

論文題名：移設推定値に伴う推定誤差によるバイアスの修正法開発と
メタボリック症候群における腹囲の意義解明への応用

長崎大学大学院生産科学研究科

市丸 晋一郎

1999年にWorld Health Organization (WHO) がメタボリック症候群 (MS) の診断基準のひとつに腹囲/臀部比を用いることを提唱したが、2001年にはNational Cholesterol Education Program's Adults Treatment Panel III (NCEP-ATP III) は診断基準に腹囲を用いることを提唱した。これを受けて、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) の定義が発表されたが、そこでも診断基準の一つに腹囲が用いられている (男性は腹囲 84cm 以上が必要条件)。しかしながら、現在に到るまで、この MS 診断に使われる腹囲の基準値についての程度有効なのか疑問視されている。この疑問の解決には、長期に亘るコホート研究が必要である。なぜなら、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って形成されると考えられているからである。

放射線影響研究所 (RERF) には、1958 年以降隔年に実施された約 2 万人の健康診断の検査成績が蓄積されている。腹囲の測定は 2004 年に開始された。石田他 (計量生物学 30, 93-104, 2009) はある集団で得た誤差を含む予測モデルを他の集団に適用可能 (その集団に適用したときに、予測値が近似的に不偏となる) とするための実用的な条件として Transportability (移設可能性) を提示し、その推定値を移設推定値と呼んだ。この条件を用いて 24 周期 (2004-2006 年) の健診で測定された腹囲を他の検査項目から予測する回帰モデルを構成し、この回帰モデルが約 10 年前 (1994-1996 年 : 19 周期) の集団に移設可能であることを実証し、実際に腹囲の移設推定値を用いてその後 10 年間の追跡調査を行い、腹囲の値による MS 関連死亡リスクを推定した。

しかしながら、移設推定値は不偏推定値ではあるものの推定誤差 (未知の実測値と推定値との差) による影響に関する考察は成されていなかった。一般に、へんすう X の値が正確には観察されず誤差 ε を含んだ値 $X^* = X + \varepsilon$ が観察されるとき、単純に X の代わりに X^* を推定にもちいると、 X の回帰係数を低く推定することが知られており、測定誤差による減衰効果と呼ばれている。腹囲の回帰係数の値がリスクの推定値とみなされるので、石田他 (2009) は死亡リスクは実際より低く推定した可能性がある。また、石田他 (2009) によるリスク解析は「腹囲が小さいほど死亡リスクが大きい」という、内科学会の認識と真逆の結果であった。その後の検討において、腹囲の移設推定値を算出した 10 年前の時点 (コホート調査のベースライン時) において、すでに何らかの病気 (癌、糖尿病等) にかかっていたために腹囲が減少していたものがかかり存在していたために、腹囲が細いほど生存時間が短いという結果を得たのではないかとの指摘があった。

本論文の目的は、移設推定値に伴う推定誤差による推定の偏りを評価し、さらに修正することで、不偏なリスク推定値を得る方法を考案し、シミュレーションにより小標本での性能評価を行い、実際に石田他 (2009) のデータに応用して、修正推定値をえる。さらに、石田他 (2009) の予測式が 15 年前 (1988-1990 年 : 16 周期) の集団に移設可能であることを検討し、移設可能で

ないときはその原因を解明することにより移設可能な式を構成し、追跡終了時を 2006 年 6 月 30 日に設定することにより、追跡期間を最短でも 15 年以上に延長する。ただし観察開始時に癌や糖尿病等に罹っていた者を除くために、最初の 5 年以内に死亡した者は対象から除外した。その結果、石田他(2009) では対象者数が 585、MS 関連死亡者数 25、追跡年数 10 年であったが、本論文では対象者数 732、MS 関連死亡者数 48、追跡年数 15 と、改善することにより、より精度の高い解析を可能にした。

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、石田他が移設推定値を用いて行った場合に起こったリスク推定値における減衰の問題、また、ベースラインから 5 年以内に死んだものを除かなったために起こったであろうバイアスの問題を提示し、またその対処法などの概要を述べた。

第 2 章では、第一章で述べた事をより詳細に具体的な数字を挙げて説明した。

第 3 章では、リスク推定値の減衰を修正するための修正理論を展開した。

第 4 章では、第三章で述べた修正法は漸近理論のため、標本サイズが十分大きな事を仮定しているが、石田他 (2009) では対象数 585 (死亡数 25) と小標本であった。この小標本に修正法を適用したときの性能を評価するために様々な場合におけるシミュレーションを行った。

第 5 章では、今回行ったコホート研究の対象者、検査項目、メタボリックシンドロームの定義について述べ、その解析方法について具体的に解説した。

第 6 章では、24 周期 (2004-2006 年) の標本を用いて構成した腹囲の推定式が 16 周期 (1988-1990 年) に移設可能であるかの検証を行った。また 24 周期 16 周期の両方に存在し、かつ腹囲と相関が強い体重の予測式を構成し、移設可能性のための数学的条件の実際の統計解析における妥当性を検証した。その後、腹囲の推定値を用いて Cox モデルを用いた解析を実施し、その結果として得た死亡リスク (回帰係数) を 3 章で述べた修正法を用いて修正した。

最後に第 7 章において、本研究を総括した。