方 法 論

累積法および精密累積法による MIC のデータの解析

——臨床医学における順位のある分類データの解析法——

田 宮 高 宏* 高 塚 慶 次*

(受付：1974年 5 月15日)

An Application of the Accumulation Method and the Precise Accumulation Method to Data Analysis of MIC

——Analysis of Ordered Categorical Data in Clinical Medicine——

Takahiro TAMIYA and Keiji TAKATSUKA

The Department of Urology, Sunagawa Municipal Hospital,
Sunagawa City, Hokkaido, Japan

Measurement of MIC is indispensable for studying sensitivity of pathogenic bacteria to antibiotics. However, it seems that no satisfactory statistical method has been used for the analysis of MIC data, so far.

We presented that the accumulation method and the precise accumulation method were well suited for the data analysis of MIC, showing procedures of calculation with simple examples.

The accumulation method may be far better than so called χ^2 test and some other nonparametric methods for the analysis of ordered categorical data, in respect to adequate evaluation of the main effect and error variance.

The precise accumulation method is more fine, as that enables one to test the difference of distribution pattern in addition to the main effect simultaneously.

Those methods of variance analysis, developed by G. TAGUCHI and widely used in the industrial field, will be applicable to analysis of various types of data in clinical medicine as well as MIC data, in the future.

Key Words: data analysis, ordered categorical data, MIC, accumulation method, precise accumulation method

* 砂川市立病院泌尿器科

〒 073-01, 砂川市西 4 条北 2 丁目, 砂川市立病院

病原菌の抗生剤に対する感性を研究するためには、最小発育阻止濃度 (MIC) の測定が不可欠の手段となっている。ところが、測定されたMICのデータの統計解析については、必ずしも納得のいく方法が行われていないと思われる。われわれは、田口玄一の提唱する累積法および精密累積法¹⁾が、この種のデータを解析するのに、非常に適している方法であることを主張したい。そこで、以下にこれらの方法を簡単な例題に即して、解説する。

I. 累 積 法

例題1(表1, 図1)は、ある菌種 β 20株に対する、2種の抗生剤 A_1 , A_2 のMICを測定したデータである。いうまでもなく、例えば表1左側において、MICが12.5mcg/mlであった菌株は20株中 A_1 に対し1株、 A_2 に対しては2株あった、というように表を読む。このようなデータに関して、われわれは日常20株全体について、 A_1 と A_2 のいずれがMICが小さいか、あるいはそれぞれ一定の濃度以下のMICを示す菌株は何%くらいか、ということを読みとろうとするのである。したがって表1右側に示すように、累積度数でデータを表しておいた方が実際上わかりやすいものである。これをパーセントにしてグラフ表示したのが、図1である。

(なお、本稿においては、MICをいちいち何mcg/mlとして表現しない。8段階の濃度で実験しているから、これに1~8の数字を対応させることにする。累積度数で表す場合は、I~VIIIを対応させておく。)

例題2(表2, 図2)は、ある抗生剤 α の、菌種 B_1 , B_2 各々20株に対するMICのデータである。

データの形式は例題1と全く同じである。(例題2を例題1と同様に、ある菌種 α に対する抗生剤 B_1 , B_2 のMICとしても、計算方法を示すための例題としては同じことであるが、ここでは一応、例題1とは別のデータという意味で、菌 B_1 , B_2 の比較ということにした。)

さて、例題1の図1を一見して、全体として(すなわち平均して) A_1 の方が A_2 よりもMICが低いという印象を受ける。しかし、20株という限られた規模の実験データであるから、その差が無視しえない差であるかどうかを判断する目的で、一応統計的検定を行ってみたいということになる。

例題2(図2)の場合は、図1の場合のような単

Fig.1 Example 1. graphic presentation.

Table 1 Example 1. Sensitivity distribution of the bacteria β to the antibiotics A_1 and A_2 .

MIC (mcg/ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	Total	Cumulative distribution							
	<1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
A_1	1	6	8	1	4	0	0	0	20	1	7	15	16	20	20	20	20
A_2	1	3	6	2	2	3	1	2	20	1	14	10	12	14	17	18	20
Total	2	9	14	3	6	3	1	2	40	2	21	25	28	34	37	38	40

Table 2 Example 2. Sensitivity distribution of the bacteria B₁ and B₂ to the antibiotic α.

