

患者への感情や態度の測定は Camberwell Family Interview (CFI) に よった。またすべての比較対照例で CFI による EE 評価が行われた。

4. 批判的言辞の内容分析は Shimodera らの分類によった (Shimodera)。

## C. 研究結果

### 1. EE の特徴

介護者は、夫 30%、妻 15%、同胞 5%、娘 10%、嫁 40% で、配偶者と子供世代 (義理を含む) がほぼ半々であった。EE の内容は、批判的言辞 (CC) が 0 (0-5) (中央値 (範囲)、以下同様)、敵意 (H) が 0 (0-0)、情緒的巻き込まれすぎ (E01) が 1.0 (0-3)、暖かみ (W) が 0 (1-4)、肯定的言辞 (PR) が 0 (0-1) であった。統合失調症の基準による高 EE はわずかに 5% であり、高 E01 を示した 1 人だけであった。これは他の 3 群の対象者のいずれよりも低い値であった。仮に CC のカットオフを 6 から 2 に下げると高 EE の割合は 30% に増加した。

### 2. EE と他の指標との関連

CC と他の指標との関連を見たところ、相関が見られたのは ZARIT のみであり、痴呆の重症度、精神症状、ADL、家族の

GHQ との間には関連が見られなかった。CC のカットオフを種々動かして他の指標との関連を見たところ、3 点の設定で MMSE と NPI が CC と相関の傾向があり、2 点の設定でこの両者と相関が見られた。これらの関連はイギリスの痴呆症の場合は見られなかった。

### 3. 批判的言辞の内容分析

全体で 21 の CC があった。そのうち最も多かったのは、「認知症状」に対する批判であり (8 個)、次いで「言語による攻撃など」に対する批判 (6 個)、「病前性格」に対する批判 (3 個)「精神症状」に対する批判 (3 個) が続いた。以上はイギリスの痴呆症の場合と対照的であり、イギリスで最も多かったのは「精神症状」であり、次いで「認知症状」と「身体による攻撃など」、「言語による攻撃など」が続いた。

## D. 考察

我が国の痴呆性疾患の患者に対する家族の感情表出の特徴は、全体としては高い感情表出の割合は少ないが、家族の負担や患者の認知症状、精神症状と関連していることがわかった。また批判の対

象は認知症状や言語的攻撃に向けられていることもわかった。これらの所見から、家族への心理教育では、まず疾患に関する正確な情報を提供することが重要であると言える。また介護負担が家族の感情表出を高め、それが患者の病状悪化につながる可能性が示唆された。このことから介護に対する社会的なシステムをもっと強めることの必要性がうかがわれる。

今回のような家族分析は、今後のケアのあり方を示唆するところが大きいと思われた。

#### E. 結語

在宅で家族による介護を受けている、老年期の痴呆性疾患の患者の家族的特徴を分析した。今後、介護に当たる家族の負担を軽減するためには、家族教育とともに介護の社会的なあり方が重要である。

#### F. 文献

- 井上新平、ほか：精神科治療におけるEE（家族感情表出）の意義. 精神神経学雑誌, 106 : 515 - 518, 2004

- Nomura H, et al: A cross-cultural study on expressed emotion in carers of people with dementia and schizophrenia: Japan and England. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, (in press)
- 下寺信次、三野善央、高橋正彦、ほか：老人精神疾患と家族の感情表出. *臨床精神医学* 27:99-105, 1998
- Shimodera S, et al: Critical comments made to schizophrenic patients by their families in Japan. *Comprehensive Psychiatry*, 39:85-90, 1998
- Wearden AJ, et al: A review of expressed emotion research in health care. *Clinical Psychology Review*, 20:633-666, 2000

分担研究報告書

気分障害における家族の感情表出と心理教育的家族療法：

コホート研究 再発予防と医療経済的效果

分担研究者 下寺信次、井上新平

研究協力者 福沢佳恵

研究要旨

大うつ病または双極性感情障害を対象疾患とした。EE判定に関しては5分間スピーチサンプルを使用した。判定のマニュアルに従い資格をもった判定員が判定を行った。家族員の中に1名でもEEが高い家族がいる場合は、その世帯は高EE家族と判定されるため、可能な限り家族全員を対象としてEE面接を行った。入院医療費の判定は、土佐病院と高知大学医学部神経精神科の入院コストを平均して1日あたりの入院費を13000円とした。外来医療費も同様にして一回の医療費を5200円とした。家族への心理教育は家族を複数世帯集める家族教室という形態でおこなった。1セッションを90分、4回で1クールとした。家族教室の定員は7人以内とし、教育効果が上がるように個々の家族が質問が行いやすい人数とした。教材はうつ病に関するビデオと本研究用に作成したテキストを使用した。4セッションのテーマは1. 疫学・原因 2. 症状 3. 治療と経過 4. 家族の患者への対処の仕方とした。その結果、心理教育群では再発リスクが有意に小さく、また医療コストも軽減されていた。したがってうつ病家族心理教育は、再発予防効果があり、それにより医療費も節減できると結論した。

はじめに

うつ病の治療薬は、近年欧米に10年以上の遅れをとりながらも選択的セロトニン再取り込み阻害薬が日本にも導入され副作用の少なさから生活改善薬などとも呼ばれており、今後の発展が期待される。しかしながら、他の精神疾患と同様に患者の服薬は遵守されておらず再発の問題は解決されていない。この問題は患者が得られる情報量の少なさと最も関係している。また、うつ病の患者は配偶者を中心とした家族からの情緒的な態度に影響を受けやすく、患者と上手く対処している家族とそうでない家族とでは4倍以上の再発率の違いがあることが本邦でも三野らにより報告されている。うつ病は生涯罹患率が7%程度の頻度の高い疾患であり、働き盛りの労働能力を著しく低下させ、医療費を費やすことから社会の経済的損失が大きい。服薬率の低さと家族の環境的な問題の最も有効な解決策は心理教育である

と考えられる。患者と家族に対する心理教育を行い、再発率を低下させることで得られる経済的な効率を検討する。

#### 対象者と方法

WHOによるICD-10あるいはアメリカ精神医学会のDSM-IVの診断基準において大うつ病エピソードあるいは躁病エピソードと診断された、大うつ病または双極性感情障害を対象疾患とした。対象者は高知医科大学神経精神科（現高知大学医学部 神経精神科）または教育関連病院の土佐病院に入院となった対象疾患を有する患者のうち、以下の条件をみたすものとその主要な家族とした。主要な家族は、18歳以上の同居家族のうち、最も接触時間が長いものとした。

#### 表1 対象患者

1. 年齢は18歳から85歳とする
2. 家族面接が可能な同居家族が1名はいること
3. 家族とは入院前3ヶ月間以上同居しており、退院後も同居が

見込まれること

4. 電気けいれん療法を過去に施行、または予定をしていない
5. 退院後も再発予防のために抗うつ薬が処方されること

#### EE判定について

EE判定に関しては5分間スピーチサンプルを使用した。5分間スピーチサンプルについてはEEの正式な判定法であるCamberwell Family Interview (CFI)との妥当性に問題がないことは日本人を対象にしたサンプルで報告した。

判定のマニュアルに従い資格をもった判定員が判定を行った。家族員の中に1名でもEEが高い家族がいる場合は、その世帯は高EE家族と判定されるため、可能な限り家族全員を対象としてEE面接を行った。同一患者に対して1名以上の家族面接が行われた場合には、最も高い感情表出の判定を受けた家族員のEEをその世帯のEEとした。

入院医療費の判定は、土佐病院と高知大学医学部神経精神科の入院コスト

を平均して1日あたりの入院費を13000円とした。外来医療費も同様にして一回の医療費を5200円とした。

#### 家族への心理教育

家族への心理教育は家族を複数世帯集める家族教室という形態でおこなった。

1セッションを90分、4回で1クールとした。家族教室の定員は7人以内とし、教育効果が上がるように個々の家族が質問が行いやすい人数とした。スタッフは精神科医師と心理士で構成した。教材はうつ病に関するビデオと本研究用に作成したテキストを使用した。

4セッションのテーマは1. 疫学・原因 2. 症状 3. 治療と経過 4. 家族の患者への対処の仕方とした。1セッションの時間配分は30分がビデオとテキストを使った医師による知識教育、60分はグループでの対処技能の教育とした。

#### 外来治療について

患者の外来診察は、EE2に関する情報を持たない精神科医が担当した。入院中に調整がなされた抗うつ薬を主体

とした薬物療法と適切な精神療法がすべての患者に行われた。

8人(56.7%)、女性29人(43.2%)であった。以下に介入群と非介入群総数(表2)、EE別介入群と非介入群との比較(表3)を示した。

**結果**

対象患者は67名で、内訳は男性3

**表2**

介入群と非介入群での患者特性と再発率および医療費

|             | 介入群(n=7) | 非介入群(n=29) |
|-------------|----------|------------|
| 男性%         | 60.0%    | 54.0%      |
| うつ病%        | 76.7%    | 78.4%      |
| 9ヶ月再発率      | 10.0%    | 45.9%      |
| 医療費9ヶ月分の平均値 | 112350円  | 183150円    |

気分障害の患者のうち、うつ病の患者の占める割合は介入群と非介入群の2群で有意な差はなかった。再発率は高EE群が有意に高かった。再発のリスク比は4.6であった。再発群の入院率は2群での差は有意ではなかった。

2群の医療費のコストの差は9ヶ月で70800円と約70000円であった。高EE群の患者の医療費は低EE群と比較して、約1.6倍の医療費が必要であった。

**表3**

EEタイプ別介入群と非介入群の再発転帰の比較

|         | 介入あり        |            | 非介入         |              |
|---------|-------------|------------|-------------|--------------|
|         | 高EE群(n=6)   | 低EE群(n=24) | 高EE群(n=9)   | 低EE群(n=28)   |
| 再発者数と率% | n=1 (16.7%) | n=2 (8.3%) | n=6 (66.7%) | n=11 (39.2%) |

## 考察

介入群では非介入群と比して再発リスク比が4.6と有意な差を認めた。家族に対する心理教育的な介入の効果が示された。また、介入群と非介入群では9ヶ月間の医療コストの比は非介入群で約1.6倍高かった。すなわち介入により9ヶ月間の医療コストは61.3%に抑制された。

高EE群では低EE群よりも有意に患者の再発が多く、気分障害においても家族環境が重要であることが示唆された。再発患者の多くが再入院となったため、入院費の差により高EE群で医療コストが高くなった。高EE群では低EE群の約2.3倍の医療費が必要であり、医療経済学的にも家族への心理教育的アプローチが必要と考えられた。高EE群と低EE群の9ヶ月間の医療費の差の約200000円は心理教育のコストを上回ると考えられる。心理教育を気分障害において実施していくにあたり、医療コストの削減につながることを示唆された。統合失調症では

EEの高低による再発のリスク比は介入を行わない自然経過をみたものでは2から3程度であり、気分障害のそれは本研究では6.2であった。気分障害では、再発に関して家族のEEの影響が統合失調症よりも強く働く傾向があった。本研究でも介入による効果は統合失調症の研究よりも高かった。医療コストの差は再発に伴う入院が統合失調症に比較して著しく低く、予想されたほどの差はでなかった。ただし、本研究では示していないが、統合失調症の患者よりも職業についているものが多く、経済的な効果は気分障害の方が高いことが予測される。

本研究の限界点について述べる。

第一に症例数が少ないこと。第二に気分障害としてうつ病と双極性感情障害をまとめていることである。第三に非介入群の再発率が高くでたことから、EE判定の精度が高くない可能性があること。すなわち5分間スピーチサンプルが、基準となるCFIでは本来高EEと判定される被検者

を、低 EE と誤って判定した可能性も  
ある。



# 厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

## 分担研究報告書

### 精神保健の疫学研究における理論的問題点に関する研究（3）

分担研究者 津田 敏秀

岡山大学大学院医歯学総合研究科

**研究要旨** 精神保健の疫学研究における問題点に関する考察を、今日の理論疫学の問題点から行った。今回取り上げたのは、交絡バイアスの整理の問題と、情報バイアスの問題である。精神保健研究はしばしば因果モデルが曖昧なままなされており、この曖昧さが研究結果の分かりやすさや応用可能性を狭めていると考えられる。本研究は、科学哲学の基礎知識と疫学的因果モデルに基づき、まず DAG (Directed Acyclic Graph: 有向非巡回グラフ) に基づいた交絡要因候補の整理と因果モデルの整理の問題を説明する。様々な要因が複雑に交錯するよう見える精神保健疫学研究においては、このような方法論を用いて事前に因果モデルを整理しておくことは、研究目的を絞るだけでなく、分かりやすい論文を書くためにも非常に重要な問題となると考えられる。次に、精神保健疫学研究における多変量解析の問題を若干触れる。最後に、情報バイアスの問題を精神保健疫学研究の実際に当てはめて考察する。これらの基本的知識とシンプルな因果モデルを考慮し精神保健疫学研究を理論的に整理し直すことにより精神衛生の疫学研究を始めとする臨床研究の効率や質が大きく向上し、社会的に役に立つ研究が可能になる。本研究を通じて、精神保健研究が研究者だけでなく、一般市民にとっても分かりやすく身近なものとなることが最終的な目的である。

