

医学研究の転換点とタバコ問題

岡山大学大学院環境生命科学研究科、日本禁煙学会理事

津田敏秀

はじめに

19世紀、解剖学発達の後を受けた医学研究は、『実験医学序説』¹⁾を著したクロード・ベルナルの登場で新たな段階を迎えた。ベルナルは、物理学や化学の考え方を非常に強く意識し、デカルトによりもたらされた機械論(メカニズム論)が、物理学や化学だけでなく医学生物学にも決定論的(デテルミニズム)に持ち込めると考えた。そして、動物モデルを用いて実験室の医学を推し進め、生理学という分野を確立した。

ベルナルにやや遅れて、19世紀の後半に今度は、コッホやパスツールらが動物モデルを用いて細菌の同定・分離・再発症・再分離を示す方法を確立した。コッホが1892年にベルリンの国際学会で発表した4原則(ヘンレ・コッホの4原則)は有名で、この4原則がベルナルのメカニズム論と同様に決定論に基づいているのは明らかである。

この動物モデルに基づいた4原則は、この4つの原則のいずれをも満たさなければ病因物質と認められない。それぞれの原則は英訳で見るとmustが助動詞で入っており²⁾、決定論に基づいていることが分かる。しかし、今日の感染症は、コッホの4原則を満たさないものが知られている。例えば、20世紀に入ってから研究が始まりだしたウイルスは、コッホの4原則を満たさないことで有名である。もちろん生物学的曝露ではない化学物質も当てはまらない。ただ、コッホの4原則の歴史的意義としては、これが人類の歴史上初めて、一般論として、人体以外に病気の原因が存在することを証明する方式を提示したことである。

一方すでにこのとき、人体以外の病気の原因は、動物モデルではなく人体において直接いくつか特定・証明され、その結果は応用されて成功していた。それが、リンドによる調査対象者を6群に分けた壊血病予防に関する実証研究であり、ゼンメ

ルワイスによる手術前の手洗い法を用いた介入による感染予防(ゼンメルワイスが直接おこなったのは産褥熱予防)であり、スノーによる観察に基づくコレラの予防などの、人間を対象とする研究である³⁾。リンドは、ビタミンCが発見される約170年前に、ゼンメルワイスとスノーは、コッホらにより次々と病原菌が発見される数十年前に、病気の予防法を発見していたのである。彼らの用いた方法論が今日の疫学であり、リンドはEBMの創始者、スノーは疫学の父と呼ばれている。

ところで、この動物モデルやミクロレベルの探求を行う医学研究のやり方と、人間を直接研究対象とする医学研究のやり方の違いを、タバコ会社は20世紀半ば以降に巧みに利用した。疫学方法論を医学における因果関係の証明の方法とは認めず、その一方でタバコ煙に発がん物質が含まれていることに対しては、動物モデルは人間が実際に発がんするのとは異なるとし、「まだまだタバコ喫煙と肺がんの因果関係の証明はなされていない」と主張し続けた。その間に、ニコチンの依存性をフルに利用してタバコの販売を伸ばし、人々に害の認識をさせないようにし、公衆衛生当局の対策を遅らせてきた。タバコ会社が大きな財産を築き、タバコ病が世界に蔓延するきっかけは、19世紀の終わり頃、アメリカ合衆国で、紙巻きタバコの自動紙巻き機が発明され、紙巻きタバコが世界的に販売され流行したのが端緒であった。

20世紀を迎えた後、疫学方法論は、感染症対策や栄養欠乏症の研究の方法論として知られるようになる。そして、疫学が医学一般の方法論として飛躍的に理論が発達するのは、第二次世界大戦後である。そのきっかけとなったのは、アメリカ合衆国・ボストン郊外で1948年に始まった大規模追跡研究であるフラミンガム研究⁴⁾と、アメリカ、イギリス、ドイツなどから一斉に症例対照研究の

発表が行われた⁵⁾のをきっかけとして1950年代に盛んに行われるようになったタバコ肺がん研究である。

本巻頭言は、今日、人間を対象とした研究方法論として、あるいはEBMの基本的な方法論として用いられる疫学の発達の歴史と、それに大きな影響を与えたタバコの害の研究の歴史を絡めて簡潔に紹介する。

タバコと肺がん論争からの発展

—1950年代から1960年代

タバコと肺がんの因果関係に関する記述や医学論文あるいは疫学論文が、最初に記載もしくは出版されたのがいつかに関しては、いまだに議論されることがある⁶⁾。対策が遅れた環境汚染等の歴史上の事例を振り返ることにより特集し、予防原則についての考え方を深めるために編纂された“Late Lessons”というヨーロッパ環境省の企画の「環境タバコ喫煙に関するタバコ会社の研究操作」という章⁷⁾において、Beroは能動喫煙と二次喫煙(受動喫煙)による害が認識された時期を一覧表にまとめている(表1)。

