

用量反応モデル

Dose-Response Model

用量反応モデルとは？

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

数学的モデルがなぜ必要か？

1. 少数(場合によっては1個)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小さい用量における影響を大きい用量での観測から推測しなければならない.

(外挿可能な理論的モデルの必要性)

数学的モデルがなぜ必要か？

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．

(病原体，食品の性質を反映した，分布を考慮したモデルが必要
想定される分布により異なるモデルが存在)

数学的モデルがなぜ必要か？

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.

(確率論的モデルの必要性)

病原体摂取後の感染の過程

- 感染
- 発症
- 予後, 合併症
- 死亡

それぞれの段階で生体の防御機能の壁を越えていかねばならない. 壁を越える確率をあらわす, 生物学的な基礎にもとづいたモデルが必要. 病原体, 人のグループ, 食品に依存.

シングル・ヒット理論

一個の病原体が摂取されたとき，病原体が人体の防御機構を逃れて，生き残り，増殖し，感染を起こすことがあり得る（閾値は存在しない）．その確率を p とすれば，生き残らない確率は $1-p$ となり，独立作用を仮定すれば n 個の病原体を摂取したとき，ひとつも感染を生じない確率は $(1-p)^n$ であるので，感染する確率は

$$P_{\text{inf}}(n;p) = 1 - (1-p)^n$$

で与えられる．

指数モデル

病原体の分布が一様, ランダムであれば病原体数はPoisson分布に従い, p が人によって異なる定数 r とすると, 平均用量 D を摂取した集団での感染確率は

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

となる.

補足：Poisson分布

一様にランダムに起る事象はPoisson分布にしたがう. 時間 t に n 回おこるその確率は

$$\exp(-\lambda t)(\lambda t)^n / n!$$

で与えられる. 平均値は λt である.

同様に病原体が体積 V に n 個存在する確率は

$$\exp(-\lambda V)(\lambda V)^n / n!$$

で与えられる. 平均値は λV である.

Beta-Poissonモデル

感染を起こす確率が一様でなく、ベータ分布に従うとするならば、平均用量 D に対する感染確率は、ベータ分布のパラメーター α, β (正)を用いて

$$P_{\text{inf}}(D; \alpha, \beta) = 1 - {}_1F_1(\alpha, \alpha + \beta, -D)$$

であらわされるが、通常近似形

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

が使われる。ただし、近似は $\alpha \ll \beta$ かつ $\beta \gg 1$ でなりたつ。

補足: ID50, LD50

- 感染確率あるいは死亡率5割の用量を上記のように示し, 用量反応関係をあらわす重要な量である.
- 指数モデルでは $\ln 2/r \approx 0.693/r$
- Beta-Poissonモデル(近似形)では $\beta \{ \exp(\ln 2/\alpha) - 1 \}$

補足：ベータ分布

0から1の値をとる変数 x について、パラメーターを二つ持つ分布で確率密度が

$$f(x) = \{ \Gamma(\alpha+\beta) / \Gamma(\alpha)\Gamma(\beta) \} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1}$$

で与えられる.

Γ はガンマ関数で、単に正規化のためのものである.

パラメーターの値により形が変わる. 平均値は $\alpha/(\alpha+\beta)$, 二つとも1より大きければ、両端で0で最頻値は $(\alpha-1)/(\alpha+\beta-2)$ で与えられる.

低用量外挿

低用量では実験データが利用できない. 大用量のデータだけから推定するのは困難で, 理論的なモデルが必要となる. 前述の閾値のない独立作用モデルでは

指数モデル $P = rD$

Beta-Poissonモデル $P = (\alpha/\beta)D$

と用量に比例する.

閾値を想定したモデルでは線形でなく, モデルにより非常に異なる感染確率を与える.

