

用量-反応関係 分析の課題

2017. 8. 31

京都大学健康科学センター(総括産業医)

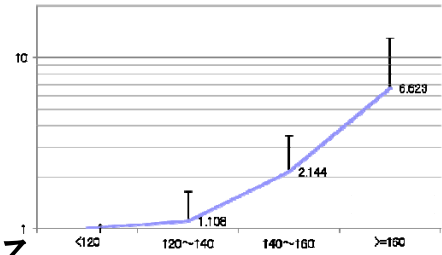
川村 孝

Kyoto University Health Service

用量-反応関係から指標値を策定

- ◆ 動物実験またはヒト疫学研究
- ◆ 多段階で曝露させる(動物実験)、連続的な曝露量をカテゴリー分けする(疫学研究)
- ◆ アウトカム(エンドポイント)はイベント(二値)or検査値(数量)
 - ◆ 用量-反応関係vs用量-影響関係
 - ◆ 確率的影響vs確定的影響
- ◆ 用量-反応曲線を描き、生体に重要な悪影響が出始める点(出ない上限値)を指標値とする
- ◆ 統計学的検定による方法(NOAEL法)と数理モデルによる方法(Benchmark dose [BMD]法)

NOAEL法の特性

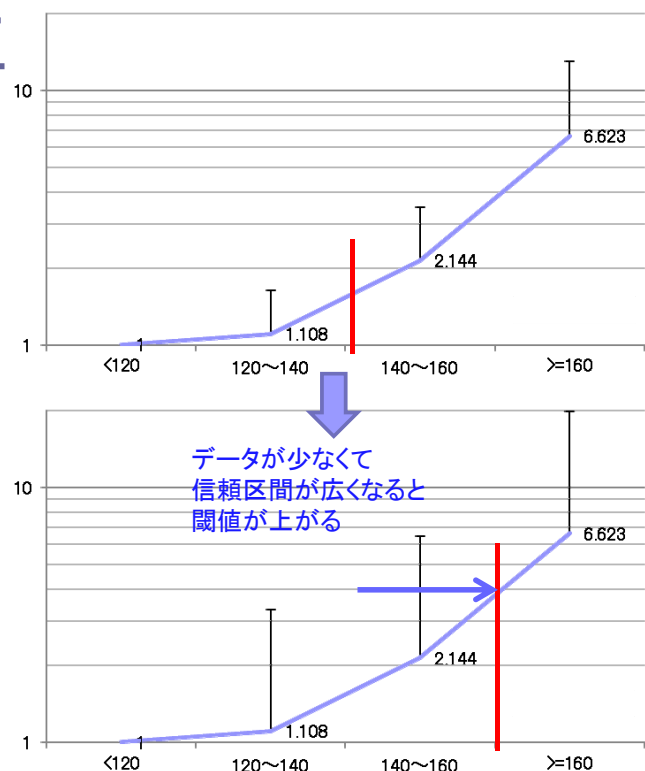


- ◆ **統計学的有意**で指標値を判断する
 - ◆ 影響(関連)の“**大きさ**”は群間の平均値の差の値、オッズ比/ハザード比で表現
 - ◆ P値/信頼区間は得られた結果の“**確かさ**”の指標
 - ◆ 確かさ=どの程度強く言えるか
 - ◆ 曝露の区切りレベルを変えると有意になる水準が動く
 - ◆ カテゴリー幅の変更や併合
- ◆ **統計学的有意と臨床的(生物学的)有意は異なる**
 - ◆ 統計学的有意は対象数に依存
 - ◆ 本来は臨床的に意味がある最小の差(MCID)の設定が必要

