

適切に反映していないとして、新たな併存症補正法を開発する。

性別 (s) 及び年齢 (x) について求めた人口当たりの PYLD より、重症度を加重した年齢別及び性別の障害罹患率が得られる。サリバン法を用いた生命表にこれを適用する場合、平均的健康水準を示す「1-PYLD 率」を（重症度を加重した健康損失を減じた後）年齢別に L_x 列に乗じる必要があることに注意する。

B. 代表集団調査から得た健康状態 prevalence データを利用する

各年齢 X の S によって表される広範囲の健康状態について、健康状態 prevalence rate D_{sx} の直接的推定値と、その健康状態に関する障害の重み w_s を示す代表集団調査があれば、その結果を用いて下式より HALE を計算することができる。

$$HALE_x = \left(\sum_{l=x}^w L_l + \left(\sum_{s=0}^S w_s + D_{sl} \right) \right) / l_x$$

このためには、この上なく健康な状態から死んでいるに等しい（又はそれ以下）の状態まで、起こりうるあらゆる健康状態のセットが必要である。HALE 推定値の妥当性は、以下の事項に依存する。

- (a) 使用した健康状態のセットが（障害の重みに大きく影響し、かつ集団内で優勢な）重要な健康領域を捕捉する程度
- (b) HALE 推定値を比較したい集団の間の集団調査データの比較可能性

WHO 調査プログラムが測定した健康状態の prevalence と preference は、6 つのコア健康 domain（移動性、セルフケア、日常活動、疼痛／不快感、抑うつ／不安、認知力）と 5 つの重症度レベル（「当該領域において問題なし」から「最も重度」まで）によって健康状態を規定する。

C. 健康調査データを利用して NBD に基づく罹患率推定値を改善する

重症度を重み付けした健康状態の prevalence を推定する上述の 2 つの方法にはそれぞれ、今のところ限界がある。

疾病の負担に基づく推定値は、疫学的証拠の不確実性と（特に高齢者における）併存症の程度の不確実性のために不確かである。

健康調査に基づく推定値は、サンプルサイズの制約、集団サンプルの代表性の限界（例えば、制度化された集団が除外されることがある、また郵送による調査では健康な人の回答率が低いことがある）、及び自己報告の偏りに対する集団全体での統計的調整の不確実性のために不確かである。

これらの理由から、世界保健報告 2001 及び 2002 に公表された加盟 191 カ国の HALE 推定では、データの集団間比較可能性を改善するために両方法の推定値が併用されている。重症度を重み付けした国別の健康状態 prevalence を推定するため、3 段階の手法が用いられた。

- ・ まず、GBD 2000 調査のデータを用いて、重症度(severity)を調整した年齢別及び性別の障害の prevalence を全 191 カ国について推定する。
- ・ 次に、WHO 調査プログラムからの健康状態 prevalence 及び健康状態 valuation に関するデータを用いて、重症度を調整した年齢別及び性別の障害 prevalence を 55 カ国について別に推定する。
- ・ 最後に、WHO 調査国について、GBD 2000 調査による prevalence と WHO 調査による prevalence の加重平均として「事後」prevalence を計算する。そして、GBD 2000 調査による prevalence と WHO 調査による prevalence の関係から、GBD 2000 調査による prevalence を非 WHO 調査国について調整する。

最終段階で使用されたベイズの統計的手法について、GPE Discussion Paper 38 (www.who.int/evidence で入手できる) に説明されている。

D. サリバン法の仮定及び妥当性の根拠を示す

基準生命表を用いた期間余命計算法によれば、当該集団の現在の健康推移率（具体的には死亡率）のみに基づく横断的指標が得られる。

サリバン法では、一定期間の健康リスクに基づく純粋な指標は得られない。サリバン法による罹患率は、各年齢集団の初期の健康状態、すなわち早期（又は若年期）に当てはまる発症率、回復率、及び病態特異的死亡率にある程度依存しているからである。障害の罹患率は既往歴によって決まる「ストック」であるが、障害の発症率は「フロー」である。

経時的変化を追跡する場合、サリバン法に予想される偏り及び限界が懸念されている。

サリバ法に代わる方法として、多くの状態に基づく方法がある。多状態生命表は、2つ以上の健康状態の間の人口推移率に基づいている。その最も単純な形態は、健康状態として「健康的だが影響を受けやすい状態」、障害、及び死亡を含む。これらの状態の間の推移とは、障害の発症、回復、及び死亡である。

