ペニシリン検定公式

嘱託員　増山元三郎

1° 円筒法　Oxford 方式に依るペニシリン力價檢定法では、ペニシリンの濃度の對數を x とすると、1cc中0.25単位乃至3単位の範囲内では発育阻止帯の直径 y は x の次式で表されるとしてゐる。(Lila F. Knudsen and William A. Randall: Penicillin Assay and its Control Chart Analysis, Journal of Bacteriology, 50 (1945), (187–200)) この方法はアメリカの Food and Drug Administration に標準法として採用された為、日本でもこれに倣ふことが勧められた。

原文を読み、追試（標準ペニシリンを用いて）すると、公式は系統的誤差を示す上、推定した力價の誤差論が大標本論的である。實際はペトリ皿4枚しか使ってゐないから、計算で出した誤差が、實際の誤差とどれ位合ってゐるのか分らないし、之に関する實験はやってない様である。夫でその公式から作り直すことにした。

試行錯誤法で得られた結果は、0.25〜4単位/竓の範囲で、黄色葡萄状球菌（209-P（進駐軍の好意に依り、F.D.A.で使用してゐるものを分けて頂いた）を用ゐ、普通の寒天培地又は之に葡萄糖を加へたものを用ゐて、円筒は内径6粍の硝子又は内径8粍の下端を尖らしたアルマイトを用ゐて、次の公式が現在一番よく實測と合ふ。

$$y_x = \frac{L}{1 + e^{-\lambda(x-a)}}$$

之は x を時間とすれば、Verhulst (1838) の算定曲線 (courbe logistique) に一致する。(Vito Volterra et Umberto d'Ancona: Les associations biologiques au point de vue mathématique, 1935; V. A. Kostitzin: Biologie mathématique, 1935; 八木誠政、小泉清明：數理生物學, 昭4; 森田優三：人口増加の分析, 昭19) 茲に L は $x=\infty$ に対する y_x の値, $x=a$ は $y_x = 1/2$ なる点の x 座標である。$x=a$ はこの曲線の変曲点で、この点に関し曲線は点対称である。この点での切線の方向は

$$\left.\frac{dy}{dx}\right|_{x=a} = \frac{\lambda L}{4}$$

で与へられ、λ は曲線の傾きに関係することを示してゐる。

實測との比較には種々の方法（森田氏の著書に紹介してあ

る)が考へられてゐるが、実用には定差法を利用するのが一番便利の様である。即ち h を固定して

$$y_{x+h} = \frac{L(1-e^{-\lambda h})}{1+e^{-\lambda(x+h-a)}}$$ 前の式と組合せて、x を消去すると $$\frac{1}{y_{x+h}} = \frac{e^{-\lambda h}}{y_x} + \frac{(1-e^{-\lambda h})}{L}$$

従って点 $\left(\frac{1}{y_x}, \frac{1}{y_{x+h}}\right)$ は a に依らない一定直線上にある。

この直線を実測値から適当な方法で推定すれば、方向係数として $e^{-\lambda h}$，$\frac{1}{y_{x+h}}$ 軸を截る点から $(1-e^{-\lambda h})/L$，従って L が分る。λ，L が分れば前の式から a が求まることになる。実際には推定した直線上の二点――なるべく離れてゐる方がよい――から、直線の方程式を定めて、$e^{-\lambda h}$ その他を計算で求める方がよい。

力価を求めるには、標準ペニシリン S（濃度既知）と未知試験品 T とについて夫々 a_S，a_T を求めると、T の力価を θ とすれば

$$a_T - a_S = \log\theta$$

で θ が分る。a_S，a_T を求めるには、濃度の異る点3つと少し1つ又は夫々濃度の異る S 2つ，T 2つあればよい。之は先きの直線は a に依らないからである。

尚ほ

$$\log\theta = \phi$$ とすると、$\Delta y_x = y_{x+h} - y_x$ として

$$e^{-\lambda\phi} = \left(\frac{\Delta y_x}{y_x y_{x+h}}\right)_S \Big/ \left(\frac{\Delta y_x}{y_x y_{x+h}}\right)$$

を利用する方法や、

$$\frac{\Delta y_x}{y_x} = -\frac{(e^{\lambda h}-1)}{L} y_{x+h} + (e^{\lambda h}-1)$$

であるから $\left(y_{x+h}, \frac{\Delta y_x}{y_x}\right)$ が同一直線上に並ぶことを利用する方法が考へられる。殊に後者は図から L が直ぐ分って都合がよい。併し濃度変化の範囲が狭いと Δy_x の誤差が大きいので前のやり方より不正確になる。

推定の誤差は、誤差の分布を実験中なので、分り次第報告したい。尚ほこの公式は一諾20単位でもよく適合する。

識者の兵員な介協し研究中である。

2° 毛細管法　円筒法は濃度の大きいところで、検験液の多い時有効であるが、患者の血液中の有効濃度を知るに

は適当でない。 夫で筆者は円筒を用いる二次元法を一次元法に変へることを提案した。この為へは円筒濃度区域に従って三本取長さの溶血性連鎖状球菌、血液寒天を対[illegible]寒天に入れることによって成功した。菌を液入した血液寒天を[illegible]い試験管に入れ、その上に標準ペニシリン溶液を重ねるのである。この場合境界面から溶血域の境界の距離を y とすると、濃度の対数 x に対し $y_x = L(1-e^{-\lambda(x-a)})$ がよく適合することが分った。実験範囲は 0.04〜4 単位迄である。この場合[illegible]に変曲点が存在しない。特性数の意味は上と似てゐる。之等を推定するには h を一定にすると

$$y_{t+h} = e^{-\lambda h} y_t + L(1-e^{-\lambda h})$$

であるから(y_t, y_{t+h})が同一直線上にあることを利用して、$e^{-\lambda h}$ ついで $L(1-e^{-\lambda h})$、従って L を推定するのである。力価推定の仕方は前と殆んど同様である。

この公式は培地の厚みの変化や読み取り時間の変化に対して形式を変へないことが実験的に分ってゐる。詳細は更に実験を進めてから報告したい。尚この公式は前に筆者が溶血曲線に利用したことのある式であるが、他にも応用例がある(八木、小泉氏の精書参照)

尚本式は血液中のペニシリンに対しても恐らく同じ形の式が成立すると思はれるが、実験資料が未だ少い。(昭和22年12月16日)

Poisson 分布に対する Sequential Test

所員 小川潤次郎

A. Wald は Annals of Math. Stat. Vol 16 No 2 (1945) で Sequential Test の一般理論を展開してそれの特殊分布への適用も述べてゐるが、二項分布及び正規分布の場合には詳細に亘って述べてゐるが、Poisson 分布の場合は述べてゐないので、此処では A. Wald の方式に従って Poisson 分布に対する Sequential Test を作って見よう。

註(1) A. Wald Sequential Test of Statistical Hypotheses の翻訳は近くその一部が筆者に依り研究録別号に発表される予定である

例へば J. Przyborowski 及び H. Wilenski, Statistical Principles of Routine Work in Testing Clover Seed for