

## 先天異常モニタリングの統計的方法：待ち時間

(分担研究：先天異常のモニタリング及び対策に関する研究)

安 田 徳 一

**要約：**先天異常モニタリングの統計的方法は、異常数がポアソン分布にしたがうという仮定でよいことがわかった。その結果、出産後1週間以内の観察で、全外表奇形のベースラインがほぼ1%で、これまでのところ日本各地で地域差のないことがわかった。各先天異常の出産間隔(待ち時間)を用いて無脳症の出産が減少していること、ダウン症には変化がないことを図示した。

**見出し語：**先天異常モニタリング、統計分析

**研究目的：**日本人にみられる各種先天異常の実態を時間的、空間的に把握し、その出現頻度に見られる変化をいち早く知るため、その統計的諸性質を明らかにすることを目的とする。

**研究方法：**これまで先天異常のモニタリングで考察され、検討された事項は次の通りである<sup>1)</sup>。

1. 調査出産数(分母)がほぼ一定であれば、症例(分子)をモニタリングすることで目的は達せられる。
2. 症例数は少ないから、ポアソン確率90%信頼限界でその変化をモニタリングする
3. 先天異常モニタリングの統計的方法<sup>2)</sup>として、一時的変化をとられるZ法、症例間の出現時間を測る待ち時間法が日本の実情に即している。累積和法は制御できない不確定要素が先天異常のモニタリングで多過ぎるし、セット法は出産順位の記録が必要なことから実用に供し得ない。その他、数理統計学的に工夫された逐次検定法、傾向検定、自己相関法、回帰分析など特殊な方法もあるが、これらは特異的な問題が生じた場合に適用するもので

あって、常時のモニタリングでは煩雑である  
と考える。

4. 統計的に有意な変化が検出された場合、考えるべき諸要因は①診断の誤り、集計上のミスなどの人為的な間違い。②モニタリングシステムの統計的性質(たとえば90%信頼限界を採用することは10回の観測中1回の割合で信頼限界をとり出すことがある)、③変異原による、である。

しかし、実際のモニタリングの経験から、出産児数の減少から、(1)の分母が一定の前提が必ずしも成立しない状況が生じていることがわかり、見直しがせまられた。これに対処する最も簡単な方法は、分子と分母と相関係数を計算し、それが零から有意であるかを検定する。その結果、現状では相関は有意でなく、分子でのモニタリングが可能ながわかった。そこで、症例だけによる新しい方法として待ち時間法を開発して、その目的が十分達成されるかを検討することにした。

**結果：**神奈川県的外表奇形モニタリングで1984年から1988年までの5年間、軟骨無形成、眼瞼欠損、小眼球、水頭症、二分脊椎、無脳症、ダウン症について、待ち時間(月)を調べ、その分布状況を調べた。これらのベースラインは、

放射線医学総合研究所遺伝研究部  
(Division of Genetics, National Institute of Radiological Sciences)

10,000出産あたり、それぞれ0.4、0.3、1.2、2.0、4.0、6.1、6.1であった<sup>3)</sup>。

表1は軟骨無形成の8症例の出産日と待ち時間である。最初の症例は84年9月15日で、これを最初の出産(0)とし、次の出産は84年10月11日で、この間の時間を月を単位として測ると0.88になる。次の出産は86年2月11日で、待ち時間は16.06月、約1年4ヶ月となっている。これを示したのが図1である。縦軸に待ち時間(月)を、横軸に症例の発生件数と発生年月が目盛ってある。横棒線は、モニタリング開始以後の時間(68月)で軟骨無形成の症例が7例の出産なので、平均待ち時間(月)9.71毎に症例が発生していることを示している。縦の棒線の長い程、待ち時間が長く、したがって症例の発生が少なくなることを表している。軟骨無形成に関しては、いずれの待ち時間もほぼ一定である。

図2は眼瞼欠損(7症例)について同じように示したものである。第3待ち時間(第3症例と第4症例の待ち)が1年5ヶ月近くであるのは別として、あとは1ヶ月前後の出産である。図3は小眼球(17症例)での待ち時間の系列分布である。周期的な変化があるようにも思えるが、86年1月以降にかぎって言えば、次第に待ち時間が長く、つまり、症例度数に減少の傾向を示唆している。

