

## 1. はじめに

高圧線からの電磁界の影響によって小児白血病の発症リスクが増大するという疫学調査の結果が最初に報告されたのは 1979 年である[1]。その後、世界各国で同様の疫学研究が数多く行われたが、それらの研究成果の評価には若干の混乱があるようである。疫学が実際に社会で起こった現象を対象としていることから、実験研究に比べると一見わかりやすい。そのために、評価に慣れていない人が「疫学は信頼できない」と安易に評価を下したり、逆に慎重に評価されないままに社会的不安をあおっているおそれがある。

疫学は、英語 Epidemiology の日本語訳である。Epi (〜の上に)、demos (人々)、logos (学問) という 3つの要素が一つになった語であり、人々の上に何が起こりつつあるかを研究する学問である。したがって、実際に社会で起こった現象を観察することが基本である。電磁界の健康影響で言うならば、電磁界への曝露と疾病罹患 (小児白血病など) の両者を観察する。実験研究では、電磁界への曝露をはじめ、すべての実験条件を実験者が制御して、疾患発症を評価できるが、疫学研究は観察研究であるから、電磁界への曝露も、その他の諸条件も研究者は自ら制御することができず、ありのままを観察できるのみである。このことから、疫学研究は信頼できないという評価を下す人がいるが、実社会で実施できない架空の実験と比較して信頼性を云々することは妥当ではない。むしろ、観察研究としてのデータ特性を十分に知った上で、要因と疾患リスクの間の相関を解析することによって疾患の原因の究明を目指すべきである。

## 2. 疫学的手法の概略

疫学的手法は、その目的によって大きく、記述疫学的手法と分析疫学的手法に分類される。これらは観察的手法であり、他に介入研究と呼ばれる実験的手法も疫学の一手法として位置づけられるが、介入研究は予防プログラムの評価のための手法であり、リスク評価とは関連性が低いのでここでは省略する。

記述疫学的手法 (記載疫学的手法とも言う) は、社会で起こりつつある現象を丹念に記述することによって、その背景にある原因を探索する手法である。後述する分析疫学的手法が仮説検証型であるのに対して、記述疫学的手法は仮説発見型と考えられる。すなわち、特定の仮説を持つことなしにデータを収集、分析するのが記述疫学の特徴である。記述の方針として、5W+H (what, who,

when where, why, how) に沿った分析が重要であると言われる。何が誰に何時、何処で起こりつつあるかを記載することによって、何故、そして如何にして、そのような現象が起こるのかに思いを馳せるのが記述疫学である。

分析疫学は、要因と疾患の因果関係に関する特定の仮説が正しいかどうかに関答を出すために行う疫学研究である。代表的な手法として、コホート研究、症例対照研究が挙げられる。コホート研究は健康な集団（これを「コホート」と呼ぶ）を対象として、一定期間、追跡調査をして、その間に起こった疾病罹患と種々の要因の関連を調べるものである。がんのようにまれな疾患の場合は10万人程度のコホートを10年間程度、追跡調査する。分析疫学的手法の中で最も信頼性の高い手法であるが、多大な予算と期間を要するのが難点である。例として、商用周波数電磁界曝露と小児白血病の研究をコホート研究で行う場合には、対象地域をまず設定する。そして、その地域に居住する15歳未満の小児全員を数年間追跡調査することで白血病罹患を全数把握する。例えば東京都を対象地域とした場合、そこに住む15歳未満の小児は約200万人であり、毎年新たに発生する白血病は100名程度と推定される。解析では200万人を電磁界への曝露レベルによって、いくつかの集団に分けて、それぞれの集団において、罹患率を算出する。簡単な例で示すと、200万人の中で50万人が高度曝露群、150万人が軽度曝露群であり、高度曝露群からは40名の白血病罹患が、軽度曝露群からは60名の白血病罹患が観察されたとすると、高度曝露群における罹患率は人口10万対8名、軽度曝露群での罹患率は人口10万対4名となり、罹患率比（相対危険度）は $8/4 = 2$ 倍となる。200万人の小児全員について、曝露状況を把握し、さらに全員の追跡調査を1年であっても完璧に実施することは極めて困難であることは想像に難くない。

症例対照研究は、上述のようにコホート研究の実施が困難であることから、研究デザインの工夫でコホート研究と同様の相対危険度を推計しようとするものであり、工夫がなされている分だけ、コホート研究よりもわかりにくく、高い信頼性の結果を得るためには、多くの困難を克服する必要がある。上述の小児白血病の例では、200万人の小児を1年間追跡調査して高度曝露群、軽度曝露群それぞれについて罹患率を算出したが、症例対照研究では、まず、対象地域内で発生した白血病症例を把握することから始める。この例では100名の白血病患者を調査することで、患者個人毎に高度曝露群に属するか、軽度曝露群に属するかを調査する。高度曝露群40名、軽度曝露群60名となる。また、症例群と比較するための対照群を発症していない健常者200万人の中から選出する。例えば、症例と同数100名を選出したとして、正しい選択をしたとすると、100名の中で高度曝露群は25名、軽度曝露群は75名となることが期待できる。この数値から相対危険度はオッズ比を求めることで推定でき

る。すなわち、症例群のオッズ40/60、対照群のオッズ25/75の比を取ると $(40/60)/(25/75)=2$ 倍となり、オッズ比が相対危険度の推定値となることがわかる。この計算は調査が理想的に進んだ場合を示しており、実際はこのような美しい結果が出ることはまれである。まず、症例100例全員を調べられることは極めてまれである。病院の医師が協力を拒む場合、患者あるいはその親御さんが協力を拒む場合もあつたりして、協力率が例えば50%しか得られなかった場合は、症例50名に対応するコホートはもはや200万人全員ではなくて、その一部になる。この部分コホートを把握することは実質不可能であり、我々は仮想的なコホートを想定して、その中から無作為に対照群を選ぶ努力を行う。具体的には、患者それぞれに対して、同性で年齢も同じ集団を仮想的なコホートと考えて、そこから対照1名を選んでくる。統計的な検出力を高めるために数例を選ぶこともある。対象の選び方としては同一の病院に他の疾病で通院あるいは入院している人から選ぶ方法（病院対照）、健康な住民から選ぶ住民対照が考えられる。症例の近所に住む人から選ぶ方法（近隣対照）、ランダムに電話して該当者を捜すRDD法（random digit dialing）、住民台帳から無作為抽出する方法（住民台帳法）などが代表的な方法である。対照群の信頼性は住民台帳法が理想的であるが、特定の病院からしか協力が得られなかった場合など、場合によっては病院対照の方が望ましい場合も考えられるなど、このあたりが症例対照研究の最も難しい点である。

症例対照研究の難しさの第二は、情報収集の難しさである。コホート研究では疾病に罹患する前から曝露に関する情報を収集するのに対して、症例対照研究では発症してから過去の曝露経験を質問するので情報の質が落ちてしまう。例えば、携帯電話利用と脳腫瘍発症に関する症例対照研究では、脳腫瘍発症以前の携帯電話利用歴について質問するが、発症後には患者の生活が大きく変化しているであるので、その影響を除く努力をしないと、症例と対照での利用歴の違いが、脳腫瘍の原因を反映しているのか、結果を反映しているのか判断不可能となってしまう。また、脳腫瘍症例は疾患の影響で記憶が曖昧になってしまう恐れも考えなくてはならないし、逆に脳腫瘍患者は自分が何故疾患に罹患したかに強い興味を持っているために過去の記憶を真剣にたどるのに対して、対照群は症例群ほどの真剣さがないために、そのような態度の違いが見かけ上の差を作ってしまう恐れも考えなくてはならない。

このように多くの困難を抱えていても、コホート研究ではなくて、症例対照研究を実施するのは、コホート研究の実施が実質的に不可能であるほど問題が多い場合もあるが、症例対照研究の方が早く結論を出せるというメリットも考えられる。すなわち、携帯電話と脳腫瘍の疫学調査をコホート研究で実施するには、10万人程度のコホートを設定したとして、おそらく、10年程度の追

