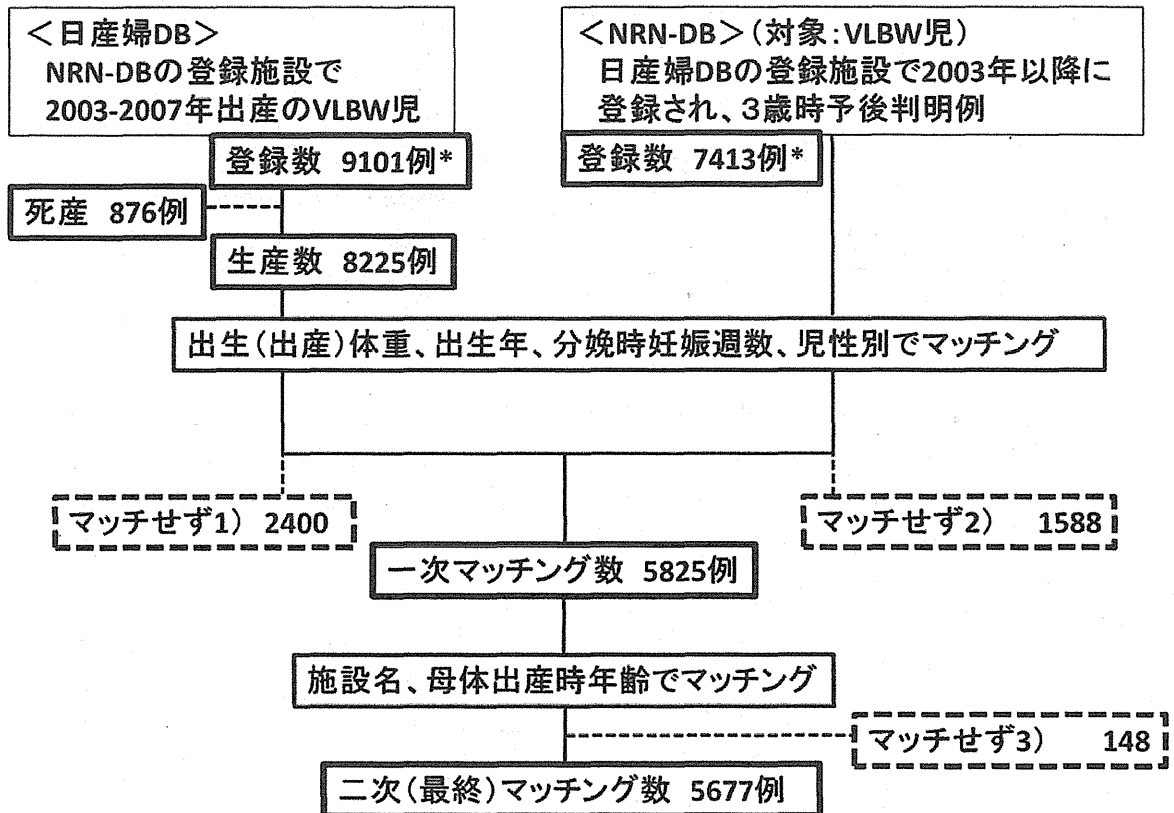


図1 日産婦DBおよびNRN-DBのマッチング手順と該当症例数

*：双方のDBに参加している40施設の登録症例数

- 1) の理由：途中参加・脱退・未提出年あり、による相手側のデータ欠損（1,103例）
連結項目の入力ミス・データ欠損（720例）
その他の理由（577例）
- 2) の理由：項目は1)に同じ（例数は省略）
- 3) の理由：母体年齢が不明・空欄・不一致



母子コホート研究追跡調査率向上のための手法検討に関する研究

研究分担者	吉田 穂波 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
	横山 徹爾 (国立保健医療科学院生涯健康研究部)
	加藤 則子 (国立保健医療科学院)
	瀧本 秀美 (独立行政法人国立健康・栄養研究所栄養疫学研究部)
	土屋 賢治 (浜松医科大学子どものこころの発達研究センター)
	堀川 玲子 (独立行政法人国立成育医療研究センター内分泌代謝科)
	三宅 吉博 (福岡大学医学部衛生・公衆衛生学)
研究協力者	佐藤 憲子 (東京医科歯科大学難治疾患研究所)

研究要旨

近年、2500g未満で出生した低出生体重児の割合が増加している¹⁾。一定の期間追跡される人間集団を疫学調査ではコホートと呼び、それを追跡して、どのような健康事象(疾病、死亡など)が起こるかを観察して健康事象と要因との関連を明らかにしようとする調査がコホート調査であるが、この中で、出生前後の成育状況や、妊娠期の状況を含めた母子コホートから得られる知見が重要性を増している。

一般的に、母子コホート研究における追跡調査の方法論に関しては、疫学研究の分野でもっとも重要な部分であるが、追跡方法まできちんと解説された文献や著作は見当たらない。本研究ではその追跡調査率を上げ、国民の健康に資する調査とするための要因と課題に関して議論および考察を行った。

本研究班のワーキンググループでは、日本の今後の母子コホート研究の発展のために役立てていくため、母子コホート調査の各段階で追跡調査率向上のために出来る取り組みを抽出し、規模や地域等の条件まで含めた実行可能性を検討した。

最終的などりまとめは次年度であるが、本年度はこれまでの議論の途中経過を報告する。

A. 研究目的

近年、我が国では 2500g 未満で出生した低出生体重児の割合が増え¹⁾、胎内における健康・疾病の発育起源説(DOHaD 仮説)および中枢神経系の発達への影響が明らかになってきた²⁾。人の健康および疾患の要因の多くは、遺伝要因のみならず、発生・発達期の環境要因にあるとされており²⁾、子どもにおける循環器疾患や代謝疾患、発

達障害、アレルギー疾患や悪性腫瘍などの検討の際には、胎児期の環境要因を十分に解析することが重要であると考えられる。出生前後の成育状況が一生の健康状態を左右することから、妊娠期を含めた母子コホートから得られる知見の重要性は大きい。

世界中には数多くの出生コホート研究があるが、特にイギリスでは各世代の出生コホートが存在し、様々な研究成果が発表さ

れている³⁾。我が国においても環境省の事業として「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」⁴⁾、厚労省による21世紀出生児縦断調査⁵⁾、富山県で出生した1万人の児を追跡する富山出生コホート研究⁶⁾、25年間継続している子保健縦断調査（甲州プロジェクト（旧塩山プロジェクト））⁷⁾、などが行われている。

