

博士の学位論文審査結果の要旨

申請者指名 進藤 亮輔

横浜市立大学大学院医学研究科 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 精神医学 教授 菱本 明豊

副査 横浜市立大学大学院医学研究科 循環制御医学 講師 梅村将就

副査 横浜市立大学附属市民総合医療センター 内分泌・糖尿病内科 准教授 山川 正

博士の学位論文審査結果の要旨

Optimal gestational weight gain for underweight pregnant women in Japan

(わが国のやせ妊婦に対する妊娠中の至適体重増加量に関する検討)

学位論文の審査にあたり、申請者より以下のように学位研究の要旨が説明された。

日本では“やせ” (BMI < 18.5 kg/m²) 妊婦の増加が問題となっている。妊娠前の体格と妊娠分娩転帰は相関することが知られている。“やせ”妊婦では、普通体格 (妊娠前 BMI 18.5 以上 25.0 未満) の妊婦に比べて胎児発育不全、切迫早産、早産、妊娠貧血のリスクが高いことが知られている (Sebire et al., 2001)。また、妊娠中の体重増加量もまた、妊娠分娩転帰と関連があるとされている (Enomoto et al., 2016)。米国の Institute of medicine (IOM) は“やせ”妊婦の妊娠中の推奨体重増加量を 12.7 kg~18.1 kg としており (Institute of and National Research Council Committee to Reexamine, 2009)、これよりも体重増加量が少ないと早産、small for gestational age (SGA) 児が増加するという報告がある (Goldstein et al., 2017)。一方で、推奨体重増加量よりも多い場合は巨大児や帝王切開、large for gestational age (LGA) 児が増加するとされている (Goldstein et al., 2017)。ただし、IOM の推奨は人種や体格の異なる米国人向けに作成されたものであり、日本の女性にそのまま適合することはできない。また、厚生労働省が“やせ”妊婦に対して推奨している妊娠中の体重増加量は 9.0~12.0kg と、IOM の推奨と異なるが、その科学的根拠に乏しい。わが国の“やせ”妊婦にとって、IOM・厚生労働省のどちらの推奨体重増加量が適切であるかを比較し、日本の“やせ”妊婦に推奨される体重増加量を探ることが本研究の目的である。

Methods／実験材料と方法

日本産科婦人科学会の周産期登録データベース (周産期 DB) を用いて後方視的な検討を行った。本研究では 2007 年から 2015 年のデータを使用した。本研究の対象者は、周産期 DB に登録された妊娠前 BMI < 18.5kg/m² の妊婦とした。妊娠中の体重増加量

(Gestational Weight Gain: GWG) が厚生労働省、IOM それぞれの推奨体重増加量に対して <不足>、<推奨範囲内>、<過剰> の 3 群に分類し、群間の比較を行った。

①厚生労働省の推奨体重増加量(9.0 kg~12.0 kg)による分類

A 群(不足) : GWG < 9.0 kg、B 群 (推奨範囲内) : 9.0kg ≤GWG ≤12.0kg、C 群 (過剰) :

GWG>12.0kg

②IOMの推奨体重増加量(12.7 kg~18.1 kg)による分類

D群(不足): GWG<12.7 kg、E群(推奨範囲内): 12.7 kg≤GWG≤18.1 kg、F群(過剰): GWG>18.1 kg

統計学的解析には JMP® Pro 12.2.0 (SAS Institute Inc.)を使用した。ロジスティック回帰分析または重回帰分析を行って各群の背景を調整した aOR: Odds ratio, RC: Regression Coefficient 95%信頼区間を算出した。推奨範囲内の群(B群, E群)を reference とした。

Results/結果

データベース中の全分娩件数は 1,212,169 件あり、その中で BMI<18.5kg/m² のやせ妊婦は 221,155 例 (18.2%) あった。除外症例を除いた 148,135 例が本研究の対象となった。平均年齢は 31.0 歳、平均 GWG は 10.3 kg だった。早産は 18,519 例 (12.5%)、帝王切開分娩は 36,158 例 (24.4%) だった。SGA 児は 19,713 例 (13.2%)、平均出生時体重は 2796g だった。

①厚生労働省の推奨体重増加量による検討

A群(不足)には 51,171 例 (34.9%)、B群(推奨範囲内)には 56,498 例 (38.1%)、C群(過剰)には 40,466 例 (27.3%) が分類された。早産率はそれぞれ 22.7%, 8.7%, 4.9% であり、C群で有意に低かった。帝王切開率に各群間の有意差は無かった。各群の平均出生時体重はそれぞれ 2,574g, 2,851g, 3,001g と、GWGが多い群ほど大きかった。SGAの頻度はそれぞれ 19.3%, 11.7%, 8.0%と C群で有意に低かった。一方で、LGA児の頻度はそれぞれ 2.7%, 4.7%, 9.4%と、C群で有意に高かった。妊娠高血圧の頻度はそれぞれ 3.1%, 2.7%, 4.1%であり、B群で最も低かった。

②米国 IOM の推奨体重増加量による検討

D群(不足)に 113,578 例 (76.7%)、E群(推奨範囲内)に 30,888 例 (20.9%)、F群(過剰)に 3,669 例 (2.5%) が分類された。D群の早産率は 14.7%と、D群で有意に高く、E群で最も低かったが、E群とF群の間に統計学的有意差は無かった。帝王切開分娩はそれぞれ 25.2%, 21.5%, 25.0%と E群で有意に少なかった。各群の平均出生時体重それぞれ 2,733g, 2,994g, 3,082g と、GWGが多いほど大きかった。SGA児の頻度はそれぞれ 15.0%, 8.0%, 7.0%と、D群で有意に多かった。LGA児の頻度はそれぞれ 3.9%, 9.1%, 15.3%、妊娠高血圧の頻度は 2.9%, 4.1%, 6.8%とどちらも体重増加が多い群ほど多かった。

