

# 先天異常モニタリングシステムにおける ケース・コントロール研究法の検討

研究協力者 遠 藤 晃  
(山形大学医学部衛生学教室)

先天異常のモニタリングシステムは、新生児集団における先天異常の発生の様子を継続的に監視し、もしその頻度に変化がおこった場合、それをいち早く発見し、原因となる因子を速やかに同定し、しかるべき行政的対処ができるような体制である。

ここで、異常事態を迅速に検出すること（第1段階）とそれを招来させた要因を効率よく同定すること（第2段階）は、自ずと異なった疫学手技が必要となる。これまで、第1段階の手法については、いくつかの新しい統計学的方法なども提示され、それらの比較検討もなされているので<sup>1)</sup>ここでは第2段階の手法に焦点をしばって考えてみたい。

## I. ケース・コントロール研究とその検出力

ある要因に催奇形性が疑われる場合、まず行い調査は、異常児を産んだ母親と対照群の母親でその要因への暴露頻度を比較する、ケース・コントロール（患者・対照）研究である。この比較の結果、異常児の母親でより高い暴露率が観察されれば、その要因の催奇形性が立証されることになる。この場合、その立証効率は、その要因が強力であればあるほど（相対危険率、オッズ比が高いほど）、また、集団全体としてその要因への暴露頻度が高いほど、よくなる。表1は、その関係をみたものである<sup>2)</sup>。

表1 患者・対照研究におけるサンプル・サイズ

相対危険率	$\alpha = 0.05$ , $1 - \beta = 0.90$ 集団の暴露する頻度			
	0.05	0.1	0.2	0.4
× 1.5	2258	1217	714	518
× 2.0	689	378	229	176
× 3.0	236	133	85	71
× 4.0	134	77	51	46
× 5.0	92	54	37	35

ここで $\alpha$ とは、統計学的な差の検定において2群間に差があるとした場合にまちがいをおこす危険率（第1種の過誤）で、一般には“有意水準”といわれるものである。 $\beta$ とは、差の検定における第2種の過誤、すなわち差があってもそれを見逃す確率である。したがって表中 $1 - \beta$ は、差があればそれを検出する確率（検出力, power）である。

集団の20%が暴露しているような因子が、もし特定の先天異常の起こり方を2倍にしているとき、それを検出するためには、患者とその対照群をそれぞれ229例ずつ必要とする。しかし、もしその因子がより強力で、起こり方を5倍にしている場合は、37例ずつあれば検出することができることになる。一方、もしその要因に集団が暴露している頻度が5%のときは、2倍の起こり方を検出するには689例ずつも必要となることになる。すなわち、まれにしか暴露する機会のない要因は、よほど催奇形作用が強力でないとそれを検出することは容易でないわけである。

表2, 3, 4は, Schlesselman の表<sup>4)</sup>から,  $\alpha$ および $\beta$ をいくつか組合わせて作表してみたも

表 2 患者・対照研究におけるサンプル・サイズ

相対危険率	$\alpha = 0.10$ , $1 - \beta = 0.90$ 集団の暴露する頻度			
	0.05	0.1	0.2	0.4
× 1.5	1834	989	580	420
× 2.0	559	306	186	143
× 3.0	191	108	68	58
× 4.0	109	62	41	37
× 5.0	75	44	30	28

表 3 患者・対照研究におけるサンプル・サイズ

相対危険率	$\alpha = 0.05$ , $1 - \beta = 0.80$ 集団の暴露する頻度			
	0.05	0.1	0.2	0.4
× 1.5	1687	910	534	387
× 2.0	515	282	171	132
× 3.0	176	99	63	54
× 4.0	100	58	38	35
× 5.0	69	41	28	27

表 4 患者・対照研究におけるサンプル・サイズ

相対危険率	$\alpha = 0.10$ , $1 - \beta = 0.80$ 集団の暴露する頻度			
	0.05	0.1	0.2	0.4
× 1.5	1323	713	419	303
× 2.0	404	221	134	104
× 3.0	138	78	50	42
× 4.0	79	45	30	27
× 5.0	54	32	22	21

のである。なお、例数と有意水準および集団の暴露頻度を数値に代入すれば、直接、検出力を求めることが可能である。

これまでの先天異常の原因を調べた疫学調査には、調査のサンプル・サイズを事前に十分に検討しなかったために調査自身の検出力が低く、はっきりした結論がだせなかったものが散見される。これらの中には、実際には危険因子であるにもかかわらず、それが見逃されている可能性があるのである。すなわち、検出力が低い場合、統計学的に有意差がなくとも、それは実際に差がないこと（安全性）を保証することにはならないことに留意すべきである。米国 CDC のモニタリングプログラムが行った Bendectin についてのケース・コントロール調査<sup>5)</sup>で、それぞれの検定でその検出力についても、前述の方法で算出、記載していることは、今後のかかる調査の規範となるべきものとする。

なお、このような疫学調査を企画する段階で、集団の暴露頻度を正して把握しておくことも大切である。そのためには、かなり大きな新生児のモデル集団を対象にした情報収集が定期的に行われる必要があるであろう。

患者・対照で例数が異なる場合やペアマッチさせた場合の標本数と検出力の関係は別の数式によって算出する<sup>6,7)</sup>

## II. 先天異常の risk factors の定量的評価

表 5 人口寄与危険度割合 (PAR (%))

集団暴露頻度 (Pe)	相対危険率 (R)			
	× 1.5	× 2	× 5	× 10
0.1 %	0.05	0.1	0.4	0.9
1 %	0.5	1.0	3.8	8.3
5 %	2.4	4.8	16.7	31.0
10 %	4.8	9.1	28.6	47.4
20 %	9.1	16.7	44.4	64.3
40 %	16.7	28.6	61.5	78.3

$$PAR (%) = \frac{Pe (R-1)}{1+Pe (R-1)} \times 100$$

表5は、ある要因が特定の先天異常の頻度の増加因子となっている場合、その集団暴露頻度とその増加率がどれほどだと、その先天異常の中でその要因によって起こっているものの占める割合（人口寄与危険度割合）がどのようになるかをみたものである。

この表からも、よほど強力な催奇形要因が高頻度に暴露していない限り、その寄与割合は大にならず、モニタリングにおける頻度変化としては顕現してこないことを示している（このことは、モニタリングの第1段階の効率を考える際に留意すべきこととなる）。モニタリングシステムに付設される疫学研究機構は、頻度変化がみられ、その要因の同定が要請されるまで、ただ待機するだけでなくより積極的な機能が期待される。

それは、日常、高頻度に暴露される機会のある、ありふれた“risk factors”を定量的に評価

することである。喫煙・飲酒習慣，分娩年齢，母体疾患，過去の流産歴，職業，近親婚などがそれである。すでに神奈川班<sup>8)</sup>などでこのような試みがなされていることは注目に値する。このような分析は，例数を検出力を十分高くなるように配慮するならば，“risk”のみでなく“安全性”を確認することにも役立つのである。このことはモニタリングの疫学調査の機能の1つとして特に強調されてよい。

なお，このような疫学調査機構が常設されるならば，他の疫学調査結果の追試や，動物試験，症例報告，あるいは理論仮説の検証も可能となるはずである。最近，上述の risk factors が，他の催奇形要因と co-teratogenic に働くのではないか，との提示もある<sup>9)</sup>。

### Ⅲ. コントロールの選択方法

先天異常のケース・コントロール研究におけるコントロールは，次のように選択するのが一般的である。

1. 患者発生時に選択しておく
2. 研究企画時にマッチングにより選択する
3. モニタリングのコントロール集団
4. 特定された以外の異常を持つ患者をコントロールとする

コントロールの選択には，種々の bias が入らないように極力配慮する必要がある<sup>6)</sup>。特に先天異常の調査の場合は“recall bias”が問題となる。これは，患者群に比して，異常児の出産経験のない対照婦人は，妊娠中の出来事をそれほどはっきりとは思い出せないことによる bias である。これがあると false positive の結果が出やすいことになる。また，患者家族にとっては異常児出産の原因究明のためとして許される質問項目も対照婦人に対しては，プライバシーの問題ともかわり，難しいことがある。このことを解消する試みが外国からのいくつかの疫学調査報告にみられている。それは，上述の4.の方法である。すなわち，特定された以外の異常を持つ患者を対照とするものである<sup>10)</sup>。これは，想定される要因がすべての種類の奇形を同じ程度に増加させることはあり得ないだろうという前提に立っている。似た方法として発生のメカニズムが明らかに異なる染色体異常症を対照とする例もある。これらの方法は，本邦にあっては，特に有用ではないかと考える。

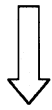
### Ⅳ. ま と め

先天異常のモニタリングシステムにおけるケース・コントロール研究の方法とその意義について考察した。

先天異常の頻度と我が国の出産数を考えると，先天異常の発生情報は全国的な規模で把握する体制が必要となるけれども，その際，催奇形要因を検索するためのシステムとして各地域に，モデル地域，協力病院からなる疫学調査機構が併設されることが望ましい。それは先天異常の原因の究明とその発生の予防のために大きく貢献することが期待されるからである。

## 文 献

- 1) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の確立，厚生省心身障害研究，先天異常のモニタリングに関する研究，昭和60年度報告書. p. 78.
- 2) Gallus, G. and Mandelli, C. : On surveillance methods for congenital malformations, *Stat. Med.* 5 : 565, 1986.
- 3) Schlesselman, J. J. : Sample size requirement in cohort and case-control studies of disease, *Am. J. Epidem.* 99 : 381, 1974.
- 4) Schlesselman, J. J. : How does one assess the risk of abnormalities from human in vitro fertilization, *Am. J. Obstet. Gynec.* 135 : 135, 1979.
- 5) Cordero, J. F. et al. : Is Bendectin a teratogen? *JAMA* 245 : 2307, 1981.
- 6) Schlesselman, J. J. : *Case Control Studies*, Oxford Univ. Press, New York, 1982.
- 7) Parker, R. A. and Bregman, D. J. : Sample size for individually matched case-control studies, *Biometrics* 42 : 919, 1986.
- 8) 和田達雄他：先天異常モニタリングの実地調査に関する研究（神奈川班），厚生省心身障害研究，先天異常のモニタリングに関する研究，昭和60年度報告書, p. 184
- 9) McCarter, R. J. et al. : Is diabetes mellitus a teratogen or a coteratogen? *Am. J. Epidem.* 125 : 195, 1987.
- 10) Safra, M. J. and Oakley, J., G. P. : Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to Diazepam, *Lancet* ii : 478, 1975.



## 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



先天異常のモニタリングシステムは、新生児集団における先天異常の発生の様子を継続的に監視し、もしその頻度に変化がおこった場合、それをいち早く発見し、原因となる因子を速やかに同定し、しかるべき行政的対処ができるような体制である。

ここで、異常事態を迅速に検出すること(第1段階)とそれを招来させた要因を効率よく同定すること(第2段階)は、自ずと異なった疫学手技が必要となる。これまで、第1段階の手法については、いくつかの新しい統計学的方法なども提示され、それらの比較検討もなされているのでここでは第2段階の手法に焦点をしばって考えてみたい。