一般的に、母子コホート研究における追跡調査の方法論に関しては、疫学研究でもっとも重要な部分であるが、追跡方法まできちんと解説された文献や著作はわずかしかない⁸⁾。本研究では追跡調査率を上げ、国民の健康に資する調査とするためにすべきこと、課題に関して議論および考察を行った。

最終的なとりまとめは次年度であるが、本年度はこれまでの議論の途中経過を報告する。

B. 研究方法

文献レビューを行いながら、各分野の専門家からなる本研究班ワーキンググループメンバーが、既存の資料や母子コホート研究の事例に基づき⁹⁻¹³⁾追跡調査率の向上手法について議論を行った。

ワーキンググループでは、現在走り始めている母子コホート研究の研究責任者及び母子保健疫学専門家や大型コホート研究経験者と共に、追跡手法について、これまでの知見や海外での成功例を共有したうえで、導入できる点、課題についてまとめ、考察を行った。

<倫理面への配慮>

人を直接の対象とする調査は含まないため、倫理審査適応外である。また、個人情報などは扱わないため、必要なしと判断した。

C. 研究結果

まず、海外の母子コホート研究について、追跡方法の観点から要因を抽出した（表1）。海外の文献において、追跡調査率向上の要因として重視されているのは、

1. 参加者の動機づけ
2. 参加しやすさ
3. 運営事務局のマネジメント

であり代表的なものとして、オランダの「The Generation R Study¹⁴⁾」および「Lifelines Cohort Study¹⁵⁾」、英国の「Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC)¹⁶⁾」がある。

そのうえで、抽出した要因それぞれにつき、既存の母子コホート研究における具体的な追跡手法について、検討すべき項目と例を列挙した（表2-1～2-7）。これらの項目等は次年度にかけてさらにワーキンググループで詳細を詰めていく予定である。

また、上記要因について浜松母と子の出生コホート研究における例を示す。

1. 参加者の動機づけ

- 経済面：図書券、金銭、交通費など
- 参加意義：リクルート時に研究趣旨と成果物をイメージさせる、その後も研究の目的や成果、次の展開を繰り返し伝える（ニューズレターや口頭で、あるいはメディア掲載事例など）

（参加者への説明例）

- ・この調査は～～という目的で行い〇〇という結果が期待される

- ・～～という病気について原因やメカニズムを明らかにするデータがないが、非常にたくさんの人が苦しんでおり、この解決策を見つけない

- 研究成果の公的活用：政策への反映、治療法の開発、改善など目に見える社会貢献

●母子コホート研究コミュニティへの帰属
感：参加者仲間との繋がり、地域に貢献した
ことによる自己肯定感、同窓会等

●フィードバックをもらえること：個別具
体的でわかりやすい結果説明、知能検査の
結果、グラフ

●専門家のアドバイス、子育て相談等：
例)「自分の育児方法は、間違っているん
じゃないか」と必要以上に悩む親に対して
「お子さんいいところは〇〇ですよ」
「お子さんの〇〇領域の発達がすばらしい」
など、結果を見て具体的なアドバイスをす
る

2. 参加しやすさ

●子どもが楽しめるような配慮：十分なプ
レイスペース、おもちゃ、おやつ

●子どもたちを研究チームの一員として教
育する：子どもたちへの講座

●場所の工夫：訪問、研究用専属スペース、
アクセスの良い場所、駐車場・案内図など
準備

●時間の工夫：調査来所の可能性を高くす
るため、営業時間を長くする（平日夕方や
土・日曜日も）

●次回の予約：連絡の取り方を、毎回確認
する（自宅の電話がいいのか、携帯、携帯
メール、PCメールがいいのか。時間帯、曜
日はいつがいいのか、等）

●予約を取っても、実際の検査の直前にリ
マインダーの連絡を入れる（了解を取る）

3. 運営事務局のマネジメント

母子コホートのテーマが継時的変化であり、
アウトカムの出現を追っていく場合は、長
期にわたる追跡期間が必要となるため、研
究組織の資金と人材確保が欠かせない。

以下、継続的な運営にとって望ましいと思
われる要点を抽出した。

●行政サービスとの連携：学校教育の中で
研究の意義や成果を話してもらうこと

●調査チームメンバー同士の相互尊重：運
営スタッフにとって何が動機づけになるの
か話し合う

●運営スタッフの尊重：検査データ収集に
あたるスタッフは、「一味違う専門性を有す
るサービス業」であるとするそれをスタ
ッフに伝えるリーダーも同様の意識を貫く。
→結果的に、脱落率が下がる

④参加者と仲良くなるのはよいが、その人
にしかできないサービスはしない（スタッ
フの動機にさせない）ことで、調査参加者
との代替可能で継続的な関係持続が出来る
●運営スタッフの動機づけ：例)スタッフと
一緒に学会に行く等

4. 将来の技術革新に向けたその他の検討 項目

●スマートフォンのアプリ開発

●ネットの機密保持

●母子コホートの質問紙を、一般化・汎用
化し、全国で共有

D. 考察

母子コホート研究において高い追跡率を
得るために検討すべき事項に関してワーキ
ンググループで議論した内容の途中経過を
報告した。

今後の課題としては、追跡不可能例、不
明例の取り扱いがある。解決策の一つとし
て、調査参加者の死亡（死因）・転居等に関
するフォローアップには、本人や受療中の
医療機関・主治医から情報を得ることがで

きる体制を作ることが挙げられる。電話・郵便など通常の方法で連絡がとれなくなった調査参加者に対しては、住民票または住民基本台帳、戸籍、人口動態統計、死亡小票、保険診療情報、カルテ情報の閲覧・照会、乳幼児健診データ、介護保険情報、地域がん登録やその他の疾患登録も利用して可能な範囲で調査を継続することも検討する。調査参加者が死亡した場合には調査の打ち切りとして取り扱い、以降の追跡調査を行わず、調査参加者との連絡がいかなる方法によってもとれなくなった場合には調査からの脱落として調査を打ち切る。しかし、連絡が取れなくなった不明脱落例に関しては、辞めたい理由がリスクファクターやアウトカムに関連していないかどうかよく調べる必要がある。

このように消息不明のケースを減らすためにどうすればよいのか、住民基本台帳の利用や、地域保健所で行われる健康診断結果の利活用についても今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