#### A. 研究目的

分担研究者の本研究における役割は、精神保健に関する研究における疫学的方法論上の問題点を描出し、研究計画が円滑に機能することにある。精神保健に関する研究を行う際にも、それが、因果仮説を研究する研究である以上は、疫学理論を踏まえて行うべきであり、疫学理論を踏まえてこそ研究成果を分かりやすく明示できるものと

考える。

しかし、精神保健における現代疫学理論の適用は、未だ歴史が浅く、十分に応用されていない。また、心理学研究の分野では、かねてから、科学哲学的観点から批判が多いところである。しかし、近年、心理学の分野では、UCLA の Chen らが Causality に踏み込んだ研究を行っており、従来の心理学研究から一歩前進した研究を行ってきている。

精神保健における疫学は、疾患が慢性的に経過する場合、しばしば因果モデルが曖昧になりがちである。このような問題に無関心でいることは、疫学研究の分析能力の低下を招き、疾患の重要な原因を見落とす傾向にバイアスが働く可能性が大きい。

とりわけ精神保健に関する疫学研究は、考慮されてデータが収集される要因が多くなる傾向がある。このような場合、要因を整理しないと分析の際に收拾がつかなくなることになりかねない。收拾がつかない場合、結局は強制投入法あるいは変数選択アルゴリズムを用いた多変量解析に安易に頼ってしまうことになる。しかし、変数に関して十分な考察をしないまま多変量解析を用いることは、個々の要因の働きを見えないものにしてしまう。ひいては研究の考察までも浅くしてしまうことは、多変量解析の際に注意すべき点としてかねてから指摘されているところである。

本研究は、DAG (Directed Acyclic Graph : 有向非巡回グラフ) に基づいた交絡要因候補の整理と因果モデルの整理の問題に関して例を用いて説明する。様々な要因が複雑に交錯するよう見える精神保健疫学研究においては、このような方法論を用いて事前に因果モデルを整理しておくことは、研究目的を絞るだけでなく、分かりやすい論文を書くためにも非常に重要な問題となると考えられる。次に、精神保健疫学研究における多変量解析の問題を若干触れる。最後に、情報バイアスの問題を判断の問題と絡めて論じる。

因果モデルの方法論として、グラフを用いた方法（すなわち有向非巡回グラフを用いた方法）は、反事実モデル、十分原因-構成原因モデル (Sufficient Cause - Component Causes Model)、構造方程式モデルと相補的に、因果モデルを考える上での中核を形成している。

なによりも有向非巡回グラフは非常に分

かりやすく、かつ、変数選択を整理したり、分析法を検討したりする場合に便利である。今日、国際学会でも有向非巡回グラフを用いたディスカッションを目にすることが多い。要因・変数が多くなりすぎる傾向のある精神保健における疫学研究では、とりわけ有効な方法論であり、将来的には必要不可欠なものとなるだろう。また、研究結果に基づいて介入を行う際にも、効率の良い介入方法を選択できるようになると考えられる。

従って本研究の目的は、主任研究者の研究のみならず、精神保健での疫学研究全体に応用可能なように、表記の方法論と情報バイアスの応用と注意点を示すことである。本研究を通じて、精神保健研究が研究者だけでなく、一般市民にとっても分かりやすく身近なものとなることが最終的な目的である。

## B. グラフィカルモデルと有向非巡回グラフ DAG

グラフィカルモデルに関しては、Pearl (Cambridge University Press, 2000) によるテキストが最も包括的で詳しいものである。しかし、ここではその全部が必要ではないので、Jewell (Chapman & Hall/CRC, 2004) のグラフと説明に基づき、解説を行う。

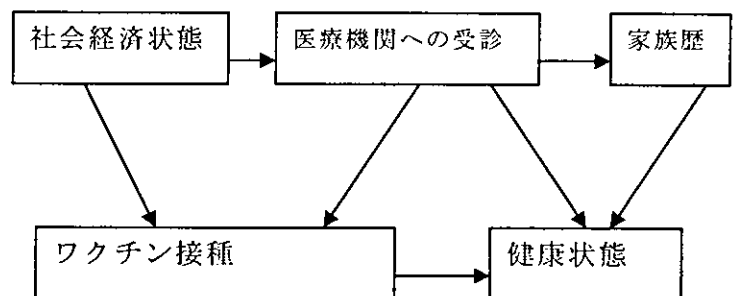


図 B-1. Jewell の例のグラフ化

Jewell は、子供へのワクチン接種による健康影響の例を用いて、問題提起を行っている。医療機関への受診は、ワクチン接種を受ける行動に影響を与える。また調査対象者の健康

状態にも影響を与える。同時に、家族の社会経済状態が医療機関への受診状況に影響を与えるだろうし、子供のワクチン接種機会にも影響を与えるだろう。さらに、遺伝情報を含む家族の既往歴は、子供の健康状態に影響を及ぼし、医療機関受診にも影響するだろう。

これを図にすると、図 B-1 のようになる。このような例は精神保健領域、たとえばうつに対する介入に問題にも簡単に置き換えることが可能だ。図 B-2 のようになる。

