

用量反応モデル Dose-response model

微生物に関する数学的な用量反応モデルは、特定の病原体が特定の集団に引き起こす影響(感染、発症、後遺症、死亡等)の確率を、病原体の曝露量(用量 = 摂取量)の関数としてあらわす。数学的なモデルが必要であるのは、病原体の場合の次のような事情による。

1. 少数の病原体でも健康に影響を与えることを考慮する必要があり、直接影響を観察できないような用量における影響を大きな用量での観測から推測しなければならない。
2. 病原体は食品中で均一に分布せず、偏って分布していることが多い。
3. 実験の可能な被験者集団の大きさの制限により、効果を偶然の変動と区別するためにはモデルが必要である。

数学的なモデルによって変動(分布)と不確実性を取り入れた用量反応評価が可能となり、微生物によるリスクについて有用な情報が得られると考えられている。

確率論的な扱いの必要性

病原体の健康影響における化学物質の場合との大きな相違は、病原体の粒子性があらわれることにある。すなわち、化学物質では莫大な数の分子を扱うので統計的なばらつきが問題にならないのに対し、病原体では病原体が体内で増殖し、一個の病原体でも人体に影響を及ぼすこともありえることから、少数の場合も扱わねばならないので、統計的なばらつきが平均値に比べて無視できなくなり、確率論的な扱いが必要となる。病原体の場合には摂取した病原体の個数は知ることができず、その平均値について推定することだけができる。

モデルは平均用量と影響の確率の間の数学的関係であり、平均用量が与えられている場合に病原体個数の分布がどのようにになっているかに応じて異なったモデルが存在する(Haas *et al.*, 1999)。

感染症の過程

食品(飲料水を含む)に起因する微生物リスク評価における用量反応モデルは、病気の過程の主な段階(感染、発症、続発症・合併症・後遺症、回復、死亡)について考えることができる。それらの段階は病原微生物、人(宿主)、飲食物のあいだの相互作用によって生じる。たとえば、飲食物とともに摂取された病原体が人に感染を生じるには人体のさまざまな防御機構による障壁を乗り越えねばならない。その障壁を乗り越える確率は病原体により、人により、飲食物により、またそれらの状態により変動する。特定の病原体、人集団、飲食物について特定の健康影響が生じる確率をあらわす用量反応モデルはその生物学的過程をあらわすものであるから、生物学的な基礎にもとづくことが求められる。

ヒット理論モデル

ある用量以下では問題の現象(感染、発症、...)が起こらないとき、その用量を閾値という。病原体が人体内で増殖可能である場合は、単一の病原体でも感染を起こす可能性があるので閾値は存在しない。

人が 1 個の病原性微生物を摂取したとする。病原体が人体の防御障壁をこえて生き残って、人体内で増殖する確率はゼロでない。これがシングル・ヒット仮説である。その確率を p とする。病原体が生き残らない(感染しない)確率は $1 - p$ である。ここで、 p の病原体ごとの違いを無視し、病原体に独立作用を仮定すれば、 n 個の病原体を摂取したとき感染しない確率は $(1 - p)^n$ であるから、そのとき感染する確率は

$$P_{inf}(n, p) = 1 - (1 - p)^n$$

で与えられる。これをもとにヒット理論にもとづく多様な用量反応モデルが作られる。そのうちでよく用いられるのが指数モデルと Beta-Poisson モデルである。

指数モデルでは病原体の分布はランダムで Poisson 分布に従うとする。そのとき D を平均用量、 p が個人ごとに異なる定数 r とすると、集団について

$$P_{\text{inf}}(D;r) = 1 - e^{-rD}$$

となる。

感染をおこす確率が一定でない場合には、平均用量 D に対する感染確率の算出として、通常、Beta-Poisson モデルの近似形

$$P_{\text{inf}}(D,\alpha,\beta) = 1 - (1 + D/\beta)^{-\alpha}$$

が使われる。

独立作用か協同作用か

摂取された一つの病原体が影響を引き起こす平均確率が摂取菌数に依存するかどうかについてはいくつかの研究がある。依存しなければ独立作用、菌数とともに増加すれば協同作用である。一般には独立作用の仮説にあった結果が得られている。ただし、ある種の病原体では病原体間の情報伝達による菌密度に依存した菌の病原性獲得の現象があるのではないかと疑われている。

