

用量、反応モデルにおける

許容分布とその母数の制約

統計数理研究所 柳本武美

1. 序

薬理学、毒性学に統計学的な概念が導入されて以来、化学物質の生体への影響を扱う場合、用量、反応モデルを仮定することが当然のことになった。今ある物質の用量（あるいは濃度） x を与えたとき、動物にある反応が認められる確率を $F(x)$ とする。当該の物質が反応の原因であるとするれば、 $F(x)$ は単調増加で Sigmoid 様曲線を描くことが知られている。一つの動物個体には個有のそなわった耐用量があり、それは動物個体によって異なると考えることにより、 $F(x)$ は分布関数と見なすことができる。その意味で $F(x)$ を許容分布関数と呼ぶ。

化学物質の「安全な量」、「許容量」を求める研究は強い社会的な要請もあって広汎に押し進められている。この場合動物実験、*in vitro* の試験など研究室で得られるデータ、あるいは疫学調査、工場での労働者に対する検査に基づいて安全な量を求めざるを得ない。勿論実際にはその時の政治的な判断にゆだねられるが、その基礎としての生物学的な *Criteria*

の確立は必要である。データから安全な量を求めるという意味からいってこれは統計学の問題となる。

動物実験のデータから安全な量を求める手法として、最大無作用量に安全係数を掛けるといった、用量、反応モデルに基づかない手法も古くから用いられているが、その限界は明白である（例えば [1]）。用量、反応モデル $F(x)$ を仮定したとき、普通正の閾値の存在が仮定できないから、 x が正の時 $F(x) > 0$ と仮定する。そうすると適当な危険水準 $\rho > 0$ を導入して、 $F(x_0) = \rho$ となる x_0 をモデルの下での安全な量とみなす。実際にはデータから $\hat{F}(x)$ を推定して $\hat{F}(\hat{x}_0) = \rho$ なる \hat{x}_0 をもって安全な量の（真）推定量とする。 ρ は反応として選んだ病変の重篤さにもよるが小さい値、発癌性のような場合だと 10^{-6} とか 10^{-8} とされている、に設定する必要がある。一方 $F(x)$ の推定の効率の見地からは実験用量とは $F(x)$ が $1/2$ に近いときが都合良く、外挿による推定が必要となる。従って $F(x)$ について何らの仮定もできなければ、外挿による推定は全く不可能である。

$F(x)$ について合理的な制約が得られれば大変都合が良い。この場合特に次のような性質に注意を払う必要がある。

定義 I) 高濃度から低濃度に外挿するとき *Critical* な分布の性質は分布の裾の性質である。 $G(x)$ が $F(x)$ より分布の裾は

重いととは $G^{-1}(u)/F^{-1}(u)$ が u に関して増加で与えられる。 $F(x)$ の分布の裾の重さの測度は $\tau(F(x)) = S.D.(\log X)$ 、ここで X は分布関数 $F(x)$ をもつ確率変数で定義される [2]。

II) $F(x)$ の $x=0$ 近傍での性質も F が小さいときには重要である。ことは $\tau_0(F) = \lim_{u \rightarrow 0} u / \{f(F^{-1}(u), F^{-1}(u))\}$ で測られる [2]。ここで $f(x)$ は $F(x)$ の密度関数。

定義 II) は次の例でも本質的である。

例、ある物質について N 人の消費者の消費の分布が $\varphi(x)$ とする。一方害作用は $F(x)$ で与えられていると仮定すると、消費者のリスクは $r = N \int F(x) \varphi(dx)$ で測られる。 $\varphi(x)$ の分布は通常 $F(x)$ が小さい領域と見なされる。 $e = \int x \varphi(dx)$ とおく。 $F(x)/x = O(1)$ ($\tau_0(F) = 1$ に対応する。) であれば $r \approx N F(e)$ となる。しかし $F(x)$ が対数正規分布関数のように $F(x)/x^\alpha = O(1)$ for any $\alpha > 0$ だと r は e よりも消費の分布の型に依存する。消費のリスクの一つの試みは [3] に見られる。