Discussion/考察

わが国のやせ妊婦において、GWGが不足していると早産やSGA児が明らかに増加し、妊娠分娩転帰は不良であった。厚生労働省の基準では、推奨範囲内よりも過剰な場合で転帰が良く、推奨範囲内のGWGでは不十分であった。一方で、GWGが多くなるとLGA児やHDPが増加するがその程度は限定的である。しかし、IOMの推奨を超えて過剰になると早産も増加し、転帰は不良だった。

日本のやせ妊婦に対する推奨GWGは現在の厚生労働省の推奨(9.0-12.0kg)では早産の減少、児の適正な出生体重を得るためには不十分であり、IOMの推奨範囲(12.7kg~18.1kg)を超えると過剰となりLGAや帝王切開、妊娠高血圧のリスクが増加する可能性がある。よって日本では、12.0~18.1kgの体重増加が推奨される。

以上の説明に続いて、以下のように質疑応答がなされた。

梅村副査からの講評、質問の要旨

- ①今後の体重指導について、本研究の結果をどのようにいかしていくか？また、やせ妊婦が適切な妊娠中の体重増加量を得るためには、どのようにしていったらよいか？
- ②妊娠前の体格がやせ以外の女性に対しては、妊娠中の体重増加量と妊娠分娩転帰にどのような関係が言えるのか？
- ③妊娠の時期に応じた体重増加は重要な因子と思われるが、解析できていない理由は何か？

山川副査からの講評、質問の要旨

- ④身長の違いによって体重が寄与する度合いが変わると考えられるが、体重の増加率やBMIの変化に目安はないのか？もし無ければ今後の研究でこのような点に着目した検討も行ってほしい。
- ⑤耐糖能異常の妊婦を除外しているのはなぜか？

菱本主査からの講評、質問の要旨

- ⑥正常体重群については解析を行っていないのか？また、妊娠前肥満体格の妊婦については具体的にどのようなリスクがあるのか？
- ⑦今回除外されている妊娠糖尿病など、合併症を持った妊婦と体重増加についての検討も今後行っていけると良いと思われる。
- ⑧本研究の倫理申請などは自身で行っているか？

上記質疑に対する申請者からの応答の要旨

①日本では約 50%の分娩が一次施設（優勝診療所や助産院）で行われており、妊娠中の体重増加が過剰であった場合に帝王切開率が増加するという懸念のため、妊娠中の体重増加量を抑えるべきという考えを持った産科医・助産師が多く、体重増加を抑制するような指導が行われる事が多い。まずは、体重増加量の推奨を引き上げる事で医療者側の認識を改め、妊婦健診の際にエビデンスに基づいた指導をする事が必要と考えられる。また、特に体重増加不良妊婦に対しては栄養士による栄養指導を行う事も考慮される。

②どの体重群においても、基本的には体重増加量が少ないと児の発育障害や早産が増加し、過剰であると児の過剰発育や妊娠糖尿病・妊娠高血圧などの母体合併症のリスク、帝王切開率の増加など、やせ女性と同様の傾向が見られる。ただし、妊娠前肥満女性については妊娠中の体重増加量よりも妊娠前の体格の影響の方が強く、妊娠中の体重増加量を適切に保ったとしても妊娠糖尿病や妊娠高血圧、帝王切開のリスクが高いとされている。

③データベースに含まれる体重のデータが妊娠前と分娩時の2点しかないため、このような解析しかできなかった。

④ご指摘の通り身長を考慮したり、もとの体重の増加率などで適切な範囲を検討すべきと考えるが、現在は日本でも米国でもそのような推奨基準は存在しない。今後の検討課題とさせていただきたい。

⑤妊娠糖尿病の患者にたいしては栄養指導が入るためバイアスがかかってしまうため除外した。妊娠糖尿病の妊婦は体重増加量が少ないという報告もあり、今後検討していきたい。

⑥本研究においては解析を行っていないが、過去に本教室で正常体重や肥満妊婦を対象とした検討を行ったことがある。その結果、正常体重の妊婦に対しても妊娠中の体重増加量が少ないと胎児発育不全や早産のリスクが高く、一方で過剰であると巨大児や母体合併症、帝王切開率が高くなることが示された。また、BMI 30 以上の肥満妊婦については、妊娠中の体重増加量に関わらず巨大児や在胎不当過大児、母体合併症や帝王切開率が高かった。

⑦今後の検討課題としていきたい。

申請者は日本のやせ妊婦の適切な妊娠中の体重増加量について、臨床的に興味深い研究を行った。

⑧データベース利用許可に対する日本産婦人科学会への申請は、資格条件の問題から指導者である青木茂准教授が責任者となったが、その補助をした。また、学内の倫理申請は自身が行った。

本研究は厚生労働省の推奨する妊娠中の体重増加量の改訂に影響を与えた研究の一つとなっている。また、審査員からの質疑にも適切に対応できており、本研究分野を十分に理解しており、貢献度も十分であると認められた。よって、博士（医学）の学位授与に値するものと判定された。