

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—

安 田 徳 一
(放射線医学総合研究所
遺伝研究部)

緒 言

昭和56年度の報告書で、新生児の先天性代謝異常症の全国調査資料を用いて、異常発生数の経時的変動を監視する統計的方法を開発した(安田, 1982)。その要約は次の通りである。

- (1) 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) 異常の月別実数は一時点変化を監視する(Z法)のによく、累積和実数は異常数の増(減)傾向を長期的に監視するのによい。
- (4) 逐次検定法は適当な期間を適時に設定し、その期間内で累積和実数で監視するので、対象とする先天異常に柔軟に対処することが出来る。
- (5) 時間的集積性を尺度として異常数の増(減)を監視するセット法は調査票に出生順位を付することが要請されるが、これは実際には煩雑で不可能に近い。
- (6) 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次の通りである。第1は人為的誤りによる。第2は監視システムの統計的性質による。そして、第3として変異原による場合である。いずれの場合も統計学者以外の専門家の検討が要請される。

本年度はこの方法を多因子性とみなされる外表奇形を中心とした先天異常に応用し、検討した結果、この方法が十分使用できることがわかった。用いた資料は神奈川県における1年間の実地調査結果である。

方 法

ポアソン確率についての次の性質を利用した。

- (1) 確率は1コのパラメータ，“ベースライン”で記述できる。しかも異常実数の変動も同じパラメータで表現できる。
- (2) 変動がポアソン分布にしたがう異常が何種類かある場合、それら異常実数の総和の変動もポアソン分布にしたがう。厳密には各異常実数が独立に変動することが前提になるが、

近似的に成立していると考えてよい。

- (3) 逆に、変動がポアソン分布にしたがう異常が診断基準の細分化により、2種類以上の異常に分割された場合、それぞれの異常実数はふたたびポアソン分布になる。厳密には独立な異常実数に細分化されることが要請されるが、近似的に成立していると考えてよい。

換言すれば、異常実数の変動をポアソン分布で記述することによって、異なる種類の異常を一まとめにしても、複合奇形とされている異常を診断基準の細分化で分割しても、いずれにせよ、異常実数の変動をポアソン確率で記述することが出来る。

図1は異常実数がベースラインの何倍になったらポアソン確率の90%信頼区間をとび出すか、つまり統計的警報の発令を出すかを読み取るグラフである。概していえば、ベースラインが30以上なら、異常実数が約1.3倍で警報発令、10~30のベースラインでは約1.5倍、5では約2倍で警報発令になる。5以下のベースラインでは90%信頼区間も広くなり、異常実数の変動に統計的ゆらぎ以外の諸要因によることがあり、統計的警報の発令は慎重を要しよう。このことはベースラインとしての異常実数は5以上であることが統計的に望ましく、したがって問題とする異常の発生率によって調査集団の大きさ(分母)もおおよそ定まる。たとえばダウン症の発生率が1万人あたり7人であれば、およそ7,200人について調査をすれば、平均して5人のダウン症児が観察され90%信頼限界は(2.4, 9.7)である。すなわち、10人のダウン症児が観察されたなら、患者の増加を検討する必要があるし、2人以下であれば調査数(分母)の減少、記入漏れなどの人為的誤りを検討してみるのも一方法であろう。

図1にはベースラインが0の場合については示していないが、90%信頼区間は(0, 2.4)である。過去みかけたことのなかった異常が急に3例以上報告された場合に統計的警報の発令を

