

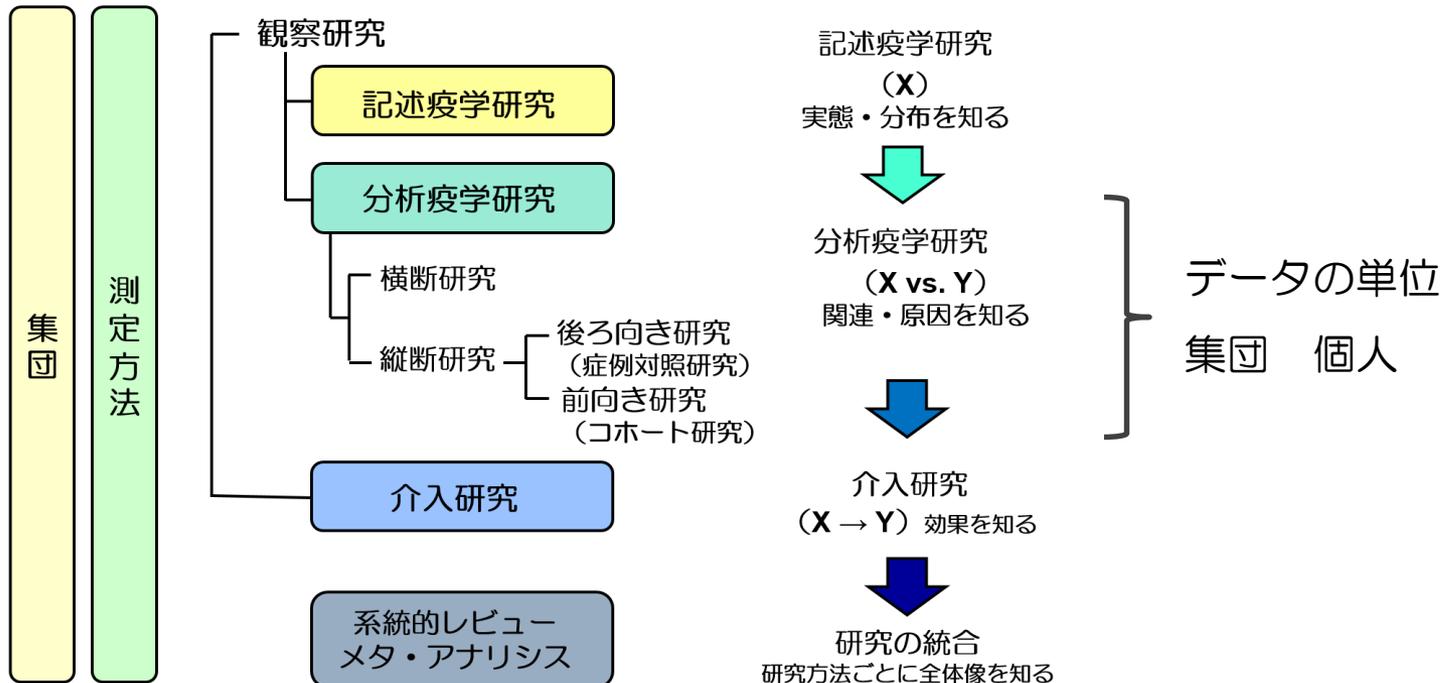
生態学的研究 (ecological study)

時系列研究を含む

集団を単位として、原因と結果の関連を検討する疫学研究

Epidemiologic studies examining an association between cause and effect with “population as measurement unit”

2つの記述疫学研究の結果を組み合わせて行うことが多い。

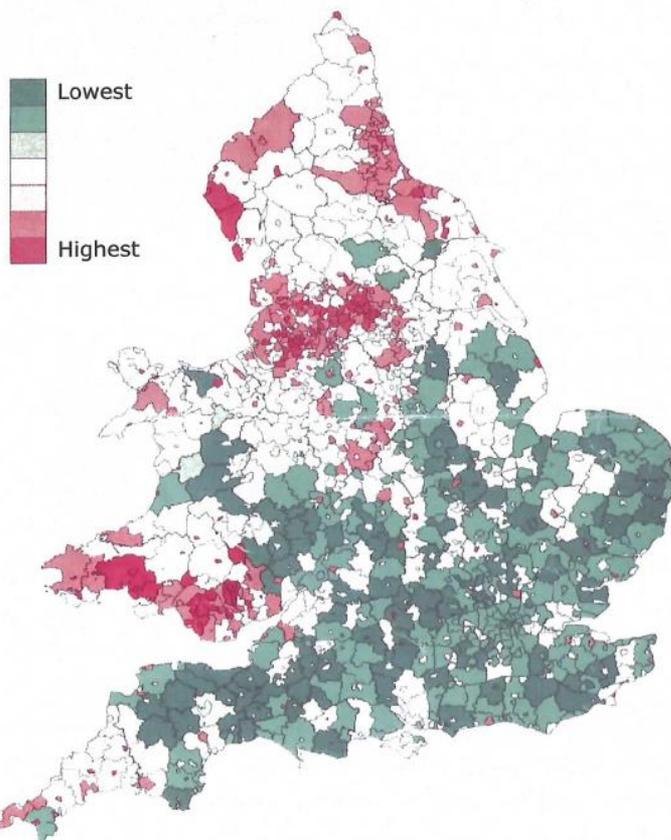


Barkerの仮説 (Barker's hypothesis)

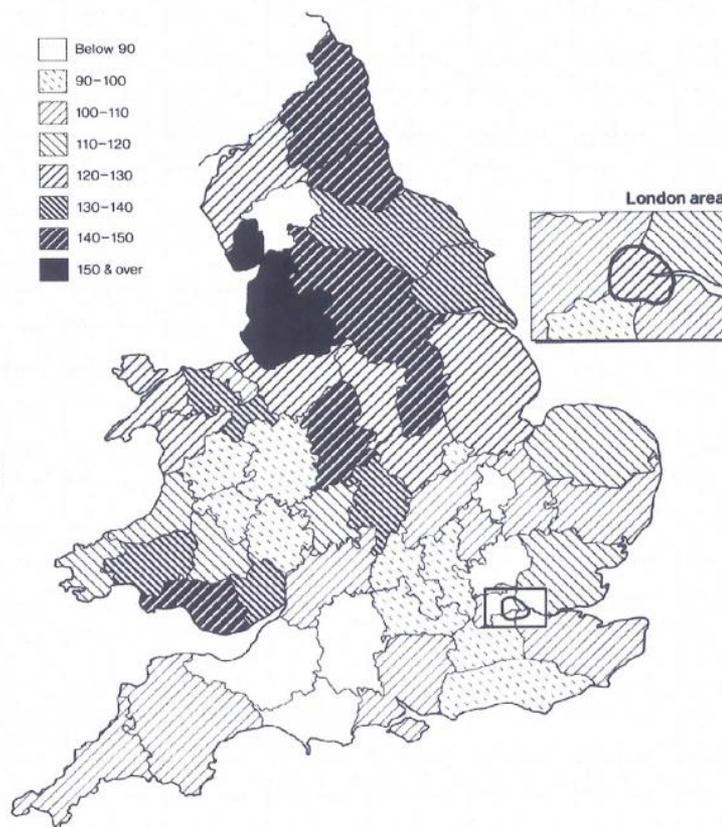
#14229. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1: 1077-81.

両者に非常に高い
相関があることに
気づいた。

Coronary heart disease:
Men, 1968-78



Infant mortality:
rate per 1000, 1901-10

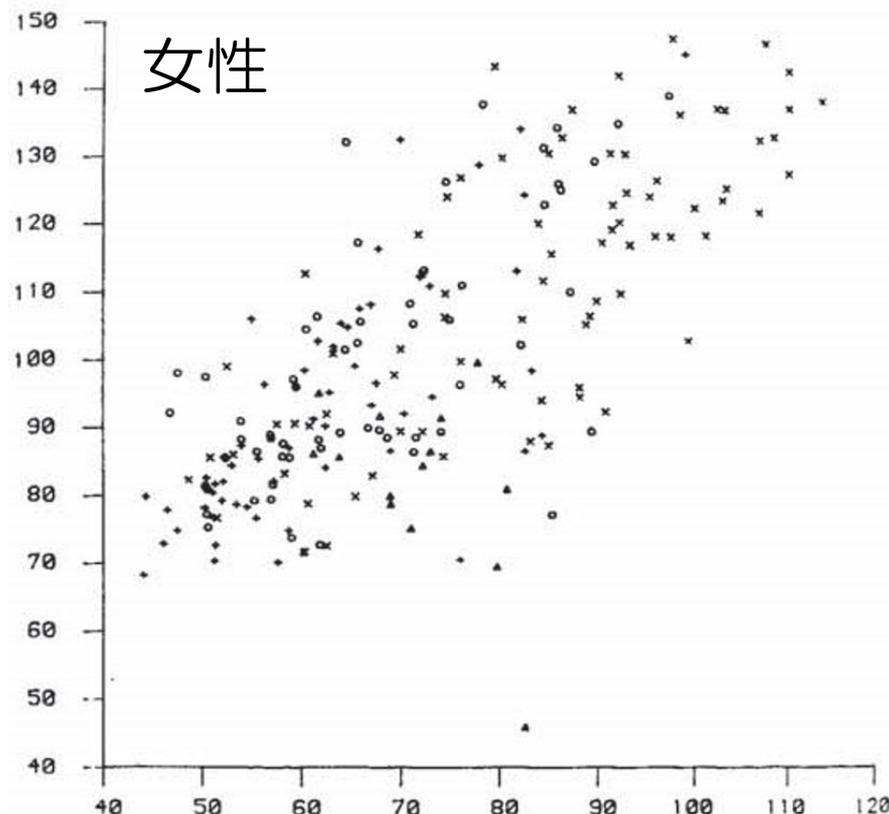
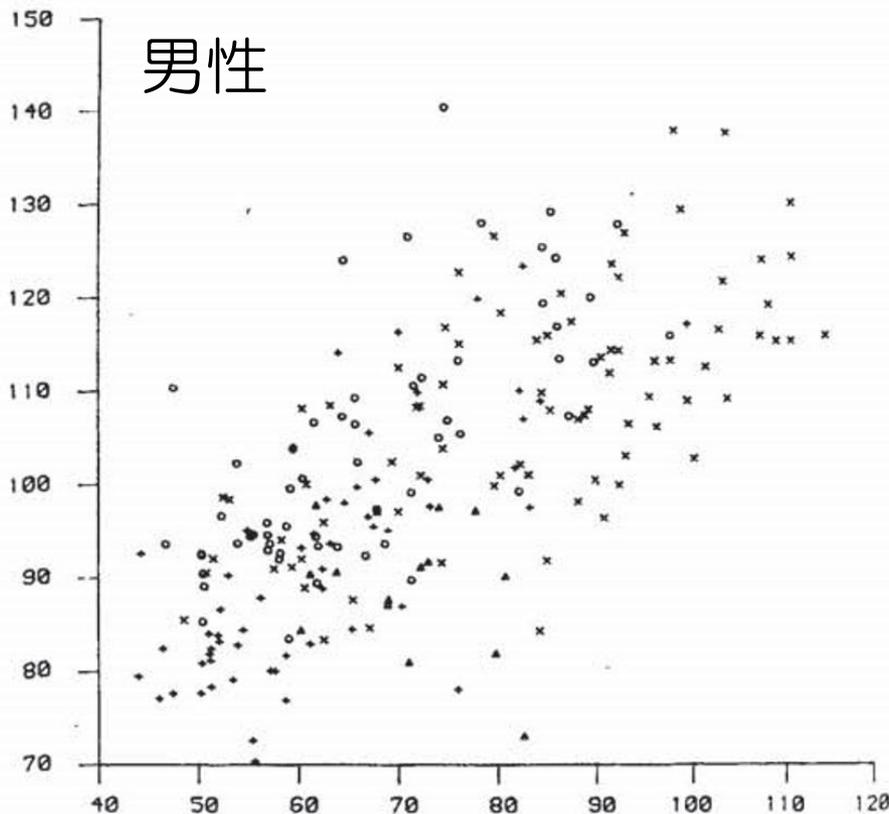


しかし、生態学的研究である（仮説の提唱）。

Barkerの仮説 (Barker's hypothesis)

#14229. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1986; 1: 1077-81.

