4. ツベルクリン力價推定法ニ就テ

増山元三郎

(七月廿七日受付)

§1. 從來ノ方法 從來ノ市場ニ売出サレテヰタツベルクリンハ，国際聯盟カラ送ラレタ標準ツベルクリン液(A)ト被験ツベルクリン液(B)トヲ夫々500，1000，2000，場合ニ依ツテハ4000倍ニ薄メタ上，予メ一定ノ方法デ腹腔感染サセタ結核海猽ノ背部ニ並ベテ注射シ，一定時間後ノ発赤ノ面積(F)ヲ比較シ，肉眼デ眺メテ両者ガ大体同ジ大キサヲ示ス迄B液ヲ適当ニ稀釈又ハ濃縮シタモノデアル。

動物ハ数匹使フトハ云へ，個体差(I)アリ，季節差(J)アリ，注射シタ場所ノ差(L)アリ，使用シタ液ノ濃度差(K)アリ，更ニ手技ニ依ル変動，読取ノ誤差等々ガアツテ，余程熟練シタ技術者デナイ限リ，之等ヲ相互シテ適当ニ稀釈濃縮ヲ行フコトハ困難デアル。従ツテ製品ノむらがアリ得ルシ，アツテモドノ程度カ分ラナイコトニナル。

コノ問題デ誤差ノ入リ込ム個所ハ3ツアル。
1° 標準液 A ニ就イテ，稀釈度 ν と面積 F_A トノ関係ヲ求メル時，2° 被験液 B ニ就イテ，稀釈度 ν ト面積 F_B トノ関係ヲ求メルトキ，3° F_A ト F_B トノ関

原ヲ求メルトキデアル。最后ニ知リタイノハ，Aノ原液ノ濃度 K_A ト，Bノ夫 K_B トノ間ノ関係式

$$K_A = \theta K_B$$

ヲ満ス常数 θ デ $1/\theta$ ガB液ノ力価デアル。

§2. 問題ノ取上ゲ方　本質的要素ハ，発赤ヲ起サセル物質ノ濃度 k ト，発赤ノ面積 F トノ間ニ成立スル関係式デアル。但シ稀釈度ヲ V トスレバ

$$k(V) = K/V$$

デアル。V ノ値及ビ K_A ハ必要ナ程度ニイクラデモ正確ニ定メラレルカラ，

k ニ対スルFノ回帰方程式ヲ考ヘヨウ。

コノ際 k ソノモノヲ考ヘナイデ，k ノ対数

$$\xi = \log k$$

ヲ自変数ニ選ベバ，同ジ V ニ対シ

$$\xi_A = \log k_A = \log K_A - \log V = \log\theta$$
$$+ \log K_B - \log V = \log\theta + \log k_B$$
$$= \xi_B + \log\theta$$

トナルコトニ着目スル。

若シ適当ナ函数形 g ヲ選ビ

$$y = g(F)$$

ノ ξ ニ対スル回帰方程式ガ線型ニナルヤウニ出来タ

トスレバ，y ノ母平均ハ

$$E(y)=\alpha+\beta \xi$$

ト書ケルカラ，

$$E(y_A)=\alpha+\beta \log k_A=\alpha+\beta\log\theta+\beta\log k_B$$

$$E(y_B)=\alpha+\beta\log k_B$$

従ッテ A; B デノ母回帰式ヲ夫々

$$E(y_A)=\alpha_A-\beta_A\log v$$

$$E(y_B)=\alpha_B-\beta_B\log v$$

トスレバ，

(i) $\beta_A=\beta_B\ (=\beta)$

(ii) $\log\theta=(\alpha_A-\alpha_B)/\beta$

トナル筈デアル。

§3. 濃度ト面積間ノ関係式　従来種々ノ條件下デ行ハレタ結核海猽ニ関スル資料ヲ集メ，試行錯誤法デ $g(F)$ ノ形ヲ調ベテミルト，A 原液稀釈度 500 乃至 4000 ノ範囲デ，季節，個体差ニ依ラズニ

