

5・2 出現頻度分布からみたマーカー選択の検討

山形大学医学部衛生学教室

遠 藤 晃

ま え が き

先天異常のモニタリング体制を確立とするのは、現在、世界的な気運であり、すでに十指にあまる国々で実施され、それなりの成果をあげている。しかし、我が国にあっては、いまだかかる体制は確立されていない。これからモニタリング体制を設定するにあたっては、すでに機能しはじめているこれら諸外国のシステムについて十分検討を加えながら、より効率のよい体制を企画・確立する必要がある。

研 究 目 的

世界各国の先天異常のモニタリングにおいて使われている統計手技は、Z-test, Shewhart chart 法, "cusum" test などが多く、これらの検定法では異常出現の頻度分布は Poisson 分布に従うことが前提とされている。しかしながらこの前提についてはいまだ十分な検討がなされているとは言えない。一方、先天異常の種類により、監視ステーション間で報告頻度にかかなりの差のあるのが一般である。ここでは、監視ステーション間での reporting efficiency が問題となる。そこで、この2点について検討を加えることにより、我が国におけるモニタリング体制の設定にあたって、より効率のよい指標とすべき異常(マーカー)の選択に資することを試みた。

研 究 方 法

米国疾病予防センター(CDC)が定期刊行している "Congenital Malformations Surveillance" から Metropolitan Atlanta, Northeast Florida および Nebraska の3地域における先天異常のサーベイランスのデータを利用した。これらの3地域における月間出生数は、それぞれ2,200~2,600, 1,000~1,200, 2,000~2,400で、我が国の1県のそれにほぼ一致す

る。これらの地域でのモニタリングをはじめてから現在までの5～7ケ年における各種の先天異常の発生頻度分布がはたしてPoisson分布に適合するかどうかについて検討した。すなわち、先天異常児の月別出産数分布のPoisson分布から算出される期待値との適合の度合を検討した。そして、適合度が低い場合、Polya-Eggenberger分布を用いてその補正効果についても検討した。

なお、各種の先天異常について地域間での報告発生率の比率を算出し、地域間のreporting efficiencyの相違の検討に供した。

研 究 成 果

表1は、3地域における27種の先天異常について、その出現頻度の月別分布のPoisson分布からの隔りをみたものである。※印のあるものは、先天異常モニタリング・システム国際情報交換機構(ICBMS)が国際比較の目的で選んでいる11種の指標とすべき先天異常(マーカー)である。 δ は、月別平均異常児数(m)とその分散(v)の差を月別平均異常児数で除したもの($\frac{v-m}{m}$)であり、Polya-Eggenberger分布では弱伝播係数とも呼ばれるものである。したがって、この値が0に近いほど、Poisson分布への適合性が高いことになる。観察値分布のPoisson分布からの隔りを X^2 -検定して、同様に適合性をみたのが p の値である。この表にみるごとく、大半の先天異常は、その発生頻度の分布がPoisson分布に従っている。しかし、その適合の度合いは、異常の種類により、あるいは、地域により、かなりの差がみられている。1地域できれいにPoisson分布に適合していても他地域ではかなりかけはなれた分布をする異常もある。著しくPoisson分布からかけはなれた異常として、Metropolitan Atlanta地域では心大血管奇形、内反足、合指趾症、複合奇形があり、Nebraska地域では幽門狭窄があげられる。これらの先天異常の頻度変化を検定する場合には、Poisson分布を用いられないことになる。なお、これらの先天異常の出現頻度分布をPolya-Eggenberger分布によって補正して適合性を検定してみると、大概、より高い適合度が得られた。このような例は、 δ の値が大であることが多く、すなわち、Poisson分布に比して分散が大である場合には十分な補正効果が得られた。しかし、 δ の値がさほど大ではなく、しかも X^2 検定で適合度があまり大でない場合は、さほどの補正

効果は認められず、このような異常の出現頻度の分布は、Poisson 分布や Polya-Eggenberger 分布とは異なった独特なパターンをもつものと考えなければならぬかもしれない。Metropolitan Atlanta の四肢減奇形、Northeast Florida の幽門狭窄、尿道下裂、股関節脱臼、多指趾症、Nebraska の心大血管奇形などがこの例ということができる。

先天異常出現の頻度分布が Poisson 分布（独立稀有事象）に適合しない場合には、その因子として次のようなことが考えられる。すなわち、(1)分母集団の大きさが著しく変わった、(2)baseline 値に変化があった、(3)季節変動などが存在した、(4)診断技術・登録などの efficiency が変わった、(5)異常発現因子への暴露程度が大きく変動した、などである。そこで、Poisson 分布に比し著しく分散が大であった Metropolitan Atlanta 地域の心大血管奇形（図1）について、その原因の分析を試みた。表2は、心大血管奇形の全症例、および登録されている4種の心奇形について、その月別平均産児数 (m) と $\delta (= \frac{v-m}{m})$ を3地域間で比較したものである。Metropolitan Atlanta 地域においてのみ、全症例、および1+2+3+4. で大きな δ 値がみられている。この表だけからでは、上述のどの因子が関係しているのかを同定することは難しいけれども、Metropolitan Atlanta 地域にあっても個々の心奇形の頻度分布は Poisson 分布に適合していることから、この地域の場合、それぞれの奇形は Poisson 分布に従って独立して出現していても、奇形相互間にはなんらかの関連があり、そのため一種の clustering 現象をおこし、それが頻度分布の分散を大にしているとも解することができるように思われる。事実、個々の心奇形の出現状況を時系列にプロットすると、大血管転位、ファロー四徴症、大動脈縮窄症、心室中隔欠損症は時を同じくして出現する傾向がこの地域においてはみられるのである。心奇形の発現になんらかの環境要因が関与していることの1つの証左となるものかもしれない。

ところで、Metropolitan Atlanta では先天異常児出産情報の収集作業がより積極的に行われているため、収集される異常児の頻度は、ほぼ監視集団の大きさを同じくする Nebraska のそれに比して2倍に近い。そこで、収集された個々の先天異常の2地域間の頻度比を、その比の大きさの順に並べてみたのが表3である。診断基準の明確にし難いもの、診断そのものが難しいもの、

minor anomalies などとその比が大になっている。

考 察

先天異常のモニタリングにおいて、異常の頻度変化を検出するために使われている統計手技は、異常の出現頻度の分布が Poisson 分布に従うことが前提とされているけれども、この研究の結果、必ずしもすべての異常についてこの前提はあてはまるとはいえないことが判明した。その場合、Polya-Eggenberger 分布によって補正すると適合性がより高くなるものが多かった。したがって、このような補正を行うことにより、baseline 値から期待値を求めたり、警告水準を設定する際に、その精度をより高めることができるはずである。対象集団の先天異常発生率の baseline 値を決定するために必要なモニタリング実施の準備期間にあって、個々の先天異常出現の分布特性についても十分な検討が加えられるならば、より効率のよい指標とすべき異常（マーカー）の選択が可能になるであろう。また、モニタリングの実施段階においても、異常の頻度変化のみでなく、頻度分布の様子をも監視することは、先天異常発現に関係する種々の環境因子の変動の大きさを知る一助となるかもしれない。場合によっては、より直接的になんらかの伝播因子を同定する可能性もある。

なお、先天異常のモニタリングにあっては、複数の監視ステーションから情報の収集が行われるのが一般である。したがって、監視ステーション間の情報に均一性・同質性の保たれるよう留意して指標とすべき異常（マーカー）の選択が必要となる。

要 約

米国 CDC が定期刊行している “Congenital Malformations Surveillance” の中から Metropolitan Atlanta, Northeast Florida および Nebraska における過去およそ 7 年間の先天異常のモニタリングの結果のデータを利用して、各種先天異常出現の時系列頻度分布の特性を解析した。また、各監視ステーション間で、収集される異常児出産情報の異質性についても検討を加えた。そして、これらの結果を、我が国のモニタリング・システム設定の過程でいかに利用すべきかについて考察した。

文 献

- 1) 遠藤晃：先天異常出現頻度の時間的分布，日衛誌 33 (1)：260，1978.
- 2) 遠藤晃：先天異常の遺伝疫学，遺伝 32 (9)：16，1978.