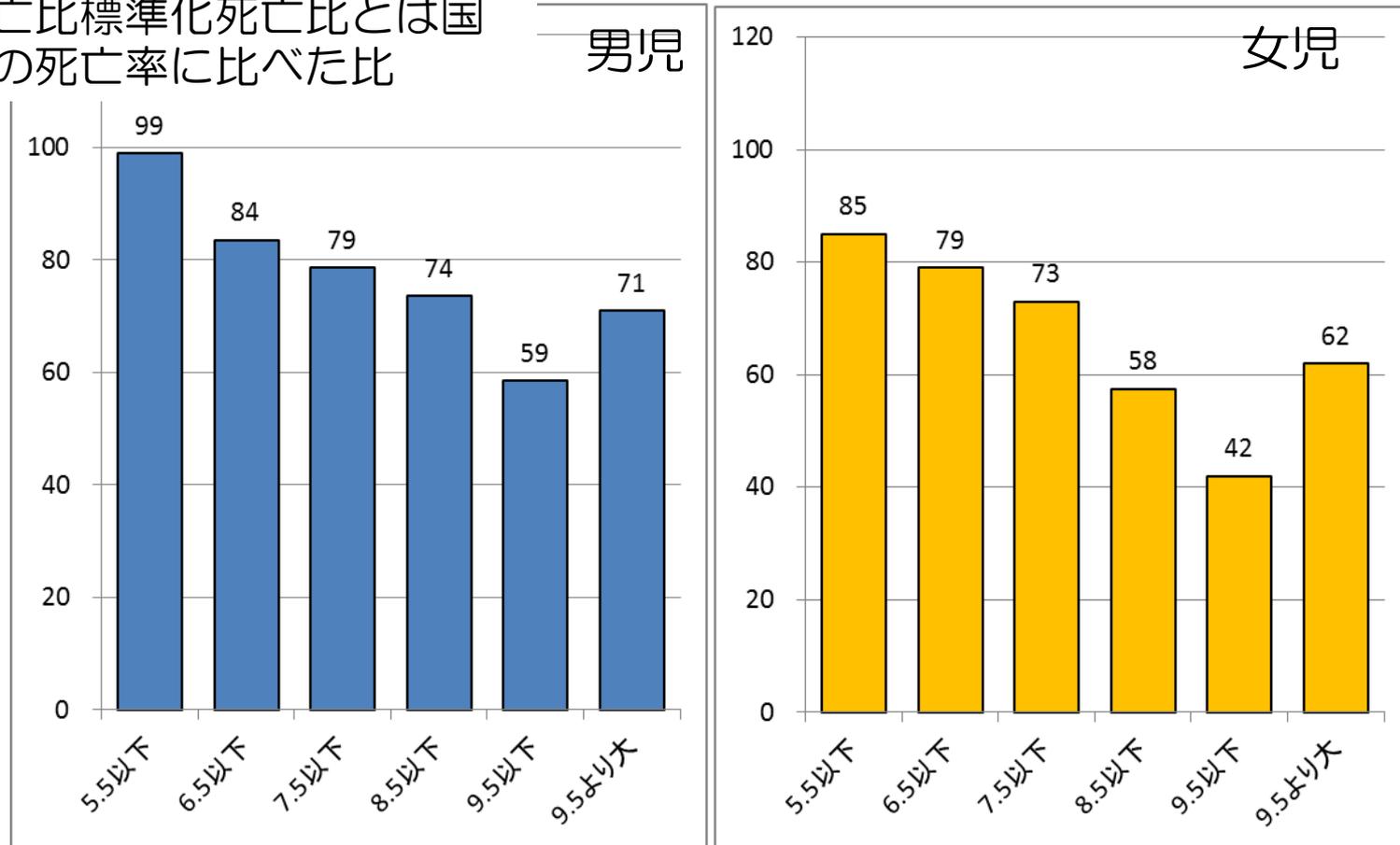
心筋梗塞の標準化死亡率 (35-74歳、1968~78)



乳児死亡率 (/1000出生) 1921~25

1911～1933年（明治42～昭和8年）に生まれた新生児（単胎児）の1951～1992年（昭和26～平成4年）における心筋梗塞の死亡率を標準化死亡比で表して、出生児体重別に比べたもの

縦軸は標準化死亡比
標準化死亡比とは国全体（全年齢）の死亡率に比べた比



横軸は出生児体重（ポンド）：1ポンド=454^{グラ}。

The Hertfordshire Cohort

#15271. Syddall HE, Aihie Sayer A, Dennison EM, Martin HJ, Barker DJ, Cooper C. Cohort profile: the Hertfordshire cohort study. *Int J Epidemiol* 2005; 34(6): 1234-42.

ハートフォードシア地域で1911～1933年（明治42～昭和8年）にかけて生まれた赤ちゃんほぼ全員（42974出産、39764出生（死産を除外））の記録が保存されていた。

Ethel Margaret Burnside (chief health visitor, lady inspector of midwives in Hertfordshire from 1906-1919)

The Hertfordshire Records



Weight at Birth.	Weight 1st Year	Food.	No. of Visits.	Condition, and Remarks of Health Visitor.			
				W	V	D	T
8 7/8 lbs	24 1/2 lbs	B.	11	Y	-	-	4
Healthy & well developed.				Buckland School. Card to S.			
7 lbs	18 1/2 lbs	B.	12	h.	Y.	Y.	8
Moved to Bushy Green L. Northam.				Had measles, pneumonia.			
8	20	Bot.	11	Y.	Y.	?	4
18. skin on neck opened. Ant. fontanelle still open 23 yrs. Abdomen very large & pt.							
8 1/2	22	B.B.	9	Y	Y	Y	10
Healthy & normal.				Buckland School. Card.			

死亡者は死亡記録が、生存者は健康状態が定期的に調べられている。

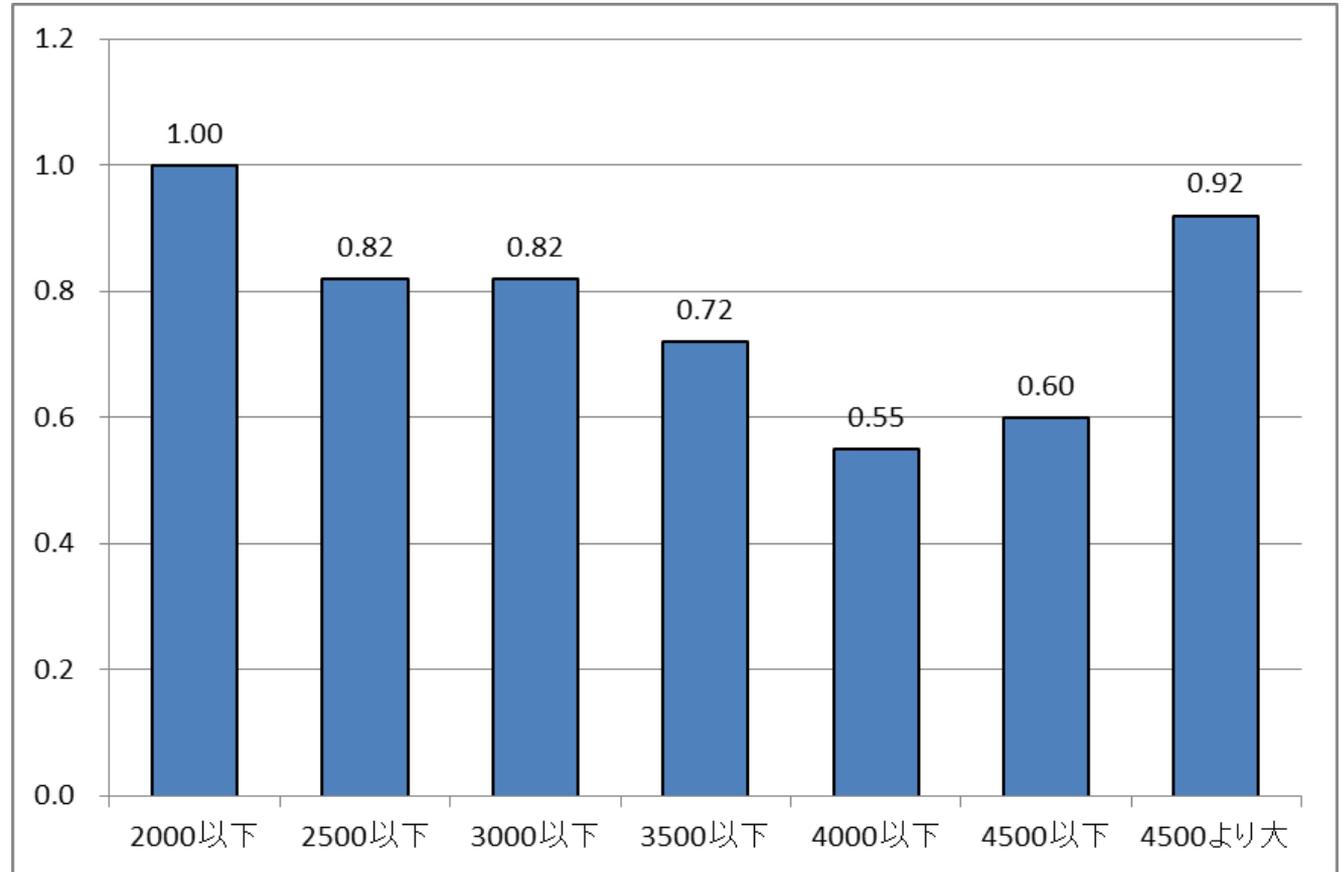


サウザンプトン大学に借り出され、現在も保管されている。

マーガレットがいなかったら、この研究はなかった。
バーカーの洞察力と執念、周りのスタッフの協力が世界的な仮説を生んだ。

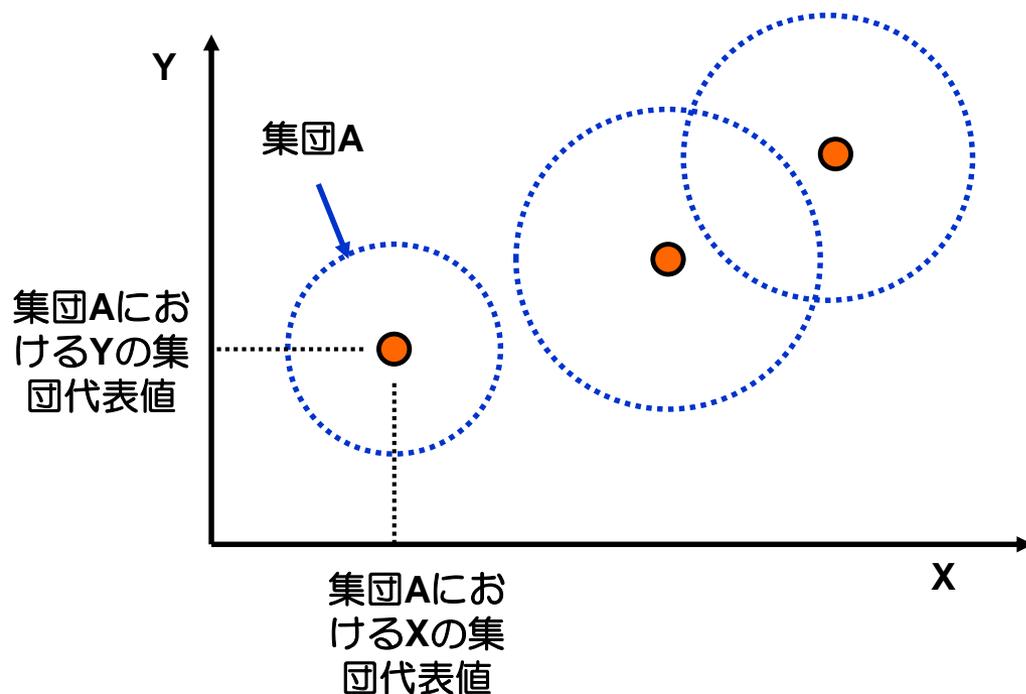
出生児体重と糖尿病発生率との関連：世界7か国で行われた14の研究（総対象者数13万2180人）をまとめた結果（meta-analysis）

横軸は出生児体重（ g ）。縦軸は出生児体重がもっとも軽かった群（ 2500g 以下）に比べた相対的な糖尿病発症率



#11626. Harder T, et al. Am J Epidemiol 2007; 165(8): 849-57.

生態学的研究 (Ecological study)



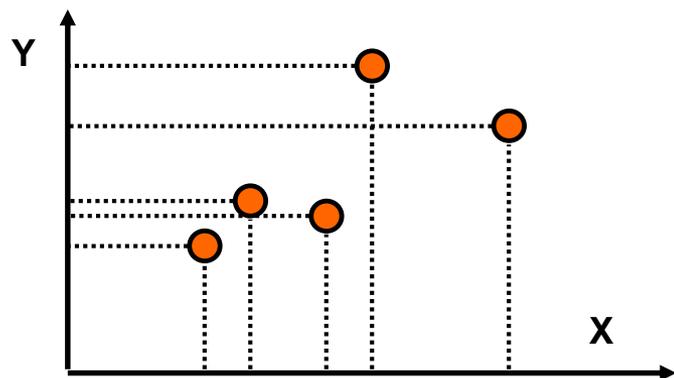
集団を観察単位として、原因と結果の相関を調べる。

(注意)

ひとつの集団の中で、「原因の変数を測る個人」と「結果の変数を測る個人」は必ずしも同一人ではない(ことが多い)

「集団Aの一部」で集団AのXやYの代表値を調べる場合がある(本来は、それは集団Aの代表値とは言えないのだが...)

Cross-sectional, case-control, and cohort studies



個人に対して必要なすべての変数を測る。
これをたくさんの個人に対して行う

片方が欠けている人は解析対象にならない点に注意

XとYを別々に測る場合、個人識別情報が必要

カルシウム摂取量と大腿骨頭骨折発生率との関連

なぜ、こうなるのだろうか？

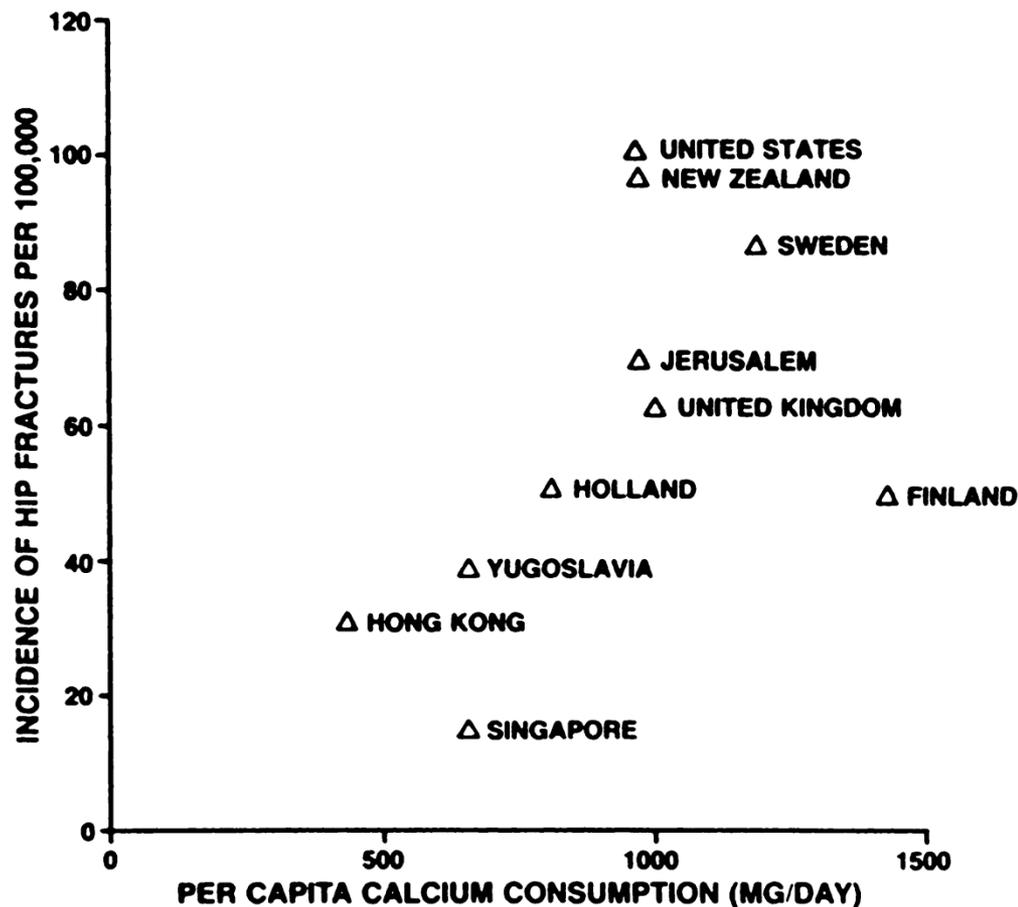
- 骨折発生率の信頼度・問題点
- カルシウム消費量の信頼度・問題点
- 摂取量と消費量のちがい
- その他の要因の考慮

「非科学的だ」と笑って済ませてはいけない：

日本人が1年間に飲む牛乳は1人平均約35リットル。デンマークやオランダなどは優に100リットルを超える。チーズなど乳製品を含めると、その差は4倍前後にもなる。しかし、高齢者の大腿骨頸部（だいたいこつけいぶ）（太ももの付け根）の骨折率は北欧諸国の方が日本より高い。このため「牛乳は防止策にならない」との指摘がある。

毎日新聞・夕刊2006年8月18日

年齢調整済み
大腿骨頸部骨折率(万人)

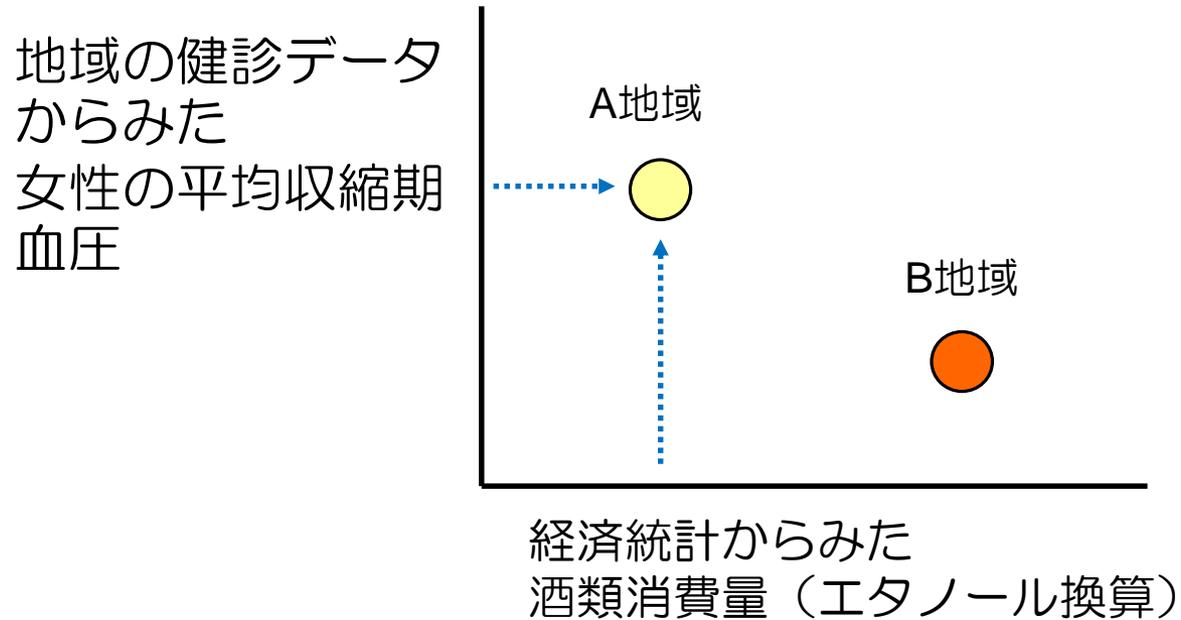


カルシウム消費量(mg/日)

#2585. Hegsted DM. J Nutr 1986; 116: 2316-9.

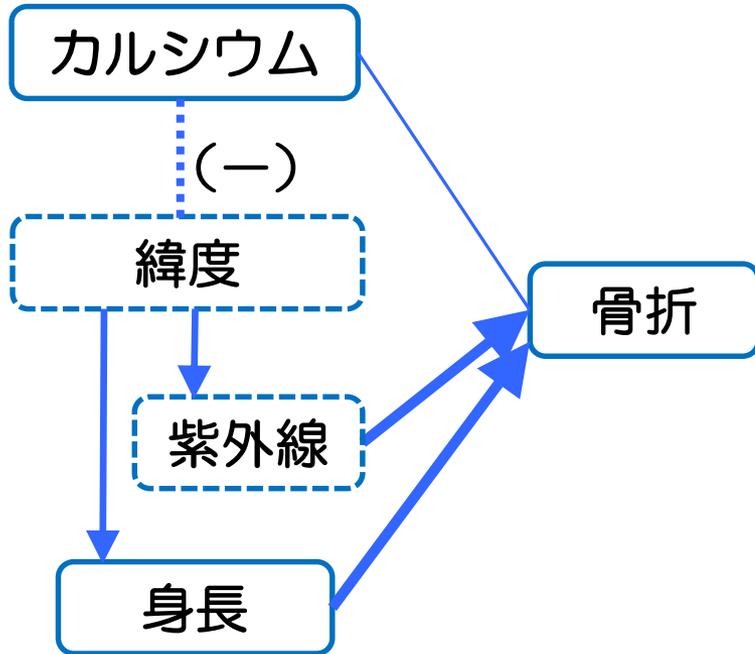
Ecological fallacy

「データの元となった集団がその集団全体を代表していない」場合

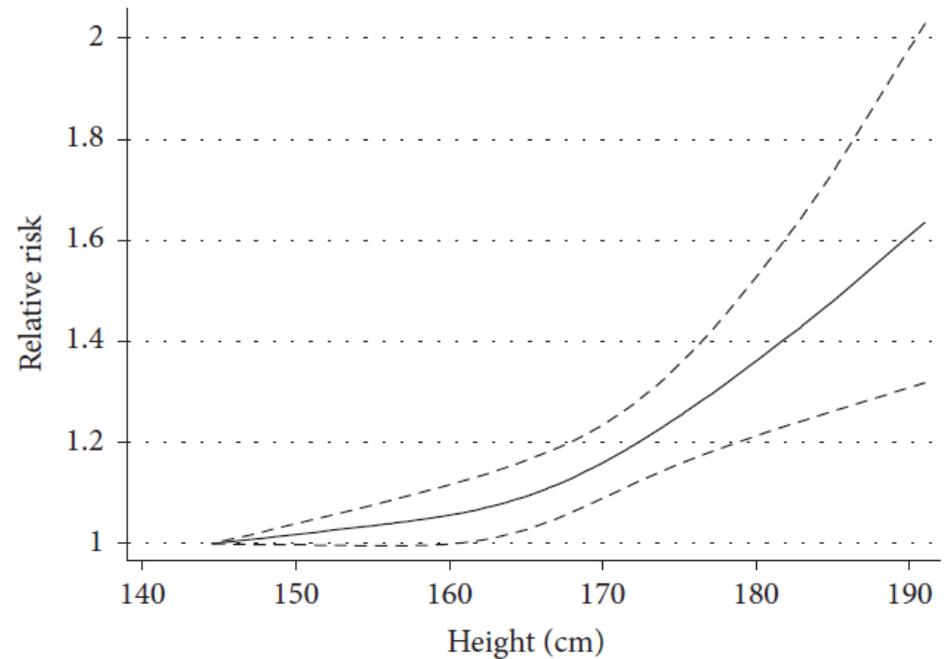


酒のほとんどが男性によって消費されている場合、
○は横軸と縦軸で異なる集団を代表していることになりうる。

他にもっと強い関連を示す因子がある場合



コホート研究のメタ・アナリシス

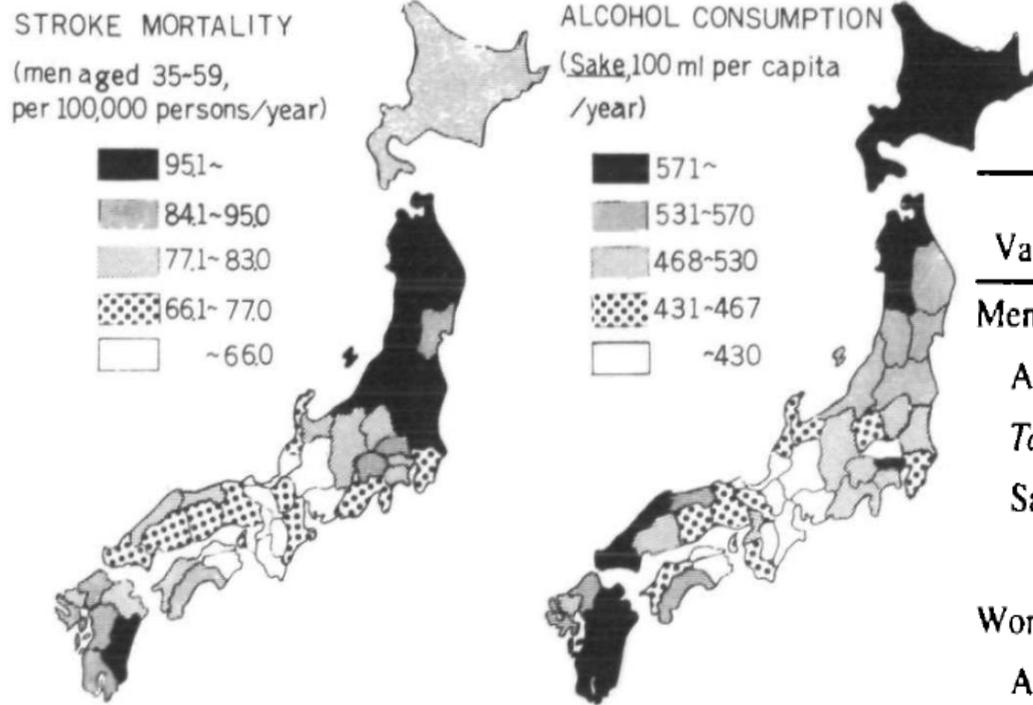


#19989. Xiao Z, et al. Biomed Res Int 2016; 2016: 2480693.

ベルクマン (Bergmann) の法則？

原因が複数ある場合は、その相対的な影響力を考えなくてはならない。
しかし、これはむずかしい場合が多い。

脳卒中の死亡率（年齢調整済み死亡比）の地理的分布：日本、1975年
 原因と結果の性差（性比）をうまく利用した例



年齢調整済み脳卒中死亡率（35～59歳）に関連する要因（46都道府県）

Variable	Standardized coefficient	F value	Significance
Men			
Alcohol	0.672	38 495	$p < 0.001$
Tatamis	0.290	6.474	$p < 0.05$
Salt	0.178	2 511	NS
Multiple R = 0.726			
Women			
Alcohol	0.320	5.419	$p < 0.05$
Salt	0.293	4.545	$p < 0.05$
Multiple R = 0.435			

アルコールの消費量は性も年齢も考慮されていない（できない）。
 しかし、男性による消費が多いという事実をうまく利用している。

#461. Ueshima H, et al. Stroke 1986; 17: 19-24.

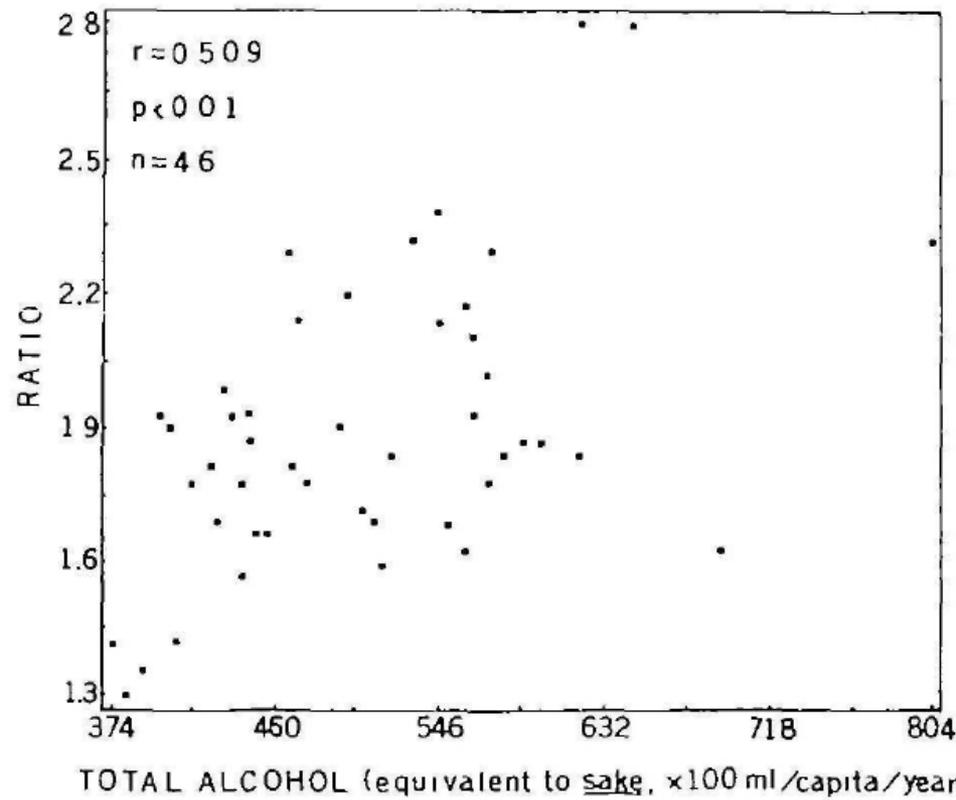
脳卒中の死亡率（年齢調整済み死亡比）の地理的分布：日本、1975年
 原因と結果の性差（性比）をうまく利用した例

アルコールの消費量の性比の地域差は大きい（だろう）。一方、食塩摂取量の性比の地域差は小さい（だろう）。

死亡率の性比との関連はアルコールの消費量だけでみられるはずである。

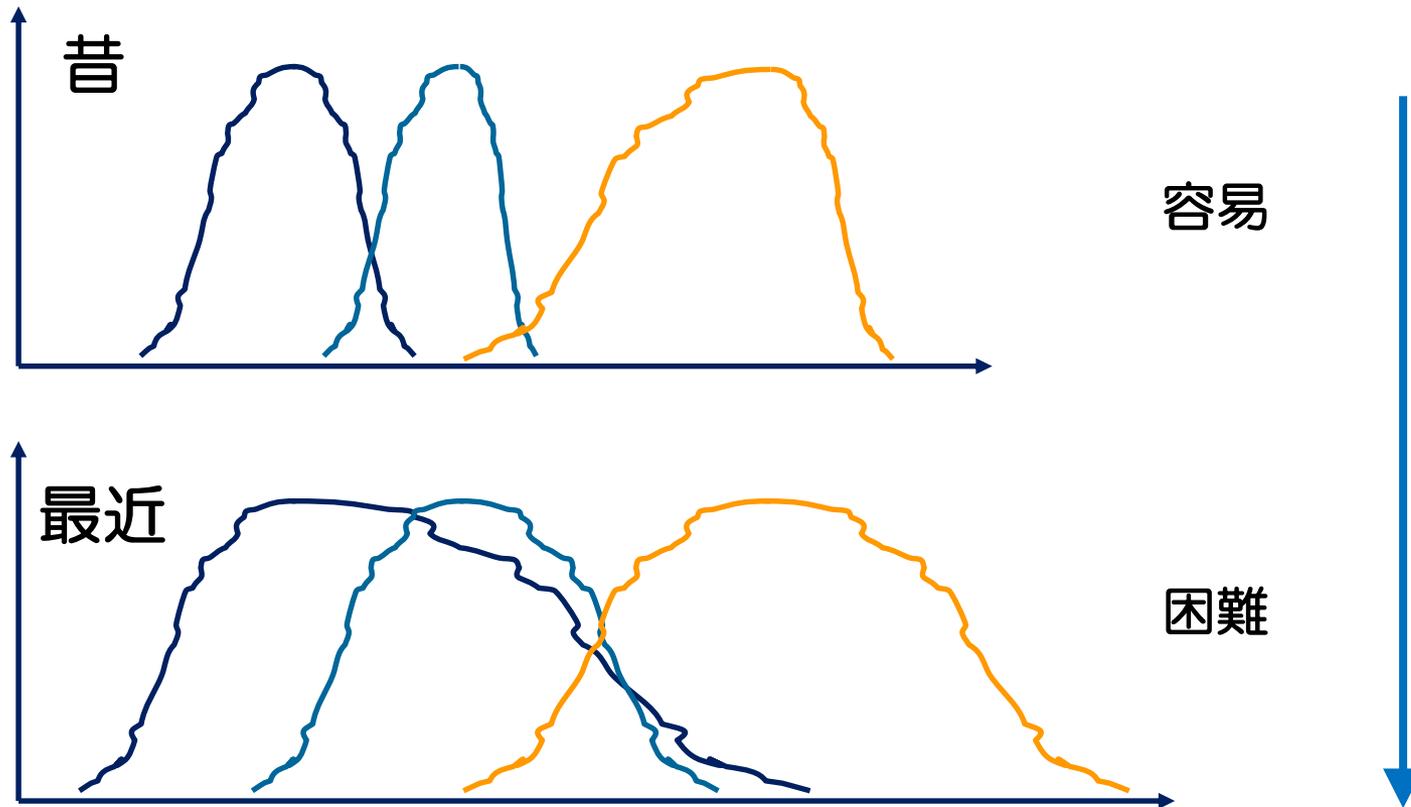
年齢調整済み脳卒中死亡率（35～59歳）の性比（男/女）に関連する要因（46都道府県）

Variable	Standardized coefficient	F value	Significance
The Middle-Aged			
Alcohol	0.525	18.343	$p < 0.001$
Tatamis	0.646	14.238	$p < 0.001$
Unmarried men	0.276	3.510	NS
Unemployment	0.240	2.741	NS
Multiple R = 0.674			



#461. Ueshima H, et al. Stroke 1986; 17: 19-24.

地域差から個人差へ：時代の変遷と生態学的研究の変遷



時代はこちらに動いている？
集団間差は小さく、
集団内個人差は大きくなっている

生態学的研究 (ecological study) の今後の流れ

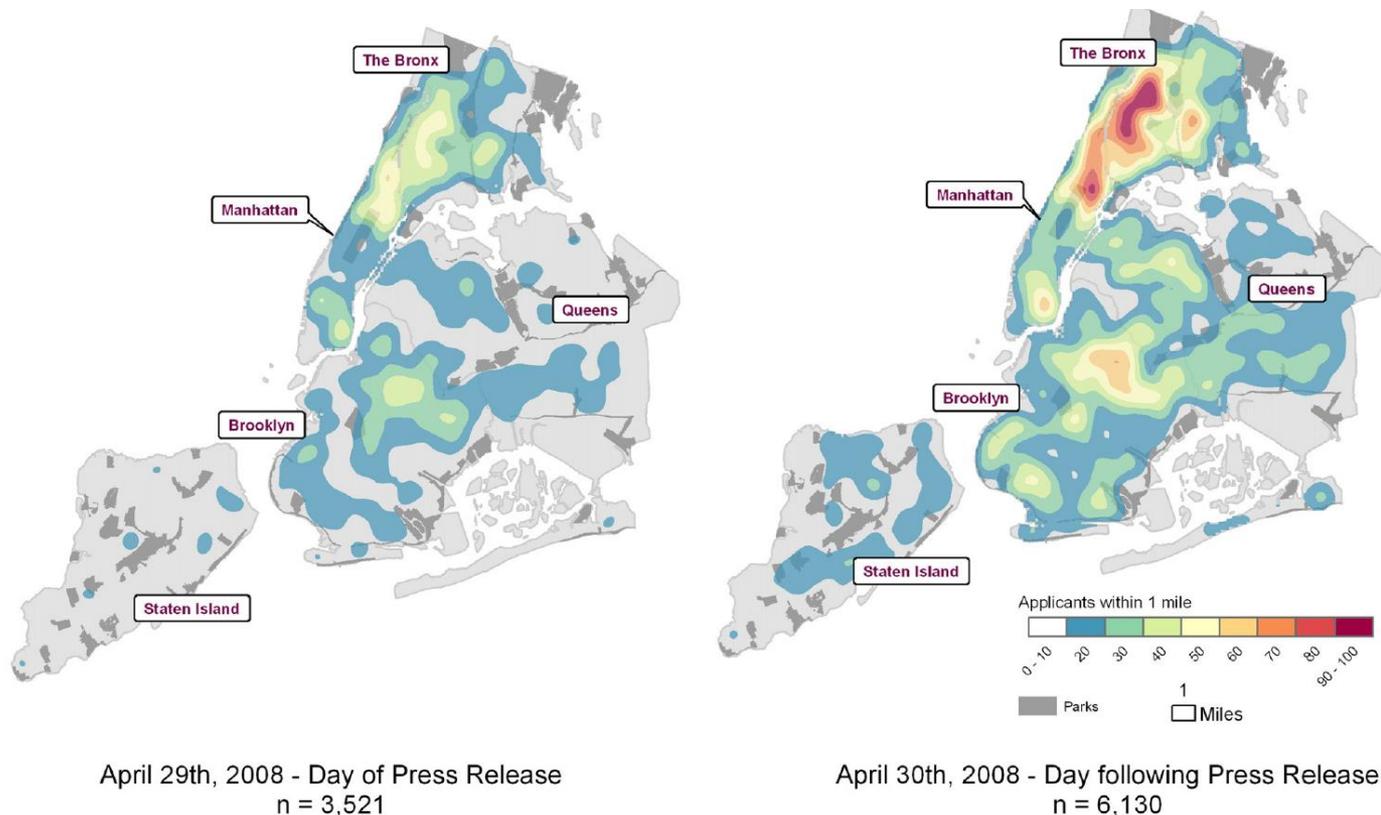
比較的発生率の小さい疾患の環境要因を推定するために汎用されてきた。しかし、大人数の個人データの収集と管理、解析が可能になるにつれて、その役割は小さくなった。

要する時間と経費を考えると、仮説の提案のためには今でも有効な方法である。

「社会実験」の効果検証のためにも有効な方法である。

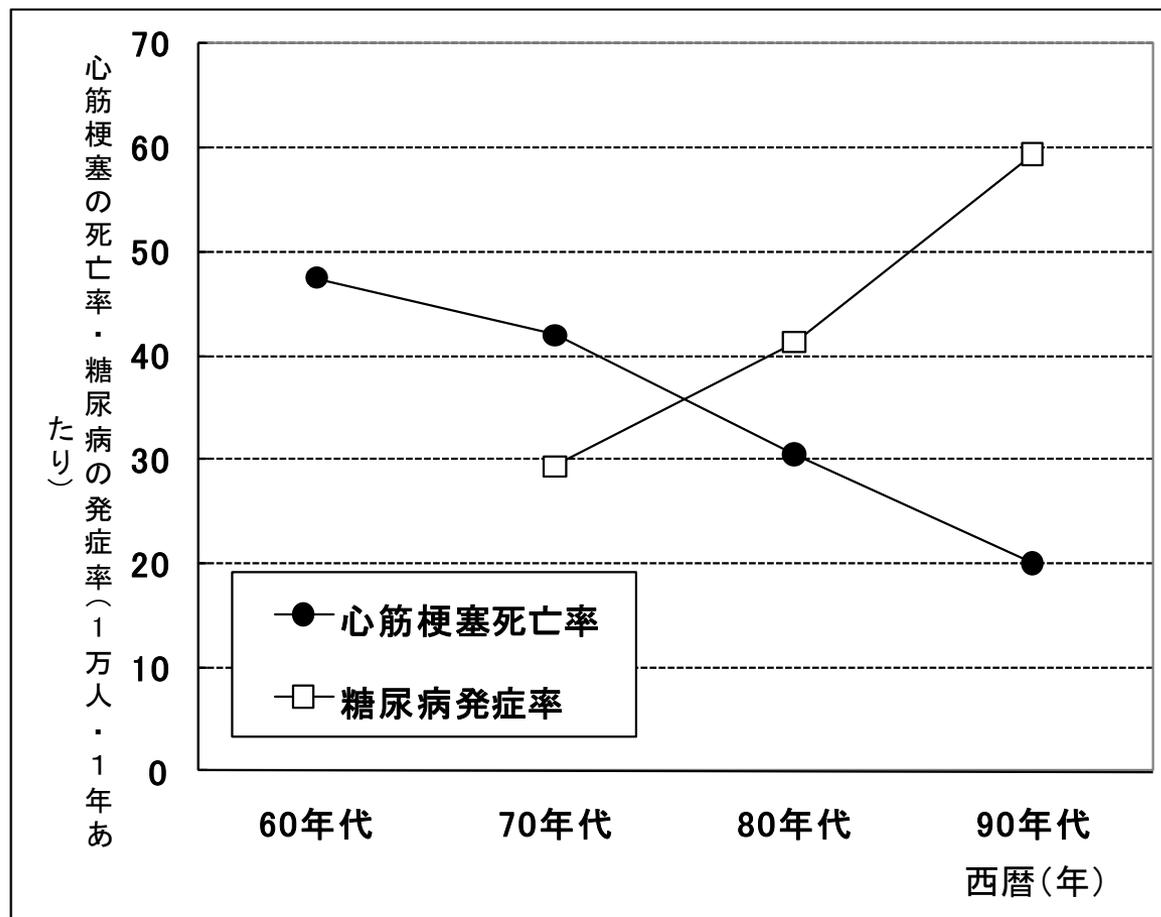
特に、近年、GIS (geographical information system) の利用が簡便になり、この領域は増えつつあるように思われる。

「ニコチンパッチ・ニコチンガムを配る」と報道



Framingham Heart Study (アメリカ北東部ボストン郊外)

心筋梗塞死亡率と糖尿病発症率の推移



この図から何を考えるか？

異なるリスク？

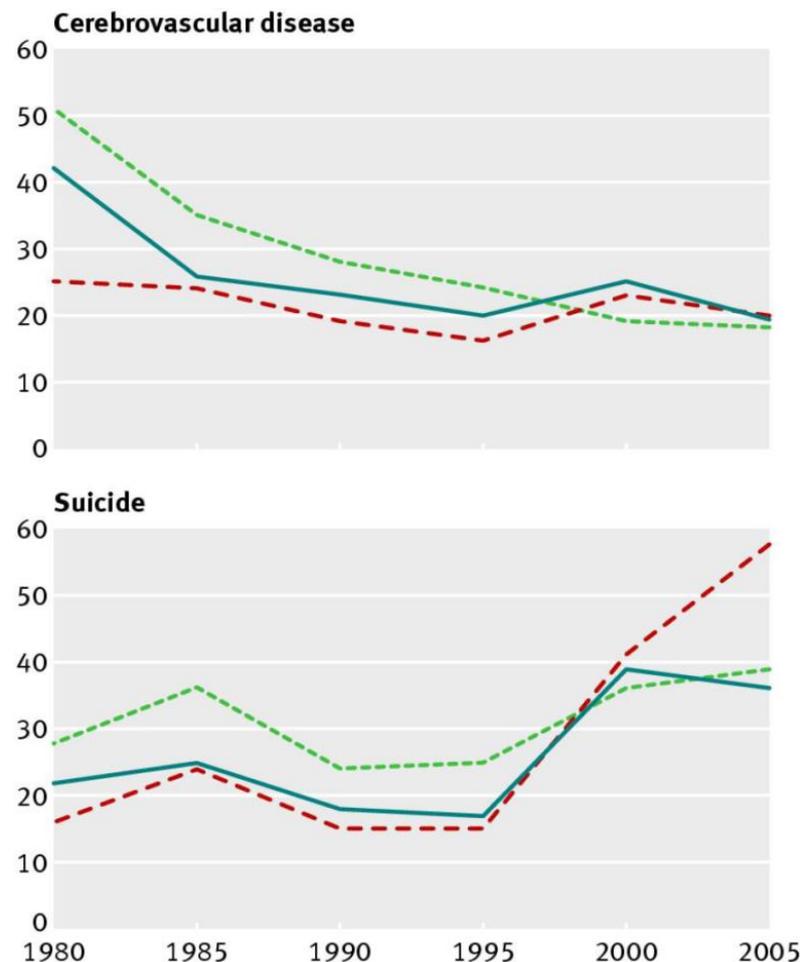
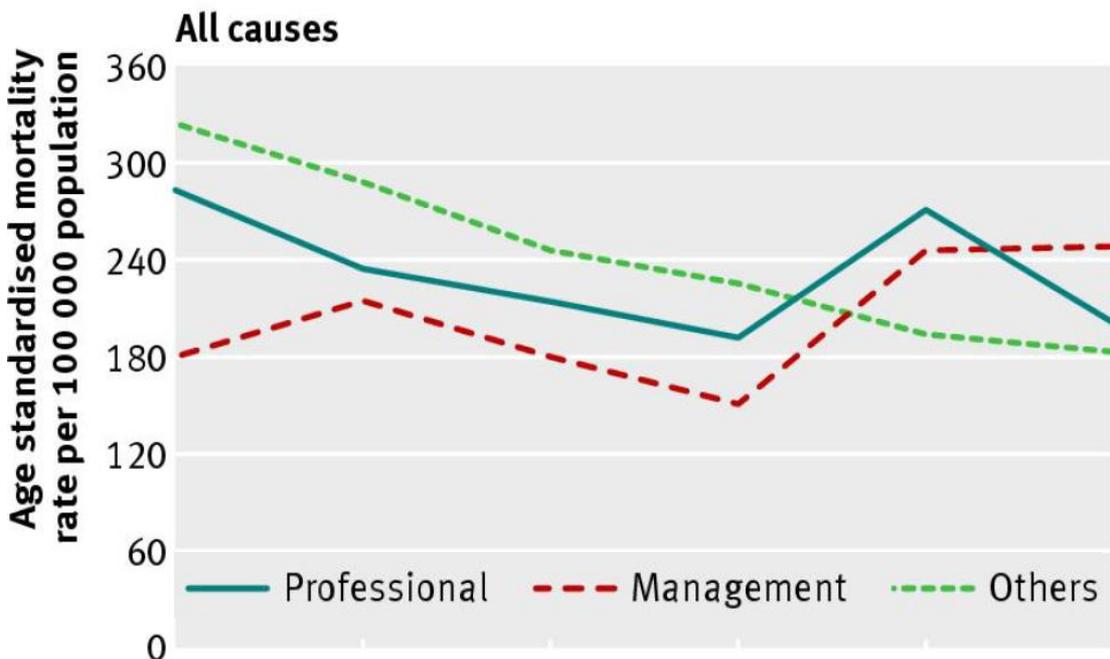
競合リスク (competing risk) ？

#10065. Fox CS, et al. Circulation 2004; 110: 522-7.

#10066. Fox CS, et al. Circulation 2006; 113: 2914-8.

時系列研究 (time series analysis)

職業別にみた死亡率の推移：
日本（1980～2005年）



Temporal trends and comparison of age standardized mortality rates (per 100 000) from all caused and five leading causes of death, 1980-2005, among men aged 30-59 in Japan

#14746. Wada K, et al. BMJ 2012; 344: e1191.

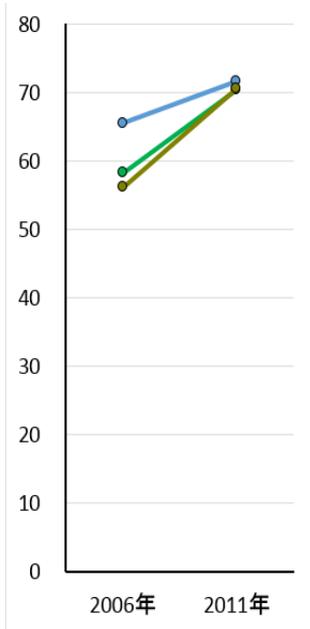
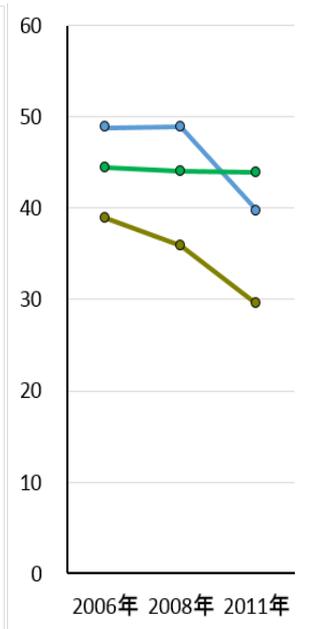
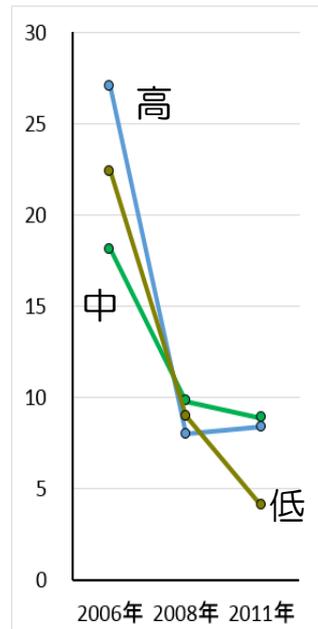
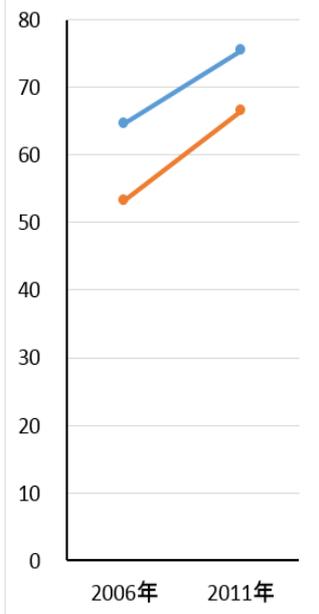
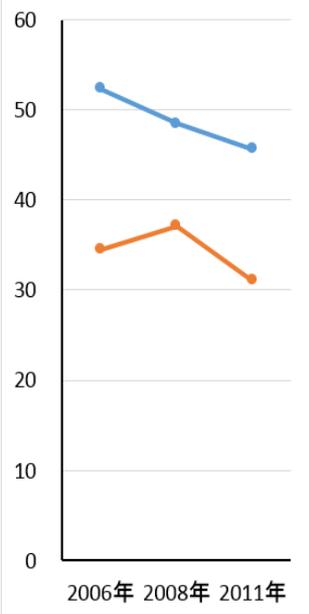
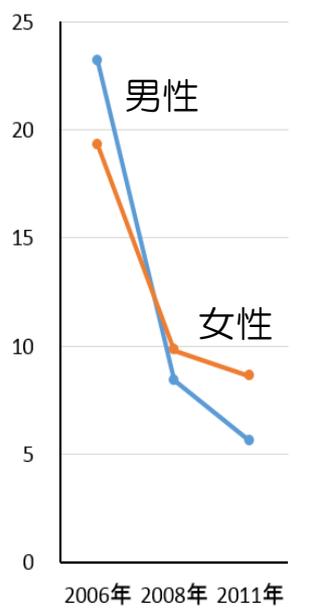
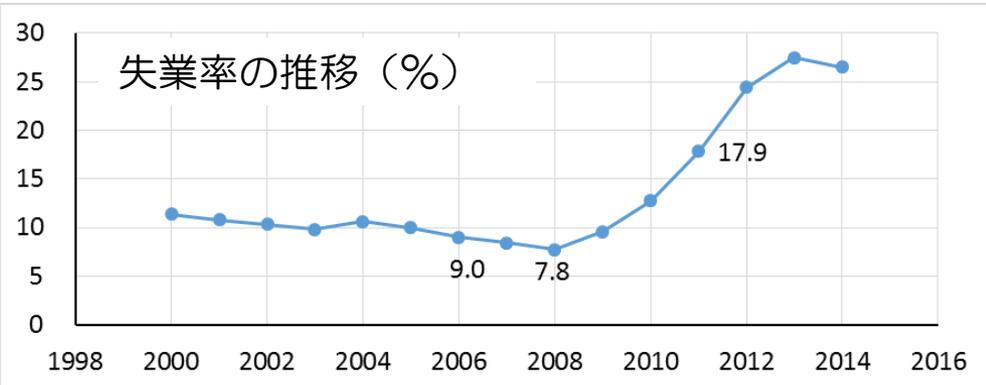
3種類の主な職業群で死亡率の推移を比較したところがすばらしい。管理職だけの結果を示しても意味は乏しい。

