

表 5. 検出された MLC の比較.

K	Circular Scan 法			Flexible Scan 法			ULS Scan 法		
	18	15	12	18	15	12	18	15	12
大分市									
別府市									
中津市	x	x	x	x	x	x	x	x	
日田市	x	x	x	x	x	x	x	x	x
佐伯市				x			x	x	
臼杵市				x	x		x	x	
津久見市									
竹田市				x	x		x	x	
豊後高田市	x	x	x	x	x	x	x	x	x
杵築市	x	x	x	x	x	x	x	x	x
宇佐市	x	x	x	x	x	x	x	x	x
豊後大野市				x	x		x	x	
由布市				x	x	x	x	x	x
国東市				x	x	x	x	x	x
姫島村									
日出町	x	x	x	x	x	x	x	x	x
九重町	x	x	x	x	x	x	x	x	x
玖珠町	x	x	x	x	x	x	x	x	x
MLC における									
観測数	219	219	219	369	331	269	369	369	233
期待頻度	134.77	134.77	134.77	242.66	209.36	162.43	242.66	242.66	129.07
RR	1.6	1.6	1.6	1.5	1.6	1.7	1.5	1.5	1.8
$\log \lambda(Z^*)$	33.15	33.15	33.15	69.19	61.96	49.07	69.19	69.19	50.62
p 値	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

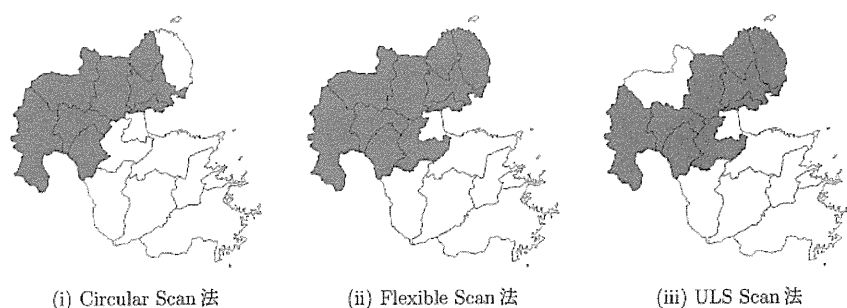


図 2. Circular Scan 法, Flexible Scan 法, ULS Scan 法(K=12)によって検出された MLC の比較(大分県の自動車等事故による死亡).

フトウェアの R において作成したアプリケーションを利用した. 最大 window サイズ(Circular Scan 法の K_i , Flexible Scan 法の K , ULS Scan 法の L)には 12, 15, および総地域数の 18 を選び, spatial scan statistic $\lambda(Z)$ を統計量として用い, モンテカルロ検定のための繰り返し数を 999 回とし, 対数尤度比統計量が最も大きくなるものを MLC とした(表 5, 図 2). MLC のうち $p < 0.05$ となるものを有意な集積地域とし, MLC 以外にも有意なクラスターがあった場合には secondary cluster としてそれらも同定した. 表 5 では, MLC に含まれる市町村に x 印を記し, MLC における観測数, 期待頻度, 相対リスク(RR), 対数尤度比統計量($\log \lambda(Z^*)$), p 値を示した.

解析の結果、最大 window サイズの値に係わらず、ULS Scan 法が最も大きな統計量をもつ MLC を検出していた。最大 window サイズの値を 18 としたとき、Flexible Scan 法による MLC は ULS Scan 法のものと同じとなった。一方、Circular Scan 法は、最大 window サイズの値に係わらず、同じ地域を含む MLC を検出し、その地域に含まれる市町村数は 8 と、他の 2 方法と比べて最も少なかった。

さらに、secondary cluster を探してみると、Circular Scan 法では、最大 window サイズの値に係わらず、{由布市、竹田市、豊後大野市}(検定統計量 6.62, p 値=0.011, RR=1.6)であった。これらの地域は、最大 window サイズの値が 15 と 18 のときに Flexible Scan 法、ULS Scan 法によって検出された MLC に含まれる。一方、Flexible Scan 法、ULS Scan 法では secondary cluster は検出されなかった。

2.2.3 考察

CDT の 3 つの方法にて解析した結果、大分県における自動車等事故の発生に地域差があることが分かった。3 つの方法にて検出された MLC の共通地域には、北部の中津市(RR=1.1)、豊後高田市(RR=1.8)、宇佐市(RR=2.1)、西部の日田市(RR=1.4)、九重町(RR=4.1)、玖珠町(RR=1.6)、由布市(RR=1.8)、中部の杵築市(RR=1.6)、日出町(RR=1.7)が含まれた。自動車等事故の発生が南部以外の地域に集中していたことが示唆される。ただし本研究における死者数の位置情報は、事故発生地点を表しているが、免許保有者数はその住所地をデータとして用いている。したがって本解析では、各地域の住民が自身が住む地域内で発生した事故で死亡すると仮定していることになる。

解析で検出された MLC は、3 つの方法間において異なり、最大 window サイズの値によっても異なることが示された。最大 window サイズの値として、解析者の経験則から、全地域数の $2/3$ ($K = 12$) から 1 ($K = 18$) までの間の値を選択したが、標準的な値はこれまで特に示されていない。さらに、実際のデータ解析においては、真となるクラスタが不明であり、結果の解釈の際には十分な注意が必要であろう。

なお前述のとおり、本データでの死者数は事故発生後 24 時間以内での死亡のみがカウントされているが、負傷者の中には、交通事故による負傷が原因で 24 時間以後に死亡する者もいる。そこで死者数と同様に、大分県の自動車等事故による負傷者数の集積性の検定を行ったところ、Circular Scan 法は最大 window サイズの値に係わらず、{大分市、別府市、中津市、日田市、竹田市、由布市、日出町、九重町、玖珠町}が MLC(RR=1.09)として検出された。一方、Flexible Scan 法や ULS Scan 法では、最大 window サイズの値に係わらず、{大分市、別府市、中津市、杵築市、宇佐市、由布市、日出町、九重町}が MLC(RR=1.11)が検出された。これら負傷者数において検出された MLC は、死者数のものと類似していた。

近年、高齢者が関与する交通事故が全国的に増加しており、このような地域別の交通事故データや関連したデータを活用して、地域の特徴を明らかにすることが大切である。今後の交通事故の方策づくりにおいて、これらの地域比較の結果が役立つものと期待される。

2.3 心肺機能停止傷病者救急搬送件数の時間集積性の検討

近年、わが国では救急需要が増加し、2008 年の救急出場件数は約 510 万件で、1998 年からの 10 年間で約 38%増加していた。その中で毎年約 10 万件が心肺機能停止傷病者の搬送となっている。日本では、平成 15 年(2003 年)「救急業務高度化推進検討会」によるウツイン様式導入の提言をもとに、平成 17 年(2005 年)1 月より全国の消防本部における全ての心肺機能停止傷病者のウツイン様式に基づくデータ収集が開始され、救急蘇生統計として公表されている。ウツイン様式の調査項目では、病院搬送前の心肺機能停止傷病者に対する救命活動による蘇生、

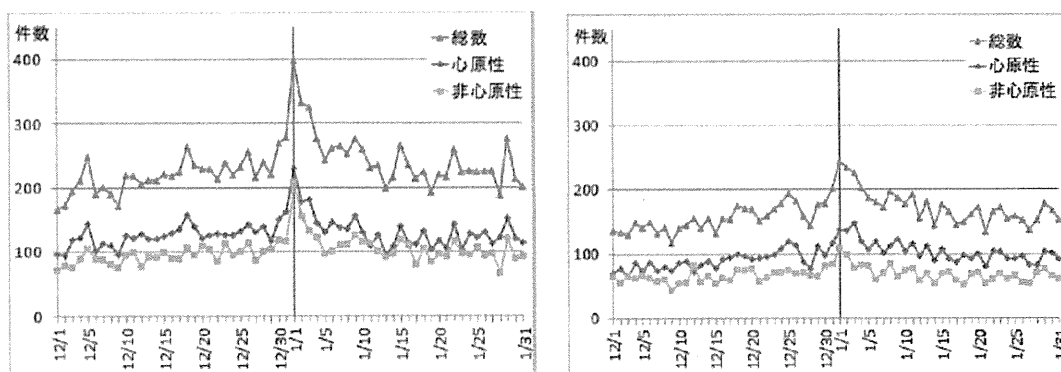


図 3. 2005 年 12 月～2006 年 1 月における日単位での心肺機能停止傷病者救急搬送件数.
左：男性，右：女性.

1 ヶ月後の生存率や回復程度など，救命処置の成績に関する項目に重点が置かれている．その一方で，心肺機能停止傷病者が発生するリスク要因に関しては十分に検討されていないのが実情である．

一般に心肺機能停止は冬季に多いことが知られており，平成 21 年(2009 年)度第 2 回救急統計活用検討会の集計や新潟市における検討などでも明らかになっている．しかし具体的にどの時期にどの程度発生しているかなど，その発生時期についての詳細な分析や厳密な統計学的検討は十分に行われていない．発生日などの時間も直線で見れば位置をもった空間データとして捉えることができ，これまでの平面上と同様の解析手法が適用できる．そこでここではウツイン様式に基づき集計され消防庁救急企画室から公開されている救急蘇生統計データを用い，特に心肺機能停止傷病者発生が多い冬季 12～1 月の 2 ヶ月間に注目し，その期間内において発生が集中している時期があるかどうかを検討する(高橋 他, 2012)．

2.3.1 対象データ

2005～2006 年の日本全国において救急搬送された心肺機能停止傷病者を対象として，匿名化・電子化されたうえで消防庁救急企画室から提供されているウツイン様式に基づく救急蘇生統計データを用いた．本研究では特にその発生の特徴をつかむことを目的とし，発生日，都道府県，性別，年齢，心原性・非心原性の別，および覚知の時刻の項目を用いた．データは年毎のファイルに分けられ提供されているが，入力されている発生日の年が収録されている年と異なっていたものについては，収録されているファイルの年に合わせた．また発生日が未入力のものについては解析から除外した．以上により対象解析例数は 2005 年が 102,738 件(うち発生日不明 2 件)，2006 年が 105,943 件(うち発生日不明 4 件)であった．その中で 2005 年 12 月～2006 年 1 月の 2 ヶ月間においては，男性 14,442 件，女性 10,216 件であった．そのうち心原性の件数は男性 8,177 件，女性 6,020 件，非心原性は男性 6,265 件，女性 4,196 件であった．この 2 ヶ月間における男女別日毎の発生状況は図 3 のようになった．

2.3.2 時間集積性の検定

上記 12～1 月の 2 ヶ月について日単位の発生件数を用いて，特定の期間に統計的に有意な時間集積性が確かめられるか，男女別の総数，ならびに心原性・非心原性別に集積性の検定を行った．ここでは第 i 日の搬送件数を確率変数 D_i ，その観測値を d_i とし(2.2)式と同様の Poisson モデル

表 6. 2005 年 12 月～2006 年 1 月で検出された心肺機能停止傷病者救急搬送件数の有意な集積期間.

		全国 総件数	1 日あたり 期待件数	検出された 集積期間	日数	期間内 件数	p 値	RR
総数	男性	14,442	232.94	12/30-1/10	12	3,439	0.0001	1.23
	女性	10,216	164.77	12/30-1/11	13	2,587	0.0001	1.21
心原性	男性	8,177	131.89	12/30-1/10	12	1,930	0.0001	1.22
	女性	6,020	97.10	12/29-1/11	14	1,652	0.0001	1.22
非心原性	男性	6,265	101.05	1/1-1/3	3	495	0.0001	1.63
	女性	4,196	67.68	12/30-1/5	7	614	0.0001	1.30

$$D_i \sim \text{Poisson}(\theta_i e_i)$$

に従うと仮定した。このときこの 2 ヶ月内に集積期間がないことを帰無仮説とし、1 日あたり期待件数は、当該 2 ヶ月間の搬送件数の総数を日数(62 日)で割った数、すなわち $e_i = \sum_{i=1}^{62} d_i / 62$ ($i = 1, 2, \dots, 62$) を用いることで、発生日という(時間的)位置データと、各日の発生件数だけで解析を行うことができることになる。検定には 2.2 節で述べた疾病集積性の検定法である Kulldorff (1997) のスキャン統計量を用いた。ただしここでは直線上の window Z を考えるだけになるので、circular scan statistic (Circular Scan 法) と flexible scan statistic (Flexible Scan 法) は同じになる。検定に必要なパラメータとして、検出される集積期間の最大期間(maximum temporal length) を 15 日間とし、モンテカルロ検定のための繰り返し数を 9,999 回、有意水準 5% として検定を行った。最も p 値が小さい期間を MLC とし、それ以外にも $p < 0.05$ となる有意な集積期間があったものは、secondary cluster として p 値の小さい順に挙げた。この解析には FlexScan Version 3.1 を用いた。

結果は表 6 のようになった。まず総数での結果をみると、男性で 2005 年 12 月 30 日～2006 年 1 月 10 日の 12 日間が有意な集積期間($p = 0.0001$)として検出された。12～1 月の 2 ヶ月間を基準とした集積期間内の発生の相対リスク(RR)は 1.23 であった。同様に女性については、2005 年 12 月 30 日～2006 年 1 月 11 日の 13 日間が有意な集積期間($p = 0.0001$, RR=1.21)として検出された。心原性・非心原性別の検定においても、いずれの場合でも有意な時間集積が検出された。男女問わず、心原性、非心原性とも、それぞれ最も有意な集積期間として検出されたのは 1 月 1 日を含む年末年始時期であった。特に非心原性で検出された集積期間では、相対リスクが 1.63 (男性) など、心原性のみの場合の年末年始時期の集積期間の相対リスク 1.22 よりもさらに高いリスクをもつ期間が検出されていた。

2.3.3 考察

時間集積性の検定による解析を行ったところ、男女別、心原性・非心原性の別のいずれの場合でも 1 月 1 日を含む年末年始時期に最も有意な集積期間が検出された。ここでは詳細は割愛したが、2006 年 12 月～2007 年 1 月、2007 年 12 月～2008 年 1 月においても同様に 1 月 1 日を含む年末年始に有意な集積が検出された。またこの結果は人口の多い都道府県だけの影響ではなく、全国的に心肺機能停止傷病者の救急搬送件数がこの時期に増加していると認められた。さらに検出された集積期間内とそれ以外で搬送された傷病者の年齢構成を比較しても大きな違いが見られなかった。このことから特定の年代だけが年末年始に増加しているのではなく、どの年代でも増加していると考えられる。今回用いた時間集積性の検定による検討では、集積の原因を明らかにすることは困難であるが、今後の対策や原因を検討する上で有益な情報になると

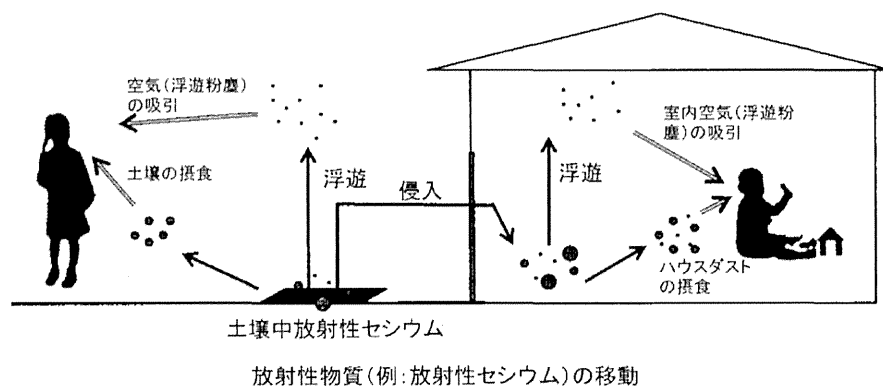


図4. 放射性セシウムのヒト取り込み経路の想定.

考えられる.

2.4 東日本における放射性セシウム曝露量の推計

2011年3月11日に発生した東日本大震災後の福島第一原子力発電所の事故により大気環境中に漏出した放射性核種は、主に福島県の一部地域で高い汚染を生じている。一方、同21日からの関東地方での降雨によって、茨城県南部から千葉県北西部にかけて放射性核種の湿性沈着が起これ、放射線空間線量が高い地域が点在している。特に千葉県柏市周辺では、2011年11月に局所的に45万Bq/kgの土壌が検出されるなど、人口の多い地域に高線量区域があり、住民の曝露評価及び除染方法の検討、除染効果の定量など課題が山積である。

ここでは、放射線関連の数多くの取り組みの中から、第4次航空機モニタリングによって測定された放射線の放射線量(空間データ)から、居住地域ごとの事故後1年間での内部曝露量および外部曝露量の推計を試みた研究を取り上げる(環境省, 2012)。居住地域から放射線被ばく量を推計するといっても、同一地域に居住していても、個人によって居住環境や生活習慣、行動様式には大きな違いがある。しかし、個人ごとの曝露量を測定するのは実質的に不可能であるため、ここでは地域ごとに放射線量を測った空間データとサンプリング調査による実測データに基づき、モンテカルロシミュレーションの手法を用いて確率的な誤差を与えた放射線曝露量の評価を行った。曝露が住環境や生活習慣と関連する場合、疫学研究のための空間的な曝露評価が重要になる。曝露量の推計は、年齢ごとの放射線被ばくに対する感受性を考慮し、0歳、1-6歳、7-15歳、16歳以上の4群に分けて実施することとした。また、推計を行うエリアは、福島県以外は都道府県単位で、福島県に関しては市町村単位とすることとした。

ここでは、飲食物、土壌由来の粉じんの吸入、屋外大気、屋内空気、ハウスダストの吸入からの曝露を内部曝露(図4)、屋内および屋外の空間線量から推計される曝露を外部曝露とする。また、半減期が短く、曝露が事故後初期に限定されたヨウ素による影響は考慮せず、放射性セシウムによる曝露のみを評価対象とした。また、高線量地域である千葉県柏市及びその周辺地域で2012年度に実施された住民調査では、少数の個人を対象として内部曝露・外部曝露が詳細に測定されたが、その中で食事由来の内部被ばく量(7名を対象に陰膳法で月1~2回程度継続的に実施)は非常に寄与が小さいことが示唆された(国立環境研究所, 2013)。また、水道局の調査により水道に含まれる放射性物質は事故後ほどなくして検出限界以下となっているため、ここでは飲食物および飲料水由来の放射線曝露は評価の対象から外すこととした。

2.4.1 対象データ

ここでは、空間データであるメッシュ単位で測定された GIS データと、個人の属性(年齢階級や在住都道府県)ごとに規定されるそれ以外のデータを利用する。空間データも研究利用申請によって利用が可能であり、それ以外のデータは公表データとなっている。

- 外部空間線量評価のためのデータ

事故後、文部科学省が定期的に航空機を用いて放射性核種の土壌沈着量を評価する取り組みを実施している。ここでは、東日本を対象に 2011 年 11 月 5 日に実施された第 4 次航空機モニタリングデータを利用する。当該データは、核種ごとに 25m メッシュの GIS データとして利用することができる。

- 屋外滞在時間割合

年齢階級ごとの屋外滞在時間に関しては、公表されている調査結果を利用する (United States Environmental Protection Agency (USEPA), 2011b)。その結果、0 歳(1 歳未満)の屋外滞在時間の 5%点が³0.05 時間/日、50%点が³0.70 時間/日、1-6 歳の 5%点が³0.08 時間/日、50%点が³2.10 時間/日、7-15 歳の 5%点が³0.01 時間/日、50%点が³3.00 時間/日、16 歳以上の 5%点が³0.02 時間/日、50%点が³4.3 時間/日となっている。

- 建物種類比

地方によって、木造および非木造の割合が異なることから、公表されている都道府県ごとの木造・非木造の構成比を利用した(総務省統計局, 2008)。土壌沈着した放射性物質の影響は、土壌(地上)からの距離によって減衰するため、特に人口密集地であれば居住階数も考慮すべきであるが、現段階では利用可能なデータがなく、検討をしていない。

- 遮蔽係数

木造および非木造の建物がどの程度放射線を遮る効果があるかは、遮蔽係数として定量、公表されている (International Atomic Energy Agency (IAEA), 2000)。外部放射線量は木造住宅では 40%(0.4)、非木造住宅では 20%(0.2)にまで遮蔽される。

2.4.2 放射線曝露量のモデル推計

(1) 外部被ばく

外部被ばくによる被ばく線量は、 L を都道府県または市町村(福島県のみ)、 Y を年齢カテゴリ、 i を放射線核種(Cs134 または Cs137)として、次の式で推計することとした。

$$(2.8) \quad E_{\text{ext}}(L, Y, i) = C(L, i) \cdot \Phi(i) \cdot [\tau(Y) + (1 - \tau(Y)) \cdot b \cdot B]$$

ここで C は積算沈着量であり、

$$C(L, i) = \int_0^t C_t(L, i) \cdot e^{\lambda(i) \cdot t} dt + \int_t^1 C_t(L, i) \cdot e^{-\lambda(i) \cdot t} dt$$

とする。ここでは 2011 年 3 月 12 日から 2012 年 3 月 12 日までの 1 年間の被ばく量の推計を目的としているため、積分区間(年)は 0 から 1 とする。 t は、文部科学省による第 4 次航空機モニタリングデータ採取年月日である 2011 年 11 月 5 日が積分区間における 239 日目(1 年間の 65.3%時点)に相当することから 0.653 となる。 C_t は、データ採取日の各地点の放射性セシウムの土壌沈着量(Bq m^{-2})である。このデータ採取日の土壌沈着量を基準に崩壊定数 λ (Cs134 で 0.3460, Cs137 で 0.0231)を含めた放射壊変の方程式を用いて、放射性セシウムの物理的半減期による減衰のみを時間に伴う変動として考慮して 1 年分に相当する区間での定積分で 2011 年 3 月 12 日から 2012 年 3 月 12 日までの 1 年間の積算沈着量を計算した。 τ は年齢階級ごとの屋外滞在時間割合、 Φ は線量換算係数(Cs134 で $4.7 \times 10^{-5} \text{ mSv}/(\text{year} \cdot \text{Bq m}^{-2})$, Cs137 で

$1.8 \times 10^{-5} \text{ mSv}/(\text{year} \cdot \text{Bq m}^{-2})$)で(IAEA, 2000), B は都道府県ごとの建物種類比, b は建物の種類ごとの遮蔽係数とする. 屋外滞在時間割合 τ については, 年齢階級ごとの屋外滞在時間の5%点と50%点が調査結果(USEPA, 2011b)と一致するような対数正規分布からのモンテカルロサンプリングによって確率的変動を与え, 各市町村・都道府県の第4次航空機モニタリングデータ採取地点分だけ乱数を発生させ, 各地点の積算沈着量にかけ合わせた.

(2)内部被ばく(飲食物以外)

ここでは, 地表面に吸着した放射性セシウムがヒト体内に侵入する経路としては図4のように土壌やハウスダストの経口摂取や屋内外の浮遊微粒粉じんの吸入摂取を想定した. これまでも被ばく線量の推定は様々な機関で試みられているが, ハウスダストや室内空気に関して確率的な推計を行った研究はほとんどない. 以下に経路別内部被ばく線量推計のための式を示す.

• 土壌(s)経由

$$(2.9) \quad E_{\text{int},s}(L, Y, i) = \frac{1}{\rho} M_2 \cdot IR_s(Y) \cdot K(i) \cdot 10^6 \cdot C(L, i)$$

• ハウスダスト(d)経由

$$(2.10) \quad E_{\text{int},d}(L, Y, i) = M_2 \cdot IR_d(Y) \cdot K(i) \cdot A \cdot 10^6 \cdot C(L, i)$$

• 室内空気経由(ina)

$$(2.11) \quad E_{\text{int},\text{ina}}(L, Y, i) = M_1 \cdot IR_{\text{ina}}(Y) \cdot K(i) [1 - \tau(Y)] \cdot A \cdot 10^6 \cdot C(L, i)$$

• 屋外大気経由(outa)

$$(2.12) \quad E_{\text{int},\text{outa}}(L, Y, i) = \frac{1}{\rho} M_1 \cdot C_{\text{outa}} \cdot IR_{\text{outa}}(Y) \cdot K(i) \cdot \tau(Y) \cdot 10^6 \cdot C(L, i)$$

ここで, 係数および係数を定めるための事前情報について示す. τ は屋外滞在時間割合を表し, 前述外部被ばくと同じ情報を用いた. M_2 は濃縮係数であり, 国立環境研究所が千葉・茨城地域で実施した実測データに基づいて土壌で1.1, ハウスダストで1.5と設定した. また, ρ は土壌密度であり一律に 65 kg m^{-2} , M_1 は空气中浮遊微粒子であり一律に2とし(環境省, 2012), $K(i)$ は核種 i の経口摂取による実効線量係数で, Cs134で $1.9 \times 10^{-8} \text{ (Sv Bq}^{-1})$, Cs137で $1.3 \times 10^{-8} \text{ (Sv Bq}^{-1})$ とした(The International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1996). さらに, C_{outa} は屋外大気中の粉じん濃度であり, 環境省大気汚染物質広域監視システム「そらまめ君」による観測データから $0.10 \times 10^{-6} \text{ (kg m}^{-3})$ とした. ここまでの係数はいずれも定数として確率的変動は考えなかった. 一方, A は屋外の物質が屋内に入り込む割合を表す侵入係数で, 前述と同様の国立環境研究所による実測データに基づいて中央値は $0.03 \text{ (Bq kg}^{-1}) \text{ (Bq m}^{-2})^{-1}$, 95%値は $0.18 \text{ (Bq kg}^{-1}) \text{ (Bq m}^{-2})^{-1}$ となる対数正規分布をとるものとした. また, IR_j は j の摂取量 (kg year^{-1}) および呼吸率 ($\text{m}^3 \text{ year}^{-1}$) で, j は土壌(s), ハウスダスト(d), 室内空気(ina), 屋外大気(outa)の4種であり, 米国環境省の調査結果に基づいて中央値と95%点が表7に一致するような対数正規分布をとるものとした(USEPA, 2011a). 係数 τ , A , IR_j については, 上記事前情報で得られたパーセント点や分散に関する情報から正規分布または対数正規分布を利用して, モンテカルロサンプリングによって確率的変動を与えるものとした.

