

201021025A

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北川 道弘

(独立行政法人国立成育医療研究センター 副院長)

平成 23 (2011) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

循環器疾患・糖尿病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 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 北川 道弘

(独立行政法人国立成育医療研究センター 副院長)

平成 23 (2011) 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	11
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	20
3. 産後長期予後に関する研究 目時弘仁	23
4. 出生コホートをを用いた前向き研究—健常 6 歳児の成長・代謝指標に 関する研究 堀川玲子	32
5. 母子手帳情報を用いた母娘の世代間研究 坂本なほ子	37
6. 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	42
III. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	51
IV. 研究成果の刊行物・別刷	53

I . 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 独立行政法人国立成育医療研究センター 副院長

研究要旨

本研究は、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。

平成 21 年度に引き続き、東京と宮城でそれぞれ病院ベースに進行中である既存の 2 つの出生コホート研究データを中心に解析が行われた。まず、両親の高血圧歴の有無、妊娠前の体重や妊娠中の体重増加量、妊婦自身の出生時の母子健康手帳から得られる母親の妊娠中血圧値と妊娠高血圧症候群発症との関連を明らかにした。次に、妊婦の母親の高血圧や糖尿病の有病と妊婦自身の出生時母子健康手帳から得られる母親の妊娠時血圧値との関連を東北および東京において明らかにした。いずれも、妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、30～35 年後の高血圧有病リスクが高かった。東北での結果からは妊娠前体重が高いほど、出生児の出生時体重が小さいほど、その後の高血圧有病リスクは高値であり、妊娠期間中の血圧レベルが高いほど糖尿病有病リスクが高いことも示された。さらに、出生コホート研究における 5 歳児の母親健診の結果から、妊娠高血圧症候群発症者は分娩後 5 年時ですでに 6 人に 1 人の割合で高血圧をみとめ、その頻度は妊娠高血圧症候群非発症群に比較して約 6.4 倍であった。また、妊娠糖尿病のスクリーニング陽性率も非発症群の 7.2% に対し 50% と高率であり、既に 5 年後の時点で高率に高血圧や糖尿病を発症している可能性を示唆した。

また、妊娠 10-14 週の妊娠早期の母体血細胞成分中 RNA を分析することで、いままで Black Box であった胎盤の機能的な変化が妊娠初期から real-time にモニターでき、妊娠早期に妊娠高血圧症候群の発症予知を可能にした。

今年度は、妊娠高血圧症候群を中心に、その発症予測因子や短期または長期の女性の健康予後を明らかにすることができた。今後は、妊娠高血圧症候群のみならず、胎児発育遅延、早産や妊娠糖尿病合併とその後の女性の健康予後を明らかにし、妊娠中の各種イベントにより生活習慣病ハイリスク群を効果的に選定し予防するための指針作成に繋げたい。

【分担研究者氏名】

今井潤	東北大学大学院薬学研究科 教授
関沢明彦	昭和大学医学部産婦人科 准教授
目時弘仁	東北大学 大学院医学系研究科 助教
堀川玲子	独立行政法人国立成育医療研究 センター内科系診療部内分泌 代謝科 医長
坂本なほ子	独立行政法人国立成育医療研 究センター研究所成育社会医 学研究部成育疫学研究室 室 長
荒田尚子	独立行政法人国立成育医療研 究センター母性医療診療部代謝 内分泌内科 医長

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か年計画の次年度の研究であり、現在、東京と宮城でそれぞれ病院べ

ースに進行中である既存の2つの出生コホート研究データを中心に解析が行われた。まず、妊婦自身の出生時の母子健康手帳から得られるデータや両親の高血圧歴の有無、妊娠前の体重や妊娠中の体重増加量と妊娠高血圧症候群発症との関連を調べた。次に、妊婦の母親を対象に、妊婦自身の出生時の母子手帳データを用いて、妊婦の母親の健康状態を問診票で明らかになった高血圧や糖尿病との関連を調べた。さらに、出生後5年時の母児の検診が進められている成育コホート研究を用いて、妊娠高血圧症候群と5年後の高血圧発症、糖尿病発症、生活習慣病各指標との関連性を明らかにした。また、初年度に、妊娠15週から20週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し、その後妊娠高血圧症候群を発症した症例としなかった症例で、母体血中を循環する絨毛細胞の遺伝子発現を定量し、その発症予知の可能性を報告したが、さらに今年度は、妊娠10-14週のさらに初期の段階での母体血細胞成分由来のRNAから血管増殖因子、抗酸化因子、および胎盤で選択的に参加されている因子の遺伝子発現を検討した。

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)の今年度のデータ654人分を用いて交絡要因と妊娠高血圧症候群発症との関連について解析を行った。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23年2月現在1346名であり、出産を終えた654(平均年齢31.4歳)を対象に解析を行った。

2. 産後長期予後に関する研究（目時弘仁）

スズキ記念病院にて登録・追跡が行われているBOSHI研究の今年度のデータ654人のうち、母子手帳情報を収集できた325人を対象に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その後の高血圧有病リスクとの関連を検討した。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。

3. 母子手帳情報を用いた母娘の世代間研究 (坂本なほ子)

平成 15 年から平成 17 年にかけて妊娠中に旧国立成育医療センター産科を受診し出産した妊婦のうち出生コホート研究 (成育コホート) に参加し、平成 23 年 1 月末までに 5 歳児健診を受けた児の母親とその母親 (児の祖母) について母子手帳から得られた情報を解析した。

4. 成育コホート研究を用いた妊娠中のイベントと女性の生活習慣病リスクに関する研究

- 妊娠高血圧症候群合併女性の産後 5 年時の予後- (荒田尚子)

2003 年から 2005 年に、妊娠 16 週までに国立成育医療センターを受診し、妊娠・分娩管理を行った単胎妊娠女性で、出生コホート研究 (成育コホート研究) に参加・追跡中である母児のうち、2010 年 8 月までに 5 歳時母児健診を受けた母親のうち、妊娠中、授乳中、妊娠前から高血圧既往のあった例を除いた 403 例を対象とし、妊娠高血圧症候群発症群と非発症群の 5 年後の高血圧、糖尿病有病率を比較した。検診項目として、体重および身長計測、血圧測定、空腹時血糖、HbA1c、インスリン値、HDL、TG、尿微量アルブミン/g・クレアチニン値を測定した。自記式生活歴質問票により、現在の病歴や家族歴を聴取した。

5. 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)

臨床症状のない妊娠10-14週(中央値12週3日)の妊婦を対象に採血を行った。後にPIHを発症したPIH群11例と1:8マッチで正常に経過したコントロール88例について、母体血細胞成分からRNAを抽出し、抗酸化因子、抗血管増殖因子などの遺伝子発現

(vascular endothelial growth factor (VEGF)、VEGF-receptor 1 (FLT1)、endoglin (ENG)、placenta growth factor (PlGF)、transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)、placenta protein-13 (PP13))

を蛍光標識primer /Probe (Applied Biosystems)を用いたTaqMan PCR法で定量した。蛍光標識primer /Probe (Applied Biosystems)を用いたTaqMan PCR法で行った。

6. 出生コホートを用いた前向き研究- 健康6歳児の成長・代謝指標に関する研究 (堀川玲子)

2003年から2005年に、妊娠16週までに国立成育医療センターを受診し、妊娠・分娩管理を行った妊娠女性とその児を対象とした出生コホート研究 (成育コホート研究) において、健康6歳児における成長・代謝指標と母体因子との関連を検討した。

(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 及び妊娠中の体重増加と妊娠高血圧症候群発症リスクの検討

妊娠前 BMI 及び妊娠中の体重増加と妊娠高血圧症候群発症リスクの検討を、家庭血圧データのある 608 人で行い、56 名 (9.2%) に妊娠高血圧症候群を発症した。妊娠前 BMI が 1 kg/m^2 上昇ごとのオッズ比は 1.1 倍 (95% CI: 1.1 - 1.2) であり、妊娠時年齢、高血圧家族歴、出産歴に加え出産予定季節で補正後も有意であった。妊娠前 BMI 25.0 kg/m^2 で対象者を 2 群に分類すると、妊娠前の正常体重妊婦に比較し妊娠前の肥満妊婦における妊娠高血圧症候群のオッズ比は 3.0 倍 (95% CI: 1.6 - 5.7) と有意に高かった。妊娠前 BMI、妊娠時年齢、喫煙歴、高血圧家族歴、出産歴に加え出産予定季節で補正後、妊娠中の体重増加が 1 kg 上昇ごとのオッズ比は、有意であった (OR: 1.1 (95% CI: 1.0 - 1.2))。

妊娠中の血圧推移に対する妊娠中の体重増加の影響を層別に検討するため、妊娠前 BMI と妊娠中の体重増加を用いて対象者を 4 群に分類し、解析を行った。BMI 低値かつ体重増加小群の SBP と比較し、他の 3 群の

SBP はいずれも有意に高値を示し、DBP においても同様の関連が認められた。

②高血圧家族歴・母親の妊娠時血圧と妊娠高血圧症候群発症リスクの検討

家族歴情報のある 569 人において、高血圧家族歴あり群では高血圧なし群と比較すると、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、母親のみ高血圧群の血圧レベルが有意に高値であり ($P = 0.002 / 0.003$)、出産週数、母親の糖尿病既往歴を補正に加えても同様の結果であった ($P = 0.01 / 0.002$)。また、妊娠高血圧症候群を発症していない 518 人において両親の高血圧有無と妊娠時家庭血圧との関連を検討したところ、妊娠期間中を通して、4 群間の血圧レベルに有意差を認め ($P = 0.008 / 0.001$)、両親のどちらか一方が高血圧であると血圧は高くなった。

母子手帳データのある 268 人では、母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との直線的な関連が認められ、母親の妊娠 9 カ月時収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との関連が最も明瞭であった。

2. 産後長期予後に関する研究 (目時弘仁)

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および 30 年後の糖尿病有病リスクは高い結果を示した。妊娠期間中の収縮期血圧レベルが 123.2~138.7 mmHg であった群は、93.3~109.5 mmHg であった群と比較して、高血圧有病リスクは 3.8 倍であった。

妊娠時体重が大きいほど 30 年後の高血圧有病リスクは高く、妊娠前体重が 65~81.2kg であった群では、45~53.7kg であった群と比較して、高血圧有病リスクは 2.7 倍であった。

各妊娠週数における血圧測定値と平均 30 年後の高血圧有病リスクとの関連を検討したところ、妊娠 12 週や妊娠 40 週の収縮期血圧レベルと比較して、妊娠 22 週の収縮期血圧レベルと高血圧有病リスクとの関連が強いことが示され、妊娠中の平均収縮期血圧レベル 20 パーセントایل上昇毎に高血圧有病リスクが 1.29 倍上昇するのに比較し、妊娠 22 週の収縮期血圧レベルで再計算すると 1.35 倍上昇し、高血圧有病リスクの評価に 22 週の血圧値が有用である可能性が考えられた。

児の出生児体重と妊婦の 30 年後の高血

圧有病リスクとの関連を検討したところ、児の出生児体重が小さいほど妊婦の 30 年後の高血圧有病リスクは高値となった。

3. 母子手帳情報を用いた母娘の世代間研究 (坂本なほ子)

5 歳児検診参加者中、748 名から母子手帳情報の提供があった。平成 23 年 1 月 31 日時点で、祖母の平均年齢は 68.0 歳、母親の平均年齢は 39.9 歳であった。妊娠中に高血圧であった祖母 2 名は現在も高血圧 (100%) であり、妊娠中は正常であった 210 名の祖母のうち 34 名 (16.2%) が現在は高血圧であった ($p < 0.05$)。妊婦期の血圧レベルと現在の持病の関連について、出産時年齢と現在の年齢を調整したところ、妊婦期の収縮期血圧レベルが高い者は、低い者と比べて高血圧を持病とするオッズ比が 4.9、慢性疾患 (糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連) を持病とするオッズ比が 3.9 と高いことが明らかになった。

4. 成育コホート研究を用いた妊娠中のイベントと女性の生活習慣病リスクに関する研究

- 妊娠高血圧症候群合併女性の産後 5 年時の予後 - (荒田尚子)

対象者 403 例のうち、妊娠高血圧症候群 (PIH) 者は 12 例であり、5 年後の高血圧有病者は 12 例、糖尿病有病者は 3 例であった。PIH 群と非 PIH 群において妊娠時および 5 年後の年齢、体格に差はなかった。分娩後 5 年時の高血圧有病率が非 PIH 群で 2.6% であったのに対し、PIH 群で 16.7% と約 6.4 倍のリスクあったが有意差はなく、糖尿病有病率については差をみとめなかった。正常高値以上の血圧値の頻度は非 PIH 群で 6.4%、PIH 群で 33.3% と約 5 倍のリスクであった。特定健診で用いられている基準を用いた糖尿病スクリーニング陽性者の割合は非 PIH 群で 7.2%、PIH 群で 50% と PIH 群で有意に高率であった。