MIC (mcg/ml)	1	2	3	4	5	6	7	8	Total	Cumulative distribution							
	<1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
B ₁	2	2	3	4	3	6	0	0	20	2	4	7	11	14	20	20	20
B ₂	2	2	4	6	0	0	1	5	20	2	4	8	14	14	14	15	20
Total	4	4	7	10	3	6	1	5	40	4	8	15	25	28	34	35	40

Fig.2 Example 2. graphic presentation.

純な直観的判断ができない。

MIC—IVのあたりでは B₂ の頻度が高いが、V、VIIのあたりでは B₁ の方が高い。

この場合、濃度毎に別々に出現頻度の差を検定してもさしつかえはない。しかし、實際上、多数の同じようなデータを取り扱う場合に、それぞれ分布型が異なると、各濃度別に頻度を吟味していたのでは、全体の見通しがつかなくて困惑してしまうであろう。

例題1、2とも表1、2の左側に示す密度々数について、それぞれ自由度7のいわゆる χ^2 検定(以下 χ^2 検定と呼ぶ)によって、A₁ と A₂、B₁ と B₂ の比較を検定することもできる。

$$\begin{aligned}
 \chi^2_A &= \frac{(1-1)^2}{2} + \frac{(6-3)^2}{9} + \frac{(8-6)^2}{14} \\
 &\quad + \frac{(1-2)^2}{3} + \frac{(4-2)^2}{6} + \frac{(0-3)^2}{3} \\
 &\quad + \frac{(0-1)^2}{1} + \frac{(0-2)^2}{2} \\
 &= 8.28 \\
 \chi^2_B &= \frac{(2-2)^2}{4} + \frac{(2-2)^2}{4} + \frac{(3-4)^2}{7} \\
 &\quad + \frac{(4-6)^2}{10} + \frac{(3-0)^2}{3} + \frac{(6-0)^2}{6} \\
 &\quad + \frac{(0-1)^2}{1} + \frac{(0-5)^2}{5} \\
 &= 15.54
 \end{aligned}$$

すなわち、 χ^2 検定(危険率=0.05)で、例題1の場合は有意とならない、例題2の場合は有意の違いがあるということになる。

A₁ と A₂ の比較の場合、わずかではあるが一貫した差がありそうに思えるが、 χ^2 検定で判断する限り、有意差がないので、実験の規模が小さかったかも知れぬといったんあきらめることになる。B₁ と B₂ の比較では、有意差のあることがわかったが、これだけでは実質的な意義がはっきりしない。

そこでもう一度、図1および図2を見てみよう。われわれが図1や図2のグラフを見て判断を下す場合、データの規模の問題はさておき、明らかにMICの各段階I～VIIIの順序を前提とし、かつ累積分布について考えている。しかし、 χ^2 法では、この順序と累積度数ということが無視されているので、検定法として不満足な点がある。

したがって、次に累積分布について直接解析を行う累積法によって、分散分析をしてみよう。

例題1の累積法による解析。表1(右側)にお

いて、まず1組に着目する。I組に入っていれば1、入っていなければ0という出現率のデータとして考えることができるから、

$$\text{I組のCF, } CF_I = \frac{(\text{I組の計})^2}{\text{単位数}} = \frac{2^2}{40}$$

同様にII組以下についても、

$$CF_{II} = \frac{11^2}{40}$$

$$CF_{III} = \frac{25^2}{40}$$

$$CF_{IV} = \frac{28^2}{40}$$

$$CF_V = \frac{34^2}{40}$$

$$CF_{VI} = \frac{37^2}{40}$$

$$CF_{VII} = \frac{38^2}{40}$$

VIII組は全体の合計（実験数）で、要因効果に関係しないので、VII組までを考える。

A_1, A_2 間の変動をI～VII組全体について算出するためには、各組のスケールを合わせるために重みをかける必要がある。重みとしては、各組の分散の逆数が考えられるが、いちいち計算するのが大変であるから、2項誤差＝（その組の出現率）（1－その組の出現率）の逆数で近似する。そうすると、各組の重みは次のようになる。

