

医薬安全性研究会

会報 No. 27

Dec. 1988

目次

〈前 付〉

- * 医薬安全性研究会年間スケジュール
- * 『毒性薬効データの統計解析』正誤表 (追加)

自由度をめぐる6つの疑問	名古屋大学 吉村 功	1
How to Deal with Count Data 「連載第2回」		
Standard Error and Confidence Limits of Counts/Beyond Simple Counting	大鵬薬品工業 五島滋喜訳	11
How to Deal with Count Data 「連載第3回」		
Where Poisson Fails to Rule	日本ルセル 佐々木晶子	18
毒性試験における2群間および多重比較検定に関する検討		
	東洋醸造株式会社 松本一彦、三浦昌巳、今溝 裕	29
第35回定例会出席者名簿		36
事務局だより		37

1989年医薬安全性研究会

年間スケジュール

1月21日(土) 第37回定例会(既報)

4月 8日(土) 第38回定例会(総評会館)

〈講演〉発癌性試験に関するノンパラ手法およびModel Fitting
青木繁伸(群馬大学医学部)

5月26日(金)～27日(土) データ解析講習会(総評会館)

7月15日(土) 第39回定例会(総評会館)

10月21日(土) 第40回定例会 —— 十周年記念大会 ——

*データ解析講習会は11月にも行ないます。

*新刊の出版企画が進行中ですが、追って詳細をお知らせします。

正誤表 (追加)

『毒性・薬効データの統計解析』(1988年2月10日 初版第 2 刷発行)

頁/行	誤	正
55/ ↓ 5	(誤) $V = \frac{n(n-1)(2n+5) - \sum_i n_i(n_i-1)(2n_i+5)}{72}$	(正) $V = \frac{n(n-1)(2n+5) - \sum_i n_i(n_i-1)(2n_i+5) - \sum_i \tau_i(\tau_i-1)(2\tau_i+5)}{72}$
56/ ↓ 4	④ $V = \{ \square - \square \} / 72 + \square$	④ $V = \{ \square - \square - (4 \times 3 \times 13 + 5 \times 4 \times 15 \times 2 + 3 \times 2 \times 11 \times 3 + 2 \times 1 \times 9 \times 3) \} / 72 + \square$
↓ 4	$\square / \{ \square \} = 1719.08$	$\square / \{ \square \} = 1705.08$
↓ 5	$J_0 = \frac{\{ \square \}}{\sqrt{1719.08}} = 3.521$	$J_0 = \frac{\{ \square \}}{\sqrt{1705.08}} = 3.536$
198/ 図4-10		
206/ ↓ 3	手順 2) 残りを, 体重の大きい方から	手順 2) 残りを, 体重の小さい方から
206/ ↓ 9	手順 3) 体重の大きい方から	手順 3) 体重の小さい方から
206/ ↑ 15	手順 7) 体重の大きさの順に	手順 7) 体重の大きさの順に小さい方から
208/ ↓ 5	手順 3) ~, 体重の大きい方から,	手順 3) ~, 体重の小さい方から,

↑○: 下から○行, ↓○: 上から○行
訂正箇所前後の文は "——" や "~" で表す。

自由度をめぐる6つの疑問

吉村 功 (名古屋大学)

「自由度」について説明してほしいという注文が私のところに来たものですから、そもそも、なぜ自由度が疑問になるの？と私は聞いたんです。そうしたら、出てきた質問がこれなんです。自由度なんて、やさしい漢字で、小学生でも知っている程度です。それで、なんとなく分かったような気になるんですけど、実はよく分からないというのです。

〈自由度をめぐる疑問〉

- Q1 : χ^2 分布、 t 分布、 F 分布には自由度があって、正規分布や二項分布に自由度がないのはなぜか？
- Q2 : 分散分析において、平方和の自由度が、水準数 - 1なのはなぜか。また交互作用や残差の自由度が引き算で求められるのはなぜか。
- Q3 : 検定のときに、平均値の差の t 検定の自由度は $m+n-2$ で相関係数の検定の自由度が $n-2$ なのはなぜか。
- Q4 : 不偏分散の自由度が ∞ になると、母分散に等しくなるのはなぜか。平均値の t 検定で自由度が ∞ になると、正規検定になるのは、なぜか。
- Q5 : 自由度というのは、整数だと思っていたら、ウェルチの検定や累積カイ二乗検定では、小数の端数のつく自由度が出てきた。それでも、自由度という名に値するのだろうか。
- Q6 : t 分布や F 分布の%点を求めるとき、表にない自由度に対して逆数補間を用いるのはなぜか。
- これに全部答えなくてはいけないんだそうですから大変なんですけど、なんとか頑張ってみましょう。

§ 1 「自由度」の吉村流解釈

まず、最初に、自由度という用語を用いたのは一体誰かですが、手元の本を調べたかぎりでは、どこにも、書いてありません。Handbook of Statisticsとか、あるいは、Encyclopedia of Statisticsなどに自由度という項目はあるんですが、歴史的なことは書いてないんです。一つだけウオーカーの『統計方法論史』というのに1行だけフィッシャーが自由度という概念を導入したと書いてあったんです。だとすると、やはりフィッシャー先生かなと思いますけどもう少し調べてみようと思います。だから、以下は、吉村流の解釈だと思ってください。

さて、 X_1 から X_n を、互いに独立に、平均 μ 、分散 σ^2 の分布に従う確率変数としましょう。これにたいして $\sum(X_i - \mu)^2$ はおなじみの平方和です。(以下で、 Σ とあったら、 $i = 1$ から n までの和を表すことにします。)中学校の統計の教科書では、これを n で割ったもの $\sum(X_i - \mu)^2/n$ を分散としています。これにたいして私は、いつも、これを $n - 1$ で割ったものを分散としています。このため私は岩波ジュニア新書『平均・順位・偏差値』で、 $n - 1$ で割ったのを分散としたのですが、そうしたら、編集者から、これは間違いじゃないですかと言われました。

一般にはこの疑問は当然だと思います。平均を引いて二乗したときのデータは全部で n 個ですから、 n で割っていいじゃないかというわけです。ところが、 $\sum(X_i - \bar{X})^2/n$ の期待値をとると、

$$E\left\{\sum(X_i - \bar{X})^2\right\} = \frac{n-1}{n}\sigma^2 \quad (1)$$

となります。 $n > n - 1$ ですから、当然、 $\frac{n-1}{n}\sigma^2 < \sigma^2$ で必ず、 $E\left\{\sum(X_i - \bar{X})^2/n\right\} < \sigma^2$ となります。だから、 $\sum(X_i - \bar{X})^2/n$ を σ^2 の推定値とすると、必ず σ^2 の過小評価になります。

なぜ、過小評価になるのか。そもそも σ^2 というのは、 X_i から μ を引いて、二乗して、それを平均したようなものです。それについての期待値は、

$$E\left\{\sum(X_i - \mu)^2/n\right\} = \sigma^2 \quad (2)$$

と確かに σ^2 になるのです。

だから、 $\sum(X_i - \mu)^2/n$ で σ^2 を推定すれば問題はないわけです。ところが、われわれは μ の代りに、 \bar{X} なんて変なものを入れるわけです。この \bar{X} の特徴は μ の値がいろいろ動いたときに、 $\sum(X_i - \mu)^2$ がいちばん小さくなるような値なんです。 μ という本当の値よりも、 $\sum(X_i - \mu)^2$ が小さくなるような値を持ってきているわけですから、必ず $\sum(X_i - \mu)^2 \geq \sum(X_i - \bar{X})^2$ という不等号関係が成り立ちます。これは数学的な関係式なんです。本当の値よりも \bar{X} のほうが、いわばデータに当てはめすぎているわけです。だから、式(1)は過小評価になる。別の言葉で言うならば、統計量 $\sum(X_i - \mu)^2$ の変動範囲に比べれば統計量 $\sum(X_i - \bar{X})^2$ のほうが変動範囲が狭いんです。

ということは、 μ のところを \bar{X} で置き換えた統計量というのは、自由度が小さいということです。

似たようなことを、今度は別の問題で考えてみます。回帰分析の話、これも皆さんご存じということにさせていただきます。いま、 x_1, x_2, \dots, x_n を与えられた定数としまして、 α, β を未知の母数とします。 Y_1, Y_2, \dots, Y_n は互いに独立に、 $E\{Y_i\} = \alpha + \beta x_i$, $V\{Y_i\} = \sigma^2$ の分布に従うとしましょう。そうすると、

よく式 (3) のようなものをつくります。

$$\sum (Y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}x_i)^2 \quad (3)$$

つまり、データから平均を引いたものの二乗の和です。これをふつう、回帰からの平方和といいます。

回帰からの平方和を計算するときに、母数 α, β にその最小二乗推定量 $\hat{\alpha}, \hat{\beta}$ を代入するわけです。そうすると、その期待値は $n\sigma^2$ ではなくて $(n-2)\sigma^2$ になります。これはさっきと同じことなので、 $\sum (Y_i - \alpha - \beta x_i)^2$ がなるべく小さくなるように、 $\hat{\alpha}, \hat{\beta}$ を作ってこれを代入していますから、いわば当てはめすぎという現象が起こります。本当の値を代入した式 $\sum (Y_i - \alpha - \beta x_i)^2$ に比べれば、どうしても式 (3) のほうが小さくなる。

言い換えれば、式 (3) の量は、本当の平方和に比べると、動く範囲が少し狭くなっているわけですから、自由度が少し狭まっている。だとすると、動く範囲が狭められている程度は、前の例であれば、だいたい $n-1$ という指標で表現できるし、この場合であれば $n-2$ という指標で表現できる。

それでは、平方和の期待値をとったときに、 σ^2 の前にでてくる係数に名前をつけるとしたらどう言うかという、自由度とつけると、割と気分がいいわけです。自由に動ける範囲の程度を表すわけだから。それでこれを自由度と呼ぶことにしたのではないだろうか、ぼくは解釈するのです。

§ 2 正規分布に自由度がないのは？

次のテーマに移りましょう。平方和の期待値に出てくる自由さの指標を自由度と名づけたのなら、それがなぜ χ^2 分布や t 分布の自由度と関係があるんでしょう。また、 χ^2 分布や t 分布には自由度があるくせに、なぜ正規分布には自由度がないんでしょう。

いま例として、密度関数が

$$f(x) = ce^{-\frac{1}{2}\left(\frac{x}{2}\right)^{1/2-1}} \quad (5)$$

という式で表わされる確率分布を考えることにいたします。この関数は、だいたい図1のような形になります。確率は全部で1でなくてはなりません。ですから C という定数は斜線部の面積を1するように調整しておきます。

