

論文審査の結果の要旨

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

論文提出者 村上 修太郎 (Murakami, Shutaro)

適切な抗微生物薬の選択、その患者に合った用法・用量の設定、有効な治療期間を設定などにより、副作用発現を回避し、確実に感染症を治癒させることが求められる。さらに薬剤耐性菌の発現と蔓延の抑制・感受性回復ならびに有効な資源利用の適正化も広い視野で考える必要がある。

特に薬剤耐性菌による死亡者数の増加の抑制は世界的にも重要な課題である。抗菌薬適正使用支援プログラムでは、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)、治療薬物モニタリング (TDM)、抗菌薬使用状況の把握などがあげられるが、これらの介入の評価は十分ではない。例えば、薬剤耐性菌発現率に対して、どのような介入が効果的であるのか、どのようなもので評価できるのか、原因と結果を考える際には、時系列で生じている影響の効果を組み入れた解析が必要であるが、ほとんど行われていない。申請者はこの点に着目して、医療分野では新しい手法である多変量時系列解析法を導入した。

まず申請者は、自己相関を考慮した多変量時系列解析を用い、PAF 受容

割合、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において 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。なお、days of therapy (DOT) あるいは抗菌薬スペクトラムを考慮した days of antibiotic spectrum coverage (DASC) を抗菌薬使用量の評価指標とした。その結果、定性的評価であるグレンジャー因果性検定において、PAF 受容割合は DOT と DASC 両者の予測精度向上に寄与したこと、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 のみが寄与する結果を示した。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、過程指標として有用な指標であることを示唆する結果を示した。

さらに申請者は、バンコマイシン (VCM) による急性腎障害 (AKI) の発症と院内死亡率、在院日数、医療費をアウトカム指標として、既存データベースを有効に活用するための、より効果的な研究デザインや解析方法を構築すべく、target trial emulation (TTE) という手法を用いて、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評価を試みた。MDV と JMDC の 2 つ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。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ため、申請者は前者 2 つを VCM 投与初日、曝露群割付日を AKI 診断日とした。最終分析には MDV は 2,007 人、JMDC は 2,607 人が含まれ、AKI 発症率および 30 日院内死亡率は従来の報告値と類似した結果を示し有用性を示した。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、JMDC で 1.33 であった。2 つの大規模デー

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。

これらの研究は、適正使用のための取り組み、その影響を含めた、抗菌薬使用量の評価項目の再評価ならびに耐性菌発症率をアウトカムとした時系列データに対して、新たな手法である多変量時系列解析を応用したこと、データベース解析において重要なバイアスを低減する手法を検討するなど、両研究は臨床や今後の研究に有効にフィードバックできる研究成果であり、博士（薬学）に値するものであると認める。

令和 7 年 8 月 30 日

主査 明治薬科大学 教授

花 田 和 彦 印

副査 明治薬科大学 准教授

安 武 夫 印

副査 明治薬科大学 講師

鈴 木 陽 介 印

なお、上記の者が提出した博士学位論文（本論文）について、剽窃のチェックを行った結果、問題は認められませんでした。

令和 7 年 8 月 30 日

主査（自署）：