2.4.3 結果

都道府県ごとまたは市町村ごとの空間線量データから各種パラメータを用いて推定した年間被ばく量の推計値を階級別に色分けして図5に示す. その結果, 福島県, 群馬県, 栃木県を除く東日本の大部分が $0.2 \text{ mSv year}^{-1}$ 以下という結果になった. また, 比較的高線量な区域が点

表 7. 米国環境省調査による年齢階級ごとの各物質の体内取り込み係数. i) 土壌(年摂食量),
ii) ハウスダスト(年摂食量), iii) 大気(年呼吸量).

i) 土壌			ii) ハウスダスト			iii) 大気		
IR_s	kg year ⁻¹		IR_d	kg year ⁻¹		IR_{ina}, IR_{outa}	m ³ year ⁻¹	
年齢	平均	95%点	年齢	平均	95%点	年齢	平均	95%点
0-1 歳	0.011	0.073	0-1 歳	0.011	0.037	0-1 歳	1,971	3,358
1-6 歳	0.018	0.073	1-6 歳	0.022	0.037	1-6 歳	3,687	5,037
7-15 歳	0.018	0.073	7-15 歳	0.018	0.037	7-15 歳	5,548	7,300
16 歳以上	0.007	0.073	16 歳以上	0.011	0.037	16 歳以上	5,950	9,125

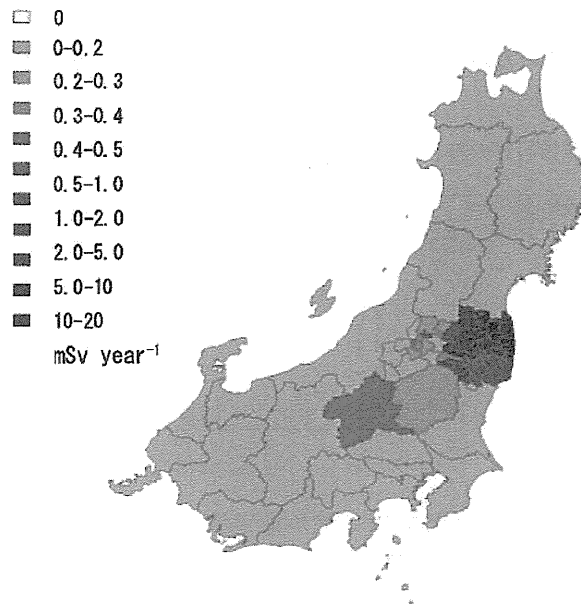


図 5. モデル推計された外部被ばく線量の 50%点(1-6 歳).

在するとされる柏市を抽出し、福島市と比較した。ここでは 1-6 歳の年齢階級に限定して福島市、柏市を図 6 に示す。

なお、今回のような 1 年分の被ばく量の推計では、0-1 歳の年齢階級については生まれ月にこの階級に含まれる期間が大きく変わること、7-15 歳は小中学生、16 歳以上は高校生以上の幅広い年齢を含んだ結果であるため、今回は 1-6 歳の年齢階級の結果のみを示したが、年齢階級による推定の傾向の違いは見られなかった。

2.4.4 考察

今回は、空間データとモンテカルロサンプリングの手法を用いて、東日本での年間被ばく量の推計値の算出を試みた。福島県内では、平成 23 年(2011 年)度にガラスバッジ等を用いた外部被ばく線量の実測が行われていたため、表 8 のように今回の推計結果と実測データとの比較検証することができた。今回は、実測データが公表されていたいくつかの市町村について、実測値とモデル推定値を比較した結果、実測値は平均値しか公表されていない場合が多いが、曝露量が対数正規分布であることを考慮すると、平均値は中央値より高いと考えられる。モデル推定値は C 市では同程度で、C 市以外はモデル推定値が高めの値であったが、すべて数倍程度

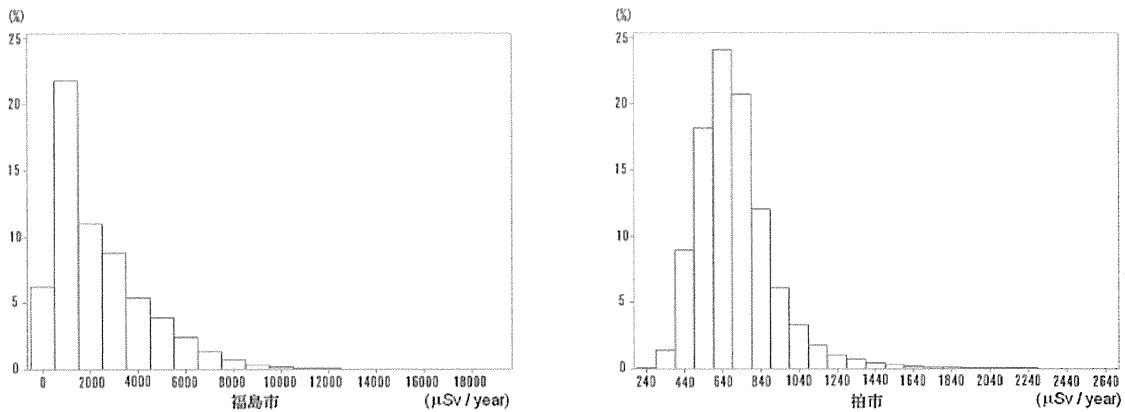


図 6. モデル推計された外部被ばく線量の分布(1-6 歳). 左図: 福島市, 右図: 柏市.

表 8. 福島県市町村のモデル推定値と住民の実測値との比較(mSv year^{-1}).

市町村	モデル推定値 (1-6 歳)		実測値の範囲	
	50%点	95%点	平均値	95%点
A 市	1.7	6.3	0.4-1	4-6
B 市	1.2	4.3	0.44	
C 市	1.6	4.4	1.3	
D 市	2.1	8.7	0.6-0.8	1.4-1.6
E 市	4.8	8.0	1.6	

の差であった。外部被ばく線量に関してはモデル推定値は実測値とよく一致しているといえる。

本節で述べた結果の限界としては、沈着量が少ない地域における第 4 次航空機モニタリングデータには航空機測定による検出限界があるため、値の確からしさを今後さらに検証する必要がある。本節では、アウトカムとの関連の疫学的評価には至っていないが、原発事故直後にしか測定することのできなかつた空間データを用いて今後の疫学研究の土台となるべき曝露評価を実施した。なお、本節で示した結果は、国立環境研究所による報告書「東日本大震災後の災害環境研究の成果」の一部である(国立環境研究所, 2013)。

東日本大震災および原発事故前の時期にあたる 2011 年 1 月から全国 15 地域を対象とした大規模出生コホート研究「エコチル調査」が始まっており、今回の曝露評価を行った東日本地域の中でも福島県全域、宮城県、神奈川県、千葉県、山梨県、長野県、富山県の一部地域がリクルート対象地域となっている。エコチル調査対象者では妊娠・出産の経過が調べられ、今後の追跡調査では子どもの発達発育、各種疾患発症情報が集められていく予定である。その際には、空間疫学的に本事例での曝露評価と疾患発症の関連が突合されることが期待される。

3. おわりに

本稿では、収集されるデータに位置情報が付加される空間データを用いた疫学研究について、いくつかの研究事例を通して、そこで用いられるデータ、解析手法、結果の解釈等について詳解を行った。空間データとしては、1 点 1 点の緯度・経度を指定するものや、メッシュデータのように面積をもったデータを取り扱うものもある。空間データを用いた疫学研究の代表的なものとしては 2.1, 2.2 節のような市区町村単位やその結合した地域での地域比較などがある。

これは、そもそも位置データ以外の用いられるデータが、市区町村単位など行政単位で集計されていることから、それに合わせて位置データも市区町村をそれぞれ1点で代表させて扱っている。一方でこのような行政区分にとらわれず、時間的に不変な空間単位での観測や解析のため、2.4節のようにメッシュデータも利用されるようになってきている。日本においても、国勢調査や気候などの各種統計が規則正しい格子状に定められた標準メッシュ体系で集計され、公開されるようになってきている。福島第一原子力発電所事故での放射線モニタリングなどにおいては、モニタリングポストのような点データとともにメッシュデータも利用されている。

疫学研究では地域に重点が置かれることが多いが、ここで紹介した統計手法の応用範囲は幅広く、同様に「位置」が定まるものであればさまざまな応用が可能である。例えば、ゲノム研究における遺伝子座を記述する HapMap のような遺伝子地図などの位置データを用いれば、疾患との関連遺伝子の検出なども可能である (Nishiyama et al., 2011)。また、2.3節での救急搬送件数の時間集積性検出のように、時間データだけでも1次元空間データとして平面上の2次元データと同様な解析手法を適用することもできるが、一方で平面上の位置に時間も付加したものを三次元データとして扱うこともある。実際、感染症の発生やバイオテロによる異常を早期検出するための症候サーベイランスの解析においては、「いつ」「どこで」異常が発生したかを検出することが重要であり、そのような場合には時間-空間集積性の検出として3次元空間での集積性の検定も利用できる (Lawson and Kleinman, 2005; 丹後 他, 2007; Takahashi et al., 2008; Robertson et al., 2010)。

