

運動失調症研究班におけるデータ分析方法の検討

研究分担者 大西 浩文（札幌医科大学医学部公衆衛生学講座）

研究要旨

わが国における難病対策を進める上で、患者数や臨床像、自然歴などの疫学的情報を明らかにすることは極めて重要である。本研究班においては、平成 29 年に疫学分科会が設置され、今後の患者数推計の方法の検討および J-CAT を基盤とする自然歴調査でのデータ分析方法について検討を行った。

有病率の推定に関しては、これまで用いられた臨床調査個人票の活用は難しい可能性が高く、J-CAT の遺伝子検査を含めた全国疫学調査などの代替方法を検討する必要があると考えられた。また自然歴研究に関しては、アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になること、J-CAT の自然歴研究や除外診断が中心となる IDCA の臨床背景および自然歴研究においては、欠測値が発生する可能性が十分考えられ、多重代入法は一つの解決策として検討の余地があり、J-CAT 自然歴研究への応用も期待できると考えられた。

A. 研究目的

わが国における難病対策を進める上で、患者数や臨床像、自然歴などの疫学的情報を明らかにすることは極めて重要である。本邦における脊髄小脳変性症（SCD）の有病率は人口 10 万人あたり 18.5 人と推定され、内訳としては遺伝性が約 1/3、孤発性が約 2/3 を占めるとされる¹⁾。本研究班としては今後も有病率の推定や自然歴等の最新の疫学的データの把握を定期的に行っていく必要があると考えられる。

運動失調症の患者登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)においては、2016 年 12 月より登録数が順調に増え、重要な病型については分科会が設置され、今後自然歴研究が予定されている。有病率の推定や自然歴に関する先行研究の結果に基づき、本研究班で検討される疫学的データ分析への応用の可能性について考察したので報告する。

B. 研究方法

患者数推計に関する国内外の先行研究の事例を集積することに加えて、現在わが国で利用できるデータとその分析によって得られる結果からわが国の脊髄小脳変性症の全体像の推計の可能性について検討を行った。また J-CAT において現在患者レジストリが行われており、そのデータの活用の可能性について検討を行うとともに、今後行われる自然歴調査について追跡方法、登録内容、脱落率減少のための検討、さらには欠測値の取扱い方法についてまとめ、今後の応用の可能性を考察した。

(倫理面への配慮)

該当なし

C. 研究結果

1) 患者数の推計方法の検討

わが国における運動失調症の患者数推計の先行研究としては、大きく全国調査と地域疫学研究に分けられる。全国調査としては、1994年に報告された全国疫学調査がある。全国6,148診療科を対象とし回答率60.3%のデータに基づく結果としてSCDの有病率は4.5/100,000人であった²⁾。その後、臨床調査個人票に基づく結果が2008年に報告されている¹⁾。2002年度の23,483名の申請があった中で11,691名の登録データの分析結果では、SCAの有病率18.5/100,000人であった。また、地域疫学研究として、鳥取県での悉皆調査の結果、年齢・性での調整後のSCAの有病率は12.6/100,000人と報告され³⁾、北陸地方で行われた調査では、常染色体優性遺伝の有病率が12.6/100,000人と報告されている⁴⁾。

海外においては、近年遺伝性運動失調症と痙性対麻痺の有病率推定研究のシステマティックレビューが行われている⁵⁾。それによると、海外においては地域疫学研究としての悉皆的調査やgenetic centerのような遺伝子型調査で全国から生体試料が集まる施設での分析結果に基づくものが中心であり、わが国のような全国調査はほとんど行われていない結果であった。

2) 自然歴研究における分析方法の検討

先行研究としては、EUROSCAにおいてSCA1,2,3,6患者を対象にSARA scoreをアウトカムとした病態進展予後について報告されている⁶⁾。欧州の17の運動失調センターから、2005年7月1日から2006年8月31日までに18歳以上のSCA1,SCA2,SCA3,SCA6の患者526名が登録され、少なくとも1回以上の追跡がある462名が解析対象となっている。患者は登録後3年までは1年毎(±3ヶ月まで許容)の受診、その後は不定期な間隔での受診を許容した。SARA scoreの経年変化は全てのgenotypeにおいて線形回帰モデルが最も適合していたことから、線形混合効果モデルが用いられている。各genotypeのSARA scoreの経年変化は、SCAで2.11/年、SCA2で1.49/年、SCA3で1.56/年、SCA6で0.80/年であった。

同じくEUROSCAのデータで、各病型の生命予後に関する検討も報告されている⁷⁾。17の運動失調センターから登録されたSCA1,SCA2,SCA3,SCA6の患者計525名を対象に、総死亡をエンドポイントとして最大10年間の追跡が行われている。各genotypeの10年累積生存率をKaplan-Meier曲線で示し、Cox比例ハザードモデルを用いて各genotypeにおける生命予後規定要因の検討を行っている。SCA1では初年度年齢、嚥下障害の有無とSARA scoreが、SCA2では初年度年齢、CAGリピート長とSARA scoreが、SCA3では初年度年齢、ジストニア有、CAG長、SARA scoreと年齢とCAG長の交互作用項が、SCA6では初年度年齢とSARA scoreが生命予後の規定要因であった。また、ノモグラムに基づく予後予測スコアの作成も行われていた。

3) 欠測定の取扱い方法の検討

観察研究の場合、十分な研究プロトコルの検討を行っても、患者背景要因も含めた未検査や脱落など予定しないデータ欠測が発生しうる。これまでの欠測値の取り扱いに関しては、欠測値を含む対象のデータを削除して分析する簡易な方法が適用されていたが、近年、欠測値を補完する統計モデルを用いて欠測値の補完を行い、欠測値が埋められた完全データを複数作成し、完全データに対して予定された解析を行い、得られた複数の結果を併合する手法である多重補完法(multiple imputation; MI)が行われるようになった⁸⁾。MI法は、平均値補完など単一の値を埋めて解析する手法と比較して、バラツキの過少評価を防ぐことができるため、欠測値を伴ったデータに対する手法として主要な手法の一つとなっている。

データの欠測メカニズムとしては、完全にランダムな欠測Missing Completely At Random (MCAR)、ランダムな欠測Missing At Random (MAR)、ランダムでない欠測Not Missing At Random (NMAR, MNAR)の3種類が知られている。MCARと

は、欠測が完全にランダムに発生しており、モデリングの対象となる変数および関連する変数に依存しない場合であり、MAR は欠測するかどうかの確率が観測値には依存するが、欠測値には依存しない場合、NMAR は欠測するかどうかの確率が欠測値にのみ依存する場合である。

また、欠測データへの対処法としては、完全ケース分析 (listwise deletion; LD 法)、利用可能なケースによる分析 (pairwise deletion; PD 法)、完全情報最尤法 (full information maximum likelihood method; FIML 法)、代入法の4種類が知られており、データ欠測のメカニズムによって、用いる対処方法も異なる。欠測データが MCAR の場合は、LD, PD は適用可能であるが、推定精度が落ちることが知られており、完全情報最尤法 (FIML) や多重代入法だとこの問題を解決できると考えられる。MAR の場合は、LD, PD はバイアスが生じるので適用不可であり、FIML や多重代入を適用する必要がある。NMAR の場合は、欠測メカニズムの同定は一般に困難であり、限界はあるが MAR として分析を行うという選択となり、ベストな解決策がないのが現状である。

