

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：15301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17898

研究課題名（和文）ライフコースに着眼した健康格差メカニズムの解明と国際間比較による格差対策の立案

研究課題名（英文）Identification of mechanisms of health inequalities from life-course perspective and global comparison: strategies to tackle health inequalities

研究代表者

鈴木 越治 (SUZUKI, Etsuji)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・助教

研究者番号：10627764

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：交絡バイアスを調整するための変数選択法を構築し、適切な分析において重要となる「共変量バランス」の概念を精緻化した。標的集団（研究対象となる集団）にかかわらず、選択された変数を調整することは、交絡バイアスを制御するための十分条件であるものの、必要条件ではないことを示した。また、無作為化比較試験におけるメカニズムや不確実性を因果モデルの観点から評価したことに加え、最新の因果ダイアグラムによる傾向スコア（測定された共変量の特定のセットにおいて、特定の曝露を受ける条件付き確率）の描出法を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は、近年注目されている因果モデル理論を活用したものであり、健康格差研究における適切な分析方法の基盤となる。特に、反事実モデルと十分原因モデルという重要な2種類の因果モデルの対応を発展させ、共変量バランスの概念を明らかにした。健康格差研究の多くは観察研究であるため、そのメカニズム解明に向けた交絡バイアス調整において、これらの理論的知見を活用して変数を選択した研究を実践することが重要となる。

研究成果の概要（英文）：I developed a theory of variable selection when controlling for confounding bias, clarifying the significant concept of “covariate balance” for appropriate analyses. I illustrated that covariate balance is a sufficient, but not a necessary, condition for no confounding irrespective of the target population (i.e., population of research interest). Further, I assessed mechanisms and uncertainties in randomized controlled trials from a perspective of causal models, and showed how to describe propensity score (i.e., conditional probability that measures the propensity of individuals to receive exposure given the information available in the covariates) methods in the latest framework of causal diagrams.

研究分野：疫学

キーワード：健康格差 社会疫学 因果推論 疫学理論 マルチレベル分析 ライフコース シミュレーション メカニズム

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 「健康格差の縮小」は、平成 25 年度から開始した「健康日本 21 (第二次)」の基本的な方向として明示され、今後のわが国の健康づくりに不可欠な要素と位置づけられている。とりわけ「健康の社会的決定要因」に対する関心が国際的に高まる中で、国内外の多くの研究者が社会階層と健康に関するメカニズムを探ることに取り組んでいる。

(2) 私は一連の研究で日本全国の健康格差を包括的に評価し、日本特有の実態を明らかにした。また、自殺格差拡大の背景要因を縦断的に評価し、地域の経済指標が自殺リスクと関連することを見出した。疫学・統計学理論に関する知見を応用することにより、拡大する健康格差の要因やメカニズムを探るための新たな枠組みを提示できる、という着想に至った。

### 2. 研究の目的

(1) 目的は、ライフコースの観点から格差拡大の要因やメカニズムを解明することである。特に、「マルチレベル分析」や「年齢-時期-コホート分析」に関する理論を応用してシミュレーションを行い、ハイリスク集団を同定し予測する。

(2) 健康格差の推移について国際間比較を行い、日本独自の特徴を明らかにする。これらの成果から、ライフコースの早い段階で格差対策を行うための確固たるエビデンスの提供を目指す。

### 3. 研究の方法

(1) 反事実モデルと十分原因モデルという重要な 2 種類の因果モデルの対応をもとに、交絡バイアスを調整するための変数選択法を構築した。反事実モデルは特定の原因について様々な結果を論じるモデルである一方で、十分原因モデルは特定の結果について様々な原因を論じるモデルである。具体的には、十分原因モデルをもとに、十分原因の各背景因子を関心対象である一連の共変量として用いた。その上で、関連のある背景因子の同時分布を曝露群と非曝露群間で比較して、共変量バランスの条件を考察した。

(2) 交絡バイアスを調整するために用いられる傾向スコア法に着目して、変数選択法に関する研究を進めた。特に、因果ダイアグラムによる傾向スコアの描出法を新たに示すことで、交絡バイアスを制御するための共変量選択方法と傾向スコアの関連を評価した。因果ダイアグラムによる傾向スコアの描出法について対立するアプローチを比較検討し、DAGs (directed acyclic graphs) や SWIGs (single-world intervention graphs) などの最新のグラフィカルモデルによる理論構築を行った。

(3) 医学研究における無作為化の目的や限界、メカニズム解明における無作為化の意義について、因果モデルの観点から評価した。

(4) 因果効果を他の標的集団に標準化するための変数選択法について、反事実モデルの観点から評価した。

### 4. 研究成果

(1) 反事実モデルに基づいて交絡バイアスの必要十分条件 (交換可能性 **exchangeability** と呼ばれる) を示した。その上で、十分原因モデルに基づいて、交絡バイアスを調整するための変数 (共変量と呼ばれる) をどのように選択するべきかを示した。

本研究では、交絡バイアスを制御するための新たな十分条件として、「部分共変量バランス (partial covariate balance)」、「(狭義の) 共変量バランス (covariate balance)」、「完全共変量バランス (full covariate balance)」を提唱した。これらはそれぞれ、従来の「部分交換可能性 (partial exchangeability)」、「(狭義の) 交換可能性 (exchangeability)」、「完全交換可能性 (full exchangeability)」に対応するものである。このように、変数選択法は、研究対象となる集団 (標的集団と呼ばれる) により異なることを明らかにした。また、標的集団にかかわらず、選択された変数を調整することは、交絡バイアスを制御するための十分条件であるものの、必要条件ではないことを示した。加えて、十分原因を因果ダイアグラムの枠組みで示すことにより、共変量バランスの概念モデルを視覚的に表した (図 1、図 2)。このようにして、適切な分析において重要な「共変

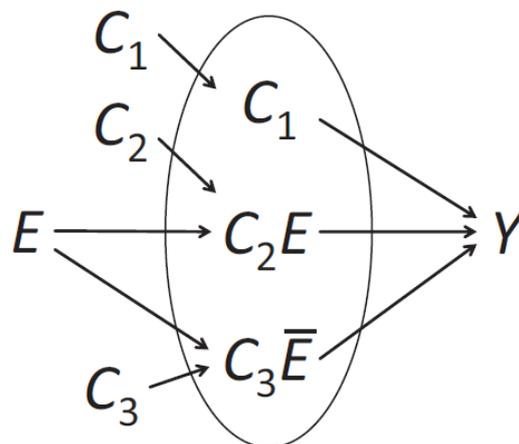


図 1. 十分原因を組み込んだ DAG (文献①)

量バランス」の概念を精緻化することに成功した。

これらの研究成果は、大西洋因果推論学会（平成 30 年 5 月、米国・ピッツバーグ）、米国疫学学会（平成 30 年 6 月、米国・ボルチモア）で発表したほか、国際学術誌 *Annals of Epidemiology* に発表した (1)。これらは、健康格差メカニズムの解明のために重要となる、バイアスの同定・制御に関する新たな研究理論構築の基盤となる。

(2) 傾向スコア法の理論的背景を正しく理解する上で、因果ダイアグラムによる描出法は非常に重要である。しかし、有名な社会学の学術誌で提唱されている方法は、因果推論の教科書における説明と真っ向から対立するものであり、いまだに専門家の間でもコンセンサスが得られていない。本研究では、DAGs や SWIGs を用いて、傾向スコア法を描出する方法について評価した。研究成果は、大西洋因果推論学会（令和元年 5 月、カナダ・モントリオール）、米国疫学学会（令和元年 6 月、米国・ミネアポリス）で発表した。健康格差研究の多くは観察研究であるため、そのメカニズム解明に向けた交絡バイアス調整において、これらの理論的知見を活用して変数を選択した研究を実践することが重要となる。