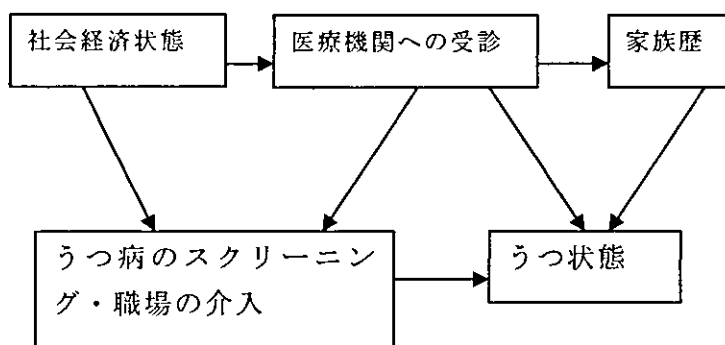


図 B-2. Jewell が示した例の精神保健領域への応用例

この問題におけるグラフ化の重要性・簡便性が、このような簡単な例だけでも理解いただけるだろう。

このようなグラフ化は、グラフィカルモデルの発達を待つまでもなく、以前から研究計画を構築する際や論文の批判的吟味を行う際に描いた経験を持つ研究者も少なくないだろう。グラフィカルモデルの理論は、図によって示す簡潔さに加えて、交絡要因候補を理論的に整理してゆくのに役に立つ。交絡要因候補の整理は、限られたデータの中で効率の良い分析を行うために非常に有益である。

以下において交絡要因候補の整理のために最低限必要なグラフィカルモデルの基礎知識を、図を用いて解説する。有向因果グラフの簡単な例を図 B-3 に示す。図中に示された A, B, C, D などの変数は、曝露要因、交絡要因候補などの要因事象や状態であると考えて頂きたい。D は疾病発生の事象であると考えて

頂くと分かりやすいだろう。

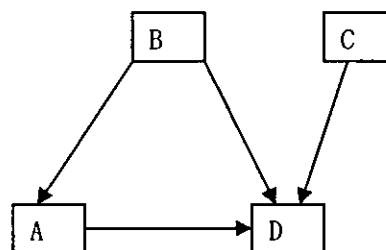


図 B-3. 説明のためのシンプルなグラフ

それぞれの事象や状態を表す変数をグラフ上で表したものを、node と呼ぶ。複数の node を結ぶ線を edge と呼ぶ。矢印を伴った edge は因果関係を表していることになる。これらの矢印の存在や方向は、事前知識に基づいている。有向グラフとは、すべての edge が単一の方法をもっている場合を指す。同時にある時点で、ある要因ともう一つの要因が原因と結果の両方になると有向グラフではない。ここでは B は D を直接引き起こしているが、A 経由でも D を引き起こしている。同様に、C は D を引き起こしている。一方、C は D を引き起こすが、A もしくは B は直接的であろうと間接的であろうと引き起こさない。2つの要因間の有向パス directed path は node を結び矢印に従っている。例えば、図 B-3 で、B-A-D は従っているが、B-D-A と C-B-D は従っていない。

もしいかなる有向パスも閉鎖したループ（つまり一つの node を出発して同じ node に帰ってくる）を形成していない場合は、非巡回 (acyclic) と呼ばれる。つまりいかなる変数も自分で自分を引き起こしていないということだ。巡回しているグラフの例を示そう。母親の喫煙とその子供の呼吸器状態に関するグラフだ。母親の喫煙はこともの呼吸器状態の悪化をもたらすが、同時に、子供の呼吸器状態の悪化が、母親のイライラを誘導し喫煙行動を増強するとも考えられる。これをグラ

フに表すと図 B-4 になる。

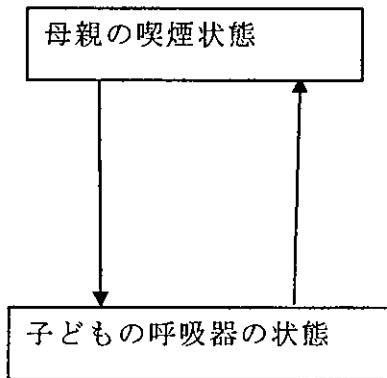


図 B-4. 子供の呼吸器の状態と母親の喫煙状態に関するグラフ (cyclic な例)

この巡回グラフは、時間経過をグラフに入れることにより、非巡回グラフになる。つまり、 $t=0$  時点と  $t=1$  時点を区別するのである。 $t=0$  時点の母親の喫煙は  $t=0$  時点の子供の呼吸器状態の悪化と  $t=1$  時点の母親の喫煙と子供の健康状態の悪化を引き起こす。 $t=0$  時点の子供の健康状態の悪化は、 $t=1$  時点の母親の喫煙と子供の健康状態の悪化を引き起こす。これを図 B-5 に示す。これだと巡回でなく、すなわち非巡回 acyclic である。

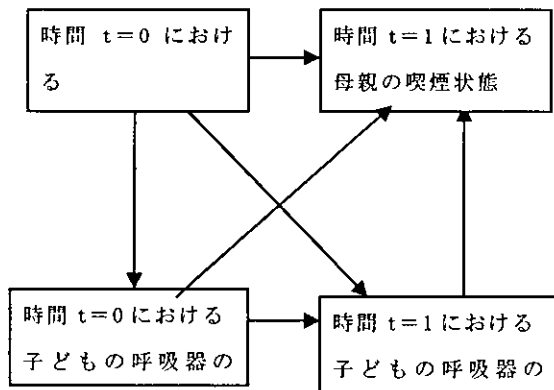


図 B-5. 間の概念を入れた非巡回グラフの例 (図 8-4 の改良)

通常、グラフには観察や測定可能な変数しか入れないが、測定されない未知の変数の存在が問題となる場合、点線の edge を用いてグラフに示すと分かりやすくなる。図

B-2 のグラフに未知の変数  $U$  を組み込むと、図 8-6 のようになる。

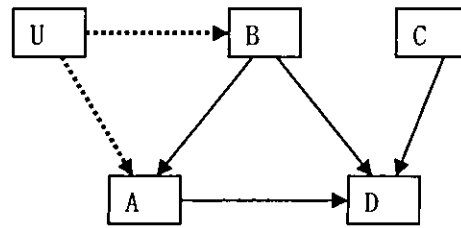


図 8-6. 未知変数を組み込んだグラフ

次に、 $A$  から  $B$  への backdoor パスは、 $A$  を指している矢印に逆流して  $B$  に至るパスである。この時、矢印の方向は無視してよい。図 B-2 では、 $D-B-A$  は  $D$  から  $A$  に至る 1 つの backdoor パスである。 $C$  からは backdoor パスはない。

もし、 $A$  を経由するパスの 2 つの edge がどちらも  $A$  を指し示している場合、この node  $A$  を collider と呼ぶ。もし一つのパスが少なくとも一つの collider を含んでいる場合、このパスは blocked (されている) と形容する。図 B-7 においては、 $C-D-A-F-B$  を辿るパスにおいて、node  $D$  は collider である。従って、このパスは collider  $D$  によって blocked されている。

