

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 8 月 28 日現在

機関番号：82612
研究種目：若手研究(B)
研究期間：2014～2017
課題番号：26870889
研究課題名(和文) 臨床データベースと政府統計データのリンケージによる周産期医療の評価に関する研究

研究課題名(英文) Data Linkage of governmental and clinical registry data to evaluate perinatal care

研究代表者
森崎 菜穂 (Morisaki, Naho)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・社会医学研究部・室長

研究者番号：90721796

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では2003-2012年度出生児において、連結可能匿名化された4つのデータベース[日本産科婦人科学会周産期登録データベース、周産期母子医療センターネットワークデータベース(NRND)、人口動態統計(出生票)、人口動態統計(1歳未満で死亡した児の死亡票)]に含まれる約14個の重複項を用いて、データ誤入力・データ欠損を考慮にいたれたデータベースリンケージアルゴリズムを作成し、統計学的に確率論を用いた突合により各データベースを95%以上の突合率で出生票と連結させたのちに、臨床データベースの代表性および社会・母体因子と長期予後との関係を解析した。

研究成果の概要(英文)：In this study we linked together four databases regarding perinatology: the Perinatal Committee Database of the Japan Society of Obstetrics and Gynecology; the Neonatal Research Network Japan Database; the vital statistics birth certificate database; the vital statistics death certificate database (for deaths under age 1). Linkage was conducted using 14 variables that the databases had in common, and using a probabilistic linkage method that takes into account possibilities of missing and mistyped data.

In this study we were able to confirm that data linkage is possible, and used this linked data to answer a series of research questions including the representativeness of the clinical registry participants, and the association between social and maternal characteristics with long-term outcomes of the offspring.

研究分野：周産期医学

キーワード：周産期医学 データ・リンケージ 疫学

1. 研究開始当初の背景

日本の周産期医療は、世界最低水準の周産期死亡率・新生児死亡率を誇る一方で、妊婦高齢化や痩せの進行、世界水準とは異なる妊娠体重増加量の推奨値、超未熟児の分娩の増加、低出生体重児の増加、など、特有な問題を多く抱えている。これら日本に特有な問題に対して海外の研究結果を臨床現場に用いることは不適切である。妥当な根拠に基づく適切な医療を提供するためには、わが国の良質なデータを適切な疫学統計学的手法を用いて解析する必要がある。

周産期データは出生届と死亡届の連結により、日本全体の代表性を担保しつつ高度な分析ができる、ビッグデータ活用の好事例となりうる要素がある。データベース・リンケージは海外の疫学研究では重要性が認知されており、例として米国では人口動態統計の出生票と死亡票が連結されたデータは政府によってすべての研究者にオープンアクセスとなっており、これを用いた多くの研究成果が発表されている。しかし、我が国において複数の臨床データベースと人口動態統計とのリンケージは、これまで行われてきていない。

また、日本産婦人科学会、日本新生児未熟児学会は2000年代前半より約70-220施設でそれぞれ母体および早産児の臨床データについて、「周産期登録データベース(PRND、全国出生の約10%をカバー)」、「周産期母子医療センターネットワークデータベース(NRND、全国の極低出生体重児の約30%をカバー)」として臨床データベースを構築してきた。しかし、母体情報が豊富なPRNDと出生児情報が豊富なNRNDの臨床データベースは今まで別々に管理されており、また日本での全出生・死亡情報である人口動態統計とのリンケージは今まで行われておらず、PRNDおよびNRNDの母集団内での偏りや内部で得られた研究結果の日本の全出生における代表性については不明であった。さらに、母体の社会因子(年齢、

地域、仕事)、妊娠中の医学因子(不妊治療、体型、多胎妊娠、合併症)から出生児の予後(乳児死亡/死因、体格、発達)までを一貫して解析することは出来なかったため、出生児の長期予後まで見据えた解析を行い、それをもとに母体要因や社会要因に必要な介入を提言することはいままでも不可能であった。しかし、長期予後をアウトカムとした解析をもとに、必要な介入を提言することは極めて意義があり、本研究の必要性は、日本産婦人科学会・日本新生児未熟児学会の双学術団体においても近年認識されるようになり、両団体により本研究は支持されている。

2. 研究の目的

周産期医療に関連する臨床データベースと政府統計データのリンケージ可能性を検討し、リンケージしたデータの解析から、今までは行うことができなかった数々の臨床的問題に答える解析を試みる。

3. 研究の方法

連結可能匿名化された4つのデータベース[周産期登録データベース(PRND)、周産期母子医療センターネットワークデータベース(NRND)、人口動態統計(出生票)、人口動態統計(1歳未満で死亡した児の死亡票)4万人]に含まれる約14個の重複項を用いて、データ誤入力・データ欠損を考慮にいたれたデータベースリンケージアルゴリズムを検討した。結果的に、統計学的に確率論を用いた突合により各データベースを95%以上の突合率で出生票と連結させた。更に、このデータベースを用いて、臨床データベースの代表性、社会・母体因子と長期予後との関係を解析した。

4. 研究成果

平成26年度は、まず、連結可能匿名化された4つの周産期関連データベースを用いて、2003-2012年度出生児において、

データベースリンケージアルゴリズムを考案し、それをを用いることで周産期連結データベースを作成した。そして、作成された周産期連結データベースをもとに、全出生における臨床データベース内外の症例を比較することで、データベースの社会的因子・周産期因子の偏りを算出した。これらの結果は平成26年度の第50回周産期新生児学会のワークショップにて発表した。

平成27年度は、平成26年度に連結可能匿名化された4つの周産期関連データベースを個票単位でリンケージすることで作成された、2004-2011年度出生児における周産期連結データベースを用いて、双胎妊娠において、胎内一児死亡が生存児に与える影響が膜性によりどう異なるのかを解析し、第51回周産期新生児学会にて発表した。具体的には、胎内一児死亡双胎において、膜性により早産率は有意には異ならないが、乳児死亡率は大きく異なることを報告した。また出生体重が1500グラム未満の極低出生体重児において、NICUの医療レベルによる入院児の生存予後の違いを解析し、第9回Data Quality Improvement Conferenceにて発表した。具体的には、24時間以内での死亡率や在胎22-25週、26-27週での死亡率は総合周産期医療センター以外の病院で有意に多い一方、在胎28週以降の児については、総合周産期医療センターとそれ以外のNICUに入院したかで、死亡率に有意な差はないことが示された。

平成28-29年度も、平成26年度に連結可能匿名化された4つの周産期関連データベースを個票単位でリンケージすることで作成された、2004-2011年度出生児における周産期連結データベースを用いた解析を複数行い、学会および論文にて紙上発表した。行った解析をいくつか具体的に挙げると、身長と妊娠中の合併症の関係につい

ての解析(日本疫学会および英語論文にて発表)や、妊娠前BMI別の適正体重増加量の産出(日本周産期・新生児学会、日本疫学会、および英語論文にて発表)が挙げられる。また、同様にpopulation basedのデータベースを所有する複数の国と協力し、それぞれのデータを同時に類似する手法を用いて解析を行い、結果を比較する国際共同研究も行い、英語原著論文として成果を発表した。今年度、具体的に成果物を産出した研究内容としては、先進国30カ国において超未熟児の出生率・死産率が早産率統計に与える影響を産出し22-23週の分娩においては、死産あるいは生産として登録されるかの割合が国により大きく異なるため国際比較には24週以上の出生を対象に行ったほうがよいことや、また、先進国6カ国において、帝王切開や誘発分娩等の産科的介入が近年の37-38週のearly term出生率および34-36週のlate preterm出生率の変化に与えている影響、等をそれぞれ解析し、それぞれ英語原著論文として発表した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計16件)

1) Richards JL, Kramer MS, Deb-Rinker P, Rouleau J, Mortensen L, Gissler M, Morken NH, Skjærven R, Cnattingius S, Johansson S, Delnord M, Dolan SM, Morisaki N, Tough S, Zeitlin J, Kramer MR. Temporal Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician -Initiated Obstetric Interventions. JAMA. 2016 July 26; 316(4) :410-9.

2) Delnord M, Hindori-Mohangoo A, Smith L, Szamotulska K, Richards J, Deb-Rinker P,

Rouleau J, Velebil P, Sile I, Sakkeus L, Gissler M, Morisaki N, Dolan S, Kramer MR, Kramer MS, Zeitlin J. Variations in very preterm births rates in 30 high-income countries: are valid international comparisons possible using routine data? *BJOG: international journal of obstetrics and gynaecology* 2017 Apr;124(5):785-794.

3) Morisaki N, Kawachi I, Oken E, Fujiwara T. Social and anthropometric factors explaining racial/ethnic differences in birth weight in the United States. *Scientific Reports*. 2017 Apr 21;7:46657. doi: 10.1038/srep46657.

4) Ogawa K, Morisaki N, Sato S, Saito S, Fujiwara T, Sago H. Association of shorter height with increased risk of Ischaemic Placental Disease. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2017 May;31(3):198-205.

5) Morisaki N, Zhang X, Ganchimeg T, Vogel J, Zeitlen J, Souza JP, Cecatti JG, Torloni MR, Ota E, Mori R, Tough S, Dolan SM, Kramer MS. Provider-Initiated Delivery and Perinatal Outcomes: A Secondary Analysis of the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *BMJ Global Health* 2017 May 18. doi: 10.1136/bmjgh-2016-000204.

6) Richards JL, Kramer MS, Deb-Rinker P, Rouleau J, Mortensen L, Gissler M, Morken NH, Skjærven R, Cnattingius S, Johansson S, Delnord M, Dolan SM, Morisaki N, Tough S, Zeitlin J, Kramer MR. Temporal Trends in Late Preterm and Early Term Birth Rates in 6 High-Income Countries in North America and Europe and Association With Clinician-Initiated Obstetric Interventions. *Obstetric Anesthesia Digest* 2016 Jun; 37(2):68-69

7) Zhao Y, Zhang J, Zamora J, Vogel J, Souza J, Ganchmeg T, Ortiz-Panozo E, Hernandez B, Oladapo O, Torloni M, Morisaki N, Mori R, Pileggi C, Tuncalp O, Shen X, Betran AP : Increases in Caesarean Delivery Rates and Change of Perinatal Outcomes in Low- and Middle-Income Countries: A Hospital-Level Analysis of Two WHO Surveys. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2017 Jul;31(4):251-262

8) Morisaki N, Ganchimeg T, Vogel J, Zeitlen J, Cecatti JG, Souza JP, Castro CP, Torloni MR, Ota E, Mori R, Dolan SM, Tough S, Mittal S, Bataglia V, Yadamsuren B, Kramer MS. Impact of stillbirths on international comparisons of preterm birth rates: A secondary analysis of the WHO multi-country survey of Maternal and Newborn Health. *BJOG: international journal of obstetrics and gynaecology* Aug;124(9):1346-1354

9) Morisaki N, Nagata C, Jwa SC, Sago H, Saito S, Oken E, Fujiwara T. Pre-pregnancy BMI-specific optimal gestational weight gain for women in Japan. *Journal of Epidemiology*. 2017 Oct;27(10):492-498.

10) Morisaki N, Urayama KY, Yoshii K, Subramanian SV, Yokoya S. Ecological analysis of secular trends in low birth weight births and adult height in Japan. *J Epidemiology and Community Health*. 2017 Oct;71(10):1014-1018.

11) Morisaki N, Ogawa K, Urayama KY, Sago H, Sato S, Saito S. Preeclampsia mediates the association between shorter height and increased risk of preterm delivery. *International Journal of Epidemiology* 2017 Oct 1;46(5):1690-1698.

12) Ogawa K, Urayama KY, Tanigaki S, Sago H, Sato S, Saito S, Morisaki N. Association

between very advanced maternal age and adverse pregnant outcomes: a cross sectional Japanese study. BMC Pregnancy and Childbirth 2017 Oct 10;17(1):349

13) Helenius K, Sjors G, Shah PS, Modi N, Reichman B, Morisaki N, Kusuda S, Lui K, Darlow B, Bassler D, Hakansson S, Adams M, Vento M, Rusconi F, Isayama T, Lehtonen L. Survival in very preterm infants: an international comparison of 10 national neonatal networks. Pediatrics. 2017 Dec; 140(6). pii: e20171264.

14) Delnord M, Mortensen L, Hindori-Mohangoo A, Blondel B, Gissler M, Kramer MR, Richards JL, Deb-Rinker P, Morisaki N, Nassar N, Nybo Andersen AM, Kramer MS, Zeitlin J. Can we apply a population approach to preterm birth prevention? An ecological study of preterm and early term births in 34 high-income countries. European Journal of Public Health. 2018 Apr 1;28(2):303-309.

15) Morisaki N, Isayama T, Samura O, Wada K, Kusuda S. Socioeconomic inequity in survival for deliveries at 22-24 weeks of gestation. Archives of Diseases in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 2018 May;103(3):F202-F207

16) Yamaoka Y, Morisaki N, Noguchi H, Takahashi H, Tamiya N. Comprehensive assessment of risk factors of cause-specific infant deaths in Japan. Journal of Epidemiology 2018 Jun 5;28(6):307-314.

17) Smith L, Morisaki N, Morken NH, Gissler M, Deb-Rinker P, Rouleau J, Hakansson S, Kramer MR, Kramer MS. Assessing the impact on reported survival rates of international variation in the classification of deaths at 22 to 25 weeks

gestational age (GA). Pediatrics 2018 June 13. doi: 10.1542/peds.2008-1536

〔学会発表〕(計 2 件)

森崎菜穂. 日本における出生体重低下の要因と対策を考える: 複数のデータベース解析からのエビデンス. 第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会(富山) 2016-07-17

森崎菜穂, 永田知映. 周産期の臨床研究・疫学研究を行なうためのノウハウ. 第 52 回日本周産期・新生児医学会学術集会(富山) 2016-07-17

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森崎菜穂 (Naho Morisaki)

国立研究開発法人国立成育医療研究センタ

ー・社会医学研究部・室長

研究者番号 : 90721796