

# 先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討

安 田 徳 一

(放射線医学総合研究所遺伝研究部)

## 目 的

先天異常モニタリングの原則として次のことがあげられよう。

1. あらかじめ定めた複数個の“先天異常”の発生頻度を監視する。その際、時間的、空間的な再現性を確かめる必要から、複数の監視センターを設ける。
2. とくに頻度の非常に低い先天異常の頻度増加や未知の新しい先天異常の発生を監視する。これらの多発性が時間的、空間的に再現性があるのかを確認できるシステムが要請される。
3. 先天異常の多発性の要因を検討することのできる監視システムを整えるには、環境変異原の監視を並行して行うことも重要である。
4. 多発性の要因の検討のため、可能であれば動物実験を行う。
5. 家族集積性、双生児研究などから、先天異常に遺伝の寄与が大きいかどうかの検討を行う。

日本人の先天異常モニタリングシステムを開発する目的のため、原則1、2に相当する発生頻度の評価、監視の統計的方法の検討および開発が当面の課題である。

## 緒 言

先天異常モニタリングにおいて、発生頻度の正確な把握が必要である。全先天異常の発生率は出生児10人に1人(国連報告, 1977; 表1)というが、個々の先天異常のベースライン発生

表1 出生コーホートの先天異常の頻度  
(UN, 1977)

先天異常	発生率 (%)	
単因子	1.1	
優性		1.0
劣性		0.1
伴性		
染色体性	0.4	
先天奇形	9.0	
多因子性		5.6
3.4		
合 計	10.5	

率 (p) は  $1/1000$  以下と非常に低いのがその特徴である。それに、個々の先天異常の発生数のばらつき (分布) は安定していないか不明のことが多い。それにもかかわらず、工場の品質管理のために開発された統計的方法が世界各地で、先天異常モニタリングシステムに応用されている。品質管理においては、不合格品の発生数の分布が安定しており、二項分布、ポアソン分布、正規分布が使われている。そこで、先天異常モニタリングに有効な統計的方法を開発するため、品質管理で用いられている方法の検討を行った。

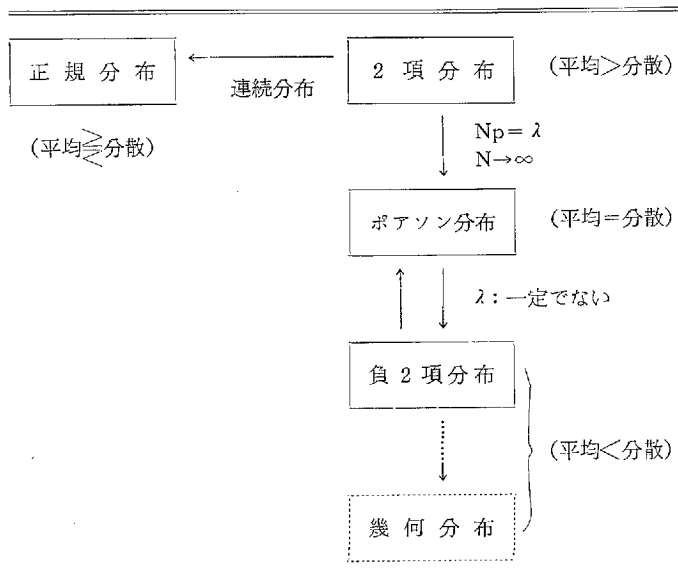
## 方 法

### 先天異常の発生数の分布 (表 2)

発生率 (p) は先天異常数 (k) を対象集団の大きさ (N) で割った値 ( $p=k/N$ ) である。k のばらつきは二項分布である。一般に、対象集団の大きさが十分大きく、発生率が非常に小さいと、k の平均値 (Np) がある値 ( $\lambda$ ) のポアソン分布で近似することが出来る。この分布の良さの一つは、一つの母数  $\lambda$  (平均値) だけでばらつきが記述できることである。また、あらかじめ定めた資料集計の期間 (1 ヶ月とか 1 ヶ年) 内での先天異常の発生数が、その前後の期間での発生と独立であるという前提からもポアソン分布を導びくことが出来る。

しかし、先天異常モニタリングでは対象集団の設定法、診断基準、登録制度の改善、医師の関心度の変化により、先天異常発生数の変化が生じ、ベースラインとしての平均値 ( $\lambda$ ) が一定とは考え難い。最も知りたい環境変異原による  $\lambda$  のゆらぎもあるので、先天異常発生数のばらつきがポアソン分布に適合しないことも監視する必要がある。この点からも前述の技術的問題は、確立することが重要となる。

表 2 モニタリングに用いられる分布



N : 調査対象集団の大きさ    P : ベースライン発生率

$\lambda$ のゆらぎを考慮した分布に負の二項分布がある。この分布はポリアーゲンバーガー分布ともいい、疫学では伝播因子の存在する疾患の発生数を記述するのによく使用する。負の二項分布の特別な場合としての幾何分布も利用される。

以上は統計学でいう離散型分布であるが、普遍的に利用し易さということで、連続分布の一つ正規分布も用いられている。

### 先天異常の発生頻度の変化を検出する統計的方法

先天異常モニタリングに利用されている統計的方法にはシューハートの3シグマ法の応用としてのZ法、累積和(CUSUM)法(これらについては、たとえば、大隅 1979 参照)、セット法(Chen 1978)がある。

Z法では各時点での先天異常発生数がベースラインから有意に上下に変化したかを監視する。文献や予備調査でベースライン発生率  $p$  をまず決める。調査対象集団の大きさを  $N$  とし、異常数は2項分布になると考えられるから、平均値  $\lambda = Np$ 、標準偏差  $\sigma = \sqrt{Np(1-p)}$  となる。そこでベースラインを  $\lambda$ 、上部警戒ライン、下部警戒ラインをそれぞれ  $\lambda + \sigma$ 、 $\lambda - \sigma$  とする。また上(下)警報ラインを  $\lambda + 2\sigma$  ( $\lambda - 2\sigma$ ) としよう。下部のラインが負になるなら、0とする。このチャートに各調査時点での先天異常数をプロットし、警戒線や警報線を越えたら、善後策を計る。この方法は、異常発生率で監視することも出来、その場合は  $\lambda = p$ 、 $\sigma = \sqrt{p(1-p)/N}$  となる。状況に応じて、ポアソン分布、負の2項分布、正規分布が利用される。正規分布であれば、各時点の異常数(率)が上部警戒線を越える確率は0.16、警報線を越える確率は0.02と評価される。

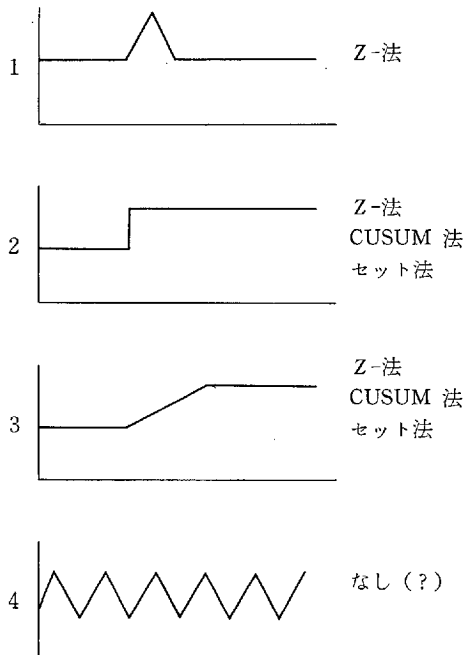


図1 先天異常発生頻度の時間的変化と監視のための統計的方法

この方法を利用するにあたって次の2点を検討する必要がある。

- (i)  $p \geq 0.1$   $\sigma^2 \geq 5 \sim 10$  の範囲で、分布は対称となるので正規分布を用いることが出来る。しかし先天異常のベースライン発生率は0.1よりはるかに低いので、分布にゆがみがあらわれ、正規分布を用いることは不適當である。
- (ii) 標準偏差  $\sigma$  が  $p, N$  に依存するため、警戒線、警報線が  $N$  によって変化する。つまり各時点での発生率の変化を評価するのがむづかしい。各時点での調査対象数を一定とするのは実際上困難であろう。

累積和 (CUSUM) 法は各時点での発生率 ( $p_i$ ) とベースライン発生率 ( $p$ ) との差の累積和 ( $S_i$ ) をモニタリングする方法で、Vマスク法、決定区間設定法などが開発されている。原理的には次の各式で示される。

$$\begin{aligned} S_1 &= (P_1 - P) = P_1 - P \\ S_2 &= S_1 + (P_2 - P) = (P_1 - P) + (P_2 - P) \\ S_3 &= S_2 + (P_3 - P) = (P_1 - P) + (P_2 - P) + (P_3 - P) \\ &\dots\dots\dots \\ S_t &= S_{t-1} + (P_t - P) = \sum_{i=1}^t (P_i - P) \end{aligned}$$

この方法の特徴としては次の各点がある。

- (i) 勾配の変化を視覚により把握し易い。
- (ii) 経験的に Z 法より  $p$  の変化に対する検出力が良いことが知られている。
- (iii) しかし ( $p_i - p$ ) だけを監視しているのでベースライン ( $p$ ) にゆらぎのあった場合には無効である。
- (iv) 各時点での発生率はおたがいに独立であることを前提としている。
- (v)  $p_i$  の急な変化の検出がすぐ出来ない。

次第に上昇していく変化を評価するにはよい方法と考えられる。

セット法は発生率でなく期間についての累積和管理方式である。ベースライン異常発生数 (k) が観察される期間が有意に短くなることで、先天異常発生が多発になったと判断する。ここでセットとは調査対象が出産児であれば、最初の異常児から次に観察される異常児までの出産児の配列である。したがって、調査対象の各人の登録にあたっては順位番号をつける必要がある。仮想的な例であるが、対象集団として毎月800 出産児をモニタリングするものとする。平均して10 年間に1 回誤警報をだす危険を覚悟の上で、ベースライン  $p = 3/10,000$  の7 倍の上昇を検出したい。表3 によれば、ベースラインの発生率では1 セットが3,330 出産児であるが、もしベースラインが7 倍になったら、 $0.66 \times 3,330 = 2,200$  より短いセットが4, 続いたら警報を出す。この場合、ベースラインの7 倍の変化を検出する確率は0.96, 1 セットが2,200 より大きくなる確率は0.03である。また実際に警報を出すまでの平均出産児数は1,807 児で、したがって  $1,807/800 = 2.3$  ヶ月を要する。警報を出す時点でベースラインの変化を知るわけだから、この例では2.3 ヶ月前に先天異常の発生に変化が生じたと推定する。ベースラインが急に上昇し、そのまま下降しないような変化には有効な方法と考えられる。

表3 1ヶ月800 出産, 10年間に1回の誤警報を覚悟したモニタリングセンター, ベースラインの7倍の上昇を検出するに必要なパラメータ (Chen, 1978)

$p \times 10^4$	n	s	m	t
1	10000	3	4071	5.1
2	5000	4	2714	3.4
3	3330	4	1807	2.3
4	2500	5	1696	2.1
5	2000	5	1357	1.7
6	1667	5	1131	1.4
7	1430	6	1164	1.4
8	1250	6	1018	1.3
9	1110	6	904	1.2
10	1000	6	814	1.0

p : ベースライン発生率

n : ベースラインでの1セットの長さ

s : 警報を出すに必要なセット数

m : ベースラインが7倍(7P) になってから警報を出すまでの出産児数

t : ベースラインが7倍になってから警報を出すまでの月数

## 考 按

先天異常発生率を時間経過とともに監視するにあたり予想される発生率の変化とそれを検出するのに有効と思われる統計的方法を図1に示した。ここでは増加する傾向のみを示したが、監視システムの規準に達しない調査が行われれば減少の傾向も起り得る。

現実に監視システムを作働させるにあたって警報をだすことが最も重大である。したがって統計レベルの問題としても、Z法、累積和法、セット法、さらに有効な方法を開発し、これらを並行して用い、総合的判断をして警報をだすべきであろう。Z法は発生率の一時的な変化に、有効と思われるが、急な変化や緩慢な変化には、Z法、累積和法、セット法のいずれもが適用できよう。いずれの方法にしる、ベースラインの変化を早く、誤りなく検出することが重要である。図1—4の発生率の周期的変動がみられる場合は、その要因をつきとめるのが先決であるが、発生率の時間経過についての自己相関を調べるのも一方法かも知れない。いずれの方法も長所短所があるから、並行して利用することでより効果的な監視が行えよう。今日の電子計算機の進歩は大量のデータ処理、複雑な計算などは障害とはならない。また、先天異常発生の時間的、空間的再現性を確認するためには複数個の監視センターを設けて、モニタリングを行えばより効果的であろう。もちろん、個々の監視センターそれぞれのモニタリングが基本となるが、これら監視センターから報告される資料を総合してモニターする中央センターも必要である。

このような監視機構で、統計レベルとして警報をだす事態が発生した時、次の段階として、

医学的、生物学的、社会的、それぞれの観点から、実際に警報をだすことの整合性を検討する必要がある。このシステム作りが、先天異常モニタリングで最も重要である。このシステムにより警報をだすと決定したら、同時に先天異常のベースラインの変化を究明する調査を始める必要がある。もし環境変異原のモニタリングを並行して行っておれば、先天異常の多発の原因究明調査にたいへん参考となろう。通常、特定の環境変異原により特定の先天異常が惹起されることは十分考えられるが、放射線による突然変異などはランダムな現象のため、特定の先天異常でなく全先天異常の発生率に変化をもたらす。しかしこのような変化はずいぶんと時間がかかり、当面のモニタリングでは検出できない。長期的監視が必要である。もちろん、全先天異常発生率をモニタリングすることは重要であるが、作業仮説として「**全先天異常発生率は一定であるが、個々先天異常発生率にはゆらぎがある**」を受け入れるなら、全先天異常発生率はモニタリングのやり方に対する対照としての重要性もある。

## 要 約

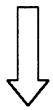
先天異常モニタリングの基本として、発生率の時間的変化を監視する統計的方法を検討した。Z法、累積和法、セット法が現在使用されているが、いずれも長所短所があり、さらに効果的な方法を開発する必要がある。モニタリングにあたってはこれらの方法を並行して用い、誤警報を最小にし、ベースラインの変化を効果的に検出するシステムを開発する必要がある。

## 文 献

- 1) Chen, R. : A surveillance system for congenital malformations. Journal of American Statistical Association, **73** : 323~ 327, 1978.
- 2) 放射線医学総合研究所監訳：放射線の線源と影響 — 1977 年国連科学委員会報告下. 613 頁, 表 9, アイ・エス・ユー, 1979.
- 3) 大隅昇：データ解析と管理技法. 朝倉書店, 1979.



## 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の基本として、発生率の時間的变化を監視する統計的方法を検討した。Z法,累積和法,セット法が現在使用されているが,いずれも長所短所があり,さらに効果的な方法を開発する必要がある。モニタリングにあたってはこれらの方法を並行して用い,誤警報を最小にし,ベースラインの変化を効果的に検出するシステムを開発する必要がある。