

用量反応モデルの一改良（第一報）

奥 喜 正

1. はじめに

用量反応モデルを使用する統計解析は、毒性学や薬理学という分野ばかりではなく、昨今では、経営統計学の分野でも耐久消費財の普及率データ解析に利用されるようになってきた(Bass, 1969)。用量反応データ (Quantal Response Data) の伝統的な統計解析手法には、ロジスティックモデル (Logistic Models) とプロビットモデル (Probit Models) がある (Finney, 1971)。ところが、これらのモデルを利用して用量反応データ解析を実行した場合に、暴露物質低濃度領域を中心にモデル適合度が悪いことがある (Crump, 1976)。

ロジスティックモデルやプロビットモデルは、一般化線形モデル (Generalized Linear Models; GLIM) の枠組みでは、2値データ解析のモデルに属し、両モデルの相違点は選択するリンク関数だけが異なることになる (McCullagh and Nelder, 1989)。GLIMでは、データに対するモデル適合度が悪い場合、第一義的にはその原因がブロック効果などにより生ずる超過変動 (Over-dispersion) に依ることを疑い、擬似尤度推定というパラメータ推定方法の変更で対処しようとする (McCullagh, 1983)。しかしながら、毒性物質の暴露がなくても個体が死亡する自然死亡 (Natural Mortality) という現象は、超過変動によって説明することは困難である。このような場合に擬似尤度推定でモデル適合度の改善を試みることは不適當である。擬似尤度推定の本質は、パラメータ推定量の標準誤差をちらばり母数の推定値で調整しようとするにある。

一方、自然死亡を考慮に入れた用量反応モデルには、Abbottの方法 (1925)、一般化加法モデル (Generalized Additive Models; GAM) を利用したモデルなどがある (Preisler, 1989)。本稿では自然死亡という現象の統計モデリングで基底レベル (Base Line Dose of Level) という概念を導入する (Crump, 1976)。そして、基底レベルの導入によってロジスティックモデルの改良を行い、モデル適合度の改善を試みる。さらに、食品安全摂取量などの決定に関与する閾値用量と基底レベルとの関連性を検討する (Albert, 1979)。

本稿は、通常のロジスティックモデルによる解析では毒性物質低濃度暴露領域においてモデル適合度が不良ではあるが、当該モデルに基底レベル、基底濃度を考慮した用量反応データ解析を行なうことによってモデル適合度が改善されるプロセスを、二組の用量反応データを対象に例証して、改良ロジスティックモデルの有用性を説明する。また、解析的には推定不可能なる基底レベルの決定方法にロジスティックモデルの理論的性質である比例オッズ性を利用する、つまり、オッズ比を指標に採用すべきであることを提案する。

2. 用量反応モデルと解析方法

本稿では毒性物質に暴露した個体が死亡するか、死亡しないかという「全か無」反応の場合の用量

反応関係を扱う。ところで、二値データの用量反応データを解析するロジスティックモデルはつぎのように記述できる。

$$\log_e[\pi_i/(1-\pi_i)] = \beta_0 + \beta_1 C_i \quad (i=1, \dots, n) \quad (1)$$

または

$$\log_e[\pi_i/(1-\pi_i)] = \beta_0 + \beta_1 \log_{10} C_i \quad (i=1, \dots, n) \quad (2)$$

となる。ここで、 C は個体が暴露した薬物濃度、 π は死亡率、あるいは反応率で、 β_0 、 β_1 は回帰パラメータ、 n は部分母集団数である。第 i 部分母集団からのサンプルの大きさを m_i 、反応数を y_i 、反応率を π_i とすると、確率変数 y_i は 2 項分布 $B(m_i, \pi_i)$ に従うものと仮定する。データに対するロジスティックモデルの適合度は、一般化ピアソン統計量とも呼ばれるピアソンカイ二乗適合度検定統計量 X^2 、すなわち

$$X^2 = \sum_{i=1}^n (y_i - m_i \hat{\pi}_i)^2 / \{m_i \hat{\pi}_i (1 - \hat{\pi}_i)\} \quad (3)$$

で評価する (Dobson, 1991)。モデルのパラメータ数を p とするとデータに対するモデル適合度が良好であるならば、 X^2 は近似的に自由度 $n-p$ のカイ二乗分布に従うので、 $X^2 \approx n-p$ が成立する。モデル適合度検定の場合の帰無仮説は

H_0 : ロジスティックモデルのモデル適合度はよい。

であるので、有意水準 0.05 よりも p 値が十分に大きければモデル適合度はよい、と結論できることに留意する。また、ピアソンカイ二乗統計量 X^2 は、GLIM で頻繁に使用される対数尤度比検定統計量の逸脱度関数 (D: Deviance) に漸近的には等しい (Dobson, 1991)。

ところで、ちらばり母数 σ^2 の推定値は

$$\hat{\sigma}^2 = X^2 / (n-p) \quad (4)$$

によって推定される (McCullagh and Nelder, 1986)。データ y が 2 項母集団からのものと予期される場合、その分散を、 $\text{var}(y) = \sigma^2 m \pi (1-\pi)$ のように表現すると、当該モデルのデータに対するモデル適合度が良好であるならば

$$\hat{\sigma}^2 \approx 1$$

が成立する。一方、超過変動という現象はちらばり母数 σ^2 の推定値が

$$\hat{\sigma}^2 > 1$$

となる場合に相当する (Cox, 1983)。本稿では、 p 値が 0.05 未満、あるいは

$$\hat{\sigma}^2 > 2$$

のように、ちらばり母数が推定された場合は、モデル適合度は不良であると判定する。

さて、基底レベル C_0 を考慮したロジスティックモデルはつぎのようになる。すなわち、新独立変数 AC を

$$AC = C + C_0 \quad (5)$$

と定義すると、独立変数 AC と反応率 π との関係は

$$\begin{aligned} \log_e[\pi_i/(1-\pi_i)] &= \beta_0 + \beta_1 AC_i \\ &= \beta_0 + \beta_1 (C_i + C_0) \quad (i=1, \dots, n) \end{aligned} \quad (6)$$

または

$$\begin{aligned} \log_e[\pi_i/(1-\pi_i)] &= \beta_0 + \beta_1 \log_{10} AC_i \\ &= \beta_0 + \beta_1 \log_{10} (C_i + C_0) \quad (i=1, \dots, n) \end{aligned} \quad (7)$$

となって、基底レベルを考慮したロジスティックモデルは式(6)、式(7)で表現される。ところで、基底レベルの概念は「自然死亡」という現象から考案されたものである (Crump, 1976)。表1を観れば、Control, すなわち毒性物質非暴露状況でも死亡個体が存在することが観察できる。このような死亡現象を自然死亡という。この自然死亡と死亡数レベルがほぼ等しい、暴露物質の低濃度上限値を Crump は基底レベル C_0 とみなした。

さて、式(6)、式(7)をみれば、 C_0 を解析的に推定することは不可能であることが理解できる。そこで、適当な C_0 の初期値を選んだ後で、 C_0 の値を微少変化させながらモデル適合度の変動を観察しつつ最終的に適切な C_0' の値を決定するという方法を本稿では採用する。具体的にはつぎの手順で C_0 の値を推定する。第 j 部分母集団に対するロジスティックモデルは

$$\log[\pi_j/(1-\pi_j)] = \beta_0 + \beta_1 C_j \quad (8)$$

であるから、式(8)から式(1)を減じると

$$\log[\pi_j/(1-\pi_j)] - \log[\pi_i/(1-\pi_i)] = \beta_1 C_j - \beta_1 C_i$$

となる。すなわち

$$\log\left\{\frac{\pi_j/(1-\pi_j)}{\pi_i/(1-\pi_i)}\right\} = \beta_1 (C_j - C_i)$$

