

ヘルスプロフェッショナル学生の 統計学入門MINIMUM

5. 0

木村 朗

ヘルスプロフェッショナルのための 統計学入門

習うより慣れる

木村朗

お願い

この教材は将来、本にする計画があるので、授業と復習に利用すること以外に持ち出さないことにして下さい。



はじめに(作成者の意図)

- 高校を卒業して、統計学そして医療(生物)統計学を学ぶことになった人に
とって、統計学は数学だと思い込んでいるかもしれません。
- このコンテンツは、統計学が数学の力を借りながらも、きわめて人間の判断
(哲学的あるいは認知的)によって成り立っているかを知ることを大切にして
教材として作成しました。
- 先行する参考書群では数学的に厳密な説明が優先するため、どうしても初
学者が直感的にイメージすることができないものがあると私は感じています。
- そこで、まずイメージを描けることを優先して、数学的厳密性にこだわらない
という方針を立てました。ただし、実務統計処理の手計算ができないというよ
うなことがない範囲でデフォルメしています。
- まず一通り全体像をつかんで学習した後に、統計学に対するアレルギーが
無くなることがこのコンテンツの目標です。

- ・学びのための問い合わせ用意されています。
- ・時々で、電卓(ルートつき)と手を使って練習問題や問い合わせに答えてください。

およよその学習項目

- 1 統計学を使ってできることを知る
- 2 統計学の進歩を知る
- 3 データの概念
- 4 代表値(計算方法)
- 5 サンプルと母集団の概念を知る
- 6 サンプルと母集団を繋ぐ確率分布を知る
- 7 確率の実験から二項分布曲線を描く
- 8 確率現象を受け入れる
- 9 現実(観測値)と確率変数の関係を知る
- 10 確率変数のふるまいを偶然として認識する
- 11 サンプルから母集団の性質を知るための鍵を知る
- 12 点推定と区間推定 <おまけ チェビシェフの不等式>
- 13 標本選択時の組み合わせ(全数)とある状態の確率の概念
- 14 標本誤差を用いた母平均の取りうる範囲の決定 <おまけ中心極限定理と大数の法則>
- 15 Z統計量のあらまし(演算)
- 16 t統計量のあらまし
- 17 分散を用いた分析方法(共分散から相関係数を求める)
- 18 最小二乗法による直線回帰(重回帰分析のあらまし、因子分析のあらまし)
- 19 クロス表に関する分析(χ^2 二乗統計量を用いた検定方法) <おまけ指数分布のあらまし>
- 20 対数を用いた分析 二値の推定式 ロジスティック回帰式のあらまし
- 21 時間を扱う分析(指数分布にもとづく検定であることの気づき)生存時間分析のあらまし
- 22 カプランマイヤー法・COX回帰のあらまし
- 23 数理モデルのあらまし 次の統計解析学のステップに進むときに参考するとよい、おススメのテキストや動画コンテンツ

1 統計が役立つこととは？代表値
(または要約値、平均から標準偏差
数と量 2次元データ相関と回帰)

- ・ 統計はすべての学問の基礎
- ・ 統計はみな自然に行っていることを、言葉に表したもの



とんでもない盆踊り大会 たくさんの人人がいる 大会は2時間で終わる
この人たちに大会中に**1ペんにできるだけきちんと履ける靴下**を配るには?どうしたらいいだろう? (ヒント あまり時間がないということだから)

統計学ができるようになること

- データの要約
- データからの推測



とんでもない盆踊り大会 たくさんの人人がいる 大会は2時間で終わる
この人たちに一人残さず靴下を配るには?どうしたらいいだろう?



キャンプのカレー 味見

はじめて 50人分のカレーをつくることになった。

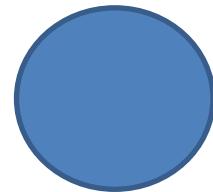
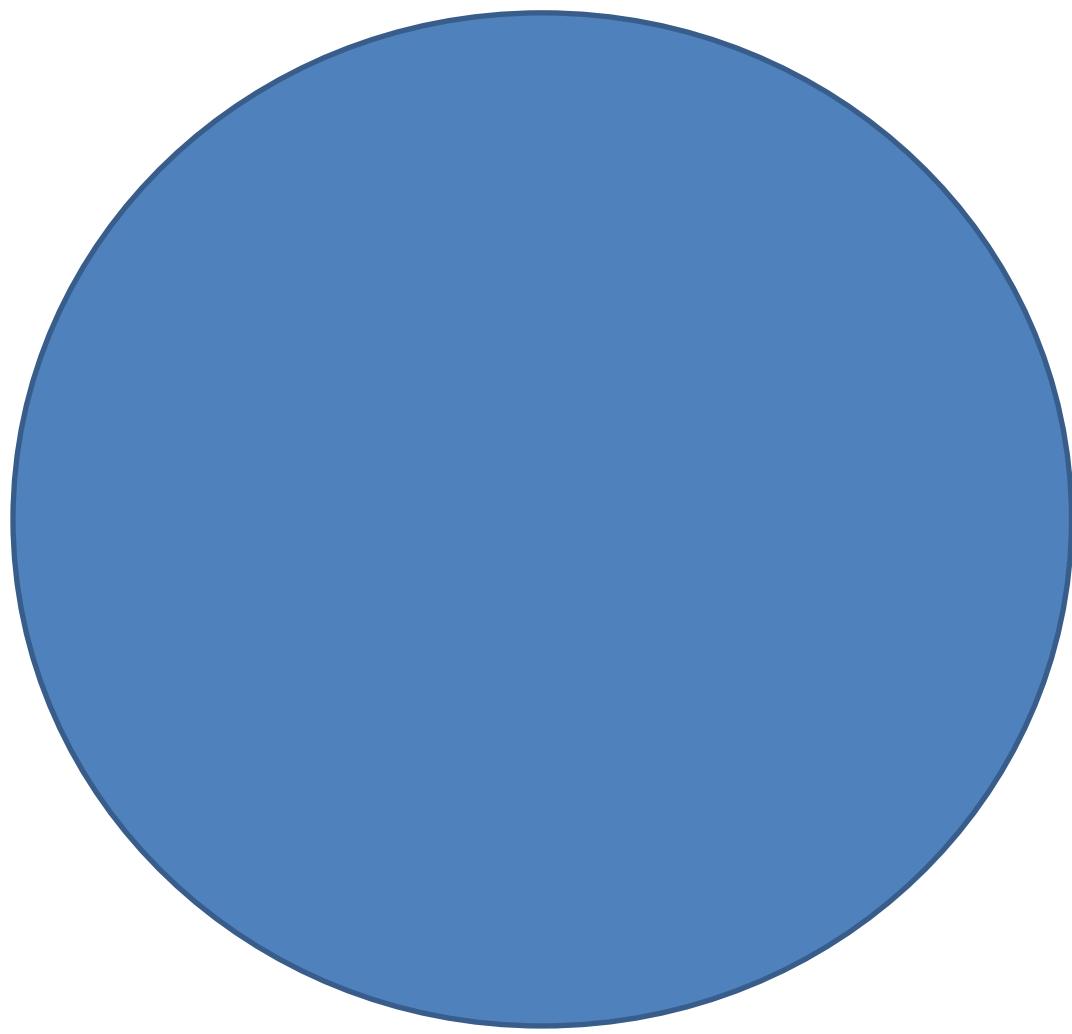
やたらしょっぱい味やほとんど味のなかったり、ドロドロのカレーだけはごめんだよ
と皆が言う。塩加減や甘み、ちょうどいい粘度のカレーにするには？

全数に関する情報を知りたいとき

統計学ができること

- データの要約

- データからの推測



要因が及ぼす効果を知りたいとき

統計学ができること2

- ・データの中身を知る
- ・データの変化に効く物を知る



おいしいシチューをつくろうと思い立って、材料をそろえ、レシピにしたがって調理開始。とろとろに煮込んで、びっくりさせよう。

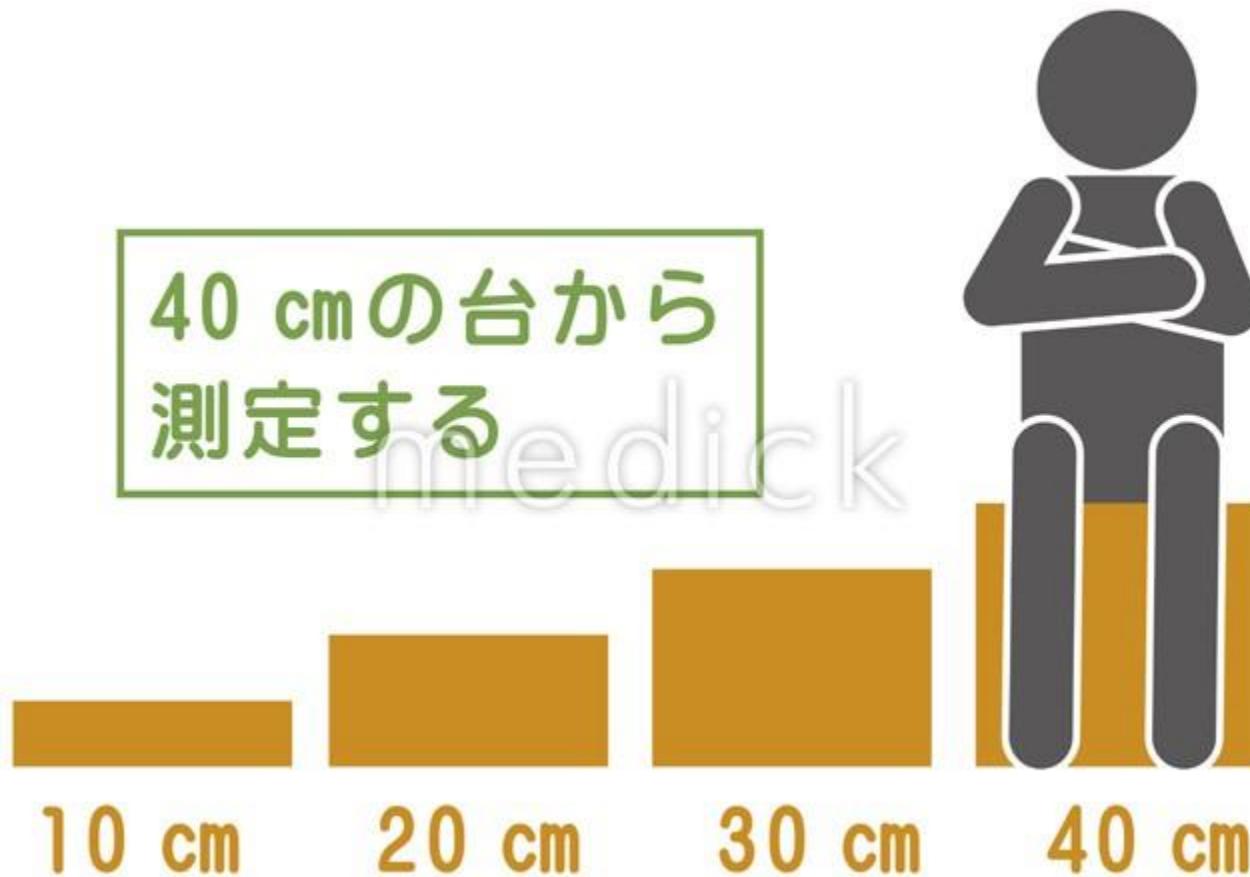


おいしいシチューができました。かるうじて原型をとどめている材料もあるような
…もう、これだけからは材料、分量はわからない。うまいなあ！何が効いているのかな？

統計学ができるようになること2

- ・データの中身を(切り刻むことなく)知る
- ・データの変化に効く物を知る

立てないとき、その原因を探る



いわゆる口コモ度テスト

統計学の意義

- ・ 経験や勘、好き嫌いによって勝手に判断して期待通りの成果が得られないことを少なくすることができる。
- ・ 実データの性質を確率を目安にして得られる仮想データと比較することで、そこにインチキや人為的な誤りを発見し、データに基づく判断の精度を上げることを意識できるようになる。
- ・ 問題を解決するためにデータの収集、分析(問題が発生している原因の究明)、改善策の決定に統計学の思考が生かせる。

キーコンテンツ

- 1 統計が役立つこととは？**代表値**（または**要約値**、平均から標準偏差 数と量 2次元データ相関と回帰）
- 2 標本-母集団 確率(離散 連続 条件付)と二項分布
- 3 二項分布、正規分布(実験しよう)
- 4 標本から仮想母集団の様子を推定する理論(原理)標準正規分布 **Z量**
- 5 点推定 **一定以上の確率で存在する平均の一点を知ること**
- 6 区間推定 **一定以上の確率で平均の取りうる範囲を知ること**
- 7 検定の考え方 平均値の差を偶然で判定 **t検定**
- 8 カテゴリの別が頻度と関連する程度を**偶然**を定規に使って判定
カイニ乗分布(適合度検定・独立性の検定)
- 9 データ生成に関わる要因の違いの影響度を**偶然**を定規に使って判定
分散比を用いる(**分散分析**)
- 10 回帰分析(重回帰とロジスティックの話) オッズ比
生存時間分析のイメージ

練習データに、時に医療実践場面で実際に見られるものを用いる。

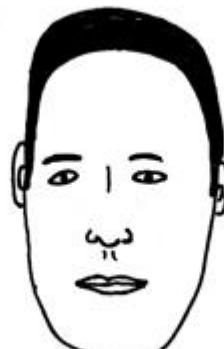
1 代表値

(平均から標準偏差 数と量
2次元データ相関と回帰)

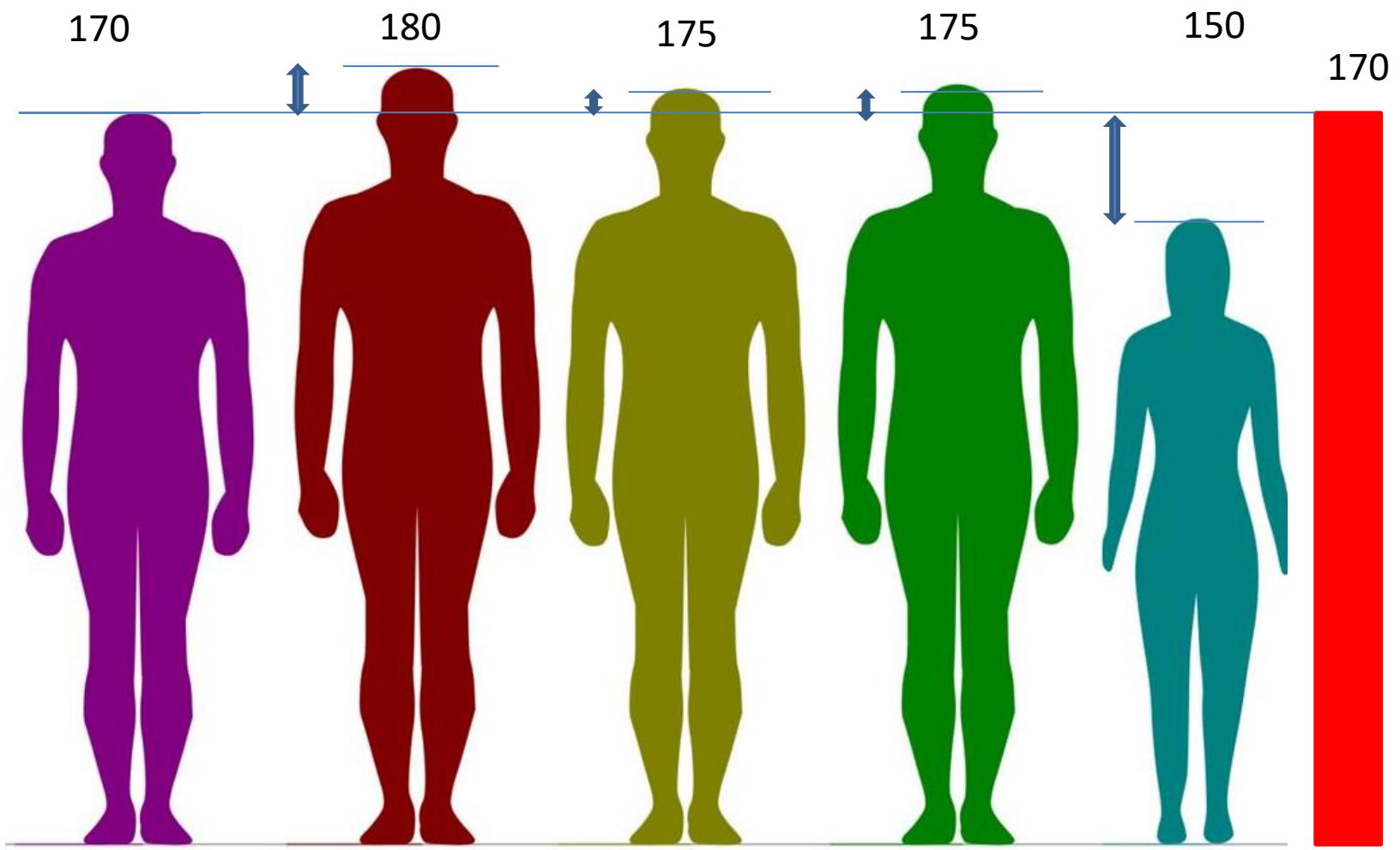
代表値の概念は、集団のデータをできるだけ少ない情報で表現するために編み出された考え方かつ技である。統計データの基本のきとなる。

平均

- ・ データの合計を、データの数で割ったもの



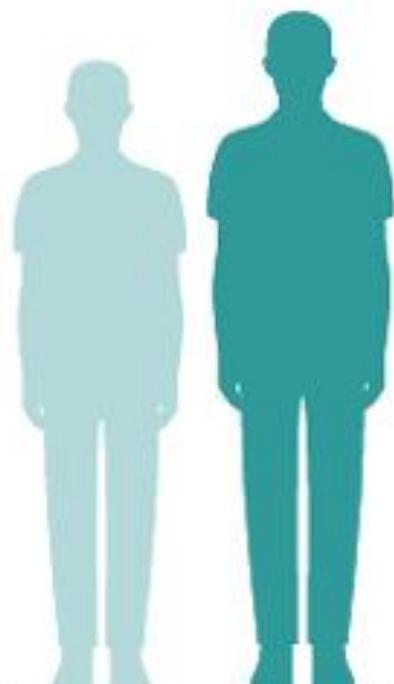
平均顔



全ての値の合計を個(体)数で割ったものを平均という

Tallest man

Netherlands



1914

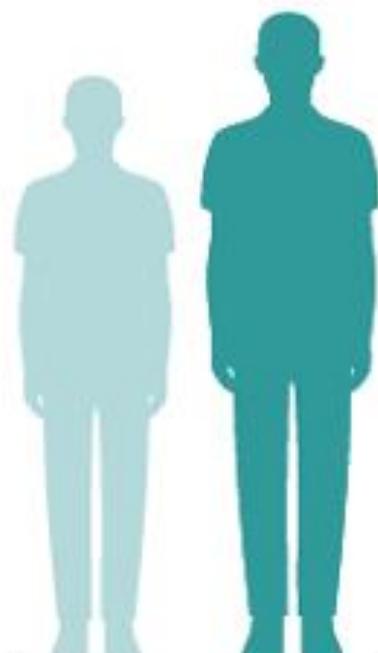
169.4cm

2014

182.5cm

Biggest height gain (man)

Iran



1914

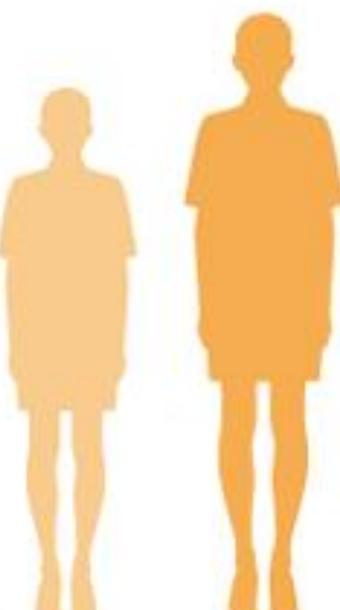
157.1cm

2014

173.6cm

Biggest height gain (woman)

South Korea



1914

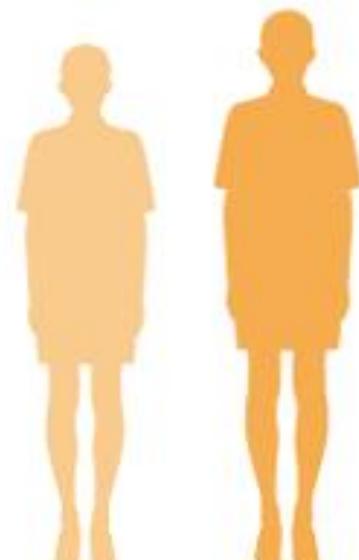
142.2cm

2014

162.3cm

Smallest woman

Guatemala



1914

140.3cm

2014

149.4cm

この100年で 各国の男性の身長は伸びている
平均身長から判断できる

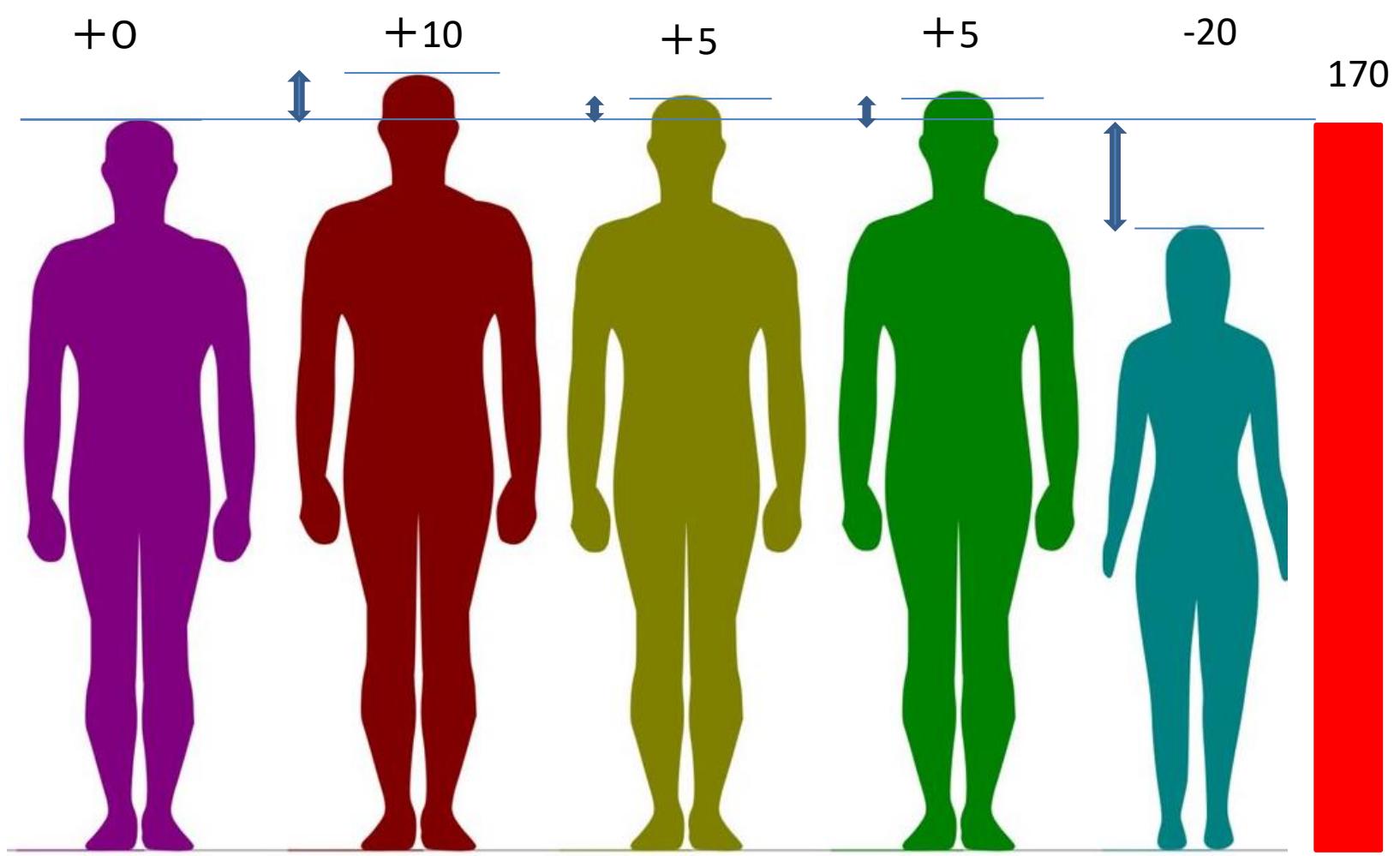
練習 1

A: {2, 4, 5, 3, 2}

Aの平均を求めてください。

偏差

- ・個々のデータと平均の差



平均からの離れ具合(距離)を偏差という

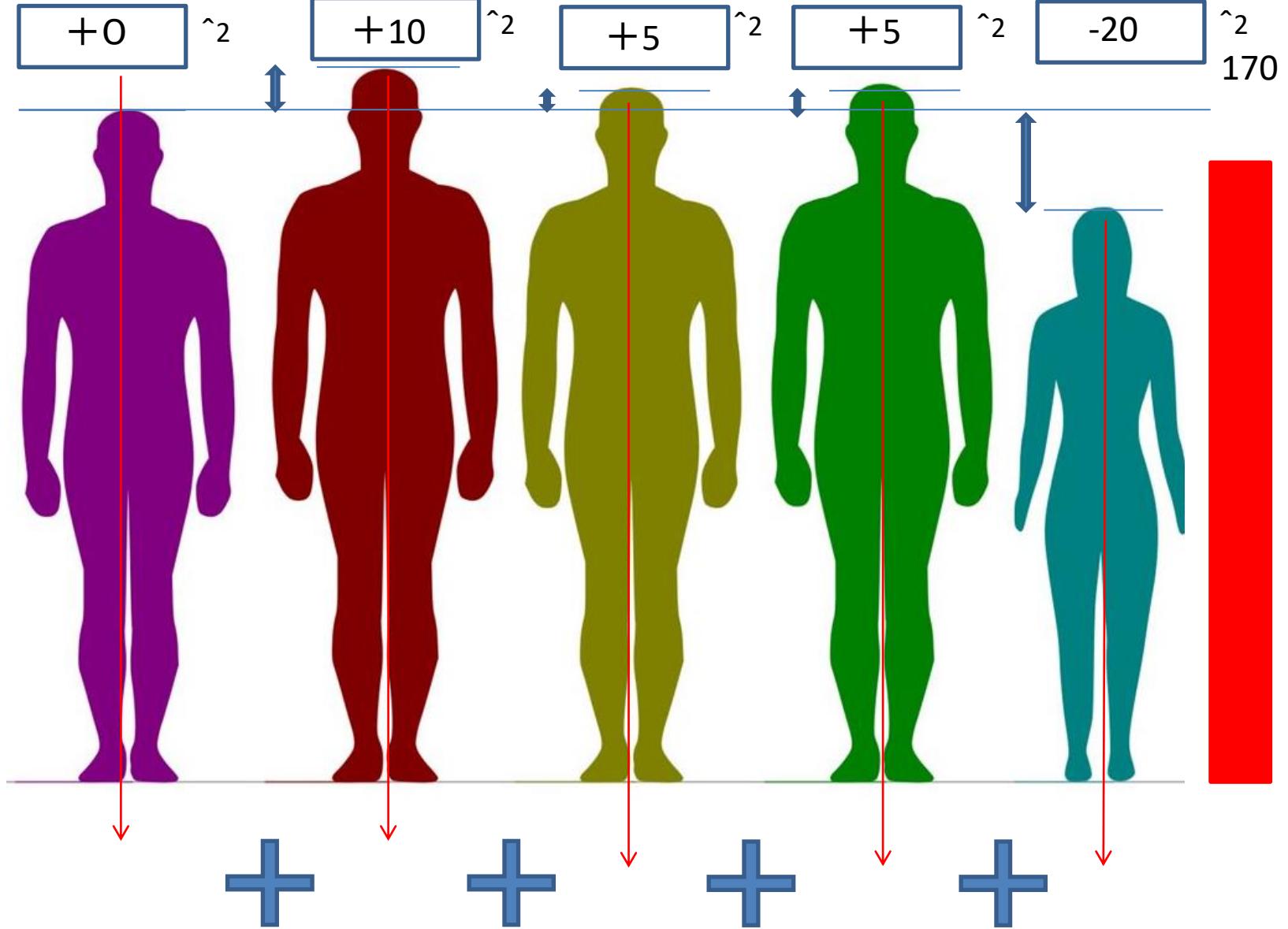
練習2

A: {2, 4, 5, 3, 2}

Aの偏差を求めてください。

平方和

- ・ 偏差の二乗の合計



偏差の二乗の合計を平方和という

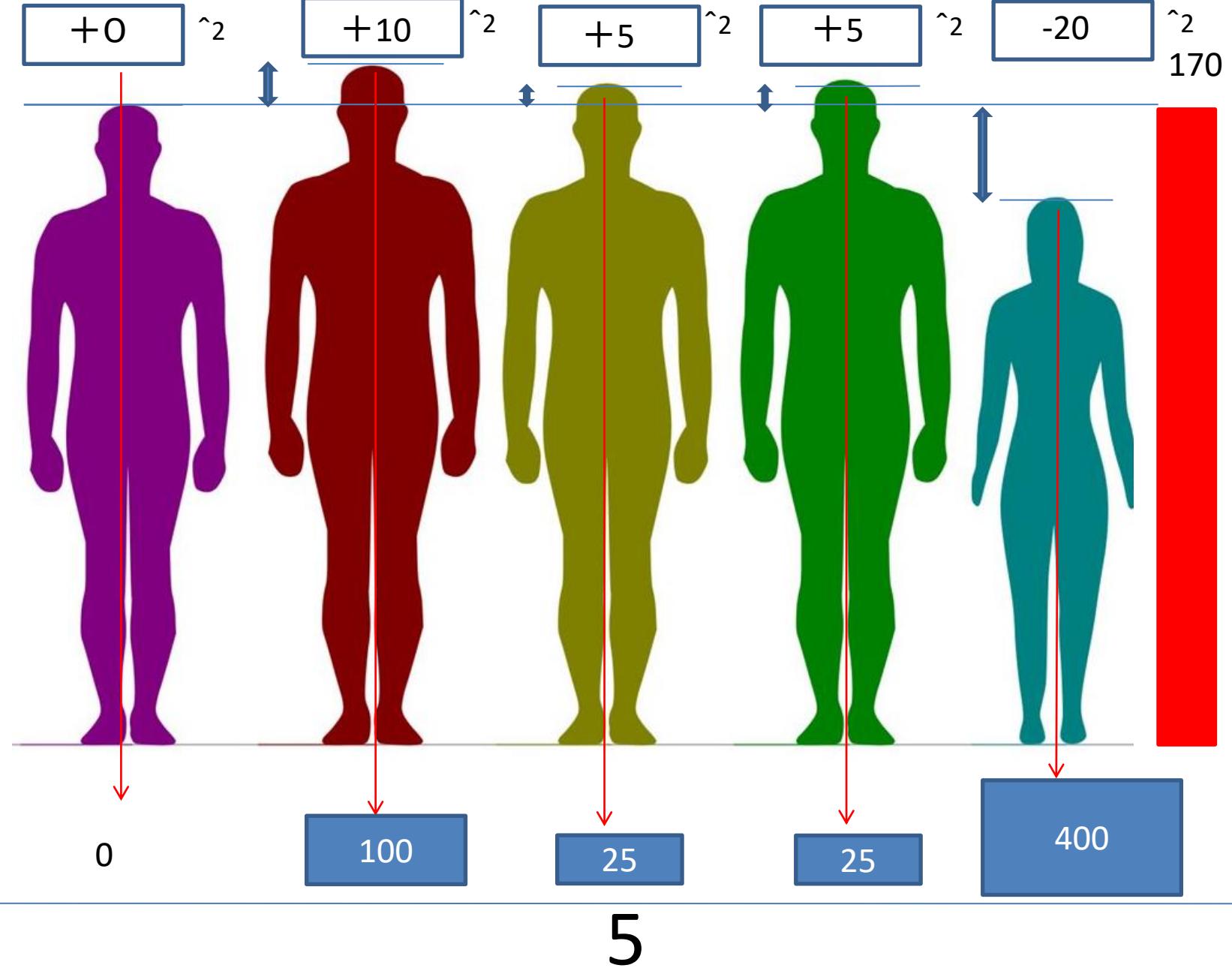
練習3

A: {2, 4, 5, 3, 2}

Aの平方和を求めてください。

分散

- ・ 平方和の平均化処理
- ・ 偏差の二乗の合計の平均



5

偏差の二乗の合計の平均を分散という

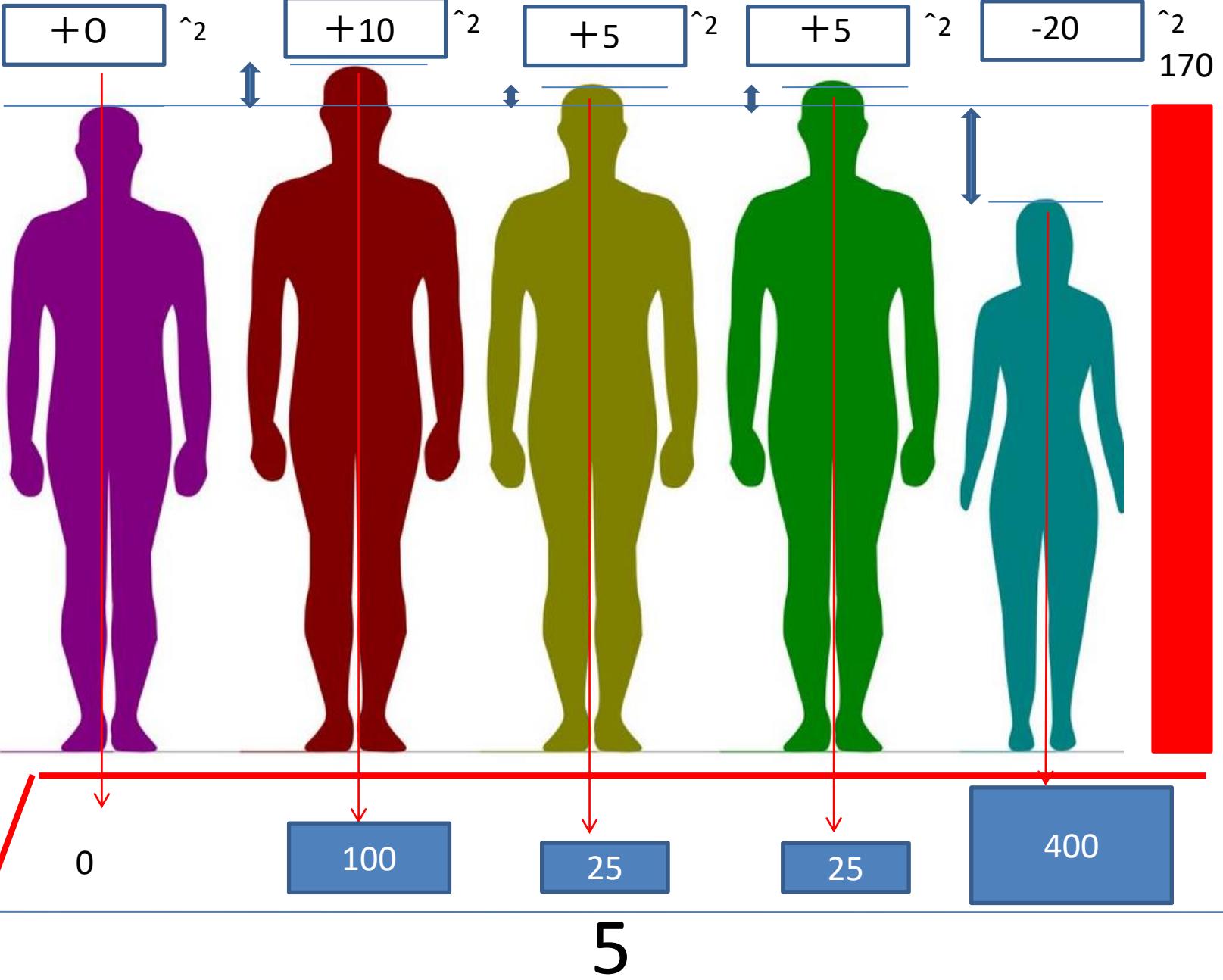
練習4

A: {2, 4, 5, 3, 2}

Aの分散を求めてください。

標準偏差

- 分散の平方根



分散の平方根を標準偏差という

練習4

A: {2, 4, 5, 3, 2}

Aの標準偏差を求めてください。

- ・ 何も見ずにできた人は、飛ばして2章へ
- ・ 標準偏差を求める手順が、まったく頭に浮かばなかつた人は、統計代表地の唄のフレーズを唱えることを強くお勧めします。
- ・ フレーズは…

幸せの近道それは

5の439

何のことか、もうわかるよね

A close-up photograph of a person's face, showing their eyes, nose, and mouth. They have dark hair and are wearing a dark-colored shirt. Overlaid on the bottom half of the image is Japanese text. The first line of text, "～イ～イホー", is written in a stylized font with a blue-to-white gradient and a wavy underline. The second line of text, "ヘイヘイホー", is written in a white font with a black outline.

与作は木を切る









ブンブンブン
チガトブン





練習5(できなくても良い)

- A: {2, 4, 5, 3, 2}

Aの分散を偏差の計算を用いずに計算過程を記述し、求めてください。(統計検定2級レベル)

ヒント 平方和の最小値を求める考え方

練習6

A:{12, 15, 11 , 18 , 16}

追加 重要なこと

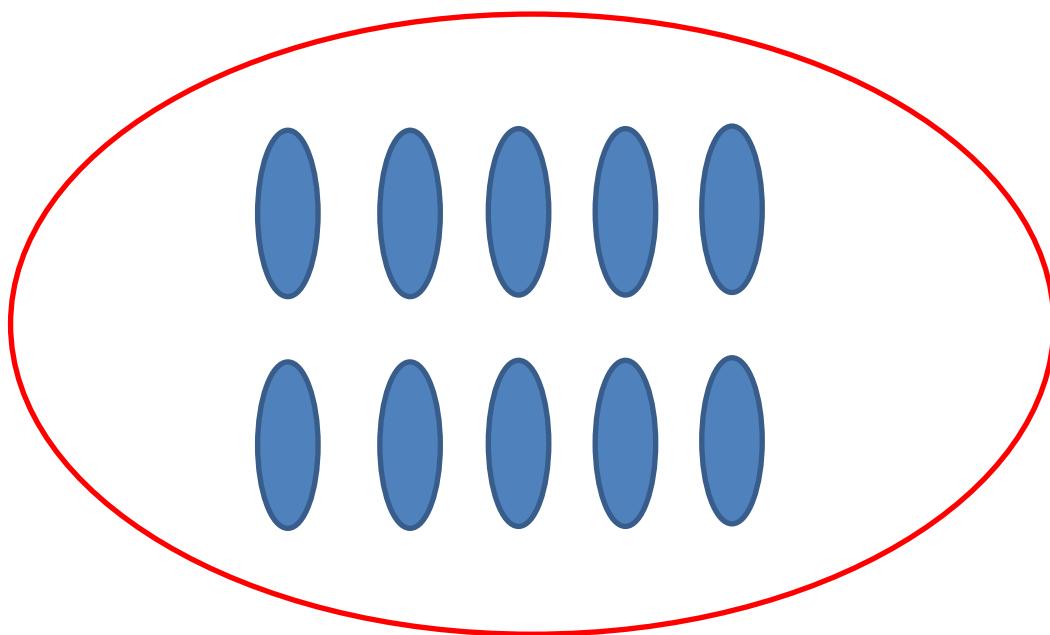
- ・ 統計的に物事のデータ特性を考えるには
- ・ データの分布(形)を意識する
- ・ データの形は三角を意識する
- ・ 頂点は平均、すそ野は分散。この二つの値を押さえることが大切。

2 標本-母集団

確率(離散 連続 条件付)

ポイント: 形の相似性を考えよう

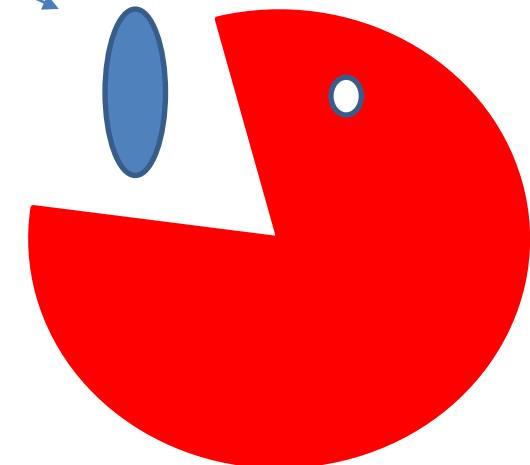
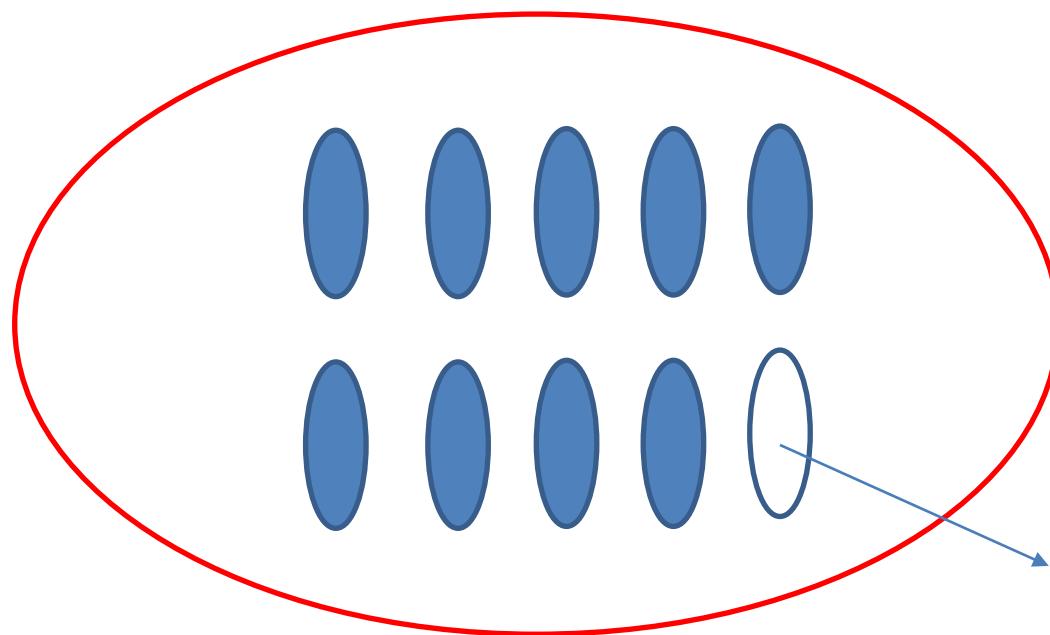
母集団(あるいは真の全部)



すべて揃っている皿

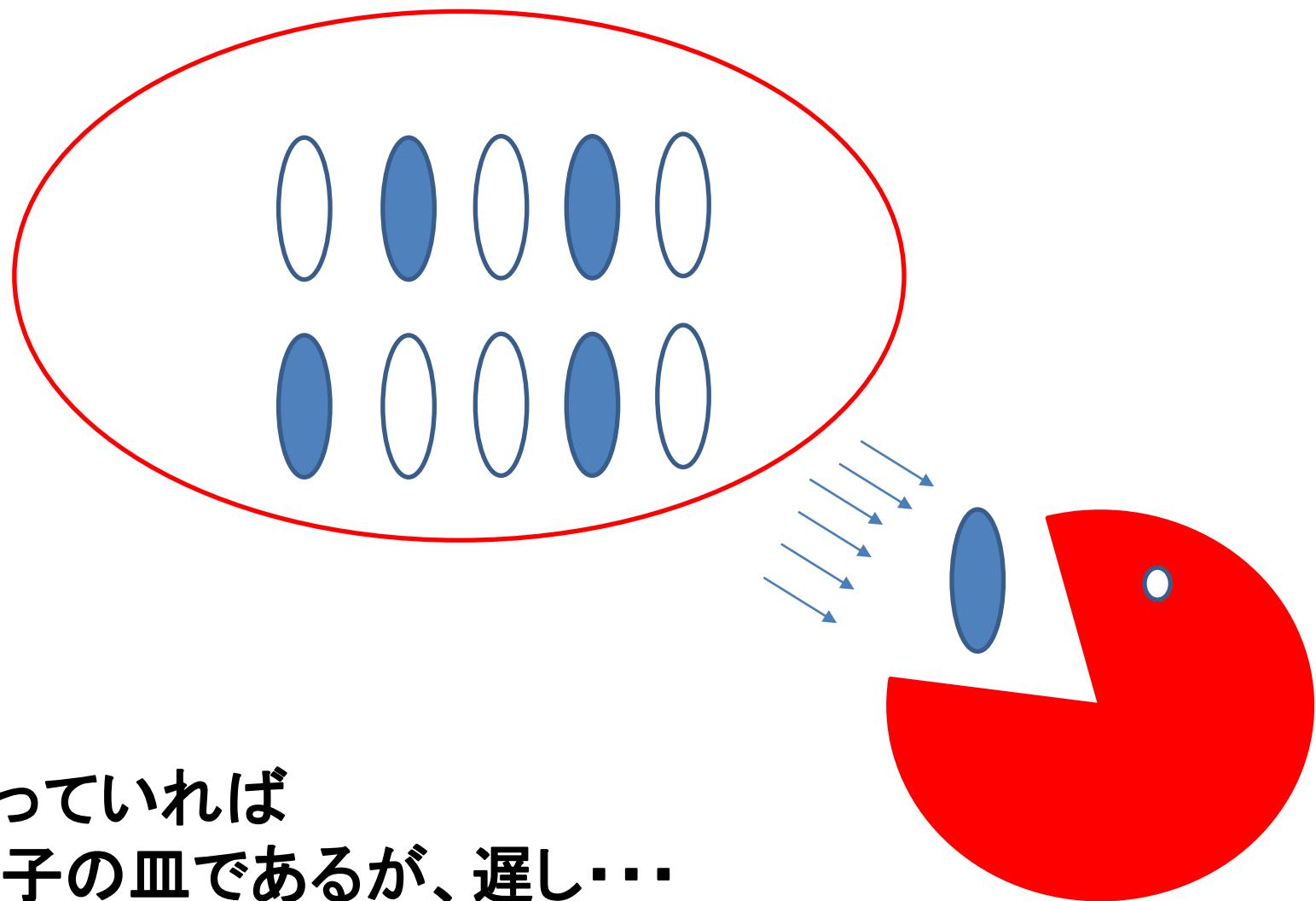
10個の餃子が盛られている

標本(もはや全部ではない部分)

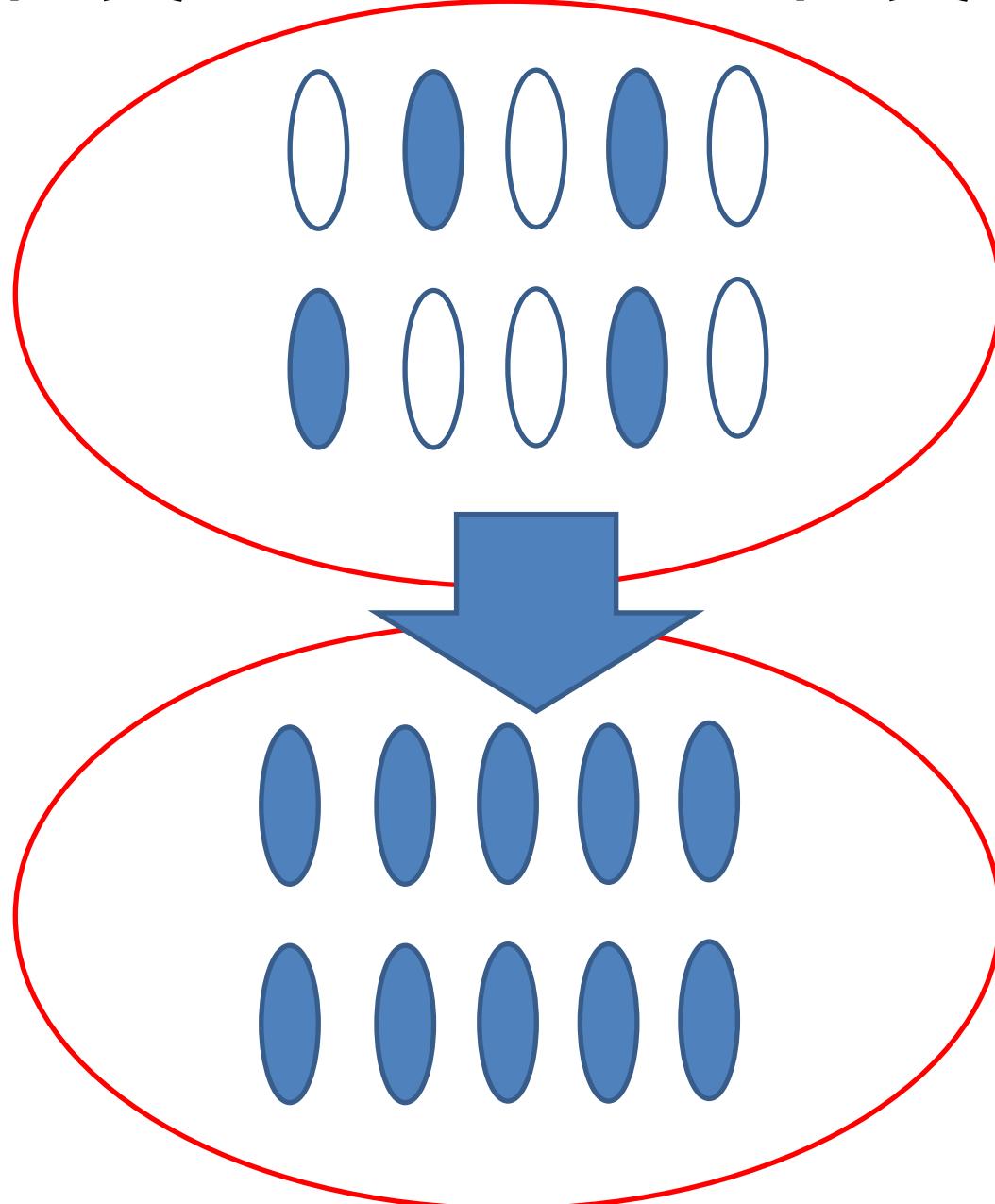


すべて揃っていれば
10個の餃子の皿であるが、遅し…

標本(もはや全部ではない部分)



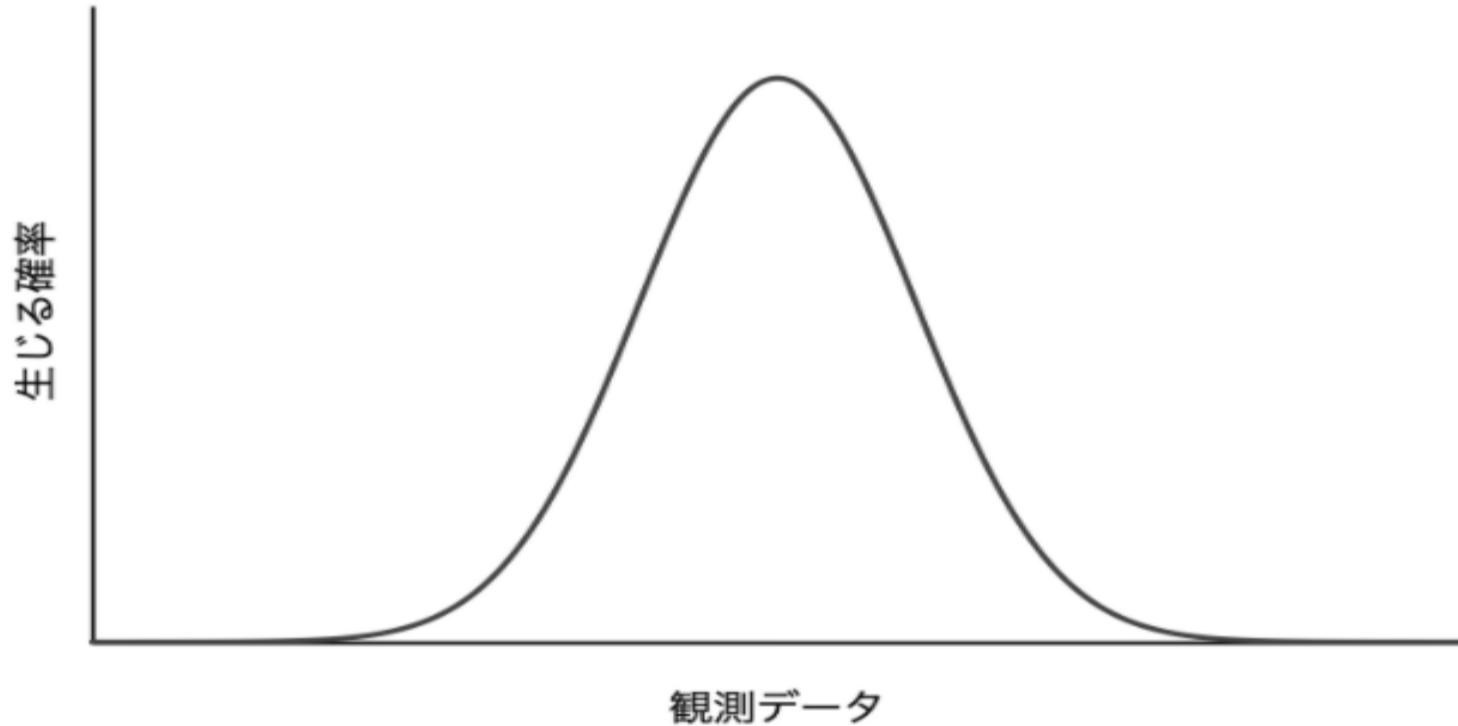
標本の性質から母集団の性質を推定



この時に存在する統計学の原理が

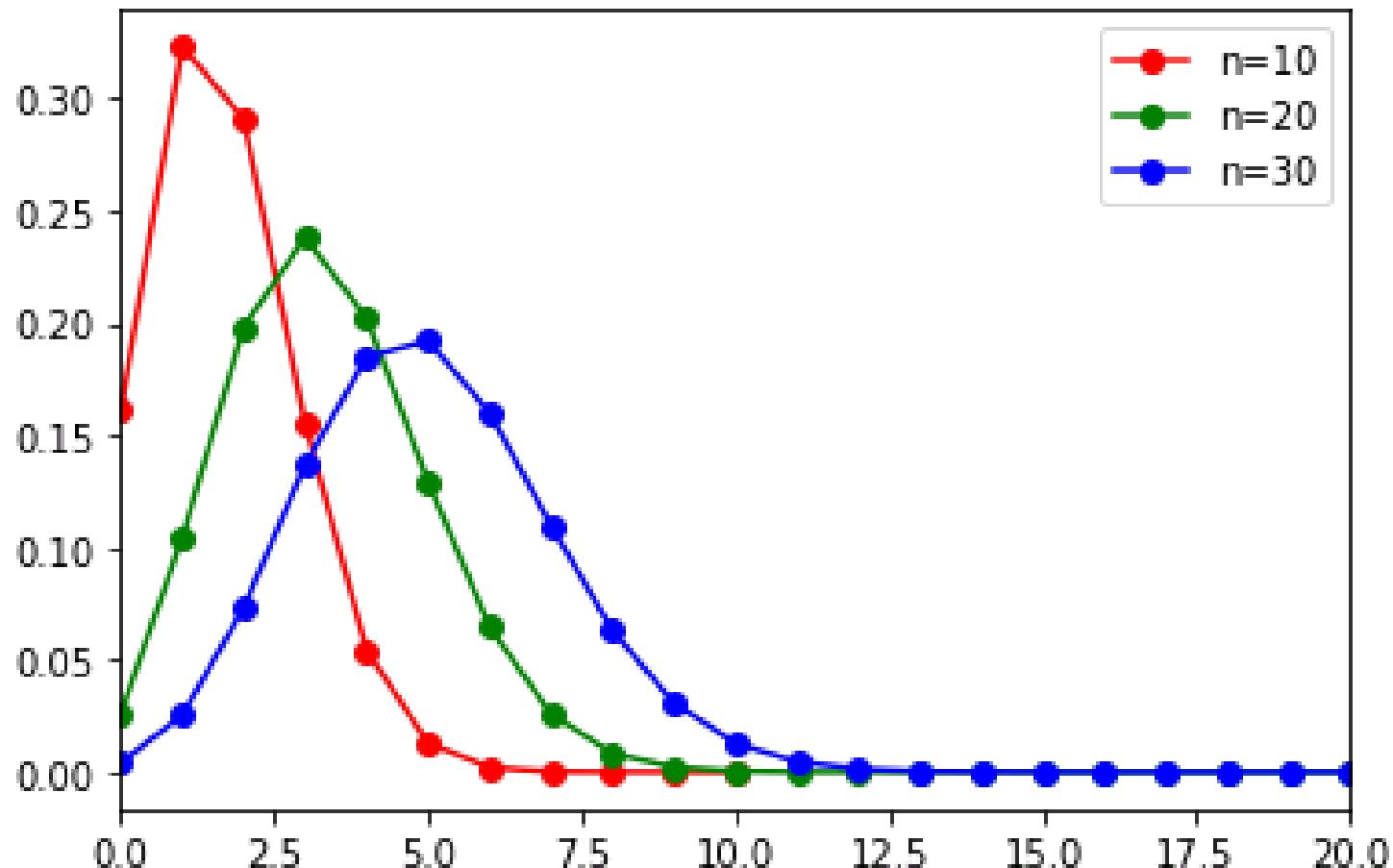
- 確率分布
- 無作為に標本から確率のはっきりした性質をもつデータを抽出してその頻度と確率の大きさを並べて図式化すると…
(無作為復元抽出)
- そこに不思議な形(=分布)が現れる

正規分布



- 左右対称である
- 平均の観測データが生じる確率が最も大きい
- 平均から離れるほど生じる確率は小さくなる

確率が $1/2$ の現象を扱った確率分布 を特に二項分布という



例えば10回コインをトスする、さらには20回、30回とトスの回数を増やすと、正規分布になる！

- Binomial distribution
- (1) probability mass $f(x,n,p) = nCx p^x (1-p)^{n-x}$
- (2) lower cumulative distribution $P(x,n,p) = \sum_{t=0}^x f(t,n,p)$
- (3) upper cumulative distribution $Q(x,n,p) = \sum_{t=x}^n f(t,n,p)$

Binomial distribution

(1) *probability mass*

$$f(x, n, p) = {}_n C_x p^x (1 - p)^{n-x}$$

(2) *lower cumulative distribution*

$$P(x, n, p) = \sum_{t=0}^x f(t, n, p)$$

(3) *upper cumulative distribution*

$$Q(x, n, p) = \sum_{t=x}^n f(t, n, p)$$

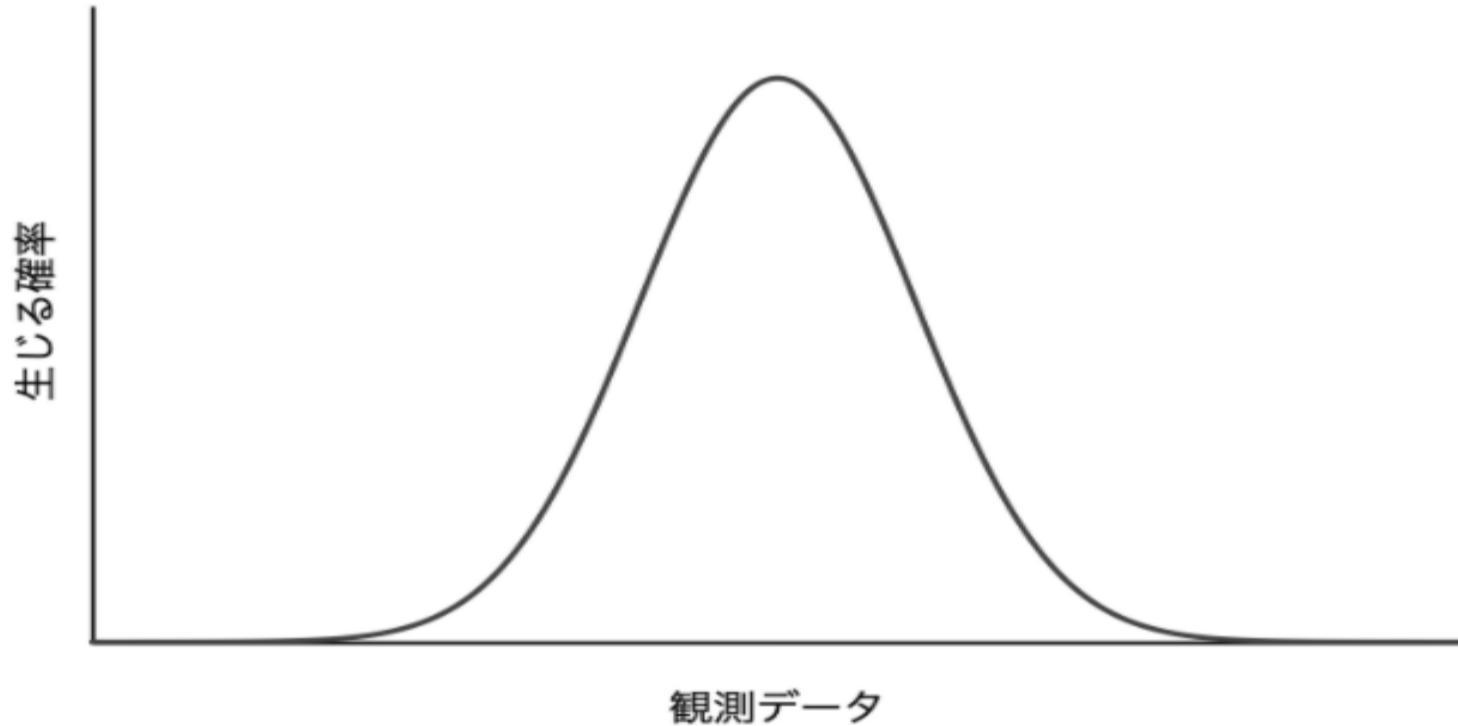
標本の性質から母集団の性質を推定 できるとする仮定がこれ

- 標本の形=分布を、形づくらせるもの(=特性)が確率のようなもので決められる
- 標本は母集団から無作為に取り出されたもの(あるいは、標本を無作為に集めていけば、やがて母集団と同じものになる)

確率が作り出す形って何？



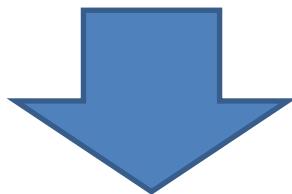
正規分布



- 左右対称である
- 平均の観測データが生じる確率が最も大きい
- 平均から離れるほど生じる確率は小さくなる

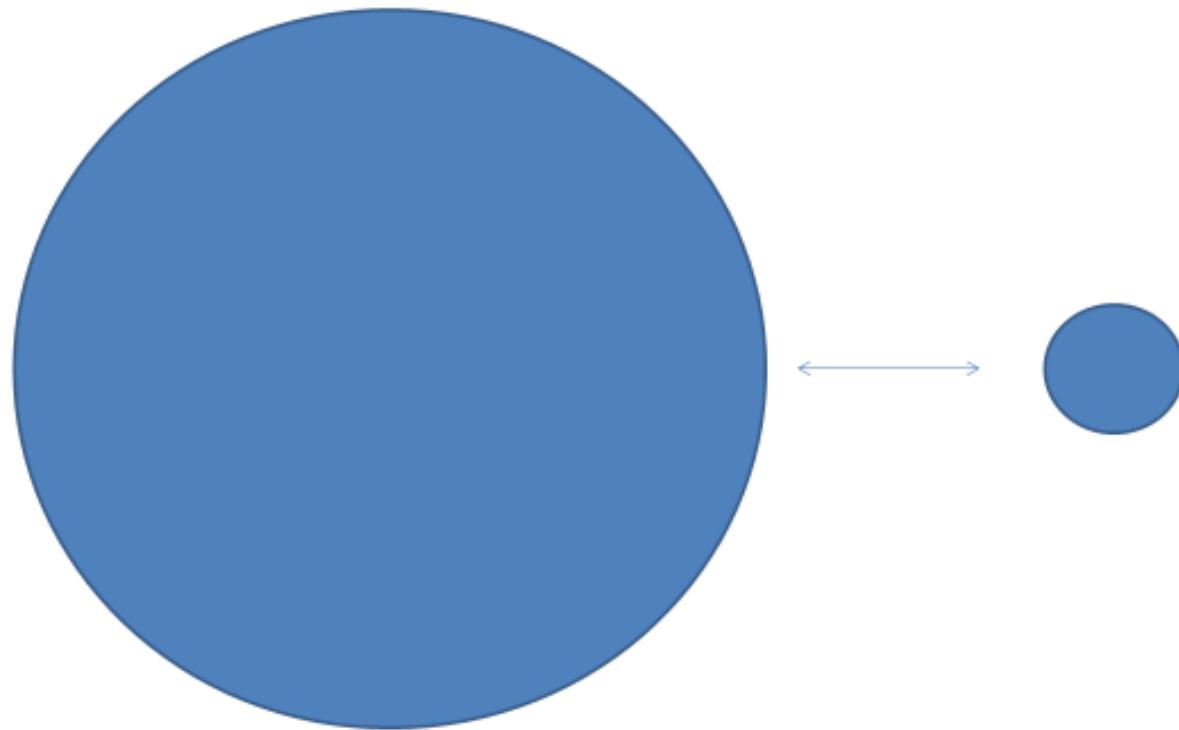
今まで扱っていたデータを見直す

- ・それが全てとみなす



- ・それが全てではなく、部分とみなす

全体と部分の関係を意識する





キャンプのカレー 味見

はじめて 50人分のカレーをつくることになった。

やたらしょっぱい味やほとんど味のなかったり、ドロドロのカレーだけはごめんだよ
と皆が言う。塩加減や甘み、ちょうどいい粘度のカレーにするには？

部分であることの印として

- ・ それが全体そのもののデータとは違うという目印をつけようじゃないか！
- ・ 平均は同じでも、分散に工夫を施す必要あり
- ・ そこで

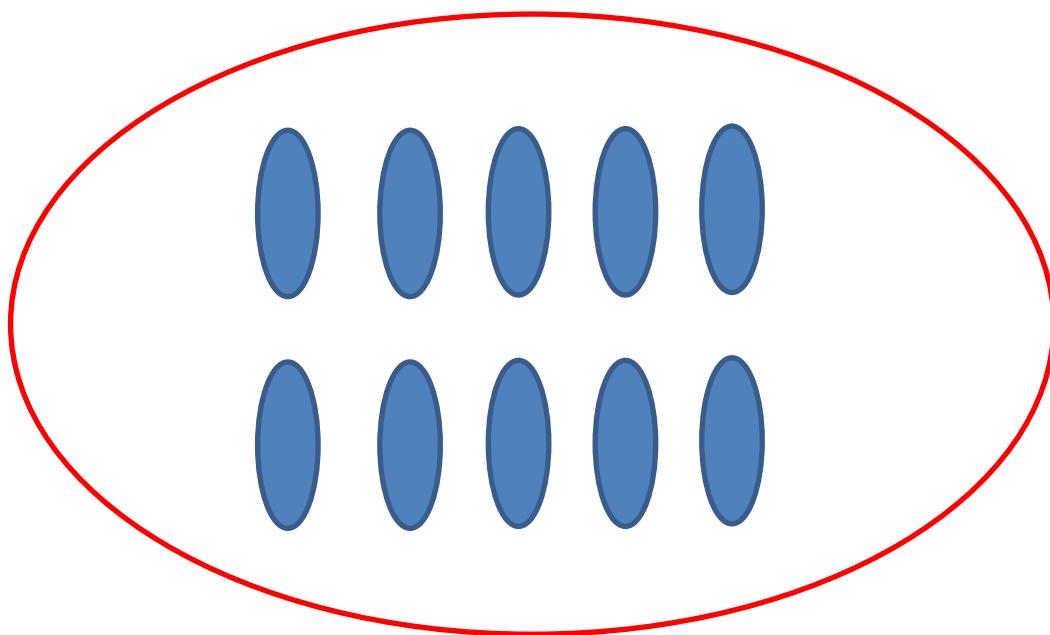
(不偏分散の)標準偏差

- 不偏分散の平方根

まず名前だけ覚えておこう

それが何かは、次に明らかになる

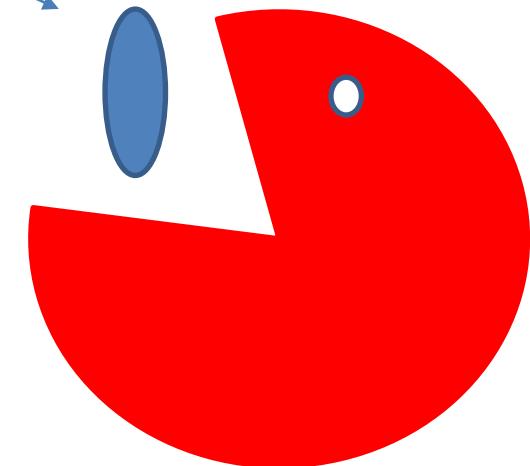
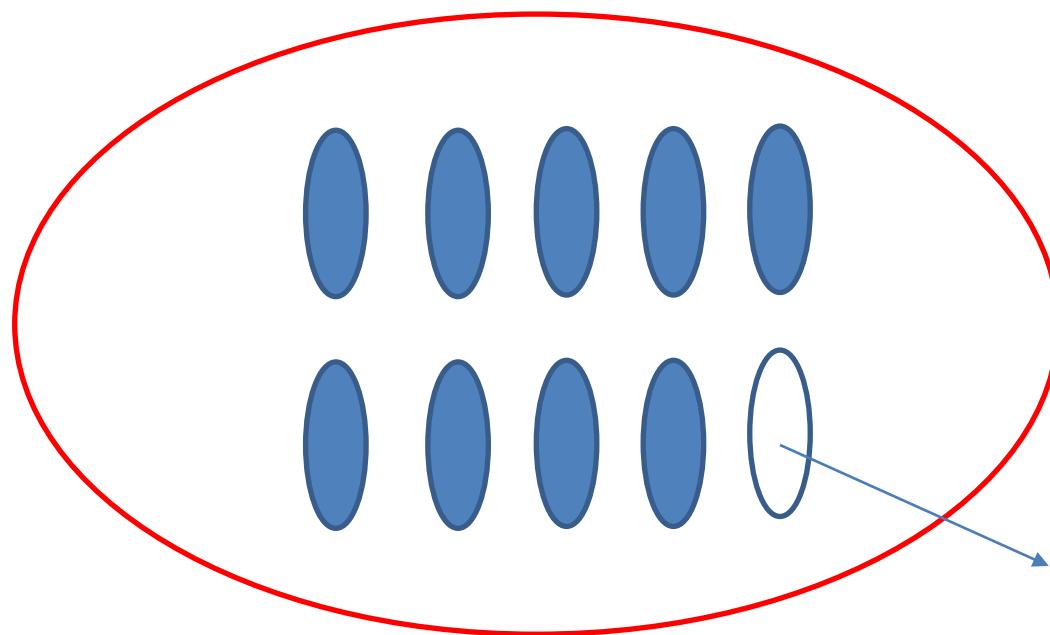
母集団(あるいは真の全部)



すべて揃っている皿

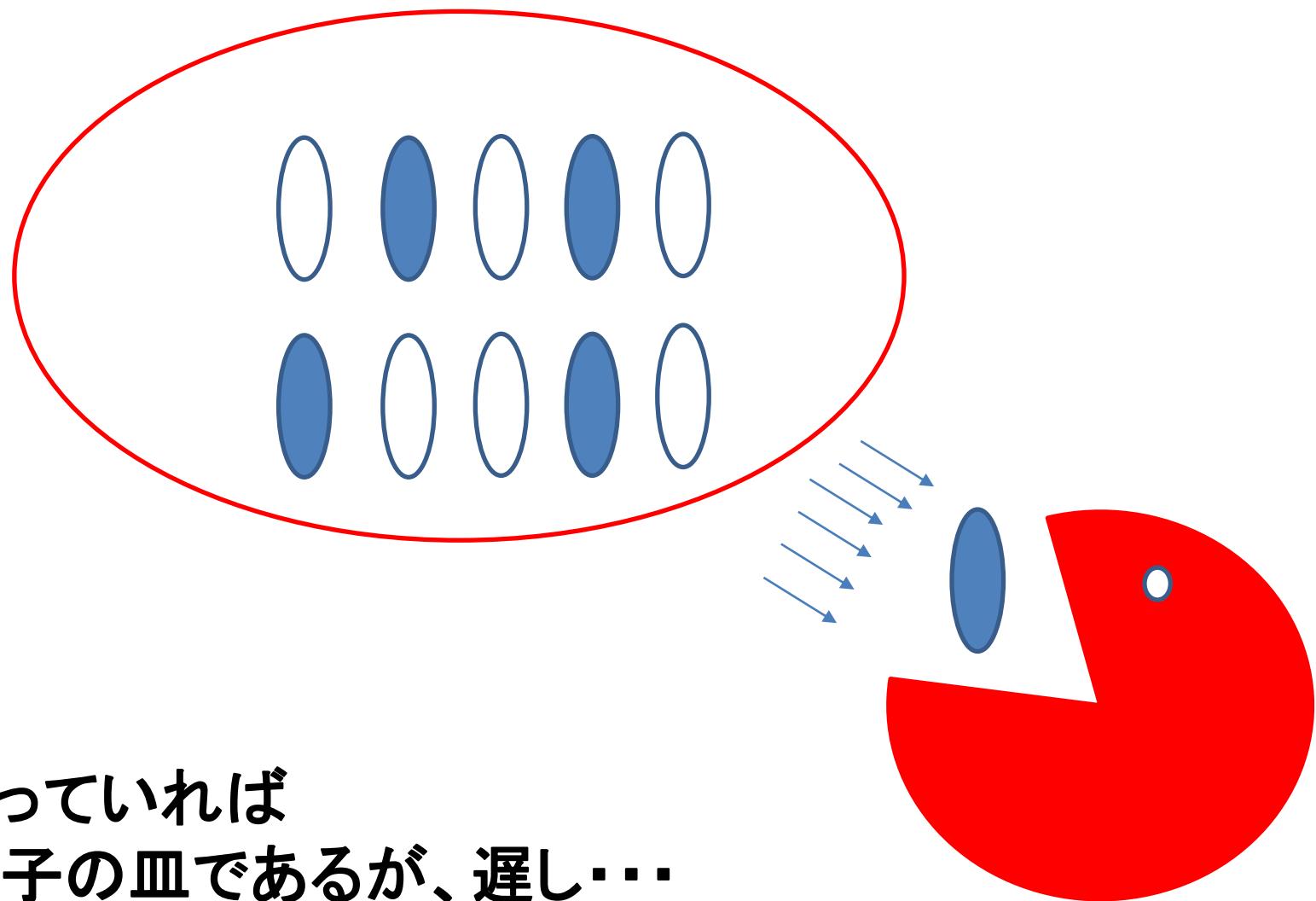
10個の餃子が盛られている

標本(もはや全部ではない部分)

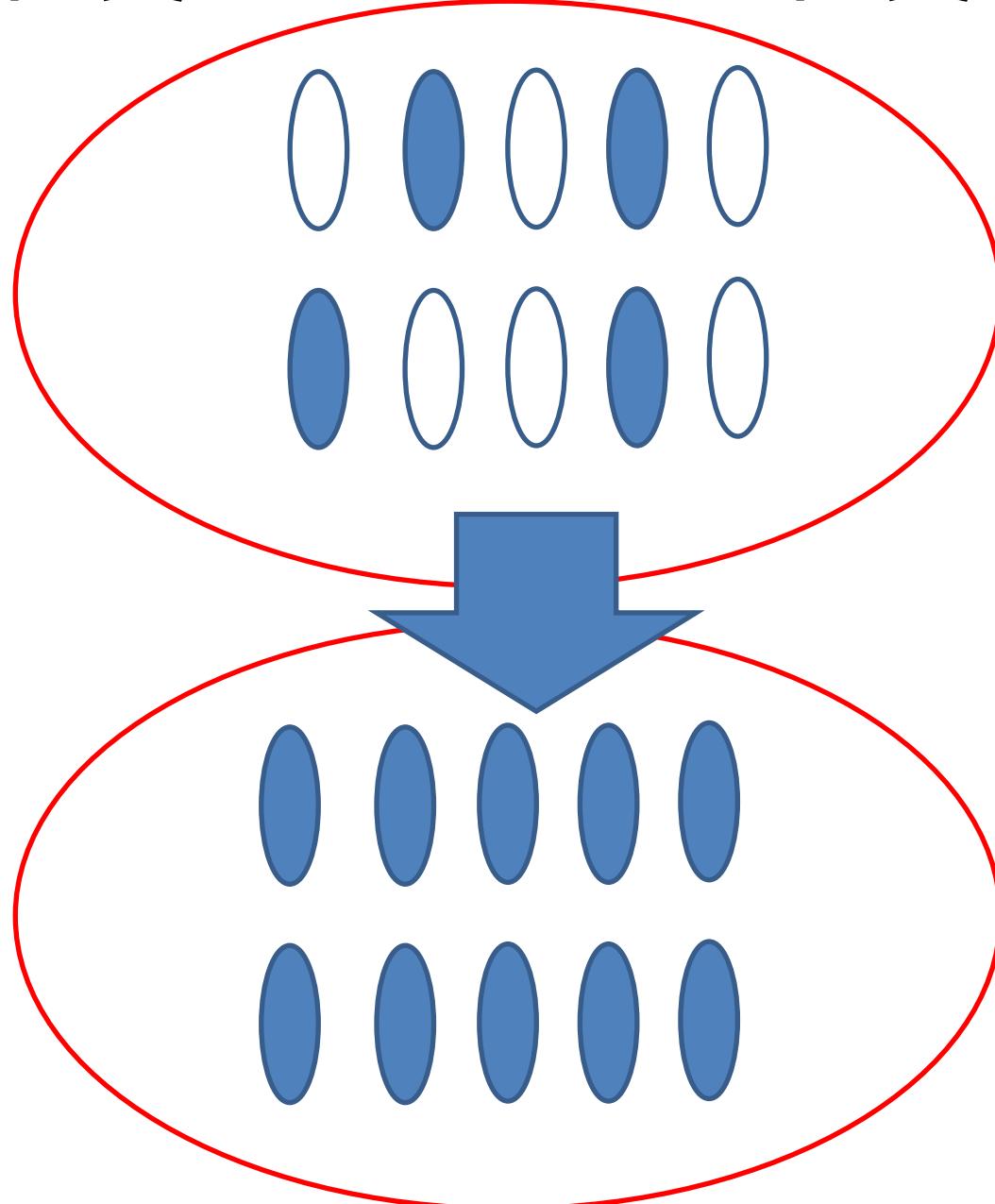


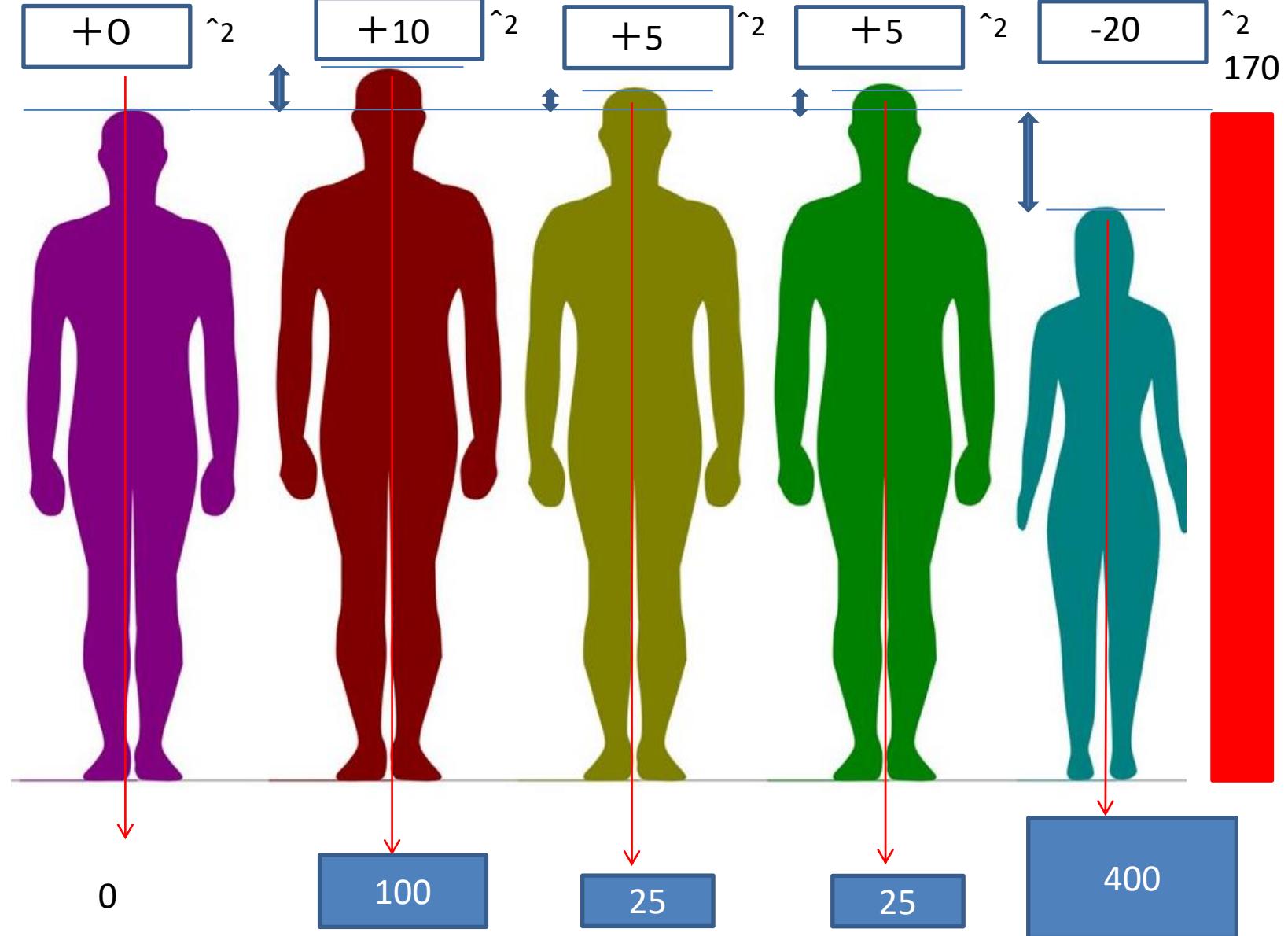
すべて揃っていれば
10個の餃子の皿であるが、遅し…

標本(もはや全部ではない部分)



標本の性質から母集団の性質を推定

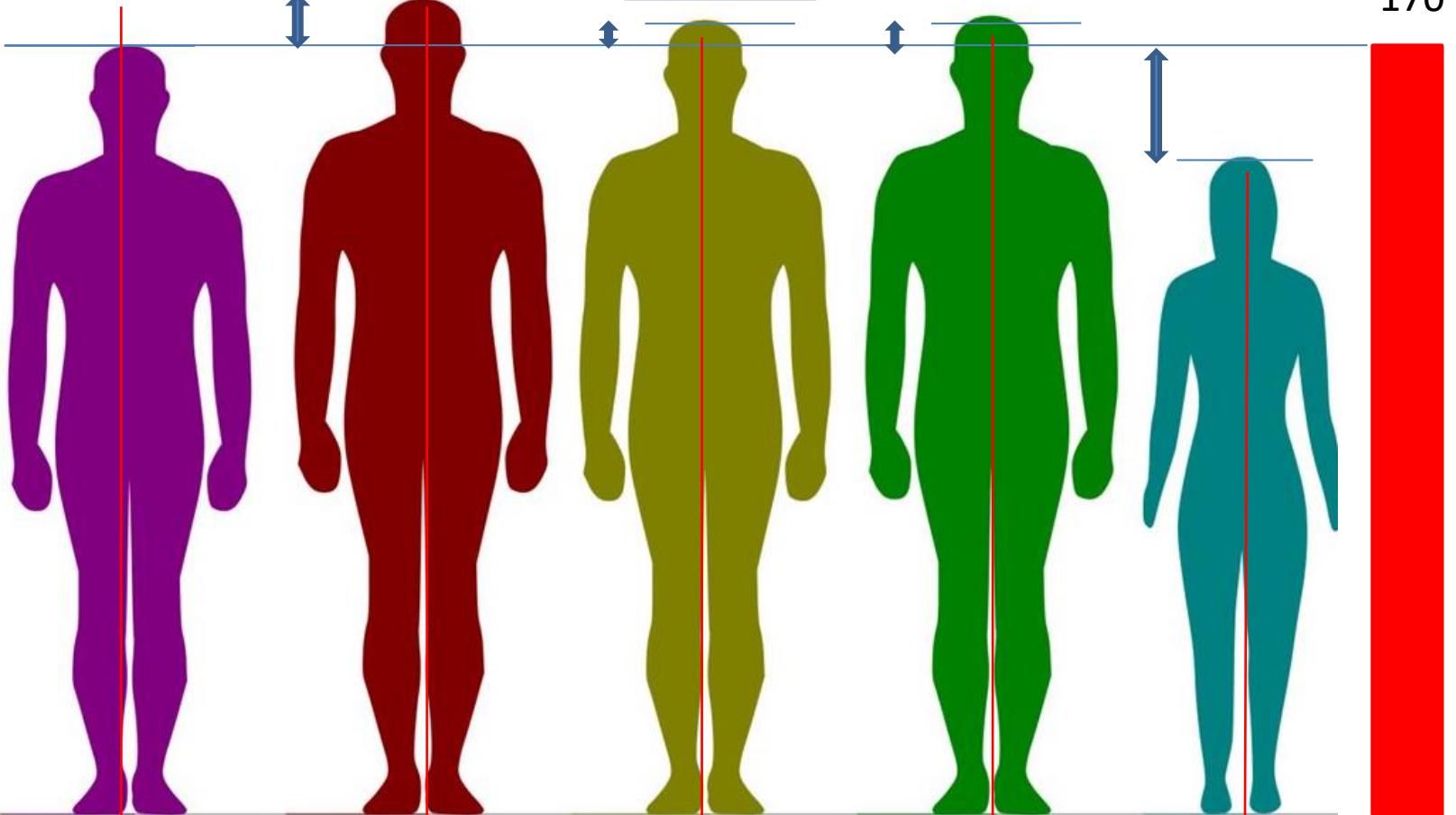




$$5 - 1$$

偏差の二乗を($n-1$)で割ったものを不偏分散という

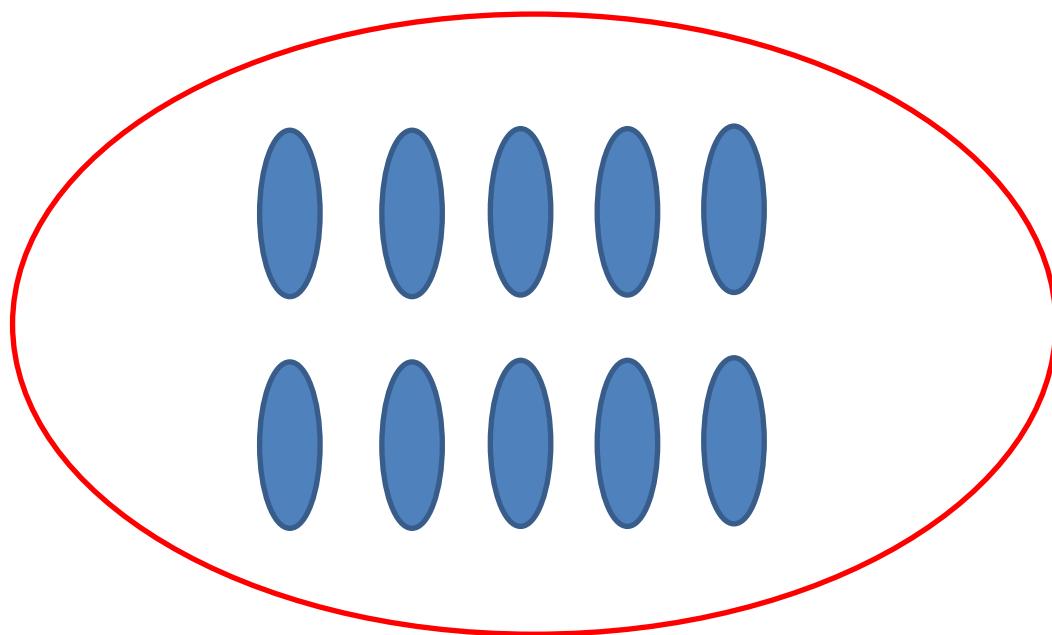
+0 ^2 +10 ^2 +5 ^2 +5 ^2 -20 ^2 170



5 - 1

不偏分散の平方根を(不偏)標準偏差という

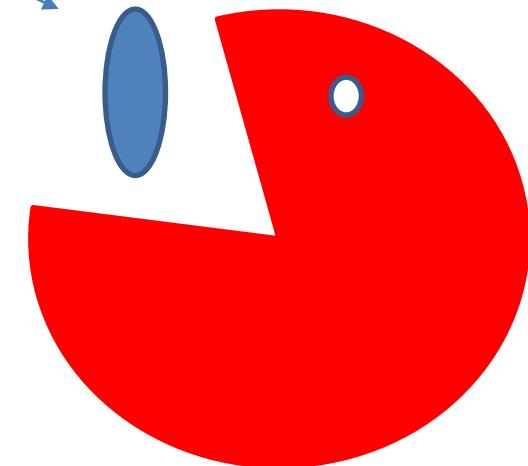
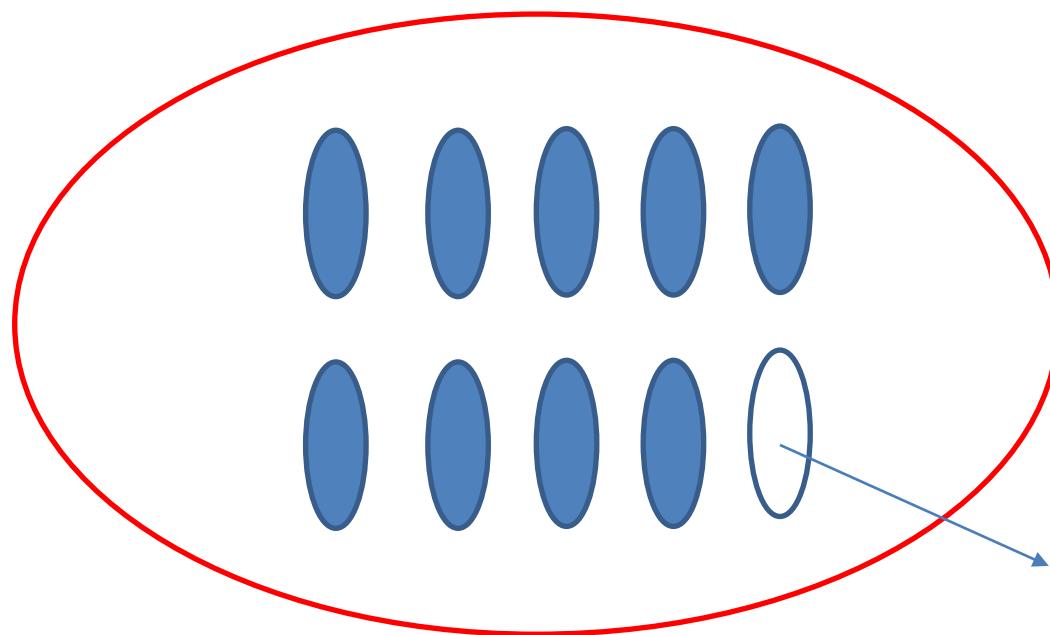
母集団(あるいは真の全部)



すべて揃っている皿

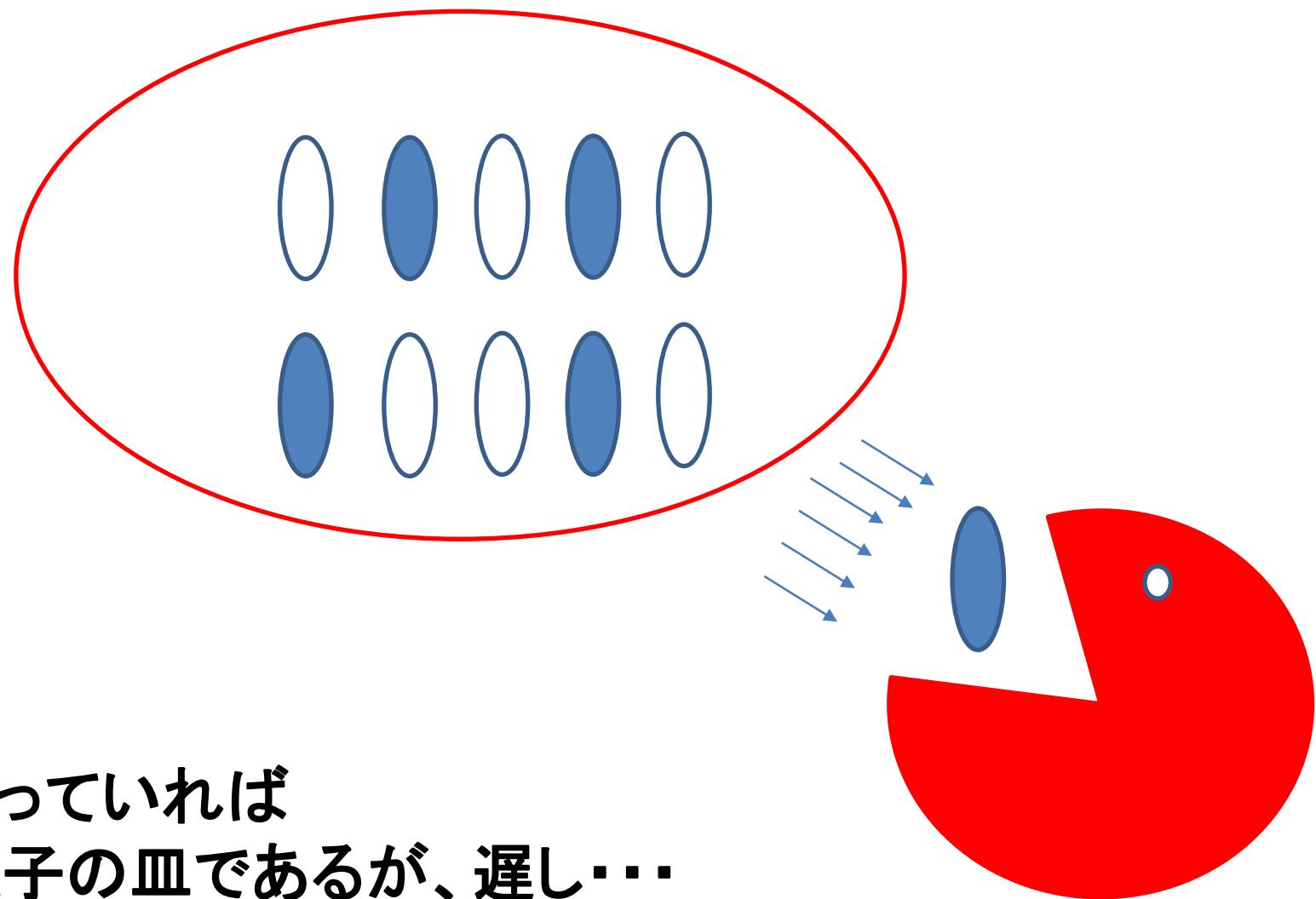
10個の餃子が盛られている

標本(もはや全部ではない部分)

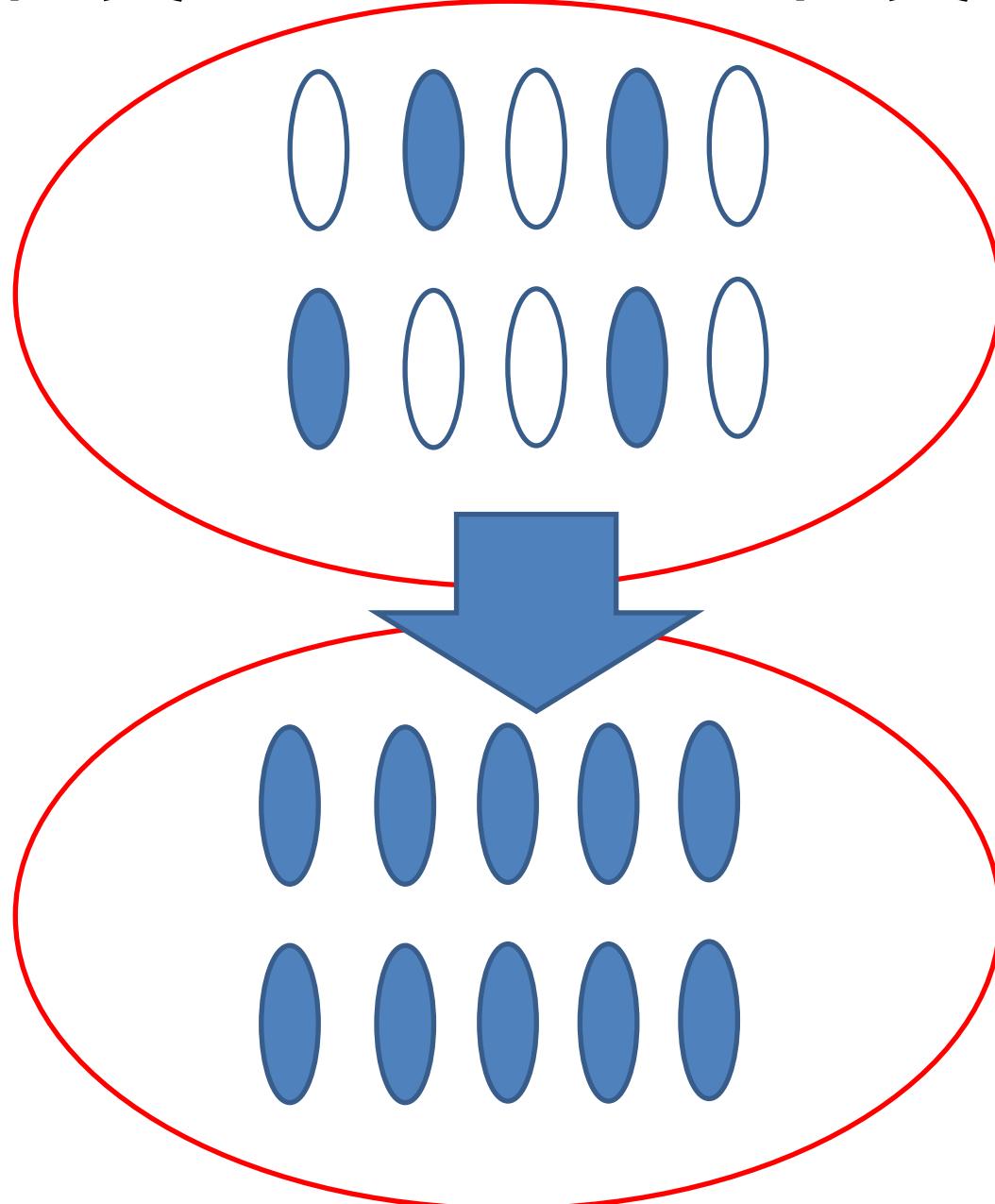


すべて揃っていれば
10個の餃子の皿であるが、遅し…

標本(もはや全部ではない部分)



標本の性質から母集団の性質を推定



3 二項分布、正規分布(実験しよう)

統計学の基礎 確率の応用

確率って何だっけ？

ある事象の場合の数

すべての場合の数

重要なある視点 1

- ・サンプル(標本)の数値から、標本平均と不偏分散を用いて 母集団の母平均と母分散を推定する
- ・このとき、サンプルと母集団の構造を相似形の関係があると見立てることで、この推定は成立する
- ・では、相似形の関係を見たてる原理は？

重要なある視点 2

- ・それが確率である(この繋ぎを作るしくみと考えてよい)
- ・確率が一定の構造を持つものを想定してみよう
- ・コイン？ サイコロ？
- ・全ての出目の確率を全部足すと
- ・確率を導く構造が正多面体であれば、必ず、
その出目の確率の合計は になる。

確率の復習…

Style News Show

Abema Style News Show

Abema Style News Show

3

アイドルと
付き合える確率…

0.0247% = 4049分の1

LIVE #Abema的ニュースショー

統計学者が解説 統計が覆す「世間の常識」

Abema的
ニュースショー

確率 離散値

$$P =$$

ある事象の場合の数

すべての場合の数

確率 連続値

ある場合事象モデルの面積

$$P = \frac{\text{ある場合事象モデルの面積}}{\text{すべての場合事象モデルの面積}}$$

すべての場合事象モデルの面積

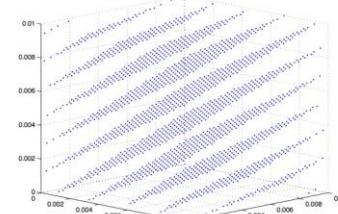
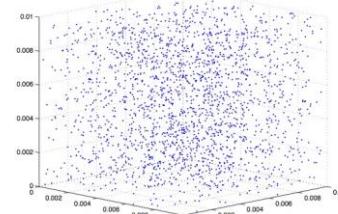
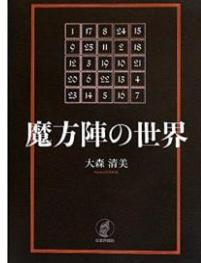
条件付き確率

ベイズ統計学の基礎

事前情報を用いて、すべての場合の数をあらかじめ絞る

当たりの入ったくじを詰めた箱をじっと見ておく

彼氏(彼女)と別れたとの情報を(しかし、確かな！)
得て アプローチする



N	Z	O	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	64	49	15	92	4	56	54	37	78	99			
2	21	43	72	3	3	12	42	73	40	81			
3	55	36	44	92	87	56	34	54	16	87			
4	40	9	14	49	58	50	48	34	92	37			
5	51	40	7	46	52	92	87	51	8	45			
6	34	50	29	24	63	69	91	44	29	45			
7	11	89	88	86	88	7	59	84	44	16			
8	45	36	58	36	65	58	25	17	58	91			
9	10	76	3	56	96	34	33	90	54	31			
10	23	63	75	22	19	7	20	52	83	61			
11													
12													
13													
14													
15													

ものすごく大事
なところ

ここで確率の威力をさまざまと味わって
おかねばなるまい

正しいデータラメ＝偶然（または確率の等しい乱数の利用）を利用するものが推測をするときの統計学の常套手段なんですよ（^ ^）。それがデータラメであることを確かめるのは、データラメにはいかないので、少し方法が必要です。



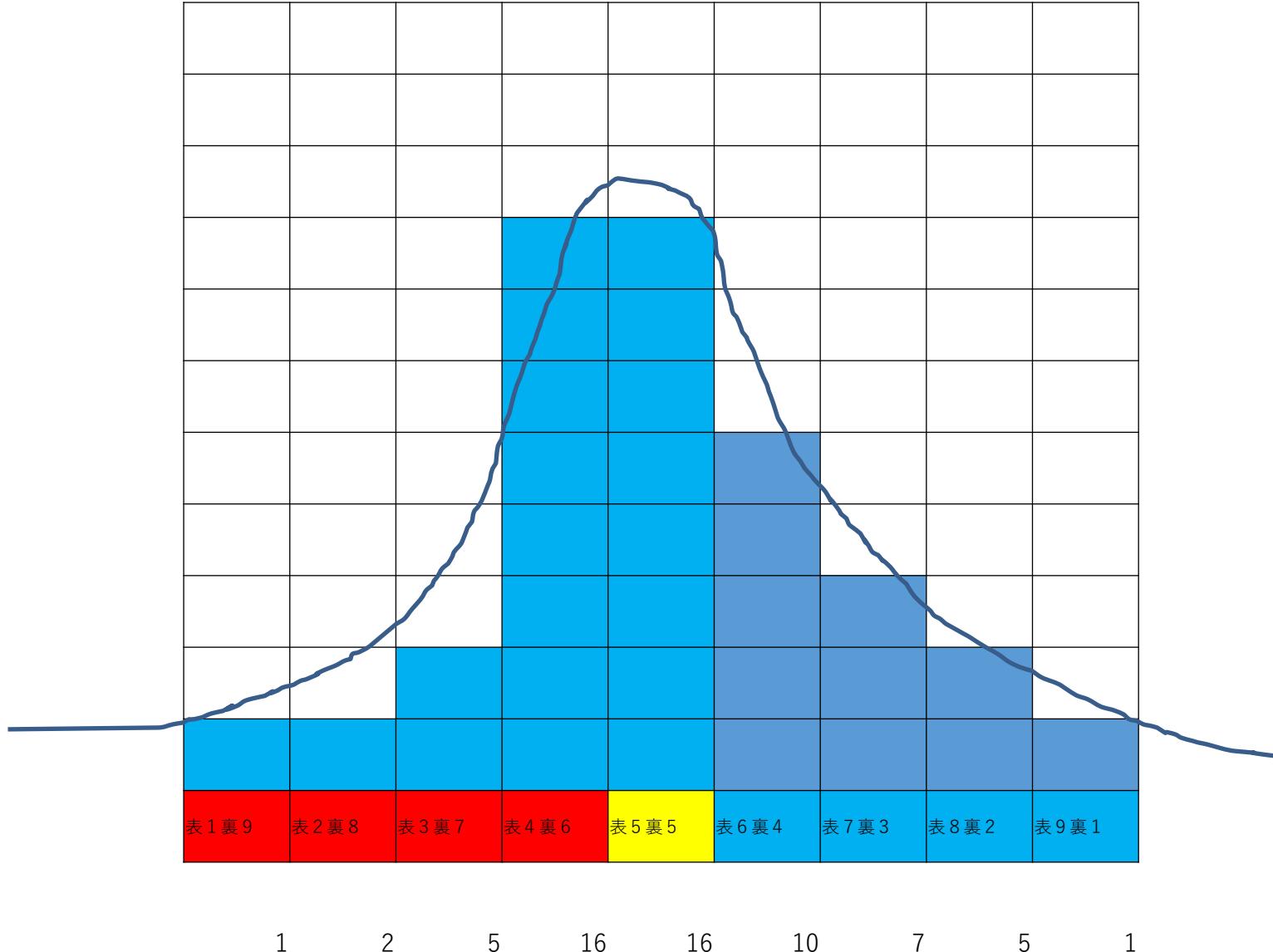
二項分布を確かめる実験

- 1 コインを用意する
 - 2 机を片付け、中央にコインを立てる
 - 3 頂点を片指で支え、もう片方のヒトサシ指でサイドをはじく
 - 4 あとはスピンして表か裏が出るのを待つ
-
- この過程を10回繰り返す
 - 表が出た回数と裏が出た回数を記録する
- 私たちが30人以上いた場合、この結果は衝撃的！



	何人いるか？
表1裏9	
表2裏8	
表3裏7	
表4裏6	
表5裏5	
表6裏4	
表7裏3	
表8裏2	
表9裏1	

表1裏9	表2裏8	表3裏7	表4裏6	表5裏5	表6裏4	表7裏3	表8裏2	表9裏1



不思議ですが、これを7回くらい繰り返すと、ほぼほぼこの形になります。
20回以上では、もはやこの形にしかならなくて、30回を超えると左右の対称性が
はっきりします。

二項分布(確率分布)とは

- ・ある事象があったとき、この事象がお互いに独立である(例えば、片方が出たら、もう片方は絶対出ない)関係にあるものは、恣意的な操作をしない限り(これを偶然の下でという)
- ・この事象を何度も繰り返すと、その結果は正規分布曲線を描く性質が認められる。
- ・不思議であるが(繰り返し数が7回を超えたあたりから著明に出現する(この実験は10回やっている))

この確率の性質は重要な
自然科学の武器であり、
ツールであり、
学術、技術の基礎になっている

確率変数を知っておこう

実数	1	2	3	4	5	6
確率	$1/6$	$1/6$	$1/6$	$1/6$	$1/6$	$1/6$
確率変数	$1/6$	$1/3$	$1/2$	$2/3$	$5/6$	1

期待値

?

確率変数とは

試行の結果の任意の
値が出現する確率を、
その実数と掛け合わせたもの
現実の値に確率を引つ
付けた 仮想現実値



期待値とは

確率変数の合計**値**
= 確率変数の合計 ÷ 個数
一つの变量の各実現値とそれが
起こる確率との積の総和。連続
量の場合は積分値の**平均**

確率変数とは何か！

この世の中で目に見えているもの、耳で聞こえるもの

現実の世界の数値(観測値)



この世の中で目に見えないもの、耳で聞こえないもの

統計学の世界での 数値 値

ただし、確率の秩序に則って存在するものがあると考
える(認める)



確率の世界の数値(確率変数)

確率変数の役割とは何か！

現実の世界の数値(観測値)

正規分布するかのように見える
(どんなにやってもあくまで近似である=誤差を含む)



確率の世界の数値(確率変数)

正規分布する(見えるではなく、完全にぴったりそうなのだ)
だって、数学の理想の世界そのものだから。
だから**数式**でデータの分布を表現できてしまう。
これがデータの推測に**数理モデル**が使える理由。

頭を冷やそう

そして また取り組んでみよう

再び違う視点で不偏分散が、必要な理由を実感しよう

平均 0 , 分散 1.2 のとある分布に従う母集団から3つサンプルを取ってきいたら -1,0,1 という値だった。

このとき

母分散 →

標本分散 →

不偏標本分散 →

- 母分散：全体の分布（母集団）の分散。未知数であることが多い。
- 標本分散：標本（データ）の分散。 $\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$
- 不偏標本分散：標本分散を $\frac{n}{n-1}$ 倍したもの。 $u^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$

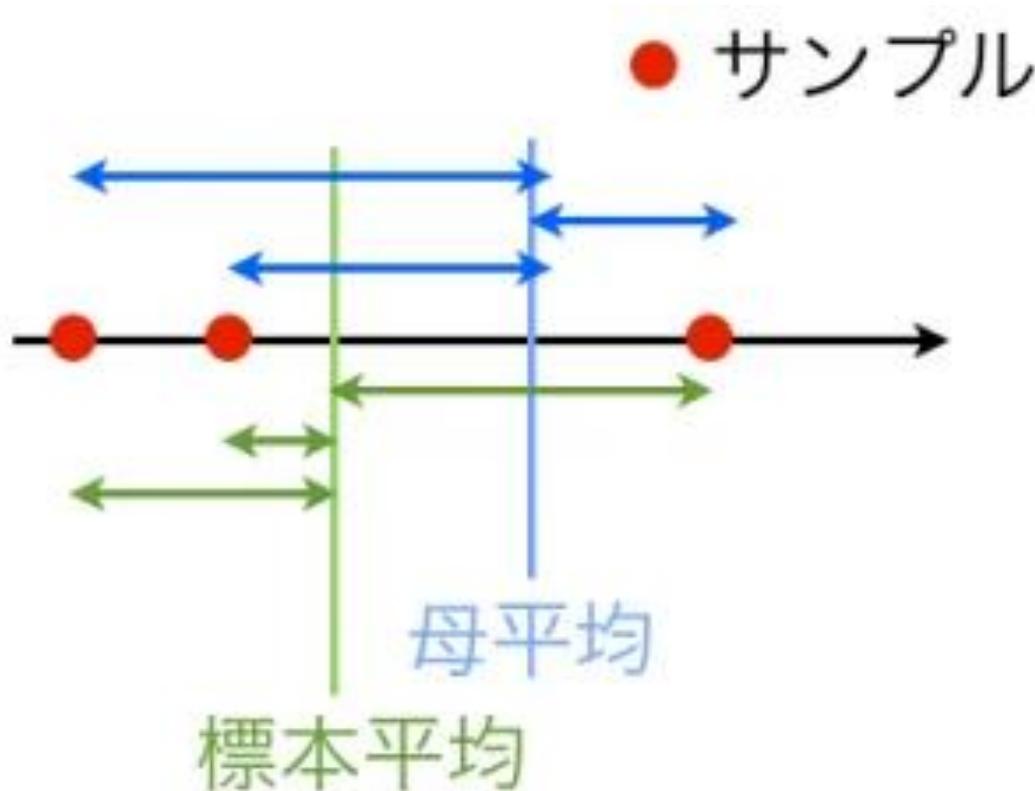
なぜ不偏分散が重要なのか

- 不偏分散が重要なのは(ランダムサンプリングでは) **不偏分散の期待値が母分散と一致する**から。

定理： $E[u^2] = \sigma^2$

- 母分散を少数のサンプルから推定したいときに、**期待値が母分散(推定したいもの)と一致する！**ような推定量を使いたくなるのは自然。
- そのような嬉しい性質(不偏性)を満たすのは**標本分散ではなく不偏分散**です。標本分散を $n/(n-1)$ 倍して調整することで不偏分散が得られる。

- 標本分散を計算するときに使う平均 \bar{x} は母平均ではなく標本平均なので、**標本分散だと平均からの差の二乗和(散らばり具合)を小さく見積もってしまう**



平均 \bar{X} と不偏分散 $u^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$ は独立である。

証明の概略

一行目の要素が全て $\frac{1}{\sqrt{n}}$ であるような直交行列の一つを Q とする。

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{pmatrix} = Q \begin{pmatrix} X_1 \\ X_2 \\ \vdots \\ X_n \end{pmatrix} \text{ と変数変換する。}$$

このとき, Y_1, Y_2, \dots, Y_n は互いに独立に平均 0, 分散 1 の標準正規分布に従う

$$\text{また, } \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 = \sum_{i=2}^n Y_i^2$$

つまり $\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$ は、標準正規分布に独立に従う $n - 1$ 個の確率変数の二乗和で表現できたので、自由度 $n - 1$ のカイ二乗分布に従うことが分かる。

X_1, X_2, \dots, X_n は互いに独立に標準正規分布に従う

→ X_i たちの同時密度関数は $\frac{1}{(2\pi)^{\frac{n}{2}}} \exp(-\frac{1}{2}x^\top x)$

→ (Q の行列式が 1 であることと $\|X\| = \|Y\|$ より)

Y_i たちの同時密度関数は $\frac{1}{(2\pi)^{\frac{n}{2}}} \exp(-\frac{1}{2}y^\top y)$

→ Y_1, Y_2, \dots, Y_n は互いに独立に標準正規分布に従う

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2 \\
&= \sum_{i=1}^n X_i^2 - 2\bar{X} \sum_{i=1}^n X_i + n\bar{X}^2 \\
&= \sum_{i=1}^n X_i^2 - n\bar{X}^2
\end{aligned}$$

ここで、直交変換の性質 $\|X\| = \|Y\|$ を用いると上式は、

$$\begin{aligned}
& \sum_{i=1}^n Y_i^2 - \frac{1}{n} \left(\sum_{i=1}^n X_i \right)^2 \\
&= \sum_{i=1}^n Y_i^2 - Y_1^2 \\
&= \sum_{i=2}^n Y_i^2
\end{aligned}$$

証明

X_1, X_2, \dots, X_n が互いに独立に平均 μ , 分散 σ^2 の正規分布に従うので

$Z_i = \frac{X_i - \mu}{\sigma}$ たちは互いに独立に標準正規分布に従う。

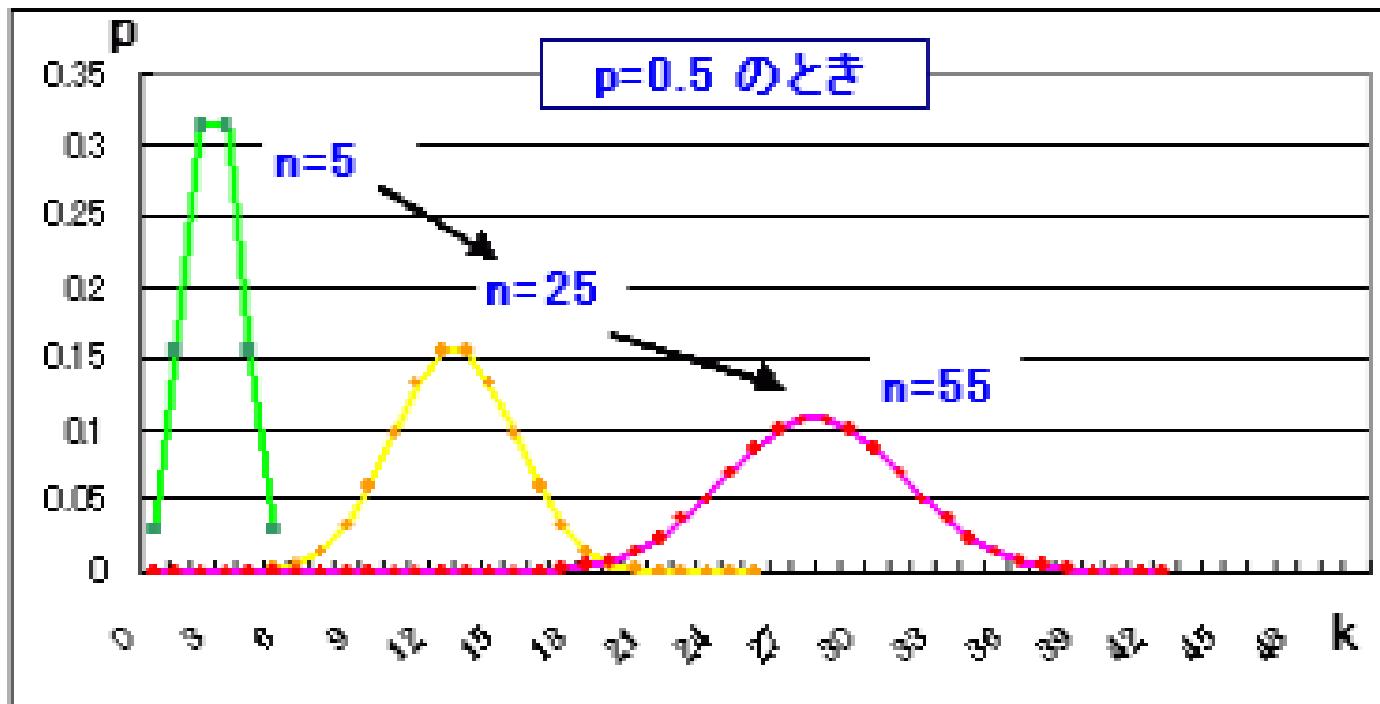
標準正規分布の場合にはさきほど証明したので,

$\sum_{i=1}^n (Z_i - \bar{Z})^2$ は自由度 $n - 1$ のカイ二乗分布に従う。

ここで, $Z_i - \bar{Z} = \frac{X_i - \bar{X}}{\sigma}$ なので, $\frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2$ は自由度 $n - 1$ のカイ二乗分布に従うことが分かる。

二項分布 (からの正規分布のイメージ)

二項分布はコインの表裏の面の
ような**離散的な**二値のみの確率
の平均(期待値)と分散から決ま
る分布



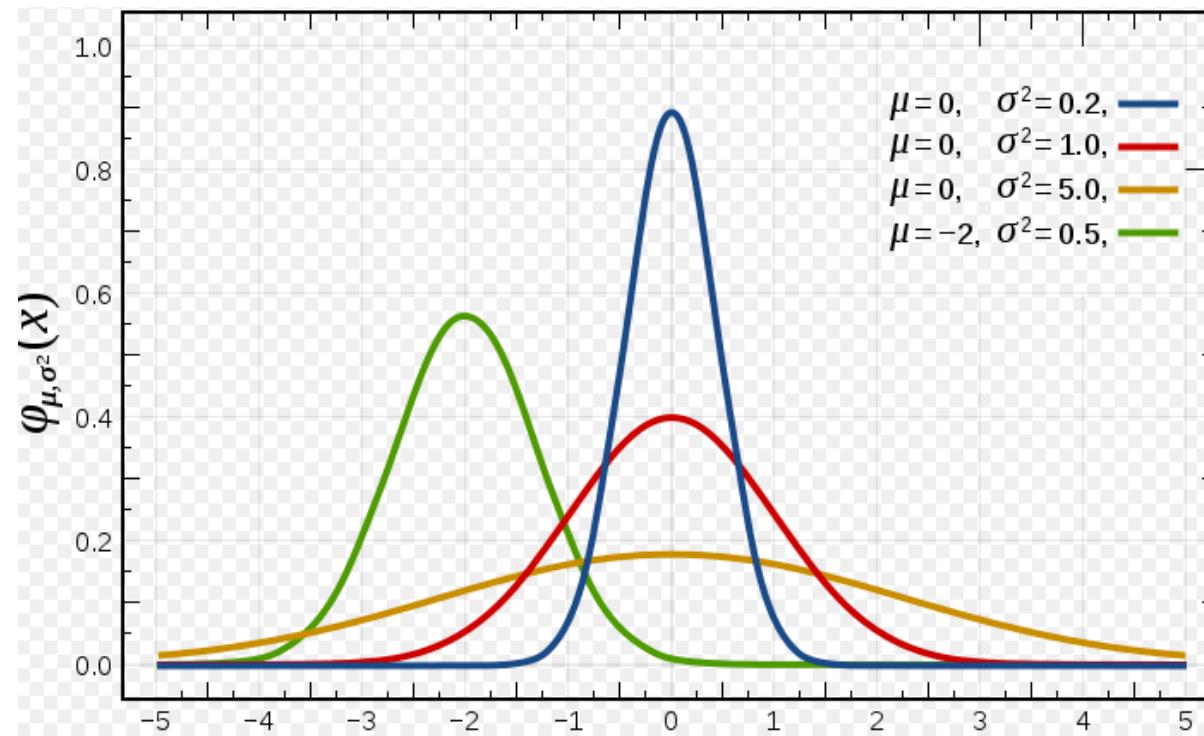
曲線で
囲まれ
た面積
が1に
なるよ
うに変
換する

正規分布は

確率変数の平均を頂点とする釣り鐘の形をした分布のこと（**連続変数の確率分布**）

そのうち平均を0、分散を1としたものを標準正規分布

という。この確率密度(面積)の値をZ統計量という



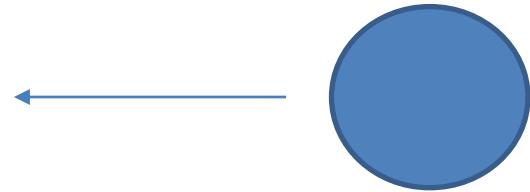
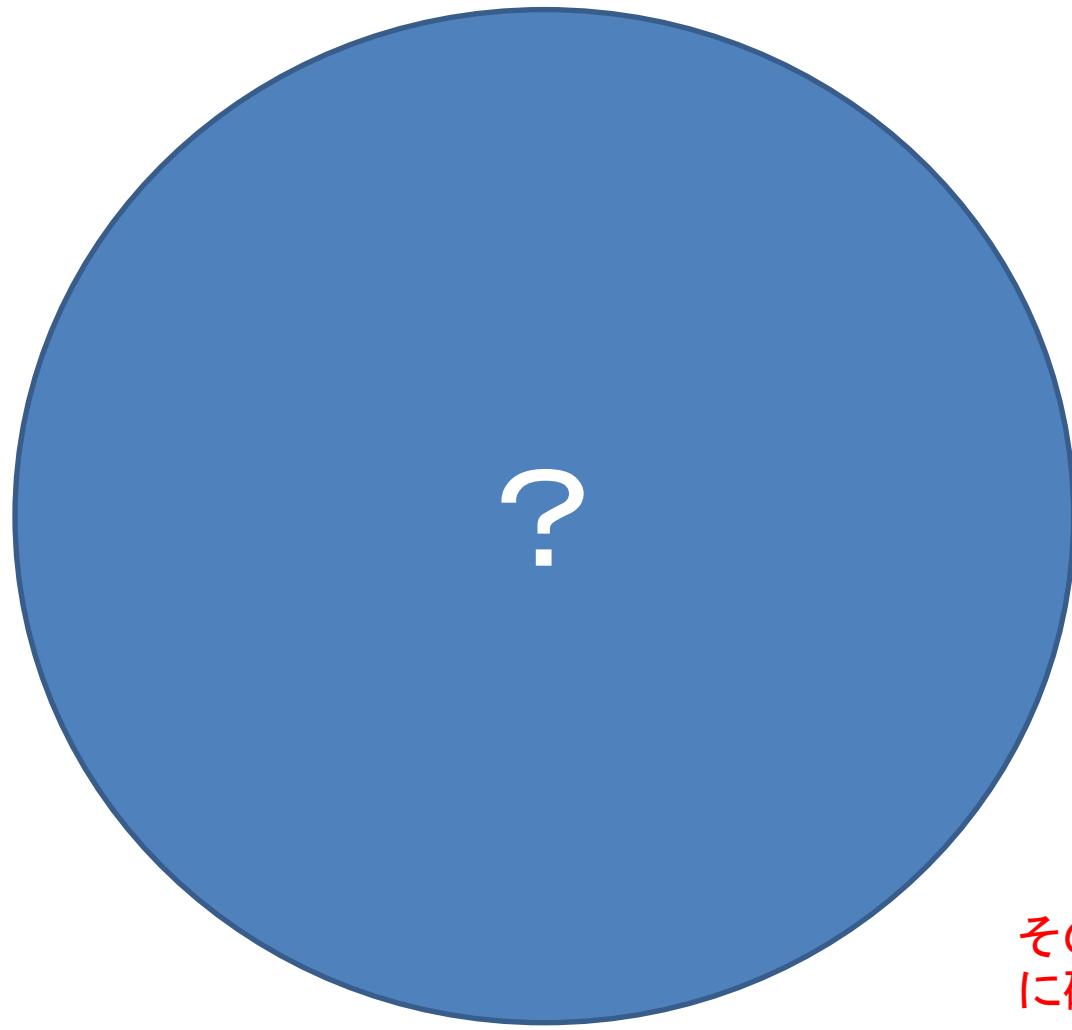
離散数の確率と同じように連続数を扱うためには、標準化(平均0、分散1の確率密度(面積))にする必要がある。それができれば、万能

重要なある視点 1

- ・サンプル(標本)の数値から、標本平均と不偏分散を用いて 母集団の平均と分散を推定する
- ・このとき、サンプルと母集団の構造を**相似形の関係があると見立てることで**、この推定は成立する
- ・では、**相似形の関係を見たてるための原理**は？

全数に関する情報を知りたいとき
統計学ができること

- データの要約
- データからの推測



この小玉を
大玉と同じ形、構成とみ
なすことで、？の姿をする

その“同じさ”を保証する理論(ルール)
に確率と統計の法則を用いる

現実の世界では、母集団のことがほとんど分かっていないときが多いに推測統計が役立つ

確率をつかって標本から母集団の性質を推定する方法

- 一つだけ、もうひとつだけ、演算を使うと、このステージを突破できる！！！ → 標本から母集団の性質を推定する手がかりになる道が開ける！
- それは…
- ルートをまわって標準偏差！の次に行うもの

標準誤差を使う！

- 標準誤差をStandard Errorといい、SEと略す
- でも本当はStandard Error of the Mean
=S.E.M
- 平均値の精度(誤りの程度)を表す
- $SE = \text{標準偏差} / (\text{個数のルート})$
同じことではあるが、分散/個数の計算の後に
ルート処理を行う。ルート=平方根

変動係数CV

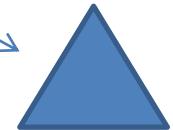
- 平均が同じでもデータのばらつき方が異なるとき、安定性(精度)を表す指標
- 標準偏差を平均で割ったもの
- $SD/MEAN$

Z統計量とは、確率分布を使った区間推定を求めるときに使う式であり値である

Z統計量を理解しよう
母平均の推定に使える

十分にかき混ぜることが前提＝確率が同じであることを利用している

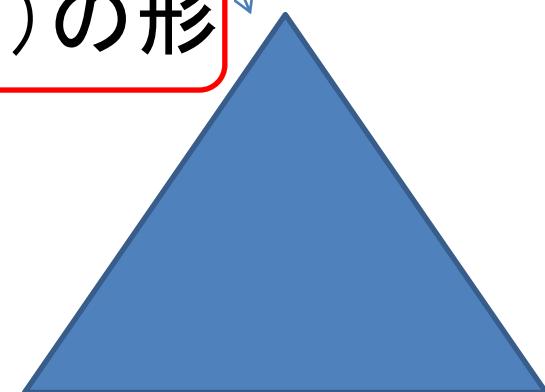
- 標本のデータのばらつき(分布)の形



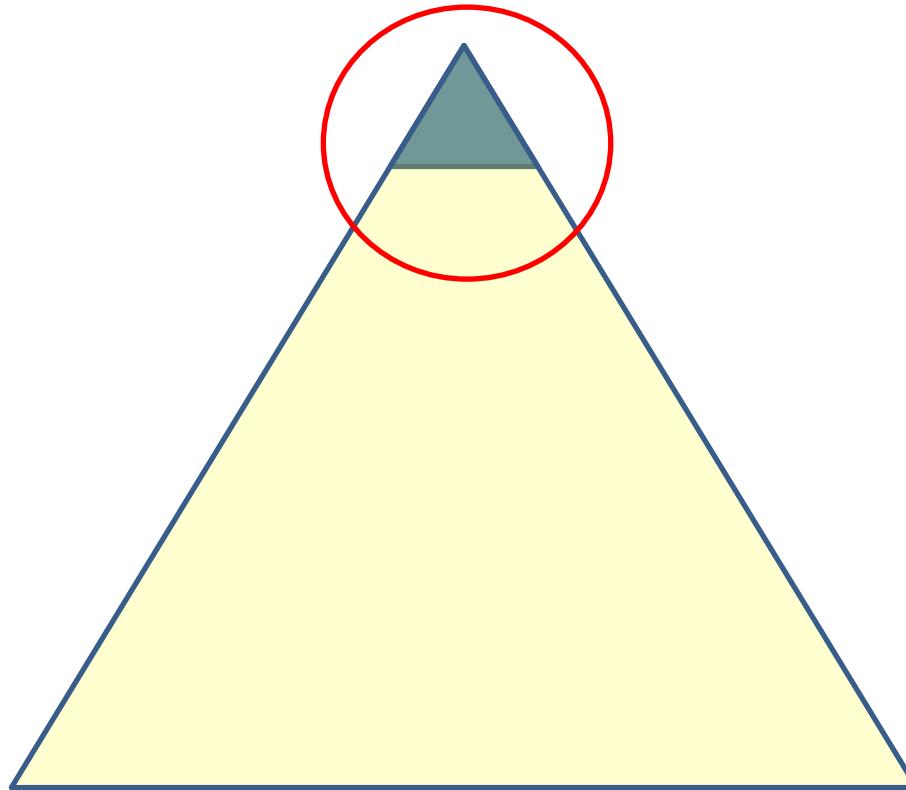
- データの母集団のばらつき(分布)の形

相似の関係と考える

(標本のことしか分からぬ場合でも、母集団の形を推測できると考える)分散だけは、若干大きめに考えておくとする($n-1$)

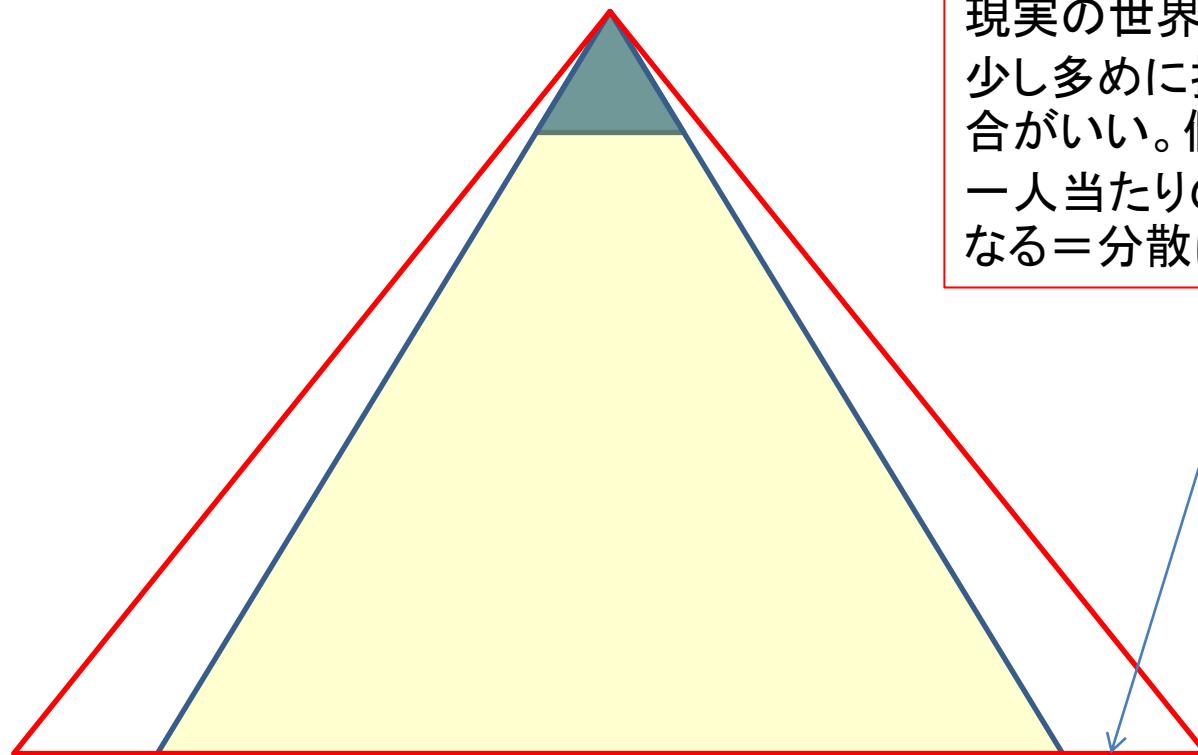


縦(高さ) = 平均 > 甘さ
横(底辺の長さ) = 分散 > 塩味(辛さ)



ただし、よくかき混ぜて、サンプルが全体と同じであるという確率になっていることが前提条件となる。

縦(高さ)=平均>甘さ
横(底辺の長さ)=分散>塩味(辛さ)



現実の世界では
少し多めに推測した方が都
合がいい。個数-1にすると
一人当たりの分け前が大き
くなる=分散は大きくなる

ただし、よくかき混ぜて、サンプルが全体と同じであるという
確率になっていることが前提条件となる。不偏分散とは推
測の限界を踏まえた手口である。

不偏分散

- ・ 平方和を「データ数－1」で割ったもの

サンプリングされたものから作った仮想母集団の
分散だと思ってもいい

これも知っておこう！便利だよ！！

データ1個当たりのバラつき度

- **CV値: 変動係数 (Coefficient of Variation)**
- 単位の異なるデータのばらつきや、平均値に対するデータとばらつきの関係を相対的に評価する際に用いる単位を持たない(=無次元の)数値(すべての現象に使える指標→なぜなら単位がキャンセル(打ち消される)されるから)
- 求め方 **(標本)標準偏差 ÷ 平均**

役割 物事の精度(**安定性**)の指標になる。

例えば 模擬試験の得点のCVが**15%以下**であれば、万が一調子が悪くても、平均点から15%下がった点数くらいは得点できるだろうという予想ができる。

1群の解析からわかること

データの要約
データからの推測

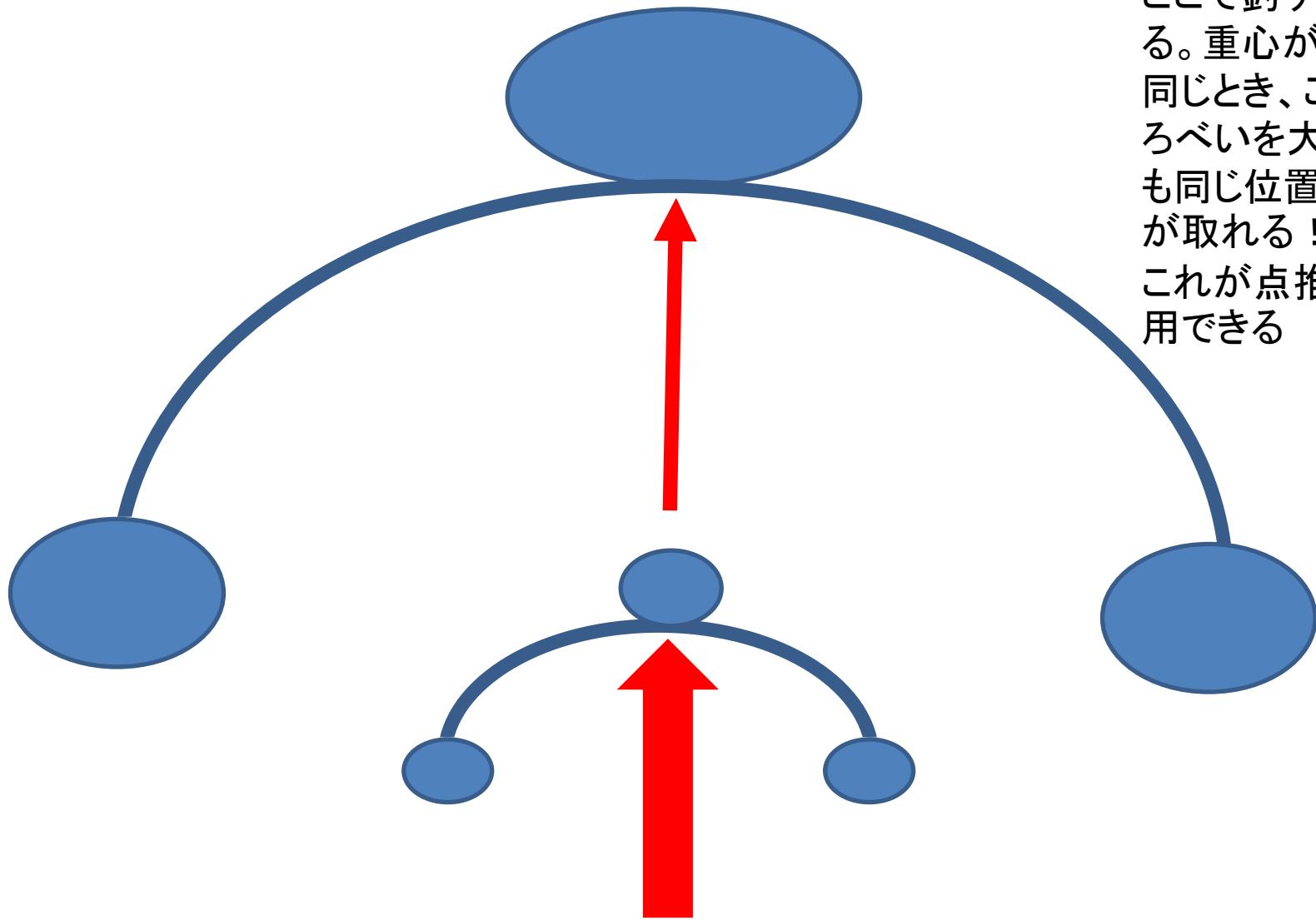
平均と分散からサンプルの△を見出し、
母集団の△の形を知ること

母平均と母分散(不偏分散)をよく混ぜた汁(確率を一定にして)から取り出したサンプルから推測すること

ところが、
母平均はサンプルの偏りによって多少ばらつくだろう

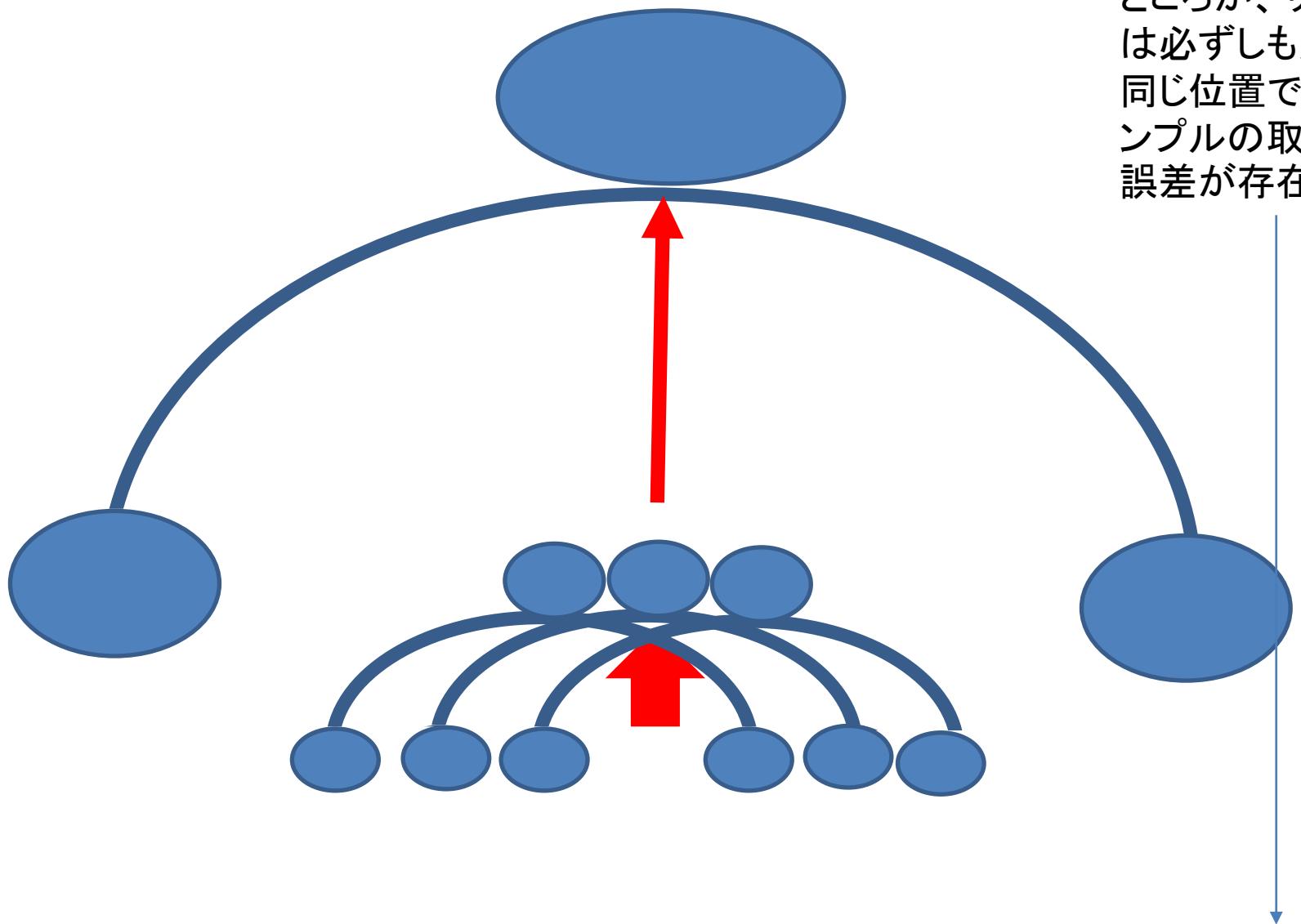
点推定と区間推定

まず平均の取りうる範囲を求めよう
また分散の取りうる範囲を求めよう



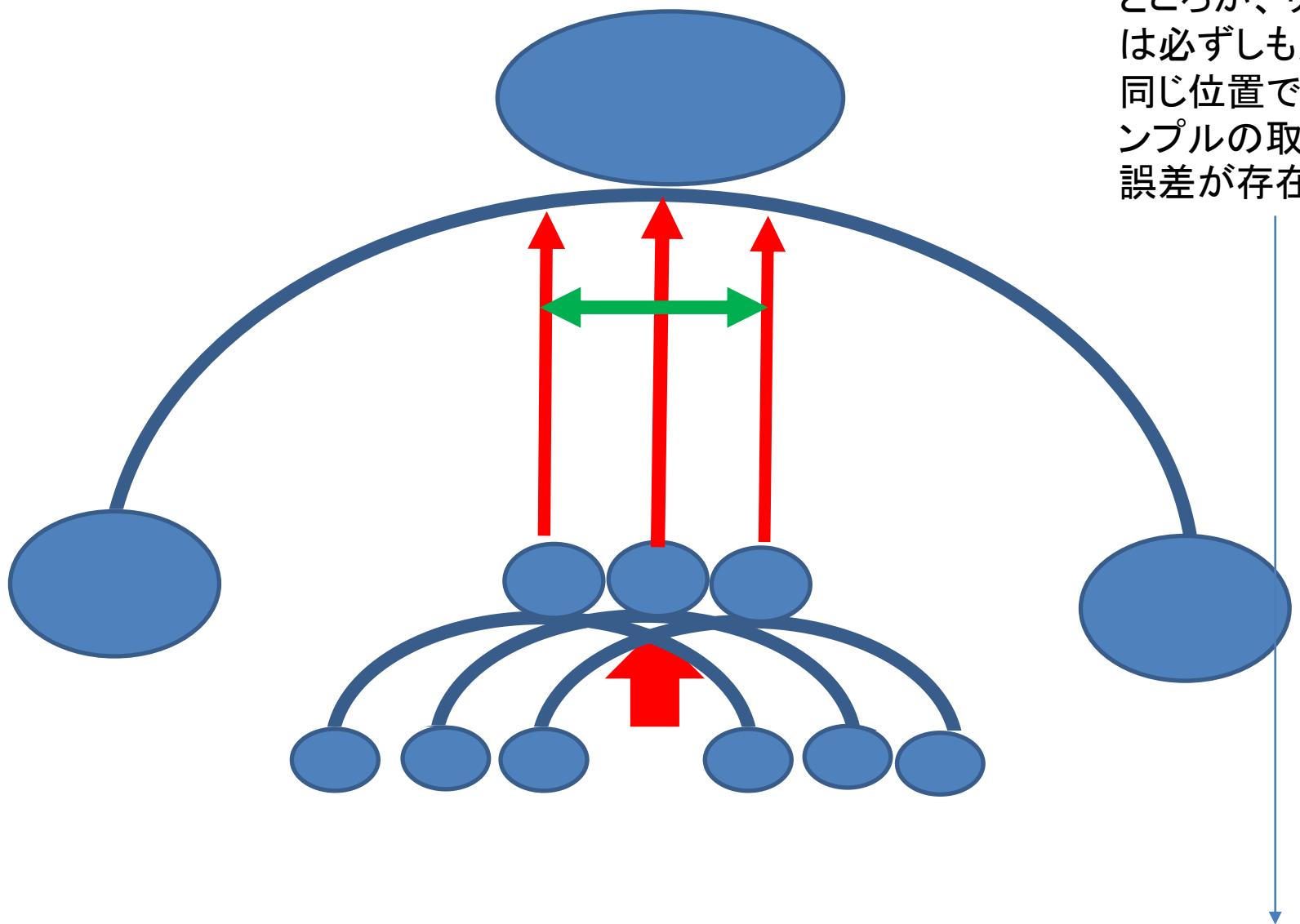
ここで釣り合っている。重心が平均と同じとき、このやじろべいを大きくしても同じ位置で重心が取れる！
これが点推定に応用できる

推定はやじろべいに助けてもらってイメージしよう



ところが、サンプルは必ずしも足元が同じ位置でない（サンプルの取り方に誤差が存在する）

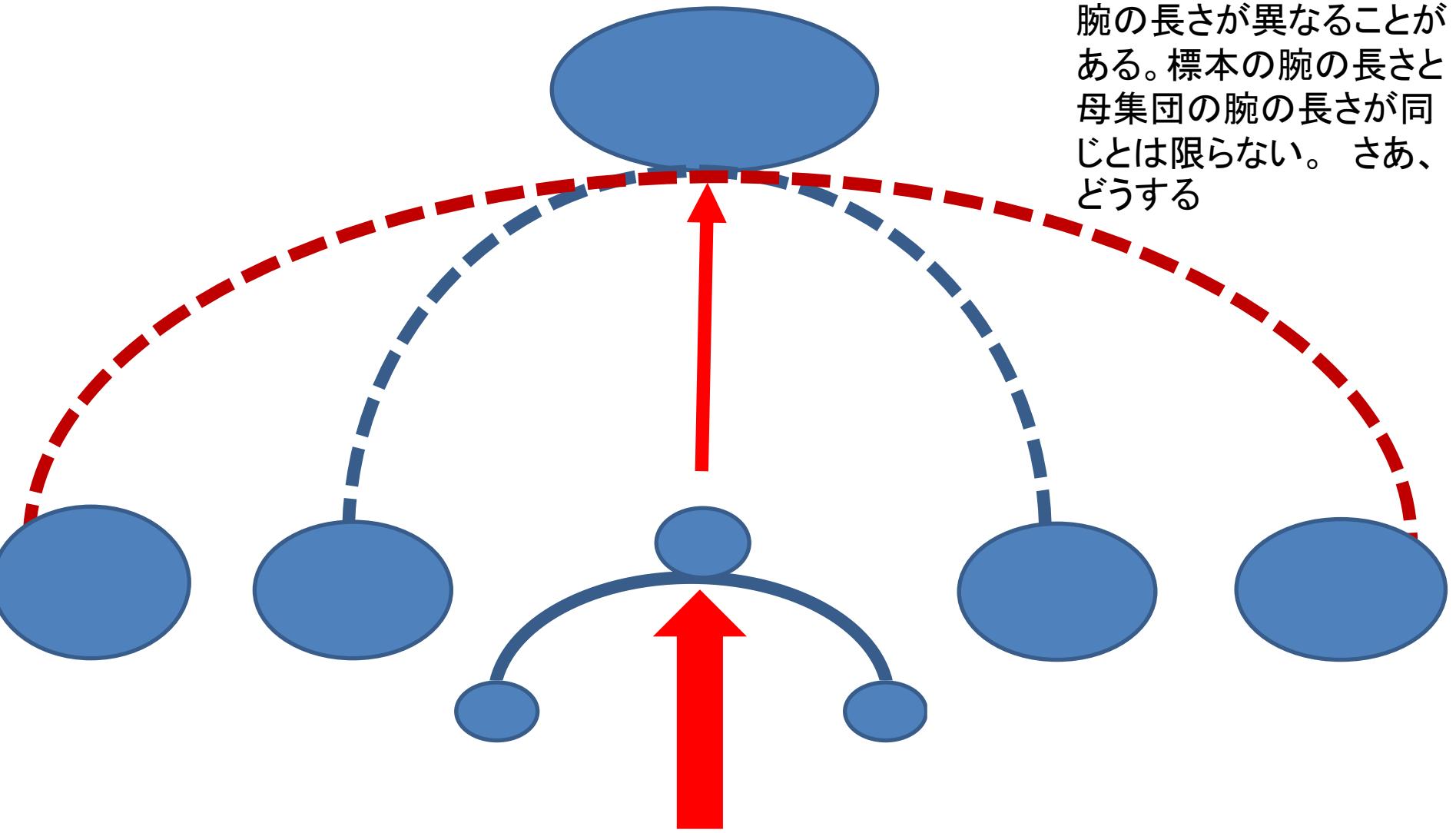
仕方ないので、この誤差を認めて、この誤差の取りうる範囲から、母平均の取りうる位置を推定するのが区間推定



ところが、サンプルは必ずしも足元が同じ位置でない(サンプルの取り方に誤差が存在する)

仕方ないので、この誤差を認めて、この誤差の取りうる範囲から、母平均の取りうる位置を推定するのが区間推定

ところが重心が同じでも、腕の長さが異なることがある。標本の腕の長さと母集団の腕の長さが同じとは限らない。さあ、どうする

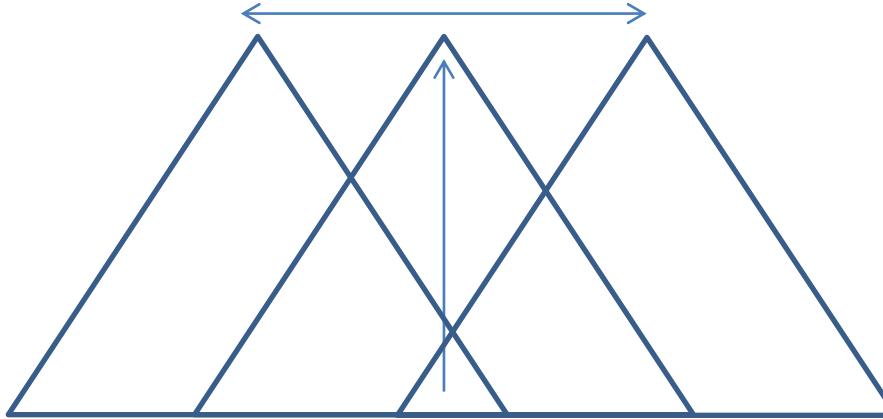


推定はやじろべいに助けてもらってイメージしよう

えっ！ どういうこと…



これを表した代表値が
標準誤差。



ところが、
母平均はサンプルの偏りによって多少ばらつくだろう

点推定：母平均を1つの値で推定すること。

区間推定：母平均のとりうる範囲を推定すること。



すなわち

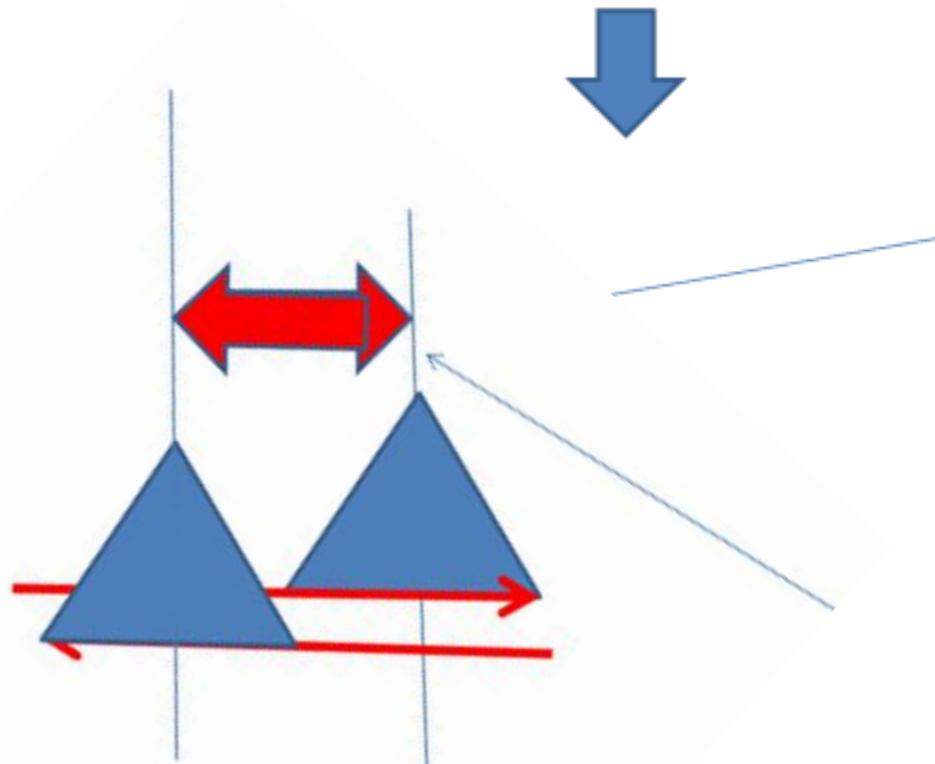
母平均はサンプルの偏りによって多少ばらつくので、その範囲をSDを目安に確率(のばらつきの形)=標準誤差を使ってアウトプットすること。

区間推定

- 一定の確率で母平均が68%の範囲で取りうる範囲は1標準偏差 この範囲を推定
- 一定の確率で母平均が96%の範囲で取りうる範囲2標準偏差 この範囲を推定
- 一定の確率で母平均が95%の範囲で取りうる範囲1.96標準偏差 この範囲を推定

ところが、 母平均はサンプルの偏りによって多少ばらつくだろう

もう少し丁寧に解説します



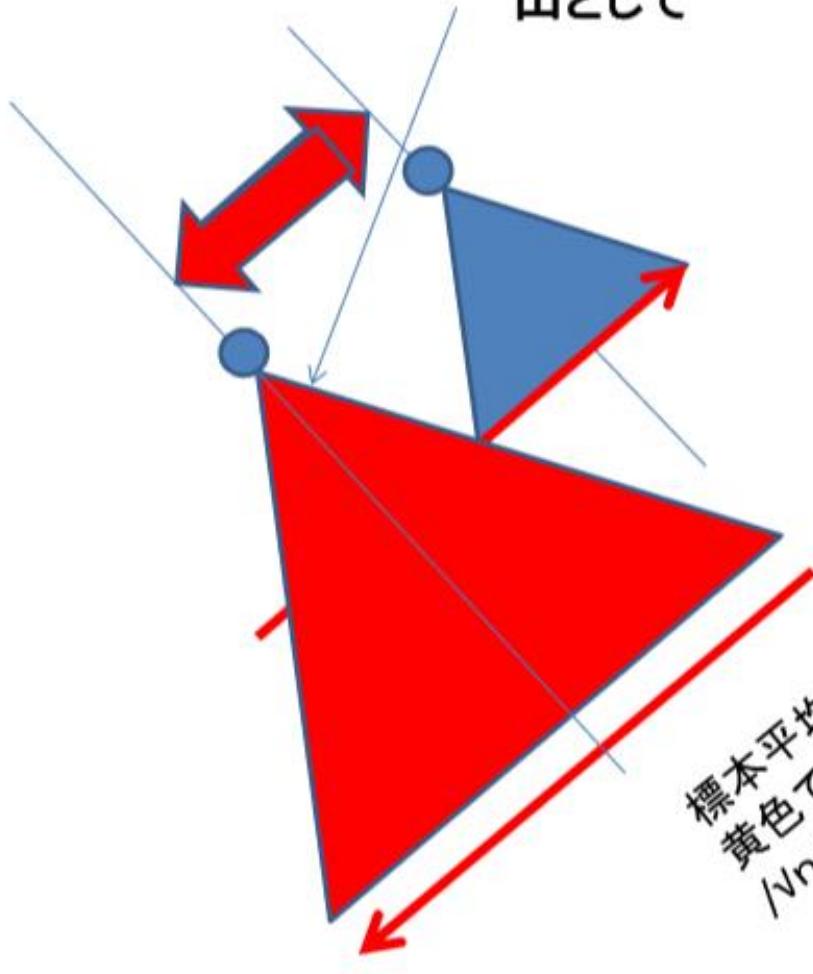
標本平均から得られた母平均の実際は

サンプルの取り方や
測定時の雑な観察
など様々な理由で
真の平均値の周りを
規則的な誤差の範囲
で認められる

これは母集団のデータの標準偏差を個数の平方根で割った値であらわせる=標準誤差という

中心極限定理というんだよ↑

仮に この赤いやつを真の母集団の平均の山として



標本平均と母平均の差が
黄色であらわされる \sqrt{n} の何倍かわかる

これを確率面積を求めるときの拡大縮尺
比率として使えるつ

この面積が代表値の性質ごとに異なって
いるのが統計学の肝だよ

大数の法則と呼ぶんだよ↓

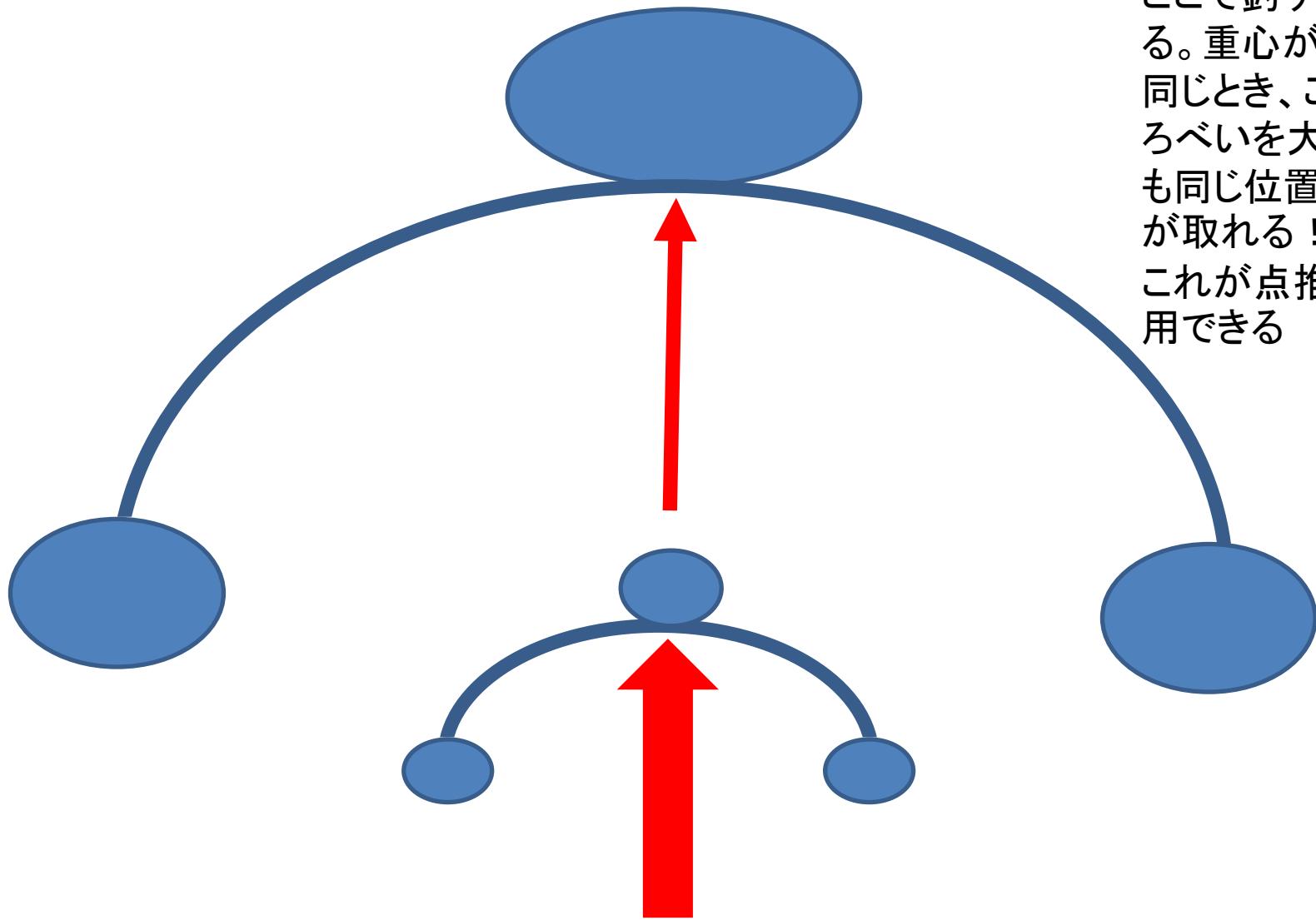
これを何回も繰り返してデータを求めると、まるでサイコロを振っているのと同じと考えることができるんだよ

連續値の統計量であることに注意

Z統計量

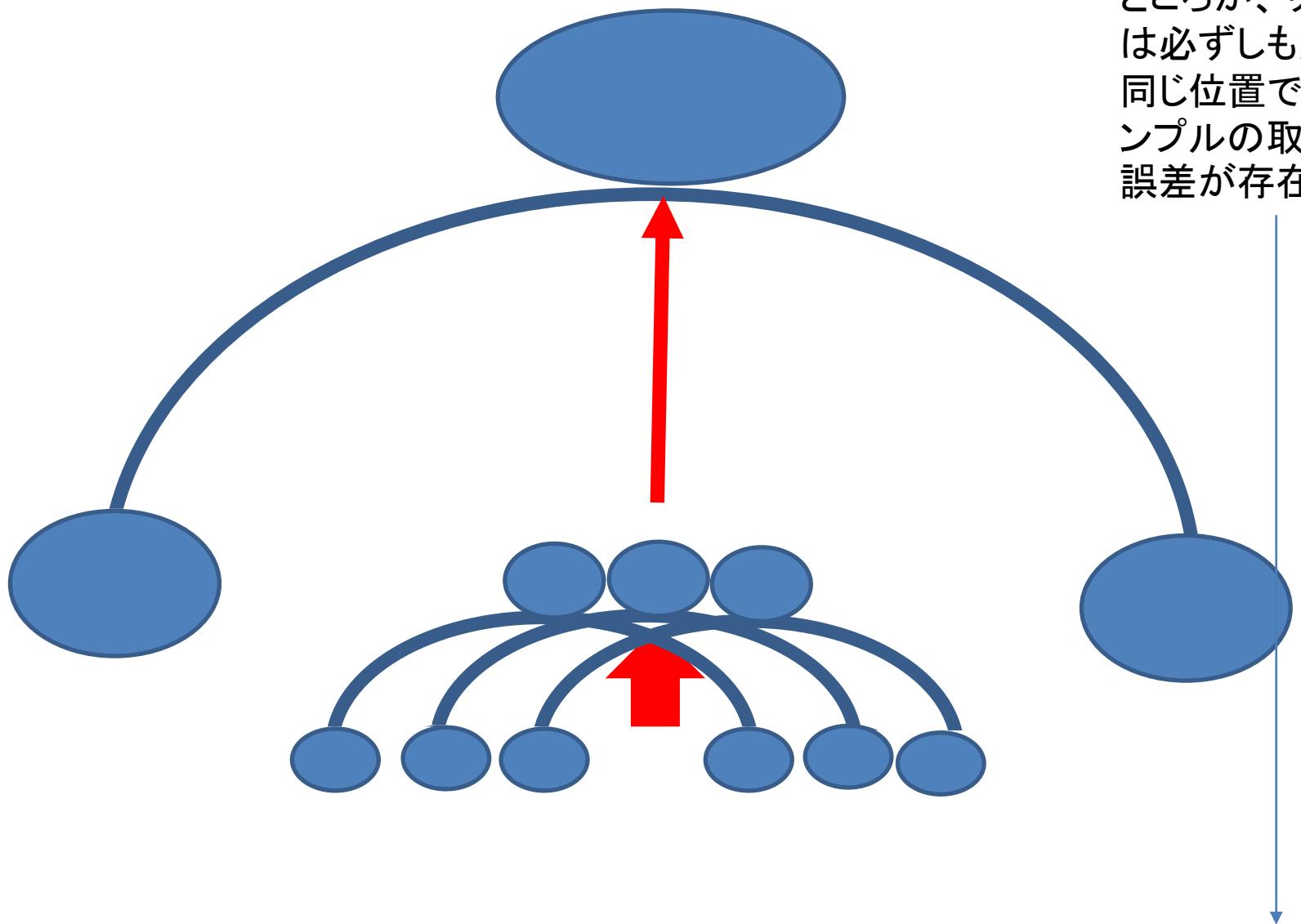
と

t統計量



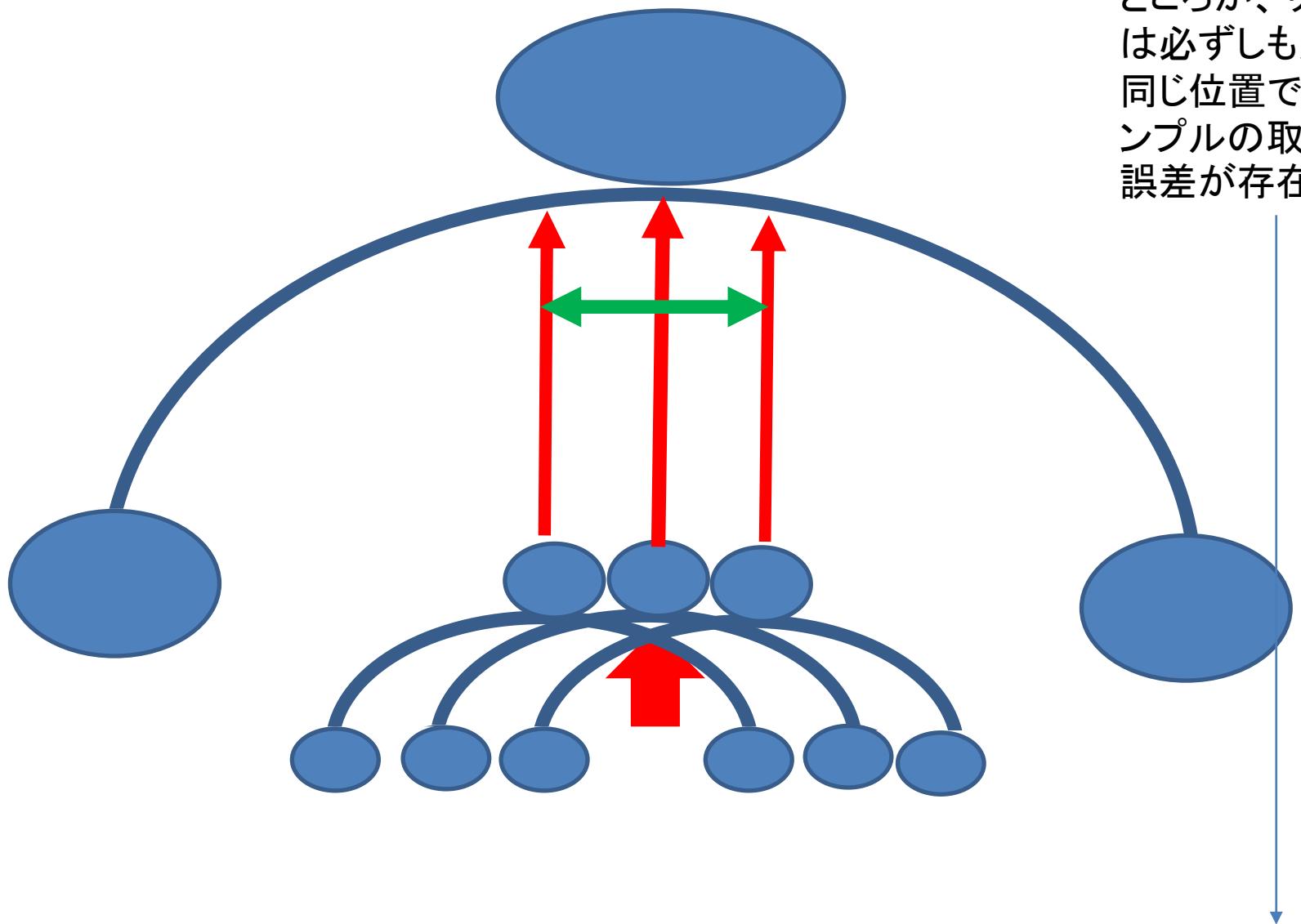
ここで釣り合っている。重心が平均と同じとき、このやじろべいを大きくしても同じ位置で重心が取れる！
これが点推定に応用できる

推定はやじろべいに助けてもらってイメージしよう



ところが、サンプルは必ずしも足元が同じ位置でない（サンプルの取り方に誤差が存在する）

仕方ないので、この誤差を認めて、この誤差の取りうる範囲から、母平均の取りうる位置を推定するのが区間推定



ところが、サンプルは必ずしも足元が同じ位置でない(サンプルの取り方に誤差が存在する)

仕方ないので、この誤差を認めて、この誤差の取りうる範囲から、母平均の取りうる位置を推定するのが区間推定

Z統計量は

母分散が分かっているとき標本平均と母平均の離れ具合が標本分散の平均(=標準偏差で割った値)の何倍であるか表すものである

t統計量は

母集団の分散が不明なとき標本平均と母平均の離れ具合が標本不偏分散の平均(=不偏標準偏差をルートnで割った値)の何倍であるか表すものである*

但し母集団の分散が不明なときに保守的にn-1の標本不偏分散を用いて計算される。

正規分布の確率計算方法に用いるz値

$$Z = \frac{x - \mu}{SD / \sqrt{n}}$$

分散はn-1をつかう

ただし
母集団の特徴が分
かり切っているときに
その一部分は、全体
の何割に該当するか
分かれれば、縮尺拡大
率が分かるので、
部分から全体を正確
に求めることができます
—このときはサン
プリングエラーを無
視すれば分散は母
分散を用いる

ここで μ は母平均 x は標本(部分)平均 母分散が分かっている場合(分散の計算をn
で割って求めるが、標本分散である場合はn-1(自由度)を用いる

テキストでは母平均を μ 標本平均を m と書いて説明するものがある。

そのZ統計量が起きる確率(p)を知る方法

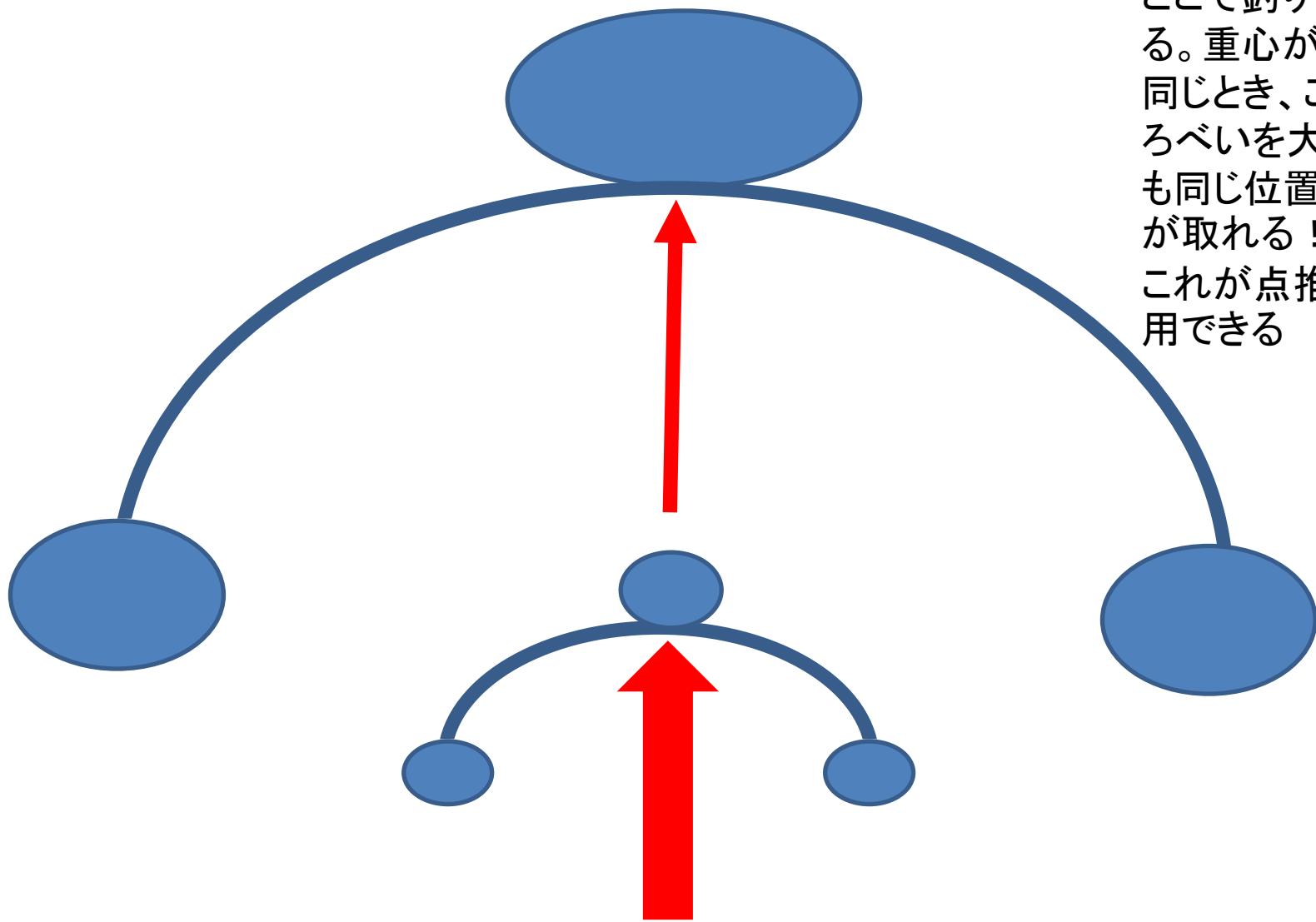
そのデータから得られた情報(平均と分散)から、
そのZ統計量(値)=標準偏差の倍数が正規分布に従うとすると、それが起きうる確率はいくつ
か？

標準正規分布表統計表の見方

標準正規分布表から、確率=求めたZ統計値
の確率の近似値がわかる。

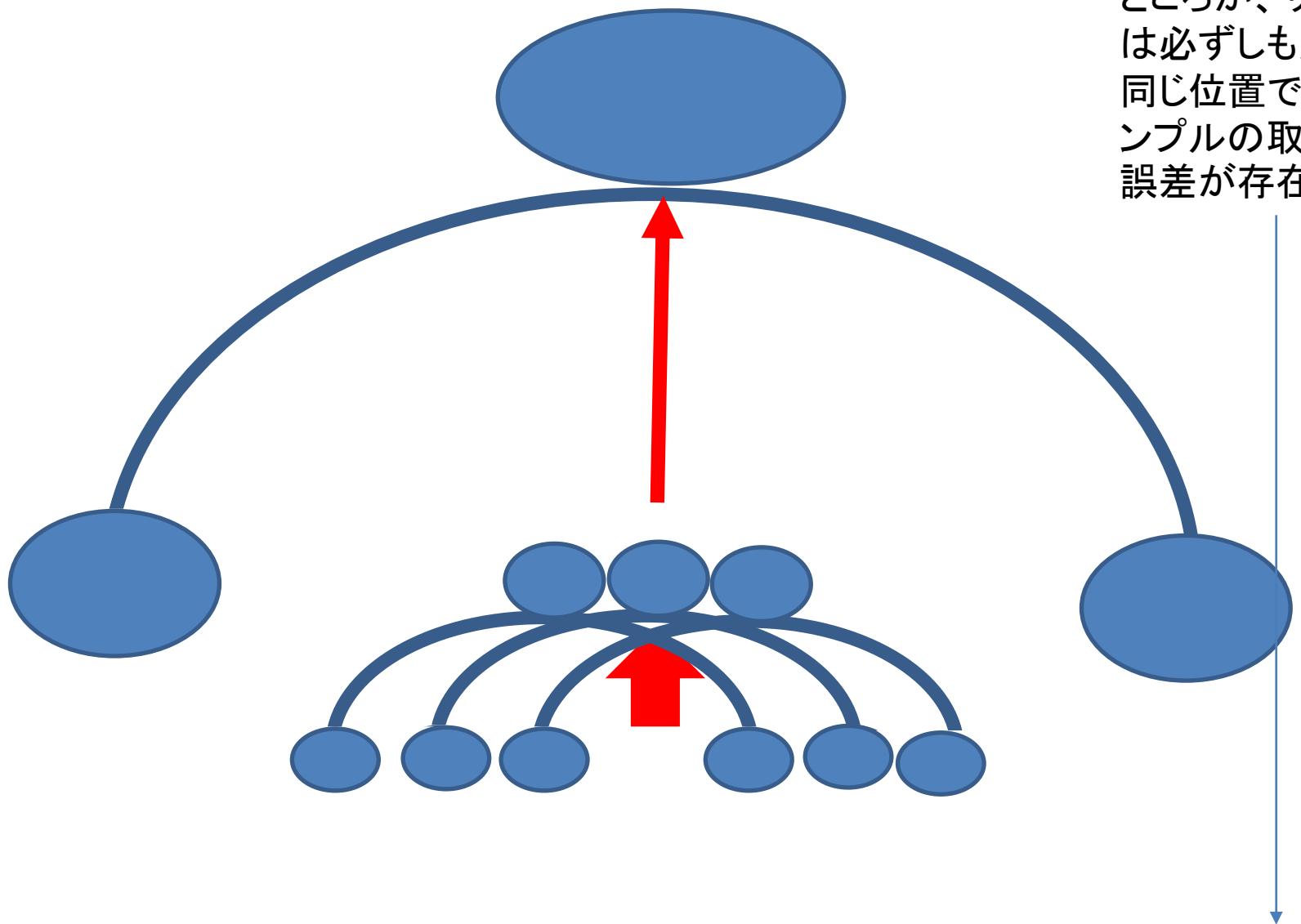
(列はZ値の**小数点第1位**まで、行はZ値の**小数
点第2位以降の値**を表している！)

95%有意水準は1.96



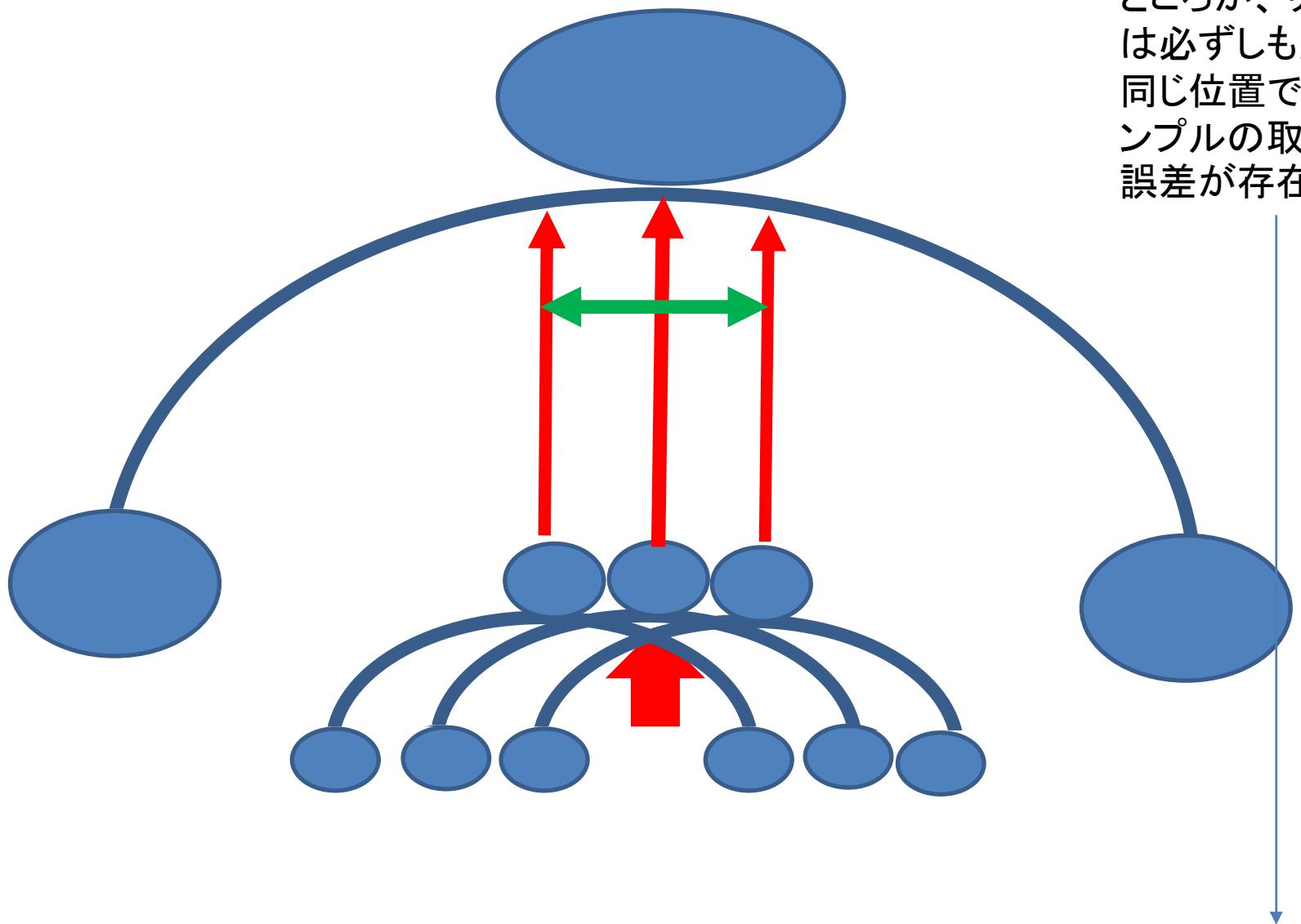
ここで釣り合っている。重心が平均と同じとき、このやじろべいを大きくしても同じ位置で重心が取れる！
これが点推定に応用できる

もう一度やじろべいを使って考える



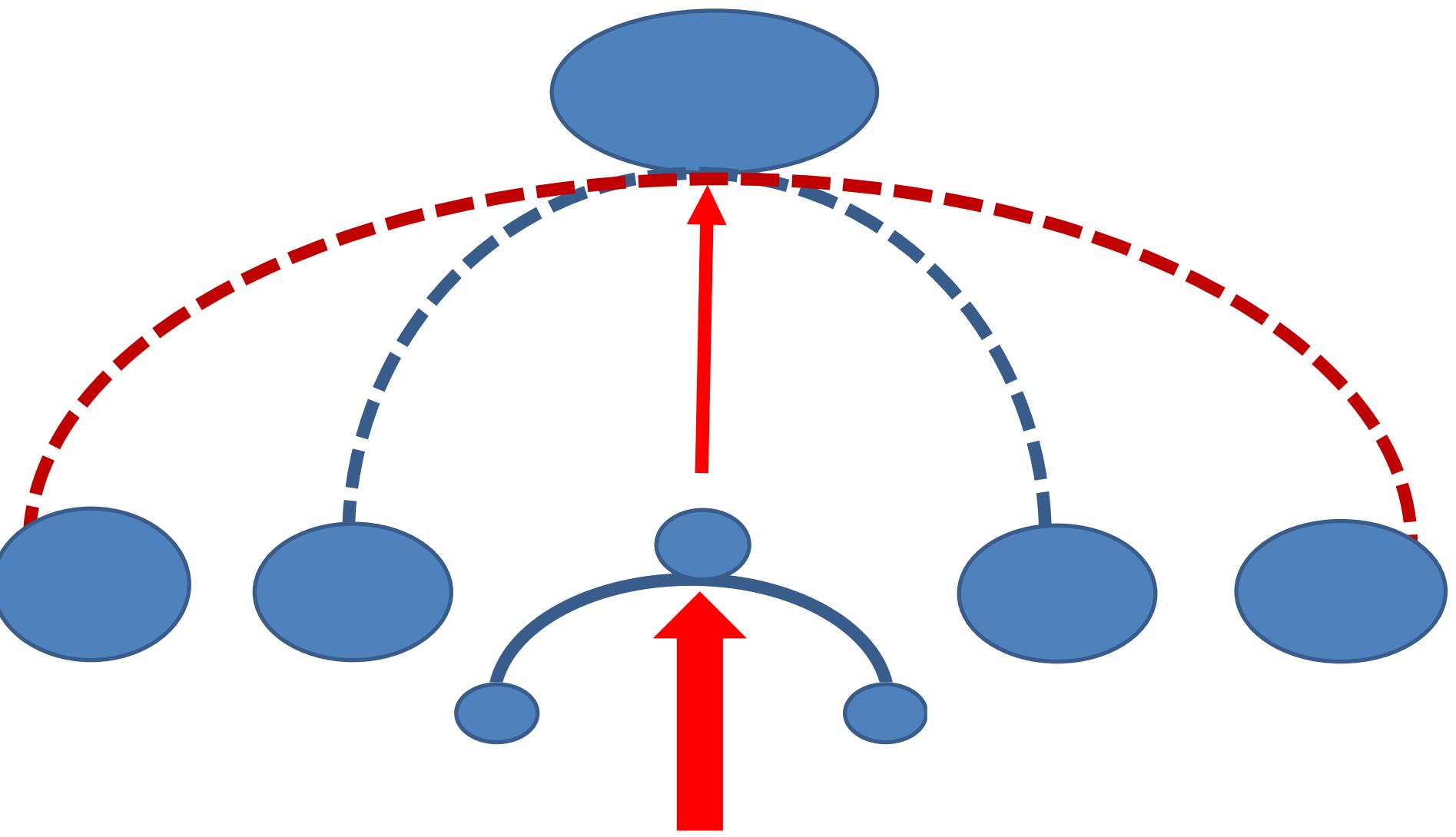
ところが、サンプルは必ずしも足元が同じ位置でない(サンプルの取り方に誤差が存在する)

仕方ないので、この誤差を認めて、この誤差の取りうる範囲から、母平均の取りうる位置を推定するのが区間推定



ところが、サンプルは必ずしも足元が同じ位置でない(サンプルの取り方に誤差が存在する)

仕方ないので、この誤差を認めて、この誤差の取りうる範囲から、母平均の取りうる位置を推定するのが区間推定



ところが重心が同じでも、腕の長さが異なることがある。標本の腕の長さと母集団の腕の長さ(分散)が同じとは限らない。さあ、どうする

母平均の推定に用いるt値

$$t = \frac{\bar{X} - \mu}{SD / \sqrt{n}}$$

不偏分散はn-1に注意

ここで μ が仮想母平均 \bar{X} は標本平均の期待値 不確かな母集団の分散(底辺の長さ)が不明であるときに用いる。

テキストによっては母平均を μ 標本平均を m と書いて説明するものがある。

例数・標本数が30を切った標本から、推定するのが不確かな母集団の分散(底辺の長さ)が不明であるとき、保守的に誤差を推定する方法がt統計量である。Z統計量の分母の計算に異なるものを用いる。すなわち、SDを更にnの平方根で割ったやつを用いる。

一言でいうと

t統計量は

標本平均と母平均の離れ具合が標本誤差 = 標本分散の平均(=標準偏差をルートnで割った値)の何倍であるか表すもの。母分散がわからないときに、仮想母分散を標本から得られた標本誤差を応用して推定する考えればいい。(主にn=30未満の場合に適応する)

なんと、この何倍かを示す値は仮想母平均からこの不偏的標準偏差によって得られた仮想母分散の距離(横軸上の数値)が平均から1離れている時、確率密度関数の値(=確率と等しい)が片側34% (平均を0として例えば正の方向=右側)の面積を示す。同様に1.96の時は47.5%を表すことになる。ただしnが30以下の時、自由度に応じてt分布曲線の形が変わるため、t分布表を使って95%有意水準の値を求めることになるのだ。

そのt統計量が起きる確率(p)を知る方法

そのデータから得られた情報(標本平均と不偏標本分散)から、そのt統計量(値)=標準偏差の倍数、がt分布に従うとするとそれが起きる確率

t分布表の見方

× 軸とt分布曲線に囲まれた確率密度=求めたt統計量の確率の近似値がわかる。
(列は自由度($n-1$)、行は知りたいp値(α と示されていることがある)

自由度とは席とりゲームで勝負がつくのは、人数分から1人分ずつ外していくと、鬼が1人づつ決められるようなものだと思うことにしよう。例えば4人のメンバーがいて、3人まで分かれば、残りは自動的に決まってしまう(いちいち4人呼ばなくても、3人呼んだ時点で、残りの人選は決まっているということだ、自由がなくなるんだね

平均 $\mu=50$ 、分散 σ^2 の正規分布において
 x が65以下になる確率を求める
10²(標準偏差 $\sigma=10$)の正規分布は

平均 μ 、分散 σ^2 (SD²)の正規分布の場合、 x が x 以下になる確率 p は先の z の式で x を標準化して z に変換し、 $p(z \leq z)$ に対応させればよい

これは $x \sim N(50, 10^2)$ $Pr[X \leq 65]$ と表すことができる
 $65 - 50 = 15$ $15/10 = 1.5$ $Pr[Z \leq 1.5] = 0.933$

同様に x が35以下になる確率は $Pr[X \leq 35]$

$35 - 50 = -15$ $-15/10 = -1.5$ $Pr[Z \leq -1.5] = 0.067$
 $Pr[Z > 1.5] = 1 - Pr[Z \leq 1.5] = 1 - 0.933$

このようにどのような正規分布であっても標準化により標準正規分布に変換すれば任意の範囲の確率計算を行うことができる。

この確率の値をもとめることで、偶然性と比較して、この事象の成立する確率がデタラメでも生じる確率(=危険率 p という)を表すと考える

この時の確率密度分布曲線の形は、二項分布が基本となり、繰り返し数が多いとき(経験的に30回以上とされることが多い)、正規分布に相似することが知られている。

Z統計量の考え方をつかって…

母平均の値を求めることを**点推定**という

母平均のとりうる範囲を求めるのことを
区間推定という

重要: 母平均は標本平均とほぼ一致するらしいので、そのまま使えるが、母分散はいったいどうなっているのか、分からぬ状況で、それでも標本の形も母集団の形も、確率密度関数という設計図(=方程式)でほぼ再現できると考えれば、その方程式を利用すれば、ある程度、標本の性質から母集団の様子を予想できるよね。知りたいことのうち、分かっているものと分かっていないものをはっきりさせて、計算していくと、答えが見つかる

標本平均X、不偏標準偏差SD、個数nから推定される母平均μの取りうる範囲を求める式

95%信頼区間上限値μ

$$+ (SD / \sqrt{n} \times 1,96) + X$$

95%信頼区間下限値μ

$$- (SD / \sqrt{n} \times 1,96) + X$$

例題1

ある出来事がとりうるデータとして下のデータが得られた。

このデータが標準正規分布に従うと仮定した場合の母平均の95%信頼区間を求めてください。

$$\{3, 5, 6, 2, 7, 5\}$$

例題2

次の数値が標本として得られた。

このデータがt分布に従うと仮定した場合の母平均の95%信頼区間を求めてください。

$$\{3, 5, 6, 2, 7, 5\}$$

例題3

次の数値が標本として得られた。
このデータの母平均の95%信頼区間を求めてください。

$$\{3, 5, 6, 2, 7, 5\}$$

例題2

次の数値が標本として得られた。

このデータがt分布に従うと仮定した場合の母平均の95%信頼区間を求めてください。

$$\{12, 10, 16, 20, 17\}$$

2群の解析が必要な場合に使う考え方

(群=集団=複数データ)

1群の解析からわかること

データの要約

データからの推測

平均と分散からサンプルの△を見出し、
母集団の△の形を知ること

母平均と母分散(不偏分散)をよく混ぜた汁(確率を一定にして)から取り出したサンプルから推測すること

1群の解析からではわからないこと

データ間の関係

データからもうひとつのデータの予測

相関や回帰の関係の有無を判断することはできない

2群の解析からわかること

データ間の関係

データからもうひとつのデータの予測

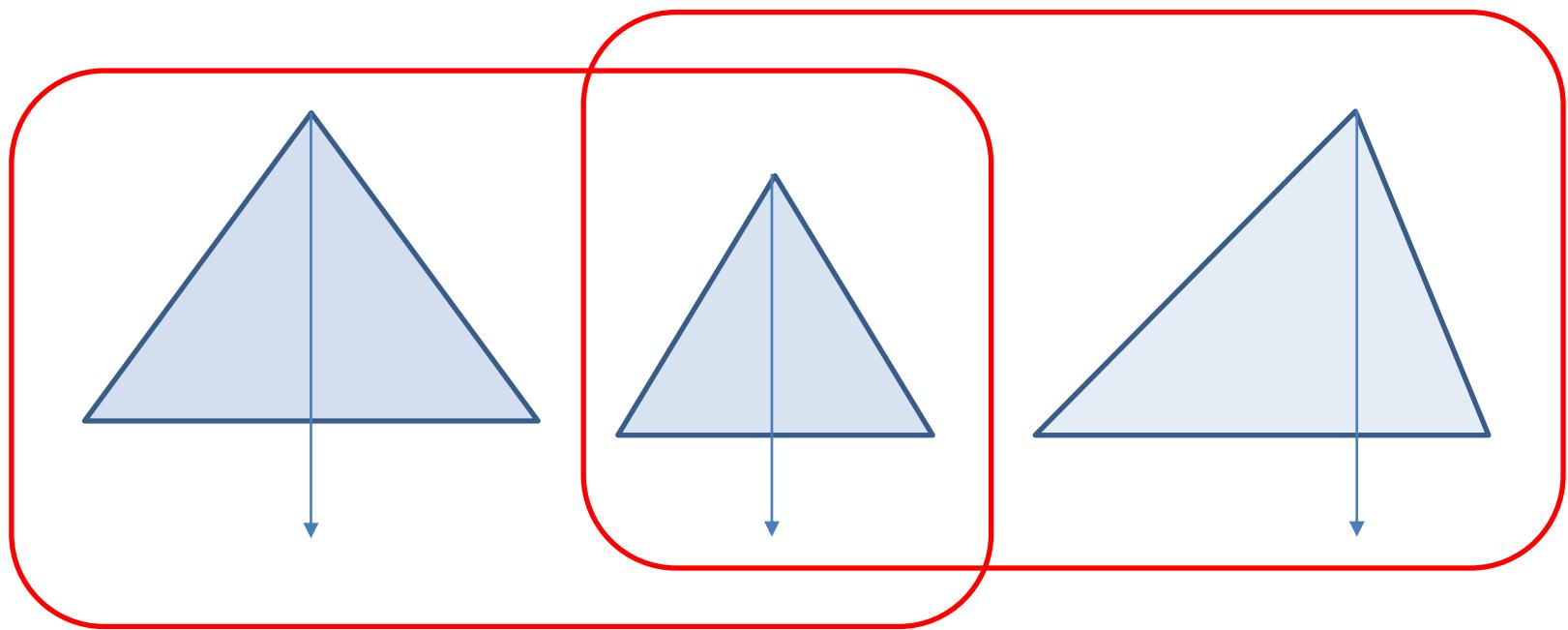
相関や回帰の関係の有無を判断することができる。

相関と因果関係は異なる

相関は両想い 回帰は片想い 原因が必ず
結果の前に生じていることが因果関係の第一歩

2群の解析からわかること

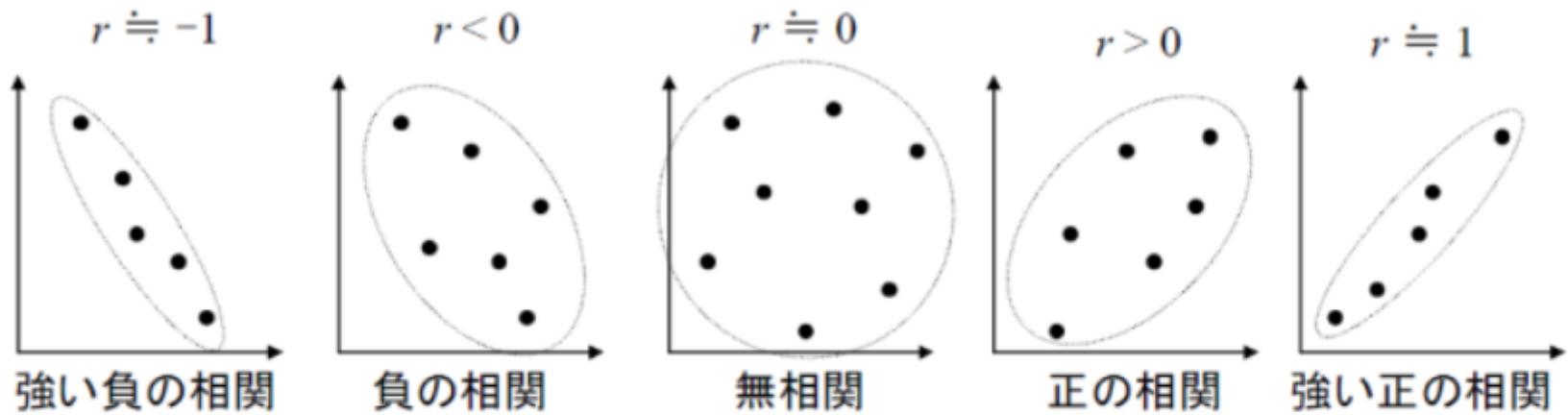
2群のデータの相同性・相違性を判断することができる



相関係数の求め方

相関係数のイメージ 2群のデータをx、y座標上に点描する =散布図という(これを調べる)

散布図の特徴と相関係数の関係は下図のようになる。



相関係数は、だいたい下表のよう評価される。

r	評価
0.0~±0.2	ほとんど相関がない
±0.2~±0.4	弱い相関がある
±0.4~±0.7	相関がある
±0.7~±1.0	強い相関がある

r (AとBの相関係数) =
(AB偏差積の平均 =) 共分散/
Aの標準偏差 × Bの標準偏差

$A_i B_i$ の共分散 = A_i の偏差 × B_i の偏差 この偏差平方和の平均のこと

A	Aの平均	Aの偏差	平方	平方和	分散	B	Bの平均	Bの偏差	平方	平方和	分散	偏差積
1	2.5	-1.5				3	4.5	-1.5				
2		-0.5				4		-0.5				
3		0.5				5		0.5				
4		1.5				6		1.5				
5		2.5				7		2.5				

相関係数の求め方

STEP1 2群のデータ のそれぞれ 個数を数える>総和を求める>平均を求める
>偏差を求める>平方和を求める

>ぶんぶんぶん 平方和の平均を求める(不偏分散ならn-1)
>ルートをとってぶんぶんぶん 標準偏差を求める

STEP2 2群のデータの順番を意識する。

>同じ順位のものの偏差を掛け合わせる=これを偏差積という

>偏差積の総和を求める

>偏差積の総和の平均を求める(nで割る)

>これを共分散という

STEP3 分子に共分散 分母に2群のそれぞれの標準偏差を掛け合せたものを置く>これが相関係数r

>相関係数は2群のデータの回帰係数に等しい。

>この直線上にデータが存在する率=一致率= r^2

例題

次の2群のデータの相関係数を求めてください。

A{1,2,3}

B{2,3,8}

母比率の推定

二項分布の性質の利用

正しくはt統計量と同じですが、このように覚えておくと
忘れませんよ

$$P\text{統計量} = \frac{P - R}{\sqrt{(V/n)}}$$

Pは母比率 Rは標本比率

ここでvは標本比率の不偏分散=R(1-R) 二項分布の分散による
ちなみに期待値はnR、分散はnRP. -> N(1-R)*R

標本比率Rの見当がつかない場合でもR(1-R)は1/4以下になる
 $F(x) = x(1-x)$ の $0 < x < 1$ の最大値は1/4になる

よく見るとZやt
と同じ構造

分子が平均値の
差ではなく**比率の
差**になっている

95%信頼区間上限値 P

$$+ \left(SD / \sqrt{n} \times 1,96 \right) + R$$

95%信頼区間下限値 P

$$- \left(SD / \sqrt{n} \times 1,96 \right) + R$$

例題1

ある地域で上水道のカビ臭さについて住民の意識調査を行ったところ、回答のあった450人のうち200人がカビ臭さが気になると答えた。カビ臭さが気になる人の割合について信頼度95%の信頼区間を求めよ。

n が十分大きいとき、標本の大きさ n 、標本比率 R のとき、母比率 P の信頼度95%の信頼区間は

先の式の通り

A

標本の比率は $R = 200/450 = 0.444$

標本の大きさは $n=450$ であるから、 $\sqrt{R(1-R)/n}$
より0.023

母比率 P の信頼度95%の信頼区間は

$$0.444 - 1.96 \times 0.023 < P < 0.444 + 1.96 \times 0.023$$

$$0.399 < P < 0.490 \quad \therefore 39.9\% \sim 49.0\%$$

一休み

魔法陣を作ろう

1	2	3
4	5	6
7	8	9

この数字の組み合わせを行も列も合計する
と同じ数になるように組み合わせてみよう

揚輝五五図

一休み

魔法陣を作ろう

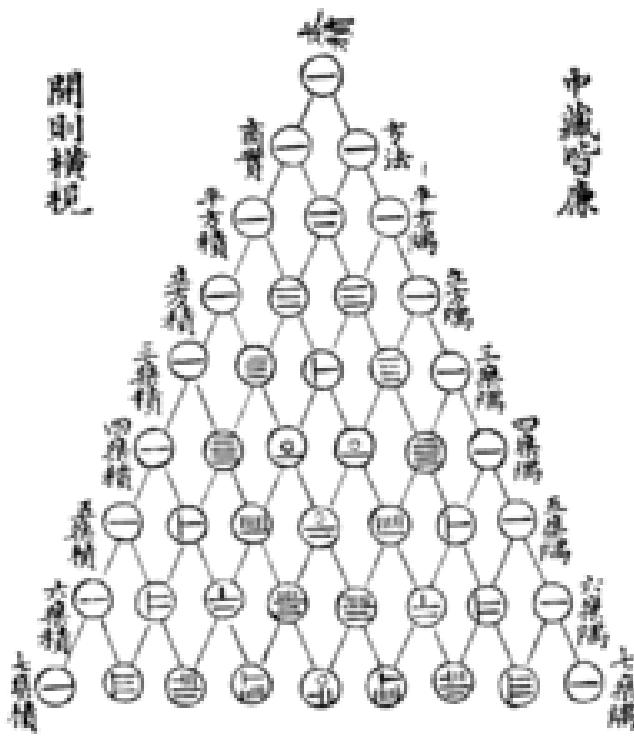
1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25

この数字の組み合わせを行も列も合計する
と同じ数になるように組み合わせてみよう

ヒント 1対点対称を2個の数字の和を26とする

古法七乘圖

開創橫視



一	二	三	四	五	六	七
六	七	一	二	三	四	五
五	六	七	一	二	三	四
四	五	六	七	一	二	三
三	四	五	六	七	一	二
二	三	四	五	六	七	一
一	二	三	四	五	六	七



自然方陣を並べ替えて方陣をつくる。
易換によって不可思議なものが生み出される
易の思想

宋代 3次方陣
孔子以来の落書と結びつく
自然方陣=1から順番に並べられた正方形のこと
5行5列>五次の自然方陣
3行3列>三次の自然方陣

関孝和は奇方を考案した。3次の方陣を三方陣と表した。無限大の方陣作成方法を示した。幾何の問題を数値処理した。(遺題継承と算額)

鶴亀算では解けない高次の問題を高次の未知変数を設定して解く=高次方程式で解くことを考案した。中算から和算が分離した瞬間であった。

3. 方程式

$$x^2 + 6x - 391 = 0$$

を 10 で組立除法したことになる。

その結果、

$$(x - 10)(x - 16) - 231 = 0$$

となる。

$$\begin{array}{r} 1 & 6 & -39 \\ 10] & & \\ \hline 1 & 16 & -231 \end{array}$$

点字が導入される以前は、文字をいかにして子どもたちに獲得させるかが課題となりました。古河がまず着想したのは、凸字・凹字の触読や、手のひらや背中に書かれた文字の認知から書字に導く方法でした。古河は、深い洞察力で盲児や聾児を観察し、子どもたちが必要とするものは何かを考え、独創的な工夫を凝らして、つぎつぎと教育方法や教材・教具を作っていました。

今日の「自立活動」といわれる分野まで開発、洗練に工夫の限りを尽くしました。

「算木」

横の短いすじは「1」、たての長いすじは「5」を表します。この2本の算木で「0」から「9」までの数が表せ、この算木を並べることで加減乗除ができ、かなりの計算が可能です。ただ、算木は盲教育が始まる以前(江戸時代)から一般に使われていたといわれています。





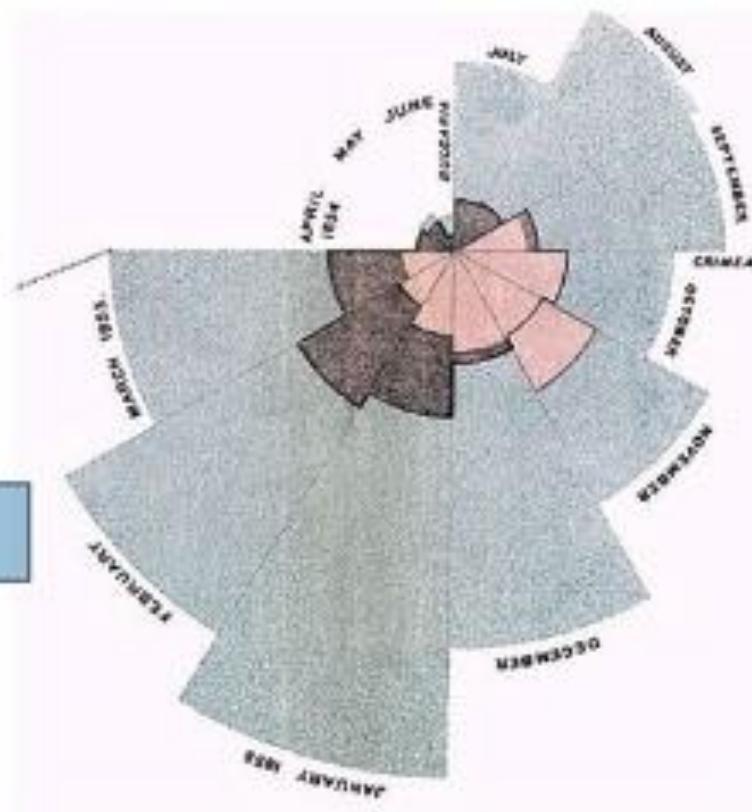
「こはぜ算盤」は現在も授業で使用されています。「こはぜ」とは、足袋のかかと部分をとめ合わせる爪の形をしたものをいいます。

数字や演算記号が符号化されており、その符号がコマに真鍮の鉢や針金で打ち込まれています。「籌(ちゆう)算盤」とよばれる升目の盤にコマをはめ込んで四則から平方根の計算まで可能です。



「まとめるここと」の力

ナイチンゲールは戦争時に
銃弾で死ぬ人(赤/黒)よりも
不潔で死ぬ人(青)が多いと
調べあげて軍の方針を変革



連續値の統計量であることに注意

t検定

t 統計量を求め、
この確率密度を用いて偶然では生じそうもない
平均から離れた地点の値を求め、偶然性(でたらめ)
を尺度(定規のようなもの)として、その値
が偶然で生じていると判断するか、偶然では生
じていないと判断する。

これを t 検定を行うという。

例)

t検定は、「母平均に対する検定」とも呼ばれる。

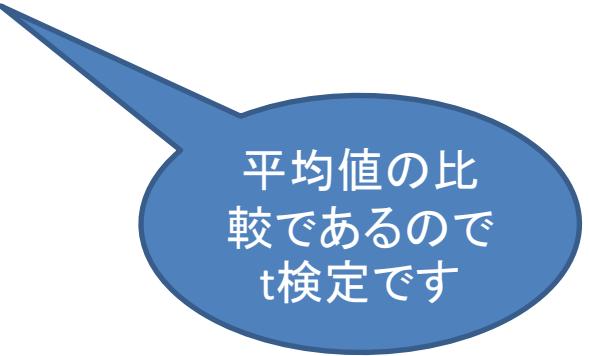
平均値を対象とした検定手法なのだ！

平均値に対して「平均値が0と異なるかどうか」を調べたり「リンゴAの大きさの平均値とリンゴBの大きさの平均値が異なるか」といったグループごとの違いを検定するのに使われる。

対応のあるt検定

「対応のある」とは、例えば「同じ人・物で2回繰り返し計測したときの差を見る」といった場合を指す。

例えば、同じ人を対象として「走る前と走った後で、体温に違いが出るか」といったことを検定するなら「対応のあるt検定」が使われる。



平均値の比較であるので
t検定です

平均値の差の検定:分散が等しい場合・異なる場合

平均値の差の検定とは「同じ学年の男性の身長と女性の身長とで、平均値が異なるか」を調べたり「河口と山の頂で1か月間の気温の平均値が異なるか」を調べたりするのに使われる。

t検定の使い道としては、これが最も多いかも。

なお、2組のデータ(例えば男性の身長と女性の身長など)の間で「データの分散」が異なっていた場合と同じ場合とで、計算の方法が少し変わる。

分散が等しい場合であっても「分散が異なることを仮定したt検定」を行っても問題なし。

むしろ最近は、常に「分散が異なることを仮定したt検定」を行うこのほうが多い。

分散が異なるかどうかの検定

分散が異なるかどうかによって、検定の方法が変わるために、あらかじめ「分散が異なるかどうかの検定」をすることがある。

この検定は「母分散の比の検定」あるいは「F検定」と呼ばれる。

ここで「分散が異なるかどうか」をあらかじめ調べておくことで、最適な手法を選ぶことができる。

もしも、「分散が異なるかどうか」がわからない場合は「分散が異なることを仮定したt検定」をそのまま使うのがセオリー。

F値が3を超える場合は(あくまで目安)

「分散が異なることを仮定したt検定」としてWelchのt検定を行う

平均値の判断において

1群のt検定では、

例えば「このデータの平均値が0と有意に異なるか」といったことを検定する。

平均値の判断において

では、どのような条件を満たせば「このデータの平均値が0と異なるといえる」か。

そして「意味の有る差」が得られたとみなせるか。

そこで「データの平均値が0と異なるといえる3つの条件」を考える。

満たすべき条件は以下の3つ。

データの平均値が0と大きく離れている

データの平均値が信用できる(分散が小さい)

サンプルサイズが大きい

t値

今まで「データの平均値が0と異なるといえる3つの条件」を見てきた。

再掲。

データの平均値が0と大きく離れている
データの平均値が信用できる(分散が小さい)
サンプルサイズが大きい

あとはこの3つの条件を数値で表すことができれば、ひとまずのゴール。

この「3つの条件を数値で表したもの」をt値と呼ぶ。
(t統計量ともいう)

あとはこの3つの条件を数値で表すことができれば、ひとまずのゴールです。
この「3つの条件を数値で表したもの」をt値と呼びます。

$$t\text{値} = \frac{\text{平均値の差}}{\sqrt{\text{分散} \div \text{サンプルサイズ}}}$$

このt値が大きければ、先の3条件のすべてが満たされていることを確認してください。

分散は σ^2 、サンプルサイズはnであらわすのが普通です。
また平均値をμとすると、以下のようになります。

$$t\text{値} = \frac{\mu - 0}{\sqrt{\sigma^2 \div n}} = \frac{\mu - 0}{\sigma / \sqrt{n}}$$

もしも、平均値が50と異なるかどうかを見たいのであれば、以下のようになります。

$$t\text{値}(\text{平均値が} 50 \text{と異なるか}) = \frac{\mu - 50}{\sigma / \sqrt{n}}$$

不偏分散
を使う

注意

サンプル数 the number of samples

(標本抽出回数・群数・標本数)

サンプルサイズ sample size

(1回のサンプリングで取得した個体数のこと・
標本個体数・各群のサイズ)

t値とp値

t値が大きければ「平均値に有意な差がありそうだ」とみなすことができる
ことがわかる。

次の問題は「t値がいくらになれば『大きい』と判断できるか」という基準を
定めること。

3を超えると大きいとみなせるのか、4を超えるとダメなのか、難しい。
そこで、「統計的仮説検定」という枠組みが使われる。

t値を計算すると、p値と呼ばれる値に変換できます。

これが**確率への変換**です。

t値がわかっていれば、p値には(パソコンを使って計算すれば)すぐに変
換できる。

t値が大きくなれば、p値は小さくなります。

そして、p値は基準が定まっています。p値は0.05を下回れば小さいとみなす、と伝統的に決めている。

というわけで、

t値をp値に変換する

t値が大きければ、p値は小さくなる

p値が0.05を下回るくらい小さければ、t値は十分大きいといえる

上記の3ステップを踏むことで、t値の大小判定ができる。

2群のデータをXとYと呼ぶことにします。
種類の違うリンゴなのだと思ってもらって結構です。
これの大きさを各々計測しました。

各々の種類の大きさの平均値を、 \bar{X} バー（Xの上に横線）、 \bar{Y} バー（Yの上に横線）と記すことにします。
Xのサンプルサイズはm、Yのサンプルサイズはn個です。
また2群を合わせた分散を s^2 とします。

$$s^2(\text{2群を合わせた分散}) = \frac{(\sum_{i=1}^m X_i - \bar{X})^2 + (\sum_{j=1}^n Y_j - \bar{Y})^2}{m+n-2}$$

これを使ってt値を計算します。

自由度は
 $m-1 + n-1$
 $=m+n-2$

$$t\text{値(2群・等分散)} = \frac{\bar{X} - \bar{Y}}{s \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n}}}$$

ここにサンプル
サイズの調和平
均を使う

次、行ってみよう！

まず平均の取りうる範囲を求めよう
また分散の取りうる範囲を求めよう

連続値をカテゴリーでくくった数値の統計量であることに注意

Final Fantasy の F

T検定の落とし穴
F値をマークせよ

なぜF値の知識が必要か？

等分散とは、データのバラツキが等しく分散しているということ
それぞれの群の分布の形が似ている具合が、(相似形の利活用だね)重要なので、
妥協しても、まあこれなら、相似的と考えても
いいかーという加減を示している。

t検定を用いる時や、独立2群の差の検定の場合、

実は…二標本t検定には「正規分布である」「等分散である」の二つの条件が必要である。

そのため、**たとえ正規分布していても等分散でなければ二標本t検定を使ってはいけない。**
(という意見が多数を占めていると考えてください)

この等分散かどうかを調べるためにF検定。

二標本t検定をする前にF検定をして等分散であることを確認する必要がある。

もし、F検定で「等分散でない」と検定されたなら二標本t検定ではなくて

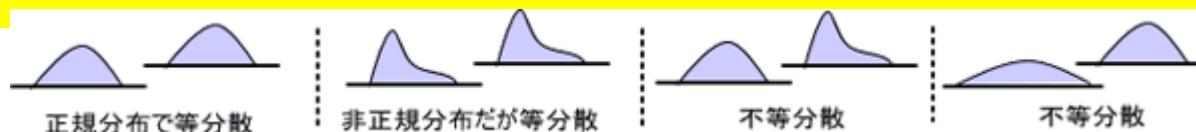
Welch法やMann-Whitney検定(中央値の順番性の検定)で検定しなくてはならない。

(という意見が多数を占めていると考えてください)

・仮説の設定

帰無仮説(H_0)：「2群間の分散に差がない(等分散である)」と仮定する。

対立仮説(H_1)：「2群間の分散に差がある(等分散でない)」と仮定する。



- ・F統計量の確率を求める

最初に、それぞれの群の分散 s_1^2, s_2^2 を計算する。

各群の分散を求めることができたなら、

以下の式によってF値を求める。群のうち分子に大きい数値の方をとる。
(F値の最大化を常にしている)

$$F = \frac{s_1^2}{s_2^2}$$

このとき、自由度は分子の自由度 $df_1=n_1-1$ 、分母の自由度 $df_2=n_2-1$ のF分布に従う。自由度が求まつたらF分布表から F_α を求めることができる。

- ・判定

$1 \leq F \leq F_\alpha$ のとき、 $P > 0.05$ となる→帰無仮説を棄却できない→等分散である。
 $F > F_\alpha$ のとき、 $P < 0.05$ となる→帰無仮説を棄却する→不等分散である。

母分散の取りうる範囲を推定する

どうやるのか！

母分散と不偏分散

ある観測対象全体の集合を母集団(population)と呼び、その母集団の中からいくつかを選んで観測した対象を標本(sample)と呼びます。

いま、標本はm個の観測値(x_1)から成り、母集団はそれよりも大きいn個の観測値(x_2)から成るものとします。ここで、母集団の個の観測値の中で標本に相当する個の観測値のみが実測値であり、残りの $m-n$ 個の観測値は現実には測定しない個々の特性値です。そうすると、母集団のばらつきの度合いを示す母分散(σ^2)は母平均を μ とすると

$$\text{母分散 } (\sigma^2) = \frac{\text{偏差 } (x_i - \mu) \text{ の平方和}}{\text{母集団の大きさ } (n)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (x_i - \mu)^2$$

となります。一方、標本のばらつきの度合いを示す標本分散(s^2)については、母平均(μ)がわからない場合が普通なので、母平均を標本平均(\bar{x})で推定することにすれば、母集団と同じようにして

$$\text{標本分散}(s^2) = \frac{\text{偏差 } (x_i - \bar{x}) \text{ の平方和}}{\text{標本の大きさ } (m)} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2$$

$$\text{標本平均 } (\bar{x}) = \frac{\text{観測値 } (x_i) \text{ の総和}}{\text{標本の大きさ } (m)} = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m x_i$$

となるが、この標本分散は母分散の推定値にはならないことが統計学的に証明されており、次式で示されるような不偏分散($V = V^2$)が母分散の正しい推定値となり得るとされています。ただし、母集団のn個数は標本のm個数に比べて極めて大きく無限に近いもの(このような母集団のことを無限母集団といいます)と仮定します。

標本の大きさがなのに不偏分散の自由度が $m - 1$ であるのは、不偏分散を求める式の中の m 個の観測値(x_i)がお互いに完全には独立ではなく、どれか一つの観測値は他の $m - 1$ 個の独立な観測値と標本平均(\bar{x})から求められるからです。

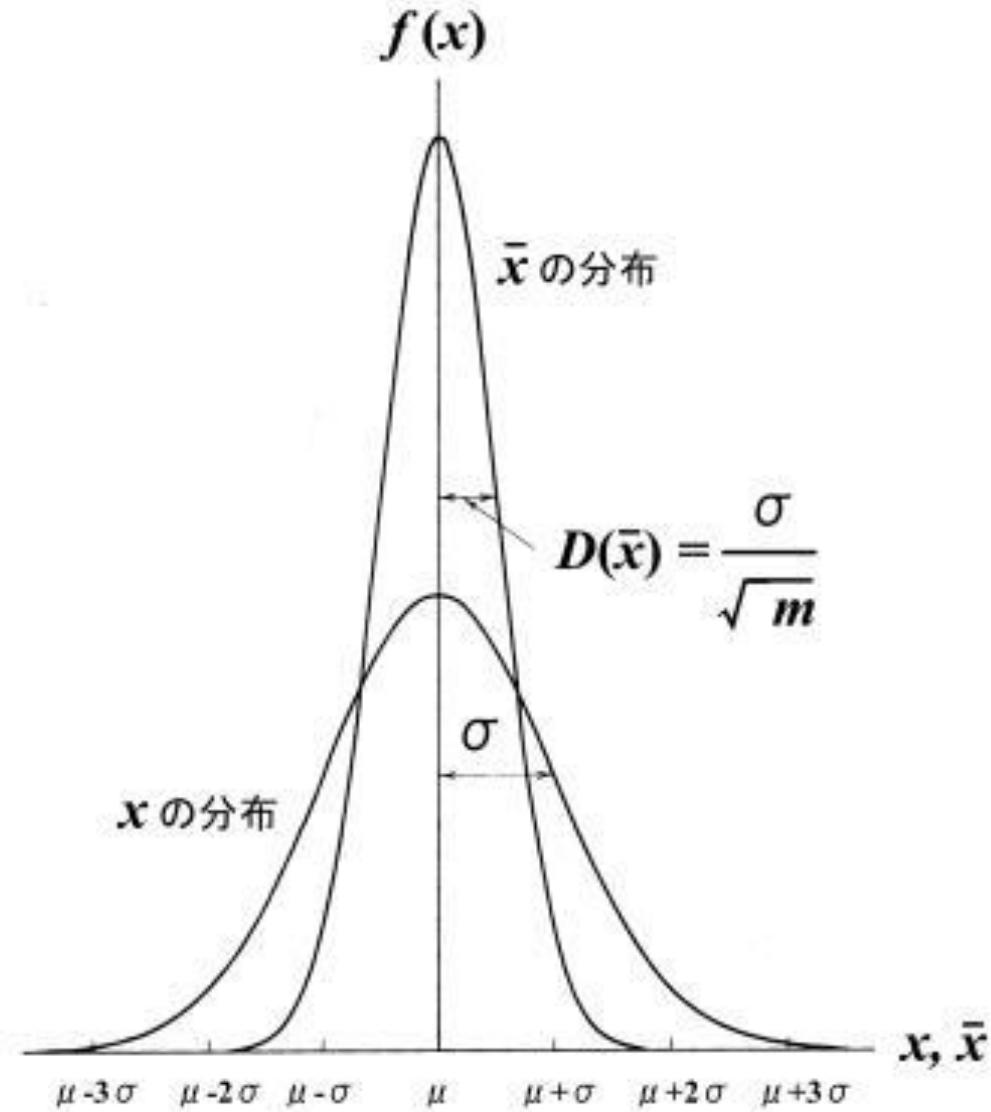
母分散(σ^2)と不偏分散(s^2)の式の中で分母だけがこのように異なるのは一見奇異な感じがしますが、母集団の大きさ n がかなり大きく、また標本の大きさがと同等までに大きくなつた極限では、不偏分散が、母分散にほぼ一致し、母分散の良い推定値となります。

ところで、大きさの正規母集団から大きさの標本を取り出す取り出し方は

$$P_{\text{取り出し}} = \frac{n!}{(n-m)!}$$

通りあるので、標本平均(\bar{x})もそれだけの数だけあることになります

この標本平均(\bar{x})をもとの正規母集団の正規分布曲線の上に重ねて描いてみると下図のようになり、標本平均(\bar{x})が描く曲線も母平均を中心とした正規分布曲線となります。



ただし、その正規分布の分散はもとの正規母集団 $N(\mu, \sigma^2)$ の母分散 σ^2 の $1/m$ になることが知られています。すなわち、標本平均(\bar{x})の期待値、分散、標準偏差はそれぞれ

$$E(\bar{x}) = \mu$$

$$V(\bar{x}) = \frac{\sigma^2}{m}$$

$$D(\bar{x}) = \sqrt{V(\bar{x})} = \sqrt{\frac{\sigma^2}{m}} = \frac{\sigma}{\sqrt{m}}$$

となります。この場合は、母集団がたまたま正規母集団 $N(\mu, \sigma^2)$ であったが、母集団が正規母集団でなくてその確率変数がどんな分布をしていても、**標本の平均の分布は正規分布になることが知られており、これを「中心極限定理」と呼んでいます。**また、平均と分散が有限な確率分布で最も起こりやすい(エントロピー極大の)分布は正規分布であるとされており、これを**「エントロピー極大原理」と呼んでいます**。このように、実際問題としては、確率変数そのものあるいはその平均がつくる分布は一般に正規分布であるとみなしてもよいと言えます。

ところが、もしもとの正規母集団 $N(\mu, \sigma^2)$ が無限母集団($n=\infty$)ではなく大きさ N の有限母集団であった場合には、上記の統計量(期待値と分散)は

$$E(\bar{x}) = \mu$$

$$V(\bar{x}) = \left(\frac{N-m}{N-1} \right) \frac{\sigma^2}{m}$$

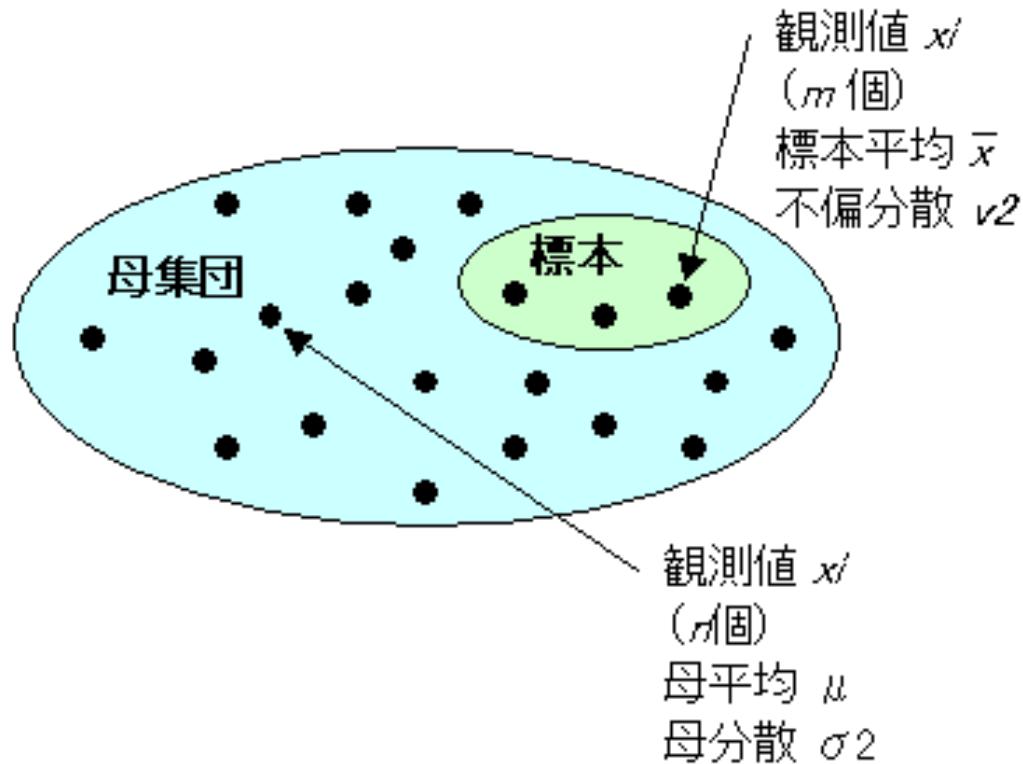
$$\cong \left(1 - \frac{m}{N} \right) \frac{\sigma^2}{m} \quad (N \gg 10 \text{ のとき})$$

$$\cong \frac{\sigma^2}{m} \quad (m/N \leq 0.1 \text{ のとき})$$

この係数 $N-m/N-1$ のことを有限補正(finite population correction)と呼んでいるが、一般にわれわれが標本のサンプリングを行うときには有限母集団の $1/10$ もサンプリングを行うようなことはまずあり得ないので標本平均()の分散は無限母集団からのサンプリングの場合と同じく

$$V(\bar{x}) = \frac{\sigma^2}{m}$$

であると見なして差し支えありません。また、実際の統計処理においては母集団が無限母集団である場合も多いことから、有限補正(finite population correction)が必要になるケースは現実問題としてめったに起こりえないと言えます。

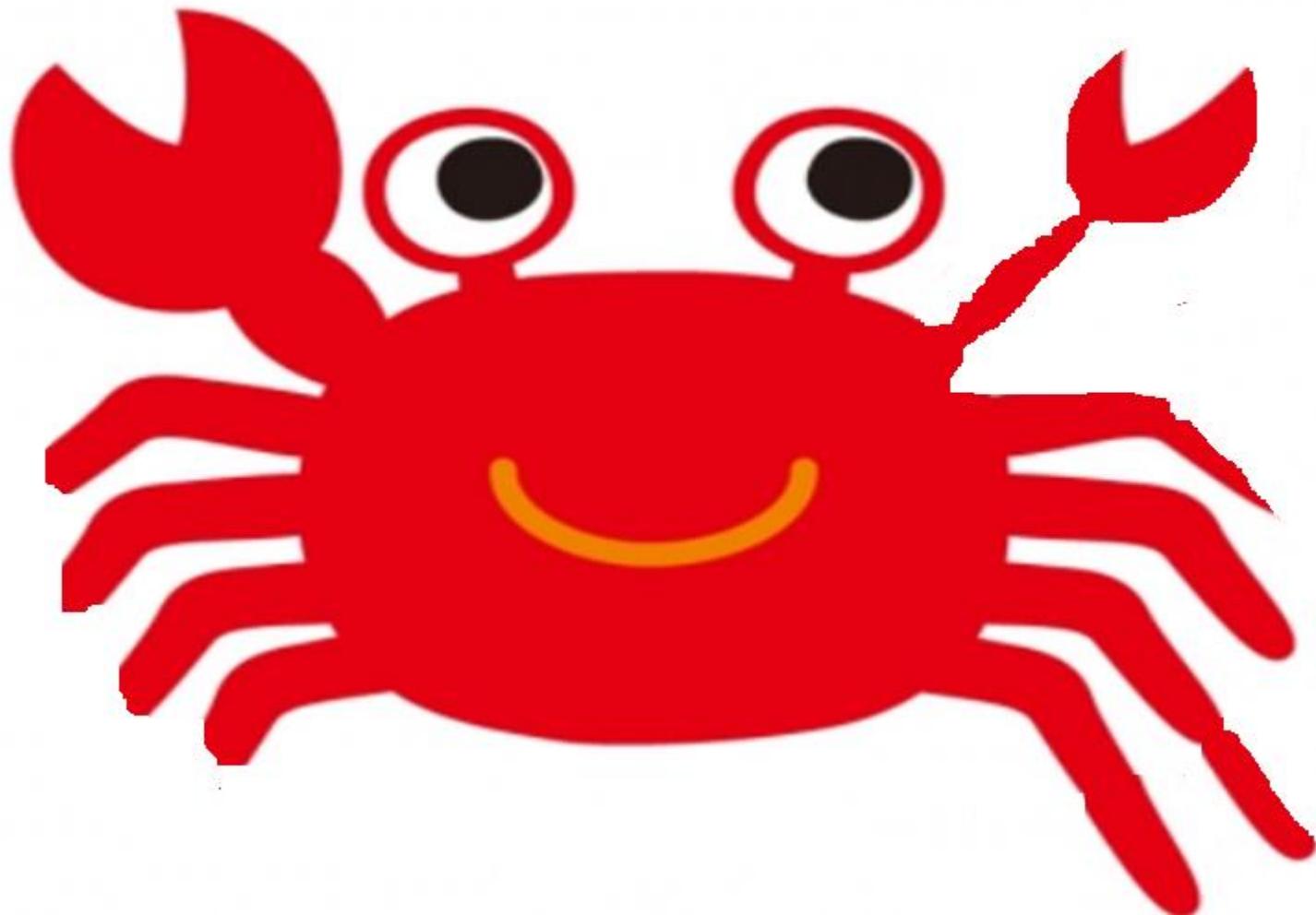


参考サイト:<https://staff.aist.go.jp/t.ihara/dispersion.html>

母分散の 区間推定

**母平均や母比率の推定と同じく
母分散についても区間推定を行うこ
とができる。**

母分散の区間推定は
正規分布やt分布ではなく、
[赤い長方形]分布を使う。



分散は横 横歩きはカイ 2 乗→カ 2 分布
漂うカニは右が長い(非対称)

$$\chi^2 = \frac{(n - 1)s^2}{\sigma^2}$$

母集団が母分散 σ^2 の正規分布に従う時

抽出された標本のサンプルサイズを n 、不偏分散を s^2 とすると、上の式で表される(カイ二乗)が自由度 $n-1$ のカイ二乗分布に従う

分子に自由なサンプルの s^2 と覚えよう

手順1

標本の不偏分散 s^2 を求める
(抽出した標本の不偏分散)

$$s^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2$$

手順2

使用するカイニ乗分布の自由度を決める

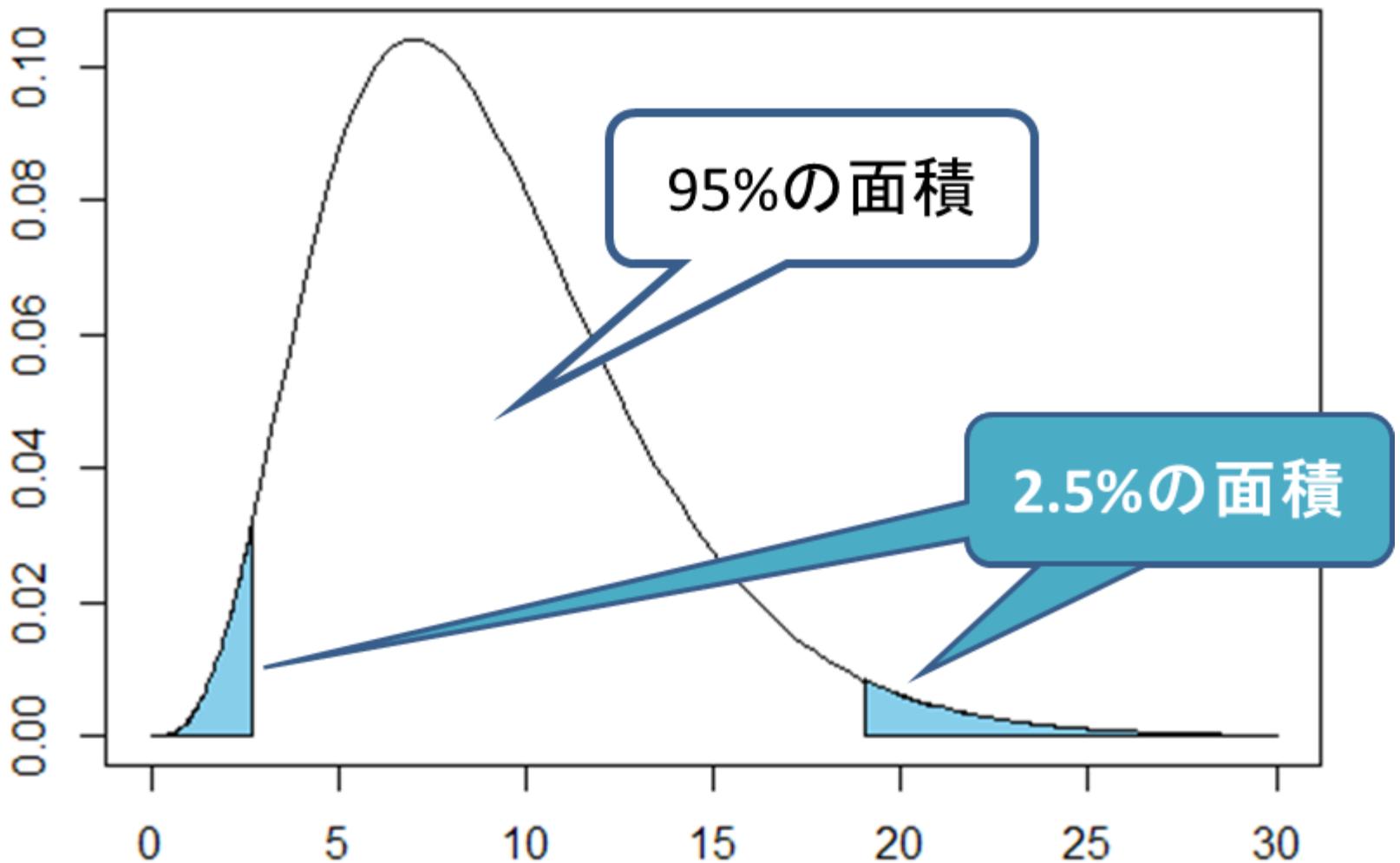
サンプルサイズが n である場合
自由度が $n-1$ のカイニ乗分布を用いる。

手順3

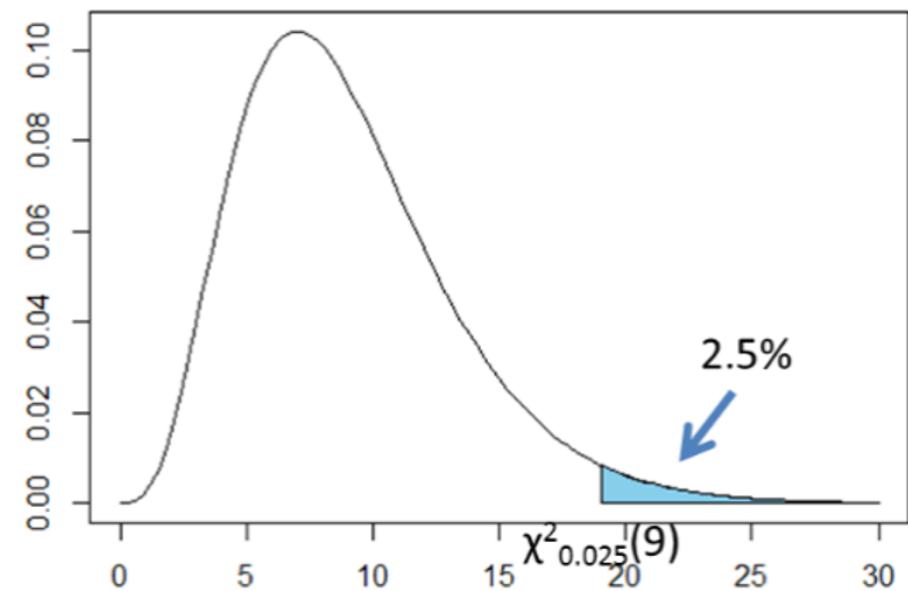
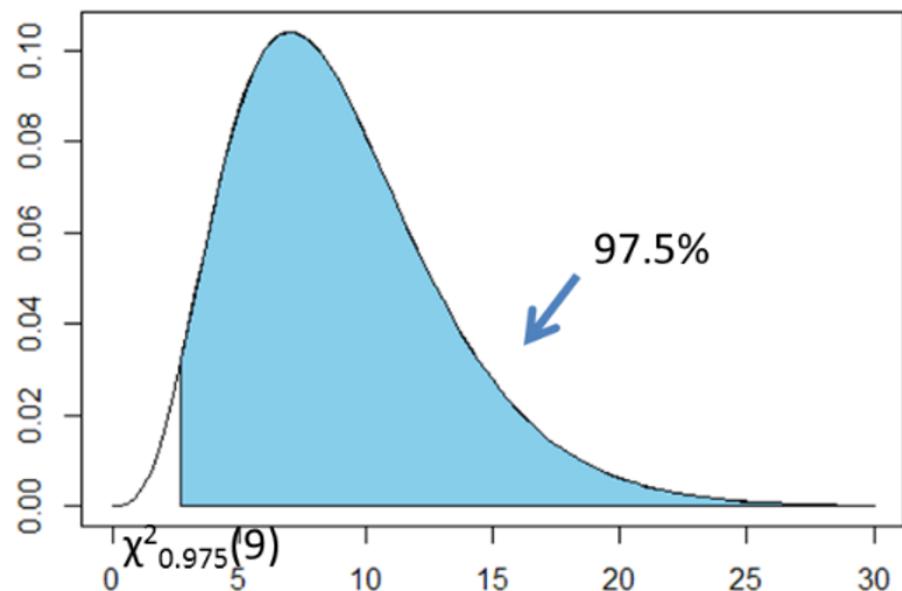
χ^2 統計量 =

$$\frac{(n - 1)s^2}{\sigma^2}$$

の値(偏差平方和を分散で割った値)がカイ二乗分布の95%の面積
(=確率)の範囲にあればいい
(=両端の2.5%の面積の部分の極端な範囲に入らなければいい)
ので、
カイ二乗分布表から自由度n-1における上側2.5%点と下側2.5%点
(=上側97.5%点)を調べる



ただし、カイ二乗分布は左右対称ではないので、上側2.5%点と下側2.5%点をそれぞれ読み取る必要がある。次の図のように例として自由度が9におけるが0.975の値と0.025の値を読み取ります。



	a							
ν	0.99	0.975	0.95	0.90	0.10	0.05	0.025	0.01
1	0.00	0.00	0.00	0.02	2.71	3.84	5.02	6.64
2	0.02	0.05	0.10	0.21	4.61	5.99	7.38	9.21
3	0.12	0.22	0.35	0.58	6.25	7.82	9.35	11.35
4	0.30	0.48	0.71	1.06	7.78	9.49	11.14	13.28
5	0.55	0.83	1.15	1.61	9.24	11.07	12.83	15.09
6	0.87	1.24	1.64	2.20	10.65	12.59	14.45	16.81
7	1.24	1.69	2.17	2.83	12.02	14.07	16.01	18.48
8	1.65	2.18	2.73	3.49	13.36	15.51	17.54	20.09
9	2.09	2.70	3.33	4.17	14.68	16.92	19.02	21.67
10	2.56	3.25	3.94	4.87	15.99	18.31	20.48	23.21

カイ二乗分布において上側2.5%点は「 $\chi^2_{0.025}(9)=19.02$ 」、下側2.5%点は「 $\chi^2_{0.975}(9)=2.70$ 」であることから、 $\frac{(n-1)s^2}{\sigma^2}$ の

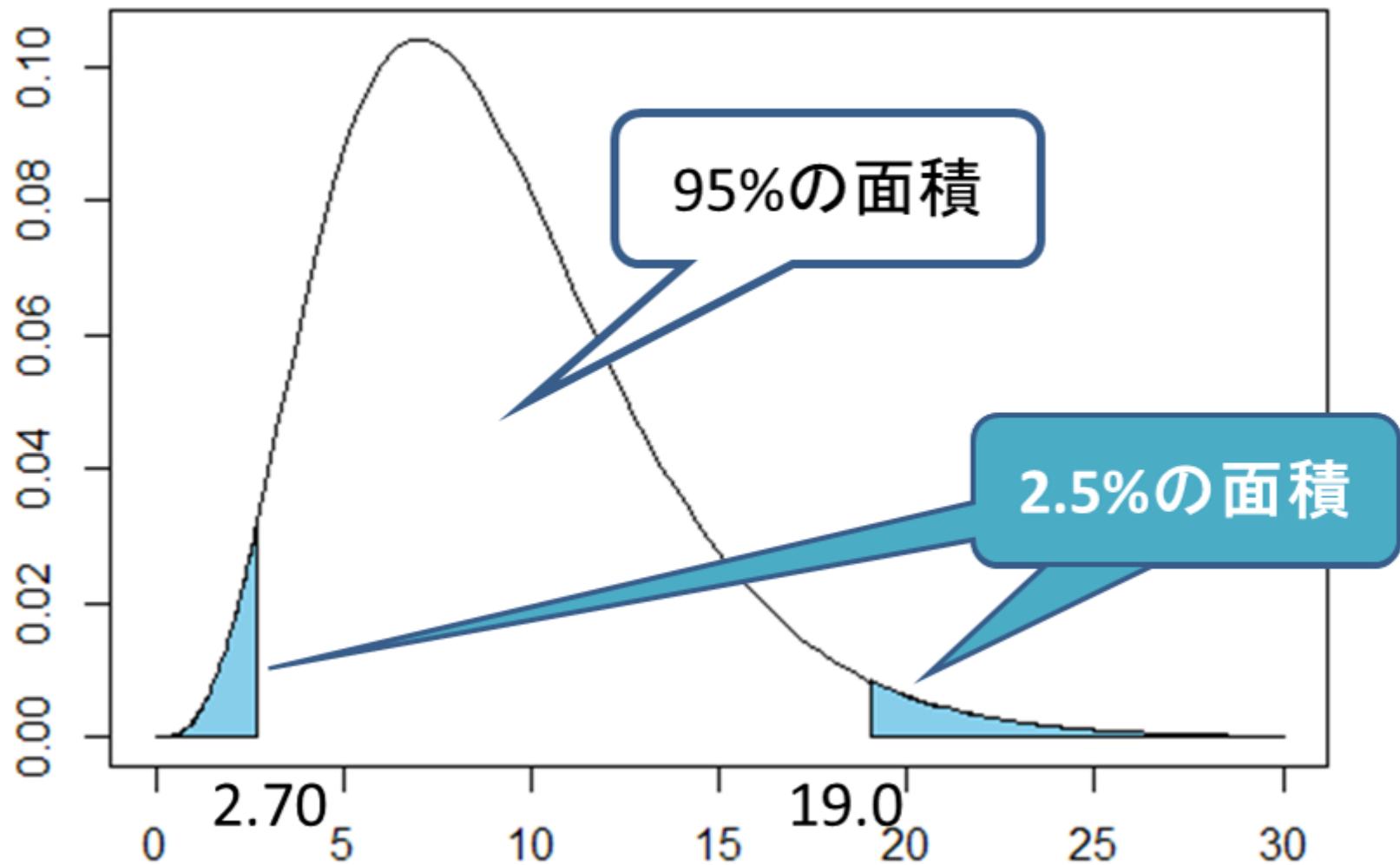
例題

、2015年12月末時点の各都道府県内にある映画館のスクリーンの合計数のデータから無作為に10都道府県のデータを抽出したものです。

スクリーン数の分布は正規分布に従うものとします。このデータから母分散の95%信頼区間を求めてみましょう。

No.	都道府県	全スクリーン数
1	兵庫	126
2	大阪	224
3	奈良	34
4	岩手	25
5	千葉	199
6	茨城	89
7	福岡	178
8	山梨	14
9	滋賀	38
10	鳥取	11
—	平均	93.8

$$2.70 \leq \frac{(n-1)s^2}{\sigma^2} \leq 19.02$$



95%信頼区間を求める

$$2.70 \leq \frac{(n - 1)s^2}{\sigma^2} \leq 19.02$$

分母と分子を入れ替えます。これにより、不等号の向きが全て逆向きになります。

$$\frac{1}{2.70} \geq \frac{\sigma^2}{(n - 1)s^2} \geq \frac{1}{19.02}$$

見やすくするため、不等号の向きを全て逆向きに戻します。

$$\frac{1}{19.02} \leq \frac{\sigma^2}{(n-1)s^2} \leq \frac{1}{2.70}$$

全てに $(n-1)s^2$ をかけます。 $(n-1)s^2$ は正の数なので、をかけても不等号の向きは変わりません。

この式を用いることで、母分散の95%信頼区間を求められます。合計スクリーン数のデータに当てはめると、

$$\frac{(10 - 1) \times 6757.3}{19.02} \leq \sigma^2 \leq \frac{(10 - 1) \times 6757.3}{2.70}$$

$$3197.5 \leq \sigma^2 \leq 22524.3$$

となります。標準偏差の場合の信頼区間は $\sqrt{(\ルート)}$ をとることで求められます。

$$56.5 \leq \sigma \leq 150.1$$

【まとめ】母分散の信頼区間

サンプルサイズを n 、母分散を σ^2 、標本から得られた不偏分散を s^2 、[信頼係数](#)を $(1 - \alpha)$ (= 100(1 - α)%)とすると、次の式から母分散 σ^2 の(100(1 - α))%信頼区間を求めることができる。ただし、「 $\chi_{\alpha/2}^2(n - 1)$ 」は「自由度が $(n - 1)$ 」のカイ二乗分布における上側確率が $\frac{\alpha}{2}$ となる値を、「 $\chi_{1-\alpha/2}^2(n - 1)$ 」は下側確率が $\frac{\alpha}{2}$ となる値を示す。

$$\frac{(n - 1)s^2}{\chi_{\alpha/2}^2(n - 1)} \leq \sigma^2 \leq \frac{(n - 1)s^2}{\chi_{1-\alpha/2}^2(n - 1)}$$

例題2

ある工場で生産される部品Aを10個無作為抽出し、寸法を測定しました。

測定した寸法から不偏分散を求めると2.5になりました。このとき母分散の95%信頼区間はいくらでしょうか。

ただし部品の寸法は正規分布に従うものとします。

この問題ではサンプルサイズは10なので、 $n=10$ です。したがって、自由度 $10-1=9$ のカイ二乗分布を使う。自由度9のカイ二乗分布において上側2.5%点は「A」、下側2.5%点は「B」であることから、これらの値を母分散の区間推定の式に代入する

。

$$A = \chi^2_{0.025}(9) = 19.02$$

$$B = \chi^2_{0.975}(9) = 2.70$$

$$\frac{(n-1)s^2}{\chi^2_{\alpha/2}(n-1)} \leq \sigma^2 \leq \frac{(n-1)s^2}{\chi^2_{1-\alpha/2}(n-1)}$$

$$\frac{(10-1)s^2}{\chi^2_{0.05/2}(10-1)} \leq \sigma^2 \leq \frac{(10-1)s^2}{\chi^2_{1-0.05/2}(10-1)}$$

$$\frac{9\times 2.5}{\chi^2_{0.025}(9)} \leq \sigma^2 \leq \frac{9\times 2.5}{\chi^2_{0.975}(9)}$$

$$\frac{9\times 2.5}{19.02} \leq \sigma^2 \leq \frac{9\times 2.5}{2.70}$$

$$1.18 \leq \sigma^2 \leq 8.33$$

部品Aの母分散の95%信頼区間は1.18から8.33であると求められました。

母分散の信頼区間を求める上での注意点は次の2点です。

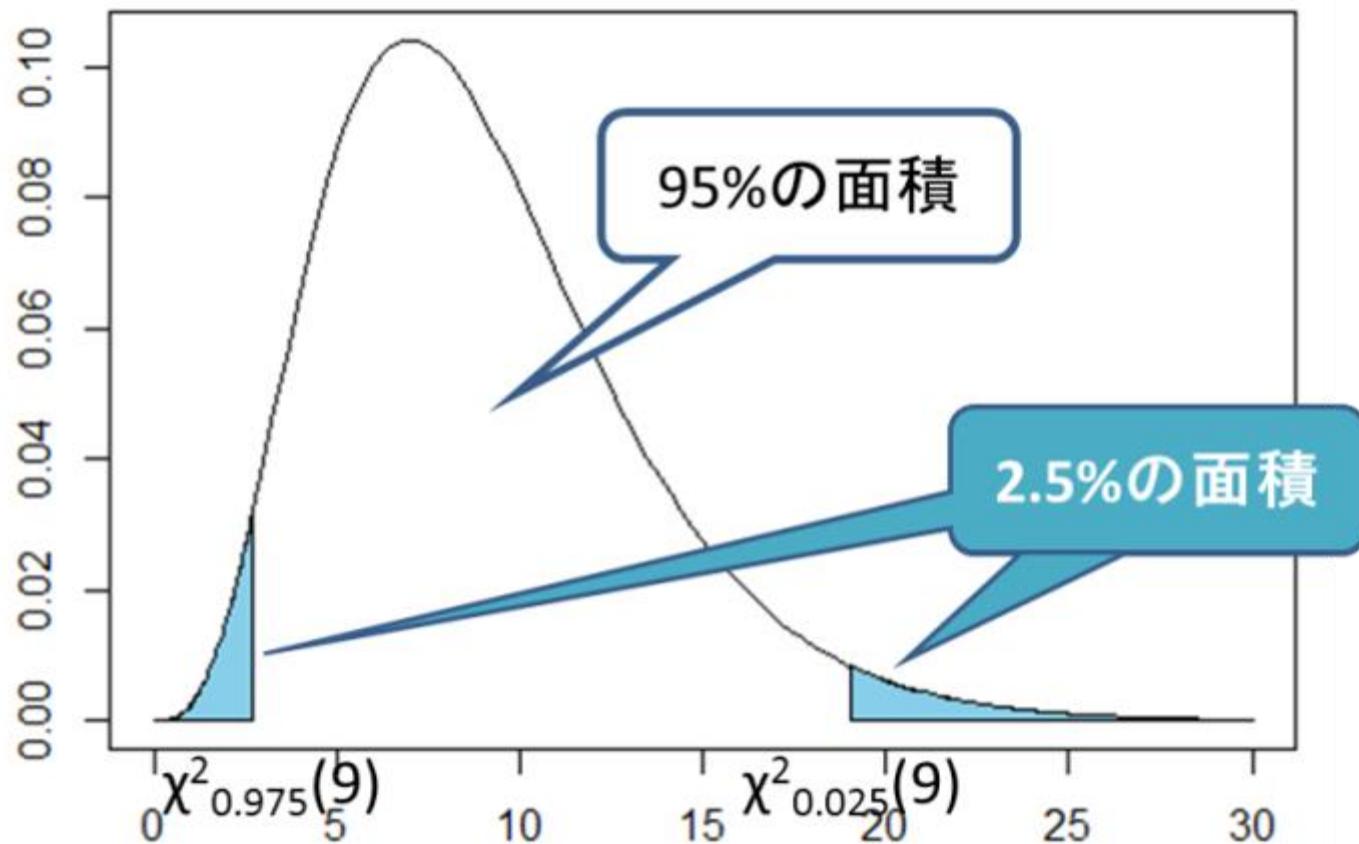
1. 分子は「サンプルサイズ $n-1$ 」に不偏分散をかけたものです。「サンプルサイズ n 」に不偏分散をかけたものではありません。

母分散の95%信頼区間の式を

$$\frac{9 \times 2.5}{\chi^2_{0.975}(9)} \leq \sigma^2 \leq \frac{9 \times 2.5}{\chi^2_{0.025}(9)}$$

と書いてしまいそうになりますがこれは間違いで
す。正しくは次のようにになります。分母に注意して
ください。

$$\frac{9 \times 2.5}{\chi^2_{0.025}(9)} \leq \sigma^2 \leq \frac{9 \times 2.5}{\chi^2_{0.975}(9)}$$



カイ二乗分布

カイ二乗分布は、 z_1, z_2, \dots, z_k が互いに独立で標準正規分布 $N(0,1)$ に従う確率変数であるときに、次の式から算出される自由度 k の χ^2 が従う確率分布のことです。

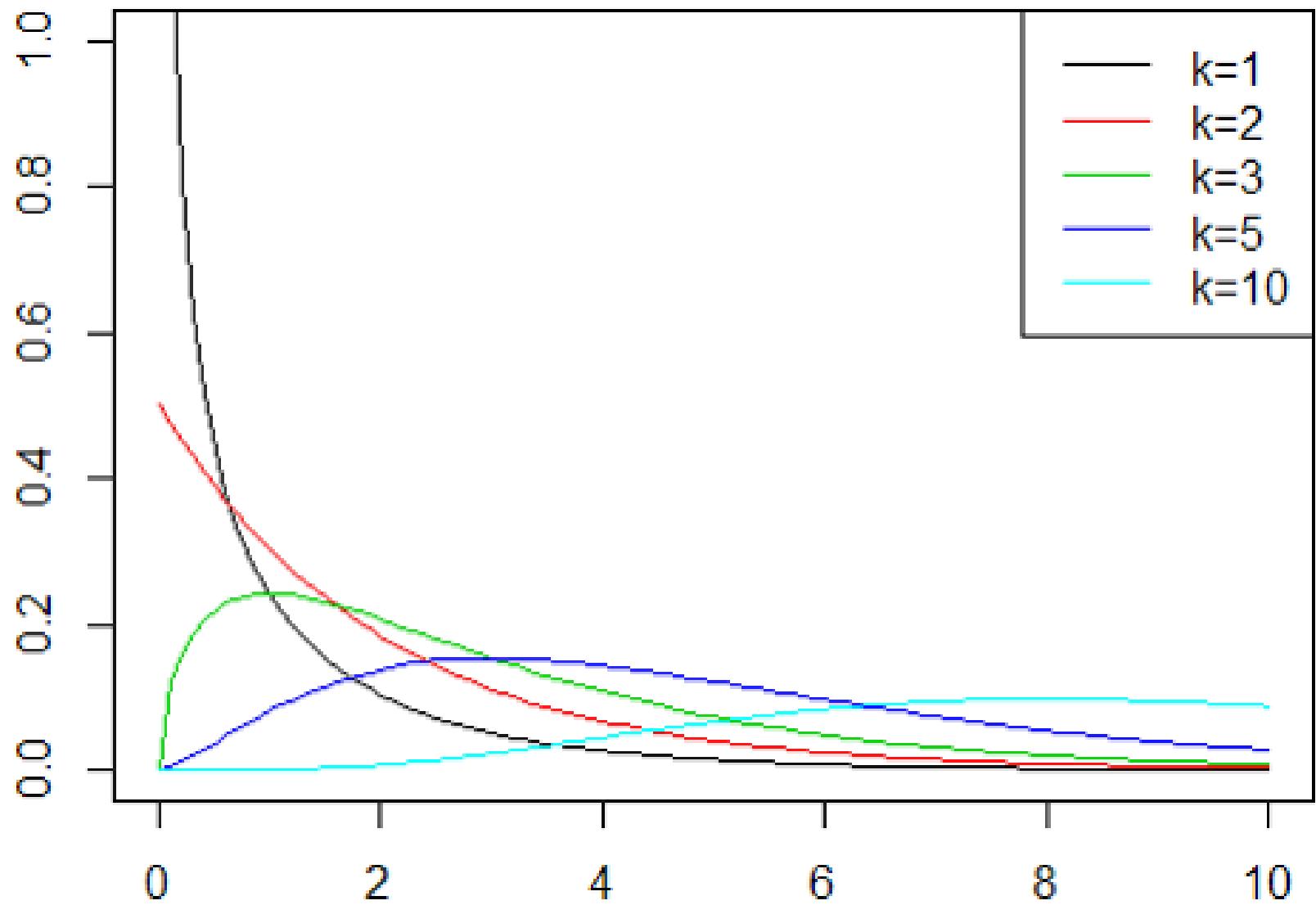
$$\chi^2 = Z_1^2 + Z_2^2 + \cdots + Z_k^2$$

χ は「カイ」と読みます。自由度が1のとき、カイ二乗分布は標準正規分布に従う確率変数を二乗したものに等しくなります。

$$\chi^2(1) = Z_1^2$$

自由度がのとき、カイ二乗分布の確率密度関数は次の式で表すことができます。「()」はガンマ関数を表します。カイ二乗分布の式は非常に複雑ですが、覚える必要はありません。

$$f(x; k) = \begin{cases} \frac{1}{2^{\frac{k}{2}} \Gamma(\frac{k}{2})} e^{-\frac{x}{2}} x^{\frac{k}{2}-1} & (0 \leq x) \\ 0 & (x < 0) \end{cases}$$



カイニ乗分布は「母分散の区間推定」や「適合度の検定」、「独立性の検定」を行う際に使われる。

カイニ乗分布はt分布と同様、自由度によって形が異なる分布です。

自由度を変化させた時のカイニ乗分布の形を見てみます。

次のグラフは自由度(グラフ中ではdfで表示しています)が1, 2, 3, 5, 10である場合のカイニ乗分布(黒、赤、緑、青、水色線)を示す。

カイ二乗分布の性質

期待値と分散

確率変数 X が自由度のカイ二乗分布に従っている時、 X の期待値 $E(X)$ と分散 $V(X)$ は次のようにになります。

$$E(X) = k$$

$$V(X) = 2k$$

再生性

2つの確率変数 X_1, X_2 がそれぞれ独立に自由度 k_1, k_2 のカイニ乗分布 $\chi^2(k_1), \chi^2(k_2)$ に従うとき、 X_1+X_2 は自由度 k_1+k_2 のカイニ乗分布に従う。

正規分布に従う母集団からの無作為標本

確率変数 X_1, X_2, \dots, X_k がそれぞれ独立に正規分布 $N(\mu, \sigma^2)$ に従うとき、次の式から算出される値は自由度 k のカイ二乗分布に従います

$$\sum_{i=1}^k \left(\frac{X_i - \mu}{\sigma} \right)^2 \sim \chi^2(k)$$

また、この式を展開して得られる次の式の値は自由度k-1のカイ二乗分布に従います。Xbarは標本平均をS²は不偏分散を表します。

$$\sum_{i=1}^k \left(\frac{X_i - \bar{X}}{\sigma} \right)^2 = \frac{(k-1)S^2}{\sigma^2} \sim \chi^2(k-1)$$

カイニ乗分布と指数分布の関係

自由度2のカイニ乗分布は $\lambda=1/2$ の指数分布と一致します。

$$f(x; 2) = \frac{1}{2^{\frac{2}{2}} \Gamma(\frac{2}{2})} e^{-\frac{x}{2}} x^{\frac{2}{2}-1} = \frac{1}{2 \times \Gamma(1)} e^{-\frac{x}{2}} = \frac{1}{2} e^{-\frac{x}{2}}$$

母集団が母分散の正規分布に従う



抽出された標本のサンプルサイズを
 n 、不偏分散をとすると、



次の式で表される(カイ二乗)が自由度のカイ二乗分布に従うことを用いて母分散の信頼区間が計算できる。

再掲

$$\chi^2 = \frac{(n - 1)s^2}{\sigma^2}$$

母集団が母分散 σ^2 の正規分布に従う時

抽出された標本のサンプルサイズを n 、不偏分散を s^2 とすると、上の式で表される(カイ二乗)が自由度 $n-1$ のカイ二乗分布に従う

分子に自由なサンプルの s^2 と覚えよう

正規分布、カイ二乗分布、 t分布、F分布の関係性

自由度 n のカイ二乗(χ^2)分布は、 n 個の独立な(変数間に相関がない)標準正規分布に従う変数 z を二乗して加え合わせたものです。式にすると次の通りになります。

$$\chi_n^2 \equiv z_1^2 + z_2^2 + \cdots + z_n^2$$

$$= \sum_{i=1}^n z_i^2$$

カイ二乗分布は二乗値を合わせたものですから、マイナスになることはありません。自由度nが大きくなれば、平均が n、分散が 2n の正規分布に近づいていくことが保証されています。

t 分布や F 分布は、カイ二乗分布をその自由度で割った分布、修正カイ二乗分布をベースにして定義されます。自由度 r の修正カイ二乗分布に従う変数 Cr2 は、次の式の通りです。

$$C_r^2 \equiv \frac{\chi^2}{r}$$

この式により、自由度1の修正カイ二乗分布は、自由度1のカイ二乗分布に等しいことが分かります。また、 χ^2 の二乗根 χ_r は修正カイ変数と呼ばれます。

$$\chi_r \equiv \sqrt{\chi^2}$$

自由度 r のスチュードントの t 分布に従う変数 t_r は、標準正規分布に従う変数 z を修正カイ変数 c_r で割ったものです。

$$t_r = \frac{z}{c_r}$$

自由度が m と n の F 分布に従う変数 $F_{m,n}$ は、自由度が m と n の2つの修正カイニ乗変数 C_m^2 、 C_n^2 の比です。

$$F_{m,n} = \frac{C_m^2}{C_n^2}$$

ここで、片方の自由度 m が 1 の F 分布を考えてみましょう。自由度 1 の修正カイ二乗分布は自由度 1 のカイ二乗分布に等しくなりますから、 $F_{1,n}$ は次のようにになります。

$$F_{1,n} \equiv \frac{\chi_1^2}{c_n^2}$$

さらに、自由度 n の t 分布の二乗に
従う t_n^2 を考えてみます。

$$t_n^2 \equiv \frac{z^2}{\chi^2_n}$$

自由度 1 のカイ二乗分布は標準正規分布の二乗ですから、 $F_{1,n}$ と t_n^2 は同じ分布になることがわかります。つまり、 t 値を二乗してやれば F 値になるということです。対応のない2群の平均値の差の両側検定(いわゆる t 検定のことです)の p 値と、2水準の一元配置分散分析の p 値が一致するのはこのような理由によります。

離散値の統計量であることに注意

カイ二乗分布 (適合度・独立性の検定)

$$\chi^2$$

カイ二乗統計量は、カテゴリーデータの頻度(数の大きさ)離散値の連関度を求めるときに用いる。

χ^2 二乗検定は別名「独立性の検定」とも呼ばれます。

独立とは

「独立→**関係がない**」
「独立でない→何か**関係性がある**」

と解釈する。

χ^2 二乗検定のステップ

1. データをクロス集計表にまとめる
2. 期待度数(もし関係が無かつたら、きっとこうなるだろうという回数)を求める
3. データと期待度数との差を求める
(この差が大きければ、関係ありとみなせそう)
4. χ^2 二乗値を求める
5. χ^2 二乗値をp値に変換する
6. p値を解釈する

ナースコールにおける、ボタンの色と押されやすさの関係を調べた元データ

	ボタン押した	押さなかつた	合計
青いボタン	70	180	250
赤いボタン	30	120	150
合計	100	300	400

ナースコールにおける、ボタンの色と押されやすさの関係を調べた
期待度数のデータ

	ボタン 押した	押さな かった	合計
青いボ タン	62.5	187.5	250
赤いボ タン	37.5	112.5	150
合計	100	300	400

期待度数とは確率の平均のことだった。

元データ（現実値）と期待度数の違いを、以下の式を使って計算する。

$$(元データ - \text{期待度数})^2 / \text{期待度数}$$

例えば青いボタンを押した人の数はこうなっている。

元データ：70人

期待度数：62.5人

これをすべて計算したら、以下の表のようになります。

期待度数との差の表

	ボタン押した	押さなかつた
青いボタン	0.9	0.3
赤いボタン	1.5	0.5

X₂乗値は、単に、先ほど計算した表の中身を足し合わせるだけで計算できます。

$$0.9+0.3+1.5+0.5=3.2$$

この値が大きければ大きいほど、期待度数と元データが大きく異なっていることになります。

期待度数は「もし関係が無かつたら、きっとこうなるだろうという回数」のこと。

なので、 χ^2 乗値が大きければ「ボタンの色と押されやすさには関係がありそうだ」とみなすことができる。

χ二乗値をp値に変換する

χ二乗値が大きければ「ボタンの色と押されやすさには関係がありそうだ」とみなすことができることがわかりました。

次の問題は「χ二乗値がいくらになれば『大きい』と判断できるか」という基準を定めることです。

3を超えると大きいとみなせるのか、4を超えるとダメなのか、難しいところです。そこで、「統計的仮説検定」という枠組みが使われるわけです。

χ二乗値を計算すると、p値と呼ばれる値に変換できます。
変換です。

χ二乗値がわかっていれば、p値には(パソコンを使って計算すれば)すぐに変換できます。

χ二乗値が大きくなれば、p値は小さくなります。

そして、p値は基準が定まっています。p値は0.05を下回れば小さいとみなす、と伝統的に決まっています。

『CHISQ.DIST.RT()』というExcelの関数を使います(Excel2007以前の場合は『CHIDIST』関数を使います)。

『=CHISQ.DIST.RT(3.2, 1)』とセルに入力すると、0.074という数値が返ってきます。

p値=0.074であり、0.05を上回ってしまいました。

このときは「ボタンの色と押されやすさには、有意な関係があるとは言えない」ということになります。

帰無仮説・対立仮説

ここからは、統計学の専門用語の解説となります。

実務に使う際ならば、上述の知識で何とかなりますので、難しければ飛ばしてください。

今回の場合は、以下のようになります。

帰無仮説:ボタンの色によって、押されやすさは変わらない

対立仮説:ボタンの色によって、押されやすさが変わる

対立仮説は「私たちが立証したい仮説」のことです。

帰無仮説はその逆だと思えばわかりよいです。

なぜ帰無仮説というものをいちいち置くのかというと、その原因が検定の非対称性にあります。

検定は「帰無仮説が異なっている」ということの立証はできます。

p値が0.05以下になれば、帰無仮説が異なっているとみなすわけです。

でも「仮説が正しい」と主張することはできません。違うことが言えるだけです。

これを検定の非対称性と呼びます。

なので、「p値が0.05より大きかったので、帰無仮説が間違っているといえなかった」からといって「帰無仮説は正しい」とはならないことに注意してください。

違っていることの立証はできますが、正しいことの立証はできません。

それが統計的仮説検定です。

χ^2 二乗検定は、実はとすると、「近似的に」p値を計算していました。

具体的には「 χ^2 二乗値をp値に変換する」というあたりの計算が怪しいわけです。

そのため、サンプルサイズ(調査したデータの数)が200を超えていない場合は、なるべく使わない方が良いといわれています。

そんなときに使うのが、Fisherの正確確率検定です。

これは並び替え(数え上げ)検定の一種です。ノンパラメトリック検定の一種といつてもよいです。

読み物

シンプソンのパラドクス

最後に、注意してほしい問題としてシンプソンのパラドクスを説明します。

これは「関係がないとわかっているデータを足し合わせると、なぜか関係があるように見えてしまう」という不思議なパラドクスです。

データの集計の仕方がズさんだと起こりうる問題ですので、ぜひ注意してください。

例えば、「データ1」のようなデータがあったとします。これは、ボタンの押されやすさは、色によって、まったく変わっていませんね。

A

	ボタン押 した	押さな かった
青いボタ ン	10	50
赤いボタ ン	10	50

B

	ボタン押 した	押さな かった
青いボタ ン	10	10
赤いボタ ン	200	200

A+B

ボタン押 した	押さな かった	
青いボタ ン	20	60
赤いボタ ン	210	250

『p-value = 0.0005554』とあるように、p値が0.05を下回りました。

帰無仮説は棄却され、有意な関係性があるとみなすべきところです。

データ1も、データ2も、ともに「色によって、押されやすさはまったく変わらないデータ」でした。

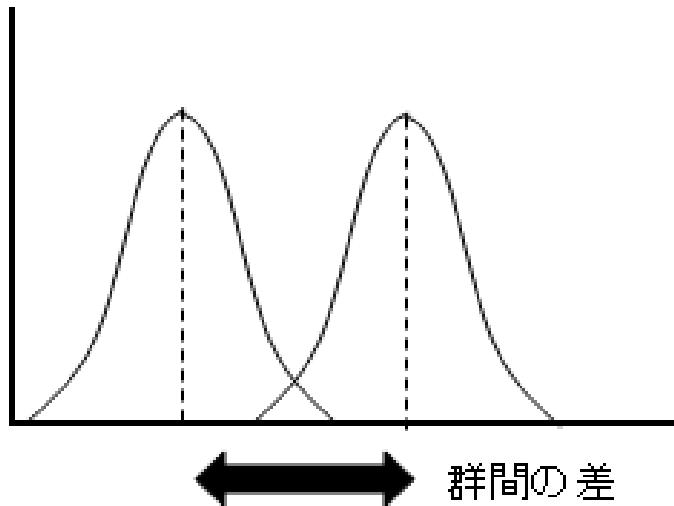
けれども、このデータを合わせると、なぜか「有意な関係性」が現れます。

これをシンプソンのパラドクスと呼びます。

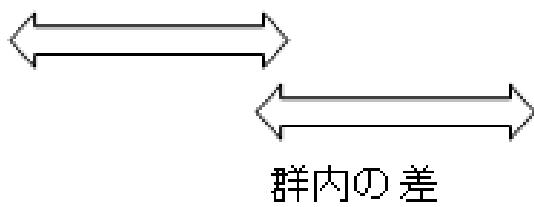
こんな問題があるので、不用意にデータを集計しないように気を付けなければなりません。

分散 分析

例のF統計量 F値を使って要因の効果があるデータに及ぼす影響について
偶然ではないか判定し、有効な要因をさがす

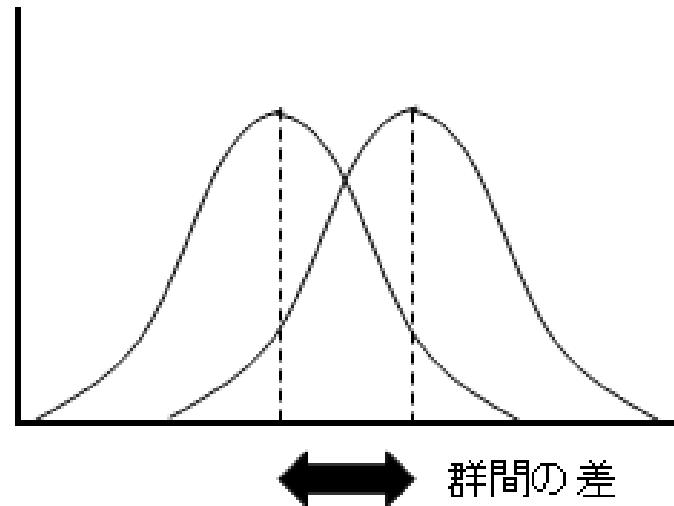


群間の差

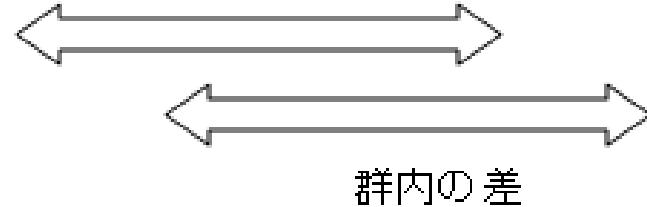


群内の差

群間の差 > 群内の差 → 必然的



群間の差



群内の差

群間の差 < 群内の差 → 偶発的

分散分析(ぶんさんぶんせき、英: analysis of variance、略称: ANOVA)は、

観測データにおける変動を誤差変動と各要因およびそれらの交互作用による変動に分解することによって、要因および交互作用の効果を判定する、統計的仮説検定の一手法である。

分散分析とは

ある実験をいくつかの条件で行ったとします。ひとつの条件に対し繰り返し実験を行ったとき、同じ条件であっても、そのなかで平均値からのずれが多かれ少なかれ生じます。これを**実験誤差**と呼びます。

また条件を変えて同様の実験を繰り返し行ったとき、条件の違いから他の条件の場合の平均値との差が出た場合、その差を生み出した要因を因子と呼びます。

データのもつばらつきは分散として得られるのですが、分散の大小は実験誤差と因子に左右されるといえます。分散が大きければ散らばりも大きく、分散が小さければ散らばりも小さいと解釈できます。

誤差も正規分布する
と考えているんだな

分散分析とは、データの持つばらつきが因子によるものよりも実験誤差によるもの のほうが大きいかを検定し、因子によるばらつきの方が大きければ母平均に差があるとする検定です。

データの

分散成分の平方和を分解し、

誤差による変動から要因効果による変動を分離する。

次に、平方和を自由度で割ることで平均平方を算出する。

そして、要因効果(または、交互作用)によって説明される平均平方を分子、誤差によって説明される平均平方を分母としてF値(分散比のことだね)を計算する(F検定)。

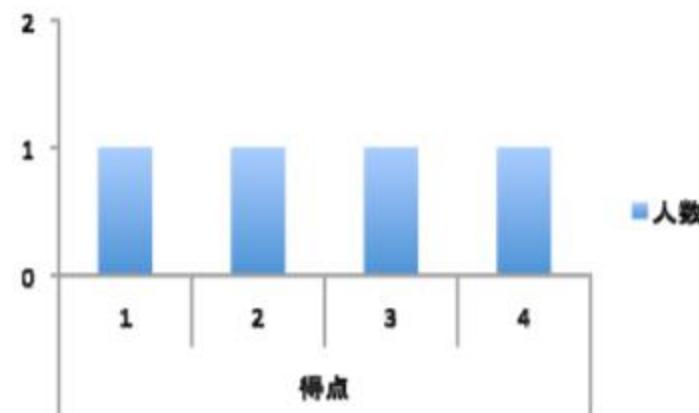
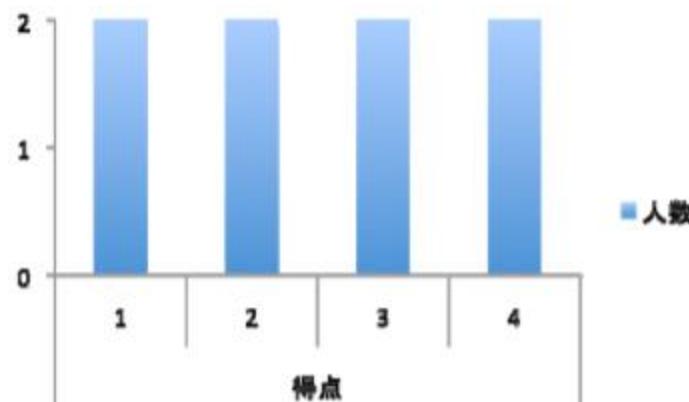
$F = \text{要因効果の平均平方(分散)} / \text{誤差の平均平方(分散)}$

各効果の有意性については有意水準を設けて判定する。

分散分析

○ 平均平方

- ・「平方和 ÷ 自由度」を算出
- ・平方和の比較だけでは、平方和の大小関係が、ばらつきの大小と自由度の大小いずれに起因しているのかわからぬ。
(図)



- ・上記2つのデータは、平均・分散共に同じであるが、平方和が異なる。

(平方和: 図1:10, 図2:5)

→ 平方和は自由度が大きいほど大きい値をとるため、上記の公式にあたはれ、自由度1あたりの平方和の値(平均平方)を求めるなければならない。

F統計量の実際の使い方（注意点は以下の2点のみ）

2群のみのデータ

3群以上のデータ

おまけ

t分布とF分布の関係

標準正規分布 $N(0, 1)$ に従う Z と自由度 n のカイ二乗分布 W があり、これらが互いに独立であるとき、次の式から算出される t は自由度 n のt分布に従う

$$t = \frac{Z}{\sqrt{\frac{W}{n}}}$$

8 回帰分析

(重回帰とロジスティック)

生存時間分析

単回帰分析が、1つの目的変数を1つの説明変数で
予測した のに対し

重回帰分析は1つの目的変数を**複数**の説明変数で
予測しよう というもの。

多変量解析の目的のところで述べた、身長から体重を予測するのが
単回帰分析で、

身長と腹囲と胸囲から体重を予測するのが
重回帰分析です。式で表すと以下のようになります。

単回帰分析 $Y = aX + b$

重回帰分析 $Y = b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + \dots + b_0$

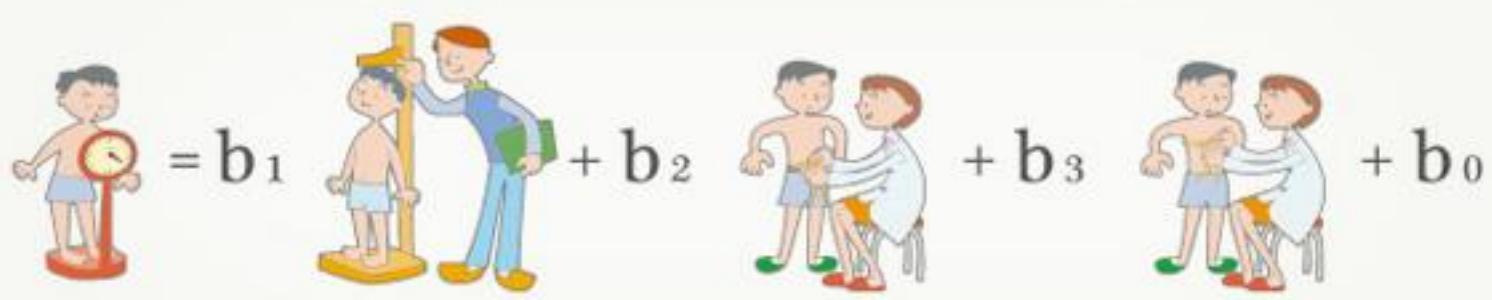
ここで、 X の前に付いている定数 $b_1, b_2 \dots$ を「偏回帰係数」といいますが、

偏回帰係数は、どの説明変数がどの程度目的変数に影響を与えてるかを直接的には表していません。

身長を(cm)で計算した場合と(m)で計算した場合とでは全く影響度の値が異なってしまうことからも明らかです。

各変数を平均0, 分散1に標準化して求めた「標準偏回帰係数」を用いれば、各説明変数のばらつきの違いによる影響を除去されるので、影響度が算出されます。

また偏回帰係数に効用値のレンジ(最大値-最小値)を乗じて影響度とする簡易的方法もありますが、一般に影響度は「t値」を用います。



多重共線性(マルチコ)

重回帰分析で最も悩ましいのが、多重共線性といわれるものです。マルチコともいわれますが、これはマルチコリニアリティ(multicollinearity)の略です。

多重共線性とは、説明変数(ここでは身長と体重と胸囲)の中に、相関係数が高い組み合わせがあることをいい、もし腹囲と胸囲の相関係数が極めて高かったら、説明変数として両方を使う必要がなく、連立方程式を解くのに式が足りないというような事態になってしまうのです。

連立方程式は変数と同じ数だけ独立した式がないと解けないとということを中学生の時に習ったと思いますが、同じような現象です。

マルチコ回避するには

変数の2変量解析を行ない相関係数を確認したり、
偏回帰係数の符号を見たりすることで発見し、相
関係数の高いどちらかの変数を除外して分析する
などの対策を打ちます。

すでに確認されている「不健康」のグループと「健康」のグループそれぞれで、1日の喫煙本数と1カ月間の飲酒日数を調べました。下記に9人の調査結果を示しました。

下記データについて不健康有無と調査項目との関係を調べ、不健康であるかどうかを判別するモデル式を作ります。このモデル式を用い、1日の喫煙本数が25本、1カ月間の飲酒日数が15日であるWさんの不健康有無を判別します。

	目的変数	説明変数	
No	不健康有無	喫煙本数	飲酒日数
1	1	30	21
2	1	22	10
3	1	26	25
4	1	14	20
5	2	6	10
6	2	2	15
7	2	6	5
8	2	10	5
9	2	19	15
W	?	25	15
カテゴリー名	1 不健康 2 健康	本／1日	日数／1月
データ単位			
データタイプ	カテゴリー	数量	数量

この問題を解いてくれるのがロジスティック回帰分析です。
予測したい変数、この例では不健康有無を目的変数といいます。

目的変数に影響を及ぼす変数、この例では喫煙有無本数と飲酒日数を説明変数といいます。

ロジスティック回帰分析で適用できるデータは、目的変数は2群のカテゴリーデータ、説明変数は数量データです。

ロジスティック回帰は、目的変数と説明変数の関係を関係式で表します。

この例題の関係式は、次となります。

$$Y = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha_1 \cdot X_1 + \alpha_2 \cdot X_2 + \alpha_0)}}$$

不健康有無 = $\frac{1}{1 + e^{-(0.3079 \times 喫煙本數 + 0.2669 \times 飲酒日數 - 8.996)}}$

関係式における a_1 、 a_2 を回帰係数、 a_0 を定数項といいます。
 e は自然対数の底で、値は $2.718 \dots$ です
ロジスティック回帰分析はこの関係式を用いて、次を明らかにする解析手法です。

- ① 予測値の算出
- ② 関係式に用いた説明変数の目的変数に対する貢献度

オッズ比

オッズのZに串刺しと覚えよう

オッズ比(オッズひ、Odds ratio)は、ある事象の起こりやすさを2つの群で比較して示す統計学的な尺度である。オッズとは、ある事象の起こる確率を p として、 $p/(1-p)$ の値をいう。確率論のほかギャンブルでも盛んに使われてきた数値である。オッズと確率には以下の関係式が成り立つ。

$$Odds = \frac{p}{1 - p}$$

$$p = \frac{Odds}{1 + Odds}$$

オッズ比の対数をとると確率のロジットの差に等しい。ロジットはロジスティック関数の逆関数であって、ロジスティック回帰分析でもオッズ比は重要な意味を持つ。

		歩行		列合計	陽性的中率PPV $\frac{a}{a+b}$
		可能	不可能		
HDS-R	7点以上	a 37	b 4	a+b 41	0.90
	6点以下	c 3	d 11	c+d 14	陰性的中率NPV $\frac{d}{c+d}$ 0.79
行合計				総合計	オッズ比 $\frac{axd}{bxc}$ 33.9
		a+c 40	b+d 15	n 55	
		感 度	特異度	陽性尤度比LR+ $\frac{\text{感度}}{1-\text{特異度}}$ 3.44	陰性尤度比LR- $\frac{1-\text{感度}}{\text{特異度}}$ 0.10
		$\frac{a}{a+c}$ 0.93	$\frac{d}{b+d}$ 0.73		

時間性をもつデータの統計処理

時系列分析

代表例 生存時間分析

- >カプランマイヤー分析
- >COX回帰分析

医療統計、生物統計学において取り扱うメジャーな分析方法

生存時間分析

生存時間分析 (survival analysis) は、**イベント (event)** が起
きるまでの時間とイベントとの間の関係に焦点を当てる分析
方法である。

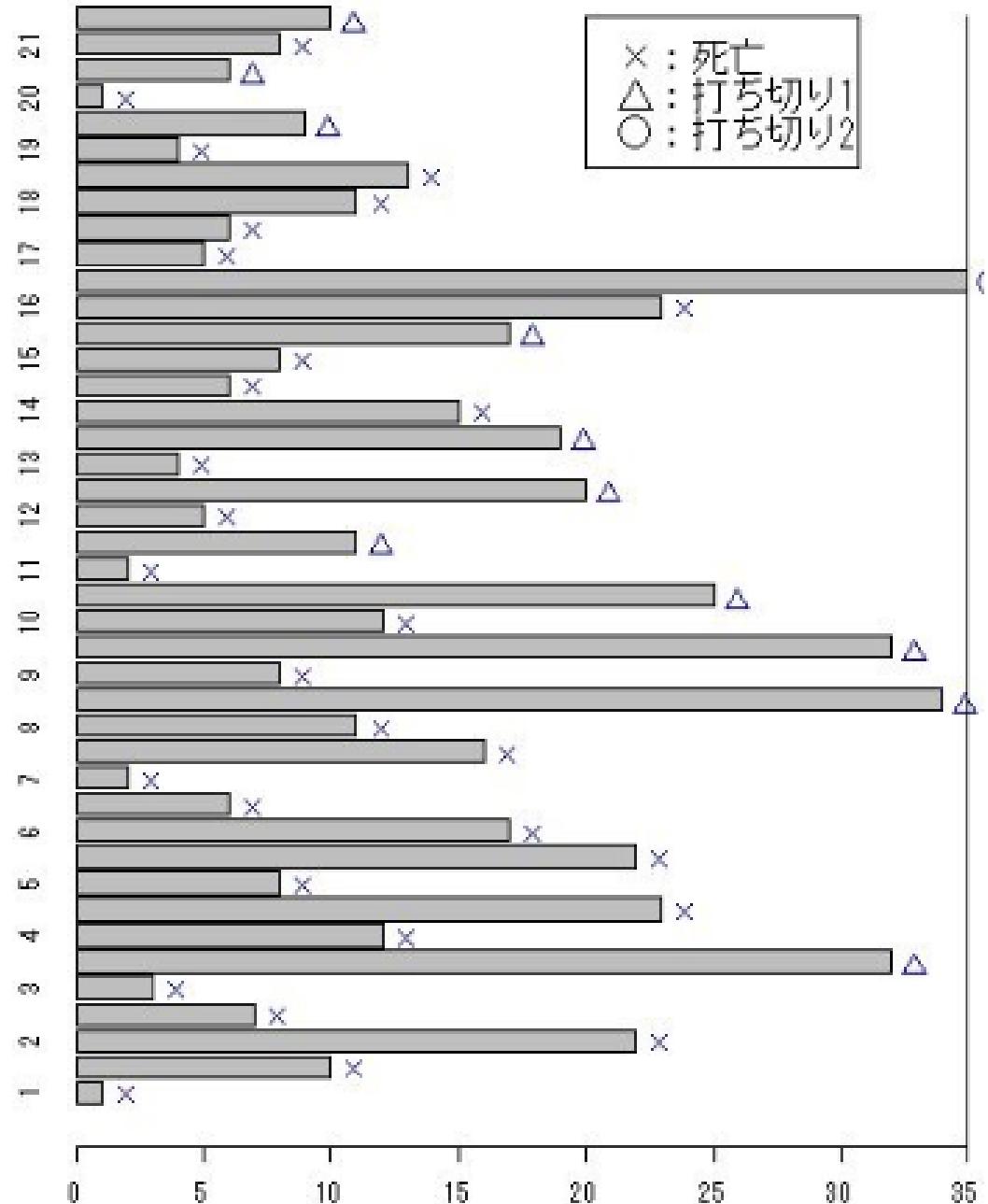
生存時間分析は、工学分野においては機械システムや製品
の**故障**などを、医学分野においては**疾患の病気の再発**や**死
亡**などを**対象**とした研究分野である。

このような故障、破壊、倒産、再発、死亡などのイベントの
生起のことを広義で死亡と呼ぶことにする。

(2) 打ち切り

生存時間に関する試験・観察を行うとき、治療の中止、もしくは転院、試験・観察の途中で脱落する場合がある。また研究の終了時点では死亡に関するデータが入手できないことが起り得る。このようなことを打ち切りが生じた (censoring) と言う。打ち切りは、左側打ち切り、右側打ち切りなどに分類する場合があるが、ここでは研究を終了するまでイベントが観測できなかったケースを打ち切りと呼ぶことにする。

Rの生存時間分析のパッケージとして最も広く用いられているのは `survival` である。パッケージ `survival` は、Rをインストールする際に自動的にインストールされる。またパッケージ MASS には `gehan` という生存時間データがある。データ `gehan` は、白血病患者に対する薬の効果を調べるために被験者42名に対して行った臨床試験データである。被験者は薬の投与群と対照群(投薬していない群)のペアによって構成されている。生存時間データの形式および打ち切りに関する情報を確認するためデータフレーム `gehan` の構造を次に示す。



(3) 生存関数とハザード関数

生存時間 T を確率変数、確率密度関数を

$$f(t) = \begin{cases} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t < T < t + \Delta t)}{\Delta t} & \text{連続のとき} \\ \Pr(T = t) & \text{離散のとき} \end{cases}$$

累積確率分布関数を $F(t)$ で表すと、イベントがある時点 t まで生起していない生存関数 $S(t)$ (survival function) は

$$S(t) = \Pr(T > t) = 1 - \Pr(t \leq T) = 1 - F(t)$$

で表わされる。

イベントがある時点 t までに生起していないという条件の下で、次の瞬間にイベントが生起する瞬間死亡率を示すハザード関数 $h(t)$ (hazard function) は

$$h(t) = \begin{cases} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{\Pr(t \leq T < t + \Delta t | T \geq t)}{\Delta t} = \frac{f(t)}{S(t)} & \text{連続のとき} \\ \Pr(T = t | T \geq t) = \frac{f(t)}{S(t-1)} & \text{離散のとき} \end{cases}$$

となる。ハザードは危険度とも呼ばれている。生存関数 $S(t)$ とハザード関数 $h(t)$ および累積ハザード関数 $H(t)$ との関係は、

$$H(t) = \int_0^t h(t)dt = -\log S(t)$$

のように表わすことができる。

（4）生存時間分析の分類

生存時間分析は、生存時間に影響を与える時間以外の共変量(複数の要因、説明変数)がパラメータとして作成するモデルに導入されているか否か、生存時間の分布形に特定の確率分布を仮定するか否かによって、次のように分類することができる。

- ① ノンパラメトリックモデル (non-parametric model、共変量を導入しない、分布を仮定しない)
- ② セミノンパラメトリックモデル (semi-non-parametric model、共変量を導入する、分布を仮定しない)
- ③ パラメトリックモデル (parametric model、共変量を導入する、分布を仮定する)

ノンパラメトリックの推定方法とは、確率分布を仮定せずに生存時間を推定する方法で、経験分布による推定法とハザード関数による推定法がある。

① 経験分布による推定法

打ち切りがない完全データであれば、収集したデータに基づいた累積分布関数、つまり経験分布関数 $F(t)$ を用いて推定することができる。

$$\hat{S}(t) = 1 - F(t)$$

これは後述のカプラン・マイヤー (Kaplan Meier) 推定法の特殊なケースである。

カプラン・マイヤー推定法は、条件付き確率の考え方に基づき、次のように定義される。

$$\hat{S}(t) = \prod_{t_i < t} \left(1 - \frac{d_i}{r_i}\right)$$

式の中の d_i は、時点 t_i の死亡数、 r_i は時点 t_i の直前までイベントが生じる可能性のある観察対象者の数(リスクセット)である。

② ハザード関数による推定法

カプラン・マイヤー推定量を用いて累積ハザード関数を推定することができる。累積ハザード関数およびその推定量はそれぞれ

$$H(t) = -\log S(t), \hat{H}(t) = -\log \hat{S}(t)$$

である。カプラン・マイヤー推定量から求めたハザードの推定量

$$\hat{H}(t) = \sum_{t_i \leq t} \frac{d_i}{r_i}$$

をネルソン (Nelson) 推定量、あるいはネルソン・アーラン (Nelson-Aalen) 推定量と呼ぶ。これは小サンプルに有効であると言われている。ネルソン推定量を修正した

$$\hat{H}(t) = \sum_{t_i \leq t} \sum_{k=0}^{d_i-1} \frac{1}{r_i - k}, \hat{S}(t) = \exp\{-\hat{H}(t)\}$$

をフレミング・ハリントン (Fleming-Harrington) 推定量と呼ぶ。

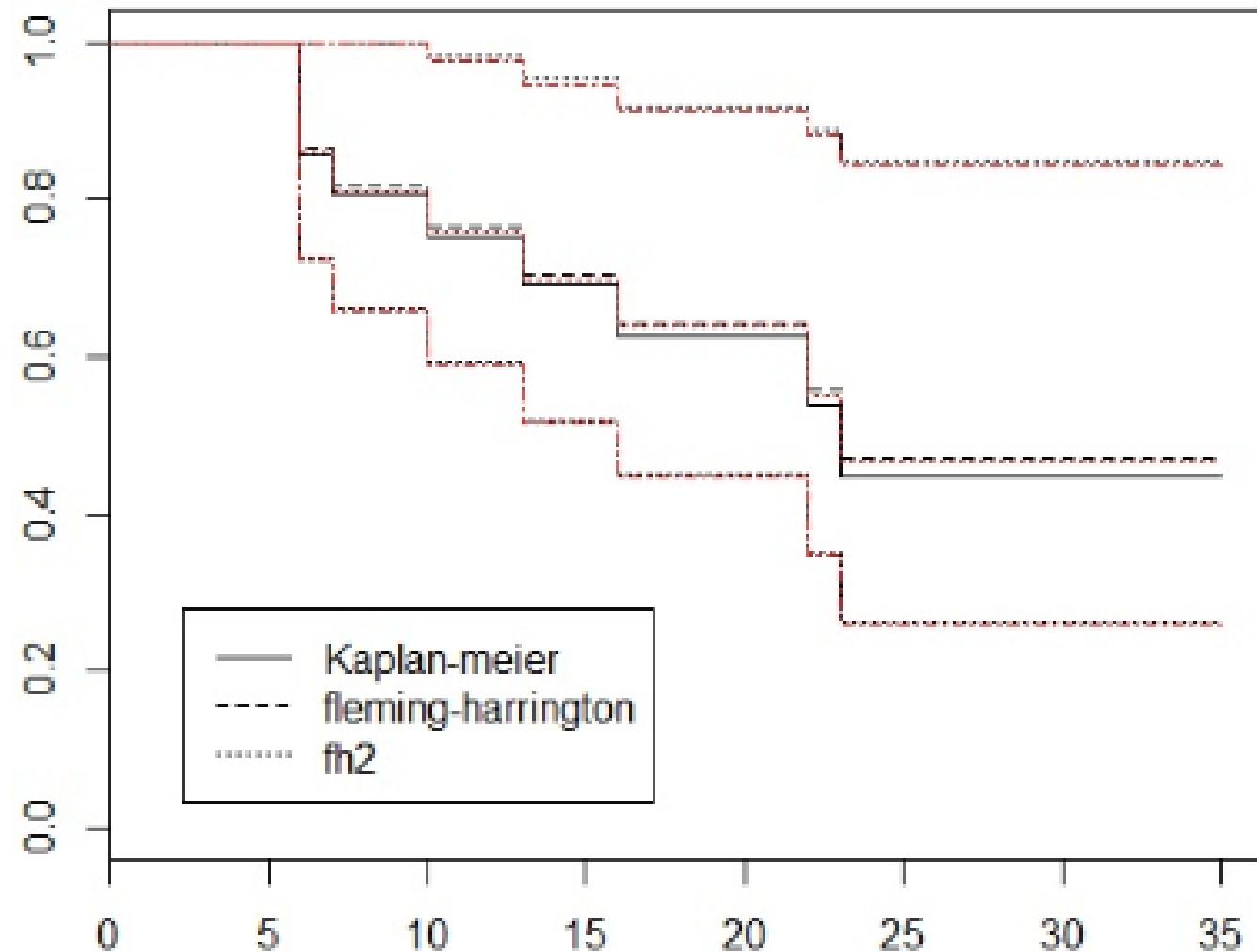


図5 3種類の推定法による生存曲線

```
> survdiff(Surv(time)~treat,data=gehan)
```

Call:

```
survdiff(formula = Surv(time) ~ treat, data = gehan)
```

	N	Observed	Expected	$(O-E)^2/E$	$(O-E)^2/V$
treat=6-MP	21	21	29.2	2.31	8.97
treat=control	21	21	12.8	5.27	8.97

Chisq= 9 on 1 degrees of freedom, p= 0.00275

ログ・ランク検定の p 値は約0.003であるので、仮に通常よく用いられている有意水準5%を規準とすると、両群 (投薬群と対照群) の生存曲線には有意な差が認められる。

参考サイトなど

<https://logics-of-blue.com/t-test/>

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%88%86%E6%95%A3%E5%88%86%E6%9E%90>

https://istat.co.jp/ta_commentary/logistic

<http://www.tamagaki.com/math/Statistics502.html>

おまけ エクセルでエラーバー付きグラフを書かせる方法

<https://bellcurve.jp/statistics/blog/15364.html>

23 数理モデルのあらまし

この章は、学部生の人は、名前と内容のあらましを知っておけば良いでしょう。

院生の方で、専門的に統計学を応用した研究課題に臨む場合には、必ず全体像をつかんでおいてください。

出典

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E6%95%B0%E7%90%86%E3%83%A2%E3%83%87%E3%83%AB>

すうりモデルmathematical modelとは、
通常は、時間変化する現象の計測可能な
主要な指標の動きを模倣する、微分方程
式などの「数学の言葉で記述した系」のこと
とを言う。

モデルは「模型」と訳され「数理模型」と呼
ばれることがある。

注：数理論理学におけるモデル理論での「モデル」とは異なります。

静止画を扱ってきたのが、古典的統計手法とすると、動画やVRを扱い、作り出す手法
とイメージできる。

元の現象を表現される複雑な現実とすれば、

モデル(模型)はその特別な一面を簡略化した形で表現した「言語」(いまの場合は数学)で、

より人間に理解しやすいものとして構築される。

構築されたモデルが、元の現象を適切に記述しているか否かは、数学の外の問題となる。

したがって、モデルの有効性は、数学の問題ではない！（統計学で何度も強調してきたことと同じ）

で、原理的には論理的には真偽は判定不可能である。人間の直観によって判定するしかない。

どこまで精緻にモデル化を行ったとしても、
得た観察を近似する論理的な説明に過ぎ
ない。

数理モデルは、対象とする現象や、定式化
の抽象度などによって様々なものがある。

数理モデルの使用

数理モデルは、自然科学においてのみではなく、社会科学や人文科学においても用いられる。

数理モデルが用いられている分野を網羅することは難しいと考えられるが、例えば、物理学、工学、生物学、経済学、社会学、心理学、計算機科学、生態学、神経科学、分子生物学、生物統計学、免疫学、地球物理学、天文学、電気回路、機械工学、航空工学、気象学、言語学、計量文献学、伝染病感染予測、オペレーションズ・リサーチなどがある。

近年はコンピュータの性能の向上により、複雑な数理モデルでもそのふるまいをシミュレーションによって見ることができるために、様々な分野で用いられるようになっている。数理モデルは、**対象とする現象や、定式化の抽象度など**によって様々なものがある。

モデルとは

モデルとは、対象とするシステムを簡略化して、その本質*を表したもの

システムを理解するために用いられる

*ここで本質の意味が問われるが、特徴を最も合理的に(短く、少なく)表すもの と考えるとわかりやすい。

地球のモデルとしての地球儀、建造物のモデルとしての設計図、人生のモデルとしての小説、価値のモデルとしての金銭など様々なものがあげられる

モデルが現実のシステムの興味がある部分の性質を残していれば、モデルを考察することによってシステムに対する理解(あるいは解釈)を行うことが可能になったり、現実のシステムのふるまいの予測を行うことができるようになる。

例えば、実際に歩き回らなくても、地図を見れば行き方がわかるし、宇宙に出なくとも地球の形状や各国の分布を知ることができる。

モデル化とは、興味のある本質を残して対象を大幅に簡略化することにより、理解可能にすることである。

ただし、モデルは対象そのものとはやはり別物であり、簡略化によって必然的に対象の持っている多くの性質を失ったものとなる。

(モデルが何らかの現象をとりこまないことを「**捨象**」と言う)。

数理モデル

特に数学によって記述されたモデルのことである。

モデルという言葉に含意されているように、対象とのズレ(特に近似や抽象化)が意識されていることが多い。モデルの正当性が実験や観察などによって裏付けられ、非常にうまく行っている事が確かめられている場合は「理論」と呼ばれるようになることもある。

もっとも、「理論」という場合、しばしば独自の概念の使用なども含んだより包括的な体系となる。(例えば、ボーアによる水素原子の構造を説明する理論は普通"Bohr's model"あるいは「ボーアの原子模型」と呼ばれるが、シュレーディンガーによる量子力学の基礎方程式はモデルとは呼ばれない。

モデルから演繹できる法則の広さが重要である。

簡単な例

「A君が歩けば歩くほど前に進む。歩幅が広いほど前に進む。」
という現象を

(距離) = (歩幅) × (歩数)
という数式で表せば、これは数理モデルである。

この数理モデルは、積という数学的な概念によって記述されている。

このように、現実の対象を数学の中に写像する過程を「モデル化」という。
この数理モデルにおいては、もはやA君が何を話しているのか、どんな表情をしているのか(気持ち、感情)、どちらの方角に向かっているのかといったようなことは全て捨象されてしまっている。

しかし、世界の数的な側面についてこの式(モデル)を用いて推論をすることは、A君の歩く様子を眺めてそれを行うよりも極めて容易であり、数学の知見により、例えば、歩幅が50cmで1,000歩歩いたら500m進むということがわかるのである。

またさらに言えば、10 km歩いてきたA君の疲労困憊した顔を見た時に、この数理モデルを用いれば、計算によって彼が2万歩歩いたことを算出し、「なるほどな(なるほど疲れるわけだ)」と理解することもできる。

ばねの振動の例

ばねは、自然長からの伸びが小さい範囲では、伸びた長さと戻ろうとする力が比例することが知られている(フックの法則)。

力=(比例定数)×(伸び)

$$(F = -kx)$$

となり、ばねという自然現象が数理モデルに対応づけられる。ばねに小さなおもりがついている状況をニュートンの運動の法則

$$m \frac{d^2 x}{dt^2} = F$$

を用いて表せば、

$$\frac{d^2 x}{dt^2} = -\frac{k}{m}x$$

となる。この数理モデルは、数学的には二階線型微分方程式であり、強力な理論が得られている分野である。数学的な考察により、運動が三角関数で表されることが直ちにわかる

モデルの普遍性

いったん抽出された数理モデルはもともと対象とされた現象を超えて、遙かに広い範囲の対象を記述することが多い。例えば、コンテンサとコイルを接続した電気回路の電圧の発展を記述する微分方程式は、上記のばねの振動の方程式と全く同一のものになる。

他にも、熱拡散におけるフーリエの法則、電流におけるオームの法則、液流におけるハーゲン・ポアズイユの法則、粒子の拡散におけるフィックの法則は全て

$$J = -D \frac{du}{dx}$$

の形をしており、数学的には全く同一のものである。

なお、これらの方程式が似た形をしているのには理由がある。これらの物理法則が得られるのは、どれも平衡点から少しだけずれた点における法則としてである。系のダイナミクスがたとえ非線型であっても、平衡点からほんの少しだけずれた点においては、ずれに対して線型な応答が得られると期待できる系における現象であるからだ。非線型力学的にいうならば、平衡点における発展方程式のヤコビアンによって、その近傍の発展は決まる。

自然界の階層性と数理モデル構築の可能性

一般に物理学では、ミクロな世界の第一原理法則にしたがって相互作用する粒子がシステムの時間発展を決めていていると考えられている。

しかし、日常の世界に現れるほとんどの考察の対象は、素粒子あるいは原子が莫大な数集まったシステムであり、第一原理に基づいてモデルを構築したり、計算を行うことは不可能である。

このことから素朴に考えれば、我々が何かの現象を理解しうるということは絶望的に思える。

ところが…

物理学では、ミクロな世界の第一原理法則にしたがって相互作用する粒子がシステムの時間発展を決めている

世界が第一原理に従って発展しているという仮定から考えれば明らかではないことに、

自然界には物理的なスケールの違う階層からなる階層構造があり、それぞれの階層においてなんらかの秩序が見られることが知られている(素粒子、原子、分子、高分子、固体、流体、細胞、組織、器官、群れ、社会、習慣、流行、伝染、生態系、地形、天候、惑星系、銀河、銀河団、宇宙、など)。

そもそも、われわれ人間のような、外界に対する認識や解釈を行う知的能力を持った生物がいるということが世界がある程度の法則性を持つことの証拠である。

そこで、一般に特定の階層に注目し、そこになりたつ普遍的な法則を推定しようという試みがなされ、様々な学問が存在する。

- 1.物理的なスケールの違う階層からなる階層構造を認める
- 2.その中の秩序の単位でそれぞれの学問が成立する。

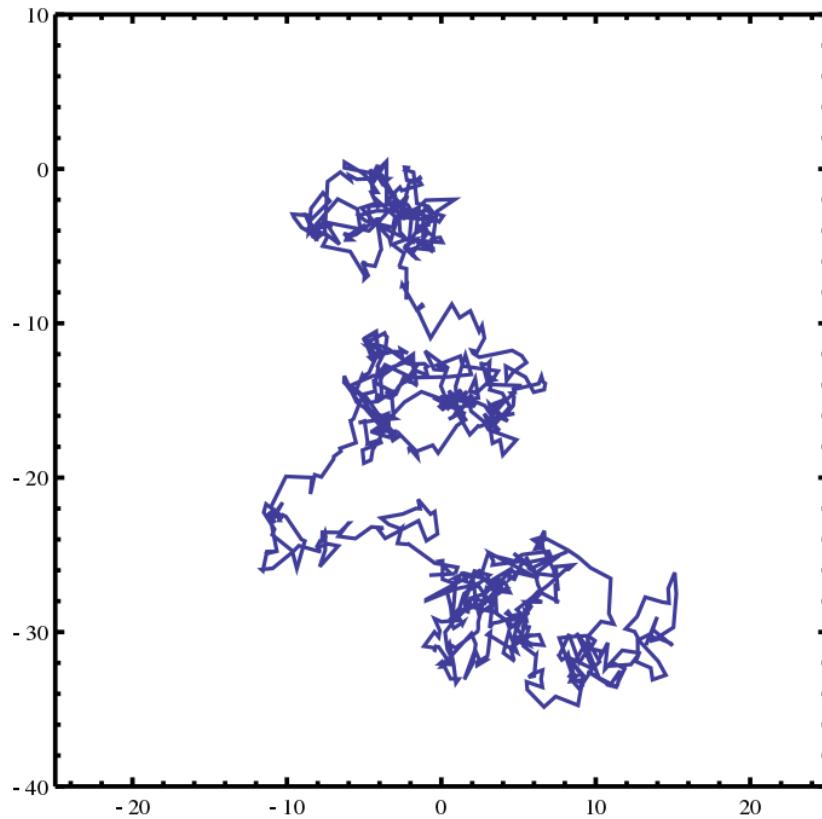
ミクロな世界の第一原理法則

第零法則は、温度が一意に定まる事を示している。

第一法則は、閉鎖された空間では外部との物質や熱、仕事のやり取りがない限り、エネルギーの総量に変化はないという事を示している。

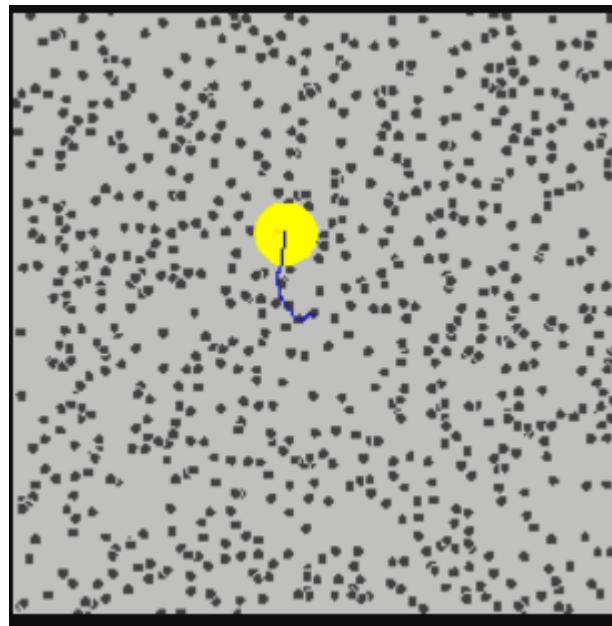
第二法則は、エネルギーを他の種類のエネルギーに変換する際、必ず一部分が熱に変換されるということ、そして、熱を完全に他の種類のエネルギーに変換することは不可能であるということを示している。つまり、どんな種類のエネルギーも最終的には熱に変換され、どの種類のエネルギーにも変換できずに再利用が不可能になるということを示している。なお、エントロピーの意味は熱力学の枠内では理解しにくいが、微視的な乱雑さの尺度であるという事が統計力学から明らかにされる。

第三法則は、絶対零度よりも低い温度はありえないことを示している



平衡熱力学においては、非平衡状態そのものは扱えないものの、平衡状態から別の平衡状態への遷移については扱うことができる。しかし(現在の)平衡統計力学では、こうした状態間の遷移に言及することはできない

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c2/Brownian_motion_large.gif



ブラウン運動(ブラウンうんどう、英: Brownian motion)とは、液体や気体中に浮遊する微粒子(例:コロイド)が、不規則(ランダム)に運動する現象である。

1827年、ロバート・ブラウンが、水の浸透圧で破裂した花粉から水中に流出し浮遊した微粒子を、顕微鏡下で観察中に発見し、論文「植物の花粉に含まれている微粒子について」で発表した。

この現象は長い間原因が不明のままであったが、1905年、アインシュタインにより、熱運動する媒質の分子の不規則な衝突によって引き起こされているという論文が発表された。

この論文により当時不確かだった原子および分子の存在が、実験的に証明出来る可能性が示された。後にこれは実験的に検証され、原子や分子が確かに実在することが確認された。

同じころ、グラスゴーの物理学者ウィリアム・サザーランドが1905年にアインシュタインと同じ式に到達し、ポーランドの物理学者マリアン・スマルコフスキ（英語版）も1906年に彼自身によるブラウン運動の理論を発表した。

数学のモデルとしては、
フランス人のルイ・バシュリエは、株価変動の確率モデルとして1900年パリ大学に「投機の理論」と題する博士論文を提出した。

今に言う、ランダムウォークのモデルで、ブラウン運動がそうである、という重要な論文であるが、当時のフランスの有力數学者たちに理解されず、出版は大幅に遅れた。

ブラウン運動と言う言葉はかなり広い意味で使用されることもあり、類似した現象として、

電気回路における熱雑音(ランジュバン方程式)や、希薄な気体中に置かれた、

微小な鏡の不規則な振動(気体分子による)などもブラウン運動の範疇として説明される。

数理モデルを構築するということは、注目しているシステムに関する現象論的な法則を数学的にモデル化することである。

つまり、数理モデルを構築する際は、そこに下位の階層の構造を知らなくても立てられる独立な法則が成り立っていることを信じているということになるだろう。

必然的にシステムを目的のスケールにおいてよく記述するマクロな変数の導入が必要

数理モデルに導入されるそういった変数の数は少なければ少ないほどより単純でシンプルな現象への理解へと導く。

こういった観点から、大成功していると思われるのは、熱力学、流体を記述するナビエ-ストークス方程式、物性論における平均場近似などがあげられる。

また、量子論が知られた今となれば、巨視的な極限としてニュートン力学を現象論と呼ぶことができなくはない。

また、一つ下の階層における法則が知られている場合には、それを構成要素として組み立てたモデルがよく作られ、さらにその下位の階層における構造は捨象する(例えば、気体分子運動論、電気回路、ニューラルネットワークなど)。

しかし、生体や社会のように対象が複雑で、階層間の法則の分離の様子が自明でない場合や、スケールが一つ下の要素を考えるだけで要素数の多さやその多様性などにより変数が爆発的に多くなってしまうものとなれば、

適切な変数の設定やモデル化ができるかどうかはもとより、人間に理解できる程度に単純で普遍的な現象論の存在を仮定すること自体に議論がわかれることである

遅い変数の存在と発展方程式の縮約可能性

前項と関係することもあるが、系の発展を少数の本質を表す変数によって記述できることの正当性は、その系に変化が速い変数と遅い変数が共存することによることが多い。

物理学ではこれは断熱近似、隸属原理などとよばれ、数学的にいえばこれは中心多様体上での発展方程式をみいだすことに対応する。

前項との関係においては、しばし様々な系において系のミクロな現象がマクロな状態よりも速く変化することが多いことによって、ミクロを無視したマクロな変数のモデルをたてられることが対応する。

コンピュータシミュレーション

対象となる現象が大規模で人手による解析が困難、あるいはナビエ-ストークス方程式のようにモデルの解を解析的に得られない場合は、コンピュータによるシミュレーションによって解を求める。代表的なアルゴリズムとして、オイラー法、ルンゲ＝クッタ法、有限要素法、モンテカルロ法等がある。コンピュータの性能向上によって、扱える数理モデルの幅が大変広まった。

利点

現象の理解

上述したように、数理モデルを構築することによって得られることは、まずは現象の理解があげられる。また、数学的に表現することによって、扱いが容易になったり、数学の知見を活用することができる。

実験をしないで現象のふるまいを予測する

適切な数理モデルが得られれば、様々な条件化における現象を定量的に予測できるようになる場合が多い。現実のシステムを用いて観測を行う必要がなくなれば、そのために必要な労力・損失を省くことができる。

何かの計画において、実現したい状態をもたらす条件を検討する場合にも有用である。**ニュートン力学を用いて計算した結果によって人工衛星を打ち上げられることがこれにあたる。**感染症のパンデミックに対して、交通規制、隔離、ワクチン配布などの様々な戦略をどう用いればいいのか、といったシミュレーションも行われている。臨界前核実験では、実際に核爆発を起こさず、数理モデルのパラメータ決定のみが目的とされる。

近年はコンピュータの進化によって、**莫大な変数を持つような複雑な数理モデル**に対しても、シミュレーションにより解の振る舞いを実用的な時間内に求めることが可能になりつつある。例として、**IBMによる大脳皮質コラムのシミュレーションBlue Brainプロジェクト**や、地球シミュレータによる温暖化の予測などが挙げられる。

評価基準

本質の抽出

一般的には、対象とするシステムの本質的な特徴を現すことができて、かつできるだけ少ない変数を抽出したものがよいモデルとされる。

適用範囲

普通、数理モデルには適用できる範囲が決まっており、その範囲が広いものほどより優れたモデルと言える。例えば、ばねの振動におけるフックの法則は、伸びがあまりに大きくなると適用できなくなる。ばねを思いっきり引き伸ばせば元に戻らなくなるのは経験上明らかである。また、ニュートン力学は、人間が一般的に捉えられる範囲では十分な正確さを示すが、原子のレベルの大きさの世界や光速度に近い速度では実際の物理現象とのずれが大きくなり、そのような環境下では適切なモデルではない。一方、定性的にだけ説明して、何にでもあてはまるが、結局メタファーの域を出ないモデルは評価されないこともある。

予測可能性

これは前述の適用範囲を時間軸において考えば当然含まれることではあるが、これまでの観測結果から構築した数理モデルによる、今後の観測データの予測能力はその数理モデルの評価基準になる。どのような数理モデルも、その数理モデル内の自由なパラメータをもつものである。例えば、ニュートン力学において、重力定数は9.8であるというのは実験における観測によって推定されるものであるし、ある自然言語処理アルゴリズムが各単語の頻度を用いるとして、例えば「ワロタ」という言葉の頻度をしめすパラメータも実験によってきまる。これらの観測によって決まるパラメータを推定したのちに、未知のデータに対する予測の正確性を評価すればそのモデルの評価基準となる。

実験データとの照合

当然、実験データとの定量的な一致・予測能力があるものは優れたモデルとされる。実験による検証に耐えられなければ、モデルの妥当性が疑われる。

数学的扱いやすさ

扱いやすいものを得るのがモデル化の大きな理由である。数理モデルの場合は、数学的な扱いやすさが重要になる。例えば、ある方程式によりモデル化を行った場合に、その解が解析的に得られるようなものは、数学的に大変性質がよいものだといえる。

方程式が非線型の場合は一般にはこれは困難だが、具体例としては、**非線型なリズムを持つものが多く同期しあう現象を扱った蔵本モデルは要素数無限大の極限において解が解析的に得られる。** 解析的に得られない場合は**数値解析**によって近似解を求める。

数学的な分類

線型か非線型か

数理モデルは多くの場合、変数を含んでいる。この変数に作用する演算子が線型である場合は、モデルは線型だといわれる。線型な場合、重ね合わせの原理により、系の発展を独立なモードに分解して考えることができる。

要素還元的な方法が非常にうまく行くのは、モデルが線型であり、システムのふるまいが要素のふるまいに分解することができる線型な場合である。その基礎には線型演算子のスペクトル分解がある。例えば、弦の振動や熱の拡散過程の場合、熱の分布をフーリエ変換し、それぞれの波数のモードに分解すれば、各々独立に方程式に従うので相互作用を無視することができる。たくさんのはねとおもりをつなげたような系を考えてもやはり線型連立常微分方程式となり、同様である。

一方、非線型の場合は、方程式が非常にシンプルな場合でも系の発展に力オスなどの複雑な状況が生じることがあることが知られている。非線型の微分方程式は一般的には解析的に解けない。(cf. 可積分系、ソリトン)

決定論的か確率過程か

システムの発展を記述するときに、その発展が直前の状態によって完全に決定されるような決定論的な枠組みを用いるか、発展に確率的な要素を取り込むかの違いがある。常微分方程式や偏微分方程式によるモデル化は決定論的なものにあたる。(解の存在と一意性が保障されているような)微分方程式で記述すれば、状態の発展は初期値のみによって決まる。一方、マルコフ過程、確率微分方程式やマスター方程式での記述は、確率的な過程を取り込む場合にあたる。

動的か静的か

時間による発展を取り込むか取り込まないかで、動的か静的かに分類される。例えば典型的な動的なモデルとして、微分方程式や差分方程式によるものが挙げられる。また静的なモデルとして、系の状態を最適化問題の極値として与えるものを指示すことができる。

用いられる数学

常微分方程式、差分方程式、偏微分方程式、積分方程式、幾何学、確率過程、統計学、グラフ理論、ゲーム理論、最適化問題、マルコフ過程、マスター方程式、ベイズ統計学などの数学が用いられるが、それには限らない。

感染症数理モデル SEQUENTIAL SEIR MODEL

<https://biostat-hokudai.jp/seirmodel/>

SEIRモデルは、

免疫をもたない者 Susceptible

感染し、潜伏期間中の者 Exposed

発症者 Infectious

回復者(免疫獲得者) Recovered

という順番に人が遷移していく過程を常微分方程式で
モデル化したもの

日本語による詳しい説明は、以下を参照のこと

西浦先生、稻葉先生が統計数理という雑誌に過去にレビューした論文
(<https://www.ism.ac.jp/editsec/toukei/pdf/54-2-461.pdf>)

東大のヒトゲノム多様性研究室(<http://www.bs.s.u-tokyo.ac.jp/~humgendif/>)
Wikipedia
<https://ja.wikipedia.org/wiki/SEIR%E3%83%A2%E3%83%87%E3%83%AB>)

最初にS,E,I,Rの4つの状態に存在する人数を指定し、

遷移の速さを定める、

R_0 , 基本再生産数(自然状態で1人の感染者が平均的に何人に感染させるか)

average incubation period, 平均潜伏期間(Eになった者が次のIに遷移するまでの平均的な期間)

average infectious period, 平均発症期間(Iになった者が他者へ感染を引き起こす期間)

を定めることで、将来予測を行える仕組み

ここで、潜伏期間中は他者に感染させることなく、発症期間の最中だけ他者に感染させうるという定義としています。

ちなみに、上記3つが導けるなら別のパラメータでも可能です。

また、集団において死者と出生者がいることによって、人が入れ替わることは無視しています。

SARS-CoV-2に関して、Lauer先生らの論文

(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32150748>)によると、incubation period(感染から症状発現までの期間として定義)は中央値で5.1日です。

Eの人間に遷移する期間の分布は指数分布に従うと考えることは自然ですから、incubation periodの中央値が5.1日ならば、平均値は7.35日となります。

ヨーロッパ疾病予防管理センターのQ&A(<https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/questions-answers>)ではinfectious periodは症状が出る人ならば、症状発現の1,2日前からスタートし、7～12日かかると説明されています。

ということで、SEIRモデルを作るにあたって、平均潜伏期間は6日程度、平均発症期間は10日程度をwebツールでのデフォルト値と定めています。

もちろん、症状がみられたら自主的に隔離する方が多いでしょうから、平均発症期間は10日よりもっと短い設定でいいかもしれません。

社会的隔離(Social distancing)の影響

感染症を放っておいた場合に一人からR0人だけ感染者を生むことになるわけですが、対策をとることで実際に感染者の発生を抑えることができます。

例えば、はしかを引き起こす麻疹ウイルスのR0は10以上とされる、とてもない感染力を示しますが、**集団ワクチン接種により免疫をもたない者(S)を強制的に免疫獲得者(R)に変えてしまうことで、SからEへの遷移を減らす**のです。

SARS-CoV-2について、飛沫感染が感染経路と概ね分かってきたため、**マスク着用や他者との距離を2m以上とる社会的隔離を現在可能な対策として行っています。**

今は単純に、ある時点における1人の感染者が平均的に何人に感染させるかを表す実効再生産数Rtは、基本再生産数に接触頻度を削減(社会的隔離)できなかつた割合を乗じたものとして考えることにします。例えば、R0は2.5だが、8割接触を削減できたら、 $2.5 \times (1-0.8)=0.5$ がRtとなります。

緊急事態宣言が発令されると、接触頻度は、数日かけて削減される経過をたどっています。何の指標を用いるかはさておき、webツールでは削減割合を入力することで、新規感染者数、入院中の数を図示します。1行が1日を表します。

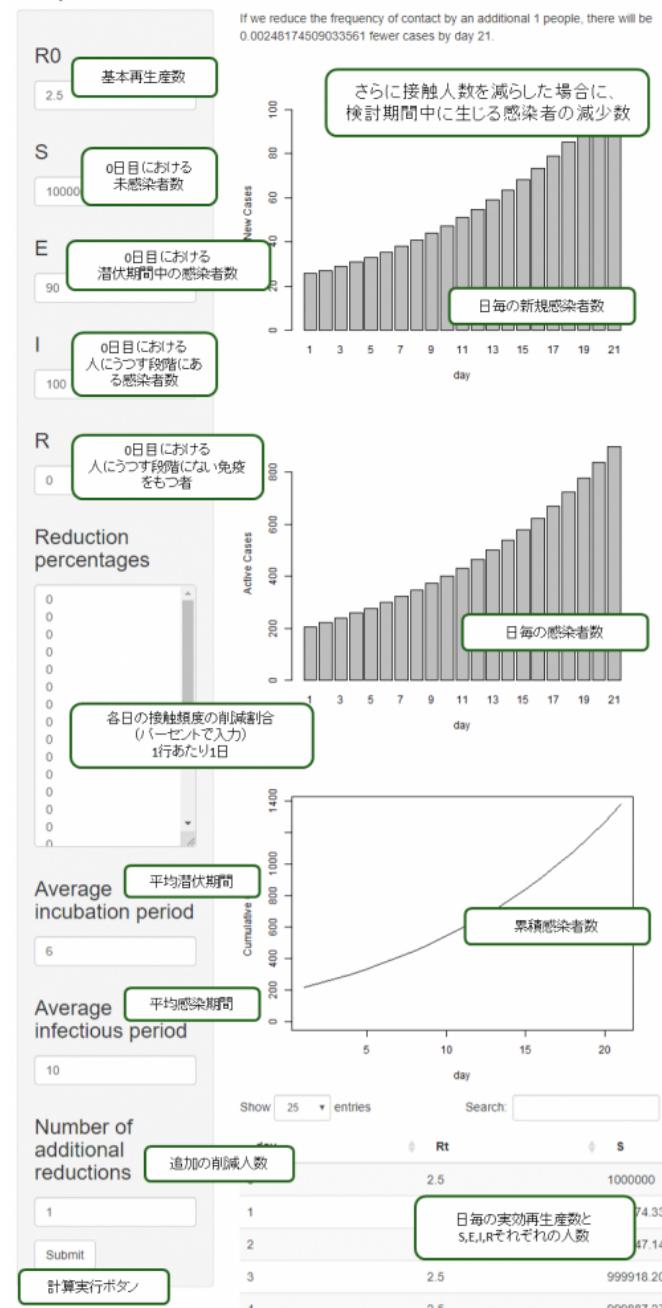
さらにある人数の接触頻度を減らした場合に、検討する期間中に生じる感染者を何人減らせるかが計算されます。Sの初期値に対するNumber of additional reductionsの割合を、削減割合に加えた場合の結果を示します。負の値を入力すると、逆に接触頻度を増やしてしまった場合の結果を示します。

ちなみに、googleが人の移動量データを全世界、日本なら都道府県別に時系列で公開してくれています(<https://www.google.com/covid19/mobility/>)

使ってみる

<https://biostat-hokudai.shinyapps.io/seir/>

Sequential SEIR model



このツールで実効再生産数を求めるすることはできません
感染症数理モデルで将来予測をするためのツールであって、現在報告されている検査陽性者数等のデータを読み込ませて解析する、ということはできません。あくまで、何かしらの方法で得たパラメータ値から、将来の人口がどうなるのかを表すツールです。

接触頻度の削減割合の部分

本ツールにおいては、 $\text{基本再生産数} \times (100\% - \text{接触頻度の削減割合}[\%]) / 100\%$ したものが実効再生産数に相当します。削減割合を1行増やすごとに1日分さらに予測することができます。一見ややこしい入力方法ですが、その分、様々なシナリオを作つて比べることができますので、このような仕様にしました(sequentialと言っている部分です)。

じゃあ実効再生産数ってどうやって求めるのよ？

実効再生産数(effective reproduction number; 効果的再生産数とも)は1人の感染者が平均何人に感染させるかを、(カレンダー時間だけでなく、感染の世代のような他の定義によるものでもよい)時点に応じて求めるものです。時点ごとに異なる値をとりうるので、実効再生産関数と呼んでもいいと思います。

非常に簡単な状況として、人が感染したら、必ず翌日の1日間だけ誰かに移す、かつ、感染者は瞬時に全員特定できるとします。すると、実効再生産数は前日の感染者を分母に、今日の感染者を分子において比として点推定値は求められます。生成されるデータの不確実性(精度)を表す必要があるので、推定した信頼区間を併せて示します。

ただ、実際には、感染者がいつ、何日間にわたってうつすのか、また人によってうつしめる期間も異なるはずです。陽性と判断されるまでの期間や陽性と判断されないケースも考慮する必要もあるでしょう。他にもデータの生成過程から考慮しなければならないことはたくさんあると思います。完全に正確な値を1点で求めることは不可能ですから、ある程度、感染過程を考慮して実効再生産数に求めるにとどまってしまいます。例えば、感染してから他の人にうつすまでの平均日数が6日とするか7日とするかでも、その日数のばらつき(標準偏差)がいくつであるかに応じて、求まる実効再生産数は変わります。このように計算するにあたっての仮定を変えて解析する「感度解析(sensitivity analysis)」は観察研究で常に求められる内容です(STROBE statement; <https://www.strobe-statement.org/>)。実際に計算してみたい！ということでしたら、いくつかの計算方法であれば、以下に示すツールで可能です(申し訳ございませんが、使い方は論文等をご参照の上、各自でお願いします)。

Cori先生らのExcelツール(京大・山中先生のwebでも使われていた)

<https://academic.oup.com/aje/article/178/9/1505/89262>

Thompson先生らのwebツール

<https://shiny.dide.imperial.ac.uk/epiestim/>

実効再生産性今後も重要な指標となります。COVID-19のウイルス排出の論文が出ています。山中教授のHPに乗っていますので、確認下さい。そこでは、潜伏期間、ウイルスが発症前2日前から増えて、発症後7日の間で減少すること。

シリアルインターバル(発症から次の人が発症するまでの期間)を5. 8日としています。初期の中国型ウイルスかもしれません、参考にして下さい。

また、山中教授のHPに、アメリカのエクセルソフトでの有効再生産数算出の紹介もあります。合わせて、見て下さい。最後に、個人的に気にしているのが、無症状感染者の扱いです。例外対応するのは、発症者と同等以上居るので、難しいと思います。

<https://www.nature.com/articles/s41591-020-0869-5>

<https://academic.oup.com/aje/article/178/9/1505/89262>

R_0 は感染症そのものが1人から平均何人にうつす能力があるかを表現したものです。

実効再生産数は、十分に感染が広まったり、人々が対策をとったりすることでその時点における当該感染症が1人あたり平均何人にうつるかを表現したものです。

<https://ja.wikipedia.org/wiki/%E5%9F%BA%E6%9C%AC%E5%86%8D%E7%94%9F%E7%94%A3%E6%95%B0>

「基本再生産数 R_0 は、環境因子や感染集団の行動による影響も受けるため、病原体に対する生物学的な定数ではない。」
というわけで、病原体に固有の、万国共通の R_0 があるわけではなく、「基本再生産数 R_0 の値は通常、数理モデルから推定される」「推定値は使用されたモデルや他のパラメータの値に依存する」とのこと。

また、

「文献における値は特定の文脈においてのみ意味があり、古い値を使用したり、異なるモデルに基づく値を比較したりするべきではない」ともあり、当初日本のデータがないなかでは先行研究の $R_0 \leftarrow 2.5$ を使ったとしても、その後は、日本あるいは地域のデータの蓄積に応じて、あるいは気象条件など時期に応じて、基本再生産数 R_0 は推定ないしカリブレーションして更新していくべきものではないのでしょうか。**A: R_0 は感染させる強さの初期値なだけなので、考える起算日や状況に応じて新たに推定した値でモデルを作り直すような場合に、異なる R_0 を用いるべきです。**

infectious period は症状が出る人ならば、症状発現の1,2日前からスタートし、7~12日かかると説明されています。ということで、SEIRモデルを作るにあたって、平均潜伏期間は6日程度、平均発症期間は10日程度をwebツールでのデフォルト値と定めました。

Eのstateにいる間は人にうつさない、Iのstateにいる期間は人にうつす、としてご利用ください。

より厳密には、一日とは限らず、特定の時点でと小生は理解しています。マスコミで公表されている値は、1日間の積分値ではないでしょうか。

たとえば、論文 [ref.1](未査読のようですが)での定義は、

“The effective reproduction number $R(t)$ is defined as the number of secondary cases that an individual, becoming infectious at time t , will produce over time.”

また、次の論文[ref. 2]も次のように定義しています。

“The effective reproduction number can also be specified at a particular time t , presented as $R(t)$ or R_t , which can be used to trace changes in R as the number of susceptible members in a population is reduced (...). ”

ここで、公開されているコード中の R_t は、実際には、基本再生産数(R_0)ですね。

server.R で、次のように R_t を定義し、

```
'R_t <- input$R_t'
```

また、ui.R で、次のように、入力ペインのラベル R_0 の変数を R_t としていますから。

```
'numericInput("R_t", label = h5("R0"), value = 2.5)'
```

さらに、Server.R での計算式で、

```
dS <- -R_t/meani ...
```

などとされていますからそういえます。

マスコミで、「実効再生産数 1 人を切る」ことについて解説していますが、実際には、一日当たりだと思うのですがいかがでしょう。

マスコミで、「実効再生産数 1 人を切る」ことについて解説していますが、実際には、一日当たりだと思うのですがいかがでしょう。

reference:

- [1] A. Arenas et al., ‘Derivation of the effective reproduction number R for COVID-19 in relation to mobility restrictions and confinement’, medRxiv, p. 2020.04.06.20054320, Apr. 2020, doi: 10.1101/2020.04.06.20054320.
- [2] P. L. Delamater, E. J. Street, T. F. Leslie, Y. T. Yang, and K. H. Jacobsen, ‘Complexity of the Basic Reproduction Number (R_0) – Volume 25, Number 1—January 2019 – Emerging Infectious Diseases journal – CDC’, doi: 10.3201/eid2501.171901.

実効再生産数の定義が曖昧に報道されています。一感染者があらたに感染させる数とされていますが、実際には一日当たりに感染させる数であるとおもいます。明確に、ご説明されることがリスクコミュニケーション上重要でしょう。

感染率と回復率、再感染数の関係の理解に混乱がありました。質問を撤回します。

コメントの内容にはほぼ同意です。そもそも濃厚接触による伝播が強く考えられ、実際に病院や老健施設での大規模クラスターが発生していることから、1人が何人に感染するかの分布自体がPoisson分布のような類の分布からはoverdispersionしていますし、接触の削減割合なんて完全には定量化できないと思います。もちろん、単純なSEIRモデルでは隔離の影響、集団の流入、流出も考慮できないと思います。不顕性感染が少なからずいると指摘されるSARS-CoV-2感染では、Eに移行する定義を陽性確定なのか感染なのかで話は大きく変わると思います。個人のtwitterにおいて、「多分、西浦先生たちのグループはこうした古典的数理モデルをもはや使っていません」と本ツール公開当初に感想を述べましたが、その根拠は上述の通りです。

とはいっても、疫学理論をやっている身としては、現実世界を抽象化・簡略化したものがモデルであり、間違っているから全く使えないとは考えずに、感度解析を行って多角的な検討をしたいと思うのです。その議論の土台となるべく、簡単な数理モデルに親しんでいただき、その特徴を感じてもらって、次の発展的な議論に進んでもらえたらなという思いで公開しています。

単純なSEIRモデルで状況を単純化して、傾向性を見る事も必要だと思います。(相対比較)しかし、国の緩和の判断基準とするのであれば、式で使用する値(基本再生産数、実際の感染者など)が十分に実態に合っていることが必要と考えられます

実効再生産数を調査感染曲線から求めるR Package が存在します。
<https://wp.me/p264xJ-Nx>

感染症流行を予測する数理モデル SIR | 微分方程式によるシミュレーション

<https://club.informatix.co.jp/?p=140>

目次

- ダニエル・ベルヌーイ
- SIR 数理モデル
- 計算方法
- 第1式の微分方程式
- 第3式の微分方程
- 第2式の微分方程式
- SIRモデルのシミュレーション
- 基本再生産数
- 1905年、インド・ボンベイにおけるペスト大流行の際にSIRモデルを適用
- なぜモデルが微分方程式で表されるのか？
- 書籍紹介
- ビジュアル パンデミック・マップ
- データ分析のための数理モデル 本質をとらえた分析のために

父が数学者ヨハン・ベルヌーイ（1667-1748）、伯父が数学者ヤコブ・ベルヌーイ（1654-1705）、ダニエルの兄弟もみな数学者というベルヌーイ家に1700年2月8日に生まれたのがダニエルです。

13歳でスイス・バーゼル大学に入学、16歳で修士号を取得するも、父ヨハンの反対で数学の道に進むことができず医学を学び、呼吸のメカニズムの研究で博士号をとっています。

流体力学のベルヌーイの定理（1738年）で有名なダニエル・ベルヌーイは数学者として知られていますが、実は早い段階から医学との接点がありました。

結果として数学者ダニエルの研究対象は、医学、生理学、植物学、天文学、物理学、流体力学、海洋学、経済学と多岐にわたることになります。

ダニエルは天然痘死亡率の寿命への影響に関する研究論文（1760年）の中で次のように述べています。



Daniel Bernoulli (1700-1782)

ここに「smallpox(天然痘)のravage(損害)のevaluation(評価)」とあるのがわかります。

紀元前1100年頃の天然痘の記録があることからすると、20世紀まで三千年以上人類は天然痘と闘ってきたことになります。

WHO(世界保健機関)が地球上からの天然痘絶滅宣言を発表したのが、1980年5月8日のことです。

SIR 数理モデル

1927年、生化学者ケルマック（1898-1970）と軍医・疫学者マッケンドリック（1876-1943）によって画期的な感染病流行の数理モデルSIRが発表されました。

SIR数理モデルは、新型の感染症のため免疫を持つ人はいないこと、外部の都市との間で人口移動がないこと、人口は密集し不特定多数の人との接触があること、ペストのような急速かつ短期的な流行を想定したモデル方程式です。

計算方法

まず集団を3つに分類します。

未感染者 (Susceptable)

感染者 (Infected)

感染後死亡もしくは回復による免疫を獲得した者 (Recovered)

それぞれの頭文字を時刻tにおける人数を $S=S(t)$ 、 $I=I(t)$ 、 $R=R(t)$ とします。これがSIRモデルと呼ばれる所以です。



SIR モデル

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I \end{cases}$$

β : 接触あたりの感染率
 γ : 回復率 (隔離率)
 総人口 $N = S + I + R$

第1式の微分方程式

左辺 dS/dt は未感染者数Sの時間変化率(微分)。未感染者と感染者の接触により感染するので、接触率は両者の人数の積SIに比例します。

集団内では、1人が毎日接触する人数を平均m人、それぞれの接触毎に感染が生じる1日あたりの確率をpとしたとき、感染率 $\beta=mp/N$ 。刻々と感染が起こると未感染者人口Sは減少していきます。

第3式の微分方程

左辺 dR/dt は回復者数Rの時間変化率(微分)。感染者が一定の速度 γ で回復していくとすると、刻々と回復する人が増加していきます。 $1/\gamma$ は感染期間が指数字分布に従うと仮定した場合の平均値を表します。

第2式の微分方程式

$$\text{総人口 } N = S + I + R$$

は定数ですから、時間微分は0です。

$$0 = dS/dt + dI/dt + dR/dt$$

これと第1式、第3式から第2式が得られます。

SIRモデルのシミュレーション

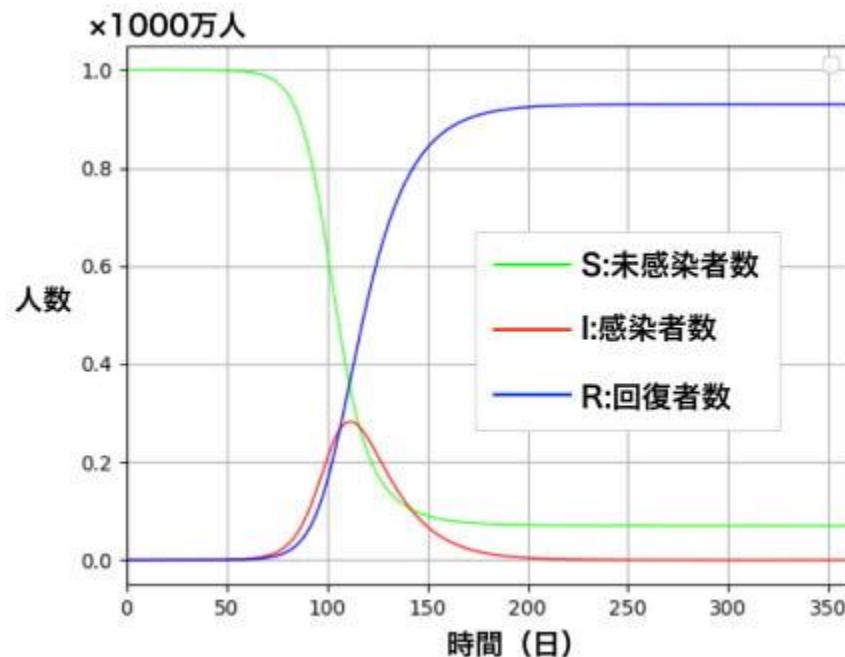
以下の初期条件のもと、SIRモデルのコンピュータシミュレーションを行ってみます。

総人口N=1000万人

初期感染者I(0)=100人 (S(0)=10000000-100、R(0)=0)

1日1人あたり平均10人に接触($m=10$)、接触毎に感染が生じる1日あたりの確率
 $p=0.02$ (感染率 $\beta=10 \times 0.02/N$)

感染者の回復日数を14日(回復率 $\gamma=1/14=0.071\dots$)



この結果から以下が読みとれます。

感染者人数のピークは総人口の1/3弱
最終的に9割以上が感染する(S:未感染者数
が200日以後10%であることから)
終息までには200日程度かかる

基本再生産数

SIRモデルを分析すると感染病流行の発生条件が導かれます。

$$R_0 = \beta N / \gamma$$

β (感染率) 、 γ (回復率) 、 総人口N

この R_0 が基本再生産数 (basic reproduction number) と呼ばれる指標です。1人の感染者が再生産する二次感染者の平均数を表します。

したがって、

$R_0 > 1$ (閾値条件)

であれば初期の感染者数は指数関数的に増大し、

$R_0 < 1$

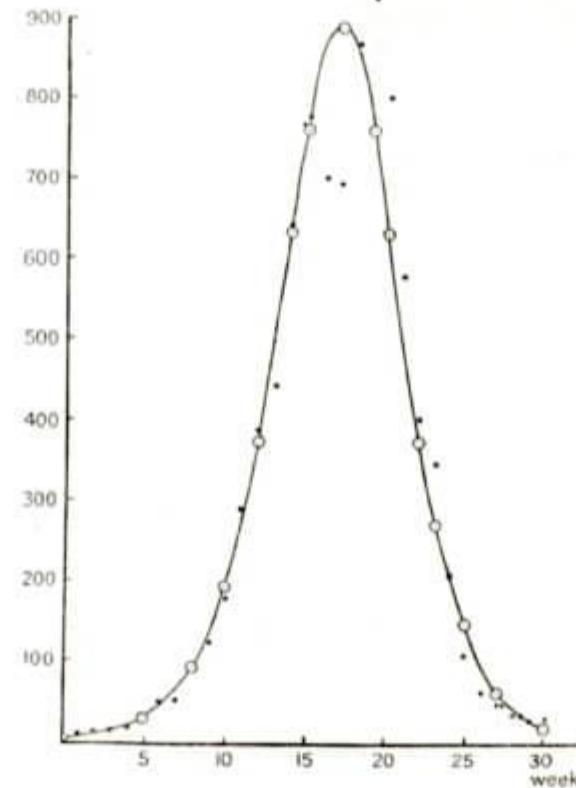
であれば感染流行は発生しません。

SIRモデルは閾値条件が満たされる場合、感染者数は1回のピークをもつ感染流行がうまれ、やがて自然に終息し、しかも全く感染しない未感染者が一定数残る挙動を示します。

1905年、インド・ボンベイにおけるペスト大流行の際にSIRモデルを適用

ケルマックとマッケンドリックはSIRモデルを実際の事例に適用しています。それが、インド・ボンベイにおける1905-1906年のペスト大流行です。

SIRモデルはペスト流行のデータに一致させることができました。そして、感染病流行がなぜ自然終息するのかという当時の疑問に対しても1つの解答を与えたのです。



The accompanying chart is based upon figures of deaths from plague in the island of Bombay over the period December 17, 1905, to July 21, 1906. The ordinate represents the number of deaths per week, and the abscissa denotes the time in weeks. As at least 80 to 90 per cent. of the cases reported terminate fatally, the ordinate may be taken as approximately representing dx/dt as a function of t . The calculated curve is drawn from the formula

$$\frac{dx}{dt} = 890 \operatorname{sech}^2(0.2t - 3.4).$$

出典: W. O. Kermack and A. G. McKendrick, "A Contribution to the Mathematical Theory of Epidemics," Proc. Roy. Soc. of London. Series A, Vol. 115, No. 772 (Aug. 1, 1927), pp. 700-721

なぜモデルが微分方程式で表されるのか？

英国の経済学者マルサス（1766-1834）は、1798年に論文「人口論」を発表しました。この中で展開されたアイディア

「微分方程式であらわされる数学モデル」

の原点といえます。マルサスの人口モデルは、簡単に解ける1階微分方程式です。

一人一人人間は離散的な存在ですが、人口が十分に大きい場合、その変動が連続的とみなすことができます。

つまり、人口を連続量として扱えるということです。すると、人口を時間で微分することができる(したがって積分も可能)わけです。

200年にわたり欧米では実際の社会問題—医学・経済学・物理学・生理学・ロケット工学・芸術・軍事—に対して「微分方程式であらわされる数学モデル」を開発し、それが問題解決に貢献してきました。

今回紹介したSIRモデルの考案者ケルマックとマッケンドリックもスコットランドの研究者です。

300年前のダニエル・ベルヌーイがSIRモデルを見れば、即座に理解できます。

「こんなモデルなら私でも考えることができる」
なぜなら、ダニエルが知る解析学——微分と積分の言葉で語られているからです。

しかしそのダニエルでも、連立微分方程式がコンピュータで解かれる風景を見たら驚嘆の声をあげることでしょう

医療における数理モデルの応用例

薬物動態学(やくぶつどうたいがく、英語: pharmacokinetics)は、生体に投与した薬物の体内動態とその解析方法について研究する学問である。

薬物療法の基盤となる学問を薬理学(pharmacology)という。

生体に対して影響を与える化学物質を薬物(drug)と総称する。臨床で用いられる治療薬は薬物の一部である。薬物が生体に対して及ぼす作用を薬理作用(pharmacological effect)という。

薬理学において薬理作用のメカニズムを研究する学問領域を薬力学(pharmacodynamics)という。薬物は分子であり生体内の分子と相互作用して作用を現す。薬物が結合する生体内分子を受容体(receptor)と総称する。

したがって、薬理作用は薬物と受容体の分子間相互作用からはじまる。特に治療薬の場合は、最終的に個体において十分な効果があるかどうかで判定される。このことから薬理学では分子レベルの薬物の作用が個体レベルに反映されるまでの、細胞レベル、組織レベル、そして臓器レベルでも薬理作用を理解する必要がある。

一方、薬物を個体に投与して期待する効果を得るためにには、薬物をどれくらいの量、いつ投与をすればよいかを決定する必要がある。

経口投与か静脈注射かそれとも経皮投与かなどの投与方法も判断しなければならない。

したがって、投与した薬物が体内にどのように吸収され、各臓器や組織に分布して、どのくらいの速さでどこから排泄され、標的部位にどのような時間経過で到達するのかを理解する必要はある。

このような薬物の生体内動態に関する薬理学の領域を薬物動態学(pharmacokinetics)という。

これは生体が薬物に対してどのような作用を及ぼすかを研究する学問領域といえる。薬力学的作用に個体差があるのと同様に、薬物の生体内動態にも個体差があり、これも薬理作用の個体差が生じる原因となっている。また、薬物を標的とする組織に効率よく送達させる薬物送達システム(drug delivery system、DDS)についても開発が進んでいる。

薬物動態学では薬物の生体内動態を

吸收(absorption)、
分布(distribution)、
代謝(metabolism)、
排泄(excretion)の4つに分けて分析をする。

この4つの頭文字をとりADME(日本ではアドメと
呼称される)といわれる。

吸收

薬物は全身の様々な部分から投与される。

全身的な作用を期待して投与された薬物は投与された部位から全身循環に移行し、その後、作用発現部位に到達する。

このように血管外に投与された薬物が全身循環に到達する過程を吸收 (absorption)という。例えば、経口製剤(錠剤やカプセル剤)が投与された場合には、その製剤は消化管内で崩壊し、製剤中の薬物は主に小腸から吸収され血液中に入る。また非経口投与(経皮吸収型製剤や皮下や皮内注射など)では薬物はまず投与部位に近い末梢血管中に到達する。

指標

バイオアベイラビリティ

薬物の吸収の指標としてはバイオアベイラビリティ(bioavailability)が知られている。血管外に投与された薬物はいったん全身循環血中に入り作用部位に到達する。そのため、循環血中の薬物濃度(血中薬物濃度)が薬物の作用を反映すると考えられる。血管外に投与された薬物は吸収されて血中に入るが、投与された薬物の全てが血中に入るわけではないことから、投与された薬物のどのくらいの割合が全身循環血中に到達したかが、薬物の効果を考える上で重要となる。この血管外投与された薬物が全身循環血中に入る割合をバイオアベイラビリティ(生体内利用率)という。静脈注射した場合、定義上バイオアベイラビリティは1になる。

またバイオアベイラビリティは生物学的同等性を示す時に用いられることがある。2つの医薬品が同等であると確認する方法のひとつは2つの医薬品の有効性や安全性を確かめることである。このことを治療学的同等性という。もう一つの同等性を確認する方法は2つの医薬品間でバイオアベイラビリティの量と速度が等しい場合に「生物学的同等性を示している」という。生物学的同等性が得られていれば新規医薬品の有効性や安全性は新たに臨床試験を実施しなくとも、「既存の医薬品と治療学的に同等であるとみなすことができる」と考えることが科学的かつ合理的であるとされている。既存製剤の処方や含量を変更する場合、剤形を変更する場合、後発医薬品などについて生物学的同等性試験についてガイドラインが出されている。

初回通過効果

経口投与した薬物は小腸上部で吸収され門脈に入る。その場合は消化管粘膜の上皮細胞において代謝される場合がある。さらに門脈血から肝臓に入った薬物の一部は肝臓により代謝を受けたり、排泄されたりする。このように薬物が全身循環血に移行する過程でおこる消失(代謝や排泄)のことを初回通過効果(first-pass effect)という。

消化管上皮の薬物代謝酵素発現量は肝臓よりも低く血流量も少ないため、全身クリアランスへの関与は少ない。しかし薬物が経口投与される場合は消化管で吸収された薬物は消化管粘膜を通過する。消化管上皮には主としてCYP3A分子種が発現しているので上皮細胞内に吸収されたCYP3A基質薬物は上皮内で一部が代謝を受け代謝を免れた薬物が門脈に移行する。門脈に移行した薬物は肝臓でさらに代謝を受ける。つまり、経口投与された薬物は消化管粘膜と肝臓で2段階の代謝を受ける

機構

消化管などの生体バリアを通過する場合は経細胞経路または傍細胞経路通過する必要がある[1]。

経細胞経路

投与された薬物が経細胞経路で血管内に移行するには生体膜を透過する必要がある。生体膜の構造は流動モザイクモデルにより説明される。すなわち、このモデルでは脂質の極性の頭部が外側(水層側)に位置し、疎水性の脂肪酸同士が向かい合う形で二重膜を形成している。そして二重膜の中に種々の機能をもつ蛋白質が存在するという構造である。薬物が生体膜を透過する機構は、輸送を推進する力(駆動力)の有無によって、大きく受動輸送と能動輸送に分けられる。受動輸送にはトランスポーターを介する促進拡散とトランスポーターを介さない単純拡散が知られている。また能動輸送も一次性能動輸送と二次性能動輸送が知られている。また蛋白質や多糖など高分子を輸送する機構では生体膜が形態変化を起こしながら物質を輸送する膜動輸送があり、細胞外から細胞内へとりこむ場合をエンドサイトーシス、細胞内から細胞外へ輸送する場合はエキソサイトーシスとよぶ。

傍細胞経路

吸収促進薬を用いることで傍細胞経路を制御することで高分子医薬品を経腸投与できるようなる可能性がある。

投与経路

薬物は目的により様々な経路から投与される。投与経路(route of administration)により吸収速度や分解の有無などが異なる。投与経路は大きく分けて経口投与と非経口投与に分けられる。また薬物が全身に作用することを目的とする場合は全身投与(systemic administration)といい、限局された部位のみに作用することを目的とする場合、局所投与(local administration)という。

経口投与(oral administration、per os、p.o)

経口投与は最も基本的な薬物の投与経路である。多くの薬物は胃腸管粘膜からの吸収をして口から摂取される。経口投与の利点は安全、簡便かつ経済的であること。用量、剤形を比較的自由に選択できること、繰り返し投与が容易にできることがあげられる。患者の協力がなければ投与できないこと、意識障害、嘔気、嘔吐がある時は使用できること、投与した薬物が消化酵素によって分解されることがあること、吸収された後、門脈系を通り肝臓で分解される(初回通過代謝)こと、消化管内pHの変化により吸収が変わることがある。薬物の血漿濃度が高まるまで潜時があるといった点が逆に制限となる。

消化管からの吸収

経口投与の薬物の吸収に関する消化管の部位は主に胃、小腸、大腸である。なかでも通常の低分子化合物の医薬品を経口投与した場合は薬物の大半は小腸上部から吸収される。経口投与される多くの低分子化合物が弱電解質であり水溶液の状態では非イオン形とイオン形が一定の割合で存在する。非イオン形は一般にイオン形に比べ脂溶性が高いため生体膜を通過しやすい。脂溶性薬物が受動拡散によって吸収される場合、その吸収の程度は吸収がおこなわれる部位の面積(消化管の内壁面積)、運動性(薬剤滞留性の大小)、血液量(吸収後の濃度勾配)またはその部位に残留する薬物濃度などの要因によって規定される。

小腸上部

小腸には輪状のひだの表面に絨毛と呼ばれる無数の小突起が存在する。絨毛の中には毛細血管やリンパ管が数多くあり、またその外側には単層の上皮が存在する。上皮細胞の表面にはさらに微絨毛と呼ばれる小さな突起があり刷子縁膜と呼ばれている。このような構造から小腸内腔の表面積は著しく広くなっており、小腸を単なる円筒と考えた場合に比べ、微絨毛構造がある場合では約600倍にも達する。さらに小腸上部には各種トランスポーターも多く存在する。これらのこととは小腸上部からの薬物吸収が有利である理由だと考えられている。

胃

胃は小腸のような絨毛構造がないため、表面積は大きくなく、吸収に有利な部位ではない。しかし胃内のpHは1～3であるため酸性薬物はある程度吸収される。

小腸下部、大腸

小腸下部や大腸では、薬物は小腸上部で吸収されている場合が多く、実際の吸収は少なくなる。また大腸では小腸のような絨毛構造を持たず、総表面積は小さい。しかし小腸下部や大腸は小腸上部よりもpHが高く、塩基性薬物はこれらの部位でもかなり吸収される。

消化管における吸収に影響を与える因子

消化管における薬物の吸収に影響を与える因子には生理的な要因と薬物の物理化学的な要因が知られている。

薬物の物理化学的な性質

薬物の物理化学的な性質は、薬物の吸収に大きな影響を与える。薬物の脂溶性やpKaの他、薬物の分子量や水素結合能、薬物の表面構造なども薬物の溶解性や膜透過性に影響し、薬物の消化管からの吸収のしやすさを規定する。また薬物の結晶径や結晶多型などが吸収に影響を及ぼす。物理化学的な特性で最も重要なのは溶解性と膜透過性である。薬物の溶解性と膜透過性のそれぞれの高低について4つにクラスに分類するbiopharmaceutics classification system(BCS)が提唱されている[2]。BCSにおいてclass1の薬物は溶解性と膜透過性がいずれも高く最もよい吸収性を示すと考えられている。一方class4に分類される薬物はトランスポーターの基質にならない限り経口投与後の吸収性が最も悪く経口製剤としての開発は困難である。

Class 1

Class 1に属する薬物は高い溶解性と高い膜透過性を示す。良好な経口吸收性が期待でき、個体間の吸収のばらつきが小さい。

Class 2

Class 2に属する薬物は低い溶解性と高い膜透過性を示す。薬物の溶解過程が吸収の律速となる。投与量と吸収率は比例せず、食後投与で吸収率が増加する場合がある。

Class 3

Class 3に属する薬物は高い溶解性と低い膜透過性を示す。吸収部位での滞留時間が吸収性に影響する。またトランスポーターの寄与の割合が大きい場合がある。食後投与で吸収率が低下する場合がある。

Class 4

Class 4に属する薬物は低い溶解性と低い膜透過性を示す。経口製剤として開発するのは困難であり、投与量を増やしても血中濃度が上がらない。吸収性の個体内・個体間変動が大きい。

生理的要因

胃内pHや胃内容排出速度や小腸滞留時間、食事や嗜好品は経口製剤の吸収に影響を与える。

胃内pH

胃内pHの変動は薬物の溶解度や溶解速度に影響を及ぼし、消化管からの吸収を変動させる場合がある。胃内pHは食事や併用薬物により変動することが知られており、食事摂取後の胃内pHは空腹時のpH1～3から一時的におよそ5程度まで上昇する。胃酸分泌を抑制させる薬物(抗コリン薬、H₂受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬)などの併用は胃内pHを上昇させ、吸収に影響を及ぼす場合がある。加齢によっても胃内pHは上昇することが知られており、50歳以上の半数以上は胃内pHが3以上の無酸症あるいは低酸症状態にあるとされている。

胃内容排出速度と小腸滞留時間

経口投与された薬物は胃内でいったん滞留し、主な吸収部位である小腸上部に移動するので胃から小腸への移動時間は吸収に影響を与える。この胃から小腸への移動速度を胃内容排出速度(gastric emptying rate、GER)という。GERは個人差が大きい上に、様々な要因により大きく変動する。体格や体位(右側臥位でGERは上昇する)、妊娠(GERが低下)、精神緊張(GER上昇)などが影響する。多くの薬物(抗コリン薬、麻薬性鎮痛薬、フェノチアジン系向精神薬、β遮断薬)は胃の排出を抑制し、GERを低下させる。一方、制吐薬のメトクロプラミドはGERを上昇させる。小腸に移行した薬物は小腸の蠕動運動により小腸下部へ移動する。そのため小腸に滞留する時間にも限りがあり、主な吸収部位が小腸である薬物では吸収に有効な時間は2-4時間である。また消化管の蠕動運動に影響を与える因子は、薬物の小腸滞留時間を変動させ吸収に影響する可能性がある。

食事や嗜好品

多くの治療薬は消化管への刺激の低減や飲み忘れの防止などの観点から、食後に投与されることが多い。食事が吸収に及ぼす影響は一様ではなく、ほとんど影響を及ぼさない場合から、吸収の遅れや低下が生じたり、反対に吸収が上がったりする場合もある。薬物療法を行う上では個々の薬物に応じた考察が必要である。食事は一般にGERを遅らせ、多くの薬物で吸収がゆっくりになる。高澱粉食、高脂肪食、高蛋白食は一般にGERを遅くする。高浸透圧はGERを遅らせることから、濃厚なシロップなどの投与によりGERが著しく遅くなり、吸収が遅くなる場合がある。少量のアルコールはGERを促進するが大量のアルコールはGERを遅くすることが知られている。テトラサイクリンやビスホスホネートのように食事成分と直接、相互作用を起こし吸収が阻害される薬物がある。一方で脂溶性の著しく高い薬物(例えばシクロスボリン)では食後に投与すると、食事中や食後に分泌される脂質や胆汁中の胆汁酸により溶解度があがり吸収が増大する薬物がある。トランスポーターにより吸収される薬物では、食事中の成分とトランスポーターを競合し吸収の低下を起こすことがある。経口ペニシリンやセファロスボリンなどは食事中の蛋白質とPEPT1を競合し、吸収が低下することが知られている。

非経口投与(parenertal administration)

非経口投与には注射によるものとそれ以外のものに分けられる。注射によるものには静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射、皮内注射、動脈内注射、心臓内注射、腹腔内注射、くも膜下腔内注射などが知られている。注射による投与が必要となるのは以下の5つの状況である。まずは薬物が経口投与では分解され活性がなくなる場合、消化管の閉塞、嘔吐などのため経口投与ができない場合、緊急時に血中の薬物濃度を急速に高める必要がある場合、輸液や輸血を行う場合、局所的に薬物を投与する場合(局所麻酔薬のくも膜下腔投与や関節内投与など)が注射の必要な状況である。その他の非経口投与には直腸内投与や舌下投与、鼻粘膜投与、経皮投与、吸入、局所塗布などがある。注射による非経口投与の特徴は薬理作用部位へ迅速に送達され、高いバイオアベイラビリティを示すこと、初回通過効果を回避し、消化管環境の影響を受けない点が長所である。短所としては投与が不可逆であること、手技に熟練した術者が必要とされ、感染や疼痛のリスクがある点があげられる。臨床医学でよく用いられる投与方法は静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射である。

注射

静脈内注射(intravenous injection、i.v.)

静脈内注射は投与した薬物が直ちに循環に入り、急速に血漿濃度を高めることができる投与法である。バイオアベイラビリティは1.0となる。輸血や輸液には不可欠の経路である。また筋肉内注射や皮下注射と比べると大量の薬物投与が可能である。短所としては急速に血漿濃度が高まるため望ましくない作用も急激に起こりうること、塞栓、出血、感染などの危険を伴うことがあげられる。

筋肉内注射(intramuscular injection、i.m.)

静脈内注射よりも血漿濃度の上昇は緩やかで皮下注射よりは急になる。すなわち、静脈内注射と皮下注射の中間的な速度で効果が発現する。また油性や懸濁性の薬物が投与可能である。短所としては神経の損傷、筋拘縮、血腫、感染などの危険が伴うことである。クレアチンキナーゼなど血液検査に影響を及ぼすこともある。

皮下注射(subcutaneous injection、s.c.)

血漿濃度の上昇は筋肉注射よりも遅い。緩徐な効果発現を特徴とする投与方法である。油性や懸濁性の薬物が投与可能である。短所としては少量の薬物投与しかできない点があげられる。

くも膜下腔内注射(intrathecal injection、i.t.またはsubarachnoid injection)

くも膜下腔内に薬が移行しにくいので、局所的に薬物を投与する目的でくも膜下腔内投与が行われる。血液脳関門をバイパスし神経細胞に作用できる点が特徴である。局所麻酔薬を用いた脊椎麻酔(脊髄くも膜下麻酔)や白血病におけるメソトレキセートなど抗がん剤投与、脊髄性筋萎縮症におけるヌシネルセンの投与などで用いられる。

皮内注射(intradermal injection、i.d.)

皮内注射はツベルクリン反応検査や局所麻酔薬投与など限定的な場合に用いられる。

動脈内注射(intra arterial injection、i.a.)

血管造影などの場合や局所灌流の場合に用いられる。薬物の全身投与には用いない。

腹腔内注射(intraperitoneal injection、i.p.)

実験動物に薬物を投与する場合に比較的多く用いられる経路である。臨床医学ではほとんど用いられない。腹膜灌流も広い意味ではこれにあたる。

その他

直腸内投与(rectal administration)

直腸内投与は意識障害や嘔吐があっても投与可能な投与方法である。直腸下部からの吸收は門脈系を介さず下大静脈を介して薬物が循環に入る点が経口投与とはことなる。肝臓を経由せずに全身血流に薬物が吸収されるので血中濃度の上昇が速く、初回通過効果を免れることができる。坐薬や注腸液を用いて比較的大量の薬物を高濃度で投与することができる。直腸内投与の欠点としては投与の刺激により排便により排出されてしまうことがあること、下痢を起こしている患者には使用できないこと。直腸から結腸部に薬剤が異動することがあり吸収や初回通過効果の影響が変動しやすいことがあげられる。

舌下投与(sublingual administration)

口腔粘膜からの急速な吸収を目的として投与する。舌下錠、バッカル剤、スプレー剤が知られている。門脈系を介さず上大静脈から循環に入り、吸収が比較的速く、初回通過効果を免れる。食物による吸収の影響がない。

鼻粘膜投与(nasal administration)

かつては局所作用を期待した投与方法であるが全身作用を目的とする投与部位として注目されている。消化酵素により分解される薬物の全身投与を目的として一部のペプチドホルモンなどが投与される。

経皮投与(percutaneous administration)

薬物を含む軟膏を皮膚に貼付することによって、緩やかに薬物を吸収させ、作用時間を作り続けることができる。ホルモン製剤や鎮痛薬の投与に用いられる。皮膚は外表面から表皮、真皮、皮下組織に分けられる。表皮の最も外側の角質層はケラチンのマトリックスと脂質によって満たされた死細胞からできており物質の透過性が極めて低い。そのため皮膚は薬物の全身投与には不向きとされていたが、十分に高い脂溶性をもつ一部の薬物では皮膚を介した受動拡散で皮膚から吸収される。初回通過効果を受けずに持続的な薬物投与が可能であり、かつ安全で簡便な投与が可能であるという利点を有する。

吸入(inhalation)

気体、揮発性の薬物の投与に用いられる。吸入麻酔薬が代表例である。吸収は早い。

局所塗布(topical application)

薬物が接触面に直接作用することを目的として、皮膚または粘膜の表面に塗布して投与することをいう。この場合でも投与面積が広かったり、投与量が多くなると薬物が循環血液に入り全身作用を示す。

分布

薬物が血管内に投与された場合、あるいは血管外に投与された場合は吸收の過程を経て、**いずれの場合でも薬物は全身循環に入る**。そして全身循環血中から、薬物は血管外に出て細胞外液である組織間液や細胞内液に移行する。**分布(distribution)**とは薬物がある部位からある部位へと移行することを言うが、一般に薬物動態では循環血中から体内の各組織への移行の過程をさす。薬物の作用は、標的組織(薬効を発揮する組織)での濃度に依存するので、組織への分布量は薬効を規定することになる。すなわち、**血液中の薬物濃度がいくら高くても、実際に組織へ分布した量が少ないと薬理作用は小さくなる**。一方、標的組織以外の組織への分布は有害作用を生じる要因となる。作用部位である標的組織に選択的に分布し、それ以外の組織には全く分布しない薬物があれば理想的であるが、今のところそのようなものは知られていない。薬物送達システム(drug delivery system、DDS)におけるターゲティングは分布の性質の向上を目的としたものである。薬物の分布に大きく影響する因子の1つは血漿蛋白質への結合である。その他の薬物の分布を規定する因子には薬物の物理化学的特性、蓄積、組織血流量、毛細血管の特性、ならびに特殊輸送機構の存在などがあげられる。

指標

分布容積

投与された薬物は全身循環によって各組織に運ばれて組織内に移行する。ここで体内にどれだけの薬物が存在するかを知りたい場合、体内薬物量を実測することは難しいので通常は血漿中の薬物濃度を指標に推定することになる。そこで体内の薬物量と血漿中薬物濃度を関係づける定数として分布容積(volume of distribution)を考える。分布容積は容量(L)の単位を持ち、薬物が血漿中濃度と同じ濃度で均等に溶解していると仮定した時に薬物が分布できる体液の容量とみなすことができる。したがって分布容積は物理的な容積ではなく、血漿中濃度から想定された定数であり生理的容積と必ずしも一致しない。健康な成人(体重60-70kg)の血漿量はおよそ3L(0.05L/kg体重)、総細胞外液量は12L(0.2L/kg体重)、全体液量は約36L(0.6L/kg体重)である。血管外にほとんど分布しない薬物では薬理物は血管内にのみ分布し、その分布容積は血漿の容積にほとんど等しくなる。一方、分布した組織内の高分子に高い割合で結合するような薬物の場合、薬物が分布している体液量は同じであっても、組織内の薬物濃度は高くなりその反対に血漿中濃度は低下するため、分布容積は全体液容量よりも大きな値をとる

分布容積が血漿容量(約3L)になると

血漿蛋白結合の高い低分子化合物か分子量の大きな水溶性薬物などで血管壁を通過できない薬物と考えられる。エバンスブルー、インドシアニングリーン、ヘパリン(0.058L/kg)、デノスマブ(0.042L/kg)が該当する。

分布容積が総細胞外液量(約12L)になると

親水性が高く血管から容易に組織に移行するが組織の細胞内へは移行しない薬物や血漿蛋白の結合が強く組織中の結合がわずかである薬物と考えられる。ゲンタマイシン(0.25L/kg)、アミカシン(0.3L/kg)、バルプロ酸(0.13L/kg)、フルファリン(0.11L/kg)が該当する。

分布容積が全體液量(約36L)になると

血液中でも組織中でもほとんど高分子と結合しない薬物や血漿蛋白への結合は強く、組織中の結合がわずかの薬物であると考えられる。アルコール(0.54L/kg)、イソプロピルアンチピリン(0.57L/kg)、クリンダマイシン(0.67L/kg)が該当する。

分布容積が全体液量を超えるとき

組織内での結合率が血漿中の結合率よりも高く、組織中に蓄積される薬物と考えられる。モルヒネ(3.3L/kg)、プロプラノロール(3.9L/kg)、ジゴキシン(8.4L/kg)、アジスロマイシン(30L/kg)、アミオダロン(66L/kg)が該当する。

薬物分布の速度とコンパートメント

ほとんどの薬物は循環血中(血管コンパートメント)から体内の他のコンパートメント(血管外コンパートメント)に分布する。薬物を静脈内注射した場合、薬物は血管から他の組織に分布するのに伴って、血漿中薬物濃度は急激に低下する。この投与後から臓器や組織への分布が完了するまでを分布相(α 相)と呼ぶ。この急速な薬物濃度低下に引き続き、ゆるやかな濃度の低下が観察される。これを消失相(β 相)といい、ここでは薬物の体内からの消失と血漿中濃度の低下に伴いいったん組織に分布した薬物が血液に戻り体内に拡散する。

分布に影響を及ぼす要因

血漿蛋白質結合

血管内に入った薬物が毛細血管から血管外へ移行する場合、内皮細胞を通過するか、血管内皮の膜小孔を通過するかの経路が考えられる。血管内皮の細胞間隔がかなり大きいことから分子量が1,000を超える薬物でなければ水溶性の高い薬物であってもほとんどの組織に分布できる。しかし多くの薬物は蛋白質と結合して、血漿中を循環している。この場合、蛋白質と結合した薬物は血管外に分布できないため、組織へ移行できるのは蛋白質と結合していない薬物である。蛋白質と結合している薬物を結合型、結合していない薬物を非結合型(あるいは遊離型)といい、それらの割合を蛋白結合率(protein binding ratio)と呼ぶ。そして薬理作用を発揮するのは蛋白質と結合していない非結合型の薬物である。そのことから、薬物療法を考えるうえで、蛋白結合は1つの主要な因子である。アルブミンは血漿中に最も多く存在する蛋白質で、ほとんどの場合、薬物は血漿中でアルブミンと結合すると考えられている。その結合は水素結合、ファンデルワールス力による結合、イオン結合などが関与すると考えられ、一般的には可逆的である。また塩基性薬物では α 1酸性糖蛋白質とも結合する。

非結合型の薬物が生体内変化を受け、排泄されると結合型のものから遊離して出てくるように結合型と非結合型は動的平衡であり、結合型は薬物の貯蔵庫としての役割を担う。結合型は腎糸球体でも濾過されにくい。

理論的には血漿タンパク質に結合する2つ以上の薬物の同時投与は非結合型薬物の予想以上の血中濃度につながる可能性がある。しかし非結合型薬物が増えると排泄される薬物も増えることから臨床的に意味のある相互作用を実証することは困難である。

組織血流量

組織血流量の違いは分布速度に影響を及ぼす場合がある[4]。血流の多い臓器である腎臓、肝臓や肺などへの薬物への分布は速く、一方、皮膚や脂肪固有組織などの血流の少ない分布はゆっくりである。

蓄積

薬物の器官および組織への分布は必ずしも一様ではない。特殊な器官または組織へ蓄積する場合がある。例えばある器官が薬物に対して親和性が高かったり能動輸送の機序が存在する場合には、その器官に薬物が選択的に分布する。例えば、ヨードは能動輸送により甲状腺に蓄積する。また脂溶性の薬は脂肪組織に選択的に取り込まれるため脂肪組織への蓄積は血漿蛋白質結合と並んで薬物の貯蔵庫の役割を果たす。静脈麻酔薬のチオペンタールは中枢神経に急速に移行し、薬理作用を現すが、同時に脂肪組織に取り込まれ血中濃度は急速に下がる。反復して適用すると脂肪組織への蓄積が大きくなり、脂肪組織より遊離した薬物が作用するようになる。このような現象を薬物の再分布(redistribution)という。

薬物の物理化学的性質

薬物の物理化学的特性(分子量、脂溶性、荷電、状況)も薬物の分布に影響する。一般に分子サイズの大きな薬物の分布は制限されるが通常の組織では毛細血管の血管内皮細胞は非常に大きい細胞間隔を持っているため、分子量が1,000以下の薬物であれば、極性が高く水溶性のものでもかなり組織へ移行する。末梢の毛細血管を通過した薬物は水溶性の薬物では組織の細胞間液に分布し、脂溶性の薬物では細胞膜を透過し細胞内液にまで分布する。そのため薬物の脂溶性は分布に影響する。さらに組織内で薬物は、受容体などの特異的なあるいは非特異的な生体高分子に結合するため組織内での結合率も薬物の分布に影響する。蛋白質医薬品や核酸医薬品など高分子医薬品は体内分布では低分子薬物とは異なるいくつかの問題が存在する。高分子医薬品においても循環血中から組織(特に標的となる組織)への分布は薬効を得るために重要である。しかし高分子医薬品では組織に分布するのみでは不十分で、その後の細胞内さらに標的となる細胞内組織(オルガネラ)に送達されなければならぬ。このために様々な薬物送達システムが研究されている。

トランスポーター

臓器への分布は多くの場合、受動的な膜透過性によるがトランスポーターの存在も薬物の分布に大きな影響を与える。例えばパーキンソン症候群の治療薬のL-DOPAの脳への移行はアミノ酸トランスポーターであるLAT1によっている。逆にシクロスボリンがその脂溶性の割に脳へ分布しにくいのはP糖蛋白質(MDR1遺伝子の産物)というトランスポーターにより通過した薬物が再びくみ出されているためであると考えられている。

特殊な組織への分布

血液脳関門と血液脳脊髄液関門

脳への薬物移行には血液脳関門(blood-brain-barrier; BBB)と血液脳脊髄液関門(blood-cerebrospinal fluid barrier、BCSFB)の2つの経路が知られている。BBBの表面積はBCSFBに比べて5,000倍も大きいことから薬物輸送経路としてはBBBの方が優れている。さらにBBBを構成する脳毛細血管は脳内を網目状に巡っていることからBBBを通過した薬物は脳神経細胞に到達しやすい。一方、BCSFBを構成する脈絡叢を通過した薬物は脳脊髄液中に移行したのち、CSFとともに静脈に移行する。標的部位の脳神経細胞へ到達するには静脈へ移行する前に細胞間液中を拡散する必要があるが、脳脊髄液中から遠い部位への移行は著しく制限を受ける。特に分子量の大きい蛋白質医薬品や核酸医薬品は拡散による移行はほとんど期待できない。

血液胎盤関門と胎児移行

血液胎盤関門は血液脳関門のような厳しい関門性はない。

代謝

生体内に取り込まれた薬物はそのままの形で排泄されることもあるが、多くの場合は生体内変化(biotransformation)を受ける。この過程を代謝(metabolism)という。代謝は2段階で進むことが多い。第1相反応では酸化還元、加水分解、脱アミノ化、脱アルキル化などにより多くの薬物は不活性化される。第2相反応はグルクロン酸抱合やグリシン抱合など抱合反応であり、これにより薬物代謝物の水溶性が増して排泄されやすくなる。薬物の生体内変化により活性のある薬物が不活性化されるだけではなく、不活性の薬物が活性化されたり、活性のある薬物が他の活性(あるいは毒性)のある薬物に変わるという3つのパターンがある。生体内変化を受けて活性をもつようになる薬物をプロドラッグ(prodrug)という。これらの生体内変化には主として肝臓にある薬物代謝酵素(drug metabolizing enzyme)が重要な働きをしている。これらの酵素活性には種差があることがあり、生体内変化に関する動物実験の結果をそのままヒトに適応することを難しくしている。

第1相反応

第1相反応で特に重要なのは消化管上皮細胞および肝細胞の小胞体膜上に存在するシトクロムP450(cytochrome P450、CYP)である。この酵素はヘムタンパク質であり、波長450nmに最大吸光度をもつためにこのように命名されている。CYPはNADPH-cytochrome p450 oxidoreductaseと共に、分子酵素とNADPH(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate)を基質として薬物の第1相反応を触媒する。CYPはヒトでは57種類のアイソザイム(isozyme)からなる遺伝子ファミリーを形成しておりCYP1、CYP2、CYP3が重要な働きをしている。CYPアイソザイムはそれぞれ一定の基質特異性があり、いくつかの薬物を基質とする。中でも発現量が多く基質の種類が多いのがCYP3A4である。

CYP3A4はニフェジピン、ベラパミル、シクロスボロン、タクロリムス、アトルバスタチン、ミダゾラム、リスペリドンなどを基質とし、グレープフルーツジュースやクラリスロマイシン、ボリコナゾールやケトコナゾールが阻害薬である。CYP以外に第1相反応に関する酵素はフラビン含有モノオキシダーゼ(FMO)やカルボキシエステラーゼ(CES)、アルコール代謝経路に関する酵素、キサンチン酸化酵素(XO)、モノアミンオキシダーゼ(MAO)などがあげられる。

第2相反応

第2相反応では抱合(conjugation)反応が主に肝臓で起こる。UDP-グルクロン酸転移酵素(UDPGT/UGT)や硫酸転移酵素(SULT)、グルタチオンS-転移酵素(GST)、N-アセチル転移酵素(NAT)、メチル転移酵素が関与する。

排泄

排泄(excretion)は腎臓、肝臓のほか肺、乳腺、唾液腺、汗腺などからも起こる。ほとんどの薬物や薬物代謝物は腎臓及び肝臓からの胆汁排泄で体内から排除される。

腎臓からの排泄

腎臓からの薬物の排泄は糸球体での濾過、尿細管からの分泌、尿細管での再吸収によって決まる。糸球体濾過(glomerular filtration)は糸球体毛細血管を介するが、濾過の障壁になるのは内皮細胞、基底膜、スリット膜、上皮細胞である。この透過性は通常の毛細血管と比べると極めて高い。透過機序は静水圧と膠質浸透圧の差によるいわゆる限外濾過であり、濾過量は溶質の大きさと荷電状態によって決まる。透過する物質の大きさは7~10nm程度で、分子量は約5,000のイヌリンは容易に透過するが、分子量約70,000のアルブミンは濾過が制限される。糸球体での薬物濾過は血漿蛋白質の結合度と糸球体濾過量によってきまる。多くの薬物はアルブミンとの結合率が高く、糸球体で濾過されるのは遊離の部分が主になる。近位尿細管では薬物は有機アニオン輸送系あるいは有機力チオൺ輸送系を介して尿中に尿細管分泌(tubular secretion)される。血漿から尿細管内腔までには尿細管の基底外側膜と管腔側膜の2枚の細胞膜を通過する必要があり、そこに発現するトランスポーター群が輸送を担っている。同一のトランスポーターにより輸送される薬物の分泌は相互に拮抗する。例えば有機アニオン輸送系はプロベネシドにより、有機力チオൺ輸送系はキニジンにより競合的に拮抗される。また脂溶性薬物は糸球体で濾過された後に尿細管再吸収(tubular reabsorption)が起こる。

胆汁からの排泄

肝臓で代謝された薬物のあるものは胆汁として腸管に排出される。有機アニオンと有機力チオンの排泄を行うトランスポーターやABC輸送体が存在する。胆道から排出された薬物が腸管で再び吸収される場合がある。これを腸肝循環という。これにより薬物の排泄が遅延し半減期が延長する。

薬物速度論

薬物投与から一定時間後の薬物血中濃度を理論的に計算し、予測することを目的とした学問である。血中濃度の予測は臨床における薬物投与計画の作成や医薬品の研究開発などにおいて重要である。

ドラッグデリバリーシステム

DDS(drug delivery system、ドラッグデリバリーシステム)とは薬物を作用部位へ選択的かつ望ましい薬物濃度-時間パターンのもと送達することを目的とした新しい投与システムである。DDSは放出の制御、吸収の制御、標的指向性の制御に分類できる。

放出の制御

薬物の放出制御はコントロールドリリースといわれ、製剤からの薬物の放出を制御することで必要なときに必要な量の薬物を供給するための技術である。この概念はA.Zaffaroniによって1968年米国で設立されたALZA社において開発された徐放制御製剤や経皮吸収型製剤に由来する。経口徐放化製剤、経皮吸収型製剤のほか、粘膜適用型放出制御製剤、注射型放出制御製剤などが知られている。

吸収の制御

経口投与された薬物が薬効を発揮するためには消化管から吸収され、消化管内や肝臓で代謝を受けずに循環血液中に移行することが必要となる。しかしながら薬物のなかには難吸収性の薬物や消化管や肝臓で速やかに代謝を受け分解される(初回通過効果)薬物も多い。薬物吸収を改善することを目的としたDDSとしては吸収促進薬、蛋白質分解酵素阻害薬といった添加物の利用、プロドラッグ化など薬剤の分子構造修飾、薬物の剤形修飾などがあげられる。なお薬物の分子修飾や剤形修飾は薬物の吸収だけではなく薬物の分布も変化する場合がある。

添加物の利用

添加物の利用としては吸収促進薬や蛋白質分解酵素阻害剤が利用される。吸収促進薬は難吸収性薬物の吸収を改善するために消化管の粘膜透過性を一過性に上昇させる薬物である。界面活性剤、胆汁酸塩、キレート剤、脂肪酸、細胞膜透過ペプチド、キトサンオリゴマー、クローディンモジュレーターなどが開発されている。また消化管内で分解されやすいインスリンなどの生理活性ペプチドは各種消化酵素や蛋白質分解酵素により分解される不安定なものが多い。これらの吸収を促進するために蛋白質分解酵素阻害薬が有効である。

薬物の分子修飾

薬物の分子修飾ではプロドラッグがもっとも知られている。プロドラッグは1958年にA.Albertによって提唱された概念である。作用が既知である親化合物の誘導体であり、それ自身の薬効はないか、あるいは親化合物に比べて低く、体内で酵素的あるいは化学的に親化合物に変換されるものと定義されている。プロドラッグは吸收性の改善、作用の持続化、標的組織への選択的移行性、毒性や副作用の軽減、水溶性の増加、安定性の向上、不味い味や臭いのマスキングなど様々な目的で使用される。

薬物の剤形修飾

微粒子キャリアを用いて剤形修飾する場合がある。

標的指向性の制御

標的指向性はターゲティングとも言われる。19世紀末にドイツの細菌学者であるパウル・エールリヒが「魔法の弾丸」という概念を提唱した。この概念は薬物の標的指向性を高めることで選択毒性を生み出すものであり、標的是細菌など外来微生物であった。一般に生体内に投与された薬物のうち作用部位まで到達する割合はごくわずかである。そこで標的部位に指向する性質を薬物に与えて、標的部位に選択的に薬物を送達し薬理効果を発現させようという標的指向性が必要となる。

高分子医薬品

従来の低分子医薬品と比較して体内動態を支配する要因が大きく異なっており吸收・分布・代謝・排泄など体内動態特性も極めて特徴的である。

吸收

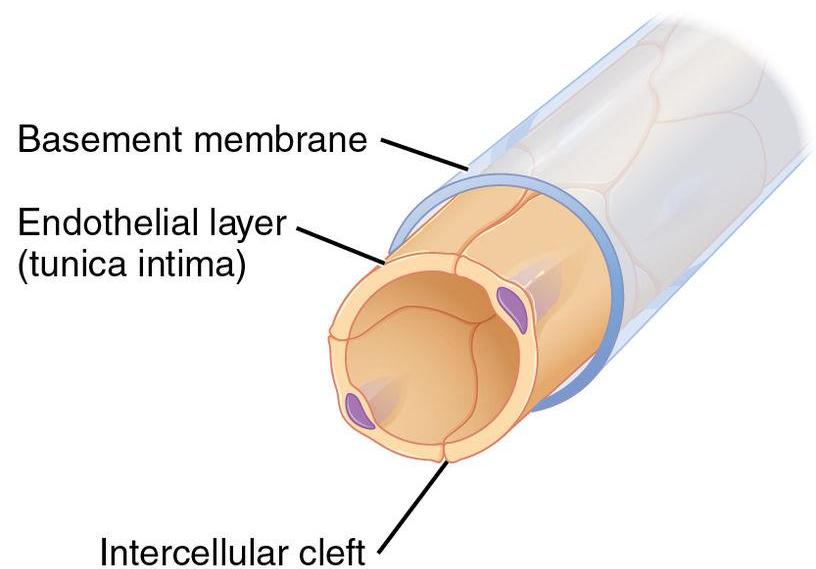
消化管から吸収されないことも高分子医薬品の薬物動態学において重要な特徴である。一般的に高分子医薬品は分子サイズが大きく、極性を持つことから、脂溶性が高い低分子医薬品のように受動拡散によって生体膜を通過することはできない。一方、上皮細胞の経細胞輸送ルートとしてピノサイトシスとよばれる細胞外液を小胞に取り込む際に、外液中の物質も同時に輸送する経路があるがその量は極めて少ない。さらに多くの蛋白質医薬品は消化管内で多様な消化酵素や蛋白分解酵素によって速やかに分解される。それゆえ、例えば天然型インスリンの場合、経口投与後のバイオアベイラビリティは0.1%以下である。大腸は胃や小腸と比べると酵素による蛋白分解酵素の活性が弱いとされており、大腸からは蛋白質医薬品の消化管吸収が動物実験レベルでは可能であるが実用レベルではない。

パイエル板に存在するM細胞は極めて高い経細胞輸送能があるため、高分子医薬品のリンパ系を介した消化管吸収ルートとして注目されている。

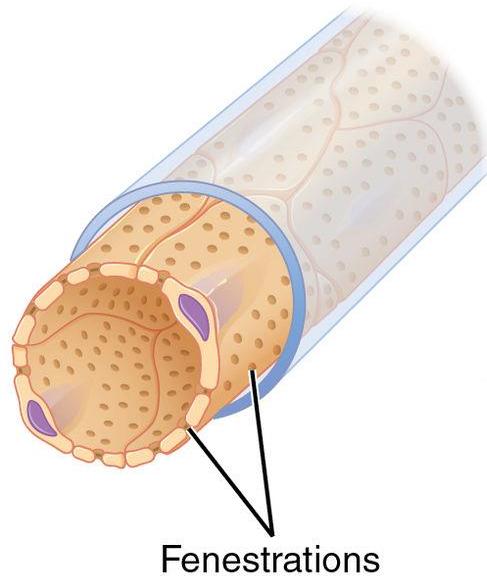
実用レベルでは高分子医薬品は経口投与不可能なため、2017年現在では静脈注射や皮下投与や筋肉内投与で高分子医薬品は投与される。皮下投与や筋肉内投与された高分子医薬品は、主に毛細血管への拡散とリンパ管系を介した輸送の両経路より血液中に移行すると考えられている。

目安として16kDa以下の低分子量の場合は、主に皮下間質内を拡散により通過し、毛細血管に到達するのに対して、16kDa以上の高分子量の場合は皮下間質の細胞間隙を抜けて、基底膜がなく細胞間隙が大きなリンパ管系に入ると考えられている。リンパ液の流速が遅いこともあり、皮下・筋肉内に投与された高分子医薬品の吸収は緩徐で、半減期も比較的長いことが多く、単回静脈内投与するよりも持続的に高い血中濃度を維持することができる[7][8]。皮下投与された高分子医薬品のバイオアベイラビリティは50～100%と高い。

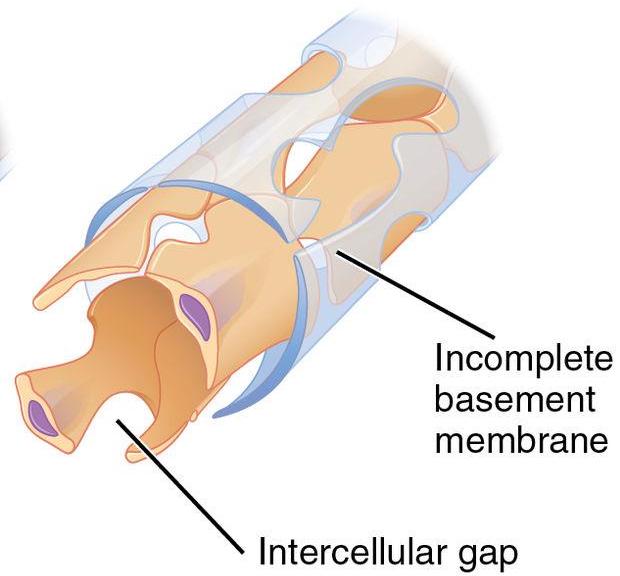
Continuous



Fenestrated



Sinusoid



3種類の毛細血管を示す。

連續型毛細血管が毛細血管でもっとも一般的なタイプであり筋組織、皮膚、結合組織、肺、外分泌腺、胸腺、神経組織などに存在する。連續性毛細血管では分子量1kDa以上の水溶性分子はほとんど透過しない。有窓性毛細血管は腎臓、腸管、脈絡叢、内分泌腺など組織と血液間での迅速な物質交換を必要とする臓器でみられる。孔の径は50-80nm程度である。非連續性毛細血管は肝臓、脾臓、一部の内分泌器官、骨髄などで見られる。非連續性毛細血管では径1μmを超えるものから、50nmほどの小さい孔まである。

詳細は「毛細血管」を参照

分布

脂溶性の高い低分子医薬品の場合は血液から組織細胞へ容易に膜透過により移行でき、かつ組織内蛋白結合性も高いことから、分布容積は組織の実容積を上回るなど、比較的高値を示すことが多い。また、水溶性が高く容易に膜透過ができない薬物であっても、膜上に発現する一連の薬物トランスポーターの基質となる場合は臓器選択的な分布がみられることがある。しかし高分子医薬品の場合は細胞膜の拡散による透過やトランスポーターによる輸送はほぼ期待できず臓器への移行のメカニズムは大きく異なっている。まず、高分子医薬品の血液から組織の細胞外液スペースへの移行は臓器により著しく異なる。これは毛細血管の構造に由来すると考えられている。高分子医薬品の薬物動態学の最も重要な特徴は毛細血管の透過性の制限があるため、不均一な体内分布を示すことがあげられる。肝臓、脾臓や骨髄のような基底膜のない非連續性毛細血管をもつ臓器では分子量で100kDa位までの高分子は比較的容易に移行できる。一方、脳や筋肉や皮膚など連續型毛細血管をもつ臓器では分子量1kDa以上の水溶性分子はほとんど移行しない。その中間にあたる有窓性毛細血管をもつ小腸や腎臓では分子量が比較的大きいものでもゆっくりであるが移行する。有窓性毛細血管では径50～80nmの孔(pore)または窓(fenestration)があいている。

一方、一部の血液から細胞外液スペースへの移行ならびに細胞外液スペースから組織細胞内への移行には、複数の輸送経路が存在する。受容体介在性エンドサイトーシス(receptor-mediated endocytosis、RMT)は薬効標的となる細胞表面の受容体に高分子医薬品が選択的に結合、もしくはヘパラン硫酸プロテオグリカンのような基質選択性の低い膜蛋白質に非選択的に結合した複合体が細胞内に小胞として取り込まれる現象である。特に標的受容体を介した輸送は組織選択的な高分子医薬品の移行に寄与している。これは受容体を必要とすることから、高分子医薬品の濃度依存的な組織取り込みの飽和が観察される。一方、非選択的かつ非飽和の高分子医薬品の組織取り込み機構としてはマクロファージや単球、好中球の限られた種類の貪食能を有する細胞によるファゴサイトーシスや多くの細胞で見られるピノサイトーシスがあげられるが、その高分子医薬品の組織移行への寄与は量的にみて限定的である。したがって、高分子医薬品においては一部受容体介在性エンドサイトーシスによる組織選択的な移行はあるものの、静脈内投与後の全身レベルの分布容積は、ほぼ血漿容量もしくは血漿容量+細胞外スペースの容積程度であることが多い。

クリアランス

代謝・排泄に関してクリアランスとしてまとめて述べる。低分子医薬品のクリアランスは主に代謝酵素による物質交換と薬物トランスポーターによって制御されるのに対し、高分子医薬品はこれらの基質とはならず全く異なった機構により体内より消失する。高分子医薬品の主なクリアランス機構としては、血漿中や組織表面に存在する分解酵素による代謝、エンドサイトシスによる細胞内への取り込みとそれに続くリソームへのソーティング・分解酵素による代謝、さらに腎臓による排泄が関与する。さらに抗体医薬品についてはnepnata Fc受容体(FcRn)との細胞内結合を介した分解抑制・リサイクリング促進効果なども体内動態を考える上で考慮すべき要因となっている。

血液中や組織表面の分解酵素による代謝

血液中には複数の可溶性のペプチド分解酵素が存在するとともに、肝臓や腎臓など複数の臓器にはaminopeptidaseや γ -glutamyl transpeptidase(γ -GT)のような膜結合型で細胞外に触媒部位を有する分解酵素が複数存在している。したがって、蛋白質医薬品の場合は、これらによる代謝が血中安定性・効果の持続に影響を与える。高分子蛋白質の場合は、分解酵素による代謝をうけ、速やかに生物活性を失うものは多くない。しかし低分子ペプチドにおいてはこれらの代謝が速やかな消失を支配している事例が知られている。速やかに消失する低分子量ペプチドとしてはアンジオテンシンやソマトスタチンが知られている。ソマトスタチンは14アミノ酸からなる環状ペプチドであるが分解酵素による代謝の影響で半減期はわずか数分である。ソマトスタチンの構造を8アミノ酸に短縮し、一部のアミノ酸をL-アミノ酸からD-アミノ酸に変換したオクトレオチドをつくったところ、ソマトスタチンの生理活性を維持しつつ、分解酵素の代謝を逃れ血中半減期を90分まで延長することに成功した。

細胞内への高分子医薬品の取り込みと分解

高分子医薬品は血中速度が比較的速い臓器である肝臓や腎臓における代謝により体内から消失するケースが多くみられる。高分子医薬品の消失メカニズムとしては、上述した血中・組織表面の分解酵素による分解に加えて、細網内皮系に属するマクロファージや単球など異物の貪食能を有する細胞群による非特異的な取り込みや、高分子医薬品の薬効標的となる受容体介在性エンドサイトーシスによる内在化の後、受容体との複合体を形成した状態でリソームへソーティングされる選択的な分解機構が関与している。たとえば、上皮成長因子(EGF)や肝細胞増殖因子(HGF)はともに肝臓に発現するそれぞれの受容体が薬効標的となるが、これらは同時にクリアランス受容体としても働き、リガンド-受容体複合体が内在化すると、一時的に細胞表面の受容体数が減少(ダウンレギュレーション)することにより次にきたリガンドのクリアランスが低下する現象もみられる[9]。

また、細胞表面への吸着やヘパラン硫酸プロテオグリカンのような非選択的な細胞内取り込みを介した分解機構も存在する。これらは前者と比較すると飽和しにくいが、そのクリアランスの絶対値は小さいことが多い。したがって、リガンドが低濃度のときは、受容体介在性エンドサイトーシスが主な消失機構であるが、高濃度になるにつれて前者の飽和に伴い、後者のような非飽和性の消失機構がメインになることもありうることが示されている。後者の場合は肝取り込みは高分子医薬品の電荷にも影響され、正電荷を有するものは中性または負電荷をもつものに比べて血中からの消失がはやい。

100nm以上のサイズになると肝臓や肺などに存在する貪食細胞によって認識されやすくなる。核酸医薬は高分子としての体内動態を示すが、リン酸基に由来する負電荷が連續するポリアニオンであることから、ポリアニオンに対する取り込み活性が高い肝臓に速やかに取り込まれる傾向がある。

腎臓からの排出

高分子化合物の尿中排出には代謝と異なり種差がほとんどないとされている。高分子医薬品の多くは、その分子量に従い、直接または代謝により低分子化された後尿中に排泄される。糸球体における高分子医薬品の濾過による除去効率は分子サイズ(サイズバリアー)と電荷(チャージバリアー)が密接に関係している。分子量が4kDa以下のもの、あるいは5nm未満のサイズは糸球体でほとんどが濾過されるに対して分子量が30kDaを超えると糸球体濾過率は著しく低下する。糸球体濾過率は分子量が大きくなるにつれて低下し[10]、同じサイズならば負電荷は濾過されにくい[11]。サイトカインなどの比較的分子量の小さいタンパク質の場合には、腎糸球体濾過を受けることで速やかに消失することから血中滞留性の増大を目的に他の高分子で修飾された誘導体が開発されている。

糸球体濾過された比較的低分子量の蛋白質は大部分が近位尿細管において受容体介在性エンドサイトーシスもしくは吸着性エンドサイトーシス(adsorptive-mediated endocytosis、AMF)によって細胞内に内在化された後、リソソームなどで分解されアミノ酸となり、生体内で再利用されることが多い。例えばLDL受容体ファミリーにぞくするLRP2は尿細管管腔側に高発現しており、エンドサイトーシス受容体として蛋白質やペプチドを受容体介在性エンドサイトーシスにより取り込む。アミノグリコシド系抗菌薬やミオグロビンなどの尿細管への取り込み・蓄積と毒性の発現の原因となっている。

細胞内動態

高分子医薬品では細胞膜やオルガネラ膜も大きなバリアとなる。高分子医薬品の細胞への取り込み、エンドソーム脱出、オルガネラへの分布に関して述べる。

細胞への取り込み

高分子医薬品の細胞への取り込みはエンドサイトシスと呼ばれる細胞自身が有する高分子取り込み機構が利用される。エンドサイトシスにはクラスリン経路、カベオラ経路、マクロピノサイトシス、トランスサイトシスなどが知られている。免疫細胞にはファゴサイトシスと呼ばれる μm のサイズの粒子を取り込み機構があるが免疫細胞以外は行うことができない。

クラスリン経路

クラスリン経路はコレステロールの細胞内取込機構として知られている。コレステロールはLDL(低密度リポ蛋白質)という直径22nmの粒子としてLDL受容体を介したエンドサイトシスにより細胞内に取り込まれる。細胞内在時に小胞がクラスリン分子によって包まれる。エンドサイトシス小胞は選別の場である初期エンドソームに融合する。初期エンドソームの管状部分は小胞として出芽し、直接または回収エンドソームを介して積荷を細胞膜へ戻す。初期エンドソームは多胞体を経て後期エンドソームに成熟する。分解される膜タンパク質は腔内小胞に取り込まれる。リソソームに融合して消化が起きる。エンドソームの成熟の各段階はトランスゴルジ網とつながっており、新たに合成されたリソソーム蛋白質が供給される。

カベオラ経路

クラスリンを介さないで内在化するエンドサイトーシスとしてカベオラが知られている。カベオラはほとんどの細胞の細胞膜に存在し、深く陥入したフラスコ上の凹みである。カベオラは脂質ラフトから作られ、カベオリンという膜内在蛋白質が膜の湾曲を安定化している。カベオラは内在化すると初期エンドソームへ、あるいはトランスサイトーシスすることが知られている。

マクロピノサイトーシス

クラスリンを介さないエンドサイトーシス機構であり、ほぼすべての動物細胞でみられる。マクロピノサイトーシスは増殖因子やインテグリン、アポトーシスを起こした細胞の残骸や一部のウイルスなどの特異的リガンドなどによる細胞表面受容体の活性化に応じて誘導される。マクロピノサイトーシスは分解専用の経路で後期エンドソームやエンドリソームと融合しリサイクルはしない。

トランスサイトーシス

極性を有する上皮細胞や内皮細胞はトランスサイトーシスという輸送経路が存在する[12]。エンドサイトーシスされると識別エンドソームに行き、そこで振り分けが行われる。分解経路では後期エンドソームを経てリソームと融合する。トランスサイトーシス経路では、回収エンドソームを経てトランスサイトーシスされる。

エンドソーム脱出

エンドサイトーシス後の細胞内輸送経路はリソソームとの融合、リサイクリング、トランスサイトーシスなどのネットワーク機構で制御されているが既定路線はリソソームとの融合である。したがってリソソームでの分解を回避するためにエンドソーム脱出は不可欠である。膜融合や膜破壊などのメカニズムが知られている。エンドソーム内の酸性環境応答し脱出する技術などが知られている。

オルガネラへの分布

核やミトコンドリアなどのオルガネラへ分布するためには膜の通過が必要である。特に核膜は分子量60,000以上または直径40nm以上の分子は受動拡散では核膜を通過できない。

ドラッグデリバリーシステム

高分子医薬品のドラッグデリバリーシステムでは下記のようなものが知られている。

吸収や分布の制御

高分子医薬品の吸収や分布を変更する方法論として吸収促進薬などの添加物を利用する方法、薬剤の分子構造修飾、薬剤の剤形修飾といった方法がある[13]。

吸収促進薬の利用

詳細は「吸収促進薬」を参照

胆汁酸[14]およびカプリン酸[15]などの脂肪酸および脂肪酸誘導体が強力な吸収促進作用を有することは1980年代からひろく知られている[16][17]。臨床応用としてアンピシリンおよびセフチゾキシムの小児用坐薬にカプリン酸ナトリウムが用いられた例がある。これは唯一の吸収促進薬の臨床応用である。吸収促進効果が強い吸収促進薬は粘膜障害が強い傾向があり開発が困難であった。吸収促進薬の作用機序はタイトジャンクションの開口作用あるいは吸収細胞膜の脂質2分子膜の攪乱作用が提唱されるが未だに定説には至っていない[18]。細胞膜透過ペプチドやタイトジャンクションモジュレーターなど新しいタイプの吸収促進薬も開発されている。吸収促進薬は従来、消化管吸収経路に用いられてきたが近年は経鼻、経肺、口腔、直腸、経皮など各種粘膜吸収経路のほか、血液脳関門の通過技術としても利用される。

薬剤の分子構造修飾

吸収促進薬を利用する場合は対象薬物以外の非特異的な物質が通過するため副作用が懸念される。そのため薬物の分子構造自体に何らかの修飾基によって化学修飾することがある。この方法は実用例も多くアンピシリンのプロドラッグであるピバンピシリンやタランピシリンなどが知られている。よく用いられる化学修飾は脂肪酸修飾、糖修飾、胆汁酸修飾、ジペプチド化、トランスフェリンによる修飾、細胞膜透過ペプチドなど塩基性アミノ酸による修飾がある。糖修飾ではグルコーストランスポーター、胆汁酸では胆汁酸トランスポーター、ジペプチド化ではペプチドトランスポーター1を利用しトランスサイトシスの機序で吸収を促進すると考えられている。

薬物の剤形修飾

微粒子キャリアを用いて剤形修飾する場合がある。

標的指向性の制御

薬物に生体内で標的部位に指向する性質を与えることを標的指向性の制御あるいはターゲティングという。生体機能を積極的に利用する試みを能動的ターゲティング(active targeting)といい、生体内の非特異的な物質輸送の特性を受身的に利用する場合は受動的ターゲティング(passive targeting)という。ターゲティングには特定の物質とのコンジェゲートする場合と微粒子キャリアを用いる場合がある。

特定の物質とのコンジェゲート

抗体、リガンド、細胞膜透過ペプチドあるいはポリエチレングリコール(PEG)や糖鎖などを結合してターゲティングを行うことができる。

糖修飾

ガラクトースあるいはマンノースを有する高分子・微粒子がそれぞれ肝細胞に発現するアシアロ糖タンパク質レセプター、クッパー細胞および類洞内皮細胞に発現するマンノースレセプターを介して特異的に取り込まれる現象を利用してこれらの細胞に薬物ターゲティングが可能である。

PEG化

ポリエチレングリコール(PEG)で化学修飾することをPEG化(PEGylation)という。インターフェロンα、アスパラギナーゼ、顆粒球コロニー刺激因子などで肝臓、腎臓の代謝・排出を抑制し、生体内半減期を大幅に延長した。

膜透過ペプチド

詳細は「細胞膜透過ペプチド」を参照

膜透過ペプチド(cell penetrating peptide、CPP)は細胞内に導入したい高分子と結合させることで高分子を細胞内に導入させる機能のあるペプチドのベクターである。代表的な膜透過性ペプチドベクターとしてはHIVのTatタンパク質のアミノ酸配列48-60位に対応するペプチド配列(Tatペプチド)やオリゴアルギニンなどの塩基性アミノ酸に富むもの、Drosophilaのantennapediaタンパク質由来ペプチド(penetratin)などの塩基性部分と疎水性部分を有する両親媒性ペプチド、神経ペプチドgalaninとハチ毒mastoparanのキメラペプチドであるtransportan、あるいはその短縮形であるTP10など、疎水性配列に若干の塩基性配列を含むペプチドなどがあげられる。特にTatペプチド、オリゴアルギニン、penetratinがよく用いられる。Tatペプチド、オリゴアルギニンではアルギニンのグアニジノ基が膜透過の本質を担っていると知られている。そのためグアニジノ基を有する β -ペプチド、ペプトイド、カルバメートなど天然アミノ酸以外のポリマー、直鎖構造を持たないデンドリマー型分子や糖鎖の誘導体など新しいベクターも開発されている。Tatペプチド、オリゴアルギニンを含む高分子の細胞内の取り込みにはクラスリンエンドサイトーシスに加えマクロピノサイトーシスが関与することが知られている。Tatペプチド、オリゴアルギニンが正に帯電しており細胞表面のプロテオグリカン(負に帯電)と相互作用によりマクロピノサイトーシスが促進すると考えられている。

抗体薬物複合体

抗体は高い抗原特異性を有することから、これに他の化合物を結合することで抗原を発現する細胞への特異的ターゲティングが可能である。例えば抗CD20マウスモノクローナル抗体に放射性同位体を結合すれば、CD20陽性細胞の近傍に放射性同位体をターゲティングしてβ線やγ線でCD20陽性細胞を傷害することができる。このような医薬品の代表例がゼヴァリンである。またカドサイラは乳癌の治療薬であるが抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブにチューブリン重合阻害薬のDM1を結合している。またゲムツズマブオゾガマイシンは急性骨髓性白血病細胞に高発現するCD33に対する抗体と、強力な殺細胞効果をもつ抗がん剤のカリケアミシンを結合させたものである。

微粒子キャリア

微粒子キャリアには脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle、LNP)と高分子マトリクス微粒子がある。LNPにはリポソーム、リピッドマイクロスウェア、高分子ミセルが知られている。

抗体薬物複合体

抗体は高い抗原特異性を有することから、これに他の化合物を結合することで抗原を発現する細胞への特異的ターゲティングが可能である。例えば抗CD20マウスモノクローナル抗体に放射性同位体を結合すれば、CD20陽性細胞の近傍に放射性同位体をターゲティングして β 線や γ 線でCD20陽性細胞を傷害することができる。このような医薬品の代表例がゼヴァリンである。またカドサイラは乳癌の治療薬であるが抗HER2ヒト化モノクローナル抗体であるトラスツズマブにチューブリン重合阻害薬のDM1を結合している。またゲムツズマブオゾガマイシンは急性骨髓性白血病細胞に高発現するCD33に対する抗体と、強力な殺細胞効果をもつ抗がん剤のカリケアミシンを結合させたものである。

微粒子キャリア

微粒子キャリアには脂質ナノ粒子(lipid nanoparticle、LNP)と高分子マトリクス微粒子がある。LNPにはリポソーム、リピッドマイクロスウェア、高分子ミセルが知られている。

リピッドマイクロスフェア

高カロリー輸液に用いられる脂肪乳剤は精製大豆油を高度精製卵黄レシチンで乳化した脂肪微粒子(Lipid microsphere、リピッドマイクロスフェア)から成り立っている。脂肪乳剤は臨床においてはイントラリポス、イントラファット等の名で使用され、安全性や安定性は十分に確立されている。脂肪性の薬物をこの脂肪微粒子に溶解させ、これをキャリアとして薬物の安定化や病巣へのターゲティングを狙ったものをリポ剤とよぶ。リポ剤の例としては関節リウマチ治療薬のデキサメサゾンパルミコート(リメタゾン)、NSAIDsのフルルビプロフェンアキセチル(ロビオン、リップフェン)、慢性動脈閉塞症の治療薬のアルプロスタジル(パルクス、リブル)、静脈麻酔薬のプロポフォール(ディプリバン)などが知られている。

高分子ミセル

高分子ミセルは高分子から成るミセル構造のことである。高分子ミセルを薬物キャリアとしての研究は1980年代に始まったものでリポゾームなどの他のキャリアに比べると新しい部類になる。代表的な構成は親水性の鎖(A鎖)と疎水性の鎖(B鎖)からなるブロックコポリマーが、B鎖の部分を内核として数十~数百個の高分子が会合して形成する構造で内核に疎水性の薬物を内包する。B鎖としては疎水性鎖以外にも、鎖間に相互作用を生じる種類の高分子を用いることも可能である。例えば、イオン相互作用を生じる荷電性高分子鎖である。水溶性のA鎖としてはポリエチレングリコール(PEG)が用いられることが多い。最も標準的な構造は疎水性の低分子薬物を内包する球状ミセルである。リポソームでは水相に親水性の低分子薬物を内包することができるが標準的な高分子ミセルでは親水性薬物の封入が困難であるなど高分子ミセルとリポソームではいくつかの違いがある。高分子ミセルは疎水性薬物に対して大きな内包量をもつこと、10~100nmの小さな粒径が得られること、薬物放出速度の広い範囲での制御が可能などはリポソームと比べて遊離な点である。しかし親水性薬物の封入が困難なこと、薬物封入法が未発達なこと、比較的に高度な高分子設計・合成が必要なことなどはリポソームより不利な点である。

核酸医薬など親水性の高分子はPCLミセルなど特殊なミセルを用いる。天然高分子と異なり化学合成した高分子には分子量にばらつきがあり分子量分布があるという。分子量は平均分子量で表現される。

特殊な分布

EPR効果

固形がん組織では正常組織と比べて新生血管の増生と血管壁の著しい透過性の亢進があることから数十nmサイズのキャリアが固形がん組織に集積しやすいことが知られEPR効果(enhanced permeation and retention effect)といわれる。

抗体医薬品の体内動態

抗体医薬品は高分子医薬品のなかでもとりわけ血中半減期が長いことが特長としてあげられる。この主要因として内在性のIgGの分解抑制に機能するFcRn(neonatal Fc receptor)を介したリサイクリング促進機構の存在があげられる[19]。もともとFcRnは新生児の小腸に大量に発現し、母乳中のIgGのFc領域と結合してエンドサイトーシスによりIgGを効率よく体内に取り込む機能を果たすことが知られていた。その後FcRnが新生児の小腸に限らず、成人の多くの組織にも発現していることが示された。またFcRnがFcRn(α 鎖)と β 2ミクログロブリン(β 2-microglobulin、 β 2m)でヘテロ二量体を形成する受容体であることが明らかになり、 β 2mやFcRn(α 鎖)のノックアウトマウスにおいてIgGの血中半減期が著しく短縮した[20]。このことからFcRnはIgGの半減期の延長に寄与する受容体と考えられている。

FcRnとIgGの結合はpH依存的であり、エンドソーム内のpH6.0-6.5程度の酸性条件下では強固に結合するが、pH7.0～7.5程度の中性条件下では解離する特性がある。そのためIgGはピノサイトシスによって取り込まれた後に、主に細胞内に局在するFcRnとエンドソーム内でIgGのFc領域と強固に結合する。その後、IgG-FcRn複合体は細胞表面にリサイクリングされた後、細胞表面の中性環境においてIgGが解離することで血中に再び戻る。FcRn依存的な抗体の半減期延長効果は、IgGの血中半減期が21日程度に対して、他の免疫グロブリンの抗体の血中半減期が2～10日であることからIgG選択的である。FcRnとFc領域の結合性は動物種が異なると親和性が低下することが知られており、これまでに開発されてきた抗体医薬品のヒトにおける血中半減期を調べると、一般的な傾向として、マウス抗体、キメラ抗体（マウス抗体の可変部とヒト抗体の定常部）、ヒト化抗体（超可変部がマウス抗体由来でそれ以外はヒト抗体と同等）、ヒト抗体の順に半減期が長くなる。また融合蛋白質がもつFc領域のFcRnに対する親和性はIgGそのもののFc領域と比較して低い。FcRnによる半減期延長効果を狙った融合蛋白質医薬品を開発してもIgGほどの長い半減期は得られない可能性がある。

可溶性抗原を標的とする複数の抗体関連医薬品について、pH6.0におけるヒトFcRnに対する解離定数とヒトで血中半減期の間には負の相関関係も報告されている[21]。これらより、弱酸性領域におけるFcRnとの結合親和性が血中半減期の延長効果を決定する要因になっていることが示唆されている。

また抗体医薬品のクリアランスは、その標的蛋白質が可溶性抗原か受容体など膜結合性抗原かによって異なる。一般的な特徴として、膜結合性抗原を標的とする抗体医薬品のクリアランスは、可溶性抗原を標的とする抗体医薬品よりも大きい傾向があるとともに投与量依存的にクリアランスの低下がみられるケースが多いことが知られている[22]。その原因としては標的が可溶性抗原の場合は、主なクリアランス機構が細網内皮系(RES)による非特異的な貪食であることから、抗原の種類によらず類似の動態特性を示すのに対して、標的が膜結合性抗原の抗体の場合は、主なクリアランス機構として細網内皮系による非特異的な貪食に加えて、標的と抗体の複合体が複合体が受容体介在性エンドサイトーシス(RME)により内在化することに始まる標的依存的なクリアランスの飽和で説明される。したがって、標的が膜結合性抗原の抗体の高投与量条件下でのクリアランスは、その標的が可溶性抗原の抗体のクリアランスに近づくような挙動をとる。

その他、抗体医薬品の特有のクリアランス機構としては、同じくIgGのFc領域が結合するFc γ receptor (Fc γ R) があげられる。Fc γ Rを介したクリアランスの詳細な分子メカニズムやクリアランスの制御に対する定量的な役割は明確にされていない。しかしFc γ Rの遺伝子変異がIgGでコーティングされた赤血球の血中半減期に影響を与えることから[23]、Fc γ Rは可溶性抗原-抗体複合体の受容体介在性エンドサイトシスによる細胞内代謝に一部関与している可能性が考えられる。

遺伝子組換え(リコンビナント)型の高分子医薬品の体内動態

主に天然型と遺伝子組換え(リコンビナント)型の高分子医薬品の体内動態の差異について述べる。高分子医薬品の多くは糖蛋白質であり、遺伝子組み換えで大腸菌につくらせたリコンビナント型(r)蛋白質は天然型(n)蛋白質と異なり糖鎖が欠けている。これまでの研究から、糖鎖の有無が高分子医薬品の体内動態に大きな影響をおよぼす事例が数多く報告されており、その性質を利用することで意図的に糖鎖を改変した高分子医薬品の創製も進んでいる。古くは例えばモデル化合物として血清アルブミンを異なる糖鎖修飾すると肝臓への取り込みに著しい差が生じることが知られている。これは糖鎖認識に基づく受容体介在性エンドサイトシス機構の関与が考えられる。事実、IL-2を静脈注射後の体内動態では、r型の消失がn型よりも著しく速い[24]。IFN β については筋注ではr型はn型よりも著しく速く血中から消失するが、静注時においては両者間に大きな差はみられず、糖鎖の有無により、筋注局所もしくは筋肉から血液への移行過程の動態に差が生じるものと考えられている[25]。

ゴーシェ病は遺伝的にグルコセレブロシダーゼという酵素の機能が欠損して言う難病である。糖脂質をセラミドに分解できないため、糖脂質が細網内皮系の細胞に蓄積することで全身性の症状を引き起こす。この治療法の1つとして酵素補充療法が知られている。酵素補充療法では外来的に酵素を投与することでクッパー細胞やマクロファージにグルコセレブロシダーゼを供給する方法が考えられたが、酵素自身を単独で投与しても効果があまり認められなかった。その原因としては外来的に投与した酵素がクッパー細胞やマクロファージに到達しないことがあげられた。そこでグルコセレブロシダーゼに付加する糖鎖の末端をマンノースにすることで肝臓のクッパー細胞に高発現するマンノース受容体に認識させ、効率よく酵素を到達させることに成功した。糖鎖修飾型グルコセレブロシダーゼはイミグルセラーゼ(商品名セレザイム)として上市されている。

またエリスロポエチン(EPO)の半減期を延長するために糖鎖を増加したダルベポエチン α (商品名ネスプ)が開発されている。エリスロポエチンは3つのN-結合糖鎖と1つのO-結合糖鎖をもち、糖鎖の末端に存在するシアル酸の数を減少させると、in vitroの活性は増加するが、逆にin vitroの活性は減少することが知られていた。ダルベポエチン α はEPOの5箇所のアミノ酸残基を改変し、新たに2箇所N-結合糖鎖を付加させることにより、受容体へのEPO結合親和性は減少し、血中半減期がEPOの約3倍に延長した結果、in vivo活性が増加した[26]。それゆえ、従来の週3回投与から週1回投与が可能となった。

核酸医薬の薬物動態学

体内動態

薬の動態は脂溶性や分子量や電荷などに代表される薬物の物理化学的性質と血流や臓器サイズなどの生体側の特徴で決まる。薬物の分子量が大きくなるにつれて薬物が移行可能な臓器や組織は制限される。特に脳や筋肉では毛細血管の内皮細胞が連続内皮であるために毛細血管の透過は制限される。核酸医薬の基本単位であるヌクレオチドの分子量は310～330程度であり、修飾核酸でもその値は大きく変わらないことが多い。核酸医薬では最小のもので分子量4,000程度であり、2本鎖RNAであるsiRNAの場合は分子量13,000程度になる。分子量4000程度の最小の核酸医薬であっても連続内皮の毛細血管を自由に通過することはできない。分布可能な臓器は肝臓、脾臓、腎臓、骨髄など有窓内皮、不連続内皮から構成される毛細血管のある臓器である。例外として固形がん組織では正常組織と比べて新生血管の増生と血管壁の著しい透過性の亢進があることから数十nmサイズのキャリアが固形がん組織に集積しやすいことが知られEPR効果(enhanced permeation and retention effect)といわれる。EPR効果によって高分子が蓄積しやすい固形腫瘍には核酸医薬も到達可能である。実際に静脈内や腹腔内に投与された核酸は、これらの臓器に集積する傾向がある。もうひとつの例外が筋ジストロフィーにおける筋組織である。通常は筋組織は連続型毛細血管をもつため核酸医薬は通過できない。しかし筋ジストロフィーのように筋細胞の壊死・再生が活発な病態では筋組織に効率よくオリゴヌクレオチドが取り込まれる。

分子量が約40,000以下の高分子の場合、あるいは5nm未満のサイズの場合は腎臓の糸球体濾過も体内動態を決定する過程として重要である。タンパク結合率が低い場合には、循環血液中の核酸医薬は速やかに糸球体濾過によって血中濃度が減少する。またマクロファージなどの細胞に発現するスカベンジャー受容体などは、ポリアニオンを認識し、これをエンドサイトシスにより取り込み、分解することが知られている。天然型の核酸はリン酸ジエステル結合を有するポリアニオンであることから、ポリアニオンを認識する機構により除去されることが報告されている[30]。特に100nm以上のサイズになると肝臓や肺などに存在する貪食細胞によって認識されやすく排除されてしまう。

天然型のリン酸ジエステル結合からなる核酸はヌクレアーゼにより速やかに分解される。核酸医薬の作用は量反応関係があるため分解や消失による濃度減少を抑制することは非常に重要である。核酸が体内で速やかに分解される現象の対策としてホスホチオエート化に代表される安定化誘導体が開発してきた。また多くの核酸医薬は腎糸球体の濾過の閾値よりもサイズが小さい。したがって、血液中で血漿タンパク質と結合しない場合は速やかに腎排泄される。この過程は分子サイズに依存することからポリエチレンギリコール(PEG)などの高分子修飾や高分子修飾やタンパク結合性を増大することで速やかな腎排泄の制御が可能と考えられている。

細胞膜透過

核酸医薬のようなオリゴヌクレオチドは細胞にとって不要であるため細胞内への移行は大きく制限されると考えられている。一般的にオリゴヌクレオチドを含める高分子は主にエンドサイトーシスによって取り込まれる。よく知られた核酸医薬のエンドサイトーシスに関わる受容体を下記のようにまとめた。

受容体	リガンド	細胞
MSR1 ^[33]	PO DNA	マクロファージ、樹状細胞
MAC-1 ^[34]	PS DNA	多核白血球、マクロファージ、樹状細胞
MANB ^[35]	calf thymus DNA	マクロファージ、B細胞
DEC-205 ^[36]	PS CpG DNA	胸腺上皮細胞、樹状細胞
AGER ^[37]	PS/PO CpG DNA	マクロファージ、内皮細胞
MRC1 ^[38]	PS CpG DNA	マクロファージ、樹状細胞
stabilin-1,2 ^[39]	PS DNA	培養細胞

細胞内移行後も細胞膜を通過していないため、オリゴヌクレオチドが細胞質や核に移行する可能性は非常に低い。一般的にエンドサイトシスによって取り込まれた分子はエンドソームへ輸送され、その後、加水分解酵素を含むリソソームへ輸送され、分解される。膜透過性の乏しい活性分子の透過性改善を目的としてDDSの分野では様々な方法が提唱されている。その多くは核酸医薬に対しても適応されている。その一例としてはコレステロールなどの脂溶性化合物を利用した修飾があげられる。これは、水溶性高分子である核酸医薬の疎水性を増大することで、細胞膜との相互作用を高め、結果的に細胞膜を介する輸送効率を高めることを目的としたものである。コレステロールの他には膜透過ペプチドや正電荷を有するアルギニン誘導体などを結合させる方法やリポソームなどの脂質微粒子やポリカチオンなども開発されている。核酸と細胞膜との相互作用の増大と膜構造不安定化により、核酸医薬の膜透過性改善は実現可能と考えられている。

細胞膜の透過に関しては一本鎖のアンチセンス核酸と二本鎖のsiRNAでは異なる点がある。アンチセンス核酸の場合は培養細胞の実験の場合は数100nMまで濃度を挙げると細胞内に取り込まれるが、二本鎖のsiRNAは取り込まれない。またアンチセンス核酸はGapmer型アンチセンスでもスプライシング制御型アンチセンスであっても核内で機能するため核膜を通過する必要がある。siRNAは細胞質で作用するため核膜を通過する必要はない。

統計学と生物学の邂逅から、バイオインフォマティクスが生まれている

遺伝子の構造をシミュレーションによって決定することや高分子の構造を可視化、さまざまな化学反応において、コンピュータとソフトウェアを使って表現できるようになっている。このような操作を現実の実験データをウェットな操作と表現するのに対し、ドライな操作、と呼ぶ。

このコンテンツは、高校を卒業したばかりの数学の知識で理解することを優先した実務で使う統計処理のあらましを知る目的で作成しました。

さらに、数理統計学を学ぶことで、平均や分散という概念を掘り下げて考えられるようになると、将来機械学習や人工知能といわれる情報処理のあらましが理解しやすくなります。

継続した学習を望みます。

FIN

きむあき