

淡江大學統計學系應用統計學碩士班
碩士論文

指導教授：陳怡如博士

針對二分反應資料之累積風險評估

On the use of Cumulative Risk Assessment
for Quantile response

研究生：蔣佩蓉 撰

中華民國99年6月

致謝辭

兩年的研究所生涯中，首先最要感謝指導教授 陳怡如 (Vivian) 教授，每當我遇到任何問題與困難時老師總會不厭其煩的詳細解說並藉由討論的方式來教導我如何尋找問題並解決問題，以及適時的給予許多鼓勵與關心；此外老師亦時常分享自身的求學經歷與趣事，使得每次 meeting 都帶給我許多統計上的專業知識和生活經歷的收穫。於論文撰寫期間老師更是不遺餘力的悉心教導，除了研究內容外並教導許多撰寫的技巧，使論文得以更加完整的呈現。老師於就學期間之教誨與提點使我受用無窮，於此致上最高的謝意。同時要感謝口試委員 李昭憲教授與 鄧文舜教授在論文口試時給予許多寶貴的意見與指教，並於百忙之中細心審閱論文初稿並訂正學生許多字句錯誤與描述不佳處，使論文能夠更加盡善盡美。還要感謝所有教過我的老師們，因為有你們的教導才能使我具備許多統計上的專業知識與正確的人生觀念，再次致上由衷的感謝。

在這兩年充滿歡笑與淚水的日子，很感謝有一群好朋友的陪伴使我在忙碌且充實的日子裡仍保持著愉悅的心情來完成每件事情。特別是不笑臉很兇但其實人超棒且超有默契的室友倩如，每次都說要提早睡覺但都會在床上聊天聊到很晚很晚，而且還會常常提醒健忘的我很多事情，真的很開心也很高興能夠跟你成為室友；還有時常讓我在我們房間門口和你家門口跑來跑去串門子的鄰居大眼，每當我忙到心情很不好時妳總會陪我胡言亂語的聊一堆來改變我的心情；以及上了二年級後慢慢被我們同化越來越愛玩也越來越晚睡的鄰居怡婷，謝謝你們讓我每天的日子不論是在學校或是在房間都充滿著歡樂，很多很多點也都只有你們才懂，謝謝你們的包容與關心讓我即便是住在外面仍有像住在家裡一樣的溫暖。還有常常被人欺負又很照顧我外加碩一一起通勤的維、很多課都陪我一起修而且幫了我超多忙的辣妹貞維、很愛玩老梗但人很貼心外加文筆很好的帆哥、嘴巴很愛碎念但心地超好加觀察入微並在 cw 上幫了我超多的花輪秋、動作很慢但都能把事情

做得很完善外加比我還不愛睡覺的靜如、一樣是怡如家族 (雖然老師是不同人) 而且很有緣的老段、雖然常常記錯他家住在那裡但都不會跟我計較且很好聊的慢跑好夥伴小簡、時常陪我在 MSN 上亂聊一通並在課業上與許多其他事務上幫了我超多忙的師兄建宏、為班上盡心盡力外加酒量很好的超級大班代琪琪、其實能力很好但是很偷懶的咪聽、人很熱心而且從碩一就很照顧我並教了我很多很多東西的學姊子惠、還有人超棒又超好玩還時常提供美食給我們品嚐外加幫我解決超多程式上問題的小旋風和 R 軟體超超超強並且在程式上幫我超多忙但老愛叫我去山上拔香蕉給他的大猴子俊佑學長，謝謝你們讓我這兩年的研究所生活充滿了許多值得珍惜與懷念的記憶，也謝謝你們讓研究室 (B711) 總能充滿歡笑亦使我的生活更多采多姿。

另外感謝好友小金魚在這些日子裡的陪伴，每當我遇到挫折時你總會不斷地鼓勵我並為我加油打氣，偶爾遇到心情不好時你還需要逗我開心或是當我的出氣包，真的很謝謝你使我的生活過得更加豐富且開心；還有好友芊廷、小台、玉山、詔、小餅、小喜、江霖、大媽和趙胖，每當我忙到焦頭爛額忘記跟你們聯絡的時候，你們總會主動關心起我最近的生活，聽我抱怨很多生活上的瑣事，幫助我紓解生活上的壓力，並給予我許多寶貴的意見，真的很謝謝你們。

最後要感謝我最親愛的父母與姐姐，謝謝你們一路上的支持與鼓勵，使我在學習的路途上能夠毫無牽絆的專心完成學業並朝自己的夢想邁進，沒有你們無私的愛與付出就不會有今天的我，謹將此論文獻給我最愛的家人，亦將喜悅分享給所有的好友們，謝謝你們。

蔣佩蓉 謹致

淡江大學統計學系應用統計學碩士班

中華民國99年6月

論文名稱：針對二分反應資料之累積風險評估

頁數：65

校系(所)組別：淡江大學統計學系應用統計學碩士班

畢業時間及提要別：98 學年度第 2 學期

碩士學位論文提要

研究生：蔣佩蓉

指導教授：陳怡如 博士

論文提要內容：

在風險評估研究中，通常是針對單一化學物質下去進行評估，但在我們生活環境中潛藏著許多汙染物質，像是空氣汙染、水汙染和食物汙染，這些汙染源主要來自於各種化學物質的過量使用或是處置不當而導致。人們每天生活在這種環境下自然會同時接觸到許多種不同的毒物或是化學物質，因此累積風險評估 (Cumulative Risk Assessment) 成爲近年來廣泛探討的課題。

劑量反應模式 (Dose-response Model) 通常使用於量測有毒物質劑量所產生不良反應的機率。Chen *et al.*(2001) 將廣泛應用於二分反應變項 (dichotomous quantal response) 的標準邏輯斯模式，結合劑量加法 (dose addition) 的概念，提出了一個新的劑量模式以估計混合物聯合暴露 (combined exposures risk) 時所產生的累積風險，然而 Chen *et al.* 的模式並未討論其累積風險之信賴區間估計，且該模式在某些情況下會產生資料配適不良，因此本研究提出了一個新的劑量反應模式，並針對在二分反應變項下，利用拔靴法計算累積風險之信賴區間。

另一方面，在風險評估的研究中，劑量反應模型可以用來對資料進行配適，並加以預測在某特定劑量下反應的機率。大多數情況，反應比例爲 $100p\%$ 時所需劑量是值得我們去探討的。此時的劑量定義爲 $100p\%$ 的有效劑量 (effective dose)，並註記爲 ED_{100p} 。Chen *et al.*等人雖已提出一估計累積風險的反應劑量模式，但是卻未特別針對主題有所探討。因此本篇研究亦提出一兩階段的方法 (two-stage approach) 用以進行累積風險評估下其有效劑量之估計。

關鍵字：累積風險評估、劑量加法、有效劑量

Title of Thesis : On the use of Cumulative Risk Assessment

Total pages : 65

for Quantile response

Key words : Cumulative Risk Assessment; Dose-addition; Effective dose.

Name of Institute : Department of Statistics,
Tamkang University

Graduate date : June, 2010

Degree conferred : Master

Name of student : Pei-Jung Chiang

Advisor : Vivian Yi-Ju Chen, Ph.D

蔣佩蓉

陳怡如 博士

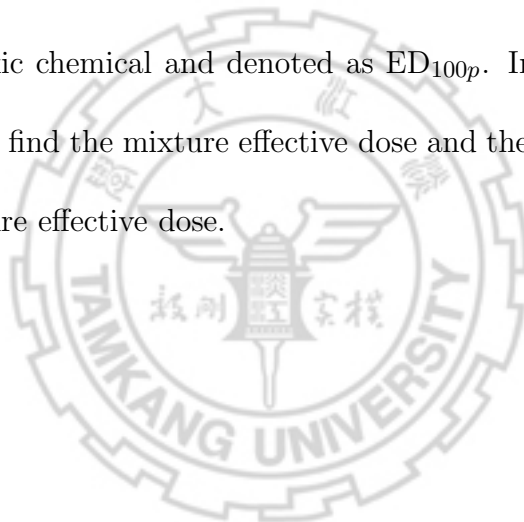
Abstract :

Risk assessment is usually conducted to evaluate the potential risks from exposure to a single toxic agent. However, people are frequently exposed to multiple chemicals simultaneously or in sequence by different routes from different sources, including, for instance, contaminants in food, drinking water, air, or the environment. Risk assessment for a single researchers to address such question. As a result, cumulative risk assessment has been received notable interest of researchers in recent years.

Chen *et al.*(2001) employed the standard logistic model and combine the idea of dose-addition to introduce derived the dose-response function of a chemical mixture for quantal response. Nevertheless, their dose-response model may not provide a good fit for a given set in some cases. For example, the procedure fails to accurately estimate the cumulative

risk for combined exposures to multiple chemicals when the dose-response curve are not symmetric or the data have heavy tails. To this end, we proposed an extended dose-response model for dichotomous response. The approach aim to estimate cumulative risk of the multiple chemicals with common mechanism of toxicity. Confidence interval of the estimated cumulative risk derived from the proposed model was also.

Dose-response model fitted to quantal data can be used not only to predict the probability of response but also to estimate the dose with 100 p % response rate, usually called p % effective dose of a toxic chemical and denoted as ED_{100p} . In this study, we propose the two-stage approach to find the mixture effective dose and the optimal individual dose associated with the mixture effective dose.



目錄

1	緒論	1
1.1	研究動機與目的	1
1.2	研究架構	3
1.3	研究流程圖	4
2	文獻探討	5
2.1	劑量反應模式 (Dose-Response Modelling)	6
2.2	劑量加法 (Dose Addition)	8
2.2.1	相對效力固定 (Constant Relative Potency)	10
2.2.2	相對效力不固定 (Nonconstant Relative Potency)	11
2.2.3	一般情況 (General case)	13
2.3	有效劑量 (Effective Dose)	14
3	方法	16
3.1	劑量反應模式的擴展 (Extended Dose-response Model)	16
3.1.1	相對效力固定 (Constant Relative Potency)	17
3.1.2	相對效力不固定 (Nonconstant Relative Potency)	19
3.2	累積風險估計與信賴區間	22
3.3	累積風險下有效劑量的估計	23
4	資料分析	27
4.1	範例一	27
4.1.1	相對效應固定模式 (Constant RPF model)	27
4.1.2	相對效應非固定模式 (Non-Constant RPF model)	38
4.2	範例二	47

5 結論與討論	57
5.1 結論	57
5.2 討論與未來研究	59
參考文獻	61
附錄	64



表目錄

表4.1 (範例一 constant RPF) 使用拔靴法估計各別化學物質的劑量反應模式參數 (標準差) 及有效劑量	29
表4.2 (範例一 constant RPF) 使用拔靴法估計暴露在四種化學物質下聯合劑量反應模式參數 (標準差) 與有效劑量	29
表4.3 (範例一 constant RPF) 累積風險 (\hat{p}) 點估計與區間估計	32
表4.4 (範例一 constant RPF) 混合物有效劑量	33
表4.5 (範例一 constant RPF) 各別劑量上界	37
表4.6 (範例一 Non-constant RPF) 針對不同斜率資料下使用拔靴法估計暴露在四種化學物質下聯合劑量反應模式參數 (標準差) 與有效劑量	39
表4.7 (範例一 Non-constant RPF) 累積風險 (\hat{p}) 點估計與區間估計	41
表4.8 (範例一 Non-constant RPF) 混合物有效劑量	46
表4.9 (範例一 Non-constant RPF) 針對不同斜率資料下各別劑量上界	46
表4.10 (範例二) 使用拔靴法估計各別化學物質的劑量反應模式參數(標準差) 及有效劑量	48
表4.11 (範例二) 使用拔靴法估計暴露在四種華穴物質下聯合計兩反應模式參數(變異數)	48
表4.12 (範例二) 累積風險(\hat{p}) 點估計與區間估計	51

表4.13 (範例二) 混合物有效劑量	56
表4.14 (範例二) 各別劑量上界	56

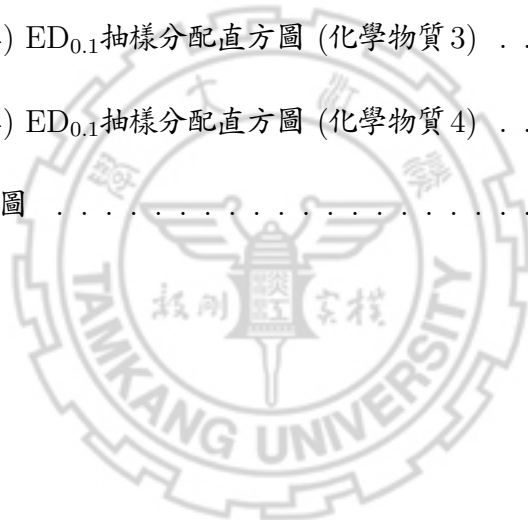


圖目錄

圖1.1 研究流程圖	4
圖4.1 (範例一 constant RPF) 劑量 (log scale) 與反應 (Risk) 關係圖 .	28
圖4.2 (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質1)	30
圖4.3 (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質2)	31
圖4.4 (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質3)	31
圖4.5 (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質4)	32
圖4.6 (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質1) .	33
圖4.7 (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質2) .	34
圖4.8 (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質3) .	34
圖4.9 (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質4) .	35
圖4.10 (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質1)	35
圖4.11 (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質2)	36
圖4.12 (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質3)	36
圖4.13 (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質4)	37
圖4.14 (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質1)	39
圖4.15 (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質2)	40
圖4.16 (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質3)	40
圖4.17 (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質4)	41

圖4.18 (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 1)	42
圖4.19 (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 2)	42
圖4.20 (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 3)	43
圖4.21 (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 4)	43
圖4.22 (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 1)	44
圖4.23 (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 2)	44
圖4.24 (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 3)	45
圖4.25 (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物 質 4)	45
圖4.26 (範例二) 劑量與劑量反應關係圖	47
圖4.27 (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質1)	49
圖4.28 (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質2)	50
圖4.29 (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質3)	50

圖4.30 (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質4)	51
圖4.31 (範例二) ED_{10} 抽樣分配直方圖 (化學物質1)	52
圖4.32 (範例二) ED_{10} 抽樣分配直方圖 (化學物質2)	52
圖4.33 (範例二) ED_{10} 抽樣分配直方圖 (化學物質3)	53
圖4.34 (範例二) ED_{10} 抽樣分配直方圖 (化學物質4)	53
圖4.35 (範例二) $ED_{0.1}$ 抽樣分配直方圖 (化學物質1)	54
圖4.36 (範例二) $ED_{0.1}$ 抽樣分配直方圖 (化學物質2)	54
圖4.37 (範例二) $ED_{0.1}$ 抽樣分配直方圖 (化學物質3)	55
圖4.38 (範例二) $ED_{0.1}$ 抽樣分配直方圖 (化學物質4)	55
圖5.1 分析流程圖	58



第 1 章 緒論

1.1 研究動機與目的

近年來有關於健康或養生的議題越來越被重視，然而生活中有許多有毒物質或是化學物質會影響到我們的健康，因此近年來風險評估成爲一熱門討論的議題。從古至今風險這個名詞有著不同的定義，過去因爲生活水平與環境較不好，當時所面對的風險較多爲環境衛生不良與食物容易腐壞而產生的傳染疾病，但隨著生活水平與科技的提升，環境衛生改善以及疫苗的發展將傳染病的風險降低。而現今社會所注重的健康風險主要是探討暴露在一具有危害健康物質的環境下，這些有害物質會對人體健康產生疾病、傷害甚至是死亡的機率，因此本篇研究想要探討在多種有毒物質下其化學物質的劑量會對健康產生多大的風險。

風險評估研究中，通常針對單一化學物質下去進行評估，但在我們生活環境中潛藏著許多污染物質，像是空氣污染、水污染和食物污染，這些污染源主要來自於各種化學物質的過量使用或是處置不當而導致。人們每天生活在這種環境下自然會同時接觸到許多種不同的毒物或是化學物質，因此累積風險評估 (Cumulative Risk Assessment; CRA) 成爲近年來廣泛探討的課題。劑量反應模式 (Dose-response Model) 通常使用於量測有毒物質劑量所產生不良反應的機率。Chen *et al.* (2001) 將廣泛應用於二分反應變項的標準邏輯斯模式結合劑量

加法的概念，提出一新的劑量反應模式用以估計混合物聯合暴露時所產生的累積風險，然而 Chen *et al.* (2001) 的模式並未討論累積風險的抽樣分配和統計推論，亦未探討其累積風險的信賴區間估計。其次針對混合物有效劑量 ED_{100p} 的部分，Chen *et al.* (2001) 雖提出一估計累積風險的有效劑量估計，但並無討論其信賴區間和統計推論，以及毒理學家有興趣的各別劑量解，以上這些未探討的部分皆成爲本篇的研究動機之一。另外針對 Chen *et al.* (2001) 所提出的劑量反應模式在某些情況下會產生資料配適不良的狀況，在標準的邏輯斯模式下其劑量反應曲線會呈現 S 型的對稱，但並未討論當曲線呈現非對稱的情況，因此本篇研究的另一目的爲找出一新的劑量反應模式。

本篇研究分成三大目的，首先針對 Chen *et al.* (2001) 提出的劑量反應模式進行累積風險的參數及信賴區間估計。第二部分則是針對混合物有效劑量和各別劑量的最大可容忍劑量值，在此使用兩階段的方法來進行估計，先利用拔靴法估計出混合物有效劑量，再利用有效劑量上界進行各別劑量的線性求解。第三部分則是使用推廣的劑量反應模式來進行上述兩大目的的估計。因此，本研究將建立出一套針對累積風險評估的完整架構。

1.2 研究架構

本論文架構分成五章，其內容分別如下所敘：

- 第一章介紹本研究的動機目的以及研究流程與架構。
- 第二章針對文獻中累積風險評估、劑量反應模式、劑量加法、和有效劑量進行敘述；並針對 Chen *et al.* (2001) 所建立的混合物聯合暴露時所產生的累積風險劑量反應模式進行探討。
- 第三章介紹研究方法，在 Chen *et al.* (2001) 所建立的模型為基礎下，推導出一個適用於劑量反應曲線非對稱情況下的擴展劑量反應模式，並討論累積風險之信賴區間估計。此外提出一兩階段的步驟分別進行混合物有效劑量的估計，再由所得到的混合物有效劑量上界計算出各別劑量值。
- 第四章提出三種不同的例子進行研究分析，並說明其結果。
- 第五章針對分析方法及研究結果下總結，並提出其相關建議。

1.3 研究流程圖

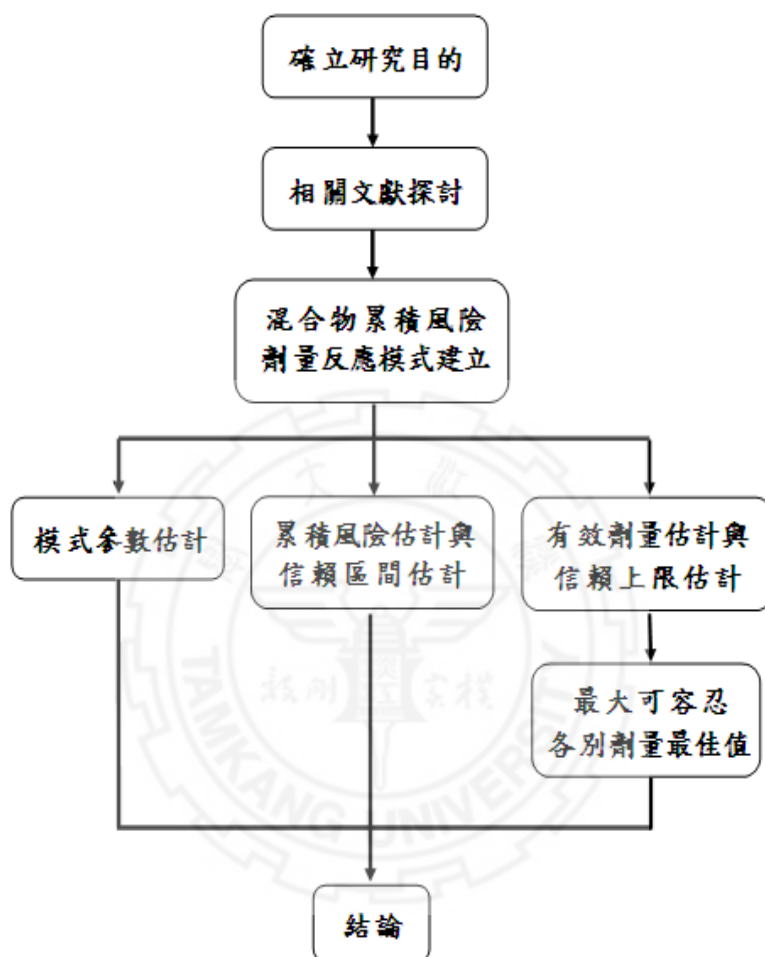


圖1.1: 研究流程圖

第 2 章 文獻探討

在我們生活的環境中潛藏著許多污染物質，像是空氣污染、水污染和食物污染，這些污染源主要來自於各種化學物質的過量使用或是處置不當而導致。人們每天生活在這種環境下自然會接觸到許多不同種類的毒物或是化學物質，不論是單一種物質的接觸，甚至是同時暴露在多種毒物質混合的情況下都會對人體健康造成傷害，因此風險評估 (Risk Assessment) 成爲近年來廣泛探討的課題。

於1983年，美國國家科學院 (National Academy of Sciences; NAS) 將風險評估定義爲：人類暴露在危害環境之潛在不良健康效應的特性描述。風險評估包括了流行病學 (Epidemiology)、臨床試驗 (Clinical trial)、毒理學 (Toxicology) 及環境 (Environment) 研究之結果評估，用來描述潛在的不良健康效應；由這些結果來預測及估計在某種暴露狀況下人體健康效應的種類及程度 (NAS, 1983)。風險評估具有下列四個主要步驟：

1. 危害辨識 (Hazard identification)
2. 劑量反應評估 (Dose-response assessment)
3. 暴露評估 (Exposure assessment)
4. 風險特性描述 (Risk characterization)

因此若將風險定義爲環境有害物影響人體健康的可能性，而風險評估則爲評估人們暴露在有害物質時可承受風險的一個準則。

2.1 劑量反應模式 (Dose-Response Modelling)

在劑量反應評估中，美國國家科學院將劑量反應關係定義為某種物質劑量與暴露人群中某種不良健康效應發生率之間關係的描述，並以人類暴露於此物質的函數來估計此效應的發生率之過程，因此劑量反應模式 (Dose-response Modelling) 可用於量測有毒物質劑量所產生不良反應的機率，也就是用以測量該有毒物質劑量對人體產生不良反應的機率。換言之，即是將化學物質劑量經由劑量反應模式的函數關係進而得到其風險估計值。現今風險評估領域多針對單一化學物質進行探討，其反應變數可分為連續或二元資料型態。

當反應變數為連續型的資料型態，例如使用不同藥物其劑量會對紅血球的數量產生影響，此時紅血球數量則為連續型的反應變數。一般假設反應變數 $y(d)$ 服從常態分配 ($N(\mu(d), \sigma^2)$)，平均數為 $\mu(d)$ 、變異數為 σ^2 ，因此平均劑量可表示為：

$$\mu(d) = \alpha + \beta \log d$$

其中參數 α 與 β 分別為對數劑量反應函數 (log-dose response function) 中截距項與斜率項，而 d 為藥物的劑量。進而可推導其劑量反應模式為：

$$P(d) = P[y(d) \leq c] = P[y(d) \leq -k\sigma] = \Phi\left[-k - \frac{\mu(d)}{\sigma}\right]$$

其中 $c = -k\sigma$ 為各劑量下判別是否產生不良反應的臨界值，Chen *et al.*(1992) 年提出以三倍標準差 ($k = 3$) 做為臨界值的想法。

在二元反應資料下有興趣的議題為探討該化學物質是否會對人體產生影響，因此反應變數可表示為是或否。舉例來說，若想知道某種藥品其食用後是否會產生不良反應，將產生不良反應標記為 1 反之則為 0，此時我們有興趣的是探討共有多少人產生了不良反應。這類的資料型態其劑量反應模式可以定義為：

$$P(d) = F(\alpha + \beta \log d) \quad (2.1)$$

其中 F 為機率分配函數。針對二元反應資料下常使用於單一化學物質的邏輯斯模式 (Log-logistic model)：

$$P(d) = c + (1 - c) \times \frac{\exp(\alpha + \beta \log d)}{1 + \exp(\alpha + \beta \log d)} \quad (2.2)$$

由式子 (2.2) 可知當劑量值給定為零時可得到 $P(d = 0) = c$ ，其中參數 c 為在未接觸任何化學物質下本身就存在的風險 (Background risk)；另外 α 和 β 分別代表在劑量反應模式下的截距項和斜率。

上述劑量模式是針對單一化學物質下去進行評估，但一般我們所接觸到的化學物質並非單一種類，大多數的時間我們會有順序的接觸化學物質或同時暴露在混合兩種以上不同的化學物質，所以單一種類的評估並無法完全解釋其風險，因此使用累積風險評估 (Cumulative Risk Assessment; CRA) 較接近真實情況。

2.2 劑量加法 (Dose Addition)

美國食品保護法 (Food Quality Protection Act, FQPA) 於 1996 年規定美國環保署 (EPA) 需建立出一套衡量暴露在多種化學物質下的風險累積評估方式，因此累積風險評估 (CRA) 成爲近年來一重要的研究議題 (EPA, 1986, 2000)。

Wilkinson *et al.*(2000) 年提出了五種用來估計暴露在多個化學物質下的累積風險方法分別爲：

- (1) Hazard index (HI)
- (2) Point of departure index (PODI)
- (3) Toxicity equivalence factor (TEF)
- (4) Combined margins of exposure (MOE)
- (5) Cumulative risk index (CRI)

這些方法爲計算一敘述統計量用以估計累積風險，並未考慮各化學物質之劑量反應函數關係。

EPA(2000) 提出一個想法將劑量加總 (Dose Addition) 的觀念結合劑量反應模式中，用以評估多種化學物質的累積風險。劑量加法這個觀念最早是由 Finney 於 1971 年所提出，其想法是若有兩個具有相同毒物機制 (common mechanism of toxicity) 的化學物質，在

相同風險下，某一化學物質之劑量可表示為另一種化學物質劑量的倍數。若 d_1 為第一個化學物質的劑量，而 d_2 為第二個化學物質的劑量，因此在劑量加法的觀念下可將其表示為：

$$d_1 = \rho d_2 \quad (2.3)$$

其中 ρ 稱為相對效力 (Relative Potency)。

在累積風險評估中劑量加法被認為是一個適當的估計方法 (Wilkinson, 2000; EPA, 1999)。Chen *et al.* 於 2001 年將被廣泛應用於二分反應變項 (dichotomous quantal response) 之標準邏輯斯模式如式子 (2.2) 結合劑量加法的概念，提出了一個新的劑量模式，用以估計混合物聯合暴露時所產生的累積風險。在所接觸到的化學物質並非一種的情況下，Chen *et al.* (2001) 之方法是將每個化學物質的主效應利用前述之劑量加法 (2.3) 式，先將各具有相同毒物機制的化學物質做一線性組合，進而結合模式 (2.2) 而產生一累積風險劑量反應模式，Chen *et al.* (2001) 的方法在此並不討論劑量間的交互作用影響，只看各別主效應間相加的效果。依據劑量加法的觀念，在不同的指標化學物 (index chemical) 下會產生不同的劑量反應，Chen *et al.* (2001) 依據相對效力的特性提出了三種模式，將其詳細敘述於下。

2.2.1 相對效力固定 (Constant Relative Potency)

若今有兩種不同的化學物質且其具有相同的毒物機制，則可得到其劑量反應模式分別為 $P_1(d_1) = F(\alpha_1 + \beta_1 \log d_1)$ 和 $P_2(d_2) = F(\alpha_2 + \beta_2 \log d_2)$ 。如果劑量一 (d_1) 在化學物質1和劑量二 (d_2) 在化學物質2下有相同的效用時，在根據劑量加總的觀念下，其劑量關係式可表示為 $d_1 = \rho d_2$ ，其中 ρ 為化學物質1和2之間的相對效力，也就是說在指標化學物為化學物質1的情況下，劑量二則可表示為 d_1/ρ 的形式。此時劑量反應模式可改寫成： $P_1(d_1) = P_2(d_1/\rho) = P_1(\rho d_2) = P_2(d_2)$ 。從劑量一 (d_1) 的角度來看 $P_1(d_1) = P_2(d_1/\rho)$ 可以推出：

$$\alpha_1 + \beta_1 \log d_1 = \alpha_2 + \beta_2 \log d_1/\rho \quad (2.4)$$

上式則可得相對效力 $\rho = \exp[(\alpha_2 - \alpha_1)/\beta_2]$ ；反之劑量二 (d_2) 亦可推出 $\alpha_2 + \beta_2 \log d_2 = \alpha_1 + \beta_1 \log d_2\rho$ ，其相對效力為 $\rho = \exp[(\alpha_2 - \alpha_1)/\beta_1]$ 。由於兩化學物質之相對效力要相同，則可以推出 $\beta_1 = \beta_2 = \beta$ ，因此可以知道當相對效力相同時，在不同指標化學物下其劑量反應模式的斜率皆會相同。反之，若兩化學物質斜率相同時 ($\beta_1 = \beta_2 = \beta$)，則可將相對效力可表示為 $\rho = \exp[(\alpha_2 - \alpha_1)/\beta]$ (Chen, 2001)。

因此，Chen *et al.* 提出若兩種具有相同毒物機制的化學物質，其劑量反應曲線之斜率相等，在指標化學物1下其混合物聯合劑量反應模式為：

$$P(d_1, d_2) = F(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_1 + \rho d_2)) \quad (2.5)$$

同理，若有 m 種具相同毒物機制的化學物質其劑量反應曲線斜率相同，依據劑量加法的概念其聯合劑量反應 (joint dose response) 模式在指標化學物1下表示為：

$$F(d_1, \dots, d_m) = F(\alpha_1 + \beta \log(d_1 + \sum_{t=2}^m \rho_t d_t)) \quad (2.6)$$

上式中化學物質 t 對化學物質1的相對效力 $\rho_t = \exp[(\alpha_t - \alpha_1)/\beta]$ 。
若指標化學物為 s ，其聯合劑量反應函數：

$$F(d_1, \dots, d_m) = F(\alpha_s + \beta \log(d_s + \sum_{t \neq s}^m \rho'_t d_t)), \quad t = 1, \dots, m \quad (2.7)$$

其中相對效力為 $\rho'_t = \exp[(\alpha_t - \alpha_s)/\beta]$ ，也可以看成是兩種化學物質 t, s 的相對效力相除 $\rho'_t = \rho_t/\rho_s$ 。

2.2.2 相對效力不固定 (Nonconstant Relative Potency)

針對相對效力不固定時，Chen *et al.* 於2001年提出了以下見解。當相對效力不相同時可推出其反應曲線的斜率亦會不相同，舉例來說，若兩具有相同毒物機制的化學物質其相對效力不為固定常數，因此其斜率 $\beta_1 \neq \beta_2$ ，反之亦如此。此聯合劑量反應函數則無法寫成像式子

(2.7) 的形式，則需利用劑量關係 $P_1(d_1) = P_2(d_2)$ 推導出：

$$\begin{aligned} \alpha_1 + \beta_1 \log(d_1) &= \alpha_2 + \beta_2 \log(d_2) \\ \Rightarrow \begin{cases} d_1(d_2) = \exp(\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\beta_1}) d_2^{\beta_2/\beta_1} \\ d_2(d_1) = \exp(\frac{\alpha_1 - \alpha_2}{\beta_2}) d_1^{\beta_1/\beta_2} \end{cases} \end{aligned}$$

由此可以看出在斜率不同的情況下兩劑量間的關係會比斜率相同時多了一個的次方項 (β_2/β_1) ，因此依據式子 (2.5) 可以將聯合劑量反應函數改寫成：

$$\begin{aligned} F(d_1, d_2) &= P_1(d_1 + d_1(d_2)) \\ &= F(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_1 + \rho_{12} d_2^w)) \end{aligned} \quad (2.8)$$

在指標化學物 1 下的聯合劑量反應函數中 $\rho_{12} = \exp[(\alpha_2 - \alpha_1)/\beta_1]$ 而 w 為斜率比 (slope ratio) 可表示為 $w = \beta_2/\beta_1$ 。

根據式子 (2.8) 同理可推出 m 種化學物質的情況，當指標化學物 s ，其聯合劑量反應函數：

$$\begin{aligned} F(d_1, \dots, d_m) &= P_s(d_s + \sum_{t \neq s}^m \rho_{st} d_t^{w_{st}}) \\ &= F(\alpha_s + \beta_s \log(d_s + \sum_{t \neq s}^m \rho_{st} d_t^{w_{st}})) \end{aligned} \quad (2.9)$$

其中 $t = 1, \dots, m$ ， $t \neq s$ ，另外上式中 $\rho_{st} = \exp[(\alpha_t - \alpha_s)/\beta_s]$ 而 $w_{st} = \beta_t/\beta_s$ 。

2.2.3 一般情況 (General case)

若今有 m 種化學物質，其中劑量反應曲線斜率部分相同、部分不相同，此時劑量反應模式結合上述 2.2.1 與 2.2.2 兩種情況。舉例來說，若有五種具有相同毒物機制的化學物質，其中化學物質 1 和 2 斜率皆相同，而化學物質 3 和 4 斜率相同但和化學物質 1 不相同，至於化學物質 5 的斜率和其他四種皆不相同，此時將其表示為集合 $\{\{C_1, C_2\}, \{C_3, C_4\}, C_5\}$ ，在給定指標化學物 1 的情況下其混合物聯合劑量反應模式：

$$F(d_1, \dots, d_5) = P_1((d_1 + \rho_2 d_2) + (\rho_3 d_3^{w_3} + \rho_4 d_4^{w_3}) + \rho_5 d_5^{w_5})$$

同理，若有 m 種化學物質依據斜率相等與否可分類為 $\{\{C_1, C_2, \dots\}, \{C_k, C_{k+1}, \dots\}, \dots, \{C_m\}\}$ ，若在指標化學物 1 下 Chen *et al.* (2001) 提出下列混合物聯合劑量反應模式為：

$$F(d_1, \dots, d_m) = P_1((d_1 + \rho_2 d_2 + \dots) + \dots + (\rho_k d_k^{w_k} + \rho_{k+1} d_{k+1}^{w_k} + \dots) + \dots + \rho_m d_m^{w_m}) \quad (2.10)$$

其中在同一個集合內為斜率相同，而斜率比 $w_t = \beta_t / \beta_1$ 。

2.3 有效劑量 (Effective Dose)

在風險評估研究中，劑量反應模型可以用來對資料進行配適，並加以預測在某特定劑量下反應的機率。另一方面，在多數的情況下，反應比例為 $100p\%$ 時所需劑量亦是值得我們去探討的，此時的劑量定義為 $100p\%$ 的有效劑量 (effective dose)，並註記為 ED_{100p} 。

若某資料的反應變數為二元資料，其反應變數 $Y_i = 1$ 代表成功事件的發生，反之 $Y_i = 0$ 則表示為失敗事件；而 x_i 所代表的意思是在第 i 個觀察者下所給定的劑量，因此可定義在第 i 個劑量下其成功機率為：

$$P(d_i) = P(Y_i = 1 | d_i = x_i) \quad (2.11)$$

其中 $P(\cdot)$ 為劑量反應曲線 (dose response curve)，且給定 P 為嚴格單調遞增 (strict monotone increase)。那麼 ED_{100p} 則可定義為：

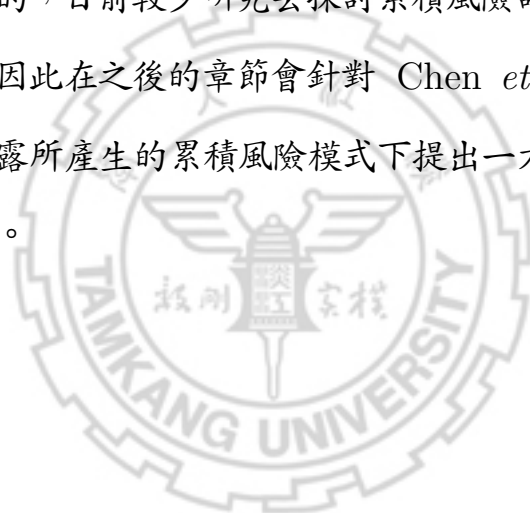
$$ED_{100p} = P^{-1}(p) \quad 0 < p < 1 \quad (2.12)$$

$$\Rightarrow P(ED_{100p}) = p$$

舉例來說，在 $p = 50\%$ 時，其有效劑量值為 ED_{50} ，也就是在反應比例為一半的時候，當超過 ED_{50} 這個劑量時，則開始對人體產生健康上的危害；此時有效劑量的意義為扣除本身存在的風險後 (即為 c : background risk) 額外增加一半的風險時所得到的劑量，又稱為 median effective dose。

若希望反應比例較小時則可考慮取較小的 p 值，像是在反應比例為 10% 也就是 $p = 0.1$ 時其有效劑量標記為 $ED_{0.10}$ ，一般安全劑量 (safe dose) 通常取 ED_{10} 或 $ED_{0.1}$ 。因此我們可以利用有效劑量的觀念來找出特定比例下的劑量水準。

一般而言，我們可以根據模式所求得的 ED_{100p} 去進行信賴區間的估計，目前針對單一化學物質下的有效劑量信賴區間估計方法文獻中已有許多探討，其中 Likelihood Ratio(LR) 和 Bootstrap 方法較為常用，相對的，目前較少研究去探討累積風險評估下有效劑量信賴區間的估計，因此在之後的章節會針對 Chen *et al.* (2001) 提出的混合物聯合暴露所產生的累積風險模式下提出一方法進行有效劑量信賴區間的估計。



第 3 章 方法

Chen *et al.* (2001) 所提出的二元反應累積風險劑量模式為一標準邏輯斯模型 (logistic model)，其反應曲線呈現 S 型的對稱曲線。此種模式在某些時候會產生配適不良的情況，例如當反應曲線分佈呈現不對稱或是厚尾的情況，因此本研究針對這種情況提出了一擴展的模式來解決此問題，並利用此模型來進行累積風險和混合物有效劑量的探討。

3.1 劑量反應模式的擴展 (Extended Dose-response Model)

由上述可以得知，在劑量反應曲線並非對稱時可使用較複雜的模式來進行資料的配適，本研究利用 Prentice(1976) 的 power-邏輯斯模式 (power logit model) 的概念，多增加一形狀參數 m (shape parameter) 在各別劑量反應模式中，而 power-邏輯斯模式被視為一個較簡單使用且適當的模式 (Devias, 1993)。單一化學物質下其 power-邏輯斯模式可表示如下：

$$P(d) = c + (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha + \beta \log d)}{1 + \exp(\alpha + \beta \log d)} \right)^m \quad (3.1)$$

顯而易見式子 (3.1) 比標準的邏輯斯模式 (2.2) 多了一個形狀參數 m ，當 $m = 1$ 表示該劑量反應為一對稱曲線，其劑量反應模式則與文獻中 Chen *et al.* (2001) 所提出的形式相同，若 $m > 1$ 代表劑量反應曲線右邊尾端產生了不對稱的情況，反之 $m < 1$ 則為曲線左邊尾端產生不對稱。

接著利用 (3.1) 之概念，將其擴展到累積風險評估。假設現有兩個具有相同毒物機制的化學物質，其各別劑量反應模式的 power-邏輯斯模式如式子 (3.2) 所示：

$$P(d_k) = c + (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha_k + \beta_k \log d_k)}{1 + \exp(\alpha_k + \beta_k \log d_k)} \right)^{m_k} \quad (3.2)$$

其中 $k = 1, 2$ 。若將 power-邏輯斯模式結合劑量加法的概念則推導出一擴展的邏輯斯模型 (Extended logistic model)，以下我們會針對 m, β 是否相同的情況推導出符合各種情況的擴展邏輯斯模型。

3.1.1 相對效力固定 (Constant Relative Potency)

先以較簡單的模式來進行探討，若有兩種具相同毒物機制的化學物質，當 $P_1(d_1) = P_2(d_1/\rho) = P_1(\rho d_2) = P_2(d_2)$ ，從劑量一 (d_1) 的角度可推導出其對數相對效力為：

$$\begin{aligned}
P_1(d_1) &= P_2\left(\frac{d_1}{\rho}\right) \\
&\Rightarrow \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha_1 - \beta_1 \log d_1)}\right)^{m_1} = \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha_2 - \beta_2 \log \frac{d_1}{\rho})}\right)^{m_2} \\
&\stackrel{d_1=1}{\Rightarrow} \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha_1)}\right)^{m_1} = \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha_1 + \beta_1 \log \rho)}\right)^{m_2} \\
&\Rightarrow m_1 \log(1 + \exp(-\alpha_1)) = m_2 \log(1 + \exp(-\alpha_1 + \beta_1 \log \rho)) \\
&\Rightarrow \log(1 + \exp(-\alpha_1))^{\frac{m_1}{m_2}} = \log(1 + \exp(-\alpha_1 + \beta_1 \log \rho)) \\
&\Rightarrow (1 + \exp(-\alpha_1))^{\frac{m_1}{m_2}} = (1 + \exp(-\alpha_1 + \beta_1 \log \rho)) \\
&\Rightarrow \log \rho = \frac{\alpha_2 + \log[(1 + e^{-\alpha_1})^{\frac{m_1}{m_2}} - 1]}{\beta_2} \tag{3.3}
\end{aligned}$$

如果 $m_1 = m_2$ 時其相對效力 $\rho = \exp(\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\beta_2})$ 和 Chen *et al.*(2001) 所推導的相對效力一樣。同理可以推出在劑量二 (d_2) 的對數相對效力為：

$$\log \rho = \frac{\alpha_1 + \log[(1 + e^{-\alpha_2})^{\frac{m_2}{m_1}} - 1]}{-\beta_1} \tag{3.4}$$

給定 $m_1 = m_2$ 時其相對效力為 $\rho = \exp(\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\beta_1})$ ，因此可得到此結果 $m_1 = m_2 = m$ 且 $\beta_1 = \beta_2 = \beta$ 下，其相對效力為 $\rho = \exp(\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\beta})$ 。反之，若相對效力為 $\rho = \exp(\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\beta_1}) = \exp(\frac{\alpha_2 - \alpha_1}{\beta_2})$ 可推導出其形狀參數 ($m_1 = m_2 = m$) 和曲線斜率 ($\beta_1 = \beta_2 = \beta$) 亦會相等。

將此推廣至多種化學物質情況，若有 q 種具有相同毒物機制的化

學物質，其 $m_1 = m_2 = \dots = m_q = m$ ，且 $\beta_1 = \beta_2 = \dots = \beta_q = \beta$ 下，在給定化學物質 s 為指標化學物時其聯合劑量反應可表示為：

$$P(D_s) = c + (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha_s + \beta \log(D_s))}{1 + \exp(\alpha_s + \beta \log(D_s))} \right) \quad (3.5)$$

其中 $D_s = (d_s + \sum_{t \neq s}^q \rho_t d_t)$ 而 $t = 1, 2, \dots, q; t \neq s$ ，稱為混合劑量 (mixture dose)。

3.1.2 相對效力不固定 (Nonconstant Relative Potency)

若今不同化學物質的相對效力不相等時則須從 $P_1(d_1) = P_2(d_2)$ 進行推導：

$$\begin{aligned} P_1(d_1) &= P_2(d_2) \\ \Rightarrow \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha_1 - \beta_1 \log d_1)} \right)^{m_1} &= \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha_2 - \beta_2 \log d_2)} \right)^{m_2} \\ \Rightarrow m_1 \log(1 + \exp(-\alpha_1 - \beta_1 \log d_1)) & \\ &= m_2 \log(1 + \exp(-\alpha_2 + \beta_2 \log d_2)) \\ \Rightarrow 1 + \exp(-\alpha_1 - \beta_1 \log d_1) &= (1 + \exp(-\alpha_2 + \beta_2 \log d_2))^{\frac{m_1}{m_2}} \\ \Rightarrow -\beta_1 \log d_1 = \alpha_1 + \log\left(\left(1 + \exp(-\alpha_2 + \beta_2 \log d_2)\right)^{\frac{m_1}{m_2}} - 1\right) & \\ \Rightarrow d_1(d_2) = \exp\left(\frac{\alpha_1 + \log(1 + e^{-\alpha_2} d_2^{-\beta_2})^{\frac{m_1}{m_2}} - 1}{-\beta_1}\right) & \quad (3.6) \end{aligned}$$

此時 $\xi = m_1/m_2$ ，因此可以寫出其聯合劑量反應在化學物質 1 下可表示為：

$$\begin{aligned} F_1(d_1, d_2) &= P_1(d_1 + d_1(d_2)) \\ &= F_1(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_1 \\ &\quad + \exp(\frac{\alpha_1 + \log(1 + e^{-\alpha_2} d_2^{-\beta_2})^\xi - 1}{-\beta_1}))) \end{aligned} \quad (3.7)$$

其中 $\xi = m_1/m_2$ ，若 $m_1 = m_2$ 但 $\beta_1 \neq \beta_2$ 則會和 Chen *et al.* (2001) 所提出的相對效力不為常數之累積風險劑量反應模式 (2.8) 相同。

將其推廣至 q 種化學物質其斜率皆不相同但 m 相同，在化學物質 s 為基準下的劑量反應可表示為：

$$P(D) = c + (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha_s + \beta \log(D_s))}{1 + \exp(\alpha_s + \beta \log(D_s))} \right) \quad (3.8)$$

其中 $t = 1, 2, \dots, q; t \neq s$ ，上式中 $D_s = (d_s + \sum_{t \neq s}^q \rho_t d_t^{w_t})$ 且 $w_t = \beta_t/\beta_s$ 。

由前述可知 q 種化學物質在指標化學物質 s 下，其 m 相同但反應曲線斜率不相同的聯合劑量反應。但當 m_i 和 β_i 皆不相等時，其聯合劑量反應模式則可改寫如下所式，若兩具有相同毒物機制下的化學物質，其形狀參數和反應曲線斜率皆不相同下以化學物質 1 為指標化學物

的聯合劑量反應為：

$$\begin{aligned}
 F_1(d_1, d_2) &= P_1(d_1 + d_1(d_2)) \\
 &= F_1(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_1 \\
 &\quad + \exp(\frac{\alpha_1 + \log[(1 + e^{-\alpha_2} d_2^{-\beta_2})^\xi - 1])}{-\beta_1}))) \quad (3.9)
 \end{aligned}$$

其中 $\xi = m_2/m_1$ 。

進一步可以推廣至 q 種具有相同毒物機制下，在指標化學物 s 的聯合劑量反應模式可表示為：

$$\begin{aligned}
 F_s(d_1, \dots, d_q) &= P_s(d_s + \sum_{k \neq s} \exp(\frac{\alpha_s + \log[(1 + e^{-\alpha_k} d_s^{-\beta_k})^{\xi_{sk}} - 1]}{-\beta_s})) \\
 &= F_s(\alpha_s + \beta_k \log(d_s \\
 &\quad + \sum_{k \neq s} \exp(\frac{\alpha_s + \log[(1 + e^{-\alpha_k} d_s^{-\beta_k})^{\xi_{sk}} - 1]}{-\beta_s}))) \quad (3.10)
 \end{aligned}$$

其中 $\xi_{sk} = m_k/m_s$ ，而 k 從 1 到 q 且 k 不能等於 s 。

舉例來說，若今有五種不同的化學物質分別為化學物質 1 到 5，其分別是斜率和形狀參數 (m) 不完全相同的情況，結合了上述三種情況的例題，將其表示為 $\{\{1, 2\}, \{3, 4\}, \{5\}\}$ ，其中化學物質 1 到 4 的形狀參數 m 相同 ($m_1 = \dots = m_4$)，但化學物質 1 和 2 斜率相同 ($\beta_1 = \beta_2$)；化學物質 3 和 4 斜率相同但和化學物質 1 不同 ($\beta_3 = \beta_4 \neq \beta_1$)；

化學物質5則是和其他化學物質皆不相等 ($\beta_5 \neq \beta_1 \neq \beta_3, m_5 \neq m_1$)。若化學物質1為指標化學物其混和劑量可表示如下：

$$D_1 = d_1 + \rho_2 d_2 + \rho_3 d_3^{w_3} + \rho_4 d_4^{w_3} + \exp\left(\frac{\alpha_1 + \log[(1 + e^{-\alpha_5} d_1^{-\beta_5})^{\xi_{15}} - 1]}{-\beta_1}\right)$$

其中 $w_3 = \beta_3/\beta_1$ ，因為化學物質3和4擁有相同的斜率，所以其斜率比 (w) 用 w_3 表示；另外因為化學物質5的 m 和化學物質1不相同導致其較複雜，式子中 $\xi_{15} = m_5/m_1$ 。

由此可以知道，不論資料為何種型態只要能夠知道各別的斜率和形狀參數是否相同皆可使用上述的方法找出其聯合劑量反應的模式。

3.2 累積風險估計與信賴區間

在3.1節所提出的累積風險模式包含 Chen *et al.* (2001) 所提出的模式，當劑量反應曲線不為 S 型對稱時則利用本研究所提出的方法——擴展的邏輯斯模式來估計累積風險。另一方面，實務上毒理學家感興趣的是累積風險的估計，因此本篇除了建立一擴展累積風險劑量反應模式，另一目的為累積風險 \hat{p} 及其信賴區間的估計，為了建立信賴區間因此我們必須知道 \hat{p} 的抽樣分配及其變異數，但因為模式中參數較多且複雜，若要利用模式推導出其分配較不容易，所以本篇研究使用拔靴法 (bootstrap) 來估計其參數機率分配。此方法最大的好處就是

可使用既有的有限樣本資訊來推論出有興趣的參數估計，利用取出放回的重複抽樣來抽出 B 組樣本，再由這些樣本進而估計出參數之變異數與抽樣分配。

本研究中拔靴法估計累積風險 \hat{p} 步驟如下：

- (1) 從有限樣本中利用抽出放回的方式抽出一組新的樣本，其抽出的資料須符合二項分配 (Binomial distribution) $Bin(n_i, \hat{p}(d_i))$ ，其中 $\hat{p}(d_i) = r_i/n_i$ ， n_i 為第 i 個化學物質的樣本數，而 r_i 則為第 i 個化學物質下產生反應的個數。
- (2) 利用擴展的邏輯斯模式估計其模式中參數估計值，可獲得 B 組參數估計值 $(\hat{c}, \hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{\rho})$ ，並計算其平均數及變異數。
- (3) 給定劑量值，利用劑量反應模式來配式出 B 組累積風險的估計值 $(\hat{p}^{*1}, \dots, \hat{p}^{*B})$ ，並計算其平均數 $E(\hat{p})$ 與變異數 $\text{Var}(\hat{p})$ 。
- (4) 同時利用百分比信賴區間 (percentile confidence interval) 估計出其累積風險的信賴區間 $[\hat{p}^{*B}(\alpha/2), \hat{p}^{*B}(1 - \alpha/2)]$ 。

3.3 累積風險下有效劑量的估計

劑量反應評估中最主要的目的就是希望能夠找出危害人體健康的劑量，因此本篇研究另一目的是找出混合物有效劑量 (Effective Dose; ED_p) 和各別劑量 (Individual Dose)。一般我們感興趣的是 $100p\%$ 下

的劑量，除此之外研究者亦感興趣其上界，也就是說在允許一些誤差下其有毒物質或化學物質對人體影響的最大可容忍上界，因此本篇研究在探討在估計有效劑量以及各別劑量時，除了點估計外，我們亦探討其信賴區間上界。提出兩階段方法 (two-stage approach) 來估計混合物有效劑量和各別劑量，其步驟為：

- (1) 先計算出累積風險的混合物有效劑量，並計算出其單邊區間的估計 $[0, \hat{ED}_{100p}^{*B}(1 - \alpha)]$ 。
- (2) 將先前所估計的模式參數估計值及混合物有效劑量都帶回劑量反應模式中。
- (3) 給定特定起始值與各別劑量的範圍後，找出各別劑量的最佳解 (最小解)。

在兩階段方法中第一步驟是計算混合物有效劑量 ED_{100p} ，我們使用擴展的邏輯斯模型來推導出 ED_{100p} ，其模型如下：

$$P(D) = c + (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha + \beta \log D)}{1 + \exp(\alpha + \beta \log D)} \right)^m$$

上式中 D 為之前所定義的混合劑量，在此將混合劑量定義為混合物有效劑量 ($D = ED_{100p}$)。從式子 (2.12) 中可知 ED_{100p} 的計算方法：

$$ED_{100p} = P^{-1}(p) \Rightarrow P(ED_{100p}) = p\%$$

因此可以推估：

$$\begin{aligned}
 P(\text{ED}_{100p}) = p\% &= (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha + \beta \log(\text{ED}_{100p}))}{1 + \exp(\alpha + \beta \log(\text{ED}_{100p}))} \right)^m \\
 \Rightarrow (1 - c) \left(\frac{1}{1 + \exp(-\alpha - \beta \log(\text{ED}_{100p}))} \right)^m &= p\% \\
 \Rightarrow (1 + \exp(-\alpha - \beta \log(\text{ED}_{100p})))^{-m} &= \frac{p\%}{1 - c} \\
 \Rightarrow 1 + \exp(-\alpha - \beta \log(\text{ED}_{100p})) &= \left(\frac{p\%}{1 - c} \right)^{\frac{1}{m}} = \left(\frac{1 - c}{p\%} \right)^{\frac{1}{m}} \\
 \Rightarrow \exp(-\alpha - \beta \log(\text{ED}_{100p})) &= \left(\frac{1 - c}{p\%} \right)^{\frac{1}{m}} - 1 \\
 \Rightarrow -\alpha - \beta \log(\text{ED}_{100p}) &= \log \left(\left(\frac{1 - c}{p\%} \right)^{\frac{1}{m}} - 1 \right) \\
 \Rightarrow \log(\text{ED}_{100p}) &= \frac{-1}{\beta} \left[\alpha + \log \left(\left(\frac{1 - c}{p\%} \right)^{\frac{1}{m}} - 1 \right) \right] \\
 \Rightarrow \text{ED}_{100p} &= \exp \left\{ \frac{1}{\beta} \times \left[-\alpha - \log \left(\left(\frac{1 - c}{p\%} \right)^{\frac{1}{m}} - 1 \right) \right] \right\} \quad (3.11)
 \end{aligned}$$

當 $m = 1$ 時可將其改寫為：

$$\text{ED}_{100p} = \exp \left(\frac{\log(p\%) - \alpha - \log(1 - c - p\%)}{\beta} \right) \quad (3.12)$$

由上述式子可知道在每種化學物質下，只要將拔靴法所估計出來的參數值 \hat{c} 、 $\hat{\alpha}$ 、 $\hat{\beta}$ 帶入式子 (3.11) 即可得到不同比例的有效劑量，例如 $\text{ED}_{0.1}$ 則是將 p 帶 0.1% 所得到的值，表示若該化學物質的劑量超過 $\text{ED}_{0.1}$ 則會對人體產生傷害。接著計算其單邊信賴區間，用以估計人體對該化學物質的最大可容忍量，其拔靴法所估計的單邊信賴區間可表示為 $[0, \hat{ED}_{100p}^{*B}(1 - \alpha)]$ 。

第二部分則是利用所估計出來的混合物有效劑量 ED_{100p} 求出相對效應之各別劑量，在指標化學物下，根據式子 (3.11) 可以得到 q 個有效劑量式子 ED_{100p} ，在給定特定起始值與範圍後，可利用線性求解的方式得到各別劑量值。舉例來說，若有兩種具有相同毒物機制的化學物質其劑量反應曲線之形狀參數與斜率相同 ($m_1 = m_2, \beta_1 = \beta_2$)，則聯合劑量反應函數可寫成：

$$P(D_1) = F(\alpha_1 + \beta \log(D_1)) = 10\%$$

$$P(D_2) = F(\alpha_2 + \beta \log(D_2)) = 10\%$$

其中 D 為混合劑量。若給定在反應比例為 10% 下其混合物有效劑量可表示為：

$$ED_{10} = d_1 + \rho_{12}d_2 \Rightarrow f_1 = d_1 + \rho_{12}d_2 - ED_{10}$$

$$ED_{10} = d_2 + \rho_{21}d_1 \Rightarrow f_2 = d_2 + \rho_{21}d_1 - ED_{10}$$

上式 d_1 和 d_2 分別為化學物質 1 與 2 的各別劑量，利用線性求解的方式找出 d_1 和 d_2 之解。首先先計算出 f_1 與 f_2 針對 d_1 和 d_2 的微分方程式，接著使用 R 軟體中 Optim 的指令在給定上下邊界後找出各別劑量 d 的值。

第 4 章 資料分析

由上一章可以知道本篇研究可針對不同的資料型態使用不同的模性去進行累積風險的評估，因此本章舉出三種不同的資料型態來進行估計，首先4.1節的部分是針對 m 及 β 皆相同時去進行探討。4.2節是在資料型態為 m 相同但是 β 卻不同的時候去進行累積風險的評估。最後4.3節為資料型態 m 及 β 皆不相同時進行估計。

4.1 範例一

範例一使用 Chen *et al.* (2001) 文章中的例子來進行分析，該資料實驗使用四種擁有相同毒物機制的止痛劑，觀察其劑量反應的試驗，該資料完整數據詳見附錄 (附表一)。

4.1.1 相對效應固定模式 (Constant RPF model)

該筆資料於 Chen *et al.* (2001) 文章中已說明其資料為一個標準的邏輯斯模型 (standard logit)，也就是說其四種化學物質形狀參數皆相同 ($m_1 = \dots = m_4$)。由圖4.1亦可明顯看出四種化學物質的斜率相同 (幾乎相互平行)，其中 (a) 為原始圖形尺度、(b) 則是取了 logit 的轉換後尺度。因此可以推估該資料其形狀參數 $m_1 = m_2 = m_3 = m_4 = m$ 且 $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta_4 = \beta$ 皆相同。

表4.1是針對單一化學物質下的劑量反應模式估計以及不同比例的

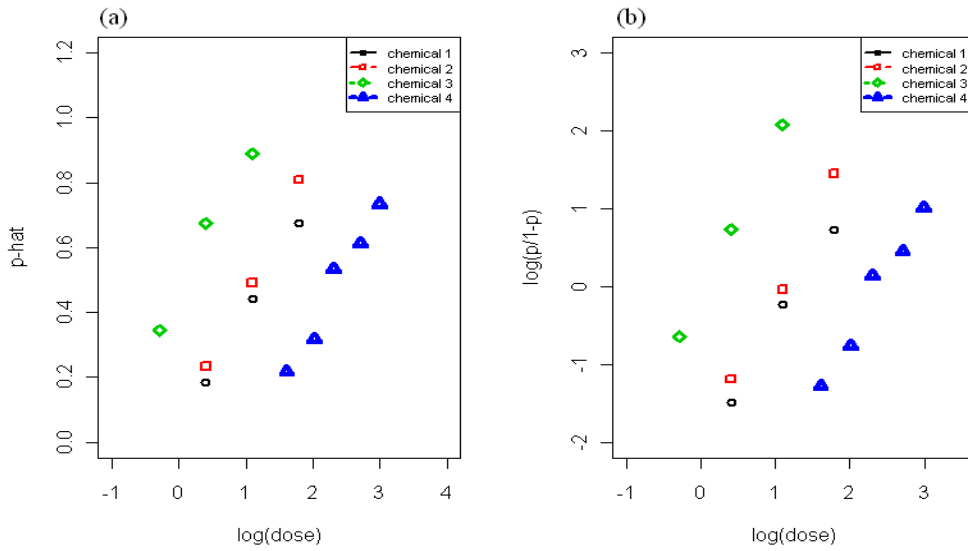


圖4.1: (範例一 constant RPF) 劑量 (log scale) 與反應 (Risk) 關係圖

有效劑量，其可以用以進一步探討累積風險和混合物有效劑量。由上結果可知其資料型態，接著依據 (3.5) 式推導出四種化學物質下的聯合劑量反應模式：

$$\begin{aligned}
 P(d_1, d_2, d_3, d_4) &= c + (1 - c) \\
 &\times \frac{\exp(\alpha_s + \beta \log(d_s + \rho_{s2}d_2 + \rho_{s3}d_3 + \rho_{s4}d_4))}{1 + \exp(\alpha_s + \beta \log(d_s + \rho_{s2}d_2 + \rho_{s3}d_3 + \rho_{s4}d_4))}
 \end{aligned}
 \tag{4.1}$$

給定在不同的指標化學物 s 下，我們可依上式估計其參數值與有效劑量估計值，將其結果整理至表4.2。

表4.1: (範例一 constant RPF) 使用拔靴法估計各別化學物質的劑量反應模式參數 (標準差) 及有效劑量

Chemical	\hat{c}	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	\hat{ED}_{10}	$\hat{ED}_{0.1}$
1	0.03 (0.06)	-2.31 (0.61)	1.71 (0.35)	1.0896	0.0692
2	0.12 (0.10)	-3.17 (1.20)	2.51 (0.67)	1.5598	0.2375
3	0.11 (0.13)	-0.51 (0.62)	2.34 (0.59)	0.5141	0.0683
4	0.06 (0.09)	-4.78 (1.53)	1.92 (0.52)	3.9794	0.3412

表4.2: (範例一 constant RPF) 使用拔靴法估計暴露在四種化學物質下聯合劑量反應模式參數 (標準差) 與有效劑量

s	\hat{c}	$\hat{\alpha}$	$\hat{\beta}$	$\hat{\rho}_a$	$\hat{\rho}_b$	$\hat{\rho}_c$	\hat{ED}_{10}	$\hat{ED}_{0.1}$
1	0.06 (0.06)	-2.76 (0.55)	1.97 (0.25)	1.27 (0.14)	3.64 (0.40)	0.34 (0.03)	1.3781	0.1257
2	0.06 (0.06)	-2.30 (0.47)	1.97 (0.25)	0.79 (0.08)	2.88 (0.31)	0.27 (0.03)	1.0911	0.0996
3	0.06 (0.06)	-0.22 (0.26)	1.97 (0.25)	0.28 (0.03)	0.35 (0.04)	0.09 (0.01)	0.3796	0.0346
4	0.07 (0.06)	-4.90 (0.79)	1.97 (0.25)	2.98 (0.30)	3.77 (0.38)	10.79 (1.14)	4.1085	0.3746

表4.2中 $\hat{\rho}_a$ 、 $\hat{\rho}_b$ 、 $\hat{\rho}_c$ 所代表的意思為該化學物質與指標化學物質之間的相對效力。當化學物質1為指標化學物質，而化學物質2與化學物質1的相對效力為 $\hat{\rho}_{12} = 1.27$ 。於第三章時有介紹過混合劑量 $D = d_s + \rho_{s2}d_2 + \rho_{s3}d_3 + \rho_{s4}d_4$ ；在本實例中若以化學物質1為指標化學物質時 ($s = 1$)，其參數估計分別為 $\hat{c} = 0.06$ 、 $\hat{\alpha} = -2.76$ 、 $\hat{\beta} = 1.97$ 、 $\hat{\rho}_a = \hat{\rho}_{12} = 1.27$ 、 $\hat{\rho}_b = \hat{\rho}_{13} = 3.64$ 和 $\hat{\rho}_c = \hat{\rho}_{14} = 0.34$ ，因此估計的混合劑量可表示為： $D = d_1 + 1.27 \times d_2 + 3.64 \times d_3 + 0.34 \times d_4$ 。當 $d_1 = 1.50$ 、 $d_2 = 1.50$ 、 $d_3 = 0.75$ 、 $d_4 = 5.00$ 時，根據式

