

---

---

# 日本計量生物学会

## ニュース・レター No.54

---

---

1996年1月

### 目次

巻頭言  
1996年合同年次大会のお知らせ  
Biometricsの要約  
関連学会等のお知らせ  
日本学術会議関係報告  
1995年度第4回理事会議事録  
会計理事からのお知らせ  
事務局からのお知らせ  
その他

楠 正 (東大薬剤疫学)

日本で薬剤疫学 (pharmacoepidemiology) の研究会が発足し、昨年末 (1995年12月2日) に国立公衆衛生院で開催された第1回の研究発表会には363名が参加した。Pharcoepidemiology には、薬理疫学、薬疫学の訳もあるが、最近では薬剤疫学が通称となっている。薬剤疫学の国際学会が組織されたのは1989年であり、国際的にも新しい。

医薬品はそれぞれ有効な「くすり」であっても、副作用の「リスク」を伴うので、世界の各国はシステマティックに医薬品の安全性を監視する仕組みを持っている。その仕組みは、1961年のサリドマイド事件を教訓として作られた。それより以前の1950年代には、クロラムフェニコールによる血液疾患の発生が問題となり、米国の全土および特定の地域において、地理的、経年的発生状況を調べたり、薬を使用した集団、および未使用の集団におけるリスクを推定する疫学研究が行われた。このような有害事象は希少かつ重篤・重大であり、市販後医薬品の使用実態調査の中でこれを検出し、より適切な使用に結びつけるために行われた記述疫学、および分析疫学的研究が薬剤疫学の原点である。

市販前の臨床試験で希少有害事象を検出することは困難であるが、有効性の評価にも不十分な点が残るなら、市販後の課題となる。

市販前臨床試験で評価する薬理効果、および症状の改善効果を治療の中間結果とすると、市販後は治療の最終結果に関する研究 (outcomes research) が中心となり、生活の質 (QOL: quality of life) や、生存時間の評価を必要とする。最近の薬剤疫学は、さらに経済性を評価して医薬品使用の適正化目標とする形に発展しつつあり、使用実態調査、有効性と安全性に関する医薬品情報の伝達、医師患者関係、処方行動の改善などに関する研究を含む。

臨床比較試験では、無作為化によって比較する群を構成し、内的妥当性を重視するのに対して、観察的に行う薬剤疫学研究では、地域・住民といった人間集団の中で、医薬品の使用実態を偏りなくとらえるような研究対象の設定が望ましく、外的妥当性を重視する。薬剤疫学では、内的妥当性と外的妥当性の両立、もしくは調和が理想であり、今後の課題と考えられる。また、市販前にはあまり用いられていないQOLなどのソフトな指標や、新たな疾患の発生、死亡などのハードな指標を用いる点は市販後研究の特徴である。薬剤疫学は発展途上にあり、実地の経験を蓄積しつつ方法論として確立していくためには、この分野に関心を持たれる生物統計学者の参画を期待したい。

\*\*\*\*\*  
薬剤疫学と計量生物学  
\*\*\*\*\*

## 1996年応用統計学会・日本計量生物 学会合同年次大会のお知らせ

1. 日 時：1996年4月25日（木）、26日（金）
2. 場 所：慶応義塾大学医学部北里講堂
3. 参加費：会員2500円、学生1500円、  
非会員3500円

### 4. 特別セッション

テーマ：植物の成長と繁殖の予測のための数理  
モデル

オーガナイザー：鶴飼保雄 東京大学農学部

小林和彦 農業環境技術研究所

量-効果関係はなぜ振れる：オゾンが作物  
収量に及ぼす影響

竹澤邦夫 北陸農業試験場

植物の成長のノンパラメトリック回帰によ  
る予測

酒井総樹 東北大学理学部

野生植物における最適成長の理論的解析

### 5. 特別講演

吉村 功 東京理科大学

医薬品開発に関連するデータの解析におけ  
るいくつかの注意点

山田作太郎 東京水産大学

水産資源解析における統計的諸問題

### 6. 一般講演

- i) 申し込み方法：官製ハガキに氏名、連絡先  
(所属、住所、電話番号)、演題名を記入して、  
〒106 港区南麻布4-6-7

統計数理研究所 駒澤研究室内

プログラム編成作業委員会

まで、お申し込みください。なお、発表者の  
少なくとも1名は日本計量生物学会または  
応用統計学会の会員である必要があります。

- ii) 申し込みメ切：1996年2月23日（金）

iii) 抄録集用原稿について

提出メ切：1996年3月22日（金）

講演を申し込まれた方には、折り返し予稿作  
成要項をお送りいたします。

プログラム編成作業委員会 上坂浩之、岩崎 学

## Biometricsの要約 (Vol. 51, No. 2)

“Inference for the association between  
coefficients in a multivariate growth curve  
model (pp. 413-424)”

D. Zucker et al.

「多変量成長モデルの係数間の関係に対する推測」

この論文は、Blomqvist (1977) が行った線形  
成長モデル中の個体個々の特有な傾きと切片の関  
係に対する推測の結果の一般化である。論文では、  
各反応変数が線形の成長モデルに従うと仮定され、  
反応変数が一つまたはそれ以上から成り、各  
測定が同時刻に行われていない縦断的データを取  
り扱っている。ここで考えられている問題は、一  
つの成長モデルの係数と他の係数間の関係に関す  
る推測であり、例えば、任意に選んだ反応変数の  
傾きと切片とか、二つの異なる反応変数に対する  
二つの傾きといったものである。ただし、反応変  
数中の残りの係数は調整されている。

