我が国の社会医学における因果関係論の構築を目指して

津田 敏秀^{*1}, 馬場 園明^{*2}, 三野 善央^{*1},
山本 英二^{*3}, 宮井 正彌^{*4}, 茂見 潤^{*1}

^{*1} 岡山大学医学部衛生学教室, ^{*2} 九州大学健康科学センター

^{*3} 岡山理科大学総合情報学部数理情報学科, ^{*4} 姫路獨協大学一般教育部

Achievement of Causal Inference in the Social Medicine in Japan

Toshihide TSUDA^{*1}, Akira BABAZONO^{*2}, Yoshio MINO^{*1},
Eiji YAMAMOTO^{*3}, Masaya MIYAI^{*4} and Jun SHIGEMI^{*1}

^{*1} *Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama University Medical School, Okayama*

^{*2} *Institute of Health Science, Kyushu University, Kasuga*

^{*3} *Dept. of Mathematical Information Science, Faculty of Informatics, Okayama University of Science, Okayama*

^{*4} *College of Liberal Arts, Himeji Dokkyo University, Himeji*

Abstract As a condition to achieving an agreement of recognition on the causal relationship in medicine, we firstly explained Hume's problem and counterfactual model. We, however, emphasized that we believe in the existence of causality on medical issues in our daily lives. Therefore, we illustrated conditions when we usually believe in causality. On the other hand, we criticized two well-known key phrases, "lack of mechanism in epidemiology" and "black box in epidemiology", which have often been used in Japan for skeptic viewpoints against epidemiologic methods even if epidemiology is often used to elucidate a causal effect in medicine in the world. We emphasized that a priori determinations of levels for inference of mechanism is necessary. And, the level and feature of mechanism should be defined in concrete expressions. After explanation of these basic concepts, we mentioned a classic view on specific diseases and non-specific diseases which have not been sufficiently discussed enough yet in Japan. As an example, we used the statements in the Japanese Compensation Law for the Health Effect by Environmental Pollution. In Japan, the classification of these diseases has been confused with that between manifestational criteria of diseases and causal criteria of them. We described the basic concepts to illustrate the causal relationship between non-specific disease and its exposure by using attached figures. Actually, we cannot recognize disease occurrence as a specific disease for several reasons. We indicated that we can recognize the magnitude of effect by causal relationships in medicine as a quantitative continuous variable.

Key words: causal inference (因果推論), specific disease (特異的疾患),
non-specific disease (非特異的疾患), mechanism (メカニズム),
black box (ブラックボックス), manifestational criteria (症候的分類基準),
causal criteria (原因論的分類基準)

はじめに

衛生行政においては、環境曝露と健康障害の因果

関係についての判断を問われる場合が多い。その判断の是非に関する議論が焦点になる時でも、我が国では環境曝露と健康障害の因果関係についての考え方に関して、十分納得のいく合意が見られていない場面がよくあると思われる。社会医学系をはじめ自然科学としての医学においては、ヒトレベルの曝露と疾病との因果関係論の議論は充分には進んでいない。我々は医学の立場として、現実社会で生じる因果関係の問題や行政判断の問題に、医学や社会医学

受付 1999年 8月30日 受理 2000年 3月22日

Reprint requests to: Toshihide TSUDA,
Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama
University Medical School

2-5-1, Shikata-cho, Okayama, 700-8558, JAPAN

TEL: +81(86)223-7151 ext 7172 FAX: +81(86)235-7178

が対処し切れてこなかったことに、ある程度納得が得られる答えを出さなければならないであろう。

一方、今日米国においては、保健行政、環境行政、裁判など、実社会における医学問題の中に疫学的考え方や疫学研究の結果が大きく取り入れられ、重要な役割を果たしている¹⁻⁹⁾。また、医学における因果関係を論じる際に疫学的方法が決定的な証拠を提出することについては、今日ではすでに国際的な合意が得られている^{3, 5-8)}。

筆者らは、すでに医学的因果関係についての考え方を紹介し、また実際の事例を紹介しながら、分かりやすく説明することを試みてきた⁸⁻¹¹⁾。しかし、さらに医学における因果論を保健・環境行政での判断に応用するには、疫学理論の基本だけでなく、因果や確実性をめぐる科学哲学的な議論の援用も必要であろう¹²⁾。本稿では、これらの点について若干の検討を試みる。ただし我が国でも法律学や裁判において、医学的因果関係の推論に対する関心が出てきている^{13, 14)}。「なぜ、医学に関する因果関係の有無を巡って、当事者間で認識の相違が生じうのか？合意はどうすればよいのか？」という疑問について、医学において考え、他の分野の研究者に説明する必要がある。本稿では、医学における因果関係の認識について基礎的な考え方も提示した。

なお本稿では、因果推論とはcausal inference¹²⁾の訳そのもので、因果について考えることを意味する。時に、因果の確定があると信じる確定論者から「推論」にすぎないとの指摘があるが、現実の問題に対処するためには、確定論的な方法論には限界があり、具体的データにより科学的に推論し判断材料を与えるべきである。そのために、実際に医学・医療で生じる問題に対して、伝統的な確定論的因果論ではなぜ対処できないのかについても論述し、確定的因果関係論の限界を示し、より厳密な現実的方法論を提起する。

現実に対処できるような仮説に関して、人間に関するデータを観察することにより検証し、必要な場合にさらに新たに仮説を絞る。これが現代の疫学的推論の進行である。

Humeの提起

18世紀のイギリス経験論の哲学者Humeは、因果律の客観的実在を否定した¹⁵⁾。これは、医学のみならず近代現代の科学全般に多大な影響を与えることとなった¹⁶⁾。特に医学に関して言えば、個別の患者に対して既存の医学知識を適用する臨床医学や、個別の原告における医学的因果関係というものを問題にする裁判等に対して、Humeの考え方は根本的な問いかけをおこなっているのである。なお、どこから上記の既存の医学知識が構成されているかが、現在、臨床疫学や臨床判断学、Evidence Based Medicineにおける研究対象である。

Humeの問題を、医学での問題として、もう少し詳しく述べる。ある個人について、ある時間の幅をもって観察し続けていたとしよう。この時、この人に、出来事Aとその後に病気Bの発病が起こったとする(Figure 1)。この人は出来事A以外にも多くの原因と考えられ得る出来事に遭遇しているであろうが、ここで、この人は出来事Aを病気Bの原因であると考えた。そして、その周りにいた多くの人や、その中の医師のような専門職も、出来事Aが原因であると考えたとしよう。しかしこの時、先行する出来事Aと病気Bの因果関係は、これらの人の観念上の結びつきでしかなく、それ以上客観的なものを示すことができないというのが、Humeの考え方の医学における当てはめである。つまり、Aが生じたことと、その後Bが生じたことに関しては合意することができても、両者の因果関係に関しては、全ての人の共通の認識や普遍的認識にはなれないのではないかと言うのである。なぜ先行する多くの出来事からAを選んできたのか、また実現不可能としてももし出来事Aがなかったとしても病気Bが生じていたとしたら、この時AはBの原因であるとは例外を除いて言い難い。Humeの問題は、哲学一般において大きな課題であり続け、Kant, Hegel, Husserlらにより論じられてきた¹⁸⁾。

ところがHumeの提起にも関わらず、ある原因とその結果が医学の世界で実際にありうるであろうことは、誰もが実感として持っており、因果関係を日常

Fig. 1 An exposure event and an occurrence of disease in an individual.

的に認識していることに関しては共通した合意があるだろう。医学の分野で言うと、事故等による急性の障害だけでなく、慢性疾患の例えでは1775年にPercival Pottにより報告された煙突掃除夫の陰嚢癌¹⁹⁾などが挙げられる。「客観的」な因果関係として完全な合意はなくとも、多くの人が直感的に医学における因果関係は存在すると考えており、それに基づいて日常の行動を行っているのである。だから「医療」も成り立つのである。現実の生活世界で誰もが実感している因果を、医学の世界においても共通の認識として持ち得るための説明は必要である。

Pottの例を一般化して述べてみると、非曝露の（煙突掃除をしない）人にはほとんど観察されない病気が、曝露（煙突掃除の経験を有する）者には生じ、そのパターンが繰り返し観察される。その結果として、非曝露集団には観察されない疾病が、曝露集団に生じてくることに、多くの人が納得しているであろうことが想像できる。これが後にFigure 3にモデルとして示している伝統的確定論的因果論の考え方の主流であろう。しかし、このような因果関係が「ある」と考える場合と、逆に因果関係が「ない」と考える場合との境界あたりを、人はどのような場合（観察データ）において認識し区別するのであろうか。また非曝露群にも発生する現実で多数を占める病気の因果推論をどう表現すれば良いのだろうか？

我が国の公害問題における論争、例えばカドミウム曝露と近位尿細管障害（非特異的でカドミウム曝露がなくても生じうる症候）などの因果関係に対する懐疑的問いかけに対しては、上記の議論を詰めていかなければならないだろう。つまりこのような非曝露群にも近位尿細管障害が観察されうるので、曝露群での非特異的な健康障害と曝露との因果関係は確定できないという意見が、これまでのほとんど唯一の我が国の公害問題における論争の焦点であったと考えられる。これは水俣病や職業癌等の因果関係についての論争でも見られてきた論争である。「単独で起こる四肢の感覚障害は極めて多くの原因で生じる多発性神経炎の症候であり、臨床医学的に特異性がないし、また、四肢の感覚障害は、現時点で可能な種々の検査を行ってもその原因を特定できない特発性のものも少なくない。したがって、四肢の感覚障害のみでは水俣病である蓋然性が低く、その症候が水俣病であると判断することは医学的には無理がある。」¹⁹⁾という水俣病の判断条件に関する医学専門家会議の意見も同様の議論である。そして、国際的には喫煙と肺癌の因果関係が広く認められ、WHOなどでの優先した対策にもかかわらず、我が国で男性の喫煙割合が先進諸国の中で極めて高いままである²⁰⁾という理由も、非喫煙者においても肺癌が観察され得ること、喫煙者が肺癌になった時になぜ先行事象の中から喫煙を選択するのかということ、また喫煙

していても肺癌にならない人もいること、即ち肺癌が非特異的疾患であることから生じているのではないだろうか。

counterfactual model

Humeの考え方を紹介した際に、既に生じたある出来事（結果）の原因として想定する要因（曝露という既に生じた出来事）が働かなかった状況を作り出すことは不可能であると述べた。もし曝露がなかったとしたら病気が生じたのかどうかは因果関係を考える上で重要なポイントとなる。さらに例え1人の人の繰り返し測定が可能となる際にも、1回目に曝露されたときの測定は、それ以降のいずれの測定とも厳密には状況が違うので、やはり正確に現出させることは不可能である。ここでは、因果というものをさらに厳密に考えるために、まずcounterfactual model（反現実的モデル）の議論を解説する。

このモデルは、曝露群の疾病発生状況と、その曝露群がもし曝露を受けていなかったら観察されたとであろう疾病発生状況の違いを曝露効果の指標と考えるものである^{12, 21)}。このようなモデルによる曝露効果は、現実には決して観察し得ないことから、このような名前が付けられている²¹⁾。現実には決して観察しえないとはいうものの、このモデルを念頭に置くことは、曝露群・非曝露群の設定において、あるいは曝露による影響というものを考える上で、概念的な標準を与えることになる。また内的妥当性を論じる場合、我々は「本来の」影響とは何であるかを、このモデルを用いると問題の整理が進み得るかも知れない^{12, 21, 22)}。

喫煙の例に例えると、長年に渡って喫煙をした人の人生はそれしかない。集団における影響の平均値として喫煙と肺癌の因果関係を描出しようと思えば、喫煙者群に属する人達が喫煙をしなかった場合の人生と比較し、肺癌の発生をその曝露・非曝露の2つの人生群について比較しなければならない。この時、片方は必ず反現実的である。このようなモデルの想定がcounterfactual modelであり、全く反現実的で観察不可能なモデルである。Rothmanらは、以前から使われている真の交絡要因であるための条件とは別に、交絡の問題を定義している¹²⁾。counterfactual modelを採用した時の影響の指標と実際の指標が等しくないとき、交絡しているとする。結果的に、change in estimate²³⁾と異なり、データ分析時のモデルや影響の指標への依存なく交絡を定義・想定できる利点がある¹²⁾。

因果関係を合意する上での基本となる考え方

Humeの問題とcounterfactual modelにより、因果関係による真の影響の有無について決して「客観的に」合意に達し得ないことを納得する一方で、我々はやはり医学的因果関係というものが存在することを、

日常生活・医学・医療の世界において確信している。これを述べたRothmanの因果モデル²⁴⁾も、因果関係があることを前提にしている。問題は、このギャップをどの様に埋めるかである。我々はどの様にすれば、医学的因果関係があることを認知し、お互いに共有することができるのであろうか？また、ある因果関係の有無の境界はどのあたりにあるのか？

戸田は、複合原因の影響下にあることを人間が処理して行く方略を、1. 最も有力な原因を主要因として取り上げて後を無視してしまう、2. あとが無視しきれない場合に限って少数の複合原因を考え観測を通じて複合原因の結果のルールを推定する、3. 取り上げられた原因の残余を一括して「状況」因とする、と3つ挙げている²⁵⁾。一方、MacMahonらは別の観点から、我々のように疫学を通じて予防医学に携わる者があえて原因とするのは、対策可能な原因であり、すなわち適切な対策を講じれば除去しうる原因のことであるとしている²⁶⁾。Humeは、人性論¹⁵⁾の中で、「しかし、またその一方で、事実に関する推論は全て習慣からだけ起こるのであり、その習慣は繰り返された知覚の結果以外のものではあり得ないのだから、そこで今のように習慣と推論とが知覚を超えて広がるのは、絶えざる繰り返しと結合とからの直接で、自然な結果なのではなくて、別のある原理の共同作用から起こるものでなければならない。」と述べ、単なる繰り返しが何ら因果を明らかにしないことを示しながらも、繰り返しの測定が人に因果関係の存在を確からしいと思わせていることを表現している。

可逆的な病気に関して言えば、この繰り返し測定は可能であるが、先に例として挙げた陰嚢癌のような不可逆的な病気の時是不可能である。このような不可逆的な病気は、「死」をも含めて、病気のかかりの部分占めている。そうすると、不可逆的な病気の場合は、証明不可能として良いのであろうか？皮肉なことに、そのような不可逆的な病気ほど、人は医学における因果関係を知りたがるし、また、そのような場合にも、実際に因果関係があり得そうであることは、多くの人が認める通りである。

知覚（観察）を繰り返すとは、1人を多数回観察するか、多人数を1回観察することになるのであるが、そうなるとこの2つの観察のずれが生じてくる可能性はある。上記の2つの例、あるいはその中間の場合でも、その時刻にその人に対して曝露が生じた以上、counterfactual modelの問題により、その時刻その人に曝露が生じなかった場合の疾病の発生の有無の観察は全く不可能である¹²⁾。不可逆な疾病の場合は、妥当で現実存在し得る方法として多人数の1回ずつの観察を行い、その多人数の平均的な疾病発生状況により知見を得なければならない。こうすることにより、有か無かではなく定量的な知見も得

られる可能性が出てくる利点もある。結果として、医学における議論可能な因果関係の推論は、集団で観察し判断することになり、個々人の例だけの観察では疾病とその原因との関係は合意を得るための厳密な具体的データとして示し得ないことになる。

次に、多要因の問題について述べる。疾病を発生させる要因は、一見、一要因に見えても、実は全て多要因であることは、多くの人が気づくところであろう。Rothmanは我々がしばしば観察された原因とその影響の間で1対1の対応があると考えてしまうことを指摘する一方で、実際は1つにしか見えないある事象の原因もよく考え観察することにより、多要因から構成されていることを指摘している。そしてこれらの多くの原因の1つ1つを構成原因 (component cause) と呼び、それらが集まって疾病を不可避免的に生じさせる原因を十分原因 (sufficient cause) と呼んでいる。その上で、十分原因を構成する構成原因の相対的な分布割合が、その中のある構成原因による疾病発生頻度に影響し、我々はそれを知覚していることを示している¹²⁾。このモデルにより、原因による影響の強さ、原因間の交互作用などを説明し、因果の一般モデルを提供している。この2種類の「原因」を組み込んだモデルは「偶然」をも実際の観察と適合させ、偶然を再解釈することを求めている。すなわち、100年前には肺癌の原因についてはほとんど知られていなかったのほとんど偶然の出来事だとされていたであろうが、今日では疫学研究の進展により肺癌を起こす既知の要因（喫煙、アスベスト等）を考慮することにより、以前に比較して非常に多くの因果を説明できるのである。ただし、偶然でしか説明できないことも未だに多く残されている。

疫学はこれらの点を利用し考慮することにより因果関係による影響を記述しようとする。即ち、counterfactual modelの代わりに比較群を設定し、この場合counterfactual modelとの多要因に関する「ずれ」は交絡と定義され、複数の人々を観察するのである。結局は、これはHill²⁷⁾が疫学研究を「社会を実験室と見なし、その社会で行われている一つの実験を観察している研究」と見なしたのと同じことになっている。一方、この間、疫学理論や疫学における科学哲学的考察^{12, 28)}が長足の進歩を遂げ、今日さまざまな人間集団の観察を可能にし効率を上げる研究デザインが数多く考えられてきている¹²⁾。この基本的考え方は「非特異的疾患における原因との因果関係の描出」においてさらに詳述する。

メカニズムとブラックボックス

疫学研究結果を根拠として判断を下すことに対してメカニズムの解明の必要性が持ち出されたり、あるいは別の言い方で「メカニズムのところがブラッ

クボックスになっている」, という懷疑が表明されることがある。これらの点については, その都度十分な吟味が必要である。つまり, 問題となっている因果関係について「メカニズムが明らかになる」とはどんな状況を指しているのか, 何がブラックボックスなのかについて, 具体的に描像が問い直される必要がある。このメカニズム等の議論を見過ごしていると, メカニズムを明らかにするために必要で具体的な方法論自体は「まだ」明らかになっておらず, そして「恐らく将来」は明らかになるかも知れないと, 判断を保留することに繋がり, 結果として因果関係がないのと同じ判断がなされることに繋がる恐れがある。

あらゆる科学的知見はtentativeである可能性を考えると, 「将来」という先延ばしは言い逃れである。しかし例え「将来」に任せて先送りするにしても, 「メカニズムが明らかになった」という状態がどのような状況なのかを具体的に事前に明示するように指摘すべきである。「メカニズムが明らかになる」とは言っても, 歯車時代の時計の裏蓋を開けたような仕組みが見えるわけではない。そうすると, 実際に考えられる状況としては, いずれかにおけるミクロのレベルにおいて「メカニズムが明らかになった」と暗黙の了解に達しているに過ぎない。今, 我が国の医学研究の多くは直接知覚できないミクロを観察する方向に向かってはいるが, 見えないものを知覚するには多くの周辺装置が「正しく」働いているという前提と理論が必要とされ, そのことも因果理論の合意形成に含まれることも忘れてはならない。理想との間には小さくとも必ず誤差は存在する。

仮に, あるミクロのレベルでメカニズムが明らかになったと数人が了解しても, さらにミクロのレベルはまだ明らかにされていないと言い続ける人もいるだろう。メカニズムがミクロの仕組みを究極に突き詰めることであるとすれば, それは原子あるいはそれより小さい量子レベルの振る舞いをメカニズムとして問うことにまで達してしまう。しかし, 不確定性原理で知られるようにこのレベルでは確率論としてしか量子の振る舞いは語れない。さらに量子・原子・分子の振る舞いの観察も直接目に見えるようなものではなく, ブラックボックスの外側の観察を理論負荷的に論考しているに過ぎない。一見「判明した」メカニズムも, 突き詰めるとその先にやはり不確定な部分を常に有しているのであり, いずれかのレベルで納得し合意を形成せざるを得ない。しかしこのようにあるレベルを定めたメカニズム議論は実際には希で, 曖昧で具体性に欠ける「メカニズムが明らかでない」という表現が実際には多い。具体性に欠ける「メカニズム」が問い直されず, いかにも大多数の人々が納得する「メカニズム」が実在し観察可能であるかの如くに語られてしまうことの方

に問題があったと考えられる。

つまり「メカニズム」は具体的なレベルの設定が必要なのである。例えば食品衛生における原因とは「原因食品」であり「原因施設」のレベルである。決して腸炎ビブリオ菌やサルモネラ菌あるいはヒ素等の微生物や化学物質等の「病因物質」と呼ばれるレベルではないことは「国民衛生の動向」でも区別されている。メカニズムはヒトにとって必要なレベルで論じざるべきなのである。

これまでミクロの研究との対比を行って論じてきたが, 疫学研究はブラックボックスと考えるよりも, 生活世界の現象をそのまま観察し, そのレベルの「メカニズム」を整理しているだけであると考えべきであろう。そして, それを可能にしているのが疫学理論である。本来日常診療・日常予防活動に役立てるための応用可能性を広げ, 効率を上げることが手段としてのメカニズムの解明(要素還元)の役割であったはずだが, それが漠然と「メカニズムが判然としない」と語られることにより, それ自体明確ではない「メカニズムの解明」が目的化するという逆転が生じている。科学技術の進歩が生活の必要のためにという目的を持っていたにも関わらず, 逆に科学法則が表現する世界や「メカニズム」こそ確実に客観的なものであり日常の経験は相対的で曖昧なものであるという逆転が科学法則や客観という言葉の背後に隠蔽されていることは, 今世紀初頭からすでに指摘されている¹⁹⁾。科学の目的は本来「うまく運用できる」という意味があったはずである。要素還元的な「メカニズムをうまく説明できる」という意味は, 科学運用の効率を上げるための手段でありそれ自体が目的ではなかったはずである。社会が科学に求めている第一の目的は, 前者であろう。

このように考えると, 絞られた仮説(検証可能な仮説)の下での相対危険度等の影響の指標で表現された「曝露による疾病の影響」というメカニズムが明らかになれば充分であることに合意が得られることも充分可能であろう。これが疫学研究そのものである。後は, 曝露と診断の誤分類を少なくすることにより, 検出レベルを上げるのみであるが, よく知られるように曝露と診断の誤分類を少なくすることは, しばしばコストやデータ集積時間の増大につながり, その結果として対象例数が少なくなり, パワーの減少につながる。このトレードオフの関係については, 常に念頭に置くべきであろう。交絡バイアスについても同様の議論が可能である。

特異的とは非特異的とは一確定論的因果論での不都合

特異的疾患と非特異的疾患という区別が, とりわけ環境曝露による疾病発生において, しばしば論じられることがある²⁹⁾。山口³⁰⁾は, 非特異的な脳血管疾患や悪性新生物が増えてきたことを示した後で, 「環

境疫学で取り扱う疾病も、感染性疾患、非感染性疾患に区別し、かつ非感染性疾患も特異性疾患と非特異性疾患に区別しなければならなかった。特異性疾患とは、ある病因がないとその疾病にならないというものであり、例えば、コレラ菌が存在しないところでは、コレラ患者は存在しないし、結核菌がないところでは結核患者は存在しないという関係がある。ところが非感染性疾患でも、水俣病はメチル水銀の摂取によって起こるもので特異性疾患といえることができる。と述べている。特異的疾患であると因果推論が容易であると言うのである。しかしこれは単に、病名に原因が入っている原因論的病名と、症候のみしか病名に含まれない症候論的病名を混同したために生じてきた誤りである^{11, 26)}。この結果、特異的疾患と非特異的疾患との区別という、あらかじめ決定済みの判断があるかのような錯覚が生じる。ところが、医師が直接知覚し得る症候論的病名のみから見ると、後に述べるように、特異的疾患であるはずの結核による個々の症状は非特異的である。これは、肺癌、慢性気管支炎、肺気腫等の喫煙関連の非特異的症候をまとめて「たばこ病」という病名を考えることにより理解できる。言い換えると「たばこ病は非喫煙者では起こらないので特異的疾患である」と上記の山口の発言は述べているに過ぎない。水俣病はこの時点ではメチル水銀中毒症とされているのであるから、上記の引用の最後の部分は「メチル水銀中毒症はメチル水銀の摂取によって起こるもので特異性疾患といえることができる」と言っているのである。これはメチル水銀中毒症はメチル水銀の曝露があるのが前提であるという定義を述べているだけで根拠ではない。

法律でも、公害健康被害の補償等に関する法律(以下、公健法と略す)では、「第一種地域」とは、「事業活動その他の人の活動に伴って相当範囲にわたる著しい大気汚染が生じ、その影響による疾病が多発している地域として政令で定める地域」であり、「第二種地域」とは、上記の「大気汚染」までの記載に加えて「または水質の汚濁が生じ、その影響により、当該大気汚染または水質汚濁の原因である物質との関係が一般的に明らかであり、かつ、当該物質によらなければかかることがない疾病が多発している地域」とされている。ここで「第一種地域」と「第二種地域」との違いは、前者が大気汚染のみを問題にしているという以外に、「第二種地域」が「当該物質によらなければかかることがない疾病が多発している地域」と定義している点にある。これは恐らく特異的であることを意味しているのであろう。そうすると「第二種地域」における「原因である物質との関係が一般的に明らかであり、かつ、当該物質によらなければかかることがない疾病が多発している地域」というのは、当該疾病が原因論的病名の

疾病から構成されている以上、上記のメチル水銀の例と同様に疾病の定義そのものであり「第一種地域」との区別は、「当該物質によらなければかかることがない疾病」かどうかではなく、そもそも病名に原因を含んでいない疾病か、原因を含んでいる疾病かの違いでしかない。旧公害健康被害補償法の施行令において、「第一種地域」に係わる疾病とは、「慢性気管支炎、気管支ぜん息、ぜん息性気管支炎及び肺気腫並びにこれらの続発症」であり、「第二種地域」に係わる疾病とは、「水俣病、イタイイタイ病、慢性砒素中毒症」である³¹⁾。現在では(法律制定当時も)、水俣病は有機水銀中毒症であり³²⁾、イタイイタイ病はカドミウム中毒症である³³⁾。ここで、「第一種地域」に係わる疾病とは病名に原因を含まない症候論的病名(外徴基準)の疾病で、「第二種地域」の疾病は病名に原因を含む原因論的病名(病因基準)の疾病そのものである^{8, 26, 34)}。

しかし現実には「第二種地域」で特異的と称される原因論的病名であっても、一部の重症例を除けば症候論的病名による具体的症候は非特異的である。具体的な症候が多彩な段階でない場合には、その症候が非曝露群で発生する症候と臨床的に区別が付きにくい非特異的なものがあり、その症候がどの程度当該曝露に特異的であるのかについては、観察データから得られる相対危険度等の影響の程度の指標からでしか推論できない。例えば、慢性ヒ素中毒症の皮膚の色素異常、カドミウム中毒症の骨軟化症や腎尿細管障害などの症候がどの程度特異的なものとして認識できるかは、非曝露群での当該症候の観察頻度と曝露群での当該症候の観察頻度の比較により示される。この問題は、「第一種地域」を「大気汚染病」(原因論的病名)の指定地域と言い換えるとか、「第二種地域」に係わる疾病を「皮膚の色素異常、腎尿細管障害、四肢末端に優位な感覚障害、もしくは求心性視野狭窄」(症候論的病名)と言い換えてみると良く理解できる。

我が国では原因論的病名と症候論的病名とを混同して取り扱うことにより、データに基づかない診断基準や蓋然性の議論が生じ、長年に渡る混乱の原因の一つとなってきたと考えられる。公健法自体が、「第二種地域」を原因論的病名の疾病としたがために、それを特異的疾患であるかのように取り扱う一方で、環境庁は汚染周辺地域で現実には発生する非特異的症候の取り扱いを「半分の蓋然性」で認定する³⁵⁾という表現を従来より行っている。「半分の蓋然性」とは、当該中毒症により発症した可能性が、そうでなく発症した可能性より上回れば認定するということなのである。しかし実は、「特異的」ということと「半分の蓋然性」ということは、相容れない矛盾した表現である。この矛盾も原因論的病名と症候論的病名の混同から生じている。加えて具体的データなしに

「半分の蓋然性」を判断もしくは判断条件の根拠とした結果、現実には生じている症候の発生頻度と全く合わない認定状況が生じた。例えば水俣病問題におけるように、判断条件で与えられた「半分の蓋然性」レベルが、具体的な頻度データに基づいていないと論争と混乱が生じるのである。ここには、急性劇症型の水俣病の重症例に照らし合わせて水俣病であるか否かの主観的判断をすることが、臨床的、病理的にのみ行われ、四日市喘息とは異なり、疫学者がほとんど関与しなかったという水俣病に独特の経緯がある。

原因論的病名の病像をデータに基づかずに、重症例（トリアスと言われることもある）の症状のセットから類推してしまうことを、ウルフは医学哲学のテキストにおいて³⁶⁾、「デーモンないし超越的イデアとしての病気」と名付け、その由来をプラトン主義に位置づけている。すなわち、症候論的病名（外徴基準）を用いて具体的に症候が語られず、例えば原因論的病名のみでその症状をイメージしてしまう場合、しばしばその原因論的病名に関連する外徴（症状）のイメージは症状が揃った重症例をモデルに「イデア」化、つまり理想の病像モデル化が生ずる。我々が医学教育において「典型例」と紹介される症状が揃った症例に、日常診療において実際に出逢うことはまれであるという点は、ウルフに限らずしばしば指摘されてきた点である。一方、典型的症例という場合の「典型的」という意味には「出逢う頻度が高いような症状を呈する」症例という見方もできる。最も頻度の高い症状の症例を「典型的」としたら実際にも役に立つと考えられる。例えば、昔の肺炎の「典型的」症例は大葉性肺炎であった。今日では、これらの症例をイデア的に「典型的」症例と学習・記憶しておくことは、日常的に遭遇する肺炎の診断治療のためにはあまり現実的では無かろう。

非特異的疾患における原因との因果関係の描出

さて、我が国においては、形態学としての病理学が臨床場面で一定の役割を果たしているので、病理学的に肉眼もしくは顕微鏡下での症候を判断することが、原因との関係を判断する場面でそのまま用いられることが行われる場合がある。具体的には次のようなことが行われる可能性がある。

ここで、非曝露群で一定期間に1,000人に2人ほど発生する疾病があるとしよう。そして、ある曝露物質が曝露された集団で、この疾病の発生が一定期間に1,000人に20人ほど発生するとしよう。この時、疾病の発生は10倍になっている。曝露は当該疾病を10倍にする因果関係による影響があるわけである。しかし、この曝露群に発生した20人の中には、曝露がたとえなくとも、この期間に発生したであろう臨床的には区別がつかない2人が含まれている。このうち「曝露による疾病の増加分」は18人となる。この

モデルの場合、交絡はないとして考える。さて、非曝露群の2人のうちの1人を取り出してきて、その臨床症状もしくは病理所見を詳細に観察し、曝露群の中の曝露による増加分の18人（もしくは臨床的区別がつかないので20人）からも1人を取り出してきて、同様に比較したとしよう。ここまでの設定を図にすると、Figure 2のようになる。「曝露による疾病の増加分」の18人は黒丸で示し、曝露が無くとも発生したであろう曝露群の2人と、非曝露群の2人は、白丸で示してある。このモデルは非特異的疾患のモデルである。黒丸はRothmanの原因モデル²⁰⁾を想定し、当該曝露が含まれている十分原因、白丸を当該曝露が含まれない十分原因と考えていただいて良い。

一方これとは違い、特異的疾患とはこの場合、非曝露群には観察されない状態、つまりFigure 3のような状態である。つまりFigure 2において白丸がない疾病であり、結果として当該曝露に関する相対危険度が無限大の状態と考えて良いであろう。なお決して、原因が唯一のものであること³⁷⁾が、特異性疾患の特質であると言うのは正しくない^{11, 12)}。なぜなら原因はよく観察すると、常に多くの原因から構成されると考えられるからである¹²⁾。このことはすでに紹介したRothmanが示したモデルにも良く表現されている²⁰⁾。

時に、曝露群において全員が発症していなければ因果関係が語れない、というような全く非現実的な

Fig. 2 A schema of occurrences of a disease in the exposed and the unexposed population (the relative rate is 10 times).

懐疑論があるものの、我が国における伝統的な確定的因果論では、Figure 3のようなモデルをおおよそ想定しているのだろう。しかし、Figure 3のような関係があったとしても、実際には情報バイアス（誤分類）のために、特異性疾患と認識できるような状況、つまり非曝露群には1例も観察されないような状況が現実に成立し我々が観察することはほとんどない。

さて、もしFigure 2において黒丸と白丸の患者の当該臨床症状もしくは病理所見が非常に類似して一見区別がつかないとなると、曝露群間での症状や

所見の相異で原因曝露との因果関係を判断しては合意の達成がしにくくなることが予想できる。曝露群と非曝露群それぞれから取り出した2人の症状・所見が臨床的に区別がつかないのかと論争している限りは、2人がそれぞれ出てきた背景の人数（曝露群別の疾病発生の頻度）の情報は全く入ってこない。また、相対危険度が低い場合には、曝露群からでもかなりの確率で白丸を拾ってくる可能性が生じる。Figure 2の例では10%の確率である。この時は白丸どうしを比較するという意味のない状況になる。一方、因果関係を考える上で、頻度が多いか少ないかは非常に重要な情報をもたらす。生物学の実験の基本は、曝露群と非曝露群（比較群）を用意して、発病の頻度、所見の頻度が多いか少ないかを確かめることである。

Figure 2の設定は、18人も（10倍に）増えているという因果関係による影響を想定するという前提がある。これを人間集団について観察し描出するのが疫学である。一方、上記のような症状による区別での因果関係の推論は、時に臨床医学のみや形態学の臨床病理の応用のみで使われる可能性があり得るが、現在の医学における因果関係の推論では通常おこなわれない。その理由はFigure 3のような場合でしか効力を発揮しないからである。なぜなら、臨床医学は肉眼診察で、病理学はしばしば剖検もしくは顕微鏡下の診断で、症候を認識し症候論的病名の情報の分類をしているのであり、曝露との関係はデータとして表示できないからである。もちろん曝露データと病理所見をデータとして得られれば、疫学的分析により分析可能である。因果推論のための疫学的方法と病理診断のための病理学的方法とは、全く次元の違う方法論なのである。病理診断は曝露による影響の程度は測定しない。従って曝露と症候論的病名の関係に関する因果関係の推定は原理的には不可能で

Fig. 3 A schema of occurrences of a disease in the exposed and the unexposed population (the relative rate is infinity: the disease is specific).

Fig. 4 The relationship between exposure and disease, and the relationship between measured exposure and diagnosed disease.

ある (Figure 4)。「その疫学的知見から (臨床医学・病理学の知見をも参考にして)」¹³⁾ という表現や、「(喫煙と肺癌の関係について) 病理学的には因果関係が明らかになっていない」³⁰⁾ というような発言が時に見られるが、これらは誤りである。一方、「臨床医学・病理学の知見をも参考にして」という意味では、疫学は常に疾病情報として臨床診断もしくは病理診断を取り込んでおり、これらに曝露情報を合わせて分析しているのである。このあたりの誤解が我が国の医学における因果推論が混乱した理由の一つであろう。

さらに、病理所見の形態学的類似性に頼る因果推論が不備な理由を挙げると、まず、癌などの実際に問題となる疾病は多くは非特異的なので、臨床的・病理的にきわめて特異的な疾患が想定できる例は実際上は少ないこと、さらに、例え極めて特異的な疾患であっても、わずかの曝露情報の誤分類により非特異的な疾患として認知されてしまうこと、などが挙げられる。加えて、形態学上での類似性、あるいは臨床症候での類似性を論争していると、極端な場合、具体的なデータに基づかずどの程度症状や形態学的に類似しているかについての印象を、主観的な数字としてとりあえず表すというような確率的心証説¹⁴⁾にまで至ってしまう危険性がある。

以上が、伝統的なあるいは漠然とした因果論では、現実の生活世界・医学医療問題で生じる因果問題に対して対処できない理由である。もちろんFigure 4に示すように病情報情報は疾病情報であり、病理により肺癌という疾病情報の中に、「扁平上皮癌」、「小細胞癌」というさらに詳細な疾病情報が加わることにより、喫煙という曝露の有無との関係で、相対危険度の上昇が予測できるという意味がある³⁰⁾。これは喫煙という曝露情報が入ることにより、偶然に生じると考えられた肺癌の相対危険度が、約10倍に上がったと言うのと同様の現象である。Figure 4のように、曝露情報 (測定情報)、疾病情報 (診断情報)、その両情報を結ぶ方法論、を確実に分けて考える必要がある。

なお、曝露が定かでない場合は曝露の誤分類の問題となる。診断に感度・特異度があるように、曝露測定にも曝露感度・曝露特異度があり、診断と同様に differential と non-differential な誤分類があり、バイアスの方向や大きさもこれらによって異なって来る⁴⁰⁾。本来、体内の標的臓器に達した曝露物質の量がいわば「真の曝露量」となるだろうが、それを測定することは不可能である。従って、職業疫学などで問題となる曝露当時の作業環境測定が行われていれば、それが「真の曝露量」に近いかもしれないが、それがない場合は職場歴や居住歴なども、十分に実際の曝露測定となり得る⁴¹⁾。いずれの曝露推定も標的臓器に達した曝露物質の量から見れば、non-differential な誤分類となり、帰無値の方向に (toward the null) 影響の指標をバイアスする。症例対照研究では曝露歴

に関して70%近くが質問票を用いており⁴²⁾、質問票は重要な情報源である。

医学における因果推論

さてFigure 2のように因果推論で症状の類似性を用いた議論では現実的ではないので、白丸と黒丸の臨床・病理所見が「区別がつかない」として取り扱ってみよう。すなわち、Figure 2の白丸をすべて黒丸で示し、区別がつかないとして表現したのがFigure 5である。この時、個々の黒丸の人の持つ症状は、非特異的であり、当該曝露以外でも生じるので、先に紹介した十分原因が多種類あるということである。

ここからが定量的な疫学的推論になる。疫学では、当該曝露による影響がない時は、理論上、罹患率比は1になり、罹患率差は0になる。これらは null value と呼ばれる。Figure 5のような結果が観察された時には当該疾病と当該曝露の間に因果関係による影響が観察されたことになり、その程度は罹患率比で言う10倍程度になると考える。もちろん、観察され測定された10倍という数字が、実際は因果関係による影響とは関係のない誤差をどの程度含んで測定されているかが検討される。それが、内的妥当性に関する検討となる。この検討を経ても10倍という数字が、それに基づいた判断結果に影響を与えるほどの誤差はないと結論されたとき、この測定された影響の程度に基づいた判断が妥当なものとして見なされる。さらに、多数回の同じテーマの影響についての測定結果はメタアナリシスの手法により定

Fig. 5 A schema of occurrences of a disease in the exposed and the unexposed population (the relative rate is 10 times: the disease is non-specific).

量的に検討され、やはり同様の影響があると判断された場合には、それに基づく判断は支持が得られ易い。これらの手続きにより、例えば「人体に対する発癌影響」が定められ、「効く薬」が認められる。今日、複数の観察データが利用可能な場合の、あるテーマに関する医学レビューや米環境保護局などの行政報告書等には、しばしばメタアナリシスの手法が用いられている^{43, 44)}。以上から、因果による影響は、曝露・非曝露群間の疾病発生頻度の違いによって連続量として我々に認知されることになる(例: 率差, 率比)。後は線引きという他の情報も必要とする判断の問題が残る。

一方、これまでしばしば我が国の疫学では、連続量の推定ではなく、質的な判断、すなわち「統計学的有意差」検定の結果が決め手であった。しかし、現代疫学では、定量的な測定(推定)に重点が置かれている。上記の例で言うところの10倍という推定がなし得る場合であっても、質的な判断だけが示された場合には、その判断の根拠となる観察に懐疑論だけで判断の正当性を揺るがせた。しかし、影響があることが定量的に測定された研究結果を否定するためには、例えば10倍という推定値がバイアスの検討の後に実は1倍(null value)前後になることが示されねばならない。質的な検定だけの時と、定量的な推定に重点がおかれた場合には、根本的に因果推論に関する議論の枠組みが異なってくることが分かる。

データに基づいた疫学調査により非曝露群に比較して曝露群において疾病の発生が「増える」という状態を観察・認識できるということが、今日の医学における因果関係の描出の具体的方法である。言い換えると、「原因とはそれが作用することにより結果の事象(病気)の頻度を増加させる要因である⁴⁵⁾」という定義としても言える。動物実験も基本的に同様の考え方である。従って「どの程度増えるか」について定量的な分析が必要になり、その方法論を提供するのが疫学ということになる。この結果、データに基づいて頻度の違いが内的妥当性の検討の後に認められれば、因果関係は共通の認識として持つことができる。医療においても、薬効検定だけでなく、どの程度効くかの情報も重要である⁴⁶⁾。

国際癌研究機関(IARC)では、人体に対する発癌性の証拠を提出する方法論について、人体に対する発癌性を定める際の優先順位を定めている。その際に最も優先されるのが疫学研究による結果である。最近ではダイオキシンなど、疫学ではlimited(十分な証拠がない)でもグループ1(人体に対して発癌性がある)に分類される例もあるが、疫学研究でsufficient(十分な証拠がある)と判断されるなら、他の方法論の結果がどうであろうともグループ1に分類されることに変化はない。「疫学研究のみの結果に基づいて病気の原因を決定することは不可能である」という

ような意見⁴⁶⁾が未だに根強いが、そのような考え方はIARCの取り決めとは全く異なる。

この「増える」という現象が観察されることが、医学における因果関係を示す基本的知見になることが認識されなかったために誤りが生じた判断例として、長年争われた水俣病の未認定患者の問題がある。98年4月1日付け熊本日々新聞の社説には「四肢末端の感覚障害は、水俣病訴訟で長年争われてきたテーマ。不知火海沿岸住民に、手袋、足袋状の感覚障害を訴える人(著者注: これらの人々は「認定」されていない)が多いことに異論はない。問題は原因が有機水銀によるものかどうか、という点にある。」と表現されている。また、平成3年の水俣病対策に関する中央公害対策審議会の会長は、98年12月10日付け毎日新聞によるインタビューで「水俣地区に感覚障害の方が多いのは歴然とした事実。今更指摘してどうするのか。疫学は推論を与えるだけ。臨床で総合的に判断していくのが診断の常道。」(著者注: 最後の一文は症候論的病名と原因論的病名を混同している)と答えている。これらの記載は、水俣地区に四肢末端に優位な感覚障害が多発していることは、社会的にも学者間でも異論を挟む者がいないことを示している。しかもデータから相対危険度100倍以上の推定値が観察されているのである。更に、これまで水俣地区で交絡要因等の具体的なバイアスの存在に関する指摘もない。

水俣病における判断が、曝露情報なしに症候の組み合わせのみで行われてきた問題点はすでに指摘した⁴⁷⁾が、上記の記事はいくら明瞭な観察頻度に関するデータが存在し、それについての合意形成がなされていても、医学における因果関係の認知に関する基本的考え方が学習されていなければ判断を誤るという珍しい現象と言える。つまり、未知の交絡要因が指摘され、その交絡要因により水俣地区の四肢末端に優位な感覚障害の多発が説明されない限りは、100倍以上という水俣地区の四肢末端に優位な感覚障害の多発部分は、メチル水銀曝露によるものと判断するのが医学における因果推論の基本的考え方である。因果推論の決め手そのものである「水俣地区に四肢末端に優位な感覚障害が多発している」点は、あまりにもデータが明瞭なために全くの争いはなかった。もちろん相対危険度100以上が推定される状況^{48, 49)}で未知の交絡要因が存在することが示された例は、理論上起こり得ないことであり、実際上の前例もなく、その存在を信じる者もいないであろう。

我が国では、非特異的という言葉は因果推論が不可能であるという理由として用いられたことがある。しかし現実的には、ある原因によるほとんどの症候は非特異的側面を持っており、さらに曝露と疾病の誤分類が現実の観察においては生じるので特異的な疾患でも非特異的な疾患として観察される。因果推

論の際に特異的疾患の概念を捨てないと、いくら当該症候を持つ患者が増加しようとも、非特異的疾患ならば因果について言及できなくなってしまう。これでは上述の病気の原因の定義⁴⁾とも異なる上に、現実の我々の実感とも乖離してしまう。

まとめ

医学において明らかにしたい因果関係の証明は、「全てが必ずそうなるという仮説」の証明ではなく、観察データにより「曝露が疾病を増加させるという仮説」の証明である。従って、特異的な関係を重視する考え方や、「メカニズム」が明らかになるべきであるという抽象的な考え方、あるいは疫学を用いない病理診断や症候診断だけの証明があるかのような考え方に基づいた因果関係論では現実に生じている状況を明らかにできない。このような点を軸に本稿では以下の点について論じた。

1. Humeが提起した問題を概説し、counterfactual modelに言及することにより、医学的因果関係推論の基盤における問題を描出した。しかし、現実世界には因果関係が存在していることを我々が確信していることを強調し、その影響を定量的に描出する方法論として疫学があることを強調した。

2. 疫学方法論に対して懐疑的な意見が出される際のキーワードとして、「メカニズム」と「ブラックボックス」を挙げ、他の自然科学分野の例を用いながら、これらの言葉が疫学に対する懐疑の根拠となり得ないことを解説した。

3. 特異的疾患と非特異的疾患という分類に関して言及し、公健法における特異的疾患と非特異的疾患の区別は、単に症候論的病名（外徴基準）と原因論的病名（病因基準）という病名の付け方の違いでしかないことを説明し、これが公害問題において問題を生じさせていることを解説した。

4. 非特異的疾患における原因との因果関係の描出方法の基本的考え方を図を用いて解説した。また医学における原因とは、疫学分析により描出される非曝露群に比して曝露群において疾病の発生を増やす要因であり、定量的連続量で認識されるこの増加が合意に達したときに因果関係が認められることを説明した。また、水俣病の認定問題に関して、因果関係による影響を意味する当該地域における当該疾病の著しい増加が観察されていることを、誰もが認めていたにもかかわらず、長い論争があったことを指摘した。

謝 辞

本稿は1999年1月の文部省統計数理研究所での「因果推論に関する研究会」から示唆をいただいた。

柳本武美教授および当日の発表者の方々に深甚の感謝の意を表します。

文 献

- 1) Cristoffel T, Teret SP. Epidemiology and the law: Courts and confidence intervals. *Am J Public Health* 1991; 81: 1661-6.
- 2) Taubes G. Epidemiology faces its limits. The search for subtle links between diet, lifestyle, or environmental factors and disease is an unending source of fear-but often yields little certainty. *Science* 1995; 269: 164-9.
- 3) Willett W, Greenland S, MacMahon B, et al. Letters, The discipline of epidemiology. *Science* 1995; 269: 1325-6.
- 4) Hertz-Picciotto I. Epidemiology and quantitative risk assessment: a bridge from science to policy. *Am J Public Health* 1995; 85: 481-91.
- 5) World Health Organization. Epidemiology of Work Related Diseases and Accidents. 10th Report of the Joint ILO/WHO Committee on Occupational Health. Technical Report Series 777. Geneva: World Health Organization, 1989.
- 6) International Agency for Research on Cancer (IARC). Chapter 4 Defining cause. In: Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, editors. *Cancer: Causes, Occurrence and Control*. Oxford: Oxford University Press, 1990: 97-125.
- 7) 浜島信之. 疫学と民事裁判. *日本公衛誌* 1991; 38: 541-5.
- 8) 津田敏秀, 馬場園明, 三野善央, 松岡宏明, 山本英二. 医学における因果関係の推論－疫学での歴史的流れ－. *日衛誌* 1996; 51: 558-68.
- 9) 津田敏秀, 馬場園明, 三野善央, 谷原真一, 小河孝則. 交絡要因と因果関係－とくに環境問題をめぐって. *環境と公害* 1995; 24: 61-5.
- 10) 津田敏秀, 馬場園明, 三野善央, 松岡宏明. 疫学から見た作業関連疾患と職業病. *産衛誌* 1997; 39: A19-20.
- 11) 津田敏秀, 馬場園明, 三野善央, 松岡宏明. 疫学から見た作業関連疾患と職業病: 再論. *産衛誌* 1998; 40: A52-5.
- 12) Rothman KJ, Greenland S. *Modern Epidemiology*. 2nd edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998.
- 13) 瀬川信久. 裁判例における因果関係の疫学的証明. 星野英一, 森島昭夫編, *現代社会と民法学の動向上不法行為*. 東京: 有斐閣, 1992: 149-86.
- 14) 内田 貴. 四 因果関係 第12章 一般不法行為の要件. *民法Ⅱ 債権各論*. 東京: 東京大学出版

- 会, 1997: 355-65.
- 15) 土岐邦夫訳. 人性論. 世界の名著27. 東京: 中央公論社, 1968.
- 16) 浅見昇吾訳. 90分でわかるカント. 東京: 青山出版社, 1997.
- 17) 柳川 洋編. 疫学マニュアル. 東京: 南山堂, 1988.
- 18) 竹田青嗣. 現象学入門. NHKブックス576. 東京: 日本放送協会, 1989.
- 19) 祖父江逸郎, 荒木淑郎, 井形昭弘, 他. 水俣病の判断条件に関する医学専門家会議の意見. 水俣病医学研究会編, 水俣病の医学-病像に関するQ & A-. 東京: ぎょうせい, 1995: 173-4.
- 20) 厚生省編. 平成9年版厚生白書-「健康」と「生活の質の向上を目指して」. 東京: ぎょうせい, 1997: 75.
- 21) 佐藤俊哉. 疫学研究における生物統計手法. 日本統計学会誌 1993; 22: 493-513.
- 22) 本田純久. counterfactualな自分. 日本疫学会ニュースレター 1998; 13: 4.
- 23) Greenland S. Modeling and variable selection in epidemiologic analysis. Am J Public Health 1989; 79: 340-9.
- 24) Rothman KJ. Causes. Am J Epidemiol 1976; 141: 587-92.
- 25) 戸田正直. 因果関係の認知について. 行動計量学 1986; 14: 60-70.
- 26) MacMahon B, Pugh TF. Causes and entities of disease. In: Clark DW, MacMahon B editors. Preventive Medicine. 1st edition. Boston: Little Brown, 1967: 11-33.
- 27) Hill AB. Observation and experiment. New Engl J Med 1953; 248: 995-1001.
- 28) Rothman KJ. Causal Inference. Chestnut Hill: Epidemiology Resources Inc., 1988.
- 29) 松原純子. リスク科学入門-環境から人間への危険の数量的評価-. 東京: 東京図書, 1989.
- 30) 山口誠哉. 有明海第三水俣病. 東京: 国際環境科学研究所, 1991.
- 31) 環境庁公害健康被害補償制度研究会編. 公害健康被害補償・予防関係法令集. 東京: 中央法規出版, 1996.
- 32) 滝澤行雄. B水俣病Ⅱ 歴史的トピックス (環境汚染による健康障害). 疫学ハンドブッカー重要疾患の疫学と予防. 東京: 南江堂, 1998: 351-5.
- 33) 能川浩二. Aイタイイタイ病Ⅱ 歴史的トピックス (環境汚染による健康障害). 疫学ハンドブッカー重要疾患の疫学と予防. 東京: 南江堂, 1998: 347-51.
- 34) 金子義徳, 額田 榮, 廣畑富雄訳. 疫学-原理と方法-. 東京: 丸善, 1972.
- 35) 小島敏郎. 水俣病問題の政治解決. ジュリスト 1996; 1088: 5-11.
- 36) ウルフ, アンドゥル・ペデルセン, ローゼンベルグ (梶田昭訳). 6章 病気の分類-不可欠の道具. 人間と医学. 東京: 博品社, 1996.
- 37) 新美育文. 疫学的手法による因果関係の証明 (上). ジュリスト 1986; 866: 74-7.
- 38) 日本たばこ産業 水野勝社長 喫煙と肺癌などとの関係についても「病理学的には因果関係が明らかになっていない」と反論した. 日経産業新聞 1998; 5月22日.
- 39) 祖父江友孝. 肺癌の疫学と予防対策. 日衛誌 1996; 51: 641-7.
- 40) Norell SE. Work Book of Epidemiology. New York: Oxford University Press, 1995.
- 41) Checkoway H, Pearce NE, and Crawford-Brown DJ: Research methods in occupational epidemiology. Oxford University Press, New York, 1989.
- 42) Correa A, Stewart WF, Yeh H-C, Santos-Burgoa C. Exposure measurement in case-control studies: reported methods and recommendations. Epidemiologic Reviews 1994; 16: 18-32.
- 43) United States Environmental Protection Agency. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders. Washington: United States Environmental Protection Agency, 1992.
- 44) Hicks NR. 科学的根拠に基づく保健医療とコクラン共同計画. 正しい治療と薬の情報 1997; 12: 97-104.
- 45) Elwood M. Critical Appraisal of Epidemiological Studies and Clinical Trials. 2nd edition. Oxford: Oxford, 1998.
- 46) 秋葉澄伯. 疫学研究による個人レベルでの因果関係の評価. 平成9年度重金属等の健康影響に関する総合研究班総会 有機水銀の健康影響に関する研究. 東京: 日本公衆衛生協会, 1998: 97-108.
- 47) 津田敏秀, 三野善央, 山本英二, 他. 続 医学における因果関係の推論-「阿賀野川流域における水俣病の発生動態-暴露の実態と患者の認定」に関するコメント. 日衛誌 1997; 52: 511-26.
- 48) 津田敏秀. 水俣病問題に関する意見書. 水俣病研究 1999; 1: 53-86.
- 49) 日本精神神経学会・研究と人権問題委員会. 環境庁環境保健部長通知 (昭和52年環保業第262号) 「後天性水俣病の判断条件について」に対する見解. 精神神経誌 1998; 100: 765-90.