解 説

疫学研究の方法 — 基本的概念 (その1)

福富和夫¹

(国立公衆衛生院特別研究員)

Methods of Epidemiological Studies — Basic Concepts

Kazuo FUKUTOMI

1 はじめに

疫学とはどのような学問であろうか。人により様々な定義されているが、おおよそ、つぎのような内容を含むとされている¹⁾。

①疾病の自然史の研究, ②疾病の頻度や分布に関する研究, ③感染症の生態学的研究, ④集団における疾病の研究, ⑤疾病の発生要因に関する研究, ⑥疾病予防に関する研究。

このうち, ①から④までは疾病現象の生態学ともいえるもので, 記述疫学と呼ばれている。⑤は疾病発生の関連要因を解析する, いわゆる, 分析疫学である。⑥は疫学本来の目標である疾病の撲滅あるいは予防のための有効な対策を探るものである。

これを方法論的にみれば, 記述疫学は疾病現象を詳細に観察することにより, その関連要因に関する仮説を探索するものであり, 分析疫学においてその仮説を証明することになる。ただ, 仮説を探り, 証明するという過程は, いずれの科学研究にも共通するもので, 疫学のみの特徴ではない。疫学も一つの科学であることを明確に述べたに過ぎない。関連要因が明らかになれば, 有効な疾病対策をとることができる。言い替えれば, 疫学はもともと公衆衛生的側面を備えたものなのである。

さて, 記述疫学の方法論について考えてみよう。まず, 疾病の生態学的観察であるから, その視点には時間的経過と空間的広がりが求められる。また, 観察対象となる生体固有の特性, すなわち, 性別, 年齢, 種類など階層による比較観察が重要となる。つぎに, 観察対象は一定の環境において生活を営む生体集団であることである。

したがって, 研究方法は野外観察が中心となる。これには実験室の研究と異なり, 環境要因を制御できないことが大きな制約になる。また, 観察対象である生体集団は個体差という厄介な変動因をもつ。このような状況の下で, 可能な限り客観性を備えた基礎情報を得るための観察方法, ならびに, 流行のレベルを表わす疾病指標の工夫が必要となる。

上記の制約は分析疫学において一層難しい問題を課すことになる。ここでは仮説的原因あるいは要因と疾病罹患との関連性を調べるが, 一般に, 原因や要因が多数存在し, 全てを制御するなど望むべくもない。これら要因は相互に関連して交絡し, 疾病との関連性に偏りを与えることもあろうし, 観察や分類の誤りも関連性の偏りの原因になる。これらの問題に対処するため, 疫学独自の統計解析方法が求められる。また, 関連性が認められてもこれを直ちに因果関係と解釈することはできない。そこに, 疫学独特の因果関係論の存在が意味をもつことになる。

疫学はいうまでもなく応用科学である。単に疾病現象の自然史を明らかにしただけで目的を達成したとはいえない。すでに述べたように, その有効な対策を探ることが究極のねらいである。原因や関連要因が解明されたからといって, 直ちに対応できるとは限らない。AIDSは病原体も感染経路も明らかになりながら, 未だ地球規模で進行する流行を阻止する手だてがみつからない。逆に, 疾病の自然史が完全に解明されなくても, 有効な対策を発見した例もある。近代疫学の始まりといわれるJ. スノウのコレラの研究がそれである。疾病対策の評価方法は疫学の重要な一分野といえる。

ここでは, 記述疫学, 分析疫学, 疾病対策について, その方法論の基本的考え方を紹介する。なお, 方法論といえども, 実例に基づいて述べるべきことは重々承知し

ているが、これまで主にヒトの疫学に関与してきており、獣医学関係の実例を準備するゆとりがなかったことをご理解頂きたい。

2 記述疫学の方法

2.1 疾病罹患のモデルと疾病指標

疫学は疾病の流行，すなわち，多発状況を観察することから始まる。多発とは通常の状態を逸脱して多くの罹患が発生することをいう。そこで罹患の発生状況を数量的に適切に捉えることが重要となる。そのためには，まず，観察集団において，その疾病に罹患する可能性のある対象 population at risk を明確にし，その対象数に対して罹患レベルを算定し，多発しているかどうか判断しなければならない。罹患レベルは比の形で表わされるので，この対象数を疫学では慣用的に分母と呼ぶ。

ところで，分母を実際に把握することはなかなか難しい問題である。ある病因の暴露が疾病の多発を起こしたと想定されても，観察集団のうちの暴露された範囲を明確に把握できるは，むしろ，珍しい例というべきであろう。また，感染症では感受性を有するもののみを分母とすべきかもしれないが，感受性者割合の把握も容易でない場合が多い。実際の研究では，可能な限り分母を明確にし，問題点を念頭におきながら解析結果を考察することになる。

つぎに，疾病罹患指標について説明しよう。これには罹患率，有病率など，様々なものが提案され，広く使用されているが，これら指標の性格，特徴については，研究者の間でも正しく整理されていない面が見受けられる。そこで，まず，疾病罹患の簡単なモデルを与え，罹患指標の基本事項を明確にしておこう。

図1は，疾病の罹患から転帰にいたる過程をモデル化したものである。(A)の図は代表的な感染症を想定した

図1 疾病罹患から転帰までの模式図

もので，一時点の病因暴露により疾病に感染し，潜伏期を経て症状を発現して罹患が把握される。そこで医療の対象となり，一定期間後に治癒，あるいは，死亡という転帰をたどるものである（この期間を罹病期間と呼ぶ）。(B)の図は，化学物質に連続的に暴露された結果，その影響が一定のレベルを越えると症状が発現して罹患が把握されるものである。いずれにせよ，疾病の罹患，転帰は，経時的な観察により，その全貌が明らかにされるのである。

図2は，観察対象のいくつかのケースについて，罹患から転帰に至る経過を示したものである。ケースbとケースdは研究開始時において観察対象となったが，ケースaとケースcは遅れて対象に組み入れたものである。ケースaは4日後に発症（すなわち，罹患）している。ケースbは3日後，ケースdは2日後に発症したが，

図2 疾病罹患観察の模式図 ○は観察開始，●は罹患，×は転帰，細線は罹病前の観察期間，太線は罹病期間

図3 疾病罹患観察の模式図(図2を観察期間の短い順に並べ替えたもの) ●は罹患，ケースCは研究終了による観察打ち切り

ケースcは発症することなく研究終了時に至っている。これを仮に、4日目の時点で横断観察したとすると、対象者はケースa、ケースb、ケースcであり、そのうち、ケースbのみが有病者である。この図を用いて、基本的な3つの罹患指標、ならびに、その関連の指標を説明しよう。

(1) 累積罹患率

これは観察開始時の対象数に対する、一定期間内に発生した罹患数の割合をいう。図2では、観察開始時対象数は4である。ケースaとケースcは研究開始時より遅れて対象に加えられて追跡観察されている。図3は観察開始を揃え、かつ、罹患までの期間の短い順に並べかえたものである。追跡期間を、たとえば、2日とすると、罹患したのはケースdのみであるが3日になるとケースbがこれに加わる。さらに、4日まで追跡すると、ケースaも罹患して累積罹患率は3/4となる。このように、累積罹患率は追跡期間を定めて始めて意味をもつ指標である。当然ながら、追跡期間を伸ばしていくと累積罹患率の値は増加するが、減少することはない。

転帰を死亡のみとして同様の指標を考えたものが、累積死亡率である。図の例では、7日の追跡で累積死亡率は2/4になる。

また、罹患者を対象に追跡観察し、その疾病が原因で死亡したものの比を致命率という。これも形式的には累積罹患率と同種の指標といえる。なお、致命率が意味をもつのは、罹病期間の短い、いわゆる急性疾患のみであることを注意しておく。

追跡観察において常に問題になるのは、途中の脱落である。脱落の扱いとしては、追跡可能であったものと同じ確率で、以後の経過をたどると仮定するのが普通である。

(2) 罹患率

対象集団において一定期間に観察された罹患数を、個々の対象の観察期間の総和で割った比を罹患率という。図2では8日の研究期間で、各ケースの観察期間は当然これより短くなる。いま、罹患を取り上げると、ケースaの観察期間は4日になる。罹患した後は観察対象から外されるからである。以下、ケースbの観察期間は3日、ケースcでは6日、ケースdは2日であり、その総和は15日となる。よって、罹患率は3/15となる。

さて、“観察期間の総和”が意味するものとはいうと、研究期間を通しての(平均対象数)×(期間)である。この例では、15/8が平均対象数で、これに期間の長さ8を乗じたものである。このように(対象数)×(期間)のことを、人時 person-period という。通常は期間の単位を“年”にとるので、人年 person-year が用いられる。言

い替えると、罹患率とは人時あたりの罹患数である。

図3から“観察期間の総和”を読みとってみよう。研究開始2日間の対象数は4ケースであったが、3日目は3ケース、4日目では2ケース、5日と6日は1ケースであり、以後は0である。よって延べ対象数は、 $4 + 4 + 3 + 2 + 1 + 1 = 15$ となる。いま、個体間の幅を1単位とおけば、延べ対象数は階段状グラフの面積に当たることが分かるであろう。

罹患を死亡に置き換えたものが死亡率である。通常、 $\text{死亡率} = (\text{死亡数}) / (\text{人口})$ で定義されているが、この定義は明確とはいえない。対象集団に対する観察期間(上記の研究期間に相当)が明示されていないからである。死亡率は観察期間を揃えるため、その分母は(人口)×(観察期間)にしなければならない。人口学では、観察期間は1年、という暗黙の取り決めがあるため、(人口)×1となるに過ぎず、やはり、分母は人年になっているとみるべきである。また、人口には観察期間内の一時点の値が採用されるが、これをもって観察期間を通した平均人口とみなすのである。

人時とは、対象100を2年観察した場合と、対象200を1年観察した場合を同等にみなすものである。すなわち、罹患や死亡は観察期間の長さ按比例して発生することが仮定されている。このことは数学モデルのポアソン過程の条件にあたる。それゆえ、罹患率や死亡率に関する推論ではポアソン分布が適用される。これに二項分布モデルを適用するのをみかけるが、適切とはいえない。

(3) 有病率

有病率は、対象集団における一時点の有病者(罹病期間にあるもの)の割合で、横断観察により得ることができる疾病指標である。図2の第4目の観察では、対象数

図4 罹患と有病の関係を示す模式図(罹患は時間的に一様に発生し、罹病期間が一定の場合)

●は罹患、×は転帰

は3でそのうちの有病者は1であり、有病率は1/3となる。

図1に示したように、疾病罹患は経時的に観察して始めて捉えられるものであり、横断観察からその実態を正確に把握することは無理ななしであろう。ただ、常在性の疾患の場合、理論上、有病率、罹患率、ならびに、罹病期間の間に、一定の関係式が成り立つ。

図4はこの関係を説明する模式図で、各個体の罹病期間は一定（3日）、また、疾病の常在性が仮定されており、罹患は一様な間隔（毎日1件）で発生している。したがって観察期間は4日の間の罹患数は4、期間中のいずれの時点でも有病数は3になる。これより、

$$(\text{有病数}) = (\text{罹患数}) \times (\text{罹病期間}) / (\text{観察期間})$$

が成り立つことがわかる。この両辺を対象数で割れば、

$$(\text{罹患率}) = (\text{罹患数}) / [(\text{対象数}) \times (\text{観察期間})]$$
 により、次式を得る。

$$(\text{有病率}) = (\text{罹患率}) \times (\text{罹病期間})$$

上記の仮定がおおよそ満たされる疾患では、有病率をもって罹患指標の代用とすることができ、突如発生する疾病の流行には使えない。有病率は常在する慢性疾患の罹患レベルを評価するための指標である。

ここで、モデルについて触れておこう。すでに述べたように、罹患率に関してはポアソンモデルが適用される。すなわち、一定期間において互いに独立に起る罹患数の分布は、パラメータ $\lambda = (\text{仮定または推定された罹患率}) \times (\text{人時})$ のポアソン分布に従うことになる。したがって、推定罹患率 λ^*/n^* （ただし、 λ^* は観察罹患数、 n^* は人時）の95%信頼区間は、ポアソン分布の正規近似が成り立つとき、つぎのように表わされる（ここで、 $p = \lambda^*/n^*$ とおく）。

$$p \pm 1.96 \sqrt{(p/n^*)}$$

一方、累積罹患率、ならびに、有病率には二項モデルが適用される。ここでは n の対象について一定期間内に罹患するか、あるいは、横断観察で罹病しているか否かが観察される。このとき、各個体の罹患が互いに独立であれば、累積罹患数、ならびに、有病数は二項分布に従うことになる。推定累積罹患率 p 、あるいは、推定有病率 p の95%信頼区間は、二項分布の正規近似を用いてつぎのようになる。

$$p \pm 1.96 \sqrt{(p(1-p)/n)}$$

(4) 指標の標準化

集団がいくつかの階層（部分集団）から構成され、かつ、階層毎の罹患水準が著しく異なるとき、集団全体の罹患水準は階層の構成割合に依存することになる。罹患水準に影響を与える要因としては、疾病の種類にもよるが、性別、年齢、種族などが考えられ、これらの構成割合の違いが罹患指標の値を左右するので、指標の修飾因子と呼ばれる。そこで、罹患水準を評価する際には、修飾因子の影響を除去する工夫が必要であり、このことは上述の3種の罹患指標のいずれについても同じである。その代表的な方法が指標の標準化である。

修飾因子の影響、たとえば、年齢構成の影響を除くには、年齢階層別に罹患指標を算定すればよい。しかし、これでは階層数と同じ数の指標が生ずる。そこでこれを加重平均の形の一つにまとめたものが標準化指標である。階層別指標を一つにまとめる場合、各階層の罹患傾向がほぼ同じ方向を向いていることが前提になろう。対象集団において、ある階層では一般水準より高い罹患傾向を示し、他の階層では全く逆の傾向を示す場合、これの一つにまとめることは適切とはいえない。互いに相殺し一定の傾向を読み取ることはできないからである。

つぎに、加重平均の重みの決め方であるが、これには2つの考え方がある。一つは実質的な意味を持つ重みの採用であり、他は指標の安定性を高めるための便宜的重みである。疫学で用いられている標準化は後者によるもので、何か標準的集団（全国集団など）を選定し、その階層構成割合を重みとすることが多い。このとき、加重平均の安定性は最良とはいえないまでも、一般に高くなることが数学的に示される。

(5) 生命表法

追跡観察における罹患や死亡など、目標事象を end-point という。いま、図3について、end-point を罹患から死亡に置き換えると、階段状の生存曲線が得られる。生存曲線は治療法の効果を比較する場合などによく用いられる。死亡以外の end-point（たとえば、再発）が採用されることもある。

各対象について、観察時から end-point までの期間が得られた場合に生存曲線を求める方法に、Kaplan-Meier 法がある。これは、 n の対象を観察期間の短い順（脱落や研究終了による途中打ち切りも含めて）に並べ、 r 番目のものの生存率を $(n-r)/(n-r+1)$ とし（“打ち切り”の生存率は1とする）、次々に乗じて階段状の生存曲線を作る方法である（詳細は、文献²⁾参照）。

生命表は、出生から死亡までの期間、すなわち、寿命

を、いくつかの関数表現 (生命表関数という) にまとめたもので、生存曲線はその一つの表現である。生存曲線の下面積は個々の寿命の総和になるゆえ、これを出生数で割った比は平均寿命、同様に、 x 歳から以後の面積は x 歳のものの余命の総和であり、これを x 歳生存数で割った比は x 歳平均余命である。

対象集団の全個体について出生から死亡までを追跡観察して寿命の短い順に上から並べれば生存曲線が得られ、平均余命も算出できる。このようにして作成された生命表をコホート生命表 (世代生命表) と呼ぶ。コホートとは追跡観察する対象集団のことである。

この生命表を作成するには長期にわたる観察が必要となる。そこで、近年死亡した対象の寿命を基礎資料として生命表を作成する便法が採用されることもある³⁾。手っとり早い方法ではあるが、ある種のバイアス (たとえば、対象に寿命の短いものが過剰に含まれるおそれなど) の入る可能性があることを注意しておこう。

ヒトの生命表は、通常、現時点の年齢別死亡率が今後不変という仮定の下で画かれる生存曲線から作成される。

これを現状生命表といい、現時点の死亡傾向を表現する優れた指標である。ただ、年齢別死亡率の算定に年齢別人口が必要なところから、獣医学の分野で適用するのは難しい。

以上、疾病指標について概略を述べた。疾病と要因暴露との関連性をみる指標については分析疫学の項で述べる予定である。

文 献

- 1) 柳川 洋ほか, 疫学マニュアル, 南山堂, 1985.
- 2) 福富和夫ほか, ヘルスサイエンスのための基本統計学 (第2版), 南山堂, 1997.
- 3) Hayashidani, H et al., Epidemiological Studies on the Expectation of Life for Dogs Computed from Animal Cemetery Records, Jpn. J. Vet. Sci. **50** (5):1003-8, 1988.