

特集：地域診断・症候サーベイランスに向けた空間疫学の新展開

疾病地図から疾病集積性へ

高橋邦彦, 横山徹爾, 丹後俊郎

国立保健医療科学院技術評価部

An Introduction to Disease Mapping and Disease Clustering

Kunihiko TAKAHASHI, Tetsuji YOKOYAMA, Toshiro TANGO

Department of Technology Assessment and Biostatistics,
National Institute of Public Health

抄録

空間疫学における空間データの解析において、最初にそのデータの空間的な分布状況を確認することが重要である。そのための基本的なツールが疾病地図である。本論では標準化死亡比 (SMR) をはじめとする地域ごとの死亡リスクを観察する疾病地図について考察を行う。また、疾病地図を観察しただけでは判断できない疾病集積性について、その概念とその解析のため代表的な統計手法として、スキャン統計量に基づく集積性の検定について論じる。さらに、これらの解析を行うことができるソフトウェアも挙げる。実際の解析例として、新潟・山形・福島の3県における男性の胆のうがんによる死亡について、市町村単位のデータを用いて検討を行う。

キーワード： 疾病地図, 疾病集積性, 標準化死亡比, スキャン統計量

Abstract

For data analysis in spatial epidemiology, it is important first to observe the geographical distribution of a disease within a population. Disease map is an useful tool to show the distribution. In this paper, we consider maps which show the relative risks in small areas, including the Standardized Mortality Ratio (SMR). Next we discuss the disease clustering, and the clustering test using scan statistics. Some softwares are also introduced. Data of gallbladder cancer deaths in Niigata, Yamagata and Fukushima prefectures is used to illustrate the analysis.

Keywords: disease mapping, disease clustering, Standardized mortality

1 集計データに基づく疾病地図

近年、疾病の発生状況などの空間的な分布に関して検討・解析を行う空間疫学 (spatial epidemiology) といわれる研究が世界的に注目を集めてきている¹⁻³⁾。特に保健医療・公衆衛生分野などにおいて疾病に関する観察を行う場合、ひとつひとつの症例を個々に調べるだけでなく、発生地点を空間的にとらえ、地域全体としての状況把握も必要になる。たとえばインフルエンザのような感染症では、その発生地点を把握することで流行の様子を観察することができるし、特定の疾病がある地域に集まって発生し

ていたり発生地点になんらかの規則性がみられる場合には、その発生地点になんらかの共通の原因があるのではないとも考えられる。そのような観察データに基づく統計解析を行うにあたっては、まずはそのデータの様子を視覚的に観察することが重要である。一般的なデータ解析においてヒストグラムや散布図によってデータの様子を観察するように、空間データにおいては疾病地図によってデータの空間的な分布の様子を観察することが、空間疫学における解析の第一歩であると考えられる。

疾病地図は、疾病の発生点のひとつひとつをプロットした“点データの地図”と、市区町村や二次医療圏、都道府

〒351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6

FAX: 048-469-3875 email: kunihiko@niph.go.jp

2-3-6 Minami Wako-shi, Saitama-ken, 351-0197 Japan.

県単位などに集められたデータを扱う“集計データの地図”の2つに大きく分けられる。点データの地図としては、John Snowによるコレラの発生地点の地図などが有名であるが、そのためのデータ収集に費やす時間も費用も大きくなってしまふ。一方、集計データに基づく疾病地図は日本のみならず、例えばアメリカにおける州・郡ごとの地図のように世界的に広く利用されている^{4,5)}。なかでも、がんなどによる死亡を扱う研究において標準化死亡比(Standardized mortality ratio, SMR)を指標とした疾病地図は伝統的な方法のひとつとしてよく用いられている。本論ではこの集計データに基づく指標の値を地図上に描く疾病地図に焦点をあてて論じる。

まず、実際のデータを用いた疾病地図の実例をみてみよう。わが国の胆のうがんを含む胆道がんは、新潟県をトップとしてその周辺に高く発生しているといわれている⁶⁾。図1は1996～2000年の5年間における新潟県、福島県、山形県の市町村(全市町村数 $m = 246$)ごとの男性の「胆のうがん」による死亡数を6段階に色分けして描いた疾病地図である。この5年間の胆のうがんによる死亡数(男性)は日本全国で10,903人であり、そのうちこの3県では665人であった。単純に死亡数のみを考えた場合、その数は当然、人口の多い地域ほど多くなる傾向がある。実際、図1の疾病地図をみると、各県の県庁所在地など人口の多い都市部に発生が多いことが確認できる。そこで、死亡リスクの指標としてSMRを用いた疾病地図を図2に示す。このときの各市町村の期待死亡数は対象の3県を基準として求めた¹⁾。この疾病地図によって、単なる死亡数ではなく、(年齢を調整した)各市町村の胆のうがんによる死亡のリスクの様子を観察することができる。

