

メタアナリシスによる 消化管内物質移動速度の解析

総合研究大学院大学 複合科学研究科 統計科学専攻

博士課程 小久保 亙

1 序論 — 消化管通過時間測定の意義

経口投与した医薬品は消化管において通過・吸収される。従って、薬の薬物動態をコントロールして適切な治療を行うためには消化管内の生理学的環境に起因する医薬品の物理化学的変化を知り、目的に合った製剤をデザインすることが重要になる。このため、医薬品開発の過程で様々な試験が設定され、シミュレーションが行われる。

吸収速度に関しては2つのパラメーター、すなわち消化管内移動速度と消化管膜通過速度が重要になる。このうち、膜通過速度は培養した腸管上皮細胞を用いた試験により求められるが、移動速度についてはヒトの中で様々な神経や生理活性物質により高度に調節されている現象であり、そのシミュレーションは困難である。このため、過去の研究において実測された移動速度がパラメーターとして使用されるが、ほとんどの研究は小規模な臨床試験に基づいているためその結果は汎用性に乏しい。従って、一連の研究のメタアナリシスから統合推定値を算出することによって汎用性のあるパラメーターが得られ、シミュレーションへの大きな寄与が期待できる。

本研究では医薬品が主に吸収される上部腸管内移動速度の指標の一つであるロ-盲腸通過時間(OCTT, Oro-Caecal Transit Time)をメタアナリシスにより解析した。

2 データと方法

1) 水素呼気測定試験とデータサーチ

小腸通過時間の測定法としてはシンチグラフィ、磁気マーカー、水素呼気測定試験等があげられる。中でも、水素呼気試験は非侵襲性であること、検出が安価かつ簡便に行えることから多くの施設で試験が行われている。測定原理は、1) ヒトが分解・吸収できない二糖であるラクツロースを経口で投与すると、これが大腸に到達した時点でそこに存在する微生物によって代謝を受ける。2) その際発生する水素ガスを呼気サンプリングで測定することによって速度を得る。

PubMedにより、[oro-c(a)ecal transit time]もしくは[mouth-to-c(a)ecum-transit]をキーワードとして含み、さらに[lactulose]や[hydrogen breath test]をかけあわせることにより172文献を抽出した。これらの内容を詳しく検討したところ、多くの試験はサンプル数が小さく、データの分散も不均一であると考えられたため、データを詳細に検討するために個人測定データの記載がある報告のみを用いて研究に供した。データがグラフで記載してある場合はデジタイザーによる読み取り値をデータとして用いた。

2) 通過時間データ

39群、522人の健常人のデータを解析した。被験者については群ごとに1)性別、2)年齢、の平均値(または中央値)が異なり、水素呼気試験においては3)使用したラクツロース量、4)ラクツロース投与時のチェイサーである水の量、5)検出に用いた水素レベル、の3点に群間の違いがみられたため、この5変数について説明変数として検討をすることにした。

全データの分布を調べたところ、プラス側にすそが伸びた形であり、これを正規分布と比較した残差を調べるとOCTTの値の増加と残差の間には直線的な相関関係がみられた。これを補正するため、データをべき乗(0.36乗)により正規分布に変換した。

3) 階層モデルによるメタアナリシス

統合解析を行う手法として古典的メタアナリシスの応用であるメタ回帰分析が知られているが、多施設で試験された試験群の解析には級内相関も考慮に入れることが必要であり、階層モデルにおける解析が適している。まず、重回帰分析によりOCTT に対する5つの説明変数の寄与度を調べて、有意に従属変数へ寄与する変数であるラクツロース量と性別を選択した。これらの変数は群の説明変数であるから、個人の OCTT をレベル1、群の OCTT をレベル2とすると、この階層モデルは次の式で表すことができる。

$$y_j = \beta_j + \varepsilon_j \quad (\text{レベル1}) \quad (1)$$

$$\beta_j = X_j\gamma + u_j \quad (\text{レベル2}) \quad (2)$$

ただし、データは $J(1, \dots, j, \dots, J)$ 群中にネストした N 人のデータであり、第 j 群には N_j 人が含まれる。 y_j は結果変数を表すベクトルであり、 X_j は固定説明変数 (定数を含む) 行列を表す。 γ は説明変数の固定係数ベクトル、 β_j は回帰係数ベクトル、 ε_j, u_j は変量誤差項ベクトルでそれぞれ $\varepsilon_j \sim N(0, \sigma^2 I_{N_j})$, $u_j \sim N(0, \Theta)$ とする。ここで σ^2 はレベル1 誤差項の分散、 Θ はレベル2 誤差項の共分散行列である。(2)を(1)に代入すると以下の式が得られる。

$$y_j = X_j\gamma + u_j + \varepsilon_j \quad (3)$$

$E(y_i) = X_j\gamma$, $V_j = E(y_i - X_j\gamma)(y_i - X_j\gamma)' = \sigma^2 I_{N_j} + Z_j\Theta Z_j'$ より y_i の確率分布密度関数は

$$f(y_j | X_j) = \frac{1}{(2\pi)^{N_j/2} (\det V_j)^{1/2}} e^{-\frac{1}{2}(y_j - X_j\gamma)' V_j^{-1} (y_j - X_j\gamma)} \quad (4)$$

となる。(4)の対数尤度を最大にするパラメーターを求め、同時にICC (IntraClass Correlation, 級内相関係数、 $ICC = \Theta / (\Theta + \sigma^2)$)、ESS (Effective Sample Size, 有効サンプルサイズ、 $ESS = ICC \times N / \{1 + (N/J - 1)\}$) を計算した。クラスターを含む標本からのサンプリングにおいてはランダムサンプリング時に比べて推定値の分散が過少評価される。ESS はその程度 (design effect) をサンプルサイズに反映させた指標である。説明変数の係数 γ の検出力は $\dot{\gamma} / SE(\dot{\gamma})$ で表されるが、これを最大にするために、総推定値からのマハラノビス距離が遠い群を除外して有効サンプルサイズを最大にするメタアナリシス手法を考案した。

3. 結果と考察

2変数を投入したモデルでは性別の係数の寄与が有意でなかったため、ラクツロース量のみを説明変数として採用した。ESS を調整することによりモデルの係数の検出力を最大化して31群のデータを統合することができた。このとき、総推定値は全ての群推定値からのマハラノビス距離が等しくなった。誤差項を除いたESS調整後のモデルは $OCTT = 5.83 - 0.081 \times [\text{ラクツロース量}]$ となった。ラクツロース量の増加に従ってOCTTは減少するが、これは Holgate and Read (1983) の考察と符合する。従属変数に影響を与えるラクツロースを0にした、本来のOCTT 推定値は134分、95%信頼区間は121-149分であった。

	ESS 調整なし			ESS 調整後		
	推定値	SE	Probability	推定値	SE	Probability
定数	5.67	0.15	0.000	5.83	0.11	0.000
[ラクツロース量]の係数	-0.069	0.013	0.000	-0.081	0.009	0.000
Θ	0.053	0.020	0.009	0.000	0.009	1.000
σ^2	0.450	0.029	0.000	0.471	0.035	0.000
ICC	0.106	/		0.000	/	
サンプル数	522			382		
ESS	230			381		
除外グループ	なし			8群		

参考文献: Holgate, AM and NW. Read (1983) Relationship between small bowel transit time and absorption of a solid meal. Influence of metoclopramide, magnesium sulfate, and lactulose. *Dig Dis Sci.*, 28, 812-819