

厚生労働科学研究費補助金（地域医療基盤開発推進研究事業）

「周産期医療の質と安全の向上のための研究」

総合研究報告書（平成25年度・26年度）

周産期医療の質と安全の向上のための研究における

統計解析課題の検討に関する研究

研究分担者 米本直裕 国立精神・神経医療研究センター 研究員

研究協力者 神垣有美 国立精神・神経医療研究センター 研究生

研究要旨

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の研究期間中における統計解析の課題について検討を行った。試験期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、児背景、児の院内情報の集計を行った。一部にデータ入力遅れの問題が明らかになった。また、サンプルサイズの再検討を行い、計 2800 例が必要であることが明らかになった。さらに、研究のアウトカムの国際標準に対する妥当性を検討する統計解析を行い、これを確認した。

A．研究目的

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究（クラスターランダム化試験）の研究期間中での統計解析の課題について検討を行う。

B．研究方法

1) データモニタリング

研究期間中の安全性評価に必要なモニタリングレポート作成のため、児背景（性別、週数、出生体重）、児の院内情報（院内死亡、脳室内出血、壊死性腸炎、慢性肺疾患、敗血症）の集計を行った。院内情報については、参考情報として、本研究のベースラインデータ（介入前；2007 - 2009 年）NRN データベース（2010 - 2011 年）を算出した。

2) サンプルサイズの再検討

試験開始時からの参加施設数の拡大（40 施設）、試験登録開始からの症例登録数の推移、施設内相関（級内相関係数 ICC: Intraclass-correlation co-efficient)の検討を加味し、サンプルサイズの再検討を行った。施設内

相関の検討では関連文献の文献検索、NRN データベース（2003 - 2008 年）の解析を行った。

3) アウトカムの妥当性に関する検討

本研究の主要アウトカムは3歳時での障害なき生存（INTACT）であるが、定義は、「死亡、重度神経学的障害(SND)、神経学的障害(NDI)がないこと」である。神経学的障害の評価は新版 K 式で行うが、これは日本で開発された指標であり、国際的標準ではない。そこで分担研究者の河野が主導し、新版 K 式と国際的標準の検査であるベイリー検査法との相関研究（低出生体重児における新版 K 式発達検査と Bayley III 検査の相関に関する研究）を本研究の付随研究として行い、その1歳半児の登録、データ収集が完了した。そこで、そのデータについて統計解析計画を立案し、解析を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究及び疫学研究に関する倫理指針を遵守し、使用したデータは中央、施設の倫理委

員会で承認済みである。解析は匿名化されたデータで行い、セキュリティに留意した環境で作業を行う。

C . 研究結果

データモニタリングは 2 度 (2013 年 7 月、2014 年 9 月) 行った。モニタリングレポートのための集計結果を算出 (表 1-1、1-2、1-3) し、対象児背景の均一性、試験進捗の安全性に問題がないことを確認した。ただし、一部の施設においてデータ入力の遅れの問題が明らかになり、研究班事務局からフィードバックが行われた。

サンプルサイズの再検討の結果、2800 例が必要であることが明らかになった。施設内関連の検討では、検索された先行研究(表 2)では、研究によって ICC にばらつきがあったが、事前計画の範囲内であった。

妥当性研究の統計解析は統計解析計画書を作成し、それに基づいて行った。(別紙)新版 K 式とベイリー検査の相関は十分にあり、本研究のアウトカムの妥当性が確認された。妥当性の結果の詳細は現在投稿中である。

D . 考察

モニタリングレポートによって試験進捗が順調に行われていること、データ入力に課題があることが明らかになった。データ入力に関しては、事務局から各施設にフィードバックが行われ、改善の要請が行われている。最終データ固定にむけて、データの欠損や不明を改善するため、引き続き、データチェックを行っている。

サンプルサイズの再検討では、最終的な症例数が確定し、計画書の改訂が行われた。

関連研究の検討では、本研究のアウトカムの妥当性が確認された。今後は、フォローアップでの追跡率、データの質を確保する必要があるだろう。

E . 結論

周産期医療の質と安全の向上のための介入研究(クラスターランダム化試験)の実施期間中における統計解析課題を検討し、必要な変更を行い、試験の妥当性を確認した。

F . 健康危険情報

なし

G . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Sex Mediated Morbidities Interaction for Death or Neurodevelopmental Impairments in Infants Born at 22-27 Gestational Weeks in NRN Japan: A Mediation Analysis. Yumi Kono, Naohiro Yonemoto, Satoshi Kusuda, Masanori Fujimura. Pediatrics Academic Societies & Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting. May3,2014. Vancouver, Canada.

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1-1
登録対象児の背景(群別の集計) n=1936
2012年2月から2013年7月まで

		介入群 n=939 (%)	対照群 n=997 (%)
性別	男	471 (50.2)	498 (50.0)
	女	460 (49.0)	495 (49.6)
	不明	0 (0)	1 (0.1)
	無回答	8 (0.8)	3 (0.3)
週数	22-26	228 (24.3)	251 (25.2)
	27以上	710 (75.6)	745 (74.7)
	無回答	1 (0.1)	1 (0.1)
出生体重	400-1000g	411 (43.8)	415 (41.6)
	1001-1500g	528 (56.2)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

表 1 - 2

登録対象児の背景(群別の集計) n=3213

2012年2月から2014年2月末まで(登録システムに入力されている症例)

		介入群 n=1550 (%)	対照群 n=1663 (%)
性別	男	769 (49.6)	828 (49.8)
	女	767 (49.5)	834 (50.2)
	不明	1 (0.06)	1 (0.06)
	無回答	13 (0.84)	0 (0)
週数	22-26	394 (25.4)	435 (26.2)
	27以上	1154 (74.5)	1227 (73.8)
	無回答	2 (0.13)	1 (0.06)
出生体重	400-1000g	688 (44.4)	415 (41.6)
	1001-1500g	862 (55.6)	582 (58.4)
	無回答	0 (0)	0 (0)

表1 - 3

院内死亡および重篤な疾患の発生割合N,(%)INTACT開始前後、NRNデータとの比較
* 報告がされているもののみ

	INTACT研究* 介入後 n=3213 (%) 2012年2月から 2014年2月まで	INTACT研究 介入後 n=1936 (%) 2012年2月から 2013年7月まで	INTACT研究 介入前 n=543 3 (%) 2007年から 2009年まで	NRNデータベース n=10233 (%) 2010年から 2011年まで
院内死亡	120 (4.1)/2930	67 (3.5)	491 (9)	720 (7)
脳室内出血	370 (12.7)/2916	181 (9.4)	764 (14.1)	1281 (12.5)
壊死性腸炎	48 (1.6)/2910	18 (0.9)	139 (2.6)	155 (1.5)
慢性肺疾患	1193 (41.6)/2868	564 (29.1)	1781(32.8)	3394 (33.2)
敗血症	228 (7.8)/2910	123 (6.4)	463 (8.5)	807 (7.9)

* 登録システムに入力されている症例、約 300 名が未報告(9月現在)

表2

<p>– Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC. Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. <i>BMJ</i>. 2004 Oct 30;329(7473):1004.</p>
<p>– Roudsari B, Fowler R, Nathens A. Intracluster correlation coefficient in multicenter childhood trauma studies. <i>Injury Prevention</i> 2007; 13(5):344-7.</p>
<p>– Pagel C, Prost A, Lewycka S, Das S, Colbourm T, Mahapatra R, Azad K, Costello A, Osrin D. Intracluster correlation coefficients and coefficient of variation for perinatal outcomes from five cluster-randomised controlled trials in low and middle-income countries: results and methodological implications. <i>Trials</i> 2011; 12:151.</p>