$$W_1 = \frac{1}{\left(\frac{2}{40}\right)\left(1 - \frac{2}{40}\right)} = \frac{1}{\left(\frac{2}{40}\right)\left(\frac{38}{40}\right)} = \frac{40^2}{2 \times 38} = 21.05$$

$$W_2 = \frac{40^2}{11(40-11)} = 5.01$$

$$W_3 = \frac{40^2}{25(40-25)} = 4.26$$

$$W_4 = \frac{40^2}{28(40-28)} = 4.76$$

$$W_5 = \frac{40^2}{34(40-34)} = 7.84$$

$$W_6 = \frac{40^2}{37(40-37)} = 14.41$$

$$W_7 = \frac{40^2}{38(40-38)} = 21.05$$

総合したCFは、

$$\begin{aligned} CF &= CF_I \times W_1 + \dots + CF_{VII} \times W_7 \\ &= \frac{2^2}{40} \times 21.05 + \frac{11^2}{40} \times 5.01 + \frac{25^2}{40} \times 4.26 \\ &\quad + \frac{28^2}{40} \times 4.76 + \frac{34^2}{40} \times 7.84 + \frac{37^2}{40} \\ &\quad \times 14.41 + \frac{38^2}{40} \times 21.05 \\ &= 1656.68 \quad (df=7) \end{aligned}$$

自由度は、7個の自由度1の変動の和として、7としておく。

S_A についても、自由度7で、

$$\begin{aligned} S_A &= \frac{1}{20} \left\{ (1^2+1^2) \times 21.05 + (7^2+4^2) \times 5.01 \right. \\ &\quad + (15^2+10^2) \times 4.26 + (16^2+12^2) \times 4.76 \\ &\quad + (20^2+14^2) \times 7.84 + (20^2+17^2) \times 14.41 \\ &\quad \left. + (20^2+18^2) \times 21.05 \right\} - CF \\ &= 18.1 \quad (df=7) \end{aligned}$$

全変動 S_T は、（実験数）×（解析している組の数）に等しいことがわかっているの、

$$S_T = 40 \times 7 = 280 \quad (df=273)$$

したがって、

$$S_e = S_T - S_A = 280 - 18.1 = 261.9 \quad (df=266)$$

自由度は全体として、普通の分散分散の場合の7倍とみなすので、分散分析表は次のようになる（表3）。

Table 3 Analysis of variance by accumulation method. Example 1.

Factor	df	ss	ms	F
A	7	18.1	2.585	2.62※
e	266	261.9	0.985	
T	273	280.0		

以上により、 A_1 と A_2 とでは、危険率＝0.05にて有意の差があることになる。この結果は、図1のグラフを見た際の常識的判断と一致している。

推定。この場合、平均値はI～VII各組毎に、 A_1 の平均、 A_2 の平均として求まる。

（一般の多元配置のデータでは、 Ω 法の意識的

Table 4 Estimation of means and thier confidence limits (%). Example 1. Accumulation method.

MIC	I	II	III	IV	V	VI	VII
A ₁	5±9	35±19	75±21	80±20	100±7	100±7	100±7
A ₂	5±9	20±19	50±21	60±20	70±12	85±11	90±9

適用が必要であるが、それについては、参考文献¹⁾を参照されたい.)

平均値の信頼限界は、 $\pm\sqrt{\frac{F \times V_e}{ne \times w}}$ として求める。Fは $F_{266}^{12}(0.05)=3.88$, $V_e=0.985$, ne は有効反復数で、

$$\frac{\text{全実験数}}{\text{分散分析で有意な要因の自由度の合計}} \\ \dots\dots(\text{田口の公式})$$

で求める。いまの場合、各組毎に

$$ne = \frac{40}{1(\text{CFの自由度})+1(\text{Aの自由度})} \\ = \frac{40}{2} = 20$$

あるいは全体について、

$$ne = \frac{280}{7+7} = \frac{280}{14} = 20$$

Wは各組毎の重みである。

ただし、出現率 $P=0$ または 1 のときは、信頼限界

$$\pm\sqrt{F \times \frac{1}{ne} \times V_e \times \frac{1}{2 \times ne} \left(1 - \frac{1}{2 \times ne}\right)}$$

を用いる²⁾。

以上に示した手順で、A₁, A₂ の各組について平均値と信頼限界を算出すると、表4のごとき結果となる(100倍してパーセントにしてある。)

例題2の累積法による解析。表2について、前例と同じ計算手順を行い、表5のごとき結果を得る。

Table 5 Analysis of variance by accumulation method. Example 2.

