

環境省 子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)

エコチル調査における結果の取りまとめに関するガイダンス

2015年7月31日 Ver. 2.1

エコチル調査コアセンター

修正履歴

バージョン	日付	備考
Ver. 0.1	2014年2月21日	平成25年度第1回疫学デザイン・データ解析ワーキンググループ(WG)で検討
Ver. 0.2	2014年3月20日	上記WGでの委員からの意見をもとに修正
	2014年3月24日	平成25年度第2回疫学デザイン・データ解析WGで検討
Ver.0.3	2014年3月31日	上記WGでの委員からの意見をもとに修正
Ver.1.0	2014年5月10日	疫学統計専門委員会委員への意見照会をもとに修正
Ver.1.1	2014年8月8日	チェックシートを付録として追加
Ver.1.2	2014年11月25日	1章を節に分け「本ガイダンスのスコープ」部分を加筆
Ver.1.3	2015年2月19日	平成26年度第1回疫学デザイン・データ解析ワーキンググループでの議論を踏まえて、チェックシート部分を改訂ののち、疫学統計専門委員会で持ち回り承認。また、倫理指針の見直しを受けて「疫学研究に関する倫理指針」を「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に改訂
Ver.2.0	2015年6月1日	6章サブグループ解析と交互作用、7章関連のあるデータを追加
Ver.2.1	2015年7月31日	第3回疫学統計専門委員会での議論を踏まえて改訂

目 次

1. 本ガイドンスについて.....	1
1.1 本ガイドンスのスコープ	1
1.2 本ガイドンスの内容.....	1
2. 対象者の選択基準、除外基準の設定	1
3. はずれ値への対処.....	2
4. 欠測データの取り扱い.....	3
5. 測定値の加工.....	3
5.1 変数のカテゴリ化と新たな変数の作成.....	4
5.2 変数変換.....	4
6. サブグループ解析と交互作用.....	5
7. 相関のあるデータ	5
8. 今後の検討課題.....	6
付録1 結果の取りまとめに際して作成すべき書類の概要	7
付録2 エコチル調査における結果の取りまとめに関するガイドンス.....	8
チェックシート (自己チェック用).....	8

1. 本ガイドンスについて

エコチル調査のデータは、データ固定から2年後に公開することが決定していることから、成果発表における結果には再現性が求められる。本ガイドンスは、一定の質を担保した質の高いエコチル調査の成果発表を促進する目的で定めたものである。

1.1 本ガイドンスのスコープ

本ガイドンスでは、特にエコチル調査のデータ解析に関して、研究計画書や解析計画書、作業実施手順書内に記述すべき要点について述べるに留め、計画書一般に含めるべき内容については、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針・同ガイドンスを参照されたい。研究計画書および解析計画書を定める際には、できるだけユニットセンターが所属する施設の医療統計・生物統計専門家と相談することを推奨する。

1.2 本ガイドンスの内容

ユニットセンターが所属する施設によっては成果発表毎に倫理審査を受ける必要があり、その際には研究計画書の作成が重要である。研究計画書にはデータから何を検証し、調べるのかを事前に記し、具体的な統計解析モデルが分かるような解析計画書を別途定め、実際の作業を実施手順書に記すことが望ましい。

研究計画書には、対象者の選択基準や除外基準を明確に記し、はずれ値の定義や取り扱い、欠測値の取り扱いについての原則を述べ、同じ手順で対象者の選択を実施すれば同じ解析対象集団が設定できるようにする必要がある。また、コアセンターから提供される途中段階の一部固定データを用いる場合には、対象とする疾患やイベントが何例程度見込まれるのか、仮説の検証を目的とする場合には検出力がどの程度見込まれるのかの記述も行う必要がある。

解析計画書には、はずれ値や欠測値については対処を行うかどうか、行うとすればどのような手法を用いて対処するのか、感度解析として複数の方法による対処を試みるか、などを事前に検討し記しておく必要がある。

作業実施手順書には、結果の再現性をあとから確認できるように、データを取り扱う際に行った作業を記し、ソフトウェアのバージョンやプログラムなど解析過程が分かるものを残しておくことが求められる。特に、探索的にリスク因子を定量する、モデルを変更する、サブグループで評価するなど、事前に研究計画や解析計画を立てることが難しい場合には、最低限、事前に研究計画や解析計画にそのことを記述した上で、作業実施手順書にその詳細と使用したプログラムを残し、結果の再現性が確認できることが求められる。

2. 対象者の選択基準、除外基準の設定

研究仮説や臨床的理由で対象者を限定することが適する場合には、対象者を限定する旨を理由と共に研究計画書、解析計画書に記し、限定範囲、対象者が何人除外されたかの情報を作業実施手順書に記述することが望ましい。

また、選択基準(inclusion criteria)や除外基準(exclusion criteria)といった区別のみでは必ずしも十分ではない。解析に至るまでに、それぞれの基準によって何人の対象者が組み入れられ、除かれ、最終的な解析対象集団が何人になったのかを作業実施手順書に記載し、論文等ではフローチャートで示すことが求められる。

なお、配布された全データを用いる場合には、リクルート方法等、エコチル調査での対象者の選択についてはプロトコルペーパーや、対象者の属性として各種変数を集計したプロフィールペーパーに記載があるのでそちらを引用することで記載に代えてかまわない。

対象者の選定およびフローチャート記載については以下を参照されたい。

・Vandenbroucke JP et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration. *Epidemiology* 2007;18:805-835.

・観察的疫学研究報告の質改善(STROBE)のための声明: 解説と詳細.

<http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/translations/STROBE-Exp-JAPAN ESE.pdf>

またエコチル調査のプロトコルペーパーは以下である。

・Kawamoto T et al. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health*. 2014;14:25.

3. はずれ値への対処

調査票にはドクター調査票(Dr-T1、Dr-0m、Dr-1m)と自記式質問票(M-T1、F-T1、M-T2、M-1M、C-6m、C-1y...)があり、データクリーニング過程では、ドクター調査票のみに対して医学生物学的に不自然な値の確認を行っている^(注)。自記式質問票に含まれる医学生物学的に不自然な値について、ドクター調査票で同じ項目を測定している場合は、ドクター調査票のデータを優先して用いること。ドクター調査票に同様の項目がない、欠測となっている、またはドクター調査票の値も不自然と判断する場合には、解析の目的と内容に応じて適正と考えるデータの範囲を解析計画書に記し、そこからはずれ値については欠測として扱う。また、解析の途中段階で解析に含めるデータの範囲を限定した場合には、その旨を作業実施手順書に残すこと。

また、上記医学生物学的理由で対処できない「はずれ値」については、その測定値が結果に与える影響をよく評価し、結果の安定性(そのデータの存在によって結果がどの程度変わり得るか)を確認する必要がある。なお、結果に与える影響によってはずれ値を取り除くかどうかを決めてはならない。

はずれ値を評価する手法には Cook の距離や、Mahalanobis の距離の算出、はずれ値を除いた場合の結果の変化、Grubbs-Smirnov 検定の実施などが挙げられる。ただし、医学生物学的にあきらかに不自然と考えられる値以外は、統計的にはずれ値であるという理由のみで解析から除外すべきではない。

はずれ値の評価方法の詳細は以下の書籍を参照されたい。

・橋本修二. 2. データの記述的解析. 宮原・丹後編, 医学統計学ハンドブック, pp. 21-45, 朝倉書店, 1995.

また、第 2 次一部固定データ作成に際しては、これ以上クリーニングをすることができず、はずれ値とみなす値については、その旨が分かるようにコアセンターから提供する。

4. 欠測データの取り扱い

説明変数の欠測値に対処する方法は複数提案され、性能を調べるシミュレーション研究も行われているが、普遍的に適用可能な方法についての合意形成はなされていない。このため複数の対処方法を実施し、解析結果がどの程度変わるか、結果の安定性を確認すべきである。特に欠測の数が多い変数を用いる場合、あるいは単一の変数では欠測が少なくても、多くの変数を調整に用いた結果、すべての変数が測定されている対象者 (complete case) が少なくなる場合には前述の結果の安定性の確認が重要となる。また、欠測の発生が疾患を発症した対象者に偏っているなど、結果と関係していると考えられる場合には対処が困難であるので、医療統計・生物統計専門家との相談が必要である。

比較検討の対象となる欠測への対処法の代表例は以下である。

- ・欠測データを除いて解析 (complete case analysis)
- ・加重法 (weighting procedures)
- ・補完法 (imputation method): 多重補完法など
- ・モデルによる方法 (model-based procedures): 尤度に基づく推定など

また、下記のような方法は問題があることが知られており利用を避けるべきである。

- ・単一の値での補完 (single imputation): 平均値での補完や last observation carry forward 法による補完など

欠測の扱いについては、研究計画書や解析計画書に事前に定めるといよりもデータを取り扱う過程で検討しながら対処する場面が多いと考えられる。ただ、欠測への対処は、結果の再現性担保に際して重要になると考えられるため、最終的な解析で欠測への対処を行った場合には、途中過程の手順書への記載に加えてプログラムなどを保存することを推奨する。

欠測データの取り扱いや対処方法の詳細は以下の書籍を参照されたい。

・松山裕. 22. 不完全データの解析. 丹後・上坂編, 臨床試験ハンドブック, pp. 489-509, 朝倉書店, 2006.

5. 測定値の加工

コアセンターから、専門委員会での議論を踏まえたスコアリングや分類カテゴリが提示されている場合 (K-6, SF-8, ISAAC 等)、またはその分類カテゴリによる集計結果がプロファイルペーパー等ですでに公表されている場合には、可能な範囲で優先的にその分類を用いること。

5.1 変数のカテゴリ化と新たな変数の作成

連続的に測定されている変数をカテゴリに分ける作業は、情報の損失につながるため、そもそも連続変数のカテゴリ化を行う必要があるかどうかを十分に検討してから実施することが望ましい。連続変数をカテゴリ化せずにスプライン関数などの平滑化法を用いて柔軟に描画したり、柔軟なモデルのあてはめを行ったりすることも検討すべきである。

臨床ガイドラインや診断基準などで定められている分類カテゴリがある場合には、可能な範囲で優先的にその分類を用い、参照元を解析計画書に記入すること。

研究者・解析者が自身で変数をカテゴリ化する場合には、先行研究で用いられている分類カテゴリ等を十分に検討したうえで、以下の留意事項を踏まえてカテゴリ化を行い、その根拠を解析計画書、作業実施手順書に記すことが望ましい。

- 同一カテゴリ内は影響が均質であるという仮定をおいていることを念頭に置く。
- 欠測値が最低カテゴリや最高カテゴリに含まれないように留意する。
- 影響の均質性の観点から「欠測」というカテゴリを設けることは望ましくない。
- 対象者から算出した分位点を用いてカテゴリ化を行う場合には、どの対象集団を用いて分位点を算出したかを必ず解析計画書、作業実施手順書に記すこと。「4. 欠測データの取り扱い」とも関連するが、欠測を多く含む共変量(交絡因子)で調整した解析モデルを用いる場合には、分位点を算出した対象集団と、解析対象集団(すべての共変量に測定値がある対象者)が持つ分位点が異なる可能性があり、解析から除外される対象者が多い場合には、分位点の変化を検討するなどの注意をする必要がある。

連続変数をカテゴリ化せず扱うことを検討する場合には以下の論文と書籍を参照されたい。

- Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology*. 1995;6:356-65.
- Hastie T.J. and Tibshirani R.J. *Generalized Additive Models*. Chapman & Hall, 1990.

5.2 変数変換

統計解析手法の仮定を満たすための変数変換(対数変換や平方根をとるなど)については、分布の記述およびQ-Qプロット等の描画による確認、および分布への当てはまりの検定などを十分に行った上で適切な変数変換を検討すべきである。

また、最終的な結果の臨床的な解釈を容易にする尺度を選択するという観点も踏まえて実施すべきである。

特によく用いられる対数変換(Box-Cox変換含む)については、実例と共に問題点を述べた以下の論文を参照されたい。

- Keene ON. The log transformation is special. *Stat Med*. 1995;14:811-9.

6. サブグループ解析と交互作用

研究の主目的に対応した主要な解析に加えて、あるサブグループに限定して行われる解析を、サブグループ解析と呼ぶ。5万人規模以上になる第2次一部固定データでは、さまざまなサブグループ解析を実施することが想定されるが、サブグループ解析を実施するには、次のような点に注意する必要がある。

まず、あるサブグループ(例:男性)で曝露とアウトカムの間に関連が有意であるという結果のみで、そのサブグループでの特異的な関連性を主張することは出来ない。あるサブグループにおける特異的な関連性に興味がある場合は、全ての対象集団を用いてサブグループを規定する因子が曝露とアウトカムの関連の強さを変化させるかどうかを解析する必要がある。これは交互作用の解析と呼ばれる。

交互作用の解析を行うための統計的方法として、観察研究の報告に関するガイドラインである STROBE には、Rothman の方法が紹介されている。統計モデルに、曝露要因とサブグループを示す変数の掛け算項を交互作用項として加え、交互作用項の回帰係数が統計的に有意かどうかに基づいて、交互作用の有無を判断する方法もある。また、関連の指標への影響は、加法的な影響(リスク差に対する変化)と乗法的な影響(リスク比やオッズ比に対する変化)の大きく2つに分類される。どちらの指標に対しても交互作用が見られることもあるし、片方のみで交互作用が見られることもあるため、注意が必要である。モデルとして線形モデルを選べば加法的な交互作用の有無を、対数線形モデル、ロジスティックモデルを選べば乗法的な交互作用の有無を検討できる。加法的な交互作用、乗法的な交互作用のどちらを報告すべきかについては、議論があるところであり、近年は、STROBE ガイドラインをはじめ、両者示すことを推奨しているものが多い。

サブグループ解析と交互作用の解析に関するその他の事項としては、特に、サブグループに十分なデータが存在する場合、全体の主解析でみられた関連が、事前に規定したサブグループ間で一貫してみられるのかを検討することは有用である。一方で、主解析において統計的に有意な関連が見られなかった場合に、どこかで有意な関連がないかを複数のサブグループにおいて探索する解析を「後付け解析」と呼ぶことがあるが、これらは本質的には事前に計画されなかった解析として考え、多重性により偶然に生じた結果である可能性を示す必要がある。結果を提示する際にも、どの解析が事前に計画されたものであり、どの解析が事前に計画されなかったものであるかを区別することは重要である。

サブグループ解析と交互作用の詳細については以下の書籍を参照されたい。

- Rothman KJ, Greenland S, Lash TL. *Modern Epidemiology* 3rd ed. Lippincott-Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008.

7. 相関のあるデータ

リクルート期間中の妊娠が複数回にわたり、複数回同意している母のデータ、多胎(1%程度)および兄弟姉妹(妊娠ベースで5%強、生産ベースで3%程度)のデータは互いに相関

があるデータとして解析の際に考慮することが必要な場合がある。一般に、統計的に妥当な曝露効果などの推測を行うためには、測定単位(ユニット)に起因する相関を考慮すべきである。

データの相関を考慮する方法として、一般化推定方程式 (Generalized Estimating Equations; GEE)に代表される周辺モデルを用いる集団平均アプローチと、混合効果モデルを用いるアプローチが存在する。前者は曝露効果の推定・検定を解析の主要な目的としており、一方後者は個人差や施設間差などの原因の探索を目的としている。解析の目的を考慮したうえで、適切な方法を採用すべきである。

また、欠測データが存在する場合には解析方法には十分注意する必要がある。例えば、欠測メカニズムによっては、GEE を適用することは不適切の可能性があり、加重法や尤度に基づく推定など適切な方法を検討すべきである。

相関のあるデータの解析については、以下の論文を参照されたい。

- Liang KY, Zeger SL. Regression analysis for correlated data. Annual Review of Public Health 14; 43-68, 1993.

