広島市衛研年報 29，35-46(2010)

線形測定システムにおける検出限界について

吉岡　嘉暁　　吉岡　正滋*　　岩本　安未　　佐々木珠生

衛生研究所における行政検査の理化学的な検査項目には，「検出限界未満」が基準値となっているものがある。これらの検査項目で「検出」ということになると，行政的な措置が伴うことになり，社会的な影響も大きくなる。こうした事から，検出限界の設定は単に理論的な事以上に重要な意味を持っている。理化学的な検査項目の実際の濃度測定における検出限界の算出では，測定値(測定機器による応答強度値)データに正規分布を仮定して処理されることが多い。

検出限界の定義についての国際的な動向は，ＩＳＯを中心に考え方が集約されつつあり，日本のＪＩＳ規格にもその考え方が紹介されている。この稿では，測定値データについての正規分布を仮定しない，ＩＳＯとは別の考え方である変動解析による方法の，ゼロ点比例式のＳＮ比による方法，誤差分散関数による方法及び標準添加法による方法の３つの方法を提起し検討する。

キーワード：　線形測定システム，検出限界，変動解析，ゼロ点比例式，誤差分散関数，ＳＮ比関数，標準添加法

1　はじめに

検出限界は，分析対象化学物質が非存在下の測定値データ（バックグラウンド ）と分析対象化学物質が存在下の測定値データを比較して，両者の間に統計的に有意な差が認められる最低の量(濃度)として定義される。

対象化学物質の検出の有無を判定する場合，「検出せず」は，通常「検出限界○○ｍｇ／ｋｇ未満」という意味である。ただ，この検出限界の設定についてはいくつかの考え方があり，ＩＳＯなどの国際機関から具体的な算出方法が提案されている。ＪＩＳ規格にもＩＳＯの規格の翻訳版が掲載されている。

このＩＳＯの考え方には,基本的に測定値(応答強度値）データについての正規分布が仮定されている。実際の測定値データが必ずしもこうした分布に類似していないことはよく経験するところであり，この稿では，こうした正規分布を仮定しないで，また，この翻訳版に仮定されているような，測定値データの標準偏差の濃度非依存性（標準偏差が一定の場合）や依存性（標準偏差が濃度と直線関係にある場合）の条件などを仮定しないで検出限界を算出する，新たな変動解析による方法を提起する。

*：京都大学大学院情報学研究科

2　ゼロ点比例式校正の場合の変動解析

信号因子（対象化学物質の標準物質）の水準値（濃度）Ｍの真値が分かる場合，信号因子の１次効果が正確に計算でき，直線性からのずれ(非線形部分)も誤差に含めて，誤差分散を計算できる。信号因子Ｍ（標準物質の濃度）と測定値データｙ（測定機器による応答強度値）の間にどのような関数関係を置くかによって，計算式が異なるが，この関数関係は，測定者の合理的な考え方で自由に選んでよいとされている。大切なことは，その関係式のもとで誤差分散等の変動量を正確に計算することである。

基本的な直線関係式として，ゼロ点比例式，基準点比例式，１次式の３つがある。基準点比例式および１次式は，簡単な１次変換でゼロ点比例式に変換できるので，ここでは，もっとも基本的なゼロ点比例式の場合について記述する。

ゼロ点比例式とは，Ｍ＝０の時，ｙ＝０となる理想的な比例関係の場合である。

$$y = \beta M$$

衛生研究所における理化学的な検査では，対象化学物質の濃度と測定機器の応答強度値(例えば吸光度など)の間に,この比例関係が原理的に成り立つと考えられる検査項目が多い。式「ｙ＝βＭ」は，測定値（応答強度値） ｙを定量値Ｍ(濃度等)に逆変換する式(＝検量線)である。

信号因子（標準物質）の水準（濃度）設定と

測定値データ（測定機器の応答強度値）が次のとおりであったとする。

表１　信号因子の水準設定と測定値データ

水準（濃度）	測定値データ	左記の和
M_1	r_1個のデータ	S_1
M_2	r_2個のデータ	S_2
・	・・・・・	・・
M_n	r_n個のデータ	S_n

ここで用いる記号や定義について以下に示す。

n：信号因子の水準数（検量点の数）

M_1，・・・，M_n：信号因子の各水準値（標準物質による濃度値）

r_1，・・・，r_n：信号因子の各水準値毎の繰り返し測定数

S_1，・・・，S_n：各水準値毎の繰り返し測定の応答強度値の総和（測定値データの正規分布は仮定していない。）

D：有効除数
$=r_1\times M_1{}^2+\cdots+r_n\times M_n{}^2$

S_T：全変動
＝上記表１の（$r_1+\cdots+r_n$）個のデータの２乗の総和
（自由度 $f_T=r_1+\cdots+r_n$）

S_β：信号因子の１次効果(比例項)の変動
$=(M_1S_1+\cdots+M_nS_n)^2/D$
（自由度 $f_\beta=1$）

β：１次効果の係数（測定の物差し＝検量線の傾きで感度係数ともいう。）
$=(M_1S_1+\cdots+M_nS_n)/D$

S_e：誤差変動
$=S_T-S_\beta$　（自由度 $f_e=f_T-f_\beta$）

V_e：誤差分散　（自由度は f_e に同じ）
$=S_e/(r_1+\cdots+r_n-1)$

η：ＳＮ比（真数）
$=(1/D)\times(S_\beta-V_e)/V_e$

95%信頼限界＝濃度区間［M_1，M_n］の範囲での平均的な定量値誤差
$=\pm3/\sqrt{\eta}$

未知濃度ｘの分析試料（濃度値はM_1とM_nの間にあるとする。）の測定値（応答強度値）がy_x（複数のデータであればその平均値）であれば，未知濃度ｘの推定定量値(濃度値)M_xは，

$$M_x=(y_x/\beta)\quad\pm3/\sqrt{\eta}$$

この式からは，定量値（濃度値）での標準偏差は一般的には分からないが，95%信頼限界がほぼ標準偏差ｓの２倍と考えると，その 1／2 を標準偏差ｓとして，

$$s\fallingdotseq1.5/\sqrt{\eta}$$

とおおまかながら推定される。

以下，検出限界の３つの考え方を提起する。

3 ゼロ点比例式のSN比による検出限界の定義

ゼロ点比例式の場合の検量線作成のための測定値データ（表１）から計算したＳＮ比をηとすると，平均的な誤差評価として，

① 濃度０での 95%信頼限界の上限
$=+3/\sqrt{\eta}$

② 濃度ｘの９５%信頼限界の下限
$=y_x/\beta-3/\sqrt{\eta}$

①と②の範囲が重なり合わない最小の濃度値ｘを検出限界m_dと考えると，①＝②とおいて，

③ $+3/\sqrt{\eta}=y_x/\beta-3/\sqrt{\eta}$

④ 上式より，
$m_d=y_x/\beta=6/\sqrt{\eta}$

この場合の既知濃度水準(検量点)の濃度値は，ブランク試料（濃度０の試料）を含めて，予想される検出限界を含めた狭い範囲であることが望ましい。この場合の検出限界の定義は，測定値データの分布について，特に正規分布の仮定をしていない。検出限界m_dでの相対標準偏差 RSD を概算すると，

RSD＝(検出限界での標準偏差)
／(検出限界値)
$=s/m_d$
$\fallingdotseq(1.5/\sqrt{\eta})/(6/\sqrt{\eta})$
＝0.25　(25%)

となる。

定量下限を RSD が 10%となる濃度とすると，

RSD＝(定量下限での標準偏差)
／(定量下限値)
＝0.1　(10%)

定量下限での標準偏差が検出限界での標準偏差とほぼ等しいとすると，

定量下限＝10×(定量下限での標準偏差)
$\fallingdotseq15/\sqrt{\eta}$

4 誤差分散関数による検出限界の定義

標準物質による信号因子の各水準値(既知濃度)の測定値(応答強度値)データ及びブランク試料(対象化学物質の濃度はゼロのはずだが未知濃度xとしておく。)の測定値(応答強度値)データが表２の通りであったとする。

表２ 誤差分散関数法の水準と測定値データ

水準	測定値データ	左記の和
M_1	r_1個のデータ	S_1
M_2	r_2個のデータ	S_2
・	・・・・・	・・
M_n	r_n個のデータ	S_n
ブランク(x)	r_x個のデータ	X

これら(n＋1)水準の測定値データから，表１の場合と同じように各変動量を計算すると，

S_T＝上記表２の($r_x+r_1+\cdots+r_n$)個のデータの２乗の総和

$$D(x)=r_x\times x^2+r_1\times M_1^{\,2}+\cdots+r_n\times M_n^{\,2}$$

$$S_\beta(x)=(x\times X+M_1S_1+\cdots+M_nS_n)^2/D(x)$$

$$S_e(x)=S_T-S_\beta(x)$$

ブランク試料の濃度値xの最適推定値m_bは，誤差変動関数$S_e(x)$の極値(最小値)を与えていると考えるのが自然なので，

$$dS_e/dx=-dS_\beta/dx=0$$

としてその最適推定値m_bを求めると，

$$m_b=X\cdot(r_1\times M_1^{\,2}+\cdots+r_n\times M_n^{\,2})/\{r_x\times(M_1S_1+\cdots+M_nS_n)\}$$

この最適推定値m_bの値を，D，S_β，S_e，V_eのxを含む定義式に代入し，それらの値をＳＮ比ηの定義式に入れると，最適推定値m_bに対応したＳＮ比η(真数)を求めることができる。

$$D(m_b)=r_x\times m_b^{\,2}+r_1\times M_1^{\,2}+\cdots+r_n\times M_n^{\,2}$$

$$S_\beta(m_b)=(m_b\times X+M_1S_1+\cdots+M_nS_n)^2/D(m_b)$$

$$\beta(m_b)=(m_b\times X+M_1S_1+\cdots+M_nS_n)/D(m_b)$$

$$S_e(m_b)=S_T-S_\beta(m_b)$$

$$V_e(m_b)=S_e(m_b)/(r_x+r_1+\cdots+r_n-1)$$

$$\eta(m_b)=\{1/D(m_b)\}\times\{S_\beta(m_b)-V_e(m_b)\}/V_e(m_b)$$

この場合のブランク試料の定量値(濃度値)は，最適推定値m_bと対応するＳＮ比$\eta(m_b)$から，

$$定量値=m_b\pm 95\%信頼限界=m_b\pm 3/\sqrt{\eta(m_b)}$$

と表現できる。このm_bの 95%信頼限界と濃度値xの 95%信頼限界が重なり合わない最小の濃度値xを検出限界をm_dと考える。検出限界を含めた低濃度レベルの 95%信頼限界が，ほぼ上記の$\pm 3/\sqrt{\eta(m_b)}$ で平均的に誤差評価できるとすれば，

$$m_b+3/\sqrt{\eta(m_b)}=m_d-3/\sqrt{\eta(m_b)}$$

これより，

$$m_d=m_b+6/\sqrt{\eta(m_b)}$$

検出限界m_dでの相対標準偏差 RSD は，

$$RSD\fallingdotseq(1.5/\sqrt{\eta(m_b)})/(m_b+6/\sqrt{\eta(m_b)})$$

5 標準添加法による検出限界の定義

ブランク試料(対象化学物質の濃度はゼロのはずだが未知濃度xとしておく。)に，既知濃度の標準物質を添加して，１つの信号因子の水準系{x，M_1，・・・，M_k}＝{x，$x+h_1$，・・・，$x+h_k$}を作成する。信号因子{x，M_1，・・・，M_k}の繰り返し測定回数を{r_0，r_1，・・・，r_k}とした時の測定値データが表３の通りであったとする。

表３ 標準添加法の水準と測定値データ

水準	測定値データ	左記の和
ブランク(x)	r_0個のデータ	X
$x+h_1$	r_1個のデータ	S_1
・	・・・・・	・・
$x+h_k$	r_k個のデータ	S_k

繰り返し回数が必ずしも共通でない場合のゼ

ロ点比例式の公式を適用(共通な場合でも適用可)して各変動量を計算すると，

全変動　S_T＝前記表３の（$r_0+r_1+\cdots+r_k$）個のデータの２乗の総和

（自由度 $f_T=r_0+r_1+\cdots+r_k$）

有効除数関数D（x）は，

$$D(x)=r_0\times x^2+r_1\times(x+h_1)^2+\cdots+r_k\times(x+h_k)^2$$

１次効果の変動関数 $S_\beta(x)$ は，

$$S_\beta(x)=\{x\cdot X+(x+h_1)S_1+\cdots+(x+h_k)S_k\}^2/\{r_0\times x^2+r_1\times(x+h_1)^2+\cdots+r_k\times(x+h_k)^2\}$$

（自由度 $f_\beta=1$）

感度係数関数 $\beta(x)$ は，

$$\beta(x)=\{x\cdot X+(x+h_1)S_1+\cdots+(x+h_k)S_k\}/\{r_0\times x^2+r_1\times(x+h_1)^2+\cdots+r_k\times(x+h_k)^2\}$$

