GEOGRAPHICAL VARIATION OF THE LAW OF THE LARGE NUMBERS
AND THE STANDARDIZED MORTALITY RATES

TAKASHI YANAGAWA

Department of Mathematics, Kyushu University
Fukuoka 812, Japan

SUMMARY

In comparing disease rates in a study population with those rates in a general population, the disease rates in the general population are assumed known. Since the size of the general population is very large, this assumption is reasonable by means of the law of the large numbers. Now, when the general population is divided into subpopulations which are called areas, the disease rates in the areas are also assumed known constants by the same law. But these values are variated, as always the case in observational studies. We introduce a superpopulation model to treat this variation and suggest to use this geographical distribution in evaluating, and also in comparing, the Standard Mortality Rates (SMR), an important comparative measure in epidemiology.

Key words: cohort study; empirical Bayes estimation; epidemiology

1. 動機と目的

ある特定の集団 Π 。において、ある疾病（あるいは疾患） D の死亡率が有意に高度であるかどうかを調べる目的で比較対照集団 Π が設定されている場合について考えよう。集団 Π (Π 。) の大きさを n (n_0)、 Π (Π 。) における D による死亡数を r (r_0) とする。このとき、死亡率 r_0/n_0 と r/n を対比させ、両者の隔たりの大きさを、一定の確率モデルの下で、確率的に評価するというのが一般的な統計的考え方である。

比較対照集団 Π として、日本全国あるいはかなり広範な地域が選ばれることが多い、つまり n は極めて大きい。本小論では n が極めて大きいとしておく。このとき、すべての既存の統計手法は、 Π に確率モデルを導入し、 r を確率変数と考えることは無意味であるとする。実際、例え何らかの確率モデルを導入しても、 n が極めて大きいので、大数法則によって r/n は定数になってしまう。

ところで、動物実験などとは異なって、ヒトの疾病を対象とする場合、 Π_0 と比較可能な比較対象集団 Π の設定は容易でない。そのため、様々な統計手法が考案されているが、本小論では他の一切の煩雑な因子は考慮の枠外におき、 Π における D の地域分布だけに注目する。近年、コンピュータグラフィックの発展にともなって、種々の疾病の日本全土における地域分布がカラー刷りで表示されるのを目にする機会が増加したが、それによると地域間バラツキが大変大きい疾病と、そうでない疾病があることに気付く。つまり、日本全土の死亡率は大数法則によって定数である。同じ理由で各県内での死亡率も実質的に定数である。しかしながら、各県間の死亡率は変動している。この変動が大きい疾病とそうでない疾病がある。統計解析を行うとき、この変動に配慮しようというのが本小論の主張である。

2. 基本的な考え方

Π が k 個の部分集団 $\Pi_i, i=1, 2, \dots, k$, によって

$$\Pi = \cup \Pi_i, \quad \Pi_i \cap \Pi_j = \phi \quad (i \neq j)$$

の様に構成されているとする。 Π_i を Π の第 i 地域とよぶ。 Π_i の大きさを n_i 、 Π_i での D による死亡数を r_i とする。もちろん

$$n = n_1 + n_2 + \dots + n_k$$

$$r = r_1 + r_2 + \dots + r_k$$

である。 n_i は n より小であるが、これも十分大きいとすると r_i/n_i は定数に近い。しかしながら、集団 Π が均一でない場合 r_i/n_i の値は地域間でバラツキが生じる。

本小論における我々の基本的な考え方は、 Π_0 における D の死亡率を評価するとき、従来のように r/n を既知として、死亡率 r_0/n_0 を r/n に対比させるのではなく、 r_0/n_0 を $\{r_1/n_1, r_2/n_2, \dots, r_k/n_k\}$ に対比させようというものである。本小論では、まず手始めとして、 $r_1/n_1, r_2/n_2, \dots, r_k/n_k$ の各々がどの地域からの死亡率であるかという情報を一切無視する。本来、地域分布の利用は、疾病の地域集積性を見るのがその主目的であるから、この考え方は奇異な感じを与えるかもしれないが、歴史的、環境的背景をもつそれぞれの地域から死亡率を解き放ちそのバラツキだけに注目しようというわけである。次の例で、我々の新しい考え方と、従来

