

薬局の医薬品調剤量データの社会的重要性

竹内尚子¹⁾ 岩木和夫²⁾ 林 譲³⁾ 矢島毅彦⁴⁾

1) かちめ薬局北里健康館 薬局長、2) 奥羽大学薬学部 講師、3) 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究員、4) 東邦大学薬学部 教授

はじめに

医薬品に関する情報は、その視点をどこに置くかによりさまざまである。一般的に医薬品情報とは医薬品の適正使用を推進するために必要な情報と捉えられており、医薬品の調剤や服薬指導に際して必要とされる投与量、効能・効果、副作用や相互作用などの情報が含まれる。これらの情報はいずれも医薬品の成分あるいは賦形剤などの物質そのものからみた情報が多い。薬剤疫学では集団あるいは長期間の服薬など、ある条件下での医薬品の市販後実態調査を実施し、情報の収集を行っている。またファーマコヴィジランスにおいては、前臨床試験や治験段階まで広げた安全性情報を収集・調査し、医薬品の安全性を確保しようとしている。これらの情報は患者の立場に立った収集を目指している。

医薬品に関しては、さらに実際に調剤された量や販売価格などから得られる情報がある。このような処方動向は、地域性、季節性や新薬発売などの社会状況を反映し、また、好まれている薬剤や疾病の流行の推測にもつながると考えられる。

このシリーズでは、保険薬局における医薬品の調剤量を解析することにより、地域住民の健康状態を推測しようとする研究を紹介する。この研究は、最近始まったばかりであるが、著者らは「ヘルスヴィジランス」と呼んでいる。本稿は初回であることからヘルスヴィジランスの基本的な考え方を述べる。

薬剤師と情報

調剤の概念は時代とともに変化しており、薬の調合だけではなく、医薬品とその情報をペアで提供することが、現在は調剤と考えられている。そのため病院では薬剤管理指導業務が、保険薬局では薬歴管理に基づいた患者個別の服薬指導が必要とされている。このような服薬指導に必要な医薬品情報について、保険薬局ではおもに製薬会社が発行するダイレクトメール(DM)、あるいはインターネットから入手する。この場合、毎日のようにDMが届いたり、医薬品ニュースがメールで送られてきたりすることもあり、情報が多すぎて本当に必要な情報を見落としているのではないかと不安になる。一方、インターネットをまったく利用していない薬局もいまだ存在していることも現実である。いずれにしても、調剤が医薬品情報から切り離せなくなった今、薬剤師はいかに医薬品情報を収集し、理解・整理し、患者に伝えていくかを常に考えなければならない。

医薬品を物質面からみた情報については、その合成を行い、治験も実施した製薬会社が情報源となり、薬剤師は情報を受け取る側になる。しかし医薬品を取り巻くもう1つの情報、すなわち調剤量、販売状況などについては、薬剤師が情報源となる。

医療機関において医師の保有しているデータが患者個人の情報としてファイルされているのに対して、薬剤師または保険薬局の持つ

東京近辺におけるインフルエンザの 感染経路と伝播速度

岩木和夫¹⁾、竹内尚子²⁾、林 謙³⁾、矢島毅彦⁴⁾

1) 奥羽大学薬学部 講師、2) かもめ薬局北里健康館 薬局長、3) 国立医薬品食品衛生研究所 主任研究員、4) 東邦大学薬学部 教授

はじめに

前回¹⁾、インフルエンザの流行におけるタミフルカプセルの調剂量データの情報としての重要性と、薬局・薬店における薬剤調剂量データからその地域住民の健康状態を推定することを意味する“ヘルスヴィジランス”という単語の意味する基本的概念について解説した。今回は、そのタミフルカプセルの調剂量データをさらに広域的に解析したときに得られる情報について概説する。

インフルエンザの感染経路と速度

薬局のタミフルカプセルの毎日の調剂量は、流行シーズン(11月～5月)をみると、山型をしている(図1)。この山の大きさは、薬局の規模、近隣医療施設などにより薬局ごとに異なるのは当然である。また、インフルエンザは人から人への感染により伝播していくため、地理的に離れている薬局では、この山型のピークは時期もずれている。

もしこの時間的ずれが観測できれば、インフルエンザの感染経路やその速度を知ることができるのではないかと考えられる。この考え方に対して、薬局の調剂量データが、地域住民のインフルエンザ感染状況を正しく表していないと考える人もいるだろう。彼らは地域による人口差、生活習慣の違いなどの要素から、単純に「薬の調剂量＝住民の健康状態」とはならないと考えるかもしれない。

