日本病理剖検輯報を用いた分析疫学研究方法

— 症例対照研究デザインを用いて —

津田敏秀^{*1}, 山本英二^{*2}, 馬場園 明^{*1}
三野善央^{*1}, 小河孝則^{*1}, 茂見 潤^{*1}
青山英康^{*1}

^{*1}岡山大学医学部衛生学教室

^{*2}岡山理科大学理学部応用数学科

An epidemiologic research design using the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan

Toshihide TSUDA^{*1}, Eiji YAMAMOTO^{*2}, Akira BABAZONO^{*1}
Yoshio MINO^{*1}, Takanori OGAWA^{*1}, Jun SHIGEMI^{*1}
and Hideyasu AOYAMA^{*1}

^{*1}Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama University Medical School, Okayama

^{*2}Department of Applied Mathematics, Okayama University of Science, Okayama

Abstract Epidemiologic research designs using the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan (APAC hereinafter) are discussed in this paper. The APAC data base has been recommended for use in epidemiologic research. However, it has not often been utilized for such research, even though it covers all pathological autopsy cases in Japan, perhaps because of different sampling proportions of each disease and because of the dead control series in APAC. First, we present epidemiologic measures in using the APAC. We show that the data base can be treated as a case-control design and that the magnitude of the exposure effect should be estimated by an odds ratio. Next, selection bias and information bias in using the APAC are discussed. The independence of the control series from the exposure is important in the determination of the control disease. Because this design is based on internal comparison, non-differential misclassification should be stressed more than differential misclassification.

Key Words: The Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan (日本病理剖検輯報), Epidemiology (疫学), PMR (死因別死亡割合比), Case-control study (症例対照研究), Odds ratio (オッズ比)

I. はじめに

日本病理剖検輯報(以下輯報)は世界で唯一、一国を網羅する剖検症例の記載を集積した刊行物である^{1,2)}。この輯報の疫学研究への利用は、盛んに推奨されている

もの、実際にはこれを用いた疫学研究は少ない。

吉村ら³⁾は、木工作业と鼻腔・副鼻腔癌の関係を探るために輯報を用いた症例対照研究を行っているが、輯報の職業歴記載欄の不完全さにより、職業歴が得られた症例は少なく、そのため信頼区間が大きくなっている。

Reprint requests to: Department of Hygiene and Preventive Medicine, Okayama University Medical School, 2-5-1, Shikata-cho, Okayama, 700 Japan

Aisawa^{1,4)}らは、難病の疫学調査で Creutzfeldt-Jakob 病と年度・施設・年齢階級を同じくする対照症例を抽出し、職業、副病変などの有意差を検討しているが、有意差検定を行って Creutzfeldt-Jakob 病と他疾患被剖検者の特徴の違いを記述するに留まっている。文献1)で紹介されている他の一連の輯報を用いた「厚生省特定疾患難病の疫学調査研究」でも、一例を除いて仮説が絞られておらず、いずれも記述疫学的利用法にとどまっている。加えて、ここで症例対照デザインを用いたとされる研究において、しばしば「症例対照研究様」もしくは「症例対照研究的」という用語が用いられており、これは疫学理論の裏付けが欠けていることを暗に示していると考えられる。山本⁵⁾は、塵肺患者における肺癌死亡の増加の程度を推定するために、輯報を用いた症例対照研究を行っている。この研究では、他の研究に比し、暴露の指標の有無が全症例について判断され、仮説も絞られ、また疫学的測定量としてオッズ比が推定されて、輯報データの分析疫学的利用例の数少ない一例と考えられる。しかし考察では剖検率の違いを補うための解説はあるが、輯報データを分析疫学研究に使う裏付けは十分とは言えない。

輯報のデータにおいては、定量的な分析疫学的な用い方として症例対照研究が考えられるが、輯報データ独特の特徴である以下の二点に関する解釈が、オッズ比を考察するうえで障害となり、記述疫学的な分析に留まる大きな原因になっていると思われる。つまり、抽出率が疾患毎に違うことと、対照群が死亡していることの二点である。また疾患毎の抽出率が違うことに関連しているが、全死亡を反映していないことや、剖検であるため死亡診断書や癌登録などの他の研究材料との比較が困難であることなども、輯報が疫学研究の材料として利用されない理由として考えられる。しかし、輯報は一国の剖検データを網羅している上、多大な労力を費やして詳細な情報が記載されており、これを疫学的研究に利用することの意義は大きいと考えられる。

本研究は、上記の輯報の特徴を考慮したうえでなお、輯報データを用いても罹患率比 (Incidence rate ratio) の推定が行い得て、他研究との比較可能性が追求できることを示す。そのために、疫学の指標として何を用いたらよいかについて示す。その後に、その際の選択バイアスと情報バイアスについて論ずる。

昭和63年人口動態統計⁶⁾及び昭和63年日本病理剖検輯報⁷⁾を具体的な数字を上げるための資料として用いた。また適用例には、山本のデータ⁵⁾を使い、他の研究デザイ

ンと比較した。

II. 輯報のデータの性格

輯報は、1960年から(1958年次症例から)毎年収録されるようになった。1973年次剖検分までは、主病変の中から重要な疾患を手作業で表の形にまとめられていたが、1974年からは電算化に伴い、頻度表としてまとめられるようになり、病理剖検所見を記述した「記述部分」とともに輯報を構成するようになった^{1,2)}。記述部分に記載されている情報は文献1),2)に詳しく紹介されている。

現在、全剖検数は、日本の全死亡者数の約5%にのぼっている^{6,7)}。1988年における主な死因の輯報における数と日本人口動態統計における数及びその比を Table 1 に示す。悪性新生物に対する剖検が多く実施されている(12.58%)ことなど、その死因構成が一般人口集団のそれを反映していないことがわかる。しかし、川崎病のような症例は90%以上が剖検されていたこともあるので、このような疾患ではほとんどの症例を輯報により把握できることとなる²⁾。なお、死因データだけしか得られない輯報データでは、例え暴露情報が得られたとしてもコホート研究は企画できない。

暴露情報に関しては、簡単な職業歴も記載されているものの、一般に輯報だけでは難しく、剖検施設、剖検番号を元に原カルテを検索する他ないが、アスベストやトリトラストのように、癌原物質自身が沈着するなど剖検により暴露の事実が認識できるような場合は、暴

Table 1 The number of deaths from several causes reported in the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan (Jan.-Dec. 1988) and the Vital Statistics 1988 Japan.

Causes of death (ICD code)	APAC	VS	%
All causes	39,333	793,014	4.96
Malignant neoplasms(140-208)	25,840	205,407	12.58
Stomach cancer (151)	3,585	48,004	7.47
Lung cancer (162)	4,068	33,388	12.18
Colon cancer (153)	1,082	13,640	7.93
Liver cancer (155)	3,596	22,068	16.30
Bladder cancer (188)	428	2,725	15.71
Other than malignant neoplasms	13,493	587,544	2.30

VS: The Vital Statistics 1988 Japan.

APAC: The Annual of the Pathological Cases in Japan.

%: Crude sampling proportion.

Table 2 The number of deaths from several causes in the source population.

	Exposure		Total
	Exposed	Non-exposed	
Study disease	As	Bs	Ms
Other diseases			
1	A 1	B 1	M 1
2	A 2	B 2	M 2
3	A 3	B 3	M 3
—	—	—	—
Total deaths	AT	BT	MT
Base population	Ap	Bp	Mp

Table 3 Sampling of deaths from the causes in the Annual of the Pathological Autopsy Cases in Japan.

	Exposure		Total
	Exposed	Non-exposed	
Study disease	as	bs	ms
Other diseases			
1	a 1	b 1	m 1
2	a 2	b 3	m 2
3	a 3	b 3	m 3
—	—	—	—
Total deaths	aT	bT	mT

Sampling proportion: $\beta_s, \beta_1, \beta_2, \beta_3$,
 $as = \beta_s \times As$, $bs = \beta_s \times Bs$, $a1 = \beta_1 \times A1$, $b1 = \beta_1 \times B1$,
 $a2 = \beta_2 \times A2$, $b2 = \beta_2 \times B2$, $a3 = \beta_3 \times A3$, $b3 = \beta_3 \times B3$,
 $ms = as + bs$, $m1 = a1 + b1$, $m2 = a2 + b2$, $m3 = a3 + b3$,
 $aT = as + a1 + a2 + a3 + \dots$, $bT = bs + b1 + b2 + b3 + \dots$,
 $mT = ms + m1 + m2 + m3 + \dots = aT + bT$,
(As, Bs, A1, B1, A2, B2, A3, B3 are indicated in Table 2.)

露の情報が輯報から得られる²⁾。

日本における死因別死亡者数を模式的に表すと Table 2 の様に表現できる。そして、これに対応して輯報に記載された主死因別死亡者数を表すと Table 3 のようになる。

III. 輯報データを使った場合の疫学的指標

1. PMR (Proportionate Mortality Rate, Ratio) による影響の測定

死亡した症例のみのデータがある場合の分析方法とし

ては PMR が知られている⁸⁾。暴露集団の人口構成が分からず、SMR (Standardized Mortality Ratio) が計算できない時などに、全死亡者数の中のある特定の死因の死亡者数の割合を利用するものである。対照集団もしくは一般人口集団の死因構成割合による期待値を算出して分母とし、実際の死亡数を分子として比を取って算出する。しばしば SMR のように死亡者を年齢層別に分析する⁸⁾。

しかし、輯報データを PMR の方法で分析しても、Table 2, 3 を利用した以下の式に示すように、死亡率比(罹患率比)を推定できないだけでなく、母集団の PMR も推定できない。

$$\text{母集団の PMR} = As / \{AT \times (Bs/BT)\}$$

もしくは時に、

$$\text{PMR} = As / \{AT \times (Ms/MT)\}$$

一方、剖検輯報データの PMR は、

$$= as / \{aT \times (bs/bT)\}$$

$$= (\beta_s As) / \{\sum \beta_i Ai \times (\beta_s Bs / \sum \beta_i Bi)\}$$

$$= As / \{(\sum \beta_i Ai / \sum \beta_i Bi) \times Bs\}$$

となり、一般には母集団 PMR と等しくならない。また、対象人口集団以外の外部人口集団の死亡構成比を用いたときも比較は出来ない。

2. Fixed cohort を想定したオッズ比による影響の測定

症例対照研究において、固定母集団 (Fixed cohort) を想定して、研究対象の疾患が希な時に、オッズ比は「相対危険度」(ここはリスク比)の近似値として知られてきた^{9,10)}。MacMahon と Pugh¹⁰⁾によると、固定母集団を想定して相対危険度 (Relative risk) が求められている。なお当時は、罹患率 (Incidence rate) と累積罹患率 (Cumulative incidence: Risk) の区別がなく、後者の比を相対危険度として表現している。

固定母集団は、コホートにおいて観察開始時から単調減少し、新規の加入がない集団を想定している。症例集団は病気になった人であり、対照集団はまだ病気になっていない人である。ゆえに、対照集団が死亡者であってはならない。従って死亡者だけのデータである輯報データは、この固定母集団のモデルでは分析できない。

3. 動的母集団を想定したオッズ比による影響の推定

固定母集団に較べ、より一般的な概念である動的母集団 (Dynamic population) の概念が知られるようになってから、症例対照研究でのデータは、多くの場合、定常状態である動的母集団が作る人年リスク母集団 (Person-years at risk: Base population) からの標本とし

て解釈すべきであり、この時オッズ比は罹患率比を直接推定していることが示されるようになった^{11,12)}。Miettinen¹³⁾によれば、疾患はBaseから生じて来るとして、人年リスク母集団にBaseの概念を用いている。対照群がBaseからのサンプリングであるという考え方が知られるようになったので、症例対照研究において、オッズ比が罹患率比の推定値となるとの位置づけは、コホート研究に比較して相対的に上昇し、今日ではいくつかの疫学の成書^{14,15,16)}において、症例対照研究はコホート研究と同等に評価されるべきものと主張されている。

しかし、動的母集団を考え、対照群が人年リスク母集団からのサンプリングを想定しても、対照群はやはり「病気になる可能性のある人」で構成されなければならない、固定母集団を想定して、対照群が「健康な人、病気でない人」で構成されたときと同様、死亡者のデータである輯報データを分析できない。なぜなら死亡者が症例疾患（研究対象とする疾患）に罹患する可能性はないからである。輯報データでは、Baseからの直接のサンプリングはできない。

4. Mortality odds ratio による影響の測定

Miettinenら¹⁷⁾は、Mortality odds ratio (MOR) を提案し、PMRよりもこのオッズ比 (MOR) の方が一般状況でも正確に罹患率比を推定できることから、PMR解析の代わりに症例対照研究としてデータをまとめるべきであることを示している。すなわち、Table 4 に示したような、一般人口集団における暴露群と非暴露群の表を示すと、以下の仮定が導入され、PMR データを分析する際に、従来のPMR分析を使うよりむしろオッズ比を計算することにより罹患率比（死亡率比）を推定できることが示される。

$$(C/N\ 1) = (D/N\ 0)$$

この仮定は、他死因 (Other disease deaths) による死亡率は、暴露群と非暴露群において等しいことを意味

Table 4 Mortality of diseases with assumption of a dynamic population in the hypothetical source population.

	Exposure	
	Exposed	Non-exposed
Disease death	A	B
Other disease death	C	D
Base population	N1	N0

Table 5 A schematic of case-control sampling from the hypothetical source population of Table 4.