本稿では、著者らが取り組んだいくつかの疫学研究を取り上げ、そこで用いられた統計的方法の詳解を行った。最近ではこのような空間データを用いた疫学研究も活発となり、それとともに新たな解析手法も提案されてきている。今後、より複雑な構造をもつ空間データの利用も可能になると考えられ、それを解析する統計的方法の更なる発展とともに、疫学分野における統計家の貢献が期待される。

参 考 文 献

- Besag, J. E. and Newell, J. (1991). The detection of cluster in rare disease, *Journal of the Royal Statistical Society, Series A*, **154**, 143–155.
- Cousens, S., Smith, P. G., Ward, H., Everington, D., Knight, P. S. G., Zeidler, M., Stewart, G., Smith-Bathgate, E. A. B., Macleod, M. A., Mackenzie, J. and Will, R. G. (2001). Geographical distribution of variant Creutzfeldt-Jakob disease in Great Britain, 1994–2000, *Lancet*, **357**, 1002–1007.
- Cuzick, J. and Edwards, R. (1990). Spatial clustering for inhomogeneous populations (with discuss), *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, **52**, 73–104.
- 土井由利子, 横山徹爾, 高橋邦彦, 金谷泰宏 (2012). 難病患者の頻度の推計方法及び疫学的特徴の把握方法の開発, 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「今後の難病対策のあり方に関する研究」(研究代表者 林 謙治), 平成 23 年度総括・分担研究報告書, 31–46.
- Duczmal, L. and Assunção, R. (2004). A simulated annealing strategy for the detection of arbitrarily shaped spatial clusters, *Computational Statistics & Data Analysis*, **45**, 269–286.
- Dwass, M. (1957). Modified randomization test for nonparametric hypotheses, *Annals of Mathematical Statistics*, **28**, 181–187.
- International Atomic Energy Agency (2000). *Generic Procedures for Assessment and Response during a Radiological Emergency*(IAEA-TECDOC-1162), International Atomic Energy Agency (IAEA), Vienna, Austria.
- イタルダ (2013). 平成 24 年全国市区町村別交通事故死者数, ITARDA INFORMATION 交通事故分析レ

- ポート, 101, 1-12, 公益財団法人交通事故総合分析センター, 東京, <http://www.itarda.or.jp/>.
- 和泉志津恵, 大嶋美登子, 小畑経史, 西村靖史, 原 恭彦, 矢島潤平 (2010). 自動車等(原付以上)の交通事故の特徴, 大分県交通安全協会受託研究「交通事故防止に向けた統計的データ分析—高齢者事故の背景要因の探索—」(研究代表者 和泉志津恵), 平成 20・21 年度研究報告書, 23-43, 大分県交通安全問題研究会, 大分.
- 環境省 (2012). 平成 24 年度災害・放射能と環境に関する委託研究報告書, 環境省, 東京.
- 国立環境研究所 (2013). 東日本大震災後の災害環境研究の成果, 独立行政法人国立環境研究所, 茨城.
- Kulldorff, M. (1997). A spatial scan statistic, *Communications in Statistics: Theory and Methods*, **26**, 1481-1496.
- Kulldorff, M. (2006). Tests of spatial randomness adjusted for an inhomogeneity: A general framework, *Journal of the American Statistical Association*, **101** (475), 1289-1305.
- Kulldorff, M. and Nagarwalla, N. (1995). Spatial disease clusters: Detection and inference, *Statistics in Medicine*, **14**, 799-810.
- 栗原考次, 石岡文生 (2007). 空間データの階層構造による分類とその応用, *日本統計学会誌*, **37** (1), 113-132.
- Lai, P. C., So, F. M. and Chan, K. W. (2009). *Spatial Epidemiological Approaches in Disease Mapping and Analysis*, CRC Press, Boca Raton.
- Lawson, A. B. (2006). *Statistical Methods in Spatial Epidemiology*, 2nd ed., John Wiley & Sons, Chichester.
- Lawson, A. B. (2013). *Bayesian Disease Mapping: Hierarchical Modeling in Spatial Epidemiology*, 2nd ed., Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
- Lawson, A. B. and Kleimnman, K. (eds.) (2005). *Spatial and Syndromic Surveillance for Public Health*, John Wiley & Sons, Chichester.
- Michelozzi, P., Capon, A., Kirchmayer, U., Forastiere, F., Biggeri, A., Barca, A. and Perucci, C. A. (2002). Adult and childhood leukemia near a high-power radio station in Rome, Italy, *American Journal of Epidemiology*, **155**, 1096-1103.
- Nishiyama, T., Takahashi, K., Tango, T., Pinto, D., Scherer, S. W., Takami, S. and Kishino, H. (2011). A scan statistic to extract causal gene clusters from case-control genome-wide rare CNV data, *BMC Bioinformatics*, **12**, 205.
- Patil, G. P. and Taillie, C. (2004). Upper level set scan statistic for detecting arbitrarily shaped hotspots, *Environmental and Ecological Statistics*, **11**, 183-197.
- Pfeiffer, D., Robinson, T., Stevenson, M., Stevens, K., Rogers, D. and Clements, A. (2008). *Spatial Analysis in Epidemiology*, Oxford University Press, New York.
- Robertson, C., Nelson, T. A., MacNab, Y. C. and Lawson, A. B. (2010). Review of methods for space-time disease surveillance, *Spatial and Spatio-temporal Epidemiology*, **1**, 105-116.
- Rogerson, P. and Yamada, I. (2009). *Statistical Detection and Surveillance of Geographic Clusters*, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
- Schabenberger, O. and Gotway, C. A. (2005). *Statistical Methods for Spatial Data Analysis*, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton.
- 総務省統計局 (2008). 平成 20 年住宅・土地統計調査, 総務省統計局, 東京.
- Stone, R. A. (1988). Investigations of excess environmental risks around putative sources: Statistical problems and a proposed test, *Statistics in Medicine*, **7**, 649-660.
- Takahashi, K., Kulldorff, M., Tango, T. and Yih, K. (2008). A flexibly shaped space-time scan statistic for disease outbreak detection and monitoring, *International Journal of Health Geographics*, **7**, 14.
- 高橋邦彦, 武村真治, 長谷川 学, 金谷泰宏, 齋藤大蔵, 阪本敏久 (2012). わが国における救急蘇生統計を用いた冬季の心肺機能停止傷病者救急搬送件数の時間的集積性の検出, *日本臨床救急医学会雑誌*, **15** (5), 652-661.

- Takahashi, K., Yokoyama, T. and Tango, T. (2012). *FleXScan: Software for the Flexible Scan Statistics*, Version 3.1, National Institute of Public Health, Saitama, Japan, <http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/download/flexscan/>.
- Tango, T. (1995). A class of tests for detecting “general” and “focused” clustering of rare diseases, *Statistics in Medicine*, **14**, 2323–2334.
- Tango, T. (2000). A test for spatial disease clustering adjusted for multiple testing, *Statistics in Medicine*, **19**, 191–204.
- Tango, T. (2002). Score tests for detecting excess risks around putative sources, *Statistics in Medicine*, **21**, 497–514.
- Tango, T. (2007). A class of multiplicity adjusted tests for spatial clustering based on case-control point data, *Biometrics*, **63**, 119–127.
- Tango, T. (2008). A spatial scan statistic with a restricted likelihood ratio, *Japanese Journal of Biometrics*, **29**(2), 75–95.
- Tango, T. (2010). *Statistical Methods for Disease Clustering*, Springer, New York.
- Tango, T. and Takahashi, K. (2005). A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters, *International Journal of Health Geographics*, **4**, 11.
- Tango, T. and Takahashi, K. (2012). A flexible spatial scan statistic with a restricted likelihood ratio for detecting disease clusters, *Statistics in Medicine*, **31**(30), 4207–4218.
- Tango, T., Fujita, T., Tanihata, T., Minowa, M., Doi, Y., Kato, N., Kunikane, S., Uchiyama, I., Tanaka, M. and Uehata, T. (2004). Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in Japan, *Journal of Epidemiology*, **14**, 83–93.
- 丹後俊郎, 横山徹爾, 高橋邦彦 (2007). 『空間疫学への招待』, 朝倉書店, 東京.
- The International Commission on Radiological Protection (1996). *Age-dependent Doses to Members of the Public from Intake of Radionuclides (Part 5)*, *Compilation of Ingestion and Inhalation Dose Coefficients*, ICRP Publication 72.26:1, Oxford, New York.
- United States Environmental Protection Agency (2011a). *Preliminary Report on Operational Guidelines Developed for Use in Emergency Preparedness and Response to a Radiological Dispersal Device Incident*, United States Environmental Protection Agency (USEPA), Washington, D.C.
- United States Environmental Protection Agency (2011b). *Exposure Factors Handbook 2011 Edition*, United States Environmental Protection Agency (USEPA), Washington, D.C.
- Waller, L. A. and Gotway, C. A. (2004). *Applied Spatial Statistics for Public Health Data*, John Wiley & Sons, New Jersey.
- Waller, L. A., Turnbull, B. W., Clark, L. C. and Nasca, P. (1992). Chronic disease surveillance and testing of clustering of disease and exposure: Application to leukemia incidence and TCE-contaminated dumpsites in upstate New York, *Environmetrics*, **3**, 281–300.
- 矢島美寛 (2012). 「特集 時空間統計解析：新たなる分野横断的展開」について, *統計数理*, **60**(1), 1–2.

