

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者氏名 山本 賢史

横浜市立大学大学院医学研究科 産婦人科学（生殖生育病態医学）

審査員

主査	横浜市立大学大学院医学研究科	医学教育学	主任教授	稲森 正彦
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	循環器・腎臓・高血圧内科学	主任教授	田村 功一
副査	横浜市立大学大学院医学研究科	公衆衛生学	主任教授	後藤 温

博士の学位論文審査結果の要旨

Effects of breastfeeding on postpartum weight change in Japanese women: The Japan Environment and Children's Study (JECS)

(授乳の分娩後体重変化への効果に関する検討：エコチル調査より)

論文内容の要旨

1. 序論

母乳育児は母児ともにメリットがあることは既に知られているが、産後の母体の体重管理における授乳の効果は十分に解明されていない。授乳は産後の体重減少を促進する効果があるとする報告もあれば、授乳は母体の体重および体形変化に影響を与えないとする報告もあり、一致した見解は得られていない。その要因として、サンプルサイズの問題や研究ごとに授乳の期間や回数、体重変化の評価方法が統一されていない点が考えられた。そこで、約 10 万人の妊婦を調査対象とした「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の調査結果を基に、授乳と産後の母体体重変化との関係を検討することを目的に本研究を実施した。

2. 対象と方法

本研究はエコチル調査のデータを基に実施した。エコチル調査とは、胎児期及び出生後の環境曝露が子どもの健康と発達に及ぼす影響を調査することを目的とする出生コホート調査である。本研究は 2019 年に公表されたデータセット (jecs-ta-20190930) を使用し、このデータには 103060 例の母体のデータが収集されていた。この中から多胎妊娠、早産および過期産、流産および死産、基礎疾患および妊娠中の合併症がある症例、データ欠損例を除外した 64469 例を解析対象とした。分娩後 1 か月～6 か月の時点で母乳のみを与えており、人工乳を与えていない人を完全母乳群と定義した。1 か月～6 か月のいずれかの時点で母乳と人工乳の両方を与えている人、つまり混合栄養群と、母乳を与えておらず、人工乳のみを与えている人、つまり人工栄養群を合わせて、非完全母乳群と定義した。主要評価項目は、分娩後 1 か月、分娩後 6 か月時点での分娩時体重からの体重変化量、妊娠前体重からの体重変化量（分娩後の体重保持）とし、完全母乳群、非完全母乳群の 2 群間で体重変化量を比較した。また、多変量解析を用いて分娩後の体重変化に影響を及ぼす因子を検討した。本研究は横浜市立大学市民総合医療センターの倫理委員会の承認（承認番号：B190700021）、およびエコチル調査コアセンターの承認を得て実施した。

3. 結果

解析対象となった 64469 例のうち、完全母乳群は 26340 例(40.9%)、非完全母乳

群が 38129(59.1%)であった。体重保持の平均は、分娩後 6 か月時点では、全体で完全母乳群 0.2kg, 非完全母乳群 0.8kg であり、妊娠前の体重にほぼ戻っており、それは完全母乳群において有意に回復していた ($p<0.001$)。また、体重保持は妊娠前 BMI ごとに異なり、肥満 (1 度) 群 (妊娠前 BMI 25 以上 30 未満) と肥満 (2-4) 群 (妊娠前 BMI 30 以上) では妊娠前の体重よりもさらに減少しており、完全母乳群の方が非完全母乳群よりも著明であった。重回帰分析の結果、分娩後 6 か月時点の体重保持に影響を及ぼす最大の因子は、妊娠中の体重増加量であった ($\beta=0.43$; $p<0.001$)。2 番目に影響の大きい因子は妊娠前 BMI で、妊娠前 BMI が大きいほど体重保持が小さくなる結果となった ($\beta=-0.147$; $p<0.001$)。3 番目に影響の大きい因子が見への授乳方法であり、完全母乳栄養は非完全母乳栄養と比較して体重保持が小さくなる結果となった ($\beta=-0.107$; $p<0.001$)。

4. 考察

この研究により、完全母乳栄養は混合栄養や人工栄養と比較して、有意に分娩後の体重減少に効果がある可能性が示された。また、体重減少は妊娠前 BMI の大きい肥満 (1 度) 群および肥満 (2-4) 群でより大きかった。Neville らは、システマティックレビューで母乳栄養と体重変化との関連が観察されなかった研究のほぼ半分 (21 件中 10 件) で、サンプルサイズが 60 例未満と小さい、または観察期間が 3 か月以内と短い傾向がみられたと報告している。一方、サンプルサイズの大きい研究では、母乳栄養と分娩後体重変化との関連を示すとの報告が複数ある。Baker らは 36030 例を対象とした検討で、母乳栄養は分娩後 6 か月の体重保持の減少に効果があったと報告している。また、Krause らは後方視的検討において、分娩後 6 か月時点では体重保持の平均値は完全人工栄養に比して、混合栄養で 0.84kg, 完全母乳栄養では 1.38kg 少なかったと報告している。本研究では、前述の大規模研究よりも多い 64469 例を対象としたが、前述の大規模研究と同様に完全母乳群は非完全母乳群と比較し、分娩後の体重減少量が有意に多く、体重保持が有意に少ない結果であった。また、重回帰分析の結果、体重保持および分娩後 6 か月時点の分娩時からの体重減少量は、妊娠中の体重増加量、妊娠前 BMI、授乳方法と相関していた。これらの結果は、完全母乳栄養は分娩後の体重減少および体重保持の減少に寄与することを示唆している。また、肥満 (1 度) 群および肥満 (2-4) 群の妊娠中の体重増加量は他のグループと比較して少なかった。これは妊娠前 BMI が高いほど推奨される妊娠中の体重増加量が少なくなるため、肥満 (1 度) 群および肥満 (2-4) 群は他のグループと比較して妊娠中の体重を増やしすぎないように指導されていた影響と考えられる。本研究で完全母乳栄養は混合栄養や人工栄養と比較して、有意に分娩後の体重減少に効果があること、体重減少は妊娠前 BMI の大きい肥満群でより大きいことが示された。この研究結果は、体重管理に難渋している母体に対して、母乳栄養を継続する動機付けとなると考えられる。

質疑応答詳細

審査にあたり上記論文要旨の説明に続き、以下の質疑応答がなされた。

まず、田村副査より以下の質疑応答がなされた。

1) 今回の研究において主要評価項目を分娩後 6 か月時点での分娩時からの体重変化量と体重保持としているが、この主要評価項目とした理由は？この評価項目と長期的な予後との関連を示すデータはあるか？

回答：海外の研究データにはなるが、スウェーデンでの前向きコホート研究では、分娩後 6 か月時点での体重保持が 1.5kg 以上であった女性では分娩から 15 年経過時点での肥満の割合が高かったという研究結果がある。このように、分娩後の体重保持は長期的な肥満のリスクであることが先行研究で示されていたため、今回の研究において主要評価項目に設定した。

2) 論文要旨の説明の際には、体重保持に重きを置いており、分娩時からの体重変化量については触れられる場面が少なかった。体重保持を主要評価項目として、他は副次評価項目としてもよかったのではないか？

回答：先行研究において、体重変化量と体重保持の両方を評価項目としている研究が多かったため、我々の研究においても主要評価項目としたが、今後の研究においては主要評価項目の決定についてはより厳選していきたいと考える。

続いて、後藤副査より以下の質疑応答がなされた。

1) 実際の臨床の現場では、女性から母乳をどのくらいの期間やどのくらいの頻度で与えるのがよいかというアドバイスを求められることが多いとお話されていたが、その場合に今回の研究のリサーチクエスションはそのアドバイスを上での答えが得られる設定になっていたか？

