

論文題名 : Development of the Theory of Transportability and Its Application to
Risk Assessment of Metabolic Syndrome

長崎大学大学院生産科学研究科

石田紀子

2005年日本内科学会総会において、日本独自のメタボリック症候群（MS）の定義と診断基準が発表された。このMS診断の必須条件として腹囲の基準値が示されているが、その臨床的意義が疑問視されている。MSによる健康障害は10年以上の長期に亘る血管内皮障害によるとされているので、疑問の解明には、長期に亘るコホート研究が必要である。放射線影響研究所（RERF）には、1958年以降隔年に実施された健康診断の成績が蓄積されているが、腹囲の測定は2004年からである。仮に、10年前における腹囲の不偏推定値を得られるならば、適切な統計的手法を用いることによりMSによるリスクを推定するためのコホート研究を直ちに実施出来るので、10年間の追跡調査成績の蓄積を待つ必要がなくなる。

近年、いくつかの研究において、ある集団で得た予測モデルを他の集団に適用するときのいくつかの問題点が指摘され、“移設可能性（Transportability）”という概念が導入された。移設可能とは、モデル式だけではなく用いているパラメータ値についても、偏ることなく移設が可能であることを意味している。しかし、移設可能性を扱った文献はほとんどなく、数学的な定義も、統計学的な考察もまだ十分に行われていない。そこで本論文では、正式に回帰モデルの移設可能性を定義し、その十分条件を提示した。さらに、回帰モデルの移設によって得られた腹囲の移設推定値を、MSリスク評価のためのコホート研究に適用した結果を報告した。

以下、各章の概要を示す。

第1章では、腹囲とMS関連疾患による死亡リスクに関するコホート研究が必要とされる背景、及びこのコホート研究を実施可能とする回帰モデルの移設可能性の理論が未だ確立されていない現状を述べ、本研究の目的を明確にした。

第2章では、本研究で利用したRERFの長期コホートデータについて説明し、解析に用いる変数を示した。また、日本におけるMS診断基準を示した。この診断基準では、腹囲が大きく、脂質代謝異常、高血圧症、糖代謝異常のうち2つ以上当てはまる場合にMSと診断される。本研究では、腹囲以外の3つの基準のうち2つ以上当てはまる場合をSemi-MSと定義した。

第3章では、MSリスク評価のためのコホート研究を可能とするために、まず回帰モデルの移設可能性を数学的に定義し、移設可能の十分条件を提示した。これにより、現在の標本により構成される腹囲の回帰式が10年前の標本に移設可能とするには、10年前の標本と現在の標本がそれぞれ多変量正規分布に従っており、2標本の共分散行列が同等であることを示せば良いことが分かった。しかし実際には、10年前の腹囲は観察されておらず、移設可能

の十分条件を直接検証することは不可能である．そこで新たな仮説として， y -定常性 (y -Homogeneity) を定義した．

第 4 章では，実際のデータを用いて，腹囲定常性条件の検証法，腹囲の回帰モデル移設の実現可能性の検証法，そして回帰モデルの移設によって得られた腹囲の移設推定値を利用したリスク評価法を示した．

第 5 章では，解析結果を示した．まず，Box-Cox 変換により正規化した変数を用いた腹囲定常性の検証結果，及び移設推定値の精度の検証結果を示した．次に，10 年前の腹囲の移設推定値を用い，MS 関連疾患による死亡リスクを解析した結果，Semi-MS の場合，腹囲が大きいほど MS 関連疾患による死亡リスクが低いことが示唆された．日本独自の MS 定義では，Semi-MS であれば腹囲が大きいほど死亡リスクが高いと仮定されているが，本研究での結果はこの仮定と矛盾している．そこでこの結果を直接確認するため，腹囲の値により対象者を 3 群に分け，群ごとに危険度を求めた．

第 6 章では，5 章で得られた Cox モデルの適合性を検討した結果を示した．モデルから算出される対数ハザードにより分類された 3 群は，近似的に比例ハザード性を満たす関係にあることが示唆された．

最後に第 7 章において，本研究を総括するとともに，本研究で得られた結果を考察した．まず，現在と 10 年前の検査値間の関係（共分散行列）の同等性が棄却されなかった理由について，そしてリスク解析に腹囲の移設推定値を用いることにより生じる誤差について考察した．次に，本研究のリスク解析により得られた結果が MS 定義における仮定と矛盾している理由として，MS 定義の根拠が不明確な点，および RERF データにおける偏りの可能性を検討した．その他に考えられる理由として，肥満パラドックス (obesity paradox) という現象の可能性を検討し，その検証のための研究法を示唆した．

本研究により，これまで議論されてこなかった移設可能性が明確に定義され，コホート研究に応用することが可能となった．