この表の中で、能動喫煙に関して特筆すべきは、1950年にタバコの害を示す論文が5編一斉に出版されていることである。特に、Wynder⁵⁾が示すように、タバコ喫煙の肺がんへの影響を示す論文が、Hill & Dollによる症例対照研究⁸⁾がイギリス医学雑誌BMJに、Wynder & Grahamによる症例対照研究⁹⁾と、Levinらによる症例対照研究¹⁰⁾とが、アメリカ医師会雑誌JAMAに掲載されたことである。三つの論文の研究デザインが症例対照研究であったことは、症例対照研究が現代疫学の特徴の一つであることを考えると、疫学の歴史で象徴的な出来事である。しかし、この時、その研究結果が非常にはっきりとタバコ喫煙による肺がん発症の影響を示しているにもかかわらず、医学的権威からは「大いに疑いの目を向けられ、一般的には無視された (largely doubted and generally ignored)」⁷⁾という事実も、今日、タバコ喫煙と肺がんの因果関係が確立されている事実から見ると印象深いものである。

症例対照研究から得られるデータと、コホート研究から得られる相対危険度(今日ではリスク比Risk Ratioと呼ばれる)との関係を理論的に明らかにし

たのは、1951年の統計学者Cornfieldの論文¹¹⁾である。症例対照研究で得られるオッズ比が、疾患の発症リスクがまれである場合(およそ10%以下なのでほとんどの疾患がこれに当てはまる)、コホート研究でのリスク比を近似推定することが示された。

その後、タバコと肺がんおよび肺気腫に関するコホート研究¹²⁾などの発表と同じ頃に、疫学や統計学の理論および因果推論の論文が次々と発表された。イギリスのHillは、実験と観察研究に関する総説を示し、社会を実験室のように見立てて観察研究を行う考え方や意義を強調した¹³⁾。Mantel & Haenszel¹⁴⁾に始まる重みづけ平均法は、今日のメタ分析や層別分析の基本的な方法論の一つとして汎用されている。これらの統計学や疫学の代表的な研究者も、否応なくタバコ肺がん論争に巻き込まれた。タバコと肺がんの因果関係を否定する側に回ったのがFisher、Berksonであり、肯定する側に回ったのがCornfield、Haenszel、Hammond、Lilienfeldらであった⁵⁾。

タバコ肺がん論争は英語医学雑誌上で行われたので、これを直接読んでいたイギリスの医師たちにおいては、喫煙率が1950年代に激減することになったことが、1962年に出版されたイギリス王立医師会報告書「喫煙か健康か？」に示されている¹⁵⁾。すでに、1960年に行われたThe Great Debate¹⁶⁾の頃には多くの公的機関の長がタバコと肺がんの因果関係を認めていた。この年、世界で初めての包括的な疫学テキストが、ハーバード大学のMacMahonらにより出版された¹⁷⁾。そして、1964年には、政府機関であるアメリカ Surgeon Generalが報告書「喫煙と健康」を出した¹⁸⁾。

この流れにより、がんや慢性疾患の原因の研究が一気に進むことになる。タバコによる肺がんや肺気腫の研究だけでなく心筋梗塞への影響が発表されたり¹⁹⁾、あるいは、今度はがんや心臓疾患の原因がタバコ喫煙以外にも明らかにされたりするようになった²⁰⁾。フラミンガム研究による研究成果もこの時期かなり出そろってきていた⁴⁾。

これらの慢性疾患の原因の研究を突き止めるには、多くの変数の調整が求められることが多いが、1968年にはフラミンガムで、初めてロジスティック回帰分析が用いられた²¹⁾。これは数理モデルや電子計算機の発達に支えられている。

表1 能動喫煙と二次喫煙(受動喫煙)による害に関する知見の重要年次に関する年表

1604年	イングランド王ジェームス1世は「タバコに対する警鐘」と記し、タバコ、特に喫煙への嫌悪感を表現した。これは、最も早期の反タバコに関する出版物の一つである。
1903年-1908年	イギリスにおいて、ボーア戦争徴兵保健レポートは、16歳未満の子供に対するタバコの販売を制限するように促した。そして警察に公共の場での子供の喫煙に対してタバコを没収するよう権限を与えた。
1931年	アルゼンチンの腫瘍学者であるアンジェロ・ロッフォは、陰のう癌と煙突掃除夫のパーシバル・ボットの研究(1775)に始まるタールと皮膚癌に関する研究を元に、タバコのタールでウサギに皮膚癌を生成させた。
1936年	アメリカの医師、アルトン・オシュナーは、これまでの20年間に1例も見なかった肺がん患者を、直近の6ヶ月で9例も診察した。この全ての患者が第1次世界大戦の間に喫煙を始めていたことを記し、喫煙がその原因であることを示唆した。
1938年	アメリカの統計学者レイモンド・パールは、保険記録を使って、喫煙者に死亡率が増加していることを示した。
1939年	フランツ・ミュラーは86例の肺がん患者を対照と比較することにより、非喫煙者より重度喫煙者では16倍肺がん死亡が多いことを示した。そして「百万回に1回しか偶然では起こらない」知見から、タバコは「肺がん多発の、単一の最も重要な原因」とあるという結論を導いた。
1930年-1941年	シャイアーとショニガーは195例の肺がん症例と2群の対照(他のがんの症例と疾病がない人)を使って研究し、肺がんでは3例しか非喫煙者がいなかったこと、タバコと肺がんの統計学的関連が「尤もらしい」ことを示した。
1942年-1944年	イエーナのドイツ国立科学研究所のタバコに関する研究で、タバコと健康影響に関して、7つの学位論文が発表された。
1946年	イギリスの総合統計機関の主任医学統計学者であるパーシー・ストックスは、1934年から1944年の間に男性の肺がんが6倍も跳ね上がっていることを記載した。
1947年	イギリスの医学研究機構(MRC)は対策を議論するために会議を招集した。ブラッドフォード・ヒル、アリス・スチュワート、アーネスト・ケンナウェイらが参加した。肺がんの7つの原因候補が検討された。すなわち、道路からのタール、都市の大気汚染、交通排ガス、および喫煙であった。これらは全て「種をまくというより土壌を準備する要因」とされた。
1948年	ドールとブラッドフォード・ヒルによるMRCの研究において、吸入とがんの結びつきがないことは「驚くべきこと」だけれども、156名の患者からの聞き取りの予備調査の結果は、肺がんと喫煙の間の「明確な関連」を示していた。これは、長年に渡り、著名な統計学者であるロナルド・フィッシャー卿が喫煙と肺がんの関連を否定することにつながった。
1950年	喫煙の危険性を示す5つの論文が出版された。ワインダーとグラハム(アメリカの退役軍人に関する)、およびドールとブラッドフォード・ヒル(イギリスの入院患者に関する)は、「肺がんの導入と生成」において喫煙が「重要な要因」であると結論づけた。ドールとブラッドフォード・ヒルの研究における647例の症例のうち、0.3%のみが非喫煙者であった。これは偶然では「百万回に1回」にしか起こらないことであった。重度喫煙者は非喫煙者より16倍肺がんがんで死んでいた。しかし、この結果は医学の権威により「だいたいは疑いの目を向けられ、ほとんど無視された」。
1953年	イギリス政府顧問委員会は、この「関連が因果関係」であり、「若い人々に対して警告すべきだ」と結論した。
1954年	がんその他の疾患におけるタバコの役割を報告した科学論文の出版と、それに伴うメディアの報道および売り上げの減少はタバコ産業の内部文書では「1954年の緊急事態」と呼ばれている。タバコ産業は、実際にこれを否定するのではなく、ヒルとノールトンによる「でっち上げの疑い」があるとして表向きの説明をするキャンペーンで対応した。
1964年	29の研究に基づいたアメリカ・サージャン・ジェネラル『喫煙と健康』は、「過剰な喫煙と肺がんの間に因果関係がある」と結論した。
1970年-1980年代	二次喫煙と肺がんの関連を示した最初の研究が発表された。1986年のアメリカ・サージャン・ジェネラルの報告は、この関連には因果関係があると結論づけた。
1993年-1998年	タバコ産業は、国際がん研究機関(IARC)の研究と、二次喫煙がヒトにおける発がん物質であるという評価を妨害した ³⁾ 。

表の注記：1) Late Lessons 2 of the Beroによる7章の表7.2より訳出。年表の原文献は、Beroの表を参照していただきたい。Beroは以下の二文献を参照して本表を作成したとしている。

1. Keating C: Smoking Kills. The Revolutionary Life of Richard Doll, Signal Books Limited, Oxford, 2009.
2. Ong EK and Grantz SA: Constructing "Sound Science" and "Good Epidemiology": tobacco, lawyers, and public relations firms. Tobacco Control 2001; 91 (11) : 1-9.
- 2) 統計学者フィッシャーの誤りは有名で、彼がなぜこのような誤りをしたのかに関しては、疫学や統計学の専門誌の特集などでしばしば議論されている。例えば、Vandenbrouke JP: Those who were wrong. Am. J. Epidemiol. 1989; 130: 3-5. もしくは、Stolley PD: When genius errs: R. A. Fisher and the lung cancer controversy. Am. J. Epidemiol. 1991; 133: 416-425.
- 3) この妨害は結局失敗した。

1960年代の後半には、WHOの下部機関である国際がん研究機関IARCが、ヒトにおける発がん分類の作業を始め、その検討結果が出てくるようになった。このIARCの発がん分類では疫学研究での結果が十分に発がん性を示していれば(ある発がん物質に曝露された人々にがんが多発していることが十分に示されていれば)、その物質(後に工程や発がん行動)は、ヒトにおける発がん物質として分類される²²⁾。昨年、IARCは、この分類の報告書であるMonographの第100巻を記念出版した。数多くの発がん物質が、その分類時点までの根拠と共に、Monographに記載され、インターネットで公開されている²³⁾。Tobacco smokingも、その後の論文も紹介しながら、第100E巻に収録されている。

疫学理論の飛躍—1970年代から1980年代

1970年代は、今日の疫学理論や因果関係論のコアとなる考え方が提示された時期である。フィンランドの循環器内科医のMiettinen(後にハーバード大学などを歴任)や、アメリカの歯科医のRothman(後にボストン大学)らが、疫学の曖昧な点をシャープに詰めるための基本的理論を次々に発表する。

すでに症例対照研究におけるマッチングデータから交絡を起こさずにオッズ比が推定できる方法²⁴⁾を発表していたMiettinenは、1974年に交絡要因の定義(条件)を発表する²⁵⁾。今日、3条件としてテキストに記載される条件は、この時5条件であった。タバコ喫煙は、その強力な発がん性ゆえに、他の発がん物質の研究において、交絡要因として調整すべきなのだが、タバコ喫煙の存在だけでは交絡バイアスは成立せず、他の条件も成り立たなければならないことが示された。

1976年、Rothmanは今日の因果論のメカニズムモデルである因果パイモデル(十分原因構成原因モデル)を発表した²⁶⁾。カットしたパイに見える構成原因の集まりが病気の成立に結びつくというのを簡単な図で示したので因果パイモデルと呼ばれる。このモデルを用いて、相乗作用や拮抗作用、あるいは潜伏期間と呼ばれるものまで後に説明されるようになる。同じ1976年、Miettinenは、症例対照研究によるオッズ比が、リスク比の近似推定だけでなく、発生率比の一致推定を与えるこ

とを示した²⁷⁾。これはすでに1962年にSheecheにより示されていたが²⁸⁾、1972年にCoxが病気発生に重要な役割を果たす時間の概念を多変量解析に導入した比例ハザードモデル²⁹⁾を示したのち、Erander-Johnsonが1975年、リスク比(一定期間の観察結果として時間の概念が入らない)と発生率比(時間の概念が入る)を区別していた³⁰⁾のを受けており、症例対照研究に重要な理論を与える。

1978年Freimanらが、薬効治験において有意差検定のみで研究結果を示した場合、研究結果が実際は効果があることを示していても効果がないとして判断されてしまう危険性(いわゆる β エラーの話)を、71の治験結果から示した論文を発表した³¹⁾。これを受けて、古い統計学の考え方に支配されていた医学の世界でも、論文では有意差検定結果のみを示すことから、リスク比、発生率比、オッズ比などの指標を定め、これらの点推定値と区間推定値を示すべきことが、医学雑誌の投稿規定にも反映されて推奨されるようになった。

1981年、国立がんセンターの平山が、受動喫煙により非喫煙者(喫煙者の配偶者)に肺がん死亡が発生することを示す、世界で初めての疫学研究を発表した³²⁾。この論文は、それゆえに、タバコ会社やタバコ会社から研究費を受給した研究者の標的となった。1992年にアメリカ環境保護局が出した受動喫煙による健康影響に関する報告書³³⁾では、平山研究を巡る論争の歴史が詳細に記載されている。しかし、平山研究の発表を受けて、その後数多くの受動喫煙と肺がんを巡る論文が出され、その中に質の高い疫学研究が数多く含まれ、それらの結果は平山研究の結果が妥当なものであることを明瞭に示していた。国際がん研究機関IARCは、2004年、モノグラフ83³⁴⁾を発表し、自発的タバコ喫煙だけでなく受動喫煙(非自発喫煙)にも発がん性があると分類した。したがって、平山研究を攻撃すること自体に、もはやほとんど学問的意味はなくなっている。平山研究のタバコ研究における歴史的な重要性は大きいものの、いまだに、平山研究を批判すれば受動喫煙の問題(肺がん以外の病気も含めて!)がなくなると信じている批判者(タバコ擁護者がほとんど)をしばしば見つける⁷⁾。しかし、この的外れな批判自体も、タバコの害に関する知識や疫学方法論の普及が遅れている点であるとも言えよう。

