

3-3-2-2-2 参考 性・年齢マッチ-コントロールは必要か？

ケース群とコントロール群とのサンプリングの工夫の1方法として、性・年齢マッチ-コントロールを使用する方法がある。

ケースとコントロールの性・年齢をマッチさせることは、医学・生物学分野の研究でしばしば要求される。医学・生物学分野で数多く行われる interventional study と呼ばれる研究手法では、特に性・年齢マッチが強く要求される。interventional study の代表格は、ある治療の効果を加療群とプラセボ群との間の差を見出す研究である。このようなタイプの研究では、intervention(治療するかしないかなど。研究者がコントロールすることが前提となっている)がもたらす結果を計測するし、結果が加療群とプラセボ群とで差があるかどうかを調べる。このような場合、intervention を与える対象は、与える時の状態ができる限り均一であることが望ましい。そのような時に均一にするべき条件の中に、性と年齢は当然のことながら含まれる。例えば、ある死亡率を計測する場合、intervention を与える時点で、高齢者であるか、若年者であるかでその結果が異なることは当然であることから容易に理解できる。このようなタイプの研究方法は intervention を与えてから変化の出現を追っていくので前向き研究(prospective study)と呼ばれる。

では、大規模なケース・コントロール関連解析で関連遺伝子・関連マーカーを研究する場合にあてはめて考えるとどうなるだろうか？

発症と病態に性差がある疾患は数多く、これらを別個に扱うことは適切である。また、年齢により発症や病態に違いがある疾患も多く、これを別個に扱うことも適切である。

しかし、interventional study とケース・コントロール関連研究との間には大きな違いがある。それは、前者が前向き研究(prospective study)であるのに対し、後者が後ろ向き研究(retrospective study)であることである。後ろ向き研究とは、何らかの因子(遺伝因子など)の影響の結果、すでにある事態(発病など)が起きてしまっているところから、過去の因子の役割を研究するからである。言い換えると、前者は、intervention(研究者がコントロールすることが前提となっている)がもたらす結果を計測するのに対し、後者は、複雑な遺伝因子と環境因子の複合の結果である疾患 phenotype(interventional study の“結果”に相当する)を基にサンプリングを行い、そのサンプルが所有する遺伝因子の差(interventional study の“intervention”に相当する)を検出しようとしている訳である。従って、interventional study と同様の意味でケース・コントロール関連解析を計画するということは、未発症の集団から、性・年齢をマッチさせた遺伝因子陽性サンプルと遺伝因子陰性サンプルとを確保し、prospective にある一定期間追跡した結果、その因子を保有する群と保有しない群とで発症のパターンに差があることを明らかにする必要がある(いわゆるコホート研究)。このような研究計画は未知の遺伝子ロカスを同定する目的にはそぐわない。なぜならば、比較の対象となるあらゆる危険因子について揃えてから追跡を始める必要があるからである。

しかしながら、遺伝因子という“intervention”は都合の良いことに、どの個人も受精卵のとき以来持ち続けるという特徴がある。これは、遺伝因子を観測する結果は、観測されるサンプルの年齢によらずいつでも同じということである。また、民族学的に変化の無い集団においては性・年齢による分布差が無いということである。(もしあるとすればそのロカスが連鎖している遺伝子は個体の生存に大きな影響を与えると予想しなくてはならない。そのような遺伝子多型は数多くはない。ただし、性染色体上の遺伝子は性差に関してこの限りではない。)

この2点を考慮した場合、一般集団をコントロール集団とする場合には、あえてケースとコントロールの性・年齢構成をマッチさせる必然性は消失する。

では、疾患が持つ性・年齢による特性という情報は使用することが出来ないのかというと、そうではない。その情報はケース集団を亜分類する目的に使用すればよい。そうすることによって性・年齢に特徴的な遺伝因子が凝縮されたケース亜集団を得ることができる。そのような性・年齢によって亜分類されたケース集団に対して、どのようなコントロール集団を用いるかは別の問題である。

発症が性・年齢の影響を受ける疾患の関連解析において、一般集団をコントロールとして用いることは、性・年齢マッチ-コントロールをコントロールとして用いる場合に比べ、検定力が落ちる可能性はある。しかし、この検定力の低下は本項で述べてきた通り、コントロール集団にどのくらいの割合でケースが混入するかによって決まるものであり、場合によっては性・年齢をマッチさせない集団をコントロールとして採用するほうがケース集団とコントロール集団との差を大きくし、検定力が強くなる可能性もある。その顕著な例は高齢の罹患歴を持たない個体をコントロールとする場合(super-control)である。

以上のことからわかるように、コントロール集団として性・年齢マッチ-コントロールにこだわることで得られる解析力の向上と、研究の質の向上は必ずしも必要なものではないと考えられる。