2 SMRの問題点

先に述べたように、SMRを用いた疾病地図は従来からよく用いられているが、それと同時にSMRの指標としての問題点も論じられている⁷⁻⁹⁾。一番の問題は、SMRはその地域の人口の影響を受け、特に人口の少ない地域ではSMRの値は不安定になり、人口の異なる市区町村の地域比較などには適しているとはいえないことである。

まず、 i 地域($i=1, 2, \dots, m$)の死亡数を d_i とし、また i 地域のリスクが基準集団(前節の胆のうがんの例では対象3県の全体)と同じだと仮定した場合に i 地域で観測されるであろう死亡数(期待死亡数)を e_i と表わそう。つまりこの e_i は事前に計算される値である。いま、 i 地域の死亡リスクを基準集団の死亡リスクと比較することを考え、 i 地域の基準集団に対する相対リスク(relative risk)を θ_i とする。一般に死亡数などの比較的稀な(発生数の少ない)事象はPoisson(ポアソン)分布でモデル化されることが多く、各地域の死亡数が互いに独立に、期待値 $\theta_i \times e_i$ をもつPoisson分布

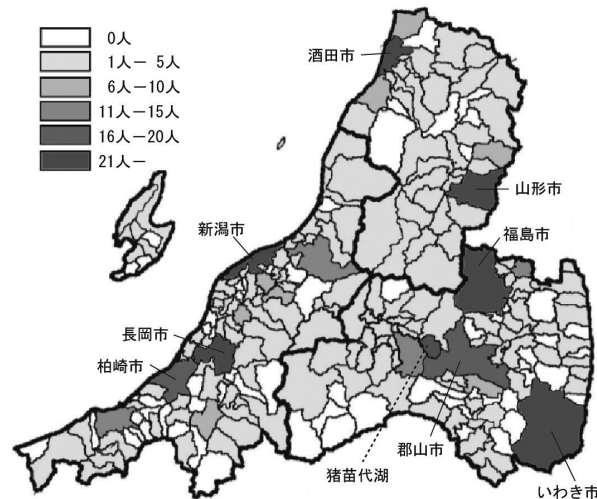


図1：1996～2000年新潟県、福島県、山形県の市町村ごとの男性の胆のうがんの死亡数

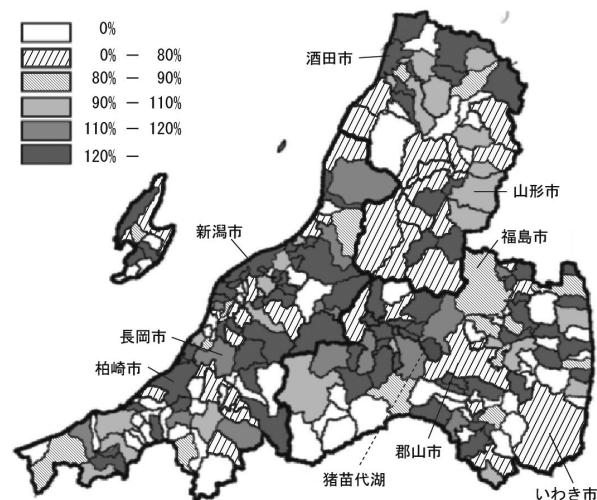


図2：1996～2000年新潟県、福島県、山形県の市町村ごとの男性の胆のうがんのSMR

$$d_i \sim \text{Poisson}(\theta_i \times e_i) \quad (i=1, 2, \dots, m)$$

に従っていると仮定できる。ここで「 \sim 」は「…分布に従う」ことを意味する記号である。つまり、 $\theta_i = 1$ ならば i 地域のリスクは基準集団と同じであり、その地域の死亡数の期待値は $1 \times e_i$ で、基準集団から計算された e_i そのものになる。一方で $\theta_i > 1$ であれば、その地域の死亡数の期待値は e_i よりも大きな値 $\theta_i \times e_i$ になるのである。このリスク θ_i が未知であり、いま知りたいものである。その推定値は一意ではなく、いくつかの推定量が考えられる。そのひとつとしてPoisson分布の性質を利用し、観測された死亡数 d_i と期待死亡数 e_i を用いて

$$\hat{\theta}_i = \frac{d_i}{e_i} \quad (1)$$

という推定量 $\hat{\theta}_i$ が考えられる。これが

$$SMR_i = \frac{i \text{ 地域の観測死亡数}}{i \text{ 地域の期待死亡数}}$$

となるのである。もう少し詳しくいうと、相対リスク ($\theta_1, \dots, \theta_m$) を未知の定数 (母数効果 (fixed-effects) という) と考え、 θ_i の最尤推定量を求めたのが式 (1) であり、これを疫学では SMR と定義しているのである。この最尤推定法は通常の統計学のテキストに解説されている伝統的な統計的推測法である。

一方、相対リスク ($\theta_1, \dots, \theta_m$) は定数ではなく確率変数 (変量効果 (random effects) という) と捉え、その不確実性 (variability) を事前に用意した確率分布で表現する方法をベイズ推測 (Bayesian inference) という。この確率分布を事前分布 (prior distribution) と呼ぶ。死亡率には地域差があり、全体としてある滑らかな連続分布に従うということは、決して不自然な考え方ではないだろう。したがって地域ごとの相対リスク θ_i も滑らかな連続分布 (事前分布) に従うと考えられる。なお、 θ_i に事前分布を仮定するということは、「推定される $\hat{\theta}_i$ が極端に高いまたは低い値をもたないようにバラツキの大きさを制御する」ことを意味することにもなる。この Bayes 流の考えに基づいて i 地域の相対リスク θ_i を推定したいのだが、まず、「 θ_i は、ある事前分布に従っている」と仮定するわけである。死亡数のようにデータが Poisson 分布にしたがっている場合、伝統的にはこの事前分布として Gamma (ガンマ) 分布と考えることが多い。つまり

$$\theta_i \sim \text{Gamma}(\alpha, \beta) \left(\text{平均} \frac{\alpha}{\beta}, \text{分散} \frac{\alpha}{\beta^2} \text{をもつ} \right)$$

と考えるのである。Gamma 分布は分布の形状を表す α と分布のバラツキの大きさを規定する β の 2 つのパラメータによって定まる分布である。この α, β の値が決まればベイズの定理の考え方から i 地域の標準化死亡比のベイズ推定値を求めることができるのである。このように死亡数に Poisson 分布、事前分布に Gamma 分布を仮定したベイズ推定のモデルを Poisson-Gamma モデルと呼ぶ。しかし、このパラメータ α, β の値を事前に決めることはなかなかできないであろう。東京都の市区町村ごとの SMR の分布と、関東全体の市区町村ごとの SMR の分布、さらに日本全国の市区町村ごとの SMR の分布 (の平均、分散) が全て同じであるとは考えにくい。対象となる地域によって平均も分散も違ってくると考えるのが自然だろう。そこでこの α, β の値を、今、疾病地図を描こうとしている全体の得られた死亡数、期待死亡数のデータから推定することを考える。このように事前分布の中の未知のパラメータの値をデータに基づいて推定し、それによって最終的な推定をする方法を経験ベイズ法 (Empirical Bayes method) とよび、そのモデルを経験ベイズモデルという。この α, β は対象地域のデータで推定するものであり、モーメント推定

値より精密な最尤推定値などが用いられる。実際、最尤推定値を用いる場合には複雑な方程式を数値的に解くことになり、Newton-Raphson 法などの数値計算法を利用することになる。SMR の事前分布を Gamma 分布としたとき、この Gamma 分布の α, β をデータから推定した $\hat{\alpha}, \hat{\beta}$ をもちいると、 i 地域の標準化死亡比の経験ベイズ推定値 (ここでは EBSMR と呼ぶ) は

$$\hat{\theta}_{i,EB} = \frac{\hat{\alpha} + d_i}{\hat{\beta} + e_i} \quad (2)$$

と求められる。図 3 は、先ほどの胆のうがんのデータの EBSMR を指標とした疾病地図である。EBSMR の値が 0 の地域はなくなっており、全体的にバラツキが小さく、100% 前後の地域が増え平坦になっていることが観察できる。

