

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)

薬剤耐性菌による死亡者数は、何も対策をしなければ 2050 年に世界で年間 1000 万人に達すると予測され、抗菌薬適正使用の推進が求められている。抗菌薬適正使用支援プログラム (ASP) において薬剤師は、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)、therapeutic drug monitoring (TDM)、抗菌薬使用状況の把握などで中心的役割を担う。このような抗菌薬適正使用は、A. Donabedian が提唱した、構造、プロセス、アウトカムという 3 つの効果指標から評価するモデルを基に議論される。

プロセス指標である抗菌薬使用状況の把握には days of therapy (DOT) が汎用されるが、抗菌薬スペクトラムを考慮せず、広域抗菌薬の使用量増加と薬剤耐性菌発生頻度との関連評価に限界がある。この克服のため days of antibiotic spectrum coverage (DASC) が開発されたが、アウトカム指標などとの関連評価が不十分である。また、従来の回帰モデルでは過去の自分自身のデータとの自己相関を適切に評価できず、こうした限界を克服した手法による評価が求められる。

TDM は特にバンコマイシン (VCM) で広く実施されているが、しばしば急性腎障害 (AKI) の症例に遭遇する。先行研究で VCM 関連 AKI が院内死亡率、在院日数、医療費といったアウトカム指標の悪化との関連が示されているが、特に医療費の解析における研究デザインや解析方法に限界

があることから、質の高い VCM 関連 AKI の影響の定量化が求められる。

本研究は、①自己相関が考慮可能な多変量時系列解析を用いて、DOT や DASC とアウトカム指標などとの関連の比較検証、②target trial emulation (TTE) という手法を用いた、医療費を中心とした VCM 関連 AKI のアウトカム指標への影響の質の高い評価、の 2 点を目的として実施した。

①多変量時系列解析を用いた 2 つの抗菌薬使用量の評価指標の検討

本研究は、自己相関を考慮した多変量時系列解析を用い、PAF、抗菌薬使用量、耐性菌発生頻度の関連性を評価した。多摩総合医療センター（790 床）において 2014 年 4 月から 2022 年 3 月までの 8 年間、静注抗菌薬を投与された全入院患者を対象とした後方視的観察研究を実施した。

月毎の days-present (DP)、DOT、先行研究に倣った形での DASC をそれぞれ算出し、DOT と DASC は 1,000 DP で補正して抗菌薬使用量の評価指標とした。研究施設では、2014 年 4 月から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に、週 1 回 PAF を実施しており、不適正使用への PAF の変更推奨提案に対する受容割合を月毎に収集した。微生物学的データとして、10,000 patient-days (PD) あたりの *Clostridioides difficile* 感染症 (CDI)、1,000 PD あたりの基質特異性拡張型 β -ラクタマーゼ (ESBL) 産生腸内細菌、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA)、耐性緑膿菌、ESBL 産生菌以外の耐性腸内細菌、の 5 つの耐性菌の発生件数を収集した。

多変量時系列解析であるベクトル自己回帰 (VAR) 分析により、グレンジャー因果性検定、インパルス応答関数 (IRF) を主に用いて複数変数間の動的相関を評価した。グレンジャー因果性検定は、例えば、微生物学的データの式で、自分自身以外にも抗菌薬使用量の過去の変数を組み込むと、微生物学的データの平均二乗誤差が小さくなって予測精度が向上するか

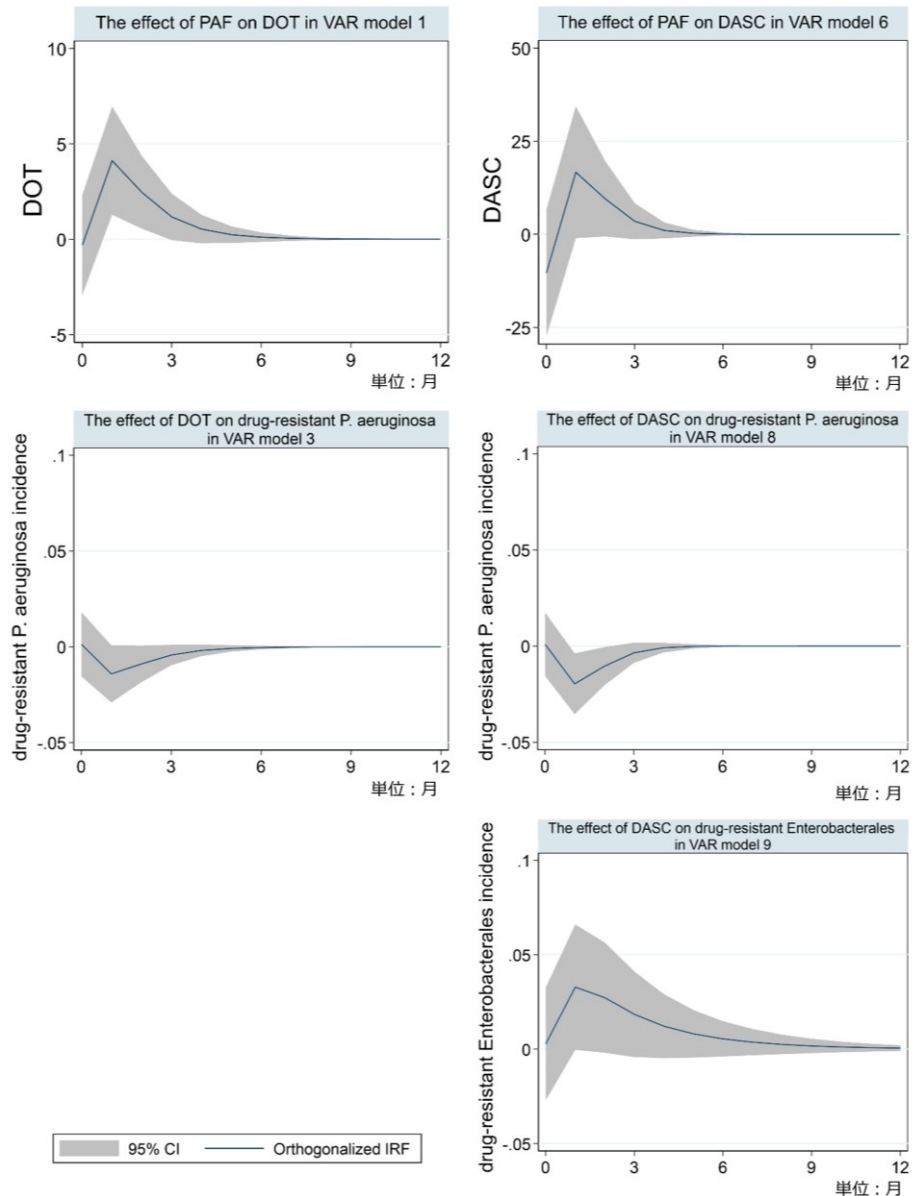
どうかを定性的に評価する手法である。IRF は、例えば、抗菌薬使用量が増加した場合、その後の微生物学的データにどのような変動が生じるかを定量的に評価する手法である。VAR モデルは、PAF 受容割合、抗菌薬使用量（DOT と DASC）、微生物学的データ（上述の 5 つの耐性菌）の順に変数を配置し、赤池情報量規準も基に合計 10 個のモデルを構築した。

グレンジャー因果性検定において、全 10 個の VAR モデルで PAF 受容割合は DOT と DASC 両者の予測精度向上に寄与した。耐性緑膿菌の予測には DOT と DASC 両者共に寄与したが、耐性腸内細菌の予測には DASC のみが寄与した（表 1）。図 1 の IRF は、グレンジャー因果性検定で有意差を認めたモデルのみ示す。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る。0 時点で仮想的に PAF 受容割合が 1 単位分増加すると、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 ヶ月後に両者とも増加するが、その後減少し、5 ヶ月後に 0 に収束した。同様に 0 時点で DASC が 1 単位分増加すると、1 ヶ月後に耐性腸内細菌の発生頻度が 0.033 増加するが、その後減少し、9 ヶ月後に 0 に収束した。耐性緑膿菌の発生頻度は、DOT と DASC 両者が 1 単位分増加すると 1 ヶ月後に低下した。

表1. 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	X 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	X 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1. 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）



本研究での多変量時系列解析の VAR 解析によって、抗菌薬スペクトラム情報を含む DASC は、DOT よりも PAF の有効性をより適切に反映し、耐性腸内細菌発生頻度の予測情報についても優れ、プロセス指標として詳細な知見を提供した。

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

メディカル・データ・ビジョン（MDV）（2018 年 1 月～2021 年 3 月）と JMDC（2014 年 1 月～2022 年 8 月）の医療機関データベースを用いた過去起点コホート研究を実施した。組み入れ基準は、1) 18 歳以上、2)

VCM 投与前 3 日以内の細菌培養検査実施、3) 4 日以上 VCM 継続投与、4) VCM 投与前後に血清クレアチニン (SCr) の測定実施、とした。除外基準は、1) VCM 投与前の維持透析、2) バーセル指数なし、3) 体重または身長データなし、4) SCr 値が 90 パーセンタイルを超える場合、とした。

TTE は、理想のランダム化比較試験を模倣してバイアスを低減する手法であり、組み入れ基準日、フォローアップ開始日、曝露群割付日の明確な指定が必要である。前者 2 つは VCM 投与前日、曝露群割付日は AKI 診断日とした。AKI は、KDIGO ガイドラインから、1) 48 時間以内の Δ SCr $\geq$ 0.3 mg/dL、または 2) ベースライン値 1.5 倍以上の SCr 増加と定義した。背景因子の調整は 1:1 傾向スコアマッチングを行い、標準化平均差 (SMD) < 0.1 でバランス良好と判断した。アウトカムと解析方法はそれぞれ、30 日院内死亡率は条件付きロジスティック回帰、在院日数は Kaplan-Meier 曲線とコックス比例ハザード回帰、直接医療費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) とした。

最終分析には MDV は 2,007 人、JMDC は 2,607 人が含まれた。AKI はそれぞれ 390 人 (19.4%) と 389 人 (14.9%) に発生し、発症中央値は両コホートで 5 日であった。傾向スコアマッチング後の MDV と JMDC コホートはそれぞれ 386 人と 387 人であり、全共変量で SMD < 0.1 だった。

表 2 に示すように、30 日院内死亡率は AKI 群で有意に高く、オッズ比は MDV で 3.82 (95% CI: 2.52-5.79, $P < 0.001$)、JMDC で 4.36 (95% CI: 2.89-6.57, $P < 0.001$) であった。在院日数も AKI 群で有意に長く、ハザード比は MDV で 1.45 (95% CI: 1.22-1.72, $P < 0.001$) で中央値の差 14 日、JMDC で 1.79 (95% CI: 1.35-2.37, $P < 0.001$) で中央値の差 24 日であった。最後に、直接医療費においても AKI 群で有意に高く、コスト比は MDV で 1.39 (95% CI: 1.19-1.62, $P < 0.001$)、JMDC で 1.33 (95% CI: 1.18-

1.50, $P < 0.001$) であった。

表2. 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

本研究では、2つの大規模データベースを用いて一般化可能性を高め、TTEを準用した解析によって、医療費を中心としてVCM関連AKIが3つのアウトカムに及ぼす負の影響の質の高い推定値を明らかにした。

総括

抗菌薬適正使用で薬剤師が主導すべき重要な領域において、効果指標間の関連性を新規手法を用いて検証した。①の研究でVAR解析から、DASCがDOTよりもPAFの有効性評価および耐性腸内細菌発生予測に有用な可能性を示した。DASCが増加傾向を認めた場合、現行のPAF介入の改善策や耐性腸内細菌の増加を防ぐ新規介入策の早期立案が可能となる。また、②の研究でTTEを用いて、先行研究で不十分な評価であった医療費を中心としたVCM関連AKIが与える負の影響に関する質の高い定量化を行った。AKIを予防するためのVCMに関する適正使用の更なる推進、AKIリスクが高い患者における治療戦略の再考が考慮される。

《 参考文献 》

- 1) Murakami S., Akazawa M., Honda H., *Infect Control Hosp Epidemiol.*, **45**, 459-466 (2024).
- 2) Murakami S., Ishiyama A., Otagawa S., Sakai R., Akazawa M., *J Infect Chemother.*, **31**, Article 102744 (2025).