

平成30年度子ども・子育て支援推進調査研究事業

低出生体重による成人期生活習慣病を含めた疾病負担に 関する研究

研究報告書

研究代表者

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

山本 依志子

平成31（2019）年3月

目次

1. 研究の概要.....	1
2. 研究内容の報告	
研究課題Ⅰ 低出生体重のリスク因子に関する系統的レビュー.....	5
山本 依志子 他	
研究課題Ⅱ 低出生体重の長期予後に関する系統的レビュー.....	23
辻 麻理子 他	
研究課題Ⅲ 低出生体重の長期的な疾病負担の推計.....	45
山本 依志子 他	
研究課題Ⅳ 低出生体重の予防的介入の効果： Overview of Cochrane Systematic Reviews.....	77
須藤 茉衣子・辻 麻理子 他	
研究課題Ⅴ 国内コホートから見る、低出生体重の長期的影響の推定.....	131
森崎 菜穂 他	
3. 調査研究報告書 サマリー.....	153

平成30年度子ども・子育て支援推進調査研究事業 低出生体重による成人期生活習慣病を含めた疾病負担に関する研究

国立研究開発法人 国立成育医療研究センター
森 臨太郎

研究の概要

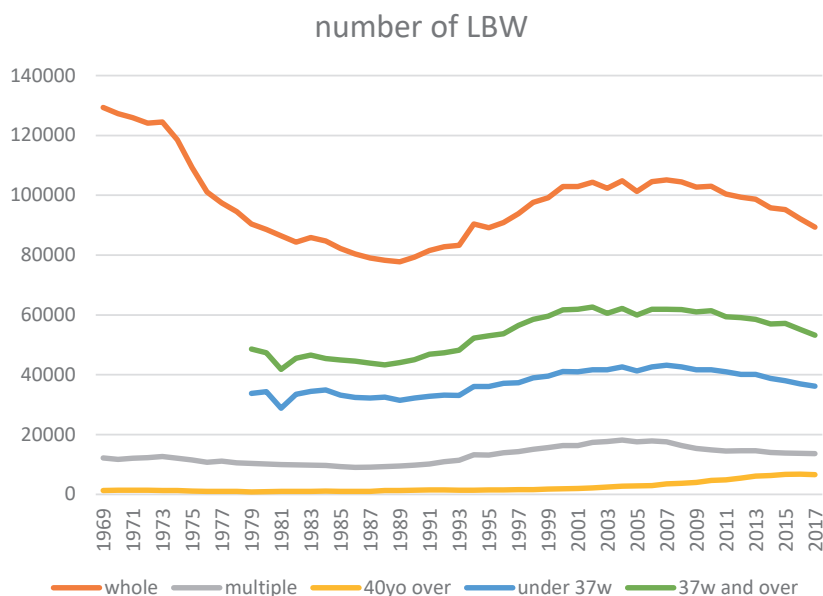
背景

日本の低出生体重児の数は人口動態統計で出生体重の統計を取り始めた1969年から1980年代にかけて減少し、2000年代に増加して少子化に伴って減少している（図1）。低出生体重児の割合は1990年代から上昇し始め、2010頃に9.6%台となった後は9.4%程度となっている（図2）。数として最も多くを占めるものは満期産以降に出生している低出生体重児であり、満期産以降に出生している児に対する割合は3%から6%まで上昇した。早産や多胎全体に対する低出生体重児の割合も増加しているが、40歳以上の高齢妊婦から出生する児に対する低出生体重児の割合に変化はないものの、高齢妊婦の数が増加しているためその母から出生する児も増加している、といった実態である（図3）。また世界の中でも日本の低出生体重児の割合はOECD諸国の中で東ヨーロッパやギリシャと並んで最も高いグループに入る。

低出生体重は、DoHAD仮説が提唱されたように、出生後から新生児期の合併症のみならず、成人期の生活習慣病やメンタルヘルス、癌などのリスクが上昇することが疫学的に証明されており、今後の日本の疾病構造の中で低出生体重がどの程度リスクとなってくるのかは現在のところはっきり分かっていない。

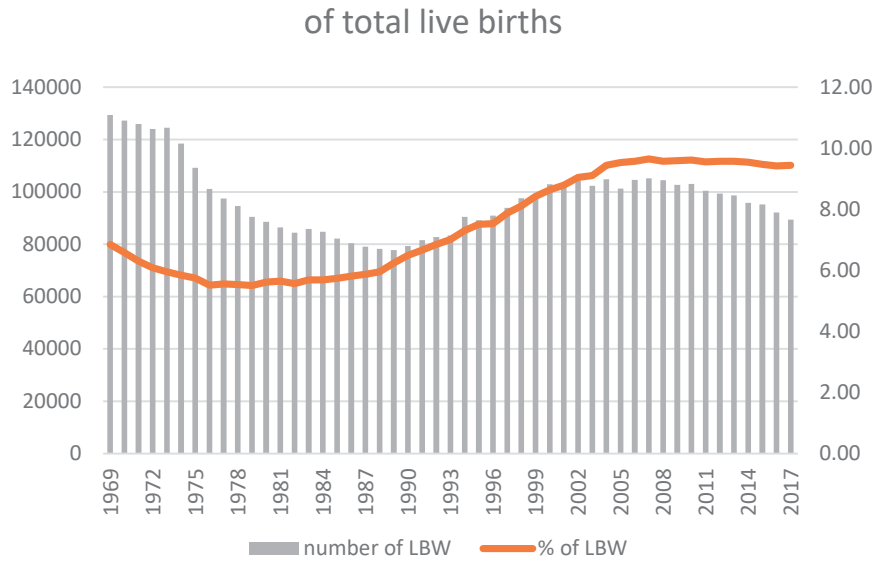
そこで、本事業では産科的合併症によらない一般的な妊婦を主要な対象として、低出生体重になるリスク因子、低出生体重がもたらす成人期までの健康課題とそのリスクの大きさ、それがどの程度日本の疾病負担に関与しているか、低出生体重を減らすにはどのような介入が有効か、日本のコホート研究を通して日本人の低出生体重のアウトカムの評価の試み、の5つの観点から、日本の低出生体重の疾病負担の現状を明らかにすることを目的とした。

図1 低出生体重児の数の年次推移



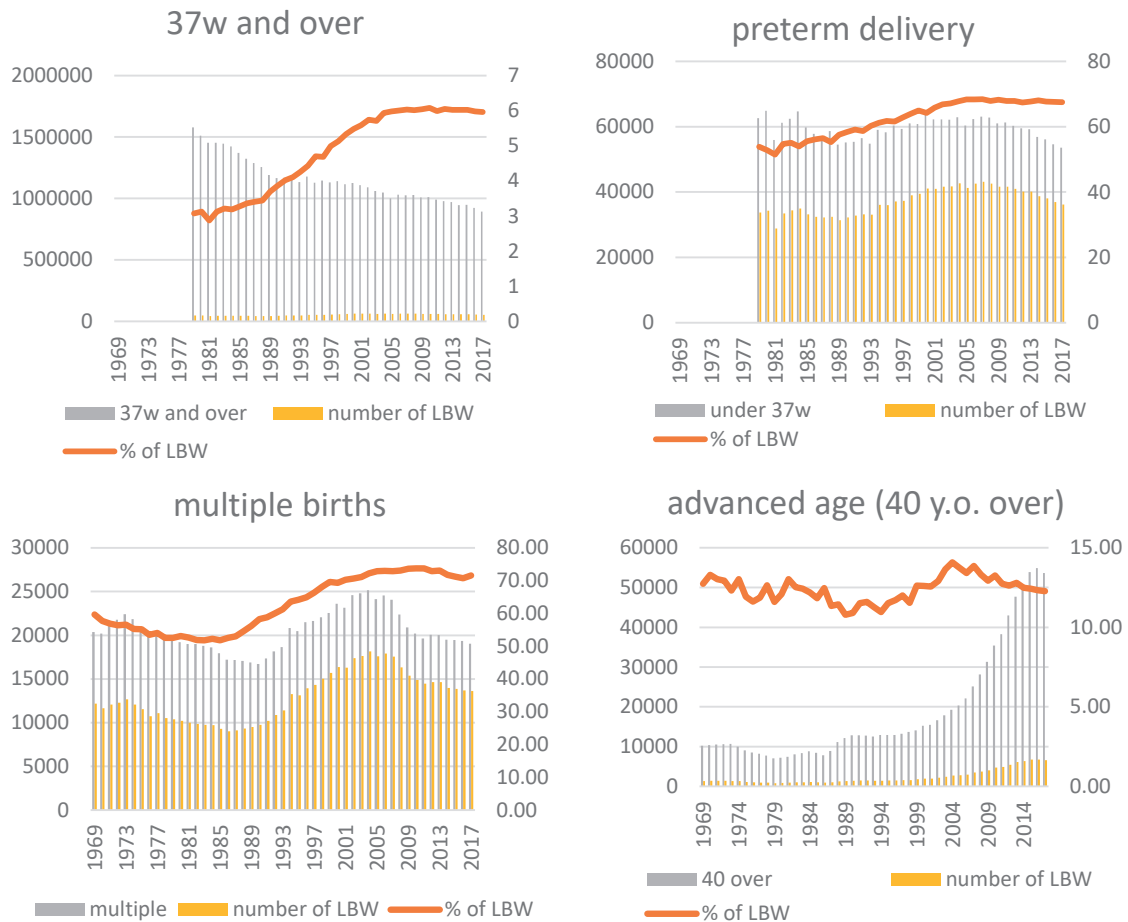
厚生労働省 人口動態統計より

図2 低出生体重児の数と日本全体の出生数に対する割合の年次推移



厚生労働省 人口動態統計より

図3. 分娩時期、多胎、高齢出産で分類した全出生数、低出生体重児の数と割合の年次推移

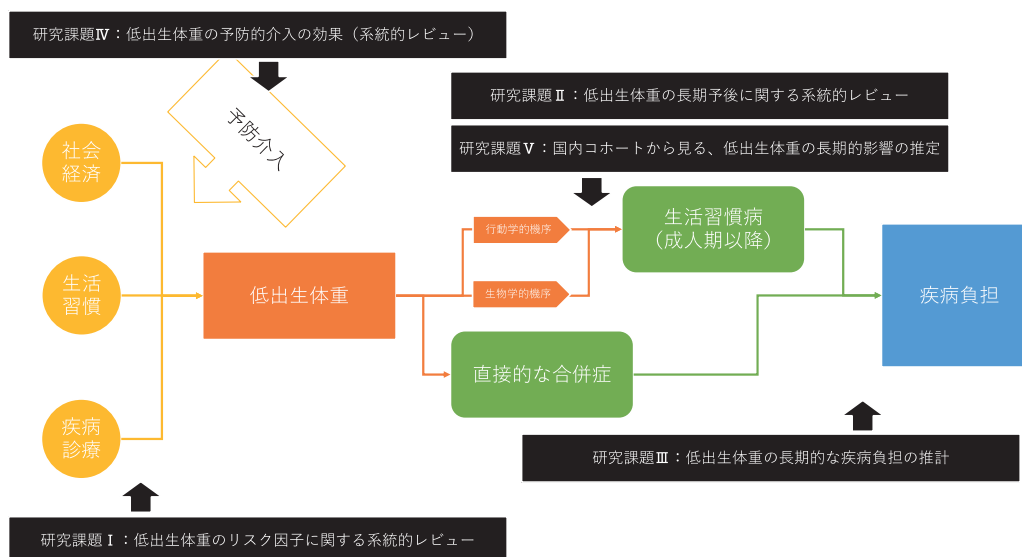


厚生労働省 人口動態統計より

研究の内容

本研究事業は主に下記5つの内容を含む：

1. 研究課題Ⅰ 低出生体重のリスク因子に関する系統的レビュー
2. 研究課題Ⅱ 低出生体重の長期予後に関する系統的レビュー
3. 研究課題Ⅲ 低出生体重の長期的な疾病負担の推計
4. 研究課題Ⅳ 低出生体重の予防的介入の効果：Overview of Cochrane Systematic Reviews
5. 研究課題Ⅴ 国内コホートから見る、低出生体重の長期的影響の推定



まとめ

研究課題Ⅰでは、低出生体重のリスク因子に関するオーバービューレビューを行った。早産や妊娠高血圧症候群などを除いた生活習慣などに焦点を当ててみたところ、母の社会経済的地位やそれに関連する因子が多いことが判明した。社会経済的地位そのものに加え、貧困地域に居住すること、シングルマザー、若年妊娠、家庭内暴力、喫煙、パートナーの社会経済的地位など多岐にわたっていた。また、生殖補助医療や、妊娠中の体重増加が少ないことも低出生体重となる重要な因子と考えられた。

研究課題Ⅱでは、低出生体重の長期予後に関するオーバービューレビューを行った。高血圧や2型糖尿病が挙げられており、さらに腎機能障害や冠動脈心疾患などが有意差をもってリスクが上がると解析されていた。ただ、低出生体重は肥満のリスクは有意に下げるので、肥満によらない糖尿病や冠動脈心疾患を起こす機序が出てくるものと考えられる。また、メンタルヘルスの分野では自閉症、うつや知的障害が挙げられており、低出生体重の児のメンタルヘルスのフォローも重要であることがわかる。その他、喘息、脳腫瘍も含まれていた。腎機能障害以外は全体的にオッズ比が2.0までの値であった。

研究課題Ⅲでは、低出生体重の長期的な疾病負担の推計を行なった。研究課題Ⅱで判明した各アウトカムのオッズ比を用いて世界の疾病負担研究（GBD）で用いられる指標のDALYsで低出生体重の成人期までの疾病負担を推計している。研究課題Ⅱでメタ解析の数値が出ている疾患のみについて行い、冠動脈心疾患、2型糖尿病、腎機能障害の3疾患でこれまでにGBDで推計されていた低出生体重（早産含む）の短期予後のDALYsの7割の大きさのDALYsが疾病負担として推計された。低出生体重の短期予後とこの3疾患のDALYsを加えた値は日本の喘息のDALYsとほぼ同じくらい、

乳癌のDALYsの3分の2程度の値であり、低出生体重のインパクトはそれなりに考慮すべきものと考えられた。DALYsに関連して死亡を1、完全な健康を0として0から1までの数値で様々な健康状態の重みづけをする日本版のDisability weightsを推計したが、こちらはまだ統計的に検討が必要なものの、身体的疾患、聴力視力障害が今までのGBDで使われてきたDisability weightsより大きく推計されている可能性があり、日本人がこれらの健康状態をより深刻に捉える可能性があると考えられた。

研究課題Ⅳでは、ここまで調べた低出生体重の疾病負担に関してどのような予防介入が有効であるかオーバービューレビューを行った。コクランの系統的レビューでは下部生殖器感染症スクリーニングが効果ありとされていた。またプロゲステロン投与、胎盤機能不全に対するヘパリン療法など早産に関する予防介入の有効性が示唆されており、一般の妊婦に対するものは鉄分の補充以外は、はっきり有効性が示されたものはなかった。研究課題Ⅰで抽出されてきた社会的なリスク因子に関する検討は認められず、社会的な妊婦への包括的な支援などは今後の課題と考えられる。

研究課題Ⅴでは、日本の低出生体重の長期的な影響を推定するためのコホート事業の連携に関する報告を行った。これらの連携によりビッグデータによる日本での低出生体重のアウトカムに関するエビデンスが出てくることが期待される。

研究課題 I

低出生体重のリスク因子に関する系統的レビュー

山本 依志子 (国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部)

研究要旨

低出生体重は成人期の生活習慣病の発症リスクを上昇させるというBarkerらの研究から、低出生体重児の比率が先進国中で比較的高い日本での健康課題となりつつある。低出生体重の原因として、早産や多胎、妊娠高血圧症候群などの産科的合併症、喫煙などはよく知られているが、昨今日本でもエビデンスが示された妊娠中の体重増加などもあり、これらのエビデンスを整理する目的で、2018年8月までに発表された系統的レビュー、文献レビューを対象に産科的合併症を持たない低出生体重(出生体重が2,500g以下)のリスクになると示された文献を対象にオーバービューレビューを行った。結果は社会経済的地位、労働環境、体格、母体要因、メンタルヘルス、生殖補助医療、薬物・嗜好、感染症、環境と化学物質、その他の10のカテゴリーに分けられ、特に、母の社会経済的地位とそれに関連する因子が多く抽出されてきた。他に生殖補助医療、母体要因のうちの妊娠中の体重増加といくつかの内科的合併症が挙げられ、これらの要因が低出生体重全体のうち、どの程度寄与しているのかは今後の研究が待たれる。

研究協力者

須藤 菜衣子 (国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部)

小坂 菜美 (国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部)

I 背景

低出生体重児の出生率が1970年代の5%台から2000年の後半には9.5%となり (Ministry of Health, Labour and Welfare, 2019)、低出生体重が成人期の生活習慣病の発症リスクを上昇させるというBarkerら (Barker DJ, 1989) の疫学的な結果から、DOHaD仮説 (Hanson, 2015) として知られるようになってからは、低出生体重は日本の子どもの健康課題として注目されてきた。これまで、早産や多胎、胎盤機能不全、喫煙などが低出生体重の大きな原因であることがわかってはいたものの、先進国であるにも関わらず日本で低出生が増加した原因もはっきりしてこなかった。この研究課題では、産科的合併症によらない一般妊婦を主な対象として、低出生体重となるリスク因子を網羅的に検索することを目的とした。

そこで、本研究では、低出生体重で生まれ、出生後早期の合併症による大きな影響を受けずに生活している児・者に着目し、現在までに行われた低出生体重による中長期的な健康課題へのインパクトに関する研究結果を系統的に整理することを目的とした。具体的には、国内外の関連研究を検索・収集してシステマティック・レビューを行い、低出生体重児の長期健康課題を網羅的に抽出し、研究課題IVにおいて低出生体重の疾病負荷を算出する際に用いるリスクを決定することを目指した。

II 方法

II-1 検索およびスクリーニング

研究デザイン：オーバービューレビュー

使用するデータベース：MEDLINE、Embase

検索対象期間：2018年8月までに出版された文献

検索及びレビューの選択：

表Ⅱ-1の検索式を用いて2つのデータベースで検索を行ったのち重複を除き、2名の研究者が独立してタイトルに基づき一次スクリーニングを行い、低出生体重のリスク因子に関するレビューである論文を抽出した。さらに、2名の研究者が独立して本文を読んで組み入れ基準を満たしたものを選択し、2名の研究者で意見が異なったものは協議し、選択するか否かを決定した。さらに、学会発表のみのものは除外し、原著論文のみを使用することとした。

表Ⅱ-1 検索式 (MEDLINE)

1. Meta-Analysis as Topic/
2. meta analy\$.tw.
3. metaanaly\$.tw.
4. Meta-Analysis/
5. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)) .tw.
6. exp Review Literature as Topic/
7. or/1-6
8. cochrane.ab.
9. embase.ab.
10. (psychlit or psyclit) .ab.
11. (psychinfo or psycinfo) .ab.
12. (cinahl or cinhal) .ab.
13. science citation index.ab.
14. bids.ab.
15. cancerlit.ab.
16. or/8-15
17. reference list\$.ab.
18. bibliograph\$.ab.
19. hand-search\$.ab.
20. relevant journals.ab.
21. manual search\$.ab.
22. or/17-21
23. selection criteria.ab.
24. data extraction.ab.
25. 23 or 24
26. Review/
27. 25 and 26
28. Comment/
29. Letter/
30. Editorial/
31. animal/
32. human/
33. 31 not (31 and 32)
34. or/28-30,33
35. 7 or 16 or 22 or 27
36. 35 not 34
37. exp infant, low birth weight/ or exp infant, premature/
38. low birth*.tw.
39. low birth*.mp.
40. 37 or 38 or 39
41. 36 and 40
42. exp infant, low birth weight/ or exp infant, small for gestational age/ or exp infant, premature/
43. 38 or 39 or 42
44. 36 and 43

表Ⅱ-2 検索式 (Embase)

1. exp Meta Analysis/
2. ((meta adj analy\$) or metaanalys\$) .tw.
3. (systematic adj (review\$1 or overview\$1)) .tw.
4. or/1-3
5. cancerlit.ab.
6. cochrane.ab.
7. embase.ab.
8. (psychlit or psychlit) .ab.
9. (psychinfo or psycinfo) .ab.
10. (cinahl or cinhal) .ab.
11. science citation index.ab.
12. bids.ab.
13. or/5-12
14. reference lists.ab.
15. bibliograph\$.ab.
16. hand-search\$.ab.
17. manual search\$.ab.
18. relevant journals.ab.
19. or/14-18
20. data extraction.ab.
21. selection criteria.ab.
22. 20 or 21
23. review.pt.
24. 22 and 23
25. letter.pt.
26. editorial.pt.
27. animal/
28. human/
29. 27 not (27 and 28)
30. or/25-26,29
31. 4 or 13 or 19 or 24
32. 31 not 30
33. exp low birth weight/
34. low birth*.tw.
35. 32 and 33 and 34
36. exp low birth weight/ or exp small for date infant/
37. low birth*.mp.
38. 34 or 36 or 37
39. 32 and 38

Ⅱ-2 レビューの選択基準

本研究課題では、組み入れ基準として、対象は先進国を背景とした、妊娠可能年齢の女性で、リスク因子を持つ女性、持たない女性、またはリスク因子に曝露された女性、曝露されていない女性を比較し、アウトカムを低出生体重（出生体重が2,500g未満）としてそのリスク因子が出生した児が低出生体重となることに関連するかどうかを検討したものとした。除外基準としては、対象女性が妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病などの妊娠合併症を持つもの、発展途上国の女性のみのも、アウトカムが超または極出生体重、超早産児のみであるもの、SGA (Small for Gestational Age) や早産のみを対象とした研究とした。人種の違いや、国際的な問題を検討したものも除外した。

Ⅲ 結果

Ⅲ-1 スクリーニング結果

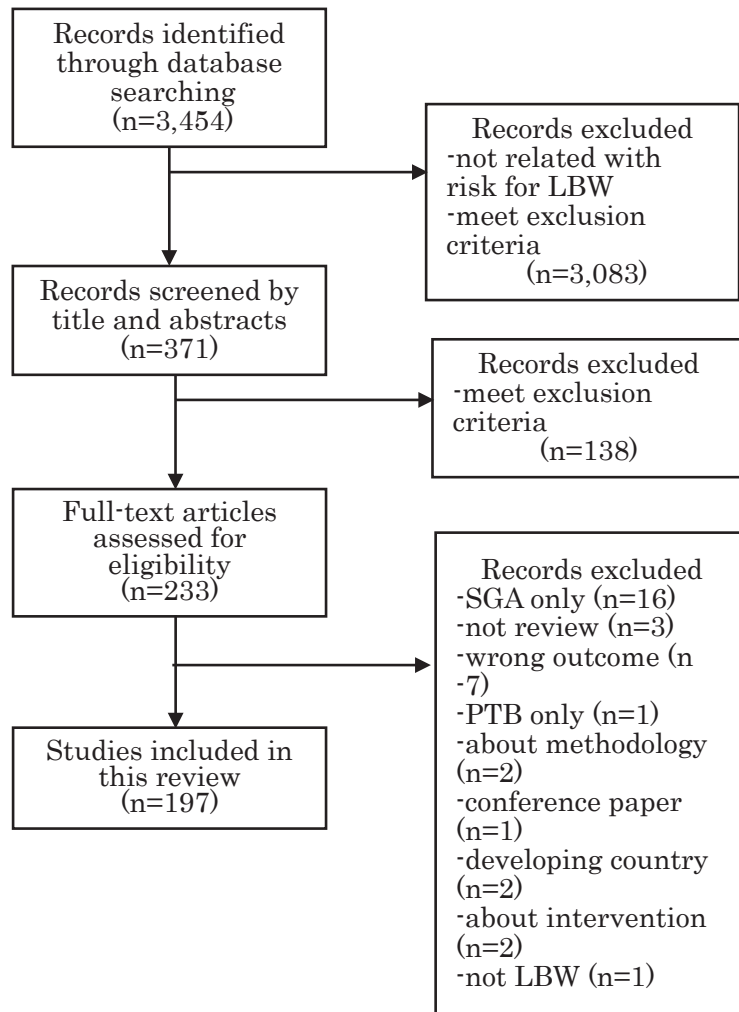


図 I -1 スクリーニング結果

Ⅲ-2 オーバービューレビューの結果

採用された系統的レビューを10のカテゴリーに分類し、それらは分類ごとに表 I -2 に示す。

1. 社会経済的地位

● 包括的な社会経済的地位とその他社会経済的地位を構成する指標

包括的な社会経済的地位に関しては3編が該当した。低い社会経済的地位は低出生体重と関連ありとし、Weightman (2012) らはそのオッズ比を1.81 (1.71-1.92) と報告している。Blumenshine (2010) らは先進諸国において人種の違い、職業の違い、特に貧困地域に居住すること、Cameron (2015) らは喫煙率が高いこと、またWeightman (2012) らは若年妊娠が多い、また家庭内暴力などの母に対するストレスなどが要因として考察に挙げていた。その他の構成要素の指標としては3編が該当し、貧困地域に住むことが低出生体重のリスクについて、Vos (2014) らは4つの2倍以下の有意差のあるRCTを抽出し、Metcalf (2011) らもメタ解析で1.11 (1.02-1.20) 倍、Ncube (2016) らも1.11 (1.07-1.14) 倍、上昇させると報告している。

● 学歴

学歴に関しては、2編が該当した。Blumenshine (2010) らの報告では関連があるというものと、関連がないというものが同数程度あり、Silvestrin (2013) らは高学歴であることが低出生体重を0.67 (0.51-0.88) 倍に減少させたというメタ解析の結果を出している。

● 父親の体格や社会経済的地位、婚姻状況

配偶者の状況に関しては4編が該当した。Oldereid (2018) らは父親の身長が児の体重に関連する、父親の喫煙がSGAと関連するとしたものの、低出生体重とは関連がないと結論づけている。また、Shah (2010) らは20歳未満や高齢の父親は低出生体重のリスクを上昇させる、また、父親自身が低出生体重であったこと、低い職業レベルや低学歴も関連があると示唆しているが、エビデンスは不明である。またShah (2011) らはシングルマザー (1.65 (1.44-1.88))、または同居しているが未婚の母であること (1.46 (1.25-1.71)) も低出生体重のリスクを有意に上昇させるとのメタ解析の結果を報告しており、Alio (2010) らも同様の結果の研究を2編報告している。

2. 労働環境

● 労働条件

母の労働条件に関しては、4編が該当した。Itani (2016) らやBonzini (2011) らはシフト勤務そのものに関しては、低出生体重とは関連を認めず、Palmer (2013) らもエビデンスを示せなかった。Henrotin (2015) らはヘアードレッサーなどの美容業界で働く女性に低出生体重のリスクが1.21 (1.06-1.39) 倍高くなり、おそらくは身体的な負担が大きな要因の一部であろうと考察している。

● 騒音

騒音に関しては1編が該当した。Ristovska (2014) らは騒音レベルが高いと低出生体重の比率が上がるという2つの研究や、2つの有意差を持って低出生体重のリスクが上がる (1.3 (1.1-1.4)、1.11 (1.02-1.19)) という研究と1つの関係がないという論文を報告している。

3. 体格

● 妊娠前の身長、体重

妊娠前の身長、体重との関連に関しては3編が該当した。Liu (2016) (1.67 (1.39-2.02))、Han (2011) (1.64 (1.38-1.94)) らは揃って低体重の母から出生した児は低出生体重のリスクが高いと報告し、Kelly (1997) らは母の身長が低いと低出生体重のリスクが1.7 (1.6-1.8) 倍上がるとしている。

● 出生体重

母の出生体重に関しては1編が該当した。Shah (2009) らは母が低出生体重で出生していた場合、自身の子も低出生体重となるオッズ比は2.23であると報告している。

4. 母体要因

● 妊娠中の体重増加

妊娠中の体重増加に関しては、5編が該当した。Han (2011) ら (1.84 (1.71-1.99))、Kelly (1997) ら (1.6 (1.3-2.1)) は、妊娠中の体重増加が平均より下回る場合、低出生体重のリスクが上昇するし、Viswanathan (2008) らは、メタ解析はしていないが、同様の結果を報告している。McDonald (2011) らは、妊娠中の体重増加が平均より上回る場合、低出生体重のリスクが減少する (0.64 (0.53-0.78))

と報告している。Kapadia (2015) らは妊娠前から肥満があり、妊娠中に体重が減少した場合にも低出生体重のリスクが1.68 (1.10-2.57) 倍上昇するとしている。

●年齢

母の年齢に関しては4編が該当した。Newburn-Cook (2005) らやAzevedo (2015) らが若年妊娠の方が低出生体重のリスクが増加するという研究を報告しており、Gibbs (2012) らは若年の初回妊娠の場合、低出生体重のリスクが1.82 (1.60-2.07) 倍上昇するとしている。逆に45歳以上の高齢妊娠に関しても、低出生体重を含めた様々な周産期合併症が増加するとCarolan (2013) らは報告している。

●前回妊娠から次回妊娠までの期間、妊娠回数

次回妊娠までの期間や妊娠回数に関しては5編が該当した。次回妊娠までの期間が6ヶ月以内だと低出生体重のオッズ比がConde-Agudelo (2006) らは1.61 (1.39-1.86)、Wendt (2012) らは1.44 (1.20-1.65) となると報告しており、Zhu (2005) らは18ヶ月から23ヶ月の期間が最も低出生体重のリスクが低いと報告している。また、Shahらは初産婦が最も低出生体重のリスクが高いが (1.41 (1.26-1.58)、5人以上、10人以上の出産の場合はそのリスクは上昇しないと結論づけている。

●妊娠初期の合併症

妊娠初期の合併症に関しては4編が該当した。Veenendaal (2011) は妊娠悪阻が低出生体重のリスクを1.42 (1.27-1.58) 倍上昇させ、Saraswat (2010) らが妊娠初期の出血は低出生体重のリスクを1.83 (1.48-2.28) 倍上昇させると報告している。Van Oppenraaij (2009) らは、習慣流産、切迫流産、CRLの不一致、妊娠初期の双胎一児死亡、妊娠悪阻が低出生体重と関連するという研究を報告し、Messerlian (2013) らは長期の不妊は低出生体重のリスクを1.34 (1.21-1.48) 倍上昇させるが、それは早産のリスクの増加と重複しているのではないかと考察している。

●内科的合併症その他

内科的、その他の合併症に関しては、9編が該当した。貧血に関してはRahmati (2017) らは妊娠初期に貧血を認めると1.26 (1.03-1.55) 倍、Sukrat (2013) らは1st trimester、3rd trimesterにヘモグロビン濃度が11g/dL以下であると1.17 (1.03-1.32)、1.30 (1.08-1.58) 倍、Figueiredo (2018) らは1.23 (1.06-1.43) 倍、Robinson (2017) らは3rd trimesterにヘモグロビン濃度が10g/dL以下だと3.61 (1.83-7.13) 倍低出生体重のリスクが上昇すると報告しているが、Xiong (2000) らは妊娠初期の貧血は関連がなかったと報告している。Haider (2016) らは妊娠中の鉄剤補充が用量依存的に出生体重を増加させると報告している。その他の疾患としては、Ding (2014)、Pamidi (2014) らはともに睡眠呼吸障害が低出生体重のリスクと関連あると報告している。Palagini (2014) らは短い睡眠時間や不規則な睡眠(睡眠の質が悪い) ことが低出生体重のリスクが上昇するとする3つの研究を報告している。

●栄養摂取状況

母の栄養摂取状況に関しては8編が該当した。Ramakrishnan (2012) らは、妊娠ごく初期の葉酸摂取が低出生体重を減少させたというコホート研究と関連がなかったというRCTを報告しており、Murphy (2014) らは野菜や果物の摂取が児体重を増加させる可能性を示唆しており、Aghajafari (2013) らは血清中の25-OHDの低値がSGAや児の出生児の体重が低いことと関連があるだろうと

している。Wilson (2016) らは妊娠中の血中亜鉛濃度が低い、または亜鉛摂取が少ない場合低出生体重のリスクが高くなる研究を多く報告しているが、関連なしとする研究も同程度存在する。

●子宮内容除去術の既往

流産や人工妊娠中絶の際の子宮内容除去術の既往に関しては1編が該当し、Saccone (2016) らが低出生体重のリスクが1.41 (1.22-1.62) 倍上昇すると報告している。

●子宮頸部円錐切除術の既往

子宮頸部円錐切除術の既往に関しては1編が該当し、Kyrgiou (2016) らは低出生体重のリスクが1.81 (1.58-2.07) 倍上昇すると報告している。

5. メンタルヘルス

●精神的ストレス

母の精神的ストレスに関しては3編が該当した。母の精神的なストレスが児の低出生体重のリスクを上昇させるとするLittleton (2010) らやDing (2014) (1.76 (1.32-2.33)) の報告と、ストレスホルモンとも言われる起床時コルチゾール反応や午後の血中コルチゾール濃度高値が児の低出生体重と関係があるとする研究を報告したZijlman (2015) らの報告がある。

●家庭内暴力(母への虐待)

パートナーからの暴力に関しては5編が該当し、Donovan (2016) ら (2.11 (1.68-2.65))、Hill (2016) ら (1.18 (1.05-1.31))、Murphy (2001) ら (1.4 (1.1-1.8))、Shah (2010) ら (1.53 (1.28-1.82))、Boy (2004) らの報告全てがパートナーからの暴力で低出生体重のリスクが上がるとしていた。

●意図しない妊娠

意図しない妊娠に関しては1編が該当した。Hall (2017) らは意図しない妊娠の場合、低出生体重のリスクが1.41 (1.31-1.51) 倍上昇すると報告している。

6. 生殖補助医療

●生殖補助医療一般

生殖補助医療一般に関しては、5編が該当した。Okun (2014) は生殖補助医療、特に排卵誘発 (1.43 (1.23-1.67)) は低出生体重のリスクを上昇させるという研究を報告し、Bower (2005)、Hansen (2014)、Pinborg (2013)、Qin (2016) (1.6 (1.49-1.75)) らも生殖補助医療は有意に低出生体重のリスクをあげるとした。

●卵子提供

卵子提供に関しては、3編が該当した。Storgaard (2017) (1.53 (1.16-2.01)) やMascarenhas(2017) (1.34 (1.12-1.60)) らは卵子提供された児と通常の体外受精・顕微授精の児と比較して卵子提供の方が低出生体重のリスクが高いとし、Adams (2015) (1.18 (1.14-1.22)) らは自身の卵子で妊娠した児と比して、低出生体重のリスクがやや高まると報告している。

●体外受精・顕微授精

体外受精・顕微授精に関しては、4編が該当した。Jackson (2004) (1.8 (1.4-2.2)) やQin (2017) (2.9%

higher of prevalence, $p=0.000$) らは体外受精で妊娠した単胎は自然妊娠の単胎と比較して、低出生体重のリスクが有意に高いとした。Zhao (2016) らは体外受精・顕微授精と凍結卵での妊娠を比較し、体外受精・顕微授精の方が1.48 (1.37-1.60) 倍低出生体重のリスクが高くなると報告している。

7. 薬物、嗜好

●喫煙

喫煙に関しては6編が該当した。Pereira (2017) らは母の喫煙が低出生体重のリスクを2.00 (1.77-2.26) 倍とすることを報告しており、Akl (2010) らは水タバコでも同様の結果を報告している (2.12 (1.08-4.18))。Banderali (2015) ら、Delpisheh (2006) ら、Aligne (1997) (RR=1.82) らも、喫煙が低出生体重のリスクを高めるとした複数の研究を報告している。無煙タバコに関しては、Inamdar (2015) らが低出生体重との関連を示唆しているが、risk of biasやconfoundingのためメタ解析は適切でないとしている。

●アルコール摂取

アルコール摂取に関しては7編が該当した。妊娠中の多量のアルコール摂取に関しては低出生体重に関連があるとするPatra (2011) らの報告 (RR=1.12 (1.08-4.18)) と、関連が認められなかったというHenderson (2007) らの報告がある。中等量から軽度のアルコール摂取に関してはStrandberg-Larsen (2017) ら、Henderson (2007) ら、Miyake (2014) ら、Mamluk (2016, 2017) らは低出生体重のリスクに関してエビデンスは認められなかったと報告している。

●コーヒー、カフェイン摂取

コーヒーやカフェイン摂取に関しては7編が該当した。Poole (2017) らは妊娠中によくコーヒーを飲むことは低出生体重のリスクを1.31 (1.03-1.67) 倍となることを報告し、Greenwood (2014) らは一日100mgのカフェインを摂取することが1.07 (1.01-1.12) 倍、Rhee (2015) らやChen (2014) らはカフェイン摂取が最も多い群を最も少ない群と比較すると1.38 (1.10-1.73)、1.60 (1.24-2.08) 倍、Fernandes (1998) らは一日150mg以上のカフェイン摂取で1.51 (1.43-1.69) 倍、Santos (1998) らはカフェイン摂取が最も多い群と摂取しないもしくは少ない群と比較して1.33 (1.22-1.44) 倍も低出生体重のリスクが高くなるとしているが、Leviton (2002) らはスタディの規模が大きくなると、カフェイン摂取と低出生体重との関連は認められなくなると報告している。

●受動喫煙

受動喫煙に関しては6編が該当した。Leonardi-Bee (2008) らは前向き研究の解析では1.32 (1.07-1.63)、後ろ向き研究の解析では1.22 (1.08-1.37) 倍、Windham (1999) らは低出生体重児のリスクを1.38 (1.01-1.87) 倍上昇させるとしている。Hawsawi (2015) らは受動喫煙が低出生体重のリスクを上げるという多くの研究を、Misra (1999) らは職場での受動喫煙がリスクを上げると報告しているが、Salmasi (2010) らの解析では受動喫煙と低出生体重との関連は認められなかった。

●薬物

母の薬物使用に関しては2編が該当した。Ladhani (2011) らはアンフェタミン服用は低出生体重のリスクを調整前のオッズ比で3.97 (2.45-6.43) 倍高くなると報告し、外用ステロイド薬の使用は低出生体重との関連は認められないとChi (2010) らは研究の中の一部で結論づけている。

8. 感染症

● 歯周病

歯周病に関しては20編が該当した。歯周病と低出生体重が関連があったとする Corbella (2016) (RR=1.65) ら、Khader (2005) ら (アウトカムが早産と低出生体重で2.30 (1.21-4.38))、Konopka (2012) (2.35 (1.88-2.93)) らの報告も存在するが、関連がないとする Matevosyan (2011) ら、Chambrone (2011) ら、de Rosa (2012) ら、Michalowicz (2013) ら、Polyzos (2010) らの報告もあり、他の12編は方法的に評価できない、因果関係に問題がある、関連がある可能性はあるが質の良い研究に乏しいなどで結論できず、歯周病と低出生体重の関連は現在のところエビデンスは証明されていないと考えられる。

● その他の感染症

感染症に関しては3編が該当した。He (2017) らは妊娠中のインフルエンザウイルス感染により低出生体重のリスクが1.71 (1.03-2.84) 倍になると報告している。また Silva (2011) らは妊娠中のクラミジア感染が低出生体重のリスクを1.52 (1.24-1.87) 倍上昇させると報告し、Mittendorf (1992) らは尿路感染症が低出生体重と関連するとする研究もないとする研究も存在するが、メタ解析を行うと尿路感染症の治療が低出生体重を0.56 (0.43-0.73) 倍に減少させたと報告している。

9. 環境と化学物質

● 大気汚染

大気汚染に関しては12編が該当した。Jacobs (2017) らは大気中の二酸化硫黄がリスクは小さいものの低出生体重に関連するとしたが、Maisonet (2004) らは異質性のため評価できないと結論していた。PM2.5に関してはZhu (2015) ら (1.05 (1.02-1.07))、Sun (2016) ら (1.090 (1.032-1.150)) もオッズ比が1.1以下と小さいものの低出生体重との関連を報告しているが、Li (2017) らやBonzini (2010) ら、Glinianaia (2004) ら、Dadvand (2013) らも非常に小さいものの低出生体重に関連する可能性を指摘したが、異質性や解析上の調整を行うとエビデンスははっきりしなかった。また van der Zee (2016) ら、Ji (2017) ら、Stieb (2012) ら、Dadvand P (2018) らは統計学的有意差を証明できなかった。PM10に関してはStieb (2012) らは1.10 (1.02-1.07) とまた非常に小さいものの低出生体重のリスクを上げるとした。Ghosh (2007) らは児の性別により低出生体重のリスクが異なることを示唆したが、限られたエビデンスしか提示できなかった。

● 環境汚染物質

環境汚染物質については2編が該当した。Patelarou (2014) らは多環芳香族炭化水素 (PAH)、磁場やPM2.5などの室内の様々な環境汚染物質と周産期アウトカムについてまとめているが、低出生体重に関する研究は少なく、結論は出せていない。Pan (2015) らはサブグループ解析から食物内のダイオキシンが低出生体重のリスクをリスク比として1.55 (1.24-1.94) 倍上昇させるという結果を報告している。Protano (2012) らは大気中のベンゼンや妊娠初期の芳香族溶剤への曝露と低出生体重との関連は認められなかったと報告している。

● 気候変動

Poursafa (2015) ら寒い季節には児体重が少なめであること、気温の上昇が早産の増加と関連することを示唆し、Beltran (2014) らも夏や冬には児体重が減少することを報告しているが、低出生体重との関連は報告されていない。

10. その他

Poorolajal (2017) らはいとこ婚は低出生体重のリスクを1.36 (1.03-1.69) 倍上昇させると報告している。

IV 考察

低出生体重のリスク因子を探索する研究は社会経済的状況から妊娠中の体重増加、生殖補助医療、環境因子、母の嗜好など多岐にわたっていた。

特記すべきは母の社会経済的状況であり、それに関連して若年妊娠、貧困地域に居住していること、意図しない妊娠、家庭内暴力、母の喫煙、シングルマザーまたは同居しているが未婚の母であること、アンフェタミン使用、職場の過度な騒音などの低出生体重のリスクを有意に上昇させると報告されていることが、母の社会経済的地位が低いことと関連していると考えられる。おそらくは次の妊娠までの期間が短いことも母の社会経済的地位が低いことに関連するものに含まれるだろう。母の社会経済的地位が低いことによる低出生体重の寄与度が全体に対してどの程度であるかは、さらなる研究が必要であるが、重要な介入事項であることは明らかであろう。

次に妊娠中の体重増加に関しては、最近日本でもエビデンスが証明されたが、体重増加が少ない場合、低出生体重児となるリスクが高くなると考えられている。

また、高齢妊娠は現在右肩上がりに上昇しているが、45歳以上の高齢妊婦は妊娠合併症が多いこと、母体死亡率が高いことが指摘されているが、児が低出生体重となるリスクも高いようである。また母体年齢が高齢化するに伴い、生殖補助医療の需要も増加しているが、生殖補助医療が低出生体重のリスクとなることも今後の周産期医療の中で考慮すべきことではあると思われる。

また、貧血、睡眠呼吸障害や短い睡眠時間、睡眠の質の低下、受動喫煙などは妊娠中に容易に介入できる事項であるので、妊娠中に周知させることも一考の余地があると思われる。

逆にPM 2.5に代表される大気汚染やアルコール摂取、歯周病などと低出生体重との関連に関してのエビデンスは証明されておらず、カフェイン摂取に関しては今後のさらなる良質な研究結果が待たれる状況である。

論文題名	年	著者	内容	メタ解析結果
1. 社会経済的地位				
●包括的な社会経済的地位とその他社会経済的地位を構成する指標				
A Review of the Relationship Between Socioeconomic Position and the Early-Life Predictors of Obesity	2015	Cameron, A. J. et. al.	社会経済的地位	over view review
Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review	2010	Blumenshine, P. et. al.	社会経済的地位	no meta-analysis
Social inequality and infant health in the UK: systematic review and meta-analyses	2012	Weightman, A. L. et. al.	社会経済的地位	1.81 (1.71-1.92)
The association between neighbourhoods and adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of multi-level studies	2011	Metcalfe, A. et. al.	住環境	1.11 (1.02-1.20)
Deprived neighborhoods and adverse perinatal outcome: A systematic review and meta-analysis	2014	Vos, A. A. et. al.	住環境	no meta-analysis for LBW
Association of neighborhood context with offspring risk of preterm birth and low birthweight: A systematic review and meta-analysis of population-based studies	2016	Ncube, C. N. et. al.	住環境	1.11 (1.07-1.14)
●学歴				
Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review	2010	Blumenshine, P. et. al.	社会経済的地位	no meta-analysis
Maternal education level and low birth weight: a meta-analysis	2013	Silvestrin, S. et. al.	母親の学歴	high education RR 0.67 (0.51-0.88)

●父親の体格や社会経済的地位、婚姻状況				
The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis	2018	Oldereid, N. B. et. al.	父親の影響 (体格、喫煙等)	関連なし
Paternal factors and low birthweight, preterm, and small for gestational age births: a systematic review	2010	Shah, P. S. et. al.	父親の影響 (年齢、体格、出生体重、職業、飲酒)	scatter graphありno meta-analysis
Maternal marital status and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses	2011	Shah, P. S. et. al.	婚姻状況	シングルマザー: 1.65 (1.44-1.88)、同居だが未婚: 1.46 (1.25-1.71)
Feto-infant health and survival: does paternal involvement matter?	2010	Alio, A. P. et. al.	婚姻状況	literature review

2. 労働環境				
●労働条件				
Reproductive disorders in hairdressers and cosmetologists: a meta-analytical approach	2015	Henrotin, J. B. et. al.	母親の労働環境 (化学物質への暴露)	1.21 (1.06-1.39)
The association between shift work and health: a review	2016	Itani, O. and Kaneita, Y.	母親の労働条件 (シフト勤務)	literature review
Shift work and pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis of currently available epidemiological studies	2011	Bonzini, M. et. al.	母親の労働条件 (シフト勤務)	1.27 (0.93-1.74)
Work activities and risk of prematurity, low birth weight and pre-eclampsia: An updated review with meta-analysis	2013	Palmer, K. T. et. al.	母親の労働条件 (身体活動)	no meta-analysis
●騒音被害				
Reproductive outcomes associated with noise exposure - A systematic review of the literature	2014	Ristovska, G. et. al.	騒音被害	no meta-analysis

3. 体格				
●妊娠前の身長、体重				
Association between perinatal outcomes and maternal pre-pregnancy body mass index	2016	Liu, P. et. al.	母親の妊娠前の体重 (BMI)	1.67 (1.39-2.02)
Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses	2011	Han, Z. et. al.	母親の体重 (低体重)	1.64 (1.38-1.94)
A WHO Collaborative Study of Maternal Anthropometry and Pregnancy Outcomes	1996	Kelly, A. et. al.	maternal anthropometry	1.7 (1.6-1.8)
Maternal Height and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analyses	2012	Han, Z. et. al.	母親の身長	
●出生体重				
Influence of the maternal birth status on offspring: a systematic review and meta-analysis	2009	Shah, P. S. et. al.	母親の出生体重	2.23 (2.11-2.35)

4. 母体要因				
●妊娠中の体重増加				
Outcomes of maternal weight gain	2008	Viswanathan, M. et. al.	妊娠性体重増加	no meta-analysis
High Gestational Weight Gain and the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis	2011	McDonald, S. D. et. al.	妊娠性体重増加 (高)	high weight gain protect LBW 0.64 (0.53-0.78)
Low gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birth weight: A systematic review and meta-analyses	2011	Han, Z. et. al.	妊娠性体重増加 (低)	1.84 (1.71-1.99)
A WHO Collaborative Study of Maternal Anthropometry and Pregnancy Outcomes	1996	Kelly, A. et. al.	妊娠中の体重増加 (低)	1.6 (1.3-2.1)
Weight Loss Instead of Weight Gain within the Guidelines in Obese Women during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analyses of Maternal and Infant Outcomes	2015	Kapadia, M. Z. et. al.	肥満と妊娠中の体重減少	1.68 (1.10-2.57)
●年齢				
Maternal age \geq 45 years and maternal and perinatal outcomes: a review of the evidence	2013	Carolan, M.	母親の年齢 (高齢出産)	no meta-analysis
Is older maternal age a risk factor for preterm birth and fetal growth restriction? A systematic review	2005	Newburn-Cook, C. V. and Onyskiw, J. E.	母親の年齢	no meta-analysis
Complications in adolescent pregnancy: systematic review of the literature	2015	Azevedo, W. F. et. al.	若年性妊娠	no meta-analysis
The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health	2012	Gibbs, C. M. et. al.	若年性妊娠 (初回妊娠)	1.82 (1.60-2.07)

●前回妊娠から次回妊娠までの期間、妊娠回数				
Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis	2006	Conde-Agudelo, A. et. al.	妊娠間隔	1.61 (1.39-1.86)
Impact of increasing inter-pregnancy interval on maternal and infant health	2012	Wendt, A. et. al.	妊娠間隔	1.41 (1.20-1.65)
Effect of interpregnancy interval on birth outcomes: findings from three recent US studies	2005	Zhu, B. P.	妊娠間隔	literature review
Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses	2010	Shah, P. S. et. al.	妊娠回数	初妊婦1.41 (1.26-1.58)
●妊娠初期の合併症				
Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: A review	2009	Van Oppenraaij, R. H. F. et. al.	妊娠初期の状況	no meta-analysis
Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: a systematic review	2010	Saraswat, L. et. al.	切迫流産	1.83 (1.48-2.28)
Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis	2011	Veenendaal, M. V. et. al.	妊娠悪阻	1.42 (1.27-1.58)
Infertility and the risk of adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis	2013	Messerlian, C. et. al.	不妊	1.34 (1.21-1.48)
●内科的合併症その他				
Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis	2000	Xiong, X. et. al.	貧血	初期: 1.39 (0.70-2.74) 後期: 0.80 (0.64-1.00)
Maternal Anemia during pregnancy and infant low birth weight: A systematic review and Meta-analysis	2017	Rahmati, S. et. al.	貧血	初期: 1.26 (1.03-1.55) 後期: 1.21 (0.84-1.76)
Maternal anemia and low birth weight: A systematic review and meta-analysis	2018	Figueiredo, A. C. M. G. et. al.	貧血	1.23 (1.06-1.43)
Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis	2013	Haider, B. A. et. al.	貧血と妊娠中の鉄剤	15.1 (6.0-24.2) g increase in birth weight for every 10mg increase in daily iron dose
Iron deficiency, anaemia and mortality-focus on high-income countries	2017	Robinson, S.	鉄欠乏	3rd trimester Hb<10g/dL: 3.61 (1.83-7.13)
Hemoglobin concentration and pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis	2013	Sukrat, B. et. al.	ヘモグロビン濃度	1st trimester Hb<11g/dL: 1.17 (1.03-1.32) 3rd trimester Hb<11g/dL: 1.30 (1.08-1.58)
A systematic review and quantitative assessment of sleep-disordered breathing during pregnancy and perinatal outcomes	2014	Ding, X. X. et. al.	睡眠呼吸障害	1.75 (1.33-2.32)
Maternal sleep-disordered breathing and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and metaanalysis	2014	Pamidi, S. et. al.	睡眠呼吸障害	1.39 (1.14-1.65)
Chronic sleep loss during pregnancy as a determinant of stress: Impact on pregnancy outcome	2014	Palagini, L. et. al.	不眠・睡眠不足	no meta-analysis
●栄養摂取状況				
Effect of women's nutrition before and during early pregnancy on maternal and infant outcomes: A systematic review	2012	Ramakrishnan, U. et. al.	母親の栄養状態	no meta-analysis
Associations of consumption of fruits and vegetables during pregnancy with infant birth weight or small for gestational age births: A systematic review of the literature	2014	Murphy, M. M. et. al.	健康的な食生活	no meta-analysis
Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis of observational Studies	2013	Aghajafari, F. et. al.	ビタミンD	25-OHD血中濃度<37.5nmol/L: -130.92 (-186.69-75.14)g in baby weight
Association between Maternal Zinc Status, Dietary Zinc Intake and Pregnancy Complications: A Systematic Review	2016	Wilson, R. L. et. al.	亜鉛	literature review
●子宮内容除去術の既往				
Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis	2016	Saccone, G. et. al.	子宮内容除去の既往	1.41 (1.22-1.62)

●子宮頸部円錐切除術の既往				
Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis	2016	Kyrgiou, M. et. al.	子宮頸部円錐切除術の既往	RR 1.81 (1.58-2.07)

5. メンタルヘルス

●精神的ストレス

Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: A meta-analytic review	2010	Littleton, H. L. et. al.	母親の精神的ストレス	correlation coefficient r=0.07 (0.03-0.10)
Associations between maternal prenatal cortisol concentrations and child outcomes: A systematic review	2015	Zijlmans, M. A. C. et. al.	母親の精神的ストレス	no meta-analysis
Maternal anxiety during pregnancy and adverse birth outcomes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies	2014	Ding, X. X. et. al.	母親の精神的ストレス (不安)	1.76 (1.32-2.33)

●家庭内暴力 (母への虐待)

Intimate partner violence during pregnancy and the risk for adverse infant outcomes: a systematic review and meta-analysis	2016	Donovan, B. M. et. al.	母親への虐待 (DV)	2.11 (1.68-2.65)
A systematic review and meta-analysis of intimate partner violence during pregnancy and selected birth outcomes	2016	Hill, A. et. al.	母親への虐待 (DV)	1.18 (1.05-1.31)
Intimate partner violence and birth outcomes: a systematic review	2004	Boy, A. et. al.	母親への虐待 (DV)	no meta-analysis
Maternal exposure to domestic violence and pregnancy and birth outcomes: a systematic review and meta-analyses	2010	Shah, P. S. et. al.	母親への虐待 (DV)	1.53 (1.28-1.82)
Abuse: A risk factor for low birth weight? A systematic review and meta-analysis	2001	Murphy, C. C. et. al.	母親への虐待 (身体、性的、精神)	1.4 (1.1-1.8)

●意図しない妊娠

Pregnancy Intention and Pregnancy Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis	2017	Hall, J. A. et. al.	妊娠希望	1.41 (1.31-1.51)
--	------	---------------------	------	------------------

6. 生殖補助医療

●生殖補助医療一般

Pregnancy Outcomes After Assisted Human Reproduction	2014	Okun, N. et. al.	生殖補助医療	1.43 (1.23-1.67)
Assisted reproductive technologies and birth outcomes: overview of recent systematic reviews	2005	Bower, C. and Hansen, M.	生殖補助医療	over view review
Why do singletons conceived after assisted reproduction technology have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis	2013	Pinborg, A. et. al.	生殖補助医療	no meta-analysis
The impact of assisted reproductive technologies on intra-uterine growth and birth defects in singletons	2014	Hansen, M. and Bower, C.	生殖補助医療	no meta-analysis
Assisted reproductive technology and the risk of pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in singleton pregnancies: a meta-analysis of cohort studies	2016	Qin, J. et. al.	生殖補助医療	1.61 (1.49-1.75)

●卵子提供

Obstetric and neonatal complications in pregnancies conceived after oocyte donation: a systematic review and meta-analysis	2017	Storgaard, M. et. al.	生殖補助医療 (卵子提供)	1.53 (1.16-2.01)
Higher risk of preterm birth and low birth weight following oocyte donation: A systematic review and meta-analysis	2017	Mascarenhas, M. et. al.	生殖補助医療 (卵子提供)	1.34 (1.12-1.60)
A meta-analysis of neonatal health outcomes from oocyte donation	2015	Adams, D. H. et. al.	生殖補助医療 (卵子提供)	1.18 (1.14-1.22)

●体外受精・顕微授精

Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis	2004	Jackson, R. A. et. al.	生殖補助医療 (IVF)	1.8 (1.4-2.2)
Obstetric and perinatal outcomes in singleton pregnancies resulting from ivf/icsi: A systematic review and meta-analysis	2012	Pandey, S. et. al.	生殖補助医療 (IVF/ICSI)	1.65 (1.56-1.75)
Worldwide prevalence of adverse pregnancy outcomes among singleton pregnancies after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis	2017	Qin, J. B. et. al.	生殖補助医療 (IVF/ICSI)	8.7% (7.4-10.2) 2.9% higher of prevalence (p=0.000)
Which one has a better obstetric and perinatal outcome in singleton pregnancy, IVF/ICSI or FET?: a systematic review and meta-analysis	2016	Zhao, J. et. al.	生殖補助医療 (IVF/ICSI/FET)	1.48 (1.37-1.60)

7. 薬物、嗜好

●喫煙

Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review	2015	Banderali, G. et. al.	喫煙	literature review
---	------	-----------------------	----	-------------------

Maternal Active Smoking During Pregnancy and Low Birth Weight in the Americas: A Systematic Review and Meta-analysis	2017	Pereira, P. P. et. al.	喫煙	2.00 (1.77-2.26)
Pregnancy, smoking and birth outcomes	2006	Delpisheh, A. et. al.	喫煙	literature review
Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome	1995	DiFranza, J. R. and Lew, R. A.	喫煙	full textなし
Tobacco and Children: An economic evaluation of the medical effects of parental smoking	1997	Aligne, C. A. and Stoddard, J. J.	喫煙	literature review RR 1.82
The effects of waterpipe tobacco smoking on health outcomes: a systematic review	2010	Akl, E. A. et. al.	喫煙 (水たばこ)	2.12 (1.08-4.18).
Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review	2015	Inamdar, A. S. et. al.	喫煙 (無煙たばこ)	no meta-analysis
●アルコール摂取				
Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses	2011	Patra, J. et. al.	アルコール摂取	RR 1.12 (1.04-1.20)
Association of light-to-moderate alcohol drinking in pregnancy with preterm birth and birth weight: elucidating bias by pooling data from nine European cohorts	2017	Strandberg-Larsen, K. et. al.	アルコール摂取	no LBW teacher
Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome	2007	Henderson, J. et. al.	アルコール摂取	no meta-analysis
Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: The Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study	2014	Miyake, Y. et. al.	アルコール摂取	< 1.0 g/day (n = 137) 0.98 (0.46-1.85), ≥ 1.0 g/day (n = 72) 1.31 (0.52-2.84)
Low alcohol consumption and pregnancy and childhood outcomes: time to change guidelines indicating apparently 'safe' levels of alcohol during pregnancy? A systematic review and meta-analyses	2017	Mamluk, L. et. al.	アルコール摂取 (少量)	up to 32 g/week 1.00 (0.82-1.22)
●コーヒー、カフェイン摂取				
Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes	2017	Poole, R. et. al.	コーヒー摂取	1.31 (1.03-1.67)
Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis	2014	Greenwood, D. C. et. al.	カフェイン摂取	1.07 (1.01-1.12)
Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies	2015	Rhee, J. et. al.	カフェイン摂取	1.38 (1.10-1.73)
Moderate to heavy caffeine consumption during pregnancy and relationship to spontaneous abortion and abnormal fetal growth: A meta-analysis	1998	Fernandes, O. et. al.	カフェイン摂取	1.51 (1.43-1.69)
Caffeine intake and pregnancy outcomes: a meta-analytic review	1998	Santos, I. S. et. al.	カフェイン摂取	1.33 (1.22-1.44)
A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards	2002	Leviton, A. and Cowan, L.	カフェイン摂取	literature review
Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis	2014	Chen, L. W. et. al.	カフェイン摂取	1.60 (1.24-2.08)
●受動喫煙				
Environmental tobacco smoke and fetal health: Systematic review and meta-analysis	2008	Leonardi-Bee, J. et. al.	母親の受動喫煙	prospective studies: 1.32 (1.07 to 1.63) retrospective studies: 1.22 (1.08 to 1.37)
Association between exposure to secondhand smoke during pregnancy and low birthweight: a narrative review	2015	Hawsawi, A. M. et. al.	母親の受動喫煙	no meta-analysis
Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses	2010	Salmasi, G. et. al.	母親の受動喫煙	RR 1.16 (0.99-1.36)
Environmental tobacco smoke and low birth weight: a hazard in the workplace?	1999	Misra, D. P. and Nguyen, R. H.	母親の受動喫煙	no meta-analysis
Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data	1999	Windham, G. C. et. al.	母親の受動喫煙	1.38 (1.01-1.87)
Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: Retrospective study using Millennium Cohort	2007	Ward, C. et. al.	喫煙と受動喫煙	1.23 (0.96 to 1.58)

●薬物				
Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis	2011	Ladhani, N. N. et. al.	アンフェタミン服用	unadjusted OR 3.97 (2.45-6.43)
Systematic review of the safety of topical corticosteroids in pregnancy	2010	Chi, C. C. et. al.	外用ステロイド薬の使用	
8. 感染症				
●歯周病				
Relationship between periodontal disease and preterm low birth weight: systematic review	2016	Teshome, A. and Yitayeh, A.	歯周病	no meta-analysis
Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science	2007	Xiong, X. et. al.	歯周病	Reduction of LBW by periodontal treatment: pooled RR 0.86(0.58-1.29)
Association of pregnant women periodontal status to preterm and low-birth weight babies: A systematic and evidence-based review	2012	Shanathi, V. et. al.	歯周病	no meta-analysis
Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: A systematic review and meta-analysis exploring potential association	2016	Corbella, S. et. al.	歯周病	1.65 (p<0.001)
Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis	2010	Polyzos, N. P. et. al.	歯周病	reduction of LBW by periodontal treatment 0.85 (0.70-1.04)
Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes--systematic review	2013	Ide, M. and Papapanou, P. N.	歯周病	no meta-analysis
Periodontal disease and perinatal outcomes	2011	Matevosyan, N. R.	歯周病	LBWの記載なし
Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a systematic review of epidemiological studies	2006	Vettore, M. V. et. al.	歯周病	no meta-analysis
Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes. A systematic review	2003	Scannapieco, F. A. et. al.	歯周病	full textなし
Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: A meta-analysis	2005	Khader, Y. S. and Ta'ani, Q.	歯周病	OR Preterm or LBW: 2.30 (1.21-4.38)
Periodontitis and preterm delivery. A review of the literature	2005	Pizzo, G. et. al.	歯周病	full textなし
Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis	2007	Vergnes, J. N. and Sixou, M.	歯周病	OR preterm LBW: 2.83 (1.95-4.10)
Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature	2008	Agueda, A. et. al.	歯周病	literature review
Periodontal infections and adverse pregnancy outcomes: The oral health-fetal connection	2011	Avula, H. and Avula, J.	歯周病	full textなし
Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies	2011	Chambrone, L. et. al.	歯周病	RR: 2.11 (1.05-4.23)
Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment	2011	Chambrone, L. et. al.	歯周病	reduction of LBW by periodontal treatment RR: 0.78 (0.53-1.17)
Periodontal treatment during pregnancy and birth outcomes: a meta-analysis of randomised trials	2011	George, A. et. al.	歯周病	reduction of LBW by periodontal treatment 0.53 (0.31-0.92)
Periodontal disease treatment and risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis	2012	da Rosa, M. I. et. al.	歯周病	full textなし
Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight--a meta-analysis	2012	Konopka, T. and Paradowska-Stolarz, A.	歯周病	2.35 (1.88-2.93)
The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes	2013	Michalowicz, B. S. et. al.	歯周病	no meta-analysis

●その他の感染症				
A Systematic Review and Meta-Analysis of Influenza A Virus Infection During Pregnancy Associated with an Increased Risk for Stillbirth and Low Birth Weight	2017	He, J. et. al.	妊娠中のインフルエンザ感染	RR 1.71 (1.03-2.84)
Perinatal morbidity and mortality associated with chlamydial infection: a meta-analysis study	2011	Silva, M. J. et. al.	感染症 (クラミジア)	RR 1.52 (1.24, 1.87)
Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria	1992	Mittendorf, R. et. al.	尿路感染症	reduction of LBW by treatment of bacteriurea: RR 0.56 (0.43-0.73).

