

一般住民コントロールの応諾割合とマッチング方法： 乳酸菌摂取と乳がん発症の関連性を検討するケース・ コントロール研究

Participant Proportion of Population Controls and Matching for Cases and Controls : Lactic acid bacterium and Breast Cancer in the Case-control Study

友滝 愛¹⁾ 廣田 沙耶²⁾ 寺本 藍³⁾
横堀 真³⁾ 大橋 靖雄²⁾ 戸井 雅和⁴⁾

ABSTRACT

Purpose To analyze participant proportion of population controls and its influence on matching method from 'Lactic acid bacterium and Breast Cancer in the Case-control Study.'

Method This study was conducted between October, 2007 and March, 2009. A list of the control group was created by random sampling from the Basic Resident Register in 14 areas in Japan. The controls which can be matched with the cases were further extracted randomly from the list to receive invitation letter. There were two matching methods : 1) extracting controls matched with areas and age from the list with each case's registry ; 2) extracting controls based on the expected cases' distribution of areas and age and matching them with cases.

Result 21,491 people were extracted. Of these, 8,166 were sent invitation letters. Two thousands and sixty (25.2%) responded and consented was obtained from 888 (participant proportion was 10.9%). According to areas, participant proportion was 6.9-17.4% and it was higher in large cities than rural areas. As for matching methods, the one in 1) took longer period of time to make a pair of case and control despite of accurate matching for areas and age. In matching method 2), the time required for making a pair was shortened despite of unmatched controls.

Conclusion In this study, participant proportion was low, however, it was higher in large cities. Matching for case and control accurately by matching factors is likely to be affected according to the participant proportion and the length of pairing case with control.

(Jpn Pharmacol Ther 2011 ; 39 suppl 2 : S211-21)

¹⁾NPO 法人日本臨床研究支援ユニット 疫学臨床研究支援部門疫学データセンター (現：東京大学大学院医学系研究科 医療品質評価学講座) ²⁾東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻生物統計学 ³⁾NPO 法人日本臨床研究支援ユニット 疫学臨床研究支援部門疫学データセンター ⁴⁾京都大学大学院医学研究科 乳腺外科学

Ai Tomotaki, R. N., M. S : NPO Japan Clinical Research Support Unit, Tokyo, Japan (the present affiliation, Department of Healthcare Quality Assessment, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan) ; Saya Hirota M. S and Yasuo Ohashi, Ph. D : Department of Biostatistics, School of Public Health, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan ; Ai Teramoto and Makoto Yokobori : NPO Japan Clinical Research Support Unit, Tokyo, Japan ; Masakazu Toi, M. D., Ph. D : Department of Breast Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

KEY WORDS matched case-control study, population controls, random sampling, Basic Resident Register, participant proportion

はじめに

ケース・コントロール研究では、ケースの診断基準の設定やケースに対するコントロールの設定、ケース・コントロールの選定方法、ケース・コントロールの曝露情報の比較可能性、サンプルサイズ設計など、さまざまな点で配慮が必要である^{1,2)}。とくに、コントロールを用いて元の母集団における曝露の分布を推計するため、コントロールの抽出方法は重要である。コントロールとして、住民基本台帳等から無作為抽出した一般住民コントロール等を用いる場合がある³⁾が、選択バイアスを最小限にするため、高い応諾割合を確保することも重要である^{4,5)}。また、ケース・コントロール研究でしばしば行われるマッチングは、交絡を完全には排除できないものの、統計学的な効率を上げることが期待される⁶⁾。

一方で、住民基本台帳の閲覧は住民基本台帳法により学術目的の利用が認められているものの、近年の住民基本台帳の閲覧に対する制限等から、学術目的による住民基本台帳閲覧申請は全体の約 0.5%となっている⁷⁾。また、国民の個人情報保護への意識が高まっていることや、住民基本台帳を用いた無作為抽出による社会調査等への参加率も年々低下しており、とくに面接調査への協力は低下している⁸⁾。そのため、ケース・コントロール研究における応諾割合の低さは、研究期間やリクルートに要する費用だけではなく、ケースとコントロールのマッチングの過程にも影響する可能性がある。

このような背景から、一般住民コントロールを用い、マッチングを考慮したケース・コントロール研究を行うことは難しい。日本で実際にどのように計画し実施するか、その過程を紹介したものはある⁹⁾が、近年の住民基本台帳の閲覧や無作為抽出による応諾割合もふまえて詳細に分析されたものはない。そこで本研究では、一般住民コントロールを用いてマッチングを考慮したケース・コントロール研究である「乳酸菌と乳がんの関連性を検討するケース・

コントロール研究」のデータを用いて、住民基本台帳の閲覧と一般住民コントロールの応諾割合の現状を明らかにし、マッチングのプロセスに及ぼす影響を検討した。

対象と方法

1 乳酸菌と乳がんの関連性を検討するケース・コントロール研究

乳酸菌と乳がんの関連性を検討するケース・コントロール研究は、過去の乳酸菌を含む飲食品の摂取(曝露)が乳がん発症と関連するかを検討する研究で、2007 年 10 月～2009 年 3 月に行われた。調査の対象地域を図 1 に示す。全国で地域に偏りがないように、まずケースの登録拠点となる 14 の医療機関を選定した。次に、各医療機関のケースに対するコントロールの居住地として、14 地域を選定した。各地域は複数の市区で構成し、北海道、新潟県、栃木県、茨城県、福島県、東京都、千葉県、神奈川県、愛知県、京都府、大阪府、愛媛県、福岡県の 13 都道府県 33 市区が対象となった。

対象者はこれらの地域に住む 40～55 歳の女性で、ケースは登録拠点となった医療機関で担当医師から研究の説明を受け、同意の得られた乳がん患者である。ケースの適格基準は Stage 0・I、術後 1 年以内の初発乳がん患者である。コントロールの抽出は、まず住民基本台帳からの無作為抽出によりコントロール候補者の名簿を作成し、さらに、ケースと地域・年齢(年齢区分は 40～55 歳の 2 歳幅)でマッチング可能な者を名簿から無作為抽出する 2 段階抽出を行った。抽出された住民に研究への参加を依頼する文書を送付し、同意の得られた住民を対象者とした。

サンプルサイズはケース：コントロール=1：2、曝露割合 15%、オッズ比 0.55 で求めたケース 355 名、コントロール 710 名である。

調査は自記式調査と面接調査で行った。調査内容



図 1 対象地域

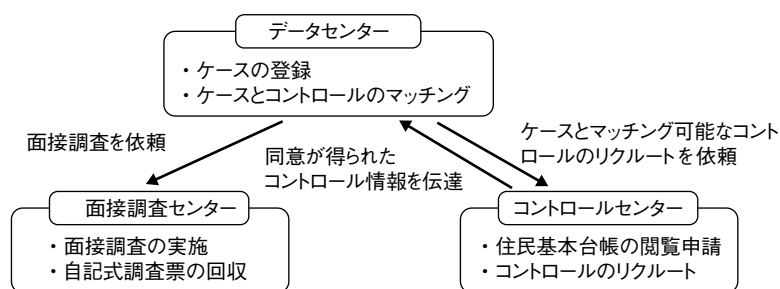


図 2 組織体制

は、自記式調査では食物摂取頻度調査¹⁰⁾を使用し、過去 1 年間の平均的なエネルギー摂取量や食生活のほか、既往歴・家族歴、運動習慣などを、面接調査では乳酸菌を含む飲食品の過去の摂取状況や生活習慣、学歴、婚姻状況などを尋ねた。

研究の実施体制を図 2 に示す。住民基本台帳の閲覧による名簿作成、コントロールの無作為抽出、コントロールのリクルートを「コントロールセンター」、面接調査、自記式調査票の回収を「面接調査センター」、ケースとコントロールのマッチング、研究全体の管理を「データセンター」が、それぞれ独立した組織で担当した。また、疫学研究に関する倫理指針では個人情報を取り扱うにあたって苦情窓口を設けることが求められており¹¹⁾、本研究ではコールセンターを開設し、問い合わせに対応した。

なお、乳酸菌と乳がんの関連性を検討するケース・コントロール研究は、財団法人パブリックヘルスリサーチセンターがん臨床研究支援事業 (<http://www.csp.or.jp/>) の資金により実施された。その原資は、株式会社ヤクルト本社より提供された。その製薬会社は本研究のための情報提供以外の関与はしなかった。本研究の計画、実施、発表に関する意思決定は本研究の実行委員会によって行われた。

2 コントロール候補者の名簿作成

まず、14 地域で選定した各市区に対し、事前に電話等で住民基本台帳閲覧に関する問い合わせを行い、閲覧を申請した。申請時には、各市区が指定する申請書類以外に研究実施計画書等を提出した。閲覧許可が得られた市区で住民基本台帳から無作為抽

出を行い、コントロール候補者の名簿を作成した。名簿の作成は、まず閲覧時に名前（漢字姓名、ふりがな）、性別、生年月日、住所を紙に転記し、その後、パソコンに入力し管理した。

抽出数は1地域あたり約1440人で、14地域で抽出した総数は21491人となった。抽出数の設計は、ケース1人に対してコントロール2人の同意を得るために必要なコントロールを15人とし、本研究の対象年齢である40～55歳（16階級）の各年齢で登録されるケースを最大6人と想定した。

3 対象者のリクルート

ケースは医療機関で担当医師から説明を受け、研究への参加同意後、研究のパンフレット、自記式調査票等を手渡された。担当医師は同意を得た患者の情報をデータセンターに連絡し、データセンターはケースの地域・年齢の情報のみをコントロールセンターに連絡した。コントロールセンターはケースの地域・年齢の情報をもとに、地域・年齢（年齢区分は40～55歳の2歳幅）が同じコントロールを、ケース1人に対して10人を名簿から無作為抽出し、研究への協力を依頼する文書を含む資料（以下「資料」）を郵送した。資料送付の2週間後、ケース1人に対しコントロール2人の同意を得られなかった場合は、協力の可否の回答がなかった人に対して同じ資料を再送した。また、名簿から追加で10人を無作為抽出し、資料を郵送した。なお資料には、住民基本台帳を閲覧した目的や経緯も併記した。

資料は、一度改訂を行った。改訂前（2007年10月～2008年3月）は、研究に関するすべての資料（研究の説明文書、研究に参加した場合の流れを示したパンフレット、同意書、自記式調査票、調査票記入用の鉛筆、同意書および調査票の返信用封筒）を紙の封筒で一度にすべて送付し、同意書の返送により同意取得とした。また参加の可否に関する連絡がなかった人に対して、住民基本台帳から転記した住所をもとに電話による依頼を併用した。しかし、電話による依頼に対して、市役所を通して住民から中止の申し入れがあり（101人中1人）、申請時に電話による依頼は計画していなかったことから、市役所から中止の要請があった。このような経緯から、電話による依頼を中止した。

改訂後（2008年4月以降）は、同意書の廃止、送付資料の簡素化を行った。送付資料は、まず研究の説明文書、研究に参加した場合の流れを示したパンフレット、研究の参加の可否を記載する返信葉書、乳がんに関するQ & Aを同封した。研究への同意は返信葉書によって協力の回答が得られた場合、またはコントロールセンターに直接協力の連絡があった場合とした。封筒は半透明にし、学術研究への協力依頼であることがわかりやすいようにした。送付後2週間経っても返信がない場合は、封筒の表に「再度のお願い」の赤文字を併記し同じ内容のものを送付した。自記式調査票等は、同意が得られた人に対してのみ送付した。

4 マッチング方法

ケースとコントロールのマッチングはデータセンターが担当し、担当医師から連絡されるケースの情報と、コントロールセンターから連絡される同意の得られたコントロールの情報をもとに行った。

コントロールのリクルートおよびケースとコントロールのマッチング方法を、図3に示す。マッチング方法はケースとコントロールを個別にマッチングする個別マッチングで、2種類の方法を用いた。

マッチング方法1（2007年10月～2008年8月）は、ケースが1人登録されるたびに、名簿から地域・年齢でマッチング可能なコントロールを無作為抽出した。

マッチング方法2（2008年8月～2009年3月）は、まず必要となるコントロールの人数を地域・年齢別に予測し、名簿から必要なコントロール数を実行して抽出した。そして、同意が得られたコントロールをプールし、ケースが登録されたらプールのなかから地域・年齢でマッチングした。

なお、解析において、マッチング因子とした地域・年齢そのものの効果は検討はできない。本研究では、①過去の乳酸菌摂取の習慣に地域差があると考えられたこと、②地域数も多く、層別の解析による推定可能な症例数の集積が課題であったこと、③対象者の年齢は40～55歳と幅が狭く、マッチングは2歳幅で行ったことから、年代の層による解析は可能であること、④乳がんの場合は、年齢よりも閉経等の要因が重要であることから、統計学的な効率を目的

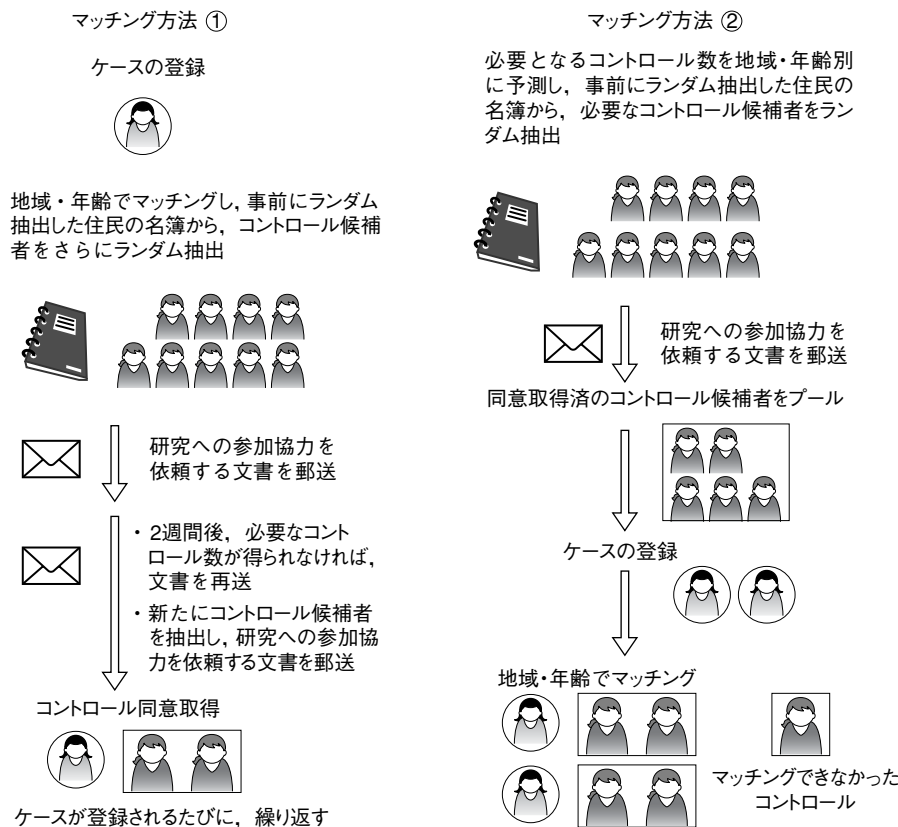


図 3 ケースとコントロールのマッチング方法

として、マッチングを行った。

5 面接調査の実施

データセンターは、マッチングされたケースとコントロールのペアができた時点で、面接調査センターに対象者の情報を連絡した。面接調査は、同一ペアのケースとコントロールに対して同一の面接調査員が担当した。面接調査員は研修を受けた調査員で、各地域約 2~4 名の体制で行った。また面接調査員には、面接の対象者がケース・コントロールのどちらであるかは知らせず、対象者には面接調査中に自分が乳がん患者かどうかを話さないよう、事前に依頼した。

なお、面接調査終了後、面接調査員は自記式調査票に未記入の項目がないか確認を行った上で自記式調査票を回収した。自記式調査票には対象者本人の既往歴や乳がんの家族歴に関する項目が含まれていたことから、面接調査員に対象者に関する情報が知られないよう、面接調査終了後に回収した。

6 分析方法

住民基本台帳の閲覧を申請した各市区の閲覧費用と閲覧に関する条件を比較した。また地域別・年齢別、資料改訂前後の応諾割合、協力の可否に関する回答が得られるまでの日数について、要約統計量を算出した。日数の算出は、資料送付日から返信葉書の到着日（または電話による連絡日）とした。検定は、連続データは t 検定、カテゴリデータは χ^2 検定を用い、有意水準 5% とした。解析には、SAS Version 9.2 (SAS Institute Inc. Cary, NC, USA.) を用いた。

結 果

1 住民基本台帳の閲覧

市区別の住民基本台帳閲覧に関する費用とその条件を表 1 に示す。住民基本台帳閲覧の申請は 13 都道府県 33 市区に行った。閲覧が認められなかったのは 1 区で、理由は「民間企業の目的に調査結果が使用される可能性が少しでもある場合は一切閲覧不

表 1 自治体別・住民基本台帳の閲覧費用および条件

都道府県	市区 ^{*1}	閲覧費用	条件 ^{*2}
北海道	A 区	350 円/件	1 回の閲覧で閲覧員 1 名、閲覧は月 4 回まで
福島県	B 市	300 円/件	閲覧は月 3 回まで、かつ、週 2 回まで 1 回の閲覧で閲覧員 2 名まで可
茨城県	C 市	2000 円/時	1 か月前に予約可能、月に 1 回のみ閲覧可 閲覧終了後、再度予約ができる
栃木県	D 市	300 円/件	1 回の閲覧で閲覧員 1 名、閲覧は月 2 回まで
	E 市	100 円/件	1 回の閲覧で閲覧員 2 名、閲覧は月 2 回まで
東京都	F 区	3000 円/30 分	1 回の閲覧で閲覧員 1 名、閲覧は月 2 回まで
	G 区	3000 円/30 分 +70 円/件	—
	H 区	1500 円/冊	—
	I 区	1000 円/30 分 +100 円/件	研究結果が民間企業に使用される可能性が少しでもある 場合は、閲覧は一切不可
神奈川県	J 区	1500 円/冊	閲覧は 1 回のみ許可
	K 市	300 円/件	閲覧は月 2 回まで、1 日あたり半日まで
	L 市	300 円/件	1 日につき 2 時間まで閲覧可
千葉県	M 区	300 円/件	1 回の閲覧で閲覧員 2 名、閲覧は月 2 回まで
	N 市	300 円/件	閲覧は月 4 回まで、1 日あたり半日まで
新潟県	O 市	300 円/件	
	P 区	3000 円/冊	閲覧の申し出団体はプライバシーマークを取得している ことが必要
愛知県	Q 区	300 円/10 件	—
京都府	R 区	350 円/件	—
	S 区	350 円/件	閲覧ページに掲載されている全員分の費用を請求
大阪府	T 市	300 円/件	—
	U 市	300 円/件	月 100 人分まで
愛媛県	V 市	350 円/件	—
福岡県	W 区	300 円/件	—

^{*1} 同一都道府県内で閲覧費用・閲覧条件が全く同じだった市区については、掲載を省略した。

^{*2} 閲覧条件で特記すべき事項がない場合は、空欄とした

可」であった。閲覧費用は、住民基本台帳を閲覧して実際に情報を転記する件数によって決まっている場合が最も多く、1 件あたり 200～350 円で 300 円前後が多かった。また、閲覧する台帳 1 冊あたりとする場合や閲覧時間あたりとする場合もあった。閲覧の条件を設けていない場合もあったが、1 回の閲覧員の人数や 1 回の閲覧時間、1 か月あたりの閲覧回数、研究としての閲覧回数を制限する場合もあった。また申請にあたって、閲覧申請者のプライバシーマーク取得を必要とした自治体は 1 市であった。

なお、研究期間中に開設したコールセンターへ寄せられた問い合わせは 147 件であった。このうち、住民基本台帳の閲覧そのものに対する苦情は 1 件 (0.7%) で、消費者センターを経由したものであった。なお、問い合わせの主な内容は、面接調査の日程調整 (28.1%)、自記式調査票の記入方法 (21.0%)、研究の概要や参加条件の確認 (10.8%) であった。

2 コントロールの応諾割合

名簿作成のために住民基本台帳から抽出された

表 2 地域別・コントロールの応諾割合

地域*	(N)	同意する		同意しない	
		N	(%)	N	(%)
北海道	(450)	58	(12.9%)	392	(87.1%)
福島	(204)	30	(14.7%)	174	(85.3%)
栃木①	(974)	67	(6.9%)	907	(93.1%)
栃木②	(350)	35	(10.0%)	315	(90.0%)
東京	(250)	35	(14.0%)	215	(86.0%)
千葉	(670)	68	(10.1%)	602	(89.9%)
神奈川	(856)	95	(11.1%)	761	(88.9%)
新潟	(1081)	111	(10.3%)	970	(89.7%)
愛知	(530)	70	(13.2%)	460	(86.8%)
京都	(230)	40	(17.4%)	190	(82.6%)
大阪	(780)	110	(14.1%)	670	(85.9%)
愛媛	(340)	29	(8.5%)	311	(91.5%)
福岡①	(701)	69	(9.8%)	632	(90.2%)
福岡②	(750)	71	(9.5%)	679	(90.5%)

*地域は、ケースの登録拠点となった 14 地域で集計した

21491 人のうち、実際に資料を送付したのは 8166 人であった。(このうち 20 人は、ケースの登録が開始される前にコントロールの応諾割合を調査するために抽出し、ケースとのマッチングは行わなかった)。

協力の可否に関する回答があったのは 2060 人 (25.2%) で、協力が得られたのは 888 人 (応諾割合 10.9%) であった。このうち、資料再送後に協力が得られたのは 322 人で、協力の得られた 888 人に対して 36.3% であった。

地域別・年齢別の応諾割合を表 2, 3 に示す。地域別の応諾割合は 6.9%~17.4% で、応諾割合が高かった上位 3 地域は京都、福島、大阪、応諾割合が低かった下位 3 地域は栃木、愛媛、福岡で、都市部ほど応諾割合が高い傾向がみられた。年齢別の応諾割合は、40~44 歳、45~49 歳、50~55 歳でそれぞれ 11.3%, 11.7%, 9.5% であった。40 代と比べて 50 代でやや応諾割合が低い傾向がみられ、年代別による応諾割合の差は統計的に有意であった ($P=0.016$)。

資料改訂前後の応諾割合を表 4 に示す。改訂前の資料送付者数 571 人のうち同意が得られたのは 48 人 (応諾割合 8.4%)、改訂後の資料送付者数 7595 人のうち同意が得られたのは 840 人 (応諾割合 11.1%) で、改訂前後の応諾割合の差は統計的に有

意であった ($P=0.049$)。

また、資料送付者のうち、協力の可否に関する回答が得られるまでの日数を表 5 に示す。回答が得られたのは 2060 人 (25.2%) で、平均値 (標準偏差)・中央値は、18.2 (21.9)・14.0 であった。このうち、協力可 (同意する) は 877 人、協力不可 (同意しない) は 1183 人で、それぞれ 17.9 (18.7)・13.0, 18.5 (24.0)・14.0 であった。また同意取得者の 30% は、資料再送後であった。

