

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—

安 田 徳 一
(放射線医学総合研究所
遺伝研究部)

緒 言

先天異常の発生数を時間的に追跡して行くと発生数にゆらぎが見られる。先天異常モニタリングの基本の一つとして、このゆらぎを統計的に監視する重要性がある。ところが先天異常の特徴として、個々の異常の発生頻度(P)は低く(1/1,000以下)、対象集団の大きさ(N)は大変大きいことが指摘されるが、これを統計的に表現すると、「発生数の分布は平均 $m=NP$ のポアソン分布に従う」といえる。そこで、このポアソン分布の性質を用いた先天異常発生数の統計的監視方法として、Z法、累積和法、逐次検定法を開発し、昭和52年4月より日本全国で施行されている先天性代謝異常の月別発生数に適用し、検討したのでその結果について報告する。

方 法

ポアソン分布に関する次の2性質を利用した。(1) 平均 m のポアソン分布に従う独立な観測値 $X_1, X_2, \dots, X_n$ が与えられたとき、

$$T = X_1 + X_2 + \dots + X_n$$

は平均 nm のポアソン分布に従う。(2) 平均 m の $100(1-\alpha)\%$ 信頼区間は、

$$\frac{1}{2n} X_{\frac{\alpha}{2}}^2 [2(T+1)] < m < \frac{1}{2n} X_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 [2T]$$

で与えられる。ここに $X_{\beta}^2(\nu)$ は自由度 ν の上側確率 $100\beta\%$ 点である(竹内, 藤野, 1981)。

(1) は累積和の検定に利用し、(2) は平均 m の $100(1-\alpha)\%$ の信頼区間がカイ自乗分布表を利用して求められることを示している。Z法の適用にあたっては上側、下側警告域をそれぞれ5%, すなわち $\alpha=0.10$ とした(図1)。

ポアソン分布を用いた逐次検定法は次のような考え方による(Morton and Lindsten 1976)。

- (1) 発生数は同じ長さの期間、たとえば1ヵ月単位で集計する。発生数によっては6ヵ月でも1ヵ年単位でもよい。
- (2) 各期間の観測発生数を n_i , 期待発生数を m_i とする。
- (3) 観測数によって、期待数に変化がないのに警告をだすいい過ぎの誤り(第1種の過誤)

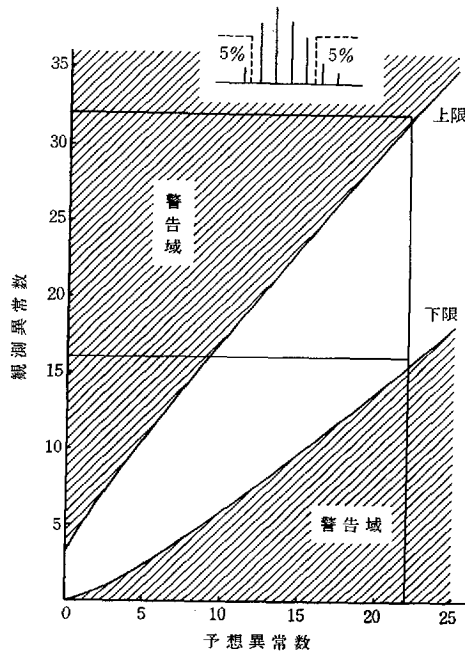


図1 ポアソン分布の両側90%信頼限界

を $100\alpha\%$ 。なんらかの要因で期待数が K 倍、すなわち Km_i 倍になっているのを見過してしまう誤り（第2種の過誤）を $100\beta\%$ とする。ここでは $\alpha=\beta=0.10$ としてみる。

(4) 逐次検定のスコア Z_i は次式から求める。

$$Z_i = n_i \ln K - (K-1)m_i$$

(5) スコア Z_i を各期毎に求め、順次加算して $Z = \sum_i Z_i$ を求める。 Z の値により次の判断を行う。

$Z < -2.20$ ⇨期待数に変化がないとして加算を止める。あらためて逐次検定を開始する (H_0)。

$|Z| \leq 2.20$ ⇨判断保留。加算を続ける (C)。

$2.20 < Z$ ⇨期待数に増加があったとして警告を発する (H_1)。

結 果

ベースラインの決定

図2は昭和52年4月より昭和56年3月までに行われた日本全国での先天性代謝異常症（フェニルケトン尿症，楓糖尿症，ヒスチジン血症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症，その他）の月別発生数（太線），検査実施人員数（細線），（厚生省母子衛生課調査報告，昭和52，53，54，55年度）および検査率（%）（点線）を示したものである。検査率を求めるに当たって，月別出生数を厚生省大臣官房統計情報部の「人口動態統計月報（概数）」によった。図2の横

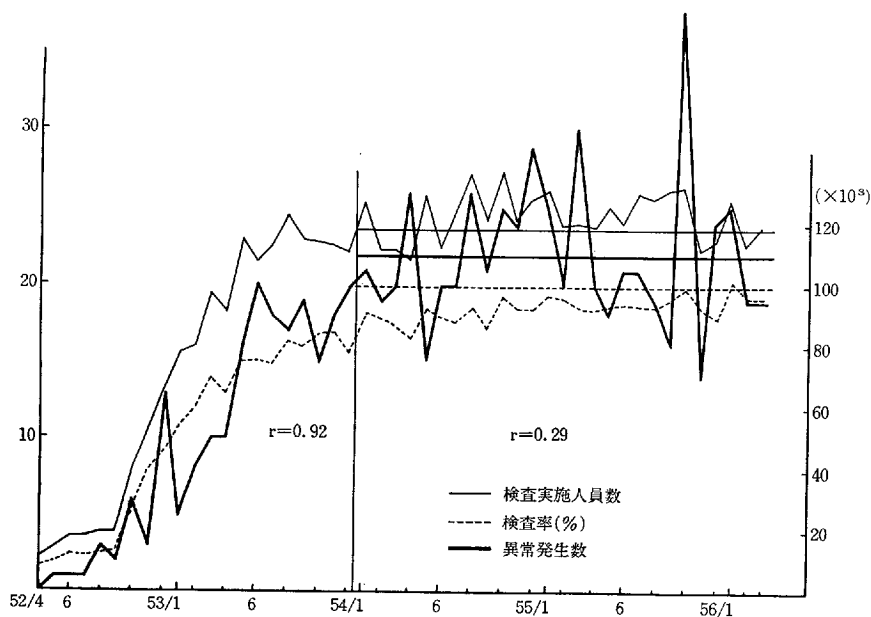


図2 先天性代謝異常発生数 (S 52. 4 ~ 56. 3)

表1 日本における代謝異常*
ベースラインの決定

検査月数	27
代謝異常者総数	595
検査実施総人員数	3,204,778
代謝異常者/月	$595/27=22$
検査実施人員/月	$3,204,778/27=118,695$
代謝異常発生頻度 (ベースライン)	$595/3,204,778=1.86 \times 10^{-4}$

*) フェニルケトン尿症, 楓糖尿症, ヒスチジン血症, ホモシスチン尿症, ガラクトース血症, その他

軸は月単位の時間を表わし, 縦軸のうち左側は発生数の目盛を示し, 右側の数字は検査率のパーセント, それに 10^3 を乗じた目盛が検査実施人員数に対応する。

昭和52年4月から昭和53年12月までの発生数の増加は, 発生数と検査実施人員数の相関係数が $r=0.92$ と高いことから, この増加傾向の $100 \times (0.92)^2 = 85\%$ が検査率の増加で説明することが出来る。一方, 昭和54年1月以降では, 発生数と検査実施人員数の相関係数が $r=0.29$ となり, これは検査率の変化の影響が10%以下であることを示し, 検査システムが軌道に乗るまで, ほぼ2年を要したことがわかる。

昭和54年1月以降について, 日本全国で毎月平均22名の先天性代謝異常者が発見され, 発生頻度によると 1.86×10^{-4} , すなわち5,400名中1名の割合となる (表1)。

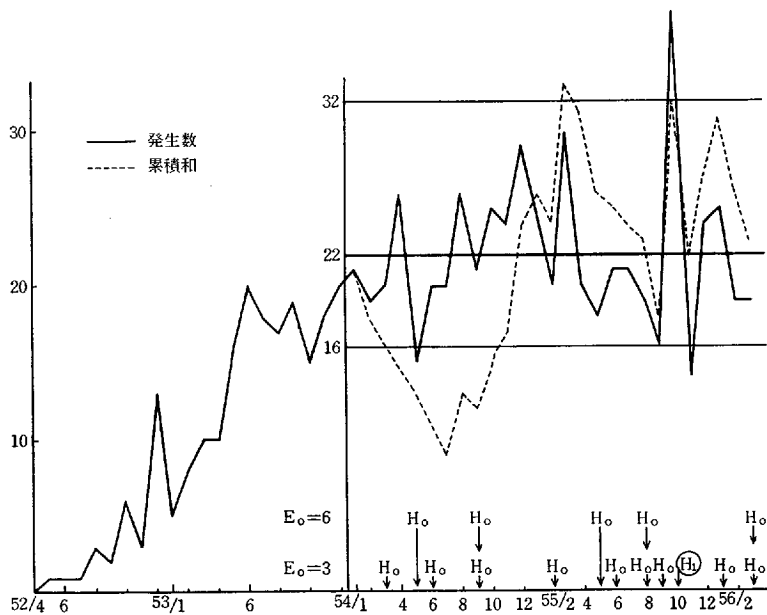


図3 先天性代謝異常発生数（S54.1～56.3）の統計テスト

Z 法

図1から、ベースライン $m=22$ の90%信頼区間の下限は16、上限は32が得られる。モニタリングの結果は図3に示した。昭和54年5月、昭和55年11月と2回下限を割り、昭和55年10月には上限を大きく越えている。90%信頼区間では同じ検定を繰返し行くと、10回に1度はいい過ぎの誤りをすることを覚悟しているわけで、この場合27ヵ月間に3回いい過ぎの誤りをして不思議ではない。しかし、昭和55年10月の異常値は、その直前の4月から9月までの発生数が低気味であることを考慮すると、集計の上で何か調整を行ったようでもある。

累積和法

ベースライン $m=22$ 、各月毎の観測数を n_i とすると累積和は、

$$S_t = \sum_{i=1}^t (n_i - m) = \sum_{i=1}^t n_i - t \cdot m$$

である。図3の点線は累積和の平均 S_t/t を示してある。27ヵ月間にベースライン増加の傾向はみられなかった（回帰係数 $b=0.004 \pm 0.001$ ）。

逐次検定法

ベースライン $m=22$ に対して変化なしと判断する (H_0) に要する期待月数として $E_0=3$ 、 $E_0=6$ の2通りの検定方法を行った。前者では $K=1.25$ 倍のベースラインの増加を、後者では $K=1.18$ 倍のベースラインの増加を検出することが出来る。計算結果は表3にまとめた。また図3の横軸の上に判定を下した月を矢印で示した。Z法で検出された昭和55年10月の異常値は $E_0=3$ では検出されたが $E_0=6$ では検出されなかった。

表2 日本における代謝異常の逐次検定法によるモニタリング

period	ob	m=22 exp	$\alpha=\beta=0.10$			
			k=1.25	$E_0=3$	k=1.18	$E_0=6$
			z_1	Σz_1	z_1	Σz_1
54. 1	21	23.76	-1.25		-0.82	
2	19	20.69	-0.93	-2.19 C	-0.60	-1.42 C
3	20	21.46	-0.90	-3.09 H_0	-0.57	-1.99 C
4	26	20.10	0.77		0.70	-1.29 C
5	15	23.90	-2.62	-1.85 C	-1.86	-3.16 H_0
6	20	22.63	-1.20	-3.05 H_0	-0.78	
7	20	23.47	-1.40		-0.94	-1.72 C
8	26	25.28	-0.52	-1.93 C	-0.26	-1.98 C
9	21	22.43	-0.92	-2.85 H_0	-0.58	-2.56 H_0
10	25	25.56	-0.81		-0.48	
11	24	22.55	-0.29	-1.10 C	-0.09	-0.57 C
12	25	23.81	-0.38	-1.48 C	-0.16	-0.73 C
55. 1	25	24.46	-0.54	-2.02 C	-0.28	-1.00 C
2	20	22.37	-1.13	-3.15 H_0	-0.74	-1.74 C
3	30	22.49	1.06		0.93	-0.81 C
4	20	22.17	-1.08	-0.02 C	-0.70	-1.51 C
5	18	23.43	-1.84	-1.86 C	-1.27	-2.78 H_0
6	21	22.44	-0.93	-2.78 H_0	-0.58	
7	21	24.24	-1.37		-0.91	-1.49 C
8	19	23.88	-1.73	-3.10 H_0	-1.18	-2.67 H_0
9	16	24.40	-2.52	H_0	-1.79	
10	38	24.66	-2.30	(H_1)	1.89	0.10 C
11	14	20.67	-2.04		-1.44	-1.34 C
12	24	21.32	0.02	-2.02 C	0.13	-1.21 C
56. 1	25	23.89	-0.40	-2.42 H_0	-0.17	-1.38 C
2	19	21.05	-1.02		0.66	-2.04 C
3	19	22.26	-1.33	-2.45 H_0	-0.89	-2.92 H_0

|z| = 2.20

表3 モニタリングの統計的検査法

方 法	特 徴
Z-法	一 点
逐次検定法	数 点
累積和法	勾 配
セット法	期 間

考 按

昭和55年10月の異常値が集計上の誤りであるとする、はからずもこの異常値によってここに開発したモニタリングの統計的方法がテストされたことになる。すなわちZ法、3ヵ月毎の逐次検定法では検出されたが、累積和法、6ヵ月毎の逐次検定法では検出し得なかった。この

ことは統計的方法にもそれぞれ特徴があつて(表3), 先天異常発生数のゆらぎ方に対応して適切な方法を適用する必要があることを示している。Z法は一時的な変化を検出するのに適しているが, 異常値を見過す誤りの評価がない。一方, 累積和法は漸進的な変化を監視するのに適していると言われ, その勾配を視覚でとらえて行くのに役立つであろう。逐次検定法は検定期間を任意に調整することが出来, この意味ではZ法, 累積和法の両特徴を兼ねているとも言えよう。さらにいい過ぎの誤り, 見過しの誤りもそれぞれ評価しているので, 対象となる先天異常に対応したきめ細かい調整が行える。先天性代謝異常症では, 3ヵ月を選んだが, 外表奇形, 染色体異常, 精神遅滞, 免疫異常などでも柔軟な対応が行えると考えられ, 信頼度の高い資料での検討を行う必要がある。またセット法は検査集団の各人に検査順位をつける必要があり, 実際にこれを行うのは難しいのではなからうか。

今回検討した先天性代謝異常は常染色体劣性遺伝の形質である。したがって発生頻度が急に变化することは考え難く, むしろヒトの技術的な誤りによって発生数にゆらぎがみられたのではないかと考えられる。すなわち, 先天異常の発生頻度のモニタリングを行っているのが, 実は先天異常によって, モニタリングに関与している「人間の管理」が行われていたとも考えられる。診断技術の向上, 登録制度の改善, 医師や患者の関心度の変化など, ヒト側の問題点も少なくなく, なんらかの要因で变化するベースラインを確実に捕捉するには「人間管理」をまずきちんとする必要がある。発生数がポアソン分布に従うという仮定もヒト側の諸問題で成立しないこともあるし, 真にベースラインの変化によることもあるが, ヒト側の諸問題を正確に把握しないかぎり, 統計的方法による結果に対する信頼性を向上させることは不可能であろう。

要 約

先天異常モニタリングの統計的方法として発生数がポアソン分布をするとして, Z法, 累積和法, 逐次検定法を開発し, 日本全国で実施されている先天性代謝異常症の資料に応用し, それぞれの特徴を検討した。

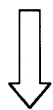
Z法は一時点における急激な変化, 累積和法は漸進的な変化を勾配として視覚でとらえるのに適している。逐次検定法はこの両者の特徴を兼ね備えた方法で, 対象となる先天異常に柔軟な対応が行えると考えられる。

謝 辞

本研究のため厚生省母子衛生課, 谷修一課長より「先天性代謝異常検査事業実施状況」資料の提供を受けたことを感謝致します。

文 献

- 1) 竹内 啓, 藤野和建. 2項分布とポアソン分布, 第8章, ポアソン分布に関する推測, 東京大学出版会. 1981.
- 2) Morton, N.E. and Lindsten, J.: Surveillance of Down's syndrome as a paradigm of population monitoring. Hum. Hered., 26: 360~371, 1976.



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



緒言

先天異常の発生数を時間的に追跡して行くと発生数にゆらぎが見られる。先天異常モニタリングの基本の一つとして、このゆらぎを統計的に監視する重要性がある。ところが先天異常の特徴として、個々の異常の発生頻度(P)は低く(1/1,000以下)、対象集団の大きさ(N)は大変大きいことが指摘されるが、これを統計的に表現すると、「発生数の分布は平均 $m=NP$ のポアソン分布に従う」といえる。そこで、このポアソン分布の性質を用いた先天異常発生数の統計的監視方法として、Z法、累積和法、逐次検定法を開発し、昭和52年4月より日本全国で施行されている先天性代謝異常の月別発生数に適用し、検討したのでその結果について報告する。