

総括研究報告書

課題番号：27-10

課題名：死産・周産期死亡および低出生体重児出生予防に関する包括的研究

主任研究者名（所属施設） 国立研究開発法人国立成育医療研究センター研究所
（所属・職名） 政策科学研究部研究員 佐々木八十子

（研究成果の要約）日本の平均出生体重は減少の一途を辿り、近年、低出生体重児が増加している。低出生体重児（出生体重 2500g 未満）の割合が、1975 年には 5.1%であったのが、1995 年には 7.5%、2010 年には 9.6%と増加している。効果のある予防的介入が喫緊の課題である。本研究では、コクランレビューの中でも新しい手法とされるオーバービューレビューを用いて死産・周産期死亡および低出生体重児出生を予防するための包括的な効果のある妊娠女性への介入エビデンスの集積を行い、かつ臨床で応用できる目安の体重増加量がわかるノモグラムの作成、人口レベルのデータ（人口動態調査、乳幼児栄養調査、国民栄養調査、医療施設調査及び医師・歯科医師・薬剤師調査など）を解析し、その要因を分析し、増加の長期的推移およびそれに基づく将来シミュレーションを行い、死産・周産期死亡および低出生体重児出生予防の実現へ発展させることを目的としている。平成 28 年度には、30 年分の人口動態調査の結果から我が国の低出生体重児の人口レベルのデータを解析し、要因分析を行った。30 年分の出生票と死亡票・死産票をマッチングさせ、最も死亡率が低い出生体重である optimal birthweight を算出した。平成 29 年度にはいままでの研究成果を発表するとともに、低出生体重児を減少させるための最も最適な妊娠中の体重増加量を算出するノモグラムを作成した。

1. 目的

低出生体重児は、出生後の予後や死亡率のみならず、将来の生活習慣病発症のリスクを高めるとされ、妊娠女性に対する有効な介入の明確化が急務である。また、我が国の周産期死亡率は、1979 年から 2010 年の間に 18.86/1000 から 3.25/1000 まで減少しているが、死産の減少率は少なく、割合的には 83.5%から 88.3%と増加している。

本研究では、①死産・周産期死亡および低出生体重児出生を予防するための包括的な効果のある妊娠女性への介入エビデンスの集積、②臨床で応用できる目安の体重増加量がわかるノモグラムの作成、③人口レベルのデータ（人口動態調査、乳幼児栄養調査、国民栄養調査、医療施設調査及び医師・歯科医師・薬剤師調査など）を解析し、その要因を分析し、増加の長期的推移およびそれに基づく将来シミュレーションおよび費用対効果分析を行い、死産・周産期死亡および低出生体重児出

生数の減少に寄与し有効な介入パッケージの開発に発展させることを目的としている。平成 29 年度にはいままでの研究成果を発表するとともに、低出生体重児を減少させるための最も最適な妊娠中の体重増加量を算出するノモグラムを作成することを目的とした。

2. 方法

【平成 29 年度】

人口レベルのデータ解析の論文を 2 件と系統的レビューを実施した。また、エコチル調査の結果を基にして、最も最適な個別の妊娠中の体重増加量のノモグラムの計算式を算出する。

- ① 30 年分の人口動態調査の出生票を分析し、増加している低出生体重児の要因を分析
- ② 30 年分の出生票と死亡票・死産票をマッチングさせ、最も死亡率が低い出生体重である optimal birthweight を算出
- ③ 死産予防に効果のある妊娠女性に対する介入のオーバービューレビュー
- ④ 体型別の妊娠中適正体重増加量の系統的

レビューを実施し、ノモグラム作成

【方法】

- ① 我が国の人口動態調査の出生票を30年分の傾向を分析し、低出生体重児の早産と正期産の割合、母親の年齢などを分析し、論文化を行った。
- ② 30年分の出生票と死亡票・死産票をマッチングさせ、最も死亡率が低い出生体重である optimal birthweight を算出し、論文化する。
- ③ 死産予防に効果のある妊娠中の女性に対する介入のオーバービューレビューに関しては、コクラン妊娠出産グループに出版されている725のコクランレビューの中から、妊娠中の栄養介入に関するランダム化比較試験の結果を網羅的に収集する。その中から、死産、低出生体重児（出生体重2500g未満）または Small for gestational age (出生体重曲線の10%tile未満) をアウトカムとしている該当する論文を収集した。AMSTAR という評価手法でレビューの質の評価を行った。その後、効果のある介入およびその程度を明らかにし表にまとめ、ナラティブレビューを行った。
- ④ 体型別の妊娠中適正体重増加量の系統的レビューを実施した。
体重増加量の系統的レビューに関しては、国内外の科学的根拠を網羅的に検索し、Pubmed, EMBASE, CINAHL, British Nursing Index, Web of Science を検索した。population-based のコホート研究に限定して妊娠中の体重増加量とそのリスクを統合して分析した。バイアスの評価は RoBANS を使用した。PROSPERO 登録番号は CRD42015016216 であった。また、エコチル調査のデータの二次解析を実施し、最も最適な個別の妊娠中の体重増加量を算出する計算式を明らかにする。

