

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

北海道放射線技術雑誌 (1984.08) 43～44号:237～240.

1次導関数まで連続なSpline関数を利用した,繰り返し逐次分割法による最小2乗近似について

西部茂美、石川幸雄、内藤智浩

1次導関数まで連続な Spline 関数を利用した、 繰り返し逐次分割法による最小2乗近似について

旭川医大病院放射線部
◎西部 茂美 石川 幸雄
旭川厚生病院放射線科
内藤 智浩

I. 緒言

RIAの検量線への回帰には多数の近似関数があり、線型・非線型を問わず、どの Assay 系にもすべて満足するようなものではなく、ある種の関数によって回帰させるのが現実であり、さらに回帰させた関数の各濃度間には、あくまでも予測に基づくものである。

そこで我々は、1次微係数を用いて Spline 関数を構成し、さらにその柔軟性を利用して、ほぼどのような Assay 系でも適合する独自の処理法を考え、誤差解析と共に論ずる。

II. 方法

〈1次微分値連続関数の定義〉

昨年の第38回日本放射線技術学会北海道部会において Spline 関数の異常屈曲点に対する柔軟性の検討について述べた時に、2次微係数を用いて、Spline 関数を構成した。すなわち、各 dose x_j での2次微係数 $S''(x_j)$ を A_j ($j=0, 1, \dots, n$) とすると閉区間 $[x_j, x_{j+1}]$ において、2次導関数 $S''(x)$ は線分であり、ここで $h_j = x_{j+1} - x_j$ とおくと、

$$S''(x) = A_j \frac{x_{j+1} - x}{h_j} + A_{j+1} \frac{x - x_j}{h_j} \dots\dots(1)式となる。$$

(1)式を2回積分して、条件 $S(x_j) = y_j, S(x_{j+1}) = y_{j+1}$ より積分定数を決めると、

$$S(x) = A_j \left\{ \frac{(x_{j+1} - x)^3}{6h_j} - \frac{x_{j+1} - x}{6} h_j \right\} + A_{j+1} \left\{ \frac{(x - x_j)^3}{6h_j} - \frac{x - x_j}{6} h_j \right\} + \frac{x_{j+1} - x}{h_j} y_j + \frac{x - x_j}{h_j} y_{j+1} \dots\dots(2)式となる。$$

そこで今回は、1次微係数 B_j を用いて、閉区間 $[x_j, x_{j+1}]$ において、

$$S(x) = B_j \frac{(x_{j+1} - x)^2 (x - x_j)}{h_j^2} - B_{j+1} \frac{(x - x_j)^2 (x_{j+1} - x)}{h_j^2} + y_j \frac{(x_{j+1} - x)^2 \{ 2(x - x_j) + h_j \}}{h_j^3} + y_{j+1} \frac{(x - x_j)^3 \{ 2(x_{j+1} - x) + h_j \}}{h_j^3} \dots\dots(3)$$

式となり、よって1次導関数は、

$$S'(x) = B_j \frac{(x_{j+1} - x)(2x_j + x_{j+1} - 3x)}{h_j^2} - B_{j+1} \frac{(x - x_j)(2x_j + x_{j+1} - 3x)}{h_j^2} + 6 \frac{y_{j+1} - y_j}{h_j^3} (x_{j+1} - x)(x - x_j) \dots\dots(4)式$$

となり、又2次導関数 $S''(x)$ は、

$$S''(x) = -2B_j \frac{2x_{j+1} + x_j - 3x}{h_j^2} - 2B_{j+1} \frac{2x_j + x_{j+1} - 3x}{h_j^2} + 6 \frac{y_{j+1} - y_j}{h_j^3} (x_{j+1} + x_j - 2x) \dots\dots(5)式と$$