が成立する。ここで $\pi/(1-\pi)$ は「オッズ」と呼ばれ、オッズ比は

$$\left[\frac{\pi_j/(1-\pi_j)}{\pi_i/(1-\pi_i)}\right] = \exp[\beta_1 (C_j - C_i)] \quad (9)$$

である。いま、 $C_j - C_i = \Delta$ (定数) とおくと、式(9)は

$$\left[\frac{\pi_j/(1-\pi_j)}{\pi_i/(1-\pi_i)}\right] = \exp[\beta_1 (C_j - C_i)] = \exp[\beta_1 \Delta] = \text{Constant} \quad (10)$$

が成立することを意味する。オッズ比が、濃度レベルに依存しないで一定になる性質を「比例オッズ性」という (McCullagh and Nelder, 1986)。そこで、比例オッズ性がほぼ成立する濃度レベルでもってロジスティックモデルが用量反応データに適合していると本稿ではみなす。そこで、本稿のデータに対しては $\Delta = 0.01\%$ (あるいは 10mmHg) として、オッズ比を指標にして基底濃度 C_0' を定め、モデル(7)でデータ解析を実行する。さらに、一組のデータでは暫定的に得られた値 C_0' の前後で $\epsilon = 0.001\%$ の刻み幅で値を変動させ、適合度検定統計量(3)の実現値を観察しながらモデル適合度のさらなる向上を試みて最終的な C_0'' を求める。

ロジスティックモデルの回帰パラメータ β は最尤法により推定する。ここで $\beta = [\beta_0, \beta_1]^T$ である。

表1 ニコチン暴露データ

ニコチン濃度(%)	総数	死亡数
Control	45	3
0.0025	50	5
0.005	46	4
0.01	50	3
0.02	46	11
0.03	46	20
0.04	49	31
0.06	50	40
0.08	50	43
0.10	50	48
0.15	50	48
0.20	50	50

資料) Hoekstra, J. A., Mortality of Aphids Exposed to Nicotine, 1987.

表2 酸素飽和ヘモグロビンデータ

酸素分圧(mmHg)	総数	反応数
10	1000	135
20	1000	350
30	1000	570
40	1000	750
50	1000	835
60	1000	890
70	1000	927
80	1000	945
90	1000	965
100	1000	975

資料) Comroe, J. H., Pulmonary Function Tests, 1962.

定数項を省略して尤度関数が最大になるように、すなわち

$$\prod_{i=1}^n \pi_i^{y_i} (1 - \pi_i)^{m_i - y_i} \rightarrow \max \quad (11)$$

が成立するように、最尤推定値の回帰パラメータ推定値 $\hat{\beta}$ を求める。GLIM では最尤法のアルゴリズムは重み付き最小二乗法の反復計算になる (McCullagh and Nelder, 1986)。さらに、用量反応モデルの解析目的に50%有効量 (Median Effective Dose: ED50, ED⁵⁰) を推定する事項がある。最尤推定値が得られた後、ED⁵⁰ の推定値はモデル(2)では

$$ED^{50} = 10^{-\beta_0/\beta_1} \quad (12)$$

によって与えられる。モデル(7)に対する ED⁵⁰ も同様に計算される。

さて、本稿で分析する用量反応データはつぎの二組である。第一のデータは(Hoekstra, 1987)、様々な濃度のニコチンに暴露した場合のアブラムシ死亡数、生存数という用量反応データである (表1)。第二の分析データは (表2)、酸素分圧に対するヘモグロビン酸素飽和度データで、これを Grouped Data に変換した用量反応データである (Comroe, 1962)。このデータは基底濃度が想定しにくいもので、血液 pH=7.40, 温度38°C, という条件で測定された。この二組のデータをロジスティックモデルでデータ解析する。

3. 結果

表1のデータをモデル(2)で分析した解析結果を表3に示す。表3より推定式は

$$\log_e [\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = 6.24 + 4.05 \log_{10} C$$

表3 通常のロジスティックモデル ($C_0=0$) の解析結果

	推定値	標準誤差	推定値/標準誤差
切片 β_0	6.236	0.5042	12.39
回帰係数 β_1	4.052	0.3386	11.97

一般化ピアソン統計量 X^2 の実現値: 40.48, $df=9$, p 値.000.

表4 ニコチン暴露データでのオッズ比

濃度	オッズ比
0.01	0.6702
0.02	4.924
0.03	2.448
0.04	2.239
0.06	2,323
0.08	1.536

表5 $C_0=0.03$, 改良ロジスティックモデルの解析結果

	推定値	標準誤差	推定値/標準誤差
切片	10.67	0.8365	12.76
回帰係数	8.964	0.6872	13.04

一般化ピアソン統計量の実現値: 7.145, $df=10$, p 値.712.

となった。ところが、ちらばり母数を式(4)により推定すると4.50, p 値 = .000であるので、有意水準1%でデータに対するモデル適合度は不良であると結論できた。ED50は、0.0288%と推定された。

つぎに、基底濃度を考慮した改良モデルでデータ解析を行なった。まず、 C_0 値を決定するために表1データに対するオッズ比を計算した(表4)。表4から、比例オッズ性がほぼ成立する最低濃度は0.03とみなせるので、 $C_0=0.03\%$ と定め、改良モデル(7)を適用した。その解析結果を表5に示した。推定式は

$$\log[\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = 10.7 + 8.96 \log(C + 0.03)$$

となった。また、ちらばり母数の推定値は0.715, p 値は0.712と計算されて、基底レベルを考慮しないモデル(2)に比べてデータに対するモデル適合度は十分に改善された。ED50は0.0339%と推定された。さらに、基底濃度を微少変化させ、モデル適合度の変動を観察した(表6)。表6から検定統計量の実現値が最小になるのは $C_0=0.029\%$ であることが判明した。そこで、基底レベルを $C_0=0.029\%$ に設定した場合の推定式を求めると(表7)、

$$\log[\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = 10.6 + 8.82 \log(C + 0.029)$$

となった。ちらばり母数の推定値は0.714, p 値は0.712となった。ED50は、0.0338%と推定された。

つぎに、基底レベルを考慮した改良ロジスティックモデルを第二のデータ、ヘモグロビン酸素飽和度データに適用した。このデータでは目測では基底濃度 C_0 を決定できない。最初にモデル(2)で当該データを分析した(表8)。推定式は

$$\log_e[\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = -7.68 + 5.49\log_{10}C$$

と求まり、ちらばり母数の推定値は3.32, p 値は0.001でデータに対するモデル適合度は有意水準1%で不良と結論された。ED50は, 25.1mmHg と推定された。つぎに, 当該データのオッズ比を検討した(表9)。表9を観察して基底濃度を $C_0=30\text{mmHg}$ (なぜならば, $40-10=30$) と決定し, 改良モデル(8)を使用してデータ解析を行なった。解析結果は表10に示す。推定式は

$$\log[\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = -18.9 + 10.8\log(C+30)$$

となった。ちらばり母数の推定値は1.75, p 値は0.082であったので, 有意水準5%で帰無仮説 H_0 は棄却できない。モデル(2)を使用した場合に比べてモデル適合度はかなり改善され, モデル適合度も不良であるとは言えない。ED50は, 26.2mmHg と推定された。基底濃度を想定しにくい用量反応データでも改良モデルの使用は, ある程度は有用に伺えた。

表6 カイ二乗値 X^2 の変化

C_0 の 値	カイ二乗値
0.026	7.203
0.027	7.171
0.028	7.151
0.029	7.143
0.030	7.145
0.031	7.156
0.032	7.175
0.033	7.201

表7 $C_0=0.029$, 最終モデルの解析結果

	推定値	標準誤差	推定値/標準誤差
切片	10.56	0.8270	12.76
回帰係数	8.817	0.6872	13.04

ピアソン統計量: 7.143, $df=10$, p 値.712.

表8 $C_0=0$, 単純モデルの解析結果

	推定値	標準誤差	推定値/標準誤差
切片	-7.678	0.1796	-43.41
回帰係数	5.492	0.1125	48.80

ピアソン統計量: 26.59, $df=8$, p 値.001.

表9 ヘモグロビンデータでのオッズ比

酸素分圧	オッズ	オッズ比
10	0.1561	3.450
20	0.5385	2.461
30	1.325	2.263
40	3.000	1.687
50	5.061	1.599
60	8.090	1.569
70	12.70	1.353
80	17.18	1.605
90	27.57	1.414

表10 $C_0=30$, 改良モデルの解析結果

	推定値	標準誤差	推定値/標準誤差
切片	-18.89	0.3991	-47.34
回帰係数	10.75	0.219	49.11

ピアソン統計量: 13.99, df=8, p値.082.

4. 考察

本稿の二組のデータ解析例では, 改良モデルの使用によってモデル適合度の大幅な改善と, より正確なる ED50の推定値がもたらされた。

ところで, ニコチン暴露データについて, オッズ比を指標にしないで目測により基底濃度 C_0 を決定すると $C_0=0.01\%$ となろう。対応する改良モデル(7)の推定式は

$$\log_e[\hat{\pi}/(1-\hat{\pi})] = 8.01 + 5.802 \log_{10}(C + 0.01)$$

になった(表11)。ちらばり母数の推定値は1.22, p値は0.273であった。オッズ比を指標にして決定した基底濃度 $C_0=0.03, 0.029$ に対する改良モデルによる解析結果に比較してモデル適合度は低下した。このデータでは, 目測よりもオッズ比を指標にして基底濃度 C_0 を決定した方が, モデル適合度の良好なるロジスティックモデルが得られた。

さて, 用量反応モデルは閾値の確率分布, すなわち許容分布 $f(\cdot)$ のモデリングとみなすことができ

表11 目測によって決定した基底レベル, $C_0=0.01$ の解析結果

	推定値	標準誤差	推定値/標準誤差
切片	5.803	0.4413	13.15
回帰係数	8.008	0.6149	13.02

ピアソン統計量: 12.19, df=10, p値.273.

る (Dobson, 1990)。閾値とは暴露物質がその値を越えて、はじめて個体に反応が生じる用量をいう (Timbrell, 1989)。そして、閾値は個体ごとに異なるので、閾値の確率分布の許容分布が想定できる。GLIM では、用量反応モデルは $g(\cdot)$ をリンク関数、 $f(\cdot)$ を許容分布、 $\mathbf{x}^T\boldsymbol{\beta}$ (\mathbf{x} は説明変数) を系統成分とすると

$$g(\pi) = \mathbf{x}^T\boldsymbol{\beta}$$

$$\pi = g^{-1}(\mathbf{x}^T\boldsymbol{\beta}) = \int_{-\infty}^{\mathbf{x}^T\boldsymbol{\beta}} f(s) ds$$

と表現できる。例えば、閾値の確率分布 $f(s)$ にロジスティック分布を仮定すると、対応するリンク関数はロジット関数になる。すなわち、用量反応モデルは閾値の累積確率分布の統計モデルである。

Crump (1976) は、自然死亡という現象から基底レベル C_0 を考案した。ここで、基底濃度を閾値用量との関係で捉えることはできないであろうか (Albert, 1979)。一般に、毒性物質にはその用量以下ではすべての個体に対して毒性効果が観察・測定できない用量範囲の「閾値用量」が存在することが知られている (Timbrell, 1989)。目測で決定可能な基底レベル C_0 未満での個体死亡は、自然死亡状態と同程度のものであるので、直接的には毒性物質に依らない死亡とも考えることが可能である。しかるに、Crump による基底レベル C_0 は毒性物質の最低閾値、閾値用量に関連する用量とみなすことができよう。

