

## 論文の批判的吟味・長期間の携帯電話使用と脳腫瘍

岡山大学大学院環境学研究科・津田敏秀

### はじめに

電磁波や温熱環境など物理的環境による人体への影響、あるいは有機溶剤や重金属などの化学物質による人体への影響、あるいはヘリコバクター・ピロリやエイズウイルス (HIV) 感染による人体への影響などの因果関係を、人体レベルで直接的・定量的に明らかにする方法論として疫学がある(1)。我々の日常生活の判断に判断のための直接的な情報を与えるという理由もあり、疫学は 20 世紀後半から、疫学理論、因果推論、生物統計学の発達により、急速に整備されてきた。

個々のテーマを集積する方法論として meta-analysis が盛んに行われ、理論的裏付けや方法論に関するテキストも数多く出されている(2-5)。Meta-analysis の定着は、それまで定性的で論述的であった医学総説論文を、定量的で定型的なものへと大きく転換させた。meta-analysis は、テーマ（仮説：例えばアスベストの職業性曝露が肺癌死亡に及ぼす影響など）を同じくする論文を、定量的にまとめる手法であるが、その際に論文の批判的吟味 critical appraisal が、個々の論文の質を評価して分類するために通常行われる。

しかし、論文の批判的吟味新しく発表された論文の質を検討する際にも行われる。また、疫学理論など基本的で包括的な疫学知識を要求されるので、大学院生などの疫学トレーニングにも用いられる。

本稿では、長期間の携帯電話使用と脳腫瘍（ここでは、Glioma と Meningioma）の罹患との関連を調査した症例対照研究(6)を題材に、論文の批判的吟味の例として紹介した。本稿の対象となった論文(6)以外に、同じ研究者が行い、長期間の携帯電話使用と別の脳腫瘍（Acoustic neuroma）の罹患との関連を調査した症例対照研究(7)および、本稿の題材になった論文に対する、いくつかの Letter(8-10)や Letter に対する回答(11)も、本稿における重要な参考文献であるので参照されたい。

### 研究の概要

#### 研究目的

長期間のモバイル電話使用が、脳腫瘍のリスクを増加させるかを検証、本論文では、glioma と meningioma が検証されている。同じ研究グループによる国際疫学会誌 Epidemiology の論文(7)では、acoustic neuroma が検証されていて、オッズ比の有意な上昇が観察されていた。

#### 研究デザイン

## 症例対照研究 (Population based)

### 研究対象と分析など具体的な研究方法論について

#### 研究対象

地域は、Umea, Stockholm, Goeteborg, and Lund だいたい人口規模 370 万人。

対象は 20-69 歳。

研究期間 2000 年 9 月 1 日、2002 年 8 月 31 日。

#### 症例の確認

##### Eligible case

研究期間における全頭蓋内 glioma (ICD-10 C71) もしくは meningioma (ICD-10 C70)

症例の確認は、研究地域の全病院の脳神経外科、腫瘍科、神経科外来で行った。

訓練された看護師や臨床心理士が外来を毎週訪れ、症例の迅速診断を確認した。

地域がん登録は漏れた症例がないかどうかを確認するために 3 ヶ月毎に調べた。

499 例の glioma と 320 例の meningioma を確認したが、このうちがん登録で見つかったのは glioma 20 例 (4%) meningioma 28 例 (9%) だった。

診断を確認し、診断日を確定し、腫瘍の位置を確定するために全ての症例のカルテをあつめた。診断日は診断に結びつく最初の検査の日で (通常は最初の X 線検査日) この日は曝露評価の参照日とした。

#### 対照の選択

対照は、年齢 (5 歳グループ毎)、性、居住地域に層別して研究対象地域住民登録からランダムに 2 ヶ月毎に選択した。

INTERPHONE 研究のプロトコールに従い、脳腫瘍では一例につき 1 例、聴神経腫では一例につき 2 例、耳下腺腫瘍では一例につき 3 例。

マッチングによる対照の選択をしなかったので常に全体から選択した。

956 例の対照を選択した。

対照の参照日は、症例の診断と選択との間の平均日を調整した対照の選択日を用いた。

Glioma の方が meningioma よりも診断と選択の間隔が短かったので、それぞれ別々に対照の参照日を調整した。

#### データの収集

症例と対照へのインタビューと接触は、複数の看護師と一人の臨床心理士によって行われたが、データの収集の前にトレーニングが行われ、ミーティングも定期的にもたれた。

症例と対照は選択と共に出来るだけ速やかに接触が行われた。

完全な「おし」(症例ゼロ、対照 1 名)、インタビューを完遂するために必要な知力と言

語力に欠ける人（症例 23 例、対照 26 例）は、看護師と臨床心理士の判断でインタビューの対象から除いた。

モバイル電話や他のリスク要因は、ラップトップのパソコンから出てくる質問を画面からインタビュアーが読みとるという面接インタビューで集められた。

インタビューは 45 分ほど続き、症例では対照より平均 2-3 分長くかかった。

インタビューのすぐ後に 5 段階でインタビューの質を質問者が評価した。

面接インタビューが参加不可能な人に対しては電話インタビューをおこなった。

いずれにも参加を拒否した人には質問票紙で尋ねたがそれも拒否した人に対しては、電話で短い 3 つの質問を聞いたが、この質問の目的は不参加による選択バイアスを評価するためである。

症例が亡くなっている場合は最も近親の親戚から尋ねた。

#### 曝露の分類（曝露の定義）

モバイル電話の使用は、少なくとも 6 ヶ月間の間に平均週に一度はモバイル電話を使用していることと定義した。参照日の 1 年以内の曝露は考慮しなかった。非曝露者の定義は、モバイル電話を決して使わないもしくはまれにしか使わない（レギュラーには使わない）と述べた対象者とした。累積モバイル電話使用時間を、30 時間未満、30-499 時間、500 時間以上とした（カットオフ点は 25 パーセントイルと 75 パーセントイルにだいたい相当する）。累積モバイル電話使用回数は、650 回コール未満、650-8449 コール、8550 コールに分類した（カットオフ点は 25 パーセントイルと 75 パーセントイルにだいたい相当する）。常用使用年数は、5 年未満、5-9 年未満、十年以上に分類した。最初の常用使用からの時間も、5 年未満、5-9 年未満、十年以上に分類した。アナログ (Nordic Mobile Telephone: NMT) とデジタル (Global System Mobile: GSM) との違いも別々に分析した。非曝露を決してモバイル電話を使用したことのない人に限る感度分析も行った。ハンドフリーを使って直接モバイル電話をあてない場合は、電磁波曝露が 90%以上減少するので常にハンドフリーを用いる者は非曝露群に分類した。また 50%以上用いる者は 75%曝露減で、50%未満用いる者は 25%曝露減というようにした。田舎の方が都会に比べて電磁波パワーが強そうなので田舎と都会を別々に分析した。

Glioma は grade (WHO 分類で I-II と III-V) と、組織型で別々に分析した。また glioma も meningioma も腫瘍の場所で別々に分析した。頭頂部と側頭部腫瘍はまとめ、前頭部腫瘍とその他は別々に分析した。

またモバイル電話の使用側と腫瘍の左右差を検証するために、右側と左側の腫瘍を別々に分析した。対照の左右差はランダムに割り当てた。症例もしくは対照の腫瘍側と曝露が一致する時と曝露が左右両方の時は曝露に、曝露が反対の時は非曝露に分類した。リコールバイアスの可能性を検証するために反対側と両側を曝露に、同じ側を非曝露にした似たような分析を行った。この時、全体のリスクの上昇はないが同じ側にはリスクの上昇が見

られ反対側にはリスクの減少が見られればリコールバイアスがある可能性は否定出来ない。

European digital enhanced cordless telecommunication (DECT)についても glioma もしくは meningioma について分析した。

### 分析

Unconditional logistic regression model によりオッズ比とその 95%信頼区間を推定した。

層別変数（年齢、性、居住地域）と教育（義務教育、職業学校・二次学校[中学校?], 上級二次学校、大学）は全ての分析で行った。がんに関する家族歴、医学検査や治療での放射線曝露についての調査結果も分析した。

### 結果と結論

参加割合等の情報は、選択バイアスの項を参照のこと。

オッズ比は、男女間で違いはなかった。また、がんの家族歴や放射線被曝を調整しても変わらなかったのが最終分析には含めなかった。郵送調査票の分を除いても結果に変わりなかった。

オッズ比は glioma で 0.8(95%CI:0.6-1.0)、meningioma で 0.7(95%CI:0.6-1.0)であった。使用期間では上昇せず、デジタルとアナログで影響の程度は修飾されなかった。比較曝露を「never use」としても変わらなかった。また質問票の質のレベルが低い者を除いても変化なかった。Glioma のサブグループ分析でも特に上昇したカテゴリーはなかった。組織学的サブタイプでも特に上昇はなかった。

腫瘍の解剖学的位置に関する分析では、オッズ比は、電話使用の左右差と腫瘍の左右差で関連はなかった。サブグループ分析では 1 より低いオッズ比と広い信頼区間を示していたが、頭頂・側頭葉に絞れば同側の電話使用と関連がなかった。

非都市部では、glioma 0.8(95%CI 0.5-1.3), meningioma 0.8(95%CI 0.4-1.4)

都市部では、glioma 0.8(95%CI 0.6-1.2), meningioma 0.8(95%CI 0.5-1.1)

両方で同じように使うのは、glioma 0.6(95%CI 0.4-0.9), meningioma 0.5(95%CI 0.3-0.8)

DECTphone では、glioma 0.8(95%CI 0.5-1.1), meningioma 0.8(95%CI 0.5-1.2)

これらは、全部 1 より小さい点推定値を示し、有意に低いものもある。

### 論文の弱点

論文の弱点については、コメント(8-10)や論文(12-15)などに、様々提出されている。

最も指摘が多いのが、影響ないと言いながらオッズ比は結構 1 より低い(例えば 0.6 など)が多い(8)という点である。これは INTERPHONE 研究全体に見られる。Hardell(10)が言うように何らかの系統的誤差 (OR→0 へむかうバイアス) があると考えるのが妥当だろう。

注：相対危険度に関するバイアスの方向性は以下の 3 種類である。

OR→∞、OR→0、OR→1(null)

### 選択バイアス

スウェーデンなので、症例把握に関して他の研究者からチェックが入る(10)。

#### Eligible Population→Study Participant への情報

症例の参加割合：glioma74%(n=371)、meningioma85%(n=273)、対照 71%(n=674)

対面インタビューでの収集(全症例中)：glioma70%、meningioma81%、対照 62%

電話インタビュー：glioma4%、meningioma4%、対照 4% (残りは郵送)

近親者からのインタビュー：glioma9%、meningioma3%、対照ゼロ(障害ないから)

診断からの日数の中央値：glioma56 日、meningioma69 日

診断に先立つ検査からの日数の中央値：glioma87 日、meningioma181 日

#### 非参加の理由

拒否：glioma8%、meningioma7%、対照 19%

病気：glioma12%、meningioma5%、対照 1%

本人との接触の失敗 (この人たちに携帯の利用頻度が高い人が含まれている可能性)

：glioma5%、meningioma2%、対照 9%

組織学的診断情報の入手：glioma88%(n=328)、meningioma82%(n=225)

Hardell(10)は対照の参加割合が低かった(29%が参加していない)影響を、簡単な感度分析を行って指摘している。これに非参加者の一部に対して行った携帯の使用割合 (34%が使用していた) を適用すると、対照の使用割合は 52%となり、glioma の使用割合 58%をかなり下回ることになる。これは acoustic neuroma の 60%に近い値である。つまりこれは、調整はしていないものの、対照の参加割合がもっと大きければ glioma でも OR の上昇が十分あり得ることを意味している。なお Hardell(10)は、meningioma に関して修正使用割合が 43%と対照より低くなることに関しては、meningioma の性比が 2:1 であり、携帯も女性では使用割合が低いことを反映しているためではと考察している。

### 情報バイアス

#### 曝露

#### Differential

トレーニングを受けた看護師や臨床心理士により行われたのは強みである。

ただ Hardell(10)はこのインタビューは結構ストレスで、症例にはストレスだったろうと指摘している。これは理論的にはリコールバイアスになり、結果的に推定値を下げることになる。

Reference カテゴリーに反対側から曝露した人が入っていると Hardell(10)が指摘している。この曝露がどれくらいのものかは分からないが、あるとしたら推定値を下げることに

なる。ただ Morgan は大きな曝露ではないと指摘している(9)。

携帯使用について、過去の曝露を聞いているのでリコールバイアスの対象だが、インタビューの質の評価ではこのような可能性は少ないだろうと。しかも腫瘍による障害の少ない青年や壮年に携帯電話の使用が多い。

#### **Nondifferential**

可能な限り詳細に聞いているが、Hardell(10)の指摘する laterality の分類は詳細に考える必要がある。Morgan(9)は laterality を考慮して分析している Table5 と Table6 以外は怪しげと指摘している。

側頭葉と頭頂葉の腫瘍を、combine しているが、別々に分析してみる必要がある(9)。

#### **疾病**

#### **Differential**

疾病の決定が曝露の決定より先にあり、これは起こらない。

#### **Nondifferential**

診断の詳細は可能な限り詳細と思われる。むしろ Hardell の Letter の指摘点(10)が問題。

Glioma の grade を分けているが、組織型と異なり glioma は grade1 を経過して進んでいくことが多い(9)。

#### 交絡バイアス

脳腫瘍のリスク要因は、あまり判明していないので、交絡要因候補は挙げづらい。本研究では、様々な要因を用いて層別分析や多変量解析を行っている。

#### チャンス

有意にオッズ比が減少している例が結構ある。また、Morgan らが指摘するように(9)、統計的パワーが不足しているが、上昇傾向にあるカテゴリーがある。

### **論文の強み**

がん登録が発達しているスウェーデンもしくは北欧でしかできないレベルの研究である。

Hardell らとの議論(10, 12-16)が進むことにより、より詳細な内容検討が進むと考えられる。著者ら(6)は、neuroma でオッズ比の上昇がみられ、glioma や meningioma ではオッズ比の上昇がみられなかったことから、neuroma の上昇がより説得力を持ったとしている。

### **論文のバランスと判断**

Neuroma よりも相対危険度は低いが、neuroma ほどははっきりしていないものの glioma や meningioma でもオッズ比の上昇はあり得る。ただ、全体に 1 より低い推定値が多くなっている。これは、何らかの bias による可能性が大きいことを示唆している。従って、一部を除けばサブグループ分析で glioma や meningioma 多発の傾向はあまりはつき

りと出ていない。いずれにしても潜伏期間がまだ十分ではないと思われるので、今後、いずれの腫瘍も上昇してくる可能性があることは今後注意すべきだろう。がん登録が完全に近く行われているスカンジナビア諸国ならともかくも、その他の国々でどれくらいこれと比較しうる調査出来るかという問題が残る。

### 論文改善へのコメント

もっと分かりやすく書くことができると考えられる。Morgan が指摘(9)するように、データが示すとおりの記事がテキスト上でなされていない。あまりに沢山の情報が集まっているのを、一つの論文にする難しさがあるものの、もっと丁寧な記述、あるいは素直な記述は可能だったのではないか。

### 参考文献

- (1) International Agency for Research on Cancer : 4. Causes. In: Cancer; Causes, Occurrence and Control. Eds. Tomatis L., Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E. Oxford University Press, Oxford, 1990, 97-125.
- (2) Elwood JM: Critical Appraisal of Epidemiological Studies & Clinical Trials. 2<sup>nd</sup> Ed. Oxford University Press, New York, 1998
- (3) Greenland S: Meta-analysis. In: Modern Epidemiology 2nd ed. Eds: Rothman KJ and Greenland S, Lippincott-Raven Publisher, Philadelphia, 1998, p643-673.
- (4) Petitti DB: Meta-Analysis, Decision Analysis, and Cost-Effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine. 2<sup>nd</sup> ed. Oxford University Press, New York, 2000.
- (5) McPheeters ML, Briss P, Teutsch SJ and Truman B : 4. Systematic reviews in public health. In: Applied Epidemiology. 2<sup>nd</sup> ed. Eds: Brownson RC and Petitti DB, Oxford University Press, New York, 2006.
- (6) Lonn S, Ahlbom A, Hall P and Feychting M : Long-term mobile phone use and brain tumor risk. Am J Epidemiol 2005; 161: 526-535.
- (7) Lonn S, Ahlbom A, Hall P and Feychting M : Mobile phone use and the risk of acoustic neuroma. Epidemiology 2004; 15: 653-659.
- (8) Millham S : Re: Long-term mobile phone use and brain tumor risk. Am J Epidemiol 2005; 162: 599-600.
- (9) Morgan L : Re: Long-term mobile phone use and brain tumor risk. Am J Epidemiol 2005; 162: 600-601.
- (10) Hardell L : Re: Long-term mobile phone use and brain tumor risk. Am J Epidemiol 2005; 162: 600-601.

- (11) Lonn S, Ahlbom A, Hall P and Feychting M : Authors Reply. Re: Long-term mobile phone use and brain tumor risk. *Am J Epidemiol* 2005; 162: 601-602.
- (12) Hardell L, Hansson Mild K, Sandstrom M, Calberg M, Hallquist A, Pahlson A : Vesticular schwannoma, tinnitus and cellular telephones. *Neuroepidemiology* 22; 124-129.
- (13) Hardell L, Hansson Mild K, Calberg M : Further aspects on cellular and cordless telephones and brain tumors. *Int J Oncol* 22; 399-407.
- (14) Hardell L, Calberg M, Hansson Mild K : Case-control study on cellular and cordless telephones and the risk for acoustic neuroma or meningioma in patients diagnosed 2000-2003. *Neuroepidemiology* 25; 120-128.
- (15) Hardell L, Calberg M, Hansson Mild K : Case-control study of the association between the use of cellular and cordless telephones and malignant brain tumors diagnosed 2000-2003. *Environ Res* 2006; 232-241.