本稿では $\varphi(x)$ の制約について概観し、かつそれに考察を加える。

2. モデル

用量、反応モデルについては多くが提案されている。

spontaneous response を考慮に入れないとき、次のような許容分布関数が提案されている。

$$(i) \text{ Probit model: } F_V(\alpha, \nu, x) = \Phi(\alpha + \nu \log x)$$

$$(ii) \text{ Logit model: } F_L(\alpha, \beta, x) = \frac{(x/2)^\beta}{1 + (x/2)^\beta}$$

$$(iii) \text{ Weibull model: } F_W(\alpha, r, x) = 1 - e^{-(x/2)^\alpha}$$

$$(iv) \text{ Multihit model: } F_G(\alpha, k, x) = \int_0^{x/2} \{t^{k-1} e^{-t} / \Gamma(k)\} dt$$

$$(v) \text{ Multitarget model: } F_M(\alpha, \lambda, x) = (1 - e^{-x/2})^\lambda$$

$$(vi) \text{ Multistage model: } F_P(n, \alpha_1, \dots, \alpha_n, x)$$

$$= 1 - \exp\left(-\sum_{i=1}^n (\alpha_i x)^i\right)$$

上の例で(i)~(v)では α は scale parameter である。

ここで調べたいことは上のどのモデルが妥当であるか、あるいはどのモデルも妥当ではないのか、また母数に何らかの制約はできないかである。

先づ次の性質に注意しておく。 $\tau_0(F_V(\nu, x)) = 0$ また $\tau(F_P(n, \alpha_1, \dots, \alpha_n)) \leq \pi/\sqrt{6} (= \tau(1 - e^{-x}))$ 。対数正規分布では原典での裾の重さが小さい真が他の分布と異っている。

3. 特殊な制約

scale parameter を除いて一意に分布を定める例がある。用量-反応モデルの場合は次の2つが代表的である。

(i) Mantel-Bryan のモデル [4]: $F_V(\alpha + \log_{10} e \cdot \log x)$ (通常の Probit model で勾配1) を仮定する。

Mantel らは一般に probit model の係数 ν について $\nu \geq \log_{10} e$ が成立すると述べ、これがコンサーバティブである

と主張している。

(ii) *One-hit, One-target* モデル: $F(x, x) = 1 - \exp(-2x)$
 これは Weibull, Multihit, Multitarget, Multistage models
 の特別な場合になっている。発症の数理モデルの中で最も古
 典的で、基本的なモデルである。

最近でもこのモデルは広く使われている (例えば [5] [6])
)。このモデルの下では一定用量 x_1 に更に別な用量 x_2 を加え
 たと考えたとき、 x_2 による影響は前の x_1 による影響に依存し
 ないことであり、モデルとしては大変コンサーバティブと考え
 られている。 $\tau(F_N(x, \log_{10} e, x)) = \log_{10} e$, $\tau(1 - e^{-2x}) =$
 $\pi/\sqrt{6}$ である。

更に *Two-hit model*, *Two-target model* なども考えら
 れることもある。

4. 一般的な制約

前節のような強い制約が多くの場合に成立すれば、大変都合
 が良いが、文献上のデータにモデルをあてはめるとよくあ
 てはまらない。つまりある程度巾をもたせる必要がある。デ
 ータにモデルをフィットさせたとき、モデルが異な、てもその
 許容分布の裾の *measure* は比較的一定している [2] から、こ
 れを規準にして考察する。

measure の制約については我々は下限よりも上限により関心

がある。これは許容分布の *measure* が大きければそれだけモデルがコンサーバティブでないからである。

(i) Mantel-Bryan は $\tau \leq \log_e 10$ を主張しているとみなすことができる。

(ii) 発癌モデルの考察に基づいて導入されたモデルに *Multihit, Multi-target, Multistage model* がある。前者では元来母数は自然数が仮定されていた。そうするとこれらのモデルの許容分布は指数分布より裾が軽い。 $\tau \leq \pi/\sqrt{6}$ である。

一般に3節の用量 x_1, x_2 には相乗作用を提案することが多いから、 $\tau \leq \pi/\sqrt{6}$ が信じられている。

(iii) Hasemanら〔7〕は *Weibull model* についての性質を調べるとき母数は通常2~5であると主張している。これは $0.26 < \tau < 0.64$ にあたる。

このように統計手法を検討するときには、特にシミュレーションで調べるときには、母数の範囲に合理的な制約が不可欠である。

一方原臭の近傍での分布の裾についてはデータから検討することはできない。理論的な仮定とそれに基づく推論に限られる。

(iv) 増山は種々の化学物質について体内濃度の分布の裾の

測定 ε を調べている [8] が、異物については一般に 0.46 以下高くとも 0.7 以下であるとの結論を得ている。用量 x を変えたときにも ε が一定であり、体内濃度と (x) との間に簡単な回帰式

$$\log Y(x) = \log x + \varepsilon$$

が成り立つとする。 $\log Y(x) > c$ のとき害作用が発現すると仮定すると、この場合の ε は $\varepsilon(c)$ と一致する。

(v) 発癌モデルを考察した場合の結果ではすべて ε_0 は正となっている。これは DNA への損傷が直接の接触によると考えられているためである。前にも述べたように対数正規分布では 0 になる。

