

# 先天異常モニタリングシステムの統計的方法のまとめ

研究協力者 安 田 徳 一

## 1. はしがき

先天異常の原因への環境要因のかかわりを調べる一方法として、時間経過による発生頻度の変化を調べることが考えられる。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が生じたなら、それをいち早く発見して、この変化の原因となった環境要因を同定しようとする。サリドマイドの催奇効果による四肢奇形のように、経験上<sup>1)</sup>ごくまれな異常に急激な変化があれば、機敏な観察者は統計的方法によらなくても気付くであろうが、比較的日常的な異常では難しい。頻度の有意な変化をみつけるのに非常にたくさんの症例が必要だからである。そのような場合は統計的方法を用いる。

## 2. 発生頻度

先天異常の発生頻度はモニタリングの条件がきちんとしているのなら、発生率でも有病率でもどちらを用いてもよい。実際に比較的きちんとして条件設定ができるのは出生時有病率である。以下これを発生頻度と呼ぶことにする。

発生頻度 ( $P$ ) は先天異常の実数 ( $k$ ) をモニタリングする集団の大きさ ( $N$ ) で割った値 ( $P = k/N$ ) である。 $k$  の値のばらつきは二項分布から予測することができる。しかし多くの先天異常の発生頻度は低く、 $P > 1/1,000$  なら日常的であるという程度である。なお  $P < 1/100,000$  なら“まれ”であるという<sup>2)</sup>。

このような状況では  $k$  の値のばらつきはポアソン分布の近似で十分満足できる結果が得られる<sup>3-5)</sup>。対象集団の大きさが大きく、発生頻度が低い現象はポアソン分布の特徴である。しかもこの分布の良さは、 $k$  の平均値がその分散に等しいため、一つのパラメータで済むことである。

しかし、先天異常モニタリングでは対象集団の設定法、異常の診断基準、登録制度の改善、医師の制度に対する態度の変化、異常児の家族の協力などにより発生実数に変化が生じることは十分考えられる。近年、我国では夫婦あたりの出生児数が昭和62年には1.69以下となり<sup>6)</sup>、これまでのベースラインとみられた発生実数が当然ながら減少する傾向すらみられる。現在のところ、これらの要因によるベースラインの変動は考慮しない統計的方法が利用されているに過ぎない。最終的な警告をだすには、実際の経験を十分活かすことが必要である。

$k$  の平均値にゆらぎを考慮した分布に負の二項分布がある。この分布はポリアエーゲンバーガー分布ともいい、感染症の伝播パターンを記述するのによく用いられている。負の二項分布の特別な場合として幾何分布があるが、後述するセット法で、異常児の出現する時間間隔の分布を記述する際にあらわれる。

本報告では発生実数 ( $k$ ) あるいは発生頻度 ( $k/N$ ) を指標とする先天異常モニタリングの

パターン	検出法	例
①	Z法	↑↓ 多くの先天異常
②	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
③	Z法 累積和法 セット法 傾向検定	↓ 無脳症
④	自己相関法 ノンパラメト リック法	(季節変動)
⑤	回帰分析 傾向検定 相関分析	神奈川・大阪の モニタリング

図1 先天異常の発生頻度で予測される時間変化

統計的方法を考察することにする。前者は発生頻度の分子だけをモニタリングすることになるが、経時的な変化を追うにはこれで十分な場合がある。分母の変化があると当然分子（ペースライン）も変化する。

### 3. 発生実数の変化パターン

図1に予測される発生実数の経時変化のパターンとそれを検出する統計的方法ならびにその具体例をあげた<sup>3)</sup>。①は一時的な上昇（実線）（下降（点線））で多くの先天異常がこのパターンをとる。一時間問題になるが、対処する前に何事もなくなる。②はある時点で急激に上昇し、高くなった発生実数がそのまま継続するパターンで、統計的に検定するまでもなく経験的に発見でき

ることもある。異常がまれである程、検出し易い。サリドマイドの催奇性による四肢奇形<sup>10,11)</sup>、風疹<sup>12)</sup>による白内障の増加はその例である。③は漸増(減)する場合で、経験的にも統計的にも変化を認めるのにかなりの時間を要しよう。神奈川班からは無脳症の減少傾向が確かめられている<sup>13)</sup>。④は季節による変動の周期性が示唆される場合で、無脳症などにその傾向があるのではないかと統計的に検討されたが、はっきりしないようである<sup>14-17)</sup>。⑤は神奈川班、大阪班いずれでも観察された現象である<sup>13)</sup>。夫婦あたりの出生児数の減少が主要因と思われる。

#### 4. 統計的方法

先天異常モニタリングの統計的方法を考えるに際して、暗黙のうちに発生頻度の変化パターンとして②を前提にしていることが多い。したがって、この変化パターンについて考察された方法が基本となる。それらはZ法、累積和法、セット法と呼ばれている。

