

医薬安全性研究会

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

会報 No. 35

April 1992

目次

〈前 付〉

*医薬安全性研究会スケジュール

リジット解析の紹介 —なぜ適切でないか—

橋本修二 (国立公衆衛生院)・長谷文雄 (日本ルセル)……1

例数不揃いの場合のノンパラメトリックな多重比較について

松田眞一 (南山大学) ……………6

〔Q & A〕 No. 105 細胞培養のデータの処理

Q: 川瀬芳克 (愛知県総合保健センター)

A: 吉村 功 (名古屋大学) …………… 11

スチューデントの t 検定について

吉村 功 (名古屋大学) …………… 16

〔基礎講座〕 (連載第3回)

$s \times r$ 表の解析

今井節夫 (動物繁殖研究所) …………… 17

第46・47回定例会出席者名簿…………… 23

1992年医薬安全性研究会
これからのスケジュール

- ☆ 1992年5月29日（金）～30日（土）……………データ解析講習会（総評会館）
- ☆ 1992年8月1日（土）……………第51回定例会（総評会館）
- ☆ 1992年10月31日（土）……………第51回定例会（総評会館）
- ☆ 1992年11月13日（金）～14（土）（予定）……………データ解析講習会（総評会館）

★ 『医薬統計学—医薬品開発のための統計学』

今、基礎講座で取り上げている。”Bopharmaceutical Statistics for Drug Development”の完訳が、刊行されます！ 鋭意編集中。

中山節夫・森川敏彦 監修・KR研究会 訳 B5判 約600頁 予定価格9,300円

好評予約募集中。

BIOSTATISTICS IN CANCER RISK ASSESSMENT

Edited by D. G. Hoel (NIEHS) and T. Yanagawa (Kyushu Univ.)

A4 Size 176pp. ¥ 4,000 (¥ 310YEN)

This monograph is a set of selected papers from the two proceedings of the conferences that we organized in 1984 and 1989 in Japan. These proceedings are:

Environmental Risk Assessment and Statistical Methods,

Environmental Health Perspectives, Vol 63, 1985

The Third Japan-US Conference on Biostatistics in the Study of Human Cancer

Environmental Health Perspectives, Vol 87, 1989

The papers selected in this monograph cover important and essential topics relevant to a range of human health studies. After the publication of these proceedings, we have been asked by many mathematical scientists to make them more accessible to the statistical community so that they may be used for the purpose of training and education of Biostatistics.

<Part of Contents>

"Statistical Studies in Genetic Toxicology: A Perspective from the U.S. National Toxicology Program" by B. H. Margolin

"Multistage Models of Carcinogenesis" by P. Armitage

"Statistical Analysis of Disease Onset and Lifetime Data from Tumorigenicity Experiments" by S. W. Lagakos and L. M. Ryan

"Use of Historical Controls in Animal Experiments" by T. Yanagawa and D. G. Hoel

"Confidence Intervals for Effect Parameters Common in Cancer Epidemiology" by T. Sato

"Statistical Analysis of $K_2 \times 2$ Tables: A Comparative Study of Estimators/Test Statistics for Association and Homogeneity" by T. W. O'Gorman, R. F. Woolson, M. P. Jones, and Jon H. Lemke

"Relative Risk Regression Analysis of Epidemiologic Data" by R. L. Prentice

"Empirical Bayes Methods for Smoothing Data and for Simultaneous Estimation of Many Parameters" by T. Yanagimoto and N. Kashiwagi

"A Nonparametric Method for Estimating Interaction Effect of Age and Period on Mortality" by M. Ohtaki, D. Kim, and M. Munaka

"An Index for Cancer Clustering" by T. Tango

.....

Orders should be directed to: Scientist Inc.

Yamazaki - bldg. 3 - 2

Kanda Surugadai, Chiyodaku,
Tokyo, 101 Japan

INTERNATIONAL BIOSTATISTICS CONFERENCE IN THE STUDY OF TOXICOLOGY

B5size 135pp. ¥ 3000.

CONTENTS

BIOSUTATISTICAL ISSUES IN THE DESIGN AND ANALYSIS OF ANIMAL CARCINOGENICITY EXPERIMENTS	Christopher J. Portier
CARCINOGENICITY TESTING : STATISTICAL ISSUES	Yasuo Ohashi
THREE STATE MODELS FOR RODENT CARCINOGENICITY EXPERIMENTS	
	Louise Lyan and Jane Lindsey
A NOTE ON THE USE OF HISTORICAL CONTROLS ..IsaoYoshimura and Kazuhiko Matsumoto	
DATA-BASED SCORES IN EXACT TREND TESTS FOR FETAL SURVIVAL	
	Keith A. Soper and Robert L. Clark
STATISTICAL METHODS FOR THE BETA-BINOMIAL MODEL IN TERATOLOGY	
	Eiji Yamamoto and Takemi Yanagimoto
MULTIPLE COMPARISONS IN LONG-TERM TOXICOLOGICAL STUDIES	Ludwig Hothorn
MULTIPLE COMPARISON AMONG GROUPS OF GROWTH CURVES.....	Toshinari Kamakura
STATISTICAL EVALUATION OF MUTAGENICITY TEST DATA : RECOMMENDATIONS OF THE U. K. ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY.(UKEMS).....	David J. Kirkland
STATISTICAL ANALYSIS OF DATA IN MUTAGENICITY ASSAYS : IN THE CASE OF RODENT MICRONUCLEUS ASSAY.....	
	M. Hayashi, S.Hashimoto, Y. Sakamoto, C. Hamada, T. Sofuni and I. Yoshimura
BIOSTATISTICAL ISSUES IN THE DESIGN AND ANALYSIS OF MULTIPLE OR REPEATED GENOTOXICITY ASSAYS	Lutz Edler
NONPARAMETRIC REGRESSION ANALYSIS OF THE AMES MUTAGENICITY ASSAY	
	John B. Cologne and Norman E. Breslow
DATA MANAGEMENT FOR TOXICOLOGICAL STUDY	Ikuo Horii
STATISTICAL APPROACHES FOR STUDY OF THE INDUCTION KINETICS FOR SPECIFIC-LOCUS MUTATION IN <i>Neurospora crassa</i>	Frederick J. de Serres
POTENCY MEASURES IN MUTAGENICITY RESEARCH	Barry H.Margolin
STATISTICAL ISSUES ON THE NO-OBSERVED-ADVERSE-EFFECT LEVEL IN CATEGORICAL RESPONSE.....	Takashi Yanagawa, Yasuhiro Kikuchi and Kenneth G.Brown
PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETICS IN CANCER RISK ASSESSMENT	
	Melvin E. Andersen

.....

こうすれば内容豊かな質問になる!

医薬安全性研究会 質問募集

医薬安全性研究会では現場での疑問をもとに、より興味深い議論を行いたいと考えています。しかし、質問の仕方がうまくないために答えが面白くなっていない場合があります。そこで次のように質問を募集します。

〔要 項〕

〈答えにくい質問が多い〉

- 1) 抽象的な質問……………「Q：分散分析の位置づけは？」
「A：野球におけるキャッチボールのようなものだ。」
- 2) 状況説明が一般的……「Q：併用効果を調べるために、1. 対照群 2. Aを投与 3. Bを投与 4. AとBを投与という4群の実験をしたときの検定方法は？」
「A：単純な2元配置実験なので2元配置実験のデータ解析をするとよい。」

〈質問は具体的に〉

- 1) 質問の状況をできるだけ明らかに
 - 群の大きさ、群の数、動物種／● 測定変数は何か(血圧、時間、白血球数……)／
 - 測定値の例／● 測定条件／● 実験の目的 etc.
- 2) 具体的な説明が必要な理由
 - 質問者が気がついてないことで大切なことがある。
「イヌの実験で実験者は一元配置分散分析だと思っていたのが二元配置型の実験であった。」
 - 前提とする分布等を知ることにより、より適切な解答となる。

〈公開の原則〉

- 質問は医薬安全性研究会で公表し、討論することを原則とする。

〈公表してほしくない部分への配慮〉

- 公表してほしくない部分は、質問の際に付記してあれば尊重する。
質問者、対象動物種、疾患名、具体的な名前(測定変数、値の大きさ)

〔質問送付方法〕

- * 質問は随時受け付けています。
- * 裏面の質問用紙をコピーして御記入の上、
右記宛お送り下さい。

医薬安全性研究会事務局

〒101 東京都千代田区神田駿河台3-2 山崎ビル
TEL 03<253>8992/FAX 03<255>6847
/ 振替 東京8-71335
株式会社 サイエコンディスト社 内

質問用紙

No. _____

御氏名		会員No	非会員	年 月 日
〈具体的状況〉				
〈質問内容〉				

(コピーしてお使い下さい)

リジット解析の紹介—なぜ適切でないか—

橋本修二 (国立公衆衛生院)
長谷文雄 (日本ルセル)