なお、同意取得後のコントロールの同意撤回割合は 46 人 (5.2%) で、理由の多くは「多忙」(仕事や家族の介護等の都合) であった。

3 ケースとコントロールのマッチング方法

マッチング方法 1 は、ケースが 1 名登録されるたびにコントロール候補者から抽出するため、ケースとコントロールを地域・年齢で正確にマッチングすることができた。しかし、1 人のケースから同意取得後にコントロールへ資料を送付し、回答が得られるまでの日数が約 14 日であったこと、また、コントロール 2 人の同意が得られていない場合には資料の再送や追加の無作為抽出により資料を送付したことから、2 名の同意が得られるまでには約 1 か月を要した。そのため、1 組のケースとコントロールのペアができるまでの期間が長く、ケースへの面接調査が同意取得から約 1 か月後となる場合があった。

マッチング方法 2 は、協力可能なコントロールを事前にプールしておくため、ケース登録後すぐにコントロールとマッチングが可能で、ペアができるまでに要する時間は短縮された。しかし、ケースと地域と年齢で完全にマッチングできるコントロールがない場合や、プールされたコントロールに対して地域・年齢でマッチング可能なケースがない場合も生じた。

なお、マッチング方法 2 の実施後にケースの登録数が予想を下回ることがわかったため、175 人に対して面接調査前に研究への参加を断った。最終的に解析対象集団となったのはケース 306 人、コントロール 662 人で、地域・年齢のマッチングできたのはケース 304 人、コントロール 630 人、マッチングできなかったのはケース 2 人、コントロールは 32

表 3 年代別・コントロールの応諾割合

	(N)	同意する		同意しない		P 値
		N	(%)	N	(%)	
全体	(8166)	888	(10.9%)	7278	(89.1%)	
40～44 歳	(2013)	227	(11.3%)	1786	(88.7%)	0.016
45～49 歳	(3416)	401	(11.7%)	3015	(88.3%)	
50～55 歳	(2737)	260	(9.5%)	2477	(90.5%)	

表 4 研究協力依頼文書の改訂前後の応諾割合

	(N)	同意する		同意しない		P 値
		N	(%)	N	(%)	
全体	(8166)	888	(10.9%)	7278	(89.1%)	
改訂前	(571)	48	(8.4%)	523	(91.6%)	0.049
改訂後	(7595)	840	(11.1%)	6755	(88.9%)	

表 5 コントロール候補者から回答が得られるまでに要した日数

	N	平均値 (標準偏差)	中央値
全体	2060	18.2 (21.9)	14.0
同意する	877	17.9 (18.7)	13.0
同意しない	1183	18.5 (24.0)	14.0

(回答の得られた日が不明だった 11 名を除いた)

人であった。

考 察

住民基本台帳から無作為抽出によって選定されたコントロールの応諾割合は 10.9%と低かった。都市部ほど協力が得られやすく、年代別では 50 代よりも 40 代で応諾割合が高い傾向がみられた。また、送付資料を改訂し、簡素化を行った後、応諾割合が増加した。住民基本台帳の閲覧制限や住民による住民基本台帳閲覧の苦情は少なかった。マッチング因子によるケースとコントロールの正確なマッチングは、応諾割合やケースとコントロールのペアができるまでに要する時間に影響を受けやすいことが明らかになった。

本研究を開始する際には、住民基本台帳の閲覧制限が予想されたが、住民基本台帳の利用目的を正しく伝えることで、閲覧事態が制限されることは少ないと考えられた。一方、他の研究と同様¹²⁾、本研究

でも市区により閲覧費用や閲覧に関する制限があった。住民基本台帳を使用する場合は、閲覧の可否だけでなく、研究期間や予算もふまえた計画が重要である。また住民からは、電話を用いた依頼以外は、研究の実施に対する中止の申し入れはなく、コールセンターへの問い合わせも少なかったことから、研究の主旨を適切に説明することで、住民基本台帳の閲覧に対する理解も得られると考えられた。

本研究のコントロールの応諾割合は低く、地方よりも都市部で、50 代よりも 40 代で応諾割合が高い傾向がみられたこと、本文中では示さなかったが、ケースの応諾割合は 12.8%で、同意が得られたケースとコントロールでは、コントロールほど高学歴(大学・大学院卒以上)である傾向がみられたことから、選択バイアスの可能性が考えられた。自治体が実施する住民意識調査では年々アンケートの回収率が低下しており、都市部ほどアンケートの回収率が低い傾向がみられているが、これは都市部より地方ほど地域への政策に関心が高いことが示唆されてい

る¹³⁾。また、本研究では、同意取得後の同意撤回割合が少なかったことから、コントロールは事前に送付された資料から研究に対して十分に理解することができる人であったと考えられた。本研究は「乳がん発症と過去の乳酸菌飲料摂取の関連の検討」という健康に関する内容であり、健康や乳がんに対する関心の違いが地域・学歴・年代によって生じた可能性も考えられた。(なお、「学歴」と関連があると思われる「世帯の収入」に関して、統計調査により「世帯の収入」と「乳酸菌飲料等の購入」には強い関連がないことを確認した。)

応諾割合は、調査方法によって異なり、面接調査は応諾割合が低いことが指摘されている¹⁴⁾。本研究も面接調査を併用した方法であり、とくに対象となった40～55歳の女性は家事や仕事で忙しい集団と考えられ、応諾割合の低さに影響した可能性がある。送付資料の改訂後では、応諾割合が統計的に有意に増加したが、資料改訂による効果かは特定できない。欧米では疫学研究における対象者のリクルート方法に関する研究が進んでおり¹⁵⁾、日本でも応諾割合を改善するためのさらなる検討が必要である。

コントロールへの督促は、資料送付の2週間後資料を再送したが、回答が得られるまでに要する日数は約14日だった。そのため、送付資料の行き違いによる郵送費用の増加や、本来不要なコントロール候補者を抽出することによる応諾割合の低下(応諾割合を算出する分母の増加)につながった可能性もある。なお、応諾割合の算出方法については、資料を送付した対象者のうち、宛先不明で郵便物が戻ってきた場合や、コントロールとして抽出された住民がすでに乳がん罹患している場合も分母に含めた。いずれも該当者数は少なかったが、応諾割合の算出にあたっては、協力が得られなかった場合の情報収集の方法や応諾割合の定義についても、今後検討が必要である¹⁶⁾。

また、ケースとコントロールの個別マッチングを正確に効率よく行うためには、短期間で必要となるケースの同意を取得し、ケースの分布を把握することによって、ケースとマッチング可能なコントロールの無作為抽出を行い、さらにコントロールの高い応諾割合が必要となる。しかし、とくに全国規模の大規模なケース・コントロール研究を行う場合に

は、すべての地域でこれらを実現することは難しい。マッチング方法1では、リクルート期間全体がケースの登録ペースやコントロールの応諾割合による影響を受けやすく、一方、マッチング方法2では、同意の得られたケースの地域・年齢の分布の予測が正確でないほど、マッチングができなかったコントロールが出てしまう。応諾割合が低いほど、事前に抽出するコントロール候補者数の増大、資料を送付する人数や督促対象の人数も増大し、コントロールのリクルートに要する費用が高くなる。コントロール候補者の無作為抽出は事前に想定した応諾割合に基づいて行うため、想定した応諾割合よりも実際の応諾割合が低い場合の対応方法(事前に設定したサンプルサイズに達成するまでリクルートを続けるのか、コントロール候補者を住民基本台帳から新たに無作為抽出するのか)を検討しておくことが望まれる。他の方法として、まず参加医療機関で事前に適格条件を満たすケースのスクリーニングを依頼し、該当する患者全員にいつせいに研究への資料を送付するなどにより、ケース全体の同意取得までの期間の短縮化やマッチング因子に関する分布の把握も可能となる。ケースの分布に合わせたコントロールの無作為抽出によって、ケースとコントロールの正確なマッチングも可能となる。また、本研究では個人マッチングを用いたが、研究の規模や研究期間・費用・研究の実施可能性の点から、頻度マッチングの検討も必要であったと考えられた。さらに本研究では、「コントロールへの資料送付から回答が得られるまでの日数」のデータは収集していたが、「ケースとコントロールのペアができるまでに要する時間」や「マッチング方法1・方法2どちらによってマッチングされたペアかを区別する情報」を正確に収集していなかったため、研究過程で収集するデータの検討が今後必要である。

なお、面接調査者バイアスについては、面接調査後、面接調査員に対象者がケース、コントロールのどちらであるか特定できたかを調査した。その結果、24%が面接調査中に特定されたことがわかった。

今後、住民基本台帳を用いた無作為抽出による一般住民コントロールを用い、マッチングを考慮したケース・コントロール研究を実施する場合には、応諾割合やケースとコントロールのマッチングの状況

を随時モニタリングし、計画と異なる場合には対応策の検討と迅速な対応が重要であると考えられた。また、住民基本台帳から無作為抽出する人数や分布の最適化、効果的なリクルート方法の検討により研究費削減や研究期間の短縮化の検討が必要である。

結 論

学術目的による住民基本台帳の利用は、多くの自治体で閲覧が許可された。住民基本台帳の無作為抽出によって選ばれたコントロールの応諾割合は低かったが、「乳酸菌摂取と乳がん発症の関連性の検討」というテーマにおいては、都市部ほど協力が得られやすく、年代や送付資料による応諾割合の違いが示された。また、マッチング因子によるケースとコントロールの正確なマッチングは、応諾割合やケースとコントロールのマッチングまでに要する時間に影響を受けやすいことが明らかになった。

【謝辞】 乳酸菌摂取と乳がん発症の関連性を検討するケース・コントロール研究において、コントロールのリクルートに関して貴重なご意見をいただきました国立がん研究センター山本精一郎先生、岩崎基先生、溝田友里先生に感謝いたします。

抄 録

目的 乳酸菌と乳がんの関連性を検討するケース・コントロール研究を用いて、一般住民コントロールの応諾割合および応諾割合の及ぼすマッチング方法への影響について分析する。

方法 2007年10月～2009年3月に行った。まず日本の14地域で、住民基本台帳から無作為抽出によってコントロールの名簿を作成した。さらに、ケースとマッチング可能なコントロールを名簿から無作為抽出し、研究への参加依頼を送付した。マッチング方法は2つ用いた。方法1は、ケースが登録されるたびに地域・年齢でマッチングしたコントロールを無作為抽出する方法である。方法2は、事前に予測したケースの地域・年齢の分布に基づいてコントロールを抽出し、登録されるケースとマッチングする方法である。

結果 21491人を抽出し、このうち8166人に参加を依頼した。2060人(25.2%)から回答があり、このうち888人から研究への参加の同意を得た(応諾割合10.9%)。地域別の応諾割合は6.9%～17.4%で、地方に比べて都市部ほど応諾割合が高かった。マッチング方法については、方法1ではケースとコントロールを地域・年齢で正確にマッチングできたが、ケース・コントロールのペアができるまでに要する時間が長くなった。方法2では、ペアができるまでの時間は短くなったが、地域・年齢で正確にマッチングできないコントロールが生じた。

結論 本研究における応諾割合は低かったが、都市部ほど応諾割合は高かった。また、マッチング因子によるケースとコントロールの正確なマッチングは、応諾割合やケースとコントロールのペアができるまでに要する時間の影響を受けやすいことが明らかになった。

キーワード Matched case-control study, 一般住民コントロール, 無作為抽出, 住民基本台帳, 応諾割合

文 献

- 1) Rothman KJ, Greenland S. Modern Epidemiology. Second. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins, 1998.
- 2) Wacholder S, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies, I : principles. Am J Epidemiol 1992a ; 135 : 1029-41.
- 3) Wacholder S, McLaughlin JK, Mandel JS. Selection of controls in case-control studies, II : types of controls. Am J Epidemiol 1992b ; 135 : 1042-50.
- 4) Hartge P. Participation in Population Studies. Epidemiology 2006 ; 17 : 252-4.
- 5) Bernstein L. Control Recruitment in Population-Based Case-Control Studies. Epidemiology 2006 ; 17 : 255-7.
- 6) Miettinen OS. Matching and design efficiency in retrospective studies. Am J Epidemiol 1970 ; 91 : 111-9.
- 7) 総務省. 報道資料「住民基本台帳の閲覧制度等のあり方に関する検討会報告書」の公表, 平成17年10月20日. http://warp.ndl.go.jp/info:ndljp/pid/283520/www.soumu.go.jp/s-news/2005/051020_4.html (Accessed at 2011/01/08)
- 8) 窪田知久. 面接調査の現状と課題. 行動計量学 2008 ; 35 : 1-16.
- 9) 大野良之編. 癌の臨床 別集15 臨床家のためのがんのケースコントロール研究—理論と実際—. 篠原出版.

- 1988.
- 10) Tsugane S, Kobayashi M, Sasaki S. Validity of the self-administered food frequency questionnaire used in the 5-years follow-up survey of the JPHC Study Cohort I: comparison with dietary records for main nutrients. *J Epidemiol.* 2003 Jan; 13: S51-6.
 - 11) 文部科学省, 厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. 平成 19 年 8 月 16 日改正. <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/sisin2.html> (Accessed at 2011/01/08)
 - 12) 岩井紀子, 稲葉太一. 住民基本台帳の閲覧制度と社会調査—JGSS-2005 での抽出からみた問題点と対応—, JGSS で見た日本人の意識と行動: 日本版 General Social Surveys 研究論文集 5 (JGSS Research Series No. 2), pp.161-77.
 - 13) 山田茂. 中小都市・特別区による住民意識調査の回収率の最近の動向について. *国士舘大学政経論叢* 2009; 2: 1-30.
 - 14) 萩原剛, 太田裕之, 藤井聡. アンケート調査回収率に関する実験研究: MM 参加率の効果的向上方策に向けての基礎的検討. *土木計画学研究・論文集* 2006; 23: 117-23.
 - 15) Increasing response rates to postal questionnaires: systematic review. *BMJ* 2002; 324: 1183.
 - 16) Slattery ML, Edwards SL, Cann BJ, et al. Response rate among control subjects in case-control studies. *Ann Epidemiol.* 1995; 5: 245-9.