

平成15年4月15日

環境疫学概論 (Environmental Epidemiology)

火曜日 第5限 (16:15~17:45)

担当：中井 里史

環境情報4号棟104室

内線4364

E-mail. snakai@ynu.ac.jp

人と環境との関わり、環境・生活衛生に対する考え方、さらには環境汚染と健康影響との関係について歴史的に概説するとともに、健康影響を評価するために必要な疫学の概念・手法の基礎について教育研究する。単に、環境（汚染）によってどのような健康影響があったのか（あるのか）を講義するのではなく、疫学研究の特徴や問題点について考えるとともに、得られた結果を環境政策等にどう利用していくかを考える。

- 4/15 ガイダンス、環境とは？、疫学とは（Ⅰ）
- 4/22 疫学とは（Ⅱ）（研究のデザインなど）
- 4/29 みどりの日
- 5/6 病気を測る（疾病の考え方、病気の尺度）
- 5/13 疫学研究のデザインと尺度（比、差、デザインとの関係）
- 5/20 生物統計学（Ⅰ）（疫学に必要な統計手法）
- 5/27 大気汚染研究1（曝露の考え方、Harvard Six Cities Study I）
- 6/3 大気汚染研究2（Harvard Six Cities Study II、その他）
- 6/10 ダイオキシン研究（職業曝露と一般環境曝露）
- 6/17 DES研究など（体内（胎内）曝露）
- 6/24 バイアス（研究、結果を歪めるもの）
- 7/1 生物統計学（Ⅱ）
- 7/8 休講（入試のため）
- 7/15 環境疫学研究からリスクアセスメントへ

教科書等：特に指定しない、講義の際に配付資料あり

成績：別紙参照

環境疫学概論

平成15年4月15日

環境（汚染）によって、人の健康に影響が及ぼされているか？

曝露（環境）→疾病（健康）

環境状況と健康状況をつなぎ合わせる

環境とは？

化学的環境、物理的環境、生物的環境、・・・

人はこれまで環境をどのように考えてきたのか？

環境に関心が当てられたのはいつからか？

無知の歴史？ 今後も・・・

環境問題の変遷

身の回りの汚染（衛生問題）→広域汚染→・・・

今日の環境問題の特徴

汚染者（加害者） vs. 被害者？

新しい環境問題？

環境汚染による健康影響問題

他の健康問題よりマスコミに取り上げられることが多い？

→社会問題化

しかし、健康影響に関して明確になっていることはさほど多くない

健康影響を調べる方法：動物実験、ヒト曝露実験、疫学

研究対象： 細胞レベル（in vitro） vs. 個体レベル（in vivo）

動物 vs. 人間

個人 vs. 集団

毒性学（Toxicology）と疫学（Epidemiology）

疫学：

健康に関連した状態や出来事の、集団内における分布や決定因子を研究し、またその研究を健康問題の対策に応用すること

(Dictionary of Epidemiology, Oxford Univ. Pressより)

疫学研究の進め方：

集団レベルの健康影響

曝露、疾病それぞれの分布、状況を調べ、両者をつなぎ合わせる

「観察」研究（観察単位は個人）

四分表をベースとした解析

環境分野における疫学：

- ・曝露 集団、個人？（何の曝露を測る？）
- ・結果の利用 生活指導？、規制など（、Risk Assessment へのデータ提供）
- ・濃度（Concentration）、曝露（Exposure）、量（Dose）？
Dose-Response Relationship（量－反応関係）：世の中それほど簡単ではない？
cf. Dose-Effect Relationship（量－影響関係）

疫学の参考書および関連図書：

- 重松逸造. *疫学とはなにか*. 講談社ブルーバックス, 1977.
- 豊川裕之編集. *新版保健学講座 2 巻 疫学*. メヂカルフレンド社, 1997.
- 重松逸造、柳川 洋監修. *新しい疫学*. 財団法人日本公衆衛生協会, 1991.
- 丸井英二、中井里史、林 邦彦訳. *疫学研究の考え方・進め方－観察から推測へ－*. 新興医学出版社, 1996. (Walker, AM. *Observation and inference -An Introduction to the Methods of Epidemiology*. Epidemiology Resources Inc., 1991.)
- 池田貞雄、西田英郎. *社会の中の統計学（統計科学序説 I）*. 内田老鶴圃, 1977.
- Beaglehole R, Bonita R, Kjellström T, *Basic Epidemiology*. WHO, 1993.
- Gordis L. *Epidemiology (2nd Edition)*. W.B. Saunders Company, 2000.
- Rothman KJ. *Epidemiology – An Introduction -*. Oxford University press, 2002.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology (2nd Edition)*. Lippincott - Raven, 1998.
- Aldrich T, Griffith J. *Environmental Epidemiology and Risk Assessment*. Van Nostrand Reinhold, 1993.
- Steenland K, Savitz D. *Topics in Environmental Epidemiology*. Oxford University Press, 1997.

環境疫学概論

「健康、病気を測る」

疫学の目的：

疾病の原因をみつける

原因が分からなくても、健康影響が生じないようにする（疑わしきは罰する）

環境疫学研究などにおける健康、健康影響とは？

健康の定義：

肉体的、精神的および社会的に完全によい状態にあることであり、単に疾病または虚弱でない、ということではない（WHO）

健康影響？： どういう事態（現象）が生じた場合に影響あり？

病気とは？： どういうことになると、病気である、あるいは健康影響があると判断するのか？誰が判断するのか？

健康影響把握

個の健康：各個人や臨床家（状態の変化）

集団の健康：疫学やリスク評価（レベルを固定した評価）

→興味や観点の違い

健康指標：

発生数

発生率（Incidence rate） → 死亡率（Mortality）

有病割合（Prevalence）

発生割合（Incidence proportion）あるいは累積発生率（Cumulative incidence）

生存時間（平均余命）、・・・

cf. 比（ratio）、割合（proportion）、率（rate）

A/B（AとBの関係は？単位は？得られる値の範囲は？）

健康指標をどのようにして得るのか：

①既存資料から

②実測（人を対象とした調査）

誰に対するどのレベルの指標か？

適切な利用方法の必要性（誤った使用、限界）

健康に係る国の調査（一部）

国勢調査、人口動態統計、国民生活基礎調査

調査方法などの違いに注意（下記参照）

人口動態統計 → 死亡率

生命表 → 平均余命（死亡確率）

ICD「疾病および関連保健問題の国際統計分類、International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems、国際疾病分類」

→ 疾病、傷害および死因に関する分類表（基本分類表、死因分類表及び疾病分類表）

国勢調査：

日本に住んでいるすべての人を対象に5年おきに実施。調査結果は以下のように用いられる。

①法令に基づく利用（地方交付金の算定、議員定数の決定、等）、②行政施策における利用（社会福祉、雇用対策、環境整備計画、等）、③人口問題の分析や学術研究などでの利用（将来人口推計、平均寿命計算、等）

人口動態統計：

出生・死亡・死産・婚姻・離婚という人口動態事象を計量的に把握し、人口、保健衛生及び文化水準の指標として重要な役割を果たすだけでなく、社会保障の資料となる調査。出生届等に基づき、市町村役場で人口動態調査票を作成し、最終的には厚生省に送付される（業務統計）。

生命表：

作成基礎期間における死亡状況が一定不変と仮定した時、同一時点で発生した出生児集団が死亡減少していく過程で、各年齢の生存者が平均してあと何年生きられるか、定常状態の人口はどのような様相を示すか等を、死亡率、生存数、平均余命等の生命関数によって表現したもの

国民生活基礎調査：

国民の保健、医療、福祉、年金、所得等国民生活の基礎的事項について世帯面から総合的に把握する。昭和61年を最初の調査年とし、以後3年目ごとの各年に大規模な調査をし、その中間の年においては簡易な調査を行う。「健康票」自覚症状の有無、通院・通所の状況、日常生活への影響など。調査の対象は全国の世帯及び世帯員で、一地区が約50世帯になるように設定された調査区から、層化無作為抽出法により抽出した地区内の全世帯。

疫学研究の進め方：

集団レベルの健康影響

曝露、疾病それぞれの分布、状況を調べ、両者をつなぎ合わせる

疫学研究のデザイン（どのように健康影響の有無や程度を調べるか？）

- ・ 地域相関研究（Ecological Study）
- ・ 断面研究（Cross-sectional Study, Survey）
- ・ コホート研究（Cohort Study）
- ・ ケース・コントロール研究（Case-Control Study）
 - cf. 前向き研究（Prospective Study）、後向き研究（Retrospective Study）
 - 臨床試験（Clinical Trial）、無作為化比較試験（Randomized Controlled trial）

地域相関研究

分析（観察）の単位が個人ではなく、集団（ex. 「横浜市」という「1人の人」）
検証というよりも仮説設定

1. 記述研究
2. 集団比較研究
3. 経年変化研究
4. 変化率相関研究

断面研究

ある一時点で調べられた個々人の状態を記述

（一般的に）因果関係は議論できない

仮説設定的な研究

わが国では、このデザインによる環境疫学研究は多い

ex. 東京都：沿道汚染と呼吸器症状調査

コホート研究

1. 時間による分類
 - ① 前向きコホート研究
 - ② 後向きコホート研究
 2. デザインによる分類
 - ①. 閉じたコホート研究（Closed Cohort Study, Fixed Cohort Study）
 - ②. 開いたコホート研究（Open cohort Study, Dynamic Cohort Study）
- cf. リスク集団

ケース・コントロール研究（Case-control study）

ケース群とコントロール群で曝露要因を比較

主に後向き研究（Retrospective Study）

→ 関心のあるのは過去の曝露（曝露評価に問題点あり）

オッズ比（Odds ratio）による検討

マッチング（Matching）

因果関係？

単なる関係（統計的な関連性）と因果関係（原因と結果）
観察研究の中で、どのような場合に因果関係ありと判断するか？

因果論の系譜

Kochの3（4）原則

Evansの8条件

Hillの9基準（視点） ← Surgeon General（米国公衆衛生局長諮問委員会）の5基準

関連の一致性（Consistency）

関連の強固性（Strength）

関連の特異性（Specificity）

関連の時間性（Temporality）

関連の整合性（Coherence）

生物学的勾配（Biological gradient）

生物学的説得性（Biological plausibility）

実験的証左（Experimental evidence）

類似性（Analogy）

Component Cause

Web of Causation

ポPPER（反証主義）と蓋然性論

参照：<http://www.metamedica.com/papers/sansuijin.html>

健康影響の評価

影響の有無を、数値的にはどのように調べる？

二値データによる比較（四分表を用いた比較）

→ 比と差による比較、主に比

→ 多カテゴリーの検討、数量による検討

比較のための分割表（四分表、2 × 2の分割表、クロス表）

1.

	疾病あり (D)	疾病なし (\bar{D})	計
曝露あり (E)	a	b	$n_1 (=a+b)$
曝露なし (\bar{E})	c	d	$n_0 (=c+d)$
計	$m_1 (=a+c)$	$m_0 (=b+d)$	$N (=a+b+c+d)$

2.

	疾病あり (D)	人-時間
曝露あり (E)	a	P_1
曝露なし (\bar{E})	c	P_0
計	$m_1 (=a+c)$	$P (=P_1+P_0)$

健康影響を表す尺度（相対リスク、Relative risk）：

→使用する場面は、研究デザインに依存

(1) リスク比 (Risk ratio)

$$\hat{\phi} = \frac{\frac{a}{n_1}}{\frac{c}{n_0}} = \frac{an_0}{cn_1}$$

(2) 発生率比、率比 (Incidence rate ratio, Rate ratio)

$$\hat{RR} = \frac{\frac{a}{P_1}}{\frac{c}{P_0}} = \frac{aP_0}{cP_1}$$

(3) オッズ比 (Odds ratio)

$$\hat{\phi} = \frac{\frac{a}{c}}{\frac{b}{d}} = \frac{ad}{bc} \approx \phi$$

相対リスク

「比」としての解釈 → Referenceデータの存在

どのくらいの値になれば、影響ありと判断するのであろうか？

また、実際に観察されている値はどの程度であらうか？

→ これらの値は、標本（サンプル）から得られた値である。母集団について検討する際（一般化）、その値の精度はどの程度であらうか？

誤差に相当する概念は？

統計的推測 (Statistical Inference)

標本データから母集団の特性を検討すること、つまり標本データで得られた結果を一般化すること。

検定 (Test) → 母数に対するある仮説を、サンプルの結果をもとに検討

と推定 (Estimation) → サンプルの値から母数を推定 (点推定と区間推定)

95%信頼区間： 関心あるパラメータの母集団での値（真の値）は、95%の確率で、この区間で定められた範囲に存在する（99%信頼区間も用いられる）

↓

同一の標本調査を100回繰り返し行った場合、そのうちの95回で母集団での値（の推定値）がこの範囲の中に入る。

1- α 信頼区間 (Confidence Interval) の求め方

(1) リスク比

$$\hat{\phi} \exp\left[\pm z_{\alpha/2} \sqrt{V(\log \hat{\phi})}\right]$$

ただし、 $Z_{\alpha/2}$ は標準正規分布の上側 $\alpha/2$ パーセント点であり、

$$V(\log \hat{\phi}) \approx \frac{1}{a} - \frac{1}{n_1} + \frac{1}{c} - \frac{1}{n_0}$$

(2) 率比

$$\hat{RR} \exp\left[\pm z_{\alpha/2} \sqrt{V(\log \hat{RR})}\right]$$

$$\text{ただし、} V(\log \hat{RR}) \approx \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

(3) オッズ比

$$\hat{\phi} \exp\left[\pm z_{\alpha/2} \sqrt{V(\log \hat{\phi})}\right]$$

$$\text{ただし、} V(\log \hat{\phi}) \approx \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

補足

1. 推定の手順

- ①標本データから何らかの値（相対リスク、平均値、割合等）を計算する。
- ②その値が母集団での値の推定値であると考え。
→点推定（期待値となり、妥当である）
- ③しかし標本から推定を行っているのであるから、得られた推定値には何らかの形で不確実性がある。不確実性（誤差）を含む形での推定が必要となる。
→区間推定（ある統計学的な確からしきで区間を設定）
- ④中心極限定理（cf. 標本平均の分布は、平均＝母平均値、分散＝（母分散÷標本数）の正規分布に従う）の考えを利用して、①で求めた値の分布を考える。
- ⑤求める値の分布は、推定した母平均値を中心として左右対称の分布をしていると考えられる。では、どのくらいの幅を、誤差を意味する区間として用いるのであろうか？
→慣習的に95%または99%がよく用いられる（数学的な根拠はない）
- ⑥95%信頼区間の意味は？

同じ母集団から同じ数の標本を100回選んだとした場合、その100回の試行で得られる100個の平均値（割合）は当然ばらつく（上記中心極限定理に基づき正規分布する）。ここで、分布の両すその確率（全体の面積に対する裾の面積の割合）がそれぞれ2.5%となるような値をとると、真ん中の面積が95%となる。

↓

上の分布は試行で得られる結果の分布を表すものであるから、100の試行のうち95回は、真ん中の95%の間に入ることが期待できる

↓

20回に1回は間違ってしまうが、上のような区間を示しておけば、母平均値（母割合）はこの間に存在するといってしまうても問題ないであろう（5%の確率は非常に低い、つまりめったに起こるものではないと慣習的に考える）。

↓

母平均（母割合）の値は95%の確からしきで、上記のように定めた区間の間に存在する、すなわち母平均（母割合）の95%信頼区間は上記のようにして定めた区間である、と解釈する。

Cf. 100%信頼区間とはどんな区間？

2. 検定の手順

- ①「差がある」ということを調べる場合、文字通り差があるかどうかを調べるのではなく、「差がない」ことを（統計的に）否定することで、「差がある」ことを示す。
- ②母集団では「2群の母平均値には差がない」という仮説をたてる
→帰無仮説（Null hypothesis）と呼ぶ（否定するためにたてる仮説）
- ③「差がない」という仮説が正しいとした場合の、調べたい値（母平均値、母割合、等）の差の分布を考える。推定の場合と同じように中心極限定理の考えを利用する。
- ④上記で求める分布は平均が0（差がないことを仮定しているため）の左右対称の分布となる
- ⑤標本データから得られた平均値等の差の値を考える。そして、この値が④で考慮した分布のどの辺に位置するかを考え、その値よりも裾側の面積（すなわち標本データで得られた値よりも、平均値等に差がある、すなわち偏った値が得られる確率）を考える。
- ⑥上で求めた面積（確率）が5%よりも小さかったら、分布の端となることが生じたため、「帰無仮説が正しいとした場合には、めったに起こり得ないこと（つまり20回に1回未満しか生じ得ないこと）が標本データで生じた」と考える。このような場合、「めったに起こり得ないことが起こった」と考えるよりも、「帰無仮説が間違っていた、

すなわち母平均等に差がないという仮説をたてることは間違っていたと考えて、帰無仮説を（統計的に）否定する（帰無仮説を棄却すると言う）。そして、「2群間の母平均値あるいは母割合には統計的有意差が認められた」と表現する。別な表現としては、「有意水準5%で2群の母平均値あるいは母割合等には差が認められた」とも言う。推定の場合と同じように95%（5%）や99%（1%）が有意差を判断するカットポイントとしてよく用いられる。

- ⑦帰無仮説が棄却されなかった場合、すなわち裾の面積が5%以上であった場合は、積極的に「2群の母平均値や母割合は等しい」と解釈するのではなく、「差がないという仮説を棄却することはできなかった」あるいは「差があるとはいえない」などといった消極的な表現をすることになる。

推測に関するその他の話題

(1) 2種類の過誤

- ・ 第1種の過誤（ α エラー）

有意水準とも呼ぶ。差がないのに「差はある」と言ってしまう誤り（あわて者）

- ・ 第2種の過誤（ β エラー）

差があるのに、見逃してしまう誤り（ぼんやり者）

→ $(1 - \beta)$ のことを検出力（差があるものを正しく差があると判断できる確率）と呼ぶ

検定を実施する際は、 α エラーを固定した際に、 β エラーを小さくすることが必要となる。

→ サンプルサイズ設計の必要性

(2) 多重比較

何でもかんでも、いろいろな組み合わせで検定をしまくればよいというものではない。

有意水準の調整

大気汚染による健康影響

急性影響 死亡、受診・入院、発作（ぜん息、循環器系）、肺機能

慢性影響 死亡、呼吸器症状、肺機能

わが国で境基準が定められている空気汚染物質

二酸化硫黄、一酸化炭素、浮遊粒子状物質（SPM、粒径 $10\mu\text{m}$ 以下の粒子）、二酸化窒素、光化学オキシダント、ベンゼン、トリクロロエチレン、テトラクロロエチレン

環境基準

人の健康の保護及び生活環境の保全のうえで維持されることが望ましい基準として、終局的に、大気、水、土壌、騒音をどの程度に保つことを目標に施策を実施していくのかという目標を定めたもの。

- ・ 「維持されることが望ましい基準」であり、行政上の政策目標
- ・ 人の健康等を維持するための最低限度としてではなく、より積極的に維持されることが望ましい目標として、その確保を図っていかうとするもの
- ・ 汚染が現在進行していない地域については、少なくとも現状より悪化することとならないように環境基準を設定し、これを維持していくことが望ましい。
- ・ 現に得られる限りの科学的知見を基礎として定められているものであり、常に新しい科学的知見の収集に努め、適切な科学的判断が加えられていかなければならない。

種々の大気汚染物質の毒性

1. 硫黄酸化物（とくに SO_2 ）：水溶性が大きいため、吸入されると大部分は上気道で吸収され、鼻粘膜、喉頭、気管支の刺激症状をもたらす。微小粒子状物質が共存すると、 SO_2 はそれに吸着されて肺の深部まで到達する。
2. 一酸化炭素：空気中の CO は肺胞から拡散して、血球のヘモグロビンと結合して一酸化炭素ヘモグロビン CO-Hb を形成する。組織の酸素不足。
3. 粒子状物質（特に粒径の小さいもの）：炎症性変化（慢性気管支炎など）、アレルギー性変化（ハウスダストなど）、繊維・結節性の変化、吸収による全身的影響（粒子に吸着した鉛などの吸収）、肺がん
4. 窒素酸化物（とくに NO_2 ）：水溶性が小さく容易に肺胞まで到達し、そこで亜硝酸 HNO_2 や硝酸 HNO_3 になる。これらが肺胞を刺激する。
5. 光化学オキシダント（大気中の窒素酸化物と炭化水素が強い紫外線により光化学反応を起こして生成される酸化力の強い物質の総称、主たるものはオゾン O_3 ）：眼、のどの症状
6. ベンゼン：発がん
7. トリクロロエチレン：発がん、中枢神経障害、肝臓・腎臓障害
8. テトラクロロエチレン：発がん、中枢神経障害、肝臓・腎臓障害

Harvard Six Cities Study — コホート研究（前向きコホート研究）の例 —

大気汚染に関する研究の中で、もっとも大規模かつ有名で、社会的なインパクトも最大

目的：

低濃度の大気汚染の健康影響を探る

背景：

米国では、1970年に大気汚染を厳しく規制するClean Air Act（いわゆるマスキー法）が成立し（1990年に大改正）、1971～1972年にかけて、6つの汚染物質（TSP, SO₂, CO, NO₂, 光化学オキシダント, 炭化水素）に対するNational Ambient Air Quality Standards (NAAQS：環境基準) が定められた。環境基準設定の際は、当時もっとも信頼できると考えられていた調査結果に基づいて行われたということであるが、（現実とは）汚染状況が異なるデータ、測定についてのSOPの欠如、対象集団の特徴が調査によって異なる、といったような点に対して疑問があげられていた。また多くの研究での曝露評価は、固定測定局のデータに基づき行われているのみであった。そのため、これらの点について検討し、環境基準の再評価を行う必要性が指摘されてきていた。

環境基準（一例）

SO₂（24時間値の年平均80 μg/m³、24時間最高値365 μg/m³）

TSP（24時間値の年平均75 μg/m³、24時間最高値260 μg/m³、24時間値は1年に一度だけ超えることができる）

対象および方法：

米国東部および中部の、大気汚染濃度（SO₂、PM）の異なる6つの都市を対象

高汚染：St.Louis, MO（工業都市）， Steubenville, OH（工業都市）

中汚染：Watertown, MA（住宅地域）， Kingston-Harriman, TN（住宅地域）

低汚染：Portage, WI（農業地域）， Topeka, KS（非工業地域）

都市選択条件：

- 1) 過去の汚染物質の濃度に関するデータが得られること
- 2) 人の移動があまりないこと
- 3) 人口が約50,000人であり、1,500人程度の成人の対象者を抽出でき、かつ適当な数の児童を全部の小学校から得ることができること
- 4) 交絡要因となりうる特定の職業集団（ex. 鉱山で働く人）が多くないこと
- 5) （SO₂とTSP以外に）異なるタイプの汚染物質の発生源数が少ないこと
- 6) 人種構成があまり複雑でないこと
- 7) 州や郡等の組織が協力的であること。

学童および成人を対象

小学校1年生および2年生（Portageだけは1～4年生）

25～74歳の成人対象者が各都市で約2,000人ずつ

汚染物質濃度測定

固定測定局データ

室内／室外濃度の測定

個人曝露量測定

測定項目・内容は研究が進むにつれて変わる

健康影響データ：呼吸器症状（調査票）、肺機能、死亡

1974年から1989年まで実施（閉じたコホート研究）

健康影響調査

最初の調査はWatertownで1974年秋に行われ、以下1975年春にKingston-Harriman、1975年秋にSt. Louis、1976年春にSteubenville、1976年秋にPortage、1977年春にTopekaで調査が行われた。成人に関しては、地域センターに来てもらって（だめな場合は家で）、インタビューによる標準化された呼吸器症状等に関する質問紙調査及び肺機能測定を行った。児童に関しては、学校を通して保護者に記入を依頼し、封印の上、提出してもらった。成人については、3年毎に症状調査及び肺機能測定を12年にわたりおこなった。児童に関しては、最初の調査は、各都市とも成人と同時期行い、以後毎年行った。児童においては対象者数が各都市1,500人以上になるまで、3年を限度として毎年新1年生を追加した。なお、小学校を卒業した後も、高校卒業まで追跡が行われた。4年生以上の児童については喫煙歴に関する質問も調査票に加え、10年生以上は自分で記入してもらった。

肺機能測定については、成人の場合は、座位、ノーズクリップなしで行い、児童の場合は、立位、ノーズクリップなしで行った。測定項目としてはFVC（努力性肺活量, Forced Vital Capacity）およびFEV₁（1秒量, Forced Expiratory Volume in One Second）が用いられた。なお、1978年よりFEF₂₅₋₇₅（平均最大呼出速度, Forced Expiratory Flow between 25 and 75 percent of Forced Vital Capacity）、FEV_{0.75}も測定項目に加わった。5回の有効な測定（6秒以上の記録、児童の場合は3秒等）のうち、上位3回の平均を記録した。3回の記録が得られなかった場合は最大8回まで測定を繰り返した。肺機能計（W Collins, Braintree, MA, 計14台）は毎年のメーカーによる較正のほか、field staffによる日常点検も行われた。

1983年秋より新しいコホートが設定され、児童を対象とした追跡調査が行われ、呼吸器症状調査と肺機能測定が行われた。対象者選択方法及び調査方法は、以前のコホートとは異なり、各地区1,000人の対象者を得るために、該当地区のすべての公立・私立小学校の特定の学年の児童が対象者として選ばれた。Watertown, Kingston, Portageでは2年生から5年生、St. Louis, Topekaは3, 4年生、Steubenvilleは2～4年生である。最初の年に症状調査と肺機能検査を行い、次の年に同様の調査を行った。2回目の調査から1年～18ヶ月後の秋に3回目の症状調査（肺機能なし）を行った。

表中の印であるが、●は成人と第1コホート児童の調査が行われたこと、○は第1コホート児童のみの調査が行われたこと、■は成人、児童すべての調査が行われたこと、◎は第1児童コホートと第2児童コホートが行われたこと、△は第2コホートのみの調査が行われたことを意味する。

環境測定

Six Cities Studyの曝露評価は屋外、室内そして個人曝露量測定に分けられる。研究開始当時から、大規模疫学調査における曝露量推定を改善するために屋外と同様に室内の濃度を把握する必要が認められていた。それまでの研究とは異なり、Harvard Six Cities Studyでは、屋外濃度に基づく検

討のみに依存しないこととしたが、対象者全員の曝露量やDoseを測定することは現実的には不可能であることから、上記3種類を一部に対して行い、個人曝露量と種々の要因との関連性を探るといったアプローチをとった。第2コホートについては、各都市から300人を選び、2回目と3回目の健康調査の間に、室内濃度測定が行われた。

主たる結果

環境測定について

屋外のみ測定に加えて室内の濃度測定も行った結果、様々な汚染物質の濃度が屋外よりも室内のほうが高いこと、さらにその発生源や発生源による室内濃度への寄与を見いだした。また室内の方が高い値を示す汚染物質に関しては、個人曝露量は屋外濃度よりも室内濃度との関連性が高く、一方屋外に起因する汚染物質については屋外濃度との関連性が高いことを見いだした。これらのことから、PMやNO₂のような汚染物質に関しては、室内濃度を考慮に入れない環境基準は不適切であるとの指摘がされている。

粒子状物質測定では、分級捕集により、また測定器を新たに開発して、粒子状物質の特徴別（粒径、組成等）に検討を加えるようになってきた。

小児の健康影響について

健康影響に関しては、当初の目的であるSO₂との関連性はあまり議論されておらず（おそらくSO₂濃度は必ずしも高くなく、異なる結果が得られているためであろうが）、その他の汚染物質（NO₂やPM）との関連性が議論されている。

主たる結果等： 呼吸器症状：汚染レベルによって差が認められる
肺機能：差は認められず
死亡率：大気汚染度の違いにより、成人の死亡率に差が認められる(RR=1.26)
他のコホート研究においても同様の結果

また、急性影響（日死亡数への影響）なども検討されている（Six Cities Studyでも）。

PM₁₀が10 μ g/m³上昇すると、日死亡数は0.5%増加する（メカニズムに関しては種々の議論あり）

微小粒子状物質に関する環境基準

1997年に米国において微小粒子状物質に関する環境基準が設定（改訂）された

PM_{2.5}：年平均値15 μ g/m³、24時間平均値65 μ g/m³

PM₁₀：年平均値50 μ g/m³、24時間平均値150 μ g/m³（改訂）

我が国でも微小粒子状物質による健康影響評価の必要性あり？ PM _{2.5} に関する環境基準設定の必要性は？
--

日本における粒子状物質に関する環境基準：

SPM（浮遊粒子状物質、Suspended Particulate Matter、粒径10ミクロン以下の微粒子）

1時間値の1日平均値が0.10mg/m³以下であり、かつ1時間値が0.20mg/m³以下であること
SPM=PM₁₀???

微小粒子状物質等に関する疫学調査 (Japan Mortality Morbidity and Air Pollution Study)

- ・ 環境庁 (現環境省) により微小粒子状物質等曝露影響調査検討会疫学ワーキンググループが設置
- ・ 平成11年度から5年計画
- ・ 曝露評価 : 常時測定局データ、対象世帯屋内・屋外濃度、個人曝露量 (量的評価を可能に)
- ・ 対象地域 : 粒子状物質濃度 (一般大気測定局) および共存ガス状物質濃度情報に基づいて選択 (幹線道路沿道地域については別途検討)
- ・ 調査対象者 : 小児、成人 (地域ベース、病院ベース)
- ・ 健康影響
 - 急性影響 : 日死亡数、呼吸器系 (喘息による救急受診数、喘息症状の変化)、循環器系 (不整脈の発生)
 - 慢性影響 : 呼吸器症状が主、新たな指標の検討も
- ・ 大気汚染物質の影響に関する量的な評価が可能なデザインを優先
- ・ エンドポイント、研究手法は複数の組み合わせ
- ・ 研究デザイン、個人曝露評価、および統計解析については研究班全体で共通のプロトコルに従って実施
- ・ 個別テーマ (必ずしも独立していない)
 - ① 都市域における日死亡と大気汚染との統計的関連性に関する研究
 - 東京23区のデータを用い検討
 - 曝露評価、データの特性などに今後の課題も
 - ② 新生児・乳児の死亡率と大気汚染の関連性に関する研究
 - ③ 疫学コホートデータベースにおける大気汚染の影響評価に関する研究
 - ④ ぜん息患者の症状および肺機能と大気汚染との短期的関連性に関する研究
 - ⑤ ぜん息等による救急受診数と大気汚染との関連性に関する研究
 - 千葉と福岡の病院で (予備的) 研究開始
 - ⑥ 学童の呼吸器症状、肺機能およびアレルギー症状と大気汚染との短期的関連性に関する研究
 - ⑦ 心機能に及ぼす大気汚染の短期影響に関する研究
 - 循環器センター受診の除細動器植え込み患者を対象とした研究
 - ケース・クロスオーバー・デザイン
 - ⑧ 医療機関への受診数および入院数と大気汚染との関連性に関する研究
 - ⑨ 幹線道路沿道住民の呼吸器・循環器系に及ぼす影響に関する研究
 - ⑩ 学童および成人の呼吸器疾患に関する研究
 - ⑪ 幼児期の呼吸器疾患発症リスクと大気汚染の関連性に関する研究
 - 3歳時検診をベースにした追跡調査
 - ⑫ 粒子状物質濃度ならびにその成分の個人曝露濃度に関する研究
 - 個人曝露量測定のためのサンプラー検討
 - 定点データとの関連性の検討
 - ⑬ 各種影響指標と大気汚染濃度との関連性を評価するための統計モデルに関する研究

ダイオキシンによる健康影響

Cancer mortality in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin -
後向きコホート研究 (Retrospective cohort study)

TCDD (tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin、とくに2,3,7,8-TCDD) への職業曝露の影響を評価することを目的とした、化学工場労働者の追跡研究 (ダイオキシンの健康影響)

→ 曝露量およびLatency (潜伏期間) に関する検討

TCDDがcontaminateした化学物質 (除草剤、殺虫剤、殺菌剤等)、を製造する12のプラントで働く5,172人の男性を、1940年あるいは初めてTCDD contaminationに係わるプロセスに系統的に携わったときから1987年まで、会社の記録に基づき追跡 (研究開始は1978年)。

基準集団 (非曝露群?) は米国国民。

曝露情報 :

- TCDD contaminationに関連すると考えられる作業への従事を職場の履歴をもとに調べ、作業年数によって検討。さらに生存している労働者のうち253人を対象として、血清TCDDレベルを測り、作業年数との関連性を調べる。
- 死亡に関しては、曝露10年未満、10-20年、20年以上 (最初の曝露からの年数) で比較。また血清中TCDD濃度分析の結果より、曝露期間1年未満、1年以上で、低濃度、高濃度曝露と定義 (平均233pg/g lipid、このうち1年以上曝露を受けた119人では418 pg/g lipid、一般人は7pg/g lipid)
→Dose-Response Relationship (量-反応関係の検討)
- 他の化学物質への曝露 : 就業年数で考慮

エンドポイント (健康影響の評価項目) :

- クロロアクネ (塩素ざ瘡) :
ある種の塩素化合物との長期間の接触による職業性のざ瘡様発疹。角質性の栓子 (面ぼう) が毛包脂腺開口部に生じる。大きさの異なる小丘疹 (2~4mm) が発生する。
 - がん死亡 :
胃がん、肝がん、非ホジキン性リンパ種、軟組織肉腫 (soft tissue sarcoma、STS) など
死亡診断書、ICD-9に基づく
- cf. ①非ホジキン性リンパ種 : ホジキン病以外のリンパ種
- ②ホジキン病 : 初期にはしばしば頸部リンパ節の慢性的腫脹、そして全身のリンパ節に広がり、脾臓腫大、しばしば肝臓腫大を伴うことを特徴とする疾患。明確な白血球増加はないが、貧血および弛張熱または持続熱がある。
 - ③軟組織肉腫 : 骨以外の支持組織 (血液、リンパ、脂肪組織等) のがん。非常にまれ (rare) ながん

結果の概要：

- ・コホートの約13%にクロロアクネ発症
 - 非曝露群では発症することはないため、曝露に対する高度に特異な指標。しかし曝露した人の多くは発症しないため、感度の高い指標ではない。
- ・コホート全体では全がんによる死亡は15%上昇（SMR=115、95%信頼区間=102-130）、一方長期曝露（1年以上）かつ長期潜伏期間（20年以上）では46%の上昇（SMR=146、95% CI=121-176）、肺がんは全体で13%の増加、サブコホート（長期曝露&長期潜伏）で43%の増加
 - その他は死亡数が少ないため、必ずしも精度はよくない。
- ・軟組織肉腫に関して詳細な調査（病院記録、組織標本、死亡診断書）
 - 4人のうち2人は軟組織肉腫という確認がとれず。プラント8に3人、プラント9に1人。
- ・喫煙による影響？
 - 種々の喫煙状況割合（注：surviving memberの喫煙状況）、および喫煙状況による相対リスクを仮定した上で、調整済み相対リスクを計算しても変化はなし。

ダイオキシン研究に対する注意点：

- ・ TCDD/F？、PCDD/F？
- ・曝露評価（どのくらいのレベルに曝されているのか、曝露群なのか非曝露群なのか？）
 - 誤分類（Misclassification）、健康影響評価に関しても
- ・曝露はダイオキシンだけか？
 - ダイオキシンは「非意図的」生成物
- ・追跡期間は十分なのか？
 - がん発症には長い年月が必要
- ・一般団体の曝露レベル、さらに健康影響は？
 - 非常に高いレベルであることが予想される集団に対する研究しか存在しない、外挿が可能かどうか？
- ・近年問題視されている、生殖影響や次世代影響の知見が少ない
 - これまで問題視されていなかった（今後の検討課題）

ダイオキシンに関する他の研究は？

- ・多くは後向きコホート研究
 - USA（上記研究）、ドイツ、10カ国研究、さらにこれらを含む36コホートの研究など
- ・ベトナム戦争従軍者（曝露評価に問題）→ベトナム側は？
- ・セヴェソ（イタリア）の化学工場爆発事故（1976年）
 - 次ページ参照
- ・油症研究（日本、台湾）
 - PCB

日本におけるダイオキシンの健康影響調査：

- ・カネミ油症問題（ライスオイルにPCBが混入）：クロロアクネ、肝がん（？）等
- ・母乳中ダイオキシン類濃度測定
- ・龍ヶ崎市新利根超ゴミ焼却施設周辺等の調査（？？？）

セベソ爆発事故

1976年7月10日にイタリアのセベソ近辺の農薬工場で爆発が起き、大気中にダイオキシンを含む大量の有害化学物質（約2,900kgと推定）が放出された。この爆発事故により、3~16 kgのTCDD（四塩化ジベンゾダイオキシン、とくに2,3,7,8-TCDD）が大気中に放出され、曝露した人は、曝露直後よりクロロアクネ、胃痛、内出血等の症状が出現。

なお、ドラム缶に封入され保管されていた汚染土壌が、1982年3月に持ち出され行方不明となり、その8か月後に北フランスの小さな村で発見された事件が、セベソ事件として知られている。

Bertazzi PA, Zocchetti C, Guercilena S, et al. Dioxin Exposure and Cancer Risk: A 15-Year Mortality Study after the “Seveso Accident”. *Epidemiology*. 1997; 8: 646-652.

- 高汚染地域（Zone A）： 87ヘクタール、土壌中TCDD濃度 $15.5 \mu\text{g}/\text{m}^2 \sim 580.4 \mu\text{g}/\text{m}^2$
181家族がこの地域から立ち退く
- 中汚染地域（Zone B）： 270ヘクタール、TCDD濃度 $<50 \mu\text{g}/\text{m}^2$
- 低汚染地域（Zone C）： 1,430ヘクタール、TCDD濃度 $<5 \mu\text{g}/\text{m}^2$
法的措置：Zone BおよびZone C の農作物は食べない
- 対照地域（上記3地域周辺の非汚染地域）：（濃度等の状況は不明、NA）

爆発事故当時の血中TCDD濃度（13歳以上、中央値）：

- Zone A（296人）：447.0 pg/g blood lipids（1993-1994年時は、73.3 pg/g blood lipids）
- Zone B（80人）：94.0 pg/g blood lipids（1993-1994年時は、12.4 pg/g blood lipids）
- Zone R（48人）：48.0 pg/g blood lipids
- 対照（52人）：5.5 pg/g blood lipids（1993-1994年に採血）

人-年の計算：

爆発時（1976年7月10日）または転居してきた日（7/10以降の場合）から、
1991年12月31日または死亡日時まで

結果：

- 女性の食道がん：Zone AでRR=1.5 (95% CI: 0.5-3.5)と中程度の増加、zone Bでも過剰死亡（10年経過後）
- Zone Bに関して、10年経過後の女性の胃がん：2.4 (0.8-5.7)、男性の直腸がん：6.2 (1.7-15.9)、血液がんも増加
- Zone Bで見いだされたもっとも大きいリスク（？）は、男性では白血病（RR=3.1, 95% CI=1.3-6.4）、女性では多発骨髄腫（RR=6.6, 95% CI=1.8-16.8）、そして両性でのホジキン病（男性 RR=3.3, 95% CI=0.4-11.9、女性RR=6.5, 95% CI=0.7-23.5）であった。
- 軟部組織肉腫は男性のZone Rのみで増加が認められた（RR=2.1, 95% CI=0.6-5.4）。
- 全がん死亡、および主要ながん（男性の肺がん、女性の乳がんなど）には過剰死亡は認められなかった。しかし、上記で見いだされた過剰死亡は、バイアスによって説明できるものではなく、ダイオキシンとの関連性を考えさせるものである。

研究の長所：

- 曝露は比較的単一である程度の量、また環境中の濃度分布が測定されている
- 血中濃度が推定可能

- ・ 曝露集団は安定しており、両性および様々な年齢層を含んでいる
- ・ 対照群の存在
- ・ 満足いく追跡

欠点：

- ・ 曝露分類、曝露からの時間が短い、標本数が小さい
- ・ 他の研究との不一致：曝露レベルおよびパターン（他は複合曝露）の違いによる？
- ・ TCDDに対する男女間の応答の差が存在する可能性？

Bertazzi PA, Consonni, D, et al. Health Effects of Dioxin Exposure: A 20-Year Mortality Study. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 1031-44.

- ・ 1976年から1996年まで追跡
- ・ 全観察期間を通してみると、全死因、全がん死亡に過剰死亡なし（A地区804人+B地区5941人）
- ・ 曝露から15年以降に関しては、男性の全がんでRR=1.3（95%CI: 1.0-1.7）であり、Latencyなしで直腸がんではRR=2.4（95%CI: 1.2-4.6）、肺がんで1.3（95%CI: 1.0-1.7）
- ・ 男女併せてリンパ造血系がんはRR=1.7（95%CI: 1.2-2.5）
- ・ ホジキン病のリスクは最初の観察10年間に上昇（RR=4.9、95%CI: 1.5-16.4）、一方非ホジキン性白血病（RR=2.8、95%CI: 1.1-7.0）、骨髄性白血病（RR=3.8、95%CI: 1.2-12.5）は15年を経過した後に最高の上昇
- ・ 軟部組織肉腫の発生は観察されず
- ・ 糖尿病による死亡が増加、特に女性で（RR=2.4、95%CI: 1.2-4.6）
- ・ 慢性の循環器および呼吸器疾患死亡は中程度の上昇、事故関連のストレスと化学物質曝露に関連していることを示唆
- ・ 本研究の結果は、人に対する発がん物質であるというダイオキシン評価を支持し、そしてほかの健康影響（心血管系および内分泌攪乱関連の影響を含む）とも関連があるという仮説を裏付けるものである。

Smith A, Lopipero P. Invited Commentary: How do the Seveso findings affect conclusions concerning TCDD as a human carcinogen? *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 1045-1047.

- ・ Sevesoの結果は、これまでの職業曝露研究に何かを付け足してくれるか？
- ・ RR値は、ほかの職業曝露研究とほぼ同じ、ただし、女性では低い値（男性の方が感受性大？）
- ・ TCDD曝露レベルは職業曝露研究に比べて低い：職業曝露調査以上の結果は見いだせないのではないか
- ・ 健康影響は、喫煙に関連したがんが多いのでは？（喫煙を調整していない）
- ・ 調査自体には敬意を表する（99%のフォローアップなど）、20-25年の調査結果を期待する

Bertazzi PA, et al. Bertazzi et al. Respond to Smith and Lopipero. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 1048-1049.

- ・ 喫煙の影響：制限があるが、問題ない
- ・ 他の曝露集団と同様の結果が得られている（一部の高濃度曝露集団の影響もあり）

付) 最近の研究から

1999～2001年に発刊された論文から、疫学研究を中心に、ダイオキシン類(PCDD/F、Co-PCB)の人への影響に関して検討してあるものを選び、その特徴などを中心に記載しておく。

近年、検討対象としている汚染レベルであるが、事故や職業曝露といったような高濃度汚染による健康被害から、一般環境レベルにおける健康被害の影響の有無、さらには影響の程度や量-反応関係を調べる研究が増えてきている。従来の研究と比較すると、体内でのダイオキシン負荷量を直接測定する研究が増えては来ているが、全般的には量的な曝露評価に関しては、精度や正確さの面で未だに多くの課題が残されていると言えよう。量-反応関係の検討に適用できる研究はまださほど多くない。

セヴェソや1990年代はじめ頃に報告されてきたのは、ガン発生・死亡をエンドポイントとして考えたものがほとんどであったと考えられるが、最近では、これらに加えて糖尿病をはじめ、その他の疾患に関する議論も増えてきている傾向にある。また、生殖影響や次世代影響という観点から、女性や小児を対象とした検討も増えてきており、PCDD/Fに関しては小児のアトピー性皮膚炎、甲状腺ホルモンなどについて、PCBに関しては乳ガン、子宮内膜症、神経心理的影響などをエンドポイントとする研究が増えている。またベトナム退役軍人を対象とした研究やセヴェソ住民を20年間追跡した長期にわたる研究も見受けられるが、研究そのものが始まったばかりのものも比較的多く存在し、それらについては進行状態を示すにとどまっている。

検討した疫学研究は、従来見受けられていたような、一般的なコホート研究やケース・コントロール研究(ネステッド・ケースコントロール研究も含む)といった枠組みには組み込みにくい研究デザインの研究が増えてきている。ダイオキシンやPCB問題そのものへの論点に変化してきている傾向にあること、つまり高濃度汚染から低濃度汚染へ、死亡から疾患発症へと関心が移ってきたことなどから、研究に適切な対象者を選択する事が難しくなり、従来とは異なる研究スタイルをとらざるを得ないことになってきたことによると推察されるが、選択バイアスをはじめ、その他のバイアスが生じる可能性もあることが著者からも指摘されている。一部の研究を除き、サンプルサイズが比較的小さいことも特徴の一つとして挙げられる。

結果の概要に関しては、従来行われてきた高濃度曝露(IARCコホート、セヴェソ、Yuchengら)の研究では、これまで得られてきた知見と比較的合致する結果がおおよそ認められている。

一方、一般環境レベルの研究では健康影響は認められていない。影響が認められている研究結果であっても、上記のように曝露評価、サンプルサイズが小さいなどの理由から、必ずしも信頼できる結果とはなっていないと考えられる。また、後向き研究が比較的多いこともあり潜在的交絡要因と考える変数の入手が困難となっていると思われる。類似の研究においても、研究で考慮されている交絡要因が異なっている場合が多く、交絡要因として何を考えているのか論文からは把握しにくい研究も存在する。研究結果の解釈や研究の比較をする際には注意が必要であろう。結論的、と言うよりも従来は考えられてこなかった部位等への健康影響に対する第一段階的な検討結果と考える方が合理的と考えられる。

. PCDD/PCDF

Persistent health effects of dioxin contamination in herbicide production

Neuberger M, et al. Environ Research Section A. 1999; 81: 206-214.

研究目的： クロロアクネ患者のその後の健康状態を探る
研究デザイン： 後向きコホート研究（？）
対象者： 1969-1975年にクロロアクネに罹った人（159名）のうち1996年に存命であり、採血や問診等の調査に協力してくれた人（50名）。および性、年齢でマッチングした2種類のコントロール（化学製品等の職業曝露がない人、化学工場での曝露はないがアスベストセメント従業者）
研究期間： 1996年
研究方法： 上記3群間で病歴、血液中生化学検査結果等の比較
交絡要因： 性、年齢（マッチングで交絡は除去）
結果： BSR、白血球、 γ -GT、SGOT、SGPTは曝露群の方が有意に高い。曝露群の中でも、肝臓疾患歴のある人の方がいない人より、血中TCDD濃度が高かった（801 pg/g lipid vs. 407 pg/g lipid, 平均値）。

幼児のアトピー性皮膚炎と母乳の関係

中村好一, 他. 日本公衆衛生雑誌. 1999; 46: 298-303.

研究目的： 乳児期の栄養方法とアトピー性皮膚炎の発生状況を観察し、母乳中のダイオキシンが関与しているかどうかを調べる
研究デザイン： 断面研究
対象者： 栃木県内で開催された3歳児検診受診者（2,968名）
研究期間： 1997年9月、10月
研究方法： 調査票により乳児期の栄養状態、出生順位、アトピー性皮膚炎の既往を把握。乳児期の栄養方法、他の変数のアトピー性皮膚炎へのロジスティック回帰によって把握する。
交絡要因： 乳児期の栄養方法、出生児の母親の年齢、出生順位、アレルギー関連の既往（母親母乳栄養児（オッズ比：1.37、95%CI（1.02-1.83））、人口栄養児（オッズ比：1.21：95%CI（1.21-2001.1））
結果： 母乳栄養がアトピー性皮膚炎の危険因子であると考えられるが、学生のモチベーションを受けついで以下になる可能性もあり。ダイオキシン濃度は、環境媒体、体内のいずれにおいても測定されていない。
備考（考察）： 母乳栄養がアトピー性皮膚炎の危険因子であると考えられるが、学生のモチベーションを受けついで以下になる可能性もあり。ダイオキシン濃度は、環境媒体、体内のいずれにおいても測定されていない。

Serum dioxin and cancer in veterans of Operation Ranch Hand

Ketchum N, et al. Am J Epidemiol. 1999; 149: 630-639.

研究目的： Operation Ranch Hand退役軍人のガン有病状況と2,3,7,8-TCDDへの曝露との関連性を探る
対象者： Air Force Health Studyの対象者のうち、Operation Ranch Handに参加した退役空軍軍人（曝露群）、および年齢、人種でマッチングした同時期に東南アジアに在籍していたがOperationに参加していなかった人（非曝露群、血液中濃度レベルが

10ng/kg lipid以下）

研究期間： 1982-1997年7月10日（この期間中にガンと判明した人をケース）
研究方法： 血中ダイオキシン濃度測定は1987年、または1992年に実施。ケースとガン非発症の人（コントロール）について、曝露との関係をロジスティック回帰により検討（曝露群は、濃度レベルによりさらに3群に分割：Background（0-10ppt）、Low（27-94ppt）、High（94-3290ppt））
交絡要因： 生年、軍の中の職種、人種、喫煙歴、飲酒歴、アスベスト曝露など（皮膚ガン以外のガンについて）
結果： 腎臓または膀胱ガンについてはオッズ比：4.5（Low群、95%CI: 1.0-20.4）、全ガンでは差は認められなかった。潜伏期間を考慮した場合、除隊後20年未満群で、皮膚ガンを除くガンで、Low群がオッズ比：3.4（95%CI: 1.5-8.0）、High群が2.7（0.9-8.0）であった。20年以上ではオッズ比が1を下回った。
備考（考察）： 本研究の検出力は小さい。潜伏期間20年以内で観察されたオッズ比の上昇は、ダイオキシン曝露以外の影響であると考えられる。曝露群の40%が、バックグラウンド濃度との閾値である、10ppb以下。

Blood lipid concentrations of dioxins and dibenzofurans causing chloracne

Coenraads P, et al. Br Assoc Dermatol. 1999; 141: 694-697.

研究目的： クロロアクネが出現する血液中ダイオキシン類濃度を調べること
対象者： ペンタクロロフェノール工場の従業者でクロロアクネが現れている群、クロロアクネはないが曝露している群、非曝露の従業者群、この工場に勤務しておらず、かつ工場のそばにも住んでいない人（コントロール群）。対象人数は不明
研究方法： 断面研究の区分
結果： クロロアクネが出現している群での血中ダイオキシン濃度は、1168～22308 pg-TEQ(WHO)/g lipid、曝露しているがクロロアクネが現れていない群での濃度は424～662 pg-TEQ/g lipid。このことよりクロロアクネが出現するのは650～1200pg-TEQ/g lipidの範囲であると考えられる。
備考（考察）： 総TEQに寄与しているのはHxCDD/Fsで、脂肪ベースではHxCDDが2～3.5ng/g、HxCDFが2-5ng/gでクロロアクネが出現する可能性あり

Cancer, Heart disease, and diabetes in workers exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin

Steenland K, et al. JNCI. 1999; 91: 779-786.

研究目的： IARCコホートの追跡期間を最大で6年間延長し、TCDDとガンその他の影響との関連を調べる。さらにコホートの69%の人のデータを用いて曝露-反応関係に関しても検討する。
研究デザイン： コホート研究
対象者： 12のU.S.プラント従業員（5132人、男性）

研究期間： 1993年まで観察を延長
 研究方法： 生命表分析を用いてSMR（対照は全米人口）を算出し、かつコックス回帰（比例ハザードモデル）を用いて率比を算出
 交絡要因： 生年、年齢（喫煙などのライフスタイルや healthy worker effectは濃度群ごとの比較をすることで避けられていると考えられる）
 結果： 全ガンのSMRは1.13 (95%CI: 1.02-1.25)、量反応的傾向が全ガンと肺ガンに観察される。最も高曝露群に関しては全ガンのSMR=1.60、心臓病に関してはやや弱い関連性、糖尿病に関しては負の曝露-反応関係。コックス回帰からは、全ガンに関しては15年のタイムラグがある、そして心臓病に関してはタイムラグのない傾向性が見いだされた。
 備考（考察）： TCDDへの高濃度曝露が過剰死亡（全ガン）を見いだすことを示唆、しかしこの過剰死亡は一般集団の曝露レベルの100-1000倍のレベルで、動物実験レベルとほぼ同様なレベルでの検討に限られる。

Serum dioxin and immunologic response in veterans of Operation Ranch Hand
 Michalek J, et al. *Am J Epidemiol.* 1999; 149: 1038-1046.

研究目的： Operation Ranch Hand退役軍人を対象として、2,3,7,8-TCDDへの曝露と免疫応答との関連性を探る
 対象者： Air Force Health Studyの対象者のうち、Operation Ranch Handに参加した退役空軍軍人（曝露群）、および年齢、人種でマッチングした同時期に東南アジアに在籍していたがOperationに参加していなかった人（非曝露群、血液中濃度レベルが10ng/kg lipid以下）。抗炎症剤あるいは免疫抑制剤を使用している人、最近がんに対する放射線治療あるいは化学療法を受けた人、HIV陽性の人を除いた。
 研究方法： 遅延型皮膚過敏反応を調べた（Candida albicans, mumps, Trichophyton, Bacterial antigen made from Staphylococcus aureus: 4種の抗原抗体反応どれも陽性ではなかった場合、異常として判断）
 交絡要因： 年齢、軍の中の職種、人種、喫煙歴、飲酒歴、
 結果： ダイオキシン曝露と免疫系の変化には一貫した傾向は認められなかった。
 備考（考察）： ベトナム退役軍人のダイオキシン曝露（負荷量）と免疫変化に関して調べた唯一の研究

Olestra increases faecal excretion of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin
 Geusau A, et al. *Lancet.* 1999; 354: 1266-1267.

研究目的： 患者のクロロアクネ発症の原因を調べる
 研究デザイン： 疫学研究ではなく、2名の患者対象の調査
 対象者： クロロアクネ発症の30歳の女性およびニキビ等が出現した27歳の同僚

研究期間： 1998年
 研究方法： クロロアクネ発症に関してはTCDDの関与が考えられたため、血液中TCDD濃度を測定
 結果： 上記2名の血液中TCDD濃度はそれぞれ144,000pg/m³、26,000pg/m³。TCDDの摂取経路は不明であった。オレストラ（代用脂肪）の摂取により、糞への排出が8倍から10倍程度増大した。

Serum dioxin level in relation to diabetes mellitus among air force veterans with background levels of exposure
 Longneker M, et al. *Epidemiology.* 2000; 11: 44-48.

研究目的： バックグラウンドレベルでの、血中ダイオキシン（2,3,7,8-TCDD）濃度と糖尿病（有病）との関係、さらには血中（血清中）グルコースおよびインシュリンレベルとの関連性を探る
 対象者： Air Force Health Studyの対象者のうち、Operation Ranch Handに参加していない比較対照群の退役空軍軍人。1982年から継続調査が行われているが、1992年の調査に参加した人のうち、血液中ダイオキシンデータが存在し、かつ濃度レベルが10ng/kg lipid以下だった人（1197名）
 研究期間： ケース・コントロール研究の形態（考察で断面研究と書いているが）
 研究方法： ロジスティック回帰を用いて、血中ダイオキシン濃度と糖尿病との関連性を調べる。ダイオキシン濃度は四分位を用いて四群に分類
 交絡要因： 年齢、1992年のBMI、採血時のBMI、人種、軍での職種、家族歴（糖尿病）など
 結果： もっともダイオキシン濃度が低い群（<2.8ng/kg）に比べて、もっとも高い群（≥5.2ng/kg）の調整オッズ比は1.71 (95%CI: 1.00-2.91) となり関連性が認められた。しかし、血中トリグリセリドで補正を加えると1.56 (95%CI: 0.91-2.67) に減少した。
 備考（考察）： 糖尿病の診断は、1995年までに医師の診断を受けたと答え、かつ医療記録で確認がとれた場合、あるいは1992年に糖負荷後の血糖値が200mg/dL以上であった人。結果として得られた関係については、メカニズムの検討が必要。また参加者の偏りの可能性も示唆。

Breast-fed infants, possibly exposed to dioxins in milk, have unexpectedly lower incidence of endometriosis in adult life
 Tsutsumi O, et al. *Int J Gynecol Obstet.* 2000; 68: 151-153.

研究目的： 小児期の（汚染された）母乳摂取と、将来での子宮内膜症の発症との関連性
 研究デザイン： ケース・コントロール研究
 対象者： ケースは日本子宮内膜症協会（？）に属しているか、東大病院で手術を受けた経験のある人（567名）、コントロールは月経困難ではなく、妊娠可能年齢にある、健康な日本人ボランティア（2281名）
 研究方法： 自記式調査票により、乳児期の栄養法を調

交絡要因： 査（ダイオキシン測定は行われていない）
結果： 記載なし
備考（考察）： コントロール群の母乳栄養は68%であり、
ケース群の51%よりも高かった
コメント： 小児期のダイオキシン半減期は成人よりも
短い、あるいは母乳と子宮内膜症との関連
性が疑われる
対象者に関する属性や交絡要因などの情報
が少なく、また母乳を考慮することがその
ままダイオキシンの検討につながるのか、
などといった点に関して不明な点が多く残さ
れる

Health effects of chronic exposure to polychlorinated dibenzo-p-dioxins(PCDD), dibenzofurans(PCDF) and coplanar PCB(Co-PCB) of municipal waste incinerator workers
Kitamura K, et al. *J Epidemiol.* 2000; 10: 262-270.

研究目的： ゴミ処理施設（豊能郡美化センター）労働
者のダイオキシン曝露と健康影響との関連
性
研究デザイン： 断面研究
対象者： 1988年以降同施設に勤務した16歳から78
歳の人で、健康調査を希望し、200mLの採
血を行った92名
研究期間： 1998年10月
研究方法： 産業医による聞き取り調査、カネミ油症皮
膚診断のエキスパート医師による皮膚検査、
調査票による食事や日常生活の把握、血液
中ダイオキシン濃度、およびその他の生化学
検査、を行い、種々のダイオキシン類と
他の変数との関連性、さらにはロジスティ
ック回帰を用いて、ダイオキシンの健康影
響評価
交絡要因： 年齢、BMI、喫煙、飲酒
結果： ダイオキシン濃度（TEQ値）の中央値は
39.7pg I-TEQ/g lipid、2,3,7,8-TCDDは3.9
pg I-TEQ/g lipidであった。ダイオキシンレ
ベルとGGT、総蛋白、尿酸、カルシウムと
の間に正の相関、鉄とは負の相関あり、た
だし、年齢、喫煙、飲酒で調整するとこれ
らの相関は消失。PCDD/Fが100pg
I-TEQ/g fat増加した場合のオッズ比は、高
脂血症が6.08、アレルギーは4.6であった。
備考（考察）： 症状は自己申告に基づくため、またダイオ
キシンレベルと血漿脂質の間には関連がみ
とめられなかったため、確認が必要。

Seveso Women's Health Study: A study of the effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on reproductive health
Eskenazi B, et al. *Chemosphere.* 2000; 40: 1247-1253.

研究目的： TCDDと、(1)子宮内膜症、(2)月経周期、(3)
初潮年齢、(4)1976年以降の妊娠による出産
状況、(5)妊娠までの時間と不妊症、(6)閉経
年齢、との関係を調べること（The Seveso
Women's Health Study）
研究デザイン： 後向きコホート研究、およびネステッド・
ケース・コントロール研究
対象者： 1976年のセヴェソ事故の際にAあるいは
B地区に居住していた、当時0-40歳の女性
研究期間： 1996年3月-1998年7月（データ収集期

間）
研究方法： 出産や妊娠歴に関する聞き取り調査を行う
とともに、血液サンプルを採取。婦人科検
査等も実施
交絡要因： 論文中からは不明
結果： 何らかの健康影響に関する結果を出すまで
には至らず、研究の概要紹介のみ

Prostate cancer detection in veterans with a history of Agent Orange exposure
Behzad M, et al. *J Urol.* 2001; 166: 100-103.

研究目的： Agent Orange 曝露と前立腺がん発生との関係
を調べる
対象者： 1998年から2000年までの30か月間の間に前
立腺生検を受けた連続した400人の退役軍
人
研究期間： 1998~2000年
研究方法： 前立腺生検を行った際に、Agent Orange 曝
露の有無(32人が曝露ありと回答)、前立腺特
異抗原（PSA）検査用の採血を実施。曝露群
と年齢でマッチさせた（1年以内）非曝露
群対象者を1：3で選択。曝露群と非曝露
群で前立腺がん発生、PSA、cancer gradeな
どを比較。
交絡要因： 年齢でマッチングした以外は特になし
結果： 曝露群の前立腺がん患者は21人（40.4%）で
非曝露群では54人（34.6%）、平均PSAは、
曝露群で8.4 Ng/ML、非曝露群で8.2 Ng/ML
であった（いずれも有意な差ではない）。
備考（考察）： 生検を受けた対象者にAgent Orange曝露な
どに偏りがないか、当該期間に外来を受診
した人との間で曝露情報を比較。生検を受
けた方が平均年齢が高い。

Serum dioxin and hepatic abnormalities in veterans of peration Ranch Hand
Michalek JE, et al. *Ann Epidemiol.* 2001; 11: 304-311.

研究目的： 2,3,7,8-TCDD曝露と肝臓障害および肝機能
指標（ALT, AST, GGT, LDHなど）との関係
を調べる
研究デザイン： コホート研究の枠組み
対象者： Air Force Health Studyの対象者である退役軍
人のうち、1992年のphysical examinationに参
加した人
研究期間： 1992年？
研究方法： 血中ダイオキシン濃度（Comparison群、
Background群、Low群、High群）と、1993
年までの肝臓疾患既往との関係を（おそら
く）ロジスティック回帰分析により、そし
て種々の肝機能指標との関係を重回帰分析
により検討
交絡要因： 生年、体脂肪率、人種、軍における職種、
他の化学物質への曝露、飲酒歴、喫煙歴
結果： High群とComparison群の比較で、Other liver
disorders（肝臓の非特異的疾患、トランスア
ミナーゼまたはLDHの非特異的上昇、他の
肝機能検査での非特異的異常）でオッズ比
（OR）は1.6（95%CI 1.2-2.1）、このうちト
ランスアミナーゼまたはLDHの非特異的上
昇に関してはOR=2.7（95%CI 1.4-5.7）であ
った。またHigh群のGGT（平均43.6 U/L）が

有意に上昇
備考(考察) : 一般的な結果は曖昧であり、また生化学的指標には逆の結果となっているものもあり、今回の結果はダイオキシンと肝疾患との関係を支持するもとはなっていない。

Dioxin exposure and public health in Chapaevk, Russia
Revich B, et al. Chemosphere. 2001; 43: 951-966.

研究目的 : (1)ダイオキシンへの環境曝露を調べること、(2)血中および母乳中のダイオキシンレベルを調べること、(3)動態データに基づき、発生率、死亡率、そして特にreproductive healthを記述すること、(4)遺伝的特徴への影響を調べること、(5)ケース・コントロール研究に基づき、男性の性的成熟度、そして男性生殖系の異常を調べること。
対象者 : Russia, Chapaevskの住民(これ以上のことは不明)。先天的異常を調べるために、Chapaevskの幼稚園に通う1990~1995年生まれの幼児、
結果 : 40人の母乳中ダイオキシン濃度(7サンプルにまとめた)は42.26 pg TEQ/g fat、女性の化学工場従業員、居住者(工場から1-3km、5-8km)の血中濃度はそれぞれ412.4pg TEQ/g fat、75.2 pg TEQ/g fat、24.5 pg TEQ/g fatであった。Chapaevskの全がん死亡率は、Russia全体の1.3倍(男性死亡率が主に増加)。がん発生率は男性では肺がん、女性では乳がんがRussia全土より大きかった。過去7年間の自然流産は他の都市より平均で24.4%高かった。
コメント : 動態統計の信頼性は?記述が不親切。無理矢理Dioxinと関係付けしている印象あり(ダイオキシン以外の可能性の考察なし)

Health effects of dioxin exposure: A 20-year mortality study
Bertazzi PA, et al. Am J Epidemiol. 2001; 153: 1031-44.

研究目的 : Seveso爆発後の20年後まで(1996年まで)の死亡調査
研究デザイン : コホート研究
結果 : 曝露から15~20年では、男に関して有意な結果となったのは、全がん死亡によるrate ratio (Zone A+Bとreference群を比較)は1.3 (95%CI 1.0-1.7)、骨髄性白血病は4.6 (95% CI 1.0-2.7) が、女では全がんが0.8 (95%CI 0.6-1.2)、lymphatic and hemopoieticで2.5 (95%CI 1.1-5.7)、非ホジキン白血病で4.6 (95%CI 1.6-12.9)、糖尿病が2.4 (95%CI 1.2-4.8)であった。

.PCB

Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA)
Dorgan J, et al. Cancer Causes Control. 1999; 10: 1-11.

研究目的 : 有機塩素系農薬およびPCBと、乳ガンとの関係を調べること
研究デザイン : ネステッド・ケース・コントロール研究
対象者 : Missouri Breast Cancer Serum Bankに献血をした女性。105名のケース(組織学的に確認と、年齢及び採血日で1:2のマッチングを実施(208名))
研究期間 : 1977-1987年に献血し、最高で9.5年追跡
研究方法 : 血中のDDT 5種、他の農薬13種、PCB27種濃度を測定、年齢、身長等の属性データも入手。条件付きロジスティック回帰分析を用いて解析
交絡要因 : 身長、体重、BMI、初潮年齢、月経状況、外因性エストロゲン使用、第一親等の乳ガン既往歴、教育歴、喫煙など
結果 : PCB-118とPCB-138は血液が診断時に近い時期に採られている場合には乳ガンとの正の関係が示唆されるが、全体的には乳ガンリスクを増大させてはいなかった。
備考(考察) : 検出限界以下のものが多かったため、必ずしも精確な評価とは言えない。

Mortality in male and female capacitor workers exposed to polychlorinated biphenyls
Kimbrough R, et al. JOEM. 1999; 41: 161-171.

研究目的 : PCBに曝露したコンデンサー製造過程従事者について、これまで報告されている過剰がん死亡についてさらなる検討を加えること
研究デザイン : 後向きコホート研究
対象者 : ニューヨーク州の2つの工場で、1946年1月1日から1977年6月15日まで、少なくとも90日間上記作業に従事した時間給従業員及び給与従業員(7075名)
研究期間 : 1993年末まで追跡
研究方法 : 死亡記録(National death index and Equifax Nationwide Death Search tapes)に基づきSMRを算出(referenceは全米人口)。また就業期間別、潜伏期間別にもSMRを算出
交絡要因 : 年齢、性、人種、calendar-specific
結果 : 男性時間給従業員の全がんに対するSMRは81(95%CI: 68-97)、女性では110(93-129)。部位別、さらには就業期間別(20年未満、20年以上)に検討したが、有意な過剰死亡は見いだせなかった。
備考(考察) : Healthy Worker Effectの示唆。

Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-up of Taiwan Yucheng cohort
Guo YL, et al. Environ Health Perspect. 1999; 107: 715-719.

研究目的 : Yuchengコホートの生き残りメンバーの有病状態を調べること
研究デザイン : 断面調査の枠組み

対象者： 1963年1月1日以前に生まれたYucheng
コホートメンバー（795名）、および1979
年の油症事故時にコホートメンバーの近
所に住んでいたコントロール（性、年齢：
±3歳でマッチング、事故当時ではなく後
日に選択、693名）

研究期間： 1993年

研究方法： 構造化質問票を用いた電話による聞き取り
調査、調査員は健康科学系の大学卒業生で
曝露状況はblindとして実施

結果： 曝露群の17%にアクネ様皮膚症状が出現、
一方コントロール群では1.3%であった。そ
の他の皮膚疾患などでも曝露群の方が有症
率が高かったが、慢性疾患様の症状には差
が認められなかった。

備考（考察）： 本研究の結果は、1979年の高濃度曝露者で、
PCB/PCDFはほとんど排泄されず、その影
響が残されていることを示唆するもの

Exposure to polychlorinated biphenyls and levels of thyroid hormones in children.
Osius N, et al. Environ Health Perspect. 1999; 107: 843-849.

研究目的： 血中のPCB濃度が小学生の甲状腺ホルモ
ンレベルに関与しているかどうかを調べる

研究デザイン： 断面研究

対象者： 産業廃棄物焼却施設周辺（比較対照地域も
含む）に居住する小学校2年生（671名）

研究方法： 生活環境、人口学的変数、ETS、栄養など
の情報を自記式調査票で、24時間尿、血液
サンプルを入手し、血液中PCB濃度の地域
比較、および回帰分析により甲状腺ホルモ
ンレベルに対する個々のPCB Congenerの
寄与を検討

交絡要因： 性、年齢、ETS、魚の摂取量、血中カドミ
ウムおよび鉛濃度、尿中水銀濃度

結果： ほとんどの児童のTSH（甲状腺刺激ホルモ
ン）、FT4（遊離チロキシン）レベルは正
常範囲内、PCBレベルにはほとんど地区差
なし

mono-ortho PCB 118とTSHには有意な正の相関が、またPCB 138, 153, 180, 183, 187とFT3には負の相関が見いだされた。PCBとFT4の間には関係なし。

Breast Cancer Risk associated with Congeners of Polychlorinated Biphenyls
Zheng T, et al. Am J Epidemiol. 2000; 152: 50-58.

研究目的： 乳がんリスクとPCBおよび種々のPCB Congenes
の体内負荷量との関係

研究デザイン： ケース・コントロール研究

対象者： 米国コネチカット州に住む40-79歳の女性
（ケース304人、コントロール186人）
ケースはYale New Heaven Hospital で外
科手術を受け、組織学的に確認
コントロールも同様に組織学的に確認（病
院内コントロール、良性乳疾患）
ケースもコントロールも他のがんの既往は
なし

研究期間： 1994-1997年

研究方法： 乳脂肪組織中PCBの分析（9つの
Congeners: IUPAC #74, #118, #138, #153,
#156, #170, #180, #183, #187）

交絡要因： 出産歴、授乳歴、病歴、職業、人口学的変
数（標準化、構造化質問票により）、食事
記録（半定量法式質問票）、他

結果： ケースとコントロールの間にPCB濃度（幾
何平均）の有意差なし（478.6ppb vs.
494.1ppb）
種々の共変量を調整したオッズ比（下位1/3
vs. 上位1/3）は0.7

備考（考察）： 今回対象としたCongener以外のPCBの寄
与は不明（たとえば、#77）
対象者の偏りの可能性（良性疾患をコント
ロール、0.4gのbiopsyが可能な人のみ）
Sample sizeが小さい

The assessment of risk to acquired hypothyroidism from exposure to PCBs: A study among Akwesasne mohawk Women.
Sukdolova V, et al. Cent Eur J Public Health. 2000; 8: 167-168.

研究目的： 長期間にわたるPCB曝露（魚食）と甲状腺
機能低下との関係を調べること。

研究デザイン： （後向き）ケース・コントロール研究

対象者： ケースとしては30歳以上のMohawk
Nationメンバーで、Akwesasne
reservationに住み、Indian Health Service
Clinicの患者。コントロールは現在実施中
の環境疫学研究の対象者で、甲状腺異常の
ない人（46ケース、75コントロールを分析）。

研究方法： 甲状腺異常の患者（ケース）と、コント
ロール他の環境疫学調査に参加している人
のうち、甲状腺には異常のない人の血中PCB
濃度（93 Congenerに分けて）を比較

結果： Congenerごとでは、すべての濃度は低く、
ほとんどでコントロール群の濃度大。

備考（考察）： 研究は現在途中の段階

PCB congener profile in the serum of humans consuming Great Lakes Fish
Humphrey H, et al. Environ Health Perspect. 2000; 108: 167-172.

研究目的： ミシガン湖周辺住民について1979-1982年
に設定したコホートの一部を用いて、
Congenerごとの血液中PCB濃度を把握する

研究デザイン： コホート研究（?）

対象者： 1992年に50歳以上であったコホートメン
バー（魚食者101人、非魚食者78人の血液
を分析）

研究期間： 1993-1995年（採血時期）

研究方法： 魚食者と非魚食者の血液中PCB濃度を
Congener（90種）ごとに測定し、その結果
を報告。今後はPCB濃度の変化に焦点をあ
て、魚中の濃度の変化と魚の消費行動の変
化との関連性を調べる予定。血液サンプル
は、対象者の10%からDuplicateを得るなど
により、Quality Controlを実施。

交絡要因： なし

結果： 90種の総PCB濃度は魚食者群で14.26ppb、

非魚食者群で4.56ppbであった（22種のPCBで平均的に99%のPCB濃度を説明）。IUPAC #138/163、180、153が全体の53-64%。しかし、魚食者群の濃度の方が高かったが、Congenerのパターンは両者ほぼ同じ

備考（考察）： どのCongenerを測定するかを選択することが、Cost-effectivenessの観点からも重要。神経心理学的機能と甲状腺機能へ影響に関する検討が進行中。

コメント： 上記のように、この研究では健康影響への言及はなく、曝露評価的な位置づけ。交絡要因を含む共変量をどのように検討するつもりなのかは不明。

Risk of female breast cancer associated with serum polychlorinated biphenyls and 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene
Zheng T, et al. Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2000; 9: 167-174.

研究目的： PCBおよびDDEと乳ガン発症との関連性

研究デザイン： ケース・コントロール研究

対象者： Connecticutで実施。ケースは Tolland Countyに居住、あるいはYale-New Haven Hospital で何らかの手術を受けた、組織学的に確認された乳ガン患者（475名）。コントロールは同地域に居住する人の中から、あるいは同病院で新規に良性乳腫瘍の診断を受けた人の中から無作為に選出された人（5歳階級ごとに分類し、頻度マッチング、502名）。ケース、コントロールともに年齢は30-80歳。

研究期間： 1995-1997年

研究方法： 10mL（以上）の採血を実施し、PCB（74, 118, 138, 153, 156, 170, 180, 183, 187）とDDEを測定。ケースとコントロールの間で血中濃度を比較（幾何平均、調整済み平均）。ロジスティック回帰分析を用いて、交絡変数を制御したオッズ比を算出。

交絡要因： 調査票（インタビュー）を用いて、月経、出産、授乳、既往歴、家族歴（がん）、職業、食事（頻度調査）、人口学的変数など

結果： 年齢および脂質で調整したPCBレベルはケースが733.1ppb、コントロールが747.6ppb。調整済みオッズ比は、PCB濃度を3群に分類して、もっとも高い濃度と低い濃度群で比較した場合、0.95であった。出産回数、授乳期間などで層別化しても、リスクの上昇は認められない。

備考（考察）： DDEも同様の傾向。属性の中には単純クロス表分析で関連性が認められたものもあり。血液のみを検討対象としたこと、コントロールとして良性腫瘍の患者を選んだことなどが研究の潜在的な限界点として挙げられている。個々のあるいはグループ化してPCBの影響を議論することは将来的には必要となろうと述べている。

Repeated measurements of organochlorine exposure and breast cancer risk (Denmark)
Hoyer A, et al. Cancer Causes Control. 2000; 11: 177-184.

研究目的： 繰り返し有機塩素化合物濃度を測定することが、乳ガンのリスク測定精度を上げるかどうかを前向きに評価すること

研究デザイン： ネステッド・ケース・コントロール研究

対象者： Copenhagen City Heart Study (CCHS)の参加者で、1976-1978年、および1981-1983年の間に2回血液を提供した人。このうち、2度目の採血の後にガン登録データで確認された乳ガンのケース155名と、年齢と診断時の動態統計でマッチングしたコントロール477人のうち2度の血液データが利用可能であった274名)

研究期間： 1992年末まで

研究方法： 2回の血液中濃度を平均したものと、乳ガンの発症との関係をロジスティック回帰を用いて分析（血液中濃度を四分位を用いて4群に分類）

交絡要因： 出産回数、体重、ホルモン補充療法の有無、2回の測定間での体重の変化

結果： 傾向性は有意ではなかったが、PCBのCongener 118 (IUPAC #、もっとも濃度の低い群ともっとも高い群の比較において、オッズ比が1.2 (95%CI: 0.7-2.2) と、138において(オッズ比は1.4、95%CI:0.8-2.6)、血液中濃度と発がんリスクの増加との間に関連性が認められた。

備考（考察）： p,p'-DDTは乳ガンと関連性が認められ、量-反応関係が認められた。DDTに関してはPCBと同様であった。

Organochlorine exposure and breast cancer survival
Hoyer A, et al. J Clin Epidemiol. 2000; 53: 323-330.

研究目的： 有機塩素化合物曝露による乳ガンリスクと、予後への影響を調べる

研究デザイン： ネステッド・ケース・コントロール研究

対象者： コペンハーゲン周辺に居住し、無作為に抽出された20-80歳の女性のうち乳ガンを発症した人（195名）

研究期間： 1976-1978年と1981-1983の2回に採血、1996年7月末まで追跡

研究方法： 採血、ライフスタイル、出産歴などを調査票にて収集。ガン登録を利用して1992年まで乳ガン発症を把握（発症は第1回目の採血以降に限定）。血液中27種のコンジェナー濃度を足しあわせたPCB（四分位に基づき濃度を4カテゴリに分類）の影響（乳ガン生存率、死亡などへの）を、比例ハザードモデルを利用して調べる

交絡要因： ガンの特徴、採血から診断までの時間、診断前に収集された調査票データ（妊娠回数など）、飲酒、喫煙、収入など

結果： 診断の5年より前に採血が行われている場合には、PCBは乳ガン死亡リスクの増加と関連性が認められている。

備考（考察）： 主にディルドリンに関して検討されている

Menstruation and reproduction in women with polychlorinated biphenyl (PCB) poisoning: long-term follow-up interviews of the women from the Taiwan Yucheng cohort.

