

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | Statistical Analysis of Dose-Response Relationship                            |
| Author(s)    | 山本, 英二  |
| Citation     |   |
| Issue Date   |   |
| Text Version | ETD   |
| URL          | <a href="http://hdl.handle.net/11094/464">http://hdl.handle.net/11094/464</a> |
| DOI          |   |
| rights       |   |
| Note         |   |

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

|         |              |         |         |                  |
|---------|--------------|---------|---------|------------------|
| 氏名・(本籍) | やま<br>山      | もと<br>本 | えい<br>英 | じ<br>二           |
| 学位の種類   | 工            | 学       | 博       | 士                |
| 学位記番号   | 第            | 6102    | 号       |                  |
| 学位授与の日付 | 昭和58年5月19日   |         |         |                  |
| 学位授与の要件 | 学位規則第5条第2項該当 |         |         |                  |
| 学位論文題目  | 量-反応関係の統計解析  |         |         |                  |
| 論文審査委員  | (主査)         |         |         |                  |
|         | 教授           | 丘本      | 正       |                  |
|         | (副査)         |         |         |                  |
|         | 教授           | 竹之内     | 脩       | 教授 高木 修二 教授 坂口 実 |
|         | 教授           | 鈴木      | 良次      |                  |

### 論 文 内 容 の 要 旨

大量生産、大量消費の高度産業社会の到来と共に多種多量の化学物質による人、環境に対する害作用が社会問題となっている。多くの科学者、技術者がこの問題に取り組んでいるが生物統計学の分野では、この害作用を統計的に表わす量-反応関係の解析が重要なテーマである。多くの疫学調査やその解析が行なわれて来たが、本論文ではこの分野で最近関心と呼んだ3つの問題を取り上げた。

第1の問題は量-反応関係から安全な量を推定する方法である。疫学調査データから安全な量を推定する便利によく使われる方法にホッケー・スティック回帰法がある。著者はSO<sub>2</sub>濃度と慢性気管支炎、O<sub>3</sub>濃度と目の痛み有症率の疫学データを用いて、この方法の適用上の問題点を明らかにした。この方法は人間集団の閾値の存在を仮定したモデルで、水平線と直線からなる折れ線を回帰線として持ち、一樣分散を持つ正規誤差項を考えている。回帰線は水平線と直線が別々のデータから推定されるか、又は同時に推定される。前者の場合は折れ点の推定量が、非心・非心t分布に従うことを示し、その下側信頼限界を与えた。後者の場合は折れ点の推定量が漸近的に正規分布に従うことが知られているが、調査地区数が少ないためそれが使えないことを指摘した。この方法の回帰線と誤差項の仮定の妥当性を保証することは困難であることを示し、代わりに、なめらかな単調増加回帰線と2項誤差項を仮定するプロビット回帰モデルを採用した。この場合には、許容すべき危険率を導入して、安全な量を定義し、その下側信頼限界を推定量にすることを提案した。

第2の問題は安全な量の換算法である。これはNO<sub>2</sub>の長期環境基準に関係する。NO<sub>2</sub>の長期環境基準は日平均値の上限を与えたものであるが、これは医学的見地から年平均値として与えられた安全な量を、98%値へ換算したものである。この換算は98%値と年平均値の線形回帰式を用いて行なわれる。

著者はNO<sub>2</sub>濃度に対数正規モデルが仮定出来る場合、現行の換算方法は妥当でなく、標準偏差が独立変数に比例する誤差項を持つ線形回帰モデルで許容限界を換算値として用いる換算法が導き出されることを示した。又、NO<sub>2</sub>濃度の対数正規モデルからのズレの影響を評価し、新換算法がロバストであることを示した。1977年度の岡山県の観測地点46局のNO<sub>2</sub>濃度データを用いて例示を行なった。

第3の問題は層別母集団における量一反応関係の推定・検定法である。生物統計学者がよく使う訂正有症率をここでも有力な概念として用いた。注目因子と訂正有症率の量一反応関係は局所的、近似的に線形回帰モデルとして表現出来る。著者は、このモデルの推定検定法として、3つの $x^2$ 検定をワンセットで与える統計方法を提案した。これによれば、訂正有症率の一様性の検定、回帰モデルの適合度の検定、傾き0の検定がワンセットで与えられ、又推定訂正有症率、推定回帰線を用いて量一反応関係を図示出来る。この方法では、訂正有症率と訂正標本数が重要な統計量であって、これにより単層母集団での議論と同様となる。この方法の3つの $x^2$ 検定量の近似検出力を求め、傾き0の $x^2$ 検定量がMantelの $x^2$ 検定量と同等であること、又この3つの $x^2$ 検定量が各層ごとの $x^2$ 値の和を取る方法より、通常の場合では検出力が高いことを示した。NO<sub>2</sub>濃度と持続性せき・たん有症率の疫学調査データへのこの適用例を示し、最後にプロビットモデルやロジスティックモデルへの拡張が訂正有症率の適当な変換と、各回帰点での重みを工夫することで可能になり、線形回帰モデルと平行した議論が出来ることにふれた。

## 論文の審査結果の要旨

本論文は生物計量学の基本的な問題である量一反応関係の統計解析に関して3つの論点を論じたものである。

第1の論点は量一反応関係における安全量の問題である。データから安全量を推定する方法として、しきい値の存在を仮定するホッケースティック法(HS)と、この仮定をせず危険水準を用いるプロビット解析法(PA)の2つがよく用いられる。著者は前者における推定安全量の信頼区間を求める新しい方法を提出し、次に両者の理論的性質を調べ、また環境保健に関するあるデータに適用したときのモデルの適合度も考慮して、HS法よりPA法の方がよいと結論した。第2は環境基準における換算の問題である。著者は環境庁が空気汚染物質に関する長期基準において、1日平均から年平均に換算した方式の問題点をまず指摘した。著者は次に1日平均が対数正規分布に従うという仮定の下で、直線回帰モデルと許容区間理論を利用する換算方式を新しく提案し、さらに岡山県のNO<sub>2</sub>のデータがほぼこの仮定をみたすことを確かめた後、換算値が環境庁の基準をかなり下回ることを見出した。第3は層化母集団における量一反応関係の問題である。ある病的症状がいくつかの地域で観察され、症状の原因と見なされる因子の強度が地域によって異なり、さらに観察された集団が性、年齢などの特性によって層化される場合に、因子の強度と有症率との関係を調べる問題である。著者はこの関係が線形であるという仮説、直線の傾きが正であるという仮説の2つを検定する方法と、線形式の推定法とを提出し、現実のデータに適用し

て、著者の方法が有効であることを示した。

これらの結果は量一反応関係の統計解析における著しい貢献であって、学位論文として価値あるものと認める。