跡期間が必要となるが、その間、結論を下せない状況が続くことは有害、無害に関係なく、いたずらに住民の不安を放置することになり、問題が大きい。

### 3. 商用周波数電磁界と小児がんに関する疫学研究

商用周波数電磁界と健康の問題に関心が寄せられるようになったのは、1979年に Wertheimer と Leeper が高圧線の近傍にすむ小児に白血病が多いことを報告してからである[1]。その後、多くの国で同様の疫学調査が実施されたが、2000年にスウェーデンの Ahlbom ら[2]が、米国、カナダ、英国、ドイツ、デンマーク、フィンランド、ノルウェイ、スウェーデン、ニュージーランドの9カ国で行われた疫学調査[3-11]のデータをプールして分析した結果を報告している。このプール分析は、論文に報告された結果に基づくメタアナリシスと異なり、全ての研究の生データを集めて分析することにより、個々の研究が必ずしも十分な検出力を持っていないことの困難さを克服するものである。9カ国の調査はすべて症例対照研究であり、総症例数は3,203名、対照数は10,338名である。曝露レベルを $0.1\mu\text{T}$ 未満、 $0.1\mu\text{T}$ 以上 $0.2\mu\text{T}$ 未満、 $0.2\mu\text{T}$ 以上 $0.4\mu\text{T}$ 未満、 $0.4\mu\text{T}$ 以上の4レベルに分類して白血病リスクを比較すると、 $0.1\mu\text{T}$ 未満の群と比較して $0.4\mu\text{T}$ 以上の群では相対危険度が2.0で統計的に有意なリスク上昇が認められると報告している。因みに $0.1\mu\text{T}$ 未満の群が全体の95%を占め、 $0.4\mu\text{T}$ 以上の群は全体の0.8%に過ぎない。

我が国でもWHOのEMF Projectの協力も得て、科学技術庁（当時）の科学振興調整費の研究補助を受けて、全国規模の症例対照研究が実施された[12]。北部関東、南部関東、関西・中国、中国・四国、九州の5地域ブロックに地域研究事務局を置いて、両親または保護者への対面インタビュー調査、自宅で小児が最も長く生活する寝室の1週間の磁界測定を実施した大規模な研究である。白血病（急性骨髄性白血病と急性リンパ急性白血病）の患児312症例と対照群の健常児603名を比較した結果、寝室の磁界測定結果が $0.1\mu\text{T}$ 未満を基準とした場合の相対危険度は、 $0.1-0.2\mu\text{T}$ では0.91（95%信頼区間：0.50-1.63）、 $0.2-0.4\mu\text{T}$ では1.12（95%信頼区間：0.53-2.36）、 $0.4\mu\text{T}$ 以上では2.56（95%信頼区間：0.76-8.58）という結果であった。また、急性リンパ急性白血病に限った分析では、症例群251例、対照群495名の比較の結果、 $0.1-0.2\mu\text{T}$ では0.87（95%信頼区間：0.45-1.69）、 $0.2-0.4\mu\text{T}$ では1.03（95%信頼区間：0.43-2.50）、 $0.4\mu\text{T}$ 以上では4.67（95%信頼区間：1.15-19.0）という結果であり、 $0.4\mu\text{T}$ 以上の群では統計的に有意な増加を示した。ただし、症例6例、対照3名と、 $0.4\mu\text{T}$ 以上に属する対象者がきわめて少ないために95%信頼区間の幅が大きく、不確実性の高い推計値ではある。

#### 4. 個々の疫学研究の信頼性評価

個々の疫学研究の信頼性評価の重点項目を表1にまとめた。

表1 個々の疫学研究の信頼性評価における重点項目

- 
- |     |                              |
|-----|------------------------------|
| 1   | 系統誤差を生ずる要因                   |
| 1.1 | 調査対象者の選択の偏り (selection bias) |
| 1.2 | 情報収集の偏り (information bias)   |
| 1.3 | 交絡因子                         |
| 2   | 偶然誤差を生ずる要因                   |
| 2.1 | 不十分な標本数                      |
| 2.2 | 不適切な統計解析手法                   |
- 

系統誤差とは、相対危険度が真の値から系統的に、すなわち、より高い方向かより低い方向のいずれかに外れた推定値しか得られないような誤りのことで、多くは不適切な研究デザインによる。系統誤差を生ずる原因としては、対象者選択の誤り (selection bias) がまず考えられる。例えば、ある地域の全罹患症例が1,000名であったとして、住民全体の1%が $0.4\mu\text{T}$ 以上の磁界に曝露していると仮定する。症例群、対照群ともに500名ずつを選出する症例対照研究を行う場合、磁界と白血病リスクが無関係で、selection biasがなければ、症例群、対照群の中で $0.4\mu\text{T}$ 以上の磁界に曝露しているのは、ともに5名ずつということになる。しかし、selection biasが存在して、症例のうち高曝露群は100%が参加し、低曝露群では50%の参加率であったとすると、症例群500名の中で高曝露群は10名、低曝露群は245名となり、オッズ比は、 $(10/245) \div (10/490) = 2.0$  という結果が生ずる。すなわち、参加率の違いだけでこの程度のオッズ比は起こり得るわけである。Selection biasは研究デザイン上の問題であり、selection biasが結果に影響を与えたかどうかをデータから判定することは不可能である。したがって、調査結果の解釈の際に、結果にどの程度の信頼を置けるかという定性的な事後評価が主となる。