Yu M, et al. Int J Epidemiol. 2000; 29: 672-677.

研究目的： 台湾油症の女性と対照群の月経と出産経験を比較

対象者： 油症患者と近隣 (neighborhood) コントロールからなるコホートの生存メンバーで、1993年に30歳以上である女性 (該当患者は596名、うち368名を同定し、このうち356名が対象者：コントロールは329名を同定し、312名を調査)

研究期間： 1993年7月-1994年6月

研究方法： 後向きの聞き取り調査 (電話あるいは家庭での面接)、曝露状況は調査員にはblind、対象者には油症あるいはPCBに関する調査であることは明言せず、出産経験および月経周期に関する質問

交絡要因： 油症患者に関しては、1979年から1981年に測定された血中PCB濃度に基づき、高低に層別化 ($\leq 46\mu\text{g/g}$ と $>46\mu\text{g/g}$)

結果： 曝露群では、異常な月経時出血が16%、コントロール群では8% ($p<0.05$)、1979年以降の死産については、曝露群が4.2%、コントロール群が1.7% ($p=0.068$)。油症患者の方が、健康上の問題により出産を断念した傾向大 (7% vs. 2%, $p<0.05$)。血中PCB濃度に基づき、量反応関係は認められず。

備考 (考察)： PCB/PCDFが内分泌系および生殖機能に何らかの影響を及ぼしている可能性を示唆。しかし、調査実施は事件発生より長い年月の後であり、さらにすべての対象者について検討したわけではない (バイアスの可能性)。

Breast cancer risk factors: PCB congeners

Lucena R A, et al. European J Cancer Prev. 2001; 10:117-119.

研究目的： PCBと乳がんの関係を探る

研究デザイン： 断面研究の区分 (ケース・コントロール研究?)

対象者： Spain, CordobaのReina Sofia University Hospitalで乳房のしこりの摘出生検をうけた134人の女性 (平均年齢51.3歳±16.1歳)

研究期間： 1997年2月から11月

研究方法： 組織病理学的なしこりの検査、乳房脂肪中のPCB congenerの濃度 (#28, #52, #101, #118, #138, #153, #170, #180, #183, #187, #188)、生検の結果から、良性腫瘍 (65名) と悪性腫瘍 (69名) 間で比較 (t検定、ロジスティック回帰分析など)

交絡要因： 既知の乳がんリスク要因 (喫煙、授乳期間、BMI計算用の身体計測値など、聞き取りによる調査票にて収集)、

結果： 単純比較によるとPCB #28およびPCB #52が、またロジスティック回帰によるとPCB #28がもっとも重要なリスク要因として検出された (オッズ比 9.6, 95%CI 3.8-24.4)。他のcongenerは有意ではなかった。その他の要因として、単純比較では年齢、授乳期間、過体重が、そして回帰モデ

ルでは年齢、飲酒、子供の数、過体重が認められた。

備考 (考察)： 喫煙、授乳期間は有意ではなかったが、既存の研究より交絡要因として考えられているため、最終モデルに加えられている。病院内コントロールのバイアスの可能性が示唆。

Association between blood concentration of polychlorinated biphenyls and manifestations of symptoms and signs in chronic "Yusho" patients from 1986 to 1997

Tokunaga S, et al. Fukuoka Acta Med. 2001; 92(5): 122-133.

研究目的： 油症認定患者の自他覚症状の有所見率と血中PCB濃度との関連を年度ごとに検討する

研究デザイン： (繰り返し) 断面研究

対象者： 全国油症認定患者のうち、血中PCB濃度が各年で測定されている患者

研究期間： 1986~1997年

研究方法： 年度ごとに、内科・皮膚科・眼科の自他覚症状を目的変数に、PCB濃度を説明変数として、ロジスティック回帰分析を実施。

交絡要因： 性、年齢

結果： 血中PCB濃度は1986年の4.05ppb (幾何平均) から、1997年の2.85ppbに減少。皮膚科検診項目のうち、黒色両腕 (軀幹) とさ瘡様皮疹 (外陰部と臀部) の有所見率は12年中5年以上でPCBと有意な正の関連性。他の自他覚症状には強い関連性は認められず。

備考 (考察)： 全員が毎年自他覚症状検査を行っているわけではないので、また時間変動を考慮した統計的解析を行っていないので、必ずしも時間的変化を表しているものではない。年ごとの対象者の照合、さらには欠損地の存在から、より複雑な統計的解析は不可能

油症患者追跡調査と人口動態死亡データベースの照合による死亡原因の同定

金子 聡、他. 福岡医誌. 2001; 92(5): 134-138.

研究目的： 動態死亡データベースを用いて油症患者の原死因を探る

対象者： 1986年3月までに油症認定を受けた患者 (男性918名、女性897名)

研究期間： 1978年1月1日から1996年12月31日まで (この間の死亡データが人口動態死亡データベースに保管)

研究方法： 生年、生月、生日、死亡年、死亡月、性を用いて、油症認定患者追跡調査データ、および人口動態死亡データの照合を実施

結果： 最終追跡調査日 (1996年1月31日) までに死亡が確認された患者は292名 (男性177名、女性115名)。このうち、照合ができたのは203名 (86.0%)。このうち、死亡原因が新たに確認されたのは58名、これまで報告されていた死亡原因と一致していたのが87名、照合が得られなかったのが32名、これまで入手していた死亡原因と異なるものが58名であった (23名は同じと解釈可、残り35名は全く異なる)。

備考 (考察)： 照合プログラムの詳細は略。一致率が86%にとどまるのは、油症患者追跡調査情報が

必ずしも公的資料を情報源としているわけではないことが考えられる。

Plasma concentrations of persistent organochlorines in relation to thyrotropin and thyroid hormone levels in women
Hagmar L, et al. Int Arch Occup Environ Health. 2001; 74: 184-188.

研究目的： 食事（魚食）由来と考えられるPCBと、血漿中のthyrotropin (TSH) や甲状腺ホルモン濃度との関係を調べる。

対象者： スウェーデンの東部沿岸に居住する漁師の妻182人（平均42歳、範囲23-62歳）。もともとはCB-153と低体重児出産の関係を調べるケース・コントロール研究（1995）の対象者として選択。

研究方法： 採血済み（1995）の血液からCB-153および甲状腺ホルモンレベル（FT₃, FT₄, TT₃, TT₄）を調べ、両者の関係をスピアマンの順位相関係数、および回帰分析により分析。採血時には魚の摂取量も調査票により把握。

交絡要因： 年齢

結果： CB-153濃度は159 ng/g lipid（中央値）。Baltic Sea fish消費量とCB-153との相関係数は0.24。CB-153濃度はTT₃と弱い負の相関あり（rs=-0.29）

備考（考察）： CB-153をPCB曝露のバイオマーカーとして使用。食物由来のPOCsが成人女性の末梢血中の甲状腺ホルモンレベルに弱い影響があることが示唆

Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants.
Grandjean P, et al. Neurotoxicol Teratol. 2001; 23: 305-317.

研究目的： 出生前のPCB曝露と7歳時の神経心理的な影響を調べる

研究デザイン： コホート研究

対象者： フェロー諸島の3病院で1986～1987年に生まれた出生児コホートのうち、1993年に臨床的検査を受けた435人

研究期間： 1986～1993年

研究方法： 出生時に臍帯血および臍帯を採取し、PCB濃度およびDDE濃度を調べ、7歳時に神経心理学的検査（Neurobehavioral Evaluation System(NES2) Finger Trapping Test, NES2 Hand-Eye Coordination Test, NES2 Continuous Performance Test, など）を実施し、両者の関係を重回帰分析により解析。

交絡要因： 性、年齢、Raven's Progressive Matricesの母親のスコア、親の学歴、父親の就業状況、ダイケア、など

結果： 臍帯PCB濃度は中央値が1.88 ng/g wet weight。NES2 Continuous Performance Testの平均応答時間と、Boston Naming Test の2項目に湿重量あたりのPCBが有意に関連していた。

備考（考察）： このコホートに関してはPCB濃度とメチル水銀濃度が相関関係にあって、それぞれの交絡要因となっており、PCBよりもメチル水銀の方が重要であると考えられている。

Impairments of memory and learning in older adults exposed to polychlorinated biphenyls via consumption of Great Lakes Fish
Schantz SL, et al. Environ Health Perspect. 2001; 109: 605-611.

研究目的： 成人期のPCB曝露に関して、高齢者の知能へのPCBおよび他の魚由来汚染物質の潜在的影響を調べる

研究デザイン： コホート研究の一環

対象者： 49～86歳のミシガン在住者（既存のコホートから年齢層別に無作為に選択）。Great Lakes fishのよく食べる人101人（sport-caught Lake Michigan fishを年間24lb超摂取）と、食べない人79人（<6lb）

研究方法： 一連の神経心理学的テストを実施、血中PCBおよびDDEを含む他の汚染物質濃度を測定、重回帰分析により両者の関係を分析人口学的要因（性、年齢、教育など）、ライフスタイル（活動レベル、喫煙など）、心理学的機能（WAIS-R Vocabulary subtestなど）、健康状況（一般症状、BMIなど）、モデルにより組み込まれる交絡要因は異なる。

交絡要因： 魚食者ではPCBとDDEレベルが顕著に高く、潜在的交絡要因を調整した後、PCB曝露は記憶と学習に関する低位の尺度のいくつか（Wechsler Memory Scale verbal delayed recall, semantic cluster ration, など）と関係していた。Executive and visual-spatial functionはPCB, DDEともに関連していなかった。

結果： 魚食者ではPCBとDDEレベルが顕著に高く、潜在的交絡要因を調整した後、PCB曝露は記憶と学習に関する低位の尺度のいくつか（Wechsler Memory Scale verbal delayed recall, semantic cluster ration, など）と関係していた。Executive and visual-spatial functionはPCB, DDEともに関連していなかった。

Polychlorinated biphenyls in blood plasma among Swedish female fish consumers in relation to time to pregnancy
Axmon A, et al. J Toxicol Environ Health, Part A. 2001; 64: 485-498.

研究目的： スウェーデン東部沿岸に住む漁師の妻のPCB曝露と妊娠に至るまでの期間（TTP）との関係を調べる

研究デザイン： 後向きコホート研究（?）

対象者： 東部沿岸の漁師の妻に関するコホートの中から、以前のTTP研究のために選んだ1945年以降に生まれたサブコホート、および子供の出生時体重（1973～1991年に出産）をもとにしてネステッド・ケース・コントロール研究のために選んだ母親の中から1945年以降に生まれ、かつ血液サンプルが得られた、合計121人。

研究期間： 1995年?

研究方法： 1995年に分析した血漿中CB-153濃度（2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl）から最初に計画した妊娠直前の濃度を推定（詳細は略）。CB-153濃度に基づき3群（低：37-206 ng/g lipid、中：207-330 ng/g lipid、高：331-1036 ng/g lipid）に分類し、Cox回帰分析によりTTPとの関係を、低濃度群との妊娠成功率比（SuRR：人月あたりの妊娠数の比）の違いで検討。

交絡要因： 喫煙、コーヒー摂取、フルタイムの就労、ピルの服用、学歴、年齢など

結果： 高濃度群とのSuRRは0.95（95%CI 0.74-1.23）、中濃度群とは0.77（95%CI 0.47-1.28）と、明確な関連性は認められなかった。

備考（考察）： 血漿中のCB-153は総PCB曝露量のバイオマーカーとして使用。推定の妥当性は値をカテゴリ化（3群）して κ 統計量で検討（TTP（Time to pregnancy）は「How many months did it take you to get pregnant?」という質問（open ended）から情報を入手。高曝露の女性が省かれている、ネステッド・ケース・コントロール研究から選択された対象者は子供の体重に基づき選択されている、などのバイアスの存在も示唆される。

Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood
Walkowiak J, et al. *Lancet*. 2001; 358: 1602-1607.

