

201410008A

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

母子保健に関する国際的動向及び 情報発信に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 臨太郎

平成27(2015)年3月

厚生労働科学研究費補助金
成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業

母子保健に関する国際的動向及び 情報発信に関する研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 森 臨太郎

平成27(2015)年3月

目 次

I. 総括研究報告

母子保健に関する国際的動向及び情報発信に関する研究 -----	1
森 臨太郎 (添付資料)	
自閉症や発達障害の子どもとアレルギー等の関連について -----	7
What is Cochrane -----	40
コクラン日本支部 WEB サイト 画像 -----	42
COMET ワークショップ 11 月 5 日開催 案内 -----	44
メタ・アナリシス入門講座 12 月 5 日開催 案内 -----	45
はじめてのコクランレビューの読み方・使い方 2 月 24 日開催 案内 -----	46
セミナーでの写真 -----	47

II. 分担研究報告

1. ネットワークメタアナリシスの応用と批判的吟味ガイドライン -----	49
古川 壽亮 (添付資料)	
Meta-analysis Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis -----	57
Specificity of CBT for Depression: A Contribution from Multiple Treatments Meta-analyses -----	69
Comparative efficacy and tolerability of pharmacological treatments in the maintenance treatment of bipolar disorder: a systematic review and network meta-analysis -----	81
2. 妊産婦の保健を対象とした系統的レビューに携わる人材発掘の調整と育成 -----	91
大槻 克文	
3. 国際蘇生法連絡委員会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR) ガイドライン策定におけるコクランレビュー活用の検討 -----	97
田村 正徳	
4. 人材育成および助産ケアに関する科学的根拠 -----	101

堀内 成子 (添付資料)	
聖路加コクラン塾 パンフレット -----	104
聖路加コクラン塾 講義スライド コクランレビューのためのGRADEシステムについて	
聖路加コクラン塾 講義スライド メタアナリシスの方法について -----	105
5. 次世代育成のための社会科学分野における科学的根拠 -----	119
原田 隆之	
6. 日本コクランブランチ設立と人材育成 -----	123
大田 えりか (参考資料)	
プレスリリース -----	128
アンケートWEB フォーム (タイトルレジストレーションセミナー) -----	130
アンケート結果シート -----	132
アンケートWEB フォーム (プロトコールワークショップ) -----	133
アンケート結果シート -----	135
アンケートWEB フォーム (フルレビューワークショップ) -----	137
アンケート結果シート -----	139
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	141

I 章

総括研究報告

平成 26 年度厚生労働科学研究費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
「母子保健に関する国際的動向及び情報発信に関する研究」 分担研究報告書

総括研究報告書

研究代表者 森 臨太郎 国立成育医療研究センター研究所 政策科学研究部長

研究要旨

根拠に基づく母子保健を実現するために、母子保健分野に関する科学的根拠について、国内外の情報を網羅的かつ系統的に収集し、定期的に国内外に情報発信する体制を整備することが必要であり、本研究はこのような体制整備を通して、我が国における根拠に基づく母子保健を推進し、かつ世界の母子保健に貢献することを目的としている。

本年度は、所管課と連携して、母子保健行政上重要課題と考えられる自閉症や発達障害の子どもとアレルギー等の関連について系統的レビューを実施し、政策に寄与した。

われわれは、海外関連機関の支援のもと 17 本の母子保健関連系統的レビューを現在まで出版し、我が国が独立して根拠に基づく母子保健政策・医療を実現するには、人材の強化を通じた基盤整備の必要性を明らかにしてきた。本年度は、コクラン系統的レビューの著者数およびコクラン系統的レビューの出版が増加し、日本コクランブランチの活動により、本研究班の基盤整備への成果は着実に示されている。

研究分担者：

古川 壽亮 (京都大学大学院医学研究科
臨床疫学・認知行動療法・精神薬理学)
大槻 克文 (昭和大学江東豊洲病院 産婦
人科学)
田村 正徳 (埼玉医科大学総合医療センタ
ー 小児科)
堀内 成子 (聖路加国際大学看護学部 母
性看護・助産学)
原田 隆之 (目白大学人間学部 臨床心理
学)
大田 えりか (国立成育医療研究センタ
ー研究所 成育社会医学部)

A. 研究目的

根拠に基づく母子保健を実現するため、母子保健分野に関する科学的根拠について、国内外の情報を網羅的かつ系統的に収集し、定期的に国内外に情報発信する体制を整備することが必要であり、

本研究はこのような体制整備を通して、我が国における根拠に基づく母子保健を推進し、かつ世界の母子保健に貢献することを目的としている。

B. 研究方法

①所管課や国内外の関連機関と協議し、母子保健の現重要課題に関して、医療系データベース等を網羅的検索し、検索された研究を系統的に批判的吟味し、結果抽出したうえで統計的に統合(メタ解析)、すなわちコクラン共同計画の方法論に沿った系統的レビューを施行・出版し、広く国内外に発信して情報共有を行う。②国内外関連機関と連携して、プロトコール作成、批判的吟味、メタ解析、結果解釈などの方法論に関するワークショップ及び、学会や教育現場における意識啓発・教育・情報提供を定期的に開催し、同時に、我が国で系統的レビューを行っ

ている著者や研究者へ方法論や発信手法などに関するきめ細かい支援も行うことで、人材強化を行う。③我が国の出生届・死亡届等政府統計の分析および小児死因分析調査を加えることで情報を多角的に強化する。④日本の母子保健における臨床研究を世界に発信するための検討を行う。⑤国内外の機関との関係を強化し、新たに連携できる人材や組織の発掘や育成を行う。

(倫理面への配慮)

系統的レビュー(メタ解析)は、一般的に公開されている研究情報をもとに行う二次データ分析として位置づけられているため、倫理的な問題は少ないが、疫学研究の倫理指針および、コクラン共同計画の国際倫理指針など、国内外の社会的研究に関するガイドラインを順守した。倫理的課題が大きい、ヒトゲノム研究、ヒト幹細胞を用いる研究、遺伝子治療研究、動物事件は行っていない。

C. 研究結果

ネットワークメタアナリシスの応用と批判的吟味ガイドライン(古川壽亮)

本分担任のこれまでの経験に基づき、臨床家がネットワークメタアナリシスを臨床で利用するための批判的吟味のガイドラインを作成した。このガイドラインは、メタアナリシスのユーザーズガイドにならい、2部に分かれる。

第1部は、系統的レビューの過程の方法論的妥当性に関するチェックポイントで、通常のペアワイズ・メタアナリシスと同様である。第2部は、得られた結果の質、つまり得られた結果の確実性に関するチェックポイントで、GRADEをネットワークメタアナリシスに適用したものである。ひとつの臨床疑問に関して複数の治療を比較するネットワークメタアナリシスは今後、臨床判断にますます重

要となってくるであろう。今回われわれはさらに進んで、ネットワークメタアナリシスを理論的研究に応用する研究を行った。また、ネットワークメタアナリシスを臨床家が適切に利用できるためのガイドラインを作成した。

妊産婦の保健を対象とした系統的レビューに携わる人材発掘の調整と育成(大槻克文)

コクランレビューワークショップに出席し、本研究への理解を深めるとともに、参加者とのコミュニケーションを介して、周産期領域、特に産科領域からのサポートを行うこととした。平成27年4月に横浜で開催される第67回日本産科婦人科学会(学術集会会長:峰岸敬教授(群馬大学))事務局に対して、日本におけるコクラン共同研究の主旨を説明し、当該学術集会内での「コクランレビューに関する説明会の開催」開催許可を依頼した。また、本邦で開催される周産期領域、産婦人科領域での学会や研究会主催者に働きかけ、「周産期領域での学会等における「コクランレビューに関する説明会の開催」を試みた。周産期領域での各種学会や医局において、「日本におけるコクラン共同計画の認知度」を高めるべく、啓発活動を実施した。上記検討結果を踏まえて、主任研究者である森臨太郎先生と問題点の抽出と協議を行い、平成27年度の方策を検討した。

国際蘇生法連絡委員会(International Liaison Committee on Resuscitation: ILCOR) ガイドライン策定におけるコクランレビュー活用の検討(田村正徳、杉浦崇浩)

ILCORワークシートの1例作成にあたり、網羅的文献検索、1次・2次スクリーニングを実施し、最終的に12文献を採用

した。ここで既存のコクランレビューの採用文献と比較したところ、コクランレビューでは16文献を採用しており、うち11文献は一致していた。今回我々の採用文献に含まれなかった5文献の内、臍帯ミルキングの文献はPICOの観点から除外されて妥当と考えられた。またコクランレビューで採用されていた文献に代わり、その後アップデートされた論文が採用されており、採用文献として内容的には一致していることが確認できた。その他の4論文はILCORのPICOのOutcomeにそぐわず除外されていたことが確認できた。その後コクランには含まれていない非ランダム化試験3文献を採用し、各論文につきGRADEシステムに従いコクランレビューと照らし合わせながらアウトカム毎に基づいたGRADE bias table およびGRADE finding table を作成し、2014年12月7日のアメリカ合衆国、ワシントンD.CでのILCOR新生児部門会議にて発表した。会議参加者よりその作成過程でのコクランレビューの有用性が認められ、多くの賛同が得られた。