また、米国疫学学会（平成 29 年 6 月、米国・シアトル）では、因果ダイアグラムを用いて健康労働者効果 (healthy worker effect) に関する発表を行った。

さらに、上記の内容を発展させて、因果ダイアグラムの有用性を評価する特別総説論文を国際学術誌 *Journal of Epidemiology* に発表した (2)。本論文は、*Journal of Epidemiology* で新たに始まった「Pitfalls and Tips for Statistical Methods in Epidemiology」という総説論文シリーズの第一回目である。本論文では、因果ダイアグラムを理解するうえで重要な compatibility と faithfulness の関連性を論じたことに加え (図 3)、以下の点を強調した。

- ・疫学者は、対象とする因果構造に関する既知の事柄を表すツールとして、因果ダイアグラムを用いてきた。
- ・因果非巡回有向グラフは、適切に用いられるならば、因果推論をする上で有用なツールである。
- ・因果非巡回有向グラフを用いる際には、避けるべき多くの落とし穴がある。
- ・因果ダイアグラムは、研究の様々な段階で非常に役立つものであり、研究デザイン、データ収集、分析、研究結果の解釈などの際に用いられる。
- ・因果推論における教育的ツールとして、因果ダイアグラムの価値はとて大きい。

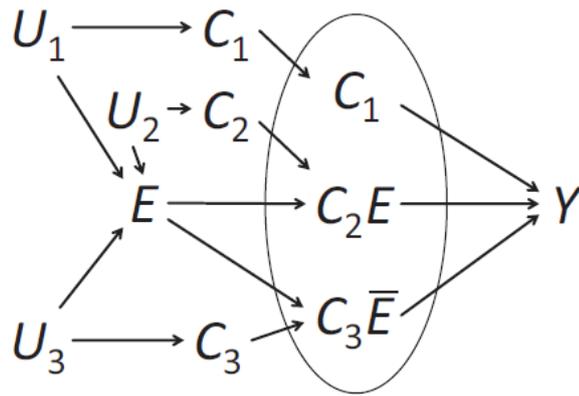


図 2. 十分原因モデルにおける共変量バランスを表す DAG (文献①)

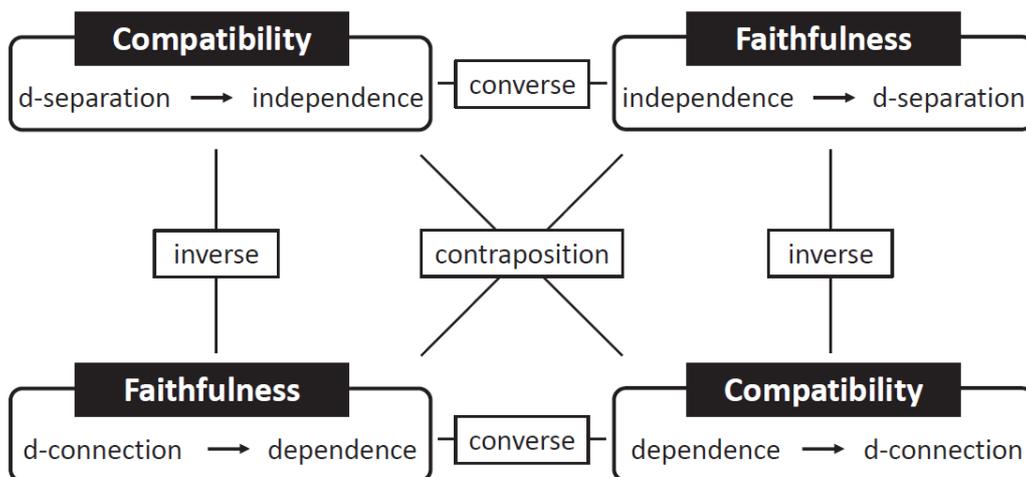


図 3. Compatibility と Faithfulness の関係性 (文献②)

