

長期および短期試験に於ける発癌性の評価\*  
(抄 録)

訳：財)安評センター  
小林 克己

現在多くの人々が実験動物を用いて実際に癌原性試験を行い、併せて癌発生率の把握の為に統計処理を行っている。その結果、しばしば試験に対して適合性を欠いている。

第二次大戦後、癌原性試験を解釈する為、統計手法は大いに発展し、より単純化し、不偏性を持ち、真の発癌性をより繁栄している。

asymptotically efficient法は非常に簡単に理解でき、あまり統計に理解がなくても応用できる。これは本来投薬グループ動物の腫瘍発生を比較する場合異なった試験で実施した値と直接比較検討するのに補正を用いている。以来、改良材料のないまま実施されて来たが、今後これら腫瘍の統計手法は発癌テストに於いて標準化されなくてはならない。これら発癌テストはメーカー、政府、ブリーダの人達から、実際動物試験によって要求されている。

IARC (国際対癌連合) によって腫瘍発生の統計処理法が文章によって公開される事を感じている著者らは、この腫瘍検定法が統計学者でない人、またアンチ統計学者にも説明したい。我々は統計よりもむしろ英語で書くことを試みた。これらの手法は誤解をさける為、異なった方法で多くの時間と多くの言葉遣いを費やし、読者をまどわさないように心がけた。我々は項目を細分化し、各見出しは分類し、大文字で何が書いてあるかを文章に示し分類してあるこの方法は、すでに本法を知っている者は飛ばすことが出来る。

Section 4 は統計Noteからなり、終わりまで記載されている。そして興味あるデータについて統計処理法を実施した。

しかしながら、この全文章を読んでさえ十分に思い出すことは出来ないであろうが、心配しないで下さい。君は実際分析する為に腫瘍データを持つまで待つてこのデータに対して推奨される方法でトライしなさい。

本文中はほとんどポケット計算機で対応でき、もし便利なコンピュータを持っていれば、我々は便利なプログラムを持っているのでリチャードにリクエストすれば手に入れられる。

30年前から古典的統計原理の非統計言語を総括した文章が多くある。

腫瘍の発生には3つの種類に分けられ、各々統計処理される。偶発的 (incidental)、致命的 (fatal)、単純化 (mortality-independent)。上記の致命的と単純化とはむしろどちらかと云えば同意である。偶発的と致命的および単純化とは異なった手法を用いる。本法を理解するには、はじめの半分を飛ばして読み、Section 4 へ進むとよい。実際のデータを引用しSection 4.4 では行っている。そしてSection 5.3 と 5.4を特に読んでほしいと願っている。

---

\* International Agency For Research On Cancer,  
Monographs, supplement 2, LYON 1980

## 1. 2 総 括

特定の物質が発癌性が有るかどうかの決定にはこの10年間に数千の試験によって導かれて来たが、このデータの中にはほとんど発癌性の判断が出来ない結果を含むデザインまたは実行がなされている。

しかしながら、これらのデータはむしろ説明の解釈が深く、要求に対して完璧に実行しているものも有る。

目だった相違点は処理グループ間で腫瘍発生が偶発か真実かである。

逆に偶発性は毒性によるもののどちらかでも、真の腫瘍の異なった解釈の原因ともなることがある。

動物の配分方法、飼育方法、剖検や病理検索などで片寄りの問題が有るとすれば発癌試験の結果、腫瘍の発生数に実験群間の差が生じてくる理由としては次の3つの可能性が考えられる。

1. 試験で生存している動物が癌になる危険の時間的差。
2. 一見して同じに見える生存動物が癌になる予測困難なチャンスの差。
3. それぞれの群間で被験物質そのものの発癌的影響の差。

理論上、我々はまず第1の時間の長さを修正し、次いで第2のチャンスの差として考えるのは余りに差異の大きなものを第3の被験物質の影響によるものと考えていく必要がある。従って、このようなデータを説明して行くに3つのステップが必要である。

### First 段階

動物数は死亡によるもので、死亡動物は特定のタイプの腫瘍に分類され、全群と同様の発生条件として期待値を算出し比較する。

期待値は特定され、全試験群に於ける平均発生値可能値である。

腫瘍発生数（観察数）が期待値より低い群がいくつか有っても観察数（値）は必ず何らかの群を越えなくてはならない。そして最後に全期待値は和されて腫瘍発生を正確に検定する。

### Second 段階

高濃度群に於いて観察値に比べて期待値が大きい場合は片側検定を用いて確率を判定する。対照群に比べてポジティブな傾向のみ検定を行う。

### Third 段階

判定はいずれにせよP値で決められる。

水準は 1% level で行う。

有意水準は必ずコンバインドしたものについて行うこと。

- 1) 本検定は他の試験と同一の要因をもつ。
- 2) 背景データの腫瘍発生にも応用可能。
- 3) 推定ターゲット臓器中の他の病変または初期癌かどうかについて他のテストまたは本テストから把握できる。
- 4) 種々の短期テストに於ける被験物質の影響あるいはその逆もわかる。
- 5) 構造相関には信頼できない。

本統計の分析の主なねらいはむしろ試験の重要性より発生数の大きな差について記載されている。我々は各処理間に於ける癌の発生状態をディスプレイ上検討したい。

もし死亡した動物に興味ある癌が発見されれば生存動物に対してもこのタイプを採用し分類をはじめめる。Kaplan-Meier法、皮膚および体表の腫瘍で死亡したものは無関係とする。しかし、K-H 法では、死亡動物の腫瘍は分類されていない。確かなタイプの偶発的腫瘍の場合我々はそれなりの分類法で行う。これはMaximum Likelihoodと云う無関係に死んだ動物の偶発的な腫瘍に用いられている。Kaplan-MeierとMaximum Likelihoodは図式され、記述式の為計算が楽である。しかし、ルーチンワークでは用いられない。(差があったのみに行うのである。)

全データの評価の本質は腫瘍発生が生存時に有ったかどうか深く検討し偏見のない様にルーチ化する事。研究室内のルーチンと本報告とでは若干の相違がある。これは試験者によってコンティクスコードがルーチン化されていない為である。

- 1 = 明確に偶発的
- 2 = たぶん偶発的
- 3 = おそらく致命的
- 4 = 明確に致命的
- 5 = 死亡に関係なし

本手法はポケット計算機で十分対応できる。しかしコンピュータは信頼でき便利である。データの細部について経時的に受領できる。これらのプログラムは小さく作ることが簡単である。本プログラムは簡単に用いられる為、また他のプログラムから楽に変換できる様にフォートランで書かれている。

発癌性をテストする際、ここに述べる方法よりもより教養のある統計的方法を使うことから得られる科学的利益はふつう何もない。そして実のところ、もし他の統計的方法が experimentalists concernedあるいは聴衆者に理解しにくい方法に代わって使われるならばいくらか不利がある。

形式が単純で統計学者でない人にとって使いやすく理解しやすいという事実にもかかわらず、推められた統計的方法は、真の発癌性が癌の発生率をかえる見込みのある方法に対して、先入観がなく、感度の高いという多くの特性を持っている。

しかしこの文書は、統計学者でない人のためのもののつもりであるから、統計学者のみの興味の主なポイントのすべて (e.g. 推められた方法が統計的に最適である理由) は、Section 5.4 の中で小さな型にまとめ (relegated) られ、それはほとんどの読者に調べられる必要がない。

Section 1 : 要約の拡張と、Section 4 : 一般例 (その中には長生きするための矯正の方法が明確にされている) との間に Section 2 : 背景的な考慮と Section 3 : INTERCURRENT MORTALITY に注目されるグループの間に実質的 (重要) な相違点がない特別な場合がある。Section 2 と Section 3 は共に全く標準的な統計的考慮を検討している。そして、多くの読者に表面的にざっと目を通されるべきであろう。

同様に、付表 1 と 2 は省略され得るが、付表 3 (Section 5.3) は腫瘍関係の動物の率の一般的な使用や実験結果を述べるための mean latency によって生じるかもしれないいくつかの誤りについて討議しており、それは、一般的な興味のものである。最後に、付表 4

(Section 5.4) は、統計学者のためだけであるが、統計的な“効率”と推められた方法の“偏見のなさ”を討議している。(それぞれのサブセクションは、すでに知っている人が省略できるように 1 つの文かあるいは、大文字で書かれている 2 つのいわゆる要約が先に書かれている。)

腫瘍観察の、基本的に違う 3 つの背景は“附随的”“重大”“mortality-independent”である。