判別関数による心電図診断法の研究, 殊に左室肥大の鑑別について

日本医科大学第一内科学教室 (指導: 木村栄一教授)

大学院学生 早 川 弘 一

Hirokazu Hayakawa

目 次

I 緒 言

II 方 法

1. 対 象 症 例
2. 使 用 誘 導
3. 対象心電図所見
4. 判別関数の作成

III 成 績

1. 判別関数作成の資料とした症例の判別成績
2. 判別関数作成の資料としなかつた症例の判別成績

IV 各計測項目が判別に寄与する程度の検討

V 考 察

1. 対象症例のえらび方について
2. 諸家の作成せる判別関数の批判
3. 著者の判別関数について
4. 著者の判別関数による判別成績について
 - (a) 判別関数作成資料とした症例の判別成績
 - (b) 判別関数作成資料としなかつた症例の判別成績
に関して
5. 判別関数の各項目が判別に寄与する程度について
 - (a) 判別寄与程度の判定法の検討
 - (b) 各群の判別に大きく寄与する計測項目について
 - i) 正常と高血圧の判別について
 - ii) 正常と大動脈弁閉鎖不全の判別について
 - iii) 高血圧と大動脈弁閉鎖不全の判別について
6. 心電図判読論理の問題点と将来

VI 結 論

I 緒 言

医師が通常行なっている心電図の診断は次の2つの過程に分けて考えることができる。その1は、心電図の各棘波を識別して、その波の高さ、巾、曲線の勾配などを計算する識別計測過程であり、その2は、諸計測値を総合して心電図診断を行なう判読過程である。しかし計測過程では人間の目による誤差により、判読過程では医師の経験、主観の差異により、同じ症例についても人によつて診断が異なる場合があり、また同

一人ですら日によつて異なる診断を下すことがある。

この医師の経験や主観の差を避けるため、診断過程のすべてを機械化、自動化することが考えられる。この際、人間の能力をはるかに越えた記憶、演算能力を有する電子計算機の利用が当然考慮される。

電子計算機を利用するには、まず心電図の診断過程の論理を機械におぼえさせる必要がある。識別計測過程の自動化に関しては、その論理を比較的簡単に数学的に処理できるため、すでにかんりの報告がなされており^{1)~9)}、Digital 計算機を利用する方式は、もはや実用化の段階に入りつつある。

これに反し、判読過程の自動化はまだほとんど実用化されていない。その理由は、機械に教えこむべき判読論理そのものが、まだ十分完成されていないからである。現在の判読論理によると、心筋硬塞、脚ブロック、WPW 症候群、低 K 血症、高 K 血症、不整脈などは比較的明確な診断基準により診断されるが、これらは心電図診断の対象となる所見のごく一部にすぎない。

多くの心電図所見はもつとあいまいな基準により診断されており、かつ心電図所見と疾患の間の対応もそう密接でない。たとえば左室肥大の診断に広く用いられる Sokolov & Lyon¹⁰⁾ の基準は、いくつかの項目よりなつてはいるが、その適中率は 85% にとどまるとされ¹¹⁾、かなり高い偽陽性率と偽陰性率を避けることができない¹²⁾。

また僧帽性 P は僧帽弁狭窄の特徴的所見の一つとされるが、すべての僧帽弁狭窄が僧帽性 P を呈するわけではなく、また僧帽性 P を示す例がすべて僧帽弁狭窄であるわけではない。

すなわち、心電図診断はいわば統計的、確率的なものであり、したがって各人がそれまで経験した症例の集積により、その診断は左右される。万人を納得させる判読論理がまだ作られていないのはそのためであ

る。

しかし上述のように、かかる医師の経験や主観の差異による診断の差を避けるために、電子計算機による自動判読方式を実現しようとすれば、どうしても普遍妥当性のある判読論理を作らなければならない。

今、これに関する研究を文献に徴するに、まず Arbeit¹³⁾は、従来の判読方式の2進法、3進法ないしそれ以上による整理を試みたが、更に木村¹⁴⁾¹⁵⁾らはこれを整理体系化するとともに、その機械化を行ない、心電図学初歩の者でも、これを用いれば迅速かつ正確に心電図診断を行ないうる方式を開発した。

また Stark, 岡島³⁾⁴⁾は、Multiple adaptive matched filter 法により、また Young ¹⁶⁾は線型多次元再帰関数により、心電図パターンを新たな見地より分類しようと試みている。

他方、木村¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾は Bayes の確率定理、および尤度を用いて、また Rikli ²⁰⁾および他の研究者達²¹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁵⁾は判別関数を用いて、心電図と疾患の対応の発見に努力している。これらの研究はいずれもかなり優秀な成果をおさめたと報告している。

以上の方法のうち判別関数は、1936年 Fisher²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾により、重みづけされた幾種類かの測定値に基いて、2つの異なる群を最もよく分類する方式として発表されたもので、その後 Rao²⁷⁾らにより、肝疾患の分類、神経症類似疾患の判別など臨床医学の問題にも応用され、かなりの成果をあげた。我が国では、1952年鳥居、高橋²⁹⁾が肝疾患群の判別にこの方法を試みている。

しかし、判別関数が心電図診断に試みられた歴史はまだ浅く、したがって発表された論文も現在のところそう多くはない。前述の如く、1961年 Rikli ²⁰⁾が正常、高血圧性左室肥大および大動脈弁閉塞不全による左室肥大の3群の判別に、また同年 Cady ²¹⁾が正常と左室肥大の判別にそれぞれ試みたのがはじめとみられる。次いで 1962年 Caceres ²²⁾が肺動脈狭窄と動脈管開存の判別のために判別関数を作成した。

1963年には木村²³⁾が Rikli ²⁰⁾と同じ疾患群の判別を Rikli ²⁰⁾らとやや異なつた方式で試みた。この報告が、我が国で心電図診断に判別関数を応用した最初のものである。その後、岡島、安井²⁴⁾が 1964年に正常、左室肥大および右室肥大の判別に、また Rees ²⁵⁾が肺疾患の中から肺心性、冠動脈疾患、両者の合併しているもの、およびそれ以外のものの4群を心電図のみより鑑別する手段として、判別関数を用いてい

る。

心電図診断の立場よりみて、以上の報告を次の2つに分類することができる。その1は左室肥大、右室肥大などのごとき心電図における診断単位を求めるものであり²¹⁾²⁴⁾、その2は心電図より直接病名を求めるもの²⁰⁾²²⁾²³⁾²⁵⁾である。