シミュレーション研究によれば、推移率の経時的変化が理想的な集団では、サリバ法による推定値と多状態法による推定値の相違は小さい(Mathers 及び Robine, 1997)。集団の健康寿命の長期的傾向を観察する場合、(データの経時的比較可能性という問題を別にすれば) サリバ法は技術的に容認できると今日、一般に認められている。

Barendregt ら (1994) もまた、サリバ法を多状態法と比較するシミュレーションを行った。彼らの仮想例は、生存率の突然の大変化、安定した発症率、及び変動する罹患率に基づいていた。彼らは、サリバ法では健康寿命に現れる変化を観察できないことを示した。これは、集団の健康の突然の変化を検出する場合にサリバ法は適当ではないという結論を支持するものである。

Comparative Risk Factor Assessment

Session

7.3

I. はじめに

公衆衛生や資源配分を改善するための戦略及び政策には、特定の状態（例：肺癌、下痢、或いはバイク事故）について疾病及び傷害の負担を知るだけでなく、その疾病及び傷害の基礎をなす危険因子（例：喫煙、不衛生な水と粗末な下水設備、或いは危険な道路状態と飲酒）に関連した負担を知ることが重要である。疾病又は傷害の転帰（死亡や入院）のみに関するデータは、待期的又は治癒的医療の必要性に重点が置かれる傾向がある。他方、健康へのリスクについての信頼できる比較可能な分析は、疾病及び傷害を予防するための鍵である。

比較リスク評価（comperative Risk Analysis, CRA）は、ある危険因子（群）の曝露分布がその他の危険因子（群）に対して変化することによって集団の健康に起こりうる変化の系統的評価である（Ezzati 他、2004）。

CRA は介入分析（所定の介入の健康上の利益の評価）とは異なるという点に注意する必要があるが、両者はよく似た方法を用いることもある。

II. 危険因子の負担の評価方法

A. 曝露に基づく評価と、分布に基づく分析

疫学において危険因子の健康への影響を評価する標準的手法は、その危険因子に起因する疾病又は傷害の比率を、曝露率（P: prevalence of exposure）と非曝露群に対する相対危険度（RR）の関数として算出することである。

このような「曝露に基づく」評価における基礎的統計量は寄与分画（AF: Attributable Fraction）であり、危険因子に曝露したことがない場合の疾病又は死亡の低減率（%）として定義される。

$$AF = \frac{P(RR-1)}{P(RR-1)+1}$$

この曝露に基づく手法は単純な二項対立型被曝変数 (Yes 又は No) に基づいており、非曝露を基準レベルとする。

或いは、疾病負担への危険因子の寄与は、ある集団において確認された曝露分布による負担を、何らかのシナリオ (複数可) に基づく仮想的分布による負担と比較することによっても評価できる。この仮想的な曝露分布は反事実的分布 counterfactual distribution と呼ばれる。帰属比に関する等式は、以下のようになる。

$$AF = \frac{\sum_{i=1}^n P_i RR_i - \sum_{i=1}^n P'_i RR_i}{\sum_{i=1}^n P_i RR_i}$$

ここで、AF は疾病負担の寄与分画、n は曝露区分 (又は水準) の数、 P_i は曝露区分 i における当該集団の割合、 RR_i は曝露区分 i の相対危険度、 P'_i は反事実的分布の曝露区分 i における当該集団の割合である。

連続的に表される危険因子 (微粒子の大気濃度、血圧など) の場合、帰属比は下式によって得られる。

$$AF = \frac{\int_{x=0}^m RR(x)P(x) - \int_{x=0}^m RR(x)P'(x)}{\int_{x=0}^m RR(x)P(x)}$$

ここで、 $RR(x)$ は曝露水準 x での死亡又は疾病の相対危険度、 $P(x)$ は曝露水準による当該集団の分布、 $P'(x)$ は当該集団の反事実的曝露分布、m は最大曝露水準である。

ある危険因子に起因する原因 (疾病又は傷害) による負担の比率 (AF) に、その原因による全負担 (B) を乗じると、寄与負担 (Attributable Burden, AB) が得られる。すなわち、 $AB = AF \times B$ となる。