図4は水頭症(54症例)である。軟骨無形成、眼瞼欠損、小眼球は症例数が少ないため、待ち時間の変化については、あまりはっきりしたことは言えなかったが、この水頭症は症例数も多い。待ち時間に若干の違いはあるが、全体として変化はないと考えられる。

図5は二分脊椎(72症例)待ち時間である。これも変化はないと考える。

図6は無脳症(103症例)の待ち時間系列である。およそ2ヶ月に3症例の割合で出産しているが、待ち時間が前後に比べて特出して長いものをみると、次第に長く、しかも回数が増えていることが伺える。すなわち、出産度数が減少していることが示唆される。これはすでに報告<sup>4)</sup>したが、無脳症の発生頻度が統計的に減少傾向であることと整合性がある(図7)。

図で▲印は待ち時間0で、無脳症で同じ日の出産が3回あったことがわかる。

最後に図8はダウン症(125症例)で、変化はない。これは発生頻度でも同じである(図9)。

考察：無脳症の待ち時間(出産間隔)を調べたところ、次第に長くなってきていることが示唆された。これはすでに発生頻度が時間的傾向として統計的に有意に降下しているという報告<sup>4)</sup>と整合性がある。一方ダウン症の待ち時間には変化がなく、これも発生頻度で変化がみられない事実と合う。いずれも100症例以上についての調査結果であり、信頼性は十分である。

このことはすでに著者が指摘している通り<sup>1)</sup>、先天異常のモニタリングは、条件さえとのおえ、症例(分子)を調査するだけでも、その目的の一つ、すなわち、異常発生の変化を検出することを達成し得ることをここで再確認した次第である。

今回は待ち時間という尺度の計算およびその分布を示すことに終始したが、厳密な統計的検定については次年度の報告にゆずりたい。

## 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確立：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、昭和60年度研究報告書、主任研究者、山村雄一、78-84、1986
- 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まとめ：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、昭和64年度研究報告書、主任研究者、小西宏、1989
- 3) 小西宏ら：神奈川県における先天異常モニタリング1981年～1988年総合報告：先天異常研究神奈川班、1989
- 4) 安田徳一：先天異常モニタリングにおける頻度変化について：無脳症発生率を例として：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、昭和62年度研究報告書、主任研究者、小西宏、10-17、1988

## Abstract

Waiting time as a measure for monitoring on congenital amonalties.

Norikazu Yasuda

Waiting time, measured as time interval of consecutive births, is useful to examine a possible change (increase or decrease) of appearance of congenital amonalties.

It is confirmed the previous results studied by birth frequency that the waiting time for anencephaly in Kanagawa birth defects monitoring program has been increased. that is, birth ferquencies has been decreasing, whereas those of Down syndorome have been no change. It is argued that cases (or numerator) are sufficient for birth defect monitoring program.

表 1

no.	Achondroplasia			
	birth date			waiting time in month
1.	84.	9.	15	0
2.	84.	10.	11	0.88
3.	86.	2.	11	16.06
4.	86.	9.	8	6.86
5.	87.	2.	18	5.35
6.	87.	8.	22	6.17
7.	88.	4.	26	8.01
8.	88.	11.	8	6.47

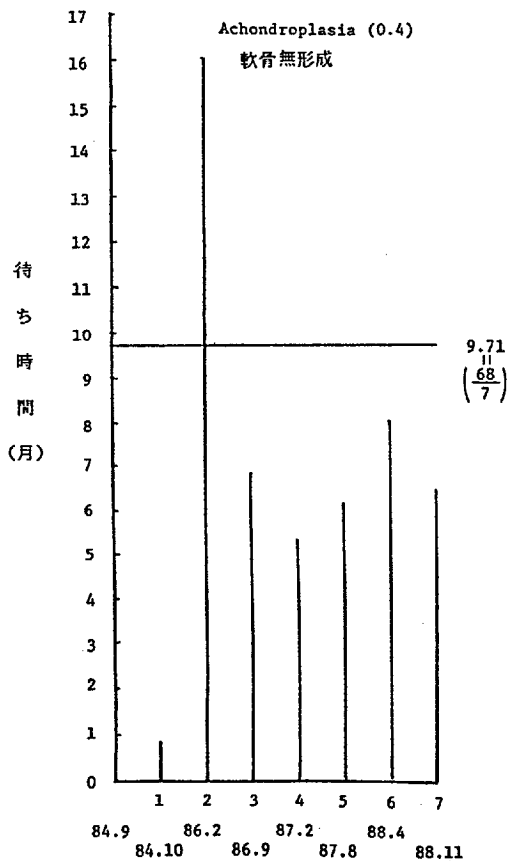


図1 発生件数と発生年月

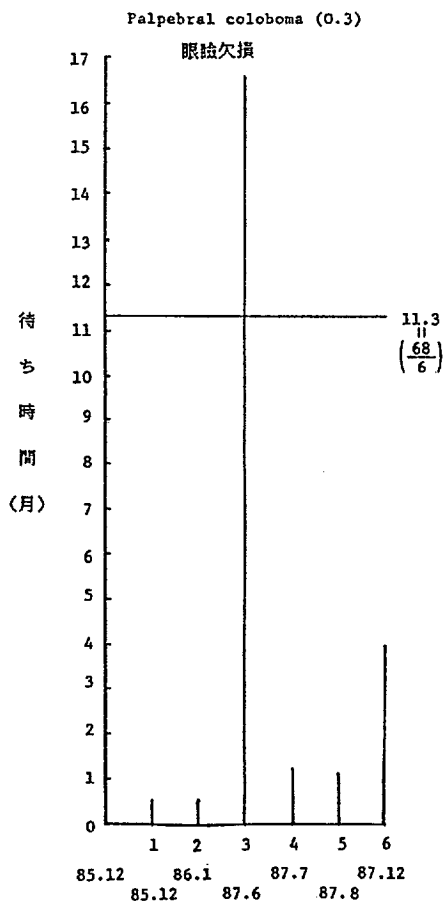


図2 発生件数と発生年月

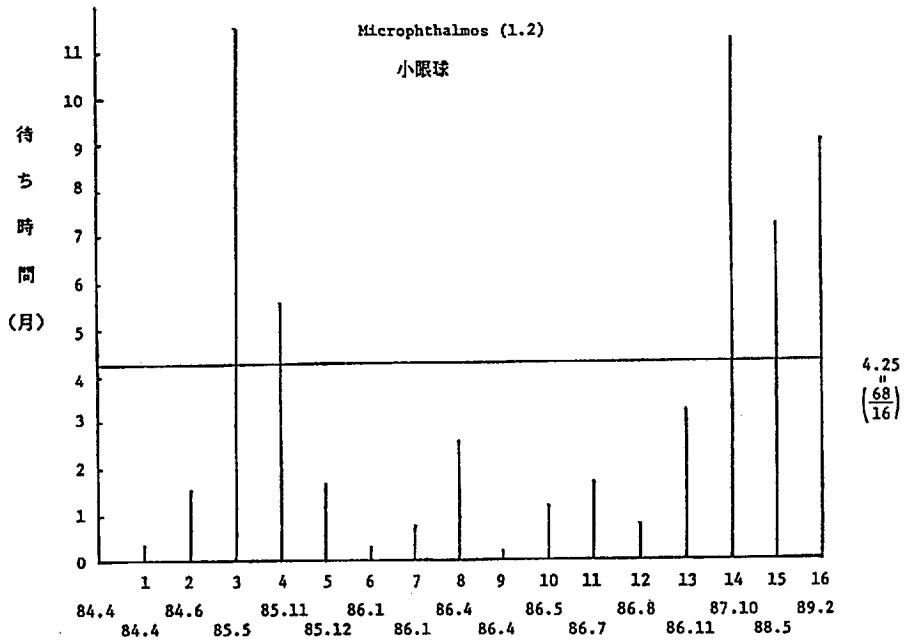
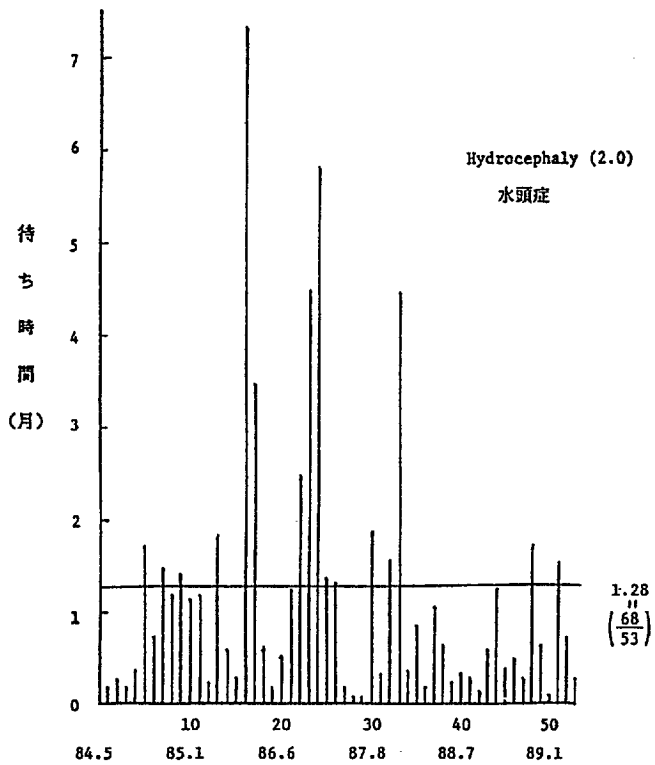


図3 発生件数と発生年月



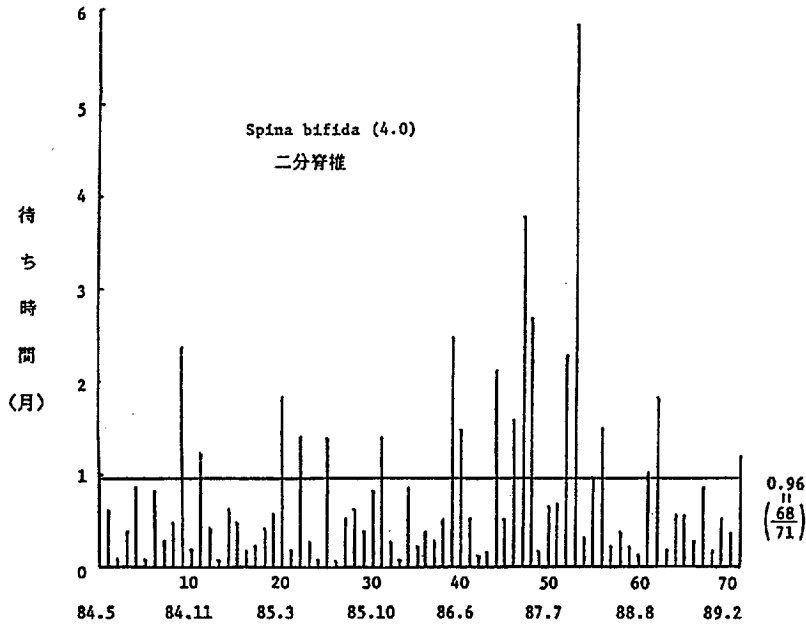


図5 発生件数と発生年月

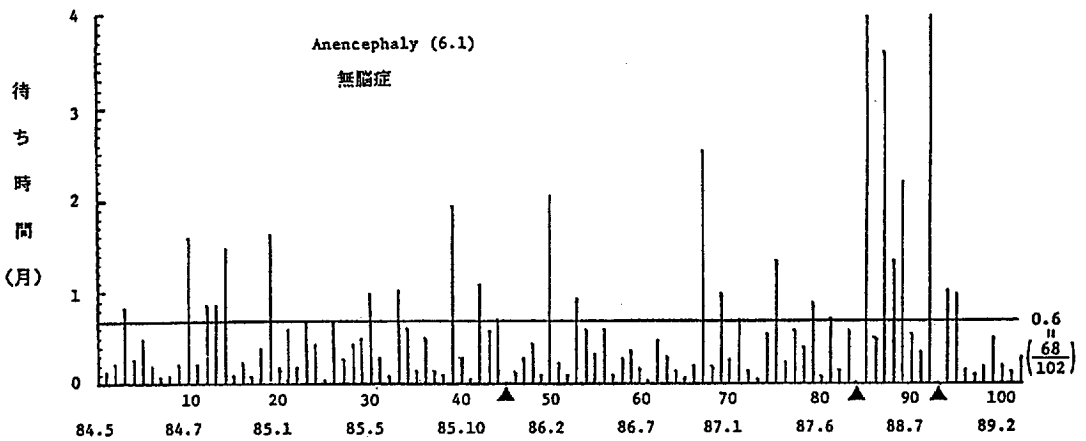


図6 発生件数と発生年月

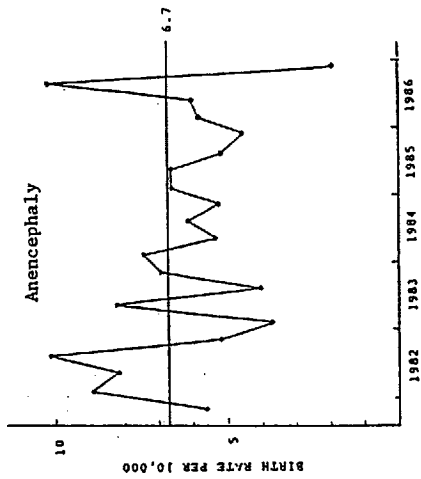


図7 無脳症の発生率の推移 61年7～9月期の多発を除けば、徐々に減少してきている。

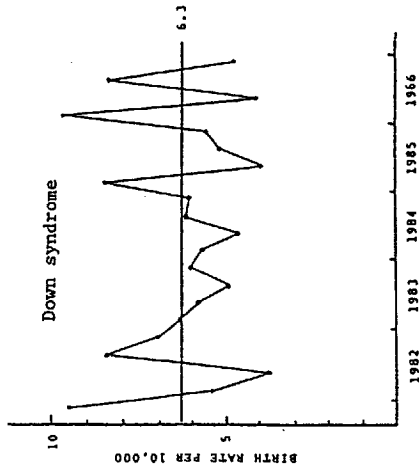


図9 ダウン症候群の発生率の推移 調査期間における有意の発生率の変動は観察されなかった。

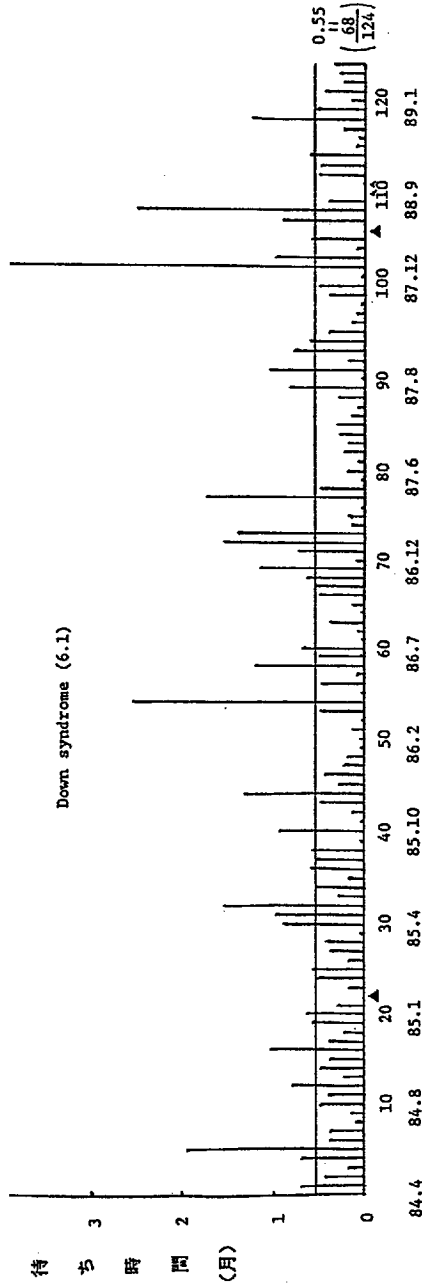
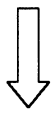


図8 発生件数と発生年月



**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は、異常数がポアソン分布にしたがうという仮定でよいことがわかった。その結果、出産後1週間以内の観察で、全外表奇形のベースラインがほぼ1%で、これまでのところ日本各地で地域差のないことがわかった。各先天異常の出産間隔(待ち時間)を用いて無脳症の出産が減少していること、ダウン症には変化がないことを図示した。