

分担研究報告書

解析手法の生物統計学的検討  
研究分担者 新田 裕史 国立環境研究所

研究要旨

本課題では、参加者の自己記入に基づく質問票調査への記入を一次スクリーニングと捉え、さらに二次調査を行ってケースを同定して発症数を推計するとともに、その推計誤差及びバイアス等について検討した。平成28年12月末までに回収された1歳質問票90,398件、3歳質問票54,391件、4歳質問票24,937件及び5歳質問票4,182件中、「脳性麻痺」項目にチェックがあったケースは80名、6か月、1歳6か月、2歳、2歳6か月、3歳6か月、4歳質問票の「その他」欄にのみ記載があった対象者3名と合わせて、83名がケースとして抽出された。一次抽出されたケースが二次調査の過程で誤記入であったことが明らかになるような場合があり得るが、これまでの調査でそのような事例が実際に存在している。一方、一次抽出されないケースの中に脳性麻痺のケースが含まれる可能性もあるが、質問票の「脳性麻痺」項目にチェックが無かった全員に対して詳細な調査をすることは困難であるため、質問票に基づく抽出をスクリーニングとみなした場合の陰性的中度を量的に評価することはできない。陰性的中度に影響を与えるものとしては、現時点では診断がつかない、診断はなされているものの保護者が未記入、質問票未提出もしくは脱落が考えられる。 については対象者の追跡を続けることで診断が確定する可能性が高いため、エコチル調査による引き続きの追跡調査が求められる。 については、今後、質問票未提出もしくは今後の調査協力を中止した参加者を対象に、参加者の妊娠中と周産期段階での属性解析を実施することで量的な検討を行うことができる可能性があると考えられる。

A．研究目的

本課題では、エコチル調査データから抽出された脳性麻痺が疑われる症例について、抽出プロセス上考えられるバイアスの存在について精査し、その上でエコチル調査に基づいて母集団（日本全体）における脳性麻痺発症割合の推定を実施することを目的とする。

B．研究方法

エコチル調査における脳性麻痺症例は、

参加者が1歳及び3歳の段階で実施する質問票調査で「脳性麻痺」と診断されたことがあるかどうか、またその他の時期における病歴欄への自由記載をもとに抽出し、二次調査を実施した上で対象者としている。

本課題では、本調査の精確性を評価するために、1歳及び3歳の段階で実施する質問票調査で「脳性麻痺」にチェックをいれたものに限定して検討を行った。

まず、脳性麻痺と診断されたことがあ

る，または診断されたことがないにもかかわらず当該質問票へ記載する可能性（質問票調査による症例抽出をスクリーニングと捉えた場合の陽性的中度）と，脳性麻痺と診断されたことがあるにもかかわらず当該質問票へ記載しない可能性（陰性的中度）を検討する。次に，実際に抽出された脳性麻痺症例をもとに，確率分布に基づく発症確率の信頼区間の算出を行い，母集団（日本全体）における脳性麻痺発症数の推定を実施する。

#### （倫理面への配慮）

妊婦に対してエコチル調査への協力同意を得る段階で，医療機関や行政機関が保有する医療記録や健康診断等の健康記録を収集させていただく可能性があることや，質問票への回答内容から参加者（お子さん）が特定の疾患を発症していることが疑われる場合は，必要に応じて受信医療機関に診療の状況などの情報を問い合わせたり，ご自宅に連絡をしたりする可能性があることを説明した上で文書にて同意を得ている。本課題は同事業内の「エコチル調査データの脳性麻痺症例の属性解析」で得られた脳性麻痺症例の件数のみを利用しており，本課題で独自に個人情報等を取り扱うことはない。

#### C．研究結果

エコチル調査では，2016年12月末まで

に回収された1歳質問票90,398件，3歳質問票54,391件，4歳質問票24,937件及び5歳質問票4,182件から抽出された「脳性麻痺」候補者は80名であった。この中で，1歳，3歳，4歳及び5歳質問票病歴欄の脳性麻痺にチェックがあったものは，それぞれ31件，45件，24件，16件であった。このうち，3歳質問票の29件，4歳質問票の11件，5歳質問票の3件は，新たにチェックがされたものであった。

また，6か月質問票，1.5歳質問票，2歳質問票，2.5歳質問票，3.5歳質問票，4.5歳質問票の「その他」欄に記載があったものが，それぞれ0件，2件，12件，0件，0件，0件，計14件であった。これら14件のうち11件は1歳質問票，3歳質問票，4歳質問票ないし5歳質問票で，脳性麻痺の欄にチェックがあった。

以上，6か月，1歳，1.5歳，2歳，2.5歳，3歳，3.5歳，4歳，4.5歳，5歳質問票の病歴欄への記入から，脳性麻痺のケースとして83件が抽出された。

一次抽出されたケースが二次調査の過程で誤記入であったことが明らかになるような場合があり得る。一方，一次抽出されないケースの中に脳性麻痺のケースが含まれる可能性があるが，質問票の「脳性麻痺」項目にチェックが無かった全員に対して詳細な調査をすることができないため，質問票による脳性麻痺の評価をスクリーニングとみなした場合の陰性的

中度（脳性麻痺にチェックがない対象者が本当に脳性麻痺ではない確率）については現時点で量的な評価を実施することはできないが、可能性としては以下が考えられる。

現時点では診断がつかない

脳性麻痺は、比較的軽症な例や麻痺の型によっては1歳時点では診断がつかず、2～3歳で診断される場合や、それ以上の年齢に達して診断が確定する場合もある。本課題実施時点でのエコチル調査の対象者は、概ね3歳に達しているが、質問票の回収が完了していないために、診断が保留もしくは経過観察中となっているケースも考えられる。

診断はなされているものの保護者が未記入

本課題実施段階で既に脳性麻痺と診断されているものの、保護者がセカンドオピニオンを求めている最中である等の理由でまだ脳性麻痺であるとの診断を受け入れておらず、質問票に記入しない可能性が考えられる。

質問票未提出もしくは脱落

脳性麻痺もしくは脳性麻痺に付随・関連する症状に対するケアや対処が、児の保護者や家族にとって時間的・体力的・精神的に負担が大きく、質問票が提出されていない、もしくはエコチル調査による追跡そのものからの脱落

（協力取り止めや同意撤回等）が起きている可能性がある。

上記可能性はいずれも現段階では量的評価はできないため、可能性の列挙にとどめるが、これまでに抽出された83件のうち、1件でエコチル調査への協力取り止めの申し出があり、今後の調査対象から外れた。現在のところ、協力取り止めのケースが増える傾向はみられない。

次に、本課題では、エコチル調査における脳性麻痺発症割合とその信頼区間の算出を行った。1歳質問票90,398件に基づく脳性麻痺症例31件が1歳時点での脳性麻痺症例であるとする、脳性麻痺の発症割合は $3.43 \times 10^{-4}$ （95%信頼区間は発症がポアソン分布に従うと仮定して $2.22 \times 10^{-4} - 4.64 \times 10^{-4}$ ）、つまり10,000人当たり3.43件（95%信頼区間は2.22件から4.64件）となった。同様に2016年12月末現在で3歳質問票が回収された該当者のうち、3歳質問票で初めて脳性麻痺症例として抽出されたのは29件であり、1.5歳質問票2歳ないし2.5歳質問票で脳性麻痺症例として抽出されていたのは5件であった。計34件を1歳以降3歳までに新規に抽出された脳性麻痺症例とみなして推計を行ったところ、 $6.25 \times 10^{-4}$ （95%信頼区間は $4.15 \times 10^{-4} - 8.35 \times 10^{-4}$ ）、つまり10,000人当たり6.25件（95%信頼区間は4.15件から8.35件）となった。さらに2016年12月末現在で4歳質問票が回収された該当者のう

ち、4歳質問票で初めて脳性麻痺症例として抽出されたのは11件であった。計11件を3歳以降4歳までに新規に抽出された脳性麻痺症例とみなして推計を行ったところ、 $4.41 \times 10^{-4}$  (95%信頼区間は $1.80 \times 10^{-4}$  -  $7.02 \times 10^{-4}$ )、つまり10,000人当たり4.41件 (95%信頼区間は1.80件から7.02件) となった。

最後に、本課題では、エコチル調査における脳性麻痺症例の発生頻度を用いて、日本の全出生を母集団とみなした場合の脳性麻痺の発症数の推定を実施した。本課題では、1歳及び3歳時点の質問票の脳性麻痺項目へのチェック及び、6か月、1.5歳、2歳、2.5歳質問票の自由記載欄への記述を元に脳性麻痺症例を抽出している。本課題実施段階 (2016年1月末日時点) で収集されている3歳質問票を提出するのは2013年1月以前に出生した参加者である。1歳質問票はほぼすべての参加者が対象となっているが、3歳質問票発送後間もない参加者がいるため、2013年に出生したものは少数の回収となっている。そのため、以下では2011年と2012年の出生者について推定を行った。

2011年及び2012年の出生数は、人口動態調査によると2,08,8037人であった<sup>2)</sup>。エコチル調査における脳性麻痺発症率の95%信頼区間を母集団に外挿すると、1歳時点で464人から968人 (点推定値は716人)、1歳以降3歳まで時点で866人から1,

744人 (点推定値は1,305人)、3歳以降4歳まで時点で377人から1,465人 (点推定値は921人) の脳性麻痺発症者が新規に診断されていると推定された。また、上記を1年当たりに換算すると、1歳時点で年間232人から484人 (点推定値は358人)、1歳以降3歳まで時点で年間433人から872人 (点推定値は653人)、3歳以降4歳まで時点で年間188から733人 (点推定値は461人) の脳性麻痺発症者が新規に診断されていることに相当すると推定された。

1) 脳性麻痺リハビリテーションガイドライン 第2版 公益社団法人日本リハビリテーション医学会監修 2014 .

2) 厚生労働省 人口動態調査 人口動態統計月報 (概数) . <http://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1a.html>

#### D . 考察

エコチル調査における脳性麻痺症例抽出の陽性的中度に関しては、調査票に基づいて抽出された症例候補に対して二次調査を実施することでほぼ確実に症例を同定することができると考えられるため、今後も大きな問題にはならない。次に、エコチル調査における脳性麻痺症例抽出の陰性的中度に関して考察する。本課題の検討段階では、結果で挙げた陰性的中度に影響する可能性のある3つの可能性は、いずれも量的な評価を実施できる手

がかりはないが， については対象者の追跡を続けることで診断が確定する可能性が高いため，エコチル調査による引き続きの追跡調査が求められる。 については，エコチル調査の全対象者が3歳質問票の提出を終えた時点で，質問票未提出もしくは今後の調査協力を中止した参加者を対象に，参加者の妊娠中と周産期段階での属性解析を実施することで量的な検討を行うことができる可能性がある。具体的には，脳性麻痺の発症に關与するとされる妊娠中・周産期のリスク因子としては，36週未満の早産，低出生体重，多胎，新生児仮死，帝王切開等が挙げられているため，質問票の提出があった対象者となかったもしくは協力中止となった対象者で当該項目が偏って存在しないかを統計的に評価する必要がある。

今後，3歳以降の質問票調査の回収数も増加していくことから，推定精度が向上することが期待できる。

#### E．結論

エコチル調査に基づいて脳性麻痺発症率を推定するとともに，それを日本全体へ外挿することを試みた。今後，調査が継続されることで，種々のバイアスがどの程度かを量的に検討することが可能になると考えられる。

#### 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

なし

#### H．知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし