

200926048A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより  
生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北川 道弘

(国立成育医療センター 副院長)

平成 22 (2010) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業

女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより  
生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北川 道弘

(国立成育医療センター 副院長)

平成 22 (2010) 年 3 月

## 目次

### I. 総括研究報告

女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより生活習慣病  
ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか

北川道弘 ..... 1

### II. 分担研究報告

#### 1. 産後長期予後に関する研究

今井 潤、目時弘仁 ..... 9

#### 2. 妊娠高血圧症候群の発症予知法の開発

関沢明彦、松岡 隆 ..... 18

#### 3. 出生コホートをを用いた前向き研究—健常5歳児の成長・ 代謝指標に関する研究

堀川玲子 ..... 22

#### 4. 母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究

坂本なほ子、八代智子、入江聖子 ..... 29

#### 5. 妊娠初期ならびに中期（妊娠20週）血圧値による妊娠高血圧症候群の 発症予測に関する研究

荒田尚子、左 勝則、青木宏明、渡邊典芳、市原淳弘 ..... 40

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 55

### IV. 研究成果の刊行物・別刷 ..... 59

# I. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業）  
総括研究報告書

「女性における生活習慣病戦略の確立—妊娠中のイベントにより生活習慣病  
ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか」

研究代表者 北川道弘 国立成育医療センター 副院長

研究要旨

本研究は、妊娠中のイベントと女性の生活習慣病リスクを解析し、妊娠中のイベントを用いてハイリスク群を効果的に選定し予防する方法を確立することを目的としている。

本年度は3か年計画の初年度の研究であり、妊娠中のイベントと生活習慣病のリスクを解析するための基礎データとして、妊娠高血圧症候群（PIH）発症や妊娠糖尿病発症の予測因子の解析を主に行った。まず、上述の出生コホート研究の1504妊婦を対象に、PIH発症に対する予測因子の解析を行った。妊娠初期および20週の時点での妊婦健診の血圧値が日本高血圧学会2009年分類の正常高値血圧（収縮期130-140mmHgまたは拡張期85-90mmHg）の場合は至適血圧（収縮期120mmHg未満または拡張期80mmHg未満）に比較して明らかに妊娠高血圧症候群の発症リスクが高く（オッズ比5.0および6.8）、さらに妊娠20週時には収縮期血圧120-130mmHgまたは拡張期血圧80-85mmHgの場合であっても同リスクが増加することを示し（オッズ比3.8）、妊婦健診時の血圧値がPIH発症の重要な予測因子であることを明らかにした。また、母体血漿成分・細胞成分の絨毛細胞に由来する各種RNAを用いて胎盤機能評価が可能であり、それらを用いたPIHの発症予知が妊娠15-20週の臨床症状発現前の段階で高い精度で可能であることを明らかにした。また、妊娠中の連続的家庭血圧測定から、妊娠前のBMIが大であるほど妊娠期間中の家庭血圧値は高値を示し、妊娠前期～中期にかけての血圧低下が減弱することが明らかとなった。さらに、妊婦自身の出生時の低出生体重（2500g未満）は妊娠中の耐糖能異常発症の独立した説明因子であり、妊婦自身の出生体重は妊娠管理に有用な情報の一つになることを示した。さらに、妊婦自身の出生時の低出生体重（2500g未満）は妊娠中の耐糖能異常発症の独立した説明因子であることを示され、妊婦自身の出生体重は妊娠管理に有用な情報となりうると考えられた。

長期的予後という観点から、妊婦の母親の高血圧などの生活習慣病発症と妊婦出生時の母子手帳に記載されている妊婦の母親の血圧値、タンパク尿との関連性を明らかにした。また、妊娠中に妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、妊娠蛋白尿であった妊婦は、30年後にその後の高血圧有病リスクがそれぞれ3.3倍、3.2倍、12.7倍と高値であることを示した。

また、成育コホート研究対象の5歳児142名の成長・代謝指標に関して、体格は母親の素因に規定され、血中IGF-Iは身長SDSと相関し、5歳時ですでに肥満は脂質代謝異常と血圧値に影響を与えている可能性を示した。

次年度には研究関連複数施設で妊娠中に妊娠高血圧症群や胎児発育遅延、早産などの胎盤機能不全症候群や妊娠糖尿病を合併した分娩例約200例を対象とした、出産後約5年時の生活習慣病の指標調査が倫理審査委員会承認後、開始予定である。また、2003年から2005年までに出生コホート研究対象として妊娠中に登録され、かつ国立成育医療センターにおいて分娩した妊産婦1548名のうち、産後5年の時点で新たに同意を得られた女性とその児（5歳）を対象に、生活習慣病の指標（体格指数、体重変化量、脂質、血糖値、インスリン値、ヘモグロビンA1c、血圧値等）を中心に健診が進行中である。2009年11月の時点で、該当女性231症例中156例（実施率67.5%）、該当児241症例中165例（実施率68.5%）において上記の健診を実施され、予定通り2011年に全ての対象者の健診を終えた時点で、産後もしくは出生後5年時の母児の生活習慣病の指標と妊娠中のイベントとの関連性、母児間でのリスク指標の関連性を明らかにできる。

### 【分担研究者氏名】

- 今井潤 東北大学大学院薬学研究科医療薬学循環器内科学 教授
- 関沢明彦 昭和大学医学部産婦人科 准教授
- 堀川玲子 国立成育医療センター第一診療部内分泌代謝科 医長
- 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育社会医学研究部 室長
- 荒田尚子 国立成育医療センター周産期診療部母性内科 医師

### A. 研究目的

近年、妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延や早産などのいわゆる“胎盤機能不全症候群”や耐糖能障害（妊娠糖尿病）が妊娠中に発現した場合は、高血圧症、糖代謝障害、脂質代謝異常症をベースとした動脈硬化性疾患の危険性が高いことが海外で明らかにされ始めている。一方、我が国では、これらを合併した女性の多くが産後放置され、加齢に伴い高血圧症、糖尿病、脂質代謝異常症を発症し、さらには心疾患や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、これらの実態は明らかにされていない。現在、進行中の出生コホート研究等を用い、日本人女性における妊娠中のイベントと高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症などの生活習慣病、その後に発症する冠動脈疾患や脳動脈硬化症などの動脈硬化性疾患との関連性や生活習慣病リスクの母体から次世代への継承を明らかにし、ハイリスク女性を対象とした効果的な生活習慣改善支援プログラムの作成を行いさらには次世代の生活習慣病発症予防に繋げることを目的としている。

### B. 研究方法

本年度は3か年計画の初年度の研究であり、現在進行中である既存の出生コホート研究の妊娠中のデータを用い、妊娠高血圧症候群発症や妊娠糖尿病の予知方法を検討した。また、妊娠高血圧症候群の発症予知因子として胎盤で起こっている変化を母体血漿中 cell-free RNA や母

体血細胞成分由来 RNA を用いてモニターが可能かどうかを検討した。産後長期予後に関する検討には、妊婦自身の出生時の母子手帳に記載された体重情報、血圧、尿蛋白などのデータを用い30年後の妊婦の母親の高血圧や糖尿病の罹病率を問診により調査した。さらに、現在進行中の出生コホート研究の5歳時の健診で、健常5歳時における成長・代謝指標の実態と母体因子との関連を検討した。

#### 1. 産後長期予後に関する研究(今井潤)

スズキ記念病院にて登録・追跡が行われている BOSHI 研究 (Babies and their Parents Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period) のデータを用いた。参加者は妊娠初期から出産後1カ月まで家庭血圧を継続的に測定し、妊娠初期にインスリン値ほか代謝症候群関連物質の採血を行い、妊婦自身出生時の母子手帳の妊婦の母親の妊娠中の血圧、尿蛋白、体重情報、出生時児情報を収集し、問診票にて妊婦の母親の高血圧、糖尿病などの有病率を調査した。Boshi 研究の登録者は平成22年2月現在797名であり、平成21年3月までに出産した278名を対象に解析を行った。

#### 2. 妊娠高血圧症候群発症予知法の開発に関する研究(関沢明彦)

①妊娠15週から20週の臨床症状がない妊婦683名から末梢血を採取し、その後に妊娠高血圧症候群を発症した62例としなかったその他の症例で血管増殖因子関連遺伝子である VEGFA, VEGF-receptor1 (FLT-1), Endoglin (ENG), PlGF, TGF- $\beta$ 1 と酸化ストレス関連遺伝子である heme oxygenase-1 (HO-1), HO-2, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT) の遺伝子発現量を定量し発症予知の可能性を検討した(インドネシア大学との共同研究)。

②妊娠高血圧症候群ハイリスク妊婦である妊娠初期末梢血の SOD 活性低値症例を対象にプラセボ群とビタミン群(ビタミン C + ビタミン E) に振り分け両軍の妊娠予後を比較した(インドネシア大学の症例)。

#### 3. 出生コホートを用いた前向き研究-健常5歳

児の成長・代謝指標に関する研究（堀川玲子）

国立成育医療センターにおいて、2003年から2005年までに妊娠中に登録され、本センターにて分娩を行った女性1548例のうち、産後5年の時点で新たに同意を得られた女性の児142例に対し、5歳時の成長および代謝指標について測定し、母児間の関連について検討した。

4. 母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究（坂本なほ子）

国立成育医療センターで2006年から2009年の間に妊娠分娩管理を行われた単胎妊婦のうち、耐糖能異常妊婦146例（妊娠糖尿病65例+1点異常（OAV）81例）および正常耐糖能妊婦220例を対象とし、妊娠中に自記式問診票や診療録より母体自身の出生時の出生体重、その他の妊娠糖尿病発症関連因子を収集した。

5. 妊娠初期ならびに中期（妊娠20週）血圧値による妊娠高血圧症候群の発症予測に関する研究（荒田尚子）

2003年か10月から2年半にわたり登録が行われた成育医療センターの出生コホート研究である成育コホート研究登録者1701名のうち、当センターで分娩管理がお紺割れた単胎妊娠1504例を対象に、妊娠初期および妊娠中期（20週）の血圧値と妊娠高血圧症候群（PIH）発症との関連性を検討した。

（倫理面の配慮）

すべての研究において、研究への参加の説明は文書を用いて行われ同意の得られたもののみ研究に参加した。個人情報はいずれの研究も十分に守秘される配慮がなされていた。

## C. 研究結果

1. 産後長期予後に関する研究（今井 潤）

①妊娠前BMIと妊娠4カ月時点および10カ月時点の血圧には直線的な関連がみとめられた。

②妊娠初期における血中インスリン濃度が $3.7\mu\text{U/ml}$ 未満であった群では妊娠中期の血圧低下は収縮期血圧で $7.4\text{mmHg}$ 、拡張期血圧で $7.2\text{mmHg}$ であったのに対し、血中インスリン濃度が $6.2\mu\text{U/ml}$ 異常であった群では $0.0/0.9\text{mmHg}$ と妊娠中期の血圧低下は

減弱していた。

③妊婦の母親の妊娠中の血圧値が高ければ高いほど、30年後の高血圧有病リスクは高く、妊娠期間中の収縮期血圧レベルが $124.0\sim 138.0\text{mmHg}$ であった群は、 $98.5\sim 110.0\text{mmHg}$ であった群に比較して、高血圧有病リスクは5.8倍と有意に高値であり、拡張期血圧でも同様であった。また、妊娠中に一度でも尿蛋白陽性となったことがある群では、有意に高血圧有病率が高値であり、妊娠高血圧腎症を合併した場合には30年後の高血圧有病リスクは12.7倍と有意に高値であった。

2. 妊娠高血圧症候群発症予知法の開発に関する研究（関沢明彦）

①FLT-1、ENG、P-selectin、PLAC1は妊娠高血圧症候群をその後に発症した群で高値を示し、逆にPIGFとHO-1は低値を示した。ENG、次いでFLT1が特に優れた妊娠高血圧症候群発症予知マーカーであり、ENG、FLT1、PIGFと経産か否かの4因子の組み合わせで、妊娠高血圧症候群の66%が、擬陽性率10%で予知可能であった。

②妊娠初期末梢血のSOD活性低値症例324例を対象にRCT試験を行った。粗お結果、ビタミン群で軽症妊娠高血圧症候群の発症がオッズ比0.372と有意に低下し、ENG発現を低下させた。

3. 出生コホートを用いた前向き研究-健常5歳児の成長・代謝指標に関する研究（堀川玲子）

①身長SDSは血中IGF-Iと有意な正の相関を示し、母の身長SDSとも有意な正相関を示した。

②肥満度は腹囲、体脂肪率と有意な相関を示し、肥満度の上昇に伴いHDLコレステロールは減少傾向がみられた。収縮期血圧とは有意ではないが、正の相関経口が見られた。

4. 母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究（坂本なほ子）

妊娠糖尿病発症に関連した年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流早産歴で調整した正常出生体重を基準とした低出生体重（2500g未満）の妊娠中耐糖能異常発症のオッズ比は6.1と有意であった。一方、母体 macrosomia（出生体重4000g以上）は有意な妊娠中の耐糖能異常発

症リスクではなかった。

5. 妊娠初期ならびに中期(妊娠 20 週) 血圧値による妊娠高血圧症候群の発症予測に関する研究(荒田尚子)

妊娠初期血圧は 1009 例で測定され、25 例(2.5%)に PIH を発症した。妊娠中期(20 週) 血圧は 1487 例で測定され、38 例(2.6%)に PIH を発症した。妊娠初期血圧値においては、至適血圧値群、正常血圧値群、正常高値血圧群、高血圧値群の PIH 発症に対しての年齢、妊娠前 BMI、初経産、妊娠前の糖尿病・高血圧・腎疾患合併の 4 因子を調整後オッズ比は至適血圧値に対し正常血圧値群、正常高値血圧群、高血圧値群でそれぞれ 1.54、4.96、10.95 と正常高血圧値異常、すなわち収縮期血圧 130mmHg または拡張期血圧 85mmHg 以上で PIH 発症リスクは増加していた。一方、妊娠中期(妊娠 20 週) では、4 因子調整後の至適血圧値に対しオッズ比は、正常血圧値群、正常高値血圧群、高血圧値群で 3.79、6.84、24.24 と血圧が上がるにつれて PIH 発症リスクは有意に増加した。

#### D. 考察

1. 産後長期予後に関する研究(今井 潤)

①妊娠前の BMI は、妊娠期間中の血圧レベルに、妊娠初期のインスリン抵抗性は、妊娠期間中の血圧レベルと妊娠中期の血圧低下に影響をおよぼしていることが明らかとなった。

②妊婦の母親の妊娠時の情報と、現在の生活習慣病リスクを検討した結果、妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、また、尿蛋白が陽性である場合にその後の生活習慣病有病リスクが有意に高値となり、妊娠中の妊娠高血圧症候群やタンパク尿は将来の生活習慣病リスクとなることが明らかとなった。

2. 妊娠高血圧症候群発症予知法の開発に関する研究(関沢明彦)

①母体血漿中 cell-free RNA や母体血細胞成分中 RNA を評価することで胎盤の機能的変化をモニターが可能であり、妊娠高血圧症候群やその他の妊娠合併症の発症予知のみならず、同病態形成メカニズムの研究にも応用できる。