著者は、心電図鑑別診断における判別関数の有用性を検討するとともに、その結果にもとづき、現在おこなわれている心電図判読法を批判検討する目的で、以下の研究を企てた。研究対象として、心電図診断上、臨床的に最も重要とされる左室肥大、すなわち高血圧および大動脈弁閉塞不全をえらんだ。

II 方 法

1. 対象症例

昭和 37 年 1 月から同年 11 月までの 11 カ月間に日本医大附属病院内科において初診した年令 31 才より 64 才までの高血圧 47 例および 34 才より 41 才までの大動脈弁閉鎖不全 3 例の全例を対象とした。なおこの期間に来院し、心電図検査を受けたが、循環器系をふくむ主要臓器に異常なしと判断された 26 才より 64 才までの 30 例を正常対照として用いた。全例を対象とした理由は、疾患の頻度(事前確率)をも考慮すべきか否かを検討するためである。ただし、大動脈弁閉鎖不全は症例数があまりに少なく、測定値のかたよるおそれがあるため、上記期間外の 16 例(16~82 才)を追加した。

高血圧としては、収縮期圧 160 mmHg 以上、拡張期圧 95 mmHg 以上のもののみを用いた。大動脈弁閉鎖不全の診断は、心音図、心電図、血圧、胸部 X 線写真、その他の臨床所見から決定した。両疾患とも、典型的な左室肥大心電図を示さない症例をも含む。

以上の症例を資料として判別関数を作成し、それを用いて、上記症例および上記症例以外の症例についての判別成績を検討した。後者としては、上記期間外の正常 20 例(17~58 才)、高血圧 20 例(38~77 才)および大動脈弁閉鎖不全 15 例(17~70 才)を対象とした。

2. 使用誘導

理想的には、12 誘導全部についての情報を用いるべきであるが、全誘導につき、それぞれの波高値、時間値を計測するのは龐大な時間を必要とする。それ故左室肥大に関する情報を最も多くふくむとみなされる V₁ 誘導のみを対象とした。

3. 対象心電図所見

表 1 に示す 13 個の所見をえらんだ。これらは 1 誘導につき考えられる計測値のほとんどすべてを網羅する。

表 1 対象心電図所見とその変換

心電図所見	略号
P	高さ (Pa).....log pa 幅 (Pd).....Pd
Q	深さ (Qa)Qa
R	高さ (Ra).....log (Ra+1.00)
S	深さ (Sa).....Sa
QRS	幅 (QRSd).....log(QRSd-0.02)
Q始~R	頂点 (QRd).....QRd
J	偏位 (J).....J
ST	偏位 (STa)STa
T	高さ (Ta).....Ta 幅 (Td).....log Td
P 終~QRS 始 (PRs)	log PRs
QRS 終~T 始 (QTs)	QTs

本表に用いた記号の中には、常用の記号とその意味を異にするものがある。たとえば、Pa の a は高さ (amplitude) または偏位度 (deviation) などの電位値を示し、また Pd の d は巾 (duration) あるいは間隔 (interval) などの時間値を示す。PRs の s は Segment を表わし、P の終りから QRS の始めまでの時間値を指す。QTs は QRS の終りから、T の始めまでの Segment である。ST 偏位は J (junction) より 0.04 秒あとにおいて計測した。

4. 判別関数の作成

判別関数は、それぞれの個体についていくつかの計測値がある場合、これらの計測値にそれぞれ重みづけを行ない、これらを加算して得られる得点の大小によ

つて、個体の分類を行なう統計学的方法である²⁷⁾³⁰⁾。この際、計測値の重み、すなわち判別係数は、分類されるべき各群の得点の平均値の差が最大となるよう、いいかえれば、各群間の判別が最も良く行なわれるような数学的条件によつて求められる³⁰⁾。

本論文の対象とする高血圧、大動脈弁閉鎖不全、正常対照の 3 群に関する判別関数を作成するに当り、3 群を同時に判別する式を作成することは不可能ではないが、繁雑な計算を要し、かつ判別能力は落ちる。それ故、これら 3 群のうち、2 群ずつをそれぞれ判別する式 (すなわち正常と高血圧、正常と大動脈弁閉鎖不全、高血圧と大動脈弁閉鎖不全) を作成した。

ここで判別関数作成の計算過程を具体的かつ簡単に述べる。一般に判別関数が適用されるのは、多次元の正規分布をなす連続量であるが、著者の用いた心電図所見の中には正規分布を示さないものがある。それ故これらを表 1 に示す如く、適当な方法により近似的な正規分布とするように変換を行なつた。

正常対照 (C) と高血圧 (H) の場合を例にとると各群の 13 項目の計測値の平均値を求め、次に C 群と H 群の各項目の平均値の差 $d_1, d_2, \dots, d_{13}$ を求める (表 2)。次いで、それぞれの群内の計測項目間の共分散 S (あるいは相関係数) を計算する (表 3, 4, 5)。13 項目の中、i 番目と j 番目の計測項目について求めた共分散を S_{ij} で表わし、C 群でのそれを S_{ij}^C , H 群でのそれを S_{ij}^H と表わして、

$$W_{ij} = (S_{ij}^C + S_{ij}^H) / (NC + NH - 2)$$

なる量を計算する。ただし、NC は C 群の、NH は H 群の症例数を表わす。

表 2 各疾患群における測定値の平均と標準偏差

	正 常		高 血 圧		大動脈弁閉鎖不全	
	平 均	標準偏差	平 均	標準偏差	平 均	標準偏差
log pa	-1.3846	0.2181	-1.3231	0.2490	-1.2851	0.2498
Qa	0.0527	0.0953	0.0623	0.1150	0.1226	0.2492
log (Ra+1.00)	0.4587	0.1028	0.5617	0.1531	0.9766	0.2162
Sa	0.3580	0.3720	0.5236	0.5431	0.5058	0.5273
Ta	0.6153	0.2317	0.4228	0.3558	0.2247	0.8349
J	0.0097	0.0398	-0.0117	0.0710	0.0089	0.0777
STa	0.0447	0.0593	0.0140	0.0480	0.0089	0.0777
Pd	0.0777	0.0272	0.0789	0.0254	0.0953	0.0219
log (QRS-0.02)	-1.3393	0.1361	-1.3246	0.1531	-1.2379	0.1466
QRd	0.0260	0.0071	0.0249	0.0096	0.0311	0.0079
log Td	-0.6902	0.1012	-0.7489	0.2042	-0.7602	0.1369
log PRs	-1.0787	0.2028	-1.0927	0.1751	-1.2100	0.1580
QTs	0.1740	0.0831	0.2119	0.0545	0.2421	0.0382

以上の値から 13 項目のそれぞれの判別係数 $b_1, b_2, \dots, b_{13}$ を求めるには, 次の 13 元 1 次連立方程式を $b_1, b_2, \dots, b_{13}$ について解けばよい。

13 元 1 次連立方程式

$$W_{11} b_1 + W_{21} b_2 + \dots + W_{131} b_{13} = d_1$$

$$W_{12} b_1 + W_{22} b_2 + \dots + W_{132} b_{13} = d_2$$

$$\dots\dots\dots$$

$$\dots\dots\dots$$

$$\dots\dots\dots$$

$$W_{113} b_1 + W_{213} b_2 + \dots + W_{1313} b_{13} = d_{13}$$

しかし, 以上の計算を人間の手で行なうとすると多大な時間を必要とするので, IBM のデータ・センターに依頼し, IBM 7090 を使用して計算を行なった。

以上により次の 3 種の判別関数を得た。

$$F1 \text{ (正常-高血圧)} = 0.012 \log Pa - 0.905 Qa - 4.965 \log (Ra+1) - 1.328 Sa + 1.167 Ta + .0972 Ja + 7.213 STa - 4.146 Pd + 1.070 \log (QRSd - 0.02) + 13.464 QRd + 2.465 Tp + 1.987 PRs - 3.705 QTs + 8.416 (-0.195)$$

$$F2 \text{ (正常-大動脈弁閉鎖不全)} = -2.597 \log Pa - 2.277 Qa - 3.143 \log (Ra+1) - 0.762 Sa + 3.081 Ta - 6.344 Ja + 5.919 STa - 3.765 Pd - 0.161 \log (QRSd - 0.02) + 20.624 QRd - 0.025 Td + 1.981 PRs - 4.687 QTs - 0.096 (+0.198)$$

$$F3 \text{ (高血圧-大動脈弁閉鎖不全)} = -0.842 \log Pa - 1.978 Qa - 0.0688 \log (Ra+1) + 0.047 Sa + 1.814$$

表 3 高血圧における測定値相互間の相関係数

	log Pa	Q	log(Ra+1.00)	Sa	Ta	J	STa	Pd	log(QRSd-0.02)	QRd	log Td	log PRs	QTs
log Pa	1.000												
Qa	-0.133	1.000											
log(Ra+1.00)	0.056	0.262	1.000										
Sa	0.270	-0.190	-0.205	1.000									
Ta	0.000	-0.174	0.009	-0.082	1.000								
J	-0.114	-0.274	0.066	-0.173	0.535	1.000							
STa	-0.147	0.301	-0.048	0.158	0.086	0.016	1.000						
Pd	0.333	-0.374	-0.318	0.151	0.355	0.445	-0.080	1.000					
log(QRSd-0.02)	0.324	0.078	-0.177	0.373	0.187	-0.123	0.211	0.225	1.000				
QRd	-0.025	0.448	0.029	-0.014	-0.310	-0.482	0.150	-0.379	0.261	1.000			
log Td	-0.197	-0.076	0.034	0.253	-0.041	-0.099	-0.038	-0.018	-0.123	-0.095	1.000		
log PRs	0.212	0.072	0.351	0.044	-0.183	-0.231	-0.124	-0.319	-0.186	0.300	-0.152	1.000	
QTs	0.165	0.101	0.187	0.056	-0.161	-0.024	-0.293	-0.023	0.059	0.075	-0.145	0.251	1.000

表 4 大動脈弁閉鎖不全における測定値相互間の相関係数

	log Pa	Q	log(Ra+1.00)	Sa	Ta	J	STa	Pd	log(QRSd-0.02)	QRd	log Td	log PRs	QTs
log Pa	1.000												
Qa	-0.388	1.000											
log(Ra+1.00)	-0.396	0.468	1.000										
Sa	0.330	-0.358	-0.211	1.000									
Ta	-0.038	0.487	0.387	-0.096	1.000								
J	0.233	-0.171	-0.456	0.128	-0.170	1.000							
STa	0.233	-0.171	-0.456	0.128	-0.170	1.000	0.000						
Pd	-0.056	0.051	-0.029	0.256	-0.149	-0.031	-0.031	1.000					
log(QRSd-0.02)	0.151	-0.099	0.007	0.511	-0.081	0.060	0.060	0.343	1.000				
QRd	0.227	-0.103	-0.322	0.094	-0.120	-0.144	-0.144	-0.063	0.385	1.000			
log Td	-0.311	-0.326	-0.109	0.129	-0.321	0.087	0.087	0.189	-0.291	-0.036	1.000		
log PRs	0.533	-0.339	-0.405	0.421	-0.202	-0.053	-0.129	0.132	0.170	-0.152	1.000		
QTs	-0.148	0.075	0.465	0.225	0.065	-0.186	-0.186	0.283	0.457	0.290	0.206	-0.014	1.000

表 5 正常における測定値相互間の相関係数

	log Pa	Q	log(Ra +1.00)	Sa	Ta	J	STa	Pd	log (QRSd -0.02)	QRd	log Td	log PRs	QTs
log Pa	1.000												
Qa	-0.253	1.000											
log (Ra +1.00)	0.072	0.124	1.000										
Sa	0.325	-0.290	-0.009	1.000									
Ta	0.254	-0.154	0.353	0.303	1.000								
J	0.174	0.506	0.080	0.074	0.252	1.000							
STa	0.260	0.026	0.006	0.717	0.461	0.404	1.000						
Pp	0.020	-0.141	0.019	0.241	-0.164	-0.152	0.122	1.000					
log (QRSd -0.02)	-0.008	0.056	0.016	0.442	0.038	-0.130	0.129	0.185	1.000				
QRd	0.240	0.389	-0.079	0.015	-0.009	0.278	0.210	0.007	-0.061	1.000			
log Td	0.017	-0.109	0.211	0.369	0.563	0.230	0.426	-0.222	0.246	-0.002	1.000		
log PRs	0.188	-0.256	-0.053	-0.025	-0.160	-0.203	-0.023	-0.145	-0.149	-0.300	0.117	1.000	
QTs	0.072	0.218	-0.113	-0.170	-0.009	-0.107	-0.288	0.217	0.222	-0.035	0.158	-0.040	1.000

Ta-9.450 Ja+6.302 STa-13.788 Pd-1.198 log
(QRSd-0.02)-67.642 QRd-0.617 Td+3.276 PRs
-3.684 QTs+4.480(+0.393)