1. はじめに

リジット解析はあまり知られていないし、あまり使われていないように思われる。ここでは、「リジット解析とは何か」という会員の声に応じて、それを紹介しよう。なお、紹介する前に結論を述べておくと、毒性・薬効データの解析手法としては、リジット解析は適切でなく、他の適切な手法を用いるのがよからう。

2. リジット解析を用いた例

表1は、文献1)の表の一部(対照群とMS-932の1mg/kg投与群の2群だけ)を引用したものである。なお、この文献では、MRL/1マウスにおける自然発症腎炎に及ぼすMS-932の効果を調べるために、type of glomerular lesions (なし・I・II・III・IVの5カテゴリーの順序データ)について、対照群と各投与群(用量は5種類)との2群比較を、リジット解析を用いて検定している。

これは、順序データの2群比較の検定である。その場合には、通常、ウイルコクソンの順位和検定を用いるが、それとリジット解析とはどのように違うのであろうか。

表1 リジット解析を用いたデータ例

	Types of glomerular lesions					計
	0	I	II	III	IV	
対照群	0	5	5	7	7	24
投与群	3	4	7	6	3	23
計	3	9	12	13	10	47

3. リジットということば

統計学辞典²⁾の記述を表2に示す。要するに、リジット変換は順序データの数量化の方法であり、リジットは数量化した値、リジット解析はリジットを用いる解析手法を指すようである。

リジット解析は、I. D. J. Bross (1958) ³⁾により提案された解析手法である。なお、リジット解析の説明としては、この文献よりも文献4)の方が詳しい。

表2 統計辞典でのリジット変換の記述

12. 変数変換とパラメータ変換

12.2.5 計数値の変換

(4) リジット変換 (ridit transformation)

リジット解析は順序カテゴリーごとに与えられる頻度に対してある変換を行い、この変換値が一様分布に従うことを利用し、検定や推定を行う。ridit (リジット) は“Rid: relative to an identified distribution (同一視された分布に関する)”と“it: unit (単位)”の合成語である。たとえば、I個の順序カテゴリー-応答とJ個の群(処理)からなるI×Jの2元分割表の形の観測度数(N_{ij})が与えられたとする。ここに、i=1, ..., I; j=1, ..., Jである。

基準群(基準処理)に対して各順序カテゴリーをリジット尺度(0, 1)に変換する。ただし、基準群が与えられないときには、群(処理)の合計を基準群とする。このとき、第i順序カテゴリーのリジットr_iは

$$r_i = (N_i / 2 + \sum_{k=1}^{i-1} N_k) / N, \quad N_i = \sum_{j=1}^J N_{ij}$$

で与えられる。ここに、N_i第i順序カテゴリーの観測度数、およびNは総度数である。

4. リジット解析の計算手順

表3に、表1のデータを例にして、リジット解析の計算手順を示す。まず、対照群のデータを用いて、リジットの計算をする。①がもとの度数、②はもとの度数を下から累積した度数、③はもとの度数の1/2である。④は②の1つ下のカテゴリーの度数と③を加えたものである。⑤は総度数で④を除いたもので、これがリジットである。ここで、④は平均順位(ウイルクソンの順位和検定で用いる)と似ていることを注意する。平均順位は④に1/2を加えたものである。

次に、リジットを用いて、検定統計量の値を計算する。⑥は①と⑤の積である。この合計値を総度数で除して、平均リジットを計算する。この値は、必ず0.5となる(数式上いえる)。⑦は投与群のもとの度数である。⑧は⑦と⑤(リジット)の積である。この合計値を総度数(投与群)で除して、投与群の平均リジットを計算する(0.3714)。この2つの平均リジットと両群の総度数から、検定統計量Zの値が計算される(1.527)。

検定統計量が帰無仮説(投与群の平均リジットが0.5、対照群と同じ)の下で、近似的に規準正規分布に従うことから検定できる。すなわち、有意水準5%であれば、検定統計量の値が1.96より大きければ有意となる。この例では1.527と1.96より小さいので、有意でない。

表3 リジット解析の計算手順

	Types of glomerular lesions					計
	0	I	II	III	IV	
対照群 ①もとの度数 (x_i)	0	5	5	7	7	24 (n_1)
②累積度数	0	5	10	17	24	
③ $x_i/2$	0	2.5	2.5	3.5	3.5	
④②の1つ下と③の和	0	2.5	7.5	13.5	20.5	
⑤リジット (④/総度数, r_i)	0	0.1042	0.3125	0.5625	0.8542	
⑥ $r_i \cdot x_i$	0	0.5210	1.5625	3.9375	5.9794	12
投与群 ⑦もとの度数 (y_i)	3	4	7	6	3	23 (n_2)
⑧ $r_i \cdot y_i$	0	0.4168	2.1875	3.375	2.5625	8.5422

対照群の平均リジット $\bar{R}_1 = \sum r_i \cdot x_i / n_1 = 12/24 = 0.5$

投与群の平均リジット $\bar{R}_2 = \sum r_i \cdot y_i / n_2 = 8.5422/23 = 0.3714$

$$\text{検定統計量 } Z = \frac{|\bar{R}_1 - \bar{R}_2|}{\sqrt{1/12 (1/n_1 + 1/n_2)}} = \frac{|0.5 - 0.3714|}{\sqrt{1/12 (1/24 + 1/23)}} = 1.527$$

5. リジットと平均順位

先に述べたように、カテゴリーごとの、リジット（総度数で割る前の値とみて）と平均順位の値は $1/2$ だけしか変わらないので、実際には同じとみてよい。ただ、両者は全く異なる考え方に基づいている。

平均順位の考え方を表1の対照群のデータを例に説明しよう。カテゴリーIIに属する5個体は、カテゴリー0とIのそれより順位が上であり、カテゴリーIIIとIVのそれよりは順位が下である。したがって、カテゴリーIIに属する個体は6~10の順位がつく。しかし、どの個体が6番で、どの個体が7番で... というようなことは分からない。そこで、カテゴリーIIに属する個体は、すべて6~10の平均順位8 (= (6+10)/2) であるとみなす、というのが平均順位の考え方である。

一方、リジットの考え方を同様に、表1の対照群のデータを例に説明しよう。このデータは本来連続的であるが、連続的には計測できないあるいは計測が困難であるために、順序データとして計測されていると考える。なお、順序データでは、普通、このように想定できるように思われる。この想定の下では、各カテゴリーは連続なものの区間を表し、2つのカテゴリーの切れ目は共有することになる。図1において、横軸にカテゴリーを区間で示し、各区間の上限に累積相対度数（そのカテゴリーまでの累積した度数を総度数で除したもの）に対応したところに点を打つ。たとえば、カテゴリーIIの区間の上限には0.417 (カテゴリー0とIとIIの合計度数10を総度数24で除した値) のところに点を打っている。上限に点を打つのは、度数10がカテゴリーIIの区間の最後までに観測する度数だからである。また、総度数で除すのは、割合（確率）に直すためである。その点を線で結んだグラフは、いわば、分布関数（正規分布では、密度関数は山型のグラフで、分布関数はS字型のグラフとなる）に当たる。リジットはカテゴリーの区間の中央に当たるグラフの値、要するに、カテゴリーIIのリジットは、カテゴリーIIの区間の中央までに観測される確率を表す。上限までに観測される確率が0.417であり、中央までの確率（リジット）は0.312

5 (= (0.208+0.417) / 2) となる。

6. リジット解析とウイルコクソン検定

リジット解析を2群比較のための検定手法とみて議論しよう（なお、リジット解析は多群比較のための検定および推定手法であるが、その点は後述する）。リジット解析ではリジットを計算するための基準群を定めるのに対し、ウイルコクソンの順位和検定では2つの群の合計から平均順位を定める。リジット解析とウイルコクソン検定間の実質的な違いは、この基準群の選択にある。かりに、リジットを2つの群の合計から定めれば、リジットは平均順位とほぼ同じになり（総度数で除すことに違いがあるが）、リジット解析とウイルコクソン検定の結果はほぼ同じになる。

リジットを計算するための基準群としては、とくに対照群がなく2つの処理群を比較する場合などは2つの群の合計を用いることもあるが、通常、対照群を用いる。基準群として対照群を用いる場合を考えよう。対照群が処理群とそれほど違わない場合、やはり、2つの手法はほぼ同じになる。対照群と処理群がかなり違う場合はどうであろうか。これについては、以下のコメントの通りである。

吉村：基準群のデータが、上の方のカテゴリーのところでも全部空っぽだったとする。そうすると、上の方のカテゴリーのところのリジットは全部同じ値となる。処理群のデータが上の方のカテゴリーにいっぱい出てきたら、上の方のランクの重さみたいなものが全部切れてしまう。そういう意味では、確かに、基準群を1つに決めることには問題があるかもしれない。それだったら、むしろ基準群を1つに決めないで、ウイルコクソン型の方がベターなのではないでしょうか。

基準群において、すべてのカテゴリーにそこそこの度数があれば、コメントのようなことは起こらないが、それでも、ウイルコクソン検定に替えて積極的に用いる理由は見あたらない。結局、2群比較のための検定手法としては、ウイルコクソン検定を用いるのがよからう。