今回は国内外の母子コホート研究における追跡調査率向上のための取り組みをまとめる、日本で初めてのワーキンググループとなった。母子コホートの研究方法論に関しては、達成したことも多いが、解決すべき課題が明らかになり、今後の日本の母子コホート研究を成功させるために重要な知見が得られた。次年度にかけて、予備的追跡研究を進めながら、追跡率向上のために必要な事項の整理をさらに進めていく予定である。

これまで海外の文献をレビューし、要因を抽出してきたが、それらの要因が日本で

活用可能であるかどうか実際に介入研究を行い、追跡率が上昇するかどうか確認する必要がある。なぜならば、国民の健康に資する調査研究に対する理解や疫学研究の歴史、教育機関・保健医療セクターとの関係、エビデンスに基づく健康情報に対する国民の認識、人種・文化・宗教の多様性など、欧米との相違点が疫学研究に与える影響がどれほどのインパクトを持つかを明らかにしておく必要があるためである。今後はヨーロッパを中心にしたデータソースの限界等を考慮しながら、既存の地域保健データベース、教育機関における健康データベース、医療機関におけるデータベース等社会リソースの活用も考慮していく必要がある。

【参考文献】

- 1) 平成 23 年度厚生労働科学研究費補助金・成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業:乳幼児身体発育調査の統計学的解析とその手法及び利活用に関する研究」乳幼児身体発育調査結果の評価及び活用方法に関するワーキンググループの報告. 2012 年
- 2) Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, Hanson M, Heindel JJ.: Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. *Environ Health*, 27: 11:42, 2012.
- 3) Parsons TJ, Manor O, Power C.: Physical activity and change in body mass index from adolescence to mid-adulthood in the 1958 British cohort. *Int J Epidemiol*, 35: 197-204, 2006.
- 4) 佐藤 洋:子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)の概要. *保健医療科学*, 59: 360-365, 2010.
- 5) 厚生労働省. 第 10 回 21 世紀出生児縦

- 断調査の概況. [Online]. 2013 [cited 2014 Mar 7]; Available from: <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/syusseiji/10/dl/01.pdf>
- 6) Sun Y, Sekine M, Kagamimori S.: Lifestyle and overweight among Japanese adolescents: the Toyama Birth Cohort Study. *J Epidemiol*, 19: 303-310, 2009.
- 7) 鈴木 孝太. 既存の母子保健データを活用した出生コホート研究—妊娠中の喫煙と胎児および子どもの発育に関する検討—*山梨医科学誌* 27 (1), 13~22, 20
- 8) Tsuchiya KJ, et al.: Searching for very early precursors of autism spectrum disorders: the Hamamatsu Birth Cohort for Mothers and Children (HBC)*Journal of Developmental Origins of Health and Disease*, 1(3), 158-173, 2010
- 9) 土屋 賢治. コホート研究から発達障害を理解する. *最新医学* 68(9):2068-79, 2013
- 10) Bachrach, C.A., Horn, M.C., Mosher, W.D., and Shimizu, I. (1985). *National Survey of Family Growth, Cycle III, Sample Design, Weighting, and Variance Estimation*. Series 2 of Vital and Health Statistics, No. 98. DHHS Pub No. (PHS) 85-1372. Hyattsville, MD. National Center for Health Statistics.
- 11) Hansen, M.H., Hurwitz, W.N., and Madow, W.G. (1953). *Sample Survey Methods and Theory*. New York: John Wiley.
- 12) Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TI, Aaby P, Andersen AM, Taxbol D, Hansen KD, Juhl M, Schow TB, Sorensen HT, Andresen J, Mortensen EL, Olesen AW, Sondergaard C. (2001). The Danish National Birth Cohort-- its background, structure and aim. *Scand J Public Health*. 29, 300-7.
- 13) Wadsworth, M. E. J., Mann, S. L., Rodgers, B. (1992). Loss and representativeness in a 43 year follow up of a national birth cohort. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 46, 300-304.
- 14) Jaddoe VW et al. The Generation R Study: design and cohort update 2012. *Eur J Epidemiol*. 27(9):739-56, 2012
- 15) de Jong K, et al. Pesticides and other occupational exposures are associated with airway obstruction: the Lifelines cohort study. *Occup Environ Med*. 71(2):88-96, 2014
- 16) Abigail Fraser et al. Cohort Profile: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. *Int. J. Epidemiol*. 42 (1):97-110, 2013
- F. 健康危機情報
なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
1. 吉田穂波、加藤則子. 母子保健手帳の育児支援における意義. *チャイルド・ヘルス* Vol.16 No.12 p82-86, 2013
2. 吉田穂波. 1. 新生児栄養の変遷 栄養の基礎 新生児栄養の変遷. *周産期医学* 第 42 卷 増刊号 p412-416, 2012
3. 吉田穂波、横山徹爾、加藤則子. 出生時体重の低下は何が問題か 乳幼児身体発育調査からみる要因と、効果的な保健指導の方法を探る. *保健師ジャーナル* 第 68 卷 第 11 号 p948-955, 2012
4. 吉田穂波、加藤則子. 特集 乳幼児健診 Q&A I. 成長発達 乳児健診で体重が増えすぎといわれました。大丈夫ですか. *小児科診療* 第 75 卷 第 11 号 p1813-1816, 2012

2. 学会発表 (国際学会のみ)

1. Yoshida H. Perinatal Care in Disaster - Lesson Learned at Great East Earthquake in Japan. Perinatal Care Conference in Yokosuka Navy Hospital, 横須賀, Japan, 2013 年
2. Yoshida H, Harada N, Hayashi K, Arai T, Sugawara J, Abe Y, Ikeda Y, Yokoyama T, Kanatani Y, . Disaster management in perinatal care - Crucial point of helping mothers and babies after 311 Tsunami devastated area. SPER (Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research) , Boston, US, 2013 年
3. Yoshida H, Harada N, Hayashi K, Arai T, Sugawara J, Abe Y, Ikeda Y, Yokoyama, T, Kanatani Y,. Lessons learned from great sociological study of the postpartum care at particular aging sub-society in tsunami affected area in Japan .SPER (Society for Pediatric and Perinatal Epidemiologic Research) , Boston, US, 2013 年