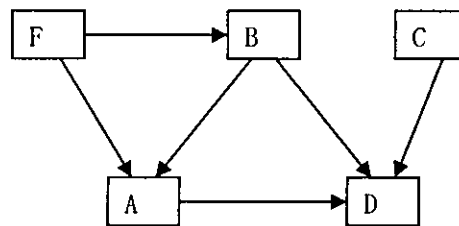


図 B-7. Collider のある有向非巡回グラフ

node  $B$  から発して node  $A$  に至る単一の有向 edge がある場合、 $B$  は  $A$  の parent であり、 $A$  は  $B$  の child である。同様に、 $B$  に発する有向パスの下流のいかなる node  $A$  は  $B$  の descendant と呼び、逆に  $B$  は  $A$  の ancestor である。従って、child もしくは children は、descendant の部分集合であり、parent もしくは parents は ancestor の部

分集合である。図 B-7 では、A は F と B 両方の child であり、C の descendant である。node F は、A、B、D という 3 つの descendant を持っている。node D は、A、B、C、F という 4 つの ancestor を持っている。いかなる有向非巡回グラフにおいても、2 つの異なる変数のパスは、(1) 有向パスか、(2) 共通の ancestor を通る backdoor パスのどちらかである。

もし A が B の parent である場合、A が B を引き起こしたと仮定しているのである。すなわち、A が B に直接の影響を持っており、グラフに記した他の変数は介していない。一般的に、A から B への異なった複数の経路は、その分だけ異なった因果経路を持っていることを表している。A から B への有向パスがないことは何らの原因も影響もないことを仮定している。

例えば、図 B-7 では、変数 F は直接的に A と B の双方を引き起こしており、A と B を経由して D を引き起こしている。一方、F は C を直接的にも間接的にも引き起こしていない。

変数 A と変数 B の間の人口中での関連は、A と B の間に少なくとも 1 つの unblocked パスがあることを意味している。従って同様に A と B の間の unblocked パスがないことは独立を仮定している。逆に、変数 A と変数 B の間の unblocked パスの存在は、A と B が関連しているか依存関係にあるという結果をほとんどいつももたらす。これがいつも真ではないというのは、A と B の間の複数の異なった unblocked 経路から生じた関連が打ち消しあって独立しているように観察される。例えば、図 B-7 では、A から D への直接の経路にくわえ、A-B-D、A-F-B-D、A-B-C-D の 4 つの経路がある。これらの経路がお互いに打ち消しあって A と D が独立として観察されてしまうこともあり得る。しかし、このような現象は現実には起こることは極めてあり得ないことである。

このような関連と方向性の仮定は、因果関連が観察された関連から推論可能かどうかを我々に示してくれる。それによって交絡の存在を演繹することも可能である。

ただグラフからは、たとえ関連が正であるか負であるかの情報が得られても、相対危険度の大きさなどの関連の強さに関しては何らの情報も得られない。グラフは定性的な情報だけで定量的な情報は与えない。

### C. DAG を用いた交絡要因候補の整理

(a) (b)

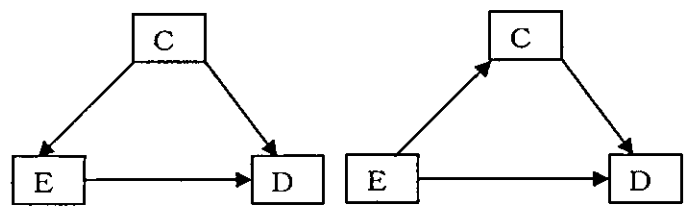


図 C-1. 交絡があることを示す因果グラフ (a) と、交絡がないことを示す因果グラフ (b).

グラフィカルモデルの最も魅力的な点の一つは、曝露 E と結果 D の間の関連が交絡されているか否かを直接推論できる点である。これは観察相対危険度 ≠ 因果レベルでの相対危険度の関係があるか否かということである。

図 C-1 の (a) は、変数 C が交絡要因として描かれている古典的な因果グラフである。このとき C は E と D の共通の原因である。一方、図 C-1 の (b) は、C が E-D 関係を攻落していない例である。E-D と E-C-D という 2 つの因果影響が描かれている。この 2 つのグラフの違いの鍵を握るのは、unblocked な backdoor パスの存在が (a) の方には存在し (b) の方にはないということである。この backdoor パスの存在は、ランダム化の仮定を許さない。交絡の存在を検出する際に backdoor パスの役割は、もっと複雑なグラフにも簡単に一般化できる。

交絡が存在しているかどうかを決定する

ために、次のような2つの簡潔なステップに従う。すなわち、いかなる有向非巡回グラフが与えられても・・・、

1. Eから他のいかなるnodeを示している全ての矢印を除去する。
2. この作業をしたグラフにおいて、EからDへのunblocked backdoorパスがあるかどうかを決定する。もしそのようなパスが存在するならば、因果レベルでのE-D関係は、その他の変数の影響によって交絡されている。また、そのようなパスがなければ、交絡はない。

この2番目のステップは、EとDが共通のancestorを持っているか否かをチェックするのと同じことである。

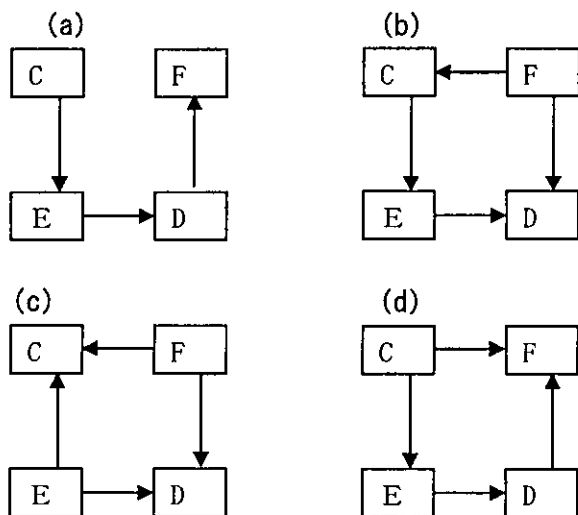


図 C-2. 交絡の存在を示すグラフ (b) と交絡の欠如を示すグラフ (a)、(c)、(d)。

図 C-2 は E と D を含む様々な種類の他の因果グラフを表している。要因 C と要因 F は2つの外部変数である。上記のステップを当てはめれば即座に、(a)、(c)、(d) は交絡がなく、(b) には交絡があることが分かるだろう。

(a) では、C と F の間に因果関係はない。(c) では、ステップ2に従って、E から C への edge は除去される。(d) では、F が

collider になっているので unblocked backdoor パスがない。(d) は結果煮より生じる変数の存在からは交絡が生じないことを示している。(b) における交絡は、F が C を引き起こす場合か、C が F を引き起こす場合のどちらかで生じる。生じる交絡の程度はそれぞれの unblocked backdoor パスの edge での関連の強さに依存するので、グラフでは表せない。

図 C-2 の4例の異なりは、外部要因のコントロールが交絡を除去するのに必要かどうかを適切に評価する際に、因果パスを考察する必要性を示している。特に全ての要因に関して考えもなしに層別分析したり多変量解析をしたりすることは、後に示すようにかえって新たな交絡を招く可能性すらある。

図 B-1 を再掲して、この図の整理を上記のステップに従って行ってみる。

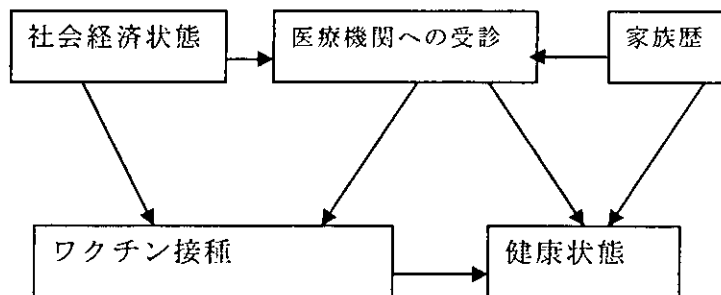


図 C-3. 図 B-1 の再掲。

社会経済状態、医療機関への受診、家族歴という3つの要因の存在が、ワクチン接種から健康状態への因果関連に交絡をもたらす。特にワクチン接種から健康状態へは複数の backdoor パスがある。(1) ワクチン接種から医療機関への受診から健康状態、(2) ワクチン接種から医療機関への受診、家族歴、健康状態という経路である。医療機関への受診は、社会経済状態から家族歴への経路で collider である。従って、これを含む backdoor はない。

次に因果グラフにおける交絡要因の調整

について述べる。単一の変数を層別することはそのグラフから変数もしくは node をとり除くことと同等である。なぜなら変数におけるパラッキがなくなることは、もはやグラフにおける他の変数に影響を与えることができないからである。例えば、C に関する層別は、node C にコックの栓やバルブを置くことであり、いかなる経路も C を経由して水を流すことができないことである。もう一つの観点から、C に関して層別する時、C の値を固定して他の変数に関して因果グラフを考えていることになる。この時、まだ E-D 間の因果影響に C の共通レベル内で、交絡があるかどうか焦点となる。この問題は、層別後、C を単純にグラフから除いたことにより、まだ交絡が続いているかどうかの問題となる。これはまだ E から D への unblocked backdoor path がまだ存在しているかどうかを検証することである。これは次節 E. で説明するように、C が collider の時には全くうまく機能しない。

ところで DAG と補完的に重要な役割を果たしている十分原因 - 構成原因モデル (Sufficient Cause - Component Causes Model) については、前回の報告書で説明した。同様に因果関係論において DAG と補完的に重要な役割を果たしている反事実モデル、構造方程式モデルに関しては説明を省略する。交絡の問題を考える上で非常に重要だが、本報告書では交絡要因候補の整理を主要なテーマとしているので割愛した。

#### D. 多変量解析の問題点と Interaction 項

近年の疫学研究、とりわけ精神保健の疫学研究では多変量解析がよく用いられている。コックス回帰、ロジスティック回帰、が多く、これらをマルチレベルモデルでおこなうこともある。

なぜ多用されるかというと、調整する変数が多くても、ソフトを使えば非常にやりやす

いからである。また逆に手軽に行えるので、必要もない調整までしてしまうこともある。

しかし、collider を調整するというような場合以外でも、

またひとつひとつの変数を層別分析する場合と異なり、多変量解析は同時に多変数に関して調整してしまうので、交互作用に対して丁寧な分析をし損なうことがある。また交互作用項 (interaction 項) をモデルに組み込んでも、ロジスティック回帰やコックス回帰のように対数を用いた多変量解析では、生物的交互作用の目安である相加モデルではなく、相乗モデルが基準となってしまうことも注意しなくてはならない。

#### E. Collider の取り扱いについて

Collider が層別する変数に含まれる時、すなわち、コックの栓を collider に据える時、新しい経路が開いて (opened) しまう。図 C-3 (図 B-1) の例で言うと、医療機関受診に関して送別することにより交絡を除こうとすれば、新しい経路が社会経済状態と家族歴の間で不用意にも開いてしまう。これは図 E-1 のような簡単な例をみれば理解できる。

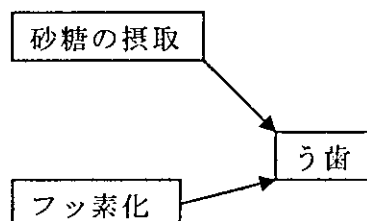


図 E-1. フッ素化と砂糖の摂取がう歯に及ぼす影響を表した有向因果グラフ

砂糖の摂取とフッ素化は独立してう歯に影響を及ぼす。図から見て判断できるが、ここでう歯は collider である。ここでう歯に関して層別して調整してしまうと、独立であるはずの (従ってオッズ比を取ると 1) 砂糖の摂取とフッ素化の間に関連ができてしまう。新しい経路が開いてしまうのだ。

ここで重要な交絡要因を選ぶために因果グ

ラフを使う際の簡潔なルールを示す。層別要因のセットを  $S = \{C_1, \dots, C_s\}$  として示す。 $S$  の中に collider による層別が行われたと理解しているので、 $S$  の全ての要因に関する層別した後、何らかの交絡が凝るかどうかが決定する簡潔な幾つかのステップを以下のように述べることができる。