代入法には、単一代入法と多重代入法があるが、単一代入法としては平均値代入、回帰代入、確率的回帰代入、マッチングの4種類が知られている。平均値代入法とは、観測データ部分における平均値をそのまま代入値として採用する方法であり、結果にバイアスが含まれることが明らかとなっており推奨されない方法となっている。回帰代入は、欠測が起きていない変数で欠測値を予測する回帰モデルから得られた予測値を代入する方法であり、確率的回帰代入は、さらに変数が連続変数の場合には誤差項を考慮し、カテゴリーの場合は所属予測確率を使用する方法である。また、マッチングは、欠測している個体と欠測していない個体のマッチングを行い、欠測していない個体の値を代入する (傾向スコアマッチング) 方法である。しかし、単一代入法

ではデータ自体の影響を受けやすいことや、単一値を代入することによる精度の課題もある。そこで、単一代入法を複数回繰り返して疑似完全データを作成し、疑似完全データごとに計算した複数の推定値の統合を行う多重代入法が多く用いられるようになってきている。

D. 考察

1) 患者数の推計方法について

疫学分科会としての活動内容として、現在、国立保健医療科学院で2004年～2010年の臨床調査個人票に基づくSCDの有病率・罹患率の推定を行っている。臨床調査個人票は、難病法に基づいて国が指定した難病(指定難病)に対して医療費の公費負担が行われており、その受給者数は有病患者数の一指標である。ただし、いくつか解釈の上での注意点がある。一つは、後期高齢者医療制度や障害者医療費助成制度などの利用で難病患者がすべて特定疾患医療受給制度による医療を受給しているわけではない点である。また、都道府県により医療受給者証の交付基準が一律ではない点にも注意が必要である。さらに平成27年1月以降において新たに指定難病として特定医療の対象となる症例については、運動失調症の重症度基準として「Modified Rankin Scale, 食事・栄養, 呼吸のいずれかが3度以上」を満たす必要が生じたことから、この基準を満たす症例のデータのみが登録されることとなり、従来のように診断がついた全ての症例を把握することはできないという課題がある。

他に全国疫学調査という方法があるが、患者数推計の妥当性が高い結果が得られる一方で、脊髄小脳変性症を診療している全ての医療機関で遺伝子検査が行われているわけではないため、郵送による二次調査では詳細な病型についての情報が得られにくい可能性があること、調査者の作業負担が大きいこと、作業委託を考慮する場合の費用的負担が大きいことが課題となっている。

本研究班で行われている運動失調症の患者

登録・自然歴調査 J-CAT(Japan Consortium of ATaxias)は、全国から患者登録が行われることから患者数推計に活用できる可能性があるが、現時点では遺伝子検査未施行例の遺伝性 SCA の登録が中心となっていることから現時点では全体像の把握には用いることはできない。今後は J-CAT を有病率の推定に活用する具体的方法の検討や全国疫学調査の可能性などについても検討を行っていく必要があると考えられた。

2) 自然歴研究における分析方法について

EUROSCA は欧州で行われた多施設共同患者レジストリに基づく比較的大規模の自然歴研究であり、J-CAT 自然歴研究の参考になる。脊髄小脳変性症の病態進展予後の検討は SARA score をアウトカムとして行われ、経年的に反復測定が行われる。継時的繰り返し測定デザインの統計解析としては、反復測定分散分析 (repeated ANOVA) が用いられることが多いが、欠測値がなく、測定感覚も一定であることが前提となり、実験系の研究でよく用いられる。しかし、多施設共同の観察研究においては、施設によって追跡プロトコル遵守状況が異なる場合も多く、欠損値が発生することや必ずしも同じ時間間隔で SARA score が測定されない場合も考えられ、その場合は repeated ANOVA の適応は難しい。その問題を解決する一つの方法が、EUROSCA でも用いられたマルチレベルモデル (混合効果モデル) である。ネストされたデータ構造を考慮した分析が可能となり、時点データにおける欠測値の存在や測定間隔の不一致も許容できるメリットがある一方で、データによってはマルチレベルモデルのメリットが享受できない場合があることや、統計モデルの仮定によっては計算が複雑になり解が得られない場合も考慮して適応を考える必要がある。J-CAT 自然歴研究の追跡プロトコルが参加施設間でどの程度遵守され、欠測値が発生せずデータ収集ができるか、また使用する統計手法を考慮して追跡プロトコルを作成するこ

とも重要であると考えられる。また生命予後の規定要因の検討や予後予測スコアの作成は J-CAT 自然歴研究においても検討できる課題であり、生命予後も含めた追跡プロトコルの作成が重要になると考えられた。また、病型間の差異の検討を考慮するのであれば、共通のプロトコルで追跡していくことが重要になる。

3) 欠測定の取扱い方法の検討

多重代入法の利点は、欠測データメカニズムの考慮や補助変数等の設定は代入実施者が行えばよく、欠測の取り扱いを解析者が行わなくてもよいという利便性と、代入モデルと解析モデルが必ずしも同じモデルである必要がないという柔軟性である。一方で欠点としては、代入モデルやそこでの推定法が誤っていれば、解析モデルが正しくても一致性のある推定量が得られない可能性があること、代入モデルとしてマッチングなどのノンパラメトリックな代入法を用いた場合の「統合された推定量」の数理的な性質が不明確であることなどが挙げられ、これらの利点、欠点を念頭においた上で多重代入法を適用する必要があると考えられる。

本研究班での J-CAT 自然歴研究では、SARA score を含む追跡データが脱落等によって欠損となる可能性があること、また特発性小脳失調症 (IDCA) の調査において、主治医ごとに除外診断の検査実施に違いがあり、欠測が発生する可能性が考えられ、推定結果に無視できないバイアスを含むことがないように、適切な欠測の取り扱いが必要になる。したがって、今回検討を行った多重代入法は一つの解決策として検討の余地があると考えられる。また、代入するデータの推定精度を検討する上では、完全データからランダムに欠測を発生させるシミュレーションを行うなどの検討も必要になると考えられた。

E. 結論

本研究班において平成 29 年度疫学分科会

が設置され、今後の患者数推計の方法の検討およびJ-CATのデータ分析および自然歴調査での分析方法について検討を行った。

有病率の推定に関しては、今後は臨床調査個人票の活用は難しい可能性が高く、J-CATの遺伝子検査を含めた全国疫学調査などの代替方法を検討する必要があると考えられた。また自然歴研究に関しては、アウトカムによって追跡プロトコルの設定を行い、それに合わせた統計解析方法の選択が重要になること、J-CATの自然歴研究や除外診断が中心となるIDCAの臨床背景および自然歴研究においては、欠測値が発生する可能性が十分考えられ、多重代入法は一つの解決策として検討の余地があり、J-CAT自然歴研究への応用も期待できると考えられた。

【参考文献】

- 1) Tsuji S, Onodera O, Goto J, et al. Sporadic ataxias in Japan--a population-based epidemiological study. *Cerebellum* 2008; 7: 189-197
- 2) Hirayama K, Takayanagi T, Nakamura R, et al. Spinocerebellar degenerations in Japan: a nationwide epidemiological and clinical study. *Acta Neurol Scand* 1994; 153: 1-22.
- 3) Mori M, Adachi Y, Kusumi M, et al. A genetic epidemiological study of spinocerebellar ataxias in Tottori prefecture, Japan. *Neuroepidemiology* 2001; 20: 144-149.
- 4) Shibata-Hamaguchi A, Ishida C, Iwasa K, et al. Prevalence of spinocerebellar degenerations in the Hokuriku district in Japan. *Neuroepidemiology* 2009; 32: 176-183.
- 5) Ruado L, Melo C, Silva MC, et al. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology* 2014; 42: 174-83.
- 6) Jacobi H, du Montcel ST, Bauer P, et al. Long-term disease progression in spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2015; 14: 1101-8. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00202-1.
- 7) Diallo A, Jacobi H, Cook A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 327-334. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.
- 8) Scheuren F. Multiple imputation: How it began and continues. *The American Statistician* 2005; 59: 315-319.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

1.論文発表

なし

2.学会発表

なし