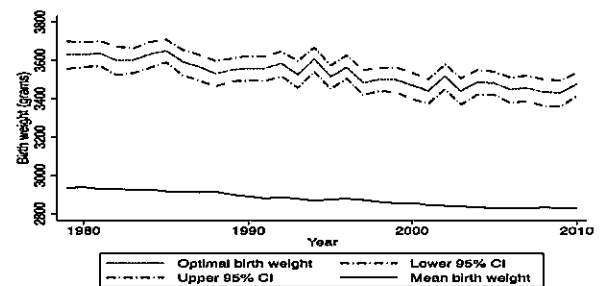
3. 結果

- ① 30年分の人口動態調査の出生票を分析し、増加している低出生体重児の要因を分析
人口レベルのデータ解析に関しては、30年分の人口動態調査の出生票を分析し、増加している低出生体重児の要因を分析し、高齢化のみならず、若い年齢の女性のリスクが増加していること、早産よりも正期産の低出生体重児の割合の方が多いいことを明らかにし、Scientific

reports に出版し、台湾で行われた国際学会で発表した。

- ② 30年分の出生票と死亡票・死産票をマッチングさせ、最も死亡率が低い出生体重である optimal birthweight を算出し、最も死亡率が低い出生体重を算出した(図1)。最も低い出生体重は年々減少傾向であるが、3500g前後が最も死亡率が低かった。論文化を行い、Scientific reports に投稿し、現在査読中である。

図1 日本における1979-2010年までの optimal birthweight (最も死亡率の低い出生体重) の推移



- ③ 死産予防に効果のある妊娠女性に対する介入のオーバービューレビュー

妊娠中の介入で死産をアウトカムとしているもので含まれたのは35のコクラン系統的レビューであった。以下の8つの介入研究が死産に有効であった。(1) バランスのよいプロテインサプリメント介入 (2) 多量微量栄養素のサプリメント介入 (3) マラリア予防 (4) 助産師によるケアモデル (5) トレーニングを受けたTBAによる介入 (6) コミュニティーベースの介入、ヘルスワーカーの訓練 (7) ドップラー超音波スクリーニング (8) CTG アセスメント

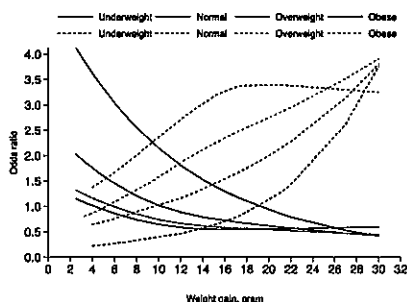
現在、コクランに投稿中である。

- ④ 体型別の妊娠中適正体重増加量の系統的レビューを実施し、ノモグラム作成

44研究が含まれた。前向きコホート研究が20研究、後ろ向きコホート研究が24研究であった。体重増加曲線をリスクと体系別に図にして、SGA, LGA, LBW, macrosomia, PTBのアウトカム毎に示した。データを最新のものにア

アップデートしなおして、論文を投稿中である。またエコチル調査の二次データ解析を実施し、個別の最適な妊娠中の体重増加量がわかる計算式を算出した。現在論文執筆中である。

図 2 体型別の低出生体重児と巨大児のリスクと妊娠中の体重増加量



4. 考察

初年度、低出生体重児や死産を予防するために、妊娠中のタンパク質、亜鉛、ビタミンC、ビタミンE、マルチビタミンなどの摂取に関するコクランレビューを実施し、その結果が平成28年度(本年度)、世界保健機関(WHO)の妊婦健診のWHOガイドラインで用いられ、ガイドライン作成委員として貢献した。

昨年度は、系統的レビューを実施し、妊娠中適正体重増加量を体型別に明らかに

することができた。人口レベルのデータ解析に関しては、30年分の人口動態調査の出生票を分析し、増加している低出生体重児の要因を分析し、若い年齢の女性のリスクが増加していること、早産よりも正期産の低出生体重児の割合の方が多いいことを明らかにし、Scientific reports に出版し、台湾で行われた国際学会で発表した。また、30年分の出生票と死亡票・死産票をマッチングさせ、最も死亡率が低い出生体重である optimal birthweight を算出し現在論文を投稿中である。

最終年度は、死産を予防するために有効な妊娠中の介入をコクランレビューを用いてオーバービューレビューを作成した。現在、論文が投稿前の最終段階になっている。低出生体重児出生を予防するために有効な妊娠中の食事摂取の介入に関してのオーバービューレビューを行い、タンパク質の介入が効果があることを明らかにしBMJ global health に出版することができた。そこで、エコチルのデータを用いて妊娠中の適正体重増加量とリスクを解析した。

5. 結論

論文は計画通りに出版し、低出生体重児および死産の予防に有効な介入が明らかになった。研究は、順調に進捗している。また、今後の介入につながる最適な体重増加量に関するモデルを作成することができた。

6. 研究分担・協力者

分担研究者
大田えりか 聖路加国際大学大学院

研究協力者
竹元葉 順天堂大学大学院

森崎菜穂 国立研究開発法人成育医療研究センター

森臨太郎 国立研究開発法人成育医療研究センター