3. その他の発表

1. 吉田穂波. 低体重児の増加の要因と効果的な保健指導の方法を探る. 第32回茨城県母性衛生学会学術集会特別講演. 2013年、茨城県
2. 越智 小枝, 吉田 穂波, 小林 健一, 金谷 泰宏. 災害に強い病院づくりへ向けて: 東日本大震災後の医療施設被害状況と全国の防災減災対策. 第19回日本集団災害医学会学術集会. 東京, 2014年
3. 吉田穂波. 母親同士の繋がりを育て、子どもの幸せと健康を守る. 第32回東日本外来小児科学研究会. 東京, 2014年
4. 吉田穂波. 災害時の母子保健. 第49回日本周産期・新生児学会学術

集会. 災害ワークショップ. 横浜, 2013年

5. 吉田穂波. 災害から子どもを守る. 第4回都市防災と集団災害医療フォーラム. 東京, 2013年
6. 吉田穂波. 産科医療研修の災害時におけるニーズと必要性—BLSOを有効に機能させるために—. 第18回日本集団災害医学会 神戸, 2013年
7. 吉田穂波. 「安全・安心まちづくり」を基盤にしたコミュニティ防災における妊産婦および乳幼児避難所設立. 第18回日本集団災害医学会 神戸, 2013年
8. 吉田穂波. より効果的で迅速な災害時周産期医療支援のための教育・研修プログラムの開発. 第18回日本集団災害医学会 神戸, 2013年

4. 招待講演等

1. 文京区防災フェスティバル. パネルディスカッション「311から学ぶ—あの日どうやって子どもたちを守ったか」 東京, 2012年6月
2. 世界防災閣僚会議シンポジウム「災害時妊産婦支援における国際基準」 2012年7月4日
3. みやぎジョネット 女性のための連続講座「ホッとするところとからだのはなし」 南三陸町, 2013年9月
4. 川崎市男女共同参画センター (すくらむ21) 防災講座「子どもを守る! アクティブ防災」 川崎, 2013年9月
5. 豊島区巣鴨小学校 道徳授業地区公開講座「いのちの授業—311から受け継ぐこと」 東京, 2014年1月

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 母子コホート研究追跡調査率向上のための要因抽出

コホート運営の段階	手法例
1. リクルート	面接、チラシ、
2. 参加者との連絡方法	郵送、電話、FAX、メール等
3. 出産後の追跡調査方法	郵送、電話、FAX、メール等
4. 参加者との協力関係（モチベーションを含む）継続の工夫	ニューズレター等
5. 母子コホート研究継続のための体制	組織、役割、人材、資金等
6. 協力していただかなければいけない人や組織	医療機関、行政、教育機関等
7. 長期間コホート研究を維持するための工夫	研究費、地域連携等

表2 母子コホート研究追跡調査率向上のための手法検討

表2-1. 対象者のリクルート

項目	手法、例、注意点
インフォームド・コンセント	<ul style="list-style-type: none"> ➤ インフォームド・コンセントを得る際には、研究目的と方法、参加することによる利益（ない場合も）・不利益（手間も含む）等について十分に説明する。調査票の書き方、追跡調査の方法と時期、記入漏れ発覚時には事務局からの問合せがあること、転居があった場合の連絡依頼等説明する。 ➤ そのうえで、自分の意志で前向きに調査に参加していただける方をリクルートする。 ➤ 今後の追跡のタイミング（スケジュール）と手順を説明する。（わかりやすくチャートで示す） ➤ 調査票のボリュームをおおよそ説明し、同意を得ておく。 ➤ 研究をサポートする大学教授の名前を出すと良い場合もある。
研究参加率の設定	<ul style="list-style-type: none"> ➤ エコチルでは、50%を想定していた。これとは対極的に5～10%程度を想定し、コンプライアンスの高いベースライン集団を設定することで、高額の研究費を計上しなくとも、高い追跡調査率の維持が期待される。
連絡方法	<ul style="list-style-type: none"> ➤ リクルートの時に、連絡が取りやすい手段・連絡先・曜日・時間を確認する。これはあくまで、ベースライン調査の確認作業のため行うものである。 ➤ 参加者においては、出産後、いずれかの段階で職業に復帰するなど、妊娠中とは異なる生活環境となるため、追跡調査においては、適宜、対象者と接触を図りながら連絡が取りやすい手段・連絡先・曜日・時間を確認する。
転居対応	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 調査票を郵送する際、転居連絡票も同封する。 ➤ 里帰りかどうか、引っ越し予定はあるか繰り返し聞く。引っ越しがあったらお知らせください、と話す。 ➤ 引っ越しの際には必ず連絡をくれるようリクルート時に説明し、転居連絡票も配布する。

表 2-2. 参加者との連絡方法

手 段	目 的、例、注意点
郵送	<ul style="list-style-type: none"> ・ 調査票の配布及び回収 ・ 記入漏れ再確認調査票の配布及び回収 *調査票は回収後すぐにチェックし記入漏れ問合せ作業を行う。 ・ 調査結果・検査結果報告 ・ ニュースレター *最初のパンフにスタッフの写真を載せると親近感がわく。 *内容を十分に検討した上で送付する必要がある。 例) 喫煙が健康に良くないという内容のレターを送ると喫煙者で研究に参加してくださっている対象者の気分を害するだけでなく、研究脱落のリスクが高まる。 *研究成果の公表という観点から国民一般に開示することは問題ない。 ・ バースデーカード *誕生日が追跡調査の日と設定すれば追跡調査の質問調査票を送るだけでよい。 ・ 誕生プレゼント *各追跡調査が完了した暁には薄謝（500 円図書カード等）を贈るなど。 ・ イベントの案内
電話	<ul style="list-style-type: none"> ・ 電話による調査の利点： 参加者との予定調整が必要であるが、郵送よりも確実に回答を得ることが出来、回答に抜け漏れがないかどうか調査側がチェックし、無回答を予防することが出来る。また、人間的な関わり合いが参加者の継続を後押しするというメリットもある。 ・ 面接、訪問調査の予約 ・ 面接、訪問調査のリマインド ・ 郵送による調査票の記入漏れ及び矛盾回答の問合せ ・ 督促電話（例：1 回目は回収期限日の 2 週間後、以降は 2 週間おきに連絡し回答を得る。） ・ 苦情、アクシデント対応
メール (PC、携帯)	<ul style="list-style-type: none"> ・ メールによる調査の利点： 郵送、電話に加え、第三の手段として、子育て世代に活用されているオンライン手段・電子メールを用い、調査の予定について記憶を喚起したり繋がりを保ったりコミュニケーションを取ったりすることで、調査からの脱落を防ぐ。また、メールであれば転居の際も比較的追跡しやすいと考えられる。 ・ リマインド ・ 予約確認 ・ イベント案内 ・ 調査票の記入漏れ及び矛盾回答の確認 *調査票は回収後すぐにチェックし記入漏れ問合せ作業を行う。 ・ 督促 <p>注意点：誤送信に注意。（個人情報保護の観点で、事務局からのメール送信は控えるべき。郵送で問い合わせたことを参加者がメールで返事をくれる場合は効果的。</p>
FAX	<ul style="list-style-type: none"> ・ 記入漏れや矛盾回答の確認 <p>注意点：誤送信に注意</p>

表 2-3. 出産後の調査方法

表 2-3-A. 郵送による調査

項目	手法、例、注意点
依頼の仕方	<ul style="list-style-type: none"> ・調査票を送る際に依頼状・説明を同封。
配布方法	<ul style="list-style-type: none"> ・調査票に ID 番号を明記の上、郵送（信書）で行う。 ・同封物：カバーレター、返信用封筒等、転居連絡票 <p>注意点：メール便（転送されない）は信書ではないため注意が必要。参加者の用紙紛失に備え、調査票は多めに準備する。</p>
回収方法	<ul style="list-style-type: none"> ・返信用封筒による回収。 <p>注意点：回収期限日を明示する。（ただし、調査票回収には回収期限後少し時間を要する場合が多い。）</p>
督促	<ul style="list-style-type: none"> ・督促は追跡調査率向上に重要な項目である。 ・電話が最も簡潔。 ・督促タイミングの例：回収期限日 2 週間を過ぎたら 1 回目の督促電話。その後 2 週間おきに連絡し、調査票提出を促す。 <p>注意点：</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 電話は用件のみ短く、わかりやすい説明を心掛ける。（参加者に負担をかけないため） ② 参加者一人ずつ継時的連絡の記録を作成。（連絡のつきやすい曜日や時間帯がわかってくる。） ③ メールによる督促は、個人情報の取り扱いに十分注意が必要。 ④ 参加者が質問票を紛失した時には、速やかに再送する。
調査のタイミング	<ul style="list-style-type: none"> ・例）産後 1, 3, 6, 12 カ月後など。 ・カルテ的な継時記録を作成。 ・記入時期のずれの許容範囲（1 か月、2 か月など）を決めておく。
未記入調査票の取扱い	<ul style="list-style-type: none"> ・調査票回収後すぐにチェックし、記入漏れ発覚後は速やかに（参加者の記憶が鮮明なうちに）電話で問い合わせる。 ・参加者が設問内容を忘れてしまった場合には、記入漏れや矛盾回答の部分をコピーした調査票を作成し、回答例、回答方法を明示して再郵送する。
データ入力・クリーニング法	<ul style="list-style-type: none"> ・業者にデータ入力依頼する際は、ダブルパンチを行う等、契約内容を確認。 ・自前で入力する際も、ダブルパンチ、読み合わせ等を行う。 ・値の範囲、理論的矛盾のチェック。統計家がクリーニング。
苦情対応、アクシデント対応、問い合わせ	<ul style="list-style-type: none"> ・速やかに電話で謝罪また訪問しお詫びする。（菓子折りを持参することもある。） ・お詫び状の送付 ・問題発生から対応・原因までを記録し、再発防止策を検討する。
調査票を完成させるための手法	<ul style="list-style-type: none"> ・ボリュームの多い調査票には、文中に「励ましの言葉」を入れ込んだり、何日かに分けて記入するよう促すケースもある。 <p>注意点：回答漏れがあった場合は、後日事務局から問合せる旨を伝えておく。</p>
お礼	<ul style="list-style-type: none"> ・回収後は、謝礼を贈る（例：図書カード 500 円）。

表 2・3・B.面接による調査（来所、訪問）

項目	手法、例、注意点
依頼の仕方	・あらかじめ郵送、電話やメール、オンラインで予約。
リマインド	・登録してある連絡先へメール、郵送、電話など。
場所	・外来の個室、健診を行う部屋など。 ・参加者が訪問しやすい場所。
時間	・日中か夕方か、など、参加者が訪問しやすい時間帯。 ・研究事務局が対象者と訪問者をコーディネートする。何らかの事情で直前のキャンセルもあり得るので、訪問者が対象者に訪問の確認をする。キャンセルの場合は、対象者が直接、訪問者に連絡できるシステムとする。
曜日	・平日か土日か、など、参加者が訪問しやすい曜日。
タイミング	・例) 産後 1, 3, 6, 12 カ月後など、目的に応じて。
予約の仕方	・電話やメール、オンライン。
データクリーニング法	・面接官が抜け漏れチェック、データ入力時に再チェック。
未記入欄の取扱い	・NA（無回答）なのか DN（知らない）なのかを面接時に記載。

表 2・3・C.ネットによる調査

* 個人情報の取り扱いに関する記載が必要

項目	手法、例、注意点
依頼の仕方	・あらかじめ同意を得ておく。
配布	・アクセス先の URL をメールする。
回収	・オンライン上で入力してもらう。
リマインド	・メール、郵送、電話など。
督促	・メール、郵送、電話など。
タイミング	・例) 産後 1, 3, 6, 12 カ月後など、目的に応じて。
苦情対応	・コールセンターの連絡先をオンライン上に記載。
データクリーニング法	・オンライン上でデータベース化されるようにしておく。
未記入欄の取扱い	・NA（無回答）なのか DN（知らない）なのかを後で確認。

表 2-3-D.電話による調査

項目	手法、例、注意点
依頼の仕方	・あらかじめ同意を得ておく。
予告	・メール、郵送、電話など。
タイミング	・例) 産後1, 3, 6, 12カ月後など、目的に応じて。
繋がらなかった場合、何回まで試みるか	・繋がるまで日を改め、時間を変え、曜日を変えて、別の連絡先にも電話する。
苦情対応	・コールセンターの連絡先を依頼時に伝えておく。
時間	・日中か夕方か、など、参加者の都合がよい時間帯。
曜日	・平日か土日か、など、参加者の都合がよい曜日。