子 (4.1) 可得 $\hat{p} = 0.799$ 。另一方面四種化學物質具有相同的毒物機制且 m 、 β 相同，所以不論使用哪種化學物質當作指標其累積風險值 (\hat{p}) 應該相同，由表4.3可證明此性質。

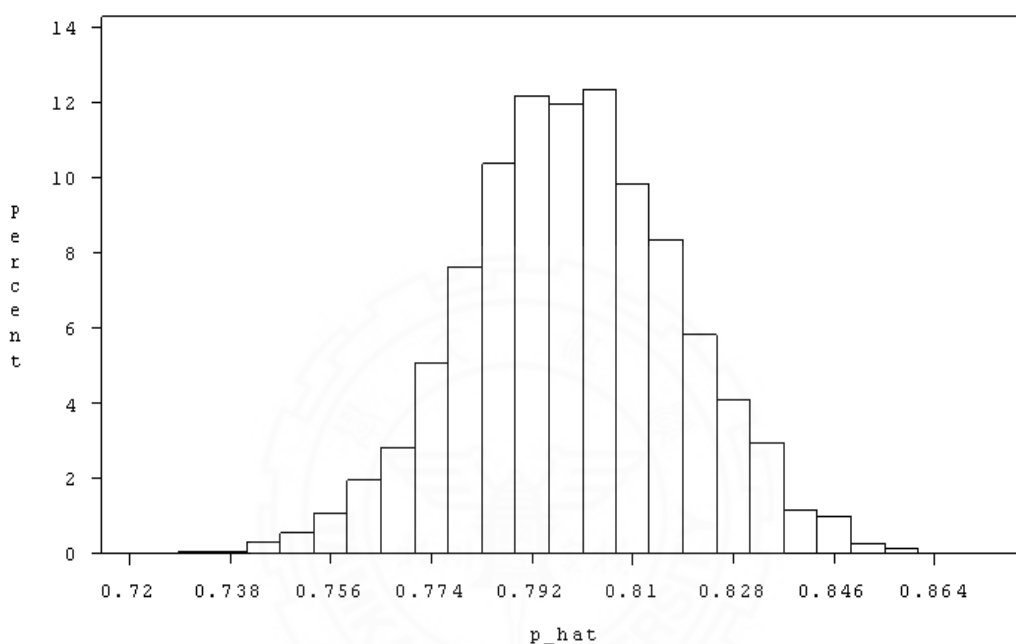


圖4.2: (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質1)

接下來探討累積風險的信賴區間。圖4.2到圖4.5分別為化學物質1到化學物質4的 \hat{p} 抽樣分配直方圖，若機率分配圖為對稱圖形時，在計算信賴區間則會使用加減1.96倍的標準差當作區間上下界，而該筆資料的 \hat{p} 抽樣分配可由圖4.2到圖4.5看出其並非對稱圖形，此時則考慮使用百分比信賴區間 (percentile confidence interval) 的方法來找尋上下界限，針對資料的左右兩端機率取 $\alpha/2$ 當作上下界，其使用拔靴法估計 \hat{p} 百分比信賴區間可表示為 $[\hat{p}^{*B}(\alpha/2), \hat{p}^{*B}(1 - \alpha/2)]$ 。

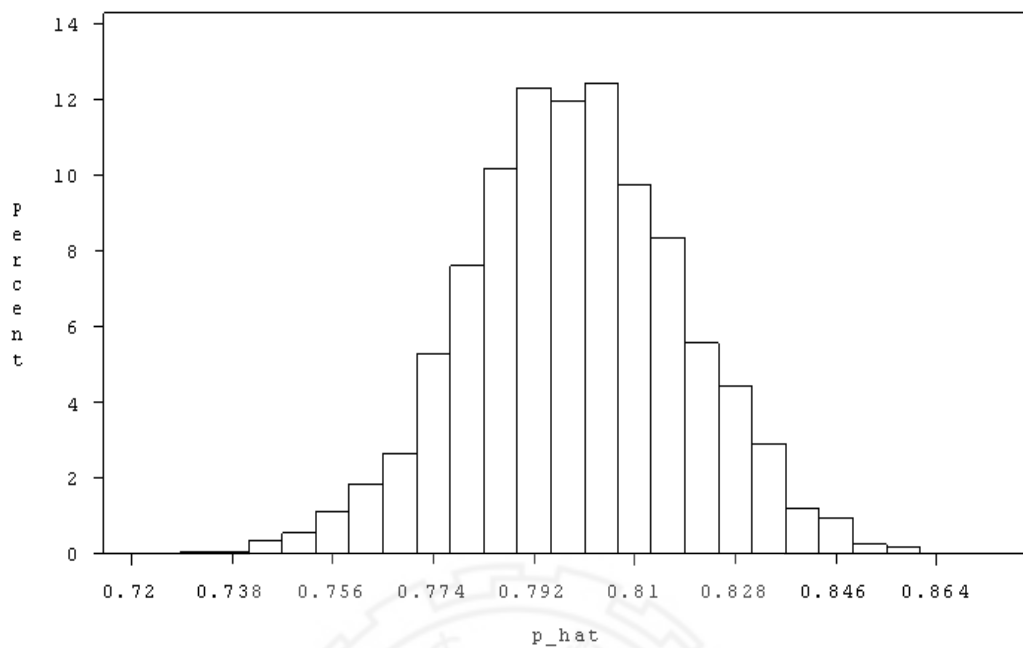


圖4.3: (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質2)

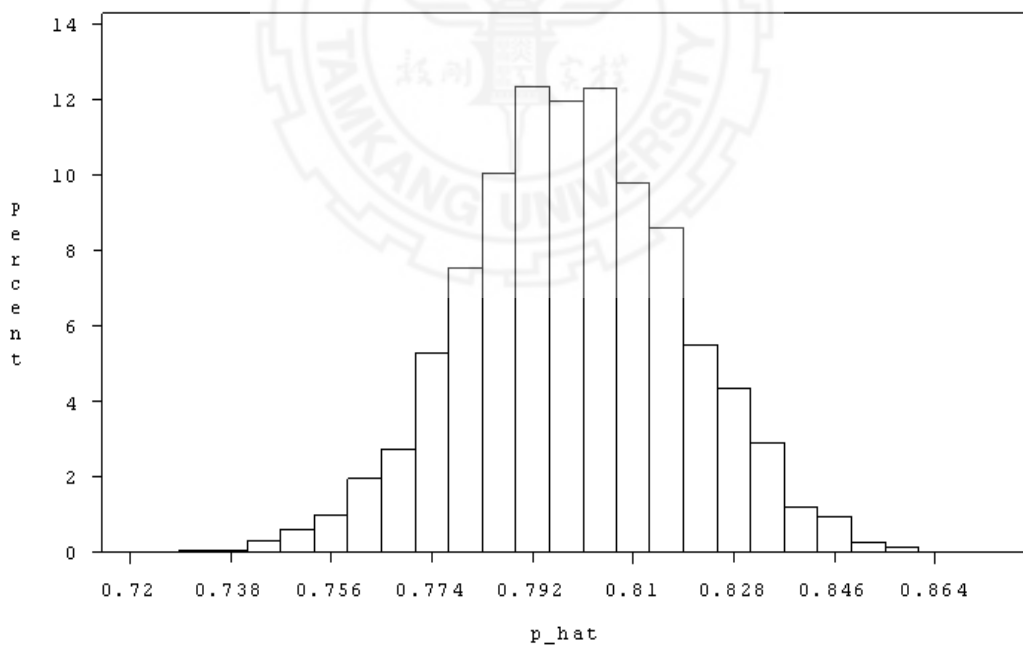


圖4.4: (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質3)

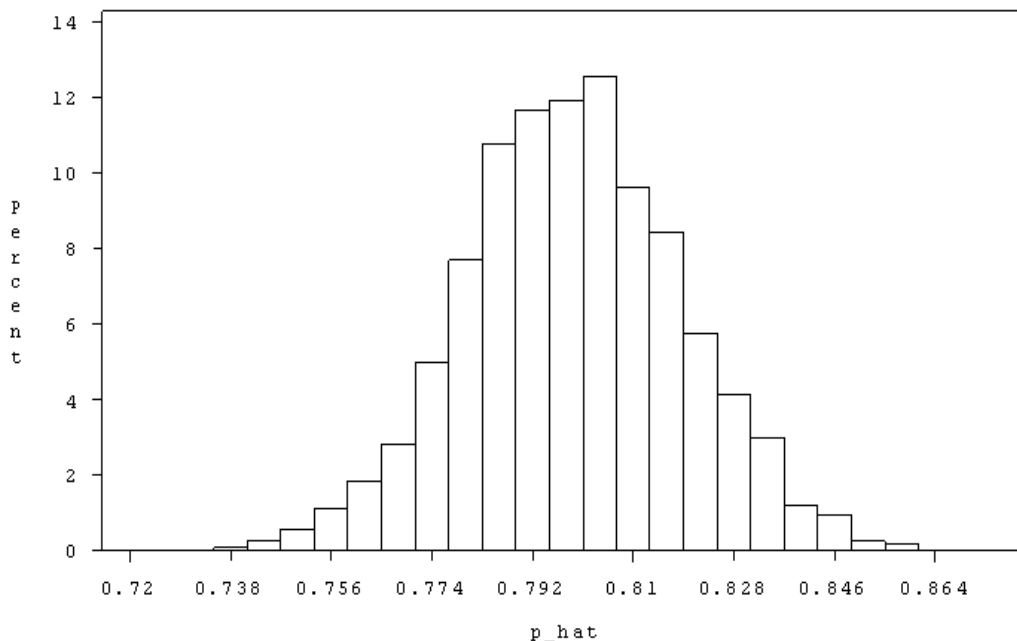


圖4.5: (範例一 constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質4)

表4.3: (範例一 constant RPF) 累積風險 (\hat{p}) 點估計與區間估計

s	\hat{p}	$sd(\hat{p})$	\hat{p} 2.5%	\hat{p} 97.5%
1	0.799	0.019	0.7606	0.8376
2	0.799	0.019	0.7602	0.8377
3	0.799	0.020	0.7604	0.8377
4	0.799	0.019	0.7607	0.8375

由表4.3可看出在不同指標化學物質下，其累積風險值皆為0.799。因為這四種化學物質具有相同毒物機制，因此其累積劑量值才會如此相近。

有了參數的估計值接著進行兩階段方法來估計累積風險評估下的有效劑量，表4.4為不同指標化學物質下反應比例10% 與0.1% 混合物有效劑量的點估計與上界估計值，針對上界估計值則列出兩種計算

方式。圖4.6 到圖4.13 為使用拔靴法所得混合物有效劑量之抽樣分配圖。由其可看出 ED_{10} 與 $ED_{0.1}$ 之抽樣分配並非對稱圖形，因此就本資料而言使用百分位信賴區間估計混合物有效劑量上界較適合。

表4.4: (範例一 constant RPF) 混合物有效劑量

	s	\hat{ED}	$sd(ED)$	$\hat{ED} + 1.96sd(ED)$	\hat{ED} 95%
ED_{10}	1	1.401	0.393	2.171	2.147
	2	1.098	0.289	1.665	1.631
	3	0.385	0.105	0.590	0.576
	4	4.125	1.090	6.262	6.167
$ED_{0.1}$	1	0.139	0.085	0.306	0.304
	2	0.109	0.064	0.235	0.232
	3	0.038	0.023	0.083	0.081
	4	0.410	0.243	0.885	0.872

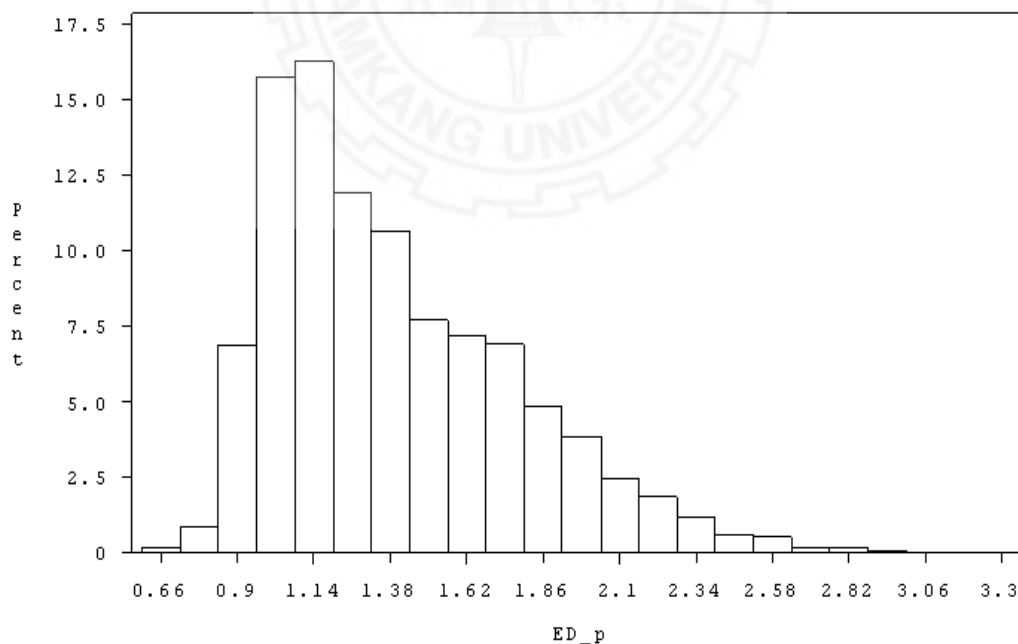


圖4.6: (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質1)

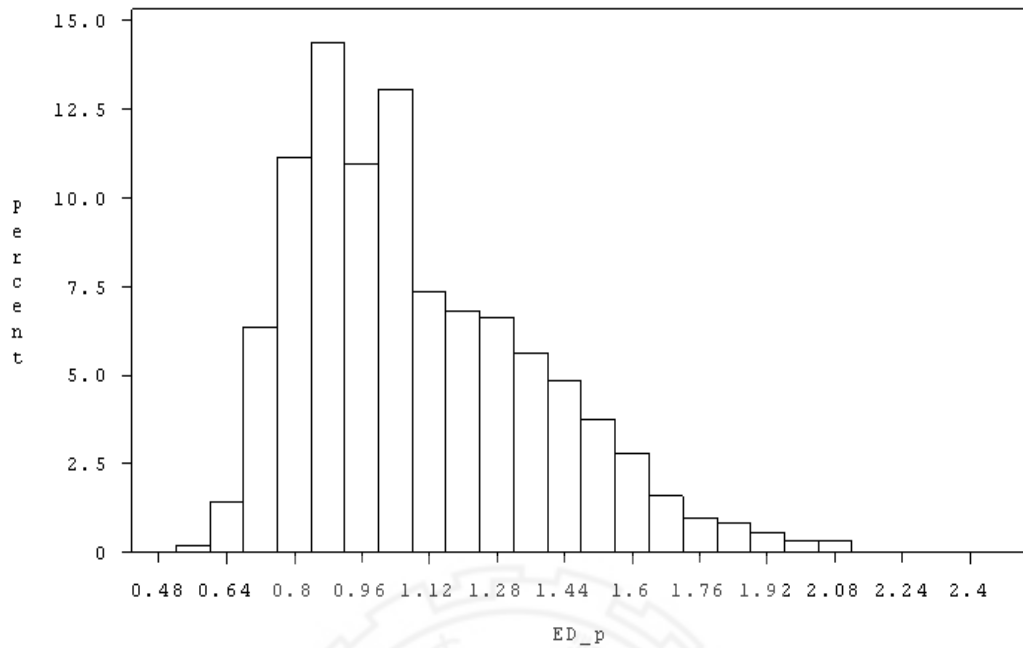


圖4.7: (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質2)

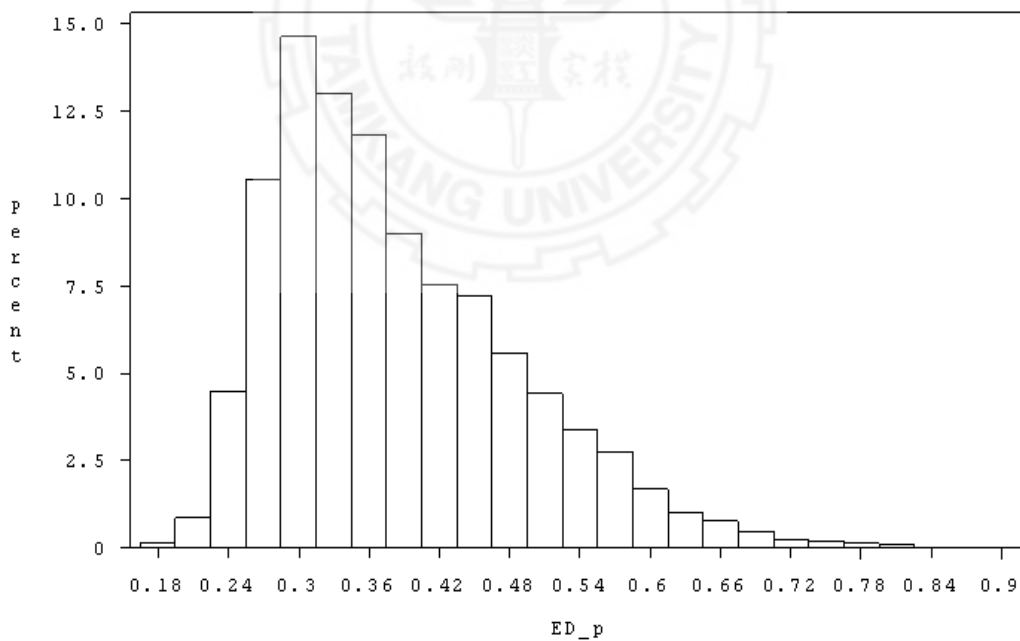


圖4.8: (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質3)

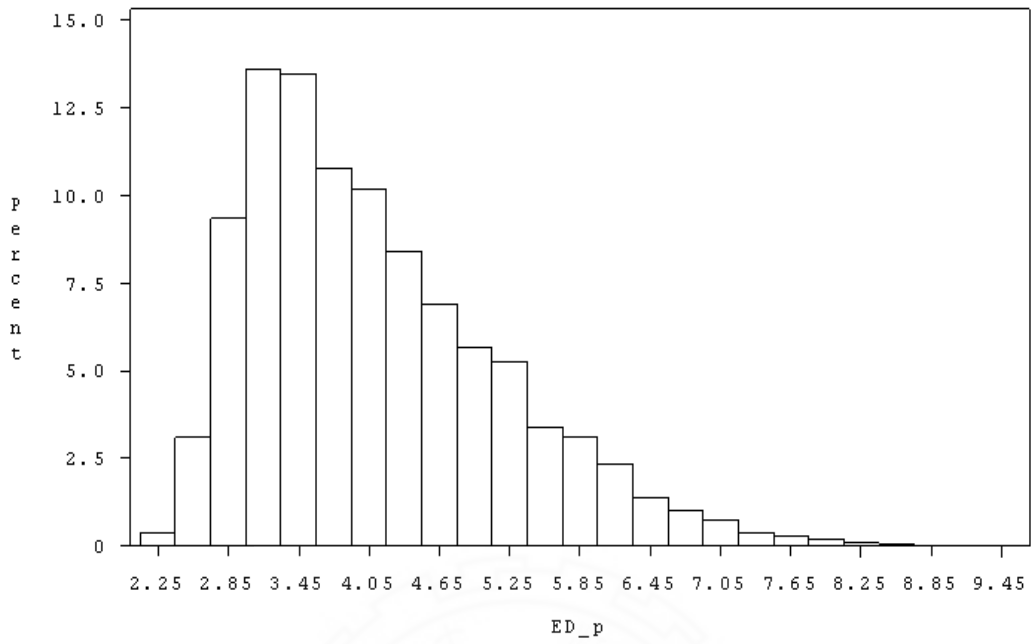


圖4.9: (範例一 constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質 4)

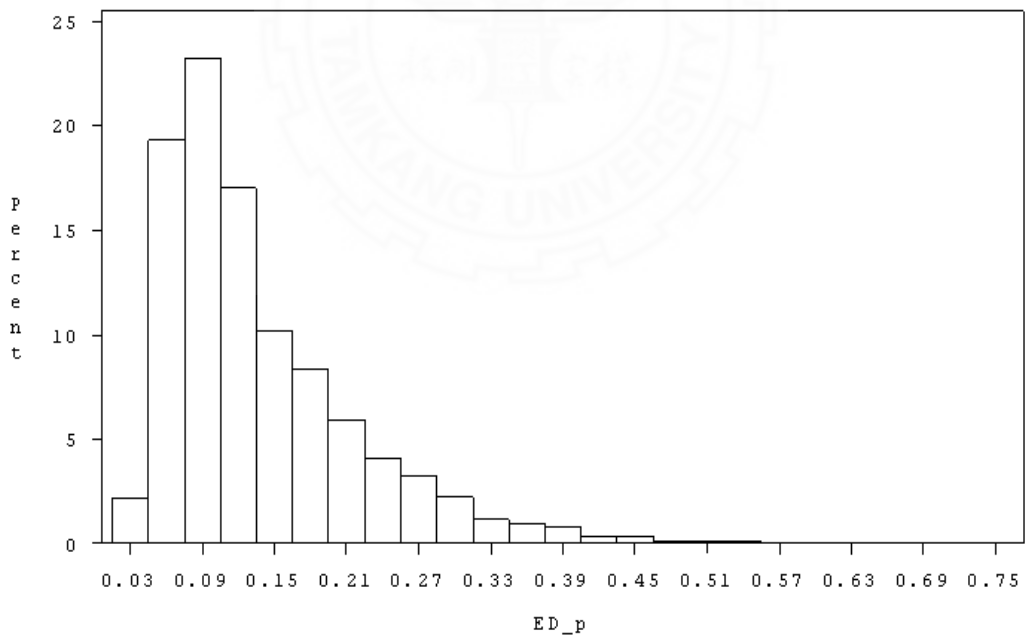


圖4.10: (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質 1)

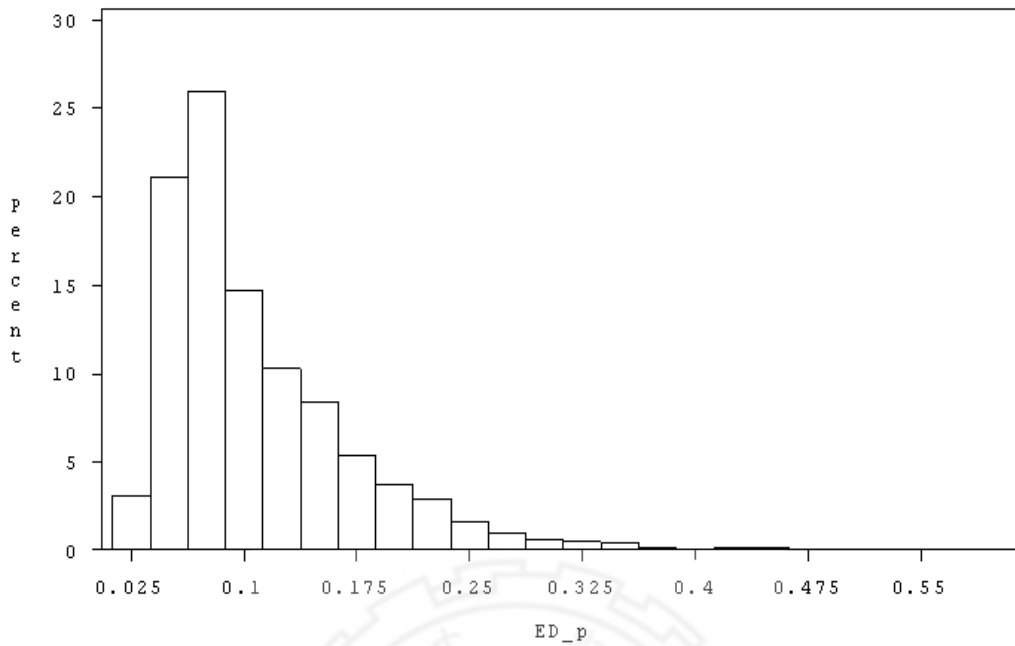


圖4.11: (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質 2)

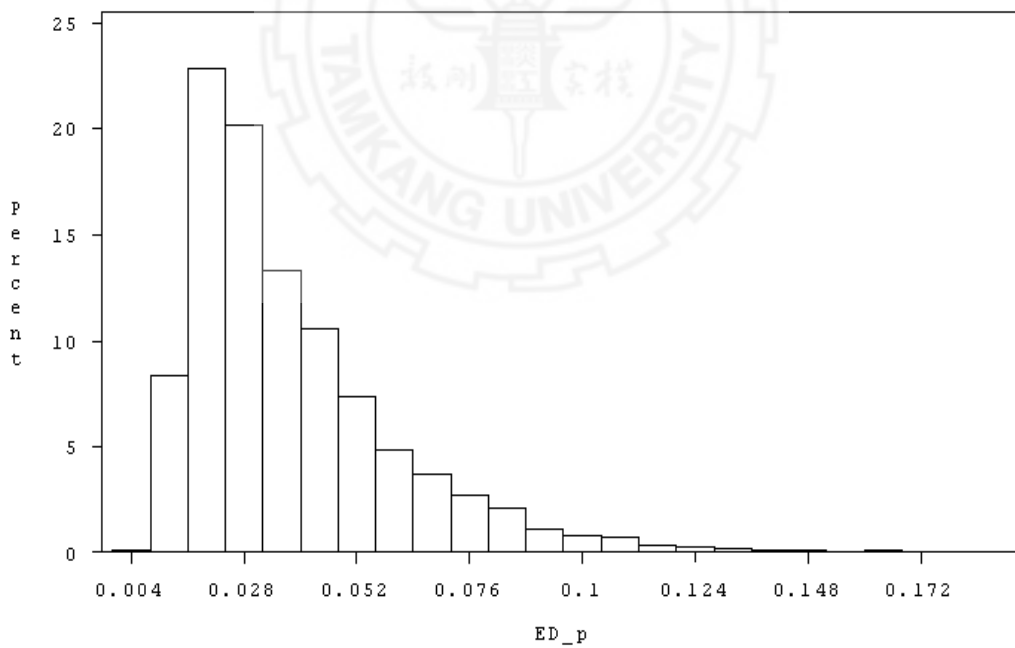


圖4.12: (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質 3)

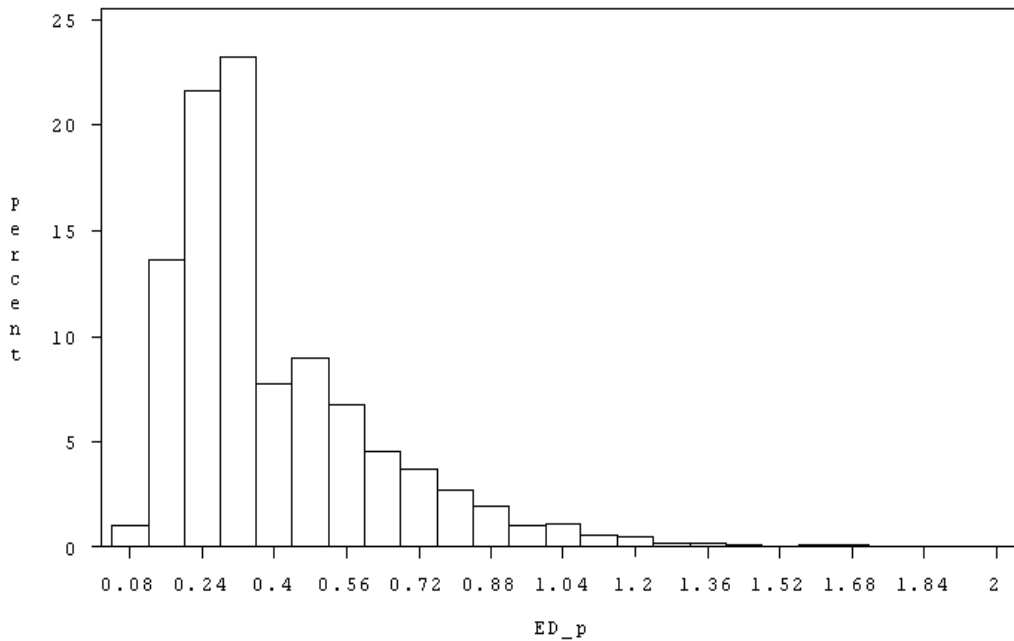


圖4.13: (範例一 constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質 4)

由表4.4可看出若是化學物質1為指標化學物時，在反應比例為10%下的有效劑量估計上界為 $ED_{10} = 2.147$ ，也就是說在累積風險中可最大容忍的混合劑量為2.147，如果超過這個劑量時則會對人體產生傷害。

表4.5: (範例一 constant RPF) 各別劑量上界

	d_1	d_2	d_3	d_4
ED_{10}	0.1928	0.5119	0.1403	1.4281
$ED_{0.1}$	0.0279	0.0659	0.0216	0.2053

表4.5為在給定有效劑量 ED_{10} 和 $ED_{0.1}$ 下其相對之各別劑量解。在反應比例為10%或0.1%下，根據表4.5，化學物質1到4不得超過其得之劑量值，換言之，當反應比例10% 其混合物效劑量為2.1471時，相對應之各別化學物質最大可容忍劑量為0.1928、0.5119、0.1403和

1.4281，因此針對具有相同毒物機制下 (且其 m 與 β 相同) 的累積風險劑量反應模式下，使用此法可得到混合物有效劑量和各別劑量上界估計值。

4.1.2 相對效應非固定模式 (Non-Constant RPF model)

在 Chen *et al.* (2001) 的文章中將化學物質 2 視為其斜率與其他不相同，因此可以表示為 $\{2\}, \{1,3,4\}$ ，換句話說此四種具有相同毒物機制的化學物質，斜率不完全相同，其資料型態為 m 相同但 β 不全相同時進行累積風險評估。

此時若以化學物質 2 為指標化學物質，而該情況下的累積風險劑量反應模式為：

$$P(d_1, d_2, d_3, d_4) = c + (1 - c) \times \frac{\exp(\alpha_2 + \beta_2 \log(d_2 + \rho_{21}d_1^w + \rho_{23}d_3^w + \rho_{24}d_4^w))}{1 + \exp(\alpha_2 + \beta_2 \log(d_2 + \rho_{21}d_1^w + \rho_{23}d_3^w + \rho_{24}d_4^w))}$$

若以化學物質 1 為指標化學物質，其累積風險劑量反應模式為：

$$P(d_1, d_2, d_3, d_4) = c + (1 - c) \times \frac{\exp(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_2 + \rho_{12}d_2^w + \rho_{13}d_3 + \rho_{14}d_4))}{1 + \exp(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_2 + \rho_{12}d_2^w + \rho_{13}d_3 + \rho_{14}d_4))}$$

由表 4.6 可知道在相同子集合內斜率會相同且斜率比 w 亦會相同，舉例來說在化學物質 2 和化學物質 1 (或 3、4) 的斜率比為 $w = 1.15 = 1/0.90$ 。另外若給定其 $d_1 = 1.50$ 、 $d_2 = 1.50$ 、 $d_3 = 0.75$ 、 $d_4 =$

表4.6: (範例一 Non-constant RPF) 針對不同斜率資料下使用拔靴法估計暴露在四種化學物質下聯合劑量反應模式參數 (標準差) 與有效劑量

s	\hat{c}	\hat{a}	$\hat{\beta}$	$\hat{\rho}_a$	$\hat{\rho}_b$	$\hat{\rho}_c$	\hat{w}	ED ₁₀	ED _{0.1}
1	0.06 (0.06)	-2.68 (0.57)	1.92 (0.26)	1.09 (0.31)	3.67 (0.41)	0.34 (0.03)	1.15 (0.22)	1.3329	0.1143
2	0.06 (0.06)	-2.57 (0.70)	2.20 (0.45)	0.95 (0.25)	2.94 (0.31)	0.38 (0.16)	0.90 (0.18)	1.2224	0.1433
3	0.06 (0.06)	-0.20 (0.25)	1.92 (0.25)	0.28 (0.03)	0.30 (0.09)	0.09 (0.01)	1.15 (0.22)	0.3663	0.0314
4	0.06 (0.06)	-4.76 (0.77)	1.92 (0.25)	2.98 (0.30)	3.24 (0.90)	10.8 (1.17)	1.15 (0.22)	3.9382	0.3376

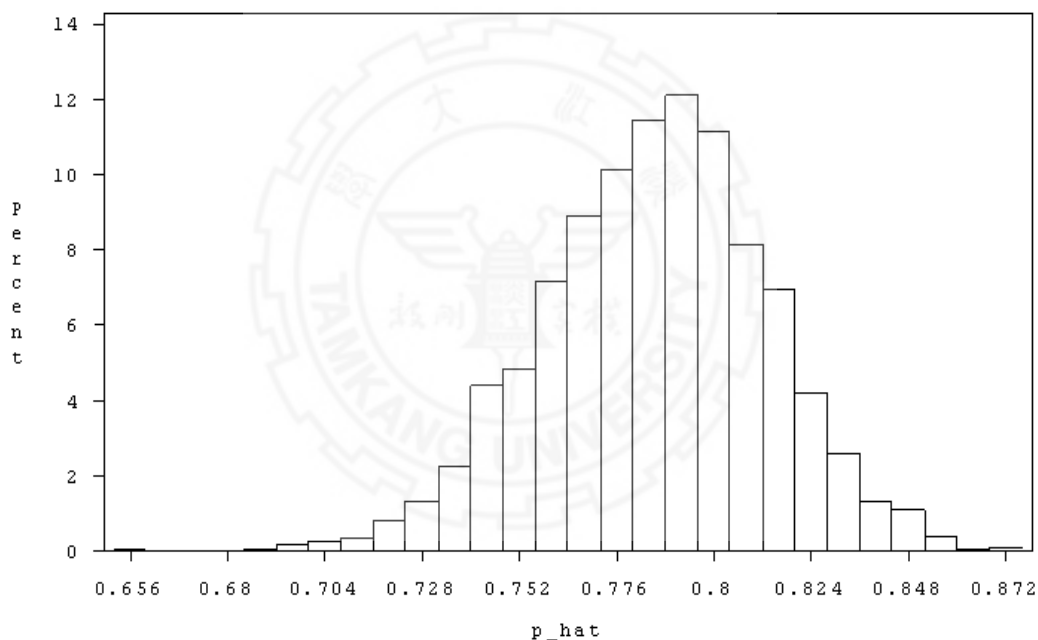


圖4.14: (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質1)

5.00 時，可獲得累積風險估計值 (\hat{p})，結果整理至表4.7。

圖4.14到圖4.17為累積風險的抽樣分配圖，由此可知 \hat{p} 的機率分配圖形並不是對稱情形，因此在計算 \hat{p} 時採用百分位數信賴區間進行上界的估計。

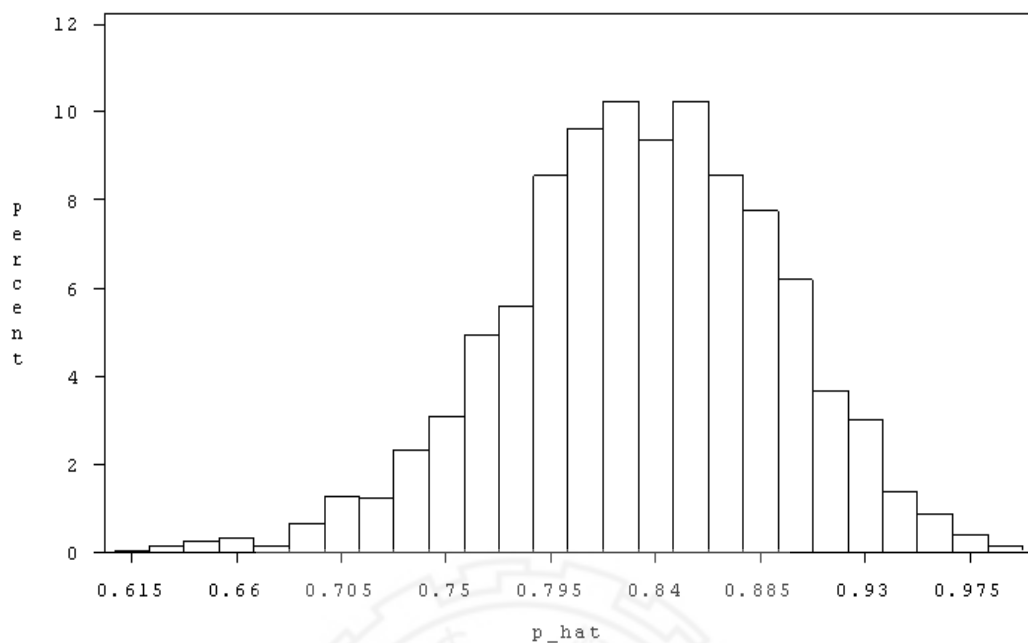


圖4.15: (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質2)

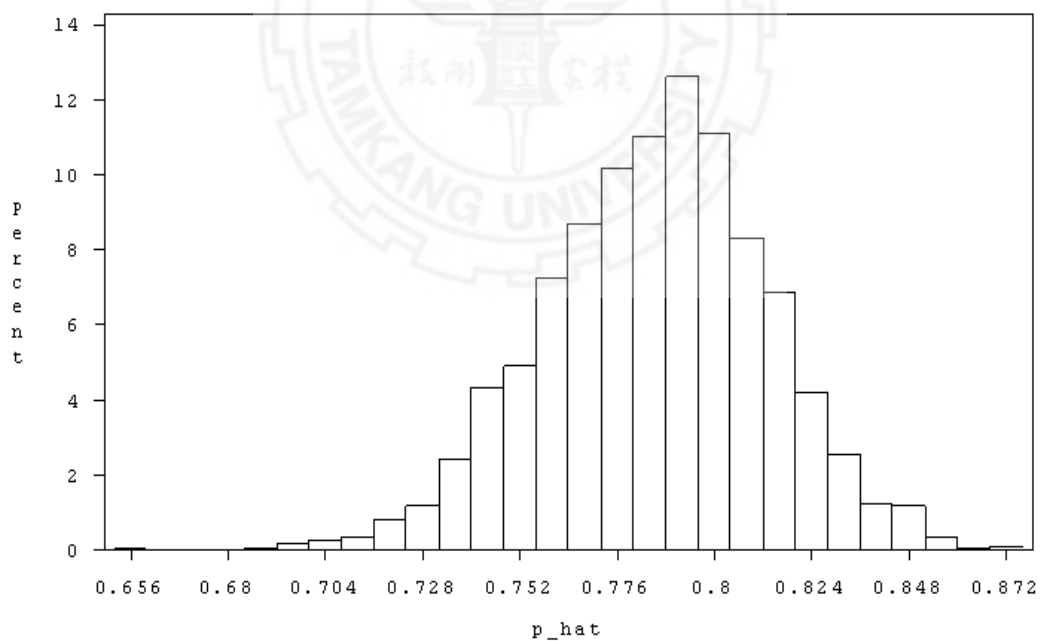


圖4.16: (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質3)

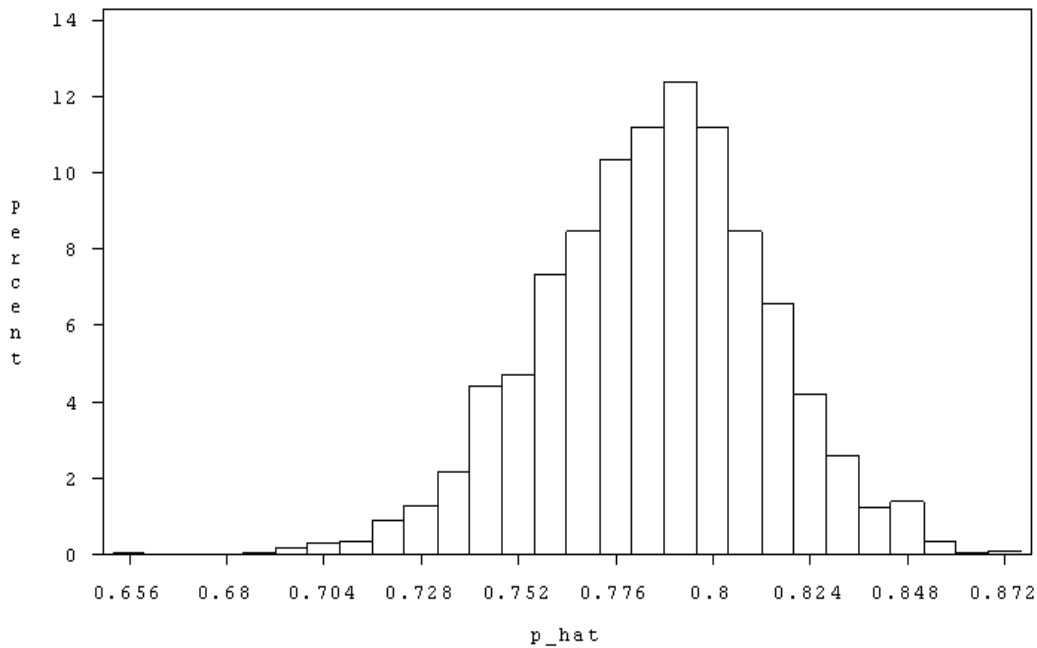


圖4.17: (範例一 Non-constant RPF) \hat{p} 的抽樣分配直方圖(化學物質4)

表4.7: (範例一 Non-constant RPF) 累積風險 (\hat{p}) 點估計與區間估計

s	\hat{p}	$sd(\hat{p})$	\hat{p} (2.5%)	\hat{p} (97.5%)
1	0.785	0.028	0.7292	0.8382
2	0.833	0.058	0.7101	0.9390
3	0.785	0.028	0.7292	0.8378
4	0.786	0.028	0.7288	0.8394

有了參數的估計下一步則可進行有效劑量及各別劑量最大可容忍範圍評估，也就是去估計其信賴上界。利用 ED 的機率分配圖來看其分配走勢，由圖4.18到圖4.25可發現其走勢多為偏態並非對稱圖形，因此在此使用百分位數信賴區間做為混合物有效劑量的上界估計值。

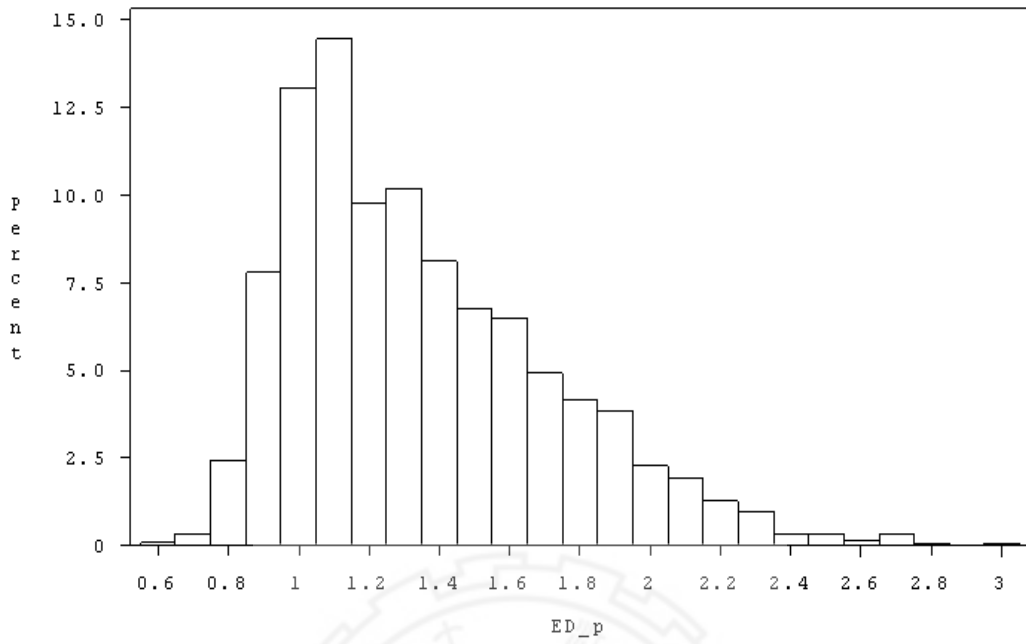


圖4.18: (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質 1)

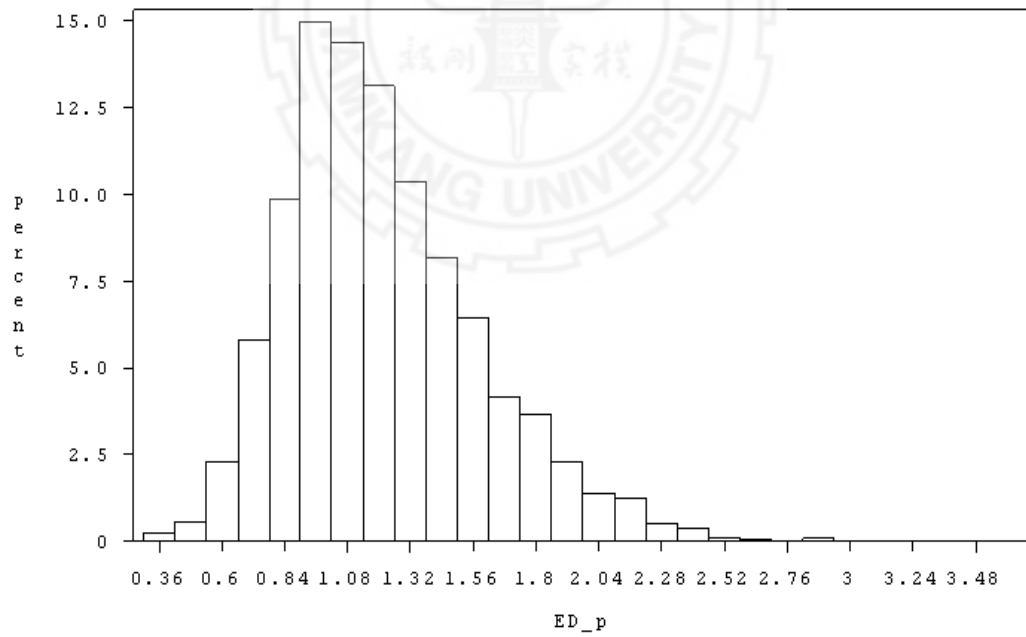


圖4.19: (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質 2)

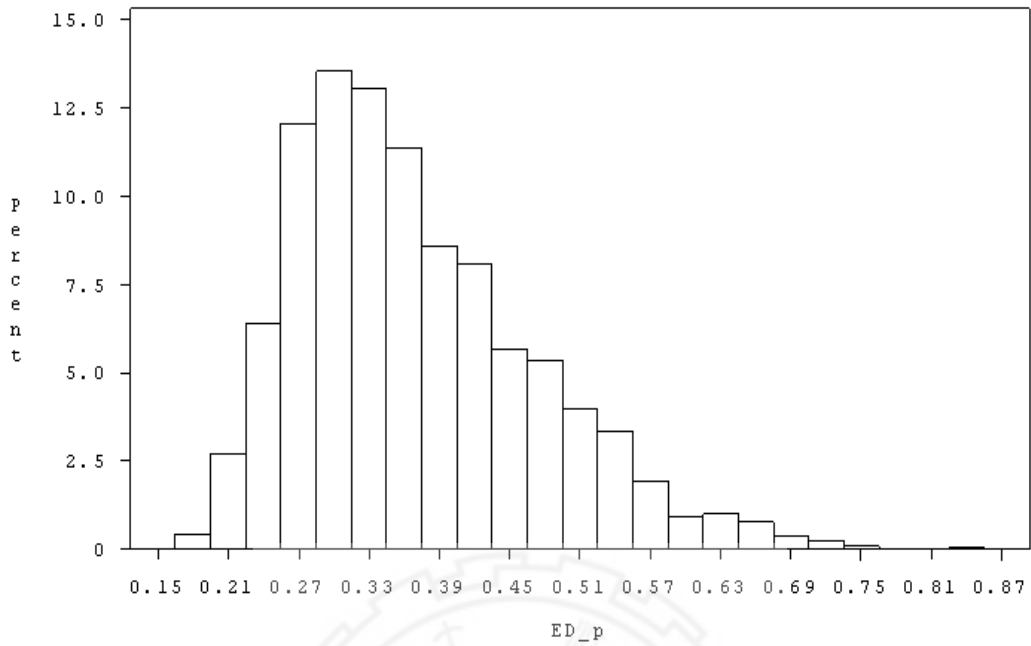


圖4.20: (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質3)

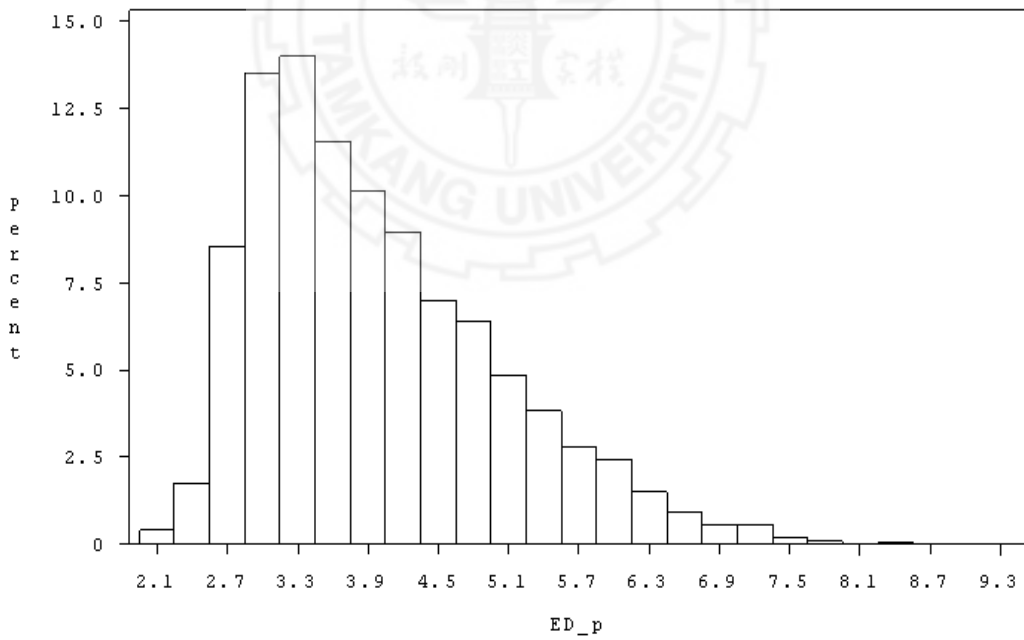


圖4.21: (範例一 Non-constant RPF) ED_{10} 的抽樣分配直方圖 (化學物質4)

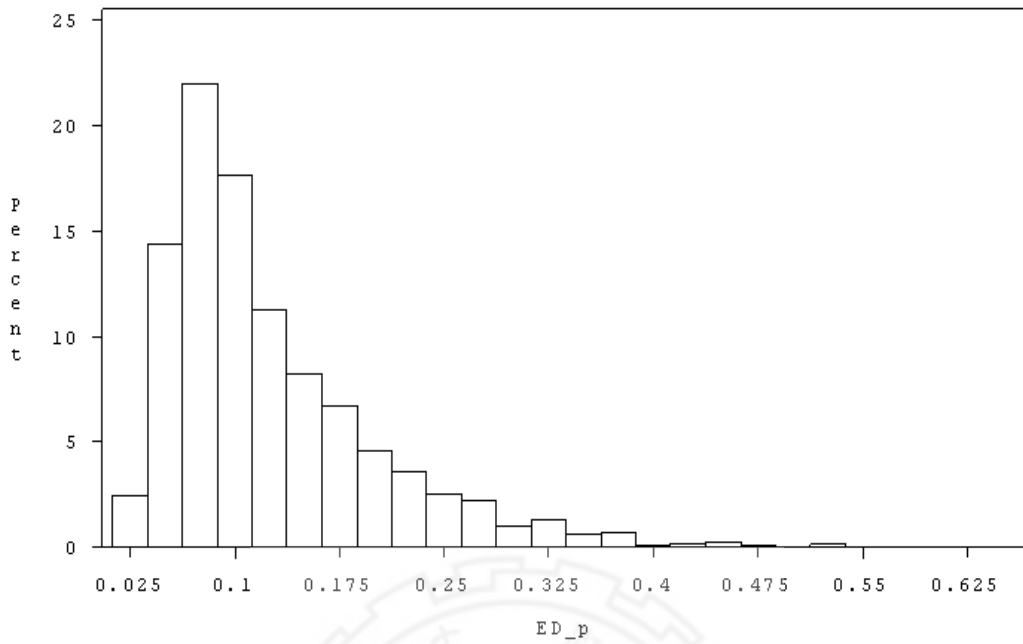


圖4.22: (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質 1)

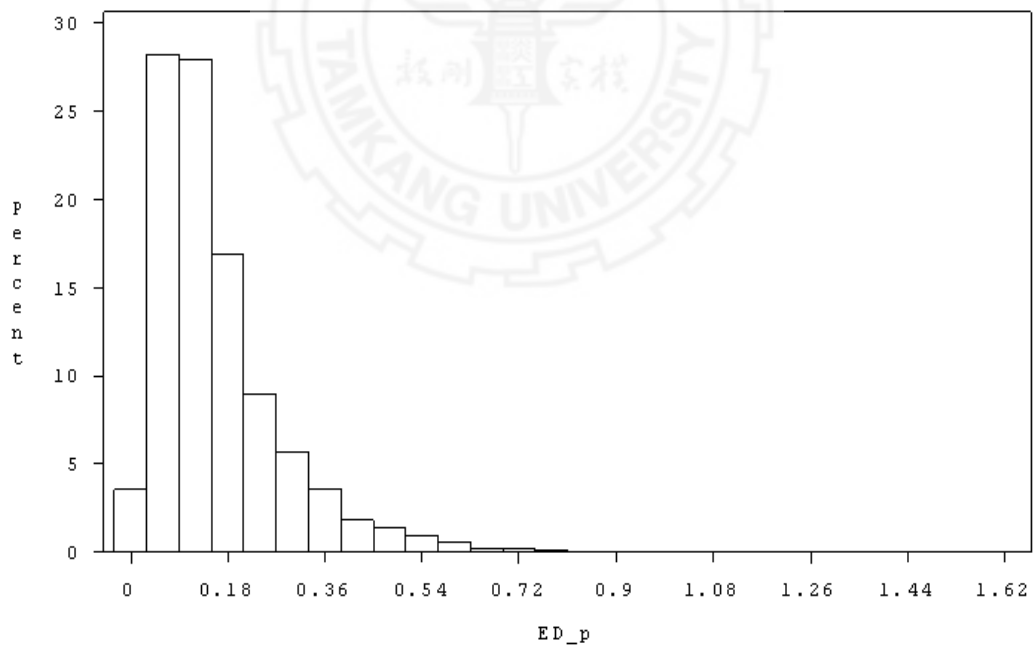


圖4.23: (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質 2)

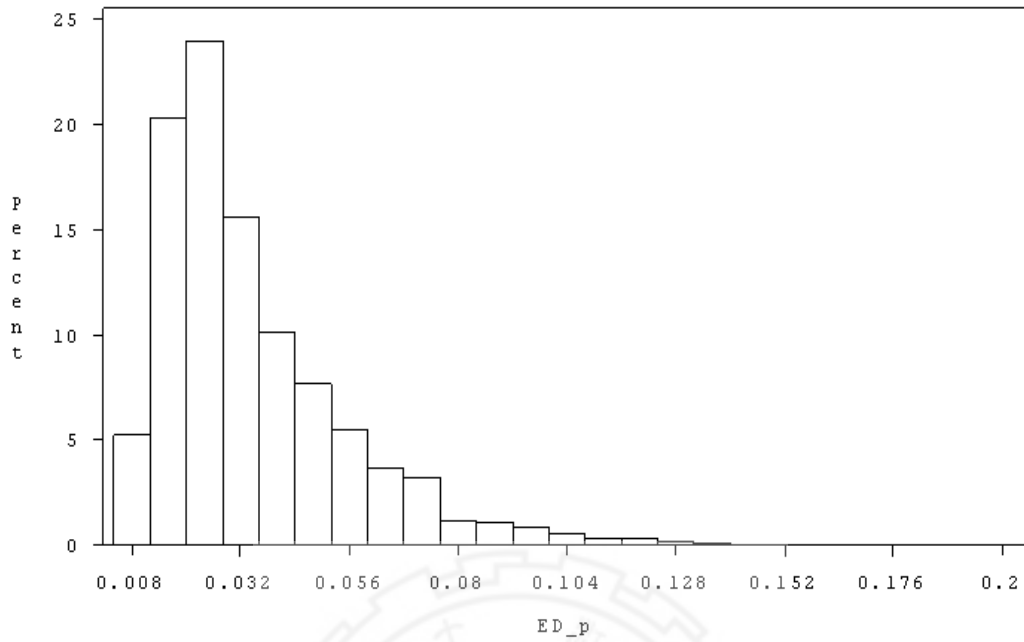


圖4.24: (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質3)

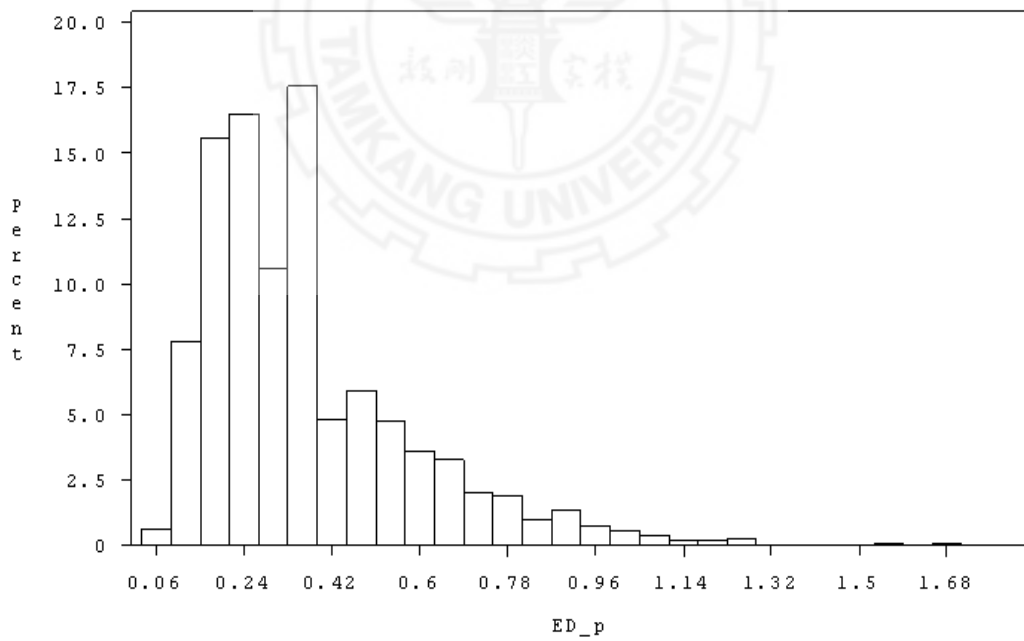


圖4.25: (範例一 Non-constant RPF) $ED_{0.1}$ 的抽樣分配直方圖 (化學物質4)

表4.8: (範例一 Non-constant RPF) 混合物有效劑量

	<i>s</i>	\hat{ED}	$sd(ED)$	$\hat{ED} + 1.96sd(ED)$	\hat{ED} 95%
ED ₁₀	1	1.351	0.377	2.090	2.052
	2	1.224	0.381	1.971	1.946
	3	0.370	0.102	0.570	0.559
	4	3.992	1.093	6.133	5.980
ED _{0.1}	1	0.125	0.077	0.276	0.273
	2	0.162	0.128	0.414	0.404
	3	0.034	0.021	0.076	0.075
	4	0.370	0.225	0.810	0.792

由表4.8可得到在不同反應比例下的混合物有效劑量之點估計與估計上界，若以化學物質 1 做為指標化學物質時，在反應比例為 10% 下混合物有效劑量上界 $ED_{10} = 2.052$ ，換言之，在累積風險中可最大容忍的混合劑量上限為 2.052。

表4.9: (範例一 Non-constant RPF) 針對不同斜率資料下各別劑量上界

	d_1	d_2	d_3	d_4
ED ₁₀	0.1919	0.7155	0.0961	1.1999
ED _{0.1}	0.2734	0.4044	0.0748	0.7916

表4.9為根據3.3節所提之方法，所得之各別劑量上界，換句話說若以化反應比例為 10% 的最大可容忍有效劑量為 2.052 時，其個別化學物質的最大可容忍劑量分別為 0.1919、0.7155、0.0961 和 1.1999，當各別劑量超過所估計的值時則可能會混合物有效劑量超過所給定的比例，因此會對人體產生傷害。

4.2 範例二

我們使用附錄中附表二的資料做為第二個例子的分析。由於目前文獻較少人探討累積風險的相關議題，因此在此例子使用的資料是由模擬生成而得。該筆資料有四種具有相同毒物機制的化學物質，其化學物質1、2和3是屬於相同形狀參數且斜率一樣，而化學物質4其形狀參數與前三者不相同。首先看到劑量與劑量反應關係圖（圖4.26）與各別劑量估計表（表4.10），可以明顯看出化學物質4的形狀與其他三者不相同。

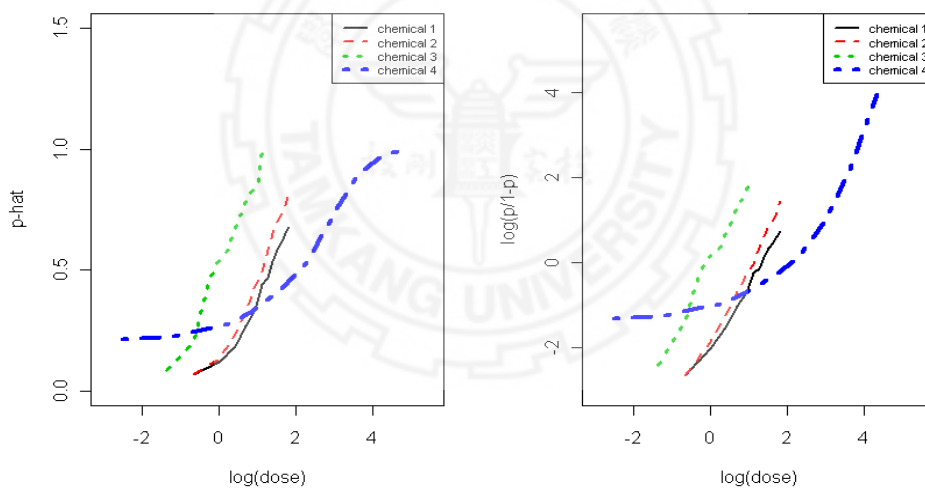


圖4.26: (範例二) 劑量與劑量反應關係圖

表4.10是各別劑量估計值，由表4.10可以看出化學物質的 $m_4 = 0.325$ 與其他三者化學物質 ($m_1 = m_2 = m_3 = 0.999$) 有所不同，由圖4.26亦可得知化學物質1、2和3斜率相同故本例題使用將資料分成兩組來探討，一組為形狀參數相同的化學物質1、2與3，另一組為

表4.10: (範例二) 使用拔靴法估計各別化學物質的劑量反應模式參數(標準差)及有效劑量

Chemical	1	2	3	4
\hat{c}	0.032 (0.100)	0.044 (0.040)	0.034 (0.112)	0.203 (0.035)
$\hat{\alpha}$	-2.289 (4.436)	-2.258 (0.082)	-0.161 (1.800)	-7.806 (2.842)
$\hat{\beta}$	1.686 (1.145)	2.009 (0.921)	2.007 (0.549)	2.322 (0.616)
\hat{m}	0.999 (2.174)	0.999 (1.658)	0.999 (1.371)	0.325 (0.175)
\hat{ED}_{10}	1.077	1.056	0.369	1.844
$\hat{ED}_{0.1}$	0.066	0.101	0.035	0.004

化學物質 4。由表4.10可得知化學物質 1、2與3的斜率相等，因此可以使用相對效力固定 (constant relative potency) 的方式進行估計。至於化學物質 4則使用 power-邏輯斯模式的觀念來估計，其可表示為：

$$P(d_4) = c + (1 - c) \left(\frac{\exp(\alpha + \beta \log d)}{1 + \exp(\alpha + \beta \log d)} \right)^m$$

表4.11: (範例二) 使用拔靴法估計暴露在四種華穴物質下聯合計兩反應模式參數(變異數)

chemical	1	2	3	4
\hat{c}	0.06 (0.03)	0.06 (0.03)	0.06 (0.03)	\hat{c} 0.20 (0.04)
$\hat{\alpha}$	-2.85 (0.29)	-2.36 (0.26)	-0.19 (0.14)	$\hat{\alpha}$ -10.40 (11.94)
$\hat{\beta}$	2.07 (0.16)	2.07 (0.16)	2.07 (0.16)	$\hat{\beta}$ 2.99 (2.88)
$\hat{\rho}_a$	1.27 (0.08)	0.79 (0.05)	0.28 (0.02)	\hat{m} 0.54 (3.03)
$\hat{\rho}_b$	3.64 (0.23)	2.87 (0.18)	0.35 (0.02)	

表4.11中化學物質1、2和3所得到的參數意思為暴露在三種化學物質下聯合劑量反應模式中的參數估計，而化學物質4則是進行 power-邏輯斯各別劑量反應模式中的參數估計。

有了各別劑量反應模式估計值後，下一步去進行混合物的累積風險評估。由表4.11可得到其聯合劑量反應模式的估計，首先看到在指標化學物分別為化學物質1、2和3時，其三者的斜率 β 和形狀參數 m 值為差不多的，但若在指標化學物質4時，其值皆與他們不相同，亦符合一開始的資料假設，因此可以知道此四種化學物質是屬於 $\beta_1 = \beta_2 = \beta_3 = \beta \neq \beta_4$ 且 $m_1 = m_2 = m_3 = m \neq m_4$ 。

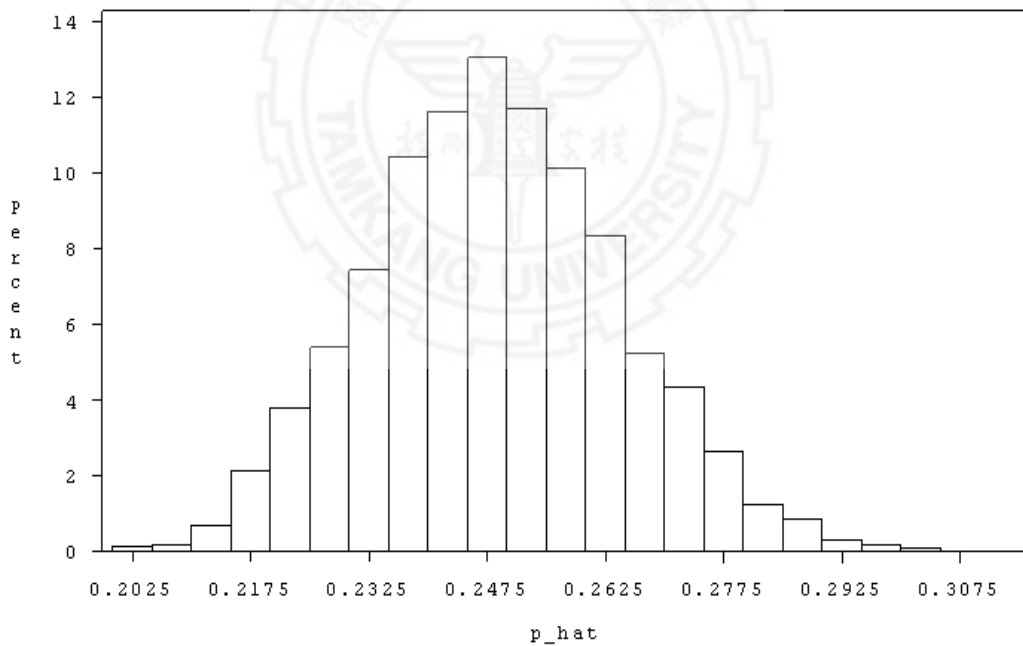


圖4.27: (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質1)

由 \hat{p} 抽樣分配直方圖可知其分配並非對稱，因此在計算其上界使用百分位數信賴區間。

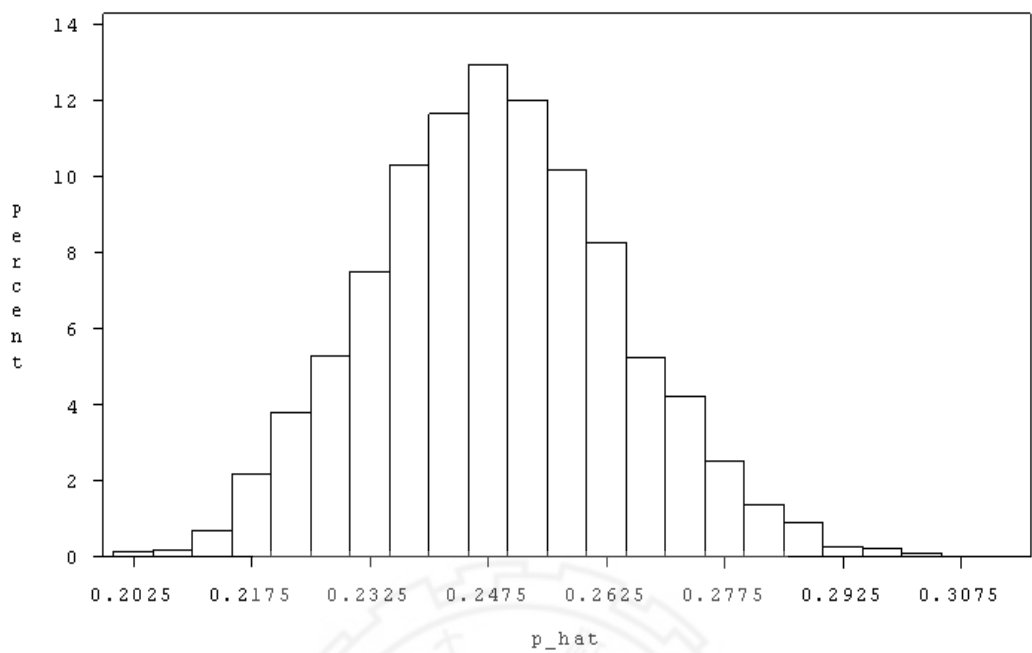


圖4.28: (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質2)

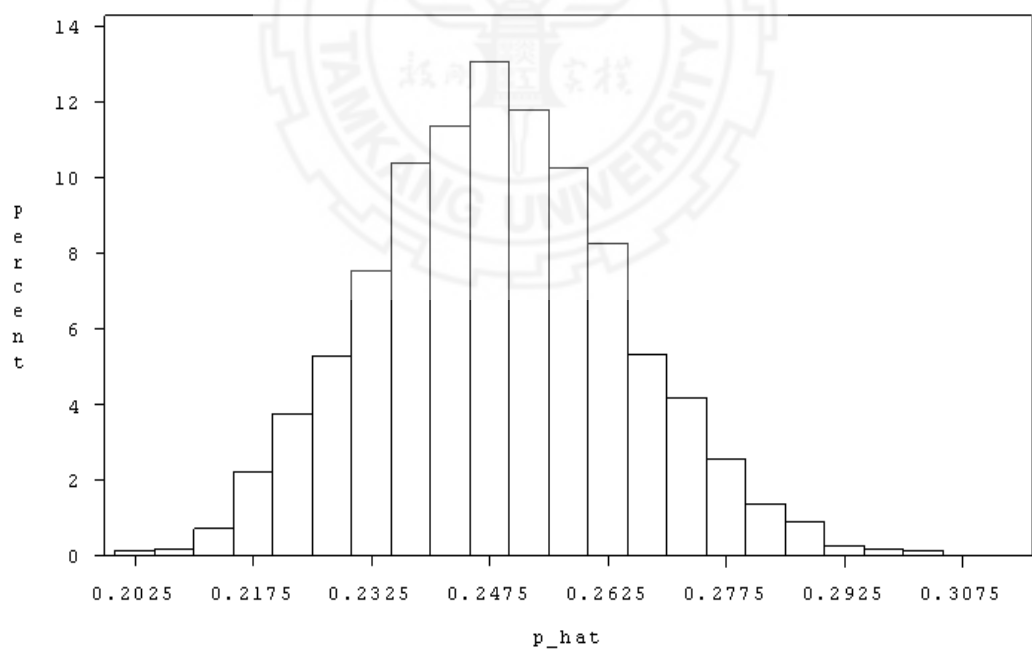


圖4.29: (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質3)

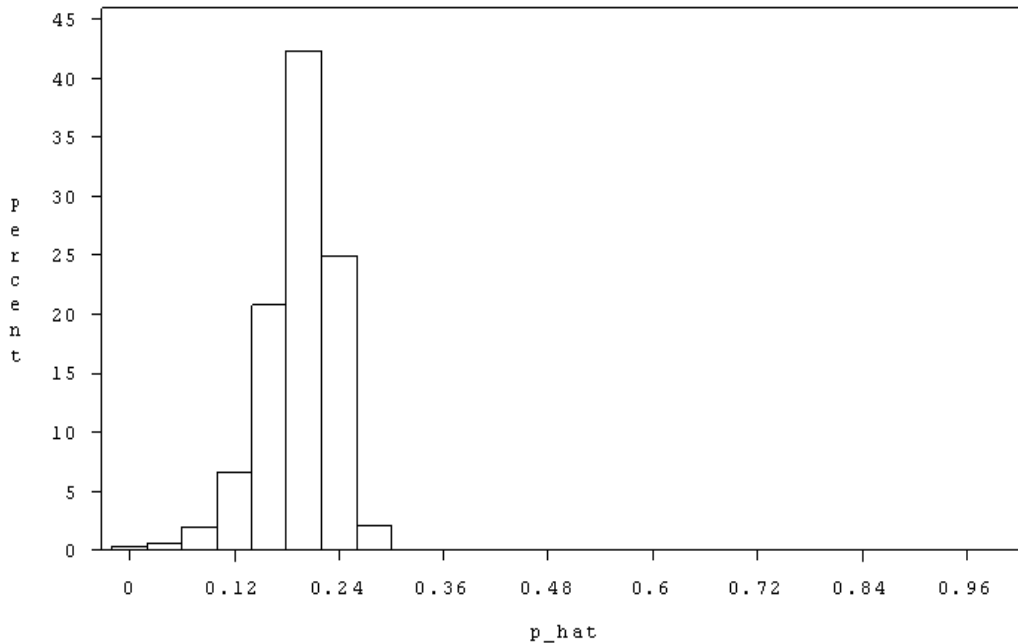


圖4.30: (範例二) \hat{p} 抽樣分配直方圖(化學物質4)

表4.12: (範例二) 累積風險(\hat{p}) 點估計與區間估計

s	\hat{p}	$sd(\hat{p})$	\hat{p} (2.5)%	\hat{p} (97.5)%
1	0.249	0.016	0.2185	0.2806
2	0.249	0.016	0.2186	0.2808
3	0.249	0.016	0.2186	0.2809
4	0.195	0.048	0.0949	0.2595

看到表4.12中前三列為混合物聯合暴露時所產生的累積風險，若今給定 $d_1 = 0.50$ 、 $d_2 = 0.50$ 以及 $d_3 = 0.25$ 下可以計算出前三種化學物質之混合物聯合暴露時所產生的累積風險為0.249。而最後一列則為化學物質4所得到的各別風險值。在毒理學中有一種計算累積風險的方法，其為將兩組形狀參數不一樣的資料分開估計，之後再將其風險值相加做為一累積風險，在本例子中將資料分為兩組形狀參數不同，因此混合物聯合暴露時所產生的累積風險為 $0.249+0.195=0.444$ 。

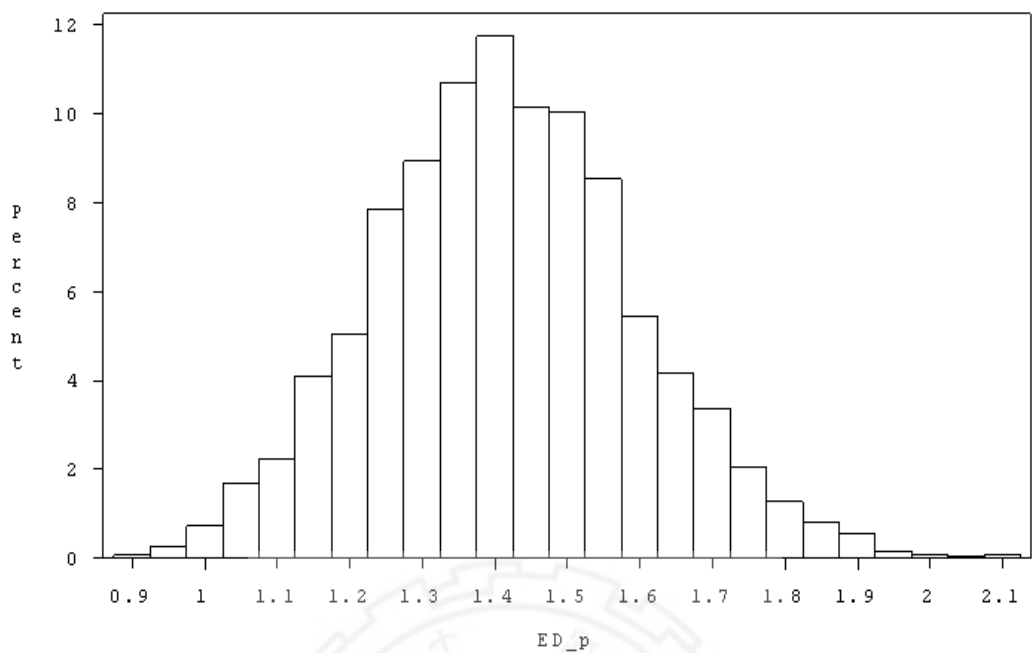


圖4.31: (範例二) ED₁₀抽樣分配直方圖 (化學物質1)

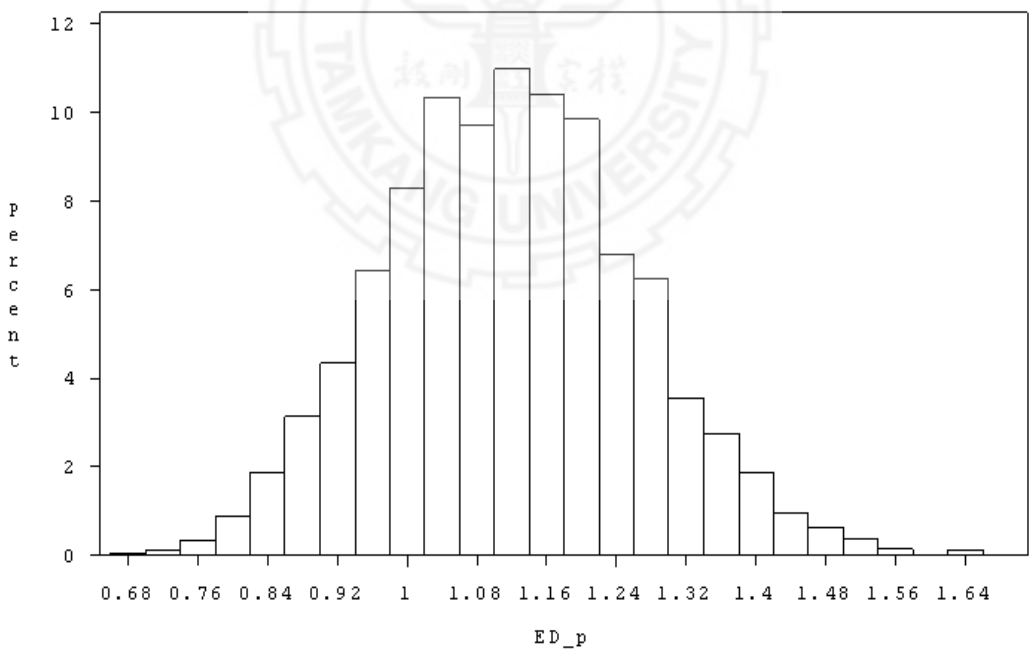


圖4.32: (範例二) ED₁₀抽樣分配直方圖 (化學物質2)

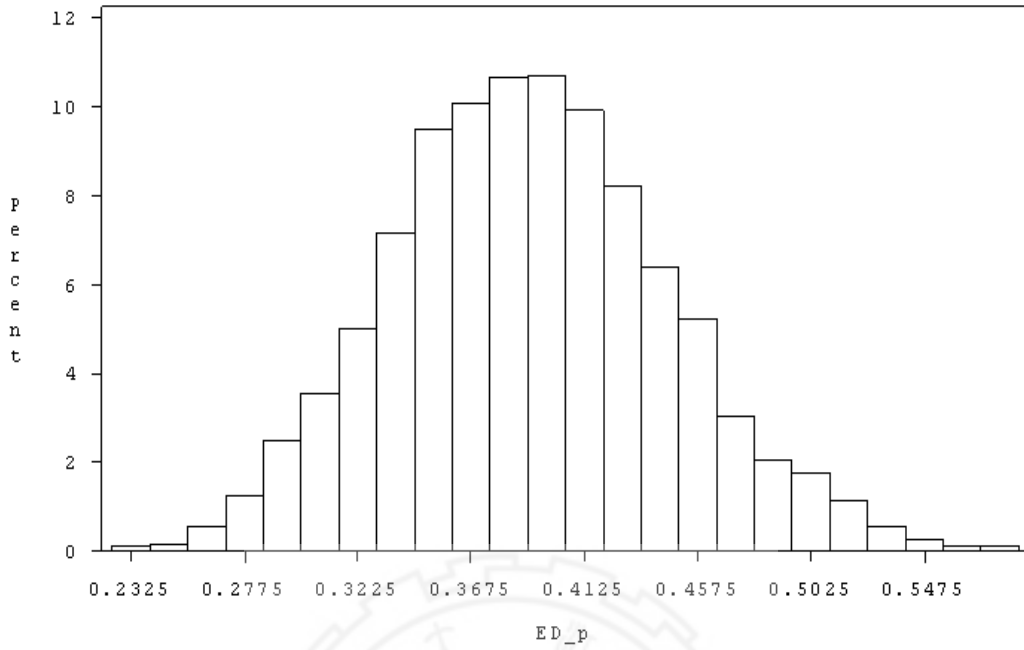


圖4.33: (範例二) ED₁₀抽樣分配直方圖 (化學物質3)

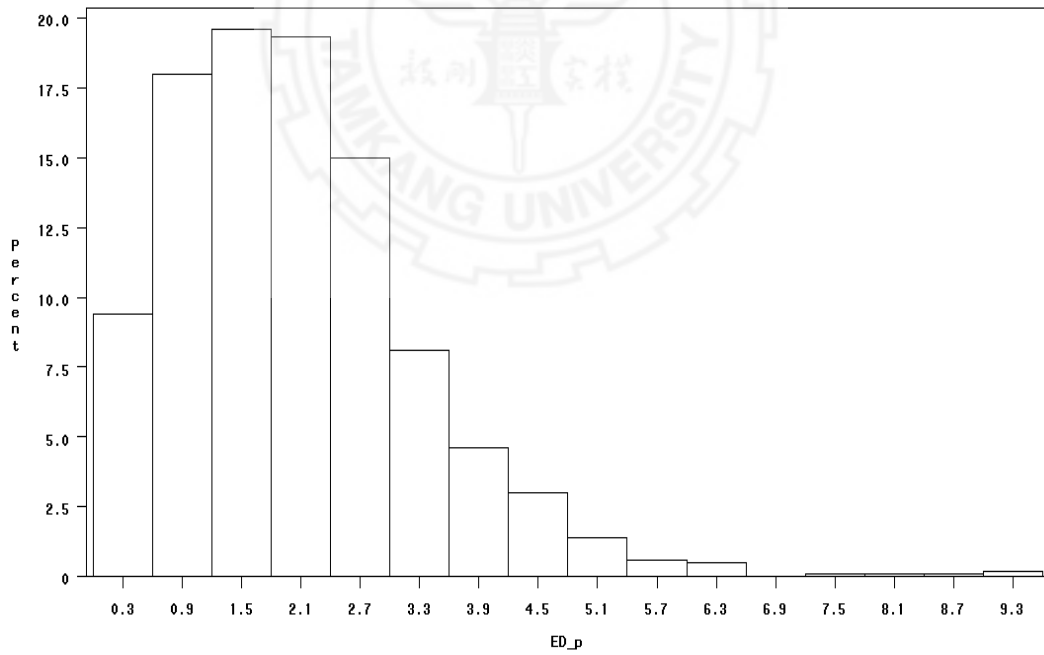


圖4.34: (範例二) ED₁₀抽樣分配直方圖 (化學物質4)

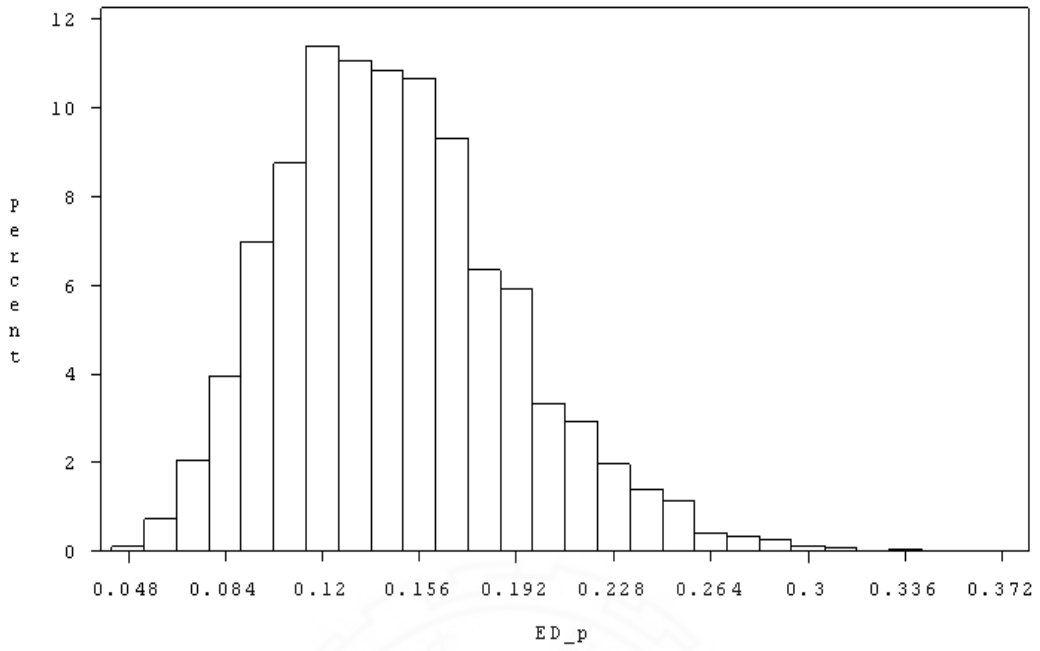


圖4.35: (範例二) $ED_{0.1}$ 抽樣分配直方圖 (化學物質1)

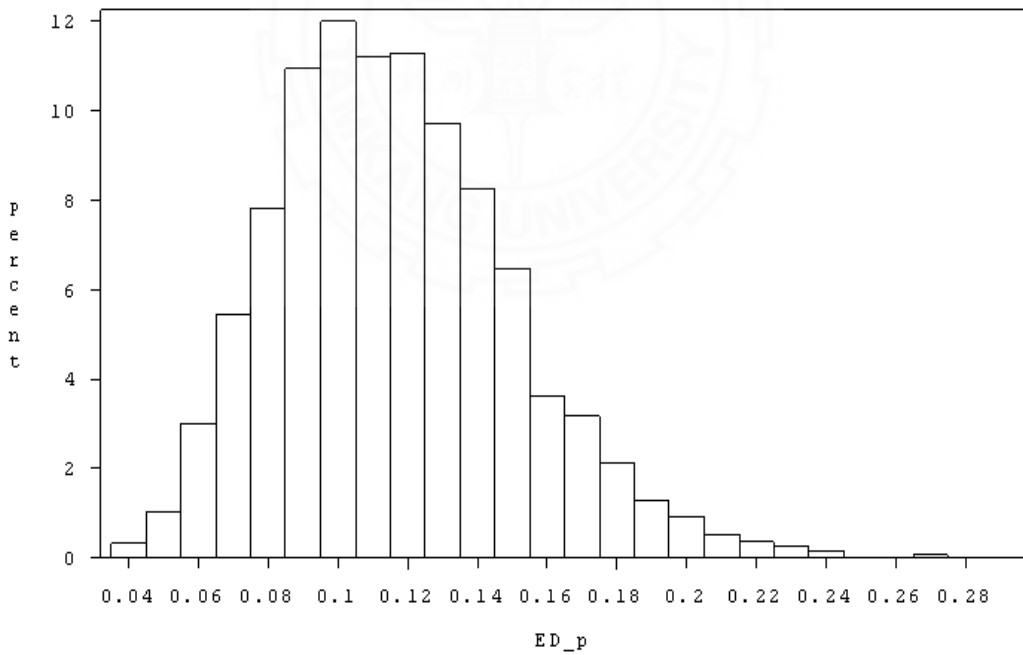


圖4.36: (範例二) $ED_{0.1}$ 抽樣分配直方圖 (化學物質2)

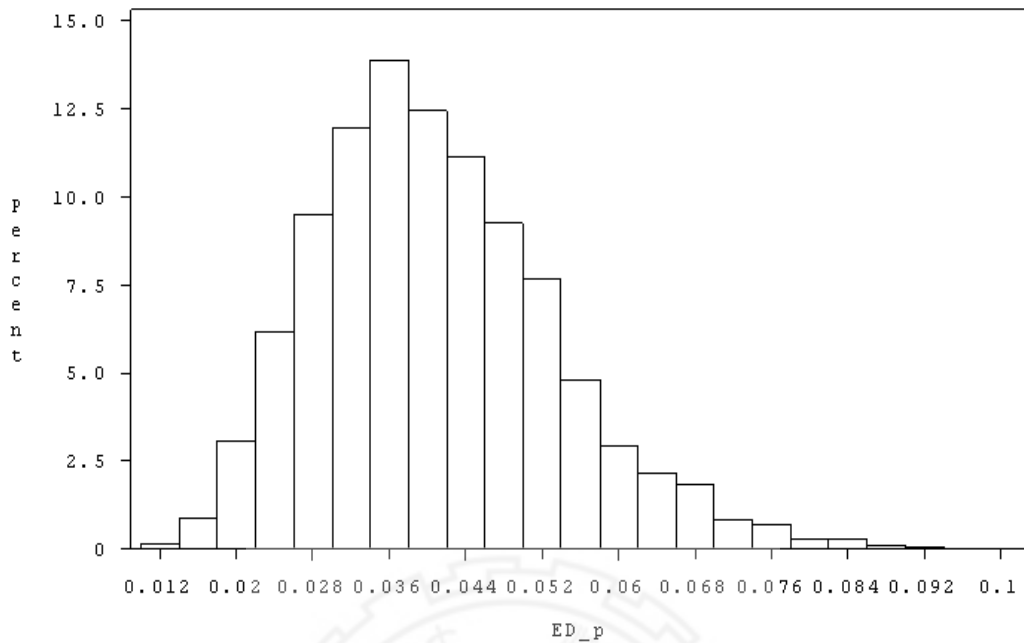


圖4.37: (範例二) ED_{0.1}抽樣分配直方圖 (化學物質3)

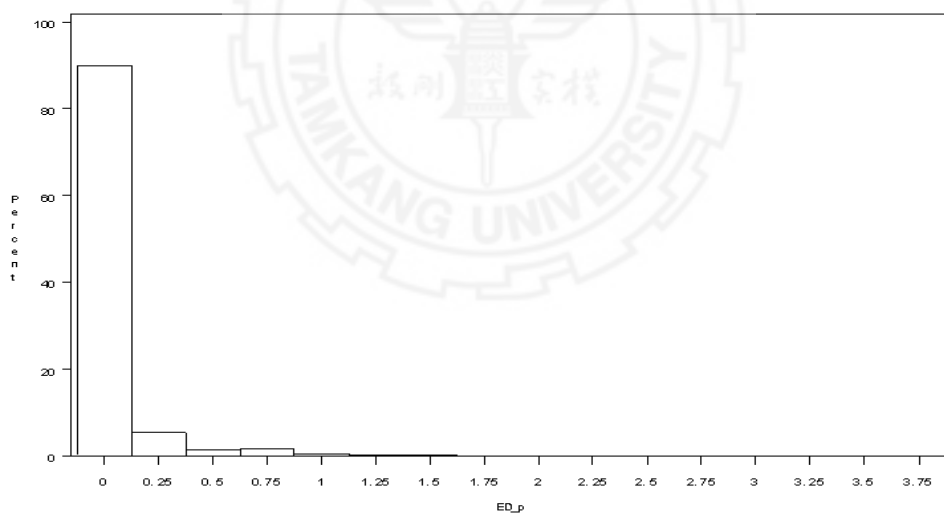


圖4.38: (範例二) ED_{0.1}抽樣分配直方圖 (化學物質4)

表4.13為混合物有效劑量估計，其有興趣的是其信賴上限的部分，接著使用兩階段的方法估計各別最佳劑量，我們利用有效劑量的信賴上限求解各別劑量值，因為本例子將其資料分為兩組，第二組的部分

只有化學物質4，因此不需再去進行各別劑量的求解，在此利用前三種化學物質來進行各別劑量的找尋。

表4.13: (範例二) 混合物有效劑量

	s	\hat{ED}	$sd(ED)$	$\hat{ED} + 1.96sd(ED)$	\hat{ED} 95%
ED ₁₀	1	1.42	0.18	1.773	1.73
	2	1.12	0.14	1.394	1.36
	3	0.39	0.05	0.488	0.49
	4	2.06	1.26	4.530	4.34
ED _{0.1}	1	0.15	0.04	0.228	0.23
	2	0.12	0.03	0.179	0.18
	3	0.04	0.01	0.060	0.06
	4	0.07	0.29	0.638	0.36

表4.14: (範例二) 各別劑量上界

	d_1	d_2	d_3
ED ₁₀	0.4085	0.3212	0.1394
ED _{0.1}	0.0372	0.0100	0.0245

表4.14可以得知在不同反應比例下其各別劑量的最大可容忍劑量分別為0.4085、0.3212與0.1394。本例子所裡用的方式是將形狀參數不同的分組，第一組以相對效力固定時進行估計，而第二組只有一筆化學物質4，其估計的方式為 power-邏輯斯模式來進行估計。依照形狀參數來區分組別為毒理學中較簡易的一種計算累積風險的方式，只需將不同組的劑量加總即為累積劑量，但其仍有一些問題存在於此，像是無法保證其累積劑量相加後的值不會大於1，因此在後續研究中則可繼續探討。

第 5 章 結論與討論

5.1 結論

針對本篇研究所提出來的三大目的：累積風險的評估以及兩階段的方法估計混合物有效劑量和各別劑量最大可容忍劑量值，利用所提出的擴展劑量反應模式可達成其目的。

在二元反應資料的劑量反應模式，目前文獻中並沒有一套完整的評估動作，因此本篇研究提出一套完整的累積風險評估。首先使用邏輯斯模式結合劑量加法的觀念提出一擴展的劑量反應模式，用此擴展的模式先進行單一化學物質的劑量反應估計，並找出單一化學物質的有效劑量；接著進行聯合劑量反應模式的估計，由此可看出化學物質間反應曲線的型狀參數 m_i 與斜率 β_i 使否相同，並進行累積風險 p 的估計與抽樣分配的討論，藉此估計其信賴區間。接著進行兩階段方法的劑量估計，首先是混合物有效劑量的估計及其最大可容忍上限估計，再利用有效劑量去估毒理學中有興趣的最大可容忍各別劑量。其針對二元反應的劑量反應評估整套流程如圖5.1所示。

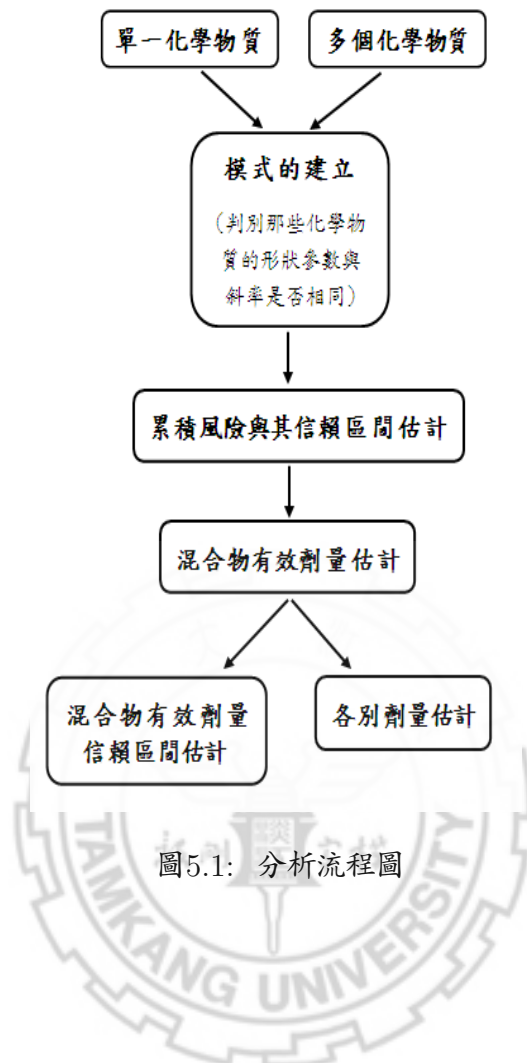


圖5.1: 分析流程圖

5.2 討論與未來研究

- (1) 針對本篇研究仍有一些地方能夠進行後續的討論。首先是本篇研究使用拔靴法來進行混合物有效劑量的估計，但除了拔靴法外仍可使用 LR 檢定 (Likelihood Ratio test) 進行估計。
- (2) 本研究所提出來的擴展劑量反應模式，因為目前文獻中沒有人針對這種模型進行探討，因此在資料分析中未能有較多的資料來測試該模式是否適合，針對這個部分在未來研究方向則可考慮利用模擬的方式來測試該模型。
- (3) 本研究所提出的劑量反應模式為一個較複雜的模式，在毒理學中有比較簡單且直接的方式去進行風險估計，及將反應曲線中形狀參數類似的化學物質一起探討，另外形狀參數不相同的化學物質則分開討論，再分別計算這兩組的風險值，之後將兩風險值相加做為混合物的累積風險，但此時會遇到一個問題，那就是不能保證兩個風險值相加後的值不超過1，風險值及為機率的觀念，因此機率值超過1則不合理，在未來研究的方向則可針對此問題進行研究。
- (4) 針對形狀參數不相同的情況下，除了將其分開來計算累積風險估計值外，仍可使用本研究所提出來的方法來分析，將四個化學物質結合劑量加法的觀念來估計累積風險值 (\hat{p})。以範例二為例，

若以化學物質 4 為指標化學物質，其累積風險劑量反應模式為：

$$P(d_1, d_2, d_3, d_4) = c + (1 - c) \\ \times \left(\frac{\exp(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_4 + d_4(d_1) + d_4(d_2) + d_4(d_3)))}{1 + \exp(\alpha_1 + \beta_1 \log(d_4 + d_4(d_1) + d_4(d_2) + d_4(d_3)))} \right)^{m_4}$$

其中 $d_4(d_t) = \exp\left(\frac{\alpha_4 + \log[(1 + e^{-\alpha_t} d_t^{-\beta_t})^\xi - 1]}{-\beta_4}\right)$ 且 $t = 1, 2, 3$ 。

- (5) 本研究提出的兩階段方法來找尋各別劑量值仍有些複雜，因此日後則可考慮能否使用一個階段的方法直接進行各別劑量的估計。
- (6) 本篇研究以 Prentice(1976) 所提出的觀念做為資料配適不良時的擴展模式，但後續仍有許多學者提出不同的方式來建立擴展的模式與討論 (Aranda-Ordaz, 1981; Pregibon, 1980; Stukel, 1985)，其之間的詳細討論可參考 Morgan(1992) 內有詳細描述。

參考文獻

- Francisco J. Aranda-Ordaz (1981). On Two Families of Transformations to Additivity for Binary Response Data. *Biometrika*, **68**, 357-363.
- Chen, J. J., Gaylor, D. W. (1992). Dose-response modeling of quantitative response data for risk assessment. *Commun. Stat. Theory Methods*, **21**, 2367-2381.
- Chen JJ, Chen Y-J, Rice G, Teuschler LK, Hamernik K, Protzel A, Kodell RL. (2001). Using Dose Addition to Estimate Cumulative Risks from Exposures to Multiple Chemicals. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **34(1)**, 35-41.
- Chen, J.J., Chen, Y.J., Teuschler, L.K., Rice, G., Hamernik, K., Protzel, A., Kodell, R.L. (2003). Cumulative Risk Assessment for Quantitative Response Data. *Environmetrics*, **14(4)**, 339-353.
- Devidas, M., George, E. O., Zelterman, D. (1993). Generalized Logistic Models for Low-Dose Response Data. *Statistics in Medicine*, **12**, 881-892.
- EPA (1986). *Guidance for Health Risk from Exposure to Chemical Mixtures*. U.S. Environmental Protection Agency. Federal

- Register, **51**, 34014.
- EPA (1999). *Guidance for Identifying Pesticide Chemicals and Other Substances that have a Common Mechanism of Toxicity*. U.S. Environmental Protection Agency. Federal Register, **64**, 5795-5796.
- EPA (2000). *Supplementary Guidance for Conducting Health Risk Assessment of Chemical Mixtures*. U.S. Environmental Protection Agency. Risk Assessment Forum. EPA/630/R00/002.
- Finney, D. J. (1971). *Probit Analysis, third ed.* Cambridge Univ. Press, Cambridge.
- Morgan, B. J. T. (1992). *Analysis of Quantal Response Data*. Chapman & Hall, New York.
- National Research Council (U.S.). Committee on the Institutional Means for Assessment of Risks to Public Health. (1983). *Risk assessment in the federal government : managing the process*. Washington, D.C., National Academy Press.
- Prentice, R. L. (1976). Generalization of the Probit and Logit Methods for Dose Response Curves, *Biometrics*, **32**, 761-768.
- Pregibon, D. (1980). Goodness of Link Test for Generalized Linear Models. *Applied Statistics*, **29**, 15-24.

Stukel, T. (1988). Generalized Logistic Models. *Journal of the American Statistical Association*, **83** 426-431.

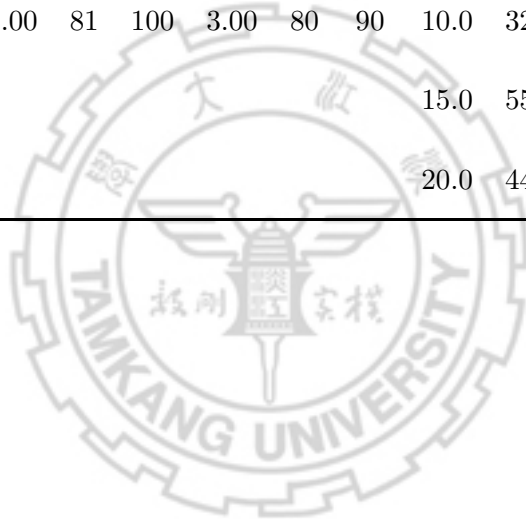
Wilkinson, C. F., Christoph, G. R., Juline, E., Kelley, J. M., Kronenberg, J., McCarthy, J., Reiss, R. (2000). Assessing the Risks of Exposures to Multiple Chemicals with a Common Mechanism of Toxicity: How to Cumulate? *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **31(1)**, 30-43.



附錄

附表一：範例一樣本資料

Chemical 1			Chemical 2			Chemical 3			Chemical 4		
<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>
1.50	19	103	1.50	14	60	0.75	31	90	5.00	13	60
3.00	53	120	3.00	54	110	1.50	54	80	7.50	27	85
6.00	83	123	6.00	81	100	3.00	80	90	10.0	32	60
									15.0	55	90
									20.0	44	60



附表二：範例二樣本資料

Chemical 1			Chemical 2			Chemical 3			Chemical 4		
<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>	<i>d</i>	<i>r</i>	<i>n</i>
0.50	4	60	0.50	4	60	0.25	5	60	0.08	19	90
1.00	7	60	1.00	8	60	0.50	12	60	0.16	24	110
1.50	19	103	1.50	14	60	0.75	31	60	0.32	26	115
2.00	16	60	2.00	20	60	1.00	29	90	0.63	20	80
2.50	20	60	2.50	26	60	1.25	35	60	1.26	18	65
3.00	53	120	3.00	54	110	1.50	54	80	2.48	30	90
3.50	28	60	3.50	35	60	1.75	44	60	4.91	46	110
4.00	32	60	4.00	39	60	2.00	47	60	9.71	42	80
4.50	35	60	4.50	42	60	2.25	49	60	19.19	51	70
5.00	37	60	5.00	44	60	2.50	51	60	37.95	54	60
5.50	39	60	5.50	46	60	2.75	52	60	75.05	103	105
6.00	83	123	6.00	81	100	3.00	90	90	148.41	84	85