

and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999;318(7196):1460-7

上記の2つの研究事例は、疫学のコア的手法であるコホート研究が心理社会的要因を積極的に取り込むことによって、“Quality of Life”やストレスに関する現代的、かつ重要な知見を明らかにした好例と言える。

9. 疫学研究の特徴

現実の世界で、多数の人間を対象として、長期間に渡って行われる。

動物実験の結果だけでは行政的アクションをとる根拠としては弱い。疫学研究の成果は、その人間集団の健康施策に直結させることができるメリットがある。

疫学研究の遂行には多大な人的・資金的・時間的コストが必要。

統計学的・医学的な専門知識に基づいた慎重な検討によって、得られた結果を適切に解釈するように注意が払われる。

→ 疫学者は因果関係の判定に慎重（特に第1段階の possibility レベルの知見に対しては「関係が無いとは言えない」程度のことしか言えない。第2段階の probability レベルの知見に対しても、その知見を提供した研究のデザインを吟味することによって、慎重な判断を下すことを求められている）

→ 疫学者は、質の高い疫学研究を実行するだけでなく、行なわれた研究や医療情報の質を評価して、妥当な結論を導くガイダンスを与える役割を担う。

→ 性急で単純化されたマスメディアの報道により、一部の疫学研究の知見が誇張・歪曲されて社会に流布されるケースが散見される。

問題はマスメディアだけではない。わが国の医学教育では推計学的な手法やバイアスの検討について系統だったトレーニングが行なわれていない。

→ 科学的に妥当な結論を得るために必要な疫学的手法が採用されていない医学研究も多い。

cf. 分子遺伝学的研究の臨床疫学的な質の評価：方法論上の基準の必要性（Bogardus ST. et al. JAMA 1999;281: 199-1926）

「分子遺伝学的手法が大きく進歩している一方で、その応用研究が臨床医学雑誌に掲載されるにあたり、不可欠と考えられる臨床疫学的な基本原則がしばしば意図的・非意図的に欠落していること、そしてそのことにあまり注意が払われていないことが示唆される。“臨床疫学の方法論上の基準”についての基本原則に十分な注意が払われないと、遺伝的検査に期待されているような有益性が実際には得られないことになる。」

→ 遺伝子検査を用いた疫学研究を適切に進めるには、疫学的方法論の素養のある研究者の関与が不可欠。

10. 「因果関係」を追及する際に考慮すべき問題と一般社会の認識のギャップ

(1) 対象者の偏り(バイアス) → 自分自身や身近な少数の人間の経験で全体を判断する傾向(過大な一般化・誇張)。

(2) ばらつき(統計的変動) → 平均値を示されるとすべてがそこに集中しているように思われ、その値の周りに広く分布している現実が見えなくなる傾向。自分の経験や考えに合わない結果が示されると「しょせん統計的な数字」と矮小化する傾向。

(3) 要因同士の複雑な関係(交絡要因) → 目に見えるもの・関心のあるものばかりに目を奪われ、本当の原因を見誤る傾向。

理想的に行われた疫学研究であっても、その知見で現実社会の出来事の100%を説明することはできない。

さらに学界では「明らかな結果が得られた研究論文ほど公表されやすい」という偏りが存在し、「出版バイアス」と呼ばれている。公表された研究結果だけから判断を下す際には慎重が必要。

意思決定者(政治家・行政担当者)は、常に「不確実さ」の残る状態で行動を取るか取らないか判断を迫られる。

→ その状況下で疫学の知見は最も「誤りが少ないと思われる」判断を下す手がかりの一つとなり得る。

11. 現代における望ましい疫学の在り方

(1) 疫学研究は多数の人々の生活・健康状態に関する個人情報の収集に依拠。

(2) 厚生行政の根拠となり得る十分な規模と質の高い疫学研究を推進するためには人的・財政的基盤の整備が必要。

(3) 一方で現代は「公益(個人の権利・自由の付度がある程度不可避)」の確保と、個人のプライバシー意識の葛藤が頻発する社会。

(4) 疫学が社会の健康を守るために、社会に受け容れられる形で存続するには、「アカウントビリティ(説明責任)」への強い認識が不可欠。

* 21世紀における疫学の在り方 <提言>:

- ① 個人情報保護をはじめとする関連法規と実施ガイドラインに準拠し
- ② 社会との緊密な連携のもとに
- ③ 情報の適切な利活用を図り
- ④ 社会の信頼・期待に答える成果を
- ⑤ 疫学者としての責任を明示して、
- ⑥ 社会に見える形で還元していくこと

以上。

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

2000 version

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
主任研究者・中山健夫(国立がんセンター研究所)

April 2000

1

疫学 (Epidemiology) とは...

- 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。

April 2000

2

わが国が直面する国民の健康問題の実例

■ 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。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、多くの高齢者が劣悪な介護状況に苦しむことになる。しかし介護のコストが増えれば、社会保障を維持するための国民負担も増大。「働いて税金を払っても将来が心配」となれば、国民の労働意欲・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抑制は社会的課題。どんな人々が将来介護を必要とする可能性が高いか精査し、可能な予防対策を進める必要がある。

April 2000

3

■ 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、社会の活力保持のために生産年齢人口(15~64歳)の維持が必要。しかし毎年相当数の生産年齢人口が「選ばれる余地のあった死亡」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。

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? 病気になるためには、自分は何をしたら良いのだろうか...?

→ 「選ばれる余地のあった死」の原因解明が急務。その知見に基づいて、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。

April 2000

4

■ 生活環境に存在する、未知の健康危険要因の解明

海外から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...

日本人の多く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問題。

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...と聞くに不安でたまらない。

→ 情報社会の発展と共に携帯電話市場は爆発的に拡大。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。真実が否かの解明は緊急性の高い社会的課題。

April 2000

5

■ 疫学研究が行われなくなったら...

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. 事前の予防的リスクアセスメントが不十分で、将来、大規模な問題が発生した場合の賠償責任が衆生(公費裁判事例)。
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. 病気がかかった時に、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、電磁波、放射能などの環境要因、感染症など)が生活に及ぼす危険を知ることができない。

April 2000

6

「根拠に基づく医療 (Evidence-based Medicine, EBM)」における疫学

■ 臨床問題の解決に疫学を応用 → 臨床疫学

医療技術・医学情報の質評価に疫学を応用

→ テクノロジー・アセスメント

上記に加えて、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

→ EBMへの発展 1990年代半ばから急速に世界規模の潮流を形成。

■ EBMの定義

「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」 D. Sackett (BMJ 1996)

April 2000

7

これからの「厚生科学」における疫学

■ 「厚生科学とは、健康で自立と尊厳を持った生き方を支える科学であり、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。」(H11年5月 厚生科学審議会)

■ 新たな変化に対応して求められる領域の一つに「EBM等の推進と情報技術の活用」を挙げ、下記2点について重点的取り組みを提言。

1. 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
2. 疫学情報の蓄積・利用の推進とブ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

April 2000

8

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」における疫学

- 1969年、国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer, IARC)が化学物質の発がんリスクの包括的評価を開始。
リスク判定に際し、実験室での動物実験よりも疫学研究の知見を重視することを明示。
- 「コホート研究、患者・対照研究、地域相関研究(生態学的研究)の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」
(IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans "Studies of cancer in humans")

April 2000

9

IARCによる発がん性分類

- 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(動物実験の知見が無くても適応)。
疫学的に不十分でも、実験動物でも十分な証拠があれば、このカテゴリが適用される場合もある。しかし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)
- グループ2B: 人に発がん性がある可能性がある
(Possibly carcinogenic to humans)
 - 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)
 - 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)

April 2000

10

疫学の方法・3段階(1)

- 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。

April 2000

11

疫学の方法・3段階(2)

- 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」
- コホート研究... 健康な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性を検討する。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。
- 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に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)」

April 2000

12

疫学の方法・3段階(3)

- 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○○が原因(の一つ)」と言って間違いないさそうだ(原因仮説の決定)」

April 2000

13

疫学的知見の解釈上の注意点

第1段階の「記述疫学」による知見は因果関係の「可能性(possibility)」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。

- 疫学研究の核心は「蓋然性(probability)」の検証。
 …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」であり機序は複雑。
 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ないものではない。

April 2000

14

「疫学的に明からにされた原因」 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、吸っていない人で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」

< 例 >

喫煙者・喫煙者 各1000人ずつ10年間追跡、肺がんが各20人、4人発生。
 一 追跡期間 1000人×10年=10,000人・年
 喫煙者群の肺がん罹患率 = 20 / 10,000人・年
 非喫煙者群の肺がん罹患率 = 4 / 10,000人・年

相対危険度は (20 / 10,000人・年) / (4 / 10,000人・年) = 5
 ……1000人の喫煙者のうち980人は肺がんにならないが…

April 2000

15

海外における疫学の政策への反映：米国(1)

■ フラミンガム研究

… 虚血性心疾患多発が社会問題となっていた1950年代の米国で開始されたコホート研究。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。

- 当初に掲げられた主な作業仮説
 虚血性心疾患のリスクを増加させる要因として…
 * 加齢 * 男性 * 血圧・高値 * 血清コレステロール値上昇
 * 喫煙習慣 * 身体活動の不足 * 糖尿病 * 高尿酸血症 etc.
- 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化した。
- 近年は、リスク・ファクター複合による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探っている。

April 2000

16

海外における疫学の政策への反映：米国(2)

- アラメダ研究・・・ブレスロー(カリフォルニア大学)らが、1965年、米国バークレイにあるHuman Population Laboratoryにおいて、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96%)
- 基礎調査時点の住民の生活習慣と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。
- 非喫煙、適量飲酒、定期的運動、適正体重保持、7-8時間睡眠 の5つの健康習慣が死亡率に強く、かつ独立に関連。
- 一方、毎日朝食摂取、間食せず 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。高リスク健康習慣にある者は低リスク者に比べて25%~115%死亡率が高いことが判明。

April 2000

17

海外における疫学の政策への反映：米国(3)

- 多要因介入研究(MRFIT “ミスターフィット”)
・・・ 30万人以上の男性を対象としたコホート研究と介入研究(1万2千人)。
- 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を観察(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人对226人、266人对290人、496人对537人であり、介入の効果を証明。

April 2000

18

海外における疫学の政策への反映：米国(4)

- 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が確立。
- → “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る。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。
- “Healthy People 2000”は、319項目の目標のうち、15%が達成され、44%が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。

April 2000

19

海外における疫学の政策への反映：米国(5)

- 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/bfss/>)
 - Congress established the National Program of Cancer Registries (NPCR) in 1992 by enacting the Cancer Registries Amendment Act(修正法律)
- 「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」
Donna E. Shatala, PhD, (Secretary, U.S. Department of Health and Human Services)

April 2000

20

海外における疫学の政策への反映：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ため、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。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。がん対策を総括する「*国家がん対策長官*」(National Cancer Director)が、内閣直轄ポストとして新設。
- 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することを決定。

April 2000

21

海外における疫学の政策への反映：カナダ

- 定期健康診断に関する特別研究班が組織され、既存のEvidenceを体系的に評価(1979)。
- Evidence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)”を明示(疫学における研究デザインが基本)。
- 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
- 「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・国防医療サービス特別研究班のプロジェクト(1989-1996)、米国家政策研究局の分類へと展開され、今日におけるEBM発展の基礎を築く。

April 2000

22

わが国における疫学研究成果(1)

- 昭和30年代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」、「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・ファクターとして高血圧、関連する臓器障害(心電図、眼底異常など)が明らかにされた。
- 国立がんセンターの「計画調査(大規模コホート研究、S40開始)」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。
- 「老人保健法」制定(S57) → 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断を受診可能となる。
- 地域では「アクティブ80ヘルスプラン」(第2次国民健康づくり対策)、職場では「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条等に基づく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(S63)。

April 2000

23

わが国における疫学研究成果(2)

- 平成8年12月、「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書)
- * 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た。
- * 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ことが必要。
- * そのために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。

April 2000

24

わが国における疫学研究の成果(3)

- 悪性新生物実態調査(1)
- 第3次調査(S38)・・・症例対照研究による発病要因の調査。
症例は術後の胃がん患者1524人(6県で6ヶ月間、全医療機関対象)、対照群は他疾患患者3792人。
- 発病要因として慢性胃疾患の既往、胃がん家族歴、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。
- 政務次官会議によるがん対策5本柱の策定(S40)。
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

April 2000

25

わが国における疫学研究の成果(4)

- 悪性新生物実態調査(2)
- 4次調査(S54)・・・がん登録を活用した記述疫学研究。
- 13道府県のがん登録室で各がんに罹患した11,000人について集積・腫瘍発生率・進展度、3年生存率等が検討。
- 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。
- 集積・検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次検診のカバー率が高いこと、などが判明。
- 老人保健事業におけるがん検診の導入(S57)、「対がん10ヵ年総合戦略」の策定(S58)

April 2000

26

わが国における疫学研究の成果(5)

- “NIPPON DATA”・・・「第3次循環器疾患基礎調査」(S55)をベースラインとするコホート研究。“National Integrated Project for Prospective Observation of Non-communicable Disease, And its Trends in the Aged”
- 厚生省・糖尿病調査研究(H3)・・・ぶどう糖負荷試験により、40歳以上の10人に1人が糖尿病に罹患していること、日本全国で患者数は約500万人と推定。
- 厚生省・喫煙と健康問題に関する実態調査(H10)・・・成人喫煙率は男性52.8%、女性13.4%、未成年者喫煙率は男性19.0%、女性4.3%。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国際標準疾病分類によるたばこ依存症。
- 「健康日本21」策定(H11)・・・国民の健康増進、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。

April 2000

27

わが国における疫学研究の成果(6)

- SMON (亜急性脊髓視神経障害)
・・・日本全国で1万例以上発生(S30-40)。
- 「緑色の舌・尿」という特異的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。
- 腹部症状より先立つ投与の確認(時間先行性)、投与量と発生率・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」などが明らかになされた。
- 厚生省公費衛生局に特定疾患対策室(S47)設置、「難病対策要綱」を制定。キノホルムは販売停止。原因・治療法研究が難病対策へ展開。薬品副作用被害救済基金法制定)が成立。

April 2000

28

わが国における疫学研究の成果(7)

- 受動喫煙・・・平山がS45以降、非喫煙の妻91540人と、喫煙している妻17366人及びそれぞれを夫を16年間追跡。
- 女性既婚者の肺がん死亡例200例と対照群における夫の喫煙習慣を分析。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に対し、夫が喫煙者で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)。

April 2000

29

わが国における疫学研究の成果(8)

- 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要因」
- 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(1982)。
- 国内では労働安全衛生法改正(H4)に伴う「快適性職場指針」公示、「職場における喫煙対策のためのガイドライン(H8)」により、職場における分煙推進。

April 2000

30

わが国における疫学研究の成果(9)

- 作業に関連する循環器系疾患による突然死
- 労災申請の相談事例を対象とする発症前労働状況の家族からの聞き取り調査(上知)。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%。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。
- 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(Soukeijima)。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オッズ比が2.44(95%信頼区間 1.26-4.73)、労働時間が9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)。

April 2000

31

わが国における疫学研究の成果(10)

- 作業に関連する循環器系疾患による突然死
- 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(H10)。
- 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) 原点到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: 補設定(安衛則様式第5号関係)。

April 2000

32

わが国における疫学研究成果(11)

- SIDS(乳幼児突然死症候群)対策
- 心身障害研究「乳幼児死亡の防止に関する研究」による全国実態調査施行。
- SIDS死亡例837例(H8.1.1からH9.6.30)を患者ケースとした症例対照研究が実施。
- 「うつ状態」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 ……リスクが高まることを指摘。
- → 厚生省各課・関係機関・団体により「SIDSに関する連絡会議」開催。
- 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、SIDS対策事業を開始(H10～)。SIDSや死産、事故などで子どもを亡くした家族に対する電話相談、保健医療従事者等に対する研修実施。

April 2000

33

疫学的な視点が重視されなかつたために生じた社会的損失の事例(1)

- 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、工場廃水が注目され、間もなく有機水銀原因説が提唱。
- 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、熊本大学の調査・研究では原因は未解明と主張、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水俣病が発生。

April 2000

34

疫学的な視点が重視されなかつたために生じた社会的損失の事例(2)

- 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る。
- 1986年4月28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。
- 「季節風の影響で低線量でも被曝して健康に有害」という健康不安が住民に蔓延。しかしがん発生の増減を評価するがん登録は崩壊していたため、科学的な検討が不可能となっていることが社会問題化。
- (マスメディアの情報源はHiroshimaとNagasakiにおける被爆者を対象とした疫学研究に依存した状態)

April 2000

35

疫学研究の対象(1)

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)、環境要因。

因果関係の「果」…「6つのD」(Endpoint or 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)

April 2000

36

疫学研究の対象(2)