F1 式は正常と高血圧, F2 式は正常と大動脈弁閉鎖不全, F3 式は高血圧と大動脈弁閉鎖不全を, それぞれ判別する判別関数である。

これらの式に個々の症例の測定値を代入すると判別得点が得られる。本論文の判別関数では, いずれの式でも判別境界は 0 と定め, 判別得点が正の値をとるか, 負の値をとるかににより, 何れの群に属するかが決定されるように作成した。なお, () 内の常数項は事前確率 (3 群の来院頻度の比の対数) であつて, これを計算に加えるべきか否かは, 後に検討する。

III 成 績

1. 判別関数作成の資料とした症例の判別成績

まず, 事前確率を考慮しない場合について述べる。

判別関数に個々の計測値を代入して得られた得点の分布は, 図 1 の如くである。F1 の正常群において, (+) の得点を示したのは正解例, (-) の得点を示したのは誤認例であり, 高血圧群においてはその反対である。F2, F3 についても同様である。

その誤認率は, F1 式にて正常 4/30 (13.3%), 高血圧 12/47 (25.5%), F2 式にて正常 1/30 (3.3%), 大動脈弁閉鎖不全 2/19 (10.5%), F3 式にては高血圧 8/47 (17%), 大動脈弁閉鎖不全 4/19 (21%) であつた。

次に疾患の頻度を考慮する常数項 (すなわち事前確率) を加えるべきか否かを検討するに, これを加算した場合, その誤認率は F1 式にて正常 7/30 (23.3%),

図 1 判別関数による各群の得点

高血圧 9/47 (19.7%), F2 式にて正常 0/30 (0%), 大動脈弁閉鎖不全 2/19 (10.5%), F3 式にては高血圧 4/47 (8.5%), 大動脈弁閉鎖不全 6/19 (31.5%) であつた。すなわち, 事前確率を考慮した場合, その誤認率は事前確率を考慮しない場合に比して, 高血圧では低下の, 正常と大動脈弁閉鎖不全ではむしろ増大の傾向を示した。図 1 の点線は, 事前確率を考慮した際の判別境界である。

2. 判別関数作成の資料としなかつた症例の判別成績

績

次に判別関数作成の資料以外の症例の計測値を各判別関数に代入し、その判別成績をしらべた。

その誤認率は、F1 式にて正常 2/20 (10%)、高血圧 6/20 (30%)、F2 式にて正常 3/20 (15%)、大動脈弁閉鎖不全 6/15 (40%)、F3 式にては高血圧 11/20 (55)、大動脈弁閉鎖不全 7/15 (46.6%) であった。すなわち、これらの判別成績は、さきの判別関数作成の資料とした症例のそれに比してかなり低下する傾向がみられた。

このことは、著者の作成した判別関数が、母集団のごく一部を対象としたのにすぎないことからみて、当然であり、判別関数作成の資料とする症例数が多くなればなるほど、この判別成績が上昇することはいうまでもない。

IV 各計測項目が判別に寄与する程度の検討

次に、各群の判別に、各計測項目がそれぞれの程度に強く影響しているかについてしらべた。実際の計測値を代入した式について考えるに、大きな変動を示す項目ほど得点に大きく影響するし、一方、得点に高い相関を有する項目もまた、判別に大きく影響を与えられられる。

変動の大きさの指標としては、実際の計測値を代入した判別関数の各項の標準偏差を用い、この値と、各項の計測値と判別得点との相関係数との2つの値よ

表 6 判別式の各項が判別に寄与する程度

		F ₁ 正常—高血圧		F ₂ 正常—A I		F ₃ 高血圧—A I	
		標準 偏差	相関 係数	標準 偏差	相関 係数	標準 偏差	相関 係数
波	Pa	0.003	-0.33	0.495	0.28	0.239	0.10
	Qa	0.098	-0.04	0.404	0.21	0.333	0.26
	Ra	0.723	0.47	0.535	0.37	0.519	0.05
	Sa	0.656	0.27	0.342	0.18	0.026	0.03
	Ta	0.403	0.57	1.007	0.62	0.660	0.39
	J	0.060	0.18	0.368	0.01	0.699	0.15
高 値	STa	0.397	0.68	0.414	0.27	0.359	-0.08
	Pd	0.109	-0.11	0.101	0.36	0.353	0.49
	QTSd	0.158	0.12	0.024	0.10	0.174	0.57
	QRd	0.198	0.21	0.165	-0.41	0.646	0.20
	Td	0.431	0.33	0.028	-0.30	0.117	-0.26
	PRs	0.364	0.050	0.395	0.35	0.906	0.30
時 間 値	QTS	0.260	0.36	0.381	0.57	0.194	0.41

り、各項目が得点に寄与する程度を検討した。両方の値の大きなものほど、判別に大きな影響を与えられられる。

これらの計算結果は表6の如くであり、F1 式、F2 式、F3 式における成績をそれぞれ図2、3、4に示す。縦軸に変動を、横軸に相関をとつた。

この結果よりみると、正常と高血圧の判別にはRの高さ、次いでST偏位度、Tの高さ、Sの深さ、Pの終りよりQRSの始めまでの時間などの項目が大きく、

図 2 各所見が判別に寄与する程度

図 3 各所見が判別に寄与する程度

図 4 各所見が判別に寄与する程度
高血圧——大動脈弁閉鎖不全

図 5 の高さとの関係

影響しており、Q の深さ、P の巾、junction などは判別にあまり寄与しなかつたと判断される。

正常と大動脈弁閉鎖不全の判別に大きく影響したのは、まず T の高さ、次いで QRS の終りから T の始めまでの時間、R の高さ、P の高さ、P の終りから QRS の始めまでの時間、ST 偏位度などであり、QRS の巾、T の巾、junction などは判別にあまり役立たなかつたとみなされる。

高血圧と大動脈弁閉鎖不全の判別に際しては、P の終りより QRS の始めまでの時間、T の高さ、junc-

tion、近接効果 (QRd)、P の巾などが強く影響し、R の高さ、ST 偏位度などはその影響が弱いと判断された。

V 考 察

1. 対象症例のえらび方について

判別関数による心電図判読を試みた諸家の報告をみるに、その対象症例の選び方には、2通りの方式がみられる。その1は、典型的な心電図パターンを呈する症例のみを選んだもの²⁰⁾²¹⁾²⁴⁾、その2は剖検所見²⁵⁾あるいは臨床検査²²⁾²³⁾により診断した症例を用いたもので心電図所見にはとらわれないものである。

