

厚生労働科学研究委託費（成育疾患克服等総合研究事業）  
委託業務成果報告（業務項目）

**低出生体重児出生予防のための妊娠中の適正体重増加と食事摂取保健指導の介入研究**

担当責任者 大田えりか（成育医療研究センター研究所政策科学研究部 室長）

**研究要旨**

日本において、痩せ型の女性が20年前に比べ2倍に増加しており、痩せ型女性の妊娠中の体重管理が低出生体重児増加の大きなリスク要因となっている。妊婦健康診査（以下、妊婦健診という。）での効果的な介入に関するエビデンスをまとめたパッケージは未だなく、効果のある介入につながるエビデンスの構築が急務である。本研究分担任では、低出生体重児出生予防のための妊娠中の適正体重増加と食事摂取保健指導の介入研究を実施するために、適正な体重増加量の範囲および効果のある介入パッケージを作成することを目的とした。妊娠中の適正体重増加量に関する系統的レビューおよび低出生体重児出生予防のための妊娠中効果のある介入研究のオーバービューレビューを実施している。来年度には、科学的根拠のまとめが報告できる予定である。

**研究協力者**

Olukunmi Omobolanle Balogun 東京大学  
Amarjagal Dagvadorj 成育医療研究センター  
研究所  
Mizanur Rahman 東京大学  
Juan Pablo Peña-Rosas 世界保健機関

**A. 研究目的**

近年日本では、低出生体重児が全出生のおよそ10%にまで増加している。低出生体重児は、将来生活習慣病になるリスク要因であることが、多くの疫学調査から明らかにされている。低出生体重児が増加する要因の多くは母体要因であり、女性の喫煙率の増加や、高齢出産の増加に加え、アジア諸国に特有の妊娠前Body Mass Index(BMI)が痩せ型(BMI < 18.0kg/m<sup>2</sup>)の女性の増加が要因であると報告されている。特に日本において、痩せ型の女性が20年前に比べ2倍に増加しており、痩せ型女性の妊娠中の体重管理が低出生体重児増加の大きなリスク要因となっている。妊婦健診での効果的な介入に関するエビデンスをまとめたパッケージはいまだなく、効果のある介入につながるエビデンスの構築が急務である。本研究分担任では、低出生体重児出生予

防のための妊娠中の適正体重増加と栄養指導の介入研究を実施するために、適正な体重増加量の範囲および効果のある介入パッケージを作成することを目的とした。

**B. 研究方法**

- 1) 妊娠中の適正体重増加量に関する系統的レビューの計画書(プロトコール作成)

妊娠中の適正な体重増加量を明らかにするために、系統的レビューを実施する。

**研究疑問：**妊娠前BMI別に、周産期リスクを予防するために妊娠中の体重増加量の適正な範囲はどの程度か？

検索データベース：PubMed, EMBASE, CINAHL, British Nursing Index, Web of Scienceにて検索を実施する。

研究デザイン：population-basedのprospective, retrospective研究

**対象者：**妊婦

**暴露要因：**妊娠中の体重増加量は、妊娠前の体重(self-reportでも可)または妊娠初期の初回の体重から出産直前の体重の変化量と

する。

**アウトカム**：主なアウトカムは、small for gestational age (SGA) 児または、large for gestational age (LGA) 児出生とする。副次的なアウトカムとして、早産児、低出生体重児、巨大児、周産期死亡の児の出生とする。

**研究の質の評価**：方法の質の評価は、Newcastle-Ottawa Scaleを用いる。

**分析方法**：データは、BMIカテゴリーを（18.5未満、18.5-25未満、25以上）の3群に分けて、アウトカムになるリスクの範囲をメタ分析で統合し、適正範囲を計算する。

- 2) 低出生体重児出生予防のための妊娠中に効果があるとされている介入研究のオーバービューレビューの計画書（プロトコル）

低出生体重児出生を予防するための妊娠期の適切な体重増加量・身体活動量・食事摂取量・生活習慣などの妊婦健診での保健介入についてオーバービューレビューを作成し、エビデンスを集約し、効果のある介入に関して明らかにする。

**研究手法**：オーバービューレビュー

**分析対象となる研究**：randomized controlled trials (RCTs)を対象とするコクランレビューなどの系統的レビュー

**対象者**：妊産婦、または妊娠前の女性

**介入方法**：行動介入（栄養摂取、運動、生活習慣、サプリメント摂取など）

**結果測定方法**：出生体重、低出生体重児(2500g未満)出生率（%）

**先行研究探索方法**：The Cochrane central register for controlled trials (CENTRAL), Cochrane database of systematic reviewsなどのオンラインデータベースを用いて、2009年以降にアップデートされているPregnancy and childbirth groupのコクランレビューの中で、低出生体重児をアウトカ

ムとして行われたすべての介入研究を対象に検索を行い、分析を行う予定である。

（倫理面への配慮）

出版されたデータの二次利用であるので、倫理委員会の承認は要さない。

## C. 研究結果

- 1) 妊娠中の適正体重増加量に関する系統的レビュー

本分担研究班およびWHOの栄養部と共同研究で、妊婦の体重増加量の系統的レビューを実施している、添付資料1の“Global, regional and national optimal gestational weight gain in pregnant women: a systematic review and meta-analysis”の計画書（protocol）を作成した。検索を実施したところ、合計5963の文献が5つのデータベースから検出され、現在スクリーニングを実施している（表1）。

ProtocolはPROSPEROという系統的レビューの登録システムに、登録申請をしている。Protocolも論文として、英文医学誌に出版する予定である。

表1 検索結果

Database searched	Date searched	Number of results
CINAHL (EBSCO) 1982 to feb 2015	5/2/15	390
MEDLINE & Medline in Process (OVID) 1946 to 4/2/15	5/2/15	1659
EMBASE (OVID) 1974 to 4/2/15	5/2/15	3922
British Nursing Index 1994 to Feb 2015	5/2/15	13
Web of Science (SCI, SSCI, CPCI-S, CPSI-SSH) to Feb 2015	5/2/15	294
<b>Total</b>		<b>6279</b>
<b>After de-duplication</b>		<b>5963</b>

2) 低出生体重児出生予防のための妊娠中効果のある介入研究

WHO Global Nutrition Targets 2025: Low Birth Weight Policy Briefのドラフト作成(特に、サプリメントによる介入の有効性の部分を加筆した)に貢献した(添付資料2)。低出生体重児を2025年までに30%減少させるという目標に向けて、日本から貢献するために、妊娠中に効果のある介入のパッケージを作成するために、来年度overview reviewを作成する。

ポリシーブリーフでは、低出生体重児出生予防に効果のある介入として以下のものがあげられた。引き続き、これらの効果のある介入をまとめる論文を作成する予定である。

#### D. 考察

上記の系統的レビューをもとに、低出生体重児の出生を予防するための科学的根拠を明らかにすることができる。それをもとに、妊娠中に効果のある介入のパッケージを作成する。WHOとの共同研究で進めることにより、日本のみならず世界の低出生体重児出生?予防にも貢献することができる。低出生体重児出生?予防のために、痩せ型の妊婦の体重増加量をどのように増やしていくかが今後の課題だが、文化的な背景もあるため、今後心理の専門家などと相談しながら、計画している系統的レビューにより明らかになった科学的根拠を日本でどのように応用するかを明らかにする必要がある。

#### E. 結論

系統的レビューは順調に進んでおり、低出生体重児を予防するための科学的根拠を明らかにすることができる。今後、日本で増加するやせ型の体型の妊婦が、適正な体重増加ができるような有効な介入方法を文化的な背景を含めて検討していく必要がある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1 ) Kita M, Gilmour S, Ota E. Trends in perinatal mortality and its risk factors in Japan. 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center, Paris, France, 2014, Dec.5.
- 2 ) Kita M, Gilmour S, Ota E. Estimating trends in the optimal birth weight in Japan, 1979-2010. 20th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility, Paris Marriott Rive Gauche Hotel & Conference Center, Paris, France, 2014, Dec.6.

#### 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

## **Proposal**

### **Global, regional and national optimal gestational weight gain in pregnant women: a systematic review and meta-analysis**

#### **Background and rationality**

The monitoring gestational weight gain (GWG) during pregnancy reflects of measuring nutritional status and physical activity during pregnancy. The effects of gestational weight gain on perinatal outcomes have been well recognized. A systematic review of the outcomes of maternal weight gain have suggested that low birthweight (LBW), small for gestational age (SGA), macrosomia and large for gestational age (LGA) have strong correlations with gestational weight gain, while cesarean section has a moderate correlation and preeclampsia has a weak correlation with gestational weight gain.<sup>1</sup> The updated guideline by the Institute of Medicine in the US regarding appropriate gestational weight gain published in 2009. There is no comprehensive updated review for appropriate GWG during pregnancy globally.

**Aim:** The main aim of this study is to determine the appropriate gestational weight gain (GWG) for women at global, regional level.

**Objective:** We will conduct a systematic review with meta-analysis of the literature to assess appropriate GWG and its range for each maternal body mass index (BMI) category (underweight, normal, overweight, or obesity) at the global, regional, and country level.

#### **Methods**

**Population:** All pregnant women

**Exposure:** GWG and it will be defined as the differences between the weights recorded at the third trimester closed to the date of delivery and the weight recorded at the pre-pregnancy or first antenatal visit. First visit in in the first trimester will be treated as fist antenatal visit.

**Outcomes:** Small for gestational age (SGA) or large for gestational age (LGA)

**Study Inclusion criteria:**

- Pregnant women aged 15-49 years
- Singleton deliveries
- Self-reported weight as well as measured weight
- Population-based cohort studies particularly prospective or retrospective types
- No restrictions on language or time.
- No restrictions on country or region.
- Published articles and unpublished work including conference proceedings, and working papers.
- Multiple publication from the same study data: if they provide mutually exclusive information, both publications were included

**Study exclusion criteria:**

- Women weights recorded after first trimester.
- Cross-sectional studies and case-control studies
- High risk population in the cohort: women with HIV/AIDS, malaria, heart diseases, diabetes, preeclampsia or pregnancy-induced hypertension
- RCTs addressing the any intervention during pregnancy
- Systematic review

**Search Strategy:**

We will conduct a systematic review with meta-analysis according to Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) census statement.<sup>2</sup> We will perform a search for studies on maternal anthropometry and risk of perinatal outcomes particularly SGA or LGA with the assistance of an information specialist. A comprehensive literature review using the databases PubMed, EMBASE, CINAHL, and British Nursing Index will be performed with the assistance of an information specialist. A separate search of Web of Science will be undertaken in order to capture any grey literature. Further searches for eligible studies were conducted by reviewing references within identified papers and relevant journals. No limit will be applied to the databases either in terms of publication date or language, with all databases searched from inception.

Three search themes will be merged using the Boolean operator “AND.” The first theme, pregnant women, combined exploded versions of Medical Subject Headings pregnant women OR pregnancy OR title and abstract text mother\* OR pregnan\* OR gravid OR obstetric OR antenatal OR antepartum OR gestation\*. The second theme, maternal anthropometry, combined exploded versions of Medical Subject Headings terms Body Mass Index OR Body Weight OR gestational weight gain OR title and abstract text BMI\* OR weight\* OR attained weight OR height\*. The third theme, pregnancy outcomes combined exploded versions of Medical Subject Headings terms infant, low birth weight

OR gestational age, OR birth weight OR text words small for gestational age OR birth weight.

***Study Quality Assessment Checklist:*** We employed a specific a specific checklist to assess the methodological quality of all included cohort studies using the Newcastle–Ottawa Scale (NOS) recommended by Wells and colleagues.<sup>3</sup> Two authors will assess the study quality independently.

***Data Extraction Strategy:*** Two authors will manually enter data into a standard data extraction form for each study and then synthesize into tables.

**Measurement of appropriate GWG:** Appropriate GWG and its ranges differ according to maternal body mass index (BMI) at pre-pregnancy or first trimester. The range of optimal GWG will be determined depending on the joint predicted risk of either SGA or LGA births in relation to maternal BMI categories (underweight, overweight, or obesity) proposed by WHO.

***Analysis:*** We will summarize baseline characteristics, cases and events in exposed and non-exposed cohorts, and odds ratio (OR) or relative risk (RR) according to individual study sample size and design. RR will be used as the common outcome measure in observational studies. Where the incidence of an outcome is not common (<10) in the study population, the OR is approximately equivalent to RR, but this is not true for common outcomes of interest. In these cases, we will convert OR into RR according to Zhang's proposed methodology.<sup>1</sup> We will directly consider RRs when a study reports

hazard ratios and incidence density ratios. If the RR or OR is unavailable, we will estimate the unadjusted RR with 95% CI from raw data and use this estimate in the meta-analyses. We will estimate mean difference for continuous data.

Pooled risk estimates will be performed according to maternal BMI categories. If random-effects analyses will be conducted, the results will be presented as the average treatment effect with 95% confidence intervals, and the estimates of  $\tau^2$  and  $I^2$ . If there are few studies, or small sample size, it may be impossible to estimate between-study variance with any precision. In that case a random-effects analysis would provide poor estimates of the distribution of intervention effects, therefore we would use a fixed-effect model. We used Funnel plots and Egger's regression asymmetry test to examine publication bias.<sup>2</sup> To account for these publication biases in meta-analysis, we additionally performed trim-and-fill procedures.<sup>3</sup>

We will perform subgroup and meta-regression analyses according to study design, sample size, confounding factors, study quality, World Bank country income category, WHO regions, ethnicity, and country-specific. We will undertake sensitivity analyses to determine differences in summary effects by dropping a small number of highly influential studies.



**References:**

Viswanathan M, Siega-Riz AM, Moos MK, et al. Outcomes of maternal weight gain. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2008(168):1-22

