

(例えば喫煙する長寿者)があっても、疫学研究で導かれた「蓋然性」をくつがえすことにはなりません。

病気の原因は一つではなく、「遺伝要因」と「環境要因」との相互関係で決まります。「遺伝子」で100%説明できる病気は非常に稀(難病の一つである神経疾患のハンチントン(舞踏)病など)です。多くの要因が関与している生活習慣病(高血圧、心臓病、脳卒中などの循環器疾患やがん、糖尿病など)は「多要因疾患(multifactorial disease)」と言われますが、これらもある遺伝子の多型性(特徴)が関係しています。しかし病気の発生に対する遺伝要因の影響は数%程と現時点では推測されており、身近な生活習慣病対策では、「遺伝要因」を心配し過ぎるよりも、(その名称の通り)生活習慣の是正を心がけることの方が大切であると言えます。

疫学は身近な病気の問題を取り扱うことが多く、身近な出来事に影響されている一般の方々の印象(それは当然のことなのですが)とじっくりこない場合があることは確かです。そのあたりの「感じ方のずれ」を、どのように補修していくことが望ましいのか、一般の方々と疫学研究者が対話を進めて、より良い方向性を探っていくことが現在の課題の一つと考えています。(水嶋春朔・中山健夫)

参考文献 重松逸造. 疫学とはなにか-原因追求の科学. 東京: 講談社, 1977.

Q15 疫学研究では血液などを保存しておくために採ることがあると聞きました。何のためにそのようなことをするのでしょうか?

疫学研究はこれまで検診などを受けられた方々の生活習慣や血液・尿・心電図などの結果を調べて、その後の病気の発生などとデータをリンクさせることで、どんな要因が病気と関連しているか明らかにしてきました。多くの場合、関心の対象である病気の原因(リスク・ファクター)と目星がつけられている要因を中心に調査が行われることとなります。たとえば食生活がある病気の大きな原因であろう、と考えられれば、食生活についての詳しい情報が把握できるような調査を行ないます。ストレスなどの心理社会的要因がより重要だと考えられれば、それに関連した項目を十分調べることになるでしょう。このように病気の原因としてある要因を疑うこと、そして調査の重点をどこに置くか決めることを、「仮説の設定」と言います。循環器疾患に関する古典的な疫学研究として有名な米国のフラミンガム研究では、研究が開始された1950年当初、心筋梗塞の多発と関連しているのは、高血圧や高コレステロール血症、喫煙習慣などである、と想定されており、コホート研究の基礎調査(開始時点)では、これらの仮説要因を中心として必要な情報が把握されました。

これは研究を行なう基本ともいえる姿勢ですが、疫学研究(とくにコホート研究)は長期間にわたることが多く、研究を開始した時には発見されていなかったような役に立つ検査法や、新しいリスク・ファクターが追跡している途中で見つかることも稀ではありません。

そのような新しい発見があってから、またコホート研究を始めて追跡調査を行なっていたら、そのたびに10年、20年の年月が必要となってしまいます。いくらコホート研究が質の高い方法と言われても、これでは実際の社会からの必要性に適切に応えることができません。この欠点を克服する方法として採取した血液や尿などの検体を保存して、将来、新しい検査法が開発された時にすぐ測定できるように備えておこう、というアイデアが考えられました。多くの場合、マイナス80度の”deep freeze”という状態で検体は保存され、必要に応じて解凍して活用するようになります。現在では世界中で広く行なわれており、新しい発見・発明があった時でも、迅速にその成果を取り入れて、多くの重要な知見を見出しています。

最近の有名な事例として、胃がんの危険因子としてヘリコバクター・ピロリ菌が世界的に注目を浴びたケースが挙げられます。これはハワイ在住の日系米人男性5908人を対象とした疫学研究で、1967から1970年にかけて研究の参加者から採血された検体が冷凍保存されました。研究が開始された時は、このような細菌が胃がんのリスクを高めることなど、ほとんど誰も考えていませんでした。ですから当然、その時はヘリコバクター・ピロリ菌の有無を調べるような検査はされなかったのです。その後、この研究では1989年までに発生した胃がんの情報(109例)と研究参加者の研究開始時点の健康情報がリンクされて胃がんのリスク・ファクターが検証されました。そのために109人の胃がん発症者(もちろん調査開始時点では健康だったわけですが)に、それぞれ年齢の等しい非発症者が対照(control)として選ばれて、開始時点のヘリコバクター・ピロリ菌の感染状態が調べられました(この方法はコホート内患者・対照研究 “nested case-control study” と呼ばれ、ややレベルの高い研究手法の一つと言えます)。どのようにして調べるかと言うと、保存されていた血液検体(血清)の中に、ヘリコバクター・ピロリ菌の感染を疑わせるような免疫的な証拠があるかないかを調べたのです。具体的冷凍されていた血清を解凍して、「IgG抗体」という物質の濃度が測ることによって、20年前にすでにヘリコバクター・ピロリ菌に感染していたかどうかを調べました。その結果、胃がんにならなかったグループでも研究開始時点では76%に感染が見られたのですが(不思議なことに健康な人でも胃の中にこの細菌が住んでいる場合が多いのです…!)、胃がんになったグループの94%が感染状態にあったことが分かりました。これから統計的にその関連の強さを調べてみると、オッズ比で6.0(95%信頼区間で2.1~17.3)という結果が得られました。これは大まかに言って、ヘリコバクター・ピロリ菌に感染していたら、将来的に胃がんを発症する危険が、感染していない人に比べて約6倍であることを意味しています。この疫学研究の結果によってヘリコバクター・ピロリ菌への関心が大きく高まり、WHOもヘリコバクター・ピロリ菌を胃がんのリスク・ファクターの一つとして認定するに至りました。

新しい検査法が開発され、これまでは思いもかけていなかったような要因と病気との関係が今後も数多く報告されるでしょう。このような医学の発展と社会からの要請に迅速、的確に答えていくためには、疫学研究において「検体保存」がより広く、適切に行なわれていく必要があると考えられます。

最後に一つ、これに関連して疫学研究における参加者のインフォームド・コンセントの問題に触れておきます。

平成12年、疫学研究がより良く行なわれるために、対象者のインフォームド・コンセントを始めとする「研究倫理ガイドライン」が策定されました(厚生科学・健康科学総合研究事業「疫学研究におけるインフォームド・コンセントに関する研究と倫理ガイドライン策定研究」主任・玉腰暁子・名大大学院助教授)。保存されている血液、尿などの生体由来試料の扱いについても規定がありますが、特に留意しなければならないのは、その検体が誰に提供されたものか分かるもので(「個人への遡及可能」と言います)、最初の段階でインフォームド・コンセントが不十分もしくはまったく無かったようなケースです。そのガイドライン(p8)では以下のように述べられています。

「・・・対象候補者に対して個別に口頭および文書を用いてインフォームド・コンセントのプロセスを経なければならない。対象候補者が研究内容を理解したことを確認した上で、研究参加同意の文書を作成する必要がある。ただし、なんらかの事情により、拒否の機会を保障することが困難な場合には、その判断の妥当性を研究倫理審査委員会(倫理的協議)に諮らなければならない。そのような研究を実施する場合には、研究の存在を広く社会に知らせ、少なくとも、当該研究に対して社会的非難がないことを確認することが必要である。」

現実に将来、原因不明の難病が多発した場合を考えてみましょう。原因の究明に手間取って、対策

の実施が遅れば、それだけ犠牲者が増えるような状況です。このようなケースで、昔の血液が保存されていて、流行している病気の発生情報と結合させて、両者の関連を分析することができれば、病気の発生について何か重大な手がかりを得ることができるかもしれません。これに近い出来事は、1980年代前半、原因不明の奇病とされたエイズがウイルスによるものと分かり、その検査法が開発された時に見られました。このように一刻を争う状態では、10年以上前の研究参加者(引越したり、既に亡くなっている方もいるかもしれません)に一人ずつ郵便や電話を使ってインフォームド・コンセントを確認しなおして、それから研究を開始する、というプロセスを踏んでいては、救えた可能性のある人たちもみすみす病気の犠牲にさせてしまうことになりかねません。そのような状況が考えられる場合には、何らかの形で社会にその必要性について訴え、そして専門の委員会に判断を仰ぐことによって、適切な行動を取る事が望ましいと考えられます。原則論は大切ですが、いつもそれに縛られて、正体不明の病気から人々を守ることができなければ、いったい何のための医学研究だ、ということになると考えています。(中山健夫)

参考文献 Nomura, et al. Helicobacter pylori infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii. *N Engl J Med*. 1991;325(16):1132-6

Q16 疫学研究は集団を対象にしている、と聞きましたが、なぜ個人個人が分かるような情報を必要としているのでしょうか？

Q15で説明したヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんの関係について考えてみましょう。

もしせっかく血液が保存されていても、それが誰から提供して頂いたか分からなければ、得られる情報は、ある集団から採血された血液検体を調べてみたら、その70%でヘリコバクター・ピロリ菌の抗体が陽性だった(感染があった)」ということだけです。もちろん、これはこれでいくつかの地域で感染状態の比較を行なう、という目的では有用な情報です。どこそこの集団では何%の感染率、という情報と、それらの集団での胃がんの罹患率(リスクを調べるには、罹患率の方が望ましい指標ですが、正確な把握が難しく、代わりに死亡率が用いられる場合もあります)の情報を入手できれば、集団レベルで感染率と胃がんの関連を調べることは可能です。これは記述疫学の中の地域相関研究(または生態学的研究)と言うものでよく行なわれるタイプの疫学研究の一つです。…では、この地域相関研究の知見によって、本当に個人レベルでもヘリコバクター・ピロリ菌が胃がんのリスクを高める、と言っても良いのでしょうか？

答えは「いけない」のです。一つには、「感染率の高い集団が胃がんの罹患率も高い」ということが分かっても、その集団内で見たら、感染していた人が、していない人に比べて将来本当に胃がんになりやすかったかどうかは分からないからです。もしかしたら、集団内で個人レベルで見ても、ヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんは何の関連も無いかもしれません。このような現象は「生態学的偽相関 “ecological fallacy”」と呼ばれ、集団レベルの地域相関研究の大きな落とし穴として知られています。別の視点からも地域相関研究の欠点を指摘できます。例えば国際比較によって集団レベルで見たらヘリコバクター・ピロリ菌の感染状態以外にも、胃がんのリスクと関連しそうな要因はいくつも考えられます。栄養状態も違うでしょうし、喫煙率も違うでしょうし、何より人種が違うでしょう。従って、個人の情報が分かっている集団レベルの情報だけから、ヘリコバクター・ピロリ菌と胃がんの関係が真の因果関係だとは言えないのです。表面には現れないことの多い、真の原因となる可能性のある要因を「交絡因子 “confounding factor”」と言います。

保存されていた血液も、実際に発生している病気の情報も、両方とも、集団としての数だけではなく、個人レベルできちんと整理されていて、はじめて個人レベルの信頼性の高い分析が(多人数のデータの基づいて)行なわれることができる、ということです。個人レベル、と言ってもそれは必ずしも個人名ではありません。一定の規則に従った番号・記号が、血液検体と病気の情報に共通につけられていたら、それ(“ID”と言う場合が多いのですが)をもとに両方の情報が結合されて(data linkage)、迅速に個人レベルの解析が行なわれることになります。

「個人情報保護」についての社会的関心が高まっている昨今ですが、その動きが行き過ぎると、近い将来、病気の原因究明に欠かせない医学研究体制が崩れていく危険性があることは知られておくべきと感じます。欧米諸国では、きちんとした「個人情報保護」のシステムが存在すると同時に、個人情報を適切に利用するシステムも作られており、その制度のもとで多くの有意義な疫学研究が行なわれ、迅速にその成果を社会的に還元しています。諸先進国に見られる「個人情報保護」と「個人情報の利・活用」のバランスをとった社会的な仕組みからは学ぶことは多いと思われます。(中山健夫)

参考文献

厚生科学研究費「がん登録等がん疫学研究における個人情報保護」講演・資料集、2000

Q17 疫学ではよく「リスクファクター」「危険因子」と言いますが、これは「原因」では無いのですか？

疫学は、前述のように基本的に確率論に則って因果関係を推定するという立場をとります。現在の日本の疾病構造は、非感染性の慢性疾患が主体です。これらの疾患は、決定論的に一つの原因で起きるものではなく、遺伝要因、環境要因、生活習慣などの多要因により発症、進行します。これらの要因が発症、進行に関与する割合も性別、年齢などの個人差により様々です。そのようなことから、「リスクファクター」、「危険因子」という言葉を使うのが適切かと言えます。(西信雄)

資料・発がん性評価に係る分類

1. IARC (国際がん研究機関)による発がん性評価に係る分類

クラス1	: 人に対して発がん性が認められるもの	the agent is carcinogenic to humans
クラス2A	: 人に対して発がん性の蓋然性があるもの	the agent is probably carcinogenic to humans
クラス2B	: 人に対して発がん性の可能性のあるもの	the agent is possibly carcinogenic to humans
クラス3	: 人に対して発がん性ありと分類できないもの	the agent is not classifiable as to its carcinogenicity to humans
クラス4	: 人に対して発がん性の蓋然性がないもの	the agent is probably not carcinogenic to humans

疫学研究と動物実験の 結果の組み合わせ		動物実験			
		十分	限定的	不十分	なし
疫学研究	十分	クラス1	クラス1	クラス1	クラス1
	限定的	クラス2A	クラス2B		
	不十分	クラス2B	クラス3		
	なし				クラス4

* 発がん性の評価においては、人間を対象としている疫学研究の知見がより重視されている。

2. USEPA (米国環境保護庁)による発がん性評価に係る分類

A : 人に対して発がん性が認められるもの(疫学調査から十分な証拠があるもの)

Human carcinogen (sufficient evidence from epidemiological studies.