人材育成および助産ケアに関する科学的根拠（堀内成子、八重ゆかり、片岡弥恵子、江藤宏美）

コクラン活動に関連するセミナー、シンポジウム開催およびコクラン・システムティック・レビュー作成を通して、看護・助産分野におけるコクラン・コラボレーション活動に関する知識の普及と人材育成を行った。

平成26年度は、コクラン・システムティック・レビューワー育成を目指した聖路加コクラン塾でセミナーを2回、第28回日本助産学会学術集会（長崎）において、プレコングレス・セミナーを開催した。

レビュー作成の進捗状況は、【分娩第3期における出血に対するホメオパシーの効果】に関するコクラン・システムティック・レビューのタイトル登録申請を行った結果アクセプトされ、プロトコル査読結果を受け取り、現在修正中である。

また、「日本助産学会 エビデンスに基づく助産ガイドライン：分娩期2012」の改訂作業を進めている。同時に、「ガイドライン-妊娠期」の作成準備が始まっている。妊婦健診では、助産師健診も増加しており、さまざまな妊婦の疑問に回答できるよう、適切な情報提供ができるようなガイドラインの作成を目指している。日本産婦人科学会のガイドラインの横に助産学会ガイドラインがならび、多様なCQに対するエビデンスの紹介ができるよう作業を進めている。

次世代育成のための社会科学分野における科学的根拠（原田隆之）

「Cognitive-behavioural treatment for amphetamine-type stimulants (ATS) use disorders」（アンフェタミン・タイプ刺激剤使用障害に対する認知行動療法）というタイトルで、コクラン薬物・アルコールグループにタイトル登録、プロトコルの執筆を行った。タイトル登録は、平成25年2月に完了し、プロトコルは同年5月に提出した。さらに、キャンベル共同計画への同時登録の許可も双方から得た。

プロトコルについては、同年10月にコクラン・ライブラリーにおいて公表された。今後は、プロトコルにしたがってレビュー本体の執筆を行う。

キャンベル共同計画の翻訳については、既に英語で発表されている教育、刑事司法、社会福祉分野等のレビュー本体、および抄録の翻訳を実施した。また、既存のウェブサイトの見直しと整備を行った。

さらに、社会科学分野におけるエビデンス・ベーストの重要性について広く啓蒙するための学会発表や論文執筆を行った。

人材育成および日本コクランブランチ設立にむけて（大田えりか、エマ・バーバラ、シャルク・サデクア、佐々木八十子）

母子保健分野に関する科学的根拠を定期的に国内外に情報発信する基盤整備のため、コクラン共同計画の啓蒙活動の実施、およびコクラン系統的レビュー出版を通じた人材育成、を目的とした。

本年度は、コクラン日本支部を設立し、プレスリリースを行った。5月にコクランのCEOであるマークウィルソンが来日し、厚生労働省にて記者会見を行った。また、成育にてコクランのワークショップを3回（タイトルレジストレーション6月、プロトコール9月、フルレビュー2月）実施した。また国立精神神経センターと、国立がんセンターと国立成育医療研究センターと3ナショセン合同で、昨年度に引き続き12月に第二回メタアナリシス入門講座を実施した。成育医療研究センターのセミナー、東京大学大学院、東京医科歯科大学大学院、大分県立看護大学にて系統的レビュー作成およびコクラン共同計画に関する講義を行いワークショップ等を含め、延べ300名以上が参加した。また助産学雑誌に、日本語でコクラン系統的レビューの解説特集の連載を1年間行い啓蒙活動を行った。日本からのコクラン共同計画の著者数は、2015年2月でおおよそ200名となり順調に増加している。日本からのコクラン Archie 登録者数は300名となった。

本年度の6月には、所管課と連携して、母子保健行政上重要課題と考えられる自閉症や発達障害の子どもとアレルギー等

の関連について系統的レビューを実施し、政策に寄与した。（参考資料1：自閉症や発達障害の子どもとアレルギー等の関連について）

国際共同研究としては、WHOの妊娠期の感染症のガイドライン作成のためのコクランレビューを7月から3か月イギリスの妊娠出産グループに行き、関連する20論文updateしすべて出版された。

D. 考察

本年度は、コクラン日本支部のプレスリリースをはじめとして、ワークショップ、講演、講義などでコクラン共同計画の認知度を高め、系統的レビューの方法論を多くの参加者に伝えることができた。ワークショップの開催も、コクラン系統的レビューの著者が増加し、チューターや講師として参加し協力を得ることができている。また、2月には、成育にてコクランレビューの読み方・使い方のセミナーを開催した。6月には、韓国にて日・中・韓・豪合同のレビューコンプリーション・ワークショップ開催を予定している。

コクラン系統的レビューは、著者の増加に伴い、順調に出版数を増加させている。本年度は、研究班全体でコクランプロトコールが7本、コクランの手法を用いたプロトコールが1本、コクラン系統的レビューが9本出版された。母子保健分野のレビューはその内、コクランプロトコールが7本、コクラン系統的レビューが7本出版が達成し、医療や政策上の重要課題に関して、最新の科学的根拠を質の高い手法でまとめ発信できた。本研究班のこの基盤整備への成果は着実に示されている。

謝辞

コクラン共同計画の本部、コクラン妊娠出産グループ、世界保健機関、日本医療機能評価機構、EBM-Tokyo、ワークショップの参加者、関連研究者に協力を感じ謝する。

E. 引用文献・出典

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD001067. DOI: 10.1002/14651858.CD001067.pub3.
2. Hanada N, Matsuzaki M, Ota E, Mori R. Psychosocial and educational interventions in latent phase or early labour for improving birth outcomes (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD011516. DOI: 10.1002/14651858.CD011516.
3. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, Bhutta ZA. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD000230. DOI: 10.1002/14651858.CD000230.pub5.
4. Michihata N, Yamamoto KH, Mukaigawara M, Miyairi I, Mori R. Group B streptococcus immunisation during pregnancy for improving outcomes (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD011496. DOI: 10.1002/14651858.CD011496.
5. Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 1. Art. No.: CD002250. DOI: 10.1002/14651858.CD002250.pub2.
6. Mackeen AD, Packard RE, Ota E, Berghella V, Baxter JK. Timing of intravenous prophylactic antibiotics for preventing postpartum infectious morbidity in women undergoing cesarean delivery. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 12. Art. No.: CD009516. DOI: 10.1002/14651858.CD009516.pub2.
7. Shahrook S, Mori R, Ochirbat T, Gomi H. Strategies of testing for syphilis during pregnancy. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD010385. DOI: 10.1002/14651858.CD010385.pub2.
8. Moriichi A, Tomita N, Sado M, Ota E, Mori R. Interventions for insomnia during pregnancy (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.: CD011355. DOI: 10.1002/14651858.CD011355.
9. Mazda Y, Ota E, Mori R, Terui K. Drugs for general anaesthesia for caesarean section (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 10. Art. No.:

- CD011348. DOI:
10.1002/14651858.CD011348.
10. Haruna M, Matsuzaki M, Ota E, Shiraishi M, Hanada N, Mori R. Guided imagery for treating hypertension in pregnancy (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 10. Art. No.: CD011337. DOI: 10.1002/14651858.CD011337.
 11. Hadiati DR, Hakimi M, Nurdiati DS, Ota E. Skin preparation for preventing infection following caesarean section. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Art. No.: CD007462. DOI: 10.1002/14651858.CD007462.pub3.
 12. Harada T, Tsutomi H, Mori R, Wilson DB. Cognitive-behavioural treatment for amphetamine-type stimulants (ATS) use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 9. Published Online: 7 OCT 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD011315
 13. Wariki WMV, Goto Y, Ota E, Mori R. Cyclo-oxygenase (COX) inhibitors for threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014 Issue 9. Published Online: 18 SEP 2014, DOI: 10.1002/14651858.CD011310
 14. Nishi D, Shirakawa MN, Ota E, Hanada N, Mori R. Hypnosis for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 8. Art. No.: CD010852. DOI: 10.1002/14651858.CD010852.pub2.
 15. Moreno R, Nababan HY, Ota E, Wariki WMV, Ezoe S, Gilmour S, Shibuya K. Structural and community-level interventions for increasing condom use to prevent the transmission of HIV and other sexually transmitted infections. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD003363. DOI: 10.1002/14651858.CD003363.pub3.
 16. Futamura M, Ferguson L, Vakirlis E, Kojima R, Roberts A, Mori R. Leukotriene receptor antagonists for atopic eczema (Protocol). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 7. Art. No.: CD011224. DOI: 10.1002/14651858.CD011224.
 17. Sawada, K., Ota, E., Shahrook, S., & Mori, R. Financial incentive policies at workplace cafeterias for preventing obesity--a systematic review and meta-analysis. *Systematic Reviews*, 2014.3(1), 128.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし

自閉症や発達障害の子どもとアレルギー等の関連について

成育医療研究センター政策科学部
宮崎セリーヌ・大田えりか・森臨太郎

以下の3つのリサーチクエスチョンについて系統的レビュー実施:

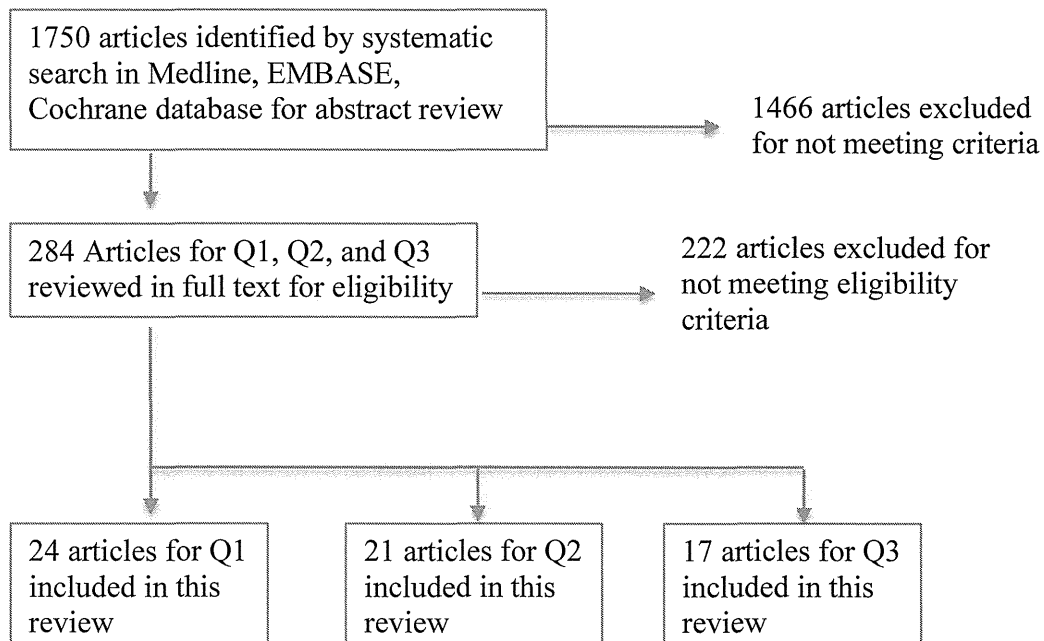
1. 自閉症や発達障害の子どもは、アレルギー疾患のリスクが高いか？
2. 自閉症や発達障害の子どもに対して、マルチビタミンやミネラルのサプリメントは症状改善効果があるか？
3. 重金属は、子どもの自閉症や発達障害のリスクと関連があるか？

網羅的文献検索と文献抽出:

関連用語を3つのデータベースで検索して、1750件の論文が該当した。6名のレビューワーでリサーチクエスチョンQ1、Q2、Q3に関する論文をタイトルとアブストラクトから探し、該当する可能性のあるものを、フルテキストを取り寄せて、検証し、Q1は24論文、Q2は21論文、Q3は17論文該当した。

それぞれの研究を表にまとめ、日本語で概要を記載した。

(詳細な検索式は Appendix 参照)



科学的根拠のまとめ 1 :

1. 自閉症や他の発達障害の子どもは、アレルギー疾患のリスクが高いか？

該当する文献は 24 件であった。11 件が自閉症について、12 件が ADHD、1 件が学習障害であった。

自閉症

自閉症に関しては、11 件中 9 件がアレルギー免疫反応と自閉症とポジティブな有意差を示した。しかし、ほとんどの研究が横断研究またはケースコントロール研究であり、関連性を証明できるようなエビデンスはない。喘息と、胃腸障害、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎など全身性アレルギーが自閉症を進展させるというエビデンスはなかった。仮説として関連を示していたバイオマーカーである制御性サイトカインと、自閉症の抗ミエリン塩基性タンパク質の抗体は、神経免疫疾患または脳の炎症を引き起こす可能性がある。

胃腸の慢性炎症性疾患と自閉症との関連 関連なし (1 ケースコントロール研究)

バイオマーカー (IgE, serotonin, proinflammatory, cytokines) と自閉症との関連
7 件中 4 件の研究では、IgE に有意な差はなく、関連する二次的なバイオマーカーのみ関連がみられた。7 件中 3 件は、ケースコントロール研究で血清 IgE に関連があったと報告している。

アトピー、喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギーと自閉症との関連
アトピーと自閉症の関連をみた 1 研究では関連はなかった。鼻炎アレルギーと ASD のスコアが有意に関連していたという研究があった [OR: 1.61, 95% CI: (1.01-2.569)]. また、ケースコントロール研究では、自閉症の子どもの中で喘息の発症率が高かったという [hazard ratio: 2.01, 95% CI: (1.19-3.40)].

ADHD

12 件中 10 件の研究でポジティブな関連を示した。しかし、ほとんどの研究が横断研究またはケースコントロール研究であり、関連性を証明できるようなエビデンスはない。喘息と ADHD の研究をまとめた系統的レビューでは、12 の研究がポジティブな相関がみられたが、同時または以前に皮膚炎に罹患しているという交絡として説明がつくため、そのレビューでは ADHD とアレルギー性皮膚炎は独立したものと考えるべきと結論づけている。ある年齢に到達すると、ADHD との関連するというアレルギー症状がもとのものか、一時的にでてきたものか判別が難しい。

喘息、アレルギー性鼻炎と ADHD

喘息と ADHD の関連をみた 1 研究は関連なし (n=260) 。もうひとつの研究は、喘息と ADHD と有意な関連があった (n=4113, 549 children with ADHD and 3,564 normal control children, 200 (36.6%) case vs 859 (24.3%) control p=0.000).

2 研究では、喘息とアレルギー性鼻炎と ADHD では有意な関連がみられ ($p < 0.001$)、3 研究ではアレルギー性鼻炎と ADHD で有意な関連があった (significance range $p < 0.005$ - $p < 0.001$)

学習障害

1 横断研究のみ、喘息と ADHD の失読症男児の関連なし (13% vs 10%, $\chi^2 = 0.4$, $df = 1$, $p = 0.53$)

科学的根拠のまとめ 2 :

2. 自閉症や発達障害の子どもに対して、マルチビタミンやミネラルのサプリメントは症状改善効果があるか？

自閉症や発達障害の子どもに対して、サプリメントの有効性を検証した RCT に関して、系統的レビューを行ったところ、21 の研究が該当した。4 件が自閉症 (ASDs)、16 件が ADHD、1 件が学習障害であった。行為障害 conduct disorders: CDs) に関しての RCT はなかった。

自閉症 (ASDs)

4 件中 1 件だけ自閉症の子どもに有効性があったとした (アスコルビン酸介入) そのほかの 3 件は有意差なかった。研究のアウトカムはスケールによるアセスメントのみで、バイオロジカルな指標は用いられていなかった。自閉症の症状改善のためのサプリメント介入に関する、科学的根拠はほとんどない。

ビタミンミネラルサプリメントと自閉症

1 つの研究では、マルチビタミン介入は、自閉症症状には関連なく、消化器症状がよくなったという結果であった。ほかの 2 つの研究では、ビタミン B12 と B6 とマグネシウムは、自閉症の子どもで行動に違いがでなかった。

1 つの研究のみ、アスコルビン酸の介入で、感覚運動スコアの症状の重症度が有意に減少した ($p < 0.05$)。

ADHD

ADHD の子ども対象の 16 件中 6 件の研究でポジティブな改善があった。ビタミンとミネラルのサプリメントに関しては、有意な関連はみられなかった。しかしながら、オメガ 3 とオメガ 6 とビタミン E のコンビネーションに関してはいくつか有意な改善がみられた。ポリ不飽和脂肪酸 (オメガ 6 とオメガ 3) の役割は、脂質介在の前駆体であり炎症の制御を行い、抗炎症脂質として仲介し、サイトカインや炎症による酵素を抑制する (1)。バランスのよいポリ不飽和脂肪酸 (オメガ 6 とオメガ 3) は、健康な人に対しても脳内の炎症抑制に有効であり、鬱予防などに用いられているので、ADHD に特有に効いたというよりは、脳内の炎症作用抑制の効果があったと考えられる。

ビタミンとミネラルサプリメントと ADHD

3 研究は、亜鉛の介入であり ADHD のスコアに有意な差はみられなかった。1 研究は、鉄の介入で ADHD の両親と先生の Conners スケールが改善の傾向があったが有意差はなかった ($p = 0.076$)。

必須脂肪酸, eicosapentaenoic (EPA), DHA, linolenic acid (LA) サプリメントと ADHD

3 研究では、DHA, EPA, GLA, and vitamin E の介入で運動機能、行為、注意と学習能力が改善した。1 研究は、DHA, EPA, GLA and AA が ADHD の子どもの認知問題を改善し、不注意の不安行為を減少させた。1 研究では、n-3 fatty acid と EPA と DHA は、ADHD の子どもの Conners' Abbreviated Questionnaires

(ASQ-P) score と学習障害を改善した ($p < 0.005$)。5 研究では、必須脂肪酸、EPA と DHA, EPA と DHA と LA, LA と alpha LA, または DHA のみの介入で有意な効果はみられなかった。

微量栄養素、他の栄養素と ADHD

2 研究で、微量栄養素と acetyl-L-carnitine の介入は、ADHD の症状の改善がみられなかった。

学習障害 (LDs)

1 研究で、Dcomplex ビタミン介入で、4 年後のフォローアップ時の学校の成績の平均値の改善が有意にみられたが、サンプルサイズが合計で 20 名のみであった ($p < 0.01$)。

科学的根拠のまとめ 3 :

3. 重金属は、子どもの自閉症や発達障害のリスクと関連があるか？

重金属と子どもの自閉症や発達障害の関連をみた論文が 17 あった。自閉症が 7 論文、ADHD が 5 論文、学習障害が 4 論文、行為障害が 1 論文であった。

自閉症 (ASDs)

7 つ中 6 論文で、自閉症と重金属との間にポジティブな相関が示された。6 論文では、自閉症の子どもの間で鉛と水銀のレベルが高かった。鉛や水銀は神経発達の障害を引き起こすことが明らかになっており、関連がある可能性はある。しかし、ほとんどの研究が横断研究またはケースコントロール研究であり、関連性を証明できるようなエビデンスはない。

水銀と自閉症 (ASDs)

1 研究では、自閉症の子どもの髪の毛の水銀レベルとコントロールの子どもの水銀レベルを比較し、自閉症の子どもの高い数値がでた ($p=0.01$)。1 研究は、ワクチン中に含まれたチメロサールの暴露を受けた子ども (1994 年 1 月から 2002 年 12 月) と、含まれていないワクチンだった子ども (2002 年 1 月から 2005 年 6 月) の自閉症発症率とスピーチ障害の発症をみた研究で発症率が有意に減少した ($p<0.0005$ for autism and $p<0.005$)。

重金属: lead (Pb), cadmium (Cd), aluminum (Al), copper (Cu), chromium (Cr) などと自閉症 (ASDs)

1 研究で、歯の重金属の暴露と自閉症の子どものコントロールの子どもの比較したところ有意な差はみられず自閉症の子どもの方が若干低かった ($r=-.28$, $p=0.08$)。

3 研究では、子どもの髪の毛の重金属を比較し、コントロールと比較して自閉症の子どもの有意に高い割合がみられた ($p=0.01$ - $p<0.05$)。1 研究では、鉛で高い値がみられ ($p=0.002$)、自閉症グループの血液と尿中の重金属の値と自閉症の診断スケールスコアが関連していた [R^2 of 0.38-0.47, $p<0.0003$]。

ADHD

ADHD と重金属は、5 研究中すべてポジティブな相関がみられた。すべての研究で、鉛、水銀、カドミウムが有意に ADHD の症状と相関していた。しかし、ほとんどの研究が横断研究またはケースコントロール研究であり、関連性を証明できるようなエビデンスはない。低暴露でも神経発達障害を起こすことがあるという研究もある (2)。

鉛と ADHD

3 研究中 1 研究で血液中の鉛値と ADHD の症状 (スケールのスコア) と有意な相関がみられた。ほかの 2 研究では ADHD の子どもの血液中の鉛濃度が有意にコントロールと比較して高かった [OR 4.1, 95% CI: (1.2-14.0)], [OR 2.52, 95% CI: (1.07-5.92)]。

水銀 (Hg), カドミウム (Cd) と ADHD

1 研究で ADHD グループにおける血中水銀レベルが 29 nmol/L であり、コントロールと比較して 9.69 倍 (95% CI 2.57 – 36.5) 交絡因子を調整したあとでも高かった。

学習障害 LDs

4 研究すべてが、重金属と学習障害についてポジティブな相関を示した。知的パフォーマンスと重金属のレベルが有意に相関していた。鉛や水銀は神経発達障害を引き起こすことがわかっているため、学習障害にもなんらかの影響がある可能性はあるが、複雑の要因がいくつかあるので一つの原因だけと特定することは難しい。

鉛 (Pb), カドミウム (Cd) と学習障害 LDs

2 研究で、鉛と学習障害との相関を示していた。1 研究では累積した水銀値が医学的リスク要因がある子どもを除外したあとにオッズ比が 2.2 倍から 4.3 倍まで上昇した ($p=0.05$)。

1 研究では、尿中のカドミウム値が高いグループと低いグループで比較したところ、交絡因子を調整したあと学習障害が 3.21 倍 (95% CI: 1.43, 7.17)、特別な教育が必要が 3.00 倍 (95% CI: 1.12, 8.01) であった。とくに男児に関連が強かった。

複数の重金属: lead (Pb), cadmium (Cd), aluminum (Al), copper (Cu), chromium (Cr) そのほかと学習障害 LDs

1 研究で、失読症の子どもとコントロールの子どもの髪の毛中のマグネシウムとカドミウムの濃度を比較したところ有意に失読症の子どもが高かった ($p<.05$)。また、髪の毛中のアルミニウムとカドミウムの濃度も有意に高かった ($p<.05$)。鉛、カルシウム、セレンウム、水銀の濃度は差はなかった。

行為障害 CDs

1 横断研究では、血中鉛値のレベルが高値と低値で比較したところ、DSM-IV CD のクライテリアのオッズ比が 8.64 倍 (95% CI, 1.87-40.04) と高かった。

Tables

Table summary 1

Is allergy a symptom for autism spectrum disorders and related developmental disorders in preschool children?						
Autism Spectrum Disorders (ASDs)						
Study ID	Study design	Country	Participants and Sample size	Results	Outcome measures	Comment
Black 2002 (3)	Nested Case-control	UK	<p>N=545</p> <p>Case (n=96) children with autism [mean age (months) 50.2]</p> <p>Control (449) children without autism [mean age (months) 49.6]</p>	<p>Prevalence (9% case, 9% control)</p> <p>OR 1.0 [95% (CI 0.5 to 2.2)]</p>	Chronic inflammation of the gastrointestinal tract	No evidence found that children with autism were more likely than children without autism to have had defined gastrointestinal disorders at any time before their diagnosis of autism
Jyonouchi 2008 (4)	Case-control	US	<p>N=238</p> <p>Case (n=26) children with autism with frequent infection and immune insult (ASD test). [7.6yr (2.3-13.4)]</p> <p>Control (n=107) children with autism without frequent infection and immune insult (ASD control). [4.8yr (1.5-17.3)]</p> <p>Control (n=38) children with CRS/ROM [6.8 yrs(1.0-17.8)]</p> <p>Control (n=24) children with food allergies [2.5yr (1.0-13.7)]</p> <p>Control (n=43) normal children [7.0yrs(1.0-13.8)]</p>	<p>These results indicate that atopy is not closely associated with clinical features of the ASD test group.</p> <p>Compared to ASD and normal case controls, more IL-23 with a TLR4 agonist without LPS pre-treatment (p<0.01) and less IL-1β with TLR4 agonists with LPS pre-treatment (p<0.005). Lower IL-1β production with a TLR7/8 agonist in the ASD test group following LPS pre-treatment (p<0.02)</p>	Atopy, asthma, food allergy, primary immunodeficiency and innate immune responses were assessed by measuring production of proinflammatory and counter-regulatory cytokines.	Clinical features of the ASD test group were not associated with atopy, asthma, FA, or PID in our study but may be associated with altered TLR responses mediating neuro-immune interactions.

Magalhaes 2009 (5)	Case-control	Brazil	<p>N=45</p> <p>Case (n=15) children with Asperger syndrome [13.3 ± 2.9 years old]</p> <p>Control (n=15) atopic children [10.6 ± 3.1 yrs old]</p> <p>Control (n=15) non-atopic children [12.6 ± 3.1 yrs old]</p>	<p>Asperger group, allergic rhinitis was predominant in 53.3% (8/15) of patients, whereas 2/15 had rhinitis plus dermatitis, one showed coexistence of allergic rhinitis and asthma and one patient suffered just from asthma.</p> <p>An increase in eosinophils was observed when Asperger patients were compared to normal controls, (p<0.003).</p> <p>The Asperger group had high levels of serum total IgE (802.0± 905.5IU/mL/ p<0.0017) when compared to normal group (156.1± 233.4 IU/mL).</p>	<p>Incidence of atopy in Asperger group compared to healthy controls by measuring IgE levels and eosinophil counts.</p>	<p>The present findings may reflect a pattern of response in Asperger patients and implicate that analysis of the allergic response might be important to the approach of these patients</p>
Mostafa 2013 (6)	Cross-sectional study	Egypt	<p>N=84</p> <p>Case (n=42) children with autism. [age mean ± SD = 8.12 ± 2.03 yrs]</p> <p>Control (n=42) healthy children [age mean ± SD = 8.69 ± 2.19 yrs]</p>	<p>Autistic children with and without allergic manifestations had significantly higher serum levels of anti-MBP (P< 0.001 and P = 0.001, respectively) and anti-MAG auto-antibodies (P< 0.001 and P< 0.01, respectively) than healthy children.</p>	<p>Measurement of serum anti-myelin basic protein (anti-MBP) antibodies and Assessment of serum anti-myelin associated glycoprotein (anti-MAG) antibodies</p>	<p>Autism may be considered as one of the pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders. Autistic children had significantly higher serum levels of anti-MBP and anti-MAG auto-antibodies than healthy children, P < 0.001 and P < 0.001, respectively.</p>
Mostafa 2010 (7)	Case -control	Egypt	<p>N=60</p> <p>Case (n=30) Patients with Autism [mean age 8.27±2.66 yrs]</p> <p>Control (n=30) healthy children [mean age 8.3±2.5 yrs]</p>	<p>73.3% deficient of CD4⁺CD25^{high} T cell count in autistic patients (p<.001) compare to healthy control</p>	<p>Measure CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells that have an important role in limiting immune reactions and are essential regulators of self-tolerance.</p>	<p>Deficiency of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells may contribute to autoimmunity in a subgroup of children with autism. Autistic patients with allergic manifestations (40%) and those with a family history of autoimmunity (53.3%) had a significant lower frequency of CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells than those without (P<.01 and P<.001)</p>