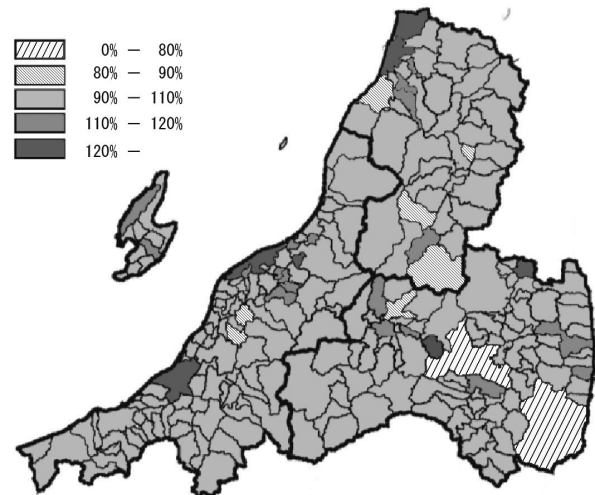


図 3 : 1996 ~ 2000 年新潟県、福島県、山形県の市町村ごとの男性の胆のうがんの EBSMR

さらに、より複雑な (Bayes 流の) モデルとして、対数正規モデル、CAR モデル、Mixture モデルなども提案されている。詳細は参考文献に委ねるが、ここではそのひとつとして、CAR モデル (conditional autoregressive model; 条件付自己回帰モデル) の疾病地図を見てみよう (図 4)。このモデルでは、「近隣地域においては相対リスクが類似している」という相関を考慮しており、つまり隣接している地域の情報を取り込んだ推定となっている。この相関を空間相関 (spatial correlation)、空間依存性 (spatial dependence)、空間クラスタリング (spatial clustering) などと呼ぶ。このような複雑なモデルになると、WinBUGS などの Bayes 解析に特化したソフトウェアでの計算が必要となってくる。図 4 をみると、SMR や EBSMR の地図と比較して、隣接地域の推定値が類似している滑らかな地図となっていることが観察できる。

このように同じ θ_i の推定値としていくつかの方法が提案されており、その方法によって計算される値も異なって

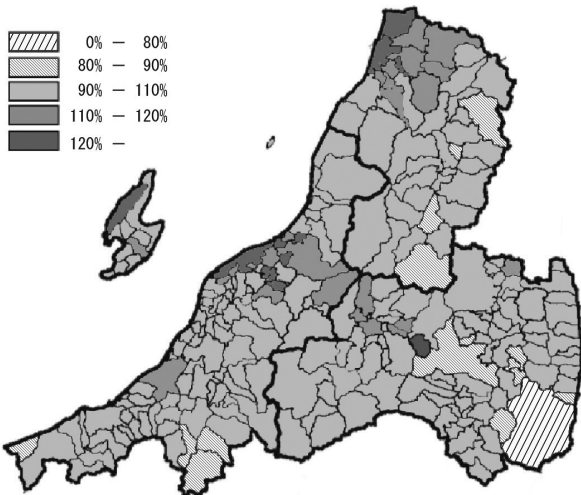


図4：1996～2000年新潟県，福島県，山形県の市町村ごとの男性の胆のうがんのCARモデルによる推定値

くる。そこで「どの推定値がよいのか？」という疑問も出てくる。もちろん、各モデルに特徴があり、それを踏まえた議論・解釈が必要となるが、特に Bayes 流の解析モデルにおいては、「モデルの適合度」(goodness-of-fit) を測る指標として Spiegelhalter らによって提案された DIC (Deviance Information Criterion)などを指標として議論されることがある⁹⁾。

3 疾病の空間集積性

ところで、これらの疾病地図を観察すると、対象としている疾病のリスクの高い地域(もしくは低い地域)が、ある特定の地域に集中しているのではないと思われることがある。もしこの疾病が集中して発生しているとすれば、その地域になんらかの原因があるかもしれないし、その疾病が流行性のものであるかもしれない。このように疾病の集積が観察された場合、集積地を中心に調査を行い、原因を特定したり対策を講じることが必要となるだろう。

しかし、疾病地図をみて、そこから集積地域を視覚的に見つけ出すだけでは説得力に欠けるであろう。例えば図2のSMRの疾病地図を見ると新潟市周辺から福島県西部の広い地域、あるいは山形県北部にSMRの高い地域が広がっている様子が観察できる。また図3のEBSMRを見ると高い地域が浮き彫りになり、新潟市周辺と酒田市周辺の2地域に高い地域が集積しているように観察される。しかし、これらの疾病地図だけでは、「どこかに集積しているか?それとも全体的にばらついているか?」の判断は難しい場合も少なくない。さらに集積しているとしても、どの範囲までかを客観的に判断することは難しいであろう。ここに、疾病集積性の有無を統計学的に客観的に決定する分析方法が必要となる。このようなときに「死亡が対象地域内のどこかに集積しているか?」を統計的に検定を行う方法として集積性の検定が適用できる。さらに集積があると判定された場合、「集積地域はどこか?」を定める

方法として Cluster Detection Test (CDT) が適用できる。この方法としていくつかの方法が提案されているが、それぞれ優れている点と同時に多少の弱点がある。詳しくは参考文献での議論に委ねるが、ここでは CDT として代表的な空間スキャン統計量を用いた手法を簡単に紹介する。

市区町村単位のデータを考える集積性の検定において集積(クラスター)とは、1つもしくは複数の市区町村が連結してできる地域と考える。スキャン統計量による検定では、クラスターの候補となる連結した地域のひとつひとつをウィンドウと呼ぶ。このとき「クラスターが存在する」ということは、「観測死亡数が期待死亡数に比べ、有意に高くなるウィンドウが存在する」と考えることができる。逆に「クラスターが存在しない」ということは「全てのウィンドウについて、その観測死亡数は期待死亡数とほぼ同じである」ということになる。先ほどの SMR の議論と同様、死亡数は Poisson 分布に従うという Poisson モデルを考える。あるウィンドウ Z を考えて、 Z に含まれる地域内のリスクが θ_Z であり、また Z の外側の地域ではリスクが θ_{Z^c} であるとする。つまり、 i 地域の観測死亡数 d_i が

$$d_i \sim \text{Poisson}(\theta_Z \times e_i) \quad (i \text{ が } Z \text{ 中の地域})$$

$$d_i \sim \text{Poisson}(\theta_{Z^c} \times e_i) \quad (i \text{ が } Z \text{ の外の地域})$$

であると考え、クラスターの有無は

帰無仮説(クラスター無し) $H_0: \theta_Z = \theta_{Z^c}$ (全ての Z に対して)

対立仮説(クラスター有り) $H_1: \theta_Z > \theta_{Z^c}$ (ある Z に対して)

という仮説検定問題を考えることになる。このとき、ひとつひとつのウィンドウ Z に対して検定を繰り返すと検定の多重性の問題が発生してしまう。そこで Kulldorff¹⁰⁻¹¹⁾ は、尤度比に基づく統計量 $\lambda(Z)$ を考え、すべてのウィンドウ Z の中から $\lambda(Z)$ の値が最大のもの (most likely cluster; MLC) を探し、そのときの Z をクラスターの候補とした。このときの尤度比は

$$\lambda(Z) = \begin{cases} \left(\frac{n(Z)}{\xi(Z)} \right)^{n(Z)} \left(\frac{n(Z^c)}{\xi(Z^c)} \right)^{n(Z^c)}, & n(Z) > \xi(Z) \\ 1, & \text{その他} \end{cases}$$

となる。ここで $n(Z)$ はウィンドウ Z 内全体での観測死亡数、 $\xi(Z)$ は期待死亡数とする。しかし一般に、この $\lambda(Z)$ が最大である MLC を探しだすため、考える全てのウィンドウを調べることは数が膨大すぎて現実的に不可能である。そこでスキャンしていくウィンドウの全体として、Kulldorff は同心円状に、ある限界まで地域を追加していく circular window の全体をとった。この方法は circular scan 法とも呼ばれ、同じく Kulldorff らが開発し無料で配布しているソフトウェア SaTScan とともに広く利用されている。

この方法は簡便であるが、その一方で円状の cluster し
か同定できないという問題が指摘されている。そこで最
近、非円状のクラスターも同定できるような方法としてい
くつかの方法が提案されてきている。そのひとつとして
Tango & Takahashi¹²⁾による flexible scan 法が提案されて
いる。この方法では circular scan 法では精確に同定でき
ない複雑な形状の地域も同定することが可能である (図 5)。
また、その解析のためのソフトウェア FleXScan が無料で
公開・提供されていることで、最近、国内外での研究に用
いられるようになってきている。