しかしながら、ことインフルエンザの流行パターンに関しては、日本全国の莫大な患者数から調査したものと、たった薬局1店舗のタミフルカプセルの調剂量から調査した結果が驚くくらいに一致することを前回述べた。この事実は上記の否定的考え方を否定するために十分な証拠であり、比較的近距離間の薬局における各シーズンでのタミフルカプセルの調剂量ピークのわずかなずれを詳細に解析することで、インフルエンザの感染経路や速度の情報が得られる可能性が裏付けられたといえる。

この考えに基づきタミフルカプセルの調剂量データを利用し、著者らが解析した手法と結果を以下に解説する。

薬局間での調剂量の比較

図1はある薬局2店舗の2004年11月1日～2005年5月31日まで(04/05シーズン)でのタミフルカプセル調剂量の経日変化である。各店舗におけるタミフルカプセル調剂量の変化はほとんどの場合、細かいギザギザを無視すれば、図1のような緩やかな山型のグラフとなることを前回紹介した。店舗間で調剤絶対量は違うものの1シーズン内の変化は、インフルエンザの流行を反映したほぼ同じパターンとなっており、これまでに入手した限りではこのパターンから逸脱するものはなかった。図1の2店舗のデータでは横軸が月スケールになっているため、一見ほぼ同じも

これでわかる相関係数と相互相関関数

林 謙¹⁾ 竹内尚子²⁾ 岩木和夫³⁾ 矢島毅彦⁴⁾

1) 国立医薬品安全衛生研究センター主任研究員 2) 宮城県仙台市健康増進課 課長 3) 東洋大学薬学部 講師 4) 東洋大学薬学部 教授

はじめに

連載第 2 回目で、保険薬局の調剤量からインフルエンザの感染経路を知るためには相互相関関数が必要であると述べた。今回は、ヘルスヴィジランスの数学的側面を解説する。

高校の数学は大学の数学に比べてとくにやさしいことを扱っているわけではない。たとえば、円の面積の式を誘導するには逆三角関数($\sin^{-1}(x)$)の微分を必要とするが、数学Ⅲでは置換積分を用いてずっと簡単にその面積を計算できる。このような難問を難なく解いていた高校生でも、大学に入り就職すると、数式をみただけでアレルギーを発症するケースが多い。大学時代に、線形代数、ベクトル解析、微分方程式論などでいじめられたトラウマがあるのだろうか。

本稿では、ヘルスヴィジランスの基礎となる相関係数と相互相関関数を説明する。ここで必要な数学の知識は数学 B の数列の定義

「 $a_1+a_2+\dots+a_n$ を表すには、 $\sum_{i=1}^n a_i$ と書く」

である。これ以降に習う単元の知識は必要ない。相関係数の式は一見難しそうでも、中身は $\sqrt{\quad}$ と四則演算だけである。今回の連載では、抗アレルギー薬の処方せん「これでわかる」を「薬局」に届けたいと思う。

相関係数

変数 x と変数 y は、現象の経時変化を数値

で表したものと考えよう。 x と y の相関係数 r の定義は次の式で与えられる：

$$r = \frac{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \times \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad \text{式(1)}$$

ここで、 x と y の実際の値が、それぞれ、 x_i と y_i であり、その平均は

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \quad \text{と} \quad \bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i \quad \text{式(2)}$$

である。

式(1)は x と y の関係の強さ(r)を表している。 x と y の関係をみるのは散布図(x_i, y_i)が便利である(図1)。この関係がもっとも強いのは、 x と y に簡単な線形関係 $y=ax$ がある場合で、 $r=1$ または $r=-1$ となる。 $r=1$ の図($a=1$)では、 $x=2$ のとき $y=2$ であり、 $x=-1$ のとき $y=-1$ である。もっとも弱い関係(関係がない)の場合は、 $r=0$ となる。つまり、 $|r| \leq 1$ である。

式(2)に $y_i=ax_i$ を代入すれば、

$$\bar{y} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n y_i = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n ax_i = a \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i \right] = a\bar{x} \quad \text{式(3)}$$

となる。つまり、 x_i と y_i の関係と \bar{x} と \bar{y} の関係は同じである。

式(3)と線形関係 $y_i=ax_i$ を式(1)に代入すると、 x と y の相関係数 r は

$$r = \frac{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(ax_i - a\bar{x})}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \times \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (ax_i - a\bar{x})^2}}$$

インフルエンザの感染経路と伝播速度の推定方法

岩木和夫¹⁾、竹内尚子²⁾、林 謙³⁾、矢島毅彦⁴⁾

1) 奥羽大学薬学部、講師、2) かもめ薬局北里健康館の薬局長、3) 国立医薬品食品衛生研究所、室長、4) 東邦大学薬学部、教授

前回¹⁾、薬局2店舗間でのタミフル調剤量時系列の相互相関関数を用いた解析により、店舗間での処方量の時期のずれ[ラグ(日)]が求められることを解説した。ラグはあくまで店舗周辺の地域での流行時期が異なった店舗間ではずれることを意味するのみであり、この地域間でインフルエンザが伝播したことを示すとは限らない。そこで今回は、本連載2回目²⁾に示したような感染経路と伝播速度の推定を行うために、求めたラグをいかに解析したかを詳細に解説する。

店舗間での感染順序の推定方法

今回のような感染経路の推定に限らず、データから何かを推定しようとする場合、少しでも多くのデータを用いたほうが推定精度は高くなることは言うまでもない。実際に薬局ネットワークを構築し、可能な限り多くのデータを用いての推定が好ましいが、相互相関関数は2店舗間のラグを算出しているため、店舗数が増えれば増えるほど考慮すべきラグの個数は膨大になってしまう。ラグを求める計算はコンピュータに任せられるものの、感染経路の推定は人間が行うため、この推定は店舗数が増すほど困難な事態となる。この事態を避けるために著者が用いた効率的な解析手法³⁾を、連載2回目²⁾で紹介した解析例(2004/05シーズンの14店舗分のデータ)を用いて以

下に解説する。

薬局14店舗(a～n地点)のデータを解析しよう。14店舗中、すべての薬局2店舗の重複を許した順列は $14 \times 14 = 196$ 個あり、同じ数のラグが相互相関関数により算出される(この計算はコンピュータで実施可能)。この結果、表1のようにすべてのラグを表すことができる。表1のa行は、a店の調剤量時系列[A(t)]を固定したときの、各店舗の時系列[B(t)]に対する相関関数のラグである。自店舗に対するラグは0であること、A(t)とB(t)の時系列を入れ替えると、その絶対値は同じであるが符号が逆転することから、実際には91個のラグが感染経路の推定には必要である。91個は、14店舗から2店舗の組み合わせに相当する($= {}_{14}C_2$)。

次に、ある店舗のすべての店舗に対するラグ(表1の各行)の平均値(Mean)を求める。表1のMeanの列にその結果を示した。この平均ラグには、異なった地点での平均ラグの差がその地点間のラグに等しいという便利な性質がある。例えば、地点aの平均ラグは-4.9であり、地点bの平均ラグは-1.2であるので、地点aとbの間の感染のラグは3.7日である。平均ラグを計算するとき、自店舗に対するラグが0であるからといって、店舗数を(店舗数-1)として平均値を算出すると、上に述べた平均ラグの性質は得られないので注意が必要である。この理論については既報³⁾を参考にされたい。

本解析手法における相互相関関数の計算手

住民が被る健康危害の検出

— インフルエンザ大流行, 生物テロなどの早期把握 —

林 謙¹⁾、岩木和夫²⁾、竹内尚子³⁾、矢島毅彦⁴⁾

¹⁾ 同田薬業株式会社 専任薬剤師、²⁾ 同田薬業株式会社 専任薬剤師、³⁾ 同田薬業株式会社 専任薬剤師、⁴⁾ 東京大学薬学部 教授

薬局の薬剤使用量データから、インフルエンザの感染経路と伝播速度を推定できることを、これまでの連載¹⁻³⁾で説明した。ヘルスヴィジランスのもう1つの役目は、住民の健康状態の異常を早期に発見することである。今回の連載では、後者を話題として取り上げる。

薬局データから抽出できる情報

抗インフルエンザ薬であるタミフルの薬局での使用量(販売量)は季節性を示す。たとえば、2004/05 シーズンでは、1月上旬から4月下旬の間に、使用量の大きなピークがある(図1下)。この使用量ピークの時期は、地理的に隔たった薬局では異なるので、この日数の違い(ラグ)から、インフルエンザの感染経路と伝播速度を推定できることは、連載第2回²⁾で解説した。まとめると、次のようになる。