NOAEL法の特性

働き盛りにおける血圧と突然死

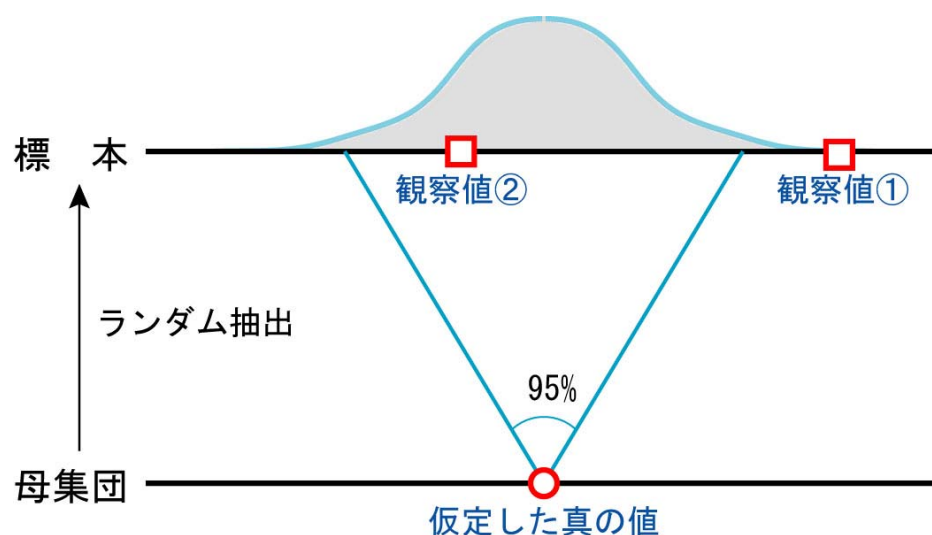
- ◆ **不十分な**(データが少ない、バラツキが大きい)研究だと信頼区間が広がって有意差が出にくい
 - ◆ 指標値が上昇
- ◆ **交絡の調整が可能**
 - ◆ (交絡については後述)



Kondo H, et al. Prev Med 2001; 33: 99-107より一部改変

参考

P値とは



Kyoto University Health Service

4

The ASA's Statement on p -Values

- ◆ P -values can indicate how incompatible the data are with a specified statistical model.
- ◆ P -values do not measure the probability that the studied hypothesis is true, or the probability that the data were produced by random chance alone
- ◆ Scientific conclusions and business or policy decisions **should not be based only on whether a p -value passes a specific threshold.**
- ◆ A p -value **does not measure the size of an effect or the importance of a result**

Wasserstein, et al. The American Statistician 2016; 70: 129-33

Kyoto University Health Service

5

BMD法の提唱

- ◆ Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 854–71.
 - ◆ この時点で現在のBMDの概念がほぼ完成
 - ◆ すぐに普及したわけではない



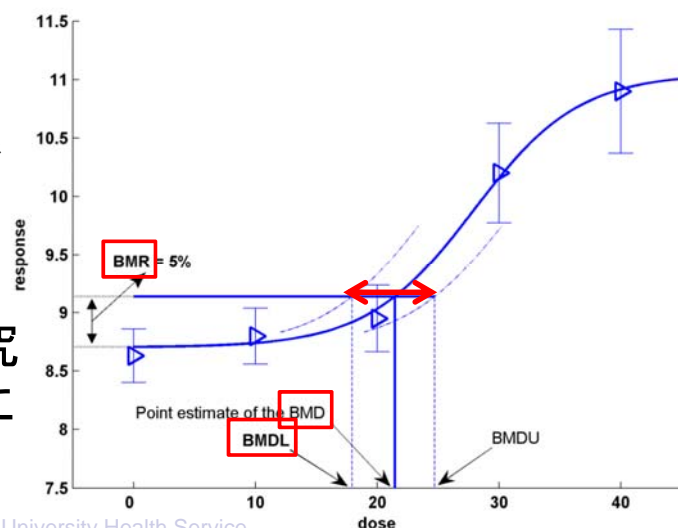
Dr Kenny S Crump

Principal of Ruston of Environ International Corporation

From ResearchGate

BMD法の特長

- ◆ 用量反応関係を全体として関数化
 - ◆ BMR⇒BMD ⇒ BMDL
- ◆ 個々のカテゴリーの反応にとらわれない
 - ◆ 実験に用いた用量でない値にもなりうる
- ◆ 影響の大きさを判断
- ◆ 信頼区間が広い研究では指標値が低値に



BMRの設定

◆ 10%? 5%? 1%? 1SD? どこが合理的?

◆ 何に対する割合?

◆ 曝露0時の水準?

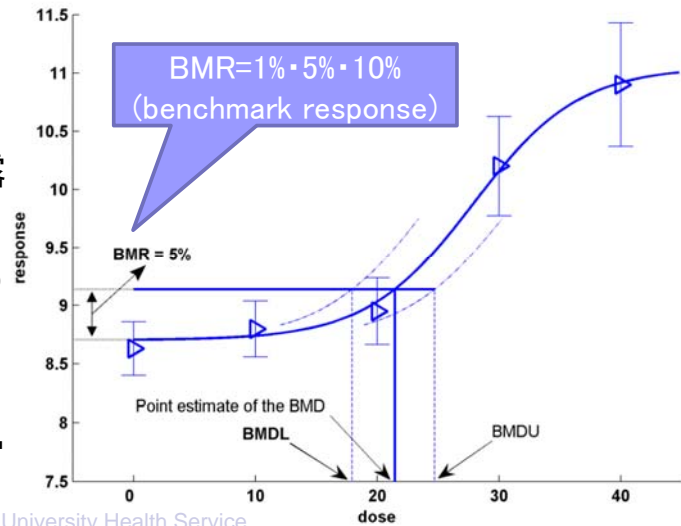
◆ 反応0だったら?

◆ 背景も設定次第

◆ 最小曝露～最大曝露の変動幅?

◆ 臨床的に意味のある最小の値(MCID)と一致するか

◆ 質的転帰と量的転帰で同じか



Kyoto University Health Service

数理モデルの選択

◆ One-hit、Multistage、Weibull、Probit/Logit ...

◆ 算定に先立って論理に基づき決めるべき

◆ 標的細胞・遺伝子への作用のほか、生体における吸収、分布、代謝、排泄など

◆ どこまで論理が構築されているか

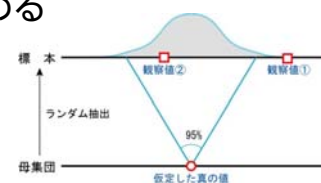
◆ 適合度(分布も)⇒母集団で「仮定できるか」の問題

◆ 特定の小標本で議論することではない(⇒論理の話)

◆ 標本からは明らかな逸脱だけ排除するにとどめる

◆ 横軸と縦軸のスケール

◆ 生の値か対数値か



Kyoto University Health Service

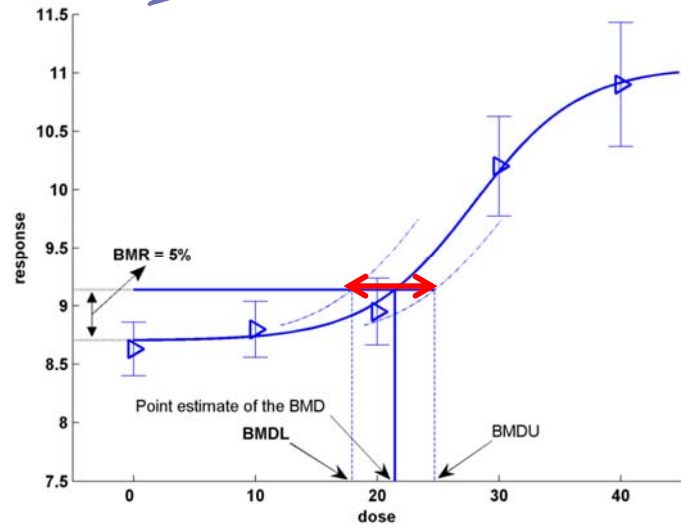
BMD法の課題(3)

最尤値と信頼区間

- ◆ 結果は最尤値
- ◆ 最尤値の確かさを評価するのがP値/信頼区間
 - ◆ 信頼区間を指標値に用いるのは邪道
- ◆ 不確かさを規制値にどう反映するか
 - ◆ 不確か率に似る