のそれとの違いを明らかにしよう。

例 1. 右図のヒストグラムは、1950年度アメリカ合衆国60-69才白人男性の、アラスカ、ハワイを除く 49 州の州別肺がん死亡率の分布である。最小死亡率 (49×10^{-5} : New Mexico) と最大死亡率 (224×10^{-5} : Nevada) の間でかなり大きくバラツキていることが分かる。平均死亡率は $r/n = 114.5 \times 10^{-5}$ で与えられ、図中△印で示されている。さて、いま60-69 才白人男性 40,000

人からなる仮想コホートで 68 例の肺がん死亡が観察されたとする。図のなめらかな曲線は r_0/n_0 の分布を正規近似したものである。従来のように、 $r/n = 114.5 \times 10^{-5}$ を既知として、この値と r_0/n_0 を対応させると、図から明らかのように、このコホートの肺がん死亡率は有意に大きいと推論される。しかしながら、アラスカ、ハワイを除く全米の肺がん死亡率の地域分布を考慮すると、図の曲線はヒストグラムの範囲の中にすっぽり含まれてしまう。つまり、地域分布を考慮すると、このコホートの肺がん死亡率は有意に大きいとはいえない。

註 1. このコホートが、例えば Montana 州内にあるとする。このとき、比較対照集団は全米ではなく、Montana 州とすべきではないか、というコメントがあった。Montana 州の死亡統計から、このコホートデータを抜き出すことが可能ならば、全米→Montana 州、州→郡 (county) と置きかえて地域分布を考慮すればよい。ところで、現実的制約として、これが抜き出せない場合が結構多い。そのため、Montana に隣接する Idaho や Wyoming を比較対照集団と定めたり、全米を比較対照集団に定めたりする。このとき、比較対照集団をどこにとるかによって結果がゆらぐ。このように比較対照集団の選択から生じるゆらぎを、地域分布の導入によってとらえようというのが本小論の一つの主旨である。

註 2. 上の例では、各州の肺がん死亡率 r_j/n_j を定数と考えた。しかしながら、Nevada 州の該当人口 (n_j) は 6,241、これに対して New York 州のそれは 385,363である。このことから明らかのように個々の死亡率の安定度は州によって大

きく異なる。以下の定式化では、このことも考慮されている。

さて、 r_0/n_0 を $\{r_1/n_1, r_2/n_2, \dots, r_k/n_k\}$ に対比させるとき問題となる重要な点が二つある。その一つは、ある地域で n_j が小さいとき比 r_j/n_j が不安定となり $\{r_1/n_1, r_2/n_2, \dots, r_k/n_k\}$ の中に異常値が含まれてくる可能性があること。残りの一つは、同じ様な問題として、例えば例 1 のような場合、核実験の影響で肺ガン死亡率が全米のトップになっていると疑われているような Nevada 州のような州は $\{r_1/n_1, r_2/n_2, \dots, r_k/n_k\}$ の中から除いた方がよいのではないかという点である。これらに対して、地域分布のバラツキを四分位点を利用して推定する頑健推定法の利用等が考えられるが、これらの問題については、他の機会に論じたい。

3. 数学モデル

以上の基本的考え方を次の数学モデルで表現する。

- (1) $p_1, p_2, \dots, p_k$ を互いに独立で、同一分布に従う確率変数として、その平均、分散を

$$E(p_i) = \theta$$

$$V(p_i) = \alpha \theta$$

とおく。 p_i に特定の分布は仮定しない。

- (2) p_i が所与という条件の下で、 r_i は 平均 $n_i p_i$ のポアソン分布に従う ($i = 1, 2, \dots, k$)。

- (3) r_0 は 平均 $n_0 p_0$ のポアソン分布に従う。

いま、(1)、(2) より

$$E(r_i/n_i) = \theta$$

$$V(r_i/n_i) = (\theta/n_i) + \alpha \theta \quad (i=1, 2, \dots, k)$$

を得る。これより、 $n_i \rightarrow \infty$ のとき r_i/n_i の分散は p_i の分散と一致すること、従って $\alpha \rightarrow 0$ でない限り r_i/n_i は定数 θ と一致しないことが分かる。このことから明かなように、 α は死亡率の地域間バラツキの大きさを示すパラメータ、 θ は Π の疾病 D の死亡率を表すパラメータである。また、 p_i は死亡率の第 i 地域 Π_i の特性を表す確率変数である。