系統誤差の原因として次に問題になるのは、情報収集の偏りである。例えば、小児白血病の症例対照研究で母親から過去の曝露状況を聴く場合、インタビュー担当者に予見があると、症例群の母親にどうしてもより熱心に質問する傾向が現れたり、母親の方も、症例の母親は「なぜ自分の子どもが白血病になってしまったのだろう」という強い疑問を持っているために、健康な対照群の母親よりも過去の曝露歴をより熱心に思い起こしたりする恐れが考えられる。このような情報収集の偏りも多くの場合、相対危険度を真の値よりも高めに推定す

る結果になる。

系統誤差の第三の原因は交絡因子と呼ばれる因子の影響である。小児白血病の症例対照研究における交絡因子とは小児白血病の発症リスクを上げたり下げたりするリスク因子で、電磁界曝露と相関する因子である。小児白血病のリスク因子は未解明の部分が多いが、仮に大気汚染が小児白血病のリスクを高める場合、高压線の近くは、電磁界ばかりでなくて、大気汚染もより強いために、実際は大気汚染が原因であるのに、電磁界曝露が原因であるかのように見えてしまう恐れがある。この場合の大気汚染はまさしく交絡因子である。対象者選択の偏り、情報収集の偏りは、研究デザインの問題で、起こってしまうと修復が困難であるのに対して、交絡因子の場合は適切な解析を行うことで、その影響を補正することが可能である。上の例では、大気汚染が同等の地域だけに絞って電磁界曝露の影響を比較することができれば、補正は可能である。

系統誤差が相対危険度の真の値から一方向に系統的に外れた推定値を生ずるのに対して、偶然誤差は真の値から系統的には外れていないのに、統計的な正確性が低いための外的外れの結果が得られてしまう場合をいう。原因は多くの場合、症例数あるいは対照者数が十分でないことによる。

## 5. 疫学研究の総合評価

信頼性という点で十分な妥当性があると判断された疫学研究は、取りまとめて総合評価が行われる。総合評価の際のポイントは表2に示すとおりである。

表2 疫学研究の総合評価のポイント

- 
1. 多くの疫学研究で同様の結果が得られていること
  2. 高い相対危険度が多くの研究で示されていること
  3. 曝露レベルの情報とともに疾患リスクが増加する「量反応関係」が見られること
  4. 曝露のない群では発症リスクが十分に低いこと
  5. 発症メカニズムについて納得のゆく説明が可能なこと
  6. 要因と結果の間の時間的前後関係が矛盾ないこと
- 

疫学研究の信頼性については、前項で説明したように、なかなか理想的には行かないのが現実である。したがって、一つの疫学研究で判断することは危険であり、多くの研究で共通した結果が得られており、しかも、その結果が、系統誤差や偶然誤差では説明できないことを示す必要がある。表2に示したポイントは、いずれも、個々の研究の限界を複数の研究の総合評価によって克服し

ようにするものであり、満足する項目が増えるほど、総合判断の安心感は増すと言える。ただし、これらの項目を満足しなければ、総合判断を下せないかと言えば、決してそのようなことはなく、信頼性が極めて高い研究の場合は、数少ない研究でも総合判断を下し得る。

電磁界曝露、ダイオキシンなど、最近問題となっている環境要因は、多くの場合、相対危険度で 1.5 から 2.0 程度の僅かなリスク増加が問題となっている場合が多く、総合評価は困難を極めてしているのが現状である。相対危険度 1.5 というのは、毎日 1 本のたばこを吸い続けた場合に、非喫煙者に対して肺がん死亡リスクが 1.5 倍程度に上昇すると言われており、これまでにがん疫学研究が取り扱ってきたリスクと比べて、非常に小さくて検出が極めて困難な値である。さらに、このような僅かなリスクの上昇を検出しなくてはいけないという問題のほかに、研究が困難であることから、十分な信頼性を持つ研究が少なく、総合評価を下すことが困難なケースが増えつつあるのも、最近の環境疫学の大きな問題である。

## 6. まとめ

リスク評価は、必ずしも十分なデータに基づいて行われるものではなく、むしろ限られた情報から判断を下す必要に迫られての場合の方が多い。リスク評価は、ある時点における一つの判断であって、永遠の真理を示すものでは決してないことに注意すべきである。したがって、科学的証拠が加わって、判断が覆ることも十分に考えられるし、国際機関が下したある判断に対して出される疑問点、反対意見はあって当然である。