この2つの手法を用いて、3県の胆のうがんのデータを
解析してみよう。結果を表1に示し、circular scan 法に
よって同定された集積地域と flexible scan 法によって同定
された集積地域を図6、図7にそれぞれ示した。表1の
RR (relative risk) は SMR と同じ意味である。Kulldorff
の方法によって集積があると判定された地域は2箇所
あった。もっとも集積していると判定された地域は山形県
北部の酒田市周辺の10市町村であり、その SMR は1.92、
集積の有意性は $p=0.022$ であった。また、2番目に高い集
積性があると同定されたのは、新潟市周辺の16市町村で
あり、その有意性は $p=0.023$ であった。同様に Tango &

Takahashi の方法でも Kulldorff の方法によって同定され
た地域とほぼ同様の地域が同定されたが、その中のいくつ
かの町村が集積地域から落ちていることが観察できる。実
際、Kulldorff の方法よりも SMR が高い地域が同定され
ている。

これらの方法によって、この3県内での胆のうがん (男
性) の死亡はある地域に集中していると考えられ、さらに
その地域も同定することができた。現実にはこの結果をも
とに、同定された地域の調査の必要性などの検討が示唆さ
れるのである。

この結果の疾病地図を見ると、先ほどの地域相関を考慮
した CAR モデルによるリスクの推定値の疾病地図と近い
様子が観察され、集積性や空間相関をあらわすクラスタリ
ング (clustering) という概念が視覚的に理解されるであ
ろう。

4 ソフトウェア

本論で論じた解析を行うために利用できるソフトウェア
を紹介する。すべてインターネット上で公開されているフ
リーソフトであり、MS-Windows で利用可能である。

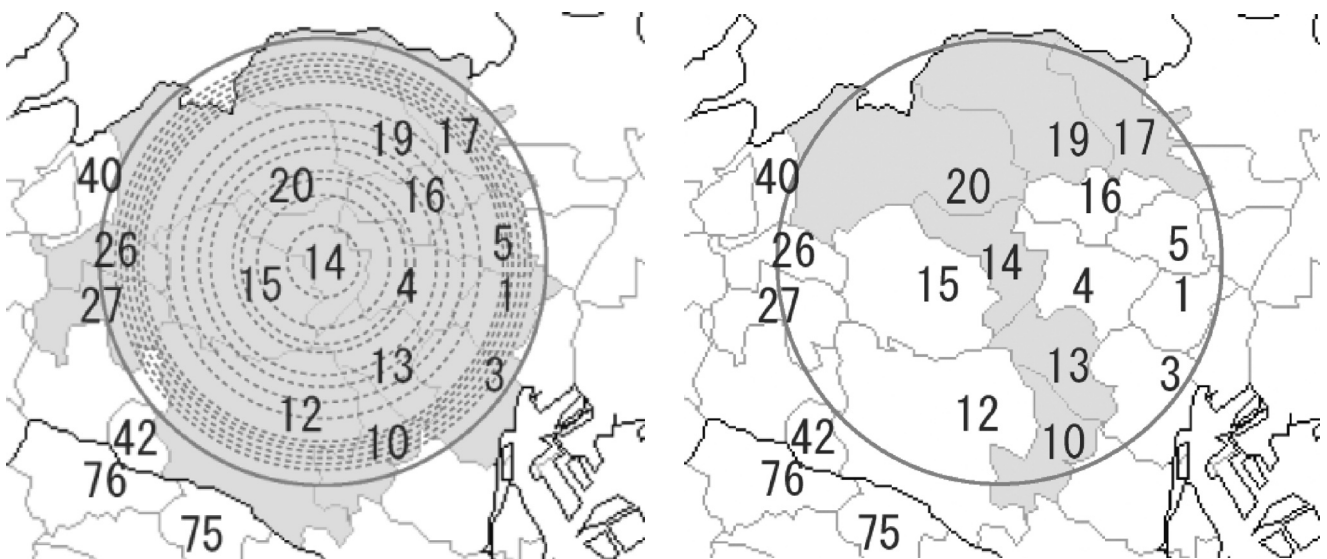


図5: circular scan 法と flexible scan 法のウィンドウの概念図

表1: 1996年~2000年新潟県・福島県・山形県の市町村ごとの男性の胆のうがんの死亡の集積性の検定結果

同定された地域	観測死亡数	期待死亡数	RR	p-value
circular scan (Kulldorff)				
1 酒田市周辺の10市町村	46	23.97	1.92	0.022
2 新潟市周辺の16市町村	124	86.78	1.43	0.023
flexible scan (Tango & Takahashi)				
1 酒田市周辺の8市町村	46	21.05	2.19	0.022
2 新潟市周辺の12市町村	112	72.16	1.55	0.041

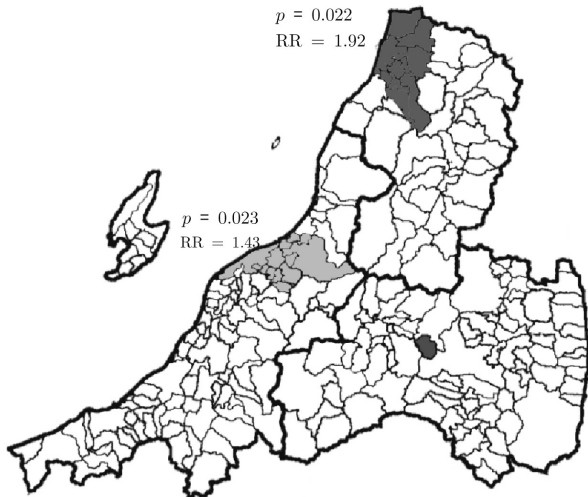


図6: circular scan 法によって同定された集積地域

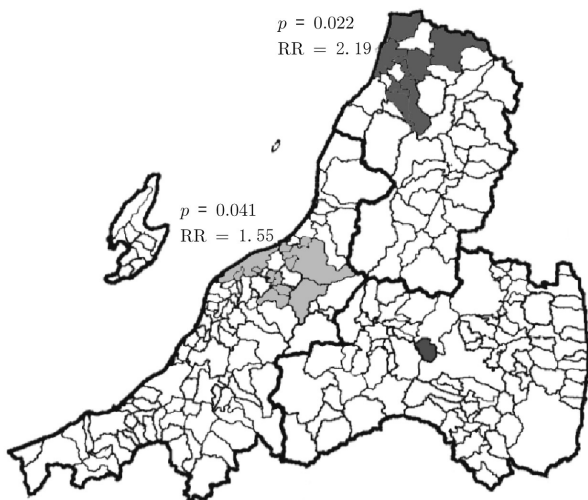


図7: flexible scan 法によって同定された集積地域

4.1 Disease Mapping System

丹後・今井¹³⁾によって開発された日本国内における疾病地図の作成および集積性の検定のためのソフトウェアである。このソフトでは、都道府県別、市区町村別、それに二次医療圏別のデータを用いて (i) SMR, (ii) EBSMR, (iii) Tango の集積性検定, (iv) Kulldorff の集積性検定の解析・計算を行い、その結果を示した地図を表示することができる。

4.2 EBPOIG, EBBinB

Poisson-Gamma モデルでの経験ベイズ推定値を計算するソフトとして Empirical Bayes Estimator for Poisson-Gamma model¹⁴⁾がある。

一方、比較的、観測数が大きくなる検診の受診者数や、比較的罹患数の多い疾患の罹患患者数などは、Poisson 分布ではなく二項分布を仮定することが多い。このような場合にも単純な割合の推定値ではなく、パラメータの事前分布

としてベータ分布を仮定したベイズ推定値を用いる方が安定する。このようなモデルを二項-ベータモデル (binomial-beta model) とよび、その経験ベイズ推定値を求めるソフトとして Empirical Bayes Estimator for Binomial-Beta model¹⁵⁾が利用できる。

4.3 WinBUGS

BUGS (Bayesian inference Using Gibbs Sampling) は Markov chain Monte Carlo (MCMC) 方を用いたベイズ推測のためのソフトウェアであり、MS-Windows 上で利用できる WinBUGS¹⁶⁾が公開されている。このソフトを用いることにより、さまざまなモデルでのフルベイズ推定を行うことができる。

4.4 SaTScan

SaTScan¹⁷⁾は Kulldorff の方法による疾病集積性の検定を行うことができるソフトウェアであり、空間スキャン検定のほか、空間-時間 (space-time) スキャン検定なども行うことができる。

4.5 FleXScan

FleXScan¹⁸⁾は SaTScan 同様、疾病集積性の検討をするための統計解析を行うことができるソフトウェアであり、Tango & Takahashi の flexible scan statistic と Kulldorff の circular scan statistic での解析を行うことができる。また最も集積している地域を簡易的な地図として表示することができる (図8)。

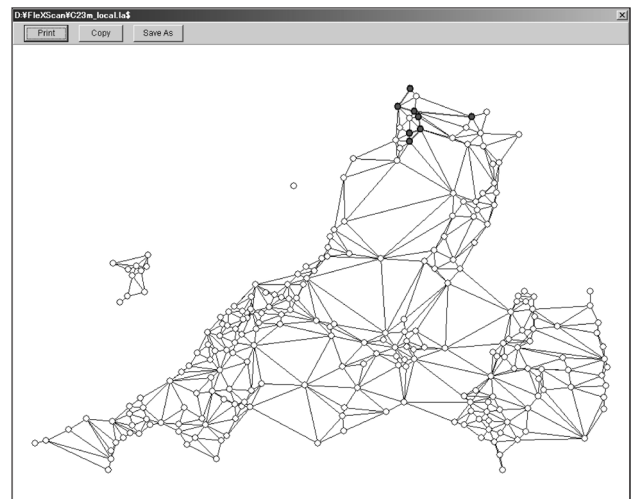


図8: FleXScan で出力される位置情報の模式図

5 まとめ

本論では、死亡リスクをあらわす代表的指標である SMR, より複雑なモデルを用いた死亡リスク推定値の疾病地図を概観し、そこから疾病集積性の概念とその手法としてスキャン統計量に基づく2つの方法を論じた。これ

らの方法により、データの様子を視覚的に観察でき、さらに客観的に集積性の有意性の判定と、その集積地を同定することが出来る。しかし最初に述べたように、疾病地図は空間データの様子を最初に観察するためのツールであり、また疾病集積性の検討にしても、その検定だけで強い疫学的な結論を出すことは難しいであろう。むしろ集積性が検出・同定されたことで「そこに何かあるのではないか?」「この疾病とこの地域に特有の環境要因等が関連しているのではないか?」というような次の研究へ続ける仮説を立てるための手段であり、その後の詳細調査や研究の必要性が示唆されると考えられる。

参考文献

- 1) 丹後俊郎, 横山徹爾, 高橋邦彦. 空間疫学への招待. 東京: 朝倉書店; 2007.
- 2) Lawson AB. *Statistical methods in spatial epidemiology*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2006.
- 3) Elliott P, Wakefield JC, Best NG, Briggs DJ, editors. *Spatial epidemiology*. Oxford (NY): Oxford University Press; 2000.
- 4) Lawson AB, Williams FLR. *An introductory guide to disease mapping*. Chichester: John Wiley & Sons; 2003.
- 5) Lawson A, Biggeri A, Böhning D, Lesaffre E, Viel JF, Bertolloni R, editors. *Disease mapping and risk assessment for public health*. Chichester: John Wiley & Sons; 1999.
- 6) Yamamoto M. Epidemiological studies on the distribution and determinants of biliary tract cancer. *Environment Health and Preventive Medicine* 2003; 7: 223-229.
- 7) 丹後俊郎. 死亡指標の経験的ベイズ推定量について—疾病地図への適用—. *応用統計学*, 1988; 17: 81-96.
- 8) 丹後俊郎. 疾病地図と疾病集積性—疾病指標の正しい解釈をめざして—. *公衆衛生研究*, 1999; 48(2): 84-93.
- 9) 丹後俊郎. *統計モデル入門*. 東京: 朝倉書店; 2000.
- 10) Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Statistics in Medicine* 1995; 14: 799-810.
- 11) Kulldorff M. A spatial scan statistic. *Communications in Statistics: Theory and Methods* 1997; 26: 1481-1496.
- 12) Tango T, Takahashi K. A flexibly shaped spatial scan statistic for detecting clusters. *International Journal of Health Geographics* 2005; 4: 11.
- 13) 丹後俊郎, 今井淳. DMS: Disease Mapping System. 国立保健医療科学院. http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/download/index_j.html
- 14) 高橋邦彦. Empirical Bayes Estimator for Poisson-Gamma model. 国立保健医療科学院. http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/download/index_j.html
- 15) 高橋邦彦. Empirical Bayes Estimator for Binomial-Beta model. 国立保健医療科学院. http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/download/index_j.html
- 16) Imperial College School of Medicine, Medical Research Council (MRC) Biostatistics Unit. WinBUGS PACKAGE. <http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>
- 17) Kulldorff M, Information Management Services, Inc. SaTScan: Software for the Spatial and Space-Time Scan Statistics. Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care. <http://www.satscan.org/>
- 18) Takahashi K, Yokoyama T, Tango T. FleXScan: Software for the Flexible Scan Statistics. 国立保健医療科学院. http://www.niph.go.jp/soshiki/gijutsu/download/index_j.html