

論文審査の結果の要旨

報告番号	博(生)甲第266号	氏名	市丸 晋一郎
学位審査委員	指導教員	中村 剛	
	教授	武政 剛弘	
	教授	中川 啓	
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>市丸晋一郎氏は、2006年4月に長崎大学大学院生産科学研究科博士後期課程に社会人学生として入学し、現在に至っている。同氏は、生産科学研究科に入学以降、システム科学を専攻して所定の単位を修得するとともに、移設推定値に伴う推定誤差のリスク推定への偏り修正並びにメタボリック症候群のリスク推定に関する研究に従事し、その成果を2011年12月に主論文「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」として完成させ、参考論文として、学位論文の印刷公表論文2編(うち審査付き論文2編)、印刷公表予定論文1編(うち審査付き論文1編)、学位の基礎となる論文5編(うち審査付き論文5編)を付して、博士(環境科学)の学位の申請をした。長崎大学大学院生産科学研究科教授会は、2011年12月21日の定例教授会において論文内容等を検討し、本論文を受理して差し支えないものと認め、上記の審査委員を選定した。委員は主査を中心に論文内容について慎重に審議し、公開論文発表会を実施するとともに、最終試験を行い、論文審査および最終試験の結果を2012年2月15日の生産科学研究科教授会に報告した。</p> <p>以下論文内容要旨</p> <p>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) 3) 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ど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。</p> <p>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</p>			

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）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、変数  $X$  の値が正確には観察されず誤差  $\varepsilon$  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なり存在していたために、腹囲が細いほど生存時間が短い（因果関係逆転現象）という結果を得たのではないかと指摘があった。

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かを検討し、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、より精度の高い研究を可能にした。

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3章で述べた修正法は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）と小標本であったので、シミュレーションにより少標本に修正法を適用したときの性能評価を行った。

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。

以上のように本論文は、長期コホート調査の完了を待たねば解明困難な研究を直ちに可能とする移設推定値法に付随する問題である、推定誤差の影響の修正法の開発並びに因果関係逆転現象を修正する解析法の工夫により、それらの影響を修正した結果を得ることに成功した。以上の成果は理論疫学の発展に多大の寄与をするものと評価できる。

学位審査委員会は環境統計学の分野において極めて有益な成果を得るとともに、理論疫学の進歩発展に貢献するところが大きく、博士（環境科学）の学位に値するものとして合格と判定した。