Aminoglycosides	1.59	0.33-7.60	0.559	-	-	-
AMPH-B	10.99	2.59-46.61	0.001 [†]	9.32	2.07-41.71	0.004 [*]
Vasopressor drugs	4.78	2.89-7.72	< 0.001 [†]	3.68	2.20-6.18	< 0.001 [*]
TAZ/PIPC	2.00	1.22-3.25	0.006 [†]	1.73	1.03-2.91	0.038 [*]
Nitric acid-based medicine	1.29	0.59-2.82	0.531	-	-	-
Tacrolimus	1.33	0.54-3.27	0.539	-	-	-
BMI \geq 30	2.05	0.94-4.44	0.070 [†]	1.95	0.87-4.39	0.105
CCr < 86.6	1.05	0.64-1.71	0.855	-	-	-

Abbreviations: AKI: acute kidney injury, OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval, NSAIDs: non-steroidal anti-inflammatory drugs, AMPH-B: amphotericin B, TAZ/PIPC: tazobactam/piperacillin, BMI: body mass index, CCr: creatinine clearance.

†: $p < 0.2$ were included in the multiple analysis.

* $p < 0.05$ were considered statistically significant.

単変量解析において $P < 0.2$ となった因子に対して、DT 分析を実施したところ、3 つの予測変数が抽出され、ツリーは 4 つのサブグループに枝分かれした (図 2)。腎機能障害発現と最も関連の強いリスク因子として、昇圧薬併用が抽出され、昇圧薬併用患者における腎機能障害発現割合は 36.8%であった。昇圧薬非併用患者において、タゾバクタム/ピペラシリン併用が 2 つ目のリスク因子として抽出され、タゾバクタム/ピペラシリン併用患者における腎機能障害発現割合は 18.6%であった。タゾバクタム/ピペラシリン非併用患者において、BMI が 3 つ目のリスク因子として抽出され、BMI 30 以上の患者では腎機能障害発現割合は 22.2%、30 未満の患者では 9.34%だった。

モデルの精度は DT 解析で 86.4%、ロジスティック回帰分析で 86.5%であった。

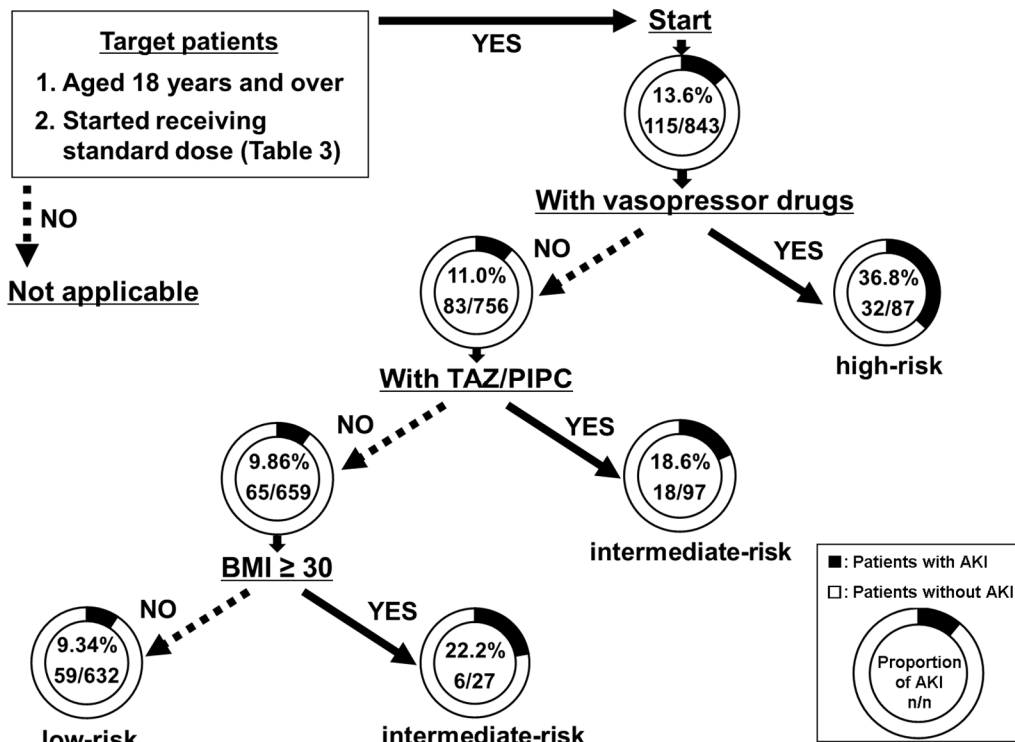


図 2. 構築された DT モデル

以上の結果から、医療者が VCM の投与開始前に腎機能障害のリスクを推定できるモデル構築に成功した。また、本研究は北海道内 4 施設における多施設共同研究として実施したことから、より外的妥当性の高いモデルが構築できたと考えられる。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程度であったものの、既報と比較して良好な値であった。

DT 分析を用いたアプローチは他の薬剤や副作用に広く応用可能である。そのため、本研究で見出された知見は、より安全な薬物療法の提供のためのツール開発に広く活用可能である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyai Takayuki, Imai Shungo, Kashiwagi Hitoshi, Sato Yuki, Kadomura Shota, Yoshida Kenji, Yoshimura Eri, Teraya Toshiaki, Tsujimoto Takashi, Kawamoto Yukari, Itoh Tatsuya, Ueno Hidefumi, Goto Yoshikazu, Takekuma Yoh, Sugawara Mitsuru	4. 巻 9
2. 論文標題 A Risk Prediction Flowchart of Vancomycin-Induced Acute Kidney Injury to Use When Starting Vancomycin Administration: A Multicenter Retrospective Study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Antibiotics	6. 最初と最後の頁 920 ~ 920
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/antibiotics9120920	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 宮井貴之、今井俊吾、菅原 満
2. 発表標題 バンコマイシンによる腎機能障害リスクを投与開始前に推定するためのフローチャートの構築 ~ 感染症診療におけるデータマイニング手法の活用 ~
3. 学会等名 日本薬学会第141年会（招待講演）
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------