

疫学 (Epidemiology)

第1回

疫学の定義と歴史, 因果推論
について

中澤 港 (内線 1453)

<minato@ypu.jp>

<http://phi.ypu.jp/epidemiology/>

第1回の講義概要

- 疫学という学問を定義し、その成り立ちを説明し、いろいろなリスク要因について説明した後、因果推論について説明する。
 - 日本疫学会編「疫学」(南江堂)では概ね1章, 7章, 8章, 9章に相当する内容を説明する。
 - 疫学における因果推論については、『統計科学のフロンティア5 多変量解析の展開 隠れた構造と因果を推理する』(岩波書店, 2002)所収の、佐藤俊哉・松山裕「疫学・臨床研究における因果推論」の議論が、やや高度ではあるがよくまとまっていると思う。
-
-

疫学の定義のいろいろ

- The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and the application of this study to control of health problems. (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)

“Study” includes surveillance, observation, hypothesis testing, analytic research, and experiments

- 『明確に指定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の分布と決定要因を明らかにし、疫学に役立てる』(日本疫学会編「疫学」)
- 『明確に指定された集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の分布と決定要因を明らかにし、疫学に役立てる』(学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」における「疫学研究」の用語定義)

疫学の定義のいろいろ

- The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and the application of this study to control of health problems. (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)

“Determinants” are all the physical, biological, social, cultural, and behavioral factors that influence health

- 『明確に規定された集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象を明らかに役立てる要因を疫学』
会編「疫学」
- 『明確に規定された集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象を明らかに役立てる要因を疫学』
学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」における「疫学研究」の用語定義)

疫学の定義のいろいろ

- The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and the application of this study to control of health problems. (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)

- 「明確に指定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろ

- “Health-related states or events” include diseases, causes of death, behaviors such as use of tobacco, reactions to preventive regimens, and provisions and use of health services

「疫学」の用語定義)

疫学の定義のいろいろ

- The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and the application of this study to control of health problems. (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)

- 『明確に規定された人問集団の中で出現する健康関連のいろいろを明らかにする科学研究をいう』(2002年6月17日, 文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」における「疫学研究」の用語定義)

“Specified populations” are those with identifiable characteristics such as precisely defined numbers

疫学の定義のいろいろ

- The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and the application of this study to control of health problems. (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)
 - 『明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学』(柳川洋「疫学の定義と歴史」, 日本疫学会編「疫学 基礎から学ぶために」, 南江堂, 1996)
 - 『明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう』(2002年6月17日, 文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」における「疫学研究」の用語定義)
-
-

疫学の定義のいろいろ

- The study of the distribution and determinants of health-related states or events in specified populations, and the application of this study to control of health problems. (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)
 - 『明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学』(柳川洋「疫学の定義と歴史」, 日本疫学会編「疫学 基礎から学ぶために」, 南江堂, 1996)
 - 『明確に特定された人間集団の中で出現する健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を明らかにする科学研究をいう』(2002年6月17日, 文部科学省・厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」における「疫学研究」の用語定義)
-
-

疫学の定義(まとめ)

- 特定された人間集団で
- 健康事象の頻度と分布を調べ
- 健康事象に影響を与える要因を明らかにする学問である

疫学の目的

- 予防医学の研究と実践に必須の理論と方法を提供
 - 臨床医学が個人を対象とするのに対して、疫学は集団を対象とする
 - つまり、疫学の目的は、集団の健康を増進し守り保つことである
-
-

観察疫学研究の黎明：ロンドンのコレラ

- 当時コレラ菌は未知だったが、ロンドンではコレラが日常的に流行していた。
- **1854**年の大流行時、**John Snow**はコレラ死亡者の発生地図 (**spot map**) と発症日別のコレラ死者数の度数分布を作成。
- コレラ流行の原因が1つの共同井戸利用にあったことを突き止め、水会社間の供給人口当たりのコレラ死亡数の比 (**L社: 461/173748** に対して **S&V社: 4093/266516** と約 **5.8** 倍) を計算して、**S&V**社から水供給を受けている人が危険なことを示した。

(注) 講義時にお見せした2枚の図は、本からスキャンしたもののなので、webでは公開できません。悪しからず。

疫学研究の変化

- 観察疫学研究の他にも、無作為割付けを伴う介入研究など、いろいろな疫学研究がある(詳細は後日説明する)。
 - 元来、epidemiology は感染症の流行、すなわち epidemics に関する理論を明らかにすることを目的として発達したが、今日の先進国では、慢性疾患の予防や QOL の向上にまで目的が拡大している。
 - 主な研究対象の変化に伴って、つきとめるべき原因も単因子から多因子で複雑なものに変わってきた(後で因果推論として詳しく説明する)。
-
-

病気の原因の例（結核）

- 病因 (agent)
 - 結核菌は、必要条件だが十分条件ではない
 - 宿主要因 (host)
 - BCG 接種を受けて免疫をもつ人は結核にかかりにくい
 - 他の病気で弱っている人はかかりやすい
 - 環境要因 (environment)
 - 患者の多い地域に住む人はかかりやすい
 - 患者の同居家族はかかりやすい
 - 多くの患者と接触する職業の人はかかりやすい
-
-

疫学の応用

- 疾病発生要因の追究＝リスク因子の特定と評価, 因果推論
 - 疾病自然史の解明: 検診計画や治療効果判定には必須
 - 疾病予後要因の解明
 - 疾病頻度の将来予測＝数学モデルを利用した理論疫学研究
 - 疾病対策の企画・評価
 - 治療効果の判定
 - 健康水準の測定
 - 地区診断＝対象集団の居住する地域特性にマッチした施策が必要
 - etc.
-
-

リスク

- 本来は損失の可能性だけでなく、利益の可能性も意味したが、現在では危険または危険性の意味で使われることが多い。
 - “The probability that an event will occur, e.g., that an individual will become ill or die within a stated period of time or a certain age. Also, a nontechnical term encompassing a variety of measures of the probability of a (generally) unfavorable outcome” (Last JM [Ed.] "A Dictionary of Epidemiology. 3rd Ed.", Oxford University Press, 1995)
-
-

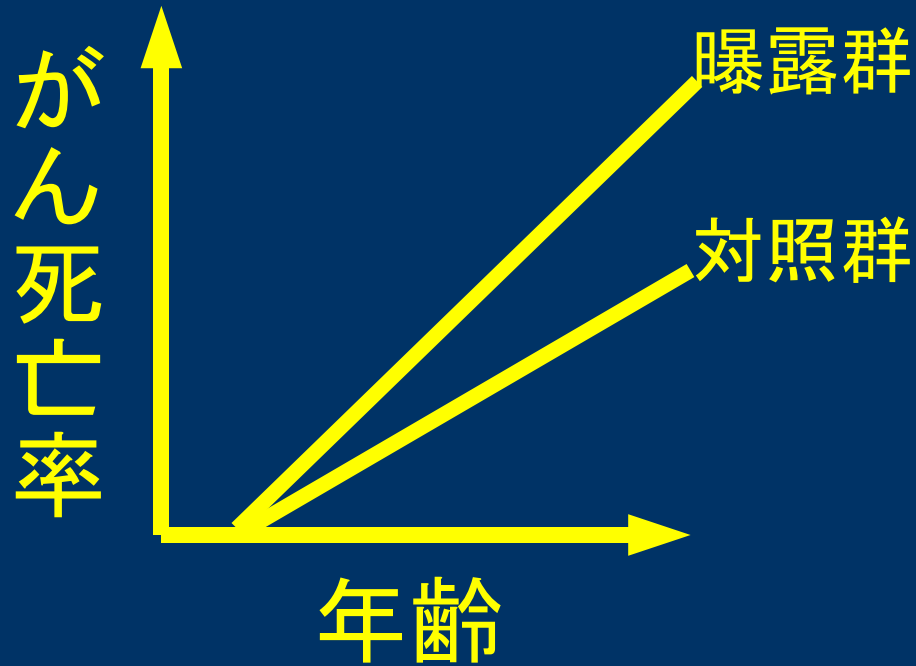
危険因子

- あるリスクをもたらす要因を危険因子と呼ぶ。
- もう少し限定的に定義すると、「疾病の発生あるいは他の特定結果の起こる確率を増加させる属性または曝露」が危険因子である。

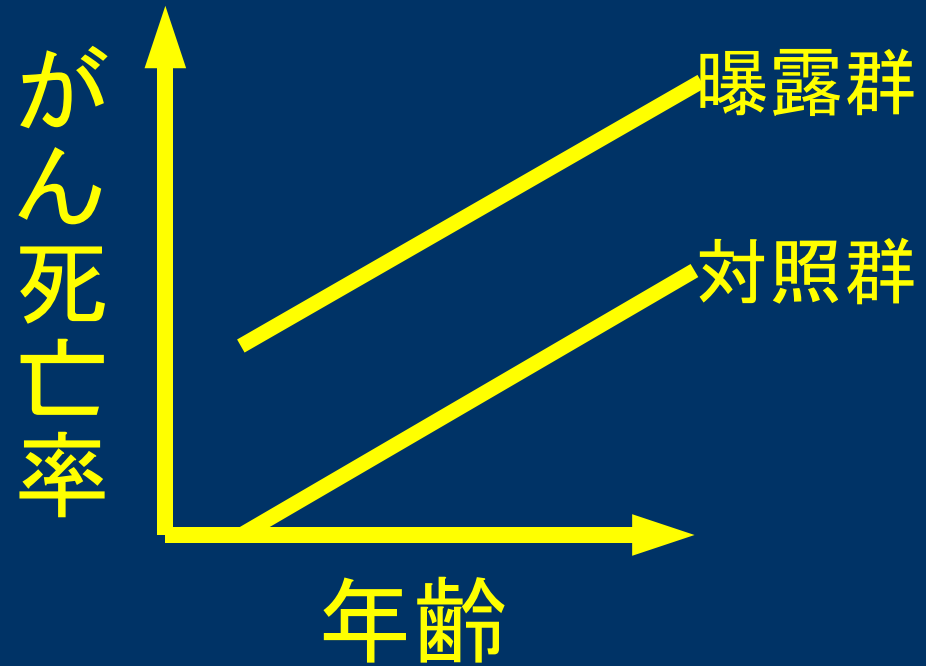
相対危険 (relative risk) と過剰危険 (excess risk)

- 要因Xによる病気Dのリスクを評価したいとき、一般に、Dの患者を調べて、それがどの程度Xによるものかかどうかを知ることは困難。
- 要因Xに曝露された群 (曝露群) と曝露されていない群 (対照群) の間で、Dによる死亡率やDの罹患率の差を計算すると、過剰危険 (リスク差, あるいは絶対リスクともいう) が得られる
- Dによる死亡率やDの罹患率について、曝露群の対照群に対する比を計算すると、相対危険が得られる
- 対照群における、Dによる死亡率やDの罹患率をバックグラウンドリスクと呼ぶことがある

年齢とがん死亡率の関係の例



相対危険が一定。
過剰危険は加齢と
ともに増加。

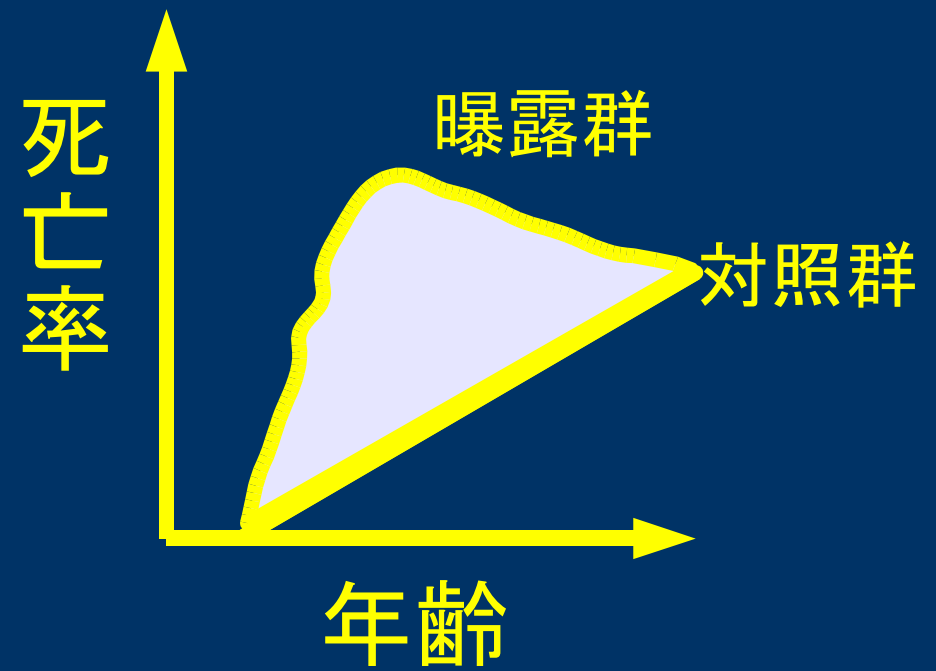
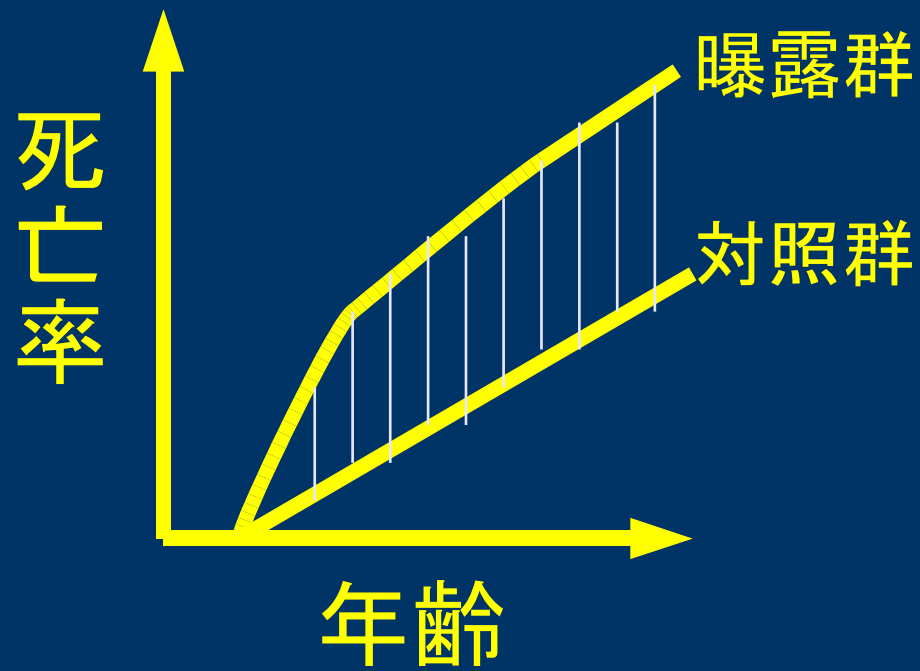


過剰危険が一定。
相対危険は加齢と
ともに減少。

生涯リスク

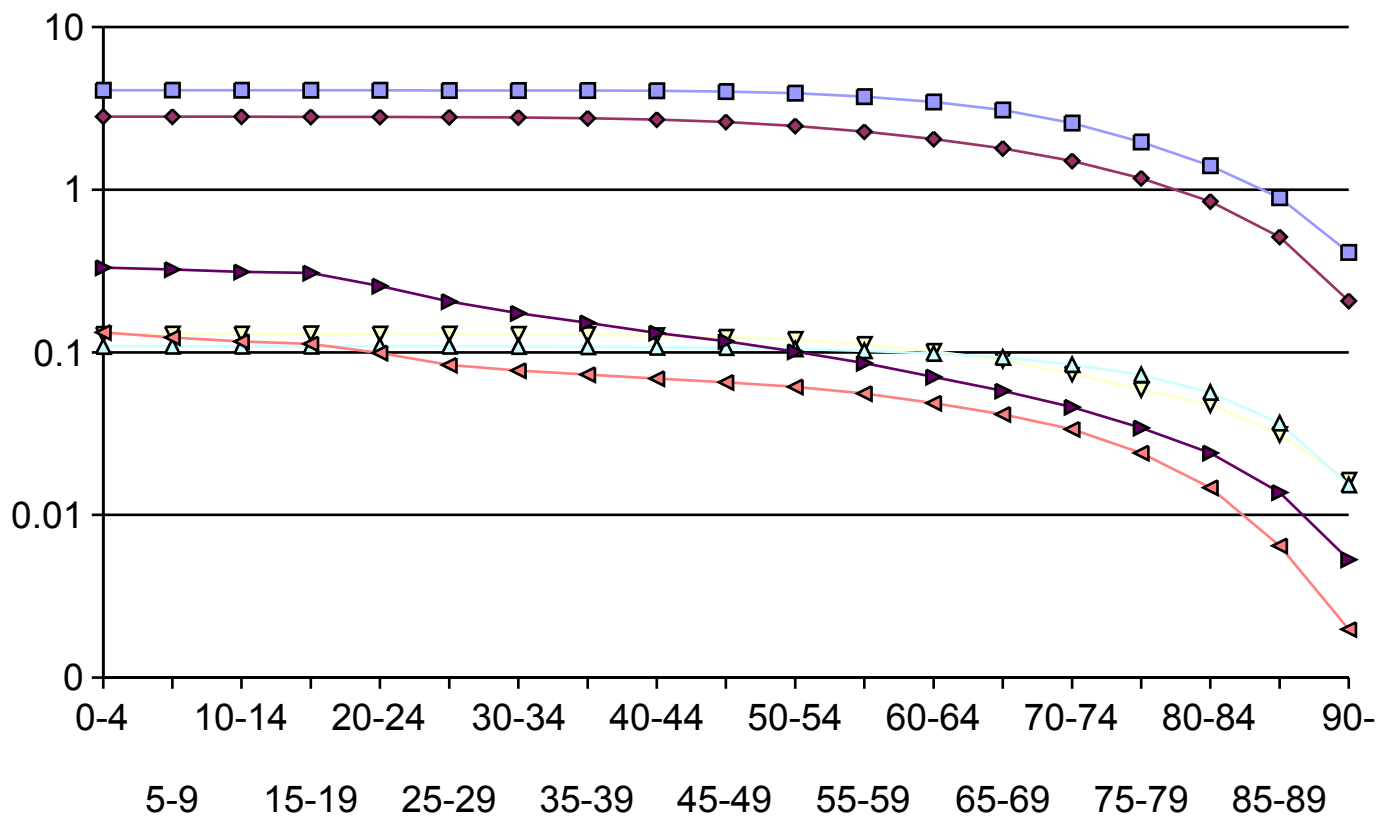
- 生涯リスクとは、ある要因Xによる過剰危険の、生涯に渡る積算値である。
 - PYLL (Potential Years of Life Lost) は、リスクの増加に伴って失われる余命の指標である。所与の生存目標年齢に達する前に死亡した場合に死亡年齢と生存目標年齢の差を求め、それを合計した値になる。
 - ゼロ歳における損失余命 (Loss of Life Expectancy at Age Zero) は、生存目標年齢を平均寿命にした場合の PYLL の一つである。
-
-

PYLL の概念図



損失余命の例

損失余命（年）



■ 損失余命全がん男
 ◆ 損失余命全がん女
 ▽ 損失余命糖尿男
 △ 損失余命糖尿女
▶ 損失余命交通事故男
 ◀ 損失余命交通事故女

リスク評価：曝露 X によるリスクを評価するために必要な情報

- 健康障害 D の同定
 - 用量－反応関係
 - 潜伏期
 - 曝露様式
 - 曝露の推定
 - 共変数
 - リスクの推定
 - リスクの外挿
 - 不確実性
-
-

リスク管理

- リスクを完全に除去すること(ゼロリスク)は不可能な場合が多い
 - 個別の小さなリスクは許容することで全体としてのリスクを低く保つことが目標
 - 新技術導入は副作用を考慮する必要(とくにリスクがないのにリスクがあると判断する誤りやリスクがあるのにリスクがないと判断する誤りを犯さないように)
 - 対策の選定に際しては、経済的基準(費用－便益分析の結果)と社会的基準が重視される
 - リスク管理の上では、評価者とその情報の受け手が共通理解を得ることが必要(リスクコミュニケーションの考え方)。
-
-

疫学要因

- 宿主要因と環境要因に分けて考えることができる
- 感染症の場合は、先に示した結核の例のように、生物的要因である病原微生物を「病因」として、環境要因とは分けて考える場合もある
- 宿主要因には、先天的特性(遺伝形質, 染色体, 性差など)と後天的特性(年齢, 体格・体型, 性格・性質, 行動型, 既往・受療, 成熟)があるが、必ずしも明確に区分できるとは限らない
- 環境要因には、生物的要因, 化学的要因, 物理的要因, 社会的要因がある(詳細は, テキスト p.92 の表8.3を参照)
- 宿主要因と環境要因は独立ではなく、相互作用するのが普通である(例:ポリネシア人の肥満傾向)

病因論モデル

- 三角形モデル: 疾病の要因を宿主要因と環境要因と病因に分ける
- 車輪モデル: 宿主要因を環境要因が取り巻く
- 因果の網の目モデル: 宿主要因と環境要因が複雑に絡み合う

要因曝露の測定

- 測定すべき要因の決定(研究目的にかなうか？
／交絡要因や交互作用をみる要因はないか？
／要因の対象集団内でのばらつきは十分か？
／信頼できる測定方法はあるか？)
- 要因曝露の情報源(既存資料／個人の提供情報／医学的検査・測定／環境測定)
- 個人から提供される情報を得るには、質問紙調査を行うのが普通。自記式調査と面接調査があるが、いずれの場合も、質問紙は、平易な文章であるとか1つの質問で1つの答えを得るなど、いくつかの点に留意して作成しなければならない(詳細は社会調査の教科書などを参照)