9. 環境と化学物質				
●大気汚染				
Impact of ambient air pollution on birth outcomes: systematic review of the current evidences	2010	Bonzini, M. et. al.	大気汚染	full textなし
The association between ambient air pollution and selected adverse pregnancy outcomes in China: A systematic review	2017	Jacobs, M. et. al.	大気汚染	no meta-analysis
Association between exposure to particulate matter during pregnancy and birthweight: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies	2017	Ji, Y. et. al.	大気汚染	full textなし
Association between ambient fine particulate matter and preterm birth or term low birth weight: An updated systematic review and meta-analysis	2017	Li, X. et. al.	大気汚染	OR PM2.5 (per 10 g/m3 increase): 1.05 (0.98-1.12)
A review of the literature on the effects of ambient air pollution on fetal growth	2004	Maisonet, M. et. al.	大気汚染	no meta-analysis
Does the effect of air pollution on pregnancy outcomes differ by gender? A systematic review	2007	Ghosh, R. et. al.	大気汚染	no meta-analysis
The international collaboration on air pollution and pregnancy outcomes: Initial results	2011	Parker, J. D. et. al.	大気汚染	no meta-analysis for LBW
Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: A systematic review and meta-analysis	2012	Stieb, D. M. et. al.	大気汚染	OR PM2.5 (per 10 µg/m3): 1.05(0.99-1.12), PM10 (per 20 µg/m3): 1.10(1.05-1.15)
Maternal exposure to fine particulate matter (PM2.5) and pregnancy outcomes: a meta-analysis	2015	Zhu, X. et. al.	大気汚染	OR PM2.5(per 10 µg/m3 increment): 1.05 (1.02-1.07)
The associations between birth weight and exposure to fine particulate matter (PM2.5) and its chemical constituents during pregnancy: A meta-analysis	2016	Sun, X. et. al.	大気汚染	OR PM2.5(per 10 µg/m3 increment): 1.090 (1.032, 1.150)
Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity	2013	Dadvand, P. et. al.	大気汚染	PM10_1.03 (1.01-1.05)
Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence	2004	Glinianaia, S. V. et. al.	大気汚染	no meta-analysis
Air pollution in perspective: Health risks of air pollution expressed in equivalent numbers of passively smoked cigarettes	2016	van der Zee, S. C. et. al.	大気汚染、受動喫煙	literature review
●環境汚染物質				
Indoor exposure and adverse birth outcomes related to fetal growth, miscarriage and prematurity - A systematic review	2014	Patelarou, E. and Kelly, F. J.	屋内の環境汚染物質	full textなし
Association between Environmental Dioxin-Related Toxicants Exposure and Adverse Pregnancy Outcome: Systematic Review and Meta-Analysis	2015	Pan, X. et. al.	環境汚染物質 (ダイオキシン等)	RR 1.55 (1.24-1.94).
A systematic review of benzene exposure during pregnancy and adverse outcomes on intrauterine development and birth: still far from scientific evidence	2012	Protano, C. et. al.	ベンゼンへの暴露	full textなし
●気候変動				
Systematic review on adverse birth outcomes of climate change	2015	Poursafa, P. et. al.	気候変動	no meta-analysis
Associations of meteorology with adverse pregnancy outcomes: A systematic review of preeclampsia, preterm birth and birth weight	2014	Beltran, A. J. et. al.	気象学	no meta-analysis

10. その他				
Effect of Consanguinity on Low Birth Weight: A Meta-Analysis	2017	Poorolajal, J. et. al.	両親の血縁関係	1.36 (1.03-1.69)

参考文献

1. Barker DJ, et al. (1989) . Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *Lancet*, 2, 577-580.
2. Hanson, M. (2015) . The birth and future health of DOHaD. *J Dev Orig Health Dis*, 6 (5) , 434-437. doi:10.1017/S2040174415001129
3. Ministry of Health Labour and Welfare. (2019) . Vital Statistics. Retrieved from <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/81-1.html>

研究課題Ⅱ

低出生体重の長期予後に関する系統的レビュー

辻 麻理子（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

研究要旨

現在までに行われた低出生体重による中長期的健康課題へのインパクトに関する研究結果を整理することを目的に、MEDLINE 及び Embase の 2 つのデータベースを用いて、低出生体重の中長期的健康課題に関するメタ解析を行っているレビューを検索・収集し、オーバービューレビューを行った。低出生体重により発症リスクが有意に高まることが示されていた健康課題は、各種精神神経障害（うつ病、自閉症、知的障害）、呼吸器疾患（喘鳴・気管支喘息、下気道感染症（肺炎・細気管支炎）、心疾患（冠動脈心疾患、高血圧症）、内分泌代謝障害（2型糖尿病）、慢性腎臓病であった。一方で、過体重・肥満、各種癌においては有意なリスクとはならず、またアトピー性皮膚炎においては発症リスクを低下させることも示されていた。いずれの健康課題に関するレビューでも、各調査の調査手法や対象年齢、実施地域等による異質性がそれぞれの研究の限界とされていた。また、上記の健康課題だけでなく、メタ解析は行われていないが、低出生体重による影響が生じる可能性が示唆されている健康課題もあることから、今後のさらなる研究が求められる。

研究協力者

竹原 健二（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

小坂 菜美（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

茂木 成美（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

須藤 茉衣子（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

山本 依志子（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

I 背景

近年の周産期・新生児医療の目覚ましい発展は先進国における低出生体重児の急激な死亡率低下をもたらした。世界でもっとも新生児死亡率が低いといわれるわが国においては、出生数が漸減傾向にある中、そのうちの低出生体重児の占める割合は2005年にかけて上昇し、以降も9.5%前後を推移している（OECD StatExtracts）。

低出生体重児は、出生直後より動脈管開存症、脳室内出血、壊死性腸炎、呼吸窮迫症候群などの合併症のリスクにさらされており、急性期の合併症は大きな問題とされている。また、そうした急性期の健康リスクが生じなくても、中長期的な健康へのリスクがあることもここ20年ほどの間に指摘されるようになってきた。

その代表例として、DOHaD（Developmental Origins of Health and Disease）仮説がある（Gluckman 2004）。これは、胎児期～生後早期の環境ストレスが、成人期に慢性疾患を発症するリスクに影響を与えるとする仮説で、疫学データより、これまでに胎児期～幼小児期の低栄養や発育遅延が、その後の虚血性心疾患、脳卒中、高血圧、2型糖尿病、骨粗鬆症悪性腫瘍、精神疾患などの非感染性疾患のリスク要因となることがすでに示されている。

このように、低出生体重児の中には潜在的なリスクを抱えながら、低出生体重ではない者と同様に日常生活を送っている者が多数いると考えられる。わが国において、低出生体重で生まれた人数

が年々増加し、少しずつ成人期を迎えようとしている現在、その医療的なインパクトの大きさを評価することは、医療政策上重要と考えられる。しかし、現段階ではそれを客観的に計算するための基礎資料が乏しい。

そこで、本研究では、低出生体重で生まれ、出生後早期の合併症による大きな影響を受けずに生活している児・者に着目し、現在までに行われた低出生体重による中長期的な健康課題へのインパクトに関する研究結果を系統的に整理することを目的とした。具体的には、国内外の関連研究を検索・収集してシステマティック・レビューを行い、低出生体重児の長期健康課題を網羅的に抽出し、研究課題Ⅳにおいて低出生体重の疾病負荷を算出する際に用いるリスクを決定することを目指した。

Ⅱ 方法

Ⅱ-1 検索およびスクリーニング

研究デザイン：オーバビューレビュー

使用するデータベース：MEDLINE、Embase

検索対象期間：2018年8月までに出版された文献

検索及びレビューの選択：

表Ⅱ-1の検索式を用いて検索を行ったのち、2名の研究者が独立してタイトル及び抄録に基づき一次スクリーニングを行った。その後の本文に基づいて実施した二次スクリーニングの過程において、収集された文献の引用文献の中に、包含基準を満たす文献があった場合は追加採用した。スクリーニングの結果について2名の研究者間で判断が異なった文献については、2名の研究者で協議をし、必要に応じ第三者に意見を求めて判断した。なお、本研究では英語または日本語で全文が入手できる文献をスクリーニングの対象とし、原著論文のみを使用することとした。

表Ⅱ-1-1 MEDLINEの検索式

#1	Meta-Analysis as Topic/
#2	meta analy\$.tw.
#3	metaanaly\$.tw.
#4	Meta-Analysis/
#5	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)) .tw.
#6	exp Review Literature as Topic/
#7	or/#1-#6
#8	cochrane.ab.
#9	embase.ab.
#10	(psychlit or psyclit) .ab.
#11	(psychinfo or psycinfo) .ab.
#12	(cinahl or cinhal) .ab.
#13	science citation index.ab.
#14	bids.ab.
#15	cancerlit.ab.
#16	or/#8-#15
#17	reference list\$.ab.
#18	bibliograph\$.ab.
#19	hand-search\$.ab.
#20	relevant journals.ab.
#21	manual search\$.ab.
#22	or/#17-#21
#23	selection criteria.ab.
#24	data extraction.ab.
#25	#23 or #24
#26	Review/
#27	#25 and #26

#28	Comment/
#29	Letter/
#30	Editorial/
#31	animal/
#32	human/
#33	#31 not (#31 and #32)
#34	or/#28-#30,#33
#35	#7 or #16 or #22 or #27
#36	#35 not #34
#37	exp infant, low birth weight/ or exp infant, premature/
#38	low birth*.tw.
#39	low birth*.mp.
#40	#37 or #38 or #39
#41	#36 and #40
#42	exp infant, low birth weight/ or exp infant, small for gestational age/ or exp infant, premature/
#43	#38 or #39 or #42
#44	#36 and #43

表Ⅱ-1-2 Embaseの検索式

#1	exp Meta Analysis/
#2	((meta adj analy\$) or metaanalys\$) .tw.
#3	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)) .tw.
#4	or/#1-#3
#5	cancerlit.ab.
#6	cochrane.ab.
#7	embase.ab.
#8	(psychlit or psyclit) .ab.
#9	(psychinfo or psycinfo) .ab.
#10	(cinahl or cinhal) .ab.
#11	science citation index.ab.
#12	bids.ab.
#13	or/#5-#12
#14	reference lists.ab.
#15	bibliograph\$.ab.
#16	hand-search\$.ab.
#17	manual search\$.ab.
#18	relevant journals.ab.
#19	or/#14-#18
#20	data extraction.ab.
#21	selection criteria.ab.
#22	#20 or #21
#23	review.pt.
#24	#22 and #23
#25	letter.pt.
#26	editorial.pt.
#27	animal/
#28	human/
#29	#27 not (#27 and #28)
#30	or/#25-#26,#29
#31	#4 or #13 or #19 or #24
#32	#31 not #30
#33	exp low birth weight/
#34	low birth*.tw.
#35	#32 and #33 and #34
#36	exp low birth weight/ or exp small for date infant/
#37	low birth*.mp.
#38	#34 or #36 or #37
#39	#32 and #38

II-2 レビューの包含基準

本研究では低出生体重（出生体重が2,500g未満、ただし異なる基準を用いている場合には個別に検討する）の中長期的な健康課題の発症リスクについて、観察研究を用いてメタ解析を行った文献を対象とした。なお、メタ解析が行われた際には、低出生体重の比較対象としては低出生体重でない者全体が望ましいが、いわゆる巨大児（出生体重が4,000g以上の者）を除く群（出生体重2,500-3,999gの者）との比較であっても含めることとした。中長期的な健康課題としては臨床所見、データ所見ともに含むものとした。

● レビューの除外基準：

学会抄録、量的なデータが主体として用いられていない文献、方法の記載が不十分で包含基準が満たされているか判別できない文献は除外した。対象者に関して、早期産児や在胎週数過小児（Small for gestational age, SGA）だけに着目した文献も除外した。これは、早産と低出生体重には大きな重複があると考えられるものの、研究課題IVで低出生体重の疾病負荷を算出する際、低出生体重の中長期的な健康課題に対するオッズ比のみを用いたからである。また、超低出生体重児（<1,000g）、極低出生体重児（<1,500g）が多くを占める論文に関して、それらの群の児の未熟性に伴う出生後早期に発症する合併症の影響を考え、本調査で注目したい対象とは異なると考え除外した。さらに、メタ解析に用いた文献の調査対象で途上国が半分以上を占め、先進国と途上国に分けた層別解析を行っていない文献も除外した。これは先進国と途上国では医療環境や生活環境に大きな違いがあり、その影響が修飾因子となり得ると考えたためである。

II-3 結果の記述

本研究で抽出された健康課題やメタ解析の結果を、可能な範囲で健康課題の評価時の大まかな年齢層ごとにグループ分けをし、表にまとめた。なお、同一の健康課題かつ同一の年齢層について検討した文献が複数あった場合は、出版年度の最も新しいものの数値を掲載した。採用文献、除外文献についてもそれぞれリスト化して掲載した（章末、表II-2）。

III 結果

III-1 スクリーニングの結果

文献検索のフローチャートを以下に示す（図II-1）。前述の手順で本研究に関する系統的レビューを行った結果、3,454件の文献が該当した。これらに対し、研究のタイトルと抄録をもとにした一次スクリーニングの結果、3,387件が除外された。ここで残った67件の文献のうち、アンブレラレビューが1件あり（Belbasis 2016）、この参考文献からハンドサーチで5件を加えた。これら72件の論文に関して本文をもとにした二次スクリーニングを行った結果、最終的に25件のメタアナリシスが本オーバービューレビューに含まれた。

二次スクリーニングにおける除外の理由は、早産児またはSGAについて検討している、対象のほとんどが極低出生体重児または超低出生体重児であった、低出生体重児を対象としているものの、出生体重そのものではなく出生後の体重増加による影響について検討している、バイオマーカー等異なる要素について検討している、などであった。

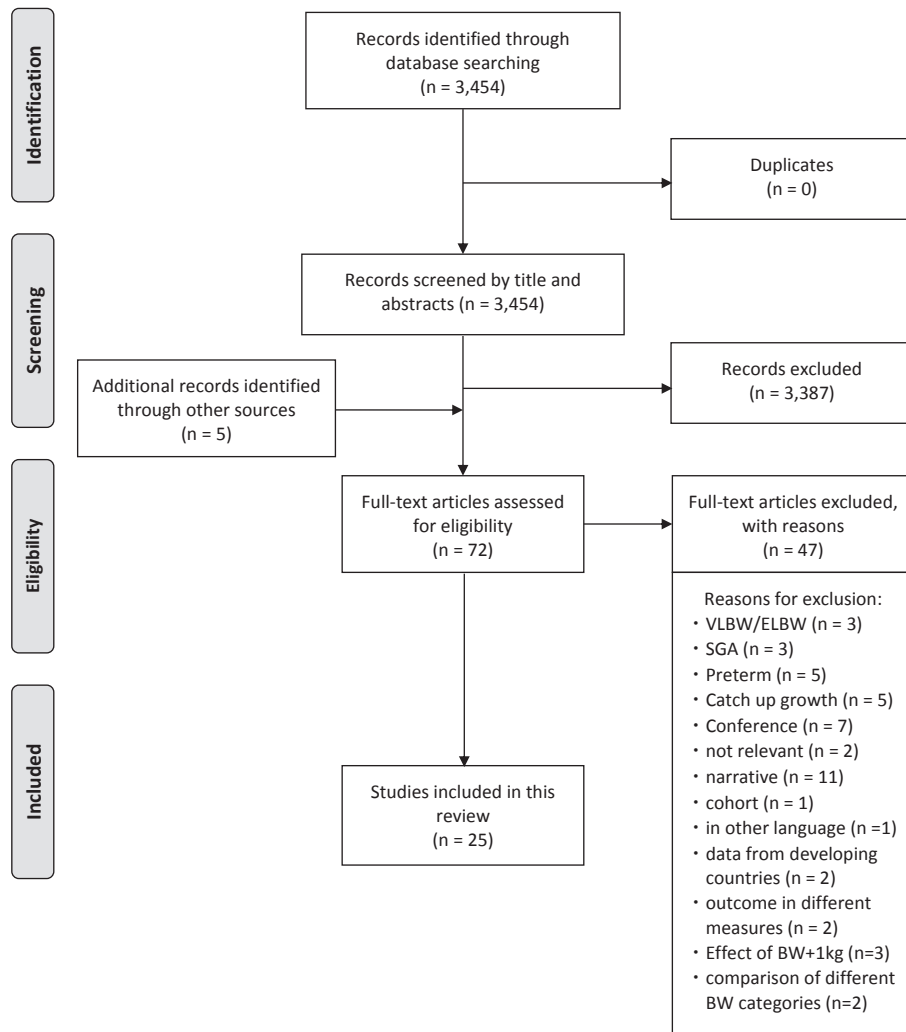


図 II - 1 PRISMA flow diagram

表 II - 2 除外文献リスト

ID	レビュータイトル	除外理由
Taine 2018	Early postnatal growth and neurodevelopment in children born moderately preterm or small for gestational age at term: A systematic review	Catch-up-growth (CUG) について検討
Castanyz-Munos 2017	Systematic review indicates postnatal growth in term infants born small-for-gestational-age being associated with later neurocognitive and metabolic outcomes	CUGについて検討
Ong 2007	Catch-up growth in small for gestational age babies: Good or bad?	CUGについて検討
Martin 2017	Health impact of catch-up growth in low-birth weight infants: systematic review, evidence appraisal, and meta-analysis	CUGについて検討
Kelishadi 2015	Low birthweight or rapid catch-up growth: which is more associated with cardiovascular disease and its risk factors in later life? A systematic review and cryptanalysis	CUGについて検討、Narrative
Serati 2017	Research Review: The role of obstetric and neonatal complications in childhood attention deficit and hyperactivity disorder - a systematic review	Narrative
Latimer 2012	Disruptive behaviour disorders: a systematic review of environmental antenatal and early years risk factors	Narrative
Patelarou 2009	Is there a link between wheezing in early childhood and adverse birth outcomes? A systematic review	Narrative
Tinnion 2014	Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: A systematic review	Narrative
Jacobsen 2014	Developmental enamel defects in children born preterm: a systematic review	Narrative
Burt 2001	A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer--experiences of the son	Narrative
Belbasis 2016	Birth weight in relation to health and disease in later life: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses	Narrative
Maconachie 2013	Risk factors and genetics in common comitant strabismus: A systematic review of the literature	Narrative

ID	レビュータイトル	除外理由
Beswick 2012	Monitoring for postnatal hearing loss using risk factors: a systematic literature review	Narrative
Norman 2008	Low birth weight and the developing vascular tree: A systematic review	Narrative、Methodologyの記載なし
Hohoff 2005	Palatal development of preterm and low birthweight infants compared to term infants - What do we know? Part 1-3	Narrative、総説
Mairta 2014	Difficulty in mental, neuromusculoskeletal, and movement-related school functions associated with low birthweight or preterm birth: A meta-analysis	Outcomeを効果量 (Cohen's d) で見ている
Gu 2017	A gradient relationship between low birth weight and IQ: A meta-analysis	OutcomeをIQの差 (実測値) で見ている
Clarke 2017	Obstetric complications and schizophrenia-systematic review and meta-analysis update	学会抄録
Saad 2015	Birth weight and lung function in later life: A systematic review & metaanalysis	学会抄録
Sonnenschein-Van Der Voort 2013	Early growth and the risk of childhood asthma: A meta-analysis of 147,000 European children	学会抄録
Duijts 2014	Preterm birth and early growth characteristics are associated with lower lung function in childhood: A meta-analysis of 24,000 European children	学会抄録
Song 2016	Obesity risks associated with low-and high birth weight and they varied by population obesity prevalence: A systematic review and meta-analysis	学会抄録
Shah 2009	Influence of maternal birth status on her offspring: A systematic review and meta-analyses	学会抄録
Hussain 2017	Low birth weight, preterm birth and risk of hip osteoarthritis-a systematic review and economic evaluation	学会抄録
Teeninga 2008	Influence of low birth weight on minimal change nephrotic syndrome in children, including a meta-analysis	コホート研究
Arcangeli 2012	Neurodevelopmental delay in small babies at term: a systematic review	対象者がSGA
Nobili 2013	Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: A ten year systematic review	対象者がSGA
Shalitin 2003	Children born small for gestational age: Growth patterns, growth hormone treatment and long-term sequelae	対象者がSGA
Bhutta 2012	Cognitive and behavioral outcomes of school-aged children who were born preterm: a meta-analysis	対象者が早産児
Parkinson 2013	Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and meta-analysis	対象者が早産児
Moreira 2014	Effect of preterm birth on motor development, behavior, and school performance of school-age children: a systematic review	対象者が早産児、Narrative
Kouzouna 2016	A systematic review of early life factors which adversely affect subsequent lung function	早産児と低出生体重児を区別していない。
Burnett 2011	Prevalence of psychiatric diagnoses in preterm and full-term children, adolescents and young adults: a meta-analysis	早産児と低出生体重児を区別していない。正常産児との比較。鬱と不安障害を分けておらず、また区別できないものに関してはダブルカウントしている
Metrustry 2018	Metabolomic signatures of low birthweight: Pathways to insulin resistance and oxidative stress	対象者が双子、メタボロミクスについて検討
Wurtz 2016	Metabolic signatures of birthweight in 18288 adolescents and adults	バイオマーカーについての検討
Arpi 2013	Preterm birth and behaviour problems in infants and preschool-age children: a review of the recent literature	対象者がほぼVLBW
Aylward 1989	Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade: a metaanalysis	対象者がほぼVLBW
Koromos 2012	Low birth weight and intelligence in adolescence and early adulthood: a meta-analysis	対象者がほぼVLBW (平均 1,289g)
Araujo de Franca 2014	Size at birth and abdominal adiposity in adults: A systematic review and meta-analysis	低出生体重に関する元文献が中国の1篇のみ (途上国)
Yu 2011	Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis	データがほとんど中国のもの (途上国)
Silveira 2008	Birth weight and metabolic syndrome in adults: meta-analysis	比較対象がLBW vs 出生体重 $\geq 3,400g$
Andersen 2009	Birth weight in relation to leisure time physical activity in adolescence and adulthood: Meta-analysis of results from 13 nordic cohorts	比較対象が出生体重2.26-2.75kgと3.26-3.75kg
Diniz 2011	Oral abnormalities in preterm and low birth weight infants: The importance of the relationship between pediatricians and pediatric dentists	本文がポルトガル語
Saad 2017	Birth weight and lung function in adulthood: A systematic review and meta-analysis	出生体重1kg増加毎の変化について検討。低出生体重という区分で検討していない。
Risnes 2011	Birthweight and mortality in adulthood: a systematic review and meta-analysis	出生体重1kg増加毎の変化について検討。低出生体重という区分で検討していない。
Whincup 2008	Birth weight and risk of type 2 diabetes a systematic review	出生体重1kg増加毎の変化について検討。低出生体重という区分で検討していない。

Ⅲ-2 メタ解析の結果が得られた健康課題の概要

メタ解析の結果が得られた健康課題は以下の通りであった（括弧内は文献数）。

- 精神・神経発達関連：うつ病（2件）、自閉症（1件）、知的障害（1件）
- 呼吸機能関連：喘鳴・気管支喘息（4件）、下気道感染症（肺炎・細気管支炎）（2件）
- 循環器関連：冠動脈心疾患（1件）、高血圧症（1件）
- 内分泌代謝関連：1型糖尿病（1件）、2型糖尿病（2件）、過体重・肥満（2件）
- 悪性腫瘍：精巣癌1件、神経芽腫（1件）、小児脳腫瘍（2件）、リンパ腫（1件）
- 腎臓関連：慢性腎臓病（2件）
- 皮膚関連：アトピー性皮膚炎（1件）

各研究の詳細は、章末の **Characteristics of included studies** に記載した。また、メタ解析の結果の一覧を表Ⅱ-3にまとめた。

表Ⅱ-3 メタ解析結果の得られた健康課題一覧

アウトカム	著者名 (発表年)	タイトル	比較対象	オッズ比等 (95%信頼区間)
喘鳴 (1-4歳)	Sonnenschein-Van Der Voort (2014)	Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children	BW ≥ 2,500g	OR=1.10 (1.00-1.21)
喘鳴 (5-10歳)	同上	同上	BW ≥ 2,500g	OR=1.13 (1.01-1.27)
喘鳴 (1-16歳)	Mebrantu (2015)	Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.60 (1.39-1.85)
喘鳴 (成人期、年齢詳細記載なし)	Mu (2014)	Birth weight and subsequent risk of asthma: a systematic review and meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.25 (1.12-1.39)
RSウイルス関連急性下気道感染症 (3歳以下)	Shi (2015)	Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.91 (1.45-2.53)
急性下気道感染症 (5歳以下)	Jackson (2013)	Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children - a systematic review and meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.8 (1.3-2.7)
冠動脈心疾患 (21-84歳)	Wang (2014)	Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies	BW ≥ 2,500g	OR 1.19 (95%CI1.11-1.27)
高血圧症 (15-84歳)	Mu (2012)	Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR 1.21 (95%CI1.13-1.30)
1型糖尿病 (20歳以下)	Harder (2009)	Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=0.82 (0.54-1.23)
2型糖尿病 (20-73歳)	Mi (2017)	Birth weight and type 2 diabetes: A meta-analysis	2,500 ≤ BW ≤ 4,000g	OR=1.55 (1.39-1.73)
2型糖尿病 (75歳以下)	Harder (2007)	Birth Weight and Subsequent Risk of Type 2 Diabetes: A Meta-Analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.32 (1.06-1.64)
過体重・肥満 (0-18歳)	Schellong (2012)	Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally	BW ≥ 2,500g	OR=0.60 (0.54-0.67)
過体重・肥満 (19歳以上)	同上	同上	BW ≥ 2,500g	OR=0.97 (0.79-1.20)
過体重・肥満 (16-83歳)	Zhao, Y. (2012)	Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.12 (0.90-1.40)
腎機能 (0-75歳)	Das, S.K. (2016)	Effect of birth weight on adulthood renal function: A bias-adjusted meta-analytic approach	2,500g ≤ BW ≤ 3,999g	OR=1.77 (血液検査値で判定、95%CI 1.42-2.20) ; 1.68 (尿検査値で判定、1.27-2.33)
腎機能 (≤ 30歳)	同上	同上	2,500g ≤ BW ≤ 3,999g	OR=2.30 (血液検査値で判定、95%CI 1.76-3.00) ; 1.26 (尿検査値で判定、0.79-1.99)

アウトカム	著者名 (発表年)	タイトル	比較対象	オッズ比等 (95%信頼区間)
腎機能 (31-50歳)	同上	同上	2,500g ≤ BW ≤ 3,999g	OR=1.57 (血液検査値で判定、95%CI 1.54-4.18) ; 1.90 (尿検査値で判定、1.28-2.84)
腎機能 (≥51歳)	同上	同上	2,500g ≤ BW ≤ 3,999g	OR=3.66 (血液検査値で判定、95%CI 1.8-7.42) ; 3.10 (尿検査値で判定、0.90-11.3)
知的障害 (IQ ≤70) (0-16歳)	Huang (2016)	Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis	BW ≥ 2,500g	OR=3.43 (2.25-5.32)
抑鬱 (18歳以上)	Loret de Mola (2014)	Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: systematic review and meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.39 (1.21-1.60)
自閉症 (年齢記載なし)	Gardener (2011)	Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis	BW ≥ 2,500g	RR=1.63 (1.19-2.33)
アトピー性皮膚炎 (18歳以下)	Panduru (2014)	"Birth Weight and Atopic Dermatitis: Systematic Review and Meta-analysis"	2,500g ≤ BW ≤ 4,000g	OR=0.68 (0.63-0.75)
神経芽腫 (0-18歳)	Harder (2010)	Birth weight and risk of neuroblastoma: a meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.24 (1.0-1.55)
精巣癌 (年齢記載なし)	Cook (2010)	A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—experiences of the son	BW ≥ 2,500g※	OR=1.22 (0.98-1.51)
星細胞腫 (15歳以下)	Dahlhaus (2017)	Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: An updated meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=0.96 (0.79-1.16)
髄芽腫 (15歳以下)	同上	同上	BW ≥ 2,500g	OR=1.19 (1.02-1.39)
上衣腫 (15歳以下)	同上	同上	BW ≥ 2,500g	OR=0.87 (0.54-1.39)
リンパ腫 (0-18歳)	Papadopoulou (2012)	Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis	BW ≥ 2,500g	OR=1.03 (0.79-1.33)

※比較対象は2,500gを境としていない、または比較対象に上限体重のある調査を含む

Ⅲ-3 領域ごとの健康課題及びメタ解析結果

それぞれの健康課題に関する解析結果は次の通りである。なお、特に記載のない場合には比較対象は出生体重 ≥ 2,500g である。

1. 呼吸器

呼吸機能に関する研究は6編が該当した。うち4編では喘鳴症状または喘息の診断について、残り2編では急性下気道感染（ただし1編はRSウイルス感染に伴うものに限定）について検討されていた。

●喘鳴/喘息

喘鳴症状や喘息の診断について検討した4編からは年齢層別のオッズ比が得られた。欧州の複数のコホート研究を用いたSonnenschein-Van Der Voort et al. (2014) では、低出生体重は4歳未満では有意な喘鳴・喘息の罹患リスク上昇を認めないものの、(OR=1.10, 95%CI 1.00-1.21)、5-10歳児においては有意に上昇すると報告されていた (OR=1.13, 95%CI 1.01-1.27)。また、小児期全般について検討したMu et al (2013) やXu et al (2014)、Mebrahtu et al (2015) の報告でも罹患率は有意に上昇するとの結果であった (Mu (年齢詳細記載なし) : OR=1.28 95%CI 1.09-1.50 I²=62%、Xu (16歳以下) : OR=1.15 95%CI 1.08-1.22 I²=40.2%、Mebrahtu (2-16歳) : OR=1.60 95%CI 1.39-1.85 I²=82%)。

●急性下気道感染症（肺炎、細気管支炎）

急性下気道感染に関する2編はともに5歳以下での健康への影響を評価していた。いずれにおいても重症下気道感染症発症のリスク因子を検討したもので、ともに低出生体重は急性下気道感染症罹患の有意なリスク因子と報告されていた（Jackson: OR=1.8 95%CI 1.3-2.7、Shi: 1.91 95%CI 1.45-2.53）。なお、Jackson（2013）では急性下気道感染症の定義として、入院を要した肺炎または細気管支炎、もしくは呼吸数上昇、呼吸困難、陥没呼吸をともなう下気道感染症、としていたが、Shi（2015）では上記診断の曖昧さから上記を満たし、かつRSウイルス感染が確認された症例に限定していた。前者では先進国のみ、後者では先進国4か国と途上国1か国が対象となっていた。

2. 循環器疾患

循環器疾患に関しては冠動脈心疾患と高血圧症について報告があった。

●冠動脈心疾患

冠動脈心疾患に関しては1編が該当し（Wang 2014）、低出生体重では成人期の冠動脈心疾患の罹患率が有意に上昇すると報告されていた（OR=1.19 95%CI 1.11-1.27、 $I^2=7\%$ ）。これは低出生体重児の成人期における冠動脈心疾患について調べたもので、冠動脈心疾患（臨床症状を伴う下記疾患またはそれらに伴う死亡：虚血性心疾患、心筋梗塞、虚血性心疾患、心不全と不整脈）による臨床症状と心電図、冠動脈造影検査結果が揃っている症例を対象としていた。低出生体重に関する採用14文献のうち2件が黄色人種（実施国：インド、中国）他25件は白色人種（欧米計8か国にて実施）を対象としており、対象者の年齢層は20-80代であった。

●高血圧症

高血圧症については1編が該当し（Mu et al 2012）、低出生体重では高血圧症のリスクが上昇すると報告されていた（OR=1.21 95% CI 1.13-1.30、 $I^2=0\%$ ）。メタ解析の対象となった文献9件中2件が黄色人種（日本、中国）、7件が白色人種（フィンランド、スウェーデン、アメリカ合衆国）、対象者は15-84歳の男女であった。高血圧症の定義に関しては明記されていなかった。また、調査時点における対象者の平均の収縮期血圧は非対象者と比較し2.28mmHg高いとの結果であった（95% CI 1.24-3.33）。

3. 内分泌

内分泌に関しては1型糖尿病、2型糖尿病、過体重・肥満に関して報告があった。

●1型糖尿病

1型糖尿病については1編が該当し（Harder 2009）、低出生体重は1型糖尿病の発症リスクに有意差を認めないと報告されていた（OR=0.82 95%CI 0.54-1.23、 $I^2=91\%$ ）。これは出生体重と1型糖尿病発症リスクについて検討したもので、メタ解析の対象となった文献11編12の調査のうち1つが台湾、残りは欧州で実施され、いずれも20歳以下の者を対象としていた（人種についての記載なし）。

●2型糖尿病

2型糖尿病については2編（Mi 2017, Harder 2007）が該当し、いずれにおいても低出生体重は2型糖尿病発症のリスクが有意に上昇すると報告されていた。

Mi et al（2017）はメタ解析の対象となった8編中1編がインドで、他7編は欧米で行われたもので、対象者の年齢層は20-70代、比較対象は出生体重2,500-4,000gであった（OR=1.55 95%CI 1.39-1.73、 $I^2=17.6\%$ ）。

また、Harder et al (2007) はメタ解析の対象となった10編中2編がアジア (インド、台湾)、8編が欧米で行われた、対象年齢が小児から75歳以下のものであった (OR=1.32 95%CI 1.06-1.64)。

● 過体重・肥満

肥満については2編が該当し、複数の年齢層ごとの結果が得られた。

まず、小児期～成人期の過体重のリスクを見たものとして、Schellong et al (2012) の報告があった。これは30の調査 (11編が欧州、4編が北米、10編が南米、4編がアジア、1編がオーストラリアにて実施) を用いてメタ解析を行ったもので、対象者は1-75歳であった。年齢層を区別せずに行った場合、低出生体重の過体重・肥満のリスクは有意に低下すると報告されていた (OR=0.67 95%CI 0.59-0.76, $I^2=93\%$)。しかしこれを年齢層別で見ると、0-18歳では有意なリスク低下を認めるものの (OR=0.60 95%CI 0.54-0.67)、19歳以上では有意差は認めないとの結果であった (OR=0.97 95%CI 0.79-1.20)。なお、過体重や肥満についての定義は記載されていなかった。

若年～壮年成人期に関しては、Zhao et al (2012) ではWHOの定義に基づきBMI 25～30を過体重、BMI ≥ 30 kg/m²を肥満とした際に、低出生体重では成人期の過体重・肥満について有意差を認めないと報告されていた (OR=1.12 95%CI 0.90-1.40)。これは上記Shellong (2012) らの結果と矛盾しない結果であった。本研究は1編がブラジル、6編が欧州で行われた調査を基にしたもので、対象者の年齢は18-83歳であった。さらに同論文では、調査時点において対象者のBMIが低出生体重でない者と比べ0.42kg/m² (95%CI -0.63- -0.21) 低いとの結果も報告されていた。

4. 腎機能

腎機能に関しては慢性腎臓病に関して報告があった。

● 慢性腎臓病 (CKD: Chronic kidney disease)

CKDについては2編が該当した (Das 2016, White 2009)。

Das et al (2016) ではCKDの診断に血液 (eGFR)・尿 (尿中アルブミン/クレアチニン比または尿中アルブミン排泄率) 検査値どちらを用いた場合についても、低出生体重では出生体重2,500-3,999gの者と比較して、CKDのリスクが有意に上昇すると報告されていた (OR=1.77 (eGFRで判定、95% CI 1.42-2.20)、1.68 (尿検査値で判定、1.27-2.33))。この結果はWhite et al (2009) らの報告と概ね一致するものであった (OR=1.73 95% CI 1.44-2.08)。いずれの報告も欧米とシンガポールで行われた調査に基づいており、対象には小児から成人までを含んでいた。

なお、Dasらの報告においては年齢層別感度分析も行われていたが、測定方法によって異なる結果が得られていた。まず、CKDの判定基準に血液検査値を用いた場合、全年齢層で有意なリスク上昇が認められ、そのうち30歳以下 (小児を含む) と51歳以上の群におけるリスク上昇が特に顕著であるとされていた (eGFRでの判定値で、1-30歳: OR=2.30 95%CI 1.76-3.00、31-50歳: OR=1.57 95%CI 1.54-4.18、51歳以上: OR=3.66 95%CI 1.8-7.42)。しかし、判定基準に尿検査値を用いた場合には有意なリスク上昇がみられるのは31-50歳の年齢層のみという結果であった ((1-30歳: OR=1.26, 95%CI 0.79-1.99)、31-50歳: OR=1.90, 95%CI 1.28-2.84、51歳以上: OR=3.10, 95%CI 0.90-11.3)。この矛盾については特に考察はなされていなかった。

5. 精神

精神領域に関しては知的障害、自閉症、不安障害・うつ病について報告があった。

● 知的障害、神経筋骨格系の発達

知的障害等については1編が該当し (Huang 2016)、胎生期から新生児期に存在する将来の知的

障害のリスク因子を検討した結果、低出生体重は知的障害の有意な因子であると報告されていた (OR=3.56 95%CI 3.27-3.89, $I^2=93\%$)。メタ解析の対象となった調査は3つあり、いずれも米国で行われ、対象者の年齢は0-12歳であった。なお、知的障害の定義にはIQ \leq 70が用いられていた。平均出生体重の記載はなかった。

● 自閉症

自閉症については1編が該当し (Gardener 2011)、自閉症発症のリスク因子を調べた結果、低出生体重は有意な因子であると報告されていた (OR=1.63 95%CI 1.19-2.33)。なお、メタ解析の対象となった文献の詳細 (実施国や対象者年齢など) は記載されていなかった。

● 不安障害・うつ病

うつ病に関する研究は2編が該当した。18歳以上の男女について14文献からうつ病発症のリスク因子を調べたLoret de Mola et al (2014) では、低出生体重はうつ病発症の有意な因子であると報告されていた (OR=1.39 95%CI 1.21-1.60, $I^2=24.5\%$)。一方、上記のレビューで採用された文献をほぼすべて含んだWojcik et al (2013) の報告 (包含調査の平均年齢は11-85歳) では、低出生体重はうつ病発症のリスクにはならないと報告されていた (OR=1.08 95%CI 0.92-1.27)。なお、いずれも欧米で実施された調査に基づく研究であった。この結果の違いについては、Loret de Mola (2014) において、対象年齢層の違いや、抑うつに含めた症状の範囲の違い (Wojcikの方が気分の落ち込みなど幅広く含んでいる) が原因ではないかと考察されていた。

6. 皮膚疾患

皮膚疾患についてはアトピー性皮膚炎に関する報告が1編あった。

● アトピー性皮膚炎

Panduru et al (2014) では低出生体重と出生体重2,500-4,000gを比較し、18歳以下では低出生体重がアトピー性皮膚炎罹患のリスクが有意に低下すると報告されていた (OR=0.68 95%CI 0.63-0.75)。メタ解析の対象となった調査8編のうち1編が日本で、残り7編は欧州で行われたものがあった。

7. 癌

癌に関しては神経芽腫、精巣癌、小児脳腫瘍 (星細胞腫、髄芽腫、小児脳腫瘍、上衣腫)、小児リンパ腫に関して計5編の報告があった。

● 神経芽腫

神経芽腫に関する報告は1編であった (Harder 2010)。これは欧米で0-18歳を対象に行われた調査を元に神経芽腫のリスク因子について検討したレビューであり、低出生体重は神経芽腫発症の有意なリスクとはならないと報告されていた (OR=1.24 95%CI 1.0-1.55 $I^2=30\%$)。

● 精巣癌

精巣癌に関する報告は1編であった (Cook 2010)。これは精巣癌発症のリスク因子を網羅的に調べたもので、低出生体重は精巣癌のリスクではないと報告されていた (OR=1.34 95%CI 0.98-1.51 $I^2=43\%$)。評価対象者の年齢や調査実施国については記載されていなかった。

● 小児脳腫瘍

小児脳腫瘍に関する報告は2編あり (Harder 2008, Dahlhaus 2017)、後者は前者の系統的レビュー

をアップデートしたものであった。これらは北欧、フランス、米国、オーストラリアで行われた調査をもとに、15歳以下での脳腫瘍発症リスクを検討したもので、どちらにおいても低出生体重は星細胞腫や上衣腫のリスク上昇にはつながらないと報告されていた（Harder, Dahlhausの順に、星細胞腫：OR=0.85 95%CI 0.58-1.25、OR=0.96 95%CI 0.79-1.16、上衣腫：OR=1.65 95%CI 0.60-4.53、OR=0.87 95%CI 0.54-1.39、HarderではI²記載なし、Dahlhaus：I²=31.5%）。一方で、髄芽腫に関してはHarderの報告で有意差を認めなかったものの（OR=1.64 95%CI 0.42-6.48）、Dahlhausの報告では有意にリスクが上昇するとの結論であった（OR=1.19 95%CI 1.02-1.39）。この差異に関し、Dahlhausの報告では髄芽腫に関する文献12編中11編が個別に同様の結果を示しているとして本報告で得たリスク上昇という結果は信頼に足るものであると結論付けられていた。

●小児リンパ腫

小児リンパ腫については1編が該当し（Papadopoulou 2012）、低出生体重は小児リンパ腫発症の有意なリスク因子ではないと報告されていた。この報告は米国、欧州、シンガポールでの調査データをもとに0-18歳におけるリンパ腫発症リスクを検討したものであった。リンパ腫は大きく分けてホジキンリンパ腫と非ホジキンリンパ腫に分類され、後者が大半を占める。また、非ホジキンリンパ腫には地域性が見られるバーキットリンパ腫が含まれる。そのため、本報告ではホジキンリンパ腫、また非ホジキンリンパ腫、リンパ腫全体についてはそれぞれバーキットリンパ腫を含む場合とそうでない場合とで、低出生体重による罹患率の違いが検討されていた。その結果、どの分類においても低出生体重は発症の有意なリスク因子ではないと報告されていた（リンパ腫全体：OR=1.03 95%CI 0.79-1.33、ホジキンリンパ腫：OR=0.94 95%CI 0.54-1.64 I²=0.0%、非ホジキンリンパ腫全体：OR=1.03 95%CI 0.70-1.51 I²=51.3%、バーキットリンパ腫を除いた場合のリンパ腫全体：OR=1.10 95%CI 0.84-1.43 I²=28.1%、バーキットリンパ腫を除いた非ホジキンリンパ腫：OR=1.09 95%CI 0.70-1.70 I²=62.6%）。

IV 考察

DOHaD仮説についての総説の中で、多数の疫学調査の結果、上記以外で低出生体重との相関があると広く知られている疾患として、血液凝固能の上昇と脂質異常症が挙げられている（de Boo 2006）。また、疫学データで指摘されているものの、まだ関連・因果関係については検討の余地があるとされる疾患としては、行動障害、統合失調症、子宮と卵巣の容積減少、早発恥毛、乳がん、精巣がん、左利き、指紋、婚姻状態が挙げられている（de Boo 2006）。これを踏まえると、本研究では、低出生体重との関連が広く認識されている主要な健康課題は概ね包含できており、研究課題Ⅳにおいて本研究で得られた数値を用いて疾病負荷を算出するモデルを構築することは妥当であると考えられる。なお、de Booらが挙げているものの本調査結果に含まれなかった疾患については、今回メタ解析を行った論文がなく包含できなかった。それらの疾患について、もし良質なRCTが行われている場合にはそれらのメタ解析をおこない、その結果をモデルに組み込むことが望ましい。

本研究の限界と課題

●方法論に起因する限界

本研究ではオーバービューレビューという手法をとったため、メタ解析が行われていない健康課題については含めることができなかった。もし良質な研究が行われている健康課題を抽出できた場合には、今後その健康課題による疾病負荷も評価の対象とするべきである。

本研究では低出生体重をひとまとめにして中長期的な健康課題の発症リスクの検討を行ったが、

低出生体重となる原因は子宮内発育不全と早産の二つがあり、前者はさらに母体因子、胎盤・臍帯因子、胎児因子に分類される。これらの原因は胎児の発育への直接的影響により低出生体重という結果をもたらすだけでなく、それぞれの胎児への負荷の程度により、児の出生時や出生後の環境に対する反応性の違いを生じうる。その結果、児が出生の時点において同じ低出生体重という区分に該当しても、その原因ごとに、中長期的な影響の生じ方が異なる可能性も考えられる。本研究のスクリーニングの経過において、低出生体重とは別項目として子宮内発育不全によるSGAや早産について、また出生後の体重増加（catch-up growth）の程度によって、健康課題の発症リスクに変化がみられるか検討している文献が複数見られた。今後はそれらの項目について、もしくはそのさらなる原因別に、健康課題の発症リスクのエビデンスの整理を行いたい。

●エビデンス不足に伴う限界

多くの健康課題において、各研究の対象年齢のばらつき、低出生体重の基準の不統一、研究デザインや健康課題評価尺度の多様性、研究地の偏りがHeterogeneityの原因として挙げられていた。

本研究でも、当初は健康課題が出現した年齢層別のデータ抽出を目指したが、レビューの結果、喘息などを除く多くの健康課題については、年齢層別化したメタ解析が存在しないことが明らかとなった。例えば、生活習慣病など、小児期から壮年期までのリスクを一まとめに算出することには大きな問題があると考えられる。低出生体重が健康課題の発症につながる機序はまだ大部分が未解明であるが、経年的に健康課題の発症リスクが変化する可能性を考えると、介入方法の検討にあたり年齢層別のリスクを把握することの意義は大きいと考えられる。可能であれば、本研究において基準を統一したうえで、さらなる解析を行うべきであったが、手元にデータがなく、それを行うことができなかった。今後のさらなる調査が求められる点である。

ほとんどの文献で用いられた研究において、低出生体重の定義は2,500g未満とされていたが、一部では異なる基準を用いた研究もそのままメタ解析に含まれていた（Cook 2010, Xu 2014）。また、比較対象についても、出生体重2,500g以上、を用いた研究と、2,500g以上かつ4,000g以下、などと過体重を除いた比較対象を用いた研究を合わせてメタ解析を行った文献もあった（Xu 2014）。ほとんどの研究が大きく異なる基準を用いたメタ解析は、スクリーニングの過程でレビューから除外した。

採用文献のメタ解析で用いられたデータの多くは欧米からのものであった。日本発の文献に限ってみれば各メタ解析に含まれたものは喘息に関するMu et al. (2014) と、アトピー性皮膚炎に関するPanduru et al. (2014) の報告にそれぞれ含まれた計2編のみであった。冠動脈心疾患の発症リスクを検討したWang et al. (2014) や、慢性腎疾患の発症リスクを検討したDas et al. (2016) の報告で指摘されていたように、他の健康課題においても人種や調査地域によって各疾患の発症リスクが異なる可能性は十分に考えられる。今後、日本人やアジア人におけるエビデンスが創出されることに期待したい。

V 結論

本調査の結果、低出生体重は各種精神神経障害（うつ病、自閉症、知的障害）、呼吸器疾患（喘鳴・気管支喘息、下気道感染症（肺炎・細気管支炎）、心疾患（冠動脈心疾患、高血圧症）、内分泌代謝障害（2型糖尿病）、慢性腎臓病、と多くの長期的健康課題のリスク因子となることが示された。一方で、過体重・肥満、各種癌においては有意なリスクとはならず、またアトピー性皮膚炎においてはリスク減少因子となることも示された。研究課題Ⅳでのモデル構築にあたっては、上記で述べたHeterogeneityやメタ解析が存在しなかったために含まれなかった疾患の存在に考慮したモデル設計が求められる。

参考文献

1. OECD StatExtracts. https://stats.oecd.org/index.aspx?DataSetCode=HEALTH_STAT (2019.3.4)
2. Gluckman PD et al (2004) , Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. Science, Sep 17; 305 (5691) : 1733-6.
3. de Boo HA et al (2006) , The developmental origins of adult disease (Barker) hypothesis, Obstet Gynaecol, 46 (1) : 4-14

研究課題Ⅱ 章末資料
採用文献の詳細表 (Characteristics of included studies)

ID	Mu 2014
題名	Birth weight and subsequent risk of asthma: A systematic review and meta-analysis
健康課題	気管支喘息
調査時年齢	小児~成人 (詳細記載なし)
調査実施国	フィンランド、米国、イギリス、スウェーデン、ドイツ、ニュージーランド、デンマーク、ノルウェー
元文献数、調査数	15
対象者数	16,064low birth weights, 61,571normal birth weights
結果	Results from this analysis, as compared to BW $\geq 2,500$ g, revealed a positive association between low BW (BW < 2,500g) and asthma both in children and adults. (Children: OR, 1.28; 95% CI, 1.09-1.50, P < 0.001; Adults: OR, 1.25; 95% CI, 1.12-1.39, P < 0.001)
その他	機序に関して : Developmental adaptations to various adverse exposures in foetal life and infancy might also result in impaired lung growth, leading to smaller airways, decreased lung volume, and subsequently to an increased risk of asthma or COPD throughout postnatal life.