**Z法** 先天異常の観測値があらかじめ定めたベースラインから、例えば90%の信頼区間の上限値あるいは下限値から飛び出せば統計的に有意であるとする方法である。観測値は実数でも頻度でも良い。

95%信頼区間をとらず90%にしたのは、前述したようにベースラインそのものが変動することが十分予想されるからである。図1は横軸にベースラインの値を目盛り、縦軸に上(下)限値をベースラインで割った値、すなわち上(下)限値とベースラインの比を示したものである。この図からいくつか興味深い結果が得られる。

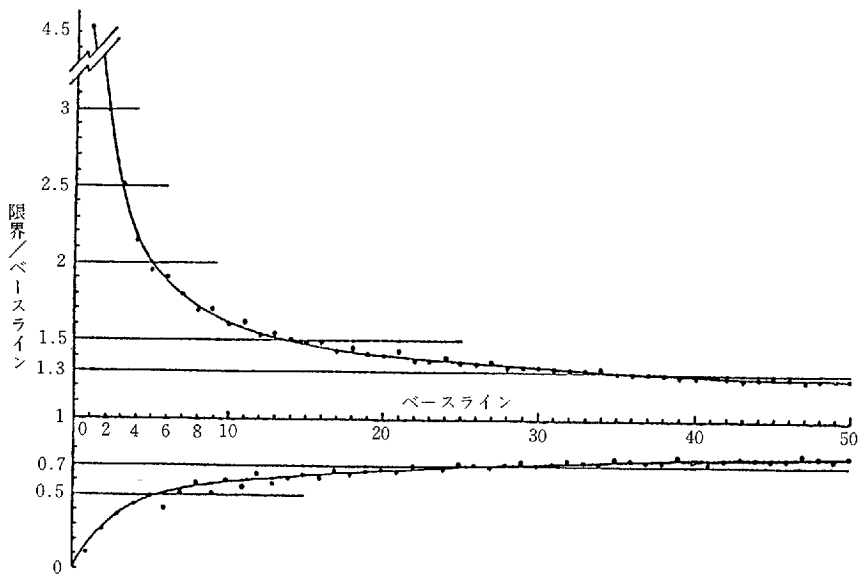


図2 ポアソン分布90%信頼確率

- (i) ベースラインが10以上であると上限値はベースラインのほぼ1.3～1.5倍、下限値はほぼ0.7倍である。すなわちベースラインが10以上になっても、比率としてのベースラインの信頼区間にあまり相違がない。このことは集計に要する期間を調整して異常値が10程度

になるよう工夫することで安心してモニタリングが行えることを意味する。まれな異常では集計期間が長くなるので、警報が遅れる心配が生じるが、日常的な異常ではこれが良い。ただし10%の誤りを許容しているから、10回に1度は90%信頼区間をはみだすことを覚悟しなければならない。

- (ii) ベースラインが5以下は90%信頼区間も大きく、これにベースラインの変動など未知の誤差も考えられるため、得策でない。ここで興味あることは、まれな先天異常 ( $k \rightarrow 0$ ) の90%信頼区間が  $(0, 2.44)$  なことである<sup>18)</sup>。したがって、このシステムではこれまでほとんど観測されなかった異常があらかじめ定められた期間内に3例報告されたなら統計的警報がでることになる。我国におけるサリドマイド児の発生初期に、このような事象が報告されている<sup>19)</sup>。当時、このモニタリングシステムが活用されていれば、異常発生の警告を統計的にもいち早く指摘できたであろう。異常実数でモニタリングしてもよいが、(例えば) 10,000出産あたりの発生頻度の分子でモニタリングしてもよい。観測発生頻度は人口の安定していない集団では誤った警報がでることがある。この方法は図1の①②③のパターンの変化をモニタリングするのによい。

**累積和法** この方法はもともと工場で生産性の傾向を示すために工夫されたものであるが<sup>20,21)</sup>、伝染病の発生や特定の先天奇形の発生率の増加を正確に指摘するのにも用いることができる。

基本的な方法は簡単で、前もって定義したベースライン ( $k$ ) を一連の観測値から差し引き、この差を加算した数値を記録する。差をつぎつぎと加算し、これを累積和 (カサム) というが、この和のグラフを累積和図という。例えば3ヶ月毎の個々の数値が

$$n_1, n_2, n_3, \dots, n_r$$

であると

$$\begin{aligned} S_1 &= (n_1 - k) \\ S_2 &= (n_1 - k) + (n_2 - k) = S_1 + (n_2 - k) \\ S_3 &= S_2 + (n_3 - k) \\ &\dots\dots\dots \\ S_r &= S_{r-1} + (n_r - k) \\ &= n_1 + n_2 + \dots + n_r - rk \end{aligned}$$

ベースラインは各数値が変動すると予測される数で、通常調査の初期の値の平均値をとる。カサム計算を簡単にするため、 $k$ は適当に切り捨てて丸める。結果の平均をベースラインにとると差は、あるものは正、あるものは負となり、累積和図は本質的に横ばいである。しかし平均が上昇し始めると差の多くが正となり、累積和図は上方に傾斜するであろう。

しかし、実際の先天異常のモニタリングには問題があることがわかった<sup>13)</sup>。それはベースラインがたえず変動していることである。工場では製品はあらかじめ定めたベースラインに合うように厳密なコントロールが行われるが、先天異常のモニタリングではベースラインそのものもたえず変動する。この変動のため、ベースラインの定め方次第で累積和図の傾斜が簡単に変わってし

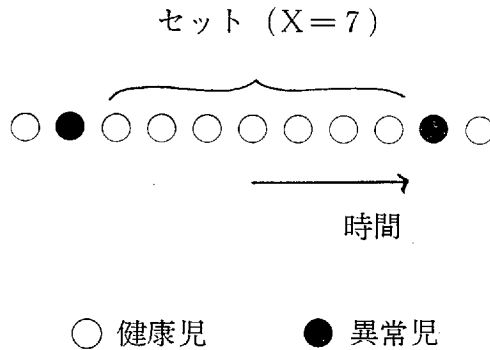


図3 セットとは

まう。

この方法は異常の絶対数に適用すると出産数の低下している集団では異常数は当然減り、相対発生頻度に変化がなくても累積和に変化がでる。したがって（例えば）10,000出産あたりの発生頻度の分子に適用するのがよからう。

基本的には変化を図によって表示するだけであるが、この差を正確に定義したいなら、この目的に副うもっと便利な統計的方法のいずれかを用いる<sup>23)</sup>。

**セット法** セット法は異常発生頻度でなく最初に観察された異常児と次に観察される異常児までの健康児数 (X) (これをセットという。図3ではX=7) を監視する方式である<sup>23)</sup>。この方法を新生児のモニタリングに用いるには基本的なこととして新生児を出生順に登録することが要請される。

簡単のためXは幾何分布とする。これは異常発生頻度を $\pi$ とすると、これまで健康人がX人生まれた後、異常児が生まれる確率は

$$P(X) = (1 - \pi) \times \pi$$

で表せることから理解できよう。この分布の平均値( $\bar{X}$ )は $(1 - \pi) / \pi$ 、分散( $\sigma^2$ )は $(1 - \pi) / \pi^2$ である。以下ベースラインの値は添字0、ベースラインの上昇後の値は添字1で表すことにする。

1セットの健康児数の平均値 $\bar{X}_0$ のk倍 ( $k > 0$ )、 $k\bar{X}_0 = T$ 、の値に対して $X < T$ ならA事象が、 $X \geq T$ ならB事象が起るとしよう。A事象はセットがある限界値より短くなる状態を表し、B事象は何事もない普通の状態である。

ベースラインでA事象が起る確率 $P_0(A)$ は $\pi_0$ が十分小さければ

$$P_0(A) = P(X < k\bar{X}_0) \approx 1 - e^{-k} \quad (1)$$

変化した異常発生頻度 $\pi_1$ がベースラインのg倍 ( $0 < g < 1/\pi_0$ ) であれば、A事象の起る確率は

$$P_1(A) = P(X < k\bar{X}_0) \approx 1 - e^{-kg} \quad (2)$$

となる。

Chen によると警告はA事象がn回出現することである。n回セットが続いた後の警告確率は

ベースラインでは

$$P_0(\text{警告}) = [P_0(A)]^n \approx (1 - e^{-k})^n \quad (3)$$

変化後では

$$P_1(\text{警告}) = [P_1(A)]^n \approx (1 - e^{-kg})^n \quad (4)$$

となる。この警告システムには2つの重要なパラメータ ( $k$  と  $n$ ) がある。これらはモニタリングシステムの特徴を決める基本的性質と関係がある。それは異常発生頻度がベースラインであるにもかかわらず警告を出してしまう言い過ぎる危険と異常発生頻度が変化しているにもかかわらず警告を出さない見過ごしの危険である。

$g$  を求めるにあたって Chen は  $P_1(A) = 0.99$  とし、 $[P_1(A)]^n$  は (4) の近似ができて程度の大きさとした。(2) から

$$g = \frac{-\ln 0.01}{k} = \frac{4.61}{k} \quad (5)$$

が得られる。

Ghen はさらに  $S$  人の新生児が生まれる  $t$  年毎に、平均して1回誤った警告を出すシステムを検討した。彼の提案は

$$P_0(\text{警告}) = \frac{1}{D_0 - n + 1} \quad (6)$$

とすることであった。ここに

$D_0 = \pi_0 S$  :  $t$  年間に異常と診断される新生児の予測数

$D_0 - n + 1$  : 異常児数  $D_0$  で、警告を発する大きさ  $n$  の配列数

したがって  $n$  の値は (3) と (6) から定まるそれぞれの確率  $P_0(\text{警告})$  が一致するように決めることになる。この方法は、BASIC 言語でパソコン PC-9801 で計算できるようにまとめた(付1)。

最近 Gallus ら<sup>24)</sup> は警告の確率 (3), (6) をより実際の考えで修正すると、 $P_1(A) = 0.99$  は必ずしも十分な条件ではないと主張している。

まず確率  $P_0(\text{警告})$  は (6) の代わりに

$$P_0(\text{警告}) = \frac{1}{D_0} \quad (7)$$

を提案している。(6) では異常児  $D_0$  人観測された場合を考察したものである。しかし現実に一旦最初の  $(n-1)$  回の A 現象の観察があれば、次に生まれる異常児はいつも警告を発する根拠となり得る。 $D_0$  の異常数毎に平均して1回の間違った警告を認めるとすると、(7) が導かれる。これは異常発生頻度がなんでも成立するから添字0を1としてもよい。

次に警告の定義に関して言えば、Chen は  $P(\text{警告}) = [P(A)]^n$  としている。これは A 事象が  $n$  回続くどの配列もが警告となることを意味しており、最初の  $(n-1)$  回の A 事象が、その前の配列の一部であってもよいことになる。より納得のいく定義は続く警告は重複しない方がよい。すなわち、一度  $n$  回の観察が警告に関与したら、その次の  $n$  回連続の A 事象が新しい警

告に必要ということである。このように警告を定義すると、n回のA事象から警告を発するには、その前にB事象が1回起るか、1回のB事象がn回のA事象の後に起るか、さらに1回のB事象が2n回のA事象の後に起るか、……である。したがって

$$\begin{aligned}
 P(\text{警告}) &= (1 - P(A))\{P(A)\}^n \\
 &\quad [1 + \{P(A)\}^n + \{P(A)\}^{2n} + \dots] \\
 &= \frac{\{1 - P(A)\} \{P(A)\}^n}{1 - \{P(A)\}^n} \tag{8}
 \end{aligned}$$

修正されたセット法では Chen の  $P(\text{警告}) = \{P(A)\}^n$  の代わりに (8) を用いる。

(7) と (8) から

$$P(A) = [1 + D \{1 - P(A)\}]^{-1/n}$$

が得られるので、修正セット法の計画を立案することができる。付2に必要なパラメータを求める BASIC プログラムのリストと結果の一例を示した。

表1 セット法によるモニタリング計画

	修正セット法 (Gallus et al)		セット法 (Chen)
	n = 2 a)	n = 4	n = 4 b)
P <sub>0</sub> (A)	0.2045	0.5063	0.0394
K	0.2287	0.7058	0.6586
P <sub>1</sub> (A)	0.7983	0.9928	0.99 c)
D <sub>1</sub>	2.82 (1342)	4.07 (1937)	4.54 (1816)

n : セット数

P<sub>0</sub> (A) : ベースラインでセットが短くなる確率 (%は平均の長さ)

P<sub>1</sub> (A) : ベースラインがg倍となったとき、セットが短くなる確率

D<sub>1</sub> : 最初の警告が出るのが遅れる出産数

a) : 付2の結果参照

b) : 付1の結果参照

c) : あらかじめ定める

表1は Chen が例としてあげた「ある病院で毎月400出産児で20年間モニタリングを続けるとして、ベースライン  $\pi_0 = 0.0003$  で (g =) 7倍の変化を検出するのに n, k や他のパラメータをどう設定するか」のモニタリングシステムについて比較したものである。修正セット法では n = 2, k = 0.2287 で従来のセット法 n = 4, k = 0.6586 よりかなり早く警告を発することができる。修正セット法で n = 4 として他のパラメータを求めると P<sub>0</sub> (A) を除き、ほぼ従来のセット法での結果と一致している。いずれにせよ修正セット法では P<sub>0</sub> (A) が、Chen のセット法に比べて大きくなっているのが特徴的である。修正セット法を先天異常のモニタリングシステムの実際の運用で、その真価が認められよう。

いずれのセット法でも発生頻度の変化パターンが図1の②の場合に有効でベースラインがまれな異常が急激に増加した事例で最も効果的に検出できる<sup>25)</sup>。

表 2 累積和法, Chen のセット法, Gallus らの修正セット法の比較

例題番号	例題		累積和		Chen のセット法		修正セット法	
	$g$	$D_0$	$D_c$	$n_s$	$D_s$	$n_m$	$D_m$	
1	5.11	95	6.80	9	9.47	4	5.33	
2	4.64	110	7.15	10	10.57	4	5.99	
3	4.11	140	8.06	12	12.82	5	7.24	
4	2.90	310	12.59	25	28.56	8	13.78	
5	1.97	975	26.89	67	96.08	17	40.16	
6	7.77	110	5.13	6	6.22	3	4.05	
7	5.19	260	8.10	10	10.57	5	6.92	
8	4.05	395	9.60	15	16.27	6	9.81	
9	2.52	1290	19.50	41	50.99	14	25.95	

添字についての説明

c: 累積和法

s: セット法

m: 修正セット法

表 2 は Chen のセット法, 修正セット法と累積和法をいくつかの例で比較したものである<sup>24)</sup>。一般に  $g$  の値が低く警告の確率が小さいと, セット数  $n$  は大きくなる。従来のセット法では  $[P(A)]^n$  を適当に大きくして暗黙に  $n$  を小さく考えている。修正セット法では  $g$  の値が大きいと  $[P_1(A)]^n$  はおよそ 0.6 である。 $g$  の値が小さくなるとこの確率も低くなる。その場合, ある模擬実験<sup>26)</sup>によると, 従来のセット法より累積和法の方がよいという。

表 2 で調べた予測異常者数  $D_0$  についていえば,  $g < 4$  なら累積和法の方が修正セット法より効率がよいようであるが,  $g > 4$  なら修正セット法の方がよい。換言すれば, 4 倍ぐらいまでの変化は累積和法でよしとし, それ以上は修正セット法が効果的である。

**その他の方法** 逐次検定法が Z 法に応用されている<sup>4)27)</sup>。前者は見過しと見落しの確率を評価できる利点があるが, 先天異常モニタリングでは, Z 法で十分と考えられる。ペースラインの漸次変化の傾向 (図 1 のパターン③あるいは⑤) は, 直線モデルとしてその勾配の有意性をみる回帰分析法<sup>28)</sup>, あるいはノンパラメトリックな傾向検定法<sup>29)</sup>が考えられる<sup>13)</sup>。時間経過と共に絶えず段階方式で回帰係数なり, 傾向検定を繰り返すシステムを開発する必要がある。

季節的変動 (図 1 のパターン④) を確かめる方法も, 三角関数を用いる方法<sup>14,17,30,31)</sup>, ノンパラメトリック法<sup>32-35)</sup>いずれも開発されているが, 特異的現象を確かめるための方法に過ぎない。回帰分析, 傾向検定と共にこれらの統計的方法は現象として異常発生頻度の変化を整理する方法と考えられ, 先天異常モニタリングでの警告との直接の関わりは少ない。

## 5. 考 察

先天異常モニタリングの統計的方法は異常事態への対応において最初の客観的な判断を示すものとして重要である。考えられる異常頻度の変化パターン (図 1) のいずれも対処できるよう計画を立案すべきことは言うまでもない。しかし, これまでに考えられている方法はパターン①の一時的な急増か, パターン②のある時点での急増が継続する場合を想定している。



これまでに述べたZ法、累積和法、セット法は主としてパターン②を想定している。

サンプリングの偏り、診断基準の誤り、医師それに家族の協力など工場の生産性を高める品質管理と比べて、先天異常モニタリングは制御できない攪乱変数が多い。したがっていずれの統計的方法でも、異常発生頻度に変化が検出された場合、医師、疫学者と共に十分検討した上で、それが真の異常事態かどうかを判断するべきであろう。

実際には特定のパターンが生じるのではなく、いずれが起きても不思議ではない。したがってモニタリングする側としては、Z法、累積和法、セット法の三方式を並列して実行するのが望ましい。Z法と累積和法は発生頻度を指標とするため、いずれの場合にも用いることができるが、ベースラインの決定等に細心の注意を払う必要がある。セット法は先天異常が産する順位を記録する必要があるので、登録が流れ作業的に行われない場合には用いることはできない。しかし、たとえば1ヶ月毎の集計で、統計的に有意でなくても発生頻度がある値以上になった月を“異常”と記録し、再びそのような“異常”が現れるまでの月数をセットとすることで、セット法が利用できるかも知れない。神奈川などで十分資料が蓄積しているので検討してみる価値はあろう。

その他、回帰分析、傾向検定、自己相関法などいろいろと工夫されているが、いずれも現象を統計的に記述することがねらいで、直接警告には関わらない。むしろ、Z法、累積和法、セット法で指摘された有意性を確認する手段と考えてよからう。それでも、機会あるごとにこれらの方法を用いて、先天異常の発生頻度や時間的経過をモニタリングするのが賢明である。

## 6. 要 約

先天異常モニタリングの統計的方法としてZ法、累積和法、セット法の使い方をまとめた。応用例や統計の詳細は文献にまとめた。

## 文 献

- 1) Taussing, H. B. : A study of the german outbreak of phocomelia. J. A. M. A. 180 : 80—88, 1962
- 2) Czeizel, A. and Tusnády, C : Aetiological studies of isolated common congenital abnormalities in Hungary. Akadémiai kiadó, Budapest. p 4, 1984
- 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，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
- 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—先天性代謝異常を例として—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
- 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(2)—外表奇形を例として—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

- 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(3)—地理的変異—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
- 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検討(4)—2地区における外表奇形の比較—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
- 8) 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
- 9) 厚生省大臣官房統計情報部，人口動態統計課月報調整係：昭和63年人口動態統計の年間推計，1988
- 10) McBride, M. G. : Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* ii : 1358, 1961
- 11) Lenz, W : Kindliche Missbildungen nach Medikament-Einnahme während der Gravidität? *Deutsche Med. Woch.* 86 : 2555—2556, 1961
- 12) Gregg, N. M. : Congenital cataract following german measles in the mother. *Trans. Ophtal. Soc. Aust.* 3 : 35—46, 1941
- 13) 安田徳一：先天異常モニタリングシステム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年度心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」主任研究者・小西宏，10—17，1988
- 14) Edwards, J. H. : The recognition and estimation of cyclic trends. *Ann. Hum. Genet.* (Lond) 25 : 83—87, 1961
- 15) Edwards, J. H. : Seasonal incidence of congenital diseases in Birmingham. *Ann. Hum. Genet.* (Lond) 25 : 89—93, 1961
- 16) Nielsen, J., Petersen, G. B. and Therkelsen, A. J. : Seasonal variation in the birth of children with aneuploid chromosome abnormalities. *Humangenetik* 19 : 67—74, 1973
- 17) Walter, S. D. and Elwood, J. M. : A test for seasonality of events with a variable population at risk. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 29 : 18—21, 1975
- 18) Crow, E. L. and Gardner, R. S. : Confidence intervals for the expectation of a Poisson variable. *Biometrika* 46 : 441—453, 1959
- 19) 高橋暁正：都立築地病院でのサリドマイド処方の方の分析。「サリドマイド」—科学者の証言—(増山元三郎編) 東京大学出版会，209—232，1971
- 20) Ewan, W. D. and Kemp, K. W. : Sampling inspection of continuous processes with no autocorrelation between successive results. *Biometrika* 47 : 363—380, 1960
- 21) Woodward, R. H. and Goldsmith, P. L. : Mathematical and statistical techniques for industry : Monograph No. 3 : Cumulative sum techniques. Oliver and Boyd, Edinburgh, 1964

- 22) Armitage, P. : Tests for linear trends in proportions and frequencies. *Biometrics* 11 : 375—386, 1955
- 23) Chen, R. : A surveillance system for congenital malformations. *J. Amer. Stat. Assoc.* 73 : 323—327, 1978
- 24) Gallus, G., Mandelli, C., Marchi, M. and Radaelli, G. : On surveillance methods for congenital malformations. *Statistics in Medicine* 5 : 565—571, 1986
- 25) 吉村功 : アザラン奇形の原因. 「サリドマイド」—科学者の証言— (増山元三郎編) 東京大学出版会, 233—307, 1971
- 26) Barbujani, G. and Calzolari, E. : Comparison of two statistical techniques for the surveillance of birth defects through a Monte Carlo simulation. *Statistics in Medicine* 3 : 239—247, 1984
- 27) Yasuda, N. : A surveillance system for metabolic disorder in Japan. *Hum. Hered.* 34 : 321—327, 1984
- 28) Cochran, W. G. : Some methods for strengthening the common  $X^2$  tests. *Biometrics* 10 : 417—451, 1954
- 29) 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, 336—343, 1987
- 30) Walter, S. D. : The power of a test for seasonality. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 31 : 137—140, 1979
- 31) Roger, J. H. : A significance test for cyclic trends in incidence data. *Biometrika* 64 : 152—155, 1977
- 32) Watson, G. S. : Goodness-of-fit tests on a cycle. *Biometrika* 48 : 109—114, 1961
- 33) Hewitt, D., Milner, J., Csima, A. and Pakula, A. : On Edwards' criterion of seasonality and a non-parametric alternative. *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 25 : 174—176, 1971
- 34) Freedman, L. S. : The use of a Kolmogorov-Smirnov type statistic in testing hypotheses about seasonal variation. *J. Epid. Comm. Health* 33 : 223—228, 1979
- 35) Freedman, L. S. : Watson's  $U_N^2$  statistic for a discrete distribution. *Biometrika* 63 : 708—711, 1981

付 1 a

```

10 'SET1
20 '-----
30 ' Characterization of parameters in SETS method
40 '-----
50 ' Reference:
60 ' Chen R. 1978
70 ' A surveillance System for Congenital Malformations.
80 ' Journal of the American Statistical Association 73: 323-327.
90 '
100 ' This program is written by
110 ' Norikazu Yasuda, Division of Genetics
120 ' National Institute of Radiological Sciences, Chiba 260, Japan
130 ' and on 17 of January 1989. All rights reserved.
140 ' Please call for 0472(51)2111 Ex362, if any.
150 '-----
160 '
170 PRINT CHR$(12) :WIDTH 80,25 :CONSOLE 0,25,0,1 :COLOR 4
180 '-----
190 INPUT "(input data) type of anomaly ---- ";TITLES
200 INPUT "newborn size in a unit time --- S ";S
210 INPUT "how many units for the project- T ";T
220 INPUT "baseline malformed rate ----- pi0 ";PI0
230 INPUT "increased malform (<math>0 < g < 1 / pi0</math>- g ";G
240 INPUT "value for D0(>1+) ----- ";D0
250 COLOR 7
260 '-----
270 IF D0=0 THEN D0=S*T*PI0
280 PA0=1/D0 :N=1
290 K=4.61/G :PA1=.99 :X0=(1-PI0)/PI0
300 'calculation of P0(A)
310 Y=PA0 :IT=1 :Q=1-EXP(-K)
320 EP=Y-LOG(Q)/((D0+1)*LOG(Q)-LOG(Y))
330 BP=1-LOG(Q)/(Y*(D0+1)*LOG(Q)-LOG(Y)^2)
340 SA=EP/BP :Y=Y-SA :IT=IT+1 :IF Y<=0 THEN Y=.000001
350 COLOR 2 :IF IT>199 THEN PRINT "not converged in PA0" :GOTO 630
360 IF ABS(SA)>.0000001 THEN GOTO 320
370 PA0=Y :N=INT(LOG(Y)/LOG(Q))
380 COLOR 2
390 IF PA0>=1 OR PA0<=0 THEN PRINT "no design is available" :GOTO 630
400 COLOR 7
410 X0=(1-PI0)/PI0 :X1=K*X0
420 PR=(1-EXP(-K*G))^N
430 PI1=G*PI0 :D1=N*X0/G*(1-G*K/(EXP(G*K)-1))
440 '
450 'output
460 '
470 PRINT :COLOR 6:PRINT "(output)"
480 PRINT "newborn size ----- S = ",S
490 PRINT "periods for screening ----- T = ",T
500 PRINT "baseline malformed rate ---- pi0 = ",PI0
510 PRINT "increased malformed rate --- pi1 = ",PI1
520 PRINT "expected no malformed ----- D0 = ",D0
530 PRINT
540 PRINT "N ----- N = ",N
550 PRINT "Pr(X0<K*E(X0)) ----- PO(A)= ",PA0
560 PRINT "Pr(X1<K*G*E(X0)) ----- P1(A)= ",PA1
570 PRINT "multiple of baseline ----- K = ",K
580 PRINT "P(alarm|H1) -----Pr = ",PR
590 PRINT "set length under H0 ----- X0 = ",X0
600 PRINT "set length under H1 ----- X1 = ",X1
610 PRINT "no newborn expected (H1) ---- D1 = ",D1
620 PRINT "no newborn expected/S (H1) -D1/S = ",D1/S
630 COLOR 7
640 END

```

付 1 b

(input data) type of anomaly ---- ? Chen 1978  
 newborn size in a unit time --- S ? 400  
 how many units for the project- T ? 240  
 baseline malformed rate ----- pi0 ? .0003  
 increased malformed rate (0<g<1/pi0)- g ? 7  
 value for D0(>1+) ----- ?

(output)

newborn size ----- S =	400
periods for screening ----- T =	240
baseline malformed rate ---- pi0 =	.0003
increased malformed rate --- pi1 =	.0021
expected no malformed ----- D0 =	28.8
N ----- N =	4
Pr(X0<K*E(X0)) ----- P0(A)=	.0394253
Pr(X1<K*G*E(X0)) ----- P1(A)=	.99
multiple of baseline ----- K =	.658571
P(alarm H1) -----Pr =	.960783
set length under H0 ----- X0 =	3332.33
set length under H1 ----- X1 =	2194.58
no newborn expected (H1) ---- D1 =	1815.95
no newborn expected/S (H1) -D1/S =	4.53988

Ok

```

10 'SET2
20 '-----
30 ' Characterization of parameters in modified SETS method
40 '-----
50 ' Reference:
60 ' Gallus, G., Mandelli, C., Marchi, M. and Radaelli, G. 1986
70 ' On surveillance methods for congenital malformations.
80 ' Statistics in Medicine 5, 565-571.
90 '
100 ' This program is written by
110 ' Norikazu Yasuda, Division of Genetics
120 ' National Institute of Radiological Sciences, Chiba 260, Japan
130 ' and on 12 of January 1989. All rights reserved.
140 ' Please call for 0472(51)2111 Ex362, if any.
150 '-----
160 '
170 PRINT CHR$(12) :WIDTH 80,25 :CONSOLE 0,25,0,1 :COLOR 4
180 '-----
190 INPUT "(input data) type of anomaly ";TITLES
200 INPUT "newborn size in a unit time --- S ";S
210 INPUT "how many units for the project- T ";T
220 INPUT "baseline malformed rate ----- pi0 ";PI0
230 INPUT "increased malforme (0<g<1/pi0)- g ";G
240 INPUT "value for D0(>1+) ----- ";D0
250 INPUT "trial value of N (>=1) ----- ";N
260 COLOR 7
270 '-----
280 IF D0=0 THEN D0=S*T*PI0
290 PA0=1/D0 :IF N=0 THEN N=1
300 'calculation of P0(A)
310 Y=PA0 :IT=1
320 EP=Y-1/(1+D0-D0*Y)^(1/N)
330 BP=1-D0/(N*(1+D0-D0*Y)^(1+1/N))
340 SA=EP/BP :Y=Y-SA :IT=IT+1
350 COLOR 2 :IF IT>199 THEN PRINT "not converged in PA0" :GOTO 660
360 IF ABS(SA)>.0000001 THEN GOTO 320
370 PA0=Y
380 COLOR 2
390 IF PA0>=1 OR PA0<=0 THEN PRINT "no design is available" :GOTO 660
400 COLOR 7
410 X0=(1-PI0)/PI0
420 K=-LOG(1-PA0) :X1=K*X0
430 PA1=1-EXP(-G*K)
440 P1=G*PI0 :D1=(1-PA1^N)/(PA1^N*(1-PA1))
450 N=N+1
460 IF N<D1 THEN GOTO 300
470 '
480 'output-
490 '
500 N=N-1
510 PRINT :COLOR 6:PRINT "output"
520 PRINT "newborn size ----- S = ",S
530 PRINT "periods for screening ----- T = ",T
540 PRINT "baseline malformed rate ---- pi0 = ",PI0
550 PRINT "increased malformed rate --- pil = ",P1
560 PRINT "expected no malformed ----- D0 = ",D0
570 PRINT
580 PRINT "N ----- N = ",N
590 PRINT "Pr(X0<K*E(X0)) ----- P0(A)= ",PA0
600 PRINT "Pr(X1<K*G*E(X0)) ----- P1(A)= ",PA1
610 PRINT "multiple of baseline ----- K = ",K
620 PRINT "set length under H0 ----- X0 = ",X0
630 PRINT "set length under H1 ----- X1 = ",X1
640 PRINT "expected delay ----- D1 = ",D1
650 PRINT "number of newborns ----- D1/pil = ",D1/P1
660 COLOR 7
670 END

```

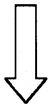
付 2 b

(input data) type of anomaly ? Chen 1978  
newborn size in a unit time --- S ? 400  
how many units for the project- T ? 240  
baseline malformed rate ----- pi0 ? 0.0003  
increased malforme ( $0 < g < 1/\pi_0$ )- g ? 7  
value for  $D_0(>1)$  ----- ?  
trial value of N ( $\geq 1$ ) ----- ?

output

newborn size ----- S =	400
periods for screening ----- T =	240
baseline malformed rate ----- pi0 =	.0003
increased malformed rate --- pi1 =	.0021
expected no malformed ----- D0 =	28.8
N ----- N =	2
$\Pr(X_0 < K * E(X_0))$ ----- P0(A) =	.204507
$\Pr(X_1 < K * G * E(X_0))$ ----- P1(A) =	.798417
multiple of baseline ----- K =	.228793
set length under H0 ----- X0 =	3332.33
set length under H1 ----- X1 =	762.416
expected delay ----- D1 =	2.82118
number of newborns ----- D1/pi1 =	1343.42

Ok



## 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



### 1. はしがき

先天異常の原因への環境要因のかかわりを調べる一方法として、時間経過による発生頻度の変化を調べることが考えられる。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が生じたなら、それをいち早く発見して、この変化の原因となった環境要因を同定しようとする。サリドマイドの催奇効果による四肢奇形のように、経験上1)ごくまれな異常に急激な変化があれば、機敏な観察者は統計的方法によらなくても気付くであろうが、比較的日常的な異常では難しい。頻度の有意な変化を見つけるのに非常にたくさんの症例が必要だからである。そのような場合は統計的方法を用いる。