基底レベルを考慮したモデルのシグモイドカーブは、通常のシグモイドカーブ(2)を C_0 だけ正の方向に平行移動したものに等しい。なぜならば、式(2)を変数 AC で表現すると

$$\log_e [\pi_i / (1 - \pi_i)] = \beta_0 + \beta_1 \log_{10}(AC_i - C_0) \quad (i=1, \dots, n) \quad (13)$$

となる。さらに、 AC を流通座標 C に書き直すと

$$\log[\pi / (1 - \pi)] = \beta_0 + \beta_1 \log(C - C_0) \quad (14)$$

と表現できるからである(ただし、 $C > C_0$)。式(14)は基底レベルを考慮したモデルの始点が C_0 近傍にあることを示唆する。したがって、モデル適合度が良好であるならば解析的にも基底レベル C_0 が閾値用量の存在を暗示することになる。閾値用量の概念は、経営統計学の分野でも容易に理解できる。例えば、ある耐久消費財の普及過程で、一定以下の所得水準世帯ではその耐久消費財の購入が不可能であることは容易に想像できよう。

現実問題として毒性物質における閾値用量の存在は重要である。なぜならば、閾値用量が存在するということは副作用非観測レベル (NOEL) が存在することを示唆するからである (Timbrell, 1989)。さらに、毒性物質の暴露限界を決定するとき、あるいは、食品添加物摂取安全レベルを決定する場合、1日許容摂取量 (ADI) は NOEL に基づいて決定される。例えば

$$ADI = NOEL \quad \text{mg/kg/day} \quad /100$$

のように決定される (Albert, 1979)。

このような観点から鑑みると本稿は、解析的には推定不可能な基底レベル C_0 の決定方法にオッズ比を採用し、閾値用量との関係があり得る基底レベルを考慮したロジスティックモデルを用量反応データに使用して、モデル適合度の向上を試みたことになる。

参考文献

- Abbott, W. S. (1925). A Method of Computing the Effectiveness of an Insecticide. *Journal of the American Mosquito Control Association* **3**, 302-303.
- Albert, A. (1979). *Selective Toxicity*. London: Chapman and Hall.
- Bass, F. M. (1969). A New Product Growth Model for Consumer Durables. *Management Science* **15**, 215-227.
- Comroe, J. H. (1962). *The Lung: Clinical Physiology and Pulmonary Function Tests*, 2nd ed. Year book.
- Cox, D. R. (1983). Some Remarks on Overdispersion. *Biometrika* **70**, 268-274.
- Crump, K. S., Hoel, D. G., Langley, C. H. and Pete, R. (1976). Fundamental Carcinogenic Processes and their Implication to Low Dose Risk Assessment. *Cancer Research* **36**, 2973-2979.
- Dobson, A. J. (1990). *An Introduction to Generalized Linear Models*. London: Chapman and Hall.
- Finney, J. D. (1971). *Probit Analysis*, 3rd ed. Cambridge University Press.
- Hoekstra, J. A. (1987). Acute Bioassays with Control Mortality. *Water, Air and Pollution* **35**, 311-317.
- Lindsey, J. K. (1997). *Applying Generalized Linear Models*. New York: Springer-Verlag.
- McCullagh, P. (1983). Quasi-likelihood Functions. *Annals of Statistics* **11**, 59-67.
- McCullagh, P and Nelder, J. A. (1989). *Generalized Linear Models*, 2nd ed. London: Chapman and Hall.
- Preisler, H. K. (1989). Fitting Dose-response Data with Non-zero Background within Generalized Linear and Generalized Additive Models. *Computational Statistics and Data Analysis* **7**, 279-290.
- Timbrell, J. A. (1989). *Introduction to Toxicology*. London: Taylor and Francis.