

先天異常モニタリングにおける頻度変化について 無脳症の発生率を例として

安 田 徳 一

I は し が き

先天異常のモニタリングにおいて、その発生状況を継続的に監視し、もし発生頻度に変化を生じたら、それをいち早く発見することが、なによりも重要なことである。これまでに考察された諸点¹⁻⁶⁾をまとめると次の通りである。

- 1) 経時的に調査数(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) 異常実数の一時的変化を監視するにはZ法がよく、異常実数の累積和を用いて長期的な異常の上昇(下降)傾向を監視することができる。
 - 4) 観察された変化がみせかけである(第一種の過誤)の確率と異常数の変化を見過ごす(第二種の過誤)の確率の両方を評価するには集計期間を適切に設定できる逐次検定法がある。
 - 5) 統計的に有意な変化が発見された場合、その原因として考えられるのは①誤診、集計上のミス等の人為的誤り、②モニタリングシステムの統計的性質、③変異原による、等が挙げられる。
- しかし、その後のモニタリングの経験から、1)については経時的に調査数(分母)が減少する傾向がみられた。3)については累積和の方法がモニタリングに効果的であるか、今一つははっきりしない。5)については出生前診断によると見られる変化が無脳症に生じたことなどの諸点を見直す必要に迫られることになったので、神奈川県モニタリングの資料で検討してみることにした。

II 方法と結果

1. 調査数(分母)の減少傾向問題

図1は神奈川県モニタリング⁷⁾における過去5年間に調査した出産児および死産児の実数である。一見して減少の傾向が示唆されるので累積和で調べたのが図2である。ここでベースライン(k)を調査数の50ヶ月にわたる平均値(3,833=191,646/50)とした。この他ベースラインの違いによる影響を見るためk=3,800とk=3,850の場合も同じ図2に示してある。

一般的な傾向として、昭和56年10月に調査を開始してから昭和57年末までの約1年間は毎月の

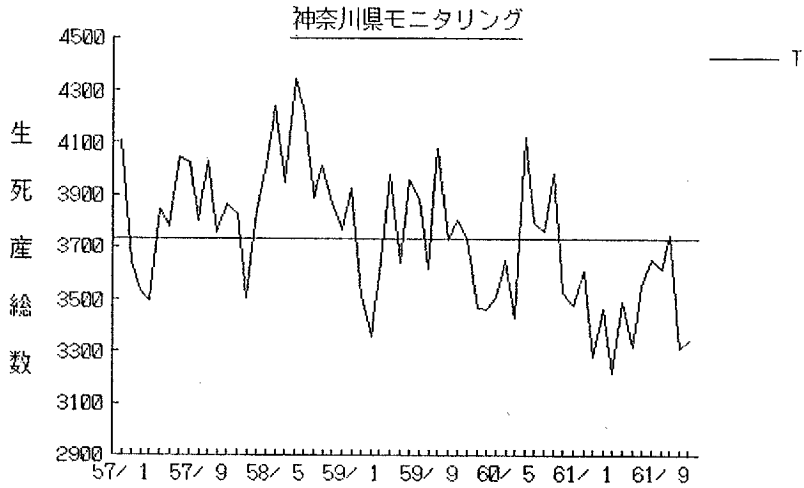


図 1

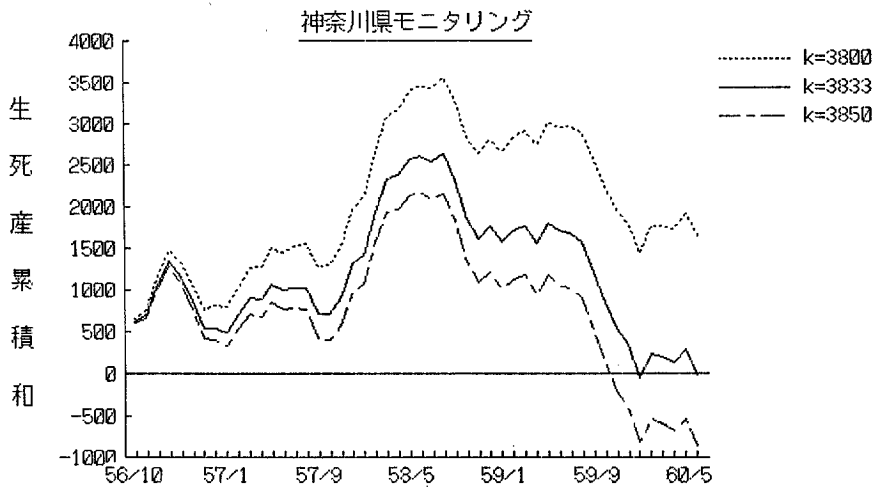


図 2

調査数はほぼ安定しているが、昭和58年の最初の6ヶ月は上昇気味である。その後、約1年間調査数はほぼ安定した状態が続いていたが、昭和59年以降、下降の傾向をとっていることが視覚でとらえることができる。

2. 無脳症（分子）の頻度変化

無脳症は胎生初期の神経管前部の初期閉鎖障害により生じ、生後まもなく死亡する奇形である。その発生に遺伝要因と環境要因が関与すると言われる。最近の超音波診断法の急速な進歩により、無脳症の診断が妊娠中期にすでに可能となっている。このような状況を踏まえて、神奈川県モニタリングの資料を検討した。

経時的な観測値 $(n_1, n_2, \dots, n_i, \dots, n_m)$ が観測順で変化する傾向があるかどうかを検討す

る。検定すべき帰無仮説は

H0: データには傾向がない

対立仮説は無脳症の場合

H1: データは下降傾向がある

である。

ここで2つの統計量を考える。

$$S = \sum_{i < j} U_{ij}$$

$$D = \sum_{i < j} (j-i) U_{ij}$$

ここに

$$U_{ij} = \begin{cases} 1 & n_j > n_i \\ 0 & n_j = n_i \\ -1 & n_j < n_i \end{cases}$$

である。

S, Dともにnが下降傾向にあれば小さく, そういう傾向がなければ, 0の近くになるように工夫された統計量である。重みの大きさから, Dの方が離れた観測点のデータを重視する統計量と言える。nは実数でも頻度でもよい。

SもDもmが大きいたま, その分布は正規分布で近似でき, 帰無仮説 H0で
平均値: $E(S) = E(D) = 0$

$$\text{分散: } V(S) = \frac{1}{18} m \left\{ (m-1)(2m+5) - \sum_{i=1}^g t_i(t_i-1)(2t_i+5) \right\}$$

$$V(D) = \frac{m(m+1)}{36} \left\{ m^3 - \sum_{i=1}^g t_i^3 \right\}$$

となる。ここで $t = (t_1, \dots, t_g)$ は n_1, \dots, n_m の同点を表す。

検定の実行は $S=s$ を観測したとすると H_1 に対する標本P値は

$$P = 1 - \phi \left[\frac{s+0.5}{\sqrt{V(s)}} \right]$$

である。ここに ϕ は正規分布の上側確率である。

統計量Dについても $D=d$ を観測して, 同様にして検定を行うことができる。

この計算には BASIC プログラム TREND が便利である⁹⁾。

図3は昭和56年10月から昭和61年12月迄の神奈川県モニタリングにおける無脳症を3ヶ月毎にプールした実数を示したものである。一見して減少傾向がみられるが, 上述の統計量SとDで, P値がそれぞれ2.75%と3.69%と5%レベルで有意である(表1)。

しかし前述のように, 調査数そのものも減少している傾向がある(図1, 2)ので, 無脳症実数と調査数(生産児+死産児)の相関を求めた所, 0.35となり, 無脳症の減少の12%が調査数の

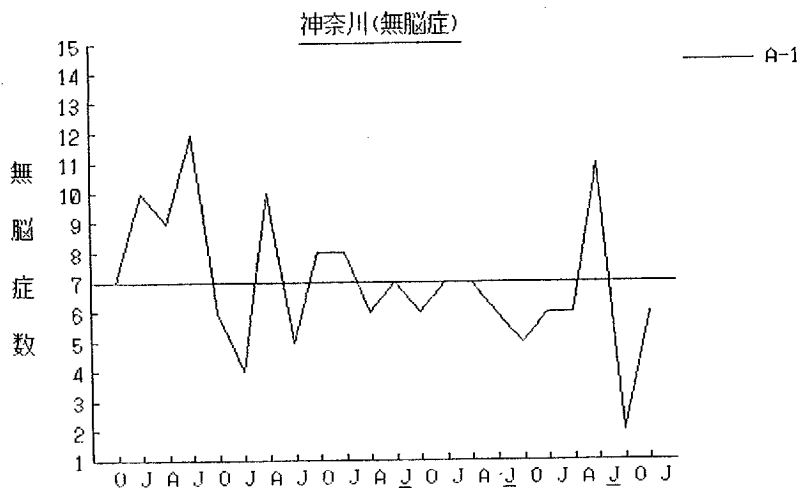


図 3

表 1 無脳症の頻度変化(3ヶ月毎)の統計的考察

母数	実数	頻度
s	-67	-65
V (s)	1202	1258
s ₁	-1.93	-1.83
P 値 (%)	2.75	3.45
d	-678	-731
V (d)	143,535	149,664
d ₁	-1.79	-1.89
P 値 (%)	3.69	2.95
回帰係数	-0.014*	-0.086 × 10 ⁻⁴ *
相関係数	-0.39*	-0.41*

V (・) = 分数, * 5%水準で有意,

$s_1 = (s + 0.5) / \sqrt{V(s)}$, $d_1 = (d + 0.5) / \sqrt{V(d)}$.

減少で説明できることがわかった。そこであらためて、3ヶ月毎の無脳症発生率(=無脳症実数/調査数)についてグラフを画くと図4のようになった。統計量SとDを用いてP値を計算してみると、それぞれ3.45%、2.95%となり、5%水準で有意である。すなわち、神奈川県モニタリングを昭和56年10月に開始してから、無脳症は調査数の減少傾向を考慮しても、下降傾向をたどっていることがいえる。下降傾向の回帰係数は -0.086×10^{-4} 、3ヶ月毎の無脳症頻度と時間経過の相関係数は -0.405 で、いずれも5%水準で統計的に有意であった(表1)。

III 考 察

以上の研究から、はしがきに述べた統計的方法に対する3つの問題点について考察してみよう。まず調査数(分母)の下降傾向の異常実数(分子)モニタリングへの影響であるが、神奈川県

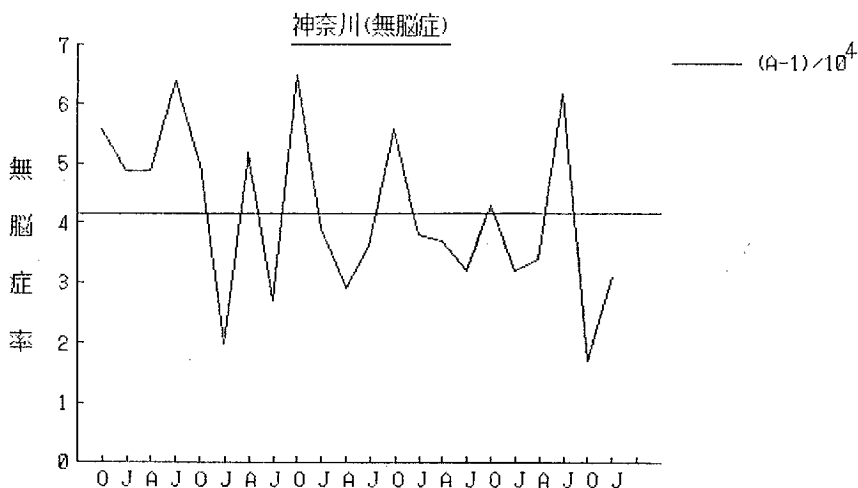


図 4

で観察された無脳症では実数でも、頻度でも、同じく下降傾向を統計的に検出することができた。したがって、経時的なモニタリングに視点をおけば異常実数を監視すれば十分と考えられる。しかし、ベースラインを議論する立場からすれば、異常頻度を監視することが望ましいという。もちろん、ベースラインを正しく把握することもモニタリングの重要な目標であるが、モニタリング本来の頻度変化を監視する立場から見れば、異常実数で十分と考えられよう。

次に累積和を用いる方法であるが、この方法はもともと工場での生産性の傾向を示すために開発されたものである¹⁰⁾。したがって、製品の管理システムはかなりコントロールされている状態にあると考えられる。外表奇形のモニタリングに適用できるかどうかは理論的には考えられても、一般にそれ程実用的でない。

図2の神奈川県モニタリングの調査数の累積和の変化をみると、2つ問題点が指摘されよう。第一に、累積和の変動がはげしいことである。もし標本抽出がたえず一定のレベルで行われているなら、折線は時間軸に沿ってほぼ平行になる筈である。モニタリングを開始してから、最初の約1年間と、昭和58年6月頃からの約1年間は、およそ落ち着いた状態を示している。昭和57年9月から昭和58年6月頃までに調査数が増えた状況が続き、その後若干減少し、一時小康状態を保ったが、昭和59年6月から一気に下降傾向を辿っている。外表奇形の調査では、工場生産の製品のような厳重な管理は不可能である。別の言い方をすると、累積和によるモニタリングは、標本抽出(外表奇形ならその実数)の傾向を視覚によりとらえるのに有効であるが、統計的な検定には不確定要素が多過ぎて、客観的な判断は下し難い。

第二の問題点はベースライン(k値)の取り方で、折線の様相が大きく変わることである。図2の実線は50ヶ月間の調査数の平均値をとったが、その前後のわずか20例程度の相違で折線(点線および破線)はかなり違ってくる。この相違はk値として平均値±150をとるとk=平均値の折線から、上下はるかに離れてしまい、本来の傾向の変化がつかめなくなってしまう。平均値よ

り大きくkをとると、折線は下降気味で、小さくとると上昇気味で、その程度はk値のちょっとした変化で大きな影響を受ける。あらかじめ、はっきりしたペースラインとしてのkが設定できるのであれば、累積和法も客観的な判断に利用できると思われる。しかし、無脳症のように発生頻度に下降傾向があると、そのような判断は難しいのではないと思われる。

第三は出生前診断の普及による無脳症の頻度変化である。毎月の発生数が少なくないため3ヶ月毎にまとめた結果、表1に示したように下降傾向を検出することができた。この発生数が5より大きくないと、いろいろの変動要因が混入して結果がはっきりしなくなる⁷⁾ことはすでに指摘したが、はからずもこの無脳症で実証する形となった。表2は表1と同じ検定を1ヶ月毎の観察

表2 無脳症の頻度変化(1ヶ月毎)の統計的考察

母数	実数	頻度
s	-202	-111
V(s)	31,379	32,586
s ₁	-1.14	-0.62
P値(%)	12.77	27.02
d	-6460	-3450
V(d)	34,031,700	35,244,100
d ₁	-1.11	-0.58
P値(%)	13.41	28.06
回帰係数	-0.016	-0.028 × 10 ⁻⁴
相関係数	-0.19	-0.13

V(・) = 分散,

$$s_1 = (s + 0.5) / \sqrt{V(s)}, \quad d_1 = (d + 0.5) / \sqrt{V(d)},$$

資料について行ったものである。P値はS統計量、D統計量いずれについても、実数、頻度で5%より大きい。すなわち有意な差はない。

したがって、何ヶ月毎に資料をまとめるかは、たとえばすべてを機械的に4半期毎にするのではなく、発生実数に合わせて柔軟に対応することが肝要と考える。もちろん、プールする期間が長い程、頻度変化を検出するのに時間がかかることになるので、モニタリングの目的からいえばある程度の妥協は考慮しなければならない。

この検定には、帰無仮説を「データには傾向がない」とし、対立仮説は「データに下降傾向がある」を採用した。これはあらかじめ出生前診断の普及を下降の原因として考えたからである。しかし、対立仮説として「上昇傾向がある」を取り上げるの方が、先天異常モニタリングの本来の考え方である。この場合の傾向の検定もS統計量およびD統計量を用いて行うこ

とができる。S = sあるいはD = dを観測したなら、検定には $P = \phi \left(\frac{s - 0.5}{\sqrt{V(s)}} \right)$, あるいは

$\phi \left(\frac{d - 0.5}{\sqrt{V(d)}} \right)$, の標本P値を求めて、5%水準と較べる。さらに、「頻度変化が上昇か下降

かのどちらか」という対立仮説を検定するのであれば、上昇および下降で得られた標本P値の小さい方を2倍した値と5%水準と比較する。いずれもプログラム TREND から求めることができる⁹⁾。

モニタリングにおいては実際に頻度変化がなくても、別の情報から頻度を変える要因が示唆されることがある。たとえばダウン症は、欧米では高齢妊婦に対する出生前診断が普及していて、ダウン症の出生は減少傾向を示しているという。神奈川県モニタリングでは下降現象はみられていない⁸⁾。神奈川県ではダウン症の出生前診断の影響がそれ程まだないのか、影響はあるのかも知れないが、他に未知の要因がそれに拮抗する形で働いているのか、モニタリングの役割に重要な示唆を含んでいるようにも考えられる。

IV ま と め

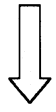
神奈川県モニタリングにおいて無脳症の発生に下降傾向がみられ、3ヶ月毎の発生実数、頻度に統計的な有意がみられた。1ヶ月毎の発生実数、頻度には統計的な有意がない。調査数が減少気味であるが、実数(分子)のみのモニタリングでも現在のところ十分と考えられる。

累積和の方法はベースラインのわずかな変化に敏感なので、先天異常のモニタリングでの統計的検定には利用できない。しかし、発生状況を逐次視覚で観察するには良い指標と考えられる。

V 文 献

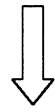
- 1) 安田徳一：先天性副腎過形成をモデルとしたモニタリングシステムの研究，その2．昭和54年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」班長・山村雄一，補冊，62～66，1980.
- 2) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討，昭和55年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」班長・山村雄一，148～153，1981.
- 3) 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討，一先天性代謝異常を例として一．昭和56年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」班長・山村雄一，183～188，1982.
- 4) 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(2)，一外表奇形を例として一昭和57年度研究報告書，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.
- 5) 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(3)，一地理的変異一．昭和58年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，44～57，1984.
- 6) 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(4)，一2地区における外表奇形の比較一．昭和59年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，48～54，1985.

- 7) 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確立，昭和60年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」班長・山村雄一，78～84，1986.
- 8) 角田昭夫，小西 宏，加藤智正，渡辺史朗，朝倉 亨，大友保平，安達健二，田所文夫，佐藤啓治，浜田 宏，島田信宏，水原春郎，二見俊郎，諏訪臧三，黒木良和：神奈川県における先天異常モニタリング研究，昭和61年度研究報告書，厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングシステムに関する研究」主任研究者・小西 宏，39～47，1987.
- 9) 白旗慎吾編：「パソコン統計解析ハンドブック」Ⅳノンパラメトリック編，共立出版，P336～343，1987.
- 10) Woodward, R.H. and Goldsmith, P.L. (1964) Mathematical and statistical techniques for industry : Monograph No.3 Cumulative sum techniques. Oliver & Boyd, Edinburgh.



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



はしがき

先天異常のモニタリングにおいて、その発生状況を継続的に監視し、もし発生頻度に変化を生じたら、それをいち早く発見することが、なによりも重要なことである。これまでに考察された諸点(1-6)をまとめると次の通りである。

- 1) 経時的に調査数(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) 異常実数の一時的変化を監視するにはZ法がよく、異常実数の累積和を用いて長期的な異常の上昇(下降)傾向を監視することができる。
- 4) 観察された変化がみせかけである(第一種の過誤)の確率と異常数の変化を見過ごす(第二種の過誤)の確率の両方を評価するには集計期間を適切に設定できる逐次検定法がある。
- 5) 統計的に有意な変化が発見された場合、その原因として考えられるのは誤診、集計上のミス等の人為的誤り、モニタリングシステムの統計的性質、変異原による、等が挙げられる。

しかし、その後のモニタリングの経験から、1)については経時的に調査数(分母)が減少する傾向がみられた。3)については累積和の方法がモニタリングに効果的であるか、今一つはつきりしない。5)については出生前診断によると見られる変化が無脳症に生じたことなどの諸点を見直す必要に迫られることになったので、神奈川県モニタリングの資料で検討してみることにした。