$$g(F)=\sqrt[4]{F}$$

ナル函数形ガ簡単デ而モ線型化ニヨク役立ツコトヲ知

ツタ、誤差ハ正規分布ト看做シテヨク、分散モ殆ンド濃度ニ依ラナイ。若シ必要ナラ分散ニ関シテハ、一般化サレタ L_1 一検定法ヲ使ツテ念ヲオセバヨイ。上ノ函数形カラ系統的ナ偏リノ現ハレルノハ，F ノ極メテ小サイ場合，即チ発赤ノ直径 D ガ大凡 5 粍以下ノトコロデアル。トコロガ海猽デハ、人間ト異リ，5 粍近傍ノトコロヲ肉眼デ正シク測ルコトハ不可能ニ近ク、而モコノ様ナ場合ノ起ルノハ，充分結核ニ罹ツテヰナイ海猽ヲ用ヰタ場合ダケデアル。従ツテ以下デハ $\varphi(F)$ ノ形トシテ上ノ公式ヲ用ヒルコトニスル。実際ノ発赤ハ極メテ円形ニ近ク，径ノ最大ト最小トデ 1 粍ト異ラナイコトガ多イカラ、F ノ代リニ平均直径 D ヲ用ヰ，

$$y=\sqrt{D}$$

トシテモ，本質的ナ部分ニ変リハナイ。従ツテ、以下

$$x=-\log v, \qquad y=\sqrt{D}$$

トスル。従ツテ母回帰式ハ，コノ定義ノ下デ

$$E(y)=\alpha+\beta x$$

トナル。

§4. 最尤法ニ依ル θ ノ推定

$\log\theta=\varphi$, $\alpha_B=\alpha$ ト置クト，

$$E(y_A) = \alpha + \beta\varphi + \beta x,$$

$$E(y_B) = \alpha + \beta x,$$

$\alpha, \beta, \varphi, \theta$ ノ最尤解ヲ $\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{\varphi}, \hat{\theta}$ トスレバ，$\log\hat{\theta} = \hat{\varphi}$ トナル。母分散 σ^2 ノ最尤解ヲ $\hat{\sigma}^2$ トシ，$\hat{\alpha}, \hat{\beta}, \hat{\varphi}, \hat{\sigma}^2$ ヲ同時ニ求メルト，

$$\hat{\beta} = (C_A + C_B) / (S_{Ax} + S_{Bx}),$$

$$\hat{\varphi} = (\bar{x}_B - \bar{x}_A) + (\bar{y}_A - \bar{y}_B) / \hat{\beta}$$

トナル。茲ニ A ノ方ハ N_A 回，B ノ方ハ N_B 回ノ観測値ガアッタモノトシ，平方和ヲ S，積和ヲ C デ表シタ。即チ

$$S_x \equiv \sum_{i=1}^{N} x_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{N} x_i\right)^2 / N,$$

$$C \equiv \sum_{i=1}^{N} x_i y_i - \left(\sum_{i=1}^{N} x_i\right)\left(\sum_{i=1}^{N} y_i\right) / N$$

$\hat{\varphi}$ ノ幾何学的意味ハ，A，B ノ両回帰直線ノ水平距離デアル。N_A ト N_B トハ等シクナクテヨイ。

$\hat{\varphi}$ ノ正確ナ分布ハ分ラナイ。大標本デノ母分散ハ $1/(N_A\beta^2)$ デアル。実際ニハ力価検定毎ニ多数ノ動物ヲ使フコトハ不可能ナノデ，多クノ実験カラ β ヲ充分精密ニ推定シタ上，之ヲ母数トシ，既知トシタ上，

θ ヲ推定スル方法ヲ採ル方ガ実用ノ点カラ正確デアラウト思ハレル。

コノ点カラ考ヘ直シテ見ルト，上述ノ φ ノ推定法デハ，個体差ソノ他ノ変動因ガ充分除カレテヰナイ欠点ガアル。従ッテ β ヲナルベク精密ニ推定スル問題ト，β ヲ知ッテ θ ヲ推定スル問題トニ分ケテ考ヘルコトニスル。

§5. β ノ推定法　従来ノ多クノ資料ハ，適当ナ実験計画法ニ依ラナイ為，種々ノ変動因ヲ除キ得ナイガ、一応生カス為ノ方法（I）ト、新ニ計画シテ変動因ヲナルベク除ク新ラシイ方法（II）トヲ以下述ベヨウ。以下標準液 A ダケ考ヘル。

（I）使用シ得ル個体ガ k 箇アッタトスル。個体 I_i ニツイテ，y，x ノ平方和 $S_{\alpha y}$，$S_{\alpha x}$，積和 C_α ヲ求メル。$S_{\alpha y}$ ノ自由度ハ個体 I_i ノ背面ニ注射サレタ数 N_α ヨリ 1 少イ。従ッテ残差平方和

$$\Delta_\alpha \equiv S_{\alpha y} - C_\alpha^2 / S_{\alpha x} \qquad (\alpha = 1, 2, \cdots, k)$$

ノ自由度ハ勿論（$N_\alpha - 2$）デアル。次ノ表ヲ作ル。

個体番号	S_x	S_y	C	D.F.	Δ	D.F
1	S_{1x}	S_{1y}	C_1	N_1-1	Δ_1	N_1-2
2	S_{2x}	S_{2y}	C_2	N_2-1	Δ_2	N_2-2
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
k	S_{kx}	S_{ky}	C_k	N_k-1	Δ_k	N_k-2
個体内	S_{Wx}	S_{Wy}	C_W	$N-k$	Δ_W	$N-k-1$
個体間	S_{Bx}	S_{By}	C_B	$k-1$	Δ_B	$k-2$
全 体	S_{Tx}	S_{Ty}	C_T	$N-1$	Δ_T	$N-2$

茲ニ $\sqrt{D}=y$ ダカラ $y^2=D$ トナルコトニ注意。
又

$$S_W=\sum_{\alpha=1}^{k} S_\alpha, \quad C_W=\sum_{\alpha=1}^{k} C_\alpha,$$

$$S_B=S_T-S_W, \quad C_B=C_T-C_W,$$

$$\Delta_W=S_{Wy}-C_W^2/S_{Wx}, \quad \Delta_B=S_{By}-C_B^2/S_{Bx}$$

$$\Delta_T=S_{Ty}-C_T^2/S_{Tx}。$$

S_T, C_T ハ全個体ニ就テ、個性ヲ無視シテ平方和、積和ヲ作ツタモノヲ表ス。

$$\delta_W=\Delta_W-(\Delta_1+\Delta_2+\cdots+\Delta_k),\ (D.F.=k-1),$$

$$\delta_B=\Delta_T-\Delta_W,\ (D.F.=k-1),$$

$$N=N_1+N_2+\cdots\cdots+N_k.$$

δ_W, δ_B ヲ夫々変形スルト,

$$\delta_W=\sum_{\alpha=1}^{k}\sum_{\beta=1}^{k} S_{\alpha x}S_{\beta x}(b_\alpha-b_\beta)^2/S_{Wx},$$

$$\delta_B=S_{Wx}S_{Bx}(b_W-b_E)^2/S_{Tx}$$

茲ニ b ハ標本回帰係数ヲ表シ，夫々下標ヲ除ケバ

$$b\equiv C^2/S_x$$

トシテ求メラレルモノデアル。

後表ノ資料ヲ基ニスルニハ，先ヅ β ノ一様性ガ向

顯ニナル。β ガ各個体デ著シク変ルナラ，一定ノ β ヲ用ヒテ θ ヲ推定シ得ナイカラデアル。

$\beta_1=\beta_2=\cdots=\beta_k\ (=\beta)$ ナル仮説ノ検定，之ニハ $\alpha_1, \alpha_2, \cdots, \alpha_k$ ノ如何ニ係ラズ

$$F_0 \equiv \delta_W(N-2k)\Big/\{(\Delta_1+\Delta_2+\cdots+\Delta_k)(k-1)\}$$

ト置キ，F-分布表デ $F^{k-1}_{N-2k}(\alpha)$ ト比較スレバヨイ。若シ一様デアルトノ帰無仮説ガ否定出来ナイナラ，β ハ

$$b_W = C_W'/S_{Wx}$$

トシテ推定スレバヨイ。β ノ信頼限界ハ $F'_{N-2k}(\alpha)=F$ トスレバ，

$$b_W - u_W\sqrt{F/S_{Wx}}\ ,\ b_W + u_W\sqrt{F/S_{Wx}}$$

但シ $u_W^2=(\Delta_1+\Delta_2+\cdots+\Delta_k)/(N-2k)$
茲ニ推定サレタ β ハ，個体差ダケハ除イテアルガ，他ノ変動因ハ除イテナイ。従ッテ b_W ハ $\hat{\beta}$ ヨリハヨイガ，(II) デ求メル b_E ヨリハ劣ルノデアル。