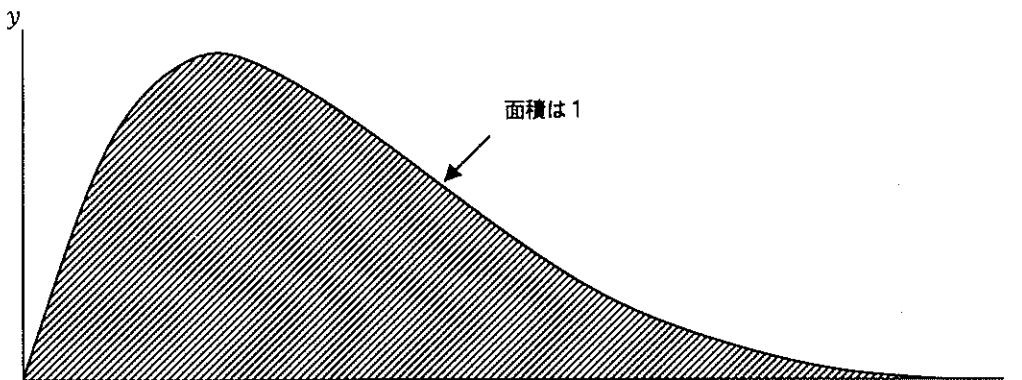


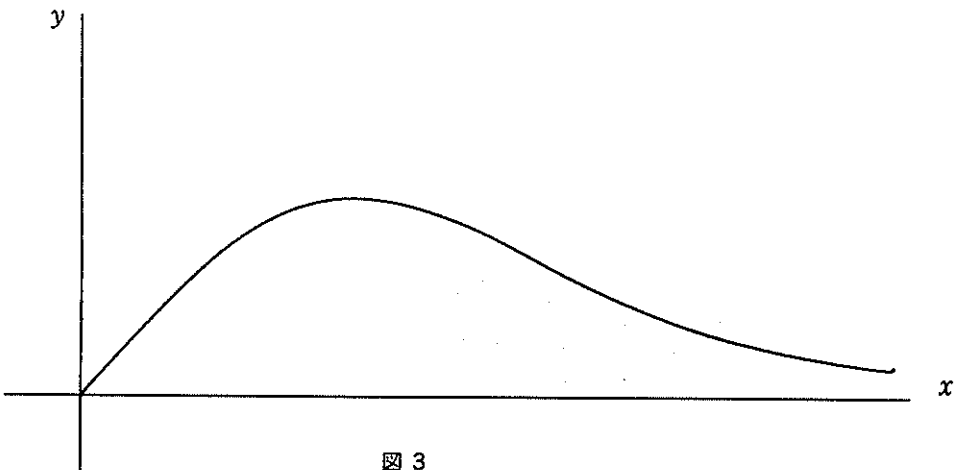
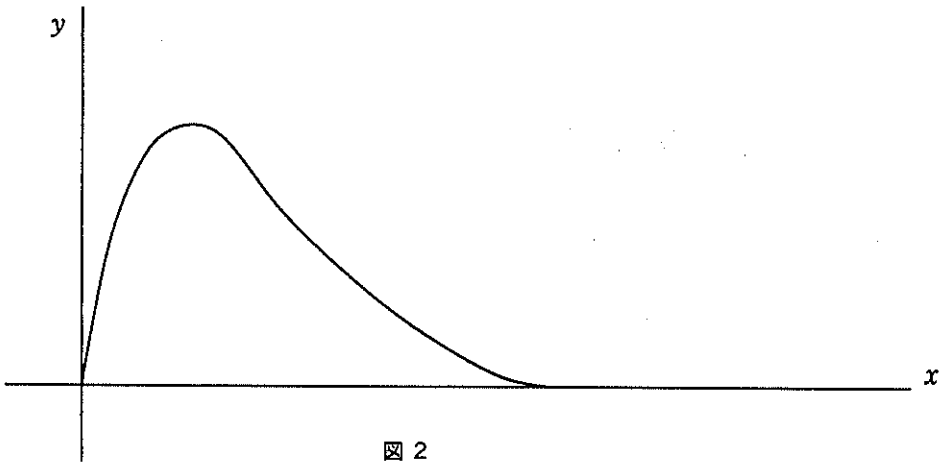
図1

x

ここに ϕ という妙な変数がありますが、この値を正の小さな数値にしますと、曲線の形は図2のようになり、大きくすると、図3のようになります。

だから、式(5)は、実は、1個ではなくて、非常にたくさんの確率分布の集まりなんです。このように、たくさんの確率分布の集まりを同時に考えるときに、それを分布族family of distributionsといいます。分布の家族です。この確率分布族の個々のメンバーを指定するには、 ϕ の値がいくらであるかを言ってやればよい。 ϕ が0.5とか、 ϕ が20とか言ってやれば、これで、一つの確率分布が決まるわけです。その変数のことを、その分布族の母数、あるいは、パラメーターと言います。

そうしたときに、そういう分布族や母数には、名前をつけておくのが普通です。たとえば、私のファミリーであれば、吉村家。皆さんにもそれぞれ、何々家というファミリーの名前をつけるわけです。というわけで先ほどの分布族にも名前がついています。 χ^2 分布という名前です。だから、 χ^2 分布というのは、実は分布のファミリーの名前なんです。



同じようなことで、母数にも何か名前をつけます。名前をつけるときは、たいてい理屈をつけます。うちの息子を一郎としたのは、一番上に生れたからだ。昭二にしたのは昭和2年に生れたからだという調子です。名前というものはなるべくつじつまの合うもの方がいいわけです。

そうした場合に、では χ^2 分布には、なぜ母数に自由度という名前をつけたかという、先ほど言った自由度 $n-1$ の平方和 $\sum(X_i - \bar{X})^2$ を σ^2 で割った統計量の分布が実は ϕ をちょうど $n-1$ にした χ^2 分布に従うわけです。それから、自由度 $n-2$ の平方和 $\sum(Y_i - \hat{a} - \hat{\beta}x_i)^2$ を σ^2 で割ったものの分布は母数 ϕ の値がちょうど $n-2$ の χ^2 分布に従うのです。

このため、この χ^2 分布の母数には、自由度という名前をつけておくと、分散分析だとか、 χ^2 検定だとかいうときに、たいへん都合がいいわけです。自由度いくつの平方和が従う分布は、自由度いくつの χ^2 分布だと言えるので大変覚えやすいわけです。だから、 χ^2 分布の母数に対しては、自由度という名前をつけておきましょう。たぶん、こんなところだろうと、ぼくは思いますが、歴史的なことは、分かったら、ということにします。 t 分布や F 分布の母数を自由度と呼ぶのも同じです。

さて、正規分布というのも、実は分布のファミリーです。その式 $\frac{1}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$ には2つの母数 μ, σ^2 がありますが、これには平均と、分散という名前がついています。なぜ、それを平均とか分散と呼ぶのか。自由度と呼ばないのはなぜかという、実は正規分布の母数の μ というのは、いわゆる確率分布の平均になっている。そして、もう一つの母数 σ^2 は、確率分布の分散になっているのです。本当に平均になっており、本当に分散になっているわけだから、自由度と名付けるよりは、平均とか分散という名前をつけたほうがいいわけです。

たとえ話をしますと、たとえば、「大野君ちのお父さんは社長と呼ばれている。吉村君ちのお父さんは、先生と呼ばれるけれども社長とは呼ばれない。なぜ、大野君ちのお父さんは社長と呼ばれるのに、吉村君ちのお父さんは社長と呼ばれないの?」「それはね、大野さんは勤め先で社長だけれども、吉村さんは勤め先で社長じゃないからだよ。」こういうことだと思うんです。

χ^2 分布の場合には、使われている先で、ちょうどその母数が自由度に相当するようなかたちで使われている。それに対して、正規分布の場合には、その母数は、使われている先では、別に自由度なんていうかたちで使われていなくて、平均、あるいは分散というかたちで使われている。ですから、やはりそういう名前を付けておくほうがいいわけです。

§ 3 分散分析の自由度の決め方

次に、分散分析の要因の自由度の決め方ですが、これは、一元配置で考えましょう。表1は一元配置の分散分析表です。

一元配置の場合には、水準というのがあります。水準が1, 2...と、全部で a 個あったとしますと、要因 a の平方和は自由度が $a-1$ です。水準から1を引いたものです。それから、全体の平方和の自由度は測定値の総数 n から1を引いたものです。それに対して、残差とか誤差といいますが、誤差項の平方和の自由度は $n-a$ です。だいたい一元配置の教科書には、こういうふうに書いてあります。そこで、平方和の期待値を計算しますと、

表 1 分散分析表

要因	平方和	自由度	F比
A (処理)	S_A	$\phi_A = a - 1$	
E (残差)	S_E	$\phi_E = n - a$	
T (計)	S_T	$\phi_T = n - 1$	

$$E\{S_A\} = (a - 1)\sigma^2$$

$$E\{S_E\} = (n - a)\sigma^2$$

$$E\{S_T\} = (n - 1)\sigma^2$$

となります。それ自身はいいんですが、ここでの各平方和の自由度、 ϕ_A 、 ϕ_E 、 ϕ_T の間には、 $\phi_A + \phi_E = \phi_T$ という関係がありますから、自由度 ϕ_E を求めるには $n - a$ ではなくて、 $\phi_T - \phi_A$ というかたちでやることのできるわけです。要するに、引き算をやるというのは、便宜上やっているだけです。だから、引き算がなぜ出てくるの、と疑問に思う必要はないので、ただ引き算をやったほうが簡単だから使っているだけです。

では、自由度について、 $\phi_A + \phi_E = \phi_T$ という関係が成り立つのは、どうしてか。それは、平方和のあいだに、 $S_A + S_E = S_T$ という関係があるからです。つまり、自由度のほうというよりは、むしろ平方和のほうにあるんです。これを幾何学的に解釈すれば、ピタゴラスの定理なんです。何とかの二乗足す何とかの二乗イコール…直角三角形の場合には、底辺の二乗と高さの二乗を加えると斜辺の二乗になる。こんなような関係なんです。そうしますと、 S_A の期待値は S_T の期待値から S_E の期待値を引けばいい。

$$E\{S_E\} = E\{S_T\} - E\{S_A\}$$

$$= \phi_T \sigma^2 - \phi_A \sigma^2$$

$$= (\phi_T - \phi_A) \sigma^2$$

これは非常に単純な計算で、ここがエッセンシャルなんです。引き算で計算ができる理由はここにあるんです。

§ 4 線型模型で自由度を考える

では、自由度というのは、いつも、まじめに期待値を計算して出てくる定数のことなのかということですが、本当はそうなんです。しかし、平方和についてはいろいろ便利な関係があって、それを利用することもできます。先ほど言った最小二乗法だとか、ピタゴラスの定理に関して、次に述べるコックランの定理が成り立ち、線型模型における自由度のあいだには、ある種の簡単な関係が成り立つことが数学的に証明できるのです。

線形模型というのは、期待値が母数の1次式で表わされる場合です。つまり式(6)が成り立つ場合

です。

$$E(X_i) = a_{i1}\beta_1 + \dots + a_{ip}\beta_p \quad (6)$$

そういう場合であれば、

$$E\left\{\sum_{i=1}^n (X_i - a_{i1}\hat{\beta}_1 - \dots - a_{ip}\hat{\beta}_p)^2\right\} = (n - \text{母数の数 } p) \sigma^2 \quad (7)$$

という、簡単な関係が成り立ちます。 $\hat{\beta}_1, \dots$ は β の最小二乗推定量です。

そうすると、全平方和 $\sum (X_i - \hat{\mu})^2$ の場合であれば、平均 μ だけ引いているから母数の数は1ですから、自由度は $n-1$ になります。残差の平方和の場合ですと、母数の数が a ですから、

$$E\left\{\sum (X_i - a_{i1}\beta - \dots - a_{ia}\beta_a)^2\right\} / \sigma^2 = n - a \text{ になる。} \text{ こういう仕組みになっているんです。}$$

コックランの定理というのは、二つの平方和、 S_1 と S_2 があって、常に $S_1 \geq S_2$ ならば、 $S_1 - S_2$ の自由度 = (S_1 の自由度) - (S_2 の自由度) という関係が成り立つという定理です。これが成り立てば引き算で自由度を計算できることになります。

§ 5 自由度 ∞ の解釈

さて、これくらいでやめさせてほしいところですが、まだまだあります。

自由度 ∞ ということは、これまでの説明だと、平方和が無数の自由度を持つことである。ということとは、動く範囲が十分に広いということです。それなら、自由度 ∞ は σ^2 既知と同じであるというのは、何か変でないか、という妙な疑問がでてきます。

そこで、先ほどからの理論で、自由度 ϕ の平方和では、 ϕ がどんな値であっても、 $E(S) = \phi\sigma^2$ という関係はつねに成り立つ。これは自由度の定義みたいなものです。そうすると、 S を ϕ で割ったものにつ

いては、必ず $E\left\{\frac{S}{\phi}\right\} = \sigma^2$ という関係が成り立ちます。

さらに、世の中には大数の法則という妙なものがあまして、 $\frac{S}{\phi}$ の期待値が σ^2 で、 $\phi \rightarrow \infty$ になった場合、実は $\frac{S}{\phi}$ は確率1で、

$$\lim_{\phi \rightarrow \infty} \frac{S}{\phi} = \sigma^2 \quad (8)$$

となります。式(8)が成り立たない値が出てくることは極くまれです。だから、自由度 ∞ といったときには、不偏分散つまり(平方和/自由度)は σ^2 と同じだと考えて差し支えないわけです。

たとえば、1標本の t 分布の統計量

$$\frac{\sqrt{n}(\bar{X} - \mu)}{\sqrt{S/\phi}} \quad (\phi = n - 1) \quad (9)$$

は、 μ が真の値なら、自由度 ϕ の t 分布に従います。

ところが、 $\phi \rightarrow \infty$ だと、 S/ϕ は確率1で σ^2 と同じと見てよい。したがって、

$$\lim_{\phi \rightarrow \infty} \frac{\sqrt{n}(\bar{X} - \mu)}{\sqrt{S/\phi}} \rightarrow \frac{\sqrt{n}(\bar{X} - \mu)}{\sqrt{\sigma^2}} \quad (10)$$

そうすると、右辺は標準正規分布 $N(0, 1)$ に従う確率変数になりますから、 t 分布において、自由度 ∞ のときは、標準正規分布と見なして差し支えないわけです。自由度が ∞ の場合は、不偏分散は、母分散 σ^2 に等しいということから、 σ^2 が既知の場合と同じと見て差し支えありませんよということです。また、 t 分布の % 点も、正規分布の % 点と同じと見なしてよい ($t(\phi, \alpha) \rightarrow u(\alpha)$) という関係が成り立ちます。

§ 6 小数自由度って何？

さて、そこでいよいよおしまいに近づいて、小数の自由度とはいったい何だということにゆきましょう。自由度というのは、今まではずっと整数ばかりでしたが χ^2 分布という分布のファミリーの母数 ϕ は整数である必要はありません。正でありさえすれば、どんな値でも構いません。

ただ、それを χ^2 分布と呼ぶか、別の分布と呼ぶかという違いは多少あります。たとえば γ (ガンマ) 分布と呼びたいという人もいるわけです。しかし、 χ^2 分布と呼んだっていいじゃないかという人もいます。その場合には、 ϕ は別に整数でなくて構わないわけです。しかしながら、整数のときは自由度と呼んで、整数でないときは自由度と呼ばないというのも妙な話でしょう。だったら、端数のときだって自由度と呼んだっていいじゃないか。かえって、区別すると混乱を起こすわけです。

それで、ウェルチの検定とか、累積 χ^2 検定のときは、統計量の近似的分布が、 ϕ が端数になったときの χ^2 分布でだいたい近似できるから、端数の自由度と呼んじゃうわけです。

たとえば、奥様と言います。奥のほうにいたから、表で何かを話しているときに、「ところで奥にいらっしゃる方は」、「奥方は」「奥さまは」という話になります。最近では、奥さまと呼ばれている人が表に出っていますが、それでも奥様であることには変りない。

女房というのも「房」は中国語では部屋だから、女の部屋なんです。おそらく、あの女の部屋にいる方という意味なんでしょう。ところが、実際には、女房は女の部屋ではなくて、女の人そのものなんです。

だから、名前というのは、慣れれば不思議なく使うわけですから、皆さんも、小数であろうと何であろうと χ^2 分布の母数は自由度と呼ぶんだと覚えてしまえばいいわけです。

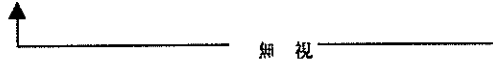
§ 7 何故、逆数補間なのか

最後に、なぜ逆数補間なのかを考えましょう。先ほど言いましたように、自由度が無限大になりますと、 t 分布の % 点は正規分布の % 点に近づきます。ということは、自由度に無関係なある定数に近づくということです。そうすると、 ϕ は別に整数である必要はなく、連続的に任意の実数をとれるわけです。

そうすると、 $t(\phi, \alpha)$ は、 ϕ の連続関数になり、 $\lim_{\phi \rightarrow \infty} t(\phi, \alpha) = u(\alpha)$ となって $u(\alpha)$ に近づきます。

ここで、 $t(\phi, \alpha)$ をテーラー展開することを考えますと、 $\phi \rightarrow \infty$ のとき、テーラー展開式は ∞ になってしまうのに、 $u(\alpha)$ は有限な定数ですからこれはだめです。こういう場合、漸近展開といって、 $1/\phi$ で展開します。すなわち、

$$t(\phi, \alpha) = a_0 + \frac{a_1}{\phi} + \frac{a_2}{\phi^2} + \dots \quad (11)$$



ϕ が大きいときは、

$$t(\phi, \alpha) \approx a_0 + \frac{a_1}{\phi} \quad (12)$$

で近似できます。ここで、 a_0, a_1 を求めたいのですが t 分布表をみると、 $\phi_1 = 30, \phi_2 = 40$ などのときは $t(\phi, \alpha)$ の値が分かっています。

$$\left\{ \begin{array}{l} t(\phi_1, \alpha) = a_0 + \frac{a_1}{\phi_1} + (\text{残差項}) \\ t(\phi_2, \alpha) = a_0 + \frac{a_1}{\phi_2} + (\text{残差項}) \end{array} \right.$$

と置いて (残差項は無視して)、

$t(\phi_2, \alpha) - t(\phi_1, \alpha)$ を計算すると、

$$\frac{t(\phi_2, \alpha) - t(\phi_1, \alpha)}{\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi_1}} = a_1 \quad (13)$$

という関係が出ます。さらに $\phi_1 < \phi < \phi_2$ となる ϕ に対する値 $t(\phi, \alpha)$ と $t(\phi_2, \alpha)$ の差をとると、今と同様の計算で a_0 が消えます。

$$\begin{aligned} & t(\phi_2, \alpha) - t(\phi, \alpha) \\ &= a_1 \left(\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi} \right) \end{aligned}$$

この a_1 に式 (13) の左辺を代入すると次のようになります。

$$\begin{aligned} &= \left[t(\phi_2, \alpha) - t(\phi_1, \alpha) \right] \frac{\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi}}{\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi_1}} \\ \therefore t(\phi, \alpha) &= t(\phi_2, \alpha) \frac{\frac{1}{\phi} - \frac{1}{\phi_1}}{\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi_1}} + t(\phi_1, \alpha) \frac{\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi}}{\frac{1}{\phi_2} - \frac{1}{\phi_1}} \end{aligned}$$

これは、逆数補間の式に他なりません。だから、逆数補間せよと言うのは、この式で計算しなさいと言うことなのです。もちろん実際にはグラフを描いて求めてもいいわけです。

〈コメント〉

増山 吉村先生の話のコメントですが、歴史のことをという話なので、少し話します。自由度という用語はステューデントの分布に出ています。その論文自身は「メトロン」というイタリアの雑誌に載ったわけですが「メトロン」の編集者は、彼の論文集がワイリーから出るときに、「メトロン」の論文を載せることを否定したんです。それで、載らなかったために、あまり知られていないわけです。

フィッシャー自身が自由度を考えたのは、彼は卒業は数学科なんですけれども、数学を卒業してから、物理学科の聴講生になって、物理の講義を聞いたんです。そして、いわゆる統計力学というか、スタイロンその他を学んで、そのときに、位相空間Phase Spaceでの運動の話を知っているわけです。そして、運動にいろいろな拘束条件、たとえば曲面の上を動くとか、ある立方体のなかで動くとかというような制約が加わると、自由度がどれだけ減るかということで、Phase Spaceでの自由度の概念をそのまま持ち込んだわけです。それが名前の起りだと思えます。

吉村 その後自由度 degrees of freedom の起源を探していたら、「W. S. Peters. Counting for Something , Springer, 1987」という本があって、K. Pearsonの業績の項で、 χ^2 分布の説明があり、自由度という用語が使っていました。 t 分布の話はそれより、後ですから、本当に、K. Pearsonの原論文に、この用語が使われていれば、これを起源とみてよいと思えます。

(第26回定例会 (1986年4月12日) より)

6.3 Standard Error and Confidence Limits of Counts

五島滋喜 (大鵬薬品工業) 訳

6.3.1 Helber chamber data

Helberチャンバーの例表6.1に返ってみると、320の正方形の中に合計923個のバクテリアを計数し、1正方形当たり2.88個の平均値となった。平均値を計算するのは、単に平均値を求めて満足するだけでなく精度の指標であると考えべきであり、平均値の標準誤差を計算するのは95%、99%信頼限界の区間推定のためである。どちらかを計算しようとしてここでは両方を計算したが、重要な事は、解析に使う値は1正方形当たり平均値2.88という値ではなく実際の合計数(本例では923)であるということです。

もし、セルがチャンバー内でポアソン分布に従うとすると、正方形の大きさはさまざまである。

これは大切な事である。従って320個の小正方形を1つの大きな正方形と考え、計数値として923を使う事ができる。また、とても大きな正方形の平均値 m の推定値として単回計数値923を使う事ができる。このような大きな値 m においてはポアソン分布は平均値 m 、分散 $\sigma^2 = m$ の正規分布に極めて良くあてはまる。

これより標準偏差は

$$s = \sqrt{923} = 30.3809. \text{ となる}$$

SEMは s/\sqrt{N} であり、この場合923個のセルを1オブザベーションと見做しているため $N=1$ である。従って平均値の標準誤差(SEM)は30.3809となる。ここで、計数値やSEMの値を320で割る事により、小正方形当たりの値として換算すると

$$\text{count per small square} \pm \text{SEM} = \frac{923}{320} \pm \frac{30.3809}{320}$$

$$= 2.884 \pm 0.095 \text{ となる.}$$

小正方形当たりの容積は 0.5×10^{-7} であるため、希釈を考えて $\text{count} \pm \text{SEM}$

$$= 2 \times 10^7 (2.884 \pm 0.095) = (5.77 \pm 0.19) \times 10^7 \text{ per cm}^3 \text{ となる.}$$

95%信頼限界は、SEMを1.96倍した値を平均値よりプラスマイナスすることにより得られます。

$$\begin{aligned} 95\% \text{CL} &= (5.77 \pm 1.96 \times 0.19) \times 10^7 \\ &= 5.40 \times 10^7, 6.14 \times 10^7 \text{ per cm}^3 \end{aligned}$$

99%信頼限界は、SEMに1.96の代わりに2.576を掛ければよく

$$99\% \text{CL} = 5.28 \times 10^7, 6.26 \times 10^7 \text{ per cm}^3$$

上の議論で重要な点は、計数一回又は任意の回数の精度は正方形当り（容積、時間など他の単位当り）のオブジェクトの平均値の値でなく、実際の合計数で決まってくるということである。精度の著しい増加はひじょうに多くのものを計数しないと得られないので、チャンバーでの最大実用精度には500-1000個の計数が必要になる。ここでもし、SEM/合計数の比によって精度を考えると500個の計数の場合、比は $\sqrt{500}/500=0.0447$ 、約5%となります。2倍の1000個の場合は精度はわずかに $\sqrt{1000}/1000=0.0316$ 、約3%に減少してしまいます。1%まで比を落とそうとすると10000個の計数が必要になり、Helberチャンバーでは実に骨の折れる仕事になります。そのような限界的な値に精度を上げるのは、再現的にチャンバーを使うのが技術的に困難なため、実現不可能です。

6.3.2 Coulter Counter and radioactivity counts

統計的見地から、コールターカウンターや放射線計数器からの結果も少なくとも基本的議論において同じものと考えられます。両方の場合とも、計数データは十分な計数を行えばポアソン分布に従うものと考えられ、望む精度が得られます。しかし、計数データの合計誤差は2つの独立な要素により決まってくるため、現実的な限界があります。1つはサンプルを準備する際の誤差、すなわちサンプルを機器に入れる際の希釈や投薬の誤差です。もう1つは、実際の計数の際のポアソン誤差です。サンプルの希釈や投薬の測定誤差が2%で各種試薬を使う3種の独立した機器を使うとすると、サンプルの準備の際の誤差は6%程度になります。そのような誤差があると、 $\pm 1\%$ の精度で計数を行うのは大変な事です。

もし、 $\pm 1\%$ というのが、SEMが計数の $\pm 1\%$ という意味だとすると、 $\sqrt{10000}=100$ 、100は10000の1%であるため10000回の計数が必要になります。

もし、 $\pm 1\%$ と言うのが、 $\pm 1\%$ の95%信頼限界と言う意味だとすると、計数の回数は(1.96) 倍、約4倍の38,400になります。

前置きや理論上の話から、現実的、日常的な話題に移すと、コールターカウンターと放射能計数器の基本的違いは、

(a) 後者は自動計数します。

(b) 前者は高いカウントの時に、重なりを補正します。(同時計数カウント補正)であります。コールターカウンターは、個々に懸濁液を与え、実験や定形分析において各種サンプルは約10倍を越えて変化する事はありません。これを越えるようならば、計数を均一化かさせるため別の懸濁液を使うでしょう。

放射線計数機の場合、様子が多少違っており、前以て設定された数や時間に従って多量のサンプルが処理されます。前者の問題点は低活性サンプルにおいて期待する精度が得られないことであり、後者の問題点は低活性サンプルにおいて不規則的に長い時間が係る事です。一般に、多量のサンプルを自動的に計数し、研究所の高価な機器を有効利用しようとするとき精密な技術が必要となります。もし、サンプルの準備や投薬に5%の誤差があると $\pm 0.1\%$ の誤差の計数は無意味となるため、精密な計数を行う場合にはサンプルを準備する際の誤差を考慮する必要があります。

近年、ラジオイムノアッセイはコンピューター利用により幅広い発達を見せた。サンプル準備の誤差に注目し、計数の誤差とのバランスを取る最適精度計数は、明らかに重要な概念であり、最適の計数方法は最大の処理能力と経済的效果をもたらす事ができる。この方法はかなり発達し、機器に前もって時間を設定するか値を設定するかを切り換えるだけでよく、日常の放射線分析でうまく取り入れるべきです。