1981年、Greenlandは症例対照研究において必要であるとされてきた「まれな疾患の仮定」がMiettinenの考え方に基づいた発生率比の推定では不要であることを示した³⁵⁾。Greenlandはこれ以降、疫学理論や因果関係論の発達に決定的な影響を与える論文を数多く発表することになる。1981年、Miettinenは、症例対照研究において「研究当該疾病にまだかかっていない人」だけでなく、当該疾病以外の疾病にかかっている患者も対照として用いることが出来ることを、その条件と共に示した³⁶⁾。1982年、Kreinbaumらが包括的な疫学研究方法論のテキスト³⁷⁾を出版し、同年、Schlesselmanは初の症例対照研究のテキスト³⁸⁾を出版した。1985年Miettinenが理論疫学のテキスト³⁹⁾を示し、1986年Rothmanが、包括的な現代理論疫学に基づいたテキストを『現代疫学』⁴⁰⁾として発表した。これ以降、医学の様々な分野での、疫学理論の発達を反映したテキストが発表され⁴¹⁾、1990年代にEBMが広まる基礎が築かれた。この間、疫学理論を巡る激しい議論が、American Journal of EpidemiologyやJournal of Clinical Epidemiology(当時はJournal of Chronic Disease)などの疫学専門誌で繰り返され、疫学概念や理論の形成や浸透が加速していった。また、1980年代は、バイアスに関する実証的定量的研究が数多く行われた⁴²⁾。

1986年、IARCが遅ればせながらタバコ喫煙を人体のがんの原因としてグループ1に分類した⁴³⁾。これを受けて、日本の厚生省も『喫煙と健康』の初版⁴⁴⁾を出し、日本国内においてタバコの発がん影響が本格的に議論されるようになった。

1990年以降—EBMの登場と疫学の普及—

1992年、Guyattらは、疫学方法論に基づいた医学研究とその応用を、Evidence Based Medicine(科学的根拠に基づいた医学)と名付け⁴⁵⁾、普及を促進した。元々は、Science Based MedicineやScientific Medicineだったようだ⁴⁶⁾。

1992年末、アメリカ環境保護庁EPAは受動喫煙の健康影響に関するこの時点までの疫学研究をまとめて、受動喫煙による肺がん、喘息の増悪、下気道感染、上気道感染への定量的影響(リスクアセスメント)を行い、受動喫煙をヒトにおける発がん性があるとしてGroup Aに分類した。そして報告書として出版した³³⁾。この報告書は、現在

盛んに行われているメタ分析の手法を用いた早期の文献として現在では紹介されている。

この頃、アメリカはEPAの計画的な調査研究もあり、大気汚染、タバコ喫煙による室内汚染など、空気汚染に関する疫学研究がますます盛んになった。ハーバード大学のSchwartzは、大気汚染による短期影響を測定する画期的なデザインをロンドンスモッグ事件の時系列解析にヒントを得て開発した。これにより1立方メートル中の大気中の粒子状物質が10マイクログラム程度上昇することによる死亡率の上昇が感知できるようになり、タバコ研究にも大きな影響があった⁴⁷⁾。そして1996年の新しい大気汚染基準の勧告⁴⁸⁾へとつながっていった。これをきっかけに、21世紀に入って、EUでも大気汚染ガイドラインが作られ、国レベルだけでなく、国を超えた地域的な環境汚染への取り組みが、感染症対策と同様に始まっている。

1990年代半ばは、タバコ会社の内部文書が次々と明るみにされ、タバコ会社が、早くからニコチンの依存性を認識し、それを利用して青少年をターゲットとして販売をのぼしていたことや、肺がんの死亡増加を見越して販売戦略を立てていたこと、あるいは、依存しやすくするためだけにアンモニアを添加していたことなど、多くの事実が明らかになった^{49~51)}。そしてアメリカ議会の公聴会でタバコ会社社長が尋問を受け偽証した⁵¹⁾。

長年、日本のJTを含む世界のタバコ会社は、タバコ喫煙と肺がんなどのがんとの因果関係に関して、「メカニズムがまだ証明されていない」と、人間を直接対象とした医学研究の証拠や証明方法を認めない態度を取ってきた。これは人間の発がん性に関して人間を対象とした医学研究の方法が、疫学以外にないのにもかかわらず、まるであるかのように思わせる作戦である。そして、具体的で科学的な議論をそらすことによって因果関係を認めないという戦術である。しかし、1996年には、ヒトの細胞である標準培養細胞(HeLa細胞)と気管支上皮細胞を用いて、p53と言われるがん抑制遺伝子にタバコに含まれている発がん物質ベンツピレンが作用して、p53遺伝子の変異が157、248、273のコドンに生じることが示された⁵²⁾。また、この3カ所の肺がん変異の大部分は、デオキシリボ核酸DNAのうち、グアニン(G)からチミン(T)へ変化することであるとも示された。ま

たこの変異は、実際のヒト肺がんのp53遺伝子でも通常の位置でも発見された。

この証拠でも、JT日本たばこを含むタバコ会社の多くは、その主張を一向に変えなかった。従って「メカニズムがまだ証明されていないから」というのが先延ばしの口実であることが明白になった。海外のタバコ会社は、この論文を目立たない一意見に過ぎないというふうにするべく、Mutagenesisというある国際的医学雑誌の編集委員と組んで様々な論文を出そうとした。これがタバコ会社からの内部文書で2005年に明らかになった⁵³⁾。

1996年、アメリカ・カリフォルニア大学ロサンゼルス校UCLAで、世界最初の因果関係論の講義が始まった⁵⁴⁾。因果関係に関する科学理論としての取り組みをほとんど放棄していた20世紀から、人類は大きく踏み出したことになる。因果関係論の発達には疫学の発達が大きく影響を与えているが、その一方で、因果関係論の発達は、疫学を大きく変えようとしている。

1996年のランダム比較試験RCTを改善するために最初のCONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials: 臨床試験報告に関する統合基準) 声明⁵⁵⁾が発表された。続いて、臨床研究、環境疫学研究を含む、コホート研究、症例対照研究、横断研究などの観察研究の改善を目指すSTROBE (STrengthening the Reporting of OBServational studies in Epidemiology) 声明⁵⁶⁾、病気の診断に関する研究の改善を目指すSTARD (STAndards for the Reporting of Diagnostic accuracy studies) 声明⁵⁷⁾が発表され、疫学研究の普及が進んでいる。

1999年には、ハンガリー・ブダペストで開かれた21世紀における科学のあり方を議論する世界科学会議において、これまでの「知識のための科学-進歩のための知識」の他に、「(持続可能な) 開発のための科学」、「平和のための科学」、そして「社会のための科学、社会における科学」を目指すことが提唱された⁵⁸⁾。社会は科学の目的にもなっている。21世紀の今、医学研究者を含む科学者には、社会の役に立つ研究を行うことが求められるのである。

まとめ

人体に大変な被害をもたらし、多くの先進諸国

で予防可能な死亡原因の第1位であるタバコという甚大な環境曝露の蔓延のなかで、疫学は、タバコ問題の影響も受けながら、この半世紀の間にめざましく発達してきた⁵⁹⁾。そして疫学の発達は、タバコの人体影響をさらに詳細に広範に明らかにすることに寄与してきたし、また他の予防可能な疾病の原因を明らかにしてきた。タバコをはじめ、様々な環境曝露による人体影響は疫学によって直接検証され、我々の予防知識、疾病対策、疾病治療など医学知識の源泉となっている。

ヒトにおける因果関係の方法論(疫学)そのものを否定されれば、ヒトにおける因果関係は永久に立証されないことになりかねない。これは裁判等で人体被害を追及される被告にとっては非常に手軽で効果的な方法である。JTはじめタバコ会社は、したがって、タバコと様々なタバコ関連疾患の因果関係を否定する以上に、疫学方法論やその目的自体を否定にかかった。そして、日本の裁判所は一連のたばこ病訴訟において、それまでの判例を踏襲せずに⁶⁰⁾、判決において被告JTの戦略を採用した。しかし、それは製薬事業も行うJTにとっては諸刃の剣である。疫学により人体での因果関係が認められないのであれば、論理上、自社関係の製薬は認可されなくても、あるいは患者に対して使用されなくても文句は言えないのである。新薬は、治験という疫学方法論により、有効性や安全性が確かめられない限り、市場での販売が許されないからだ。

そして、今日では、疫学は疾病のアウトブレイクや災害を含む健康危機管理の基本的な方法論として、世界的あるいは地域的ネットワークのなかで疫学を研修する仕組みが形成されつつある^{61, 62)}。予防可能な人体影響を及ぼす原因を究明し特定し、対策を立てるだけでなく、社会が人体に悪影響を及ぼす原因に関してスムーズに情報を交換できるというリスクコミュニケーションの役割も疫学研究者は担っている。

Beroによる『受動喫煙に関する研究のタバコ産業による操作』⁷⁾には、タバコ産業によるリスクデータの操作戦略が、①タバコ産業利害関係者のポジションをサポートするための研究資金、②研究への産業の関与を隠す、③タバコ産業利害関係者のポジションを支えるための研究を発表する、④タバコ産業利害関係者のポジションをサポートしない研

究を抑える、⑤タバコ産業利害関係者のポジションをサポートしない研究を批判する、⑥何も知らないメディアで、タバコ産業利害関係者のデータかリスクの解釈をばらまく、⑦政策決定者に直接、タバコ産業利害関係者のデータかリスクの解釈をばらまく、であることとまとめられている。

読者の皆さんも、タバコの害をさらに多くの人々に知らせるだけでなく、現代医学の基本的研究方法論としてあるいはコミュニケーションツールとして疫学方法論を理解していただき、タバコ産業の操作をどんどん見破っていただくことを期待してやまない。

参考文献

- 1) クロード・ベルナル、三浦岱栄訳：実験医学序説。岩波文庫、東京、1970(原書は1865)。
- 2) Porta M ed. Dictionary of Epidemiology. 5th edition. Oxford University Press, New York, 2008.
- 3) 津田敏秀：医学と仮説。－原因と結果の科学を考える－。岩波書店、東京、2011。
- 4) Gordis L: Epidemiology. Saunders Elsevier, Philadelphia, 2009.
- 5) Wynder EL: Tobacco as a cause of lung cancer: some reflections. Am. J. Epidemiol. 1998; 146: 687-694.
- 6) Smith GD: Smoking and lung cancer: causality, Cornfield and an early observational meta-analysis. Int. J. Epidemiol. 2009; 38: 1169-1171.
- 7) Bero LA: 7. Tobacco industry manipulation of research on environmental tobacco smoke. In: Late lessons from early warnings: science, precaution, innovation, Europe on Environmental Agency, Copenhagen, 2012, pp.114-141.
- 8) Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung. A preliminary report. Br. Med. J. 1950; 2: 739-748.
- 9) Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma. JAMA 1950; 143: 329-336. (のちにランドマーク研究としてJAMAに1985年に再掲)
- 10) Levin M, Goldstein H, Gerhardt PR: Cancer and tobacco smoking; Preliminary report. JAMA 1950; 143: 336-338.
- 11) Cornfield J: A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of lung, breast, and cervix. J. of Natl. Cancer Inst. 1951; 11: 1269-1275.
- 12) Doll R and Hill AB: The mortality of doctors in relation to their smoking habits- A preliminary report. BMJ 228 (i) : 1451-1455.
- 13) Hill AB: Observation and experiment. N. Engl. J. Med. 1953; 248: 995-1001.
- 14) Mantel N and Haenszel W: Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. J. Natl. Cancer Inst. 1959; 22: 719-748.
- 15) Royal College of Physicians: Smoking or health? London: Pitman Medical Publishers, 1962.
- 16) The Great Debate. (Editorial) . N. Engl. J. Med. 1961; 264: 1266.
- 17) MacMahon B, Pugh TF, and Ipsen J: Epidemiologic Methods. Little Brown, Boston, 1960.
- 18) US Public Health Service: Smoking and health. A report of the Surgeon General. (PHS Publication no. 1103) . Washington, DC: US GPO, 1964.
- 19) Doll R and Hill AB: Mortality of British doctors in relation to smoking; observations on coronary thrombosis. In: Haenszel W ed. Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases. Natl. Cancer Inst. Mono. 1966; 19: 205-268.
- 20) Mann JI, Inman WHW, and Thorogood M: Oral contraceptive use in older women and fatal myocardial infarction. Br. Med. J. 1968; 2: 193-199.
- 21) Hosmer DW, Lemeshow S: Applied Logistic Regression. Wiley, New York, 1989.
- 22) IARC: Chapter 4. Defining causes. Cancer: Causes, occurrence and disease. IARC publication No. 100, Lyon, 1990.
- 23) <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/index.php> で無料公開
- 24) Miettinen OS: Individual matching with multiple controls in the case of all-or-none responses. Biometrics 1969; 25: 339-355.
- 25) Miettinen OS: Confounding and effect modification. Am. J. Epidemiol. 1974; 100: 350-353.
- 26) Rothman KJ: Causes. Am. J. Epidemiol. 1976; 104: 587-592.
- 27) Miettinen OS: Estimability and estimation in case-referent studies. Am. J. Epidemiol. 1976; 103: 226-235.
- 28) Sheehe PR: Dynamic risk analysis in retrospective matched pair studies of disease. Biometrics 1962; 18: 323-341.
- 29) Cox D R: Regression models and life tables. J. R. Stat. Soc. 1972 ; 34 :187 - 220.
- 30) Elandt-Johnson RC: Definition of rates: Some remarks on their use and misuse. Am. J. Epidemiol. 1975; 102: 267-271
- 31) Freiman JA, Chalmers TC, Smith H, et al. : The importance of beta, the Type II error and sample size in the design and interpretation of the randomized control data. N. Engl. J. Med. 1978; 299: 690-694.
- 32) Hirayama T: Non-smoking wives of heavy

- smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *BMJ* 1981;282 (6259) :183-185.
- 33) United States Environmental Protection Agency: Respiratory health effects of passive smoking. Lung cancer and other disorders. United States Environmental Protection Agency, Washington D.C., 1992.
 - 34) International Agency for Research on Cancer: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human, IARC Monographs, Volume 83, IARC, Lyon, 2004.
 - 35) Greenland S: On the need for the rare disease assumption in case-control studies. *Am. J. Epidemiol.* 1982; 116: 547-553.
 - 36) Miettinen O and Wang JD: An alternative to the proportionate mortality ratio. *Am. J. Epidemiol.* 1981; 114: 144-148.
 - 37) Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H: Epidemiologic research: Principle and quantitative methods. Van Nostrand Reinhold, New York, 1982.
 - 38) Schlesselman JJ: Case-control studies: Design, conduct, analysis. Oxford University Press, New York, 1982.
 - 39) Miettinen O: Theoretical epidemiology. Principles of occurrence research in medicine. John Wiley & Sons Inc, New York, 1985.
 - 40) Rothman KJ: Modern epidemiology. 1st ed. Little Brown & Co., Boston, 1986.
 - 41) 職業病の疫学では Checkoway H, Pearce N, Crawford-Brown DJ: Research Methods in occupational Epidemiology (Monographs in Epidemiology and Biostatistics) Oxford University Press, New York, 1989 (第2版は、2004年). 薬剤疫学では Strom BL, Kimmel SE, Hennessy Seds.: Pharmacoepidemiology. Wiley-Blackwell, Hoboken, 2012. (第1版は、1986年). 応用疫学、Brownson RC and Petitti DB eds. Applied epidemiology. Theory to practice. Oxford University Press, New York, 1998 (第2版は2006年). などで、他に、災害疫学、栄養疫学、がんの疫学、周産期の疫学、など多数のテキストがある。
 - 42) Norell SE : Workbook of epidemiology. Oxford University Press, New York, 1995.
 - 43) International Agency for Research on Cancer: Tobacco Smoking. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans IARC Monographs Vol. 38, IARC, Lyon, 1986.
 - 44) 厚生省 : 喫煙と健康 - 喫煙と健康問題に関する報告書. 健康づくり財団、東京、1987.
 - 45) Guyatt G, Cairns J, Churchill D, et al. ['Evidence-Based Medicine Working Group'] "Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine." *JAMA* 1992;268:2420-5.
 - 46) Ghaemi SN: A clinician's guide to statistics and epidemiology in mental health. Measuring truth and uncertainty. Cambridge University Press, New York, 2009.
 - 47) Schwartz J: Air Pollution and Daily Mortality in Birmingham, Alabama. *Am. J. Epidemiol.* 1993; 137: 1136-1147.
 - 48) United States Environmental Protection Agency: Air quality criteria for particulate matter. Office of Research and Development, Washington D.C., 1996.
 - 49) Glantz S, Slade J, Bero L, and Hanauer P: The Cigarette Papers, UC Press, Berkeley, CA, 1996.
 - 50) ASH 編、切明義孝、上野陽子、津田敏秀訳 : 悪魔のマーケティング - タバコ産業が語った真実. 日経BP社、東京、2005.
 - 51) フィリップ・ヒルツ、小林薫訳 : タバコ・ウォーズ - 米タバコ帝国の栄光と崩壊. 早川書房、東京、1998.
 - 52) Denissenko, M F, Pao, A, Tang MS, et al: Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274: 430-432.
 - 53) Bitton A, Neuman MD, Barnoya J, et al: The p53 tumour suppressor gene and the tobacco industry: research, debate, and conflict of interest. *Lancet* 2005; 365: 531-540
 - 54) Pearl J: Causality 1st edition. Models, reasoning, and inference, Cambridge University Press, 2000.
 - 55) CONSORT : <http://www.consort-statement.org/home/>
 - 56) STROBE : <http://www.strobe-statement.org/>
 - 57) STARD : <http://www.stard-statement.org/>
 - 58) 石黒武彦 : 『科学の社会化シンドローム』岩波科学ライブラリー 131、岩波書店、2007.
 - 59) 津田敏秀 : 医学における因果関係の推論 - 疫学での歴史的流れ -. *日本衛生学雑誌* 1996 ; 51 : 558-568.
 - 60) 渡邊知行 : 因果関係論の到達点と現代的課題. In: 公害環境訴訟の新たな展開 権利救済から政策形成へ. 淡路剛久、寺西俊一、吉村良一、大久保規子編、日本評論社、東京、2012. p.107-120.
 - 61) Gregg MB: Field epidemiology. 3rd edition. Oxford University Press, New York, 2008.
 - 62) Kramer A, Kretzschmar M, Krickeberg K eds.: Modern Infectious disease epidemiology. Concepts, methods, mathematical models, and public health. Springer, New York, 2010.