

がん予防に関する一考察

がん予防の必要性が語られるようになってかなりたちますが、現状これはという方法があるわけではなく、早期発見のみが高らかに語られ、それが唯一の方法であるかがごとく言われています。そして、早期発見を目的とした検診の必要性がやけに強調されています。しかし、様々な検診も大規模コホート研究が始めると必ずしも、死亡率を下げるわけではないことが分かり始め、その有効性に疑問がもたれるようになってきています。

一方、割合は低いですが末期がんの患者が画期的に回復する例があることも事実であります。それを考えるとやはり西洋医学では計り知れない部分に何らかの予防のヒントが隠されているのかもしれない。そこで、西洋医学、東洋医学その他どのようなことでも境目なく、がんの予防に限って検討を加えてみると意外な事実、方向性が見えてくるかもしれません。対応を考えるにはまずがんをよく理解することが必要です。現在でもその発がん機構には様々な要因が提案され、検証されようとしています。いまだに明確なものが理解されたわけではありません。そこで、まず、がんの特徴の整理から始めたいと思います。

ご質問、ご不明な点はなんなりとお問い合わせ下さい。

お問い合わせ komejun@enjoy.zaq.jp

がんの特徴

がん予防を考える上でがんの特徴をまとめてみます。

がんの特徴は”がんの分子生物学 第2版 L. Pecorino” 1) によると、次の8項目となっています。

増殖シグナルの自立性

増殖抑制シグナルの回避

無制限増殖能

血管新生

細胞死の回避

免疫系による破壊からの回避

エネルギー代謝の再構成

腫瘍促進性の炎症

ゲノム不安定性の変異

良性腫瘍と悪性腫瘍の分類と特徴

かなり難しい特徴が並んでいますが、このような特徴を持ち合わせる腫瘍、つまり悪性腫瘍を特にがんと言っています。腫瘍には、良性と悪性がありその特徴は次のようにまとめられています。

良性 Benign

周りの組織を侵さない、転移しない腫瘍

悪性 Malignant

周りの組織に浸潤し、離れた部位に転移する腫瘍 = がん

腫瘍のもう少し細かな分類は下のようになっています。

腫瘍

良性腫瘍

悪性腫瘍＝がん＝悪性新生物

癌(上皮性) carcinoma

腺がん adenocarcinoma

肉腫(非上皮性) sarcoma

良性腫瘍の分類と特徴

まずは、良性腫瘍からまとめてみます。良性腫瘍の特徴は次の様にまとめることができます。

良性腫瘍：benign tumor

全身（生命）への影響の少ない、発育が膨張性であって、浸潤性でなく、その速度がゆるいか、停止する傾向をもち、転移や再発を起すことのまれな腫瘍をいう。悪性腫瘍の対語。腫瘍実質が上皮性の乳頭腫、腺腫、嚢腫などと、非上皮性の線維腫、筋腫、血管腫、脂肪腫などの2群に分ける。（ブリタニカ国際大百科事典）

良性腫瘍の種類

良性腫瘍には種類があり一般的に次の様に分けられます。

上皮性良性腫瘍・・・扁平上皮乳頭腫、腺腫など。扁平上皮乳頭腫は口腔内などに発生し、腺腫は胃や大腸に発生します。

非上皮性良性腫瘍・・・線維腫、軟骨腫、脂肪腫、血管腫、平滑筋腫など。全身の軟部組織のいずれにも発生します。平滑筋腫は子宮に見られるものが有名です。

良性腫瘍の中には悪性腫瘍に変化していくものもあることがことを複雑にしていますが、悪性腫瘍は、端的にまとめると次の様になります。

悪性腫瘍の特徴

悪性腫瘍は次の様にまとめることができます。

悪性腫瘍：malignant tumor

一般に発育が速く、周囲の組織を破壊し、血液やリンパによって他の場所に転移しやすい腫瘍をいう。上

皮系の皮膚，粘膜，腺などから発生するものが癌腫，非上皮系の結合組織，骨，軟骨，リンパ節などに発生するのが肉腫で，両者を合せて一般的に癌と称し，人口動態統計では悪性新生物ともいう。(ブリタニカ国際大百科事典)

特徴を二つ挙げるとしたら、浸潤と転移です。悪性腫瘍は、浸潤性に発育するため、腫瘍を切除する場合は大きく切除しなくてはなりません。また、切除した場合も、体内に取り残すことがあり、取り残した腫瘍が再発をきたします。離れた場所への転移をきたすため、腫瘍発生部位のみを取り除いたとしても、転移部位で増殖し、最終的には全身へ転移し、生命を死にいたらしめることがあります。

ここで、浸潤性増殖とは次の様な特徴を言います。

腫瘍細胞が周囲の組織に少しずつ染み込むように増殖する。広い範囲に一樣に広がり、周囲組織を壊しながら進行する。周囲に血管やリンパ管があれば、腫瘍細胞はそれらをも破壊し、管の中へ入り込む。そして、転移とは次の様な特徴を言います。

何らかの方法で腫瘍が原発部位(最初に発生した部位)を離れ、他の部位(臓器)に到達して、そこで新たに増殖を行うことを転移といいます。血行性転移(血流に運ばれて転移/肺と肝臓におこりやすい)とリンパ行性転移(リンパ管の流れにのって各リンパ節に転移)、播種(体腔において、漿膜の表面に達した腫瘍細胞が内臓の動きに伴い少しずつばらまかれ、広がる)があります。

悪性腫瘍の種類

悪性腫瘍にも様々な種類があり、一般的に次の様に分類されます。

上皮性悪性腫瘍・・・扁平上皮癌，腺癌，移行上皮癌などがあり、扁平上皮癌は食道，肺，子宮頸部などに，腺癌は胃，大腸などに，移行上皮癌は膀胱などに発生します。

非上皮性悪性腫瘍・・・線維肉腫，骨肉腫，脂肪肉腫，血管肉腫，横紋筋肉腫などがあり、全身の軟部組織のいずれにも発生します。

造血組織性腫瘍・・・リンパ腫，白血病などがあり、リンパ腫は全身のリンパ装置，リンパ節に発生します。白血病は血液の中に発生します。

胎児性腫瘍・・・奇形腫，腎芽細胞腫，肝芽細胞腫などがあり、奇形種は卵巣に発生するものがあります。腎芽細胞腫，肝芽細胞腫は小児期に発生する腫瘍です。

腫瘍の特徴の指標

悪性腫瘍は進行が増殖、転移によって進行するためその進行度を計る指標があります。

異型度・分化度・悪性度

異型度・・・異型度とは腫瘍細胞および腫瘍細胞の構成する組織構造の、正常からの隔たりの程度のこと。

分化度・・・腫瘍細胞が発生した母細胞のもつ特徴をもつ程度のこと。

悪性度・・・腫瘍の増殖速度が早い，転移しやすい，再発しやすい，死亡率が高いなどという生命予後に対する影響の程度のこと。

転移の種類と特徴

更に転移にもその特徴によって種類があります。

リンパ行性転移・・・腫瘍細胞がリンパ管へ浸潤し，リンパ流れにのって転移すること。頭頸部癌の頸部リンパ節転移，乳癌の腋窩リンパ節転移などがあります。

血行性転移・・・腫瘍細胞が血管へ浸潤し，血流にのって転移すること。様々な臓器から肝，肺へ血行性転移します。多発することも特徴の一つです。

播種性転移・・・腫瘍細胞が体腔内に遊離して，ばらまかれ，体腔壁及び多臓器に転移すること。がん性胸膜炎，がん性腹膜炎は播種性転移により生じます。

がんの特徴のまとめはこの程度にして、次にがんがどの程度の死亡原因となっているかを少し調べてみます。

死亡原因

死亡原因のがんはどの程度の割合でしょうか。平成 23 年（2011）人口動態統計 2）によると年代別死亡原因は、次の表のごとくなっています。この値は 10 万人あたりの死亡率(つまり 10 万人当たり何人がその原因でなくなるかということ。実際の数ではなく 10 万人当たりの割合である為死亡率と呼ばれます)の数字となっております。

年 齢	第 1 位		第 2 位		第 3 位		第 4 位		第 5 位	
	死 因	死亡率	死 因	死亡率	死 因	死亡率	死 因	死亡率	死 因	死亡率
0 歳 ²⁾	先天奇形等	81.9	呼吸障害等	30.5	不慮の事故	18.7	乳幼児突然死候群	12.3	出血性障害等	8.1
1～4	不慮の事故	9.1	先天奇形等	3.9	悪性新生物	1.9	肺炎	1.8	心疾患	1.4
5～9	不慮の事故	6.5	悪性新生物	1.8	その他の新生物	0.7	先天奇形等	0.6	心疾患	0.5
10～14	不慮の事故	4.8	悪性新生物	1.9	自殺	1.3	心疾患	0.5	先天奇形等	0.4
15～19	不慮の事故	11.0	自殺	8.5	悪性新生物	2.6	心疾患	1.2	先天奇形等	0.5
20～24	自殺	22.9	不慮の事故	12.2	悪性新生物	3.6	心疾患	2.2	肺炎	0.5
25～29	自殺	24.1	不慮の事故	11.2	悪性新生物	4.6	心疾患	2.9	脳血管疾患	0.9
30～34	自殺	23.2	不慮の事故	11.2	悪性新生物	9.3	心疾患	4.7	脳血管疾患	1.9
35～39	自殺	24.8	悪性新生物	17.2	不慮の事故	12.1	心疾患	7.2	脳血管疾患	5.0
40～44	悪性新生物	31.0	自殺	26.3	不慮の事故	15.5	心疾患	13.7	脳血管疾患	9.5
45～49	悪性新生物	59.0	自殺	30.0	心疾患	22.3	不慮の事故	19.3	脳血管疾患	16.2
50～54	悪性新生物	110.6	心疾患	36.2	自殺	32.4	不慮の事故	26.7	脳血管疾患	24.6
55～59	悪性新生物	199.1	心疾患	51.9	脳血管疾患	33.8	不慮の事故	33.2	自殺	31.8
60～64	悪性新生物	323.0	心疾患	81.2	脳血管疾患	50.3	不慮の事故	39.9	自殺	28.5
65～69	悪性新生物	490.7	心疾患	127.2	脳血管疾患	79.8	不慮の事故	56.1	肺炎	43.3
70～74	悪性新生物	672.1	心疾患	199.7	脳血管疾患	135.0	肺炎	93.5	不慮の事故	84.0
75～79	悪性新生物	997.2	心疾患	380.0	脳血管疾患	261.2	肺炎	228.4	不慮の事故	128.9
80～84	悪性新生物	1 401.7	心疾患	776.5	肺炎	555.4	脳血管疾患	529.5	不慮の事故	204.4
85～89	悪性新生物	1 772.3	心疾患	1 532.8	肺炎	1 176.1	脳血管疾患	978.3	老衰	402.0
90～94	心疾患	2 976.0	肺炎	2 324.5	悪性新生物	2 090.2	脳血管疾患	1 772.5	老衰	1 492.1
95～99	心疾患	5 150.6	肺炎	4 346.5	肺炎	3 975.6	脳血管疾患	2 791.5	悪性新生物	2 286.4
100歳以上	老衰	12 108.5	心疾患	7 840.4	肺炎	6 291.5	脳血管疾患	3 710.6	悪性新生物	2 027.7

この中でがんのみを抜き出しますと次のようになります。括弧の中の数字はその年代の死亡原因の中の順位となります。

	死亡原因(順位)	全死亡の中の割合 10 万人当たり	人口: 千人
総 数	悪性新生物(1)	28.498%	283.1/100000
0 歳	悪性新生物(5 以下)	0?	??
1～4	悪性新生物(3)	2.754%	1.9/100000
5～9	悪性新生物(2)	13.043%	1.8/100000
10～14	悪性新生物(2)	15.323%	1.9/100000
15～19	悪性新生物(3)	8.997%	2.6/100000
20～24	悪性新生物(3)	7.484%	3.6/100000
25～29	悪性新生物(3)	8.745%	4.6/100000
30～34	悪性新生物(3)	14.928%	9.3/100000
35～39	悪性新生物(2)	20.624%	17.2/100000
40～44	悪性新生物(1)	25.368%	31.0/100000
45～49	悪性新生物(1)	30.858%	59.0/100000
50～54	悪性新生物(1)	37.189%	110.6/100000
55～59	悪性新生物(1)	43.835%	199.1/100000
60～64	悪性新生物(1)	47.368%	323.0/100000
65～69	悪性新生物(1)	46.773%	490.7/100000
70～74	悪性新生物(1)	42.490%	672.1/100000
75～79	悪性新生物(1)	36.406%	997.2/100000
80～84	悪性新生物(1)	28.537%	1401.7/100000

85～89 悪性新生物(1)	20.819%	1772.3/100000	2,625
90～94 悪性新生物(3)	13.919%	2090.2/100000	1,082
95～99 悪性新生物(5)	9.058%	2286.4/100000	317
"100 歳 以上" 悪性新生物(5)	4.869%	2027.7/100000	47

このように、がんは死亡の大きな割合を占めており、特に 40 代からの働き盛りに第一位の原因となっており、しかもその予後(何らかの医学的処置をした後のこと)を悪くする割合が高いためにぜひともその死亡率を減らしたい要因です。

そして、がんの罹患率は次の様になっています。75 歳を過ぎると一段とその危険性が増えてきます。

部位	罹患率(%)		
	75 歳まで	生涯：平均寿命	平均
全体	26.564%	40.440%(84 歳)	0.6663%/年
男性全部位	31.436%	44.292%(80.21 歳)	0.7981%/年
女性全部位	22.070%	35.078%(86.61 歳)	0.5414%/年

次のがんの予防の考察に移りますが、がんは出来る場所によりかなりその特徴が違いますので、がんの予防を考える上でがんの出来る場所により分類してその特徴より予防法を考えてみます。

胃がん

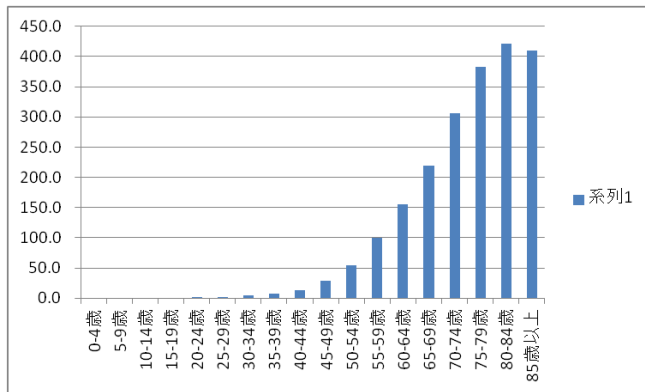
まず、日本人に特に男性に多い、胃がんから考えてみます。

日本消化器学病会 2012 によりますと、

部位	罹患率(%)		死亡率(%)	
	75 歳まで	生涯	75 歳まで	生涯
男性胃がん	6.0	10.9	1.8	4.1
女性胃がん	2.3	5.5	0.7	2.0

そして明確な危険因子として、ピロリ菌感染、塩分過剰摂取(6g/日より多い)、能動喫煙、野菜不足、果物不足をあげています。

一方、国立がん研究センターがん情報サービスの人口動態統計 2) によるがん死亡データ(1958 年～2013 年)を基に加工しますと、



2011 の 10 万人あたりの胃がん罹患率

部位	罹患率(%)		
	75 歳まで	生涯：平均寿命	平均
全体	4.357%	8.136%(84 歳)	0.103%/年
男性胃がん	6.534%	10.0201%(80.21 歳)	0.145%/年
女性胃がん	2.322%	5.000%(86.61 歳)	0.064%/年

前のデータとは少し違いますが、詳細がありますのでこちらを基準としたいと思います。男性の方が女性より 2 倍程度胃がんにはかかりやすいようです。そして 75 歳を過ぎるとその割合が上昇し、おおよそ 75 歳までに罹患する率と、それ以後に罹患する率がほぼ等しくなっています。生涯罹患率で行って男性で 10%程度、女性では 5%程度です。恐れるような数字ではないと思います。しかし、無視できる数字ではなく、予防ができるに越したことはありません。そこで、まずそれぞれの年代までの罹患率と累積罹患率の詳細をまとめると次のようになります。

年齢別胃がん罹患率 2011 10 万人あたりの年齢別胃がん累積罹患率 2)

年齢	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29
全体(10 万人あたりの累積罹患数)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	2.5
全体(累積罹患率%)	0%	0%	0%	0%	0.00%	0.00%
男性(10 万人あたりの累積罹患数)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	1.8
男性(累積罹患率%)	0%	0%	0%	0%	0.00%	0.00%
女性(10 万人あたりの累積罹患数)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	3.3
女性(累積罹患率%)	0%	0%	0%	0%	0.00%	0.00%
年齢	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59
全体(10 万人あたりの累積罹患数)	6.5	13.5	26.4	55.0	109.3	208.6
全体(累積罹患率%)	0.01%	0.01%	0.03%	0.06%	0.11%	0.21%
男性(10 万人あたりの累積罹患数)	4.9	10.4	24.9	57.9	132.5	278.5
男性(累積罹患率%)	0.00%	0.01%	0.02%	0.06%	0.13%	0.28%
女性(10 万人あたりの累積罹患数)	8.0	16.7	28.0	52.2	86.1	139.5

女性(累積罹患率%)	0.01%	0.02%	0.03%	0.05%	0.09%	0.14%
年齢	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85~
全体(10万人あたりの累積罹患数)	363.9	583.5	890.0	1273.3	1694.8	2104.6
全体(累積罹患率%)	0.36%	0.58%	0.89%	1.27%	1.70%	2.1%
男性(10万人あたりの累積罹患数)	514.5	856.8	1349.2	1965.1	2675.6	3383.8
男性(累積罹患率%)	0.51%	0.86%	1.35%	1.97%	2.68%	3.38%
女性(10万人あたりの累積罹患数)	216.9	324.1	469.7	673.0	907.9	1200.8
女性(累積罹患率%)	0.22%	0.32%	0.47%	0.67%	0.91%	1.20%

このデータを加工して、その年代以降に胃がんにかかるリスク、つまり例えば50～54の人がその後にかかるリスクを計算してみますと次のようになります。

年齢別の生涯胃がん罹患リスクを計算すると

年齢	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29
全体(10万人あたりのリスク罹患数)	2104.6	2104.6	2104.6	2104.6	2104.6	2104.1
全体(罹患率%)	2.10%	2.10%	2.10%	2.10%	2.10%	2.10%
男性(10万人あたりのリスク罹患数)	3383.8	3383.8	3383.8	3383.8	3383.8	3383.3
男性(罹患率%)	3.38%	3.38%	3.38%	3.38%	3.38%	3.38%
女性(10万人あたりのリスク罹患数)	1200.8	1200.8	1200.8	1200.8	1200.8	1200.3
女性(罹患率%)	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%	1.20%
年齢	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59
全体(10万人あたりのリスク罹患数)	2102.1	2098.1	2091.1	2078.2	2049.5	1995.3
全体(罹患率%)	2.10%	2.10%	2.09%	2.08%	2.05%	2.00%
男性(10万人あたりのリスク罹患数)	3382.0	3378.9	3373.5	3359.0	3325.9	3251.3
男性(罹患率%)	3.38%	3.38%	3.37%	3.36%	3.33%	3.25%
女性(10万人あたりのリスク罹患数)	1197.6	1192.8	1184.2	1172.8	1148.6	1114.7
女性(罹患率%)	1.20%	1.19%	1.18%	1.27%	1.15%	1.11%
年齢	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85~
全体(10万人あたりのリスク罹患数)	1896.0	1740.7	1521.1	1214.6	831.3	409.8
全体(罹患率%)	1.90%	1.74%	1.52%	1.21%	0.83%	0.41%
男性(10万人あたりのリスク罹患数)	3105.4	2869.3	2527.0	2034.6	1418.7	708.2
男性(罹患率%)	3.11%	2.87%	2.57%	2.03%	1.42%	0.71%
女性(10万人あたりのリスク罹患数)	1061.3	983.9	876.7	731.1	527.9	292.9
女性(罹患率%)	1.06%	0.94%	0.88%	0.73%	0.53%	0.29%

2011 年齢別 10万人あたりの胃がん生涯罹患リスク率 2)

これらの値は、あくまで結果です。その要因となるものがわからないと予防を考察することが出来ませ

ん。そこで、これを出発点として様々な考察、修正を加えていきたいと思います。

胃がん発症の要因

日本消化器病学会によりますと、胃がんの要因として指摘されているものは次の要因となります。そしてその中でピロリ菌の感染が最大の要因であるとしています。

胃がん発症の要因として指摘されているもの：日本消化器病学会

●ストレス

ストレスは血液の流れを悪くし、活性酸素を大量に発生させ、胃炎や胃潰瘍の原因となります。これらが繰り返されることで胃壁ががん化する危険性があります。

ストレスが多くいつもいらしている人は胃がんになる確率が2倍になるとの研究結果が癌学会で報告されています。

●食塩の過剰摂取

動物実験などから、胃の中で塩分濃度が高まると粘膜がダメージを受け、胃炎が発生し発がん物質の影響を受けやすくなることが示されています。

厚生労働省の研究では、約4万人の男女を食塩摂取量により、5つのグループにわけ10年間追跡調査し比較したところ、食塩摂取量の最も多いグループは少ないグループに比べ2倍の胃がん発症率を示し、特にたらこや塩辛など高濃度塩分のものを毎日食べる人は食べない人に比べ3倍の発症率を示しているということがわかりました。

●喫煙

タバコの煙にはニトロソアミンやジベンゾピレンなどの発がん物質が含まれ、これらが胃壁を刺激し、がんの発症を促すと考えられています。また喫煙は活性酸素も発生させます。喫煙者は非喫煙者と比較すると胃がんの発症率が1.5倍～2倍になります。

●大量のアルコール

アルコール自体には発がん性はありませんが、量が多いと胃の粘膜を傷めます。そこにタバコの中の発がん物質が作用すると相乗作用でよりがん化のリスクが高くなり、胃の入り口に近い部位のがんに限っては、喫煙者は3倍、さらにアルコールも飲む人は5倍も発症率が高くなります。

●食品添加物・焦げ

ハムやベーコンの製造に用いられる亜硝酸塩は発がん物質ニトロソアミンを生成させ、同様にニトロソアミンを含む肉や魚の焦げた部分も胃がんを引き起こす要因と考えられています。

●ピロリ菌

ピロリ菌は日本人では50歳以上の人の80%が感染していると言われています。ピロリ菌から分泌される毒素は胃粘膜のタンパクと結合し、粘膜細胞を剥離させます。そこに胃酸が作用し、潰瘍を発生させます。

この毒素にアルコールが加わると相乗効果で胃壁をがん化させる危険性がさらに高まります。ピロリ菌感染は血液検査でわかり抗生物質で殺せるので、早めに除去しておきましょう。

ただし、ピロリ菌除去は必ずしも万能ではなく、除菌の後に逆流性食道炎などが起こることもあり、医師とよく相談しましょう。

●遺伝子異常

胃がん患者の6割は細胞の増殖を抑えるブレーキ役の遺伝子に異常があることを、京都大学ウイルス研究所の伊藤嘉明前教授らが発見し報告しています。

胃がん患者計46人から採取した細胞を調べると患者の約60%で消化酵素の分泌を促す「RUNX3」と呼ぶ遺伝子の活動が停止していました。

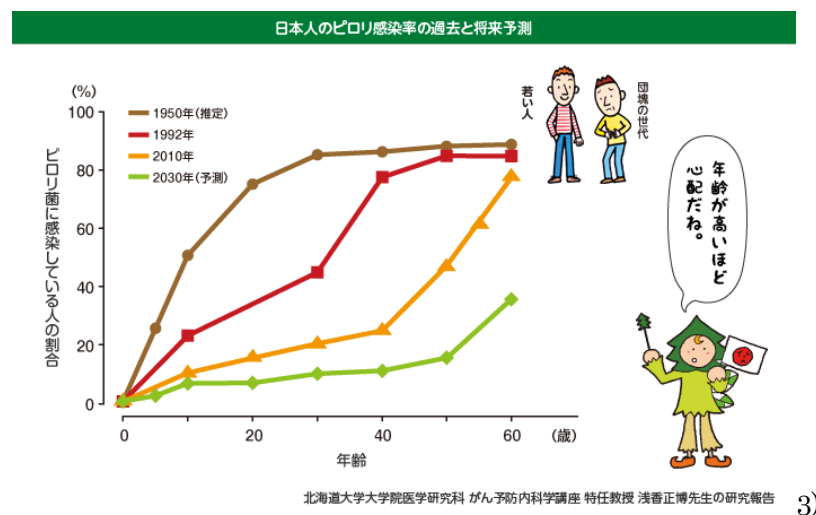
この遺伝子が働かなくなることにより、粘膜細胞が限りなく増殖してしまうことがわかっています。この遺伝子の活動停止をいかにすれば防ぐことができるかが今後の研究の課題です。

以上日本消化器病学会より、

ピロリ菌感染の胃がんへの影響度

まず、最大要因とされるピロリ菌感染の影響度を見積もってみたいと思います。

ピロリ菌の感染率のデータとして次の様なものがあります。年々、特に若い人の感染率が下がっていますが、決して無視できる値ではありません。



この1990年から1995年の上の赤い線に相当する時期に次の様なコホート研究がなされています。4) ピロリ菌感染の胃がんへの影響を調査したコホート研究として最大規模のものであり、この内容より影響度を推論してみます。

ピロリ菌感染の胃がんに及ぼす影響について

Sasazuki 等によると 4) 1990年と1993年に岩手県二戸、秋田県横手、茨城県水戸、新潟県長岡、長野県佐久、大阪府吹田、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県中部、沖縄県宮古においてサンプルを採集。合計男性61009名、女性62567名の計123576名のうち、男性47525名、女性52283名、計99808名から質問の返答を入手。そのうちすでにがんに罹患している、日本人でない、引越しているものを除い

た、男性 46803 名、女性 50841 名、計 97644 名を選択。2004 年 12 月 31 日まで追跡。その間に 12250 名追跡不可能となる。残った 85394 名の追跡で 1681 名ががんを罹患。そのうち 511 名のピロリ菌感染情報を入手(実はこのあたりが明確に書いてなくはっきりしないのですが、特に 12250 の追跡不明者にがんによる死亡が含まれるのかなど不明です。しかし、条件を固定しないと解析できないため、もっともらしい 1681 名が 85394 名の中から罹患したとして解析します)。その内 511(M:327, F:169, 40-49:77, 50-59: 235, 60-69:199)名のピロリ菌感染を調べたところ 478 名からピロリ菌感染を確認しました。(この感染率は上のグラフと年齢を対応させてみますと、理にかなった値だと思われます。)

そして、胃がんの罹患のない残りの人々より、出来る限り 511 名一人ひとりマッチング(個別マッチング法といわれます、後ほど説明する交絡を減らすために行われます)する 511 名を選び出しコントロールとして、ネスティド・ケース・コントロールスタディを実施し、ピロリ菌感染によるリスクの増減を解析しています。

まとめ：

サンプリング 1990 or 1993

男性 46803/女性 50841 合計 97644

12250 追跡不能 -> 85394 追跡

(追跡不能の男女比が不明)

男性 13467/女性 23278 合計 36745 血液入手

胃がん罹患 1681/85394 -> 1.9685223%

(罹患の男女比が不明)

0.1312348%/年 : 131.2348252 人/10 万人/年

1681 名から 511 を選択(開始時点でのピロリ菌感染情報の得られた人)選択 = 0.303985722

(511 名の抽出方法が不明、ピロリ菌感染情報が得られた人を選択したとすると選択バイアスの可能性大)

母集団 $85394 \times 511 / 1681 = 25958$ (切り捨て) : 以上よりこれを母集団と考えるのが適切。

ネスティドサンプル 511/511

年齢 57.4

男性 66.8%(511 中)

追跡期間 15 年 1990-2004

A:B:C:D = 20.800: 21.011: 54.307: 3.90246 : 後ほど説明します。

罹患率 $511 / 25958 = 1.968565\%$

胃がん罹患率(%/年) 0.1312%

胃がん罹患オッズ比

この研究は、胃がんの罹患あり、なしでサンプリングしていますので、その比率は母集団を反映していません。そこで、リスク比をそのまま求めることはできませんので、オッズ比を求めます。幸いにも胃がんの罹患率が低い(1681/85394)ので、オッズ比はリスク比と近い値となります。その結果は次の様になります。

分割表オッズ比

分割表を作成すると下のようになります。

	ピロリ菌感染	ピロリ菌非感染	小計
胃がん罹患	478: a	33: b	511: m1
胃がん非罹患	383: c	128: d	511: m0
小計	861: n1	161: n0	1022: T

分割表のそれぞれの値を表のように名前(a,b 等)を付けておきます。

ここで興味があるのは、相対危険度 (relative risk) です。相対危険度は、暴露群(ピロリ菌感染)の非暴露群(ピロリ菌非感染)における疾病の頻度に対する比(発症リスクといわれます)のことです。コホート研究では相対リスクまたはリスク差が一般的に用いられます。一方、症例対照研究では相対リスク: リスク比 (risk ratio) が計算できません。これは、リスク比の計算で必要となる、上表で $a/n1$ の比と $b/n0$ の比が、発症あり、なしで別々にサンプリングされそのサンプルサイズの比(上の例ではがん罹患 511 とがん非罹患 511 が母集団、一般的には日本人全体、の割合と違うため、その比を取ることに意味がないからです。つまり、 $478/861$ が日本人全体の比と違うということです。

そこで一般的には、症例対照研究では症例オッズ比 (odds ratio) 代用されます。本来は、症例オッズ比(上の例では a/c と b/d の比)も、同じ理由で求めることはできません。しかし、オッズ比には対称性があり、症例オッズ比($a/c:b/d$)と暴露オッズ比($a/b:c/d$)が結局同じ式(ad/bc)となるため、暴露オッズ比を求め、それを症例オッズ比として使用します。そして、頻度が稀な疾病の場合リスク比はオッズ比で近似できます。そこで、暴露オッズ比を症例オッズ比とし、症例リスク比である相対危険度として、暴露群の非暴露群に対する発症リスクの比として利用されます。このあたりの有効性も含め検討をして、予防に有効な情報を引き出してみましよう。なお、上の例でも、暴露リスク比つまり、 $a/m1$ と $c/m0$ の比は母集団の比を表しているため求めることが出来ます。

この分割表から暴露(ピロリ菌感染)リスク比(RRD とします)と求めると、

$$RRD = (a/m1)/(c/m0) = (478/511)/(383/511) = 1.248$$

$$\begin{aligned} \text{信頼区間 CI} &= RRD \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(c/an_1 + d/bn_0)}) \\ &= 1.248 \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(383/478 \times 511 + 128/33 \times 511)}) \\ &= 1.181/1.319 \end{aligned}$$

$\exp$ は、指数の別記です。つまり、 $\exp(x) = e^x$ のことです。この説明では、 $\exp()$ の表記を使います。これは、罹患率、比罹患率のピロリ菌感染割合の比のことです。これは値としては正しいのですが、この研究の意図と一致しません。

次に、分割表から暴露(ピロリ菌感染)オッズ比を求めると

$$OR = (a/b)/(c/d) = (ad)/(bc) = (478 \times 128)/(383 \times 33) = 4.841$$

信頼区間(CI)

$$\exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)})$$

$$\begin{aligned}
&= \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/478 + 1/383 + 1/33 + 1/128)}) \\
&= \exp(\pm 0.4056) \\
&= 1.5/0.6667
\end{aligned}$$

区間推定 $OR \times 0.667 = 3.227 < OR = 4.841 < OR \times 1.5 = 7.262$

繰り返しになりますが、この分割表から求めているのは本来この値だけです。これは、暴露オッズ比となります。つまり、疾患のあるグループ内の暴露の割合と疾患のないグループ内の暴露の割合の比、これを暴露オッズ比です。しかし本来知りたいのは発症リスクです。つまり、暴露のある(ピロリ菌に感染している)グループ内での発症(がん罹患)の割合と暴露のない(ピロリ菌に感染していない)グループ内での発症(がん罹患)の割合の比、つまり発症オッズ比のはずです。しかし、先ほど示したように、発症オッズ比と暴露オッズ比は同じ式となりますので、結果が同じなので暴露オッズ比を発症オッズ比と読み替えて使用します。

また、分割表の情報量は次の様になります。この情報量の意味するところは、後ほど説明します。

総情報エントロピー: 1.579 (Max. 2)

相互情報エントロピー: 0.0497

疾患情報エントロピー: 0.6284

相互／総エントロピー(%): 3.146

条件情報エントロピー(疾患：胃がん罹患→ 暴露：ピロリ菌感染): 0.5788

相互／暴露情報エントロピー(%): 7.905% 92.095

分割表リスク比

リスク比は、胃がん罹患対胃がん非罹患の比率が母集団を反映していないため、リスク比計算に必要な例えば 478/861 の様な計算に意味がありません。しかし、計算をすることは出来ますので、後に他の方法と比べるために数値を求めておきます。その場合は上記分割表の行と列を入れ替えるのが普通ですので入れ替え再度分割表を作成すると

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	478: a	383: c	861: n1
ピロリ菌非感染	33: b	128: d	161: n0
小計	511: m1	511: m0	1022: T

この表から求められる指標は、次の様になります。この計算方法は後ほど述べます。本来求めるべきでない指標は、全体を括弧で囲ってあります。

$$(1.986 < RR = 2.709 < 3.693)$$

$$(0.326 < RD \text{ リスク差} = 0.350 < 0.376)$$

$$1.181 < RRD = 1.248 < 1.319$$

$$0.176 < RDD \text{ リスク差} = 0.186 < 0.0194$$

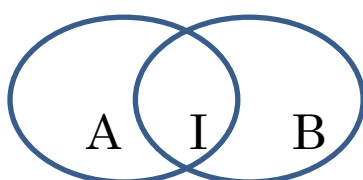
$$3.227 < OR = 4.841 < 7.262$$

($0.454 < \text{人口寄与割合 PARP 発症リスク : 暴露グループ} = 0.590 < 0.694$)
($0.083 < \text{人口寄与割合 PARPD 暴露リスク : 疾患グループ} = 0.110 < 0.137$)

ここで、RR はリスク比、RD はリスク差、RRD は胃癌患者内でのピロリ菌の割合と、胃癌非患者ないのピロリ菌の割合の比を取った暴露リスク比、RDD は暴露リスク差、OR はオッズ比、PARP は後ほど説明する人口寄与割合、PARPD は疾患グループの人口寄与割合を表します。
そしてこの分割表の情報量は次のようになります(行と列を入れ替えましたので値が変わります)。

分割表情報量

(暴露 A, 疾患 B として)



総情報エントロピー : 1.5779 (A+B)

そのデータ(分割表)がどの程度の情報量を持っているかを表す数値

不確定度が、情報を得ることによって確定する場合その確定するために得たものを情報量

相互情報エントロピー : 0.04967 (I)

暴露情報と疾病情報の関連の強さを表す数値

項目疾患情報が分かることで、どの程度項目暴露情報がどの程度わかるかを表す数値

疾患情報エントロピー : 1.000 (B)

相互/総エントロピー : 3.1463% (I/(A+B))

総情報エントロピーに占める相互エントロピーの割合

関連の強さが全体情報量に占める割合

条件情報エントロピー : 0.9503 (I/A: A->I)

疾患情報を知った後の全情報の 95%が暴露情報であることを意味します。

相互/疾患情報エントロピー : 4.967% (I)/(B) 95.0329%

暴露情報によって得られた疾患情報が全疾患情報の何%であるかを表します。

より詳しい情報は“分割表(偶現表)と情報量”を参照してください。

人口寄与割合

このような形にすると疫学で使われる様々な指標が計算可能となります。

実際この論文では、Population attributable fraction (PAF) をオッズ比で使っています。本来これは、リスク比の指標ですので、その求め方に沿って計算してみます。5)

PAF=人口寄与割合は、様々な名前が付いており、人口寄与危険割合 (Population Attributable Risk Proportion: PARP) が一般的なようですので、この説明の中ではその略語 PARP とします。ほかにも 人口寄与割合 = 集団寄与危険割合 = 集団寄与割合 = 人口寄与危険分画 (Population Attributable Risk Fraction) = 人口寄与分画 等といわれるようです。

これは、人口全体の率の要因非曝露群の率からの増加分が、人口全体の率に占める割合を表します。割合(分画)を% (×100) で表す場合 (Population Attribute Risk Percent) もあります。

具体的に次の表(先ほどの表)で説明、計算をします。

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	478: a	383: c	861: n1
ピロリ菌非感染	33: b	128: d	161: n0
小計	511: m1	511: m0	1022: T

次の定数を定義しておきます。

$R1 = a/n1$; $R0 = b/n0$; $R = m1/T$; $P = n1/T$; $P' = a/m1$;

そして、要因非曝露群(この表での曝露とはピロリ菌感染のことです)の率からの人口全体と率の増分は、 $R - R0$ で表されます。そしてその人口全体の率に占める割合ですので、 $(R - R0)/R$ が PARP となります。後々の為に変形しておきます。

$PARP = (R - R0) / R$

$= 1 - R0 / R$

$= P(RR - 1) / \{ P(RR - 1) + 1 \}$

$= P'(RR-1) / RR$

$= P'(R1-R0) / R1$

ここで RR (リスク比) $= R1/R0 = (a/n1) / (b/n0)$, $R1$, $R0$, R , P , P' は、それぞれ上に定義した値とします。

信頼区間は論文 5) に基づき、

$PARPL(下限) = (R - R0)/R = P(RRL - 1)/\{ P(RRL - 1) + 1 \}$

$PARPL(上限) = (R - R0)/R = P(RRH - 1)/\{ P(RRH - 1) + 1 \}$

ここで、RRL、RRH はそれぞれリスク比 RR の下限、上限とします。

あとは、これを代入して計算すると、

$PARPH = 0.454 < PARP = 0.590 < PARPH = 0.694$

つまり、ピロリ菌の感染という要因がなかったとすると胃がんの罹患の 59%がなくなるということです。これは被験者のピロリ菌感染率が高い(胃がん罹患ピロリ菌感染率 $478/511 = 0.9354$ 胃がん非罹患ピロリ菌感染率 $383/511 = 0.7495$)為かなり影響が大きくなっています。感染率が下がれば影響度は下がります

のでそのあたりの考察を後ほどします。

母集団の推定

追跡母集団 85394 名がこの本来の母集団でその中の 1681 名が胃がんに罹患したのが本来の状況ですが、1681 名から 511 名を抽出していますので考慮すべき母集団は $85394 \times 511 / 1681 = 25958$ 名を母集団とします。これは 511 名が 1681 名からランダムに抽出された場合に正しいのですが、情報が少ないためこの仮定で解析をしてみて後ほど検討してみることにします。

前述した理由でこのリスク比を本来直接求めることはできません。しかし、RRD:暴露リスク比の 478/511 対 383/511 の比は、正しいものでした、この比が母集団からランダムにサンプルされたものであるならば、母集団に当てはめその数をもとめ、分割表を作成することが出来ます。こちらの方が本来なされるべき方法と考えられます。そして、母集団を使い計算が可能となります。以下それを計算しその値を比べてみたいと思います。

胃がん罹患、非罹患の人々のピロリ菌感染率がこのサンプルデータで表させるとすると、つまり、下の感染率が母集団でも正しいとすると、また明確にはサンプル方法が記載されていませんが理解できる限りにおいては正しいと推測されます。

胃がん罹患ピロリ菌感染率 $478/511 = 0.9354$

胃がん非罹患ピロリ菌感染率 $383/511 = 0.7495$

サンプル数 3 ケタですのでこれ以上の比の精度は求められません。

この割合を全追跡集団 25958 に当てはめると、下の様な分割表となります。そして、これは母集団そのものですからそれぞれの比率は、正確であり、リスク比を計算することが出来ます

母集団のリスク比

ピロリ菌感染有無(暴露)による胃がん罹患有無(発症、アウトカム)を知りたいことになりますので、ピロリ菌感染を暴露とし、胃がん罹患をアウトカムとした分割表を作成すると次のようになります。

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	478 :a	19073 :c	19551 :n1
ピロリ菌非感染	33 :b	6374 :d	6407 :n0
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

この表から求められる指標は

$3.340 < RR = 4.747 < 6.747$ $0.019 < RD = 0.019 < 0.019$

$1.219 < RRD = 1.248 < 1.278$ $0.182 < RDD = 0.186 < 0.190$

$3.398 < OR = 4.841 < 6.896$

$0.638 < PARP = 0.738 < 0.812$ $0.004 < PARPD = 0.005 < 0.005$

$0.660 < PARPOR = 0.742 < 0.800$ $0.017 < PARPDOR = 0.019 < 0.021$

総情報量エントロピー：0.9425 (Max2.0)

相互情報エントロピー: 0.0033485

疾患情報エントロピー: 0.1397

相互／総エントロピー(%): 0.3553

条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.1363

相互／疾患情報エントロピー(%): 2.397%

計算方法：

リスク比

$$RR = (a/n1)/(b/n0) = (478/19073)/(33/6374) = 4.747$$

信頼区間(CI)

$$\begin{aligned} CI &= RR * \exp(\pm 1.96\sqrt{(1/a - 1/n1) - (1/b - 1/n0)}) \\ &= RR * \exp(\pm 1.96\sqrt{c/(a*n1) - d/(b*n0)}) \\ &= RR * \exp(\pm 1.96\sqrt{(19073/(478*19551) - 6374/(33*6407))}) \\ &= RR * \exp(\pm 0.3516) = 3.340/6.747 \end{aligned}$$

$$\text{区間推定 } RR \quad 3.340 < RR=4.747 < 6.747$$

リスク差

$$RD = a/n1 - b/n0 = 478/19551 - 33/6407 = 0.019$$

$$\begin{aligned} CI &= RD * \exp(\pm 1.96\sqrt{(ac/n1^3 + bd/n0^3)}) \\ &= 0.019 * \exp(\pm 1.96\sqrt{(478*19073/19551^3 + 33*6374/6407^3)}) \\ &= 0.019 * \exp(\pm 0.0028) \\ &= 0.0019/0.0019 \end{aligned}$$

オッズ比

$$OR = (478*6374)/(33*19073) = 4.841$$

信頼区間

$$\begin{aligned} CI &= OR * \exp(\pm 1.96\sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}) \\ &= \exp(\pm 1.96\sqrt{(1/478 + 1/33 + 1/19073 + 1/6374)}) \\ &= \exp(\pm 0.3539) = 3.398/6.896 \end{aligned}$$

$$\text{区間推定 } OR \quad 3.398 < OR=4.841 < 6.896$$

リスク比、オッズ比の比較

このリスク比は、かなりオッズ比に近い値となります。その理由は罹患率が低いからです。罹患率が低い

場合はオッズ比でリスク比の代用をすることが出来ます。ただし、いつも出来るわけではありません。その制約を理解して機械的ではなく、意図を持って使用するようにするのがよいでしょう。言い換えれば、オッズ比は罹患率が 0 の場合リスク比と等しくなります。ただし、表の各欄が母集団の比を満たしている場合はリスク比を直接計算することが出来ます。

これらの結果を前の 511 名の値比較してみます。

	リスク比 (ピロリ菌感染)	リスク差 (ピロリ菌感染)	リスク比 (胃がん罹患)	リスク差 (胃がん罹患)	オッズ比
母集団	3.340 < 4.747 < 6.747	0.019 < 0.019 < 0.019	1.219 < 1.248 < 1.278	0.182 < 0.186 < 0.190	3.398 < 4.841 < 6.896
511 サンプル	1.986 < 2.709 < 3.693	0.326 < 0.350 < 0.376	1.181 < 1.248 < 1.319	0.176 < 0.186 < 0.0194	3.227 < 4.841 < 7.262

リスク比は 4.747 と 2.709 オッズ比は 4.841 と 4.841 です。リスク比はかなり違いますが、オッズ比は同じです。95%信頼区間が狭まっているのは、サンプル数が増えればその値 4.841 の確度が高くなるからです。そして、気がつくとは、オッズ比(4.841)が母集団で求めたリスク比(4.774)にかなり近いことです。先ほど説明したように、オッズ比はその罹患率が小さい時(今の場合胃がんの罹患率は $511/25958 = 0.0197:1.79\%$)は、オッズ比はリスク比の代用として使うことが出来ます。ただ、1%程度の罹患率で、誤差は $(4.747 - 4.841)/4.747 = 0.0198$, 1.98%程度です。点推定ではなくこの例のように区間推定をしてその信頼区間を基に議論するのがよい方法です。

オッズ比から言えることは、ピロリ菌感染の胃がん罹患への影響はピロリ菌非感染に比べ 4.841 倍の危険率ということです。しかし、これはどの程度の割合で影響するのかわかりません。絶対頻度が知りたいところです。後者リスク比 4.747 及びリスク差 0.019 からはそれが見て取れます。ピロリ菌非感染の胃がん罹患割合 33 /6407 が 478 /19551 になるのです。それぞれ 1000 人あたりの値に規格化しますと、 $5.1506/1000$ と $24.4489/1000$ になり、1000 人あたり 5.2 名程度のリスクが 24.3 名程度になるということです。つまり 1000 人あたり 19 名(1.9%)増える、言い換えれば 1 名のピロリ菌による胃がんの罹患を得るのには 53 名の調査が必要だということです。

この結果は 15 年の追跡調査で、前の胃がんの罹患率 50 歳男性で 1.5%程度(女性の方は、0.8%)と比べてもそれほど離れた値ではありません。

情報量の考察

相対リスクの考察からすると実際に増える危険度は 1.9%程度でした。一方情報量は次の様になります。総情報量エントロピーがそれぞれの分割表の持つ情報量です。これは、一番興味があるピロリ菌感染かつがん罹患の情報がどの程度全体の情報の中で占めるかの情報ですので、サンプルデータの方が大きい

のは理にかなっていますが、実際に予防に使うとすると母集団の割合を正確に表していないものを採用するよりは、母集団とサンプルの結果がそれほど変わらず(元々同じ研究なので)かつ、サンプルの方が少々大きく、また 1.9%にも近い値を選ぶべきと考えられます。そのように考えると、ピロリ菌感染情報とがん罹患情報の相互作用の大きさを表す、相互情報エントロピーか、その相互情報エントロピーが全疾患情報に占める割合を表す相互/疾患情報エントロピーが使いそうです。このあたりは後ほど全データがそろったところで再考します。

	総情報量 エントロピー	相互情報 エントロピー	疾患情報 エントロピー	条件情報 エントロピー (暴露->疾患)	相互/ 総情報 エントロピー(%)	相互/疾患 情報 エントロピー(%)
母集団	0.9425	0.00335	0.1397	0.1363	0.355%	2.397%
511 サンプル	1.578	0.0497	1.00	0.950	3.146%	4.967%

リスク差と人口寄与危険割合(PARP)

母集団への影響を考えるのにリスク差と人口寄与危険割合のもとに比較してみたいと思います。

リスク差は $0.019 < 0.019 < 0.019$ です。リスク比は 4.8 倍でしたが、リスク差は 0.019、1.9%です。つまり、ピロリ菌感染が原因である時に母集団の胃がん罹患に寄与するリスクは 1.9%ということです。一方人口寄与危険割合は、 $0.638 < PARP = 0.738 < 0.812$ です。これは、

$$(R - R_0) / R = (m_1/T - b/n_0) / (m_1/T) \\ = \{(\text{胃がん罹患数/総数}) - (\text{ピロリ非菌感染数中の胃がん罹患患者/ピロリ非菌感染数})\} \\ / (\text{胃がん罹患数/総数})$$

ですので、ピロリ菌感染によって母集団に胃がん患者が増えた割合の母集団の胃がん患者の割合に対する比です。つまり胃がん患者がピロリ菌感染によって増えた割合ですので、逆に言えばピロリ菌感染がなくなれば胃がん患者数がこれだけの割合減ることを意味します。

これが、0.738:73.8%ですので、胃がん患者の 73.8%はピロリ菌感染によるともいえることになります。予防という意味で考えますと、その効果は人口の 1.9%に有効であることになります。つまり、残りの 98.1%はピロリ菌感染の有無は胃がんの罹患に関連がないということにもなります。

そして、これは胃がん罹患ピロリ菌感染率 0.9354、胃がん非罹患ピロリ菌感染率 0.7495 の場合の結果です。その感染率が下がればその予防効果はさらに下がると考えられますが、その数字そのものが大きくないこと、また感染率が下がった母集団での有効な結果が見当たらないことを考え現状はこの値をベースに考えたいと思います。

交絡要因についての検討

次に交絡について検討をしてみましょう。交絡(confounding)とは、隠れた結果(Outcome)に影響する変数のことです。この例であげるならば、例えば性別とか年齢とかがピロリ菌感染と胃がん罹患の割合に

関連していないかということです。上に求めた結果を基にその有無を検討してみましょう。その方法は、性別や年齢により結果をグループ分け(層化といいます)してその各グループでの分割表を基にオッズ比 OR/リスク比 RR を求めてみて元のつまりグループ一つの場合の結果と比較してみることにします。これは、Mantel-Haenszel 補正(adjustment)を使って求めることが出来ます。ロジスティック回帰分析を適応し、オッズ比を直接求めることがよくなされますが、上の例を見ても慎重な対応が必要なことが分かりますので層別解析でそのあたりを探ってみます。

ただし、この補正は各層のオッズ比は層によらず一定であるとの仮定のもとに共通するオッズ比を求めるものです。これと似たものに、標準化を用いる方法があり、SMR(Standardized Morbidity/Mortality Ratio)と呼ばれる。これは一般に効果の質つまり、プラス作用かマイナス作用かは変わらないがその効果の量は各層において差がある場合は Mantel-Haenszel 補正が用いられ、効果の質が変わってしまう場合は SMR が用いられる。つまり、言い換えれば、各層で観察された比に大きな違いがない場合は、両者は類似の値を示す。各層の比に大きく異なる場合は両者の値は異なり、SMR を採用すべきである。ただ、どのくらい差があれば質的な変化と考えるかは簡単ではありません。そこで、とりあえず各層の値と Mantel-Haenszel 補正の値を求めてみる。

この補正をした場合に、

$$RR_{\text{original}} = RR_{\text{MH}}, OR_{\text{original}} = OR_{\text{MH}}$$

であればその要因は交絡ではないとし、

$$RR_{\text{original}} \neq RR_{\text{MH}}, OR_{\text{original}} \neq OR_{\text{MH}}$$

のときには(一般的には 10%以上の差がある場合)交絡因子とされることが多いようです。具体的に求めてみましょう。

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	478 :a	19073 :c	19551 :n1
ピロリ菌非感染	33 :b	6374 :d	6407 :n0
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

$$\begin{aligned} 3.340 < RR &= 4.747 < 6.747 & 0.019 < RD &= 0.019 < 0.019 \\ 1.219 < RRD &= 1.248 < 1.278 & 0.182 < RDD &= 0.186 < 0.190 \\ 3.398 < OR &= 4.841 < 6.896 \\ 0.638 < PARP &= 0.738 < 0.812 & 0.004 < PARPD &= 0.005 < 0.005 \\ 0.660 < PARPOR &= 0.742 < 0.800 & 0.017 < PARPDOR &= 0.019 < 0.021 \end{aligned}$$

この結果が元になります。

性別による層化解析 6)

性別による補正は次の様になります。

男性 46803 人、女性 50841 人、計 97644 でした。このうち 12250 名が追跡不能となりましたがその男女比が不明です。そこで、この比が追跡した 85394 名でも成り立つとします。40931 と 44463 になります。そして、このうちの 511/1681 の比に比例する 25958 でも比例するとします。12442 と 13516 にな

ります。これはよくある否定する積極的な理由がないを採用します。後ほどその結果を考えてみます。
 罹患 511 名の男女比は、男性 342 名、女性 169 名です。これは、母集団の男女比とは違ってしています。これは、男性の方が胃がん罹患しやすいことを意味しています。

推定母集団での層別解析

まず性別により層化した分割表を作成します。

胃がん罹患ピロリ菌感染率 $478/511 = 0.9354$

胃がん非罹患ピロリ菌感染率 $383/511 = 0.7495$

世の中のデータ(後ほど参照します)を見てもこの比率が男女で差があるとは出ていませんので、それぞれにそのまま成り立つとします。

また、男性の胃がん罹患は、327 名、女性の胃がん罹患者は、151 名ですのでその値を使います。

男性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	327 :a1	9069 :c1	9396 :n11
ピロリ菌非感染	15 :b1	3031 :d1	3046 :n01
小計	342	12100	12442 :T1

$4.219 < RR = 7.067 < 11.839$ $0.030 < RD = 0.030 < 0.030$
 $1.244 < RRD = 1.276 < 1.308$ $0.202 < RDD = 0.207 < 0.211$
 $4.335 < OR = 7.286 < 12.245$
 $0.709 < PARP = 0.821 < PARPH = 0.891$ $0.007 < PARPD = 0.008 < 0.008$

総情報量エントロピー : 0.9785 (Max2.0)

相互情報エントロピー: 0.006077

疾患情報エントロピー: 0.1816

相互／総エントロピー(%): 0.6211

条件情報エントロピー(検査→疾患): 0.17555

相互／疾患情報エントロピー(%): 3.3459%

女性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	151 :a2	10004 :c2	10155 :n12
ピロリ菌非感染	18 :b2	3343 :d2	3361 :n02
小計	169	13347	13516 :T2

$1.706 < RR = 2.776 < 4.519$ $0.009 < RD = 0.010 < 0.010$
 $1.131 < RRD = 1.192 < 1.257$ $0.137 < RDD = 0.144 < 0.151$
 $1.717 < OR = 2.803 < 4.577$

$0.347 < \text{PARP} = 0.572 < 0.726$ $0.002 < \text{PARPD} = 0.002 < 0.003$

総情報量エントロピー：0.90485 (Max2.0)

相互情報エントロピー: 0.001176

疾患情報エントロピー: 0.09697

相互／総エントロピー(%): 0.1300

条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.09592

相互／疾患情報エントロピー(%): 1.213%

この男女のグループ化(層化)での MH(Mantel-Haenszel)補正は次の様になります(計算方法は後ほど示します)。

$3.328 < \text{RRMH} = 4.732 < 6.728$ $0.019 < \text{RDMH} = 0.019 < 0.019$

$1.218 < \text{RRMHD} = 1.248 < 1.278$ $0.182 < \text{RDMHD} = 0.186 < 0.190$

$3.387 < \text{ORMH} = 4.824 < 6.871$

$0.637 < \text{PARP} = 0.738 < 0.812$ $0.004 < \text{PARPD} = 0.005 < 0.005$

総情報量エントロピー：0.9425 (Max2.0)

相互情報エントロピー: 0.0033485

疾患情報エントロピー: 0.1397

相互／総エントロピー(%): 0.3553%

条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.1363

相互／疾患情報エントロピー(%): 2.397%

また、標準化技法これは、調整死亡率によく用いられる標準化死亡率比 SMR(Standardized Mortality Ratio)に基づく方法を用います。これはリスク比に適応されますのでその値は次の様になります(計算方法は後ほど示します)。

$3.326 < \text{RRSMR} = 4.727 < 6.718$ $0.019 < \text{RDSMR} = 0.019 < 0.019$

$1.196 < \text{RRDSMR} = 1.232 < 1.269$ $0.182 < \text{RDDSMD} = 0.186 < 0.190$

$0.637 < \text{PARP} = 0.738 < 0.812$ $0.004 < \text{PARPD} = 0.005 < 0.005$

サンプルでの層別解析

同じことをサンプルデータに当てはめてみます。性別により層化した分割表を作成します。

男性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	327 :a1	259 :c1	586: n1
ピロリ菌非感染	15 : b1	83: d1	98: n0
小計	342: m1	342: m0	684 :T1

この表より、

$2.276 < RR = 3.646 < 5.841$ $0.373 < RD = 0.405 < 0.439$
 $1.184 < RRD = 1.263 < 1.346$ $0.189 < RDD = 0.199 < 0.209$
 $3.937 < OR = 6.986 < 12.397$
 $0.522 < PARP = 0.694 < 0.806$ $0.084 < PARPD = 0.116 < 0.148$

総情報量エントロピー : 1.5296 (Max2.0)

相互情報エントロピー: 0.006315

疾患情報エントロピー: 1.000

相互／総エントロピー(%): 4.12856

条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.93685

相互／疾患情報エントロピー(%): 6.315%

女性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	151 :a2	124 :c2	275: n1
ピロリ菌非感染	18 :b2	45 :d2	63: n0
小計	169: m1	169: m0	338 :T2

この表より、

$1.282 < RR = 1.922 < 2.881$ $0.232 < RD = 0.263 < 0.299$
 $1.097 < RRD = 1.218 < 1.352$ $0.147 < RDD = 0.160 < 0.173$
 $1.677 < OR = 3.044 < 5.525$
 $0.187 < PARP = 0.429 < 0.605$ $0.046 < PARPD = 0.098 < 0.150$

総情報量エントロピー : 1.6627 (Max2.0)

相互情報エントロピー: 0.03118

疾患情報エントロピー: 1.000

相互／総エントロピー(%): 1.87526

条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.9688

相互／疾患情報エントロピー(%): 3.118%

この男女のグループ化(層化)での MH(Mantel-Haenszel)補正は次の様になります。

$1.996 < RRMH = 2.728 < 3.728$ $0.326 < RDMH = 0.350 < 0.376$
 $1.181 < RRDMH = 1.248 < 1.319$ $0.178 < RDDMH = 0.186 < 0.194$
 $3.692 < ORMH = 4.867 < 6.417$
 $0.456 < PARPMH = 0.593 < 0.697$ $0.083 < PARPDMH = 0.110 < 0.137$

また、SMR(Standardized Mortality Ratio)に基づくリスク比は次の様になります。

$1.992 < RRSMR = 2.705 < 3.675$ $0.326 < RDSMR = 0.350 < 0.376$

$1.181 < \text{RRDSMR} = 1.248 < 1.319$ $0.178 < \text{RDDSMR} = 0.186 < 0.194$
 $0.455 < \text{PARPSMR} = 0.590 < 0.693$ $0.083 < \text{PARPDSMR} = 0.110 < 0.137$

総情報量エントロピー : 1.5787 (Max2.0)
 相互情報エントロピー: 0.04967
 疾患情報エントロピー: 1.000
 相互／総エントロピー(%): 3.1463
 条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.95033
 相互／疾患情報エントロピー(%): 4.967%

Mantel-Haenszel の補正

計算方法 6)

男性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	327 :a1	259 :c1	586 : n11
ピロリ菌非感染	15 : b1	83: d1	98: n01
小計	342: m11	342: m01	684 :T1
女性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	151 :a2	124 :c2	275: n12
ピロリ菌非感染	18 :b2	45 :d2	63: n02
小計	169: m12	169: m02	338 :T2

Mantel-Haenszel の補正は、層を通じてオッズ比が一定であると仮定し、つまりばらつきは誤差であるとの仮定で一定の比を計算することです。そのリスク比/リスク差/オッズ比の Mantel-Haenszel 補正は、 $W_{MH} = n1 \cdot n0 / T$ の重み付けをすることに相当します。

$R1 = a/n1$ $R0 = b/n0$ として

$RR_{MH} = \text{RR}_{MH} \text{ 分子} / \text{RR}_{MH} \text{ 分母} = \sum W_{MHi} R_{1i} / \sum W_{MHi} R_{0i} = \sum a_i n_{0i} / T_i / \sum b_i n_{1i} / T_i$

$CI = RR_{MH} \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{V(\log RR_{MH})})$

ここで、

$V(\log RR_{MH}) = \sum (m_{1i} n_{0i} n_{1i} / (T_i)^2 - a_i b_i / T_i) / (\sum a_i n_{0i} / T_i) (\sum b_i n_{1i} / T_i)$

$CI = RR_{MH} \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{V(\log RR_{MH})}) = 2.728 \times \exp(\pm 0.312) = 3.728 / 1.996$

$RD_{MH} = \text{RD}_{MH} \text{ 分子} / \text{RD}_{MH} \text{ 分母} = \sum W_{MHi} (R_{1i} - R_{0i}) / \sum W_{MHi}$

$= \sum (a_i n_{0i} - b_i n_{1i}) / T_i / \sum n_{0i} n_{1i} / T_i$

$CI = RD_{MH} \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{V(\log RD_{MH})})$

$V(\log RR_{MH}) = \sum W_{MHi} (a_i b_i / n_{1i}^2 (n_{1i} - 1) + c_i d_i / n_{0i}^2 (n_{0i} - 1)) / \sum W_{MHi}$

$$CI = RD_{MH} \times \exp(\pm 1.96 \sqrt{V(\log RD_{MH})}) = 0.350 \times \exp(\pm 0.071) = 0.376/0.326$$

$$\begin{aligned} OR_{MH} &= \sum W_{MH} (a_i / n_{1i})(d_i / n_{0i}) / \sum W_{MH} (c_i / n_{1i})(b_i / n_{0i}) = \sum (a_i d_i / T_i) / \sum (c_i b_i / T_i) \\ &= (a_1 d_1 / T_1 + a_2 d_2 / T_2) / (c_1 d_1 / T_1 + c_2 d_2 / T_2) \\ &= 4.867 \end{aligned}$$

その分散 V_{MH} は、

$$CI = OR_{MH} \times \exp(\pm 1.96 \sqrt{V(\log OR_{MH})})$$

$$V(\log OR_{MH})$$

$$\begin{aligned} &= [(a_1 d_1)(a_1 + d_1)/T_1^2 + (a_2 d_2)(a_2 + d_2)/T_2^2] / 2(a_1 d_1 / T_1 + a_2 d_2 / T_2)^2 \\ &+ [(a_1 d_1)(b_1 + c_1)/T_1^2 + (b_1 c_1)(a_1 + d_1)/T_1^2 + (a_2 d_2)(b_2 + c_2)/T_2^2 + (b_2 c_2)(a_2 + d_2)/T_2^2] \\ &/ 2[(a_1 d_1 / T_1 + a_2 d_2 / T_2)(b_1 c_1 / T_1 + b_2 c_2 / T_2)] \\ &+ [(b_1 b_1)(b_1 + c_1)/T_1^2 + (b_2 b_2)(b_2 + c_2)/T_2^2] / 2(b_1 c_1 / T_1 + b_2 c_2 / T_2)^2 \end{aligned}$$

$$CI = OR_{MH} \times \exp(\pm 1.96 \sqrt{V(\log OR_{MH})}) = 4.867 \times \exp(\pm 0.276) = 6.417/3.692$$

SMR(Standard Mortality Ratio)

計算方法

今度は、標準化の方法 SMR(Standard Mortality Ratio:標準化死亡率)で求めてみましょう。7)

男性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	327 :a1	259 :c1	586 : n11
ピロリ菌非感染	15 : b1	83 : d1	98 : n01
小計	342 : m11	342 : m10	684 :T1

女性	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	151 :a2	124 :c2	275 : n12
ピロリ菌非感染	18 :b2	45 :d2	63 : n02
小計	169 : m21	169 : m02	338 :T2

$$SRR(\text{Standard Risk Ratio}) = (r_1 a_1/n_{11} + r_2 a_2/n_{12}) / (r_1 b_1/n_{01} + r_2 b_2/n_{02})$$

非暴露グループを基準として標準化するため、

$r_1 = n_{01}$, $r_2 = n_{02}$ として、

$$\begin{aligned} SRR &= (98 \times 327/586 + 63 \times 151/275) / (98 \times 15/98 + 63 \times 18/63) \\ &= (98 \times 327/586 + 63 \times 151/275) / (15 + 18) \\ &= 2.705 \end{aligned}$$

$$CI = SRR \times \exp(\pm 1.96 \sqrt{V(\log SRR)})$$

ここで

参照 : Rothman, K.J. Modern Epidemiology, Little, Brown and Co. Boston

$$\begin{aligned} V(\log SRR) &= \sum (r_i a_i / n_{1i} (r_i - r_i a_i / n_{1i}) / n_{1i}) / (r_i a_i / n_{1i})^2 \\ &\quad + \sum (r_i b_i / n_{0i} (r_i - r_i b_i / n_{0i}) / n_{0i}) / (r_i b_i / n_{0i})^2 \\ &= (n_{01} a_1 / n_{11} (n_{01} - n_{01} a_1 / n_{11}) / n_{11} \\ &\quad + n_{02} a_2 / n_{12} (n_{02} - n_{02} a_2 / n_{12}) / n_{12}) / (n_{02} a_2 / n_{12})^2 \\ &\quad + (n_{01} b_1 / n_{01} (n_{01} - n_{01} b_1 / n_{01}) / n_{01} \\ &\quad + n_{02} b_1 / n_{01} (n_{02} - n_{02} b_1 / n_{01}) / n_{01}) / (n_{02} b_1 / n_{01})^2 \\ &= (n_{01} a_1 / n_{11} (n_{01} - n_{01} a_1 / n_{11}) / n_{11} \\ &\quad + n_{02} a_2 / n_{12} (n_{02} - n_{02} a_2 / n_{12}) / n_{12}) / (n_{02} a_2 / n_{12})^2 \\ &\quad + (b_1 (n_{01} - b_1) / n_{01} + b_2 (n_{02} - b_2) / n_{02}) / (b_2)^2 \\ &= (98 \times 327 / 586 \times (98 - 98 \times 327 / 586) / 586 \\ &\quad + 63 \times 151 / 275 \times (63 - 63 \times 151 / 275) / 275) / (63 \times 18 / 275)^2 \\ &\quad + (15 \times (98 - 15) / 98 + 18 \times (63 - 18) / 63) / (18)^2 \end{aligned}$$

これを計算して、

$$\begin{aligned} CI &= SRR \times \exp(\pm 1.96\sqrt{V(\log SRR)}) \\ &= 2.705 \times \exp(\pm 0.306) \\ &= 3.675 / 1.922 \\ 1.922 &< SRR=2.705 < 3.675 \end{aligned}$$

そして、リスク差は

$$SDR = [(r_1 a_1 / n_{11} + r_2 a_2 / n_{12}) - (r_1 b_1 / n_{01} + r_2 b_2 / n_{02})] / (r_1 + r_2)$$

先ほどと同様 $r_1 = n_{01}$, $r_2 = n_{02}$ として、

$$SDR = [(n_{01} a_1 / n_{11} + n_{02} a_2 / n_{12}) - (b_1 + b_2)] / (n_{01} + n_{02}) = 0.350$$

$$CI = SDR \times \exp(\pm 1.96\sqrt{V(\log SDR)})$$

$$\begin{aligned} V(\log SDR) &= (1 / \sum r_i) \sum [(r_i a_i / n_{1i} (r_i - r_i a_i / n_{1i}) / n_{1i}) / (r_i a_i / n_{1i}) \\ &\quad + (r_i b_i / n_{0i} (r_i - r_i b_i / n_{0i}) / n_{0i}) / (r_i b_i / n_{0i})] \end{aligned}$$

$$CI = SDR \times \exp(\pm 1.96\sqrt{V(\log SDR)}) = 0.350 \times \exp(\pm 0.071) = 0.376 / 0.326$$

$$0.326 < SDR=0.350 < 0.376$$

計算終わり

これらの結果の解析は後ほどします。

年齢別層別解析

男女別層別解析の結果を見ますと本来男女別で年齢別解析をすべきと考えられますが、その為の十分な

情報がありません。そこで、とりあえず男女一緒にして年齢別解析をしてみたいと思います。

サンプルデータの場合

男女一緒の年齢情報がありますのでそれを基に分割表を作成していきたいと思います。

年齢による補正は次の様になります。まず年齢別の分割表を作ります。

40 歳代	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	72 :a	52 :c	124 :n1
ピロリ菌非感染	5 :b	25 :d	30 :n0
小計	77	77	154 :T

$$1.544 < RR = 3.484 < 7.863 \quad 0.353 < RD = 0.414 < 0.485$$

$$(1.173 < RRD = 1.385 < 1.634) \quad (0.231 < RDD = 0.260 < 0.292)$$

$$2.486 < OR = 6.923 < 19.282$$

$$0.304 < PARP = 0.667 < 0.847 \quad (0.080 < PARPD = 0.161 < 0.241)$$

総情報エントロピー : 1.62806

相互情報エントロピー : 0.08335

疾患情報エントロピー : 1.000

相互/総エントロピー : 5.1198%

条件情報エントロピー : 0.91665

相互/疾患情報エントロピー : 8.335%

50 歳代	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	220 :a	180 :c	400 :n1
ピロリ菌非感染	15 :b	55 :d	70 :n0
小計	235	235	470 :T

$$1.625 < RR = 2.567 < 4.055 \quad 0.301 < RD = 0.336 < 0.374)$$

$$(1.130 < RRD = 1.222 < 1.322) \quad (0.160 < RDD = 0.170 < 0.181)$$

$$2.450 < OR = 4.481 < 8.198$$

$$0.347 < PARP = 0.571 < 0.722 \quad (0.061 < PARPD = 0.100 < 0.139)$$

総情報エントロピー : 1.5637

相互情報エントロピー : 0.03444

疾患情報エントロピー : 1.000

相互/総エントロピー : 2.7782%

条件情報エントロピー : 0.95656

相互/疾患情報エントロピー : 4.344%

60 歳代	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
-------	-------	--------	----

ピロリ菌感染	186 :a	151 :c	337 :n1
ピロリ菌非感染	13 :b	48 :d	61 :n0
小計	199	199	398 :T

$1.584 < RR = 2.590 < 4.235$ $0.302 < RD = 0.339 < 0.380$
 $(1.130 < RRD = 1.232 < 1.343)$ $(0.164 < RDD = 0.176 < 0.188)$
 $2.376 < OR = 4.548 < 8.706$
 $0.331 < PARP = 0.574 < 0.733$ $(0.061 < PARPD = 0.104 < 0.146)$
 総情報エントロピー : 1.5726
 相互情報エントロピー : 0.0453
 疾患情報エントロピー : 1.000
 相互/総エントロピー : 2.8815%
 条件情報エントロピー : 0.9547
 相互/疾患情報エントロピー : 4.5316%

MH 補正

$1.987 < RRMH = 2.709 < 3.692$ $0.326 < RDMH = 0.350 < 0.376$
 $1.182 < RRDMH = 1.248 < 1.319$ $0.178 < RDDMH = 0.186 < 0.194$
 $3.676 < ORMH = 4.841 < 6.377$
 $0.454 < PARP = 0.590 < 0.694$ $0.083 < PARPD = 0.110 < 0.137$

SRM 標準化

$1.992 < RRSRM = 2.715 < 3.701$ $0.326 < RDSRM = 0.350 < 0.376$
 $1.118 < RRDSRM = 1.248 < 1.319$ $0.178 < RDDSRM = 0.186 < 0.194$
 $0.454 < PARP = 0.591 < 0.695$ $0.083 < PARPD = 0.110 < 0.137$

総情報エントロピー : 1.578
 相互情報エントロピー : 0.04967
 疾患情報エントロピー : 1.0
 相互/総エントロピー : 3.1463%
 条件情報エントロピー : 0.9503
 相互/疾患情報エントロピー : 4.967%

推定母集団の場合

サンプルの比率が母集団でも成り立つとして解析してみます。

	40 代	50 代	60 代
罹患実質人数	77/511	235/511	199/511
ピロリ菌感染&罹患	72/511: 0.14090	220/511: 0.43053	186/511: 0.36400
ピロリ菌感染/罹患	72/77: 0.9351	220/235: 0.9362	186/199: 0.9347

ピロリ菌感染/非罹患	52/77: 0.675	180/235: 0.766	151/199: 0.759	
母集団人数	3911	11938	10109	25958

この割合を次の元の分割表に適応すると、

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	478 :a	19073 :c	19551 :n1
ピロリ菌非感染	33 :b	6374 :d	6407 :n0
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

年代別割合の適応

母集団 40 歳の分割表

40	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	72 :a	2589 :c	2661 :n1
ピロリ菌非感染	5 :b	1245 :d	1250 :n0:
小計	77	3834	3911:T

$$2.739 < RR = 6.764 < 16.704 \quad 0.023 < RD = 0.023 < 0.023$$

$$1.300 < RRD = 1.385 < 1.474 \quad 0.245 < RDD = 0.260 < 0.275$$

$$2.790 < OR = 6.925 < 17.186$$

$$0.542 < PARP = 0.797 < 0.914 \quad 0.006 < PARPD = 0.008 < 0.009$$

総情報エントロピー : 1.03805

相互情報エントロピー : 0.005590

疾患情報エントロピー : 0.1397

相互/総エントロピー : 0.5385%

条件情報エントロピー : 0.1341

相互/疾患情報エントロピー : 4.00185%

50 代分割表

50	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	220 :a	8964 :c	9184 :n1
ピロリ菌非感染	15 :b	2739 :d	2754 :n0
小計	235	11703:	11938 :T

$$2.611 < RR = 4.398 < 7.407 \quad 0.018 < RD = 0.018 < 0.018$$

$$1.180 < RRD = 1.222 < 1.266 \quad 0.165 < RDD = 0.170 < 0.176$$

$$2.652 < OR = 4.481 < 7.574$$

$$0.553 < PARP = 0.723 < 0.831 \quad 0.004 < PARPD = 0.004 < 0.005$$

総情報エントロピー : 0.91595

相互情報エントロピー : 0.0029346

疾患情報エントロピー：0.13967
 相互/総エントロピー：0.32089%
 条件情報エントロピー：0.13673
 相互/疾患情報エントロピー：2.1011%

60 代分割表

60	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	186 :a	7520 :c	7706 :n1
ピロリ菌非感染	13 :b	2390 :d	2403 :n0
小計	199	9910	10109 :T

$2.547 < RR = 4.462 < 7.814$ $0.019 < RD = 0.019 < 0.019$
 $1.185 < RRD = 1.232 < 1.280$ $0.170 < RDD = 0.176 < 0.182$
 $2.587 < OR = 4.547 < 7.994$
 $0.541 < PARP = 0.725 < 0.839$ $0.005 < PARPD = 0.005 < 0.005$
 総情報エントロピー：0.9278
 相互情報エントロピー：0.003062
 疾患情報エントロピー：0.1397
 相互/総エントロピー：0.3300%
 条件情報エントロピー：0.1366
 相互/疾患情報エントロピー：2.192%

年代別層別化解析の MH 補正の結果

$3.343 < RRMH < 4.747 < 6.742$ $0.019 < RDMH = 0.019 < 0.019$
 $1.219 < RRDMH = 1.248 < 1.278$ $0.182 < RDDMH = 0.186 < 0.190$
 $3.899 < ORMH = 4.841 < 6.896$
 $0.638 < PARP = 0.738 < 0.812$ $0.004 < PARPD = 0.005 < 0.005$

年代別層別化解析の SMR 補正の結果

$3.363 < RRSMR = 4.782 < 6.799$ $0.019 < RDSRM = 0.019 < 0.019$
 $1.219 < RRDSMR = 1.248 < 1.278$ $0.182 < RDDSMR = 0.186 < 0.190$
 $0.640 < PARP = 0.740 < 0.814$ $0.004 < PARPD = 0.005 < 0.005$
 総情報エントロピー：0.9425
 相互情報エントロピー：0.0033484
 疾患情報エントロピー：0.1397
 相互/総エントロピー：0.35527%
 条件情報エントロピー：0.13632
 相互/疾患情報エントロピー：2.3974%

まとめますと次の様になります。

	RR	RD	OR
オリジナル 511 サンプル	(1.986 < 2.709 < 3.693)	(0.326 < 0.350 < 0.376)	3.227 < 4.841 < 7.262
母集団	3.340 < 4.747 < 6.747	0.019 < 0.019 < 0.019	3.398 < 4.841 < 6.896
母集団男性グループ	4.219 < 7.067 < 11.839	0.030 < 0.030 < 0.030	4.335 < 7.286 < 12.245
サンプル男性グループ	(2.276 < 3.646 < 5.841)	(0.373 < 0.405 < 0.439)	3.937 < 6.986 < 12.397
母集団女性グループ	1.706 < 2.776 < 4.519	0.009 < 0.010 < 0.010	1.717 < 2.803 < 4.577
サンプル女性グループ	(1.282 < 1.922 < 2.881)	(0.232 < 0.263 < 0.299)	1.677 < 3.044 < 5.525
母集団男性女性 HM 補正	3.328 < 4.732 < 6.728	0.019 < 0.019 < 0.019	3.387 < 4.824 < 6.871
母集団男性女性 SMR 補正	3.326 < 4.727 < 6.718	0.014 < 0.014 < 0.014	
サンプル男性女性 HM 補正	(1.996 < 2.728 < 3.728)	(0.326 < 0.350 < 1.376)	3.692 < 4.867 < 6.417
サンプル男性女性 SMR 補正	(1.992 < 2.705 < 3.675)	(0.326 < 0.350 < 0.376)	
母集団グループ 40 代	2.739 < 6.764 < 16.704	0.023 < 0.023 < 0.023	2.790 < 6.925 < 17.186
サンプルグループ 40 代	(1.544 < 3.484 < 7.863)	(0.353 < 0.414 < 0.485)	2.486 < 6.923 < 19.282
母集団グループ 50 代	2.611 < 4.398 < 7.407	0.018 < 0.018 < 0.018	2.652 < 4.481 < 7.574
サンプルグループ 50 代	(1.625 < 2.567 < 4.055)	(0.301 < 0.336 < 0.374)	2.450 < 4.481 < 8.198
母集団グループ 60 代	2.547 < 4.462 < 7.814	0.019 < 0.019 < 0.019	2.587 < 4.547 < 7.994
サンプルグループ 60 代	(1.584 < 2.590 < 4.235)	(0.302 < 0.339 < 0.380)	2.376 < 4.548 < 8.706
母集団年代別 HM 補正	3.343 < 4.747 < 6.742	0.019 < 0.019 < 0.019	3.899 < 4.841 < 6.896
母集団年代別 SMR 補正	3.363 < 4.782 < 6.799	0.019 < 0.019 < 0.019	
サンプル年代別 HM 補正	(1.987 < 2.709 < 3.692)	(0.326 < 0.350 < 0.376)	
サンプル年代別 SMR 補正	(1.992 < 2.715 < 3.701)	(0.326 < 0.350 < 0.376)	3.676 < 4.841 < 6.377

1) オッズ比の比較

オリジナルサンプル 3.227 < 4.841 < 7.262、推定母集団 3.398 < 4.841 < 6.896 この値を比較すると、母集団の推定は正しいと考えられます。これより母集団の解析結果を参照にすることにします。

2) オッズ比とリスク比

オリジナルサンプルオッズ比 3.227 < 4.841 < 7.262、母集団リスク比 3.340 < 4.747 < 6.747 この二つの値を比較するとサンプルベースのオッズ比の推定は母集団のリスク比とたいへん近く、オッズ比を想定危険度として使うことは問題ないと考えられるのでロジスティック解析は注意深く用いれば問題ないと判断します。

また、511 サンプルのリスク比は、1.986 < 2.709 < 3.693 であり、層別解析でもだいたい同じ値 1.996 < 2.728 < 3.728 をしてしており、これは母集団のリスク比、511 サンプルのオッズ比と比べてかなり違っており、これは母集団のピロリ菌感染割合をサンプルが正確に反映していないために起こっており、改めてランダムサンプルの重要性と、症例対照研究でのリスク比のしよの危険性を表しています。

3) 男女層別解析

3-1) 母集団の場合

母集団リスク比	$3.340 < 4.747 < 6.747$
男性グループリスク比	$4.219 < 7.067 < 11.839$ 、
女性グループリスク比	$1.706 < 2.776 < 4.519$ 、
男性女性 HM 補正	$3.328 < 4.732 < 6.728$ 、
男性女性 SMR 補正	$3.326 < 4.727 < 6.718$ 、

男性グループが大きく、女性グループが小さく、信頼区間はかろうじて重なっています。実際の政府発表の胃がん罹患率男女別データ(後ほど参照します)でも女性が胃がんにかかりにくいことははっきりと表れています。これより、このデータは男女層別解析すべきであり、その結果男女別々にリスクを検討すべきであると判断します。また HM 補正、SMR 補正とも層別化しないものと値とたいへん近いですが、これはあくまで男女同一のリスクを持つと仮定した場合に層を合わせた結果ですので、一定のリスクではないと判断される場合はこの補正を実行すること自体が推奨されません。

3-2) 511 サンプルの場合

男性グループオッズ比	$3.937 < 6.986 < 12.397$ 、
女性グループリスク比	$1.677 < 3.044 < 5.525$ 、
男性女性オッズ比 HM 補正	$3.692 < 4.867 < 6.417$ 、
オリジナルオッズ比	$3.227 < 4.841 < 7.262$

511 サンプルデータで比較してもよいのはオッズ比です。男性のオッズ比がかなり大きく、女性のオッズ比がかなり小さく、またそれらの値は母集団から推定されるリスク比と近い値となっています。HM 補正はオリジナルとかなり近い値を出していますが、これも先ほどの考察のように男女が同一のリスクであると仮定した場合の補正ですので、その補正自体が問題となりますので実行すべき補正ではないと判断されます。

これにより、ピロリ菌感染の胃がんへの影響は男女別々で推定することにします。

4) 年齢別層別解析

男女別の結果より、男女別々に年齢層別解析をしたいのですが、そのグループ分けを行えるだけの十分な情報がありません。そこで、男女一緒として年齢層別解析を行ってみます。

4-1) 母集団

母集団 40 代グループリスク比	$2.739 < 6.764 < 16.704$
母集団 50 代グループリスク比	$2.611 < 4.398 < 7.407$
母集団 60 代グループリスク比	$2.547 < 4.462 < 7.814$
母集団年代別リスク比 HM 補正	$3.362 < 4.776 < 6.784$
母集団年代別リスク比 SMR 補正	$3.343 < 4.747 < 6.742$
母集団リスク比	$3.363 < 4.782 < 6.799$

各年代のリスク比、及びその HM 補正、SMR 補正リスク比は、サンプル年代別のオッズ比とかなり近く

なっています。これは、罹患率が低いことを考えると母集団の推定がよい線を言っていることを意味します。そこで、基本的にはこの母集団の結果を優先することにします。ただし、男女別解析で説明しましたように本来男女別で解析すべきです。その可能性は後ほど探ってみたいと思います。

40代のみが大きな値となっています。ただし、信頼区間は大きく重なっており、サンプル数が少ないがために信頼区間も広くこのデータだけでは40代のみ差があるとは言えません。ただサンプルサイズはかなり多い(3911)ため、全く無視することも問題がありそうです。これの言わんとすることは、若いほどピロリ菌の影響で胃がんになるということです。なんとなく納得できる部分もあります。よって、後ほど違う形で考察してみたいと思います。

4-2) 511 サンプル

下のようにサンプルの結果と推定母集団の結果はかなり似通っています。そこで、基本的には推定母集団の結果を優先します。

サンプル 40 代グループオッズ比	$2.486 < 6.923 < 19.282$
サンプル 50 代グループオッズ比	$2.450 < 4.481 < 8.198$
サンプル 60 代グループオッズ比	$2.376 < 4.548 < 8.706$
サンプル年代別オッズ比 HM 補正	$3.676 < 4.841 < 6.377$
サンプルオッズ比	$3.227 < 4.841 < 7.262$

母集団 40 代グループリスク比	$2.739 < 6.764 < 16.704$
母集団 50 代グループリスク比	$2.611 < 4.398 < 7.407$
母集団 60 代グループリスク比	$2.547 < 4.462 < 7.814$
母集団年代別リスク比 HM 補正	$3.362 < 4.776 < 6.784$
母集団年代別リスク比 SMR 補正	$3.343 < 4.747 < 6.742$

ピロリ菌感染の胃がんへの影響の年齢補正

これより、年齢による補正、性別による補正は行わず、胃がんのリスクに対し、男女の層別化は行っただけで、ピロリ菌感染で胃がんになる絶対頻度を15年で0.019(0.1267%/年)とし、男性はそれに、 $0.030 - 0.019 = 0.011$ (0.0733%/年)のプラス(0.2%/年)、女性はそれから $0.010 - 0.019 = -0.009$ 、つまり0.009(0.06%/年)減算するもの(0.0667%/年)とします。これらの値は後ほど他の論文、情報と比較検討したいと思います。

また $1681/85394=0.019685223$ (1.9685%)、 $1968.522379/10$ 万人が全体の値、つまりピロリ菌感染の有無がわからない場合に基準とします。

ピロリ菌感染率は最近減ってきていますのでその考察は後ほどします。

除菌の効果についてはこのレポートからは不明で、他のリソースを探する必要があります。

	PARP (RiskRatio) 人口寄与割合	PARP (Odds Ratio) 人口寄与割合	相互情報 エントロピー	相互/疾患情報 エントロピー
オリジナル 5 1 1 サンプル	(0.454 < 0.590 < 0.694)	0.646 < 0.742 < 0.807	0.04967	4.967%
母集団	0.639 < 0.739 < 0.813	0.660 < 0.742 < 0.800	0.0023764	2.248%
母集団男性グループ	0.606 < 0.733 < 0.820	0.634 < 0.738 < 0.806	0.004334	2.493%
サンプル男性グループ	(0.522 < 0.694 < 0.806)	0.713 < 0.819 < 0.879	0.006315	6.315%
母集団女性グループ	0.552 < 0.751 < 0.864	0.585 < 0.752 < 0.840	0.0012274	2.060%
サンプル女性グループ	(0.187 < 0.429 < 0.605)	0.361 < 0.600 < 0.732	0.03118	3.118%
母集団男性女性 HM 補正	0.638 < 0.738 < 0.812	0.660 < 0.742 < 0.800	0.0023764	2.248%
母集団男性女性 SMR 補正	0.638 < 0.738 < 0.812		0.0023764	2.248%
サンプル男性女性 HM 補正	(0.456 < 0.593 < 0.697)	0.647 < 0.743 < 0.808	0.04967	4.967%
サンプル男性女性 SMR 補正	(0.455 < 0.590 < 0.693)		0.04967	4.967%
母集団グループ 40 代	0.542 < 0.797 < 0.914	0.600 < 0.800 < 0.881	0.005590	4.002%
サンプルグループ 40 代	(0.304 < 0.667 < 0.847)	0.559 < 0.800 < 0.887	0.08335	8.335%
母集団グループ 50 代	0.553 < 0.723 < 0.831	0.583 < 0.727 < 0.813	0.0029346	2.101%
サンプルグループ 50 代	(0.347 < 0.571 < 0.722)	0.554 < 0.727 < 0.822	0.03444	4.344%
母集団グループ 60 代	0.541 < 0.725 < 0.839	0.574 < 0.729 < 0.818	0.003062	2.193%
サンプルグループ 60 代	(0.331 < 0.574 < 0.733)	0.541 < 0.729 < 0.827	0.0453	4.5316%
母集団年代別 HM 補正	0.638 < 0.738 < 0.814	0.657 < 0.740 < 0.814	0.0033484	2.3974%
母集団年代別 SMR 補正	0.640 < 0.740 < 0.814		0.0033484	2.3974%
サンプル年代別 HM 補正	(0.454 < 0.590 < 0.694)	0.646 < 0.742 < 0.807	0.04967	4.967%
サンプル年代別 SMR 補正	(0.454 < 0.591 < 0.695)		0.04967	4.967%

1) 論文では、人口寄与割合は $0.633 < 0.75.2 < 83.2$ となっています。これは、サンプルがランダムとならなかった禁煙／喫煙、野菜や果物の摂取量などで補正をかけていますがその情報が載っていないためとり入れることが出来ません。また、罹患率が低いということでオッズ比ベースの人口寄与割合を計算しています。上の計算より、

511 サンプルオッズ比人口寄与割合 $0.646 < 0.742 < 0.807$
推定母集団リスク比人口寄与割合 $0.639 < 0.739 < 0.813$
推定母集団オッズ比人口寄与割合 $0.660 < 0.742 < 0.800$

本来の母集団リスク比人口寄与割合がその他の値と非常に近い場合、オッズ比人口寄与割合はよくリスク比ベースのものを代表しており、また推定母集団もかなりよい推定となっていると考えられます。それならば、サンプルベースの結果よりも推定母集団の結果を使用していきたいと思います。

2) 人口寄与割合は 75%程度ありますが、実際に影響を受けるのは約 1.4%の人でした。 75%ですと非常に有効なように感じてしまいがちですが、これが相対危険度、特に相対オッズ比の注意を要するところです。必ず何らかの絶対危険度を同時に比較すべきと考えられます。

3) 表を比べると相互/疾患情報エントロピーがよく実情を表しているようです。今後この値も注目していきたいと思います。

ピロリ菌感染とペプシノーゲンと CagA

この論文では更に CagA の状態とペプシノーゲンの状態を合わせて検討しています。今度はそちらを見てみます。

CagA: ピロリ菌が分泌する胃がんの病原因子のひとつである蛋白で、ピロリ菌感染の最大の危険因子と言われています。これを有していると、より強い炎症との関連があるとされます。CagA は胃上皮細胞内でチロシンリン酸化を受け、そのリン酸化された CagA は細胞増殖や細胞運動、細胞死抑制など多様な細胞応答を引き起こすことが報告されています。欧米に比べて日本では多くのピロリ菌が CagA を有しているといわれている。

ペプシノーゲン (PG): 胃粘膜から分泌されるペプシンの前駆物質のことで、血清中に含まれています。胃のどの辺りで分泌されるかにより、ペプシノーゲン I と II (PGI, PGII) に分類されます。両者の胃内の分布の違いが胃粘膜の状態を反映し、血中濃度も変化することから胃粘膜萎縮の指標として用いられます。血液中のペプシノーゲンの II に対する I の割合を調べると、胃粘膜の萎縮の広がりとその程度、胃液の分泌機能、胃粘膜の炎症の有無が分かります。最近胃がんのスクリーニング検査として有用であることが明らかとなり始めています。つまり、血液検査による胃がんリスク検診です。

CagA 解析

さて元のリスク比は次の様でした。これを基にまず CagA の危険度を解析してみます。

母集団リスク比/差	$3.340 < 4.747 < 6.747$	$0.019 < 0.019 < 0.019$
母集団男性リスク比/差	$4.219 < 7.067 < 11.839$	$0.030 < 0.030 < 0.030$
母集団女性リスク比/差	$1.706 < 2.776 < 4.519$	$0.009 < 0.010 < 0.010$
サンプルオッズ比	$3.227 < 4.841 < 7.262$	
サンプル男性オッズ比	$3.937 < 6.986 < 12.397$	
サンプル女性オッズ比	$1.677 < 3.044 < 5.525$	

サンプル解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
CagA+	390: a	358: c	748: n1
CagA-	121: b	153: d	274: n0
小計	511: m1	511: m0	1022: T

$1.016 < RR = 1.181 < 1.371$ $0.074 < RD = 0.080 < 0.085$

$1.011 < \text{RRD} = 1.089 < 1.174$ $0.059 < \text{RDD} = 0.063 < 0.066$
 $1.043 < \text{OR} = 1.377 < 1.174$
 $0.012 < \text{PARP} = 0.117 < 0.214$ $0.006 < \text{PARPD} = 0.043 < 0.080$
 総情報量エントロピー: 1.835 (Max2.0)
 相互情報エントロピー: 0.00361
 疾患情報エントロピー: 1.0
 相互／総エントロピー(%): 0.196
 条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.9964
 相互／疾患情報エントロピー(%): 0.361%

推定母集団解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
CagA+	390: a	17828: c	18218: n1
CagA-	121: b	7619: d	7740: n0
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

$1.119 < \text{RR} = 1.369 < 1.676$ $0.006 < \text{RD} = 0.006 < 0.006$
 $1.037 < \text{RRD} = 1.089 < 1.144$ $0.060 < \text{RDD} = 0.063 < 0.065$
 $1.121 < \text{OR} = 1.377 < 1.692$
 $0.077 < \text{PARP} = 0.206 < 0.322$ $0.001 < \text{PARPD} = 0.002 < 0.003$
 $0.083 < \text{PARPOR} = 0.209 < 0.312$ $0.002 < \text{PARPDOR} = 0.006 < 0.009$
 総情報量エントロピー: 1.0184 (Max2.0)
 相互情報エントロピー: 0.0002724
 疾患情報エントロピー: 0.13967
 相互／総エントロピー(%): 0.02675
 条件情報エントロピー(暴露→疾患): 0.13940
 相互／疾患情報エントロピー(%): 0.19505%

サンプルのオッズ比 $1.043 < \text{OR} = 1.377 < 1.174$ と推定母集団のリスク比 $1.119 < \text{RR} = 1.369 < 1.676$ は、たいへん似通っています。そこで推定母集団の値が使えるものとします。

基準は、母集団の胃がんリスク 511/25958 です。

そして、CagA-の胃がんリスクは 121/7740 そして CagA+の胃がんリスクは 390/18218 です。

そこで、

CagA-対母集団のリスク比/差は

$$(121/7740)/(511/25958) = 0.794135732 \quad (121/7740) - (511/25958) = -0.004052571$$

CagA+対母集団のリスク比/差は

$$(390/18218)/(511/25958) = 1.087462369 \quad (390/18218) - (511/25958) = 0.001721753$$

これより、CagA 情報がわかった場合には-の時は、-0.4%、+の時は+0.17%をオリジナルより下限す

べきと考えます。

ピロリ菌感染と CagA の組み合わせ解析

IgG & CagA サンプル解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
IgG + CagA+	363: a4	281: c4	644: n14
IgG + CagA-	115: a3	102: c3	217: n13
IgG - CagA+	27: a2	77: c2	104: n12
IgG - CagA-	6: a1	51: c1	57: n11
小計	511: m1	511: m0	1022: T

IgG - CagA - を基準として(1.0)、他の Relative Risk を次の様に計算しています。

RelativeR1 = $6/51 = 0.11765 \rightarrow 1.0$ に規格化

RelativeR2 = $27/77 = 0.35065 \rightarrow$ 規格化 $(27/77) / (51/6) = 2.9805$

RelativeR3 = $115/102 = 1.12745 \rightarrow$ 規格化 $(115/102) / (51/6) = 9.5833$

RelativeR4 = $363/281 = 1.2918 \rightarrow$ 規格化 $(363/281) / (51/6) = 10.9804$

ここで、IgG - CagA - を基準にしてもあまり使い道がありません。そこで、これも推定母集団に拡張してみます。

IgG & CagA 推定母集団解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
IgG + CagA+	363: a4	13993: c4	14356: n14
IgG + CagA-	115: a3	5079: c3	5194: n13
IgG - CagA+	27: a2	3835: c2	3862: n12
IgG - CagA-	6: a1	2540: c1	2546: n11
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

R1 = $6/2546$ RelativeR1 = $(6/2546) / (511/25958) = 0.1197135$

R2 = $27/3862$ RelativeR2 = $(27/3862) / (511/25958) = 0.355141835$

R3 = $115/5194$ RelativeR3 = $(115/5194) / (511/25958) = 1.124724675$

R4 = $363/14356$ RelativeR4 = $(363/14356) / (511/25958) = 1.284468634$

ここで基準を母集団の胃がんリスク $511/25958$ を使用します。

これは、RelativeR1 を基準にすると先ほどの値とたいへん近くなっています。そこで推定母集団が有効であると考え、こちらの値を使用します。

ペプシノーゲン指標(胃の委縮具合)

ペプシノーゲンの結果も次の様にクラス分けしてその Risk Ratio をオッズ比から計算しています。

ペプシノーゲン状態サンプル解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
Pepsinogen 3+	227: a4	136: c4	363: n14
Pepsinogen 2+	171: a3	141: c3	312: n13
Pepsinogen +	21: a2	18: c2	29: n12
Pepsinogen -	92: a1	216: c1	308: n11
小計	511: m1	511: m0	1022: T

RelativeR1 = 92/216 = 0.425925925 -> 1.0 に規格化

RelativeR2 = 21/18 = 1.1667 -> 規格化 (21/18) / (92/216) = 2.739

RelativeR3 = 171/141 = 1.212765957 -> 規格化 (171/141) / (92/216) = 2.847

RelativeR4 = 227/136 = 1.669117647 -> 規格化 (227/136) / (92/216) = 3.919

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
Pepsinogen + ~3+	419: a	295: c	714: n14
Pepsinogen -	92: b	216: d	308: n11
小計	511: m1	511: m0	1022: T

1.638 < RR = 1.965 < 2.356

0.271 < RD = 0.288 < 0.307

1.305 < RRD = 1.420 < 1.546

0.230 < RDD = 0.243 < 0.256

2.506 < OR = 3.335 < 4.438

0.308 < PARP = 0.403 < 0.487

0.132 < PARPD = 0.174 < 0.214

総情報エントロピー : 1.8314

相互情報エントロピー : 0.05153

疾患情報エントロピー : 1.000

相互/総エントロピー : 2.8138%

条件情報エントロピー : 0.9485

相互/疾患情報エントロピー : 5.1533%

ペプシノーゲン推定母集団解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
Pepsinogen 3+	227: a4	6773: c4	7000: n14
Pepsinogen 2+	171: a3	7022: c3	7193: n13
Pepsinogen +	21: a2	896: c2	917: n12
Pepsinogen -	92: a1	10756: c1	10848: n11
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

ここで基準は再び母集団の胃がんリスク 511/25958 を使用します。

R1 = 92/10848 RelativeR1 = (92/10848) / (511/25958) = 0.430812681

R2 = 21/917 RelativeR2 = (21/917) / (511/25958) = 1.163322926

R3 = 171/7193 RelativeR3 = (171/7193) / (511/25958) = 1.207636909

$$R4 = 227/7000 \quad \text{Relative}R4 = (227/7000) / (511/25958) = 1.64732066$$

$$R234 = 419/15110 \quad \text{Relative}R234 = (419/15110) / (511/25958) = 1.408639579$$

ペプシノーゲンが+であるとおおよそ 1.4 倍のリスクとなることになります。

H.pylori & PG (胃粘膜の萎縮)

次にピロリ菌感染とペプシノーゲンの状態の組み合わせを調査しています。その集計は次の様になります。

ピロリ菌感染とペプシノーゲン状態サンプル解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
D: H.P.－ PG+	17: a2	20: c2	37: n14
C: H.P.+ PG+	402: a4	275: c4	677: n13
B: H.P.+ PG－	76: a3	108: c3	184: n13
A: H.P.－ PG－	16: a1	108: c1	124: n11
小計	511: m1	511: m0	1022: T

$$\text{Relative}RA = 16/108 = 0.148148148 \rightarrow 1.0 \text{ に規格化}$$

$$\text{Relative}RB = 76/108 = 0.703703703 \rightarrow \text{規格化 } (76/108) / (16/108) = 4.75$$

$$\text{Relative}RC = 402/275 = 1.461818182 \rightarrow \text{規格化 } (402/275) / (16/108) = 9.867$$

$$\text{Relative}RD = 17/20 = 0.85 \rightarrow \text{規格化 } (17/20) / (16/108) = 5.7375$$

$$\text{Relative}BCD = (495/403) / (16/108) = 8.291$$

H.pylori & PG (胃粘膜の萎縮)推定母集団解析

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
D: H.P.－ PG+	17: a2	996: c2	1013: n14
C: H.P.+ PG+	402: a4	13695: c4	14097: n13
B: H.P.+ PG－	76: a3	5302: c3	5454: n13
A: H.P.－ PG－	16: a1	5378: c1	5394: n11
小計	511: m1	25447: m0	25958 :T

ここで基準は再び母集団の胃がんリスク 511/25958(131.2376 対 10 万人/年)を使用します。

$$RA = 16/5378 = 19.8339(\text{対 } 10 \text{ 万人/年}) \quad \text{Relative}RA = (16/5378) / (511/25958) = 0.151129593$$

$$RB = 76/5302 = 94.2110(\text{対 } 10 \text{ 万人/年}) \quad \text{Relative}RB = (76/5302) / (511/25958) = 0.717865566$$

$$RC = 402/13695 = 195.69185(\text{対 } 10 \text{ 万人/年}) \quad \text{Relative}RC = (402/13695) / (511/25958) = 1.491126006$$

$$RD = 17/996 = 113.7885(\text{対 } 10 \text{ 万人/年}) \quad \text{Relative}RD = (17/996) / (511/25958) = 0.867041551$$

$$RBCD = 495/20564$$

$$= 160.4746(\text{対 } 10 \text{ 万人/年})$$

$$\text{Relative}RBCD = (495/20564) / (511/25958) = 1.222778888$$

そして、

$$RBCD = 495/20564 = 0.02407 (2.4\%) = 2407(\text{対 } 10 \text{ 万人})$$

= 160.475(対 10 万人/年)

そして、平均年齢 57.3 歳であることを考えそれが 15 年追跡調査されたのですから 57.3 – 72.3 歳になります。その母集団の平均胃がん罹患リスクは、(131.2376 対 10 万人/年)でした。

地域がん登録全国推計値 8) (今後このデータをこのように呼びます) の 2003 年の胃がん罹患率を見ますと次の様になっています。

2003 胃がん罹患率(対 10 万人/年)

55-59 歳 60-64 歳 65-69 歳 70-74 歳

男女計 103.2 148.1 218.4 302.3

男計 148.4 230.5 342.4 483.5

女計 59.2 70.4 106.5 150.5

これと比べてのやや低いですが、特別おかしい推定とは考えにくくなります。

これより、せいぜいピロリ菌感染とペプシノーゲン状態でグループ分けしたリスクの増加はせいぜい 2 倍程度ということになります。これは、全体の胃がんの罹患率に比べ大差ありません。多分ランダムサンプリングがうまく言っていないということになると思います。この 511 名のデータで母集団、日本人全体に適応することには問題があることになります。これが、相対リスクの危険なところです。必ず絶対リスクも参照したいところです。

そこで、かなり他で言われていることと差があるように感じますので、その他のデータも参照してみます。まず、Yoshida 等 9)を見てみます。

この論文を参照にすると

H.pylori & CAG (胃粘膜の萎縮)

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
D: H.P. – CAG+	4: a2	29: c2	33: n14
C: H.P.+ CAG+	44: a4	1285: c4	1329: n13
B: H.P.+ CAG –	37: a3	2291: c3	2328: n12
A: H.P. – CAG –	2: a1	963: c1	965: n11
小計	87: m1	4568: m0	4655: T

IgG – CagA – を基準として(1.0)、他の Relative Risk を次の様に計算しています。

RelativeR1 = 2/965 = 0.0020725 -> 1.0 に規格化

RelativeR2 = 37/2328 = 0.01589 -> 規格化 (37/2328) x (965/2) = 7.6686

RelativeR3 = 44/1329 = 0.03311 -> 規格化 (44/1329) x (965/2) = 15.9744

RelativeR4 = 4/33 = 0.1212 -> 規格化 (4/33) x (965/2) = 58.48485

胃がん罹患リスク(追跡 16 年)は、48.4 – 64.3 歳で

87/4655 = 116.8099 (対 10 万人/年)

これは、先ほどの(131.2376 対 10 万人/年) : 57.3 – 72.3 歳と大きく違いません。年齢差を考えると妥当だと考えられます。

しかしこの結果は、前の結果と A 群、B 群、C 群、D 群の比率がかなり違いますので、その検定方法がどの程度正確化を確認するためにいろいろなデータを集めてみます。

A 群、B 群、C 群、D 群の比率比較

	A	B	C	D	Total	注
川崎医科大学 人間ドッグ 井上氏 10)	33.816% (2802)	40.97% (3395)	25.21% (2089)		8286	1995/2009
東金健康診断 11)	56% (1504)	14% (372)	27% (728)	3% (91)	2695	H23: 2011
東金男性 11)	48%	17%	31%	4%	724	
東金女性 11)	59%	13%	25%	3%	1971	
和歌山県男性 9)	20.730% (965)	50.01% (2328)	28.55% (1329)	0.7089% (33)	4655	1994/1995 age40-59
亀田中央他 12)	47.60% (3324)	30.56% (2134)	15.495% (1082)	6.344% (443)	6983	1995/1997
亀田男性 12)	47.26% (2260)	31.14% (1489)	14.91% (713)	6.69% (320)	4782	1995/1997
亀田女性 12)	48.34% (1064)	29.305% (645)	16.765% (369)	5.59% (123)	2201	1995/1997
亀田 60 未満 男性 12)	49.95% 2103	31.045% 1307	13.37% 563	5.63% 237	4210	
亀田 60 以上 男性 12)	27.45% 157	31.82% 182	31.47% 180	14.51% 83	572	
亀田 60 未満 女性 12)	49.71% 971	29.24% 571	16.33% 319	4.71% 92	1953	
亀田 60 以上 女性 12)	37.5% 93	29.84% 74	20.16% 50	6.45% 31	248	
東京都検診 14)	70.651% 10628	19.363% 2911	9.134% 1374	0.8642% 130	15043	2007 胃がん 12
西 東 京 市 検 診 15)	57.226% 8830	18.94% 2923	19.96% 3080	3.87% 597	15430	H23/H24 2011/2013
北里病院	73.8%	12.6%	11.8%	1.8%	1488	2011/6

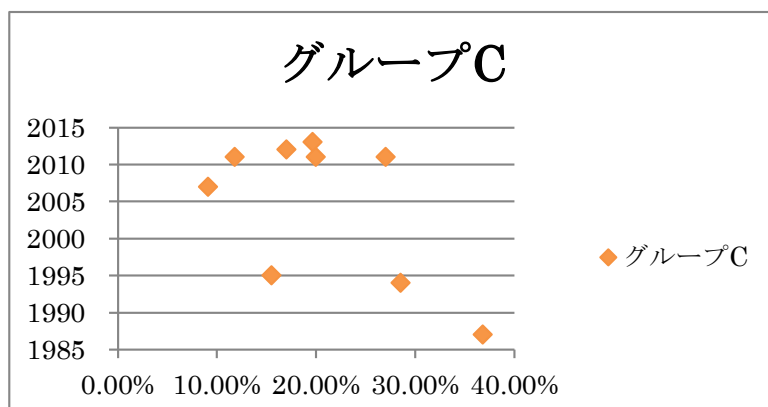
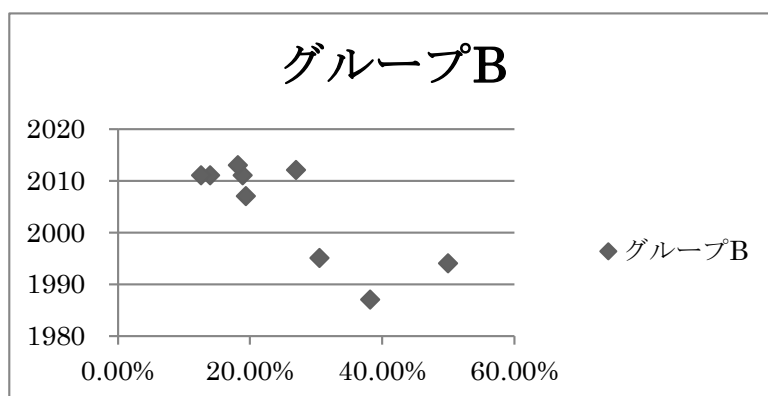
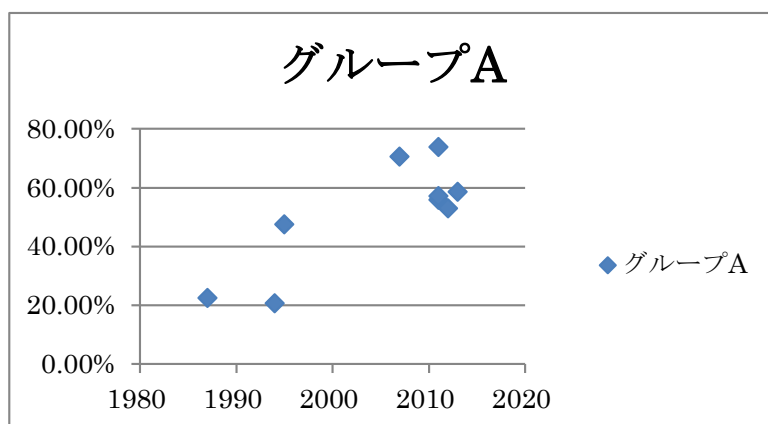
定期健康診断 16)	1098	188	175	27		E55 名を A 群から除外
北里 40 代 16)	81.34% 667	10.24%: 84	7.68%: 63	0.73%: 6	820	
北里 50 代 16)	71.43% 400	12.50%: 70	13.75%: 77	2.32%: 13	560	
北里 60 代 16)	52.94% 81	20.915%: 32	21.57%: 33	4.575%: 7	153	
北里 70 代 16)	50.0% 5	20.0%: 2	20.0%: 2	10.0%: 1	10	
藤枝市検診 17)	58.588% 3974	18.1925% 1234	19.6815% 1335	3.538% 240	6783	H25 2013
藤枝市検診 17) 39 歳	88.191% 351	9.045% 36	2.764% 11	0% 0	398	
藤枝市検診 17) 40 歳	85.054% 313	9.7826% 36	4.0761% 15	1.087% 4	368	
藤枝市検診 17) 45 歳	80.1887% 255	13.522% 43	4.717% 15	1.572% 5	318	
藤枝市検診 17) 50 歳	77.224% 217	16.726% 47	5.694% 16	0.356% 1	281	
藤枝市検診 17) 55 歳	67.062% 226	20.178% 68	10.979% 37	1.7804% 6	337	
藤枝市検診 17) 60 歳	62.828% 311	20.0% 99	15.1515% 75	2.020% 10	495	
藤枝市検診 17) 65 歳	54.172% 448	22.491% 186	21.282% 176	2.0556% 17	827	
藤枝市検診 17) 70 歳	50.906% 337	20.544% 136	25.3776% 168	3.172% 21	662	
藤枝市検診 17) 75 歳	51.440% 250	18.519% 90	25.926% 126	4.115% 20	486	
藤枝市検診 17) 76 歳～	48.487% 1266	18.882% 493	26.6565% 696	5.975% 156	2611	
横須賀市検診 18)	53.00% 11539	27.0026% 5879	16.999% 3701	2.999% 653	21772	H24: 2012 108 胃がん
京都府 19)	22.591% 647	38.198% 1094	36.802% 1054	2.409% 69	2864	1987

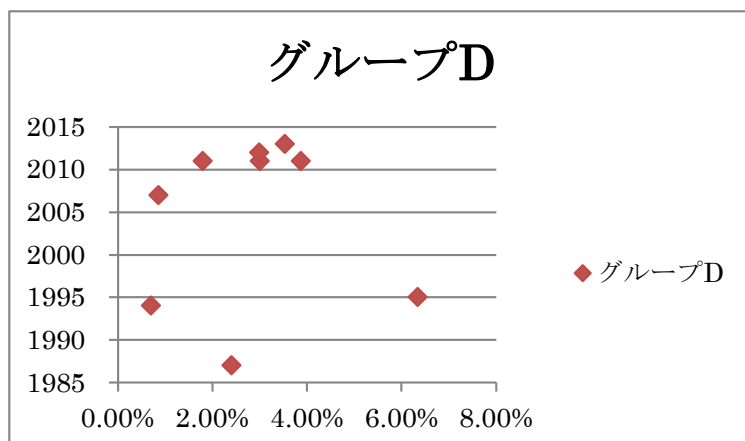
上の調査は主に、1995 年頃と 2010 年頃に二分化します。それは、下の図で言うと赤の線とオレンジの

線に相当します。また、2008-2010 の名古屋での調査では、ピロリ菌感染率は 35～39 歳 19.6%、40～49 歳 25.8%、50～59 歳 39.4%、60～69 歳 50.3%で、全体では 36.4%でした。これを参照にしても年齢が若いほど、調査年が新しいほど、ピロリ菌感染率もペプシノーゲン陽性率も低くなる傾向があります。一方男女間での明確な差は見られないようです。

グループ A、B、C、D の割合の調査年代との相関を見えます。

グループ A、B、C、D の相関

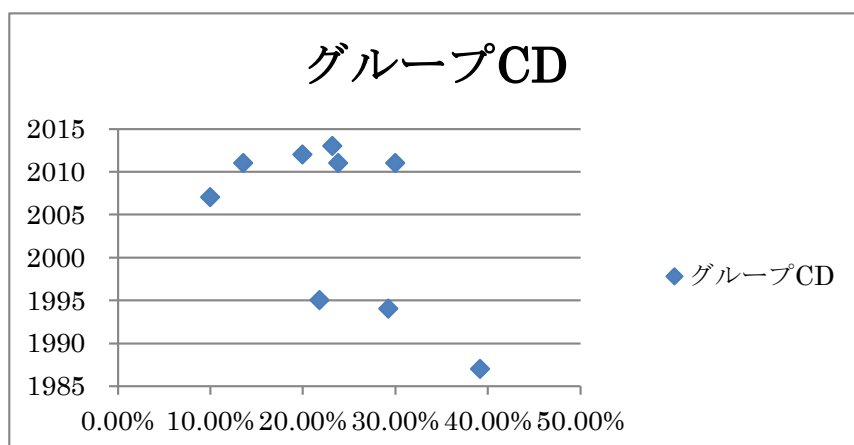




相関係数 -0.001533636

グループ A は、年代との相関係数 0.82 とかなり強く相関しています。B も -0.82 とかなり強く負に相関しています。これらは、調査年度が新しいほどまた年齢が若いほどピロリ菌の感染率は下がっていますので、かなり意味のある関係でまさにそのことを表しています。一方グループ C はどちらかというと負の相関を示しており、これは年々ピロリ菌の罹患率が下がっていることと傾向としては一致しますが、明確な方向性が出ているとは言えない状態です。他の要因が背後にあることを否定できません。またグループ D は、相関がほぼありません。これも少し面白い関係ですが、何らかの意図があり年々ピロリ菌の罹患率が下がっていることを帳消しにしているのかもしれませんが。グループ A、B はデータとして安定しているが、C、D はまだ安定していないとも言えるかもしれません。これは、ペプシノーゲンの状態だけでグループ分けすることを示唆しているのかもしれませんが。

そこで、試しに CD を一つのグループにしてみましょう。



相関係数 -0.583495703

明確な相関は示してはいません。しかし、オフセットがかかった回帰直線は引けそうな形をしています。これは、ペプシノーゲンの状態がピロリ菌感染有無とそれ以外の他の要因の両方に関連しているのかもしれませんが。また、下のグラフをみても胃がん罹患と相関しているのは間違いがないと思われるので、

後ほどペプシノーゲンのみの解析を行ってみたいと思います。

図1 胃がん死亡率とペプシノーゲン法

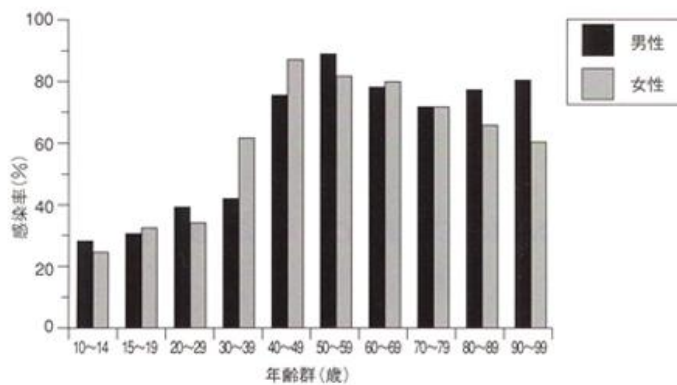
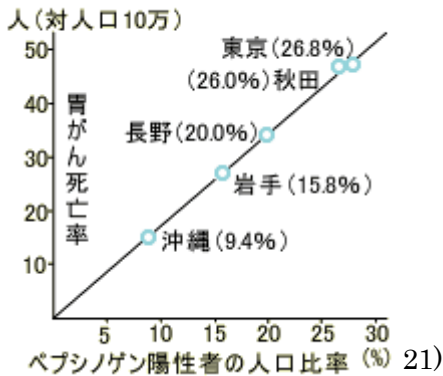


図1. 各年齢群における *H. pylori* 感染率

20)

上の表でも、ピロリ菌の罹患率が男女に依存しないことを見ましたがこのグラフもその考えを支持していると考えられます。

これを考えると、おおむね上にまとめた調査は妥当ということが出来るかと思います。

ただ、和歌山県男性の結果で、Dの割合が他と比べ半分以下となっており、そのせいもあるのか下に表示胃がん罹患に関してのDのAに比した相対リスク比が他と比べ極端に大きくなっています。また、他の値も追跡期間が短く、罹患者が0である等まだ十分なデータがあるとは言えません。そして、本来疑似分類もあるはずですがその調査がされていません。そして、それぞれの胃がん罹患率をまとめると次の表になります。

胃がん罹患追跡調査

	A	B	C	D	Total	追跡期間
川崎医科大学 人間ドッグ	0% (0/260)	2.1% (12/571)	5.77% (18/312)		2.625% (30/1143)	12 年

井上氏 10)	0% 0/2802	0.21% 7/3395	1.87% 39/2089		0.555% 46/8286	14 年
和歌山県男性 9)	0.207% (2/965)	1.589% (37/2328)	3.311% (44/1329)	12.121% (4/33)	1.869% 87/4655	16 年間 40 - 59
和歌山 13)	0% 0/967	0.81% 19/2341	1.8% 24/1316	6.45% 2/31	0.97% 45/4655	7.7 年間
亀田中央他 12)	0.2106% 7/3324	0.2812% 6/2134	1.6636% 18/1082	2.709% 12/443	0.6158% 43/6983	4.7 年
亀田男性 12)	0.3097% 7/2260	0.2686% 4/1489	2.3843% 17/713	3.125% 10/320	0.79465% 38/4782	4.7 年
亀田女性 12)	0% 0/1064	0.3101% 2/645	0.2710% 1/369	1.6260% 2/123	0.22716% 5/2201	4.7 年
亀田 60 未満 男性 12)	0.238% 5/2103	0.0765% 1/1307	1.954% 11/563	1.688% 4/237	0.50% 21/4210	4.7 年
亀田 60 以上 男性 12)	1.274% 2/157	1.648% 3/182	3.333% 6/180	7.229% 6/83	2.972% 17/572	4.7 年
亀田 60 未満 女性 12)	0% 0/971	0.175% 1/571	0% 0/319	0% 0/92	0.051% 1/1953	4.7 年
亀田 60 以上 女性 12)	0% 0/93	1.35% 1/74	2% 1/50	6.45% 2/31	1.61% 4/248	4.7 年
京都府 19)	0.31% 2/647	0.14% 15/1094	3.8% 41/1054	4.34% 3/69	2.13% 61/2864	1987-1996 10 年間

A は、ほぼ心配なし、CD が要注意との傾向は見えて取れますが、とくに D はばらつきが大きく、これだけでは明確な傾向は見えて取れませんので、また、追跡期間の関係か罹患者 0 の欄あります。そこで、もう少し詳しく見てみます。

March/1995-Feb/1997 12)

健康診断 亀田中央病院 & 幕張クリニック 6983/9293 4.7 年追跡調査

H.pylori & CAG (胃粘膜の萎縮) 平均年齢 48.9 (SD=8.5)

A: 47.1 (8.1), B: 49.2 (8.3), C: 52.0 (8.5), D: 53.3 (8.8)

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
D: H.P. - CAG+	12: a2	431: c2	443: n14
C: H.P. + CAG+	18: a4	1064: c4	1082: n13
B: H.P. + CAG -	6: a3	2128: c3	2134: n12
A: H.P. - CAG -	7: a1	3317: c1	3324: n11
小計	43: m1	6940: m0	6983: T

RA = 7/3324 = 44.8063(対 10 万人/年)

RelativeRA = (7/3324) / (43/6983) = 0.341987798

RB = 6/2134 = 59.8217(対 10 万人/年)

RelativeRB = (6/2134) / (43/6983) = 0.456594232

$RC = 18/1082 = 353.95446$ (対 10 万人/年) $RelativeRC = (18/1082) / (43/6983) = 2.70158621$

$RD = 12/443 = 576.3412$ (対 10 万人/年) $RelativeRD = (12/443) / (43/6983) = 4.398971075$

$RBCD = 36/3659$

$= 209.3352$ (対 10 万人/年)

$RelativeRBCD = (36/3659) / (43/6983) = 1.597767849$

この調査全体の胃がん罹患率は、 $43/6983 = 0.131017$ (131.0173 対 10 万人/年)となります。これを基準に相対比を計算しています。

一方地域がん登録全国推計値の胃がん罹患率は、2000 年で

50－54 歳で、男女計 64.3 (万人/年)、男性 88.7 (万人/年)、女性 40.0 (万人/年)

となっています。これは、かなり胃がん罹患率が違います。これは、何に起因するのでしょうか。地域差の可能性があるので、千葉県データを全国がん罹患モニタリング集計 22) によると 2003 年で、年齢調整平均男女計 37.5(万人/年) 50－54 歳で男性 55.7(万人/年) 女性 28.4(万人/年)

千葉県は全国平均に比べ低い方ですが、この結果は高く出ています。そして、特に目を引くのがグループ D の罹患率の高さです。現状ではその違いは明白ですが原因は不明です。

これは、分割表を利用したことに関因するのかもしれませんが。分割表は、追跡期間がみな同じ場合に使用することが出来ます。そこで、追跡期間を明示的に取り入れて計算してみます。

発生率及び発生率の比

リスク比、オッズ比は観察期間が同じであるとの前提で計算するものです。そこで、これらの A、B、C、D、(E)評価の中には胃がんの罹患リスクとして、発生率の比較をしているものがあります。これは最深の注意が必要な方法を使用していますのでその問題点を述べたいと思います。

この発生率とは、

	胃がん罹患	人 x 年
ピロリ菌感染	478: a	S1
ピロリ菌非感染	33: b	S0
小計	511: m1	S1+S0

分割表をこのように暴露総数 n1、非暴露総数 n0 の代わりに、人数 x 追跡時間を変数 S1、S0 とし、リスク $a/n1$ 、 $b/n0$ の代わりに、発生率 $a/S1$ 、 $b/S0$ を求め、比や差の計算をするものです。発生率は追跡期間の時間に寄らずイベントの発生速度が一定であるとの仮定のもとに計算されています。そして発生率は、人数/(人数 x 時間)の計算をしていますので、時間の逆数の次元をもつことを意図しています。つまり速度を表そうとしています。

しかし、これは最深の注意が必要です。なぜならばこれはリンゴの数とミカン数を比較しているのとなるからです。これは有名な問題でエルゴード性、またはエルゴード仮説といわれるものです。それは、時間平均がサンプル平均に等しい、つまり、罹患者の時間を追って求めた結果と罹患者数を増やした結果が同じになるとの仮定に基づいています。仮説といわれている理由は証明できないからで、これは一般的に熱平衡にある定常過程では正しいとされています。しかし、非熱平衡、オープン系、非定常過程

ではそれは正しくないというのが一般的です。人間は非線形、非熱平衡、オープン系の動的生き物です。これは、言い換えれば時間を追って調査した期間のリスクの増え方と、サンプル数を増やした際のリスクの増え方が同じとの仮説に基づいています。しかし、がんの罹患率は年齢を重ねるごとに増えていきますので、サンプルを増やした場合とは明らかに違います。よって、罹患率の変化や、生命曲線の評価にこの指標をこのまま使うことは推奨できません。

計算することは可能ですので、一例を取り値の計算してみたいと思います。
和歌山県男性の例 9) を使用してみます。

	胃がん罹患	人 x 年
ピロリ菌感染	81: a	40909: S1
ピロリ菌非感染	6: b	13231: S0
小計	87: m1	S=S1+S0

発生率 $IR = a/S1/c/S0 = 81/40909 / 6/13231 = (81 \times 13231) / (6 \times 40909) = 4.366$

$CI = IR \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/a + 1/b)}) = IR \times \exp(\pm 0.8293) = 10.01/1.905$

$IR = 4.366 (1.905/10.01)$

この”人 x 年”は、罹患しなかった方は、その追跡期間すべて、罹患した方は罹患するまでの時間を加えたものになりますので、下記表の人数と追跡期間をかけたものにはなっていません。しかし、詳細情報がないためその”人 x 年”の値をそのまま使用します。

	胃がん罹患	人数	追跡期間	人 x 年	年齢
ピロリ菌感染	81: a	3657: n1	11.2: t1	40909: S1	49.8: Y1
ピロリ菌非感染	6: b	998: n0	13.3: t0	13231: S0	48.3: Y0
小計	87: m1	4655: n	11.6: t	54140: S	49.5: Y

これから分割表を作成し、それよりリスク比などを計算すると次のようになります。

	胃がん罹患	胃がん非罹患	小計
ピロリ菌感染	81: a	3576: c	3657: n1
ピロリ菌非感染	6: b	992: d	998: n0
小計	87: m1	4568: m0	4655: T

$RR = 3.684 (1.612/8.418)$: 対数標準誤差 0.4216

$RD = 0.016 (0.016/0.016)$: 対数標準誤差 0.00347

$OR = 3.745 (1.629/8.608)$: 対数標準誤差 0.4246

人口寄与割合 = 0.678 (0.325/0.854)

リスク比 3.684 とオッズ比 3.745 はかなり近いですが、発症率 4.366 はあまり近くありません。これは主に、ピロリ菌感染者の追跡期間が 11.2 年であったのに対し、ピロリ菌非感染者の追跡期間が 13.3 年と

長いせいで起こっています。かといって、追跡年数、初期年齢の違うものにリスク比をそのまま使うことも問題があります。

しかも平均年齢 49 歳ですので 13 年追跡調査しますと 61 歳ですので、胃がんの罹患率が急激に上がる年代ですので、エルゴード仮説つまり時間平均とサンプル平均が同じになるとは言えず、発生率を適応することに問題があります。

追跡調査期間の考察

追跡調査期間が違った場合の正しい扱い方を考察してみたいと思います。

	胃がん罹患	人数	追跡期間	人 x 年	年齢
ピロリ菌感染	81: a	3657: n1	11.2: t1	40909: S1	49.8: Y1
ピロリ菌非感染	6: b	998: n0	13.3: t0	13231: S0	48.3: Y0
小計	87: m1	4655: n	11.6: t	54140: S	49.5: Y

ここでピロリ菌感染者のリスク R1 は、 $81/40909 = 198.00044$ (対十万人/年)

ここでピロリ菌非感染者のリスク R0 は、 $6/13231 = 45.34805$ (対十万人/年)

ここで全体のリスク Rt は、 $87/54140 = 160.69450$ (対十万人/年)

が出発点です。

先ほど説明しましたようにこの表では、人数 x 追跡期間が正確には人 x 年にはなりませんが、かなり近いのでこの値を使って考察してみたいと思います。

地域がん登録全国推計値 8) の 2011 年の胃がんの罹患率は次のようになります。

年齢	48	49	50	51	52	53	54
罹患率	0.00033	0.00033	0.000746	0.000746	0.000746	0.000746	0.000746
累積罹患率	0.256177	0.289135	0.363494	0.437797	0.512045	0.586238	0.660375
累積罹患率差分	0	0.032957	0.107316	0.18162	0.255868	0.33006	0.404198
累積罹患率比	1	1.12865	1.418914	1.70896	1.998791	2.288405	2.577803
55	56	57	58	59	60	61	62
0.00146	0.00146	0.00146	0.00146	0.00146	0.00236	0.00236	0.00236
0.80539	0.950193	1.094784	1.239165	1.383335	1.616099	1.848313	2.07998
0.549212	0.694015	0.838607	0.982987	1.127157	1.359921	1.592136	1.823802
3.143875	3.709119	4.273539	4.837135	5.399908	6.308513	7.214973	8.119294

48 歳を基準とした相対累積罹患率は上のようになります。

ここで、ピロリ菌非感染者は、48 歳から追跡がはじまり、61 歳までの 13 年間追跡され、ピロリ菌感染

者は 50 歳から始まり、61 歳まで追跡されたこととなります。ここで注意が必要なのは、それぞれが $48.3 + 13.3 = 61.6$ と $49.8 + 11.2 = 61.0$ であることです。そこで、ピロリ菌非感染者の 48.3 歳の追跡は 0.7 年となります。そして、61 歳の追跡は 0.6 年。また、ピロリ菌感染者の 49.8 歳の追跡は 0.2 年、61 歳の追跡は 0 年となります。よって、48 歳を基準に考えると、

$$S0' = n0 \times 14(1 + 0.7 \times 0.0(48 \text{ 歳}) + 0.00033(49 \text{ 歳}) + 0.00107(50 \text{ 歳}) + 0.00182(51 \text{ 歳}) + 0.00256(52 \text{ 歳}) + 0.00330(53 \text{ 歳}) + 0.00404(54 \text{ 歳}) + 0.00549(55 \text{ 歳}) + 0.00694(56 \text{ 歳}) + 0.00839(57 \text{ 歳}) + 0.00983(58 \text{ 歳}) + 0.01127(59 \text{ 歳}) + 0.01360(60 \text{ 歳}) + 0.3 \times 0.01592(61 \text{ 歳}))$$

$$= 998 \times 14 \times 1.078192$$

$$= 14050.04$$

$$S1' = n1 \times 12(1 + 0.2 \times 0.00033 + 0.00107 + 0.00182 + 0.00256 + 0.00330 + 0.00404 + 0.00549 + 0.00694 + 0.00839 + 0.00983 + 0.01127 + 0.01360 + 0.0 \times 0.01592)$$

$$= 3657 \times 12 \times 1.06863919$$

$$= 44135.01$$

リスク差の場合はこちらを使うべきと考えます。絶対頻度ですからこの罹患率の絶対差が必要です。しかし、リスク比または発生率比は、比ですのでその罹患率の比で調整されるべきと推定されますのでそれで結果を見てみましょう。

$$S0'' = n0 \times (0.7 \times 1 + 1.128650337 + 1.418913522 + 1.708960244 + 1.998790666 + 2.288404948 + 2.577803251 + 3.143874503 + 3.709119411 + 4.273539182 + 4.837135021 + 5.39990813 + 6.308513006 + 0.3 \times 7.214973311)$$

$$= n0 \times 43.8226$$

$$= 998 \times 43.8226$$

$$= 43734.95$$

$$S1'' = n1 \times (0.2 \times 1.128650337 + 1.418913522 + 1.708960244 + 1.998790666 + 2.288404948 + 2.577803251 + 3.143874503 + 3.709119411 + 4.273539182 + 4.837135021 + 5.39990813 + 6.308513006 + 0.0 \times 7.214973311)$$

$$= 3657 \times 37.89069$$

$$= 138566.3$$

修正表は

	胃がん罹患	人数	追跡期間	人 x 年	年齢
ピロリ菌感染	81: a	3657: n1	11.2: t1	138566.3: S1	49.8: Y1
ピロリ菌非感染	6: b	998: n0	13.3: t0	43734.95: S0	48.3: Y0
小計	87: m1	4655: n	11.6: t	182301.25: S	49.5: Y

これより、修正発生率は

$$\begin{aligned} IR'' &= a/S1''/c/S0'' = 81/164125.923 / 6/46914.56836 \\ &= (81 \times 46914.56836) / (6 \times 164125.923) \\ &= 4.260935 \end{aligned}$$

$$CI'' = IR \times \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/a + 1/b)}) = IR \times \exp(\pm 0.8293) = 9.7646/1.8593$$

$$IR'' = 4.2609 (1.8593/9.7646)$$

そして、

$$\text{ここでピロリ菌感染者のリスク } R1 \text{ は、 } 81/138566.3 = 58.45577171$$

$$\text{ここでピロリ菌非感染者のリスク } R0 \text{ は、 } 6/43734.95 = 13.71900505$$

$$\text{ここで全体のリスク } Rt \text{ は、 } 87/182301.25 = 47.72320541$$

$$R1/Rt = 1.2249$$

$$R0/Rt = 0.2875$$

$$R1/R0 = 4.2609$$

これは、RR = 3.693 (1.616/8.439)と OR = 3.745 (1.633/8.629)に近づきました。年齢が上がるほどこの修正が大きくなりますのでまずこの修正をすべきです。ただ、同じになったとは言いきれません。まだ他の要因があると考えられます。

$\sqrt{(1/a + 1/b)}$ は標準誤差(SE)でした。今の場合、SE = 0.4231 です。正確にはその exp を取って、標準誤差(SE)は SE = 1.5267 となります。そして、標準誤差の 1.96 倍が 95%の信頼区間となっています。これは、母比率である IR の値が多数回(例えば 100 回)サンプリングして繰り返し求めた場合にその 95%(95 回)この信頼区間に入るということです。

つまり、IR の値の誤差がこの程度で、IR の母平均この程度ばらつくということです。これは、サンプル数が 4655 と多いのでばらつきが小さいですが、注目すべき点はサンプル数の√分の一の母平均の精度ということです。

標準誤差と標準偏差

例えばオッズ比ですともう少し明確になります。

$$81: a \quad 3567: c \quad 3657: n1$$

$$6: b \quad 992: d \quad 998: n0$$

でしたので、

$$OR = (a/b)/(c/d) = (ad)/(bc) = (81 \times 992)/(6 \times 3567) = 3.754$$

信頼区間(CI)

$$\begin{aligned} &\exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/a + 1/b + 1/c + 1/d)}) \\ &= \exp(\pm 1.96 \times \sqrt{(1/81 + 1/6 + 1/3567 + 1/992)}) \\ &= \exp(\pm 1.96 \times 0.4246) \\ &= 2.2984/0.4351 \end{aligned}$$

区間推定

OR = 3.754 (1.633/8.629) : 対数標準誤差 0.4246

標準偏差とはデータのバラツキの指標でした、 $\pm 2SD$ (t 分布の場合)の範囲にデータが入る確率 95%となるのです。そこで、一般的にデータのバラツキを示したい、あるいは比べたい時は標準偏差を使うべきです。そして、標準偏差はサンプル数に基本的には依存しない値です。

一方で、標準誤差とは、母平均、母比率の値の区間推定量でした。母平均(母比率) $\pm 2SE$ (t 分布の場合)の範囲に母平均(母比率)が入る確率が 95% となります。母平均、母比率の推定をしたい、あるいは比べたいという時は標準誤差を示すべきです。そして、標準誤差はサンプル数に依存しサンプル数が多くなるほど小さな値、言い換えれば信頼区間が狭まります。今の場合は発症率 IR の値を求めていますのでその値の範囲を知りたいので標準誤差を基にした信頼区間(一般的に 95%)を使うのがよいと考えられます。

これを見ても単純な”人 x 年”による発生率には問題があり、年代ごとの罹患率による重みづけをすべきと考えられます。

ハザード比解析

他の理由を探る為にハザードを考察してみます。ハザードとはある瞬間における発生率のことです。つまり、いま求めた発症率の瞬間の値です。多くの場合瞬間死亡率を求め生存時間の解析に使われますが、イベントは死亡でなくても発症、罹患でも使うことは出来ます。

HR:ハザード比は次の式で求められます。

$$HR = h(t)/h_0(t)$$

ここで、

$h(t)$: ハザード関数 (暴露群のハザード)

$h_0(t)$: 基準ハザード関数 (非暴露群のハザード)

ハザード関数は、「追跡時間 t 後の瞬間発生率」

ハザード関数は t 時の瞬間発症率ですので、ある時点から Δt 後までに罹患する確率を Δt で割ったものです。

今の場合は暴露群を考えると、49.8 歳がスタート地点ですのでその時点の非罹患者の人数を $N(49.8)$ とします。そして、 t 時間後の非罹患者の人数を $N(t)$ とします。 t 時での生存割合を $N(t)/N(49.8)$ で表すことが出来ます。これを慣習に従い $S(t)$ と表しておきます。そして、ハザード(関数)とは、 t から $t+\Delta t$ までの条件付き罹患率、つまり非罹患者が罹患する確率ですので $\{S(t) - S(t+\Delta t)\} / S(t)$ のことですが、これは瞬間罹患率ではなく、 Δt の間の罹患率ですのでその平均を取ります。すると

$$\{S(t) - S(t+\Delta t)\} / \{S(t) \Delta t\}$$

これが瞬間罹患率、つまりハザードです。数学的には $\Delta t \rightarrow 0$ の極限を取って微分形式にして、 $(dS(t)/dt)/S(t)$ となります。そして、これは罹患していない人数を数えていますので減少していくため、一般的にはマイナスを付けて

$$h(t) = - (dS(t)/dt)/S(t)$$

これがハザードの定義です。

ここで、 $\{S(t) - S(t + \Delta t)\} / \{S(t) \Delta t\}$ に戻りますと、

$$\begin{aligned} & \{S(t) - S(t + \Delta t)\} / \{S(t) \Delta t\} \\ &= \{N(t)/N(49.8) - N(t + \Delta t)/N(49.8)\} / \{N(t) \Delta t / N(49.8)\} \\ &= \{N(t) - N(t + \Delta t)\} / \{N(t) \Delta t\} \end{aligned}$$

これこそ瞬間発症率です。つまり、瞬間発症率はハザードと同じことになります。よって、これによりハザード(比)を求め、コックス比例ハザード回帰モデルに持ち込むこともできます。しかし、結局は発症率を使用しますので、エルゴード性が満たされない限り今見た発症率の計算と同じ問題を内蔵しています。ハザードに変数変換しても何の解決にはならないことになります。

ここで発生率を I とおいて、

$$\begin{aligned} I &= \{N(t) - N(t + \Delta t)\} / \{N(t) \Delta t\} \text{ より、} \\ I \Delta t &= \{N(t) - N(t + \Delta t)\} / N(t) \quad \text{これは、発症確率} \\ I \Delta t N(t) &= \{N(t) - N(t + \Delta t)\} \quad \text{発症人数} \end{aligned}$$

となります。

実際に計算してみましょう。しかし、いつ罹患したかのデータがありません。そこで、全期間で発症率、ハザードが同じであるとして求めてみます。

暴露群に対して

$$\begin{aligned} I &= \{N(49.8) - N(61.0)\} / \{N(49.8) \times 11.2\} \\ &= (3657 - 3576) / (3657 \times 11.2) \\ &= 0.001977616 \\ h(t) &= \{N(t) / N(49.8) - N(t + \Delta t) / N(49.8)\} / \{N(t) / N(49.8) \times \Delta t\} \\ &= \{N(49.8) / N(49.8) - N(61.0) / N(49.8)\} / \{N(49.8) \times 11.2 / N(49.8)\} \\ &= \{1 - 3576 / 3657\} / \{11.2\} \\ &= 0.001977616 \end{aligned}$$

非暴露群に対して

$$\begin{aligned} I &= \{N(48.3) - N(61.6)\} / \{N(48.3) \times 13.3\} \\ &= (998 - 992) / (998 \times 13.3) \\ &= 0.000452031 \\ h(t) &= \{N(t) / N(48.3) - N(t + \Delta t) / N(48.3)\} / \{N(t) / N(48.3) \times \Delta t\} \\ &= \{N(48.3) / N(48.3) - N(61.6) / N(48.3)\} / \{N(48.3) \times 13.3 / N(48.3)\} \\ &= \{1 - 992 / 998\} / \{13.3\} \\ &= 0.000452301 \end{aligned}$$

よって、追跡期間で一定の発症率、ハザードとした場合の値は

$$I(\text{暴露}) = H(\text{暴露}) = 0.001977616$$

$$I(\text{非暴露}) = H(\text{非暴露}) = 0.000452301$$

これより、ハザード比、発症率は

$$I(\text{暴露}) / I(\text{非暴露})$$

$$= H(\text{暴露}) / H(\text{非暴露})$$

$$= 0.001977616 / 0.000452301$$

$$= 4.372345657$$

これは、先ほど求めた下の罹患率にたいへん近い値になりました。

$$IR = 4.366 (1.905/10.01)$$

ハザード比修正

これも先ほどのように年の長さをデータの年代別罹患率で修正してみましょう。

暴露群は、37.89069 年、非暴露群は 43.8226 年となります。

$$I(\text{暴露}) = (3657 - 3576) / (3657 \times 37.89069)$$

$$= 0.000584557$$

$$I(\text{非暴露}) = (998 - 992) / (998 \times 43.8226)$$

$$= 0.00013719$$

$$\text{ハザード比} = 4.260930097$$

これも先ほどの下の修正発生率に近いものになりました。

$$IR'' = 4.2609 (1.8593 / 9.7646)$$

またハザードの修正値は比を取らないので足し算の時間修正を採用すると

$$I(\text{暴露}) = (3657 - 3576) / (3657 \times 12 \times 1.06863919)$$

$$= 0.00172722$$

$$I(\text{非暴露}) = (998 - 992) / (998 \times 14 \times 1.078192)$$

$$= 0.000398287$$

これらの修正を実際の罹患者は罹患までの時間、非罹患者は全追跡期間で罹患率ベースに時間、または人 x 時間を修正すれば実際のリスクの比に近づくと考えられます。それは、

3.684 と 4.2609 の間の時間と推測されます。

これらをまとめると、

$$R1/Rt = 1.2249$$

$$R0/Rt = 0.2875$$

$$R1/R0 = 4.2609$$

ここでピロリ菌感染者のリスク R1 は、おおよそ 198 (対十万人/年)

ここでピロリ菌非感染者のリスク R_0 は、おおよそ 45 (対十万人/年)

ここで全体のリスク R_t は、おおよそ 161 (対十万人/年)

$R_1 - R_t = 27$ (対十万人/年)、 $R_0 - R_t = -116$ (対十万人/年)

これよりピロリ菌感染による胃がんのリスクはおおよそピロリ菌の非罹患の 4 倍になり、それはだいたい 1.6% の絶対頻度の増加と考えられます。そして、ピロリ菌感染者の胃がん罹患率は、全体の胃がん罹患率の 1.2249 倍で、ピロリ菌非感染者の胃がん罹患率は全体の胃がん罹患率の 0.2875 倍ですのでこれを採用します。よって、ピロリ菌感染者は、平均罹患率に 27 (対十万人/年) を加え、ピロリ菌非感染者は 116 (対十万人/年) を引いて使用することになります。

残念ながら ABCD のグループ分けでの同様な計算をするデータが見つかりませんので、ABCD グループ分けしているものを集めてみます。

ピロリ菌感染とペプシノーゲンの数値の組み合わせの結果まとめ

	Ohata 等 13)	Yoshida 等 9)	Watabe 等 12)	Mizuno 等 19)	Sasazuki 等 4)
発表年	2004	2014	2005	2009	2006
サンプリング年					
	1994-1995	1994-1995	1995-1997	1987	1990/1993
実施場所	和歌山	和歌山	千葉	京都	日本各地
総調査人数	4655	4655	6983	2859	25958(99808)
男/女	4655/0	4655/0	3320/2260	1011/1848	(47525/52283)
年齢	48.3 (平均)	48.3 (平均)	48.9 (平均)	≥ 35	57.4
追跡期間 (年)	7.7 (平均)	16.0 (平均)	4.7 (平均)	10 (最大)	15.0
最終年齢	56.0 (平均)	64.3 (平均)	53.6 (平均)	不明	72.4
HP 陽性率(%)	78.6	78.6	46.1	75	73.5
PG 陽性率(%)	28.9	29.26	21.8	39.2	58.2
胃がん罹患人数					
	45	87	43	61	511
胃がん罹患率 (10 万人)					
	967	186.9	616	213	1968.5
胃がん罹患率 (%)					
	0.967	1.869	0.616	2.13	1.9685
胃がん罹患率					
(10 万人/年)	125.6	116.8	131.0	213.0	131.24
胃がん罹患率(%/年)					
	0.1256	0.1168	0.131	0.213	0.131
A:B:C:D(%)	21:50:28:0.7	21:50:29:0.7	48:31:15:6.3	23:38:37:2.4	21:21:54:3.9
HP+					
総人数	3657	3657	3216	2148	19551

胃がん罹患人数					
	43	81	24	56	478
胃がん罹患率 (10 万人)					
	1175.8	2214.93	746.27	2607.08	2454.43
胃がん罹患率 (%)					
	1.1758	2.21493	0.74627	2.607	2.4544
胃がん罹患率 (10 万人/年) 152.705					
		138.43	158.78	260.71	163.63
胃がん罹患率(%/年)					
	0.1527	0.13843	0.15878	0.2607	0.1636
リスク比 (/全体胃がん罹患率)					
	1.2158	1.1852	1.2121	1.2240	1.2468
PG+					
総人数	1347	1362	1525	1123	15110
胃がん罹患人数					
	26	48	30	44	419
胃がん罹患率 (10 万人)					
	1930.215	3524.23	1967.21	3918.08	2144.58
胃がん罹患率 (%)					
	1.9302	3.524	0.1967	3.918	2.144
胃がん罹患率 (10 万人/年) 250.677					
		220.264	418.556	391.81	142.97
胃がん罹患率(%/年)					
	0.251	0.220	0.4186	0.3918	0.1430
リスク比 (/全体胃がん罹患率)					
	1.2158	1.1886	3.195	1.8395	1.089
HP-/PG- : A					
総人数	967	965	3324	647	5394
胃がん罹患人数					
	0	2	7	2	16
胃がん罹患率 (10 万人)					
	-	207.25	211	309	296.6
胃がん罹患率 (%)					
	-	0.20725	0.211	0.309	0.2966
胃がん罹患率					

(10 万人/年) -	12.95	44.9	30.9	19.8
胃がん罹患率(%/年)				
-	0.01295	0.0449	0.0309	0.0198
リスク比				
(/全体胃がん罹患率)				
-	0.111	0.343	0.145	0.151
HP+/PG- : B				
総人数	2341	2328	2134	1094
胃がん罹患人数				
19	37	6	15	76
胃がん罹患率 (10 万人)				
812	1589	281	1371	1413
胃がん罹患率 (%)				
0.812	1.589	0.281	1.371	1.413
胃がん罹患率				
(10 万人/年) 105.45	99.3	59.8	137.1	94.2
胃がん罹患率(%/年)				
0.10545	0.0993	0.0598	0.1371	0.0942
リスク比				
(/全体胃がん罹患率)				
0.8396	0.850	0.4565	0.6437	0.718
HP+/PG+ : C				
総人数	1316	1329	1082	1054
胃がん罹患人数				
24	44	18	41	402
胃がん罹患率 (10 万人)				
1824	3311	1664	3890	2935
胃がん罹患率 (%)				
1.824	3.311	1.664	3.89	2.935
胃がん罹患率				
(10 万人/年) 236.9	206.9	354.0	389	195.7
胃がん罹患率(%/年)				
0.2369	0.2069	0.3540	0.389	0.1957
リスク比				
(/全体胃がん罹患率)				
1.886	1.771	2.702	1.826	1.491
HP-/PG+ : D				
総人数	31	33	443	69

胃がん罹患人数					
2	4	12	3	17	
胃がん罹患率(10 万人)					
6452	12121	2709	4348	1760	
胃がん罹患率 (%)					
6.452	12.121	2.709	4.348	1.760	
胃がん罹患率 (10 万人/年) 837.9	757.56	578.4	434.8	113.8	
胃がん罹患率(%/年)					
0.8379	0.75756	0.5764	0.4348	0.1138	
リスク比 (/全体胃がん罹患率)					
6.671	6.486	4.4	2.041	0.867	
平均胃がん罹患率 (10 万人/年) 125.6	116.8	131.0	213.0	131.24	
リスク比 (/平均胃がん罹患率)					
HP+	1.2158	1.1852	1.2121	1.2240	1.2468
PG+	1.2158	1.1886	3.195	1.8395	1.089
A	-	0.111	0.343	0.145	0.151
B	0.8396	0.850	0.4565	0.6437	0.718
C	1.886	1.771	2.702	1.826	1.491
D	6.671	6.486	4.4	2.041	0.867
単純平均リスク比					
HP+	1.21678				
PG+	1.70558				
A	0.15				
B	0.70156				
C	1.9353				
D	4.093				

ベイズ統計による更新

リスク比の比較による上記方法とベイズ統計との違いを見るためにベイズ更新を計算してみます。

条件確率を $P(\text{罹患} | A)$: つまり A であるときの罹患率 : のように表すことにすると、それぞれの更新式は次のようになります。

$$P(\text{罹患} | A) = P(\text{罹患})P(A | \text{罹患}) / \{ P(\text{罹患})P(A | \text{罹患}) + P(\text{非罹患})P(A | \text{非罹患}) \}$$

$$P(\text{罹患} | B) = P(\text{罹患})P(B | \text{罹患}) / \{ P(\text{罹患})P(B | \text{罹患}) + P(\text{非罹患})P(B | \text{非罹患}) \}$$

$$P(\text{罹患} | C) = P(\text{罹患})P(C | \text{罹患}) / \{ P(\text{罹患})P(C | \text{罹患}) + P(\text{非罹患})P(C | \text{非罹患}) \}$$

$$P(\text{罹患} | D) = P(\text{罹患})P(D | \text{罹患}) / \{ P(\text{罹患})P(D | \text{罹患}) + P(\text{非罹患})P(D | \text{非罹患}) \}$$

それぞれを計算すると

10 万/年						小計
総数	4655	4655	6983	2859	25958	45110
A	967	965	3324	647	5394	11297
B	2341	2328	2134	1094	5378	13275
C	1316	1329	1082	1054	14097	18878
D	31	33	443	69	1013	1589
総年	7.7	16	4.7	10	15	53.4
罹患	45	87	43	61	512	748
A	0	2	7	2	16	27
B	19	37	6	15	76	153
C	24	44	18	41	402	529
D	2	4	12	3	17	38
非罹患	4610	4568	6940	2798	25446	44362
A	967	963	3317	645	5378	11270
B	2322	2291	2128	1079	5302	13122
C	1292	1285	1064	1013	13695	18349
D	29	29	431	66	996	1551
P(罹患)	0.009667	0.018690	0.006158	0.021336	0.019724	0.016582
P(罹患/年)	0.001255	0.001168	0.001310	0.002134	0.001315	0.001436
P(A/罹)	0.000000	0.022989	0.162791	0.032787	0.031250	0.036096
P(B/罹)	0.422222	0.425287	0.139535	0.245902	0.148438	0.204545
P(C/罹)	0.533333	0.505747	0.418605	0.672131	0.785156	0.707219
P(D/罹)	0.044444	0.045977	0.279070	0.049180	0.033203	0.050802
P(非罹患)	0.990333	0.981310	0.993842	0.978664	0.980276	0.983418
P(非罹患/年)	0.128615	0.061332	0.211456	0.097866	0.065352	0.112924
P(A/非)	0.209761	0.210814	0.477954	0.230522	0.211350	0.254046
P(B/非)	0.503688	0.501532	0.306628	0.385633	0.208363	0.295794
P(C/非)	0.280260	0.281305	0.153314	0.362044	0.538199	0.413620
P(D/非)	0.006291	0.006349	0.062104	0.023588	0.039142	0.034962
P(罹)*P(A/罹)	0.000000	0.000027	0.000213	0.000070	0.000041	0.000052
P(非)*P(A/非)	0.026978	0.012930	0.101066	0.022560	0.013812	0.028688
P(罹/A)	0.000000	0.002073	0.002106	0.003091	0.002966	0.001804

P(罹)*P(B/罹)	0.000530	0.000497	0.000183	0.000525	0.000195	0.000294
P(非)*P(B/非)	0.064782	0.030760	0.064838	0.037740	0.013617	0.033402
P(罹/B)	0.008116	0.015893	0.002812	0.013711	0.014132	0.008720
P(罹)*P(C/罹)	0.000670	0.000591	0.000548	0.001434	0.001032	0.001016
P(非)*P(C/非)	0.064782	0.030760	0.064838	0.037740	0.013617	0.033402
P(罹/C)	0.010230	0.018844	0.008388	0.036607	0.070477	0.029516
P(罹)*P(D/罹)	0.000056	0.000054	0.000366	0.000105	0.000044	0.000073
P(非)*P(D/非)	0.000809	0.000389	0.013132	0.002308	0.002558	0.003948
P(罹/D)	0.064516	0.121212	0.027088	0.043478	0.016782	0.018148

それぞれのベイズ統計リスク／年は、

P(罹 | A) 0.001804

P(罹 | B) 0.008720

P(罹 | C) 0.029516

P(罹 | D) 0.018148

これに男性、女性の平均寿命を男性平均寿命 80.50、女性平均寿命 86.83 をかけると

P(罹/A) : 男性平均寿命 0.145234

P(罹/B) : 男性平均寿命 0.701939

P(罹/C) : 男性平均寿命 2.376050

P(罹/D) : 男性平均寿命 1.460930

P(罹/A) : 女性平均寿命 0.156654

P(罹/B) : 女性平均寿命 0.757135

P(罹/C) : 女性平均寿命 2.562887

P(罹/D) : 女性平均寿命 1.575808

これをリスク比の値と比べてみますと、A と B は、かなり近く、C は違いがあり、D に関してはかなり違うことになります。

A 0.15

B 0.70156

C 1.9353

D 4.093

本来様々な方法で求めも似たような値になるはずで、これを見ても C と D、特に D のデータは、不安定を言えると思います。

これを、みると先ほど求めた平均胃がん罹患率 160.69450 (対十万人/年)は、よい線を言っていることが言えるかと思います。また、ピロリ菌感染による全体の胃がん罹患率に対するリスク比は、1.2158、1.1852、1.2121、1.2240、1.2468 とかなり安定しています。

グループ A は、その全体での割合とその罹患率がかなり相関しています(相関係数 0.881)、つまりグルー

プ A に関しては、その傾向を上記の表から見てとれることになります。そして、それは罹患率が低く心配の必要性がほとんどないということです。

それに対しペプシノーゲン状態の全体の胃がん罹患率に対するリスク比は、1.2158、1.1886、3.195、1.8395、1.089 とばらつきが大きく、ピロリ菌感染以外にも関連する要因があると推測されます。それもあり、ピロリ菌感染とペプシノーゲン状態の組み合わせつまり、ABCD のグループごとの結果もあまり安定していません。特に、グループ D は下のようになりばらついています。

グループ D のばらつき

	13)	9)	12)	19)	5)
グループ D 胃がん罹患率(対 10 万人/年)	837.9	757.6	576.4	434.8	111.9
グループ D リスク比(全体胃がん罹患率)	6.671	6.486	4.4	2.041	0.85250

特に、5)の例と他の 3(4)例で大きく違っています。年代的にはだいたい似通っており(1995 年頃)、3(4)例が 1 県でのデータであったのに対し、こちらは多数県(岩手県二戸、秋田県横手、茨城県水戸、新潟県長岡、長野県佐久、大阪府吹田、高知県中央東、長崎県上五島、沖縄県中部、沖縄県宮古)で行われております。Nested Case-Control Study を行っているため、母集団について明確なことは述べられませんが、グループ D が胃がん罹患の最終ステップであるとの仮定を説明したいとのバイアスがかかっているのかもしれない。このように考えると、このピロリ菌感染とペプシノーゲン状態によりグループ分けする **A,B,C,D に基づく予防は少々時期が早すぎる**と言えるでしょう。もう少しデータが整うの待った方がよいでしょう。この結果も先ほどの相関係数からの考察と同じ方向性となりました。

グループ A に関しましては、データは安定していますのでその罹患率はおおよそ A の割合 1 % 当たり 1 人(対十万人/年)となります。

これらの結果を比較すると、上で議論して点以外にも似通った部分と違っている部分があります。

似通った箇所

サンプリング年、

違うもの

年齢、A:B:C:D 比率、男女比、追跡期間、ピロリ菌陽性率、ペプシノーゲン陽性率

これらの差異があるので、これをメタ解析することは推奨されません。元データをこれらの違いを考慮するならばまだ少しは有意な結果が導き出せる可能性はありますが、ただ単にオッズ比のメタ解析で全体のオッズ比を出してもほとんど意味が見られません。ピロリ菌感染が最大の要因なのに、その陽性率が大きく違います。女性の方がはるかに胃がんの罹患率が低いにも関わらず、男女構成に大きな違いがあります。明確に年齢が上がれば罹患率が上がるのに最終年齢が大きく違います。そのあたりを考慮しないメタ解析には意味がありません。

それではこれらのデータから内を推論すればよいでしょうか。

すべてに共通して言えることは何でしょう。

HP・PG・はたいへん胃がんの罹患率が低くなります。

1)と 3)は、追跡年代が似ています。そして、年あたりの胃がん罹患率も 0.1256 と 0.131 と似ています。そして、1)の方が最終年齢、追跡期間が長い、男性ばかり、そして胃がんの罹患率の高い和歌山県で行われたにも関わらず、低くなっています。どのように解釈するのがよいでしょう。

しかもその 16 年追跡したリポートの方が、更に 0.1168 と罹患率が低くなっています。

この原因と考えられるのはこのグループの D の割合が他と比べて多いことです。

このあたりを探る為に都道府県別の胃がん罹患率のデータを参照してみます。

がん罹患率地域差

全国がん罹患モニタリング集計 22)によると：

胃がん罹患率 県別(対 10 万人)

2003	男女	男	50-54	55-59	60-64	女	50-54	55-59	60-64
全国	103.3	118.4	89.0	148.4	230.5	55.9	36.8	59.2	70.4
全国(年齢調整)	53.4	81.1	-	-	-	31.2	-	-	-
千葉	55.5	74.4	55.7	78.2	135.5	36.5	28.4	48.3	48.6
千葉(年齢調整)	37.5	55.6	-	-	-	22.8	-	-	-
京都	54.9	72.8	44.1	74.9	130.2	38.3	22.1	26.3	38.0
京都(年齢調整)	32.7	49.1	-	-	-	20.0	-	-	-
和歌山	-	-	-	-	-	-	-	-	-
和歌山(年齢調整)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2009	男女	男	50-54	55-59	60-64	女	50-54	55-59	60-64
全国	96.2	136.1	79.2	145.4	226.1	58.2	35.6	50.0	70.1
全国(年齢調整)	51.0	78.9	-	-	-	27.9	-	-	-
千葉	74.9	104.0	61.2	96.8	174.2	46.0	30.8	44.8	63.2
千葉(年齢調整)	41.9	62.9	-	-	-	24.0	-	-	-
京都	89.6	124.7	71.9	111.6	182.2	57.2	25.6	44.2	76.0
京都(年齢調整)	46.0	70.6	-	-	-	26.6	-	-	-
和歌山	130.8	184.6	68.0	174.3	253.9	83.1	34.0	90.7	91.6
和歌山(年齢調整)	59.7	90.5	-	-	-	35.7	-	-	-
2010	男女	男	50-54	55-59	60-64	女	50-54	55-59	60-64
全国	98.2	139.1	75.1	147.5	236.0	59.3	34.2	52.4	73.2
全国(年齢調整)	51.5	79.7	-	-	-	28.2	-	-	-
千葉	72.6	100.8	49.9	101.1	161.2	44.7	25.7	33.9	52.2
千葉(年齢調整)	39.2	59.2	-	-	-	21.9	-	-	-
京都	-	-	-	-	-	-	-	-	-
和歌山	137.4	193.3	85.9	145.8	336.7	87.8	43.6	95.5	141.8

和歌山(年齢調整)	63.1	95.6	-	-	-	37.0	-	-	
2011	男女	男	50-54	55-59	60-64	女	50-54	55-59	60-64
全国	103.3	144.9	74.6	146.0	236.0	63.9	33.9	53.4	77.4
全国(年齢調整)	52.6	80.4	-	-	-	29.5	-	-	-
千葉	71.1	99.7	35.2	96.1	146.7	42.7	35.9	44.1	48.5
千葉(年齢調整)	37.3	56.4	-	-	-	20.8	-	-	-
京都	102.6	145.7	77.8	127.7	207.3	62.9	30.0	42.0	78.9
京都(年齢調整)	52.0	80.5	-	-	-	28.8	-	-	-
和歌山	128.7	180.7	71.3	131.3	243.7	82.6	37.9	57.6	96.9
和歌山(年齢調整)	56.0	85.5	-	-	-	32.8	-	-	-

2011	男女	年齢調整	50-54	55-59	60-64
全国	103.3	52.6	54.2	99.3	155.2
千葉	71.1	37.3	27.9	67.0	97.7
京都	102.6	52.0	53.4	83.3	140.2
和歌山	128.7	56.0	54.0	93.4	167.5

死亡 都道府県別(対人口 10 万人)

年 都道府県 性別 年齢 部位 年齢調整率 標準誤差 年齢調整率(世界人口) 標準誤差 標準化比(全国=100)