II) 変動因トシテ，季節 (J)，注射部位 (L)，個体差 (I) ダケヲ考ヘニ入レタ実験計画法ヲ述ベヨウ。一例トシテ季節ノ数 $l=3$，部位ノ数 $m=4$，繰返シノ数 $n=5$ ノ場合ノ様式ヲ挙ゲル。ソノ意味ハ一季節ニ5匹ノ動物ヲ使フコトデアル。表ハ之

ニ就イテ書クガ、対応スルリモ之ト全ク同様ニスル。

	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	
J_1 L_1	x_{111}	x_{112}	x_{113}	x_{114}	x_{115}	$T_{11.}$
L_2	x_{121}	x_{122}				$T_{12.}$
L_3	x_{131}	x_{132}				$T_{13.}$
L_4	x_{141}	x_{142}			x_{145}	$T_{14.}$
	$T_{1.1}$	$T_{1.2}$			$T_{1.5}$	$T_{1..}$

x_{ijk} ノ最初ノ添字 i ハ季節番号，次ノ添字 j は部位番号，最後ノ添字ハ k ハ繰返シ即チ同ジ季節内デ用ヒラレタ動物ノ個体番号デアル。

L_j 部位デノ値ノ総和ヲ $T_{.j.}$ デ表ス。例ヘバ

$$T_{11.} + T_{21.} + T_{31.} = T_{.1.},$$

全体ノ和ヲ $T_{...}$ トスル。例ヘバ，

$$T_{.1.} + T_{.2.} + T_{.3.} + T_{.4.} = T_{...},$$

コノ場合，x_{ijk} ノ値ハ無作為ニ配置スル必要ガアル。例ヘバ

$J_1 R_1$ $x_{111} = 1.0$, $x_{121} = 2.5$, $x_{131} = 3.0$, $x_{141} = 2.0$,

$J_1 R_2$ $x_{112} = 2.5$, $x_{122} = 1.0$, $x_{132} = 2.0$, $x_{142} = 1.5$,

等々、無作為化シナイ x ノ平方和ノ中ニ零トナルモノ

ガ現レル。

観測値ガ得ラレタラ，之ニ相関分析法ヲ適用スル。xノ平方和 S_x ニ就イテ公式ヲ書ケバ，全平方和

$$S_T = x_{111}^2 + x_{121}^2 + \cdots + x_{345}^2 - T_{\cdot\cdot\cdot}^2/60.$$

60ト云フ数ハ $l \times m \times n$ ヲ示ス。JトRトヲ纏メテ考ヘルト

$$S_{JR} = (T_{1\cdot1}^2 + T_{1\cdot2}^2 + \cdots + T_{3\cdot5}^2 - T_{111}^2/15)/4,$$

括弧内ノ15ハ $l \times n$，外ノ4ハ m ヲ示ス。

Jダケニヨル平方和ハ

$$S_J = (T_{1\cdot\cdot}^2 + T_{2\cdot\cdot}^2 + T_{3\cdot\cdot}^2 - T_{111}^2/3)/20$$

従ッテ個体差ニ相当スル平方和ハ

$$S_I = S_{JR} - S_J,$$

場所ニヨル差ハ

$$S_L = (T_{\cdot1\cdot}^2 + T_{\cdot2\cdot}^2 + \cdots + T_{\cdot4\cdot}^2 - T_{\cdot\cdot\cdot}^2/4)/15,$$

JトLトヲ纏メテ考ヘルト

$$S_{JL} = (T_{11\cdot}^2 + T_{12\cdot}^2 + \cdots + T_{34\cdot}^2 - T_{111}^2/12)/5$$

之カラ S_J，S_L ヲ引イタ残リハ季節Jニ依ル注射部位Lノ感受性ノ相互ヲ表ス交互作用デ，之ヲ $S_{J \times L}$ デ表ハスト，

$$S_{J \times L} = S_{JL} - S_J - S_L,$$

コノ計画デハ，之以上変動因ノ分析ハ出来ナイカラ誤差Eニ相当スル平方和ハ

$$S_E = S_T - S_J - S_L - S_I - S_{J\times L},$$

従ツテ次ノ相関分析表ガ得ラレル。

	S_x	S_y	C	D.F.
J				$l-1$
L				$m-1$
I				$l\times(n-1)$
J×L				$(l-1)(m-1)$
E				$l(m-1)(n-1)$
T				$lmn-1$

S_yハ上ノ公式デ x ノ代リニ y ヲ用ヒタモノ，Cハ平方和ノ代リニ対応スル積和ヲ用ヰタモノハ表ス

例ヘバ，

$$C_J = (T_{x1\cdot\cdot}T_{y1\cdot\cdot} + T_{x2\cdot\cdot}T_{y2\cdot\cdot} + T_{x3\cdot\cdot}T_{y3\cdot\cdot} - T_{x\cdot\cdot\cdot}T_{y\cdot\cdot\cdot}/3)/20,$$

スルト，Eハ意味付ケノデキル変動因ヲ除イタ残リデアルカラ，之カラ β ヲ推定シ b_E トスレバ，之ハ b_W ヨリヨイ推定量ニナル。茲ニ

$$b_E = C_E / S_{Ex}.$$

信頼限界ハ

$$u_E^2 = (S_{Ey} - C_E^2/S_{Ex}) / \{l(m-1)(n-1)-1\}$$

ト置クト, $F^1_{l(m-1)(n-1)-1}(\alpha) = F$ トシテ,

$$b_E - u_E\sqrt{F/S_{Ex}}, \quad b_E + u_E\sqrt{F/S_{Ex}}$$

デアル。

§6. β ヲ既知トシテノ θ ノ推定法

実用上充分ノ精度デ β ヲ推定シ, 之ヲ母数トシテ採ルナラバ, 後ハ§2ニ依レバ $(\alpha_B - \alpha_A)$ ノ推定サヘ行ヘバヨイコトニナル。
之ニハ先ヅA群トB群トニ就イテ, 或ハ少クトモA群ニ就イテ, α_A ノ一様性ヲ検定シ, 個体差ノ大キイモノ(大部分ハ恐ラク結核ニ充分罹ッテヰナイ動物)ヲ予メ除カネバナラナイ。β ノ等シイコトヲ知ッテヰルナラバコノ検定法ハ§5ノ(I)ノ様式デ

$$F_0 = \delta_B(N-k-1) / \{\Delta_W(k-1)\}$$

ト置キ, F-分布表デ $F^{k-1}_{N-k-1}(\alpha)$,ト比較スレバヨイ。

α ノ一様性ニ関スル帰無仮説ガ否定デキナイ場合ニ

ハ，　N組ノ値カラナル，A群，B群デ夫々

$$Z = y - \beta x$$

ヲ作リ，対応スルA，BノZノ差ヲdトスレバ，母平均零ノ正規分布ヲスルカラ，t－分布ヲ利用シテdノ信頼限界ガ求メラレル。t^2分布ハ自由度$m=1$ノF－分布デアルカラ，$F'_{N-1}(\alpha)=F$ト置クト

$$u_d^2 = \left\{ \sum_{i=1}^{N} d_i^2 - \left(\sum_{i=1}^{N} d_i \right)^2 / N \right\} / (N-1)$$

トシテ，限界ハ

$$\bar{d} - u_d \sqrt{F/N} \quad , \quad \bar{d} + u_d \sqrt{F/N}.$$

実際ノ場合ニハ，同ジ稀釈度ノA．Bヲ対応サセルカラZノ差ハyノ差デβノコトハ考ヘナクテヨイ。$\bar{d}$ガ求マレバθノ推定値ハ

$$\log \theta_0 = \bar{d}/\beta$$

トシテ求メル。コノ$\log$ハ$x=-\log V$トシタ時ノ$\log$ト同ジ底ノモノヲ用ヒル。θ_0ノ限界ハ$\bar{d}$ノ夫カラ分ル。

§7. <u>結ビ</u>　以上ノ方法ノ数学的ナ欠点ハ，θノ推定量ノ正確ナ標本分布ノ分ラヌ点ニアル。実用的ニハβヲ充分ニ予メ正確ニ推定シテ置ケバ差支ヘナイト思ハレルが，他ノ考ヘ方カラキットヨイ方法ガ生レ

ルカモ知レナイ。数学者ノ協力ヲ望ミタイ。コノ方価推定法ハ函数形 g ヲ適当ニ選ビサヘスレバ、他ノ場合ニモソノ儘流用デキル。実地ニ応用シタ結果ハ別ニ発表サレル予定デアル。

文献　B.L. Welch: Some Problems in the Analysis of Regression among k-Samples of two Variables, Biometrika, 27 (1935), 145.

(57)