7. その他

リジット解析は、そもそも、1つの基準群に対して、多数の処理群を簡便に比較しようという意図で提案されたものである。基準群が固定されていれば、処理群が多くとも、リジットが固定されるので、処理群の平均リジットの計算はウイルコクソン型よりも簡単である。ここでは、リジット解析の検定統計量として、分母に対照群の総度数の項 ($1/n_1$) を入れたが、それを落として分母を、 $\sqrt{1/12n_2}$ 、にすることもある。そうなると、検定の計算が一層簡単になるし、また、95%信頼区間も近似的に、平均リジット $\pm 1/\sqrt{3n_2}$ 、で与えられる。もちろん、検定統計量から対照群の総度数の項を落とすと、対照群のばらつきを考慮しないことになるので問題である。また、多数の処理群との比較であれば、多重性の問題も生ずる（多重性への対処としては、たとえば、Scheffe 検定などの型に対応するものも提案されている）。

以上、リジット解析は、その結果を厳密に考えないで、簡便な目安を得るという立場で用いる分には否定されないかもしれない。しかし、毒性・薬効データでは、計算の簡便性をことさら問題にすることはないので、ウイルコクソン検定などの適切な解析手法を用いるのがよからう。

8. 参考文献

- 1) 藤沢 広ほか：MRL/1マウスにおける自然発症腎症に及ぼすMS-932の効果。炎症, 6(3):285, 1986.
- 2) 竹内 啓ほか編：統計学辞典。東洋経済新報社, 458, 1989.
- 3) Bross, I. D. J. : How to use ridit analysis. Biometrics, 14: 18, 1958
- 4) Fleiss, J. L. : The design and analysis of clinical experiments. Wiley, 80, 1986.

例数不揃いの場合のノンパラメトリックな多重比較について¹

南山大学経営学部情報管理学科 松田真一

1 質問

ノンパラメトリック手法 多重比較の例数不揃いの場合の扱いについて

Scheffé型が一般的であると考えますが、Tukey型やDunnnett型でも例数不揃いではパラメトリック手法の場合と同様に近似式で対応できないでしょうか。

$$\begin{aligned} & \text{< Tukey 型 >} && \text{近似式?} \\ Q_{cal} = \frac{|\bar{R}_i - \bar{R}_j|}{\sqrt{V_{Re}/n}} & \rightarrow & \frac{|\bar{R}_i - \bar{R}_j|}{\sqrt{\frac{V_{Re}}{2} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j} \right)}} \\ & \text{< Dunnnett 型 >} \\ Dt_{cal} = \frac{|\bar{R}_i - \bar{R}_j|}{2\sqrt{V_{Re}/n}} & \rightarrow & \frac{|\bar{R}_i - \bar{R}_j|}{\sqrt{V_{Re} \left(\frac{1}{n_i} + \frac{1}{n_j} \right)}} \end{aligned}$$

Tukey型、Dunnnett型の式は「統計ハンドブック I」(サイエンティスト社)より。

また、パラメトリック手法では、LSD法、Williams法、Newman-Keuls法でも例数不揃いの場合に使ってよいのでしょうか。

(杏林製薬 工藤善隆)

2 回答

2.1 ノンパラメトリックな場合

「統計ハンドブック I」のTukey型、Dunnnett型は結合順位による方法のようである。次の観点から分離順位による方法の方がよい。

- 個々の検定統計量が他の処理の分布に依存する。そのため Generalized Type I FWE を抑制できない。
- 近接した処理の比較には分離順位の方が検出力が高い。

ただし、分離順位による方法の場合には推移律が成り立たない場合が生じることがある。

それぞれの型に対応する分離順位による方法は Steel-Dwass の方法、Steel の方法である。(松田 [2] の p.34. 吉村 [9] の p.66-68 参照) ただし、Steel の方法は例数不揃いの場合には使えない。Dunnnett 型に関する考察はまた後で述べる。

¹本稿は発表時の原稿に後の議論を加えたものです。

2.2 パラメトリックな場合

LSD 法や Newman-Keuls 法が Generalized Type I FWE を保てないことはよく知られている。従って、例数不揃いであろうとなかろうと用いるべきではない。

Williams 法は例数が揃っていることを前提にした方法であるので例数不揃いの場合に無理に適用するとどうなるかは不明である。

なお、Williams 法に対応するノンパラメトリックな方法として Shirley-Williams 法がある。(吉村 [9] の p.68-71 参照) ただし、Williams 法同様例数が揃っていないと使えない。

2.3 手法の選択

データの形式に応じた手法の選択は重要であるが、何等かの指針がないと難しい場合が多い。吉村 [8] やそれを修正した松田 [3] の決定樹はまだ不完全ではあるものの役立つであろう。

なお、ここで述べたのはすべて一段階手順であるが、ほとんどの方法は下降手順に拡張可能であり、その方が検出力が高くなる。(松田 [3] 参照) 特に Tukey 型の場合は松田 [3] の 3 節にある Tukey-Welsch 手順の基本手順に沿って行えば Steel-Dwass の方法を下降手順にすることができ。また、手間がかかるがもう少し検出力のよい方法として永田 [4] の 2.1 節にある Peritz 手順を用いることもできる。

一方、Dunnnett 型の場合は Hochberg and Tamhane [1] に基本手順が載っているがそれを基にした Steel の方法の下降手順 (短縮版) を以下に示す。ただし、データの構造は

$$\begin{array}{ll} \text{第 1 群 処理 1} & x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n_1} \\ \text{第 2 群 処理 2} & x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2n_2} \\ & \dots\dots\dots \\ \text{第 k 群 処理 k} & x_{k1}, x_{k2}, \dots, x_{kn_k} \end{array}$$

であり、第 1 群が対照群である。ここでは、例数が揃っている場合を考えるので $n_1 = \dots = n_k = n$ とおく。

手順 1 第 1 群と第 2 群を一緒にして値の小さいものから、 $1, 2, \dots, 2n$ と順位付けし、データを順位に変換する。変換されたものを次の記号で表わす。

$$\begin{array}{ll} \text{第 1 群} & r_{11}, r_{12}, \dots, r_{1n} \\ \text{第 2 群} & r_{21}, r_{22}, \dots, r_{2n} \end{array}$$

手順 2 次の式で、順位和 R_{21} と分散 V_{21} を計算する。

$$\begin{aligned} R_{21} &= r_{21} + r_{22} + \dots + r_{2n} \\ V_{21} &= \{(r_{11} - (2n + 1)/2)^2 + \dots + (r_{2n} - (2n + 1)/2)^2\} / (2n - 1) \end{aligned}$$

手順 3 第 3 群と第 1 群、第 4 群と第 1 群、... というように、第 i 群と第 1 群 ($3 \leq i \leq k$) の対に対して、同様な手順で順位和 $R_{31}, R_{41}, \dots, R_{k1}$ と分散 $V_{31}, V_{41}, \dots, V_{k1}$ を計算する。

手順4 有意水準を定め、これを α とする。

手順5 次式で検定統計量 $t_i, i = 2, \dots, k$ を求める。

$$t_i = \frac{|R_{i1} - n(2n+1)| - 1/2}{\sqrt{nV_{i1}/2}}$$

手順6 t_i を小さい順に並べ換えて以下のように記す。

$$t_{(1)} \leq \dots \leq t_{(k-1)}$$

$i = k - 1$ として次へ

手順7 Hochberg and Tamhane [1] にある等相関多変量正規分布の最大絶対値の分布のパーセント点表より限界値 ξ_i を次式で求める。

$$\xi_i = |Z|_{i,\rho}^{(\alpha)}$$

ただし、 $\rho = n/(2n+1)$ 。

手順8

(i) $t_{(i)} < \xi_i$ のとき

$t_{(1)}, \dots, t_{(i)}$ に対応する処理群の対 $(.,1)$ をすべて retain とする。検定終了。

(ii) $t_{(i)} \geq \xi_i$ のとき

$t_{(i)}$ に対応する処理群の対 $(.,1)$ は差があると判定する。

$i-1$ を新しく i として手順7-8を繰り返す。

($i=1$ まで調べたのなら検定終了。)

3 考察

3.1 ノンパラメトリックな場合の Dunnett 型の方法

パラメトリックな場合、例数不揃いの場合に用いる Dunnett 型の方法として松田 [3] は P 値による Dunnett の方法を薦めている。これはコンピュータの計算に頼るもので Yoshida [7](両側) や佐野・岡山 [5](両側・片側) のプログラムを用いて P 値を計算する。

従ってノンパラメトリックな場合はこの方法と Steel の方法を組み合わせればよい。以下にその手順を示す。

手順1 有意水準を定め、これを α とする。

手順2 第1群と第2群を一緒にして値の小さいものから、 $1, 2, \dots, n_1 + n_2$ と順位付けし、データを順位に変換する。変換されたものを次の記号で表わす。

第1群 $r_{11}, r_{12}, \dots, r_{1n_1}$

第2群 $r_{21}, r_{22}, \dots, r_{2n_2}$

手順3 次の式で、順位和 R_{21} と分散 V_{21} を計算する.

$$R_{21} = r_{21} + r_{22} + \cdots + r_{2n_2}$$

$$V_{21} = \{(r_{11} - (n_1 + n_2 + 1)/2)^2 + \cdots + (r_{2n_2} - (n_1 + n_2 + 1)/2)^2\} / (n_1 + n_2 - 1)$$

手順4 統計量

$$t_{21} = \frac{|R_{21} - n_2(n_1 + n_2 + 1)/2| - 1/2}{\sqrt{n_1 n_2 V_{21} / 2(n_1 + n_2)}}$$

を計算する.

手順5 適当なプログラムを用いて統計量 t_{21} から両側または片側の P 値 P_{21} を求める.

手順6 第3群と第1群, 第4群と第1群, ... というように, 第 i 群と第1群 ($3 \leq i \leq k$) の対に対して手順2-5を繰り返し, P 値 $P_{31}, P_{41}, \dots, P_{k1}$ を計算する.

手順7 $P_{i1} \leq \alpha$ ならば, 第 i 群と第1群とは平均に差があると判定する.

もちろん前節の方法と組み合わせて下降手順に拡張することもできる.

3.2 例数不揃いの場合の Williams 法

[後ろの議論を参照せよ.]

4 発表後の議論について

4.1 ノンパラメトリックな場合の Dunnett 型の方法

先の発表において旭化成の今溝氏から相関係数に関する質問があり, そのときは漸近結果に対して影響のあるものと受け取ったため修正不要と答えました. 後日大鵬薬品の佐野氏より論点にずれがあるとの指摘を受け再考してみた結果を以下に示します.

ノンパラメトリック手法は漸近結果に基づいた方法であるため実際の適用にあたって若干の改良を施すことがあります. 今回の Dunnett 型の方法の場合ノンパラメトリックな統計量は漸近的にみると確かにパラメトリックな統計量と一致するものの有限の範囲ではわずかなずれがあります. (平均や分散は元々揃えるようにするため, そのずれは統計量間の相関係数だけに現れてきます.) 厳密にはパラメトリックな統計量における相関係数が

$$\sqrt{\frac{n_i n_j}{(n_i + n_1)(n_j + n_1)}}$$

となるのに対し, ノンパラメトリックな場合は

$$\sqrt{\frac{n_i n_j}{(n_i + n_1 + 1)(n_j + n_1 + 1)}}$$

となります. (Steel [6] 参照)

このようなずれを吸収する方法は常に簡単に行えるわけではありません。Tukey 型の場合は現に漸近結果を用いるのみで全く修正がなされません。一方、Steelの方法では、例数が揃っていることを前提としているためノンパラメトリックな場合でも等相関のままであり、漸近正規性と有限の相関係数とを組み合わせで対処していました。

さて、今回の場合ですが、Tukey 型と違って対照群を通してしか相関がないため対照群の例数だけを便宜的に $n_1 + 1$ とし P 値を計算すればよいことになります。実際のプログラム（例えば佐野・岡山 [5]）では自由度は無限大にしなければいけないため若干の修正を施すか、あるいは便宜上各群の例数を $m(n_1 + 1), mn_2, \dots, mn_k$ というように定数倍（この場合は m 倍、1000 倍で十分。）すればよいでしょう。

4.2 例数不揃いの場合の Williams 法

シミュレーションプログラムにミスがあったため結果を考察しておします。（ミスの一つはピンクの本—吉村 [8]—のミスによるものです。ピンクの本の第 4 版まではウィリアムズの多重比較にミスを含んでいるので注意して下さい。Hochberg and Tamhane [1]などを参考にして下さい。）

$k = 4$ のときにいくつかの例数の配置に対して各々 1000×10 回のシミュレーションを行った結果として得られた Type I FWE は表のようになった。

シミュレーションによる Williams 法の Type I FWE
($k = 4$)

n_1, \dots, n_k	Type I FWE
5,5,5,5	0.0481 (0.0067)
2,4,6,8	0.0498 (0.0073)
2,2,8,8	0.0502 (0.0055)
8,6,4,2	0.0415 (0.0074)
6,5,5,4	0.0469 (0.0072)
8,8,2,2	0.0492 (0.0039)
7,7,3,3	0.0458 (0.0066)
6,6,4,4	0.0509 (0.0063)
6,6,6,2	0.0450 (0.0070)
6,6,5,3	0.0445 (0.0069)
16,12,8,4	0.0429 (0.0063)
11,11,10,8	0.0469 (0.0048)

Type I FWE は 1000×10 回における平均値

() 内は 10 回の繰り返しにおける標準偏差

(従って平均値に対する標準偏差はその $1/\sqrt{10}$ ぐらいである。)

表を見る限り Williams 法は有意水準を保つという意味では例数の不揃いを全く気にしなくてよいという非常に良好な結果が得られた。ただし、逆に余りに不揃いであると検出力が低下する傾向がみられるようである。

結論として、Williams 法はどのような例数配置でも用いてよい方法であり、順序が明確な反応関係が予測される時 Dunnett の方法よりも優れた手法といえるであろう。

謝辞

貴重なコメントをいただいた旭化成の今溝氏と論点を整理していただいた大鵬薬品の佐野氏、および助言を賜った名古屋大学の吉村先生に感謝いたします。

参考文献

- [1] Hochberg, Y. and Tamhane, A. C. (1987): *Multiple comparison procedures*, John Wiley, New York.
- [2] 松田 眞一 (1989): 多重比較方式の諸問題 第 6 章, 統計数理研究所共同研究レポート, 18.
- [3] 松田 眞一 (1990): 毒性・薬効データ解析における多重比較法の利用 第 3 章, 統計数理研究所共同研究レポート, 22.
- [4] 永田 靖 (1989): 多重比較方式の諸問題 第 5 章, 統計数理研究所共同研究レポート, 18.
- [5] 佐野 正樹, 岡山佳弘 (1990): Dunnett の片側・両側検定の P 値計算プログラムおよび高精度パーセント点表, 医薬安全性研究会 会報, 32.
- [6] Steel, R. G. D. (1959): A multiple comparison rank sum test: treatments versus control, *Biometrics*, 15, 560-572.
- [7] Yoshida, M. (1988): Exact probabilities associated with Tukey's and Dunnett's multiple comparisons procedures in imbalanced one-way ANOVA, *J. Japanese Soc. Comp. Statist.*, 1, 111-122.
- [8] 吉村 功 (1987): 毒性・薬効データの統計解析, サイエンティスト社.
- [9] 吉村 功 (1989): 多重比較方式の諸問題 第 8 章, 統計数理研究所共同研究レポート, 18.

Q：川瀬 芳克（愛知県総合保健センター）

A：吉村 功（名古屋大・工）

細胞培養のデータの処理

Q： $5 \cdot 10^4$ 個の細胞を入れたシャーレを10個用意し、次のような 2×5 種類の条件で培養を行った。

因子A 5水準：無処置対照群とそれぞれ異なる組織をいれた $A_1 \sim A_4$ 群

因子H 2水準：ヘパリンheparin（動物の組織特に肝臓に存在する生理的抗凝血作用を持つ多糖類）の無添加（-）と添加（+）

培養開始から2日後と4日後の細胞数を調べたら表1のデータが得られた。単位は、表中の数値 $\times 10^4$ 倍が細胞数である。括弧内の数値は増加倍率である。

表1

因子A	因子H： H（-）		H（+）	
	因子D： 2日後	4日後	2日後	4日後
対照	17 (3.4)	36 (7.2)	11 (2.2)	16.5(3.3)
A_1	23 (4.6)	82.5(16.5)	13 (2.6)	28.5(5.7)
A_2	29 (5.8)	67.5(13.5)	19 (3.8)	42 (8.4)
A_3	18.5(3.7)	42 (8.4)	11 (2.2)	21 (4.2)
A_4	21 (4.2)	72 (14.4)	17 (3.4)	36 (7.2)

このデータにたいして、増加倍率だけをデータとし、2日後同士のH（-）とH（+）の差を、対応のあるt検定にかけて有意差を判定し、4日後同士も同様に判定すると、H（-）の方が値が有意に大きいという結論になる。これでよいだろうか。

$A_1 \sim A_4$ の処置の差を無視する場合と考慮する場合とで、何が違うだろうか。

A：質問者が疑問を持つのはたいへん自然である。処置の差は考慮するのが当然である。対応のあるt検定はそれを考慮してはいるのだが、交互作用や、誤差の評価に不十分などところがある。

これは典型的な3元配置型のデータであり、次のモデルを想定するのが自然であろう。

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{ij} + \delta_k + U_{ijk} \quad (1)$$

α_i はA_iの主効果 $i = 0, 1, \dots, 4$

β_j ヘパリンの効果 $j = -, +$

γ_{ij} は、交互作用とシャーレごとの偏りを一緒にしたもの

δ_k はk日経過したことの影響 $k = 2, 4$

U_{ijk} は誤差である。

このモデルに対して、主効果 β が有意ならばヘパリンが影響していると判断すればよい。統計手法としては、分散分析をするのが普通である。表1の細胞数のデータにたいして分散分析表を作ると表2となる。

表2 分散分析表

要因	平方和SS	自由度ν	不偏分散V	F比
細胞組織A	1254.33	4	313.58	2.01
ヘパリン H	1872.11	1	1872.11	12.03 **
シャーレとAxH	232.58	4	58.14	0.37
経過日数D	3498.01	1	3498.01	22.48 **
残差 E	1400.61	9	155.62	
総和 T	8257.64	19		

この表によると、要因HとDが有意であり、交互作用は有意でないから、ヘパリンの影響はどの細胞組織にも同様であり、経過日数の増加による細胞数の増加も他の要因と独立と見なせよう。その影響は β_j, δ_k の推定値で評価できる。すなわち、次のようになり、ヘパリン無しの方が細胞数が多いし、経過日数が多いほど細胞数が多い。

$$\hat{\beta}_- - \hat{\beta}_+ = 40.85 - 21.50 = 19.35$$

$$\hat{\delta}_4 - \hat{\delta}_2 = 44.40 - 17.95 = 26.45$$

Q: この結論の出し方の中で、各シャーレごとに誤差的な偏りが入ることが、どのように考慮されているのか?

