

平成26年度厚生労働科学研究委託費
(地球規模保健課題解決推進のための研究事業)

委託業務成果報告(総括)
地球規模モニタリングフレームワークにおける各種指標の検証と
科学的根拠にもとづく指標決定プロセスの開発

業務主任者 森臨太郎(独立行政法人国立成育医療研究センター政策科学研究部長)

研究要旨

現在の地球規模モニタリングフレームワークにおいては、用いられている各種指標が目標とする最終アウトカムにどの程度寄与しているか科学的に十分に検証されておらず、国により本来異なるであろう各指標の優先度が不明確であり、さらには指標決定のための標準化された方法がないという問題点がある。本研究では上記の問題点を解決すべく、以下の4研究を実施した。

<研究1> WHOにより地球規模で収集された周産期データの2次解析を行った。さらにこれらの研究成果を踏まえ、WHOと連携のもとに、効果的な診療指針(ガイドライン)の作成を行っている。

<研究2> 国際的指標の汎用性検討を目的に、WHOのGlobal Survey on Maternal and Perinatal Health、およびMultiple Indicator Survey(MICS)の一種である2011 Lao Social Indicator Survey (LSIS)のデータセットを用いて、母子保健関連指標の解析を行った。LSISとの比較から、MICSは国別の政策優先順位や国別の事情を反映していない可能性が示唆され、世界共通指標の適用性の限界の検討が必要であると考えられた。

<研究3> ベイズ流の統計解析方法を応用し、WHOが世界29か国で収集した周産期データ multicountry survey on maternal and newborn health (WHOMCS)を用いて、様々な介入のインパクトを推定した。この結果、従来主に用いられていた統計解析手法では同様の効果量として表現されていた介入が、対象となる集団によって異なるインパクトを有していることが判明した。これらの結果をWHOの母子保健部門と共有し、系統的レビュー、前述の統計学的手法、そしてデルファイ法を用いた客観的総意形成を3つのステップとする、指標決定のための標準化された方法を提案した。

<研究4> 世界の疾病負担研究 Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study (GBD)などの地球規模での疾病構造の調査や、質調整生存年(QALY)など医療介入のアウトカム指標を推定する研究の急速な発展・蓄積は、WHOの指摘する包括的な健康定義あるいはウェル・ビーイング(well-being)の概念、すなわち身体的のみならず精神的な充足を包摂したより包括的な健康・ウェルネスという概念との間の乖離が大きくなることが考えられる。本研究では、そのような乖離が今後加速的に大きくなる可能性があることを指摘し、費用便益分析を蓄積することの限界を説明すると同時に、今後の研究の方向性への検討を行った。

担当責任者

大田えりか（国立成育医療研究センター 政策開発研究室 室長）

高橋謙造（帝京大学大学院公衆衛生学研究科 准教授）

永田知映（国立成育医療研究センター 臨床研究教育室 室長）

A. 研究目的

<研究 1>

途上国を中心として、グローバルレベルでの妊産婦と新生児の重篤な合併症と死亡の状況の解明に貢献し、重篤な合併症と死亡と施設の診療の状況を明らかにする

<研究 2>

WHO が行った Global Survey および特定の国（ラオス国）における母子保健指標に着目し分析を行い、データセットの汎用性を検討する。

<研究 3>

新たな統計学的手法の開発を行い、目標となる最終アウトカムに直結し、かつ国ごとに異なるそれぞれの指標の優先順位を反映した指標リストを作成、さらにこの過程を、客観的かつ科学的根拠にもとづいた指標決定の標準的方法として提案する。

<研究 4>

質調整生存年 Quality Adjusted Life Years (QALY)などに代表される医療介入の費用便益分析という科学的根拠に基づく指標の開発が、現在の方向性で継続された場合に、WHO の言うところの包括的な健康定義、あるいはウェル・ビーイング(well-being)の本来的に目指すべき方向性との間の乖離が大きくなる可能性があることへの危惧から、その乖離の存在の可能性を指摘すると同時に、新しい指標の開発の必要性を主張する。また、科学的根拠

にもとづく指標が内在的に持つ方法論的問題点を指摘する。

B. 研究方法

<研究 1>

妊産婦と新生児を対象とした周産期保健に関する WHO の調査の二次データ解析を実施した。この調査は、地球規模で実施された施設ベースの横断研究であり、WHO グローバル妊産婦調査は 24 カ国、WHO マルチカントリー調査は 29 か国で実施されている。

研究対象は妊産婦と新生児で、単胎で出生時の体重 ≥ 500 グラムまたは在胎週数が妊娠 22 週以降に出生したものとした。地域毎の分析は、医療サービスの質や、地域によって異なることが予想される若年の母親の社会的、文化的背景などの地域間の異質性を考慮して実施された。マルチレベルロジスティック重回帰分析のランダム効果を用いて分析した。統計解析は、Stata のバージョン 12.0（Stata Corp LP、カレッジステーション、テキサス州）を用いて行った。P 値は <0.05 を統計的に有意として行った。

<研究 2>

前述の世界 24 か国で実施された WHO の Global Survey on Maternal and Perinatal Health (WHOGS)を用いて、主として早期授乳（生後一時間以内）への寄与因子の検討を行った。

また、Multiple Indicator Survey(MICS)の一環としての 2011 Lao Social Indicator Survey (LSIS)のデータセットを用いて、母子保健関連指標の解析を行い、UNICEF の The state of World's children のデータと対照、検討を行った。加えて、ラオス現地での LSIS のデータ信頼性に関する聞き取りを行った。

<研究 3>

以下のような 3 つの段階で研究を実施した。

1. 統計学的手法の開発

ベイズ流の統計解析方法を応用した、本研究の趣旨に合致する統計学的手法の開発を行った。

2. データの解析

WHOにより地球規模で収集された周産期データである multicountry survey on maternal and newborn health (WHOMCS)を、1)の統計学的手法を用いて解析した。対象は、単胎で胎児奇形を有さない分娩とし、アウトカムは母体に関しては severe maternal outcome (maternal near miss+maternal death)、児に関しては modified perinatal mortality (fresh stillbirth+early neonatal death)とした。交絡すると考えられる各種背景因子を調整し、カバレッジがプロセス指標として用いられている各種介入の、アウトカムに対するインパクトの度合いを推定した。統計解析には SAS 9.4(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)を用いた。

3. WHO 母子保健部門への提案

WHOの母子保健部門担当者に対し、問題提起および指標決定に関する標準化された方法の提案を行った。

<研究 4>

既存研究レビュー、二次文献調査を実施した。

(倫理面への配慮)

本研究で使用したデータセットは全て匿名化されており、研究対象者などに対する倫理面への特別な配慮は要さなかった。

WHOGSおよびWHOMCSの使用にあたっては、WHOの定める手順に従って審査・承認を受けた後に研究を開始した。

C. 研究結果

<研究 1>

WHOの母体と周産期保健に関するグローバル調査では、合計 290,610 名の参加者のデータを収集した。これらの研究により、途上国を中心としたグローバルレベルでの妊産婦と新生児の重篤な合併症と死亡の状況が解明された。主な結果は以下のとおりである。

1. 母体死亡および重症母体の 25%が基礎疾患に起因した。基礎疾患がある母体は、合併症・母体死亡・乳幼児死亡がより多かった。¹⁾

2. 切迫早産の妊婦において、児の予後を改善するために WHO が推奨している出生前ステロイド投与の割合は 53.8%のみで、同様に子宮収縮薬の投与割合も低く、適切な診療を受けているのは 18%のみであった。²⁾

3. 十代妊娠は母体合併症・母体死亡を増やす。発展途上国における十代の妊娠における合併症を減らすには、妊娠初期の予防策および公衆衛生学的な環境の向上が、必要である。³⁾

4. 高齢出産は母体死亡および合併症、死産および周産期死亡のリスクをわずかながら増やす。⁴⁾

5. 教育歴が低い女性は、他の関連要因の影響を省いても、母体死亡および母体合併症のリスクが高い。これは、人間開発指数が低い国においてより顕著であった。⁵⁾

6. 国際的に推奨されている、帝王切開時の抗生剤予防的投与が実際実践されているかどうかの有無は、施設におけるガイドライン使用や診療評価の体制に大きく影響されている。⁶⁾

7. 多くの周産期死亡は合併症がある母体においておきるため、早期発見と適切なマネジメントで母児双方のアウトカムを改善できる。⁷⁾

8. 双児妊娠における選択的帝王切開率は国の人間開発指数に比例した。選択的帝王切開は、第 1 子が頭位でない場合、またすでに妊娠 38 週を超えた場合にはメリットが

あるかもしれない。⁸⁾

9. 貧血や妊娠高血圧などの合併症が発症したのちに早産を防ぐことは、発展している国においても難しく、その前に特に社会的リスクがある母体に予防的介入することが早産減少には有用である。⁹⁾

10. 将来の研究にも用いることが出来るように、新生児ニアミスというコンセプトとその有用性を提唱する。¹⁰⁾

11. 早産で小さく産まれた児は、母体合併症とくに妊娠性高血圧症との関連が強いが、正期産で小さく産まれた児は社会経済的な状況がより影響していた。¹¹⁾

<研究 2>

1. Global Survey 分析

分娩時の合併症、および帝王切開術等は早期授乳に影響している一方で、高齢出産や教育歴は早期授乳に影響していなかった。また、アジア・アフリカ地域においては、早期授乳率が高かったのに対し、南米地域ではあまり高くなかった。

2. LSIS 分析

LSIS 分析では、産前健診訪問回数等に加えて、施設分娩率、予防接種カード保持率等 MICS では指標となっていないデータが取得されていた。

3. ラオス現地での聞き取り調査

LSIS の結果報告では、Stunting の割合が 44.2% と高率であり、WFP、UNICEF 等のドナー機関においてもその信頼性が問題となっているとのことであった。

<研究 3>

1. 統計学的手法の開発

井上(研究協力者)により、ベイズ流の統計解析方法を応用した、本研究の趣旨に合致する統計学的手法の開発がなさ

れた。本手法を用いることにより、以下のような利点が得られた。

- 介入の効果量は、これまで主として点推定および信頼区間という 2 種類の数値により示されていたが、本手法を用いることにより、各オッズ比の値に関する信頼度を事後確率により表現することが可能になった。
- 上記のオッズ比がある値以下を取る可能性に、その国や施設において当該介入の対象となる人数を掛け合わせるにより、当該介入により利益を得ると思われる人数を算出することができた。
- オッズ比がある値以下をとる可能性あるいは当該介入により利益を得ると思われる人数により、その国あるいは施設において優先すべき介入の順位づけを行うことができた。
- 国ごとの解析においても、他の国の情報を利用することにより、補正が可能となり、さらには限られたデータしか収集できなかった国に関しても、各介入のインパクトを推定することができた。

2. 解析の実施

WHOMCS データセットを用いて、実際に前述の手法を用いて解析を実施した。平成 27 年 2 月現在解析作業は継続中であり、添付資料 1 に示す解析結果は予定されている解析の一部の結果である。

3. WHO への提案

1 および 2 の結果を WHO の母子保健部門の担当者と共有し、指標決定に至る過程の標準化に向けて、系統的レビュー、前述の統計学的手法および費用対効果分析、そしてデルファイ法を用いた客観的総意形成の 3 つのステップによる方法を提案した。

今後これらのステップを用いるパイロット研究の実施、および指標決定に関する専門家会合の開催に向けて検討を行っていく方向で合意した。

<研究 4>

経済学者のアマルティア・セン(1992)は、伝統的な厚生経済学が、所得の増加が自動的に効用(utility)の増加をもたらすと主張していることに疑問を呈し、「ケイパビリティ(capability)」= 潜在能力という指標を提示して人間の貧困に対するケイパビリティ論を展開させた。A・センによれば、人間は、年齢・性別・身体的あるいは精神的な能力、病気への抵抗力などすべて異なる多様な存在である。したがって、人々の福祉(well-being)を単一的な所得・富・幸福という変数にのみ着目して表わすという伝統的なアプローチは個人間の差異を無視する、と考える。言い換えると、センの言うケイパビリティとは、個々人が価値を見出し、選択することのできる「機能(functioning)」の集合体として捉え、伝統的功利主義(utilitarianism)を批判するものである。

A・センのケイパビリティ論からみると、質調整生存年(QALY)に依拠した医療資源の配分の最適化とは、社会全体の幸福を最大化することを最善とする伝統的な功利主義の系譜を引き継ぐ医療資源の配分決定過程であると考えられる。今日、最も一般的な方法論であり、かつ市民権を得た科学的根拠に基づいた医療資源の配分をめぐる意思決定とは、質調整生存年(QALY)を最大限にすることであり、そのことこそが医療の目指すべき到達点であると考え、医療資源の配分の意思決定ツールとして用いてきた。ところが、まさに質調整生存年(QALY)を最大にすることこそが社会全体の幸福を最大化することであると「仮定」でしかなく、多様な個人が共通して包摂している価値を過小評価しているところに問題点がある。そのように考えた場合、質

調整生存年(QALY)の限界が最も端的に顕れる領域は、緩和医療や途上国におけるリプロダクティブ・ヘルス/ライツにおける意志決定である。WHO の定義によると、ウェル・ビーイングとは、病気・病弱ではない状態であるだけでなく、身体的・精神的・社会的に良好な状態であることを指すが、QALY を最大化することが必ずしもウェル・ビーイングを追求するものになるとは限らない【図 1】。また、費用便益分析はアウトカムという結果に基づく配分を適正化するという帰結主義であるが、医療資源の分配においても、個々人のケイパビリティの差異に着目することができないという限界もある。さらに、QALY の最大化を目的とした場合に、希少疾患を持つ患者に対する治療方法や薬品の開発に関する経済的誘因が小さくなるという問題もあることが指摘できる。

[参考文献]

Amartya Sen, *Inequality reexamined*
New York, Russell Sage Foundation; Oxford,
Clarendon Press, 1992

D. 考察

<研究 1>

本調査は世界 314,000 人の妊婦と新生児の情報を含めた調査で、妊娠合併症と母体ニアミス(死亡に近い状態に陥った例)に関する過去最大の調査である。これらの研究成果を踏まえ、現在、国立成育医療研究センターの本分担任は WHO と連携し、妊娠中の感染症および妊婦健診の効果的な診療指針(ガイドライン)の作成および更なる 2 次解析を進めている。

<研究 2>

1. WHOGS 分析結果

分娩合併症、帝王切開分娩の母親に対しては、特別なサポート体制を設定することを政策提言とした。その実効性のために、コミュ

ニティレベルでの PHC (Primary Health Care) 活動の活用も提言した。

2. LSIS 分析、聞き取り結果

施設分娩率、予防接種カード保持率等は、ラオスの国策である母子保健指標改善上は重要な指標であると判断される。MICS においては、国策の優先度を反映していない可能性が示唆された。Stunting44%という結果の背景には、WHO によって規定された Growth Chart の存在があると推測された。世界標準として提示された Chart であるが、ラオス人の民族性(元々、身長が低い)等を考慮すると、その汎用性には疑問が残る。今後、その汎用性を検証して行くべきである。本来であれば、栄養摂取状況等を含めたコホート調査が理想的ではあるが、実現には種々の困難が伴う。LSIS のデータセットを用いて検討を行って行く必要がある。

3. 今後の課題

MICS の汎用性に関して、その国際比較性の観点から疑義が残る結果となった。今後の研究の方向性としては、アジア近隣諸国において行われている同種の Survey との比較が有益であると考えられる。この結果を政策提言レベルに高めて行くには、さらに詳細な分析を次年度以降行って行くべきである。

<研究 3>

これまでの指標決定の問題点を解決すべく、ベイズ流の統計解析方法を応用した統計学的手法を用いて、母子保健領域の大規模なデータセットである WHOMCS の解析を行った。

その結果これまでの解析方法では一元的な表現が難しかった効果量とその信頼性が1つの数値で表現されるようになり、さらにはこの数値と当該介入の対象となる人数を掛け合わせるにより、母集団におけるその介入のインパクトを表現することができるようになった。また、各種介入のインパクト

を単一の数値で表現することにより、それらの介入の重要性・優先度による順位づけが可能になった。

今回一連の研究結果を WHO 母子保健部門担当者と共有することにより、これまでの指標決定に関する問題点についての共通認識を得ることができたことに加えて、今後我々が提唱した指標決定に至る過程を実際に行うパイロット研究や、専門家会合の開催に向けて検討を行って行くことで合意した。

<研究 4>

本研究は、質調整生存年(QALY)など医療介入の健康アウトカム指標を開発し、今後増加させていくことが、本来の人々のウェル・ビーイングと乖離する方向にあるのではないかという問題点を指摘した。すなわち、社会全体の幸福を最大化することを最善とする伝統的な功利主義の系譜を引き継ぐ質調整生存年(QALY)は、多様な個々人の持つ価値観を過小評価するという限界である。本研究においては、QALY に代わり得る新しい概念が望まれることを明らかにした。

E. 結論

研究 1-4 を通して、現在の地球規模フレームワークにおける各種指標の限界および問題点が浮き彫りになった。今後さらに研究を継続し、これらの問題点を解決する方法の提案およびその検証を行う。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Souza JP, Gülmezoglu AM, Vogel J, Carroli G, Lumbiganon P, Qureshi Z, Costa MJ, Fawole B, Mugerwa Y, Nafiou I, Neves I, Wolomby-Molondo J,

- Bang HT, Cheang K, Chuyun K, Jayaratne K, Jayathilaka CA, Mazhar SB, **Mori R**, Mustafa ML, Pathak LR, Perera D, Rathavy T, Recidoro Z, Roy M, Ruyan P, Shrestha N, Taneepanichsku S, Viet Tien N, **Ganchimeg T**, Wehbe M, Yadamsuren B, Yan W, Yunis K, Bataglia V, Cecatti JG, Hernandez-Prado B, Nardin JM, Narváez A, Ortiz-Panoso E, Pérez-Cuevas R, Valladares E, Zavaleta N, Armson A, Crowther C, Hogue C, Lindmark G, Mittal S, Pattinson R, Stanton ME, Campodonico L, Cuesta C, Giordano D, Intarut N, Laopaiboon M, Bahl R, Martines J, Mathai M, Merialdi M, and Say L. Beyond the coverage of essential interventions – the next challenge for reducing global maternal mortality: findings of the World Health Organization Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health. *The Lancet*. 2013;381(9879):1747-55.
- 2) Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM, **Mori R**, Lumbiganon P, Qureshi Z, Carroli G, Laopaiboon M, Fawole B, **Ganchimeg T**, Zhang J, Torloni MR, Bohren M, Temmerman M, for the WHO Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of antenatal corticosteroids and tocolytic drugs in preterm births in 29 countries: an analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *The Lancet*. 2014 early publication on-line
 - 3) **Ota E**, **Togoobaatar G**, **Morisaki N**, Vogel JP, Pilleggic C, Ortiz-Panoso E, Souza JP, **Mori R**. Risk factors and adverse perinatal outcomes among term and preterm infants born small-for-gestational-age: secondary analyses of the WHO Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health. *PLoS ONE* 2014. doi: 10.1371/journal.pone.0105155.
 - 4) Lumbiganon P, Laopaiboon M, Intarut N, Vogel JP, Souza JP, Gülmezoglu AM and **Mori R**, on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network: Indirect causes of severe adverse maternal outcomes: a secondary analysis of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2013; 121 (s1) : 32–39.
 - 5) **Morisaki N**, **Ganchimeg T**, **Ota E**, Vogel J, Souza JP, **Mori R**, and Gulmezoglu AM. Maternal and institutional characteristics associated with administering prophylactic antibiotics in cesarean delivery. *BJOG* 2014; 121(s1):66–75.
 - 6) **Morisaki N**, **Ganchimeg T**, Vogel J, Cecatti J, Barrett J, Jayaratne K, Mittal S, Ortiz-Panoso E, Souza JP, Crowther C, **Ota E**, and **Mori R**. Mode and timing of twin delivery and perinatal outcomes in low- and middle-income countries: Secondary analysis of the WHO Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121(s1):89–100.
 - 7) **Morisaki N**, **Ganchimeg T**, Vogel J, Souza JP, Hogue C, Jayaratne K, **Ota E**, and **Mori R**. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: secondary analysis of the WHO Multi- country

- Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG 2014; 121(s1):101–109.
- 8) Vogel J, Souza JP, **Mori R**, **Morisaki N**, Lumbiganon P, Laopaiboon M, Ortiz-Panozo E, Hernández-Prado B, Perez-Cuevas R, Roy M, Mittal S, Cecatti J, Tunçalp O, Gülmezoglu AM. Maternal complications and perinatal mortality: findings of the World Health Organization Multi-country Survey on Maternal and Newborn Health. BJOG 2014; 121(s1):76–88.
- 9) Pileggi C, Camelo J, Perdoná G, Mussi-Pinhata M, Cecatti J, **Mori R**, **Morisaki N**, Yunis K, Vogel J, Tunçalp O, and Souza JP. Development of criteria for identifying neonatal near miss cases: analysis of two WHO multi-country cross sectional studies. BJOG 2014; 121(s1):101–109.
- 10) **Ganchimeg T**, **Ota E**, **Morisaki N**, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, Yadamsuren B, Temmerman M, Say L, Tunçalp O, Vogel J, Souza JP, and **Mori R**. Adolescent pregnancy outcomes: a WHO multi-country study. BJOG 2014; 121(s1): 40–48.
- 11) Tunçalp Ö, Souza JP, Hindin MJ, Santos CA, Oliveira TH, Vogel JP, **Togoobaatar G**, Ha DQ, Say L, Gülmezoglu AM and on behalf of the WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network: Education and severe maternal outcomes in developing countries: a multicountry cross-sectional survey. BJOG 2014; 121(s1):57-65.
- 12) **Takahashi K**, Kanda H, Sugaya N. Japan's emerging challenge for child abuse: System coordination for early

prevention of child abuse is needed. Bioscience trends 2014; 8(4): 240-1.

2. 学会発表

- 1) **Takahashi K**, Inoue M, Hara K, Yamaoka K, Yano E. Fostering Change Agent with innovative education system, the challenge at Teikyo School of Public Health. The 46th Asia Pacific Consortium for Public Health, Kuala Lumpur, 2014.10.18
- 2) **Takahashi K**. MCH system in Japan -How did we achieve the world's lowest mortality rate?-. Teikyo-Mahidol exchange program on sharing public health challenges and education, Tokyo, 2014.12.15

H. 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

