原著

漢方処方の薬効評価における 平均への回帰による影響

—赤池情報量規準 (AIC) による解析—

Effect of Regression toward the Mean in Evaluating the
Efficacy of Kampo Prescriptions

—Analysis with AIC—

矢船 明史

Akifumi YAFUNE

Summary In many clinical studies to evaluate the efficacy of Kampo prescriptions, subjects are selected because they have high or low values of the characteristics of interest, such as blood pressure or serum cholesterol, and the data obtained from the subjects before and after treatment are analyzed. In such analyses, we should take into account the possible changes in the observations due to regression toward the mean, otherwise the results of the analyses will be incorrect.

In this paper, we consider the effect of regression toward the mean in analyzing data and propose a method of analysis with Akaike Information Criterion (AIC) to avoid incorrect results.

Key words Regression toward the mean, Akaike Information Criterion, Evaluation of the efficacy of Kampo prescriptions

要旨 漢方処方の薬効評価を目的とした臨床研究においては、多くの場合、血圧や血清コレステロールなどの治療対象となる臨床検査データが高い症例あるいは低い症例を被験者として選び、これらの被験者から治療前と治療後に得られたデータを解析する。このような解析においては、平均への回帰 (regression toward the mean) の影響による検査値の変化を考慮にいれなければならない。さもなければ、誤った解析結果を導くことになる。

本論文では、データ解析における平均への回帰 (regression toward the mean) による影響について述べるとともに、誤った結果を避けるための方法として、赤池情報量規準 (AIC) を用いた解析方法を示す。

索引用語 平均への回帰, 赤池情報量規準, 漢方処方の薬効評価

緒 言

漢方処方の薬効評価を目的とした臨床研究においては、まず治療前に臨床検査を行い、血圧や血清コレステロール値などの治療対象となる検査データが基準値をはずれて高い症例あるいは低い症例を被験者として選び、選ばれた被験者に対してのみ治療を行い、治療後のデータを測定することが多い。そして治療を受けた被験者についてのみ、治療前と治療後の2時点で得られたデータを、対応のある t 検定 (paired t test) あるいは Wilcoxon 符号付き順位検定 (Wilcoxon signed rank test) により解析することがほとんどである。例えば、血清コレステロール値を例にとると、治療前に血清コレステロール値を測定し、検査データが基準値をはずれて高い症例のみを被験者として選び、ある漢方処方を投与する。投与後のある時点で再度血清コレステロール値を測定し、この値と治療前の値とを上述した統計手法により比較する方法が用いられる。

しかしこのような解析方法には、以下に示す問題点がある。

1) 健常人を含めて、血清コレステロール値の分布が全体としてほぼ正規分布 (normal distribution) に近い形をとるとすれば、選ばれた被験者に関するデータの分布はかなり歪んだものになる。これを図示したものが図1である。健常人を含めて、血清コレステロール値全体の分布が正規分布の確率密度関数 (Probability density function of normal distribution) により表されるとすれば、値 v を越える症例のみを被験者として選んだ場合、図中に太い矢印で示した部分が被験者に対応する部分となる。この図からも、被験者のデータの分布がかなり歪んでいる可能性が強いことがわかる。

2) 対象となる検査データが基準値の範囲をはずれた症例のみを選び、しかも治療前と治療後の2時点のみで得られたデータを比較すると、実際には治療効果が全くない場合でも、平均への回帰 (regression toward the mean) の影響により、治療効果があるような誤った解析結果を導き出す

図1 The distribution of the data of subjects

危険性がある。

過去の報告 (例えば文献¹⁾) を参考にすると、血清コレステロール値の分布としては対数正規分布のほうが適当かもしれないが、たとえ対数正規分布であると仮定しても、全く同じ問題点が生じる。

以上のような問題点は、既にいくつかの論文^{2)~6)}で指摘されているにもかかわらず、漢方処方の薬効評価を目的とした臨床研究においては、これらの問題点が考慮されていないために、誤った解析結果を報告していると考えられるものも少なくない。このような誤った報告は、漢方処方が正当な評価を受けていく上で大きな障害となることが予想される。

本論文では、simulationにより得られた血清コレステロール値のデータを実例として、薬効評価における平均への回帰 (regression toward the mean) による影響について略述し、誤った解析結果を避けるための方法として、赤池情報量規準 (AIC) による解析方法を示す。

既に述べたように、血清コレステロール値の分布としては対数正規分布が適当かもしれないが、たとえ対数正規分布であると仮定しても、理論の展開は全く同様であるため、本論文では正規分布を仮定する。なおこの点については、考察の所で詳述する。

表1 血清コレステロール値 (simulation データ)

No.	治療前	治療後	No.	治療前	治療後
1	259	251	22	260	244
2	269	283	23	264	265
3	252	244	24	251	222
4	254	251	25	253	250
5	270	244	26	261	237
6	256	247	27	273	258
7	251	266	28	252	223
8	268	271	29	254	244
9	258	242	30	260	248
10	267	248	31	252	257
11	253	255	32	256	260
12	261	249	33	258	247
13	266	224	34	258	260
14	254	274	35	292	293
15	252	255	36	256	231
16	255	246	37	262	239
17	254	227	38	261	270
18	251	252	39	258	256
19	270	260	40	253	256
20	259	218	41	258	263
21	269	266	42	267	242
			平均値	259.7	250.9
			標準偏差	8.1	16.0

平均への回帰による影響

血清コレステロール値がある値 v を越えている症例を被験者として選び、選ばれた被験者にある漢方処方投与した後に再度検査を行い、治療効果の有無を判定するという治験を想定する。

被験者 i から治療前と治療後の2時点で得られたデータを、それぞれ x_i, y_i で表す。 x_i と y_i は同一の被験者 i から得られたデータであることから、データ (x_i, y_i) が2次元正規分布

$$N\left(\begin{pmatrix} \mu_x \\ \mu_y \end{pmatrix}, \begin{pmatrix} \sigma_x^2 & \rho\sigma_x\sigma_y \\ \rho\sigma_x\sigma_y & \sigma_y^2 \end{pmatrix}\right) \quad (1)$$

の $x_i > v$ を満たす部分から得られたデータであると仮定する。

漢方処方による治療効果が全くない、すなわち

$$\mu_x = \mu_y = \mu, \quad \sigma_x = \sigma_y = \sigma$$

の場合を考える。このとき、治療前の値 x_i が値 v

を越えるという条件のもとでの x_i の期待値は

$$E[x_i | x_i > v] = \mu + \theta\sigma \quad (2)$$

であり、治療後の値 y_i の期待値は

$$E[y_i | x_i > v] = \mu + \theta\rho\sigma \quad (3)$$

である。上式中の定数 θ は

$$\theta = \frac{\phi((v-\mu)/\sigma)}{1 - \Phi((v-\mu)/\sigma)} \quad (4)$$

で定義され、 $\phi(z)$ と $\Phi(z)$ は

$$\phi(z) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \exp\left\{-\frac{z^2}{2}\right\}, \quad \Phi(z) = \int_{-\infty}^z \phi(u) du$$

すなわち、平均値0、分散1の正規分布の確率密度関数と分布関数をそれぞれ表す。

(2)と(3)より、 x_i と y_i の期待値の差 d は

$$d = \theta\sigma(1-\rho) \quad (5)$$

となる。 $\sigma > 0$ であり、(4)より $\theta > 0$ 、また $-1 \leq \rho \leq 1$ であるが $\rho = 1$ となることは実際にはありえないことから、

$$d = E[x_i | x_i > v] - E[y_i | x_i > v] > 0$$

となる。

したがって、漢方処方による治療効果が全くないにもかかわらず、血清コレステロール値がある値 v を越える症例のみを被験者として選び出すと、治療後にはコレステロールの値が下がり、あたかも治療効果があるかのように見えることになる。これが平均への回帰 (regression toward the mean) による影響である。

この影響を、simulation データを用いて実際に示す。Greender らの論文²⁾を参考に、(1)において

$$\mu_x = \mu_y = 221, \quad \sigma_x^2 = \sigma_y^2 = 412, \quad \rho = 0.75$$

と設定した上で、血清コレステロール値の simulation データを600例作り、その中から治療前の値が250を越えるデータのみを選び出した。その結果、表1に示す42例のデータが選ばれた。

対応のある t 検定と Wilcoxon 符号付き順位検定により表1のデータを解析すると、対応のある t 検定では t 値が3.913(自由度41)、Wilcoxon 符号付き順位検定では Z 値が3.259となり、いずれの検定結果も有意水準1%で有意差が認められる。これが実際の治療効果によるものではなく、平均への回帰 (regression toward the mean)

