

薬学部における R の活用状況

東邦大学・薬学部 飯塚 将弘 (Masahiro Iitsuka)
植草 秀介 (Syusuke Uekusa)
Faculty of Pharmacy,
Toho University

1 はじめに

1.1 R とは

R とは、オープンソースのフリーソフトウェアであり、統計計算とグラフィックスのための言語・環境である。R はフリーソフトでありながら、開発には多数の統計学者が携わっており、優れた統計処理能力を実現させている。また、グラフ描画機能や画像処理機能も充実している。現在では、統計処理能力のほか、CRAN¹ パッケージの増加により金融工学、時系列解析、機械学習、データマイニング、バイオインフォマティクスなどの統計学とは別の分野への応用ができるようになってきている。

1.2 R を利用する意義

R を利用する意義はフリーソフトウェアであるということだけではない。R はコマンド操作を基本としている。これは、初心者が操作を難しいと考える一方で、操作の中身をユーザー自身が把握しながら実行していくということである。

近年の統計計算はコンピュータの発展によって急激に簡単なものとなった。しかしながら、統計計算の過程を知らない者や画面に表示される結果について正しい解釈ができない者も増えている。R を利用するということは、計算過程から結果までを自分の目で見て確かめながら分析を行うということである。この点で、R は計算ソフトとしてだけでなく、数学 (特に統計学) の学習教材を含んだツールとなることができる。

また、薬学部において利用する意味も大きい。現在、R は医療関係者の中では利用され始めているが、薬学部での利用は進んでいるとは言えない。一方、医学部の情報処理演習などの講義では、実際に医学生が R を使用していることがわかっている [1, R シラバス]。よって、今後の医薬業界における R の存在価値は大きくなると考えられる。

¹The Comprehensive R Archive Network の略。R の最新バージョンやソースコード、ドキュメントを配信するネットワークの名称。

2 Rを用いた医療費分析と薬学におけるRの導入

2.1 医療費の決定要因分析

医療費の決定要因分析とは、医療費の変動を説明する要因を特定、または解釈することである。こういった分析は主に政策決定の資料として利用されることが多い。具体的な手法としては、式(1)のような重回帰モデルの推定によって分析する。

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_{i1} + \beta_2 x_{i2} + \cdots + \beta_p x_{ip} + \varepsilon_i \quad (1)$$

$$\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2)$$

ここで、 x_i, y_i はそれぞれ説明変数、目的変数、 β は定数項とそれぞれの説明変数に対する偏回帰係数、 ε_i は誤差項を表す。

日本の国民医療費² は右肩上がりであり上昇しており、現在では約 35 兆円、GDP のおよそ 10% である。一般的に医療費は高齢化率によって大きく変動すると言われている。直接的には医療機関あたりの受診率によって決定されるという意見も存在する [7]。

本分析では「都道府県別の一人あたりの医療費」を目的変数とし、医療費に影響すると考えられる要因を説明変数として重回帰モデルの推定を行った。説明変数として用いた要因は、「財団法人 医療経済研究機構」の報告書 [4] を参考とし、「独立行政法人 統計センター」の運営する WEB 上のデータベース³よりデータを収集した。

2.2 重回帰モデルの推定における R の利用

統計的な分析に R を利用するメリットは大規模データを一括処理することが可能であることがあげられる。また、統計的な計算において R の信頼性が確立されていることもそのひとつである。本分析においては重回帰モデルの最小二乗推定、AIC によるステップワイズ変数選択を行うために R を用いた。

分析のためには R にデータをインポートする必要がある。今回の分析ではデータ自体を CSV 形式のテキストファイルとして収集しているため、R の機能のうち CSV ファイルのインポートを利用した。この機能は統計処理を行う場合だけに限らず幅広く利用することができ、

```
data <- read.csv("ファイル名")
```

とすれば変数 data にマトリックスの形式でデータをインポートすることができる。

線形モデルは最小二乗法を用いて行い、変数選択では AIC を評価基準としたステップワイズ法を用いた。線形重回帰モデルの推定やステップワイズ変数選択を行うための関数も標準で実装されているため、R をインストールした状態ですべての処理を行うことができる。

