

表2-1 疫学の研究デザインのとめ

	無作為割付臨床試験	前向きコホート研究	後ろ向きコホート研究	症例対照研究	コホート内症例対照研究	断面研究	地域相関研究
概要	健康人を無作為に介入群と対照群に分ける。介入群には栄養素などの化合物の投与や、健康教育を行う。対照群にはプラセボの投与や、教育なしで経過観察を行う。両群を追跡調査して、疾病の罹患率や死亡率を比較する。	健康人の日常的な曝露状況を質問票などで調査する。追跡調査を行い、疾病の罹患や死亡を確認する。曝露量が多い集団と少ない集団で、罹患率や死亡率を比較する。	特定の化学物質に高度に曝露した集団(産業労働者など)を対象とする。追跡調査を行い、疾病の罹患や死亡を確認する。対象集団の疾病頻度を、性別や年齢分布が等しい一般集団での期待値と比較する。	疾病に罹患した患者(症例)と健常者(対照)を選ぶ。過去の曝露状況を質問票などで調査し、症例と対照で比較する。	前向きコホート研究の参加者から血液などの生体試料を採取し、凍結保存しておく。追跡調査を行い、疾病の罹患や死亡を確認する。疾病に罹患した者(症例)と健常者(対照)の生体試料を分析し、血中濃度などを比較する。	疾病の有無と曝露要因を同時に調査する。	国や地域などの集団を対象に、曝露要因の平均値と、疾病の罹患率・死亡率との関連を調査する。
研究の単位	個人	個人	個人	個人	個人	個人	集団
対象者数の目安	千人 - 数万人	数万人 - 数十万人	数百人 - 数千人	百人 - 数百人	百人 - 数百人	数百人 - 数千人	数集団 - 数十集団
疾病頻度の指標	罹患率・死亡率	罹患率・死亡率	罹患率・死亡率	疾病頻度は測定できない	疾病頻度は測定できない	有病率	罹患率・死亡率
関連性の指標	相対危険度	相対危険度	O/E比、標準化死亡(罹患)比	オッズ比	オッズ比	オッズ比	相関係数・回帰係数
長所	バイアスと交絡の影響が最も少なく、曝露要因と疾病の因果関係について最も信頼性の高い情報を得られる。	疾病に罹患する前に曝露状況を調査するので、思い出しバイアスの影響を受けず、曝露要因と疾病の時間的前後関係を正しく評価できる。	疾病に罹患する前の曝露要因を調査するので、曝露と疾病の時間的前後関係を正しく評価できる。	比較的簡単に調査ができる。追跡調査が不要。	コホート研究の一部の参加者の生体試料を分析するのみでよい。疾病に罹患する前に生体試料を採取するので、思い出しバイアスの影響を受けず、曝露要因と疾病の時間的前後関係を正しく評価できる。	比較的簡単に調査ができる。追跡調査が不要。	比較的簡単に調査ができる。追跡調査が不要。
短所	費用と手間がかかる。数年 - 十数年の追跡調査が必要。無作為割付が困難な場合がある。	費用と手間がかかる。数年 - 十数年の追跡調査が必要。	数年 - 数十年の追跡調査が必要。個人の曝露量を定量的に評価できないことが多い。交絡要因の影響を十分に制御できないことが多い。	思い出しバイアスの影響を受ける。症例と比較可能な対照を選択することが困難な場合がある。	費用と手間がかかる。数年 - 十数年の追跡調査が必要。	疾病の有無と曝露要因を同時に調べるので、両者の時間的前後関係を正しく評価できない。	疾病の罹患率・死亡率と曝露要因を同時に調べるので、両者の時間的前後関係を正しく評価できない。交絡要因の影響を受けやすい。集団の結果を個人に適用できるとは限らない。

表2-2 Hillによる因果性の判定規準

-
- 1 強固性 (Strength)
要因と疾病が強く関連すること。事例。煙突掃除夫の睾丸腫瘍による死亡率は他の職業従事者より200倍高い。喫煙者の肺がん死亡率は非喫煙者の9 - 10
 - 2 一致性 (Consistency)
異なる研究者によって、異なる地域・条件・時間に、関連性がくりかえし観察されること。事例。米国公衆衛生局長官の諮問委員会は、喫煙と肺がんに関する29の後ろ向き研究と7つの前向き研究を吟味し、これらの多様な研究で一致した結果が認められたことから、喫煙と肺がんの因果関係を肯定する判断を行った。
 - 3 特異性 (Specificity)
特定の要因のみから疾患が発症したり、特定の疾患のみが要因から発症するような、要因と疾病の間に特異的な対応が存在すること。
 - 4 時間的前後関係 (Temporality)
原因と考えられる要因が疾病の発症に時間的に先行すること。
 - 5 生物学的勾配 (Biological gradient)または量反応曲線 (dose-response curve)
要因の程度が強くなるほど疾病の頻度も高くなること。事例。同じ喫煙者でも、一日あたりの喫煙本数が増えるほど肺がん死亡率が高くなる。
 - 6 妥当性 (Plausibility)
観察された関連性を支持する生物学的知見が存在すること。
 - 7 一貫性 (Coherence)
観察された関連性が、疾病の自然史や生物学に関する既知の事実と一致すること。事例。喫煙と肺がんに関する諮問委員会では、両者の関連性は、喫煙率と肺がん死亡率が共に上昇しており、肺がん死亡率が女性より男性で高いという既知の事実と一致するので、一貫性ありと判断された。
 - 8 実験的研究 (Experiment)
観察された関連性を支持する実験的研究が存在する。事例。喫煙者が禁煙するための予防活動によって、肺がん死亡率が低下する。
 - 9 類似性 (Analogy)
類似した関連性が存在すること。事例。サリドマイドとrubellaの因果関係から、他の薬剤と妊娠中のウイルス疾患の関連性を類推する。
-

表2-3 ダイオキシンの汚染した除草剤の健康影響に関する全米科学アカデミーの判定(2000年)

関連性を示す十分な知見のある疾患(sufficient evidence of an association)

関連性の存在を結論づけるに足る十分な知見がある。すなわち、偶然、バイアス、交絡の影響を相応の確実性をもって否定できるような研究において、除草剤と疾患との関連が観察されている。関連性を示す十分な知見が存在すると判断することが可能なのは、例えば、バイアスと交絡のない複数の小規模の研究で、関連の方向性や程度が一致しているような場合である。除草剤曝露との関連を示す十分な知見が存在するのは、以下の疾患である。

軟部組織の肉腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキン病、塩素ざそう

関連性を示す限定的 / 示唆的な知見のある疾患(limited/suggestive evidence of an association)

除草剤と疾患の関連性を示唆する知見があるが、この知見は偶然、バイアス、交絡の影響を確実性をもって否定できないため限定的である。例えば、関連性を示す良質の研究が少なくともひとつあるが、他の研究の結果が一致しないような場合である。除草剤曝露との関連を示す限定的 / 示唆的な知見が存在するのは、以下の疾患である。

呼吸器がん(肺/気管支・喉頭・気管)、前立腺がん、多発性骨髄腫、急性および亜急性一過性末梢神経障害、晩発性皮膚ポルフィリン症、2型糖尿病、退役軍人の子供の二分脊椎、退役軍人の子供の急性骨髄性白血病

関連性の存在を判断する知見が不適切 / 不十分な疾患(inadequate/insufficient evidence to determine whether an association exists)

関連性の有無を判断する上で、既存の研究の質、結果の一致性、統計的検出力が不適当である。例えば、研究が交絡の影響を制御していない、曝露評価が不適当、また潜伏期間を考慮していないような場合である。除草剤曝露との関連を判断する知見が不適当 / 不十分なのは、以下の疾患である。

肝胆道がん、鼻咽頭がん、骨悪性腫瘍、乳がん、女性生殖器がん(子宮頸部、子宮体部、卵巣)、膀胱がん、腎がん、精巣がん、白血病、皮膚がん、自然流産、先天奇形(二分脊椎以外)、新生児 / 乳児死亡および死産、低出生体重、急性骨髄性白血病以外の子供の小児がん、精子異常および不妊、運動 / 調節障害、慢性末梢神経障害、代謝系および消化器の障害(肝酵素の変化、脂質異常、潰瘍)、免疫系障害(免疫抑制および自己免疫)、循環器疾患、呼吸器疾患、AL型原発性アミロイド - シ

関連性を否定する限定的 / 示唆的な知見がある疾患(limited/suggestive evidence of no association)

除草剤曝露と疾患の関連について、ヒトが経験する曝露レベルの全体をカバーする複数の適切な研究において、どの曝露レベルでも関連性を示さないことで一致している。当然、「関連性がない」という結論は、既存の研究でカバーされている状況、曝露レベル、観察期間に限定される。さらに、これまでに研究された曝露レベルにおいても、非常に小さなリスクの上昇の可能性があることは否定できない。除草剤曝露との関連性を否定する限定的 / 示唆的な知見があるのは、以下の疾患である。

消化器腫瘍(胃がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん)、脳腫瘍

表2-4 米国保健省「発がん物質に関する報告第9版」における発がん性の判定規準(2001年)

ヒトに対する発がん物質であることが知られている (Known to be human carcinogen)

人での研究により、発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence) がある。それらの研究では、要因、物質、混合物への曝露と、人がんととの因果関係が示されている。

ヒトに対する発がん物質であると合理的に想定される (Reasonably anticipated to be human carcinogen)

人での研究により、発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence) がある。それらの研究では、因果関係が存在するという解釈にも一定の信頼性があるが、偶然、バイアス、交絡要因という競合的解釈の可能性が、適切に排除されていない。

または、実験動物での研究により、発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence) がある。それらの研究では、(1)複数の動物種または複数の組織学的部位、または、(2)複数の曝露経路、または、(3)発生率、部位、腫瘍の種類、発症年齢に関して尋常ではない程度において、悪性腫瘍や、悪性腫瘍と良性腫瘍の組合せの発生率の上昇が認められる。

または、人または実験動物において、発がん性に関する不十分な知見 (less than sufficient evidence) がある。しかし、過去の「発がん性に関する報告」に、「ヒトに対する発がん物質であることが知られている」または「ヒトに対する発がん物質であると合理的に想定される」のいずれかとして掲載された、十分に定義され構造的に関連する物質群に、当の要因、物質、混合物が属している。または、当の要因が、ヒトがんを生じさせる可能性が示されている機序を通して作用することに関する、確実な (convincing) 関連情報がある。

人や実験動物における発がん性に関する結論は、全ての関連情報を考慮した、科学的判断に基づいている。関連情報として、用量反応関係、曝露経路、化学構造、代謝、薬理動態、感受性のある部分集団、遺伝的作用、作用機序や物質独自の要因に関する他のデータなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。例えば、実験動物の発がん性に関する知見があるが、その要因は人には存在しない機序を通して作用することを否定しがたいデータが存在するため、ヒトのがんを生じさせるとは合理的に想定し得ない物質が存在する可能性がある。

表2-5 国際がん研究機関「ヒトに対する発がんリスク評価」の、ヒトにおける発がん性の判定規準

発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence of carcinogenicity)

物質、混合物、曝露状況と人がんとの因果関係が確立していると、作業部会は判断する。すなわち、偶然、バイアス、交絡が、相応の信頼性をもって排除されている研究において、曝露とがんの正の関連性が観察されている。

発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence of carcinogenicity)

物質、混合物、曝露状況への曝露とがんの正の関連性が観察されており、因果性が存在するという解釈にも一定の信頼性があると作業部会は判断するが、偶然、バイアス、交絡が、相応の信頼性をもって排除されていない。

発がん性に関する不適切な知見 (inadequate evidence of carcinogenicity)

曝露とがんの因果関係の有無に関する結論を出す上で、既存の研究の質、一致性、統計的検出力が不十分である。あるいは、人がんに関するデータが存在しない。

発がん性の欠如を示唆する知見 (evidence suggesting lack of carcinogenicity)

人類が遭遇することが知られている全範囲の曝露レベルをカバーする複数の研究が存在し、物質、混合物、曝露状況に対する曝露と、研究対象のがんとの正の関連性が、観察したどの曝露レベルにおいても認められないという点で相互に一致している。「発がん性の欠如を示唆する知見」という結論は、既存の研究がカバーするがんの部位、曝露状況とレベル、観察期間に、必然的に限定される。さらに、研究された曝露レベルにおいても、きわめて小さなリスクの可能性を排除することは不可能である。

表2-6 国際がん研究機関「ヒトに対する発がんリスク評価」の、実験動物における発がん性の判定規準

発がん性に関する十分な知見 (sufficient evidence of carcinogenicity)

(a) 2種以上の動物種、または、(b) 1種の動物種における2件以上の独立した研究が、異なる時期、異なる実験室、異なる実験方法で行われている場合に、物質または混合物と、悪性新生物または良性新生物と悪性新生物の適切な組合せの発生率の上昇との間に、因果関係が確立していると、作業部会は判断する。例外として、発生率、部位、腫瘍の種類、発症年齢に関して、尋常でない程度で悪性新生物が発生した場合には、単一の動物種における単独の研究が、発がん性に関する十分な知見を示すものとして判断される場合がある。

発がん性に関する限定的な知見 (limited evidence of carcinogenicity)

データは発がん作用を示唆するが、以下のような理由により、決定的な評価を行うには限界がある。(a) 発がん性に関する知見が、単一の実験に限られている。(b) 研究の計画、実施、解釈の適切さに関して、未解決の問題点が存在する。(c) 物質や混合物によって、良性新生物、新生物としてのポテンシャルが不明確な病変や、特定の動物種において自然に高率に発症する新生物の発生率のみが上昇する。

発がん性に関する不適切な知見 (inadequate evidence of carcinogenicity)

研究の重大な定性的ないし定量的限界のため、発がん作用の有無のいずれを示すものが解釈できない。または、実験動物のがんに関するデータが存在しない。

発がん性の欠如を示唆する知見 (evidence suggesting lack of carcinogenicity)

最低2種以上の動物種を対象とする適切な研究が存在し、使用した検査法の限界内で、物質や混合物に発がん性がない。「発がん性の欠如を示唆する知見」という結論は、研究対象となった動物種、腫瘍部位、曝露レベルに、必然的に限定される。

表2-7 国際がん研究機関「ヒトに対する発がんリスク評価」における、ヒト発がん性の総合評価

グループ1

物質(混合物)は、ヒトに対する発がん性がある。曝露状況には、ヒトに対する発がん性がある曝露が伴う。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する場合に用いる。例外として、ヒトにおける発がん性に関して十分な知見はないが、実験動物における発がん性を示す十分な知見(sufficient evidence)が存在し、しかも、曝露を受けたヒトにおいて、発がん性に関連する機序を通して物質(混合物)が作用することに関する強固な知見が存在する場合、物質(混合物)はこのカテゴリーに分類されることがある。

グループ2A

物質(混合物)は、おそらく(probably)ヒトに対する発がん性がある。曝露状況には、おそらくヒトに対する発がん性がある曝露が伴う。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する場合に用いる。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在し、かつ、発がん性を媒介する機序がヒトでも作用することに関する強固な知見が存在する場合、物質(混合物)はこのカテゴリーに分類されることがある。例外として、ヒトにおける発がん性に関する限定的な知見(limited evidence)のみに基づいて、物質(混合物)がこのカテゴリーに分類されることがある。

グループ2B

物質(混合物)は、ヒトに対する発がん性の可能性がある(possibly)。曝露状況には、ヒトに対する発がん性の可能性がある曝露が伴う。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在し、しかも、実験動物における発がん性に関して、不十分な知見(less than sufficient evidence)が存在する、物質、混合物、曝露状況に用いる。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在するが、実験動物における発がん性に関して、十分な知見(sufficient evidence)が存在する場合にも、このカテゴリーを用いる場合がある。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在し、実験動物における発がん性に関して、限定的な知見(limited evidence)が存在するが、他の関連データからの支持的知見が存在する場合、物質、混合物、曝露状況がこのカテゴリーに分類されることがある。

グループ3

物質(混合物または曝露状況)は、ヒトに対する発がん性に関して、分類不能である。

このカテゴリーは、ヒトにおける発がん性の知見が不適切(inadequate)で、実験動物における発がん性の知見が不適切(inadequate)または限定的(limited)である物質、混合物、曝露状況に対して、最も頻繁に用いる。例外として、ヒトにおける発がん性の知見が不適切(inadequate)だが、実験動物における発がん性の知見が十分(sufficient)である物質(混合物)であっても、実験動物における発がん性の機序がヒトでは作用しないことに関する強固な知見が存在する場合に、このカテゴリーに分類される場合がある。物質、混合物、曝露状況が、他のグループに該当しない場合、このカテゴリーに分類される。

グループ4

物質(混合物)は、おそらく(probably)ヒトに対する発がん性がない。

このカテゴリーは、ヒトと実験動物における発がん性の欠如を示唆する知見(evidence suggesting lack of carcinogenicity)が存在する、物質、混合物、曝露状況に用いる。ヒトにおける発がん性に関して、不適切な知見(inadequate evidence)が存在するが、実験動物における発がん性の欠如を示唆する知見(evidence suggesting lack of carcinogenicity)が存在し、広範な他の関連データが一致して強固にそのことを支持する場合、物質、混合物、曝露状況がこのグループに分類されることがある。