(vi) Spontaneous rate が正である場合、バックグラウンドの影響と当刺物質の影響が Abatt の補正の場合のように独立でなく、加法的なモデルと考える。このとき許容分布関数は

$$G(x) = (F(x+x_0) - F(x_0)) / (1 - F(x_0))$$

となる。 $F(x)$ が x_0 で微分可能であれば $G_0(G(x)) = 1$ となる。1 は指数分布によって attain されることに注意する。

5. データへのあてはめ。

17 のデータの組を [9], [10] より線引用して分布の裾の測度と最尤法によって真推定をした。 Multistage model を除いて、他のモデルでは測度は安定していた。 Weibull

model を例にして数値をあげる。測度は最高 2.93, 最低 .204 であった。 $\pi(1-e^{-x^2})=1.283$ に近いあるいはそれより大きい場合は 3 例あり、その値は 2.93, 2.19, 1.17 であった。これらの物質は各々、Vinylechloride, Methylmercury chloride, Hexachlorobenzene であった。他の 15 例では 1 以下であった。

Vinyle chloride のラットを用いた肝血管腫に対する許容分布は指数分布では全く説明がつかない。推定される許容分布の中には π が大きくなるものがあるのも確かである。なおこの影響は労働者に対する疫学調査でも認められている [11]

6. 考察

用量、反応モデルの許容分布は発癌を考える場合、指数分布を中心にしてそれよりも裾の軽い分布を想定されることが多い。実際に多くの場合にもこの想定が成り立っている。しかし分布の裾がかなり大きい許容分布が多そうである。実際 $\pi > \pi/(\sqrt{6} \times 2)$ 、即ち Weibull 分布では $1-e^{-x^2}$ より裾が重いデータが多い。このような場合に最大無作用量に安全係数を掛ける手法では、安全係数として 100 よりも 10000 のような大きな値にしないと危険である。従って単に最大無作用量とか TD50 のみに依存できない。

指数分布より裾の重い許容分布があるとするれば、実際 Vinyl chloride のデータでは否定できないが、安全な量を求めることはそれこそ無意味である。推定した許容分布を \hat{F} とすると、Weibull 分布のとき $\hat{F}^{-1}(10^{-6}) / \hat{F}^{-1}(10^{-1}) = .35 \times 10^{-11}$ 、Gamma 分布のとき $\hat{F}^{-1}(10^{-6}) / \hat{F}^{-1}(10^{-1}) = .50 \times 10^{-12}$ である。

以上を要するに安全な量と危険水準を導入して $F^{-1}(p)$ で定義する (Virtually safe dose と呼ばれる) ときのため今のところ次のようにまとめられる。

- i) 許容分布の裾の重さは物質の反応によって区々である。
- ii) 指数分布より軽いものが多いが、それよりも重いものがあるかも知れない。これは微量でも危険であることを示唆している。
- iii) 統計手法を検討するときには $\pi/\sqrt{6} < \tau < \pi/\sqrt{6} \times a$ 、 $a = 3.024$ になるような母数での性質が重要である。
- iv) $\tau_0(F(x))$ は正とみられる。従って対数正規分布はコンザバティブでない可能性が強い。

参考文献

- [I] 柳本武美, 坂本淑子: 用量、反応モデルの下での安全係数の性質、統計研彙報投稿中 [2] T. Yanagimoto and D.G. Hoel: Comparisons of models for estimation of safe doses using measures of the heaviness of tail of a distribution, 統計研 Research Memo, 175 [3]. M. Kinebuchi et al: Further studies on the carcinogenicity of a food additive, AF - 2 in hamsters. Fd Cosmet. Toxicol., 17, 339-341, (1979) [4] N. Mantel and W.R. Boyan: "Safety" testing of carcinogenic agent, J. Natl, Cancer Inst., 27, 455-430 (1961). [5] N.K. Hooper et al: Carcinogenic potency: Analysis, utility for human risk assessment, and relation to mutagenic potency in Salmonella, presented at LARC/WHO Meeting, (1977). [6] P.H. Howard and P.R. Durkin: Human health effects: Holoether prepared for U.S.E.P.A. (1978). [7] J.K. Haseman et al: Power comparisons of statistical procedures used to the significance of increased tumor rate carcinogenicity (manuscript). [8] M. Masuyama: Human biomedical individual variabilities and their quasi-constancy---selected papers of M. Masuyama The Res. Inst. Life Inseu. Welfare (1979). [9] K. Rai and J. Van Ryzin: Risk assessment of toxic environmental substances using a generalized multi-hit dose response model, Energy and Health, SIMS Conf. (1979). [10] U.S. Food Safety Council: Proposed system for food safety assessment (1978). [II] 田中豊徳, 吉村功: 塩化ビニール製造業者の死因と中毒の可能性についてI. 科学

47, 6, 342-350