

## 危険度解析と数学モデル

放射線影響研 大竹 正徳

要約 基本的な1つの $2 \times 2 \times 2$ 分割表および一般的な $2 \times 2 \times 2$ 分割表において2系統間に起る危険頻度を相対的にあるいは属性差として評価する3つの比較方法, すなわち, 1)相対的危険頻度比較法, 2)属性差危険頻度比較法および3)ロジスティック反応比較法による $\chi^2$ 統計量および検出力の数値的検討が加えられた。2系統間に差がないとする帰無仮説のもとで, 現実のデータを用いた検定統計量では3つの比較法による $\chi^2$ 統計値にかなりの差異を認めた。検出力の数値からは2)と3)の比較法が一樣によりようである。しかし, 1)の比較法でも対照群レベルの危険率に大きな差異がなければ検出力はいずれも大きい。2系統間の相対的危険頻度の差を一定に保ちそれぞれの相対的危険頻度を小さくしたときの比により1)の比較法の検出力では極めて大きくなることが確かめられた。

1. はじめに 化学物質や放射線に対してその感受性を異にする2系統を用いて mutagen 処理を行ないその子孫に誘発される突然変異頻度の系統差を比較することは系統間の mutagen に対する感受性の原因追求への手掛かりとして極めて興味がある。この問題の起りは広大理学部動物のスタッフから2系統間の相対的致死頻度を評価する統計的方法を求めたことによる。相対的頻度の比較問題は放射線研の主要な研究課題である中性子線の生物学的効果を検討することと類似するものである。すなわち、広島ウラニウム爆弾は長崎プルトニウム爆弾との間に中性子線の成分構成に大きな差異がある。このことから両市のそれぞれ相対的危険頻度または屈性差危険頻度を比較することによって中性子線の生物学的効果比の存在が評価される。この論文の興味は1つの2系統実験に対する危険頻度を比較する方法を考へること、さらに、C回2系統実験をくり返したときのC回の実験から起る影響を除いたときの2系統間の危険頻度を比較する有効な方法を調べることにある。

2. 分割表と記号 2種類の系統実験として次の基本的な1つの  $2 \times 2 \times 2$  分割表(2.1)を考へる。分割表(2.1)において一般化した数,  $\{X_{ij}; i, j=1, 2\}$ , はそれぞれ2つのパラメータ  $P_{ij}$  ( $0 < P_{ij} < 1$ ) と  $N_{ij}$  をもつて互に独立な2項分布に従うと仮定する。

	A-strain		B-strain	
	Control	Exposed*	Control	Exposed*
(2.1) Hatched	$x_{11}$	$x_{12}$	$x_{21}$	$x_{22}$
Not hatched	$n_{11} - x_{11}$	$n_{12} - x_{12}$	$n_{21} - x_{21}$	$n_{22} - x_{22}$
Number of eggs laid	$n_{11}$	$n_{12}$	$n_{21}$	$n_{22}$

\* は(♂, ♀) または(♂, 早<sup>♀</sup>)を意味し, ♀は処理を示す。

3. 相対的危険頻度比較法 分割表(2.1)から相対的危険頻度の推定値,  $\hat{\psi}_i$ , は対照群と処理群の関連の程度を測る量として孵化率の比で定義される。すなわち,

$$(3.1) \quad \hat{\psi}_i = \frac{\hat{p}_{i2}}{\hat{p}_{i1}} \quad ; \quad i = 1, 2$$

ただし,  $\hat{p}_{i1} = x_{i1}/n_{i1}$  と  $\hat{p}_{i2} = x_{i2}/n_{i2}$ 。

ここでの興味は2系統の種族間の相対的危険頻度の比較(Comparison of Relative Risk Frequency)にある。このCRRの推定値,  $\hat{\psi}$ , は各系統の相対的危険頻度の比として求められる。

すなわち,

$$(3.2) \quad \hat{\psi} = \frac{\hat{\psi}_2}{\hat{\psi}_1}$$

ただし,  $\hat{\psi}_1$  は  $i=1$  の A-strain の相対的危険頻度を示し, 一方,  $\hat{\psi}_2$  は  $i=2$  の B-strain の相対的危険頻度を示す。

CRRの推定値の対数は

$$(3.3) \quad \hat{\lambda} = \log(\hat{\psi}_2) - \log(\hat{\psi}_1)$$

である。  $n \rightarrow \infty$  のとき、  $\lambda$  の推定値、  $\hat{\lambda}$ 、 の漸近分散は(3.3)から

$$(3.4) \quad V(\hat{\lambda}) = \frac{1}{\hat{\omega}} = \frac{(n_{11} - x_{11})}{n_{11} x_{11}} + \frac{(n_{12} - x_{12})}{n_{12} x_{12}} + \frac{(n_{21} - x_{21})}{n_{21} x_{21}} + \frac{(n_{22} - x_{22})}{n_{22} x_{22}}$$

として得られる。かくして、2系統間の相対的危険頻度に差がないとする帰無仮説  $H_0: \lambda = 0$  のもとでの  $\chi^2$  統計量

$$(3.5) \quad \chi^2 = \frac{\hat{\lambda}^2}{V(\hat{\lambda})} = \hat{\omega} \hat{\lambda}^2$$

は近似的に自由度1をもつて  $\chi^2$ -分布する。この方法は1968年に Ratnayake (1) によって用いられた検定統計量と同値である。彼の論文では "the significance of difference in Relative Dominant Lethal Frequency (RDL) between any two series within an experiment was estimated by using a  $\chi^2$  test kindly provided by Dr. Barnett Woolf" と述べているのみでその方法がはつきりしなかった。この点について、彼との personal communication (2) によって確かめられた。相対的優性致死頻度 (RDL) の推定値は

$$(3.6) \quad \widehat{RDL}_i = (1 - \hat{\psi}_i) \times 100$$

によって求められると彼の論文で紹介している。ただし、 $\hat{\psi}_i$  は(3.1)の相対的危険頻度である。

#### 4. 一般的 $C \cdot 2 \times 2 \times 2$ 分割表の $\chi^2$ 統計量の分割

分割表(2.1)における実験を  $C$  実験試みたときの  $\chi^2$  統計量を考える。このときの  $C$  回の実験は互に独立であると仮定する。

分割表(2.1)から  $c$  回の実験によつて卵孵化した数,  $\{x_{ij}^l; i, j=1, 2; l=1, 2, \dots, c\}$ , はそれぞれ 2 つのパラメータ  $p_{ij}^l (0 < p_{ij}^l < 1)$  と  $\pi_{ij}^l$  をもつて互に独立な 2 項分布に従うとする。式(3.3)から  $c$  回の実験による関係式は

$$(4.1) \quad \hat{\lambda}_l = \log(\hat{\psi}_2^l) - \log(\hat{\psi}_1^l)$$

である。ただし,  $l=1, 2, \dots, c$ 。式(3.4)から  $\hat{\lambda}_l$  の漸近分散は  $V(\hat{\lambda}_l) = 1/\hat{\omega}_l$  である。独立な  $c$  回の実験による合計  $\chi^2$  統計量は

$$(4.2) \quad \chi_{total}^2 = \sum_{l=1}^c \hat{\omega}_l \hat{\lambda}_l^2$$

で近似的に自由度  $c$  をもつて  $\chi^2$ -分布する。統計量(4.2)は 2 つの  $\chi^2$  統計量

$$(4.3) \quad \chi_{total}^2 = \chi_{assoc}^2 + \chi_{homog}^2$$

に分割される (Fleiss [3])。ただし,  $\chi_{assoc}^2 = (\sum_{l=1}^c \hat{\omega}_l \hat{\lambda}_l)^2 / \sum_{l=1}^c \hat{\omega}_l$  は自由度 1 の  $\chi^2$  統計量であり, 一方,  $\chi_{homog}^2 = \chi_{total}^2 - \chi_{assoc}^2$  は自由度  $c-1$  の  $\chi^2$  統計量を表わす。この  $\chi_{homog}^2$  は  $c$  回の実験による変動の影響を評価する  $\chi^2$  統計量に対応している。したがつて,  $\chi_{assoc}^2$  は  $c$  回の実験の変動による影響を除いたときの相対的危険頻度の差の検定統計量になつてゐる。 $\chi_{assoc}^2$  に有意差が認められないときには各実験の 2 系統間の比較によつて認められた差の有意性は各実験の標本変動によつて起つたものとみなし, 2 系統間の相対的危険頻度の差はないと

結論づける。

5. 屈性差危険頻度比較法 分割表(2.1)から対照群と処理群との関連の程度を測る量として孵化率の差は逆に放射線照射によつて孵化率の減少をもちらす屈性優性致死頻度(Attributable Dominant Lethal Frequency)として

$$(5.1) \quad \hat{\psi}_i = \hat{p}_{i1} - \hat{p}_{i2}$$

によつて与えられる。したがつて、2系統の種族間の屈性差危険頻度の比較(Comparison of Attributable Risk Frequencies)は

(3.1)のCRRに対して式(5.1)から

$$(5.2) \quad \hat{\lambda} = \hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1$$

として定義される。λの分散の推定値は

$$(5.3) \quad V(\hat{\lambda}) = \frac{1}{\hat{\omega}} = \frac{\hat{p}_{11}(1-\hat{p}_{11})}{n_{11}} + \frac{\hat{p}_{12}(1-\hat{p}_{12})}{n_{12}} + \frac{\hat{p}_{21}(1-\hat{p}_{21})}{n_{21}} + \frac{\hat{p}_{22}(1-\hat{p}_{22})}{n_{22}}$$

によつて求められる。2系統間の屈性差危険頻度の比較(CAR)に差がないとする帰無仮説 $H_0: \lambda = 0$ のもとでの $\chi^2$ 統計量

$$(5.4) \quad \chi^2 = \frac{\hat{\lambda}^2}{V(\hat{\lambda})} = \hat{\omega} \hat{\lambda}^2$$

は(5.2)と(5.3)から得られ、自由度1をもちつて近似的に $\chi^2$ -分布する。独立なc回の実験の変動による影響を除いたときの2系統間の屈性危険頻度に差がないとする自由度1の $\chi^2$ 統計量は(5.2)と(5.3)から次のように求められる。

$$(5.5) \quad \chi^2_{assoc} = \frac{(\sum_{l=1}^c \hat{w}_l \hat{\lambda}_l)^2}{\sum_{l=1}^c \hat{w}_l}$$

統計量(5.5)が有意であるときに、 $\sum_{l=1}^c \hat{w}_l \hat{\lambda}_l < 0$ であれば、A-strain がある処理効果に対して大きく孵化率の減少をもたらすことを意味する。このことは生物学的にみて感受性の強い B-strain は生体的に弱さをもっているのみならずある処理効果以外の多くの他の要因の影響を受けやすいことによつて起る現象があると考へる。

6. 数学モデル 集団実験データにおいてよく用いられて  
いる簡単な1つの数学モデル、すなわち、ロジスティック模  
型によつて同じ問題を評価しよう。ロジスティック模型を応  
用する利点は i) 相対的危険頻度が処理反応効果のみに依存す  
ること (Fleiss [3]), ii) パラメータの MLE の収束性・性質が  
安定していること (Berkson [4], Cox [5]) などである。

ロジスティック模型 分割表(2.1)において孵化した数,  $\{X_{ij}; i, j=1, 2\}$ , が前節と同様に2つのパラメータ  $p_{ij}$  と  $\pi_{ij}$  をもつて互に独立な2項分布に従うとすると、ロジット変換によつて

$$(6.1) \quad \begin{aligned} \log\{p_{i1}/(1-p_{i1})\} &= \mu_i \\ \log\{p_{i2}/(1-p_{i2})\} &= \mu_i - \beta_{i2} \end{aligned}$$

となる構造を考へる。ただし、 $\mu_i$  は各種族の対照群レベルで

の卵孵化率効果を示し、一方、処理に無関係な対照群の  $\beta_{11} = 0$  とする。したがって、 $\beta_{12}$  が処理群の処理効果による卵孵化率の減少を意味する。独立な卵孵化した観測数  $\{x_{ij}\}$  の同時分布は

$$(6.2) \quad L = \prod_{i=1}^2 \prod_{j=1}^2 \binom{n_{ij}}{x_{ij}} \exp(\mu_i - \beta_{ij})^{x_{ij}} \{1 + \exp(\mu_i - \beta_{ij})\}^{-n_{ij}}$$

として2項分布の積として与えられる。

式(6.2)からパラメータの解として、 $\mu_i$  と  $\beta_{12}$  のMLEは

$$\begin{bmatrix} \mu_1 \\ \beta_{12} \\ \mu_2 \\ \beta_{22} \end{bmatrix} = - \begin{bmatrix} \frac{\partial^2 \log L}{\partial \mu_1^2} & \frac{\partial^2 \log L}{\partial \mu_1 \partial \beta_{12}} & 0 & 0 \\ \frac{\partial^2 \log L}{\partial \mu_1 \partial \beta_{12}} & \frac{\partial^2 \log L}{\partial \beta_{12}^2} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \log L}{\partial \mu_2^2} & \frac{\partial^2 \log L}{\partial \mu_2 \partial \beta_{22}} \\ 0 & 0 & \frac{\partial^2 \log L}{\partial \mu_2 \partial \beta_{22}} & \frac{\partial^2 \log L}{\partial \beta_{22}^2} \end{bmatrix}^{-1} \begin{bmatrix} \frac{\partial \log L}{\partial \mu_1} \\ \frac{\partial \log L}{\partial \beta_{12}} \\ \frac{\partial \log L}{\partial \mu_2} \\ \frac{\partial \log L}{\partial \beta_{22}} \end{bmatrix}$$

によって求められる。2回偏微分行列(情報行列)の逆数の各要素が各パラメータに対するMLEの漸近分散および漸近共分散を与える。この手順が必要な精度( $10^{-5}$ )をもちMLEを得るまでくり返される。

近似的相対的危険頻度(odds ratio) 対照群による卵孵化率と非卵孵化率の比(odds)の推定値は

$$(6.3) \quad \hat{\Omega}_{i1} = \frac{\hat{p}_{i1}}{1 - \hat{p}_{i1}} = \exp(\hat{\mu}_i) \quad ; \quad i = 1, 2$$

で表わされる。ただし、 $\hat{p}_{i1} = x_{i1}/n_{i1}$ 。一方、処理群に対す



る感染率と非感染率の比(odds)の推定値は

$$(6.4) \quad \hat{\Omega}_{i2} = \frac{\hat{p}_{i2}}{1 - \hat{p}_{i2}} = \exp(\hat{\mu}_i - \hat{\beta}_{i2})$$

で与えられる。ただし,  $\hat{p}_{i2} = x_{i2}/n_{i2}$ . かくして, 式(3.1)に対応する各種族の odds ratio は

$$(6.5) \quad \hat{\Omega}_i = \frac{\hat{\Omega}_{i2}}{\hat{\Omega}_{i1}} = \exp(-\hat{\beta}_{i2})$$

となる。このように, 式(6.5)は処理反応効果のみに依存する量に対応している。CRR(3.2)とCAR(5.2)に対応する推定値は

$$(6.6) \quad \hat{\Omega} = \frac{\hat{\Omega}_2}{\hat{\Omega}_1} = \exp-(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})$$

で与えられる。ただし,  $\hat{\Omega}_1$ はA-strainの odds ratioを示し,  $\hat{\Omega}_2$ はB-strainの odds ratioを示す。2系統間の処理反応に差がないとする帰無仮説  $H_0: \exp(\beta_{22} - \beta_{12}) = 1$  の検定統計量は

$$(6.7) \quad \chi^2 = \frac{(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})^2}{V(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})} = \hat{\omega}(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})^2$$

で近似的に自由度1の  $\chi^2$ -分布に従う。ただし,  $V(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})$  は2系統実験による処理効果の差の漸近分散である。さらに, 独立なC回の実験の変動を除いたときの  $\chi^2$ 統計量(4.3)と(5.6)に対応する自由度1の  $\chi^2$ 統計量は次式で与えられる。ただし, 独立なC回の実験に対する重み付けは  $\hat{\omega}_2 = 1/V(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})_2$  で

である。

$$(6.8) \quad \chi^2_{assoc} = \frac{\left[ \sum_{l=1}^c \hat{w}_l (\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})_l \right]^2}{\sum_{l=1}^c \hat{w}_l}$$

式(5.5)のときと同様に、 $\sum_{l=1}^c \hat{w}_l (\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12}) < 0$ であればB-strainにある処理効果以外の多くの他の要因によつて影響されて起きたと来える。最後に、この模型による相対的優性致死頻度(Relative Dominant Lethal Frequency)は式(3.6)と(5.1)に対応する量として

$$(6.9) \quad \widehat{RDL}^* = 1 - \exp(-\hat{\beta}_{12})$$

で得られる。この統計量は  $\beta_{12} > 0$  の条件から  $0 < RDL^* < 1$  をみたす。

7. 数値例 表1はUchibori[6]の論文から得られた。この数値例はシヨウジヨウバエの感受性を異にする2種族の系統間を比較したものである。抵抗性のある系統としてはHikone種族(A-strain)が用いられ、一方、感受性の強い系統としてはbw(brown), st(scarlet), ss(spineless)の遺伝子をもつ種族(B-strain)が利用されている。放射線はサナギのときにAおよびBstrainsの各系統の片方に500radを照射し孵化した雄と照射しない雌と24時間集団交配したのちに、産卵した数および孵化した数をカウントしたものを表1に示している。この数値例に基づいて、3つの比較法、すなわち、1)相対的危険頻度比較法(3.5), (4.3), 2)屈性差危険頻度比較法(5.4), (5.5)と3)ロジスティック

の及心比較法(6.7), (6.8)による結果を表2に示した。くり返された4回の実験の変動による影響を除いたときの2系統間の関連性を与える1)の $\chi^2$ 統計量(4.3)では有意差は認められず、一方、2)の $\chi^2$ 統計量(5.5)と3)の $\chi^2$ 統計量(6.8)では両方共に高い有意差が認められた。これら3つの比較法による検定統計量に検討を加えるために、4つの異なる人為的危険頻度を表3に与えた。表4はA-strainおよびB-strainの2系統間の危険頻度に差はないとする帰無仮説のもとで標本数に対応した $\chi^2$ 統計量を示している。人為的データ例における3つの比較法の $\chi^2$ 統計量にかなりの違いが認められ、どの比較法がより妥当性のあるかを決定し難いが、2)と3)の比較法がconservativeな結果を与えるようである。さらに、異なる角度から検討を加えるために3つの比較法による統計量の検出力を計算した結果を表5と表6に示した。1)の比較法でも2系統間の対照群レベルに大きな差がなければ検出力も大きいだが、一方、大きく対照群の危険率に差が認められるときの検出力は小さいようである。また、1)の比較法でも一定のリスク差を保ち両種族の相対的危険頻度をそれぞれ小さくすると対照群レベルが大きく異なっても検出力は極めて大きくなることが確かめられた(表6)。

最後に、数値例に用いた実験データの結果(表2)から2)の比

較法および(3)の比較法のいずれも高い有意性を認めただが、両 $\chi^2$ 統計量に大きく寄与する量は共に負( $\sum_{k=1}^4 \hat{w}_k \lambda_k = -1106.78$  と  $\sum_{k=1}^4 \hat{w}_k (\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12}) = -213.09$ )であつた(表2)。この負の有意な現象は放射線誘発効果以外の他の多くの要因によつて影響を受けたものと考へる。特に、対照群レベルの大きな危険率の変動は実験結果の難かしさを物語つてゐるよゝうに感じる。したがつて、この実験データから考へられる結論は生体的に感受性の強い種族に放射線によつて誘発される突然変異を研究するためには可能な限り他の多くの要因によつて左右されない実験環境を作り出すことが大きな課題であらう。

## References

- [1] RATNAYAKE, W.E. (1968). Effects of storage on dominant lethals induced by ankyllating agents (triethylene melamine and ethylenimine). *Mutation Res.* 5, 271-278.
- [2] RATNAYAKE, W.E (1977). Personal communication.
- [3] FLEISS, J.L. (1973). *Statistical methods for rates and proportions.* John Wiley, 109-129.
- [4] BERKSON, J. (1955). Maximum likelihood and minimum  $\chi^2$  estimates of the logistic function. *J. Am. Stat. Assoc.* 50, 130-162.
- [5] COX, D.R. (1970). *The analysis of binary data.* Methnen, London.
- [6] UCHIBORI, M. (1980). Comparison of frequencies of X-ray-induced mutations among strains with different radiosensitivities to embryonic and adult killing in *Drosophila melanogaster*. *Journal of Science of Hiroshima University, Sev. B, Div. 1, Zoology*, 28.

Table 1. Frequency Distribution of Hatched Eggs after induced to Pupae by X-ray in Two Strains

Experiment No	Strain	Control		Exposed (500 rad: (♂, ♀))			
		Eggs laid	Hatched	%	Eggs laid	Hatched	%
1	A	3964	2877	72.6	3213	1137	35.4
	B	1426	810	56.8	652	245	37.6
2	A	1812	1662	91.7	6738	3078	45.7
	B	3614	2364	65.4	5775	1932	33.5
3	A	2998	2726	90.9	3256	1047	32.2
	B	665	491	73.8	579	96	16.6
4	A	4905	2831	57.7	5728	1843	32.2
	B	3674	2080	56.6	5089	1606	31.6
Total	A	13679	10096	73.8	18935	7105	37.5
	B	9379	5745	61.3	12095	3879	32.1

A - strain means "Hikone strain" with the force of resistance and  
 B - strain "sensitivity strain" with genes of bw(brown): st (scarlet): ss (spineless).

Table 2. Comparison of Relative Risks, Attributable Risks and Logistic Responses between Two Strains

Ex- peri- ment No	Relative Risks			Attributable Risks			Logistic Responses					
	$\hat{\lambda}$ $\log(\hat{\psi}_2/\hat{\psi}_1)$ $V(\hat{\lambda})$	$\hat{\omega}$ $\hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1$ $V(\hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1)$	$\chi^2$	$\hat{\omega}$ $\hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1$ $V(\hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1)$	$\hat{\omega}$ $(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})$ $V(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})$	$\chi^2$	$\hat{\omega}$ $(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})$ $V(\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})$	$\hat{\omega}$	$\chi^2$			
1	.3051	3.7448x10 <sup>-3</sup>	267.04	24.86***	-1.797	6.5321x10 <sup>-4</sup>	1530.91	49.41***	-0.7940	1.2025x10 <sup>-2</sup>	83.16	52.43***
2	2.6551x10 <sup>-2</sup>	7.1703x10 <sup>-4</sup>	1394.64	.98N.S.	-1.1408	1.7988x10 <sup>-4</sup>	5559.20	110.25***	-1.2534	9.8673x10 <sup>-3</sup>	101.35	159.22***
3	-0.4542	9.9037x10 <sup>-3</sup>	100.97	20.83***	-1.5170x10 <sup>-2</sup>	6.2391x10 <sup>-4</sup>	1602.79	.37N.S.	-0.3983	2.5722x10 <sup>-2</sup>	38.88	6.17*
4	-7.4975x10 <sup>-5</sup>	1.1521x10 <sup>-3</sup>	867.97	.00N.S.	-4.8555x10 <sup>-3</sup>	1.9715x10 <sup>-4</sup>	5072.27	.12N.S.	-1.6610x10 <sup>-2</sup>	3.6533x10 <sup>-3</sup>	273.73	.08N.S.
Total	2.9419x10 <sup>-2</sup>	3.5644x10 <sup>-4</sup>	2805.51	2.43N.S.	-7.1007x10 <sup>-2</sup>	6.9831x10 <sup>-5</sup>	14320.32	72.20***	.3373	1.4322x10 <sup>-3</sup>	689.24	79.44***

  

$\chi^2_{\text{assoc}} = \frac{\sum_{\ell=1}^4 \hat{\lambda}_{\ell}^2 / \sum_{\ell=1}^4 \hat{\omega}_{\ell}}{\sum_{\ell=1}^4 \hat{\omega}_{\ell} (\hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1)_{\ell}^2 / \sum_{\ell=1}^4 \hat{\omega}_{\ell}}$	$\chi^2_{\text{assoc}} = \frac{\sum_{\ell=1}^4 \hat{\omega}_{\ell} (\hat{\beta}_{22} - \hat{\beta}_{12})_{\ell}^2 / \sum_{\ell=1}^4 \hat{\omega}_{\ell}}{(-213.09)^2 / 497.12} = 91.34***$
$= 72.57^2 / 2630.62 = 2.00 \text{ N.S.}$	$= (-1106.78)^2 / 13765.17 = 88.99***$

Significance level of tests is expressed by N.S. (P>.10), Sugg. (P<.10), \* (P<.05), \*\* (P<.01) and \*\*\* (P<.001)

Table 3. Artificial Risks between Two Strains

Strain	Exposure status	Absolute risk	Same Control Levels Data (1)	Same Risk Levels Data (2)	Different Control Levels	
					Different Risk Levels, Data (3)	Different Risk Levels, Data (4)
A	Control	P <sub>11</sub>	.9	.9	.9	.9
	Exposed	P <sub>12</sub>	.7	.7	.7	.7
B	Control	P <sub>21</sub>	.9	.7	.5	.4
	Exposed	P <sub>22</sub>	.5	.5	.2	.1

Table 4. Approximate Chi-square Values under the Hypothesis that there is no Difference between Two Strains

n	Relative Risks $\hat{\lambda} = \log(\hat{\psi}_2 / \hat{\psi}_1)$				Attributable Risks $\hat{\lambda} = (\hat{\psi}_2 - \hat{\psi}_1)$				Logistic Responses $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1)$			
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
	-.3365	-.08516	-.6650	-1.1350	.2	.0	.1	.1	.8473	-.5026	.03637	.4418
10	.69	.04	.80	1.17	.63	.0	.14	.16	.23	.10	.0	.06
20	1.37	.07	1.60	2.33	1.25	.0	.28	.32	.46	.21	.0	.13
30	2.06	.11	2.39	3.50	1.86	.0	.42	.48	.70	.31	.0	.19
50	3.43	.18	3.99	5.83	3.13	.0	.70	.79	1.16	.51	.0	.31
100	6.86	.37	7.98	11.67	6.25	.0	1.41	1.59	2.32	1.03	.01	.63
200	13.72	.74	15.96	23.67	12.50	.0	2.82	3.17	4.63	2.05	.01	1.25
500	34.29	1.84	39.91	58.34	31.25	.0	7.04	7.94	11.59	5.13	.03	3.13
1000	68.58	3.68	79.82	116.69	62.50	.0	14.08	15.87	23.17	10.25	.05	6.27

$\chi^2$  values with 1 d.f.

n is equal to each of  $n_{ij}$  ( $i, j=1, 2$ ), i.e.,  $n_{n11}=n_{12}=n_{21}=n_{22}$ . (1) denotes the risk of Data (1) in Table 3, (2) the risk of Data (2), (3) the risk of Data (3) and (4) the risk of Data (4).



Table 5. Approximate Power of Two Sided Test at 5% Level of Three Test Methods under the Alternatives with .1, .3 and .5 Positive Distances from Zero

n	D.F. from zero (d)	Relative Risks $\log(\psi_2/\psi_1) +$				Attributable Risks $(\psi_2 - \psi_1) = d$				Logistic Responses $\exp(\beta_{22} - \beta_{12}) = \exp(d)$			
		(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
10	.1	.056	.055	.050	.049	.063	.061	.062	.064	.089	.100	.097	.089
	.3	.158	.139	.078	.063	.207	.180	.190	.209	.111	.128	.123	.110
	.5	.487	.419	.180	.111	.479	.413	.438	.485	.144	.170	.163	.143
20	.1	.066	.063	.053	.050	.083	.077	.079	.083	.139	.164	.157	.139
	.3	.286	.248	.116	.081	.377	.329	.348	.382	.187	.225	.215	.186
	.5	.794	.720	.330	.189	.786	.713	.742	.792	.257	.311	.296	.257
30	.1	.076	.071	.056	.051	.102	.093	.096	.103	.190	.229	.218	.189
	.3	.399	.348	.154	.099	.530	.461	.488	.537	.262	.315	.301	.261
	.5	.931	.882	.462	.265	.926	.877	.898	.930	.361	.434	.413	.360
50	.1	.097	.089	.062	.055	.142	.126	.132	.143	.290	.348	.332	.288
	.3	.605	.530	.231	.137	.748	.676	.704	.745	.398	.481	.458	.396
	.5	.994	.983	.677	.402	.993	.982	.987	.993	.552	.647	.623	.549
100	.1	.151	.134	.077	.062	.244	.212	.224	.247	.511	.607	.579	.509
	.3	.885	.822	.404	.234	.965	.932	.947	.967	.676	.773	.748	.674
	.5	1.000	1.000	.933	.682	1.000	1.000	1.000	1.000	.841	.915	.895	.839
200	.1	.258	.224	.108	.077	.421	.368	.388	.426	.799	.884	.864	.797
	.3	.994	.984	.680	.405	.999	.998	.999	.999	.931	.972	.964	.930
	.5	1.000	1.000	.998	.934	1.000	1.000	1.000	1.000	.988	.997	.995	.987
500	.1	.537	.466	.204	.124	.796	.724	.752	.802	.994	.999	.998	.993
	.3	1.000	1.000	.972	.724	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	.5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
1000	.1	.825	.753	.354	.204	.978	.954	.965	.980	1.000	1.000	1.000	1.000
	.3	1.000	1.000	1.000	.973	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	.5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

n and (1), (2), (3), (4) are the same description as those of Table 4.  
 + means  $\log(.9/.8)$  when  $d=.1$ ,  $\log(.9/.6)$  when  $d=.3$  and  $\log(.9/.4)$  when  $d=.5$ .