モデルによる違いの例

Beta-Poisson: $P(D) = 1 - (1 + D/\beta)^{-\alpha}$

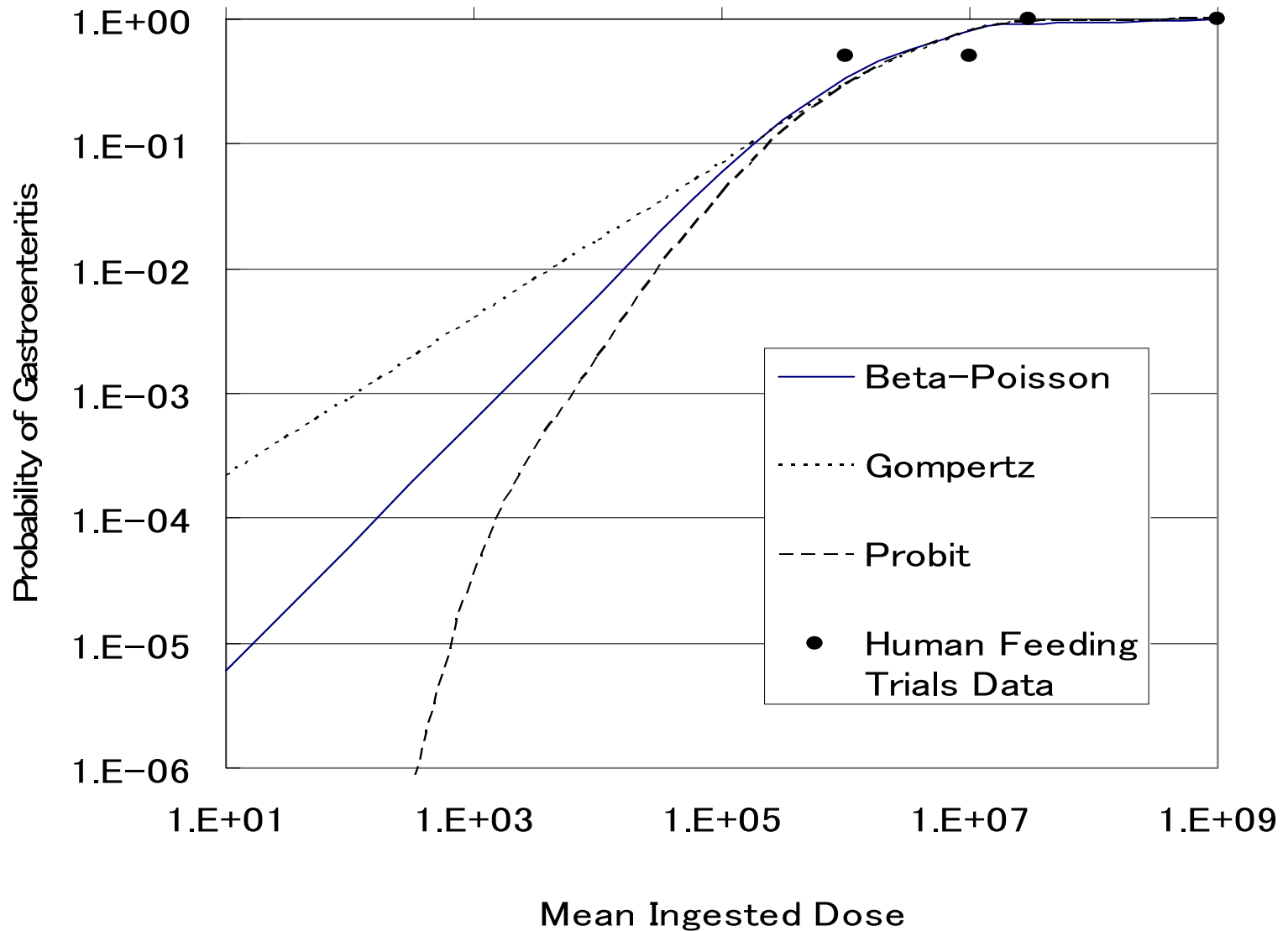
Probit: $P(D) = \Phi(\alpha + \beta^* \log_{10}(D))$

Φ は標準正規分布の累積分布関数

Gompertz:

$$P(D) = 1 - \exp[-\exp[\alpha + \beta^* \log_{10}(D)]]$$

Dose-Response for *Vibrio parahaemolyticus*(US FDA)



モデルの選択

- 統計的な適合度の基準は必要条件であるが、それだけでは十分ではない.
- 生物学的な根拠が必要である.
- データに当てはまることではモデルは正当化できない.

生物学的根拠にもとづいたモデル作成
→統計的適合度の確認

柔軟性flexibility

モデルがパラメーターを多く含んでいるほど柔軟性があり, 広い範囲のデータに合わせられる.

たとえばbeta-Poissonモデルは2つパラメーターを持っていて, 指数モデルをその特別な場合として含む. (指数モデルならばID50ですべて決まる)

柔軟なかわりにデータの偶然の変動の影響を受けやすい.

病原体-人-飲食物3要素の外挿

病原体菌株，人の感受性の異なる集団（階層），飲食物の種類，摂取条件に関し多くの場合特定の条件でしかデータが得られない。

不確実性の過小評価のおそれがある。

高リスク集団

- 分離して扱って意味のある結果をめざす.
- 高リスク集団の割合を知る必要がある.
- 集団の例
免疫不全, 抑制剤使用, 遺伝子型,
年齢(乳児, 幼児, 高齢者, ...), 妊婦, ...

データ中の外れ値の存在に注意する. →層別分析?

データを除く場合は理由を明らかにし透明性を保つ.

参考文献

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

さまざまなモデルについては

Haas *et al.* Quantitative Microbial Risk Assessment, John Wiley, 1999

(水の微生物リスクとその評価, 技報堂出版, 2001)