大きなピーク → 薬局間での感染時期のずれ(ラグ) → インフルエンザの感染経路と伝播速度

薬剤使用量の季節性は数ヶ月のスパンでデータを眺めた話である。同じデータをもう少し短いスパンで眺めてみると感染のパターンとは違った情報が得られる。図1の時系列には、1週間くらいの周期の波(うねり)が見

える。このうねりを解析すると、地域住民の健康の異常を発見できる。まとめると、次のようになる。

小さなうねり → めったに起こらない事態
→ インフルエンザ大流行, 生物テロ, 食中毒など

当然であるが、地域住民が被る健康危害は、事態が重大になる前に、できる限り早く発見する必要がある。すると、薬剤使用量時系列のできるだけ短いスパンのうねりを解析することが必須となる。図1では、1週間くらいのうねりが見やすいが、1日単位の変動も考慮する必要がある。このうねりは、ランダムに山を作ったり谷を作ったりする。うねりがランダムである限り、もし、このうねりが非常に大きいとしても、これは異常ではなく偶然かもしれないし、実際に生物テロまたは食中毒などの健康危害が起こっているのかもしれない。では、どのように異常を検出すればよいのだろうか。

通常事態と異常事態の境界

ここでは生物テロなどの異常事態を扱うので、異常事態はめったに起こらない事態であると仮定しよう。異常事態はほとんど観測できないので、その情報を収集することができない。そこで、通常事態を子細に眺めることから始めよう。図2は、さいころを振って出

薬局情報ネットワークの社会的役割

竹内尚子¹⁾、岩木和夫²⁾、林 謙³⁾、矢島敦彦⁴⁾

① 厚生省薬務局北里健薬部 薬局長、② 薬学専攻薬学部 講師、③ 国立医薬品食品衛生研究所 主任、④ 東京大学薬学部 教授

はじめに

ヘルスヴィジランスの考え方をを用いることで、薬局の薬剤調剤量データから、インフルエンザの感染経路と伝播速度を推定できること、住民の健康状態の異常を早期に発見できることを、これまでの連載¹⁻⁵⁾で説明した。今回は今までに得られている情報をまとめ、今後の取り組みを示す。

薬局データから抽出できた情報

1. 抗インフルエンザ薬から得られた情報

1) 1 薬局の調剤量の示すこと

抗インフルエンザ薬であるタミフルの薬局での調剤量(販売量)は季節性を示し、2004/05 シーズンでは、1月上旬～4月上旬の間に、調剤量の大きなピークがある。同時期の国立感染症研究所の感染症情報センターから出される定点報告の結果と比べると、両者はほぼ同じ流行のパターンを示している。したがって薬局での医薬品調剤量を科学的に解析することで、新たな事実を知ることができることをこのシリーズの第1回目で述べた¹⁾。

2) 2 薬局のデータ、複数の薬局データ

1)のデータを複数の薬局で調査したところ、この調剤量ピークの時期は地理的に隔たった薬局では異なることがわかった。ある2店舗のデータに統計処理を加えながら詳しく比較することで、このピークのずれ(ラグ)を相互相関関数として求めることができる。この日

数の違い(ラグ)を東京の店舗を中心に近郊の複数の薬局を対象を広げて検討したところ、インフルエンザの感染経路はほぼ鉄道路線に沿っていると、その伝播速度が推定できた(第2, 4回参照²⁻⁴⁾)。

3) 年度による違い

同様の処理を03/04 シーズン, 05/06 シーズンについても行ってみたところ、その伝播速度は3 km/日前後で、年度による感染経路と伝播速度の差はないことがわかった。ただし03/04 シーズン, 05/06 シーズンは04/05 シーズンよりインフルエンザの流行が小規模で患者数は多くなかった。

4) 地域差

ここまでの調査は、東京都、神奈川県、埼玉県に所在する薬局のデータを用いて検討してきたが、さらにエリアを拡大した場合の検討が必要である。今回は栃木県、福島県の薬局の情報も入手し、解析した。その結果、新たな感染発生源となる場所は認められず、東京都心部が発生源とすることは変わりなかった。また感染の時期は、東京都心部より10日以上遅く、なかには20日以上遅い地域もみられた。ただし都心部からの距離と感染時期のずれに、相関は認められていない。この理由としては、都心部からの鉄道路線は少なく、1日の本数も多くないこと、車での移動が多くなってしまふこと、地方には地方都市が存在し、住民が都心部までは頻繁に移動していないこと、地方に行くほど人口が減ることなどが考えられる。