	Exposure	
	Exposed	Non-exposed
Dead cases	a	b
Dead controls (Other disease)	c	d

Sampling proportion: $\beta 1, \beta 0$,
 $a = \beta 1 \times A, b = \beta 1 \times B, c = \beta 0 \times C, d = \beta 0 \times D$,
(A, B, C and D are indicated in Table 4.)

する。この仮定に基づいて、
サンプル (Table 5) のオッズ比から

$$ad/bc = (a/b) / (c/d)$$

データの疾患毎の暴露オッズと母集団の疾患毎の暴露オッズが等しければ

$$\begin{aligned} &= (A/B) / (C/D) \\ &= (A/C) / (B/D) \\ &= (A/N\ 1) / (B/N\ 0) \\ &= \text{死亡率比} \end{aligned}$$

というように罹患率比（死亡率比）が推定できる。この考え方をを用いて、対照群が死亡している輯報データを分析疫学的研究に利用し、疾患毎に抽出率の違いを考慮して暴露群の非暴露群に対する症例疾患の罹患率比（死亡率比）の推定を試みる。そのために、日本における死因別死亡者数 (Table 2) と輯報に記載された主死因別死亡者数 (Table 3) の模式表に適用してみる。Table 2 に表現した死因のうち、他死因 1 において以下の条件が成立すると仮定する。

$$(A\ 1/Ap) = (B\ 1/Bp)$$

これは、他死因 1 の死亡率は暴露群と非暴露群において等しく、他死因 1 は暴露と独立していることを意味している。この時、他死因 1 を対照として選択すると死亡率比は、以下のように変形できる。

$$\begin{aligned} \text{死亡率比} &= (As/Ap) / (Bs/Bp) \\ &= (As/A\ 1) / (Bs/B\ 1) \\ &= (As \times B\ 1) / (A\ 1 \times Bs) \end{aligned}$$

Table 2 において示された諸死因は、Table 4 と同様に、死因毎に示されたような抽出率で、死因毎に Table 3 のように輯報に記載される。他死因 1 が暴露と独立し

ていることが知られているとすると、各症例の暴露情報もしくは暴露の指標が得られれば、以下の手順で、症例死因死亡数 a_s , b_s , 他死因1の死亡数 a_1 , b_1 を用いて、オッズ比により死亡率比が推定できる。

剖検データオッズ比

$$= (a_s \times b_1) / (b_s \times a_1)$$

データの疾患毎の暴露オッズと母集団の疾患毎の暴露オッズが等しければ

$$= (\beta_s a_s \times \beta_1 b_1) / (\beta_s b_s \times \beta_1 a_1)$$

$$= (a_s \times b_1) / (b_s \times a_1)$$

$$= \text{死亡率比}$$

これにより、「はじめに」で示した、定量的な分析疫学研究を考えるうえで障害となった二つの輯報データの特徴の下でも、罹患率比が推定できることが示された。疾患毎のサンプリング率が違う症例対照研究では、無作為なサンプリングが行われているとは言えない。同様に考えて、輯報を用いて症例対照研究を行う上で、疾患別の抽出率の違いは何ら問題はない。また、直接抽出しているのは、MORの説明で用いたように、ある疾患で死亡している患者そのものなので、輯報データのように死亡していても構わない。得られる罹患率比は死亡率比であり、疾病量を罹患時点で捉えるか死亡時点で捉えるかの問題として考えることができる。

輯報は年次毎に発行され、また、剖検日時も記載されているので、Greenland ら¹²⁾ によって指摘されている Population における暴露割合の経時的变化やハザード比の変化などの要素を考慮しなければならないが、Incidence density サンプリングに近いサンプリングも可能である。既に述べたように、輯報からの症例は日本全体の症例自体ではなく、サンプリングによるものである。しかし、症例と同じ過程で対照が選ばれ、データの疾患毎の暴露オッズが母集団の疾患毎の暴露オッズと等しいという条件が満たされれば罹患率比は推定できる。ただ、輯報は多様な所見を記載してあるので、どの所見をイベントとしての罹患もしくは死亡として取り扱うのかについては、あらかじめ分析の前に検討しておく必要がある。

IV. 輯報データを使った症例対照研究におけるバイアスその他の注意点

剖検輯報を利用する際にも従来の症例対照研究と同様に、考えられるバイアスは検討されなければならない。輯報の例で述べると、ある暴露の情報が医師に知らされ

ていたために診断がついたり剖検されたりした場合の選択バイアスや、暴露情報を集める際に症例疾患と対照疾患で情報の集め方に違いが生じる場合の情報バイアスなどのバイアスである。

1. 選択バイアスについて

従来より、医学において剖検が重視されるのは、診断を正確にするためである。この症例対照デザインでは、診断の正確さは症例—対照それぞれの疾患の診断を正確にするという意味で選択バイアスの問題があるといえる。もし剖検者が検体の暴露を知っており、それにより診断が引きずられるようなら、選択バイアスとなる。適用例のじん肺—肺癌の例では、オッズ比を過大評価してしまうものとして、塵肺がかつ肺癌だから剖検をおこなったというバイアスが考えられる。また過小評価するものとして、じん肺で肺癌という診断が確定している症例は、診断があいまいな症例と比較して、剖検にまわる可能性が低い事によるバイアスなどが考えられる。いずれも、実際上の輯報の大規模なシステムの中で系統的には起こりがたいと考えられる。とりあげた例ではあらかじめ研究を計画して集められたデータではないので、バイアスの方向性を考察できるに過ぎない。剖検により潜在の癌が発見される例¹⁸⁾ が報告されているが、これによる影響も、症例疾患、対照疾患ともに同じ基準にすれば特に問題とはならない。

対照の選び方について論じた総説¹⁹⁾ には、死亡対照群を用いた症例対照研究は、病院での症例対照研究と同じように、研究対象の暴露と関係した死因は対照から除外されなければならないと指標されている。その意味から喫煙のような広範囲の死因に関係し死亡率を上げるような暴露に関する研究にはあまり向いていないとも指標されている。この分析方法で、対照として選択した死因が暴露と明らかに関係している場合、例えば正の方向で関係している場合は、得られる推定値は影響を過小評価し、極端な場合は逆の結果を導きかねない。対照死因を症例死因以外の全ての死因としても、その中に暴露と強く関係している死因（例えばじん肺による呼吸不全死）が多数存在する場合、同様の過小評価が起こりうることに注意が必要である。暴露と関係がないという条件を満たす対照疾患を定める際に、多くの死因を対照群に使う利点は特になく、かえって概念的に複雑になる¹³⁾。なお、暴露が対照疾患と関係がないとは、III—4で述べた $(A_1/A_p) = (B_1/B_p)$ という等式が満たされることである。例えば、対照に用いられた疾患は、Chiyotani らの研究²⁰⁾ で、塵肺症例と関係ないとされる肺癌以外の悪性新生物

である。これを1つの疾患、例えば胃癌に絞ることの方がシンプルである¹³⁾。

選択バイアスを補正する方法は、メタアナリシスの立場からいくつかの提案がされている²¹⁾。ここではデータを扱うことが出来る立場なので、Exclusion criteriaを厳しくすることが考えられる²¹⁾。同じバイアスが入っていると思われる疾患で暴露と関係がない疾患についてもオッズ比を求め、その疾患に関してはオッズ比がNull valueに近く、症例疾患ではNull valueから離れている場合には、バイアスはあまり入っていないことが推測できる⁹⁾。また、ある一病院だけで研究疾患に関して、剖検された疾患の選択過程をサンプル調査するのも選択バイアスについての考察を助けると思われる。なお、剖検率の違いによる影響は、選択バイアスの起こる可能性であると解釈できる。つまり、剖検率が症例疾患—対照疾患双方で高ければ高いほど、選択バイアスが介在する可能性は低くなる。

選択バイアスに関する考察を深めるために、複数種類の対照群を設定することも考察されるべきであろう。複数種類の対照群を設定したときの問題点は指摘されている¹⁹⁾ものの、輯報ではこのような対照群の設定は比較的安易であると考えられる。

2. 情報バイアスについて

ひとたび、症例疾患と対照疾患のシリーズがそろえば、暴露情報の収集になる。従来より、症例群が死亡者で対照群が生存者の場合、症例対照研究において重要視される暴露情報の「比較可能性」が問題となることが指摘されている¹⁹⁾。これを克服するために、症例・対照共に近親者から暴露情報を聞く事も試みられるが、必ずしもバイアスを下げるほどではないことも指摘されている¹⁹⁾。一方、このような点からも、対照群が死亡者であり内部比較の利点が利用できる輯報を使った症例対照研究の利点は大きいと考えられる。結局、暴露情報を集める際にNon-differential misclassificationの問題はあるが、Differential misclassificationの問題は少なく、推定値を過小評価する傾向があるものの選択バイアスにかかわる問題ほど大きくはないと考えられる。

ある臓器だけの解剖は、情報バイアスの原因となり得るが、このような解剖は、局所解剖として記され、中枢神経系の疾患を除いては珍しく、全臓器が普通検索される。逆にいうと、中枢神経系の疾患については脳神経外科等で脳のみが解剖されたり、他科においてのみ解剖されない例が比較的多いので注意を要する。

アスベストやトトロラスト¹⁾などのように暴露の情報

Table 6 Example of the sampling from the data on diseases and exposure levels.

		Exposure indicator	
		Existence $\alpha 1$	Nonexistence $\alpha 0$
Study disease	$\beta 1$	as	bs
Other disease 1	$\beta 0$	a1	b1
Base population		Ap	Bp

$\alpha 1, \alpha 0, \beta 1, \beta 0$: Sampling proportion,
 $as = \alpha 1 \times \beta 1 \times As, bs = \alpha 0 \times \beta 1 \times Bs, a1 = \alpha 1 \times \beta 0 \times A1,$
 $b1 = \alpha 0 \times \beta 0 \times B1,$
 $OR = (as \times b1 / a1 \times bs)$
 $= (\alpha 1 \times \beta 1 \times As \times \alpha 0 \times \beta 0 \times B1) / (\alpha 0 \times \beta 1 \times Bs \times \alpha 1 \times \beta 0 \times A1)$
 $= As \times B1 / Bs \times A1$
 where $(A1 / Ap) = (B1 / Bp)$
 $OR = (As / Ap) / (Bs / Bp) = IRR$
 (As, Bs, A1 and B1 are indicated in Table 2.)

を輯報から得る場合は、計画したデザインで疫学研究を行うわけではないため、バイアスを自らの手であらかじめ整理することができないので注意を要する。通常の症例対照研究のデザインでは暴露者の抽出率が問題にならないが、じん肺—肺癌の例では、剖検所見の一部（じん肺所見）を暴露の指標として用いているために、じん肺所見を持つ人の抽出率も問題とされやすい。これは、むしろ選択バイアスに分類される²²⁾。暴露指標に基づいた剖検がなければこの種のバイアスはない²²⁾。一方、暴露に関してもう一段階の抽出があったり、暴露指標の抽出率と疾患の抽出率が異なっていたとしても、Table 6で示すような積の効果があるときに、罹患率比が推定できる。よって肺癌だから剖検したとか、じん肺だから剖検したというような理由だけでは、影響の推定値にバイアスはいらない。例では、じん肺死の抽出率は、6.9% (50歳以上の男性で695人中48人)であり^{5,6)}、いくつかの癌の抽出率とあまり変わらず、この抽出率は単に病院で死亡する疾患の抽出率を示している可能性もある。

3. その他

交絡要因については、その情報が利用できるときには、従来どうり、対象の制限、層別化分析もしくは多変量解析で調節が可能である。もし交絡要因に関する情報がデータとして扱えないような場合は、暴露群—非暴露群における交絡要因の割合を推定し、現実には有り得る値を当てはめてその上限値と下限値でSensitivity analysisを行うこともできる^{23,24)}。じん肺—肺癌の例で述べると、肺癌に関する疫学研究で交絡要因の可能性を持つ重要な

要因としては喫煙歴が考えられる。しかし、輯報からは、喫煙歴の情報が得られないので検討は出来ない。一方、類似の肺癌に関する疫学研究データから判断して、3.84 (95%信頼区間 2.71-5.45) というオッズ比を喫煙歴による交絡だけで説明することはできない^{25,26)}。職業性肺癌の研究において、喫煙歴の情報が無い場合の Sensitivity analysis の試みはすでに方法が示されている²⁶⁾。なお経験的には、この様な職業性暴露と肺癌に関する研究において、交絡要因として喫煙歴を考慮することよりも、交互作用を明らかにするために喫煙歴を求めることの方が重要視されている²⁷⁾。

SMR における比較可能性の問題はあるものの、Chiyotani ら²⁰⁾ の SMR=4.8、海老原ら²⁸⁾ の SMR=3.1、森永ら²⁹⁾ の SMR=3.7、島ら³⁰⁾ の SMR=2.1 からすると、比較的妥当な推定値が得られていると考えられる (Table 7)。輯報を使った症例対照研究では、比較的正確な暴露の指標が得られれば、量反応関係に関する考察も可能であるが、この適用例の場合、塵肺所見は粉塵暴露が終了しても進行することが知られているので、量反応関係を探るような分析には不向きと思われる。なお島らのデータ³⁰⁾ は、全数を追跡したものではなく、死亡しているものが脱落している可能性がある。

最後に、ここで紹介したデザインで輯報を利用する場合、輯報を利用しない場合に比べて、輯報でしか利用できない疾患(剖検によって診断がついているもの)、例数が少なく輯報により症例把握がたやすくなる疾患、などでは他のデータベースと比べて有利な疾患として挙げることができる。また、剖検された症例は剖検されてい