誤差変動関数 $S_e(x)$ は，

$$S_e(x)=S_T-S_\beta(x)$$

ブランク試料の濃度値xの最適な推定値 m_b は，誤差変動関数 $S_e(x)$ の極値（最小値）を与えていると考えるのが自然なので，

$$dS_e/dx=-dS_\beta/dx=0$$

として，その最適推定値 m_b を求めると，

$$m_b=\{(r_1h_1+\cdots\cdots+r_kh_k)\times(h_1S_1+\cdots\cdots+h_kS_k)-(X+S_1+\cdots\cdots+S_k)\times(r_1h_1^2+\cdots+r_kh_k^2)\}/\{(X+S_1+\cdots\cdots+S_k)\times(r_1h_1+\cdots+r_kh_k)-(h_1S_1+\cdots+h_kS_k)\times(r_0+r_1+\cdots+r_k)\}$$

この最適推定値 m_b を関数D（x）に代入すると，有効除数 $D(m_b)$ が得られ，関数 $\beta(x)$ に代入すると，感度係数 $\beta(m_b)$ が得られる。また，関数 $S_\beta(x)$ に代入すると，１次効果の変動 $S_\beta(m_b)$ が得られ，それを全変動 S_T から差引くと，推定値 m_b に対応した誤差変動 $S_e(m_b)$ が得られる。

$$S_e(m_b)=S_T-S_\beta(m_b)$$

ここで，$x=m_b$ は，誤差変動関数 $S_e(x)$ の最小値（極小値）を与えているはずである。誤差変動 $S_e(m_b)$ をその自由度で割ると，誤差分散 $V_e(m_b)$ が得られる。

$$V_e(m_b)=\{S_T-S_\beta(m_b)\}/(f_T-1)$$

値 $D(m_b)$，$S_\beta(m_b)$，$V_e(m_b)$ を，次の式に代入すると，ブランク試料の最適推定値 m_b に対応した真数のSN比 $\eta(m_b)$ が得られる。

$$\eta(m_b)=\{1/D(m_b)\}\times\{S_\beta(m_b)-V_e(m_b)\}/V_e(m_b)$$

定量値(濃度値)は次のように表記される。

$$定量値＝最適推定値\pm95\%信頼限界=m_b\pm3/\sqrt{\eta(m_b)}$$

m_b の95%信頼限界と濃度値xの95%信頼限界が重なり合わない最小の値xを検出限界 m_d と考える。検出限界を含めた低濃度レベルの95%信頼限界が，ほぼ上記の $\pm3/\sqrt{\eta(m_b)}$ で平均的に誤差評価できるとすれば，

$$m_b+3/\sqrt{\eta(m_b)}=m_d-3/\sqrt{\eta(m_b)}$$

これより，

$$m_d=m_b+6/\sqrt{\eta(m_b)}$$

検出限界 m_d での相対標準偏差 RSD は，

$$RSD\fallingdotseq(1.5/\sqrt{\eta(m_b)})/(m_b+6/\sqrt{\eta(m_b)})$$

6 実際の事例による検出限界の算出

以上提起した,変動解析の手法によって検出限界を算出する３つの新しい考え方について，実際の事例で計算してみる。そして，ＪＩＳ規格に掲載のＩＳＯの算出方法やその他の方法と比較してみる。事例は，ICP 発光分光分析法による溶液中のＡl（アルミニウム）の分析である。表４は４つの水準に対する測定値データで，単位は吸光度 abs である。

表４　ICP 発光分光分析によるＡl（アルミニウム）の測定値データ（吸光度）

水準（ppb）	測定値データ	左記の和
0.0	−0.000002 −0.000041 0.000014 −0.000028 −0.000026 −0.000029 0.000010 −0.000007 −0.000007 −0.000019	−0.000135

10.0	0.000659 0.000564 0.000607 0.000592 0.000580 0.000646 0.000558 0.000569 0.000573 0.000592	0.005940
20.0	0.001146 0.001163 0.001111 0.001201 0.001143	0.005764
30.0	0.001585 0.001676 0.001659 0.001606 0.001625	0.008151

(1) ＪＩＳ規格による検出限界の算出

この事例について，まず現在ＪＩＳ規格に記載されている方法で算出してみる。ＪＩＳハンドブック㊼「品質管理」にＩＳＯの規格の翻訳版が掲載されている。ここには，測定の物差しである検量線が直線の場合の検出限界の算出方法が記載されている。測定値データ（測定機器の応答強度値）についての正規分布の仮定のもとに，測定値データの標準偏差が濃度に依存せずに一定の場合と，濃度と直線関係のある場合の２ケースについて，検出限界の算出式が誘導されている。ここでは，後に記した表５から後者のケースは考えにくいため，前者のケースの場合として計算してみた。このハンドブックに記載されている算出方法は，各水準のデータ数を同数としているため，0.0ppb の水準と 10.0ppb の水準のデータは，それぞれ 10 個のデータのうちの前半の５個のデータを使用した。両水準で，前半のデータと後半のデータに平均値と標準偏差にそれぞれ有意差がないことをｔ検定とＦ検定（危険率５％）で確認した。また，これら５個づつのデータで，４つの水準間に標準偏差の有意差がないことをＦ検定（危険率５％）で確認した。ここではまず，このハンドブックでの計算方法に従って，検出限界算出の概要を記す。説明は，ハンドブックの記号に合わせて行う。

水準数(参照状態の数) $I=4$
試料調製数 $J=K=1$
繰り返し測定回数 $L=5$

水準の平均値 $\bar{x}$

$=(x_1+x_2+x_3+x_4)/4$
$=(0.0+10.0+20.0+30.0)/4$
$=15.0$

$s_{xx}=\Sigma(x_i-\bar{x})^2 \quad (i=1\sim4)$
$=(-15)^2+(-5)^2+(5)^2+(15)^2$
$=500$

水準 0.0ppb での測定値の平均 y_1
$=(-0.000002-0.000041+0.000014$
$-0.000028-0.000026)/5$
$=-0.0000166$

以下同様に，

水準 10.0ppb での測定値の平均 y_2
$=0.0006004$
水準 20.0ppb での測定値の平均 y_3
$=0.0011528$
水準 30.0ppb での測定値の平均 y_4
$=0.0016302$

測定値の平均値 $\bar{y}$

$=(y_1+y_2+y_3+y_4)/4$
$=0.0008417$

$\hat{b}=\Sigma(x_i-\bar{x})(y_i-\bar{y})/s_{xx}$
$=0.000054928 \quad (i=1\sim4)$

$\hat{a}=\bar{y}-\hat{b}\bar{x}$

$=0.00001778$

$\hat{\sigma}^2=1/(4\times1-2)\ \Sigma(y_i-\hat{a}-\hat{b}x_i)^2$

$=0.000000002438724 \quad (i=1\sim4)$

$\hat{\sigma}=0.000049383$

検出限界 x_d は，

$A=(1/K)+1/(I\times J)+\bar{x}/s_{xx}$
$=(1/1)+1/(4\times1)+15.0^2/500$
$=1.7$

として，また，δ は自由度 $\nu=4\times1-2=2$ の場合の非心度の値として，

$x_d = \delta(\hat{\sigma} / \hat{b})\sqrt{A}$

$= 5.516 \times (0.000049383 / 0.000054928) \times \sqrt{1.7}$

$= 6.47$ (ppb)

(2) ゼロ点比例式によるＳＮ比を用いた検出限界の算出

S_T＝表４の 30 個のデータの２乗の総和

$= (-0.000002)^2 + (-0.000041)^2 + \cdots + \cdots + 0.001606^2 + 0.001625^2$

$= 0.000023486$

$D = r_1 \times M_1{}^2 + \cdots + r_n \times M_n{}^2$

$= 10 \times 0^2 + 10 \times 10^2 + 5 \times 20^2 + 5 \times 30^2$

$= 7500$

$S_\beta = (M_1 S_1 + \cdots + M_n S_n)^2 / D$

$= \{0 \times (-0.000135) + 10 \times 0.005940 + 20 \times 0.005764 + 30 \times 0.008151\}^2 / 7500$

$= 0.000023432$

$S_e = S_T - S_\beta$

$= 0.000023486 - 0.000023432$

$= 0.000000054$

$\beta = (M_1 S_1 + \cdots + M_n S_n) / D$

$= \{0 \times (-0.000135) + 10 \times 0.005940 + 20 \times 0.005764 + 30 \times 0.008151\} / 7500$

$= 0.000055895$

$V_e = S_e / (r_1 + \cdots + r_n - 1)$

$= 0.000000054 / (10 + 10 + 5 + 5 - 1)$

$= 0.000000001862$

$\eta = (1 / D) \times (S_\beta - V_e) / V_e$

$= 1.6778$

この場合の検出限界m_dは，

$m_d = 6 / \sqrt{\eta}$

$= 6 / 1.2953$

$= 4.63$ (ppb) (RSD≒0.25＝25％)

(3) 誤差分散関数による検出限界の算出①

表４の水準 0.0ppb のところを未知濃度 x ppb として解析すると，

S_T＝表４の 30 個のデータの２乗の総和

$= 0.000023486$

$D(x) = r_x \times x^2 + r_1 \times M_1{}^2 + \cdots + r_n \times M_n{}^2$

$= 10 \times x^2 + 10 \times 10^2 + 5 \times 20^2 + 5 \times 30^2$

$= 10x^2 + 7500$

$S_\beta(x) = (x \times X + M_1 S_1 + \cdots + \cdots + M_n S_n)^2 / D(x)$

$= (-0.000135x + 10 \times 0.005940 + 20 \times 0.005764 + 30 \times 0.008151)^2 / D(x)$

$= (-0.000135x + 0.41921)^2 / (10x^2 + 7500)$

$S_e(x) = S_T - S_\beta(x)$

これより，誤差分散関数$V_e(x)$は，

$V_e(x) = \{S_T - S_\beta(x)\} / 29$

この$V_e(x)$をグラフ化すると，

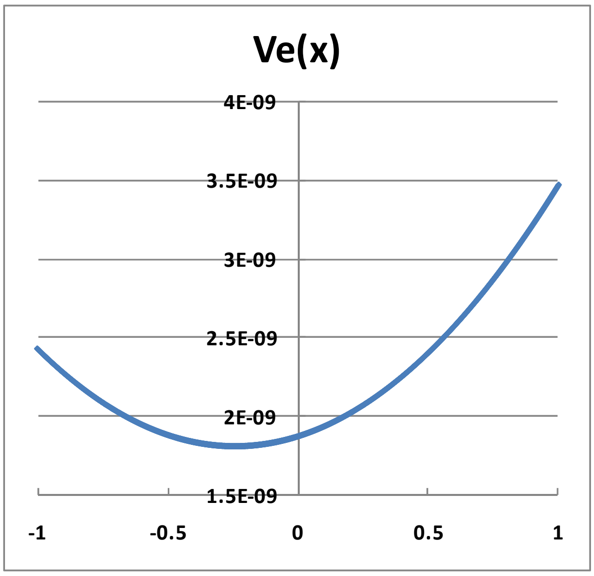

図１　誤差分散関数

また，ＳＮ比関数$\eta(x)$は，

$\eta(x) = \{1 / D(x)\} \times \{S_\beta(x) - V_e(x)\} / V_e(x)$

この$\eta(x)$をグラフ化すると，

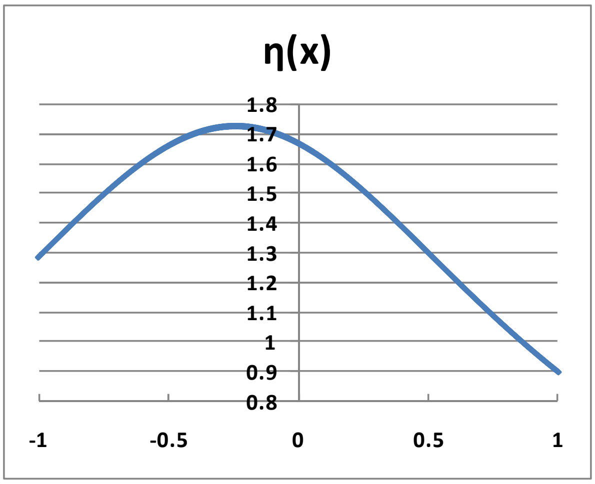

図２　ＳＮ比関数

ブランク試料の濃度値ｘ(ブランク値ｘともいう。)の最適な推定値m_bを，$S_e(x)$の最小値(極値)を与えるｘとして求めると，

$$m_b = X\cdot(r_1 \times M_1^2 + \cdots + r_n \times M_n^2) / \{r_x \times (M_1 S_1 + \cdots + M_n S_n)\}$$
$$= (-0.000135) \times 7500 / (10 \times 0.41921)$$
$$= -0.2415$$

このm_bの計算値は，前記のグラフ化した図 1 の$V_e(x)$の最小値（極値）を与えるｘの値に一致している。

このｍｂの値は本来 0 になるはずであるが，計算上はこの程度の「かたより」が発生している。

$$D(m_b) = 10m_b^2 + 7500$$
$$= 10 \times (-0.2415)^2 + 7500$$
$$= 7500.58$$
$$S_\beta(m_b) = (-0.000135m_b + 0.41921)^2 / (10m_b^2 + 7500)$$
$$= 0.000023433$$
$$S_e(m_b) = S_T - S_\beta(m_b)$$
$$= 0.000023486 - 0.000023433$$
$$= 0.000000053$$
$$\beta(m_b) = (-0.000135m_b + 0.41921) / (10m_b^2 + 7500)$$
$$= 0.0000559$$
$$V_e(m_b) = S_e(m_b) / (r_x + r_1 + \cdots + r_n - 1)$$
$$= 0.000000053 / 29$$
$$= 0.00000000183$$
$$\eta(m_b) = \{1 / D(m_b)\} \times \{S_\beta(m_b) - V_e(m_b)\} / V_e(m_b)$$
$$= 1.7071$$

この$\eta(m_b)$の計算値は，前記のグラフ化した図２の$\eta(x)$の最大値に近い値である。

ブランク値ｘの最適推定値m_bと，対応するＳＮ比$\eta(m_b)$から，

ブランク試料の定量値(濃度値)

$$= m_b \pm 95\%\text{信頼限界}$$
$$= m_b \pm 3 / \sqrt{\eta(m_b)}$$

このm_bの 95%信頼限界と，濃度値ｘの 95%信頼限界が重ならない最小の値ｘを検出限界m_dと考える。検出限界を含めた低濃度レベルの 95%信頼限界が，ほぼ上記の$\pm 3 / \sqrt{\eta(m_b)}$で平均的に誤差評価できるとすれば，

$$m_b + 3 / \sqrt{\eta(m_b)}$$
$$= m_d - 3 / \sqrt{\eta(m_b)}$$

これより，

$$m_d = m_b + 6 / \sqrt{\eta(m_b)}$$

この事例で計算すると，

$$m_d = -0.2415 + 6 / \sqrt{1.7071}$$
$$= -0.2415 + 4.5921$$
$$= 4.35 \quad (\text{ppb})$$

この検出限界m_dでの相対標準偏差RSDは，95%信頼限界の幅（$3 / \sqrt{\eta(m_b)}$）のほぼ 1／2 を標準偏差と考えると，

$$RSD \fallingdotseq (1.5 / \sqrt{\eta(m_b)}) / m_d$$
$$= (1.5 / 1.3066) / 4.35$$
$$= 0.264 \quad (26.4\%)$$

(4)　誤差分散関数による検出限界の算出②

表４の水準 0.0ppb のデータを濃度が既知の水準のデータとする（感度係数βの計算に使わないともったいないので）とともに，未知濃度ｘppb のデータとしても併用して解析すると，データ個数は 40 個となる。前記の算出法①と同じように計算すると，

$$S_T = 40\text{個のデータの２乗の総和}$$
$$= 0.000023490$$
$$D(x) = r_x \times x^2 + r_1 \times M_1^2 + \cdots + r_n \times M_n^2$$
$$= 10 \times x^2 + 10 \times 0^2 + 10 \times 10^2 + 5 \times 20^2 + 5 \times 30^2$$
$$= 10x^2 + 7500$$
$$S_\beta(x) = (x \times X + M_1 S_1 + \cdots + M_n S_n)^2 / D(x)$$
$$= \{-0.000135x + 0 \times (-0.000135) + 10 \times 0.005940 + 20 \times 0.005764 + 30 \times 0.008151\}^2 / D(x)$$
$$= (-0.000135x + 0.41921)^2 / (10x^2 + 7500)$$
$$S_e(x) = S_T - S_\beta(x)$$

ブランク試料の濃度値ｘの最適な推定値m_bを，前項(3)の場合と同様に，$S_e(x)$の最小値（極値）を与えるｘとして求めると，

$$m_b = X\cdot(r_1 \times M_1^2 + \cdots + r_n \times M_n^2) / \{r_x \times (M_1 S_1 + \cdots + M_n S_n)\}$$
$$= (-0.000135) \times 7500 / (10 \times 0.41921)$$
$$= -0.2415$$

このm_bの値は本来 0 になるはずであるが，計算上はこの程度の「かたより」が発生している。

$$D(m_b) = 10m_b^2 + 7500$$
$$= 10 \times (-0.2415)^2 + 7500$$

$=7500.58$

$S_{\beta}(m_b)=(-0.000135m_b+0.41921)^2$
$/(10m_b{}^2+7500)$
$=0.000023433$

$S_e(m_b)=S_T-S_{\beta}(m_b)$
$=0.00023491-0.000023433$
$=0.000000058$

$\beta(m_b)=(-0.000135m_b+0.41921)$
$/(10m_b{}^2+7500)$
$=0.0000559$

$V_e(m_b)=S_e(m_b)/(r_x+r_1+\cdots\cdot$
$+r_n-1)$
$=0.000000058/39$
$=0.00000000148$

$\eta(m_b)=\{1/D(m_b)\}\times\{S_{\beta}(m_b)$
$-V_e(m_b)\}/V_e(m_b)$
$=2.1108$

ブランク値ｘの最適推定値m_bと対応するＳＮ比$\eta(m_b)$から，

ブランク試料の定量値(濃度値)
$=m_b\pm95\%$信頼限界
$=m_b\pm3/\sqrt{\eta(m_b)}$

と表現できる。このm_bの 95%信頼限界と，濃度値ｘの 95%信頼限界の範囲が重なり合わない最小の値ｘを検出限界m_dと考える。繰り返しの説明になるが，検出限界を含めた低濃度レベルの信頼限界の平均的な誤差評価の考え方から，

$m_b+3/\sqrt{\eta(m_b)}$
$=m_d-3/\sqrt{\eta(m_b)}$

これより，

$m_d=m_b+6/\sqrt{\eta(m_b)}$

この事例で計算すると，

$m_d=-0.2415+6/\sqrt{2.1108}$
$=-0.2415+4.1298$
$=3.89$ (ppb)

この検出限界m_dでの相対標準偏差RSDは，95%信頼限界の幅 ($3/\sqrt{\eta(m_b)}$) のほぼ１/２を標準偏差と考えると，

$RSD\fallingdotseq(1.5/\sqrt{\eta(m_b)})/m_d$
$=(1.5/1.4529)/3.89$
$=0.265$ (26.5%)

前記①とこの②の結果を比べて見ると，検出限界としては②の方が小さくなっているが，SN 比は②のほうが少し大きくなっており，相対標準偏差はほぼ同じになっている。

(5) **標準添加法による検出限界の算出**

本来水準値が 0.0ppb であるはずのブランク値を未知の値ｘと考え，表４の水準{0, 10, 20, 30}を{ｘ，ｘ＋10，ｘ＋20，ｘ＋30}と考えて標準添加法の応用を考える。同じように，各変動量を計算すると，

S_T＝表４の 30 個の測定値データの２乗の総和
$=0.000023486$

有効除数関数$D(x)$は，

$D(x)=r_0\times x^2+r_1\times(x+h_1)^2$
$+\cdots\cdot+r_k\times(x+h_k)^2$
$=10x^2+10(x+10)^2+$
$5(x+20)^2+5(x+30)^2$

１次効果の変動関数$S_{\beta}(x)$は，

$S_{\beta}(x)=\{x\cdot X+(x+h_1)S_1+\cdots$
$+\cdots\cdot+(x+h_k)S_k\}^2$
$/\{r_0\times x^2+r_1\times(x+h_1)^2$
$+\cdots\cdot+r_k\times(x+h_k)^2\}$
$=\{-0.000135x+0.00594(x+10)$
$+0.005764(x+20)+$
$0.008151(x+30)\}^2$
$/\{10x^2+10(x+10)^2+$
$5(x+20)^2+5(x+30)^2\}$

誤差変動関数$S_e(x)$は，

$S_e(x)=S_T-S_{\beta}(x)$

これより，誤差分散関数$V_e(x)$は，

$V_e(x)=\{S_T-S_{\beta}(x)\}/29$

この$V_e(x)$をグラフ化すると，

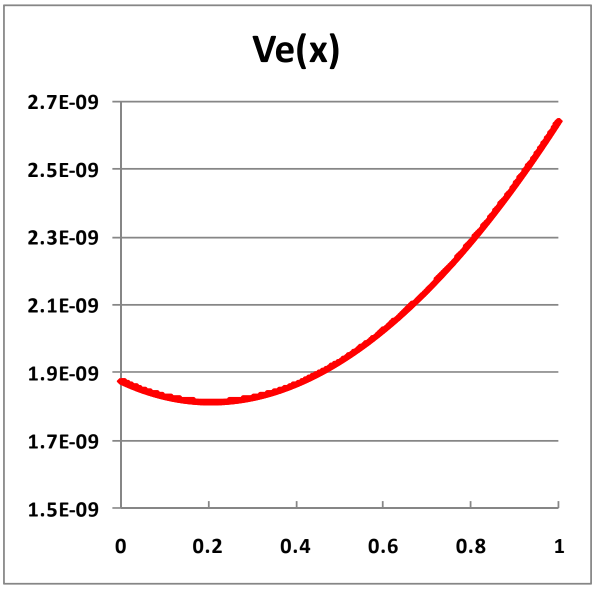

図３　標準添加法での誤差分散関数

また，ＳＮ比関数η(ｘ)は，

$$\eta(x)=\{1/D(x)\}\times\{S_\beta(x)-V_e(x)\}/V_e(x)$$

このη(ｘ)をグラフ化すると，

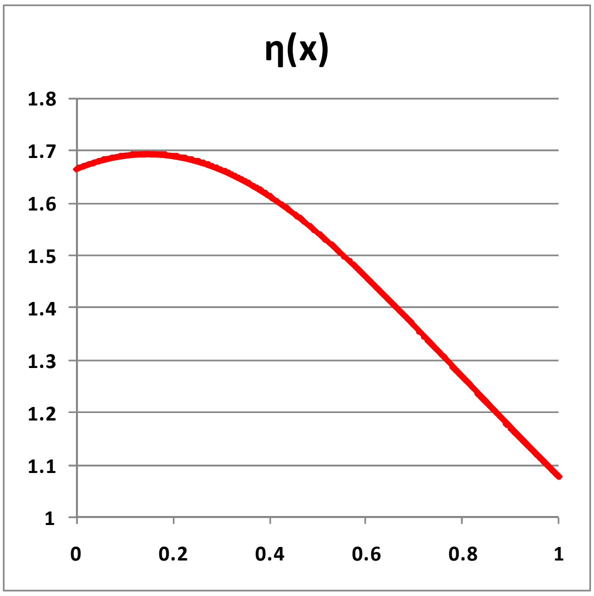

図４　標準添加法でのＳＮ比関数

ここで，

$$dS_e/dx=-dS_\beta/dx=0$$

としてブランク値ｘの最適推定値m_bを求めると，

$$m_b=\{(r_1h_1+\cdots+r_kh_k)\times(h_1S_1+\cdots+h_kS_k)-(X+S_1+\cdots+S_k)\times(r_1h_1{}^2+\cdots+r_kh_k{}^2)\}/\{(X+S_1+\cdots+S_k)\times(r_1h_1+\cdots+r_kh_k)-(h_1S_1+\cdots+h_kS_k)\times(r_0+r_1\cdots+r_k)\}$$
$$=\{(10\times10+5\times20+5\times30)\times(10\times0.00594+20\times0.005764+30\times0.008151)-(-0.000135+0.00594+0.005764+0.008151)\times(10\times10^2+5\times20^2+5\times30^2)\}/\{(-0.000135+0.00594+0.005764+0.008151)\times(10\times10+5\times20+5\times30)-(10\times0.00594+20\times0.005764+30\times0.008151)\times(10+10+5+5)\}$$
$$=0.2073$$

このm_bの計算値は，前記のグラフ化した図３のV_e(ｘ)の最小値（極値）を与えるｘの値に一致している。

ブランク値ｘは,水準 0.0ppb のデータなので,本来０になるはずであるが，この計算法ではこの程度の「かたより」が発生していると考えることが出来る。

前記の最適推定値m_bを有効除数関数Ｄ(ｘ)に代入すると，対応する有効除数Ｄ(m_b)が得られる。

$$D(m_b)=10m_b{}^2+10(m_b+10)^2+5(m_b+20)^2+5(m_b+30)^2$$
$$=10\times0.2073^2+10(0.2073+10)^2+5(0.2073+20)^2+5(0.2073+30)^2$$
$$=7646.40$$

m_bを感度関数β(ｘ)に代入すると，感度係数β(m_b)が得られる。

$$\beta(m_b)=\{-0.000135m_b+0.00594\times(m_b+10)+0.005764\times(m_b+20)+0.008151(m_b+30)\}/D(m_b)$$
$$=0.423298/7646.40$$
$$=0.00005536$$

また，m_bを１次変動関数S_β(ｘ)に代入すると，

$$S_\beta(m_b)=\{-0.000135m_b+0.00594\times(m_b+10)+0.005764\times(m_b+20)+0.008151\times(m_b+30)\}^2/D(m_b)$$
$$=0.000023433$$

