

# 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 —

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

昭和57年度の報告書で、新生児の外表奇形の神奈川県における実地調査の成績を用いて、ポアソン確率による奇形数の経時的変動を監視する統計的方法が、先天性代謝異常症の場合と同様に、外表奇形のモニタリングにも十分適用出来ることを示した。その要約は次の通りである。

- (1) 調査数（分母）を一定にする努力をすれば、奇形数（分子）を経時的に監視することでモニタリングが行える。
- (2) 一過性の異常値をとらえる Z 法、傾向としての異常変化をとらえる累積和法の適用にあつては、誤警報の危険率をそれぞれ10%とした。
- (3) 平均監視期間を自由に選択できる逐次検定法においては誤警報発令、異常値を見過す警報不発令の危険率をそれぞれ10%とした。この観点からすると、Z法は監視期間が最小単位の1ヵ月、累積和法はモニタリングを続けた監視期間すべてで行うことに相当する。しかしながら、監視期間1ヵ月の逐次検定法よりZ法の方が異常値の検出は鋭敏なようである。
- (4) Z法による統計的警報が発令された場合のすべては、診断基準の誤解や報告漏れなどの人為的誤りによるものか、10回に1度は90%信頼限界を越えるという統計的方法そのものに因るものであった。多くの人為的な誤りは、このようなモニタリングが始められる初期にはありがちなことで、監視が軌道に乗り次第、漸次なくなるものと期待される。

本年度は神奈川県・大阪府の両実地調査の成績について、ポアソン確率による方法で比較検討したところ、両調査ともに、ほぼ同様な経過を辿ったことがわかったので、それについて報告する。

### 方 法

分析に用いた資料は全外表奇形数についてである。神奈川県は昭和56年10月から昭和58年7月までの21ヵ月間の成績、大阪府は昭和56年12月から昭和58年10月までの22ヵ月間の成績であ

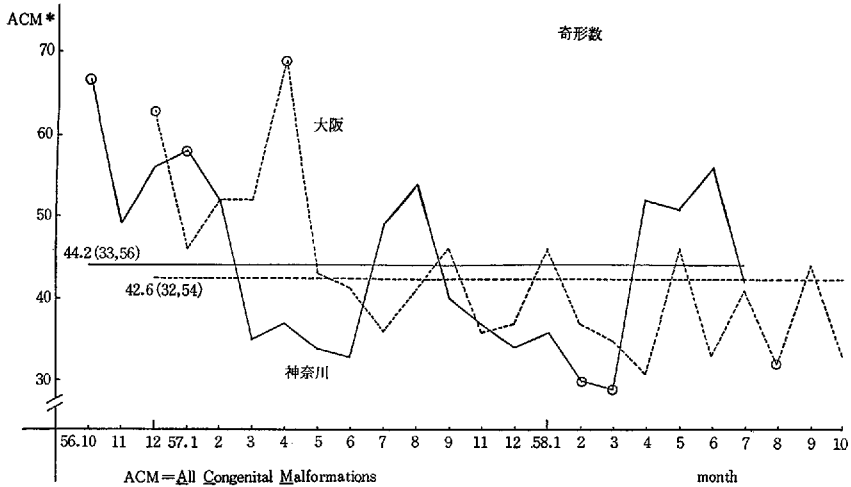


図1 神奈川・大阪における月別全外表奇形数

表1 月別全奇形数のカイ2乗分析  
(モニタリング全期間)

要因	神奈川県		大阪府	
	自由度	カイ2乗値	自由度	カイ2乗値
回帰	1	4.05*	1	12.64**
変動	19	30.30*	20	41.47**
計	20	34.35*	21	54.11**

\* 5%水準で有意, \*\* 1%水準で有意

る。統計的方法の詳細については昭和56年、57年度の報告書を参照することとし、今回は、コクランのカイ2乗分析法を用いて、Z法で一過性的変動、累積和法で長期にわたる傾向を見ることにした。用いた統計量は、出産数、死産数、全奇形数、検査数、奇形率、検査率である。

## 結 果

図1は神奈川県、大阪府の実地調査における全外表奇形の月別発生数の経時的変化を示したものである。神奈川県においては、この21ヵ月間のベースラインが44.2、90%信頼区間が(33, 56)であり、大阪府においては、この22ヵ月間のベースラインが42.6、90%信頼区間が(32, 54)で、両者の間に統計的有意差はない。モニタリングの全期間の経時的変動を分析したところ、回帰係数は神奈川県では-0.00012、大阪府では-0.00015と減少傾向を示し、統計的に有意であった。しかも回帰係数で説明し得ない変動も、両地区で有意であることがわかった(表1)。