ギリシャの経済危機と生活習慣の推移

果物・野菜を
毎日5サービ
ング以上食べ
ているか？
(%)

毎日喫煙して
いるか？
(%)

活動強度は
中・高か？
(%)



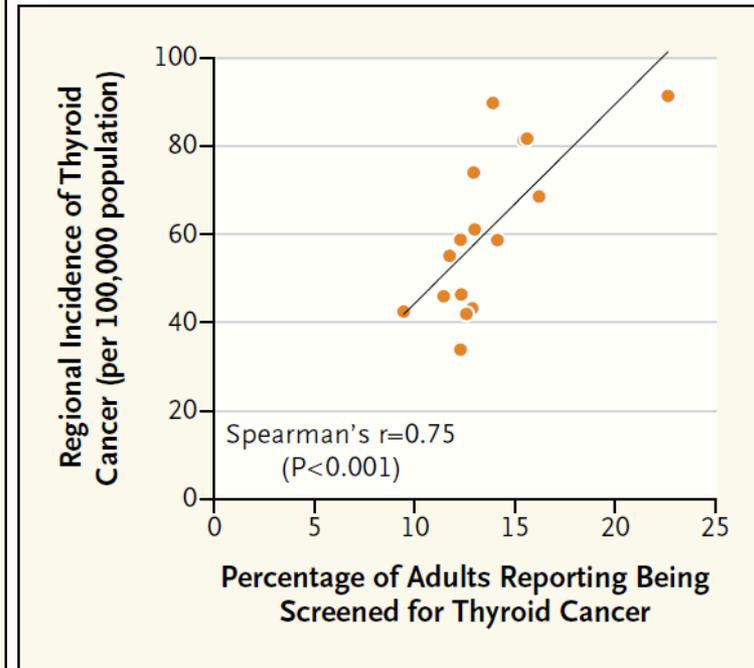
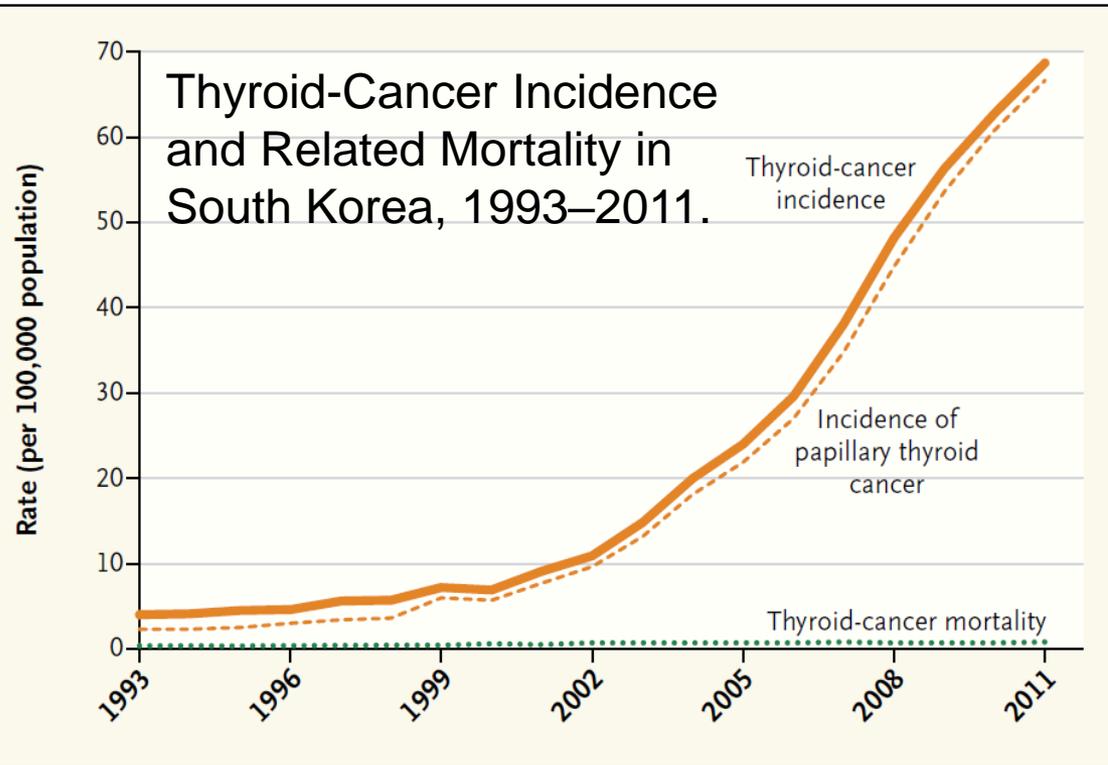
【性別】

【社会経済階級 (SES) 別】

#18893. Filippidis FT, et al. Eur J Public Health 2014; 24: 974-9.

経済が直接に疾病構造を動かしているわけではない。
生活行動など多要因を介している。そして、それは一様ではない。

「推移」は特に「結果」に飛びつきがち。落ち着いて「方法」を読もう。



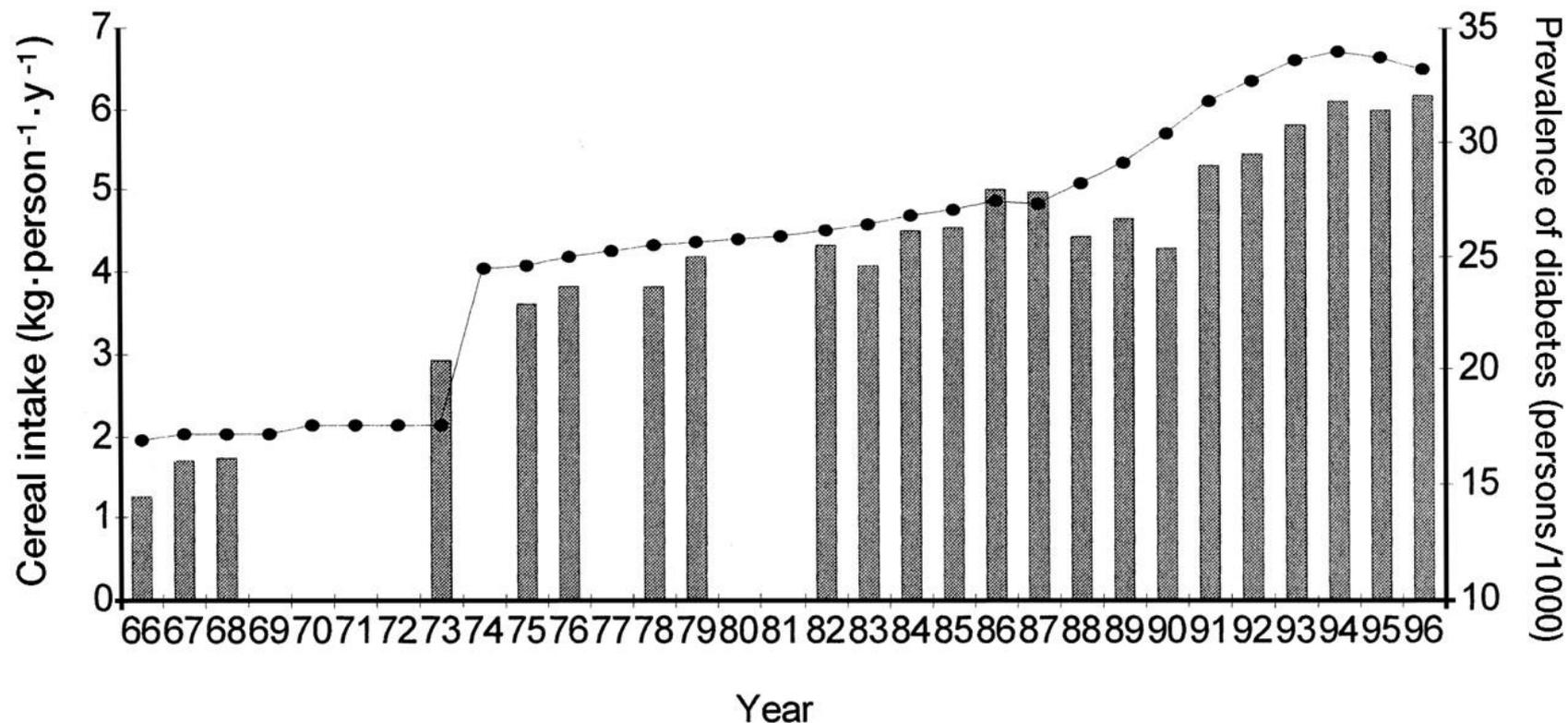
Data on incidence are from the Cancer Incidence Database, Korean Central Cancer Registry; data on mortality are from the Cause of Death Database, Statistics Korea. All data are age-adjusted to the South Korean standard population.

Penetration of Thyroid-Cancer Screening (2008–2009) and Incidence of Thyroid Cancer (2009) in the 16 Administrative Regions of South Korea.

#18719. Ahn HS, et al. Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. N Engl J Med 2014; 371: 1765-7.

時系列研究 (time series analysis)

糖尿病有病率の推移と精製穀類消費量の推移の関連：アメリカ合衆国



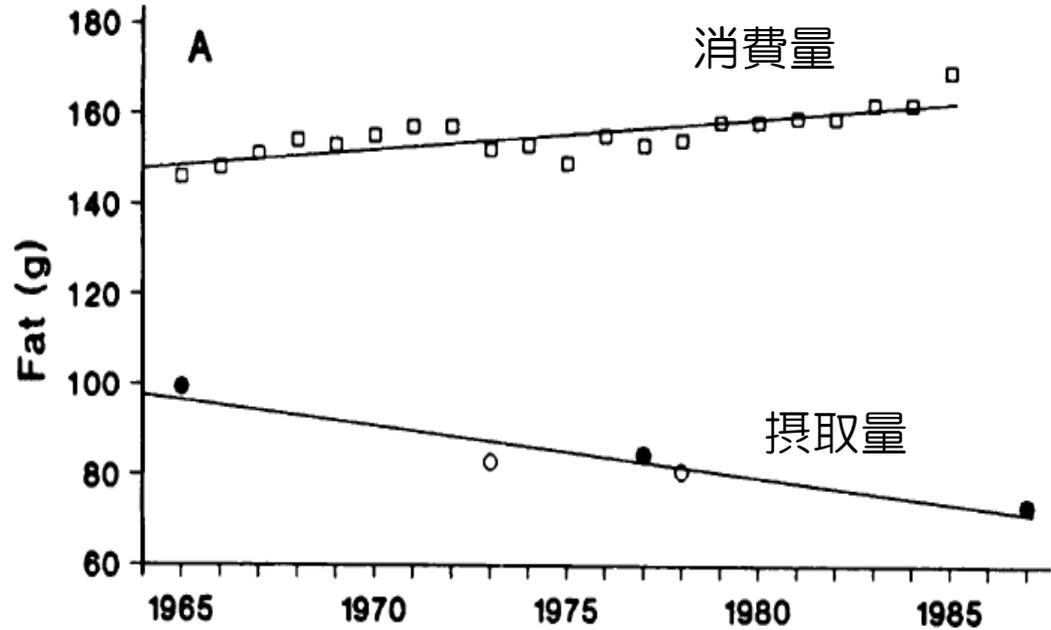
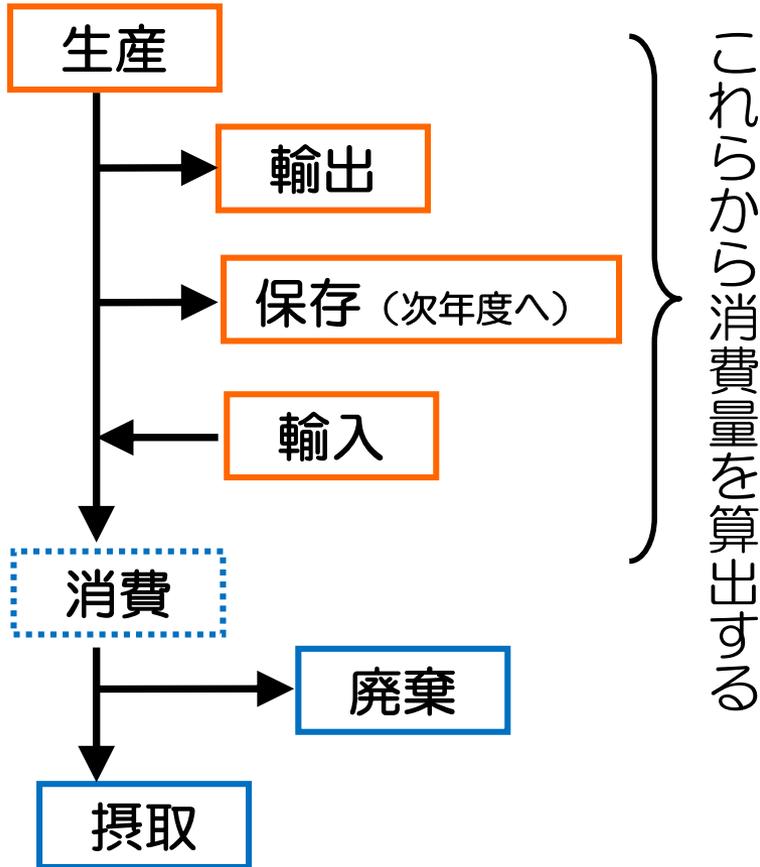
1966-1997年のアメリカ合衆国における2型糖尿病罹患率の増加（棒グラフ）とシリアル類中の精製済み穀類消費量の増加（●の折れ線）

#7893. Gross LS, et al. Am J Clin Nutr 2004; 79: 774-9.

この時期、脂質摂取量は減少している。糖尿病と脂質・炭水化物・食物繊維摂取量のあいだに因果関係はあるのか？

(データの信頼性・利用時の注意点)

生態学的研究で用いるデータは、自分が収集したものではなく、既存データであることが多い(公的に収集されたデータが多い)。それだけに、データの信頼度には厳しい目を向けるべきである。ただし、できない注文をつけてはいけない。



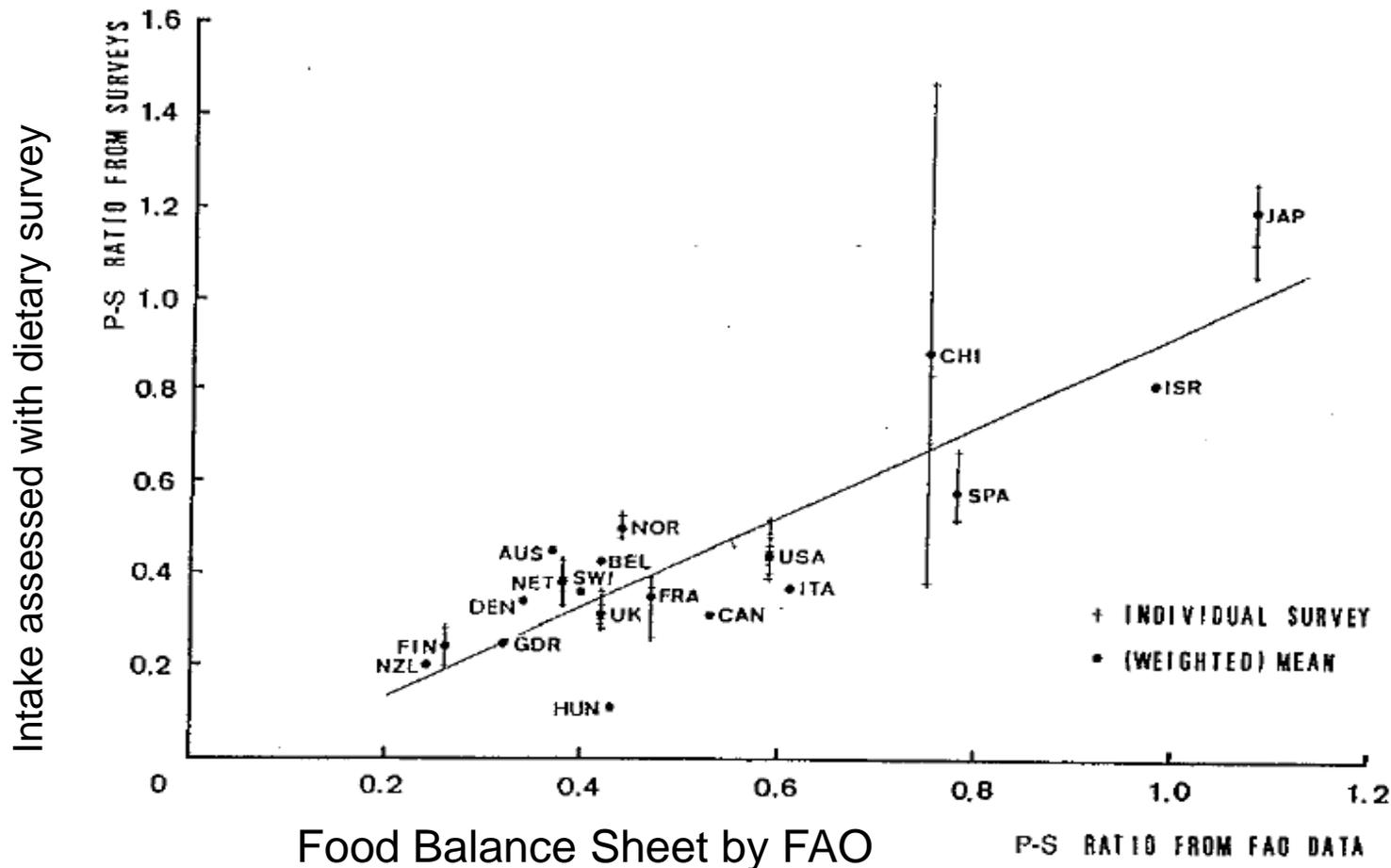
アメリカ農務省発表の消費量と栄養調査による摂取量の年次推移が逆方向を示した例。

#695. Crane T, et al. Am J Public Health 1992; 82: 862-66.

「そこに数字があるから使う」ではなく、数字の作られ方、長所・短所を熟知しよう

生態学的研究で用いるデータも信頼度のチェックが必要

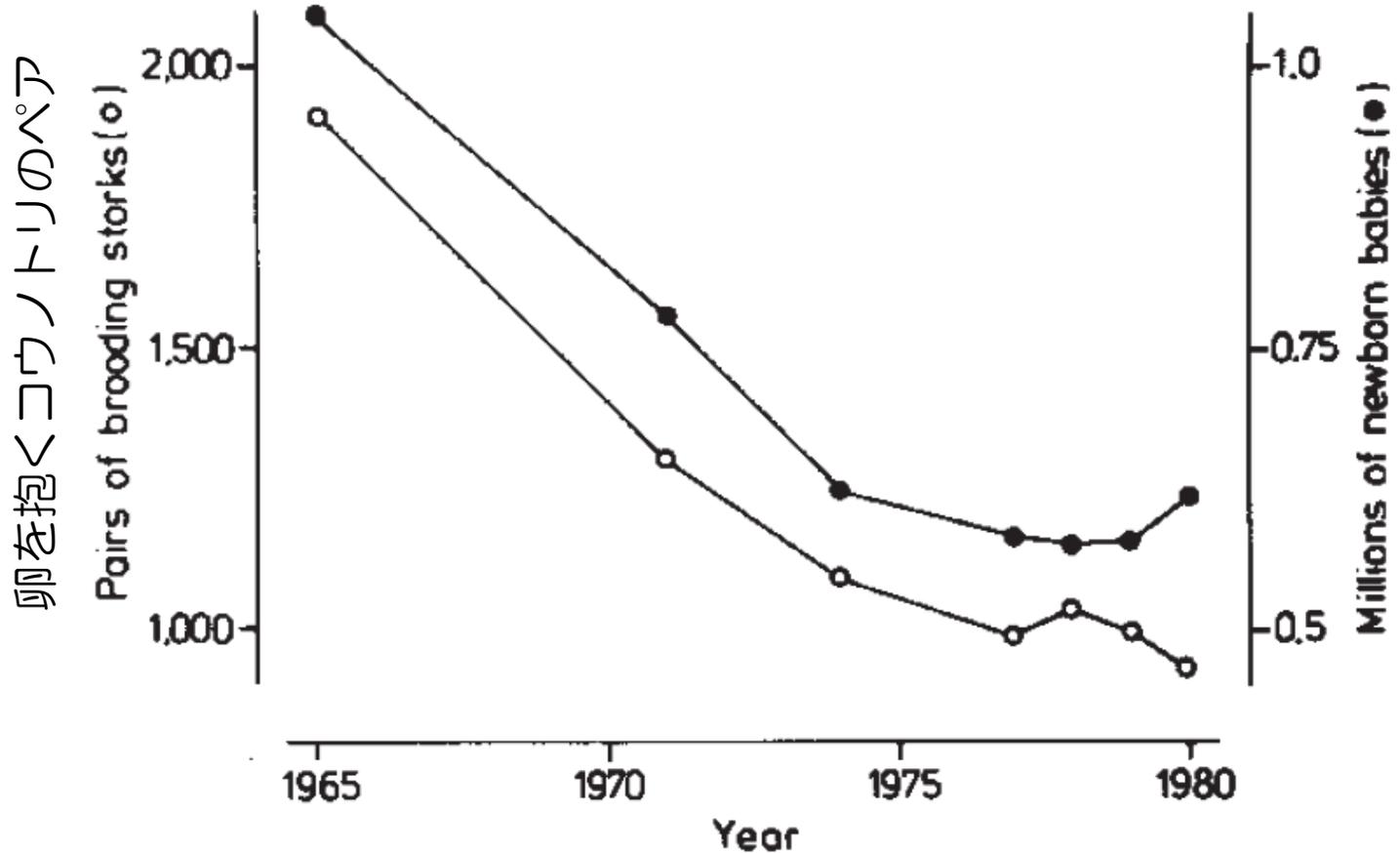
世界農業機構（Food and Agriculture Organization : FAO）の食糧需給表（food balance sheet）から食品成分表を利用して計算した飽和脂肪酸（S）と多価不飽和脂肪酸（P）の消費量の比（P/S比）の信頼度を検討した例（19か国）



記念すべき最初の論文です。

#953. Sasaki S, et al. Am J Clin Nutr 1992; 56: 716-23.

コウノトリは赤ちゃんを運んでくるか？



#19975. Sies H. A new parameters for sex education. Nature 1988; 332: 495.

