

総合・分担研究報告書

脳性麻痺データの収集と解析、及び発生率の推計に関する検討

研究分担者 新田 裕史 国立環境研究所

研究要旨

脳性麻痺症例抽出のベースとなるエコチル調査における研究方法と調査内容・項目及び脳性麻痺症例抽出方法について報告した。

エコチル調査は公募で選定された全国15地域の大学等の研究機関がユニットセンターと呼ぶ地域組織を構築して、リクルート及び追跡調査を担当するものである。調査対象地区はユニットセンターが提案した対象地区（原則として市区町村単位）に基づいて選定され、各地区の調査対象予定人数（リクルート目標数）は該当期間の全出生数の概ね50%をカバーするように設定された。調査対象者は、出産予定日が2011年8月からリクルート期間終了までの妊婦で、リクルート期間中（妊娠中）にユニットセンターが指定した調査地区に居住するなどの基準を満たし、インフォームド・コンセントを得た妊婦（母親）が出産した子ども、及びその子どもの父親である。エコチル調査における参加者のリクルートは2011年1月から開始され、2014年3月末で終了した。子どもの出産も2014年12月で完了した。子どもの年齢幅は約3歳半あり、出生後6か月毎に、年齢に合わせて実施される質問票調査が進行している。

データ管理システムへの最終的な登録状況に基づくエコチル調査への参加同意者数は延べ103,095名で、母親同意率（調査の協力依頼を行った者に対する割合）は78.5%であった。父親の参加同意者数は延べ51,908名で、父親同意率（母親が同意した者に対する割合）は50.3%であった。調査の協力依頼を行うことができた父親に対する割合としては約95%であった。出生した子どもは100,323名であった。出生後6か月毎に実施する質問票調査の各調査時期における2019年10月末時点の回収状況（全発送数に対する回収数の割合）は8割弱～9割であった。また、脳性麻痺に関わる質問が含まれる1歳、3歳、4歳、5歳質問票の回収数はそれぞれ、90,480件、82,436件、77,976件、68,861件であった。脳性麻痺症例は質問票における病歴調査項目へのチェックに基づいて抽出した。さらに、抽出された脳性麻痺症例をもとに、脳性麻痺発症率の推定を行った。

エコチル調査は現在進行中の調査であり、本研究で用いたデータベースについても暫定のものであることに留意する必要がある。一方で、妊娠期から出産後、子どもが13歳に達するまで長期間追跡調査が継続される全国にわたる大規模調査であり、その調査内容は子ども健康に関する広範囲なアウトカムに関する情報収集とさまざまな環境化学物質を含む環境要因に関する分析等が含まれている。脳性麻痺についても、当初から質問票調査の項目に含まれていたものであり、本研究の目的に沿った解析が可能であると考えられた。

A．研究目的

本課題ではエコチル調査を活用した脳性麻痺発症率を推計するためのベースとなるエコチル調査における種々のデータ収集およびデータ解析等の調査進捗管理及びエコチル調査データから脳性麻痺が疑われる症例を抽出する方法と抽出された脳性麻痺症例数について記載する。さらに、抽出された脳性麻痺症例をもとに、脳性麻痺発症率の推定を実施する。

B．研究方法

1．調査対象地区

調査は公募で選定された全国15地域の大学等の研究機関がユニットセンターと呼ぶ地域組織を構築して、リクルート及び追跡調査を担当する。また、国立環境研究所に中央事務局にあたるコアセンターが置かれるとともに、国立成育医療研究センターに臨床医学面からコアセンターを支援するメディカルサポートセンターが設置されている。

調査対象地区はユニットセンターが提案した対象地区(原則として市区町村単位)に基づいて選定された(表1)。対象地区はリクルート期間中に一部追加があり、特に福島ユニットセンターの対象地域は当初、福島市と相双地区であったものが2013年10月から福島県全域に拡大された。福島ユニットセンターの調査対象予定人数は結果として調査開始当初の計画の約2倍となった。

各地区の調査対象予定人数(リクルート目標数)は該当期間の全出生数の概ね50%をカバーするように設定された。

2．調査対象者

エコチル調査の対象者は、以下の適格

基準のすべてを満たし、除外基準に該当しない妊婦、その妊婦(母親)が出産した子ども、及びその子どもの父親を対象とする。ただし、子どもの父親は妊婦(子どもが出生した後では子どもが)が研究に参加する場合に限り対象となる。

適格基準

- (1) 出産予定日が2011年8月1日以降、かつ、リクルート期間終了までの妊婦
- (2) リクルート期間中(妊娠中)にユニットセンターが指定した調査地区に居住し、かつ、将来的にも日本国内に居住することが予定される妊婦
- (3) リクルート期間中にユニットセンターが指定する協力医療機関を受診もしくは母子健康手帳交付申請を行った妊婦

除外基準

- (1) 本研究に対するインフォームド・コンセントが本人から得られない妊婦、またはその子どもの父親、ただし子どもについては妊婦(母親)が代諾者となる
- (2) 質問票の記入が困難な妊婦、またはその子どもの父親
- (3) 里帰り出産などの事情により出産時の調査が困難であることが、リクルート時点で明らかな妊婦

協力医療機関や自治体の協力のもとに、これらの条件に合致する妊婦からインフォームド・コンセントを得て実施する。妊婦(母親)からは自分自身の調査参加と共に子どもの調査参加に関してインフォームド・コンセントを得ることになっている。また、子どもの父親も調査対象者として、妊婦(母親)とは別に調査への参加を依頼している。

3. 調査方法

エコチル調査では、全体調査、詳細調査及び追加調査の3種類の調査を実施する。

全体調査は、すべてのユニットセンターにおいて、調査対象者全員を対象として実施する調査であり、調査内容は全国統一で実施する。

詳細調査は、全体調査対象者の中から無作為に抽出された一部を対象として、全体調査で行う項目に加えて、アウトカム評価や曝露評価の実施上の困難さから全体調査では実施ができない、より詳細な内容について実施する調査であり、すべてのユニットセンターから対象者を抽出する。対象者は、全体調査のリクルート開始後2年目以降にインフォームド・コンセントを受けた者の中から約5000人が参加するように、また各ユニットセンターにおける全体調査の対象者数に比例するように、無作為に抽出する。

追加調査は、コアセンター、メディカルサポートセンター、ユニットセンター等が独自のあるいは共同した計画、予算に基づいて、調査対象者の一部または全部を対象として行う調査であり、全体調査・詳細調査に影響を与えない範囲で、事前に環境省の承認を受けて実施する。本研究についても、エコチル調査における追加調査として実施した。

全体調査では、妊婦を対象とした質問票調査、診察記録などの医療情報の収集を行う。

出産後から誕生日を起点として6ヶ月おきに継続して質問票調査などによって種々のアウトカムや関連要因に関する情報を収集する。また、妊婦やお父さんからの採血・採尿、出産時には臍帯血の採取、毛髪(母子)の採取、生後1ヶ月

には母乳の採取などを行い、各試料中の化学物質などの濃度を測定し、環境汚染物質への曝露指標とするとともに、生体試料の一部は遺伝子解析や新たな物質の測定のために長期保存する。

本研究において使用するデータは全体調査に基づいて収集されたものである。

(1) 追跡調査

フォローアップは対象者(子ども)が13歳に達するまで行う。調査地区外に転出した場合においてもフォローアップを継続する。参加者が転居した場合も、原則として担当ユニットセンターが調査を継続する。ただし、その転居先が他ユニットセンターのエコチル調査対象地域であれば、転居先のユニットセンターが調査を引き継ぎ、質問票調査等、実施可能な調査について継続する。電話、郵便など通常の方法で連絡がとれなくなった調査対象者に対しては、ユニットセンターは、行政データへのアクセス等により状況の把握に努め、可能な範囲で調査を継続する。なお、転居先が不明等の理由で調査対象者との連絡が取れなくなった場合には調査からの脱落として取り扱う。

調査参加者について、流産等により妊娠が継続されなくなった場合、死産の場合、参加者(子ども)が死亡した場合は、調査の打ち切りとして取り扱い、以降のフォローアップを行わない。

(2) 健康影響の指標(アウトカム)

エコチル調査は環境要因が関与する可能性のある子どもの健康に関わる事象を広範囲に研究対象としている。観察する主な健康影響の指標については、近年、増加しているおそれのあるもの、懸

念が持たれているものに着目して、以下の項目について、診察記録の転記や参加者への質問票調査に基づいて把握する。

- 妊娠・生殖： 性比の偏り，妊娠異常，流産，死産，早期産，出生時体重低下，出生後の身体（運動機能，腎機能，肺機能）の成長発育状況等
- 先天異常： 尿道下裂，停留精巣，口唇・口蓋裂，消化管閉鎖，心室中隔欠損，染色体異常等
- 精神神経発達障害： 発達の遅れや偏り（精神遅滞およびその他の認知の障害），自閉症スペクトラム障害，LD（学習障害），ADHD（注意欠陥・多動性障害），性同一性障害等の精神障害及びその他の症状と行動特性等
- 免疫系の異常： アレルギー，アトピー，喘息等
- 代謝・内分泌系の異常： 耐糖能異常，肥満，生殖器への影響，性器形成障害，脳の性分化等
- その他，小児がん

特に、子どもの成長発達については、米国で開発された Ages & Stages Questionnaires, Third Edition (ASQ-3) の日本語版を用いて、生後6か月から5歳まで質問票調査を行った（Mezawa H, et al. Psychometric profile of the Ages and Stages Questionnaires, Japanese translation. *Pediatrics International*. 2019;61(11):1086-95.）。

また、先天異常（および代謝・内分泌系疾患）、川崎病、てんかん・けいれん、小児がんについては、保護者記入の質問票では把握できない専門的な情報を得るため、二次調査票を用いた疾患情報登録調査を行っている。

（３）環境要因

本調査において検討する環境要因としては、重金属、無機物質、塩素系POPs、臭素系POPs、農薬、有機フッ素化合物、フタル酸エステル、香料、フェノール、PAHs、タバコ煙、大気汚染物質などがある。これらの環境要因への曝露評価のうち化学物質等への曝露は、主として母体血、臍帯血、毛髪、母乳、尿などの生体試料中の濃度測定等により評価される。化学物質以外の、大気汚染物質、室内空気汚染物質、ならびに放射線等の環境要因については、実測やモデル推計方法を用いた適切な手法を検討した上で、評価を行う。

（４）その他の要因の評価

対象者の居住地などの基本属性、食事（食物摂取頻度など）、職業、妊娠歴、合併症、既往歴、家族の既往歴、生活習慣（運動、睡眠など）、ストレス度、性格、社会経済状態、社会環境、居住環境、等については、それぞれ適切な時期に質問票調査等により把握する。

（５）試料・データの管理

調査対象者から採取された血液・尿などの生体試料は、検査会社が全国の協力医療機関から回収し、生化学検査を実施するとともに、いくつかの保存容器に分注した後に、化学物質等測定用の試料と長期保存用に分けて、それぞれ異なる施設で保管している。生体試料中の化学物質等の測定はリクルート期間終了後に、順次実施される予定となっており、現時点では重金属類の分析を開始したところである。また、エコチル調査では将来の遺伝子解析のために保管し、研究に使用することを説明して、調査参加の同意を得ており、遺伝子解析用血液試料として

保存している。しかしながら、現時点では具体的な遺伝子解析の計画ができていないため、計画ができた段階で倫理審査を受け、必要な手順を踏んで研究を進めることになっている。

調査対象者のID発行、同意書及び個人情報登録、生体試料の検査結果の管理、同意書・質問票・診察記録票等の入力・管理、調査進行状況の管理、謝礼の管理等を行うためのデータ管理システムを構築して、収集されたデータはデータセンターで一元的に管理されている。コアセンター及び各ユニットセンターでは専用端末からデータセンターにあるサーバーにアクセスすることにより、日常のデータ管理を行っている。

4. 脳性麻痺症例の抽出方法

1歳調査票においては、病歴として脳性麻痺が含まれている。具体的には、以下の設問の後に、複数の疾患名を示して、そのひとつとして「脳性麻痺」についてのチェック欄を置いている。

【1歳質問票】

今までに、以下の病気について、医師の診断を受けた事がありますか？
“ある”場合は、通院中の（あるいは診断を受けた）医療機関名を下の一覧表に記入してください（該当する病気の詳しい内容について問い合わせをさせて頂くことがあります）。

3歳調査票、4歳調査票においては同様に、それぞれ以下の設問の後に、「脳性まひ」についてのチェック欄を置いている。また、さらに、チェック欄の次に「（診断された方）肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」について、「あり」「なし」のチェック欄を追加してい

る。

【3歳質問票】

お子さんは、2歳からこれまでに、医師から以下の病気だと診断された事がありますか。“診断された事がある”場合は、通院中の（あるいは診断された）医療機関・診療科・担当医名を以下の記入欄に記入してください。（病気の詳しい内容について、医療機関に問い合わせをさせて頂くことがあります）

【4歳質問票】

お子さんは、3歳からこれまでに、医師から以下の病気だと診断された事がありますか。“診断された事がある”場合は、通院中の（あるいは診断された）医療機関・診療科・担当医名を以下の記入欄に記入してください。（病気の詳しい内容について、医療機関に問い合わせをさせて頂くことがあります）

5歳質問票においては、下の設問の後に、「脳性まひ」についてのチェック欄を置いている。すなわち、2歳及び3歳では1年間の病歴について質問していたのに対して、以下の通り5歳では生まれてからの既往について質問している。また、さらに、チェック欄の次に「肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」のチェック欄を追加している。

【5歳質問票】

生まれてからこれまでに、医師から以下の病気だと診断された事がありますか。また、“診断された事がある”場合は、通院中の（あるいは診断された）医療機関・診療科・担当医名を記入欄に記入してください。（病気の詳しい内容について医療機関に問い合わせをさせて頂くことがあります）

5. 脳性麻痺発症割合の推定

抽出された脳性麻痺症例をもとに、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した。

（倫理面への配慮）

協力医療機関や自治体の協力のもとに、調査対象者の条件に合致する妊婦からインフォームド・コンセントを得て実施する。妊婦（母親）からは自分自身の調査参加と共に子どもの調査参加に関してインフォームド・コンセントを得ることになっている。また、子どもの父親も調査対象者として、妊婦（母親）とは別に調査への参加を依頼している。

条件に合致する妊婦に対しては、各地域のリサーチコーディネーターが説明文書を用いて、調査目的、方法、内容等を説明した上で調査協力への同意を文書で得ている。

調査の実施にあたっては、環境省における疫学研究に関する審査検討会、コアセンターとしての国立環境研究所における医学研究倫理審査委員会、ならびに各ユニットセンターを構成する大学等の研究機関、必要に応じて協力医療機関における倫理審査を受け、それらの承認を受けている。

エコチル調査に協力を得られた妊婦については、主治医への問い合わせやご自宅へのご連絡に加えて、医療機関や行政機関が保有する医療記録や健康記録（健診記録など）を収集させていただくことがあること、また質問票の内容などから、もしお子さんがご病気にかかっていることがわかった場合などには、必要に応じて、受診された医療機関に詳しい治療の状況などの情報を問い合わせたり、ご自宅に連絡をとる可能性があるこ

とを説明して、文書にて同意を得ている。ただし、本調査においては個人情報扱うこととなることから、情報の利用の際にはエコチル調査コアセンター及びユニットセンターが定めた守秘義務や情報管理規定等各種規定を順守し、協力医療機関等との関係に十分配慮して適切な情報利用を行うこととする。

C. 研究結果

1. 調査の進捗

調査対象者（妊婦）のリクルートは2011年1月から2014年3月まで実施され、データ管理システムへの最終的な登録状況に基づくエコチル調査への参加同意者数は103,095名で、母親同意率（調査の協力依頼を行った者に対する割合）は78.5%であった。父親の参加同意者数は51,908名で、父親同意率（母親が同意した者に対する割合）は50.3%であった。調査の協力依頼を行うことができた父親に対する割合としては約95%であった。なお、リクルート期間中に複数回妊娠し、調査への参加を同意した母親、父親がいるため、同意者数は延べ数となっており、実人数としては母親97,438名、父親49,674名であった。

2011年4月から2014年12月までの間に出産があり、出生が確認された子どもは100,323名であった（表1）。結果として、調査対象者の子どもの出生年度は2011～2014年度まで4年度にわたり、約3歳8か月の年齢幅をもつこととなった。

調査開始から2019年度までの間に調査協力への同意を撤回した者等、調査継続ができなくなった者の割合は約5%であった。また、調査を継続している者の中での質問票調査への回答率は、開始当初は全体で約90%であったものが、2019年度時点では約75%と徐々に低下して

いたが、近年では下げ止まりの傾向がみられている。

エコチル調査は子どもが13歳に達するまで調査を継続することから、データ固定を調査フェーズに応じて段階的に実施することとしている。第一段階として出産時までのデータについて固定を行った。出産時までに収集されるデータは、妊婦初期質問票、妊婦中後期質問票、妊婦初期診察記録票、妊婦健診記録票、出産時診察記録票、出産後1か月健診時質問票である。その他、父親が調査に参加した場合には、父親質問票がある。質問票は薬剤の使用状況に関する質問を除いて参加者の自己記入式である。診察記録票は診察記録(カルテ)からの転記による。それぞれに含まれる主な質問を表2に示した。

調査参加者の出産等に関わる特性データを集計した結果を表3に示した。母親の年齢構成、単胎の割合、満期産の割合、出生性比、帝王切開による分娩割合、出生時体重(平均体重、低出生体重児の割合)については、直近の全国統計データと概ね一致していた。

2019年10月時点で、1歳までに収集した質問票データの固定は完了し、3歳までの質問票データについても完了予定であるが、以下の集計についてはこれまでの年度に報告した内容と整合するように、データ管理システムに登録された暫定データを用いて実施した。

2. 脳性麻痺症例の抽出

エコチル調査期間における脳性麻痺の病歴に関わる質問が含まれる1歳、3歳、4歳、5歳質問票の回収状況の推移を図1に示した。本研究期間の初年度(2017年度)では1歳質問票の回収のみがほぼ完了した段階であったが、2019年10月末

時点では1歳、3歳及び4歳質問票の回収は完了し、5歳質問票の回収についても完了に近づいたことが示される。2019年10月末時点で、脳性麻痺の病歴に関わる質問が含まれる1歳、3歳、4歳、5歳質問票の回収数はそれぞれ、90,480件、82,436件、77,976件、68,861件であった。回収率はそれぞれ送付数に対して、91%、84%、80%、74%であった。これらには、回収途上のものがあり、今後増加することが期待されるが、5歳質問票では、これまでの実績から2~3%追加されると予想できる。

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それぞれチェックがあったものは、それぞれ31件、60件、53件、66件であった。このうち、3歳質問票の45件、4歳質問票の18件、5歳質問票の14件はそれ以前の質問票にはチェックがなく新たにチェックがされたものであった。以上、5歳までの質問票の病歴欄への記入から、脳性麻痺のケースとして108件が抽出された。また、5歳までの質問票病歴欄の脳性麻痺にチェックがあった108件のうちで、5歳質問票で「肢体不自由による身体障害者手帳1級あるいは2級」が「あり」と回答したものは31件であった。

1歳質問票90,480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 3.43×10^{-4} 、つまり10,000人当たり3.43件となった。同様に2019年10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45件であった。これを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、 5.46×10^{-4} 、つまり10,000人当たり5.46件となった。また、2019年10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18件であった。これを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、 2.31×10^{-4} 、つまり10,000人当たり2.31件となった。さらに、2019年10月末現在で5歳質問票が回収された該当者のうち、5歳質問票で初めて脳性麻痺症例として抽出されたのは14件であった。これを4歳以降5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、 2.03×10^{-4} 、つまり10,000人当たり2.03件となった。

D. 考察

エコチル調査は妊娠期から出産後、子どもが13歳に達するまで長期間追跡調査が継続される全国にわたる大規模調査は他に類をみないものであり、調査の進捗に伴い、4歳時点の質問票調査はほぼ終了して、5歳以降の質問票調査についてもかなりの回収数に達している。そのことから、脳性麻痺症例発症率について安定した推計を行うことが可能となることが期待される。一方、自己記入方式の質問票病歴欄への記入に基づいた集計のために、質問票で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。しかしながら、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困難である。陰性的中度に影響を与えうるものとしては、調査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。一方、陽性的中度については、質問票病歴欄で脳性麻痺にチェックがあったケースで何らかの勘違いやミスがあり、実際には脳性麻痺ではないケースが入り込んでいる可能性も否定できない。この点については、質問票に含まれる精神神経発達に関する質問への回答内容を検討することである程度評価することができると思われる。

エコチル調査の対象者選定は全国母集団を代表するような抽出とはなっていないため、エコチル調査のデータを用いて全国における脳性麻痺発症数を推計する場合の正確度は、エコチル調査集団の代表性に関わってくる。エコチル調査参加者の出産等に関わる特性データを集計した結果を表3に示したが、母親の年齢構成、単胎の割合、満期産の割合、出生性比、帝王切開による分娩割合、出生時体重（平均体重、低出生体重児の割合）については、直近の全国統計データと概ね一致していた。今後、社会経済要因等についての比較や脳性麻痺発症に関わる要因の分布がエコチル調査参加者で偏っていないかなどの検討が必要であるが、出産に関わる基本統計を見る限り、母集団からの偏りは大きくないと考えられた。ただし、脳性麻痺にチェックがあったケースの中で、死亡や調査協力の同意撤回のために調査が継続できないケースが数例発生しており、脳性麻痺にチェックのない集団よりもこのような打ち切り例や脱落例が多い場合には、推計に偏りを生じさせる可能性がある。

なお、エコチル調査は現在進行中の調査であり、本研究で用いたデータベース

についても暫定のものであることに留意する必要がある。

E . 結論

エコチル調査で収集されるデータは ,本
研究の目的に沿った解析が可能なもの
であると考えられた。

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

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

表1. ユニットセンターとその調査地区，同意件数

ユニットセンター	調査地区	リクルート件数		子ども出生数
		母親	父親	
北海道	札幌市北区及び豊平区・旭川市・北見市の一部・置戸町・訓子府町・津別町・美幌町	8,362	2,890	7,932
宮城	気仙沼市・南三陸町・石巻市・女川町・大崎市・涌谷町・美里町・加美町・色麻町・栗原市・登米市・岩沼市・亶理町・山元町	9,217	4,161	8,999
福島	福島県全域	13,131	8,693	12,866
千葉	鴨川市・南房総市・館山市・鋸南町・勝浦市・いすみ市・御宿町・大多喜町・木更津市・袖ヶ浦市・富津市・君津市・千葉市緑区・一宮町	6,191	3,975	6,010
神奈川	横浜市金沢区・大和市・小田原市	6,652	2,444	6,404
甲信	甲府市・中央市・甲州市・山梨市・富士吉田市・伊那市・駒ヶ根市・辰野町・箕輪町・飯島町・南箕輪村・中川村・宮田村	7,335	5,016	7,169
富山	富山市・黒部市・魚津市・滑川市・朝日町・入善町	5,584	3,279	5,389
愛知	一宮市・名古屋市北区	5,721	2,576	5,554
京都	京都市左京区・北区・木津川市・長浜市	3,982	3,145	3,898
大阪	岸和田市・貝塚市・熊取町・泉佐野市・田尻町・泉南市・阪南市・岬町・和泉市	8,043	3,004	7,851
兵庫	尼崎市	5,187	1,897	5,069
鳥取	米子市・境港市・大山町・伯耆町・南部町・江府町・日野町・日南町・日吉津村	3,059	1,149	3,036
高知	高知市・南国市・四万十市・梶原町・香南市・香美市・宿毛市・土佐清水市・黒潮町・大月町・三原村	7,094	2,386	6,920
福岡	北九州市八幡西区・福岡市東区	7,691	3,809	7,517
南九州・ 沖縄	水俣市・津奈木町・芦北町・天草市・苓北町・上天草市・人吉市・錦町・あさぎり町・多良木町・湯前町・水上村・相良村・五木村・山江村・球磨村・延岡市・宮古島市	5,846	3,485	5,709
計		103,095	51,909	100,323

表2. 質問票・診察記録票等の主な内容

質問票・診察記録票	質問内容
妊婦初期質問票	婚姻状況，同居者情報，妊娠出産情報，既往歴，薬剤使用歴，ストレス，QOL，喫煙，職業，食事（飲酒含む），環境曝露，等
妊婦中後期質問票	ストレス，QOL，ストレスになる出来事，喫煙，職業，居住環境，食事（飲酒含む），食習慣，サプリメント，学歴，収入，社会的支援，環境曝露，等
妊婦初期診察記録票，妊婦健診記録票	分娩予定日，身長体重，月経異常，妊娠分娩歴，不妊症治療歴，不育症治療歴，体重，血圧，50gGCT，等
出産時診察記録票	体重，血糖値，分娩様式，母胎感染，妊娠中に使用した薬剤，妊娠中に併発している疾患，妊娠中の栄養指導，多胎，流産，死産，性別，産科・分娩合併症，児の計測，新生児黄疸，新生児の合併症，入院，先天性形態異常
出産後1か月健診時質問票	泣き，睡眠，子育て，愛着尺度，産後うつ，喫煙，飲酒，発熱など症状，成長記録，精神神経発達，アレルギー
出産後1か月健診時診察記録票	母体の産褥経過，児の計測，遷延性黄疸，先天性形態異常
出生後（6か月から5歳までの質問票	病歴（先天性形態異常、てんかん・けいれん、自閉症スペクトラム、川崎病、甲状腺機能異常、思春期早発・遅延、小児がん、感染症）成長記録（身長，体重，肥満），精神神経発達（Age & Stage Questionnaire），喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アレルゲン（食事），家族関係，社会経済状況，産後うつ，親の健康，パートナーの育児参加，授乳，離乳食，授乳卒乳，食習慣，愛着尺度，睡眠，予防接種，家族関係，喫煙（受動喫煙），飲酒，育児ストレス，睡眠，居住環境，健康関連出来事，養育環境，メディア曝露，社会的つながり，など

表3. エコチル調査参加者の特性と全国統計データとの比較

	エコチル調査 (2013年)	エコチル調査 (全期間)	人口動態統計 (2013)*
	(%)	(%)	(%)
妊婦			
出産時年齢			
20-29	36.5	36.6	36.3
30-39	57.8	57.8	57.8
生産児			
単胎	98.0	98.1	98.1
在胎週数			
満期 (37-41週)	94.2	94.2	94.0
性			
男	51.2	51.2	51.2
女	48.8	48.8	48.8
分娩様式			
帝王切開	20.3	20.1	19.7
出生体重 (g)			
< 2,500	8.2	8.1	8.3
2,500 to < 3,000	38.5	38.7	39.0
3,000 to < 3,500	42.2	42.1	41.8
≥ 3,500	11.2	11.1	10.9

* 人口動態統計2013, 出生に関する統計2013, 医療施設調査・病院報告2013

出典: Michikawa, T. et al. Baseline Profile of Participants in the Japan Environment and Children's Study (JECS), Journal of Epidemiology, 2018;28(2);99-104

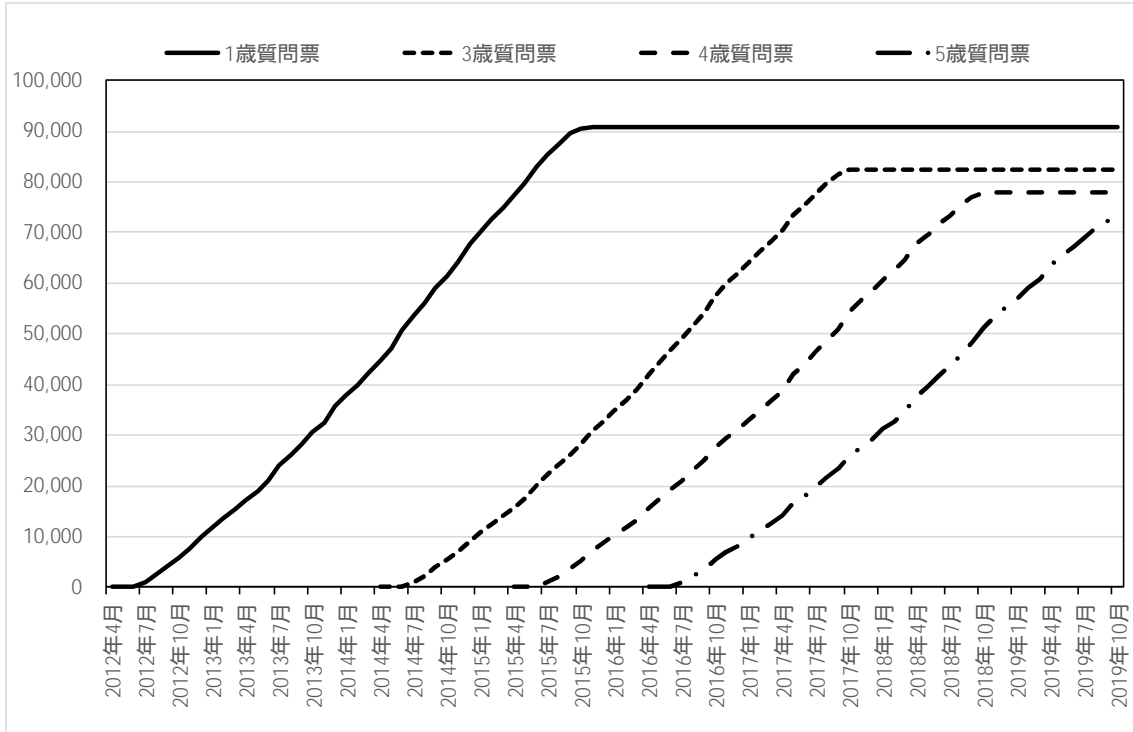


図 1.脳性麻痺症例抽出に用いた質問票回収数の推移

総合・分担研究報告書

脳性麻痺の診断、評価

研究分担者 目澤 秀俊 国立成育医療研究センター

研究要旨

本研究の目的は、10 万人の母子を対象とした、子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）において、保護者から聴取された脳性麻痺の発生率の推計を行い、さらに産科医療補償制度が必要と考えられる重度脳性麻痺の発生率を推定することにある。

エコチル調査参加者 100,300 人から、その質問票の中で、「脳性麻痺」と記載のあった参加者（1 歳、3 歳、4 歳、5 歳質問票ではチェック項目欄にチェックがあったもの）を脳性麻痺児とし、「身障者手帳 1 級あるいは 2 級取得者」と記載のあった参加者（3 歳、4 歳、5 歳質問票）を産科医療補償制度対象重症度対象者とした。その両方にチェックのある参加者を「産科医療補償制度対象脳性麻痺児」とした。

2019 年 10 月 20 日現在で、エコチル調査参加者の中で、2011 年出生が 9,736 人、2012 年出生が 28,270 人、2013 年出生が 35,628 人、2014 年出生が 26,666 人で、全体が 100,300 人であった。そのうち、全体で 3 歳質問票登録数は 2011 年出生が 8,065 人、2012 年出生が 23,455 人、2013 年出生が 29,061 人、2014 年出生が 21,855 人で、回収率は 82.2%であった。4 歳質問票登録数は 2011 年出生が 7,676 人、2012 年出生が 22,243 人、2013 年出生が 27,341 人、2014 年出生が 20,716 人で、回収率は 77.7%であった。5 歳質問票登録数は 2011 年出生が 7,227 人、2012 年出生が 20,899 人、2013 年出生が 25,705 人、2014 年出生が 15,030 人で、回収率は 68.7%であった。

エコチル調査参加者の内、旧基準で 97,950 人（97.6%）、新基準で 99,086 人（98.8%）が一般審査基準該当者であり、旧基準で 1,725 人（1.7%）、新基準で 589 人（0.6%）が個別審査基準該当者であった。質問票にて「脳性麻痺」を選択されていた人数は 108 人であった。昨年度の報告より 5 人増加した。質問票にて「身障者手帳 1 級あるいは 2 級取得者」を選択されていた人数は 87 人であった。妊娠 28 週以降に出産した児の中で、上記二つどちらにも該当した人数は、全体で 44 人であった。

脳性麻痺発生率は、母数を出生数とすると、対象者全体で 1.08 人/1000 出生、2011 年出生で 2.47、2012 年出生で 0.81、2013 年出生で 0.98、2014 年出生で 0.98 であった。産科医療補償制度脳性麻痺対象者に絞り、一般審査基準（旧基準）、個別審査基準（旧基準）、一般審査基準（新基準）、個別審査基準（新基準）での脳性麻痺発生率は出生数全体で、0.35、5.80、0.40、6.79 であった。

脳性麻痺発生数を元に、2014 年出生数での脳性麻痺発生数を推定した。一般審査基準

(旧基準)での該当者が出生年により 211~387 人の幅を認めた。個別審査基準(旧基準)では、質問票回収数により 59~111 人の幅を認めた。

エコチル調査全体の参加者データから産科医療補償制度での脳性麻痺発生率と発生数を推計した。個別審査対象者数に関しては、推計人数が少なくなっている可能性があり、参考値として取り扱うべきである。

A. 研究目的

本研究の目的は、10 万人の母子を対象とした、子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)において、保護者から聴取された脳性麻痺の発生率の推計を行い、さらに産科医療補償制度が必要と考えられる重度脳性麻痺の発生率を推定することにある。

B. 研究方法

1. 調査期間

エコチル調査は 2011 年 1 月から、2014 年 3 月末までリクルートを行っているため、参加者年齢はおよそ 3 年間のインターバルがある。その後、半年ごとに保護者の質問票を送付して回収している。脳性麻痺数・回収データ数は、2019 年 10 月 20 日現在に入力されたものを対象としている。なお、3 歳時までのデータは固定されているが、4 歳以降のデータは現在、データ固定中であり、暫定値である。

2. 脳性麻痺定義

適格基準: エコチル調査では、半年に 1 回質問票を参加者に郵送し、各種情報を得ている。その質問票の中で、「脳性麻痺」と記載のあった参加者(1 歳、3 歳、4 歳、5 歳時質問票ではチェック項目欄にチェックがあったもの)を対象とした。3、4、5 歳時質問票では、脳性麻痺の有無に加え、「肢体

不自由による身体障害者手帳 1 級あるいは 2 級」の取得を尋ねている。また、5 歳質問票では、生まれてから今までに、「脳性麻痺」の診断、「肢体不自由による身体障害者手帳 1 級あるいは 2 級」の取得を質問している。**除外基準:** 脳性麻痺の診断には少なくとも生後 1 年は必要なため、1 歳質問票以降を 1 回も回収できていない参加者、またデータ抽出をした時点(2019 年 10 月 20 日)で同意撤回をした参加者は除外した。ただし、協力取りやめであっても、登録済みの情報に関して破棄を求めている参加者に関しては、それまでの情報を参照した。

3. 産科医療補償制度脳性麻痺対象者定義
前述の脳性麻痺対象者から、以下の条件を満たすものを産科医療補償制度脳性麻痺対象者と定義した。

出生週数: 28 週以降に出生した児

児の重症度: 3、4、5 歳のいずれかの質問票において、「肢体不自由による身体障害者手帳 1 級あるいは 2 級」に☑がついた児

児の先天性疾患: 対象児の個別の先天性疾患の判定することはエコチル調査では困難であったため、第 39 回「産科医療補償制度運営委員会」資料より 20%程度が先天性疾患の要因により影響を受けていると想定した。

4. 解析法

エコチル調査全体のデータより、出生数、質問票回収数、回収率を記載した。エコチル調査の出生週数、出生体重、アプガースコア 1 分値・5 分値、臍帯血 pH の値を出生年ごとに算出した。また、出生年ごとに一般審査基準該当週数・体重の児と、個別審査基準該当週数・体重の児の人数と割合を算出した。

産科医療補償制度は分娩状況と児の発達を合わせ、その他除外疾患の有無を含めて審査委員会にて審議される。そのため、本研究でその評価を再現することは不可能である。そのため、今回は個別の状況評価は行わず、前述の産科医療補償制度脳性麻痺対象者定義に沿って対象者を定義し検討した。

発生率は、全体、妊娠 28 週以降に出産した児、妊娠 28 週以降に出産し、かつ「肢体不自由による身体障害者手帳 1 級あるいは 2 級」取得している児、一般審査基準(旧基準)対象児：在胎 33 週以降、かつ出生体重 2000g 以上、個別審査基準(旧基準)対象児：在胎 28 週以降から 33 週未満、または 2000g 未満、一般審査基準(新基準)対象児：在胎 32 週以降、かつ出生体重 1400g 以上、個別審査基準(新基準)対象児：在胎 28 週以降から 32 週未満、または 1400g 未満、の 7 つのカテゴリーで、各出生年ごとにそれぞれ算定した。

対象となる母数は、エコチル調査の全参加者、2019 年 10 月 20 日現在にデータシステムに登録された参加者を検討した。回収率の影響を加味するため、出生数、3 歳質問票まで、4 歳質問票まで、5 歳質問票までのそれぞれの質問票回収人数で推定を行った。また、一般審査基準対象者と個別審査基準対象者の母数は、エコチル調査内でのそ

れぞれのカテゴリーに含まれる参加者とした。

一年間に発生すると想定される数は、2014 年出生数を使用し、先天性要因に関しては、「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査報告書」において、個別審査基準(旧基準)に該当する対象者 231 人のうち、出生前合併症のある 75 人の内、子宮内感染のある 16 人を除外した 59 人の発生率 25.5%であったことを使用し、脳性麻痺の内 20%程度発生していると想定し 4/5 倍し算出した。

統計解析には Stata 14.2 (StataCorp. Collage Station, TX)を使用した。

5. 倫理面への配慮

本研究は、エコチル調査での倫理委員会の承認を得て施行している。

C. 研究結果

1. エコチル調査背景情報(表 1)

2019 年 10 月 20 日現在で、エコチル調査参加者の中で、2011 年出生が 9,736 人、2012 年出生が 28,270 人、2013 年出生が 35,628 人、2014 年出生が 26,666 人で、全体が 100,300 人であった。そのうち、全体で 3 歳質問票登録数は 2011 年出生が 8,065 人、2012 年出生が 23,455 人、2013 年出生が 29,061 人、2014 年出生が 21,855 人で、回収率は 82.2%であった。4 歳質問票登録数は 2011 年出生が 7,676 人、2012 年出生が 22,243 人、2013 年出生が 27,341 人、2014 年出生が 20,716 人で、回収率は 77.7%であった。5 歳質問票登録数は 2011 年出生が 7,227 人、2012 年出生が 20,899 人、2013 年出生が 25,705 人、2014 年出生が 15,030 人で、回収率は 68.7%であった。

エコチル調査参加者の内、旧基準で 97,950 人 (97.6%)、新基準で 99,086 人 (98.8%) が一般審査基準該当者であり、旧基準で 1,725 人 (1.7%)、新基準で 589 人 (0.6%) が個別審査基準該当者であった。出生時の背景情報では、2011 年出生者において、他の出生年と比較し、出生週数・出生体重が小さい傾向にあった (統計学的検討は行っていない)。

2. 脳性麻痺対象者背景情報 (表 1)

質問票にて「脳性麻痺」を選択されていた人数は 108 人であった。昨年度の報告より 5 人増加している。各対象者の出生年は、2011 年出生が 24 人、2012 年出生が 23 人、2013 年出生が 35 人、2014 年出生が 26 人であった。質問票にて「身障者手帳 1 級あるいは 2 級取得者」を選択されていた人数は 87 人であった。各対象者の出生年は、2011 年出生が 16 人、2012 年出生が 19 人、2013 年出生が 30 人、2014 年出生が 22 人であった。妊娠 28 週以降に出産した児の中で、上記二つどちらにも該当した人数は、全体で 44 人、2011 年出生が 11 人、2012 年出生が 10 人、2013 年出生が 13 人、2014 年出生が 10 人であった。

3. 脳性麻痺発生率 (表 2)

脳性麻痺発生率は、母数を出生数とすると、対象者全体で 1.08 人/1000 出生、2011 年出生で 2.47、2012 年出生で 0.81、2013 年出生で 0.98、2014 年出生で 0.98 であった。

産科医療補償制度脳性麻痺対象者に絞り、一般審査基準 (旧基準)、個別審査基準 (旧基準)、一般審査基準 (新基準)、個別審査基

準 (新基準) での脳性麻痺発生率は出生数全体で、0.35、5.80、0.40、6.79 であった。

3 歳時質問票回収数、4 歳時質問票回収数、5 歳時質問票回収数でみると、個別審査基準の発生率の上昇が認められた。出生年別に見ると、2011 年出生での脳性麻痺発生率が他の出生年と比較し高い傾向を示した。

4. 年間脳性麻痺発生数推計 (表 3)

脳性麻痺発生数を元に、2014 年出生数での一般審査基準 (旧基準) 対象出生数 957,615 人、個別審査基準 (旧基準) 対象出生数 16,663 人、また、一般審査基準 (新基準) 対象者は 968,984 人、個別審査基準 (新基準) 対象者は 5,294 人、での脳性麻痺発生数を推計した。

全体では、一般審査基準 (旧基準) での該当者が 266 人、質問票回収数により 211 ~ 387 人の幅を認めた。個別審査基準 (旧基準) では、77 人、質問票回収数により 59 ~ 111 人の幅を認めた。一般審査基準 (新基準) での該当者が 313 人、質問票回収数により 250 ~ 455 人の幅を認めた。個別審査基準 (新基準) では、29 人、質問票回収数により 14 ~ 39 人の幅を認めた。

D. 考察

2019 年 10 月 20 日現在、エコチル調査における脳性麻痺発生率の検討を行った。

保護者からの「脳性麻痺」をチェックした人数は 108 人となり、前回より 5 人増加した。

エコチル調査全体での出生週数、出生体重、アプガースコア、臍帯血 pH を見ると、エコチル調査参加者の多くは、産科医療補

償制度における、一般審査基準（旧基準で 97.6%、新基準で 98.8%）に含まれていることがわかる。出生年ごとの背景情報を見ると、2011 年出生では出生週数が 28~31 週に含まれている児が他年より多く、出生週数、出生体重が低い傾向にある。これは、2011 年はエコチル調査を開始した年であり、エコチル調査は妊娠からエントリーするため、初期に出産した参加者の中には、集団として早産が多く含まれる可能性が高いことが反映されていると考える。

脳性麻痺と報告された人数を見ると、2011 年出生児において、出生数に対する割合が一般審査・個別審査共に高い傾向にあり、これは上記のエコチル調査全体の傾向を踏襲している。身障者手帳 1 級あるいは 2 級取得者は、産科医療補償制度対象となる脳性麻痺児に絞る（出生週数 28 週以降）と、44 人が該当した。その産科医療補償制度の審査基準を見ると、旧基準・新基準であったとしても一般審査基準にほとんどが含まれている。

脳性麻痺発生率は、今回、出生数に対して、報告された脳性麻痺発生数から算定し、0.67~2.16/1000 出生であった。先行調査では、沖縄で 1988 年から 2009 年までに 696 例の脳性麻痺が発生し、その発生率は 1.9 であった。2005 年から 2009 年に絞ると沖縄県で 1.6 であり、同時期に行われた脳性麻痺発生調査では、栃木県では 2.1、三重県では 3.0 の発生率であった。鳥取県、徳島県、栃木県において、2009 年から 2013 年に出生した脳性麻痺発生率は年ごとに、鳥取県で 0.4~2.2、徳島県で 1.7~2.3、栃木県で 1.3~2.1 であり、今回の結果はその範囲より低い傾向があった。その一方で、一般審査

基準では、旧基準で 0.25~0.85、新基準で 0.32~0.84、個別審査基準では、旧基準で 3.26~14.78、新基準で 0.0~40.54 であった。前述の 3 件での在胎週数別の発生率を見ると、鳥取県・徳島県・栃木県で 27 週未満は 117.6・98.0・101.3、28~31 週で 89.3・72.5・41.6、32~36 週で 2.9・6.3・6.8、37 週以降で 0.7・1.1・0.8 であった。32 週以降にまとめると、0.7・1.4・1.1 であった。一般審査基準に該当する発生率は他の報告と近い傾向になったが、個別審査基準に関しては、他の報告より低い（栃木県を除き）傾向にあった。これらより、エコチル調査は、母親の自記式質問紙からの回答によりアウトカム測定をしているため、発生率が低い方向にバイアスがかかっていることを反映していると考えられ、特に、個別審査基準での発生率は、エコチル調査参加者の選択バイアスにより一般集団を代表するサンプリングができていない可能性がある。

エコチル調査から算定した年間脳性麻痺発生数推計は、個別審査対象者が少ないが、前述の通り、選択バイアスにより発生数が低く見積もられている可能性があり、参考値としてみるべきと考える。一般審査基準対象者は質問票回収の欠損の検討を今回していないため、その点を考慮した検討を含めて実施し、慎重に評価する必要がある。

また、対象者全体と回収率を比較すると、対象者全体の方が低い傾向になる。これは、non responder bias がかかっている可能性が高い。また、脳性麻痺のような家族にとっても QOL を低下させ、開示することに抵抗があると予想される疾患であるため、実際の発生率は、回収数の質問票以上の発生であろうと、予測する。

限界として、今回は、母親からの報告に絞っているため、母親が報告を避ける non responder bias が生じる可能性がある。

E . 結論

エコチル調査全体の参加者データから産科医療補償制度での脳性麻痺発生率と発生数を推計した。個別審査対象者数に関しては、推計人数が少なくなっている可能性があり、参考値として取り扱うべきである。

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

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし

表1 背景情報*1

出生年		2011	2012	2013	2014	全体
出生数		9,736	28,270	35,628	26,666	100,300
1歳質問票登録数(回収率)		8,815 (90.5%)	25,379 (89.8%)	32,037 (89.9%)	24,249 (90.9%)	90,480 (90.2%)
3歳質問票登録数(回収率)		8,065 (82.8%)	23,455 (83.0%)	29,061 (81.6%)	21,855 (82.0%)	82,436 (82.2%)
4歳質問票登録数(回収率)		7,676 (78.8%)	22,243 (78.7%)	27,341 (76.7%)	20,716 (77.7%)	77,976 (77.7%)
5歳質問票登録数(回収率)		7,227 (74.2%)	20,899 (73.9%)	25,705 (72.1%)	15,030 (56.4%)	68,861 (68.7%)
旧基準 一般審査基準*2	出生数	9,407 (96.6%)	27,579 (97.6%)	34,811 (97.7%)	26,153 (98.1%)	97,950 (97.6%)
	3歳質問票登録数	9407	27579	34811	26153	97950
	4歳質問票登録数	7445	21753	26790	20360	76348
	5歳質問票登録数	7006	20433	25196	14755	67390
旧基準 個別審査基準*3	出生数	203	498	614	410	1725
	3歳質問票登録数	203	498	614	410	1725
	4歳質問票登録数	171	394	466	314	1345
	5歳質問票登録数	161	373	424	241	1199
新基準 一般審査基準*4	出生数	9,536 (97.9%)	27,903 (98.7%)	35,209 (98.8%)	26,438 (99.1%)	99,086 (98.8%)
	3歳質問票登録数	9536	27903	35209	26438	99086
	4歳質問票登録数	7543	22003	27084	20579	77209
	5歳質問票登録数	7099	20671	25462	14924	68156
新基準 個別審査基準*5	出生数	74	174	216	125	589
	3歳質問票登録数	74	174	216	125	589
	4歳質問票登録数	73	144	172	95	484
	5歳質問票登録数	68	135	158	72	433
全体 出生時情報*6	出生週数	38.6 (1.8)	38.7 (1.7)	38.8 (1.7)	38.8 (1.6)	38.7 (1.7)
	<28週	36 (0.37%)	65 (0.23%)	93 (0.26%)	44 (0.17%)	238 (0.24%)
	28~31週	63 (0.65%)	144 (0.51%)	180 (0.51%)	95 (0.36%)	482 (0.48%)
	32週	23 (0.24%)	58 (0.21%)	71 (0.20%)	60 (0.23%)	212 (0.21%)
	32週<	9,546 (98.7%)	27,894 (99.1%)	35,188 (99.0%)	26,413 (99.3%)	99,041 (99.1%)
	出生体重	3005 (436)	3007 (436)	3007 (436)	3022 (424)	3,008 (434)

	<1400g	79 (0.82%)	172 (0.61%)	234 (0.66%)	130 (0.49%)	615 (0.62%)
	1400～1999g	152 (1.58%)	378 (1.34%)	464 (1.31%)	312 (1.17%)	1306 (1.31%)
	1999g<	9,416 (97.6%)	27,598 (98.1%)	34,828 (98.0%)	26,176 (98.3%)	98,018 (98.1%)
	アプガー1 分值	8.61 (0.99)	8.63 (0.95)	8.58 (0.98)	8.58 (0.94)	8.60 (0.96)
	0～3 点	125 (1.30%)	244 (0.88%)	380 (1.09%)	202 (0.78%)	951 (0.97%)
	4～6 点	174 (1.81%)	447 (1.61%)	601 (1.73%)	439 (1.70%)	1661 (1.70%)
	7～10 点	9,290 (96.9%)	27,067 (97.5%)	33,844 (97.2%)	25,172 (97.5%)	95,373 (97.3%)
	アプガー5 分值	9.38 (0.76)	9.38 (0.76)	9.34 (0.78)	9.35 (0.73)	9.35 (0.76)
	臍帯血 pH	7.31 (0.19)	7.31 (0.13)	7.31 (0.10)	7.31 (0.09)	7.31 (0.11)
脳性麻痺人数		24	23	35	26	108
抽出質問票	1 歳	5	6	12	8	31
	3 歳	9	10	15	11	45
	4 歳	7	5	4	2	18
	5 歳	3	2	4	5	14
脳性麻痺人数(28 週以降)		21	19	30	22	92
抽出質問票	1 歳	4	5	11	8	28
	3 歳	8	8	12	9	37
	4 歳	6	5	3	1	15
	5 歳	3	1	4	4	12
身障者手帳 1 級あるいは 2 級取得者		16	19	30	22	87
抽出質問票	3 歳	7	9	13	10	39
	4 歳	3	3	3	2	11
	5 歳	6	7	14	10	37
産科医療保障制度 脳性麻痺対象者*7						
産科医療保障制度 対象者 全体	出生数	11	10	13	10	44
	3 歳時	7	8	10	9	34
	4 歳時	10	10	12	10	42
	5 歳時	11	10	13	10	44
旧基準 一般審査基準	出生数	8	7	11	8	34
	3 歳時	6	5	8	8	27
	4 歳時	7	7	10	8	32
	5 歳時	8	7	11	8	34

旧基準 個別審査基準	出生数	3	3	2	2	10
	3歳時	1	3	2	1	7
	4歳時	3	3	2	2	10
	5歳時	3	3	2	2	10
新基準 一般審査基準	出生数	8	9	13	10	40
	3歳時	6	7	10	9	32
	4歳時	7	9	12	10	38
	5歳時	8	9	13	10	40
新基準 個別審査基準	出生数	3	1	0	0	4
	3歳時	1	1	0	0	2
	4歳時	3	1	0	0	4
	5歳時	3	1	0	0	4

*1 連続変数は平均値[標準偏差(SD)]、カテゴリー変数は人数(%)で記載した

*2 旧基準一般審査基準対象者： 出生週数 33 週以降、 出生体重 2000g 以上

*3 旧基準個別審査基準対象者： 出生週数 28 週以降、 一般審査基準非該当

*4 新基準一般審査基準対象者： 出生週数 32 週以降、 出生体重 1400g 以上

*5 新基準個別審査基準対象者： 出生週数 28 週以降、 一般審査基準非該当

*6 3歳時固定データより作成、生産児のみ

*7 産科医療補償制度脳性麻痺対象者は、 出生週数が 28 週以降、 質問票にて脳性麻痺と身障者手帳 1 級あるいは 2 級取得にチェックがあること

表 2 脳性麻痺発生率*1

出生年	2011	2012	2013	2014	全体	
対象者全体/出生数	2.16	0.67	0.84	0.68	0.88	
旧基準	一般審査基準対象者/出生数	0.85	0.25	0.32	0.31	0.35
	個別審査基準対象者/出生数	14.78	6.02	3.26	4.88	5.80
	一般審査基準対象者/3歳質問票回収数	0.64	0.18	0.23	0.31	0.28
	個別審査基準対象者/3歳質問票回収数	4.93	6.02	3.26	2.44	4.06
	一般審査基準対象者/4歳質問票回収数	0.94	0.32	0.37	0.39	0.42
	個別審査基準対象者/4歳質問票回収数	17.54	7.61	4.29	6.37	7.43
	一般審査基準対象者/5歳質問票回収数	1.14	0.34	0.44	0.54	0.50
	個別審査基準対象者/5歳質問票回収数	18.63	8.04	4.72	8.30	8.34
新基準	一般審査基準対象者/出生数	0.84	0.32	0.37	0.38	0.40
	個別審査基準対象者/出生数	40.54	5.75	0.00	0.00	6.79
	一般審査基準対象者/3歳質問票回収数	0.63	0.25	0.28	0.34	0.32
	個別審査基準対象者/3歳質問票回収数	13.51	5.75	0.00	0.00	3.40
	一般審査基準対象者/4歳質問票回収数	0.93	0.41	0.44	0.49	0.49
	個別審査基準対象者/4歳質問票回収数	41.10	6.94	0.00	0.00	8.26
	一般審査基準対象者/5歳質問票回収数	1.13	0.44	0.51	0.67	0.59
	個別審査基準対象者/5歳質問票回収数	44.12	7.41	0.00	0.00	9.24

*1 対象者全体では 28 週以降の脳性麻痺児のみ含まれ、児の重症度は考慮していない。

*2 1000 出生対

表3 年間脳性麻痺発生数推計

出生年		2011	2012	2013	2014	全体
旧基準	一般審査基準対象者/出生数	652	194	242	234	266
	個別審査基準対象者/出生数	197	80	43	65	77
	一般審査基準対象者/3歳質問票回収数	489	139	176	234	211
	個別審査基準対象者/3歳質問票回収数	66	80	43	33	54
	一般審査基準対象者/4歳質問票回収数	720	247	286	301	321
	個別審査基準対象者/4歳質問票回収数	234	102	57	85	99
	一般審査基準対象者/5歳質問票回収数	875	262	334	415	387
	個別審査基準対象者/5歳質問票回収数	248	107	63	111	111
新基準	一般審査基準対象者/出生数	650	250	286	293	313
	個別審査基準対象者/出生数	172	24	0	0	29
	一般審査基準対象者/3歳質問票回収数	488	194	220	264	250
	個別審査基準対象者/3歳質問票回収数	57	24	0	0	14
	一般審査基準対象者/4歳質問票回収数	313	313	313	313	313
	個別審査基準対象者/4歳質問票回収数	29	29	29	29	29
	一般審査基準対象者/5歳質問票回収数	874	338	396	519	455
	個別審査基準対象者/5歳質問票回収数	187	31	0	0	39

* 2014年出生数を元に推計した。一般審査基準(旧基準)対象者は957615人、個別審査基準(旧基準)対象者は16663人、一般審査基準(新基準)対象者は968984人、個別審査基準(新基準)対象者は5294人、を使用した。

* 表2の発生率に先天性疾患による脳性麻痺発生と推計する20%を除外した人数とした。

総合・分担研究報告書

脳性麻痺発症児の妊娠分娩情報の解析に関する報告

梅原永能 国立成育医療研究センター 周産期母性診療センター 産科部長

研究要旨

本研究は、環境省が企画・立案の上、(独)国立環境研究所が中心となって H23 年より開始された「子どもの健康と環境に関する全国調査（以後、エコチル調査）」の仕組みを活用し、全国約 10 万人の児のデータから脳性麻痺児数や分娩時の状況等を調査し、脳性麻痺の発生原因の分析・検討、産科医療補償制度において補償対象となる重度脳性麻痺児数の推計を行うことを目的とした。

H28 年度までに行った新田班における研究では、エコチル調査（H28 年中途情報まで採用）を用いて脳性麻痺を疑う症例を抽出し、一般審査基準における旧制度補償（出生体重 2000g 以上かつ在胎週数 33 週以上）対象者および新制度補償（出生体重 1400g 以上かつ在胎週数 32 週以上）対象者、一般基準において旧制度から新制度への変更による補償対象者増加を明らかとした。一方ではエコチル調査を利用した脳性麻痺児の推定には、アンケート調査であることによる脳性麻痺診断の曖昧さ、その障害重症度の評価の困難さも明らかとなっている。特に産科医療補償制度の対象であるか否かの判定に必要な分娩時情報がエコチル調査では不十分であるため、分娩時情報が不十分である症例に対し個別に分娩時情報の追加調査を行ったが、その回収率や回収内容の不備を考慮すると今後のアンケート継続調査は困難で有効性に乏しいことも明らかとなった。

以上のことから、H29 年度以降はエコチル調査を用いた脳性麻痺児や産科医療補償制度対象者の大まかな推定を継続的に行うとともに(分担研究者・目澤先生)、エコチル調査を用いた推定が実際の臨床現場に見合ったものであるかを確認するため、成育医療研究センターにおけるコホートデータを用いた脳性麻痺症例を検討し比較を行うこと、エコチル調査を用い抽出された脳性麻痺児を用い、脳性麻痺発生の臨床像を明らかにするため、分娩週数別と出生体重別の脳性麻痺発生頻度について検討を行うこと、脳性麻痺児の疫学調査「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査報告書」(公益財団法人日本医療機能評価機構・脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査プロジェクトチーム)のデータと妊娠週数毎・分娩週数毎に脳性麻痺発生率について比較し、本研究データの信頼性について検討を行うこと。以上の 3 項目につて 3 年間で研究を行った。

A.研究目的

エコチル調査を用いた推定が実際の臨床現場に見合ったものであるかを確認するため、成育医療研究センターにおけるコホートデータを用いた脳性麻痺症例を検討し比較を行うこと、エコチル調査を用い抽出された脳性麻痺児を用い、脳性麻痺発生の臨床像を明らかにするため、分娩週数別と出生体重別の脳性麻痺発生頻度について検討を行うこと、脳性麻痺児の疫学調査「脳性麻痺児の実態

把握に関する疫学調査報告書」(公益財団法人日本医療機能評価機構・脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査プロジェクトチーム)のデータと妊娠週数毎・分娩週数毎に脳性麻痺発生率について比較し、本研究データの信頼性について検討を行うこと。

B.研究方法

国立成育医療研究センター病院で妊娠分娩管理を行い、分娩予定日 2011 年

1月～2013年10月の妊婦は5013名、そのうち成育コホート研究参加者は2311名(46.1%)であった。このコホート研究参加者が出産した児2404名を診療録から後方視的に検討し、脳性麻痺症例を抽出し、エコチル調査結果と比較した。