A: シャーレごとの偏りを誤差的なものとする、それはデータの構造を次のように想定することになる。

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_{ij} + W_{ij} + \delta_k + U_{ijk} \quad (2)$$

ただし W_{ij} はシャーレごとにはいる誤差的な偏り。

表2の分散分析では、 $\mu, \alpha_i, \beta_j, \gamma_{ij}, \delta_k$ を定数とし、 U_{ijk} を互いに独立に $N(0, \sigma^2)$ に従う誤差としているが、この構造模型(2)では、 W_{ij} も互いに独立に $N(0, \sigma^2)$ に従う誤差とすることになる。これは統計学で混合模型と呼ぶ場合であり、分散分析では、F比を作るとき、表2ではなく表3に示す矢印の元と先との比を

とることになる。

表3 分散分析表

要因	平方和SS	自由度ν	不偏分散V	F比
細胞組織A	1254.33	4	313.58	5.39
ヘパリン H	1872.11	1	1872.11	32.20 **
シャーレとAxH	232.58	4	58.14	0.37
経過日数D	3498.01	1	3498.01	22.48 **
残差 E	1400.61	9	155.62	
総和 T	8257.64	19		

ところが表2あるいは表3で、要因“シャーレとAxH”のF比が1よりはるかに小さいことは、交互作用 γ_{ij} が無視できると同時に σ_{ϵ}^2 も無視できることを意味する。すなわちシャーレの偏り W_{ij} は無視できる。このときは、要因“シャーレとAxH”の項を表4のように誤差項に併合するのがよい。

表4 分散分析表

要因	平方和SS	自由度ν	不偏分散V	F比
細胞組織A	1254.33	4	313.58	2.50
ヘパリン H	1872.11	1	1872.11	14.90 **
経過日数D	3498.01	1	3498.01	27.84 **
残差 E	1633.19	13	155.62	
総和 T	8257.64	19		

Q：表1では2日後に比べた4日後の値の大きさが、ヘパリンの有無で違うように感じられる。それでも上の解析でよいのか。

A：それは経過日数DとヘパリンHとの交互作用があるということである。その可能性があるなら、データの構造は次のようにした方がよい。

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \delta_k + \eta_{jk} + U_{ijk} \quad (3)$$

η_{jk} は経過日数DとヘパリンHとの交互作用

この構造を想定すると分散分析表は表5となる。確かに交互作用は無視できない。

表5 分散分析表

要因	平方和SS	自由度ν	不偏分散V	F比
細胞組織A	1254.33	4	313.58	4.04 *
ﾊﾞﾘﾝ H	1872.11	1	1872.11	24.13 **
経過日数D	3498.01	1	3498.01	45.08 **
交互作用HxD	702.11	1	702.11	9.05 *
残差 E	931.08	12	77.59	
総和 T	8257.64	19		

Q：表2では、かっこの中の増加倍率の方がデータとして意味があるのではないか。

A：最初の細胞数が一定(5×10^4 個)であれば、どちらを用いても分散分析表のF比は同じになる。しかし一定でないときは確かに比を取る方が良いこともある。ただそのときは、比をそのまま分散分析するのではなく、その対数

$$Z_{ijk} = \log(Y_{ijk})$$

(ただし Y_{ijk} は最初にシャーレに入れた細胞数)

をとったものを分散分析した方が良いように感じられる。そうするとたとえば表6が得られる。

表6 分散分析表

要因	平方和SS	自由度ν	不偏分散V	F比
細胞組織A	0.238968	4	0.05974	14.20 **
ﾊﾞﾘﾝ H	0.324253	1	0.32425	77.05 **
経過日数D	0.650467	1	0.65047	154.58 **
交互作用HxD	0.022479	1	0.02247	5.34 *
残差 E	0.050497	12	0.00421	
総和 T	1.286663	19		

表6は表5に比べて、交互作用のF比が小さく他の主効果のF比が大きい。このようなときは、対数を取った方が構造モデル(3)式の当てはまりがよいと言える。過去の知識においてもそれで不自然でなければ、残差を

$$Z_{ijk} - (\hat{\mu} + \hat{\alpha}_i + \hat{\beta}_j + \hat{\delta}_k + \hat{\eta}_{ijk}) \tag{4}$$

で計算する。残差に特別な傾向が無い限り、対数をとって分散分析をするのがよいであろう。

実際に残差を計算すると表7となる。特に目に立つ傾向はない。

表7 残差

因子A	因子H		H (+)	
	因子D 2日後	H (-) 4日後	2日後	4日後
対照	0.056	-0.046	0.054	-0.063
A ₁	-0.013	0.114	-0.074	-0.026
A ₂	0.001	-0.060	0.004	0.055
A ₃	0.040	-0.031	0.002	-0.011
A ₄	-0.083	0.025	0.013	0.045

Q：ここでは、各組合せでシャーレが1個であったが、もし2個以上だったらどう解析するのか。

A：表2のデータとはなれて一般的にいうと、交互作用AxH とシャーレの効果 η が分離できる。交互作用がありそうなときはシャーレを各2個にすることを望みたい。ただしそのときは、いわゆる 経時測定データ (repeated measurement) になるので、誤差が独立かどうか問題になる。経時測定データの解析法については別の機会に議論したい。なお以上の分散分析の手順については、品質管理便覧などの参考書を利用していただきたい。

「スチューデントの t 検定はなぜ“t 検定”という名前と呼ばれるのですか」と聞かれたことがある。そのとき私はなぜだか知らなかった。このことはその後ずっと心にひっかかっていた。ところが先日、この答になると思われる事実を文献で見つけた。あまり知られていないと思うのでここに紹介しておこう。

R.L.Plackett氏が1990年に、Student: A statistical biography of William Sealy Gosset という本を、英国の Clarendon Press という出版社から出した。Student というのは Gosset氏の筆名である。

この本の書評をある人が書いたのに対し、F. Yates 氏は評価が間違っていると反論の投書を出した。Yates氏というのは2×2分割表のカイ二乗検定の連続修正で有名なイェーツ氏であり、Gosset氏を直接知っていた。

Yates 氏の文章の中に次の文章があった。

「He spent a year studying this problem……and evolved the Gosset z-test, equivalent to the later Fisherian t-test.」

なんと、スチューデントは z 検定を導出したのであって t 検定を作ったのではなかったのである。では z 検定と t 検定は何が違うのだろうか？これは上記の本の中の次の文章で分かる。

「Gosset defined the sample standard deviation by

$$s = [\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 / n]^{1/2} \dots$$

Inferring on this basis that \bar{x} and s are statistically independent, he found the distribution of $z = \bar{x}/s$ …the z-distribution tends to normality with variance $1/(n-3)$ when n becomes large. … a change from z to t was indicated, where $t = z \nu^{1/2}$ is the now standard criterion defined using the number of degrees of freed ν appropriate to the problem considered. … Gosset's paper presented the first table of Student's z-distribution.」

この文章の中で \bar{x} は x と書いてあったものであるが、分かりやすさのため記号を変えてある。 $t = z \nu^{1/2}$ は、 $\nu = n - 1$ のとき、仮説 $H_0: \mu = 0$ を検定する t 統計量である。 t 検定という名前はたまたま R.A. Fisher氏が統計量に t という記号を用いたためのようである。それを最初に提案した Student氏のオリジナリティに敬意を表して、“スチューデント” とつけたのである。