- 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。
- 近年は衰たざ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。
- 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・ファクターとして認識されつつある。
- 寿命の長短、疾病発生の有無だけではなく、“Quality of Life (QOL)”の領域も検討対象となりつつある。

April 2000

37

疫学研究の対象(3)

- 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。
Schulz R, et al. Caregiving as a risk factor for mortality: The Caregiver Health Effects Study. JAMA 1999;28:2215-9.
- 心理社会的要因、特にうつや社会的支援(人間関係)の状態は冠動脈疾患のリスク・ファクターであると同時に発症後の予後予測因子にもなり得る(コホート研究のレビュー)。
Hemingway H, Marmot M. Evidence based cardiology: psychosocial factors in the aetiology and prognosis of coronary heart disease. Systematic review of prospective cohort studies. BMJ 1999;318(7196):1460-7
- これらはコホート研究が心理社会的要因を積極的に取り込むことによつて、QOLに関する現代的、かつ重要な知見を明らかにした好例。

April 2000

38

疫学研究の特徴(1)

- 現実の世界で、多数の人間を対象として、長期間にわたって行われる。
- 動物実験の結果だけでは行政的アクションをとる根拠としては弱い。
疫学研究の成果は、その集団の健康施策に直結する。
- 疫学研究(特にコホート研究)には多大な人的・資金的・時間的コストが必要。
- 統計学的・医学的な専門知識に基づいた慎重な検討によつて、得られた結果を適切に解釈するように注意が払われる。

April 2000

39

疫学研究の特徴(2)

- 因果関係の判定は慎重に
… 第1段階のpossibilityレベルの知見に対しては「関係が無いとは言えない」程度のことしか言えない。
第2段階のprobabilityレベルの知見に対しても、その知見を提示した研究のデザインを吟味して慎重に判断。
- 医学研究の評価への貢献
… 疫学の方法論は、質の高い疫学研究を執行するだけではなく、行なわれた研究や医療情報の質を評価して、妥当な結論を導くガイドランスとなる。

April 2000

40

疫学研究を巡る問題

- 単純化されたマスメディアの報道により、一部の疫学研究の知見が誇張・歪曲されて社会に流布されるケースが散見される。
- わが国の医学教育では推計学的な手法やバイアスの検討について系統だったトレーニングが行われていない。
- 科学的に妥当な結論を得るために必要な疫学的手法が採用されていく医学研究も多い。

April 2000

41

分子遺伝学的研究の臨床疫学的な質の評価 ：方法論上の基準の必要性

「分子遺伝学的手法が大きく進歩している一方で、不可欠と考えられる臨床疫学的な基本原則がしばしば意図的・非意図的に欠落している。それらの基本原則に十分な注意が払われないと、遺伝的検査に期待されているような有益性が実際には得られないことになろう。」

Bogardus ST. et al. JAMA 1999;281: 199-1926)

April 2000

42

「因果関係」を迫る際に考慮すべき バイアスと交絡 (1)

- 研究対象者の偏り(バイアス)
 - …真に正しい結果を得ることを妨げる一連の傾向。対象者の選択に始まり、データ収集、分析、解釈、発表などの研究を行なう様々な場面で生じる。両者の関連がある時は過大評価に、ある時は過小評価に導く。
- 正しい結果を得ることを阻む3大バイアス
 - 選択バイアス、測定バイアス、交絡バイアス
- バイアスの存在に気づかないと…
 - 自分自身や身近な少数の人間の経験で全体を誤って判断してしまう(過大な一般化・誇張)。

April 2000

43

「因果関係」を迫る際に考慮すべき バイアスと交絡 (2)

- 選択バイアス selection bias
 - …研究の対象が不正確に集められた場合に生じる。
- 例1 新しい薬物療法の効果を検討するために2つの施設で比較研究を行なった。A病院は新療法、B病院では従来の治療法を用いて、500例ずつ治療を行い、その成績を比較したところ、A病院の方がB病院よりも好成績だった。
 - …新療法は従来の治療法よりも有効と言えるか？
- A病院にB病院より軽症例が多ければ治療成績は見かけ上良くなってしまう。

April 2000

44

- 例2 肺がん検診の有効性を評価するために、検診を受診した集団と受診しない集団(各1000人)、でがん死亡率を比較した。その結果、検診受診群の方が肺がん死亡率が半分だった。

・・・肺がん検診は有効と言えるか？

- 検診受診者グループは、健康意識の高い人々(Health conscious group)である可能性が高い。検診以外にも健康に良い生活習慣を取り入れていたら、死亡率の違いは検診の成果とは言えなくなってしまう。

April 2000

45

「因果関係」を追究する際に考慮すべき バイアスと交絡(3)

- 選択バイアス selection bias
- 例3 (健康講演会に参加した住民からの質問)
多量の飲酒は肝硬変や脳出血のリスクを高めるとのお話でした。しかし私の町には90歳以上の男性が10人いて、そのうち8人はお酒のみです。アルコールが悪い、というのは統計のごまかしではありませんか……？
- ……20年前は70歳以上の男性が1000人(飲酒者900人、非飲酒者100人)居たとする。生存率は 飲酒者 8/900=0.9% 非飲酒者 2/100=2%。
- 分母を見る必要がある……！ 「生き残りバイアス」

April 2000

46

「因果関係」を追究する際に考慮すべき バイアスと交絡(3)

- 測定バイアス measurement bias
- ……主として研究者によるデータの収集方法や対象者の知識などに起因。対象群によって用いる測定方法が異なる時に生じる。
- 例1 日光曝露と皮膚メラノーマの関係調べている研究者が患者・対照研究を実施。入院中のメラノーマの患者さんに昔、どれくらい日光を浴びたか問診した。対照群は性・年齢をマッチさせた地域の集団検診受診者。その結果患者さんの方が対照群よりも2倍長い時間、日光を浴びていた……。
- 自分の仮説を証明したい研究者は、対照群よりも患者さんについて問診が詳しくなってしまう傾向がある(測定条件が同一ではない)。
→ 「盲検化」が必要

April 2000

47

- 例2 2つの職域集団AとBで血圧測定をした。年齢・男女構成・環境が似ているのに、拡張期血圧が常にBの方がAよりも高い。その理由は……？

■ B集団の血圧測定は高齢の医師が聴診によって行なっていたため、コロナコブ音の消失時点を聞き取れず、拡張期血圧が常に高めに判定されていた。

- 測定方法の条件は比較する対象で同一にする。
- 「標準化」が必要

April 2000

48

「因果関係」を追究する際に考慮すべき バイアスと交絡 (4)

- ばらつき(統計的変動) (1)
… 測定値のランダムな振舞いによって、研究結果が影響を受けること (偶然誤差、ランダム・エラー)。
- 一般に、対象者の数が少ないほど偶然の影響を受けやすく、対象者の数が多いほど影響を受けにくい。
- 測定値に対する偶然の影響の大きさを定量的に評価するための方法 → 統計的検定や信頼区間の算出

April 2000

49

「因果関係」を追究する際に考慮すべき バイアスと交絡 (5)

- ばらつき(統計的変動) (2)
- 平均値を示されるとすべてがそこに集中しているように思われ、その値の周りに広く分布している現実が見えなくなる傾向。
- 自分の経験や考えに合わない結果が示されると「しよせん統計的な数字」と矮小化する傾向。

April 2000

50

「因果関係」を追究する際に考慮すべき バイアスと交絡 (6)

- 交絡 confounding …2つの要因が関連して動き、一方の効果が他方の効果と紛らわしかったり、歪曲される時に生じる。
- 例1 ある職場でストレスと血圧値の関係を調べた。質問票で測定した自覚的なストレスの程度と収縮期血圧値との間に正の相関が見られた。
…ストレスが強いと血圧値も高くなる…?
- ストレスが大きいと飲酒量(この場合の交絡因子)も増える。飲酒は血圧値を上げる。
血圧値が高いのは、ストレスのせいなのか、飲酒量のせいなのか、即断はできない。

April 2000

51

- 例2 肺がんの患者さんと対照者(同性・同年齢の健康者)を100人ずつ比べて、肺がん群の特徴を調べた。肺がん群の100人のうち80人は黄色い指をしていたが、対照群では100人のうち10人だけだった。その差は統計的にも有意であった。
…「黄色い指」は肺がんの危険因子なのか…?
- 肺がん患者の多くが「黄色い指」をしていたのはヘビースモーカーだったため。真の原因は「黄色い指」ではなく、喫煙である。
- 要因同士の間で複雑な関係 → 目に見えるもの・関心のあるものばかりに目を奪われ、本当の原因を見誤る傾向。

April 2000

52

「因果関係」を追及する際に考慮すべき バイアスと交絡 (7)

- 抽出バイアス Sampling bias
 - … 研究対象の標本集団が、得られた知見を実際に適用する集団と、かけ離れている場合に生じる。
 - 多くの臨床研究は重症者の多い専門病院で行なわれる → 病気の重篤さを過大評価する傾向をもたらす。
- 3大バイアスは「内的妥当性 “Internal validity”」に影響する。
- 抽出バイアスは「外的妥当性 “External validity”」、「普遍性 “Generalizability”」に影響。

April 2000

53

「因果関係」を追及する際に考慮すべき バイアスと交絡 (8)

- 出版バイアス Publication bias
 - … 「関係が無かった」結論 (negative findings) より「関係があった」結論 (positive findings) が、医学雑誌への投稿に際しても、掲載に際しても好まれる傾向。
- 発表論文の再解析を行なう「メタ分析」の際、大きな落とし穴となる。

April 2000

54

バイアスの制御方法

- 無作為化 (Randomization) 研究デザイン段階
- 限定 (Restriction) ”
- マッチング (Matching) ”
- 層化 (Stratification) 分析段階
- 標準化 (Adjustment) ”
- * 単純 (Simple)
- * 多変量 (Multiple)
- * 最良・最悪条件の仮定 (Best case / Worst case)

April 2000

55

層化 (Stratification)

* 病院AとBにおける冠動脈バイパス手術における手術後死亡率を比較する。

- A病院は1200例中48例(4%)、B病院は2400例中64例(2.6%)が死亡。…素率ではB病院の方が優れているが…?

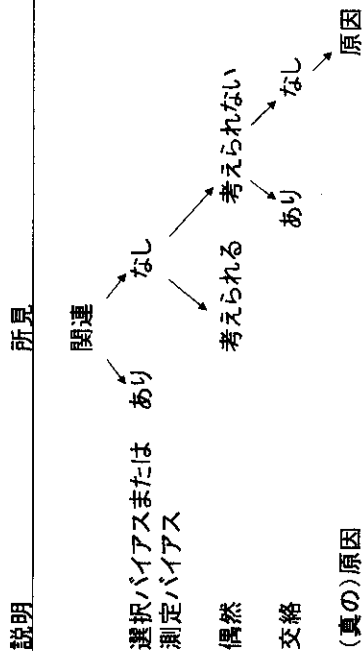
手術前のリスク	A病院		B病院	
	患者	死亡率	患者	死亡率
高	500	30	400	24
中	400	16	800	32
低	300	2	1200	8
計	1200	48	2400	64
				2.6

* リスクで層化した手術後死亡率は2病院でまったく同じ。

April 2000

56

原因と関連



April 2000

57

作用修飾因子 (Effect Modifier)

- 作用修飾因子
 - … 研究対象としている危険因子の作用を修飾する因子。
- 問題としている健康障害をD、注目している危険因子をXとする時、XによるDの発生頻度の上昇程度が、因子Yの状態により変化する場合、Yを作用修飾因子と呼ぶ。
- 例 慢性気管支炎の有病率に対する喫煙と穀物生産従事の影響を調べる。
 - 女性の非喫煙・非従事者を1とする。
 - 非喫煙・従事は1倍だが、喫煙・非従事は11倍、喫煙・従事は33倍。
 - 非喫煙女性では、穀物生産に従事しても慢性気管支炎の有病率は不変だが、喫煙女性では有病率が上昇する。
- 交互作用 (Interaction)

April 2000

58

因果関係を示す根拠

- * 英国の統計学者、Sir Bradford-Hill AB が、疾患と危険因子の関連が因果関係であるか否か判定する根拠を提示 (1965)。
- 時間先行性 (Temporality) … 原因の後で結果が生じている。
- 関連の強さ (Strength) … 相対危険度が大きい。
- 容量・反応関係 (Dose-response)
 - … 曝露量が多いほど疾患の発生頻度が多い。
 - … 曝露量が減ると、疾患の頻度も減る。
- 再現性 (Consistency) … 異なる人々、場所、環境、時間で観察される。
- 生物学的妥当性 (Biological plausibility)
 - … その時点の生物学的知識により裏付けられる。
- 特異性 (Specificity) … 1つの原因が1つの結果を導く。
- 類似性 (Analogy) … 同様の曝露や疾患について因果関係がすでに確立している

April 2000

59

現代社会における疫学

- 疫学研究は多数の人々の生活・健康状態に関する個人情報収集に依拠。
- 厚生行政の根拠となり得る十分な規模と質の高い疫学研究を推進するためには人的・財政的基盤の整備が必要。
- 一方で現代は「公益(個人の権利・自由の村度が不可避)」の確保と、個人のプライバシー意識の高騰が頻発する社会。
- 疫学が社会の健康を守るために、社会に受け容れられる形で存続するには「アカウンタビリティ(説明責任)」への強い認識が不可欠。

April 2000

60

21世紀における疫学の在り方 <提言>

- 個人情報保護を始めとする関連法規と実施ガイドラインに準拠し
- 社会との緊密な連携のもとに
- 情報の適切な活用を図り
- 社会の信頼・期待に答える成果を
- 疫学としての責任を明示して、
- 社会に見える形で還元していくこと

April 2000

61

研究組織

* 分担研究者

中山健夫 (国立がんセンター研究所がん情報学部門)
 水嶋義嗣 (横浜市立大学医学部公衆衛生学)
 本荘哲 (防衛医科大学公衆衛生学)
 玉藤勝子 (名古屋大学医学部予防医学)
 吉沢博男 (国立健康栄養研究所成人健康学部門)
 武林亨 (慶應大学医学部衛生公衆衛生学)
 小橋元 (北海道大学医学部公衆衛生学)
 西根雄 (宝塚市立健康センター)
 阪本尚正 (兵庫医科大学衛生学)
 大矢幸弘 (国立小児病院アレルギー科)
 廣崎米厘 (国立公衆衛生院疫学部)

* 研究協力者

尾島敏之 (自治医科大学疫学・地域保健学部門)
 佐藤敏彦 (世界保健機関(WHO) 疫学・疾病負担部門)
 大賀美史 (長野県看護大学・基礎看護学講座)
 榎澤博文 (産業医科大学作業療養学部門)
 佐々木敏 (国立がんセンター研究所臨床疫学部)

※経緯…本研究をご支援頂いた地域保健・健康増進課長諸君を始めとする厚生省の方々、フレゼンション・ジョンソン資料に貴重なコメントを下さった方々に感謝申し上げます。

April 2000

62

疫学研究の行政上の有用性(1)・・・がん

時期	行われた(いる)疫学調査	背景	主な調査内容	成果	取られた行政措置
S33	第1次悪性新生物実態調査	S32厚生大臣の諮問機関として設けられた成人病予防対策協議連絡会の答申に基づく実態調査。	2ヶ月間の全国一般病院におけるがん退院患者13,127人の調査。	・部別地域差 ・部別生存退院差 ・医療の実態(組織診断、手術・根治手術の有無) ・早期受診者比較	
S35	第2次悪性新生物実態調査	第1次調査の地域差の解析。	地域差の見られた代表4県について、昭和34年1年間の県内住所の全がん患者10,837人を全医療機関で調査。	・がんの罹患率、平均罹病期間・診断方法	
S38	第3次悪性新生物実態調査	地域差要因を明らかにする必要性。	6県で6ヶ月間、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、発病要因を調査。	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	3回の調査結果により、S40政務次官会議によるがん対策5本柱を策定。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
S54	第4次悪性新生物実態調査(がん登録データの活用)	S40以降、市町村のがん健診実施率が急速に増加したにも拘わらず、死亡者が増加していることから、がん対策の見直しを目的とした。	1)患者調査:13道府県のがん登録室でS50.1-7月に4がんに罹患した11,000人について集検・健診発見率、進展度、3年生存率等 2)がん健診調査:全市町村の胃・子宮がん健診の実施率と死亡率との関係 3)胃がん・子宮がん集検全国調査:全国の胃がん集検468施設、子宮がん195施設における要精検率、精検受診率、がん発見率、早期がん割合の調査	1) 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。 2) 4がんの全国推定罹患患者数が推計されたこと 3) 子宮がんは1次健診のカバー率が高い市区町村で死亡率がより低下 4) 子宮がんに比べ、胃がんの精検受診率が低いこと 5) 早期がんの生存率が高いこと	1)S55公衆衛生局通知「わが国における今後のがんの予防対策について」 2)S57の老人保健法の制定による老人保健事業の制度化とがん検診の導入 3)対がん10か年総合戦略の策定