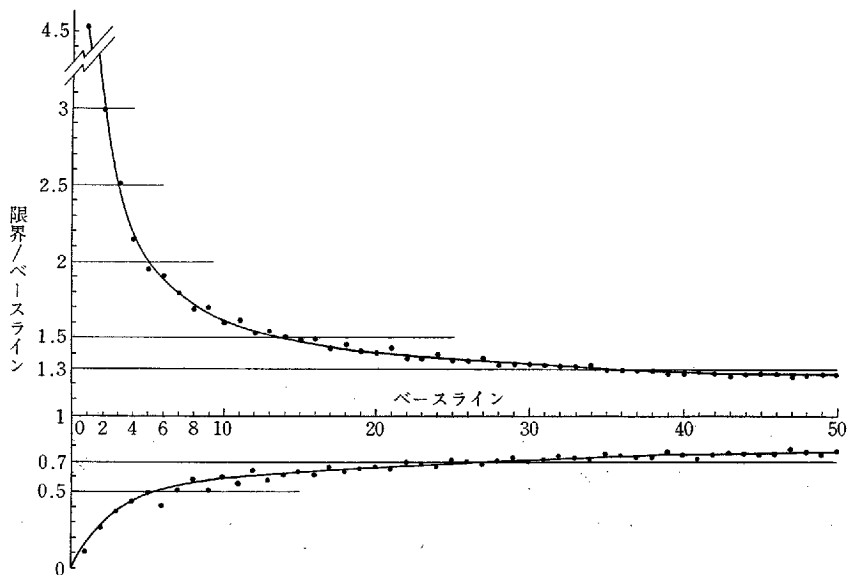


図1 ポアソン分布90%信頼確率

表1 神奈川県人口動態統計

出産月	出生	死産	出産		登録数	検査率 (%)	
56. 10	8,051	303	8,354	}	23,984	12,620	
11	7,345	253	7,598				
12	7,732	300	8,032				
57. 1	7,503	304	7,809	}	22,068	11,257	
2	6,740	304	7,044				
3	6,854	363	7,217				
4	7,000	350	7,350	}	23,163	11,045	
5	7,588	349	7,937				
6	7,569	307	7,876				
7	8,300	323	8,623	}	(69,215)	(34,922)	
8	8,422	281	8,703			11,597	(50.45)
9	?	?	?				
計	83,104	3,437	86,541		3,877/月		

(7,868/月)

する。“仏の顔も三度”という訳で異常を見過すわけには行かず，原因の究明に乗出す必要がでてくる。

結 果

1. 月別調査数の一定性の検討

表1は神奈川県において、昭和56年10月より昭和57年9月までの1年間のうち報告のあった出産児数および神奈川実地調査班の調査登録数および検査率である。出産児の資料は厚生省官房統計情報部「人口動態統計月報」によったが、昭和57年9月分の資料はまだ入手していない。手許の資料では調査登録数は3ヵ月毎に集計してあるので、検査率もそれに対応して算出した。括弧内の数字は昭和57年6月までの累積和であり、したがって50.45%が昭和56年10月より昭和57年6月までの検査率の平均値である。検査率の減少傾向が示唆されるが、出産から登録までに時間的な遅れがあり、新しい集計がまだ十分でないことが原因とみられる。

2. 月別異常実数、累積和異常実数

外表奇形を中心とした44種類のマーカーのすくなくとも一つの異常を呈する出産児の月別異常実数と最初の9ヵ月にわたる累積和異常実数をまとめたのが表2である。総計315児の異常実数の月別変動および累積和の傾向は図2から明らかである。9ヵ月間の月別異常実数の平均

表 2

出産月	全外表奇形		Down 症 <35	
	実 数	累積和	計 35 ≤ 実数	累積和
56, 10	48	48	4 = 2 + 2	2
11	33	81	4	4
12	39	120	4 1 3	9
57, 1	43	163	3	3
2	39	202	2	2
3	30	232	1*	1*
4	30	262	0*	0*
5	28	290	1*	1*
6	25	315	3	3
7			3	3
8			4 2 2	24
9			3	3
計	315		32 5 27	
平均	35		2.7 2.3	

