

# 10. 先天性副腎過形成をモデルとした モニタリングシステムの研究 その2

研究協力者 安 田 徳 一  
(放射線医学総合研究所)

## 目 的

日本人にみられる各種先天異常の実態を把握し、必要に応じて警報を発するために、対象集団の設定、診断基準の確立、発生頻度の評価などの基本的事項の統計学的性質の解明を目的とする。この目的達成のため、疫学ならびに集団遺伝学的手法を用いて、モニタリングシステム確立のための問題点を検討し、まれな先天異常を確認する上での偏りを補正する一方法と 21-Hydroxylase 欠損による先天性副腎過形成 (CAH) をモデルとして、遺伝性の先天異常の解析とそのモニタリングシステムにおける有用性を研究した。

## 緒 言

先天異常モニタリングでは、発生頻度の正確な把握が必要である。いうまでもなく、発生頻度は先天異常数を対象集団の大きさを除した数値である。したがって先天異常数を把握する分子の問題と対象集団の大きさを推定する分母の問題を、それぞれ考えてみる必要がある。

**分子の問題：**すべての先天異常をモニタリングすることは不可能であるから、いくつかの先天異常を選択する必要がある。遺伝要因による先天異常は日本人集団として、ある一定の頻度であるという作業仮説にもとずき、選択基準として次のものが考えられる。1) 発生頻度が1:1,000程度までの普遍的な先天異常、2) 変異原に敏感に反応するまれな先天異常、3) 診断時期（出生前、出生時、出生後x年）、4) 臨床的に診断の容易な先天異常。これらを組み合わせたものが実状に合ったものとなろう。統計学的な問題としては、「先天異常の調査もれをどう補正するか」が考えられる。この点についての研究は後述する。

**分母の問題：**理論的には集団の悉皆調査が望ましいが、現実にはセンターあるいは病院で調査を行なうため、分子の問題で述べた先天異常の選択基準を考えて、対象集団を設定する必要がある。センターあるいは病院にやってくる外来患者の属する母集団が把握できればよいのだが、このような有効な大きさの集団を積極的に設定してモニタリングすることも考えられる。この集団について、あらゆる角度から、各種の先天異常をモニタリングする。地域差や調査上の偏りを監視する意味で同じモニタリング集団を2ヵ所以上設定する必要がある。

**発生頻度のモニタリング：**分子の問題、分母の問題を解決した後、モニタリングにおいて重要なことは、先天異常の発生頻度の時間的変化を監視するシステムが必要である。この問題については、すでに2つの方法が開発されている。その1つは、発生頻度の絶対値の時間的変化

をモニタリングする方法で、その第2の方法は、単位時間（1ヵ月あるいは1ヵ年）内に観察される先天異常数の増加をモニタリングする。後者の方法は、先天異常数増加の発見が早く行なえることに特徴がある。日本の実状にあった発生頻度のモニタリングシステムの開発が要請される。

**警報システム：**これまで述べてきた諸点は先天異常のモニタリングである。モニタリングシステムとしては、先天異常の増加が報告された際、その原因究明のための対処するシステムが必要である。

## 方法と結果

I. 先天異常を悉皆調査することは現実に不可能なため、実際に調査した先天異常数の偏りを補正するシステムを開発した。(YASUDA, 1979)。

特定の先天異常について、二通りの診断基準にもとづく登録方法を実施する。できれば三通り以上が望ましいが、これについては原著を参照されたい。この場合、二通りの登録方法はおたがいに独立であるとする。たとえばスウェーデンにおけるダウン症の監視例であるが、1971年から1973年までの3年間に①先天異常登録センター、②細胞遺伝登録センターで、それぞれ記録された症例は次の通りであった。

登録法	症例数	期待数
①	$n_1 = 52$	$n[\pi_1(1-\pi_2)/\pi]$
②	$n_2 = 127$	$n[\pi_2(1-\pi_1)/\pi]$
①&②	$n_{12} = 231$	$n[\pi_1\pi_2/\pi]$
合計	$n = 410$	$n$

ただし、 $\pi_1, \pi_2, \pi (= \pi_1 + \pi_2 - \pi_1\pi_2)$ は、それぞれの登録センター、2つの登録センター全体として確認されたダウン症児の割合で、これを確認の確率という。集団中のすべてのダウン症児が確認されれば、確認の確率は1となり、2つの登録センターに重複して登録されたダウン症児がいない ( $n_{12} = 0$ ) と確認の確率は0となる。

期待数と症例数とを等しいとおけば、確認の確率は症例数を用いて、次の式から計算される。

$$\hat{\pi}_1 = \frac{n_{12}}{n_2 + n_{12}} \quad \hat{\pi}_2 = \frac{n_{12}}{n_1 + n_{12}}$$

$$\hat{\pi} = \frac{n \cdot n_{12}}{(n_1 + n_{12})(n_2 + n_{12})}$$

推定値の分散は、2つの登録センター間の確認の確率や、確認の確率の地域差を調査する上で必要である。最尤法を用いると次の公式が得られる。ただし  $V(\cdot)$  は  $\cdot$  の分散をあらわす。

$$V(\hat{\pi}_1) = \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})\hat{\pi}_1}{n\hat{\pi}_2(1-\hat{\pi}_2)}$$

$$V(\hat{\pi}_2) = \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})\hat{\pi}_2}{n\hat{\pi}_1(1-\hat{\pi}_1)}$$

$$V(\hat{\pi}) = \frac{\hat{\pi}(1-\hat{\pi})[\hat{\pi}^2 - (2-\hat{\pi})\hat{\pi}_1\hat{\pi}_2]}{n\hat{\pi}_1\hat{\pi}_2}$$

スウェーデンの例では、

$$\hat{\pi}_1 = 0.645 \pm 0.025$$

$$\hat{\pi}_2 = 0.816 \pm 0.023$$

$$\hat{\pi} = 0.935 \pm 0.009$$

という結果が得られる。スウェーデン全体として90%以上のダウン症児を確認していることだが、先天異常登録センターと細胞遺伝登録センターとがおたがいに独立にダウン症をモニタリングしているとは考えにくいから、この確認の確率はもう少し小さくなる。また、先天異常登録センターでは64%、細胞遺伝登録センターでは81%と後者の方がダウン症児の確認の確率が高い。これは、21トリゾミーの確認がダウン症の診断として、最も適切であることを反映しているものと考えられる。信頼度の高い、しかも容易な診断基準がモニタリングで大切なことを示す好例である。

確認の確率が推定されれば、先天異常数の推定値 (P) は、

$$P = \frac{n}{\hat{\pi}} \pm \frac{n\sqrt{V(\hat{\pi})}}{\hat{\pi}^2}$$

から求められる。スウェーデンのダウン症の例では  $P = 439 \pm 43$  となる。1971年から、1973年までの3年間にスウェーデンで出生した新生児数は335,514であるから、ダウン症の有病率は  $0.0013 \pm 0.0001$  または 1:760である。確認の確率で補正をしなければ 1:814である。

この方法の特徴は、集団中の先天異常数の正確な把握のみならず、実際の調査の精度を確認の確率で評価できる点である。

II. 遺伝性の先天異常についての一考察；先天異常が遺伝性であるか否かは重大な関心事である。そこで CAH 患者25名を含む20家系を用いて、先天異常の遺伝解析の問題点を検討した。

CAH は常染色体劣性遺伝をされると言われている。CAH を含め、単因子性遺伝をする先天異常の評価のための調査および解析法を検討する。モニタリングにあたって CAH 患者が発見されたら(この患者を発端者と呼ぶ)、患者の同胞および両親の診察を行なう。いわゆる家系調査である。この「両親とその実子」という核家族の調査が遺伝解析の基本である。このとき二次的に CAH 患者が発見されることがある。実際、発端者の同胞に5名の二次的に発見された CAH 患者がいた。家系調査の結果は、各家系毎に、同胞数  $s$ 、患者数  $r$  で分類され、いわゆる  $(s, r)$  表(表2)にまとめられる。一般に  $(s, r)$  表は親のタイプ、(正×正, 正×CAH, CAH×CAH など)ごとに作製する。我々の資料では両親すべてが臨床的に正常であったので1つの表にまとめた。発端者が同胞中に1名だけとなるような家系調査法を単独確認法という。単独確認法で得られた資料では発端者を除いた同胞にみられる CAH 患者の分布を解析して、CAH 遺伝子の分離比 ( $p$ ) を求める。

単因子性遺伝を仮定し、単独確認法による家系調査であれば、同胞における CAH 患者の期待分布は次のようになる。発端者のみが CAH 患者であった家系では、

$$x + (1 - x)(1 - p)^{s-1}$$

である。ここに  $x$  は孤発例の割合で、CAH の場合、常染色体劣性遺伝以外の原因で CAH と

表1 Segregation Analysis of Congenital Adrenal Hyperplasia

s	n <sub>sl</sub>	n <sub>s</sub>	$\sum_r r \cdot n_{sr}$	$n_{sl}/(1-1/4)^{s-1}$	$n_s/(1-1/4)^{s-1}$	s · n <sub>s</sub>
2	10	10	10	10 × 1.3333	10 × 1.3333	20
3	2	4	7	2 × 1.7777	4 × 1.7777	12
4	1	3	5	1 × 2.3704	3 × 2.3704	12
N = 17			R = 22	19.2592	27.5556	T = 44

$$U_p = \frac{[22 - 17 - 0.25(44 - 17)]}{0.25 \times 0.75} = -1.75 \quad P = \frac{22 - 17}{44 - 17} = 0.185$$

$$K_{pp} = \frac{[44 - 17]}{0.25 \times 0.75} = 144 \quad \chi^2 = (-1.75)^2 / 144 = 0.02 \quad (df=1)$$

$$U_x = 19.2592 - 17 = 2.2592 \quad \hat{x} = 2.2592 / 10.5556 = 0.21$$

$$K_{xx} = 27.5556 - 17 = 10.5556$$

s=sibship size. n<sub>sr</sub>=the observed number of family with the size s and r affected.

R=the total number of affected siblings.

N=the total number of siblings with only one proband.

T=the total number of siblings.

表2 A goodness of fit tests of Congenital Adrenal Hyperplasia

s	r	Obs	Exp <sup>1/</sup>	X <sup>2</sup>	Exp <sup>2/</sup>	X <sup>2</sup>	Exp <sup>3/</sup>	X <sup>2</sup>
1	1	3	3.00	—	3.00	—	3.00	—
2	1	10	7.50	0.83	8.15	0.42	8.14	0.42
2	2	0	2.50	2.50	1.85	1.85	1.86	1.86
3	1	2	2.25	0.03	2.66	0.16	2.70	0.18
3	2	1	1.50	0.17	1.21	0.03	1.12	0.01
3	3	1	0.25	2.25	0.14	5.42	0.19	3.56
4	1	1	1.27	0.06	1.62	0.23	1.71	0.30
4	2	2	1.27	0.43	1.11	0.72	0.94	1.19
4	3	0	0.42	0.42	0.25	0.25	0.31	0.31
4	4	0	0.05	0.05	0.02	0.02	0.03	0.03
Total		20		6.73# (df=5)		9.13# (df=4)		7.88# (df=4)

$$1/H_o : p=1/4, x=0,$$

$$2/H_o : p=0.19 \pm 0.07, x=0,$$

$$3/H_o : p=1/4, x=0.26 \pm 0.02,$$

# Insignificant at 5% level.

なる確率で、CAHの異質性をはかる尺度である。発端者が常染色体劣性遺伝によりCAHであれば残りの同胞s-1人は(1-p)<sup>s-1</sup>の確率で正常となる。両親とも正常であればp=1/4である。発端者以外にも患者がいる場合は、

$$(1-x) \cdot s_{-1} C_{r-1} \cdot P^{r-1} \cdot (1-P)^{(s-1) \cdot (r-1)}$$

$$(r=2, 3, \dots, s)$$

でs<sub>-1</sub> C<sub>r-1</sub> = (s-1)! / [(s-r)!(r-1)!]は二項係数である。

観察値 ( $n_{sr}$ ) とそれに対応する期待確率を用いて、最尤法を適用して分析した結果を表 1 に示した。U は仮説  $H^0: p = \frac{1}{4}$ ,  $x = 0$  に対する資料の偏りをあらわし、K はその情報高で、 $1/k$  は分散に相当する。(YASUDA & SAITO, 1980)。カイ自乗検定 ( $X^2 = 0.02$ , 自由度 1) は常染色体劣性遺伝の仮説によく適合していることを示している。Weinberg の方法から分離比  $\hat{p} = 0.185 \pm 0.075$  が得られるが、これはサンプリングによると考えられる。事実、同胞数 2 の 10 家系中 9 家系までが末子が CAH で、CAH 児が出生したため、以後、産児制限をした可能性がある。CAH は HLA との連鎖があり、診断基準は、生化学的にも免疫学的にもしっかりしている。このことは、孤発例の割合にもあらわれ、推定値  $\hat{x} = 0.26 \pm 0.29$  は統計的に 0 と有意ではないが、資料の分析結果を解釈する上で留意するべきであることを示す。適合度の検定では、いずれの場合も有意とならなかったが、仮説  $H^0: p = \frac{1}{4}$ ,  $x = 0$  が最もよく適合している。

## 考 察

CAH は HLA タイピング、21-OH 活性の測定、形態異常などの面から診断が行なえるため、先天異常モニタリングのモデルとして最適である。CAH をいろいろな角度から独立に調査し、実数を正確に把握することが可能になれば、今後のモニタリングシステムの方針も与えられることになる。いわゆる分子の問題を中心にした統計的手法の開発が、今後の課題となる。

## 文 献

- 1) Yasuda, N. Estimation of the ascertainment probability of rare diseases. *Jpn. J. Hum. Genet.* **24**: 265~291, 1979.
- 2) Yasuda, N. & Saito, N. The deficiency of 21-hydroxylase as a paradigm of segregation analysis. *Jpn. J. Hum. Genet.* **25**: (In press).



**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



#### 緒言

先天異常モニタリングでは、発生頻度の正確な把握が必要である。いうまでもなく、発生頻度は先天異常数を対象集団の大きさで除した数値である。したがって先天異常数を把握する分子の問題と対象集団の大きさを推定する分母の問題を、それぞれ考えてみる必要がある。