表2 モデル

モデル番号	μ_x, μ_y	σ_x, σ_y	自由パラメータ数
1	$\mu_x = \mu_y$	$\sigma_x = \sigma_y$	3
2	$\mu_x \neq \mu_y$	$\sigma_x = \sigma_y$	4
3	$\mu_x = \mu_y$	$\sigma_x \neq \sigma_y$	4
4	$\mu_x \neq \mu_y$	$\sigma_x \neq \sigma_y$	5

の影響によるものであることは既に述べた。

以上のように、漢方処方による治療効果が全くない場合でも、データのとり方によっては、あたかも治療効果があるような誤った結果を導き出す危険性があり、データを解析する際には十分注意する必要がある。

臨床検査データの値がある値を越えた症例のみを被験者として選り出した場合、この点を考慮した検定方法を用いて、得られたデータを解析する方法が既に報告されている^{2)~6)}。本論文では、検定ではなく、赤池情報量規準 (AIC) によるモデル選択の立場からの解析方法を次節で示す。

赤池情報量規準による解析

治療前の血清コレステロール値が値 v を越えている症例が全部で n 人選り出され、この n 人の被験者についてのみ、治療後に再度血清コレステロール値が測定されたとする。被験者 i の治療前および治療後のデータを、それぞれ x_i, y_i で表し、データ (x_i, y_i) が、(1)に示す2次元正規分布の $x_i > v$ を満たす部分から得られたデータであるというモデルを仮定する。治療前の値 x_i が v を越えるという条件のもとで、このモデルの対数尤度は

$$\begin{aligned} & \log C - n \log(2\pi\sigma_x\sigma_y\sqrt{1-\rho^2}) \\ & - \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{(x_i - \mu_x)^2}{\sigma_x^2} + \frac{(y_i - \mu_y)^2}{\sigma_y^2} \right. \\ & \left. - \frac{2\rho(x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)}{\sigma_x\sigma_y} \right\} / 2(1-\rho^2) \quad (6) \end{aligned}$$

となる。上式中の定数 C は、平均値 0、分散 1 の正規分布の分布関数 $\Phi(z)$ を用いて

$$C = \left(\frac{1}{1 - \Phi(z)} \right)^n, \quad z = \frac{v - \mu_x}{\sigma_x} \quad (7)$$

で定義される。

赤池情報量規準 (AIC) によるモデル選択の立

表3 表1のデータに対する各モデルの最大対数尤度と AIC

モデル番号	最大対数尤度	AIC
1	-308.1	622.1
2	-308.0	624.0
3	-307.9	623.9
4	-307.8	625.6

表4 表1のデータに対するモデル1のパラメータの推定値

	推定値	95%信頼区間	真の値
μ_x	223.85	216.01~231.99	221
μ_y	223.85	216.01~231.99	221
σ_x	20.79	18.92~22.84	20.30
σ_y	20.79	18.92~22.84	20.30
ρ	0.74	0.68~0.79	0.75

場から、表1のデータに基づき、漢方処方の治療効果があるか否かを解析するためには、 $\mu_x, \mu_y, \sigma_x, \sigma_y$ について条件を加えた、表2に示す4個のモデルを AIC により比較すればよい。AIC は、客観的なモデル選択基準として、赤池により導入された基準であり^{7)~9)}、

$(-2) \times (\text{モデルの最大対数尤度}) + 2 \times q$ で定義される。ただし、 q はモデルに含まれる自由パラメータ数である。この AIC の値が小さいモデル程、より適切なモデルであることを意味する。

各モデルの最大対数尤度は、数値的最適化を用いて対数尤度(6)を最大化することにより求める。数値的最適化には Davidon 法¹⁰⁾¹¹⁾を用いる。

結 果

表1のデータに対する各モデルの最大対数尤度および AIC の値を、表3に示す。AIC の値から、治療前と治療後では平均値および分散とも同一であり、治療効果がないとする正しいモデル1が最適なモデルとなる。モデル1により推定されたパラメータの値を表4に示す。パラメータの推定値は表の中に示した真の値に十分近い値を示しており、得られた結果が妥当なものであることが