データの要約
代表値 パラッキ

「平均値と標準偏差」
「中央値とパーセンタイル値」
とは全く異なる

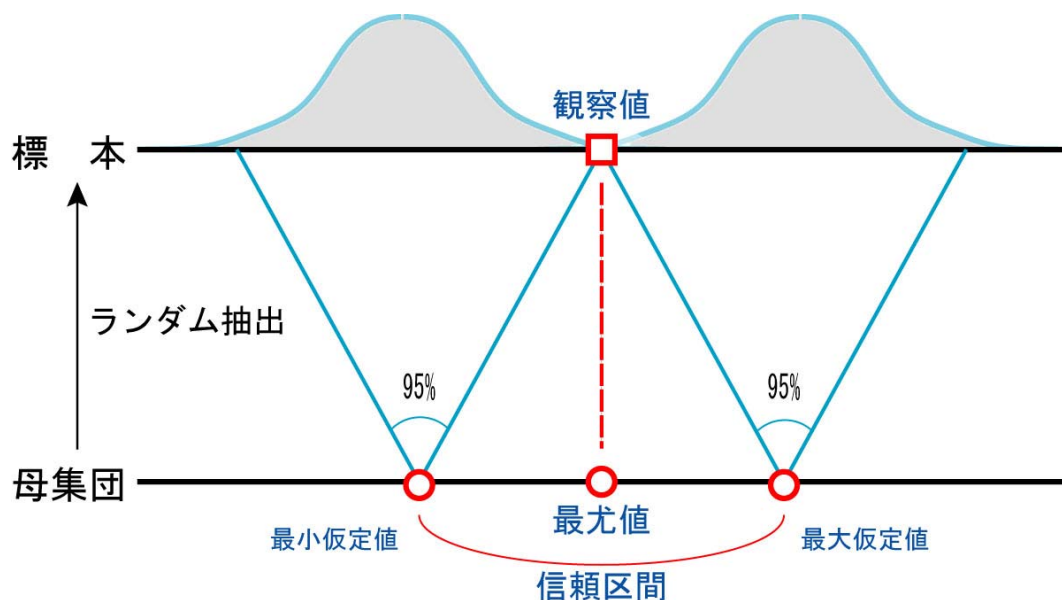


Kyoto University Health Service

10

参考

信頼区間とは

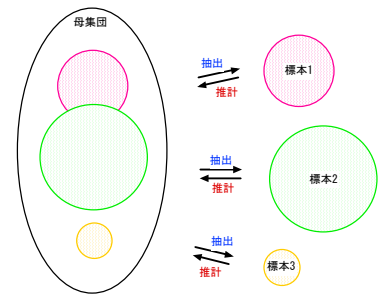


Kyoto University Health Service

11

参考

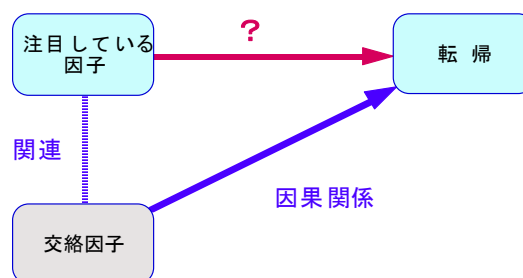
信頼区間とは



- ◆ 母集団に確率(分布)はない(真実の一つ)
 - ◆ 標本に確率(分布)が存在する
- ◆ 「真の値が95%の確率で存在する範囲」ではない
 - ◆ 真値を仮定する範囲
- ◆ 95%でなくてもよい
 - ◆ 90%ならこの幅、99%ならこの幅…という指標
- ◆ 最尤値の確かさの指標であって“添え”
 - ◆ 信頼区間の両端値(信頼限界)を単独で用いるものではない

BMD法の課題(4)

