

自己申告データに基づく食事摂取量のバイアスと バイアス除去手法の定量的評価

江 島 啓 介* 山 本 奈 央**

BIAS IN NUTRITION-HEALTH ASSOCIATIONS IS NOT ELIMINATED BY EXCLUDING EXTREME REPORTERS IN EMPIRICAL OR SIMULATION STUDIES

Keisuke Ejima and Nao Yamamoto

Key words: nutrition intake, self-report, bias, nutrition epidemiology, simulation study.

緒 言

栄養疫学では、栄養摂取量 (nutrition intake; NI) の計測値として広く自己申告データが用いられている。ところが自己申告データはバイアスを受けることが知られている。また NI と健康アウトカム (health outcome; HO) の相関の推定値にバイアスを生じることも知られている。そこで、バイアス除去の手法としてしばしば用いられる Goldberg cutoff²⁾ を用いて、さまざまな NI (エネルギー, ナトリウム, カリウム, タンパク質) の真の値 (バイオマーカーで計測される) と比較して、信頼できない自己申告 NI データを除去することで、バイアスを低減・除去できるかどうかを検討した。IDATA (the Interactive Diet and Activity Tracking in the American Association of Retired Persons) のデータを用いたところ、Goldberg cutoff により NI の有意なバイアスを除去できることがわかった (303 人中 120 人が分析から除外された)。NI とアウトカム (体重, ウエスト周囲径, 心拍数, 収縮期/拡張期血圧, 最大酸素摂取量) の関連を

推定したが、サンプルサイズが小さいためバイアス低減を評価するには不十分であった。そこで、実際のデータ (IDATA) に基づくシミュレーションを行った。シミュレーションでは、栄養-アウトカムの 24 組中 14 組において、Goldberg cutoff により有意にバイアスが減少したが、完全には除去されなかった。また残りのケースではバイアスは減少しなかった。95% カバレッジ確率 (coverage probability; CP) は、ほとんどのケースで Goldberg cutoff を適用することにより改善されたが、バイオマーカーデータと比較すると劣る結果となった。Goldberg cutoff は、NI の平均値の推定のバイアスを除去する可能性があるが、NI とアウトカムの相関の推定におけるバイアスは必ずしも減少または除去されるとは限らない。したがって、Goldberg cutoff を使用するかどうかは研究の目的に基づいて決定されるべきである。

方 法

自己申告による申告バイアスを評価するために、IDATA のデータを用いて、Goldberg cutoff がバイ

* 南洋理工大学 Nanyang Technological University, Singapore.

** アリゾナ州立大学 Arizona State University, Tempe, Arizona, USA.

アスを低減・除去できるかどうかを検証した。まず、NIの平均値におけるバイアス、NIとHOとの関連性（回帰係数）を評価した。次にGoldberg cutoffの性能を検討するためにIDATAに基づいたシミュレーションを行った。なお、データ解析では、真の値（すなわち母集団のパラメータ）は観測できないため、バイオマーカーからの推定値が真の値であると仮定した。

NIのうち、エネルギー摂取量（energy intake; EI）に加え、ナトリウム摂取量（Sodium intake; SI）、カリウム摂取量（Potassium intake; PoI）、タンパク質摂取量（Protein intake; PrI）に着目した。これらのNIは、自己申告だけでなく、尿検体でも測定できることから選択された。自己申告（self-reported）のNIを NI_{SR} と表記する（つまり自己申告EI, SI, PoI, PrIは EI_{SR} , SI_{SR} , PoI_{SR} , PrI_{SR} と表記する）。バイオマーカー（biomarker）に基づくNIを NI_{BIO} と表記する。Goldberg cutoffを適用した後に残った NI_{SR} データを NI_G と表記する。NIと関連する可能性のあるHOは、体重（body weight; BW）、ウエスト周囲径（waist circumference; WC）、フィットネステスト後の心拍数（heart rate; HR）、安静時収縮期血圧（systolic blood pressure; SBP）、安静時拡張期血圧（diastolic blood pressure; DBP）、最大酸素摂取量（ $\dot{V}O_{2max}$; $\dot{V}O_2$ ）を用いる。回帰係数は、説明変数とHOの添え字で表記した（例、 $\beta_{EI_{SR}, BW}$ は自己申告のEIと体重の関係を表す）。

A. データ（IDATAの概要）

IDATA研究は、食事と身体活動評価ツールの測定誤差の構造を評価し、参照バイオマーカーと比較することを目的としている。研究参加者は、ペンシルバニア州ピッツバーグとその周辺に居住する50～74歳の全米退職者協会（American Association of Retired Persons; AARP）会員リストから募集されており、電話インタビューまたはクリニック訪問により適格性を審査された。自己申告による食事・身体活動情報、食事摂取量を推定するためのバイオマーカーデータ、身体活動量を推定するための身体客観視モニターのデータが収集された。更に、人口統計学的情報（年齢、性別、人種/民族）および身体測定（体重、身長、ウエ

スト周囲径）が、臨床訪問または電話スクリーニングで取得された。

B. IDATAの統計解析

NI_{BIO} と比較した NI_{SR} の平均的な偏り（例えば、 $EI_{SR} - EI_{BIO}$ として計算）が、Goldberg cutoffによって減少するかどうかを検証した。まず、各 NI_{SR} の平均的な偏りがゼロと有意に異なるかどうかを検定した。次に、各 NI_G の採用ケースのデータ（例えば、 $EI_{SR} - EI_{BIO}$ ）について、同じ検定を繰り返した。更に、 NI_{SR} の平均値が、削除された者（不採用ケース： NI_G を除く NI_{SR} ）と採用ケース（ NI_G ）とで異なるかどうかを検定した。

更に、NIとHOの関連についての推定値の偏りが、Goldberg cutoffによって減少するかどうかを検証した。我々は、HOと NI_{SR} 、 NI_{BIO} 、 NI_G の3つの異なるNI測定法との間の回帰係数（ $\beta_{NI, HO}$ ）を計算した。この研究の目的は、共変量を考慮した関連づけを改良することではなく、Goldberg cutoffがバイアスを確実に減らすことができるかどうかを理解することであるため、他の共変量については分析を調整しなかったことに注意された。申告バイアスとバイアス低減を異なるアウトカムで異なる単位で包括的に評価するために、我々の以前の研究で元々提案されていた申告バイアスとバイアス低減の標準化された指標を使用した¹⁾。つまり、バイアスの割合（ b ）を元々のバイアスの大きさの評価に用い、バイアス残存率（ r ）をGoldberg cutoffを適用した後に残るバイアスの大きさの評価に用いた。

$$b = \frac{\beta_{NI_{SR}, HO} - \beta_{NI_{BIO}, HO}}{\beta_{NI_{BIO}, HO}} * 100 (\%)$$

$$r = \frac{\beta_{NI_G, HO} - \beta_{NI_{BIO}, HO}}{\beta_{NI_{BIO}, HO}} * 100 (\%)$$

この指標による詳細な解釈は、これまでの研究において示されている¹⁾。

C. シミュレーション

IDATAの統計解析ではデータのサイズが小さかったこと、また各種NIとアウトカムの相関が弱かったために、純粋にデータからバイアスが除去できているかを評価することが困難であることがわかった（結果の“IDATAでの統計データ解析”参照）。そこで、追加で当初計画していなかった

IDATA の特性を保持したデータをシミュレーションで作成し分析した。

1. データ作成

4つの変数からなるデータを作成した。バイオマーカー (NI_{BIO})、自己申告 (NI_{SR})、HO (BW, WC, HR, SBP, DBP, $\dot{V}O_2$)、非脂肪量 (fat free mass; FFM) の4つの変数で構成されるデータを作成した。 NI_{BIO} と FFM は IDATA からリサンプリングした。HO は、 NI_{BIO} を予測変数とした線形モデルで以下のように計算した。

$$HO = a_0 + a_1 NI_{BIO} + \epsilon, \epsilon \sim N(0, \eta^2)$$

ここで a_0 、 a_1 、 η^2 は IDATA から推定されたモデルパラメータである。 NI_{SR} は、Ward らによって提案されたアプローチを適用し、誤差項 e (すなわち、申告誤差) を NI_{BIO} に追加することによって以下のように生成される⁴⁾。

