

主論文の要旨

Associations of breastfeeding history with metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in community-dwelling parous women: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study

出産歴のある地域在住成人女性における授乳歴と
メタボリック症候群および心血管リスクファクターとの関連：
日本多施設共同コホート研究

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
社会生命科学講座 予防医学分野

(指導：若井 建志 教授)

松永 貴史

【緒言】

授乳を行った母親では、乳がん、卵巣がん、子宮体がん、2型糖尿病、高血圧、心血管疾患のリスクが低下することが、観察研究のメタアナリシスやシステマティックレビューによって示されている。また、授乳が母親のメタボリック症候群の有病率を低下させる可能性についても、いくつかの観察研究により示唆されている。

しかし、メタボリック症候群をアウトカムとする観察研究にはいくつかの限界がある。第一に、授乳歴がメタボリック症候群と関連しなかったとする研究も比較的多く、その結果は一致していない。第二に、2型糖尿病、高血圧、心血管疾患をアウトカムとする先行研究のいくつかでは、高齢女性において授乳の予防的効果が弱まる可能性(年齢による効果修飾の可能性)が示されている。しかし、メタボリック症候群でもこの効果修飾が存在するか否かは十分検討されていない。第三に、メタボリック症候群をアウトカムとする多くの先行研究では、中年期までの女性が対象であり、授乳歴のより長期的な効果は分かっていない。

そこで本研究では、出産歴のある成人女性において、1) 授乳歴とメタボリック症候群との間に関連があるか、2) 関連の程度や方向性が対象者の年齢によって変化するかを検討することを目的とした。

【対象および方法】

本横断研究は、日本多施設共同コホート研究のベースライン調査参加者である35-69歳の女性11,118名を対象とした。各対象者において、最も長く授乳した子供における授乳期間(最長授乳期間)と授乳した子供の数を自記式の質問票で調査し、総授乳期間をこの2つの積で推定した。メタボリック症候群および心血管リスクファクター(肥満、高血圧、脂質異常症、高血糖)をそれぞれ主要および二次アウトカムとした。そして、分位数に基づいて順序変数に変換した授乳歴(授乳歴なしおよび三分位)とメタボリック症候群および心血管リスクファクターとの関連を、多変量ロジスティック回帰分析を用いて検討した。この際、年齢による効果修飾の可能性を検討するために、対象者を55歳未満と55歳以上に層別化した。55歳を層別化のカットオフ値とした理由は、先行研究の大半において、対象者の年齢の平均値または中央値が55歳未満であり、それ以降での授乳の効果が明らかではなかったためである。そして、順序変数である授乳歴と連続変数である年齢との積項に対して尤度比検定を実施した。更に、バイアスの有無や程度を検討するため、以下の3つの追加解析も実施した。追加解析1では、出産歴の3つの指標を順序変数ではなく、連続変数のままモデルに投入した。追加解析2では、潜在的な媒介変数を調整したことによる影響を評価するため、時間的に授乳歴に先行する変数のみ共変量としてモデルに投入した。追加解析3では、出産前に肥満している女性では、出産後の授乳期間が短くなるという因果の逆転の可能性を検討するため、20歳時のBMIと授乳歴の各指標との関連を検討した。

【結果】

全対象者 11,118 名のうち 10,432 名 (93.8%) が授乳歴を持ち、1,236 名 (11.1%) でメタボリック症候群を認めた。対象者の背景を Table 1 に示す。55 歳未満の対象者では、授乳した子供の数とメタボリック症候群との間に負の量反応関係を認めた。授乳した子供の数が 0 人に対する 1, 2, 3, 4 人での多変量調整オッズ比はそれぞれ 0.60 (95% 信頼区間 [95% CI]: 0.31–1.17), 0.50 (95% CI: 0.29–0.87), 0.44 (95% CI: 0.24–0.84), 0.35 (95% CI: 0.14–0.89) (P trend = 0.006) であった。また、0 か月を超える最長授乳期間および総授乳期間を経験した 55 歳未満の女性では、0 か月の女性と比較してメタボリック症候群のオッズが低下した。最長授乳期間が 0.1–8.0, 8.1–12.0, および ≥ 12.1 か月での多変量調整オッズ比はそれぞれ 0.49 (95% CI: 0.29–0.83), 0.58 (95% CI: 0.35–0.97), 0.45 (95% CI: 0.27–0.78) (P trend = 0.123), 総授乳期間が 0.1–15.6, 15.7–32.0, および ≥ 32.1 か月での多変量調整オッズ比はそれぞれ 0.49 (95% CI: 0.29–0.82), 0.58 (95% CI: 0.35–0.98), 0.48 (95% CI: 0.28–0.82) (P trend = 0.175) であった。一方、55 歳以上の対象者では、いずれの授乳歴の指標もメタボリック症候群との間に関連を認めなかった。多変量調整モデルにおける授乳歴と年齢の積項に対する尤度比検定の P 値は、最長授乳期間で < 0.001 , 授乳した子供の数で 0.030, 総授乳期間で 0.024 であった (Table 2)。さらに心血管リスクファクターについては、55 歳未満の対象者において、総授乳期間と高 LDL コレステロール血症、脂質異常症および高血糖との間に負の量反応関係を認めた (Table 3)。追加解析 1 および 2 では、メインの解析と同方向の結果が得られた。追加解析 3 では、55 歳未満と 55 歳以上いずれにおいても、20 歳時の BMI は授乳歴との間に正の関連を示し、先行研究で示唆された因果の逆転は認められなかった。

【考察】

本研究の主要な結果は以下の 2 つである。第一に、55 歳未満の女性では、授乳歴の 3 指標とメタボリック症候群との間に負の関連が認められた。第二に、55 歳未満の女性では、総授乳期間と高 LDL コレステロール血症、脂質異常症、高血糖との間に負の量反応関係が認められた。

55 歳以上の女性で授乳歴とメタボリック症候群との間に関連を認めなかった原因としては、出産数による交絡残余と選択バイアスの影響がこの群で強かったこと、時間経過により授乳の効果が弱まったことが考えられる。

授乳歴がメタボリック症候群や心血管リスクファクターの有病率を低下させた生物学的メカニズムとしては、授乳によるプロラクチン、オキシトシン、アディポカイン、およびアポリポタンパク D の濃度上昇、エネルギーの消費が挙げられる。中でも、プロラクチンの濃度上昇が 2 型糖尿病のリスク低下につながることで、長期間にわたるコホート研究により示されている。

本研究に残された限界としては、総授乳期間の誤分類、妊娠時高血糖などの合併症による因果の逆転、複数の二次アウトカムを検討したことによるタイプ I エラーの増大、および横断デザインによるリコールバイアスという 4 つの可能性が挙げられる。授乳がメタボリック症候群および心血管リスクファクターに及ぼす因果効果を推定す

るためには、今後、子供 1 人ごとの授乳期間および妊娠時合併症を前向きに評価すると共に、検出力を確保した上で二次アウトカムの検討を行うことが必要である。

【結論】

出産歴のある中年期女性において、授乳歴はメタボリック症候群の有病率と負の関連を持つことが示唆された。