

抗菌薬適正使用における効果指標の評価：多変量時系列解析と因果推論を用いた新規アプローチ

Assessment of Quality Measures in Antimicrobial Stewardship: A Novel Approach Using Multivariate Time-series Analysis and Causal Inference

令和 3 年度入学

村上 修太郎 (Murakami, Shutaro)

目次

1	抗菌薬適正使用について	5
1.1	抗菌薬適正使用とサーベイランスについて	5
1.2	抗菌薬適正使用と薬剤師の役割	6
1.3	抗菌薬使用量について	8
1.4	バンコマイシン関連の急性腎障害	12
2	時系列解析について	15
3	多変量時系列解析モデルを用いた 2 つの抗菌薬使用量の評価指標の検 討	18
3.1	目的	18
3.2	方法	18
3.3	結果	23
3.4	考察	31
3.5	小括	34
4	バンコマイシン関連の急性腎障害がもたらす臨床的・経済的影響の評 価	35
4.1	目的	35
4.2	方法	35
4.3	結果	40
4.4	考察	51
4.5	小括	54
5	総括	55
6	謝辞	60
7	引用文献	61
8	補足資料	77

略語

本文中以下の用語は下記のように略記した。

AIC: Akaike Information Criterion

AKI: Acute Kidney Injury

AMR: Antimicrobial Resistance

AR: Autoregressive

ASC: Antibiotic Spectrum Coverage

ASI: Antibiotic Spectrum Index

ASP: Antimicrobial Stewardship Program

ATC/DDD: Anatomical Therapeutic Chemical/ Defined Daily Dose

ATE: Average Treatment Effect

ATT: Average Treatment Effect on Treated

AUC: Area Under the Curve

AUR: Antimicrobial Use and Resistance

CDI: *Clostridioides difficile* Infection

CI: Confidence Interval

CRE: Carbapenem Resistant Enterobacterales

DASC: Days of Antibiotic Spectrum Coverage

DMC: Direct Medical Cost

DOT: Days of Therapy

DP: Days-Present

DPC: Diagnosis Procedure Combination

ESBL: Extended-Spectrum β -Lactamase

FEVD: Forecast Error Variance Decomposition

GEE: Generalized Estimating Equation

ICU: Intensive Care Unit

IRF: Impulse Response Function

JMDC: Japan Medical Data Center

KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes

LOS: Length of Stay

MDV: Medical Data Vision

MRSA: Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

NHSN: National Healthcare Safety Network

NSAIDs: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs

PAF: Prospective Audit with Feedback

PD: Patient-Days

PDPS: Per-Diem Payment System

RECORD-PE: REporting of studies Conducted using Observational
Routinely-collected health Data for PharmacoEpidemiology

SCr: Serum Creatinine

SMD: Standardized Mean Difference

TDM: Therapeutic Drug Monitoring

TTE: Target Trial Emulation

VAR: Vector Autoregressive

WHO: World Health Organization

1 抗菌薬適正使用について

1.1 抗菌薬適正使用とサーベイランスについて

抗菌薬適正使用は、抗菌薬の用量、治療期間、投与経路も含めて最適な抗菌薬レジメンの選択を促進することによって、1) 感染症の確実な治癒、2) 副作用発現を回避した安全な治癒、3) 薬剤耐性菌の発現と蔓延の抑制・感受性回復、4) 患者ケアにおける資源利用の適正化、の 4 つを成就することと定義される(1)。もし、こうした適正使用の取り組みがなされなければ、薬剤耐性菌による年間死亡者数は悪性腫瘍による年間死亡者数を大きく上回り、2050 年には世界で年間 1000 万人に上ると推計される衝撃的なレポートも発表されている(2)。日本においても、こうした薬剤耐性(AMR)に対する脅威に対抗するべく、AMR 対策アクションプランという国家施策による行動計画が策定され、抗菌薬適正使用を含めて様々な取り組みがなされている(3)。

抗菌薬適正使用の推進のためには、サーベイランスが必須であり、とりわけ抗菌薬使用状況を適切に把握することが求められる。サーベイランスは、医療関連感染症・薬剤耐性菌・副作用の発生などを予防し、改善させることが目的で、医療の質向上の根幹となるものである。サーベイランスの評価法で最も有名で世界的に受け入れられているものが、表 A に示すような 1980 年に米国の A. Donabedian によって提唱された、医療の質の評価法の枠組みである(4)。これには様々な評価法の種類が存在するが、抗菌薬使用量はこのうちのプロセス指標に含まれ、薬剤耐性菌や副作用の発生状況・院内死亡率や在院日数などはアウトカム指標に含まれる。この枠組みは、抗菌薬適正使用に関わる様々な効果指標のサーベイランスの際に非常に有用な考え方である。

サーベイランスによって初めて、真に改善すべき指標であるアウトカム

指標や、これを改善し得る可能性が高いプロセス指標の平時の状況を客観的に把握することができる。その後、データに基づいて介入すべき問題点を見定め、綿密な抗菌薬適正使用に関するプログラム（ASP）を計画した上で介入を実施し、介入後の評価やフィードバックを行い、アウトカム指標やプロセス指標の悪化の防止や改善につなげることができる。

表 A. 医療の質の評価法

測定の種類	通常の測定方法	例
Structural (構造)	利用可能な資源を定量化 【提供する側の特徴】	医療従事者数、病院ベッド数、教育、 <u>介入の種類(感染症治療のモニタリングとフィードバック (PAF)、TDM)</u>
Process (過程)	希望する結果を達成する為に必要なステップを定量化 【提供されたものによる効果】	<u>抗菌薬の使用量</u> 、治療期間、De-escalation/初期治療のミスマッチ
Outcome (結果)	希望する結果がどの程度満たされているかを定量化 【患者に対する影響】	<u>死亡率、在院日数、副作用発生頻度</u> <u>医療費、薬剤耐性頻度</u>

1.2 抗菌薬適正使用と薬剤師の役割

ASP チームにおいて、薬剤師は感染症専門医と共にチームの共同リーダーとして重要な役割を担っており、感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック（PAF）、バンコマイシンやアミノグリコシド系抗菌薬の therapeutic drug monitoring（TDM）、抗菌薬使用状況のモニタリングなどは薬剤師が主導して果たすべき役割である(1, 5, 6)。PAF とは、カルバペネム系抗菌薬のような特定の広域抗菌薬を一定期間使用している患者に対して、必要があれば抗菌薬の狭域化や中止を主治医へ直接推奨し、抗菌薬適正使用を促す介入手法である。この際、事前に定めている適正使用基準を考慮すると同時に、感染症の診断名、現病歴、抗菌薬使用歴、培養歴、

アレルギー・副作用歴、臨床状況を踏まえて、各種感染症疾患のガイドラインなども参照し、その使用抗菌薬の選択や治療期間の適切性を評価していく。介入は薬剤師や医師を中心とする多職種チームが行い、抗菌薬適正使用に関するガイドラインでもその活動の核となる手法とされている(1)。これらの介入を通して、抗菌薬処方の適切性が向上し、抗菌薬の使用量やコスト、薬剤耐性菌の発生率の低減が示されている(7-9)。しかし、日本では欧米諸国と比べて ASP 活動に割ける人員がフルタイム当量として 20～25%程度とかなり少ない(10-12)。さらに、日本を含むアジア諸国は ASP を実行するにあたって、サーベイランスによる抗菌薬使用量や各種アウトカム指標の疫学的なデータが不足している(5, 13)。こうした人員や疫学的データの少なさは、病院管理者や処方権者である医師の抗菌薬の誤使用に関連する問題への認識の低さを助長し、効果的な ASP を計画立案・展開するための大きな障壁となっている。

このような状況を是正するためには、本邦における質の高い疫学的なデータを集積・評価・公表していくことが強く求められる。また、筆者が感染領域を専門とする臨床薬剤師として様々な業務に従事し、多くの研究結果やデータを扱う中でも、外挿性の観点から日本での質の高いデータの必要性を感じている。特に、上述した中で、薬剤師の中心的な役割として位置づけられる、PAF、抗菌薬使用状況のモニタリング、バンコマイシンの TDM については業務時間の多くを割いてきており、これらの領域に本研究では着目した。PAF はガイドラインで最も推奨度の高い ASP の手法の一つで本邦でも広く行われており、筆者が働く病院でも、2014 年 4 月から、日本と米国の感染症専門医資格を有する医師とともに実施している。その結果として、当病院において院内死亡率や在院日数などのアウトカムに悪影響を与えることなく、抗菌薬使用量の低減を示した研究や、変更提

案の拒否があった場合の要因の探索などの研究結果も公表し、耐性菌の発生頻度も低い状況で推移している(12, 14)。抗菌薬使用状況は、薬剤部門のシステムに集積しているアクセスもしやすい情報で研究の素地は比較的整っており、抗菌薬使用量を主要アウトカムとした研究結果も過去に複数公表している(15-17)。TDM の中でもバンコマイシンは主要対象薬剤であり、投与量設計を初めとした適正使用活動を日常業務として行う中で、いくつかの研究結果を公表している(15, 18)。

その中で、PAF での活動状況を抗菌薬使用量でモニタリングし、この使用量と薬剤耐性菌の発生頻度などのアウトカム指標との関連を日常的に評価しているが、未だに理想的な抗菌薬使用量の指標はない。現在の指標では評価が難しい PAF での抗菌薬の狭域化に関する活動状況を適切に客観的に評価でき、かつ、薬剤耐性菌の発生をより良く予測できるような抗菌薬使用量の効果指標の開発や評価が必要である。さらに、バンコマイシンの TDM を行う中で、臨床上しばしば急性腎障害 (AKI) となる症例に遭遇し、投与量設計に難渋し、不幸な転帰を辿ることがある。バンコマイシンに関連する AKI は、数々の先行研究で検討されているが、院内死亡率や在院日数などのアウトカム悪化に関する推定値はばらつきが大きく、単純な群間比較のみをした研究も多い。バンコマイシン関連の AKI による影響を正確に定量化することは、病院管理者や処方医師のバンコマイシンの負の側面を正しく認識し、その処方行動を変容することにもつながり得る。

以上より、病院内の PAF を含めた抗菌薬適正使用の重要な指標である抗菌薬使用量の評価と、バンコマイシンの最も注意を要する副作用の AKI が与える臨床的・経済的影響をより正確に評価することで、日常業務における質の高い臨床判断の根拠として資することを目的に本研究を行った。

1.3 プロセス指標である抗菌薬使用量について

抗菌薬使用量を正確に把握することは、様々な指標がこれまで提案されてきている。1957 年に旧西ドイツで開発されたサリドマイドによる薬害事件が発生したことに端を発し、世界保健機関（World Health Organization: WHO）が薬剤使用量の定義のために国際的な統一指標の必要性を訴え、ATC/DDD（anatomical therapeutic chemical/ defined daily dose）システムを用いた薬剤使用量評価が開発され、これを抗菌薬にも適用して抗菌薬使用量の指標として広く浸透していった(19)。その後、ATC/DDD システムの欠点の克服を試みるために、現在は patient-days (PD) で調整した days of therapy (DOT) による評価指標がしばしば用いられている(1, 20, 21)。最近では、PD が入院日や退院日を除外する可能性があり、患者のリスク曝露時間を過小評価することを避けるために、入院日や退院日を除外しない days-present (DP) という概念も提唱されている(22)。DOT は、抗菌薬使用量を投与日とそうでない日を 1 と 0 の二値変数としてカウントする方法である（表 B）(21, 23)。例えば、セフトリアキソン 2g を 1 日 1 回で 2 週間投与すれば DOT= 14、ピペラシリン/タゾバクタム 4.5g を 1 日 4 回で 2 週間投与すれば DOT= 14、バンコマイシン 500mg を維持透析患者に週 3 回で 2 週間投与すれば DOT= 6 となる。このように、1 日当たりの投与量や抗菌薬の種類に依らず、投与していれば DOT= 1、投与なしなら DOT= 0 となる。米国の National Healthcare Safety Network (NHSN) の最新の Antimicrobial Use and Resistance (AUR) モジュールでは、静脈注射製剤の抗菌薬の使用量を評価するために DOT を分子、DP を分母とすることが推奨されている(23)。

ただし、DOT の最大の欠点は抗菌薬のスペクトラムを一切考慮していない点である。広域抗菌薬の使用量増加と薬剤耐性菌の発生頻度との関連

が想定されている中で、これが DOT での明確な欠点である。近年この限界点を克服するために、DOT と抗菌薬スペクトラムに関するデータを組み合わせた antibiotic spectrum index (ASI) や days of antibiotic spectrum coverage (DASC) が開発された(24, 25)。ASI は対象となる微生物の種類の選定基準が不明確であるが、DASC は先行研究と複数の専門家の意見に基づき、微生物のカテゴリーを野生型と獲得耐性菌(基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生 Enterobacterales、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、ペニシリン耐性肺炎球菌 (PRSP)、バンコマイシン耐性腸球菌 (VRE)、カルバペネム耐性 Enterobacterales (CRE)) に論理的に分類して抗菌薬スペクトラムを考慮しているため(表 B)、他の新しい指標よりも優れている。これにより、新規抗菌薬が登場して薬剤耐性の疫学状況が変化しない限り、表 B に示すような抗菌薬スペクトラムのスコアである antibiotic spectrum coverage (ASC) score を見直す必要性が最小限に抑えられており、DASC は ASI よりも頑健なスコアリング方法である。各抗菌薬がカバーする微生物の多さによって ASC score が広域抗菌薬なら点数が高く、狭域抗菌薬なら点数が低くなる。表 B にピペラシリン/タゾバクタムの ASC score を示す。微生物のカテゴリーを野生型と耐性菌に大別し、それぞれ 11 個と 5 個のサブカテゴリーに分類された中で、抗菌薬の微生物に対する活性の有無を、この計 16 個のサブカテゴリー内で 0 と 1 の二値変数でカウントし、合計したものを ASC score としている。ピペラシリン/タゾバクタムは ASC score が 11 であり、緑膿菌を始めとして 11 のサブカテゴリーの微生物に活性がある広域抗菌薬であるが、MRSA のような一部の微生物には活性がないことを表 B では示している。次に、表 C に示すように、ピペラシリン/タゾバクタムを 3 日間投与し、セフトリアキソン + メトロニダゾールの併用療法 3 日間へ狭域化した場合を考える。この場

合、DOT では 3 から 6 へ増加するが、DASC では 33 から 24 へと減少し、適切に狭域化を捉えることができる。しかし、新規指標であるがゆえ、DASC に基づく抗菌薬使用量は、プロセス指標としてアウトカム指標との関連や、長期的な傾向を把握する病院のベンチマークとして十分に評価されていない点が問題である。

表 B. ASC score の一例（ピペラシリン/タゾバクタム）

スペクトラムスコア	微生物カテゴリーによるスペクトラム表														耐性菌				
	野生型																		
	S. aureus	Streptococcus spp.	E. faecalis	Anaerobes (Oral)	B. fragilis	Moraxella / H. influenzae	E. coli / K. pneumoniae	Enterobacter / Serratia / Citrobacter	P. aeruginosa	A. baumannii	Atypical	ESBL	MRSA	PRSP	VRE	CRE			
Piperacillin/tazobactam	11	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0			

表 C. DOT と DASC の違い

Metrics	Antimicrobials	d1	d2	d3	d4	d5	d6	Subtotal	Total
DOT	Piperacillin/tazobactam	1	1	1				3	9
	Ceftriaxone + Metronidazole				2	2	2	6	
DASC	Piperacillin/tazobactam	11	11	11				33	57
	Ceftriaxone + Metronidazole				8	8	8	24	

ASC score → Piperacillin/tazobactam: 11, Ceftriaxone: 6, Metronidazole: 2

その一方、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌との間の関連は想定されているものの、その複雑な因果関係は完全には解明されていない。従来の回帰モデル（ $Y_i = \alpha + \beta X_i + \varepsilon$ 、 α ：定数項、 β ：係数、 ε ：攪乱項）では、 Y_i （アウトカム指標の薬剤耐性菌発生率）と X_i （プロセス指標の抗菌薬使用量）の間の因果関係が固定され、かつ、 X_i の抗菌薬使用量の月次データ間に相関がないことを前提としているため、特に、時系列データを分析する場合にはこれらの関係を適切に評価することができない。抗菌薬使用量や薬剤耐性菌発生率は、過去の値の影響を受けて現在の値は実現する可能性が非

常に高く、自己相関が想定されるからである。従来の回帰モデルでこのような自己相関を無視した解析を行うことによって、上記の X_i の係数である β の不偏性や一致性を失うといった問題や、本来は有意でないのに β の見せかけの有意性の問題が生じてしまう。

以上より、病院のベンチマークとして長期的トレンドを把握するため、新規指標である DASC と既存指標の DOT を比較検証することを一つの研究とした。その際、既存の回帰モデルの限界を克服する、自己相関を考慮した時系列解析（詳細は 2. 時系列解析について、を参照）を適用した。

1.4 バンコマイシン関連の急性腎障害

バンコマイシンは、重症のグラム陽性菌感染症、特にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌（MRSA）の治療に極めて重要である。カテーテル関連血流感染症や手術部位感染等での医療関連感染症で広く用いられており、急性期病院での使用率は 20～70%に及ぶ(26-29)。抗菌薬治療の開始前に採取された培養検体が 48 時間後に陰性である場合、99.8%の確率で陰性のままであり、72 時間を超えて治療を継続することは特別な状況を前提としている(30)。例えば、合併症のない MRSA 菌血症では 4 週間以上、感染性心内膜炎や骨髄炎等の合併症がある場合には 6 週間以上の治療が標準的な治療期間である。しかし、適応がない症例への使用や、標準治療期間を超えるような過剰な抗菌薬使用は有害事象につながる(31, 32)。特に、急性腎障害（AKI）は、バンコマイシン関連有害事象の中で最も懸念されるものの一つであり、典型的には治療開始後中央値で 4～5 日で 5～43%の発生率で起こるとされている(33-35)。軽度の AKI 症例でさえ、院内死亡率の上昇、入院期間の延長、医療費の増加と関連し、米国の一部の研究によれば、AKI により患者 1 人あたり 8,000～145,000 ドルの病院費用が追加

され、このような背景から投与期間が 3～5 日を超える場合は TDM が推奨されている(34-39)。

バンコマイシン関連 AKI が患者転帰に及ぼす影響を調査した研究では、交絡因子の不十分な制御、不十分なデザイン、著しく不適切な医療費分析などの様々な問題があり、一部の研究では院内死亡率がオッズ比で 4 程度、在院日数はハザード比で 1.5 程度と定量化されているものの、単純な群間比較をしているだけの研究が多い(36, 37, 40)。特に、医療費に関する分析は、AKI 発症群と非発症群の直接比較をしておらず、適切な確率分布であるガンマ分布を想定した分析もしていないものがほとんどである(37, 39)。したがって、これらの先行研究でバンコマイシン関連 AKI が及ぼす影響を正確に捉えられているとは言い難い。さらに、日本のような高齢化社会に関する経済データは特に乏しく、この人口層に医療サービスを提供する病院へ先行研究の知見を外挿することは難しい(41)。日本の人口の 28%以上が 65 歳以上であり、2040 年までにその割合は 35%に達すると予想されている(42, 43)。したがって、日本は高齢化社会が孕んでいるバンコマイシン関連 AKI が及ぼす影響を検討するための理想的な環境を有しているといえる。

本研究では、より頑健な因果推論を行うため、target trial emulation(TTE)の枠組みを用いた。TTE とは、仮想の理想的な無作為化比較試験を設定し、これを模倣することによって観察研究の質向上を目指し、生じるバイアスを認知してこれらを克服した研究デザインを組んでいくものである。特に、患者組み入れ基準日、フォローアップ開始日、および群間の割り付け日、この 3 つの時間軸と基準を理想的な無作為化比較試験を意識して明確に定義することが重要である(44, 45)。さらに、一般化可能性を向上させるために、構成集団の異なる 2 つの本邦の包括的な大規模データベースの

データを使用した。これらの大規模データベースに対して TTE の枠組みを用いることによって、先行研究での解析方法よりもバンコマイシン関連の AKI リスクを信頼性の高い推定値として提供することができる。

高齢患者へのバンコマイシン投与は、生理的な腎機能の低下、慢性疾患の有病率の増加、多岐にわたる併用薬、および、その他の年齢関連の生理学的変化により特別な課題を有し、これらが AKI リスクを相乗的に増加させる可能性がある。これらの課題を考慮した AKI 発症の影響を正確に評価するための本邦における大規模データベースの分析は、日本を始めとした高齢化社会に直面している先進国諸国に、バンコマイシンに関する抗菌薬適正使用をさらに推進するためにも不可欠であると考えられる。

2. 時系列解析について

固定的な因果関係を持たない時系列分析は、回帰モデル ($Y_i = \alpha + \beta X_i + \varepsilon$ 、 α : 定数項、 β : 係数、 ε : 攪乱項) における X_i の過去の変数の影響や、 Y_i と X_i が互いに関連する可能性のある時系列的な背景を考慮し、これらの変数間の関係を評価するのに適している。最も基本的な時系列解析モデルは 1 変数の自己回帰: autoregressive (AR) のモデルであり、AR モデルは「過去の自分自身のデータ」をモデルに組み込むことで自己相関を表現し、数式としては $AR(p): y_t = C + \sum_{i=1}^p \phi_i y_{t-i} + e_t$ と表される (p : 何時点前の過去のデータを用いるか (ラグ変数)、 y_t : 興味の対象となる変数、 C : 定数項、 ϕ_i : 係数、 e_t : 攪乱項)。この自己相関を組み込むことによって、緩徐に変動する因子については数式上で考慮されることになる(46)。

本研究で用いる多変量時系列解析としてのベクトル自己回帰 (VAR) 解析でのモデルは、この AR モデルを多変数に拡張したモデルであり、マクロ経済学において多変量システムの動的挙動を理解するために使用されてきたが(47, 48)、先のページ 11 で述べた従来の回帰モデルの限界を克服し、時系列の文脈で効果的に機能する可能性がある。1 変数の AR モデルと異なる点は、1 点目は、2 変数の VAR (1) モデルを考えた下記式において、 y_t と z_t のデータ間の関連を自己相関も考慮して検証することができる点である。さらに、 y_t に関する [A] 式に自分自身以外にも z_t の過去のデータも組み込み、また、 z_t に関する [B] 式に自分自身以外にも y_t の過去のデータも組み込み、モデル化していることで因果関係をこれらの数式上で固定せず、検証することができる。2 点目は、被説明変数である y_t と z_t の式の並び順がデータ間の関連を考察する上で重要になってくるということである。これは、コレスキー分解という手法を用いて再帰的 VAR モデルを採用した場合に特に注意が必要であり、 y_t が z_t より因果的に先行するように

配置する必要がある(47, 49)。この状況では、同じ月の y_t の変動は z_t に影響を与えるが、その逆は当てはまらずに検証できない。このモデルは、さらなる多変量・多ラグのモデルにも容易に拡張できる。

$$\begin{cases} y_t = a_{10} + a_{11}y_{t-1} + a_{12}z_{t-1} + e_{1t} \cdots [A] \\ z_t = a_{20} + a_{21}y_{t-1} + a_{22}z_{t-1} + e_{2t} \cdots [B] \end{cases}$$

VAR 解析は、グレンジャー因果性検定、インパルス応答関数 (IRF)、予測誤差分散分解 (FEVD) によって、複数の変数間の動的相関を評価することを目的としている(47-49)。グレンジャー因果性検定は、 y_t に関する [A] 式において、自分自身のラグ値： y_{t-1} の他に、別の変数 z_t のラグ値： z_{t-1} を組み入れることで、 y_t の予測精度が向上するかどうか（平均二乗誤差が小さくなるかどうか）を定性的に判断する。このグレンジャー因果性検定は、これらの変数の配置順序に依存しない。IRF は、[A] の y_t の式での (e_{1t} に関する) 1 単位分のショックが、[B] の z_t に関する式での経時的な動的影響にどのような影響を与えるかを定量的に示す。FEVD は、[A] の y_t の式での (e_{1t} に関する) ショックに対して各変数の寄与度を定量化するものである。IRF と FEVD の 2 つは変数の順序に依存するため、注意が必要である。

これまでの具体例として、抗菌薬使用量と薬剤耐性菌の発生頻度の 2 変数を本 VAR モデルに適用した場合を考える。 y_t が 7 月の抗菌薬使用量、 y_{t-1} が 6 月の抗菌薬使用量、 z_t が 7 月の薬剤耐性菌発生頻度、 z_{t-1} が 6 月の薬剤耐性菌発生頻度とする。この場合、[B] 式は 7 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) を考えており、6 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_{t-1}) と 6 月の抗菌薬使用量 (y_{t-1}) を組み込んでモデル化している。グレンジャー因果性検定は、[B] 式の 7 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) の予測モデルにおいて、6 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_{t-1}) だけを用いた時に比べて、6 月の抗菌薬使用量 (y_{t-1}) も組み込んだ時の方が、平均二乗誤差が小さくなって予測精度が

向上するかどうかを定性的に検証している。また、IRF は、[B]の 7 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) に関する式において、[A]の 7 月の抗菌薬使用量 (y_t) に関する式での 1 単位分のショックがゼロ時点で生じた場合、7 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) がゼロ時点も含めて 1 か月ごとにどのような変動が経時的に生じるかを定量的に検証している。この場合、薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) のベースラインは、構築した VAR モデルで推測している数値であり、特に変動がなければ、ベースラインのまま推移することを前提としている。また、7 月の抗菌薬使用量 (y_t) から 7 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) の方向への経時的な動的影響は検証できるが、7 月の薬剤耐性菌発生頻度 (z_t) から 7 月の抗菌薬使用量 (y_t) の方向の検証はできないことは先に述べた通りである。

VAR モデルは先行研究で、抗菌薬消費量と耐性菌の関係のみを実証するために使用された(50)。しかし、VAR モデルの本来の性質を考えると抗菌薬適正使用の活動状況、抗菌薬使用量、微生物学的データの 3 つの関係を一つの枠組みで分析できる可能性がある。PAF を含む抗菌薬適正使用の推進によって抗菌薬使用量が低減し、抗菌薬使用量の増加によって薬剤耐性菌の増加が懸念される。これらは本来相互に関連し合いながら、経時的に過去の自分自身の影響、過去の他の変数の影響も受けていると考える方が自然である。

3 多変量時系列解析モデルを用いた2つの抗菌薬使用量の評価指標の検討

3.1 目的

本研究では、多変量時系列解析として VAR 解析という新規手法を用いて、第三次医療機関における8年間に及ぶ長期間の静脈抗菌薬での Days of Therapy (DOT) と Days of Antibiotic Spectrum Coverage (DASC) がベンチマークとしてどのような挙動を示すか検証する。これら2つのプロセス指標の抗菌薬使用量指標のどちらが、構造指標である抗菌薬適正使用に関するプログラム (ASP) の有効性の評価に有用で、アウトカム指標である薬剤耐性菌の発生率の予測に有用か、これら3変数の時系列データ同士の関連について自己相関を考慮した VAR 解析で分析を行った。

3.2 方法

研究設定

本研究は、東京都立多摩総合医療センター（790床の第三次医療機関）で実施した後方視的観察研究である。少なくとも1種類の抗菌薬の静脈内投与を受けたすべての入院患者を対象とし、2014年4月から2022年3月までのレセプト上の月次投薬記録から病院全体の抗菌薬静脈内投与量データを入手した。月次 DOT と days-present (DP) は National Healthcare Safety Network (NHSN) の Antimicrobial Use and Resistance (AUR) モジュールによる定義を用いて計算し、抗菌薬使用量の評価指標は1,000 DP あたりで表した(23)。月次 DASC は、先行研究におけるすべてのカテゴリーの Antibiotic Spectrum Coverage (ASC) スコアを合計して算出し、1,000 DP あたりで調整した(25)。先行文献で ASC スコアが確立されていない抗菌薬（セフォペラゾン/スルバクタム、セフメタゾール、フロモキシセフ、ア

ルベカシン、テイコプラニン、パズフロキサシン）は、ASP の臨床薬剤師（S.M.）と感染症専門医（H.H.）の議論を経てスコア化した(51-56)。アミカシンの ASC スコアも上記のプロセスで carbapenem-resistant Enterobacterales (CRE)セクションを修正することにより 8 から 9 に修正された（表 1）。

表 1. 新規 antibiotic spectrum coverage (ASC) スコア

Spectrum by microorganism category																			
		Wild type												Antimicrobial-resistant					
Antibiotics class	Antibiotics	ASC score ^a	<i>S. aureus</i>	<i>Streptococcus</i> spp.	<i>E. faecalis</i>	Anaerobes (Oral)	<i>B. fragilis</i>	<i>Moraxella</i> /	<i>E. coli</i> /	<i>Enterobacter</i> /	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	Atypical	ESBL	MRSA	PRSP	VRE	CRE	
								<i>H. influenzae</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Serratia</i> /									
										<i>Citrobacter</i>									
Aminoglycoside	Amikacin/amikacin liposomal	9	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	
	Arbekacin	9	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1	
β-lactam/β-lactamase inhibitor combination	Cefoperazone-sulbactam	10	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	
	Cefmetazole	7	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	Flomoxef	7	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
Glycopeptide	Teicoplanin	5	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	
Fluoroquinolone	Pazufloxacin	9	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	

略語:

A. baumannii, *Acinetobacter baumannii*; *B. fragilis*, *Bacteroides fragilis*; CRE, carbapenem-resistant Enterobacterales; *E. coli*, *Escherichia coli*; *E. faecalis*, *Enterococcus faecalis*; ESBL, extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales; *H. influenzae*; *Haemophilus influenzae*; *K. pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*; MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; *P. aeruginosa*, *Pseudomonas aeruginosa*; PRSP, penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*; *S. aureus*, *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*.

多摩総合医療センターにおける抗菌薬管理

当病院では、カルバペネム系薬およびピペラシリン/タゾバクタムを 72

時間以上投与された入院患者を対象とした ASP の一環として、週 1 回の感染症治療早期からのモニタリングとフィードバック (PAF) が 2014 年 4 月から実施された。PAF は多職種チームによって管理され、研究期間を通じて継続された。ASP の有効性の指標として、不適切な抗菌薬使用に対して PAF による推奨が受け入れられた患者の割合に関する月次データを収集した。PAF の実施期間中、カルバペネム系抗菌薬およびピペラシリン/タゾバクタム系抗菌薬の投与を受けている入院患者の適切性が評価され、不適切な抗菌薬使用が認められた場合には、抗菌薬療法を変更または中止するよう主治医チームに電話で連絡した。主治医チームが 72 時間以内に必要な修正を行った場合、提案は受け入れられたとみなした。臨床薬剤師 (S.M.) はこの情報をデータ収集フォームに前向きに記録した(12)。

データ収集

10,000 patient-days (PD) 当たりの *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI)、1,000 PD 当たりの表現型検査 (ディスク拡散法またはブロスマイクログライキューション法) により検出された基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生 Enterobacterales、1,000 PD 当たりのメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) など、毎月の発生密度のデータは、すべての培養から微生物学的データとして収集した。さらに、当病院では多剤耐性菌がほとんど検出されていないため、ガイドラインを用いて、以下の定義に従って全培養物から 2 種の薬剤耐性グラム陰性菌の発生密度を決定した(57, 58)。まず薬剤耐性緑膿菌は、以下の 2 つ以上のカテゴリーのうち少なくとも 1 つの抗菌薬に非感受性であることと定義した： 1) セファロスポリン系抗緑膿菌 (セフトジジム、セフェピム)、2) ピペラシリン、ピペラシリン/タゾバクタム、3) アズトレオナム、4) フルオロキノロン系抗

菌薬（シプロフロキサシン、レボフロキサシン）、5) アミノグリコシド系抗菌薬（アミカシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン）、6) カルバペネム系抗菌薬（イミペネム、メロペネム）。次に、ESBL 産生菌とカルバペネム耐性菌を除く特定の薬剤耐性 Enterobacterales は、以下の 2 つ以上のカテゴリーのうち少なくとも 1 つの抗菌薬に非感受性であることと定義した：1) スペクトル拡張型セファロスポリン（第 3 世代および第 4 世代セファロスポリン：セフトリアキソン、セフォタキシム、セフトジジム、セフェピム）、2) ピペラシリン/タゾバクタム、3) アズトレオナム、4) フルオロキノロン系抗菌薬（シプロフロキサシン、レボフロキサシン）、5) アミノグリコシド系抗菌薬（アミカシン、トブラマイシン、ゲンタマイシン）。

ベクトル自己回帰分析

最初のベクトル自己回帰 (VAR) モデルには、DASC/DOT と DOT/1,000 DP が含まれた。次に、10 個の VAR モデルには以下の 3 つの変数を組み込んだ：PAF の受容割合、抗菌薬消費量（DOT または DASC）、微生物学的データ（CDI、ESBL、薬剤耐性緑膿菌、薬剤耐性 Enterobacterales または MRSA）である。コレスキー分解を用いて再帰的 VAR モデルを採用した(47, 49)。この方法に基づいた、ラグ 1 を有する、自己相関を持つ 2 変数方程式（式[1.1]）では、変数の順序が重要であり、特にインパルス応答関数（IRF）や予測誤差分散分解（FEVD）を評価する場合には、 y_t が z_t より因果的に先行するように配置する必要がある(47, 49)。この状況では、同じ月の y_t のインパルスは z_t に影響を与えるが、その逆は当てはまらない。このモデルは、多変量・多ラグのモデルに容易に拡張できる。したがって、DASC/DOT と DOT/1,000 DP を組み込んだ最初の VAR モデルでは、この関係が不明確であったため、変数を 2 つのパターンに配置した。

次の 10 個の VAR モデルでは、PAF は抗菌薬使用量に影響し、抗菌薬使用量は耐性の出現につながる可能性があるため、変数を PAF 受容割合、抗菌薬使用量、微生物学的データの順に配置した（図 1）（1, 50, 59, 60）。

$$\begin{cases} y_t = a_{10} + a_{11}y_{t-1} + a_{12}z_{t-1} + e_{1t} \\ z_t = a_{20} + a_{21}y_{t-1} + a_{22}z_{t-1} + e_{2t} \end{cases} \dots [1.1]$$

$$\Leftrightarrow \begin{bmatrix} y_t \\ z_t \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{10} \\ a_{20} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y_{t-1} \\ z_{t-1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} e_{1t} \\ e_{2t} \end{bmatrix} \Leftrightarrow \mathbf{x}_t = \mathbf{A}_0 + \mathbf{A}_1\mathbf{x}_{t-1} + \mathbf{e}_t \dots [1.2]$$

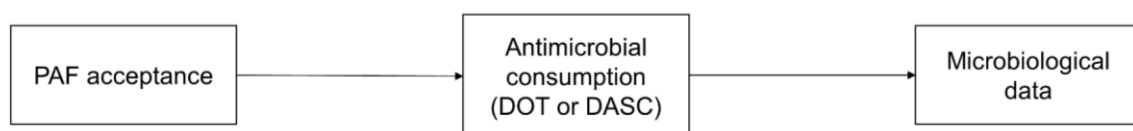


図 1. PAF 受容割合、抗菌薬使用量、微生物学的データの因果フロー

赤池の情報量規準（AIC）を使用して、VAR モデルにおけるラグの期間を推定し、これらのラグを使用して各変数が定常性過程を持っているかどうかを評価した。残差自己相関テストと安定性テストを含む VAR モデルの診断テストを実施した。再帰的 VAR モデルの妥当性を確認した後、グレンジャー因果性検定、IRF、FEVD による評価を実施した。上記 3 変数を組み込んだ VAR モデルでは、逆因果や遠位の因果の検討を避けるため、隣接する 2 つの一方方向性の変数（例えば、PAF 受容割合から抗菌薬使用量、抗菌薬使用量から微生物学的データ）の関係を評価した。さらに、DOT と DASC のどちらが優れた指標かを評価するため、各 VAR モデルにおけるこれら 2 つの指標を比較し、どちらがより多くのグレンジャー因果関係が確認され、IRF および FEVD の動態がより適切であるかを評価した。

その他の統計分析

DASC/DOT は病院で使用される抗菌薬の平均 ASC スコアを示す(25)。DASC/DOT と DOT/1,000 DP が経時的にどのように影響しあうかを調べるために、スピアマン順位相関分析を用いて互いの相関を評価し、その結果を VAR 分析の結果と比較した。すべての統計分析において、 $P < .05$ が統計的有意差を示すとみなした。すべてのデータは Stata/SE ソフトウェア、バージョン 17.0 を用いて解析した。本研究は東京都立多摩総合医療センターの審査委員会により承認された（承認番号 3-190）。

3.3 結果

抗菌薬使用量、PAF 受容割合および微生物学的データの推移

図 2 に DOT/1,000 DP と DASC/1,000 DP を用いた抗菌薬使用量の推移を示す。図 3 は、PAF 受容割合と 5 つの菌の発生率の推移を示す。

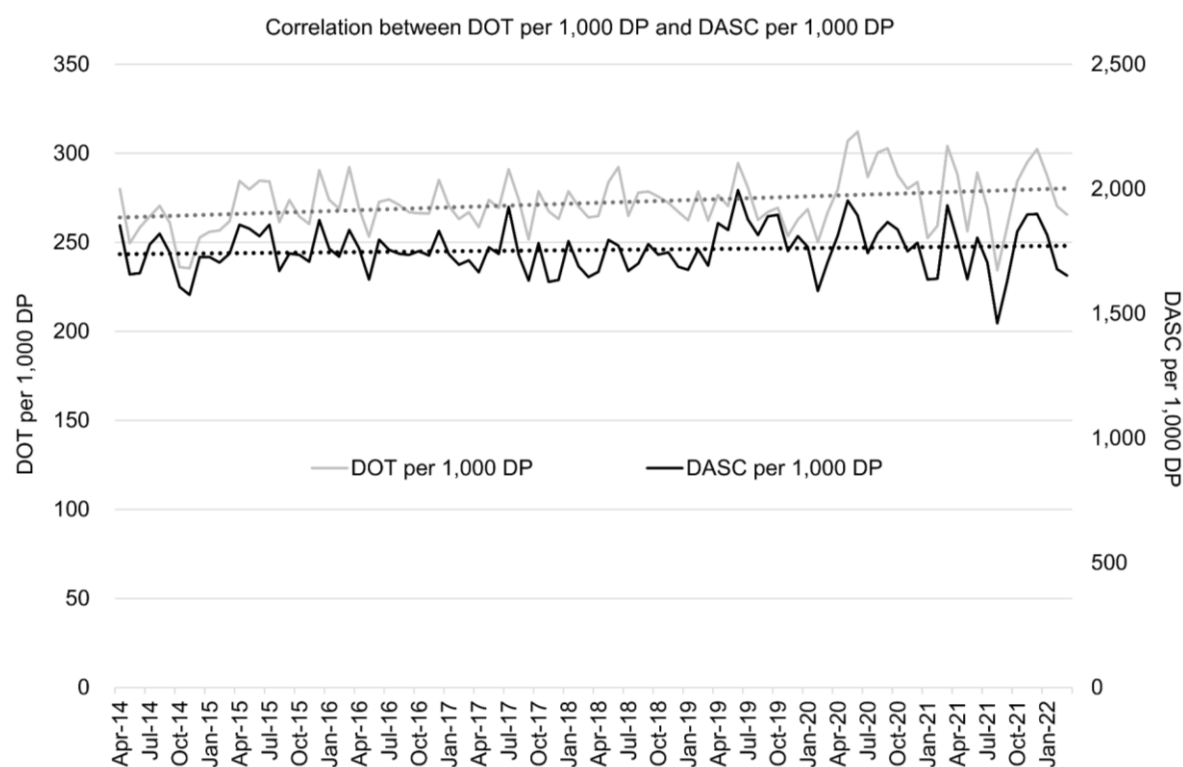


図 2. DOT/1,000 DP と DASC/1,000 DP を用いた抗菌薬使用量の変化

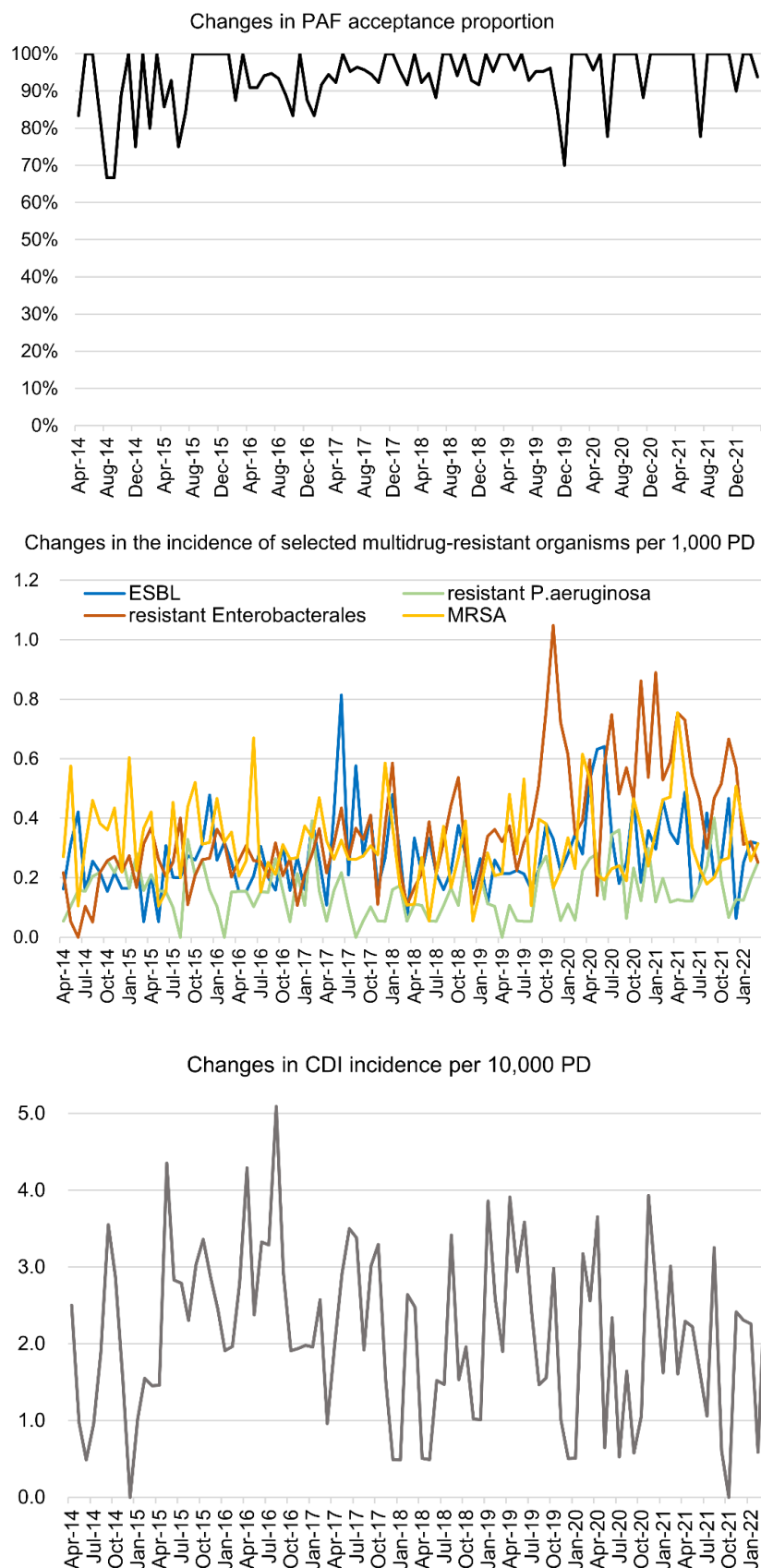


図 3. PAF 受容割合の変化（上段）と 5 つの 1,000 DP あたりの微生物学的データの変化（CDI のみ 10,000 DP あたり）（中段と下段）

DASC/DOT の推移および DASC/DOT と DOT/1,000 DP の関係

図 4 は、2019 年 3 月から 2020 年 1 月にかけての DASC/DOT の上昇傾向を示している。DASC/DOT から DOT/1,000 DP の順序で配置した VAR モデルと、DOT/1,000 DP から DASC/DOT の順序で配置した VAR モデル、2 変数の配置順が異なる各 VAR モデルについて、AIC は 5 ラグを優先し、それぞれのモデルで妥当性が確認された。DASC/DOT と DOT/1,000 DP の間には負の相関があったが（スピアマン順位相関検定、 $\rho = -0.58$ [$P < 0.001$])、グレンジャー因果性検定では、DASC/DOT は DOT/1,000 DP の予測精度向上に寄与していたこと ($P = 0.006$) は確認されたが、その逆は確認されなかった ($P = 0.38$)。