Factor	df	ss	ms	F
B	7	11.0	1.57	1.55
e	266	268.9	1.01	
T	273	280.0		

すなわち、累積法では、菌 B₁ と B₂ のいずれが抗生剤に対してより感性が高いか、実験を行った範囲全体については、有意差があるとはいえないということになる。この場合もむしろ、図2をみて一口では何ともいえないと感じた印象にマッチした結果といえる。しかるに、 χ^2 法では、逆の検定結果となっていた。組毎の平均値の推定および信頼限界についても、例題1の場合と同様にして求めることができる。

II. 精密累積法

以下に紹介する方法は、この種のデータの完全な解析法の1つであると思われる。精密累積法においては如何なる特性値も‘ある、なし’という2組の分類によって表現されるとみなす。すなわち、測定値の最小単位毎に1と0を対応させるのである。そうすると、個々の特性値はその種類を問わず、ある分布関数の推定にはかならない。例題のMICのデータの場合、8段階の濃度で菌の発育の有無を実験しているから、データは8個の1と0からなる数の分布として表現できる。この場合、倍数稀釈しているから、MICを対数変換して考えると、log2を最小単位幅とする等間隔の8点とみなしうる。

いまある菌株のMICが5(=25mcg/ml)であることを{1, 1, 1, 1, 1, 0, 0, 0}と表すことにしよう。このことは、各濃度において、菌が発育すれば1、発育が阻止されれば0という実験値を与えるというに等しい。そうするとデータ全体が左へ1つずつ平行移動して、濃度標示は0~Ⅶとでもなるが、変動の解析には何ら影響しない。

例題1の精密累積法による解析。表1のデータを表6のように書き表す。

表6において、横の計が株毎のMICであり、

従の計がその濃度での耐性菌数(耐性率)である。この場合の濃度, すなわち測定値の最小幅に対応する因子を, 一般に ω 次因子と呼ぶ。さて, 20株

Table 6 Data of example 1, expressed by 0, 1.

Strain	Drug concentration(ω)	1	2	3	4	5	6	7	8	Total
		1	2	3	4	5	6	7	8	
A ₁	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	3	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	4	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	5	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	6	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	7	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	8	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	9	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	10	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	11	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	12	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	13	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	14	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	15	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	16	1	1	1	1	0	0	0	0	4
	17	1	1	1	1	1	0	0	0	5
	18	1	1	1	1	1	0	0	0	5
	19	1	1	1	1	1	0	0	0	5
	20	1	1	1	1	1	0	0	0	5
	Total	20	19	13	5	4	0	0	0	61
A ₂	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1
	2	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	3	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	4	1	1	0	0	0	0	0	0	2
	5	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	6	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	7	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	8	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	9	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	10	1	1	1	0	0	0	0	0	3
	11	1	1	1	1	0	0	0	0	4
	12	1	1	1	1	0	0	0	0	4
	13	1	1	1	1	1	0	0	0	5
	14	1	1	1	1	1	0	0	0	5
	15	1	1	1	1	1	1	0	0	6
	16	1	1	1	1	1	1	0	0	6
	17	1	1	1	1	1	1	0	0	6

18	1	1	1	1	1	1	1	0	7
19	1	1	1	1	1	1	1	1	8
20	1	1	1	1	1	1	1	1	8
Total	20	19	16	10	8	6	3	2	84
Grand total	40	38	29	15	12	6	3	2	145