②酸化ストレスのある妊娠高血圧症候群のハイリスク妊娠において抗酸化剤が胎盤局

所の酸化ストレスを軽減し、その状態が ENG 産生に抑制的に働いたことを示した。

3. 出生コホートをを用いた前向き研究-健常 5 歳児の成長・代謝指標に関する研究(堀川玲子)

①5 歳時の児の体格が母の体格に規定され、成長と代謝の両方の指標である血中 IGF-I は身長 SD と有意の相関を示し、血中 IGF-I は GD 総分泌量を間接的にしめしていると考えられた。

②5 歳児においても肥満度が症に生活習慣病に関連しうることが示唆され、小児科からの健康的な生活と肥満の防止が重要である。

4. 母体の出生体重と妊娠中の耐糖能異常発症との関連性に関する研究(坂本なほ子)

日本人においても海外の報告と同様に母体の低出生体重は妊娠中の耐糖能異常発症危険因子の一つであり、妊婦自身の出生体重聴取は妊娠管理において有用と考えられた。

5. 妊娠初期ならびに中期(妊娠 20 週) 血圧値による妊娠高血圧症候群の発症予測に関する研究(荒田尚子)

妊娠初期・中期の血圧値はその後の PIH 発症予測因子として有用であり、特に、妊娠 20 週の血圧値は収縮期 120mmHg 以上または拡張期 80 以上ですでに PIH 発症率が増加しており妊娠 20 週の血圧値は PIH 発症のよい指標となる。

#### E. 結論

平成 21 年度は、成育コホート研究、BOSHI 研究といった既存の妊娠・出生コホート研究から妊娠中のイベントの発症予測や健常 5 歳児の成長・代謝指標に関する検討、症例対象研究から妊娠高血圧症候群発症予知法の開発、妊婦の母親の母児健康手帳から妊娠中の高血圧や蛋白尿とその長期予後に関する研究を行ない下記が明らかになった。次年度は、研究関連複数施設で妊娠中に妊娠高血圧症群や胎児発育遅延、早産などの胎盤機能不全症候群や妊娠糖尿病を合併した分娩例約 200 例を対象とした、出産後約 5 年時の生活習慣病の指標調査が倫理審査委員会承認後、開始予定である。また、2003 年から 2005 年までに出生コホート研究対象として妊娠中に登録され、かつ国立成育医療センターにおいて分娩した妊産婦 1548



名のうち、産後5年の時点で新たに同意を得られた女性とその児(5歳)を対象に、生活習慣病の指標の評価(体格指数、体重変化量、脂質、血糖値、インスリン値、ヘモグロビンA1c、血圧値等)を中心とした健診が進行中である。2009年11月の時点で、該当女性231症例中156例(実施率67.5%)、該当児241症例中165例(実施率68.5%)において上記の健診を実施され、予定通り2011年に全ての対象者の健診を終えた時点で、産後もしくは出生後5年時の母児の生活習慣病の指標と妊娠中のイベントとの関連性、母児間でのリスク指標の関連性を明らかにできるであろう。

## 1. 妊娠中のイベントとその後の生活習慣病指標との関連性について

### 1-1 妊娠中のイベントとその発症予測

#### 1-1-1 妊娠高血圧症候群の発症予測とその予防

・血管増殖因子関連遺伝子・酸化ストレス関連遺伝子のうちFLT-1、ENG、P-selectin、PLAC1は妊娠高血圧症候群をその後に発症した群で高値を示し、逆にPIGFとHO-1は低値を示した。ENG、次いでFLT1が特に優れた妊娠高血圧症候群発症予知マーカーであった。また、ビタミン群で軽症妊娠高血圧症候群の発症がオッズ比0.372と有意に低下し、ENG発現を低下させた。

・妊娠初期血圧値においては、至適血圧値に対し正常血圧値群、正常高値血圧群、高血圧値群でそれぞれPIH発症のオッズ比は1.54、4.96、10.95であり、収縮期血圧130mmHgまたは拡張期血圧85mmHg以上でPIH発症リスクは増加した。一方、妊娠中期(妊娠20週)では、至適血圧値に対するオッズ比は、正常血圧値群、正常高値血圧群、高血圧値群で3.79、6.84、24.24と血圧が上がるにつれてPIH発症リスクは有意に増加した。

・妊娠前BMIと妊娠4カ月時点および10カ月時点の血圧には直線的な関連がみとめられ、妊娠初期における血中インスリン濃度が $6.2\mu\text{U/ml}$ 以上であった場合には妊娠中期の血圧低下は減弱した。

1-1-2 妊娠糖尿病発症に関連した年齢、妊娠前BMI、糖尿病家族歴および原因不明の習慣性流産歴で調整した正常出生体重

に対する低出生体重(2500g未満)の妊娠中耐糖能異常発症のオッズ比は6.1と有意であった。一方、母体macrosomia(出生体重4000g以上)は有意な妊娠中の耐糖能異常発症リスクではなかった。

### 1-2 妊娠中のイベントと産後長期予後

・妊婦の母親の妊娠中の血圧値が高ければ高いほど、30年後の高血圧有病リスクは高く、妊娠期間中の収縮期血圧レベルが124.0~138.0mmHgであった群は、98.5~

110.0mmHgであった群に比較して、高血圧有病リスクは5.8倍と有意に高値であった。また、妊娠中に一度でも尿蛋白陽性となったことがある群では、有意に高血圧有病率が高値であり、妊娠高血圧腎症を合併した場合には30年後の高血圧有病リスクは12.7倍と有意に高値であった。

## 2. 生活習慣病リスクの母体から次世代への継承性

・5歳児の身長SDSは血中IGF-Iと有意な正の相関を示し、母の身長SDSとも有意な正相関を示した。5歳児でも肥満度の上昇に伴いHDLコレステロールは減少傾向、収縮期血圧とは正の相関傾向が見られた。

## G. 研究発表

### 1. 論文・総説

1. Metoki H, et al. Detection of mid-pregnancy fall in blood pressure by out-of-office monitoring. *Hypertension*. 2009;53(2):e12-3.
2. Watanabe Y, et al. Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study. *Hypertens Res*. 2010; 33: 129-34.
3. Watanabe Y, et al. Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010; 28: 272-7.
4. Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, et al. Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women. *Prenat Diagn* 2009;29:691-699.

5. Purwosunu Y, Sekizawa A, Yoshimura S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. Expression of Angiogenesis-Related Genes in the Cellular Component of the Blood of Preeclamptic Women. *Reprod Sci* 2009;16:857-64.
6. Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T, et al. PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas. *Reprod Sci* 2009;16(4):408-13.
7. Shimizu H, Sekizawa A, Purwosunu Y, Nakamura M, Farina A, Rizzo N, et al. PP13 mRNA expression in the cellular component of maternal blood as a marker for preeclampsia. *Prenat Diagn* 2009;29:1231-1236.
8. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura H, Wibowo N, et al. Prediction of preeclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. *Br J Obstet Gynaecol* 2010;in press.
9. Purwosunu Y, Sekizawa A, Okazaki S, Farina A, Wibowo N, Nakamura M, et al. Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free messenger RNA in maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:386.e1-386.e7.
10. Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, Horikawa R, Nagamine T. Wide Range of Biotin(Vitamin H) Content in Foodstuffs and Powdered Milks as Assessed by High-performance Affinity Chromatography. *Clin Pediatr Endocrinol* 18(1):41-49, 2009
11. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome. *Pediatr Int.* 51(5):709-14, 2009.
12. Isojima T, Yokoya S, Ito J, Horikawa R, Tanaka T. Inconsistent determination of overweight by two anthropometric indices in girls with Turner syndrome. *Acta Paediatr.* 98(3):513-8, 2009.
13. 堀川玲子 病気と薬パーフェクトブック 2009 「低身長」 (横田千津子、池田宇一、大越教夫 監修・編集) 南山堂 2009.
14. 堀川玲子 小児内分泌疾患鑑別診断チャート 甲状腺疾患 新生児甲状腺機能亢進症 (藤枝憲二 編) PP50-52 診断と治療社 2009.
15. 堀川玲子 早産児の二次性徴、生殖機能 周産期医学 39(5):609-614, 2009.
16. 石井真理子、中島研、小高賢一、渡邊央美、入江聖子、荒田尚子、山口晃史、村島温子 高血圧合併妊娠におけるアムロジピンの胎児移行および母乳移行に関する検討 -2例報告- 日本病院薬剤師会雑誌 45(6):817-820、2009
17. 荒田尚子 周産期の甲状腺疾患の診断と治療指針-母児の安全のための留意点- : *Medical Practice* 26(1):105-109, 2009
18. 荒田尚子 女性専門外来とは? 日本医師会雑誌 138(5):894、2009
19. Inoue M, Arata N, Koren G, Ito S. Hyperthyroidism during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2009 Jul;55(7):701-3.
20. 村島温子、荒田尚子 妊娠前から出産後までお母さんをサポートする母性内科を知っていますか? 栄養と料理 11月号、p103-109、2009
21. 北川道弘監修: 糖代謝異常 国立成育医療センター産科実践ガイド EBMに基づく成育臨床サマリー 診断と治療社、東京、2009

## 2. 学会発表

1. Nishimura M, et al. Serial change in self-measured blood pressure in normal pregnancy and postpartum period: the BOSHI study. 19th European Meeting on Hypertension (ESH), (1138), Milan, Jun. 2009 (口頭)
2. Metoki H, et al. Heart rate, double product and shock index in pregnant women: the BOSHI study. 19th European Meeting on Hypertension, (1131), Milan, Jun. 2009 (示説)
3. Imai Y. Self measurement of blood pressure at home during pregnancy and postpartum period, 3rd SGI summit, Sendai, Nov, 2009(口頭)
4. Sato Y, et al. Home Blood Pressure Values during Normal Pregnancy in Relation to Pre-pregnancy Body Mass Index: the BOSHI study (P-22)
5. Kawaguchi M, et al. Home BP Values in Relation to Insulin Resistance during Normotensive Pregnancy: the BOSHI Study (P-23)
6. Metoki H, et al. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study (P-49), Sendai, Nov. 2009 (示説)
7. Metoki H, et al. Self-measured blood pressure changes during pregnancy and postpartum period: the BOSHI study (P-50), Sendai, Nov. 2009 (示説)
8. 目時弘仁、講演、第11回時間循環血圧研究会、東京、2009年7月(口頭)
9. 目時弘仁、シンポジウム、妊娠高血圧症候群の診断をめぐるピットフォール、「高血圧診断の問題点」、第30回日本妊娠高血圧学会、岡山、2009年8月(口頭)
10. 川口麻衣子ら、正常血圧妊婦のインスリン抵抗性と家庭血圧推移：BOSHI 研究、第32回日本高血圧学会、大津、2009年10月(示説)
11. 目時弘仁ら、妊娠期間中の家庭血圧測定から得られる血行動態データと季節要因の検討：BOSHI 研究、第32回日本高血圧学会、大津、2009年10月(示説)
12. 佐藤友里恵ら、正常妊婦における妊娠前肥満度と妊娠中の家庭血圧推移：BOSHI 研究、第32回日本高血圧学会、大津、2009年10月(示説)
13. 目時弘仁、講演、第17回疫学セミナー：相関構造を考慮した疫学データ分析の理論と実践、「反復測定データの分析」、第20回日本疫学会、大宮、2010年1月(口頭)
14. 6<sup>th</sup> International Conference on Circulating Nucleic Acids in Plasma and Serum (CNAPS-VI) Hong Kong Nov 9-11, 2009  
Prediction of preeclampsia by analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation  
Nakamura M, Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Okai T
15. 3<sup>rd</sup> SGI International Summit 2009: Preeclampsia  
Nov 12, 2009 Sendai, Japan  
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
16. 3<sup>rd</sup> SGI International Summit 2009: Preeclampsia  
Nov 14, 2009 Sendai, Japan  
Antioxidant supplementation for prevention of preeclampsia in low-antioxidant status of pregnant women  
Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okai T
17. 59<sup>th</sup> Meeting of American Society of Human Genetics  
Oct 22, 2009 Honolulu, Hawaii  
Prediction of preeclampsia by analysis of cell-free mRNA in maternal plasma  
Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Saito H, Okai T
18. 学校検診で肥満を指摘され来院した児の初診時の傾向および治療介入後の変

化

- 阿部清美, 吉井啓介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 1 日)
19. 体質性成長思春期遅延の男児における蛋白同化ホルモンの効果 野田雅裕, 吉井啓介, 阿部清美, 内木康博, 堀川玲子 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 2 日)
  20. 妊娠時母体が甲状腺機能低下症の治療を受けた児の 1 歳時の予後 内木康博, 荒田尚子, 伊藤裕司, 中村和夫, 堀川玲子 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 3 日)
  21. ターナー症候群の新しい標準成長曲線の作成 磯島豪, 横谷進, 伊藤純子, 内木康博, 堀川玲子, 田中敏章 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 1 日)
  22. レボチロキシナトリウム投与後の晚期循環器不全発症に関するアンケート調査のまとめ 河井昌彦, 楠田聡, 長和俊, 堀川玲子, 滝沢文彦, 小野真 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 2 日)
  23. 片方のみが Silver-Russell 症候群と H19-DMR の低メチル化を呈した一卵性双胎女児 松原圭子, 山澤一樹, 中林一彦, 内木康博, 堀川玲子, 緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 11 月 2 日)
  24. シルバーラッセル症候群の表現型とモザイクターナー症候群の核型を有する雌性単為生殖キメラ症例 山澤一樹, 鏡雅代, 松原圭子, 肥塚直美, 堀川玲子, 緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 10 月 2 日)
  25. シルバーラッセル症候群 88 例における第 7 番染色体母性片親性ダイダイソミーの発症頻度および表現型の検討 佐藤智子, 山澤一樹, 鏡雅代, 堀川玲子, 鎌崎穂高, 小川正道, 長崎啓祐, 菊地透, 長谷川奉延, 緒方勤 第 43 回日本小児内分泌学会 (宇都宮, 2009 年 11 月 2 日)
  26. 八代智子, 入江聖子, 荒田尚子, 村島温子 耐糖能障害妊婦における簡易自己血糖測定器の血糖値と静脈血漿グルコース値の差についての検討 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009. 5. 21-24. 2. 清水一紀, 平松祐司, 安達知子, 荒田尚子, 片山隆章, ら 糖尿病合併妊婦および妊娠糖尿病におけるグリコアルブミンと母児合併症に関する調査 第 52 回日本糖尿病学会年次学術集会、大阪、2009. 5. 21-24.
  27. 筒井淳奈, 荒田尚子, 林 聡, 左合治彦, 垣内五月, 高橋重弘, 難波由喜子, 中村知夫, 伊藤裕司 caudal regression syndrome をみとめた糖尿病合併妊娠の一例 日本周産期新生児学会、名古屋、2009. 7. 12-14
  28. 八代智子, 荒田尚子, 入江聖子, 村島温子, 山口晃史, 久野道, 久保隆彦, 左合治彦, 小高賢一 母体の出生時体重異常は妊娠中の耐糖能異常のリスクとなるか? 第 25 回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会、四日市、2009. 11. 19-20
  29. Arata N, Low birth weight as a risk factor for impaired glucose tolerance during pregnancy in Japanese women. The Satellite Symposium on Perinatal Endocrinology, March, 31, 2010, Kyoto.
- 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