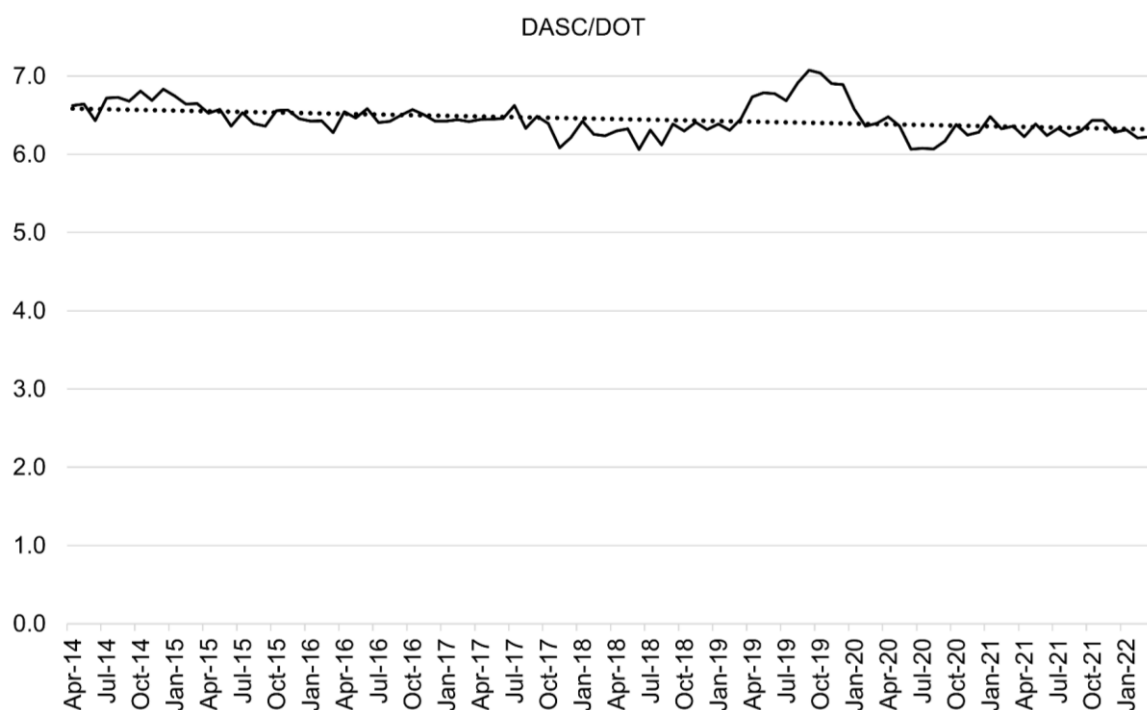


図 4. DASC/DOT の変化

VAR モデルでの PAF 受容割合、抗菌薬使用量、および微生物学的データの関係

3 つの変数を PAF 受容割合、抗菌薬使用量、微生物学的データの順に配

置し、10 個の VAR モデルを構築した。PAF 受容割合、DOT、薬剤耐性 Enterobacterales からなる VAR モデルにはラグ 2 を採用し、その他の VAR モデルには AIC に基づく妥当な長さとしてラグ 1 を採用した。診断テストから 10 個の VAR モデルの妥当性が確認された。

表 2 は、グレンジャー因果性検定の結果である。PAF 受容割合、DOT または DASC、微生物学的データを用いた VAR モデルにおいて、VAR モデル 1 と 1'、2 と 2'、3 と 3'、4 と 4'、5 と 5' は、DOT と DASC を入れ替えただけであり、それぞれ対応したモデルである。また、それぞれの VAR モデル内で、上段は PAF から DOT または DASC を、下段は DOT または DASC から微生物学的データへのグレンジャー因果を表している。すべての VAR モデルで、PAF 受容割合が DOT または DASC の抗菌薬使用量の予測に寄与することが示された。DOT または DASC のいずれも薬剤耐性緑膿菌の予測精度向上に寄与したが、薬剤耐性 Enterobacterales の予測精度向上に寄与したのは DASC のみであった。

表 2. PAF 受容割合、DOT または DASC、微生物学的データを用いた全 VAR モデルにおけるグレンジャー因果性検定結果

VAR モデル	左から右への変数方向 のグレンジャー因果	χ^2 統計量	P value	VAR モデル	左から右への変数方向 のグレンジャー因果	χ^2 統計量	P value
1	PAF → DOT	10.7	0.001	1'	PAF → DASC	5.8	0.016
	DOT → CDI	0.75	0.39		DASC → CDI	1.4	0.23
2	PAF → DOT	9.3	0.002	2'	PAF → DASC	5.1	0.025
	DOT → ESBL	1.3	0.26		DASC → ESBL	1.8	0.18
3	PAF → DOT	11.0	0.001	3'	PAF → DASC	6.1	0.014
	DOT → Resistant <i>P. aeruginosa</i>	3.9	0.049		DASC → Resistant <i>P. aeruginosa</i>	6.6	0.010
4	PAF → DOT	13.6	0.001	4'	PAF → DASC	5.4	0.021
	DOT → Resistant Enterobacterales	3.0	0.23		DASC → Resistant Enterobacterales	4.9	0.027
5	PAF → DOT	11.0	0.001	5'	PAF → DASC	5.4	0.020
	DOT → MRSA	0.10	0.75		DASC → MRSA	0.43	0.51

図 5 は、表 2 に記したグレンジャー因果性が確認された VAR モデルの IRF を示している。VAR モデル 1 の IRF は、PAF から DOT/1,000 DP への効果を表しており、これは VAR モデル 1~5 で一貫していた。同様に、VAR モデル 1' の IRF は、PAF から DASC/1,000 DP への効果を表している。IRF の図の縦軸は構築した VAR モデルでの推定値を 0 とし、変動がなければ 0 のまま推移するのが前提であった。VAR モデル 1 と 1' を比較すると、0 時点で仮想的に PAF の受容割合に 1 単位分のショック（増加）があった場合、0 時点の同一月で DASC/1,000 DP は 10.4 減少する一方、DOT/1,000 DP は変化しなかった。1 ヶ月後には DASC も DOT も増加し、その後減少して 5 ヶ月後にはゼロに収束した。VAR モデル 3 と 3' を比較すると、薬剤耐性緑膿菌に対する DOT/1,000 DP と DASC/1,000 DP の効果は類似していた。具体的には、DOT または DASC に 0 時点で仮想的に 1 単位分のショック（増加）があった場合、1 ヶ月後には薬剤耐性緑膿菌が減少し、想定された推移とは逆の結果となった。DASC/1,000 DP のみが薬剤耐性 Enterobacterales の予測精度向上に寄与したため、VAR モデル 9' に注目した。同様に 0 時点で DASC に 1 単位分のショック（増加）があった場合、1 ヶ月後に薬剤耐性 Enterobacterales が 0.033 増加し、その後減少して 9 ヶ月後にはゼロに収束した。

図 6 の FEVD は、他の変数の寄与がショックから 1 ヶ月後に増加し始め、3 ヶ月後に安定し、その後は同じレベルで推移していることを示している。ほとんどのモデルでは、他の変数の寄与率は 10% 未満であった。

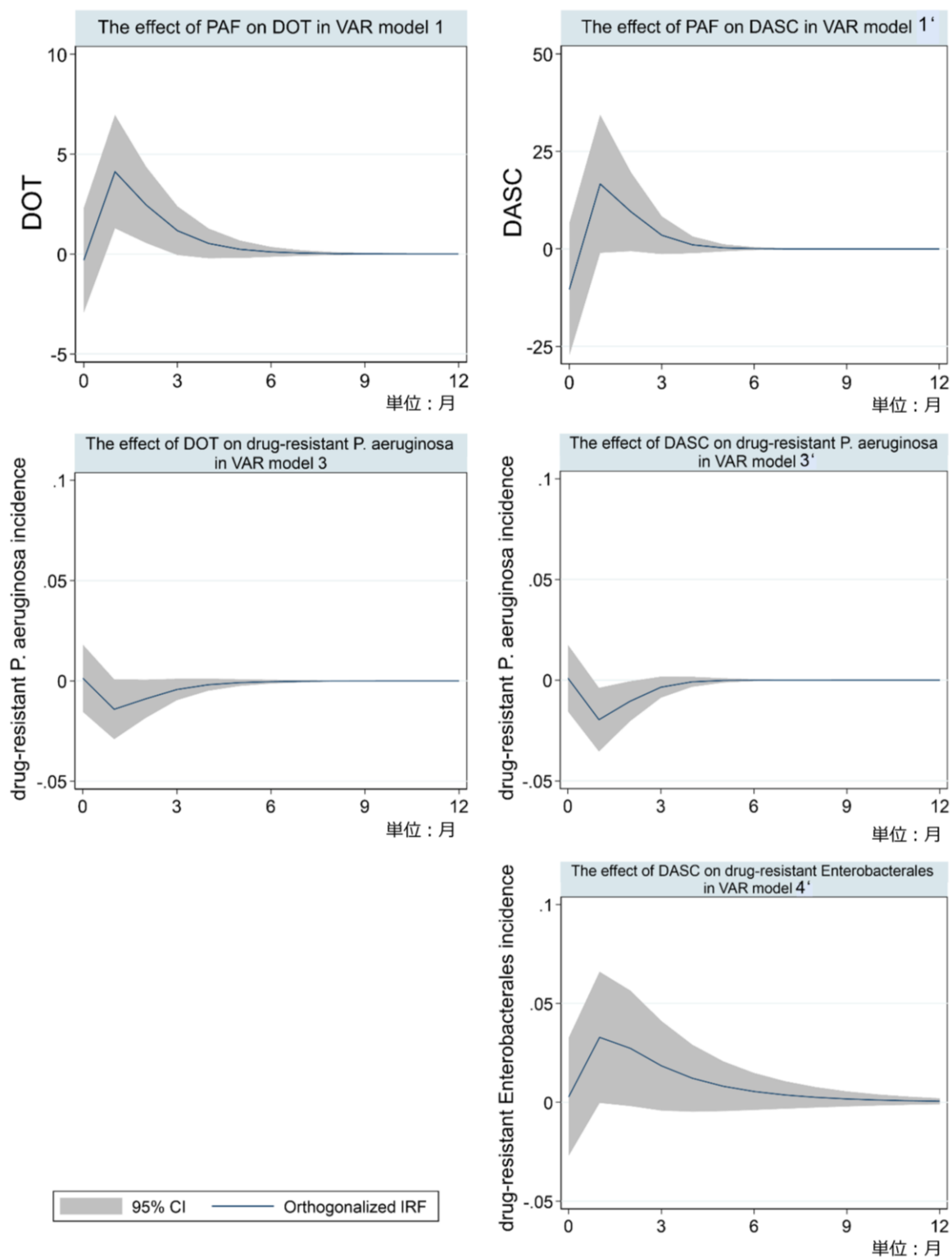


図 5. グレンジャー因果性が確認された、PAF 受容割合、抗菌薬使用量、微生物学的データの順序で配置した VAR モデルにおけるインパルス応答関数 (IRF)

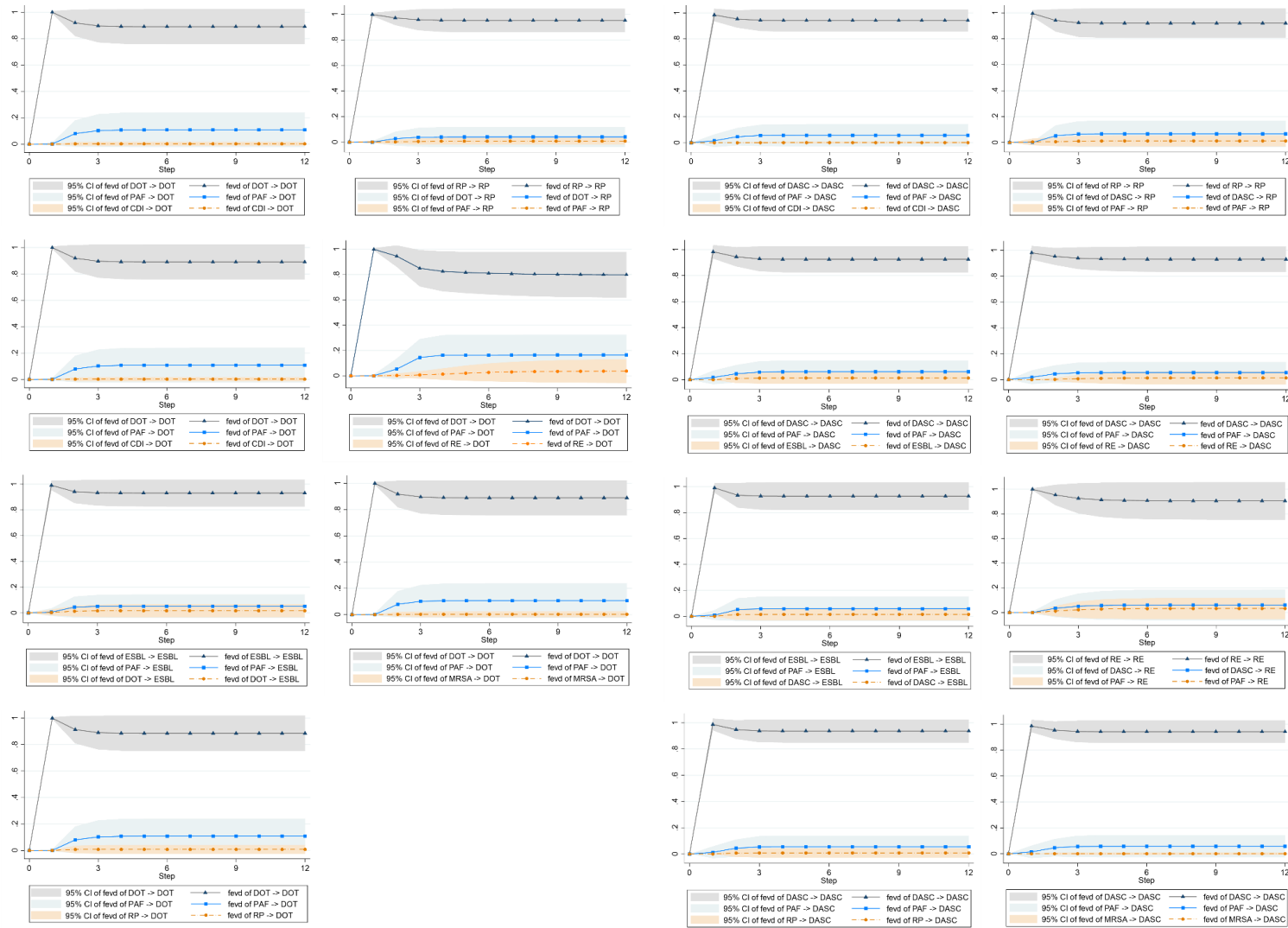


図 6. PAF 受容割合、DOT または DASC、微生物学的データの順序で配置した VAR モデルにおける予測誤差分散分解 (FEVD) (X 軸は月次時系列 (単位は月)、Y 軸は各変数の効果の寄与率を示す)

略語: FEVDs, forecast error variance decompositions; VAR, vector autoregressive; PAF, proportion of prospective audit and feedback acceptance; DOT, days of therapy per 1,000 days present; DASC, days of antibiotic spectrum coverage per 1,000 days present; CDI, incidence of *Clostridioides difficile* infection per 10,000 patient days; ESBL, incidence of extended-spectrum β -lactamase-producing Enterobacterales per 1,000 patient days; MRSA, incidence of methicillin resistant *Staphylococcus aureus* per 1,000 patient days; RP, incidence of drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* per 1,000 patient days; RE, incidence of drug resistant Enterobacterales per 1,000 patient day

3.4 考察

本研究では、PAF 受容割合、抗菌薬使用量、および微生物学的データを所定の順序で組み込んだ VAR モデルにより、DOT よりも DASC のほうが抗菌薬使用量のベンチマークとして適している可能性が示された。DASC の方が DOT と比較し、PAF 受容割合は DOT および DASC を良く予測するが、DASC の方が PAF による抗菌薬の狭域化をより適切に反映している可能性があり、また、DASC のみが薬剤耐性 Enterobacterales 発生率の予測精度の向上に寄与していることが証明された。

本研究では、VAR モデルを用いて、PAF、抗菌薬使用量、微生物学的データなどの主要な変数間の動的な相互作用を、時間的情報を保持しながら検討した。先行研究では、広域抗菌薬使用量の増加が多剤耐性菌の出現につながることを示唆されている(61, 62)。抗菌薬使用量と薬剤耐性に焦点を当てた VAR 分析を用いた別の研究では、特定の抗菌薬使用が薬剤耐性菌の出現を促進することが示された(50)。しかし、これらの研究は時系列的傾向を考慮せずにアウトカムデータを用い、抗菌薬使用量と抗菌薬耐性との時系列的関係のみを評価しているため(50, 61, 62)、解析方法には改善の余地があった。

先行研究とは対照的に(25)、本研究ではスピアマンの順位相関検定を用いて DOT と DASC/DOT の相関を示した。しかし、VAR 解析では、DASC/DOT から DOT へ方向にのみグレンジャー因果性が認められたことから、DASC/DOT のモニタリングは DOT の予測にも有用であり、DOT 単独よりも有益であることが示唆された。一方、DASC/DOT は時間の経過とともに減少傾向を示したが、2019 年には上昇傾向を示した。この一時的な DASC/DOT の急増は、日本におけるセファゾリンの全国的な不足により、当病院においてセファゾリンの代替としてセフトリアキソンを

使用する必要が生じたことが原因と思われる(63)。

PAF の受容割合、抗菌薬使用量、微生物学的データの順に変数を用いた VAR モデルにより、DASC は DOT よりも情報量の多い指標であることが示唆された。DASC は抗菌薬スペクトルをよりよく説明し、広域抗菌薬の変更または中止を促進する PAF の有効性をより正確に反映し、薬剤耐性などの病院全体のアウトカム指標についてより多くの情報を提供する可能性がある。これらの知見と DOT の限界（例えば、広域抗菌薬の単剤療法から狭域抗菌薬の併用療法への de-escalation の考慮が不十分であること）を考慮すると(25)、従来の DOT ベースのモニタリングは ASP に関連するアウトカムの評価には不十分である可能性がある。本研究は、DASC が薬剤耐性 Enterobacterales のより良い予測因子となる可能性を示したが、これは先行研究と一致している(50, 64)。例えば、セファロスポリン系抗菌薬やキノロン系抗菌薬の使用量の増加は、薬剤耐性 Enterobacterales の発生率の増加と関連していることを示した研究もある。一方、本研究では、薬剤耐性緑膿菌の発生率は DASC の増加とともに減少し、CDI、ESBL、MRSA に対する抗菌薬使用量（DOT または DASC）の影響は否定的であった。これらの結果は、抗菌薬使用と薬剤耐性の出現の間に存在すると考えられているメカニズムとは矛盾している。抗菌薬耐性の獲得は多因子性であり、完全には解明されていないが、先行研究では、一部の広域抗菌薬など特定の抗菌薬クラスへの曝露が危険因子である可能性が示されている(65-74)。病院全体の抗菌薬使用量を算出する際にこのような特定の影響を無視すると、DOT または DASC と薬剤耐性緑膿菌、CDI、ESBL、MRSA などの菌の発生率との間に変動や負の関係が認められる可能性がある。さらに、本研究で使用した再帰的 VAR モデルでは、変数の順序が逆であったり（例：微生物学的データ、抗菌薬使用量、PAF と逆の順番に

配置)、互いに離れた変数(例: PAF と微生物学的データ)であったりすると、正反対の遠位の因果関係が見出される可能性がある。このような状況では、グレンジャー因果性は、原因が結果に先行し、結果に関するユニークな情報を含んでいることを仮定しているため、結果の解釈には注意が必要である(75)。したがって、本研究ではこれらの関係は明示的に検討せず、隣接する2つの単一方向の変数の関係のみを評価した。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究は日本の単一の第三次医療機関で実施されており、感染症専門医のいる抗菌薬適正使用や感染対策が機能している病院である。したがって、結果の一般化には限界がある可能性がある。第二に、本研究は病院全体の抗菌薬消費量に焦点を当てたものであり、集中治療室のような異なる病棟間での患者背景や抗菌薬曝露密度の違いは分析されていない。第三に、ASC スコアは比較的頑健であるが、新たな多剤耐性菌が出現した場合、DASC は抗菌薬使用量の最適な指標とはならない可能性がある。また、重要な点として、抗菌薬は ASC スコアによってのみ区別され、特定の抗菌薬への曝露による選択圧の影響の違いは考慮されていない。第四に、VAR モデルを構築する際に妥当性が評価され、モデルに組み込まれていない3つの変数を除くすべての変数の挙動が攪乱項のダイナミクスで評価されたが(式[1.1]と[1.2]を参照)、変数の選択、それらの順序付けなどを含め、VAR モデリングはしばしば困難なものである(48)。さらに、抗菌薬への曝露がない場合でも耐性が生じる可能性があり(76)、耐性発現のメカニズムを説明する適切な理論は今のところ存在しない。多剤耐性菌の発生率は、手指衛生を始めとした標準予防策の遵守率、経路別感染予防策の遵守率、教育や環境衛生の状況など様々な要因によっても変動する(77)。最後に、COVID-19 は、VAR モデルで使われた変数に加えて、いくつかの未測定変数に影響を与えた可能性がある

(78)。

3.5 小括

時系列データを考慮した VAR 解析の結果、抗菌薬スペクトル情報を含む DASC は、PAF の活動状況や微生物学的データのようなアウトカム指標に関して、DOT よりも詳細な知見を提供する可能性があることがわかった。適切な手順による VAR 解析は、広範な他の病院への一般化も可能であり、ASP の最適化に必要な介入の重要な側面の特定に役立つ可能性がある。抗菌薬使用量を正確にモニタリングすることは困難であるため、PAF の活動状況を最もよく反映し、多剤耐性病原体の発生と最も強く関連する抗菌薬使用量の評価方法を決定するためには、さらなる研究が必要である。

4 バンコマイシン関連の急性腎障害がもたらす臨床的・経済的影響の評価

4.1 目的

本研究は、target trial emulation を準用し、2 つの異なる大規模な日本のデータベースに基づいた、1) 日本の高齢化人口におけるバンコマイシン関連 AKI の発生率、2) 院内死亡率および入院期間（LOS）に対する臨床的影響、3) 高度な解析手法を用いた直接医療費（DMC）の分析による経済的負担、の 3 点について推定精度の高い正確な検証をすることを目的とした。これらの知見は、高齢化する人口構成に直面している世界中の医療システムに重要な洞察を提供することが期待される。

4.2 方法

データソース

メディカル・データ・ビジョン株式会社（MDV）と JMDC 株式会社の医療機関データベース、ICD10 大分類[A00-B99]の感染症のある全患者データを使用した。MDV は、診断群分類（DPC）を用いた診療報酬支払制度（Diagnosis Procedure Combination/Per-Diem Payment System : DPC/PDPS）を使用する管理データベースで、2024 年 8 月時点で全国 500 以上の急性期病院から、あらゆる年齢層と保険種別の外来患者と入院患者 4,800 万人のデータを含んでいる(79)。JMDC の医療機関データベースは、DPC を採用している病院と採用していない病院のいずれのデータも含み、1,000 以上の急性期病院からのレセプト、電子カルテ、調査データの情報を保有している。2024 年 8 月時点で、3,800 万人の患者が JMDC データベースに登録されている(79, 80)。研究結果の一般化可能性を高めるため、MDV と JMDC の両方のデータベースを使用した。また、データセットは個人を特定できる情報に制限があった。

研究デザインと対象集団

本後ろ向きコホート研究は、実薬対照の新規ユーザーデザインを採用した。研究の推定量は、処置を受けた患者における平均処置効果（ATT）であり、AKI 非発生の反事実シナリオにおける AKI 群のアウトカムとの差を推定した。本研究は、日常的に収集された観察的健康データを用いた研究報告のための薬剤疫学（RECORD-PE）ルールに準拠し、チェックリストを用いて記載内容に漏れがないか確認した(81)。

MDV データベース（2018 年 1 月 1 日～2021 年 3 月 31 日）と JMDC データベース（2014 年 1 月 1 日～2022 年 8 月 31 日）の全患者を分析した。研究デザインダイアグラム（図 7）(82, 83)に示すように、組み入れ患者は細菌感染症に対する継続的なバンコマイシン療法を必要とする、以下の追加基準を満たした：1) 年齢 18 歳以上；2) バンコマイシン投与前 3 日以内に任意の部位からの細菌培養検査が実施；3) 4 日以上継続的なバンコマイシン投与；4) バンコマイシン投与前後に少なくとも 1 回の血清クレアチニン（SCr）測定値がある。除外基準は、1) バンコマイシン投与前の維持透析；2) 入院時のバーセル指数がない；3) 体重または身長がない；4) SCr 値が 90 パーセンタイルを超える(40)、とした。各データベースからそれぞれの研究期間中の最初のバンコマイシン投与エピソードのみを含めた。

先のページ 13 で述べた target trial emulation の枠組みに準じ、組み入れ基準日とフォローアップ開始日は、初回エピソードのバンコマイシン投与初日とした。ただし、AKI 群か否かの割り付け日はバンコマイシン投与後の最初の AKI エピソードとして定義されるため、必然的に組み入れ基準日とフォローアップ開始日から遅れる（図 7）。これに起因する入院期間の

分析における不死時間バイアスを避けるため(44)、AKI の典型的な発症期間に相当する(33)、4 日以上のバンコマイシン投与を受けた患者のみを含め、AKI 発症に関わらず治療開始から追跡した。3 日以下のバンコマイシン投与を受けた患者は除外した。表 3 にこれら Target trial emulation の情報を要約している。

表 3. Target trial とその模倣（emulation）の概略

構成要素	Target trial	Target trial emulation
組み入れ基準	組み入れ基準: - 18歳以上 - バンコマイシン投与前3日以内の任意の部位からの細菌培養検査の実施 - 4日以上継続的なバンコマイシン投与 - バンコマイシン投与前後の少なくとも1回の血清クレアチニン（SCr）の測定 除外基準: - バンコマイシン投与前の維持透析実施 - 入院時のBarthel Indexの欠如 - 体重または身長データの欠如 - SCr値が90パーセンタイルを超える患者	Target trialと同じ
治療戦略	最初のバンコマイシン投与	Prevalent user biasを防ぐため、それぞれの研究期間中に各データベースからの最初のバンコマイシン投与エピソードのみが含まれた
群間割り当て	患者はフォローアップ開始時に急性腎障害（AKI）群または非AKI群のいずれかにランダムに割り当てられた	登録された患者は、バンコマイシン開始時点での背景因子とアウトカムのバランスを取るために傾向スコアマッチングを受けた。この調整により、バンコマイシン投与後のAKI発症は準ランダム化されたと考えられた。ただし、AKI状態に基づく治療割り当ては組み入れ日とフォローアップ開始日から必然的に遅れ、これはtarget trialから逸脱している
フォローアップの開始日と期間	フォローアップはバンコマイシン投与初日に開始された。フォローアップは死亡、退院、または他の施設への転院時に終了した	ゼロ時点は、それぞれの研究期間中で各データベース最初のバンコマイシン投与日である。不死時間バイアスを避けるため、適格基準を満たしAKI発症の有無にかかわらず4日以上バンコマイシンを投与された患者は投与開始日からフォローアップされた。3日以下のバンコマイシン投与患者はフォローアップから除外された
アウトカム定義	1) 30日間の院内全死因死亡率 2) 入院期間（LOS） 3) 患者1人あたりの1日直接医療費	Target trialと同じ
因果対比	平均治療効果（ATE）：コホート全体がバンコマイシン関連AKIを発症した場合に観察されるアウトカムと、コホート全体がバンコマイシン関連AKIを発症しなかった場合に観察されるアウトカムの比較	処置群における平均治療効果（ATT）：ATEのシナリオの比較は非現実的であるため、AKIを発症した患者の実際のアウトカムと、彼らがAKIを発症しなかった場合に観察されたとであろう反事実的アウトカムの差を、傾向スコアマッチングを用いて評価した
統計解析	Intention-to-treat analysis	傾向スコアマッチングを使用し、ペアデータを考慮した分析を採用した 1) 30日間の院内全死因死亡率：条件付きロジスティック回帰 2) 入院期間：死亡、退院をエンドポイントとしてカプラマイヤー曲線とコックス比例ハザード回帰 3) 患者1人あたりの1日直接医療費：ガンマ分布を仮定したlogリンク関数を持つ一般化推定方程式（GEE）

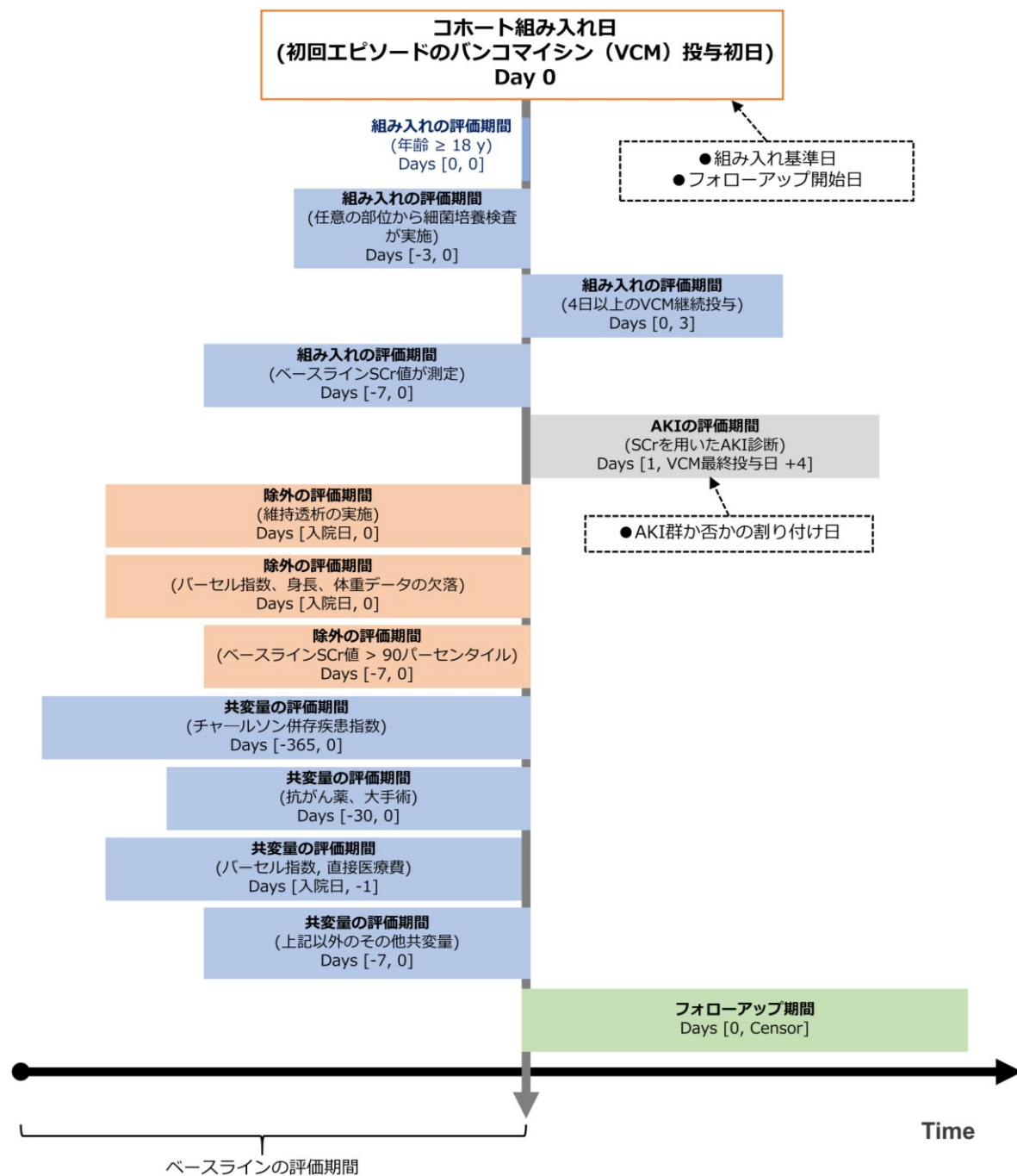


図 7. 研究デザインダイアグラム

曝露とアウトカム：定義と測定

KDIGO ガイドラインを用いて(84)、AKI を 1) 48 時間以内の $\text{SCr} \geq 0.3$ mg/dL の増加、または、2) ベースライン値の 1.5 倍以上の SCr 増加として定義した。ベースライン値は、バンコマイシン投与日の 7 日前に得られ、AKI 評価日に最も近い値を使用して決定した。測定値が同じ最近傍日に得

られた場合は、それらの平均値を使用した(85)。AKI 評価期間は、バンコマイシン投与日からその終了日の 4 日後までとした (図 7) (86)。これらの条件に基づいて AKI 発生率と発症までの中央値を計算した。

関心のある 3 つのアウトカムは、30 日院内死亡率、入院期間 (LOS)、および直接医療費 (DMC) であった。最初のアウトカムは、バンコマイシン投与開始から 30 日以内に死亡した患者の割合として計算した。LOS は、バンコマイシン投与開始から退院または死亡までの日数と定義した。DMC は、バンコマイシン開始翌日からエンドポイントまでの患者 1 人あたりの 1 日あたりの直接医療費として計算した。さらに、グループ比較可能性を担保するために、入院翌日からバンコマイシン療法開始前日までに発生した DMC を計算し、それらに有意差がないかも検証した。

本研究における変数

年齢、性別、body mass index、入院時のバーセル指数、チャールソン併存疾患指数、中心静脈カテーテルの有無、集中治療室 (ICU) 入室状況、ベースライン SCr 値、バンコマイシン投与量、併用薬 (抗菌薬/抗真菌薬 [ピペラシリン-タゾバクタム、アミノグリコシド、アムホテリシン B]、昇圧薬、免疫抑制薬、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs)、造影剤、ループ利尿薬、抗がん薬)、および大手術の既往に関するデータを、適格日である初回バンコマイシン投与日を基準として収集した(34, 87-90)。チャールソン併存疾患指数は、最初のバンコマイシン投与から 1 年前までについて計算した。バンコマイシン開始前の 7 日間で併用薬 (抗がん薬を除く)、中心静脈カテーテル使用、および ICU 入室状況について評価し、バンコマイシン投与前の 30 日間は抗がん薬と大手術について評価した (図 7)。これらの変数は、指定された期間中に少なくとも 1 回観察された場合に含めら

れた。補足表 1-3 に共変量の定義を示す。

統計分析

背景特性のバランスを取るために、非復元の最近隣法を用いた 1:1 傾向スコアマッチングを実施した。上記の本研究における変数のセクションに記載されたすべての共変量を用いて、AKI のある患者（AKI 群）と AKI のない患者（非 AKI 群）をマッチングした。バランスは標準化平均差（SMD）を用いて評価し、0.1 未満の値は適切なバランスを示すと考えた。30 日院内死亡率は条件付きロジスティック回帰を用いて分析し、入院期間は Kaplan・マイヤー曲線を用いて、院内死亡と退院の累積発生率をエンドポイントとしてコックス比例ハザード回帰分析を行った。患者 1 人あたりの 1 日あたりの DMC は、ガンマ分布を仮定した log リンク関数の一般化推定方程式（GEE）を用いて分析した。入院の 1 日目または 2 日目にバンコマイシンを開始した患者は、投与前の DMC がゼロであると見なした。

以下の感度分析も実施した：1)生存状態による LOS の層別分析（マン・ホイットニーの U 検定を使用）；2)ガンマ分布を仮定した log リンク関数の GEE を使用したバンコマイシン投与前に DMC のない患者を除外した分析；3)GEE を用いたバンコマイシン投与前の DMC の群間差の評価。

統計分析は両側検定で、 $P < .05$ を統計的に有意と見なした。分析には SAS バージョン 9.4（SAS Institute, Cary, NC, USA）を使用した。本研究は明治薬科大学の倫理審査委員会から承認を受けた（承認番号：202302）。

4.3 結果

研究対象集団と AKI 発生率

図 8 は患者選択のフローを示している。組み入れ基準と除外基準を適用

した後、最終分析のために MDV データベースから 2,007 人、JMDC データベースから 2,607 人の患者が残った。JMDC データベースは DPC システムを採用している病院と採用していない病院からの情報を含んでいるが、最終的な JMDC コホートは非 DPC 病院の患者は含まれなかった。MDV と JMDC データベースは、それぞれ 200～499 床、500 床以上の病院からの患者を主に含んでいた。AKI はそれぞれのデータベースで 390 人（19.4%）と 389 人（14.9%）に発生した。AKI 発症までの中央値と四分位範囲は、いずれのコホートでも 5 日と 2～8 日であった。

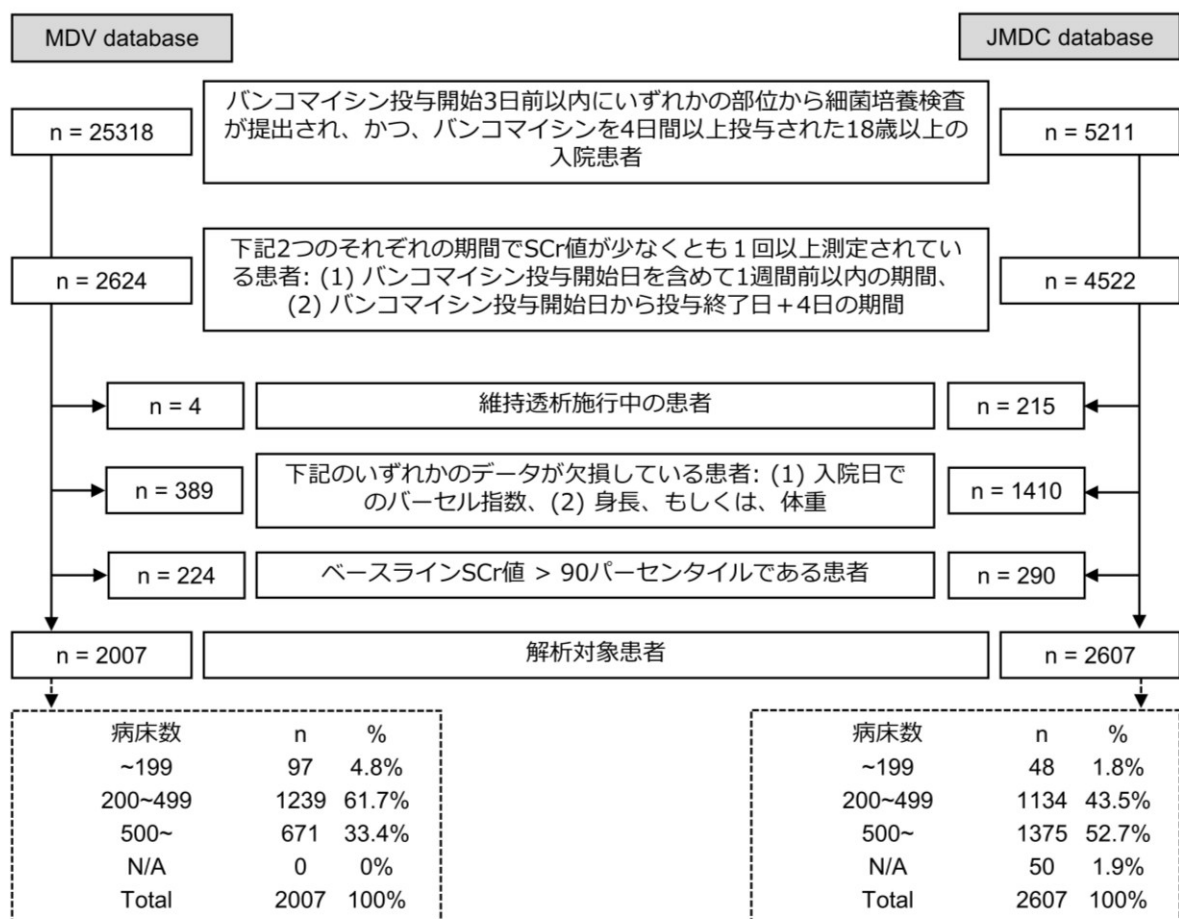


図 8. 患者選択のフロー

初回バンコマイシン投与時のベースライン患者特性

表 4 は傾向スコアマッチングに使用されたベースライン患者特性を示している。両データベースにおいて、マッチング前の患者は共変量に一貫した不均衡があった。傾向スコアマッチング後、MDV コホートと JMDC コホートからそれぞれ 386 人と 387 人がマッチングされ、すべての共変量が $SMD < 0.1$ を達成した（図 9 はラブプロットを示している）。どちらのデータベースでも、個々の腎毒性抗微生物薬や SCr レベルの分布に変動は観測されなかった。バンコマイシン投与前の DMC は群間で有意差がなく、コスト比は MDV コホートで 1.11 (95%信頼区間[CI]: 0.88–1.40; $P = .39$)、JMDC コホートで 1.11 (95% CI: 0.91–1.35; $P = .32$) であった。

表 4. バンコマイシン開始時における患者背景

Characteristics	MDV database						JMDC database					
	Unmatched cohort			Matched cohort			Unmatched cohort			Matched cohort		
	AKI group (n = 390)	Non-AKI group (n = 1617)	SMD	AKI group (n = 386)	Non-AKI group (n = 386)	SMD	AKI group (n = 389)	Non-AKI group (n = 2218)	SMD	AKI group (n = 387)	Non-AKI group (n = 387)	SMD
年齢, 歳 ^a	74.5 (64.0-84.0)	74.0 (65.0-83.0)	0.064	74.0 (66.0-84.0)	75.0 (66.0-84.0)	-0.011	78.0 (69.0-85.0)	77.0 (68.0-84.0)	0.081	78.0 (69.0-85.0)	78.0 (70.0-85.0)	0.013
男性, 性別 ^b	234 (60.0)	985 (60.9)	-0.019	232 (60.1)	227 (58.8)	0.026	250 (64.3)	1322 (59.6)	0.096	248 (64.1)	250 (64.6)	-0.011
BMI ^a	20.9 (18.1-24.1)	21.5 (18.8-24.1)	-0.072	20.9 (18.1-24.1)	21.3 (18.6-23.9)	-0.009	21.5 (19.1-24.0)	21.5 (19.1-23.8)	0.022	21.5 (19.1-24.0)	21.6 (19.7-24.2)	-0.069
バーセル指数 ^a	40.0 (0-100)	65.0 (0-100)	-0.196	40.0 (0-100)	35.0 (0-100)	-0.004	25.0 (0-100)	55.0 (0-100)	-0.223	25.0 (0-100)	40.0 (0-100)	-0.040
チャールソン併存疾患指数 ^a	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-4.0)	0.075	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.0-5.0)	-0.048	3 (2.0-6.0)	3 (2.0-6.0)	0.072	3 (2.0-6.0)	3 (2.0-6.0)	0.018
ICU ^b	19 (4.9)	38 (2.4)	-0.135	19 (4.9)	21 (5.4)	0.028	73 (18.8)	209 (9.4)	-0.271	72 (18.6)	80 (20.7)	0.060
大手術	69 (17.7)	150 (9.3)	-0.248	66 (17.1)	62 (16.1)	-0.031	59 (15.2)	193 (8.7)	-0.200	58 (15.0)	52 (13.4)	-0.048
中心静脈カテーテル ^b	215 (55.1)	669 (41.4)	-0.278	211 (54.7)	227 (58.8)	0.084	171 (44.0)	730 (32.9)	-0.229	169 (43.7)	174 (45.0)	0.027
ベースラインSCr, mg/dL ^a	0.88 (0.58-1.29)	0.75 (0.57-0.99)	0.352	0.88 (0.57-1.27)	0.82 (0.61-1.20)	0.052	0.89 (0.64-1.29)	0.79 (0.60-1.05)	0.272	0.89 (0.63-1.29)	0.89 (0.66-1.28)	-0.035
バンコマイシン投与量 (day 1), gram ^a	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	0.087	1.00 (1.00-2.00)	1.00 (1.00-2.00)	-0.006	1.00 (1.00-1.50)	1.00 (1.00-1.75)	-0.075	1.00 (1.00-1.50)	1.00 (1.00-1.50)	0.067
併用薬												
腎毒性の抗微生物薬 ^{b, c}	115 (29.5)	358 (22.1)	-0.168	114 (29.5)	106 (27.5)	-0.048	138 (35.5)	510 (23.0)	-0.277	137 (35.4)	135 (34.9)	-0.011
昇圧薬 ^b	117 (30.0)	259 (16.0)	-0.337	113 (29.3)	116 (30.1)	0.019	122 (31.4)	400 (18.0)	-0.313	121 (31.3)	129 (33.3)	0.049
免疫抑制薬 ^b	6 (1.5)	42 (2.6)	0.074	6 (1.6)	7 (1.8)	0.018	5 (1.3)	12 (0.5)	-0.078	4 (1.0)	3 (0.8)	-0.027
NSAIDs ^b	86 (22.1)	306 (18.9)	-0.078	85 (22.0)	83 (21.5)	-0.013	119 (30.6)	630 (28.4)	-0.048	118 (30.5)	112 (28.9)	-0.034
造影剤 ^b	55 (14.1)	220 (13.6)	-0.014	54 (14.0)	56 (14.5)	0.015	109 (28.0)	616 (27.8)	-0.006	109 (28.2)	113 (29.2)	0.023
ループ利尿薬 ^b	130 (33.3)	441 (27.3)	-0.132	127 (32.9)	122 (31.6)	-0.028	140 (36.0)	540 (24.4)	-0.256	139 (35.9)	136 (35.1)	-0.017
抗がん薬												
細胞障害性薬 ^b	40 (10.3)	286 (17.7)	0.216	40 (10.4)	46 (11.9)	0.045	56 (14.4)	317 (14.3)	-0.003	56 (14.5)	57 (14.7)	0.007
小分子化合物 ^b	5 (1.3)	25 (1.6)	0.022	5 (1.3)	7 (1.8)	0.044	4 (1.0)	26 (1.2)	0.014	4 (1.0)	3 (0.8)	-0.025
抗体製剤 ^b	11 (2.8)	38 (2.4)	-0.030	11 (2.9)	13 (3.4)	0.033	10 (2.6)	85 (3.8)	0.072	10 (2.6)	10 (2.6)	0

