

A Random Effects Nonlinear Regression Model for Analysis of Environmental Contaminants Data

広島大・原医研 大谷 敬子; 大瀧 慈

ダイオキシン類に代表される環境汚染物質の体内蓄積濃度と食生活などの生活様式との関連性を解析することを目的として、個体差をランダム効果として扱える新しい統計的モデルを提案し、それに基づく（擬似）尤度法による未知母数の推定の方法を論じた。さらに、提案したモデルおよび方法の妥当性を検証するために、シミュレーション実験と実データへの適用を試行した。

[モデル]

時間 t における薬物の生体内での濃度 $y(t)$ に関して、次の微分方程式が満たされるものとした。

$$\frac{dy(t)}{dt} = a - b y(t);$$

ここで、 a は 単位時間に体内に吸収される薬物量、 b は単位時間に体外に排出される薬物量を表している。この微分方程式を解くことにより、

$$(1) \quad y(t) = ce^{\bar{a}bt} + \frac{a}{b}(1 - e^{\bar{a}bt});$$

が得られる。ここで、 c は、 $t = 0$ における薬物の体内濃度を示している。

モデル(1)について次のような拡張を行った。汚染物質の体内蓄積に影響を与える環境因子（共変量）が多種多様であることを考慮し、それらの実質科学的意味に応じて、あるものは加法的、あるものは乗法的寄与を持つものとしてモデルに組み込み、さらに、薬物の吸収や排泄に説明変数によって表現されていない個体差を変量効果としてモデルに組み込んだ。提案するモデルは次式で示すことができる。

$$(2) \quad y = \bar{a}(\alpha^0 j i) \\ = c \exp(\bar{a}^0 u t + \bar{o}) + \bar{n}_0(1 + \bar{a}^0 x) e^{\zeta^0 w \bar{a}^0 u + \dots} (1 - \exp(\bar{a}^0 u t))^g$$

ここで、 $(\cdot; \bar{o}^0)$ は2変量正規分布に従う確率ベクトルを表し、 $(\cdot; \bar{o}^0) \sim N(0; \bar{U})$;

$$\ddot{U} = \begin{pmatrix} 0 & \ddot{\alpha} & \ddot{\alpha}\ddot{\alpha}_0\ddot{\alpha}_0 \\ \ddot{\alpha}\ddot{\alpha}_0\ddot{\alpha}_0 & \ddot{\alpha}_0^2 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \end{pmatrix} \ddot{A};$$
 また、 x は目的変数である薬物の体内濃度に対して加法的な寄与をもつ共変量ベクトル、 w および u は乗法的な寄与をもつ共変量ベクトルを表し、 $\ddot{a}_0$; $\ddot{a}$ および $\ddot{c}$ はそれぞれに対応する係数ベクトルを表している。

[パラメータの推定]

目的変数の対数変換値 $\log y$ の密度関数に対して漸近展開を適用し、平均と分散に関する近似として、次式を得た。

$$(3) \quad \ddot{\eta} = E[\log y] = \log \ddot{a}(0; 0 | \ddot{f}) + \ddot{E}_2(\ddot{\alpha}_0^2 + \ddot{\alpha}^2 - 2\ddot{\alpha}\ddot{\alpha}_0\ddot{\alpha}_0);$$

$$(4) \quad \ddot{\sigma}^2 = \text{Var}[\log y_i] = \ddot{E}_1^2\ddot{\alpha}_0^2 + 3\ddot{E}_2^2\ddot{\alpha}_0^2 + \ddot{E}_3^2\ddot{\alpha}^2 + 3\ddot{E}_2^2\ddot{\alpha}^2 + 2\ddot{E}_2^2\ddot{\alpha}_0^2\ddot{\alpha}(1 + 2\ddot{\alpha}) \\ + 4\ddot{E}_2^2\ddot{\alpha}_0^2\ddot{\alpha}(1 + 2\ddot{\alpha}) + 2\ddot{E}_1\ddot{E}_3\ddot{\alpha}\ddot{\alpha}_0\ddot{\alpha}_0 - 12\ddot{E}_2^2\ddot{\alpha}(\ddot{\alpha}_0^2\ddot{\alpha} + \ddot{\alpha}_0\ddot{\alpha}^2) - \ddot{\eta}^2;$$

ここで、

$$\ddot{E}_1 = \frac{c \exp(\ddot{a}u)t}{c \exp(\ddot{a}u) + \ddot{\eta}_0(1 + \ddot{a}x) \exp(\ddot{c}w)f - 1 + \exp(e^{\ddot{a}u}t)g};$$

$$\ddot{E}_2 = \frac{c \ddot{\eta}_0(1 + \ddot{a}x) \exp(\ddot{a}u + \ddot{c}w)f - 1 + \exp(e^{\ddot{a}u}t)g}{2[c \exp(\ddot{a}u) + \ddot{\eta}_0(1 + \ddot{a}x) \exp(\ddot{c}w)f - 1 + \exp(e^{\ddot{a}u}t)g]^2};$$

$$\ddot{E}_3 = \frac{\ddot{\eta}_0(1 + \ddot{a}x) \exp(\ddot{c}w)f - 1 + \exp(e^{\ddot{a}u}t)g}{c \exp(\ddot{a}u) + \ddot{\eta}_0(1 + \ddot{a}x) \exp(\ddot{c}w)f - 1 + \exp(e^{\ddot{a}u}t)g};$$

である。

次に、(3) および (4) 式を用いて正規近似を行い、下記に示す (擬似) 対数尤度関数を導いた。

$$l = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log(2\ddot{\sigma}_i^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{(\log y_i - \ddot{\eta}_i)^2}{\ddot{\sigma}_i^2};$$

ただし、 $\ddot{\eta}_i = E[\log y_i]$; $\ddot{\sigma}_i^2 = \text{Var}[\log y_i]$; $i = 1; \dots; n$ である。この尤度に基づいて最尤法を適用し、未知母数を推定することができる。

[シミュレーションと実データの解析]

今回提案した近似モデルおよび未知パラメータに関する推定方法の妥当性を検証するために、モンテカルロ法によるシミュレーションと実データによるデータ解析を試みた。