

## 女性の鉄損失量の算出と集団データ解析法へのガンマ分布の応用

横井 克彦<sup>†</sup>

(聖徳大学大学院人間栄養学研究科\*)

(受付 2021 年 8 月 30 日, 受理 2021 年 10 月 7 日)

### Application of gamma distribution to arithmetic of iron losses of women and population data analysis for requirements

Katsuhiko YOKOI<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Human Nutrition, Seitoku University Graduate School

#### Summary

Application of gamma distribution to arithmetic of iron losses of women and population data analysis for requirements are discussed. In factorial analysis for iron requirements in women, the sum of basal iron losses and menstrual iron losses is crucial. Because menstrual iron losses are skewed to the right, the sum of these losses is not a simple matter. The shifted lognormal distribution, convolution, and Monte Carlo simulation were applied for this problem. The use of gamma distribution makes this problem simpler. Gamma approximation by Stewart enables simple calculation of the sum of gamma random variables including basal iron losses and menstrual iron losses. The use of gamma distribution enables simple calculation of population data analysis for requirements also. In addition, the basic characteristics of gamma distribution are summarized to help understanding of this new knowledge in nutritional sciences.

#### はじめに

Dietary Reference Intakes(DRI)の枠組みに基づいて必要量を推定する場合、必要量や損失量の分布が問題となる。要因加算法では、2つ以上のコンパートメントに由来する損失を加算する必要がある。各損失の分布が正規分布に従うならば、推定は比較的容易である。月経のある女性の鉄損失は歪んだ分布であり、要因加算法によって総鉄損失の分布を求めること自体が栄養学に課された大きな課題である。筆者は、ガンマ分布を導入することによって、その課題が比較的容易に解決できることを見出した。

#### 基礎的鉄損失と月経鉄損失の合成

月経鉄損失 (menstrual iron loss, 日本人の食事摂取基準 2020 年版<sup>1)</sup>では、月経血からの鉄損失量は、月経出血量の分布が右に裾を曳く歪んだ分布であるため、基礎的鉄損失 (basal iron loss, 日本人の食事摂取基準 2020 年版<sup>1)</sup>では、基本的鉄損失量)との合成は難題である。

1969 年の Joint FAO/WHO Expert Group では、月経

鉄損失は対数正規分布に従うとされ、さらに、基礎的鉄損失と合成すると、その分だけ右にシフトした分布 (shifted log-normal distribution<sup>2)</sup>)として総鉄損失が設定された<sup>3)</sup>。基礎的鉄損失は、個人間差のない一定値とみなされている。

1991 年には、Hallberg と Rosander-Hultén によって畳み込み (積分) (convolution (integral)) を用いて基礎的鉄損失と月経鉄損失の分布を合成する方法が導入され<sup>4)</sup>、1998 年の Joint FAO/WHO Expert Consultation に採用された<sup>5)</sup>。なお、関数  $f(x)$  と  $g(x)$  の畳み込みは、 $\int_0^x f(\tau) g(x-\tau) d\tau$  で表される積分演算である。ここでいう関数とは、特に制限はなく、一般的な実関数である。Hallberg と Rosander-Hultén の論文では数式は明示されていないが、当然、基礎的鉄損失の確率密度関数と月経鉄損失の確率密度関数が、 $f(x)$  と  $g(x)$  とに相当する。ただし、Hallberg と Rosander-Hultén の論文<sup>4)</sup>の Fig.1 を見ると、probability of inadequacy 不足の確率は、absorbed iron 吸収鉄量が mean value of basal iron losses 基礎的鉄損失の平均値以下のときほぼ 100% となっており、実質的には shifted log-normal distribution と同様の上側分布関数の曲線となっている。その理由は明らかではないが、恐らく計算の

\*所在地：千葉県松戸市岩瀬550 (〒271-8555)

†連絡先：(Corresponding Author), Tel: 047-365-1111, E-mail: yokoi@wa.seitoku.ac.jp

際の積分幅が荒く、細部を再現できるだけの稠密性がなかったためであろう。

2000年のアメリカ合衆国・カナダのDRI<sup>6)</sup>では、体重の平方根が正規分布に従い、基礎的鉄損失は体重に比例し、月経鉄損失は対数正規分布に従うとしている。この上で、擬似乱数を用いるモンテカルロ法で両者の和を10万回繰り返し求めて総鉄損失の分布としている。この操作で数学的には非心カイ二乗分布に従う基礎的鉄損失と対数正規分布に従う月経鉄損失の合成を行っている。つまり、アメリカ合衆国・カナダのDRIでは基礎的鉄損失が正規分布に従うとの仮定はおいていない。なお、非心カイ二乗分布は、カイ二乗分布を含むより一般的な分布であり、ガンマ分布と非常に類似している。

2003年にYokoi<sup>7)</sup>は、正規分布に従う基礎的鉄損失と対数正規分布に従う月経鉄損失の畳み込み計算を実施し、月経のある女性の総鉄損失を求めている。この際、基礎的鉄損失の変動係数は、第6次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-に従い10%に設定している。また、総鉄損失の計算を応用して後述する集団データ解析法を提案している。

2019年にGhoshらは、インドの18歳から49歳の女性において正規分布に従う基礎的鉄損失(変動係数33%)と対数正規分布に従う月経鉄損失の合成は畳み込みで得られるが、閉形式(close formあるいはclosed form)が存在しないので、実際の算出に当たってはモンテカルロ法を用いたとしている<sup>8)</sup>。

なお、閉形式とは、明確な定義はないが微分、積分や無限級数などを含まない数式であり、積分や方程式が解けた状態である。特殊関数や収束する無限級数を含む場合は、解析形式と呼ぶ場合も多いが、両者に明確な区別はない。積分や方程式の解の閉形式が得られる場合、変量の振る舞いが細部まで正確に記述され、計算自体も容易となるので、発見が常に求められている。

2020年にYokoi<sup>9)</sup>は、文献データの解析から、ガンマ分布が基礎的鉄損失、月経鉄損失および鉄摂取量のすべてに適合する分布であることを見出し、ガンマ分布を基盤にした損失量の解析をしている。その際、畳み込み、解析形式、近似法を用いており、後段で詳述する。

### ガンマ分布の特徴とガンマ分布を用いた損失量の合成

ここで、ガンマ分布の特徴と鉄損失合成への応用について紹介する。

ガンマ分布は、確率密度関数の定義域が0以上に限られた分布である。右に裾を曳く点が対数正規分布に似ているが、形態が変動係数に応じて大きく変化する点が異なる。対数正規分布の確率密度関数の場合は、常に極大、すなわち山がある。一方、ガンマ分布の確率密度関数の場合は、変動係数が100%以上の場合、山がなくなって単調減少となる。

栄養学で通常扱われる量(体重、摂取量など)では、変動係数が100%を超えることは先ずなく、ガンマ分布は右に裾を曳く単峰性の分布を代表すると考えても特に問題はない。実際、生物現象を含む様々な量にガンマ分布が良く適合することが知られている<sup>9-11)</sup>。

ガンマ分布は、形状母数(shape parameter)と尺度母数(scale parameter)で記述される。形状母数を $k$ 、尺度母数 $\theta$ をとした場合、算術平均値は $k\theta$ 、標準偏差は $\sqrt{k}\theta$ であり、変動係数は $1/\sqrt{k}$ となる。変動係数が小さい場合、ガンマ分布と正規分布は漸近的に近づき、変動係数が10%の場合、ガンマ分布は正規分布とほぼ一致する<sup>9)</sup>。栄養学で通常取り扱っている量は、0以上の非負変数である。これらの変数に対して定義域が負の数を含む正規分布を適用することが一般的な取り扱いであるが、変動係数が小さい場合に許される近似であることを今一度、想起する必要があるだろう。

2つの独立したガンマ分布に従う変数を合成した新たな変数の分布の確率密度関数は、第1種Kummerの合流型超幾何関数を含む数式で記述されるが<sup>10)</sup>、Excelのワークシート関数にはない。Stewartらが提案したガンマ分布を用いた近似法は、Excelのワークシート関数のみで計算できる<sup>12)</sup>。確率密度関数の近似の忠実度は、Bhattacharyya係数を用いて評価できる<sup>9)</sup>。忠実度は、二つの分布が完全に一致する場合に1、完全に一致しない場合に0となり、値が大きいほどその程度が高い。基礎的鉄損失と月経鉄損失の場合、ガンマ分布を用いた近似の忠実度は0.9998-0.9999である<sup>9)</sup>。

Fig. 1に、日本人女性の値<sup>9)</sup>を丸めた値として、基礎的鉄損失量の平均値を0.78 mg/d、変動係数を34%、月経鉄損失の平均値を0.64 mg/d、変動係数を55%とし、解析形式に基づく厳密分布とStewartの近似によるガンマ分布による総鉄損失の分布を例示した。確率密度関数の頂点付近では、近似曲線(approximation)がやや低い点を除け

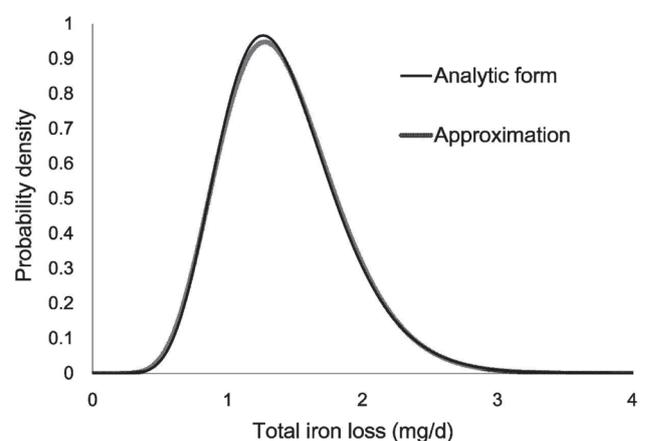


Fig. 1. Exact analytic-form and approximation curves of probability distribution function of total iron losses, where the basal iron loss has 0.78 mg/d of the mean with 34% of the coefficient of variation (CV) and the menstrual iron loss has 0.64 mg/d of the mean with 55% of the CV.

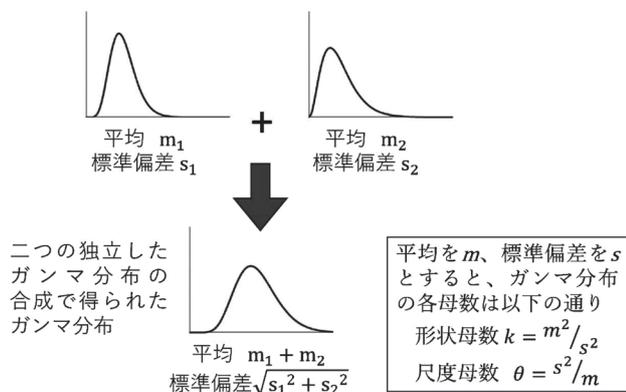
ば、ほぼ完全に厳密分布の曲線 (analytic form) と一致している。

なお、Yokoi (2020)<sup>9)</sup>で日本人女性の必要量推定の際に用いた値は、年次年齢区分によって異なる。Fig. 1では、例示のために、これらの値に近い値を1つ設定したものである。Yokoi (2020)<sup>9)</sup>では、食事摂取基準の方法<sup>1)</sup>に従い、国民健康栄養・調査における当該年次、当該年齢区分の女性の体重の代表値を用いて、体重の0.75乗に比例するとして男性の基礎的鉄損失の代表値から外挿して、女性の基礎的鉄損失を求めている。月経鉄損失については、日本人女性の文献レビューによる対数値の代表値から<sup>7)</sup>、個人内変動を除去した上で換算している。換算によって得られた算術平均値や標準偏差は、換算時の丸め誤差の混入を避けるため、倍精度の数値としてそのまま計算に用いている。Yokoi (2003)<sup>7)</sup>中で報告された日本人女性の月経鉄損失の文献レビューは、第6次改定日本人の栄養所要量-食事摂取基準-以降、食事摂取基準における日本人女性の月経出血量の代表値、したがって月経鉄損失の代表値の根拠とされている。

Fig. 2に、Stewartの近似による鉄損失の合成法を示す<sup>12)</sup>。二つの独立なガンマ分布に従う変量がある場合、平均値同士を加えて新たな平均値とし、分散同士を加えて新たな分散とする。この新たな平均値と分散をもって、新たに得られたガンマ分布を規定する。

もしも、二つの独立な正規分布である場合は、上の計算法で新たな正規分布として合成変量が完全に再現される。この性質は正規分布の再生性と呼ばれ、統計学で学ぶべき基礎的事項である<sup>13)</sup>。

つまり、ガンマ分布を用いれば、困難とされている基礎的鉄損失と月経鉄損失の合成が、正規分布の再生性と同程度の簡便さで実施できる。種々の鉄損失量と鉄摂取量の分布に関する文献データを解析した結果、月経鉄損失と鉄摂取量にはガンマ分布が最もよく適合し ( $R^2$ は概ね0.999)、基礎的鉄損失にもガンマ分布がよく適合した ( $R^2$ は概ね



**Fig. 2.** Calculation procedure of gamma approximation by Stewart et al., where the upper left curve represents gamma distribution with 0.78 of the mean and 34% of the CV and the upper right curve represents gamma distribution with 0.64 of the mean and 55% of the CV.

0.98)。基礎的鉄損失に対して、正規分布が最も適合するという結果であったが、ガンマ分布の適合度と殆ど差がなく、また、変動係数が34%という大きな値であり、鉄損失量が0以上の値であることを考慮すると、ガンマ分布を選択することが適切である。食事摂取基準では変動係数10%が仮定されてきたが<sup>1)</sup>、再検討を要するであろう。

Yokoi (2020)<sup>9)</sup>でレビューした分布データが得られる4グループの男性の基礎的鉄損失を解析した。正規分布を用いた場合、変動係数は15.8%から47.1% (中央値29.7%)、ガンマ分布を用いた場合、変動係数は16.0%から46.9% (中央値30.1%)であった。正規分布に基づく値とガンマ分布に基づく値はよく一致している。なお、集団データ解析法で女性の鉄必要量を推定した際に用いた代表値は、元の論文で報告されている算術平均と標準偏差から変動係数を求めたものであり、しかも、分布データを含まない結果も含むため若干数値が異なっている。

Yokoi (2020)<sup>9)</sup>でレビューした、世界各地の50人以上を対象に実施された月経出血量の調査データを解析した。Yokoi (2020)<sup>9)</sup>で報告した方法を用いて個人内変動を除去した。正規分布を用いて解析した場合、月経出血量の変動係数は46.8%から91.3% (中央値64.6%)であった。一方、ガンマ分布を用いて解析した場合、月経出血量の変動係数は、50.8%から78.9% (中央値65.2%)であった。このように、正規分布に基づく変動係数とガンマ分布に基づく変動係数は良く一致している。ただし、集団データ解析法に基づく日本人女性の鉄の必要量算定に当っては、調査対象50人未満の調査が複数あるので、それを含めて代表値を定め、個人内変動を除去して日本人女性の月経出血量の変動係数55%が得られた<sup>7,9)</sup>。

また、2003年から2007年の国民・健康栄養調査の18-29歳および30-49歳の女性の鉄摂取量の分布データを再解析した。月経出血量と同様、Yokoi (2020)<sup>9)</sup>で報告した方法を用いて個人内変動を除去している。正規分布を用いて解析した場合、鉄摂取量の変動係数は14.3%から27.3% (中央値23.3%)であった。一方、ガンマ分布を用いて解析した場合、鉄摂取量の変動係数は、16.6%から30.4% (中央値25.0%)であった。正規分布から求めた変動係数とガンマ分布から求めた変動係数は、ほぼ一致していた。ただし、集団データ解析法に基づく鉄必要量の推定に際しては、対象集団の鉄摂取量データがあるので、代表値ではなく、対象集団のデータに基づいて計算する。なお、各変量の平均値補正済み  $R^2$  値の詳細については、Yokoi (2020)<sup>9)</sup>を参照されたい。

Fig. 1に示した値を再度用いて、基礎的鉄損失と月経鉄損失をガンマ分布とする厳密分布 (ガンマ-ガンマ) と、基礎的鉄損失の分布のみを正規分布に変え、畳み込みによる合成分布 (正規-ガンマ) を求めた。厳密分布 (ガンマ-ガンマ) に対する合成分布 (正規-ガンマ) の忠実度は、0.9980であった。また、合成分布 (正規-ガンマ) に集団データ解析法<sup>9)</sup>を適用して求めた各種指標の相対誤差は、

すべて1%未満であった。この結果は、基礎的鉄損失に対して正規分布を選んでもガンマ分布を選んでも得られる推定値に実質的な差はないことを示している。

### ガンマ分布の集団データ解析法への応用

閉形式および畳み込みによる総鉄損失計算の利点は、集団データ解析法が実行可能となることである<sup>9)</sup>。モンテカルロ法は偶然誤差があり、集団データ解析法で用いる積分方程式の反復法は実施できない。

要因加算法による必要量の推定では、吸収率の代表値が必要である。そのため当該栄養素のトレーサーを用いた数多くのヒューマンスタディが実施されてきたが、欧米食を基盤とした食事にはほぼ限られる<sup>6)</sup>。集団データ解析法では、吸収率は集団データの解析によって決定されるため、吸収率が明らかでない食事を基盤とした集団における必要量の推定が可能である<sup>9,14)</sup>。

集団データ解析法は、栄養学の基本原理に基づいて構築されている。

当該栄養素の欠乏の有病率

$$= \frac{\left[ \frac{\text{日常的摂取量} < \text{個人の必要量}}{\text{集団全体の人数}} \right] \text{に該当する人数}}{\text{集団全体の人数}} \quad (1)$$

この型の方程式は、1971年にFAOのLörstadが、摂取量と必要量が正規分布に従う場合に限りて解法を示し<sup>15)</sup>、1986年のNational Research Councilは、一般の分布におけるprobability approach（日本人の食事摂取基準では、「確率法」と訳）として採用し<sup>16)</sup>、DRIや食事摂取基準に引き継がれた。筆者は区別のため、式1を1型栄養状態方程式と呼んでいる。

式1は式2のように変形できる。筆者は式2を2型栄養状態方程式と呼んでいる。

当該栄養素の欠乏の有病率

$$= \frac{\left[ \frac{\text{日常的摂取量}}{\text{個人の必要量}} < 1 \right] \text{に該当する人数}}{\text{集団全体の人数}} \quad (2)$$

ここでは、結論だけ記すが、損失量と摂取量がともにガンマ分布に従う場合、2型栄養状態方程式の解は、解析形式で与えられる。損失量の形状母数を $k_t$ 、尺度母数を $\theta_t$ 、摂取量の形状母数を $k_c$ 、尺度母数を $\theta_c$ 、欠乏の有病率 $D$ を、F分布の累積分布関数の逆関数を $F^{-1}(\cdot; \cdot, \cdot)$ とすると、吸収率 $\alpha$ は次の式で与えられる<sup>8)</sup>。

$$\alpha = \frac{k_t \theta_t}{k_c \theta_c F^{-1}(D; 2k_c, 2k_t)}$$

必要量は、形状母数 $k_t$ 、尺度母数 $\theta_t/\alpha$ であるガンマ分布に従う。女性の総鉄損失は、ガンマ分布として十分に良い近似が得られるので、そのまま必要量の分布が求められ

る。この際、F分布の累積分布関数の逆関数は、Excelのワークシート関数F.INVであり、ガンマ分布はGAMMA.DISTなので、Excelさえあれば近似法は実行可能である。ただし、F.INVのパラメータは整数に限られるので、より計算精度の高い数値を必要とする場合は、パラメータが実数であるワークシート関数BETA.INVを用いた式を使用する<sup>9)</sup>。

### 結語

このように、ガンマ分布を用いると、従来、困難とされてきた必要量に関わる事項が簡単に解決できる。本稿では、その一端を示した。証明を含む詳細については、Yokoi (2020)<sup>9)</sup>を参照して頂きたい。ここでは、伝統的な方法に従い、吸収率を単一の数値で代表させたが、実際には個人間変動がある。吸収率の分布の問題はDRIでも手付かずであり、今後の研究が待たれるところである。

### 参考文献

- 1) 厚生労働省. 微量ミネラル : 「日本人の食事摂取基準 (2020年版)」 策定検討会報告書 : pp.311-321. <https://www.mhlw.go.jp/content/10904750/000586568.pdf> (2021年8月30日閲覧)
- 2) Royston P (1993) A toolkit for testing for non-normality in complete and censored samples. J R Stat Soc Ser D 42: 37-43.
- 3) FAO/WHO (1970) Requirements of ascorbic acid, vitamin D, vitamin B<sub>12</sub>, folate, and iron. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group. FAO/WHO, Geneva, Switzerland.
- 4) Hallberg L, Rossander-Hultén L (1991) Iron requirements in menstruating women. Am J Clin Nutr 54: 1047-58.
- 5) WHO/FAO (2004) Human vitamin and mineral requirements: Report of a Joint FAO/WHO Expert Consultation, Bangkok, Thailand, 21-30 September 1998. 2nd ed. WHO/FAO, Geneva, Switzerland.
- 6) Institute of Medicine (2001) Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc (2000). National Academy Press, Washington, DC, USA.
- 7) Yokoi K (2003) Numerical methods for estimating iron requirements from population data. Biol Trace Elem Res 95: 155-72.
- 8) Ghosh S, Sinha S, Thomas T, Sachdev HS, Kurpad AV (2019) Revisiting dietary iron requirement and deficiency in Indian women: Implications for food iron fortification and supplementation. J Nutr

- 149: 366-371.
- 9) Yokoi K (2020) Simplified population data analysis using gamma distribution for nutritional requirements and its application to the estimation of iron requirements for women of child-bearing age. *J Trace Elem Med Biol* 62: 126597.
  - 10) Pham-Gia T, Turkkan N (1997) Change in income distribution in the presence of reporting errors. *Math Comput Model* 25: 33-42.
  - 11) Chang H-Y, Suchindran CM, Pan W-H (2001) Using the overdispersed exponential family to estimate the distribution of usual daily intakes of people aged between 18 and 28 in Taiwan. *Stat Med* 20: 2337-2350.
  - 12) Stewart T, Strijbosch LWG, Moors JJA, van Batenburg P (2007) A simple approximation to the convolution of gamma distributions (revision of dp 2006-27) CentER Discussion Paper no. 2007-70. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.900109> (2018年8月29日閲覧)
  - 13) 伊藤善彦 (1978) 統計学—浜松医科大学の場合. *医学教育* 9: 147-150.
  - 14) Yokoi K (2019) Investigating the essentiality and requirements of iron from the ancient to the present. *Biol Trace Elem Res* 188: 140-147.
  - 15) Lörstad MH (1971) Recommended intake and its relation to nutrient deficiency. *FAO Nutrition Newsletter* 9: 18-31.
  - 16) National Research Council (1986) *Nutrient adequacy: Assessment using food consumption surveys*. National Academy Press, Washington, DC, USA.