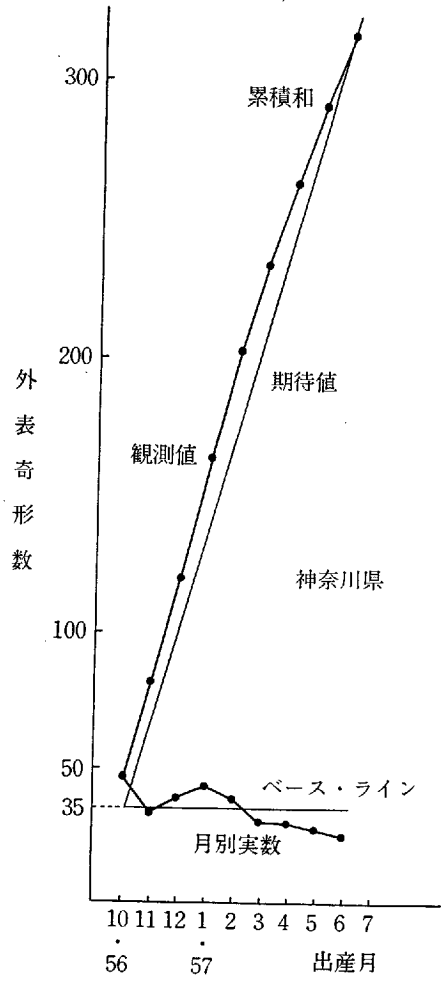


図 2

表 3 検定: $y = a_0 + a_1x$

		全	-6月	-5, 6月	-4, 5, 6月
月別実数	n	9	8	7	6
	\hat{a}_1	-2.30	-2.21	-2.14	-2.17
	$s(\hat{a}_1)$	0.60	0.77	1.03	1.18
	t	3.84**	2.87*	2.08	1.84
累積和	\bar{a}_1	35.00	36.25	37.43	38.67
	\hat{a}_1	34.13	35.40	36.64	37.89
	$s(\hat{a}_1)$	1.07	1.01	0.96	0.91
	t	0.90	0.83	0.82	0.86

y: 全奇形数, x: 出産月

値（ベースライン）は35である。

全異常の月別実数が経時的に減少の傾向を示しているが、これは統計的に有意である（表3，全， $t=3.84$ ，自由度=7， $p<0.01$ ，片側検定）。月別調査数の項で述べたように，出産と登録までに時間的遅れがあるので，6月分，5～6月分，4～5～6月分とそれぞれ最近の1ヵ月分，2ヵ月分，3ヵ月分の資料を除いて検定を行ったところ，6月分を除いた場合は統計的に有意（表3，-6月， $t=2.87$ ，自由度=6， $p<0.05$ ，片側検定）であったが，その他の場合には統計的有意性はみられなかった。登録の遅れが月別実数の減少傾向に関与していると考えられる。

なお，昭和56年10月の月別異常実数48はベースライン35のポアソン確率の90%信頼区間の上限値45も越える。原因を調査したところ，一施設からの登録例のうち皮膚異常の巨大色素斑としてモーク斑も含めていたことがわかった。診断基準の誤解によるものと考えられるが，なれ

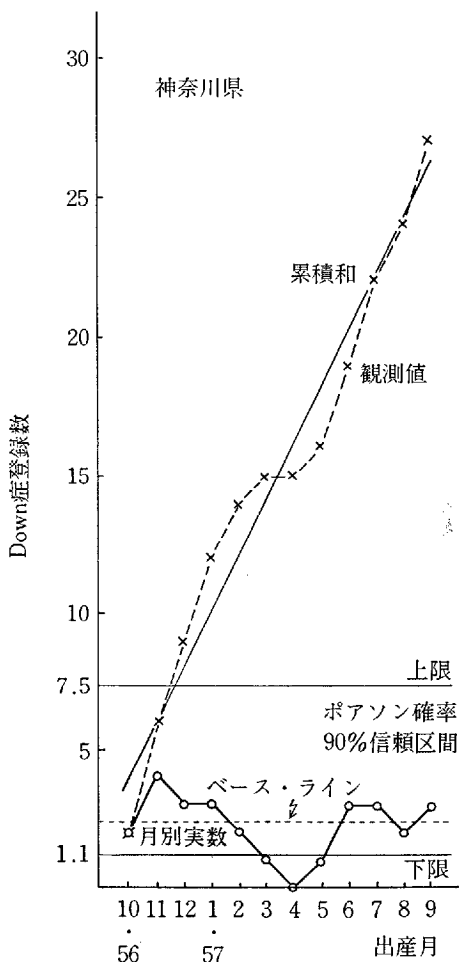


図 3

表4 逐次検定

$$|z| < 2.20$$

$$(\alpha = \beta = 0.1) : \bar{m} = 315/9 = 35. \quad k = 1.35 : E_0 = 1 : E_1 = 0.9$$

出産月	N	n	m	z	Σz	判断	
56. 10	4,396	48	39.65	0.52		C	
	11	3,998	33	36.06	-2.73	-2.21	H ₀
57. 1	12	4,226	39	38.18	-1.65		C
	2	3,983	43	35.93	0.32	-1.32	C
	3	3,593	39	32.41	0.36	-0.97	C
6	3	3,681	30	33.20	-2.63	-3.59	H ₀
	4	3,504	30	31.61	-2.07		C
	5	3,785	28	34.14	-3.56	-5.63	H ₀
	6	3,756	25	33.88	-4.37		H ₀

$$34,922 \quad 315 \quad z = 0.3n - 0.35m$$

$$I = 315/34922 = 0.00902$$

N : 出産数 n : 外表奇形観測値

m : 外表奇形期待値

ないモニタリング調査開始の初期の段階では起こり得ることである。これも、月別異常実数の減少傾向を強調する一因となったかも知れない。

一方、累積和実数の経時的経過をみるかぎりなんらの変化もみられない(図2)。このことは、月別異常実数でみられた統計的警告も一時的なもので、現在のところまだ長期的な傾向変化がみられないといえよう。

月別異常実数の少ない例として、ダウン症について検討してみた。表2には昭和56年10月より1年間のダウン症児の月別実数と累積和数を示してある。図3は母親年齢35才以下の症例について、月別実数、累積和をグラフにしたものである。母親年齢35才以下の症例について、1年間のベースラインは2.3、したがってポアソン確率90%信頼区間は(1.1, 7.5)となる。図3で明らかなように、昭和57年4月の前後3ヵ月で月別実数は下限を下まわっている。原因調査によれば、ダウン症を異常なしと登録した2症例があったとのことである。この警告は累積和のグラフをみても指摘し得よう。

3. 逐次検定法

前項の月別異常実数、累積和異常実数を用いる方法は、誤警報を発令する危険率を10%としており、警報を発令し忘れる危険についてはまったく考慮していない。逐次検定法は両者の危険を取り入れた方法である。神奈川県の実地調査による全異常数について、逐次検定法を応用した結果を表4に示した。この例では、誤警報発令の危険率、警報不発令の危険率をともに1/

10とし、ベースライン $\bar{m}=35$ の($k=$)1.35倍の変動を捕捉することを前提とした。 $k=1.35$ という数字は $\bar{m}=35$ に対するポアソン確率90%信頼区間の上限値に相当する。およそのところ毎月誤警報を発令している($E_1=0.9$)か毎月警報不発令($E_0=1.0$)かを検討する方式である。昭和56年11月、昭和57年3月、5月、6月と計4回(H_0)警報不発令を検討する機会が統計的に指摘されている。検査率や月別異常実数の減少傾向とともにその原因を総合的に検討してみる必要がある。

9ヵ月間の平均異常率(I)は0.90%(表4)という数字が得られる。検査率が約50%であるので、この9ヵ月間に神奈川県では $315/0.5=630$ 児に外表奇形を主とした44種類のマーカーのすくなくとも一つの異常がみられたと推定される。1年間では約700児になる。

考 按

外表奇形を主とした異常の経時的監視においても変動をポアソン確率で記述することが容易であることがわかった。多因子性の異常ということで、経時的変動が大きいと予想したが、かなり安定していることがわかった。今後の課題として、精神遅滞など晩発性の異常についてもこの方法の妥当性を調べてみる必要がある。

この方法を異常数の変動の経時的監視に適用するための最も基本的な条件は「調査数(分母)が経時的にはほぼ一定である」ことにある。神奈川県における実地調査や日本全国で行っている先天性代謝異常症の調査などはこの条件を満たす例であろう。調査数(分母)が一定ということは、異常実数(分子)も警告が出ないかぎりほぼ一定ということで、いわゆるベースラインを求めることが出来る。ベースラインを知ることは異常の出現頻度をモニタリングする上で重要であるが、これがすべてでなく、異常実数の経時的変動を監視するのが第一義的な目的なのである。

これまでの多くの調査報告では集団調査でなく、病院外来を主とする資料に基づいている。この場合、外来患者の母集団の把握とどのような理由で患者が特定の医療施設を訪ねるか、つまり標本抽出のされ方、を適確に知らないと、ベースラインのみならず経時的変動の監視もおぼつかなくなる。困難を伴うとみられるが、異常のモニタリングを行うには集団調査でやるのが基本的な条件と考えられる。

今回は昨年度の報告と同様に、異常実数の変動をポアソン確率で記述し、Z法、累積和法、逐次検定法で経時的変化を監視したが、興味深い結果が得られた。警報発令の回数でみるとZ法が比較的多く、ほとんどの場合が人為的誤り(集計上の誤り、記入上の誤り、診断基準の誤解など)で、たしかに一時的な変動の異常を監視するのに有効である。特に月別異常実数が90%信頼区間の下限より小さくなった場合は調査数の減少や登録上の誤りなど人為的誤りをその原因として検討する必要がある。累積和法では統計的に有意な結果を得るに至らなかったが、これはかなり長期的な傾向変化を監視する必要がある。1年たらずの成績から結論を出すのは早計と思われる。逐次検定法は警報不発令と誤警報発令の両者の危険を考慮している点

で優れているが、一時的な増加を検出するにはZ法の方がよいようである。たとえば昭和56年10月にみられた月別異常実数48はベースライン35に対して統計的に有意であるとZ法は検出しているが、逐次検定法は有意性を検出していない。統計的方法はどのような観点にたつてなにを検定するかによって判断の結果も違ってくるのである。

先天異常の出現頻度の経時的変動を監視する統計的方法の開発が行われ、その方法にしたがって監視を行う（段階0）。この間、いずれの統計的方法でもよいから“統計的警報”が発令（段階1）されたら、早速その原因調査に乗出すことになる。最初に考えられることはたびたび述べたように人為的誤りである。この際、考慮する必要のある事柄として、統計的性質そのものに起因する誤警報で、この危険率を10%とみている。神奈川県の実地調査班の結果でも3種類の異常に原因のわからない警報が発令されている。これは次のように考えればあまり心配する必要がないことがわかる。すなわち、44種類の異常について同時に観察を続けているが、これはそれぞれの異常がほぼ独立であるとみなせれば、毎月44回の観察を繰返し行っていることに相当する。誤警報の危険率は10%であるから、 $44 \times 0.1 = 4.4$ 、およそ4～5回の誤警報が出ても不思議でない。この場合この4～5回の誤警報は特定の異常に限らないで、44種類の異常に万遍なくみられることが予想される。

人為的誤りの検討、統計的性質による誤警報の検討が終った後、警報の原因が不明であれば、次に考えられるのは変異原との関連の検討になる（段階2）。いろいろの分野の専門家の協力が必要である。

過去1年間の神奈川県における異常数の経時的出現頻度をみていると、多因子性といわれる外表奇形でも、単因子性の先天性代謝異常症と同様に、比較的安定した経過を示している。統計的警報の発令された場合のほとんどが、人為的誤りによるもので、モニタリングシステム開発の初期の段階では十分起り得るのである。このような段階を経て、モニタリングシステムは確立して行くといえよう。

要 約

先天異常モニタリングの統計的方法として、昨年度に開発したポアソン確率を用いて、異常の経時的変動を記述する方法を多因子性といわれる外表奇形を中心とした異常に適用し、単因子性の先天性代謝異常症の場合と同様、十分使用出来ることがわかった。調査数（分母）を一定にする努力をすれば、異常数（分子）を経時的に監視することでモニタリングは行える。一時的異常をとらえるZ法、異常増（減）の傾向をみる累積和法、は誤警報の危険率を10%に抑えてあるのに対し、監視期間を任意に調整できる逐次検定法は誤警報発令、警報不発令の危険率をともに10%とした。今後の重要課題として、警報発令後の原因調査について簡単に論じた。

謝辞：本研究にあたり神奈川県こども医療センターの小西 宏、黒木良和両先生から未発表の資料の提供を受けたことを感謝致します。なお、本報告の図表の数値は最終的な集計によっていないため、神奈川県実

地調査班の報告と若干違っている点があります。

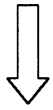
文 献

- 1) 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・山村雄一，1982.



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、昨年度に開発したポアソン確率を用いて、異常の経時的変動を記述する方法を多因子性といわれる外表奇形を中心とした異常に適用し、単因子性の先天性代謝異常症の場合と同様、十分使用出来ることがわかった。調査数(分母)を一定にする努力をすれば、異常数(分子)を経時的に監視することでモニタリングは行える。一時的異常をとらえるZ法、異常増(減)の傾向をみる累積和法、は誤警報の危険率を10%に抑えてあるのに対し、監視期間を任意に調整できる逐次検定法は誤警報発令、警報不発令の危険率をともに10%とした。今後の重要課題として、警報発令後の原因調査について簡単に論じた。