ID	Jackson 2013
題名	Risk factors for severe acute lower respiratory infections in children: a systematic review and meta-analysis
健康課題	重症下気道感染症 (入院を要する肺炎または細気管支炎)
調査時年齢	5歳以下
調査実施国	—
元文献数、調査数	3
対象者数	—
結果	・ リスク因子に関する検討し、19候補中7因子が有意と判定 ・ low birth weight: OR=1.8 (95%CI 1.3-2.7) for industrialized regions
その他	先進国、途上国を含むデータから先進国について分けて検討している数値を抽出した。機序に関する言及なし。

ID	Mebrahtu 2015
題名	Birth weight and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis
健康課題	小児期喘鳴・喘息
調査時年齢	1-16歳
調査実施国	米国、イギリス、カナダ、ドイツ、フィンランド、スウェーデン、ブラジル、イラク、オランダ、オーストリア
元文献数、調査数	30
対象者数	1,453,042cases and non-cases in total
結果	・ An overall risk estimate of the studies that compared <2.5 and ≥ 2.5 kg of birth weight showed that there was a significant increased odds of wheezing disorders (OR=1.60 95%CI 1.39-1.85, p<0.001) for <2.5kg of birth weight. 機序に関する言及なし。
その他	

ID	Xu 2014
題名	Effect of low birth weight on childhood asthma: a meta-analysis
健康課題	小児喘息
調査時年齢	16歳以下
調査実施国	デンマーク、フィンランド、ドイツ、スウェーデン、イギリス、米国、カナダ、ニュージーランド、台湾、ブラジル
元文献数、調査数	13
対象者数	1,105,703
結果	・ The overall pooled RRs (95% CIs) of asthma risk for low birth weight were 1.162 (fixed-effects model, 95% CI, 1.128-1.197) and 1.152 (random-effects model, 95% CI, 1.082-1.222) . ・ The subgroup analyses showed an even greater effect estimate in the six studies conducted in Europe compared with other geographic areas.
その他	機序に関して : We speculate that epigenetic regulation may be involved in this mechanism of an increased risk of childhood asthma followed by low birth weight. Children with low birth weight could have varying degrees of problems with lung development, which would cause a greater sensitivity of an individual to external environmental stimuli and result in an increased risk of asthma. Additionally, children with low birth weight may be more likely to experience exposure to antibiotics, which has been previously shown to increase the risk of asthma.

ID	Sonnenschein-Van Der Voort 2014
題名	Preterm birth, infant weight gain, and childhood asthma risk: A meta-analysis of 147,000 European children
健康課題	喘鳴・喘息
調査時年齢	喘鳴 (1-4歳)、喘息 (5-10歳)
調査実施国	スウェーデン、イギリス、スイス、イタリア、デンマーク、チェコ共和国、フランス、オランダ、ポルトガル、ノルウェー、スペイン、ドイツ、スロバキア、ポーランド
元文献数、調査数	52
対象者数	147,252cases and non-cases in total
結果	・ Compared with children with a normal birth weight, those with a low birth weight (<2,500g) had an increased risk of preschool wheezing (OR=1.10 95CI 1.00-1.21) and school-age asthma (OR=1.13 95%CI 1.01-1.27) . The associations of low birth weight with childhood asthma outcomes were largely explained by gestational age at birth.
その他	機序に関し、出生体重より週数や生後の体重増加が影響しているのではないかと推測している。

ID	Shi 2015
題名	Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis
健康課題	RSウイルス関連の急性下気道感染症 (肺炎、細気管支炎)
調査時年齢	3歳以下 (文献包含基準は5歳以下、実際に含まれたのが3歳以下)
調査実施国	スペイン、南アフリカ共和国、オーストラリア、デンマーク、オランダ
元文献数、調査数	5
対象者数	—
結果	・ リスク因子の検索、18候補中8因子が有意との結果 ・ low birth weight OR=1.91 (95%CI 1.45-2.53)
その他	機序に関する言及なし。

ID	Wang 2014
題名	Birth weight and risk of coronary heart disease in adults: a meta-analysis of prospective cohort studies
健康課題	冠動脈心疾患
調査時年齢	21-84歳
調査実施国	イギリス (3)、フィンランド (5)、スウェーデン、デンマーク、米国 (2)、インド、中国
元文献数、調査数	14
対象者数	26,041low birth weights and 347,257normal birth weights
結果	・ compared with subjects with BW \geq 2,500g, LBW was associated with increased risk of CHD (OR=1.19 95%CI 1.11-1.27, P< 0.00001)
その他	機序に関して、'During development, there are critical periods during which a system or organ has to mature. These periods are brief. For human, much of the development is completed during the first 1,000 days after conception (i.e. during intrauterine life and infancy) . There are several reasons to explain the increased risk of cardiovascular disease among persons who were small at birth and during infancy. First, they have reduced function in important organs, such as the kidney. Second, they have altered settings in their metabolism and hormonal feedback. Third, they are more susceptible to adverse environmental influences in later life. Fourth, their 'catch-up growth' occurs when undernutrition during early development is followed by adequate nutrition in childhood. Children who are undernourished in the first 2 years of life and put on weight rapidly later in childhood and adolescence have a disproportionately high fat mass in relation to muscle mass, which leads to insulin resistance, a known risk factor for CHD. Finally, people with LBW may be those who experienced intrauterine growth retardation, partly due to maternal hypertensive disorder during pregnancy, thus may be genetically predisposed to CHD.'

ID	Mu 2012
題名	Birth weight and subsequent blood pressure: a meta-analysis
健康課題	高血圧症
調査時年齢	15-84歳
調査実施国	フィンランド (2)、米国 (2)、中国、日本、スウェーデン (3)
元文献数、調査数	9
対象者数	cases/total: 1725/7851 (within BW<2,500g) , 8721/31790 (within BW \geq 2,500g)
結果	・ Low birth weight (<2,500g) compared with birth weight greater than 2,500g was associated with an increased risk of hypertension (OR=1.21 95%CI 1.13-1.30) ・ When low birth weight (<2,500g) was compared with birth weight greater than 2,500g, mean systolic blood pressure (SBP) increased by 2.28 mmHg (95%CI 1.24-3.33)
その他	機序に関してはBarker仮説に言及しているものの明確な考察なし。

ID	Zhao 2012
題名	Birth weight and overweight/obesity in adults: a meta-analysis
健康課題	過体重・肥満
調査時年齢	16-83歳
調査実施国	ブラジル、スウェーデン (3)、フィンランド、イギリス、デンマーク
元文献数、調査数	7
対象者数	—
結果	<ul style="list-style-type: none"> Low birth weight, as compared with a birth weight of $\geq 2,500$g, was not significantly associated with decreased risk of obesity (OR=1.12, 95%CI 0.90- 1.40) , and the total mean difference of BMI was decreased 0.42kg/m² (95%CI -0.63- -0.21) . Neither positively linear nor J- or U-shaped relations exist between birth weight and overweight/obesity in adults.
その他	機序に関して、生後の catch-up growth が成人期肥満につながるのではないかと考察している。

ID	Schellong 2012
題名	Birth weight and long-term overweight risk: systematic review and a meta-analysis including 643,902 persons from 66 studies and 26 countries globally
健康課題	過体重・肥満
調査時年齢	1-75歳
調査実施国	—
元文献数、調査数	30
対象者数	—
結果	<ul style="list-style-type: none"> Low birth weight, as compared with birth weight $\geq 2,500$g, was found to be followed by a decreased risk of overweight (OR=0.67 95%CI 0.59-0.76) . Across the birth weight spectrum a linear positive relation exists with later overweight risk.
その他	

ID	Harder 2009
題名	Birth weight, early weight gain, and subsequent risk of type 1 diabetes: Systematic review and meta-analysis
健康課題	1型糖尿病
調査時年齢	20歳以下
調査実施国	イギリス (5)、Multiple countries in Europe (1)、ノルウェー (2)
元文献数、調査数	8
対象者数	5,236cases, 1,386,409controls
結果	Low birth weight (<2,500g) , as compared with those above this cutoff, was associated with a nonsignificantly decreased risk of type 1 diabetes (OR=0.82, 95%CI 0.54-1.23) .
その他	

ID	Mi 2017
題名	Birth weight and type 2 diabetes: A meta-analysis
健康課題	2型糖尿病
調査時年齢	20-73歳
調査実施国	米国、イギリス、インド、フィンランド、スウェーデン
元文献数、調査数	8
対象者数	3,892cases, cohort total 108,369
結果	Compared with normal birth weight (2,500-4,000g) , low birth weight (<2,500g) was associated with an increased risk of T2DM (OR=1.55; 95%CI 1.39-1.73; P<0.001) .
その他	

ID	Harder 2007
題名	Birth weight and subsequent risk of type 2 diabetes: A meta-analysis
健康課題	2型糖尿病
調査時年齢	75歳以下
調査実施国	米国、カナダ、インド、フィンランド、イギリス、台湾
元文献数、調査数	10
対象者数	5,815cases, cohort total 109,574
結果	Low birth weight (<2,500g) , as compared with a birth weight of >2,500g, was associated with increased risk of type 2 diabetes (OR=1.32, 95%CI 1.06-1.64)
その他	機序に関して、子宮内環境因子ではなく生後の過栄養の影響ではないかと推察している。

ID	Das 2016
題名	Effect of birth weight on adulthood renal function: A bias-adjusted meta-analytic approach
健康課題	慢性腎臓病
調査時年齢	0-75歳
調査実施国	ノルウェー、フィンランド、オランダ、オーストラリア、カナダ、イギリス、ハンガリー、シンガポール、米国、スウェーデン
元文献数、調査数	51
対象者数	2,269,188
結果	<ul style="list-style-type: none"> parameters used to define CKD : Blood (glomerular filtration rate (GFR)) and urine (microalbuminuria/ albumin excretion rate (AER) /urinary albumin creatinine ratio (ACR)) parameters were used to define CKD. Newborns with LBW were at 1.77 (95%CI: 1.42, 2.20) and 1.68 (1.27, 2.33) times higher risk of CKD in later life assessed by blood and urine, respectively.
その他	

ID	White 2009
題名	Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies.
健康課題	慢性腎臓病
調査時年齢	12-75
調査実施国	米国、スウェーデン、オーストラリア、シンガポール、イギリス、カナダ、オランダ、フィンランド、ノルウェー、ハンガリー
元文献数、調査数	18
対象者数	2,229,566
結果	<ul style="list-style-type: none"> CKD defined as albuminuria, low estimated glomerular filtration rate (<60 mL/min/1.73 m² or <10th centile for age/sex) , or end-stage renal disease. In the combined analysis, LBW was associated with a greater risk of CKD compared with individuals with normal birth weight: OR=1.73 (95%CI 1.44-2.08, P<0.001) . Combined ORs were consistent in magnitude and direction for risks of albuminuria (OR=1.81; 95%CI=1.19-2.77) , end-stage renal disease (OR=1.58 95%CI 1.33-1.88) , or low estimated glomerular filtration rate (OR=1.79 95%CI 1.31-2.45) .
その他	

ID	Loret de Mola 2014
題名	Low birth weight, preterm birth and small for gestational age association with adult depression: Systematic review and meta-analysis
健康課題	うつ病
調査時年齢	18歳以上
調査実施国	ニュージーランド (2)、欧州 (10)、米国 (2)
元文献数、調査数	14
対象者数	27,632
結果	低出生体重は出生体重 \geq 2,500gと比較して有意に成人にうつ病発症リスクが高い (OR=1.39 95%CI 1.21-1.60)
その他	

ID	Wojcik 2012
題名	Foetal origins of depression? A systematic review and meta-analysis of low birth weight and later depression
健康課題	うつ病
調査時年齢	11-85歳 (各調査平均年齢)
調査実施国	欧州、北米、オーストラリア
元文献数、調査数	18
対象者数	59,442
結果	低出生体重は出生体重 \geq 2,500gと比べうつ病発症のリスクにはならない (OR=1.08 95%CI 0.92-1.27)
その他	各調査で使用されたスケール: BDI (Beck Depression Inventory score); CAS (Children Assessment Schedule diagnosis of depression); CES-D (Center for Epidemiologic Studies - Depression); CIDI (Composite International Diagnostic Interview); DIS, Diagnostic Interview Schedule; GHQ, General Health Questionnaire; GMS, Geriatric Mental State B; HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); SPSE (Short form Present State Examination); YASR, Achenbach Young Adult Self-Report.

ID	Gardener 2011
題名	Perinatal and neonatal risk factors for autism: A comprehensive meta-analysis
健康課題	自閉症
調査時年齢	—
調査実施国	—
元文献数、調査数	15
対象者数	—
結果	・自閉症のリスク因子を検索し、16因子が有意と判定 ・Low birth weight RR=1.63 (95%CI 1.19-2.33)、Very low birth weight RR=3.00 (95%CI 1.73-5.20)
その他	メタ解析に含まれた15文献のうち13文献は出生体重が1,500-2,499gの児を扱ったものであった。機序に関しては言及なし。

ID	Huang 2016
題名	Prenatal, Perinatal and Neonatal Risk Factors for Intellectual Disability: A Systemic Review and Meta-Analysis
健康課題	知的障害
調査時年齢	0-12歳
調査実施国	米国 (3)
元文献数、調査数	3
対象者数	8,771 patients, 4,309,454 controls
結果	・知的障害の周産期から乳児期におけるリスク因子を検索し、16因子を検出 ・Low birth weight OR=3.56 (95%CI 3.27-3.89, P<0.001)
その他	調査で使用されたスケール: ICD9、IQ \leq 70、Raven Progressive Matrices score \leq 70 機序に関する言及なし。

ID	Panduru 2014
題名	Birth weight and atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis
健康課題	アトピー性皮膚炎
調査時年齢	0-16歳
調査実施国	England (2), Denmark (2), Finland (1), Holland (1), Germany (1), Sweden (1), multicenter study (1: Norway, Denmark, Sweden, Island, and Estonia), Japan (1)
元文献数、調査数	8
対象者数	—
結果	low birth weight represents a protective factor in the occurrence of atopic dermatitis (OR=0.68 95%CI 0.63-0.75)
その他	In terms of the association between low birth weight and decreased prevalence of atopic dermatitis, there is no obvious explanation.

ID	Cook 2010
題名	A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer-experiences of the son
健康課題	精巣癌
調査時年齢	—
調査実施国	—
元文献数、調査数	15
対象者数	—
結果	low birth weight was associated with an increased risk of testicular cancer (OR=1.34, 95% CI 1.08-1.67) but when low birth weight was stratified by data ascertainment (record/registry vs self-report) , only the category of self-report was indicative of an association. (record:OR=1.07, 95% CI 0.77-1.48, self-report:OR=1.55, 95% CI 1.19-2.01) . Low birth weight remains a tentative risk factor for testicular cancer.
その他	

ID	Harder 2010
題名	Birth weight and risk of neuroblastoma: A meta-analysis
健康課題	神経芽腫
調査時年齢	0-18歳
調査実施国	米国、ノルウェー、カナダ、フランス、ドイツ
元文献数、調査数	10
対象者数	2,907cases 2,156,535controls
結果	Low birth weight was related to increased risk of neuroblastoma by random-effects model compared to those with birth weights \geq 2,500g (OR 1.24; 95% CI 1.0-1.55)
その他	

ID	Harder 2008
題名	Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis.
健康課題	小児脳腫瘍
調査時年齢	19歳以下
調査実施国	米国、スウェーデン、ドイツ、multiple countries (欧米)
元文献数、調査数	6
対象者数	3,049 patients, number of controls not available
結果	・ Low birth weight was not associated with an increased risk of medulloblastoma+PNET (OR=1.64 95%CI 0.42-6.48) , astrocytoma (OR=0.85 95%CI 0.58-1.25) nor ependymoma (OR=1.65 95%CI 0.60-4.53) .
その他	

ID	Dahlhaus 2017
題名	Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: An updated meta-analysis
健康課題	小児脳腫瘍
調査時年齢	15歳以下
調査実施国	米国 (3)、フランス (1)、オーストラリア (1)、スκανジナビア4国 (1)
元文献数、調査数	14
対象者数	18,845
結果	Low birth weight was associated with an increased risk of medulloblastoma+PNET (OR=1.19 95%CI 1.02-1.39) but not with an increased risk of neither astrocytoma (OR=0.96 95%CI 0.79-1.16) nor ependymoma (OR=0.87 95%CI 0.54-1.39) .
その他	・ Harder 2008 のUpdateレビュー ・ 本文では原始神経外胚葉腫瘍 (PNET) を髄芽腫と区別した検討もなされているが、2016年に病理区分が変更となりPNETという病理診断名はなくなったため、髄芽腫とPNETをまとめて表示した。

ID	Papadopoulou 2012
題名	Is birth weight associated with childhood lymphoma? A meta-analysis
健康課題	小児リンパ腫
調査時年齢	0-18歳
調査実施国	米国、スコットランド、ドイツ、カナダ、オーストラリア、イギリス、シンガポール、ギリシャ、ブラジル
元文献数、調査数	9
対象者数	コホート2件 (278,751人)、ケースコントロールスタディ (2,660件69,274人)
結果	A null association emerged when low was compared with normal birth weight for NHL plus Burkitt lymphoma (OR = 1.03, 95%CI 0.70-1.51, random effects) , NHL excluding Burkitt lymphoma (OR = 1.09, 95%CI 0.70-1.70, random effects) , HL (OR = 0.94, 95%CI 0.54-1.64, fixed effects) , any lymphoma plus Burkitt lymphoma (OR = 1.03, 95%CI 0.79-1.33, fixed effects) , or any lymphoma excluding Burkitt lymphoma (OR = 1.10, 95%CI 0.84-1.43, fixed effects) .
その他	

研究課題Ⅲ

低出生体重の長期的な疾病負担の推計

山本 依志子（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

研究要旨

1993年から始まったGlobal Burden of Disease Studyは単なる死亡率や有病率の分布だけではない、その疾患による健康状態に重み付けをし、社会における各々の疾患そのものに加え、肥満や大気汚染などのリスク因子に関しても疾病負担として単一の指標で表すことができる。この研究課題では、低出生体重と様々な生活習慣病の発症やメンタルヘルスとの関連がエビデンスとして確立しつつあることを反映し、低出生体重が寄与する長期的な疾病負担を日本人の医療水準や価値観を反映したDisability weightsの推計を行い、GBD Studyの手法を用いて推計することを目的とする。Disability weightsは国勢調査の結果に沿った割り当て抽出を行いウェブ調査で主に健康状態の比較から推計し、長期予後の疾病負担は課題Ⅱで抽出した低出生体重のアウトカムのオッズ比を用いて、ある疾患における低出生体重の寄与分を推計した。Disability weightsは現在のところ速報値のみであるが、日本人が身体的な疾患をより深刻に捉える傾向にある可能性が示唆され、疾病負担は冠動脈心疾患、2型糖尿病、腎機能障害の値を合計すると94,852.88となり、生活習慣病関連の健康状態が寄与するDALYsが多くを占めていた。しかし、Disability weightsの推計を含め、成人期の低出生体重のインパクトを全体として評価するまでには至っていない。今後はモデリングを行っているIHMEとも協力し、さらに精緻なDALYsの推計が行われていくことを期待する。

研究協力者

- 野村 周平（東京大学国際保健政策学）
米岡 大輔（チューリッヒ工科大学）
蓋 若琰（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）
須藤 茉衣子（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）
辻 麻理子（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）
小坂 菜美（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）
森 臨太郎（国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部）

I 背景

Global Burden of Disease Study (GBD) は元々、世界銀行が1993年にWorld Development Report 1993: Investing in Healthの中で発表した、GBD 1990 Studyが始まりである。この中で、107の病気、483の合併症の疾病負荷がDisability-Adjusted Life Years (DALYs: 障害調整生命年)を用いて推計され、世界の健康課題が体系立てて初めて数値化された。これにより、マラリアの疾病負担の大きさが再認識されその後の対策により死亡率が低下、また精神疾患であるうつ病が大きな疾病負担であることが初めて判明し、世界的に大きな反響を呼んだ。この手法はその後WHOで採用され、2000年、2001年、2002年、2004年に世界のGBDの推計を発表している。

その後GBD Studyはワシントン大学のIHME (The Institute for Health Metrics and Evaluation)とWHO、ハーバード大学、クイーンズランド大学、インペリアルカレッジ、ジョンズ・ホプキンス大学、東京大学の共同研究として、WHOが2012年に発表したGBD 2010 Study (Murray 2012)において、Disability weightsの推計方法の改善や、対象とする疾病や傷害を291、リスク因子を67、

合併症は1,160に、21地域、20の年齢グループ、187の国々へと拡大するなどの大きな改革を行った。この10年の間に、早期の死亡は減少し寿命は延伸したものの、病気を抱えながら長生きするようになり、疾病負担が小児の感染症などから大人的生活習慣病にシフトしてきたことが判明した。

その後も対象となる疾病や地域をさらに拡大させ、GBD 2013、GBD 2015、GBD 2016、GBD 2017と発表し、ブラジル、中国、インド、インドネシア、メキシコ、イギリスなどの国々が、国の保健政策の意思決定をする際に、自国でどんな病気や健康状態が国民の死亡や障害に寄与しているのか、という全体像を把握するために貢献してきた。

GBD Studyは単なる死亡率や有病率の分布だけではない、その疾患による健康状態に重み付けをし、社会における各々の疾患そのものに加え、肥満や大気汚染などのリスク因子に関しても疾病負担として単一の指標で表すことができる。この課題の中では、低出生体重による小児期、学童期、成人期の生活習慣病その他の疾病負担を、GBD Studyの手法を用いて、計算することを目的とする。

本研究課題は大きく2つの取り組みから成っており、日本版のDisability Weights（障害ウェイト）の推計と、実際のDALYsの推計である。

1. 日本版Disability Weights (DW) の推計

DALYsは死亡率の指標となるYLL（Years of Life Lost：損失生命年）とYLD（Years Lived with Disability：損失健康年）の和から成っているが、

$$YLL = N (\text{死亡数}) \times L (\text{標準の平均余命までに生きるはずだった年数})$$

$$YLD = I (\text{患者数}) \times DW (\text{障害ウェイト}) \times L (\text{障害を抱えて過ごす年数})$$

となっており、死亡には至らないものの病気を抱えながら生きる年数YLDを計算する際に障害の重みづけであるDWは必須の数値である。これは完全に健康な状態を0、死亡を1とし、各々の健康状態に応じて0から1の間の値をとる。

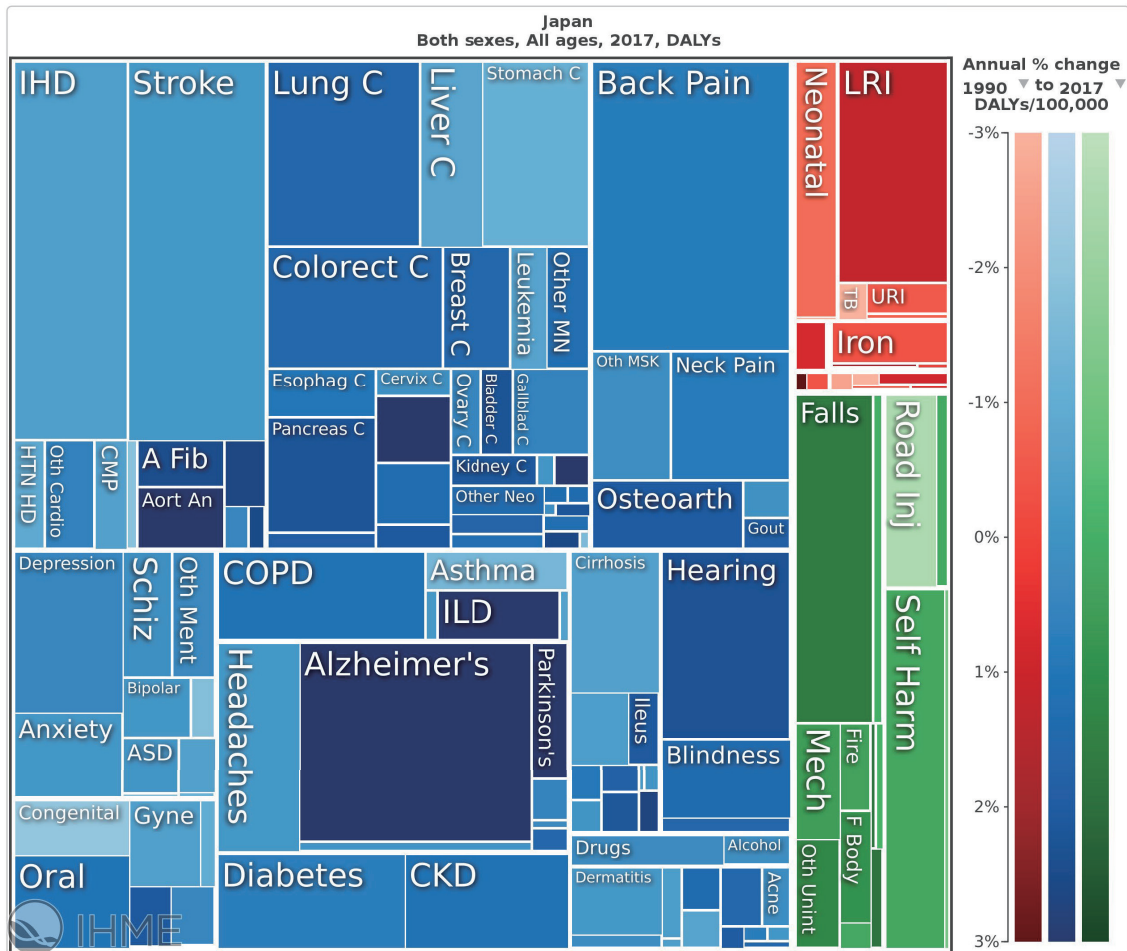
GBD 1990では、研究者の周辺の学歴のある白人のみがDW推計のサンプル集団であり、また経済的な生産性の考え方から、YLDの計算に年齢別の重み付け、割引率が適応されており、男女でYLL算出のための平均余命を違う値を採用しているなど、批判があった。

それに対応する形でGBD 2010では、年齢別の重み付け、割引率は廃止され、標準の平均余命は男女問わず、世界で一番長い平均余命（日本人女性の平均余命）を採用し、DW推計のための調査は発展途上国を含めたバングラデシュ、インドネシア、ペルー、タンザニア、アメリカで大規模な対面（一部電話）インタビューとウェブ調査で行われた（Salomon 2012）。さらに、それに追加する形で2013年には全てウェブ調査で、ヨーロッパの4カ国、オランダ、ハンガリー、イタリア、スウェーデンで同様にDWを推計するためのウェブ調査が行われた（Haagsma 2015; Salomon 2015）。これらの結果により深刻な障害におけるDWに関しては各国でのばらつきは認められなかったが、軽度な障害においては少しばらつきが認められた。

これはその国の医療レベルや標準的な健康状態、健康に対する価値観が反映されていると考えられ、日本で同様にDWを推計することによって、日本の価値観、社会的背景に合致した指標を示すことができると考えられる。

2. 低出生体重が寄与する疾病負荷の推計

GBD Studyには、causeと呼ばれる疾患ごとの死亡率、DALYs、YLL、YLDを算出する方法と、行動様式、代謝、自然・労働環境などを含むriskと呼ばれる因子ごとに死亡率、DALYs、YLL、YLDを算出する方法がある。causeはある病態の有病率、発症率、疾患ごとの死亡率、長期予後や合併症を加味して、年代ごと、性別ごとにその時点での疾病負荷を推計する。



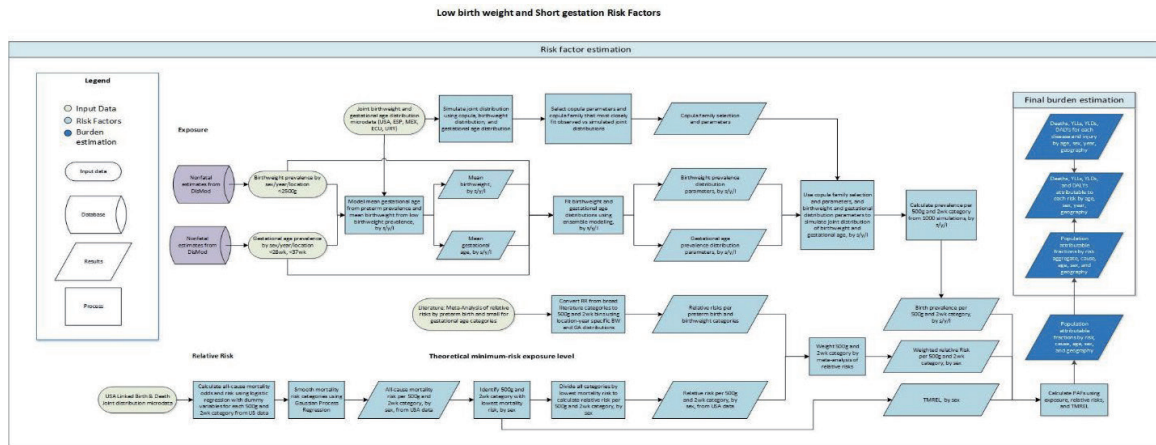
IHME: GBD Results Tool (<https://ghdx.healthdata.org/gbd-result-tool>)

図Ⅲ-1 2017年の日本全体での疾病ごとのDALYs

図Ⅲ-1は、2017年の日本の全人口におけるDALYsで表した疾病負荷である。枠内の一つ一つの疾患がcauseであり、この時点での日本の全人口の中での疾病負担の1位は腰痛、次にアルツハイマー病が続く。新生児関連では31位に新生児脳症が初出となる。こちらでは早産がcauseの一つに入っているが、在胎週数28週以前、28週から32週以前、32週から37週以前に分類し、ほぼ1ヶ月以内の超過死亡率、身体障害・精神障害・視力障害を後遺症とするとしたモデルで疾病負荷を算出しているため、111,913.16 DALYsとなり、全体の0.32%を占めるに過ぎない（YLL：18,691.10（0.11%）、YLD：93,222.06（0.53%））。成長後の疾病負荷は考慮に入れられておらず、そもそも早産のみでの分類なので、これらの値をそのまま低出生体重に当てはめることはできない。

また、riskに関しても、低出生体重をリスク因子としたDALYsを算出するモデルが存在するが（図Ⅳ-2）、対象とされているアウトカム（表Ⅳ-1）が新生児期までのものしか考慮されておらず、本研究の目的である成人期の生活習慣病を含めた疾病負担の推計には用いることができないことがわかる（Gakidou 2017）。

よって本研究では、課題Ⅱで行ったオーバービューレビューで判明した、低出生体重と関連する各々のアウトカムへのオッズ比を用い、causeごとに低出生体重が寄与する疾病負荷を推計することとする。



GBD 2016 Risk Factors Collaborators, Lancet, 2017; 390: 1345-1442, Appendix.1

図Ⅲ-2 低出生体重と早産における解析フローチャート

表Ⅲ-1 低出生と早産における cause リスト

Cause ID	Cause name
302	Diarrheal diseases : 下痢症
322	Lower respiratory infections : 下気道感染症
328	Upper respiratory infections : 上気道感染症
329	Otitis media : 中耳炎
333	Pneumococcal meningitis : 肺炎球菌による髄膜炎
334	H influenzae type B meningitis : インフルエンザb型菌 (Hib) による髄膜炎
335	Meningococcal meningitis : 髄膜炎球菌による髄膜炎
336	Other meningitis : その他の髄膜炎
337	Encephalitis : 脳炎
381	Neonatal preterm birth complications : 早産による新生児期の合併症
382	Neonatal encephalopathy due to birth asphyxia and trauma : 出産時の低酸素や分娩外傷による新生児脳症
383	Neonatal sepsis and other neonatal infections : 新生児敗血症その他の感染症
384	Hemolytic disease and other neonatal jaundice : 溶血性疾患その他の新生児黄疸
385	Other neonatal disorders : その他の新生児期の疾患
686	Sudden infant death syndrome : 乳幼児突然死症候群

GBD 2016 Risk Factors Collaborators, Lancet, 2017; 390: 1345-1442, Appendix.1

Ⅱ 方法

1. 日本版DWの推計

DW推計のための質問紙は、GBD Study 1990で採用されていたPTO (Person Trade-Off: 人トレードオフ法) は回答がやや難しく、GBD 2010からはPTOの質問も残しつつもPC (Paired comparisonもしくはPairwise comparison : 2択問題) で、2つの健康状態を比較してどちらを健康的だと思うかと回答してもらう方法を採用しており、今回の課題もその方法に則って行っている。

● 健康状態の説明文

健康状態の説明文のセットは、GBD 2010 StudyとGBD 2013 StudyのDW調査に使われたものをそのまま引用した。もともとGBD 2010 Studyで用いられていた172個の健康状態、33個の改訂した健康状態、43個の新たな健康状態と実験的に加えられた7個の健康状態の説明文があり、各々の健康状態は感染症、癌、心血管疾患、糖尿病・消化器・泌尿生殖器疾患、慢性呼吸器疾患、神経疾患、精神・行動・薬物使用の異常、聴覚・視覚異常、筋骨格疾患、傷害、

その他のカテゴリーに分けられ、全て平易な英語で、専門用語を避け、語数は70語以下とされた。

ヨーロッパのGBD 2013、DW Studyにのっとり、まずは日本語に翻訳し、それをさらに英語に逆翻訳を行い、原本と比較して意味が伝わりにくそうなところは修正を行って日本語の健康状態のリストを作成した（章末資料Ⅲ-1）。これらの健康状態は全世界を対象としているので、日本では稀にしかみられない疾患（KwashiorkorやIodine-deficiency goiter、リンパ性フィラリア症、直腸腫瘍、膀胱腫瘍など）は削除し、大麻、アンフェタミン、コカインなど細分化されていた薬物を違法薬物依存として一括りにしたほか、似たような健康状態で少しの違いが日本ではさほど重要でないものを削除し、癌の治療後や皮膚炎など日本でよくみられる疾患を加えて、全部で231の健康状態とし、これらを一生継続する慢性の197の健康状態と1週間を目安にした急性の125の健康状態に分類、重複はあるものとした。

- 調査参加者は18歳から79歳までの男女で、2015年の国勢調査の結果に基づき、地域、年齢、性別で割り当て抽出し、約40,000の回答を回収することとした。

- ウェブ調査

質問文やその形式は、GBD 2010、2013のDW Studyのものをそのまま翻訳して使うこととした（章末資料Ⅲ-2）。調査は3つのパートに分かれており、最初に回答者の社会的背景を尋ね、次にPCとして同じカテゴリーの中からランダムに選択した二つの健康状態を提示しどちらがより健康的だと考えるか、という質問を15個行い、最後にPTOとして1,000人の急死の原因となる病気を防ぐ健康対策プログラムと、1,500、2,000、3,000、5,000、10,000人のうちランダムに選択した数字の人数が一生継続する健康状態となる病気を防ぐ健康対策プログラムを比較してどちらが効果的だと考えるか回答してもらった。

- 解析

ウェブ調査の回答は、回答者の属性を記述統計にて確認し、PCのパートは2つの健康状態のうち、どちらを選択するかをアウトカムにしてプロビット回帰を231の健康状態全てにおいて、さらに慢性の健康状態197、急性の健康状態125において別々に行い、またPTOの回答については、区間回帰を行って、各々の係数を得た。次にPCの係数を0から1までのDWとしてrescalingするために、PTOの係数をPCの係数で説明するための線形回帰分析を行い、そこで得られた予測値と残差を正規分布を仮定したランダム推計によりプロビット回帰の係数を全て推計し、最終的にロジットトランスフォームでその平均をとってDWとした。1,000回のブートストラップ法により、各々のDWに対して推計値、UI（uncertainty interval）を求めた。

2. 低出生体重が寄与する疾病負荷の推計

課題Ⅱで抽出してきた低出生体重に対する健康アウトカムのオッズ比により、一般人口に対して、低出生体重で出生したことがどの程度、その疾患に罹患する率が高くなるかが判明した。そこから低出生体重で生まれたリスクをPAF（population attributable fraction）として計算し、それを2017年のDALYsにかけると、低出生体重がリスクとなると判明した疾病のDALYsのうち、どれくらいが低出生体重で生まれたことによるDALYsとなるか、との数値が推計可能となる。

- 低出生体重の有病率の調査

人口動態統計にて毎年出生した児の体重の統計が取られており、全出生児に対する、2,500g以下で出生した体重が判明している全ての児の割合を各年度で抽出する。

- PAFの算出

ある疾病において、一定の年齢層、性別、国別、年度での、求めたいリスク因子が関与する

疾病負荷分であるAB (Attributable burden) は、その疾病の (ある年齢層、性別、国別、年度での) 全体のDALYsに、そのリスク因子のPAF (Population attributable fraction) をかけることで求まる。

PAFは以下のように計算される。

$$PAF_{joasgt} = \frac{\sum_{x=1}^u RR_{joast}(x)P_{jasgt}(x) - RR_{joasg}(TMREL_{jas})}{\sum_{x=1}^u RR_{joas}(x)P_{jasgt}(x)}$$

j: risk factor	o: cause	a: age group	s: sex
g: location	t: year	x: exposure level of the factors above	

RR: リスク比

P: 有病率

TMREL: theoretical minimum-risk exposure level (暴露が理論的に最小となる場合の発症リスク)

本研究では、リスク比は課題IIで得られたオッズ比のうち、低出生体重が有意にアウトカムのリスクを上昇させたパラメータを用い、有病率Pは、健康アウトカムの年齢に応じて遡った年度の出生児全体に対する低出生体重児の割合を用い、TMRELは1とし、各健康アウトカムに対して、PAFを求めることとした。

• DALYsの推計

GBD Study 2017において、日本人全体の課題IIで抽出されてきたDALYsが既に算出され、公開されているので、そのDALYs全体に対する低出生体重が関与するDALYsは以下のように計算される。

$$AB_{jasgt} = \sum_{o=1}^w DALY_{joasgt} PAF_{joasgt}$$

j: risk factor	o: cause	a: age group	s: sex
g: location	t: year		

AB: Attributable Burden (あるリスク因子が関与する疾病負荷分)

各健康アウトカムに対して、どのcauseやriskからDALYsを算出したかは表III-2に示す。

表III-2 DALYs算出のための対象疾病負荷

アウトカム	オッズ比等 (95%信頼区間)	cause	risk	PAF
喘鳴 (1-4歳)	OR=1.10 (1.00-1.21)	asthma		0.00894383
喘鳴 (5-10歳)	OR=1.13 (1.01-1.27)	asthma		0.02032439
喘鳴 (16歳以下)	OR=1.60 (1.39-1.85)	asthma		0.0417655
喘鳴 (成人期)	OR=1.25 (1.12-1.39)	asthma		0.01163867
急性下気道感染症 (5歳以下)	OR=1.8 (1.3-2.7)	lower respiratory infections		0.00787025
冠動脈心疾患 (21-84歳)	OR 1.19 (95%CI 1.11-1.27)	ischemic heart disease		0.01126957

アウトカム	オッズ比等 (95%信頼区間)	cause	risk	PAF
高血圧症 (15-84歳)	OR 1.21 (95%CI 1.13-1.30)		high systolic blood pressure	0.03789505
2型糖尿病 (20-73歳)	OR=1.62 (1.39-1.73)	diabetes mellitus type 2		0.04115861
2型糖尿病 (75歳以下)	OR=1.32 (1.06-1.64)	diabetes mellitus type 2		0.03075029
腎機能 (0-75歳)	OR=1.77 (血液検査値で判定、95%CI 1.42-2.20)、1.68 (尿検査値で判定、1.27-2.33)	chronic kidney disease		0.10535042
腎機能 (30歳以下)	OR=2.30 (血液検査値で判定、95%CI 1.76-3.00)、1.26 (尿検査値で判定、0.79-1.99)	chronic kidney disease		0.101320629
腎機能 (30-51歳)	OR=1.57 (血液検査値で判定、95%CI 1.54-4.18)、1.90 (尿検査値で判定、1.28-2.84)	chronic kidney disease		0.032313198
腎機能 (51歳以上)	OR=3.66 (血液検査値で判定、95%CI 1.8-7.42)、3.10 (尿検査値で判定、0.90-11.3)	chronic kidney disease		0.15946847
知的障害 (IQ ≤70) (0-16歳)	OR=3.43 (2.25-5.32)	idiopathic developmental intellectual disability		0.02876324
抑鬱 (18歳以上)	OR=1.39 (1.21-1.60)	depressive disorders		0.03330923
自閉症 (年齢記載なし)	RR=1.63 (1.19-2.33)	autism spectrum disorders		0.03185888
神経芽腫 (0-18歳)	OR=1.24 (1.0-1.55)	brain and nervous system cancer		0.01785487
髄芽腫 (15歳以下)	OR=1.19 (1.02-1.39)	brain and nervous system cancer		0.00894383

喘鳴は喘息を含む症状全体を指すため、喘息を cause とした。高血圧は一つの疾患ではなく、GBD では risk としてその risk のアウトカムとしての考えうる疾患に対しての DALYs が計算できるので、risk として採用した。

対象の年齢はレビューの中でも幅があるので、特定できるものはそのまま年齢幅を採用し、できない場合は DALYs を計算できる一番近い年齢分布を採用することとした。

IHME の GBD Results Tool は地域、年度、年齢、性別、cause または risk を選択すると自動的に指定された DALYs を GBD Study の方法に従って返してくるので、その DALYs の uncertainty interval と、課題 II で抽出してきたオッズ比とその confidential interval を用いて AB を求めることとした。上記の数式に当てはめ、オッズ比は対数正規分布、DALYs は一様分布を仮定し、低出生体重が関与する DALYs の値とその uncertainty interval をブートストラップ法にて求めた。

Ⅲ 結果

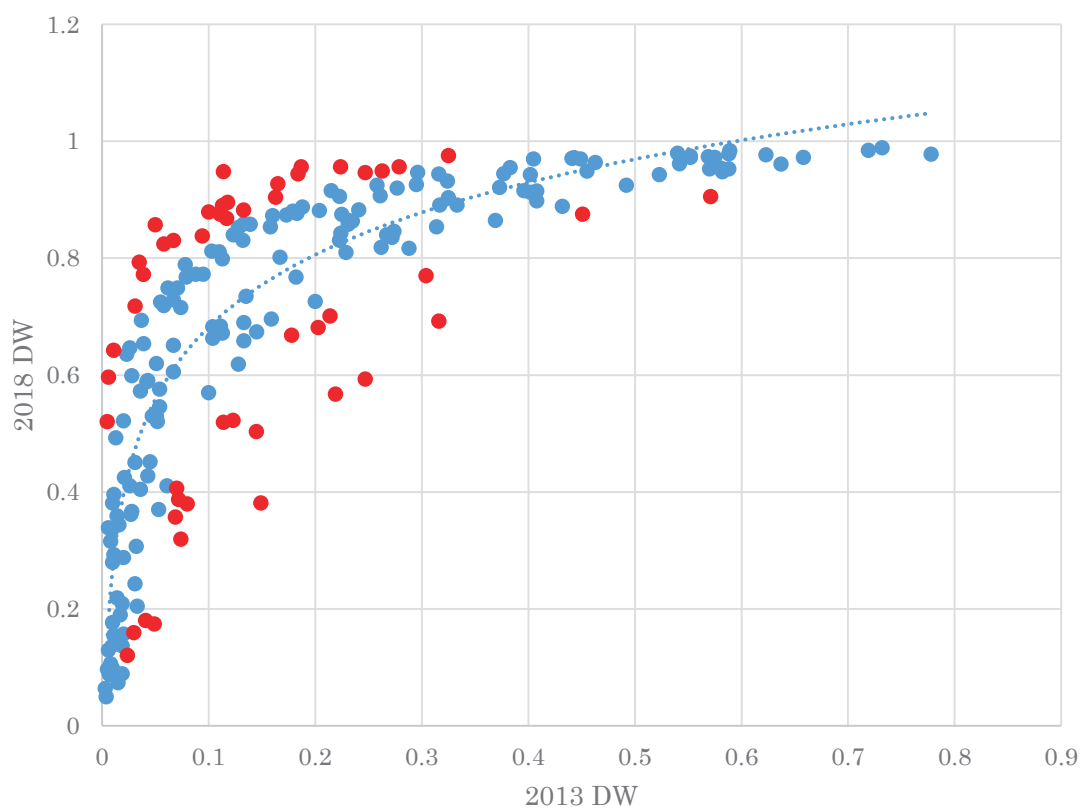
1. 日本版 DW の推計

ウェブ調査の対象となった参加者の背景を表Ⅲ-3 に示す。18歳以上の男女を対象に平成27年の国勢調査に基づいて割り付け抽出を行ったが、男性が52%と半数以上を占めていた。また国勢調査の結果と比較すると、20歳以下の若年者と70歳以上の高齢者の回答数がやや少なく、都道府県別には、東京、神奈川、愛知、大阪、福岡などの大都市の回答率がやや高い傾向にあったものの、ほぼ年齢、都道府県の人口分布に沿って回答を得られていた。学歴に関しては、大学卒の割合が高く、婚姻関係では未婚、離婚の割合がやや高く、死別が少なく、就業状態にはほぼ差がなく、年収は全体的に日本の平均よりかはやや高収入の回答者が多い傾向にあった。

表Ⅲ-3 ウェブ調査対象者の背景

		人数	%			人数	%	
性別	男	19462	52.15		福岡県	1872	5.02	
	女	17856	47.85		佐賀県	193	0.52	
年齢	～20歳	756	2.03		長崎県	376	1.01	
	20～29歳	5102	13.67		熊本県	399	1.07	
	30～39歳	6481	17.37		大分県	249	0.67	
	40～49歳	7642	20.48		宮崎県	221	0.59	
	50～59歳	6417	17.2		鹿児島県	318	0.85	
	60～69歳	6995	18.74		沖縄県	291	0.78	
	70歳～	3925	10.52		学歴	中学校 中退	86	0.23
都道府県	北海道	1598	4.28			卒業	590	1.58
	青森県	350	0.94	高校・専門学校 中退		730	1.96	
	岩手県	338	0.91	卒業		13591	36.42	
	宮城県	801	2.15	短大 中退		160	0.43	
	秋田県	288	0.77	卒業		3597	9.64	
	山形県	267	0.72	大学 中退		903	2.42	
	福島県	428	1.15	卒業		15332	41.08	
	茨城県	667	1.79	大学院 中退		195	0.52	
	栃木県	386	1.03	卒業		1891	5.07	
	群馬県	357	0.96	その他		243	0.65	
	埼玉県	2095	5.61	配偶者		既婚	21394	57.33
	千葉県	1809	4.85			離婚	2666	7.14
	東京都	5013	13.43		死別	865	2.32	
	神奈川県	3061	8.2		別居	135	0.36	
	新潟県	618	1.66		未婚	12258	32.85	
	富山県	281	0.75	就労状態	有給就業者	19423	52.05	
	石川県	332	0.89		自営業	3042	8.15	
	福井県	188	0.5		1年以上の失業期間	1057	2.83	
	山梨県	169	0.45		1年未満の失業期間	449	1.02	
	長野県	537	1.44		専業主夫/主婦	6576	17.62	
	岐阜県	561	1.5		学生	1633	4.38	
	静岡県	977	2.62		退職者	4395	11.78	
	愛知県	2432	6.52		就労不能	743	1.99	
	三重県	414	1.11	民間医療保険	はい	16869	45.2	
	滋賀県	345	0.92		いいえ	20449	54.8	
	京都府	815	2.18	医療関係者	はい	2784	7.46	
	大阪府	2827	7.58		いいえ	34534	92.54	
	兵庫県	1661	4.45	世帯収入	～100万未満	1212	3.25	
	奈良県	470	1.26		100～200万	2011	5.39	
	和歌山県	227	0.61		200～300万	3587	9.61	
	鳥取県	142	0.38		300～400万	4541	12.17	
	島根県	149	0.4		400～500万	4079	10.93	
	岡山県	592	1.59		500～600万	3528	9.45	
	広島県	871	2.33		600～750万	3472	9.3	
	山口県	304	0.81		750万～	7583	20.32	
	徳島県	212	0.57		わからない/言いたくない	7305	19.58	
	香川県	276	0.74		現在の病気または怪我の後遺症の有無	あり	8219	22.02
	愛媛県	388	1.04	なし		29099	77.98	
	高知県	153	0.41					

日本版DWの計算結果を**表Ⅲ-4**に示す。最も軽微と考えられた健康状態は貧血（軽度）で0.050（0.003-0.192）であり、最も深刻と考えられたのは、頸部の高さでの脊髄損傷（未治療）で0.989（0.951-0.999）であった。GBD 2013のdisability weight studyと同じ計算方法をとったにも関わらず、比較するとかなり高い値にシフトしている。2013のDWと今回のDWをプロットしたものを**図Ⅲ-3**に示す。どの健康状態を深刻と考えるか、の全体的な傾向はGBD 2013と比較して大きくは変わらないが、その散布図は対数近似曲線が一番当てはまりがよく、その近似曲線からの外れ値を特定してから、それがどの健康状態に当たるかを調べてみたところ、骨折や身体の一部の欠損などの筋骨格系の疾患や外傷はGBD 2013のDWと比べて、日本人ではより高いDWが推計されており、身体的な特徴、状況により日常生活に支障がある状態は日本人の間ではより深刻に捉えられていると言える。また、視覚、聴覚の障害もGBD 2013のDWとの近似曲線より高い値がつけられているものはいくつか見受けられた。逆にGBD 2013のDWとの近似曲線より低い値がつけられているものは**表Ⅲ-4**では脳卒中や認知症、心筋梗塞や腎疾患など内科疾患や軽度の精神疾患などであった。**表Ⅲ-4**では、それらの差があるDWがつけられた健康状態に色付けをしている。



図Ⅲ-3 2013 DWと日本版DWの散布図

表Ⅲ-4 本研究で算出したDisability weightsと2013 GBDとの比較

健康状態	説明	本研究	2013 DW
感染性疾患、急性症状、軽度	微熱があり、軽い不快感があるも、日常生活に困難なところはない。	0.130 (0.020-0.359)	0.006 (0.002-0.012)
感染性疾患、急性症状、中等度	発熱、痛み、脱力感があり、そのために日常生活にやや支障をきたしている。	0.620 (0.420-0.804)	0.051 (0.032-0.074)
感染性疾患、急性症状、重度	発熱、痛み、強い脱力感があり、そのために日常生活にとても支障をきたしている。	0.882 (0.755-0.964)	0.133 (0.088-0.190)
感染性疾患、急性期後結果（疲労、情緒不安定、不眠症）	常に疲れており、不調に陥りやすい。身体の至る所で痛みを感じ、落ち込んでいる。	0.567 (0.356-0.774)	0.219 (0.148-0.308)
下痢、軽度	下痢が1日に3回以上あり、時折、腹部に不快感を伴う。	0.716 (0.543-0.868)	0.074 (0.049-0.104)
下痢、中等度	下痢が1日に3回以上あり、さしこむような腹痛と喉の渴きを感じている。	0.888 (0.759-0.967)	0.188 (0.125-0.264)
下痢、重度	下痢が1日に3回以上あり、腹部にさしこむような激しい痛みを伴う。非常に喉が渴き、吐き気があり、疲れている。	0.946 (0.854-0.990)	0.247 (0.164-0.348)
睾丸副睾丸炎	精巣に腫れと圧痛がみられ、排尿中に痛みがある。	0.853 (0.712-0.949)	0.128 (0.086-0.180)
带状疱疹	痛みを引き起こす猛烈な皮膚発疹があり、若干の灼熱感とそう痒を伴う。	0.824 (0.676-0.933)	0.058 (0.035-0.090)
HIV症例、症候性、前後天性免疫不全症候群	体重減少、疲労、感染症の頻発。	0.846 (0.701-0.945)	0.274 (0.184-0.377)
HIV/AIDS症例、抗レトロウイルス薬 (ARV) 服用中	時折発熱や感染症を呈する。時々下痢を引き起こす薬物を毎日服用している。	0.789 (0.623-0.912)	0.078 (0.052-0.111)
AIDS症例、抗レトロウイルス薬 (ARV) 治療なし	重度の体重減少、脱力感、疲労、咳、発熱、よく感染症にかかり、皮膚の発疹、下痢がみられる。	0.948 (0.856-0.990)	0.582 (0.406-0.743)
耳痛	日常生活にやや困難を引き起こす耳の痛みがある。	0.493 (0.276-0.716)	0.013 (0.007-0.024)
結核、HIV感染あり	咳と発熱が続き、息切れがみられ、寝汗、脱力、疲労感、重度の体重減少がみられる。	0.898 (0.779-0.970)	0.408 (0.274-0.549)
結核、HIV感染なし	咳と発熱が続き、息切れがみられ、衰えを感じており、体重がかなり減っている。	0.891 (0.769-0.968)	0.333 (0.224-0.454)
癌、診断および初回治療	痛み、吐き気、疲労、体重減少があり、大きな不安を抱えている。	0.817 (0.661-0.929)	0.288 (0.193-0.399)
癌、転移性	ひどい痛み、極度の疲労、体重減少があり、大きな不安を抱えている。	0.875 (0.743-0.959)	0.451 (0.307-0.600)
乳房切除	片方の乳房を切除し、時に腕に痛みや腫れがみられる。	0.573 (0.361-0.774)	0.036 (0.020-0.057)
ストーマ	便を排出するためにお腹に開口部を作り、そこにポーチが取り付けられている。	0.773 (0.601-0.904)	0.095 (0.063-0.131)
終末期、薬物投与あり（癌の場合、末期腎/肝疾患）	急激な体重減少あり、持続する痛みを回避するための強力な薬物療法を定期的使用。食欲がなく、吐き気をもよおし、ほとんどの時間を病床で過ごす必要がある。	0.980 (0.925-0.997)	0.540 (0.377-0.687)
終末期、薬物投与なし（癌の場合、末期腎/肝疾患）	急激な体重減少あり、持続的な痛みがある。食欲がなく、吐き気をもよおし、ほとんどの時間をベッドで過ごす必要がある。	0.974 (0.910-0.997)	0.569 (0.389-0.727)
急性心筋梗塞：1～2日目	身体を動かすと悪化するひどい胸痛がある。吐き気、息切れ、強い不安がある。	0.889 (0.761-0.967)	0.432 (0.288-0.579)
急性心筋梗塞、3～28日目	身体を激しく動かした後に息が切れて疲れやすいが安静時には問題ない。毎日薬を服用しなければならず、ある程度の不安を抱えている。	0.319 (0.120-0.565)	0.074 (0.049-0.105)
狭心症：軽度	ランニングや重い物を持ち上げるなど、身体を激しく動かすと胸に痛みが生じる。少し安静にしていると、痛みは消える。	0.205 (0.048-0.454)	0.033 (0.020-0.052)
狭心症、中等度	坂を歩いてのぼる、平地で0.5キロメートル以上歩くなど、中等度の身体活動により発生する胸の痛みがある。少し安静にしていると、痛みは消える。	0.379 (0.171-0.609)	0.080 (0.052-0.133)
狭心症：重度	わずかな距離を歩くなど、軽い身体活動をするだけで胸に痛みが生じる。少し安静にしていると、痛みは消える。痛みがあるため、身体をほとんど動かさないようにしている。	0.802 (0.642-0.921)	0.167 (0.110-0.240)
心伝導障害および不整脈	急速な鼓動や不規則な心拍が生じたり、時折失神する時がある。	0.956 (0.871-0.992)	0.224 (0.151-0.312)
跛行	中距離を歩く程度で下肢にひきつるような痛みがおこる。この痛みは短い休憩をとると消える。	0.219 (0.056-0.470)	0.014 (0.007-0.025)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
心不全、軽度	坂を歩いてのぼる、または平地で0.5キロメートル以上歩くなど、中等度の身体活動により、息切れがみられ、すぐに疲れる。安静にしているとき、あるいは労力をあまり必要としない程度の活動中は快適。	0.180 (0.037-0.422)	0.041 (0.026-0.062)
心不全、中等度	わずかな距離のみを歩くなど、軽い身体活動により、息切れがみられ、すぐに疲れる。安静時には快適であるが、中等度の活動は避ける。	0.387 (0.174-0.625)	0.072 (0.047-0.103)
心不全、重度	安静時に息切れと疲れを感じる。呼吸障害を悪化させるおそれのため、いかなる身体活動も避けている。	0.881 (0.750-0.961)	0.179 (0.122-0.251)
脳卒中：長期的結果、軽度	動き回ることにある程度の困難はあり、片手に脱力感を感じるが、助けなしで歩行できる。	0.209 (0.052-0.464)	0.019 (0.010-0.032)
脳卒中、後遺症、中等度	動き回る、手を使うこと、物を持ち上げて持ったままにすること、着替えること、身だしなみを整えることにある程度の困難がある。	0.406 (0.194-0.636)	0.070 (0.046-0.099)
脳卒中：長期的結果、中等度+認知障害	動き回る、物を持ち上げたり持ったりすることなどといった手の使用、着替えること、身だしなみを整えること、話すことなどにある程度の困難がある。しばしば物忘れをし、混乱する。	0.692 (0.499-0.852)	0.316 (0.206-0.437)
脳卒中：長期的結果、重度	ベッド上で寝たきりまたは車椅子から動けず、会話が困難で、食事、トイレ、着替えは他人の手を借りる。	0.975 (0.915-0.997)	0.552 (0.377-0.707)
脳卒中、後遺症、重度+認知障害	ベッド上で寝たきりまたは車椅子から動けず、食事、トイレ、着替えは他人の手を借り、話すこと、物事を明解に考えること、記憶することが困難である。	0.979 (0.923-0.998)	0.588 (0.411-0.744)
糖尿病足病変	足が腫れ、痛みがあり、多少歩くのが困難。	0.522 (0.310-0.730)	0.020 (0.010-0.034)
糖尿病ニューロパチー	腕、脚、手、足に痛み、刺痛、しびれがある。筋肉の痙攣と筋力低下が時々ある。	0.659 (0.466-0.830)	0.133 (0.089-0.187)
慢性腎疾患（ステージIV）	疲れやすく、吐き気、食欲減退、睡眠困難がみられる。	0.683 (0.494-0.846)	0.104 (0.070-0.147)
末期腎疾患、透析中	疲れがあり、かゆみ、痙攣、頭痛、関節痛、息切れがみられる。約半日続く集中的な医療が一日おきが必要。	0.905 (0.785-0.972)	0.571 (0.398-0.725)
末期腎疾患、腎臓移植後	時々疲れて落ち込み、日常生活にやや支障がある。	0.120 (0.049-0.447)	0.024 (0.014-0.039)
非代償性肝硬変	腹部膨張および下肢腫脹がみられる。脱力感、疲労、食欲低下。	0.668 (0.478-0.835)	0.178 (0.123-0.250)
胃出血	吐血し、吐き気がある。	0.975 (0.915-0.997)	0.325 (0.209-0.462)
クローン病または潰瘍性大腸炎	差し込むような腹痛があり、下痢が1日数回あり、毎年2ヵ月間は非常に疲れを感じる。症状を呈しないときには、再発の不安がある。	0.865 (0.727-0.952)	0.231 (0.156-0.320)
前立腺肥大：症状あり	排尿に切迫性を感じ、排尿は頻回であるが、排尿は緩徐で時に痛みを伴う。	0.651 (0.455-0.821)	0.067 (0.043-0.097)
尿失禁	排尿を制御することができない。	0.858 (0.718-0.951)	0.139 (0.094-0.198)
腹圧性尿失禁	咳をしたとき、くしゃみをしたとき、笑ったとき、運動中に、意味なく少量尿がもれる。	0.157 (0.029-0.393)	0.020 (0.011-0.035)
インポテンス	勃起することまたは維持が難しい。	0.190 (0.042-0.432)	0.017 (0.009-0.030)
不妊症、原発性	子をもつことを望み、妊娠可能なパートナーがいるものの、二人の間で妊娠できない。	0.106 (0.014-0.317)	0.008 (0.003-0.015)
不妊症、続発性	子が1人以上いて、さらに子をもつことを望んでいる。妊娠可能なパートナーがいるものの、二人の間で妊娠できない。	0.097 (0.011-0.300)	0.005 (0.002-0.011)
喘息、コントロールされている	喘鳴と咳が月1回あるが、それが日常生活に支障をきたすことはない。	0.074 (0.006-0.247)	0.015 (0.007-0.026)
喘息、完全にはコントロールされていない	喘鳴と咳が週1回あり、そのために日常生活にある程度の支障をきたしている。	0.405 (0.193-0.631)	0.036 (0.022-0.055)
喘息：コントロール不良	週に2回を超える喘鳴、咳、息切れがあり、日常生活に支障をきたし、時に夜間に眠れない。	0.859 (0.724-0.952)	0.133 (0.086-0.192)
COPDおよびその他の慢性呼吸系疾患、軽度	身体を激しく動かした後に咳や息切れが生じるが、長距離を歩き、階段を上ることはできる。	0.089 (0.010-0.281)	0.019 (0.007-0.026)
COPDおよびその他の慢性呼吸系疾患、中等度	少し身体を動かしただけでも、咳、喘鳴、息切れがみられる。疲れがあり、短い距離しか歩けない、あるいは階段はほんの数段しか上れない。	0.875 (0.745-0.960)	0.225 (0.153-0.310)
COPDおよびその他の慢性呼吸系疾患、重度	常に、咳、喘鳴、息切れがみられる。わずかな距離を歩くことも、ほんの数段を上ることも非常に困難で、安静にしているときに疲れを感じ、不安がある。	0.915 (0.799-0.978)	0.408 (0.273-0.556)
認知症、軽度	最近の出来事を記憶することに若干問題があり、集中したり、判断を下したり、計画を立てることが苦手となる。	0.357 (0.154-0.599)	0.069 (0.046-0.099)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
認知症、中等度	記憶障害と錯乱がみられ、見当識障害（時間や場所、人がわからなくなる）があり、時々現実にはない声が聴こえたり、日常生活に多少支援が必要になる。	0.945 (0.854-0.989)	0.377 (0.252-0.508)
認知症：重度	完全な記憶減失があり、身近な家族ももはや認識できず、日常生活はすべて介助を要する。	0.970 (0.902-0.996)	0.449 (0.304-0.595)
頭痛：片頭痛	日常生活に多大な困難を引き起こすほどのひどい拍動性の頭痛や吐き気があり、時にベッドから出られない。動き回ること、光、騒音によりさらに悪化する。	0.971 (0.903-0.997)	0.441 (0.294-0.588)
頭痛：緊張型	首にも影響する中程度の頭痛で、日常生活に支障をきたす。	0.694 (0.508-0.853)	0.037 (0.022-0.057)
頭痛：薬物濫用	毎日頭痛があり、鈍痛として感じられ、しばしば一日中続き、眠りが浅く、吐き気、疲労感を伴う。ほとんど頭痛を緩和しないが症状の悪化を防ぐために必要とする頭痛薬を服用する。	0.831 (0.678-0.937)	0.223 (0.146-0.313)
多発性硬化症、軽度	片側の手に軽い感覚喪失があり、歩行中は少し不安定で、片側の眼の視力がやや失われており、しばしば緊急に排尿する必要がある。	0.877 (0.746-0.961)	0.183 (0.124-0.253)
多発性硬化症、中等度	歩行に補助が必要で、書く動作や腕の協調に困難があり、片側の眼の視力が失われており、排尿をコントロールできない。	0.964 (0.887-0.994)	0.463 (0.313-0.613)
多発性硬化症、重度	不明瞭言語と嚥下障害がある。腕や手が脱力し、下肢の動きは非常に限られて硬直がみられ、両目の視力が失われており、排尿をコントロールできない。	0.985 (0.943-0.999)	0.719 (0.534-0.858)
てんかん、重度（発作≥月1回）	月1回以上の突然の持続的な発作があり、激しい筋収縮と硬直を伴い、意識消失、排尿や排便のコントロール不良がみられる。発作と発作の間は記憶喪失と集中困難がみられる。	0.973 (0.911-0.997)	0.552 (0.375-0.710)
てんかん、重度でない（発作<月1回）	年に2～5回の突然の持続的な発作があり、激しい筋収縮と硬直を伴い、意識消失、排尿や排便のコントロール不良がみられる。	0.949 (0.860-0.990)	0.263 (0.173-0.367)
パーキンソン病、軽度	軽いふるえがみられ、動作はややゆっくりであるが、歩行は可能で、支援なしで日常生活を送ることができる。	0.177 (0.038-0.416)	0.010 (0.005-0.019)
パーキンソン病、中等度	中等度のふるえがみられ、動作はゆっくりであり、そのため歩行や日常生活にある程度の支障をきたしている。嚥下、会話、睡眠、物事の記憶にある程度の困難がある。	0.840 (0.690-0.942)	0.267 (0.181-0.372)
パーキンソン病、重度	重度のふるえがみられ、動作は非常にゆっくりであり、そのため歩行や日常生活に多大な支障をきたしている。転倒しやすく、会話、嚥下、睡眠、物事の記憶は非常に困難である。	0.973 (0.907-0.997)	0.575 (0.396-0.730)
アルコール摂取障害、非常に軽度	毎日飲酒し、飲みたいという衝動を抑えるのが困難。本人は、酔っていないときは正常に機能する。	0.522 (0.306-0.737)	0.123 (0.082-0.177)
アルコール摂取による障害、軽度	暴飲し、飲みたいという衝動を抑えるのが時に困難。酩酊している間は日常生活を送ることが困難。	0.864 (0.721-0.954)	0.235 (0.160-0.327)
アルコール摂取による障害、中等度	暴飲し、ほぼ毎週酩酊し、飲みたいという衝動を抑えるのが非常に困難。飲酒と回復の繰り返しで、日常活動が困難になり、不眠、疲労を引き起こす。	0.921 (0.807-0.980)	0.373 (0.248-0.508)
アルコール摂取による障害、重度	ほぼ毎日酩酊し、飲みたいという衝動を抑えることができない。日常生活のほとんどを飲酒と回復に費やしている。思考、記憶、意思疎通が困難で、絶えず痛みと疲労を感じている。	0.953 (0.866-0.992)	0.570 (0.396-0.732)
薬物依存症、軽度	非合法な薬物を週に1回以上使用しており、常用薬のコントロールが困難。本人は、使用していないときは正常に機能する。	0.928 (0.818-0.983)	
薬物依存症	毎日非合法な薬物を使用し、常用薬のコントロールが困難。時に気分変動、不安、幻覚があり、日常生活がやや困難。	0.979 (0.925-0.998)	
不安障害、軽度	軽い不安を感じて心配しており、そのために集中力、物事の記憶、睡眠にやや支障がある。疲れやすいが、日常生活を送ることはできる。	0.159 (0.030-0.389)	0.030 (0.018-0.046)
不安障害、中等度	不安を感じて心配しており、そのために集中力、物事の記憶、睡眠に支障がある。疲れやすく、日常生活を送ることが困難とされている。	0.690 (0.503-0.850)	0.133 (0.091-0.186)
不安障害、重度	常に強い不安を感じて心配しており、そのために集中力、物事の記憶、睡眠に支障がある。人生に楽しみを見いだせず、自殺について考えている。	0.943 (0.851-0.989)	0.523 (0.362-0.677)
うつ病性障害、軽度症状	持続的な悲しみを感じ、通常の活動に対する関心を失っている。時々よく眠れず、疲れを感じていたり、集中力に問題があるが、特別な努力により、まだ日常生活を何とか送ることはできる。	0.503 (0.291-0.722)	0.145 (0.099-0.209)
うつ病性障害、中等度症状	恒常的な悲しみを感じ、ふだんの活動に対する関心を失っている。日常生活に何らかの困難があり、よく眠れず、集中力に問題があり、時折自傷行為について考えている。	0.916 (0.803-0.977)	0.396 (0.267-0.531)
うつ病性障害、重度症状	抗しがたい恒常的な悲しみを感じ、日常生活を送ることができない。時々現実との接触を失い、自傷行為や自殺を望む。	0.973 (0.909-0.997)	0.658 (0.477-0.807)
双極性障害：躁病エピソード	活動過多、実際にはないものを聞いたり信じたりし、本人や他人を危険にさらすような衝動的で攻撃的な行動をとる。	0.925 (0.815-0.982)	0.492 (0.341-0.646)
双極性障害：残遺状態	軽い気分変動がみられ、過敏性を示し、日常生活にやや支障がある。	0.307 (0.114-0.552)	0.032 (0.018-0.051)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
統合失調症：急性状態	実際にはないものが聞こえたり見えたりし、恐怖を感じ、混乱し、時々凶暴性を見せる。意志の疎通と日常生活に多大な困難があり、時々自傷または自殺願望がある。	0.978 (0.920-0.998)	0.778 (0.606-0.900)
統合失調症：残遺状態	実際にはないものが聞こえたり見えたりし、意志の疎通に問題がある。忘れっぽくなることもあり、日常生活に困難があり、自身を傷つけることを考えている。	0.953 (0.860-0.992)	0.588 (0.411-0.754)
神経性食思不振症	抗しがたいほど絶食の必要性を感じ、体重を減らすために過度な運動をする。非常に痩せており、虚弱で不安がある。	0.843 (0.701-0.943)	0.224 (0.150-0.312)
神経性過食症	コントロールがきかない過食の後に、罪の意識、飢餓感、体重を減らすための嘔吐が続く。	0.906 (0.790-0.973)	0.223 (0.150-0.312)
注意欠陥・多動性障害	活動過多で、集中すること、物事を記憶すること、仕事をやり遂げることに支障がある。	0.452 (0.236-0.685)	0.045 (0.028-0.066)
行為障害	頻繁に問題行動があり、時々凶暴性を見せる。他人とのやりとりが困難で、怒りっぽい。	0.883 (0.753-0.962)	0.241 (0.159-0.341)
アスペルガー症候群	他人とのやりとりが困難で、質問の理解や質問に対する反応が遅い。一つのことを心奪われていることが多く、基本的な日常生活にある程度支障がある。	0.663 (0.462-0.837)	0.104 (0.071-0.147)
自閉症	他人とのやり取りに非常に問題があり、単純な質問や指示の理解が困難である。基本的な日常生活に多大な支障があり、毎日のルーチンに何らかの変化があると苦しむ。	0.819 (0.664-0.929)	0.262 (0.176-0.365)
知的障害、境界型	学校での習得が遅い。成人の場合、複雑な作業や不慣れた作業をこなすのはやや困難であるが、それ以外の機能については自立している。	0.155 (0.028-0.395)	0.011 (0.005-0.020)
知的障害、軽度	知能が低く、学校での学習についていくのが難しい。成人の場合、単独で生活できるが、子育てにはしばしば支援が必要で、単純な指示を受けている場合に限り仕事に取り組むことが可能。	0.428 (0.213-0.666)	0.043 (0.026-0.064)
知的障害、中等度	知能が低く、話すことが遅く、また単純な作業でもこなすのが遅い。成人の場合、自立して生活し、子育てするには多くのサポートが必要である。単純な指示を受けている場合に限り仕事に取り組むことが可能。	0.570 (0.357-0.760)	0.100 (0.066-0.142)
知的障害、深刻	知能が非常に低く、ほとんど言語を習得しておらず、最も基本的な依頼や指示でも理解できない。常に監督下において、すべての活動を支援する必要がある。	0.873 (0.743-0.958)	0.160 (0.107-0.266)
知的障害、重度	知能が非常に低く、数語程度しか話せず、常に監督下において、ほとんどの日常生活を支援する必要がある、単純な作業のみこなすことができる。	0.726 (0.550-0.876)	0.200 (0.133-0.283)
聴力損失、軽度	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聴いたり理解したりすることがだいぶ難しい。	0.280 (0.094-0.533)	0.010 (0.004-0.019)
聴力損失、中等度	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聴いたり理解したりすることができず、静かな場所や電話でもほかの人の話を聴きとりにくい。	0.362 (0.159-0.596)	0.027 (0.015-0.042)
聴力損失、重度	静かな場所でもほかの人の話を聴いたり理解したりすることができず、電話での会話にも参加できない。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、情緒面への影響も引き起こす（たとえば不安や抑うつ）	0.854 (0.715-0.949)	0.158 (0.105-0.227)
聴力損失、深刻	静かな場所でもほかの人の話を聴いたり理解したりすることができず、電話での会話に参加できず、ほかの状況でも聴き取りが非常に難しい。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。	0.882 (0.749-0.963)	0.204 (0.134-0.288)
聴力損失、完全	いかなる状況でも、最大の音であってもまったく聞こえず、口頭でのコミュニケーションを取れない、または電話を使用できない。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。	0.916 (0.801-0.978)	0.215 (0.144-0.307)
聴力損失、軽度、耳鳴あり	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聴いたり理解したりすることが難しく、時に耳鳴に悩まされている。	0.425 (0.220-0.655)	0.021 (0.012-0.036)
聴力損失、中等度、耳鳴あり	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聴いたり理解したりすることができず、静かな場所や電話でもほかの人の話を聴きとりにくく、一度に5分間続く耳鳴にはほぼ毎日悩まされている。	0.718 (0.533-0.867)	0.031 (0.019-0.049)
聴力損失、重度、耳鳴あり	静かな場所でもほかの人の話を聴いたり理解したりすることができず、電話での会話に参加できず、一度に5分以上続く耳鳴にはほぼ毎日悩まされている。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、情緒面への影響も引き起こす（たとえば不安や抑うつ）	0.907 (0.784-0.974)	0.261 (0.175-0.360)
聴力損失、深刻、耳鳴あり	静かな場所でもほかの人の話を聴いたり理解したりすることができず、電話での会話に参加できず、ほかの状況でも聴き取りが非常に難しく、一度に5分以上続く耳鳴には1日に複数回悩まされている。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。	0.920 (0.806-0.980)	0.277 (0.182-0.387)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
聴力損失、完全、耳鳴り	いかなる状況でも、最大の音であってもまったく聴こえず、口頭でのコミュニケーションを取れない、または電話を使用できない、また、1日の半分以上は耳鳴りに非常に悩まされている。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。	0.944 (0.847-0.989)	0.316 (0.212-0.435)
遠見視力、軽度障害	標識を読み取るときなど、遠くを見る視力にやや困難があるものの、視力に関する問題はほかに一切ない。	0.064 (0.005-0.221)	0.003 (0.001-0.007)
遠見視力、中等度障害	部屋の反対側にいる顔や物を認識することが難しいほど、視力に問題がある。	0.451 (0.232-0.676)	0.031 (0.019-0.049)
遠見視力、重度障害	重度の視力喪失により、日常生活に支障をきたしており、情緒面にもやや影響があり（たとえば不安）、介助なしでの外出はやや困難。	0.944 (0.848-0.989)	0.184 (0.124-0.260)
遠見視力・失明	完全に失明しているため、日常生活の一部に大きな困難をきたし、介助なしでの外出は難しい。社会的孤立のため、時に悩んだり、鬱状態になることがある。	0.956 (0.874-0.992)	0.187 (0.124-0.260)
老眼	3フィート（約91.4センチ）よりも近いところの物を見ることは難しいが、ある距離において物事を見ることは難しくない。	0.139 (0.023-0.358)	0.011 (0.005-0.020)
腰痛、軽度	軽い腰痛があるため、着替える、立つ、物を持ち上げることが困難である。	0.288 (0.102-0.538)	0.020 (0.011-0.035)
腰痛、中程度	中程度の腰痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。	0.546 (0.340-0.756)	0.054 (0.035-0.079)
腰痛、急性、下肢疼痛を伴わない	ひどい腰痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。十分に眠れず、悩みを抱えている。	0.836 (0.686-0.938)	0.272 (0.182-0.373)
腰痛、急性、下肢疼痛を伴う	ひどい腰痛と下肢の痛みがあるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。十分に眠れず、悩みを抱えている。	0.904 (0.783-0.973)	0.325 (0.219-0.446)
腰痛、慢性、下肢疼痛を伴わない	常に腰痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。十分に眠れず、悩みがあり、人生の楽しみの一部を失ってしまった。	0.847 (0.703-0.945)	
腰痛、慢性、下肢疼痛を伴う	常に腰痛と足の痛みがあるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが難しい。十分に眠れず、悩みがあり、人生の楽しみの一部を失ってしまった。	0.904 (0.786-0.972)	
頸痛、軽度	首の痛みがあり、頭を回したり、物を持ち上げることが難しい。	0.370 (0.167-0.607)	0.053 (0.034-0.078)
頸痛、中等度	常に首の痛みがあり、頭を回したり、腕を上げたり物を持ちあげることが難しい。	0.519 (0.301-0.733)	0.114 (0.075-0.162)
頸痛、重度	ひどい首の痛みがあり、頭を回したり、物を持ち上げることが難しい。頭痛があり、腕に痛みがあり、睡眠不足で、疲れを感じ、不安がある。	0.810 (0.656-0.923)	0.229 (0.153-0.317)
頸痛、最重度	常に首の痛みがあり、腕に痛みがあり、頭を回したり、腕を上げたり物を持ちあげることが難しい。頭痛があり、睡眠不足で、疲れを感じ、不安がある。	0.770 (0.601-0.900)	0.304 (0.202-0.415)
筋骨格障害、下肢、軽度	下肢に痛みがあり、それが原因で走ることや長距離を歩くこと、また起き上がったたりする動作に困難が生じる。	0.636 (0.439-0.812)	0.023 (0.013-0.037)
筋骨格障害、下肢、中程度	下肢に中程度の痛みがあり、これにより跛行がみられ、また歩くこと、立っていること、重い物を持ち上げたり運んだりすること、起き上がる動作、眠ることに多大な支障をきたしている。	0.768 (0.595-0.900)	0.079 (0.054-0.110)
筋骨格障害、下肢、重度	下肢にひどい痛みがあり、これにより跛行がみられ、また歩くこと、立っていること、重い物を持ち上げたり運んだりすること、寝起きの動作、眠ることに多大な支障をきたしている。	0.927 (0.821-0.982)	0.165 (0.112-0.232)
筋骨格障害、上肢、軽度	腕と手に軽い痛みと硬直がある。物を持ち上げたり、運んだり、持ったままであることにある程度の困難がある。	0.367 (0.160-0.608)	0.028 (0.017-0.045)
筋骨格障害、上肢、中程度	腕と手に中程度の疼痛と硬直があり、そのために物を持ち上げたり、運んだり、持ったままであることが困難であるとともに、疼痛が原因で睡眠障害がある。	0.868 (0.732-0.956)	0.117 (0.080-0.163)
筋骨格障害、一般化、中程度	ほとんどの関節に痛みと変形がみられ、動き回ることや寝起きの動作、また持ち上げたり運ぶ動作に両手を使うことを困難にしている。疲労感をしばしば感じる。	0.891 (0.771-0.967)	0.317 (0.216-0.440)
筋骨格障害、一般化、重度	ほとんどの関節にひどい恒常的な痛みと変形がみられ、動き回ることや寝起きの動作、食事、着替え、物を持ち上げたり運ぶ動作、両手を使うことを困難にしている。しばしば悲嘆、不安、極度の疲労を感じる。	0.954 (0.870-0.992)	0.581 (0.403-0.739)
痛風：急性	下肢にひどい痛みとむくみがあり、上下に動かす動作、立位、歩行、重い物を持ち上げたり運んだりすることが非常に困難になる。苦痛により睡眠障害がある。	0.926 (0.815-0.983)	0.295 (0.196-0.409)
1本または複数本の指の切断（親指を除く）	片方の手の指が1本ない。時々、痛みと断端にも刺すような痛みがある。	0.520 (0.304-0.734)	0.005 (0.002-0.010)
親指の切断（長期）	片方の親指を失っているため、手を使う際にある程度の支障があるほか、痛みと断端にも刺すような痛みがある。	0.642 (0.436-0.816)	0.011 (0.005-0.021)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
片上肢の切断（加療あり）	片腕の一部と片手を失っているが、痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。義腕を使用しているため、物を持ち上げたり、料理などの日常生活を送ることは可能であるが、かなり余分な労力を要する。	0.772 (0.599-0.899)	0.039 (0.024-0.059)
片上肢の切断（長期、加療なし）	片腕の一部と片手を失っているが、痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。物を持ち上げるときや料理などの日常生活には他人の助けが必要である。	0.895 (0.777-0.970)	0.118 (0.079-0.167)
両上肢の切断（長期、加療あり）	両腕の一部を失っており、痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。2本の義腕を使用しているため、日常生活を送ることは可能であるが、かなり余分な労力を要する。	0.840 (0.699-0.941)	0.123 (0.081-0.176)
両上肢の切断（長期、加療なし）	両腕の一部を失っており、痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。食事やトイレの使用といった日常生活の基本的な動作にも他者の多大な助けを要し、その他に本人が出来る活動も非常に限られている。	0.955 (0.867-0.992)	0.383 (0.251-0.525)
足指の切断	足指1本を失っているが、時折痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。	0.596 (0.393-0.788)	0.006 (0.002-0.012)
片下肢の切断（長期、加療あり）	片脚の一部を失っているが、痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。義足を使用しており、動き回る際に役立っている。	0.654 (0.454-0.832)	0.039 (0.023-0.059)
片下肢の切断（長期、加療なし）	片脚の一部を失っているが、痛みが残り、断端には刺すような痛みがある。義足を使用しておらず、ひりひりする痛みを頻繁に感じ、松葉杖を使用している。	0.874 (0.740-0.959)	0.173 (0.118-0.240)
両下肢の切断（長期、加療あり）	両脚の一部を失っており、痛みが残り、断端がうずく。義足を使用しており、動き回ることは可能であるが、余分な労力を要する。	0.773 (0.611-0.904)	0.088 (0.057-0.124)
両下肢の切断（長期、加療なし）	両脚の一部を失っており、痛みが残り、刺すような痛みがあり、断端がひりひりするところが頻繁にある。動き回ることが非常に困難で、抑うつと不安を発症しており、日常生活の多くの場面で他人の助けを要する。	0.972 (0.906-0.997)	0.443 (0.297-0.589)
熱傷。頭部/頸部または手/手首の熱傷の場合は、総面積の<10%の熱傷、または表面の総面積の<20%の熱傷（長期、加療の有無を問わず）	やけどが原因の癬痕がある。癬痕には時に痛みとかゆみがある。	0.193 (0.044-0.427)	
熱傷。熱傷を受けた表面の総面積が≥20%（短期、加療の有無を問わず）	身体の大部分に痛みを伴うやけどがある。やけどを受けた部位には感覚を喪失した部分があり、不安を抱えて気分がすぐれない。	0.854 (0.711-0.950)	0.314 (0.211-0.441)
熱傷。頭部/頸部または手/手首の熱傷の場合は、表面の総面積の≥10%の熱傷、または表面の総面積の≥20%の熱傷（長期、治療を受けた場合）	身体の大部分にやけどが原因の癬痕がある。癬痕はしばしば痛みとかゆみを伴い、本人が悲嘆にくれることも多い。	0.735 (0.556-0.880)	0.135 (0.092-0.190)
熱傷。頭部/頸部または手/手首の熱傷の場合は、表面の総面積の≥10%の熱傷、または体の総面積の≥20%の熱傷（長期、治療を受けない場合）	身体の大部分に、やけどが原因の、外観を損なう、かゆみのあるひどい癬痕がある。一部の関節を動かすことができず、悲しみを感じ、着替えやトイレなどの身の回りのことをするのが非常に困難である。	0.949 (0.860-0.990)	0.455 (0.302-0.601)
挫滅（短期または長期、加療の有無を問わず）	身体の一部が挫滅し、痛みが残り、患部の腫れ、刺す痛みがあり、感覚がない部分がある。	0.831 (0.683-0.935)	0.132 (0.089-0.189)
股関節脱臼（長期、加療の有無を問わず）	足を引きずって歩き、歩くときに不快感がある。	0.344 (0.141-0.587)	0.016 (0.008-0.028)
膝関節脱臼（長期、加療の有無を問わず）	膝の関節が外れ、痛みを引き起こし、膝を動かしにくく、時に膝折れがみられる。歩行には松葉杖が必要で、着替えなどの身の回りのことに助けを要する。	0.890 (0.763-0.968)	0.113 (0.075-0.160)
肩関節脱臼（長期、加療の有無を問わず）	肩の関節が外れ、痛みを引き起こす、動かしにくい。着替えや料理など、日常生活に支障をきたす。	0.749 (0.579-0.884)	0.062 (0.041-0.088)
筋肉や腱のその他の負傷（肩、膝、または股関節以外の捻挫、緊張、脱臼など）	筋肉の緊張により、痛みと腫れが生じる。	0.316 (0.122-0.562)	0.008 (0.003-0.015)
溺水および非致死性の浸水（短期または長期、加療の有無を問わず）	息切れ、不安、咳、嘔吐を経験する。	0.593 (0.393-0.783)	0.247 (0.164-0.341)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
鎖骨、肩甲骨、または上腕骨の骨折（短期または長期、加療の有無を問わず）	肩甲骨が折れて痛みを伴い、腫れがみられる。折れた側の腕を使用できず、着替えが困難。	0.793 (0.622-0.915)	0.035 (0.021-0.053)
顔面骨の骨折（短期または長期、加療の有無を問わず）	頬の骨が骨折している、または鼻が骨折している、あるいは歯が欠けており、腫れとひどい痛みを伴う。	0.830 (0.681-0.937)	0.067 (0.044-0.097)
足の骨折（短期、加療の有無を問わず）	足の骨が骨折しているため痛み、腫れが生じ、歩くのが困難である。	0.647 (0.451-0.820)	0.026 (0.015-0.043)
足骨の骨折（長期、加療の有無を問わず）	過去に足を骨折し、適切に治癒しなかった。現在足に痛みがあり、ある程度の歩行困難がみられる。	0.411 (0.196-0.646)	0.026 (0.015-0.042)
手の骨折（短期、加療の有無を問わず）	手が骨折しているため、痛みと腫れが生じている。	0.381 (0.174-0.619)	0.010 (0.005-0.019)
手の骨折（長期、加療の有無を問わず）	手に硬直がみられ、握力が弱い。	0.359 (0.148-0.591)	0.014 (0.007-0.025)
大腿頸部骨折（短期、加療の有無を問わず）	股関節を骨折しており、痛みがある。立ったり座ったりできず、体を洗ったり、着替えたり、またトイレに行くなどする場合には介助が必要。	0.925 (0.818-0.982)	0.258 (0.172-0.356)
大腿頸部骨折（長期、加療あり）	過去に股関節骨折を経験した際、治療により固定。短い距離しか歩けず、動き回ると不快感があり、日常生活がやや困難。	0.719 (0.542-0.872)	0.058 (0.038-0.084)
大腿頸部骨折（長期、加療なし）	過去に股関節骨折を経験した際、治療を一切受けず、適切に治癒しなかった。ベッドから出られず、体を洗ったりトイレに行くなどする場合には介助が必要。	0.943 (0.845-0.989)	0.402 (0.269-0.541)
大腿骨頸部以外の骨折（短期、加療の有無を問わず）	大腿骨を骨折。ひどい痛みと腫れで歩行できない。	0.875 (0.739-0.959)	0.111 (0.074-0.156)
大腿骨頸部以外の骨折（長期、加療なし）	過去に大腿骨骨折を経験した際、治療を一切受けず、適切に治癒しなかった。現在、歩行時に跛行がみられるほか、本人には不快感がある。	0.589 (0.385-0.789)	0.042 (0.027-0.063)
膝蓋、脛骨、または腓骨もしくは足根関節の骨折（短期、加療の有無にかかわらず）	下肢の骨が骨折しているためひどい痛み、腫れが生じ、歩行困難を引き起こしている。	0.857 (0.709-0.949)	0.050 (0.032-0.075)
膝蓋、脛骨、または腓骨もしくは足根関節の骨折（長期、加療の有無にかかわらず）	過去に下肢の骨を骨折した際、適切に治癒しなかった。現在膝と足根関節に痛みがあり、歩行困難がみられる。	0.725 (0.544-0.872)	0.055 (0.036-0.081)
骨盤骨折（短期）	骨盤の骨を骨折し、腫れおよび青あざを伴う。ひどい痛みがあり、歩くことができない、または日常生活を送ることができない。	0.956 (0.876-0.993)	0.279 (0.188-0.384)
骨盤骨折（長期）	過去に骨盤骨折を経験し、現在足を引きずって歩行。背部と鼠径部の痛みが排尿時や長期間の座位の場合にしばしばある。	0.768 (0.606-0.900)	0.182 (0.123-0.253)
橈骨骨折または尺骨骨折（短期、加療の有無を問わず）	前腕が骨折しているためひどい痛み、腫れを引き起こし、動きに制約がある。	0.599 (0.390-0.792)	0.028 (0.016-0.046)
橈骨骨折または尺骨骨折（長期、加療なし）	過去に前腕を骨折した際、適切に治癒しなかったため、肘と手首にある程度の痛みがあり、動きに制約がある。着替えやなど、日常生活に支障をきたす。	0.591 (0.381-0.786)	0.043 (0.028-0.064)
頭蓋骨の骨折（短期または長期、加療の有無を問わず）	頭蓋骨が折れているものの、脳損傷はない。骨折した箇所に痛みと腫れがある。	0.749 (0.571-0.887)	0.071 (0.048-0.100)
胸骨骨折および/または肋骨1本または2本の骨折（短期、加療の有無にかかわらず）	肋骨が折れているため、特に吸い込むときに胸部にひどい痛みを引き起こす。服を着たりといった日常動作が難しい。	0.812 (0.657-0.926)	0.103 (0.068-0.145)
脊柱の骨折（短期または長期、加療の有無を問わず）	背骨が折れており、痛みがあるものの、腕や脚は制限なく使える。	0.684 (0.493-0.846)	0.111 (0.075-0.156)
骨折、加療（長期）	過去に折れた骨に軽い痛みがある。	0.095 (0.010-0.298)	
神経損傷（短期）	神経損傷が原因で、動作が困難なものと患部のある程度感覚喪失を引き起こしている。	0.879 (0.742-0.962)	0.100 (0.067-0.140)
神経損傷（長期）	過去の神経損傷が今も引き続き動作が困難となる原因となっている。患部が麻痺しているため、そこを負荷することがしばしばある。	0.799 (0.637-0.919)	0.113 (0.076-0.157)
眼の負傷（短期）	片側の眼の負傷が原因で、痛みと見えづらさが生じている。	0.576 (0.368-0.771)	0.054 (0.035-0.081)
振盪	頭痛、めまい、吐き気、集中困難を呈す。	0.811 (0.656-0.926)	0.110 (0.074-0.158)
重度外傷性脳損傷（短期、加療の有無を問わず）	集中することができず、頭痛、記憶障害、めまいを呈し、怒りっぽい。	0.701 (0.511-0.859)	0.214 (0.141-0.297)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
外傷性脳損傷、長期的結果、軽度（加療の有無を問わず）	頭痛の発症、記憶障害、集中困難がみられる。	0.838 (0.690-0.941)	0.094 (0.063-0.133)
外傷性脳損傷、長期的結果、中程度（加療の有無を問わず）	頻発する頭痛、記憶障害、集中困難、めまいを呈す。しばしば不安で不機嫌である。	0.858 (0.716-0.952)	0.231 (0.156-0.324)
外傷性脳損傷、長期的結果、重度（加療の有無を問わず）	はっきりと物事を考えられない、頭痛が頻発、記憶障害、集中困難、めまいを呈す。しばしば不安で不機嫌であり、食事、トイレ、着替え、歩行は他人の手を借りる。	0.961 (0.883-0.994)	0.637 (0.462-0.789)
開創（短期、加療の有無を問わず）	皮膚を切開したことが原因で、痛みやしびれが切開部付近にある。	0.339 (0.139-0.581)	0.006 (0.002-0.012)
中毒（短期、加療の有無を問わず）	ずっとうつらうつらしていて、胃痛、嘔吐を呈す。	0.904 (0.778-0.973)	0.163 (0.109-0.227)
重度胸部外傷（長期、加療の有無を問わず）	過去にひどい胸部外傷を経験し、現在は治癒している。いまだに歩行中は息切れし、胸部に不快感がある。	0.530 (0.324-0.745)	0.047 (0.030-0.070)
重度胸部外傷（短期、加療の有無を問わず）	ひどい胸部外傷があり、そのためにひどい痛み、息切れ、不安が生じる。	0.865 (0.730-0.955)	0.369 (0.248-0.501)
頸部より下の脊髄傷害（加療）	腰から下が麻痺し、脚の感覚がない、または動かすことができず、排尿や排便に困難がある。移動には車椅子を使用。	0.947 (0.856-0.990)	0.296 (0.198-0.414)
頸部より下の脊髄傷害（未治療）	腰から下が麻痺し、脚の感覚がない、または動かすことができず、排尿や排便に困難がある。脚が屈曲位で固定され、しばしば感染症や褥瘡になる。	0.977 (0.917-0.998)	0.623 (0.434-0.777)
頸部の高さの脊髄傷害（加療）	首から下が麻痺し、頸部から下の身体のいずれかの部分の感覚がない、またはコントロールできず、排尿や排便をコントロールできない。	0.984 (0.937-0.999)	0.589 (0.415-0.748)
頸部の高さの脊髄傷害（未治療）	首から下が麻痺し、頸部から下の身体のいずれかの部分の感覚がない、またはコントロールできず、排尿や排便をコントロールできない。腕と脚が屈曲位で固定され、しばしば感染症や褥瘡になる。	0.989 (0.951-0.999)	0.732 (0.544-0.871)
腹部骨盤の悩み、軽度	吐き気を引き起こすような痛みを腹部に感じるが、日常生活に支障をきたすことはない。	0.293 (0.103-0.546)	0.011 (0.005-0.021)
腹部骨盤の悩み、中等度	腹部に痛みを感じ、吐き気がある。日常生活が困難。	0.948 (0.855-0.990)	0.114 (0.078-0.159)
腹部骨盤の悩み、重度	腹部に激痛を感じ、吐き気がある。不安で日常生活を送ることができない。	0.932 (0.827-0.985)	0.324 (0.220-0.442)
貧血、軽度	やや疲れがあり、脱力感を時々感じるが、それが通常の日常生活を妨げることはない。	0.050 (0.003-0.192)	0.004 (0.001-0.008)
貧血、中等度	中等度の疲労を感じ、脱力感があり、運動後に息切れし、日常生活がより困難になっている。	0.521 (0.310-0.734)	0.052 (0.034-0.076)
貧血、重度	非常に身体が弱くなったと感じ、疲れたり、息切れがある。身体努力または高い集中力を要する活動には問題がある。	0.381 (0.176-0.612)	0.149 (0.101-0.209)
歯周炎	時々歯ぐきに軽い出血があり、軽い不快感を伴う。	0.088 (0.009-0.278)	0.007 (0.003-0.014)
齲蝕：症候性	歯の痛みがあり、食べることに何らかの困難を引き起こす。	0.338 (0.137-0.576)	0.010 (0.005-0.019)
重度の歯牙欠損	前歯と奥歯を含めてなくなった歯が20本を超え、肉、果物、野菜を食べるのが非常に難しい。	0.606 (0.399-0.793)	0.067 (0.045-0.095)
奇形・損傷：レベル1	軽微な、他者から気づかれるような視覚的に確認できる身体形状の異常があり、ある程度の不安と不快感を引き起こす。	0.396 (0.186-0.631)	0.011 (0.005-0.021)
奇形・損傷：レベル2	他者から凝視されるような視覚的に確認できる身体形状の異常がある。その結果、悩んだり、睡眠や集中力に問題が生じる。	0.729 (0.545-0.876)	0.067 (0.044-0.096)
奇形・損傷：レベル3	明らかな身体形状の異常があり、そのために社会的な接触を避け、悩みを抱え、十分に眠れず、自殺について考える。	0.970 (0.903-0.997)	0.405 (0.275-0.546)
一般的な合併症のない疾患：不安と日々の薬物	毎日の服用が必要で、ある程度のある程度の不安をきたす病気の診断を受けたが、日常生活への影響は最低限。	0.174 (0.037-0.413)	0.049 (0.031-0.072)
一般的な合併症のない疾患：診断についての不安	ある程度の不安をきたす病気の診断を受けたが、日常生活への影響は最低限。	0.088 (0.009-0.278)	0.012 (0.006-0.023)
重度の衰弱	極度に痩せており、エネルギーがない。	0.619 (0.415-0.808)	0.128 (0.082-0.183)
構音障害	発音が困難で、話を他人が理解しにくい。	0.530 (0.311-0.738)	0.051 (0.032-0.078)
運動障害、軽度	動き回ることにある程度の困難はあるが、助けなしで歩行できる。	0.098 (0.012-0.300)	0.010 (0.005-0.019)
運動障害、中等度	動き回ることにある程度の困難があり、物を持ち上げたり持ったままにいることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることが難しいものの、助けなしで歩行できる。	0.411 (0.201-0.640)	0.061 (0.040-0.089)

健康状態	説明	本研究	2013 DW
運動障害、重度	助けなしで動き回ることができず、物を持ち上げたり持ったままできていることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることが難しい。	0.913 (0.798-0.977)	0.402 (0.268-0.545)
運動障害 + 認知障害、軽度	動き回ることにある程度の困難はあるが、助けなしで歩行できる。学校での学習内容の習得は遅い。成人の場合、複雑な作業や不慣れた作業をこなすのはやや困難であるが、それ以外の機能については自立的である。	0.243 (0.069-0.496)	0.031 (0.018-0.050)
運動障害 + 認知障害、中等度	動き回ることにある程度の困難があり、物を持ったままできていることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることが難しいものの、助けなしで歩行できる。知能が低く、話したり単純な作業を習得するのが遅い。成人の場合、独立して生活したり子育てしたりするにはサポートが必要で、単純な指示を受けている場合に限り仕事に取り組むことが可能。	0.681 (0.488-0.846)	0.203 (0.134-0.290)
運動障害 + 認知障害、重度	支援なしで動き回ることができず、物を持ち上げたり持ったままできていることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることができない。また、知能が非常に低く、数語しか話せず、常に監督下において、すべての日常生活を支援する必要がある。	0.962 (0.885-0.994)	0.542 (0.374-0.702)
血小板減少性紫斑	あざができやすく、時に歯ぐきからの出血や鼻血があり、脱力感があり、日常生活にやや支障がある。	0.696 (0.515-0.856)	0.159 (0.106-0.226)
甲状腺機能低下	エネルギーが低く、寒さを感じる。	0.137 (0.022-0.363)	0.019 (0.010-0.032)
甲状腺機能亢進症	神経質になり、動悸があり、発汗が多くなり、睡眠困難がある。	0.674 (0.478-0.843)	0.145 (0.096-0.202)
めまいおよびバランス障害 (メニエール病、内耳炎)	短いめまいと短いバランスの喪失の発作がある。発作の起きていない時に、また発作が起こるのではないかと不安になる。	0.672 (0.484-0.839)	0.113 (0.074-0.158)
アレルギー性鼻炎 (花粉症)	かゆみ、鼻汁、くしゃみの頻発がみられる。	0.101 (0.013-0.304)	
境界性人格障害	気分が不安定で、しばしば成り行きを考えるとなく行動し、他者と自己をどちらが非常に優れているのか、あるいは非常に劣っているのか見極めようとする傾向がある。これは人間関係のトラブルをまねき、人を怒らせたり不安にさせたり落ち込ませたりする原因となる。	0.745 (0.575-0.889)	
手根管症候群	編み物や運転、書き物やタイピングなどの作業中に、手の一部に痛み、しびれ、または脱力感を感じる。	0.216 (0.055-0.458)	
便秘	排便回数が少なく、排便時に痛みを伴う。	0.429 (0.223-0.662)	
痔	排便時に失血したり、肛門周囲に痛みが生じる。	0.633 (0.434-0.811)	
胸焼けおよび逆流性食道炎	しばしば食後に胸の後ろに灼熱感を感じる。	0.423 (0.211-0.655)	
不眠症	寝つきが悪く、覚醒したまま過ごす。	0.348 (0.146-0.588)	
集中治療室入院	重篤でしばしば眠ったままあるいは無意識下にあり、目覚めたときはベッド内で動くことができず、話すこともできず、完全に他者に依存した不安な状況。	0.987 (0.945-0.999)	
侵襲性の装置 / ドレーン	体液を排出するためにチューブが挿入され、それが原因で皮膚刺激が生じ、また動き回ること難しくなる。	0.971 (0.902-0.996)	
過敏性大腸症候群	腹痛、胃内ガス貯留、鼓腸、不規則な便通がみられる。	0.374 (0.171-0.610)	
睡眠時無呼吸	日中に眠気を感じ、集中困難がみられる。	0.252 (0.075-0.499)	
身体表現性障害	痛み、胃炎、身体の一部のしびれおよび脱力感を経験し、不安を感じる。	0.504 (0.291-0.719)	
拡張蛇行静脈 (下肢静脈瘤)	長時間立っているときに、下肢の痛みや足の腫脹が生じる。	0.200 (0.047-0.442)	
三叉神経痛	顔面のひどい痛みが起こる。	0.739 (0.558-0.884)	
膣炎	膣からのおりものがあり、外陰部や膣に痒みや痛み、腫れを生じる。	0.652 (0.454-0.824)	
癌、治療後	治療による体力低下、疲れやすく、時に腹痛や下肢や上肢の腫れを生じることがある。定期的な検査があり、毎回結果が出るまでは不安を感じる。	0.591 (0.382-0.789)	
皮膚炎、皮膚病	皮膚のかゆみ、発赤、表皮剥離があり、時に他人の目が気になる。何度も再発し、気を病むことがある。	0.593 (0.393-0.792)	

2. 低出生体重が寄与する疾病負荷の推計

オッズ比は対数正規分布、DALYsは一様分布と仮定し、ブートストラップ法を行った結果を表Ⅲ5に示す。

喘鳴や神経芽腫、髄芽腫などの脳腫瘍、知的障害、急性下気道感染症の小児期に限定した疾患はDALYsの実数として、低い値が推計された。逆に、冠動脈心疾患、高血圧症、2型糖尿病、腎機能障害などの生活習慣病に類する疾患や健康状態は大きい値が推計された。冠動脈心疾患、2型糖尿病、腎機能障害の値を合計すると94,852.88となった（同じ疾患で年齢分布が重複しているものは除く）。GBD studyによるlow birth weight and short gestationの短期予後に関する全年齢のDALYsは135,815.90であったので、この3疾患だけでもこれまでの短期予後のみの推計の7割の大きさの値となっている。

表Ⅲ-5 低出生体重が寄与する長期予後のDALYs (実数)

アウトカム	推計値	(5-95パーセンタイル)	PAF (再掲)
喘鳴 (1-4歳)	90.85	(12.64 - 190.59)	0.0093811
喘鳴 (5-10歳)	169.93	(33.18 - 364.14)	0.01230539
喘鳴 (16歳以下)	1,254.25	(667.35 - 1,982.56)	0.05429197
喘鳴 (成人期)	4,691.92	(2,308.85 - 7,507.85)	0.01826828
急性下気道感染症 (5歳以下)	859.08	(341.23 - 1,468.53)	0.07057203
冠動脈心疾患 (21-84歳)	25,738.66	(16,782.46 - 34,216.98)	0.01394504
高血圧症 (15-84歳)	47,083.84	(31,689.68 - 65,120.75)	0.01539034
2型糖尿病 (20-73歳)	32,296.58	(21,124.44 - 44,928.40)	0.04411267
2型糖尿病 (75歳以下)	17,569.58	(5,559.51 - 32,639.91)	0.0232644
腎機能 (0-75歳)	36,817.64	(21,367.76 - 55,282.05)	0.05420657
腎機能 (30歳以下)	505.52	(306.72 - 765.25)	0.101320629
腎機能 (30-51歳)	2147.24	(119.79 - 4768.40)	0.032313198
腎機能 (51歳以上)	25,939.85	(10,227.56 - 47,164.94)	0.13709082
知的障害 (IQ ≤ 70) (0-16歳)	295.24	(52.83 - 615.35)	0.18864472
抑鬱 (18歳以上)	8,387.72	(4,435.13 - 13,097.20)	0.02526676
自閉症 (年齢記載なし)	6,366.06	(1,990.76 - 11,781.47)	0.04479229
神経芽腫 (0-18歳)	170.96	(17.63 - 350.23)	0.02179499
髄芽腫 (15歳以下)	80.68	(19.89 - 153.15)	0.01785487

IV 考察

1. 日本版 disability weightsの推計

まず第一に今回の推計がこれまでのGBD disability weights studyと同じ方法では、これまで出されてきた値より非常に大きく、比較対象とするのが困難な状態である。この原因はおそらくPTOの回答から二択の設問の回答をrescallingする際に生じた可能性が高く、PTOの回答に偏りがあるか、rescallingの際の線形回帰の当てはまりが悪いなどの可能性が考えられる。実際に、これらは現在、サブ解析や回答の妥当性を検討しているところであり、今回報告されている値は速報値であって、IHMEとの情報交換の結果次第ではこの値そのものが大きく変わる可能性がある。

ただ、PCの回答の傾向自体は今までのGBDのdisability weights studyの結果と類似しており、

大まかに対数近似で回帰するものと仮定すると日本人の健康状態の価値判断は外見上の身体的な欠損や視覚、聴力障害、さらに痛みをきたす健康状態をより深刻に捉える傾向があるように思われる。こういった価値観、認識の違いはその国や地域の障害者福祉政策、社会の受け皿などにより変わってくるのかどうかなどは、今後の研究の結果が待たれるところである。

2. 低出生体重が寄与する疾病負荷の推計

低出生体重が寄与する成人期を含む長期予後の疾病負担は、冠動脈心疾患、2型糖尿病、腎機能障害この3疾患だけでもこれまでのGBD studyで推計されてきた日本の低出生体重（早産含む）の短期予後のみのDALYs推計値である135,815.90の約7割に上る94,852.88となり、やはり生活習慣病への寄与が長期予後の多くを占めることが示唆された。

生活習慣病は年齢が高くなると有病率が上昇し、合併症の存在が増加するため元々のDALYsが大きく、今回の推計もそういった高血圧症、冠動脈疾患、2型糖尿病に寄与するDALYsが多くを占めていた。低出生体重と同様に5%から10%までの有病率を持つ疾患と比較してみると、5.4%の有病率である喘息の全年齢のDALYsが248,072.24であり、低出生体重の短期予後と冠動脈心疾患、2型糖尿病、腎機能障害の3疾患の長期予後のDALYsを加えた値230,668.78とほぼ同等であった。

今回はメンタルヘルスに関するDALYsの推計はさほど大きくなかったが、PAFを見ると大体メンタルヘルスのDALYsの3%ほどは低出生体重の寄与する分と考えて良さそうである。上記の結果を加味すると、現在の日本の疾病構造において低出生体重は無視できない健康課題となるのではないかと推察される。

しかし、今回、低出生体重の寄与度を推計するにあたり、低出生体重の有病率が人口動態統計でデータとして収集されているのが1969年からであり、せいぜい現在の50歳未満の人までのデータであり、それ以上の年代の人口に対してはそれまでの値の平均値を外挿せざるを得なかったこと、DALYsを計算する年代分布が限られているため、課題Ⅱで抽出されたオッズ比の対象年齢と完全に一致するものではなかったことを考えると、この推計にも限界があると言える。また、今回は高血圧などのDALYsも推計したにも関わらず、他の疾患との相関がどの程度か文献からは得られなかったため、成人期の低出生体重のインパクトを全体として評価するまでには至っていない。今後はモデリングを行っているIHMEとも協力し、さらに精緻なDALYsの推計が行われることを期待する。

章末資料Ⅲ-1

カテゴリー	健康状態	説明
感染症		
GBD-オリジナル	感染性疾患、急性症状、軽度	微熱があり、軽度の不快感があるも、日常生活に困難なところはない。
GBD-オリジナル	感染性疾患、急性症状、中等度	発熱、痛み、脱力感があり、そのために日常生活にやや支障をきたしている。
GBD-オリジナル	感染性疾患、急性症状、重度	発熱、疼痛、強い脱力感があり、そのために日常生活に非常に支障をきたしている。
GBD-オリジナル	感染性疾患、急性期後結果（疲労、情緒不安定、不眠症）	常に疲れており、不調に陥りやすい。身体の至る所で疼痛を感じ、落ち込んでいる。
GBD-オリジナル	下痢、軽度	下痢が1日に3回以上あり、時折腹部に不快感を伴う。
GBD-オリジナル	下痢、中等度	下痢が1日に3回以上あり、さしこむような激しい腹痛と喉の渇きを感じている。
GBD-オリジナル	下痢、重度	下痢が1日に3回以上あり、腹部に重度の痙攣を伴う。非常に喉が渇き、吐き気があり、疲れている。
GBD-オリジナル	睾丸副睾丸炎	精巣に腫脹と圧痛がみられ、排尿中に疼痛がある。
GBD-オリジナル	帯状疱疹	疼痛を引き起こす猛烈的な皮膚発疹があり、若干の灼熱感とそう痒を伴う。
GBD-オリジナル	HIV症例、症候性、前後天性免疫不全症候群	体重減少、疲労、感染症の頻発。
GBD-オリジナル	HIV/AIDS症例、抗レトロウイルス薬（ARV）服用中	時折発熱や感染症を呈する。時々下痢を引き起こす薬物を毎日服用している。
GBD-オリジナル	AIDS症例、抗レトロウイルス薬（ARV）治療なし	重度の体重減少、脱力感、疲労、咳、発熱、感染症の頻発、皮膚発疹、下痢がみられる。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-オリジナル	腸管の線虫感染：症候性	腹部に痙性疼痛と膨満感あり。
GBD-オリジナル	リンパ管フィラリア症：症候性	下肢の腫脹があり、皮膚は硬く厚くなり、動き回ることに支障がある。
GBD-オリジナル	耳痛	日常生活にやや困難を引き起こす耳痛がある。
GBD-オリジナル	結核、HIV感染あり	咳と発熱が続き、息切れがみられ、寝汗、脱力、疲労感、重度の体重減少がみられる。
GBD-オリジナル	結核、HIV感染なし	咳と発熱が続き、息切れがみられ、衰えを感じており、体重がかなり減っている。
癌		
GBD-オリジナル	癌、診断および初回治療	疼痛、吐き気、疲労、体重減少があり、大きな不安を抱えている。
GBD-オリジナル	癌、転移性	疼痛、極度の疲労、体重減少があり、大きな不安を抱えている。
GBD-オリジナル	乳房切除	片方の乳房を切除し、時に腕に痛みや腫脹がある。
GBD-オリジナル	ストーマ	便を排出するために腹部に設けた開口部に取り付けられたポーチを持つ。
GBD-オリジナル	終末期、薬物投与あり（癌の場合、末期腎/肝疾患）	急激な体重減少あり、恒常的な疼痛を回避するための強力な薬物療法を定期的地使用。食欲がなく、吐き気をもよおし、ほとんどの時間を病床で過ごす必要がある。
GBD-オリジナル	終末期、薬物投与なし（癌の場合、末期腎/肝疾患）	急激な体重減少あり、恒常的な疼痛がある。食欲がなく、吐き気をもよおし、ほとんどの時間を病床で過ごす必要がある。
心疾患		
GBD-オリジナル	急性心筋梗塞：1～2日目	身体を動かすと悪化する重度の胸痛がある。吐き気、息切れ、強い不安がある。
GBD-オリジナル	急性心筋梗塞、3～28日目	身体を激しく動かした後に息が切れて疲れやすいが安静時には問題ない。毎日薬を服用しなければならず、ある程度の不安を抱えている。
GBD-オリジナル	狭心症：軽度	ランニングや重い物を持ち上げるなど、身体を激しく動かすと胸に痛みが生じる。少し安静にしていると、痛みは消える。
GBD-オリジナル	狭心症、中等度	坂を歩いているのぼる、平地で0.5キロメートル以上歩くなど、中等度の身体活動により発生する胸の痛みがある。少し安静にしていると、疼痛は消える。
GBD-オリジナル	狭心症：重度	わずかな距離を歩くなど、軽度の身体活動をするだけで胸に痛みが生じる。少し安静にしていると、疼痛は消える。疼痛があるため、身体をほとんど動かさないようにしている。
GBD-オリジナル	心伝導障害および不整脈	急速な鼓動や不規則な心拍が生じたり、時折失神する時がある。
GBD-オリジナル	跛行	中距離を歩く程度で下肢にひきつるような痛みがおこる。この痛みは短い休憩をとると消える。
GBD-オリジナル	心不全、軽度	坂を歩いているのぼる、または平地で0.5キロメートル以上歩くなど、中等度の身体活動により、息切れがみられ、すぐに疲れる。安静にしているとき、あるいは労力をあまり必要としない程度の活動中は快適。
GBD-オリジナル	心不全、中等度	わずかな距離のみを歩くなど、軽度の身体活動により、息切れがみられ、すぐに疲れる。安静時には快適であるが、中等度の活動は避ける。
GBD-オリジナル	心不全、重度	安静時に息切れと疲れを感じる。呼吸障害を悪化させるおそれがある場合、いかなる身体活動も避けている。
GBD-オリジナル	脳卒中：長期的結果、軽度	動き回ることにある程度の困難はあり、片手に脱力感を感じるが、支援なしで歩行できる。
GBD-オリジナル	脳卒中、後遺症、中等度	動き回ること、手を使うこと、物を持ち上げて持ったままにすること、着替えること、身だしなみを整えることにある程度の困難がある。
GBD-オリジナル	脳卒中：長期的結果、中程度+認知障害	動き回ること、物を持ち上げたり持ったりすることなどといった手の使用、着替えること、身だしなみを整えることなどにある程度の困難がある。しばしば物忘れをし、混乱する。
GBD-オリジナル	脳卒中：長期的結果、重度	ベッド上で寝たきりまたは車椅子から動けず、会話が困難で、食事、トイレ、着替えは他者の手を借りる。
GBD-オリジナル	脳卒中、後遺症、重度+認知障害	ベッド上で寝たきりまたは車椅子から動けず、食事、トイレ、着替えは他者の手を借り、話すこと、物事を明解に考えること、記憶することが困難である。
糖尿病、消化器、泌尿生殖器疾患		
GBD-オリジナル	糖尿病足病変	足が腫脹し痛みがあり、多少の歩行困難を引き起こす。
GBD-オリジナル	糖尿病ニューロパチー	腕、脚、手、足に疼痛、刺痛、しびれがある。痙攣と筋力低下が時々ある。
GBD-オリジナル	慢性腎疾患（ステージIV）	疲れやすく、吐き気、食欲減退、睡眠困難がみられる。
GBD-オリジナル	末期腎疾患、透析中	疲れがあり、かゆみ、痙攣、頭痛、関節痛、息切れがみられる。約半日続く集中的な医療が一日おきに必要。
GBD-オリジナル	末期腎疾患、腎臓移植後	時々疲れて落ち込み、日常生活にやや支障がある。
GBD-オリジナル	非代償性肝硬変	腹部膨張および下肢腫脹がみられる。脱力感、疲労、食欲低下。
GBD-オリジナル	胃出血	吐血し、吐き気がある。
GBD-オリジナル	クローン病または潰瘍性大腸炎	差し込むような腹痛があり、下痢が1日数回あり、毎年2ヵ月間は非常に疲れを感じる。症状を呈しないときには、再発の不安がある。
GBD-オリジナル	前立腺肥大：症状あり	排尿に切迫性を感じ、排尿は頻回であるが、排尿は緩徐で時に痛みを伴う。
GBD-オリジナル	尿失禁	排尿を制御することができない。
新規	腹圧性尿失禁	咳をしたとき、くしゃみをしたとき、笑ったとき、運動中に、意味なく少量尿がもれる。
GBD-オリジナル	インポテンス	勃起することまたは維持が難しい。
GBD-オリジナル	不妊症、原発性	子をもつことを望み、妊娠可能なパートナーがいるものの、二人の間で妊娠できない。
GBD-オリジナル	不妊症、続発性	子が1人以上いて、さらに子をもつことを望んでいる。妊娠可能なパートナーがいるものの、二人の間で妊娠できない。
慢性呼吸器疾患		
GBD-オリジナル	喘息、コントロールされている	喘鳴と咳が月1回あるが、それが日常生活に支障をきたすことはない。
GBD-オリジナル	喘息、完全にはコントロールされていない	喘鳴と咳が週1回あり、そのために日常生活にある程度ある程度の支障をきたしている。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-オリジナル	喘息：コントロール不良	週に2回を超える喘鳴、咳、息切れがあり、日常生活に支障をきたし、時に夜間に眠れない。
GBD-オリジナル	COPDおよびその他の慢性呼吸系疾患、軽度	身体を激しく動かした後に咳や息切れが生じるが、長距離を歩き、階段を上ることはできる。
GBD-オリジナル	COPDおよびその他の慢性呼吸系疾患、中等度	少し身体を動かしただけでも、咳、喘鳴、息切れがみられる。疲れがあり、短い距離しか歩けない、あるいは階段はほんの数段しか上れない。
GBD-オリジナル	COPDおよびその他の慢性呼吸系疾患、重度	常に、咳、喘鳴、息切れがみられる。わずかな距離を歩くことも、ほんの数段を上ることも非常に困難で、安静にしているときに疲れを感じ、不安がある。
神経疾患		
GBD-オリジナル	認知症、軽度	最近の出来事を記憶することに若干問題があり、集中したり、判断を下したり、計画を立てることが苦手となる。
GBD-オリジナル	認知症、中等度	記憶障害と錯乱がみられ、見当識障害があり、時々現実にはない声が聴こえたり、日常生活に多少支援が必要になる。
GBD-オリジナル	認知症：重度	完全な記憶減失があり、身近な家族ももはや認識できず、日常生活はすべて介助を要する。
GBD-オリジナル	頭痛：片頭痛	日常生活に多大な困難を引き起こすほどの重度の拍動性の頭痛や吐き気があり、時にベッドから出られない。動き回ること、光、騒音によりさらに悪化する。
GBD-オリジナル	頭痛：緊張型	頸部にも影響する中程度の頭痛で、日常生活に支障をきたす。
新規	頭痛：薬物濫用	毎日頭痛があり、鈍痛として感じられ、しばしば一日中続き、浅眠、吐き気、疲労感を伴う。ほとんど頭痛を緩和しないが症状の悪化を防ぐために必要とする頭痛薬を服用する。
GBD-オリジナル	多発性硬化症、軽度	片側の手に軽度の感覚喪失があり、歩行中は少し不安定で、片側の眼の視力がやや失われており、しばしば緊急に排尿する必要がある
GBD-オリジナル	多発性硬化症、中等度	歩行に補助が必要で、書く動作や腕の協調に困難があり、片側の眼の視力が失われており、排尿をコントロールできない。
GBD-オリジナル	多発性硬化症、重度	不明瞭言語と嚥下障害がある。腕や手が脱力し、下肢の動きは非常に限られて硬直がみられ、両目の視力が失われており、排尿をコントロールできない。
新規	てんかん、重度 (発作≧月1回)	月1回以上の突然の持続的な発作があり、激しい筋収縮と硬直を伴い、意識消失、排尿や排便のコントロール不良がみられる。発作の間は記憶喪失と集中困難がみられる。
新規	てんかん、重度でない (発作<月1回)	年に2～5回の突然の持続的な発作があり、激しい筋収縮と硬直を伴い、意識消失、排尿や排便のコントロール不良がみられる。
GBD-オリジナル	パーキンソン病、軽度	軽度のふるえがみられ、動作はややゆっくりであるが、歩行は可能で、支援なしで日常生活を送ることができる。
GBD-オリジナル	パーキンソン病、中程度	中等度のふるえがみられ、動作はゆっくりであり、そのため歩行や日常生活にある程度の支障をきたしている。嚥下、会話、睡眠、物事の記憶にある程度の困難がある。
GBD-オリジナル	パーキンソン病、重度	重度のふるえがみられ、動作は非常にゆっくりであり、そのため歩行や日常生活に多大な支障をきたしている。転倒しやすく、会話、嚥下、睡眠、物事の記憶は非常に困難である。
精神障害、行動障害、依存症		
新規	アルコール摂取障害、非常に軽度	毎日飲酒し、飲みたいという衝動を抑えるのが困難。本人は、酔っていないときは正常に機能する。
GBD-オリジナル	アルコール摂取による障害、軽度	暴飲し、飲みたいという衝動を抑えるのが時に困難。酩酊している間は日常生活を送ることが困難。
GBD-オリジナル	アルコール摂取による障害、中等度	暴飲し、ほぼ毎週酩酊し、飲みたいという衝動を抑えるのが非常に困難。飲酒と回復の繰り返しで、日常生活が困難になり、不眠、疲労を引き起こす。
GBD-オリジナル	アルコール摂取による障害、重度	ほぼ毎日酩酊し、飲みたいという衝動を抑えることができない。日常生活のほとんどを飲酒と回復に費やしている。思考、記憶、意思疎通が困難で、絶えず疼痛と疲労を感じている。
GBD-オリジナル	胎児性アルコール症候群：軽度	身体的・精神的な発達が遅いため、学習にある程度の支障をきたしているものの、日常生活には一切支障がない。
GBD-オリジナル	胎児性アルコール症候群：中程度	身体的・精神的な発達が遅いため、日常生活にある程度の支障をきたしている。
GBD-オリジナル	胎児性アルコール症候群：重度	身体的・精神的な発達が遅いため、日常生活に多大な支障をきたしている。
新規	大麻依存症、軽度	マリファナを週に1回以上使用しており、常用薬のコントロールが困難。本人は、使用していないときは正常に機能する。
GBD-オリジナル	大麻依存症	毎日マリファナを使用し、常用薬のコントロールが困難。時に気分変動、不安、幻覚があり、日常生活がやや困難。
新規	アンフェタミン依存、軽度	刺激物質（薬物）を週に1回以上使用しており、常用薬のコントロールが困難。本人は、使用していないときは正常に機能する。
GBD-オリジナル	アンフェタミン依存	刺激物質（薬物）を使用しており、常用薬のコントロールが困難。時々鬱病、幻覚、気分変動を呈し、日常生活が困難。
新規	コカイン依存症、軽度	コカインを週に1回以上使用しており、常用薬のコントロールが困難。本人は、使用していないときは正常に機能する。
GBD-オリジナル	コカイン依存症	毎日コカインを使用し、常用薬のコントロールが困難。時に気分変動、不安、パノニア、幻覚、睡眠障害があり、日常生活がやや困難。
新規	ヘロインおよびその他のオピオイド依存症、軽度	毎日ヘロイン（またはメタドン）を使用し、常用薬のコントロールが困難。本人は、使用していないときは正常に機能する。
GBD-オリジナル	ヘロインおよびその他のオピオイド依存症	毎日ヘロインを使用し、常用薬のコントロールが困難。作用が徐々に消えてくると、重度の吐き気、興奮、嘔吐、発熱を呈す。日常生活に大いに支障をきたしている。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-オリジナル	不安障害、軽度	軽度の不安を感じて心配しており、そのために集中力、物事の記憶、睡眠にやや支障がある。疲れやすいが、日常生活を送ることはできる。
GBD-オリジナル	不安障害、中等度	不安を感じて心配しており、そのために集中力、物事の記憶、睡眠に支障がある。疲れやすく、日常生活を送ることが困難と思っている。
GBD-オリジナル	不安障害、重度	常に強い不安を感じて心配しており、そのために集中力、物事の記憶、睡眠に支障がある。人生に楽しみを見いだせず、自殺について考えている。
GBD-改訂	大うつ病性障害、軽度症状	持続的な悲しみを感じ、通常の活動に対する関心を失っている。時々よく眠れず、疲れを感じていたり、集中力に問題があるが、特別な努力により、まだ日常生活を何とか送ることはできる。
GBD-オリジナル	大うつ病性障害、中等度症状	恒常的な悲しみを感じ、通常の活動に対する関心を失っている。日常生活に何らかの困難があり、よく眠れず、集中力に問題があり、時折自傷行為について考えている。
GBD-オリジナル	大うつ病性障害、重度症状	抗しがたい恒常的な悲しみを感じ、日常生活を送ることができない。時々現実との接触を失い、自傷行為や自殺を望む。
GBD-オリジナル	双極性障害：躁病エピソード	活動過多、実際にはないものを聞いたり信じたりし、本人や他者を危険にさらすような衝動的で攻撃的な行動をとる。
GBD-オリジナル	双極性障害：残遺状態	軽度の気分変動がみられ、過敏性を示し、日常生活にやや支障がある。
GBD-オリジナル	統合失調症：急性状態	実際にはないものが聞こえたり見えたりし、恐怖を感じ、混乱し、時々凶暴性を見せる。意志の疎通と日常生活に多大な困難があり、時々自傷または自殺願望がある。
GBD-オリジナル	統合失調症：残遺状態	実際にはないものが聞こえたり見えたりし、意志の疎通に問題がある。忘れっぽくなることもあり、日常生活に困難があり、自身を傷つけることを考えている。
GBD-オリジナル	神経性食思不振症	抗しがたいほど絶食の必要性を感じ、体重を減らすために過度な運動をする。非常に痩せており、虚弱で不安がある。
GBD-オリジナル	神経性過食症	コントロールがきかない過食の後に、罪の意識、飢餓感、体重を減らすための嘔吐が続く。
GBD-オリジナル	注意欠陥・多動性障害	活動過多で、集中すること、物事を記憶すること、仕事をやり遂げることに支障がある。
GBD-オリジナル	行為障害	頻繁に問題行動があり、時々凶暴性を見せる。他人とのやりとりが困難で、怒りっぽい。
GBD-オリジナル	アスペルガー症候群	他人とのやりとりが困難で、質問の理解や質問に対する反応が遅い。一つのことに関心を持っていることが多く、基本的な日常生活にある程度支障がある。
GBD-オリジナル	自閉症	他者とのやり取りに非常に問題があり、単純な質問や指示の理解が困難である。基本的な日常生活に多大な支障があり、毎日のルーチンに何らかの変化があると苦む。
GBD-改訂	知的障害、境界型	学校での習得が遅い。成人の場合、複雑な作業や不慣れた作業をこなすのはやや困難であるが、それ以外の機能については自立している。
GBD-改訂	知的障害、軽度	知能が低く、学校での学習についていけない。成人の場合、独立して生活できるが、子育てにはしばしば支援が必要で、単純な指示を受けている場合に限り仕事に取り組むことが可能。
GBD-改訂	知的障害、中等度	知能が低く、話すことが遅く、また単純な作業でもこなすのが遅い。成人の場合、自立して生活し、子育てするには多くのサポートが必要である。単純な指示を受けている場合に限り仕事に取り組むことが可能。
GBD-改訂	知的障害、深刻	知能が非常に低く、ほとんど言語を習得しておらず、最も基本的な依頼や指示でも理解できない。常に監督下において、すべての活動を支援する必要がある。
GBD-改訂	知的障害、重度	知能が非常に低く、数語程度しか話せず、常に監督下において、ほとんどの日常生活を支援する必要がある、単純な作業のみこなすことができる。
聴力障害、視覚障害		
GBD-改訂	聴力損失、軽度	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聞いたり理解したりすることがだいぶ難しい。
GBD-改訂	聴力損失、中等度	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聞いたり理解したりすることができず、静かな場所や電話でもほかの人の話を聴きとりにくい。
GBD-改訂	聴力損失、重度	静かな場所でもほかの人の話を聞いたり理解したりすることができず、電話での会話にも参加できない。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、情緒面への影響も引き起こす（たとえば不安や抑うつ）
GBD-改訂	聴力損失、深刻	静かな場所でもほかの人の話を聞いたり理解したりすることができず、電話での会話に参加できず、ほかの状況でも聴き取りが非常に難しい。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。
GBD-改訂	聴力損失、完全	いかなる状況でも、最大の音であってもまったく聞こえず、口頭でのコミュニケーションを取れない、または電話を使用できない。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。
GBD-改訂	聴力損失、軽度、耳鳴あり	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聞いたり理解したりすることが難しく、時に耳鳴に悩まされている。
GBD-改訂	聴力損失、中等度、耳鳴あり	騒がしい場所（たとえば都会の往来）で、ほかの人の話を聞いたり理解したりすることができず、静かな場所や電話でもほかの人の話を聴きとりにくく、一度に5分間続く耳鳴にはほぼ毎日悩まされている。
GBD-改訂	聴力損失、重度、耳鳴あり	静かな場所でもほかの人の話を聞いたり理解したりすることができず、電話での会話に参加できず、一度に5分以上続く耳鳴にはほぼ毎日悩まされている。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、情緒面への影響も引き起こす（たとえば不安や抑うつ）
GBD-改訂	聴力損失、深刻、耳鳴あり	静かな場所でもほかの人の話を聞いたり理解したりすることができず、電話での会話に参加できず、ほかの状況でも聴き取りが非常に難しく、一度に5分以上続く耳鳴には1日に複数回悩まされている。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-改訂	聴力損失、完全、耳鳴り	いかなる状況でも、最大の音であってもまったく聞こえず、口頭でのコミュニケーションを取れない、または電話を使用できない、また、1日の半分以上は耳鳴りに非常に悩まされている。コミュニケーションや他人との関わりが困難で、不安、抑うつまたは孤独を引き起こす。
GBD-オリジナル	遠見視力、軽度障害	標識を読み取るときなど、遠見視力にやや困難があるものの、視力に関する問題はほかに一切ない。
GBD-オリジナル	遠見視力、中等度障害	部屋の反対側にいる顔や物を認識することが難しいほど、視力に問題がある。
GBD-オリジナル	遠見視力、重度障害	重度の視力喪失により、日常生活に支障をきたしており、情緒面にもやや影響があり（たとえば不安）、介助なしでの外出はやや困難。
GBD-改訂	遠見視力・失明	完全に失明しているため、日常生活の一部に大きな困難をきたし、介助なしでの外出は難しい。社会的孤立のため、時に悩んだり、鬱状態になることがある。
GBD-オリジナル	老眼	3フィート（約91.4センチ）よりも近いところの物を見ることは難しいが、ある距離をおいて物事を見ることは難しい。
筋骨格障害		
新規	腰痛、軽度	軽度の腰痛があるため、着替える、立つ、物を持ち上げることが困難である。
新規	腰痛、中程度	中程度の腰痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。
GBD-オリジナル	腰痛、急性、下肢疼痛を伴わない	重度の腰痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。十分に眠れず、悩みを抱えている。
GBD-オリジナル	腰痛、急性、下肢疼痛を伴う	重度の腰痛と下肢痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。十分に眠れず、悩みを抱えている。
GBD-オリジナル	腰痛、慢性、下肢疼痛を伴わない	常に腰痛があるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが困難である。十分に眠れず、悩みがあり、人生の楽しみの一部を失ってしまった。
GBD-オリジナル	腰痛、慢性、下肢疼痛を伴う	常に腰痛と足の痛みがあるため、着替える、座る、立つ、歩く、物を持ち上げることが難しい。十分に眠れず、悩みがあり、人生の楽しみの一部を失ってしまった。
GBD-オリジナル	頸痛、軽度	首の痛みがあり、頭部を回したり、物を持ち上げることが難しい。
GBD-オリジナル	頸痛、中等度	常に首の痛みがあり、頭部を回したり、腕を上げたり物を持ちあげることが難しい。
GBD-オリジナル	頸痛、重度	重度の首の痛みがあり、頭部を回したり、物を持ち上げることが難しい。頭痛があり、腕に疼痛があり、睡眠不足で、疲れを感じ、不安がある。
GBD-オリジナル	頸痛、最重度	常に首の痛みがあり、腕に疼痛があり、頭部を回したり、腕を上げたり物を持ちあげることが難しい。頭痛があり、睡眠不足で、疲れを感じ、不安がある。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、下肢、軽度	下肢に疼痛があり、それが原因で走ることや長距離を歩くこと、また起き上がりたりする動作に困難が生じる。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、下肢、中程度	下肢に中程度の疼痛があり、これにより跛行がみられ、また歩くこと、立っていること、重い物を持ち上げたり運んだりすること、起き上がる動作、眠ることにある程度の支障をきたしている。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、下肢、重度	下肢に重度の疼痛があり、これにより跛行がみられ、また歩くこと、立っていること、重い物を持ち上げたり運んだりすること、寝起きの動作、眠ることにより多大な支障をきたしている。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、上肢、軽度	腕と手に軽度の疼痛と硬直がある。物を持ち上げたり、運んだり、持ったままでいることにある程度の困難がある。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、上肢、中程度	腕と手に中程度の疼痛と硬直があり、そのために物を持ち上げたり、運んだり、持ったままでいることが困難であるとともに、疼痛が原因で睡眠障害がある。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、一般化、中程度	ほとんどの関節に疼痛と変形がみられ、動き回ることや寝起きの動作、また持ち上げたり運ぶ動作に両手を使うことを困難にしている。疲労感をしばしば感じる。
GBD-オリジナル	筋骨格障害、一般化、重度	ほとんどの関節に重度の恒常的な疼痛と変形がみられ、動き回ることや寝起きの動作、食事、着替え、物を持ち上げたり運ぶ動作、両手を使うことを困難にしている。しばしば悲嘆、不安、極度の疲労を感じる。
新規	痛風：急性	下肢に重度の痛みと浮腫みがあり、上下に動かす動作、立位、歩行、重い物を持ち上げたり運んだりすることが非常に困難になる。苦痛により睡眠障害がある。
傷害		
GBD-改訂	1本または複数本の指の切断（親指を除く）	片方の手の指が1本ない。時々、疼痛と断端に刺すような痛みがある。
GBD-オリジナル	親指の切断（長期）	片方の親指を失っているため、手を使う際にある程度の支障があるほか、疼痛と断端に刺すような痛みがある。
GBD-改訂	片上肢の切断（加療あり）	片腕の一部と片手を失っているが、疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。義腕を使用しているため、物を持ち上げたり、料理などの日常生活を送ることは可能であるが、かなり余分な労力を要する。
新規	片上肢の切断（長期、加療なし）	片腕の一部と片手を失っているが、疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。物を持ち上げる時や料理などの日常生活にはもう一方の手の助けが必要である。
GBD-改訂	両上肢の切断（長期、加療あり）	両腕の一部を失っており、疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。2本の義腕を使用しているため、日常生活を送ることは可能であるが、かなり余分な労力を要する。
GBD-改訂	両上肢の切断（長期、加療なし）	両腕の一部を失っており、疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。食事やトイレの使用といった日常生活の基本的な動作にも他者の多大な助けを要し、その他に本人が出来る活動も非常に限られている。
GBD-オリジナル	足指の切断	足指1本を失っているが、時折疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。
GBD-改訂	片下肢の切断（長期、加療あり）	片脚の一部を失っているが、疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。義足を使用しており、動き回る際に役立っている。
GBD-オリジナル	片下肢の切断（長期、加療なし）	片脚の一部を失っているが、疼痛が残り、断端には刺すような痛みがある。義足を使用しておらず、ひりひりする痛みを頻繁に感じ、松葉杖を使用している。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-改訂	両下肢の切断(長期、加療あり)	両脚の一部を失っており、疼痛が残り、断端がうずく。義足を使用しており、動き回ることが可能であるが、余分な労力を要する。
GBD-改訂	両下肢の切断(長期、加療なし)	両脚の一部を失っており、疼痛が残り、刺すような痛みがあり、断端がひりひりすることが頻繁にある。動き回ることが非常に困難で、抑うつと不安を発症しており、日常生活の多くの場面で他者の助けを要する。
GBD-オリジナル	熱傷。下気道の熱傷がなく、熱傷を受けた表面の総面積が<20% (短期、加療の有無を問わず)	身体の一部に熱傷がある。熱傷した箇所は部分的に痛むところがあり、それ以外の部位は感覚が失われている。
GBD-オリジナル	熱傷。頭部/頸部または手/手首の熱傷の場合は、総面積の<10%の熱傷、または表面の総面積の<20%の熱傷(長期、加療の有無を問わず)	熱傷が原因の瘢痕がある。瘢痕には時に痛みとかゆみがある。
GBD-オリジナル	熱傷。熱傷を受けた表面の総面積が≥20% (短期、加療の有無を問わず)	身体の大部分に痛みを伴う熱傷がある。熱傷を受けた部位には感覚を喪失した部分があり、不安を抱えて気分がすぐれない。
GBD-オリジナル	熱傷。頭部/頸部または手/手首の熱傷の場合は、表面の総面積の≥10%の熱傷、または表面の総面積の≥20%の熱傷(長期、治療を受けた場合)	身体の大部分に熱傷が原因の瘢痕がある。瘢痕はしばしば痛みとかゆみを伴い、本人が悲嘆にくれることも多い。
GBD-オリジナル	熱傷。頭部/頸部または手/手首の熱傷の場合は、表面の総面積の≥10%の熱傷、または体の総面積の≥20%の熱傷(長期、治療を受けない場合)	身体の大部分に、熱傷が原因の、外観を損なう、かゆみのある重度の瘢痕がある。一部の関節を動かすことができず、悲しみを感じ、着替えやトイレなどの身の回りのことをするのが非常に困難である。
GBD-オリジナル	下気道の熱傷(加療の有無を問わず)	
GBD-オリジナル	挫滅(短期または長期、加療の有無を問わず)	身体の一部が挫滅し、疼痛が残り、患部の腫脹、刺痛があり、感覚がない部分がある。
GBD-オリジナル	股関節脱臼(長期、加療の有無を問わず)	足を引きずって歩き、歩くときに不快感がある。
GBD-オリジナル	膝関節脱臼(長期、加療の有無を問わず)	膝の関節が外れ、痛みを引き起こし、膝を動かしにくく、時に膝折れがみられる。歩行時には松葉杖が必要で、着替えなどの身の回りのことに支援を要する。
GBD-オリジナル	肩関節脱臼(長期、加療の有無を問わず)	肩の関節が外れ、痛みを引き起こす、動かしにくい。着替えや料理など、日常生活に支障をきたす。
GBD-オリジナル	筋肉や腱のその他の負傷(肩、膝、または股関節以外の捻挫、緊張、脱臼など)	筋肉の緊張により、疼痛と腫脹が生じる。
GBD-オリジナル	溺水および非致死性の浸水(短期または長期、加療の有無を問わず)	息切れ、不安、咳、嘔吐を経験する。
GBD-オリジナル	鎖骨、肩甲骨、または上腕骨の骨折(短期または長期、加療の有無を問わず)	肩甲骨が折れて痛みを伴い、腫脹がみられる。患側の腕を使用できず、着替えが困難。
GBD-改訂	顔面骨の骨折(短期または長期、加療の有無を問わず)	頬骨が骨折している、または鼻が骨折している、あるいは歯が欠けており、腫脹と重度の疼痛を伴う。
GBD-オリジナル	足の骨折(短期、加療の有無を問わず)	足の骨が骨折しているため疼痛、腫脹が生じ、歩行困難を引き起こしている。
GBD-オリジナル	足骨の骨折(長期、加療の有無を問わず)	過去に足を骨折し、適切に治癒しなかった。現在足に疼痛があり、ある程度の歩行困難がみられる。
GBD-オリジナル	手の骨折(短期、加療の有無を問わず)	手が骨折しているため、疼痛と腫脹が生じている。
GBD-オリジナル	手の骨折(長期、加療の有無を問わず)	手に硬直がみられ、握力が弱い。
GBD-オリジナル	大腿頸部骨折(短期、加療の有無を問わず)	股関節を骨折しており、疼痛がある。立ったり座ったりできず、体を洗ったり、着替えたり、またトイレに行くなどする場合には介助が必要。
GBD-オリジナル	大腿頸部骨折(長期、加療あり)	過去に股関節骨折を経験した際、治療により固定。短い距離しか歩けず、動き回ると不快感があり、日常生活がやや困難。
GBD-オリジナル	大腿頸部骨折(長期、加療なし)	過去に股関節骨折を経験した際、治療を一切受けず、適切に治癒しなかった。ベッドから出られず、体を洗ったりトイレに行くなどする場合には介助が必要。
GBD-オリジナル	大腿骨頸部以外の骨折(短期、加療の有無を問わず)	大腿骨を骨折。重度の疼痛と主張で歩行できない。
GBD-オリジナル	大腿骨頸部以外の骨折(長期、加療なし)	過去に大腿骨骨折を経験した際、治療を一切受けず、適切に治癒しなかった。現在、歩行時に跛行がみられるほか、本人には不快感がある。
GBD-オリジナル	膝蓋、脛骨、または腓骨もしくは足根関節の骨折(短期、加療の有無にかかわらず)	下肢の骨が骨折しているため重度の疼痛、腫脹が生じ、歩行困難を引き起こしている。
GBD-オリジナル	膝蓋、脛骨、または腓骨もしくは足根関節の骨折(長期、加療の有無にかかわらず)	過去に下肢の骨を骨折した際、適切に治癒しなかった。現在膝と足根関節に疼痛があり、歩行困難がみられる。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-オリジナル	骨盤骨折（短期）	骨盤の骨を骨折し、腫脹および紫斑を伴う。重度の疼痛があり、歩くことができない、または日常生活を送ることができない。
GBD-オリジナル	骨盤骨折（長期）	過去に骨盤骨折を経験し、現在足を引きずって歩行。背部と鼠径部の疼痛が排尿時や長期間の座位の場合にしばしばある。
GBD-オリジナル	橈骨骨折または尺骨骨折（短期、加療の有無を問わず）	前腕が骨折しているため重度の疼痛、腫脹を引き起こし、動きに制約がある。
GBD-オリジナル	橈骨骨折または尺骨骨折（長期、加療なし）	過去に前腕を骨折した際、適切に治癒しなかったため、肘と手首にある程度の痛みがあり、動きに制約がある。着替えやなど、日常生活に支障をきたす。
GBD-オリジナル	頭蓋骨の骨折（短期または長期、加療の有無を問わず）	頭蓋骨が折れているものの、脳損傷はない。骨折した箇所に痛みと腫脹がある。
GBD-オリジナル	胸骨骨折および/または肋骨1本または2本の骨折（短期、加療の有無にかかわらず）	肋骨が折れているため、特に吸い込むときに胸部に重度の疼痛を引き起こす。
GBD-オリジナル	脊柱の骨折（短期または長期、加療の有無を問わず）	背骨が折れており、痛みがあるものの、腕や脚は制限なく使える。
GBD-オリジナル	骨折、加療（長期）	過去に折れた骨に軽度の疼痛がある。
GBD-オリジナル	神経損傷（短期）	神経損傷が原因で、動作困難と患部のある程度感覚喪失を引き起こしている。
GBD-オリジナル	神経損傷（長期）	過去の神経損傷が今も引き続き動作困難の原因となっている。患部が麻痺しているため、そこを負傷することがしばしばある。
GBD-オリジナル	眼の負傷（短期）	片側の眼の負傷が原因で、疼痛と見えづらさが生じている。
新規	振盪	頭痛、眩暈、吐き気、集中困難を呈す。
GBD-オリジナル	重度外傷性脳損傷（短期、加療の有無を問わず）	集中することができず、頭痛、記憶障害、眩暈を呈し、怒りっぽい。
GBD-オリジナル	外傷性脳損傷、長期的結果、軽度（加療の有無を問わず）	頭痛の発症、記憶障害、集中困難がみられる。
GBD-オリジナル	外傷性脳損傷、長期的結果、中程度（加療の有無を問わず）	頻発する頭痛、記憶障害、集中困難、眩暈を呈す。しばしば不安で不機嫌である。
GBD-オリジナル	外傷性脳損傷、長期的結果、重度（加療の有無を問わず）	はっきりと物事を考えられない、頭痛が頻発、記憶障害、集中困難、眩暈を呈す。しばしば不安で不機嫌であり、食事、トイレ、着替え、歩行は他者の手を借りる。
GBD-オリジナル	開創（短期、加療の有無を問わず）	皮膚を切開したことが原因で、疼痛やしびれが切開部付近にある。
GBD-オリジナル	中毒（短期、加療の有無を問わず）	嗜眠状態、胃痛、嘔吐を呈す。
GBD-オリジナル	重度胸部外傷（長期、加療の有無を問わず）	過去に重度の胸部外傷を経験し、現在は治癒している。いまだに歩行中は息切れし、胸部に不快感がある。
GBD-オリジナル	重度胸部外傷（短期、加療の有無を問わず）	重度の胸部外傷があり、そのために重度の疼痛、息切れ、不安が生じる。
GBD-改訂	頸部より下の脊髄傷害（加療）	腰部から下が麻痺し、脚の感覚がない、または動かすことができず、排尿や排便に困難がある。移動には車椅子を使用。
GBD-改訂	頸部より下の脊髄傷害（未治療）	腰部から下が麻痺し、脚の感覚がない、または動かすことができず、排尿や排便に困難がある。脚が屈曲位で固定され、しばしば感染症や褥瘡に罹患する。
GBD-改訂	頸部の高さの脊髄傷害（加療）	頸部から下が麻痺し、頸部から下の身体のいずれかの部分の感覚がない、またはコントロールできず、排尿や排便をコントロールできない。
GBD-改訂	頸部の高さの脊髄傷害（未治療）	頸部から下が麻痺し、頸部から下の身体のいずれかの部分の感覚がない、またはコントロールできず、排尿や排便をコントロールできない。腕と脚が屈曲位で固定され、しばしば感染症や褥瘡に罹患する。
その他		
GBD-オリジナル	腹部骨盤の悩み、軽度	吐き気を引き起こすような痛みを腹部に感じるが、日常生活に支障をきたすことはない。
GBD-オリジナル	腹部骨盤の悩み、中等度	腹部に痛みを感じ、吐き気がある。日常生活が困難。
GBD-オリジナル	腹部骨盤の悩み、重度	腹部に激痛を感じ、吐き気がある。不安で日常生活を送ることができない。
GBD-オリジナル	貧血、軽度	やや疲れがあり、脱力感を時々感じるが、それが通常の日常生活を妨げることはない。
GBD-オリジナル	貧血、中等度	中等度の疲労を感じ、脱力感があり、運動後に息切れし、日常生活がより困難になっている。
GBD-オリジナル	貧血、重度	非常に身体が弱くなったと感じ、疲れたり、息切れがある。身体努力または高い集中力を要する活動には問題がある。
GBD-オリジナル	歯周炎	時々歯茎に軽度の出血があり、軽度の不快感を伴う。
GBD-オリジナル	齲蝕：症候性	歯痛があり、食べることに何らかの困難を引き起こす。
GBD-オリジナル	重度の歯牙欠損	前歯と奥歯を含めて喪失した歯が20本を超え、肉、果物、野菜を食べるのが非常に難しい。
GBD-オリジナル	奇形・損傷：レベル1	軽微な、他者から気づかれるような視覚的に確認できる身体形状の異常があり、ある程度の不安と不快感を引き起こす。
GBD-オリジナル	奇形・損傷：レベル2	他者から凝視されるような視覚的に確認できる身体形状の異常がある。その結果、悩んだり、睡眠や集中力に問題が生じる。
GBD-オリジナル	奇形・損傷：レベル3	他者を不快にするような明らかな身体形状の異常があり、そのために社会的な接触を避け、悩みを抱え、十分に眠れず、自殺について考える。
GBD-オリジナル	奇形・損傷：レベル1・痒みまたは痛みを伴う	軽微な視覚的に確認できる身体形状の異常があり、時に痛みやかゆみがある。他者が身体形状の異常に気がつくことで、何らかの不安や不快感が生じる。
GBD-オリジナル	奇形・損傷：レベル2・痒みまたは痛みを伴う	視覚的に確認できる身体形状の異常があり、痛みやかゆみがある。他人が凝視したり何か言ったりすることで、不安が生じる。睡眠や集中力に問題がある。

カテゴリー	健康状態	説明
GBD-オリジナル	奇形・損傷：レベル3・痒みまたは疼みを伴う	明らかな身体形状の異常があり、強い痛みやかゆみがある。他者を不快にするような身体形状の異常があり、そのために社会的な接触を避け、悩みを抱え、十分に眠れず、自殺について考える。
GBD-オリジナル	一般的な合併症のない疾患：不安と日々の薬物	毎日の服用が必要で、ある程度のある程度の不安をきたす疾患診断だが、日常生活への影響は最低限。
GBD-改訂	一般的な合併症のない疾患：診断についての不安	ある程度の不安をきたす疾患診断だが、日常生活への影響は最低限。
GBD-オリジナル	ヨウ素欠乏甲状腺腫	頸部の前面に広範な腫瘍がある。時に脱力感や疲労感、便秘、体重増加がある。
GBD-オリジナル	クワシオルコル	非常に疲労し過敏性で、下痢がみられる。
GBD-オリジナル	重度の衰弱	極度に痩せており、エネルギーがない。
GBD-オリジナル	構音障害	発語が困難で、話を他者が理解しにくい。
GBD-オリジナル	運動障害、軽度	動き回ることにある程度の困難はあるが、支援なしで歩行できる。
GBD-オリジナル	運動障害、中等度	動き回ることにある程度の困難があり、物を持ち上げたり持ったままであることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることが難しいものの、支援なしで歩行できる。
GBD-オリジナル	運動障害、重度	支援なしで動き回ることができず、物を持ち上げたり持ったままであることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることが難しい。
GBD-改訂	運動障害+認知障害、軽度	動き回ることにある程度の困難はあるが、支援なしで歩行できる。学校での学習内容の習得は遅い。成人の場合、複雑な作業や不慣れた作業をこなすのはやや困難であるが、それ以外の機能については自立的である。
GBD-改訂	運動障害+認知障害、中等度	動き回ることにある程度の困難があり、物を持ったままであることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることが難しいものの、支援なしで歩行できる。知能が低く、話したり単純な作業を習得するのが遅い。成人の場合、独立して生活したり子育てしたりするにはサポートが必要で、単純な指示を受けている場合に限り仕事に取り組むことが可能。
GBD-改訂	運動障害+認知障害、重度	支援なしで動き回ることができず、物を持ち上げたり持ったままであることや、着替えることや背筋を伸ばして座っていることができない。また、知能が非常に低く、数語しか話せず、常に監督下において、すべての日常生活を支援する必要がある。
GBD-オリジナル	直腸腔瘻	膣と直腸の間に異常な開口部があり、鼓腸と糞便の膣からの流出を引き起こす。膣の感染症に罹患し、排尿時に疼痛がある。
GBD-オリジナル	膀胱腔瘻	膀胱と膣の間に異常な開口部があり、排尿のコントロールができない。不安があり落ち込む。
新規	血小板減少性紫斑	あざができやすく、時に歯茎からの出血や鼻血があり、脱力感があり、日常生活にやや支障がある。
新規	甲状腺機能低下	エネルギーが低く、寒さを感じる。
新規	甲状腺機能亢進症	神経質になり、動悸があり、発汗が多くなり、睡眠困難がある。
新規	めまいおよびバランス障害(メニエール病、内耳炎)	短い眩暈と短いバランスの喪失の発作。発作の起きていない時に、また発作が起こるのではないかと不安になる。
追加		
新規	アレルギー性鼻炎(花粉症)	かゆみ、鼻汁、くしゃみの頻発がみられる。
新規	境界性人格障害	気分が不安定で、しばしば成り行きを考えることなく行動し、他者と自己をどちらが非常に優れているのか、あるいは非常に劣っているのか見極めようとする傾向がある。これは人間関係のトラブルをまねき、人を怒らせたり不安にさせたり落ち込ませたりする原因となる。
新規	手根管症候群	編み物や運転、書き物やタイピングなどの作業中に、手の一部に疼痛、しびれ、または脱力感を感じる。
新規	便秘	排便回数が少なく、排便時に痛みを伴う。
新規	痔	排便時に失血したり、肛門周囲に疼痛が生じる。
新規	胸焼けおよび逆流性食道炎	しばしば食後に胸の後ろに灼熱感を感じる。
新規	不眠症	寝つきが悪く、覚醒したまま過ごす。
新規	集中治療室入院	重篤でしばしば眠ったままあるいは無意識下にあり、目覚めたときはベッド内で動くことができず、話すこともできず、完全に他者に依存した不安な状況。
新規	侵襲性の装置/ドレーン	体液を排出するためにチューブが挿入され、それが原因で皮膚刺激が生じ、また動き回ることも難しくなる。
新規	過敏性大腸症候群	腹痛、胃内ガス貯留、鼓腸、不規則な便通がみられる。
新規	睡眠時無呼吸	日中に眠気を感じ、集中困難がみられる。
新規	身体表現性障害	疼痛、胃炎、身体の一部のしびれおよび脱力感を経験し、不安を感じる。
新規	拡張蛇行静脈(下肢静脈瘤)	長時間立っているときに、下肢の痛みや足の腫脹が生じる。
新規	三叉神経痛	顔面の重度の疼痛の発症。
新規	膣炎	膣からの分泌物があり、外陰部や膣に痒みや痛み、腫れを生じる。
追加	癌、治療後	治療による体力低下、疲れやすく、時に腹痛や下肢や上肢の腫れを生じることがある。定期的な検査があり、毎回結果が出るまでは不安を感じる。
追加	皮膚炎、皮膚病	皮膚のかゆみ、発赤、表皮剥離があり、時に他人の目が気になる。何度も再発し、気を病むことがある。

章末資料Ⅲ-2 ウェブ調査アンケート文面

こちらは国立成育医療研究センターが行っております、国際的な疾病負担算出の基礎データとなる健康効用指標のためのアンケート調査となります。

基本的にはこの調査に参加することによるストレスや不愉快を感じられることはございませんが、不利益としては約15分程度のお時間を頂くことと、ご負担として、ウェブサイトへのアクセスにはデータ通信量が発生いたします。

この調査への参加は強制ではなく、ご本人の意思で決めて頂きます。

回答は機密情報として扱われ、個人が特定されることはなく、また本研究以外の目的には使用いたしません。

回答時間は約15分程度となっております。

ウェブ調査にご協力いただき、ありがとうございます。

調査に回答いただくにあたり、いくつかのご自身の状況をお聞きます。

問 年齢を教えてください () 歳

問 あなたの学歴を教えてください

1. 中学校
2. 高校・専門学校 中退
3. 短大 卒業
4. 大学
5. 大学院

問 性別を教えてください

1. 男性
2. 女性

問 配偶者の有無についてお答えください。

1. 既婚
2. 離婚
3. 死別
4. 別居
5. 未婚

問 ご自身の現在の状況に最も近いものを以下選択してください。

1. 有給就業者
2. 自営業
3. 失業期間が1年を超える
4. 失業期間が1年未満
5. 専業主夫/主婦
6. 学生
7. 退職者
8. 就労不能

問 (強制加入の)国民健康保険の保証範囲を拡大する為に、(民間の)健康保険にも加入していますか?

1. はい
2. いいえ

問 現在、病院、医療クリニック、診療所、歯科医院、療養所、またはその他の何らかの健康管理施設で、ボランティア、または勤務していますか？これには、健康管理施設でのパートタイム勤務や無償労働のほか、専門の在宅看護サービスも含まれます。（注：これには、健康管理施設の管理業務職員など、医療従事者以外の職員も含まれます。）

1. はい
2. いいえ

問 世帯（ご家族全員を合算したもの）の年収を教えてください

1. 100万円未満
2. 100万円以上200万円未満
3. 200万円以上300万円未満
4. 300万円以上400万円未満
5. 400万円以上500万円未満
6. 500万円以上600万円未満
7. 600万円以上750万円未満
8. 750万円以上
9. わからない/言いたくない

問 ご自宅では車を何台所有されていますか？（所有していない場合は「0」と記入）

問 ご家族（誰でもよい）は以下のどれを所有されていますか？

回答は縦の欄：

1. はい
2. いいえ

横の欄（順不同）：（おそらく1. と回答された場合の表示と考える）

10. スマートフォン/携帯電話
11. テレビ
12. コンピュータ
13. 洗濯機
14. ケーブルテレビまたは衛星放送受信器
15. 別荘
16. 雑誌および/または新聞の購読
17. ご家族以外の使用人（庭師、コック、洗濯係、運転手など）

PC (paired comparison/ pair-wise comparison)

ここでは、さまざまな健康問題をどう比べるか、みていきたいと思います。

人の健康状態によって、身体の一部や精神が機能を十分に発揮することを制限されることがあります。その結果、生きていくうえで、ほかの人なら出来てしまうことが全くこなせない人もいます。また、ほかの人に比べてかなり制限される人もいます。

バージョンa、バージョンbのどちらかを表示 (a; 70%、b; 30%)

バージョンa

そこで、これからさまざまな健康問題について一連の質問をしたいと思います。各質問ごとに、二人の例を説明します。この二人は余命が同じ年数で、その残された人生の中で、二人ともこれから説明する健康問題を継続して経験するものと想定してください。人生の中で出来ることに対して本人に、より身体的あるいは精神的に制約が少ないかという観点から、**全体的に健**

バージョンb

そこで、これからさまざまな健康問題について一連の質問をしたいと思います。各質問ごとに、二人の例を説明します。二人ともこれから提示する健康問題を一週間経験し、通常の生活に復帰するものと想定してください。人生の中で出来ることに対して本人に、より身体的あるいは精神的に制約が少ないかという観点から、**全体的に健康的なのはどちらの人物と思われるか**

質問の中には、答えやすいものもあれば、答えにくい問題もあります。これらの質問には、正解も不正解ありません。それよりも、回答者ご自身の個人的な見解をうかがいたいと思っています。

ランダムに選択された健康状態が二つ提示され、二択の設問が15個続く
(10%の間15は問1と同じペアとし、50%は提示順序も同じ、50%は提示順序を上下逆とする)

問1 一人目は・・・健康状態を挿入
二人目は・・・健康状態を挿入
全体的にみて健康的だと思われるのは一人目ですか、それとも二人目の人物ですか？
1. 一人目
2. 二人目

問2-15 戻るボタンなし 次の質問です。
一人目は・・・健康状態を挿入
二人目は・・・健康状態を挿入
全体的にみて健康的だと思われるのは一人目ですか、それとも二人目の人物ですか？
1. 一人目
2. 二人目

問17 ここで、各質問で説明された二種類の健康問題について、どう思われたかがあります。
上記の質問への回答を選ぶ際に、二種類の健康問題をどのように思い浮かべて考えましたか？
該当するものをすべて選択してください。[M] // 複数回答=4// //01= 選択済み; 02= 非選択//
1. その人の立場になって考えた
2. 似たような状況やそれにまつわる状況におかれた知り合いのことを考えた
3. 想像上の二人のことを考えた
4. その他（具体的にご記入下さい）

PTO (person trade off)

次の質問では、二種類の健康改善プログラムによってもたらされた健康面での全体的なメリットを比較していただきます。

//一つの健康状態をランダムに選択し、また1500, 2000, 3000, 5000, 10000のうちから一つの数字をBIDとしてランダムに選択する//

//問1-3で、異なる健康状態、BIDを提示する//

二種類の健康改善プログラムがあると想定してください。

一つ目のプログラムは、1,000人に対して、急死の原因となる疾患を予防しました。

二つ目のプログラムは、//BID//人に対して、致命的ではないものの、生涯にわたり以下の健康問題を引き起こす疾患を予防しました。

//改行と説明を挿入//

問1 どちらのプログラムの方が、人口全体の健康に良い効果があったと思われますか？

1. 一つ目のプログラム
2. 二つ目のプログラム

一つ目のプログラムは、1,000人に対して、急死の原因となる疾患を予防しました。

二つ目のプログラムは、//BID//人に対して、致死的ではないものの、生涯にわたり以下の健康問題を引き起こす疾患を予防しました。

//改行と説明を挿入//

問2 どちらのプログラムの方が、人口全体の健康に良い効果があったと思われますか？

1. 一つ目のプログラム
2. 二つ目のプログラム

一つ目のプログラムは、1,000人に対して、急死の原因となる疾患を予防しました。

二つ目のプログラムは、//BID//人に対して、致死的ではないものの、生涯にわたり以下の健康問題を引き起こす疾患を予防しました。

//改行と説明を挿入//

問3 どちらのプログラムの方が、人口全体の健康に良い効果があったと思われますか？

1. 一つ目のプログラム
2. 二つ目のプログラム

問 ご自身は現在、病気、もしくは怪我の後遺症を患っていますか？

1. はい
2. いいえ

調査にご協力いただき、ありがとうございました。

参考文献

1. Gakidou, E., et al. (2017) . Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*, 390 (10100) , 1345–1422. doi:10.1016/s0140–6736 (17) 32366–8
2. Haagsma, J. A., et al. (2015) . Assessing disability weights based on the responses of 30,660 people from four European countries. *Popul Health Metr*, 13, 10. doi:10.1186/s12963–015–0042–4
3. Murray, C. J. L., et al. (2012) . Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380 (9859) , 2197–2223. doi:10.1016/s0140–6736 (12) 61689–4
4. Salomon, J. A., et al. (2015) . Disability weights for the Global Burden of Disease 2013 study. *The Lancet Global Health*, 3 (11) , e712–e723. doi:10.1016/s2214–109x (15) 00069–8
5. Salomon, J. A., et al. (2012) . Common values in assessing health outcomes from disease and injury: disability weights measurement study for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*, 380 (9859) , 2129–2143. doi:10.1016/s0140–6736 (12) 61680–8

研究課題Ⅳ

低出生体重の予防的介入の効果：Overview of Cochrane Systematic Reviews

須藤 茉衣子・辻 麻理子（国立成育医療研究センター 政策科学研究部）

研究要旨

低出生体重とさまざまな生活習慣病の発症が関連付けられている。低出生体重の予防は周産期医療の重要課題の一つであり、Cochrane Systematic Reviewsでも多くの予防的介入研究が報告されている。これらのエビデンスを整理する目的で、2012年から2018年に出版された計73件のCochrane reviewsを対象にOverviewを行った。介入の対象となる妊婦は、一般妊婦、切迫早産・早産のハイリスク、多胎、基礎疾患併存、妊娠合併症、児合併症に分類された。また介入プログラムの種類も多様で、栄養・サプリメント、スクリーニング・検査、特定疾患の治療全般、内科・薬物療法、外科手術、保健指導、心理社会的療法、医療機器の使用に分類された。結果は対象者および介入の種類別に記載した。比較的確実な介入の有効性が示されていたのは、妊娠20週未満の妊婦を対象とした下部生殖器感染症スクリーニング、早産のハイリスク妊婦を対象としたプロゲステロンの投与と子宮頸管縫縮術、切迫早産治療におけるカルシウム拮抗薬の β 刺激薬に対する優位性、胎盤機能不全に対するヘパリン投与、であった。全体的に、低出生体重および早産を予防するための介入プログラムの多くは、その有効性に関する十分なエビデンスが認められていなかった。児の長期的なアウトカム評価も含め、低出生体重の予防的介入方法に関するエビデンスの整理が引き続き必要である。

研究協力者

Olukunmi O. Balogun（国立成育医療研究センター 政策科学研究部）

片岡 智恵美（国立成育医療研究センター 政策科学研究部・共同研究員）

I 背景

近年、先進諸国では低出生体重児の増加が問題となっている。その要因としては、出産年齢の高齢化や、それに伴う妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群などの妊娠合併症、生殖医療による多胎の増加や予定帝王切開の増加等の医療行為の変化が指摘されている（Blencowe 2012）。低出生体重につながる早産のリスク要因としては、母親の年齢や妊娠合併症の他、歯周病、感染症・性感染症、貧血、肥満・やせ、睡眠障害、カフェイン、喫煙、アルコール、ストレス、大気汚染、出産・妊娠歴、婚姻の有無、教育歴、体外受精、妊娠希望の有無、などに関する報告がある（Goldenberg 2008）。

このように、早産のリスク要因が多様なことから、その予防的介入に関しても、さまざまな報告がある。例えば、妊娠合併症に対するスクリーニングや治療、抗菌薬の投与や頸管縫縮術、喫煙・飲酒に関する指導、栄養サプリメント、ベッド上安静などである（Iams 2008）。低出生体重の予防は、現代の周産期医療の重大な課題であることから、確立した方法論に基づいて、医療行為に関するエビデンスを専門的に収集しているCochrane systematic reviewsにも、早産や低出生体重を予防するための介入研究に関する様々な情報が報告されている。

Piso et al. (2014) は、妊娠37週未満の早産を予防する目的で、妊娠期に実施される介入の効果を整理するため、Cochrane Systematic Reviewsで出版されている関連のシステマティック・レビューを対象に、Overviewを行っている。合計56件のCochrane reviewを対象にRCTsの結果を整理した結果、3件では早産の割合が有意に上昇し（エストロゲンサプリメント、トリコモナス症の治療、ビタミンCサプリメント（※2015年のアップデート・レビューでは、ビタミンCの有害な効果は認め

られず)、12件では早産の割合が有意に減少した(胎児性フィブロネクチンのスクリーニング、妊娠高血圧症候群のベッドレスト、マグネシウムサプリメント、下部生殖器感染症のスクリーニング、その他8件はサブグループで有意に減少)と報告している。

さらに2018年にも、Medley (2018) が早産予防のための妊娠期における介入の効果に関して、同様に、Cochrane systematic reviewsを対象にOverviewを行っている。このOverviewでは(83件インクルード、うち36件の結果を抽出)、Piso (2014) でも報告されていた下部生殖器感染症のスクリーニングに加え、頸管縫縮術や(2017年出版)、低・中所得国でのmidwife-led continuity modelsケアや、亜鉛サプリメントの効果についても、明らかなエビデンスが認められたと報告している(Piso 2014のOverviewは高所得国のみを対象)。

上記の2つのCochrane reviewを対象としたOverviewでは、早産予防をPrimary outcomeとして設定しており、切迫早産や早産の兆候がみられる妊婦を対象にしたシステマティック・レビューを除外している。このため本研究では、これらのOverviewに含まれていない切迫早産の対象者も含め、低出生体重の予防的介入の効果を整理する。本研究において、Cochrane systematic reviewsで報告されている、低出生体重の予防的介入に関するRCTの結果に基づくエビデンスを包括的に整理することで、周産期の診療・ケアに関する有益な情報を提供することを目指す。

II 方法

II-1 検索およびスクリーニング

Cochrane systematic reviewsを対象に低出生体重の予防に関するOverviewを実施するため、以下の検索式(表1)を用いて、Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) で文献検索を行った(2018年10月)。ヒットした文献のスクリーニングは、2名の研究者が独立して行った。

スクリーニングの手順としては、まずタイトルとアブストラクトで一次スクリーニングを行い、次に各Cochrane reviewで設定されているアウトカムを確認し、低出生体重等がアウトカムとして設定されていないレビューを除外した。最後にフルテキスト・スクリーニングを行い、下記の本Overviewの包含基準にあてはまるレビューを選択した。

表1 検索式
Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Search on 02 Oct 2018

#1	MeSH descriptor: [Women] explode all trees
#2	wom?*n*:ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#3	MeSH descriptor: [Female] explode all trees
#4	female*:ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#5	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees
#6	pregnan*:ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#7	gestation*:ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#8	{OR #1-#7} in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#9	MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees
#10	((birthweight*) OR (birth weight*)) :ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#11	"low birth weight*" OR "low birthweight*" in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)

#12	(small NEAR/3 age*) :ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#13	MeSH descriptor: [Birth Weight] this term only
#14	preterm:ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#15	MeSH descriptor: [Fetal Growth Retardation] explode all trees
#16	((fetal OR intrauterine) NEAR/2 ((growth restriction*) OR (growth retardation*))) :ti, ab in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#17	{OR #9-#16} in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)
#18	#8 AND #17 in Cochrane Reviews (Word variations have been searched)

II-2 レビューの包含基準

● Population :

妊娠前・妊娠中の女性（多胎や妊娠合併症などのハイリスク群を含む）

● Intervention :

低出生体重を予防するためのあらゆる介入（疾患のスクリーニング／治療、カウンセリング、サプリメント、薬物療法、外科手術、ベッドレストなど）

● Control :

あらゆるコントロール群を含める（プラセボ、通常ケア、その他の介入、介入なし）

● Outcome :

- Low birth weight (LBW : <2,500g)
- Very low birthweight (<1,500g)
- Extremely low birthweight (<1,000g)
- Preterm birth (PB)
- Small-for-gestational age (SGA)
- Intrauterine growth restriction (IUGR)

● Study design :

2012年から2018年までに出版されたCochrane systematic reviews

（※非ランダム化試験も含まれている場合は、RCTの結果のみを抽出する）

II-3 除外するレビュー

出生体重や早産の割合は、周産期の診療・ケアに関する多くのCochrane reviewで報告されている。そのため本研究では、介入の主たる目的が、低出生体重の予防（maternal and child healthの改善）のものに限定し、他の疾患の予防または治療自体がPrimary outcomeとして設定されているもの（Primary outcomeにLBWその他を含まないもの）は除外することとした。また例えば栄養補充など、介入プログラムによっては、先進国と途上国で介入の種類と効果が異なると考えられる。本研究では、先進諸国における介入を対象とし、各レビューに含まれたトライアルの大半が途上国（low- and middle-income countries）であったものは除外した。出版年に関しても、Cochrane Reviewsでは、臨床的に重要なテーマに関してアップデートが規則的に行われていることから、2012年以降のものに限定した（Piso (2014) のOverviewの文献検索は2012年8月に実施、Medley (2018) のOverviewでは、2014年以降を対象としている）。

II-4 結果の記載

採用したCochrane reviewに関して、対象妊婦と介入の種類を下記のようなグループに分け、それぞれ結果を整理した。

● 妊婦の種類

- 一般妊婦 (Low risk, unselected population)
- 切迫早産・早産のリスク (早産のハイリスク (早産の既往など)、切迫早産の診断、切迫早産 (の治療) 後)
- 多胎
- 基礎疾患併存
- 妊娠合併症 (糖尿病、高血圧、感染症)
- 児合併症

● 介入の種類

- 栄養・サプリメント (Nutrition)
- スクリーニング・検査 (Screening, Examination, Monitoring)
- 特定疾患の治療全般 (Treatment)
- 内科・薬物療法 (Medicine)
- 外科手術 (Surgical)
- 保健指導 (Health system, Lifestyle, Support)
- 心理社会的療法 (Psychosocial)
- 医療機器 (Device)

III 結果

III-1 スクリーニングの結果

下記に、文献検索のフローチャートを示す (図1)。表1の検索式で文献検索を行った結果、合計500件のCochrane reviewsが見つかった。タイトル・アブストラクトによる一次スクリーニングの結果、219件が除外された。残りの281件について、各レビューで設定されているアウトカムを確認し、低出生体重等の、本Overviewに関連するアウトカムが記載されていないレビュー114件を除外した。167件のフルテキスト・スクリーニングの結果、最終的に73件のCochrane reviewsが本Overviewに含まれた。フルテキスト・スクリーニングでの除外の理由は、2012年以前の出版、大半が低・中所得国での研究を対象、妊娠37週での予定帝王切開等、介入の目的が低出生体重の予防とは異なるもの、他の疾患の予防や治療を主たる目的としているもの、などであった。最終的なフルテキスト・スクリーニングでの除外文献リスト・採用文献のリストを章末表のAppendix 1と2にそれぞれ示した。

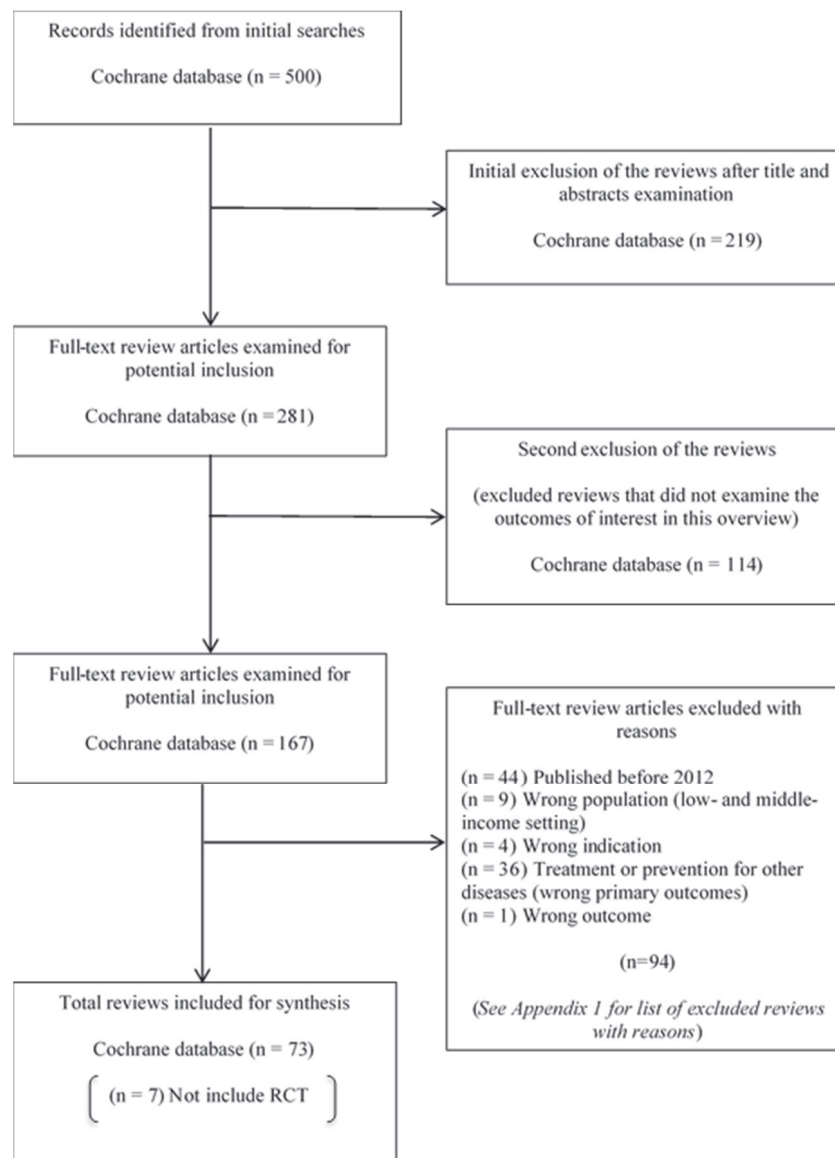


図1 文献選択のフローチャート

Ⅲ-2 採用されたCochrane reviewの概要

介入の対象者である妊婦の属性は、一般妊婦（Low riskあるいはunselected population）を対象としているものが23件、切迫早産・早産のリスクあり（早産の既往、スクリーニング結果陽性など）が29件、多胎が7件、基礎疾患・障害の併存ありが7件、糖尿病や高血圧、感染症等の妊娠合併症が5件、見合併症が2件であった。

介入の種類は、全体としては、内科・薬物療法に関するものが一番多く33件、スクリーニング・検査（Screening, Examination, Monitoring）が13件、栄養・サプリメントに関するものが11件、保健指導（Health system, Lifestyle, Support）が6件、外科手術が4件、特定疾患の治療全般を対象としたものが3件、心理社会的療法が2件、医療機器（Abdominal decompression）が1件であった。

採用されたCochrane reviewsの73件のうち、最も多くのRCTを含んでいたのは、Abalos（2018）の妊娠高血圧症候群の高血圧治療薬に対する研究で、計58件のRCT（n = 5,909）を含んでいた。妊娠中の鉄分補充に関するPeña-Rosas（2015）の研究では、計30か国で実施された44件のRCT

(n = 43,274) が含まれていた。73件のうち7件は、レビューに含まれるべきRCTが0件であったと報告していた (Customised growth charts (対象集団：一般妊婦)、Risk scoring as a screening system (一般妊婦)、経腹の人工羊水注入法 (PPROM: Preterm premature rupture of the membranes)、経胎盤副腎皮質ステロイドと胎児直接投与との比較 (切迫早産)、Specialised diets/advise (多胎)、抗甲状腺薬 (甲状腺疾患)、子宮頸部上皮内腫瘍・初期子宮頸がんの局所治療)。各Cochrane reviewの詳細表を章末表のAppendix 3にまとめた。

Ⅲ-3 介入の効果 (対象者および介入の種類別)

対象者および介入の種類別の介入の効果を、章末表のAppendix 4にまとめた。以下に概要を記載する。

一般妊婦

● 栄養・サプリメント

一般妊婦を対象とした介入の種類で一番多かったのは、栄養・サプリメントで、計10件のCochrane reviewが出版されていた。Vitamin B6、Vitamin C、Vitamin D、Vitamin E、マグネシウム、鉄分、ヨウ素、葉酸、タンパク質に関するRCT結果が報告されており、妊娠中のカフェイン摂取の制限に関するレビューも1件該当した。

介入の効果：Peña-Rosas (2015) の鉄分補充に関する研究では、34週未満の早産予防の効果が示唆されていた (早産<34週：5 trials, n = 3,743, OR = 0.51, 95% CI = 0.29 to 0.91)。De-Regil (2016) は、妊娠中のVitamin D単独補充は、介入なし群と比べて、早産および低出生体重のリスクを減少させると報告している (早産<37週：3 trials, n = 477, OR = 0.36, 95% CI = 0.14 to 0.93; *moderate quality of evidence*) (LBW<2,500g：3 trials, n = 493, OR = 0.40, 95% CI = 0.24 to 0.67; *moderate quality of evidence*)。一方で、Vitamin Dとカルシウムの同時補充は、早産のリスクを高めるとも報告している (3 trials, n = 798, OR = 1.57, 95% CI = 1.02 to 2.43; *moderate quality of evidence*)。Ota (2015) の研究では、高タンパク質サプリメントがSGAのリスクを高めたと報告されていた (1 trials, n = 505, OR = 1.58, 95% CI = 1.03 to 2.41; *moderate quality of evidence*)。そのほかのレビューでは、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。

● スクリーニング・検査

一般妊婦を対象とした介入で栄養・サプリメントの次に多かったのは、スクリーニング・検査に関するもので、8件のCochrane reviewが出版されていた。ルーティンの超音波検査、胎動カウント、胎盤機能や子宮底長の測定、下部生殖器感染症や甲状腺機能障害のスクリーニングに関する結果が報告されていた。Customised growth charts (妊婦の体格や人種、出産歴等を考慮した成長曲線) やRisk scoring as a screening system (妊婦の年齢や社会経済的屬性、出産歴等を考慮したリスクアセスメント) に関しては、レビューに含まれるRCTが0件であった。

介入の効果：Sangkomkamhang (2015) は、妊娠20週未満の妊婦を対象とした下部生殖器感染症スクリーニングは、早産および早産での低出生体重を減少させるエビデンスが認められたと報告している (早産<37週：1 trials, n = 4,155, OR = 0.55, 95% CI = 0.41 to 0.75; *moderate quality of evidence*) (早産<37週 & LBW<2,500g：1 trials, n = 4,155, OR = 0.48, 95% CI = 0.34 to 0.66; *moderate quality of evidence*)。そのほかのレビューでは、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。

●その他の介入

一般妊婦を対象としたそのほかの介入プログラムとしては、妊娠中の予防的抗菌薬の投与、グループでの妊婦ケア、電話によるサポート、リラクゼーション療法、腹壁減圧法に関する5件のCochrane reviewが出版されていた。いずれの介入プログラムにおいても、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。

切迫早産・早産のリスク（早産のハイリスク、切迫早産の診断、切迫早産（の治療）後）

●内科・薬物療法

切迫早産・早産のリスク群への介入としては、子宮収縮抑制を目的とした内科・薬物療法が最も多く、23件のCochrane reviewが出版されていた。切迫早産のハイリスク群への介入としては、プロゲステロン、COX阻害薬、副腎皮質ステロイドに関する研究が、切迫早産の診断を受けた妊婦への介入としては、リラキシン、硫酸マグネシウム、一酸化窒素供与体、抗菌薬、オキシトシン受容体拮抗薬、カルシウム拮抗薬、エタノール、 β 刺激薬、COX阻害薬、プロゲステロン製剤、ハイドレーション（点滴静注の積極補水）、経腹的人工羊水注入法、子宮収縮抑制剤のコンビネーションに関する研究が、切迫早産後の介入としては、テルブタリン、コルチコステロイド、 β 刺激薬、カルシウム拮抗薬、マグネシウム維持療法、酸素受容体拮抗薬に関する研究が、それぞれ報告されていた。切迫早産に対する副腎皮質ステロイドと経腹的人工羊水注入法に関するレビューに含まれたRCTは0件であった。

介入の効果（ハイリスク群）:Dodd (2013)の研究では、早産のハイリスク群（早産の既往やエコーの結果、子宮頸管が短い妊婦）を対象にプロゲステロンの投与を行うことで、治療なし群と比べ、早産や低出生体重児の割合が減少すると報告している（早産<37週：10 trials, n = 1,750, OR = 0.55, 95% CI = 0.42 to 0.74）（LBW<2,500g：4 trials, n = 692, OR = 0.58, 95% CI = 0.42 to 0.79）。

（切迫早産）：切迫早産の妊婦に対する硫酸マグネシウムの効果をみたCrowther (2014)の研究では、他の子宮収縮抑制薬による治療なしの群と比較した場合のみ、37週未満の早産が減少したというRCT結果が報告されていた（1 trial, n = 65, OR = 0.62, 95% CI = 0.46 to 0.83; *moderate quality of evidence*）（ β 刺激薬、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン阻害薬等の比較では有意差は認められない）。Flenady (2014b)では、切迫早産の治療に関して、カルシウム拮抗薬の β 刺激薬に対する優位性が見られたと報告している（早産<37週：13 trials, n = 1,111, OR = 0.89, 95% CI = 0.80 to 0.98; vs. betamimetics）。1件の小さなRCT結果ではあるが、Reinebrant (2015)では、COX阻害薬の有効性が示唆されていた（早産<37週：1 trial, n = 36, OR = 0.21, 95% CI = 0.07 to 0.62; vs. placebo）。Su (2014)の切迫早産の妊婦を対象にした研究では、プロゲステロン作用薬は治療なし群に比べ、早産予防に有意な結果が見られたと報告している（早産<37週：4 trials, n = 293, OR = 0.62, 95% CI = 0.39 to 0.98）。また、Vogel (2014)の子宮収縮抑制剤のコンビネーションに関する研究でも、早産や低出生予防に対する介入の効果が示されていた（早産<37週：1 trial, n = 153, OR = 0.70, 95% CI = 0.50 to 0.97 (Intact membranes) ; IV ritodrine plus indomethacin suppositories vs. IV ritodrine)（早産<37週：1 trial, n = 83, OR = 0.66, 95% CI = 0.45 to 0.97; IV ritodrine plus vaginal progesterone vs. IV ritodrine)（LBW<2,500g：1 trial, n = 83, OR = 0.41, 95% CI = 0.20 to 0.84; IV ritodrine plus vaginal progesterone vs. IV ritodrine）。

一方、切迫早産に対するオキシトシン受容体拮抗薬に関するFlenady (2014a)では、コントロール群に比べて早産のリスクが有意に上昇していた（早産<28週：1 trial, n = 501, OR = 3.11, 95% CI = 1.02 to 9.51; Atosiban vs. placebo）（早産<37週：1 trial, n = 145, OR = 1.56, 95% CI = 1.13 to 2.14; ORA vs. calcium channel blockers）。Haas (2015)では、他の子宮収縮抑制薬と比較してエタノー

ルは早産と低出生体重の割合を増加させたと報告している（早産<34週：2 trials, n = 599, OR = 1.56, 95% CI = 1.11 to 2.19）（LBW<2,500g：5 trials, n = 834, OR = 1.30, 95% CI = 1.09 to 1.54）。

切迫早産の治療を受けた後の、妊婦に対する早産予防に関しては、いずれの治療薬・維持療法も、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。

●スクリーニング・検査

早産のリスクがある妊婦を対象とした経膈超音波検査による子宮頸管長のスクリーニングや、家庭での子宮活動モニタリング、切迫早産の妊婦を対象とした胎動アセスメントの比較、に関する3件のCochrane reviewが出版されていた。いずれの介入プログラムにおいても、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。

●外科手術

早産のハイリスク妊婦を対象とした子宮頸管縫縮術や子宮頸管ペッサリーに関する治療効果が検証されており、治療なしと比較した場合、介入の有効性が示されていた（早産<37週：1 trial, n = 380, OR = 0.36, 95% CI = 0.27 to 0.49; Cervical pessary vs. expectant management）（Abdel-Aleem 2013）（早産<37週：9 trials, n = 2,898, OR = 0.80, 95% CI = 0.69 to 0.95; Cerclage vs. no cerclage）（Alfirevic 2017）。

●その他の介入

またハイリスク妊婦のベッド上安静に関する研究が報告されていたが、介入の効果を推奨するエビデンスは認められなかった。

多胎

多胎の妊婦に対する予防的介入プログラムとしては、Specialised diets/ advise（RCT 0件）、異なる超音波検査の比較、プロゲステロン製剤や経口β刺激薬、子宮頸管縫縮術、多胎妊婦のための特別な妊婦中のケア、ベッド上安静に関する合計7件のCochrane reviewが出版されていた。いずれの介入プログラムにおいても、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。Dodd（2017）の研究では、プロゲステロンの筋肉注射が早産のリスクを上昇させる結果が示されていた（早産<34週：2 trials, n = 399, OR = 1.54, 95% CI = 1.06 to 2.26, *low quality of evidence*）。

基礎疾患併存

妊娠中の歯周病治療、甲状腺疾患に対する抗甲状腺薬（RCT 0件）、子宮頸部上皮内腫瘍・初期子宮頸がんの局所治療（RCT 0件）、顕性・潜在性甲状腺機能低下症に対する薬物療法、アヘン中毒妊婦に対する薬物療法、アルコール・薬物依存妊婦への家庭訪問、薬物依存妊婦への心理社会的療法、に関する計7件のCochrane reviewが出版されていた。

介入の効果：歯周病治療に関するIhezor-Ejiofor（2017）の研究では、治療なし群に比べ、低出生体重の割合が有意に減少していた（LBW<2,500g：7 trials, n = 3,470, OR = 0.67, 95% CI = 0.48 to 0.95, *low quality of evidence*）Reid（2013）では、抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性の甲状腺機能が正常な妊婦を対象にレボチロキシンと治療なし群を比較した結果、早産の減少が認められたと報告されている（1 trial, n = 105, OR = 0.28, 95% CI = 0.10 to 0.80）。そのほかのレビューでは、介入の効果を推奨するための十分なエビデンスは認められなかった。

妊娠合併症

反復性尿路感染症に対する治療法、妊娠高血圧症候群に対する高血圧薬、細菌性陰症や無症候性細菌尿に対する抗菌薬、胎盤機能不全に対する抗血栓療法、の計5件のCochrane reviewが出版されていた。

介入の効果：胎盤機能不全に対する抗血栓療法に関して、Dodd (2013) はヘパリンによる治療は治療なし群に比べて、早産やSGAのリスクを有意に減少させると報告している（早産<37週：5 trials, n = 621, OR = 0.72, 95% CI = 0.58 to 0.90）（SGA<10th centile：7 trials, n = 710, OR = 0.41, 95% CI = 0.27 to 0.61）。Brocklehurst (2013) では、他の治療群と比較した場合の、細菌性陰症に対する抗菌薬の効果を報告している（低出生体重：1 trial, n = 80, OR = 0.41, 95% CI = 0.17 to 0.98）（早産<37週：2 trials, n = 894, OR = 0.53, 95% CI = 0.34 to 0.84; include women with abnormal flora）。また無症候性細菌尿に対する抗菌薬の効果を検証したSmaill (2015) の研究でも、治療なし群に比べ抗菌薬の効果が認められたと報告されている（早産<37週：2 trials, n = 242, OR = 0.27, 95% CI = 0.11 to 0.62, *low quality of evidence*）（LBW<2,500g：6 trials, n = 1,437, OR = 0.64, 95% CI = 0.45 to 0.93, *low quality of evidence*）。

児合併症

胎児発育障害に対する胎児サーベイランス・システムの比較、および脊椎披裂/脊髄髄膜瘤の胎児治療に関する2件のCochrane reviewが出版されていた。

Grivell (2014) では、脊椎披裂の胎児に対する出生前の治療は、出産後の治療に比べて、早産のリスクを高める可能性が報告されていた（早産<37週：1 trials, n = 158, OR = 5.30, 95% CI = 3.11 to 9.04）。

IV 考察

全体的に、低出生体重および早産を予防するための介入プログラムの多くは、その有効性に関する十分なエビデンスが認められていなかった。統計的有意差が認められた研究に関しても、サンプルサイズの小ささや、研究デザインの限界（選択バイアスや脱落バイアス）から、その有効性を確定するには情報が不十分であると結論づけられていた（De-Regil 2016, Peña-Rosas 2015, Urquhart 2017, Crowther 2014, Reinebrant 2015, Su 2014, Vogel 2014, Iheozor-Ejiofor 2017, Reid 2013, Brocklehurst 2013, Smaill 2015）。

児の出生アウトカムにマイナスの影響を与える可能性が示唆されていたのは、妊娠中のVitamin Dとカルシウムの同時補充（De-Regil 2016）、高タンパク質サプリメント（Ota 2015）、切迫早産に対するオキシトシン受容体拮抗薬（Flenady 2014a）、子宮収縮抑制薬としてのエタノール使用（Haas 2015）、多胎妊婦に対するプロゲステロンの筋肉注射（Dodd 2017）、脊椎披裂の胎児治療（Grivell 2014）であった。

比較的確実な介入の有効性が示されていたのは、先行研究の2件のOverview同様（Piso 2014, Medley 2018）、妊娠20週未満の妊婦を対象とした下部生殖器感染症スクリーニング（Sangkomkamhang 2015）であった。さらに、切迫早産・早産ハイリスクを含め、2012年～2018年出版のCochrane systematic reviewを対象とした本Overviewでは、早産のハイリスク妊婦を対象としたプロゲステロンの投与（Dodd 2013）と子宮頸管縫縮術（Abdel-Aleem 2013, Alfirevic 2017）、切迫早産治療におけるカルシウム拮抗薬のβ刺激薬に対する優位性（Flenady 2014b）、胎盤機能不全に対するヘパリン投与（Dodd 2013）の有効性が示唆された。同時に、有害事象や児の長期的なアウトカムを評価する必要性が示されていた。低出生体重は生涯の健康に対してリスク因

子となり得るため、予防的介入方法に関するエビデンスの整理は、今後も重要な課題である。

参考文献

- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9; 379 (9832) : 2162-72.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5; 371 (9606) : 75-84.
- Piso B, Zechmeister-Koss I, Winkler R. Antenatal interventions to reduce preterm birth: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *BMC Res Notes*. 2014 Apr 23; 7: 265.
- Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 12; 371 (9607) : 164-75.
- Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Nov 14; 11: CD012505.

Appendix 1 List of excluded reviews with reasons

Wrong population (9)	Population
Buppasiri, P. and Lumbiganon, P. and Thinkhamrop, J. and Ngamjarus, C. and Laopaiboon, M. and Medley, N. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. 2015 (2)	Low- and middle-income setting
Haider, B. A. and Bhutta, Z. A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. 2017 (4)	Low- and middle-income setting
Hofmeyr, G. J. and Lawrie, T. A. and Atallah, and Torloni, M. R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. 2018 (10)	Low- and middle-income setting
Lassi, Z. S. and Bhutta, Z. A. Community-based intervention packages for reducing maternal and neonatal morbidity and mortality and improving neonatal outcomes. 2015 (3)	Low- and middle-income setting
Mbuagbaw, L. and Medley, N. and Darzi, A. J. and Richardson, M. and Habiba Garga, K. and Ongolo-Zogo, P. Health system and community level interventions for improving antenatal care coverage and health outcomes. 2015 (12)	Low- and middle-income setting
McCauley, M. E. and van den Broek, N. and Dou, L. and Othman, M. Vitamin A supplementation during pregnancy for maternal and newborn outcomes. 2015 (10)	Low- and middle-income setting
Ota, E. and Mori, R. and Middleton, P. and Tobe Gai, R. and Mahomed, K. and Miyazaki, C. and Bhutta, Z. A. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. 2015 (2)	Low- and middle-income setting
Peña-Rosas, J. P, De-Regil, L. M, Gomez Malave, H, Flores-Urrutia, M. C, Dowswell, T. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. 2015 (10)	Low- and middle-income setting
Suchdev, P. S, Peña-Rosas, J. P, De-Regil, L. M. Multiple micronutrient powders for home (point-of-use) fortification of foods in pregnant women. 2015 (6)	Low- and middle-income setting
Wrong indication (4)	Intervention
Dodd, J. M, Deussen, A. R, Grivell, R. M, Crowther, C. A. Elective birth at 37 weeks' gestation for women with an uncomplicated twin pregnancy. 2014 (2)	Elective birth by induction of labour or caesarean section at 37 weeks' gestation
Bond, D. M, Gordon, A, Hyett, J, de Vries, B, Carberry, A. E, Morris, J. Planned early delivery versus expectant management of the term suspected compromised baby for improving outcomes. 2015 (11)	Planned early birth
Dowswell, T, Carroli, G, Duley, L, Gates, S, Gülmezoglu, A. M, Khan-Neelofur, D, Piaggio, G. Alternative versus standard packages of antenatal care for low-risk pregnancy. 2015 (7)	Alternative versus standard packages
Chi, C. C, Wang, S. H, Wojnarowska, F, Kirtschig, G, Davies, E, Bennett, C. Safety of topical corticosteroids in pregnancy. 2015 (10)	Safety of topical corticosteroids
Wrong indication (wrong primary outcomes) (36)	Target
Barrett, H. L. and Dekker Nitert, M. and Conwell, L. S. and Callaway, L. K. Probiotics for preventing gestational diabetes. 2014 (2)	Gestational diabetes
Brown, J. and Ceysens, G. and Boulvain, M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. 2017 (6)	Gestational diabetes
Brown, J. and Crawford, T. J. and Alsweiler, J. and Crowther, C. A. Dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for treating gestational diabetes. 2016 (9)	Gestational diabetes
Farrar, D. and Duley, L. and Dowswell, T. and Lawlor, D. A. Different strategies for diagnosing gestational diabetes to improve maternal and infant health. 2017 (8)	Gestational diabetes
Han, S. and Middleton, P. and Crowther, C. A. Exercise for pregnant women for preventing	Gestational diabetes

gestational diabetes mellitus. 2012 (7)	
Martis, R. and Brown, J. and Alsweiler, J. and Crawford, T. J. and Crowther, C. A. Different intensities of glycaemic control for women with gestational diabetes mellitus. 2016 (4)	Gestational diabetes
Tieu, J. and McPhee, A. J. and Crowther, C. A. and Middleton, P. and Shepherd, E. Screening for gestational diabetes mellitus based on different risk profiles and settings for improving maternal and infant health. 2017 (8)	Gestational diabetes
Tieu, J. and Shepherd, E. and Middleton, P. and Crowther, C. A. Interconception care for women with a history of gestational diabetes for improving maternal and infant outcomes. 2017 (8)	Gestational diabetes
Brown, J. and Ceysens, G. and Boulvain, M. Exercise for pregnant women with gestational diabetes for improving maternal and fetal outcomes. 2017 (12)	Gestational diabetes
Farrar, D. and Tuffnell, D. J. and West, J. and West, H. M. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. 2016 (6)	Gestational diabetes
Moy, F. M. and Ray, A. and Buckley, B. S. and West, H. M. Techniques of monitoring blood glucose during pregnancy for women with pre-existing diabetes. 2017 (6)	Pre-existing diabetes
Tieu, J. and Middleton, P. and Crowther, C. A. and Shepherd, E. Preconception care for diabetic women for improving maternal and infant health. 2017 (8)	Preconception care for diabetic women
Dodd, J. M. and Grivell, R. M. and Deussen, A. R. and Hague, W. M. Metformin for women who are overweight or obese during pregnancy for improving maternal and infant outcomes. 2018 (7)	Overweight
Furber, C. M. and McGowan, L. and Bower, P. and Kontopantelis, E. and Quenby, S. and Lavender, T. Antenatal interventions for reducing weight in obese women for improving pregnancy outcome. 2013 (1)	Overweight
Jefferys, A. E. and Siassakos, D. and Draycott, T. and Ak and e, V. A. and Fox, R. Deflation of gastric band balloon in pregnancy for improving outcomes. 2013 (4)	Overweight
Muktabhant, B. and Lawrie, T. A. and Lumbiganon, P. and Laopaiboon, M. Diet or exercise, or both, for preventing excessive weight gain in pregnancy. 2015 (6)	Overweight
Opray, N. and Grivell, R. M. and Deussen, A. R. and Dodd, J. M. Directed preconception health programs and interventions for improving pregnancy outcomes for women who are overweight or obese. 2015 (7)	Overweight
Boelig, R. C. and Barton, S. J. and Saccone, G. and Kelly, A. J. and Edwards, S. J. and Berghella, V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum. 2016 (5)	Hypertensive
Hofmeyr, G. J. and Manyame, S. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, or food fortification with calcium, for preventing hypertensive. 2017 (9)	Hypertensive
Churchill, D. and Duley, L. and Thornton, J. G. and Moussa, M. and Ali, H. S. M. and Walker, K. F. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. 2018 (10)	Pre-eclampsia
Hofmeyr, G. J. Abdominal decompression for suspected fetal compromise/pre-eclampsia clampsia. 2012 (6)	Pre-eclampsia
Gurung, V. and Stokes, M. and Middleton, P. and Milan, S. J. and Hague, W. and Thornton, J. G. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. 2013 (6)	Cholestasis
Crowley, A. E. and Grivell, R. M. and Dodd, J. M. Sealing procedures for preterm prelabour rupture of membranes. 2016 (7)	Preterm prelabour rupture of membranes
Mackeen, A. D. and Seibel-Seamon, J. and Muhammad, J. and Baxter, J. K. and Berghella, V. Tocolytics for preterm premature rupture of membranes. 2014 (2)	Preterm prelabour rupture of membranes
Bain, E. and Middleton, P. and Crowther, C. A. Different magnesium sulphate regimens for neuroprotection of the fetus for women at risk of preterm birth. 2012 (2)	Neuroprotection of the fetus

Nguyen, T. M. N. and Crowther, C. A. and Wilkinson, D. and Bain, E. Magnesium sulphate for women at term for neuroprotection of the fetus. 2013 (2)	Neuroprotection of the fetus
de Jong, P. G. and , Ka and orp, S. and Di Nisio, M. and Goddijn, M. and Middeldorp, S. Aspirin and/or heparin for women with unexplained recurrent miscarriage with or without inherited thrombophilia. 2014 (7)	Recurrent miscarriage
Metwally, M. and Cheong, Y. C. and Horne, A. W. Surgical treatment of fibroids for subfertility. 2012 (11)	Subfertility
Widmer, M. and Lopez, I. and Gülmezoglu, A. M. and Mignini, L. and Roganti, A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. 2015 (11)	Asymptomatic bacteriuria
Comunián-Carrasco, G, Peña-Martí, G. E, Martí-Carvajal, A. J. Antibiotics for treating gonorrhoea in pregnancy. 2018 (2)	Gonorrhoea
Wiysonge, C. S. and Ndze, V. N. and Kongnyuy, E. J. and Shey, M. S. Vitamin A supplements for reducing mother to child HIV transmission. 2017 (9)	HIV
Salam, R. A. and Das, J. K. and Soe, Dojo and y, C. and Lassi, Z. S. and Bhutta, Z. A. Impact of Haemophilus influenzae type B (Hib) and viral influenza vaccinations in pregnancy for improving maternal, neonatal and infant health outcomes. 2015 (6)	Influenza
Salam, R. A. and Haider, B. A. and Humayun, Q. and Bhutta, Z. A. Effect of administration of antihelminthics for soil-transmitted helminths during pregnancy. 2015 (6)	Soil-transmitted helminths
Chamberlain, C. and O'Mara-Eves, A. and Porter, J. and Coleman, T. and Perlen, S. M. and Thomas, J. and McKenzie, J. E. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. 2017 (2)	Smoking
Coleman, T. and Chamberlain, C. and Davey, M. A. and Cooper, S. E. and Leonardi-Bee, J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. 2015 (12)	Smoking
Jahanfar, S. and Howard, L. M. and Medley, N. Interventions for preventing or reducing domestic violence against pregnant women. 2014 (11)	DV

Wrong outcome (1)

Target

Hofmeyr, G. J. and Novikova, N. Management of reported decreased fetal movements for improving pregnancy outcomes. 2012 (4)	Management of reported decreased fetal movements
---	--

Appendix 2 Reference list of included reviews

Study ID

Low risk or unselected population (23)

Bricker 2015	Bricker, L. and Medley, N. and Pratt, J. J. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). 2015 (6)
Carberry 2014	Carberry, A. E. and Gordon, A. and Bond, D. M. and Hyett, J. and Raynes-Greenow, C. H. and Jeffery, H. E. Customised versus population-based growth charts as a screening tool for detecting small for gestational age infants in low-risk pregnant women. 2014 (5)
Catling 2015	Catling, C. J. and Medley, N. and Foureur, M. and Ryan, C. and Leap, N. and Teate, A. and Homer, C. S. E. Group versus conventional antenatal care for women. 2015 (2)
Davey 2015	Davey, M. A. and Watson, L. and Rayner, J. A. and , Rowland, S. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. 2015 (10)
De-Regil 2016	De-Regil, L. M. and Palacios, C. and Lombardo, L. K. and, Peña-Rosas J. P. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. 2016 (1)
Harding 2017	Harding, K. B. and Peña-Rosas J. P. and Webster, A. C. and Yap, C. M. Y. and Payne, B. A. and Ota, E. and De-Regil, L. M. Iodine supplementation for women during the preconception, pregnancy and postpartum period. 2017 (3)
Heazell 2015	Hofmeyr, G. J. and Kulier, R. Abdominal decompression in normal pregnancy. 2012 (6)
Hofmeyr 2012	Hofmeyr, G. J. and Lawrie, T. A. and Atallah, ÁN and Torloni, M. R. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. 2018 (10)
Jahanfar 2015	Jahanfar, S. and Jaafar, S. H. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. 2015 (6)
Khianman 2012	Khianman, B. and Pattanittum, P. and Thinkhamrop, J. and Lumbiganon, P. Relaxation therapy for preventing and treating preterm labour. 2012 (8)
Lassi 2013	Lassi, Z. S. and Salam, R. A. and Haider, B. A. and Bhutta, Z. A. Folic acid supplementation during pregnancy for maternal health and pregnancy outcomes. 2013 (3)
Lavender 2013	Lavender, T. and Richens, Y. and Milan, S. J. and Smyth, R. M. D. and Dowswell, T. Telephone support for women during pregnancy and the first six weeks postpartum. 2013 (7)
Makrides 2014	Makrides, M. and Crosby, D. D. and Bain, E. and Crowther, C. A. Magnesium supplementation in pregnancy. 2014 (4)
Mangesi 2015	Mangesi, L. and Hofmeyr, G. J. and Smith, V. and Smyth, R. M. D. Fetal movement counting for assessment of fetal wellbeing. 2015 (10)
Ota 2015	Ota, E. and Hori, H. and Mori, R. and Tobe-Gai, R. and Farrar, D. Antenatal dietary education and supplementation to increase energy and protein intake. 2015 (6)
Peña-Rosas 2015	Peña-Rosas, J. P., De-Regil, L. M., Garcia-Casal, M. N., Dowswell, T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. 2015 (7)
Peter 2015	Robert Peter, J. and Ho, J. J. and Valliapan, J. and Sivasangari, S. Symphysial fundal height (SFH) measurement in pregnancy for detecting abnormal fetal growth. 2015 (9)
Rumbold 2015a	Rumbold, A. and Ota, E. and Nagata, C. and Shahrook, S. and Crowther, C. A. Vitamin C supplementation in pregnancy. 2015 (9)
Rumbold 2015b	Rumbold, A. and Ota, E. and Hori, H. and Miyazaki, C. and Crowther, C. A. Vitamin E supplementation in pregnancy. 2015 (9)
Salam 2015	Salam, R. A. and Zuberi, N. F. and Bhutta, Z. A. Pyridoxine (vitamin B6) supplementation during pregnancy or labour for maternal and neonatal outcomes. 2015 (6)

Sangkomkamhang 2015 Sangkomkamhang, U. S. Lumbiganon, P. Prasertcharoensuk, W. Laopaiboon, M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. 2015 (2)

Spencer 2015 Spencer, L. and Bubner, T. and Bain, E. and Middleton, P. Screening and subsequent management for thyroid dysfunction pre-pregnancy and during pregnancy for improving maternal and infant health. 2015 (9)

Thinkhamrop 2015 Thinkhamrop, J. and Hofmeyr, G. J. and Adetoro, O. and Lumbiganon, P. and Ota, E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. 2015 (6)

High risk of preterm birth (29)

Abdel-Aleem 2013 Abdel-Aleem, H. and Shaaban, O. M. and Abdel-Aleem, M. A. Cervical pessary for preventing preterm birth. 2013 (5)

Alfirevic 2017 Alfirevic, Z. and Stampalija, T. and Medley, N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. 2017 (6)

Bain 2013 Bain, E. and Heatley, E. and Hsu, K. and Crowther, C. A. Relaxin for preventing preterm birth. 2013 (8)

Berghella 2013 Berghella, V. and Baxter, J. K. and Hendrix, N. W. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. 2013 (1)

Chawanpaiboon 2014 Chawanpaiboon, S. and Laopaiboon, M. and Lumbiganon, P. and Sangkomkamhang, U. S. and Dowswell, T. Terbutaline pump maintenance therapy after threatened preterm labour for reducing adverse neonatal outcomes. 2014 (3)

Crowther 2014 Crowther, C. A. and Brown, J. and McKinlay, C. J. D. and Middleton, P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. 2014 (8)

Crowther 2015 Crowther, C. A. and McKinlay, C. J. D. and Middleton, P. and Harding, J. E. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. 2015 (7)

Dodd 2012 Dodd, J. M. and Crowther, C. A. and Middleton, P. Oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour. 2012 (12)

Dodd 2013 Dodd, J. M. and Jones, L. and Flenady, V. and Cincotta, R. and Crowther, C. A. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. 2013 (7)

Duckitt 2014 Duckitt, K. and Thornton, S. and O'Donovan, O. P. and Dowswell, T. Nitric oxide donors for treating preterm labour. 2014 (5)

Flenady 2013 Flenady, V. and Hawley, G. and Stock, O. M. and Kenyon, S. and Badawi, N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. 2013 (12)

Flenady 2014a Flenady, V. and Reinebrant, H. E. and Liley, H. G. and Tambimuttu, E. G. and Papatsonis, D. N. M. Oxytocin receptor antagonists for inhibiting preterm labour. 2014 (6)

Flenady 2014b Flenady, V. and Wojcieszek, A. M. and Papatsonis, D. N. M. and Stock, O. M. and Murray, L. and Jardine, L. A. and Carbonne, B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour and birth. 2014 (6)

Gaunekar 2013 Naik Gaunekar, N. and Raman, P. and Bain, E. and Crowther, C. A. Maintenance therapy with calcium channel blockers for preventing preterm birth after threatened preterm labour. 2013 (10)

Haas 2015 Haas, D. M. and Morgan, A. M. and Deans, S. J. and Schubert, F. P. Ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labor. 2015 (11)

Han 2013 Han, S. and Crowther, C. A. and Moore, V. Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. 2013 (10)

Khanprakob 2012 Khanprakob, T. and Laopaiboon, M. and Lumbiganon, P. and Sangkomkamhang, U. S. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for preventing preterm labour. 2012 (10)

- McNamara 2015 McNamara, H. C. and Crowther, C. A. and Brown, J. Different treatment regimens of magnesium sulphate for tocolysis in women in preterm labour. 2015 (12)
- Neilson 2014 Neilson, J. P. and West, H. M. and Dowswell, T. Betamimetics for inhibiting preterm labour. 2014 (2)
- Papatsonis 2013 Papatsonis, D. N. M. and Flenady, V. and Liley, H. G. Maintenance therapy with oxytocin antagonists for inhibiting preterm birth after threatened preterm labour. 2013 (10)
- Reinebrant 2015 Reinebrant, H. E. and Pileggi-Castro, C. and Romero, C. L. T. and dos Santos, R. A. N. and Kumar, S. and Souza, J. P. and Flenady, V. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for treating preterm labour. 2015 (6)
- Sharp 2014 Sharp, G. C. and Stock, S. J. and Norman, J. E. Fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in preterm prelabour rupture of membranes. 2014 (10)
- Sosa 2015 Sosa, C. G. and Althabe, F. and Belizán, J. M. and Bergel, E. Bed rest in singleton pregnancies for preventing preterm birth. 2015 (3)
- Stan 2013 Stan, C. M. and Boulvain, M. and Pfister, R. and Hirsbrunner-Almagbaly, P. Hydration for treatment of preterm labour. 2013 (11)
- Su 2014 Su, L. L. and Samuel, M. and Chong, Y. S. Progesterone agents for treating threatened or established preterm labour. 2014 (1)
- Teeffelen 2013 Van Teeffelen, S. and Pajkrt, E. and Willekes, C. and Van Kuijk, S. M. J. and Mol, B. W. J. Transabdominal amnioinfusion for improving fetal outcomes after oligohydramnios secondary to preterm prelabour rupture of membranes before 26 weeks. 2013 (8)
- Urquhart 2017 Urquhart, C. and Currell, R. and Harlow, F. and Callow, L. Home uterine monitoring for detecting preterm labour. 2017 (2)
- Utama 2018 Utama, D. P. and Crowther, C. A. Transplacental versus direct fetal corticosteroid treatment for accelerating fetal lung maturation where there is a risk of preterm birth. 2018 (6)
- Vogel 2014 Vogel, J. P. and Nardin, J. M. and Dowswell, T. and West, H. M. and Oladapo, O. T. Combination of tocolytic agents for inhibiting preterm labour. 2014 (7)

Multiple pregnancy (7)

- Bricker 2015 Bricker, L. and Reed, K. and Wood, L. and Neilson, J. P. Nutritional advice for improving outcomes in multiple pregnancies. 2015 (11)
- Dodd 2015 Dodd, J. M. and Dowswell, T. and Crowther, C. A. Specialised antenatal clinics for women with a multiple pregnancy for improving maternal and infant outcomes. 2015 (11)
- Dodd 2017 Dodd, J. M. and Grivell, R. M. and O'Brien, C. M. and Dowswell, T. and Deussen, A. R. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. 2017 (10)
- Lopes 2017 da Silva Lopes, K. and Takemoto, Y. and Ota, E. and Tanigaki, S. and Mori, R. Bed rest with and without hospitalisation in multiple pregnancy for improving perinatal outcomes. 2017 (3)
- Rafael 2014 Rafael, T. J. and Berghella, V. and Alfirevic, Z. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in multiple pregnancy. 2014 (9)
- Woolcock 2017 Woolcock, J. G. and Grivell, R. M. and Dodd, J. M. Regimens of ultrasound surveillance for twin pregnancies for improving outcomes. 2017 (11)
- Yamasmit 2015 Yamasmit, W. and Chaithongwongwatthana, S. and Tolosa, J. E. and Limpongsanurak, S. and Pereira, L. and Lumbiganon, P. Prophylactic oral betamimetics for reducing preterm birth in women with a twin pregnancy. 2015 (12)

With baseline diseases (7)

- Earl 2013 Earl, R. and Crowther, C. A. and Middleton, P. Interventions for hyperthyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. 2013 (11)
- Kyrgiou 2017 Kyrgiou, M. and Athanasiou, A. and Kalliala, I. E. J. and Paraskevaidi, M. and Mitra, A.

and Martin-Hirsch, P. P. L. and Arbyn, M. and Bennett, P. and Paraskevaidis, E. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. 2017 (11)

Minozzi 2013 Minozzi, S. and Amato, L. and Bellisario, C. and Ferri, M. and Davoli, M. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. 2013 (12)

Reid 2013 Reid, S. M. and Middleton, P. and Cossich, M. C. and Crowther, C. A. and Bain, E. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism pre-pregnancy and during pregnancy. 2013 (5)

Terplan 2015 Terplan, M. and Ramanadhan, S. and Locke, A. and Longinaker, N. and Lui, S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. 2015 (4)

Turnbull 2012 Turnbull, C. and Osborn, D. A. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. 2012 (1)

Iheozor-Ejiofor 2017 Iheozor-Ejiofor, Z. and Middleton, P. and Esposito, M. and Glenny, A. M. Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. 2017 (6)

Pregnancy complication (5)

Abalos 2018 Abalos, E. and Duley, L. and Steyn, D. W. and Gialdini, C. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. 2018 (10)

Brocklehurst 2013 Brocklehurst, P. and Gordon, A. and Heatley, E. and Milan, S. J. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. 2013 (1)

Dodd 2013 Dodd, J. M. and McLeod, A. and Windrim, R. C. and Kingdom, J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction. 2013(7)

Schneeberger 2015 Schneeberger, C. and Geerlings, S. E. and Middleton, P. and Crowther, C. A. Interventions for preventing recurrent urinary tract infection during pregnancy. 2015 (7)

Smaill 2015 Smaill, F. M. and Vazquez, J. C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. 2015 (8)

Fetal compromise (2)

Grivell 2012 Grivell, R. M. and Wong, L. and Bhatia, V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. 2012 (6)

Grivell 2014 Grivell, R. M. and Andersen, C. and Dodd, J. M. Prenatal versus postnatal repair procedures for spina bifida for improving infant and maternal outcomes. 2014 (10)

Appendix 3 Overview に含めた Cochrane systematic reviews の詳細表

Appendix 3-1 Low risk or unselected population

Review ID	Search period	No. of database searched	No. of included RCTs	Total No. of participants	Countries	Intervention/comparator	Participants	Outcomes	Method of analysis or synthesis	Method of quality assessment
Bricker 2015	May 2015	6	13 RCTs (1 cRCT, 1 qRCTs)	n =34,980	Norway (5), UK (3), USA (2), Australia (2), Netherlands (1)	Routine ultrasound examination in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) vs. no/concealed/selective ultrasound	Women in late pregnancy (after 24 weeks' gestation) in both unselected populations and designated low-risk populations.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm delivery less than 34 weeks • Preterm delivery less than 37 weeks (non-prespecified) • Low birthweight (less than 2.5 kg) • Very low birthweight (less than 1.5 kg) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Sensitivity analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE
Carberry 2014	Mar 2014	5	0 RCT	n =0		Customised growth charts vs. population-based growth charts	Pregnant women.	<ul style="list-style-type: none"> • SGA at birth (defined as birthweight less than the 10th percentile for gestational age and infant sex) 		
Catling 2015	Oct 2014	5	4 RCTs (1 cRCT)	n =2,350	USA (2), Sweden, Iran	Group model antenatal care, including 'Centering Pregnancy' in USA (Group antenatal care differs from group antenatal education, as all aspects of antenatal care are performed in the group setting, integrating the usual pregnancy health assessment with information, education and peer support) vs. conventional antenatal care on a one-to-one basis with a care provider (individual antenatal care)	Pregnant women accessing antenatal care.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (gestational age at time of birth less than 37 weeks' gestation) • Low birthweight (defined as less than 2,500 g) • Small-for-gestational age (defined as less than the 10th percentile for gestation and gender) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • ICC 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE
Davey 2015	Jun 2015	6	0 RCT	n =0		Risk scoring as a screening system; i.e. an instrument administered routinely for identifying women at risk of preterm birth (include age, marital status, socio-economic	Pregnant women of gestation less than 37 weeks, not in labour, regardless of their previous obstetric or	<ul style="list-style-type: none"> • Delivery at less than 37 completed weeks • Birthweight less than 2,500 g 		

De-Regil 2016	Feb 2015	6	15 RCTs	n =2,833	Bangladesh (1), Brazil (1), China (1), India (3), Iran (3), New Zealand (1), Russia (1), UK (2), France (2)	Oral supplements of vitamin D alone or in combination with calcium or other vitamins and minerals vs. no treatment/placebo (no vitamins or minerals), or other vitamins and minerals (but no vitamin D+ calcium)	factors, smoking, threatened miscarriage, previous low birthweight baby, previous stillbirth, maternal weight and height) vs. alternative instrument, or no instrument, or that compared the use of the same instrument at different gestations	medical history or specific risk factors.	• Birthweight less than 1,500 g	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE
Harding 2017	Nov 2016	6	10 RCTs (1 quasi-cluster RCT, 2qRCTs) *during pregnancy intervention	n =18,516	Belgium, Chile, Denmark (2), France, Germany, New Zealand, Papua New Guinea, Thailand, Zaire	Injected or oral iodine supplementation (such as tablets, capsules, drops) during preconception, pregnancy or the postpartum period vs. same supplement without iodine or no treatment/placebo	Women who become pregnant, or pregnant or postpartum women of any chronological age and parity (number of births), regardless of the iodine status of the study population or setting.	Pregnant women of any gestational or chronological age, parity (number of births) and number of fetuses. (Pregnant women with pre-existing conditions (i.e. gestational diabetes) were excluded.)	• Preterm birth (less than 37 weeks' gestation) • Low birthweight (less than 2,500 g) • Very preterm birth (less than 32 weeks' gestation)	• Meta-analysis	• Risk of bias • GRADE
Heazell 2015	Jul 2015	6	3 RCTs (2 qRCT)	n =3,475	USA (2), UK	Biochemical tests of placental function vs. standard care	All pregnant women, regardless of whether deemed to be high risk or low risk for pregnancy complications (e.g. fetal growth restriction, perinatal mortality or pre-eclampsia), or unselected participants by the study investigators.	Pregnant women of any gestational or chronological age, parity (number of births) and number of fetuses. (Pregnant women with pre-existing conditions (i.e. gestational diabetes) were excluded.)	• Small-for-gestational age (below 10th centile on customized birthweight chart, or as defined by trialists) • Preterm birth (before 37 weeks' gestation) • Very preterm birth (before 32 weeks' gestation)	• Meta-analysis	• Risk of bias • GRADE
Hofmeyr 2012	Feb 2012	5	3 RCTs	n =1,373	UK, South Africa (2)	Abdominal decompression vs. no or dummy decompression	Healthy pregnant women.	Healthy pregnant women.	• Fetal growth	• Narrative	• Risk of bias

Jahanfar 2015	Jan 2015	6	2 RCTs	n =1,234	Denmark, Canada	Limited use of caffeine vs. placebo or any other intervention (Caffeine intake and caffeine supplements (inclusive of all caffeinated beverages, such as tea and coffee, or non-beverages, such as chocolate and medications) during pregnancy)	Pregnant women of any age and parity.	<ul style="list-style-type: none"> Low birthweight, a fetus that weighs less than 2,500 g Very low birthweight, which is less than 1,500 g Extremely low birthweight, which is less than 1,000 g Small-for-gestational age Preterm birth 	<ul style="list-style-type: none"> Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias GRADE
Khiamman 2012	Dec 2011	5	7 RCTs (not in preterm labor)	n =532	USA (4), India (1), Iran (2)	Relaxation therapy (include meditation, biofeedback, massage, reflexology, deep breathing, visualization, aromatherapy, yoga, water therapy and music therapy) vs. usual care, no treatment or sham interventions	All pregnant women including women with a history of preterm birth, or women deemed at risk of preterm birth, or women with PTL.	<ul style="list-style-type: none"> Preterm birth 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias
Lassi 2013	Dec 2012	5	31 RCTs	n =17,771	Europe (17), Africa (5), Asia (5), South America, Australia, New Zealand	Folic acid (alone, + iron, + other vitamins and minerals) vs. no treatment/placebo (no folic acid)	Pregnant women of any age and parity.	<ul style="list-style-type: none"> Preterm birth (delivery before 37 weeks of gestation) Low birthweight (birthweight less than 2,500 g) 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analysis Sensitivity analysis Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias Funnel plot
Lavender 2013	Jan 2013	5	27 RCTs	n =12,256	USA (13), Canada (5), Australia (2), England (2), Thailand, New Zealand, Italy, Zanzibar, Scotland	Telephone support during pregnancy (and the first six weeks post birth) vs. routine care	Pregnant women and postnatal women in the first six weeks post birth.	<ul style="list-style-type: none"> Preterm birth/low birthweight 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias
Makrides 2014	Mar 2013	5	10 RCTs (1 cRCT)	n =9,090 (normal or high-risk pregnancies)	Austria (1), Hungary (2), Italy (1), Switzerland (1), USA (2), Angola (1), South Africa (1), China (1)	Magnesium supplementation during pregnancy (administered orally at any time during the antenatal period, regardless of dose) vs. placebo or no treatment	Women with normal or high-risk pregnancies.	<ul style="list-style-type: none"> Small-for-gestational age Preterm birth at less than 37 weeks Birthweight and low birthweight 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analysis Sensitivity analysis Subgroup analysis ICC 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias
Mangesi 2015	May 2015	6	5 RCTs (1 cRCT)	n =71,458	Norway, UK, Ireland, Sweden, Belgium, USA	Fetal movement counting (routinely, selectively, using various methods) vs. different methods of fetal movement counting (routinely, selectively or was not done at all)	Pregnant women who had reached the gestational age of fetal viability, as defined in the trial setting.	<ul style="list-style-type: none"> Premature birth Birthweight; less than 2,500 g or less than 10th centile (not pre-specified) 	<ul style="list-style-type: none"> Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias GRADE
Ota 2015 (protein)	Jan 2015	6	7 RCTs (*in	n =3,003	USA (4), UK (3)	Nutritional education to increase energy and protein intake during	All pregnant women with no systemic	<ul style="list-style-type: none"> Small-for-gestational weight (defined 	<ul style="list-style-type: none"> Meta-analysis Sensitivity 	<ul style="list-style-type: none"> Risk of bias GRADE

Peña-Rosas 2015	Jan 2015	6	high-income countries)	n =43,274	UK (12), Norway (2), Finland (1), Sweden (2), Netherlands (2), Denmark (1), Ireland (1), Belgium (1), France (1), Italy (1), USA (8), Canada (1), Ecuador (1), Jamaica (1), South Africa (1), Nigeria (1), Gambia (1), Niger (1), Iran (4), Hong Kong (1), China (5), Australia (3), Myanmar (1), Thailand (1), Nepal (1), Vietnam (1), Philippines (1), South Korea (1), Indonesia (1), Turkey (1)	pregnancy vs. no counselling or education during pregnancy	illness.	by trialists) • Low birthweight (less than 2,500 g) • Preterm birth (prior to 37 weeks' gestation)	analysis • Subgroup analysis	Funnel plot
Peter 2015	Jul 2015	6	I RCT	n =1,639	Denmark	Daily oral use of iron supplements by pregnant women, either alone or in conjunction with folic acid or with other vitamins and minerals vs. same supplements without iron or no treatment/placebo (no iron or placebo)	Pregnant women of any gestational age and parity.	• Small-for-dates (variously defined by authors)	• Narrative	• Risk of bias • GRADE
Rumbold 2015a	Mar 2015	6	29 RCTs *included studies for risk population (results were presented separately)	n =24,300	HIC: Australia (2), Canada (1), The Netherlands (1), Sweden (1), UK (2) and USA (4) LMIC: Brazil (1), India (3), Iran (4), Latvia (1), Mexico (3), Peru (1), South Africa (3), Turkey (1), Uganda (2), Vietnam (1), and Venezuela (1)	Tape measurement of symphysis fundal height vs. serial ultrasound measurement of fetal parameters or clinical palpation using anatomical landmarks	Pregnant women with singleton fetuses who were of 20 weeks' gestation and above.	• Preterm birth (defined as less than 37 weeks' gestation) • Intrauterine growth restriction (defined as birthweight less than third centile or the most extreme centile reported)	• Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE • Funnel plot
Rumbold 2015b	Mar 2015	6	21 RCTs *included studies for risk population (results)	n =22,129	Australia, Brazil, Canada, Holland, India (4), Iran (3), Malaysia, Mexico, Peru, South Africa (3), Turkey, UK (3), USA (3), Vietnam, Venezuela	Vitamin E supplementation, alone or in combination with other separate supplements vs. placebo, no placebo or other supplements	Pregnant women receiving vitamin E supplementation or control, living in areas where there is either inadequate	• Preterm birth (defined as less than 37 weeks' gestation) • Intrauterine growth restriction (defined	• Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE • Funnel plot

Salam 2015	Mar 2015	6	were presented separately)	n =1,646	USA (3), Hungary (1)	Pyridoxine (vitamin B6) alone vs. placebo, or no supplementation	dietary intake of vitamin E or where there is presumed adequate intake. Pregnant women, either during the prenatal period or during labour.	as birthweight less than third centile or the most extreme centile reported) • Preterm birth (birth before 37 completed weeks of gestation) • Low birthweight defined as birthweight less than 2.5 kg	• Meta-analysis	• Risk of bias • GRADE
Sangkomka mhang 2015	Nov 2014	5	1 RCT	n =4,155	Austria	Any lower genital tract infection screening and treatment program vs. no screening	Women, at 37 or fewer weeks' gestation, who are not in labour, have no vaginal bleeding and are without symptoms of lower genital tract infection.	Preterm birth (less than 37 weeks' gestation) • Low birthweight (LBW) less than 2,500 g • Very LBW less than 1500 g (not prespecified)	• Narrative	• Risk of bias • GRADE
Spencer 2015	Jul 2015	6	2 RCTs	n =26,408	Italy, UK	Any screening method (e.g. tool, program, guideline or protocol) for detecting thyroid dysfunction (including hypothyroidism, hyperthyroidism, and/or thyroid autoimmunity) pre-pregnancy or during pregnancy vs. no screening	Women, either pre-pregnancy or during pregnancy (including both singleton and multiple pregnancies). We excluded women with a pre-existing diagnosis of thyroid dysfunction.	Preterm birth (less than 37 weeks' gestation) • Low birthweight • Small-for-gestational age (defined as birthweight less than 10th centile)	• Narrative • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE
Thinkhamro p 2015	Jul 2014	5	4 RCTs (not at risk of preterm delivery)	n =1,296	USA, Kenya, India (2)	Prophylactic prenatal antibiotics vs. placebo or no treatment	Women in the second or third trimester of pregnancy before labour and delivery (included routine prophylaxis for all women and prophylaxis for women with high risk of preterm birth). *We excluded trials in which antibiotics	Preterm delivery • Low birthweight • Small-for-gestational age	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE

Berghella 2013	Aug 2012	5	5 RCTs	n =507	UK, USA (3), Spain	Antenatal management based on transvaginal ultrasound cervical length screening (knowledge vs. no knowledge of TVU CL/TA results)	Pregnant women between the gestational ages of 14 to 34 weeks screened with transvaginal ultrasound (TVU) and/or transabdominal ultrasound (TA) cervical length (CL) for risk of preterm birth.	• Low birthweight (defined as birthweight less than 2,500 g) • Preterm birth (less than 37 weeks for singleton gestations; less than 34 weeks for twin gestations) • Birthweight less than 2,500 grams	• Meta-analysis	• Risk of bias
Chawnpai boon 2014	Jan 2014	5	4 RCTs	n =234	USA	Tertbutaline pump maintenance therapy vs. alternative drug therapy, placebo, or no therapy	Pregnant women with intact membranes who had had at least one episode of threatened preterm labour that was halted by tocolytic therapy.	• Preterm birth less than 37 completed weeks • Very preterm birth (less than 34 completed weeks) • Extremely preterm birth (less than 28 completed weeks)	• Meta-analysis	• Risk of bias
Crowther 2014	Jan 2014	5	37 RCTs	n =3,571	USA (25), Iran (5), China (3), Mexico, Italy, Turkey, Thailand	Magnesium sulphate as the only tocolytic, administered intravenously or orally vs. either placebo, no placebo or alternative tocolytic therapy.	Women considered to be in preterm labour given magnesium sulphate to reduce their risk of preterm birth.	• Preterm birth (less than 37 weeks) • Very preterm birth (less than 34 weeks)	• Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • Funnel plot
Crowther 2015	Jan 2015	6	10 RCTs	n =4,733	USA (5), Canada, India, Finland, Australia and New Zealand, multi-countries	Repeat doses of prenatal corticosteroids (administered to the women intravenously, intramuscularly or orally) vs. placebo or no placebo	Women considered to be at risk of preterm birth who have already received a single course of prenatal corticosteroid seven or more days previously.	• Gestational age at birth (preterm birth less than 37 weeks, very preterm birth less than 34 weeks, extremely preterm birth less than 28 weeks) • Small-for-gestation at age	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias
Dodd 2012	Nov 2012	5	13 RCTs	n =1,551	USA (10), Netherlands (1), Japan (1), Croatia (1)	Administered an oral betamimetic vs. an alternative tocolytic or no tocolytic treatment	Women who have had at least one episode of threatened	• Very preterm birth (less than 34 weeks' gestation)	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias

Dodd 2013	Jan 2013	5	36 RCTs	n =8,523	USA (12), India (2), Iran (5), Egypt (3), Istanbul (1), Brazil, Finland, Italy, Albania, France (3), UK, Netherland, Spain, Multi-countries (3)	Administration of progesterone by any route for the prevention of preterm birth vs.	preterm labour that settled without preterm birth.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (less than 37 weeks) • Low birthweight (less than 2,500 grams) • Extremely preterm birth (less than 28 weeks) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • Funnel plot
Duekitt 2014	Dec 2013	5	12 RCTs	n =1,227	Canada (2), Australia, Brazil, USA, Iran, China, Germany, Poland, UAE, Multi-countries (2)	Nitric oxide donors, administered by any route, in the management of women in preterm labour, vs. either placebo, no treatment or alternative tocolytics	Pregnant women assessed as being in preterm labour and considered suitable for tocolysis. (Preterm labour was defined as uterine contractions)	<ul style="list-style-type: none"> • Birth prior to 37, 34, 32 and 28 completed weeks • Birthweight under third centile for gestational age 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Flenady 2013	Aug 2013	5	14 RCTs	n =7,837	USA (6), Canada, Uruguay, South Africa, Chile, Iran, Germany, Denmark, multi-center	Antibiotics administered either intravenously or orally in the management of preterm labour with intact membranes vs. no antibiotics (placebo or no treatment)	Women thought to be in preterm labour with intact membranes between 20 and 36 completed weeks of gestation.	<ul style="list-style-type: none"> • Birth prior to 37 completed weeks • Birth prior to 34 completed weeks • Birth prior to 28 completed weeks • Birthweight 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • Funnel plot
Flenady 2014a	Dec 2013	5	14 RCTs	n =2,485	Brazil, Iran, Taiwan, Germany (2), USA, UK, Israel, Multicenter (6)	• Oxytocin receptor antagonists administered as a tocolytic by any route vs. placebo/other classes of tocolytic agents	Women assessed as being in preterm labour (between 20 weeks' gestation and 36 completed weeks' gestation) and considered suitable for tocolysis.	<ul style="list-style-type: none"> • Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation) • Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias

Flenady 2014b	Nov 2013	5	38 RCTs	n =3,550	Kuwait, Bangladesh, USA, Spain, China, India, Turkey, Brazil, Israel Chile, Multicenter, etc.	<ul style="list-style-type: none"> • CCB administered as a tocolytic by any route vs. placebo, no treatment or any other tocolytic • High-dose nifedipine vs. low-dose nifedipine 	Women assessed as being in preterm labour (between 20 weeks' gestation) and 36 completed and considered suitable candidates for tocolysis.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation) • Birthweight 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • Funnel plot
Gaunekar 2013	May 2013	5	6 RCTs	n =794	USA (2), Malaysia, Turkey, Netherlands, New Zealand	Calcium channel blockers administered as maintenance therapy by any route and dose to women prior to birth vs. either a placebo, no treatment or alternative drug therapy	Pregnant women who have had at least one episode of threatened preterm labour (as defined by the authors) that settled without giving birth.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth • Birth prior to 34 completed weeks • Birth prior to 28 completed weeks • Birthweight • Small-for-gestation at age (as described by the authors) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Haas 2015	May 2015	6	12 RCTs	n =1,586	USA (5), UK (4), Germany (2), Finland	Use of ethanol therapy for preterm labor vs. placebo/usual care/no tocolytic, or, different tocolytic agent	Pregnant women admitted to hospital for threatened preterm birth.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth less than 37 weeks • Preterm birth less than 34 weeks • Birthweight • Small-for-gestation at age (birthweight below 10th percentile for gestational age or as defined by trial authors) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Han 2013	Jan 2013	5	4 RCTs	n =422	USA (4)	Magnesium maintenance therapy administered to the woman by any route prior to delivery vs. either placebo, no treatment or alternative maintenance tocolytic therapy	Pregnant women who have had at least one episode of threatened preterm labour that settled without delivery.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Khanprakob 2012	Jan 2012	5	1 RCT	n =98	UK	Administration of COX inhibitors vs. placebo or any other interventions (including	Pregnant women at gestational age less than 36 weeks at risk	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth less than 34 weeks • Low birthweight: 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias

McNamara 2015	Sep 2015	6	3 RCTs	n =360	Iran, Turkey, USA	conservative management (prevention)	of, but not experiencing, preterm labour	<ul style="list-style-type: none"> • Very low birthweight: less than 1,500 grams • Extremely low birthweight: less than 1,000 grams 	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (less than 37 weeks) • Very preterm birth (less than 34 weeks) • Extremely preterm birth (less than 28 weeks) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE
Neilson 2014	Dec 2013	5	20 RCTs (contributed data to the review)	n =2,715	USA (10), Europe (6), Australia (1), Canada (1), Iran (1), Japan (1)	Intravenous or oral magnesium sulphate given alone for tocolysis vs. alternative dosing regimens of magnesium sulphate given alone for tocolysis	Women thought to be in preterm labour with a singleton or multiple pregnancy and administered magnesium sulphate for the prevention of preterm birth were included.	<ul style="list-style-type: none"> • Birth before 28 completed weeks • Birth before 34 completed weeks • Birth before 37 completed weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Sensitivity analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • Funnel plot 	
Papatsonis 2013	Jul 2013	4	1 RCT	n =513	USA	Oxytocin antagonists administered as maintenance therapy by any route and dose vs. either placebo, no treatment, or alternative tocolytic therapy	Pregnant women who had at least one episode of preterm labour between 20 and 36 completed weeks that was suppressed or settled spontaneously without resulting in immediate preterm birth.	<ul style="list-style-type: none"> • Very preterm birth less than 32 weeks gestation • Birth less than 37 completed weeks • Birth less than 28 completed weeks • Birthweight 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias 	
Reinebrant 2015	Aug 2014	5	20 RCTs	n =1,509	Majority (16) were from high-income countries	COX inhibitors administered by any route vs. placebo, other classes of tocolytic agents by type of other tocolytic	Women assessed as being in preterm labour (between 20 and 36 completed weeks of gestation), and suitable for tocolysis.	<ul style="list-style-type: none"> • Selective COX-2 inhibitors administered by any route vs. non-selective COX inhibitors administered by any route (treatment) 	<ul style="list-style-type: none"> • Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation) • Perinatal mortality (fetal death and neonatal death up to 28 days) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias

Sharp 2014	Jun 2014	5	3 RCTs	n =275	USA	Compare methods of fetal assessment in improving outcomes following preterm prelabour rupture of membranes (PPROM)	Women with preterm prelabour rupture of membranes (PPROM) before 37 + 0 weeks' gestation with no specific maternal or fetal contraindications to expectant management (defined by trialists).	<ul style="list-style-type: none"> • Birth before 37 + 0 weeks' gestation • Birth before 34 + 0 weeks' gestation • Birth before 28 + 0 weeks' gestation • Birthweight less than 10th centile for gestational age • Birthweight less than 2,500 g • Birthweight less than 1,500 g 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Sosa 2015	Dec 2014	5	2 RCTs (1 cRCT)	n =1,339	USA (2)	Bed rest at home or in hospital vs. no intervention	Pregnant women at high risk of spontaneous preterm birth.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (less than 37 weeks) • Low birthweight (less than 2,500 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Stan 2013	Sep 2013	5	2 RCTs	n =228	USA	Intravenous or oral hydration vs. no treatment	Women with a viable pregnancy / less than 37 completed weeks' gestation presenting with preterm labour, as defined by the authors.	<ul style="list-style-type: none"> • Gestational age at delivery: more than 28 weeks, 32 weeks, 34 weeks and 37 weeks • Birth weight 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Su 2014	Aug 2013	5	8 RCTs	n =563	Denmark (2), France (2), Turkey, Thailand, India, Malaysia	Progestational agents given either alone or in combination with other tocolytics, for the treatment of preterm labour, administered by any route and in any dose vs. a control group receiving another tocolytic, placebo or no treatment	Pregnant women diagnosed with established or threatened preterm labour before 37 completed weeks of gestation. (Established labour is defined as the presence of regular uterine contractions and cervical dilatation of at least 3 cm. For threatened labour, uterine contractions are present but cervical dilatation is either absent or is less than 3 cm.)	<ul style="list-style-type: none"> • Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation) • Low birthweight (less than 2,500 g and less than 1,500 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias

Teeffelen 2013	Apr 2013	5	0 RCT	n =0		Transabdominal amniocentesis vs. standard management	Women with a pregnancy complicated by premature prelabour rupture of membranes (PPROM) before 26 weeks and subsequent oligohydramnios.	• Gestational age at birth		
Urquhart 2017	Jun 2016	6	15 RCTs (1 qRCT)	n =6,008	USA (14), France (1)	Home uterine activity monitoring, which may be used as part of a care package to reduce the need for hospital admission or monitoring, or both, to reduce the need for additional educational support for the woman, or reduce the need for additional nursing contact vs. routine care (without home uterine monitoring or with placebo or 'sham' home monitoring), or alternative form of additional surveillance	Women considered by their obstetricians to be at risk for preterm birth. We included women with multiple pregnancies in the review, but treated them as a subgroup (where possible).	• Preterm birth at less than 34 weeks* • Gestation (less than 37 weeks) • Very preterm birth delivery (less than 32 weeks) • Extremely preterm birth delivery (less than 28 weeks)	• Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE
Utama 2018	Oct 2017		0 RCT	n =0		Transplacental versus direct fetal corticosteroid treatment (maternal versus direct fetal)	Women at risk of preterm birth.	• Preterm birth		
Vogel 2014	Jun 2014	5	11 RCTs	n =895	USA (6), France, Turkey, Spain, Poland, Venezuela	Combination of tocolytic drugs vs. any other treatment	Pregnant women assessed as being in spontaneous preterm labour and considered suitable for tocolytic agents.	• Birth before 34 completed weeks • Birth before 28 completed weeks • Birth before 37 completed weeks	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias

cRCT: cluster-RCT, qRCTs: quasi-RCT

Appendix 3-3 Multiple pregnancy

Review ID	Search period	No. of databases searched	No. of included RCTs	Total No. of participants	Countries	Intervention/comparator	Participants	Outcomes	Method of analysis or synthesis	Method of quality assessment
Bricker 2015	Jan 2015	6	0 RCT	n =0		Specialised diets or specific dietary advice for multiple pregnancies, whether or not demonstrated to have an impact on weight	Women with multiple pregnancies (two or more)	• Early preterm births (before 34 weeks) • Small-for-gestational age		

Dodd 2015	May 2015	6	1 RCT	n = 162	UK	Antenatal care specifically designed for women with a multiple pregnancy as defined by trial authors vs usual care	more fetuses) either multiparous or multiparous, and their babies. Women with a multiple pregnancy.	I age (SGA) at birth (as defined by the trialists) • Small-for-gestational age (defined as birthweight less than the 10th centile for gestational age) • Very preterm birth (defined as birth less than 34 weeks' gestation)	• Narrative	• Risk of bias • GRADE
Dodd 2017	Nov 2016	6	17 RCTs	n = 4,773 women	Austria, Brazil, Canada, Denmark, Egypt (2), Finland, France, Lebanon, Netherlands, Spain, Turkey, the UK and the USA (5), Austria and Denmark, multiple site	Administration of a progestogen by any route (intravenous (IV), intramuscular (IM), oral or vaginal) for the prevention of preterm birth vs. placebo or no treatment	Pregnant women considered to be at increased risk of preterm birth because of a multiple pregnancy.	• Preterm birth (less than 34 weeks' gestation) • Preterm birth less than 37 weeks • Preterm birth less than 28 weeks • Birthweight less than the third centile for gestational age • Birthweight less than 2,500 g	• Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE
Lopes 2017	May 2016	6	6 RCTs	n = 636 women n = 1,298 babies	Zimbabwe (4), Australia (2)	Bed rest (strict bed rest: women are encouraged to rest in bed as much as possible, with minimal physical activity such as ambulation for toileting needs or healthcare-related visiting, etc., or partial bed rest: women are advised to rest for a few hours during the day, but physical activity is not restricted.) vs. no activity restriction	All women with a multiple pregnancy	• Very preterm birth (less than 34 weeks' gestation) • Preterm birth (less than 37 weeks' gestation) • Low birthweight (less than 2,500 g) • Very low birthweight (less than 1,500 g) • Small-for-gestational age (SGA) (defined by trialists)	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE
Rafael 2014	Jun 2014	5	5 RCTs	n = 1,577 women	Netherlands, USA (2), Israel, UK	• Cervical stitch (cerclage) inserted before or during pregnancy irrespective of the indication vs. no stitch/any other preventative therapy (e.g. progesterone) • Any comparison of different cerclage protocols (history-indicated versus	All women with multiple gestations	• Preterm birth (as defined by trialists, e.g. less than 28, 32, 34, 35, 37 weeks) • Low birthweight defined as less than	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias

Woolcock 2017	Aug 2017	6	1 RCT	n =526	Australia, New Zealand and South West Asia	ultrasound-indicated versus physical exam-indicated cerclage)	Different types and frequencies of ultrasound testing (for fetal surveillance and detection of specific problems) compared with each other and also compared with no testing.	Women who were pregnant with twins with no specific diagnosis of a pregnancy-related twin-specific complication	2,500 g • Very low birthweight defined as less than 1,500 g • Preterm birth less than 37 weeks • Preterm birth less than 34 weeks • Preterm birth less than 28 weeks	• Meta-analysis	• Risk of bias • GRADE
Yamasmit 2015	Sep 2015	6	6 RCTs	n =374	England, Ireland, South Africa, Sweden, USA, Zimbabwe	Oral betamimetic drugs (any dosage regimen, any agent) vs. placebo or any other intervention aimed at decreasing preterm labour and preterm birth	All pregnant women carrying twins who did not show signs of preterm labour and had a gestational age between 20 weeks and 37 weeks.	• Preterm birth • Low birthweight (less than 2,500 g), small-for-gestational age (birthweight less than 10th centile) and birthweight (not prespecified)	• Meta-analysis • Subgroup analysis	• Risk of bias • GRADE	

cRCT: cluster-RCT, qRCTs: quasi-RCT

Appendix 3-4 With baseline diseases

Review ID	Search period	N _{o.} of databases searched	N _{o.} of included RCTs	Total N _{o.} of participants	Countries	Intervention/comparator	Participants	Outcomes	Method of analysis or synthesis	Method of quality assessment
Earl 2013	Sep 2013	5	0 RCT	n =0		Any form of antithyroid therapy vs. no therapy or different form of antithyroid therapy	Women pre-pregnancy or during pregnancy with hyperthyroidism	• Preterm birth		
Kyrgiou 2017	2017	3	0 RCT	n =0		Local cervical treatment for CIN and early cervical cancer vs. comparison group	Women who had a pregnancy with or without a previous conservative treatment for CIN/early cervical cancer (stage IA1)	• Preterm birth • Low birth weight (less than 2,500 g, less than 2,000 g, less than 1,500 g, less than 1,000 g)		
Minozzi	Sep 2013	6	4 RCTs	n =271	Austria (2), USA,	Any pharmacological intervention (alone	Opiate-addicted	• Preterm delivery	• Meta-analysis	• Risk of bias

2013						multicenter (Austria, Canada and the USA)	or combined) vs. no intervention, other pharmacological intervention, psychosocial intervention alone	pregnant women of any age irrespective of duration of pregnancy.	Birth weight		GRADE
Reid 2013	Mar 2013	5	4 RCTs	n = 362	Italy (3), USA	Any pharmacological intervention used for hypothyroidism, subclinical hypothyroidism or isolated maternal hypothyroxinaemia pre-pregnancy or during pregnancy vs. another or with placebo and combinations of therapy could be used	Pregnant women with a diagnosis (either pre-pregnancy or during pregnancy) of hypothyroidism, subclinical hypothyroidism or isolated maternal hypothyroxinaemia.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (defined as birth less than 37 weeks' gestation) • Small for gestational age (defined as birthweight less than 10th centile) 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias 	
Terplan 2015	Jan 2015	5	14 RCTs	n = 1,298	USA (13), Australia	Psychosocial interventions of any kind alone or given in addition to usual care vs. comprehensive usual care, different psychosocial intervention, no intervention	Pregnant women enrolled in illicit drug treatment programmes for any treatment of substance abuse or dependence of any drug.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (gestational age at birth < 37 weeks) • Low birth weight (birth weight < 2500 g) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Sensitivity analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE 	
Turnbull 2012	Nov 2011	5	7 RCTs (1 qRCT)	n = 803	Australia (2), USA (5)	Home visits vs. no home visits or a different type of home visiting intervention	Pregnant or postpartum women with an alcohol or drug problem.	<ul style="list-style-type: none"> • Premature delivery (less than 37 weeks' gestation), very premature delivery (less than 32 weeks' gestation) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias 	
Iheozor-Eji ofor 2017	Oct 2016	6	15 RCTs	n = 7,161	USA (5), Chile (2), Australia, Brazil, Colombia, Hungary, India, Iran, Northern Ireland, UK	Treatment during pregnancy for periodontal disease, performed by a dentist, dental hygienist or therapist vs. placebo (for adjunctive treatment), no treatment or alternative treatments	Pregnant women considered to have periodontal disease after dental examination.	<ul style="list-style-type: none"> • Gestational age at birth • Birth weight • SGA (variously defined) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Sensitivity analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE • Funnel plot 	

cRCT: cluster-RCT, qRCTs: quasi-RCT

Appendix 3-5 Pregnancy complication (diabetes, hypertensive disorders, infection diseases)

Review ID	Search period	No. of database searched	No. of included RCTs	Total No. of participants	Countries	Intervention/comparator	Participants	Outcomes	Method of analysis or synthesis	Method of quality assessment
Abalos 2018	Sep 2017	6	58 RCTs (contributed data)	n = 5,909	HIC (36): Australia, France, Hong Kong, Ireland, Israel, Italy, Sweden, UK and USA LMIC (22): Argentina, Brazil, Caribbean Islands, India, Pakistan, Panama, South Africa, Sudan and Venezuela	One or more antihypertensive drug vs. placebo or no antihypertensive drug	Women with mild to moderate hypertension during pregnancy, defined whenever possible as those with systolic blood pressure 140 to 169 mmHg and/or diastolic blood pressure 90 to 109 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Small-for-gestational age: low birthweight for gestational age, below the third, fifth or 10th percentile, using the most severe reported • Preterm birth: all births before 37 completed weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE • Funnel plot
Brocklehurst 2013	May 2012	5	21 RCTs	n = 13,209	Egypt, Australia, Austria, Finland, Indonesia, Iran, Italy, Netherlands, South Africa, Sweden, UK, USA	Any antibiotic (any dosage regimen, any route of administration) vs. either placebo or no treatment.	Women of any age, at any stage of pregnancy with a diagnosis of bacterial vaginosis regardless of method of diagnosis (detected because of symptoms or asymptomatic as part of a screening programme).	<ul style="list-style-type: none"> • Birth less than 37 weeks' gestation • Birth less than 34 weeks' gestation • Birth less than 32 weeks' gestation • Incidence of low birthweight (however defined) 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • Funnel plot
Dodd 2013	Jul 2010	5	10 RCTs	n = 1,139	France (2), Australia, Canada (2), Italy (2), Germany, China (2)	Antenatal antithrombotic therapy (alone or in combination with other agents) vs. placebo or no treatment, or any other treatment in the antenatal period	Women undergoing antenatal treatment with antithrombotic therapy where the intention is to improve maternal or infant health outcomes in women considered at particularly high risk of complications related to placental dysfunction.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (less than 34 weeks' gestation) • Birth before 37, 32, and 28 completed weeks • Birthweight less than the 10th centile for gestational age • Birthweight less than 2,500 g 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias

Schneeberger 2015	May 2015	6	1 RCT	n =200	USA	Any intervention (pharmacological and non-pharmacological) for preventing recurrent urinary tract infection (RUTI) during pregnancy vs. another intervention, placebo or with usual care	Pregnant women with a history of one or more urinary tract infections (UTI) before or during pregnancy.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth (less than 37 weeks) • Small-for-gestational age • Preterm birth less than 34 weeks' • Birthweight < 2,500 (g) (not prespecified) 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE
Smaill 2015	Mar 2015	6	14 RCTs (4 qRCT)	n = almost 2000	USA (5), UK (3), Ireland, Australia (3), Denmark, Jamaica	Any antibiotic regimen vs. placebo or no treatment for asymptomatic bacteriuria	Pregnant women found on antenatal screening to have asymptomatic bacteriuria, as defined by the study authors, at any stage of pregnancy.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth less than 37 weeks • Birthweight less than 2,500 g 	<ul style="list-style-type: none"> • Meta-analysis • Subgroup analysis 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias • GRADE

cRCT: cluster-RCT, qRCTs: quasi-RCT

Appendix 3-6 Fetal compromise

Review ID	Search period	No. of databases searched	No. of included RCTs	Total No. of participants	Countries	Intervention/comparator	Participants	Outcomes	Method of analysis or synthesis	Method of quality assessment
Grivell 2012	Feb 2012	5	1 RCT (pilot study)	n =167	New Zealand	Different methods of antenatal surveillance for the baby identified with impaired growth	Women with pregnancies deemed by the investigators to be affected by impaired fetal growth or fetal growth restriction.	<ul style="list-style-type: none"> • Low birthweight for gestation at birth (as defined by individual trial) • Preterm birth 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias
Grivell 2014	Jul 2014	5	1 RCT	n =158	USA	Prenatal (in utero) repair of myelomeningocele vs. postnatal repair, and also different types of prenatal repair	Women with a singleton pregnancy in which the fetus has been diagnosed with open spina bifida/meningocele.	<ul style="list-style-type: none"> • Preterm birth before 37 weeks • Preterm birth before 34 weeks 	<ul style="list-style-type: none"> • Narrative 	<ul style="list-style-type: none"> • Risk of bias

cRCT: cluster-RCT, qRCTs: quasi-RCT

Appendix 4 結果（効果量）のサマリー表

Appendix 4-1 Low risk or unselected population

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
<i>Nutrition</i>							
Salam 2015 *翻訳	Pyridoxine (B6) vs. control	0	0	Preterm birth/low birthweight	No data		<ul style="list-style-type: none"> • “The other primary outcomes, preterm birth before 37 weeks and low birthweight, were not reported in the included trials.”
Rumbol da 2015 *翻訳	Vitamin C supplementation alone or in combination with other supplements vs. placebo or no control	20,361 12,009	12 4	Intrauterine growth restriction	RR 0.98 (0.91, 1.06) <i>All women</i> RR 0.97 (0.81, 1.15) <i>Low/moderate risk</i>	High	<ul style="list-style-type: none"> • “The data do not support routine vitamin C supplementation alone or in combination with other supplements for the prevention of fetal or neonatal death, poor fetal growth, preterm birth or pre-eclampsia.” • The tests for subgroup differences were not significant between women classified as ‘high/increased risk’ and those classified as ‘low/moderate’ risk.
De-Regil 2016	Vitamin D alone vs. no treatment/placebo (no vitamins or minerals)	477	3	Preterm birth (< 37 weeks’ gestation)	RR 0.99 (0.90, 1.10) <i>All women</i> RR 0.92 (0.76, 1.12) <i>Low/moderate risk</i>	High	<ul style="list-style-type: none"> • “Supplementing pregnant women with vitamin D in a single or continued dose increases serum 25-hydroxyvitamin D at term and may reduce the risk of pre-eclampsia, low birthweight and preterm birth.” • “However, when vitamin D and calcium are combined, the risk of preterm birth is increased.” • “The evidence on whether vitamin D supplementation should be given as a part of routine antenatal care to all women to improve maternal and infant outcomes remains unclear.”
Rumbol db 2015 *翻訳	Any vitamin E supplementation vs. placebo, no placebo or other supplements	20,565 12,062	11 3	Preterm birth (less than 37 weeks’ gestation)	RR 0.36 (0.14, 0.93) RR 0.40 (0.24, 0.67) RR 1.57 (1.02 to 2.43) <i>*setting: Brazil, India, Iran</i>	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • “The data do not support routine vitamin E supplementation in combination with other supplements for the prevention of ... preterm birth, ... or fetal growth.” • The tests for subgroup differences were not significant between women classified as ‘high/increased risk’ and those classified as ‘low/moderate’ risk.
Makrides 2014 *翻訳	Magnesium supplementation vs. no magnesium	1,291	3	Small-for gestational age (< 10th percentile)	RR 0.98 (0.88, 1.09) <i>All women</i> RR 0.89 (0.64, 1.23) <i>Low/moderate risk women</i> RR 0.98 (0.91, 1.06) <i>All women</i> RR 0.95 (0.80, 1.13) <i>Low/moderate risk women</i> RR 0.76 (0.54, 1.07)	High	<ul style="list-style-type: none"> • “There is not enough high-quality evidence to show that dietary magnesium supplementation during pregnancy is beneficial.”

Peña-Rosas 2015	Any supplements containing iron vs. same supplements without iron or no treatment/placebo (no iron or placebo)	5,981	7	Preterm birth < 37 weeks' gestation	RR 0.89 (0.69, 1.14)	<ul style="list-style-type: none"> • “the positive effect on other maternal and infant outcomes is less clear.” • “Implementation of iron supplementation recommendations may produce heterogeneous results depending on the populations’ background risk for low birthweight and anaemia, as well as the level of adherence to the intervention.”
		568	1	Low birthweight	RR 0.52 (0.13, 2.07) (< 1,500 g)	
		100	1		RR 1.40 (0.48, 4.12) (< 2,000 g)	
		5,577	5		RR 0.95 (0.83, 1.09) (< 2,500 g)	
		17,613	11	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 0.84 (0.69, 1.03) ALL	
		12,968	6		RR 0.74 (0.42, 1.33) Non-malarial setting	
		19,286	13	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 0.93 (0.84, 1.03) ALL	
		12,880	6		RR 0.84 (0.65, 1.09) Non-malarial setting	
		2,687	5	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 0.73 (0.31, 1.74) ALL	
		3,743	5	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 0.51 (0.29, 0.91) ALL	
		1,311	2	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 1.07 (0.31, 3.74) ALL	
		1,479	3	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 1.55 (0.40, 6.00) ALL	
		48	1		RR 7.00 (0.38, 128.61) Non-malarial setting	
48	1	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 5.00 (0.25, 98.96) ALL			
92	2	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 5.00 (0.25, 98.96) ALL			
1,136	6	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 0.63 (0.30, 1.32) ALL			
807	4		RR 0.73 (0.20, 2.70) Non-malarial setting			
1,713	6	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 0.82 (0.58, 1.14) ALL			
703	4		RR 0.76 (0.47, 1.24) Non-malarial setting			
697	3	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 0.55 (0.03, 9.07) ALL			
690	3	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 0.32 (0.10, 1.09) ALL			
1,311	2	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 1.07 (0.31, 3.74) ALL			
1,497	3	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 1.55 (0.40, 6.00) ALL			
48	1		RR 7.00 (0.38, 128.61) Non-malarial setting			

	48	1	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 5.00 (0.25, 98.96) <i>ALL</i>
	92	2	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 5.00 (0.25, 98.96) <i>ALL</i>
Supplementation with iron alone vs. no treatment/placebo	1,136	6	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 0.63 (0.30, 1.32) <i>ALL</i>
	807	4		RR 0.73 (0.20, 2.70) <i>Non-malarial setting</i>
	1,713	6	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 0.82 (0.58, 1.14) <i>ALL</i>
	703	4		RR 0.76 (0.47, 1.24) <i>Non-malarial setting</i>
	697	3	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 0.55 (0.03, 9.07) <i>ALL</i>
	690	3	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 0.32 (0.10, 1.09) <i>ALL</i>
Supplementation with iron+folic acid vs. no treatment/placebo	1,311	2	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 1.07 (0.31, 3.74) <i>ALL</i>
	1,497	3	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 1.55 (0.40, 6.00) <i>ALL</i>
	48	1		RR 7.00 (0.38, 128.61) <i>Non-malarial setting</i>
	48	1	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 5.00 (0.25, 98.96) <i>ALL</i>
	92	2	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 5.00 (0.25, 98.96) <i>ALL</i>
Supplementation with iron+folic acid vs. folic acid alone (without iron) supplementation	16,143	4	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 0.88 (0.78, 1.00) <i>ALL</i>
	11,827	1		RR 1.03 (0.81, 1.31) <i>Non-malarial setting</i>
	16,146	4	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 0.97 (0.87, 1.08) <i>ALL</i>
	11,832	1		RR 0.96 (0.83, 1.11) <i>Non-malarial setting</i>
	1,990	2	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 0.76 (0.28, 2.01) <i>ALL</i>
	3,053	2	Very premature birth (less than 34 weeks' gestation)	RR 0.58 (0.30, 1.12) <i>ALL</i>
Supplementation with iron+other vitamins and minerals supplementation vs. same other vitamins and minerals (without iron) supplementation	334	1	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 0.51 (0.22, 1.15) <i>ALL</i>
	1,127	2	Preterm birth (less than 37 weeks of gestation)	RR 0.66 (0.41, 1.04) <i>ALL</i>

Harding 2017	Any supplement containing iodine vs. same supplement without iodine or no treatment/placebo	376	2	Preterm birth	RR 0.71 (0.30, 1.66)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “There were insufficient data to reach any meaningful conclusions on the benefits and harms of routine iodine supplementation in women before, during or after pregnancy.”
Lassi 2013 *翻訳	Folic acid supplementation during pregnancy vs. no folic acid	377	2	Low birthweight	RR 0.56 (0.26, 1.23)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “We found no conclusive evidence of benefit of folic acid supplementation during pregnancy on pregnancy outcomes.”
Ota 2015	High protein supplementation vs. low or no protein supplements in pregnancy	2,959	3	Preterm birth	RR 1.01 (0.73, 1.38)	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • “High-protein supplementation does not seem to be beneficial and may be harmful to the fetus.”
Jahanfar 2015	Caffeinated vs. decaffeinated group	3,113	4	Low birthweight	RR 0.83 (0.66, 1.04)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “There is insufficient evidence to confirm or refute the effectiveness of caffeine avoidance on birthweight or other pregnancy outcomes.”
		505	1	Small- for-gestational age	RR 1.58 (1.03, 2.41) in USA		
		505	1	Preterm birth	RR 1.14 (0.83, 1.56) in USA		
		1,153	1	Preterm birth	RR 0.81 (0.48, 1.37)	Low	
<i>Screening, Examination, Monitoring</i>							
Bricker 2015	Routine ultrasound > 24 weeks vs. no/concealed/selective ultrasound	17,151	2	Preterm delivery < 37 weeks' gestation	RR 0.96 (0.85, 1.08)	High	<ul style="list-style-type: none"> • “Based on existing evidence, routine late pregnancy ultrasound in low-risk or unselected populations does not confer benefit on mother or baby.”
	Serial ultrasound and Doppler ultrasound vs. selective ultrasound	4,510	3	Low birthweight < 2.5 kg	RR 0.92 (0.71, 1.18)		
		2,834	1	Low birthweight < 2.5 kg	RR 1.14 (0.85, 1.52)		
		2,834	1	Very low birthweight < 1.5 kg	RR 1.27 (0.65, 2.49)		
Carberry 2014	Customised growth charts vs. population-based growth charts	0	0	SGA at birth	No randomised trials met the inclusion criteria.		<ul style="list-style-type: none"> • “The role of risk-scoring systems in the prevention of preterm birth is unknown.”
Davey 2015	Risk scoring as a screening system vs. alternative/no instrument	0	0	Preterm birth/low birthweight	No trials		
Heazell 2015	Test of placental function vs. standard care	118	1	Small-for-gestational age (below 10th centile on customized birthweight chart or as defined by trialists)	RR 0.44 (0.16, 1.19)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “There is insufficient evidence to support the use of biochemical tests of placental function to reduce perinatal mortality or increase identification of small-for-gestational-age infants.” • “However, we were only able to include data from two studies that measured oestrogens and hPL. The quality of the evidence was low or very low.”
		118	1	Preterm birth (before 37 weeks' gestation)	RR 2.90 (0.12, 69.81)	Low	

Mangesi 2015	Routine fetal movement counting vs. mixed or undefined fetal movement counting	1,073	1	Low birthweight (< 2,500 g or < 10th centile)	RR 0.98 (0.66, 1.44)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “This review does not provide sufficient evidence to influence practice.” • “no trials compared fetal movement counting with no fetal movement counting”
Peter 2015	‘count-to-10’ method vs. ‘count three (Sadovsky) or four (CLAP) times daily method’	1,076 1,400	1 1	Premature birth Premature birth	RR 0.81 (0.46, 1.46) RR 0.75 (0.55, 1.01)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “There is insufficient evidence to determine whether SFH measurement is effective in detecting IUGR. We cannot therefore recommend any change of current practice.” • “There is evidence from one trial that infection screening and treatment programs for pregnant women before 20 weeks’ gestation reduce preterm birth and preterm low birthweight.” • “Future trials should evaluate the effects of different types of infection screening programs.”
Sango mkamha ng 2015	Tape measurement vs. clinical palpation	1,639	1	Neonatal detection of small-for-dates	RR 1.32 (0.92, 1.90)	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • “Based on the existing evidence, though universal screening for thyroid dysfunction in pregnancy increases the number of women diagnosed with hypothyroidism who can be subsequently treated, it does not clearly impact (benefit or harm) maternal and infant outcomes.”
Spencer 2015	Lower genital tract infection screening vs. no screening	4,155	1	Preterm birth less than 37 weeks	RR 0.55 (0.41, 0.75)	Moderate	
		4,155	1	Preterm very low birthweight (below or equal 1,500 g)	RR 0.34 (0.15, 0.75)	Moderate	
		4,155	1	Preterm low birthweight (below or equal 2,500 g)	RR 0.48 (0.34, 0.66)	Moderate	
	Universal screening vs. case finding in pregnancy for any thyroid dysfunction	4,516	1	Preterm birth	RR 0.99 (0.80, 1.24)	High	
		4,516	1	Low birthweight	RR 0.97 (0.74, 1.27)		
Medicine							
Thinkha nrop 2015	Prophylactic antibiotics vs. placebo	722	3	Preterm delivery	RR 1.01 (0.65, 1.59) <i>Unselected pregnant women</i>		<ul style="list-style-type: none"> • “Antibiotic prophylaxis did not reduce the risk of preterm prelabour rupture of membranes or preterm delivery” • “we conclude that there is not enough evidence to recommend the use of routine antibiotics during pregnancy to prevent infectious adverse effects on pregnancy outcomes”
		725	3	Low birth weight	RR 1.07 (0.71, 1.63) <i>Unselected pregnant women</i>		
		229	1	Small-for-gestational age	RR 1.29 (0.42, 3.96) <i>Unselected pregnant women</i>		
Health system, Lifestyle, Support							
Catling 2015	Group antenatal care vs individual antenatal care	1,888	3	Preterm birth (gestational age at time of birth less than 37 weeks’ gestation)	RR 0.75 (0.57, 1.00)	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • “No differences in the rate of preterm birth were reported when women received group antenatal care.” • “Additional research is required to determine whether group antenatal care is associated with significant benefit in terms of preterm birth or birthweight.”
		1,935	3	Low birthweight (<2,500 g)	RR 0.92 (0.68, 1.23)	Moderate	
		1,473	2	Small-for-gestational age	RR 0.92 (0.68, 1.24)		

Lavender 2013	Telephone support vs. any other supportive intervention, or no telephone support	3,992	4	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.91 (0.77, 1.08)	<ul style="list-style-type: none"> “there is insufficient evidence to recommend routine telephone support for women accessing maternity services, as the evidence from included trials is neither strong nor consistent.” “Although benefits were found in terms of reduced depression scores, breastfeeding duration and increased overall satisfaction, the current trials do not provide strong enough evidence to warrant investment in resources.” 	
<i>Psychosocial</i>							
Khianm 2012 *翻訳	Relaxation therapy vs. no treatment	0	0	Preterm birth	No result was provided for low risk women.	<ul style="list-style-type: none"> 	
<i>Device</i>							
Hofmeyr 2012 *翻訳	Abdominal decompression vs. prophylactic abdominal decompression	253	1	Low birthweight	RR 0.69 (0.27, 1.77)	<ul style="list-style-type: none"> “There is no evidence to support the use of abdominal decompression in normal pregnancies.” 	

Appendix 4-2 High risk of preterm birth (previous history of PB/positive screening test results, threatened PL, after threatened PL)

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
<i>Screening, Examination, Monitoring</i>							
<i>*high risk</i>							
Bergella 2013	TVU CL knowledge vs. no knowledge	242	2	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.59 (0.26, 1.32) <i>symptomatic singletons with PTL</i>		<ul style="list-style-type: none"> “there is insufficient evidence to recommend routine screening of asymptomatic or symptomatic pregnant women with TVU CL. Since there is a non-significant association between knowledge of TVU CL results and a lower incidence of PTB at less than 37 weeks in symptomatic women, we encourage further research”
		256	3	Preterm birth < 34 weeks	RR 0.55 (0.25, 1.20) <i>symptomatic singletons with PTL</i>		
		70	1	Birthweight < 2,500 grams	RR 0.71 (0.21, 2.44) <i>symptomatic singletons with PTL</i>		
Urquhart 2017	Home uterine monitoring vs. standard care	1,596 1,292	3 1	Preterm birth less than 34 weeks' gestation	RR 0.78 (0.62, 0.99) RR 0.75 (0.57 to 1.00) <i>Studies at low risk of bias</i>	High	<ul style="list-style-type: none"> “Important group differences were not evident when we undertook sensitivity analysis using only trials at low risk of bias.” “There is no impact on maternal and perinatal outcomes such as perinatal mortality or incidence of preterm birth.”
		4,834	8	Preterm birth less than 37 weeks' gestation	RR 0.85 (0.72 to 1.01)	Very low (Statistical heterogeneity (I ² = 68%))	
		2,550	3	Preterm birth < 32 weeks	RR 0.76 (0.31, 1.85)		
<i>*threatened preterm labour</i>							

Sharp 2014	Fetal assessment methods vs. other methods	0	0	0	Preterm birth/birth weight	No data	<ul style="list-style-type: none"> • “There is insufficient evidence on the benefits and harms of fetal assessment methods for improving neonatal and maternal outcomes in women with PPROM to draw firm conclusions.”
<i>Medicine</i>							
<i>*high risk</i>							
Dodd 2013	Progesterone vs. placebo/no treatment	602	5	Preterm birth less than 34 weeks	RR 0.31 (0.14, 0.69) <i>previous history spontaneous preterm birth (singletons)</i>	<ul style="list-style-type: none"> • “The use of progesterone is associated with benefits in infant health following administration in women considered to be at increased risk of preterm birth due either to a prior preterm birth or where a short cervix has been identified on ultrasound examination.” 	
		1,750	10	Preterm birth less than 37 weeks	RR 0.55 (0.42, 0.74) <i>previous history spontaneous preterm birth (singletons)</i>		
		692	4	Infant birthweight less than 2,500 g	RR 0.58 (0.42, 0.79) <i>previous history spontaneous preterm birth (singletons)</i>		
Khanpra kob 2012 *翻訳	Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors (Rofecoxib) vs. placebo	98	1	Preterm birth (less than 37 weeks)	RR 1.65 (1.11, 2.45)	<ul style="list-style-type: none"> • “There are inadequate data to make any recommendation about using COX inhibitor in practice to prevent preterm labour.” 	
Utama 2018	Transplacental versus direct fetal corticosteroid treatment (maternal versus direct fetal)	0	0	Preterm birth	No included studies	<ul style="list-style-type: none"> • “The available clinical studies carried out so far on animals and human have shown that direct intramuscular injection of corticosteroid into the fetus under ultrasound guidance is feasible, but data on health outcomes are lacking.” 	
<i>*threatened preterm labour</i>							
Bain 2013	Relaxin vs. no relaxin	69	1	Preterm birth	RR 0.92 (0.81, 1.05)	<ul style="list-style-type: none"> • “There is thus insufficient evidence to support or refute the use of relaxin in women in preterm labour for preventing preterm birth.” 	
Crowther 2014	Magnesium sulphate vs. comparison group	30 65 473 362 88	1 1 6 3 1	Birthweight < 2,500 grams Preterm birth (< 37 weeks)	RR 2.0 (0.43, 9.32) RR 0.62 (0.46, 0.83) <i>vs. No alternative tocolytic drug</i> RR 1.03 (0.77, 1.39) <i>Betamimetics</i> RR 1.06 (0.87, 1.29) <i>vs. Calcium channel blockers</i> RR 1.83 (0.58, 5.81) <i>vs. Prostaglandin inhibitors</i>	<ul style="list-style-type: none"> • “Magnesium sulphate is ineffective at delaying birth or preventing preterm birth, has no apparent advantages for a range of neonatal and maternal outcomes as a tocolytic agent and its use for this indication may be associated with an increased risk of total fetal, neonatal or infant mortality (in contrast to its use in appropriate groups of women for maternal, fetal, neonatal and infant neuroprotection where beneficial effects have been demonstrated).” 	
		170	2	Very preterm birth (< 34 weeks)	RR 0.89 (0.55, 1.45) <i>vs. Calcium channel blockers</i>		

McNamara 2015	Magnesium sulphate high-dose vs. low-dose regimen	0	0	Preterm birth (< 37 weeks'), very preterm birth (< 34 weeks'), extremely preterm birth (< 28 weeks')	No data	<ul style="list-style-type: none"> • "No data were available for any of our other important outcomes"
Duckitt 2014	Nitric oxide donors vs. placebo or no treatment	153	1	Birth prior to 34 completed weeks	RR 0.93 (0.61, 1.41)	<ul style="list-style-type: none"> • "There is currently insufficient evidence to support the routine administration of nitric oxide donors in the treatment of threatened preterm labour."
		153	1	Birth prior to 28 completed weeks	RR 0.50 (0.23, 1.09)	
Flenady 2013	Nitric oxide donors vs. any betamimetic	679	5	Birth prior to 37 completed weeks	RR 0.73 (0.50, 1.05)	<ul style="list-style-type: none"> • "This review did not demonstrate any benefit in important neonatal outcomes with the use of prophylactic antibiotics for women in preterm labour with intact membranes, although maternal infection may be reduced." • "The evidence supports not giving antibiotics routinely to women in preterm labour with intact membranes in the absence of overt signs of infection." • "The finding of an increase in infant deaths and more births before completion of 28 weeks of gestation in one placebo-controlled study warrants caution." • "However, the number of women enrolled at very low gestations was small. Due to limitations of small numbers studied and methodological quality, further well-designed randomized controlled trials are needed."
		365	2	Birth prior to 34 completed weeks	RR 0.71 (0.36, 1.42)	
		233	1	Birth prior to 32 completed weeks	RR 1.00 (0.54, 1.85)	
		7,387	10	Preterm birth (< 36 or < 37 weeks)	RR 0.98 (0.92, 1.05)	
Flenady 2014a	Any antibiotics vs. no antibiotics	6,628	5	Birthweight < 2,500 g	RR 0.97 (0.81, 1.15)	<ul style="list-style-type: none"> • "The finding of an increase in infant deaths and more births before completion of 28 weeks of gestation in one placebo-controlled study warrants caution." • "However, the number of women enrolled at very low gestations was small. Due to limitations of small numbers studied and methodological quality, further well-designed randomized controlled trials are needed."
		6,784	4	Preterm birth (< 36 or < 37 weeks)	RR 1.01 (0.95, 1.07)	
		7,185	8	Preterm birth (< 36 or < 37 weeks)	RR 0.98 (0.92, 1.04)	
		664	2	Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	RR 1.13 (0.97, 1.32)	
Flenady 2014a	Oxytocin receptor antagonists vs. placebo	501	1	Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	RR 3.11 (1.02, 9.51) <i>Atosiban vs. placebo</i>	<ul style="list-style-type: none"> • "The finding of an increase in infant deaths and more births before completion of 28 weeks of gestation in one placebo-controlled study warrants caution." • "However, the number of women enrolled at very low gestations was small. Due to limitations of small numbers studied and methodological quality, further well-designed randomized controlled trials are needed."
		145	1	Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation)	RR 1.70 (0.89, 3.23) <i>ORA vs. calcium channel blockers</i>	
		145	1	Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	RR 1.56 (1.13, 2.14) <i>ORA vs. calcium channel blockers</i>	
		244	1	Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	RR 0.84 (0.37, 1.92) <i>ORA vs. betamimetics</i>	
		145	1		RR 2.14 (0.20, 23.11) <i>ORA vs. calcium channel blockers</i>	

Flenady 2014b	Calcium channel blockers vs. any other tocolytic agent	630	6	Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation)	RR 0.78 (0.66, 0.93) vs. <i>betamimetics</i>	<ul style="list-style-type: none"> • “Calcium channel blockers (mainly nifedipine) for women in preterm labour have benefits over placebo or no treatment in terms of postponement of birth thus, theoretically, allowing time for administration of antenatal corticosteroids and transfer to higher level care.” • “Calcium channel blockers were shown to have benefits over betamimetics with respect to prolongation of pregnancy, serious neonatal morbidity, and maternal adverse effects.” • “Further, the lack of blinding of the intervention diminishes the strength of this body of evidence.”
		429	4		RR 0.95 (0.76, 1.20) vs. <i>magnesium sulphate</i>	
		145	1		RR 0.59 (0.31, 1.12) vs. <i>oxytocin receptor antagonists</i>	
		139	1		RR 1.10 (0.86, 1.42) vs. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	
		1,111	13	Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	RR 0.89 (0.80, 0.98) vs. <i>betamimetics</i>	
		499	4		RR 0.92 (0.81, 1.06) vs. <i>magnesium sulphate</i>	
		145	1		RR 0.64 (0.47, 0.89) vs. <i>oxytocin receptor antagonists</i>	
		139	1		RR 0.91 (0.78, 1.06) vs. <i>non-steroidal anti-inflammatory drugs</i>	
		145	1	Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	RR 0.47 (0.04, 5.03) vs. <i>oxytocin receptor antagonists</i>	
		544	5	Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation)	RR 0.78 (0.66, 0.93) <i>Nifedipine</i> vs. <i>betamimetics</i>	
		86	1		RR 0.5 (0.05, 5.31) <i>Nicardipine</i> vs. <i>betamimetics</i>	
		Haas 2015	Calcium channel blockers vs. magnesium sulphate	307	3	
122	1				RR 0.71 (0.25, 2.06) <i>Nicardipine</i> vs. <i>magnesium sulphate</i>	
102	1			Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation)	RR 0.60 (0.31, 1.17)	
102	1			Extremely preterm birth (before completion of 28 weeks of gestation)	RR 0.54 (0.05, 5.78)	
Haas 2015	Higher dose calcium channel blockers vs. lower dose calcium channel blockers	35	1	Preterm birth < 37 weeks	RR 1.29 (0.72, 2.31)	<ul style="list-style-type: none"> • “There is no evidence that to suggest that ethanol is an effective tocolytic compared to placebo.” • “Ethanol appears to be inferior to betamimetics for preventing preterm birth in threatened preterm labor.”
		35	1	Preterm birth < 34 weeks	RR 1.69 (0.69, 4.16)	
		35	1	Birthweight < 2,500 g	RR 1.41 (0.81, 2.46)	
		741	4	Preterm birth < 37 weeks	RR 1.08 (0.86, 1.36)	
Haas 2015	Ethanol vs. other tocolytic drug	599	2	Preterm birth < 34 weeks	RR 1.56 (1.11, 2.19)	

	834	5	Birthweight < 2,500 g	RR 1.30 (1.09, 1.54)	
Neilson 2014	1,212	10	Birth less than 37 weeks' gestation	RR 0.95 (0.88, 1.03)	<ul style="list-style-type: none"> • "Ethanol is generally no longer used in current practice due to safety concerns for the mother and her baby. There is no need for new studies to evaluate the use of ethanol for preventing preterm birth in threatened preterm labour." • "The data are too few to support the use of any particular betamimetic."
	100	1	Birth less than 28 weeks' gestation	RR 2.08 (0.55, 7.87)	
	203	1	Birth less than 34 weeks	RR 1.01 (0.70, 1.45)	
	52	1	Preterm birth (before 37 weeks)	RR 2.57 (0.29, 23.13)	
Reinebrant 2015	36	1	Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	RR 0.21 (0.07, 0.62)	<ul style="list-style-type: none"> • "While some benefit was demonstrated in terms of postponement of birth for COX inhibitors over placebo and betamimetics and also maternal adverse effects over betamimetics and MgSO₄, due to the limitations of small numbers, minimal data on safety, lack of longer-term outcomes and generally low quality of the studies included in this review, we conclude that there is insufficient evidence on which to base decisions about the role of COX inhibition for women in preterm labour."
	128	1	Very preterm birth (before completion of 34 weeks of gestation)	RR 0.84 (0.64, 1.11) COX inhibitor vs. magnesium sulphate	
	148	1		RR 0.92 (0.70, 1.21) COX inhibitor vs. calcium channel blocker	
	80	2	Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	RR 0.53 (0.28, 0.99) COX inhibitor versus betamimetics	
	216	2		RR 0.88 (0.52, 1.47) COX inhibitor versus magnesium sulphate	
	148	1		RR 1.08 (0.94, 1.25) COX inhibitor versus calcium channel blocker	
	54	2	Preterm birth (before completion of 37 weeks of gestation)	RR 1.0 (0.31, 3.19)	
Stan 2013	228	2	Delivery before 37 weeks	RR 1.09 (0.71, 1.68) all women	<ul style="list-style-type: none"> • "The data are too few to support the use of hydration as a specific treatment for women presenting with preterm labour." • "The two small studies available do not show any advantage of hydration compared with bed rest alone."
	118	1	Delivery before 34 weeks	RR 1.32 (0.72, 2.42) women included before 34 weeks	
	118	1	Delivery before 34 weeks	RR 0.72 (0.20, 2.56) all women	
	118	1	Delivery before 34 weeks	RR 0.72 (0.20, 2.56) women included before 34 weeks	
Su 2014	110	1	Delivery before 32 weeks	RR 0.76 (0.29, 1.97) all women	<ul style="list-style-type: none"> • "There is insufficient evidence to advocate progestational agents as a tocolytic for women presenting with preterm labour."
	293	4	Delivery before 37 weeks	RR 0.62 (0.39, 0.98)	
	60	1	Delivery before 35 weeks	RR 0.43 (0.12, 1.50)	
	62	1	Delivery before 34 weeks	RR 0.62 (0.30, 1.27)	
	105	1	Low birthweight (< 2.5 kg)	RR 1.01 (0.61, 1.65)	

Teffele n 2013	Transabdominal amnioinfusion vs. standard management	0	0	Gestational age at birth	No included studies	• “There is currently no evidence to evaluate the use of transabdominal amnioinfusion in women with oligohydramnios secondary to rupture of fetal membranes before 26 weeks for improving perinatal outcome.” • “Due to insufficient evidence, it is unclear if combination tocolytic regimens are more or less effective than using a single tocolytic drug, or if they have more adverse effects.” • “Some widely used tocolytic drugs have not been examined in trials as part of combination regimens, so further research is needed.”
Vogel 2014	IV ritodrine plus indomethacin suppositories vs. IV ritodrine	153	1	Birth before 37 weeks	RR 0.70 (0.50, 0.97) <i>Intact membranes</i>	
	IV ritodrine plus vaginal progesterone vs. IV ritodrine	55	1	Low birthweight (< 2,500 g)	RR 0.92 (0.70, 1.22) <i>Ruptured membranes</i>	
	IV fenoterol plus oral naproxen vs. IV fenoterol	83	1	Delivery before 37 weeks	RR 0.41 (0.20, 0.84)	
		83	1	Birth before 37 weeks	RR 0.66 (0.45, 0.97)	
		72	1	Very preterm birth (< 34 weeks)	RR 0.50 (0.23, 1.09)	
		52	1	Small-for-gestational age at birth	RR 0.97 (0.51, 1.84)	• “We found no evidence that terbutaline pump maintenance therapy decreased adverse neonatal outcomes.”
		3,975	7	Preterm birth before 37 weeks	RR 1.18 (0.97, 1.43)	• “The current available evidence reassuringly shows no significant harm in early childhood, although no benefit.”
		1,181	2	Very preterm birth before 34 weeks	RR 0.97 (0.92, 1.02)	• “Further research is needed on the long-term benefits and risks for the woman and baby.”
		2,140	4	Extremely preterm birth before 28 weeks	RR 1.01 (0.95, 1.07)	
		1,632	2	Very preterm birth (Less than 34 weeks’ gestation)	RR 1.07 (0.83, 1.38)	
Dodd 2012 *翻訳	Betamimetic vs. placebo/no treatment	120	1	Low birthweight (< 2,500 grams)	RR 2.81 (0.30, 26.22)	• “Available evidence does not support the use of oral betamimetics for maintenance therapy after threatened preterm labour.”
	Terbutaline vs. indomethacin	140	1	Preterm birth (< 37 weeks)	RR 0.15 (0.02, 1.25)	
	Terbutaline vs. ritodrine	644	6	Very preterm birth (< 34 weeks)	RR 1.11 (0.91, 1.35)	
		65	1	Very preterm birth (< 34 weeks)	RR 0.64 (0.24, 1.76)	
		91	1	Very preterm birth (< 34 weeks)	RR 0.29 (0.01, 6.86)	
		91	1	Preterm birth (< 37 weeks)	RR 0.8 (0.44, 1.46)	
		100	2	Preterm birth (< 37 weeks)	RR 1.02 (0.58, 1.79)	
Gauneka r 2013	Calcium channel blocker vs. control	681	5	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.97 (0.87, 1.09)	• “Based on the current available evidence, maintenance treatment with a calcium channel blocker after threatened preterm labour does
		540	3	Preterm birth < 34 weeks	RR 1.07 (0.88, 1.30)	

		247	1	Preterm birth before 34 completed weeks	RR 1.03 (0.57, 1.87)		
<i>Health system, Lifestyle, Support</i>							
<i>*high risk</i>							
Sosa 2015	Bed rest vs. no intervention	1,266	1	Preterm birth (less than 37 weeks)	RR 0.92 (0.62, 1.37)		<ul style="list-style-type: none"> • “There is no evidence, either supporting or refuting the use of bed rest at home or in hospital, to prevent preterm birth.” (Although bed rest in hospital or at home is widely used as the first step of treatment)

Appendix 4-3 Multiple pregnancy

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
<i>Nutrition</i>							
Bricker 2015	Special diets, or dietary advice vs. usual care or alternative diets/advice	0	0	Preterm births/ SGA	No included study		<ul style="list-style-type: none"> • “There is no robust evidence from randomised trials to indicate whether specialised diets or nutritional advice for women with multiple pregnancies do more good than harm.” • “There is a clear need to undertake a randomised controlled trial.”
<i>Screening, Examination, Monitoring</i>							
Woolcock 2017	Fetal growth (biometry) + umbilical artery Doppler vs. fetal growth	0	0	Preterm births before 28, 34, 37 weeks' gestation	No data		<ul style="list-style-type: none"> • “Future research could report on the important maternal and infant outcomes as listed in this review.”
<i>Medicine</i>							
Dodd 2017	Intramuscular (IM) progesterone vs. no treatment or placebo	399	2	Preterm birth less than 34 weeks	RR 1.54 (1.06, 2.26)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “Overall, for women with a multiple pregnancy, the administration of progesterone (either IM or vaginal) does not appear to be associated with a reduction in risk of preterm birth or improved neonatal outcomes.”
		2,010	5	Preterm birth less than 37 weeks	RR 1.05 (0.98, 1.13)	High	
		1,920	5	Preterm birth less than 28 weeks	RR 1.08 (0.75, 1.55)	Moderate	
		4,071	5	Infant birthweight less than 2,500 g	RR 0.99 (0.90, 1.08)	Moderate	
	Vaginal progesterone vs. no treatment or placebo	1,727	6	Preterm birth less than 34 weeks	RR 0.83 (0.63, 1.09)	Low	
		1,597	6	Preterm birth less than 37 weeks	RR 0.97 (0.89, 1.06)	Moderate	
		1,569	4	Preterm birth less than 28 weeks	RR 1.22 (0.68, 2.21)	Low	

Yamasm it 2015	Oral betamimetic vs. placebo	3,079	4	Infant birthweight less than 2,500 g	RR 0.95 (0.88, 1.03)	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • “There is insufficient evidence to support or refute the use of prophylactic oral betamimetics for preventing preterm birth in women with a twin pregnancy.”
		276	4	Preterm birth (less than 37 weeks’ gestation)	RR 0.85 (0.65, 1.10)	Low	
		144	1	Very preterm birth (less than 34 weeks’ gestation)	RR 0.47 (0.15, 1.50)	Low	
		366	2	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 1.19 (0.77, 1.85) <i>Assuming independence between twins</i>		
		183	2		RR 1.09 (0.81, 1.47) <i>Assuming complete correlation between twins</i>		
		178	2	Small-for-gestational age (birthweight less than 10 th centile)	RR 0.90 (0.41, 1.99) <i>Assuming independence between twins</i>		
89	2		RR 0.95 (0.42, 2.13) <i>Assuming complete correlation between twins</i>				
<i>Surgical</i>							
Rafael 2014	Cerclage vs. no cerclage	83	4	Preterm birth less than 32 weeks	RR 1.43 (0.72, 2.83)		<ul style="list-style-type: none"> • “This review is based on limited data from five small studies of average to above average quality.” • “For multiple gestations, there is no evidence that cerclage is an effective intervention for preventing preterm births and reducing perinatal deaths or neonatal morbidity.”
		83	4	Preterm birth less than 34 weeks	RR 1.16 (0.44, 3.06)		
		83	4	Preterm birth less than 35 weeks	RR 1.11 (0.58, 2.14)		
		128	5	Preterm birth less than 37 weeks	RR 1.13 (0.89, 1.43)		
		172	4	Low birthweight defined as less than 2,500 grams	RR 1.10 (0.82, 1.48)		
		172	4	Very low birthweight defined as less than 1,500 grams	RR 1.42 (0.52, 3.85)		
<i>Health system, Lifestyle, Support</i>							
Dodd 2015	‘Specialised’ antenatal clinic vs ‘Standard’ care	0	0	SGA/ Very preterm birth	No data		<ul style="list-style-type: none"> • “The value of ‘specialised’ multiple pregnancy clinics in improving health outcomes for women and their infants requires evaluation in appropriately powered and designed randomised controlled trials.” • “The evidence to date is insufficient to inform a policy of routine bed rest in hospital or at home for women with a multiple pregnancy.”
		495	5	Very preterm birth (less than 34 weeks)	RR 1.02 (0.66, 1.58) <i>(assuming complete correlation between twins/triplets)</i>	Low	
Lopes 2017	Strict bed rest in hospital vs. no activity restriction at home	502	3	Low birthweight (less than 2,500 g)	RR 0.95 (0.75, 1.21) <i>Assuming independence between twins/triplets</i>	Low	
		238	3		RR 0.91 (0.74, 1.11) <i>Assuming complete correlation between twins/triplets</i>		

495	5	Preterm birth (less than 37 weeks)	RR 0.97 (0.80, 1.18) <i>adjusted (assuming complete correlation between twins/triplets)</i>	Low
445 219	2 2	Very low birthweight (less than 1,500 g)	RR 1.32 (0.15, 11.70) <i>Assuming independence between twins/triplets</i> RR 1.64 (0.31, 8.70) <i>Assuming complete correlation between twins/triplets</i>	Low
293 137	2 2	Small-for-gestational age	RR 0.75 (0.56, 1.01) <i>Assuming independence between twins/triplets</i> RR 0.71 (0.46, 1.10) <i>Assuming complete correlation between twins/triplets</i>	Low
141	1	Very preterm birth (less than 34 weeks)	RR 2.30 (0.84, 6.27) <i>(assuming complete correlation between twins/triplets)</i>	Low
282 141	1 1	Small-for-gestational age	RR 0.93 (0.69, 1.26) <i>Assuming independence between twins/triplets</i> RR 0.93 (0.61, 1.43) <i>Assuming complete correlation between twins/triplets</i>	Low

Partial bed rest in hospital vs. no activity restriction at home

Appendix 4-4 With baseline diseases

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
<i>Treatment</i>							
Iheozor-Ejiofor 2017	Periodontal treatment vs. no treatment	5,671	11	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.87 (0.70, 1.10)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • "It is not clear if periodontal treatment during pregnancy has an impact on preterm birth" • "There is low-quality evidence that periodontal treatment may reduce low birth weight (< 2,500 g), however, our confidence in the effect estimate is limited."
Kyrgiou 2017	Local cervical treatment for CIN and early cervical cancer vs. comparison group	3,470	7	Low birth weight < 2,500 g	RR 0.67 (0.48, 0.95)	Low	<ul style="list-style-type: none"> • "The frequency and severity of adverse sequelae increases with increasing cone depth and is higher for excision than it is for ablation. However, the results should be interpreted with caution as they were based on low or very low quality (GRADE assessment) observational studies, most of which were retrospective."
		3,610	3	Small for gestational age	RR 0.97 (0.81, 1.16)	Low	
		0	0	Preterm birth/ low birth weight	There were no RCTs.		

<i>Medicine</i>						
Earl 2013	Any form of antithyroid therapy vs. no therapy/different form of antithyroid therapy	0	0	Preterm birth	No included study	<ul style="list-style-type: none"> “As we did not identify any eligible trials, we are unable to comment on implications for practice, although early identification of hyperthyroidism before pregnancy may allow a woman to choose radioactive iodine therapy or surgery before planning to have a child.” “We did not find sufficient significant differences between methadone and buprenorphine or slow-release morphine to allow us to conclude that one treatment is superior to another for all relevant outcomes.” “Given that this review is based on four trials of moderate risk of bias, with only two trials contributing data (n = 284), there is insufficient evidence to recommend the use of one intervention for clinical or subclinical hypothyroidism pre-pregnancy or during pregnancy over another, for improving maternal, fetal, neonatal and childhood outcomes.”
Minozzi 2013	Methadone vs. buprenorphine	175	1	Preterm delivery	(“In the MOTHER Study there were 19% preterm deliveries in the methadone group and 7% in the buprenorphine group. The difference was not statistically significant.” RR 0.28 (0.10, 0.80)	
Reid 2013 *翻訳	Levothyroxine vs. no treatment	105	1	Preterm birth	RR 0.96 (0.20, 4.61)	
	Selenomethionine vs. placebo	151	1	Preterm birth		
<i>Health system, Lifestyle, Support</i>						
Turnbull 2012 *翻訳	Home visits versus no home visits	0	0	Premature delivery	“No study provided a significant antenatal intervention, so effects on pregnancy outcomes including antepartum haemorrhage, placental abruption, premature delivery, intrauterine growth restriction and perinatal mortality could not be ascertained.”	<ul style="list-style-type: none"> “There is insufficient evidence to recommend the routine use of home visits for pregnant or post-partum women with a drug or alcohol problem. Further large, high-quality trials are needed.”
<i>Psychosocial</i>						
Terplan 2015	Any psychosocial intervention vs. control	264	3	Preterm birth (< 37 weeks gestation)	RR 0.71 (0.34, 1.51)	<ul style="list-style-type: none"> “The present evidence suggests that there is no difference in treatment outcomes to address drug use in pregnant women with use of psychosocial interventions, when taken in the presence of other comprehensive care options.” “However, few studies evaluated obstetrical or neonatal outcomes and rarely did so in a systematic way, making it difficult to assess the effect of psychosocial interventions on these clinically important outcomes.”
		160	1	Low birth weight (< 2,500 g)	RR 0.72 (0.36, 1.43)	High

Appendix 4-5 Pregnancy complication (diabetes, hypertensive disorders, infection diseases)

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
<i>Treatment</i>							
Schneeberger 2015	Nitrofurantoin and close surveillance vs. close surveillance alone	147	1	Preterm birth (<37 weeks)	RR 1.18 (0.42, 3.35)	Very low	<ul style="list-style-type: none"> • “A daily dose of nitrofurantoin and close surveillance has not been shown to prevent RUTI compared with close surveillance alone.” • “There was limited reporting of both primary and secondary outcomes for both women and infants.”
<i>Medicine</i>							
Abalos 2018	Any antihypertensive drug vs. no antihypertensive drugs/placebo	2,686	21	Small-for-gestational age	RR 0.96 (0.78, 1.18) <i>All</i>	Moderate	<ul style="list-style-type: none"> • “Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy reduces the risk of severe hypertension. The effect on other clinically important outcomes remains unclear.”
		1,365	11		RR 0.99 (0.80, 1.21) < 10 th centile		
		287	3		RR 3.00 (0.87, 10.32) < 5 th centile		
		1,090	7		RR 0.74 (0.50, 1.11) <i>Unspecified</i>		
		2,141	15	Preterm birth (<37 weeks)	RR 0.96 (0.83, 1.12) <i>All</i>	Moderate	
		1,569	10		RR 0.97 (0.85, 1.12) < 37 weeks		
		304	2		RR 0.46 (0.04, 5.68) < 36 weeks		
		792	5		RR 1.10 (0.62, 1.94) < 34 weeks		
		423	4		RR 1.21 (0.85, 1.73) <i>Unspecified</i>		
	Any antihypertensive vs. methyldopa	597	7	Small-for-gestational age	RR 0.79 (0.52, 1.20)		
	Any antihypertensive vs. calcium channel blocker	835	11	Preterm birth (<37 weeks)	RR 0.91 (0.68, 1.22)		
		200	4	Small-for-gestational age	RR 1.05 (0.64, 1.73)		
	Any antihypertensive vs. beta blocker	330	6	Preterm birth (<37 weeks)	RR 0.85 (0.59, 1.23)		
		680	7	Small-for-gestational age	RR 1.13 (0.80, 1.60)		
		806	9	Preterm birth (<37 weeks)	RR 1.22 (0.90, 1.67)		

Dodds 2013	Heparin (alone or with other medication) vs. no treatment	494	3	Preterm birth less than 34 weeks' gestation	RR 0.46 (0.29, 0.73)	<ul style="list-style-type: none"> • “While treatment with heparin for women considered to be at particularly high risk of adverse pregnancy complications secondary to placental insufficiency was associated with a statistically significant reduction in risk of perinatal mortality, preterm birth before 34 and 37 weeks' gestation, and infant birthweight below the 10th centile for gestational age when compared with no treatment for women considered at increased risk of placental dysfunction, to date, important information about serious adverse infant and long term childhood outcomes is unavailable. 	
		621	5	Preterm birth less than 37 weeks' gestation	RR 0.72 (0.58, 0.90)		
		110	1	Infant birthweight less than 2,500 grams	RR 0.82 (0.37, 1.82)		
		710	7	Infant birthweight less than 10th centile for gestational age	RR 0.41 (0.27, 0.61)		
		68	1	Preterm birth prior to 37 weeks' gestation	RR 1.26 (0.22, 7.05)		
		68	1	Infant birthweight less than 10 th centile for gestational age	RR 0.84 (0.13, 5.61)		
		6,491	13	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.88 (0.71, 1.09)		
		515	3	Preterm birth < 34 weeks	RR 1.16 (0.52, 2.59)		
		3,565	4	Preterm birth < 32 weeks	RR 1.13 (0.77, 1.68)		
		4,040	7	Incidence of low birthweight	RR 0.99 (0.82, 1.20)		
		156	1	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.89 (0.63, 1.26)		
		264	2	Preterm birth < 37 weeks	RR 1.09 (0.78, 1.52)		
		Broekle urst 2013	Any antibiotic vs. placebo/no treatment	108	1		Incidence of low birthweight
349	2			Preterm birth < 37 weeks	RR 0.85 (0.22, 3.30)		
349	2			Preterm birth < 34 weeks	RR 1.05 (0.25, 4.42)		
80	1			Incidence of low birthweight	RR 0.41 (0.17, 0.98)		
94	1			Preterm birth < 37 weeks	RR 0.41 (0.12, 1.44)		
94	1			Incidence of low birthweight	RR 1.19 (0.58, 2.42)		
Antibiotic vs. another treatment	108			1	Incidence of low birthweight	RR 1.93 (0.51, 7.31)	
	349			2	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.85 (0.22, 3.30)	
	349			2	Preterm birth < 34 weeks	RR 1.05 (0.25, 4.42)	
	80			1	Incidence of low birthweight	RR 0.41 (0.17, 0.98)	
	94	1	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.41 (0.12, 1.44)			
	94	1	Incidence of low birthweight	RR 1.19 (0.58, 2.42)			
	Antibiotics: different frequency/dose of administration	108	1	Incidence of low birthweight	RR 1.93 (0.51, 7.31)		
		349	2	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.85 (0.22, 3.30)		

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
Smail 2015	Subgroup analysis: Intermediate flora/bacterial vaginosis (Nugent score 4-10) versus no intermediate flora/bacterial vaginosis	6,478 894 5,584	12 2 10	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.86 (0.69, 1.07) All RR 0.53 (0.34, 0.84) Intermediate flora/bacterial vaginosis RR 0.93 (0.75, 1.16) No intermediate flora/bacterial vaginosis	Low	<ul style="list-style-type: none"> • “While antibiotic treatment is effective in reducing the risk of pyelonephritis in pregnancy, the estimate of the effect is very uncertain because of the very low quality of the evidence.” • “The reduction in low birthweight and preterm birth with antibiotic treatment is consistent with theories about the role of infection in adverse pregnancy outcomes, but this association should be interpreted with caution given the very poor quality of the included studies.”
	Antibiotic vs. no treatment for asymptomatic bacteriuria	242 69 173	2 1 1	Preterm birth < 37 weeks	RR 0.27 (0.11, 0.62) All RR 0.14 (0.03, 0.60) Short course (3-7 days) RR 0.36 (0.14, 0.95) Continuous treatment	Low	
		1,437 413 278 746	6 1 1 4	Birthweight < 2,500 g	RR 0.64 (0.45, 0.93) All RR 0.65 (0.36, 1.18) Single dose RR 1.09 (0.55, 2.14) Intermediate course (3-6 weeks) RR 0.54 (0.33, 0.87) Continuous treatment	Low	

Appendix 4-6 Fetal compromise

Review ID	Intervention and comparator	No of women/babies	No of RCTs	Outcomes	Relative effect size (95% CI)	Quality (Certainty) of evidence (GRADE)	Authors' conclusions
Grivell 2012 *翻訳	Screening, Examination, Monitoring Twice-weekly vs. fortnightly surveillance	167	1	Low birthweight for gestation at birth	RR 0.80 (0.63, 1.01)		<ul style="list-style-type: none"> • “There is limited evidence from randomised controlled trials to inform best practice for fetal surveillance regimens when caring for women with pregnancies affected by impaired fetal growth.”
Grivell 2014	Surgical Prenatal vs. postnatal surgical repair	158 158	1 1	Preterm birth before 37 weeks Preterm birth before 34 weeks	RR 5.30 (3.11, 9.04) RR 9.23 (3.45, 24.71)		<ul style="list-style-type: none"> • “There is insufficient evidence to recommend drawing firm conclusions on the benefits or harms of prenatal repair as an intervention for fetuses with spina bifida.”

研究課題 V

国内コホートから見る、低出生体重の長期的影響の推定

森崎 菜穂 (国立成育医療研究センター研究所 社会医学研究部)

研究要旨

本研究では、国内における低出生体重児の長期的影響を計測するために、現存するスキームの利活用を試みた。

まず、国内の6つの国立高度専門医療研究センターの共同プロジェクトである“電子化医療情報を活用した疾病横断的コホート研究情報基盤整備事業”において、国立がんセンターと当センターが連携基盤を構築中であることを活用し、国立がんセンターにて運用している次世代多目的コホート研究の情報から、低出生体重児出生の長期的影響を推定する取り組みを始めた。

また、日本DOHaD学会が中心となり今年度開催された出生コホート連携ワークショップに実行委員として企画・運営から参加し、国内の出生コホート情報を複数統合することで低出生体重児出生の長期的影響を算出する枠組みの構築を行った。

研究協力者

小川 浩平 (国立成育医療研究センター病院 周産期・母性診療センター)

永田 知映 (国立成育医療研究センター臨床研究センター 教育研修部)

山本 依志子 (国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部)

I 背景

出生時における低出生体重児の割合の増加や平均出生体重の減少は、他の先進諸国とは異なる、わが国独特の健康状況である。低出生体重児の増加の要因分析や新たな予防策のための介入研究などは行われているが、低出生体重児出生の増加による経済的・医療的負担への影響についての定量化はあまり行われてこなかった。

本分担研究者は、1980年から2014年までに見られた低出生体重児率増加(5.5%→9.5%)と時期を同じくして日本人の成人身長が低下が起きており、その因果関係が否定できないことを以前報告した(Morisaki, Urayama, Yoshii, Subramanian, & Yokoya, 2017)。成人身長は多くの成人慢性疾患と負の相関を示すことは国内外ですでに報告されており(Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis, 2012; Ihira et al., 2018)、身長を媒介して低出生体重児増加による疾病負担は、急性冠動脈疾患関連死においてはおよそ年間6,000件という概算が得られた。この数字は、「健康日本21」における成人の平均収縮期血圧を4mmHg低下させるという取り組みが、循環器疾患死亡者数が年間15,000人減少するとしていることを考えると、比較的有意義な数字であることがわかる。このように、本分担研究者は今までの取り組みにおいて低出生体重児出生の長期的影響を間接的に概算することを試みてきた。

そこで、本研究では、今まで本分担研究者が構築してきた国内連携のネットワークを活用して、国内の成人コホートおよび出生コホートから低出生体重出生の長期的影響に関するエビデンスを算出することを目的とした。

まず、一つ目には、国内の6つのナショナルセンターの共同プロジェクトである“電子化医療情報を活用した疾病横断的コホート研究情報基盤整備事業”の活用を検討した。本事業は6つの国立高

度専門医療研究センター（国立がん研究センター、国立成育医療研究センター、国立循環器病センター、国立国際医療センター、国立長寿医療センター、国立神経医療センター）が実施している健康人を対象としたコホート研究について、関連する情報を電子的に収集可能なシステムを構築し、電子化医療情報の活用ノウハウをセンター間で共有することにより、医療等IDの導入後の電子情報利活用に備えた研究基盤を整備し、疾患横断的コホート研究基盤を形成する事業として2017年度より立ち上がった事業である。国立がん研究センターが運営している次世代多目的コホート研究は10万人を超える参加者がいる日本有数の健康者コホートであり、また出生体重など幼少期についての調査項目も含まれている貴重なコホートである。このため、本事業で提供されている基盤を活用し、国立がんセンターにて運用している次世代多目的コホート研究の情報を活用して、出生体重と複数の成人アウトカムに関する解析研究を行うことを目的とした。

もう一つは、近年連携の重要性が説かれ始めている国内の出生コホート情報の活用を検討した。国内での出生コホートとしては古くは甲州プロジェクト（1988年開始、200-250名/年の登録）や富山スタディ（1992年～10,500名）がさきがけとして存在し、2000年頃より環境と子どもの健康に関する北海道研究（北海道スタディ）（2001年～20,000名）、東北母子コホート（2001年～1,300名）大阪母子保健研究（2001年～1,002名）、九州・沖縄母子保健研究（2007年～1,757名）、浜松母と子の出生コホート（2007年～1,138名）と多くの地域コホートが立ち上がった。また2010年代に入ると全国規模の子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査 2011年～103,106名）や、東北全域をカバーした東北メディカルバンク三世代コホート（2013年～22,504名）などが立ち上がった、という経緯がある。成人領域では古くからコホート同士での連携が行われ保健予防政策に資する科学的なエビデンスが提供されてきたこと、海外を見ると欧州を中心に67の出生コホートが連携できるプラットフォームが構築されているにも関わらず、国内の出生コホート同士の連携はあまり活発でなかったという歴史があった。しかし、2014年に科学技術振興機構（JST）の研究開発戦略センター（CRDS）が行った科学技術未来戦略ワークショップにおいて、今後最も推進すべき重要テーマを政策提言としてまとめた戦略プロポーザルにおいて、共通基盤の構築（全体を統括する中核機関や組織の設定、人材確保・次世代育成、倫理・法律・社会問題の観点からの適切な取り組み）、疫学研究基盤の整備・運営・活用（既存の出生コホート・バイオバンクの統合化、様々な分野の研究者がアクセスしやすい環境の整備、既存の疫学研究基盤では得られない新規疫学基盤の開始）、社会実装に向けた研究開発の推進・評価（多種多様なビッグデータの収集・管理と詳細な解析、健康・経済・社会にもたらすインパクトの定量的な評価）が今後推進すべきテーマとして挙げられた。本ワークショップに参加されていたDOHaD学会の佐田文宏理事のもと、2019年に出生コホート連携ワークショップ開催を目指して、2018年に本分担研究者を含む約20名の実行委員が準備に携わることとなった。このため、本研究では、本連携を通して国内の出生コホート情報を複数統合することで低出生体重児出生の長期的影響を算出する枠組みの構築を行うことを目的とした。

II 方法

本研究は、1）成人コホート（次世代多目的コホート研究）から、低出生体重児出生の長期的影響を推定する、2）出生コホート連携ワークショップの企画・運営を行うことで、国内の出生コホート情報を複数統合することで低出生体重児出生の長期的影響を算出する枠組みの構築を行う、の二つの方法で行った。

1) 次世代多目的コホート研究の解析

次世代多目的コホート研究の運営委員会に“出生体重と自己申告既往歴“に関する解析で研究利

用を申請し、2018年4月27日に承認を得た。

また、国立がん研究センターおよび国立成育医療研究センターに研究計画を提出し、倫理委員会の承認を得た上で、解析を行った。

2) 出生コホート連携ワークショップの企画・運営

2019年1月29-30日に開催した出生コホート連携ワークショップ（添付2）に向けての実行委員会（第一回 2018年5月14日、第二回 2018年8月18日、第三回 2018年12月22日）に参加し、本ワークショップの骨格形成に携わった。

Ⅲ 結果

1) 次世代多目的コホート研究の解析

国立がんセンターから該当情報を入手し、解析する基盤を構築した。2月現在解析を行なっている。結果は学術論文として刊行予定である。

2) 出生コホート連携ワークショップの企画・運営

本ワークショップにおけるグループワークとして“データ統合”班に参加し、データ統合のための戦略についてまとめた。また欧州における出生コホートレジストリであるBirthCohorts.netを参考にし、各国内コホート向けの調査項目質問紙（添付3）を作成し、本ワークショップ参加者に配布し、収集した。

Ⅳ 考察

本研究では、国内における低出生体重児の長期的影響を計測するために、現存するスキームの活用を試みた。まず、成人領域における国内の大規模コホートの横断情報を用いて、低出生体重児出生の長期的影響を推定し、出生体重と高血圧、糖尿病、通風、高脂血症および急性冠症候群の発症リスクの関連を調べた。男女でその関連に大小があったが、海外における疫学研究と同様に、高血圧および糖尿病と出生体重は両性別で関連を示した。また、日本DOHaD学会が中心となり今年度開催された出生コホート連携ワークショップに実行委員として企画・運営から参加し、データ統合に向けて各国内コホート向けの調査項目質問紙の配布を行い、国内の出生コホート情報を複数統合することで低出生体重児出生の長期的影響を算出する枠組みの構築を行った。東北三世代コホート、北海道スタディ、浜松母と子の出生コホートなどの国内コホートに参加している多くの若手研究者が参加した本プログラムで、データ統合に向けて前向きに取り組む枠組みが構築されつつあることが明らかになり、ステークホルダーが異なる複数の研究母体同士の利害関係を損なわずに統合解析を進めていくために必要な整備が明確になった。

今後は、今回協力が得られた次世代多目的コホート研究以外の研究母体との共同研究を通して低出生体重児出生と成人疾病との関連性の解析を進め、また国内の出生コホート情報の統合化のための仕組みづくりを行い低出生体重児出生の長期的影響を算出したい。

参考文献

1. Adult height and the risk of cause-specific death and vascular morbidity in 1 million people: individual participant meta-analysis. (2012) . *Int J Epidemiol*, 41 (5) , 1419-1433. doi: 10.1093/ije/dys086
2. Ihira, H., Sawada, N., Iwasaki, M., Yamaji, T., Goto, A., Noda, M., . . . Tsugane, S. (2018) . Adult

- height and all-cause and cause-specific mortality in the Japan Public Health Center-based Prospective Study (JPHC) . *PLoS One*, 13 (5) , e0197164. doi: 10.1371/journal.pone.0197164
3. Morisaki, N., Urayama, K. Y., Yoshii, K., Subramanian, S. V., & Yokoya, S. (2017) . Ecological analysis of secular trends in low birth weight births and adult height in Japan. *J Epidemiol Community Health*, 71 (10) , 1014–1018. doi: 10.1136/jech-2017-209266

添付1

出生コホート研究連携ワークショップ 参加者募集要項

出生コホート研究連携ワークショップに参加を希望される方を以下の通り募集いたします。

1. 募集対象者

出生コホート研究をはじめ、妊婦や子どもを対象とする横断研究、介入研究などの疫学研究に参加されている方、今後、参加される予定の方、母子手帳、乳幼児健診、学校健診などのデータヘルス研究に関心のある方で、今後、積極的に連携を進めたい意欲のある方。若手の方も歓迎いたします。

2. 募集定員

約 50 人（原則として先着順、定員に達し次第、締め切りとさせていただきます）

3. グループワーク

参加者は以下のテーマのいずれかにグループに所属し、グループディカッションに参加し、2日目午後にグループ毎に発表していただきます。また、発表内容をまとめていただき、後日、提言集として出版することを予定しています。

テーマ：

- ① インフラ整備：中枢となる研究機関の設定・若手研究者の育成・カタログ作成など
- ② データ統合：出生コホート研究データのデータリンケージ・標準化・メタアナリシスなど
- ③ 生体試料：生体試料利用の連携・オミックス解析・バイオマーカー・イノベーションなど
- ④ データヘルス：健診データのデータベース構築・コホート研究データとのリンケージなど
- ⑤ 早期介入：妊婦・子ども・妊娠前・青年期の保健介入の方策など

4. お申し込み

参加申込書に必要事項を記入のうえ事務局にメール添付または FAX にてお申し込みください。記入洩れがないようご確認ください。

事務局メールアドレス：dohadepi-group@umin.org

FAX 番号：03-5368-3697

5. 参加費

ワークショップ(交流会込み、ワークショップ 4,000 円+交流会 5,000 円) 9,000 円(推奨)

ワークショップのみ 4,000 円

参加費は、以下の銀行口座にお振込みください。XXXXXXXXXX

6. 問い合わせ

DOHaD 疫学セミナー事務局 出生コホート研究連携ワークショップ担当

(実施責任者：佐田 文宏)

実行委員

荒木 敦子(北海道大学)

大西 一成(聖路加国際大学)

岸 玲子(北海道大学)

栗山 進一(東北大学)

櫻井 健一(千葉大学)

鈴木 孝太(愛知医科大学)

土屋 賢治(浜松医科大学)

福岡 秀興(福島県立医科大学)

森崎 菜穂(国立成育医療研究センター)

安田 和基(国立国際医療研究センター)

小原 拓(東北大学)

久保田 健夫(聖徳大学)

西條 泰明(旭川医科大学)

佐田 文宏(中央大学)

竹内 文乃(慶應義塾大学)

秦 健一郎(国立成育医療研究センター)

目時 弘仁(東北医科薬科大学)

森 千里(千葉大学)

(DOHaD 研究 第8巻第1号より転載)

添付2

出生コホート研究連携ワークショップ プログラム

2019 年 1 月 29 日 (火)

9:15 受付開始

9:30 開会挨拶 福岡 秀興 (日本 DOHaD 学会 代表幹事)

9:35 ワークショップ開催の背景と目的

佐田 文宏 (日本 DOHaD 学会 出生コホート連携ワーキンググループ)

9:45 第 1 部 シンポジウム「わが国の出生コホート研究の連携に向けて」

座長：森崎 菜穂 (国立成育医療研究センター) 目時 弘仁 (東北医科薬科大学)

1. 省庁・国立研究開発法人「わが国の施策と連携」(各 20 分)

(1) わが国における研究開発戦略のあり方 (DOHaD を中心に)

辻 真博 (科学技術振興機構研究開発戦略センター)

(2) AMED における developmental cycle 研究への取組

泉 陽子 (日本医療研究開発機構)

(3) 母子保健施策の現状と課題～データヘルスを中心に～

梅木 和宣 (厚生労働省子ども家庭局母子保健課)

(4) 子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査) について

矢船 順也 (環境省大臣官房環境保健部環境安全課環境リスク評価室)

2. 地域疫学研究「統合研究とイノベーションの現況と展望」(各 30 分)

(1) EPOCH-JAPAN 研究：健康日本 21 や診療ガイドラインへのエビデンス提供を目指した共同プロジェクト

岡村 智教 (慶應義塾大学)

(2) 多目的コホート研究 (JPHC Study) が参加する国内外のコホート連携

津金 昌一郎 (国立がん研究センター)

(3) 社会実装を意図した新しい疫学研究:真の社会イノベーションを実現する革新的「健やか力」創造拠点

中路 重之 (弘前大学)

12:35 休憩

13:30 第1部 シンポジウム「わが国の出生コホート研究の連携に向けて」続き

座長：森 千里（千葉大学） 土屋 賢治（浜松医科大学）

3. 出生コホート研究「進捗状況と連携への展望」(各 30 分)

(1) エコチル調査の進捗

新田 裕史（国立環境研究所）

(2) 東北メディカル・メガバンク計画三世代コホートの概要とその目指すもの

栗山 進一（東北大学）

(3) 環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(日本で初めての本格的な出生コホート)の現状とアジアにおける Birth cohort consortium (BiCCA) の活動について

岸 玲子（北海道大学）

15:30 第2部 グループワーク「出生コホート研究連携のための戦略」

主としてわが国の出生コホート研究に参加しているか、何らかの形で関わっている研究者によるグループ討論

テーマ

① インフラ整備：中枢となる研究機関の設定・若手研究者の育成・出生コホート研究のカタログ作成（J-Birthcohorts.net）など

② データ統合：出生コホート研究データのプール化・標準化・メタアナリシスなど

③ 生体試料：生体試料利用の連携・オミックス解析・バイオマーカー・イノベーションなど

④ データヘルス：健診データのデータベース構築・コホート研究データとのリンケージなど

⑤ 早期介入：妊婦・子ども・妊娠前若年者の保健介入の方策など

アドバイザー

萩島 創一（東北大学） 岸 玲子（北海道大学）

瀧本 秀美（医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所） 田宮 元（東北大学）

中川 慧（大阪大学） 平田 匠（東北大学） 福岡 秀興（福島県立医科大学）
宮本 恵宏（国立循環器病研究センター） 村上 義孝（東邦大学）

15:30 オリエンテーション 佐田 文宏（中央大学）

15:40 休憩

16:00 グループ討論

18:40 後片付け

19:00 交流会 メゾンバルサック（新丸ビル5階） 司会：小原 拓（東北大学）
櫻井 健一（千葉大学）

2019 年 1 月 30 日（水）

9:30 第2部 グループワーク「出生コホート研究連携のための戦略」続き

11:00 各グループ毎にまとめ作成

12:00 休憩

13:00 発表会（各グループ 15分）

司会：久保田 健夫（聖徳大学） 秦 健一郎（国立成育医療研究センター）

15:30 閉会挨拶 曾根 博仁（日本疫学会 学会等連携推進委員会）

（DOHaD 研究 第8巻第1号より転載）

添付3

General Information (一般情報)

コホート名					
略称					
入力日					
研究代表者(氏名)					
研究代表者(メール)					
研究代表者(施設名)					
連絡先(氏名)					
連絡先(メール)					
コホートの主目的					
登録症例数	児				
	母				
	父				
	祖父母				
	他の家族メンバー				
母集団における登録の割合		%			
母集団					
リクルート期間	開始日				
	終了日				
リクルート時期	妊娠		週から	妊娠	週
Enrollement criteria					
Exclusion criteria					
フォローアップ終了予定年齢		歳			

Maternal General Information (一般情報)

	Pre-pregnancy	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Education (教育歴)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Income (収入)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Employment status (就労状況)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Job title (職名)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Single parenthood (ひとり親)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Home address (自宅住所)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Work address (勤務先住所)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

備考欄 (採取時期)
備考欄 (採取内容)

Maternal characteristics related to the index pregnancy/child

Age at birth (母体年齢)	X
Ethnicity (人種)	X
Country of birth (出生国)	X
Planned pregnancy (計画的妊娠)	X
Time to pregnancy (妊娠までの期間)	X
Fertile treatment (不妊治療)	X
Prior spontaneous abortion (<2w) (死産歴)	X
Prior births (出産歴)	X
Ultrasound measurements (超音波計測結果)	X
Doppler measurements (ドップラー計測結果)	X
Preeclampsia (妊娠高血圧)	X
Gestational diabetes (妊娠糖尿病)	X
Gestational hypertension (妊娠高血圧)	X
Gestational duration (妊娠週数)	X
Mode of delivery (分娩方法)	X
Prenatal diagnostics (胎児診断)	X
Medical termination of pregnancy (人工妊娠中絶)	X

Maternal Exposures	Timing of assessment				
	Pre-pregnanc	First trimester	Second trimester	Third trimester	Post pregnanc
Questionnaire data					
Diet	×	×	×	×	×
Dietary supplements	×	×	×	×	×
Active smoking	×	×	×	×	×
Passive smoking	×	×	×	×	×
Alcohol consumption	×	×	×	×	×
Physical activity	×	×	×	×	×
Substance use	×	×	×	×	×
Medicine intake	×	×	×	×	×
Coffee drinking	×	×	×	×	×
Psychological distress (e.g. life-events, health behaviors, perceived stress)	×	×	×	×	×
Occupational exposures	×	×	×	×	×
Heavy lifts	×	×	×	×	×
Work hours	×	×	×	×	×
Air pollution	×	×	×	×	×
Access to green spaces	×	×	×	×	×
Built environment	×	×	×	×	×
Noise	×	×	×	×	×
Radiation, electromagnetic fields	×	×	×	×	×
Water contamination	×	×	×	×	×
Binge drinking	×	×	×	×	×
Pets	×	×	×	×	×
Farm animal exposure	×	×	×	×	×
Biomarkers of exposure					
Mercury	×	×	×	×	×
Lead	×	×	×	×	×
Cadmium	×	×	×	×	×
Arsenic	×	×	×	×	×
Other metals	×	×	×	×	×
Polychlorinated biphenyl esters (PCBs)	×	×	×	×	×
Dicloro difenil trichloroetano	×	×	×	×	×
Hexachlorobenzene	×	×	×	×	×
Brominated flame retardants	×	×	×	×	×
Organohalogenes (Perflouralkyl compounds (PFCs), chlorinated hydrocarbons, brominated hydrocarbons)	×	×	×	×	×
Bisphenol A	×	×	×	×	×
Other bisphenols	×	×	×	×	×
Parabens	×	×	×	×	×
Benzophenones	×	×	×	×	×
Triclosan	×	×	×	×	×
plasticizers (Phthalates)	×	×	×	×	×
tobacco smoke (Cotinine)	×	×	×	×	×
Nutrients (Folate)	×	×	×	×	×
Pesticides (organophosphates, organochlorine)	×	×	×	×	×
備考欄 (採取時期)					
備考欄 (採取内容)					

Maternal health	Timing of assessment				
	Pre-pregnanc	First trimester	Second trimester	Third trimester	Post pregnanc
Anthropometry					
Weight	x	x	x	x	x
Height	x	x	x	x	x
Waist circumference	x	x	x	x	x
Clinical examinations					
Blood pressure	x	x	x	x	x
Carotida intima media thickness	x	x	x	x	x
Pulse wave velocity	x	x	x	x	x
DEXA scans	x	x	x	x	x
Bioimpedence	x	x	x	x	x
Mental and neurological development					
Mental health	x	x	x	x	x
Cognitive function (e.g. intelligence quotient)	x	x	x	x	x
Respiratory health					
Asthma	x	x	x	x	x
Allergy	x	x	x	x	x
Musculo-skeletal disease					
Back pain	x	x	x	x	x
Neck pain	x	x	x	x	x
Arthritis	x	x	x	x	x
Other health outcomes					
Cancer	x	x	x	x	x
Diabetes	x	x	x	x	x
Cardio-vascular disease	x	x	x	x	x
Family history of chronic disease	x	x	x	x	x
Infectious disease	x	x	x	x	x
Fever	x	x	x	x	x
Autoimmune disease	x	x	x	x	x
Urinary symptoms	x	x	x	x	x
Sexual problems	x	x	x	x	x
Sleep disturbance	x	x	x	x	x
Biomarkers of health					
Nephrology (e.g. creatinine, albumin)	x	x	x	x	x
Thyroid hormones	x	x	x	x	x
Inflammatory markers (e.g. C-reactive protein cytokines)	x	x	x	x	x
Immunologic markers (e.g. immunoglobulines)	x	x	x	x	x
Cortisol	x	x	x	x	x
Vitamines and micronutrients	x	x	x	x	x
Gonadal axis hormones (e.g. testosterone, estradiol)	x	x	x	x	x
Metabolism (e.g. cholesterol, LDL, HDL, insulin, triglycerides)	x	x	x	x	x
Metabolomics	x	x	x	x	x
DNA methylation	x	x	x	x	x
Transcriptomics (mRNA, miRNA)	x	x	x	x	x
single nucleotide polymorphisms (SNPs)	x	x	x	x	x
備考欄 (採取時期)					
備考欄 (採取内容)					

Maternal biological samples	----- Timing of sampling -----				
	Pre- pregnanc	First trimester	Second trimester	Third trimester	Post pregnanc
Breast milk	X	X	X	X	X
Whole blood	X	X	X	X	X
Serum	X	X	X	X	X
Plasma	X	X	X	X	X
Buffy coat	X	X	X	X	X
Urine	X	X	X	X	X
Hair	X	X	X	X	X
Nails	X	X	X	X	X
Saliva	X	X	X	X	X
Purified DNA	X	X	X	X	X
Purified RNA	X	X	X	X	X
Red blood cells	X	X	X	X	X
Faeces	X	X	X	X	X
Placenta	X	X	X	X	X
備考欄 (採取時期)					
備考欄 (採取内容)					

Paternal General Information (一般情報)																			
	Pre-pregnancy		During pregnancy																
	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Education(教育歴)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Income (収入)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Employment status (就労状況)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Job title (職名)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Single parenthood(ひとり親)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Home address (自宅住所)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Work address (勤務先住所)	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
備考欄 (採取時期)																			
備考欄 (採取内容)																			
Paternal characteristics related to the index pregnancy/child																			
Age at child's birth (父年齢)	X																		
Ethnicity (人種)	X																		
Country of birth (出生国)	X																		
Fertility treatment(不妊治療)	X																		

Paternal Exposures	Timing of sampling		
	Pre-pregnanc	During pregnanc	Post pregnanc
Questionnaire data			
Diet	×	×	×
Dietary supplements	×	×	×
Active smoking	×	×	×
Passive smoking	×	×	×
Alcohol consumption	×	×	×
Physical activity	×	×	×
Substance use	×	×	×
Medicine intake	×	×	×
Coffee drinking	×	×	×
Psychological distress (e.g. life-events, health behaviors, perceived stress)	×	×	×
Occupational exposures	×	×	×
Heavy lifts	×	×	×
Work hours	×	×	×
Air pollution	×	×	×
Access to green spaces	×	×	×
Built environment	×	×	×
Noise	×	×	×
Radiation, electromagnetic fields	×	×	×
Water contamination	×	×	×
Binge drinking	×	×	×
Pets	×	×	×
Farm animal exposure	×	×	×
Biomarkers of exposure			
Mercury	×	×	×
Lead	×	×	×
Cadmium	×	×	×
Arsenic	×	×	×
Other metals	×	×	×
Polychlorinated biphenyl esters (PCBs)	×	×	×
Dicloro difenil triclouroetano	×	×	×
Hexachlorobenzene	×	×	×
Brominated flame retardants	×	×	×
Organohalogenes (Perflouralkyl compounds (PFCs), chlorinated hydrocarbons, brominated hydrocarbons)	×	×	×
Bisphenol A	×	×	×
Other bisphenols	×	×	×
Parabens	×	×	×
Benzophenones	×	×	×
Triclosan	×	×	×
plasticizers (Phthalates)	×	×	×
tobacco smoke (Cotinine)	×	×	×
Nutrients (Folate)	×	×	×
Pesticides (organophosphates, organochlorine)	×	×	×
備考欄 (採取時期)			
備考欄 (採取内容)			

Paternal health	Timing of sampling		
	Pre-pregnanc	During pregnanc	Post pregnanc
Anthropometry			
Weight	×	×	×
Height	×	×	×
Waist circumference	×	×	×
Clinical examinations			
Blood pressure	×	×	×
Carotida intima media thickness	×	×	×
Pulse wave velocity	×	×	×
DEXA scans	×	×	×
Bioimpedence	×	×	×
Mental and neurological development			
Mental health	×	×	×
Cognitive function (e.g. intelligence quotient)	×	×	×
Respiratory health			
Asthma	×	×	×
Allergy	×	×	×
Musculo-skeletal disease			
Back pain	×	×	×
Neck pain	×	×	×
Arthritis	×	×	×
Other health outcomes			
Cancer	×	×	×
Diabetes	×	×	×
Cardio-vascular disease	×	×	×
Family history of chronic disease	×	×	×
Infectious disease	×	×	×
Fever	×	×	×
Autoimmune disease	×	×	×
Urinary symptoms	×	×	×
Sexual problems	×	×	×
Sleep disturbance	×	×	×
Biomarkers of health			
Nephrology (e.g. creatinine, albumin)	×	×	×
Thyroid hormones	×	×	×
Inflammatory markers (e.g. C-reactive protein cytokines)	×	×	×
Immunologic markers (e.g. immunoglobulines)	×	×	×
Cortisol	×	×	×
Vitamines and micronutrients	×	×	×
Gonadal axis hormones (e.g. testosterone, estradiol)	×	×	×
Metabolism (e.g. cholesterol, LDL, HDL, insulin, triglycerides)	×	×	×
Metabolomics	×	×	×
DNA methylation	×	×	×
Transcriptomics (mRNA, miRNA)	×	×	×
single nucleotide polymorphisms (SNPs)	×	×	×
備考欄 (採取時期)			
備考欄 (採取内容)			

Paternal biological samples	Timing of sampling		
	pregnanc	pregnanc	pregnanc
	y	y	y
Semen	X	X	X
Whole blood	X	X	X
Serum	X	X	X
Plasma	X	X	X
Buffy coat	X	X	X
Urine	X	X	X
Hair	X	X	X
Nails	X	X	X
Saliva	X	X	X
Purified DNA	X	X	X
Purified RNA	X	X	X
Red blood cells	X	X	X
Faeces	X	X	X
備考欄 (採取時期)			
備考欄 (採取内容)			

Child development and health	Child age (years) at assessment																		
	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Anthropometry																			
Weight	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Head circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Abdominal circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Arm circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Wrist circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Wet circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Clinical examinations																			
Blood pressure	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Carotid intima media thickness	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pulse wave velocity	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cardiac ultrasound	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Renal ultrasound	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Brain MRI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Other MRI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DEXA-scan results	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Skin folds	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bio impedance	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Oscillometry	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Spirometry	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Skin prick test	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bronchial challenge test	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Reversibility test	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dental observations	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mental and neurological development																			
Cognitive function	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
School performance	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Language	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ADHD	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Autism	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sleep disturbances	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mental health	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Respiratory health and allergies																			
Asthma	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Allergy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Allergic rhinitis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Eczema	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Respiratory tract infections	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Senses																			
Vision	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hearing	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Musculo-skeletal health																			
Back pain	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Neck pain	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Growing pains	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sexual maturation																			
Tanner stage	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pubertal development stage	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Age at menarche	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Age at voice change	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2D/4D digit ratio	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Nocturnal ejaculation	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Acne	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Other health outcomes																			
Cancer	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diabetes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Congenital anomalies	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biomarkers of health																			
Nephrology (e.g. creatinine, albumin)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Thyroid hormones (T3, T4, TSH)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inflammatory markers (e.g. C-reactive protein, cytokines)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Immunologic markers (e.g. IgE, IgA, IgM)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cortisol	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vitamins and micronutrients	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sexual axis hormones (e.g. testosterone, estradiol)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Metabolism (e.g. cholesterol, LDL, HDL, insulin, triglycerides)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Metabolomics	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DNA methylation	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Transcriptomics (mRNA, miRNA)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Single nucleotide polymorphisms (SNPs)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
備考欄 (採取時期)																			
備考欄 (採取内容)																			

Child development and health	Child age (years) at assessment																		
	<1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Anthropometry																			
Weight	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Height	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Head circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Abdominal circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Arm circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Wrist circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Wrist circumference	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Clinical examinations																			
Blood pressure	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Carotid intima media thickness	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pulse wave velocity	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cardiac ultrasound	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Renal ultrasound	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Brain MRI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Other MRI	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DEXA-scan results	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Skin folds	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bio impedance	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Oculometry	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Spirometry	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Skin prick test	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Bronchial challenge test	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Reversibility test	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Dental observations	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mental and neurological development																			
Cognitive function	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
School performance	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Language	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
ADHD	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Autism	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sleep disturbances	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Mental health	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Respiratory health and allergies																			
Asthma	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Allergy	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Allergic rhinitis	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Eczema	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Respiratory tract infections	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Senses																			
Vision	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Hearing	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Musculo-skeletal health																			
Back pain	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Neck pain	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Growing pains	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sexual maturation																			
Tanner stage	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Pubertal development stage	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Age at menarche	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Age at voice change	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
2D/4D digit ratio	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Nocturnal ejaculation	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Acne	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Other health outcomes																			
Cancer	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Diabetes	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Congenital anomalies	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biomarkers of health																			
Nephrology (e.g. creatinine, albumin)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Thyroid hormones (T3, T4, TSH)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Inflammatory markers (e.g. C-reactive protein, cytokines)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Immunologic markers (e.g. IgE, IgA, IgM)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Cortisol	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Vitamins and micronutrients	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Sexual hormones (e.g. testosterone, estradiol)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Metabolism (e.g. cholesterol, LDL, HDL, insulin, triglycerides)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Metabolomics	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
DNA methylation	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Transcriptomics (mRNA, miRNA)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
single nucleotide polymorphisms (SNPs)	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
備考欄 (採取時期)																			
備考欄 (採取内容)																			

□のない各セルにおいて、ブルダウンでデーター*試料あり(O)なし(X)を選択してください。

Child biological samples	Child age (years) at sampling																				
	At birth	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	
Whole blood	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Serum	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Plasma	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Buffy coat	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Urine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hair	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Teeth	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Nails	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Saliva	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Purified DNA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Purified RNA	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Red blood cells	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Umbilical cord blood/tissue	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Blood smear	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Feces/meconium	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exhaled breathe condensate	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Sputum induction	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Placenta	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

備考欄 (採取時期)
備考欄 (採取内容)

調査研究報告書 サマリー

平成30年度子ども・子育て支援推進調査研究事業

低出生体重による成人期生活習慣病を含めた疾病負担に関する研究
国立研究開発法人 国立成育医療研究センター

低出生体重は出生後から新生児期の短期予後のみならず、成人期の生活習慣病やメンタルヘルス、癌などのリスクが上昇することが疫学的に証明されており、今後の日本の疾病構造の中で低出生体重がどの程度リスクとなってくるのかは現在のところはっきりしていない。そこで、本研究では低出生体重となるリスク因子、成人期までの健康課題とそのリスクの大きさ、それがどの程度日本の疾病負担に寄与するか、低出生体重を予防するのにどのような介入がされてきたか、日本のコホート研究を通して日本人の低出生体重のアウトカムの評価の試み、の5つの観点から日本の低出生体重の現状を明らかにすることを目的とした。

低出生体重のリスク因子に関するオーバービューレビューでは、産科合併症を除いて抽出してきたところ、母の社会経済的地位やそれに関連する因子が多いことが判明した。貧困地域に居住すること、シングルマザー、若年妊娠、家庭内暴力、喫煙、妊娠と妊娠との期間が短いことなど多岐に渡っていた。生殖補助医療や妊娠中の体重増加が少ないことも重要な因子と考えられた。

低出生体重の長期予後に関するオーバービューレビューでは、高血圧や2型糖尿病などが挙げられており、さらに腎機能障害や冠動脈心疾患などが有意差を持ってリスクが上がると解析されていた。また、メンタルヘルスの分野では自閉症、うつや知的障害が挙げられており、低出生体重の児のメンタルヘルスのフォローも重要であると考えられた。

低出生体重の長期的な疾病負担の推計では、長期予後のオーバービューレビューで抽出されたオッズ比を用いて、世界の疾病負担研究で用いられる指標のDALYsで成人期までの疾病負担を推計した。冠動脈心疾患、2型糖尿病、腎機能障害の3疾患でこれまでに世界の疾病負担研究で推計されていた低出生体重（早産含む）の短期予後のDALYsの7割の大きさのDALYsが疾病負担として推計され、低出生体重のインパクトはそれなりに考慮すべきものと考えられた。

低出生体重の予防介入についてのコクランの系統的レビューのオーバービューレビューでは、下部生殖器感染症のスクリーニングが効果ありとされていた。早産に関する予防介入の有効性が示唆されていたが、一般の妊婦に対するものは鉄分の補充以外のはっきり有効性が示されたものはなかった。今回抽出されてきた社会的なリスク因子に関する検討は認められず、妊婦への包括的な支援などは今後の課題と考えられた。

日本の低出生体重の長期的な影響を推定するためのコホート事業の連携に関しては、連携することでビッグデータによる日本での低出生体重のアウトカムに関するエビデンスが出てくることが期待される。