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

産後長期予後に関する研究

研究分担者 今井潤 東北大学 大学院薬学・医学系(併)研究科・教授  
研究協力者 目時弘仁 東北大学大学院医学系研究科 遺伝病学分野・  
日本学術振興会特別研究員

研究要旨

スズキ記念病院にて登録・追跡が行われている BOSHI 研究(Babies and their Parents Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period)のデータを用いて解析を行った。妊娠前の BMI が大きいほど妊娠期間中の家庭値は高値を示すこと、妊娠初期のインスリン抵抗性が大きいほど妊娠期間中の家庭血圧値は高値を示し、妊娠前期～中期にかけての血圧低下が減弱することが明らかとなった。妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、平均 30 年後の高血圧有病率は直線的に増加し、妊娠期間中に一度でも尿蛋白が陽性になった妊婦は、平均 30 年後に有意に高血圧有病率が高く、母子手帳に記載された血圧と尿蛋白の情報から、妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、妊娠蛋白尿と判断された妊婦は、その後の高血圧有病リスクがそれぞれ 3.3 倍、3.2 倍、12.7 倍と高かった。今後、妊娠期間中の血圧推移や尿蛋白出現時期など、どのような要因がその後の生活習慣病リスクとなるか、詳細に検討する必要があると示唆された。

A. 研究目的

近年、妊娠高血圧症候群、胎児発育遅延および早産などのいわゆる「胎盤機能不全症候群」や妊娠糖尿病が出現した場合は、高血圧症、糖代謝障害、脂質代謝異常症をベースとした動脈硬化性疾患の危険性が高いことが海外で明らかにされ始めており、「妊娠」は女性において生涯の疾病の負荷試験であることが証明されつつある。我が国においては、「胎盤機能不全症候群」や妊娠糖尿病を合併した女性の多くが産後放置され、高血圧症、脂質代謝異常症や糖尿病を発症し、さらには心臓病や脳血管障害に発展していることが日常診療で経験されているが、これらの実態は明らかにされていない。まずはこのような妊娠中のイベントと、糖尿病、脂質代謝異常症、高血圧、動脈硬化性疾患などの生活習慣病との関連を明らかにし、ハイリスク群を効果的に選定し予防する方法を確立することが早急に必要と考えられる。

そこで、本分担研究では、妊娠期間中の血圧変動などの、より詳細な解析方法を検

討するとともに、女性における妊娠中のイベントとその後の生活習慣病との関連を、母子健康手帳と生活習慣病家族歴から明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

スズキ記念病院にて登録・追跡が行われている BOSHI 研究(Babies and their Parents Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period)のデータを用いた。

BOSHI 研究は、宮城県岩沼市の産科婦人科専門病院であるスズキ記念病院において行っている前向きコホート研究で、母子健康手帳や家庭自己測定血圧に基づき、三世代(祖父母・父母・児)にわたる血圧・環境・遺伝要因連関と生活習慣病発症に関する縦断的な検討を目的としている。スズキ記念病院は、1986 年 7 月、我が国最初の「不妊症専門病院」として開院し、国内最高の不妊症治療の実績をもつ病院として知られている。出産件数は年間 1000 件以上で、北日本で分娩数の最も多い病院の一つである。

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会及びスズキ記念病院により承認されたプロトコールに基づき行われた。全対象者に対し、個別に十分な説明を行い、書面による承諾を得た上で実施した。

BOSHI 研究では、妊娠が判明した妊婦に対し、書面による説明と同意の下、妊娠初期から出産後 1 ヶ月までの間、家庭血圧を継続的に測定し、その測定結果を集積している。

また、妊婦に対し、自身が出生したときの母子手帳を持参して頂き、その記載項目から、妊婦の母親の妊娠時血圧、尿蛋白、体重情報を、また、妊婦の出生時の身長、体重、頭囲、胸囲、妊娠週数などの情報を得ている。

本邦では、標準的な妊婦健診は、妊娠 23 週までは 4 週ごと、妊娠 35 週までは 2

週ごと、妊娠 36 週以降は 1 週間に 1 度の間隔で実施されている。

平成 19 年における全国妊婦検診公費負担回数の最頻値は 2 回であり、BOSHI 研究では最低 2 回、妊娠初期・後期に採血を実施する事とした。採血検査項目は、末梢血液検査(赤血球・白血球など)・内科的日常生活診療内の生化学検査・代謝症候群関連サイトカイン・炎症サイトカイン・線溶凝固因子・接着因子・血圧代謝調節ホルモンである。

妊娠期間は、妊娠初期を 4 - 15 週(2 - 4 ヶ月)、妊娠中期を 16 - 27 週(5 - 7 ヶ月)、妊娠後期を 28 - 40 週(8 - 10 ヶ月)と定義した。

総登録者数	659	総出産者数	507
20週以前での登録者数	563	20週以降での登録者数	96
2006/10～2009/3の予約数	2828	2006年10月～2009年3月の説明者数	898
前向き登録者数	445		
出産までの追跡終了	419	追跡中止	26
死産	7	同意撤回	3
妊娠高血圧症候群	53	転院	23
妊娠高血圧	32	里帰り(5)・近隣のクリニック(2)・助産院(1)	8
妊娠高血圧腎症	7	切迫早産(2)・子宮口開大(1)・早期破水(1)	4
加重型妊娠高血圧腎症	5	前置胎盤	3
慢性高血圧	7	妊娠糖尿病	2
二次性高血圧症	2	妊娠高血圧腎症(1)・加重型(1)	2
正常妊婦	359	胎児要因:ファロー4徴症(1)・総胆管膿腫(1)	2
家庭血圧有り	341	妊婦要因:骨折術後(1)・先天性難聴(1)	2
家庭血圧無し	18		

表 1.BOSHI 研究全体の登録状況

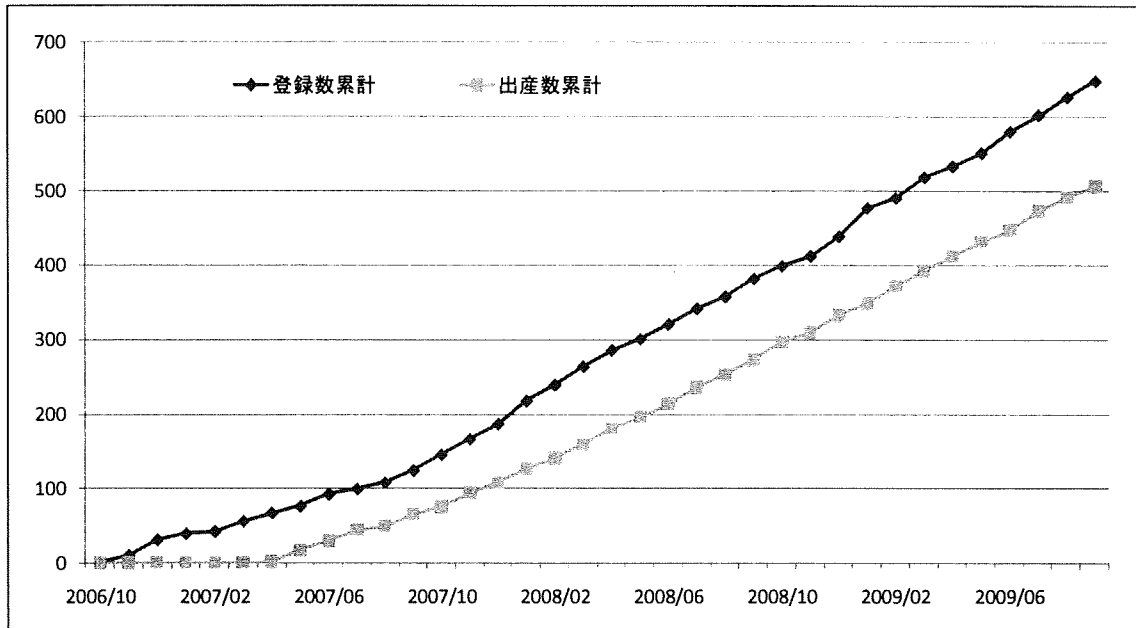


図 1. BOSHI 研究登録者数の推移

### C. 研究結果

平成 22 年 2 月 20 日現在、797 名の妊婦が研究に参加している。平成 21 年 9 月末時点での登録数の推移は図 1 の通りであり、研究全体の登録状況は表 1 の通りである。