New evidence for the Theory of the Stork

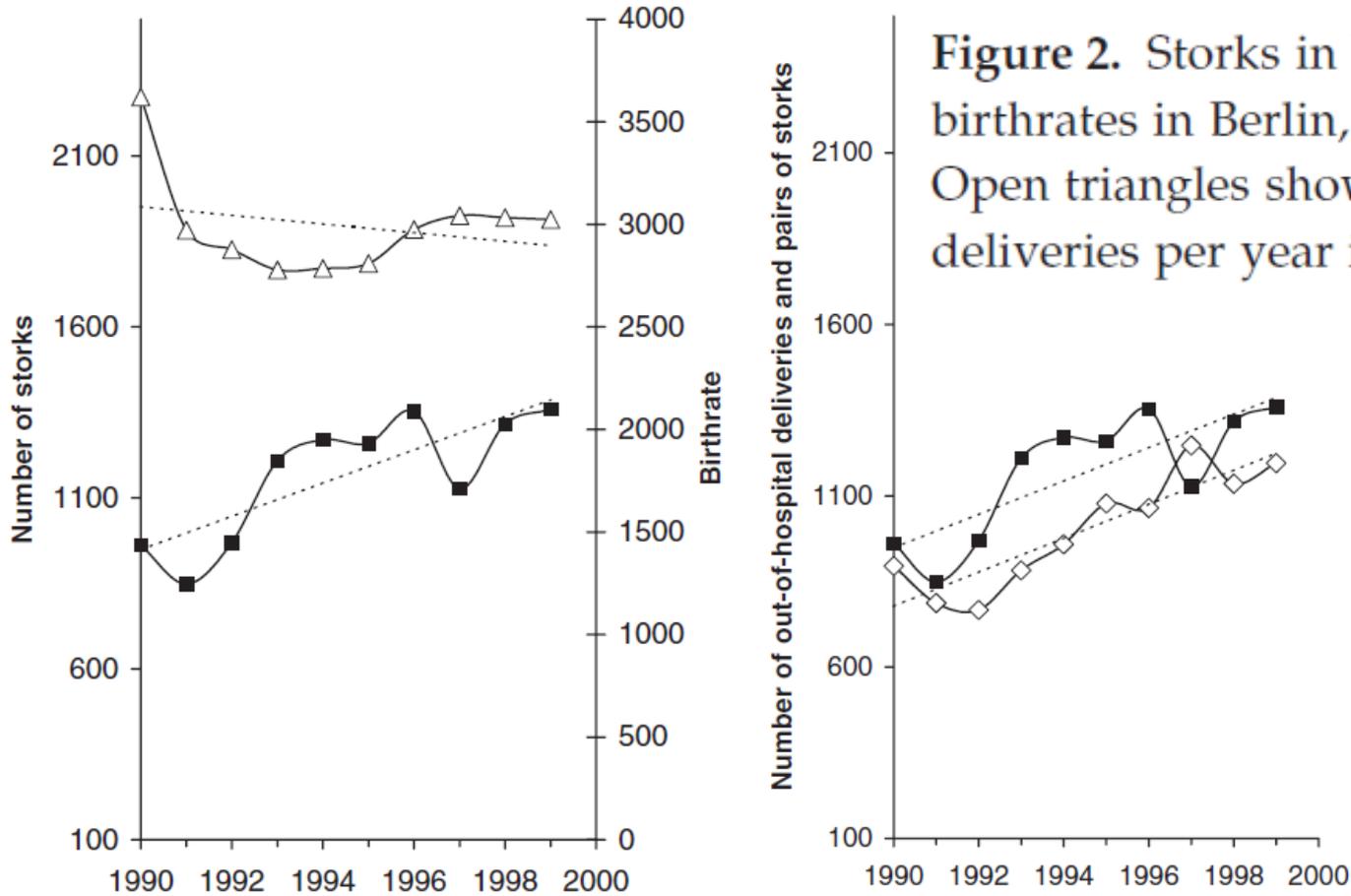
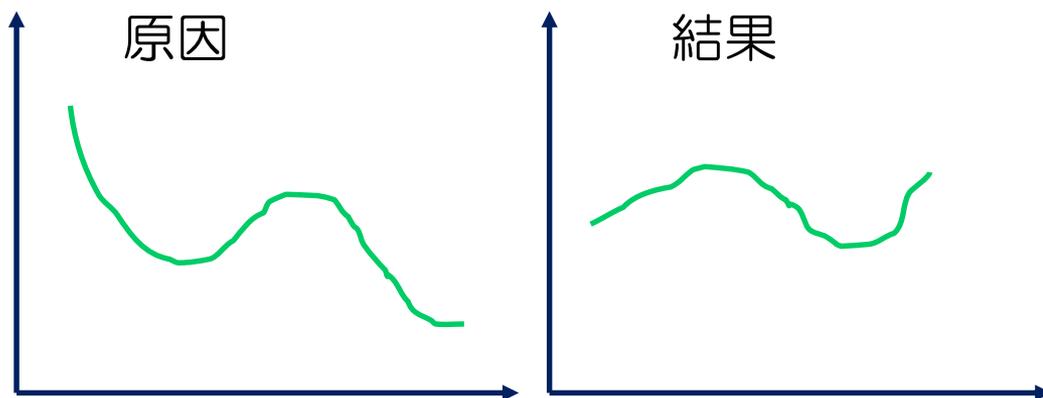
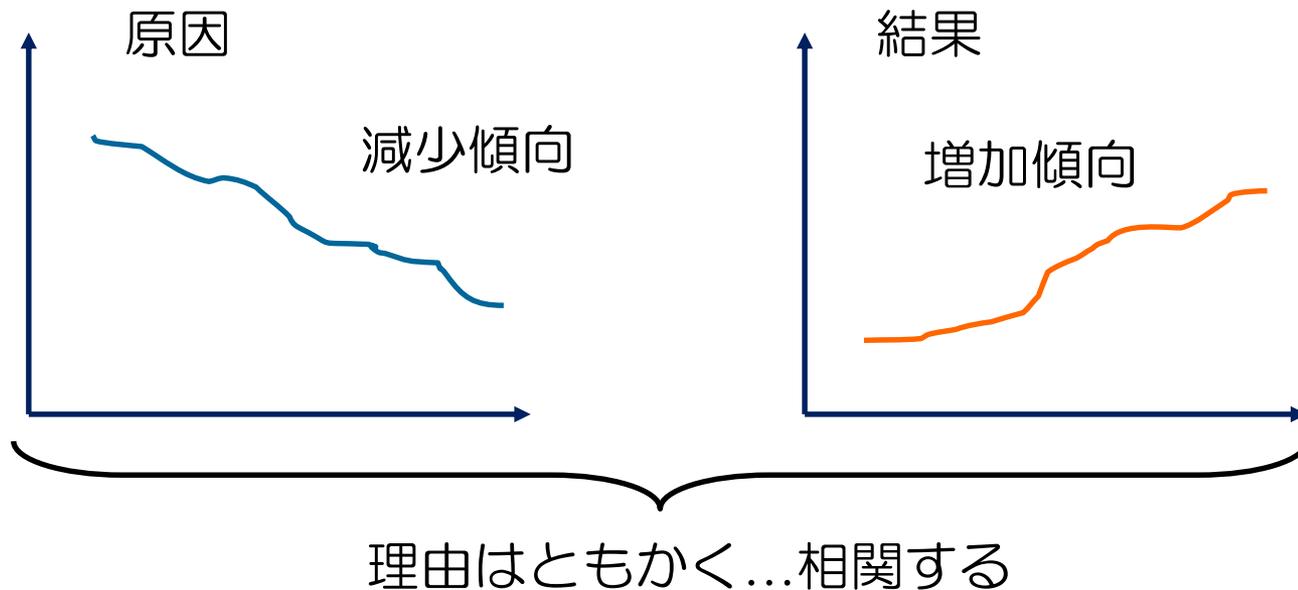


Figure 2. Storks in Brandenburg and the birthrates in Berlin, Germany (1990–99). Open triangles show number of clinical deliveries per year in Berlin.

#19974. Hofer T, et al. New evidence for the theory of the stork. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2004; 18: 88-92.

時系列研究の弱点

原因の推移と結果の推移が偶然に同じ方向をもつことがある

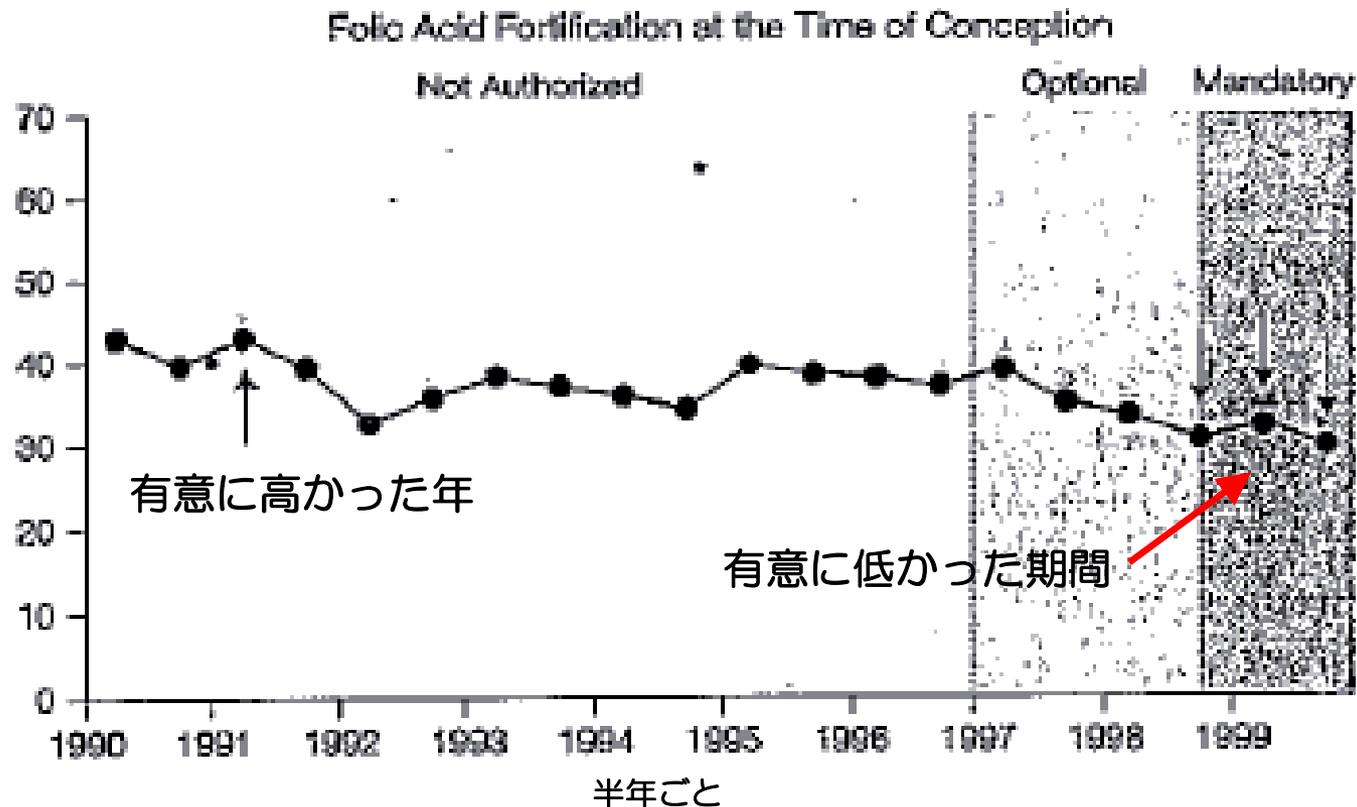


こういうことが観察されれば、
関連が真実である可能性は高いが、
こういう推移は実際には起こりにくい。

曝露と結果の時間のずれにも
注意。

仮説を作るだけでなく...、
大規模な社会への介入や社会の変化が起こったとき、それが目的とする健康問題にどのくらい影響を及ぼしたかを検証するためにも用いられる

穀類への葉酸添加によって、
アメリカにおける神経管欠損症児の出生率は低下したか（1990～99年）？



#4746. Honein MA, et al. JAMA 2001; 285: 2981-6.

これだけで結論を下してはならないが...、重要な傍証となりうる。
（注意）効果を検証するために計画された介入試験だけでは...、結論は下せない。

生態学的研究 (ecological study)

本日の結論

既存のデータを用いて、壮大な地球規模の研究や、時代を超えた研究が、比較的・短期間・安価にできる点が魅力的かつ有用。

行政が公開しているデータの多くがあまり活用されていないのは残念。粗データ（生データ）は公開されにくいですが、公開されている集計済みデータは生態学的研究に利用できるものが多い。もっと活用したいところ。

行政で調査を行っている部署に生態学的研究に詳しい人が少ないという実態もある、かもしれない。そのため、生態学的研究に（すら）使えないデータの場合もある。

（重要！） 仮説の検証のためではなく、仮説の提案のために有用
For hypothesis-generating, not for hypothesis-testing

使うときの注意：

他のタイプの疫学研究の結果や基礎研究の結果に反しないものであること。 そうでない場合は、あくまでも仮説であることを強調すること。一般の人にも理解しやすい図を描きやすいため、利用したいが、使い方はかなり難しい。

本日の宿題：生態学的研究 (ecological study または trends)