8. 今後の検討課題

検出限界・定量限界以下のデータ

2014 年度には、約 2 万検体で化学物質測定が実施され、2015 年度にも重金属、コチニン等を中心に 4 万件以上の生体資料の分析が進行中である。物質によってはかなりの数の検体が検出限界以下、定量限界以下となる可能性がある。また、測定機器や測定会社などの影響で、同一物質でも検体によって複数の検出限界値、定量限界値をもつ可能性があり、それらのデータの取り扱いに付いての項目を追加する予定である。

付録1 結果の取りまとめに際して作成すべき書類の概要

・研究計画書

研究の計画段階(倫理審査が必要な場合は審査の前)に準備する文書で、研究の背景、意義、目的、方法等に加えて、具体的な対象者の選定方針、主要な統計解析の概要を記す。また、一部固定データを利用する場合には、得られた解析対象者数やイベント数で研究仮説に対してどの程度の検出力が見込めるかも併せて記載する。

・解析計画書

研究計画書に記載されている主要な統計解析の概要をより詳細に述べた文書であり、解析を実施する前に準備する。実際に用いた統計解析の方法、統計解析モデルが分かるように、結果変数(従属変数)や説明変数(独立変数)、調整に用いる共変量や利用モデルに付いて具体的に詳細な手順を記載する。また、測定値の加工を行う場合にもその手順を解析計画書に記載する。はずれ値や欠測値については対処を行うかどうか、行うとすればどのような手法を用いて対処するか、複数の方法を用いて感度解析を実施したり結果の安定性を確認する際にはその旨も記しておく必要がある。

・作業実施手順書

作業実施手順書は、研究計画書や解析計画書と異なり、実際の解析作業をしながら作成する文書である。研究計画書や解析計画書への事前の記載の有無にかかわらず、解析に際して実施した手順をすべて記載し、利用した統計解析ソフトウェア(バージョン情報も)やプログラムなど解析過程が分かるものも併せて記録しておく必要がある。特に、事前に検証仮説が明確になってない探索的なデータ解析やサブグループ解析などを実施する場合には、再現性の確認のため途中段階の結果も必ず残すこと。

付録2 エコチル調査における結果の取りまとめに関するガイダンス
 チェックシート (自己チェック用)

1. 研究計画書への記載

	実施	未実施	非該当	内容
1.1				研究計画書の記載項目は「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」中の〈研究計画書の記載事項〉を満たした
1.2				研究計画書作成に際して医療統計・生物統計専門家に相談をした
1.3				対象とする疾患やイベントが何名程度見込まれるのか記載した

2. 解析計画書への記載

	実施	未実施	非該当	内容
2.1				解析計画書を作成した
2.2				解析計画書作成に際して医療統計・生物統計専門家に相談をした
2.3				解析計画書は医療統計・生物統計専門家が作成した
2.4				解析するイベント(エンドポイント、評価項目)について、具体的な定義(生存時間であれば打ち切りの定義など)とともに明確に記載した
2.5				解析対象集団における研究仮説の検出力を記載した
2.6				解析対象集団を限定する理由、限定する条件を記載した
2.7				統計解析で用いる各変数に対して適正と考えるデータ範囲を記述した
2.8				欠測データの取り扱いについて記載した
2.9				合成変数(複数項目を組み合わせなど)を作成する際には、根拠となる調査票スコアリングマニュアルや先行研究などを記した
2.10				連続変数をカテゴリ化する際には、根拠となる臨床ガイドラインや診断基準などを記した

	実施	未実施	非該当	内容
2.11				研究者の裁量で連続変数を分位点に区切る際には、どの対象集団を用いて分位点を算出したかを記した
2.12				変数変換を実施する際、変換前・変換後の分布を記述し検討した
2.13				使用した統計解析手法について記載した。モデルを用いた統計解析を実施する場合は、具体的なモデル、調整に用いた共変量等について記載した
2.14				交互作用の検討を行う際には、その旨を記載した
2.15				検定の有意水準、推定の信頼水準について記載した
2.16				サブグループ解析を実施する場合にはその旨を記載した
2.17				解析に用いる統計解析ソフトウェアについて、バージョン情報とともに記載した

3. 作業実施手順書への記載

	実施	未実施	非該当	内容
3.1				作業実施手順書を作成した
3.2				実際の解析作業に際して医療統計・生物統計専門家に相談をした
3.3				解析は医療統計・生物統計専門家が実施し作業実施手順書も作成した
3.4				最終的な解析対象集団が何人か、どのような基準で何人の対象者が選ばれ、除かれたかを具体的に記載した(フローチャートの作成を推奨する)
3.5				統計解析の途中段階で解析に含めるデータの範囲を限定した場合は、追加で設定した範囲とそれによって何人の対象者を除外したかを記述した
3.6				統計解析の途中段階で解析に含めるデータの範囲を限定した場合は、結果に与える影響が大きいことを理由にはずれ値として除く判断をしてはいない
3.7				統計解析の途中段階で解析に含めるデータの範囲を限定した場合は、結果の安定性(そのデータを除外した場合と含めた場合で結果がどの程度変わるか)を確認した

	実施	未実施	非該当	内容
3.8				統計量に基づいてはずれ値を定義した場合には、用いた統計量について記載した。ただし、統計的はずれ値であることだけを理由に当該データを解析から除外する判断をしてはいない
3.9				欠測データが結果に与える影響については、複数の取り扱い手法間で結果を比較し、結果の安定性を評価した
3.10				最終的な解析で欠測補完を行った場合は、単一の値での補間はしていない
3.11				欠測補完を行った場合は、その際の手法を記載し、プログラムや作業ログを電子的に保存した。多重補完法を実施した場合には用いた乱数も再現可能な形で保存した(シード値の保存など)
3.12				探索的に、連続量で測定されている変数を分位点に区切った場合には、分位点の算出が後々再現可能なよう、どの時点の対象集団を用いて分位点を算出したかを具体的に記した
3.13				探索的に変数変換を実施した場合は、変換前・変換後の分布を記述し検討した
3.14				探索的に合成変数(複数項目の評価を組み合わせてスコア化するなど)を作成した場合には、その過程を記した
3.15				探索的にサブグループ解析を行った場合には、その過程を具体的に記した
3.16				最終解析データセットおよび解析プログラムもしくは作業ログを保存し、解析結果の再現性を担保した

(注: データクリーニングの方針について以下に示す

【出産時までの調査】

参加者および家族による自記式調査票については、身長・体重・妊娠歴といった解析上重要な情報であっても、問い合わせによるデータの確認は困難であるため実施していない。ただし、桁違いなどの場合には調査票読み込みエラーの可能性を考慮して、元 PDF の確認までは実施している。また、調査票項目間の矛盾(「はい」/「いいえ」で「いいえ」が選ばれているにもかかわらず、「はい」の場合の選ぶべき詳細な選択肢が選ばれている場合は、「いいえ」を「はい」に変更する、など)はクリーニング段階で対応している。

一方、カルテ情報などに立ち戻ることによって確認が可能な項目(ドクター調査票等)については、メディカルサポートセンターとの協議の上、臨床上特に重要な項目に限定して要確認項目と定め、ユニットセンターの各担当者が上記の元 PDF の確認に加えてカルテに戻っての確認を実施している。また、回答矛盾への対応はコアセンターで実施している。

【出産後の調査】

出産後は参加者および家族による自記式調査票記入による追跡が主となるため、上記同様元 PDF の確認、回答矛盾への対応を実施している。

・疫学統計専門委員会

(五十音順)

- | | |
|--------|----------------------------|
| 大庭幸治 | 東京大学大学院情報学環・学際情報学府 |
| ○ 佐藤俊哉 | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学 |
| 山口拓洋 | 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 |
| 柳川 堯 | 久留米大学バイオ統計センター |
- (○ 委員長)

・疫学デザイン・データ解析ワーキンググループ

(五十音順)

- | | |
|--------|------------------------------|
| 大浦麻絵 | 高知大学教育研究部医療学系連携医学部門(公衆衛生学) |
| 大庭幸治 | 東京大学大学院情報学環・学際情報学府 |
| ○ 佐藤俊哉 | 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻医療統計学 |
| 鈴木貞夫 | 名古屋市立大学大学院医学系研究科 |
| 高橋史朗 | 東北大学病院臨床研究推進センター臨床研究ネットワーク部門 |
| 竹内文乃 | 慶應義塾大学医学部衛生学公衆衛生学 |
| 山口拓洋 | 東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 |
- (○ 座長)