そこで図1を詳細に調べると最初の5ヵ月間は神奈川県、大阪府いずれも、モニタリング開

表2 月別全奇形数のカイ2乗分析

		神奈川県		大阪府	
要因		自由度	カイ2乗値	自由度	カイ2乗値
最初の5ヵ月間	回帰	1	0.00	1	0.44
	変動	3	1.12	3	8.00*
	計	4	1.12	4	8.44
残りの期間	回帰	1	1.93	1	0.41
	変動	14	17.83	15	11.72
	計	15	19.76	16	12.13

\* 5%水準で有意

表3 累積全奇形数のカイ2乗分析  
(全モニタリング期間)

		神奈川県		大阪府	
要因		自由度	カイ2乗値	自由度	カイ2乗値
回帰	1	33.88**	1	70.31**	
変動	19	9.23	20	19.20	
計	20	43.12**	21	89.51**	

\*\* 1%水準で有意

始の最初の月に奇形数が多く、次の月に少く、さらに若干上昇し、また減少するという経過をとっていることが観察される。この5ヵ月間の平均的傾向としては奇形数は減少気味である。これらの諸点を統計的に調べたのが表2である。表1と比較することにより、最初の5ヵ月間における奇形数と、それ以後の期間における奇形数とに傾向および変動に差があることが明らかである。モニタリングに対する関心度や、診断基準の解釈の相違など人為的な偏りが働いたと考えられるが、これらのことはモニタリングの初期段階ではありがちなことである。

このことは全奇形の累積和についてのカイ2乗分析でも確かめられた。すなわち、全期間についてのカイ2乗分析によれば奇形数は減少の傾向を示し(表3)、最初の5ヵ月間と残りの期間とを別途に検討することにより、回帰係数が0という仮説は棄却できなかった(表4)。モニタリングは両地区とも開始から5ヵ月を経過した後、軌道に乗ったといえよう。

表5は、出産数、死産、奇形数、検査数、奇形率、検査率などの外表奇形モニタリングにおける基本統計量の全モニタリング期間における月別変化を一次回帰係数で示したものである。出産数、検査率を除いて、神奈川県、大阪府に差はない。この2つの統計量は母集団特性に関するものである。大阪府における奇形率の減少(回帰係数-0.00016)が統計的に有意であるが、これは最初の5ヵ月間を除くと差はなくなる。全体として、負の回帰係数が目立つが、これはモニタリング初期5ヵ月を分析から除外することで、減少傾向はなくなる。

表4 累積和全奇形数のカイ2乗分析

		神奈川県		大阪府		
		要因	自由度	カイ2乗値	自由度	カイ2乗値
最5 初 の 月 間	回帰		1	0.11	1	0.18
	変動		3	0.37	3	2.39
	計		4	0.48	4	2.57
残 り の 期 間	回帰		1	0.87	1	0.01
	変動		14	3.22	15	2.84
	計		15	4.10	16	2.85

表5 神奈川・大阪外表奇形モニタリングの成績

	個別件数の傾向：回帰係数					
	出産数+	死産+	奇形数	検査数	奇形率	検査率
神奈川	-45.9*	-1.82	-0.56	-6.89	-0.00012	0.0026
大阪	20.0	-2.81	-0.96	-25.02	-0.00016*	-0.0037**
神奈川+ 大阪	—	-2.35	-0.77	-16.59	-0.00014	—
神奈川- 大阪 間	**	—	—	—	—	**

\* 5% \*\* 1% + 神奈川は県衛生部報告，大阪は人口動態統計月報による。

表6 神奈川・大阪外表奇形モニタリングの成績

	累積件数の傾向：回帰係数					
	出産数+	死産+	奇形数	検査数	奇形率	検査率
神奈川	7381 (7309)#	303 (299)#	41.2** (44.2)#	3821** (3880)#	-0.00017**	-0.00157**
大阪	8896 (8824)#	520 (525)#	40.9* (42.6)#	5265** (5151)#	-0.00017**	0.00026
神奈川+ 大阪	—	—	41.0	—	-0.00017	—
神奈川- 大阪 間	**	**	—	**	—	**

#(\*) は平均値。 \* 5% \*\* 1%  
+ 神奈川は県衛生部報告，大阪は人口動態統計月報による。

表6は表5における統計量の累積和についての、一次回帰係数を示したものである。ここで、出産数，死産，奇形数，検査数の回帰係数は月当りの実数に相当し，この値が月別実数の平均値（表6での(\*)#の値）と統計的な有意差があるかが問題となる。奇形数，奇形率の減少傾向は累積和で顕著にみられるが，これは最初の5ヵ月間を除外するとみられなくなる。この傾向は神奈川県と大阪府とで同じであることがわかる。

## 考 按

神奈川県、大阪府における外表奇形のモニタリングは人口ベースである。この方法の基本統計量として、対象集団の出産数、死産、奇形数、検査数、奇形率、検査率それぞれについて、一過性の異常値検出を月別の数値、長期にわたる異常傾向の検出を各月の累積和で検討した。その結果、出産数、検査率に地域差はあるものの、奇形数、奇形率については地域差がないという興味ある結果が得られた。これは検査率の違い（神奈川県3,880/7,309=53%, 大阪府5,151/8,824=58%, 数値は表6参照）が出産数の相違による奇形数の差をなくしてしまったとも考えられよう。神奈川県、大阪府ともに同様な成績を示しているのは大変興味深い。

異常値の検出に90%信頼区間を選んだことについて一言ふれたい。通常、統計的有意水準として5%, 1%（信頼区間では95%, 99%）をとるのが慣例である。しかし、これでは誤警報の危険に重点をおきすぎる危険を孕んでいる。モニタリングにおいては異常を見過す危険も重視すべきである。この2種類の危険は一方を小さくすればもう一方が大きくなるという相互関係にあり、2種類の危険の和を最小にすることは出来ても、誤警報の危険、見過す危険を共々、出来るかぎり小さくすることは出来ない。そこで、一つの目安として、どちらの危険も10%水準とすれば実際上よかろうと判断した次第である。Z法、累積和法いずれも誤警報の危険しか評価していないが、方法が簡単であるし、視覚に訴えるチャートも便利だから、有意水準10%とすることで、実用上十分使用に耐えると考えた。一方、逐次検定法は誤警報の危険、見過す危険の両者を考慮した方法である。この方法はまた、警報を発令する期間を任意に定められるという利点があり、Z法、累積和法は期間については両極端な方法といえよう。すなわち、Z法は1ヵ月毎に判断を下しているのに対し、累積和法はモニタリング全期間を通して判断を下す方法となっている。先天性代謝異常症、外表奇形のモニタリングは誤警報の危険、見過す危険をそれぞれ10%とし、Z法、累積和法、逐次検定法を適用したところ、Z法、累積和法の方が逐次検定法より、異常値の検出が若干鋭敏であるようだが、簡単で使い易いことがわかった。

以上のような理由で、モニタリングにおいては、ポアソン確率信頼区間を90%とし、Z法、累積和法を併用することが、わが国の実状に有効であると考えた。

神奈川県、大阪府でのモニタリングは人口ベースで行われているものである。わが国ではこの他病院ベースで行われている「東京都立病産院における先天異常モニタリング」および「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」が施行されている。

出産児のモニタリングに際しての基本統計量（出産数、奇形数、検査数）は母集団を同定してから行わなければベースラインを把握することは困難である。人口ベースの場合は、これらは比較的容易に行える利点があり、若干の困難があっても、モニタリングにはこの方法が望ましいし、その成果は神奈川県、大阪府の実地調査で実証されている。

ベースラインにこだわらなければ病院ベースでもモニタリングは可能である。そのための必

表7 日本全国での外表奇形モニタリングの統計的方法

人口ベース	サンプルングの方法と調査集団 1. 自治体を単位 — 検査率は人口の約半分 2. 調査自治体数 — 最小限3 3. 何処の自治体? — 奇形率の小, 中, 大
病院ベース	人口ベースとの相違 統計的方法での比較

須条件は、特定病院がカバーしている外来者集団の構成が経時的にほぼ一定していることである。そうすれば、ベースラインが不明でも、地域的なモニタリングは行うことができる。おそらく現実には外来者集団の構成を統計的に把握している病院は少ないと思われるので、その構成が経時的にほぼ一定と仮定するのは不適當かも知れない。

そこで、これからモニタリングを本格的に行うというのであれば、次のような考え方も一方法であろう。それは外来者の現住所により、地理的分布を把握することで、人口動態統計の資料との突合せが出来、したがって外来者集団の抽出率が求められよう。この抽出率を奇形数とともにモニタリングすることで病院ベースの成績を人口ベースの成績と比較することも可能となろう。大切なことは異常値が報告された際に、それが人為的な誤りか真の異常なのかを判断する基準をしっかりと調べておくことで、その際に抽出率は重要な統計的パラメータの一つとなる。

表7はもし全国的規模で、外表奇形のモニタリングを施行するとしたら、統計的立場からどんな問題があるかを試案としてあげてみたものである。神奈川県、大阪府の実地調査の経験を基盤としていることはいうまでもない。人口ベースの方法は、自治体を単位とすることが、人口動態統計を利用できることから実際的である。検査率については、現在神奈川県、大阪府が全出産数の半分以上についてモニタリングを行っているので、それを目安とした。調査を行う自治体数を最小限3としたのは、奇形率に地域差がないと考えた上で、おたがいのモニタリングシステムを監視し合うという意味を含んでいる。もし奇形率に地域差があると考えられるのであれば、それはどこの自治体なのか、奇形率の大きさによって自治体を定め、全体として調査自治体数を殖す必要があるだろう。

病院ベースのモニタリングでは各病院それぞれ特徴があると思われるが、最小限、外来集団の構成を把握し、これを経時的にモニタリングする必要がある。偏りがあるのはある程度はやむを得ないことであるが、その偏りを量的に把握するよう努力しないかぎり、モニタリングを行うことは困難である。

## 要 約

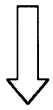
先天異常モニタリングの統計的方法として、ポアソン確率を用いる異常数の経時的変動を記述する方法を外表奇形に適用し、神奈川県、大阪府の実地調査の成績を比較検討した。両調査

とも、ほぼ同様な経過を辿っていることが、Z法、累積和法による分析から明らかとなった。これらの成果に基づき、全国的規模で外表奇形モニタリングを行う際の人口ベース、病院ベースの統計的問題点を考按した。

謝辞：本研究にあたり、神奈川県子ども医療センターの小西宏先生、黒木良和先生および大阪府立母子保健総合医療センターの倉智敬一先生、大阪大学医学部の末原則幸先生から資料を提供していただいたことを感謝致します。

## 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—先天性代謝異常症を例として—。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・山村雄一，193～188，1982.
- 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—外表奇形を例として—。昭和57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・山村雄一，158～166，1983.
- 3) Cochran, W.G. : Some methods for strengthening the common  $\chi^2$  tests. *Biometrics*, 10 : 417～451, 1954.



## 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

昭和 57 年度の報告書で、新生児の外表面奇形の神奈川県における実地調査の成績を用いて、ポアソン確率による奇形数の経時的変動を監視する統計的方法が、先天性代謝異常症の場合と同様に、外表面奇形のモニタリングにも十分適用出来ることを示した。その要約は次の通りである。

(1)調査数(分母)を一定にする努力をすれば、奇形数(分子)を経時的に監視することでモニタリングが行える。

(2)一過性の異常値をとらえる Z 法、傾向としての異常変化をとらえる累積和法の適用にあつては、誤警報の危険率をそれぞれ 10%とした。

(3)平均監視期間を自由に選択できる逐次検定法においては誤警報発令、異常値を見過す警報不発令の危険率をそれぞれ 10%とした。この観点からすると、Z 法は監視期間が最小単位の 1 ヶ月、累積和法はモニタリングを続けた監視期間すべてで行うことに相当する。しかしながら、監視期間 1 ヶ月の逐次検定法より Z 法の方が異常値の検出は鋭敏なようである。

(4)Z 法による統計的警報が発令された場合のすべては、診断基準の誤解や報告漏れなどの人為的誤りによるものが、10 回に 1 度は 90%信頼限界を越えるという統計的方法そのものに因るものであった。多くの人為的な誤りは、このようなモニタリングが始められる初期にはありがちなことで、監視が軌道に乗り次第、漸次なくなるものと期待される。

本年度は神奈川県・大阪府の両実地調査の成績について、ポアソン確率による方法で比較検討したところ、両調査ともに、ほぼ同様な経過を辿ったことがわかったので、それについて報告する。