推測方法としてはモーメント法および最尤法に  
基づいた手法が述べられ、これらの手法に対する  
漸近的な結果が示されている。また、多項式成長  
モデルと基準となる共変量を認めるための方法論  
の拡張が概説されている。その方法は、肺疾患で  
の臨床試験からの実際例で示されている。

金藤浩司 (統計数理研究所)

“EM Mixed Model Analysis of Data From  
Informatively Censored Normal Distributions  
(pp. 425-436)”

F.B. Smith and R.W. Helms

「正規分布に従うデータにinformativeな打ち切り  
があった場合のEM混合効果モデルによる解析」

慢性狭心症患者に対する抗狭心症薬の短期的な  
効果を評価するプラセボ対照、二重盲検、用量設  
定クロスオーバー研究からのデータで、相関を持  
つ正規分布に従う生存時間データに対し、EM  
algorithmを用いて最尤推定を行う。打ち切りは  
informativeで、nonterminal (訳注：同一個人に  
複数の生存時間を許容するので、一度観察されな  
くとも再び観察されることがあるというこ

と)であり、死亡や脱落のためではない。以前に提案された方法と異なり、本論文の方法は数学的にも計算上も取り扱いやすく、高次の積分計算や大きな行列の逆行列を求める必要はない。

訳者注：固定効果と変量効果を与えた下では個人の反応が独立であるとすることによってE-stepで期待値を求める手間を省いている。また、生存時間と打ち切りまでの時間を同時にモデル化し、両方の時間に対するモデルの誤差が独立な場合に「打ち切りがnoninformativeである」と定義している。このモデルの下で、現実のデータに似せた形でデータを発生させ、1) informative censoringの場合、2) noninformative censoringの場合、3) 打ち切りデータを除いた場合、4) 打ち切りのある対象者のデータはすべて除いた場合の4通りについて固定効果の点推定値とその信頼区間を求めて比較している。いろいろな条件の下で提案した推定法の性質を調べているわけではない。

山本精一郎 (東京大学疫学・生物統計学)

“Estimation of the Pest Prevention Ability of the Import Plant Quarantine in Japan (pp. 482-490)”

K. Yamamura and T. Sugimoto

「日本の輸入植物検疫における病害虫侵入阻止率の推定」

わが国の輸入植物検疫では、それぞれの荷口からサンプルが抽出され、サンプル中に不良な植物が一つ以上含まれていればその荷口は不合格とされ燻蒸などにより処理されている。本論文では、この輸入植物検疫の効果を評価する基準として、輸出元での平均不良植物率と検疫後の国内での平均不良植物率を推定して比較するという基準が提案されている。いくつかのサンプリング法の効果が、この基準により比較されている。例として1990年のキウイフルーツ輸入検疫データがとり上げられ、輸出元と国内での平均不良植物率の最尤推定値がそれぞれ0.00372, 0.000375であることから、キウイフルーツの場合に植物検疫は不良植物率を約1/10に減らす効果を持っていたと推定されている。

山村光司 (農業環境技術研究所)

“A Full Likelihood Procedure for Analysing Exchangeable Binary Data (pp. 512-523)”

E.O. George and D. Bowman

「交換可能二値データの分析に関する全尤度法」

この論文では交換可能性の仮定のもとに相関をもつ二値反応に関するパラメトリックな分布の表現を求め、最尤法にもとづく分析法の提案を行っている。

交換可能性の仮定のもとで、二値反応の同時生起確率をパラメータとしてとらえることによって、相関を持つ場合のn個の二値確率変数の同時分布の一般的な表現が可能になり、その和の分布の表現を得ることができる。二項分布やベータ二項分布はこのような分布の特別な場合と考えることが可能である。

ここでは、このようにして得られた分布の表現やモーメントや高次相関に関する表現を求め、共変量効果を評価するためのモデル構成について議論し、さらに最尤推定値を求めるための手続きを紹介している。

具体的なデータ解析例としては、マウスに関する2,4,5-トリクロロフェノキシ酢酸を用いた催奇形性試験データについて提案した分析法を適用し、その結果とベータ二項分布を用いた分析および一般化推定方程式にもとづく分析の結果との比較を行っている。

越智義道 (大分大学工学部)

“Applying Cox Regression to Competing Risks (pp. 524-532)”

M. Lunn and D. McNeil

「競合リスクとCox回帰」

生存時間解析において、競合リスクモデルのパラメータを同時推定する2つの方法を紹介する。両方法とも、データ重複法 (data duplication method: 解析の対象とする故障タイプの数のデータを各個人に対して重複して作成し、パラメータ推定等を行う方法) を用いてCoxの比例ハザード回帰モデルを当てはめる。1つの方法は故障タイプを共変量と扱い、もう1つの方法はそれを層別因子と扱う。これらの方法はリスクの独立性を仮定し、異なる故障タイプ数にかかわらず利用で

きる。このデータを統合するアプローチの利点は、多くのパラメータを推定することなく、既存のソフトウェアで実行できることである。この手法をスタンフォード心臓移植データ及び前立腺がんデータに適用する。

手良向 聡 (三共医療情報部)

“Truncated Logistic Regression (pp. 533-541)”

T.J. O' Neill and S.C. Barry

「切断二値データのロジスティック回帰」

切断された二値データは、各個人が二値の結果を持つクラスターにおいて、一人以上の事象の生起が起こった場合のみクラスターが観測されるという状況下で起こる。本論文では、クラスターは自動車事故であり、二値の結果は死亡である（死亡が全く起こらなかった自動車事故は記録されない）。この切断された二値データに適用可能な2つの回帰手法を比較する。一つは、これまで切断された二値データの解析に用いられたきた条件付きロジスティック回帰であり、クラスターで観測された死亡数で条件付けられている。もう一つは、切断ロジスティック回帰であり、少なくとも一人の死亡が観測されたという事象で条件付けられている。切断ロジスティック回帰は、クラスターサイズが2より大きい場合、条件付きロジスティック回帰に比べ計算が簡単で、効率が高い。この二つの回帰の大きな違いは、切断ロジスティック回帰ではクラスターレベルの共変量（事故が起きたときのスピード、事故の激しさ、など）が観測されている必要があること、その結果として個人レベルの共変量だけではなく、クラスターレベルの共変量効果も推定できることにある。

佐藤俊哉 (統計数理研究所)

“Mixed Model Analysis of DNA Sequence Evolution (pp. 552-561)”

Z. Yang and T. Wang

「DNA配列の進化の混合モデル」

分子進化で最も頻繁に観測される現象は、DNA配列の塩基置換である。分子系統樹の最尤推定においては、このプロセスを種々のマルコフ過程でモデル化し、推移確率行列を用いてDNA

配列のセットの尤度を書き下す。

ところで、配列は立体構造を持っている。単一配列内でも表面に位置する座位は内部のものよりも変化を受けやすく、また $\alpha$ ヘリックスや $\beta$ シート、ループなどの2次構造によっても置換速度は左右される、といった現象が見られる。

実際には一部の配列を除いて立体構造は知られていないことから、配列内の速度が座位の間でガンマ分布しているという混合モデルにより配列内の不均質性を表現する方式が、80年代後半から導入されてきた。Yangはこれを最尤法の枠組みに取り入れ、分布の離散近似により数値計算上の困難を克服し、プログラムを実用化した。

本論文ではその一環として、経験ベイズのアプローチで個々の座位の置換速度を推定する方式を提唱し、シミュレーションと猿の配列の解析例に基づいて予測精度の向上につながる因子を調べた。そして、配列が適度に進化的に隔たっているときに精度が高いこと、配列内の不均質性が高い程予測力は落ちること、さらに精度に最も影響を与える配列の数については、真値との相関を0.7以上に持っていくには、7本から8本の配列が必要なことを示した。

岸野洋久 (東大教養学部)

“Estimation Methods for the Joint Distribution of Repeated Binary Observations (pp. 562-557)”

S.R. Lipsitz et al.

「二値繰り返し観察データの同時分布に対する推定方法」

二値繰り返し観察データの同時分布は多項分布であり、最初にBahadur (1961) によって、そしてその後Cox (1972) によって提案された式を用いることによって表現できる。Bahadurの定式化では、成功の周辺確率はロジスティック連結関数、あるいはその他の適切な連結関数を用いていくつかの共変量と関連づけられる。周辺回帰モデルのパラメータのほかに、繰り返し測定のどれかに関する成功確率に関心があるかもしれない。例えば、大気汚染の健康への影響を調べた経時観察研究である6都市研究では、 $t$  ( $t=10,11,12$ ) 歳で子供が喘息を起こしている周辺確率とその3つの年齢のどこかで喘息を起こしている「和集合」確率の

両方に関心がある。この「和集合」確率は、周辺確率と二次およびより高次の相関の関数として表現できる繰り返し測定間の同時確率から特定される。Bahadurモデルのパラメータ推定のいくつかの方法について議論する。

松山 裕 (東大疫学・生物統計学)

“An Empirical Bayes Approach to Smoothing in Backcalculation of HIV infection Rates (pp. 579-588)”

J. Liao and R. Brookmeyer

「HIV感染率の逆計算法における平滑化の経験的ベイズアプローチ」

HIV (エイズの原因ウイルス) の感染情報を得るのが困難なために、エイズ発病数と潜伏期間分布からHIV感染数を推定する方法が提案されており、これは、通常の感染から発病に至る流れとは逆であるゆえ、逆計算法と呼ばれる。逆計算法において、HIV感染数に年次の階段関数などを仮定する場合、パラメータ推定が不安定になることが知られており、平滑化の重要性が指摘されている。

この論文では、逆計算法による感染率推定の平滑化方法を提案している。ペナルティー付き尤度法を経験的ベイズで定式化する。事前情報として、隣接する感染率の近さを表すパラメータと分散パラメータを含み、前者を与えた上で、後者をEMアルゴリズムにより (REML) 推定し、前者の選定のために統計量を準備している。また、ブートストラップ法による感染率の区間推定方法も提案している。これらの提案方法を、米国のエイズ発病数データと既存の潜伏期間分布に適用して、1977~1990年の感染率 (1/4年単位) を推定している。

橋本修二 (東大疫学・生物統計学)

“Assessment of Individual and Population Bioequivalence Using the Probability That Bioavailabilities Are Similar (pp. 615-626)”

R. Schall

「生物学的利用性が同程度とする確率を利用した個人および集団での生物学的同等性の評価」

この論文では、Schall and Luus (1993) のア

プローチから導かれる、個人および集団における生物学的同等性の新しい評価法が提案されている。この方法は、基準薬を同一の個人に2回投与したとき生物学的利用性が同程度になる確率に対して、試験薬が基準薬の生物学的利用性と同程度になる確率を考える。生物学的利用性が基準製剤と試験製剤の間もしくは製剤×対象の相互効果で不等分散であっても適用できる。そのため、この方法はSheiner (1992) やSchall and Luus (1993) により提案されている方法を一般的かつ包括的にしたものになるが、生物学的同等性のクライテリアは簡潔で解釈しやすいものとなっている。

従来より多くの場合、薬剤の生物学的同等性の評価は、集団の平均的な生物学的利用性の比較により行われていたが、集団での生物学的利用性が同等と判断されても各個人において大きく異なることがあり、当論文では、個人内における同一薬剤での生物学的利用性の違いを考慮する方法が提案されている。この方法をとる場合、従来の2剤2期のクロスオーバー法ではなく、2剤3期もしくは2剤4期の投与試験が必要となる。

林 邦彦 (山之内製薬臨床統計部)

“A Bayesian Model for Growth Curve Analysis (pp. 639-635)”

D. Barry

「成長曲線解析のためのベイズモデル」

個人毎に年齢 (T) とその時の身長 (Y) を測定した成長曲線の問題では、 $Y_i(t)$  をサブジェクト*i*のある時点*t*における観測値*Y*と定義すると、 $Y_i(t) = F(i,t) + e_i(t)$  と定義できる。ここで応答関数*F*は*t*に関して滑らかな関数でありガウス過程でモデル化される。 $e_i(t)$  は測定誤差とし個々に独立に $N(0, \sigma^2)$  に従う ( $e_i(t)$  はホワイトノイズと仮定) とする。この仮定のもとで本論文は、i) 関数*F*の推定、ii) 均質性の仮説「 $F(i,t) - F(j,t)$  ( $i \neq j$ )」は*t*に従属しないことを検定すること、の2つの問題について言及する。以下にその要約を記す。

2節では、全てのデータが与えられた後の平均値によって*F*を推定している。ここで関数*F*を4つの項、すなわち全平均、時点*t*での平均と全平均との差、個体内の平均と全平均との差および均

質性の仮説からの開き具合を測る量に分解しFを推定することを考えている。3節では、関数Fのベイズ推定は、罰金つき尤度の推定値とみなせることを示している。4節では、スムージングパラメータを決める方法として、Generalised Cross Validation (GCV) と Generalised Maximum Likelihood (GML) の2つの方法を考察している。5節では、特殊なケースとして、すべての対象者が同一の時間で測定されている場合での罰金付最尤推定値について考察している。6節では、均質性に関する検定について考察を行い検定統計量を表示している。7節では、GCVとGMLについての比較と G-test と Tukey's one degree of freedom testの比較を関数Fを3つ設定しモンテカルロ法により考察し、その結果測定ポイント数が少ない (n=10) 場合にはいずれの関数でもGMLの方がGCVよりも優れていたが、ポイント数が多く (n=40) になるとほとんど相違はなかった。均質性の検定においては結果の解釈はより難しいものとなり、モデルあるいはパラメータの設定によってG-testが良い場合やTukey's one degree of freedom testの方が良い場合もあった。8節では、周期性をもった体温や血圧に関するデータに対して今回提案した方法を適用し、スムージングパラメータの推定値としてGCVとGMLの両方の結果を提示し滑らかさを検討し、均質性の検定としてG-testとTukey's one degree of freedom testを行い統計量およびp値を提示している。

萱沼 康 (山之内製薬臨床統計部)

## Biometricsの要約 (Vol. 51, No. 3)

"REML Estimation of Multiplicative Effects in Multi-Environment Variety Trials (pp. 744-749)"

B.J. Gogel et al.

「複数の環境における品種実験での乗法的効果の制限付き最尤推定」

この論文では、複数の環境における品種実験 (METs) で広く使われている乗法型モデルの分散などのパラメータを制限付き最尤法 (REML) で推定している。モデルはOman (1991) に示されているものの一つで、品種を固定効果、環境を

変量効果とするが、各品種に対する環境による効果は、品種の環境に対する反応の違いを示す品種感受性 (Varietal sensitivities) と環境効果の積としている。分析例を2つ上げて最尤法で求めたOmanの結果や、環境効果を固定効果として推定したDigby (1979) の結果と比較している。推定値で違いが大きいのは、環境効果や交互作用の分散で、REMLとMLで5%~11%違っている。

一般に早期のMETsでは、数少ない環境 (変量効果) で多くの品種 (固定効果) を少ない反復数で試験することが多い。分散パラメータを過小に推定しがちな最尤法より制限付き最尤法を使う方が良いであろう。

南美穂子 (東京理科大学理学部)