1の方式は、現在用いられている診断基準を用いてたとえば典型的な左室肥大心電図症例をえらび、これを資料として判別関数を作成したものである。かくして作成された判別関数を用いて左室肥大と正常の判別を行なうことになるが、これはいわば、現在の診断基準を判別関数におきかえたのにすぎないともいえるわけで、現在我々が行なっている判読能力以上のものが

得られるとは期待しがたい。やはり理想的には、剖検により左室肥大の確認された症例を用い、これを資料として判別関数を作成すべきであろう。

判別関数により直接病名を求めた報告の中にも1の方式にて症例を選択したものがある。すなわち、Rikli ら²⁰⁾の高血圧と大動脈弁閉鎖不全の鑑別は、Sokolov の左室肥大診断基準に適合した症例について行なわれたものであるが、この両疾患における循環動態の差を考えれば、両者に対して同一の左室肥大の診断基準を適用しうるかどうかが問題がある。この場合にも、剖検により診断の確定された症例を、資料として用いることがより妥当であると考えられる。

一方、臨床上の現実問題としては、病勢の完成、していない時期の症例をも診断せねばならない場合がすくなくなく、この意味からいうと、剖検例のみを対象とするのは、必ずしも実際のとはいえない。

著者は本研究にあたり、心電図所見より、高血圧あるいは大動脈弁閉鎖不全という病名を直接求めることを試みたが、それは疾患により左室肥大の程度と心電図所見の關係に差のあることを考慮したためであり、かつ実際の有用性を考え、心電図所見のまだ典型的でない症例をふくめて、判別関数作成の資料とした。

2. 諸家の作成せる判別関数の批判

Rikli ら²⁰⁾は、正常、高血圧性左室肥大、大動脈弁

閉鎖不全による左室肥大の3群につき、V₅誘導のみの12項目を用い、そのうちの1つの群と他の2群を合わせたもの（たとえば高血圧と正常+大動脈弁閉鎖不全）を判別する3個の判別関数を作成した。これに対し、著者の方式はRikliらと同じ疾患を対象とするが、用いた所見の数は13個であり、かつ3群のうち2群間を判別する3個の判別関数を作成した。その際、残りの1群は判別から除外される。

1個の判別関数で2群間のみを判別する方式と、1群と他の2群を判別する方式のいずれが有利かについては、にわかに解答できないが、この場合、両方式を併用すれば更に有利であると思われる。すなわち、まず1個の判別関数で正常と2疾患群を判別し、次の1個の式で疾患群間を判別すれば、結局2個の判別関数にて3群が判別されたことになる。

次に岡島、安井ら²⁴⁾は、正常、左室肥大、右室肥大の判別に、Frank法を用いたX、Y、Z軸誘導のQRSから10msecおきの8点を取り、それにT波の頂点を加えた計9個、3誘導で合計27個のパラメータを用い、2群間のみを判別する3個の判別関数を作成した。なお彼等はその後、ST部分の6点のふれも加えた計45個のパラメータによる判別関数も作成している³¹⁾。この際、彼等は各計測項目の正規分布性の有無については全然検討を行なっていないが、その理由としてこの検討をあまり厳格に行なうと、本来の情報が失われるおそれがあるからだとしている。

しかし、判別関数は、計測値が多次元の正規分布をなしている場合に適用されうるとというのが従来の考え方であつて、計測値が正規分布を示さない時には、何らかの方法によりこれを正規型に変換する必要があるとされる³⁰⁾³²⁾。この点岡島、安井らの方式には検討の余地があると思われる。

ただし、統計学者の中にも、判別関数は必ずしも多次元正規分布の場合のみでなく、他の分布を示す場合に適用しても原理的に誤りはないとの立場をとるものもいる³³⁾。すなわち、判別関数作成にあつて、計測値の正規分布性を重視することには異論もあるわけであり、将来なお検討されねばならぬところである。

なおCaceresら²²⁾は、肺動脈狭窄と動脈管開存の鑑別に、P軸、QRS軸、T軸ならびにQRS、ST-T、P-P、Pの時間値の7項目を用いて判別関数を作成している。

以上述べて方式では、実測値がそのまま用いられているが、次のような方式を試みた研究もある。

Cadyら²¹⁾は、正常と左室肥大につきSVECⅢ法のX誘導について7msec毎の100点を取り、これをまず34項のFourier級数に展開し、その係数のうち両群間で有意差の認められた項のみを選び、それらより判別関数を作成した。この方式は、Fourier級数と判別関数の2つの数学的方法をたくみに組み合わせて心電図診断を行なつた点において、注目される。

一方、Reesら²⁵⁾は、基礎疾患として肺疾患を有する212名の炭坑夫につき、その剖検所見によりこれらを肺性心群、冠動脈疾患群、両者の合併群、および両者ともなかった群の4群に分類したのち、これらの群を心電図のみから改めて鑑別しようと試み、判別関数を用いた。

まず、肺性心および冠動脈疾患のそれぞれに対する12誘導心電図による診断規準（2分法および3分法）を設定し、上記4群の心電図がこの診断基準に合致する百分率をしらべ、高い値を示す19個の項目をえらんだ。次いでこれら19項目と年齢を加えた計20項目より、latent rootを計算して、4群を同時に判別するための2個の判別関数を作成した。4群相互間を最も良く判別させる判別境界の設置は、各群各症例のデータをこの2つの判別関数に代入して得られた各々2つの判別得点を、便宜上平面図上にプロットして行なっている。

ただし彼等は、判別関数作成にあつて実測値（連続量）を用いず、離散量を用いている。先にも述べた如く、判別関数が適用されるのは、多次元正規分布をなす連続量の場合であり、この立場よりすれば、離散量を用いることは、判別関数を近似的に利用したにすぎないことになる³²⁾。連続量を離散量に変換すれば、本来の情報量が減少し、その結果疾患判別には不利となることはいうまでもない。ただし離散量を用いれば、判別関数作成の計算量がかなり節約できるという利点はある。

いずれにせよ、連続量と離散量のどちらを用いた方が有利かは、同じ対象につき、両者それぞれによる判別関数を作成し、その判別成績および計算時間を比較してのちに判断すべきである。

このReesらの方式では、4群がいわば同時に判別されるが、このように、3群以上を同時に判別する方式は、Raoら²⁷⁾によりすでに2・3試みられている。心電図の自動判読のためには、多くの疾患を同時に分類できる方式が望ましいから、将来Reesらの如き試

みが採用される可能性もある。

以上、諸家の方式の各々につき若干の批判を加えたが、諸家の方式を総括してみると、1つの問題が残る。すなわち心電図を従来心電図学的に意味がつけられなかった非常に細かい点まで経時的に計測し、それらの値の全てを利用して判別関数を作成する方式^{21) 24)}と、意味がありそうな荒い区分点の計測値のみを利用する方式^{20) 22) 23) 25)}との優劣である。

前者の方式では、今までかえりみられなかった新しい情報が得られる可能性もあり、判別成績も後者に比して良いであろうが、反面、無駄な情報をも多く含む計算量も膨大となる。後者ではこれと逆のことがいえる。将来大型計算機が手軽に使用できるようになれば、前者の方式を採用することも考えられるが、現段階においては、あらかじめ医師が経験的に判別に役立つような項目を選んで、これらより判別関数を作成した方が、計算量を減らすという意味からいつて賢明であるかもしれない。

3. 著者の判別関数について

著者は、高血圧、大動脈弁閉鎖不全および正常対照の3群相互間の判別関数作成にあたり、 V_5 誘導における13個の計測値をそのまま用い、かつ典型例のみならず軽症例をも含ませた。

その理由は、次の如くである。

(a) 高血圧と大動脈弁閉鎖不全は同じく左室肥大心電図を特徴とするが、両者における循環動態の差よりみて、画一的な左室肥大診断基準を適用するのは妥当でないと考えられる。そのためには、Sokolov & Lyon¹⁰⁾、森ら¹²⁾、その他による診断基準におけるが如き限界値による判断では充分でなく、各計測値にそれぞれ適当な重みづけを行なつて、用いるのが妥当である。

(b) 一誘導につき考えられるすべての値として、表1の13個を対象としたが、そのなかにはこれまで情報源として用いられなかったものもある。しかし、この際もう一度その価値の検討をこころみ、もし意義を有するものなら採用しようと考えた。ただし計算量が多大となるので、左室に関する情報を最も充分ふくむとされる V_5 誘導のみを対象とした。

(c) 判別関数作成資料として最も正確なのは剖検例であるが、我々はごく初期の例をも日常診断の対象とすることがすくなくない。それ故、実際問題を考慮し、まだ心電図所見の完成されない例を

もふくめて、資料とした。

(d) 判別関数作成にあたり事前確率をも考慮すべきか否かの問題がある。それ故これを含めた場合としからざる場合の両方を計算した。

4. 著者の判別関数による判別成績について

(a) 判別関数作成資料とした症例の判別成績

判別成績の項(図1)で述べたように、事前確率を考慮しない場合の成績は用いた誘導が V_5 のみであつたこと、また対象とした症例が必ずしも典型的なもののみではなかつたことを考慮すれば、著者が期待した以上の良い成果であつた。

ことに、共に左室肥大の傾向を有し、従来心電図のみからでは判別不能とされていた高血圧と大動脈弁閉鎖不全の判別について、満足すべき結果が得られたことは意義がある。また、これらの成績は、臨床像が十分完成されていない時期においてもすでに多数の情報が心電図に含まれていることを示唆する。

著者と同様の対象に判別関数を用いたRikliら²⁰⁾も、医師が肉眼ではほとんど判別不能に近い左室肥大群の判別に、予想以上の好成绩をえたと述べている。またRessら²⁵⁾の如く、臨床的にも鑑別がかなり困難と考えられる4群が心電図所見のみを用いた判別関数によりかなり優秀に判別されたと述べている報告もある。

したがつて、判別関数の利用は、心電図診断にすぐれた1つの方式を与えられられるが、その判別成績を一層向上させる必要があろう。そのためには、更にすぐれた数学的方式の開発がのぞまれる。

事前確率を加えた時、高血圧の誤認率は低下し、正常と大動脈弁閉鎖不全は増大傾向を示した。その理由は、高血圧症例の来院頻度が他の2群に比して高かつたことによるためと思われる。この結果よりみると、事前確率を加えた時には、来院頻度の高い疾患はより良く判別されるが、これに反し、来院頻度の低い疾患は見落される危険のあることが示唆される。

心電図診断に判別関数を試みたいまままでの報告では、事前確率の問題はまったく無視されているように思われる。しかし、Rao²⁷⁾は、判別関数作成の際、もし事前確率が明らかである場合には、これを加えるのが、統計学的には正しいとしている。一方、一般的に云えば事前確率そのものは厳

密には未知であるとの意見も紹介されており³³⁾, また医学的見地から, 事前確率を強調しすぎると, まれな疾患は見落されるおそれがあるとの立場をとるものもあり³⁴⁾, 現在のところ決定的結論は示されていない。

我々が心電図をながめて左室肥大があるかないかを判断する時の思考過程のうごきを反省すると, 事前確率すなわち左室肥大の頻度はほとんど考慮に入れていないように思われる。このことを考えると, 事前確率を含ませないほうが, 我々の診断論理に合うのかもしれない。この問題は, 今後統計学的に充分検討される必要があると考ええる。

(b) 判別関数作成の資料としなかつた症例の判別成績に関して

判別関数作成の資料としなかつた症例の計測値を判別関数に代入した成績は, 正常と疾患の判別については必ずしも悪くはなかつたが, 疾患群間の判別はかなり低下した。その理由は, 資料とした大動脈弁閉鎖不全例の数が少ないため, 計測値がかなりかたよつていたことによると推測される。

この問題は対象例の数をふやすことにより次第に解決される。電子計算機に対し, 症例が1例ふえるごとに計算をしておして新しい判別関数を作るよう命令しておけば, 判別関数は自動的に改善され, 判別能力はおのずから向上するであろう。

5. 判別関数の各項目が判別に寄与する程度について

(a) 判別寄与程度の判定法の検討

著者の用いた13個の計測値のうち, 判別に重要な意味を有するものもあり, ほとんど価値のないものもあると考えられる。計算量の節約のためには, 後者を省略することが考えられる。一方, 臨床的問題からいうと, 疾患の判別に有効項目をえらび出し, それらと各疾患の循環動態の特徴とを対応させることは, 重要な意義を有する。

この意味で, 各項目がどの程度に判別得点に影響しているかの検討を行なつた。しかし現在ではこれを知る決定的手段は, 統計学的にも見出されていない。この問題に対する解決法の一つとして, n 項よりなる判別関数がある場合, 1項ずつぬいて $n-1$ 項の判別関数を n 回作成し, 各々の判別成績を比較することが考えられるが, その実行は電子計算機を利用しても, はなはだ非能率的

である。

著者はこの問題に関し, 比較的簡単な計算より求められる値, すなわち標準偏差と相関係数の2つより検討を行なつたが, 類似の問題に対する他の研究者の行なつた解析法を参照すると, 三好³⁵⁾は肝疾患群と非肝疾患群の鑑別のため作成した12項目のうちから重要な項目3種をえらぶのに際し Mahalanobis の汎距離に相当する数値 $\sum bi di$ (bi =各計測項目の判別係数, di =両群での対応する各計測量の差のベクトル) の構成成分 $bi di$ を用い, その大きな値をとる項目ほど判別に重要とみなした。

Caceres ら²²⁾は, 用いた7項目の中, 2項目(T軸, QRS軸)のF test値が他の項目に比し非常に大きく, かつそのP-valueが0.01以下であるのに対し, 他の項目では0.05以上であったことより, この2項を選んだとしている。

また, 長尾ら³⁶⁾が高血圧集団検診のため作成した判別関数では, データを正規化した上で求めた判別係数に相当する値(絶対的重みと名づけた)を比較する方法が用いられているが, この方法は, 結果的には著者が計測値を代入した各項の標準偏差を求めた方式とひとしい。なお, 彼等によれば, この絶対的な重みと, 医師が経験的にえている重みとは必ずしも一致しなかつたが, その理由は, 判別係数作成の計算過程から推測されるように, 判別係数の大小が, 計測値間平均値および分散の差によつてのみ定まるものではなく, 各計測項目間の相関の大小によつても左右されるためと考えられる。例えば2群間の平均値の差が大で, 分散が小なる計測値がある場合, 医師は当然この計測項目が判別に重要と考えるであろうが, しかしこの項目と他の項目との相関が非常に高い場合には, この項目の判別係数は小さな値を示すことがありうる。この意味から, この絶対的重み, あるいは著者の求めた標準偏差のみを用いて判別に寄与する程度を断定することは, いくらかの危険を伴う。

そこで, 著者は計測値と判別得点の相関係数をも求め, これと計測値を代入した判別関数各項の標準偏差の2つより, この問題を評価した。この際, 判別得点がそれぞれの計測項目の変動と独立的でないことから, 単なる相関係数よりも, 偏回帰係数を求めた方が妥当かもしれないという疑問

がある。しかし、ひとたび得られた判別得点は、疾患の判別という独自の機能をもつ因子とみなすこともでき、この場合には個々の計測値とは互いに独立的であるとみなされる。したがって、この意味から両因子の相関関係を求めることは数学的にも正しいといえる。

(b) 各群の判別に大きく寄与する計測項目について

i) 正常と高血圧の判別について

先に述べた如く、両群の判別には R の高さ、ST 偏位度、T の高さ、S の深さ、P の終りから QRS の始めまでの時間などが大いに寄与しているものとみなされる。これらの項目のうち、R の高さ ST 偏位、T の高さは従来用いられている左室肥大心電図の V_5 に関する診断基準に採用されているところである。

Sokolov & Lyon の左室肥大心電図診断基準では、 V_5 の R が 2.6 mV 以上であることが重要視されるのは、周知のごとくである。そこでこれら 2 群について R の高さとの判別得点の関係について調べたところ、図 5 に示す様に高血圧で V_5 の R が 2.6 mV に達しなかつた症例でも、大部分はやはり高血圧と診断された。一方、正常例で、R が 2.6 mV 以上であったものでも、その大多数はやはり正常と判定された。

これらの成績は、 V_5 の R の高さ以外の情報がかかなり重要な役割を演じていることを示唆するとともに、R の高さのみより左室肥大の診断を行なうことの危険性を警告する。なお P の終りから QRS の始めまでの時間が両群の判別にかかなり重要な意味を有することは今日まで何人によつても指摘されておらず、著者にとつても意外な成績であつた。

ii) 正常と大動脈弁閉鎖不全の判別について

この場合には、T の高さ、ST 時間 (QTS)、R の高さ、P の高さ、P の終りから QRS の始めまでの時間などが、判別に強く寄与しているとの成績がえられた。

大動脈弁閉鎖不全は、高血圧と同様左室肥大を特徴とする疾患であるのに、正常との判別に際し高血圧とはいささか態度を異にしていることは注目し値する。ことに大動脈弁閉鎖不全においては、かなりの情報が P 棘にふくまれている

ことが示された。

iii) 高血圧と大動脈弁閉鎖不全の判別について

両疾患ともに左室肥大心電図を特徴とすることから容易に推測されるように、R の高さは、ほとんど役立たず、P の終りより QRS の始めまでの時間、T の高さ、junction、近接効果 (QRd)、P の巾などが判別に大きな影響を与えた。

やはり、ここでも大動脈弁閉鎖不全の心電図には P に関する情報が多く含まれていることが示唆されたが、これらの情報は従来これら疾患を判別する際の心電図判読論理として、さほど重要とはみなされていなかったものである。ただし、これらの計測値が両疾患の病態生理学的な差異に関し、いかなる関係をもっているかは簡単には決定しがたい。

著者と同様の疾患群間の判別を試みた Rikli らは、判別に寄与する項目について特別の検討を行なっていないが、2 群間の計測値の有意差を検定した結果、用いた所見のほとんどが判別に有効なものであろうと述べている。

6. 心電図判読論理の問題点と将来

最後に、判別関数もふくめて現在行なわれているいくつかの心電図判読に関する研究について若干考察を試み、それらにもとづき心電図判読の将来について私見を述べたい。

判別関数による心電図判読については、本論文に示すとおり、類似のパターンを呈する疾患群の判別にもきわめて有効であり、また多数の疾患群の判別を同時に行ないうる可能性も示唆された。

しかし、判別関数作成の際の数学的条件 (正規分布性、事前確率など) あるいは判別に有効な項目の選定など、なお検討されねばならぬ問題が残されている。更に、判別関数により判別された疾患には、いずれの群かに属するかという判定が与えられるのみで、他の群に属するかもしれぬという確率的な考慮が払われていない。

この点、疾患の頻度 (事前確率) および疾患における症状の発現頻度をもとにした Bayes の定理を用いた木村ら¹⁷⁾の心電図判読法では、個々の症例の診断に確率的な意味をもたらすことができる。なお、事前確率を用いた時、稀な疾患が見落される可能性のあることを考慮して、彼等は事前確率を考慮しない尤度を用いた検討¹⁹⁾も行なっているが、その成績は Bayes の

定理のそれとほとんど差異がなかったと述べている。

ただこの方式の短所は、実測値を用いず、yes-no方式で所見の有無を決定するため、情報がそこなわれる可能性のあること、また、所見の有無の限界値の大きさにより最終的な診断も異なってくることである。

Stark, 岡島⁹⁾により試みられた multiple adaptive matched filter 法は、心電図パターンを相互相関係数により連続的に細かく分類する方式で、きわめてすぐれた着眼点を有するが、計算量が庞大であり、疾患の判別にはまだ十分応用されるにいたっていない。

現在、試みられているこれらの方式の長所を総合して、多数の疾患を能率的かつ正確に判別する方式が将来開発されることが期待される。しかるのち、すでにほとんど実現されている自動計測法と結合され、心電図診断の完全な自動化が実用となるであろう。

VI 結 論

心電図診断における判別関数の利用価値を、臨床的に重要視される左室肥大、すなわち高血圧および大動脈弁閉鎖不全をえらんで検討した。

- (1) 臨床所見より診断した高血圧 47 例、大動脈弁閉鎖不全 19 例および正常 30 例を対象とし、 V_5 誘導のみの 13 個の所見の計測値を用い、電子計算機 IBM 7090 により、各 2 群間を判別する判別関数を作成した。
- (2) 事前確率を考慮しない場合の誤認率は、各群により異なるが、3.3%ないし 25.5%であった。
- (3) 従来心電図のみからでは判別不能とされた高血圧と大動脈弁閉鎖不全についても、67%が正しく判別された。
- (4) 事前確率を考慮した場合、高血圧に関する判別成績は、これを考慮しなかった場合に比し向上したが、大動脈弁閉鎖不全については低下した。この結果は、事前確率を考慮した際には、頻度の少ない疾患を誤判しやすいことを示す。
- (5) 判別関数作成の資料としなかった症例についての判別成績は、かなり悪かったが、今後における資料の増加により改善されるであろう。
- (6) 判別関数の各項が判別に寄与する程度をしらべるため、各項の変動と、各計測値と判別得点の相関の 2 つよりこれを評価する方法を創案した。
- (7) 正常と高血圧の判別には、R の高さ、ST 偏位度、T の高さ、S の深さ、P の終りより QRS の始めまでの時間が大きな意義を有した。最後の

項目は、従来何人によっても注目されなかったところである。

- (8) 正常と大動脈弁閉鎖不全の判別には、T の高さ、ST 時間、R の高さ、P の高さ、P の終りより QRS の始めまでの時間などが強く寄与していることが示された。最後の 2 項目はやはり従来注目されていなかったところである。
- (9) 高血圧と大動脈弁閉鎖不全の判別では、R の高さは役立たず、P の終りより QRS の始めまでの時間、T の高さ、junction、近接効果、P の巾などが大きく影響を与えるとみなされた。
- (10) Sokolov & Lyon の左室肥大診断基準とくらべるに、 V_5 の R が 2.6 mV に達しない高血圧でも、判別関数によれば大部分が高血圧と診断され、 V_5 の R が 2.6 mV 以上ある正常例でも、その大部分はやはり正常と判定された。
- (11) 以上の成績より、判別関数は心電図判読にきわめて有用な一方式であると結論された。

本研究における判別関数作成にあたっては、青山学院大学理学部二宮理恵講師の指導と協力をいただいた。また、文部省統計数理研究所 林知己夫部長ならびに両宮多賀子氏の助言と教示をいただいた。ここに上記諸氏に厚く感謝する。

文 献

- 1) Stallman, F.W. et al. : Circulation Research., **9**, 1138 (1961)
- 2) Pipberger, H.V. : Circulation Research., **11**, 555 (1962)
- 3) Okajima, M. et al. : Quaterly Progress Report, Research Laboratory of Electronics. MIT., **65** (1962)
- 4) Stark, L. et al. : Communications of ACM., **5** : 527, (1962)
- 5) Steinberg, C.A. : IRE Transactions BME-**9**, 23 (1962)
- 6) Caceres, A.C. et al : Ciarculation., **25**, 356 (1962)
- 7) 木村栄一, 他 : 医用電子と生体工学 **3**, 29 (1965)
- 8) 斎藤正男, 他 : 計測自動制御学会 第 3 回学術講演会, **126**, (1964)
- 9) 坂本捷房, 他 : 計測自動制御学会, 第 3 回学術講演会, **403**, (1964)
- 10) Sokolov, M. et al. : Am. Heart J., **37**, 161 (1949)
- 11) Scott, R.C. et al. : Circulation., **11**, 89 (1955)
- 12) 森 博愛, 他 : 胸部疾患, **5**, 1537 (1961)
- 13) Arbeit, S.R. et al. : Differential diagnosis of the electrocardiogram., (F.A. Davis Co. 1960)
- 14) 木村栄一 : 最新医学, **17**, 794 (1962)
- 15) Kimura E. et al. : Jap. Heart J., **5**, 212 (1964)
- 16) Young, T.Y. et al. : IEEE Transaction on Bio-Medical Eng., **3**, 60 (1964)
- 17) 木村栄一, 他 : 日本臨床, **20**, 2293 (1962)
- 18) Kimura, E. et al : Jap. Heart J., **4**, 469 (1963)
- 19) 木村栄一, 他 : 医学のあゆみ, **51**, 255 (1964)

- 20) Rikli, A.E. et al. : *Circulation*, **24**, 643 (1961)
21) Cady, L. et al. : *Circulation Research*, **9**, 1078 (1961)
22) Caceres A.C. : *Circulation Research*, **11**, 563 (1962)
23) 木村栄一, 他 : *内科*, **12**, 98 (1963)
24) 岡島光治, 他 : *医用電子と生体工学*, **2**, 14 (1964)
25) Rees, H.A. et al. : *Brit. Heart J.*, **26**, 233 (1964)
26) Fisher, R.A. : *Statistical Methods for Research Workers*, (Oliver & Boyd, London, 1950)
27) Rao, C.R. : *Advanced Statistical Method in Biometric Research*, (John Wiley & Sons, New York, 1952)
28) 北川敏男編 : *確率及び推計学の進歩*, 岩波書店, 1953
29) 鳥居敏雄, 他 : *最新医学*, **7**, 35 (1952)
30) 三好栄一 : *東京医誌*, **4**, 1 (1956)
31) 安井昭二, 他 : 第4回 ME学会大会予稿集 125 (1965)
32) 鳥居敏雄, 他 : *医学・生物学のための推計学* (東大出版会, 1961)
33) *現代統計学大辞典* (中山伊知郎 編), (東洋経済新報社, 1962)
34) 高橋眺正 : *医学のあゆみ*, **51**, 249 (1964)
35) 長尾透, 他 : *総合医学*, **20**, 246 (1963)
(受付: 1965 年 6 月 29 日)
-