平成 22 年度は、平成 21 年 3 月 31 日までに出生した 278 人(平均年齢 31(範囲:17-41)歳)を研究対象者として主に解析を行った。

妊娠前 BMI と血圧には、直線的な関連が認められた。妊娠前 BMI が  $18.5 \text{ kg/m}^2$  以上、 $22.0 \text{ kg/m}^2$  未満であった群の妊娠 4 ヶ月時点、10 ヶ月時点での血圧レベルは、それぞれ  $99.9 / 60.2 \text{ mmHg}$ 、 $106.9 / 65.5 \text{ mmHg}$  であったのに対し、妊娠前 BMI が  $25 \text{ kg/m}^2$  以上かつ  $30 \text{ kg/m}^2$  未満の群ではそれぞれ、 $109.1 / 66.2 \text{ mmHg}$ 、 $111.2 / 67.6 \text{ mmHg}$ 、 $30 \text{ kg/m}^2$  以上の群では、それぞれ、 $112.5 / 66.5 \text{ mmHg}$ 、 $116.8 / 71.6 \text{ mmHg}$  と、有意に高値を示した。

妊娠初期における血中インスリン濃度が  $3.7 \mu \text{U/ml}$  未満であった群では妊娠中期の血圧低下は  $7.4 / 7.2 \text{ mmHg}$  であったの

に対し、血中インスリン濃度が  $6.2 \mu \text{U/ml}$  以上であった群では  $0.0 / 0.9 \text{ mmHg}$  と妊娠中期の血圧低下は減弱していた。

BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時収縮期ならびに拡張期血圧レベルと基礎特性をそれぞれ、表 2、表 3 に示す。妊娠時年齢、児の身長・体重などに群間差を認めなかったが、その後 30 年間で的高血圧有病率・糖尿病有病率に有意な群間差を認めた。

妊娠期間中の血圧レベルが高くなればなるほど、30 年後の高血圧有病リスクは高く、妊娠期間中の収縮期血圧レベルが  $124.0 \sim 138.0 \text{ mmHg}$  であった群は、 $98.5 \sim 110.0 \text{ mmHg}$  であった群に比較して、高血圧有病リスクは 5.8 倍と有意に高値であった(図 2)。拡張期血圧でも同様であった(図 3)。

妊娠期間中の尿蛋白のレベルとその後の高血圧有病率を同様に検討した。表 4 に示すように、4 群間で血圧レベルに有意差を認めたが、出産時年齢や体重、児の身長・体重には群間差を認めなかった。一方で、30 年後の高血圧有病リスクや糖尿病有病リスクに群間差を認めた。さらに、図 4 に示す



ように、一度でも尿蛋白陽性となったことのある群では、有意に高血圧有病リスクが高値であった。

次に、血圧レベルと尿蛋白の組み合わせで検討した。図 5、図 6 に示すように、尿蛋白が一度でも陽性になった群では、より血圧レベルが低くても、将来の高血圧有病リスクが有意に高値となっていた。

図 7 は、妊娠高血圧症候群や妊娠蛋白尿の既往が将来の高血圧有病リスクと関連するかを検討した結果である。妊娠高血圧腎症や妊娠高血圧のみならず、妊娠蛋白尿のみであっても、有意に将来の高血圧有病リスクが高値であった。

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	p
SBP	98.5-110.0	110.0-114.0	114.0-118.8	118.8-124.0	124.0-138.0	
n=204	41	41	44	41	37	
妊婦の母親の出産時	27.4±4.0	27.2±3.0	26.6±3.6	27.6±2.6	27.6±3.2	0.6
年齢						
現在(妊婦の母親)	57.2±7.0	57.3±5.6	56.9±5.1	57.5±5.1	58.1±5.4	0.9
現在(妊婦)	29.8±5.0	30.2±4.1	30.2±4.0	29.9±4.5	30.5±4.9	1.0
妊婦の母親の						
妊娠時血圧						
SBP	105.9±3.1	111.8±1.1	116.2±1.5	121.0±1.4	128.9±3.7	<0.0001
DBP	59.0±8.5	63.7±5.4	65.0±6.0	67.4±6.5	71.3±7.3	<0.0001
出産時週数	39.5±2.1	39.9±1.2	39.5±1.2	39.5±1.0	39.7±1.1	0.7
妊婦						
出生時体重	3219±484	3131±410	3203±396	3136±332	3178±418	0.8
出生時身長	49.7±3.2	49.6±2	49.8±2.1	50.1±1.8	50.2±2.4	0.8
出生時胸囲	32.6±2.0	32.4±1.8	32.7±1.6	32±1.4	32.4±1.9	0.5
出生時頭囲	33.4±1.2	33±1.3	32.9±1.4	33±1.3	33.2±1.5	0.3
妊婦の母親の高血圧有病 n, (%)	5 (12.2%)	11 (26.8%)	9 (20.5%)	8 (19.5%)	16 (43.2%)	0.02
妊婦の母親の糖尿病有病 n, (%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (6.8%)	1 (2.4%)	5 (13.5%)	0.01

表 2. BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時収縮期血圧レベルと基礎特性

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	
DBP	20.0-59.3	59.3-63.3	63.3-67.5	67.5-71.0	71.0-84.9	
n=204	41	42	42	40	39	
妊婦の母親の出産時	27.1±3.6	27.3±3.3	27.2±2.9	27.5±3.8	27.2±2.9	1.0
年齢						
現在(妊婦の母親)	56.6±5.6	57.3±5.2	57.8±5.6	58.3±6.1	56.8±5.9	0.7
現在(妊婦)	29.5±4.0	30.0±4.7	30.6±4.4	30.8±4.2	29.5±5.1	0.6
妊婦の母親の						
妊娠時血圧						
SBP	111.5±8.1	113.4±6.3	115.9±5.3	117.6±6.5	124.6±7.3	<0.0001
DBP	55.0±6.8	61.2±1.2	65.3±1.2	69.4±1.1	75.7±3.5	<0.0001
出産時週数	39.4±2.1	39.5±1.4	39.8±0.9	39.7±1.1	39.5±1.1	0.8
妊婦						
出生時体重	3113±555	3169±333	3182±306	3243±454	3139±347	0.7
出生時身長	49.4±3.3	49.7±1.8	50.5±2.0	49.9±2.2	49.7±1.9	0.3
出生時胸囲	32.1±2.4	32.6±1.4	32.2±1.1	32.7±1.9	32.4±1.7	0.5
出生時頭囲	33.1±1.5	33.0±1.0	32.9±1.3	33.2±1.7	33.1±1.2	0.9
妊婦の母親の高血圧有病 n, (%)	3 (7.3%)	9 (21.4%)	9 (21.4%)	11 (27.5%)	17 (43.6%)	0.005
妊婦の母親の糖尿病有病 n, (%)	0 (0.0%)	2 (4.8%)	1 (2.4%)	3 (7.5%)	3 (7.7%)	0.3

表 3. BOSHI 研究対象妊婦の母親の妊娠時拡張期血圧レベルと基礎特性

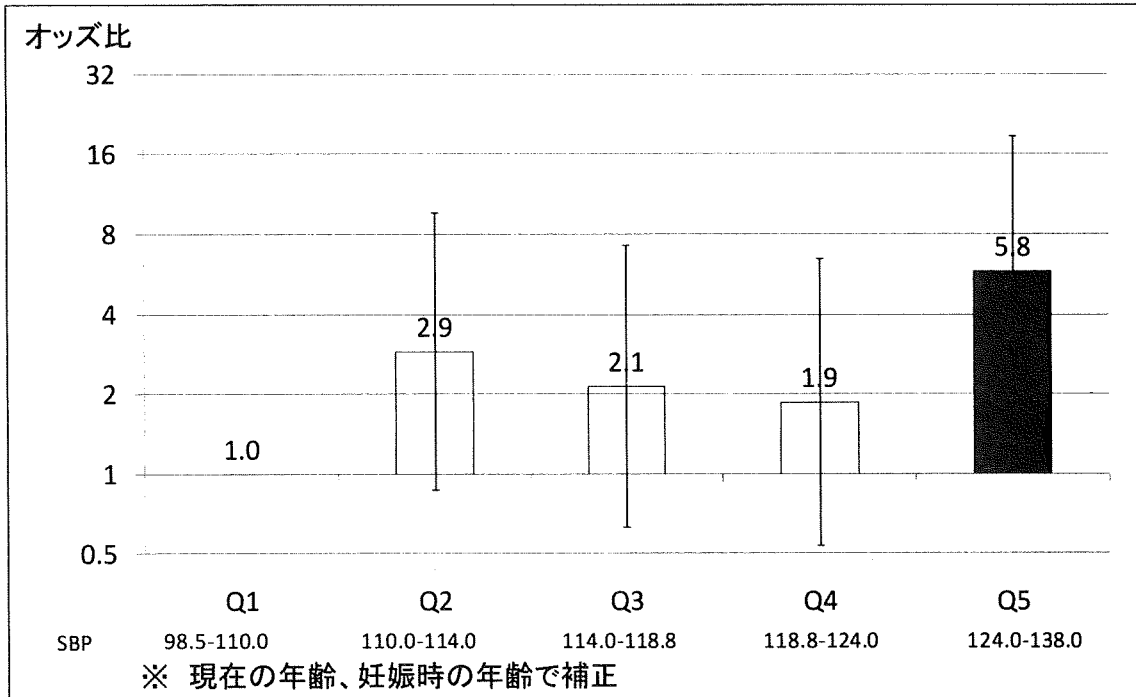


図 2. 妊娠中の収縮期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

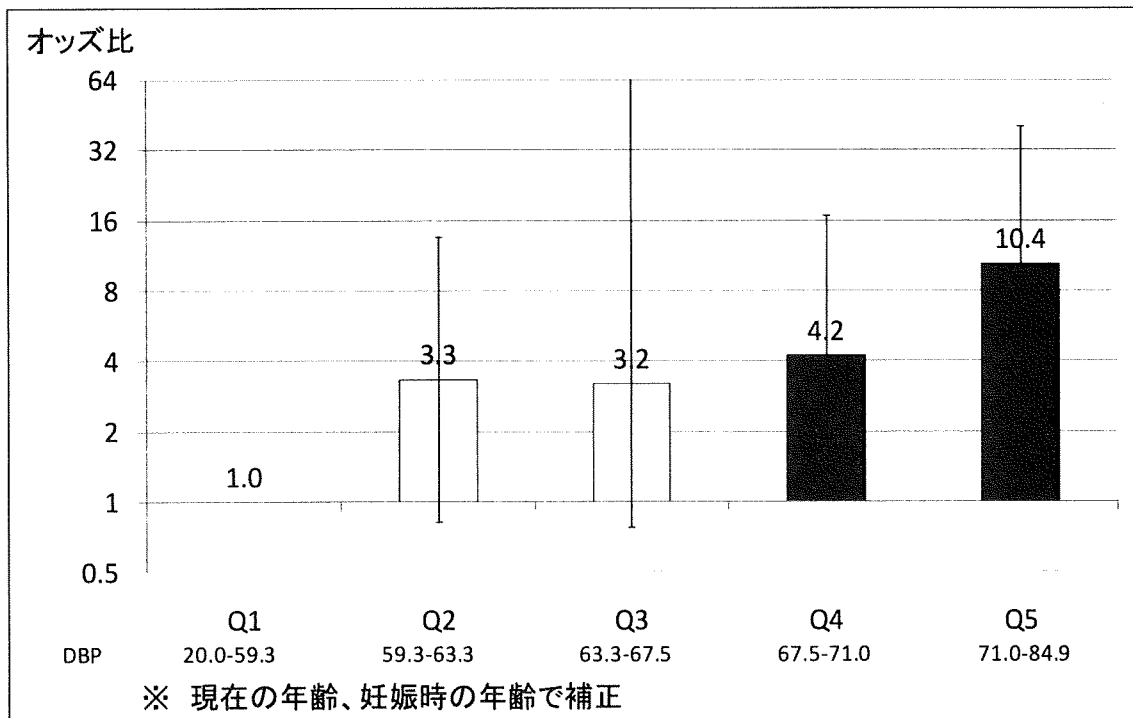


図 3. 妊娠中の拡張期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

		(-)	(+/-)	(+)	(++)	
n=204		122	37	36	9	
年齢	妊婦の母親の出産時	27.6±3.2	27±2.7	26.3±3.9	28.2±3.4	0.2
	現在(妊婦の母親)	58±5.2	57±5.3	56.1±7.2	56.2±6	0.3
	現在(妊婦)	30.4±4.5	30±4.4	29.8±4.4	28±4.6	0.4
妊婦の母親の	SBP	116.1±7.9	116.6±8.2	116.1±8.1	123.3±8	0.08
妊娠時血圧	DBP	64.2±7.9	64.3±7.8	67.7±6.5	72.5±6.3	0.002
	出産時週数	39.5±1.4	39.6±1	40.1±1.4	39±1.3	0.1
	出生時体重	3164±405	3210±374	3192±465	2994±322	0.5
妊婦	出生時身長	50.1±2.4	49.6±1.5	49.6±2.6	48.7±2.6	0.2
	出生時胸囲	32.3±1.8	32.9±1.6	32.4±1.9	31.6±1.4	0.1
	出生時頭囲	33±1.3	33.3±1.3	33.3±1.5	32.5±1.3	0.2
	妊婦の母親の高血圧有病n,(%)	23(18.9%)	8(21.6%)	15(41.7%)	3(33.3%)	0.04
	妊婦の母親の糖尿病有病n,(%)	4(3.3%)	0(0.0%)	2(5.6%)	3(33.3%)	0.004

表 4. 妊娠中の尿蛋白と基礎特性

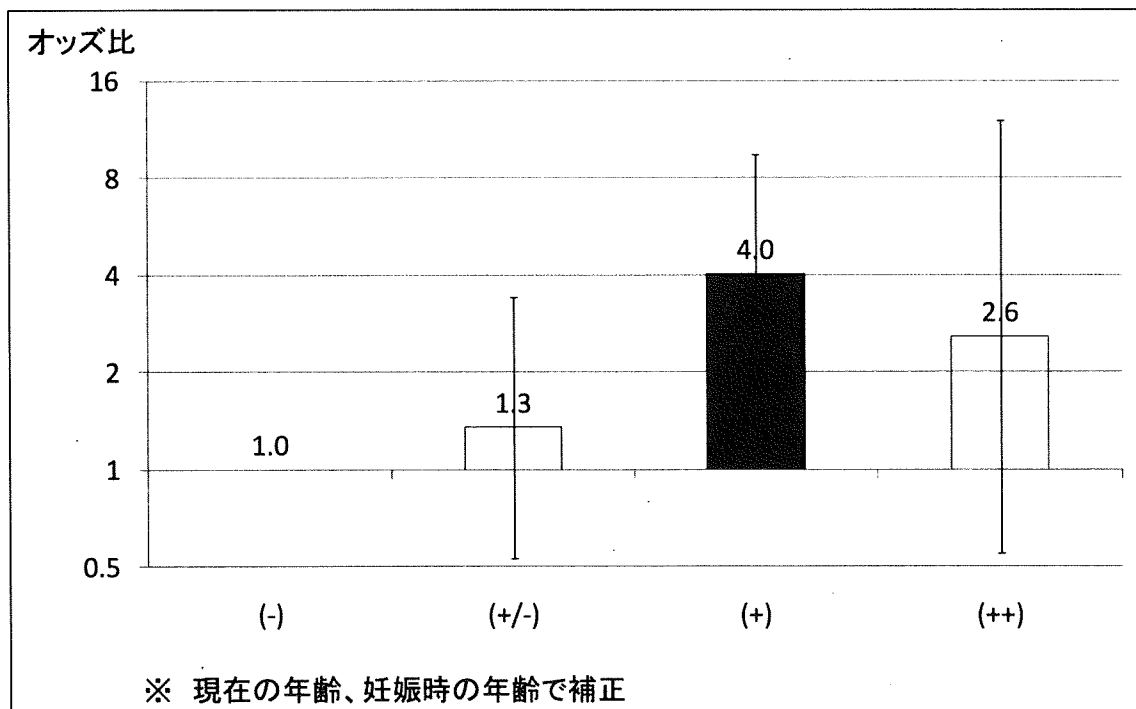


図 4. 妊娠中の尿蛋白と30年後の高血圧有病リスク

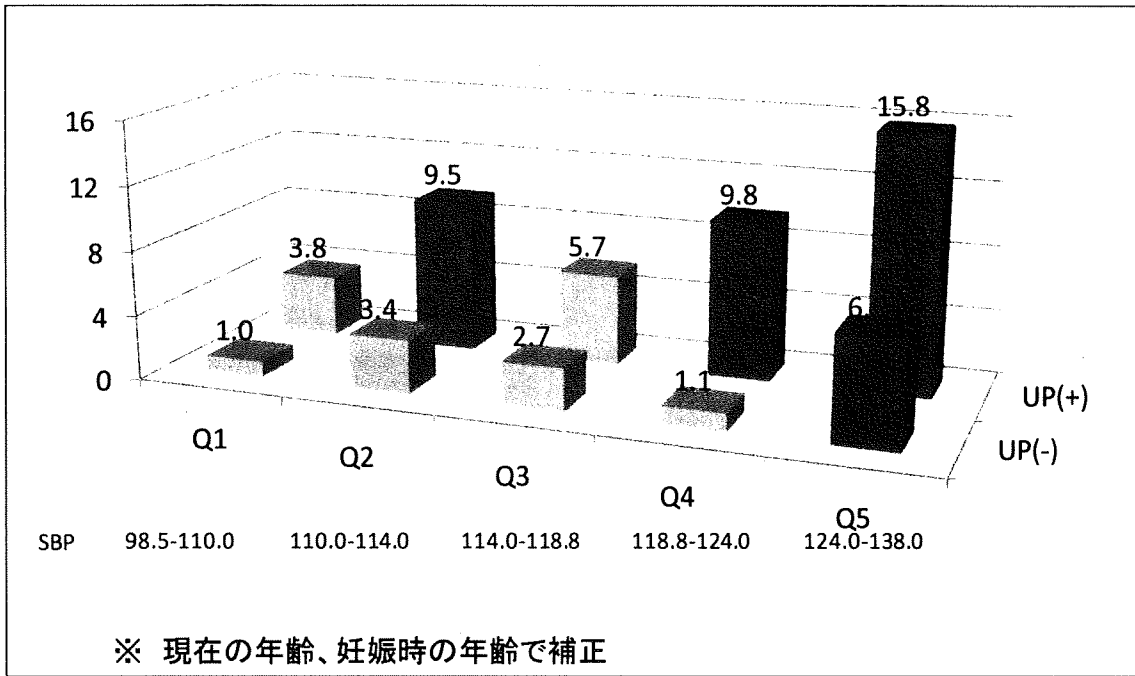


図 5. 妊娠中の収縮期血圧・尿蛋白と 30 年後の高血圧有病リスク

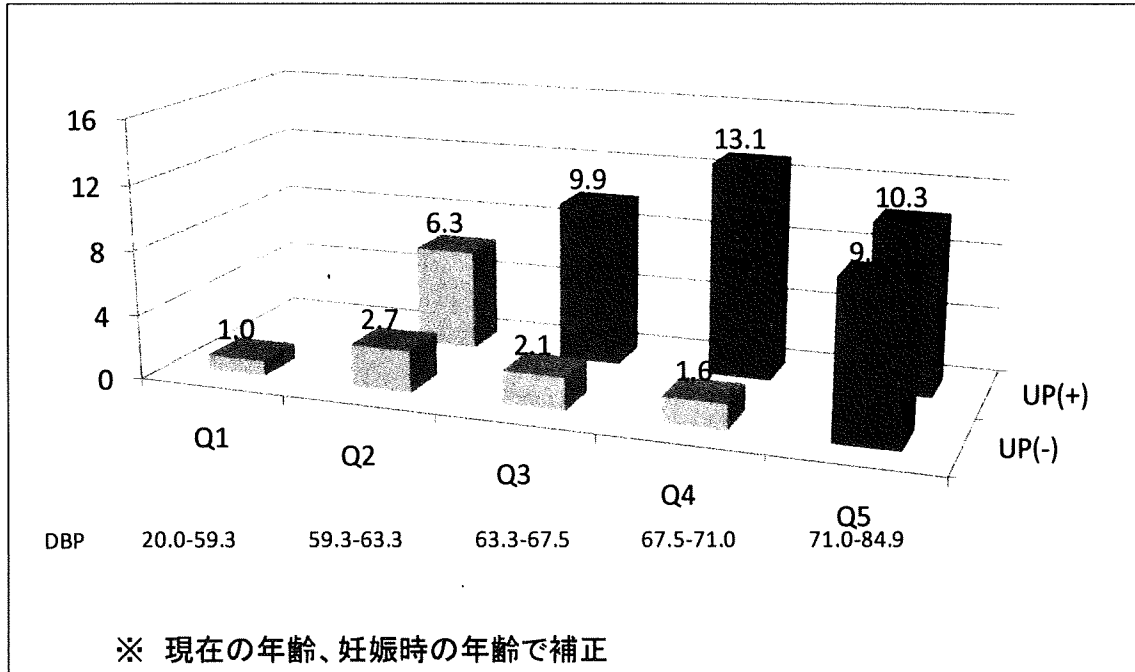


図 6. 妊娠中の拡張期血圧・尿蛋白と 30 年後の高血圧有病リスク