

先天異常モニタリングの統計的方法：3年間のまとめ

(分担研究：先天異常のモニタリングと対策に関する研究)

安田徳一⁽¹⁾、黒木良和⁽²⁾、小西 宏⁽²⁾

要約：先天異常のモニタリングにおいて、ベースラインとなる異常発生頻度にはさまざまな生物学的、社会的要因の他に統計的な現象としての変動があることが、これまでのモニタリングの実行から明らかになった。その結果最近の出産児減少傾向や特定の異常児の出現頻度に減少傾向がみられた。

見出し語：先天異常モニタリング、ベースラインの変動、統計分析

研究目的：先天異常のモニタリングの目的は特定の奇形あるいは新しい奇形／奇形症候群の増加を早期に発見し、その原因となった催奇形因子を検出し、除去することである。しかし、奇形の出現頻度は多くの攪乱因子により影響を受けることが少なくなく、実測された出現頻度の解釈に当たって、これらの実態を把握しておくことが必須である。本研究はこれまでの先天異常モニタリングの経験から、ベースラインの変動についての統計的性質並びにこれらの攪乱因子を明確にする。

研究方法：1981年10月から始まった神奈川県の外表面モニタリングのこれまでの経過を検討し、先天異常のベースラインにおよぼす生物学的、人為的要因を把握して、先天異常の出現頻度の統計的性質を考察した。

結果：

1) 生物学的要因。表1¹⁾は神奈川県の新生児集団をいろいろのカテゴリーで分類してみた先天異常の発生頻度である。死産、出生時低体重や妊娠期間の短縮で、先天異常の出現頻

度が有意に高い。次いで近親婚、複胎がリスク因子として続く。先天異常の出現頻度と出生時体重あるいは妊娠期間とは下に凹の二次関数の関係がある¹⁾。ここで出生時体重あるいは妊娠期間のそれぞれの平均値で、先天異常の出現頻度が最小であるかどうかはたいへん興味深い。リスク因子間の関連も調べられており、たとえば、出生時体重は近親婚に関わらずほぼ同じであった。

2) 人為的要因。モニタリングの初期の時点で、色素性母斑の出現頻度を異常に高い報告をした診療所があった。これは蒙古斑も含めた結果であって、診断基準の誤解によることが明らかになった。写真、解説書の配布、講習会の実施でこのような誤りは改善することができた。また、ある病院では先天異常モニタリングに熱心な医師の報告が続いていたが、退官ということでその後の報告の出現頻度が低下した事例もあった。

先天異常の調査もれをチェックする試みもダウン症候群を標識にしておこなわれ、1/3の症例が見落とされていることがわかった。この補正の結果ダウン症候群の出現頻度はほぼ1,000人に1名と、すでに日本人集団で報告されている値と一致した。

3) 統計的要因。最初に人為的要因を取り除いてから、生物学的要因を配慮した後でも、統計的な変動が残る。先天異常モニタリングのプログラムには神奈川県で出生する新生児の

⁽¹⁾ 放射線医学総合研究所遺伝研究部
(Division of Genetics, National
Institute of Radiological Sciences)

⁽²⁾ 神奈川県立こども医療センター
(Kanagawa Children's Medical Center)

約50%を乗せているから、標本抽出による変動がある。次の模型によって実測される変動を監視することにした。個々の標識とした先天異常の出現頻度は1,000人に1~2名ないし10,000人に1名のオーダーであるから、ポアソン確率で近似することにした。標本抽出率のことも考えて、出現頻度の変動限界を90%ポアソン信頼区間とした²⁾。これは出現頻度の10回に1度は10%レベルで有意になることを容認することを意味する。増加していないのに増えたとする誤りが10%、増加しているのにそれを見過ごす誤りが50%である。このモニタリングシステムでは約50種類の先天異常を同時に監視しているから、1回の報告で5種類の先天異常の出現頻度が有意となることが予測され、事実はほぼ予測どおりである³⁾。ただし、毎回有意と報告されるほぼ5種類の先天異常はランダムで、前回の報告で有意であったものが続けてまた有意となる性質のものではない。

考察：図1は先天異常のモニタリングで予測される出現頻度の予測される経時的変化とそれを検出する統計的方法ならびにその具体的な事例である⁴⁾。最近の出生児数の減少に伴い、図1の③で点線で示した、ある種の先天異常（無脳症⁵⁾）の出現頻度の減少傾向は特筆するに値しよう。出生前診断がその要因だとする見解があるが、実際に調査をしたのではないので断定はできないが、大切な問題が提起されているといえよう。

参考文献：

- 1) Kuroki K, Konishi H (1984) : Current status and perspectives in the Kanagawa birth defects monitoring program(KAMP).

Congenital Anomalies 24 : 385-393.

- 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確立。昭和60年度厚生省研究心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」報告書、主任研究者山村雄一、78-90、1985。
- 3) 和田達雄、他13名：先天異常モニタリングの実地調査に関する研究（神奈川県）。昭和59年度厚生省研究心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」報告書、主任研究者山村雄一、143-152、1984。
- 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まとめ。昭和63年度厚生省研究心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」報告書、主任研究者山村雄一、9-19、1988。
- 5) 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：無脳症の発生率を例として。昭和62年度厚生省研究心身障害研究「先天異常のモニタリングに関する研究」報告書、主任研究者山村雄一、10-17、1987。

Abstract

From more than ten year-experience with the Kanagawa birth defects monitoring program, we have now grasped the nature of fluctuation in the baseline frequency of congenital anomalies from three viewpoints : (1) human errors, (2) biologically confounding factors, and (3) statistical variations.

As a result, Contrary to the primary expectation of detecting unusual increase of marker anomalies, we have observed a tendency of decrease in the frequency.

表1 様々なカテゴリーによる
先天異常の出現頻度¹⁾

カテゴリー	出現頻度(%)
全出産	1.14
男子	1.18
女子	1.07
生産	1.04
死産	14.48
単胎	1.14
複胎	1.67
低体重	3.85
短妊娠期間	3.94
母親年齢(≥35)	1.27
父親年齢(≥35)	1.18
近親婚	2.49

(全出産児数 = 106,043)

図1 先天異常の発生頻度で予測される時間変化⁴⁾

パターン	検出法	例
<p>①</p>	Z法	↑多くの先天異常
<p>②</p>	Z法 累積和法 セット法	↑サリドマイド の催奇性による 四肢奇形
<p>③</p>	Z法 累積和法 セット法 傾向検定	↓無脳症
<p>④</p>	自己相関法 ノンパラメト リック法	(季節変動)
<p>⑤</p>	回帰分析 傾向検定 相関分析	神奈川 モニタリング



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: 先天異常のモニタリングにおいて、ベースラインとなる異常発生頻度にはさまざまな生物学的、社会的要因の他に統計的な現象としての変動があることが、これまでのモニタリングの実行から明らかになった。その結果最近の出産児減少傾向や特定の異常児の出現頻度に減少傾向がみられた。