解 説

疫学研究の方法—基本的概念（その2）

福富和夫

（国立公衆衛生院特別研究員）

Methods of Epidemiological Studies – Basic Concepts(2)

Kazuo FUKUTOMI

前回は疫学の内容を記述疫学、分析疫学、疾病対策の3分野に分け、その中の記述疫学の方法として「疾病罹患のモデルと疾病指標」について述べたが、今回は引き続いて記述疫学における「疾病流行の観察」の基本的考え方を解説する。

2.2 疾病流行の観察

記述疫学は、観察方法の技術的側面から整理されることが多いが、ここでは観察のねらいを中心に述べる。記述疫学の主要な目的が原因仮説の探索にあることは確かだが、原因の解明後も疾病対策に有用な情報の収集、あるいは、疾病の生態学としての体系的整理も重要な目的になる。ここでは、流行の発見、流行の原因および関連要因の探索、流行の規模・分布の把握等に視点を置いた観察方法の基本を述べ、さらに、疾病の自然史ならびに生態学についても触れることにする。

(1) 流行の発見

疾病の流行を確認するには、発生数のみならず分母、すなわち、対象集団の大きさを把握して疾病頻度を調べる必要があるが、まずは、疾病発生の集積性の観察が流行発見の糸口になることが多い。集積とは、地域的に、あるいは、時間的に近接して疾病発生が観察されることで、その場合、地域集積性、時間集積性が観察された、という。また、地域的と同時に時間的に集積がみられる場合は、地域・時間集積性（あるいは、空間・時間集積性）と呼ばれるが、このときは疾病の伝播が疑われるので、とくに、重視される。この他、特定の集団、たとえば、家族や種族（品種）に疾病の多発がみられる場合には、家族集積性、種族集積性と呼ばれる。

流行がある程度の規模に達すれば、疾病発生の集積性の確認は容易である。地域集積性は地図上に発症地点をプロットすれば明らかになるであろうし、時間集積性はグラフ用紙の時間軸上に同様な点を画くだけで流行を把握できるだろう。しかし、流行の初期、あるいは、極め

て低頻度の流行においては、発症の集積が偶然性によるものかどうか、評価する必要があるかもしれない。

その一例として、地域・時間集積性に関するKnoxの検定を紹介しよう。この検定が適用されたのは、ある種の先天異常や血液ガンの伝染性が疑われた場合である。これらの疾病は発生頻度が低いので、その集積性も一見して明かとはいえないのである。Knoxの検定では、まず、発症者の近接条件を定める。たとえば、発症が地域的には1 km以内、時間的には1週間以内に生じた場合に両者は近接と定めるとする。全部で n 件の疾病発生が観察された場合、発症者の対の組み合わせは ${}_nC_2$ 通り（これを N とおく）あり、これらの対のうち、地域的近接の対の数 N_s 、時間的近接の対の数 N_t 、地域かつ時間的近接の組の数 N_{st} を数える。もし、地域・時間集積性がなければ、 N_{st} はパラメータが $N_s N_t / N$ のポアソン分布になるはずであり、観察された N_{st} がその棄却限界を越えれば地域・時間的に有意に集積と判定するものである。

図1は、説明のための仮想データで、座標軸上に患者の発生時点を示し、地図上に発生地点を患者番号を添えてプロットしてある。患者数は8人であり、患者の対の数は ${}_8C_2=28$ となる。このうち、発生地点の間隔が1 km以内が5対あり、発生間隔が1週間以内のものは5対、地域的にも時間的にも近接したのは、患者番号の(3, 4), (4, 5), (3, 5), (7, 8)の4対である。帰無仮説の下で地域・時間的に近接する対の数は、パラメータ（平均）が $5 \times 5 / 28 = 0.89$ のポアソン分布に近似的に従うが、このとき4対以上の近接が起る確率をポアソン分布表から求めると0.013が得られ、有意水準5%で有意と判定され

図1 地域・時間集積性の仮想データ

ることになる。

(2) 原因仮説の探索

原因（あるいは関連要因）を探索することは、記述疫学の最も重要なねらいであり、そのために様々な観察方法が用いられる。ここでは事例観察、患者対照観察、実態調査、既存資料の解析などについて説明する。

1. 事例観察 疫学的方法といえば、野外における集団観察が中心になることに異論はないが、原因仮説の探索においては事例観察を軽視してはならない。事例観察では適切に選択された患者について多面的に情報を入手するので、情報が調査項目に限定される統計調査に比べ、仮説探索には有利な点が多いといえる。

近代疫学の創始者といわれる J. Snow のコレラの研究といえば、直ちに地域集積性を示した有名な図を思い浮かべる人が多いが、原因仮説を探索する過程で事例観察が決め手になった点を見落としてはいけない。当時、一般に信じられていたミアズマ説（死体から発生する気体のミアズマを病因とする説）を否定する根拠に、流行地から離れたところの住人が汚染地から運ばれた水を飲んでコレラに罹患した事例を挙げている。このような事例から、汚染地の水道水に病原が存在するという仮説にたどり着いたのかもしれない。