表5 治療効果がある場合のデータに対する各モデルの最大対数尤度と AIC

モデル番号	最大対数尤度	AIC
1	-316.4	638.7
2	-308.0	624.0
3	-308.8	625.5
4	-307.8	625.6

表6 治療効果がある場合のデータに対するモデル2のパラメータの推定値

	推定値	95%信頼区間	真の値
μ_x	221.49	205.05~239.23	221
μ_y	172.74	156.45~190.73	171
σ_x	21.02	17.46~25.31	20.30
σ_y	21.02	17.46~25.31	20.40
ρ	0.74	0.59~0.84	0.75

示唆される。

なお、数値的最適化の初期値は、全てのモデルにおいて

$$\mu_x = \mu_y = 200, \sigma_x = \sigma_y = 20, \rho = 0.5$$

と設定した。

対応のある t 検定と Wilcoxon 符号付き順位検定により表1のデータを解析すると、有意水準1%で有意差が認められるという誤った結果が得られたが、AICによる解析では治療前と治療後では平均値および分散に差が認められないという正しい結果が得られた。

次に、実際に治療効果がある場合を考えてみる。Greiderらの論文²⁾を参考に、治療により血清コレステロール値が50下がる場合のsimulationデータを、(1)において

$$\mu_x = 221, \mu_y = 171, \sigma_x^2 = \sigma_y^2 = 412, \rho = 0.75$$

と設定することにより600例作成し、その中から治療前の値が250を越えるデータのみを選び出した。simulationによるデータ作成においては、表1の場合と同一の乱数を用いたため、得られたデータは、表1に示したデータの治療後の値から50を引いたものになる。

このデータに対して、表2に示した4個のモデ

ルをあてはめた結果を表5に示す。AICの値から、治療前と治療後では平均値のみが異なるとする正しいモデル2が最適なモデルとなる。モデル2により推定されたパラメータの値を表6に示す。パラメータの推定値は表の中に示した真の値に十分近い値を示しており、得られた結果が妥当なものであることが示唆される。また、推定された μ_x と μ_y の95%信頼区間は全く重ならず異なっており、 μ_x と μ_y の推定値には有意な差があることがわかる。

考 察

本論文では、血清コレステロール値のsimulationデータを用いて、治療前の値がある値を越える症例のみを被験者として選び出した場合に、平均への回帰(regression toward the mean)の影響により誤った解析結果を導く危険性があることを指摘し、この危険性を避ける方法として赤池情報量規準(AIC)による解析方法を示した。表3の結果から、今回示した方法により、平均への回帰(regression toward the mean)の影響がある場合にも正しい結果が得られていることがわかる。また、表5の結果から、実際に治療効果がある場合にも、やはり正しい結果が得られていることがわかる。

ここで誤解を避けるために述べておくが、薬効評価を目的とした臨床研究では、背景因子を揃えたコントロール群と比較することが最適な方法であり、本論文で示した方法を用いればコントロール群は必要ないと主張するつもりは全くない。しかしながら、実際の臨床においては、今回の例のように、最適な方法がとられていないデータが得られている場合も少なくない。そのようなデータを、方法が最適ではないという理由だけで捨ててしまうのではなく、得られる範囲の情報を正しく引き出し、活用する方が、より有意義であると考ええる。今回示した方法は、最適な方法がとられていないデータを正しく解析するための1つの有効な手段である。

既に述べたように、過去の報告(例えば文献1)によれば、血清コレステロール値の分布としては

対数正規分布の方が適当かもしれない。また他の臨床データでは、さらに異なった分布をしている可能性も示唆されている¹⁾。そのような場合には、適当な変換^{1) 2)}によりデータの分布を正規分布に出来るだけ近づけた上で、今回示した方法を適用することが可能である。ただし出来れば、用いる変換は何らかの科学的な意味づけができるものであることが望ましい¹³⁾。

今回例として用いたデータに類するタイプのデータとして、Cohen の論文¹⁴⁾を参考にすると、次のものが考えられる。

Singly truncated samples: 治療前の検査値 x_i がある値 v を越える症例のみが被験者として選ばれ、この基準を満たさない症例のデータは全く記録されない。治療後の検査は、選ばれた被験者についてのみ行われる。

Singly censored samples: 治療前の検査値 x_i がある値 v を越える症例のみが被験者として選ばれ、この基準を満たさない症例については、その症例数のみが記録され、データは記録されない。治療後の検査は、選ばれた被験者についてのみ行われる。

Selected samples: 治療前の検査値 x_i がある値 v を越える症例のみが被験者として選ばれるが、この基準を満たさない症例についてもデータが記録される。治療後の検査は、選ばれた被験者についてのみ行われる。

Selected samples において、治療前の値が基準を満たさない症例について、その症例数のみを記録した場合には **Singly censored samples** となり、さらにこの症例数も記録しなければ **Singly truncated samples**、すなわち今回例として取り上げたタイプのデータになる。従って、**Singly truncated samples** は **Selected samples** においてデータの記録が不完全な場合に相当し、実際には **Selected samples** と同じデータが得られているはずである。もしも全ての症例について治療前の検査値がわかっていれば、データをプロットすることにより、選ばれた被験者の治療前の検査値の分布がどの程度歪んでいるのか、ある程度予想がつくはずである。

表7 表1のデータに対するモデル2のパラメータの推定値 (μ_x と μ_y のみ)

	推定値	95%信頼区間	真の値
μ_x	221.46	205.00~239.23	221
μ_y	222.71	206.18~240.57	221

Singly truncated samples 以外のタイプのデータが得られた場合でも、今回示した方法の適用は可能である。治療前の値が基準を満たさなかった症例数を m 、そのデータを x'_j ($j=1, 2, \dots, m$) とすれば、(7)で定義される定数 C を、**Singly censored samples** では

$$C = (\Phi(z))^m, \quad z = \frac{v - \mu_x}{\sigma_x},$$

Selected samples では

$$C = \left(\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_x} \right)^m \exp \left[-\frac{\sum_{j=1}^m (x'_j - \mu_x)^2}{2\sigma_x^2} \right]$$

で置き換えればよい。

本論文で示した赤池情報量基準 (AIC) による解析方法の特徴の1つは、対象となるデータに合わせて、柔軟に、様々なモデルを用いた解析が可能なる点にある。臨床データが数多くの要因により影響を受けることを考えると、この柔軟性は臨床データ解析における大きな利点である。臨床における実例としては、文献^{15)~18)}を参照されたい。

また、モデルのパラメータの推定誤差に関する評価が、AIC の値自体に含まれていることも特徴の1つである^{8) 9)}。この点を実際の数値で示すことにする。

表1に示した治療効果が全くない場合の **simulation** データに対して、治療前と治療後では平均値のみが異なるとするモデル2をあてはめ、推定された平均値の値を表7に示す。 μ_x と μ_y の推定値には若干の差があるが、その95%信頼区間はほぼ重なっており μ_x と μ_y に有意に差があるとは言えないため、表3に示した AIC の値はモデル1のほうが小さくなっている。一方、表6に示したように、 μ_x と μ_y の95%信頼区間が全く重ならず、有意に差がある場合には、表5に示した AIC

の値はモデル2のほうが小さくなっている。この結果から、赤池情報量規準(AIC)によるモデル選択においては、パラメータの推定誤差を含めたモデルの評価がされていることがわかる。

本論文では、血清コレステロール値の simulation データを用いて、赤池情報量規準(AIC)による Singly truncated samples の解析方法を示した。しかし、被験者を選択する基準の値 η が、極端にデータ分布の端によっている場合には、今回示した方法を用いても正しい解析が出来ない可能性があり、注意が必要である。

臨床検査項目によっては、データがある値未満の症例を被験者として選び出すこともあるが、その場合にも本論文で指摘した点が問題となり、やはり誤った解析結果を導く危険性がある。

平均への回帰 (regression toward the mean) による影響を避ける手段としては、既に述べたように、コントロール群を設定することが最適である。また、Ederer は論文⁶⁾の中で、治療前と治療後に各1点ずつではなく、複数回のデータをとるべきであると述べている。

臨床研究における適切なデータ解析の重要性は、今までも繰り返し強調されていることであり(例えば文献^{19),20)}、漢方の分野においてもその重要性は変わらない。今回例として取り上げた Singly truncated samples は、漢方処方の薬効評価を目的とした臨床研究の中で、しばしば解析対象となるタイプのデータであるが、その解析において、本論文で指摘した問題点に対する十分な配慮がなされていないために、誤った結果が報告されている場合も少なくない。今後、漢方処方が正当な評価を受けていくためには、このような問題点を考慮した上で、慎重なデータの解析が不可欠であると考ええる。

総括

1. 漢方処方の薬効評価を目的とした臨床研究においては、データのとり方によって、平均への回帰 (regression toward the mean) の影響により誤った解析結果を導く危険性があることを指摘した。

2. この危険性を避けるための手段として、赤池情報量規準(AIC)を用いた解析方法を示した。

3. 漢方処方が正当な試価を受けていくためには、データのとり方を考慮した慎重なデータ解析が不可欠である。

謝辞 本研究は統計数理研究所共同研究(4-共研-26)に基づいて実施されたものであり、データ解析に際して御指導・御鞭撻を賜った、統計数理研究所石黒真木夫助教授に感謝致します。

また、貴重なコメントをいただいた査読者ならびに編集委員の方々に感謝致します。

文献

- 1) 丹後俊郎: 臨床検査データの正常範囲の推定について, 医療情報学, 6(2), p.121-132, 1986
- 2) Grender, J. M., et al.: Regression toward the mean in 2x2 crossover designs with baseline measurements, Statistics in Medicine, 11, p.727-741, 1992
- 3) Johnson, W. D., al.: Effect of regression to the mean in the presence of within-subject variability, Statistics in Medicine, 10, p.1295-1302, 1991
- 4) Senn, S.J., et al.: Estimating treatment effects in clinical trials subject to regression to the mean, Biometrics, 41, p.555-560, 1985
- 5) James, K. E.: Regression toward the mean in uncontrolled clinical studies, Biometrics, 29, p.121-130, 1973
- 6) Ederer, F.: Serum cholesterol changes: effects of diet and regression toward the mean, Journal of Chronic Diseases, 25, p.277-289, 1972
- 7) Akaike, H.: Information theory and an extension of the maximum likelihood principle, 2nd Inter. Symp. on Information Theory (Petrov, B. N. and Csaki, F. eds.), Akademiai Kiado, Budapest, p.267-281, 1973 (Reproduced in Breakthroughs in Statistics, Volume 1, S. Kotz and N. L. Johnson, eds., Springer Verlag, New York, 1992)
- 8) Sakamoto, Y., et al.: Akaike Information Criterion Statistics, D. Reidel, Dordrecht, Holland, p.37-85, 1986
- 9) 坂元慶行, 他: 情報量統計学, 共立出版, p.27-64, 1983
- 10) Davidon, W. C.: Variance Algorithm for Min-

- imization, Computer Journal, 10, p.406-410, 1968
- 11) Ishiguro, M., et al.: DALL: Davidon's Algorithm for Log Likelihood Maximization-A FORTRAN subroutine for statistical model builders-, Computer Science Monographs, No. 25, The Institute of Statistical Mathematics, Tokyo, 1989
- 12) 矢船明史: 臨床検査データの正規性, 日本東洋医学雑誌, 40(4), p.21-27, 1990
- 13) 広津千尋: 臨床試験データの統計解析, 廣川書店, p.5-12, p.155, 1992
- 14) Cohen, A. C.: Restriction and selection in samples from bivariate normal distributions, Journal of the American Statistical Association, 50, p.884-893, 1955
- 15) Yafune, A., et al.: A model for time series data of human blood pressure in clinical phase-one study, Bulletin of the Biometric Society of Japan, 11, p.9-27, 1990
- 16) Yafune, A., et al.: Comparison of pharmacokinetics by Akaike Information Criterion, Bulletin of the Biometric Society of Japan, 12, p.5-13, 1991
- 17) Yafune, A., et al.: Application of multidimensional normal distribution model to clinical repeated measures, Bulletin of the Biometric Society of Japan, 12, p.15-33, 1991
- 18) Yafune, A., et al.: An exact application of maximum likelihood method to pharmacokinetic analysis, JAPANESE JOURNAL OF BIOMETRICS, 13, p.5-14, 1992
- 19) Altman, D. G.: Statistics in medical journals, Statistics in medicine, 1, p.59-71, 1982
- 20) 津谷喜一郎, 他: 個人の自然変動域と薬効評価, 医学のあゆみ, 129(2), p.112-116, 1984
(1992年7月31日受付)