因果関係

- 疫学の目的は、集団の健康を増進し守り保つことであり、そのために健康に影響する要因を明らかにするのだから、要因→影響の関係をはっきりさせることが大事である。
- しかし、相対危険と過剰危険のところでは触れたように、そこをはっきりさせることは難しい。
- 要因と影響の間に何らかの関連があることは、数学的には相関関係で表される。が、因果関係があるかどうかは別物である。
- もっとも強い因果関係は、生物学的に、要因が影響を起こすメカニズムが明らかであり、それが常に成り立つ場合にいえる(生物学的因果関係)。

因果関係のモデル

- 一要因→一疾病(もつとも単純)
 - 一要因→多疾病(重金属中毒ではさまざまな症状がでる場合が多い)
 - 多要因→一疾病(HCV 関連肝臓がんなど)
 - 多要因→多疾病(多くの慢性疾患)
-
-

関連の種類

- 真の関連ではない場合 (不適切な研究デザイン, バイアス, 交絡因子の未調整, 身勝手・気まぐれ・見かけの関連)
 - 生態学的相関 (集団が異なっているので因果関係はわからない)
 - 単なる偶然 (第一種の過誤を犯している。逆に数値的に関連が見られなくてもサンプルサイズが小さいなどの理由で第二種の過誤を犯している場合もある)
 - 二次的関連である場合
 - 生物学的因果関係がある場合
-
-

生物学的因果関係を導く指針(どれも絶対の基準ではない)

- 科学的常識
 - Henle-Koch の4原則【(1)～(3)を3原則という】
 - (1) その病原体が当該感染症患者から分離される
 - (2) その病原体は他の疾病患者には見出されない
 - (3) 患者から分離培養された病原体が実験動物に同一疾患を発生させる
 - (4) 当該罹患動物から再び同一の病原体が分離される
 - 動物実験・実験室的事実
 - 病理学的事実
 - 観察疫学的事実
 - (1) 関連の特異性 (2) 関連の強さ (3) 用量－反応関係 (4) 一貫性 (5) 整合性 (6) 蓋然性 (7) 時間的推移
 - 介入研究・実験疫学・臨床試験
 - メタアナリシス
-
-

個人レベルでの因果関係は立証可能か？

- 例えば、香港に旅行することがSARS罹患の要因となるかどうかを知りたいとする
 - Aさんという個人に着目すると、Aさんは香港に旅行するかしないかどちらかの行動しかとれないし、SARSに罹るか罹らないかのどちらかの結果しかありえない
 - つまり、Aさんが香港に旅行してSARSに罹ったという事実があるときに、Aさんが香港に旅行しなかったからSARSに罹らなかったという事実はありえないので、個人レベルでの因果関係は立証不可能である
 - こういう考え方を反事実 (counterfactual) モデルという。
-
-

集団レベルでの因果関係

- 喫煙していて肺がんにかかったAさんが喫煙しなかった場合の観察事実はありませんが、喫煙という曝露条件をもつ集団Aに対して、喫煙以外の条件がほとんど同じ集団Bを設定して、集団Aと集団Bの間で肺がんの発生率を比較することはできる。
 - 実は、この集団AとBが、喫煙という要因が肺がんという疾病に影響する関係における、曝露群と対照群である。
 - 「喫煙以外の条件がほとんど同じ」になるように対照群を選ぶ操作をマッチングと呼ぶ。
-
-

因果パイモデル (Rothman, 2002 など)

- 複数の因子を含む因果関係では, その因子の組み合わせは一通りとは限らない。
- それらの因子が揃えば必ず疾病が起こるという条件の組を十分要因群 (sufficient causes) という。十分要因群を構成する個々の要因を構成要因 (component causes) という。
- 十分要因群の組を円グラフの形で表したものを因果パイモデルと呼ぶ

交絡要因とその調整

- 注目している要因ではないが、注目している要因と結果としての健康影響の両方と因果的に関連している要因が交絡要因である。
- 交絡要因は、先に述べたマッチングのほか、交絡要因が同じ集団ごとに層別して分析する「限定」や、交絡要因の割合が注目している要因が異なる群間で確率的に同じになるように割り付ける「ランダム化」などで調整する必要がある
- 交絡要因の判別には因果グラフ(とくに有向非巡回グラフ:DAG)と裏口テストを利用すると便利