$$NI_{SR} = NI_{BIO} + e$$

ここで e は経験分布における NI_{BIO} のパーセンタイル ($p(NI_{BIO})$) によって決定される。申告誤差 e は、パーセンタイル固有の平均 ($\mu(p(NI_{BIO}))$) と一定の標準偏差 (σ) の正規分布に従うと仮定する。 μ と σ は、IDATA に多項式モデル ($\mu(p(NI_{BIO})) = \sum_{k=0}^K m_k p(NI_{BIO})^k$) を当てはめることで推定した。ここで、 K は多項式の次数である。多項式関数の次数は1から5まで変化させ、最小の平均二乗誤差 (mean squared error; MSE) を実現する K の値を選択した。各モデルのテスト MSE を計算するため、10回のクロスバリデーション (k-fold cross-validation) を行った。その結果、EI、SI、PoI、PrI に対して $K=1, 3, 3, 5$ とした。例えば EI_{BIO} は3000 kcal で、90.4パーセンタイルに相当するとすると、申告誤差の平均 μ は-749.6、標準偏差 σ は-759.1であった。したがって、個々の e は正規分布 $N(-749.6, 759.1)$ から無作為に抽出されたものである。更に、 σ が等分散性という仮定が妥当であることを、Goldfeld Quandt 検定により確認した³⁾。Goldfeld Quandt 検定は、変数の高い値と低い値の分散を比較するもので、高いグループと低いグループを定義するために、全体の観測の中央20%を除去した (合計303件のうち中央61件を除去)。シミュレーション・データは、 $NI_{SR} > 0$ となるように切り捨てた。FFM を用い

て EI_{SR} に Goldberg cutoff を適用して変数 NI_G を生成した (したがって、 NI_G は NI_{SR} のサブセットである)。以上の処理を各 NI について繰り返した。 $n=100$ を生成し、これを1000回繰り返し、1000個の複製を作成した。

2. Goldberg cutoff の性能評価

i 番目のシミュレーションによって得られた NI と HO の回帰係数の点推定値は $\hat{\beta}_{NI,HO,i}$ とする (例: i 番目の自己申告による EI と BW の回帰係数は $\hat{\beta}_{EI,SR-BW,i}$ と表記する)。Goldberg cutoff の性能は、バイアス ($Bias_{NI,HO}$)、MSE ($MSE_{NI,HO}$)、CP ($P_{NI,HO}$) の3つの指標によって評価された。すべてのシミュレーションと分析は、統計計算ソフトウェア R (バージョン4.0.1) を用いて行った。分析コードは <http://doi.org/10.5281/zenodo.7013204> にて公開している。

結 果

A. IDATA での統計データ解析

1. NI の申告バイアスに及ぼす Goldberg cutoff の影響について

Goldberg cutoff により、303人中120人が除外された (40%) (表1)。不採用ケースでは過少申告が顕著であったが、採用ケースでは4つの NI すべてにおいて申告バイアス ($NI_{SR} - NI_{BIO}$) は有意ではなかった。また、不採用ケースと採用ケースのバイアスの差は有意であった。 NI_{SR} の平均値は、4つの NI すべてにおいて、採用ケースのほうが不採用ケースより有意に大きかった。 NI_{BIO} は、SI では不採用ケースで有意に大きかったが、EI、PoI、PrI では両群間で同程度であった。 NI_{BIO} と Goldberg cutoff がバイアスに与える影響を更に理解するため、個々のデータをプロットした (図1)。バイアスは NI_{BIO} と有意かつ負の相関を示した (図1上段)。また、採用ケースの平均 NI_{SR} は、不採用ケースの平均 NI_{SR} よりも平均 NI_{BIO} に近い (図1下段)。これらの知見は、Goldberg cutoff が、主に過少申告の個人を識別することによって、平均 NI_{SR} のバイアスを減少させる (あるいは除去する) ことを示唆するものである。採用ケースと不採用ケースの間の自己申告による NI の差は、主に申告の差によるもので、実際のバイオマーカー測定

表1. Goldberg cutoff で採用、不採用ケースの栄養摂取量のまとめ

Table 1. Summary of nutrition intakes of the accepted and the rejected cases by the Goldberg cutoffs[#].

Number		Accepted 183	Rejected 120	<i>P</i> -value ^s
Bias	Energy intake (kcal/d)	-26 ± 33	-850 ± 89	< 0.001
	Sodium intake (mg/d)	-201 ± 142	-1100 ± 200	< 0.001
	Potassium intake (mg/d)	3 ± 98	-710 ± 129	< 0.001
	Protein intake (g/d)	-2 ± 3	-26 ± 4	< 0.001
Self-reported	Energy intake (kcal/d)	2320 ± 37	1633 ± 86	< 0.001
	Sodium intake (mg/d)	3757 ± 93	3002 ± 145	< 0.001
	Potassium intake (mg/d)	3240 ± 71	2461 ± 112	< 0.001
	Protein intake (g/d)	91 ± 3	71 ± 4	< 0.001
Biomarker	Energy intake (kcal/d)	2346 ± 34	2482 ± 49	0.023
	Sodium intake (mg/d)	3958 ± 141	4102 ± 195	< 0.001
	Potassium intake (mg/d)	3237 ± 88	3171 ± 124	0.666
	Protein intake (g/d)	93 ± 3	100 ± 4	0.367

[#]: Values are mean ± standard deviation or n. ^s: Mean difference between the accepted cases and the rejected cases was tested.

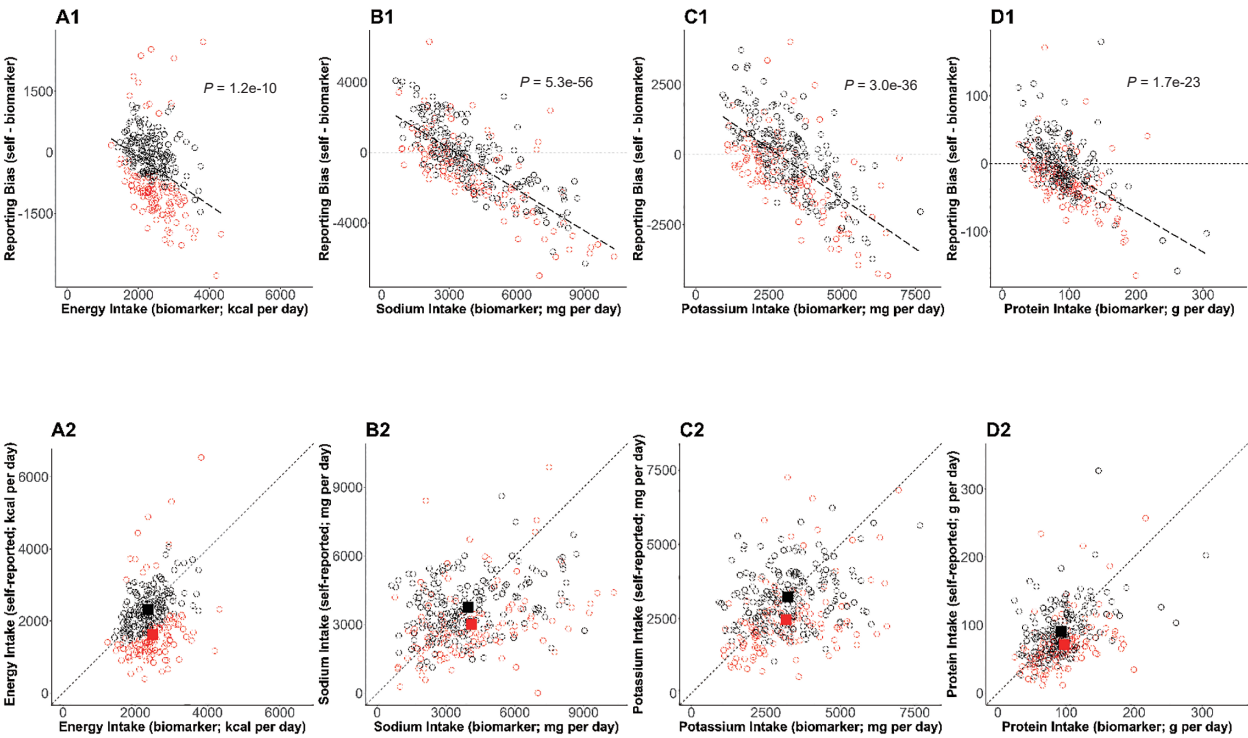


図1. 自己申告栄養摂取量のバイアス

Fig.1. Bias in self-reported nutrition intakes.

(Upper panels) The error in mean of self-reported nutrition intake (A: energy intake, B: sodium intake, C: potassium intake, D: protein intake) and relevant nutrition intake measured by biomarkers are plotted. The regression lines are plotted with dashed lines and the corresponding *P*-values are stated. The dotted horizontal lines at zero indicate there is no error in nutrition intake. The red circles and black circles are the rejected cases and the accepted cases, respectively.

(Bottom panels) Self-reported nutrition intake and biomarker-based nutrition intake measured are plotted. Closed red and black squares are the mean of nutrition intake in the rejected cases and the accepted cases (NI_G), respectively.

による摂取量の差はそれほど大きくはない。ただし、SIでは、バイオマーカー測定による摂取量に統計的に有意な差が残っている（表1）。

2. 栄養摂取とHOとの関連性

EI_{BIO}、SI_{BIO}、PrI_{BIO}とWCとの関連は統計的に有意であった。PoI_{BIO}は、 $\dot{V}O_2$ と有意に関連していた。バイオマーカーに基づくHOとの相関($\beta_{NI_{BIO},HO}$)と自己申告に基づくHOとの相関($\beta_{NI_{SR},HO}$)が異なると仮定すると、Goldberg cutoff適用後のHOと自己申告NIとの相関($\beta_{NI_G,HO}$)は、自己申告とバイオマーカーに基づく推定の間にあ

ると予想される。つまり、Goldberg cutoffによりバイアスが軽減されると考えられる($\beta_{NI_{BIO},HO} < \beta_{NI_G,HO} < \beta_{NI_{SR},HO}$ or $\beta_{NI_{BIO},HO} > \beta_{NI_G,HO} > \beta_{NI_{SR},HO}$)。まず、栄養-HOの各対にバイアスが存在するかどうか、存在する場合はバイアスが過大評価か過小評価かを、バイアスの割合(b)を用いて検証した。 b が0%を大きく下回ったのは、限られた事例(EIとBW, EIとWC)のみであり、それ以外の事例では偏りの有無を結論づけることができなかった。有意な過大評価($b > 0$)は、どのケースでも観察されなかった(図2の左図)。なお、バイオマー

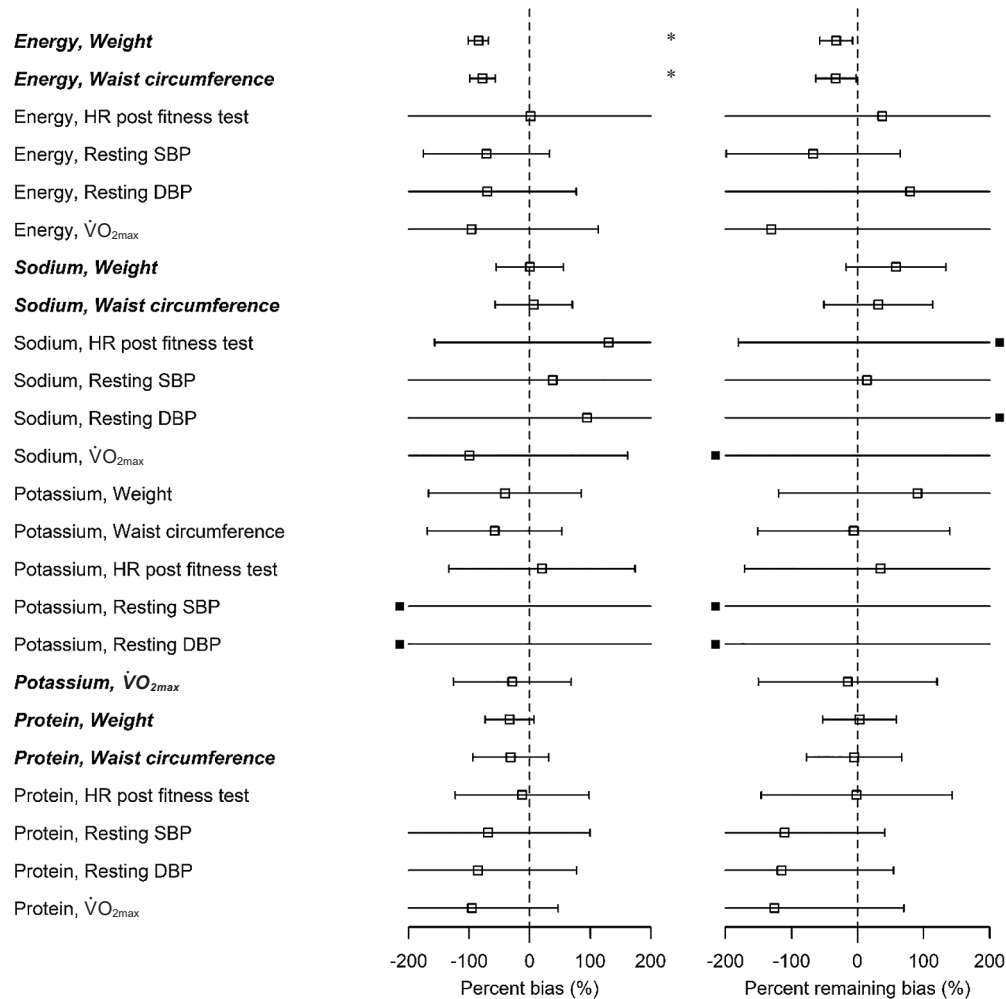


図2. 自己申告栄養摂取量のバイアス(回帰係数)

Fig.2. Bias in self-reported nutrition intakes.

Italic bold font denotes significant associations between nutrition intake measured by biomarkers and the outcome. Open squares correspond to the maximum likelihood estimators and the bars are 95% confidence intervals. Closed squares are plotted at the left end or right end of the panel when the point estimate is beyond the x-axis limits. Using three types of regression coefficients (β_{SR} : self-reported data, β_{BIO} : biomarker data, β_G : Goldberg accepted data), three metrics were defined.

(Left panel) Percent bias of the linear regression coefficient, $b_\beta = (\beta_{SR} - \beta_{BIO}) / \beta_{BIO} * 100(\%)$, was computed.

*: Significant bias was observed.

(Right panel) Percent remaining bias of the linear regression coefficient, $d_\beta = (\beta_G - \beta_{BIO}) / \beta_{BIO} * 100(\%)$, was computed. *: Significant remaining bias was observed.

カーから推定される NI と HO に有意な関連があるケースでは、自己申告による有意な過小評価が観察された。次に、Goldberg cutoff を適用した後に偏りが残っているかどうか、残っている場合は過大評価か過小評価かを、バイアス残存率 (r) を用いて検証した。BW と EI、WC と EI の関連については、バイアスは減少した ($|r| < 100$) が残存していた ($r \neq 0$)。残りのケースについて Goldberg cutoff を適用しても、バイアスが存在するか否かを再度結論づけることはできなかった。上記のデータ解析から、Goldberg cutoff は、信頼区間が広く、データのサンプルサイズや NI と HO の組み合わせによっては関連が弱いこともあり、ほとんどのケースでバイアスを除去しているかしていないかを結論づけることはできなかった。

B. シミュレーション

Goldberg cutoff の性能に関する議論を強化するために、IDATA の特性を保持したデータを生成し、分析した。このシミュレーションは、IDATA のサンプル数の制限を克服しつつ、IDATA の構造と性質を維持するように設計されている。NI と HO のすべての組み合わせにおける性能指標 (バイアス, MSE, CP) を図 3 に示す。各性能指標について、1000 回のシミュレーションによる平均値を示す。生成されたバイオマーカーデータが IDATA と整合していることを確認した。すべてのバイオマーカーのバイアスはほぼ 0 に近かった (図 3 の赤色の四角)。4 つの NI すべてについて、HR との相関は負で、他のアウトカムとの相関は正であった。正の相関を示したケースでは、 $\beta_{NI_{SR},HO}$ に正のバイアスがかかり、負の相関のあるケースでは、 $\beta_{NI_{SR},HO}$ に負のバイアスがかかった。 $\beta_{NI_{SR},HO}$ が観測されたことから、多くの研究で観測されているように、自己申告データでは減衰バイアス (すなわち、 $|\beta_{NI_{SR},HO}| < |\beta_{NI_{BIO},HO}|$) が発生することが示唆された。Goldberg cutoff を適用したところ、24 組の NI と HO の組み合わせのうち 14 組でバイアスが軽減された。特に、EI を予測因子として用いた場合には、6 つのアウトカムすべてでバイアスが減少し、その減少幅は大きかった。SI、PoI、PrI を予測因子とした場合、Goldberg cutoff を適用してもバイアスはあまり変化しな

かった。また、 NI_{BIO} では NI_{SR} と比較して MSE が小さくなるケースが多く、 NI_{SR} では Goldberg cutoff を適用することで MSE が小さくなった (図 3)。CP は、予想どおり NI_{BIO} を予測因子として用いた場合は 95% に近かったが、 NI_{SR} を用いた場合は 95% より低いケースがほとんどであった。Goldberg cutoff を適用することで CP は上昇したが、それでもほとんどの場合 95% より低い結果となった。他の値についてもシミュレーションを繰り返したところ ($n = 50, 100, 200, 300$)、すべてのケースで同様の結果が得られた。

考 察

食事の自己申告は、栄養疫学、特に栄養と健康の関係の研究にとって基本的な要素である。しかし、NI の申告の偏りは、栄養が疾病に及ぼす真の効果を理解するうえでおそらく最大の障害の 1 つである。自己申告におけるこのバイアスを考慮しないと、栄養が健康に及ぼす影響を評価するためにデザインされた研究の解析および解釈に影響を及ぼすことがある。自己申告による NI と HO との関連を推定する相関係数または回帰係数は、かなりの誤差を含んでいる可能性がある。このような申告バイアスの問題に対処するため、バイオマーカーデータと組み合わせて統計モデルを使用することに関心が高まっている。本研究では、自己申告による NI の申告バイアスを実証的なデータ解析とシミュレーション研究の両方を用いて実証した。全体として、我々のデータ解析とシミュレーション研究は、Goldberg cutoff が栄養 - HO の相関推定を改善することを示唆した。しかし、バイアスは完全には除去されなかった。

今後の課題として、「個人としてのバイアス」の検証を行いたい。集団と個人のバイアスを分けて検証するのは、それぞれ異なる意味をもつからである。例えば多くの疫学調査は集団の平均の摂取量や平均的な摂取量とアウトカムの関係が重要である一方、患者やアスリートを対象とした食事指導では個人の摂取量が重要であると考えられる。

総 括

我々は、Goldberg cutoff が IDATA データセット

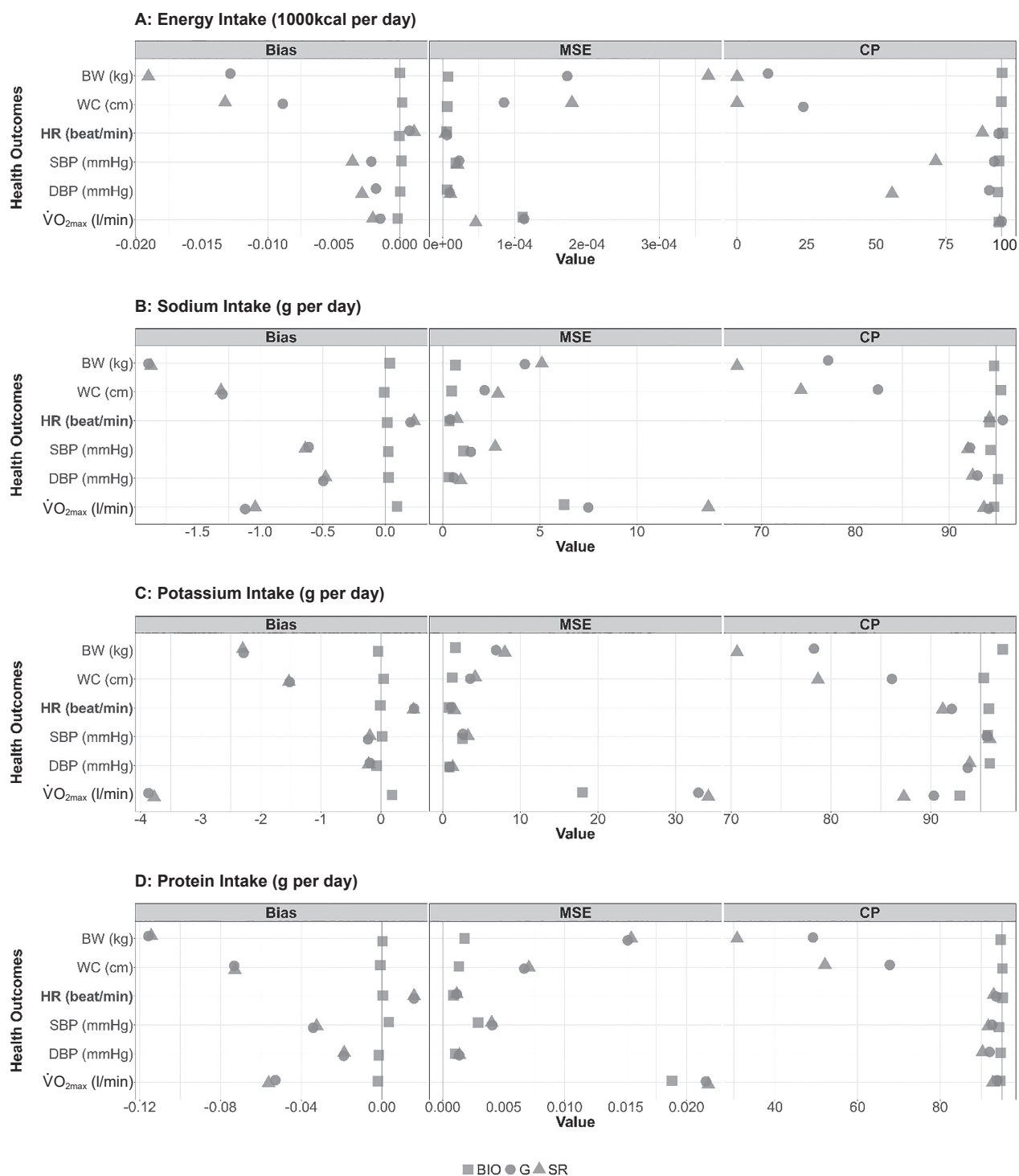


図3. バイアス、MSE、coverage probability

Fig.3. Bias, MSE, and coverage probability in the simulation study.

The bias, mean squared error (MSE), and the coverage probability in regression coefficients between four nutrition intakes (A: energy intake, B: sodium intake, C: potassium intake, D: protein intake) and six health outcomes (body weight, waist circumference, HR [heart rate] post fitness test, resting SBP [systolic blood pressure], resting DBP [diastolic blood pressure], and $\dot{V}O_{2max}$) for 1000 replicates. Bold font denotes negative associations between nutrition intake measured by biomarkers and the outcome. Red square, blue triangle, and green circle represent biomarker-based nutrition intake, self-reported nutrition intake, and Goldberg accepted nutrition intake, respectively.

(Left panel) The bias between estimated and true regression coefficients are plotted. The grey vertical line at zero indicates there is no bias between the true regression coefficient and the mean of the 1000 replicates. For each combination, if the green dot is closer to 0 than the blue dot, then that indicates Goldberg cutoff rule reduced the bias.

(Middle panel) The MSE between estimated and true regression coefficients are plotted. The grey vertical line at zero indicates there is no bias between the true regression coefficient and the mean of the 1000 replicates.

(Right panel) The coverage probability for simulation studies. The grey vertical line indicates coverage probability consistent with 95% confidence intervals.

における平均 NI の偏りを軽減・除去することを明らかにした。しかし、NI と HO との相関のバイアスは Goldberg cutoff によって軽減できる場合もあるが完全に除去できるわけでもない。このような cutoff は、NI と HO との相関についての研究よりも平均 NI の推定において有用であることが示されたため、疫学研究において極端な申告者を除外することを検討している研究者は、その特定の研究課題に答えるためにそのようなアプローチが有用であると考えられるかどうかを考慮する必要がある。

謝 辞

本研究を助成いただいた公益財団法人明治安田厚生事業団に感謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Ejima K, et al. (2019): Does exclusion of extreme reporters of energy intake (the "Goldberg cutoffs") reliably reduce or eliminate bias in nutrition studies? Analysis with illustrative associations of energy intake with health outcomes. *Am J Clin Nutr*, **110**(5), 1231-1239.
- 2) Goldberg GR, et al. (1991): Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: 1. Derivation of cut-off limits to identify under-recording. *Eur J Clin Nutr*, **45**(12), 569-581.
- 3) Goldfeld SM, et al. (1965): Some tests for homoscedasticity. *Journal of the American Statistical Association*, **60**(310), 539-547.
- 4) Ward ZJ, et al. (2019): Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med*, **381**(25), 2440-2450.