Table 6. Approximate Power of Two Sided Test at 5% Level under the Alternatives with .1, .3 and .5 Positive Equal Distance from Zero when  $\psi_1$  and  $\psi_2$  are given in Relative Risk Comparison Approach

n	Distance from zero (d)	Relative Risks $\log(\psi_2/\psi_1)^+$				Relative Risks $\log(\psi_2/\psi_1)^{++}$				Relative Risks $\log(\psi_2/\psi_1)^{+++}$				Relative Risks $\log(\psi_2/\psi_1)^{++++}$			
		(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
10	.1	.058	.057	.051	.049	.068	.065	.053	.050	.079	.074	.057	.052	.101	.092	.063	.055
	.3	.198	.173	.090	.068	.374	.325	.143	.090	.592	.516	.220	.130	.914	.860	.432	.246
	.5	.648	.575	.246	.143	.989	.975	.646	.374	-	-	-	-	-	-	-	-
20	.1	.072	.068	.054	.051	.093	.086	.061	.054	.117	.105	.067	.057	.165	.146	.081	.064
	.3	.363	.316	.140	.093	.661	.589	.255	.149	.884	.821	.400	.230	.997	.992	.736	.449
	.5	.923	.871	.448	.257	1.000	1.000	.921	.661	-	-	-	-	-	-	-	-
30	.1	.084	.078	.058	.053	.118	.106	.068	.057	.155	.137	.078	.063	.231	.200	.099	.073
	.3	.511	.440	.192	.118	.884	.762	.358	.206	.973	.946	.563	.323	1.000	.999	.894	.621
	.5	.986	.968	.620	.358	1.000	1.000	.986	.833	-	-	-	-	-	-	-	-
50	.1	.112	.101	.066	.057	.170	.150	.082	.065	.234	.203	.100	.074	.351	.196	.137	.091
	.3	.727	.653	.293	.169	.968	.937	.547	.314	.999	.996	.780	.491	1.000	1.000	.986	.835
	.5	.999	.998	.834	.549	1.000	1.000	.999	.968	-	-	-	-	-	-	-	-
100	.1	.182	.160	.086	.067	.298	.259	.121	.084	.409	.357	.159	.102	.611	.537	.235	.140
	.3	.957	.919	.515	.297	.999	.998	.837	.553	1.000	1.000	.975	.784	1.000	1.000	1.000	.987
	.5	1.000	1.000	.987	.839	1.000	1.000	1.000	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
200	.1	.316	.274	.126	.086	.519	.449	.197	.121	.687	.615	.272	.159	.887	.825	.406	.236
	.3	.999	.997	.804	.517	1.000	1.000	.987	.838	1.000	1.000	1.000	.975	1.000	1.000	1.000	1.000
	.5	1.000	1.000	1.000	.987	1.000	1.000	1.000	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
500	.1	.642	.570	.249	.145	.889	.827	.408	.236	.974	.947	.566	.326	.999	.996	.777	.490
	.3	1.000	1.000	.994	.887	1.000	1.000	1.000	.997	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	.5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-
1000	.1	.909	.853	.432	.250	.994	.985	.685	.409	1.000	.984	.850	.568	1.000	1.000	.973	.779
	.3	1.000	1.000	1.000	.994	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000
	.5	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	1.000	-	-	-	-	-	-	-	-

n and (1), (2), (3), (4) are the same description as those of Table 4.  
 + :  $\log(.8/.7)$  when  $d=.1$ ,  $\log(.8/.5)$  when  $d=.3$  and  $\log(.8/.3)$  when  $d=.5$ .  
 ++ :  $\log(.6/.5)$  when  $d=.1$ ,  $\log(.6/.3)$  when  $d=.3$  and  $\log(.6/.1)$  when  $d=.5$ .  
 +++ :  $\log(.5/.4)$  when  $d=.1$ , and  $\log(.6/.2)$  when  $d=.3$ .  
 ++++ :  $\log(.4/.3)$  when  $d=.1$ , and  $\log(.4/.1)$  when  $d=.3$ .