

MDG4・5達成のための効果的介入のための系統的レビュー

分担研究者 大田 えりか（東京大学大学院医学系研究科国際保健政策学 助教）

研究要旨

ミレニアム開発目標（MDGs）の中でも、MDG4.乳幼児死亡率削減およびMDG5.妊産婦の健康の改善は、進捗状況がほかのMDGsと比較して遅れていることが懸念されている。MDG4.乳幼児死亡率削減およびMDG5.妊産婦の健康の改善の目標を達成するためには、効果的かつ効率的なエビデンスに基づく介入が行われる必要がある。系統的レビューとは、ある課題に関して行われた研究を網羅的に検索し、その質を系統的に吟味し、その結果に応じて統計的に統合する手法をいい、エビデンスレベルが最も高いといわれている。コクラン共同計画は、無作為化比較試験を中心に、世界中の臨床試験の系統的レビュー（臨床試験を収集し、質評価を行い、統計学的に統合する）を行い、その結果を継続的に、医療関係者や医療政策決定者、さらには消費者に届け、合理的な意思決定に供することを目的としている。本研究では、母子保健に関するエビデンスに基づく効果的介入のためのコクラン系統的レビューを行い出版した。

A. 研究目的

MDG6（エイズ、結核、マラリアなどの感染症対策）に比べてMDG4・5（小児・妊産婦死亡の改善）の進捗状況が遅れていることが懸念されている（Lozano et al. 2012）。我が国は、小児・母体死亡の改善を成功させた歴史がある。我が国の過去50年間の知見および課題を世界と共有するネットワークを形成し、ポストMDGsにおいて具体的な支援策を開発しアジェンダ設定に積極的に関与し、我が国のリーダーシップの発揮に寄与することが可能である。

MDG4.乳幼児死亡率削減およびMDG5.妊産婦の健康の改善の目標を達成するためには、効果的かつ効率的なエビデンスに基づく介入が行われる必要があり、最新のエビデンスを明らかにするためには、系統的レビューを行う必要がある。系統的レビューとは、ある課題に関して行われた研究を網羅的に検索し、その質を系統的に吟味し、その結果に応じて統計的に統合する手法をいい、エビデンスレベルが最も高いといわれている。コクラン共同計画は、無作為化比較試験を中心に、世界中の臨床試験の系統的レビュー（臨床試験を収集し、質評価を行い、統計学的に統合する）を行い、その結果を継続的に、医療関係者や医療政策決定者、さらには消費者に届け、合理的な意思決定に供することを目的としている。

本研究では、母子保健に関するエビデンスに基づく効果的介入のためのコクラン系統的レビューを行い日本から世界にむけてエビデンスを発信することで、効果的かつ効率的な保健介入の分析を行い我が国の国際貢献におけるパラダイムシフトを起こすための先駆的な役割を果たす。

B. 研究方法

1) コクラン系統的レビュー：妊娠中のエネルギー量とタンパク質量増加に関するレビュー（Ota 2012）

妊娠中の体重増加は、胎児成長と関連しているが、妊娠中の適切なエネルギー量とタンパク質量の摂取は、胎児成長と正の相関があるといわれている。本研究では、対象者は、疾患のない妊婦とし、食事摂取アドバイス、バランスのよいタンパク質量栄養介入、高タンパク質栄養介入の3つの介入を対象として、母子の健康アウトカムに効果があるかどうか検証するために、系統的レビューを行った。アウトカムは、低出生体重児、死産、早期新生児死亡、早産などとし、研究デザインは、ランダム化比較試験のみを対象とした。バイアスの評価には、Risk of biasを使用した。コクラン妊娠出産グループのトライアルレジストリーを中心に検索を行った（2012年7月12日に最終検索実施）。

2) コクラン系統的レビュー：亜鉛の妊

婦への投与による母子健康アウトカムへの効果の検証の系統的レビュー (Mori 2012)

妊婦の垂鉛の血中濃度が低い場合に、妊娠性高血圧症候群や遷延分娩などのアウトカムと関連がみられるという報告があるが、まだ関連は明らかになってはいない。垂鉛の投与による母子健康アウトカムへの効果を検証するために系統的レビューを行った。健康な妊婦を対象とし、妊娠週数27週未満から継続的に垂鉛の投与介入がある集団とない集団を比較したランダム化比較試験を、コクラン妊娠出産グループのレジストリから集めた。(2011年9月30日最終検索実施)バイアスの評価には、Risk of biasを使用した。

3) コクラン系統的レビュープロトコール

：死産予防に効果のある妊娠中の介入のためのオーバービューレビュー (Ota 2012)

死産は、MDG 4 の目標には含まれておらず、死産はカウントしていない国も多く、統計上信頼性の高い推定値を得るのが非常に難しいとされている。しかし、近年、死産はLancetのシリーズのテーマとして取り上げられ、neglect issueとしてポストMDGにも指標として取り入れられるのではといわれている。しかし、死産を予防する効果のある介入はまだ明確ではない。

そこで、本研究では、低リスクの妊婦を対象として、死産予防に効果のある妊娠中の介入のレビューをコクラン系統的レビューのみを対象として、アウトカムを死産、低出生体重児、SGA、NICU入院として検索した。通常はランダム化介入試験を収集して統合するのが系統的レビューだが、オーバービューレビューとは、同じアウトカムの系統的レビューを収集し、効果のある介入を明確化することを目的とするナラティブなレビューである。質の評価はAMSTARを用いて行う。平成24年度は、コクランの計画書を発表し、平成25年度にオーバービューレビューを出版する予定である。

C. 研究結果

1) コクラン系統的レビュー：妊娠中のエネルギー量とタンパク質量増加に関するレビュー

検索で該当した110の論文のうち、46論文が関連があるとし抽出された。このうち、30論文が除外され、1論文が調査が進行中

であった。最終的には、計15論文、7410名の女性が含まれた。食事摂取アドバイス(4試験、790名)介入は、アドバイスを受けた女性は早産のリスクが有意に低かった(2試験、449名)(risk ratio (RR) 0.46, 95% CI 0.21 to 0.98), 出生時頭囲が1つの試験で有意に増加した(389名)(mean difference (MD) 0.99 cm, 95% CI 0.43 to 1.55)。タンパク質摂取が増加したのは、(3試験、632名)(タンパク質摂取量: MD +6.99 g/day, 95% CI 3.02 to 10.97)。ほかのアウトカムに関しては有意差はみられなかった。バランスのよいタンパク質量栄養介入(11試験、5385名)では、介入群が死産のリスクが有意に減少した(RR 0.62, 95% CI 0.40 to 0.98, 5試験、3408名)、平均出生体重は有意に増加した(random-effects MD +40.96 g, 95% CI 4.66 to 77.26, Tau(2)= 1744, I(2) = 44%, 11試験、5385名)。Small-for-gestational age (SGA) は減少した(RR 0.79, 95% CI 0.69 to 0.90, I(2) = 16%, 7試験、4408名)。早産または新生児死亡のリスクへの影響はみられなかった。高タンパク質介入は、SGAのリスクを有意に増加させた(1試験、505名)(RR 1.58, 95% CI 1.03 to 2.41)。

2) コクラン系統的レビュー：垂鉛の妊婦への投与による母子健康アウトカムへの効果の検証の系統的レビュー

最終的に含まれたのは、51論文、20のランダム化比較試験で、15,000名の女性とその子どものアウトカムが検証された。妊娠中の垂鉛サプリメント摂取は、早産が有意に減少した(risk ratio (RR) 0.86, 95% confidence interval (CI) 0.76 to 0.97 in 16 RCTs; 16試験、7637名)。低出生体重児は有意な影響はなかった。

3) コクラン系統的レビュー：死産予防に効果のある妊娠中の介入のためのオーバービューレビュー

オーバービューレビューは現在投稿準備中であるが、死産予防に効果のある妊娠中の介入としては、以下の7つの介入の有効性が明らかになった。

図1 死産予防に効果のある妊娠中の介入

効果のある介入	Efficacy (%)
Computerized antenatal CTG vs traditional CTG	80
All routine Doppler ultrasound vs no Doppler ultrasound (fetal/umbilical vessels only)	66
Balanced energy and protein supplementation in pregnancy	38
Insecticide treated nets versus no nets	32
Trained TBA	31
Midwife-led vs other models of care	21
Community intervention vs control (tetanus)	16

D . 考察

発展途上でみられる栄養不足の妊婦への介入として、妊娠中のエネルギー量とタンパク質摂取介入が死産やSGAのリスクを有意に減少させることに効果がみられた。また、妊娠中の亜鉛のサプリメント摂取は、早産のリスクを有意に減少させることが明らかになった。また、死産予防に効果のある妊娠中の介入を調べたところ、栄養摂取の介入は、エネルギー量のバランスがよいタンパク質摂取介入が唯一死産や胎児成長に有意な効果があることが明らかになった。また、訓練を受けた伝統産婆（TBA）や助産師によるケアなど人材育成の分野で有効性がみられた。低出生体重児や早産が多い、栄養不足の国や地域では、タンパク質や亜鉛摂取介入が有効であることが明らかになった。また、死産を予防するために、栄養摂取介入のみならず、保健人材育成やマラリア蚊帳の配布、地域レベルでの統合的介入なども有効であり、促進していく必要がある。

E . 結論

地球規模の保健課題（グローバルヘルス）は今、大きな変革期を迎えている。ミレニアム開発目標（MDGs）の達成期限は5年を切り、とくにMDG 4・5の母子保健分野では、ポストMDGsのさまざまな課題も山積しており、国際社会は新たなグローバルヘルス戦略を必要としている。

日本からエビデンスに基づく効果のある介入を発信していくことで、国際貢献を行い世界の妊産婦死亡、周産期死亡減少に貢献していくことができる。

本研究結果は、MDGのみならず、ポストMDGに含まれるであろう死産予防の効果の

ある介入を明らかにし、先駆的な役割を果たしている。

F . 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ota E, Tobe-Gai R, Mori R, Farrar D. Antenatal dietary advice and supplementation to increase energy and protein intake. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; Issue 9. Art. No.: CD000032. DOI:10.1002/14651858.CD000032.
- 2) Mori R, Ota E, Middleton P, Tobe-Gai R, mahomed K, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012; Issue 6. Art. No.: CD000230. DOI: 10.1002/14651858.CD000230. pub3.
- 3) Ota E, Souza JP, Tobe-Gai R, Mori R, Middleton P, Flenady V. Interventions during the antenatal period for preventing stillbirth: an overview of Cochrane systematic reviews (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 1. Art. No.: CD009599. DOI: 10.1002/14651858.CD009599.pub2.

2. 学会発表

なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし