医薬安全性研究会

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

No.1～No.8 合併号

構　成

医薬安全性研究会 会報 合併号

総 合 目 次

医 薬 安 全 性 研 究 会

会 報 No. 6

1982年4月

目　次

累積カイ二乗法の応用

松本一彦　東洋醸造(株)

毒性試験をはじめ実験動物を用いた薬効試験，あるいは臨床試験などで頻繁に用いられる，無効(－)＜有効(＋)＜著効(卄)のような順序分類データーを，いわゆるχ^2検定を用いて解析すると検出力が大きく落ちるといわれている。また，同一個体で時系列の観測があるような場合にχ^2検定を用いると，才１種の過誤が大きくなってしまい，有意な結果が出すぎることも知られている[1]。そのような グレードのつけられた分類に対して，従来，"田口の累積法" が限られた分野で用いられてきた。田口は累積法（分散比法）がχ^2法より優れているとしてよいのは，才２種の過誤，すなわち見逃しの危険が小さいことであると述べており[1]，安全性試験のようにオ２種の過誤を小さくすることを目的とする分野では特に有効な方法といえよう。ところが，F検定を用いるこの田口の累積法は実効自由度を求める方法が繁雑であり，実際には簡便自由度として$\{(r-1)(c-1),(n-r)(c-1)\}$（r:水準 c:分類数 n:総数）が用いられるため，自由度が非常に大きくなり，その結果，誤差分散が極めて小さくなるため有意差が出やすくなるといわれている。そこで，実例を挙げて，田口の累積法と累積カイ二乗法，およびχ^2法，Wilcoxon の中間順位和検定を用いて，比較検討してみた。

例題　表１，２種の薬剤Ａ，Ｂの治療結果のデーター（仮想例）

薬剤Ａの場合

	－	＋	卄	卅	計
A_1（コントロール）	40	24	10	6	80
A_2（Ａ使用）	24	40	10	6	80
計	64	64	20	12	160

薬剤Ｂの場合

	－	＋	卄	卅	計
B_1（コントロール）	40	24	10	6	80
B_2（Ｂ使用）	24	29	16	11	80
計.	64	53	26	17	160

－:効果なし，＋:やや有効，卄:有効　卅:著効　　田口（1974）[1]

§1. χ^2法

コントロールと薬剤で患者数が等しいのだから，χ^2は次式で求める。

$$\chi_A^2=\frac{(40-24)^2}{64}+\frac{(24-40)^2}{64}+\frac{(10-10)^2}{20}+\frac{(6-6)^2}{12}=8.00\quad(f=3)$$

$$\chi_B^2=\frac{(40-24)^2}{64}+\frac{(24-29)^2}{53}+\frac{(10-16)^2}{26}+\frac{(6-11)^2}{17}=7.33\quad(f=3)$$

自由度 f が３のχ^2表の５％点は7.815である。

§2 田口の累積法

累積法では，表1のデーターの場合，次のように解析する。まず表2の累積度数を作る。ただし，

表2 累積度数にしたデーター

Aの場合

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
A_1	40	64	74	80
A_2	24	64	74	80
計	64	128	148	160

Bの場合

	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ
B_1	40	64	74	80
B_2	24	53	69	80
計	64	117	143	160

Ⅰ組＝(－の数)
Ⅱ組＝(－の数)＋(＋の数)
Ⅲ組＝(－の数)＋(＋の数)＋(＃の数)
Ⅳ組＝(－の数)＋(＋の数)＋(＃の数)＋(卅の数)

1) 薬剤Aの効果の検定

累積法では，累積度数を作った上で，最後の組を除いた組（この場合はⅠ，Ⅱ，Ⅲ組）について適合した分散分析を行なう。そのためには，Ⅰ組，Ⅱ組，Ⅲ組別々に，2節に示したようにその組に入れば1，入らなければ0とする変動を作り，それらに重み W_1, W_2, W_3 をかけて総合する。

まずⅠ組に着目すると，A_1の80人，A_2の80人の中でⅠ組に入ったもの（病状が変化しないか悪化したもの）は，40人と24人である。個々の患者について，Ⅰ組に入れば1，Ⅰ組に入らなければ0というデーターと考えると，A_1では1が40人，0が40人，A_2では1が24人，0が56人である。したがって，薬剤Aの効果であるA_1とA_2の差の変動S_Aは，

$$S_A(\mathrm{I})=\frac{(A_1\text{の合計})^2}{A_1\text{の患者数}}+\frac{(A_2\text{の合計})^2}{A_2\text{の患者数}}-\frac{(A_1\text{の合計}+A_2\text{の合計})^2}{\text{合計の患者数}}$$

$$=\frac{40^2}{80}+\frac{24^2}{80}-\frac{64^2}{160}=1.600\ (\phi=1)$$

また，Ⅰ組に入るか，入らないかという個人差の変動S_eは，

$$S_e(\mathrm{I})=\begin{pmatrix}A_1\text{の患者の}\\\text{個人差の変動}\end{pmatrix}+\begin{pmatrix}A_2\text{の患者の}\\\text{個人差の変動}\end{pmatrix}$$

$$=\begin{pmatrix}A_1\text{の個人個人のデーター}\\80\text{個の0と1の間の変動}\end{pmatrix}+\begin{pmatrix}A_2\text{の個人個人のデーター}\\80\text{個の0と1の間の変動}\end{pmatrix}$$

$$=\left(1^2\times40+0^2\times40-\frac{40^2}{80}\right)+\left(1^2\times24+0^2\times56-\frac{24^2}{80}\right)$$

$$=\left(40-\frac{40^2}{80}\right)+\left(24-\frac{24^2}{80}\right)$$

$$=36.800\ (\phi=79+79=158)$$

この値は，160人の全患者間の全変動$S_T(\mathrm{I})$から，薬剤間の変動$S_A(\mathrm{I})$を引いて求めてもよい。

$$S_T(\mathrm{I})=\begin{pmatrix}160\text{人の個々のデーター}\\\text{である0と1の2乗和}\end{pmatrix}-(\text{修正項})$$

$= 0^2 \times 96 + 1^2 \times 64 - \frac{64^2}{160}$

$= 38.400 \quad (f = 157)$

これから，$S_A(\mathrm{I})$を引いて$S_e(\mathrm{I})$を求めてもよい。

$S_e(\mathrm{I}) = S_T(\mathrm{I}) - S_A(\mathrm{I}) = 38.4 - 1.6 = 36.800 \quad (f = 156)$

同様にしてⅡ組，Ⅲ組の変動を求める。

$S_A(\mathrm{II}) = \frac{(64-64)^2}{160} = 0 \quad (f = 1)$

$S_T(\mathrm{II}) = 128 - \frac{128^2}{160} = 25.600 \quad (f = 159)$

$S_e(\mathrm{II}) = S_T(\mathrm{II}) - S_A(\mathrm{II}) = 25.600 \quad (f = 158)$

$S_A(\mathrm{III}) = \frac{(74-74)^2}{160} = 0 \quad (f = 1)$

$S_T(\mathrm{III}) = 148 - \frac{148^2}{160} = 11.100 \quad (f = 159)$

$S_e(\mathrm{III}) = S_T(\mathrm{III}) - S_A(\mathrm{III}) = 11.100 \quad (f = 158)$

累積法では，Ⅰ組，Ⅱ組，Ⅲ組の変動に次の重みw_1，w_2，w_3をかけて総合した変動を作る。この重みはⅠ，Ⅱ，Ⅲ組の各組での効果に関し，その効果を測るものさしが異なることを考慮したものである。50％の治癒率を60％に向上させることはそんなに困難でなくても，90％の治癒率を99％とか100％に向上させることは困難である。一般的にいって，治癒率をPとしたとき，Pをdpだけ変化させる困難さは$p(1-p)$に比例すると考えることになる。Ⅰ組，Ⅱ組，Ⅲ組の誤差分散は，$P_{\mathrm{I}}(1-P_{\mathrm{I}})$，$P_{\mathrm{II}}(1-P_{\mathrm{II}})$，$P_{\mathrm{III}}(1-P_{\mathrm{III}})$に比例すると考えてその逆数で重み$w_1$，$w_2$，$w_3$を定義するのである。

$w_1 = \frac{160^2}{64 \times (160-64)} = 4.17$

$w_2 = \frac{160^2}{128 \times (160-128)} = 6.25$

$w_3 = \frac{160^2}{148 \times (160-148)} = 14.41$

Ⅰ，Ⅱ，Ⅲ組を総合した薬剤の効果S_A，個人差変動S_eを求める。変動は重みをかけた合計，自由度は単純な和となる。

$S_A = S_A(\mathrm{I}) \times w_1 + S_A(\mathrm{II}) \times w_2 + S_A(\mathrm{III}) \times w_3$

$\quad = 1.600 \times 4.17 + 0.000 \times 6.25 + 0.000 \times 14.41 = 6.67 \quad (f = 1 \times 3 = 3)$

$S_e = S_e(\mathrm{I}) \times w_1 + S_e(\mathrm{II}) \times w_2 + S_e(\mathrm{III}) \times w_3$

$\quad = 36.800 \times 4.17 + 25.600 \times 6.25 + 11.100 \times 14.41 = 473.33 \quad (f = 158 \times 3 = 474)$

同様に，薬剤Bの効果は，次の３つの重みを用いてS_B，S_T，S_eを求める。

$w_1 = \frac{160^2}{64 \times (160-64)} = 4.17$

$w_2 = \frac{160^2}{117 \times (160-117)} = 5.00$

$w_3 = \frac{160^2}{148 \times (160-143)} = 10.53$

$$S_B=\frac{(40-24)^2\times4.17+(64-53)^2\times5.09+(74-69)^2\times10.53}{160}=12.17 \qquad (f=1\times3=3)$$

$$S_T=\left(64-\frac{64^2}{160}\right)\times\frac{160^2}{64(160-64)}+\left(117-\frac{117^2}{160}\right)\times\frac{160^2}{117(160-117)}+\left(143-\frac{143^2}{160}\right)$$
$$\times\frac{160^2}{143(160-143)}=160+160+160=480 \qquad (f=159\times3=477)$$

上記の式から分かるように，累積法の場合，全変動S_Tは，(データーの総数)×(解析している組の数）として単純に求めることができる。これから個人差変動Seは，

$S_e=S_T-S_B=467.83$

したがって，表3の分散分析表を得る。

表3 分散分析表

薬剤Aの場合

要因	f	S	V	F
A	3	6.67	2.22	2.60
e	474	473.33	0.999	
計	477	480.00		

薬剤Bの場合

要因	f	S	V	F
B	3	12.17	4.06	2.60
e	474	467.83	0.987	
計	477	480.00		

分散比Fで検定すると，薬剤Aの効果より，薬剤Bの効果は約2倍大きい分散比になる。

§3 累積カイ二乗法

【薬剤Aの場合】

治療効果	−	+	++	+++	計
A_1(対照群)	40	24	10	6	80
A_2(薬物処理群)	24	40	10	6	80
	64	64	20	12	160

（補助表）

	−	+〜+++	−+	++〜+++	−〜++	+++	計
A_1	40	40	64	16	74	6	80
A_2	24	56	64	16	74	6	80
	64	96	128	32	148	12	160
	$\chi_1^2=6.72$		$\chi_2^2=0$		$\chi_3^2=0$		

適合度カイ二乗を計算して足し合わせる。$\chi^{*2}=6.72+0+0=6.72$

行列式を以下のように作る

$$C^*\doteqdot\begin{pmatrix}
\dfrac{\frac{\sqrt{64}}{64}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{64}}{96}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{20}}{96}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{12}}{96}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} \\
\dfrac{\frac{\sqrt{64}}{128}}{\sqrt{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}} & \dfrac{\frac{\sqrt{64}}{128}}{\sqrt{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{20}}{32}}{\sqrt{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{12}}{32}}{\sqrt{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}} \\
\dfrac{\frac{\sqrt{64}}{148}}{\sqrt{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}} & \dfrac{\frac{\sqrt{64}}{148}}{\sqrt{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}} & \dfrac{\frac{\sqrt{20}}{148}}{\sqrt{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{12}}{12}}{\sqrt{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}}
\end{pmatrix}$$

C^*を$\begin{pmatrix} a & b & c & d \\ e & f & g & h \\ i & j & k & l \end{pmatrix}$の3行4列の行列にすると

C^{*1}はC^{*}の転置行列を示し，次のような4行3列の行列式になる。

$$C^{*1}=\begin{pmatrix} a & e & i \\ b & f & j \\ c & g & k \\ d & h & \ell \end{pmatrix} \quad そこで \quad C^{*}\times C^{*1}=\begin{pmatrix} a & b & c & d \\ e & f & g & h \\ i & j & k & \ell \end{pmatrix}\begin{pmatrix} a & e & i \\ b & f & j \\ c & g & k \\ d & h & \ell \end{pmatrix}$$

すなわち，3行4列×4行3列＝3行3列になるから

$$C^{*}C^{*1}=\begin{pmatrix} \alpha_{11} & \alpha_{12} & \alpha_{13} \\ \alpha_{21} & \alpha_{22} & \alpha_{23} \\ \alpha_{31} & \alpha_{32} & \alpha_{33} \end{pmatrix}$$ で表わすことができる。

すなわち，$\alpha_{11}=a^2+b^2+c^2+d^2$

$\alpha_{12}=a\cdot e+b\cdot f+c\cdot g+d\cdot h=\alpha_{21}$

$\alpha_{13}=a\cdot i+b\cdot j+c\cdot k+d\cdot \ell=\alpha_{31}$

$\alpha_{22}=e^2+f^2+g^2+h^2$

$\alpha_{23}=e\cdot i+f\cdot j+g\cdot k+h\cdot \ell=\alpha_{32}$

$\alpha_{33}=i^2+j^2+k^2+\ell^2$

上記C^{*1}を計算すると

$$\alpha_{11}=\frac{1}{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}\left[\left(\frac{\sqrt{64}}{64}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{64}}{96}\right)^2+\left(\frac{-\sqrt{20}}{96}\right)^2+\left(\frac{-\sqrt{12}}{96}\right)^2\right]=3.84\times0.02604=0.9999\fallingdotseq1.0$$

$$\alpha_{12}=\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}}\times\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}}\left(\frac{\sqrt{64}}{64}\times\frac{\sqrt{64}}{128}+\frac{-\sqrt{64}}{96}\times\frac{\sqrt{64}}{128}+\frac{-\sqrt{20}}{96}\times\frac{-\sqrt{20}}{32}+\frac{-\sqrt{12}}{96}\times\frac{-\sqrt{12}}{32}\right)$$

$=6.1968\times5.0596\times0.01302=0.40823$

$\alpha_{21}=0.40823$

$$\alpha_{13}=\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}}\times\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}}\left(\frac{\sqrt{64}}{64}\times\frac{\sqrt{64}}{148}+\frac{-\sqrt{64}}{96}\times\frac{\sqrt{64}}{148}+\frac{-\sqrt{20}}{96}\times\frac{\sqrt{20}}{148}+\frac{-\sqrt{12}}{96}\times\frac{-\sqrt{12}}{12}\right)$$

$=6.1968\times3.3317\times0.01126=0.23247$

$\alpha_{31}=0.23247$

$$\alpha_{22}=\frac{1}{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}\left(\left(\frac{\sqrt{64}}{128}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{64}}{128}\right)^2+\left(\frac{-\sqrt{20}}{32}\right)^2+\left(\frac{-\sqrt{12}}{32}\right)^2\right)=25.6\times0.03906=0.9999\fallingdotseq1.0$$

$$\alpha_{23}=\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{128}+\frac{1}{32}}}\times\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}}\left(\frac{\sqrt{64}}{128}\times\frac{\sqrt{64}}{148}+\frac{\sqrt{64}}{128}\times\frac{\sqrt{64}}{148}+\frac{-\sqrt{20}}{32}\times\frac{\sqrt{20}}{148}+\frac{-\sqrt{12}}{32}\times\frac{-\sqrt{12}}{12}\right)$$

$=5.0596\times3.3317\times0.03378=0.56943$

$\alpha_{32}=0.56943$

$$\alpha_{33}=\frac{1}{\frac{1}{148}+\frac{1}{12}}\left(\left(\frac{\sqrt{64}}{148}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{64}}{148}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{20}}{148}\right)^2+\left(\frac{-\sqrt{12}}{12}\right)^2\right)=11.1\times0.0901=1.0$$

そこで$C^{*}C^{*1}$を求めると

$$C^{*}C^{*1}=\begin{pmatrix} 1 & 0.4082 & 0.2325 \\ 0.4082 & 1 & 0.5694 \\ 0.2325 & 0.5694 & 1 \end{pmatrix} \quad これを \quad \begin{pmatrix} 1 & a & b \\ a & 1 & c \\ b & c & 1 \end{pmatrix}$$ とおくと

$$(C^*C^{*1})^2=\begin{pmatrix}1&a&b\\a&1&c\\b&c&1\end{pmatrix}\begin{pmatrix}1&a&b\\a&1&c\\b&c&1\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}1^2+a^2+b^2 & a+a+bc & b+ac+b\\ a+a+bc & a^2+1^2+c^2 & ab+c+c\\ b+ac+b & ab+c+c & b^2+c^2+1\end{pmatrix}$$

$$tr(C^*C^{*1})^2=\{(1^2+a^2+b^2)+(a^2+1^2+c^2)+(b^2+c^2+1)\}=3\times1^2+2\times(a^2+b^2+c^2)$$

すなわち，$tr(C^*C^{*1})^2=3+2\times(0.4082^2+0.2325^2+0.5694^2)=4.0899$

$d=4.0899/(4-1)=1.3633$

$f=(4-1)/1.3633=2.2005$

（tr (trace) は 行列の対角要素の和を意味する）

小数自由度のカイ二乗表の補間から

$\chi^2(2.2005;0.05)=6.373$

$\left(\begin{array}{l}\chi^2(2.0;0.05)=5.991\\ \chi^2(2.2;0.05)=6.373\end{array}\right.$

これから $d\chi^2(f;\alpha)$を求めると　$1.4459\times6.373=9.2147$

$\chi^{*2}=6.72$であるから，危険率5％でも有意とはいえない。

すなわち，薬剤の効果は対照群と変りない。

【薬剤Bの場合】

治療効果	−	+	++	+++	計
B_1（対照群）	40	24	10	6	80
B_2（薬　剤）	24	29	16	11	80
	64	53	26	17	160

（補助表I）

	−	+〜+++	−〜+	++〜+++	−〜++	+++	計
B_1	40	40	64	16	74	6	80
B_2	24	56	53	27	69	11	80
	64	96	117	43	143	17	160

$\chi_1^2=6.72$　$\chi_2^2=3.88$　$\chi_3^2=1.67$

$\chi^{*2}=\chi_1^2+\chi_2^2+\chi_3^2=6.72+3.88+1.67=12.27$

行列式を作ると

$$C^*=\begin{pmatrix}
\dfrac{\frac{\sqrt{64}}{64}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{53}}{96}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{26}}{96}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{17}}{96}}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}}\\[2ex]
\dfrac{\frac{\sqrt{64}}{117}}{\sqrt{\frac{1}{117}+\frac{1}{43}}} & \dfrac{\frac{\sqrt{53}}{117}}{\sqrt{\frac{1}{117}+\frac{1}{43}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{26}}{43}}{\sqrt{\frac{1}{117}+\frac{1}{43}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{17}}{43}}{\sqrt{\frac{1}{117}+\frac{1}{43}}}\\[2ex]
\dfrac{\frac{\sqrt{64}}{143}}{\sqrt{\frac{1}{143}+\frac{1}{17}}} & \dfrac{\frac{\sqrt{53}}{143}}{\sqrt{\frac{1}{143}+\frac{1}{17}}} & \dfrac{\frac{\sqrt{26}}{143}}{\sqrt{\frac{1}{143}+\frac{1}{17}}} & \dfrac{\frac{-\sqrt{17}}{17}}{\sqrt{\frac{1}{143}+\frac{1}{17}}}
\end{pmatrix}$$

Aと同様にC^*C^{*1}を計算すると

$$\alpha_{11}=\frac{1}{\frac{1}{64}-\frac{1}{96}}\times\left(\left(\frac{\sqrt{64}}{64}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{53}}{96}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{26}}{96}\right)^2+\left(\frac{\sqrt{17}}{96}\right)^2\right)=38.4\times0.02604=1.0$$

$$\alpha_{12}=\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{64}-\frac{1}{96}}}\times\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{117}-\frac{1}{43}}}\left(\frac{\sqrt{64}}{64}\times\frac{\sqrt{64}}{117}+\frac{-\sqrt{53}}{96}\times\frac{\sqrt{53}}{117}+\frac{-\sqrt{26}}{96}\times\frac{-\sqrt{26}}{43}+\frac{-\sqrt{17}}{96}\times\frac{-\sqrt{17}}{43}\right)$$

$=6.1968\times5.6075\times0.0143=0.4952$

$$\alpha_{13}=\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{64}+\frac{1}{96}}}\times\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{143}+\frac{1}{17}}}\left(\frac{\sqrt{64}}{64}\times\frac{\sqrt{64}}{143}+\frac{-\sqrt{53}}{96}\times\frac{\sqrt{53}}{143}+\frac{-\sqrt{26}}{96}\times\frac{\sqrt{26}}{143}+\frac{-\sqrt{17}}{96}\times\frac{-\sqrt{17}}{17}\right)$$

$$=6.1968\times3.8979\times0.011655=0.2815$$

$$\alpha_{23}=\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{117}+\frac{1}{43}}}\times\frac{1}{\sqrt{\frac{1}{143}+\frac{1}{17}}}\left(\frac{\sqrt{64}}{117}\times\frac{\sqrt{64}}{143}+\frac{\sqrt{53}}{117}\times\frac{\sqrt{53}}{143}+\frac{-\sqrt{26}}{43}\times\frac{\sqrt{26}}{143}+\frac{-\sqrt{17}}{43}\times\frac{-\sqrt{17}}{17}\right)$$

$$=5.6075\times3.8979\times0.02602=0.5687$$

$$C^{*}C^{*1}=\begin{pmatrix}1 & 0.4952 & 0.2815\\ 0.4952 & 1 & 0.5687\\ 0.2815 & 0.5687 & 1\end{pmatrix}$$

$tr(C^{*}C^{*1})^2=3+2\times(0.4952^2+0.2815^2+0.5687^2)=4.2958$

$d=4.2958/(4-1)=1.4319$　　　　$f=(4-1)/1.4319=2.0951$

$\chi^2(2.0951;0.05)=6.1726$

$d\chi^2(2.0951;0.05)=1.4319\times6.1726=8.8386$

$\chi^{*2}=12.27$であるから5%で有意と言える。すなわち，対照群と薬剤投与群の間で治療効果に差がみられる。

[行列式を用いない簡便法]

なお，$tr(C^{*}C^{*1})^2$の求め方は上記のような行列より求めずに次のような方法でも求めることはできる。 原表を次のようにして2×4表をつくる。

薬剤Aの場合

	−	+	++	+++
A_1	40	64	74	80
A_2	24	64	74	80
	64	128	148	160

C＝4

−	+	++	+++
	G_{jk}		
G_1	G_2	G_3	n

$$w_{jk}=\frac{G_j}{n-G_j}\times\frac{n-G_k}{G_k}$$

$$w_{12}=\frac{G_1}{n-G_1}\times\frac{n-G_2}{G_2}$$

$$=\frac{64}{160-64}\times\frac{160-128}{128}=0.16667$$

$$w_{13}=\frac{64}{160-64}\times\frac{160-148}{148}=0.05405$$

$$w_{23}=\frac{128}{160-128}\times\frac{160-148}{148}=0.32432$$

$W=w_{12}+w_{13}+w_{23}=0.54507$

$tr(C^{*}C^{*1})^2=(C-1)+2W=(4-1)+2\times0.5451=4.0901$

これは先に求めた$tr(C^{*}C^{*1})^2=4.0899$と丸め誤差を除き一致する。

§4　Wilcoxon の中間順位和検定（タイのある検定―正規近似法）

1）薬剤Aの場合

	−	+	++	+++	計
A_1（対照群）	40	24	10	6	80
A_2（薬剤群）	24	40	10	6	80
g_i	64	64	20	12	160
r_i	32.5	96.5	138.5	154.5	

$$r_i=\sum g_m+\frac{g_i+1}{2}\qquad r_1=0+\frac{64+1}{2}=32.5$$

$$r_2=64+\frac{64+1}{2}=96.5$$

$$r_3=64+64+\frac{20+1}{2}=138.5$$

$$r_4=64+64+20+\frac{12+1}{2}=154.5$$

$$W_s^*=24\times32.5+40\times96.5+10\times138.5+6\times154.5=6952$$

$$E(W_s^*)=\frac{1}{2}n(N+1)=\frac{1}{2}\times80\times(160+1)=16440$$

$$Var(W_s^*)=\frac{mn(N+1)}{12}-\frac{mn\sum(g_i^3-g_i)}{12N(N-1)}\qquad (g_i^3-g_i)=g_i(g_i^2-1)=g_i(g_i+1)(g_i-1)$$

$$=\frac{80\times80(160+1)}{12}-\frac{80\times80\times\{(63\times64\times65)+(63\times64\times65)+(19\times20\times21)+(11\times12\times13)\}}{12\times160\times(160-1)}$$

$$=85866.6667-11191.9497=74674.7170$$

$$\sqrt{Var(W_s^*)}=273.27$$

有効確率　$Z=\{W_s^*-E(W_s^*)\}/\sqrt{Var(W_s^*)}=(6952-6440)/273.27=1.874$

$P_H(W_s^*>69.52)=1-\Phi(1.874)=1-0.9693=0.0307$

片側のズレだけを規定した場合は限界水準（有意確率）は3.07%であり、両側のズレを想定すると、6.17%となる。

2）薬剤Bの場合

	−	+	++	+++	計
B_1（対照群）	40	24	10	6	80
B_2（薬剤群）	24	29	16	11	80
g_i	64	53	26	17	160
r_i	32.5	91	130.5	152	

$$r_1 = 0 + \frac{64+1}{2} = 32.5$$

$$r_2 = 64 + \frac{53+1}{2} = 91$$

$$r_3 = 64 + 53 + \frac{26+1}{2} = 130.5$$

$$r_4 = 64 + 53 + 26 + \frac{17+1}{2} = 152$$

$W_s^* = 24 \times 32.5 + 29 \times 91 + 16 \times 130.5 + 11 \times 152 = 7179$
$E(W_s^*) = 6440$
$Var(W_s^*) = 74674.717$
$\sqrt{Var(W_s^*)} = 273.27$
有意確率　$Z = (7179 - 6440)/273.27 = 2.700$
$P_H(W_s^* > 7179) = 1 - \phi(2.700) = 1 - 0.9965 = 0.0035$
片側のズレだけを想定した場合0.3％で有意
両側　〃　0.6％　〃

※　Wilcoxonの順位和検定は新しい処理を標準的な処理と比較するため、簡単で有効な方法を与えている。この比較には標準的な処理に好意的であるような強い偏りがあるといわれている。

以上のように、χ^2検定では薬剤Aの効果は有意、薬剤Bの効果は有意でないという結論であり、田口の累積法、および累積カイ二乗法では薬剤Aの効果は有意でなく、薬剤Bの効果のみ有意となった。

また、Wilcoxonの中間順位和検定では薬剤Aの有意確率3.07％、薬剤Bは0.3％と差はあるものの両剤とも5％以下で有意を示した。（表２）

先に述べたように、田口の累積法は誤差の自由度が大きくなり過ぎるため誤差分散が極めて小さくなり、分散比をとると有意になりやすい欠点がある。一方、Wilcoxonの中間順位和検定の両側検定では累積カイ二乗検定と同じ結論を示すが、片側検定では両剤とも有意になった。今後多くの例題にあたり、Wilcoxonの中間順位和検定と累積カイ二乗法の特質について検討してみたい。

＜表２＞

	薬剤　A	薬剤　B
χ^2 法	有　意	有意でない
田口の累積法	有意でない	有　意
累積カイ二乗法	有意でない	有　意
Wilcoxon中間順位和検定	有　意*	有　意

＊両側検定では有意でない

1）田口玄一：χ^2法の問題点と累積法の提案(1)；最進医学 29，806～813 '74

"順序カテゴリーにおける2標本検定"への疑問

例題は順序カテゴリーにおける2標本検定としてとりあげられる問題で、通常はχ^2検定では誤った結論を導くおそれがあることが知られている。そのため考案され、かつ応用されているのが田口の累積法をはじめWilcoxonの順位和検定、累積カイ二乗法であるが、これらいずれの方法においても実際に応用してみると問題がある。例題を再掲すると次のようになる。

(表−1)

	−	+	++	+++	計
A_1(コントロール)	40	24	10	6	80
A_2(薬剤)	24	40	10	6	80
計	64	64	20	12	160

これを次のような例題に書きなおす

(表−2)

	−	+	++	+++	計
A_1(コントロール)	10	6	40	24	80
A_2(薬剤)	10	6	24	40	80
計	20	12	64	64	160

表−1と表−2は毒性研究者がしばしば経験する事象であり、おそらく、統計的検討なしに表−1より表−2の方を重要視すると思われる。例えばラット(♂)の尿中蛋白を半定量的に尿試験紙で測定した場合、表−1のような結果は"異常なし"であり、表−2の結果は"腎機能障害の疑いあり"という結論を下すであろう。それはラットの尿蛋白は+〜++は生理的変動範囲であるが+++は病態を疑うことによる。

ところが、この表−1と表−2から得られる結果は各々次のようになる。

1)田口の累積法

(表−1)

要因	f	s	v	F
A	3	6.67	2.22	2.22
e	474	473.33	0.999	

(表−2)

要因	f	s	v	F
A	3	6.67	2.22	2.22
e	474	473.41	0.999	

2)累積カイ二乗法

(表−1)

$d\chi^2(0.05) = 8.6898$

$\chi^{*}_{2} = 6.667$

(表−2)

$d\chi^2(0.05) = 9.103$

$\chi^{*}_{2} = 6.667$

3) Wilcoxon中間順位和検定

（表－1）

$P_H(W_s^* > 6952) = 1 - \Phi(1.874) = 1 - 0.9693 = 0.0307$

（表－2）

$P_H(W_s^* > 5728) = 1 - \Phi(1.874) = 0.0307$

以上のように3法とも表－1、表－2の結果は同じであり－〜卄、＋〜卌の重みの変化は何ら考慮されていない。

このような例題の場合は、2×2分布表で卄，卌を比較した方が感覚的に合致している。

	卄	卌	計
A_1	40	24	64
A_2	24	40	64
計	64	64	128

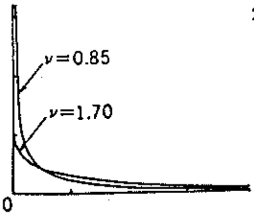
$\chi^2 = 8.09^{**}$

それでも強いて言えば、田口の累積法とWilcoxonの順位和検定法は、表-1, 2とも同値を示しているが、一方の累積カイ二乗法では$d\chi^2(0.05)$の値は変化しており、結果が変わる可能性も残されているので本法を応用したい。

2.2 小数自由度の χ^2 分布のパーセント点

2.2 Percentage Points of the χ^2-distribution with Fractional Degrees of Freedom

$$\chi^2_\alpha(\nu):\int_{\chi^2_\alpha}^{\infty}\frac{1}{2\Gamma\left(\frac{\nu}{2}\right)}\left(\frac{\chi^2}{2}\right)^{\frac{\nu}{2}-1}e^{-\frac{\chi^2}{2}}d\chi^2=\alpha$$



ν \ α	.990	.975	.950	.900	.100	.050	.025	.010	.001
0.5	$.0^{7}1350$	$.0^{6}5273$	$.0^{5}8437$	$.0^{3}1350$	1.501	2.420	3.433	4.868	8.753
0.6	$.0^{6}3004$	$.0^{5}6371$	$.0^{4}6422$	$.0^{3}6474$	1.770	2.745	3.801	5.279	9.238
0.7	$.0^{5}2778$	$.0^{4}3808$	$.0^{3}2760$	$.0^{2}2001$	2.021	3.044	4.137	5.653	9.678
0.8	$.0^{4}1483$	$.0^{3}1466$	$.0^{3}8293$	$.0^{2}4698$	2.260	3.324	4.449	6.000	10.09
0.9	$.0^{4}5488$	$.0^{3}4205$	$.0^{2}1963$	$.0^{2}9183$	2.487	3.589	4.744	6.326	10.47
1.0	$.0^{3}1571$	$.0^{3}9821$	$.0^{2}3932$	.01579	2.706	3.841	5.024	6.635	10.83
1.1	$.0^{3}3730$	$.0^{2}1974$	$.0^{2}6974$	.02473	2.916	4.084	5.292	6.930	11.17
1.2	$.0^{3}7697$	$.0^{2}3547$	.01129	.03612	3.121	4.318	5.550	7.213	11.50
1.3	$.0^{2}1426$	$.0^{2}5845$	.01704	.04998	3.320	4.545	5.799	7.487	11.82
1.4	$.0^{2}2425$	$.0^{2}8997$	.02433	.06629	3.514	4.765	6.041	7.751	12.13
1.5	$.0^{2}3855$	.01311	.03323	.08498	3.704	4.980	6.276	8.009	12.43
1.6	$.0^{2}5796$	.01828	.04380	.1060	3.891	5.190	6.505	8.260	12.72
1.7	$.0^{2}8327$	.02458	.05603	.1291	4.073	5.396	6.730	8.505	13.00
1.8	.01152	.03205	.06992	.1544	4.253	5.598	6.950	8.745	13.28
1.9	.01542	.04073	.08545	.1816	4.430	5.796	7.166	8.980	13.55
2.0	.02010	.05064	.1026	.2107	4.605	5.991	7.378	9.210	13.82
2.2	.03192	.07416	.1415	.2741	4.948	6.373	7.792	9.660	14.33
2.4	.04722	.1026	.1863	.3438	5.283	6.745	8.195	10.10	14.84
2.6	.06612	.1358	.2365	.4191	5.611	7.109	8.588	10.52	15.32
2.8	.08866	.1736	.2919	.4995	5.934	7.465	8.972	10.94	15.80
3.0	.1148	.2158	.3518	.5844	6.251	7.815	9.348	11.34	16.27
3.2	.1446	.2621	.4162	.6734	6.564	8.159	9.718	11.74	16.72
3.4	.1778	.3124	.4845	.7661	6.873	8.497	10.08	12.14	17.17
3.6	.2144	.3663	.5565	.8623	7.179	8.832	10.44	12.52	17.61
3.8	.2542	.4237	.6320	.9615	7.481	9.162	10.79	12.90	18.04
4.0	.2971	.4844	.7107	1.064	7.779	9.488	11.14	13.28	18.47
4.2	.3430	.5482	.7924	1.168	8.076	9.810	11.49	13.65	18.89
4.4	.3918	.6150	.8769	1.276	8.369	10.13	11.83	14.01	19.30
4.6	.4434	.6845	.9640	1.385	8.660	10.45	12.17	14.37	19.71
4.8	.4976	.7566	1.054	1.497	8.949	10.76	12.50	14.73	20.11
5.0	.5543	.8312	1.145	1.610	9.236	11.07	12.83	15.09	20.52
5.5	.7064	1.028	1.384	1.902	9.946	11.84	13.65	15.96	21.50
6.0	.8721	1.237	1.635	2.204	10.64	12.59	14.45	16.81	22.46
6.5	1.050	1.458	1.897	2.515	11.33	13.33	15.24	17.65	23.40
7.0	1.239	1.690	2.167	2.833	12.02	14.07	16.01	18.48	24.32
7.5	1.438	1.931	2.446	3.158	12.69	14.79	16.78	19.29	25.23
8.0	1.646	2.180	2.733	3.490	13.36	15.51	17.53	20.09	26.12
8.5	1.863	2.437	3.026	3.826	14.03	16.22	18.28	20.88	27.01
9.0	2.088	2.700	3.325	4.168	14.68	16.92	19.02	21.67	27.88
9.5	2.320	2.971	3.630	4.515	15.34	17.62	19.76	22.44	28.74
10.0	2.558	3.247	3.940	4.865	15.99	18.31	20.48	23.21	29.59

χ^2 分布で近似するときに必要な，端数をもつ自由度 ν に対する χ^2 分布のパーセント点を与える．ν が 10 以下のときのみ示す．この表にない自由度に対しては，ν についての線形補間により求める．

例：$\nu=4.252$，$\alpha=0.05$ に対しては，表から $\chi^2_{.05}(4.2)=9.810$，$\chi^2_{.05}(4.4)=10.13$ を読みとり

$$\chi^2_{.05}(4.252)=\frac{4.4-4.252}{4.4-4.2}\times 9.810+\frac{4.252-4.2}{4.4-4.2}\times 10.13=9.893$$

を得る．

〔第10回例会（'82/4/24）質問〕

生殖試験における順位和検定について

佐野正樹*, 金子洋二*

最近，生殖試験における検定方法として，分布型を仮定せずに済む，少数母体での異常値に検定結果が左右されにくい，等の点から順位和検定が繁用されてきています．順位和を手計算で求めることは能率が悪く，また誤りも起り易いのですが，これらの難点は安価で高性能なマイクロコンピュータの普及によって技術的には解消されつつあるように思われます。

ところが，昨年の先天異常学会において，橘 敏明氏はコンピュータでシミュレーションを行った結果から，比較的発現率の低い事象に対する順位和検定では有意水準が不当に低く設定されてしまうため，ポジティブデータがネガティブなものとして評価される危険性のあることを指摘しています．加えて氏は通例用いられているt-検定ではtype-Ⅱ error を少くする配慮がされていない点を指摘し，そのために特に計算されたt-表を利用すべきだと考えています．

前者については，検定を実務的に取り扱っている私共が経験的に感じていることとある面で一致するようです，しかし，有意水準が設定したものよりも低下するということは何故起きるのでしょうか．この点について統計的な解析をしていただきたいと思います。また，後者については通常のt-検定と比べて有意差は検出し易くなるものの，安田峯生氏が指摘しているように実質科学上無意義と思われる大きさの変化まで取り出されてしまい，結局却って判断に苦しむのではないかとも考えられます。これに関し，当方にて幾つかのデータに対して行った検定結果を定例会当日に示させていただきますので，御討議いただければ幸いに存じます。

文　献

1) 橘　敏明：生殖試験等の統計分析で順位和検定を用いることの危険性，先天異常，21，310（1981）

2) Toshiaki TACHIBANA：Statical Tables for Setting Significance Criterion in t-Test：How to Treat Negative Data，Cong. Anom.，21，199－214（1981）

3) Mineo YASUDA：How to Avoid Type Ⅱ Errors，Cong. Anom.，21，215（1981）

---

*(株)生物科学技術研究所

【第11回例会（'82/7予定）質問】

薬物動力学におけるcompartment modelの定数の求め方について

—— two compartment model $C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$ を中心に

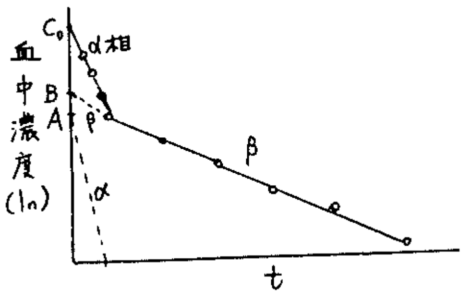
香田 繁*

ある薬物を静注し，その薬物の血中濃度を経時的に測定すると，投与直後には薬物濃度は急激に低下し，その後ゆるやかに低下する。急速に低下する部分（分布相 or α相）は体循環compartmentから末梢組織compartmentへの薬物の移行を表わし，ゆるやかな低下（消失相 or β相）は体循環compartmentからの薬物の排泄を表わすと考えられています。

この場合の血中薬物濃度 —— 時間曲線は

$$C = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

でよく表わされます．これを図で示すと次のようになります．



私達は血中濃度を経時的に測定することによって右表のようなデータを手にすることができます。これらのデータから個々の動物におけるA, α, B, βの推定値を得て，群のmeanとSDを算出したいのですが，個々の動物におけるA, α, B, βの推定値の求め方がわかりません．本会の討議を通じて，マスターしたいと願っています。

（動物No.）	（時間）						
1	C_{11}	C_{12}	……	C_{1j}	……	C_{1n}
2	C_{21}	C_{22}	……	C_{2j}	……	C_{2n}
⋮	⋮	⋮		⋮		⋮
i	C_{i1}	C_{i2}	……	C_{ij}	……	C_{in}
⋮	⋮	⋮		⋮		⋮
m	C_{m1}	C_{m2}	……	C_{mj}	……	C_{mn}

文　献

1）高田寛治：1-コンパートメント・モデル(I)（臨床薬物動力学入門講座），月刊薬事，22(3) 69−73 (1980)

*（株）日本ハイポックス

2) Leo Martis, Thomas Tolhurst et. al. : Disposition Kinetics of Cyclohexanone in Beagle Dogs, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 55, 545-553 (1980)
3) William Simon : "Mathematical Techniques for Biology and Medicine" pp223-229 (1977) MIT Press
4) 応用統計ハンドブック，634－651（8.3ダイナミックシステムの解析方法）養賢堂

（注） 1)は薬学的な説明，2)は実際に応用した例であり，3)と4)が推定値の求め方と思われますが，理解できません。

[事務局だより]

●永らく中絶していた安全研ニュースを，会報として衣がえし，第6号をお届けします。ここしばらく例会への出席者も少なく，ニュースも発行されない状態が続き，会が沈滞していましたが，これを機に再び活気ある研究会に盛り上げていきたいと思います。

例会もすでに今度（4月24日）で10回目を数え，話が専門的になり過ぎたきらいもありますので，もう一度基本的なところを見直し，確実に統計手法を身につけられるような内容を企画したいと思います．会員諸氏からの積極的な質問をお願い申し上げます。また，医薬の安全性に係わる論文，資料も広く募集致します．

●なお，$tr\{(C^*C^{*\prime})^2\}$を求める問題で(p.7～p.8)，松本さんが紹介した公式

$$tr\{(C^*C^{*\prime})^2\} = (C-1) + 2W$$

は誤差を考えることなく，完全に一致することを証明できます．行列C^*を各G_iを使って書き直し，行列の性質をうまく使って $tr\{(C^*C^{*\prime})^2\}$ を変形することで導けるのです．その証明はできれば次号にレポートしたいと考えます．それを勉強しつつ，累積χ^2法の理解のために，行列C^*は大変うまく作られていると感じました．行列を知ることによって安全性の統計学へのアプローチも却って容易になるのではないかと思えるのですが，毒性研究者にとっては行列まではとても手が回らないのが現状だとか．では，毒性研究と統計数学とをどのように架橋するか．事務局としても，特に数学の側からのアプローチを試みたいと考えております．

●今号に紹介した質問に取り上げられている文献のコピーを希望される方は事務局までお申し出下さい．質問者から文献のコピーをあずかっておりますので，実費（1枚20円）にてコピーサービス致します。

●第10回の定例会は4月24日（土）P.M. 1:30～4:00まで，いつもと違う東医健保会館にて行います。（別紙参照）。是非是非，多数御参集下さい。

☆ ☆ ☆

※昭和57年度の会費をお納め下さい．同封の振替用紙か，銀行振込にてお支払い下さるよう，お願い申し上げます．（大野 記）

医薬安全性研究会会報 No.6
昭和57年4月1日発行
編集・発行　医薬安全性研究会
事務局　(株)サイエンティスト社
(〒101) 千代田区神田駿河台3-2 山崎ビル
03(253)8992　振替 東京 8-71335
印刷　(有)尚文社