ほとんどの疾病は複数の危険因子によって引き起こされること、また一部の危険因子

は他の危険因子を介して作用することから、同じ疾病の複数の危険因子の帰属比は、足し合わせると 100%を超えることがある。例えば、小児肺炎による死亡例の一部は、固形燃料からの屋内煙への曝露、小児低体重、及び亜鉛欠乏症（それ自体は年齢に対する体重に影響する）を排除すれば予防できたかもしれない。また、心血管事象の一部は喫煙、運動不足、及び果物や野菜の摂取不足（それぞれがある程度、肥満、コレステロール、及び血圧を介して作用する）が組み合わさって生じることがある。このような症例には、これらの危険因子がすべて寄与していると考えられる。加算性がないことは、最初は問題に思えるかもしれないが、複数の原因が存在するので、相対的効果や介入コストに基づいて予防法を調整する機会がある。

B. 反事実的分布の選択

起こりうる反事実的曝露分布をどのように分類すれば、一貫性と比較可能性が改善されるであろうか？ Murray 及び Lopez (1999) は 4 つのタイプを確認している。

- ・ 理論的最小リスク分布 Theoretical minimum risk distribution : 最小の集団リスクを生じる曝露分布（例：喫煙しないこと）。
- ・ 説得力のある最小リスク分布 Plausible minimum risk : 全般的集団リスクを最小限にする、説得力のある分布の 1 つである曝露分布。「説得力のある」(plausible) とは、分布の形態が想像できる、又は社会的に可能であることを意味する。
- ・ 実現可能な最小リスク分布 Feasible minimum risk : 集団に存在する、又はすでに存在している曝露分布。この手法は、安全な水と公衆衛生の負担を評価する際に利用されている。
(注：「説得力のある」(plausible) とは、その分布が想像できる、又は可能であることを意味するが、「実現可能な」(feasible) とは、一部の集団ですでに実現されたことを意味する。)
- ・ 費用効果的な最小リスク分布 Cost-effective minimum risk : (ある基準値に照らして) 費用効果のあるすべての介入が実施できた場合に生じる曝露分布。この分布は、種々の集団において何を費用効果的であるとみなすかによって決まり、したがってすべての集団に一律に適用することはできない。

C. 理論的最小値の選択

ある分類法によれば、危険因子は生理学的、行動的、環境的、及び社会経済的なそれに大きく分類することができる。各区分について、理論的最小分布を選択する際の一般的ガイドラインをいくつか以下に示す。

- 1) 生理学的危険因子：この一群には、血圧やコレステロール値など、人体の生理学的様相である危険因子が含まれる。これらの変数は生命を維持するために一定の水準に保つ必要があるため、その「被曝 - 反応」関係はJ字形、又はU字形を示し、その理論的最小値はゼロ以外である。

これらの危険因子の場合、理論的最小値の選択には、特定の集団や疫学的研究において確認された最低水準を用いることができる。例えば、収縮期血圧 115 mmHg、総コレステロール 3.8 mmol/L（それぞれ若干の標準偏差がある）という理論的最小値は、コホート研究のメタ分析において用量反応関係を認めた最低水準に基づいているか、又はこれまでに集団で確認された危険因子の最低分布を示すと考えられる。

- 2) 行動的危険因子：この一群の危険因子の被曝 - 反応関係は、単調な増加、又はJ字形を示すと考えられる。

単調な曝露 - 反応関係を示す危険因子（喫煙など）の場合、理論的最小値はゼロである。J字形又はU字形の被曝 - 反応関係では、理論的最小値は曝露 - 反応曲線の転換点をなす（不確実な推定値を含む）。その一例は、心血管疾患が主要な疾病及び死亡原因である地方における成人の飲酒である。中程度の飲酒と血管疾患の関係はJ字形の被曝 - 反応曲線を描くことから、中程度の飲酒は一定の年齢群において冠動脈性心疾患の減少をもたらすことがある。飲酒については、広域的な理論的最小値としてゼロが選択された。一部の集団において血管疾患に対する利益があるものの、飲酒による広域的及び地方的な疾病負担は、主としてその神経心理学的疾患及び障害への影響によるものであり、これが血管疾患に対する利益を大きく上回るからである。疾病のオーストラリア負担に関する調査では、飲酒の有害性と利益は別々に測定されている。最後に、保護作用のある因子（果物や野菜の摂取、運動など）については、そのベースライン値は高摂取集団における水準（例：ギリシャにおける果物・野菜摂取）、及び現在の科学的証拠から利益が持続すると考えられる水準を基に選択された。

- 3) 環境的危険因子：ほとんどの環境的危険因子の毒性は、単調に増加する曝露関数である（閾値を伴うこともある）。したがって、この一群の理論的最小値は、身体的に達成できる最低被曝水準であり、具体的には、塵埃による背景微粒子濃度や、利用可能な最高の技術を用いて達成できる飲料水中の寄生物及び汚染物質濃度がこれに該当する。

III. 比較リスク評価の各段階

比較リスク評価作業の各段階は、以下のとおりである。

1. 危険因子の選択
2. その危険因子に起因する疾病及び傷害の選択
3. 適切な被曝変数の選択
4. 集団の危険因子被曝分布に関するデータを収集する。
5. 当該危険因子の被曝に伴う各疾病及び傷害について、疫学的文献の系統的レビューに基づき危険因子 - 疾病関係を特定する。
6. 反事実的被曝分布の選択
7. 疾病又は傷害の負担を各原因へ帰属させる。
8. 不確実性の分析

段階 1～6、並びに式 2 及び 3 より、寄与分画を計算することができる。段階 7 では、各原因による負担の総合的推定値にこの比率を適用し、寄与負担を求める。このプロセスを図 1 に示す。

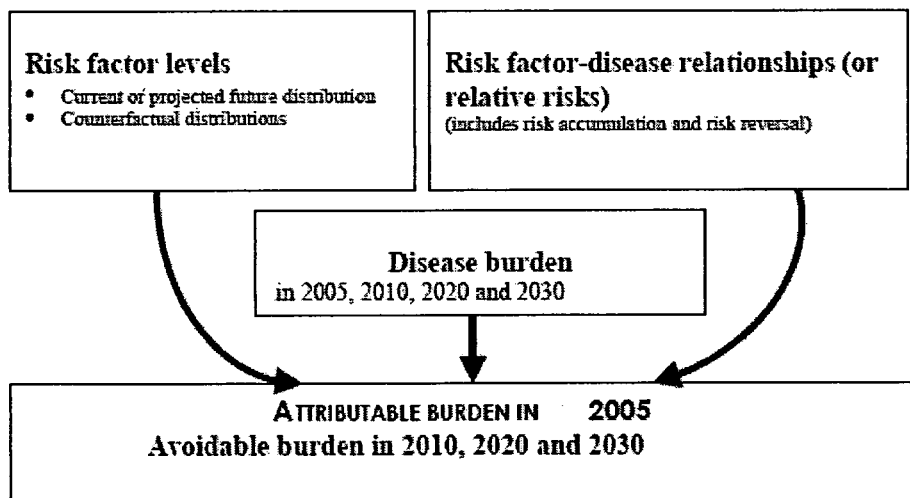


図 1 : 比較リスク分析(CRA)における主要データの入出力

寄与負担に関するほとんどの分析は、集団間の疫学的コホート研究に基づき、相対危険度はある集団から別の集団へ一般化できると仮定している（この反例として、道路状態によって場所ごとに異なる飲酒と傷害の関係を考えてみるとよい）。したがって問題




は、曝露率と各病態の負担を測定することにある。

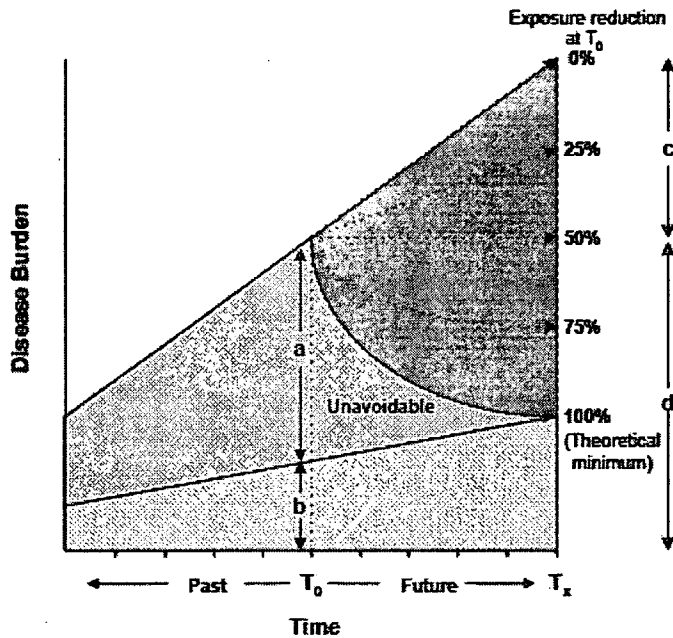
危険因子分析に関する文献によれば、大変異なる、時には創造的な手法を用いて曝露率の測定が試みられている。例えば喫煙の蓄積曝露についてはデータが非常に少ないが、肺癌発症率から推定されており、また小児の栄養状態は、身長及び体重の測定値を用いて評価されている。