表 2-4. 参加者との協力関係 (モチベーションを含む) 継続の工夫

<ul style="list-style-type: none"> ・ニューズレター (年2回程度) ・参加者の検査データ一覧表 ・参加者の検査データグラフ ・メディアに取り上げられた最新情報 ・子育てサロン、コホート同窓会、勉強会 ・地方自治体と共同で行うイベントなど ・栄養調査票回答に基づく個人栄養結果の返却 ・謝礼 (お金、図書券、物品: 最初に渡す方法と、定期的にポツポツ渡す方法) ・お金が足りなければ熱意で足し算—講演料、講師料などで得たお金はなるべく研究費に回し、来所してくれた母へのお土産に、または子どもさんへのお土産・おやつに茶菓を買う。 ・リマインダ連絡 ・誕生日カード (子ども) ・誕生日メール (母) ・調査票を手渡して後日郵送を依頼する場合は、1か月後にリマインダ

表 2-5. 母子コホート研究継続のための体制

表 2-5-A.組織

研究母体	<ul style="list-style-type: none"> ・研究事務局 (研究者、事務員)、調査員 ・研究責任者を明確にすべき
関連する組織や人	<ul style="list-style-type: none"> ・自組織他部門、地域との連携 ・多施設協働、学会や医会、病院、地域、学校を巻き込む ・関係自治体や関係県医師会 (産婦人科医会) の後援名義で行うと信頼される

表 2-5-B.役割

<ul style="list-style-type: none"> ・コーディネーター ・人材研修 ・データクリーニング&統計解析 ・コミュニケーター など <p>例) 専属スタッフが4名は必要</p>
--

表 2-5-C.人材育成

<p>パラメディカルスタッフの教育 (事務系には関係なし)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・アップデート研修 ・最新の論文読み合わせなど ・定期的な飲み会 ・世間から意義を認められているという誇りややりがいを持ってもらう
<p>事務系スタッフのモチベーション</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・一定範囲の裁量性 * 研究事務局運営においては、事細かなマニュアルを研究者責任者が作成するよりは、事務スタッフに大きな方針を示し、事務スタッフが主体的にマニュアルを作成するのが望ましい。 * 気軽に事務スタッフが研究者責任者に相談できる体制を整え、新しい事例に遭遇したときなどは、研究者責任者はできる限り迅速に方針を決断し、その都度マニュアルを改訂していく方式が望ましいと考える。 ・学会での共同発表、論文共同執筆

表 2-5-D.予算

<ul style="list-style-type: none"> ・長期的な資金 ・予算獲得のためには実績（研究の進捗や成果）が重要 ・複数の研究費を使う時の考え方の整理 ・ベースライン時は多めに必要となる ・追跡の時は事務局運営代、郵送代等必要 ・追加の生化学検査等を行う場合は別途費用が必要 ・遺伝子多型解析には、一定金額の研究費が必要

表 2-6. 協力していただかなければいけない人や組織

<p>例) 行政・医師会・病院・学会</p> <p>①母子保健行政 自治体の母子保健担当部署、保健所、担当者。 母子保健行政担当者には保健師が絡んでいるのが通例であり、上下関係のはっきりした組織なので、まず上の人、次に下の人にくまなく挨拶が必要。</p> <p>②医師会 地域の事情次第。 都市の規模が小さいほど医師会が保健行政・医療行政に発言権をもつ傾向あり。医師会産婦人科医会、小児科医会、事務局などに早めにコンタクトをとり、どの範囲まで了解を頂かなくてはいけないかを把握することが重要。</p> <p>③学会・研究会</p> <p>⑤ 教育委員会</p>
--

表 2-7. 長期間コホート研究を維持するための工夫

研究費	<ul style="list-style-type: none"> ・期間が区切られている研究費をつなげるために成果をアピールする。
体制	<ul style="list-style-type: none"> ・スタッフ間の引き継ぎの仕組み ・少数精鋭で有能な研究事務局スタッフの確保
他のコホートとの連携	<ul style="list-style-type: none"> ・評価体制のシェアをし、効率化を図る。
大学との協力	<ul style="list-style-type: none"> ・データの提供 ・論文発表やデータ解析などの連携
メディア	<ul style="list-style-type: none"> ・頻繁にメディアプレスを行う。
参加者とのコラボレーション	<ul style="list-style-type: none"> ・最初に参加者に自分の役割（次世代の子供たちのための意義あるボランティアであること等）を理解してもらう。
行政との人間関係（コネ）	<ul style="list-style-type: none"> ・保健センターとの合同勉強会。保健師の相談に応じる。校医との連携会議、など *保健師は地域でコホート調査を行うと、自分の地元が「荒らされる」と感じることもある。（拾わなくていい人を掘り起こす心配をしている。）はじめから相談に乗りますよ、と研究責任者が歩み寄りの姿勢を見みせる。 *毎年、保健所でミーティング。助産師に研究の趣旨説明、得られた研究結果の提供、精神障害者、発達障害関係の仕事を引き受ける、など。

新規疫学研究における追跡方法の検討

研究分担者 土屋賢治 (浜松医科大学子どもこころの発達研究センター)
研究協力者 浅野良輔、原田妙子、釘寄ゆめの、中原竜治、中安智香子、鈴木由紀子、
小寺紀子、東本恵美、中村敦子、松崎秀夫、鈴木勝昭、武井教使、
森 則夫 (浜松医科大学子どもこころの発達研究センター)
金山尚裕、伊東宏晃 (浜松医科大学産婦人科学講座)

研究要旨

わが国の低出生体重児の増加傾向には、長期予後という観点から大きな懸念が投げかけられている。しかし、その予後にどのようなリスクが隠されているのか、その実態はよく分かっておらず、優れた出生コホート研究の登場が待たれている。本分担研究は浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study)を例にとり、出生コホートの運営にあたりどのような工夫を研究デザインに盛り込むべきであるかを検討すること、また、HBC Study のデータを使って、出生体重と 24 ヶ月齢までの発達の予後を定量化することを目的とする。現在、HBC Study(N=1258)は 24 ヶ月齢まで 85%の捕捉率を誇っており、当初より 1 ヶ月しか参加できないことが明らかであった里帰り出産の 107 名の妊婦を除外すると、追跡率は 92%である。このような高い水準の、しかも年々低下しない捕捉率は、参加者の内的動機づけを高めることを第一に、参加しやすさの確保、スタッフの動機づけなどが相まっての帰結である可能性が示唆された。また、HBC Study の結果は、低出生体重の神経発達への影響が、少なくとも 24 ヶ月齢で、特に表出言語領域に明瞭に認められることが示された。

A. 研究目的

低出生体重児には身体発達・神経発達の偏倚、生活習慣病の発症リスクの上昇があることが指摘されている¹⁾。しかし、低出生体重児の増加傾向が明らかな我が国において、その社会的なインパクトの定量化が試みられたことはない。ここにおいて、出生コホート研究に大きな期待が寄せられている。リスクの大きさ、人口寄与度を正確に算出でき、インパクトの定量化に貢献することが確実視されるからである。

さて、我が国で新規に出生コホート研究を立ち上げるには様々な困難がある。出生

コホート研究の先進地である北欧・西欧と比較すると、我が国には出生コホート研究の数、それにかかわる研究者の数が少なく、ノウハウの蓄積も乏しい。したがって、先行研究を渉猟しその情報を吟味したうえで社会に発信するならば、新規出生コホート研究立ち上げの機運を高めることに貢献するはずである。本分担研究では、我が国で現在運営が継続されている出生コホートの一つ、浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study)からの情報、とくに新規出生コホート研究立ち上げに資する追跡方法に関する情報を得ることを主目的に、以下

の2点に焦点を当てた研究を行った。

(1)浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study) *運営の実績を生かして、コホート研究の方法論を整理し、今後の疫学研究に活かすための追跡率向上のための提言を行う。(2) HBC Study を活用し、胎児期からの子どもの神経発達を出生体重を中心に解析する。

*浜松母と子の出生コホート研究(HBC Study) 2007年11月21日~2011年3月31日の間に、浜松医科大学医学部附属病院ならびに関連する1産院で妊婦健診を受けた妊婦のうち、同意が得られたすべての妊婦とその児を対象として約10年の追跡を行う出生コホート研究。対象となる児は1258名。最大の特徴は、対象児に対して、生後2年間に7回、その後2年間に3回、さらにその後の6年間に3回の追跡を行い、すべてface-to-faceで発達を評価する点にある。また、先行研究にならい、対象者の追跡からの脱落を防ぐ方法を最大限に取り入れていることから、質のよい新規出生コホート研究を立ち上げるにあたって参考になるノウハウが蓄積されている。方法論は、分担研究者の研究報告²⁾に記載されているが、本研究に関連する内容については以下に記載した。なお、HBC Studyは文部科学省厚生科学研究費補助金、文部科学省脳科学研究推進プログラム課題Fの助成を受けているが、いずれもその研究目的は自閉症スペクトラム障害の病態解明であり、本分担研究の目的である「新規出生コホート研究立ち上げに資する追跡方法の検討」とは異なっている。

B. 研究方法

(1) 対象

浜松医科大学医学部附属病院産婦人科

(静岡県浜松市東区) および加藤産婦人科(静岡県浜松市浜北区)の2病院を2007年11月19日以降に妊婦検診を目的に受診し、2011年11月30日までに分娩を終え、かつ研究への参加の同意が得られた全妊婦1,133名とその児1,258名を解析対象者とした。

(2) 同意の取得と情報の管理—倫理的配慮

本研究の意義や内容について、口頭および文書にて説明し、十分理解できる知能を有する18歳以上の妊婦を対象とした。プライバシーの保護に留意し、得られたデータや被験者情報についてはすべて情報コードにて取り扱い、個人を特定できる情報を消去した上で統計処理を行った。研究内容および方法については、浜松医科大学倫理委員会の承認(医20-82, 22-29, 24-67, 24-237, 25-143, 25-283)をすでに得ている。

(3) 測定

出産を前にした1,133名の妊婦である被験者に対して、研究分担者および協力者による面接を行い、このうち1,258名の新生児が登録された(死産2名を含む)。また、周産期の情報を診療記録から抽出するとともに、出産後1~24カ月までの追跡(直接面接による繰り返し評価)を行った。

(イ)妊婦への面接 以下の項目について調査用紙を作成し、一定の手順で面接し情報を聴取した。

(a)妊娠既往歴と今回の妊娠歴(妊娠中の喫煙、飲酒、服薬歴、妊娠の意図の有無を含む)、育児歴

(b)婚姻歴(結婚および離婚年、結婚回数)

(c)教育歴と職業歴

(d)年収(本人および家計全体の年収)

(ロ)診療記録 分娩日時、在胎週数、胎位、帝王切開の有無、新生児身体計測値を抽出した。

(ハ)児の神経発達評価 Mullen Scales of Early Learning³⁾を採用し、粗大運動、視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語の5領域を、1, 4, 6, 10, 14, 18, 24ヶ月齢において評価した。

(4) 解析

すべてのデータを電子化、匿名化ののち、解析を行った。解析に Stata SE 12.1 (Stata corp, College Station, TX) を用いた。

(イ)データのあらましおよび脱落率：24ヶ月齢までの追跡状況を記述統計によって解析した。

(ロ)24ヶ月齢まで追跡を終えた児を対象に、神経発達と出生体重の関連を、前者においては Growth curve modeling にて解析した。

C. 研究結果

(1) データのあらましおよび脱落率

図1、表1に示した。

図1 1,258名の参加者の、エントリーから24ヶ月までの追跡状況

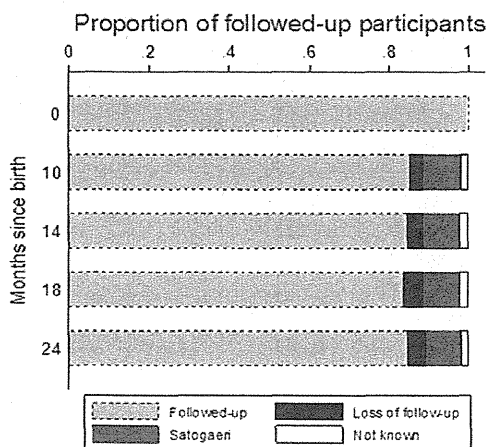


表1：1,258名の参加者の、エントリーから24ヶ月までの追跡状況の詳細(表の項目に付した色は図1のBarの色と対応)

	Followed-up	Loss of follow-up			Satogaen	Not known
	継続	中断の意思表示による中止	死亡による中止*	転居による中止	里帰りによる中止	その他**
10ヶ月	1074 (85%)	26 (2%)	5 (0%)	12 (1%)	115 (9%)	26 (2%)
14ヶ月	1065 (85%)	35 (3%)	5 (0%)	12 (1%)	113 (9%)	28 (2%)
18ヶ月	1054 (84%)	38 (3%)	6 (0%)	16 (1%)	114 (9%)	30 (2%)
24ヶ月	1065 (85%)	37 (3%)	6 (0%)	16 (1%)	107 (9%)	27 (2%)

* 死産を含む。

** 中断の意思表示はないものの、被検者または検査者の都合により、直近の3回の評価面接を行うことができなかったもの。

(2) 出生体重と身体発達(体重・身長)

および神経発達に関連

1~24カ月齢の体重と身長、および Mullen Scales of Early Learning によって測定した1~24カ月齢の粗大運動、視覚受容、微細運動、受容言語、表出言語の5領域のスコアを従属変数とする Growth curve modeling を用い説明変数として出生時体重を、共変量(測定時の児の月齢[1次、2次、3次項を含む]、児の性別、出生時在胎週数、同胞順位、母の年齢)を投入した。その結果、出生時体重が有意な効果をもたらしていたモデルとして、体重 (coeff=0.97, p<.001)、身長 (coeff=.0036, p<.001)、粗大運動 (coeff=0.00020, p=.04)、表出言語 (coeff=.00021, p=.04)が見出された。一方、視覚受容、微細運動、受容言語に

対して出生時体重の有意な効果は認められなかった。ついで、有意な関連が見出された4つの従属変数の1~24カ月の軌跡を出生体重カテゴリー（2000グラム未満、2000~2499グラム、2500~2999グラム、3000グラム以上）ごとに示した（体重：図2、身長：図3、粗大運動：図4、受容言語：図5）。なお、この予測軌跡の描出には median spline (5 knots) 法を用いた。また、参考として、出生時体重が有意な効果をもたらさなかった微細運動、視覚受容の軌跡をそれぞれ図6、7に示した。

図 2 体重の軌跡

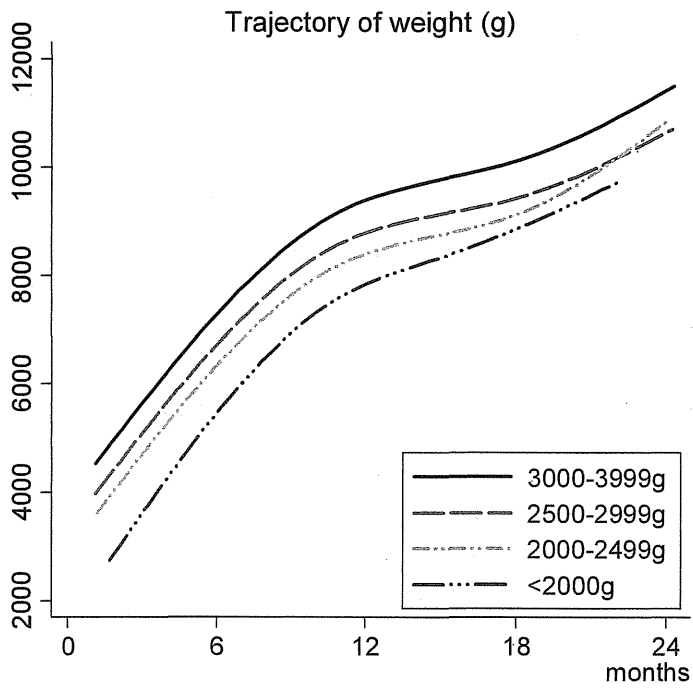


図 3 身長の軌跡

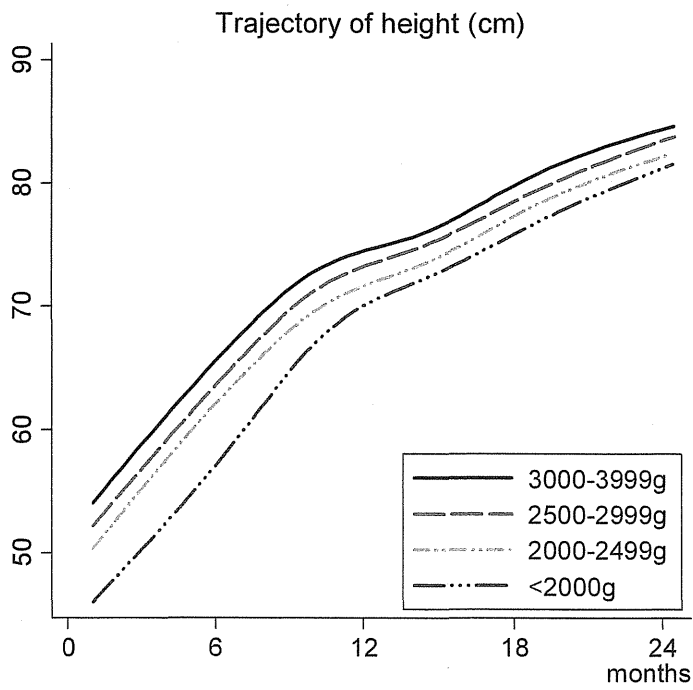


図 4 粗大運動の軌跡

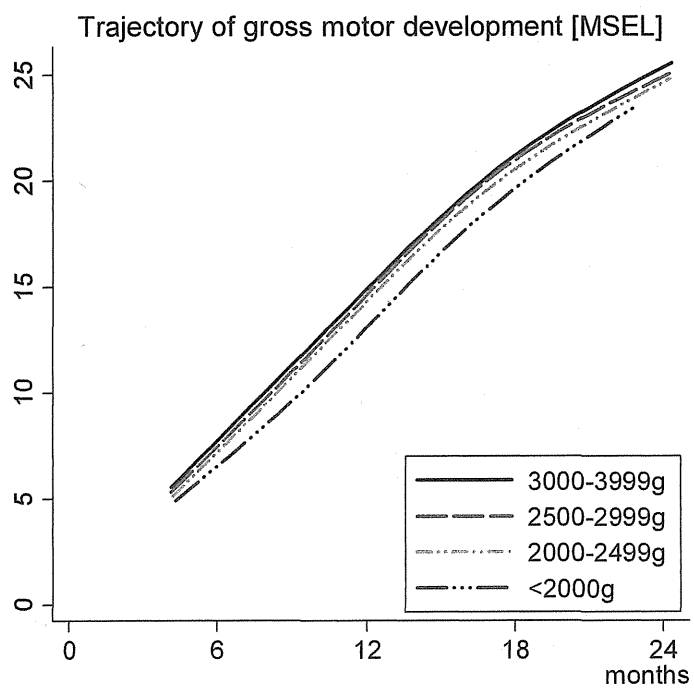


図 5 表出言語の軌跡