ない症例に比較してカルテの保存が良く、症例を年次を遡って集めやすいことも利点として挙げられる。例え暴露情報が輯報内部から得られず症例毎に集め直す場合でも、これらの利点は大きいと考えられる。

V. 結 論

日本病理剖検輯報を用いた疫学研究のデザインについて、塵肺と肺癌の例を用いて説明した。輯報データがあり疫学研究に用いられないのは、抽出率が疾患毎に違うこと、対照群が死亡していることの二点が、障害となっていると考えられる。またそのことにより、得られた結果が他の研究デザインと比較できないことも欠点の一つであろう。

1) まず、輯報データの分析における研究デザインとその影響の指標について述べた。輯報データは、PMR による分析では、罹患率比が推定できないばかりでなく、母集団の PMR も推定できない。リスクをもつ母集団から対照群をサンプリングできないため、固定母集団を想定した症例対照研究でのオッズ比による影響の推定や、動的母集団を想定した症例対照研究でのオッズ比による影響の推定をおこなうことはできない。Mortality odds ratio を参考にして症例対照デザインで行うと疾患別の抽出率の違いがありかつ対照群が死亡していても構わない。得られるオッズ比は死亡率比の推定値であり、罹患率比との違いは、疾病量を罹患時点で捉えるか死亡時点で捉えるかの問題として考えることができる。

2) 選択バイアスに関する問題を論じ、それを推測する

Table 7 Designs and relative measures of epidemiologic studies on the relationship between silicosis and lung cancer in Japan.

Authors	Design	Estimated relative measure (95% C.I.)	Exposure indicator	Outcome data
Chiyotani et al. (1990)	Cohort	SMR=4.80 (4.23-5.37)	Patients ##	LCdeath
Ebihara et al. (1990)	Cohort	SMR=3.09 (2.19-4.38) #	Patients ##	LCdeath
Morinaga et al. (1991)	Cohort	SMR=3.70 (1.78-6.81)	Patients ##	LCdeath
Shima et al. (1991)	Cohort	SMR=2.14 (1.06-4.12) #	Patients ###	LCdeath
Yamamoto (1993)	Case-control	OR=3.84 (2.71-5.45)	Autopsy finding	LCdeath

95% Confidence interval was calculated based on binomial distribution by the authors.

Patients certified according to the law on pneumoconiosis.

Workers with pneumoconiosis listed in 1979.

LC: Lung cancer.

C.I.: Confidence interval.

SMR: Standardized mortality ratio.

OR: Odds ratio.

試みについても論じた。暴露と独立した対照死因を設定し、暴露と独立して標本を抽出することが特に重要である。対照疾患に暴露と関係する死因が含まれていると影響を過小評価する。剖検率の違いによる影響は、選択バイアスの起こる可能性であると解釈できる。情報バイアスについては、症例と対照の比較可能性の問題でこのデザインでは Differential misclassification の問題が Non-differential misclassification の問題よりも小さいと考えられる。輯報内部から暴露情報を得る場合の問題点についても論じた。

謝 辞

本研究をおこなうにあたり、多大な御協力を頂きました来住由樹先生(岡山大学医学部)、また、貴重な資料の提供をいただきました山本真先生(大分協和病院)に感謝の意を表します。また、貴重な御助言を頂きました、岡山大学医学部附属病院病理部の田口孝爾先生、原享子先生、栗井盛治先生に深甚の謝意を表します。