研究目的： 幼児期の精神発達とPCB曝露との関係に関して、胎児期のPCB曝露のみが影響するのか、出産後の曝露も影響するのかを調べる。
研究デザイン： コホート研究（ただし解析は各時点での断面的解析）
対象者： 171の健康な母子のペア（デュッセルドルフの3病院にて、終了時には116ペアに減少）、対象者の条件は、母親の同意、37～42週で生まれた第一子または第二子、他
研究期間： 1993年10月～1995年5月
研究方法： 前向きに7, 18, 30, 42か月時に子供の精神発

達を自宅で測定（試験）。臍帯血と母乳から出生前および周産期のPCB曝露量（#138、#158、#180の合計）を推定。42か月時は採血して濃度測定。18か月時に家庭環境の質をHome Observation for Measurement of the Environment Scaleで測定。重回帰分析により解析。

交絡要因： 試験時の年齢（日）、妊娠期間（月）、妊娠中の飲酒／喫煙、アプガースコア、新生児時の病気／黄疸、など

結果： 授乳期間が長いと生後42か月時点での血中PCB濃度は上昇（2週未満で中央値が0.36ng/mL、4か月超で1.77ng/mL）母乳中PCB濃度と精神／運動発達とに負の関係。母乳中PCB濃度が173ng/g lipids(5%)から679ng/g lipids(95%)に上昇した場合、30か月以上時点のBayley Scales of Infant Development mental scoresは8.3ポイント減少(95%CI -16.5～0.0)、そしてBayley Scales of Infant Development motor scoresは9.1ポイント減少する(95%CI -17.2～-1.02)。出生後のPCB曝露も負の影響あり。家庭環境の質は正の関係。

備考（考察）： PCB濃度レベル自体は以前よりも減少、しかし、今日のヨーロッパのバックグラウンドレベルPCBが精神発達等に影響している可能性を示唆。

ケース・コントロール研究 (Case-control study)

- ケース群とコントロール群で曝露要因を比較
- 主に後向き研究 (Retrospective Study)
 - 関心のあるのは過去の曝露 (曝露評価に問題点あり)
- オッズ比 (Odds ratio) による検討
- マッチング (Matching)

DES (Diethylstilbesterol) 投与と発がん

母体内でのエストロゲン様物質DESへの曝露と膣上皮の変化
次世代への影響

DES : エストロゲン活性を有する非ステロイド性の合成化合物。1938年に合成。受精卵の着床を避ける作用があり、性交後の避妊薬として使用されたことがある。この化合物が流産を防ぐと誤認されていた頃に服薬した妊婦より生まれた女兒において、遅発性の膣明細胞癌の発現があったことから、初めて胎盤通過性の発癌性物質が見いだされた。

膣がん : 通常はまれ、かつ発症は50歳以上
1966-1969年の間に、15-22歳の患者が8人発生

デザイン : 出生記録をもとに、1 : 4のマッチング (生年月日±5日、SES)
母親に対する面接聞き取り調査

調査項目 : 出生時体重、初潮年齢、母の出産年齢、流産経験 (母)、エストロゲン投与歴 (カルテ、処方箋)、両親の職業及び教育歴、他

考察 : Selection bias の可能性 (地域にとどまっている)
以前に出血あり、流産した人に選択的にエストロゲン投与
DES以外の要因の可能性も否定できない (出血なし、エストロゲン投与なしで生まれても発症)
これら患者の姉妹からは、いまのところがん患者はでていない (エストロゲン投与があったにせよ)
それにも係わらず、DESによる影響の可能性大

DES Study からDESAD Study (など) へ

Case-control StudyからCohort Studyへ

後向き研究の結果を、前向き研究で確認する (これまでのデザインに対する考え方)

ケース・コントロール研究の新しいデザイン

- ネステッド・ケース・コントロール研究 (Nested case-control study)
- ケース・コホート研究 (Case cohort study)

サリドマイド (thalidomide) 事件に関する表の見方

- ケース・コントロール研究 (奇形児 (アザラシ児等) 発生)
- データの誤った見方 (データ収集法)

DESの影響（臨床試験）		
	DES投与	非投与
流産	33 (3.9%)	17 (2.1%)
流産なし	807 (96.1%)	789 (97.9%)
新生児死亡	16 (2.0%)	4 (0.5%)
生存	783 (98.0%)	777 (99.5%)
出生時体重 < 2500g	59 (7.4%)	36 (4.6%)
出生時体重 > 2500g	739 (92.6%)	739 (95.4%)

環境問題に関する後向き研究

→前向き研究が行われることはまれなことによる。But・・・

疫学で用いられる統計的手法（生物統計学）、バイアス

- データそのものや、得られた結果を正しく理解するために -

精度、再現性（Precision、Reliability） → 誤差（Error、Random error）
統計的推測の対象

正確性、妥当性（Accuracy、Validity） → バイアス（Bias、Systematic error）

標本→母集団（一般化）

（標本から）得られた結果は絶対的なものではない

尺度の信頼区間：どの程度確からしいか

95%信頼区間などが用いられる（既出）

研究結果を歪めるもの：バイアス（観察研究において、制御不能・不足から生じる）

1. 研究計画、対象者選択時

admission rate (Berkson), assumption, autopsy series, centripetal, design, diagnostic access, diagnostic purity, digit preference, lead time, length, membership, migrator, missing clinical data, non-contemporaneous control, popularity, prevalence-incidence (Neyman), procedure selection, referral filter, sampling, selection, starting time, susceptibility, unacceptable disease, volunteer, wrong sample size

2. 実施時

apprehension, ascertainment, attention, bogus control, compliance, contamination, detection, diagnostic suspicion, diagnostic vogue, end-digit preference, expectation, exposure suspicion, family information, insensitive measure, instrumental error, interviewers, missing values, obsequiousness, observer, performance, previous opinion, recall, response, substitution game, therapeutic personality, transfer, unacceptability, underlying cause, unmasking (detection signal), withdrawal

3. 解析時

data dredging bias, estimator, in handling outliers, post-hoc significance, repeated peeks, scale degradation, tidying-up

4. その他

the all's well literature, cognitive dissonance, confounding, correlation, ecological, hot stuff, interpretation, magnitude, mimicry, mistaken identity, one-sided reference, positive results, publication, reporting, rhetoric, significance, under-exhaustion, wish

- 対象者選択時のバイアス：選択バイアス（Selection bias）
- 調査実施時のバイアス：情報バイアス（Information bias）→誤分類（Misclassification）
- 交絡（Confounding）

選択バイアス

偏った集団を対象者として選択してしまう。

→ 一般化不可能（ex. Healthy Worker Effect）

誤分類

曝露評価や疾病評価をする際に、系統的に誤った評価（分類）をしてしまう

Differential misclassification, Nondifferential misclassification

コホート研究での曝露分類をする際に生じる誤分類は、疾病発生の有無とは無関係に生じると考えるのが一般的であろうし (nondifferential misclassification)、一方ケースやコントロールであることの情報が **masking** されていない状況では、インタビューによって曝露分類を行おうとする場合に、ケース側により詳細なインタビューを行い、コントロールとの間で曝露把握の正確性に差をもたらす可能性がある (differential misclassification)。

曝露側あるいは疾病側に **nondifferential misclassification** が生じた場合は、リスク比やオッズ比の値を、真の値から「影響なし」の方向に歪め (比の尺度であれば1に、差の尺度であれば0に近づける)、**differential misclassification** の場合は歪める方向が一定しない

感度、特異度がわかれば調整は可能 (but わからないからバイアスになる)

cf. Measurement error

交絡および交絡要因 (Confounding factorまたはConfounder)

- ・ 非曝露グループが「曝露を受けなかった場合の曝露グループ」と同じにならない場合、交絡が存在する。 → 比較グループ間の構成にバランスがとれていない
- ・ 交絡要因の必要条件：
 1. 交絡要因は疾病のリスクファクター
 2. 交絡要因は曝露変数と関連している
 3. 交絡要因は、曝露と結果の因果連鎖の間にある変数ではない
- ・ 交絡の制御：
 1. 制限 (限定)
 2. マッチング (効率化)
 3. 層別解析 (重み付き平均)
 4. 多変量モデル (Black Box的解析)

cf. 効果修飾要因 → 交互作用を引き起こす
モデル等による修正は不可能
層ごとに解析する必要あり

層別解析 (主に年齢階級や性別による調整)

1. 直接法による調整 → (年齢) 調整死亡率 ((Age) Adjusted mortality rate)
2. 間接法による調整 → 標準化死亡比 (Standardized Mortality Ratio, SMR)
3. マンテル・ヘンツェル (Mantel-Haenszel) 推定 → 要約率比・リスク比・オッズ比

SMRとMantel-Haenszel推定値

1. 以下のいずれかの場合、両者は類似の値を示す。
 - ・ 各層で観察された比に大きな違いがない場合
 - ・ 曝露群、非曝露群でも、観察された人-時間の合計が各層で大きな違いがない場合
 - ・ 各層において、非曝露群の人-時間が曝露群のそれに比べてきわめて大きい場合
2. 各層の値がほぼ均一の場合Mantel-Haenszel推定値を、各層の値が異なる場合SMRを用いる。
注意：層別解析 (および次の多変量モデル) は各層の影響の尺度がほぼ一定の場合に使用すべきもので、層ごとの値が大きく異なる場合は、要約・調整してはいけない

多変量モデル（疫学研究でよく用いられる手法）

1. ロジスティック回帰分析
二値データ、調整オッズ比
2. 比例ハザードモデル
生存時間データ、時間によらずハザード比一定の仮定、調整率比
3. ポアソン回帰分析
頻度データ（急性死亡データ）、調整率比

モデル作成・解釈上の注意事項（だぶる点もあり）

1. 使用する変数
2. 変数選択（1とは異なる）
3. 多重共線性（主成分回帰などにより回避→グラフィカルモデリング）
4. モデルの妥当性
5. モデルの限界の把握

通常の統計モデルはデータに独立性を仮定しているが、現実的には相関性を持つデータを扱うことの方が多い。相関性を認めたモデルも最近では利用されるようになってきている。ただし、扱えるソフトウェアはまだまだ少ない。

相関性を認めた解析の例：GEE（Generalized Estimation Equations）

わが国で行われている（計画されている）環境疫学研究は？

・放射線作業者のがんのリスクとその評価

平成2年にコホート研究開始（現時点で21万人）

平成11年度までの総観察人年139万人年、全死亡数5,527人

全がんについても白血病についても線量との有意な関係は認められていない

食道がんと外因死との間に線量との間に関連性あり→交絡要因による影響の可能性

高線量曝露者は社員ではなく、種々の発電所を渡り歩く人（飲酒との関連性大）

・原発周辺住民の潜在的放射線リスク研究

「日本の原発所在地の白血病死亡率は対照地区と比べて有意に異ならない（1995年）」

市町村単位を拡大、モデルの検討などを行い、再解析を実施中

・小児白血病と送電線・電化製品など環境電磁場曝露について

商用電流から生じる超低周波電磁界に関するケース・コントロール研究

1999年から2年間、全国5つの小児白血病グループに新たに登録された15歳以下の小児急性白血病患者

急性リンパ性白血病255人、急性骨髄性白血病61例（プールは1,161人）

性・年齢でマッチング（1:2を目標）

電磁界の強さはEMDEX-Liteにて対象児の寝室で1週間連続測定した平均値を使用

0.1 μ T群を対照とした場合、0.1～0.4 μ T群はリスクの増大無し、0.4 μ T以上では有意に増加（EMF>0.4 μ T \approx 送電線<50m）

参照：http://www.mext.go.jp/a_menu/kagaku/chousei/hyoka030129/2/25.pdf

・高周波電磁界曝露の健康影響

全世界で研究報告がされた当初はリスクの増大あり、近年は差なしの報告

携帯電話使用と脳腫瘍に関するケース・コントロール研究

東京都とその近隣地域に居住する30～64歳の住民に見いだされた新規脳腫瘍患者をケース性、年齢、居住地域をマッチングした住民コントロールをRDD（Random Digit Dialing）により同定（当初は住民基本台帳に基づく郵便による依頼）

（H15/6/23 第26回がん疫学研究会・第10回がん疫学予防研究会ワークショップより）

“環境”疫学の問題点・課題

- ・曝露評価 いつの曝露？誰について何をいつ測定？測定方法は？
- ・疾病評価 何をもって影響ありとする？評価の道具は？
- ・妥当性（Validity）と再現性（Repeatability）
- ・因果関係 「予防」という意味での因果関係？

- ・ 健康指標と環境中の各種化学的、物理的因子との間にみられる統計学的関連性が何らかの因果関係を示唆しているかどうかを考える問題は、古典的な伝染病に比べてはるかに困難
- ・ 容疑因子を規制する必要性について、決定が求められる場合、疫学調査でみられた関連の強固性や一致性、関係する毒性学的、臨床的所見、規制対策の経済的、社会的意義など、多くの側面について考慮を払う必要あり

環境疫学の実用上の目的は？

- ・ 保健クライテリアの確立及び環境汚染防止計画に必要な情報を提供
- ・ 予防および抑制対策の有効性の評価
- ・ 科学的知識の改善

疫学研究の後：

→健康影響を調べたら、次はどうする？

1. リスク・アセスメント (Risk Assessment)

→リスク・マネジメント (Risk Management)

リスク・アセスメント：

有害な特性を明らかにし (Hazard Identification) 、
 用量と反応の関係をもとめ (Dose-Response Relationship) 、
 人あるいは環境への曝露量を明らかにし (Exposure Assessment) 、
 そこに生じるリスクの程度を明らかにする (Risk Characterization) 。

個々の (領域の) 判断 → 統合型判断へ

環境基準 (リスク・アセスメント、リスク・マネジメントの一例?)

誰のリスクを下げる? 全体? 高濃度曝露者?

2. 裁判?

疑わしきは罰せず? 罰する?

法的因果関係? 疫学的因果関係?

集団の因果関係と個の因果関係

cf. 環境保健サーベイランスシステム

公害健康被害補償予防法第一種指定地域見直しに伴い構築

長期的かつ予見的観点をもって、地域人口集団の健康状態と大気汚染との関係を定期的・継続的に観察し、必要に応じて所要の措置を早期に講じるためのシステム

→疫学的発想に基づいた問題発見型システム

環境データ：大気汚染常時監視測定局における大気汚染データ

健康データ：3歳児検診 (、就学時検診)