線形モデルの最小二乗推定は

²本分析における「医療費」とは健康保険制度により支払われた保険給付を対象としている。

³政府統計の窓口 e-Stat (<https://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/eStatTopPortal.do>)

`lm(目的変数 ~ 説明変数)`

として実行し、ステップワイズ変数選択は

`step(lm(目的変数 ~ 説明変数))`

として変数選択後の結果を得た。関数 `step` は AIC を評価基準としてモデルの変数選択を行う関数である。ステップワイズ変数選択は最小モデルに変数を 1 つ結合してはモデルを評価し、変数を 1 つ減らしてはモデルを評価するといった膨大な計算を必要とするが、R の操作では比較的短時間のうちに実行することができるのが魅力的である。

2.3 分析結果

重回帰モデルの推定の結果、正の偏回帰係数を示したもの（医療費を増加させる要因）は

- 医師・看護師数
- 患者数
- 医療提供施設数

であり、負の偏回帰係数を示したもの（医療費を減少させる要因）は

- 薬剤師数
- 所得
- 生活習慣病健康診断受診率

であった。

医療費の増加は患者数によって説明されていることから、薬剤師の業務が患者数を減らすこと、受診率を低下させることにつながっている可能性を示すことができたと考えられる。

所得という変数が医療費を減少させる要因とされているが、高齢化が進んだ地域での平均収入と首都圏などのように若年者が多く経済活動が活発に行われている地域での平均収入は大きく異なることから、所得はその集団の構成を示すものではないかと推察される。

2.4 R を紹介した結果

分析結果を通じて、当大学の教員に R を紹介した。R を知っているという教員はそれほど多くなかった。R を知っている、または使ったことがあるという教員から次のような意見を得ることができた。

- Rは機能が優れていると聞いており、以前から知っていた
- 無料で高機能な統計処理ソフトウェアは魅力的
- 統計処理だけでなく数値処理なら何でもできると聞いて利用したい考えている
- インストール方法や使い方がわからないため、手が出しにくい
- 表(スプレッドシート)やグラフの操作が難しい
- 扱いやすい有償のソフトウェアを利用している
- 研究室配属前の学生に授業などでRを教えてほしい
- Rの講習会のようなものを開いてくれれば必ず参加する

これらの意見を受けて本大学でのRの導入について考察した。

2.5 Rを導入するための問題点と課題

Rを利用するにはまず操作の面が障害となる。その次に、数学的・統計学的知識が必要となる。本大学薬学部の講義ではほとんどが薬学関連の専門科目であり、教養科目はかなり限られた数しかない。これらのカリキュラムの中には数式処理はもちろん、実験計画法やデータ解析のための講義は殆ど無いといっている状況である。つまり、学生にRを利用させるという点では、カリキュラム上の問題によって難しい。

現在の取り組みは、ホームページを開設し、Rに関する情報を少しずつ配信しているという状況である。この点に関しては、今後もRの情報を随時追加していくことが課題となる。講習会の開催についても、ニーズに耐えうるだけのRの知識が不足しているのが現状であり、今後の大きな課題である。

3 薬の体内動態と薬の効果

3.1 薬の体内での動き(体内動態)

薬の体内動態には吸収、分布、代謝、排泄という過程があり、これらは色々な因子により影響される。

薬物動態理論により生体内での薬の動きを速度論的に取り扱うことができ、コンピュータの発展に伴い臨床においても薬物投与の個別化、最適投与方法の設計なども行われるようになってきた。

3.2 コンパートメントモデルについて

薬物の体内動態を定量的に記述する手段として、生体を幾つかの抽象化された部分、コンパートメントに分けて、このコンパートメントごとに立てた物質収支式に基づいて薬物濃度推移を計算するという方法が古くから発達している。

1つのコンパートメント内では薬物は均一の濃度か、あるいは瞬時の分布平衡に達して存在するものとし、コンパートメントからの薬物の流出速度がコンパートメント内の薬物量に比例すると仮定した場合を線形コンパートメントモデルという。

体内にいくつのコンパートメントを設定するのかによって1コンパートメント、2コンパートメントといった呼び方に変わる。

1コンパートメントモデルでは、身体の全ての臓器及び組織中の薬物と血液中の薬物との間に瞬時平衡が成立すると仮定する。

このモデルにおいて、体内動態を表す基本的なパラメータとして次のようなものがある。

	略号	単位
消失速度定数	k_{el}	時間 ⁻¹
生物学的半減期	$t_{1/2}$	時間
分布容積	V_d	mL

血中濃度が上がる時の式 (定速静注速度: k_0 , 血中濃度: C , 投与量: D , 分布容積: V_d , 消失速度定数: k_{el} , 投与時間: t)

$$C = \frac{k_0}{k_{el} * V_d} (1 - e^{-k_{el} * t}) \quad (2)$$

薬物血中濃度が下がる時の式 (血中濃度: C , 点滴終了直後血中濃度: C_0 , 消失速度定数: k_{el} , 投与終了からの時間: t)

$$C = C_0 * e^{-k_{el} * t} \quad (3)$$

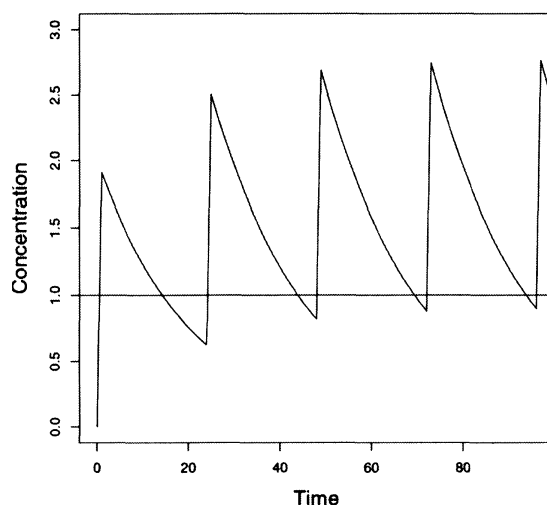
急速静注後の血中濃度推移 (血中濃度: C , 投与量 D , 分布容積 V_d , 消失速度定数: k_{el} , 投与終了からの時間: t)

$$C = \frac{D}{V_d} * e^{-k_{el} * t} \quad (4)$$

これらの基本的なパラメータと式を用いることによって、最高血中濃度 (C_{max} :投与後の血中濃度が最高点に達しているときの濃度)、最低血中濃度 (C_{min} :投与後の血中濃度が一番低いときの濃度)、血中濃度曲線下面積 (AUC:血中濃度曲線の下面積) を算出することができる。

また、最小発育阻止濃度 (minimum inhibitory concentration:MIC とは一夜培養における菌の”視認できる発育”を阻止する抗菌薬の最小濃度) を測定すれば、MIC よりも高い血中濃度を保っている時間 (time above MIC) が計算できる。

MIC を用いて菌の抗菌薬に対する抵抗性を検査室で確かめることは診断において重要であり、また、新しい抗菌薬の効果の検証にも MIC は重要であるとされている。



3.3 抗菌薬の適正な投与方法 (体内動態と薬力学:PK-PD)

医療技術の進歩や易感染性宿主 (感染症にかかりやすいヒト) の増加により, 感染症対策はその重要性をますます増している. 近年では抗菌薬の薬物動態 (PK), 薬力学 (PD) を考慮した適切な抗菌薬投与方法の選択が議論されるようになってきた.

PK には最高血中濃度, 血中濃度曲線下面積 (AUC), MIC より血中濃度が高い時間 (Time above MIC) など, PD には MIC, time-kill 曲線などが含まれている.

これらのパラメータを総合的に判断することで細菌学的効果, 臨床効果を推察することが可能となってきた.

また, 抗菌薬の種類によりどのパラメータが臨床的有用性と相関するかに関する報告も多くなされ, 例えば A タイプの薬では C_{max}/MIC , B タイプの薬では AUC/MIC , C タイプの薬では Time above MIC % (抗生剤の濃度が MIC を超えている時間の割合) によく相関するというようなことがわかってきつつある.

とくに C タイプの薬のパラメータを実際の患者さんにおいて算出, 評価するためには, 随時血中濃度を測定する必要がある. しかし, モンテカルロシミュレーションを用いることによって, ある薬物動態パラメータ分布に属していると仮定すれば, どの程度有効性の指標を満たすかが計算できるため, この種の薬について特にこの手法が用いられている.

3.4 モンテカルロ法

モンテカルロ法は, 古くから物理学や原子力工学などの分野で広く活用されている.

モンテカルロ法は, 解析的に解くことが困難な問題について, 乱数を用いた多数回の試行を行い, 近似解を求める計算手法である. モンテカルロ法の歴史は古く, フランスの Georges Buffon が 1777 年に発表した "Buffon の針実験" に始まるとされている. これは

ランダムに落下する針が等間隔でかけられた線と交わる数から円周率を求めようとするものである。

モンテカルロ法に用いる乱数の性質について以下に示す。

1. 乱数を発生させる時間が短いこと
2. 乱数の周期が十分長いこと
3. 再現性を持つことが望ましい
4. 良好な統計的性質をもつこと

抗菌薬の使用に当たっては PK/PD に関するパラメータを求め、投与する抗菌薬あるいはその投与方法を選択することが望ましいが、これらは実際には患者ごと、菌株ごとに異なり、各施設において解析可能となる大量の検体数をまとめることも事実上困難である。

この問題を克服するために用いられるモンテカルロシミュレーションでは PK パラメータと MIC データを関連させ、疑似的に数千、数万例といった大規模な仮想患者集団に投与したときの PK/PD パラメータを算出することができる。

この手法を用いることによって抗菌薬の有効性の推測だけでなく、最適な投与方法を選択することが可能となる。

モンテカルロシミュレーションを行うためには、以下に示す情報が必要である。

1. ヒトにおける母集団薬物動態パラメータ (ただし健康人ではなく、当該薬物の使用対象となる患者集団における母集団薬物動態情報を利用するべきである)
2. 臨床分離菌株の MIC 値の分布
3. 効果と相関する PK/PD パラメータの種類およびその目標値

モンテカルロシミュレーションを行うツールは Excel 等ではすでにあるが、今回は乱数の発生時間が短いこと、フリーソフトであるため誰でも活用可能であること、他の統計を行う時に R の方が優れていると考えたため、R を利用してモンテカルロシミュレーションを行った。

3.5 抗菌薬の有効性予測の実例

1. 患者での母集団薬物動態パラメータを用いて、10000 例などの症例の血中濃度推移データを発生させて、このデータより、10000 例それぞれの血中濃度推移を算出する。
2. MIC の分布データより、同じく 10000 例の MIC データを発生させ、各 Time above MIC % を算出することにより、Time above MIC % の分布が得られる。
3. Time above MIC % > 50 で治療効果が期待できるとすれば、Time above MIC % > 50 以上になる確率を計算すれば、10000 個の Time above MIC % のうち 30 以上になった回数から治療効果が期待できる割合が計算できる。

3.6 今後の課題

診断群分類包括評価を導入している病院や医療療養病床をもつ病院では包括支払いとなっている現在、抗菌薬の適正使用は抗菌薬の有効性を高め、副作用を防止し、優れた費用対効果を生み出すことができる。

しかし、病院内に検査環境をもたない病院では抗菌薬の薬物血中濃度を測定することが難しく、経験的に治療効果を推測しなければならない状況にある。

一方、モンテカルロシミュレーションによって、ある投与方法における有効性を確率論的に論ずることができ、その妥当性を定量的に評価できる。

モンテカルロシミュレーションはコンピュータさえあれば全ての施設、全ての患者において活用が可能な手法であり、薬剤師において有効な手段であると考えられる。

今後は、モンテカルロシミュレーションや血中濃度予測を誰でも簡単に行うことのできるツールを、フリーソフトである R を活用して作成していきたいと考えている。

参考文献

- [1] RjpWiki: <http://www.okada.jp.org/RWiki/>, 2011.7.4
- [2] 政府・与党医療改革協議会: 「医療制度改革大綱」, 2005
- [3] 長谷川 友紀, 長谷川 敏彦, 松本 邦愛, 他: 「医療費将来推計モデルのレビュー」, 医療費推計モデルの開発と医療費適正化計画の評価に関する研究, pp.10-19, 2009
- [4] 医療経済研究機構: 「国及び都道府県レベルでの医療費の決定要因分析 調査研究報告書」, 2007
- [5] 全国健康保険協会: 「用語の解説」, 全国健康保険協会管掌健康保険 事業年報 平成21年度版 pp.329-335, 2011
- [6] 医療費の将来見通しに関する検討会: 「厚生労働省が提示している医療費の将来見通しとその手法」, 第1回医療費の将来見通しに関する検討会 資料 2-1, 2006
- [7] 日本医師会総合政策研究機構ワーキングペーパー no.135: 「国民医療費・介護費の現状分析と国民医療費の将来推計(2004年度版)」, 2006
- [8] 日本医師会総合政策研究機構ワーキングペーパー no.107: 「国民医療費の現状分析と将来推計」, 2004
- [9] 厚生労働省保険局調査課: 「医療費適正化計画における標準的な都道府県医療費の推計方法」
- [10] 堀 真奈美, 印南 一路, 他: 「先進諸国における医療費の増嵩要因に関する文献レビュー」, 国、都道府県の医療費適正化計画の重点対象の発見に関する研究, pp.261-274, 2010

- [11] 堀 真奈美, 印南 一路, 他: 「医療費の決定要因に関する研究動向」, 国、都道府県の医療費適正化計画の重点対象の発見に関する研究, pp.83-99, 2008
- [12] 福田 敬, 鈴木 亘, 満武 巨裕: 「医療費の決定要因分析」, 医療費の構造分析と適正化に向けた政策的課題に関する研究, pp.6-61, 2008
- [13] 尾田一貴: 医療薬学: モンテカルロシミュレーションに対応した Microsoft R Office Excel による抗菌薬の *PK/PD* シミュレーションソフトの開発, Vol.37, No.6, p335-344, (2011)
- [14] 岡村祐嗣, 新岡丈典, 木村正彦, 保嶋実, 早狩誠: J. Pharm. Health Care Sci: モンテカルロシミュレーションを用いた肺炎球菌感染が疑われる高齢者におけるレボフロキサシン適正用量の検討, Vol.36, No.8, p592-598, (2010)
- [15] 泉 知明, 濱本真由, 片桐智子, 奥本麻衣子, 福本真子, 勝原麻美, 新宮哲司, 山崎正志, 菅麻弓美, 猪川和朗, 森川則文: J. Pharm. Health Care Sci: PK - PD 理論と患者情報に基づいたドリペネムの適正投与法の検討—中規模病院でのトライアル—, Vol.46, No.7, p925-928, (2010)
- [16] 山崎浩二郎, 山田武宏: 薬局: 血中濃度測定ができない抗菌薬の至適投与量についての基本的な考え方—薬剤師は血中濃度の実測値がわからない場合に抗菌薬投与にどう関わるか—, Vol.61, No.7, p2621-2626, (2010)
- [17] 重田純一, 松井俊典, 宍戸 毅, 宇野雅之: 日病薬誌: モンテカルロシミュレーションを用いた Pharmacokinetics - Pharmacodynamics に基づくカルバペネム系抗菌薬の効果的な投与方法の検討, Vol.45, No.7, p935-940, (2009)
- [18] 森川則文: 薬局: モンテカルロシミュレーションを抗菌薬の投与設計に応用する—ピアペネム投与設計支援ソフトの実用と臨床応用への展開—, Vol.60, No.1, p120-125, (2009)
- [19] Takahiro Muro, Shinsuke Takemotoi, Hidetoshi Kamimura, Yoshiharu Karube: 医療薬学: Optimal Usage of Meropenem Based on Recommended Regimen Derived from Monte Carlo Simulation, Vol.34, No.8, p764-772, (2008)
- [20] 甲斐達夫, 橋本雅司, 藏本ちひろ, 桐山陽子, 中村絵理香, 下村真代, 加来まどか, 平木洋一, 春野忠美: IRYO: モンテカルロシミュレーションを用いた, 高齢者に対するピアペネムの最適な投与方法の検討, Vol.62, No.5, p275-280, (2008)
- [21] 猪川和朗, 森川則文, 早戸誠一, 西川喜美, 池田佳代: 医療薬学: モンテカルロシミュレーションを利用した *PK / PD* アプローチによるカルバペネム系抗菌薬ピアペネムの投与支援の試み, Vol.32, No.7, p622-628, (2006)
- [22] 笠井英史, 谷川原祐介: 薬事: モンテカルロ・シミュレーションを利用した抗菌薬の有効性推定, Vol.46, No.12, p2139-2143, (2004)