

SPBSを用いたベンチマークドース法適用ガイドンス

<SPBS統計パッケージ>

SPBS統計パッケージは、秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座の村田勝敬先生により開発され、Webページ (<http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/link.html>) に公開されている。データの入力、プログラムと共にダウンロードされるヘルプファイルに入力方法が記載されている。ベンチマークドース(BMD)計算プログラムは、Program(D)→Several tests→Benchmark dose Calculationを選択して起動する。データファイルの整合性確認は「File確認」計算時の設定として、非曝露集団の異常率の設定には $P_0=0.05$ と $P_0=0.10$ のいずれかを選択する。また、ベキ関数によるフィッティングを行うには、「曝露量の $\log(X+1)$ 変換値」を選択する必要がある。「実行」ボタンを押してデータファイルを選択後、各変数の定義（暴露量と影響量）づけを行う。必要な場合はこの後影響量の対数変換が行える。また計算前の確認画面では、共変量の設定が行える。Benchmark response (BMR)の値は0.02、0.05、0.10の3種類の値が自動的に算出される。

このモデルでは、曝露指標に直接関係しなくとも影響指標に関係すれば、その影響を共変量（交絡因子）として調整してBMDを算出する。さらに、当該 P_0 の非曝露群における影響指標のcutoff値も算出される（この値が臨床上の基準値に近いか否かでモデルあるいは対象集団の妥当性を判断する必要がある）。なお、影響指標が正規分布しないで対数正規分布する時には、影響指標を対数（底10）変換してから解析する。

さらに得られた結果（下図参照：サンプルデータファイル「PB-ALA」に対して計算された出力例）に対しては、以下の観点 considering して使用の判断を行い必要に応じて再試行することが必要である。

<モデルの適合性確認>

モデルがフィットしているかどうかは目視にもよるが、モデルの尤度比（ $-2 \log L$ ）検定の結果（P値）が有意でない場合は原則的にモデルを使用すべきでない。

<共変量の設定>

共変量については、集めたデータに共変量を含んでいない場合には計算に加えることができない。他の変数がある場合、過去の論文を確認し、共変量として調整した方がよいならば使用する。また未確認の変数の場合、一度加えてみて、解析結果「量－影響関係」表の変数名とt値に対するP値が有意であれば使用するし、有意でなければ削除する（この判断は、試行錯誤的に行う）。一方、統計的に有意でない場合でも、“Response（影響）”指標と関連することが研究報告等で知られている場合には含めることが望ましい。

<最適なモデルの選択>

影響指標は最初は無変換で計算を行い目視にて対数変換するか否か検討する。原則として曝露指標は \log 変換しない。 $\log(X+1)$ 変換モデルは経験でフィットする例はあまりなく、

一次回帰モデルかベキ関数モデルを優先的に検討する。それぞれの計算結果について目視で図を見ながら、フィットするモデルを探索的に試行する必要がある。

<サンプル出力例>

Benchmark Dose Calculation D:\\$psbs¥reidai¥PB-ALA

** 基本データ ** 解析の症例数 = 195

変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	変数名
1	24.921	22.390	2.100	115.400	Pb-B
2	43.774	10.811	18.000	62.000	Age
3	1.837	3.204	0.249	20.830	ALAU

← 曝露指標
← (ALAUに対し) 共変量として使用
← 影響指標

量-影響関係

回帰係数	標準回帰係数	標準誤差	t 値	変数名
0.0992561	0.69359	0.00747352	13.281 (P<0.001)	Pb-B
0.173823	0.05425	0.167333	1.039 (P=0.300)	Age
-0.636244				定数項

Cutoff point = 3.101 ← この値の妥当性を検討する

* Benchmark Dose Calculation

Po=0.05	BMR=0.02	BMD= 3.870	(BMDL= 3.344)
Po=0.05	BMR=0.05	BMD= 8.317	(BMDL= 7.186)
Po=0.05	BMR=0.10	BMD= 13.929	(BMDL= 12.034)

← 通常はこの値を使用する

全尤値 (定数項のみの対数尤度) 557.39

** 基本データ ** 解析の症例数 = 195

変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	変数名
1	1.243	0.407	0.491	2.066	Pb-B
2	43.774	10.811	18.000	62.000	Age
3	1.837	3.204	0.249	20.830	ALAU

注) 曝露データは $\log(X+1)$ 変換値

量-影響関係

回帰係数	標準回帰係数	標準誤差	t 値	変数名
3.34065	0.42393	0.516466	6.468 (P<0.001)	Pb-B
0.358405	0.11186	0.209998	1.707 (P=0.089)	Age
-2.31382				定数項

Cutoff point = 2.401

* Benchmark Dose Calculation [log(X+1)変換値から算出]

Po=0.05	BMR=0.02	BMD= 0.397	(BMDL= 0.299)
Po=0.05	BMR=0.05	BMD= 1.050	(BMDL= 0.755)
Po=0.05	BMR=0.10	BMD= 2.327	(BMDL= 1.565)

全尤値 (定数項のみの対数尤度) 557.39

** 基本データ **

解析の症例数 = 195

変数	平均値	標準偏差	最小値	最大値	変数名
1	51210.675	135440.322	8.806	1113310.625	Pb-B
2	43.774	10.811	18.000	62.000	Age
3	1.837	3.204	0.249	20.830	ALAU

注) 曝露データは $X^{2.932}$ 変換値

← この計算は収束しないことがある

量-影響関係

回帰係数	標準回帰係数	標準誤差	t 値	変数名
0.000021638	0.91465	0.000000714	30.292 (P<0.001)	Pb-B
-0.0201448	-0.00629	0.0967478	-0.208 (P=0.835)	Age
0.729218				定数項

Cutoff point = 2.877

* Benchmark Dose Calculation [$X^{2.932}$ 変換値から算出]

Po=0.05	BMR=0.02	BMD=	23.289	(BMDL=	22.491)
Po=0.05	BMR=0.05	BMD=	30.231	(BMDL=	29.195)
Po=0.05	BMR=0.10	BMD=	36.044	(BMDL=	34.808)

全尤値 (定数項のみの対数尤度) 557.39

