

先天異常モニタリングとケースコントロールスタディー

(分担研究：先天異常のモニタリングおよび対策に関する研究)

黒木良和*

要約：先天異常モニタリングは環境要因による先天異常の発生を防止することを目的としている。そのために先天異常の発生状況を継続的に監視し異常事態に対して迅速に対応することが要求されている。頻度変化のみに着目しては、中等度以下の催奇形原の生活環境への導入を同定できない。つねに問題意識を持ち、周到なケースコントロールスタディーを行うことで新たな催奇形原の同定も可能となる。同時に、日常的な飲酒、喫煙等の催奇形性や安全性の評価にも先天異常モニタリングが役立つことを示した。

見出し語：先天異常モニタリング，ケースコントロールスタディー，催奇形性，喫煙

研究目的：先天異常モニタリングの目標は主として環境要因による先天異常の発生を防止ないしは減少させることである。そのためには先天異常の発生状況を継続的に監視して、有意の頻度増加やまったく新しい異常の出現があった場合にいち早くその原因究明に乗りだす必要がある。本研究では、原因究明のための疫学研究法についてモニタリングで有効と思われる方法論を神奈川県で行われている先天異常モニタリングを例に検討することを目的とした。

研究方法 先天異常モニタリングで用いられる分析疫学的方法について文献的考察を行った。次に神奈川県のモニタリングで現実に経験したいくつかの事象について行ったケースコントロールスタディーについて検討した。

研究結果と考察

1. モニタリングの有効性

先天異常の発生頻度の変化のみを監視している場合にどれ程の異常事態を発見できるであろうか。

Khoury と Holtzman (1987)によればサリドマイド級の強力な催奇形原(相対危険率 $R=175$)が集団曝露率2%ぐらいで作用すれば、年間約25,000出生をモニターしているシステムでは約2週間で有意な奇形発生増加を同定できるのに対して、中等度の催奇形原(バルプロ酸やイソトレチノインなど、 $R=20\sim 25$)では同じサンプルサイズのモニタリングで曝露率も同じと仮定して40年以上を要するという。したがって現在世界中で行われているようなモニタリングの形態は新しい催奇形原の同定には不向きであると述べている。神奈川県の先天異常モニタリング(KAMPと略す)に応用してみよう。KAMPは年間約40,000出生をモニターしている。後述するように喫煙妊婦群での多指症発生の相対危険率は2.2でKAMP集団の喫煙率は11.2%である。従って頻度変化のみで有意の発生増加を同定するためには最低100万出生をモニターしなければならない。KAMPで100万出生を達成するには25年を要することになり、緊急を要する催奇形原の同定という目的には役

*神奈川県立こども医療センター 遺伝科

(Division of Medical Genetics, Kanagawa Children's Medical Center)

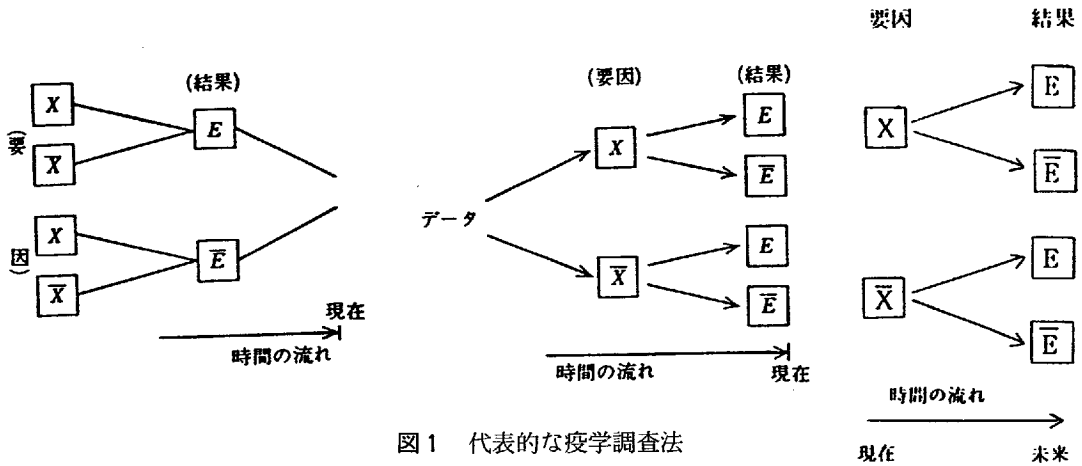


図1 代表的な疫学調査法

立たない。したがって常に問題意識を持って周知な疫学調査を行わなければならない。

2. モニタリングに適した疫学調査法

ある特定要因とある事象が関係があるか否かを知る為に疫学調査を行うが主な三つの方法を図1に示した。左はケースコントロールスタディーで時間の流れに逆行してある結果の生じている群とその対照群での特定要因への曝露率の差を検定する方法で後向き調査ともいう。中央と右は特定要因に曝露されたか否かである結果の生じる割合の差を検定するもので時間の流れに従って分析するので前向き調査とも呼ばれている。ケースコントロールスタディーは広く臨床医学の分野で利用されているが、症例数が十分であれば比較的短期間に割に安い費用で結論が導ける。しかし厳密なコントロールを集めるのはかなり大変であり、調査者が一定の傾向を知っているような場合には調査上の偏りが生じたり、また奇形児を生んだ親は正常児の親と比較して妊娠中の出来ごとをよく思い出す傾向があるなど結論に偏りが生じやすい。そして何よりも特定要因曝露群でのある結果の生ずる割合を明らかにできないという大きな制約を受けることになる。最初からある要因に着目して集団を2群に分けそれぞれの群でのある結果の発生率を調べる方法をもっとも優れたもので偏りのない正しい結論を導くことができる。しかしある要因での異常発生率が低いと予測されるときには膨大なサンプルサイズが必要で長い調査期間と莫大な出費を覚悟しなければならない。そ

の点同じ前向き調査でも、かなりよく整備された記録が残っていて特定要因への曝露の有無がはっきりしていれば、その要因への曝露群と非曝露群の異常発生率を比較できる。しかも調査期間も大幅に短縮できる。喫煙や飲酒などありふれた要因の影響を調べるのに適した方法といえる。モニタリングで問題となる要因は予測できないものが多いので推定要因が浮上するたびにケースコントロールスタディーでその関連性を調べるのが一般的である。

3. ケースコントロールスタディーの効率

何らかの異常事態が観察されたとき、その要因を効率よく同定するためにケースコントロールスタディーを行う。できるだけ正しい結論を得るために必要なケースコントロールスタディーの条件を整理してみた。

1) サンプルサイズ: ある要因に催奇形性が疑われる場合、奇形児を生んだ母親と対照群の母親でその要因への曝露率を比較する。その結果、奇形児の母親で有意に高い曝露率が観察されればその要因の催奇形性は証明されたことになる。この場合その立証効率は当該要因の催奇形性が強力であればあるほど(相対危険率, Rが高いほど), またその要因に集団全体として曝露される割合が高いほどよくなる。ケースコントロールスタディーで2群間に差があったとした場合に犯す誤り(第1種の過誤)は α で示され一般に“有意水準”といわれている。モニタリングでは5%や10%がよく用いられる。それに対して β 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 $1 - \beta$ は差があればそれを検出する確率（検出力, power）である。ケースコントロールスタディーで一定の有意水準と検出力を保つために必要なサンプルサイズを要因の相対危険率と集団の要因への曝露率に応じてまとめたのが表1～4である。例えば表1である要因に集団が10%曝露されているとして特定の先天奇形頻度が2倍になっていれば、それを検出するためには患者とその対照群をそれぞれ378例ずつ必要とする。しかし、もしその要因が更に強力で奇形頻度を4倍にしていると仮定すればサンプルサイズはそれぞれ77例ずつ用意すればよいことになる。一方、集団の要因への曝露率が低く、かつその要因の催奇形性が弱ければ（Rが小さければ）、サンプルサイズをかなり大きくしないと要因の白黒を決められない。単独のモニタリングプログラムでは、しばしばサンプルサイズが小さいために、検出力が低く、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。したがって、要因の催奇形性が疑われる場合には複数のモニタリングプログラムと協力して、例数を増しpowerを高めてケースコントロールスタディーを行うことが重要である。

2) 調査のバイアスを除く: ある要因への曝露歴は記憶による主観的なもので不正確になりやすい。奇形児の親は妊娠中の些細な出来事をも一生懸命思いだそうと努力し、その分対照群の母親より曝露率が高くなりやすい。したがって正常対照群とは別に、まったく成因の異なる患者の母親群を別の対照群として利用することもある。また調査者が当初の仮説を知っていたりすると調査上の偏りの方が強く現われやすいので注意したい。

3) コントロールの選抜: コントロールを選ぶ際に、ある特定の先天奇形を持つ点以外は、できるだけ同じ特性を持つ例を集めるほうがよい。しかし出産児数の減少傾向が続いているわが国でこのようなよくマッチしたコントロールを集めることは至難の業になりつつある。それを補う方策として、上述の記憶の偏り (recall bias) を排除するために、成因の異なる患者群を第2

表1 患者・対照研究におけるサンプル・サイズ

相対危険率	$\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.90$ 集団の曝露する頻度			
	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

表2 患者・対照研究におけるサンプル・サイズ

相対危険率	$\alpha = 0.10$, $1 - \beta = 0.90$ 集団の曝露する頻度			
	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	$\alpha = 0.05$, $1 - \beta = 0.80$ 集団の曝露する頻度			
	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	$\alpha = 0.10$, $1 - \beta = 0.80$ 集団の曝露する頻度			
	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

のコントロールとして利用するのも一法である。これは、ある特定要因が成因の異なる複数種類の奇形を同程度に増加させる可能性はきわめて低いことに立脚している。

4) 先天異常の危険因子 (risk factors)の定量的評価: ある要因が特定の先天異常の危険因子となっている場合、その要因の強さ (R) と集団の要因への曝露率 (Pe) により、その先天異常の中で当該要因により増加した部分の占める

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

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

割合 (人口寄与危険度, PAR (%)) を推定できる (表5)。この表からも明らかなように, よほど強力な催奇形原 (Rが大) が高頻度で広く集団に曝露しない限り, その寄与度PARは大きくならず, モニタリングで有意の頻度上昇として補えることはできない。

4. KAMPにおけるケースコントロールスタディー

近年わが国では, 薬物等の安全性を監視する機構が充実してきて, サリドマイド級の催奇形物質にわれわれが高頻度に曝露される機会は著るしく減少しており, 外因による奇形が頻発する状況にはない。そこでいわゆる催奇形物質の導入を監視し続けるのみでなく, もっと日常的に曝露されやすいアルコールやコーヒー, 喫煙などの催奇形性ないしは安全性を評価する目的にモニタリングを応用してみた。アルコールの影響はすでに胎児性アルコール症候群として確立されているので, 今回喫煙を取り上げた。

1984年4月から1985年9月までの喫煙に関する情報の得られている65,806例に関し喫煙群と非喫煙群に分けて奇形児発生頻度を比較した。その結果表6に示したように喫煙妊婦群で奇形児発生頻度 (1.34%) は5%レベルで有意に高かった。そこで母年齢階級 (5歳), 初・経産別, 児の性, 分娩施設および分娩月をマッチさせた正常対照群を設定し, 両群の喫煙率を比較した (表7)。調査期間におけるKAMP集団の妊婦喫煙率は11.2%, 奇形児総数は1,315例で, モニタリングでの検出率Powerは80%に達した。すなわち妊婦の喫煙は有意に (5%レベル) 奇形発生を増加させるといった。年間45,000出生をモニターしているKAMPレベルのモニタリン

表6 妊婦の喫煙と奇形児頻度

	喫煙群	非喫煙群
奇形児数	99	587
観察数	7,380	58,426
頻度 (%)	1.34	1.00

P < 0.05 (1984.4 ~ 1985.9)

表7 奇形児の母と正常児の母の喫煙率比較

	喫煙率 (実数)	観察数
奇形児の母親	14.3% (188)	1,315
正常児の母親	11.6% (153)	1,315
KAMP集団	11.2% (7,370)	65,806

P < 0.05 (1984.4 ~ 1987.3)

POWER = 0.80 f = 0.112

表8 多指症児の母と対照群における喫煙率

	喫煙率 (実数)	観察数
多指趾症	21.8% (19)	87
正常対照群	11.3% (17)	150
多指趾症 (KCMC*)	20.5% (26)	127
Down 症候群	12.5% (8)	64
KAMP集団	11.2% (7,370)	65,806

P < 0.05 (1984.4 ~ 1987.3)

