

アオコの毒マイクロシスチン—自然からの警告シグナル

1 はじめに

1996年5月11日付けの英国医師会雑誌 (British Medical Journal, BMJ) 1) に「ブラジルでラン藻が透析患者を殺す」(Algae kills dialysis patients in Brazil) と題した衝撃的なニュースが載った。この報告は、同年2月ブラジル北部のカラル市の透析センターで、アオコの毒の一つであるマイクロシスチンが原因で50人が死亡する事件が発生したという内容であった。「アオコ」は富栄養化の進行した湖沼などに発生する淡水産ラン藻、特に表面集積を起こしやすい *Microcystis* 属、*Anabaena* 属及び *Oscillatoria* 属を主体とする「水の華」現象の俗称であるが、湖水の表面に緑色の粉を撒いたように見えることから「アオコ」の名が付けられている。わが国においては、諏訪湖、霞ヶ浦や琵琶湖などでアオコが出現しており、その発生は世界中のいたるところの湖沼にも見られる。また、世界的にはアオコによる経済的損害も深刻なことから、経済協力開発機構 (OECD) では1960年代半ばから、アオコ発生の機構や防止対策の研究を推進するようになってきている。

アオコはカビ臭の発生、浄水過程での濾過障害などの問題を引き起こすとともに、アオコを形成するラン藻の一部が毒素を生産し、この毒素を含んだ水を飲むことによる馬や牛といった大型動物の死亡事件も発生し、問題となっている。特に、オーストラリアにおける被害は深刻で、現地の新聞の見出しには、「Algae-the quiet killer」(ラン藻—静かな殺人者) という表現が使われ、警告が発せられている。1996年のブラジルでの事件は、まさにこの警告通りの悲劇が現実になってしまったといえる。ブラジルで起こった事故が日本でも起こるとは考えにくいですが、事故そのものは非常に確率の低い偶然が重なって生じることも考えられる。奇遇なことに、この事件が起こるわずか3ヶ月前の95年12月に、世界保健機関 (WHO) がアオコが産生する毒の一つであるマイクロシスチンの飲料水中のガイドライン値設定にむけた作業を開始していた。そして98年の3月、飲料水中のマイクロシスチンの

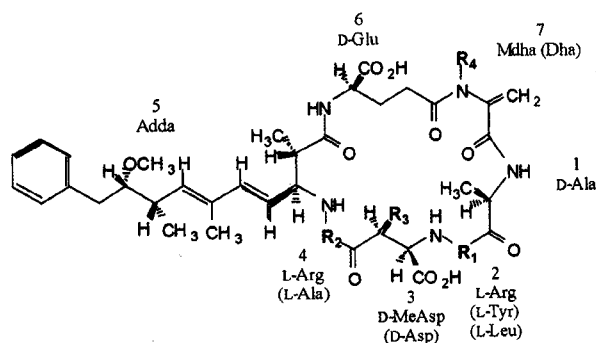
暫定ガイドライン値 (0.001 mg/l) が設定されるとともに²⁾、その内容が本にまとめられ、Toxic Cyanobacteria in Water-A guide to their public health consequences, monitoring and management (水中の有毒ラン藻—その公衆衛生に対する重要性、モニタリング及び管理のための指針) というタイトルで99年出版された。このWHO暫定ガイドライン値の設定を受けて、わが国の厚生省も水質基準設定に向けた検討を行なっている。

一方、当研究所においては、94年から毒性部 (当時は生物部) の調査研究課題として、マイクロシスチンが生体に及ぼす影響について検討を行なっている。94年から96年度までは「ラン藻類の生産する環状ペプチドの生体内動態に関する研究」を行ない、引き続き97年度からは「アオコが産生するマイクロシスチンの生物学的研究」(99年度までの予定) を行なっている。そこで今回、ブラジルでの事件、WHOのガイドライン値設定及び当所の研究結果の概要について紹介する。紙面の関係上、今回はブラジルで起こった事件の概要のみを紹介し、WHOのガイドライン値設定及び当所の研究結果の概要に関しては、次回以降に紹介することとする。なお、マイクロシスチンに関しては、すでに1994年 (VOL.18, NO.2) と95年 (VOL.19, NO.1) 発行の技術情報で詳しく紹介しているので、今回は簡単な説明を加えるにとどめさせていただく。

2 マイクロシスチンとは

淡水産ラン藻が産生する毒素の中で、現在もっとも問題となっているのはマイクロシスチンである (図1)。本化合物は世界各地の湖沼等で頻繁に出現するラン藻の一つ *Microcystis* により主として産生され、強力な肝毒性とともに発がん促進作用があることが明らかにされている。マイクロシスチンは7つのアミノ酸からなる環状ペプチドであり、R1、R2に存在するL-アミノ酸の一文字表記をマイクロシスチンの後につけて命名される。例えば、L-アミノ酸がロイシン (Leucine) とアルギニン (Arginine) であるならばマイクロシスチン-LRと呼ばれる。現在までに

60種ほどのマイクロシスチンの同族体や誘導体が単離、報告されており、日本の湖沼に発生するラン藻からはマイクロシスチン-RR、-Y (Tyrosine) R、-LRが主として検出されている。なお、数多く報告されているマイクロシスチンの中で、もっとも頻繁に検出され、かつもっとも毒性の強い成分はマイクロシスチン-LRである（半数致死量 (LD50) ; 50-100 μ g/kg、マウス、腹腔内投与）。この成分に関する研究成果がもっとも多く報告されており、それらがWHOガイドライン値設定の根拠となった。



	R1	R2	R3	R4	MW
Microcystin RR	L-Arg	L-Arg	CH ₃	CH ₃	1037
Microcystin YR	L-Tyr	L-Arg	CH ₃	CH ₃	1044
Microcystin LR	L-Leu	L-Arg	CH ₃	CH ₃	994
Microcystin LA	L-Leu	L-Ala	CH ₃	CH ₃	909
[D-Asp ³]microcystin LR	L-Leu	L-Arg	H	CH ₃	980
[Dha ⁷]microcystin LR	L-Leu	L-Arg	CH ₃	H	980

図1 マイクロシスチンの化学構造

3 ブラジルの透析センターで発生したマイクロシスチンによる死亡事件

1996年2月、ブラジルのペルナンブコ州の州都レシフェから134kmの所に位置するカルアル市のブラジル透析センターAで、重篤な急性肝不全患者が短期間に多数発生した。この透析センターで事件が発生した2月に透析を受けた人は130人で、そのうち116人(89%)が視力障害、吐き気、嘔吐などを発症し、うち101人の患者が肝不全となり、50人が死亡した。その後の調査で、マイクロシスチンに汚染された水を透析に使用したことが、本事件を引き起こした原因であることが明らかとなった。以下に、Jochimsenらによって報告された本事件の概要をまとめた⁹⁾。事件に関係した透析センター及び患者の調査結果

カルアル市には透析センターが2カ所あり、透析は1回4時間で、1週間に3回行われていた。調査にあたって、透析センターAの患者130人中124人(95%)及び透析センターBの患者47人中41人(87%)について、検査データあるいは死亡証明書のデータが利用できた。透析センターAで透析を受けた患者の急性肝不全(血清抱合型ビリルビン値 \geq

1.0mg/dl、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST) \geq 68U/l、急性肝不全死のいずれか)の発病率(124人中101人、81%)は、透析センターB(47人中0人、0%)よりも有意に高く(P<0.001)、101人の患者のうち50人が調査終了時の同年9月15日までに肝不全で死亡していた。肝不全を発症した透析患者と発症しなかった患者の年齢の中央値は、それぞれ39才と45才と有意差はなかったが(P=0.11)、死亡した人の平均年齢(47才)は生存した人(35才)よりも有意(P<0.001)に高かった。

急性肝不全を起こした患者に聞き取り調査を行った結果、もっとも多かった症状は視覚障害(かすみ目、視野暗点、夜盲)、吐気、嘔吐、頭痛、筋力低下であった。また、痛みを伴う肝腫や黄疸、それに出血傾向も認められた。多くの患者で(83人中42人、51%)初発症状が2月17日(土)から2月20日(火)の間に出現していた。視覚症状はおおよそ1週間以内に消失したが、4月に聞き取りを行った時点でも、いく人かの患者は筋力低下と上胃部痛が続いていた。

マイクロシスチンに暴露されたと考えられる以前(96年2月)と以後(96年3月)の検査データの中央値を比較したところ、96年2月には検査を行った患者すべての白血球数と血清AST及び総及び抱合型ビリルビン濃度は正常であった。しかし、同年3月には急性肝不全患者の白血球数は軽度上昇し、AST濃度は7倍以上、総及び抱合型ビリルビン濃度は4倍以上上昇するとともに、プロトロンビン時間の延長が見られた。これに対し、肝不全を発症しなかった患者では、同年2月及び3月ともに白血球数、AST及びビリルビン濃度は正常であった。プロトロンビン時間はこれらの患者でも延長していたが、肝不全患者の値よりは有意に短かった。

透析センターAでは6シフトで透析が行われていた。不均一性を χ^2 検定した結果、シフト間の死亡率に有意差が認められたが(P=0.02)、発病率には有意差は認められなかった(P=0.10)。また、死亡率がもっとも高かったのは「火-木-土の夜」のシフト(76.5%, 13/17)で、おそらくこのシフトで使用された水がもっとも高濃度にマイクロシスチンに汚染されていたと考えられる。

状況調査結果

図2には、カルアル市の浄水、給水システムを示した。カルアル市には事件が発生した透析センターA以外に、もう一つの透析センターBがある。透析センターBで使用する水は市営浄水場で処理された後、同市の給水システムを通して配水される水を使用している。水源はカルアル市から約40kmの所に位置しているTabocas貯水池で、少なくとも1990年から夏の期間貯水池にラン藻が発生していることが明らかとなっていた。水はそこからパイプ

インで送られ、まず硫酸バンドによる凝集沈殿が行われる。2、3時間静置後粗粒子砂濾過を行い、その後塩素処理を行い、透析センターBを含むカルアル市のほぼ全域に供給される。

一方、事件が発生した透析センターAは、当時この配水システムに入っていなかった。その代わりに、市営浄水場で硫酸バンド処理のみがなされて水を1日に2回トラックで運んでいた。浄水場の職員が時々トラックの運転手に添加用の塩素を渡していたが、塩素が添加されたか否か、あるいはいつ添加されたのかを示す当時の記録は存在していない。透析センターAでは、水の到着後、砂、活性炭槽、脱イオン槽（陽、陰イオン）に通した後、透析使用前に精密濾過膜を通していたが、塩素等の薬剤は使用していなかった。透析センターAの維持管理者によると、活性炭槽はおよそ6ヶ月ごとに、砂及び膜はおよそ3ヶ月ごとに交換していた。しかし、事件が発生した96年夏の渇水期には、トラックで運ばれた水が見た目にも濁っていたにもかかわらず、事故発生以前の3ヶ月は、これらの浄水装置は交換されていなかった。最初の患者発生が報告された2月17日に砂及び精密濾過膜が交換されたが、活性炭が交換されたのは1週間後の2月25日であった。

毒性学的調査結果

貯水池、市営浄水場、透析センターAへ水を運ぶトラック及び両センターの水供給システムから採取した水の中か

らは、有機リン剤を含め農薬は検出されなかった。酵素免疫吸着測定（ELISA）法を用いてマイクロシスチンの測定を行ったところ、貯水池及びトラックの水、透析センターAの貯水槽及び水処理装置（活性炭、イオン交換樹脂）、さらには複数の肝不全発症者の死亡前後に採取した血清や、剖検で得られた肝臓からはマイクロシスチンが検出された（図2）。一方、市の給水システム及び透析センターBで処理された水からは、マイクロシスチンは検出されなかった。

病理学的調査結果

16人の肝不全発症者の剖検で得られた肝臓を光学顕微鏡で調べた結果、いずれも広範な壊死、重篤な胆汁うっ滞、白血球浸潤、アポトーシス、肝細胞板の破壊、細胞の変形、細胞質の空胞化、多核性肝細胞といった同様な病理像が見られた。一方、電子顕微鏡では、細胞内浮腫、ミトコンドリアの変化、粗面及び滑面小胞体の損傷、脂肪空胞、遺残体が見られた。

4 おわりに

マイクロシスチンは、今回の事故で見られるような重篤な肝障害（急性毒性）を引き起こすとともに、発がん促進作用（慢性毒性）を併せ持つ極めて有害な化合物である。はじめにも述べたとおり、ブラジルで起こった事故が日本でも起こるとは考えにくい、事故そのものは非常に確率の低い偶然が重なって生じることも考えられる。従って、マイクロシスチンへの暴露を防止するための適正な水処理システムの設計、設置、モニタリング、維持が日本においても重要であると考えられる。

ラン藻は大気中に酸素を供給して現在の地球環境を作り上げた重要な生物である。しかし、人間の活動によって生態系のバランスが変化し、アオコの異常発生が世界各地で起こっている。そして今回、アオコが作り出すマイクロシスチンによって人が死亡するというショッキングな事件が発生した。我々は、これを自然からの警告シグナルとして深刻に受け止めるべきであろう。

（毒性部 近藤文雄）

参考文献

- 1) J. Dunn, J., 1996, BMJ 312, 1183-1184.
- 2) I. R. Falconer et al., 1999, In Toxic cyanobacteria in water; a guide to their public health consequences, monitoring and management, Chorus, I., Bartram, J. Eds, E & FN Spon, pp155-178.
- 3) E. M. Jochimsen et al., 1998, New. Engl. J. Med., 338, 873-878.

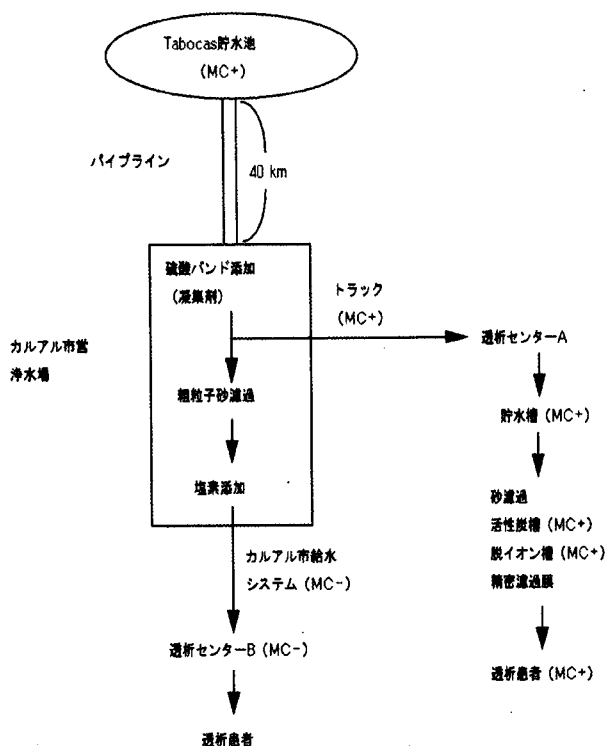


図2 カルアル市の浄水、給水システム及びマイクロシスチン検出の有無（マイクロシスチン陽性；MC+、マイクロシスチン陰性；MC-）

食品中に残留する抗生物質の理化学的分析法について

1 はじめに

動物用医薬品は畜水産業において家畜や養殖魚の健康管理や生産性の向上を目的として使用され、中でも抗生物質は疾病の予防及び治療に広く用いられている。このため使用された抗生物質の畜水産物中への移行及びその残留が食品衛生上懸念され、わが国では厳しい規制措置がとられている。

抗生物質とは、主に微生物により生産され、微生物その他の細胞の発育を阻害する天然化合物、または天然化合物の化学的あるいは微生物学的修飾によって得られる物質と定義づけられ、同じように抗菌活性を有する合成抗菌剤（純化学的合成品）とは区別される。これまで発見された抗生物質は約4000種にのぼり、その分類も様々な方式が提唱されているが、残留分析の分野では、化学構造に基づいた分類方式が最も広く用いられる。これに基づき分類した畜水産用抗生物質のうち、主なものを表1に示した。

食品中に残留する抗生物質の分析方法は、細菌株による抗菌活性を観察する微生物学的方法、目的とする物質を抗原とした抗原抗体反応を利用する免疫学的方法、及び理化学的方法の3種類に大別される。ここでは特に理化学的方法について、その特徴や最新の分析技術などについて紹介する。

2 理化学的分析法の特徴

理化学的分析法とは、目的とする物質を試料から抽出、精製し、それを各種理化学的手法を用いて測定機器により分離検出する方法である。微生物学的方法などと比べた一般的な特徴としては、残留物質を個別に検出でき、その同定が容易であること、定量性に優れていること、比較的短時間で分析が可能であることなどが挙げられる。一方、短所としては、ある程度の分析機器が整備された

施設を必要とすること、一度に多数の試料を分析できないこと、比較的煩雑な前処理操作を必要とすることなどが挙げられる。

平成7年12月、食品衛生法により新たに残留基準値の定められたオキシテトラサイクリン（OTC）について、その試験法として理化学的分析法の一つである高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法が採用された。この方法は、食肉、魚、卵などの試料をマッキルベイン緩衝液（クエン酸－リン酸二ナトリウム緩衝液）で抽出した後、スチレンジニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製し、HPLCの移動相にイミダゾール緩衝液を用い、蛍光（FL）検出器で検出するものである。OTCばかりでなく近年は食品中の残留基準値が、力価ではなく科学的評価や毒性データに基づいた実量として設定され、その試験法として抗生物質を理化学的分析法によって個別に分析する方法が示される傾向にあり、これまで以上に理化学的分析法の開発が重要視されている。我々化学部としても様々な抗生物質の理化学的分析法の開発研究に励んでおり、テトラサイクリン系、ポリペプチド系、ペニシリン系抗生物質の分析法などについて多くの成果をあげてきている^{2), 3), 4)}。

表2に、最近報告された理化学的分析法の前処理操作及び分離検出法の一部を示した。一般に理化学的分析法は微生物学的方法などと比べ検出感度がやや劣るため、高感度分析のためには選択的な抽出や濃縮あるいは誘導体化といった前処理操作や、目的の抗生物質と夾雑物質との効率的な分離がポイントとなる。以下にこれらの分析技術などについて紹介する。

3 前処理操作

食品中の残留抗生物質を分析する際、試料からの抽出

分類	抗生物質名	分類	抗生物質名	分類	抗生物質名
ペニシリン系	アンピシリン	マクロライド系	ジョサマイシン	ポリペプチド系	エンラマイシン
	クロキサシリン		スピラマイシン		コリスチン
	ジクロキサシリン		タイロシン		チオペプチン
	ナフシリン		テルデカマイシン		ノシヘプタイド
セフェム系	ベンジルペニシリン	テトラサイクリン系	オキシテトラサイクリン	その他	バージニアマイシン
	セファゾリン		クロルテトラサイクリン		バシトラシン
	セファロニウム		テトラサイクリン		エフロトマイシン
ポリエーテル系	セフロキシム	アミノグリコシド系	ドキシサイクリン	クロラムフェニコール	
	サリノマイシン		アブラマイシン	チアムリン	
	モネンシン		カナマイシン	ノボビオシン	
マクロライド系	ラサロシド		ジヒドロストレプトマイシン	ピコザマイシン	
	エリスロマイシン		スベクチノマイシン	フラボフォスフォリボール	
	オレアンドマイシン		デストマイシンA	ホスホマイシン	
	キタサマイシン		フラジオマイシン	リンコマイシン	

表1 畜水産用抗生物質の分類

液には分析の障害となる夾雑物が多く含まれているため、高感度分析のために多くの場合これらの夾雑物を除去することが必要となる。表2にもあるように近年、夾雑物の除去には市販のプレパックカートリッジ（ミニカラム）を用いた固相抽出法（SPE法）が主流をなしており、先に紹介したOTCの公定検査法にも採用されている。SPE法は、汎用化の進んでいる方法であり、センター保健所や衛生研究所においても合成抗菌剤や防かび剤などの日常分析に用いられている。簡単な操作で目的物質の選択的な抽出と濃縮が行なえるので、迅速性が要求される残留分析に有用であり、他に、消費する有機溶媒の量が少ないこと、豊富な種類の充填剤（固相）や充填量の製品が市販されており目的に合わせて使い分けができること、などの利点がある。

食品中の残留抗生物質分析には、高感度の検出のために化合物の誘導体化がよく行なわれる。表2には単に『誘導体化』と示したプレカラム誘導体化法は、先のSPE法などにより夾雑物を取り除いたものに対して誘導体化試薬を加え反応させる方法であり、この方法を用いた分析法に関する報告が最も多い。しかしながら、これらの方法の中には反応後に反応試薬や副反応物を除去する必要があるものなど、操作がやや煩雑なものもある。これに対しポストカラム誘導体化法は、分析カラムから溶出した物質に機械的に反応試薬を加えて誘導体化し、そのまま検出するため簡便である。しかし、適当な誘導体化試薬の種類に限りがあり、この方法を用いた分析法に関しての報告は少ない。

分析対象抗生物質	分析試料	前処理	分離検出
アンピシリン	筋肉	リン酸緩衝液抽出、誘導体化	FL-HPLC
ペニシリン系3種	乳	MeCN-水で再洗、膜外ろ過	LC/MS
ペニシリン系3種	乳	除タンパク、分取LC	POA-HPLC
ペニシリン系4種	乳	脱脂、除タンパク、SPE(C18)、誘導体化	UV-HPLC
クロキサシリン	乳	カラムスイッチング	UV-HPLC
ベンジルペニシリン	腎臓、肝臓、筋肉	除タンパク、SPE(C18)、誘導体化	UV-HPLC
ペニシリン系4種	筋肉、腎臓、乳	MeCN-水抽出、除タンパク、液-液分配	LC/MS
ラサロシド	鶏肝臓	MeOH抽出、SPE(Si)	LC/MS、LC/MS/MS
ラサロシド	牛肝臓	MeCN抽出	FL-HPLC、GC/MS
サリノマイシン	鶏組織	イソオクタン抽出、SPE(Si)	UV-HPLC
エリスロマンシン	牛肉、豚肉	MeOH抽出、カラムクロマト、誘導体化	GC/MS
マクロライド系2種	食肉	メタリン酸-MeOH抽出、SPE(SCX)	UV-HPLC
マクロライド系4種	牛筋肉	クロロホルム抽出、SPE(Diol)	LC/MS
マクロライド系4種	肝臓、筋肉、乳、卵	MeCN抽出、液-液分配	TLC
マクロライド系4種	豚肉	MeOH抽出、カラムクロマト、誘導体化	GC/MS
タイロシリン	牛肉、豚肉、鶏肉	メタリン酸-MeOH抽出、液-液分配	UV-HPLC
テトラサイクリン系3種	乳	除タンパク、液-液分配	UV-HPLC
テトラサイクリン系4種	ハチミツ	マツキルベイン緩衝液抽出、SPE(C18)	LC/MS
テトラサイクリン系4種	乳	マツキルベイン緩衝液抽出、SPE(C18)	UV-HPLC、TLC/MS
テトラサイクリン系4種	腎臓、肝臓、筋肉	マツキルベイン緩衝液抽出、SPE(C18)	LC/MS/MS
デストマイシンA	豚肉	TCA抽出、カラムクロマト、誘導体化	FL-HPLC
フラジオマイシン	乳	トリクロロ酢酸抽出、誘導体化	FL-HPLC
アミノグリコシド系2種	牛腎臓	MSPD(CN)	LC/MS/MS
スベクタノマイシン	子牛、豚、鶏筋肉	MeOH-水抽出、SPE(C18)、ポストカラム誘導体化	FL-HPLC
スベクタノマイシン	乳	TCA抽出、液-液分配	ECD-HPLC
エンラマイシン	豚肉、鶏肉	水抽出、液-液分配	UV-HPLC
バジシニアマイシン	豚肉、鶏肉	リンタングステン酸-MeOH抽出、SPE(Si)	UV-HPLC
バジシニアマイシン	牛肉、豚肉、鶏肉	MeCN抽出、液-液分配	FL-HPLC
ビロサマイシン	グリ	除タンパク、液-液分配、SPE(C18+Diol)	UV-HPLC
クロラムフェニコール	牛、豚、鶏肉、魚	酢酸エチル抽出、SPE(Florisil)	UV-HPLC
クロラムフェニコール	エビ	酢酸エチル抽出、誘導体化	ECD-GC
リンコマイシン	サケ	リン酸緩衝液抽出、除タンパク、SPE(C18)	ECD-HPLC
リンコマイシン	動物組織、乳	リン酸塩-MeOH抽出、分取LC	UV-HPLC
ノベジオシン	牛組織、乳	MeOH抽出	UV-HPLC

C18、Diol、CN：逆相系カートリッジ、Si：順相系カートリッジ、SCX：イオン交換カートリッジ、ECD：電気化学検出器、MSPD：Matrix Solid Phase Dispersion

表2 残留抗生物質の理化学的分析法

4 分離検出法

分離検出に用いる測定機器として、HPLCやガスクロマトグラフィー（GC）、薄層クロマトグラフィー（TLC）などがあげられる。このうち食品中の残留抗生物質分析には、HPLCに検出器としてUV検出器を組み合わせたものが圧倒的に多い。最近では、物質の検出と同時にそのUV吸収スペクトルから物質の確認が可能なフォトダイオードアレイ（PDA）検出器の利用も広くなされている。すなわち、HPLCで残留抗生物質を分離し、UVで検出定量し、その物質としての確認をPDA検出器で行う手法が広く一般化している。

近年、急速に食品中の残留抗生物質分析への応用がなされつつある方法にLC/MSがある。これは、HPLCに化合物の化学構造情報が得られる質量分析装置（MS）を組み合わせたもので、検出された物質の同定や確認、定量ができ、目的化合物の構造に由来するイオンを検出することにより高い選択性が得られる。この実用化により、これまで適当な検出法がないためにHPLC分析できなかったマクロライド系の一部やポリエーテル系の一部の抗生物質が、感度よく分析できるようになった。現在、安定性や再現性といった定量分析に関する性能や装置の価格などの点に改良が望まれている。

5 同時分析法

食品中の残留分析は迅速性が要求される一方、表1に示したように畜水産動物に使用される抗生物質の種類は非常に多く、その残留をすべて個別に分析することは、事実上不可能である。このため一度の分析操作で多くの抗生物質を検出できる同時分析法の開発が急がれている。しかしこれが可能となるのは、物理化学的性質の類似した同じ系統の抗生物質に限られており、表2に示したとおり最近報告のあるものは、ペニシリン系、テトラサイクリン系、マクロライド系及びアミノグリコシド系の一部である。LC/MSなど分析機器の進歩に伴い、今後、同時分析法の開発も発展していくものと思われる。

(化学部 伊藤裕子)

参考文献

- 1) クリロピッツ編、岡見吉郎監訳：抗生物質論、学会出版センター、p.1（1978）
- 2) H. Oka, et al. (ed.), : Chemical Analysis for Antibiotics Used in Agriculture, (Arlington, VA, USA : AOAC International, 1995)
- 3) 伊藤ら、食品衛生学会第74回学術講演会要旨集p.46（1997）
- 4) 伊藤ら、食品衛生学会第76回学術講演会要旨集p.28（1998）

統計でよく用いる分布の相互関係（第3回）

前回は（技術情報23巻1号、平成11年3月1日）統計で用いる関数（確率密度関数、積率母関数、特性関数）及びΓ（ガンマ）分布について述べました。今回はΓ分布と指数分布、Weibull分布との関係を説明します。

3. Γ分布関連分布

(1) 指数分布

自由度1のΓ分布は指数分布（exponential distribution）として良く知られている（図1）。

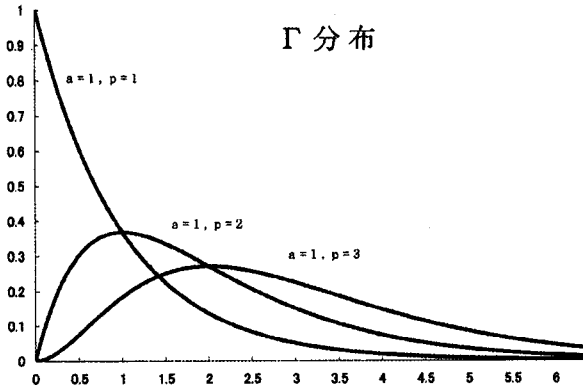


図1

$$\text{pdf } f(x) = ae^{-ax} \quad (8) \quad E(x) = 1/a \quad V(x) = 1/a^2$$

$f(0)$ は a となり指数分布の大きさを決めるパラメータである。累積分布関数（cdf: cumulative distribution function）は容易に求めることができる。cdfは確率密度関数（pdf）と区別するために $F(x)$ と記述する。

$$\text{cdf } F(x) = \int_0^x ae^{-at} dt = 1 - e^{-ax} \quad (9)$$

連続分布のcdfが求められる場合、式（9）の右辺を y ($0 \leq y \leq 1$) と置くと y の分布は一様分布（uniform distribution）となる。この原理を応用して一様乱数から値を求め、その値を式（9）の逆関数式（10）に代入すると指数分布の乱数が作成できる。なお、一様分布はB分布関連分布の項で説明する。

$$x = -\{\ln(1-y)\}/a \quad (10)$$

(2) ワイブル（Weibull）分布

Weibull分布のcdfは指数分布より少し複雑な式（11）となります。

$$\text{cdf } F(t) = 1 - \exp\left\{-\frac{(t-\gamma)^\beta}{\alpha}\right\} \quad (11)$$

$(\alpha, \beta, \gamma > 0; t \geq \gamma)$

α, β, γ は順に分布の大きさ（尺度）、形、位置を表すパラメータです。この分布は指数分布における a を $1/\alpha$ 、 x を $(t-\gamma)^\beta$ に置き換えた式に等しく、 $F(t)$ は指数分布の β 乗根の累積分布を表しています。

確率密度関数は式（11）を微分して得られます。

$$\text{pdf } f(t) = \frac{\beta}{\alpha} (t-\gamma)^{\beta-1} \exp\left\{-\frac{(t-\gamma)^\beta}{\alpha}\right\} \quad (12)$$

従って、Weibull分布は、自由度1のΓ分布の β 乗根の分布を表します。また、平均、分散を計算するのに必要な積率母関数は a を $1/\alpha$ 、 k を k'/β と置いて自由度1のΓ分布の積率母関数から求められます。

$$\text{mgf } \frac{\Gamma(k+1)}{(a^k \Gamma(1))} = a^{k'/\beta} \Gamma(k'/\beta + 1) \quad (13)$$

$$E(x) = a^{1/\beta} \Gamma(1/\beta + 1) + \gamma \quad (14)$$

$$V(x) = a^{2/\beta} \{\Gamma(2/\beta + 1) - (\Gamma(1/\beta + 1))^2\} \quad (15)$$

Weibull分布は生物や機械の寿命のモデルとして良く用いられている。逆に故障率に注目する場合には式（16）を用いる。これはハザード関数として知られている。

$$\lambda(t) = \frac{f(t)}{1-F(t)} = \frac{\beta}{\alpha} (t-\gamma)^{\beta-1} \quad (16)$$

pdf: $f(t)$

cdf: $F(t)$

故障率と経過時間との関係は β の値によって異なる。即ち、 β が1の場合 $\lambda(t)$ は $1/\alpha$ と一定となる。 β が1より大きい場合は単調増加、1より小さい場合は単調減少となる。

次回は χ^2 分布から始めます。

（企画情報部 清水通彦）

~~~~~

愛知衛研技術情報 第23巻 第2号 平成11年6月1日発行  
 ご照会・連絡先 愛知県衛生研究所 電話：052-911-3111 FAX：052-913-3641  
 〒462-8576 名古屋市北区辻町字流7番6号

（この技術情報は、再生紙を使用しています。）