

先天異常モニタリングシステムの統計的 方法の確立

研究協力者 安 田 徳 一
(放射線医学総合研究所)
(遺伝研究部)

緒 言

これまでの報告書で、先天異常モニタリングの統計的方法として、モニタリング法の偏り¹⁾、理論的考察²⁾、先天性代謝異常症のモニタリング³⁾、外表奇形のモニタリング⁴⁾、地理的変異⁵⁾⁶⁾の検討を述べてきた。その結果次の諸点が明らかとなった。

- 1) 経時的に調査数(分母)がほぼ一定であれば、異常実数(分子)を監視すれば十分である。
- 2) 異常実数は小さいので、変動限界としてポアソン確率による90%信頼区間を設定する。
- 3) 異常実数の一時的変化を監視するにはZ法がよく、異常実数の累積和を用いて長期的な異常数の増(減)傾向を監視することができる。
- 4) 観察された変化がみかけである確率(第1種の過誤)と異常数の変化を見過す確率(第2種の過誤)の両方を評価するには集計期間を適切に設定できる逐次検定法がよい。
- 5) 統計的に有意な増(減)により警報が発令された場合、その原因として考えられるのは①誤診、集計ミス等の人為的誤り、②モニタリングシステムの統計的性質、③変異原による、である。①、②はその要因を検討することにより、神奈川、大阪いずれの実地班においても異常をチェックすることができ、結局外表奇形で真に有意な変動はみられなかった。

以下これらについて重要と考えられる事項について報告する。

方法と結果

1) 異常実数の監視、先天性代謝異常症のモニタリング³⁾は昭和52年4月に発足し、1年9ヵ月後ほぼ全国の自治体で行われるようになった。当然のことながら、最初の21ヵ月は調査数(分母)が増え続けているので異常実数(分子)も増加している。21ヵ月以降は調査数約11万8千/月、異常実数22/月と安定した傾向をみせた。この判断を下すにあたっては、異常実数と調査数の相関を調べた。最初の21ヵ月間では相関係数が0.92と統計的に有意であるのに対し、その後では0.29と有意でなく、調査数と異常実数に相関はない。したがって異常実数でモニタリングをするには、調査数との相関がないことと、経時的にほぼ一定であることを確める必要がある。

表1 ポアソン確率90%信頼区間

下限	平均	上限	下限	平均	上限
0	0	2.436	18.28	26	35.08
0.105	1	4.532	18.40	27	37.00
0.532	2	5.976	20.05	28	37.04
1.102	3	7.512	21.03	29	38.44
1.745	4	8.597	21.03	30	40.10
2.433	5	9.716	22.26	31	40.99
2.436	6	11.342	23.82	32	41.74
3.589	7	12.531	23.82	33	43.22
4.532	8	13.553	24.45	34	44.87
4.532	9	15.298	26.16	35	45.00
5.976	10	15.985	26.93	36	46.38
5.976	11	17.810	26.93	37	47.97
7.512	12	18.403	28.09	38	49.12
7.512	13	20.054	29.99	39	49.56
8.597	14	21.035	29.99	40	50.96
9.484	15	22.258	30.18	41	52.64
9.716	16	23.824	31.64	42	53.64
11.342	17	24.452	33.44	43	54.05
11.342	18	26.158	33.44	44	55.44
12.531	19	26.935	33.64	45	57.10
13.553	20	28.092	35.08	46	57.99
13.553	21	29.988	37.00	47	58.48
15.298	22	30.179	37.00	48	59.85
15.795	23	31.639	37.04	49	61.41
15.985	24	33.444	38.44	50	62.69
17.810	25	33.643			

2) 統計的変動限界の設定, 調査数に対する異常実数は小さいのが実状なので, ポアソン確率90%信頼区間を用いた(表1)。ポアソン確率は1母数で平均とその変動を記述できるという長所があり, しかも何種類かの異常をプールしたり, 細分類しても, いずれにおいてもポアソン確率で表わせることが知られている。表1は異常数の平均(ベースライン)が0から50までについての90%信頼限界を示したものである。これから先天異常モニタリングに関して次の重要な事柄が利用できる。①90%信頼区間を設定するという事は, 平均して10回に1度は90%信頼限界を飛出すベースラインを観察すると予想される。通常複数の異常を同時にモニタリングしているから, 飛出すベースラインは異常形質に関してランダムである。②表1から「ベースラインの何倍が上限(下限)であるか」を調べると, ベースラインが5以下では90%信頼限界の幅も広がることわかる⁴⁾。換言すれば異常実数が5以下では, ちょっとした人為的な誤りで, ベースラインが変化しても, 信頼限界から飛出さない可能性がある。したがって異常実数の少い形質をモニタリングの指標とするには統計的観点から見て適切でない。表2は神奈川県における外表奇形の実数を大項目でまとめ, ベースラインが5以上になるよう集計期間を1ヵ月, 2ヵ月, 3ヵ月, 6ヵ月としてみたものである。たとえば眼部 B3は眼瞼欠損, 小