なる。3式が2次導関数まで連続であるためには、 x_j ($j=1, 2, \dots, n-1$) において、 $S''(x)$ を連続にすればよいので、 x_j における $S''(x)$ の右方、左方の微分係数を求めると、

$$\left. \begin{aligned} S''(x_{j-}) &= \frac{2B_{j-1} + 4B_j}{h_j} - 6 \frac{y_j - y_{j-1}}{h_j^2} \\ S''(x_{j+}) &= -\frac{4B_j + 2B_{j+1}}{h_{j+1}} + 6 \frac{y_{j+1} - y_j}{h_{j+1}^2} \end{aligned} \right\} \dots\dots(6)式$$

となり、次の関係式を満足せねばならない。

$$\frac{1}{h_j} B_{j-1} + 2 \left(\frac{1}{h_j} + \frac{1}{h_{j+1}} \right) B_j + \frac{1}{h_{j+1}} B_{j+1} =$$

$$= 3 \frac{y_j - y_{j-1}}{h_j^2} + 3 \frac{y_{j+1} - y_j}{h_{j+1}^2}$$

すなわち(7)式となる。(j=1, 2, …, n-1)

〈最小曲率化について〉

区間 [a, b] において、2次導関数まで連続で、尚かつ関数 $f(x_j) = y_j$ (j=0, 1, …, n-1) となるすべての $f(x)$ の内、 x_j を節点とする $S''(a) = S''(b) = 0$ となる Spline 関数 $S(x)$ は、次の積分すなわち $\int_a^b 1 f''(x)^2 dx$ ……(8)式を最小にする唯一の関数である。2次導関数まで連続なすべての補間関数の内、3次の Spline 関数は2次導関数の2乗の平均値を最小にする。以下の独自の処理に関して、最小曲率化を利用する。

〈逐次分割法について〉

- ① まず、初めに、各観測点に対して、従来通り Spline 関数処理を行う。
- ② 次に、最初の端点をそのままにして、2番目の観測点をのぞき、3番目以降 Spline 関数処理する。
- ③ 1番目の観測点と3番目の観測点の方程式より、2番目の期待値を予測する。すなわち、ここでさきほどの最小曲率化の法測を用いて、すくなくとも2

** 4-PARAMETER LOGISTIC FUNCTION METHOD **

STANDARD-DATA

NO.	ST.D-NODO	B/T (%)	COUNT(1)	COUNT(2)	C.V.(%)
1.	0.63	96.663709	12576	12486	0.359109
2.	1.25	92.775870	12140	11914	0.939552
3.	2.5	83.804528	10908	10820	0.405007
4.	5	71.527750	9404	9141	1.41816
5.	10	56.805646	7460	7268	1.30363
6.	20	40.428896	5254	5228	0.248044
7.	40	28.387395	3656	3704	0.652173
8.	80	20.881706	2759	2675	1.18212

**** CALCULATION ****

RE-CAL. ... 3

$$Y = (A-D) / (1 + (X/C)^B) + D$$

INITIAL VALUE	115.996451	1	5.210869	16.705365
FINAL VALUE	101.798977	1.037149	9.797640	11.544070
FINAL VARIANCE	0.005623	-0.000379	0.006215	-0.016625

NO. ST.D-NODO CAL.B/T (%)

NO.	ST.D-NODO	CAL.B/T (%)
1.	0.63	96.845592
2.	1.25	92.259475
3.	2.5	84.181531
4.	5	71.805135
5.	10	56.193124
6.	20	40.694805
7.	40	28.568020
8.	80	20.727800

R = 0.9999922 *B(SLOPE.FACTOR.) = 1.037149

ANALYSIS OF VARIANCE TABLE

SV	SS	DF	MS	F
ZENTA1				F(0.05) = 3.840
KAIKI				F(0.05/3) = 1.280
ZANSA	7.398	12	S ² = 0.617	NS = 0.812
FUTEKIGOU	2.042	4	MSL = 0.511	F.T = 0.762
JUNGOSA	5.356	8	SE ² = 0.670	NF = 0.199

* NSL = 0.739 IF NSL > 2.2 RUN ASSAYS AGAIN !?

Fig. 1

** 4-PARAMETER LOGISTIC FUNCTION METHOD **

STANDARD-DATA

BO (CPM) 12941.12986 C.V. = 0.17356 %

NO. ST.D-NODO B/T (%)

NO.	ST.D-NODO	B/T (%)
1.	0.63	96.6637
2.	1.25	91.6542
3.	2.5	83.3011
4.	5	71.6134
5.	10	56.1821
6.	20	40.5419
7.	40	29.3308
8.	80	20.8820

**** CALCULATION ****

RE-CAL. ... 3

$$Y = (A-D) / (1 + (X/C)^B) + D$$

INITIAL VALUE	115.99644	1	5.092124	16.7056
FINAL VALUE	102.087453	0.996685	9.826820	10.954316
FINAL VARIANCE	0.003197	0.000054	0.007598	-0.008684

NO. ST.D-NODO CAL.B/T (%)

NO.	ST.D-NODO	CAL.B/T (%)
1.	0.63	96.5497
2.	1.25	91.7407
3.	2.5	83.5378
4.	5	71.3093
5.	10	56.1242
6.	20	41.0267
7.	40	28.9948
8.	80	20.9859

R = 0.9999967 *B(SLOPE.FACTOR.) = 0.996685

ANALYSIS OF VARIANCE TABLE

SV	SS	DF	MS	F
ZENTA1				F(0.05) = 3.840
KAIKI				F(0.05/3) = 1.280
ZANSA	0.888	12	S ² = 0.074	NS = 0.281
FUTEKIGOU	0.888	4	MSL = 0.222	F.T = 0
JUNGOSA	0.000	8	SE ² = 0.000	NF = 0

* NSL = 0.488 IF NSL > 2.2 RUN ASSAYS AGAIN !?

Fig. 2

番目の期待値は、最小値が求められるはずである。

- ④ 1番目の観測点、2番目の期待値、4番目の観測値より、3番目の期待値を予測する。
- ⑤ 以下同様に処理を続ける。

Ⅲ. 結果

〈実 例〉

Fig.1は、ダイナボット社製 GHG の Assay の1例で4係数処理したものである。図の分散分析表から解るように、総誤差平方和(いわゆる繰り返しによる誤差)は5.356と小さく、しかも模型不適合平方和は、2.042となり、相関係数 R=0.999922となりきわめて、帰帰は適切とおもわれる。

Fig.2は、さきほどの方法により処理を繰り返して、観察点からみた Assay 系の予測点ともいうべき期待値に対して、さらに4係数処理を行う。図中の分散分析表の総誤差平方和が0になっているのは、どのような処理を行おうと変化する事はなく、ここでは関数の不適合性をみるために、加味せず模型不適合平方和に重点をおき、しかも独自の処理をすることにより、模型不適合平方和が0.888ときわめて小さくなり、相関係数

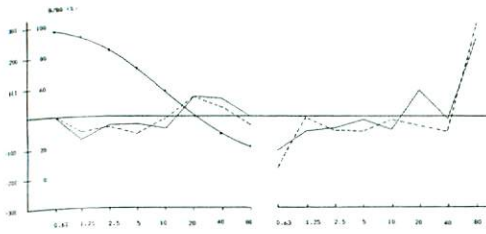


Fig. 3.

及び分散分析表からも解るようにさらに処理系として適切さはきわめて良好である。そこで、各 x-dose に対する 2 次微分値の変化を調べることに、予測回帰式の適合度を調べることにする。

Fig. 3 の左側は、さきほどの HGH のデータを、2 次微係数構成による Spline 処理をしたもので、実線で示す曲線は、その時の 2 次微分値を各 x-dose に対して目盛ったもので、破線で示す曲線は、独自の処理をほどこしたものである。変曲点の数はどちらも同じで、独自の処理系の方が、多少 2 次微分値が小さくなっている事が解る。図中右側は、同じデータを 1 次微係数構成による Spline 処理したもので、実線で示す曲線は、その時の 2 次微分値を各 x-dose に対して目盛っ

*** 4-PARAMETER LOGISTIC FUNCTION METHOD ***

STANDARD-DATA

BO (CPM)	14281.14065	C.V. = 0.69096 %
NO. ST.D-NODD	B/T (%)	
1. 5	92.1526	
2. 10	86.0677	
3. 20	72.4701	
4. 40	56.5219	
5. 80	42.1658	
6. 160	31.4449	
7. 320	22.9747	

**** CALCULATION ****
 RE-CAL. ... 3
 Y=(A-D)/(1+(X/C)^B)+D

INITIAL VALUE	110.58312	1	26.393885	18.3803
FINAL VALUE	101.462374	1.082792	37.509785	15.881565
FINAL VARIANCE	0.019171	-0.000727	-0.0100075	-0.014332

NO. ST.D-NODD	CAL.B/T (%)
1. 5	92.7863
2. 10	84.9564
3. 20	72.7027
4. 40	57.1835
5. 80	42.0466
6. 160	30.6118
7. 320	23.5310

R = 0.999635 *B(SLOPE.FACTOR.) = 1.082792

ANALYSIS OF VARIANCE TABLE

SV	SS	DF	MS	F
ZENTAI				F(0.05) = 4.350
KAIKI				F(0.05/3) = 1.450
ZANSA	6.380	10	S ² = 0.638	NS = 0.867
FUTEKIGOU	6.380	3	MSL = 2.127	F.T = 0
JUNGOSA	0.000	7	SE ² = 0.000	NF = 0

* NSL = 1.583 IF NSL > 2.2 RUN ASSAYS AGAIN !?

Fig. 5

たもので、破線で示す曲線は、独自の処理をほどこしたものであるが、変曲点の数はこれもどちらも同じであった。さらに 1 次微係数構成による Spline 処理の端点は、1 次微分値を強制的に 0 とおくので、2 次微分値に解離がみられ、その時の端点の状況を良く反映していると思われる。そこで 1 次微係数構成による Spline 処理は端点を除く、すべての点に対して、2 次微分値が、±100 を越えない場合は、予測回帰式としては問題にはならないと我々は考えている。そこで次に一般回帰式では不適当な例を示す。

Fig. 4 は、栄研社製の 2 抗体法による αFP の Assay の 1 例で、4 係数処理したものである。この処理例では、分散分析表からも解るように、総誤差平方和は、3.970 と小さいが、模型不適合平方和は、16.404 となり、Assay の再度の検討を用するもので、メーカーの標準血清が正しい濃度を示さないか、あるいは何らかの物理的・化学的要素が加味して、不適合度を示すのか解らず、そこで、さきほどの方法により独自の処理を行う。

Fig. 5 はその時の処理例であり、分散分析表からも解るように、模型不適合による平方和は、6.380 と小さ

*** 4-PARAMETER LOGISTIC FUNCTION METHOD ***

STANDARD-DATA

BO (CPM)	14291.14685	C.V. = 0.69096 %		
NO. ST.D-NODD	B/T (%)	COUNT(1)	COUNT(2)	C.V. (%)
1. 5	92.152577	13090	13050	0.153022
2. 10	82.792780	11789	11696	0.395997
3. 20	74.374250	10492	10605	0.535621
4. 40	55.816822	7998	7835	1.02949
5. 80	41.979835	5864	6044	1.51158
6. 160	30.896143	4509	4255	2.89621
7. 320	22.974688	3316	3201	1.76461

**** CALCULATION ****
 RE-CAL. ... 2
 Y=(A-D)/(1+(X/C)^B)+D

INITIAL VALUE	110.583092	1	30.928634	18.379750
FINAL VALUE	99.525079	1.103879	39.013914	15.795572
FINAL VARIANCE	-0.002231	0.000101	-0.000066	0.002268

NO. ST.D-NODD	CAL.B/T (%)
1. 5	91.669848
2. 10	84.284958
3. 20	72.436079
4. 40	57.083591
5. 80	41.984700
6. 160	30.360706
7. 320	23.267213

R = 0.999046 *B(SLOPE.FACTOR.) = 1.103879

ANALYSIS OF VARIANCE TABLE

SV	SS	DF	MS	F
ZENTAI				F(0.05) = 4.350
KAIKI				F(0.05/3) = 1.450
ZANSA	20.375	10	S ² = 2.037	NS = 1.549
FUTEKIGOU	16.404	3	MSL = 5.468	F.T = 9.641
JUNGOSA	3.970	7	SE ² = 0.567	NF = 2.216

* NSL = 2.538 IF NSL > 2.2 RUN ASSAYS AGAIN !?

Fig. 4

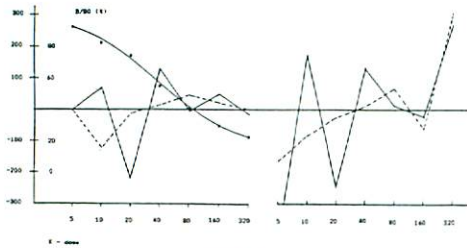


Fig. 6

く、このような Assay 系でも処理する事ができ、総誤差をふまえた上で、不適合度指数の改善をはかることができる。但し、繰り返しによる誤差すなわち、総誤差平方和がきわめて、大きいような場合には、Assay のやり直しを用する。さらに2次微分値の変化を調べることにより、詳細に解析する。

Fig. 6 中左は、さきほどの α FP のデータを2次微係数構成による Spline 処理をしたもので、実線で示す曲線は、その時の2次微分値を各 x-dose に対して目盛ったもので、変曲点の数が5個あり、しかも x-dose 20と40の点で大きな解離がみられる。そこで独自の処理をほどこした場合、変曲点の数が2個になり、かなり解離のようすは改善されるが、x-dose が10の点で2次微分値が100を越えたままである。そこで図中右は、同じデータを1次微係数構成による Spline 処理したもので、実線で示す曲線は、その時の2次微分値を各 x-dose に対して目盛ったもので、変曲点の数が4個あり、1次微係数構成による Spline 処理の方が変

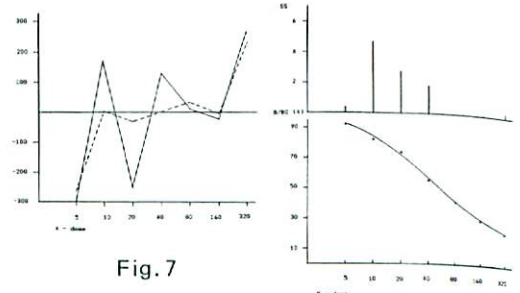


Fig. 7

曲点の数でまさり、さらに破線は、独自の処理をほどこした場合、変曲点の数が2個になり、端点を除き、各 x-dose に対する2次微分値は、100を越えるものは改善された。

Fig. 7 中左は、さらに独自の処理を数回繰り返すと、さきほどの α FP のデータの2次微分値は、破線に示されるごとく、左右のバランスのとれた値におちつき、図中右上は、Original の観測点に対する予測値との残差平方和を縦軸に目盛ったもので、さらに右下は、予測回帰式に対する Original の観測点とのおよすを示し、残差平方和と共に解離の程度を表わす。

IV. 結 語

1次微係数構成 Spline (拡張) を用いて、さきほどの述べた方法による独自の方法で、さらに数回処理を繰り返す事により、ほぼどのような Assay 系でも、予測回帰式を得る事が出来た。尚計算時間は YHP-Model 30 処理でどれも2分間位であった。