

平成 22 年 5 月 27 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19500238

研究課題名 (和文) メタボリック症候群診断基準の疫学的意義を明確にするための統計解析理論の開発

研究課題名 (英文)

Development of a statistical model for assessing the health risks associated with metabolic syndrome.

研究代表者

中村 剛 (Tsuyoshi Nakamura)

長崎大学・環境科学部・教授

研究者番号：80039586

研究成果の概要 (和文)：2005 年日本内科学会総会において、日本独自のメタボリック症候群 (MS) の定義と診断基準が発表された。この MS 診断に使われる腹囲の基準値についてどの程度信頼できるのかが疑問視されている。この問題の解決には、長期に亘るコホート研究が必要である。なぜなら、MS による健康障害は 10 年以上の長期に亘る血管内皮障害によって形成されるからである。放射線影響研究所 (RERF) には、1958 年以降隔年に実施された約 2 万人の健康診断の検査成績が蓄積されている。しかし、腹囲の測定は 2004 年からである。仮に、10 年前における腹囲の不偏推定値を得られるならば、適切な統計的手法を用いることにより MS によるリスクを推定するためのコホート研究を直ちに実施出来ると考えた。Carroll et al (1995) は外挿の特別な場合として、ある集団で得た誤差を含む予測モデルが他の集団に適用できる場合を“移設可能 (Transportable)”と呼び、測定誤差を無視した単純なモデルでは、他の集団への移設は不適切であるかもしれないと述べている。本研究は回帰モデルの移設可能性を数学的に定義し、実用的な検証方法を示した。さらに回帰モデルの移設によって得られた腹囲の移設推定値を、RERF のデータに適用した結果、MS 予備群の場合、腹囲が小さいほど死亡リスクが高いことが示唆された。本研究は RERF にあるデータを利用したが、日本中には多くの健診蓄積データがある。これらのデータにここで利用した方法を適用し、コホート研究を行うことで、MS 診断基準の妥当性が明らかになることが期待される。

研究成果の概要 (英文)：The validity of the diagnostic criteria for Metabolic Syndrome (MS) has been questioned since the syndrome was introduced. To verify their validity, the best strategy would be a cohort study. However, waist circumference (WC), which is necessary for the diagnosis of MS, was introduced to health examinations only recently. If a current regression model of WC could be transported to a previous sample, a cohort study using estimates of WC would be possible. We propose a sufficient condition for the transportability from a mathematical point of view. Using data from the Radiation Effect Research Foundation, we examined whether the proposed condition may be statistically confirmed in a real dataset. The regression model for weight, which is strongly associated with WC, was used to verify the validity of the condition. The relative risk of death from MS-related causes was obtained. The results indicated that the risk was lower with a greater WC.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	400,000	510,000	910,000
2009年度	1,300,000	0	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬生物統計

1. 研究開始当初の背景

2005年日本内科学会総会において、日本独自のメタボリック症候群（MS）の定義と診断基準が発表された。現在、このMS診断に使われる腹囲の基準値についてどの程度信頼できるのかが疑問視されていた。この問題の解決には、長期に亘るコホート研究が必要である。なぜなら、MSによる健康障害は10年以上の長期に亘る血管内皮障害によって形成されるからである。放射線影響研究所（RERF）には、1958年以降隔年に実施された約2万人の健康診断の検査成績が蓄積されている。しかし、腹囲の測定は2004年からである。仮に、10年前における腹囲の不偏推定値を得られるならば、適切な統計的手法を用いることによりMSによるリスクを推定するためのコホート研究を直ちに実施出来ると考えた。これにより、この先10年間の追跡調査成績の蓄積を待つ必要がなくなる。Carroll et al. (Measurement Error in Nonlinear Models, 2006) は、外挿の特別な場合として、ある集団で得た誤差を含む予測モデルが他の集団に適用できる場合を“移設可能 (Transportable)” と呼び、測定誤差を無視した単純なモデルでは、他の集団への移設は不適切であるかもしれないと述べている。しかし対策についてはふれていない。

2. 研究の目的

放射線影響研究所（RERF）には、1958年以降隔年に実施された健康診断の成績が蓄積されているが、腹囲の測定は2004年からで

ある。仮に、10年前における腹囲の不偏推定値を得られるならば、適切な統計的手法を用いることによりMSによるリスクを推定するためのコホート研究を直ちに実施出来るので、10年間の追跡調査成績の蓄積を待つ必要がなくなる。移設可能性を定義し、性質を明らかにし、RERFデータに適用することで10年前の受診者における腹囲の不偏推定値を得ることが出来、腹囲の大きさに応じたMS関連疾患による死亡リスクを推定できると考えた。さらに、移設推定値は必然的に測定誤差の影響を受けるので、死亡リスクの漸近的な不偏推定値を得るために、測定誤差の影響の修正法を開発するという困難な問題へも挑戦する。

3. 研究の方法

移設可能性 (Transportability) とは、モデル式だけではなく用いているパラメータ値についても、偏ることなく移設が可能であることを意味している。しかし、移設可能性を扱った文献はほとんどなく、数学的な定義も、統計学的な考察もまだ十分に行われていない。そこで本論文では、数学的に回帰モデルの移設可能性を定義し、それを検証するための条件を求め、さらに、RERFのコホートデータに応用することにより、MSのリスク評価を行うという構想のもとに研究を遂行した。

回帰モデルの移設可能性

$$y \text{ を目的変数、 } \mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p) \text{ を}$$

予測変数とする回帰モデル

$$y = \alpha + \beta^T \mathbf{x} + \varepsilon, \varepsilon \sim N(0, \sigma^2) \quad (1)$$

に従う母集団  $\Gamma_1$  を考える。また、母集団  $\Gamma_1$  からのサイズ  $m$  の無作為標本  $S = \{(y_1, \mathbf{x}_1), \dots, (y_m, \mathbf{x}_m)\}$  があり、 $S$  から得られる標本回帰式を

$$\hat{y} = \hat{\alpha} + \hat{\beta}^T \mathbf{x} \quad (2)$$

とする。これとは別に、 $y^*$  を目的変数、

$\mathbf{x}^* = (x_1^*, \dots, x_p^*)$  を予測変数とするモデル

$$y^* = \alpha^* + \beta^{*T} \mathbf{x}^* + \varepsilon^*, \varepsilon^* \sim N(0, \sigma^{*2}) \quad (1^*)$$

に従う母集団  $\Gamma_1^*$  からのサイズ  $m^*$  の無作為標

本  $S^* = \{(y_1^*, \mathbf{x}_1^*), \dots, (y_{m^*}^*, \mathbf{x}_{m^*}^*)\}$  があり、 $S^*$  から得られる標本回帰式を

$$\hat{y}^* = \hat{\alpha}^* + \hat{\beta}^{*T} \mathbf{x}^* \quad (2^*)$$

とする。  $\Delta = \alpha - \alpha^*$  とかく。

#### 定義：移設可能性

$\beta^T \mathbf{x}^* = \beta^{*T} \mathbf{x}^*$  が成立するとき、標本回帰

式(2)は  $\Gamma_1^*$  に移設可能と呼ぶ。また  $\Gamma_1^*$  の  $\mathbf{x}^*$  について  $\hat{\alpha} + \hat{\beta}^T \mathbf{x}^*$  は  $y^*$  の移設推定値と呼ばれる。

標本回帰式(2)が移設可能で、標本サイズ  $m$  が十分大きいとき、 $\hat{\beta}^T \mathbf{x}^*$  と  $\beta^{*T} \mathbf{x}^*$  は近似的に等しくなる。従って、移設推定値の推定誤差  $y^* - (\hat{\alpha} + \hat{\beta}^T \mathbf{x}^*)$  は近似的に正規分布  $N(\Delta, \sigma^{*2})$  に従う。本研究のように  $y^*$  の異なる値間での相対リスクを扱う限り、推定値の偏り  $\Delta$  はリスク推定に影響しない。

#### 命題：移設可能の十分条件

母集団  $\Gamma_1$ 、 $\Gamma_1^*$  が多変量正規分布に従う

とき  $\beta$ 、 $\beta^*$  はそれぞれ  $\Gamma_1$ 、 $\Gamma_1^*$  の共分散行

列により定まる[2]。故に、母集団  $\Gamma_1$ 、 $\Gamma_1^*$  が共に多変量正規分布に従い、共分散行列が互いに等しければ、回帰式(2)は  $\Gamma_1^*$  に移設可能

となる。さらに、 $\sigma^2$ 、 $\sigma^{*2}$  もそれぞれ  $\Gamma_1$ 、 $\Gamma_1^*$

の共分散行列により定まるので、“多変量正規分布に従う2つの母集団の共分散行列が同等である”という条件は、移設可能性と同時に  $\sigma^2 = \sigma^{*2}$  の十分条件である。

本研究の目的は、現在の標本により構成される腹囲の回帰式を10年前の標本に移設し、10年前の腹囲の移設推定値を利用した10年間のコホート研究を実施することである。そのためには、10年前と現在の標本の共分散行列が同等であることを示せば良い。しかし実際には、10年前の期間中に腹囲は観察されておらず、2標本の共分散行列の同等性を検証することは不可能である。そこで新たに、次の仮説を必要とする。

#### 定義：y 定常性

母集団  $\Gamma_1$  における  $\mathbf{x}$  の周辺分布を  $\Gamma_0$ 、

母集団  $\Gamma_1^*$  における  $\mathbf{x}^*$  の周辺分布を  $\Gamma_0^*$  とする。このとき、次の2つの条件を考える。

(A)  $\Gamma_0$ 、 $\Gamma_0^*$ 、 $\Gamma_1$  は多変量正規分布に従い、

$\Gamma_0$  と  $\Gamma_0^*$  の共分散行列は同等である

(B)  $\Gamma_1^*$  も多変量正規分布に従い、 $\Gamma_1$  と  $\Gamma_1^*$  の共分散行列も同等である

(A)の成立が(B)の成立を意味するとき、 $\Gamma_1$  と

$\Gamma_1^*$ において  $y$  定常性が成立するという。

これは、(A) 母集団  $\Gamma_1$  における  $x_1, \dots, x_p$  間の関係が母集団  $\Gamma_1^*$  においても成立しており、母集団  $\Gamma_1$  における  $y$  と  $\mathbf{x} = (x_1, \dots, x_p)$  の関係が正常ならば、(B) 母集団  $\Gamma_1$  における  $y$  と  $\mathbf{x}$  の関係が母集団  $\Gamma_1^*$  においても同様に成立しているという条件である。仮に、10年前と現在の標本において腹囲定常性が成立しているならば、“多変量正規分布に従う  $\Gamma_0$  と  $\Gamma_0^*$  の共分散行列が同等”を示すことで、現在の標本により構成される腹囲の回帰式は 10年前の標本に移設可能となる。

#### 4. 研究成果

まず、Box-Cox 変換により正規化した変数を用いることで、非正規多変量分布の同等性をノンパラメトリックに検証するという極めて困難な問題を回避し、本研究で開発した単純明快な理論を用いることが可能になった。この事実が RERF データで成立していることの発見が本研究が実際に応用可能となった最大の要因といえる。次に、10年前の腹囲の移設推定値を用い、MS 関連疾患による死亡リスクを解析した結果、Semi-MS の場合、腹囲が大きいほど MS 関連疾患による死亡リスクが低いことが示唆された。現在の標本による回帰式を 10年前の標本に移設し、腹囲の移設推定値を算出し、この値を用いて、MS 関連疾患による死亡リスクを解析した。年齢で調整した対数相対リスクと腹囲の移設推定値の散布図は図 1 の通りとなった。この結果より、Semi-MS の場合、腹囲が小さいほど死亡リスクが高いことが示唆された。また、MS 関連疾患による死亡のリスクの修正推定値は、修正前の推定値よりもおよそ 30% 増加した。

本研究により、MS の信頼できるリスク評価がなされただけでなく、これまで議論されてこなかった移設可能性が明確に定義され、一般のコホート研究に応用することが可能と

なった。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① 中村剛、石田紀子、移設可能性の理論とリスク解析への応用、Proceedings of New Theory and Applications of Statistical Inference in High-Dimensional and Multivariate Analysis、査読有、2009、Contents 7
- ② 石田紀子、市丸晋一郎、飛田あゆみ、早田みどり、中村剛、赤星正純、移設推定値を用いた後ろ向きコホート研究によるメタボリック症候群のリスク評価、日本計量生物学、査読有、30巻、2009、611~619
- ③ 石田紀子、市丸晋一郎、中村剛、赤星正純、On Transportability of Parameters and Estimation of Risks associated with Metabolic Syndrome、Proceedings of the World Congress on Engineering and Computer Science 2009、査読有、Vol. II、2009、768~773

[学会発表] (計 4 件)

- ① 中村剛、石田紀子、移設可能性の理論とリスク解析への応用、高次元データの推測理論の開発と応用 (科学研究費 基盤研究B 代表者: 杉山高一)、2009年12月5日~2009年12月6日、中央大学(東京)
- ② 石田紀子、市丸晋一郎、中村剛、赤星正純、Risk Assessment Using Transported Estimates Correcting for the Berkson Type Measurement Errors、Harvard School of Public Health 2009 Non-Clinical Biostatistics Conference、2009年10月21日~2009年10月23日、Harvard Medical School (米国・ボストン)
- ③ 石田紀子、市丸晋一郎、中村剛、赤星正純、On Transportability of Parameters and Estimation of Risks associated with Metabolic Syndrome、The World Congress on Engineering and Computer Science、2009年10月20日

～2009年10月22日、UC Berkeley (米国・サンフランシスコ)

- ④ 石田紀子、市丸晋一郎、飛田あゆみ、早田みどり、赤星正純、中村剛、Transportability of a regression model、Third International Conference on Cancer Risk Assessment、2009年7月16日～2009年7月18日、ポルトヘリホテル (ギリシャ・ポルトヘリ)

〔図書〕 (計2件)

- ① 石田紀子、中村剛、朝倉書店、医学統計学の事典 (章の題目: 測定誤差の評価)、2010年発行予定
- ② 石田紀子、市丸晋一郎、飛田あゆみ、早田みどり、赤星正純、中村剛、Nova Science Publishers (USA)、Risk Management (章の題目: Transportability of Regression Model Regarding Health Risk Associated with the Metabolic Syndrome)、2010年発行予定、15ページ

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

中村 剛 (Tsuyoshi Nakamura)  
長崎大学・環境科学部・教授  
研究者番号: 80039586

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: