

「数学教室」の紹介

加茂 憲一

札幌医科大学 医療人育成センター 教養教育部門 数学・情報科学講座

Introduction of Division of Mathematics

Ken-ich KAMO

Division of Mathematics, Department of the Arts and Sciences, Center for Medical Education,
Sapporo Medical University

ABSTRACT

The main task for the mathematics division is the mathematics and statistics class in the university. For the research aspect, three main themes are (a) statistics, (b) cancer epidemiology and (c) environmental assessment.

(a) We have updated several types of statistical theories. The main target is information criteria for model selection in regression analysis.

(b) In our research concerning cancer epidemiology, we review data related to cancer. Our main interest is in the epidemiological aspect related to the longitudinal behavior or external factor of cancer risk.

(c) We have been evaluating the environmental aspect regarding the value of forest stand. Our main focuses are on growth analysis and risk assessment.

(Accepted November 14, 2014)

Key words: mathematics, statistics, cancer epidemiology, environmental assessment

1. はじめに

現在、私(加茂憲一)は、医療人育成センター教養教育部門における数学・情報科学講座に所属している。私が本学に赴任したのは平成16年11月であり、当時は医学部における数学教室として1人体制であった。その後、平成20年10月に医療人育成センターが設立され、それを機に数学教室と情報科学教室が合併する形で「数学・情報科学講座」が誕生し、小島満先生(元医学部情報科学)、大柳俊夫先生(元保健医療学部情報科学)、加茂の3人態勢となり現在に至っている(小島先生は平成26年度末で定年退官予定)。私の本学における役割は、数学や統計学に関連する業務を主としている。

この度、本誌編集委員長の横田伸一教授から講座紹介の機会を与えて頂いた。横田先生とは平成23年に医学部第一学年の副学担を共同で務めていた経緯もあり、これも何かの縁かと思う。私自身、札幌医大に赴任し10年目という節目を迎えることもあり、これまでの活動を一旦纏めておく良い機会に恵まれたと感じている。これまでの私の教育および研究活動を紹介させて頂く形で、講座紹介とさせて頂きたい。2章で教育活動に関する紹介を、3章で研究活動に関する紹介を行う。

2. 教育活動

本学においては主に医学部第一学年の数学に関連する講義を担当してきた。赴任当時は、従来開講されてきた医学部第一学年前期の「数学Ⅰ」と後期の「数学Ⅱ」を引き継いだ。どちらも必修科目であり、数学Ⅰでは微分積分学、数学Ⅱでは線形代数学に関する内容を取り扱っていた。平成20年度より数学Ⅱが自由選択科目となり、内容を応用的なものに変更した。しかし、その齟齬が前期の数学Ⅰに波及し、数学Ⅰ半期のみで微分積分学と線形代数学の両方を講義するという窮屈な形での教育がスタートした。医学部における教養教育に対して医学的な内容に繋がるテーマが要求され始めた頃であり、数学もその流れに乗った形となったわけである。また、その2年後の平成22年度より数学Ⅱが選択必修科目となり、回帰分析や主成分分析といった統計的な内容を取り扱うようになった。同時期に開講されていた小島先生担当の統計学と併せると、学生が統計という学問に触れる機会が増えたことになる。医学研究における統計学の考え方やデータ解析の重要性は近年増してきており、個人的には望ましい形にシフトしてきたと考えている。しかし数学Ⅱは平成23年度を最後に第一学年のカリキュラムから消えることとなる。代わりに平成24年度より新設科目「応

用統計学 (2 単位)」が始まった。また同時に新規開講された「応用科学実習 (1 単位)」のうち 2 回分を加茂が担当することになった。応用統計学は座学であり、統計理論からその応用として一般化線形モデルまでの内容を講義している。一方で応用科学実習は実習科目であり、コンピュータおよび統計ソフトウェアを用い、データ処理から統計解析という実践的な内容を担当している。統計学を理論だけで終わらせるのではなく、応用面の充実と実践を講義することにより、統計学が学生にとってより身近なものになってきた印象を持っている。統計学は医学におけるツールの 1 つとしての一面を有するが、理論的な背景を軽視し統計を完全な道具と割り切った形の誤認識を植えつけないように各講義では心がけている。経年的に担当科目を振り返ると、ほぼ 2 年に 1 回のペースで内容の変更が要求されてきた。これを応用系へのニーズが高まっている時代の流れのみで説明するのは非常に苦しく、私自身の講義への取り組み方の影響もあると反省している。最近の医学研究において統計専門家の参画の有無が問われるようになる一方で、国内におけるデータマネジメントや統計処理に関する不正問題が発生している背景もあり、諸外国並びに国内の医療系大学において医療統計やデータ処理の重要性が高まってきている。本学の数学関連科目においても、今後も必要に応じた対応を講じてゆきたいと考えている。

3. 研究活動

私は理学部数学科出身であり、学生時代は古典的・理論的な数学研究 (1-6, 10, 16, 17) を志していたが、博士過程の後半より応用系の内容に興味を持ち始めた。特に医療系の応用への興味が強く、博士号 (理学) 取得後の最初の就職先として国立がんセンターを選んだ。その頃に手掛けていた癌疫学に関連する研究テーマは現在も継続している (7-9, 12, 13, 18)。また最近では、統計数理研究所の客員准教授として環境アセスメントにも取り組んでいる (11, 14, 19, 21, 23-25)。これらの内容は応用数学であるが、その基礎となる理論の研究も継続しており、特に回帰分析におけるモデル選択問題に取り組んでいる (15, 20, 22)。以下、これまでに取り組んできた研究内容の概要を紹介したいと思う。

3-1. 登録の完全性を補正した癌罹患数の推定 (9)

現在報告される全国癌罹患数は全数調査ではなく、地域がん登録データを基にした推計値であるが、この値に対して過小評価の可能性が指摘されている。それは、死亡票により初めて登録されるケース (Death certificate notification : DCN) が一定量存在することから、登録漏れ状態の癌生存数が疑われるからである。現行の報告値は、この点に関する補正が行われていない。そこで、がん登録の完全性に関する指標から罹患・死亡比と DCN 割合に着目し、罹患数を被説明変数とするロジスティック回帰モデルを構築し、登録が完全な状態での罹患数を予測する手法

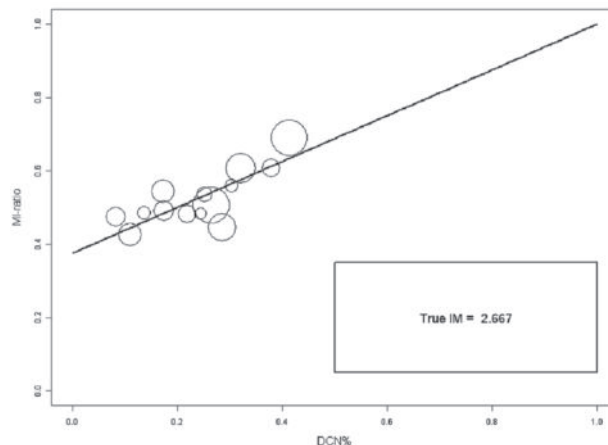


図1 2004 年罹患推計における MI 比—DCN%プロット (全癌男性) および推定直線。横軸は DCN%, 縦軸は MI 比を表し、バブルチャートの大きさは県の罹患数に比例する。

を開発した (図 1)。この手法に基づき、現在おおむね 15~20%の登録漏れが発生している可能性を定量的に算出した。

3-2. 癌生涯リスクの推定 (7, 12)

癌リスクを分かりやすい形で表現する指標の一つとして「生涯リスク」がある。これは「2 人に 1 人が癌に罹患する」や「3 人に 1 人が癌で死亡する」といった数値のことであり、生命表法を用いて推定される。この数値は、人口、死亡、癌死亡、罹患のデータを用い、それぞれが人口構成に与える影響を確率で表現し、特定の人口分布からシミュレーションを行うことにより算出される。この方法により、生涯リスクのみならず、年齢や部位を限定したリスク (例えば○歳で△△癌に罹っていない男性が□□歳までに罹る確率は○○%) も算出可能である。この方法の応用として、リスク要因を組み込むことにより、相対リスクを算出することも可能である。

3-3. 時間依存性癌リスクの視覚化 (15, 18)

癌の発症や死亡に影響を与える時間的な要因は、年齢効果、時代効果、出生コホート効果の 3 つに分類される。例えば、癌が高齢において発症するのは年齢効果であり、食習慣の欧米化により大腸癌が増加しているのは時代効果である。また、昭和一桁生まれ世代における肝臓がんリスクが高いのは出生コホート効果である。しかしながら、これらの効果を分離することは不可能である。その理由を数学的に表現すると、年齢・時代・出生コホートの間には線形従属な関係 (出生コホート+年齢=時代) が存在するからである。そこで、これらの効果を視認する方法として、癌リスクを年齢と時代を基底とする空間上の曲面 (リスク曲面) と考え、その高低を等高線と色の濃淡による表現を提案した (図 2)。このアイデアは、年齢と時代を仮想的な位置情報と見做せるため、地理的加重一般化線形モデルを活用する。具体的には、癌死亡数を被説明変数とし、年齢と時代を説明変数・人口をオフセットとするポアソン回帰モデルを用い、観測地点間の距離をもとに局所的な重みを距離低減関数で構築し、

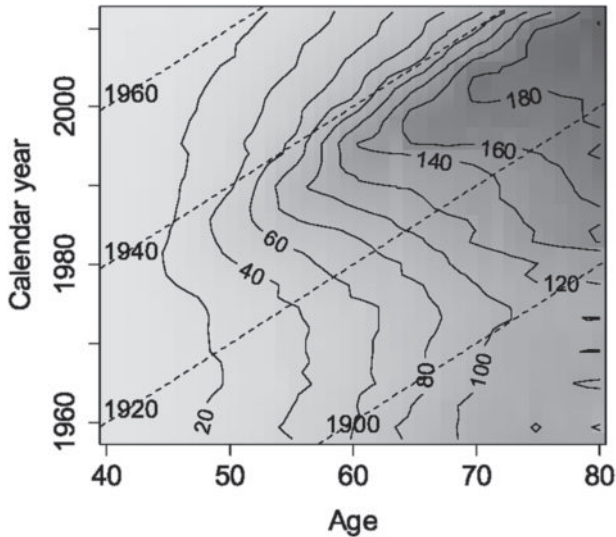


図2 男性肝臓がんにおいて、横軸を年齢、縦軸をカレンダー年として推定されたリスク曲面。

局所推定を繰り返す。

3-4. マイクロシミュレーションによる発癌モデリング

平成 26 年度より厚生労働科学研究費がん政策研究事業「がん対策推進基本計画の効果検証と目標設定に関する研究」班の活動として、マイクロシミュレーションを用いた発癌構造のモデリングに取り組んでいる。これは発癌までのプロセスをコンパートメントモデルにより構築することにより、様々なシナリオ設定における今後の動向を予測し、予防・検診・介入効果に対する定量的な評価を与えることを目標としている。このテーマに関して先駆的な米国 CISNET プロジェクトを参考にしつつ、現在は大腸癌、肝臓癌、肺癌、乳癌を対象に解析を行っている。

3-5. 森林における自然災害リスクの推定 (11, 14, 19, 21, 25)

森林経営においては効率化もさることながら、自然災害リスクも考慮したマネジメントが要求される。自然災害は偶発的に発生することから確率をベースとしたモデリングが要求される一方で、必然的な要素（例えば急斜面は地滑りによる災害リスクが高い）もあることから、確率を回帰するロジスティック回帰モデル、あるいは災害が複数種類想定される場合には多項ロジット回帰モデルを適用し、リスクを定量的に把握することが可能である。災害リスク発生の確率を被説明変数、リスク要因を説明変数とし、モデル選択によりリスク要因の特定およびその強度の推定を行った。一方で単木における負荷に対する耐性に関しては、生存時間解析で用いられる Cox 比例ハザードモデルを適用した。

3-6. 成長モデリング (21, 23, 24)

森林の有する環境的価値の一つとして、大気中における二酸化炭素を吸収する炭素固定効果がある。この効果は排出権取引や REDD + プロジェクトにおいて用いられる重要な指標であるにもかかわらず、その定量的な評価が非常に

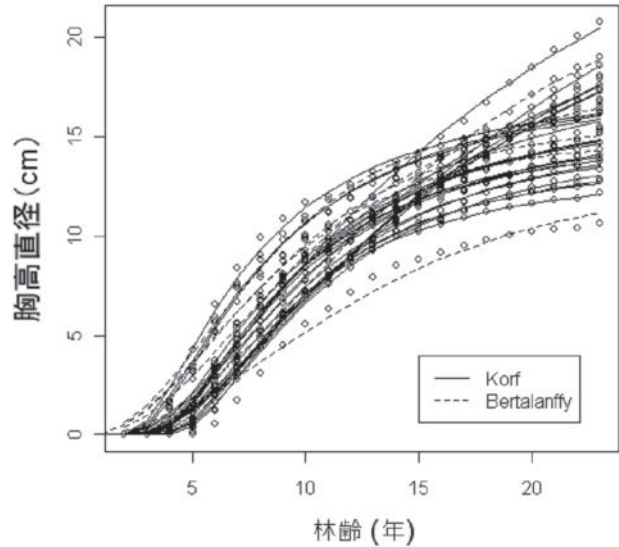


図3 九州のスギ成長データに関して修正版 Cp 規準量による成長関数選択結果 (Korf と Bertalanffy タイプが選ばれた)。

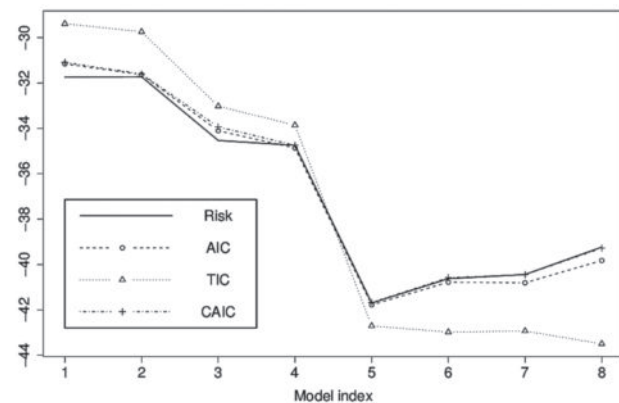


図4 観測値の個数=5, オフセット=2, 説明変数の個数=4の設定において、ポアソン回帰モデルにおける新たな情報量規準 (Corrected version of AIC: CAIC) の性能評価。比較対象は AIC および TIC である。

難しい。精確な炭素固定評価の基本となるのは森林の成長評価である。森林成長は、成長関数によりモデリングされるが、成長関数は様々な背景から多種多様なものが提案されており、どの成長関数を用いるかにより結果も変わってくる危険性がある。この問題に対する解決策として、変数選択問題で用いられる情報量規準を、関数の選択に用いられるように改良し、数値実験や実解析を通してその性能を評価してきた (図 3)。

3-7. 回帰分析におけるモデル選択 (20, 22)

ある数値 (被説明変数) が、何か他の変数 (説明変数) の影響を受けていると考えられる場合、そのメカニズムを表現するためには回帰モデルが多用される。このとき、説明変数は複数個存在するが、その中から最適な組み合わせを探る問題が「モデル選択」である。モデル選択においては情報量規準が用いられる。現在、最も広く用いられている

規準は赤池情報量規準 (AIC) である。その後の研究において、AIC の持つバイアスを補正した形の新たな規準量や、全く違うコンセプトからの規準量などが数多く提案されてきた。この点に関して、従来の規準量よりパフォーマンスの優れたものをポアソン回帰モデルと多項ロジットモデルに関して提案し、そのパフォーマンスを検証した (図 4)。

以上をもって数学教室の紹介を終えたいと思う。最後に、このような機会を与えて頂きました編集委員の皆様にご場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

1. K.Kamo : Classification of proper solutions of some Emden-Fowler equation. Hiroshima Mathematical Journal, 1999; 29(3): 459-477.
2. K.Kamo, H.Usami : Asymptotic forms of positive solutions of second-order quasilinear ordinary differential equations. Advances in Mathematical Sciences and Applications, 2000; 10(2): 673-688.
3. K.Kamo, H.Usami : Asymptotic forms of positive solutions of second-order quasilinear ordinary differential equations with sub-homogeneity. Hiroshima Mathematical Journal, 2001; 31(1): 35-49.
4. K.Kamo, H.Usami : Asymptotic forms of positive solutions of third-order Emden-Fowler equations. Journal of Mathematical Analysis and Applications, 2002; 271: 297-312.
5. K.Kamo, H.Usami : Oscillation theorem for fourth-order quasilinear ordinary differential equations. Studia Scientiarum Mathematicarum Hungarica, 2002; 39: 385-406.
6. K.Kamo : Asymptotic equivalence for positive decaying solutions of the generalized Emden-Fowler equations and its applications to elliptic problems. Archivum Mathematicum (Brno), 2004; 40: 209-217.
7. 加茂憲一, 金子聰, 吉村公雄, 祖父江友孝 : 日本におけるがん生涯リスク評価。厚生指針, 2005 ; 52 (6) : 21-26.
8. T.Marugame, K.Kamo, T.Sobue, S.Akiba, S.Mizuno, H.Satoh, T.Suzuki, K.Tajima, A.Tamakoshi, S.Tsugane : Trends in smoking by birth cohort born between 1900 and 1977 in Japan. Preventive Medicine, 2006; 42(2): 120-127.
9. K.Kamo, S.Kaneko, K.Satoh, H.Yanagihara, S.Mizuno, T.Sobue : A mathematical estimation of true cancer incidence using data from population-based cancer registries. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2007; 37(2): 150-155.
10. K.Kamo, H.Usami : Asymptotic forms of weakly increasing positive solutions of quasilinear ordinary differential equations. Electronic Journal of Differential Equations, 2007; 126: 1-12.
11. K.Kamo, H.Yanagihara, A.Kato, A.Yoshimoto : Probability estimation of snow damage on sugi (*Cryptomeria japonica*) forest stands by logistic regression model in Toyama prefecture, Japan. Journal of Forest Science, 2008; 24(3): 125-130.
12. K.Kamo, K.Katanoda, T.Matsuda, T.Marugame, W.Ajiki, T.Sobue : Lifetime and age-conditional probability of developing cancer or dying of cancer in Japan. Japanese Journal of Clinical Oncology, 2008; 38(8): 571-576.
13. 加茂憲一, 片野田耕太 : 「地域がん登録」に基づく胃がん登録率の状況と課題。胃癌—基礎・臨床研究のアップデート—, 日本臨牀社, 2008. p.57-61.
14. K.Kamo, H.Yanagihara, A.Kato, A.Yoshimoto : Logistic regression model and model selection for estimating the risk of natural disaster. Forest Resource Management and Mathematical Modeling, 2009; 8: 137-152.
15. 佐藤健一, 柳原宏和, 加茂憲一 : 離散分布の経時測定データにおける線形な変化係数の推測について。応用統計学, 2009 ; 38 (1) : 19-28.
16. K.Kamo, H.Usami : Characterization of slowly decaying positive solutions of second-order quasilinear ordinary differential equations with sub-homogeneity. Bulletin of London Mathematical Society, 2010; 42(3): 420-428.
17. K.Kamo, H.Usami : Nonlinear oscillations of fourth order quasilinear ordinary differential equations. Acta Mathematica Hungarica, 2011; 132(3): 207-222.
18. 加茂憲一, 富田哲治, 佐藤健一 : 年齢—時代平面上における癌死亡リスクの視覚化。統計数理, 2011 ; 59 (2) : 217-238.
19. K.Kamo : Survival analysis and tree failure: Results from a tree-pulling experiment. Forest Resource Management and Mathematical Modeling, 2012; 11: 195-209.
20. H.Yanagihara, K.Kamo, S.Imori, K.Satoh : Bias-corrected AIC for selecting variables in multinomial logistic regression models. Linear Algebra and Its Applications, 2012; 436: 4329-4341.
21. 吉本敦, 加茂憲一, 柳原宏和 : R による環境データの統計分析—森林分野での応用— (シリーズ統計科学のプラクティス 7), 朝倉書店, 2012.
22. K.Kamo, H.Yanagihara, K.Satoh : Bias-corrected AIC for selecting variables in Poisson regression models. Communications in Statistics — Theory and Methods, 2013; 42: 1911-1921.
23. K.Kamo, A.Yoshimoto : Comparative analysis of growth functions based on Mallows' Cp type criterion. Forest Resource Management and Mathematical Modeling, 2013; 12: 133-147.
24. K.Kamo, A.Yoshimoto : Comparative analysis on selecting growth function. Journal of Forest Science and Technology, 2013; 9(2): 65-71.
25. 加茂憲一, 嘉戸昭夫, 吉本敦 : 離散データに対する回帰モデルによる冠雪害の解析。統計数理, 2013 ; 61 (2) : 189-200.

別刷請求先 : 加茂憲一

〒060-8556 札幌市中央区南1条西17丁目
札幌医科大学 医療人育成センター
数学・情報科学講座
E-mail : kamo@sapmed.ac.jp