

<概要>

外挿という用語は数学用語であるが、ヒトで得られない放射線影響を実験動物でのデータから推定することに用いられる。実験動物からの外挿を正しく実施するためには、ヒトと動物との形態学的、生理学的差異（動物種差）についての理解と、動物種差がどのように構成されているかの機構を理解することが必要である。外挿の具体的方法としては、なるべく多種類の動物種について同一条件での実験データを用い、これらに現れた動物種差が動物の持つ固有の性質に関するどの指標と関連するかを調べ、目的とする反応のヒトでの値を推定することができる。外挿の実例と関連づけた内因性のパラメータの種類について例示した。

<更新年月>

1998年12月 （本データは原則として更新対象外とします。）

<本文>

1. ヒトへの外挿とは

外挿（Extrapolation）という言葉は、元来は数学用語であり、[図1](#)に示す如く、実験点のない部分について既に実験点があるものの延長として外部に推定して求めるものを外挿と呼び、実験点の中間点として求めるものを内挿という。従って、実験動物というものの延長上にヒトが存在すると考え外挿という言葉を使うわけで、現在では数学的な厳密さを離れて一般的に実験動物で得られた値からヒトで実測出来ない値を推定するときに広く外挿という言葉を用いるようになった。放射線影響の評価の分野では外挿のもう一つの用い方として、高線量域から低線量域への外挿ということがあるが、同様のデータのない低線量域での値を高線量域から推定することをいう（[図1](#)）。

2. ヒトと実験動物はどう異なるか

外挿の始まりは、動物とヒトとがどのように異なるかの認識である。

- (1) 形態学的には動物は縮小人間ではなく、臓器の相対的な大きさは異なる。
- (2) 生理学的には小さな動物ほど代謝が速く、寿命も短い。
- (3) 機能によっては、ヒトと動物は質的に異なる。例えば食性、酸素系などである。

3. 動物種差の二つの性格

我々が注目する動物種差には二つの性格があり、一つは内因性の動物自身に固有の性質即ち形態学的、生理学的、生化学的の動物差であり、もう一つは実際に外挿が要求されている外因性の動物種差つまり外部から動物に与えられた物質或いは物理的要因に対する動物のレスポンスの動物種差である。内容的には、(1) 危害要因の到達性に関するもの、(2) 危害要因の効果に関するもの、の二つに分類される。

4. 外挿の基本的考え方

ある特定要因のヒトでのレスポンスを動物のレスポンスから推定するためには、いくつかの動物種のその原因に対するレスポンスがどのような支配要因によって支配されているかを調べ、その支配要因の大きさ別に動物のデータを並べ、その延長上にヒトがあるとして[図2](#)に示すごとき方法でヒトの値を求めるのである。この支配要因は通常の場合内因性の動物差の指標に基づくのが普通であり、体重や、体表面積であったり、或いはその他の生理学的指標であったりする。こ

れら指標に就いてはヒトで実測できるので、この値を基準にレスポンスのヒトでの値を外挿により求めることが出来る（図2）。

5. 外挿の前提

実験動物のデータからヒトへの外挿を実施するのには、次の前提が必要である。（1）用いられた実験動物の生物学的年齢が揃っており、ヒトでの求められる時期に相当すること、（2）年齢変化のパターンについて情報を得ていること、（3）検討する指標についてヒトと実験動物の間に質的な差異が無いことが確認されていること、などである。

6. 外因性パラメータの動物種差の支配要因の検索

目的とする外因性パラメータの動物種差がどのような内因性パラメータによって支配されているかについては、いろいろな指標に就いてその直線性を各種のグラフ用紙（実数あるいは対数）を用いて検討し、直線性の良いものが得られれば最少2乗法による回帰直線を求めるなどの手法が使われる。

7. 外挿の精度

外挿の精度を上げるためには、当然のことながら少数動物種よりも多種類動物種が望ましい。一種類の動物から外挿するのはかなり危険である。

8. 外挿の実例

実際にそのレスポンスの実験動物での種差の支配要因が明らかになり、外挿が成立した具体例をレスポンスの種類と支配要因を示し、挙げておく。

（1）照射による白血球の減少時期は、動物の基礎代謝率と直接関係があることが証明され、ヒトでの推定された値は現実に観測されたものと一致した（図3、図4）。

（2）放射性核種の生物学的半減期は、核種の種類により異なるが、一つの核種についての生物学的半減期の種差は体重または体表面積と直線関係があり、人体での値は ^{22}Na 、 ^{86}Rb では体重を、セシウム137（ ^{137}Cs ）では体表面積を用いることによって推定出来ることが分かった（図5）。

（3） ^{65}Zn の連続摂取の有効平衡レベルは動物の体重と相関があり、動物からの外挿値と実際に人体で測定した値とが良く一致した。

（4） ^{131}I による発がんの潜伏期が、ネズミとイヌとヒトとで調べられた結果、代謝率と相関があることが分かった。

（5）Pu/Raの毒性比は動物の種類によって異なるが、体表面積の対数と直接関係があることが立証され、ヒトでの値が110程度と推定された。

<関連タイトル>

[放射線の種類と生物学的効果 \(09-02-02-15\)](#)

[放射線生物効果の年齢依存 \(09-02-02-18\)](#)

[放射線の急性影響 \(09-02-03-01\)](#)

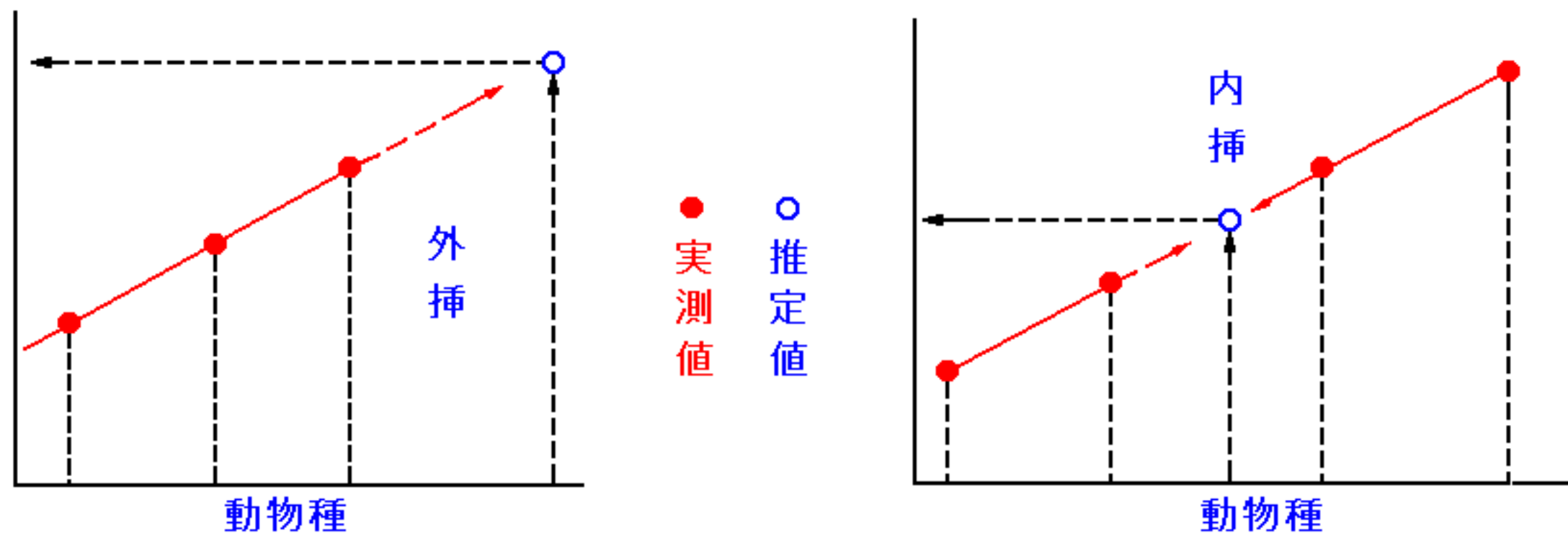
[放射線の晩発性影響 \(09-02-03-02\)](#)

[放射線の身体的影響 \(09-02-03-03\)](#)

<参考文献>

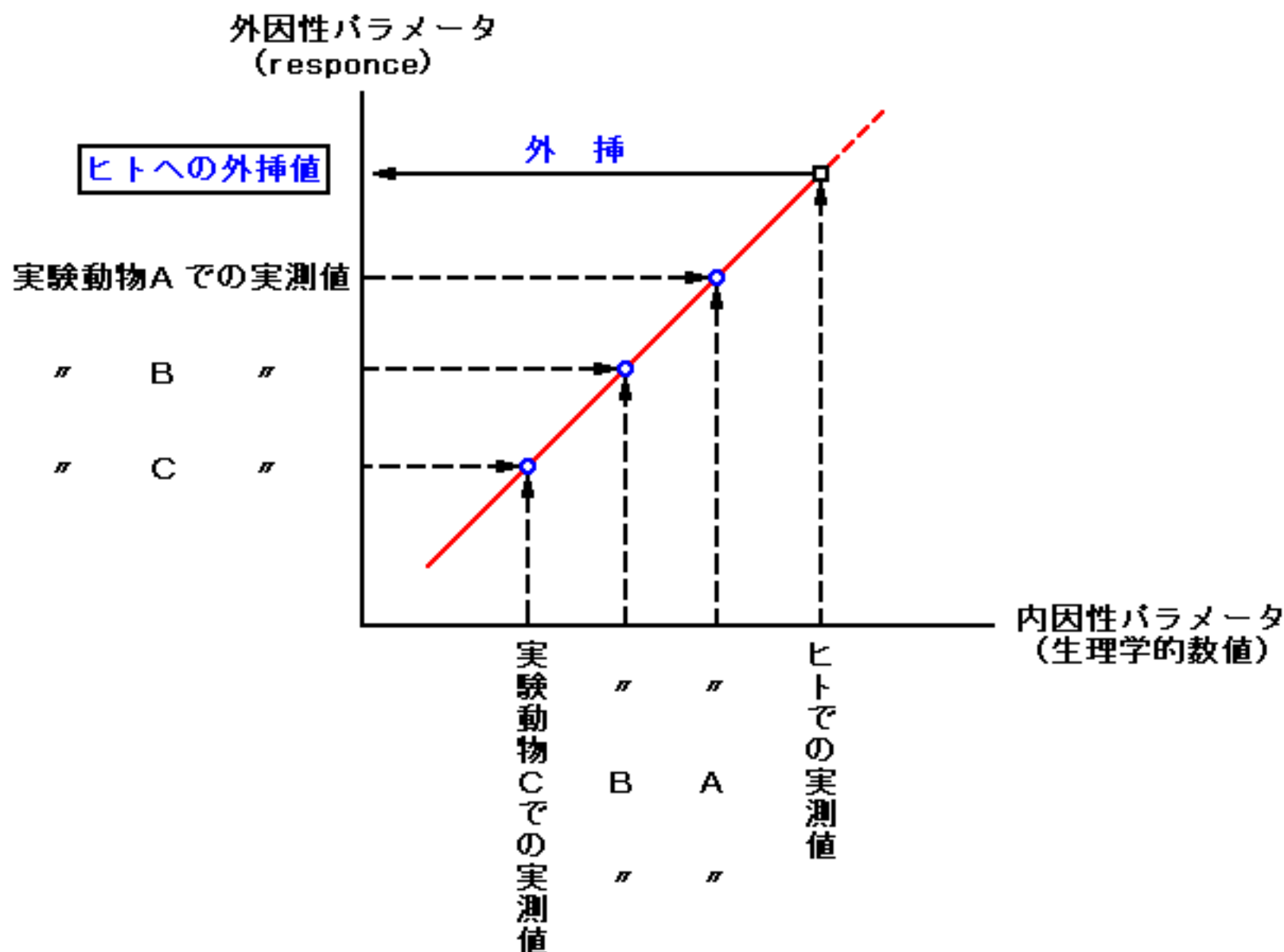
（1）松岡理著；実験動物からヒトへの外挿、ソフトサイエンス社、（1980）

（2）戸部萬寿夫、堀内茂友編；実験医学のめざす外挿、実験動物からヒトへ、清至書院、（1984）



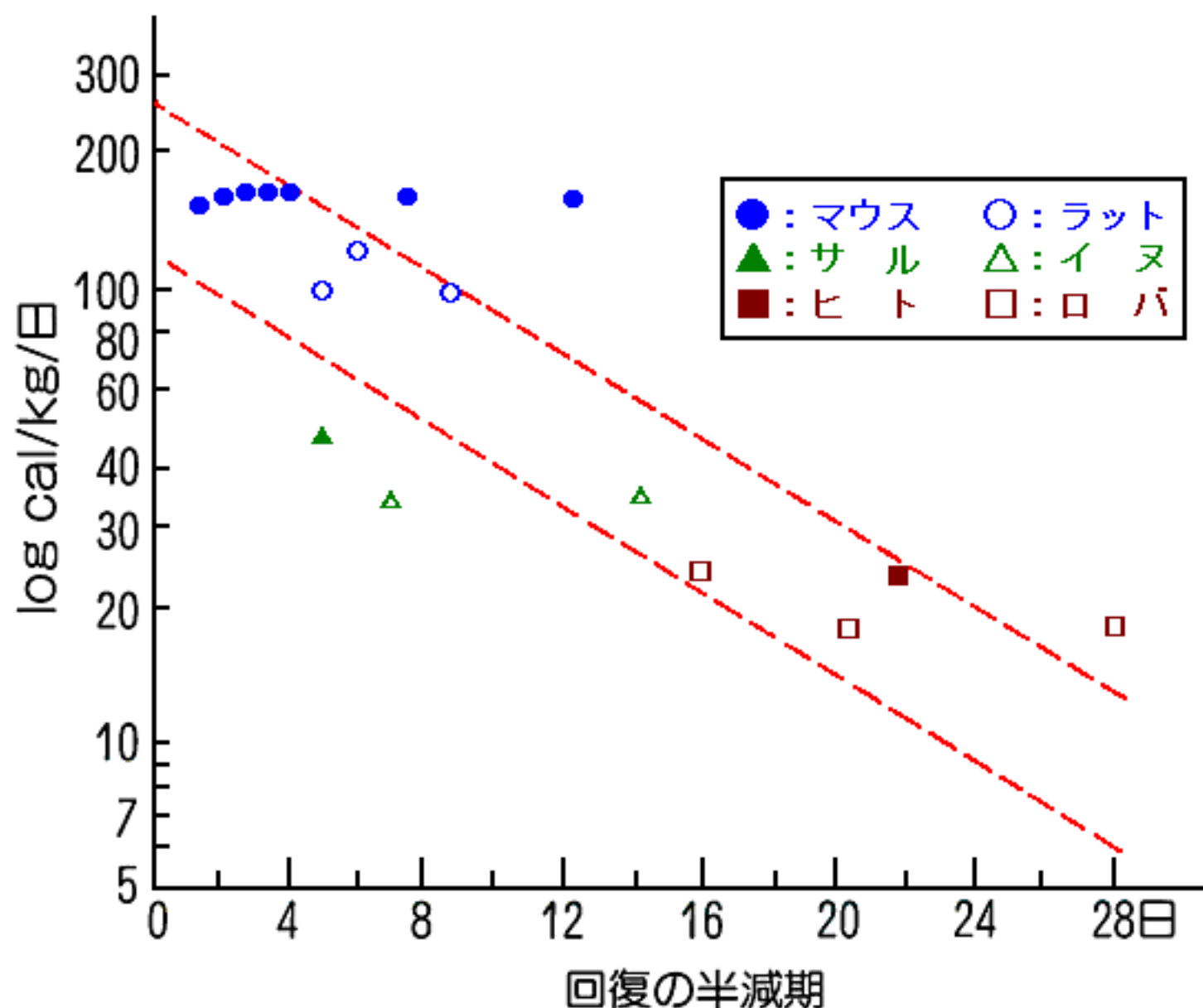
幾つかの実験点が特定の指標について直線関係が成立するとき、実験点のない部分について、実験点を結ぶ直線の上に求める推定値があるものと考え、実験点の配列の外側に推定する場合を外挿、実験点と実験点の内側に推定するときを内挿と呼ぶ。

図 1 外挿の概念図（内挿との比較）



外的な原因による反応の動物種差は、その背後に存在する動物自身の持つ内心性のパラメータの動物種差と相関があるものと考え、その関係を利用して外因性の反応のヒトでの値を実測可能な内因性の指標の値から図に示す関係を利用して外挿する方法を図示したものである。

図2 外因性パラメータと内因性パラメータとの関係模式図



Michelsson等（1962年）の論文によると、LD₅₀に相当するX線の照射後の白血球の減少が最低になる日と、その回復の半減期を指標として調べ、これとその動物の基礎代謝率（basal metabolic rate）を対応させたところ、代謝率の対数（log Cal/kg/日）をとると、回復の半減期と最低になる期日はともに代謝率の対数と直線関係になることがわかり、この関係から人でのLD₅₀線量の照射による白血球の減少の最低の日は約20日であり、その回復の半減期は15～22日の範囲であろうと推定した。

図3 代謝率と放射線障害からの回復

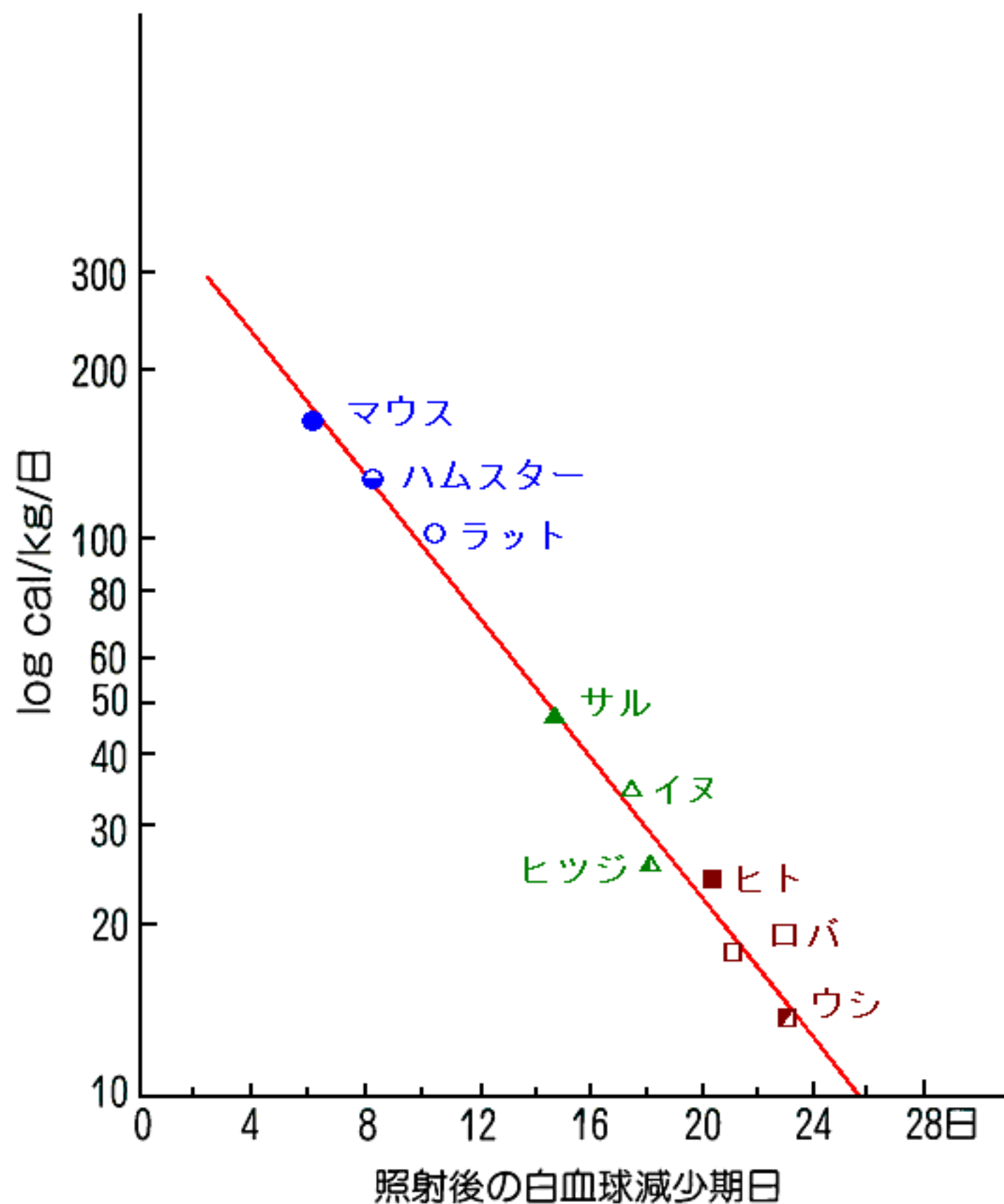
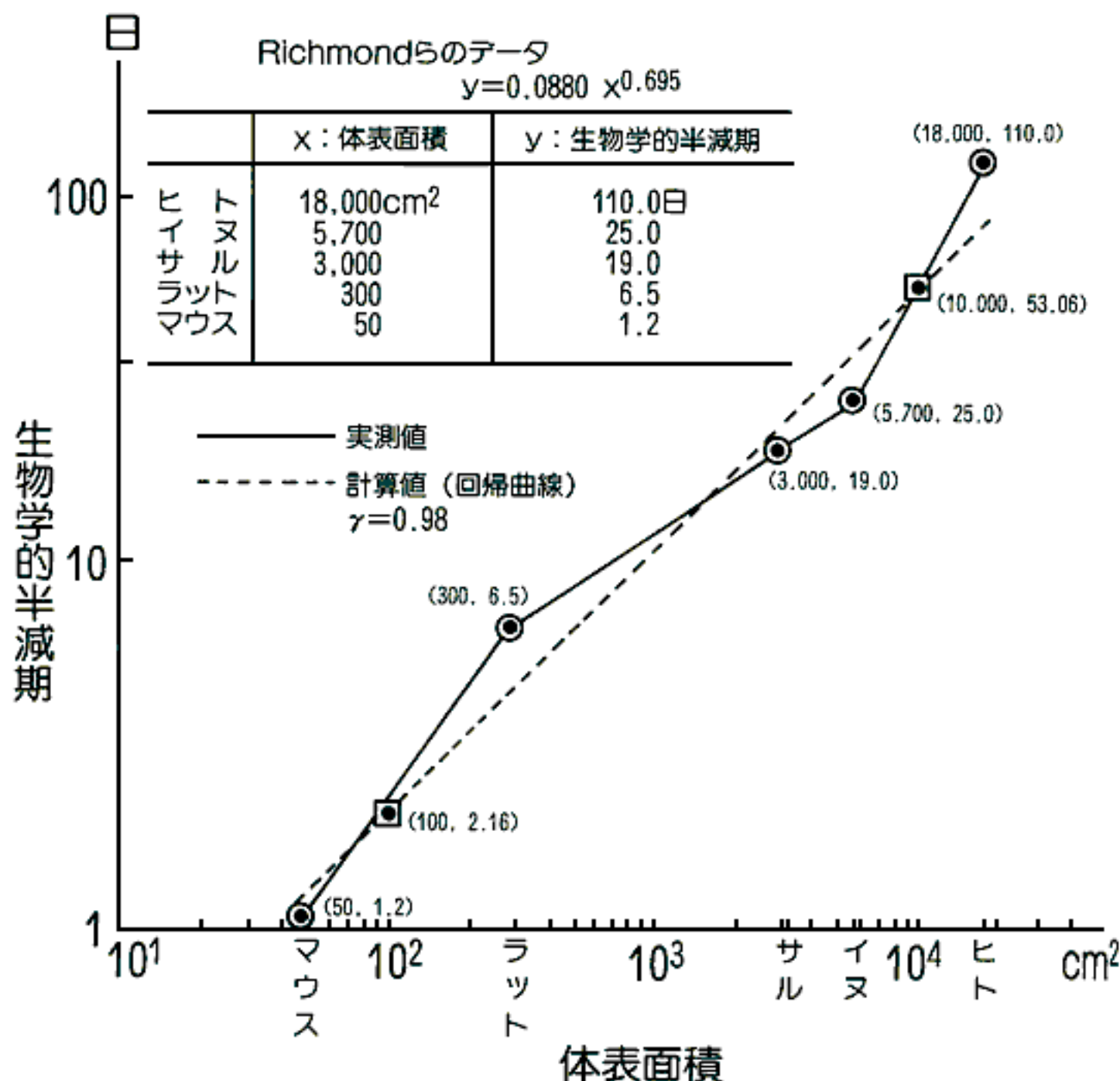


図4 エックス線照射による白血球減少期日
と代謝率との関係



放射性物質の生物学的半減期は動物の体表面積の対数にたいして直線的な関係が成立するので、この関係を利用してヒトでの値を推定出来る。すなわちこの図で、マウス、ラット、サル、イヌ、ヒトの体表面積を横軸にとると、セシウム-137の生物学的半減期(縦軸)は直線関係を示している。実測値と計算値はほぼ一致している。

図5 Cs-137の生物学的半減期
 (Richmondらのデータの解析)