* 神奈川県立こども医療センターの症例

グプログラムでは, うまくケースコントロールスタディーを行えば, 3年でこの程度の低いリスク因子をも同定できることがわかった。次に喫煙で増加する奇形のうち例数の多い多指症に限って喫煙との因果関係を検討した。その結果幸いにもわずかに87例の多指趾症例に基づいて5%レベルでその因果関係を立証できた (表8)。しかしSchlesselmanの表によれば, 5%有意水準, 検出力90%で喫煙の催奇形性を証明するには370例の多指症例が必要となり, KAMPのサンプルサイズでは12~3年を要することになる。そこで神奈川県立こども医療センターを受診している孤発性多指患者の母親群の妊娠中の喫煙率と多指と発生機構の異なるダウン症候群を産んだ母親群の喫煙率を調べた (表8)。KAMPでの多指症群およびこども医療センター受診の多指症群のいずれでも妊婦の喫煙率は高く, 同時に正常対照群およびダウン症の母親群で共に喫煙率が有意に低いことが明らかになった。し

たがって妊娠中の喫煙は多指の発生頻度を上昇させるといえる。妊娠中のできごとを詳細に聴取することは、原因究明のためとはいえ、プライバシーに踏みこむことになり困難を伴いやすい。その点からも特定の異常以外の異常を有する患者群を対照とする方法は本邦でも有用なものと思われる。

次にリスク要因の定量的評価の例として近親婚と妊婦の喫煙の寄与度を求めてみた。KAMP集団での近親婚率は0.34%で全奇形発生の相対危険率は3.1であった。したがって表5の式よりPARは0.7%と推定できた。すなわち近親婚の存在がKAMP集団の奇形頻度を押し上げている割合は集団全体からみればわずか0.7%であり、今後近親婚率を0にしても奇形発生頻度はほとんど不変であることを示している。同様に喫煙の場合はKAMP妊婦集団の喫煙率は11.2%全奇形の相対危険率は1.3であるのでPARは3.2%となった。多指に限れば相対危険率が1.9とやや高く喫煙で増加する多指の割合(PAR)は9.2%に達することが判明した。いずれにせよたゞ漫然と頻度変化のみを追ってでは、よほどの強い催奇形原以外は看過されるので、つねに問題意識を持ち適切なケースコントロールスタディーを行う努力が必要である。

まとめ モニタリング効率を高めるには次の4点がポイントとなる。

1. 診断の手引きを配布し、常時モニタリングの成果を協力施設に還元するなど把握率と診断精度を高く保つ努力を行う。
2. つねに問題意識を持ち、異常事態(臨床的および疫学的)の早期発見に努める。

3. プライバシー保護、インフォームドコンセントに留意しつつ、適切なケースコントロールスタディーを行えるシステムを構築しておく。
4. 継続的な行政の支援とシステムを牽引する優れた人材を確保する。

文 献

- 1) 遠藤晃: 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, 厚生省心身障害研究, 先天異常モニタリングシステムに関する研究, 昭和61年度報告書, 8-12, 1987.
- 2) Khoury MJ and Holtzman NA: On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 126, 136-143, 1987.
- 3) Kuroki Y: Monitoring of congenital anomalies. *Cong Anom* 28 (Suppl), S 89-S 99, 1988.
- 4) Schlesselman, JJ: *Case Control Studies*. Oxford University Press, New York, 1982.
- 5) 角田昭夫ら: 神奈川県における先天異常モニタリング研究, 厚生省心身障害研究, 先天異常モニタリングシステムに関する研究, 昭和61年度報告書, 39-47, 1987.
- 6) 角田昭夫ら: 先天異常モニタリングの実地調査に関する研究(神奈川県), 厚生省心身障害研究, 先天異常モニタリングシステムに関する研究, 昭和62年度報告書, 23-29, 1988.
- 7) 和田達雄ら: 先天異常モニタリングの実地調査に関する研究(神奈川県), 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, 184-189, 1986.

Abstract

Epidemiological Aspects of Birth Defects Monitoring Systems

Yoshikazu Kuroki

Under current birth defects monitoring programs, only searching increases in the incidence of malformations, it is very difficult to detect mild or moderate teratogens. Birth defects registers should be used for case-control or cohort studies on possible relationships between specific types of malformation and specific exposures.



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



要約:先天異常モニタリングは環境要因による先天異常の発生を防止することを目的としている。そのために先天異常の発生状況を継続的に監視し異常事態に対して迅速に対応することが要求されている。頻度変化のみに着目しては,中等度以下の催奇形原の生活環境への導入を同定できない。つねに問題意識を持ち,周到なケースコントロールスタディを行うことで新たな催奇形原の同定も可能となる。同時に,日常的な飲酒,喫煙等の催奇形性や安全性の評価にも先天異常モニタリングが役立つことを示した。