図1については、過去又は現在の曝露による早期死亡及び障害の現在の負担と、現在及び将来の曝露による将来の負担を区別していることもその特徴である。

この区別を明確にするため、寄与負担とは、過去の曝露水準が何らかの反事実的曝露分布に等しかったとすれば認めたとであろう現在の負担の減少である、と定義されている(図3)。

可避負担 (Avoidable burden) とは、現在及び(又は)将来の曝露水準が何らかの反事実的分布によって定まる水準まで低下すれば認めるであろう将来の負担の減少である。

-  Burden not attributable to or avoidable with the risk factor of interest
-  Burden attributable to prior exposure
-  Burden avoidable with exposure reduction at T_0



- a = disease at T_0 attributable to prior exposure
- b = disease at T_0 not attributable to the risk factor (caused by other factors)
- c = avoidable disease at T_x with a 50% exposure reduction at T_0
- d = disease at T_x after a 50% reduction in risk factor

Attributable fraction at T_0 due to prior exposure = $a / (a + b)$

Avoidable fraction at T_x due to 50% exposure reduction at T_0 = $c / (c + d)$. In general avoidable burden at T_x due to exposure reduction at T_0 is given by the ratio of the green (or darkest area in black and white print) area to total burden at T_x . Dashed arrows represent the path of burden after a reduction at T_0 . Policy choices for feasible, plausible, and cost-effective exposure reductions can be chosen from the range of distributional transitions.

Note that the burden not attributable to our risk factors (light gray area) may be decreasing, constant, or increasing over time. The last case is shown in the figure.

図 3 : 寄与負担 (Attributable burden) と可避負担 (Avoidable burden)

曝露から罹病又は死亡までの時間が短い場合、この区別はそれほど重要ではない。いくつかの危険因子、例えば喫煙、血圧上昇、運動不足、一定の職業被曝、及び飲酒などについては、この時間差が長いことがある。被曝から転帰までの時間差が相当ある場合、帰属可能な負担と回避可能な負担の間にはかなりの差がある。

寄与負担と可避負担の間の得失評価について言えば、前者のほうが測定は容易だが、後者のほうが政策上有用である。

IV. 定義に関する問題点

多くの疾病又は傷害の場合、基礎をなす曝露は直接作用して転帰（死亡又は障害）をもたらすのではなく、種々のレベルの危険因子を介して作用する。この因果のネットワークを簡略化して図4に示す。心疾患や脳卒中に影響を与える一定の危険因子を含むが、因果の鎖において転帰と密接に関連する（病態）生理学的危険因子から、食事や所得のようなずっと末端の危険因子まで広範囲に及ぶ。

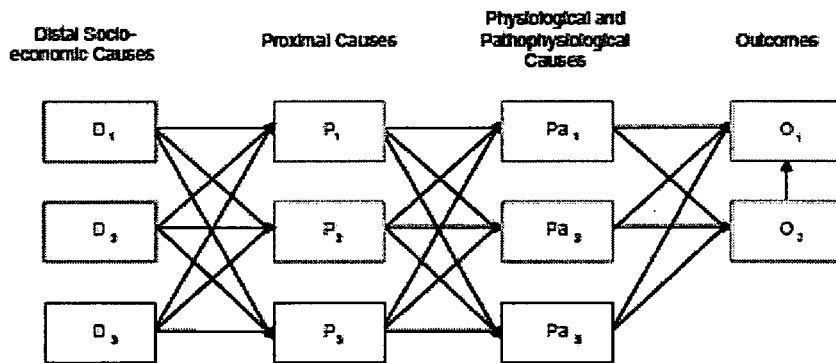


図4. 曝露と転帰(outcome)の間の因果ネットワーク (causal web)

V. 因果ネットワークによる分析例

A. 因果ネットワークの特定

運動不足、脂肪摂取、肥満度指数 (BMI)、喫煙、糖尿病、LDL コレステロール、収縮期血圧 (SBP) など、冠動脈性心疾患 (CHD) の危険因子が多数確認されている。これらの決定因子は網羅的ではないが、図5に示すような基本的な因果ネットワークを描くには役立つ。

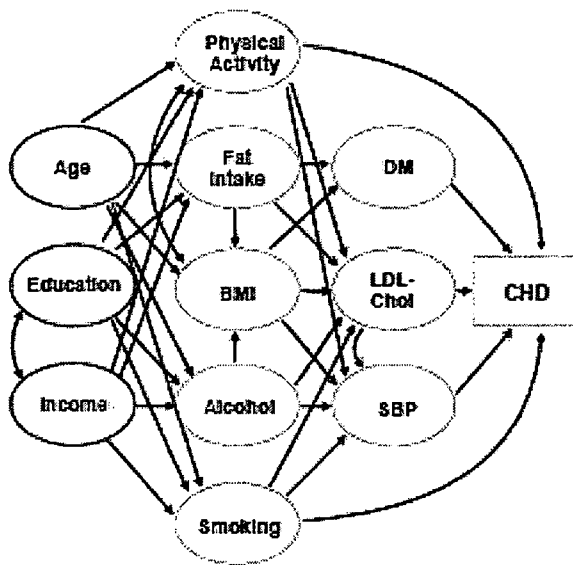


図 5. 冠動脈性心疾患 (CHD) の発症率を推定するための causalweb

図 5 の因果ネットワークは 3 つのレベルで描かれている。1) 末端の決定因子、2) 運動、脂肪摂取、BMI、喫煙、飲酒などの行動レベルの原因、そして 3) 血圧、LDL コレステロールなど、より生理学的 (又は病理生理学的) なレベルの変数である。

末端の原因としては上記の他に、食事や飲酒を左右する支配的な慣習も含まれるであろう。確かに、因果ネットワークによる手法は危険因子の健康への影響を評価する通常の方法よりも複雑ではあるが、より多くの情報が得られる。通常の方法では、比例ハザード回帰モデルにおいてすべての因子が同時に調整される。

B. 心血管危険因子間の複合的影響(joint effect)を扱う WHO-CRA 法

多くの危険因子が心血管疾患に影響を与える。これらの危険因子の各々の AF は足し合わせると、虚血性心疾患、或いは脳卒中によって容易に全負担を上回る。これは、ある危険因子への影響の一部は他の危険因子への影響を介して行われるためである。WHO-CRA は、心血管疾患の共通危険因子の複合的影響を評価する簡単な方法を公表している。この方法は以下の手順で行われる。

1. BMI、果物や野菜の摂取不足、及び運動不足の影響の半分は、他のより密接な危険因子(血圧やコレステロール)を介して行われると仮定する。計算に関して言えば、これは過度の危険の半分が PAF 計算の前に RR から取り除かれることを意味する。例えば、脳卒中に対する BMI の RR が 1.8 であれば、 $(RR-1)/2+1 = 1.4$ に低下する。
2. 下式により、各々の危険因子の PAF を掛け合わせ、それらすべての危険因子に起因

する当該疾病の全 PAF を計算する。

$$\text{joint PAF} = 1 - \prod_{i=1}^n (1 - \text{PAF}_i)$$

下表に、2003 年オーストラリア調査のデータより、70-79 歳男性における虚血性心疾患に対する 6 つの危険因子の複合的影響の計算例を示す。

Risk factor	PAF	Calculation
Blood pressure	0.55	
Cholesterol	0.42	Joint PAF =
Tobacco	0.06	1 - (1-0.55)*(1-0.42)*(1-0.06)*
BMI	0.14	(1-0.14)*(1-0.05)*(1-0.2) =
Fruit & vegetables	0.05	0.84
Physical activity	0.20	

BMI、果物や野菜、及び運動の影響の半分が他の危険因子を介して行われると考えるのは、かなり大げさな仮定である。しかし、心血管疾患の共通危険因子は当該症例の大多数を説明しうるので、複合的影響の最終評価はこの仮定にあまり左右されない。因果ネットワークの各段階の測定には、より複雑な分析作業が必要である。心血管疾患の完全な因果ネットワークを記述するため、これまでにいくつかの試みがなされ、現在も行われている。

VI. CRA の適用上の問題

危険因子の負担を評価するに当たり、多くの理論的及び実際的問題を解決する必要がある。そのいくつかを以下に示す。

- a) 末端、密接、及び生理学的危険因子と疾病又は死亡の関係を因果ネットワークによって特徴づけるには、現在の科学知識ではその一部を知りえない因果経路の機序を理解することが必要である。さらに、一連の統計的困難を伴うモデルのパラメーターを評価しなければならない。
- b) 喫煙や気候変化のような危険因子の場合、介入の影響はかなり遅れて現れる（他の因子、例えば清潔な水の利用などの場合は、介入の影響は直ちに現れる）。CRA 分析の結果を報告する際の実実際問題は、回避可能な負担を評価する期間、並びにその期間の終わりに回避可能な負担を報告するか、それとも期間を通して蓄積したそ

れを報告するかである。

- c) 説得力があり実現可能で費用効果的な理論的最小値は、概念的には便利であるが、反事実的曝露分布の選択には多大の注意を要する。さらに、「費用効果的」、或いは「実現可能」ですら、その定義は地方により異なることがある。
- d) 多くの相対危険率 (RR) は特定の集団でのみ評価されている。一部の危険因子については、毒性の生物学的理解により、相対危険率は他の集団へ一般化できることが示されている。他の危険因子については、他の集団では「効果修飾因子」が相対危険率を変化させることがあると考えるのが妥当である。後者の場合、「効果修飾因子」について説明する必要がある。その例として、傷害に対する飲酒や職業的危険因子の影響がある。
- e) 多くの危険因子は、一部又は大多数の国における集団の曝露分布についてほとんど知られていない。したがって、曝露を推測ないし推定する必要がある。その方法として、類似する社会経済条件や他の比肩しうる条件を備えた他国からの単純な推測や、容易に入手できる代用品 (例：喫煙に対する肺癌発症率、屋内空気汚染に対するエネルギー源の内訳) の利用がある。
- f) 寄与又は可避リスクは、死亡数、YLL、DALY などの単位で測定しなければならない。分析の単位は、異なる方法の比較可能性と密接に関係している。
- g) 危険因子は一連の基準に基づき選択してもよい。この基準には、小児や高齢者といった脆弱な集団への影響、あらゆる広域的影響 (過去の曝露と、予期される将来の曝露増加に二分される)、或いはデータの利用可能性なども含まれる。広域的評価に関して重要な点は、危険因子が広範性と特異性の間のバランスを適性に保っている必要があるということである。例えば、職業上の有害性はある種の毒性化学物質の曝露と対比して考慮する必要がある (広範性)。また大気汚染曝露と水質汚染曝露は、環境リスクという単一の区分にまとめるのではなく、別々の区分として考慮する必要がある (特異性)。
- h) 一部の疾患については、罹患率を下げるために複数の危険因子の低減が必要である。例えば、消化管疾患や下痢を減らすには、清潔な水と衛生的なトイレをともに利用できることが必要であろう。飽和と呼ばれるこの状態は、寄与負担や可避負担を評価する際に考慮しなければならない。
- i) CRA 分析のさまざまな要素は、疾病の因果関係の理解や、可避負担の評価に用いる変数の価値において不確実性に左右される (各疾病の曝露分布、相対危険度、及び負担評価)。不確実性には一般的な統計手法によって測定可能な側面もあるが、基礎的事象に関する我々の科学的理解では捉えられない側面もある。不確実性のこの両面を CRA の枠組みの中で記録し、報告する必要がある。
- j) 喫煙のような危険因子の多くは、曝露の影響が長期間の曝露によって決まる。また一部の危険因子は、過去の曝露の影響が時間とともに (全部又は一部) 低下する (危

険の可逆性)。このような危険因子については、CRA の枠組みの中で、長期にわたり曝露特性（量と傾向）を考察することが重要である。