6. 3. 3 Colony and plaque counts

干天皿のバクテリアコロニーとバクテリア層のバクテリオファージ斑点、組織培養層の動物ウイルス斑点は概念的に同じであると考えられる。このように y 個のコロニーがある1つのバクテリア培養皿は、物理的に y 個のセルがいる80個の正方形のHelber チャンバーと同じである。コロニー数が約20個以上だとすると、SEMは計数の平方根となり、95%CLは $y \pm 1.96 \text{ SEM}$ となる。もし皿に32個のコロニーがあるとすると95%CLは近似的に $32 \pm 1.96 \sqrt{32}$ 、20.9、43.1となる。ポアソン分布はこのような低い計数ではほとんど正規分布に近づかないのでこの値は近似値に過ぎない。正確な95%CLは付録A8に載っており、21.888と45.175と僅かな差しかない。

コロニーの計数を行う場合、同じ皿を複数用意し各皿毎のバラツキが期待される計数変動の限度内かどうか調べる。もし限度内でなければ、明らかな技術上の誤差がサンプルの準備や投薬の際に生じたものであろう。例えば100と130のコロニーを持つ2つの同じ内容の皿を考えるとこの差は予想される計数誤差内であろうか？100と130の計数値の期待値115を推定値としてカイ2乗検定を行うと

$$\begin{aligned} &= (100 - 115)^2 / 115 + (130 - 115)^2 / 115 \\ &= 3.91 \end{aligned}$$

これは明らかに自由度1において5%で有意となります。

(表の値は3.84)したがって100と130の計数はランダムサンプリングの変動により説明できるより明らかに大きな差があると結論付ける事ができ、皿へのサンプルの投薬の際測定上の不一致が生じたのではないかと思われまます。

6. 4 Beyond Simple Counting

6. 4. 1 Investigation of one-hit and allied phenomena

著しい反応が得られる感度の良い目的部位に対して、薬物の効果的単位が投与できるかどうかで決まるため'one-hit'と呼ばれているさまざまな現象がある。例としては、干天皿のコロニー群、煮汁管のバクテリア成長の初期、放射線量子による遺伝子の変異、細菌ウイルスによるバクテリアの感染、1つの生育可能な微生物が十分いる動物における感染の誘導がある。ポアソン分布はそれらの理論上の基礎となり、Helber チャンバーの網目状の正方形は感度の良い目的部位と言える。

最も簡単な形として、one-hit というのは目的の部位は大きさと感受性に於て均質であり、作用物が (a) 互いに独立で (b) 処置に対して均一な効果があるということである。もしシステムがこれらの要求を満たすならば、利用可能な目的部位の63%に変更を与えるような薬剤の用量や濃度を決定することに主たる興味がある。起こりそうな例として、1ml当り1cfu バクテリアを含む懸濁液1.0mlが入っている煮汁の管を考えてみる。最初、煮汁の管の100%で濁りが進むと考えるかもしれない。しかし、そうはならない。なぜなら、ポアソン分布の式 (Eq 6.2) に $m=1.0$ に代入すると、 $x=0$ において

$$P = \frac{e \cdot 1^0}{0!} = 0.3679 \text{ 又は 大体 } 37\%$$

となる。

このことは、もし原料懸濁液がうまく拡散され、1ml当り1.0cfu含まれているとすると全体の37%にはバクテリアがないでしょう。残りの63%には濁りを起こすような伝染性の粒子が含まれているでしょう。このように、ID63用量 (すなわち受領器の63%が感染する用量) は、目的に対して明確な反応が得られるために十分なだけの理論的最終値です。

あるとても均一なシステムにおいては、研究者が幸運にも上の仮説が現実合っていることを発見するかもしれませんが、しかし、他の多くの場合はそうはなりません。すべての作用物が等しく効果的ではなく、又すべての目的部位が等しく感受的でもない。従って想像上のone-hit 過程を研究する時は、仮定がなり立つかどうか検証する事が重要に成ってくる。これらの点について、MeynellとMeynell (1970, Chap 6) により微生物学の様々な例を上げ、すぐれた検討が行なわれている。以下の6.5節でポアソン分布からの逸脱をいかに発見し、取り扱うかを説明している。

6.4.2 Spontaneity of mutation to streptomycin resistance

これはポアソン分布の問題でなく、代りとして繰り返しバクテリアコロニーを計数し均一性の分析を行うことを取り扱う。統計的に見て、これはHelberチャンバーを使いカイ二乗検定によってバクテリアセルの計数の均一性を確かめた6.2.3節の例に似ている。

1948年、古い論文でDemerecはバクテリアが突然変異物質やストレプトマイシン自身への接触なしに突然変異によりストレプトマイシンの耐性を得る事が報告されている。

この方法は、簡単で優れており2つの種類の培養でストレプトマイシン耐性 (S_R) 突然変異の出現頻度を比較している。(A) 1つ培地から繰り返しサンプルを抽出する。(B) 低い値から最終1ml当り 1.3×10^8 のバクテリア濃度まで成長させ、(A)と同じ株から得られた20個の独立な培地から個々のサンプルを抽出する。両種の培地を成長させると、 S_R 突然変異の数は、非突然変異のバクテリアの発生を抑えるのではなく S_R 突然変異の発生を進めるストレプトマイシン5単位含んだ培地に等用量をいかに塗るかによって左右される。

表6.5にコロニーの数と統計計算の結果を示した。

Table 6.5 The Demerec experiment designed to show that streptomycin-resistant mutants can arise spontaneously in a bacterial culture and without exposure to the antibiotic

Group A: Numbers of colonies ^a in 15 replicate samples from a <i>single</i> culture	Group B: Numbers of colonies ^a in the unreplicated samples from 20 <i>independently grown</i> cultures
142, 155, 132, 123, 140, 146, 141, 137, 128, 121, 110, 125, 135, 121, 112.	67, 159, 135, 291, 75, 117, 73, 129, 86, 101, 56, 91, 123, 97, 48, 52, 54, 89, 111, 164.
$N = 15$	$N = 20$
$E = 131.2$	$E = 105.9$
$\chi^2 = 17.3$	$\chi^2 = 550.3$
d.f. = 14	d.f. = 19
$P = > 10\%$	$P = \ll 0.1\%$

^aAfter plating on nutrient medium containing 5 units streptomycin per ml.
From Demerec, M. (1948), *J. Bacteriol.*, 56, 63-74. Reproduced by permission of the American Society for Microbiology.

群Aにおいて、1つの培養容器から15回繰り返し計数を行ない、平均値131.2を得、カイ二乗の式 (Eq. 6.1) を使い各実測地の均一性の比較を行った。これにより、自由度14でカイ二乗値=17.3、これは $P > 10\%$ に対応し、すなわち各データが異質であると言う証拠はない。

対照的に、群Bは20個の容器ですべて等しく1ml当り 1.3×10^8 のバクテリア濃度まで成長させた事を除いて同じ環境で作られテストされた培地を使う。しかし各容器からのサンプルでの S_R 突然変異数は48から291、平均値105.9とかなりバラツキている。カイ二乗検定で解析するとこのバラツキは、均一性の点からすると高度に有意であり、バクテリアの成長と潜伏期における個々の培養容器での S_R 突然変異がめったに起こらない程度である事を示している。この実験は S_R 突然変異が、抗生物質との接触とは独立に起こるランダムな事象であることを示している。

質問と回答

6. 3. 1

【質問1】 P 6.

”重要な事は、解析に使う値は1正方形当り平均値2.88という値ではなく 実際の合計数(本例では923)であるということです。” なぜ合計値の方が重要なのですか？

【回答】

1つ1つがポアソン分布に従う時、和の分布もポアソン分布に従うからです。

証明

$$\begin{aligned}
 Z=X+Y & \quad \text{Pr}\{Z=z\} = \sum_{x=0}^z \text{Pr}\{Y=z-x, X=x\} \\
 z=x+y & \quad = \sum_{x=0}^z \text{Pr}\{Y=z-x, X=x\} \\
 X:\lambda_1 & \quad = \sum_{x=0}^z \frac{\lambda_1^x e^{-\lambda_1}}{x!} \cdot \frac{\lambda_2^{z-x} e^{-\lambda_2}}{(z-x)!} \\
 Y:\lambda_2 & \quad = \frac{e^{-(\lambda_1+\lambda_2)z}}{z!} \sum_{x=0}^z {}_z C_x \lambda_1^x \lambda_2^{z-x} \\
 & \quad = \frac{e^{-(\lambda_1+\lambda_2)z}}{z!} (\lambda_1 + \lambda_2)^z
 \end{aligned}$$

ポアソン分布の場合、 m の値が大きい場合和を使う事が多いです。但し、この場合は平均値2.88を使っても同じ結果になります。

【質問2】 P 6.

”もし、セルがチャンパー内でポアソン分布に従うとすると、正方形の大きさはさまざまである。”とはどういう意味か？

【回答】

一般にある視界内の各セル内の個数をカウントする場合、各セルの大きさは一定でなくて良い。

ポアソン分布に従っていれば良い。ただ、この場合は一定であります。

本文献は、一般的な記述を行っているので上記表現となる。

6. 3. 2

【質問3】 P 7.

”1つはサンプルを準備する際の誤差、

すなわちサンプルを機器に入れる際の希釈や投棄の誤差です”とは具体的に何を意味していますか？

【回答】

希釈する際、サンプルを一定量に揃えますが、その量が非常に僅かなためズレが起きて誤差が生じることがあります。この誤差を意味します。

【質問4】 P 8.

"もし、±1%と言うのが、±1%の95%信頼限界と言う意味だとすると、計数の回数は(1.96) 倍、約4倍の38,400になります。" なぜか?

【回答】

ここでいう±1%とは95%信頼限界が平均値の±1%という意味です。

$$\text{従って、} \frac{1.96 \bar{X}}{\bar{X}} \sqrt{n} = 0.01 \quad \left\{ \begin{array}{l} \text{平均値の95\%信頼限界} \cdots 1.96 \bar{X} \sqrt{n} \\ \text{平均値} \cdots \bar{X} \end{array} \right.$$

$$\therefore n = (1.96)^2 \times 10000 = 3.84 \times 10000$$

6.4.1

【質問5】 P 9.

ID63用量の意味は ?

【回答】

1ml 当たり1cfu だけバクテリアをバラまいたとしても(あたかも全体にバラまいても), ポアソン分布に従うとすれば, 全体の37%はバクテリアは1つもいないことになり, 全体の63%にしかバラまいていないことになります

【質問6】 P 9.

"one-hit"とはどういう現象を意味するのですか。

【回答】

一回何か作用を与えると反応を示す状態を意味します。

本文の場合, バクテリアが1個でも入っていれば繁殖を起こすためone-hitと呼ぶ。

6.4.2

【質問7】 P 10.

群Aと群Bの違いは?

【回答】

群Aの方は, 同じように成長してきた1つの培地から, 15個取ってきたため均一な状態に成っています。群Bは, 20個を個々に成長させて, それぞれから20個のデータを取っているため, 個々の培地での突然変異の自然誘発の差があるためデータにバラつきが生じます。(自然突然変異差)

6.5 Where Poisson faels to Rule

佐々木晶子（日本ルセル）訳

ポアソン分布があてはまることが証明されているカウント・データ (Helber slide, Coulter Counter, radioactivity) がある一方で、明らかにポアソン分布に従わないタイプのカウント・データもある。そこで、分布型が未知の場合には、ポアソン分布を仮定できるかどうかを見るために、(6.2.4節で、我々が Helber slide countsで行なったように) 分布の性質を調べることに価値がある。ポアソン分布を仮定できないことが判明したなら、それは、ポアソンの公式によってSEMや信頼限界を求めるといった間違いを避けるのに有用であるばかりか、研究中の対象や現象を洞察したり、それらが互いにどの様に作用しているかを考察するのに有用であろう。

ポアソン分布から逸脱する原因は多様である。

(1) 独立性の欠如、すなわち、空間や時間の中の粒子、物体、あるいは現象の分布がランダムでない。

(2) 粒子、物体、現象が存在している単位領域、単位体積、単位時間の不均一性。このよい例は、サンプル分配時の量的な誤差である。例えば、ピペットでバクテリア懸濁液を等量ずつ培養プレートへ載せる時に生じる誤差や、放射活性サンプルを等量ずつシンチレーション・バイアルへ入れる時に生じる誤差である。

次節で、(1)についてももう少し詳しく論じる。

6.5.1 Contagion, aggregation, clustering, shoaling and general patchiness

生物学においては、大ざっぱな概括論を述べることは無謀なことであるが、ここで、私は1つの概括論を述べるつもりである。：それは、マクロであれマイクロであれ、生物が自然のままに生息している時には、一般にはポアソン分布をしないということである。対象や現象が完全に互いに独立であるべきである、ということがポアソン分布の本質的な特徴であることを思いだしてほしい。：つまり、対象、現象がどんなふうにも作用しあうべきではない。；それらは、互いに引きつけ合ったり、反発し合ったりすべきではない。；1個の生物の存在が、その周辺に他の生物を集めたり、追い払ったりしない。このような事は、自然のままに生息している生物では一般にあり得ないし、この節の表題に並べた用語は、自然界の生物をありのままの状態を観察した時に、普通に見られる現象を述べている。；実際、集合名詞が存在することそれ自体が、特に動物の gaggles, flocks, herds, prides, packs, tribes, troops, shoals 等に広く見られる傾向を意味している。これと同じ傾向は、微生物を個々の細胞が見える状態で観察した時にも見られる。例えば、ガラス片や透明なプラスチックを海に沈め、海洋バクテリアが形成したコロニーを見ると、定着パターンは完全なランダム分布よりは、むしろ aggregation や clustering を示す。確かに、'patchiness' という用語は生態学の基本的な語彙の1つであり、分布のノンランダム性を意味する。

表題中の 'contagion' という用語は場違いな感じを与えるので説明を加えておく。典型例は、農園の感染した木の分布である。最初は、極少数の木が感染し、その時の分布は完全にランダムである。これは、感染源が外界から偶然に運ばれて来たことを反映している。しかしながら、これが伝染性の病気であれば、最初に感染した木は、すぐ隣の木々にその病気をまき散らす伝染源として働く。それ故、暫くすると、農園の中の感染した木の分布は、ランダムと言うよりはむしろ patchy を示すようになる。このように、統計的立場からは、いわゆる集中分布 (contagious distribution) は、例えば、魚の shoaling と同じ clustering パターンを示すが、魚の shoaling とは

全く異なる生物学的機構により形成される。Bliss (1967) はブラジルの感染したオレンジ畑の集中分布 (contagious distribution) を説明するデータを提出している。

Taylor (1961) は、短いが重要な論文で、自然のままに生息している 24種の生物の分布を報告している。：彼の調査は、草原の土壌のミミズから砂浜の甲殻類や、羊にいたるダニや、大豆の葉のウィルスによる損傷や、海のタラにまで及ぶ。24種の生物の生息分布を分析し、その中の 22種が顕著なノンポアソン分布を示したということは注目に値する。

今から見ていくように、湖のサンプルで生菌数計算を行なう時に、栄養プレート上で育つ有機栄養生体バクテリアのコロニー数がポアソン分布に従うかどうかは、生育条件に依存している。

要するに、ポアソン分布は調査中の対象をある程度まで近似できたり、できなかったりする数学的な理論として考えるべきである。今、我々がしなければならない事は、いかにポアソン分布からの逸脱を検出し、特徴付けるかを考える事である。

6.5.2 Under-distribution (過小分布) and over-distribution (過大分布)

今まで強調してきたように、ポアソン分布は粒子、物体、現象がランダムに分布することが必要である。ランダム性からの逸脱には、過小分布と過大分布として知られている2つの型がある。過大分布は、自然のままに生息している生物ではよりありふれたものである。

過小分布は、例えば、結晶格子の原子の配置や、航空機から見た果樹園に一定間隔で植えられているリングの木に見られる。寄生や共生をしない生物では、過小分布の状態は、個体間や群間に比較的一定の間隔を保つ一種の縄張り制度を暗に示している。

これとは反対に、過大分布は、縄張り制度とは逆の aggregation, patchiness, contagion 等の現象である。

自然のままに生息している生物では、過大分布と過小分布が同時に存在することも有り得る。つまり、マクロ・スケールで一方の分布が存在し、ミクロ・スケールで他方の分布が存在する。Helber chamber の格子の面積が、例えば、海底の 1 km^2 と等しいならば、shoals の魚は過大分布を示すが、容積 1 m^3 をサンプリング単位とし、1つの shoal をミクロ・スケールで見れば、魚は過小分布を示す。これは、魚1匹1匹は隣の魚との距離を一定に維持するためである。

6.5.3 Over- and under-distribution of total cell counts

過小分布と過大分布をもっと定量的に考えるために、Helber chamber の合計細胞数の例から始めよう。物事を簡単にし、ポアソン分布から有意に逸脱を示さなかった先例 (6.1 節) と関連性を持たせるために、仮に2つのデータ・セットを考えることにしよう。：2つのデータ・セットは両方共に、平均スクエア細胞数がポアソン分布のデータと同じであるとする。つまり、80個のスクエアを数えて得た 201個の細胞の平均スクエア細胞数が、 $m=2.5125$ であるとする。ところが、表6.6 に示すように、スクエアの細胞の分布は異なる。過小分布のデータ・セットでは、スクエアの細胞数が $x=2$ や $x=3$ の周辺の値に集中していることに注目しなさい。それが '過小分布' の意味するものであり、ランダム分布に比較して平均スクエア細胞数に近い値の細胞数をもつスクエアの頻度が高くなる。つまり、過小分布のデータは中央値から '過小に分布する' のである。

表6.6 過小分布、過大分布、実際の分布、真のポアソン分布を示す4つの Helber slide データ：データは 80個のスクエアを数えた 201個の細胞からなり、平均スクエア細胞数は $m = 2.5125$ である。

Occupancy number of square (x-value)	Number of squares containing x cells:			
	Under-distribution	Actual distribution ^a	Pure Poisson distribution	Over-distribution
0	4	4	6.49	31
1	2	18	16.30	3
2	39	23	20.47	6
3	23	15	17.14	8
4	8	12	10.79	10
5	4	5	5.41	13
6	0	2	2.27	6
≥ 7	0	1	1.13	3

^aAs reported in Table 6.3.

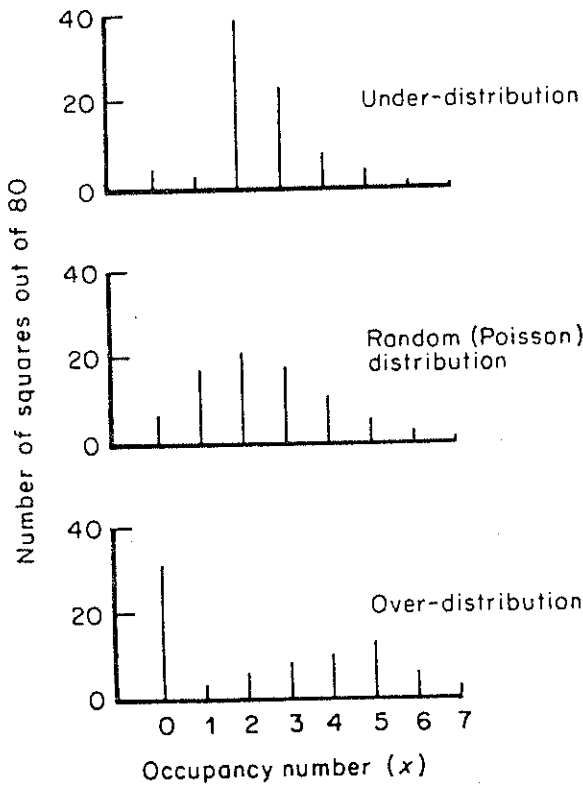


図6.3 Helber chamber のスクエアの平均細菌数が $m = 2.5125$ である3つの分布のプロット。中央は'真'のポアソン分布で、上下は表6.6 の過小分布と過大分布のデータである。

これとは逆に、過大分布のデータ・セットは空のスクエアや細胞数の多いスクエアの頻度とその期待頻度より大きくなり、ランダム分布のようなはつきりとしたピークを示さない。ポアソン分布と一緒に、過大分布と過小分布のプロットを図6.3に示す。表6.6のカラム2（過小分布）とカラム5（過大分布）の χ^2 -検定（6.2.5節の手法）は、ポアソン分布から高度に有意（ $p < 0.1\%$ ）に逸脱していることを示している。

6.5.4 General procedures for dealing with departures from the Poisson

カウント・データの分布の型を決定したい主な理由は、データを集計解析する時に適当な統計の手順を適用できるようにしたためである。例えば、ポアソン型であることが確認されている放射活性のカウント・データであれば、その分布に適切な技法を使えるだろう。ところが、データがノンポアソン型の分布であるなら、思慮深い研究者は次の2つから選択をすることになる。

(a) 集計解析ができるように、データを変換しようとする。

(b) 伏在する分布の性質がわからないものとして、ノンパラメトリックな手法を適用する。

選択枝 (a) を採るなら、Taylor (1961) が提案した手順に従わなければならない。既に、ポアソン分布では標準偏差 (s) が平均値 (m) の平方根と等しいことを述べた。もっと一般的には、この関係は分散 (s^2) を用いて次式で表わすことができる。

$$s^2 = m \quad \dots \dots \dots \text{式 6.3}$$

Taylor (1961) は 24種の生物の自然な母集団を解析し、一般にポアソン分布から逸脱した分布が次の式で表わせることを示した。

$$s^2 = a m^b \quad \dots \dots \dots \text{式 6.4}$$

ここで、 a と b は種の特徴を表わす常数である。ポアソン分布では $a = b = 1$ であるので、上の式は $s^2 = m$ となる。Taylor が調査した母集団では、 a は 0.035 から 3.0、 b は 0.70 から 3.08 の範囲であった。

a と b を決定するには、特別な集団のデータが必要である。つまり、一連の密度 (m) を持つ母集団を何度も繰り返し観測しなければならない。多くの微生物学者と生態学者の興味の対象となっている有機栄養生体バクテリアの生菌数計算を例にとって考えよう。

スプレット・プレート法により、湖のサンプル中の有機栄養生体バクテリア数を数えるというきまりきった仕事に従事しているとしよう。更に、1つのサンプルのプレート間のばらつきを適度な精度で推定できるように、例えば、各サンプルは10個のプレートに等量ずつ載せるものとする。サンプル内のばらつきは分散 (s^2) で表わし、そのサンプル中のバクテリア数の平均値 (m) に対応した表を作る。調査がある程度進んだところで、 s^2 値と m 値の組がかなり集まったら、分布の性質を調べられる状態になるだろう。手順は、式 6.4: $s^2 = a m^b$ に基づいている。まず、この式を対数式に変換する。

$$\log_{10} (s^2) = \log_{10} a + b \log_{10} m \quad \dots \dots \dots \text{式 6.5}$$

次に、 $\log_{10} m$ に対して $\log_{10} (s^2)$ をプロットすると、 b の傾きと $\log_{10} a$ の切片をもつ直線が引ける。データがポアソン分布に従うならば、 $a = b = 1$ となるが、この例はポアソン分布に従わない場合である。例えば、Jones (1973) は、湖のサンプル中の有機栄養生体バクテリアの総数は培養状態によって、ポアソン分布に従ったり、従わなかったりすることを示した。図6.4は Jones の論文から引用したものであるが、今述べたことを説明している。各グラフは、縦軸に対数変換した分散、横軸に対

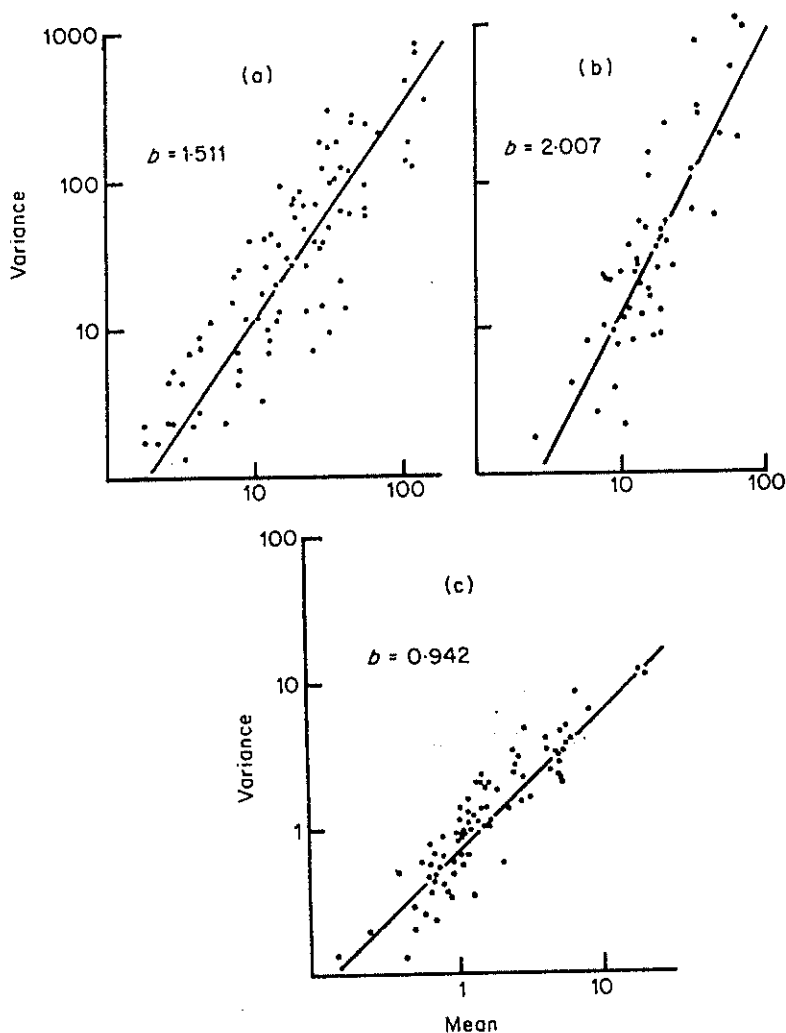


図6.4 湖のサンプルを栄養寒天培地上で培養して形成されたコロニー数に見られるポアソン分布からの逸脱。(a) 10°Cで 24日間培養した時のプレート上のコロニー数、(b) 15°Cで 15日間培養した時のプレート上のコロニー数、(c) 15°Cで 42時間培養した時のメンブラン・フィルター上のマイクロ・コロニー数。

数変換した平均細菌数をとった両対数グラフである。各点は、分散の推定値が得られるように複数のプレートに載せた1個の湖のサンプルを表わしている。最適直線は最小二乗法で得た(9章参照)。このグラフより式6.5のaとbの値を求める。

生菌数のカウント・データがポアソン分布をするなら、 $a = b = 1$ となるから、各直線は $b = 1$ の傾きと分散軸に $\log_{10} 1 = 0$ の切片を持つ。ところが、実際には、どのグラフもこのようにはならず、図6.4の(c)だけがポアソン分布の直線に近づいている。

図6.4のポアソン分布からの逸脱をどう説明できるだろうか。何故、培養条件が効果に著しい違いを与えるのであろうか。考えられる可能性としては、(a) 栄養要求の交差性と(b) 培養プレート上で隣接するコロニー同士の成長阻害効果があげられ

る。1個のバクテリア細胞を栄養寒天培地上に置くと、成長を始め、その回りの培養液の化学組成を変える。湖のような所では、成長速度も栄養要求も異なるバクテリアの混合母集団となっているだろう。そうであれば、1個1個の細胞から成長してきたコロニーが独立に行動するのではなく、互いに影響し合っている、驚くことではない。それ故、我々はポアソン分布からの逸脱が証明されても驚くべきではない。また、長期間培養すると、より顕著にポアソン分布から逸脱するようになる。それは、長期間培養を続けた状態では、成長促進物質と成長阻害物質の放出が最大となり、成長速度が遅いバクテリアがこれらの物質に最大に反応するようになるからである。それ故、図6.4のJonesの例のポアソン分布に近い分布を示している(c)のデータが、2日間たらずの培養後のメンブラン・フィルター上のマイクロコロニーを数えたデータであるということは注目すべきことである。この例では、バクテリア間の成長相互作用が最小であったと期待できよう。これとは逆に、15日間と24日間という長期間培養した時のデータ(a)と(b)は、すでに論じたような代謝物の相互作用で説明されるであろう。

6.5.5 Transformation of the count variable

この節は、ポアソン型のカウント・データにもノンポアソン型のカウント・データにも当てはまり、次章の分散分析の準備である。これから見ていくように、この技法は次のデータにだけ適用可能である。

- (a) 正規分布、あるいは、正規分布が近似できるデータ
- (b) 各群の分散が等しい(各群の平均は大きく違っていてもよい)
- (b)の要求は、分散が一定でなく、平均値が大きくなるにつれて分散が大きくなるような時には、カウント・データを直接分散分析にかけることができないことを意味している。：この問題を解決するには、カウント・データを正規化し、分散が平均値と独立になるような変換を行なわなければならない。

これらの目的のために、一般に行なわれている変換を次に示す。

(1) もし、データがポアソン分布に当てはまる($b=1$)なら、平方根変換を行なう。

(2) $b=2$ なら、対数変換を行なう。

(3) $b=3$ なら、負の分数乗変換(つまり、 $y^{-b/3}$ のような変換)を行なう。

変換を行なう時にはまず、次式で定義される p で、生データ(y 値)を p 乗する。

$$p = 1 - b/2 \quad \dots \dots \dots \text{式 6.6}$$

但し、 b は $\log m$ に対して $\log s^2$ をプロットした直線の傾きである。このようにして、Jonesのデータ(図6.4)に次の変換を行なうことができる。

図6.4の(a)

$$b = 1.511$$

$$\therefore p = 1 - 1.511/2 = 0.2445$$

実際には、 $p=0.24$ として扱える。こうして、元のカウント・データ(y 値)を、更に変換したり解析にかける前に、 0.24 乗する。元のカウント・データを 0.24 乗することは、 y^x のボタンのある指数計算のできる計算機で簡単にできる。

図6.4 の (b)

$$\begin{aligned} b &= 2.007 \\ \therefore p &= 1 - 2.007/2 \\ p &\approx 0 \end{aligned}$$

この結果は、カウント・データを対数変換する必要があることを示すものと解釈できる。

図6.4 の (c)

$$\begin{aligned} b &= 0.942 \\ p &\approx 0.5 \text{ あるいは } 1/2 \end{aligned}$$

このような場合には、平方根変換を行なうのが適切であろう。(つまり、カウント・データを1/2乗にする。)

カウント・データを正規化するような適当な変換を行なえば、正規分布に適用できる統計的手法にかけることができる。

つまり、

- (1) どの値付近を中心に集中しているかの尺度に、算術平均を用いる。
- (2) ばらつきの尺度に、標準偏差を用いる。
- (3) 伏在している真の母集団の区間推定をするために、95%信頼限界を計算する。
- (4) 2群の平均に有意な差があるかどうかを調べるために、t-検定を行なう。
- (5) より複雑な集合データでは、ばらつきの原因を分析するために、分散分析を行なう。

(1)、(2)、(3)では、得られた結果は適当な逆変換を行なって、元の生データのスケールに戻すことができる。例えば、対数変換を行なった場合であれば、真数変換を行なえばよい。

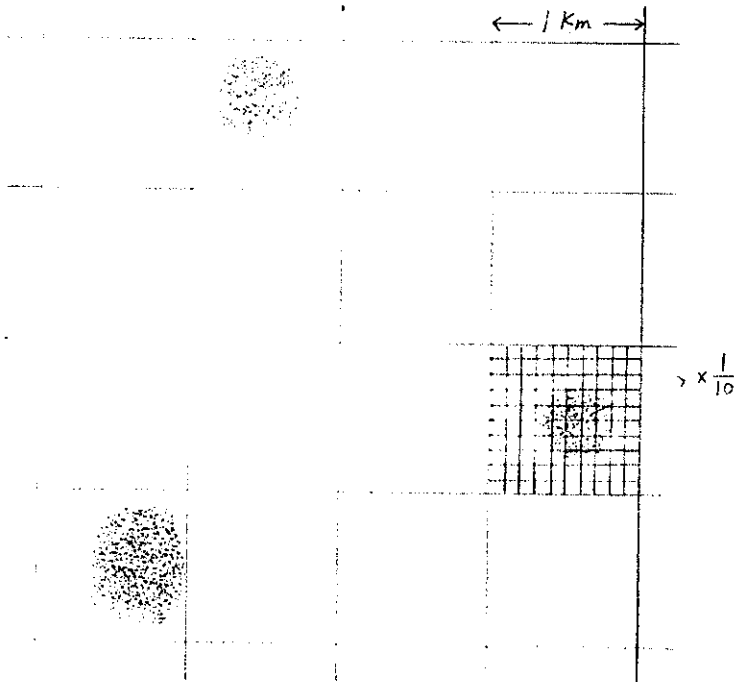
質問 1)。「自然のままに生息している生物では、過大分布と過小分布が同時に存在することも有り得る。つまり、マクロ・スケールで一方の分布が存在し、ミクロ・スケールで他方の分布が存在する。Herber chamber の格子の面積が、例えば、海底の 1 km^2 と等しいならば、shoals の魚は過大分布を示すが、容積 1 m^3 をサンプリング単位とし、1つの shoal をミクロ・スケールで見れば、魚は過小分布を示す。これは、魚 1 匹 1 匹は隣の魚との距離を一定に維持するためである。」これは、何を言っているのか？

格子の面積を 1 km^2 とした時には、1つの格子に1つの shoal がすっぽり入ってしまい、shoals 同士は一定の間隔を保つので、1つの shoal が入っている格子の周辺の格子には shoal は1つも存在しない。したがって、1つの shoal の魚が全て存在するような格子と1匹の魚も存在しない格子ができる。これが、マクロ・スケールで shoals を見た時の過大分布である。

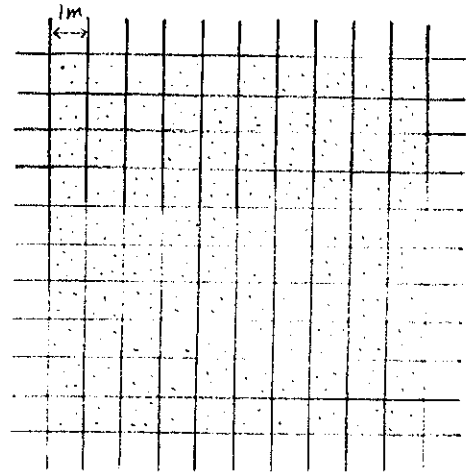
容積 1 m^3 をサンプリング単位とした時には、1つの格子には shoal の一部分しか入らない。shoal の中の魚 1 匹 1 匹は一定間隔を保つので、1つの格子に入る魚の数は同じ位になる。このことが、ミクロ・スケールで見た時の過小分布である。

一般には、Under-dispersion、Over-dispersion として論じられることが多く、ここでは、ポアソン分布を基準にして、それよりも”ばらつき”が小さい分布を、Under-distribution、それよりも”ばらつき”が大きい分布を、Over-distribution として扱っている。

過大分布



過小分布



質問 2). 図 6.4 の (a)、(b)、(c) のグラフから言えること (過大分布と過小分布はどのようなグラフになるか) は何か?

図 (c) は $a = b = 1$ のポアソン分布に近い直線となっているが、図 (a) と (b) は、(c) より直線の勾配が急になっている。これは、分散が大きくなっていることを示している。また、きれいに直線に乗っていることから、 $s^2 = am^b$ (式 6.4) が成立することがわかる。ポアソン分布に比べ、Over-dispersion になるか、Under-dispersion になるかは、 b の値だけに依存するわけではない。

< 考察 >

$\log s^2 = \log a + b \log m$ (式 6.5) において、 $a = b = 1$ が成立する時の分布がポアソン分布であるので、ポアソン分布の式は、 $\log s^2 = \log m$ (直線 L とする) で表わされる。

I). $0 < b < 1$ の時 (図 1)

直線 l_1 ($\log s^2 = \log a + b \log m$) と、ポアソン分布の直線 L との交点を ($\log m_1$, $\log s_1^2$) とすると、直線 l_1 は交点より右側で直線 L より下側、交点より左側で直線 L より上側である。つまり、

$\log m > \log m_1$ の時

分散はポアソン分布の分散より小さいので、過小分布である。

$\log m = \log m_1$ の時

分散はポアソン分布の分散と等しい。

$\log m < \log m_1$ の時

分散はポアソン分布の分散より大きいので、過大分布である。

II). $b = 1$ の時 (図 2)

直線 l_2 ($\log s^2 = \log a + b \log m$) と、ポアソン分布の直線 L とは交わず、直線 L より常に上側であるか、常に下側であるかである。つまり、

$0 < a < 1$ の時

分散はポアソン分布の分散より小さいので、過小分布である。

$a = 1$ の時

分散はポアソン分布の分散と等しい。

$a > 1$ の時

分散はポアソン分布の分散より大きいので、過大分布である。

III). $b > 1$ の時 (図 3)

直線 l_3 ($\log s^2 = \log a + b \log m$) と、ポアソン分布の直線 L との交点を ($\log m_3$, $\log s_3^2$) とすると、直線 l_3 は交点より右側で直線 L より上側、交点より左側で直線 L より下側である。つまり、

$\log m > \log m_3$ の時

分散はポアソン分布の分散より大きいので、過大分布である。

$\log m = \log m_3$ の時

分散はポアソン分布の分散と等しい。

$\log m < \log m_3$ の時

分散はポアソン分布の分散より小さいので、過小分布である。

以上のように、過大分布の直線はポアソン分布の直線 L より上側に、過小分布の直線はポアソンの直線 L より下側になる。

図1. $0 < b < 1$ の時

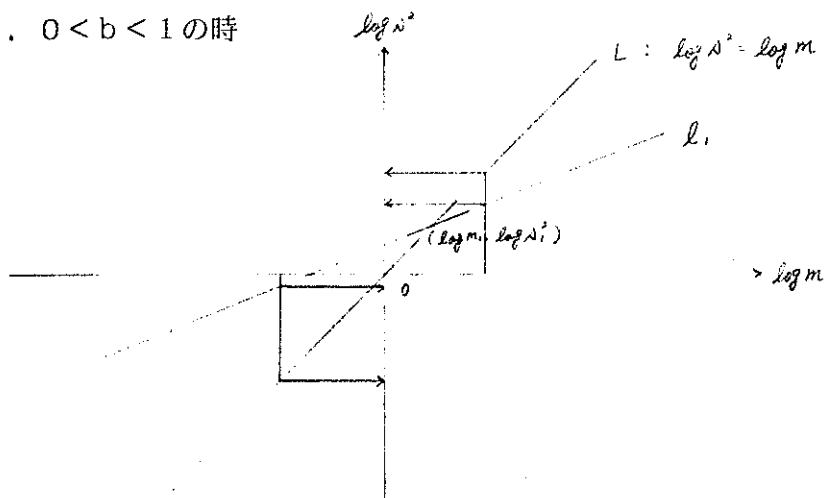


図2. $b = 1$ の時

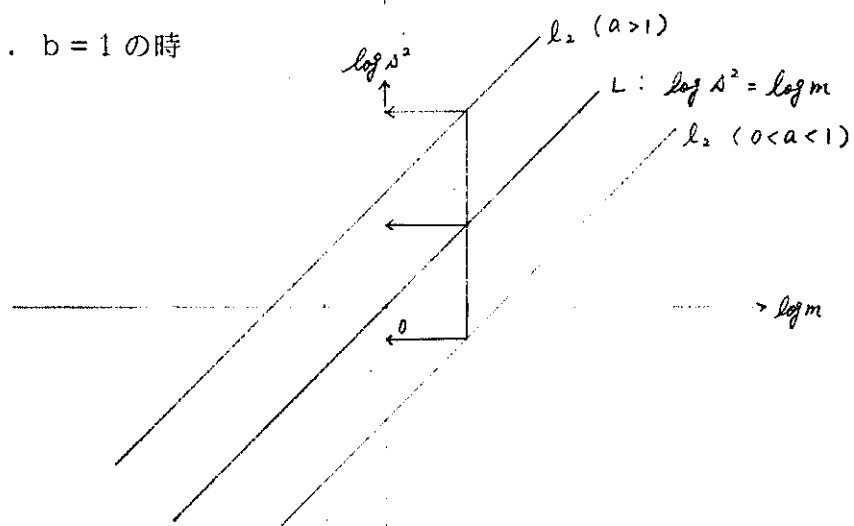
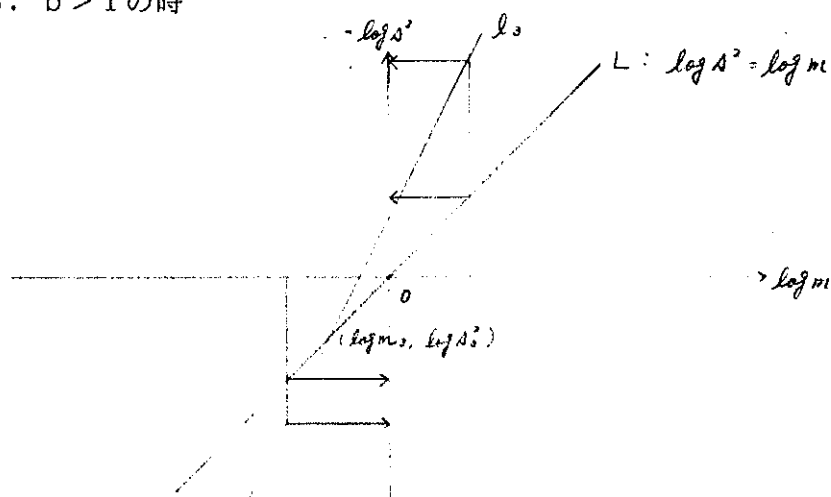


図3. $b > 1$ の時



質問3)

分散が一定でなく、平均値が大きくなるにつれて分散が大きくなるような時には、カウント・データを分散分析にかけることができない。分散分析にかけるため、分散が平均値と独立になるような変換を行わなければならないとは、どういうことか？

平均が変化しても分散が変わらないように、分散を安定化（定数化）させるという意味である。

平均 m 、分散 $s^2 = a m^b$ の分布を、方程式： $y = x^p$ で変数変換することを考える。この変換は、 s^2 が小さければ、点 $x = m$ で接する $y = x^p$ の接線方程式で近似できる。

$$\text{接線方程式: } y = p m^{p-1} (x - m) + m^p$$

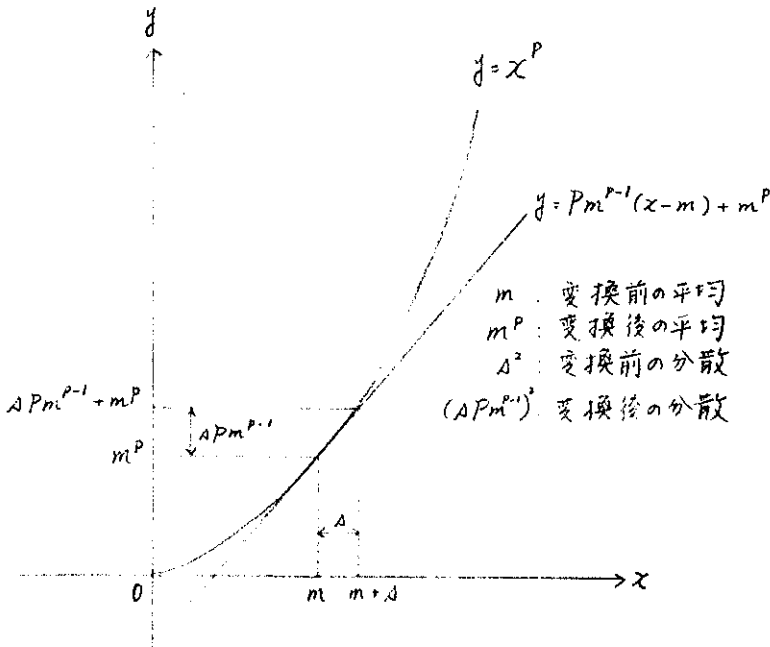
変換後の平均と分散は次のようになる。

$$\text{変換後の平均} = m^p$$

$$\begin{aligned} \text{(変換後の分散)}^{1/2} &= s \times p m^{p-1} \\ &= \sqrt{a m^b} \times p m^{p-1} \quad (\because s = \sqrt{a m^b} = a^{1/2} m^{b/2}) \\ &= \sqrt{a p^2 m^{p-1+b/2}} \end{aligned}$$

変換後の分散が、 m の値と無関係であるためには、 $p - 1 + b/2 = 0$ であればよい。つまり、 $p = 1 - b/2$ (式 6.6) で定義される変換を行なえば、変換後の分散は、 $a p^2$ となり、 m の値とは独立となる。

ところが、 $b = 2$ の時には $p = 0$ となり、この理論は破綻する。そこで、 $b = 2$ ($p = 0$)の時には、 $\lim_{c \rightarrow 0} (x^c - x^0) / (p - 0) = \log_e x$ となるので、対数変換を行なえばよい。



毒性試験における2群間および多重比較検定に関する検討

—Williamsの検定は毒性試験データ解析に有効か？—

松本一彦、三浦昌巳、今溝 裕（東洋醸造株式会社）

序

前臨床試験における毒性評価では無影響量という概念を用いるがその定め方が統計的有意差の*印にこだわりすぎて、しばしば本質を見逃している危険を感じる。その毒性評価に用いられる統計手法もさまざまであり、どの検定法が毒性試験の解析に適しているのか定説は無い。そこで、イヌとラットの亜急性毒性試験成績を用い、2群間の検定法としてStudent's t, Welchi, Wilcoxon、多重比較法としてDunnett, Williams, Tukey, Sheffeの検定法について有意差の出現について検討し、特に最近、t検定に換わってよく用いられるDunnettの検定ならびに用量相関のある場合に有効と言われるWilliamsの検定についてt検定と比較検討してみたい。

第1章

はじめにイヌにおける亜急性毒性試験の生化学データについて検討してみると表-1に示すようにCholinesterase (Ch-E) では96mg/kg群のところだけにt検定とWelchiの検定で有意差がみられる。また、total proteinでは32mg/kg群のみにt, Welchi, Wilcoxon検定で有意差がみられるが、いずれも用量相関は明瞭ではなく、偶然にみられた差として無視される。一方、creatinineについてはt, Welchi, Wilcoxon,をはじめWilliams, Dunnet, Tukey, Sheffeの全ての検定法で96mg/kg群から有意差がついている。Williamsの検定は用量相関があるような場合に検出力が高いといわれており、毒性試験データ解析に適した検定法になりうるという期待がもたれる。用量相関という概念もいろいろ問題があるが、ここでは用量が増加あるいは減少するに従って反応が変化するという事にとどめると、creatinineのデータはかならずしもそれに合致していない。なぜならば320mg/kg群が96mg/kg群より高い値を示し、いわゆる用量相関がくずれているからである。Williamsの検定はこのようなデータでも320mg/kgと96mg/kgの平均値を合併し、用量相関が成り立つようにするためこのような結果が得られている。同様なことはカリウム(K)でもみられている。しかしこのKの例ではControl~640mg/kg群

の値が4.14 > 3.98 < 4.55* > 4.49* > 4.35mEq/l*となっており、4.55mEq/lを示す96mg/kg群からが用量相関を持って減少しているが、いわゆる毒性試験でよくみられる用量相関ではない。しかし、このような場合でもWilliams検定では96mg/kg群から有意差を示すことになる。Williamsの検定は $\mu_1 \leq \mu_2 \leq \mu_3 \leq \mu_4$ の時

$$t_i = (\mu_i - \mu_1) / 2 \times V_E / n$$

を求め $t_i \geq w(i, v_E, \alpha)$ となる最小の*i*を調べ、第*a*群から第*i*群までは第1群と差があると判定する。そして、もし $\mu_{i-1} > \mu_i$ であったら μ_{i-1} と μ_i の両方を新たな値 $\omega_1 \mu_{i-1} + \omega_2 \mu_i$ で置き換え、この2群は合併したかのように考える。nが等しい今回の例では $(\mu_{i-1} + \mu_i) / 2$ で2群の平均値を与える(詳しくは「毒性・薬効データの統計解析」参照)。しかし、本例ではControlの4.14から3.98に低下するがそれ以後、上昇しはじめ次の投与群では4.55と最も高値を示すが再び暫時減少し、最高投与量の640mg/kgにおける値は4.35を示した。それでもこの4.35という値はControlよりも高値であり、したがって、本例は暫時増加の例となる。暫時増加ということになるとcontrolより低い値はControlと同じ値として置かれ、したがって先の例は4.14=4.14 < 4.55 > 4.49 > 4.35 → 4.14=4.14 < 4.42 = 4.42=4.42となる。このように本データは“96mg/kg群から用量相関を持った減少”ではなく“96mg/kgまでが用量相関を持った増加”に書換えられ、このような場合は他の検定法より有意差が出やすくなる。しかし、最高値の4.55が4.42と低くなったにも拘らず、Dunnettの検定でもみられない有意差がWilliamsの検定で見られていることは本検定が片側検定であることにも原因があると思われる(追記: 両側検定によるといづれも有意差は消滅した)。

表-2に示すようにCh-EではtとWilcoxon検定で320mg/kg群(474.27±39.37)のみに有意差がつき640mg/kg群(532.25±107.57)にはつかない。それは640mg/kg群の分散が他群と比べて高いことによる。しかし、Williamsの検定では640mg/kg群のみに有意差がつく。データは用量相関をもって上昇しているのでt検定では320mg/kg群の1つ下の96mg/kg群を無影響量とするがWilliamsの検定では320mg/kg群を無影響量とする。このような場合にはt検定とWilliamsの検定では結果が異なり、真の無影響量はどちらであるのか迷う。一方、creatinineについてはDunnettとWilliamsの両検定で有意差がつくがt検定ではつかず、T.Cholesterolではt, Wilcoxon, およびDunnett, Williamsの検定で有意差がついてもTukeyおよびS

cheffeの検定ではつかない。何れの検定においてもTukeyおよびScheffeの検定では有意差は認められないが、それはこれらの検定法はControlとだけではなく、いわゆる全群との比較をしているため、本例のような検定をおこなう場合には当然ながら他の検定法より検出力は落ちると言えよう。

表-3にCh-Eの値を群間で入れ換えたモデルを示した。第1列目ではtおよびWelchiの検定で有意差がみられるがWilcoxonでは認められない。それはControl群に1例だけ高値を示す個体があったためであろう。このようにcontrol群のバラツキが大きかったり、他の投与群と比べて大きな値が1例でも入っていると、nが4例の場合にはt検定で有意差がみられてもWilcoxonでは有意とならないことがある。Welchiの検定とt検定はほとんど同じであることは後述のラットの実験でも明らかであり、例数が同じ場合にはWelchiの検定とt検定の選択は余り神経質になる必要はない。なお、4列目のように用量依存的に増加を示すようになるとWilliamsの検定でも有意差がみられるようになる。

第2章

表-4に10例のラット臓器重量のデータを示した。体重(B.W), Heart, Thymusのデータからも明らかなように多重比較検定のなかでもWilliamsの検定はDunnett, Tukey, Scheffeよりも検出力は高く、one dose 低い所で有意差がみられる。DunnettとTukeyはほぼ同じ傾向を示すが、Scheffeはこれらの中でも最も有意差の付きにくい検定といえる。Williamsとt検定はほぼ等しい検出力を示すが、Brain, kidney-R, ThymusではWilliamsのほうが低いdoseで有意差を示している。特に、Thymusの場合は用量相関がきっちりにとれているため、他の検定より低いdoseでWilliamsの検定が有意となったことが考えられる。

まとめ

今回の実験データからみる限り、検出力の高さからいうと、Williams, t(Welch, Wilcoxon), Dunnett, Tukey, Scheffeの順になる。統計的検定では毒性試験はしばしば用量相関がとれるように実験を組み立てることから、そのような場合に最も検出力の高いWilliams検定が推奨されるが、それはあくまでも統計的な有意差を知ることが目的であり、生物学的有意差を無視して毒性の有無を評価するものではない。したがって、無影響量を算定する場合に有意差マークにのみとられることなく正しい判断をしていく必要がある。また、今回の例にも見られたよう

に、Williamsの検定は単純な用量相関ではないデータの場合、すなわち、低投与量では作用亢進、高投与量では反対に抑制を示すような時は低投与量の値は無視される事を念頭に置いて検定しなければならない。

なお、今後の問題としてイヌのように例数が少なく、かつ、投与量が増加するにつれて分散が次第に大きくなるような毒性試験では果して検定という手段が正しいかどうかという疑問も湧いてくる。しかし、検定にとらわれずに正常範囲（標準範囲）から異常の有無を捉えたいと思ってもその範囲を定める方法も検討しなければならず、今後、統計学者と毒性学者のより緊密な共同作業により解決していかなくてはならない問題であろう。最後に、皆さんを騙したようで心苦しいのですが先のイヌのデータは全て投与前のControlデータであり、本来ならば有意差のついて欲しくないものです。それにもかかわらず、いかにも毒性が発現しているように見えるのは統計的検定にのみこだわると、本質を見逃す危険があるということの一例でしょうか。

イヌ 亜急性毒性試験生化学データ - 表-1-1

Control	Ch-E	Total.P	Albmin	Glucose	Creatinine	T.Cholest.	Trigly.	Na	K	P
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	393.37	4.897	2.080	104.82	1.182	106.00	46.75	147.57	4.140	7.282
S.D.	45.42	0.217	0.083	1.77	0.071	12.57	11.00	2.84	0.240	0.428
32mg/kg	Ch-E	Total.P	Albmin	Glucose	Creatinine	T.Cholest.	Trigly.	Na	K	P
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	397.00	5.235	2.222	104.22	1.122	79.07	38.00	150.42	3.975	7.825
S.D.	51.85	0.048	0.054	3.00	0.142	19.98	8.87	0.75	0.159	0.330
	t #	t #	t #							
	We #	We #	We #							
	Wc #	Wc #	Wc #							
96mg/kg	Ch-E	Total.P	Albmin	Glucose	Creatinine	T.Cholest.	Trigly.	Na	K	P
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	477.02	5.055	2.060	101.52	0.920	95.77	44.07	149.75	4.552	7.213
S.D.	41.50	0.093	0.117	3.36	0.101	12.71	4.95	2.17	0.269	0.440
	t #				t ##					
	We #				We ##					
					Wc #					
					T #					
					S #					
320mg/kg	Ch-E	Total.P	Albmin	Glucose	Creatinine	T.Cholest.	Trigly.	Na	K	P
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	362.15	5.047	2.105	101.12	0.972	112.00	51.40	148.40	4.487	7.817
S.D.	29.65	0.226	0.140	2.21	0.051	8.18	10.83	1.95	0.290	0.333
				t #	t ##					
				We #	We ##					
				Wc #	Wc #					
540mg/kg	Ch-E	Total.P	Albmin	Glucose	Creatinine	T.Cholest.	Trigly.	Na	K	P
N	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Mean	480.25	5.200	2.112	105.02	0.877	129.57	32.05	144.60	4.345	7.450
S.D.	125.50	0.492	0.275	4.99	0.085	16.47	3.99	0.96	0.204	0.370
				t #	t ##	W #	t #	W #		
				We #	We ##	W #	t #	W #		
				Wc #	Wc #	W #	Wc #	Wc #		
					T #					
					S #					

ラット 亜急性毒性試験絶対臓器重量 - 表-2 -

Control	B.V.	Brain	Heart	Lung	Liver	Kid-R	Kid-L	Spleen	Thymus	Pituit.	Test-R	Test-L	Epid-R	Epid-L
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10
Mean	231.4	1722.6	719.3	923.0	6818.2	814.4	796.1	444.1	266.9	75.0	1362.9	1330.7	293.3	294.5
S.D.	9.2	61.4	26.7	129.2	368.1	34.8	35.2	23.4	35.8	8.7	106.9	31.5	29.2	28.0
5mg/Kg	B.V.	Brain	Heart	Lung	Liver	Kid-R	Kid-L	Spleen	Thymus	Pituit.	Test-R	Test-L	Epid-R	Epid-L
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	219.7	1696.1	688.0	892.7	6484.4	835.8	822.0	421.0	257.2	70.9	1352.4	1311.7	299.7	296.5
S.D.	8.5	60.1	34.4	128.0	354.4	42.8	57.0	40.7	41.0	12.3	88.2	60.3	16.8	15.1
	t # W#		t #											
	Wett		Wet											
	Wc##				Wc#									
10mg/Kg	B.V.	Brain	Heart	Lung	Liver	Kid-R	Kid-L	Spleen	Thymus	Pituit.	Test-R	Test-L	Epid-R	Epid-L
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mean	209.1	1689.4	667.7	802.6	6131.3	803.7	776.7	400.8	230.3	68.5	1327.4	1259.3	290.0	280.9
S.D.	11.7	54.6	43.5	96.9	622.8	46.7	65.6	33.1	44.4	8.5	67.0	91.7	9.1	15.2
	t # W##		t # W##	t # W#	t # W##			t # W##	W#			t #		
	Wett D##		Wett D#	Wet D#	Wett D##			Wett D#				Wet		
	Wc## T##		Wc## T#	Wc##	Wc## T#			Wc## T#				Wc#		
	S##		S#											
20mg/Kg	B.V.	Brain	Heart	Lung	Liver	Kid-R	Kid-L	Spleen	Thymus	Pituit.	Test-R	Test-L	Epid-R	Epid-L
N	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10
Mean	197.2	1711.4	651.9	814.2	5897.2	817.1	810.2	387.1	215.7	66.0	1315.3	1293.9	293.2	286.8
S.D.	8.5	54.8	38.0	83.8	237.4	49.3	55.3	14.8	29.8	6.2	74.1	60.1	25.3	29.0
	t # W##		t # W##	t # W#	t # W##			t # W##	t # W##	t # W#				
	Wett D##		Wett D##	Wet	Wett D##			Wett D##	Wett D#	Wet				
	Wc## T##		Wc## T##	Wc##	Wc## T##			Wc## T##	Wc## T#	Wc##				
	S##		S#		S##			S#						
80mg/Kg	B.V.	Brain	Heart	Lung	Liver	Kid-R	Kid-L	Spleen	Thymus	Pituit.	Test-R	Test-L	Epid-R	Epid-L
N	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
Mean	185.4	1672.1	614.3	750.2	5568.1	765.3	759.6	365.3	207.4	65.8	1326.0	1268.9	292.7	274.7
S.D.	14.8	54.1	43.1	97.0	515.7	73.1	61.6	42.3	35.0	6.9	86.5	70.7	17.0	29.7
	t # W##		t # W##	t # W##	t # W##			t # W##	t # W##	t # W#		t # W#		
	Wett D##		Wett D##	Wett D##	Wett D##			Wett D##	Wett D##	Wet		Wet		
	Wc## T##		Wc## T##	Wc## T##	Wc## T##			Wc## T##	Wc## T##	Wc##		Wc##		
	S##		S##	S#	S##			S##	S#					
160mg/Kg	B.V.	Brain	Heart	Lung	Liver	Kid-R	Kid-L	Spleen	Thymus	Pituit.	Test-R	Test-L	Epid-R	Epid-L
N	10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	10	10	10	10
Mean	181.8	1661.4	604.2	774.4	5371.2	761.7	749.8	356.9	187.2	66.1	1293.3	1249.6	280.1	274.3
S.D.	12.8	62.8	41.9	75.2	597.2	61.9	59.5	24.2	35.7	3.3	67.5	58.7	20.2	22.1
	t # W##		t # W##	t # W##	t # W##			t # W##	t # W##	t # W#		t # W##		
	Wett D##		Wett D##	Wett D##	Wett D##			Wett D##	Wett D##	Wet		Wett D#		
	Wc## T##		Wc## T##	Wc## T#	Wc## T##			Wc## T##	Wc## T##	Wc##		Wc##		
	S##		S##		S##			S##	S#					

表-3 イヌによる亜急性毒性試験
 生化学データ - (Ch-E)
 (統計処理値データ)

Control	Ch-E(1)	Ch-E(2)	Ch-E(3)	Ch-E(4)
N	4	4	4	4
Mean	393.37	393.37	393.37	362.15
S.D.	45.42	45.42	45.42	29.65
32 mg/kg				
N	4	4	4	4
Mean	397.00	397.00	362.15	393.37
S.D.	51.85	51.85	29.65	45.42
96 mg/kg				
N	4	4	4	4
Mean	477.02	362.15	397.00	397.00
S.D.	41.50	29.65	51.85	51.85
	t *			
	We *			
320 mg/kg				
N	4	4	4	4
Mean	362.15	477.02	477.02	477.02
S.D.	29.65	41.50	41.50	41.50
		t *	t *	t ** W*
		We *	We *	We **
				Wc *
640 mg/kg				
N	4	4	4	4
Mean	480.25	480.25	480.25	480.25
S.D.	125.50	125.50	125.50	125.50
				W*

〔事務局だより〕

いつも、講演内容をテープにとり、速記を起こすところまでスムーズなのですが、それを講演原稿としてまとめる段になると、非常に苦勞します。OHPを指示しながらのお話が多いので、どうしても講演は指示代名詞が多くなり、それを実際に指示している言葉に翻訳するのがやっかいなのです。「自由度をめぐる6つの疑問」も、大分前の講演で、今号で、ようやくまとめることができました。「自由度」という概念について、会員の方が漠然と抱いていた疑問について、広範囲に答えて頂いたと思います。

来年もまた、たくさんの活動をしたいと思っております。会員の皆様の積極的なご意見ご寄稿をお待ちしております。
(M. O.)

医薬安全性研究会 会報NO. 27

昭和63年12月30日発行

編集・発行 株式会社サイエンティスト社
〒101 東京都千代田区神田駿河台3-2 山崎ビル
☎ 03(253)8992
FAX 03(255)6847
振替 東京8-71335

印刷・製本 ㈱ナガノ印刷

1988©