氏名	佐々木 康彦 (ささき やすひこ)
授与学位	医学博士
学位授与年月日	昭和39年3月25日
学位授与の根拠法規	学位規則第5条第1項
研究科・専攻の名称	東北大学大学院医学研究科 内科学系
学位論文題目	小数の無作為組織標本を用いて，立体中に分布する構造物の大きさと，その偏差を推定する理論 (特に肝硬変症の研究を目的として)
指導教官	東北大学教授 鳥飼龍生
論文審査委員	東北大学教授 荒川雅男
	東北大学教授 諏訪紀夫

論　文　内　容　要　旨

この理論は，肝硬変症の結節の計測を目的として，誘導したものである。肝硬変症の結節の大きさと，分布を調らべようとするとき，従来用いられて来た連続切片による方法は，莫大な時間を要するため，殆んど実行不可能である。肝硬変症の結節を，空間に無作為に分布する立体と考え，その空間を貫ぬく直線が，立体と交わつて切りとられる線分（Intercept）の長さを用いて，その立体の分布を推定し，次にその分布を用いて，平均半径と，標準偏差を推定する方法を，検討した。実際のInterceptの計測は，一枚の組織標本上に，同一の結節と二度は交わらない程度の間隔で，直線を引いて，直線が結節によつて切りとられる長さを，連続的に測定する。始め立体を球と仮定し，後にその仮定を拡張することを試みた。

1）分布の推定：

先ず立体を球と仮定して，球が半径γについて，平均$\bar{\gamma}$，標準偏差σなる正規分布を示めして，空間に無作為に，又空間のいずれの部分でも，等密度で分布していると仮定した場合，この空間を貫ぬく半径に比して充分の長さを持つ直線が，球と交わつて切りとられるInterceptの長さλの分布は，次のようにして算出される。半径γの球に，無限に多くの互に平行な直線が貫ぬくとき，その直線が，球によつて切りとられるInterceptの中で，その長さが，λと$\lambda + d\lambda$の間になる確率は，$dP = \dfrac{\lambda}{2\gamma^2}\, d\lambda$ ………（1.1）。一方この空間を貫ぬく直線が，半径が，γと$\gamma + d\gamma$の間にある球にあたる確率は；$dN = \dfrac{A}{\sqrt{2\pi}\,\sigma} \cdot \gamma^2 \cdot e^{-\frac{(\gamma-\bar{\gamma})^2}{2\sigma^2}}\, d\gamma$ ………（1.2）　Aは直線の長さと，球の密度によつて定まる定数。従つて空間を貫ぬく直線が，半径が，γと$\gamma + d\gamma$の間にあたる球にあたり，かつその球より，λと$\lambda + d\lambda$の間のInterceptが切りとられる確率は，dPとdNの積で与えられ，$dF = \dfrac{A}{2\sqrt{2\pi}\,\sigma} \cdot \lambda \cdot e^{-\frac{(\gamma-\bar{\gamma})^2}{2\sigma^2}}\, d\gamma \cdot d\lambda$ ………（1.3）　従つて，空間に存在するすべての球から，λと$\lambda + d\lambda$の間のInterceptは，半径$\lambda/2$以上の球からしか出来ないから，dFを，γについて，$\lambda/2$から$+\infty$まで積分したものとなり，$F = \dfrac{A}{2\sqrt{2\pi}\,\sigma} \cdot \lambda \cdot \left[\int_{\frac{\lambda}{2}}^{\infty} e^{-\frac{(\gamma-\bar{\gamma})^2}{2\sigma^2}}\, d\gamma \right] d\lambda$ ………（1.4）で与えられる。このλの分布は，実際に，肝硬変症の結節で，計測したλの分布とは，著しく異なつたものとなつた。そこで，始めの正規分布の仮定を，半径γの対数が，正規分布すると，変換すると，（1.4）のλの理論分布は，$F = \dfrac{A'}{2\sqrt{2\pi}\,\sigma}\, \lambda \cdot \left[\int_{\log\frac{\lambda}{2}}^{\infty} e^{-\frac{(\log\gamma - \log\bar{\gamma})^2}{2\sigma^2}}\, d(\log\gamma) \right] d\lambda$ ………（1.5）（A'はAと同様な意味での定数）

