

演題名 臨床化学分野における非線形関係式パラメータ算出への EXCEL ソルバーの利用について

氏名 ○山舘周恒 竹島秀美 永瀬昌史

所属 日本大学医学部附属練馬光が丘病院臨床検査部

【目的】 臨床化学の分野では、従来から、曲がり検量線に代表される非線形式を利用する事例が少なくない。しかし、この非線形関係式はパラメータの算出法が複雑で、表計算ソフトでの最小二乗法のように手軽に処理するコンピュータソフトが存在しないのが実情であった。われわれは、従来から酵素反応の複雑な速度式のパラメータを求める際には FORTRAN 版の非線形関係式解法プログラム¹⁾を利用してきたが、OS やコンパイラの制約から汎用性に問題があった。

このような状況において、表計算ソフトの EXCEL (Microsoft 社) には非線形関係式のパラメータを算出するアドインソフト (EXCEL ソルバー) が付加されていることから、われわれは酵素反応速度の解析にこのアドインソフトの利用性を検討し報告した²⁾。今回は、さらに臨床化学での非線形関係式を取り扱う複数の事例において EXCEL ソルバーの利用を試みたので報告する。

【方法】 次の非線形関係式のパラメータ算出について、EXCEL ソルバーと専用プログラム (FORTRAN 版 ASNOP プログラム、システム工学研究所)¹⁾ の両者で実施し比較を行った。

1. 曲がり検量線パラメータの算出への利用
H7170 形自動分析機 (日立) で血中薬剤濃度タクロリムス測定時のキャリブレーションのデータを利用して複数の Logit-Log 関数のパラメータ算出を行った。

2. 酵素反応速度のレスポンスサーフェース (RSM) 法への利用

γ -GT 活性測定 JSCC 常用基準法で二基質 L- γ -Glutamyl-3-carboxyl-4-nitroanilide (GluCANA) と Glycylglycine の濃度を変化させたときの反応速度を測定し、これを RSM 法で処理する際の下式の係数算出を試みた。

$$y = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_{11} x_1^2 + b_{22} x_2^2 + b_{12} x_1 x_2$$

3. 血中薬剤濃度 TDM 解析への利用

本ソフトで抗菌薬バンコマイシンの薬物体内動態解析 (PK/PD) の関数処理を試みた。

【結果】 曲がり検量線のパラメータ算出において EXCEL ソルバーと専用の非線形関係式解法プログラムで求めた Logit-Log 関数検量線のパラメータは非常に近似した値であった。しかし、EXCEL ソルバーでは実行時に適切な初期値を入力して実行しないと残差平方和が小さくならず適切な解が得られない場合もあった。RSM 法では、ほぼ満足できる解を得ることができたが、上記 1 と同様に適切な初期値を与えて実行する必要があった。TDM 解析への利用では、パラメータ数が少ない関数では信頼性の高い解が得られた。

【考察】 非線形関係式のパラメータの一般的な解法は、求めるパラメータに初期値を与え、これを変化させて計算を繰り返して計算値と実測値の残差平方和が最も小さくなったところで解とするものである。EXCEL ソルバーでは準ニュートン法を基づいて算出を行っているが、信頼性の高い解を得るには、実行に先立って適切な初期値を入力する必要があった。また、収束性が良いとされて Simplex 法が選択できる PK/PD 解析用専用プログラムでの解との比較で顕著な差を認めた事例もあったことから、このソフトで満足できる解を得るには求めるパラメータが少なく実験モデルにフィット性が高い関数に利用することが重要と思われた。

【文献】 1) ASNOP 研究会 (偏) : パソコン FORTRAN 版非線形最適化プログラム. 日刊工業新聞社, 1991

2) 山舘周恒、他 : Microsoft EXCEL ソルバーツールを利用した複雑な酵素反応速度式パラメータの算出法. 臨床化学, 37 (Supp. 1) : 133, 2008