の菌を A_1 に対して $R'_1, R'_2, \dots, R'_{20}$ とし, A_2 に対して $R''_1, R''_2, \dots, R''_{20}$ とする。そこで分散分析を以下のように行う。

$$CF = \frac{(\text{合計})^2}{320} = 65.70 \quad (df=1)$$

$$S_A = \frac{(61-84)^2}{320} = 1.65 \quad (df=1)$$

$$S_\omega = \frac{1}{40} (40^2 + 38^2 + \dots + 2^2) - CF$$

$$= \frac{1}{40} (4303) - 65.7$$

$$= 41.87 \quad (df=7)$$

$$S_{A \times \omega} = \frac{1}{40} \{ (20-20)^2 + (19-19)^2 + \dots$$

$$+ (0-2)^2 \} - S_A$$

$$= 0.825 \quad (df=7)$$

$$S_{R'} = \frac{1}{8} (1^2 + 2^2 + \dots + 5^2) - \frac{61^2}{160}$$

$$= \frac{1}{8} (213) - \frac{61^2}{160}$$

$$= 3.37 \quad (df=19)$$

$$S_{R''} = \frac{1}{8} (1^2 + 2^2 + \dots + 8^2) - \frac{84^2}{160}$$

$$= \frac{1}{8} (434) - \frac{84^2}{160}$$

$$= 10.15 \quad (df=19)$$

CF も含んだ全変動 S_T は,

$$S_T = 1^2 + 1^2 + \dots + 1^2 = 145$$

$$Se_1 = S_R = S_{R'} + S_{R''} = 13.52$$

(株間変動) (df=38)

$$Se_2 = S_T - (CF + S_A + Se_1 + S_\omega + S_{A \times \omega})$$

$$= 21.435 \quad (df=266)$$

A の効果については 1 次誤差で, ω の主効果, $\omega \times A$ など ω 関係因子は 2 次誤差で検定する。表 7 のように結果をまとめる。

以上により, A_1 と A_2 の間に有意の差のある

Table 7 Analysis of variance by precise accumulation method. Example 1.

Factor		df	ss	ms	F
Zero order factor	CF	1	65.7	65.7	**
First order factor	A	1	1.7	1.7	4.71*
First order error	$e_1 \begin{cases} R' \\ R'' \end{cases}$	19	3.37		
	$(e_1) (38)$	19	10.15		
			(13.5)	(0.35)	4.37**
Second order factor	ω	7	41.9	5.98	*
	$A \times \omega$	7	0.8	0.11	1.37
Second order error	e_2	266	21.4	0.08	
Total	T	320	145		

ことがいえる。

$A \times \omega$ は、 A_1 と A_2 とで分布の型が異なっているかどうかを検定しているのであって、この場合有意でない。「このことが、精密累積法で解析する利点である。従来のF検定では、 $A \times \omega$ に対して、ともに正規分布で分散が等しいという仮定を前提としているからである。」と田口は述べている¹⁾。

推定。CF, Aが1次誤差に対して有意、 e_1 と ω が2次誤差に対して有意であることに踏まえて、1~8の各濃度での耐性率を推定することになる。計算は以下のごとくして行う。

$A_i W_j$ ($i=1, 2, j=1, 2, \dots, 8$) に対する母平均の推定値 μ_{ij} は次式で与えられる。

$$\mu_{ij} = \frac{1}{1 + \Omega_{ij}}$$

ただし

$$\Omega_{ij} = \frac{\left(\frac{1}{A_i} - 1\right) \left(\frac{1}{\omega_j} - 1\right)}{\left(\frac{1}{m} - 1\right)}$$

ここに、

m = 全平均

$A_i = A_i$ の平均

$\omega_j = \omega_j$ の平均

例えば $A_1 \omega_1$ は、

$$m = \frac{145}{320} = 0.453$$

$$A_1 = \frac{61}{160} = 0.381$$

$$W_1 = \frac{40}{40} = 1$$

であるから

$$\Omega_{1,1} = \frac{\left(\frac{1}{0.381} - 1\right) \left(\frac{40}{40} - 1\right)}{\left(\frac{1}{0.453} - 1\right)} = 0$$

$$\mu_{1,1} = \frac{1}{1 + \Omega_{1,1}} = \frac{1}{1 + 0} = 1.00$$

となる。

同様の手順で、例えば $A_1 \omega_3$ については、 $\Omega_{1,3} = 0.510$ $\mu_{1,3} = 0.662$ と求まる。