参 考 文 献

- 1) 藍澤茂雄: 日本病理剖検輯報の疫学研究への応用, 第3回日本疫学会総会講演集 J. Epidemiol., **3**, 73-76 (1993).
- 2) 馬場謙介, 実藤隼人, 吉村健清: 癌の臨床別集 職業がん—疫学的アプローチ(倉恒匡徳編), p.175, 篠原出版, 東京 (1984).
- 3) 吉村健清, 酒井徹, 馬場謙介: 癌の臨床別集 職業がん—疫学的アプローチ(倉恒匡徳編), p.191, 篠原出版, 東京 (1984).
- 4) Aizawa, S., Shimizu, H., Minowa, M., Ohno, Y. and Yanagawa, H.: In "Recent progress of epidemiologic study of intractable diseases in Japan" (Editors: Yanagawa, H. et. al.), The Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, The Ministry of Health and Welfare of Japan, Japan (1992).
- 5) 山本真: じん肺合併肺がんに関する研究—剖検輯報より観察したじん肺合併肺がんの相対危険度についての検討—, 日災医誌, **41**, 729-737 (1993).
- 6) 厚生省大臣官房統計情報部編: 昭和63年人口動態統計, 下巻, 財団法人厚生統計協会, 東京, (1990).
- 7) 日本病理学会編: 日本病理剖検輯報, 第31輯(昭和63年度), 日本病理剖検輯報刊行会, 東京, (1989).
- 8) Mausner, J.S. and Kramer, S.: In "Mausner and Bahn Epidemiology", p.91, W.B. Saunders Company, Philadelphia (1985).
- 9) Cornfield, J.: A method of estimating comparative rates from clinical data. Applications to cancer of the lung, breast, and cervix, J. Natl. Cancer Inst., **11**, 1269-1275 (1951).
- 10) McMahon, B. and Pugh, T.F.: Epidemiology—principles and methods—, Little Brown, Boston (1970).
- 11) Miettinen, O.S.: Estimability and estimation in case-referent studies, Am. J. Epidemiol., **103**, 226-235 (1976).
- 12) Greenland, S. and Thomas, D.C.: On the need for the rare disease assumption in case-control studies, Am. J. Epidemiol., **116**, 547-553 (1982).
- 13) Miettinen, O.S.: Theoretical epidemiology—principles of occurrence research in medicine—, Delmar Publishers INC., New York (1985).
- 14) 重松逸造, 柳川洋監修: 疫学研究方法の型, 新しい疫学, pp.63-92, 東京 (1991).
- 15) Elwood, J.M.: Causal relationships in medicine, —A practical system for critical appraisal—, p.180, Oxford (1988).
- 16) Rothman, K.J.: Modern Epidemiology, Little Brown, Boston (1986).
- 17) Miettinen, O.S. and Wang, J.D.: An alternative to the proportionate mortality ratio, Am. J. Epidemiol., **111**, 144-148 (1981).
- 18) 多幾山涉, 森脇昭介, 万代光一, 原享子, 土井原博義, 高嶋成光: 剖検により発見された潜在食道癌症例—剖検307例より—, 癌の臨床, **35**, 933-938 (1989).
- 19) Wacholder, S., Silverman, D.T., McLaughlin, J.K. and Mandel, J.S.: Selection of controls in case-control studies. II; Types of controls, Am. J. Epidemiol., **135**, 1029-1041 (1992).
- 20) Chiyotani, K., Sato, K., Okubo, T. and Takahashi, K.: In "Occupational exposure to silica and cancer risk" (Editors: L. Simonato, A.C. Fletcher, R. Saracci and T.L. Thomas), IARC Publications No.97, p.95, Lyon (1990).
- 21) Greenland, S.: Quantitative methods in the review of epidemiologic literature, Epidemiol. Reviews, **9**, 1-30 (1987).

- 22) Kleinbaum, D.G., Kupper, L.L. and Morgenstern, H.: In "Epidemiologic Research. Principles and Quantitative Methods", p.194, Van Nostrand Reinhold, New York (1982).
- 23) Fletcher, R.H., Flecher, S.W. and Wagner, E.H.: Clinical epidemiology—the essentials—2nd edition, p.161, Williams and Wilkins, Baltimore (1988).
- 24) Pawlson, L.G.: In "Putting prevention into practice, —Problem solving in clinical prevention—" (Editor: Riegelman, R.K. and Povar, G.J.) p.313, Little Brown and Company, Boston/Tronto (1988).
- 25) Axelson, O.: Aspects on confounding in occupational health epidemiology, Scand. J. Work. Environ. Health, **4**, 85-89 (1978).
- 26) Axelson, O. and Steenland, K.: Indirect methods of assessing the effects of tobacco use in occupational studies, Am. J. Ind. Med., **13**, 105-118 (1988).
- 27) Blair, A., Steenland, K., Shy, C., O'Berg, M., Halperin, W. and Thomas, T.: Control of smoking in occupational epidemiologic studies: methods and needs, Am. J. Ind. Med., **13**, 3-4 (1988).
- 28) 海老原勇, 篠川英治, 川見正機, 黒沢民子: じん肺罹患者の cohort 研究, 労働科学, **66**, 399-407, (1990).
- 29) 森永謙二, 坂谷光則, 横山邦彦, 安井一清, 原一郎, 瀬良好澄: 珪肺と肺癌: 大阪における珪肺認定患者のコホート研究, 日災医誌, **39**, 192-197 (1991).
- 30) 島正吾, 荒川友代, 加藤保夫, 吉田勉, 谷脇弘茂, 長岡芳, 西田有子, 大谷尚子: 窯業じん肺者の肺結核並びに肺がんに関する疫学的研究, 労働科学, **67**, 565-573 (1991).

(受付 1993年9月7日 受理 1994年6月3日)