

ヒトを対象とした疫学研究における無毒量算定の問題点

2011. 2. 22 京都大学保健管理センター 川村 孝

1. カテゴリー法

曝露要因についてカテゴリー区分を行って転帰発生リスクを算定し、基準カテゴリーに比して有意な増加を認めたレベルの下限をLOAELに設定する方法には、以下の問題がある。

1) カテゴリー区分のカットオフ値の設定が恣意的になる。

- ヒトでは一般に非曝露群が設定できないので、基準カテゴリーの範囲の設定が難しい。カテゴリーが細分化されてリスク比の変曲点が描出できればよいが、粗い区切りのために有害性がある水準が基準カテゴリーに含まれてしまうと、他のカテゴリーでのリスク比が相対的に低くなってLOAELが高めに設定される。
- 有意にリスク増加を来すカテゴリーの中のどこに閾値があるのか不明である。

2) カテゴリーごとの対象者数にバラツキが出やすい。

- 曝露量を(そのまましくは対数変換して)等間隔にとると、各カテゴリーに属する人数はばらつく。人数が少ないとリスク比は大きくても有意に出にくくなる。したがって、有意になったカテゴリーより高曝露の群が有意でなくなるということも生じうる。
- 各カテゴリーの人数を揃える方法としてquartileなどの「分位」で群分けする方法があるが、カットオフ値がわかりにくい数値になり、また研究によって異なる境界値となる。

3) リスク比の大きさによらずLOAELが設定される。

- 量反応関係の分析は、基準カテゴリーに対する他のカテゴリーのリスクについて検定を行っているのであって、基準カテゴリー以外のカテゴリーどうし(隣接するカテゴリー間)の差を検定しているわけではない。
- 個々のカテゴリーは有意でないが全体のトレンドが有意になることもあり、その際は量反応関係が認められるのにLOAELが設定できない。
- P値は観察結果の確かさの指標であり、差の大きさを示しているわけではない。有意差のあるカテゴリーと有意差のないカテゴリーの間には結果の確からしさの差があるだけで、リスク比の差異について言及できない。

4) 複数の研究の取扱いによってLOAELは変化する。

- 複数の研究を統合してメタ分析を行うと、検出力が増してより低いところにLOAELが算定される。多数の研究がある場合、単体で見ると統合するかでLOAELが変化する。

5) LOAEL設定上の留意点。

- (コホート研究もしくは横断研究において)対象者は単一集団で連続的なスペクトルをもっているか。無曝露群だけ別に集めていないか。(症例対照研究において)対照群を背景の異なる別集団から抽出していないか。
- カテゴリー区分の根拠は何か。①既存研究に基づく医学・生物学的合理性か、②素の値または対数値が等間隔か、③分位か、④著者の任意設定か(その場合は適切な区分か)。
- 各カテゴリーの対象者数および転帰数は十分か。
- 交絡因子は調整されているか。
- 量反応関係は一方向性に増減しているか。
- 【+ α 】対象者に階層性はないか(血縁、社会集団など)。あれば多重モデル解析も考慮。
- 【+ α 】曝露の測定は個人単位か。集団レベルの曝露を個人曝露と見なすことも可能。

2. BMD法

BMDを用いて安全基準を設定する方法には、以下の問題がある。

1)前提となるモデルが明確でない。

- ヒトでは非曝露が事実上ないので、低曝露領域でのモデルの設定が困難である。論理によってモデルを構築することになる。

2)交絡因子の調整が容易でない。

- 提供されているソフトウェアでは交絡因子の調整は不可能(BMDS)または一部のみ可能(PROAST)とされている。