がんのリスク評価の中で疫学研究の役割は非常に大きいですが、リスク評価に反対する人達は、どうしても個々の研究の信頼性に対して疑問を投げかけて、リスク評価の結果を受け入れたがらない場合が多い。個々の研究の信頼性も重要だが、疫学研究の場合は、個々の研究の問題点を総合評価の形で補い合っ総合的な判断を行っていることも考慮すべきである。

また、リスク評価とリスク管理という区別があまり理解されずに、リスク評価の中で、科学的評価基準から離れた価値判断を行ってしまう危険性について、リスク評価の専門家のみでなく、科学者、一般国民に広く、リスク評価の基本的考え方を知ってもらうことが重要である。例えば、対策に否定的な立場の人は、対策にかかる費用、対策の実行困難性などを議論の中に取り込む傾向があるし、逆に、対策を推進する立場の人は、国民が持つ不安感、国民感情への配慮などを議論に持ち込みやすい。これらはいずれも重要ではあるが、リスク評価ではなく、リスク管理の枠組みの中で議論すべきである。リスク評価の考え方を理解してもらい、評価結果を正しく受け止めてもらうための方法論として、

リスクコミュニケーションの考え方がますます重要となるであろう。

## 8. 文献

- 1) Wertheimer, N. and Leeper, E. (1979) Electrical wiring configuration and childhood cancer. *Am J Epidemiol*, 109, 273-284
- 2) Ahlbom, A., Day, N., Feychting, M., Roman, E., Skinner, J., Dockerty, J., Linet, M., McBride, M., Michaelis, J., Olsen, J. H., Tynes, T. and Verkasalo, P. K. (2000) A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia. *Br J Cancer*, 83, 692-698
- 3) Feychting, M. and Ahlbom, A. (1993) Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high voltage power lines. *Am J Epidemiol*, 138, 467-481
- 4) Olsen, J. H., Nielsen, A. and Schulgen, G. (1993) Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children. *Br Med J*, 307, 891-895
- 5) Verkasalo, P. K., Pukkala, E., Hongisto, M. Y., Valjus, J. E., Jarvinen, P. J., Heikkila, P. V. and Koskenvuo, M. (1993) Risk of cancer in Finnish children living close to power lines. *Br Med J*, 307, 895-899
- 6) Tynes, T. and Haldorsen, T. (1997) Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines. *Am J Epidemiol*, 145, 219-226
- 7) Michaelis, J., Schuez, J., Meinert, R., Zemann, E., Grigat, J.-P., Kaatsch, P., Kaletsch, U., Miesner, A., Brinkman, K., Kalkner, W. and Karner, H. (1998) Combined risk estimates for two German population-based case-control studies on residential magnetic fields and childhood acute leukemia. *Epidemiology*, 9, 92-94
- 8) UK Childhood Cancer Study Investigators. (1999) Exposure to power frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: a case/control study. *Lancet*, 354, 1925-1931
- 9) Linet, M. S., Hatch, E. E., Kleinerman, R. A., Robison, L. L., Kaune, W. T., Friedman, D. R., Severson, R. K., Haines, C. M., Hartsock, C. T., Niwa, S., Wacholder, S. and Tarone, R. E. (1997) Residential exposure to magnetic fields and acute lymphoblastic leukemia in children. *New Eng J Med*, 337, 1-7
- 10) Dockerty, J. D., Elwood, J. M., Skegg, D. C. G. and Herbison, G. P. (1998) Electromagnetic field exposures and childhood cancers in New Zealand. *Cancer Causes Control*, 9, 209-309



- 11) McBride, M. L., Gallagher, R. P., Theriault, G., Armstrong, B. G., Tamaro, S., Spinelli, J. J., Deadman, J. E., Fincham, S., Robson, D. and Choi, W. (1999) Power frequency electric and magnetic fields and risk of childhood leukemia in Canada. *Am J Epidemiol*, 149, 831-842
- 12) Kabuto, M., Nitta, H., Yamamoto, S., Yamaguchi, N., akiba, S., honda, Y., Hagihara, J., Isaka, K., Saito, T., Ojima, T., Nakamura, Y., Mizoue, T., Ito, S., Eboshida, A., Yam,azaki, S., Sokejima, S., Kurokawa, Y., Kubo, O. (2006) Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power frequency magnetic fields in Japan. *Int. J. Cancer*, 119, 743-650