2009-2013	千葉県	男性	全年齢	胃	27.234	0.32	18.129	0.223	100.591
2013	千葉県	男性	全年齢	胃	26.335	0.684	17.462	0.48	104.958
2011	千葉県	男性	全年齢	胃	26.323	0.705	17.472	0.492	96.475
2003	千葉県	男性	全年齢	胃	34.407	0.936	22.991	0.633	99.095
1995	千葉県	男性	全年齢	胃	49.834	1.358	33.771	0.911	109.99
2009-2013	京都府	男性	全年齢	胃	26.797	0.494	18.01	0.352	97.585
2013	京都府	男性	全年齢	胃	24.461	1.026	16.4	0.734	96.997
2011	京都府	男性	全年齢	胃	27.748	1.126	18.587	0.799	100.172
2003	京都府	男性	全年齢	胃	33.007	1.325	22.174	0.921	95.824
1995	京都府	男性	全年齢	胃	44.804	1.755	30.123	1.197	99.139
2009-2013	和歌山県	男性	全年齢	胃	29.979	0.827	20.411	0.608	106.41
2013	和歌山県	男性	全年齢	胃	29.964	1.846	20.25	1.346	113.999
2011	和歌山県	男性	全年齢	胃	28.694	1.834	19.576	1.384	100.707
2003	和歌山県	男性	全年齢	胃	37.101	2.155	25.558	1.563	104.098
1995	和歌山県	男性	全年齢	胃	45.572	2.556	31.118	1.785	100.976
2009-2013	千葉県	女性	全年齢	胃	10.19	0.192	6.866	0.142	100.826
2013	千葉県	女性	全年齢	胃	8.671	0.388	5.775	0.287	94.131
2011	千葉県	女性	全年齢	胃	10.877	0.444	7.276	0.326	106.896

2003	千葉県	女性	全年齢	胃	13.463	0.544	9.024	0.388	99.973
1995	千葉県	女性	全年齢	胃	18.413	0.72	12.75	0.517	99.435
2009-2013	京都府	女性	全年齢	胃	10.365	0.292	7.007	0.216	101.689
2013	京都府	女性	全年齢	胃	9.015	0.574	6.042	0.422	98.207
2011	京都府	女性	全年齢	胃	10.269	0.656	6.949	0.487	99.636
2003	京都府	女性	全年齢	胃	14.891	0.853	10.28	0.637	106.783
1995	京都府	女性	全年齢	胃	19.337	1.01	13.493	0.747	102.622
2009-2013	和歌山県	女性	全年齢	胃	11.739	0.492	8.023	0.375	111.004
2013	和歌山県	女性	全年齢	胃	9.59	0.987	6.517	0.792	107.136
2011	和歌山県	女性	全年齢	胃	11.195	1.019	7.492	0.744	108.478
2003	和歌山県	女性	全年齢	胃	11.681	1.038	7.932	0.767	90.159
1995	和歌山県	女性	全年齢	胃	19.284	1.454	13.107	1.053	107.446

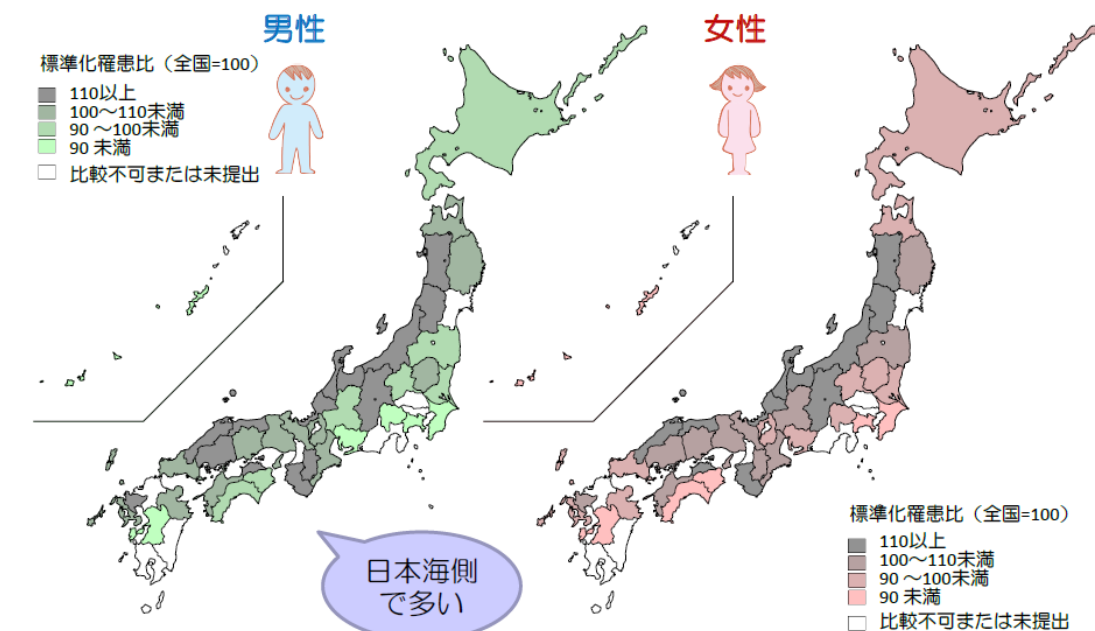
まず目につくのは年度によって、また地域によりかなりばらつきがあることです。男女間の差異もかなり大きくなっています。女性は年々胃がん罹患率が減っていますが、男性は必ずしも一様に減っているとも言えません。下の図がそのイラスト表示です。千葉は平全国均より低く、京都と和歌山は全国平均より高くなっています。

この傾向と先ほどの比較は明確には関連がありません。やはりその他の要因が大きいことになります。現状では、Sasazuki 等 5)の 131.240 (10 万人/年)を男女共通としては考慮に入れるところでしょうか。ただ、前にも述べましたが本来男女別に解析をし、男女別にその値を求めるべきですが現状適切なデータが見当たりません。その点でも **ABCD グループ**によるリスク判断はまだその時期ではないと入れるのでしょうか。

標準化罹患比（胃）



国立がん研究センターがん対策情報センター
National Cancer Center
Center for Cancer Control and Information Services



MCJ2011報告

14

ペプシノーゲンの影響の解析、そしてピロリ菌除去の影響、及びその他の胃がんの要因の解析を順々に加えていく予定です。

ピロリ菌除菌とペプシノーゲンの関係

ピロリ菌除菌の効果は健常者での明確なデータがありません。早期胃癌の内視鏡治療後 2 次癌の予防には明確な効果 24) が出ていますが、それは健常者のピロリ菌除菌による効果には当てはめることが出来ません。そこで次の例にペプシノーゲンの状態とピロリ菌除菌の組み合わせで効果を見ているものがあります。この例をペプシノーゲン単独での効果とともに解析してみたいと思います。

Wakayama prefecture

1994/Apr – 1997/Mar

23)	PG I LEVEL 70 mg/1 AND PG I/II RATIO 3.0					
	Group with H. pylori infection			Group with H. pylori eradication		
	Total	PG test negative	PG test positive	Total	PG test negative	PG test positive
Subjects	3656.0	2327.0	1329.0	473.0	318.0	155.0
Person-years	35101.5	22436.0	12665.5	4263.0	2918.0	1345.0

Age y [mean (SD)]	49.8 (4.6)	49.5 (4.7)	50.4 (4.3)	49.6 (5.5)	49.3 (5.6)	50.9 (5.5)
Current smoking n (%)	2087.0 (57.1)	1242.0 (53.4)	845.0 (63.6)	262.0 (55.4)	169.0 (53.1)	93.0 (60.0)
Alcohol use, n (%)	2432.0 (66.5)	1479.0 (63.6)	953.0 (71.7)	310.0 (65.5)	204.0 (64.2)	106.0 (68.4)
Follow-up y [mean(SD)]	9.6 (1.0)	9.6 (1.1)	9.5 (1.1)	9.1 (1.4)	9.2 (1.3)	8.7 (1.6)
PG I, ng/ml [mean(SD)]	62.0 (32.5)	75.8 (31.1)	37.9 (17.5)	74.2 (34.6)	92.5 (57.0)	36.8 (18.2)
PG II, ng/ml [mean(SD)]	20.0 (11.0)	20.3 (12.4)	19.5 (7.8)	23.1 (14.6)	24.9 (16.5)	19.5 (8.4)
PG I/II [mean(SD)]	3.4 (1.6)	4.3 (1.4)	2.0 (0.7)	3.4 (1.5)	4.1 (1.3)	1.9 (0.7)
Total gastric cancer						
Age y [mean(SD)]	50.8 (3.9)	50.6 (4.3)	50.9 (3.6)	53.4 (5.5)	50.5 (3.5)	55.3 (6.4)
Size of the cancer, mm [mean(SD)]	12.8 (8.3)	14.4 (10.4)	11.4 (5.3)	12.0 (5.7)	12.5 (3.5)	11.7 (7.6)
Depth of cancer invasion (m:sm:mp)	41:9:5	15:7:3	26:2:2	5:0:0	2:0:0	3:0:0
Follow-up, y [mean(SD)]	5.9 (2.5)	4.3 (2.4)	5.6 (2.5)	6.0 (1.0)	5.0 (0)	6.7 (0.6)
Cases/incidence rate	55/157	25/111	30/237	5/117	2/69	3/223
Intestinal gastric cancer						
Cases/incidence rate	36/103	14/62	22/174	4/94	1/34	3/223
Diffuse gastric cancer						
Cases/incidence rate	19/54	11/49	8/63	1/23	1/34	0

IR(total) = 60/39364.5 = 0.01524215 (152.4216 对 10 万人)

IRHP+ = 55/35101.5 = 0.001566884 (156.6884 对 10 万人) IRRHP+ 1.0280

CI = IRRHP+ x exp ($\pm 1.96 \times \sqrt{(1/55 + 1/60)}$) = 1.028 x exp(± 0.365887878) = 1.482/0.713

IRHP- = 5/4263.0 = 0.001172882 (117.2883 对 10 万人) IRRHP- 0.7695

IRPG+ = 33/14010.5 = 0.002355376 (235.5376 对 10 万人) IRRPG+1.5453

IRPG- = 27/25354 = 0.00106492 (106.4921 对 10 万人) IRRPG- = 0.6987

IRHP+PG+ = 30/12665.5 = 0.002369 (236.8639 对 10 万人) IRRHP+PG+ = 1.5540

IRHP-PG+ = 3/1345 = 0.002240 (223.0483 对 10 万人)

IRRHP-PG+ = 1.4634 IRR HP-PG+HP+PG+= 0.9417

IRHP+PG- = 25/22436.0 = 0.0011129 (111.2941 对 10 万人) IRRHP+PG- = 0.7302

$IR_{HP-PG-} = 2/2918 = 0.0006854$ (68.5401 対 10 万人)

$IRR_{HP-PG-} = 0.4497$ $IRR_{HP-PG-HP-PG+} = 0.6159$ $CI = 2.600/0.1459$

論文では、次の 2 タイプ、PG Negative HP infection と PG Negative HP eradication が Log-Rank test を用いて有意差があるとしています。その Kamplan-Meier カーブを見ますと Log-Rank Test を当てはめるにはかなり無理のある形をしています。そこで、まず感染率を求めてみましょう。

Type	Cases	Persons-years
PG Negative HP eradication	2	2918
PG Negative HP infection	25	22436

$IR = (2/2918) / (25/22436) = 0.6151$

$CI = 0.6151 \times \exp(\pm 1.96\sqrt{(1/2 + 1/25)}) = 2.5969/0.1457$

こちらでは、1.0 をまたいでいますので有意差なしということになります。

Type	胃癌罹患	非罹患	Total
PG Negative HP infection	25	2302	2327
PG Negative HP eradication	2	316	318

$RR = 0.407/1.708/7.178$

$OR = 0.404/1.716/7.279$

これを見ても統計的有意差はないとなるでしょう。

罹患率としては(68.5401 対 10 万人)と (111.2941 対 10 万人) 全体の(152.4216 対 10 万人)罹患率より、管理低くなっています。

Type	Cases	Persons-years
PG Negative	33	14010.5
PG Positive	27	25354

$IR = (33/14010.5) / (27/25354) = 2.2118$

$CI = 2.2118 \times \exp(\pm 1.96\sqrt{(1/33 + 1/27)}) = 3.6782/1.3300$

この様にペプシノーゲンの状態に統計的な有意差があると考えられます。

ピロリ菌感染除菌とペプシノーゲン状態の相対リスク

この結果はいろいろな状態の相対リスクを考えるのには参考となりますので解析してみましょう。

$IR_{total} = 60/39364.5 = 0.01524215$ (152.4216 対 10 万人)

ベースはこの全体の罹患率です。

先ほどの解析の平均 131.240 (10 万人/年)よりやや高いようですが、論文にもあるように和歌山県は 2005 年、日本で 5 番目に胃癌の死亡率が高いということなのでこの値は妥当な値ではないでしょうか。

ピロリ菌罹患のリスクは次の様になりますので、

$IR_{HP+} = 55/35101.5 = 0.001566884$ (156.6884 対 10 万人)

ピロリ菌罹患による相対リスクは

(比) $IR_{HP+}/IR = 1.028$ (差)4.2668 (対 10 万人)

同様にピロリ菌除菌の相対リスクは

(相対リスク)117.2883 対 10 万人 (相対リスク) (比) 0.7695 (差)-35.1333

ペプシノーゲン+

(相対リスク)235.5376 対 10 万人 (相対リスク) (比) 1.5453 (差)83.116

ペプシノーゲン-

(相対リスク)106.4921 対 10 万人 (相対リスク) (比) 0.6987 (差)-45.4295

ピロリ菌感染 ペプシノーゲン-

(相対リスク)111.2941 対 10 万人 (相対リスク) (比) 0.7302 (差)-41.1275

ピロリ菌感染 ペプシノーゲン+

(相対リスク)236.8639 対 10 万人 (相対リスク) (比) 1.5540 (差) 84.4423

ピロリ菌非感染 ペプシノーゲン-

(相対リスク)68.5401 対 10 万人 (相対リスク) (比) 0.4497 (差) -83.8815

ピロリ菌非感染 ペプシノーゲン+

(相対リスク)223.0483 対 10 万人 (相対リスク) (比) 1.4634 (差) 70.6267

これらの相対リスクは予防に使えるそうです。

Normal (正常胃)→Gastritis (胃炎)→Atrophy (萎縮)→Intestinal Metaplasia (腸上皮化生)→Dysplasia (異形成)

この順序が Intestinal タイプの胃がんになる工程でありこれにピロリ菌は大きくかかわっているといわれています。そして、早期胃癌の内視鏡治療後 2 次癌の予防には効果があるといわれています。何かまだ要因が足りないと思うのがよいでしょう。今後の研究が待たれます。

ペプシノーゲンの効果を 15 年間追跡調査した結果を見てみましょう。25)

まず、ペプシノーゲンの陽性率を見てみましょう。

サンプル年度は 1995 年です。陽性率は男性 $754/2861 = 26.354\%$ (45.1 ± 6.5) 女性 $379/24.674\%$ (44.7 ± 6.4)となっています。21)の情報と比べると、場所が特定できない上での話ですが、高い部類に属しますが、妥当な線というところでしょう。

	罹患人数	観察人年	平均追跡期間	平均年齢
陽性	18	5415.5	4.8 ± 0.7	51.4 ± 4.5
陰性	9	15859.5	4.8 ± 0.5	49.6 ± 6.1
陽性	27	9673.5	9.2 ± 1.9	51.5 ± 4.4
陰性	16	29909.5	8.5 ± 2.4	50.8 ± 5.9
陽性	29	12562.5	12.7 ± 3.7	51.9 ± 4.5
陰性	31	41322.5	11.1 ± 4.3	52.8 ± 5.5

5 年全体

$IR = 27/21275 = 126.910$ $IR+ = 18/5415.5 = 332.379$ $IR- = 9/15859.5 = 56.748$

$IR+/IR- = 332.379/56.748 = 5.857$ $CI = \exp (\pm 1.96 \times \sqrt{(1/18 + 1/9)}) = 2.2259/0.44925$

2.631 < IR5 = 5.857 < 13.037

10 年全体

IR = 108.632 IR+ = 27/9673.5 = 279.113 IR- = 16/29909.5 = 53.495

IR+/IR- = 279.113/53.495 = 5.2176 CI = 5.2176 * exp (±1.96 x √(1/27 + 1/16)) = 9.6833/2.811

2.811 < IR10 = 5.2176 < 9.6833

15 年全体

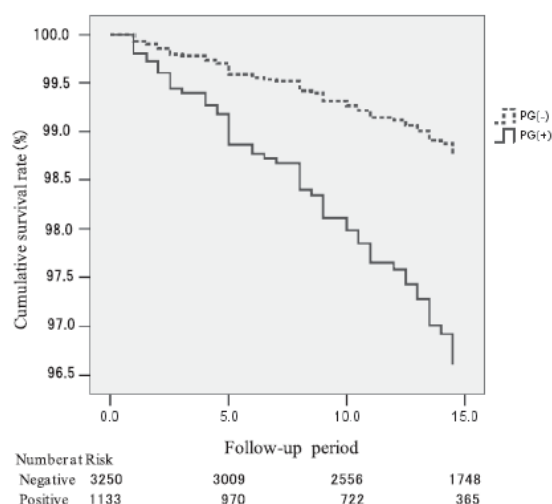
IR = 111.348 IR+ = 29/12562.5 = 230.846 IR- = 75.017

IR+/IR- = 230.846/75.017 = 3.077 CI = 3.077 * exp (±1.96 x √(1/29 + 1/31)) = 5.1054/1.8544

1.8544 < IR15 = 3.077 < 5.1054

これに対し論文ではコックス比例ハザードモデルを使用しておりその値は

2.19 < 4.98 < 11.29 2.49 < 4.71 < 8.89 1.64 < 2.76 < 4.65 と近い値となっています。これは下図のように比例ハザードが成り立っているのに近い形をしているせいであると考えられます。



25)より転写

最近はこのグラフのようにカプランマイヤーカーブに信頼区間を示さないものが多いですが、サンプル数が大きく減っており、その要因が追跡不可能なのかイベント発生なのかははっきりしません。信頼区間を付けるべきです。このグラフは恐らく後半の結果はサンプル数の減り方から見て、かなり信頼度にかけると予想されます。

IR5 = 126.910 IR10 = 108.632 IR15 = 111.348 これらは前の 131.240 (10 万人/年)と比べて妥当な線と考えられます。一方、5 年後が一番高く、10 年あたりから落ち着いてくる理由は为什么呢。年齢を重ねますので追跡期間が長いほど罹患率が高くなりそうなものですが、そのようにはなっていません。

上の図からロストをカウントすると

陰性 3250(初期サンプル数) - 31(胃がん罹患) - 1748(最終サンプル数) = 1471 (45.3%)

陽性 1133 - 29 - 365 = 739 (65.2%)

この割合を考えると追跡不能の割合が多く、特に陽性の 10 年から 15 年の間のロストが多く、そのことはカプランマイヤーカーブに明確に現れており、1133 名中合計 29 名の罹患であるのに、段差が非常に大きい、これから推定するにかなり 15 年以降は信頼区間が広がってお信頼が置けないのではと推定され

ます。

この結果と前出の 5-6 年の調査を考慮しますと、現状ある程度はつきりしているのは 5 年間程度ということになるでしょう。

つまり、ペプシノーゲン陽性・陰性で予測可能なのはその後 5 年程度となると考えられます。

1) ペコリーノがんの分子生物学 第 2 版 2014/09 メディカルサイエンスインターナショナル

2) 人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編）

3) 北海道大学 浅香正博氏 研究報告

4) Effect of Helicobacter pylori infection combined with CagA and pepsinogen status on gastric cancer development among Japanese men and women: a nested case-control study.

Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2006 Jul;15(7):1341-7.

Sasazuki S1, Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Yamamoto S, Ikeda S, Hanaoka T, Tsugane S; Japan Public Health Center Study Group.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835334?dopt=Abstract>

5) Leslie E. Daly

American Journal of Epidemiology Vol. 147, No. 8, Confidence Limits Made Easy: Interval Estimation Using a Substitution Method

6) 薬剤疫学研究入門 そのデザインと解析（日本製薬工業協会）

7) 疫学研究における交絡と効果の修飾 佐藤俊哉氏 統計数理(1994) 42 巻 1 号 83-101

8) 地域がん登録全国推計値

Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H and The Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer Incidence and Incidence Rates in Japan in 2008: A Study of 25 Population-based Cancer Registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. Japanese Journal of Clinical Oncology, 44(4): 388-396, 2013

9) Int J Cancer. 2014 Mar 15;134(6):1445-57. doi: 10.1002/ijc.28470. Epub 2013 Oct 3.

Cancer development based on chronic active gastritis and resulting gastric atrophy as assessed by serum levels of pepsinogen and Helicobacter pylori antibody titer.

Yoshida T1, Kato J, Inoue I, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Oka M, Watanabe M, Enomoto S, Niwa T, Maekita T, Iguchi M, Tamai H, Utsunomiya H, Yamamichi N, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Ushijima T, Ichinose M.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24009139>

10) 井上和彦氏 : Gastro-Health Now, 2010

11) 山口氏等 調査研究ジャーナル 2013 Vol.2 No.1

12) Watabe H, Mitsushima T, Yamaji Y, Okamoto M, Wada R, Kokubo T, Doi H, Yoshida H, Kawabe T, Omata M. Predicting the development of gastric cancer from combining Helicobacter pylori antibodies and serum pepsinogen status: a prospective endoscopic cohort study. Gut. 2005;54:764-76

13) Int J Cancer. 2004 Mar;109(1):138-43.

Progression of chronic atrophic gastritis associated with *Helicobacter pylori* infection increases risk of gastric cancer.

Ohata H etc.

14) ご存じですか？がんリスク検診(A B C 検診) 日本健康増進財団

15) Gastro-Health Now, 2013 第 28 号 永田氏

16) Gastro-Health Now, 2014 第 33 号 竹澤氏

17) Gastro-Health Now, 2014 第 32 号 花岡氏

18) Gastro-Health Now, 2014 第 31 号 松岡氏

19) Mizuno S, Miki I, Ishida T, Yoshida M, Onoyama M, Azuma T, Habu Y, Inokuchi H, Ozasa K, Miki K, et al. Prescreening of a high-risk group for gastric cancer by serologically determined *Helicobacter pylori* infection and atrophic gastritis. Dig Dis Sci. 2010;55:3132–3137

20) 日本消化器病学会

21) 静岡厚生病院

22) 全国がん罹患モニタリング集計

がん情報サービス

<http://ganjoho.jp/professional/statistics/monita.html>

23)

Yanaoka K etc.

Int J Cancer. 2009 Dec 1;125(11):2697-703. doi: 10.1002/ijc.24591.

Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels.

24)

Fukase K etc.

Lancet. 2008 Aug 2;372(9636):392-7. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61159-9.

Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on incidence of metachronous gastric carcinoma after endoscopic resection of early gastric cancer: an open-label, randomised controlled trial.

25)

Okuno etc

A 15-year cohort study on the incidence of gastric cancer and the validity of testing based on serum pepsinogen screening test

<http://dspace.lib.kanazawa-u.ac.jp/dspace/handle/2297/33119>