表 1 ANALYSIS OF GOODNESS OF FIT TO POISSON DISTRIBUTION

Congenital Malformations	δ - Value** and p***					
	Metropolitan Atlanta		Northeast Florida		Nebraska	
Anencephaly*	0.46	a	-0.03	a	-0.02	a
Spina bifida*	-0.07	a	-0.09	a	-0.17	a
Hydrocephaly*	-0.19	a	-0.13	a	-0.13	a
Microcephaly	-0.04	a	0.06	a	0.18	a
Encephalocele	-0.03	a	0.49	a	0.32	a
Cleft palate*	-0.23	b (a)	0.28	a	0.08	a
Cleft lip*	-0.04	a	0.11	a	0.02	a
Cataract	-0.13	a	-0.06	a	-0.11	a
Cardiovascular anomalies	1.86	c (a)	0.40	b (a)	0.12	b (b)
Esophageal atresia*	0.04	a	0.40	a	0.07	a
Small bowel atresia	-0.20	a	-0.14	a	-0.21	a
Rectal atresia*	-0.08	a	0.46	b (a)	-0.04	a
Pyloric stenosis	0.03	a	0.07	b (b)	0.95	c (b)
Diaphragmatic hernia	-0.09	a	0.65	b (a)	-0.07	a
Omphalocele	-0.18	b (a)	0.44	a	0	a
Exstrophy of bladder	0.08	a	0.34	a	-0.07	a
Cystic kidney disease	-0.16	a	-0.12	a	-0.16	a
Hypospadias*	0.23	a	0.09	b (b)	0.03	a
Club foot	1.13	c (a)	0.05	a	-0.10	a
Reduction deformities*	0.13	b (b)	0.02	a	-0.16	a
Dislocated hips*	0.16	a	0.16	b (b)	0.53	b (a)
Polydactyly	-0.19	a	0.16	b (b)	0.11	a
Syndactyly	0.10	c (b)	-0.14	a	0.46	a
Trisomy G*	-0.07	a	0.27	a	0.03	a
Trisomy D	-0.08	a	---		-0.12	a
Trisomy E	0.05	a	-0.05	a	-0.08	a
Multiple malformations	1.05	c (a)	-0.22	a	0.39	a

* markers of ICBOMS

$$** \delta = \frac{v - m}{m}$$

*** χ^2 -test : a ; $p > 0.5$, b ; $0.5 > p > 0.1$, c ; $p < 0.1$

() : adjusted by Polya-Eggenberger distribution

表 2

ANALYSIS OF GOODNESS OF FIT TO POISSON DISTRIBUTION
(Cardiovascular anomalies)

Cardiovascular Anomalies	Metropolitan Atlanta		Northeast Florida		Nebraska	
	m	δ	m	δ	m	δ
Total cases	10.87	1.86	3.45	0.37	7.84	0.12
1. Transposition	0.73	-0.21	0.16	-0.14	0.53	-0.07
2. Tetralogy	0.33	0.03	0.14	0.13	0.17	0.05
3. Coarctation	0.61	0.33	0.13	-0.11	0.50	0.35
4. VSD	3.64	0.30	0.81	-0.07	1.88	0.33
5. 1+2+3+4	5.11	0.77				

m : average cases per month, $\delta = \frac{v - m}{m}$

表 3

INCIDENCE RATE RATIOS OF 27 CONGENITAL MALFORMATIONS
BETWEEN TWO DIFFERENT MONITORING STATIONS
METROPOLITAN ATLANTA (1968 - 1976) / NEBRASKA (1970 - 1976)

Ratio	Congenital malformations
2 —	polydactyly(5.2), anophthalmos(4.0), cystic kidney disease(2.4), congenital cataract(2.4), spina bifida(2.3), clubfoot(2.3), hypospadias(2.2), reduction deformities(2.2), encephalocele(2.0), pyloric stenosis(2.0)
1.5 —	syndactyly(1.9), hydrocephalus(1.8), small bowel atresia(1.8), Omphalocele(1.8), exstrophy of bladder(1.7), cardiovascular anomalies(1.6), anorectal atresia(1.6)
1 —	anencephaly(1.4), diaphragmatic hernia(1.3), dislocated hips(1.3), microcephaly(1.2), Down's syndrome(1.2), cleft palate(1.1), cleft lip ± palate(1.0), tracheoesophageal atresia(1.0), trisomy G(1.0)
— 1	trisomy E(0.9)

↓
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
↓

まえがき

先天異常のモニタリング体制を確立とするのは、現在、世界的な気運であり、すでに十指にあまる国々で実施され、それなりの成果をあげている。しかし、我が国にあっては、いまだかかる体制は確立されていない。これからモニタリング体制を設定するにあたっては、すでに機能しはじめているこれら諸外国のシステムについて十分検討を加えながら、より効率のよい体制を企画・確立する必要がある。