"On the Reliability and Precision of Within- and Between-Population Estimates of Relative Rate Parameters (pp. 853-863)"

L. Sheppard and R.L. Prentice

「疾病発生率の比の集団内推定値と集団間推定値の信頼性と精度」

地域相関研究とよばれる複数の集団の観察研究から得られたデータについて、個人レベルの解析と地域レベルの解析を指数関数による疾病発生率モデルを用いて比較を行う。個人レベルの層別解析、個人レベルのランダムエフェクトモデル、地域レベルのランダムエフェクトモデルの3種類を考えた。3つの解析を統一的行うための推定方程式を提案し、対応する情報行列を比較する。シミュレーションにより、共変量の集団内と集団間のバラツキ、交絡、measurement errorについて疾病発生率の比の相対効率とバイアスに関する洞察を得た。

佐藤俊哉 (統計数理研究所)

"A Group Sequential Procedure for All-Pairwise Comparison of k Treatments Based on the Range Statistics (pp. 946-955)"

W. Liu

「範囲統計量でk治療間のすべての対比較を行う群逐次法」

独立なk標本の正規母集団の分散が既知で等分

散の場合に、母平均に関するすべての対比較を行う群逐次法を提案する。逐次範囲検定を定義し、その棄却限界値を示す。検出力について研究し、検出力の確保に必要な最小の群のサイズを求める。検定は一組の繰り返し同時信頼区間に変換でき、これに基づきすべての対比較が可能になる。この新しい推測法の応用例も示す。

訳者注：本論文は範囲検定統計量に基づくTukeyの多重比較法を群逐次法に拡張している。Pocock (1977, *Biometrika* 64, 191-199) 型及びO' Brien and Fleming (1979, *Biometrics* 35, 549-556) 型の棄却限界域を想定し、1) 各標本の分散は既知かつ等分散である、2) 群逐次の各段階において評価する各標本のサイズはすべて同じである、という強い制約のもとで、シミュレーションにより棄却限界値を求めている。この制約に関連して、分散が未知であっても標本サイズが極端に小さいのでなければ、棄却限界値や検出力は分散が既知の場合の結果により精度よく近似できると著者はコメントしている。

吉田道弘 (武田薬品工業)

"A Two-stage Procedure for Survival Studies with Surrogate Endpoints (pp. 969-976)"

P. Flandre and J. O' Quigley  
「代替エンドポイントを持つ生存時間研究に対する2段階法」

代替エンドポイントを持つ生存時間研究に対する2段階法を提案する。この方法の目的は、古典的な方法に比べて生存時間研究の期間を短縮することにある。代替エンドポイントとは生存時間に関連していて、追跡のより初期の段階で生じるイベントのことである。1段階目では代替エンドポイントと生存の間の関連の強さを測るためにすべての患者をプライマリ・エンドポイントまで追跡する。2段階目では代替エンドポイントまで到達したところで患者の追跡を終える。1段階目の解析を利用して生存のエンドポイントに対する間接的な推論が可能となる。2段階法で取られたデータに対し生存関数 $S(t)$ を推定し、ノンパラメトリックな並び替え検定を用いて2群間の比較をする方法を提案する。切除した肺がんの研究結果にこれらの方法を適用する。

山本精一郎 (東京大学疫学・生物統計学)

"Dose-Response Models with Covariates (pp. 977-987)"

M.C. Wijesinha and S. Piantadosi  
「共変量を持つ量反応モデル」

この論文では、量反応モデルにおいて線量効果に影響を及ぼすと考えられる共変量の効果を評価するために、2種類の分析方法を提案している。その一つは従来の量反応モデルのパラメータ自身を共変量の関数ととらえてパラメトリックなモデルを構成する方法であり、推論方式には最尤法を用いる。もう一つは特定の量反応曲線を仮定せず、層化（あるいはマッチングされた）ケース・コントロール研究の場合と同じように考えて、線量レベルごとに線量効果パラメータを導入し、共変量効果をその修飾要因としてモデル化するセミパラメトリックモデルである。この場合の基本的な推論は条件付き最尤法によるものとし、状況により条件付けをしない最尤推論の使用も考える。

著者らはさらに種々の量反応モデルを扱うパラメトリック分析のために開発した彼らのプログラムとセミパラメトリックモデルのための市販のソフトウェアを紹介するとともに、シミュレーションによる両モデルのパラメータ推定値の評価結果について報告している。

越智義道 (大分大学工学部)

"Marginal Regression for Repeated Binary Data with Outcome Subject to Non-Ignorable Non-response (pp. 1042-1052)"

S.G. Baker  
「無視できない無反応がある場合の繰り返し2値データに対する周辺回帰」

学童期の子供における肥満に対する性と年齢の影響を調べたMuscatine Risk Factor Study (Woolson and Clarke, 1984) のデータを無視できない無反応を考慮するモデルを用いて解析した。この方法論は、Diggle and Kenward (1994) と同様の考え方だが、繰り返し観察されるデータが連続量ではなく2値である、また無反応が脱落だけでなく様々なパターンで生じるという点が異

なる。無反応は無視できないという強い証拠を見いだした。さらに、肥満である子供の割合は性別によって、また年齢の増加と共に異なることを見いだした。

松山 裕 (東大疫学・生物統計学)

“Tests of Random Mating for Highly Polymorphic Locus: Application to HLA Data (pp. 1064-1076)”

K.J. Jin et al.

「高度に多型的な遺伝子座に対する任意交配の検定：HLAデータへの応用」

雌のマウスは、交配相手としてH2領域内の自分の対立遺伝子と異なるものを有する雄マウスを好んでいることが種々の研究より示唆されている。ヒトにおいても、HLA (マウスのH2に対応し、ヒトの主要組織適合性抗原系である) 遺伝子座A, Bに対する同様の報告などもあり、また夫婦間で共有する対立遺伝子に同じ型の過剰がある場合に反復性自然流産との相関が観察されている。このように、ヒトのHLAに関して非無作為交配の可能性を検証することは非常に興味ある問題である。しかし任意交配をHLA遺伝子座において検定することは、HLA遺伝子座が高度の多型性を有しているため、想定すべき遺伝子型 (各遺伝子型は2組の対立遺伝子で表現される) の組み合わせ数が膨大となり困難な問題となる。著者らは幾つかの方法論的問題点を検討し、数種の検定法を提案し、これらの検定法を評価するためのシミュレーション研究を行っている。単一对立遺伝子に基づく検定 (single allele test) と共有対立遺伝子に基づく検定 (shared allele test) では、別々の方法でデータを集合させることにより、小規模のサンプルを取り扱うことができる。同種の遺伝子型が少ない場合、あるいは過剰の場合を含めた非任意交配のパターンの検出に関しては、共有対立遺伝子に基づく検定の方が単一对立遺伝子検定よりも検出力の高い方法であることが分かった。さらに著者らは、遺伝子型レベルでの夫婦間の任意交配の仮定が成り立てば、対立遺伝子レベルでの夫婦間の任意交配の仮定が成立することを示し、大規模集団に基づくデータセットに対する幾つかの多重対立遺伝子に基づく方法も提案して

いる。それらの中でも、修正した対立遺伝子表に基づく検定 (corrected allele-table test) が、検出力と検定の大きさの点から見て、一般化ワルド検定よりも良好であることが示されている。次にこれらの方法をすでに公表された白色人種の夫婦のHLAデータセットに適用したが、そのデータに対してはHLAのA, BおよびDR遺伝子座において非任意交配に対する確固たる証拠は見いだせなかった。

松浦正明 (広島大学・原医研)

“Correction for Covariate Measurement Error in Generalized Linear Models-A Bootstrap Approach (pp. 1127-1132)”

J.K. Haukka

「一般化線形モデルにおける共変量測定誤差の修正-ブートストラップアプローチ」

一般化線形モデルにおける共変量測定誤差の修正に関しては幾つかの方法が提案されている (Carroll, 1989; Willet, 1989; Thomas et al., 1993) が、本論文ではブートストラップ法を用いた修正法の提案を行っている。

本論文では従属変数と共変量の関係を調べるためのデータセットとは別に、測定値モデルを検証するための共変量データが得られているという状況を考えている。ここで提案されている方法は、まず後者のデータセットから共変量観測値とターゲットとなる観測されない共変量との関係を示す構造モデルのパラメータをブートストラップ標本を用いて推定し、次にこのパラメータと前者のデータセットからのブートストラップ標本を使ってターゲット共変量の期待値を計算し、得られた期待値をブートストラップ標本の共変量の代わりに用いて一般化線形モデルのパラメータを推定する、という2段階の手続きをくり返し、パラメータに関する推論を行おうというものである。

著者はこの手法とRosner et al. (1991) らの提案したロジスティック回帰における修正法とをシミュレーションデータを用いて比較するとともに、ATBC肺癌予防研究における腎杯結石の発生に関する実データへの適用結果についても紹介している。

越智義道 (大分大学工学部)

## 第1回日本薬剤疫学研究会参加記

1995年12月2日(土)国立公衆衛生院において、第1回日本薬剤疫学研究会(JSPE, 会長:東京大学医学部 楠正)が開催された。薬剤疫学, 臨床医学, 薬学, 医療情報, 生物統計など種々の領域から約360名が集まり, 会長講演, シンポジウム「薬剤疫学と安全性」, 一般演題「安全性・市販後調査」, 「有効性」, 「経済性」, 「薬剤使用実態」と29の演題が発表された。

薬剤疫学は比較的新しい学際的な領域であり, 科学的方法やその応用だけでなく, その成果を産・官・学が協力し社会で活かしていかなければならない分野である。今後, 日本でも生物統計家の積極的な参加が望まれる領域のひとつであろう。なお, 日本薬剤疫学研究会では, 今後研究発表会を毎年開催する予定である。

林 邦彦(山之内製薬臨床統計部)

## 関連学会等のお知らせ

### 第6回日本疫学会総会

日時:1996年1月25日(木) - 26日(金)  
場所:愛知県がんセンター国際医学交流センター

参加費:5000円

連絡先:第6回日本疫学会総会事務局  
〒464 名古屋市千種区鹿子殿1-1  
愛知県がんセンター研究所疫学部内  
TEL 052-762-6111 内線8852  
FAX 052-763-5233

### 日本学術会議講演会のお知らせ

日時:1996年1月26日(金) 午後2時から4時  
場所:日本学術会議  
演者:David Vere-Jones, Wellington Victoria 大学教授  
演題名:統計学の教育体制について - 国際的展望 -  
連絡先:藤井光昭  
〒152 目黒区大岡山2-12-1  
東京工業大学大学院情報理工学研究科数理・計算科学専攻

TEL 03-5734-3210

FAX 03-5734-3493

## 前号のお約束

「チャペルヒルの空は青い」と佐藤まで「声をかけた」方は合計9名でした(直接5名, 手紙2名, 伝言1名, 電話1名)。この調査はいろいろバイアスが入っていることがあらかじめ予想されましたので, ニュース・レターを読んでいる会員の割合をどうやって推定すべきか悩んでいたのですが, そんな悩みも杞憂であつたくらい, いくらなんでも9名では少なすぎます。もっと会員のみなさまに読んでいただけるニュース・レター作りに努力します。

広報担当理事 佐藤俊哉

## 日本学術会議関係報告

### 1. 総会, 部会, 常置委員会等

第16期第4回総会, 部会, 常置委員会等は1995年10月24日(火) ~ 27日(金)において開催された。総会では, いくつかの専門の統合, 研連の改廃の承認, 複数の研連にまたがる専門委員会を設置できるようにしたこと, 会員推薦管理会が学術登録団体の審査の際必要に応じて日本学術会議の意見を聞けるように改正, 将来計画委員会の設置の承認がなされた。また「高度研究体制の早期確立について」という政府等への要望書が可決された。これは研究費の増額, 研究者の条件整備, 研究機構に安定性と流動性の導入や支援体制の充実, 国際的連携をもちこんだものである。また「脳の科学とこころの問題」に関する特別委員会報告が3回にわたる議論のすえ承認された。

第4部会では, 総会議案の事前審査の他, 計算機科学国際連合設立を支援することにしたこと, 旧ソ連圏科学者との共同研究推進(研究援助)要望の支持等を決定した。

統計学選出の日本学術会議会員が属する第5部常置委員会(学術情報, 資料等)では, 出版物の再販制度廃止についての意見を求められ, 関係者に説明してもらったりして勉強を行っていること, 図書館等に所蔵の本の紙質の劣化の問題に対する要望書案づくりや, 学術情報ネットワークのヒアリング等を行っている。

## 2. 統計学研究連絡委員会

第16期第4回を6月26日に、第5回を10月16日に開催。(1) [統計学の研究・教育体制の整備について] 高等学校およびそれ以前の教育に関する次期カリキュラムの改訂に向けて、科学教育研究連絡委員会の活動に参加する形で、統計に関する教育の提言を検討した。各教科の指導要領や教科書等を委員が手わけして調査した。統計に関する基礎的な見方や考え方を実際のデータが扱われたところで自然な形で教育するのがよいのではないかな等の意見が出された。(2) [統計関連学会の共同事業について] 共通名簿作成の可能性の検討ということで、各学会の担当者の懇談会が、5月16日、7月18日、9月19日、10月12日に開催され、その状況が藤井より報告された。共通名簿については業者と連絡をとりながら実現可能性を具体的に検討していること、関連してインターネットによる統計関係のニュースの速報等を試みる具体案の検討(各学会のニュースレター等はそのままにして、追加的サービスとして)が行われていること、事務局の設置方法の検討も具体的問題に対応して行おうとしていること等が報告された。(3) [科学研究費補助金] 審査員候補者の推薦を行った。(4) その他の意見交換も行った。

日本学術会議関係予算の節減の影響で、本年度は本委員会をすでに3回行ったためこれ以上は開催できなくなり、今回は次年度に行うことにした。

日本学術会議会員(第4部)藤井光昭

## 1995年度 第4回理事会議事録

日時:1995年9月8日(金)

場所:統計数理研究所 会議室

出席者:駒澤(会長)、魚井(会計)、佐藤(喬)(会計補佐)、高木(庶務)、上坂、鶴飼、折笠、佐藤(俊)、丹後、椿、野澤、吉村(以上、理事)、栗原(事務局)

### 1. 第3回理事会議事録の確認

前回の議事録について報告があり、承認された。

### 2. 第3回計量生物セミナーについて

・鶴飼理事から生物の部として「DNA多型と

計量形質解析」について、上坂理事から臨床の部として「臨床試験におけるプロトコル逸脱例の諸問題」について、それぞれの演者、プログラム案などについて説明がなされた。臨床の部では予め演者に予稿を提出して頂くが、生物の部ではセミナー終了後にプロシーディング用に提出してもらう予定とのことである。

・10月28日のセミナーは、臨床の部、生物の部で個別にセッションを開始し、夕食時に駒澤会長が挨拶することになった。

・セミナー参加費は3万円とし、アカデミック・ディスカウントとして大学等関係者は1万5千円とすることになった。

・演者の交通費は実費を学会で負担する。

・セミナー案内状は9月14日に発送することになった。当日までに、上坂理事と鶴飼理事は発送用の原稿を用意することになった。なお、セミナー通知とともに、IBSのCouncil memberの投票をお願いする佐藤(俊)理事名の文書を同封することになった。

・セミナー参加者へのプログラム発送時に、参加費振込の依頼状を同封する。

・セミナー参加申込は、郵便かFAXで統計数理研究所駒澤研究室宛とする。

## 3. 合同年会について

・統計関連連合大会実行委員会議事録(案)をもとに、駒澤会長から説明がなされた。1996年合同年次大会は、慶応大学医学部北里講堂を予定していること、参加費は会員2,500円、学生1,500円、非会員3,500円とし、予稿集のみは1,500円で頒布することが報告された。また、プログラム編成作業委員会は篠崎、柳川、岩崎(応用統計学会)、鶴飼、魚井、高木(日本計量生物学会)の6委員で構成し、篠崎氏を委員長とすることが報告された。

・佐藤(俊)広報担当理事から、応用統計学会員からの座長報告書の提出に関する問題が提起されたが、これに関しては連絡委員会で次回から予め座長報告を依頼することが決められた旨の説明がなされた。

・鶴飼企画担当理事から、回りの特別セッション案について説明がなされた。現在、広くアイデアを募集中とのことであり、次回理事会までに決

める予定である。

#### 4. 統研連について

・「統計学関連学会の懇談会」について、椿理事から報告がなされた。当初は、統計関連学会共通名簿整備を目的とした懇談会が、ニュース・レターの共通化、事務局の共同運営などを議論する場になってきているとのことである。9月19日には、統計数理研究所で各学会事務局担当者を交えた学会懇談会を開催する予定とのことである。

・吉村理事から学術会議での活動について、統計教育に関して現在検討中内容の説明と、科研費の統計科学の第一次審査委員の選考が行われたとの報告がなされた。

#### 5. IBS Technology Committeeへの候補者の推薦について

雑誌の電子化やWWWのホームページの解説などを検討するための委員会を設置するにあたり、委員の推薦をして欲しいとのLynne Billard会長からの申し出を受け、日本支部では丹後理事を推薦することになった。また、補佐役として越智理事にも協力をお願いすることにした。

#### 6. 会計報告

会費未納が約30万円程あり、学会の運営が厳しいとの現状報告があった。来年4月の総会で値上げ案を通過させる必要がある旨報告があった。また、特別会費が現在8万円しかなく、途上国援助の継続が困難になっており、会員からの協力を得るための方策を考える必要がある。

#### 7. 雑誌編集委員会報告

上坂理事から、現在の投稿状況などについて説明があり、論文投稿のより一層の協力が期待された。

今回は、11月22日（水）18時から統計数理研究所特別会議室で行う。

庶務担当理事 高木廣文

### 会計理事からのお知らせ

1996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会員およびC会員で、会費を1年間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.48巻頭言をご覧ください。

会 費	1995年度	1994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：

00150-2-22365 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 佐藤喬俊, 魚井 徹

### 事務局からのお知らせとお願い

学会への連絡、問い合わせ等は下記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。

以下の方々には、ニュース・レターNo. 51-54でBiometric誌サマリー翻訳にご協力いただきました。ご協力に感謝いたします。

江口 真透 統計数理研究所  
 大瀧 慈 広島大学原医研  
 大森 宏 東大農学部生物測定  
 越智 義道 大分大学工学部  
 折笠 秀樹 富山医科薬科大学  
 萱沼 康 山之内製薬臨床統計部  
 金藤 浩司 統計数理研究所  
 岸野 洋久 東京大学教養学部  
 栗木 哲 統計数理研究所  
 栗林 和彦 塩野義解析センター  
 佐藤 俊哉 統計数理研究所  
 白石 高章 横浜市立大学  
 田崎 武信 塩野義解析センター  
 陳 曉瑩 東大農学部生物測定  
 手良向 聡 三共医薬情報部  
 永井 武昭 大分大学工学部  
 橋本 修二 東大疫学・生物統計学

林 邦彦 山之内製薬臨床統計部  
 林 武司 東大農学部生物測定  
 比江島欣慎 総合研究大学院大学  
 藤井 良宜 宮崎大学教育学部  
 松浦 正明 広島大学原医研  
 松山 裕 東大疫学・生物統計学  
 南 美穂子 東京理科大学理学部  
 山村 光司 農業環境技術研究所  
 山本 英二 岡山理科大学理学部  
 山本精一郎 東大疫学・生物統計学  
 吉田 道弘 武田薬品工業

ニュース・レターに掲載されているBiometrics掲載論文の日本語サマリー作成は、会員の方々のボランティア活動に頼っています。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、御協力をよろしくお願い致します。

1995年は、地下鉄サリン事件など暗い話題が多く、野茂投手の大リーグでの活躍が唯一明るい話題だったような気がします。国際計量生物学会の雑誌Biometricsは1995年で満50歳を迎えたわけですが、国際計量生物学会も1997年に50周年を迎えます。そこでBillard会長曰く「平均をとって」、1996年7月1日から5日にかけてアムステルダムで開催される国際計量生物学会議にて盛大な50周年記念の催しを行う予定になっています。日本からも多くの会員の方が参加されることを期待しています。

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 (5421) 8738  
 栗原恵美子

編集委員会 越智義道, 佐藤俊哉, 林 邦彦  
 〒106 東京都港区南麻布4-6-7  
 統計数理研究所 (佐藤)  
 TEL 03 (5421) 8764  
 FAX 03 (3446) 1695