現在、感染 発病モデルはほとんど注目されていず、データはきわめて少ない。一定の感受性を持った層の中では発病率は用量によらないというモデルが妥当と思われる。

感染後発病率が用量によらないという用量 発病モデルは、ヒット理論モデルになる。

後遺症と死亡率

発病後の後遺症、死亡の確率は、病原体の性質によるが個人ごとの違いの方が重要である。用量反応モデルが必要になるような場合には、これらは人口のうちの特定の集団にだけ影響する稀少事象である。個人ごとの違いは年齢や免疫状態のような因子として認識されるが、遺伝的な因子が重要な決定因子としてますます重要とみなされるようになってきている。リスクのグループ分けによる記述があるときには階層化がほとんどつねに必要な。

低用量外挿

用量 反応についての情報は通常観測可能な効果の確率が比較的高い領域でだけ得られる。この制限は、人や動物による実験では経済的、倫理的、実務上の理由による実験の規模の限界による。食中毒発生のような観測データでは、低用量の影響は直接観測できるが、小さな影響のためノイズと区別がつかない。リスク評価モデルではしばしば低用量のシナリオを含むので観測データの範囲外に外挿する必要がある。そのような外挿には数学的なモデルが欠かせないツールであり、多くの関数形が適用されている。外挿のためのモデルの選択はまず生物学的な考慮によるべきで、得られるデータやその質は副次的であるべきである。閾値なし独立作用の仮説は次の例のように線形の低用量外挿を与える。

指数モデル $P = rD$

Beta-Poisson モデル $P = (\alpha/\beta)D$

ただし、 P は感染確率、 D は平均用量、 r, α, β はモデル・パラメーターである。

モデルの選択

モデルが受け入れられるためには統計的な適合度の基準を満たさねばならない。しかし、一組のデータに多くのモデルが当てはまるのが通例で、統計的なあてはめのよさだけではモデルの選択ができない。選択の基準には慎重さ conservativeness と柔軟性 flexibility も加わる。

モデルは生物学的な根拠にもとづいて立てた上で、それが統計的な基準をみたすか確認するべきである。異なったモデルや仮定の選択はデータだけではできない。

病原体 人 飲食物 3 要素の関係における外挿

実験データは通常注意深く制御された条件で得られ、病原体、人、飲食物の特定の組み合わせで得られる。実際の曝露状況ではこれらの因子により多様性(変動性)があり、用量反応モデルの一般化の必要がある。そのような変動性を評価するためには人の集団、病原体株、飲食物の多様性をとらえる複合的なデータが必要である。そのような変動を考慮に入れられなければリスクの実際の不確かさを過小評価してしまうだろう。

複合的なデータから用量応答モデルを作るときには関係あるデータをすべて考慮しなければならない。現在どのデータ源がベストであるか決定する方法はなく、リスク評価者が選択せねばならない。その選択は可能な限り客観的科学的な議論にもとづくべきであるが、主観的な議論は避けられない。リスク管理者と議論し、リスク管理に対する意義と影響を考慮しなくてはならない。

特定の集団だけにリスクがある場合はその集団を分離して、意味のある結果が得られるようにすべきである。そのような層別の用量 - 反応モデルを実際に用いるときには、リスクのある集団の割合を知る必要がある。

層別分析は他と外れたデータを扱う場合にも有用であるかもしれない。その外れは反応の異なる集団(たとえば免疫の違い)があることを意味しているのかもしれない。何らかの理由でデータを除外する場合は、そのことをはっきり伝えて、評価の透明性が保たれるようにせねばならない。

この付属文書は Hazard Characterization for Pathogens in Food and Water, FAO/WHO, 2003 および Haas *et al.*(1999)を参考にして作成した。技術的な詳細については Haas *et al.*(1999)ならびにその訳本(金子、2001)が、確率論的リスク分析全般および分布関数については Vose(2000)ならびにその訳本(長谷川、堤、2003)が参考になる。

文献

Haas, C.N., Rose, J. B., & Gerba, C. P., Quantitative Microbial Risk Assessment, John Wiley & Sons, 1999

金子光美監訳, 水の微生物リスクとその評価, 技報堂出版, 2001

Hazard Characterization for Pathogens in Food and Water, FAO/WHO, 2003

Vose, D., Risk Analysis: A Quantitative Guide, John Wiley & Sons, 2nd ed., 2000

長谷川専, 堤盛人訳, 入門リスク分析 基礎から実践, 剋草書房, 2003