註 3. 上のモデルの下では、 $n_i \rightarrow \infty$ のとき、 r_i/n_i を標準化しても正規分布に法則収束しない。しかし、 $\Sigma (r_i/n_i)$ を標準化すると $k \rightarrow \infty$ のとき正規分布に法則収束する。

注 4. 上のモデルでは、 r_0/n_0 と $\{r_1/n_1, r_2/n_2, \dots, r_k/n_k\}$ の独立性を仮定している。注 1 で指摘したように、現実的制約のため実際にはこれらが独立でない場合がひんぱんに生じる。しかしながら、比 $n_0 / (n_1 + n_2 + \dots + n_k)$ が十分小さければ、両者は独立と考えても實際上問題は生じない。

疾病 D の Π 。における死亡率が Π におけるそれより大きいかどうかは仮説検定の問題として定式化できるが、ここでは、死亡率の比がいかほど大きいかを見ることをねらって

$$p_0 = \beta \theta$$

とおき、 β の推定問題を考える。 β の推定量を Empirical Bayes 法を適用して次のように構成する。

(i) θ を既知として β の最尤推定量を求める。この推定量は

$$(r_0/n_0)/\theta$$

で与えられる。

(ii) θ の不偏推定量 $\theta = (r/n)$ を上式に代入する。かくして β の推定量

$$(r_0/n_0)/(r/n)$$

を得る。

3. 標準化死亡比 (SMR)

比較対照集団 Π で疾病 D について得られる情報は、多くの場合高々、性、および年齢別死亡率ぐらいである。 Π 。と Π で年齢構成が異なると両者における死亡率の比較は意味をなさない。年齢調整を行うことが重要である。いま

r_{ij} : Π_i における年齢 j グループの個体中の疾病 D による死亡数

n_{ij} : Π_i における年齢 j グループの個体数 ($i=0, 1, \dots, k; j=1, 2, \dots, a$)

とおき、さらに $p_{0j} = E(r_{0j}/n_{0j})$: Π での年齢 j グループに属する個体の D による死亡率を表すパラメータを θ_j として

$$(*) \quad p_{0j} = \beta \theta_j, \quad j=1, 2, \dots, a$$

において上と同様に考えると β の推定量として

$$SMR = (\sum r_{0j}) / \sum n_{0j}(r_{+j}/n_{+j})$$

を得る。ここに $\sum$ は $j=1, 2, \dots, a$ に関する和 r_{+j} および n_{+j} は r_{ij} と n_{ij} の $i=1, 2, \dots, k$ に関する和を表す。SMR は標準化死亡比とよばれ、疫学で頻繁に用いられる指標である。SMR は1786年にすでに使用されたという報告がある (Keiding, 1987)。よって、200年以上の歴史をもつが、ここでは分母の r_{+j}/n_{+j} は既知の定数とするのではなく、地域分布によるバラツキに支配された確率変数であるとするのが新しい。

註5. (*) より $\beta = p_{01}/\theta_1 = \dots = p_{0a}/\theta_a$ 、従って、数学的に SMR が意味をもつのは仮定 $p_{01}/\theta_1 = \dots = p_{0a}/\theta_a$ が満たされるとき、即ちデータがモデル(*)に適合しているときに限られる。吉村ら(1987)はこの仮定がくずれるとき SMR が意味をなさない場合があることを指摘している。福富・橋本(1990)は現実にはこの仮定が近似的に成り立つ場合が多いと主張している。実際、SMR が 200 年以上にわたって使用されているという事実は福富・橋本(1990)の主張を支持しているように思われる。なお、SMR の欠点、特徴等については Breslow-Day (1987) に詳しい。

4. SMR の最少自乗誤差

新しい解釈は SMR の値そのものは変えないが、 β の推定に対して、若干のバイアスと一定の分散増加をもたらす。多くの場合、バイアスは微小で無視できる。問題は分散の増加である。新しい解釈、つまり上の数学モデルの下での SMR の最少自乗誤差を MSE^{new} 、従来の SMR のそれを MSE^{old} で表すと両者の間に次の関係式を得る。

$$MSE^{new} = (1+f)MSE^{old}$$

ただし

$$f = (3 + \sum_{j=1}^a r_{0j})T$$

$$T = \sum_{j=1}^a (n_{0j}/n_{0+})^2 (\alpha_j/\theta_j) \sum_{i=1}^k (n_{ij}/n_{+j})^2$$

f に含まれるパラメータ α_j, θ_j の値は年齢別地域別死亡データからモーメント法で推定できる。 f は常に正である。つまり地域分布の導入は SMR の最少自乗誤差を

$(1+f)$ 倍にする。言いかえれば、多くの場合、信頼区間の幅を近似的に $(1+f)^{1/2}$ 倍大きくする。この増加は実質的に意味あるのであるかどうか。意味があるのなら、SMR の評価、いくつかの SMR の比較等を行うとき MSE^{new} を用いるべきである。もし意味なければ地域分布の考慮は無意味である。以下、具体例で f が実質的に無視出来ない場合があることを示す。

5. 例

表 1 は米国モンタナ州のある銅精錬所に 1 年以上従業した男子労働者 8,047 人を 1938 年から 1977 年まで追跡調査して得られた肺がんによる死亡の様子をまとめたものである。Breslow— Day の本(1987)から引用した。

この肺がん死亡率はアラスカ、ハワイを除く米国全土のそれと比べて何倍ほど大きいのか、その大きさは p 値でみればどれほどなのか、というのが問題である。

表 1 肺がん死亡数
(モンタナ州銅精錬所)

表 2 は 1950 年と 1970 年を基準年として評価したときの f の推定値を示したものである。本来なら 1938 年から 1977 年までの各州年齢性別肺がん死亡数、および人口を利用すべきであるが、地域分布の影響を大ざっぱに見積ることを目的として 1950 年と 1970 年のそれぞれを代表年として利用した。表 2 より f の最大値は 1950 年を基準年としたとき年齢 60-69 才のグループによって 0.40 で与えられる。つまり、地域分布は分散を 40% 増加させる。また、SMR に対しては $f=0.28$ (1950 年)、0.13 (1970 年) で与えられる。この結果、SMR を評価するとき地域分布が本質的影響を与える場合がありえることが実証的に示された。

表 2 f の推定値

年齢		40-49	50-59	60-69	70-79	SMR
基準年	1950	0.045	0.219	0.399	0.231	0.280
	1970	0.034	0.078	0.235	0.052	0.127

6. まとめ

死亡率は地域間でバラツキがある。従来、標準化死亡比（S M R）などの分母は定数と考えられてきたが、地域間バラツキを考慮すると単純に定数とは考えられない。本小論では、数学モデルを導入して、地域分布による分母のバラツキを評価した。さらに、実際例で、このバラツキがS M Rの評価に本質的影響を与える場合があることを示した。この結果、S M Rを用いる検定などのより複雑な統計手法に対して、地域分布の影響を考慮にいれた検定法の開発等に関する研究が、今後の新しい研究課題として明示された。

References

- Breslow, N.E. and Day, N.E. (1987): STATISTICAL METHODS IN CANCER RESEARCH: Vol 2 - THE DESIGN AND ANALYSIS OF COHORT STUDIES, IARC Scientific Publication No.82, International Agency for Research on Cancer, Lyon
- Keiding, N. (1987): The methods of expected number of deaths, 1786-1886-1986. International Statist Review 55, 1-20.
- 吉村健清、池田正人、三苫むつ子、重松峻夫（1987）：標準化死亡比（S M R）の妥当性の検討、第46回日本公衆衛生学会総会（長崎）抄録集、10.
- 福富和夫、橋本修二（1989）：標準化死亡比に関する考察、日本公衛誌、第36巻第3号、平成元年3月15日、155-159.

[Received June, 1990]