エコチル調査で脳性麻痺と推定した103症例の分娩週数と出生体重を抽出し、脳性麻痺発生児の分娩週数(1週毎)・出生体重(200g毎)別分布を作成した。またエコチル調査対象全体に占める分娩週数・出生体重別頻度を明らかにした。エコチル調査で脳性麻痺と推定した139例の分娩週数と出生体重を抽出し、分娩週数(1週毎)と出生体重(200g毎)別の分布及び発生率を算出した。これを「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査」データと比較することにより、本研究データの信頼性を検討した。

C. 研究結果

対象母体2311名中、2017年11月31日の時点で2例(0.83人/対1,000出生)が当院にて脳性麻痺を診断されていた。この2例中1例では3か月健診の受診を最後に、もう1例では12か月健診を最後にフォローアップから脱落した症例であった。

1例は2011年8月、妊娠39週、2374g、既往帝王切開に対し選択的予定帝王切開にて出生のLFD女児(-1.8SD)、Ap8/9、UA-pH7.272、ファロー四徴症あり、生後3か月までの受診歴。もう1例は2011年7月、妊娠28週6日、1008g、胎児徐脈出現し緊急帝王切開で出生のAGA女児(-1.1SD)、Ap2/9、UA-pH7.389、妊娠中TTTSとなりFLP施行したMD双胎第2子(Recipient)、生後6か月健診までの受診歴となっていた。

エコチル調査の全出生数は100,142例であり、現時点で脳性麻痺を推定した症

例は103例、脳性麻痺発生率は1.03人/1000出生の頻度であった。

・分娩週数別脳性麻痺発生数と発生率
脳性麻痺発生数は妊娠23週～43週までの幅広い分布を示したが、そのピークは妊娠38週であり、妊娠37週～41週の正期産が全体の58.3%を占めた。

脳性麻痺発生頻度は妊娠22週に脳性麻痺を認めないが、妊娠23週では12.8%で最高率となっており、以降発生率は漸減し妊娠39週前後で0.04%と最低率を示した。さらに過期産では上昇する傾向が認められた。

・出生体重別脳性麻痺発生数と発生率
脳性麻痺発生数は出生体重400g未満～4000g以上までの幅広い分布を示したが、そのピークは2400g～3200gの一般的にも普通と考えられる体重であった。脳性麻痺発生頻度は400g未満では25.0%と最高率となっており、以降発生率は漸減し3200-3399gで0.03%と最低率を示した。さらに4000g以上の巨大児では上昇する傾向が認められた。

エコチル調査の全出生数は100,300例であり、現時点で脳性麻痺を推定した症例は139例、脳性麻痺発生率は1.38人/1000出生の頻度であった。

・分娩週数別脳性麻痺発生数と発生率(表1)

脳性麻痺発生数は妊娠23週～42週までの幅広い分布を示したが、そのピークは妊娠38週23例であり、妊娠37週～41週の正期産が全体の61.2%(85/139)を占めた。

脳性麻痺発生率は妊娠23週では92.3/1000出生で最高となっており、以降発生率は漸減し妊娠41週で0.57/1000出生と最低を示した。さらに42週の過期産では4.4/1000出生と上昇する傾向が認められた。

・出生体重別脳性麻痺発生数と発生率(表2)

脳性麻痺発生数は出生体重400g未満～4000g以上までの幅広い分布を示したが、そのピークは2200g～3199gの一般的に正常と考えられる出生体重で全体の49.6%であった。

脳性麻痺発生率は 400g 未満で 250/1000 出生と最高となっており、以降発生率は漸減し 3200-3399 g で 0.32/1000 出生と最低を示した。さらに 4000 g 以上の巨大児では 2.3/1000 出生と上昇する傾向が認められた。

D. 考察

成育医療センターでのコホート研究対象者のうち、当院で脳性麻痺と診断された 2 症例の詳細は上記の通りであるが、コホート研究での児のフォローアップからは早期に脱落していることが明らかとなり、フォローアップ脱落症例に多くの脳性麻痺診断例が潜んでいる可能性が示唆された。このことから、脱落症例中の脳性麻痺症例をいかに推測するかが今後のエコチル脳性麻痺研究の課題と考えられた。

これまでの報告と同様に、分娩週数が早いほど・出生体重が軽いほど脳性麻痺発生率が高いことが確認された。その一方で脳性麻痺の発生数自体は正期産や正常体重児に多いことが確認され、産科医療補償制度の意義を裏付ける結果となった。また、産科医療補償制度の対象となりにえない妊娠 28 週未満の早期早産児の脳性麻痺は 15 例、全体の 14.6%程度存在していることが明らかとなった。

これまでの報告と同様に、分娩週数が早いほど・出生体重が軽いほど脳性麻痺発生率が高いことが確認された。その一方で脳性麻痺の発生数自体は正期産や正常体重児に多いことが確認され、産科医療補償制度の意義を裏付ける結果となった。また、産科医療補償制度の対象となりにえない妊娠 28 週未満の早期早産児の脳性麻痺は 18 例、全体の 12.9%程度存在していることが明らかとなった。

本研究結果を最新の脳性麻痺に関する疫学調査である「脳性麻痺児の実態把握

に関する疫学調査」データと比較した。施設による新生児医療の質や設備による影響を最も受けにくいと考えられる分娩週数 37 週以降や出生体重 2000-3999 g で比較した場合、妊娠 37 週以降では上記報告の 0.84/1000 出生に対し本研究 0.91/1000 出生（表 3）、また出生体重 2000-3999 g では上記報告 0.94/1000 出生に対し本研究 0.93/1000 出生（表 4）と非常に類似した結果を示しており、本研究は最新の疫学調査と比較して信頼性の高いデータであることが示された。

E. 結論

成育コホートを対象とした脳性麻痺調査から、児のフォローアップ脱落者の中に脳性麻痺症例が存在している可能性が示唆された。エコチル調査を用いた脳性麻痺発生率などの検討には脱落症例の推測とその限界を考慮する必要がある。

エコチル調査という大規模データから、脳性麻痺発生の臨床像が明らかとなった。分娩週数や出生体重が脳性麻痺発生の大きな要因であること、一方では発生する児の多くは正期産児や正常体重児であり、産科医療補償制度の意義を確認した。

エコチル調査という大規模データから、脳性麻痺発生の臨床像が明らかとなった。分娩週数や出生体重が脳性麻痺発生の大きな要因であること、一方では発生する児の多くは正期産児や正常体重児であり、産科医療補償制度の意義を確認した。全脳性麻痺児の中には、産科医療補償制度対象外の妊娠 28 週未満が 12.9%存在していることも明らかとなり、これらの児の保障についても考える必要があるかもしれない。疫学調査である「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査」データと比較した場合、施設によ

る新生児医療の質や設備による影響を最も受けにくいと考えられる分娩週数 37 週以降や出生体重 2000-3999 g では、非常に類似した結果を示しており、本研究は最新の疫学調査と比較しても信頼性の高いデータであることが確認された。

F.健康危惧情報

該当なし

G.研究発表

該当なし

H.知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表 1 分娩週数	脳性麻痺+障害者手帳 1・2 級	脳性麻痺発生率 (対 1000 出生)
22 週	0	0.000
23 週	6	9.231
24 週	3	6.000
25 週	2	3.448
26 週	3	4.348
27 週	4	5.195
28 週	4	4.651
29 週	4	3.125
30 週	4	3.306
31 週	2	1.064
32 週	2	0.905
33 週	4	1.278
34 週	4	0.743
35 週	2	0.196
36 週	9	0.318
37 週	21	0.209
38 週	23	0.104
39 週	17	0.062
40 週	19	0.073
41 週	5	0.057
42 週	1	0.444
43 週	0	0.000

表 2 出生体重	脳性麻痺+障害者手帳 1・2 級	脳性麻痺発生率 (対 1000 出生)
400g 未満	1	25.0
400-599g	5	3.448
600-799g	7	3.825
800-999g	5	3.425
1000-1199g	6	3.922
1200-1399g	3	1.395
1400-1599g	5	1.908
1600-1799g	7	1.595
1800-1999g	7	1.097
2000-2199g	4	0.309
2200-2399g	12	0.380
2400-2599g	15	0.207
2600-2799g	18	0.128
2800-2999g	13	0.065
3000-3199g	11	0.054
3200-3399g	5	0.032
3400-3599g	6	0.065
3600-3799g	6	0.139
3800-3999g	0	0.000
4000g 以上	2	0.233
不明	1	

表 3 出生週数 37 週以降

本研究データ

「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査」データ

脳性麻痺発生率
(対 1000 出生)

0.91

0.84

表 4 出生体重 2000-3999g

本研究データ

「脳性麻痺児の実態把握に関する疫学調査」データ

脳性麻痺発生率
(対 1000 出生)

0.93

0.94