基礎講座

Biopharmaceutical Statistics for Drug Development

Chapter 9. Clinical Efficacy Trials with Categorical Data

Gary G. Koch and Suzanne Edwards

訳 (財) 動物繁殖研究所 今井 節夫

III. $s \times r$ 表の解析

表2のデータを別の角度から眺め、処置と順序応答変数のクロス集計のための 2×3 分割表を構成してみよう。

処置	改善度			総数
	改善なし	軽度	著効あり	
被験薬	13	7	21	41
偽薬	29	7	7	43
総数	42	14	28	84

(10)

n_{ij} を i 番目 ($i=1, 2$) の処置により j 番目 ($j=1, 2, 3$) の応答を示した患者数とする。ここでも、行の周辺和 n_{i+} は各処置群への振り分けの段階で固定されているとしてよいであろうし、 j 番目の改善度を示した患者数は処置を無視すれば n_{+j} となることから各々の患者について処置の効果はないという帰無仮説 H_0 のもとで列の周辺和 n_{+j} もまた固定されているとしてよいであろう。無作為化により帰結される確率モデルは

$$\Pr\{n_{ij} | H_0\} = \frac{\prod_{i=1}^2 n_{i+}! \prod_{j=1}^3 n_{+j}!}{n! \prod_{i=1}^2 \prod_{j=1}^3 n_{ij}!} \quad (11)$$

この式は、多項超幾何分布モデルとも呼ばれる。出現数 n_{ij} の期待値は

$$E\{n_{ij} | H_0\} = \frac{n_{i+} n_{+j}}{n} \quad (12)$$

共分散は以下の構造をもつ。

$$\text{Cov}(n_{ij}, n_{i'j'} | H_0) = \frac{m_{ij}(n\delta_{ii'} - n_{i+})(n\delta_{jj'} - n_{+j'})}{n(n-1)} \quad (13)$$

ここで、 $k = k'$ のとき $\delta_{kk'} = 1$ 、 $k \neq k'$ のとき $\delta_{kk'} = 0$ である。

$s \times r$ 分割表におけるピアソンのカイ二乗統計量の形式は(7)と同じである。ただ、 i についての合計が1から s まで、すなわち群数(例えば処置数、ここでは $s=2$)となり、 j についての合計が1から r まで、すなわち応答水準数(ここでは $r=3$)となるだけである。標本が十分に大きいとき(例えば、すべての i, j について $m_{ij} \geq 5$)、統計量 Q_p は近似的に自由度 $(s-1)(r-1)$ のカイ二乗分布に従う。この例では $Q_p=13.06$, $d.f.=2$ で $p < 0.01$ である。

Q_p に対応する無作為化カイ二乗統計量はより一般化した二次形式の形で与えられる。すなわち、

$$Q = (\underline{n} - \underline{m})' \underline{A}' (\underline{A} \underline{V} \underline{A}')^{-1} \underline{A} (\underline{n} - \underline{m}) \quad (14)$$

ここで、 $\underline{n} = (13, 7, 21, 29, 7, 7)'$ は観察された出現頻度の複合ベクトル、 \underline{m} はこれに対応する(12)による 6×1 の期待値ベクトル、 \underline{V} は 6×6 の(13)による共分散行列、 \underline{A} は $\underline{V} \underline{A}'$ が正則であるあらゆる 2×6 行列である。 $\underline{A} \underline{V} \underline{A}'$ が正則であるためには \underline{A} が同一行あるいは同一列の $(n_{ij} - m_{ij})$ の合計がともに0であるという制約から一次独立でなければならない。だから、 $\text{Rank} [\underline{A}', \underline{R}']$ は $\text{Rank} [\underline{A}'] + \text{Rank} [\underline{R}']$ に等しくなければならない。ここで、 \underline{R} はこの制約の基底である。たとえば、

$$\underline{R} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \quad (15)$$

便宜的な選択は $\underline{A} = [I_2, 0_{2,4}]$ である。ここで、 I_2 は 2×2 の単位行列、 $0_{2,4}$ は 2×4 のゼロ行列である。Kochら(1982)などによれば、上記の条件を満たすあらゆる \underline{A} に対して $Q = (n-1) Q_p / n$ が成り立つ。従って、 Q は Q_p と同様近似的に $d.f. = (r-1)(s-1)$ のカイ二乗分布に従う。ここでは、 $Q = 12.90$, $d.f. = 2$, $p < 0.01$ となる。

Q と Q_p は仮説 H_0 からの広い意味でのかい離を検出するにはよいが、順序応答水準を越えて配置移動があるといった対立仮説に対して用いられる方法に比べ有効性は劣る(例えば、他の処置に比べ特定の処置でより望ましい応答がでやすいと予想できる場合など)。順序応答水準を説明する一連の無作為化統計量は(14)の行列 \underline{A} の形をかえることで構築できる。 $\underline{a} = \{a_j\} = (a_1, a_2, a_3)'$ を応答水準に応じた一揃いのスコアとする。そうすると、被験薬群の平均スコアは

$$\bar{f}_1 = \sum_{j=1}^3 \frac{a_j n_{1j}}{n_{1+}} \quad (16)$$

期待値は,

$$E\{\bar{f}_1 | H_0\} = \sum_{j=1}^3 \left(a_j \frac{n_{1+} n_{+j}}{n_{1+} n} \right) = \sum_{j=1}^3 a_j \frac{n_{+j}}{n} = \mu_{\underline{a}} \quad (17)$$

また, 分散は,

$$\begin{aligned} \text{Var}\{\bar{f}_1 | H_0\} &= \sum_{j=1}^3 \sum_{j'=1}^3 a_j a_{j'} \frac{n_{1+} (n - n_{1+}) n_{+j} (n \delta_{jj'} - n_{+j})}{n^2 n_{1+}^2 (n - 1)} \\ &= \frac{n - n_{1+}}{n_{1+} (n - 1)} \sum_{j=1}^3 (a_j - \mu_{\underline{a}})^2 \left(\frac{n_{+j}}{n} \right) \\ &= \frac{(n - n_{1+}) v_{\underline{a}}}{n_{1+} (n - 1)} \end{aligned} \quad (18)$$

ここで $\mu_{\underline{a}}$ および $v_{\underline{a}}$ は対象試験の患者84人のスコア \underline{a} の有限母集団の平均値と分散である。標本が大きいとき \bar{f}_1 は無作為化中心極限定理により近似的に正規分布に従う。そこで, 平均スコア統計量,

$$\begin{aligned} Q_s &= \frac{(\bar{f}_1 - \mu_{\underline{a}})^2}{[(n - n_{1+})/n_{1+} (n - 1)] v_{\underline{a}}} \\ &= \left(\frac{n - 1}{n} \right) \frac{(\bar{f}_1 - \bar{f}_2)^2}{[(1/n_{1+}) + (1/n_{2+})] v_{\underline{a}}} \end{aligned} \quad (19)$$

は, 近似的に d. f. = 1 のカイ二乗分布に従う。この統計量の一般的表現は,

$$Q_s = (\underline{n} - \underline{m})' \underline{A}_s' (\underline{A}_s \underline{V} \underline{A}_s')^{-1} \underline{A}_s (\underline{n} - \underline{m}) \quad (20)$$

ここで, $\underline{A}_s = [\underline{a}', -\underline{a}']$ は $s = 2$ の処置の比較のためである。

水準数 r の応答を示す処置 $s > 2$ 間の全体的な比較に興味があるとき, 便宜的にベクトル \underline{A}_s に以下の $(s - 1) \times s r$ 行列を選ぶ。

$$\begin{bmatrix} \underline{a}' & \underline{0}' & \cdots & \underline{0}' & -\underline{a}' \\ \underline{0}' & \underline{a}' & \cdots & \underline{0}' & -\underline{a}' \\ & & \cdots & & \\ \underline{0}' & \underline{0}' & \cdots & \underline{a}' & -\underline{a}' \end{bmatrix} \quad (21)$$

Kochと Bhapkar (1982) やその他によれば (20) の Q_s は以下の一元配置分散分析の形に整理できる。

$$Q_s = \frac{(n-1) \sum_{i=1}^s n_{i+} (\bar{f}_i - \mu_a)^2}{n v_a} \quad (22)$$

ここで、 $\bar{f}_i = (\sum_{j=1}^r a_j n_{ij} / n_{i+})$ は第 i 群の平均スコアである。統計量 Q_s は標本が大きいとき近似的に d. f. = $(s-1)$ のカイ二乗分布に従う。

スコア法には種々のものが考えられているが、これらについては例えば Landisら (1979) や Kochら (1985a) が言及している。臨床薬効試験を解析する際に重要と思われる方法について以下に何種類か記してみる。

1. 整数スコア、これは $j=1, 2, \dots, r$ に対し $a_j=j$ のように規定する方法である。今回の例では $\underline{a} = (1, 2, 3)'$ 、 $Q_s=12.86$ となる。整数スコア法が有効なのは、応答が離散的な計数であるとか順序カテゴリーの並びが等間隔であるとみなせる場合である。より一般的な場合に本法が適用できるという論理的根拠は Q_s が以下の関数で表現できるところにある。

$$(\bar{f}_1 - \mu_a) = \sum_{j=1}^r j \left(\frac{n_{1j}}{n_{1+}} - \frac{n_{+j}}{n} \right) = \frac{1}{n_{1+}} \sum_{k=2}^r (N_{1k} - M_{1k}) \quad (23)$$

ここで、 $N_{1k} = \sum_{j=-k}^j n_{1j}$ は被験薬群において k 番目以上のより望ましい応答を示した患者数であり、 $M_{1k} = \sum_{j=-k}^j m_{1j}$ は仮説 H_0 のもとにおけるその期待値である。従って、整数スコア法を用いれば $\{N_{1k}\}$ が $\{M_{1k}\}$ よりどの程度大きい(あるいは小さい)かをはっきりと評価することができるのである。

2. 規準化平均順位は、以下のように定義される。

$$a_j = \frac{2[\sum_{k=1}^j n_{+k}] - n_{+j} + 1}{2(n+1)} \quad (24)$$

この例題では $\underline{a} = (43/170=0.253, 99/170=0.582, 141/170=0.829)'$ 、 $Q_s=12.73$ となる。規準化平均順位は範囲 $(0, 1)$ の間にある。すべての $n_{+j}=1$ という意味でタイ (同順位) がないうとき、これらは一様分布に対する順序統計量の期待値を代表する。規準化平均順位に基づいた Q_s の使用はウィルコクソンの順位と統計量の偶然分割表への適用にあたる (Kochと Bhapkar, 1982)。整数化スコアの代わりに規準化平均順位を用いる利点は、応答カテゴリーについて相対的な順位以外なんらの尺度も必要でないことである。また、第 V 節を読めば、規準化平均順位法は実際の平均順位 [つまり、 $(n+1)a_j$] を用いる方法に比べ、複数の $2 \times r$ 表の組が問題になるときより有効となることがわかると思う。なお、SAS のプロセジャー FREQ では規準化平均順位法はリジット解析の変法として納められている。

3. ログランクスコアは以下のように定義される。

$$a_j = 1 - \sum_{k=1}^j \left(\frac{y_{+k}}{\sum_{m=k}^r y_{+m}} \right) \quad (25)$$

この例では、 $\underline{a} = (0.500, 0.167, -0.833)'$ 、 $Q_s = 12.61$ となる。すべての $n_{+j} = 1$ という意味でタイ(同順位)がないとき、量 $\{(1 - a_j)\}$ は平均値1の対数分布からの順序統計量の期待値を代表する。ログランクスコアによる Q_s はデータがL字型の分布を示し、また、処置の影響が低水準のカテゴリーよりも高水準のカテゴリーの出現頻度の増減に興味があるとき有用な指標となる。詳しい言及と例題については Koch ら(1985a, 1985b)をみよ。なお、SASのプロセジャーNPAR1WAYでは、Savage統計量はタイがないときには $\{-a_j\}$ とまったく同一のスコアに基づいている。しかし、タイがあるときは少し違った値に基づいている。

4. 二値スコアはある応答水準を $a_j = 1$ 、その他の応答水準を $a_j = 0$ とする方法である。 $\underline{a} = (0, 1, 1)'$ の二値スコアを採用すると、(5)と全く同じ統計量すなわち $Q_s = 10.59$ を得る。

処置数 s の試験でこれら各々の処置から得られる順序応答の分布を比較するとき、処置についても用量その他に関して順序付けられているなら、各処置群の平均スコア $\{\bar{f}_i\}$ の増減傾向の有無が問題になることが多い。このような対立仮説を有効に記述する一連の無作為化統計量は以下の線形関数の形式にまとめられる。

$$\bar{f} = \sum_{i=1}^s c_i \bar{f}_i \left(\frac{n_{i+}}{n} \right) = \sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^r \frac{c_i a_j n_{ij}}{n} \quad (26)$$

ここで、 $\underline{c} = (c_1, c_2, \dots, c_s)'$ は個々の下位母集団の順序尺度を説明するためのスコアのベクトルである。仮説 H_0 のもとで

$$E\{\bar{f} | H_0\} = \sum_{i=1}^s c_i \left(\frac{n_{i+}}{n} \right) \sum_{j=1}^r a_j \left(\frac{n_{+j}}{n} \right) = \underline{\mu}_{\underline{c}} \underline{\mu}_{\underline{a}} \quad (27)$$

さらに、分散は、

$$\begin{aligned} \text{Var}\{\bar{f} | H_0\} &= \left\{ \sum_{i=1}^s (c_i - \underline{\mu}_{\underline{c}})^2 \left(\frac{n_{i+}}{n} \right) \sum_{j=1}^r \frac{(a_j - \underline{\mu}_{\underline{a}})^2 (n_{+j}/n)}{(n-1)} \right\} \\ &= \frac{\underline{v}_{\underline{c}} \underline{v}_{\underline{a}}}{(n-1)} \end{aligned} \quad (28)$$

線形関数 \bar{f} は標本サイズが大きいとき近似的に正規分布に従う。従って、このような条件下では、

$$\begin{aligned}
 Q_{CS} &= \frac{[\bar{f} - E\{\bar{f} | H_0\}]^2}{\text{Var}\{\bar{f} | H_0\}} & (29) \\
 &= \frac{(n-1)[\sum_{i=1}^s \sum_{j=1}^r (c_i - \mu_c)(a_j - \mu_a)n_{ij}]^2}{[\sum_{i=1}^s (c_i - \mu_c)^2 n_{i+}] [\sum_{j=1}^r (a_j - \mu_a)^2 n_{+j}]} \\
 &= (n-1)r_{ac}^2
 \end{aligned}$$

は近似的に自由度1のカイ二乗分布に従う。統計量 r_{ac} は群スコアと応答スコア間の相関係数を表す。従って、 Q_{CS} はしばしば相関カイ二乗統計量と呼ばれる。この方法は(1)~(4)のいずれのスコア法にも用いられ、用量間にも応答間にも用いられる。

Q_s および Q_{CS} は $\{n_{ij}\}$ の線形結合に基づくから、その分布をカイ二乗近似するには、通常比較的少数の標本サイズで十分である(例えば、 Q_s ではすべての i について $n_{i+} \geq 20$ 、 Q_{CS} では $n \geq 25$)。 Q 、 Q_s および Q_{CS} などの無作為化カイ二乗統計量の相対的な優位性と限界については Landisら(1978)や Kochら(1982, 1985a)がより詳しく言及している。

場合によっては(例えば、 $m_{ij} < 5$ がいくつかあるとき)カイ二乗検定より $s \times r$ 表のための正確検定を用いた法がよいかもしれない。 $s \times r$ 表のための正確検定は Fisherの正確検定と同じ原理で計算可能であろう。ただ、合計すべき確率は多項超幾何分布から計算したものとなる。例えば、この例題では $p = 0.0014$ と計算される。正確な p 値を求めるためのアルゴリズムについては Pagaroと Halvorsen(1981)および Mehtaと Patel(1983)が言及している。Mehtaら(1984)は、規準化平均順位法による平均スコア統計量 Q_s を用いる場合の正確な p 値を得るアルゴリズムについても言及している。

*****第46回定例会出席者名簿*****

日時：1991年4月13日(土)
場所：総評会館

11:00~12:00 基礎講座
(途中昼食)
13:00~17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

*吉村 功(名古屋大学 工学部) *鎌倉稔成(中央大学 理工学部)
*大橋靖雄(東京大学 医学部) *橋本修二(国立公衆衛生院)
*岩崎 学(防衛大学校 数学物理教室) *芳賀敏郎(東京理科大学 工学部)
*戸部満寿夫(前国立衛生試験所)

1 本川 裕(キリンビール)	2 3 川野 泰司(資生堂)
2 清水 辰己(キリンビール)	2 4 大治 政夫(富士生物科学研究所)
3 古川 賢(日産化学工業)	2 5 池見 直紀(大塚化学)
4 光森 達博(カネボウ)	2 6 温井 一彦(住友製薬)
5 北空 貴士(ロート製薬)	2 7 牧田 壽男(キッセイコムテック)
6 諫山 真樹(中外製薬)	2 8 五十嵐 幸信(住友製薬)
7 今井 節夫(動物繁殖研究所)	2 9 徳富 淳(協和安全研究所)
8 荒川 和仁(ヘキストジャパン)	3 0 小栗 健司(東洋醸造)
9 重栖 幹夫(ヘキストジャパン)	3 1 大石 正平(科研製薬)
1 0 五十嵐 俊二(エーザイ)	3 2 池田 高志(帝国臓器製薬)
1 1 矢島 勉(持田製薬)	3 3 松本 道治(日本バイオアッセイ)
1 2 村野 弘行(持田製薬)	3 4 大町 賢吾(天藤製薬)
1 3 河上 善之(実験動物中央研究所)	3 5 山森 芬(サントリー)
1 4 佐藤 喜(ファイザー製薬)	3 6 山下 久美(和光堂)
1 5 中辻 堅造(明治製薬)	3 7 松本 真(寿製薬)
1 6 池田 陽一(ミドリ十字)	3 8 松林 哲夫(昭和薬科大学)
1 7 惣田 隆生(塩野義製薬)	3 9 聳城 豊(ライオン)
1 8 佐々木 貴(ファルミタリヤ)	4 0 坂口 信樹(参天製薬)
1 9 赤木 健秀(ファルミタリア)	4 1 小林 和子(日本ロシュ)
2 0 田村 友子(ファルミタリア)	4 2 三郎丸 清(大塚製薬)
2 1 佐藤 景(小玉)	4 3 小原 直樹(大塚製薬)
2 2 山下 和昭(森下製薬)	4 4 田村 博信(日本新薬)

- | | |
|-------------------------------|----------------------|
| 45 浜田 知久馬 (武田薬品工業) | 71 半田 淳 (日本化薬) |
| 46 吉田 和彦 (ヘキストジャパン) | 72 長谷 文雄 (日本ルセル) |
| 47 佐々木 秀夫 (東洋醸造) | 73 滝沢 毅 (日本ロシュ) |
| 48 山田 英樹 (興和) | 74 今溝 裕 (東洋醸造) |
| 49 旦 喜天 (山ノ内製薬) | 75 奥村 紘二 (ヒューマンライフ) |
| 50 竹中 栄二 (タイセル化学工業) | 76 大塚 芳正 (日本ロシュ) |
| 51 東宮 秀夫 (住友製薬) | 77 中里 博志 (雪印乳業) |
| 52 安田 広行 (住友製薬) | 78 川東 正美 (摂南大学) |
| 53 岡島 泰夫 (メルシャン) | 79 世良 守 (森下製薬) |
| 54 鶴亀 隆之 (カネボウ) | 80 高橋 昌三 (日本チバガイギー) |
| 55 堀井 郁夫 (日本ロシュ) | 81 山田 雅之 (富士レビオ) |
| 56 桑山 典之 (帝国臓器製薬) | 82 高橋 昌三 (日本チバガイギー) |
| 57 甲斐 倫明 (東京大学) | 83 渡辺 徹 (クミアイ化学工業) |
| 58 野田 勉 (大阪市立環境科学研究所) | 84 服部 充晴 (日本生物化学センタ) |
| 59 盛 陽子 (日本商事) | 85 竹内 鉄雄 (佐藤製薬) |
| 60 大槻 成章 (クレハ化学工業) | 86 山懸 清壮 (クレハ化学工業) |
| 61 杉山 公仁 (昭和薬品工業) | 87 小林 紀彦 (バイエル薬品) |
| 62 塚越 普佐雄 (大塚製薬) | 88 大橋 信之 (安評センター) |
| 63 永見 俊之 (日本農薬) | 89 折笠 秀樹 (エーザイ) |
| 64 大林 繁夫 (グレラン製薬) | 90 土門 総二 (第一薬品) |
| 65 林 悦生 (雪印乳業) | 91 滝沢 博 (協和醗酵) |
| 66 土井 佳代子 (雪印乳業) | 92 鷹見 勲 (サンド薬品) |
| 67 和気 洋一 (中外製薬) | 93 松本 一彦 (東洋醸造) |
| 68 金子 泰久 (アプジョン ファーマシューティカルズ) | 94 高橋 行雄 (日本ロシュ) |
| 69 石垣 智子 (東京大学) | 95 下井 信夫 (ユックムス) |
| 70 福田 治彦 (東京大学) | |

*****第47回定例会出席者名簿*****

日時：1991年8月3日（土） 11：00～12：00 基礎講座
 場所：総評会館 (途中昼食)
 13：00～17：00 定例会

ご出席頂いた先生方

*鎌倉 稔成（中央大学理工学部） *大橋 靖雄（東京大学医学部）
 *吉村 功（名古屋大学工学部） *橋本修二（国立公衆衛生院）
 *前谷 俊三（京都大学医学部） *稲葉 太一（神戸大学）

1 清水 辰己（キリンビール）	23 三橋 弘明（帝人）
2 中辻 堅造（明治製菓）	24 小林 紀彦（バイエル薬品）
3 松本 正人（明治製菓）	25 池田 陽一（ミドリ十字）
4 佐藤 昇（ファイザー製薬）	26 山下 久美（和光堂）
5 古川 賢（日産化学）	27 岡本 博夫（森下製薬）
6 長瀬 利和子（化薬）	28 三浦 哲朗（山ノ内製薬）
7 高田 昌樹（日本ロシュ）	29 東野 浩二（日本製薬）
8 伊藤 博之（ノバルティスファーマ）	30 北埜 貴士（ロート製薬）
9 盛 昭雄（東レ）	31 本多 紗絵（エスアールエス）
10 小栗 健司（東洋醸造）	32 淨住 勤慈（大日本製薬）
11 桑山 典之（帝国臓器製薬）	33 市原 理恵子（ファイザー製薬）
12 川東 正美（摂南大学）	34 山下 彰三（日本セイヤク 総合研）
13 島村 義一（科研製薬）	35 塚越 普佐雄（大塚製薬）
14 加藤 秀成（サントリー）	36 岩本 浩司（第一ラジオアイソトープ 研）
15 野口 知雄（アップジョン ファーマシューティカルズ）	37 山下 和明（森下製薬）
16 光岡 元弘（ ）	38 大治 政夫（富士生物科学研究所）
17 今井 節夫（（財）動物繁殖研究所）	39 栗原 律子（エーザイ）
18 佐々木 貴（ファルミタリヤ）	40 倉内 （日本ロシュ）
19 赤木 健秀（ファルミタリア）	41 大石 正平（科研製薬）
20 田村 友子（ファルミタリア）	42 大川 豊（浅田鉛本舗）
21 岩崎 学（防衛大学校）	43 松林 哲夫（昭和薬科大学）
22 鈴木 隆一郎（大阪府立成人病センター）	44 池田 高志（帝国臓器製薬）

- | | |
|-----------------------------|---------------------|
| 45 工藤 善隆 (杏林製薬) | 70 聳城 豊 (ライオン) |
| 46 杉山 公仁 (昭和薬品化工) | 71 大塚 芳正 (日本ロシュ) |
| 47 荒野 龍昭 (バイリンガーマンハイム 東宝) | 72 中里 博志 |
| 48 温井 一彦 (住友製薬) | 73 大槻 成章 (クレハ化学工業) |
| 49 鷹見 勲 (サンド薬品) | 74 山懸 清壮 (") |
| 50 浜田 知久馬 (武田薬品工業) | 75 高橋 朋彦 (") |
| 51 岡田 久美子 (ファイザー製薬) | 76 宮本 政樹 (日本チバガイギー) |
| 52 小沢 尚美 (日本化薬) | 77 渡辺 徹 (クミアイ化学工業) |
| 53 三内 貞子 (日本生物科学研究所) | 78 永見 俊之 (日本農薬) |
| 54 小沢 義人 (日本科薬) | 79 木村 克彦 (小野薬品工業) |
| 55 西川 隆祥 (天藤製薬) | 80 松浦 哲郎 (摂南大学) |
| 56 越智 一元 (日本ロシュ) | 81 山田 雅之 (富士レビオ) |
| 57 金子 憲史 (第一製薬) | 82 安井 忠良 (雪印乳業) |
| 58 川原 修 (日本新薬) | 83 稲葉 太一 (神戸大学) |
| 59 今井 栄一 (雪印乳業) | 84 大林 繁夫 (グレラン製薬) |
| 60 鶴亀 隆之 (鐘紡) | 85 滝沢 博 (協和醗酵) |
| 61 河上 善之 (昭和薬品工業) | 86 田村 優 (日本新薬) |
| 62 盛 陽子 (日本商事) | 87 平野 稔泰 (保健科学研究所) |
| 63 菊地 圭一 (アリストルマイヤース スカイブ) | 88 松井 茂之 (東京理科大学) |
| 64 水野 隆一 (ファイザー製薬) | 89 小針 博之 (東洋醸造) |
| 65 小林 克己 (財) 安評センター) | 90 松本 一彦 (東洋醸造) |
| 66 佐野 正樹 (大鵬薬品創薬センター) | 91 下井 信夫 (ユックムス) |
| 67 半田 淳 (日本化薬) | 92 長谷 文雄 (日本ルセル) |
| 68 滝沢 毅 (日本ロシュ) | 93 佐々木 秀雄 (東洋醸造) |
| 69 今溝 裕 (東洋醸造) | 94 藤井 興 (三共) |

[事務局だより]

昨年7月に前号会報を刊行した後も、安全研は何かと多忙でした。10月のデータ解析講習会に続いて11月16日には統計学会60周年記念共催の定例会を開催致しました。この間、『医薬統計学』という大石を動かすことに注力しつつ、『変異原性試験Q & A』の刊行を進めるなど、目一杯に欲張って参りました。しかもこの状態はいよいよ盛んになりつつあります。そのエネルギーをデータ解析の先端的な問題に注ぐだけでなく、小生のように統計を全く知らない者の視点からのアプローチをもう一度充実させていきたいと考えています。

定例会も50回の節目を迎えました。データ解析を学ぶという初心も当会では大事にしていきたいと考えています。(M. O.)

医薬安全性研究会 会報NO. 35

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

1992年4月10日 発行

定価1,030円(本体1,000円)

編集・発行 (株)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
TEL. 03 (3253) 8992
FAX. 03 (3255) 6847
振替 東京8-71335

印刷・製本 (有)ナガノ印刷