眼球症、無虹彩症をまとめたものである。図1、図3は2年半の期間における口・顔面（7形質）と眼部（3形質）のベースラインをそれぞれ1ヵ月、6ヵ月集計でプロットしたものである。ほぼ満足すべき結果であることがわかる。なお、異常実数が5例の場合90%信頼上限は2倍の10例である。③極端な場合として、これまでまったく観察されないか、極くまれな異常が短期間に3例観察されたとしたら、これは警告に値する。表1の平均0の上限2.436から明らかである。

3) Z法と累積和法、モニタリングの初期段階で診断基準の誤解や記載洩れがZ法で検出された⁴⁾が、累積和法でみるかぎり、ベースラインの増（減）傾向はみられなかった。

4) 逐次検定法、第1種の過誤、第2種の過誤をそれぞれ10%とする逐次検定法を試みたがZ法とほぼ同じ結果を得た³⁾。理論的に若干難解のせいか、いずれの実地班でも使用されなかったが、検討する価値はある。

5) 統計的に有意な増（減）があった場合の判断、モニタリングの初期にみられた診断基準の誤解や記載洩れはモニタリングそのものの方向を正すのに役立った。その後みられる警報はモニタリングにおいて90%信頼区間を用いることによる統計的性質に由来するものであった⁷⁾。

考 案

先天異常モニタリングの実地調査に関する研究班の神奈川、大阪、鳥取のいずれもが集団調査に基づく方法をとった。いずれも出産児の報告率が高く、神奈川、大阪、鳥取で約50%、55%、70%である。これらの数字で補正を行い、全外表奇形を出産後1週間以内に観察した時の発生頻度として、神奈川、大阪、鳥取でそれぞれ1.1%、0.8%、1.2%が得られる。この値をみるかぎり、地域差はなさそうである。個々の外表奇形についてもこのような検討を行うことができる。

一方わが国ではこの他病院ベースで行われている「日本母性保護医協会による日本全域をカバーする産科施設によるモニタリング」と「東京都立病産院における先天異常モニタリング」がある。前者は昭和47年から215施設で、後者は昭和53年から11施設で行われている。多数の施設が参加すると施設間に生じ易い診断基準の違った解釈などが集積して集計値がポアソン確率で表わせなくなる危険はあるが、ここで述べたモニタリング法を適用することはできる。しかし、病院ベースの場合、母集団となる出産児が同定されていないから、各病院がカバーしている集団構成が経時的にほぼ一定しているかどうかをチェックする必要がある。それでも外表奇形の正しい発生頻度を得ることは困難である。もしどうしても発生頻度も求めたいというのであれば、“母集団”から調査対象児の抽出率を知らなければならない。たとえば、調査対象児の母親の現住所をチェックして地理的分布を把握すれば人口動態統計との突合せで、抽出率が求められる。この抽出率を異常数とともにモニタリングすることで病院ベースの成績も人口ベースの成績と比較することができる。重要なことは異常値が報告された際に、それが

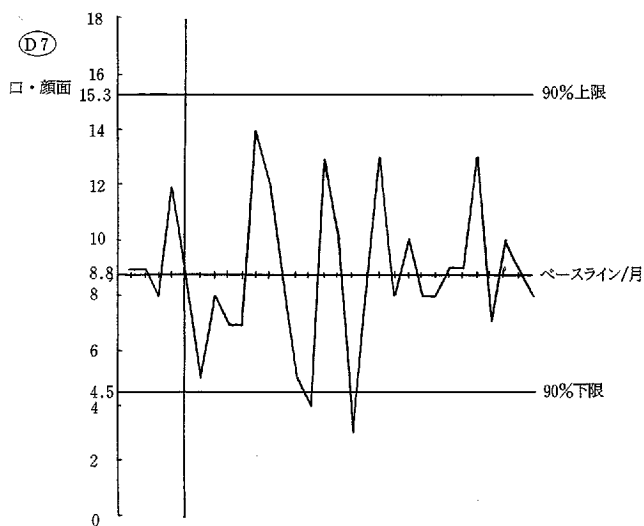


図 1

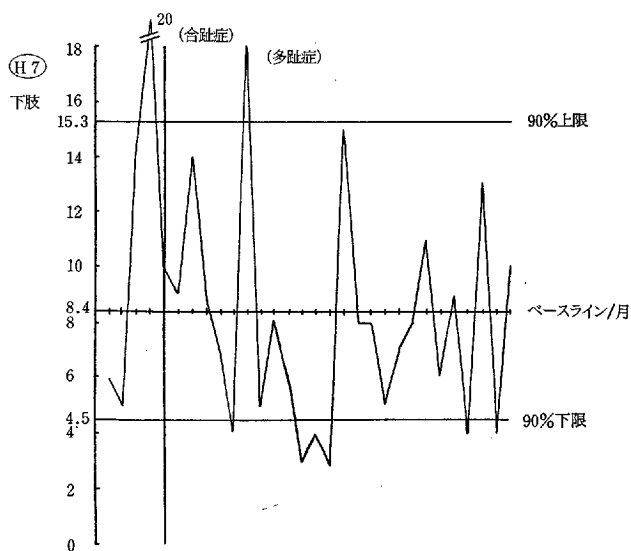


図 2

人為的な誤りによるのか、統計上の性質によるのか、真の異常値なのかを判断する基準をしっかりと調べておくことであり、その際に抽出率は重要な統計的母数の一つとなる。

図 1 と図 2 は昭和56年10月から昭和59年 3月までの神奈川における口・顔面と下肢の奇形数を Z 法でモニタリングした結果である。いずれも 7 部位の奇形をプールしてあり、1 ヶ月毎のベースラインも 8.80 と 8.43 とほぼ同じである。しかし両者を比較すると下肢の奇形に口・顔面より集計値の変化が大きいことがわかる。上限を越えたのが下肢で 2 回（それぞれ合趾症，多

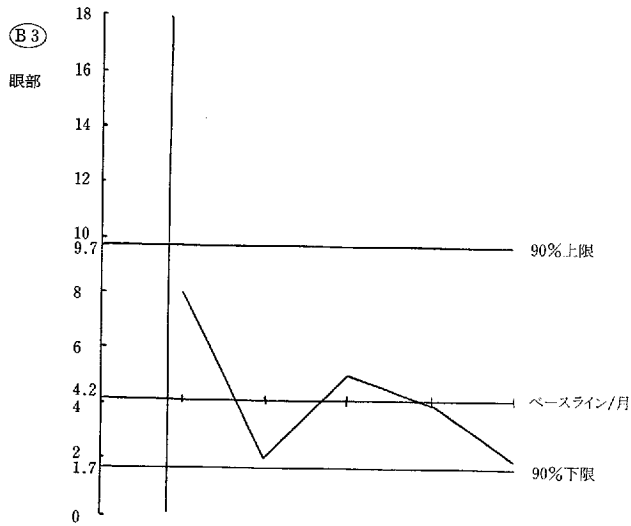


図 3

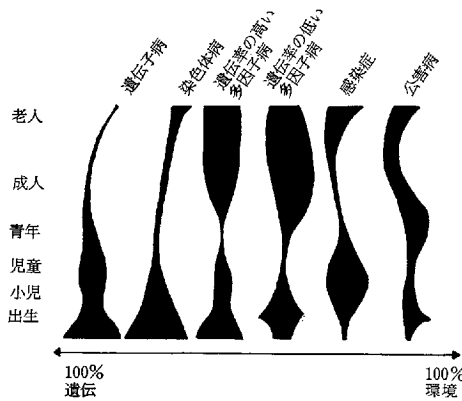


図 4 ヒトの一生と罹病性

年齢による疾病の相対罹患度：幅が広いほど危険度が高く、左寄りほど遺伝性が強い。右寄りでは環境作用が主要因となる。

趾症が多かった) だが、口・顔面では上限を越えたものがない。一方下限を越えたのは口・顔面で2回、下肢で6回である。集計を30回行っているので統計的性質として3回90%信頼限界を越えることが予想されるから、下肢の2+6=8回は、口・顔面の2回に比較して有意に多いと言える。下肢についての各7部位の奇形がそれぞれ独立に現われていないため、下肢全体としての奇形数がポアソン確率にならなくなっているか、あるいは下限を越える回数が6回も生じていることから診断の容易さ困難さが関与しているのかも知れない。別の見方をすれば複合奇形をこのポアソン確率でモニタリングすることで、その経時的変化の程度から、その病因解

表2 神奈川県における外表奇形

マーカー	奇形数	ベース・ライン
口・顔面 D7	264	8.80/月
下肢 H7	253	8.43/月
頭部 A5	148	9.87/2月
体幹 E6	145	9.67/2月
上肢 G7	136	9.07/2月
皮膚 I2	85	8.50/3月
症候群 J4	84	8.40/3月
耳部 C3	63	6.30/3月
泌尿・生殖器 F4	39	7.80/6月
眼部 B3	21	4.20/6月

奇形数はS.56.10～S.59.3での発生総数

析への手掛りが得られるかも知れない。

先天異常モニタリングの統計的方法にはこの他、時間的集積性を尺度とする奇形数の異常増(減)を監視するセット法がある²⁾。これは出産児の調査票が出生順位にしたがって集計されることが前提となっており、仮りに24時間毎にまとめた報告をするにしても、実際には煩雑で日本の実状に則さない。

先天異常はその研究方法により便宜上遺伝子病、染色体病、多因子病、感染症、公害病に分類されよう。図4はヒトの一生でどの時期にどの種類の病気にかかりやすいかを定性的に示したものである。出産児の先天異常は全体からみるとほんの一部の異常を観察しているに過ぎないことがわかる。しかしながら出産後1週間以内の観察で、外表奇形の発生頻度がほぼ1%で地域差はないという知見は重要な成果である。このベースラインは3歳児検診で6%になるという報告がある(松井, 未発表)。0歳児から3歳児さらには学齢に達するまでに、先天異常の発生頻度が1%からどのように変化していくのか、3歳児の6%で頭打ちになるのかどうか等は実務的に重要な問題で、今後に残された課題の一つであろう。

このようにベースラインが確立することで先天異常発生頻度におよぼす因子(群)の同定も可能となる。リスク因子としての環境変異原のモニタリングが必要なことは言うまでもないがそれをどのようにして調査するか、たとえば出産時の父母年齢、児体重、児在胎週数、単・多胎、生・死産、母の合併症、出生前診断、喫煙習慣などが検討されている^{7,8)}が、今後の手掛りを得るのに重要である。

要 約

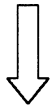
先天異常モニタリングの統計的方法として、ポアソン確率を用いて異常数の経時的变化を記述した。その結果、先天性代謝異常症、外表奇形のいずれをもモニタリングすることが可能であることがわかった。その結果、出産後1週間以内の観察で、全外表奇形のベースライン発生頻度がほぼ1%で、神奈川、大阪、鳥取で地域差のないことが確立された。

文 献

- 1) 安田徳一：先天性副腎過形成をモデルとしたモニタリングシステムの研究，その2．昭和54年度研究報告書，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」班長・山村雄一，補冊，62～66，1980．
- 2) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討，昭和55年度研究報告書，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」班長・山村雄一，148～153，1981．
- 3) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討，—先天性代謝異常を例として—．昭和56年度研究報告書，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」班長・山村雄一，183～188，1982．
- 4) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討(2)，—外表奇形を例として—．昭和57年度研究報告書，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」班長・山村雄一，158～166，1983．
- 5) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討(3)，—地理的変異—．昭和58年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，44～57，1984．
- 6) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討(4)，—2地区における外表奇形の比較—．昭和59年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，48～54，1985．
- 7) 和田達雄，小西 宏，角田昭夫，諏訪城三，黒木良和，朝倉 亨，田所文夫，高崎光正，浜田 宏，島田信宏，佐藤啓治，水野重光，水原春郎，二見俊郎：先天異常モニタリングの実地調査に関する研究（神奈川班）．昭和59年度報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，143～152（図3），1985．
- 8) 倉智敬一，大浦敏明，谷村 孝，古山順一，今川誠，寺村定雄，福井雅夫，竹村 喬，林 昭，佐々木 陽，藤野俊夫，荻田幸雄，末原則幸：先天異常モニタリングの実地調査に関する研究（大阪班），昭和59年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，129～142，1985．



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統計的方法として、ポアソン確率を用いて異常数の経時的変化を記述した。その結果、先天性代謝異常症、外表奇形のいずれをもモニタリングすることが可能であることがわかった。その結果、出産後1週間以内の観察で、全外表奇形のベースライン発生頻度がほぼ1%で、神奈川、大阪、鳥取で地域差のないことが確立された。