

5・2 I. 先天異常モニタリングのシステム化に関する方法論の検討

II. 環境変異原のマーカーとしての 姉妹染色分体交換現象の有用性について

山形大学医学部衛生学教室

遠 藤 晃

ま え が き

世界各国において先天異常のモニタリング体制を確立する機運にある。十指にあまる国々ですでに実施され、それなりの成果をあげつつある。しかし我が国にあっては、いまだかかる体制は確立されてはいない。そこで、我が国が今後モニタリング体制を設定するにあたって、いかなる点に留意すべきであるかについて諸外国のシステムを比較しながら検討する必要があると思われる。

研 究 目 的

効率の高い先天異常のモニタリング・システムを設定するためには、(1)いかなる異常をマーカーとするか、(2)対象集団の大きさをどうするか、(3)異常の増加を検出するためにいかなる統計的手技を使用するか、などの実際面での問題分析が必要となる。これらの問題を検討しながら、我が国において望ましいシステム設定について考察を試みた。

また、この研究と並行して、生体の環境変異原への暴露状態を知るマーカーの可能性として、DNA損傷を染色体レベルで検出することができる姉妹染色分体交換現象について検討を加えた。

研 究 方 法

正規化二項分布、Poisson分布、Polya-Eggenberger分布などの統計理論に基づいて、研究目的にあげた項目について分析を行なった。

また、細胞遺伝学的研究での姉妹染色分体交換現象の観察には、FPG(Flu-

orescence plus Giemsa)法を用いた。

研 究 成 果

(1) 先天異常モニタリングのシステム化に関する方法論の検討

(a) 指標とすべき異常

先天異常モニタリング・システム国際情報交換機構 (International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBDMs)は、モニタリングのデータの国際比較の目的で表1に示すような11種の先天異常を指標とする先天異常としてあげている。これらの異常は、診断が容易であること、比較的高頻度に出現すること、国際比較にたえること、環境要因に敏感であること、などの条件で選ばれたものである。この表で baseline rate とあるのは、この機構データを送っている各システムが頻度変化を検定するための基礎データとしてモニタリング開始前に把握した個々の先天異常の出現頻度である。この表からも、どのマーカーをとってもその頻度は1/1000のオーダーであることがわかる。このように比較的low頻度の疾病のモニタリングにあっては、後述するごとくその増減を検出するためにはかなり大きな観察集団を必要とすることになる。なお、本邦におけるこれらの先天異常の頻度も、Neelらの広島・長崎のデータ、あるいは日本母性保護医協会、日赤などのデータでみると、大むねこの表の範囲内に入り、大きな相違はない。ここであげられている指標の中には、複合奇形は染色体異常であるダウン症しか入っていない。これまでの経験と実験奇形学の知識から環境物質による先天異常には複合奇形の多いことを考えると、ICD分類での複合奇形759.0～759.9についても指標としてとり入れる工夫が必要かと思われる。

また、ここであげられているどの異常もその出現頻度が比較的lowであることを考えると、かなり高頻度に出現する小奇形あるいは変異(たとえば耳介の異常や指掌皮膚紋理の変化など)を補助指標として入れておくことは有用であろうと考える。ちなみに、これら小奇形や変異は、重症先天異常と合併することが多く、誘発因子への暴露程度が軽い場合、重症指標なしで小異常のみが顕現してくる可能性が大であるとも考えられる。

(b) 対象集団の大きさに関する検討

頻度変化を観察する際に必要とする集団の大きさを決める場合、baseline incidenceの有無が大きく関係してくる。これがない場合には、検出力 $(1-\beta)$ をも考慮に入れて集団の大きさを決めなければならない。表2は、このような場合に頻度変化を検出するために必要とされる集団の大きさを算出してみたものである。出現頻度 (P_1) 0.01が1.5倍、2倍……5倍になったことを検出力 $(1-\beta)$ が0.99, 0.95……0.5で、 $\alpha=0.05$ の有意水準で検出するために必要な2集団の大きさを示してある。頻度が1.5倍になったことを検出力0.9以上でみいだすためには、それぞれ10,000以上の集団がなければならない。

一方、baseline incidenceがすでにある場合は、その基準からの有意の頻度変化を検出すればよいことになるので検出力は考慮しなくともよくなる。表3は、このような場合に集団の大きさと頻度からみた検出可能な最小頻度変化を%でみたものである。頻度が0.01で集団の大きさが10,000であると、頻度変化が22.2%以上あれば有意の変化とみなせることになる。

なお、頻度変化が観察され、その原因となる因子を同定しようとするモニタリングの第2段階での対象集団の大きさの設定に際しては、別の配慮が必要となる。すなわち、この場合、原因因子のもつrelative riskの強さ、および集団のその因子への暴露頻度が関係してくる。表4はその関係を見たものである。Rはrelative risk、 f は集団の因子への暴露頻度である。Rおよび f がかなり高くともかなりの例数が必要となることがわかる。これだけの特定奇形の発生例がないとその頻度変化をもたらした因子がもしあったとしても検出できない、ということになる。

(c) 頻度変化を検出するための統計手技の検討

世界各国で、先天異常のモニタリングにおいて使われている統計手技は、Z-test, Shewhart chart法, "cusum" testなどが多い。これらの検定法では異常の出現頻度の分布はPoisson分布に従うことが前提とされている。しかしながらこの前提については、いまだ十分な検討がなされているとはいえない。そこで、米国CDCが定期刊行している"Congenital Malformations Surveillance"のデータを利用してこのことについて

検討を試みた。使用したデータは、Metropolitan Atlanta および Northeast Florida における過去約7年間のモニタリングの結果である。この2地域における月間出生数は、それぞれ2,200～2,600, 1,000～1,200で、我が国の1県のそれとほぼ一致する。この両地域における27種の先天異常について出生数の月別分布がPoisson分布に適合するか否かについて検討した。

表5は、27種の先天異常のうち表1であげた先天異常についてそのPoisson分布からの隔りをみたものである。 δ の値が0に近いほどPoisson分布への適合性の高いことを示す。異常の種により、あるいは地域により、かなりPoisson分布からかけはなれた分布がみられた。この場合、Polya-Eggenberger分布を用いて補正すると、よりよい適合度が得られた。図1は、Poisson分布とP.E.分布での適合性の違いをclub footを例に図示したものである。したがって、P.E.分布を利用するならば、期待値あるいは警告水準などを設定する際にその精度を高めることができるはずである。とくに、観察された平均値に較べて分散が大である場合、false alarmの危険性を軽減することに有効であろう。また、このようなPoisson分布への適合性の検定は、Poisson分布をみだすような、先天異常発現に関係する種々の環境因子の変動の大きさを知るためにも有用かもしれない。

(2) 環境変異原のマーカーとしての姉妹染色分体交換現象の有用性について

ヒトの末梢血に塩化メチル水銀($10^{-7}M$)、塩化カドミウム($10^{-7}M$)、mitomycin C ($10^{-8}M$)などを添加して、姉妹染色分体交換(SCE)の出現頻度を対照群と比較したところ、塩化メチル水銀とmitomycin CでSCEが増加することが観察された。ここで用いた化学物質の濃度は、染色体切断など染色体構造異常を誘発する濃度の1/100以下であった。したがって、SCEはこれまで用いられていた染色体突然変異の指標よりも、より感度の高いマーカーとなりうると思われる。

なお、この研究は目下添加物質などをかえて継続進行中のものである。

考 察

(1) 先天異常モニタリングのシステム化に関する方法論の検討

上述の諸検討の結果から、我が国において先天異常のモニタリング体制を確立するにあたっては、次のようなことに留意する必要があると思われる。

- (a) まず、全国的な規模での先天異常児出産情報を収集することにより、我が国の先天異常の baseline incidence を把握することが急務である。これなくして効率のよいモニタリングは不可能である。この場合、対象となる地域および集団ははっきりと規定されなければならない。
 - (b) モニタリングの機能として、データの集計および分析は月単位あるいは遅れても3カ月単位が望ましい。各種先天異常の頻度と我が国の出産数を考えると、月単位で集計し、統計学的に意味のある解析を行なうためには全国規模でのモニタリングが必要となる。県単位の規模での解析の場合は年間集計でないこととあまり意味がないこととなる。なお、頻度変化が観察された場合、その要因を検索するためのシステムとして各地域における協力病院からなる疫学調査機構が是非必要である。モニタリングはそれが継続的に行なわれることが前提であることを考えると、これらの体制は、国の衛生行政のシステムの中に組み込まれることが不可欠と思われる。
- (2) 環境変異原のマーカーとしての姉妹染色分体交換現象の有用性についてさらに研究が進んでから考察を試みたい。

要 約

我が国が先天異常のモニタリング体制を確立するにあたり、留意すべき項目として、指標とする先天異常、対象集団の大きさ、頻度変化検出のための統計学的手技などについて検討を加え、効率のよいシステム設定のための考察を行なった。

また、環境変異原のマーカーとしての姉妹染色分体交換現象の有用性について検討した。

表1 SELECTED CONGENITAL MALFORMATIONS FOR MONITORING

ICD Code	Congenital Malformations	Baseline Rate per 10,000
740	Anencephalus	3.0---9.1 (5.2)*
741	Spina bifida	4.0---12.0 (7.2)
742	Hydrocephalus	3.0---9.0 (4.7)
749.0	Cleft palate	3.4---8.7 (5.3)
749.1,2	Total cleft lip	10.0---13.7(10.0)
750.2	Esophageal atresia and stenosis	1.5---2.2 (1.6)
751.2	Rectal and anal atresia	1.5---4.3 (3.6)
752.2	Hypospadias	6.9---26.2(21.7)
755.2,3,4	Reduction deformities	0.7---7.9 (3.1)
755.6	Congenital dislocation of hip	8.5---65.0 (9.6)
759.3	Down's syndrome	8.3---11.6 (8.3)

* () USA-1200 hospitals

表2 SAMPLE SIZES FOR THE TEST ON PROPORTIONS

$$P_1 = 0.01, \alpha = 0.05$$

P_2	$1 - \beta$	0.99	0.95	0.90	0.80	0.50
X 1.5		18927	13619	11163	8534	4559
X 2.0		5817	4228	3493	2705	1509
X 3.0		1991	1464	1220	958	559
X 4.0		1120	829	695	550	328
X 5.0		760	566	475	378	229

表3 SMALLEST DETECTABLE INCREASE (%)

95 % upper confidence limit

Population	Incidence				
	0.1	0.05	0.01	0.001	0.0001
10,000	6.5	9.3	22.2	83.9	457.0
100,000	2.0	2.9	6.5	22.2	83.9
1,000,000	0.7	0.9	2.0	6.5	22.2

表4 SAMPLE SIZE REQUIREMENT FOR CASE CONTROL STUDIES

$\alpha = 0.05, \quad \beta = 0.05$

R	f*	0.05	0.10	0.20	0.40
X 1.5		2787	1503	882	639
X 2.0		850	466	282	217
X 3.0		291	163	104	88
X 4.0		165	95	63	57
X 5.0		113	66	45	43

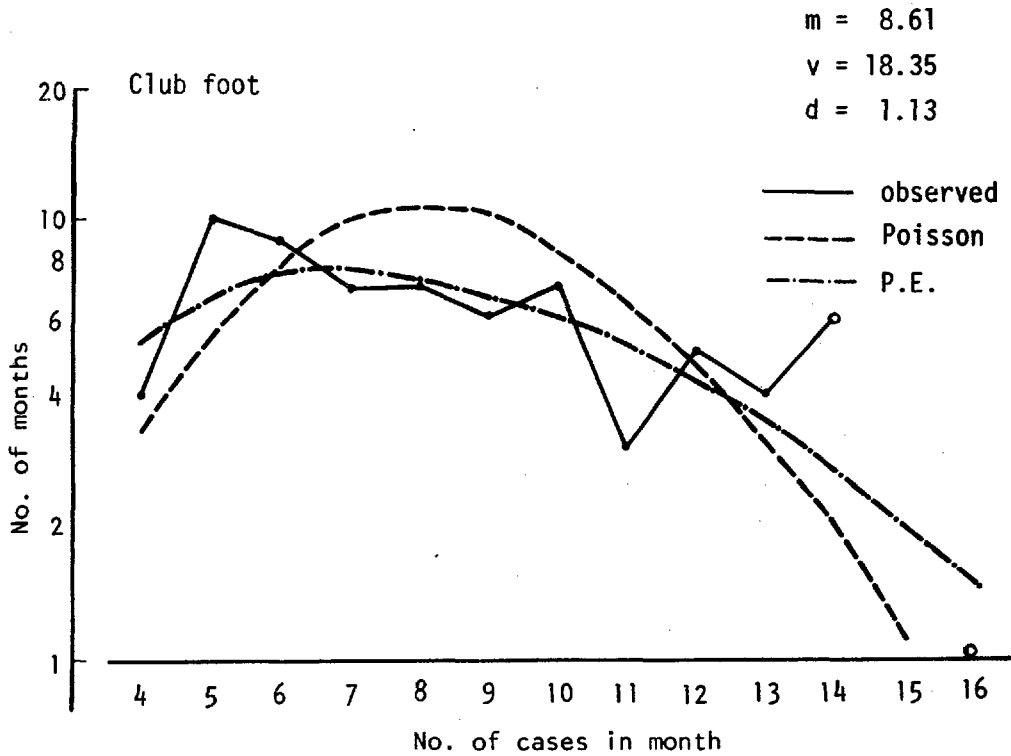
* f = prevalence of exposure

表5 ANALYSIS OF FITNESS TO POISSON DISTRIBUTION

Congenital Malformation	δ - Value*	
	Northeast Florida	Metropolitan Atlanta
Anencephalus	-0.03	0.46
Spina bifida	-0.09	-0.07
Hydrocephalus	-0.13	-0.17
Cleft palate	0.28	-0.23
Cleft lip	0.11	-0.04
Esophageal atresia	0.40	0.04
Rectal atresia	0.46	-0.08
Hypospadias	0.09	0.23
Reduction deformities	0.02	0.13
Dislocated hip	0.16	0.16
Down's syndrome	0.27	-0.07

$$* \delta - \text{Value} = \frac{v - m}{m}$$

☒ 1 Distribution of Monthly Numbers of Congenital Malformations
 (Metropolitan Atlanta, 77 months, 1970 - 76)



χ^2 - test for goodness of fit
 Poisson $0.001 < p < 0.005$
 P.E. $0.8 < p < 0.9$

↓ **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

まえがき

世界各国において先天異常のモニタリング体制を確立する機運にある。十指にあまる国々ですでに実施され、それなりの成果をあげつつある。しかし我が国にあっては、いまだかかる体制は確立されてはいない。そこで、我が国が今後モニタリング体制を設定するにあたって、いかなる点に留意すべきであるかについて諸外国のシステムを比較しながら検討する必要があると思われる。