これを全変動から差し引くと，最適推定値m_bに対応した誤差変動S_e(m_b)が得られる。

$$S_e(m_b)=S_T-S_\beta(m_b)$$
$$=0.000023486-0.000023433$$
$$=0.000000053$$

ここで，ｘ＝m_bはS_e(ｘ)の最小値を与えているはずである。

誤差変動S_e(m_b)をその自由度で割ると，誤差分散V_e(m_b)が得られる。

$$V_e(m_b)=S_e(m_b)/(f_T-1)$$
$$=0.000000053/(30-1)$$
$$=0.00000000183$$

値Ｄ(m_b)，S_β(m_b)，V_e(m_b)を次の式に代入すると，ブランク試料の最適推定値m_bに対応した真数のＳＮ比η(m_b)が得られる。

$$\eta(m_b)=\{1/D(m_b)\}\times\{S_\beta(m_b)-V_e(m_b)\}/V_e(m_b)$$

$=1.6745$

この$\eta(m_b)$の計算値は，前記の図４の$\eta(x)$の最大値に近い値となっている。

ブランク値ｘの最適推定値m_bと，対応するＳＮ比$\eta(m_b)$から，

ブランク試料の定量値(濃度値)

$=m_b\pm$95%信頼限界

$=m_b\pm3/\sqrt{\eta(m_b)}$

$=0.2073\pm3/\sqrt{1.6745}$

$=0.2073\pm2.3184$

誤差分散関数による場合と同様に，このm_bの95%信頼限界と濃度値ｘの 95%信頼限界が重なり合わない最小の値ｘを検出限界をm_dと考える。検出限界を含めた低濃度レベルの95%信頼限界が，ほぼ上記の$\pm3/\sqrt{\eta(m_b)}$ で平均的に誤差評価できるとすれば，

$m_b+3/\sqrt{\eta(m_b)}$

$=m_d-3/\sqrt{\eta(m_b)}$

これより，

$m_d=m_b+6/\sqrt{\eta(m_b)}$

この事例で計算すると，

$m_d=0.2073+6/\sqrt{1.6745}$

$=0.2073+4.6368$

$=4.84$　(ppb)

この検出限界m_dでの相対標準偏差RSDは，95%信頼限界の幅（$3/\sqrt{\eta(m_b)}$）のほぼ１／２を標準偏差と考えると，

$\mathrm{RSD}\fallingdotseq(1.5/\sqrt{\eta(m_b)})/m_d$

$=(1.5/1.294)/4.84$

$=0.240$　(24.0%)

(6) 相対標準偏差（RSD）による検出限界の推定

取り扱う水準の相対標準偏差は，%表現では，その水準の測定値データの(標準偏差／平均値)×100（%）の事で，変動係数ともいう。

前記の３つの変動解析による方法（表４の事例）では，得られた検出限界での相対標準偏差はいずれも(30%でなく)25%前後になった。

この項ではまた異なったアプローチをしてみる。濃度と測定値の間のゼロ点比例式は同じように仮定するが，標準偏差については，濃度との直接的な関係ではなく，相対標準偏差と濃度との関係を通じた間接的な関係の仮定としている。ただ，相対標準偏差は，通常，濃度に依存しているので，結果的には標準偏差の何らかの濃度依存性を仮定している事になる。

この稿で取り上げた表４の事例について，測定値データから，水準ごとの標準偏差と相対標準偏差(RSD) を計算してみると，表５のようになる。この表から，水準(濃度ｘ)と相対標準偏差(変動係数)ｙの間にいくつかの関数関係の仮定をした場合に，よく採用されている相対標準偏差(RSD) が 30%になる濃度値を検出限界として定義して推定してみる。

表５　水準ごとの測定値（応答強度値）データの平均値・標準偏差と相対標準偏差

水準（ppb）	平均値 標準偏差	相対標準偏差 （RSD %）
0.0	-1.35×10^{-5} 1.80×10^{-5} （n＝10）	133.39
10.0	5.94×10^{-4} 3.43×10^{-5} （n＝10）	5.77
20.0	1.15×10^{-3} 3.29×10^{-5} （n＝5）	2.85
30.0	1.63×10^{-3} 3.74×10^{-5} （n＝5）	2.29

上記の表５で，水準 0.0ppb での相対標準偏差が 100%を超えているが，これは信号よりもノイズの方が大きいことを意味している。水準 0.0ppb の近くは，測定値も 0 に近くなり，(標準偏差／平均値)の値は不安定な値になる。したがって，水準 0.0ppb（あるいはこのごく近辺）での測定値データを相対標準偏差のデータ処理に含めるかどうかは悩ましいポイントである。

【 いくつかの仮定の下での検出限界の推定】

＜**仮定１**＞「水準 0.0 と水準 10.0 の間の濃度と相対標準偏差（変動係数）が直線関係にあると仮定した場合」

単純な内挿の式で求めると，

$(0.0-10.0):(133.39-5.77)$

$=(x-10.0):(30.0-5.77)$

これから，相対標準偏差が 30%になる濃度は，

$x=8.10$　(ppb)

＜**仮定２**＞「濃度ｘと相対標準偏差ｙの間に，

$y=c+b/(x-a)$

の関係があるとした場合」

① 水準 0.0 ，10.0 ，20.0 のデータから算出

した場合

$133.39 = c + b / (0 - a)$

$5.77 = c + b / (10.0 - a)$

$2.85 = c + b / (20.0 - a)$

これらより，

$a = -0.47$

$b = 62.56$

$c = -0.21$

$y = 30$（%）となる濃度xを求めると，

$x = 1.60$（ppb）

② 水準10.0，20.0，30.0のデータから算出した場合

$5.77 = c + b / (10.0 - a)$

$2.85 = c + b / (20.0 - a)$

$2.29 = c + b / (30.0 - a)$

これらより，

$a = 5.25$

$b = 20.43$

$c = 1.46$

$y = 30$（%）となる濃度xを求めると，

$x = 5.97$（ppb）

上記②の方法による結果は，①の水準0.0の測定値データを使った場合と比べて，(1)の JIS規格に掲載されているISOの方法による算出結果にかなり近い。水準0.0では，真の信号はノイズに埋もれてしまい，測定値データはほとんどノイズ値と考えられるため，相対標準偏差の計算ポイントには適さないと考えられる。

＜仮定３＞「濃度xと相対標準偏差yの間に，

$y = a x^{b}$

の関係があるとした場合」

これは，理化学的検査の多施設共同実験から生まれた相対標準偏差（変動係数）に関する経験則（ Horwitz関数）

RSD_R（%）$= 2 \times C^{-0.1505}$

と類似の仮定である。

① 水準10.0，20.0 のデータから算出した場合

$5.77 = a \cdot (10.0)^{b}$

$2.85 = a \cdot (20.0)^{b}$

これらより，

$a = 60.1$

$b = -1.02$

相対標準偏差が30%となる濃度xは，

$30 = 60.1 \times x^{-1.02}$

として，

$x = 1.98$（ppb）

② 水準10.0，30.0のデータから算出した場合

$5.77 = a \cdot (10.0)^{b}$

$2.29 = a \cdot (30.0)^{b}$

これらより，

$a = 40.0$

$b = -0.84$

相対標準偏差が３０%となる濃度xは，

$30 = 40.0 \times x^{-0.84}$

として，

$x = 1.41$（ppb）

①と②は水準0.0の測定値データを使わずに計算したが，割に近い値となった。なお，Horwitz関数には，低濃度での近似性を高めるための次のThompson修正式がある。

S_R（標準偏差で表した室間再現精度）

$= 0.22C$　（$C < 1.2 \times 10^{-7}$）

この濃度に比例する式を適用すると，

$RSD_R(\%) = (S_R / C) \times 100$

$= 22$（%）

となる。(室内)併行精度は室間再現精度よりも小さいので，この標準偏差が濃度に比例する修正式のもとでは，どんな低濃度でも検出可能という不思議な結論になってしまう。

(7) 低濃度試料の測定値データからの検出限界の算出

ここでは測定値データの正規分布や低濃度域での標準偏差の一定性が仮定されている。

① ブランク試料による場合

ブランク試料の測定値データのばらつきから検出限界を設定する考えもあり，実際上もよく行われている。この場合，検出限界付近で標準偏差が一定であることが前提になっている。ゼロ点比例式の場合，検量線の傾き（感度係数）をβとすると，測定値データのばらつき（標準偏差）を濃度値（信号因子）でのばらつき（標準偏差） sに変換する式は，

s＝（測定値データの標準偏差／検量線の傾きβ）

これを，よく使用されているブランク試料からの検出限界m_dの設定式に代入して計算すると，

$m_d = 2s \times t(n-1, 0.05)$（片側）

＝２×（測定値データの標準偏差／検量線の傾き）×t(9，0.05)

$= 2 \times (1.80 \times 10^{-5} / 0.000055895) \times 1.833$

$= 1.18$（ppb）

（ここで，ブランク試料の測定値データの標準偏差は表５から，検量線の傾きβは，６の(2)「ゼロ点比例式によるＳＮ比を用いた検出限界の算出」で計算した値を用いた。）

化学分析では,測定試料の濃度が低くなると,測定誤差の絶対値も小さくなることが通常であり，従って，測定値のばらつき(標準偏差)も小さくなるのが普通である。ブランク試料の測定値データのみからの検出限界の算出には，この問題点がある。

② ブランク試料以外の低濃度試料による場合

上記①と同じ考え方であるが，ブランク試料の代わりに検出限界にできるだけ近いと思われる低濃度の試料(今回の測定の場合は水準10.0ppb の試料)の測定値データを使って計算してみる。①と同じように計算すると，

$m_d = 2s \times t(n-1, 0.05)$　（片側）

＝2×（測定値データの標準偏差／検量線の傾き）×t(9，0.05)

$= 2 \times (3.43 \times 10^{-5} / 0.000055895) \times 1.833$

＝2.25　(ppb)

7 まとめ

(1) 今回提起したゼロ点比例式のＳＮ比による方法，誤差分散関数による方法及び標準添加法による方法の３つの検出限界及び相対標準偏差の評価は，この稿の事例では相互にほぼ近い値となった。又，これらの検出限界値は，ISO の考え方による方法での検出限界値に割に近い結果ともなった。測定値データについて，正規分布を仮定せず，変動解析による平均的な誤差評価を使うことは，測定値データの標準偏差が濃度に依存して一定でない場合でも，検出限界の推定が可能になるメリットがあると考える。

(2) 低濃度試料の測定値データのみから算出した場合や濃度と相対標準偏差の間にHorwitz 関数型の関係式の仮定を置いた場合には，検出限界がかなり低めに出た。検出限界の考え方(定義)やデータ処理の方法で,検出限界の値が大きく異なるのは行政措置上問題があり，検出限界の設定については一層の検討が必要である。

(3) 相対標準偏差が 30％になる濃度(検出限界の定義の１つ)をいくつかの仮定のもとに理論的に推定するよりは，検査系の現場で，多数の濃度ポイント(検量点)での繰り返し測定を行い,濃度対相対標準偏差の関数(折れ線)グラフから相対標準偏差が 30％になる濃度値を見つけるのが，手間はかかるが実証的と考える。

(4) 検量線の適用範囲の濃度で測定値のばらつき(標準偏差)が正値で一定と仮定すると，解析が容易になる点はあるが，この場合濃度がゼロに近づくほど,相対標準偏差は∞に近づくため,あまりの低濃度になると測定値データがほとんど誤差成分になって，処理信号としての信頼性がなくなってしまう。また，測定値データの標準偏差が濃度に比例すると仮定すると，相対標準偏差の濃度依存性がなくなるという，通常の化学分析では考えにくい事になってしまう。

(5) 食品衛生法上の基準や環境基準には不検出基準の物質も多くあるが，検出限界が「低め・高め」に出るということは，行政措置の「行き過ぎ・抑制」につながるという側面がある。

文　　献

1) 田口玄一ほか：品質工学講座３「品質評価のためのＳＮ比」，日本規格協会，ｐ22－25，ｐ247－249，ｐ291－292，1988
2) 小畑秀文他著:信号処理入門,コロナ社,2007
3) 吉岡嘉暁：標準添加（付加）法における比例式による未知の値ｘおよびＳＮ比の推定，第１７回品質工学研究発表大会論文集（2009）
4) 吉岡嘉暁，吉岡正滋，佐々木珠生：線形測定システムにおける最適値の推定と誤差評価，広島市衛研年報 28，P33－36（2009）
5) 吉岡正滋，吉岡嘉暁，岩本安未：誤差分散関数・SN 比関数・変動係数関数，第１８回品質工学研究発表大会論文集（2010）
6) 日本規格協会：ＪＩＳハンドブック㊼品質管理「JIS Z 8462（測定方法の検出能力第１部～第４部)」
7) 鹿庭なほ子：医薬品の分析法バリデーション，林純薬，ｐ65－ｐ76，2003
8) 丹羽誠：これならわかる化学のための統計手法－正しいデータの扱い方－，化学同人，ｐ60，ｐ101－105，2008
9) J.N.Miller，J.C.Miller 著，宗森信・佐藤寿邦訳：データのとり方とまとめ方（第２版），共立出版，ｐ144－149，2004
10) 津村ゆかり：図解入門　よくわかる　最新分析化学の基本と仕組み，秀和システム，ｐ215－ｐ244，2009