Epidemiologic Studies with Location Information and Their Statistical Methods

Kunihiko Takahashi¹, Shizue Izumi² and Ayano Takeuchi³

¹Department of Biostatistics, Nagoya University Graduate School of Medicine

²Department of Computer Science and Intelligent Systems, Faculty of Engineering, Oita University

³Center for Environmental Health Sciences, National Institute for Environmental Studies

In recent years, spatial data consisting of observed data with location information has been more frequently used to assess geographical variation of events and perform inter-regional comparisons of health risk. In epidemiology, spatial epidemiological studies dealing with descriptions of the geographical gap of incidence of disease and considering the geographical variation of various factors, attempts at spatial modelling for health risk estimation, and related statistical methods have attracted attention. This paper introduces some examples of epidemiological studies using spatial data, and outlines how to proceed with such research and use statistical methods.

Key words: Spatial data, spatial epidemiology, disease mapping, disease clustering, disaster, radiation.

観察研究におけるバイアスの感度解析

竹内 文乃¹・野間 久史²

(受付 2013 年 10 月 30 日；改訂 2014 年 3 月 26 日；採択 3 月 27 日)

要 旨

疫学研究をはじめとする観察研究の結果には、ランダム誤差だけではなく各種バイアスの影響による不確実性が含まれる。具体的には対象者の選択や参加、追跡の偏り、測定誤差や未測定の変数因子の存在などが、状況によっては結果に重大な影響を与えるバイアスになるとされる。ただ、研究対象者や参加者が偏っているか、対象者の脱落がランダムに起きているかどうか、測定誤差はどの程度か、重要だが測定されていない変数因子がないかどうかは、研究の解析データを用いるだけでは評価することはできない。そこで、これらの影響を評価するには何らかの情報に基づいて感度解析を実施することが必要になるが、もしこのようなバイアスがあれば…というシナリオを複数設定しての感度解析は結果の解釈が困難となる場合が多いこともあり、必要性は十分に知られながらも、通常これらを考慮した解析が行われるケースは決して多くない。本稿では、近年、疫学研究で大きく発展したモンテカルロ法を用いる確率的感度解析に特に焦点を当て、バイアス解析に関する一連の方法および適用事例を総括する。

キーワード：観察研究，疫学研究，不確実性，バイアス，確率的感度解析。

1. はじめに

1995 年、Science 誌に ‘Epidemiology Faces Its Limits’ (Taubes and Mann, 1995) と題された論文が発表され、疫学に関わる研究者に大きな衝撃を与えた。この論文では、当時の疫学研究で報告された多くの健康に関するエビデンスに対して「まったく同じ曝露・疾病に関する研究を行っておきながら、結果が食い違ったり、結論が異なったりすることがある」と指摘しており、いくつかの具体的な事例を示しながら、「疫学はもはや信じるに足りないのではないか」という厳しい論評を下している。

慢性疾患の疫学研究の歴史では、早期の頃は、喫煙と肺がんの関連など、相対リスクが何十倍にも高まるリスク要因の解明に対して大きな成果を上げてきた。これらのリスク要因の評価では、そもそもの関連が非常に強いため、高度な統計手法などを利用しなくても、関連を検出することができた。しかし、現代の疫学研究では、相対リスクがたかだか 2 倍にもならない比較的軽微なリスク要因の評価が中心となっており、これらの因果関係は、観察研究では避けることができないバイアスや変数因子などによるさまざまな系統的な誤差の影響によって、たやすく捻じ曲げられてしまう。Taubes and Mann(1995) では、当代を代表する疫学者・生物統計学者へのインタビューによる解説もまとめられており、先述の健康に関するエビデンスが食い違ってしまふ問題の最も大きな要因のひとつとして、この系統的な誤差の影響を挙げている。

¹ 国立環境研究所 環境健康研究センター：〒 305-8506 茨城県つくば市小野川 16-2; takeuchi.ayano@nies.go.jp

² 統計数理研究所：〒 190-8562 東京都立川市緑町 10-3; noma@ism.ac.jp

これにより、曝露効果の評価に用いられる生物統計手法も、それらの理論体系における解釈の妥当性が足元から崩れ去ることになる。Washington大学のNorman Breslow教授は、以下のように述べている。‘What is the fundamental quality of the data, and to what extent are there biases in the data that cannot be controlled by statistical analysis? One of the dangers of having all these fancy mathematical techniques is people will think they have been able to control for things that are inherently not controllable. (Taubes and Mann, 1995; p. 168)’ 20世紀後半からの統計理論のめざましい発展によって、複雑で高度な数理モデリングや統計解析手法の利用が可能となったが、これらによって得られる P 値・信頼区間はそもそも「系統的な誤差がまったくない」という前提のもとで、ランダムな誤差のみを評価したものである。当然ながら、この仮定が成り立たない場合、これらの手法は妥当な解釈ができない(Greenland, 1990; Rothman et al., 2008)。

バイアスの影響は、仮にその存在がわかったとしても、それがどの程度のものであるのかは知る術はなく、統計解析で調整することはできない。したがって、次善の策として、結果への影響を定量的に評価するために、感度解析(sensitivity analysis)の方法が、古くから研究されてきた(Greenland, 1996; Rothman et al., 2008; Lash et al., 2009)。しかしながら、従来の方法では、限られたシナリオと限定的な設定のもとでの評価しか可能ではなく、バイアスについての不確実性を考慮したり、複数のバイアスが複合的に影響したりする場合などには容易に適用することができないという強い制約があった。近年になって、これらの問題を解決するために、観察研究におけるバイアスの確率的感度解析(probabilistic sensitivity analysis)の方法論が飛躍的に発展した。この方法は、バイアスの不確実性を表すバイアスパラメータ(bias parameter)を統計モデルに導入し、その不確実性の程度を、バイアスパラメータの確率分布として組み込んで、曝露効果の推定の感度解析を行うという方法である(Hoffman and Hammonds, 1994; Lash and Silliman, 2000; Greenland, 2001, 2003, 2005; Lash and Fink, 2003; Phillips, 2003)。特に、近年では、モンテカルロシミュレーションによって、曝露効果の推定量の不確実性を総合的に評価する、数値的な感度解析の方法論が発展しており、モンテカルロ感度解析(Monte-Carlo sensitivity analysis)やモンテカルロリスク評価(Monte-Carlo risk assessment)という名称で、広まりつつある。その数理的な枠組みは、モンテカルロシミュレーションに基づく比較的簡便なものであり、複数のバイアスの影響を同時に評価する場合にも、複合バイアスマデリング(multiple bias modeling; Greenland, 2005)によるベイズ流の枠組みのもとで、共通のモンテカルロ感度解析の方法を利用した評価が可能である。

本稿では、疫学の観察研究で、新たに確立しつつある、確率的感度解析や複合バイアスマデリングを、モンテカルロ感度解析の枠組みで扱う方法論について、事例を交えた平易な解説を行う。本稿では、最も基本的な 2×2 表の解析における解説を行うこととして、Greenland et al. (1994)による職業性の樹脂曝露と肺がんについてのケースコントロール研究を事例とした解説を行う。2節で、この事例を用いた、未測定交絡因子、測定バイアス、選択バイアスについてのモンテカルロ感度解析の具体的な方法と、解析事例の紹介を行う。3節で、このモンテカルロ感度解析の理論的な解説を行い、この方法が本質的にベイズ流の解析手法として正当化されることを示す。最後に4節で、本稿のまとめを行う。

2. 確率的感度解析：Greenland et al.(1994)を事例に

ここでは、Greenland(1996)、Greenland and Lash(2008)による、職業性の樹脂(resin)曝露と肺がんについてのケースコントロール研究(Greenland et al., 1994)を事例として、 2×2 表のオッズ比の推定におけるモンテカルロ感度解析の事例を紹介する。表1に、このケースコントロー

表 1. 樹脂曝露と肺がんに関するケースコントロール研究 (Greenland et al., 1994).

	樹脂曝露あり ($X = 1$)	樹脂曝露なし ($X = 0$)	合計
Cases ($D = 1$)	$A_{1+} = 45$	$A_{0+} = 94$	$M_{1+} = 139$
Controls ($D = 0$)	$B_{1+} = 257$	$B_{0+} = 945$	$M_{0+} = 1202$

ル研究の結果を示している。曝露変数を $X (= 0, 1)$, 結果変数を $D (= 0, 1)$ とする。この研究では、あらかじめ年齢と死亡年での調整を行っており、無調整のオッズ比は 1.77 (95%信頼区間: 1.18, 2.64) となっている。

2.1 未測定の変絡因子によるバイアス

この事例では、肺がんの重要なリスク要因である喫煙についてのデータは得られておらず、喫煙による調整は行われていない。当然ながら、喫煙と樹脂曝露との間に相関があるようであれば、このオッズ比の推定値には交絡によるバイアスが生じる可能性がある。ここでは、喫煙を未測定の変絡因子と考え、未測定の変絡因子を $Z (= 0, 1)$ として、 Z の影響を調整したオッズ比の感度解析を行うことを考える。当然ながら、この感度解析を行うためには、(1)樹脂曝露群、非曝露群ごとの喫煙-肺がんのオッズ比、(2)コントロール群における樹脂曝露群、非曝露群ごとの喫煙者の割合、(3)コントロール群における樹脂曝露者の割合、の3つの要因が規定されなくてはならない。(3)については、表1のデータから既知であるが、(1)、(2)については、そもそも未知量であるため、なんらかのシナリオを想定したもとの感度解析を行うしかない。さて、ここでは、樹脂曝露群、非曝露群ごとの喫煙-肺がんのオッズ比を OR_{DZ} (層ごとにオッズ比は共通であるという仮定を置くが、共通オッズ比の仮定が成り立たない場合への拡張は容易である) とし、樹脂曝露群と非曝露群における喫煙者の割合を P_{Z1}, P_{Z0} とする。この3つのパラメータを、感度解析におけるバイアスの大きさを規定するパラメータとして、バイアスパラメータ (bias parameter) と呼ぶ。2値の変絡因子 Z による調整を行う場合の層ごとの期待セル度数を、表2のように表記することとする。コントロール群が、源泉集団を代表するものであると仮定すると $B_{11} = P_{Z1}B_{1+}, B_{01} = P_{Z0}B_{0+}$ が成り立つ。層ごとの OR_{DZ} が共通であるという仮定から、

$$OR_{DZ} = \frac{A_{11}B_{10}}{A_{10}B_{11}}, \quad OR_{DZ} = \frac{A_{01}B_{00}}{A_{00}B_{01}}$$

という2つの方程式を解くと、

$$(2.1) \quad \begin{aligned} A_{11} &= OR_{DZ}A_{1+}B_{11}/(OR_{DZ}B_{11} + B_{1+} - B_{11}) \\ A_{01} &= OR_{DZ}A_{0+}B_{01}/(OR_{DZ}B_{01} + B_{0+} - B_{01}) \end{aligned}$$

という関係式が成り立つ。これによって得られる $A_{11}, A_{01}, B_{11}, B_{01}$ を表2に代入することにより、 Z を調整したオッズ比 OR_{DX} の推定値を得ることができる。このように、2値変数の交絡因子の外的な調整による感度解析の基本的な考え方は、はじめ Cornfield et al. (1959) によって与えられ、Bross (1966, 1967), Schlesselman (1978), Yanagawa (1984), Axelson and Steenland (1988), Gail et al. (1988), Simon (1980) などによって発展した。3水準以上の場合の方法論も、Greenland (1987), Flanders and Khoury (1990), Rosenbaum (1995) などによって研究されている。これらの古典的な感度解析では、バイアスパラメータ P_{Z1}, P_{Z0}, OR_{DZ} になんらかの値を入れたもとのバイアス調整推定量 OR_{DX} の値を求める。例として、Greenland (1996)

表 2. 感度解析のデータのレイアウト (2 値の交絡因子 Z による調整を行う場合; セルごとの期待度数).

	$Z = 1$			$Z = 0$		
	$X = 1$	$X = 0$	合計	$X = 1$	$X = 0$	合計
Cases	A_{11}	A_{01}	M_{11}	A_{10}	A_{00}	M_{10}
$D = 1$						
Controls	B_{11}	B_{01}	M_{01}	B_{10}	B_{00}	M_{00}
$D = 0$						

表 3. 未測定交絡因子のバイアスの感度解析の結果 (Greenland, 1996, p.1109 より引用). P_{Z1} , P_{Z0} , OR_{DZ} の値ごとのオッズ比 OR_{DX} の推定値.

P_{Z1}	P_{Z0}	OR_{DZ}	OR_{DX}		
			5	10	15
0.40	0.30	1.56	1.49	1.42	1.39
0.55	0.45	1.49	1.54	1.49	1.48
0.70	0.60	1.56	1.57	1.54	1.53
0.45	0.25	2.45	1.26	1.13	1.09
0.60	0.40	2.25	1.35	1.27	1.24
0.75	0.55	2.45	1.41	1.35	1.33

による, いくつかのシナリオを仮定したもとの OR_{DX} を表 3 に示す. ほとんどすべてのシナリオで, 喫煙による交絡は, OR_{DX} の推定に影響を及ぼしていることがわかるが, その程度の大きさはシナリオによって異なり, 樹脂曝露が肺がんの発症に与える影響は概ね否定できないという結論にはなりそうである.

ただし, 当然ながら, これらの解析には, いくつかの重要な問題があり, 例えば, バイアスパラメータは, 単一もしくは有限個の値に固定され, そのそれぞれで曝露効果の推定値が得られるのみであり, 「バイアスパラメータの値の尤もらしさ (plausibility)」といった「シナリオの重み」を考慮することができない. また, 従来信頼区間のように, 推定の不確実性を定量的に評価することもできない. これらは, 感度解析の結果の解釈そのものに影響を及ぼすものである. 近年になって, 疫学の観察研究で発展した確率的感度解析の方法は, このバイアスについてのシナリオの不確実性を考慮した総合的な評価を可能とする方法である. 具体的には, ベイズ統計学と同じように, 不確実性の程度を, バイアスパラメータの確率分布として定量的にモデル化し, それを曝露効果の推定に対する不確実性として組み込むという方法である. このバイアスパラメータを組み込んだモデルを, バイアスモデル (bias model) という. ここでは, Greenland and Lash (2008) と同じく, 以下のバイアスモデルを仮定する.

1. P_{Z1} , P_{Z0} には, それぞれ独立に連続型一様分布 $U(0.40, 0.70)$ を仮定する. この一様分布の上限・下限は, 当時の米国の喫煙者の割合が半数以上であることを反映して定められている (Greenland and Lash, 2008).

2. OR_{DZ} には, 95%確率区間が 5, 15 となるような対数正規分布を仮定する. すなわち, $\log(OR_{DZ}) \sim N(2.159, 0.280^2)$ とする.

モンテカルロ感度解析では, このバイアスモデルからのバイアスパラメータのサンプリングを行い, 「バイアスパラメータの値の尤もらしさ」を反映した, バイアス調整オッズ比の分布を求める. このバイアス調整オッズ比の分布も, ベイズ統計学と同じ要領で「バイアスの不確実性を反映した OR_{DX} の確率分布(後に述べるように, これはベイズ推定を近似しているものと解釈することができるので, そのまま「 OR_{DX} の事後分布」と解釈できる)」という解釈になる. 具体的には, 以下のようなアルゴリズムで OR_{DX} の分布を求める.

1. 先に仮定したバイアスモデルから P_{Z1}, P_{Z0}, OR_{DZ} のサンプリングを行う.
2. これらのバイアスパラメータの値を用いて, (2.1)式から $A_{11}, A_{01}, B_{11}, B_{01}$ を求め, バイアス調整オッズ比の推定値 $OR_{DX,k}$ を求める.
3. 十分多くの回数(数万~数十万回), 1, 2 のステップを繰り返し $OR_{DX,k}$ の分布を求める.

ここでは, 50,000 回のサンプリングを行い, $OR_{DX,k}$ ($k = 1, 2, \dots, 50,000$) の分布を求めた. 図 1(b)に, この分布を示している. 分布の中央値は, 1.76 であり, 無調整オッズ比とほとんど同じ値になっている. 2.5, 97.5 パーセンタイルは 1.25, 2.48 となっており, ここで仮定したバイアスモデルの不確実性は, データそのものが持つランダムな誤差による不確実性と概ね同程度であるということがわかる. 比較のために, 図 1(a)に, 無調整オッズ比の漸近分布 $N(\log(1.77), 0.1944^2)$ からの 50,000 の乱数のヒストグラムを示している. ここでは, 単純なバイアスモデルを仮定したが, バイアスパラメータ間の相関を考慮したり, より複雑な分布を利用することも可能である. 詳細については, Greenland and Lash(2008) をご参照いただきたい.

一方で, ここで得られたバイアス調整オッズ比 $OR_{DX,k}$ の 95%区間 (1.25, 2.48) は, バイアスの不確実性のみを考慮したものであり, 従来の統計手法が考慮している, 統計的なランダムな誤差を無視している. これに, ランダムな誤差による不確実性を組み込んだものとするためには, 上記のモンテカルロシミュレーションで得られる OR_{DX} の分布にランダムな誤差による不確実性を上乗せする必要がある. これについては, OR_{DX} の最尤推定量の漸近分布から, 無調整対数オッズ比の標準誤差 $SE = (1/24 + 1/94 + 1/257 + 1/945)^{1/2} = 0.1944$ をもとにした誤差項を, 上記のアルゴリズムで得られる $OR_{DX,k}$ に加えてやればよい.

1. 想定したバイアスモデルから P_{Z1}, P_{Z0}, OR_{DZ} のサンプリングを行う.
2. これらのバイアスパラメータの値を用いて, (2.1)式から $A_{11}, A_{01}, B_{11}, B_{01}$ を求め, バイアス調整をしたオッズ比の推定値 $OR_{DX,k}$ を求める.
3. ランダムな誤差を反映する変数 e_k を $N(0, 0.1944^2)$ からサンプリングし, $OR_{DX,k}$ に加え, $OR_{DX,k}^* = \exp[\log(OR_{DX,k}) + e_k]$ を求める.
4. 十分多くの回数(数万~数十万回), 1~3 のステップを繰り返し, $OR_{DX,k}^*$ の分布を求める.

50,000 回のサンプリングを行った $OR_{DX,k}^*$ ($k = 1, 2, \dots, 50,000$) の分布を, 図 1(c)に示した. この分布は「バイアスとランダムな誤差の両方の不確実性を反映したオッズ比 OR_{DX} の確率分布」となる. 分布の中央値は 1.76, 95%区間は (1.05, 2.96) となる. 無調整オッズ比の 95%信頼区間に比べると, 1.30 倍ほど広がっており, これが, バイアスモデルによって加わった不確実性となる. 3 のステップでは, 古典的な対数オッズ比の漸近正規性によるラフな近似を用いているが, より高い精度が期待できるリサンプリングや Bootstrap 法を用いたアプローチも可能である (Greenland and Lash, 2008).

4 節で, 詳細についての解説は行いが, このモンテカルロ感度解析のアルゴリズムは, バイ

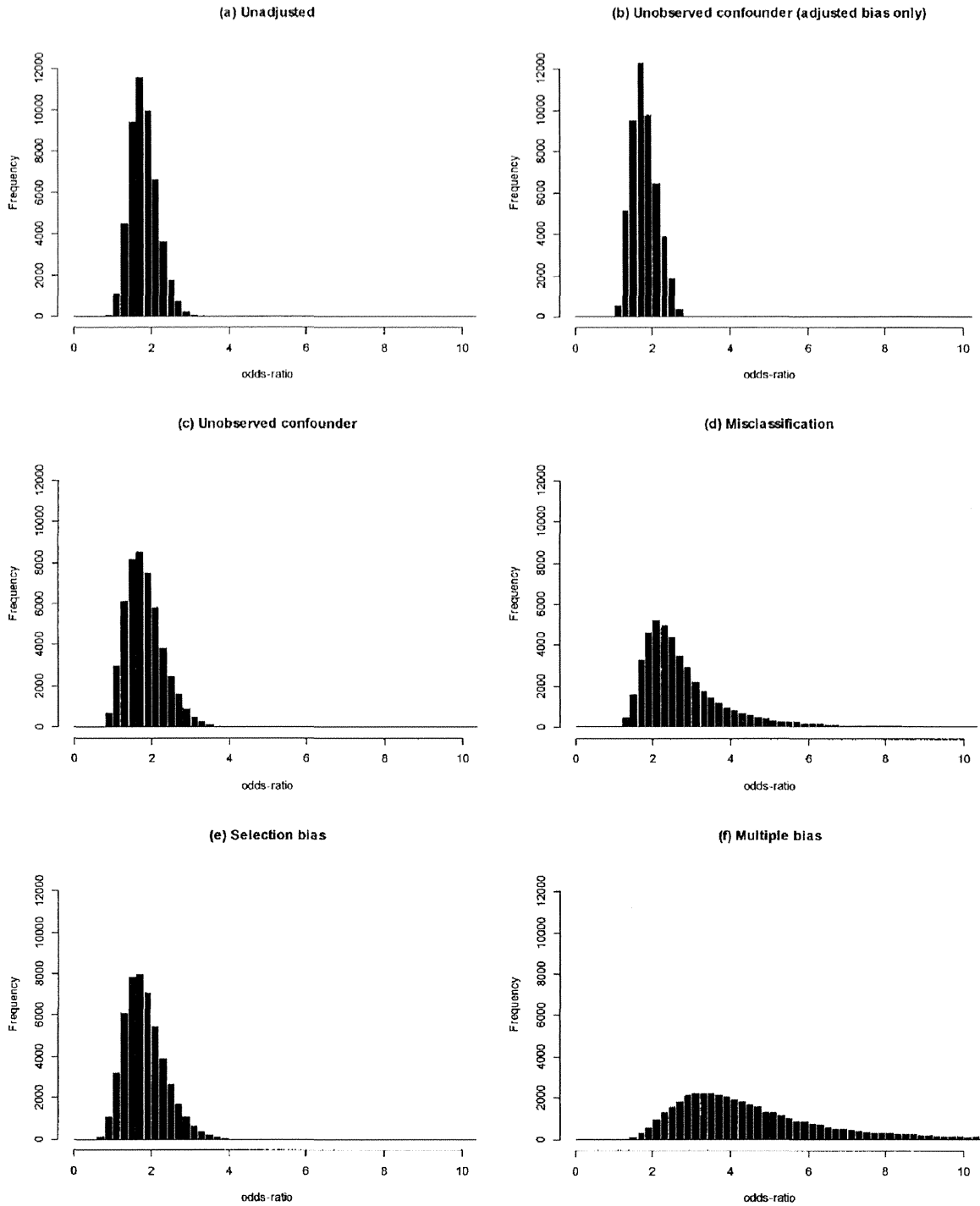


図 1. モンテカルロ感度解析における OR_{DX} の分布：(a) 無調整の OR_{DX} の漸近分布からのサンプル，(b) 未測定交絡因子によるバイアス（バイアスのみの不確かさを反映した調整オッズ比），(c) 未測定交絡因子によるバイアス（バイアスとランダムな誤差の不確かさを反映した調整オッズ比），(d) 誤分類バイアス，(e) 選択バイアス，(f) 複合バイアスモデル。

アスパラメータを組み込んだベイズモデルのもとでの OR_{DX} の周辺事後分布からのサンプリングを近似しており, 上記のアルゴリズムは, その近似的なベイズ推定量と 95%信用区間を求めていることに他ならない.

2.2 測定誤差によるバイアス

ほとんどすべての疫学研究で, なんらかの形での測定バイアス (measurement bias) は存在する. 一般的に, 離散変数では, 誤分類 (classification error, misclassification) ともいわれる. 測定誤差の影響の評価方法についての研究の歴史は古く, 簡便な解析的方法 (Copeland et al., 1977; Greenland, 1982; Kleinbaum et al., 1984) から, 高度な数値計算を用いた方法 (Barron, 1977; Greenland and Kleinbaum, 1983; Carroll et al., 1984, 1995) まで, 多くの方法が開発されている. ここでは, 単純に表 1 のケースコントロール研究の分割表の解析での曝露変数の誤分類の問題のみを考える. ケース群, コントロール群での誤分類の程度に差がない場合を non-differential な誤分類といい, 差がある場合を differential な誤分類という. 例えば, ケースコントロール研究での思い出しバイアス (recall bias) は, differential な誤分類にあたる.

記法として, 真の曝露変数 $X (= 0, 1)$ と, 測定誤差を伴って実際に観測 (分類) される変数 $X^* (= 0, 1)$ を定義する. 分類の正確性を表す以下の 4 つのバイアス パラメータを定義する.

$$\begin{aligned} Se &= \text{Sensitivity} \\ &= p(X^* = 1 | X = 1) \\ Fn &= \text{False-negative probability} \\ &= p(X^* = 0 | X = 1) = 1 - Se \\ Sp &= \text{Specificity} \\ &= p(X^* = 0 | X = 0) \\ Fp &= \text{False-positive probability} \\ &= p(X^* = 1 | X = 0) = 1 - Sp \end{aligned}$$

ここで, コントロール群において, 真に曝露を受けた対象者 ($X = 1$) の数を B_1 , 真に曝露を受けていない対象者 ($X = 0$) の数を B_0 とすると, 「曝露を受けた」と分類される対象者の期待数は,

$$(2.2) \quad B_1^* = SeB_1 + FpB_0$$

同じく, 「曝露を受けていない」と分類される対象者の期待数は,

$$(2.3) \quad B_0^* = FnB_1 + SpB_0$$

となる. $Se + Fn = Sp + Fp = 1$ なので B_0^*, B_1^* の合計は, 誤分類によって不変であり,

$$\begin{aligned} M_0 &= B_1 + B_0 = (Se + Fn)B_1 + (Sp + Fp)B_0 \\ &= SeB_1 + FpB_0 + FnB_1 + SpB_0 = B_1^* + B_0^* \end{aligned}$$

となる. 実際のデータからは B_0^*, B_1^* しか観測することはできない. 式(2.3) から,

$$B_0 = (B_0^* - FnB_1) / Sp$$

であり, 式(2.2)にこれを代入して, B_1 について解くと,

$$(2.4) \quad B_1 = (SpB_1^* - FpB_0^*) / (SeSp - FnFp)$$