

# 日本計量生物学会 ニュース・レター No.45

1993年10月

## 目次

巻頭言  
「日本計量生物学会第1回箱根セミナー」のお知らせ  
Biometrics 誌の要約  
関連学会等のお知らせ  
1993年度第2回理事会議事録  
Japanese Journal of Biometrics へようこそ！  
会計理事からのお知らせ  
事務局からのお知らせ  
その他

鵜飼 保雄（東大農業生物）

収量，早晚性，圃場での病害抵抗性など農業上重要な形質には量的な形質が多い。気象，土壌，栽培などの条件がさまざまに異なる圃場という場で発現されるそれらの量的形質のデータを使って，遺伝率や遺伝効果を推定するには統計的手法が不可欠で，その手法は R.A. Fisher, K. Mather, S. Wright, O. Kempthorne などの碩学によって統計遺伝学として体系化された。学生時代（30年前）の小生には，それは品種の改良にきわめて有効な方法と思われ，夢中で勉強した。しかし，実際に圃場に立って多くの品種を扱ってみると，統計遺伝学から得る結果には，隔靴搔痒の感じがあった。統計遺伝学は，少なくとも植物育種の現場では期待されたほどの効果をもたらさなかった。期待が大きかった分，反動も大きく，細胞培養や遺伝子組換えなど次々と新しい技術が育種の中に生まれると，統計遺伝学は育種の現場ではあまり相手にされなくなった。

何が原因だったのか。一言でいえば手法が統計学オンリーでありすぎた。形質についての集団平均，分散，共分散などの統計量から遺伝母数は推定できても，その先がなかった。ダイアレル分析できれいな ( $V_r$ ,  $W_r$ ) グラフ

が得られても，そこから次のステップは生まれにくかった。

1980年代の後半になってDNA多型を利用して今までの形質やアイソザイム利用とは比較にならないほど詳細な連鎖地図が作成されるようになって，事情が少し変わってきた。量的形質についても，質的形質と同じように，関与する個々の遺伝子座について染色体上の位置や遺伝子効果が推定できるようになった。統計遺伝学は，分子生物学的手法とドッキングしてはじめて，新しい目でまた注目されるようになった。

計量生物学会は，数理統計と生物学の両方の世界から研究者が集まる複合領域と考えるが，現状では後者の参加が少ないように思われる。集団遺伝学，統計遺伝学，数理生態学，分子進化学など，生物学のなかで，計量的または数理的解析を必要としている問題は今非常に多い。しかし，それらは多くの場合，個々の生物学関連の学会で発表されても本学会に持ち込まれることは少ない。生物学ないし応用生物学（農学を含む）の研究に従事し，さまざまな生物現象を計量的ないし数理的に解析したいと望む者にも，居心地と発表心地のよい学会であれば願っている。

## 生物を計量する

## 第1回箱根セミナー 同等性の評価

日 時：1993年11月12日（金）午後1時30分から  
13日（土）午後12時まで

場 所：文部省共済箱根静雲荘  
会 費：一般30,000円，学生10,000円

司 会：佐久間昭（東医歯大学難治研情報医学）  
12日（金）

魚井 徹 山之内製薬

「企業からみた同等性評価の問題」

指定討論者 柳本武美 統計数理研究所

丹後俊郎 国立公衆衛生院

「 $\Delta$ -Based Statistical Tests」

指定討論者 大橋靖雄 東大疫学・生物統計学

13日（土）

森川敏彦 武田薬品工業

「同等性問題再考」

指定討論者 柴田義貞 放射線影響研究所

椿 広計 慶応大理工

「同等性推論のさまざまな不都合について」

指定討論者 佐藤俊哉 統計数理研究所

## Biometrics 誌の要約 (Vol.49, No.2)

“An Index of Tumorigenic Potency (pp.357–365)”

A.J. Bailer and C.J. Portier

「腫瘍発生強度の指標」

Bailer and Portier による生存分布を考慮した修正を加えた腫瘍発生リスクの推定量を用いて腫瘍発生強度の新しい指標（推定量）を導く。この推定量の小標本バイアスと平均二乗誤差を発癌性動物試験のコンピュータシミュレーションを用いて調べる。また Sawyer et al. によって提案された推定量 TD50 と比較を行なう。結果は腫瘍発生分布の形状母数，腫瘍による死亡率，処理に伴う他の原因による死亡率の広い範囲において新しい指標がバイアス，平均二乗誤差共小さかった。

注：50%腫瘍発生量 TD50 は zero dose による特定期間後の腫瘍無し生存確率を50%に落とす

dose level である。この TD50 の推定量（指標）として従来の Sawyer et al. のものに比較して動物実験プロトコルによるデータを用いる場合改善出来ることを主張している。モデルは比例ハザードを用いている。

山本英二（岡山理科大・理）

“A Weibull Model for the Estimation of Tumorigenic Potency (pp.367–377)”

A. Dewanji, et al.

「腫瘍発生強度の推定のためのワイブルモデル」

本論文では生存分布と死因の情報を考慮した腫瘍発生強度の新しい推定法が提案される。特に腫瘍発生時間（X），腫瘍による死亡時間（Y），それ以外の原因による死亡時間（Z）がワイブル分布に従うとする。XとYの分布は致死強度母数  $\rho$  で関連づけられ，この  $\rho$  は0（非致死性腫瘍）から1（急性致死性腫瘍）の間の値を取る。腫瘍発生強度の指標は平均的生存期間に渡る暴露によって腫瘍発生リスクの増加（25–50%）を起こす暴露量である。応用例としていくつかの文献に載ったデータを解析する。

注：ワイブルモデルを用いた TD50 の新しい推定法（MLE）を提案している。

山本英二（岡山理科大・理）

“Epidemiologic Assessment of Risks of Adverse Reactions Associated with Intermittent Exposure (pp.419–428)”

U. Feldmann

「間欠的な曝露によるリスクの評価」

曝露期間，非曝露期間が交互にしかも一定の長さでなく訪れる場合に，絶対リスク，相対リスク過剰リスクといった健康影響の指標を推定する方法を提案する。この種の曝露状況は薬剤の安全性を疫学的に評価する際に特に重要である。発生率を推定するため，共変量を同時に考慮することのできるポアソン過程モデルを導く。このモデルは急性影響を評価することが可能で，また悪影響は個人に繰り返し起こることもあるので，まれな事象でなくとも適用できる。コホート，ケース・コホート，ケース研究といったデザインで最尤法に

より発生率の推定を行う。ケース研究とは、観察期間中に悪影響が発生した個人のデータだけを用いて発生率を推定するデザインである。提案する方法を外科的切開の治療障害に適用した例を示す。

佐藤俊哉（統計数理研究所）

“Conditional Regression Analysis of the Exposure-Disease Odds Ratio Using Known Probability-of-Exposure Values (pp.429-440)”

G.A. Satten and L.L. Kupper

「曝露を受けた確率が既知の場合の条件付きオッズ比回帰モデル」

特定の遺伝子のヘテロなキャリアであることが、その遺伝病以外の疾病の発生の原因となっているかどうかを調べる遺伝疫学的研究を考えよう。ヘテロなキャリアは正常者と区別できないので、遺伝病を発生した発端者の両親（確実にキャリアである）以外はキャリアであるかどうかは分からない。しかしメンデルの法則が正しければ、家系調査によりキャリアである確率を計算することは出来る。このように研究対象者の真の曝露状況ではなく曝露を受けた確率のみが既知の場合に、曝露-疾病間のオッズ比に関する条件付き推論の方法を提案する。我々は局外パラメータを除去して条件付き尤度を導き、対数オッズ比回帰モデルの重要なパラメータに関する推測を可能とした。また、曝露を受けた対象者数を推定する発見的な方法についても議論する。この発見的な方法により尤度にもとづいた統計量を解釈する単純な枠組みが与えられ、さらに Mantel-Haenszel タイプのオッズ比の推定量と適合度検定が導かれる。提案する方法の応用例として、遺伝データの解析を行う。

佐藤俊哉（統計数理研究所）

“Random-Effects Models for Longitudinal Data Using Gibbs Sampling (pp.441-453)”

W.R. Gilks, et al.

「Gibbs Sampling を用いた経時観察データに対する変量効果モデル」

経時観察研究の解析は、個人間の観察回数、間隔の違いのため、複雑になることがよくある。Laird and Ware は、この問題を扱うために線形

変量効果モデルを提案した。この論文では、多数の変量効果を考慮するために彼らのモデルの一般化を提案し、推定のために Gibbs sampling がどのように使われるかを示す。B型肝炎の予防接種に対する長期にわたる反応に関する方法論を例示し、その方法論は反応変数の打ち切りを扱うために容易に効率よく拡張できることを示す。

注：Gilks らによる Gibbs sampling の医学分野への応用のレビューが、

Gilks, W.R., et al. (1993). Modelling complexity: Application of Gibbs sampling in Medicine. J.R.S.S. Ser. B 55, 39-52.

にまとめられている。

松山 裕（東大疫学・生物統計学）

“Qualitative Interactions in Multifactor Studies (pp.467-477)”

E. Russek-Cohen and R.M. Simon

「多要因研究における質的交互作用」

臨床試験において、質的交互作用あるいはクロスオーバー交互作用というものは、例えば女性では治療Aのほうが有効で、男性では逆に治療Bのほうが有効であるときに生じている。本論文ではまず、連続変数の共変量（例えば年齢）が一つある場合に関して、質的交互作用がないことの定義を提案する。実際の研究では、共変量として考慮するものは一つとは限らない。多くの要因がある場合、各要因と治療要因との周辺質的交互作用を定義する。周辺とは、数ある要因の中で、その要因に関する marginal という意味合いである。もちろん、質的交互作用の検定として、以前に提案された Gail-Simon 法で十分の状況もあろう。この方法は、各サブセットに対する治療効果推定値は、互いに独立であると仮定している。しかし、現実には相関を持っていることも多い。そこで、私達は、Gail-Simon 法を治療効果が互いに相関している場合に一般化する。そして、その検定のための棄却値の数表を示す。サブセットの個数が2個からJ個になった場合の、片側検定に関する結果も与える。最後に、本方法の適用事例を提示する。それは、前立腺癌患者506症例を対象とした、エストロゲン治療効果に関するランダム化臨床試験である。共変量として考慮したのは、へ

モグロビン, 重症度, 心疾患の既往, Gleason ステージ分類, 標準化体重, 診断時年齢, 原発巣の大きさである。すべて, ある値で切って2値に分類して用いる。

注: Gail-Simon のもう一方の著者も最近同じテーマの論文,

Piantadosi, S. and Gail, M.H. (1993). A comparison of the power of two tests for qualitative interactions. *Stat. Med.* 12, 1239–1248.

を発表している。

折笠秀樹 (自治医大大宮医療センター)

“Interval Estimation Under Two Study Designs for Kappa with Binary Classifications (pp.523–534)”

C.A. Hale and J.L. Fleiss

「2つの試験デザインの下での2値分類に関する  $\kappa$  統計量の区間推定」

2 × 2 分割表に関するパラメータの信頼区間の Cornfield の検定に基づいた構成方法を一致性の指標  $\kappa$  に適用する。この方法による片側信頼区間が, 2つの試験デザインの下で, 他に提案された  $\kappa$  の信頼区間と比較される。両方のデザインとも2値尺度で各対象につき2つの評価がなされる。1つのデザインでは, 2人の同じ評価者がすべての評価を行う。もう1つは, 異なる評価者のペアが異なる対象を評価するか, 同じ評価者が各対象者に対し1組の独立な評価を与える。シミュレーションを通して, Cornfield の検定に基づいた方法は, 文献中に提案された他の区間よりも名義 coverage 確率を達成することが多いことが示される。

小田英世 (東大疫学・生物統計学)

“Higher-Order Kappa-Type Statistics for a Dichotomous Attribute in Multiple Ratings (pp. 535–542)”

T.-S. Lau

「複数回評価による2値属性評価の高次  $\kappa$  -タイプ統計量」

( $k-1$ ) 個の評価と追加した評価の間のコンセンサスのパターンの子測値の特徴づけに, 正準

モーメントと呼ばれるパラメータ群を用いる。2またはそれ以上の評価間の一致性を示す通常の  $\kappa$  係数は2次の正準モーメントである。より高次の正準モーメントを用いることで, 複数の2値評価のコンセンサスを評価することができる。最尤法を用いた正準モーメントの推定法が示され, 3つの例でその方法が例示される。

小田英世 (東大疫学・生物統計学)

“Improving the EM Algorithm (pp.587–591)”

S.N. Rai and D.E. Matthews

「EMアルゴリズムの改良」

完全データについての尤度関数最大化について, 閉じた形で解が存在しない状況でのEMアルゴリズムの改善を提案する。改良したアルゴリズムを用いると反復計算の過程で尤度関数が非減少関数になり, したがって収束すれば最尤推定量が得られることを示す。動物の癌原性試験データへの適用について例解する。元の方法と提案した改良を用いた改善法を比較したシミュレーション実験の結果, 改善法ではかなり計算時間が節約できる可能性があることが示される。

浜田知久馬 (東大薬剤疫学)

“Nonparametric Estimation of Relative Mortality from Nested Case-Control Studies (pp.593–602)”

O. Borgan and B. Langholz

「ネステッド・ケース・コントロール研究での相対死亡率のノンパラメトリック推定」

Andersen et al. は全てのコホートメンバーに関して共変量の情報が調べられている場合に, 疫学コホート中の曝露グループと非曝露グループの死亡率を比較する累積相対死亡率の推定量を与えた。我々はネステッド・ケース・コントロールサンプルについてのみ共変量が調べられている場合に, 類似の推定量を提案する。Counting process を利用して, 提案する推定量がほぼ不偏なことを示し, 分散の推定量を導く。核関数による平滑化を用いて相対死亡率関数の推定量と時間間隔を区切った場合の平均相対死亡率も提案する。モンタナ銅精錬工コホートとアメリカ全体の肺がん死亡率を比較することで提案する方法を説明する。

佐藤俊哉（統計数理研究所）

“Nonparametric Estimation for the Difference or Ratio of Median Failure Times (pp.603 – 607)”

J.Q. Su and L.J. Wei

「中央死亡時間の差または比のノンパラメトリック推定」

打ち切りを含む2グループの中央死亡時間の差または比について信頼区間を求める簡単で純粋にノンパラメトリックな方法を提案する。新しい提案は不安定で複雑なノンパラメトリック密度推定を必要とせず、2グループの分布関数の形状が異なっても漸近的に妥当である。実際的な標本数のもとで提案する方法の適切さを調べるためのシミュレーション実験を行った。

佐藤俊哉（統計数理研究所）

“Case Studies in Binary Dispersion (pp.623 – 630)”

K.-Y. Liang and P. McCullagh

「オーバーディスページョンの事例研究」

2項反応を伴うような生物医学系の研究で観測されたイベントの数が2項分布で予想される変動を越えることがよくある。このような現象はoverdispersion（過分散）として知られる。誤差についての調整を行わないと、回帰分析で重大な誤った推測を行う可能性がある。この論文では、文献に引用された例を調べて、2種類のよく用いられる分散の記述法のうちのどちらが、現実のoverdispersionを記述するのに適切であるかを検討する。このため残差分析と適合度カイ2乗検定の2つの方法を導入する。2項反応について適切な分散の表現式を探すために両方の方法を適用することが薦められる。5種類の実質的なoverdispersionを示したデータ例において、1つはベータ2項分布が当てはまり、もう1つはoverdispersionに関する定数が一定（2項分布の分散の定数倍）であった。残りの3つの例についてはoverdispersionの適切な表現式は見つからなかった。

注：毒性試験の生殖試験データ（1匹の母獣が生んだ仔のうちの生存割合等を反応変数として）

を例にとって、overdispersionの検出および表現方法が示されている。

浜田知久馬（東大薬剤疫学）

## 関連学会等のお知らせ

### シンポジウム「大学教育における統計学」

統計学と諸科学は常に交渉を密にして、社会の変化と学術の発展に応じ、双方の水準を高めねばなりません。幸い平成5年度より文部省科学研究費補助金に複合領域分野「統計科学」が発足し、両者の接触面を強化する可能性が生じました。

一方、諸大学の教養部改組が進む中で、一般教養としての統計学の科目、人員が削減され、専門基礎に移行しつつあります。

統計学の人材不足が一段と進む中で、大学教育で何をどのように教えるべきかについて議論していただきたく、日本学術会議統計学研究連絡委員会では標記シンポジウムを計画いたしました。現在、教育研究を担当し、変革の時代のさなかで活躍中の方々に報告をお願いします。

シンポジウムの日程等は下記の通りです。会員諸氏多数の御参加をお願いします。

日 時：1993年11月4日（木）午後1:00 – 4:45

場 所：日本学術会議大会議室（東京都港区六本木7丁目）

内 容：報告とパネルディスカッション（パネラーは統研連委員）を行います。報告は次の5氏（敬称略）を予定しています。

池田 央（立教大学社会学部）

尾池和夫（京都大学理学部）

大橋靖雄（東京大学医学部）

芳賀敏郎（東京理科大学工学部）

松原 望（東京大学教養学部）

柴田義貞（第15期統計学研究連絡委員会委員）

### 第4回日本疫学会総会

日 時：1994年1月26日（水） – 28日（金）

場 所：仙台市

連絡先：第4回日本疫学会総会事務局

〒980 仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学医学部公衆衛生学教室内

TEL 022-274-1111 (内線 2229)

FAX 022-275-4877

1月28日には臨床疫学を主題とした第1回JEA疫学セミナーが開かれます。

## 1993年度第2回理事会議事録

日時：1993年4月23日(金) 12:00-13:00

場所：統計数理研究所会議室

出席者：駒澤(会長)、魚井(会計)、高木(庶務)、佐藤(喬)(会計補佐)、上坂、大橋、奥野、折笠、佐久間、佐藤(俊)、柴田、正法地、田崎、丹後、椿、橋本、柳川、(以上、理事)、芳賀(監事)、栗原(事務局)

議事次第：

### 1. 1994-1995年 Council member の本部への推薦について

会員に図って決める、理事会で決めるなどの意見が出されたが、実働可能な人材を理事会で推薦することとした。これまでの継続性という点と、若手の起用という点から、柳川、佐藤(俊)両理事を本部に推薦する事とした。

### 2. 学会データベースについて

統計学関連学会共通名簿の作成および学会データベースの構築に関して、椿理事より配布資料(吉村案など)をもとに説明がなされた。

原則的には賛成とする意見が大勢であったが、プライバシーに関する情報の公開には否定的であった。また、データベースなどのメンテナンスの問題もあり、継続的な検討が必要とされた。この問題については椿理事を担当とした。

### 3. その他

(1) 現在、Biometric Bulletin への連絡は、大橋理事が担当しているが、今後は柳川理事に担当が変更される。この変更について、Editor に通知する。

(2) Japanese Journal of Biometrics への掲載に関して、2編(Original)の掲載が決まっているが、本年度はNo.1, 2の合併号になりそうである。

(3) 学術会議への学会登録のため、理事等の略歴を記載した役員カードの記載を、高木理事か

ら未提出の理事へ依頼があった。

## Japanese Journal of Biometrics へようこそ！

本学会雑誌である Bulletin of the Biometric Society of Japan の名称が Vol.13 から「Japanese Journal of Biometrics」へと変わり、体裁、内容も少々新しくなりました。その主なねらいは、会員のためになる、会員相互間の研究交流をより一層促進するための雑誌をめざすことにあります。そのため、投稿原稿の種類を次の5種類としました。

### 1) Original Articles (原著)

計量生物学(Biometrics)分野での諸問題を扱う上で創意工夫をこらし、理論上もしくは応用上価値ある内容を含むもの。

### 2) Reviews (総説)

あるテーマについて過去から最近までの研究状況を解説し、その将来への課題、展望についてまとめたもの。

### 3) Preliminary Reports (研究速報)

原著ほど、まとまっていない、あるいは、独創性ははっきりしないが、なんらかの創意工夫がこらされているもの。また、年会で発表された論文(招待講演、一般講演とも)で、原著として投稿するほどまとまっていないもの。

### 4) Consultant's Forum (コンサルタント・フォーラム)

会員が現実に直面している具体的問題の解決法、または、新しい方法論を開発した会員がその適用場面を模索する、などに関する質問。編集委員会はそれを受けて、適切な解答例を提示、または、討論を行う。なお、質問者(著者)名は掲載時に匿名も可とする。

### 5) Letter to the Editor (読者の声)

雑誌に掲載された記事などに関する質問、反論、意見。

この中で、特に Preliminary Reports については、未完成の論文掲載を目的として、「とりあえず、preliminary report として報告しておき、後に改訂して、他雑誌(Biometrics など)」へ投稿したい」と考えている会員のために設けたものです。また、Consultant's Forum は、現実問題を

通して、アプローチの方法、解決方法の模索など、会員相互間の交流の場として、活発に利用されることを期待して設けたものです。

ただ、本学会は、The Biometric Societyの日本支部としての性格上、記事のタイトルはこれまで通り英文で統一することにしてはいますが、本文は和文、英文いずれでも構いません。なお、投稿に際しては、新しく改訂となった投稿規定、原稿作成要領（Vol.13, No.1から）を参照して、学会事務局編集委員会宛お送り下さい。

Japanese Journal of Biometrics 編集担当理事  
丹後俊郎

## 会計理事からのお知らせ

1993年度の会費の納入をお願い致します。本学会の会計年度は国際計量生物学会の会計年度に合わせて1-12月です。BおよびC会員に対して、一ヵ年会費を未納にした会員は規定に従い雑誌Biometricsが届かなくなります。本学会の運営を健全にするためにも、これまでに会費を未納にしている会員は、本年分と合わせ至急会費をご納入下さるようお願い致します。

開発途上国援助のための「特別会費」は、会費に2,000円上乗せをお願いします。なお、特別会費を送金される場合にも通常の会費納入口座を利用し、特別会費であることを通信欄に明記して下さい。詳しくは、ニュース・レターNo.37をご覧ください。

会 費	1992年度	1993年度
A会員	3,500円	3,500円
B会員	8,000円	8,000円
C会員	4,500円	4,500円
特別会費*	2,000円	2,000円

\*A, B, C会員会費に2,000円上乗せして下さい。

郵便振替口座：

東京5 - 22365 日本計量生物学会

銀行振込口座：

第一勧業銀行 飯田橋支店

普通 061 - 1499027

日本計量生物学会

または、

三和銀行 飯田橋支店

普通624 - 3596166

日本計量生物学会

会計担当理事 魚井徹, 佐藤喬俊

## 事務局からのお知らせとお願い

学会事務局が東京理科大学より統計数理研究所に移りました。学会への連絡、問い合わせ等は新事務局までお願いします。

また、所属、連絡先等に変更のあった会員の方は、事務局まで御一報下さい。

## ニュース・レター編集委員会からのお願い

編集委員会では会員からの原稿を募集しています。国内・国外での関連学会への参加報告や印象記、海外での研究・活動状況などの報告を歓迎します。

Biometricsに掲載された論文の日本語要約を掲載していますが、要約は会員の方々のボランティア活動に依存しています。編集委員会から要約の依頼がありましたら、ご多忙中とは思いますが、御協力を宜しくお願い致します。

<p>日本計量生物学会事務局 〒106 東京都港区南麻布4-6-7 統計数理研究所駒澤研究室内 Tel. (03) 3446-1501 栗原恵美子</p>	<p>編集委員会 佐藤俊哉, 橋本哲男 〒106 東京都港区南麻布4-6-7 統計数理研究所 Tel. (03) 3446-1501 Fax. (03) 3446-1695</p>
---	--