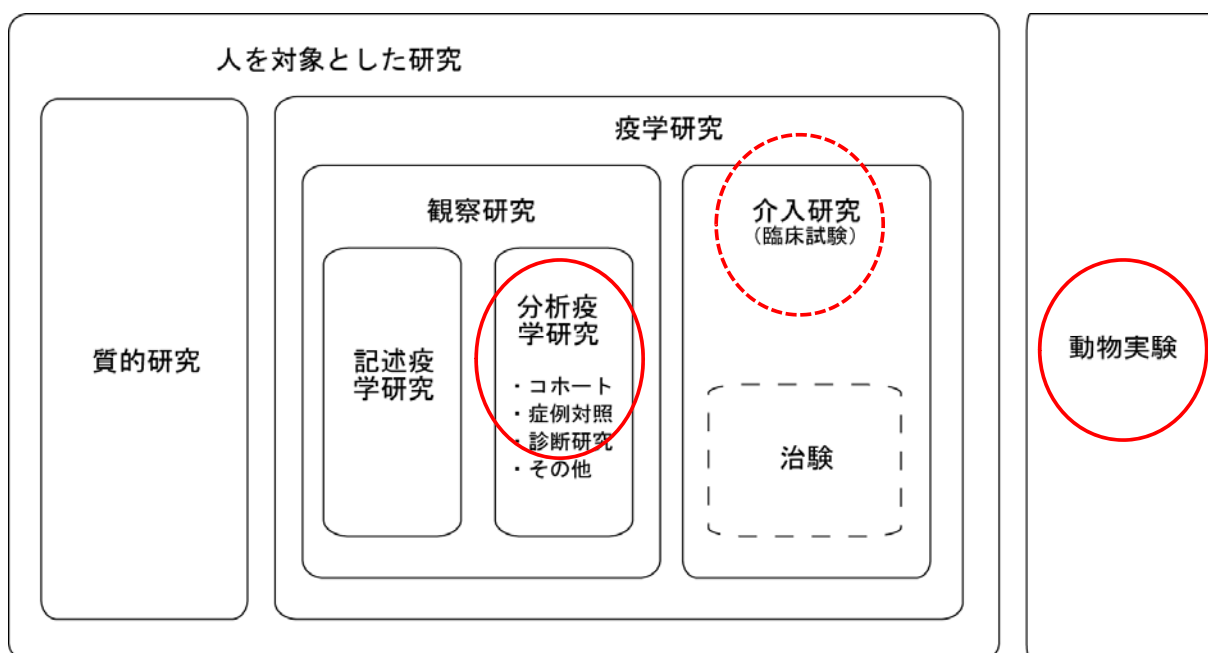
交絡の調整(疫学研究)



- ◆ ソフトウェア (BMDS、PROAST) は交絡の調整が不可能
 - ◆ NOAEL法では多変量解析で(一応)調整可能
 - ◆ 調整できるのは既知で測定されている因子のみ
- ◆ BMD法では、多変量補正(予測モデル)をかけて作図?
- ◆ 交互作用interactionの取扱いをどうするか

参考

毒性に関する研究の分類

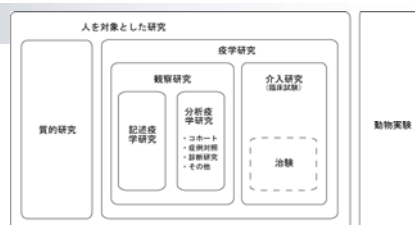


Kyoto University Health Service

14

参考

研究方法による相違



動物実験、介入試験(実験疫学)

- ◆ 曝露量をコントロール
 - ◆ 等間隔を設定できる
- ◆ 交絡はない
- ◆ 対象者・動物が少数
 - ◆ ヒトでは効果を証明する最小数を算定
- ◆ 有害事象検証のための介入研究は非倫理的
 - ◆ 有効性を検証するつもりが有害性の証明になったものあり
 - ◆ ヒトでの多段階曝露設定は稀

観察疫学研究

- ◆ 曝露量は自然の成り行き
 - ◆ 連続的に分布することが多く、カテゴリー区分
- ◆ 交絡が避けられない
 - ◆ 多変量調整はするが限界あり
- ◆ 対象者は一般に多数
 - ◆ 稀な事象も検出可能
- ◆ 有害事象も検討できる

Kyoto University Health Service

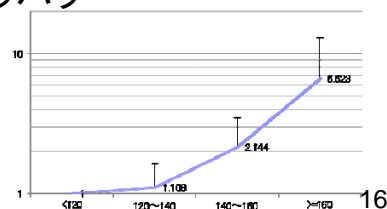
15

参考

研究方法自体に関する問題点

- ◆ 《動物実験》稀な現象は評価できない
 - ◆ 最大曝露カテゴリで10分の1の確率で生ずる事象は1群50匹で検証できない
 - ◆ 発生確率0.1の事象の検定に必要なサンプルサイズは1群140匹
 - ◆ メタアナリシス、プールド・アナリシスが必要か
- ◆ 《疫学研究》曝露カテゴリの設定をどうするか
 - ◆ 等間隔(等差、等比)
 - ◆ 各カテゴリの人数が異なる⇒検出力がバラバラ
 - ◆ 分位(等人数)
 - ◆ カテゴリが研究ごとに異なる

Kyoto University Health Service



まとめ

- ◆ NOAEL法は反応の確かさで判定
- ◆ BMD法は反応の大きさを判定
- ◆ BMD法には未解決の問題がある
 - ◆ 評価技術WGで合理的な措置と手順を検討