信頼限界は、 $\mu = 1$ または 0 のときには、 ± 0 としておく。

0 と 1 以外のときは、

$$\mu_{ij} \text{ の上部信頼限界} = \frac{1}{1 + \Omega_{10}^{-\Delta}}$$

$$\mu_{ij} \text{ の下部信頼限界} = \frac{1}{1 + \Omega_{10}^{+\Delta}}$$

ここに、

$$\Delta = \frac{0.4343}{m(1-m)}$$

$$\sqrt{\frac{1}{(ne)_1} F_{\nu_1}^{-1}(0.05) \frac{Se_1}{\nu_1} + \frac{1}{(ne)_2} F_{\nu_2}^{-1}(0.05) \frac{Se_2}{\nu_2}}$$

この場合、

$$m = 0.453$$

$$(ne)_1 = \frac{\text{全実験数}}{e_1 \text{ に有意な要因の自由度の和}} = \frac{320}{1(CF) + 1(A)} = 160$$

$$(ne)_2 = \frac{320}{e_2 \text{ に有意な要因の自由度の和}} = \frac{320}{7(\omega)} = 45.714$$

$$F_{\nu_1}^{-1}(0.05) = F_{38}^{-1}(0.05) = 4.10$$

$$F_{\nu_2}^{-1}(0.05) = F_{273}^{-1}(0.05) = 3.88$$

$$(\nu_2 = 266 + 6 = 273)$$

$$Se_1 = 13.52$$

$$Se_2 = 0.82 + 21.43 = 24.25$$

であるから、

$$\Delta = \frac{0.4343}{0.453(1 - 0.453)} \sqrt{\frac{4.10 \times 13.52}{160 \times 38} + \frac{3.88 \times 24.25}{45.714 \times 273}} = 0.231$$

Table 8 Estimation of the distribution and confidence limit (A_1). Precise accumulation method. Example 1.

ω	1	2	3	4	5	6	7	8
Ω	0	0.071	0.510	2.242	3.139	7.624	16.594	25.563
μ	1	0.934	0.662	0.308	0.242	0.116	0.057	0.038
Upper limit	1	0.960	0.767	0.431	0.351	0.179	0.093	0.062
Lower limit	1	0.892	0.535	0.208	0.158	0.072	0.034	0.022

$A_1\omega_3$ について計算してみると、
信頼上限は、

$$= \frac{1}{1+\Omega 10^{-4}} = \frac{1}{1+0.510 \times 10^{-0.231}} = 0.767$$

同様に信頼下限は、
=0.535

すなわち、 $\mu_{1.3}$ の期待値は 66.2% で信頼限界が

$$53.5\% \leq \mu_{1.3} \leq 76.7\%$$

ということになる。

以上の手順で、1~8の各濃度について、 A_1 の推定を行ってみると、表8のようになる。

例題2の精密累積法による解析。上述した方法で、例題2を分析すると、表9に示す分散分析表が得られる。

Table 9 Analysis of variance by precise accumulation method. Example 2.

Factor		df	ss	ms	F
Zero order factor	CF	1	91.37	91.37	**
First order factor	B	1	0.15	0.15	
First order error	$e_1 \begin{cases} R' \\ R'' \end{cases}$	19	6.98		
		19	14.37		
	(e_1)	(38)	(21.35)	(0.56)	7**
Second order factor (ω)	ω	7	33	4.71	**
	$B \times \omega$	7	1.62	0.23	2.87**
Second order error (ω)	e_2	266	23.51	0.08	
Total	T	320	171		

すなわち、検定の結果は、Bの主効果はないが、 $B \times \omega$ が有意であり、抗生剤 α に対して菌 B_1 と菌 B_2 では、感性分布の型が異なることを示して

いる。計算は繁雑のようであるが、図2を見た印象に最もよく一致する結果が得られたことになる。この、分布型の違いを検出できることが、精密累積法の利点であった。推定についても、例題1と同じように行うことができる。

III. 考 按

以上、MICのデータの解析には、田口による累積法または精密累積法が適していることを、単純な例題に即して解説した。

このようなデータの解析には、多くの場合累積法で足りると考えられる。

しかし、MICのデータの場合、むしろ精密累積法の典型的な適応であると思われる。

本稿においては、臨床細菌学的に特定の内容を主張するものではないから、田口の方法がMICのデータの解析に適していることを一言指摘するだけで用は足りるのであるけれども、實際上、われわれが日常遭遇する問題について、臨床家の言葉で紹介しておくことも必要であろうと考えた次第である。

以上には、最も単純な形式の例題に即して累積法と精密累積法の紹介を行ったのであるが、現実の調査や実験は、もっと複雑でありまた複雑であるべきである。すなわち、多レベルの多要因について、データを取り、解析することになる。例えば、1種の抗生剤が開発され、MICのデータをとるにしても、実験は3種以上の抗生剤の比較として行われる。同時に、菌種も多種のものについても、細菌学的、臨床的（菌を得た病巣の種類、地方、時期 etc.）に、株が層別されるはずである。

そのような複雑な実験計画によって得られたデータの場合も、ここに紹介した方法で難なく解析できるのみならず、分散分析はむしろそのような解析を目的としている。その場合は、計算の量が増すだけで、本稿に示した手順の繰り返しである。なお、臨床研究におけるデータ解析で避けることのできない問題として、例数不揃いの対策があるが、この点については本稿では述べなかった（文献2）～4）を参照）。

MIC のデータに解析に、Mann-Whitney 法とか、Kruskal-Wallis 法など、いわゆる順位による検定を利用することもできる。これらの方法も、1 次誤差、2 次誤差を区別できないなどの点で、本稿に紹介した方法に劣るものである。

さらに、精密累積法は、順位で表されるデータの最良の解析法の 1 つなのである。

MIC のデータについて、順位のデータとして解析しようとするれば、例題では MIC の順位は 1 から 8 までであるから、順位を ω 因子とした精密累積法に帰着する。（この場合、40 個のデータに順位をつけることを一般に想定すると、順位が 1 から 40 までとなることもある。例題の場合は、同じ順位のデータがあり、1 から 8 までの順位に各データが属することになる。精密累積法で順位データを解析するときは、同じ順位のものがいくつあってもかまわない。）

累積法と精密累積法は、MIC のデータの解析だけでなく、臨床医学の分野で無限の応用を見出すものである。

最近、田口は、累積法の臨床データへの応用について、とくにいわゆる χ^2 法との比較をしながら、詳しい解説を行っている^{3), 4)}。

その論文の結語には「累積法は、産業界においては 20 年に近い実績をもっていて、その使用範囲

はますます拡大しているのである。

薬効実験にも広く応用され、研究者の経験や実感を通してその有効性が実証されることを期待する。」と述べられている。

本稿はいわば、著者らが日常の調査や研究においてもっていた「実感」を、MIC のデータを例として表現したものである。

臨床医学の世界で累積法が一般に使用されるようになるためには、なお検討すべき問題点が多くあるであろう。上に挙げたいわゆる χ^2 法や、Mann-Whitney 法、Kruskal-Wallis 法などの他、従来用いられている他の多くの手法について比較検討が必要であろう。また、累積度数を分散分析する場合のデータ間の相間性の問題、さらに時系列データ⁴⁾ のようにはじめから相関のあるデータが与えられている場合の解析法上の問題などに付き、系統的に論議がなされ、臨床家が日常使える形で解説されることが望まれる。

その場合、数理統計論上の吟味と同時に、手法の適用をめぐる諸問題が、実地に臨床データを取り扱っている研究者から数多く報告され、両々相俟って議論が進展させられるべきであろうと考える。

最後に、御校閥を賜った青山学院大学教授、田口玄一先生に厚く御礼申し上げます。

文 献

- 1) 田口玄一：実験計画法，第 1 版，丸善，東京，p. 314, p. 807, (1962)。
- 2) 田口玄一：統計解析（改訂新版），丸善，東京，p. 116, (1972)。
- 3) 田口玄一： χ^2 法の問題点と累積法の提案(1)——臨床実験のために——。最新医学，29：806—813 (1974)。
- 4) 田口玄一：同上(2)。最新医学，29：1000—1006 (1974)。