PIH 群と非 PIH 群の妊娠中から産後 1 ヶ月、産後 5 年の血圧値の検討では、PIH 群の血圧値は非 PIH 群の血圧値と比較して妊娠初期、妊娠 20 週、産後 1 ヶ月は有意に高値であり、産後 5 年時も有意差はなかったが高値であった。

5. 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)

解析の結果、FLT1、ENG、PlGF、TGF- α 1、placenta specific-13 が対照と比較し、有意な変化を示した。さらに、PIH 発症予知について ROC を描いて検討した結果、AUC (SD)は、FLT1で0.872(0.064)、ENGで0.966(0.019)と抗血管増殖因子が特に優れた発症予知マーカーであった。さらに、それらの組み合わせで、5%疑陽性率水準で72.3%のPIH発症予知が可能であることを示した。

6. 出生コホートをを用いた前向き研究- 健常6歳児の成長・代謝指標に関する研究(堀川玲子)

6歳児における身長 SDS は母の身長 SDS と有意な正相関を示し、また出生時の身長体重とも有意な正相関を示した。血中 IGF-I は身長 SDS と有意な正相関を示した。

D. 考察

1. 産後長期予後に関する研究(今井 潤)

妊娠前のBMIや妊娠期間中の体重増加は、妊娠期間中の血圧レベルに関連し、妊娠高血圧症候群発症リスクを増大させていると考えられる。一方、高血圧家族歴や、妊婦の母親の高めの血圧が、妊婦の妊娠高血圧症候群発症リスクや妊娠期間中の血圧レベルと関連した。これらから、妊娠初期に既に得られている情報を用いて妊婦のリスク評価を行える

2. 産後長期予後に関する研究(目時弘仁)

妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、また、妊娠前体重が多いほど、30年後の生活習慣病有病リスクが高くなっており、今回の解析では妊娠22週の血圧レベルが産後30年後の高血圧有病リスクを最も良好に予測していた。児の出生時体重が小さいほど、その後の高血圧有病リスクは高値であり、交絡要因を加味して詳細に検討する必要があると示唆された。

3. 母子手帳情報を用いた母娘の世代間研究(坂本なほ子)

妊婦期の収縮期血圧レベルと現在の高血圧有病の間に関連が認められ、収縮期血圧レベルが高い者は、低い者と比べてオッズ比が4.9倍であることが明らかとなった。他の疾患についても、サンプルサイズを大きくし、再度解析を試みる必要がある。

4. 成育コホート研究を用いた妊娠中のイベントと女性の生活習慣病リスクに関する研究

- 妊娠高血圧症候群合併女性の産後5年時の予後-(荒田尚子)

分娩後5年時ですでに妊娠高血圧症候群発症群は高血圧有病者を6人に1人の頻度と高率にみとめ、妊娠高血圧症候群非発症群と比較して高血圧の頻度は約6.4倍であったことから、妊娠高血圧症候群既往者は産後に血圧が正常化しても前高血圧段階としての経過観察および指導が必要と考えられる。また、妊娠高血圧症候群発症群は糖尿病スクリーニング陽性者が半数を占めていることから、将来の女性の動脈硬化疾患のハイリスク群としての管理が重要となる。

5. 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)

母体血細胞成分中RNAを分析することで、いままでBlack Boxであった胎盤の機能的な変化が妊娠初期からreal-timeにモニターでき、その応用としてPIHの発症予知が可能であることがわかった。

6. 出生コホートをを用いた前向き研究- 健常6歳児の成長・代謝指標に関する研究(堀川玲子)

6歳時の体格は母の素因に規定されることが示唆され、成長ホルモン総分泌量が身長に影響を及ぼしている可能性が考えられた。

E. 結論

平成21年度に引き続き、東京と宮城という異なった2つの地域の病院ベースで行われている既存の妊娠・出生コホート研究(成育コホート研究、BOSHI研究)から、妊娠中のイベントの発症予測や産後5年の女性の健康予後を明らかにした。また、妊婦の母親の母娘健康手帳と妊婦の母親、すなわち祖母を対象とした病歴聴取により、妊娠中の血圧値、タンパク尿、出生児の体重とその約30年~35年の女性の長期予後との関連性が明らかになった。また、家族歴と妊娠中の血圧値の推移を詳細に検討した結果、父親では示されなかった母親の高血圧歴が有意に妊婦の妊娠中の血圧高値と関連していることを示し、世代間、特に母から娘へ

の疾患素因の継承を明らかにすることができた。また、初年度に引き続き、母体血細胞成分中の RNA 分析により非常に早期から胎盤の機能的変化をモニタリングでき PIH の発症予測に貢献できる手法を明らかにすることができた。最終年度は、妊娠高血圧症群のみならず、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合併とその母児の健康予後を明らかにし、妊娠中の各種イベントにより生活習慣病ハイリスク群を効果的に選定し予防するための指針を作成する。

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 妊娠高血圧症候群の発症予測

・妊娠 10-14 週の母体血細胞成分中 RNA を分析することで、いままで Black Box であった胎盤の機能的な変化が妊娠初期から real-time にモニターでき、その応用として妊娠高血圧症候群の発症予知が可能であった (関沢)

・妊娠前 BMI が 1 kg/m^2 上昇ごとのオッズ比は、妊娠時年齢、高血圧家族歴、出産歴に加え出産予定季節で補正後も 1.1 倍 (95 % CI: 1.1 - 1.2) と有意に高値であった。妊娠前の正常体重妊婦に比較し妊娠前の肥満妊婦における妊娠高血圧症候群のオッズ比は補正後も 2.7 倍 (95 % CI: 1.4 - 5.2) と有意に高く、妊娠中の体重増加が 1 kg 上昇ごとに 1.1 倍 (95 % CI: 1.0 - 1.2) と有意に高値であった。妊娠前 BMI 低値かつ妊娠中の体重増加小群の SBP と比較し、他の 3 群の妊娠中の血圧値はいずれも有意に高値を示した (今井)。

・高血圧家族歴のうち母親のみ高血圧である群の妊娠中の血圧値は高血圧の家族歴のない群に比較すると、出産週数、母親の糖尿病既往歴を補正に加えても、収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に高値であった。妊娠高血圧症候群を発症していない妊婦において、両親の高血圧有無と妊娠時家庭血圧との関連を検討したところ、妊娠期間中を通して両親のどちらか一方が高血圧であると血圧は高くなった (今井)。

1-2 妊娠中のイベントと 5 年予後

・妊娠高血圧症候群発症者は分娩後 5 年時ですでに高血圧発症が 16.7%、すなわち 6

人に 1 人と高率にみとめ、妊娠高血圧症候群非発症群に比較して高血圧の頻度は約 6.4 倍であった。また、妊娠糖尿病のスクリーニング陽性率も非発症群の 7.2% に対し 50% と高率であった。

1-3 妊娠中のイベントと産後長期予後

・宮城県で行われた母子手帳データ解析の結果 (BOSHI 研究)、妊娠期間中の血圧レベルが高いほど、30 年後の高血圧有病リスク、糖尿病有病リスクが高くなり、妊娠前体重が高いほど、30 年後の高血圧有病リスクは高かった。また、今回の解析では妊娠 22 週の血圧レベルが出産 30 年後の高血圧有病リスクを最も良好に予測した (目時)。また、出生児の出生時体重が小さいほど、その後の高血圧有病リスクは高値であり、交絡要因を加味した詳細な検討が必要と考えられた。(目時)。

・東京での BOSHI 研究の対象者に比較してより高齢女性が対象となる成育コホート研究の一部である母子手帳調査の結果、妊婦期の収縮期血圧レベルが高い者は、低い者と比べて高血圧を持病とするオッズ比が 4.9、慢性疾患 (糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連) を持病とするオッズ比が 3.9 と高値であった (坂本)。

2. 生活習慣病リスクの母体から次世代への継承性

・母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との直線的な関連が認められ、母親の妊娠 9 カ月時収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との関連が最も明瞭であった (今井)。

・6 歳児における身長は母の身長と有意な正相関を示し、また出生時の身長体重とも有意な正相関を示した (堀川)。

F. 研究発表

1. 論文・総説

1. Watanabe Y, et al. and Imai Y. 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.
2. Watanabe Y, et al. and Imai Y. Parental longevity and offspring's

- home blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010; 28: 272-7.
3. Metoki H, Ohkubo T, and Imai Y. Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan. *Hypertens Res*. 2010;33:652-6.
 4. Seki M, et al. and Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010 Sep;28:1814-20.
 5. 目時弘仁、八重樫伸生、今井潤. 家庭血圧測定とその有用性産婦人科治療 102(1), 82-87, 2011-01
 6. Metoki H, et al. Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan. *Hypertens Res*. 2010;33:652-6.
 7. Jwa SC, Arata N, Sakamoto N, Watanabe N, Aoki H, Kurauchi-Mito A, Dongmei Q, Oyha Y, Ichihara A, Kitagawa M. Prediction of pregnancy induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. submitting.
 8. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Wibowo N, Rizzo N, Okai T. Prediction of pre-eclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks of gestation. *BJOG*. 2010 Apr;117(5):557-64.
 9. Farina A, Zucchini C, Sekizawa A, Purwosunu Y, de Sanctis P, Santarsiero G, Rizzo N, Morano D, Okai T. Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Dec;203(6):575.e1-7.
 10. Farina A, Zucchini C, De Sanctis P, Morano D, Sekizawa A, Purwosunu Y, Okai T, Rizzo N. Gene expression in chorionic villous samples at 11 weeks of gestation in women who develop pre-eclampsia later in pregnancy: implications for screening. *Prenat Diagn*. 2011 Jan 4.
 11. Yamazawa K, Akabayashi K, Kagami M, Sato T, Saito S, Horikawa R, Hizuka N, Ogata T. Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype. *Med Genet*; Aug 3: Epub ahead of print, 2010
 12. Sato Y, Warabisako E, Yokokawa H, Harada S, Tsuda M, Horikawa R, Kurokawa Y, Okada T, Ishizuka N, Kobayashi Y, Kishi M, Takahashi T, Kasahara Y, Imazeki N, Senoo A, Inoue S. High cardiovascular risk factors among obese children in an urban area of Japan. *Obesity Research & Clinical Practice* 4: e333-337, 2010.
 13. 堀川玲子 小児期から始まる生活習慣病-実態と予後 環境ホルモン学会 NewsLetter 12(4) 2010.
- ## 2. 学会発表
1. Kawaguchi M, et al. and Imai Y. Decreased mid pregnancy fall in home blood pressure in relation to insulin resistance: the BOSHI study. 20th European Meeting on Hypertension (ESH), Oslo, Jun. 2010 (口頭)
 2. Metoki H, et al. and Imai Y. White coat effect in relation to gestational age in pregnant women: the BOSHI study. 23rd Scientific Meeting of International Society of Hypertension (ISH), Vancouver, Sep. 2010. (示説)
 3. Metoki H, et al. and Imai Y. Smoking, passive smoking and home blood pressure values during pregnancy: the BOSHI study. 17th The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) World Congress (W5.3). Melbourne, Oct. 2010. (口頭).
 4. 目時弘仁、今井潤ら、喫煙・受動喫煙と妊娠期間中の血圧推移: BOSHI 研究、第 80 回日本衛生学会、仙台 2010 年 5 月(口

- 頭)
5. 星川美奈子、今井潤ら、母親の妊娠期間中血圧レベルと娘の妊娠期間中血圧推移の関連：BOSHI 研究、第 80 回日本衛生学会、仙台 2010 年 5 月(口頭)
 6. 浅山敬、今井潤ら、胎児期のメチル水銀曝露と 7 歳小児の家庭血圧との関連：東北スタディから、第 80 回日本衛生学会、仙台、2010 年 5 月(口頭)
 7. 保坂実樹、今井潤ら、母乳栄養と 7 歳児の家庭血圧の関連：東北スタディ、第 33 回日本高血圧学会、福岡、2010 年 10 月(口頭)
 8. 佐々木彩乃、今井潤ら、正常妊娠における妊娠初期ヘマトクリット(Ht)と家庭血圧推移との関連：BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会(P-8)、東京、2010 年 10 月(示説)
 9. 目時弘仁、今井潤ら、妊娠経過と白衣効果の推移の関連：BOSHI 研究、第 22 回血圧管理研究会、京都、2010 年 12 月(口頭)
 10. 佐藤友里恵、目時弘仁ら、妊婦の出生体重及び妊娠前肥満度と妊娠中の家庭血圧推移：BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会(O-6)、東京、2010 年 10 月(口頭)
 11. 星川美奈子、目時弘仁ら、母親の妊娠期間中血圧値と娘の妊娠期間中血圧推移との関連、第 31 回日本妊娠高血圧学会(P-10)、東京、2010 年 10 月(示説)
 12. 三戸麻子、荒田尚子、村島温子、青木宏明、左勝則、渡邊典芳、左合治彦、坂本なほ子、市原淳弘、大矢幸弘、北川道弘、成育コホート研究を用いた妊娠高血圧症候群合併女性の産後 5 年時の血圧予後：第 21 回腎と妊娠研究会、大宮、2011. 3. 5
 13. Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Naoko Arata, Yukihiro Oya : Maternal characteristics in relation to low birth weight infants in a Japanese cohort study. Scotland, 2011. 1. 21-22
 14. 邱 冬梅、坂本なほ子、荒田尚子、池谷美樹、大矢幸弘：低体重児出生と妊娠後期栄養との関連に関するコホート研究。第 21 回日本疫学会学術総会、札幌、2011. 1. 21-22
 15. 青木宏明、渡邊典芳、左勝則、花岡正智、加藤有美、池谷美樹、小澤伸晃、荒田尚子、村島温子、左合治彦、北川道弘、名取道也、：母体の出下時体、妊娠前母体体重、児の出生体重における関連の検討。第 46 回日本周産期・新生児医学会 2010. 7. 11-12
 16. 池谷美樹、左勝則、宮田あかね、渡邊典芳、塚原優己、山口晃史、村島温子、久保隆彦、左合治彦、北川道弘、名取道也、荒田尚子、妊娠初期に体重が減少した妊婦の至適体重増加量についての検討—成育コホート研究より— 第 46 回日本周産期・新生児医学会、神戸市、2010. 7. 11-12
 17. 佐藤詩織、荒田尚子、八代智子、入江聖子、久野道、税所芳史、山口晃史、谷山松雄、久保隆彦、左合治彦、村島温子：低出生体重で生まれた女性の妊娠中のインスリン分泌とインスリン感受性の検討 第 26 回日本糖尿病・妊娠学会、年次学術集会、さいたま市、2010. 11. 26-27
 18. 関沢 明彦、Yuditinya Purwosunu、清水華子、仲村 将光、小出馨子、岡井崇、抗酸化剤による妊娠高血圧症候群発症予防—酸化ストレスのある妊婦におけるランダム化比較試験—第 62 回日本産科婦人科学会学術講演会 平成 22 年 4 月 25 日。
 19. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Koide K, Okai T. Prediction of preeclampsia by cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks. 15th International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy 2010. 7. 11-14 Netherland
 20. 関沢明彦、小出馨子、仲村将光、松岡隆、岡井崇、抗酸化剤による妊娠高血圧症候群発症予防：酸化ストレスのある妊婦でのランダム化比較試験。第 13 回 Vitamin E update Forum 2010. 8. 20. 東京。
 21. 堀川玲子、野田雅裕、阿部清美、吉井啓介、内木康博。1 型糖尿病と自己免疫性炎症性腸疾患の合併例 第 14 回小児分子内分泌研究会(函館、2010 年 7

- 月3日)
22. 脇和之, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 亀井宏一, 伊藤秀一. 乳児期に糖尿病で発症し、FOXP3 に新規遺伝子変異を認めた IPEX (Immunodysregulation Polyendocrinopathy Enteropathy S-linked) 症候群の一長期生存例 第16回小児・思春期糖尿病シンポジウム (大阪, 2010年7月11日)
 23. Yoshii K, Noda M, Abe K, Naiki Y, Horikawa R. Congenital absence of the portal vein as a cause of infantile intractable hypoglycemia. 49th Annual Meeting of the European society for Paediatric Endocrinology (ESPE) (Prague September 23, 2010)
 24. 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子. 21水酸化酵素欠損症キャリアーオーバー女性の妊娠・出産の経験 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月7日)
 25. 野田雅裕, 阿部清美, 吉井啓介, 内木康博, 堀川玲子, 亀井宏一, 伊藤秀一, 有安大典, 坪内肯二, 飯島一誠. 1型糖尿病に自己免疫性炎症性腸疾患を合併した3例 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月8日)
 26. 脇和之, 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子, 小崎里香, 勝又規行, 佐合治彦. 21水酸化酵素欠損症 (21OHD) の出生前診断・胎児治療を行った9例 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月9日)
 27. 内木康博, 中尾寛, 宇田川智宏, 亀井宏一, 伊藤秀一, 堀川玲子. PTUによるANCA関連血管炎寛解後に放射性ヨード治療を要したバセドウ病合併のダウン症の一女兒例 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月9日)
 28. 山本晶子, 西垣五月, 水野裕介, 脇和之, 野田雅裕, 内木康博, 堀川玲子. 国立成育医療研究センターにおけるビタミンD欠乏症12例の検討 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月8日)
 29. 島田由紀子, 市川剛, 小山さとみ, 志村直人, 堀川玲子, 有阪治. 胎生期ホルモンの空間認知脳への影響を粘土の造形表現からみた検討 (第3報) 第44回日本小児内分泌学会 (大阪, 2010年10月8日)
 30. Noda M, Abe K, Yoshii K, Naiki Y, Horikawa R, Kamei K, Itou S, Ariyasu D, Tsubouchi K, Iijima K. Three Patients with Type 1 Diabetes Mellitus Associated with Autoimmune Inflammatory Bowel Disease. (西安, 2010年11月19日)
 31. Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K, Noda M, Naiki Y, Tanaka T, Tanae A, Horikawa R. Pregnancy and Delivery in 3 Women with Congenital Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. (西安, 2010年11月19日)
 32. Naiki Y, Noda M, Nishigaki S, Mizuno Y, Waki K, Horikawa R. Experience of Intravenous Pamidronate Treatment for Children with Osteogenesis Imperfecta. (西安, 2010年11月19日)
- 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

II. 分担研究報告

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)の今年度のデータ 654 人分を用いて交絡要因と血圧推移との関連について解析を行った。妊娠前 BMI が 1 kg/m^2 上昇ごとのオッズ比は、妊娠時年齢、高血圧家族歴、出産歴に加え出産予定季節で補正後も 1.1 倍(95 % CI: 1.1 - 1.2)と有意に高値であった。妊娠前 BMI 25.0 kg/m^2 で対象者を 2 群に分類すると、妊娠前の正常体重妊婦 に比較し妊娠前の肥満妊婦における妊娠高血圧症候群のオッズ比は補正後でも 2.7 倍(95 % CI: 1.4 - 5.2) と有意に高く、妊娠中の体重増加が 1 kg 上昇ごとに 1.1 倍 (95 % CI: 1.0 - 1.2) と有意に高値であった。妊娠前 BMI と妊娠中の体重増加を用いて対象者を 4 群に分類し、解析を行ったところ、BMI 低値かつ体重増加小群の SBP と比較し、他の 3 群の SBP はいずれも有意に高値を示し、DBP においても同様の関連が認められた、妊娠中の血圧値に対する妊婦の出生体重と妊娠前 BMI の有意な交互作用が認められた ($P < 0.001$)。

高血圧家族歴あり群では高血圧なし群と比較すると、出産週数、母親の糖尿病既往歴を補正に加えても、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、母親のみ高血圧群の血圧レベルが有意に高値であった ($P < 0.01$)。妊娠高血圧症候群を発症していない 518 人において両親の高血圧有無と妊娠時家庭血圧との関連を検討したところ、妊娠期間中を通して、4 群間の血圧レベルに有意差を認め ($P < 0.008$)、両親のどちらか一方が高血圧であると血圧は高くなった(図 4)。母子手帳データのある 268 人では、母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との直線的な関連が認められ、母親の妊娠 9 カ月時収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との関連が最も明瞭であった。

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。

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ヵ月までの間、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)・内科的日誌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	1346	総出産者数	893
20週以前での登録者数	1067	20週以降での登録者数	180
2006/10～2009/9の予約数	3917	2006/10～2009/3の説明者数	1322
前向き登録者数	731	うち、高血圧既合併例	16
出産までの追跡終了	654	追跡中止	61
妊婦高血圧症候群新規発症	56	同意撤回	6
		転院	45
正常妊婦	598	死産	10
家庭血圧有り	552		
家庭血圧無し	46		

表 1. BOSHI 研究全体の登録状況

C. 研究結果

平成 23 年 2 月 28 日現在、1346 名の妊婦が研究に参加している。平成 22 年度は、平成 22 年 3 月 31 日までに出産した 654 人 (平均年齢 31.4 歳) を研究対象者として主に解析を行った。

妊娠前 BMI 及び妊娠中の体重増加

妊娠前 BMI 及び妊娠中の体重増加と妊娠高血圧症候群発症リスクの検討は、家庭血圧データのある 608 人で検討した。表 2 に妊娠前 BMI と妊娠高血圧症候群の関連を示す。全対象者 608 名のうち、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦は 56 名 (9.2%) であった。妊娠前 BMI により 5 群に分類し検討を行うと、肥満群において妊娠高血圧症候群の割合が高率であった (肥満 I: 20.3 %, 肥満 II: 18.2 %)。

続いて妊娠前肥満度及び妊娠中の体重増加と妊娠高血圧症候群リスクの検討を行った (表 3)。妊娠前 BMI が 1 kg/m² 上昇ごとのオッズ比は 1.1 倍 (95 % CI: 1.1 - 1.2) であり、妊娠時年齢、高血圧家族歴、出産歴に加え出産予定季節で補正後も有意であった。妊娠前 BMI 25.0 kg/m² で対象者を 2 群に分類すると、妊娠前の正常体重妊婦に比較し妊娠前の肥満妊婦における妊娠高血圧症候群のオッズ比は 3.0 倍 (95 % CI: 1.6 - 5.7) と有意に高く、補正後も有意であった。

妊娠中の体重増加が 1 kg 上昇ごとのオッズ比は 1.0 倍 (95 % CI: 1.0 - 1.1) であった。妊娠前 BMI、妊娠時年齢、喫煙歴、高血圧家族歴、出産歴に加え出産予定季節で補正後、妊娠中の体重増加 1 kg 上昇ごとのオッズ比は有意であった (OR: 1.1

(95 % CI: 1.0 - 1.2))。対象者 608 名における妊娠中の体重増加の中央値 10.3 kg で対象者を分類すると、妊娠高血圧症候群発症リスクに有意差は認められなかった

妊娠高血圧症候群を発症した妊婦 56 名を除外し、正常血圧の対象者 552 名を妊娠前 BMI により 5 群に分類し検討を行うと、妊娠前体重、BMI は 5 群間で有意差が認められた (全 P < 0.0001)。出産歴、妊娠前の喫煙及び飲酒習慣について 5 群間の有意差は認められなかった。高血圧家族歴は妊娠前 BMI が高値であるほど割合が高い傾向が認められた (P = 0.07)。妊娠中の血圧推移に対する妊娠前 BMI の影響を検討するため、妊娠前の BMI で対象者を 5 群に分類し、解析を行った (図 2)。測定日の最低気温に加え、妊娠中の体重増加で補正後、妊娠期間を通して 5 群間の血圧 (SBP / DBP) の差は有意であった (P < 0.0001)。また正常 I 群と比較し、肥満群の血圧値は有意に高値を示した (肥満 I, P < 0.0001; 肥満 II, P < 0.0001)。

続いて妊娠中の血圧推移に対する妊娠中の体重増加の影響を層別に検討するため、妊娠前 BMI と妊娠中の体重増加を用いて対象者を 4 群に分類し、解析を行った (図 3)。妊娠期間を通して、4 群間の血圧に有意差が認められた (P < 0.0001)。BMI 低値かつ体重増加小群の SBP と比較し、他の 3 群の SBP はいずれも有意に高値を示した。DBP においても同様の関連が認められた (BMI 低値体重増加大: P < 0.02, BMI 高値体重増加小: P < 0.0001, BMI 高値体重増加大: P < 0.0001)。また妊娠中の血圧値に対する妊婦の出生体重と妊娠前 BMI の有意な交互作用が認められた (P < 0.0005)。

Variables	全体 (n = 608)	妊娠前 BMI による分類					P*
		低体重 (n = 72)	正常 I (n = 324)	正常 II (n = 131)	肥満 I (n = 59)	肥満 II (n = 22)	
正常妊婦, n (%)	552 (90.8)	71 (98.6)	299 (92.3)	117 (89.3)	47 (79.7)	18 (81.8)	0.002
妊娠高血圧症候群 発症妊婦, n (%)	56 (9.2)	1 (1.4)	25 (7.7)	14 (10.7)	12 (20.3)	4 (18.2)	

表 2. 妊娠前 BMI と妊娠高血圧症候群発症との関連

Variables	妊娠高血圧症候群, n (%)	補正前 OR (95 % CI)	補正後 OR (95 % CI)
妊娠前 BMI (連続量)	—	1.1 (1.1 – 1.2) [†]	1.1 (1.1 – 1.2) ^{*†}
妊娠前 BMI < 25.0 kg/m ²	40 / 527 (7.6)	1.0 (reference) [§]	1.0 (reference)
≥ 25.0 kg/m ²	16 / 81 (19.8)	3.0 (1.6 – 5.7) [†]	2.7 (1.4 – 5.2) ^{*†}
妊娠中の体重増加 (連続量)	—	1.0 (1.0 – 1.1)	1.1 (1.0 – 1.2) [†]
妊娠中の体重増加 < 10.3 kg	28 / 311 (9.0)	1.0 (reference) [§]	1.0 (reference)
≥ 10.3 kg	28 / 297 (9.4)	1.1 (0.6 – 1.8)	1.6 (0.9 – 2.9) [†]

表 3. 妊娠前肥満度及び妊娠中の体重増加と妊娠高血圧症候群リスク

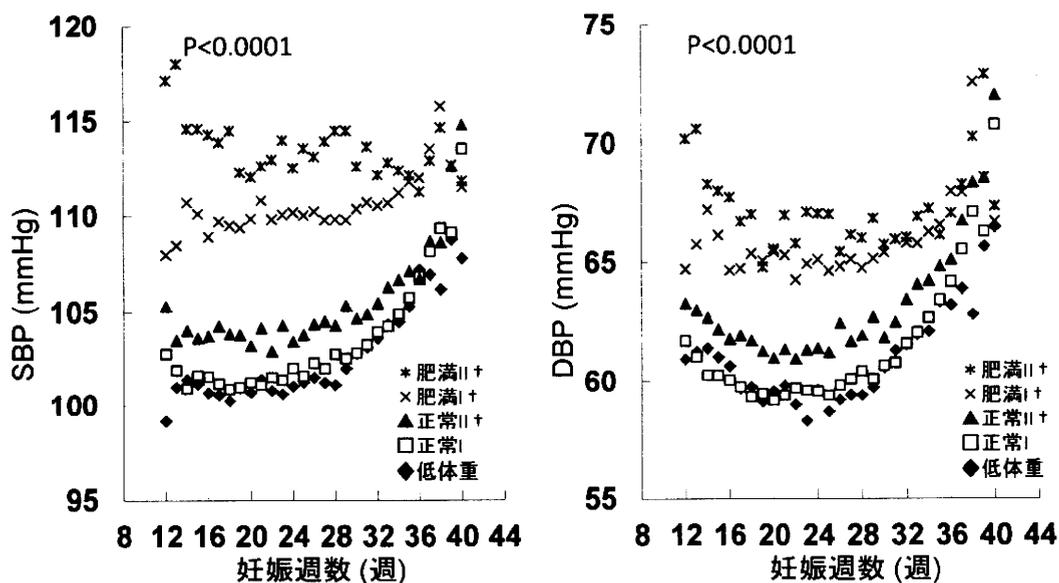


図 2 妊娠前 BMI と妊娠期間中の家庭血圧推移

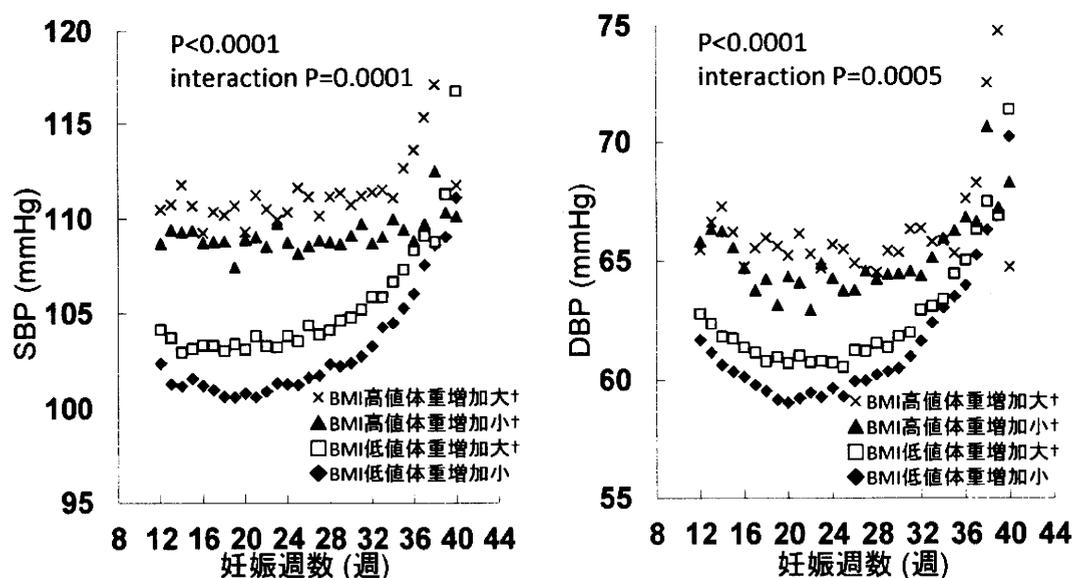


図 3. 妊娠前 BMI と妊娠中の体重増加の組み合わせと妊娠期間中の家庭血圧推移

高血圧家族歴・母親の妊娠時血圧

家族歴情報のある 569 人において、高血圧家族歴あり群では高血圧なし群と比較すると、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、母親のみ高血圧群の血圧レベルが有意に高値であった ($P = 0.002 / 0.003$)。さらに出産週数、母親の糖尿病既往歴を補正に加えても同様の結果であった ($P = 0.01 / 0.002$)。また、妊娠高血圧症候群を発症していない 518 人において両親の高血圧有無と妊娠時家庭血圧との関連を検討したところ、妊娠期間中を通して、4 群間の血圧レベルに有意差を認め ($P = 0.008 / 0.001$)、両親のどちらか一方が高血圧であると血圧は高くなった (図 4)。

母子手帳データのある 268 人で母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との関連を、線形混合モデルにより検討した。補正項目には、測定日の最低気温に加え、妊娠時年齢、妊娠前 BMI を用いた。収縮期血圧において、母親の妊娠時平均収縮期血圧が高値であると娘の妊娠時家庭血圧は高値となり ($P = 0.003$)、各群間では Q1 群に比して Q3 - Q5 群の血圧レベルは高値であった ($P = 0.02, 0.0006, 0.001$) (図 5)。拡張期血圧でも同様に 5 群間で関連を認め ($P = 0.01$)、Q1 群に比して Q3 - Q5 群で有意に高値となった ($P = 0.007, 0.005, 0.004$)。

母親の高血圧既往歴を補正項目に加えると、娘の収縮期血圧は 5 群間で有意差を示したが、拡張期血圧では有意な関連をみとめなかった ($P = 0.01 / 0.06$)。

各種因子で補正後の、妊娠 20 週及び

36 週における娘の妊娠時家庭血圧について検討した (図 6)。妊娠 20 週における家庭血圧値は、Q1 群 100.4 / 58.7 mmHg、Q2 群 102.3 / 59.5 mmHg、Q3 群 102.8 / 61.1 mmHg、Q4 群 104.4 / 61.4 mmHg、Q5 群 104.5 / 61.2 mmHg であった。また収縮期血圧では、Q1 群に比して Q4 - Q5 群の血圧は高値であり ($P = 0.004, 0.003$)、拡張期血圧では Q1 群と比較して Q3 - Q5 群において高値であった ($P = 0.04, 0.02, 0.03$)。

また、妊娠 36 週における家庭血圧値は、Q1 群 104.5 / 62.3 mmHg、Q2 群 106.3 / 63.5 mmHg、Q3 群 107.5 / 65.6 mmHg、Q4 群 110.2 / 65.5 mmHg、Q5 群 109.5 / 66.6 mmHg であり、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、Q1 群に比して Q3 - Q5 群の家庭血圧は高値であった ($P = 0.03 / 0.005, <0.0001 / 0.006, 0.0003 / 0.0002$)。

母親の妊娠 9 カ月時収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との関連を、線形混合モデルにより検討したところ、妊娠期間中を通して、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、母親の妊娠 9 カ月時収縮期血圧が高値であるほど娘の妊娠時家庭血圧も高値であった ($P = <0.0001 / <0.0001$) (図 2-9)。また 2 群間で比較すると、Q2 - Q5 群のいずれにおいても Q1 群に比して血圧レベルは有意に高値となり ($P = <0.0001 / 0.0002, <0.0001 / <0.0001, <0.0001 / <0.0001, <0.0001 / <0.0001$)、補正項目に母親の糖尿病既往歴及び児の出生体重を加えても、結果は同様であった ($P = <0.0001 / <0.0001$)。

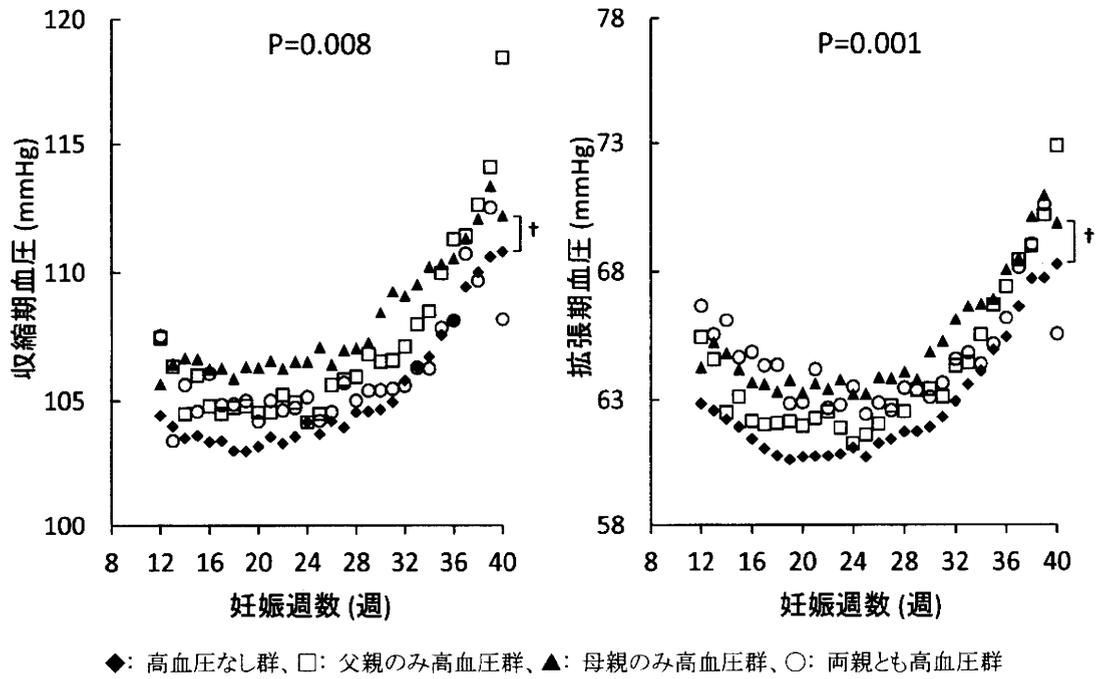
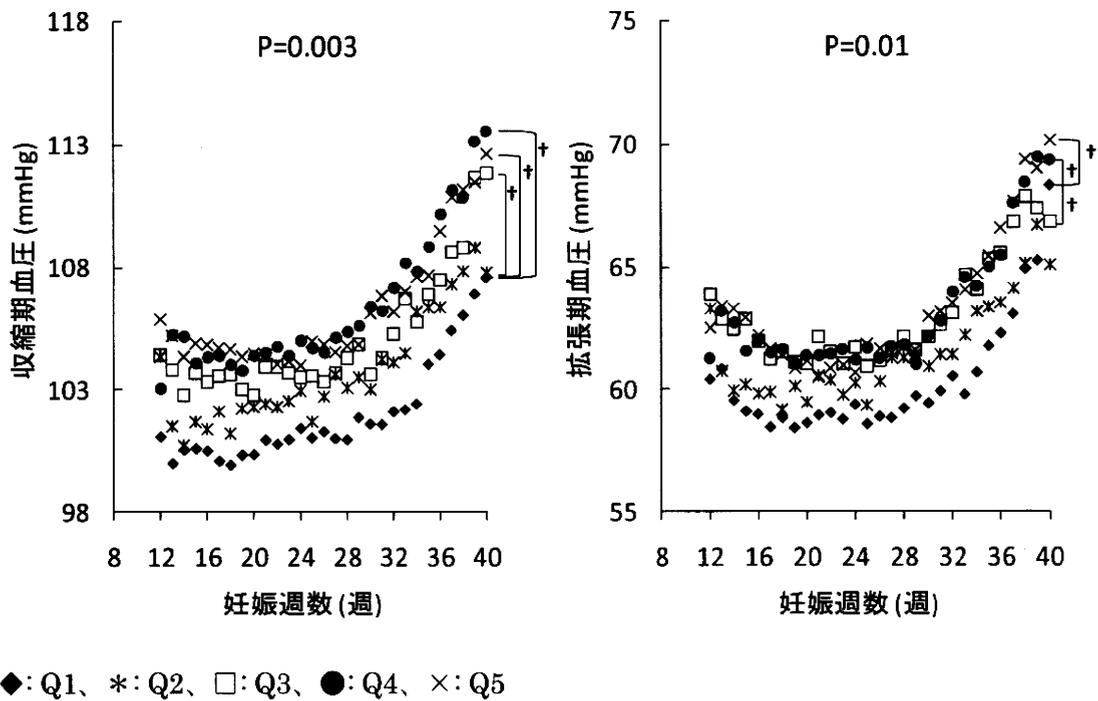


図 4. 両親の高血圧と妊娠期間中の家庭血圧推移



補正項目: 測定日の最低気温、妊娠時年齢、妊娠前 BMI

†: $P < 0.05$ vs. Q1

図 5. 母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の家庭血圧推移