となり，この分布は，実際に肝硬変症の結節について計測されたλの分布と，よく整合した。即

ち，結節を球と仮定した場合，その半径の対数が，正規分布を示めしていることが，推定された。

2) $\bar{\gamma}$，σの推定：

（1.5）の分布を用いて，$\bar{\gamma}$，σを決定するにあたつては，実測されるλの分布の中で，出来るだけ誤差の少ないものを，用いることが望ましい。それで，λの算術平均（ξ）と，分布の頂点にあたるλ，これをλ_pとしたもを用いた。理論分布からのξ，λ_pは，それぞれ，

$$\xi=\frac{4}{3}\bar{\gamma}e^{\frac{3}{2}\sigma^2} \quad\cdots\cdots\cdots(2.1) \qquad \lambda_p=2\bar{\gamma}e^{\sigma\cdot S_p} \quad\cdots\cdots\cdots(2.2)$$

（S_pは，種々のσの値について，$\log\gamma$の規準化された分布の頂点の坐標として決定される。）

となり，$\lambda_p/\xi=\frac{3}{2}e^{\sigma(S_p-\frac{5}{2}\sigma)}$ ………（2.3）を，種々のσの値について求めて，

λ_p/ξとσの関係を，Nomogramにしておけば，実測されたλ_p/ξから，σが求まり，

（2.1）か（2.2）を用いて，$\bar{\gamma}$が決定出来る。

3) 球の仮定の拡張：

一般に，最長軸の半分をγとする立体から，Intercept λが切りとられる確率が，球と同じ形で与えられ，かつγの分布が，同一のσを持つ対数正規分布を示めしているものについては，既に述べた方法を，そのまゝ用いて，$\bar{\gamma}$，σを決定出来ることが，証明された。確率が，球と同じ形で与えられる立体が，一般的にどんな立体であるかは，決定出来なかつた。しかし楕円体は，これを満足することが，証明出来た。従つて，以前行なつた球の仮定を，種々の離心率を持つた楕円体が，その最長軸の半分γについて，同一のσを持つて，対数正規分布している場合でも，全く同様にして，$\bar{\gamma}$，σを推定出来ることが，証明された。勿論，楕円体の二つの離心率のうちの一つが，0とみられる回転楕円体についても成立することは，言うまでもない。

4) 以上の方法によつて推定された$\bar{\gamma}$，σは，前述の如く，種々の理論上の制約を受けている。実際の計測される対象（例えば，肝硬変症の結節）が，この制約を満たしているかどうかは，直接には知り得ない。それで，$\bar{\gamma}$，σを，そのまゝ信頼していいかどうか，検定する必要がある。それは，割面にあらわれる最大径を目安として．次のように検定してみた。楕円体が，上述の分布を示めしている空間を，或る平面で切つたとき，その面にあらわれる最大径の半分(x)の中で，それより大きいxが出現する確率が，正規分布で，$P_r\{(x-\bar{x})\geqq 3\sigma\}$ なる確率，即ち0.00135となるxを，γ_{lim}と定義して，種々のσの値について決定しておけば，このγ_{lim}は，割面でSample した場合の，割面に出現する最大半径と考えられ，実際の組織標本上で，最大半径を，計測して，これと比較することによつて，$\bar{\gamma}$，σを．検定出来ることになる。

審 査 結 果 の 要 旨

空間中に配置された構造物の大きさの推定には従来連続切片による再構築を必要とした。しかしこれには莫大な労力と時間を要するため，構造物がかなりの大きさを有する場合は多数例についての計測は殆ど不可能であつた。weibelとGomezは1962年に一枚の組織標本上の構造物の断面の計測結果の数学的処理により，その構造物の大きさを推定する理論を発表しこれを肺胞の計測に応用して居る。しかし彼等の方法は構造物の大きさの偏差を考慮して居ないので，肝硬変症の結節の様に大小不同の著しい対象物にこれを適用する事が出来ない。本論文の研究者は構造物の大きさの偏差を考慮に入れて理論を誘導し，これを肝硬変症の結節の大きさの推定に有効に用いる事に成功した。

一枚の組織標本上に数本の直線を引き，これと構造物が交わつてつくるliner interceptの分布は，空間中に於ける構造物の形態，大きさの分布，大きさの平均及び大きさの偏差の関数として与えられる。肝硬変症の場合は結節を大きさと離心率を異にする楕円体の集合と見，且その最長軸の長さの対数が正規分布をなすものと見る事が最もよく実測の結果と一致する。その場合のinterceptの分布は

$$F = Ae^{2\sigma S}\int_{S}^{\infty} e^{-\frac{t^2}{2}}\,dt$$

で与えられるのでX^2検定その他の処理により構造物の大きさ及びその偏差を求め得る。

本論文は単に肝硬変症のみならず，種々の臓器の定量的処理に極めて応用の広い方法を紹介して居るものと認められる。

したがつて本論文は学位を授与するに値するものと認める。