1. E からいかなる他の node を示している全ての矢印を除去する。
2. 層別ファクター群  $S$  のセットで、共通する descendant をもつ全ての node ペアに関して、node の間に新しい無向 edge を付け加える。
3. この作業をしたグラフにおいて、層別要因のセットでのいずれかの node を経由するパスを避ける E から D への unblocked backdoor パスがあるかどうかを決定する。すなわち、そのようなパスがある場合は、これらの要因による層別は、全ての交絡を除去するには不十分である。

図 C-3 (図 B-1) に戻って、医療機関への受診のみを層別しようとする (図 E-1 として再掲する)。 $S = \{\text{医療機関への受診}\}$  で、最初の 2つのステップにより、図 E-2 のようなグラフを得る。

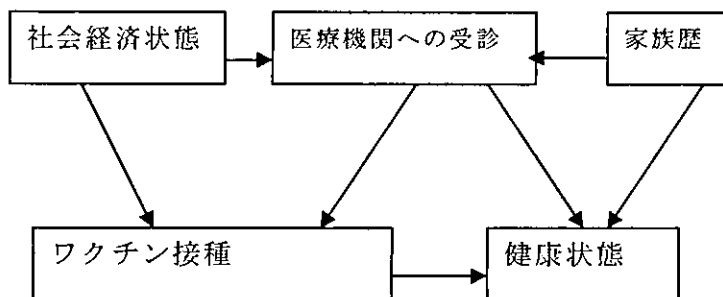


図 E-1. 図 C-3 (図 B-1) の再掲

見やすくするために、医療機関への受診はグラフから除いてある。社会経済状態と家族歴の間の無向結合が生じる。なぜなら医療機関への受診は collider であり、層別した要因

だからである。このグラフから即座に、ワクチン接種から健康状態に到る unblocked backdoor パスがなおも残っていることが分かる。すなわち、ワクチン接種と健康状態の間の因果関係は交絡されたままだということである。

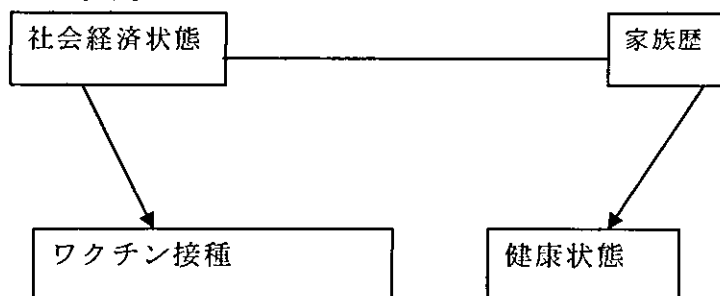


図 E-2. 医療機関への受診を層別した後のワクチン接種とそれに続く健康状態の関連づける有向非巡回グラフ

全ての交絡を除くのであれば、医療機関への受診と社会経済状態を、もしくは医療機関への受診と家族歴を、もしくは3つともを送別すれば十分かもしれない。家族状態のデータは集めるのが困難かもしれないので、医療機関への受診と社会経済状態を調整することだけで交絡が取り除かれることに気づくべきだ。

図 C-2 の (c) で、変数  $C$  が collider なので E-D 関係には交絡はない。従って、観察可能な粗相対危険度が因果的交絡要因として解釈可能である。一方、不注意に  $C$  を層別すると、E と F を結ぶ無向 edge ができる。この結果、E から D → F を経由し、 $C$  を通らない unblocked パスができる。従って、 $C$  を調整することは交絡を招き、 $C$  層内の相対危険度は、因果的解釈ができない。

## F. 情報バイアスが研究結果と研究結果に基づく判断に及ぼす影響について

情報バイアス以外の、選択バイアス、交絡バイアスは、相対危険度などの影響の指標の誤差が、ゼロの方向と無限大の方向に向かってバイアスされる。情報バイアスでは、ゼロの



方向と無限大の方向のバイアスに加えて、null の方向のバイアスがある。Non-differential な誤分類によるバイアスである。日本ではほとんど知られていないが、情報バイアスの中では最もありふれたバイアスである。

情報バイアスをバイスの方向性でまとめると、・・・

相対危険度 $\infty$ の方向にバイアス

相対危険度 1 (null value) の方向にバイアス

相対危険度ゼロの方向にバイアス

となる。ここで影響の指標を null に影響することが何を意味するかというと、実際は影響があるのに情報バイアスのために影響がないかのように観察されてしまう危険性があるということになる。Non-differential な情報バイアスが最もありふれているがゆえに、この点は十分に踏まえておかなければ判断の際の誤りにつながる。

そもそも情報バイアスは、曝露測定 of 感度・特異度、疾病診断の感度・特異度が、それぞれ 100% でないことにより生じる系統的誤差である。

感度・特異度の知識はまだほとんど普及しておらず、このような知識がないと分析的検査の感度・特異度が 100% であると暗に根拠もなく思いこんでしまう傾向がある。BSE 検査をめぐる混乱は、このような単純な思い込みから由来しているともいえる。

いったん曝露測定と疾病診断に誤差（この場合、感度もしくは特異度が 100% でなくなる）が入ったと分かると、それだけで疫学研究から得られた結果が、全く信用ならぬかのごとき主張が為されることがある。そもそも感度・特異度が共に 100% であるような検査は現実にはない。従って、このような意見は、測定・検査の現実を知らないというベースの元で、たまたま検査の感度もしくは特異度が 100% でないと気づいた人が言い

出す浅い議論である。

日本では、質問票を用いて曝露測定や疾病診断を行う場合、これを「アンケート」という風呼び、一括して信用できないかのような議論が主流である。しかし、質問票が過去の曝露を測定する場合非常に正確な情報をもたらすことは知られている。また疾病診断において問診が果たす重要な役割は医学教育でも強調されている通りである。このようなギャップも感度・特異度に関する知識や情報バイアスに関する考察に欠けているためにもたらされていると言える。

現代疫学理論がふんだんに使われている報告書や論文がほとんどの中で、情報バイアスに関する知識を持っておかなければ、判断を誤る危険性は大きい。特に誤分類が生じうる可能性が高い精神保健に関する疫学では情報バイアスの問題を踏まえておくことは重要である。

精神保健は、動物実験では行えずヒトにおいて研究するしか基盤を持たない場合が多い。また、精神というアウトカムもしくは要因を調査するために質問票を用いることが多い。従って、データ化可能で、かつ妥当な質問票を用意することが非常に重要になる。むしろ、質問票でしか対応できないと思われる研究仮説があり得る。質問票によりデータを集めることに関しては、従来、特に我が国においては、疑問が寄せられることが多かった。しかし、「客観的」証拠にこだわるあまり、質問票の有用性を軽視することは誤りである。質問票の客観性を保つことは比較的簡単に行える。また研究結果も情報バイアスの知識があれば、客観性が保てる。当初から質問票を軽視するより、具体的な個々の質問票の感度・特異度を定量的に得ようと試みて質問票によるデータ収集を効果的に用いるべきである。感度もしくは特異度が 100% に満たなくても、研究デザインやデータ収集方法を工夫すれば、non-differential な誤分類として取り扱う

ことができる。判断を行う際に、nullの方向に向かうバイアスの危険性を認識しておけば、定量的疫学指標に基づく判断は、比較的間違いが少なくなることになる。

本研究で3年間に述べてきた疫学の基本知識が、精神衛生領域の疫学では、普及しているとはまだまだ言い難い状況である。

## G. 結論

1. 本研究では、DAG (Directed Acyclic Graph: 有向非巡回グラフ) に基づいた交絡要因候補の整理と因果モデルの整理の問題に関して例を用いて説明した。様々な要因が複雑に交錯するよう見える精神保健疫学研究においては、このような方法論を用いて事前に因果モデルを整理しておくことは、研究目的を絞るだけでなく、分かりやすい論文を書くためにも非常に重要な知識である。次に、精神保健疫学研究における多変量解析の問題を若干触れる。最後に、情報バイアスの問題を論じた。

本研究の目的は、主任研究者の研究のみならず、精神保健での疫学研究全体に応用可能なように、表記の方法論と情報バイアスの応用と注意点を示すことである。本研究を通じて、精神保健研究が研究者だけでなく、一般市民にとっても分かりやすく身近なものとなることが最終的な目的である。

## 2. グラフィカルモデルと有向非巡回グラフ DAG

因果モデルの方法論として、グラフを用いた方法(すなわち有向非巡回グラフを用いた方法)は、反事実モデル、十分原因-構成原因モデル (Sufficient Cause - Component Causes Model)、構造方程式モデルと相補的に、因果モデルを考える上での中核を形成している。

なによりも有向非巡回グラフは非常に分かりやすく、かつ、変数選択を整理したり、分析法を検討したりする場合に便利である。

要因・変数が多くなりすぎる傾向のある精神保健における疫学研究では、とりわけ有効な方法論であり、将来的には必要不可欠なものとなるだろう。また、研究結果に基づいて介入を行う際にも、効率の良い介入方法を選択できるようになると考えられる。

## 3. DAG を用いた交絡要因候補の整理

グラフィックモデルもちいて交絡要因候補を整理する方法について説明した。この際には、collider を調整しないようにすることが重要である。その理由は後の節で述べた。

## 4. 多変量解析の問題点と interaction 項

変数が多い場合には、変数を合理的に処理しなかったり、変数選択アルゴリズムを用いて処理したりする場合があるが、この問題点について指摘した。また多変量解析における interaction 項の問題についても指摘した。

## 5. Collider の取り扱いについて

collider を調整すれば、なぜいけないのかについて例を用いて説明した。新たに backdoor パスが生じて交絡が生じるからである。

## 6. 情報バイアスが研究結果と研究結果に基づく判断に及ぼす影響について

情報バイアスの問題点で、とりわけ判断との関連について陥りやすい誤りを指摘した。

## H. 研究発表

- (1) 津田敏秀：食中毒事件としての水俣病事件。環境と公害 2004；33：63-69.
- (2) Babazono A, Miyazaki M, Une H, Yamamoto E, Tsuda T, and Mino Y: A study on a reduction in visits to

- physicians after introduction of 30% co-payments in the employee health in Japan. *Ind Health* 2004; 42: 50-56.
- (3) Ohta H, Ohtsuka Y, Tsuda T, and Oka E: Prognosis after withdrawal of antiepileptic drug in childhood-onset cryptogenic localization-related epilepsies. *Brain & Development* 2004; 26: 19-25.
- (4) Toyooka S, Suzuki M, Tsuda T, Toyooka OK, Maruyama R, Tsukuda K, Fukuyama Y, Iizasa T, Fujisawa T, Shimizu N, Minna JD, and Gazdar AF: Dose effect of smoking on aberrant methylation in non-small cell lung cancers. *Int J Cancer* 2004; 110: 462-464.
- (5) Babazono A, Miyazaki M, Une H, Yamamoto E, Tsuda T, Mino Y, and Hillman AL: Does seropositivity for *Helicobacter pylori* antibodies increase outpatient costs for gastric and duodenal ulcer or inflammation? *Pharmacoeconomics* 2004; 22(15): 975-983.
- (6) 津田敏秀：水俣病における食品衛生に関わる問題について。水俣病研究 2004；3：77-86.
- (7) 津田敏秀：医学における因果関係の考え方と水俣病。水俣病研究 2004；3：87-104.
- (8) 津田敏秀：「関西水俣病訴訟」上告審判決。科学 2005；75：7-9.
- (9) 津田敏秀：大食中毒事件と病因物質。メディカル朝日 2005；34：32-33.
- (10) Tokumo M, Toyooka S, Kiura K, Shigematsu H, Tomii K, Aoe M, Ichimura K, Tsuda T, Yano M, Tsukuda K, Tabata M, Ueoka H, Tanimoto M, Date H, Gazdar AF, and Shimizu N: The relationship between epidemiological growth factor receptor mutations and clinicopathologic features in non-small cell lung cancers. *Clinical Cancer Res* 2005; 11: 1167-1173.
- (11) Ochiai H, Ohtsu T, Tsuda T, Kagawa H, Kawashima T, Takao S, Tsutsumi A, and Kawakami N: *Clostridium perfringens* foodborne outbreak due to braised chop suey supplied by chafing dish. *Acta Medica Okayama* 2005; 59(1): 27-32.
- (12) 津田敏秀：市民のための疫学入門。緑風出版、東京 2004

## 2. 学会発表

- 1) 津田敏秀：日々の公衆衛生行政に活かす疫学。第41回静岡県公衆衛生研究会、静岡県健康福祉部、静岡、2005。
- 2) 津田敏秀：環境と健康－疫学から考える－。第5回日本有機農業学会、岡山、2004。

## I. 知的財産権の出願・登録状況

なし