回答：今回の研究で用いたエコチル調査の質問票の関係により、この研究では対象を完全母乳栄養と非完全母乳栄養の 2 群に分類したが、非完全母乳栄養の中には完全母乳に近い混合栄養と完全人工栄養に近い混合栄養までかなりの幅があった。その条件下でも完全母乳栄養の方がより体重減少しており、授乳が体重減少に効果がある可能性は示すことはできたと考えるが、ご指摘のとおり体重減少に有効な授乳回数についてはまでは評価できていない。今後の検討課題としたいと考える。

2) 9000 例ほどデータ欠損で解析対象から除外しているが、具体的にどのようなデータ欠損で除外としたのか？また、除外したことで結果にどのような影響が生じたと考えられるか？

回答：今回の研究は対象者の体重変化を追っていく研究であったため、妊娠前、分娩時、分娩後6か月のいずれか1つでもデータ欠損している症例は除外せざるを得なかった。今回用いた質問票によるデータでは、調査に協力的で漏れなく回答された方と、回答が不十分な状態で調査票を提出された方とで、健康管理への関心、取り組みが異なっていた可能性があり、データ欠損の有無と体重変化に関連があった可能性も考えられる。そのため、今後の研究においてはご教授いただいた欠損値の補完方法についても実践していきたいと考える。

最後に、稲森主査より以下の質疑応答がなされた。

1) エコチル調査の参加登録期間に複数回登録された参加者については、2回目以降は解析対象から除外しているがその理由は？

回答：エコチル調査の参加登録期間である3年という限られた期間のうちに複数回参加登録された方は、必然的に前の分娩から次の出産までの期間が短かったことが推測される。我々の日常診療の中で、上の子どもに授乳を継続したまま次子を妊娠された女性に対しては乳頭刺激により子宮収縮が促される関係から授乳を中止するように指導することが多い。複数回参加を除外することで、次子妊娠による早めの授乳中止の影響を除外できていると考える。

2) 中間審査の際に触れたが、海外での研究で今回の研究に類する結果のものはあったか？

回答：システマティックレビューにおいては、授乳と体重減少に有意差なしとされた研究は症例数が少ない傾向があると指摘されているが、論文中で引用した米国、欧州、台湾での大規模な研究においては今回の我々の研究と同様に授乳が体重減少に寄与する可能性を示唆する結果が得られている。

3) 今回の研究における申請者の貢献度は？

回答：エコチル調査のデータ取得については、リクルートの時期に自身がまだ研修医であったため医局の先輩方に多大なご尽力の結果、今回の研究が実施できたと認識している。統計解析については本学の臨床統計学の先生のご支援をいただきながら実施したが、その他の研究立案、データの解釈、論文原稿の作成は申請者と指導教官で行った。

4) 今回の研究結果を受けて、クリニカルクエスチョンを持つ契機となった分娩後の体重管理についての女性からの質問にはどのように答えるか？

回答：今回の研究では完全母乳栄養とある程度母乳をあげている女性を含む非完全母乳栄養での体重変化を比較したが、完全母乳栄養の方が体重が減少していたため、授乳は分娩後の体重回復に効果がある可能性は示すことができた。但し、母乳栄養と人工乳で具体的に何 kg 差が出るかまでは追加の研究が必要と考えるため、具体的な数値は挙げずに、母乳は体重減少に有効であることのみを伝えるに留めるのが適切ではないかと考える。

上記以外に複数の質問があり、それに対して回答がなされた。

本研究では、母乳栄養は分娩後の体重減少に効果がある可能性を示し、更にその体重減少効果の恩恵は肥満女性ほど大きくなる可能性を示した。今後さらなる検討も必要であるが、周産期医療の成績向上や分娩後の女性の将来的な肥満に起因する疾患発症予防に発展する可能性をもつ重要な知見であり、審議の末、博士（医学）の学位授与に値すると判断された。