2. 患者対照観察 多くの疫学教科書では分析疫学の方法として記述されているが、これは原因仮説の探索にも有用な研究方法である。事例観察が患者のみを対象とするのに対して、これは患者と対照を比較しながら原因や関連要因を探る方法で、集団食中毒事件における原因食

品の探索などはそのよい例といえる。この場合は、対象集団の中から発症者と非発症者を選び出し、原因と目される全ての食品の摂取状況を調べて、発症群の摂取割合と非発症群の摂取割合を比較する。両者の摂取割合の比が大きいものほど、疑わしい食品と見当をつけるのである。もちろん、これは原因食品の目星をつけるだけで、その完全な証明には細菌検査などが必要なことはいうまでもない。なお、摂取割合の比の代わりに、通常はオッズ比が用いられるが、これについては分析疫学としての患者対照研究の項において述べる。

3. 実態調査 この用語は様々な意味で用いられているが、ここでは仮説の探索を目的として一定規模の集団を対象に行なう調査を指す。疫学においては当然のことながら、原因仮説を証明する調査（コホート研究のような）、既知の疾患に対する詳細な生態学的特性を調べる調査などの確証的研究が重視される。一方、実態調査は疾病の原因や関連要因その他の問題点の所在も明かでない、いわば、研究の初期段階における探索的研究といえる。したがって、重要な情報を漏らすことがないように、調査項目の設定も広範囲にわたり、項目数も統計調査としては多過ぎるものとならざるをえない。それでも肝心な項目を逃して失敗に終わった調査も少なくない。実態調査は、費用と労力の割には原因仮説の探索にあまり有効な方法とはいえないのである。

4. 既存資料の利用 研究の出発点として既存資料の中から仮説を探るという方法もある。しかし、原因不明の疾患について既存の統計資料から情報を得るのは、一般に難しい。既存資料は広く多目的に利用されるような情報、あるいは逆に、極めて限定された目的のための情報を提供するように集計されており、そのままでは欲しい情報を入手できないことが多い。元データが入手できれば目的に沿って再解析することも考えられるが、その場合でも元データに含まれる情報に限定される。自由に調査項目を設定できる実態調査にも及ばないのは当然である。

(3) 流行の分布・規模の把握

疾病流行の分布や規模の把握は、記述疫学の研究対象として重要な分野を占めている。疾病流行の地域分布や経時的観察あるいは属性別観察から原因仮説が導出されることもある。原因が既知の疾患の流行について分布や規模を詳細に調査するねらいは、それ自体、疾病現象として学問的に興味深い対象でもあろうが、なによりもその知識の集積が疾病対策、とくに、公衆衛生的対策の重要な基礎資料になり、また、臨床場においても疾病の流行分布に関する知見が活用されるからである。

表1 犬の平均寿命

	総 数	都心部	郊 外
純血種	8.4年	8.7年	7.6年
小 型	8.7	8.9	8.1
その他	7.7	8.2	6.9
雑 種	7.6	8.8	6.1

注：東京都周辺で1983年～86年に死亡した1272件のデータによる

疾病分布の観察は、地域、時間、対象者の特性の3つの視点がある。

1. 地域分布 局所的な流行による地域集積性の観察についてはすでに述べたが、一般に地域観察については行政区画によるもの、人為的区画によるもの、自然環境・生態学的視点によるものなどに分けられる。行政区画による流行の把握はデータ収集には便利であり、市町村などの小地域から国別データまで利用することができる。行政区画による区分のデータは、公衆衛生的対策に資する情報の把握を目的にするものである。一方、行政区画に制約されないメッシュ分割区画の利用や自然環境を背景とする区分における観察は、流行の原因・要因の仮説探索をねらいとすることが多い。

2. 経時的観察 比較的短期間における流行を調べる時間集積性の観察、流行の消長と規模の観察から、年単位の長期的傾向の観察まである。長期的観察では疾病指標のトレンドや周期的変動を調べる。トレンドの観察からは長期的な疾病対策の効果や環境の変化による影響を読みとることができる。周期的変動には季節変動とより長い周期をもつ循環変動がある。食中毒の発生や各種の感染症の流行には明確な季節変動をもつものが少なくない。呼吸器疾患や循環器疾患の死亡は冬季に増加することが知られている。これらの季節変動は病原の特性と季節による環境条件の差により生ずるとみられる。また、ある種の伝染病には数年置きに循環変動を示すものもあるが、これには集団の免疫性や病原の変異などが関連していると考えられる。

トレンドや季節変動を調べる統計的方法を時系列解析といい、様々な方法が提案されている。移動平均法は、特定の数学モデルを設定せずに偶然変動を減らしてトレンドや季節変動を浮かび上がらせる方法として、初期段階の解析に適している。一方、回帰法はある種の数学モデル（たとえば、直線や飽和曲線などの）を与えてデータを適合させるもので、限定された目的にはより精密な解析法といえる。

つぎに、日々の罹患状況の観察からは、流行の発生時点、増加状況やピークと終息、流行の規模（総罹患数）や流行期間の長さなどの知見が得られるが、これらは疾

表2 犬の死因における犬糸状虫症の割合

	都心部	郊外
純血種	5.5%	11.2%
小 型	1.1	6.3
その他	17.2	18.1
雑 種	19.0	32.0

病対策の有用な基本情報になる。

3. 特性による観察 対象のもつ特性について集団を階層に分け、罹患状況を観察することにより、階層別の流行規模を把握し関連要因の探索を行なうものである。対象者の特性には生物学的特性と社会的特性がある。生物学的特性と疾病罹患に関係するものは、性別、年齢、種族など一般的なもの、遺伝性疾患や素因などの先天性のもの、栄養状態、既往歴、後天免疫などの後天性のものがある。

社会的特性とは生活水準、風習、教育、宗教などで、これらの疾病への影響は社会生活がもたらす病因への暴露と生活環境により説明されべきものである。

表1は、東京都周辺において1983年から1986年に死亡した犬のデータ（1272件）に基づく平均寿命を品種別に比較したものである（文献1「動物疫学」135頁）。これより純血種の小型犬の平均寿命がもっとも長いことが分かるが、寿命の長さは品種よりも生活環境によるものと想定される。表2は犬の重要な死因である犬糸状虫症の死因割合を品種別に比較しているが、この割合が小型犬では極めて低い。犬糸状虫症が蚊により媒介されることを考慮すれば、室内で大事に飼育されている純血小型犬の感染は少なく、その分、平均寿命を長くしているといえる。この階層別比較で観察された寿命の差は品種によるものでなく、生活環境による差とみるべきである。これは2つの関連因子の交絡の問題と呼ばれるものである。

(4) 疾病の自然史

記述疫学の目標は疾病の自然史を明らかにすること、という意見もある。疾病の自然史とは疾病罹患から発症して治癒あるいは死亡の転帰に至るまでの経過、ならびに、そこに係わる諸要因との関連という。これは時間軸を入れて疾病現象を観察するところに特色がある。前回、疾病指標の説明に際しても、基礎とした罹患モデルは自然史を表現する形で与えてある。

自然史の構成要素である潜伏期間や罹病期間などの分布や平均値は、疫学研究を通して明らかにされることが多い。これらは臨床の場においても有用な知見として利用されている。

図2 アカバネ病による異常産子牛数の推移

疾病の自然史は、また、疾病流行の予測や対策のための数学モデルを構築する際の基礎になる。たとえば、HIV 感染者数の推定方法として、発見された AIDS 患者数を用いる方法があるが、この場合に AIDS の潜伏期（平均10年といわれる）を誤れば、感染数の見積りを大きく誤ることにもなるのである。

図2は、1972年から1973年にかけ九州南部において多発した牛のアカバネ病による異常産子牛の数の推移を示したものである（文献1「動物疫学」48頁）。当初は原因不明の奇病として騒がれたが、後にウイルス性の感染症であることが明かにされている。図では異常産の発見数が9月と2月をピークとする2峰性を示しており、一見すると2回の流行が起った印象を与える。しかし、異常産には流死産、早産ならびに出産子牛の先天異常など、異常な出産の全てを含んでおり、9月のピークは重症の胎子が早期に流産した段階で発見されたもの、翌年、2月ピークは軽症のものが先天異常を持ちながら正期の妊娠期間で出生した際に発見されたものである。この疾病の自然史に基づいて、流産と先天異常の発生を分けた表示も考えられよう。

(5) 疾病の生態学

疫学研究の対象は集団における疾病の多発現象であるが、この集団とは単なる個体の集合体ではなく、現に一定の環境内で生活を営んでいる集団である。そこには環境と個体、あるいは、個体同士の間の相互関係が存在し、これを無視しては疾病現象を正確にとらえることはできないだろう。疫学は基本的に生態学的側面を有するものであり、疾病の生態学的研究が原因仮説の探索あるいは疾病対策に寄与することはいうまでもない。

これまでに述べてきた疾病の地域分布、流行の季節変動、様々な階層による特性、あるいは、媒介動物など他の生物との関係などを総合することにより生態学的な疾病像が次第に明らかにされていくであろう。生態学的視点の重要性は、環境の変化がもたらす疾病流行を予測するのに役立つことである。たとえば、現在とくに危惧されている温暖化が地球規模で如何なる疾病の流行を引き起こすかは差し迫った問題であり、それに生態学的な視点を備えた疫学が重要な役割を果たすことは間違いないであろう。

まとめると、記述疫学の当面のねらいは原因仮説の探索にあるが、究極の目標は疾病の自然史と生態学の解明にあるといえる。今回は分析疫学における方法を解説する予定である。

文 献

- 1) 小川 益男ほか. 動物疫学. 近代出版, 1993