B : 人に対して発がん性の蓋然性があるもの

Probable human carcinogen.

B1: 限られているが人に対する発がん性の証拠があるもの

At least limited evidence of carcinogenicity in human.

B2: 動物実験では発がん性が認められているものの、人に対する発がん性の証拠は不十分であるもの

Usually a combination of sufficient evidence in animals and inadequate data in human.

C : 人に対して発がん性の可能性があるもの(人でのデータはなく、限られた動物実験による証拠があるもの)

Possible human carcinogen (limited evidence of carcinogenicity in animals in the absence of human data).

D : 分類不能のもの(動物実験による証拠が不十分であるもの)

Not classified (inadequate animal evidence of carcinogenicity)

E : 人に対して発がん性の証拠がないもの(少なくとも異なった2種の動物についての疫学調査、動物実験において発がん性の証拠がないもの)

No evidence of carcinogenicity for humans (no evidence for carcinogenicity in at least two adequate species in both epidemiological and animal studies).

<参考>

World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon, France. 1997

IARC のホームページ

・<http://www.iarc.fr/>

IARC モノグラフ

・<http://193.51.164.11/default.html>

国立医薬品食品衛生研究所化学物質情報部・CSIフォーラムによる IARC 成果のまとめ

・<http://www.nihs.go.jp/hse/chemical/iarc/iarcclass.html>

USEPA のホームページ

・<http://www.epa.gov/>

岡山県による USEPA 基準の紹介

・<http://www.pref.okayama.jp/hoken/kanei/cancer.htm>

資料・疫学関連用語

(国際疫学会 IEA による”A dictionary of epidemiology 3rd edition より)

疫学の定義

…特定の集団における健康に関連する状況あるいは事象の分布、あるいは規定因子に関する研究。また、健康問題を制御するために疫学を応用すること。“研究”には、サーベイランス、観察、仮説検証、分析研究および実験を含む。“分布”とは、時間、場所および影響を受ける人々の特性別の分析を意味する。“規定因子”とは、健康に影響を与える物理的、生物学的、社会的、文化的、そして行動科学的な要因のことである。“健康に関連する状況と事象”とは、疾患、死亡原因、喫煙のような行動、予防方策に対する反応、保健サービスの供給と利用を含んでいる。“特定の集団”とは、正確に規定された人数などの同定可能な特性を有する集団のことである。“制御するための応用…”とは、健康を増進し、防御し、保全するという、疫学の目的をはっきり示したものである。

これまで、疫学の定義が数多く示された。過去 50 年の間に、疫学の定義は伝染病の流行に関連することから、集団における健康に関するすべての現象を取り扱うことにまで拡大された。

オックスフォード英語辞典(OED)によると、“流行を扱う医科学の一分野”と定義され、Parkin(1873)をその出典として引用している。しかし、1850 年代には既に“ロンドン疫学会 London Epidemiological Society”が存在していた。その当時、初めて疫学という用語を用いた学者の身元は不明である。Epidemiologia という用語は Epidemiologia Espanola, Madrid(1802) というスペインの流行病史のタイトルに見られる。

流行 epidemic という用語はもともとずっと古い。この用語は Johnson の Dictionary(1775)に登場し、オックスフォード英語辞典では 1603 年の引用が示されている。もちろん、この用語はヒポクラテスによって使用されていた。

コホート研究 (cohort study)

…規定された集団において、疾病の発生確率あるいはその他の転帰に影響すると仮説設定されている要因に対する曝露の有無、あるいは種々の程度で曝露された(過去の曝露や将来の曝露可能性も含む)集団(下位集団)を識別する分析疫学の研究法。コホート研究の主な特徴は、多数の人々を長期間(通常何年も)にわたって観察することであり、曝露水準の異なるグループ間における罹患率が比較される。コホート研究の同義語、すなわち追跡研究 follow-up study、縦断研究 longitudinal study、そして前向き研究 prospective study などはこの方法の本質的な特徴を示している。すなわち集団の各部分において、信頼性の高い罹患

率あるいは死亡率を得るためには、十分な人-年になるように、その集団を観察する必要がある。このことは一般に大きい集団を対象とする研究、長期(何年にも)にわたる研究、あるいは両者を意味している。

症例対照研究(case control study)

・・・患者対照研究、ケース・コントロール研究。研究対象となる疾病(または他の帰結変数)をもつ人の群と、その疾病を持たない適切な対照(comparison 比較、reference 参照)群とを用いた観察的疫学研究法。患者と非患者それぞれについて、ある属性がどの程度の頻度で存在するか、あるいは定量的に、属性の量がどの程度であるかを比較することによって、その属性と当該疾病との関連性を検討する。簡単に言うと、疑いのあるリスク因子 risk factor(注:リスク・ファクター、危険因子とされる場合も多い)への曝露の既往を、症例ぐんと対照群(症例群と年齢や性などの点で似通っていないながら、その疾病または研究対象とする状態にない人達からなる)との間で比較する。

このような研究は、疾病が発生した後で研究を始め、仮説とした原因要因を振り返ってみるので、後ろ向き研究 retrospective study と呼ばれる。症例対照研究において、症例と対照を“前向きに prospective”追加する、つまり新たな症例が診断されたらそれを研究に加えるというようにしてもよい。そのような方法でも、やはり後ろ向きと呼ぶのは、結果から原因を振り返ることに変わりはないからである。症例 case および対照 control という用語は無作為化比較試験 randomized controlled 観察対象者を指すことがあるが、症例対照研究 case control study という用語はそのような研究を指すものではない。

症例対照研究 case control study と後ろ向き研究 retrospective study という用語がこの方法を指すのに最もよく使われているが、上にあげた用語も使われることがある。症例対照研究の概念は PCA Louis の業績の中にも認められ、この方法についての初めての明確な記述は、過去に起こった職業的曝露と肺病の発生との関連についての解析を、1843 年にロンドン統計協会に報告した William Augustus Guy の論文の中にある。その後の症例対照研究の展開は Lilienfeld and Lilienfeld によって説明されている。この方法の現代的応用の始めは 1926 年 Lane-Clayton による乳がんの症例対照研究である。以来、症例対照研究は次第に一般的になり、広く使われるようになった。

参考文献

疫学辞典(第3版)John M. Last 編・日本疫学会訳。東京:日本公衆衛生協会、2000.

疫学研究の成果と意義を「疫学者」でない人たちに伝えるために:

アカウンタビリティを目指したプレゼンテーション資料 2000 version

- * 次ページ以下の資料は政策決定・行政責任者、疫学に関心を持たれる保健医療関係者、さらには一般の方々など疫学者ではない方々を対象としています。
- * 印刷体バージョンとそれに基づく Power Point によるスライド・バージョンを資料編に収載しています。
- * スライド・バージョンではバイアスや交絡やその調整方法などについて加筆されています。
- * 本資料は、今後、疫学を理解する目的で、様々な方々に使って頂いて結構です。
- * 本資料の改定は今後適宜行なっていく予定です。お気づきの点についてご意見を頂ければ幸いです(連絡先は後記をご覧ください)。

疫学研究の行政的側面からの評価と今後の疫学の在り方について

平成11年度・厚生科学特別研究
「疫学研究の行政的側面からの評価に関する研究」班

1. はじめに

疫学・・・

社会で生じるさまざまな人間の病気の原因(または危険因子)を明らかにし、予防や治療に必要な情報を提供する医学の一領域。社会の健康面での危機管理対策の柱であり、長期的な展望では国民の医療・保健・福祉の向上を支える政策科学的役割を担う。

2. わが国が直面する国民の健康問題の実例

(1) 高齢者・介護問題

(行政の視点)

高齢者の介護問題は社会全体が向き合う大問題の一つ。要介護老人の数が増えて、対応

できるマンパワーを上回れば、介護の質が低下して、多くの高齢者が劣悪な介護状況に苦しむことになるだろう。しかし介護に要する社会の費用が増えていけば、社会保障を維持するための国民負担増大も避けられない。「働いて税金を払っても将来が心配」となれば、国民全体の労働意欲・生産性は低下して、ひいては日本の国際的な地位は低下していくだろう。

→ 要介護老人数の増加に歯止めをかけることは社会的課題。どんな人々が将来介護を必要とする可能性が高いのか明らかにし、可能な予防対策を進めることが必要。

(2) 働き盛り世代の健康問題

(行政の視点)

高齢・少子化社会では、社会の活力を保つため生産年齢人口を維持していくことが重要。しかし毎年相当数の生産年齢人口が「避けられる余地のあった・予防可能だった死」によって減少している。65歳未満の「若死」は本人・家族にとって無念なものであると同時に社会にとっても大きな損失だ。

(住民の視点)

今、自分が病気で倒れたら、家族はどうなるだろう？ 病氣にならないためには、自分は何をしたら良いのだろう・・・？

→ 「避けられる余地のあった・予防可能だった死」の原因や背景を解明して、可能な限りそのような死を減らしていく取り組みが必要。

(3) 生活環境に存在する、未知の健康危険要因の解明

海外では携帯電話の利用により脳腫瘍の危険が高まる、という報告があり社会的関心が高まっている。

(行政の視点)

日本人の2人に1人が携帯電話を所持しているという現在、その報告が事実であれば大変な社会的問題となる。最悪の場合の補償問題などを考えると、将来性のある基幹産業が致命的な打撃を被ることになりかねない。

(住民の視点)

電話会社は便利なことばかり宣伝して、外国でこんな大問題があったことなど何も言わなかった。携帯電話はすでに生活の一部。脳腫瘍になるかも・・・と聞いてから不安で仕方が無い。

→ 情報社会の発展と共に携帯電話市場は予想を遥かに越える爆発的拡大を見せた。そして数年前には予見できなかった新しい健康への潜在的脅威としての可能性が指摘された。その危惧が真実か否か、現実社会でその因果関係を解明することは緊急性の高い社会的課題である。

これらの問題に答えるには、実験室レベルの研究・動物実験だけではなく、「社会で生活する人々」の健康関連の情報を蓄積し、分析・解釈を行う「疫学研究」が不可欠となる。

3. 疫学研究が行われなくなったとしたら・・・

行政としては・・・

- (1) 信頼できる数値(最も誤りが少ないと思われる数値)に基づいた政策の実施・評価ができない。
- (2) 事前の予防的なリスクアセスメントが不十分で、将来的に大規模な問題が発生した場合の賠償責任の発生(公害裁判事例)。
- (3) 薬剤、新興・再興感染症など未知の健康に対する障害要因の迅速な解明ができない。

個人としては・・・

- (1) 病気の予防の手立てを知ることができない。
- (2) 病気にかかった時に、今後どうなっていくのか見込みが立てられない。
- (3) 未知の健康危険要因(内分泌かく乱物質<いわゆる環境ホルモン>、電磁波、放射能などの環境要因)が実生活に及ぼす危険を知ることができない。

4. 疫学の意義

(1) 「根拠に基づく医療(Evidence-based Medicine, EBM)」と疫学

疫学の手法を臨床問題の解決に応用することで臨床疫学が誕生、さらに医療技術・医学情報の質評価(テクノロジー・アセスメント)の基礎が築かれた。「医療の質」の評価に対する社会的関心の増大を背景に、臨床疫学の方法論が、近年の情報技術(インターネット、医学文献の電子データベースなど)の進歩と共に“根拠に基づく医療(Evidence-based Medicine, EBM)”として発展し、1990年代半ばから急速に世界規模の潮流を形成している。

オックスフォード大の D. Sackett (「臨床疫学」の第一人者)によるEBMの定義(BMJ 1996)・・・

「患者個々のケアにおける意思決定に際して」「入手可能な最良のエビデンスを」「注意深く(意識して)、明示的に(はっきりと根拠を示しながら)、適正に用いること」

EBMの手法の中心となるエビデンスの質評価(Level of Evidence)は疫学の研究デザイン分類が骨格となっている(後述)。

(2) 今後の「厚生科学」における疫学

平成11年(1999)5月、厚生科学審議会(座長・住友病院病院長・豊島久真男)は「21世紀に向けた今後の厚生科学研究の在り方について」を答申。厚生科学を「健康で自立と尊厳を持った生き方を支援する科学であり、その推進は、これまで経験したことのない新たな問題の可能性に配慮しつつ、人間と社会に対する広い視野、あたたかい心と高い倫理観、深い洞察に基づいて行われなければならない」と意義付けた。新たな変化に対応して求められる領域の一つに「根拠に基づく医療(EBM)等の推進と情報技術の活用」を挙げ、特に下記の2点につ

いて重点的な取り組みを提言。

○ 根拠に基づく医療 (EBM) の基礎となる臨床疫学研究及び医療・技術の有効性、有用性の評価に関する研究

○ 疫学情報の蓄積・利用の推進とプライバシーの保護に関する研究及び保健医療、介護、福祉、健康危機管理等に関する情報システムの整備に関する研究

(平成 11 年 5 月 18 日厚生省報道資料

http://www.mhw.go.jp/houdou/1105/h0518-2_6.html)

本答申では新しい時代の厚生科学を推進するための鍵として EBM と疫学が重要な位置を与えられており、厚生行政におけるその意義が再認識されたものと言える。

(3) 「WHO・国際がん研究機関による化学物質の発がんリスク評価」での疫学の役割

1969 年から国際がん研究機関 (International Agency for Research on Cancer <IARC>, WHO の専門機関) が化学物質の発がんリスクの包括的評価を開始。リスクの判定に際して、実験室での動物実験よりも人間を対象とした疫学研究の知見を重要視することを明示。”Studies of cancer in humans”の項で、「3つの型の疫学研究が人間における発がんリスクの評価に貢献する」と記載され、コホート研究、患者・対照研究、地域相関研究 (生態学的研究) が挙げられている。IARC による発がん性分類の概要は以下の通り。

グループ 1: 人に発がん性あり (Carcinogenic to humans)

人に対して発がん性を示す十分な証拠 (=疫学的知見) がある場合 (つまり動物実験の知見が無くても適応される)。実験動物での発がん性については十分な証拠があれば、疫学的には不十分でも、このカテゴリーが適用される場合もあるが、その場合には発がん性のメカニズムについて強い証拠が必要。

グループ 2A: 人に対して発がん性がある可能性が高い (Probably carcinogenic to humans)
疫学的知見は限定的であるが、実験動物で十分な証拠がある場合。また、疫学的知見は不十分だが、実験動物で十分な証拠があり、かつその発がんが人でも作用するメカニズムでおこるといふ強い証拠がある場合にも適応されることがある。

グループ 2B: 人に発がん性がある可能性がある (Possibly carcinogenic to humans)
疫学的知見は限定的であり、不十分ではあるが実験動物による証拠がある場合。また、疫学的知見は不十分だが、実験動物では十分な証拠がある場合にも適応される場合がある。

グループ 3: 人への発がん性に関して判断が下せない (Not classifiable as to its carcinogenicity to humans)
疫学的知見が不十分で、実験動物でも知見が不十分かもしくは限られている場合。

グループ 4: 人に対して発がん性が無いといえる (Probably not carcinogenic to humans)
疫学的・実験動物で発がん性がないことを示唆するような証拠がある場合。疫学的には不十分

な証拠があるけれども実験動物では発がん性がないことを示唆する証拠があり、それが他の広範囲にわたる適切なデータによって一貫して強く支持されているような場合には、このグループに分類してもよい。

個々の物質の詳しい発がん性評価結果はIARCモノグラフシリーズ (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans)として出版されている。

英文 <http://193.51.164.11/default.html>

日本語概要 <http://www.nihs.go.jp/hse/chemical/iarc/iarcclass.html>

5. 疫学の方法・3段階

第1段階： 発生した疾病の頻度を明らかにする「記述疫学」

→ いつ、どこで、誰に、どのように生じたか把握して、原因の手がかりをつかむ。

「この病気は〇〇と関係があるかもしれない(原因仮説の設定)」

横断研究、生態学的研究(地域相関研究)などの手法が中心。

第2段階： 原因と疑われる要因と問題の疾病との関連を統計的な手法で解析する「分析疫学」 →

① コホート研究・・・ 健常人々を長期間追跡することで疾病の発生をとらえ、それらの人々が持っていた特性との関連を調べる。信頼性の高い情報が得られるが、長期間にわたる大規模な調査・研究が必要となる。

⑥ 患者・対照研究・・・すでにある疾病を発生している患者と、患者ではない比較グループを設定し、原因と考えられる要因の情報を過去にさかのぼって収集し、関連性を検討する。
「この病気は〇〇と関係がありそうだ(原因仮説の検証)」

第3段階： 関連性が高いと思われる要因を取り除く(場合によっては負荷する)ことで、疾病の発生状況の変化を調べる「介入研究」

→ 疾病と要因の関係(因果関係)がより正確に判定される。

「この病気は〇〇が原因(の一つ)と言って間違いなさそうだ(原因仮説の決定)」

第1段階の疫学的知見は因果関係の「可能性(possibility)」を示すにとどまる。第2段階の分析疫学に進んで、因果関係の「蓋然性(probability)」が検証される。「蓋然性(probability)」の検証が疫学研究のコアとも言える。

・・・しかし、がん、脳卒中、心筋梗塞、糖尿病などの生活習慣病は「多要因疾患」と言われるようにその成り立ちは非常に複雑。介入研究まで行われて「原因仮説が決定」されても、その要因は確率的な手がかりを与えるものであって、実際に見られる全ての現象の説明するものではない。

* 「疫学的に明らかになった原因」に対する一般の人々の誤解

「タバコを吸っていても肺がんにならない人がいるし、吸っていなくても肺がんになる人がいる。だからタバコは肺がんの原因とは言いきれない」

→ 実際には喫煙者と非喫煙者が肺がんになる確率の比が大きく(5前後)、それが「喫煙と肺がんは関係あり」と判定される強い根拠の一つとなる。

5. 海外における疫学の政策への反映

(1) 米国

① フラミンガム研究・・・虚血性心疾患の増加が社会的問題となっていた 1950 年代のアメリカで開始された疫学研究。ボストン郊外のフラミンガム住民約5千人の健康状態と、その後の疾病発生・死亡状況を10年以上にわたって追跡したコホート研究。疫学研究の古典的存在であり、循環器疾患を中心に多くの慢性疾患の危険因子を解明した。

この研究の当初に掲げられた主な作業仮説には次のものがある。

* 虚血性心疾患・粥状動脈硬化は加齢と共に増加し、女性より男性に早く、かつ高頻度に見られる。

* 血圧高値は虚血性心疾患のリスクを増加させる。

* 血清コレステロール値上昇は虚血性心疾患のリスクを増加させる。

* 喫煙習慣は虚血性心疾患のリスクを増加させる。

* 身体活動の増加は虚血性心疾患のリスクを減少させる。

* 糖尿病は虚血性心疾患のリスクを増加させる。

* 高尿酸血症は虚血性心疾患のリスクを増加させる。

現在はほとんど常識化しているこれらの関係を、地域の一般住民を対象として初めて明らかにしたのがフラミンガム研究である。特に高血圧、高コレステロール血症、喫煙を、虚血性心疾患の3大リスク・ファクターとして明確に示した。近年は、いくつかのリスク・ファクターが複合する場合の虚血性心疾患の発症確率を示すことで、個人予防の方向性を与えることを試みている。

② アラメダ研究・・・ブレスロー(カリフォルニア大学)らは、米国バークレイにある Human Population Laboratory において、1965年にアラメダ郡の20歳以上既婚住民8083人を対象に基礎調査(郵送法&面接調査)を施行(回答率86%)。調査内容に生活習慣に関する項目が含まれており、基礎調査時点の成績と9.5年後の追跡時点における生死の状態が確認され、死亡の予測因子を検討するコホート研究が行なわれた。その結果、喫煙をしない、適量飲酒、定期的にかなり激しい運動、適正体重保持、7-8時間睡眠の5つの基本的健康習慣が死亡率に強く、かつ独立に関連していることが明らかになった。一方、毎日朝食摂取、不必要な間

食をしない はこれら 5 項目より関連は小さかった。以上の 7 項目を点数化し、健康習慣実施点数 (Health Practice Index) を設定したところ、高リスク健康習慣にある者は低リスク者に比べて 25%~115% も死亡率が高いことが判明した。全体として死亡率は健康習慣点数と反比例の関係にあった。

③ 多要因介入研究 (MRFIT。通称「ミスター・フィット」)・・・30万人以上の中年男性を対象とし、コホート研究と介入研究 (1万2千人) が行われた。介入研究の対象になったのは、虚血性心疾患の 3 大リスク・ファクターである高血圧、高コレステロール血症、喫煙習慣を有する 35~57 歳の男性。対象者をランダムに介入群 (Special Intervention 群) と通常治療群 (Usual Care 群) に分け、その後の虚血性心疾患の発症状況が観察された (1973~76 年)。1985 年 12 月まで (平均追跡 10.5 年) の間に虚血性心疾患、循環器疾患、全死因の両群の死亡数は 202 人対 226 人、266 人対 290 人、496 人対 537 人であり、介入の効果を証明した。

以上 3 つを始めとする多くの疫学研究により、

→ 慢性疾患の予防対策樹立、臨床現場における治療方針の確立。

→ “Healthy People 2000” として国レベルで健康施策の目標を明示し (1979)、1980 年代に先進諸国で普及した数値目標設定による公衆衛生政策の嚆矢となった。現在、米国は “Healthy People 2000” の到達点を評価して、新たに “Healthy People 2010” を掲げている。

<http://www.health.gov/healthypeople/default.htm>

“Healthy People 2000” は、319 項目の目標のうち、15% が達成され、44% で改善が見られた反面、悪化したものも 18% あったことが報告されている。

④ CDC (Center for Disease Control and Prevention) が中心となって全州にがん登録を整備

→ 「行動学的危険因子サーベイランス・システム」により政策上の必要情報を迅速に把握。

(Web 上で閲覧可能・・・<http://www.cdc.gov/cancer/npcr/register.htm>)

<http://www.cdc.gov/nccdphp/brfss/>)

Congress established the National Program of Cancer Registries (NPCR) in 1992 by enacting the Cancer Registries Amendment Act (修正法律), Public Law 102-515 (PDF-63K).

「米国がん登録システムにより、私達はがんという疾病をより深く理解することが可能となり、またがんの治療・予防のために持てる資源を最大限効果的に活用する手がかりを得ることができる」

Donna E. Shalala, PhD, Secretary, U.S. Department of Health and Human Services

<http://www.cdc.gov/cancer/npcr/index.htm>

(2) 英国

がん登録 (記述疫学) による患者予後調査で国民内部での格差が大きいこと、他国と比較し

て生存率が低いことが判明

→ 英国労働党政府(Blair政権)は、1999年7月に政府白書”Our Healthier Nation”を発表し、2010年までにがん死亡率を20%減少させるという目標を策定した。10月には、がん対策を総括する「国家がん対策長官」(National Cancer Director)が、内閣直轄のポストとして新設された。Blair首相の主導のもとで、英国のがん対策改革が進められている。政府の健康政策関連予算は全体で210億ポンド(約3兆4000億円)に上り、がん対策には追加財源として3年間で1億5000万ポンド(約246億円)を宝くじ基金から支出ことを決定。

(3) カナダ

1979年、定期健康診断に関する特別研究班が組織され、既存のエビデンス(研究論文)を体系的に評価。エビデンスの評価スケールとして世界で初めて“Level of Evidence(エビデンスのレベル)”が示され、その後に続く多くのバリエーションの原型となった。下記のようにエビデンス・レベルの高低は、疫学における研究デザインが基本とされている。

I ランダム化比較試験

II-1 よくデザインされたコホート研究、または症例・対照研究。複数の施設や研究グループからのものが望ましい

II-2 介入有り無しによる時期ないし場所の比較。対照群のない実験からの劇的な結果(例:1940年代のペニシリン)

III 臨床経験、記述的研究、専門家委員会、報告に基づく権威者の意見

この「エビデンスのレベル」の考え方は、医療におけるテクノロジー・アセスメントの代表とされる米国・予防医療サービス特別研究班(U.S. Preventive Services Task Force)のプロジェクト(第1版 1989年 第2版 1996年)、米国政策研究局(Agency for Health Care Policy and Research. AHCPR)の分類へと引き継がれ、今日におけるEBM発展の基礎となっている。

ここでいうエビデンスは、「科学的なものがあるかないか」と言うような「全てか無か」的な判断を下すのではなく、どれくらいバイアスや偶然性の影響を受けないで真実を反映している可能性が高いかによって等級をつけるものである。

6. わが国で疫学の成果が政策に反映された事例

(1) 昭和30年代(1960年前後)より各地で行われた循環器疾患の疫学、全国レベルで継続されている「国民栄養調査」と10年毎に行われる「循環器疾患基礎調査」により日本における脳卒中多発とそのリスク・ファクターとしての高血圧、高血圧に関連する臓器障害(心電図、眼底異常など)が明らかにされてきた。国立がんセンターの「計画調査(大規模コホート研究)」により喫煙や緑黄色野菜摂取とがんのリスクの関連が報告された。

→ 昭和57年(1982)「老人保健法」制定により40歳以上の一般住民が、循環器疾患を中心とする基本健康診査を受診できるようになった。

→ 昭和63年(1988)「アクティブ80ヘルスプラン」(第2次国民健康づくり対策)「トータルヘル

スプロモーション(THP)プラン」(労働安全衛生法第69条等に基づき労働大臣の指針として示された勤労者の健康管理指針)「事業場における労働者の健康保持増進のための指針」が公示され、心とからだの健康づくり運動(THP)が提唱される。

平成8年12月(1996)、「成人病」から「生活習慣病」への呼称変更(厚生省公衆衛生審議会意見具申)・・・「成人病の発症には生活習慣が深く関与していることが明らかになっている。これを改善することにより疾病の発症・進行が予防できるという認識を国民に醸成し、行動に結びつけていくためには、新たに生活習慣に着目した疾病概念を導入し、特に一次予防対策を強力に推進していくことが肝要である。」

(2) 悪性新生物実態調査

昭和38年(1963)の第3次調査では、6県で6ヶ月間に全医療機関で術後の胃がん患者1524人と、他疾患患者3792人を対照群として3対1の症例対照研究により、発病要因が調査された。発病要因の推定として、慢性胃疾患の既往、胃がんの家族歴、米飯・漬物・味噌汁の過剰摂取、肉類・牛乳・緑黄色野菜の摂取不足が指摘された。

→ 昭和40年(1965)、政務次官会議によるがん対策5本柱の策定。

- ① 広報・衛生教育
- ② 健康診断の実施
- ③ 医療施設の整備
- ④ 専門技術者の養成・訓練
- ⑤ 研究の推進

昭和54年(1979)の第4次調査では、がん登録を活用した記述疫学研究が行なわれた。13道府県のがん登録室で昭和50年1月～7月に各がん罹患した11,000人について集検・健診発見率、進展度、3年生存率等が検討された。また全市町村の胃・子宮がん検診の実施率と死亡率との関係が検討された。その結果、集検・健診に由来する胃がん・子宮がん患者は進展度が低いこと、手術率が高く、生存率が高いこと、各がんの全国推定罹患患者数が推計されたこと、子宮がんは1次健診のカバー率が高いこと、などが明らかにされた。

→ 昭和57年(1982)、老人保健事業におけるがん検診の導入、昭和58年(1983)、「対がん10ヵ年総合戦略」の策定

(3) 上記に疫学研究に加え

“NIPPON DATA (National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease And its Trends in the Aged)”・・・昭和55年(1980)「第3次循環器疾患基礎調査」をベースラインとするコホート研究。高血圧が脳卒中、虚血性心疾患の最大の危険因子であること、80歳台の高齢者でも血圧値が高いと循環器疾患死亡のリスクが高まること、壮年期男性では喫煙が脳卒中のリスクを高めることを示した。

“”

平成3年(1991)・厚生省糖尿病調査研究・・・40歳以上の10人に1人が糖尿病である報告、日本全国で約500万人の糖尿病患者がいると推定。

平成10年度・喫煙と健康問題に関する実態調査・・・現在喫煙者の53.9%がたばこ依存症、15歳以上の国民全体では、1,800万人がWHO国際傷害疾病分類によるたばこ依存症と推計。

国民の健康増進、疾病予防、生活安全確保のために保健医療上の重要分野を設定。具体的目標値を定めて、その達成のために諸施策を体系化。進、疾病予防および生活安全確保のために保健医療上の重要分野を設定。具体的目標値を定めて、その達成のために諸施策を体系化。

(4) SMON（亜急性脊髄視神経障害）・・・SMON(亜急性脊髄視神経障害)の1万例以上の大流行(昭和30年～40年代)。「緑色の舌・尿」という特異的な所見から整腸剤キノホルムとの関連が浮上、横断調査・患者対照研究・時系列研究などにより因果関係が検証された。70年間にわたり「安全性の高い薬剤」と世界的に信じられてきたキノホルムの危険性には受け容れられにくかったが、各種の疫学調査により、腹部症状より先立つ投与の確認(時間先行性)、投与量とSMON発生率・重症度との「量・反応的關係」、生産・販売量とSMON発生数との「時系列的關係」などが明らかにされた。昭和47年(1972)、厚生省は公衆衛生局に特定疾患対策室(平成9年<1997>よりエイズ疾病対策課)を設置、「難病対策要綱(平成10年<1998>制度見直し)」を定めた。これらの成果として、キノホルム販売停止・原因・治療法研究が難病対策へ展開され、裁判での「確認書和解(昭和54年<1979>)」を経て、薬事2法(薬事法改正・医薬品副作用被害救済基金法制定)の成立に至った。

(5) 受動喫煙・・・昭和40年(1965)、平山(国立がんセンター疫学部)が全国29保健所管内の40歳以上住民26万人の生活習慣を調べ、その後の死亡状況を追跡した(計画調査。通称・平山コホート)。非喫煙の妻91540人と、喫煙している妻17366人及びそれぞれの夫を16年間追跡した。女性既婚者の肺がん死亡例200例とそれ以外において夫の喫煙習慣を分析し、非喫煙の妻の年齢・職業標準化肺がん死亡率を求めた結果、非喫煙の妻の肺がん死亡率は、夫が非喫煙者である場合を1.0とすると、夫が禁煙者で1.36、喫煙1-14本で1.42、喫煙15-19本で1.53、喫煙20本以上で1.91と増加(BMJ 1981)。

→

米国公衆衛生総監報告(1986)「受動喫煙は健康な非喫煙者にとって肺がんを含む病気の一因」

英国王立内科医学会第4次報告(1983)「喫煙する夫は妻の肺がんのリスクを高める可能性があり、妻の喫煙も同様の危険を夫に与えると推定される」

国際がん研究機構(IARC)や米国環境保護局(EPA)は、ETSをヒト発がん物質(Group A)に指定(1992)。国内では労働安全衛生法改正(1992)に伴う「快適性職場指針」の公示、「職場における喫煙対策のためのガイドライン(1996)」により、職場における分煙が推進されている。

(6) 作業に関連する循環器系疾患による突然死・・・慢性的な長時間労働や過重労働を背景に突然死を生じ、労災認定が申請されるケース、いわゆる「過労死」が社会問題化した。虚血性心疾患や高血圧のような「過労死」と関連が深い循環器疾患は、WHOやILOが職場で予防可能な作業関連疾患のひとつとして取り上げるようになり、その発生機序について心理社会要因との関連も含めて解明の必要性が高まった。

上畑らは労災申請の相談事例を対象に発症前の労働状況を家族から聞き取り調査を行い、発症24時間内の心臓性突然死は、死後発見例を含めて全体の75%に上ること、労働負荷として残業、休日出勤、深夜勤務などの過重労働、過大なノルマ、責任範囲の多さ、昇格・昇任、

出張過多などを示した。

Sokejimaらは急性心筋梗塞受診例195人(30-69歳男性)と健診受診者331人を対象とした患者・対照研究により、平均労働時間が7-9時間の群に比して、11時間以上の群では心筋梗塞のリスクが2.44(95%信頼区間 1.26 - 4.73)であること、労働時間が3時間以上延長した群では1時間以下の延長の群より、心筋梗塞のリスクが2.53(1.34-4.77)であることを示した。
→平成10年度労働基準行政運営方針「健康で安心して働ける勤労者生活の実現に向けて」が決定。本省・都道府県労働基準局・労働基準監督署が一体となって行政を推進するため、労働時間法制及び労働契約等法制の整備を推進するとともに、週40時間労働制の完全定着を始めとした法定労働条件の履行確保はもとより、より質の高い労働条件、労働環境の実現が図られた。重点対策の第4項に「労働者の安全と健康確保対策」について次の3点が明記された。(1) 原点に立ち返った安全衛生活動の展開 (2) 死亡災害を大幅に減少させるための施策の展開 (3) 労働者の健康確保対策
一般健康診断においてHDLコレステロールと血糖測定が追加(安衛則第43条・44条)、Body Mass Index 欄設定(安衛則様式第5号関係)。

(7)SIDS(乳幼児突然死症候群)対策・・・厚生科学研究(S40代)、厚生省心身障害研究(S50代)を経て、心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」により初の全国規模の実態調査施行。H8.1.1からH9.6.30までに死亡し、人口動態統計においてSIDSと分類された837例を患者ケース、条件の合う同数の健常児を対照として出生時の状況、乳児期の栄養方法、発育の状況、育児環境、死亡時の状況(死亡児のみ)等に関して、保健婦が家族に対する聞き取り調査を行った。死亡率(H8)は出生1,000対0.44人で乳児死亡の第3位。患者対照研究の結果、「うつ伏せ」は「仰向け」に比して約3.0倍、「人工栄養」は「母乳栄養」に比して約4.8倍、「父母共に習慣的喫煙あり」は「父母共に習慣的喫煙なし」に比して約4.7倍(以上オッズ比)リスクが高まる。

→厚生省各課・関係機関・団体により「乳幼児突然死症候群に関する連絡会議」が開催され、妊産婦・乳幼児検診時に母子健康手帳への記載、印刷物によるキャンペーン活動、家族への精神的支援が検討中。東京都ではH10年度よりSIDS(乳幼児突然死症候群)対策事業を開始、SIDSや死産、事故などで子どもを亡くした家族等に対する精神的支援のための電話相談、保健医療従事者等に対して研修を施行。

7. 疫学的な視点が重視されなかったために生じた社会的損失の事例

水俣病・・・昭和31年5月の公式発見の後、同年8月に県による熊本大学医学部の研究班が組織され疫学調査が施行。11月には水俣湾の魚介類摂食が原因と判明、工場廃水が目ざされ、間もなく有機水銀原因説が提唱された。しかし業界の支援を受けた有力研究者による「専門委員会」が、それまでの調査・研究では原因は未解明と主張し、具体的な規制行動は保留され、その間に新潟において第2水俣病の発生を見ることとなった。

ハンブルグ(旧西ドイツ)での地域がん登録制度崩壊・・・がん登録事業が「個人情報保護に抵触する」という理由で1980年以後存続不能に陥った。1986年4月26日、旧ソ連ウクライナ共

和国の北辺に位置するチェルノブイリにおいて原子力発電所の爆発事故が発生。チェルノブイリからの放射能は、4月末までにヨーロッパ各地で、さらに5月上旬にかけて北半球のほぼ全域で観測された。「低線量でも季節風の影響で被爆して健康を害されるのではないか」という健康不安がハンガリー住民の間に蔓延。しかし人口レベルでがん発生の増減を評価するがん登録はすでに崩壊していたため、科学的な検討が不可能となっていることが社会問題となった。自前のデータが無いため、マスメディアも情報源としてHiroshimaとNagasakiにおける被爆者を対象とした「疫学研究」(放射線影響研究所による)に依存している状態であった。

8. 疫学研究の対象

因果関係の「因」… 人間側の要因(ライフスタイル、遺伝などの「宿主」要因)、環境の要因。
因果関係の「果」… 「6つのD」(Endpoint または Outcome)。

- ① 死亡(Death)
- ② 疾患(Disease)
- ③ 不快(Discomfort)
- ④ 能力障害(Disability)
- ⑤ 不満足(Dissatisfaction)
- ⑥ 貧困(Destitution)

従来は死亡、疾患に罹患するリスク・ファクターの解明が疫学研究の中心であったが、近年は寝たきりなど能力障害のリスク・ファクターも注目され始めている。また不快、不満足、貧困などの要因は死亡、疾患を予測するリスク・ファクターとしても認識されてきている。エンドポイントとしても、寿命の長短、疾病発生の有無だけではなく、“Quality of Life”の領域も検討対象となりつつある。

例えば米国ではすでに「障害のある配偶者を介護し、身体的・心理的な負担感がある高齢者では、配偶者に障害がない高齢者より、死亡リスクが63%高い」というコホート研究の成果が報告されている。

Schulz R, et al. Caregiving as a risk factor for mortality: The Caregiver Health Effects Study. *Journal of American Medical Association* 1999;28:2215-9.

英国からはコホート研究に関するレビュー論文があり、健常者集団では冠動脈疾患(心筋梗塞など)のリスク・ファクターとしてタイプA行動パターン(特に敵意)、うつ・不安、心理的に負担の大きい労働スタイル、社会的支援などの報告が多いこと、心疾患患者では、うつ・不安、心理的に負担の大きい労働スタイル、社会的支援などは同様にリスク・ファクターとなるが、タイプA行動パターン(敵意)は関連が無かいことが示された。以上より、心理社会的要因、特にうつや社会的支援(人間関係)は冠動脈疾患のリスク・ファクターであると同時に予後予測因子にもなり得る、とされている。

Hemingway H, Marmot M Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology