

Ⅲ 先天異常の発生傾向と児の性別、母の初経産ならびに年齢との関連性に関する計数的分析

(福 富 和 夫)

先天異常の発生傾向と、児の性別、母の初経産別、出産時の年齢などの諸要因との関連性については、本調査においても、一部、すでに検討がなされているが(「異常児発生要因調査Ⅲ集計報告(その2)」参照)、今回はとくに、各疾患別ないし疾病大分類別の観察を行ない、統計的推論をも加えて検討したので、ここに報告する。

(1) 基礎データおよび解析の対象

解析に用いた基礎データは、分娩時調査(D票)以後、5才児アンケート調査(M票)に至るまでの各調査票に基づき先天異常発見件数である。ここで、個々の疾患別の計数については、先天異常の件数を、また、疾病大分類別の計数については、2種以上の先天異常を持つ個体の重複集計を避け、先天異常児人数をもって、基礎データとした。先天異常の発生率はこれらの値を出生数で除して求めた。

検討対象は先天異常確定群に限定した。疾患の種類は統計的推論の精度を考慮し、発生件数20以上のものをまず選択し、ついで残りの疾患のうち、要因との関連性に関し、この際、とくに検討を要すると思われるものを追加した。発生件数20以上の疾患には、そけいヘルニア以下18疾患、追加した疾患には、ダウン症候群、詳細不明の先天性心疾患の2疾患が含まれている。また、類似疾患(たとえば、口蓋裂、口唇裂、口蓋・口唇裂などの群)を1群にまとめて観察することも試みた。疾病大分類については、脳神経系奇形以下6群について解析を行なった。

(2) 先天異常の発生傾向と初経産との関連

表1は各疾患ないし疾患群について、初経産別に発生率を比較し、差の有意性を検定したものである。

検定の結果、初産の先天異常発生率が経産のそれに比し、有意に高いと判定されたものは、先天性股関節脱臼、斜頸、心血管系奇形、逆に、経産の方が有意に高いと判定されたものは、詳細不明の先天性心疾患、ロート胸、母斑、精神発達遅滞、ダウン症候群であった。なお、本報告に述べられた検定結果は、とくに断りのない限り、有意水準5%の両側検定によるものである。

(3) 先天異常児の性比

表2は先天異常児の性比とその95%信頼区間、および全出生児の性比108.8に対する差の有意性検定の結果を示したものである。

先天異常児の性比が全出生児の性比より有意に高い値を示したものは、そけいヘルニア、ロート胸、逆に、有意に低い値を示したものは、先天性股関節脱臼、血管腫、単純性血管腫、色素母斑であった。また、血管腫や母斑など、基本分類227に属する疾患群の性比が一様に低い値を

示している点がとくに注目された。

(4) 母の年齢別にみた先天異常発生率の傾向

母の年齢について、20～24才、25～29才、30～34才、35才以上の4階層に層別し、各階層別の先天異常発生率が年齢とともに直線的に上昇するか否かを検討した。回帰直線の推定および傾きの有意性検定は、Cochran-Armitageの方法によった。(付参照)。

表3は各階層別の先天異常発生率、回帰係数の値、および、傾きの有意性の検定結果を示している。ここで、回帰係数は母年齢の5才上昇に対する発生率の(減)分に相当するもので、この値が負の場合は減少を意味している。

母年齢とともに発生率の有意な上昇が示された疾患は、ロート胸、母斑、精神発達遅滞、ダウン症候群、心血管系奇形であった。また、有意にはならなかったが発生率の上昇傾向が示唆されたものに、脳神経系奇形、停留睪丸があった。ここで示唆的(表3の検定の欄にはSuggと表わしてある)とは、有意水準10%で有意になったものをいう。

回帰係数が負の値で、かつ、有意となった疾患はみられなかった。

(5) 考 察

上の解析に関し、2、3の問題点を考察しておく。

- i) 先天異常の非確定群を検討対象から外したのは、疾患別観察に耐えるだけの件数がなく、また、確定群に比し情報の正確度が低い、と考えたからである。
- ii) 本調査のような長期の追跡研究では、データの脱落は避けることはできない困難点である。事実、本調査でもかなりの脱落が報告されており、そのため、先天異常発見数/出生数で推定した先天異常発生率は、明らかに過少評価となっている。階層別の先天異常発生率について偏りのない推定値をうるには、階層ごとに発見時期の先天異常件数の情報を必要とするが、現在、これは未集計である。しかし、こののねらいは発生率の推定より、むしろ、発生傾向と諸要因との関連性に重点があり、さらに、先天異常の大半は3才児検診(追跡率は約80%)まで発見されていること(表1参照)、脱落が特定の階層に集中するとは考え難いことを考慮し、解析は妥当なもの判断した。
- iii) 母年齢に関する解析で19才以下の階層を除外したが、これはこの階層を含めると年齢別発生率の直線による当てはめが適切でなくなる上に、19才以下の発生数のごく限られているからである。
- iv) ロート胸、母斑、精神発達遅滞、ダウン症候群の4疾患の発生率は、いずれも経産に有意に高く、かつ、母年齢との関連も有意となったものであるが、これら2要因は互に関連しており、いずれの要因の寄与が大きいかは明らかでない。今後は他要因の影響を除去した解析が必要と考えられる。

(6) ま と め

先天異常確定群について、疾患別ないし疾患群別に先天異常の発生傾向と諸要因との関連性を観察し、統計的推論を行なった。解析の結果、注目される点は、全先天異常をまとめた観察では明瞭でなかった諸要因との関連性が、若干の疾患において顕著に表れたことである。

(付) Cochran-Armitage の検定について

これは、3つ以上の集団が、ある数量的項目（たとえば、年齢など）の大きさにより順序づけられている場合に、各集団別の発生率はその順序にしたがって直線的に上昇するか否かを検定する方法で、広い応用範囲をもつにもかかわらず、あまり使用されてないので、ここに、簡単に紹介する。

集団の数を R 、各集団の対象数を n_i 、異常 1/5 発生数を m_i （添字 i は集団を表わす）とおくと、 m_i / n_i は 集団の異常者発生率となる。これを p_i で表わす。集団を特徴づけている項目の値を x_i とし、つぎの直線モデルを考える。

$$p_i = \alpha + \beta x_i + e_i, \quad (e_i \text{ は誤差項})$$

このモデルの回帰係数 β について、 $\beta = 0$ の仮説を検定すればよい。

検定では、まず、観測データが回帰直線から有意にずれていないことを確かめ、つぎに、回帰直線の傾きの有意性を調べる。

通常回帰分析と異なるところは、誤差項 e_i が二項分布に従うものと仮定している点で（通常回帰分析では e_i は正規分布）、実際のデータの性格からみて、この方が妥当であり、また、傾きの有意性検定の検出力も強い。

上記のデータに $2 \times R$ の X^2 検定を行なうことは適切とはいえない。これは、各集団の発生率が一樣に等しいという仮説の検定であり、有意な結果が得られた場合、集団間で発生率が異なることが示されたに過ぎず、本来の目的である、 x_i の値と発生率との関係をみることはできない。

詳細は、つぎの文献を参照されたい。

フライス著、佐久間昭訳：計数データの統計学——医学・疫学を中心に——，東京大学出版社

表 1. 初・経産別先天異常出現率の有意性検定

	疾患名	ICDコード	総件数	3才児健診までの件数(上段)および発生率(下段)			t値 検定	
				発見件数(上段) その割合(下段)	件数(上段)および発生率(下段)			
					総数	初産		経産
奇 形 メ ジ ヤ 1 (I)	脳神経系		30	29 96.7%	29 2.0	12 1.6	17 2.2	0.64 -
	消化器系		439	392 89.3	437 29.3	225 30.8	212 27.9	0.99 -
	そけいヘルニア	550 1	378	331 87.6	377 25.4	191 26.2	186 24.5	0.59 -
	口蓋裂, 口唇裂	749.0~	29	29 100.0	29 2.0	14 1.9	15 2.0	-0.11 -
	口蓋・口唇裂	749.2						
	心血管系		82	80 97.6	81 5.4	28 3.8	53 6.9	-2.49 *
	心室中隔欠損症	746.3	42	42 100.0	42 2.8	17 2.3	25 3.3	0.95 -
	その他の先天性心疾患	746.9 1~3	16	16 100.0	14 0.9	1 0.1	13 1.7	-3.14 ***
	感覚器系(目)		145	140 96.3	145 9.7	75 10.2	70 9.2	0.57 -
	内斜視	373 1	48	48 100.0	48 3.2	24 3.3	24 3.2	-0.01 -
	斜視	373 3	70	66 94.3	70 4.7	38 5.2	32 4.2	0.76 -
	内斜視など	373 1~6	126	121 96.0	129 8.7	68 9.3	61 8.0	0.75 -
	筋骨格系		815	815 100.0	813 54.6	478 65.5	335 44.1	5.69 ***
	内反足	754 1	41	41 100.0	41 2.8	25 3.4	16 2.1	1.38 -
	外反足	754 2	22	22 100.0	22 1.5	14 1.9	8 1.1	1.16 -
	内反足など	754 1~2	63	63 100.0	63 4.2	39 5.3	24 3.2	1.92 -
	先天性股関節脱臼	755.6 1	216	216 100.0	214 14.4	123 16.9	91 12.0	2.42 *
	白蓋形成不全	755.6 3	23	23 100.0	23 1.5	11 1.5	12 1.6	-0.09 -
	先天性股関節脱臼など	755.6 1~3	251	251 100.0	249 16.7	142 19.5	107 14.1	2.48 *
	ロート胸	756.3	79	79 100.0	79 5.3	28 3.8	51 6.7	2.31 *
斜頸	756.8	446	446 100.0	446 30.0	290 39.8	156 20.6	6.82 ***	

疾患名	ICDコード	総件数	3才児健診までの 発見件数(上段) その割合(下段)	件数(上段)および発生率(下段)			1) t値 検定
				総数	初産	経産	
性・泌尿系		93	88 946	93 6.2	44 6.0	49 6.4	-0.02 -
	停留睪丸	752.1 1	66 955	66 4.4	31 4.3	35 4.6	0.21 -
	停留睪丸など	752.1 1~3	85 965	85 5.7	40 5.5	45 5.9	0.25 -
奇形メジャール	外皮系		466 998	463 31.1	211 28.9	252 33.2	-1.46 -
	血管腫	227 1	61 984	60 4.0	34 4.7	26 3.4	1.06 -
	海綿状血管腫	227 2	116 1000	116 7.8	59 8.1	57 7.5	0.30 -
	単純性血管腫	227 3	95 1000	95 6.4	42 5.8	53 7.0	0.84 -
	母斑	227 5	36 1000	36 2.4	9 1.2	26 3.4	2.59 *
	血管腫など	227 1~5	308 997	307 21.4	148 20.3	170 22.4	0.84 -
	色素母斑	757.1 1	129 1000	129 8.7	61 8.4	68 9.0	0.31 -
	奇形マイナー(II)						
先天性耳瘻	745.4 1	53 1000	53 3.5	52 3.2	29 3.8	0.55 -	
機能異常							
精神発達遅滞	315 1	23 1000	23 1.5	23 0.8	6 2.2	1.99 *	
症候群							
ダウン症候群	759.3 1	19 1000	19 1.3	19 0.5	4 2.0	2.21 *	

注 1) 初産の出生数を n_1 、発生率を p_1 、経産の出生数を n_2 、発生率を p_2 、総数の発生率を p_0 とおくと

$$t = \frac{(1/p_1 - 1/p_2) - \frac{1}{2} (1/n_1 + 1/n_2)}{(1/n_1 + 1/n_2) p_0 (1 - p_0)}$$

$|t| > 1.96$ のとき有意水準 5% で有意(*), $|t| > 2.56$ のとき同 1% で有意(**) である。

表 2. 先天常児の性比有意性検定および信頼区間

疾患名	総 数			性比	X ² 値 ¹⁾	検定	性 比 の 95%信頼区間		
	総数	男	女				下限	上限	
	脳神経系		27	16	11	145.5	0.30	—	63.9
消化器系		438	301	137	219.7	47.74	**	179.8	272.8
そけいヘルニア	550 1	378	271	107	253.3	57.31	**	203.2	323.1
口蓋裂, 口唇裂	7490~	29	11	18	61.1	1.80	—	22.8	134.3
口蓋・口唇裂	7492								
心血管系		82	36	46	78.3	1.90	—	48.3	123.5
心室中隔欠損症	746.3	42	18	24	75.0	1.09	—	36.4	144.0
感覚器系(目)		145	85	60	141.7	2.21	—	101.0	202.9
内斜視	373 1	48	28	20	140.0	0.52	—	76.5	274.8
斜視	373 3	70	41	29	141.4	0.93	—	86.3	242.8
内斜視など	373 1~6	129	75	54	138.9	1.65	—	97.0	203.4
筋骨格系		815	389	426	91.3	6.08	*	79.3	105.0
内反足	754 1	41	23	18	127.8	0.13	—	65.8	263.7
外反足	754 2	22	12	10	120.0	0.00	—	45.9	346.9
内反足など	754 1~2	63	35	28	125.0	0.18	—	73.9	218.7
先天性股関節脱臼	755.6 1	216	38	178	21.3	101.71	**	14.0	29.7
白蓋形成不全	755.6 3	23	8	15	53.3	2.11	—	15.1	129.5
先天性股関節脱臼など	755.6 1~3	251	50	201	24.9	102.90	**	17.3	33.4
口—ト胸	756.3	79	55	24	229.2	9.02	**	143.0	410.1
斜頸	756.8	446	250	196	127.6	2.62	—	105.5	154.9
外皮系		466	192	274	70.1	21.77	**	57.8	84.4
血管腫	227 1	61	20	41	48.8	8.36	**	25.3	83.1
海綿状血管腫	227 2	116	50	66	75.8	3.41	—	50.7	110.7
単純性血管腫	227 3	95	37	58	63.8	6.07	*	40.1	97.2
母斑	227 5	36	16	20	80.0	0.57	—	36.7	163.6
血管腫など	227 1~5	320	127	193	65.8	19.28	**	51.9	82.5
色素母斑	757.1 1	124	57	72	72.2	4.74	*	48.9	104.2
奇形マイナー(II)									
先天性耳瘻	745.4 1	53	21	32	66.6	2.83	—	34.2	116.1
機能異常									
精神発達遅滞	315 1	23	14	9	155.6	0.40	—	63.3	487.9
症候群									
ダウン症候群	759.3 1	19	11	8	137.5	0.08	—	49.4	478.9

注1) 本調査の出生性比108.8から有意に異なるか否かを検定している。mを男児数, nを男女合計,

$$p_0 = 108.8 / 208.8 \text{ とおくと, } X^2 = \left(1 \frac{m}{n} - p_0 - \frac{1}{2m} \right)^2 n / p_0 (1 - p_0)$$

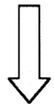
X² > 3.84 のとき有意水準(*), X² > 6.63 のとき同1%で有意(**)である。

表 3. 母年齢階級別・先天異常の発生率の回帰分析

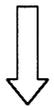
疾患名	ICD コード	件数(上段)および発生率(下段)					回帰 係数	$X^2 \text{L}$	$X^2 \text{S}$	検定
		総数	20~24	25~29	30~34	35~				
脳神経系		28	2	14	11	1	0.86	3.14	3.34	Sugg
		1.9	0.7	1.8	3.5	1.3				
消化器系		429	82	238	99	10	-1.90	6.61	1.11	-
		29.3	28.9	30.4	31.5	13.2				
そけいヘルニア	500 1	368	67	205	88	8	-1.02	7.79	0.37	-
		25.3	23.7	26.2	28.0	10.6				
口蓋裂, 口唇裂	7490 7492	29	8	15	4	2	-0.41	1.23	0.75	-
		2.0	2.8	1.9	1.3	2.6				
心血管系		81	10	42	22	7	1.81	0.02	5.18	*
		5.6	3.5	5.3	7.0	9.2				
心室中隔欠損症	7463	42	6	22	10	4	0.77	0.41	1.81	-
		2.9	2.1	2.8	3.2	5.3				
感覚器系(目)		143	28	80	28	7	-0.44	0.24	0.17	-
		9.8	9.8	10.2	8.9	9.2				
内 斜 視	373 1	46	10	27	6	3	-0.43	1.53	0.51	-
		3.2	3.5	3.5	1.9	4.0				
斜 視	373 3	70	13	37	18	2	0.03	1.34	0.00	-
		4.8	4.6	4.7	5.7	2.6				
内斜視など	373 1~6	129	24	75	25	5	-0.58	0.90	0.34	-
		8.9	8.5	9.6	8.0	6.6				
筋骨格系		796	151	441	164	40	-0.76	0.84	0.09	-
		54.3	53.3	56.4	52.2	52.9				
内 反 足	754 1	40	10	21	8	1	-0.57	0.21	1.04	-
		2.8	3.5	2.7	2.5	1.3				
外 反 足	754 2	22	7	11	3	1	-0.54	0.74	1.70	-
		1.5	2.5	1.4	1.0	1.3				
内反足など	754 1~2	62	17	32	11	2	-1.11	0.41	2.55	-
		4.3	6.0	4.1	3.5	2.6				
先天性股関節脱臼	755.6 ₁	211	37	122	42	10	-0.15	1.41	0.01	-
		14.5	13.1	15.6	13.4	13.2				
白蓋形成不全	755.6 ₃	23	8	9	6	0	-0.56	3.39	1.72	-
		1.6	2.8	1.2	1.9	0.0				
先天性股関節脱臼など	755.6 1~3	245	45	139	50	11	-0.41	0.87	0.09	-
		16.8	15.9	17.8	15.9	14.6				
口 - ト 胸	756.3	76	7	44	19	6	1.66	1.24	4.62	*
		5.2	2.5	5.6	6.1	7.9				
斜	756.8	441	85	246	90	20	-1.15	0.62	0.39	-
		30.3	30.0	31.5	28.7	26.5				
性・尿器系		89	16	44	24	5	0.78	0.76	0.88	-
		6.1	5.6	5.6	7.6	6.6				
停留睪丸	752.1 ₁	63	9	31	19	4	1.16	0.73	2.72	Sugg
		4.3	3.2	4.0	6.1	5.3				
停留睪丸など	752.1 1~3	81	16	38	22	5	0.67	1.33	0.71	-
		5.6	5.7	4.9	7.0	6.6				

	疾患名	ICD コード	件数(上段)および発生率(下段)					回帰 係数	X ² L	X ² S	検定
			総数	20~24	25~29	30~34	35~				
奇 形 メ ジ ャ ー Ⅰ	外皮系		4585 31.3	82 28.9	250 31.9	102 32.5	24 31.7	1.22	0.32	0.42	—
	血管腫	227 1	61 4.2	14 4.9	32 4.1	12 3.8	3 4.0	-0.41	0.15	0.36	—
	海綿状血管腫	227 2	114 7.8	21 7.4	66 8.4	23 7.3	4 5.3	-0.48	0.90	0.26	—
	単純性血管腫	227 3	90 6.2	17 6.0	47 6.0	18 5.7	8 10.6	0.66	1.92	0.62	—
	母斑	227 5	36 2.5	4 1.4	16 2.0	13 4.1	3 4.0	1.20	1.00	5.10	*
	血管腫など	227 1~5	313 21.5	58 20.5	166 21.2	69 22.0	20 26.5	1.36	0.32	0.77	—
	色素母斑	757.1 ₁	128 8.8	24 8.5	74 9.5	27 8.6	3 4.0	-0.80	1.82	0.64	—
	奇形マイナー(Ⅱ) 先天性耳瘻	745.4 ₁	52 3.6	14 4.9	25 3.2	10 3.2	3 4.0	-0.51	1.32	0.65	—
機能異常 精神発達遅滞	315 1	23 1.6	2 0.7	10 1.3	8 2.5	3 4.0	1.04	0.40	6.02	*	
症候群 ダウン症候群	759.3 ₁	19 1.3	0 0	9 1.2	6 1.9	4 5.3	1.33	2.12	11.82	**	

注1) X²Lはデータと回帰直線とのずれをみる統計量で、X²L > 5.99のときは有意水準5%で有意、すなわち、ずれが大きく直線によるあてはめが適切でないことを示す。X²Sは直線の傾きの有意性をみる統計量でX²S > 3.84のとき有意水準5%で有意(*), X²S > 6.63のとき同1%で有意(**), X²S > 2.71のとき示唆的(Sugg)である。



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



まとめ

先天異常確定群について、疾患別ないし疾患群別に先天異常の発生傾向と諸要因との関連性を観察し、統計的推論を行なった。解析の結果注目される点は全先天異常をまとめた観察では明瞭で左かった諸要因との関連性が、若干の疾患において顕著に表れたことである。