

ダプトマイシンによる骨格筋障害のハイリスク患者を同定

～ビッグデータと機械学習法を組み合わせた解析アプローチの有用性が示唆～

ポイント

- ・ビッグデータと機械学習法の活用により、ダプトマイシンによる骨格筋障害のハイリスク患者を同定。
- ・脂溶性スタチンの併用がダプトマイシンによる骨格筋障害のリスク因子であると示唆。
- ・ハイリスク患者を事前に同定することにより、安全な抗菌化学療法の提供に繋がることに期待。

概要

北海道大学大学院薬学研究院の今井俊吾助教、菅原 満教授、同病院薬剤部の武隈 洋准教授らの研究グループは、ビッグデータと機械学習法を組み合わせることにより、「脂溶性スタチン^{*1}併用」と「投与開始時のクレアチンホスホキナーゼ^{*2}高値」の両方の因子を持つ症例が、ダプトマイシン^{*3}による骨格筋障害^{*4}のハイリスク群であることを解明しました。

ダプトマイシンは MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染症などに用いられる抗菌薬の一つですが、骨格筋障害の副作用を起こすことが临床上問題となっています。しかし、そのリスク因子は十分にわかっておらず、大きな課題となっています。

本研究では「約 2,000 万人の診療情報を有するビッグデータ」と「機械学習^{*5}の代表的な手法の一つである Decision Tree model」を組み合わせることで、ダプトマイシンの骨格筋障害の新しいリスク因子を同定しました。具体的には、スタチンの中でも、脂溶性スタチンを併用している患者は副作用リスクが上昇し、水溶性スタチンではリスクが上昇しないことが示唆されました。さらに、「脂溶性スタチン併用」と「投与開始時のクレアチンホスホキナーゼ高値」の両方の因子を持つ症例が、骨格筋障害発現リスクが極めて高い可能性が示されました。

本研究の知見を薬剤選択や副作用モニタリングに適用することにより、安全な抗菌化学療法の提供に繋がることが期待されます。さらに、本研究で用いたビッグデータと機械学習法を組み合わせた解析アプローチは、副作用発現要因分析の新しい手法として広く応用可能と考えられます。

なお、本研究成果は、2021年8月26日(木)公開の *British Journal of Clinical Pharmacology* 誌にオンライン掲載されました。



【背景】

ダプトマイシンは MRSA 感染症などに用いられる代表的な抗菌薬の一つですが、副作用として骨格筋障害を起こすことが知られています。ダプトマイシンによる骨格筋障害の発現は治療の中止につながり得るため、そのハイリスク症例を事前に同定し、他剤への変更や副作用モニタリングの頻回な実施などの対策を取ることが重要です。これまでに、アフリカ系アメリカ人などの特定の人種において骨格筋障害のリスクが高いことが報告されてきましたが、日本人を対象とした大規模な臨床研究はありませんでした。その原因として、ダプトマイシンは他の抗 MRSA 薬と比較して使用頻度が低く、単一または複数の医療機関のデータだけでは十分な症例数を確保できないことが挙げられます。

そこで本研究では、日本において構築された医療ビッグデータと機械学習法のアプローチを融合させることにより、ダプトマイシンによる骨格筋障害のハイリスク患者を同定することを試みました。

【研究手法】

HCEI（一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構）が構築する電子カルテ由来の診療情報データベース*⁶（技術支援：リアルワールドデータ株式会社）を用いました。このデータベースには、約 2,000 万人の患者データが含まれています。対象患者はダプトマイシンが 3 日間以上投与された 18 歳以上の患者としました。骨格筋障害は、クレアチンホスホキナーゼの上昇と定義しました。まず、骨格筋障害発現のリスク因子を従来の統計的手法であるロジスティック回帰分析により探索しました。さらに、抽出されたリスク因子の「組み合わせ」による骨格筋障害の発現割合を評価するために、機械学習法である Decision Tree 解析を実施しました（図 1）。

【研究成果】

対象期間である 2011 年 10 月から 2020 年 12 月までにダプトマイシンが投与された 2,970 例のうち、解析対象は 706 例でした。ビッグデータの活用により、日本における最大規模の症例数確保に成功しました。ロジスティック回帰分析において、脂溶性スタチン（アトルバスタチン、ピタバスタチン、シンバスタチン）の併用、ベースラインのクレアチンホスホキナーゼ高値、ダプトマイシンの長期投与などが骨格筋障害のリスク因子であることが示されました。一方で、水溶性スタチン（ロスバスタチン、プラバスタチン）併用は骨格筋障害のリスクを上昇させないことが示唆されました。

Decision Tree 解析では「脂溶性スタチン併用」と「投与開始時のクレアチンホスホキナーゼ高値」の双方のリスク因子を有する患者において、骨格筋障害のリスクが非常に高い（患者全体と比較し、軽度の骨格筋障害でリスクが約 5 倍、中等度で約 15 倍）ことが明らかとなりました（図 2）。

【今後への期待】

本研究の知見を薬剤選択や副作用モニタリングに適用することにより、安全な抗菌化学療法の実施に繋がるのが期待されます。さらに、本研究で用いたビッグデータと機械学習法を組み合わせた解析アプローチは、副作用発現要因分析の新しい手法として広く応用可能と考えられます。

【謝辞】

本研究で用いた診療情報データベースは、一般社団法人健康・医療・教育情報評価推進機構から提供を受けました。また、本研究は、文部科学省科学研究費補助金「研究活動スタート支援」（19K23791）の支援のもとで行われました。

論文情報

論文名	Factors affecting creatine phosphokinase elevation during daptomycin therapy using combination of machine learning and conventional methods (従来の統計手法と機械学習の組み合わせによるダプトマイシンによるクレアチンホスホキナーゼ上昇のリスク因子の解明)
著者名	今井俊吾 ¹ , 柏木 仁 ¹ , 佐藤夕紀 ¹ , 宮井貴之 ² , 菅原 満 ^{1,3,4} , 武隈 洋 ³ (1北海道大学大学院薬学研究院, 2北海道大学大学院生命科学院, 3北海道大学病院薬剤部, 4北海道大学国際連携研究教育局)
雑誌名	<i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> (英国薬理学会が発行する臨床薬理学の専門誌)
DOI	10.1111/bcp.15063
公表日	2021年8月26日(木)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 助教 今井俊吾 (いまいしゅんご)

T E L 011-706-3978 F A X 011-706-4984 メール s.imai@pharm.hokudai.ac.jp

U R L <https://www.pharm.hokudai.ac.jp/doutai/index.html>

配信元

北海道大学総務企画部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

T E L 011-706-2610 F A X 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】

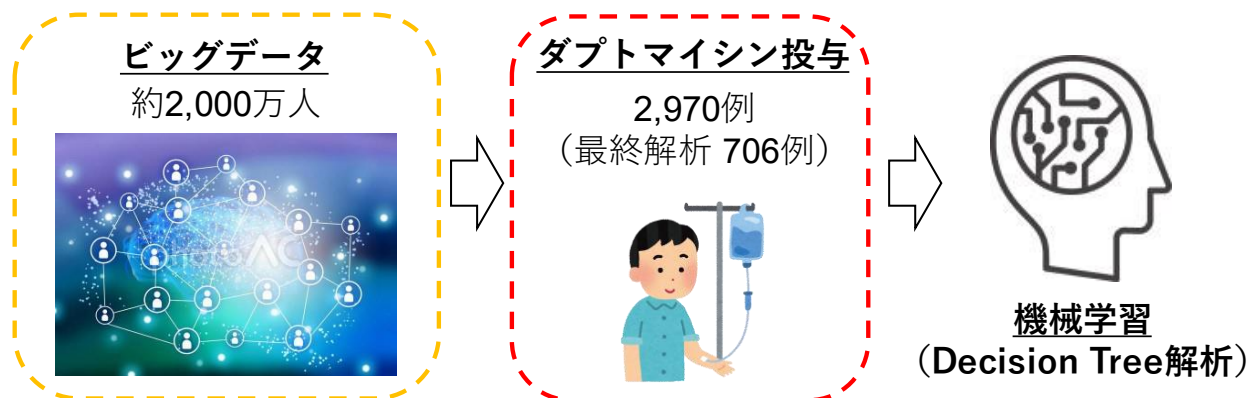


図1. ビッグデータと機械学習法を組み合わせた解析アプローチ

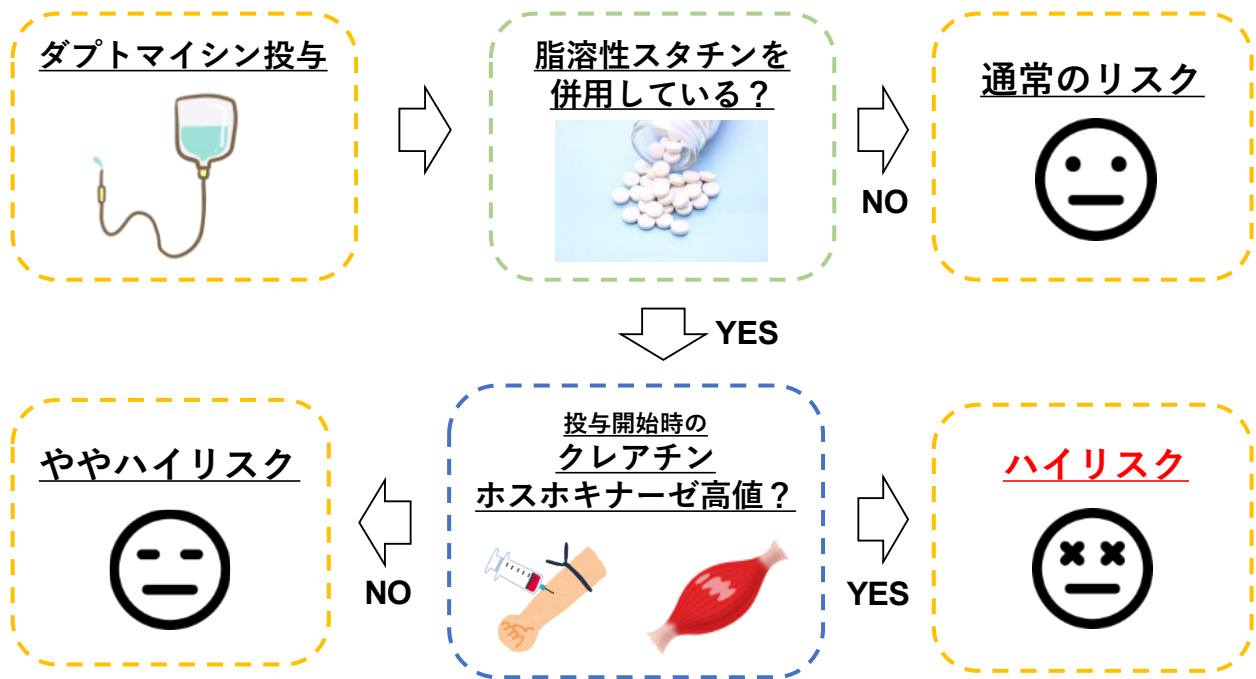


図 2. Decision Tree 解析による骨格筋障害のハイリスク群の同定

【用語解説】

- *1 スタチン … 代表的な脂質異常症治療薬である HMG-CoA 還元酵素阻害薬のこと。脂溶性（脂に溶けやすい）スタチンは、細胞膜の透過性が高く、骨格筋障害を生じやすいことが基礎研究で示されている。
- *2 クレアチンホスホキナーゼ … 心臓をはじめ骨格筋、平滑筋など筋肉のなかに存在し、筋肉収縮の際のエネルギー代謝に関与する酵素。骨格筋障害の際に上昇することが知られている。
- *3 ダプトマイシン … MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*) 感染症などに用いられる抗菌薬。日本の MRSA 診療ガイドラインでは、菌血症、感染性心内膜炎、皮膚軟部組織感染症において、第一選択薬群に位置付けられている。
- *4 骨格筋障害 … 骨格を動かす筋肉に障害が生じること。骨格筋の細胞が融解、壊死することにより、筋肉の痛みや脱力などを生じる横紋筋融解症などが知られている。
- *5 機械学習 … コンピュータが大量のデータを反復的に学習することで、分類や予測などのタスクを実行するアルゴリズムやモデルを自動的に構築する技術のこと。
- *6 診療情報データベース … 複数の医療機関における電子カルテやレセプト（医療機関が保険者に請求する医療報酬の明細書）情報などを集約し、匿名化したデータベースのこと。