(3) 医学研究における無作為化の目的や限界、メカニズム解明における無作為化の意義について、因果モデルの観点から評価し、国際学術誌 *Social Science & Medicine* に発表した (3)。これは、ノーベル経済学賞受賞者のアンガス・ディートン卿らの因果推論に関する論文に対する招待コメントである。

また、統計学分野の有名な国際学会である国際計量生物学会(北米・カナダ西海岸リージョン)(令和元年6月、米国・ポートランド)で、因果推論におけるメカニズム解明に関する招待講演を行った。加えて、国内外の研究機関で、因果推論におけるメカニズム解明に関する招待講演を行った。これらの研究成果は、健康格差メカニズムの解明に向けた研究理論構築の基盤となる。

(4) 因果効果を他の標的集団に標準化するための変数選択法について、反事実モデルの観点から明らかにした理論論文を国際学術誌 *European Journal of Epidemiology* に発表した(④)。また、関連する研究成果として、反事実モデルの観点から、因果指標の併合可能性(collapsibility)について評価し、国際学術誌 *Emerging Themes in Epidemiology* に発表した(⑤)。これらの研究成果は、複数の健康格差研究を比較検討する際に特に重要となる。

<引用文献>

- ① Suzuki E, Tsuda T, Yamamoto E. Covariate balance for no confounding in the sufficient-cause model. *Ann Epidemiol.* 2018;28(1):48–53. (doi:10.1016/j.annepidem.2017.11.005)
- ② Suzuki E, Shinozaki T, Yamamoto E. Causal diagrams: pitfalls and tips. *J Epidemiol.* 2020;30(4):153–162. (doi:10.2188/jea.JE20190192)
- ③ Suzuki E, VanderWeele TJ. Mechanisms and uncertainty in randomized controlled trials: a commentary on Deaton and Cartwright. *Soc Sci Med.* 2018;210:83–85. (doi:10.1016/j.socscimed.2018.04.023)
- ④ Huitfeldt A, Swanson SA, Stensrud MJ, Suzuki E. Effect heterogeneity and variable selection for standardizing causal effects to a target population. *Eur J Epidemiol.* 2019;34(12):1119–1129. (doi:10.1007/s10654-019-00571-w)
- ⑤ Huitfeldt A, Stensrud MJ, Suzuki E. On the collapsibility of measures of effect in the counterfactual causal framework. *Emerg Themes Epidemiol.* 2019;16:1. (doi:10.1186/s12982-018-0083-9)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 8件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Suzuki Etsuji, Shinozaki Tomohiro, Yamamoto Eiji	4. 巻 30
2. 論文標題 Causal diagrams: pitfalls and tips	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 153 ~ 162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2188/jea.JE20190192	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Fujinaga Jun, Suzuki Etsuji, Kuriyama Akira, Onodera Mutsuo, Doi Hiroyuki	4. 巻 15
2. 論文標題 Urgent intubation without neuromuscular blocking agents and the risk of tracheostomy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal and Emergency Medicine	6. 最初と最後の頁 127 ~ 134
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11739-019-02214-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Yamazaki Kenji, Suzuki Etsuji, Ishihara Ryuhei, Miyamoto Toshiaki	4. 巻 -
2. 論文標題 Obesity and remission rates in Japanese patients with rheumatoid arthritis requiring anti-tumor necrosis factor alpha therapy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Archives of Rheumatology	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5606/ArchRheumatol.2021.7852	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Huitfeldt Anders, Swanson Sonja A., Stensrud Mats J., Suzuki Etsuji	4. 巻 34
2. 論文標題 Effect heterogeneity and variable selection for standardizing causal effects to a target population	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 1119 ~ 1129
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10654-019-00571-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Suzuki Etsuji, VanderWeele Tyler J.	4. 巻 210
2. 論文標題 Mechanisms and uncertainty in randomized controlled trials: A commentary on Deaton and Cartwright	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Social Science & Medicine	6. 最初と最後の頁 83 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.socscimed.2018.04.023	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Huitfeldt Anders, Stensrud Mats J., Suzuki Etsuji	4. 巻 16
2. 論文標題 On the collapsibility of measures of effect in the counterfactual causal framework	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Emerging Themes in Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12982-018-0083-9	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Sugiyama Narushi, Takao Soshi, Suzuki Etsuji, Kimata Yoshihiro	4. 巻 39
2. 論文標題 Risk factors for wound complications in head and neck reconstruction: 773 free jejunal reconstruction procedures after total pharyngolaryngoesophagectomy	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Head & Neck	6. 最初と最後の頁 2057 ~ 2069
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hed.24874	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Suzuki Etsuji, Tsuda Toshihide, Yamamoto Eiji	4. 巻 28
2. 論文標題 Covariate balance for no confounding in the sufficient-cause model	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Annals of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 48 ~ 53.e2
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.annepidem.2017.11.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamakawa Michiyo, Sasai Megumi, Kasai Yosuke, Tsuda Toshihide, Suzuki Etsuji	4. 巻 23
2. 論文標題 Diarrhea and related factors among passengers on world cruises departing from Japan	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Travel Medicine and Infectious Disease	6. 最初と最後の頁 56 ~ 63
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tmaid.2018.01.004	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 Suzuki Etsuji, Shinozaki Tomohiro, Yamamoto Eiji
2. 発表標題 Causal diagrams for propensity score methods
3. 学会等名 2019 Atlantic Causal Inference Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Etsuji, Stensrud Mats J., Yamamoto Eiji
2. 発表標題 Graphical representation of theorems for propensity score methods: an application of single world intervention graphs
3. 学会等名 52nd Annual Meeting of the Society for Epidemiologic Research (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Suzuki Etsuji
2. 発表標題 Mechanisms and sufficient causes: an insight into how researchers define etiology
3. 学会等名 2019 WJAR/IMS/JR Annual Meeting (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木越治、三橋利晴、山本倫生、高尾総司、頼藤貴志、山本英二
2. 発表標題 AI、データサイエンス、因果推論：産業保健への展望
3. 学会等名 第93回日本産業衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Suzuki Etsuji
2. 発表標題 Covariate balance for no confounding in the sufficient-cause model
3. 学会等名 2018 Atlantic Causal Inference Conference (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Suzuki Etsuji、Tsuda Toshihide、Yamamoto Eiji
2. 発表標題 Further remarks on covariate balance for no confounding
3. 学会等名 51st Annual Meeting of the Society for Epidemiologic Research (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Huitfeldt Anders、Stensrud Mats J.、Goldstein Andrew、Suzuki Etsuji、Swanson Sonja A.
2. 発表標題 A new approach to effect heterogeneity for binary outcomes
3. 学会等名 The 2017 Atlantic Causal Inference Conference (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Suzuki Etsuji、Tsuda Toshihide、Yamamoto Eiji
2. 発表標題 A causal approach to the healthy worker effect
3. 学会等名 50th Annual Meeting of the Society for Epidemiologic Research (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山川路代、鈴木越治、佐才めぐみ、小野真由美、津田敏秀、中瀬克己
2. 発表標題 大学生が海外留学時に発症した症状とその関連要因の検討
3. 学会等名 グローバルヘルス合同大会2017 第58回日本熱帯医学会大会・第32回日本国際保健医療学会学術大会・第21回日本渡航医学会学術集会 合同大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>岡山大学大学院医歯薬学総合研究科疫学・衛生学分野ホームページ  <a href="http://www.unit-gp.jp/eisei/wp/">http://www.unit-gp.jp/eisei/wp/</a></p>
--

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考