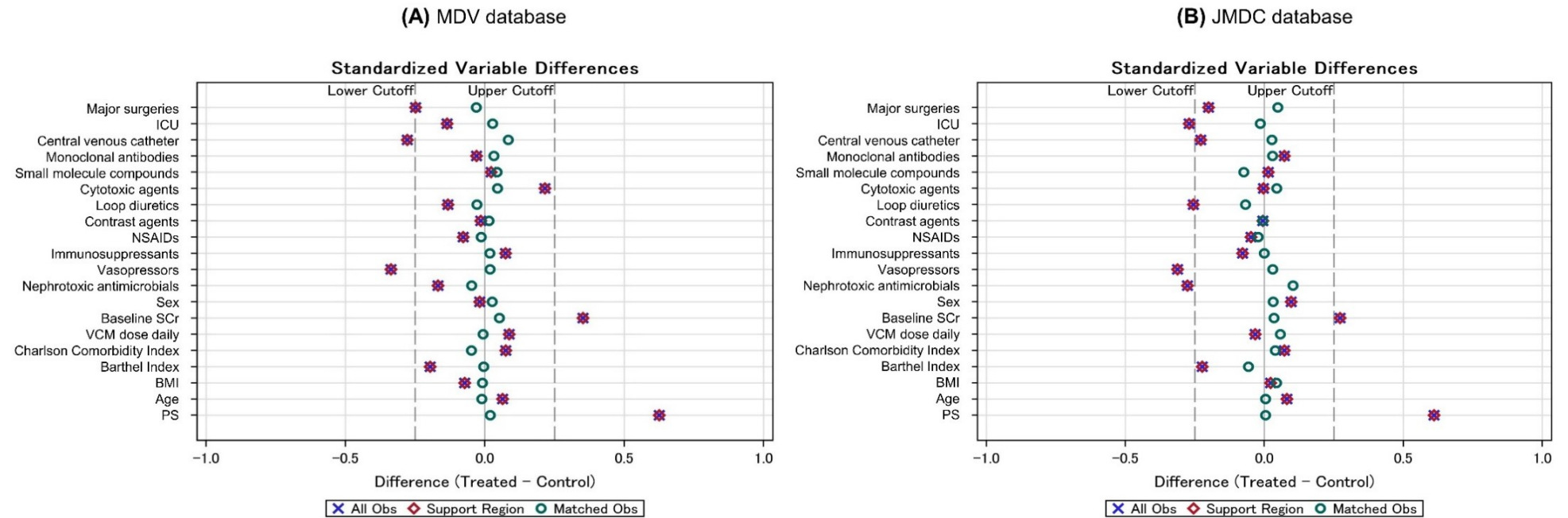


図9. MDVとJMDCの解析対象コホート集団における傾向スコアマッチング後の共変量バランス

NOTE. 傾向スコアマッチング前（紫十字）と後（緑丸）におけるAKI群と非AKI群のベースライン特性の標準化平均差。0.1以内の値は適切なバランスを示す。(A) MDVデータベースの結果。(B) JMDCデータベースの結果

略語: ICU, intensive care unit; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SCr, serum creatinine; VCM, vancomycin; BMI, body mass index; PS, propensity score

患者アウトカム：30 日院内死亡率、入院期間、および直接医療費

表 5 は 3 つのアウトカム指標を示している。AKI 群では 30 日院内死亡率が高く、オッズ比は MDV コホートで 3.82 (95% CI: 2.52–5.79; $P < .001$)、JMDC コホートで 4.36 (95% CI: 2.89–6.57; $P < .001$) であった。図 10 は Kaplan-Meier 曲線を用いた院内死亡と退院の累積発生率を示している。バンコマイシン投与後の入院期間は AKI 群で有意に長く、MDV コホートでのハザード比は 1.45 (95% CI: 1.22–1.72; $P < .001$) で中央値の差は 14 日、JMDC コホートでのハザード比は 1.79 (95% CI: 1.35–2.37; $P < .001$) で中央値の差は 24 日であった。バンコマイシン投与後の DMC は AKI 群で有意に高く、コスト比は MDV コホートで 1.39 (95% CI: 1.19–1.62; $P < .001$)、JMDC コホートで 1.33 (95% CI: 1.18–1.50; $P < .001$) であった。図 11 と図 12 はそれぞれ絶対分布とサービスカテゴリー別の内訳を示している。全体的なコストのほとんどは基本診察料、薬剤費、および診断検査に充てられていた。

入院期間についてマッチングされたすべての患者を分析した感度分析としての層別化解析では、群間に有意差は認められなかった。生存患者の中では、AKI のある患者の方で入院期間が長く、これは JMDC コホートで統計的に有意であった (表 6)。バンコマイシン投与前の DMC が 0 である患者を除外した感度分析 (MDV: AKI ありとなしでそれぞれ 83 人と 62 人が除外された; JMDC: AKI ありとなしでそれぞれ 70 人と 92 人が除外された) では、DMC は AKI 群で有意に高いままであり、コスト比は MDV コホートで 1.21 (95% CI: 1.01–1.44; $P = .039$)、JMDC コホートで 1.36 (95% CI: 1.20–1.54; $P < .001$) であった。図 13 はこれらのデータベース間の絶対分布を示している。

表 5. アウトカム指標の評価

	MDV database				JMDC database			
	AKI group (n = 386)	Non-AKI group (n = 386)	Evaluation (95% CI)	P value	AKI group (n = 387)	Non-AKI group (n = 387)	Evaluation	P value
30日院内死亡率^a	120 (31.1)	41 (10.6)	3.82 (2.52- 5.79)	< 0.001	138 (35.7)	44 (11.4)	4.36 (2.89- 6.57)	< 0.001
在院日数, d^b	51 (30- 85)	37 (20- 66)	1.45 (1.22- 1.72)	< 0.001	54 (31- 89)	30 (18- 65)	1.79 (1.35- 2.37)	< 0.001
1患者1日あたりの 直接医療費, \$US^c	375.3 (262.8- 604.4)	312.2 (241.5- 469.0)	1.39 (1.19- 1.62)	< 0.001	316.2 (236.9- 538.4)	273.5 (218.3- 431.1)	1.33 (1.18- 1.50)	< 0.001

a 数値は数値（％）で表し、条件付きロジスティック回帰を用いてオッズ比として算出した。

b 数値は中央値（四分位範囲）で表し、Cox比例ハザード回帰を用いてハザード比として算出した。

c 数値は中央値（四分位範囲）で表し、ガンマ分布を仮定した対数リンク関数による一般化推定方程式（GEE）を用いて費用比として算出した。費用は、2022年8月時点の価格を1米ドル140円の為替レートで計算した。

略語: AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval

表6. 入院期間（LOS）の感度分析

入院期間（LOS）	MDV database					JMDC database				
	AKI group	n	Non-AKI group	<i>n</i>	<i>P</i> value	AKI group	n	Non-AKI group	n	<i>P</i> value
全患者	30 (17- 55)	386	30 (18- 55)	386	0.66	32 (16- 58)	387	26 (16- 51)	387	0.083
生存患者	42 (24- 68)	219	30.5 (18- 54)	308	0.061	46 (25.5- 77.5)	236	26.5 (17- 53)	314	< 0.001
死亡患者	21 (12- 34)	167	28.5 (12- 64)	78	0.16	17 (9- 32)	151	22 (11- 35)	73	0.12

47 NOTE. 値は中央値（四分位範囲）で表し、Mann-Whitney U検定を用いて評価した。

略語: AKI, acute kidney injury; CI, confidence interval

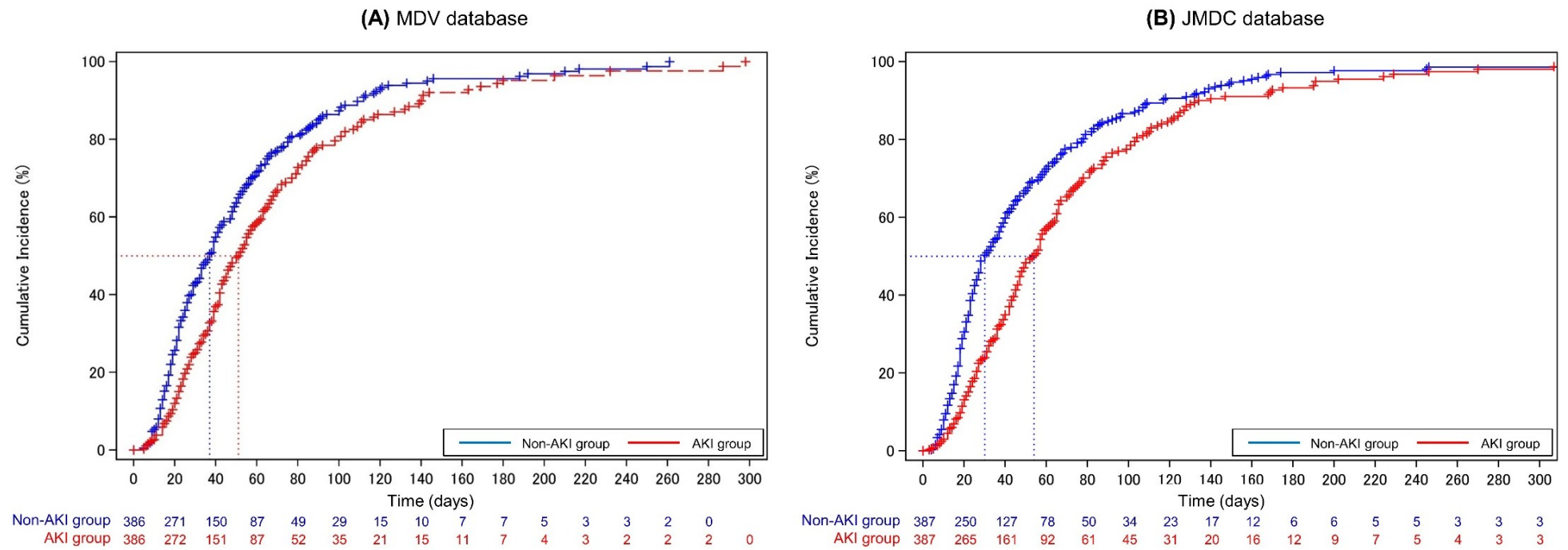
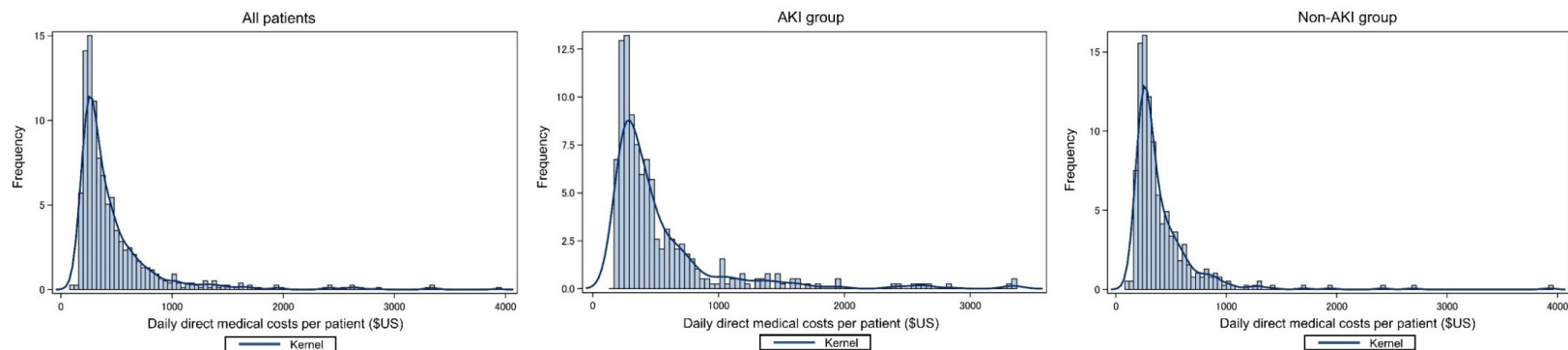


図10. カプラン・マイヤー曲線を用いた院内死亡と退院の累積発生率

(A) MDV database



(B) JMDC database

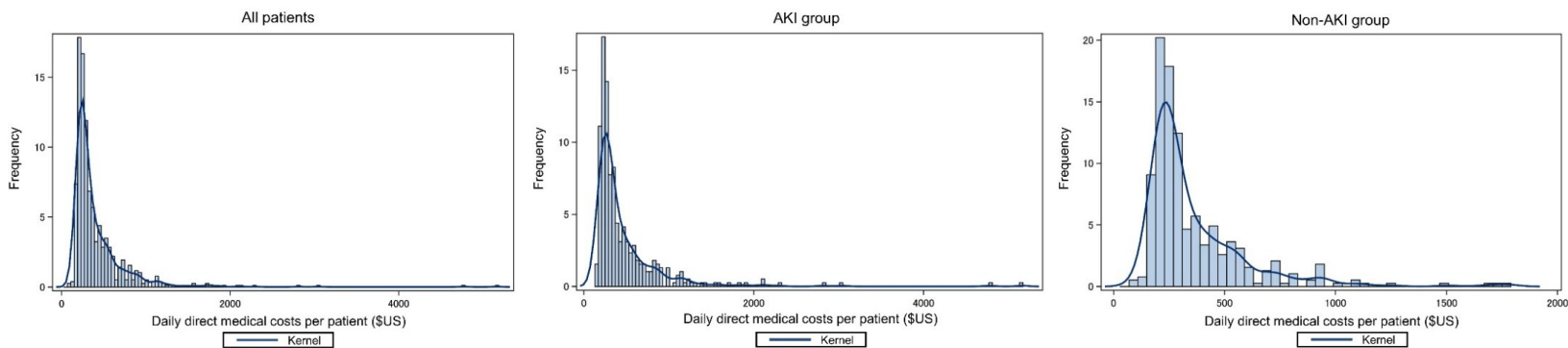


図11. 1患者1日当たりの直接医療費の分布（ヒストグラムとカーネル密度）

NOTE. 1患者1日当たりの直接医療費（米ドル）の分布を示すヒストグラムとカーネル密度（(A)MDVデータベース、(B)JMDCデータベース）。全患者（左パネル）、AKI発症患者（AKI群、中央パネル）、AKI非発症患者（非AKI群、右パネル）の順に記載

略語: AKI, acute kidney injury

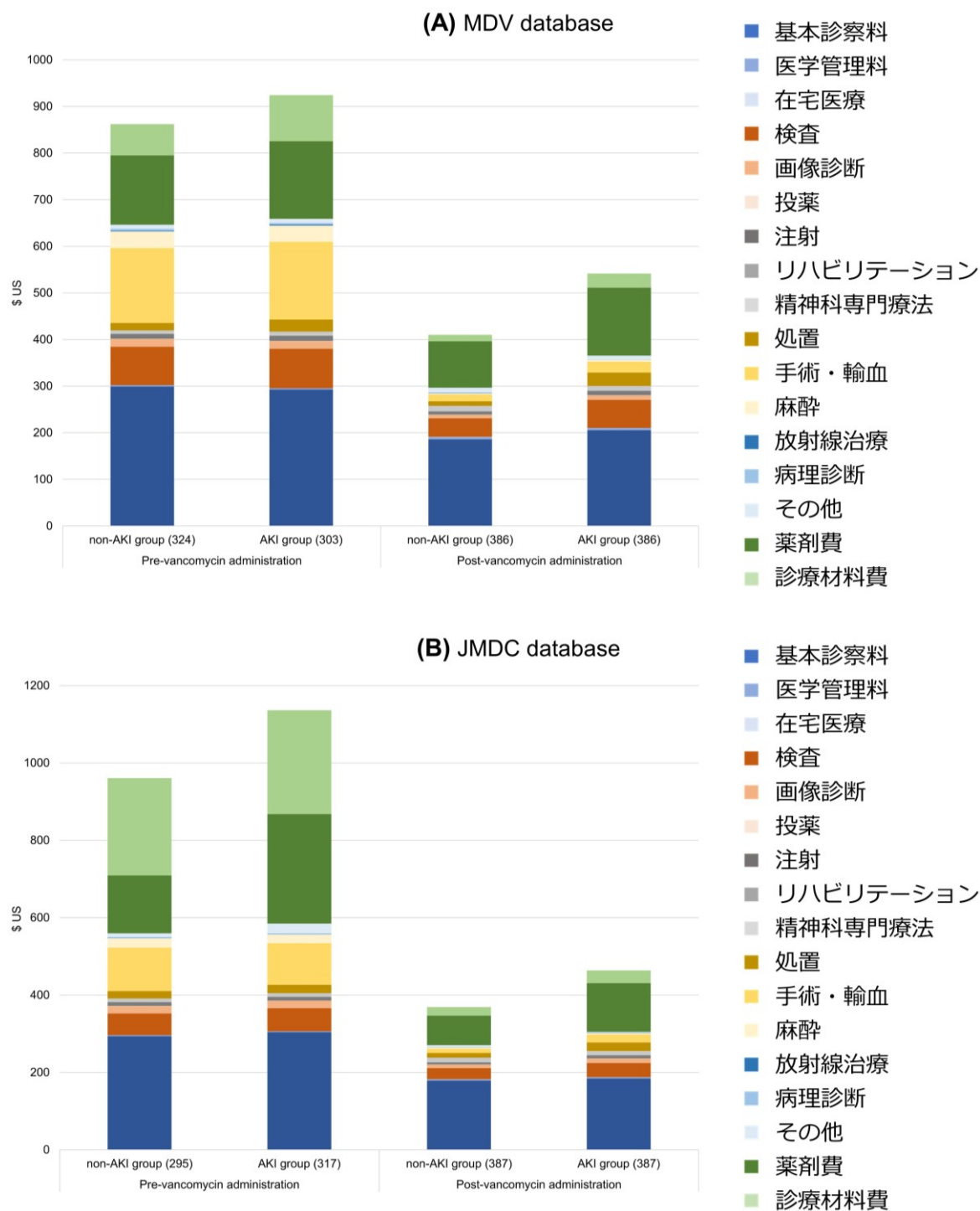
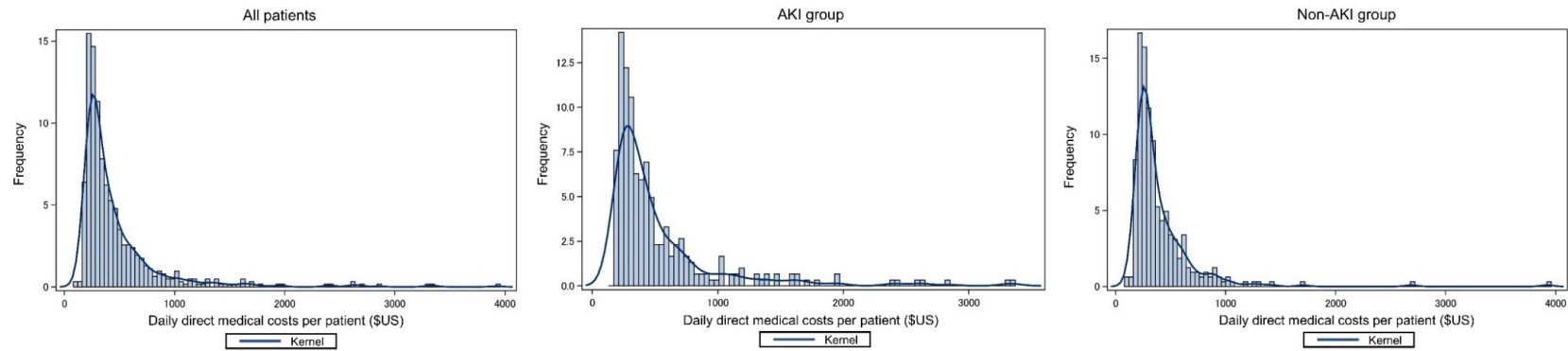


図12. AKI発症群と非発症群における、バンコマイシン投与前後の直接医療費における医療サービスカテゴリー別の内訳

NOTE. バンコマイシン投与前後のAKI発症患者およびAKI非発症患者における医療サービスカテゴリー別の直接医療費（米ドル）の構成を示す積み上げ棒グラフ（A）MDVコホート、（B）JMDCコホート）。括弧内の数字は各群のサンプルサイズ。サービス区分は色分けされ（凡例参照）、基本診察料から薬剤費および医療機器の費用まで多岐にわたる

略語: AKI, acute kidney injury

(A) MDV database



(B) JMDC database

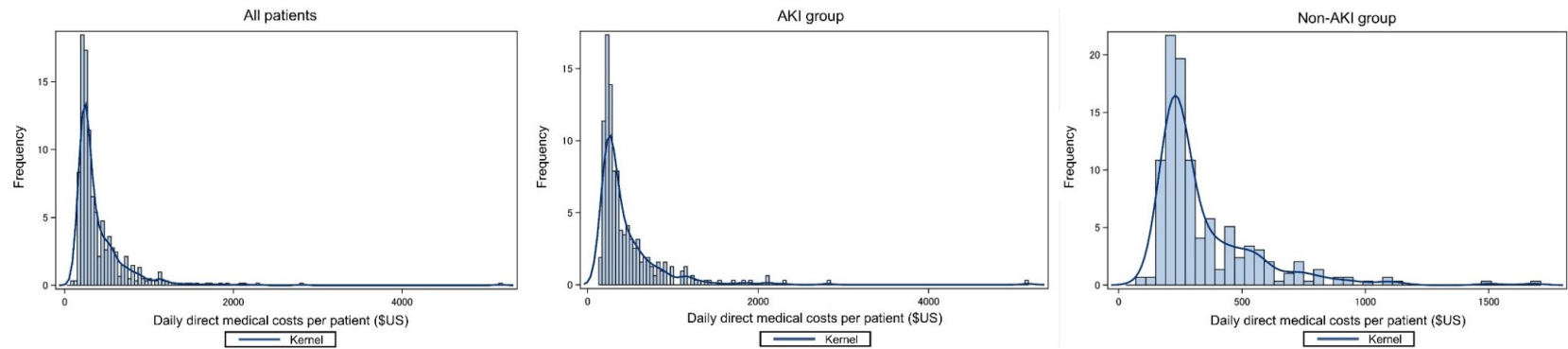


図13. バンコマイシン投与前の医療費がゼロの患者を除いた、1患者1日当たりの直接医療費の分布（ヒストグラムとカーネル密度）

NOTE. 1患者1日当たりの直接医療費（米ドル）の分布を示すヒストグラムとカーネル密度（(A)MDVデータベース、(B)JMDCデータベース）。全患者（左パネル）、AKI発症患者（AKI群、中央パネル）、AKI非発症患者（非AKI群、右パネル）の順に記載

略語: AKI, acute kidney injury

4.4 考察

2 つの異なる大規模な日本のデータベースに基づき、本研究は TTE のフレームワークを用いて 3 つの重要かつ一貫した知見を示し、1)中央値 5 日の発症で 15~20%の AKI 発生率；2)AKI 群における初回バンコマイシン投与後の 30 日院内死亡率と入院期間への悪影響；3)先行研究から交絡因子の組み入れや統計モデリングを改善して設計した厳密な分析による AKI と直接医療費の有意な増加との関連、である。これらの負の影響はすべてのアウトカムにおいて有意であり、30 日院内死亡率のオッズ比はほぼ 4 倍に達し、入院期間のハザード比は約 1.5 に増加し、コスト比は 1.3 を超えた。入院期間と直接医療費の感度分析はこれらの知見をサポートし、結果は一貫して堅牢であり、MDV コホートの生存者における入院期間を除くすべてのアウトカムにおいて統計的に有意な悪影響を示した。

AKI と 30 日院内死亡率、入院期間、直接医療費に関する我々の知見は、負の方向への影響は先行研究の結果と一致している(36-40)。しかし、AKI の影響をより正確に分離し定量化するような TTE の欠如などの方法論的限界のために、先行研究における効果の大きさはかなり変動していた。本研究は TTE を準用するアプローチにより、AKI と患者アウトカム間の因果関係のより正確な評価が可能になった。さらに、先行研究における AKI に起因する入院期間と追加コストの分析はおそらく不正確であった。30 日院内死亡率が高いシナリオで入院期間を評価する際、中央値の単純な比較は死亡による打ち切りのためにバイアスを導入する。さらに、AKI の影響を評価する際には、不死時間バイアスに対処する必要がある。過去の研究のデザインと分析はこれらの問題に十分に対処していなかった。さらに、DMC の分析は、グループ間の入院期間中央値の増加分に、他の研究の文献値である 1 日あたりの平均医療費を掛けるという不正確な推定方法に頻

繁に依存してきた(37, 39)。主な欠点としては、グループ間の直接医療費の比較の欠如と、医療費データに対する正しい確率分布であるガンマ分布が使用されていないことがある。これらの方法論的欠陥は、過去のコスト推定の妥当性を損なっていた可能性がある。本研究の主な強みは、研究方法の最適化と、これらの潜在的バイアスを考慮した入院期間と直接医療費を評価するための分析的アプローチの使用である。

両方のデータベースで3つのアウトカム指標について概ね一貫した推定値が得られた。しかし、JMDC データベースでは30日院内死亡率と入院期間においてMDV データベースよりもやや悪化傾向が見られ、これはコホートの特性（高齢、高いICU入室率、腎毒性薬剤の併用投与の増加）に起因する可能性がある。日本では、ICUを持つ病院は通常、約500床の中央値を持つ大規模な三次医療センターである(91)。したがって、500床以上の病院の割合が高いJMDC データベースには、より重症例が含まれている可能性があり、それが死亡率と入院期間においてより悪いアウトカムにつながる可能性がある。AKIは遠隔臓器の機能不全や免疫抑制を引き起こし、慢性腎臓病や心血管疾患の進行を含む長期的合併症と関連しており(92)、これが死亡率と入院期間を悪化させる可能性もある。生存患者の入院期間に関する層別分析では有意差が見られなかったが、これは死亡した患者、特に早期死亡者の除外による死亡関連の打ち切りの影響が交絡因子の分布を変えた可能性があるためかもしれない。さらに、時間対イベント分析では、AKI群で打ち切られた死亡関連イベントの割合が高いため、推定バイアスの可能性が高いかもしれない(93)。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、両データベースは非DPC病院の入院患者を結果的に除外している状況となった。DPC病院は日本の急性期病院ベッドの約54%を占めているが(94)、結果を一般化するには

注意が必要である。これらのデータベースは大規模ではあるが、より広範な日本の入院患者集団を完全に代表していない可能性がある。第二に、すべての患者に対して検査値が利用可能ではなく、選択バイアスが導入された可能性がある。MDV データベースにおいて検査データが欠損している患者の割合が高いことには特に注意が必要である。第三に、生活習慣要因や社会的要因を含む測定されていない変数による残差交絡が患者アウトカムに影響を与えた可能性がある。特に、MRSA 菌血症や感染性心内膜炎などの臨床診断はバンコマイシンの治療戦略に強く影響するが、データベースから信頼性高く抽出することが困難であるため、残差交絡となっている可能性がある(95, 96)。第四に、DMC は AKI 関連の直接医療費の特定が困難であったため、解析対象コホートの 1 日あたりの全直接医療費の平均を計算するアプローチを用いている。1 日あたりの医療費の実数ではなくコスト比を比較することで、このアプローチの問題は緩和されているが、マイクロコストイング方法論によってより正確な DMC の計算が可能になる可能性がある(97)。第五に、バンコマイシン投与後に時間依存性交絡が発生した可能性がある。群間割り付け後の時間依存性交絡因子には、治療範囲からのバンコマイシン血清濃度と曲線下面積 (AUC) の逸脱、ドレナージやデブリードメントを含む手術などの感染源コントロール処置が含まれ、これらがバンコマイシン関連 AKI とアウトカムとの関連に影響を与えた可能性がある。これらの変数は我々のデータセットにおいて測定されていないパラメータであり、残差交絡に関連するものと同様の課題を有している。腎毒性併用薬も時間依存性交絡となっている可能性がある。最後に、注目すべき限界は、曝露として AKI を使用することで TTE フレームワークの厳密な適用が妨げられたことである。不死時間バイアス、特に入院期間評価に対するバイアスを軽減するために、分析は 4 日以上バンコマ

イシンを投与された患者に限定された。不死時間バイアスは一般的に AKI 群に有利であると予想されるが、本研究では負の影響が観察された。しかし、残差交絡の影響と選択バイアスの潜在的な導入は依然として懸念事項である。将来の研究では、ランドマーク分析や周辺構造モデルなどを用いてこれらのバイアスにより良く対処することができるかもしれない。

4.5 小括

結論として、本研究は、高齢化する人口統計に対して日本の 2 つの大規模データベースから導出されたコホートを TTE の手法で厳密に分析することにより、バンコマイシン関連 AKI が 3 つの異なるアウトカムに及ぼす負の影響について特に DMC を中心に質の高い推定を行った。感度分析を組み込むことで、これらの影響の一貫性を確認することができた。これらの知見は、薬剤関連有害事象にますます脆弱になっている日本の高齢化人口の文脈におけるバンコマイシン関連 AKI の臨床的意義に関する貴重な洞察を提供し、バンコマイシンに関する適正使用を推進するものとなり得る。

5 総括

本研究は、抗菌薬適正使用の中で薬剤師が主導して果たすべき役割である、抗菌薬使用量状況の正確な評価、薬剤関連有害事象の影響評価（特に、バンコマイシン関連 AKI）という 2 つの重要な領域について、以下の 2 つの内容を実証した。いずれも従来の方法論的な限界を克服した新たなアプローチを採用し、単独でも有益な情報を有するのみならず、相互に補完合った、質の高い抗菌薬適正使用の包括的な評価へと寄与している。

- 1) 自己相関を考慮した多変量時系列解析の VAR モデルを用いて、従来の回帰モデルを始めとした解析では捉えられなかった重要な動的な関連性を明らかにした。抗菌薬スペクトラム情報を含む DASC は DOT よりも詳細な知見を提供し、PAF の有効性評価および薬剤耐性 Enterobacterales の発生予測に優れていることが明らかになった。
- 2) TTE の枠組みを用いた日本の 2 つの大規模データベース解析から、観察研究における因果推論の精度を向上させ、バンコマイシン関連 AKI の臨床的・経済的影響を正確に定量化した。その結果、15～20% と高い AKI 発生率、AKI 群で 30 日院内死亡率のオッズ比が約 4、入院期間のハザード比は約 1.5、直接医療費のコスト比は 1.3 以上、と一貫した重大な負の影響が判明した。

薬剤師が ASP に積極的に関わる上で、これらの研究結果は重要な意義を持つ。本邦においては急速に高齢化が進行し、社会保障費も膨らみ続けていることから、抗菌薬適正使用に世界的に前例のない課題をもたらし得る。さらに、本邦では ASP 活動に割く人員が欧米と比較して非常に限定的であることが、このような課題に拍車をかける。本研究は我々が知り得る限り、構造指標としての PAF、プロセス指標としての DASC、アウトカム

指標としての薬剤耐性菌発生率、これらの関連を VAR モデルで時系列情報を保持した動的な相互関係を検証した初めての研究である。高齢患者に汎用される抗菌薬の使用状況について DASC を評価指標として活用することで、自施設で広域抗菌薬に偏った処方行動となっていないかを客観的にモニタリングすることが可能となり、かつ、DASC が上昇することで一部の薬剤耐性菌発生率の上昇も予測されるため、不必要な広域抗菌薬の狭域化を促す介入計画を速やかに策定することが可能となる。また、本研究が明らかにした、バンコマイシン関連 AKI の高い発生率と深刻な臨床的・経済的負荷は、TTE の枠組みを適用して推定精度が向上している。これにより、AKI を予防するための介入を立案する強力な動機付けへと大きく貢献することが想定される。薬剤師による積極的な TDM、バンコマイシンの必要性が低い患者へのタイムアウト戦略、といった介入が、日本以外にも高齢化が進んだ AKI の発生リスクの高い社会においてはますます重要となってくる(18, 34)。

一方、一つ目の研究において改善すべき限界点がいくつか存在する。第一に、抗菌薬使用量 (DOT または DASC) と CDI・ESBL・MRSA の発生率との関連は否定的で、耐性緑膿菌との関連に関しては抗菌薬使用量が増加すれば、耐性菌の発生率が低下するという想定とは逆の現象が示されたことである。これらの結果は、抗菌薬使用と薬剤耐性の出現の間に存在すると考えられているメカニズムとは矛盾している。通常、薬剤耐性菌は低頻度で自然発生するが、大多数を占める感受性菌に比べると周囲環境への適応度が低く、細菌叢での生存競争では立場が弱い。しかし、抗菌薬の曝露による選択圧がかかって薬剤耐性菌以外が死滅すると、薬剤耐性菌が増殖しやすくなる環境が構築され、その後増殖し得る(98)。さらに、細菌自身が後天的に獲得する耐性化の機序として、抗菌薬を不活性化する β ラク

タマーゼ産生、細胞壁の抗菌薬透過性の低下、抗菌薬の排出ポンプの促進、なども介し、抗菌薬曝露を受けて耐性を獲得していく(56)。DASC は、病院内の抗菌薬使用量を抗菌薬スペクトラムを考慮し、スコア化して一つの指標に集約した次元縮約のような手法であるので、特定クラスの抗菌薬の影響である選択圧を無視していることが想定される。こうした状況を反映した傾斜配点の ASC score を作成するなどの改善が必要である。ただし、これには CDI や ESBL などの薬剤耐性菌毎に影響が異なる可能性もあり、耐性菌毎に作成するのか、肺炎や尿路感染症などの症候群毎に作成するのか(99-101)、といった視点を変えた検証も新たに必要かもしれない。第二に、別の DASC の限界点として、腎機能悪化患者において 48 時間毎などの間欠投与となった際、真の曝露量と DASC 上の曝露量とが乖離する点も克服すべき問題であり、DOT から引き継いでいる共通した問題である。これには、薬剤毎に定めた一定期間内の非投与期間（ギャップ：gap）や猶予期間（grace period）を挟んだ投与実施データは、一連の投与とみなすなどで処理をして、既存手法と比較検討するといった研究も考慮される。第三に、時系列解析としてのモデリングも更なる改良やフィッティングの向上が求められる。今回使用した VAR モデルは最も基本的なモデルで制約も多いが、自己相関の問題を克服し、多様な現象を説明できるモデルである。しかし、変数選択やその配置順、制約条件の緩い発展形のモデルを採用して構築するなど、VAR モデリングにはまだ改善の余地がある。また、単一施設の研究であり、一般化可能性の問題も懸念されることから、改良した VAR モデルを用いた多施設のデータにおける DASC と薬剤耐性菌との関連を検証することも今後の研究課題としたい。

二つ目の研究においても、改善すべき点が存在する。第一に、方法論として TTE を準用してバイアスを最小限にするように設定したが、AKI を

曝露とした関係上、この割り付け日がフォローアップ開始日から必然的に後ろにずれ込むことが問題であった。本来であればこれらは同時に発生すべきであるが、これによる不死時間バイアスや時間依存性交絡が発生したことが懸念される。これらを克服するための周辺構造モデルや g-formula のような時間依存性交絡に対処できる、さらに進んだ高度な解析モデルを組む必要があるかもしれない(102)。解析の実装や一般的な読者層には理解が難しい側面もあると思われるが、このような研究デザインでさらに正確な推定値を算出することができるため、検討の余地はある。第二に、医療費の解析については、先行研究の限界を克服し、AKI 発症群と非発症群を設定して適切な統計解析手法で比較したが、本研究では 1 日あたりの平均費用を基に計算する per diem 法でやや正確性に欠く推定値を基にしている。この正確性を向上させるには、上述の改良した研究デザインを用いて、解析者の立場で投薬、検査、処置などでそれぞれ関連する費用を事前に定め、AKI に特異的な DMC を決定していくマイクロコストイングによる方法も解決策の一つである。また、本邦での超高齢化社会においてより重要な費用対効果の検証も必要である。抗菌薬ごとの適応の問題はあるものの、バンコマイシン関連の AKI を含む副作用に対する医療資源や TDM に割く労力を含む人的資源などを合計した DMC と、バンコマイシンの代替薬となるダプトマイシン投与に関連した DMC、これら 2 つの費用を本邦のデータを用いた費用対効果分析が今後の研究課題として興味深いものとなるかもしれない(103)。

本研究では、抗菌薬適正使用でのプロセス指標である抗菌薬使用量とアウトカム指標である薬剤耐性菌や薬剤関連副作用について、本邦における信頼性の高い疫学的データとその評価をすることができた。これらはいずれも、時系列解析モデルや TTE の枠組みを利用することで、先行研究の

研究デザインや解析上の限界点を克服したものである。しかし、抗菌薬使用量はプロセス指標として理想的な指標は未だ存在せず、薬剤関連の有害事象が及ぼす臨床的・経済的影響は研究デザインや解析上の難しさから未だに正確にその影響を推定できていないと考えられる。本邦で特に不足している、こうした疫学的データや種々の ASP 介入の検証結果は、病院管理者や処方権者である医師の行動変容を促す効果的な ASP を計画立案・展開するために重要な鍵となり得る。今後も、改良した抗菌薬使用量指標の開発や検証、ASP を通じた薬剤有害事象を含めたアウトカム指標の検証などを継続し、本邦における理論的な抗菌薬適正使用の推進に貢献できるような研究を継続していく。

6 謝辞

本研究を進めるにあたり、赤沢学先生（明治薬科大学 公衆衛生・疫学研究室 教授）より温かいご指導を戴きましたことに、厚く御礼申し上げ、謹んで感謝いたします。

本論文を作成するにあたり、主査の花田和彦先生（明治薬科大学 薬物動態学研究室 教授）、並びに副査の安武夫先生（明治薬科大学 総合臨床薬学教育研究講座 治療評価学研究室 准教授）、鈴木陽介先生（明治薬科大学 薬剤情報解析学研究室 講師）には有益なご助言を戴きましたことに、感謝申し上げます。

また、本研究を進めるにあたり、多大なるご協力を頂きました、本田仁先生（藤田医科大学 感染症科 教授）、酒井良子先生（明治薬科大学 公衆衛生・疫学研究室 准教授）、沢田佳祐先生（国家公務員共済組合連合会 枚方公済病院、京都薬科大学大学院 臨床薬剤疫学分野）、村木優一先生（京都薬科大学 臨床薬剤疫学分野 教授）に厚く御礼申し上げます。

博士課程に進学することを理解してくださった、寺山義泰先生（多摩総合医療センター 前薬剤科長）、多摩総合医療センター 山口智薬剤科長、多摩総合医療センター薬剤科の各位に御礼申し上げます。

最後に、博士課程に進学することを理解し、応援し、最後まで支えてくれた家族に心から感謝いたします。

7 引用文献

1. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM, MacDougall C, Schuetz AN, Septimus EJ, et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. Clin Infect Dis. 2016;62(10):e51-77.
2. Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations, the O'Neill Commission, UK, December 2014, (https://amr-review.org/sites/default/files/AMR%20Review%20Paper%20-%20Tackling%20a%20crisis%20for%20the%20health%20and%20wealth%20of%20nations_1.pdf), Accessed May 15, 2025.
3. The Government of Japan. "National Action Plan on Antimicrobial Resistance (AMR). 2023-2027." (https://www.caicm.go.jp/jp/seisaku/infection/activities/pdf/ap_honbun.pdf), Accessed May 15, 2025.
4. Emily Fondahn, et al: Washington Manual of Patient Safety and Quality Improvement (Lippincott Manual Series) 1st Edition. Wolters Kluwer Health, 2016.
5. Apisarnthanarak A, Kwa AL, Chiu CH, Kumar S, Thu LTA, Tan BH, et al. Antimicrobial stewardship for acute-care hospitals: An Asian perspective. Infect Control Hosp Epidemiol. 2018;39(10):1237-45.
6. ASHP statement on the pharmacist's role in antimicrobial stewardship and infection prevention and control. Am J Health Syst Pharm. 2010;67(7):575-7.

7. Yu K, Rho J, Morcos M, Nomura J, Kaplan D, Sakamoto K, et al. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health Syst Pharm*. 2014;71(12):1019-28.
8. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):948-52.
9. Saha SK, Hawes L, Mazza D. Effectiveness of interventions involving pharmacists on antibiotic prescribing by general practitioners: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(5):1173-81.
10. Spellberg B, Bartlett JG, Gilbert DN. How to Pitch an Antibiotic Stewardship Program to the Hospital C-Suite. *Open Forum Infect Dis*. 2016;3(4):ofw210.
11. Doernberg SB, Abbo LM, Burdette SD, Fishman NO, Goodman EL, Kravitz GR, et al. Essential Resources and Strategies for Antibiotic Stewardship Programs in the Acute Care Setting. *Clin Infect Dis*. 2018;67(8):1168-74.
12. Honda H, Murakami S, Tagashira Y, Uenoyama Y, Goto K, Takamatsu A, et al. Efficacy of a Postprescription Review of Broad-Spectrum Antimicrobial Agents With Feedback: A 4-Year Experience of Antimicrobial Stewardship at a Tertiary Care Center. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy314.
13. Jantarathaneewat K, Camins B, Apisarnthanarak A. The role of the clinical pharmacist in antimicrobial stewardship in Asia: A review. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022;2(1):e176.

14. Takamatsu A, Yao K, Murakami S, Tagashira Y, Hasegawa S, Honda H. Barriers to Adherence to Antimicrobial Stewardship Postprescription Review and Feedback For Broad-Spectrum Antimicrobial Agents: A Nested Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(8):ofaa298.
15. Murakami S, Hiroi J, Tokuda Y, Casabar E, Honda H. Methods of estimating vancomycin use in an inpatient setting: days of therapy versus therapeutic drug monitoring-based exposure days. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(3):375-9.
16. Tagashira Y, Horiuchi M, Kosaka A, Washino T, Horiuchi M, Murakami S, et al. Current antimicrobial prescription at outpatient dentistry centers and clinics in tertiary-care hospitals in Tokyo, Japan: A multicenter cross-sectional study. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2021;1(1):e64.
17. Murakami S, Takamatsu A, Akazawa M, Goto T, Miwa T, Terayama Y, et al. Changes in intravenous and oral antimicrobial prescriptions during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic: an experience at a tertiary-care center. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol.* 2022;2(1):e53.
18. Hasegawa S, Tagashira Y, Murakami S, Urayama Y, Takamatsu A, Nakajima Y, et al. Antimicrobial Time-Out for Vancomycin by Infectious Disease Physicians Versus Clinical Pharmacists: A Before-After Crossover Trial. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab125.
19. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2025. (https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/2025_guidelines___final_web.pdf), Accessed May 15, 2025.

20. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2023.
Available at
https://www.whooc.no/filearchive/publications/2023_guidelines_web.pdf
Accessed 8 February 2023.
21. Polk RE, Fox C, Mahoney A, Letcavage J, MacDougall C. Measurement of adult antibacterial drug use in 130 US hospitals: comparison of defined daily dose and days of therapy. *Clin Infect Dis.* 2007;44(5):664-70.
22. Moehring RW, Dodds Ashley E, Ren X, Lokhnygina Y, Baker AW, Jones TM, et al. Denominator Matters in Estimating Antimicrobial Use: A Comparison of Days Present and Patient Days. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2018;39(5):612-5.
23. National Healthcare Safety Network (NHSN). Antimicrobial Use and Resistance (AUR) Module. Available at
<https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/11pscaurcurrent.pdf> Accessed 2 February 2023.
24. S. GJ, L. HA, P. KM, G. NJ, K. RR, A. MT. Development and Application of an Antibiotic Spectrum Index for Benchmarking Antibiotic Selection Patterns Across Hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2017;38(8):993-7.
25. Kakiuchi S, Livorsi DJ, Perencevich EN, Diekema DJ, Ince D, Prasidhrathsint K, et al. Days of Antibiotic Spectrum Coverage (DASC): A Novel Metric for Inpatient Antibiotic Consumption. *Clin Infect Dis.* 2021.

26. Singer MV, Haft R, Barlam T, Aronson M, Shafer A, Sands KE. Vancomycin control measures at a tertiary-care hospital: impact of interventions on volume and patterns of use. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1998;19(4):248-53.
27. Junior MS, Correa L, Marra AR, Camargo LF, Pereira CA. Analysis of vancomycin use and associated risk factors in a university teaching hospital: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2007;7:88.
28. Kim NH, Koo HL, Choe PG, Cheon S, Kim M, Lee MJ, et al. Inappropriate continued empirical vancomycin use in a hospital with a high prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(2):811-7.
29. Snyder GM, Patel PR, Kallen AJ, Strom JA, Tucker JK, D'Agata EM. Antimicrobial use in outpatient hemodialysis units. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2013;34(4):349-57.
30. Pardo J, Klinker KP, Borgert SJ, Trikha G, Rand KH, Ramphal R. Time to positivity of blood cultures supports antibiotic de-escalation at 48 hours. *Ann Pharmacother.* 2014;48(1):33-40.
31. Morgan DJ, Croft LD, Deloney V, Popovich KJ, Crnich C, Srinivasan A, et al. Choosing Wisely in Healthcare Epidemiology and Antimicrobial Stewardship. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(7):755-60.
32. Pollack LA, Srinivasan A. Core elements of hospital antibiotic stewardship programs from the Centers for Disease Control and Prevention. *Clin Infect Dis.* 2014;59 Suppl 3(Suppl 3):S97-100.

33. Lodise TP, Hall RG, 2nd, Scheetz MH. Vancomycin Area Under the Curve-guided Dosing and Monitoring: "Is the Juice Worth the Squeeze"? *Pharmacotherapy*. 2020;40(12):1176-9.
34. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, Levine DP, Bradley JS, Liu C, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm*. 2020;77(11):835-64.
35. 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*. 2013;57(2):734-44.
36. Linder A, Fjell C, Levin A, Walley KR, Russell JA, Boyd JH. Small acute increases in serum creatinine are associated with decreased long-term survival in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(9):1075-81.
37. Neely MN, Kato L, Youn G, Kraler L, Bayard D, van Guilder M, et al. Prospective Trial on the Use of Trough Concentration versus Area under the Curve To Determine Therapeutic Vancomycin Dosing. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(2).
38. 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.* 2011;55(7):3278-83.
39. Jorgensen SCJ, Murray KP, Lagnf AM, Melvin S, Bhatia S, Shamim MD, et al. A Multicenter Evaluation of Vancomycin-Associated Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients with Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Infect Dis Ther.* 2020;9(1):89-106.
 40. Yu KC, Yamaga C, Vankeepuram L, Tabak YP. Relationships between creatinine increase and mortality rates in patients given vancomycin in 76 hospitals: The increasing role of infectious disease pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(23):2116-25.
 41. Collaborators GJ. Three decades of population health changes in Japan, 1990-2021: a subnational analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Public Health.* 2025.
 42. Population ages 65 and above (% of total population) – Japan. Available at <https://data.worldbank.org/indicator/SP.POP.65UP.TO.ZS?locations=JP> Accessed 11 January 2025.
 43. Population Projections for Japan: 2021-2070. Available at https://www.ipss.go.jp/pp-zenkoku/e/zenkoku_e2017/pp_zenkoku2017e.asp Accessed 11 January 2025.
 44. Hernán MA, Sauer BC, Hernández-Díaz S, Platt R, Shrier I. Specifying a target trial prevents immortal time bias and other self-inflicted injuries in observational analyses. *J Clin Epidemiol.* 2016;79:70-5.

45. Hernán MA, Wang W, Leaf DE. Target Trial Emulation: A Framework for Causal Inference From Observational Data. *Jama*. 2022;328(24):2446-7.
46. Bernal JL, Cummins S, Gasparrini A. Interrupted time series regression for the evaluation of public health interventions: a tutorial. *Int J Epidemiol*. 2017;46(1):348-55.
47. Sims CA. Macroeconomics and reality. *Econometrica*. 1980;48(1):1-48.
48. Stock JH, Watson MW. Vector Autoregressions. *Journal of Economic Perspectives*. 2001;15(4):101-15.
49. Abrigo MRM, Love I. Estimation of panel vector autoregression in Stata. *The Stata Journal*. 2016;16(3):778–804.
50. Toth H, Fesus A, Kungler-Goracz O, Balazs B, Majoros L, Szarka K, et al. Utilization of Vector Autoregressive and Linear Transfer Models to Follow Up the Antibiotic Resistance Spiral in Gram-negative Bacteria From Cephalosporin Consumption to Colistin Resistance. *Clin Infect Dis*. 2019;69(8):1410-21.
51. Muratani T, Inoue M, Mitsuhashi S. In Vitro Activity of T-3761, a New Fluoroquinolone. *Antimicrob Agents Chemother*. 1992;39(10):2293-303.
52. Fukuoka Y, Ikeda Y, Yamashiro Y, Takahata M, Todo Y, Narita H. In Vitro and In Vivo Antibacterial Activities of T-3761, a New Quinolone Derivative. *Antimicrob Agents Chemother*. 1993;37(3):384-92.
53. Yanagihara K, Kadota J, Aoki N, Matsumoto T, Yoshida M, Yagisawa M, et al. Nationwide surveillance of bacterial respiratory pathogens conducted by the surveillance committee of Japanese Society of Chemotherapy, the Japanese Association for Infectious Diseases, and the

- Japanese Society for Clinical Microbiology in 2010: General view of the pathogens' antibacterial susceptibility. *J Infect Chemother*. 2015;21(6):410-20.
54. Sader HS, Rhomberg PR, Farrell DJ, Jones RN. Arbekacin activity against contemporary clinical bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(6):3263-70.
 55. Grayson ML, Cosgrove SE, Crowe S, et al. Kucers' the use of antibiotics. 7th ed. Boca Raton, FL: American Society for Microbiology/CRC Press, 2018.
 56. Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, 2020.
 57. Tacconelli E, Mazzaferri F, de Smet AM, Bragantini D, Eggimann P, Huttner BD, et al. ESCMID-EUCIC clinical guidelines on decolonization of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriers. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(7):807-17.
 58. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB, Carmeli Y, Falagas ME, Giske CG, et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(3):268-81.
 59. Swingle EA, Song M, Moore SE, Bohn BC, Schulz PS, Junkins AD, et al. Fluoroquinolone stewardship at a community health system: A decade in review. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2022;2(1):e186.

60. Karanika S, Paudel S, Grigoras C, Kalbasi A, Mylonakis E. Systematic Review and Meta-analysis of Clinical and Economic Outcomes from the Implementation of Hospital-Based Antimicrobial Stewardship Programs. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4840-52.
61. Zerr DM, Miles-Jay A, Kronman MP, Zhou C, Adler AL, Haaland W, et al. Previous Antibiotic Exposure Increases Risk of Infection with Extended-Spectrum-beta-Lactamase- and AmpC-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in Pediatric Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(7):4237-43.
62. Wibisono A, Harb G, Crotty M, Rahmanzadeh K, Alexander J, Hunter L, et al. Quantifying Gram-Negative Resistance to Empiric Treatment After Repeat Exposure To Antimicrobial Therapy (RESTART). *Open Forum Infect Dis*. 2022;9(12):ofac659.
63. Honda H, Murakami S, Tokuda Y, Tagashira Y, Takamatsu A. Critical National Shortage of Cefazolin in Japan: Management Strategies. *Clin Infect Dis*. 2020;71(7):1783-9.
64. Meyer E, Schwab F, Schroeren-Boersch B, Gastmeier P. Dramatic increase of third-generation cephalosporin-resistant *E. coli* in German intensive care units: secular trends in antibiotic drug use and bacterial resistance, 2001 to 2008. *Crit Care*. 2010;14(3):R113.
65. Raman G, Avendano EE, Chan J, Merchant S, Puzniak L. Risk factors for hospitalized patients with resistant or multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Resist Infect Control*. 2018;7:79.

66. Barnsteiner S, Baty F, Albrich WC, Babouee Flury B, Gasser M, Plüss-Suard C, et al. Antimicrobial resistance and antibiotic consumption in intensive care units, Switzerland, 2009 to 2018. *Euro Surveill.* 2021;26(46).
67. Abbara S, Pitsch A, Jochmans S, Hodjat K, Cherrier P, Monchi M, et al. Impact of a multimodal strategy combining a new standard of care and restriction of carbapenems, fluoroquinolones and cephalosporins on antibiotic consumption and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* in a French intensive care unit. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;53(4):416-22.
68. Plüss-Suard C, Pannatier A, Kronenberg A, Mühlemann K, Zanetti G. Impact of antibiotic use on carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: is there a role for antibiotic diversity? *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(4):1709-13.
69. Slimings C, Riley TV. Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother.* 2021;76(7):1676-88.
70. Anjewierden S, Han Z, Brown AM, Donskey CJ, Deshpande A. Risk factors for *Clostridioides difficile* colonization among hospitalized adults: A meta-analysis and systematic review. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021;42(5):565-72.
71. Wen Z, Wei X, Xiao Y, Xue F, Hao F, Zhu Y, et al. Intervention study of the association of antibiotic utilization measures with control of extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing bacteria. *Microbes Infect.* 2010;12(10):710-5.

72. Li X, Xu X, Yang X, Luo M, Liu P, Su K, et al. Risk factors for infection and/or colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in the neonatal intensive care unit: a meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50(5):622-8.
73. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, Pozzi E, Cauda R. Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61(1):26-38.
74. McKinnell JA, Miller LG, Eells SJ, Cui E, Huang SS. A systematic literature review and meta-analysis of factors associated with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization at time of hospital or intensive care unit admission. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2013;34(10):1077-86.
75. Granger CWJ. Investigating causal relations by econometric models and Cross-spectral Methods. *Econometrica*. 1969;37(3):424-38.
76. D'Agata EMC, Geffert SF, McTavish R, Wilson F, Cameron C. Acquisition of antimicrobial-resistant bacteria in the absence of antimicrobial exposure: A systematic review and meta-analysis. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2019;40(10):1128-34.
77. Tacconelli E, Cataldo MA, Dancer SJ, De Angelis G, Falcone M, Frank U, et al. ESCMID guidelines for the management of the infection control measures to reduce transmission of multidrug-resistant Gram-negative bacteria in hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 Suppl 1:1-55.

78. Langford BJ, Soucy JR, Leung V, So M, Kwan ATH, Portnoff JS, et al. Antibiotic resistance associated with the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29(3):302-9.
79. Survey of Japanese databases in Japan available for clinical/pharmaco-epidemiology. Available at <https://www.jspe.jp/committee/kenkou-iryoku/> Accessed 11 January 2025.
80. JMDC Hospital Database. 2024. Available at <https://www.eng.phm-jmdc.com/hospital-database> Accessed 11 January 2025.
81. Langan SM, Schmidt SA, Wing K, Ehrenstein V, Nicholls SG, Filion KB, et al. The reporting of studies conducted using observational routinely collected health data statement for pharmacoepidemiology (RECORD-PE). *Bmj*. 2018;363:k3532.
82. Schneeweiss S, Rassen JA, Brown JS, Rothman KJ, Happe L, Arlett P, et al. Graphical Depiction of Longitudinal Study Designs in Health Care Databases. *Ann Intern Med*. 2019;170(6):398-406.
83. Wang SV, Schneeweiss S. A Framework for Visualizing Study Designs and Data Observability in Electronic Health Record Data. *Clin Epidemiol*. 2022;14:601-8.
84. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2(1):1–138.
85. Niemantsverdriet M, Khairoun M, El Idrissi A, Koopsen R, Hoefer I, van Solinge W, et al. Ambiguous definitions for baseline serum creatinine

- affect acute kidney diagnosis at the emergency department. *BMC Nephrol.* 2021;22(1):371.
86. Kubin CJ, Jia H, Alba LR, Yoko Furuya E. Lack of significant variability among different methods for calculating antimicrobial days of therapy. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):421-3.
87. Kim JY, Yee J, Yoon HY, Han JM, Gwak HS. Risk factors for vancomycin-associated acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(9):3977-89.
88. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Med Care.* 2005;43(11):1130-9.
89. Ohlmeier C, Schuchhardt J, Bauer C, Brinker M, Kong SX, Scott C, et al. Risk of chronic kidney disease in patients with acute kidney injury following a major surgery: a US claims database analysis. *Clin Kidney J.* 2023;16(12):2461-71.
90. Wijeyesundera DN, Austin PC, Hux JE, Beattie WS, Buckley DN, Laupacis A. Development of an algorithm to identify preoperative medical consultations using administrative data. *Med Care.* 2009;47(12):1258-64.
91. Ohbe H, Sasabuchi Y, Matsui H, Yasunaga H. Impact of the COVID-19 pandemic on critical care utilization in Japan: a nationwide inpatient database study. *J Intensive Care.* 2022;10(1):51.
92. Ostermann M, Lumlertgul N, Jeong R, See E, Joannidis M, James M. Acute kidney injury. *Lancet.* 2025;405(10474):241-56.

93. Beca JM, Chan KKW, Naimark DMJ, Pechlivanoglou P. Impact of limited sample size and follow-up on single event survival extrapolation for health technology assessment: a simulation study. *BMC Med Res Methodol.* 2021;21(1):282.
94. Hayashida K, Murakami G, Matsuda S, Fushimi K. History and Profile of Diagnosis Procedure Combination (DPC): Development of a Real Data Collection System for Acute Inpatient Care in Japan. *J Epidemiol.* 2021;31(1):1-11.
95. Rhee C, Dantes R, Epstein L, Murphy DJ, Seymour CW, Iwashyna TJ, et al. Incidence and Trends of Sepsis in US Hospitals Using Clinical vs Claims Data, 2009-2014. *Jama.* 2017;318(13):1241-9.
96. Redondo-González O, Tenías JM, Arias Á, Lucendo AJ. Validity and Reliability of Administrative Coded Data for the Identification of Hospital-Acquired Infections: An Updated Systematic Review with Meta-Analysis and Meta-Regression Analysis. *Health Serv Res.* 2018;53(3):1919-56.
97. Ruger JP, Reiff M. A Checklist for the Conduct, Reporting, and Appraisal of Microcosting Studies in Health Care: Protocol Development. *JMIR Res Protoc.* 2016;5(4):e195.
98. Moura de Sousa J, Balbontín R, Durão P, Gordo I. Multidrug-resistant bacteria compensate for the epistasis between resistances. *PLoS Biol.* 2017 Apr 18;15(4):e2001741.
99. Hebert C, Ridgway J, Vekhter B, Brown EC, Weber SG, Robicsek A. Demonstration of the weighted-incidence syndromic combination

- antibiogram: an empiric prescribing decision aid. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2012;33(4):381-8.
100. Briseno-Ramírez J, Gómez-Quiroz A, Avila-Cardenas BB, De Arcos-Jiménez JC, Perales-Guerrero L, Andrade-Villanueva JF, et al. Development of a Weighted-Incidence Syndromic Combination Antibigram (WISCA) to guide empiric antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia in a Mexican tertiary care university hospital. *BMC Infect Dis.* 2025;25(1):307.
 101. Ridgway JP, Robicsek A, Shah N, Smith BA, Singh K, Semel J, et al. A Randomized Controlled Trial of an Electronic Clinical Decision Support Tool for Inpatient Antimicrobial Stewardship. *Clin Infect Dis.* 2021;72(9):e265-e71.
 102. Hernán MA, Robins JM (2020). *Causal Inference: What If*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC. Available at https://static1.squarespace.com/static/675db8b0dd37046447128f5f/t/677676888e31cc50c2c33877/1735816881944/hernanrobins_WhatIf_2jan25.pdf Accessed 21 May 2025.
 103. Wagner JL, Jones BM, Stover KR, Cleary JD, Bland CM, Schipper KE, et al. Counting the Cost of Daptomycin Versus Vancomycin in Hospitalized Patients: A Cost Minimization Analysis. *Open Forum Infect Dis.* 2024;11(5):ofae217.

8 補足資料

補足表 1. バンコマイシン関連の急性腎障害がもたらす臨床的・経済的影響の評価における共変量の定義

変数	説明	値	形式
年齢	バンコマイシン療法開始時の年齢（歳）		連続変数
性別	男性、女性	1=男性, 2=女性	カテゴリー変数
Body mass index (BMI)	Body mass index		連続変数
バーセル指数 (BI)	以下の 10 項目の合計に 5 を掛ける	0-100	連続変数
	食事		
	0=自分ではできない 1=切る、バターを塗るなどの手助けが必要 2=自立（手の届く範囲に食べ物が用意されていれば可能）		
	移乗		
	0=自分ではできない - 座位バランスが取れない 1=大きな手助け（一人または二人の介助者による物理的支援）が必要、座ることはできる 2=少しの手助け（言葉または物理的支援）が必要 3=自立		
	整容		
	0=身の回りのケアに手助けが必要 1=自立（顔/髪/歯/髭剃り）（用具が用意されていれば可能）		
	トイレ動作		
	0=全面的に依存 1=いくらかの手助けが必要だが、一部は自分でできる 2=自立（乗り降り、衣服の着脱、拭く動作）		

	入浴		
	0=全面的に依存 1=自立（またはシャワー内で）		
	移動		
	0=動けない 1=車椅子で自立、角を曲がるなどの操作も含む 2=一人の介助者の助け（言葉または物理的支援）で歩行できる 3=自立（補助具の使用は可）		
	階段昇降		
	0=できない 1=手助けが必要（言葉、物理的支援、補助具を運んでもらうなど） 2=上り下り共に自立		
	更衣		
	0=全面的に依存 1=手助けが必要だが、約半分は自分でできる 2=自立（ボタン、ジッパー、靴ひもなども含む）		
	排便コントロール		
	0=失禁（または浣腸が必要） 1=時々失禁（週に1回程度） 2=自立（コントロール可能）		
	排尿コントロール		
	0=失禁、またはカテーテル留置でその管理ができない 1=時々失禁（24時間に最大1回） 2=自立（7日以上コントロール可能）		
初日のバンコマイシン投与量	投与初日におけるバンコマイシン投与量（g）		連続変数
中心静脈カテーテル	中心静脈カテーテルの使用（あり/なし）。バンコマイシン治療開始前の7日間を	0=No,	カテゴリー

(CVC)	評価し、CVC の使用を特定するために日本の健康保険請求コードを使用した。これらのコードは、日本の国民皆保険制度における請求の目的で厚生労働省によって割り当てられた固有の識別子である。 日本の健康保険請求コード：130004410、130004670、130008510、130009070、130009170、130011610	1=Yes	変数
集中治療室 (ICU)	集中治療室への入院（はい/いいえ）。バンコマイシン開始前の 7 日間を評価した。ICU 入室を特定するために、日本の健康保険請求コードを利用した。これらのコードは、日本の国民皆保険制度における請求の目的で厚生労働省により割り当てられた固有の識別子である。 日本の健康保険請求コード：190217270、190217370、190217470	0=No, 1=Yes	カテゴリー変数
ベースライン血清クレアチニン	ベースライン血清クレアチニン (mg/dL) は、バンコマイシン投与日の 1 週間前の測定値から決定し、AKI 評価日に最も近い値を使用した。測定値が同じ直近の日付に得られた場合は、その平均値を使用した。		連続変数
大手術	手術手技は K コードを用いて同定した。K コードとは、日本の健康保険償還制度が請求目的で外科的介入を分類するために使用する手技コードであり、日本の医療データベースで広く使用されている。 K コード: K082 1, K082 1, K082-3 1, K082-3 1, K084, K084, K085 1, K085 1, K511 1, K511 1, K511 2, K511 3, K511 4, K511 5, K511 6, K513 1, K513 2, K513 3, K513 4, K514 1, K514 2, K514 2, K514 3, K514 3, K514 4, K514 4, K514 5, K514 6, K514 7, K514 8, K514 9, K514 10, K514-2 1, K514-2 2, K514-2 2, K514-2 3, K514-2 3, K514-2 4, K514-2 4, K514-4, K514-5, K514-6, K526 1, K526 2, K526 3, K527 1, K527 2, K527-2, K529 1, K529 2, K529 3, K529-2 1, K529-2 1, K529-2 2, K529-2 2, K529-3, K542, K543, K544 1, K544 2, K544 3, K551 1, K551 2, K552 1, K552 2, K552-2 1, K552-2 2, K553 1, K553 2, K553 3, K553-2 1, K553-2 1, K553-2 2, K553-2 2, K553-2 3, K553-2 3, K554 1,	0=No, 1=Yes	カテゴリー変数

	K554 1, K554 1, K554 1, K554 2, K554 3, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 1, K554-2 2, K554-2 2, K555 1, K555 1, K555 1, K555 1, K555 2, K555 3, K555-2 1, K555-2 2, K555-2 3, K555-3 1, K555-3 1, K555-3 1, K555-3 1, K555-3 2, K556, K556-2, K557, K557-2, K557-3, K557-4, K558, K559, K559- 2, K559-3, K560 1 ㄱ, K560 1 ㄴ, K560 1 ㄷ, K560 1 ㄹ, K560 2, K560 3 ㄱ, K560 3 ㄴ, K560 3 ㄷ, K560 3 ㄹ, K560 4, K560 5, K560 6, K560 7, K560-2 1, K560-2 2 ㄱ, K560-2 2 ㄴ, K560-2 2 ㄷ, K560-2 2 ㄹ, K560-2 3, K561 1, K561 2 ㄱ, K561 2 ㄴ, K561 2 ㄷ, K562 1, K562 2, K562-2, K563, K564, K565, K566, K567 1, K567 2, K567 3, K567-2, K568 1, K568 2, K569, K570 1, K570 2, K570-2, K570-3, K570-4, K571 1, K571 2 ㄱ, K571 2 ㄴ, K572, K573 1, K573 2, K574 1, K574 2, K574-2, K574-3, K575, K576 1, K576 2, K576 3, K576 4, K577 1, K577 2, K578, K579 1, K579 2, K579-2 1, K579-2 2, K580 1, K580 2, K581 1, K581 2, K581 3, K582 1, K582 2, K582 3, K583 1, K583 2, K583 3, K583 4, K584 1, K584 2, K585, K586 1, K586 2, K586 3, K587, K588, K589, K590, K591, K592, K592-2, K593, K594 1, K594 2, K594 3, K594 4 ㄱ, K594 4 ㄴ, K601 1, K601 2, K605-2, K605-4, K610 1, K610 2, K610 2, K610 3, K610 4, K610 5, K610 5, K610 5, K610 5, K610-2, K610-4, K610-5, K614 1, K614 2, K614 3, K614 4, K614 5, K614 5, K614 6, K614 6, K614 7, K614 7, K616-2, K640 2, K642 2, K642 2, K642-2, K644 2, K654-2, K654-3 1, K654-3 2, K654-4, K655 1, K655 1, K655 2, K655-2 1, K655- 2 1, K655-2 1, K655-2 2, K655-2 3, K655-3, K655-4 1, K655-4 1, K655-4 2, K655-5 1, K655-5 1, K655-5 1, K655-5 2, K655-5 3, K656, K656-2, K657 1, K657 2, K657 3, K657- 2 1, K657-2 1, K657-2 2, K657-2 3, K657-2 4, K675 1, K675 2, K675 3, K675 4, K675 5, K675-2, K677 1, K677 2, K677-2 1, K677-2 2, K695 1 ㄱ, K695 1 ㄴ, K695 2, K695 3, K695 4, K695 5, K695 6, K695 7, K695-2 1 ㄱ, K695-2 1 ㄴ, K695-2 1 ㄴ, K695-2 1 ㄴ, K695-2 2, K695-2 2, K695-2 3, K695-2 3, K695-2 4, K695-2 4, K695-2 5, K695-2 5, K695-2 6, K695-2 6, K697-4 1, K697-4 2, K697-4 2, K697-4 2, K697-4 2, K697-5, K697- 7, K698 1, K700, K700-2, K700-3, K702 1 ㄱ, K702 1 ㄴ, K702 2, K702 3, K702 4, K702-2 1, K702-2 1, K702-2 2, K702-2 2, K703 1, K703 2, K703 2, K703 3, K703 4,		
--	--	--	--

	K703-2 1, K703-2 1, K703-2 2, K703-2 2, K704, K704, K709-3, K709-5, K709-6, K710, K710, K711, K711-2, K716 1, K716 1, K716 2, K716-2 1, K716-2 2, K716-3, K716-4, K716-6, K717, K717, K719 1, K719 2, K719 3, K719 3, K719 3, K719-2 1, K719-2 2, K719-3, K719-5, K719-6, K720, K729 2, K730 2, K731 2, K732 2 ㄱ, K732 2 ㄴ, K740 1, K740 1, K740 2, K740 3, K740 4, K740 5, K740-2 1, K740-2 1, K740-2 2, K740-2 2, K740-2 3, K740-2 3, K740-2 4, K740-2 5, K742 1 ㄴ, K742 4, K748 2, K769, K769-2, K769-3, K770, K770-2, K770-3, K772, K772-2, K772-3, K773, K773, K773, K773, K773-2, K773-2, K773-3, K773-3, K773-5 1, K773-5 2, K779, K779-3, K780, K780-2, K801 1, K801 2, K802-3 2, K802-5, K803 1, K803 1, K803 2, K803 2, K803 3, K803 3, K803 4, K803 4, K803 5, K803 5, K803-2 1, K803-2 1, K803-2 2, K803-2 2, K803-2 3, K803-2 3, K803-3 1, K803-3 2, K803-3 3		
--	---	--	--

補足表 2. バンコマイシン関連の急性腎障害がもたらす臨床的・経済的影響の評価における併用薬の定義

併用薬	WHO-ATC コード	薬剤名と日本の健康保険請求コード*
腎毒性抗微生物薬	J01CR05, A01AB04, J02AA01, J01GB06, J01GB03, J01GB01, J01GB04, J01GA01, J01GB12, J01GB11, J01GB09, J01GB13, J01GB10, J01GB08	Tazobactam / piperacillin, amphotericin B, amikacin, gentamicin, tobramycin, kanamycin, streptomycin, arbekacin, isepamicin, dibekacin, bekanamycin, ribostamycin, astromicin 620008446, 620008447, 622423101, 622441401, 622441501, 622450601, 622450701, 622453701, 622453801, 622453901, 622454001, 622455601, 622455701, 622455801, 622455901, 622458801, 622458901, 622460701, 622460801, 622461801, 622461901, 622462001, 622462101, 622464701, 622464801, 622467001, 622467101, 622470601, 622470701, 622470801, 622470901, 640451011, 640451012, 620002256, 620002257, 620002295, 620002296, 620003190, 620003191, 620003462, 620003676, 620003677, 620003797, 620003813, 620004178, 620004333, 620006215, 620006216, 620006356, 620006651, 621068901, 621069001, 621069302, 621069402, 621069501, 621069601, 621069701, 621070102, 621070202, 621070301, 621070602, 621070902, 622326000, 646120023, 646120025, 646120027, 646120028, 646120065, 646120066, 646120076, 646120079, 620003760, 620004159, 620004728, 620004729, 620004730, 620004756, 620007432, 620008229, 620008792, 620008793, 620009509, 620009510, 620009511, 620009512, 620009583, 621066401, 621066403, 621066501, 621735001, 621735003, 621876001, 621896701, 621896703, 621924501, 621936301, 621936302, 621936303, 621950501, 621950502, 621955601, 622477000, 622477100, 622477200, 622477300, 620003193, 620003198, 620004642, 620004643, 620005641, 620005642, 621604701, 621695601, 622761700, 622761800, 640453048, 640453049, 640453078, 640453079, 646120080, 646120081, 620007539, 646160009, 620003210, 620006210, 620006211, 620006350, 620006351, 621111802, 621111803, 621112003, 621112004, 622037301, 622074801, 622074802, 622327500, 622618300, 622618400, 622848900, 646120011, 646120012, 646120054, 646120055, 646120070, 646120072, 620005179, 620005180, 620005201, 620005202, 620003244, 640453139, 640453140, 646120062, 620007253, 646120007, 620003780, 620003781, 646120056, 620003487
昇圧薬	C01CA03,	Norepinephrine, epinephrine, vasopressin, phenylephrine, dopamine

	C01CA24, H01BA01, C01CA06, C01CA04	620517902, 621371901, 642450005, 662450001, 620002174, 620002175, 620002176, 620002179, 620002180, 620003194, 620003195, 620004105, 620004160, 620005804, 620005858, 620008380, 620008381, 620008382, 620244701, 620244702, 620244707, 620244718, 620244722, 620244732, 620244734, 620245102, 620246104, 620246201, 620246305, 620246306, 620246404, 620246501, 620246605, 620246606, 621399008, 621399011, 621399013, 621399014, 621644502, 621644602, 622033602
免疫抑制薬	L04AA18, L04AD01, L04AD02	Everolimus, cyclosporine, tacrolimus 620004854, 620004855, 620004856, 610443018, 610443019, 610443020, 620882601, 620894001, 621326201, 621483603, 621483703, 621637802, 621673801, 621674701, 621674801, 621677601, 621677701, 621685602, 621732201, 621738001, 621743306, 621743406, 622043804, 622056201, 622056301, 622056401, 622741800, 622741900, 622742000, 622879101, 622879201, 622879301, 610409342, 610443059, 610451009, 610451010, 613990096, 620008437, 620008438, 620008439, 622047401, 622232201, 622232301, 622232401, 622270501, 622270601, 622270701, 622280901, 622281001, 622281101, 622281201, 622281301, 622370001, 622370101, 622370201, 622384303, 622384403, 622384503, 622384603, 622384703, 622437901, 622438001, 622438101, 622438601, 622438701, 622438801
NSAIDs	N02BA01, B01AC06, A02BX, M01AE01, M01AB01, N02BA07, M01AB08, M01AB02, N02BA04, M01AE09, M01AB05, M01AH01, M01AX14, M01AE02, M01AE09, M01AC01, M01AB, M01AC01,	Acetylsalicylic acid (aspirin), ibuprofen, indomethacin, ethebamide, etodolac, sulindac, sodium salicylate, zaltoprofen, diclofenac, celecoxib, tiaramide, naproxen, pranoprofen, piroxicam, bucolome, piroxicam, ampiroxicam, flurbiprofen, mefenamic acid, proglumetacin, meloxicam, acemetacin, mesalazine, nabumetone, loxoprofen, flurbiprofen axetil, lornoxicam 610406382, 610406383, 610406387, 610406388, 610406402, 610443079, 610443080, 610454052, 611140017, 611140109, 611140138, 611140139, 611140236, 611140237, 611140322, 611140323, 611140395, 611140431, 611140798, 611140802, 611140828, 611140844, 611140845, 611140846, 611140847, 611140849, 611140850, 620000484, 620000485, 620000487, 620000488, 620002043,

	M01AC, M01AE09, M01AG01, M01AB14, M01AC06, M01AB11, A07EC02, M01AX01, M01AE11, M01AE09, M01AC05	620002431, 620002432, 620002516, 620002531, 620002537, 620002565, 620003172, 620003523, 620003524, 620003624, 620004280, 620004651, 620004857, 620004858, 620004916, 620004917, 620006116, 620006174, 620006355, 620006849, 620006859, 620007068, 620007095, 620007096, 620007098, 620007099, 620007100, 620007129, 620007150, 620007151, 620007152, 620008114, 620008115, 620008117, 620008118, 620008119, 620008120, 620008121, 620008122, 620008123, 620008124, 620008125, 620008126, 620008127, 620008128, 620008129, 620008130, 620008131, 620008132, 620008133, 620008135, 620008136, 620008137, 620008138, 620008139, 620008140, 620008141, 620008142, 620008143, 620008144, 620008145, 620008146, 620008147, 620008148, 620008149, 620008150, 620008151, 620008577, 620008628, 620008683, 620072715, 620072734, 620074401, 620079303, 620079305, 620079311, 620079315, 620079325, 620079338, 620079345, 620079349, 620080001, 620088902, 620089301, 620090601, 620094401, 620097508, 620097815, 620098401, 620098501, 620098702, 620098801, 620098902, 620099003, 620099101, 620099201, 620099301, 620099501, 620099601, 620099602, 620099701, 620100001, 620100401, 620100501, 620100602, 620100702, 620100901, 621212601, 621215101, 621215301, 621215401, 621215602, 621362118, 621392002, 621466202, 621466401, 621466601, 621534501, 621623201, 621634301, 621635802, 621640201, 621640501, 621808201, 621837703, 621837803, 621936001, 622011102, 622012401, 622014601, 622022501, 622034902, 622058201, 622066701, 622066702, 622314000, 622325600, 622327600, 622517001, 622665701, 622665801, 622704201, 622704301, 622709400, 622709500, 622709600, 622709700, 622709800, 622710000, 622710100, 622710200, 622710300, 622710500, 622710600, 622783201, 622783301, 622785001, 622785101, 622786401, 622786501, 622787601, 622787701, 622788301, 622788401, 622795401, 622795501, 622797301, 622797401, 622797801, 622797901, 622799301, 622799401, 622799701, 622799801, 622801301, 622801401, 622803801, 622803901, 622805401, 622805501, 622806501, 622806601, 622808901, 622809001, 622809101, 622809201, 622811301, 622811401, 622843401, 622845300, 622845400
造影剂	V08AB09, V08AC02, V08AB, V08AB04, V08AB05, V08AB02,	Iodixanol, iotroxic acid, iotrolane, iopamidol, iopromide, iohexol, ioversol, iomeprol, iotrolan (isovist), gadoxetic acid, gadodiamide, gadoteridol, gadoteridol, gadoteric acid, gadobutrol, ferucarbotran, ethyl esters of iodinated poppy seed oil fatty acids (lipiodol)

	V08AB07, V08AB10, V08AB, V08CA10, V08CA03, V08CA04, V08CA04, V08CA02, V08CA09, V08CX, V08AD01	620007447, 620007448, 620007449, 620007450, 620007451, 621183101, 620003697, 620003698, 620003682, 620003683, 620003684, 620003685, 620003686, 620003687, 620003688, 620003689, 620003690, 620003691, 620003692, 620003693, 620003694, 620003695, 621183301, 621183402, 621183701, 621183802, 621184101, 621184202, 621184501, 621184602, 621184901, 621185101, 621185301, 621185603, 621185703, 621185802, 621185901, 621186003, 621186103, 621186501, 621451301, 621451401, 621451501, 621728902, 621758502, 621758602, 621834101, 621834201, 621834301, 621834401, 622027402, 622027502, 622027602, 622027702, 622027802, 622027902, 622028002, 622028102, 622090603, 622177401, 622213602, 622376902, 622432302, 622450501, 622765700, 622765800, 622765900, 622766000, 622766100, 622766300, 622766400, 622766500, 622766600, 622766700, 622766800, 622766900, 622767000, 622767100, 622849000, 622853201, 622853301, 620005214, 620005215, 620005216, 620005217, 620005218, 620005219, 620005220, 620005697, 620005698, 621928001, 621928003, 621928101, 621928103, 621928201, 621928203, 621928301, 621928303, 621928401, 621928403, 621928501, 621928503, 621928601, 621928603, 621928701, 621928703, 621928801, 621928803, 621928901, 621928903, 621929001, 621929003, 621929101, 621929103, 622179201, 622179301, 622179401, 620007193, 620007194, 620007195, 620007196, 620007197, 620007198, 620007199, 620007200, 620007201, 620007202, 620007203, 620009142, 620009143, 620009144, 620009145, 620009146, 620009147, 620009148, 620009149, 621187201, 621187301, 621187401, 621187501, 621187601, 621187701, 621187801, 621187901, 621188001, 621188601, 621188701, 621188801, 621188901, 621189001, 621452002, 621452102, 621452201, 621452202, 621452302, 621452702, 621452901, 621452902, 621453002, 621453102, 621453202, 621453301, 621453302, 621453402, 621453501, 621490401, 621490402, 621490501, 621490502, 621493001, 621534901, 621535101, 621535102, 621535201, 621535202, 621535301, 621535302, 621535401, 621535402, 621535501, 621535502, 621535601, 621535602, 621695401, 621695502, 621728802, 622027101, 622027201, 622027301, 622030801, 622030802, 622059901, 622059902, 622067602, 622067702, 622067703, 622067802, 622067803, 622067901, 622074101, 622074201, 622074301, 622074401, 622104601, 622104701, 622104702, 622104801, 622104802,
--	--	--

		622121301, 622154401, 622157201, 622157301, 622157401, 622157501, 622157601, 622157701, 622157801, 622157901, 622157902, 622267501, 622286601, 622286602, 622347001, 622347101, 622347201, 622432201, 622432202, 622459001, 622768000, 622768400, 622768600, 622768700, 622769000, 622769400, 621189501, 621189701, 621189801, 621189901, 621190001, 621190101, 621190201, 621190301
ループ利尿薬	C03CA04, C03CA04, C03CA01, C03CA02,	Azosemide, torasemide, furosemide, bumetanide 610454048, 612130353, 620270703, 622161502, 622721300, 622721400, 610432034, 610432035, 622601001, 622601101, 622609402, 622609502, 610431025, 620000167, 620000168, 620000339, 620000340, 620003182, 620004041, 620004042, 620004043, 620004758, 620005550, 620006110, 620007070, 620269701, 620269703, 620269809, 620269833, 620271902, 620272101, 620272102, 622077601, 622109301, 622531501, 622531601, 622531701, 622548901, 622567401, 620007146, 620007548
細胞障害性抗がん薬	L01XE01, L01XX01, L01DB04, L01DB10, L01DB06, L01AA06, L01XX19, L01CB01, L01BC05, L01DB03, L01XX41, L01XA03, L01CD04, L01BC06, L01XA02, L01BB04, L01BB06, L01BC05, L01XC05, L04AX02, L01AA01, L01XA01, L01BC01, L01BC01, L01AD04, L01XX33, L01DB02, L01AX04,	L-asparaginase, actinomycin D, aclarubicin hydrochloride, amrubicin hydrochloride, idarubicin hydrochloride, ifosfamide, irinotecan hydrochloride hydrate, etoposide, enocitabine, epirubicin hydrochloride, eribulin mesylate, oxaliplatin, cabazitaxel acetone adduct, capecitabine, carboplatin, cladribine, clofarabine, gemcitabine hydrochloride, gemtuzumab ozogamicin, thalidomide, cyclophosphamide hydrate, cisplatin, cytarabine, cytarabine ocfosfate, streptozocin, sobuzoxane, daunorubicin hydrochloride, dacarbazine, tegafur, tegafur/uracil, tegafur/gimeracil/oteracil potassium, temozolomide, doxifluridine, doxorubicin hydrochloride, docetaxel hydrate, trastuzumab emtansine, trabectedin, trifluridine/tipiracil hydrochloride, nimustine hydrochloride, nedaplatin, nelarabine, nogitecan hydrochloride, paclitaxel, hydroxycarbamide, vinorelbine tartrate, pirarubicin hydrochloride, vincristine sulfate, vinblastine sulfate, busulfan, pralatrexate, fluorouracil, fludarabine phosphate, bleomycin hydrochloride, procarbazine hydrochloride, peplomycin sulfate, pemetrexed sodium hydrate, bendamustine hydrochloride, pentostatin, mitomycin C, mitoxantrone hydrochloride, miriplatin hydrate, methotrexate, mercaptopurine hydrate, melphalan, ranimustine, vindesine sulfate

	L01BC03, L01BC53, L01BC53, L01AX03, L01BC05, L01DB01, L01CD02, L01XC14, L01CX01, L01BC59, L01AD06, L01XA10, L01BB07, L01XX35, L01CD01, L01XX05, L01CA04, L01DB08, L01CA02, L01CA01, L01AB01, L01BA05, L01BC02, L01BB05, L01DC01, L01XB01, L01DC01, L01BA04, L01AA09, L01XX08, L01DC03, L01DB07, L01XA07, L01BA01, L01BB02, L01AA03, L01AD02, L01CA03	610470009, 614210003, 614210004, 614210098, 614210128, 614210129, 614220010, 614220011, 614220012, 620000328, 620000329, 620001335, 620001919, 620002591, 620002600, 620002680, 620003247, 620003248, 620003642, 620003643, 620003675, 620003713, 620003714, 620003715, 620003716, 620003717, 620003718, 620003750, 620003751, 620003752, 620003762, 620003763, 620003790, 620003791, 620003792, 620003793, 620003799, 620003800, 620004117, 620004118, 620004119, 620004120, 620004121, 620004122, 620004129, 620004130, 620004131, 620004170, 620004171, 620004353, 620004354, 620004566, 620004732, 620004733, 620004734, 620004748, 620004760, 620004777, 620004820, 620004850, 620004851, 620004870, 620005087, 620005148, 620005176, 620005197, 620005206, 620005207, 620005223, 620005224, 620005688, 620005689, 620005690, 620005897, 620005912, 620005941, 620006119, 620006120, 620006298, 620006299, 620006300, 620007083, 620007084, 620007224, 620007225, 620007254, 620007255, 620007256, 620007257, 620007258, 620007299, 620007300, 620007515, 620008173, 620008174, 620008175, 620008778, 620008800, 620008946, 620008947, 620008948, 620009116, 620009353, 620009354, 620009515, 620009516, 620009518, 620009519, 620009520, 620009522, 620009523, 620009526, 620904101, 620910101, 620914301, 620914401, 620914501, 620915001, 620915501, 620915601, 620919501, 620919701, 620919801, 620919901, 620923202, 620923301, 620923602, 620923701, 620924002, 620924101, 621754502, 621754602, 621754702, 621929901, 621930001, 621930101, 621932201, 621932301, 621932601, 621954001, 621954401, 621954501, 621966401, 621966501, 621966601, 621966701, 621970101, 621970201, 621970301, 621972001, 621973401, 621973501, 621982101, 621983201, 621983301, 621995301, 621995401, 622009102, 622009202, 622014001, 622019401, 622019501, 622019601, 622019701, 622028601, 622028701, 622041101, 622047901, 622059701, 622059801, 622062103, 622062203, 622068501, 622068601, 622082001, 622082101, 622085201, 622091101, 622091201, 622098103, 622098203, 622098303, 622098901, 622099001, 622101701, 622130501, 622181601, 622189401, 622202401, 622202501, 622215301, 622215401, 622220501, 622221301, 622229101, 622230201, 622230301, 622231801, 622231901, 622236901, 622237001, 622243001, 622243101, 622250601, 622254901, 622255001, 622256001, 622256101,
--	--	--

		622258901, 622259001, 622259101, 622259201, 622264401, 622264501, 622266701, 622266801, 622272001, 622272101, 622272801, 622272901, 622275701, 622275801, 622282901, 622283001, 622283101, 622283201, 622285201, 622285301, 622285401, 622285701, 622285801, 622290401, 622290501, 622294601, 622294701, 622294901, 622295001, 622295501, 622295601, 622336001, 622336101, 622354801, 622354901, 622356401, 622356501, 622364601, 622371101, 622371201, 622371801, 622371901, 622373201, 622373301, 622374501, 622374801, 622374901, 622375001, 622375101, 622381301, 622381401, 622383201, 622383301, 622385701, 622385801, 622388601, 622388701, 622389801, 622389901, 622392001, 622392101, 622393001, 622393101, 622393201, 622393301, 622394701, 622394801, 622397101, 622397201, 622397301, 622397401, 622408501, 622408601, 622411901, 622412501, 622412601, 622414601, 622417601, 622417701, 622417801, 622426801, 622428001, 622429301, 622429401, 622430801, 622430901, 622431101, 622432401, 622434701, 622434801, 622434901, 622435002, 622435102, 622437001, 622437201, 622437301, 622437401, 622439101, 622449301, 622449401, 622460401, 622460501, 622460601, 622461701, 622470401, 622470501, 622476900, 622487301, 622487401, 622487701, 622487801, 622497901, 622498001, 622513101, 622518501, 622537501, 622537601, 622573401, 622576801, 622576901, 640407072, 640407073, 640407074, 640432004, 640432005, 640451006, 640453101, 640454006, 640454012, 640454013, 640454032, 640462007, 640462038, 640462039, 644210020, 644210021, 644210037, 644210046, 644210048, 644210049, 644210058
小分子化合物抗がん薬	L01EX01, L01EB03, L01XX50, L01EL01, L01EA01, L01EG02, L01EB02, L01EB04, L01XG02, L01ED01, L04AX02, L04AA10, L01ED02, L01EX02, L01EA02, L01EC02, L01EG01, L01EC01,	Axitinib, afatinib, ixazomib, ibrutinib, imatinib, everolimus, erlotinib, osimertinib, carfilzomib, crizotinib, thalidomide, sirolimus, ceritinib, sorafenib, dasatinib, dabrafenib, temsirolimus, trametinib, nilotinib, pazopanib, panobinostat, palbociclib, vandetanib, forodesine, vemurafenib, bosutinib, ponatinib, pomalidomide, vorinostat, bortezomib, lapatinib, ruxolitinib, regorafenib, lenalidomide, lenvatinib 620002511, 620004428, 620005890, 620005891, 620005892, 620006778, 620008558, 620009095, 620009096, 620009097, 621911601, 621927401, 621980901, 621984001, 622003801, 622048101, 622087401, 622149601, 622149701, 622183301, 622183401, 622201801, 622216801, 622225801,

	L01EA03, L01EX03, L01HD03, L01EF01, L01EB06, L01XX52, L01EC03, L01EA04, L01EX04, L04AX06, L01XX38, L01XX32, L01EH01, L01EJ01, L01EX05, L04AX04, L01EX09	622226301, 622226401, 622267801, 622287101, 622291501, 622292801, 622298801, 622306801, 622307101, 622307201, 622307301, 622307401, 622340201, 622340301, 622348701, 622357601, 622357701, 622363701, 622365001, 622374701, 622375401, 622380201, 622388501, 622389601, 622394901, 622411601, 622411701, 622414301, 622415001, 622415101, 622415201, 622415301, 622416001, 622416101, 622417501, 622436501, 622436601, 622437501, 622441001, 622441601, 622441701, 622456401, 622457401, 622472001, 622472101, 622483401, 622484901, 622485001, 622485101, 622485201, 622485301, 622487901, 622496001, 622509501, 622509601, 622545301, 622549001, 622549101
抗体製剤抗がん薬	S01LA05, L01FF01, L04AA34, L01FX04, V10XX02, L01FC04, L01XC10, L01XC05, L01FD03, L01FC01, L01FD01, L01FF01, L01FD02, L01XC12, L01FG01, L01FF02, L01FD04, L01XC25, L01FD06, L01XC02	Aflibercept beta, avelumab, alemtuzumab, ipilimumab, ibritumomab tiuxetan yttrium-90, elotuzumab, ofatumumab, gemtuzumab ozogamicin, cetuximab, daratumumab, trastuzumab, nivolumab, panitumumab, brentuximab vedotin, bevacizumab, pembrolizumab, pertuzumab, mogamulizumab, ramucirumab, rituximab 620004872, 620004873, 620006806, 620007499, 620008443, 621985901, 622069801, 622069901, 622086201, 622149401, 622244301, 622244401, 622255101, 622335601, 622364801, 622364901, 622388101, 622417901, 622418001, 622440501, 622514701, 622514801, 622515701, 622515801, 622551801, 622551901, 622582401, 622589201, 622589301, 622594701, 622594801, 640451030, 640451031

*対象薬剤を特定するために、日本の健康保険請求コードを使用した。これらのコードは、日本の国民皆保険制度における請求の目的で厚生労働省によって割り当てられた固有の識別子である。

補足表 3. バンコマイシン関連の急性腎障害がもたらす臨床的・経済的影響の評価におけるチャールソン併存疾患指数の定義

Comorbidity	ICD10 codes	Score
軽度の肝疾患	B18.x, K70.0-K70.3, K70.9, K71.3-K71.5, K71.7, K73.x, K74.x, K76.0, K76.2-K76.4, K76.8, K76.9, Z94.4	1
リウマチ疾患	M05.x, M06.x, M31.5, M32.x-M34.x, M35.1, M35.3, M36.0	1
慢性呼吸器疾患	J27.8-J27.9, J40.x-J47.x, J60.x-J67.x, J68.4, J70.1, J70.3	1
末梢血管疾患	I70.x, I71.x, I73.1, I73.8-I73.9, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9	1
脳血管疾患	G45.x, G46.x, H34.0, I60.x-I69.x	1
心筋梗塞	I21.1-I21.9, I22.x, I25.2	1
うっ血性心不全	I09.9, I11.0, I13.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0	1
認知症	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.1	1
消化性潰瘍	K25.x-K28.x	1
臓器障害を伴わない糖尿病	E10.0, E10.1, E10.6, E10.8, E10.9, E11.0, E11.1, E11.6, E11.8, E11.9, E12.0, E12.1, E12.6, E12.8, E12.9, E13.0, E13.1, E13.6, E13.8, E13.9, E14.0, E14.1, E14.6, E14.8, E14.9	1
臓器障害を伴う糖尿病	E10.2-E10.5, E10.7, E11.2-E11.5, E11.7, E12.2-E12.5, E12.7, E13.2-E13.5, E13.7, E14.2-E14.5, E14.7	2
中等度から重度の腎障害	I12.0, I13.1, N03.2-N03.7, N05.2-N05.7, N18.x, N19.x, N25.0, Z49.0-Z49.2, Z94.0, Z99.2	2
片麻痺もしくは対麻痺	G04.1, G11.4, G80.1, G80.2, G81.x, G82.x, G83.0-G83.4, G83.9	2
固形腫瘍（皮膚を除く）	C00.x-C26.x, C30.x-C34.x, C37.x-C41.x, C43.x, C45.x-C58.x, C60.x-C76.x, C81.x-C85.x, C88.x, C90.x-C97.x	2
中等度から重度の肝疾患	I85.0, I85.9, I86.4, I98.2, K70.4, K71.1, K72.1, K72.9, K76.5-K76.7	3
転移性固形腫瘍	C77.x-C80.x	6
HIV/AIDS	B20.x-B22.x, B24.x	6

Reference

Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi JC, et al. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. Med Care. 2005;43(11):1130-9