

妊娠初期の食塩摂取量で均等3分割				
	Q1	Q2	Q3	P*
妊娠初期の食塩摂取量, g/日	<8.6	8.6-10.5	≥10.5	
n, 名	191	190	197	-
妊娠時年齢, 歳	31.3 ± 4.7	31.9 ± 5.0	31.2 ± 4.6	0.2
出産時週数, 週	39.8 ± 1.2	39.5 ± 1.3	39.8 ± 1.1	<u>0.04</u>
妊娠前体重, kg	52.8 ± 8.7	54.7 ± 9.7	55.9 ± 8.9	<u>0.003</u>
妊娠前身長, cm	157.9 ± 5.7	158.1 ± 5.3	159.1 ± 5.2	0.07
妊娠前BMI, kg/m ²	21.2 ± 3.3	21.9 ± 3.7	22.1 ± 3.4	<u>0.02</u>
体重増加, kg	10.0 ± 3.0	9.5 ± 3.2	9.9 ± 2.9	0.3
妊娠前喫煙, %	10.8	15.8	18.8	0.09
妊娠前飲酒, %	42.8	46.0	52.1	0.2
高血圧家族歴, %	37.2	32.1	36.6	0.5
糖尿病家族歴, %	14.7	16.8	12.7	0.5
児				
男児, %	57.0	47.8	52.9	0.2
児出生体重, g	3069.3 ± 390.7	3033.9 ± 401.2	3097.1 ± 407.3	0.3
児出生身長, cm	50.6 ± 2.3	50.5 ± 1.9	50.7 ± 2.0	0.5
児出生頭囲, cm	33.6 ± 1.3	33.4 ± 1.4	33.4 ± 1.3	0.2
児出生胸囲, cm	31.9 ± 1.6	31.5 ± 1.8	31.8 ± 1.6	0.08
低出生体重, %	4.3	9.7	6.7	0.1
尿検査値				
尿中Na, mEq/L	139.0 ± 54.7	165.4 ± 58.9	178.7 ± 70.4	<u><0.001</u>
尿中K, mEq/L	68.9 ± 30.9	56.8 ± 25.5	43.4 ± 19.6	<u><0.001</u>
尿中Cr, mg/dL	179.6 ± 79.8	106.2 ± 42.1	67.1 ± 31.8	<u><0.001</u>
尿中アルブミン, mg/L	17.8 ± 20.1	7.4 ± 5.8	5.0 ± 10.6	<u><0.001</u>
アルブミン換算値, mg/g・CRE	9.6 ± 10.2	6.7 ± 4.7	7.2 ± 12.8	<u>0.01</u>
生化学検査値				
血漿レニン活性, ng/mL/hr	8.0 ± 19.7	6.4 ± 15.2	5.5 ± 13.2	0.3
血漿アルドステロン濃度, pg/mL	319.6 ± 164.8	280.5 ± 139.1	241.8 ± 121.6	<u><0.001</u>
妊娠初期の食塩摂取量, g/日	7.2 ± 1.1	9.5 ± 0.6	12.1 ± 1.3	<u><0.001</u>

表 1. 尿検査を施行し得た BOSHI 研究対象妊婦の基礎特性

*連続変数の検定には分散分析、頻度の検定には χ^2 検定または Fisher の正確検定を適宜使用

BMI: body mass index

低出生体重: 出生体重 <2500g と定義

妊娠初期の食塩摂取量で均等3分割					
Variables	全体 (n= 578)	Q1 (n= 191)	Q2 (n= 190)	Q3 (n= 197)	P*
正常妊婦, n (%)	525 (90.8)	178 (93.2)	165 (86.8)	197 (92.4)	0.06
妊娠高血圧症候群		13	25	15	
発症妊婦, n (%)	53 (9.2)	(6.8)	(13.2)	(7.6)	

表 2. 妊娠初期の食塩摂取量で均等3分割した場合の妊娠高血圧症候群発症率

Q1: <8.6g/日, Q2: 8.6-10.5g/日, Q3: ≥10.5g/日

*検定には χ^2 検定を使用

Variables	妊娠高血圧症候群 n,(%)	補正前 OR (95%CI)	補正後 OR (95%CI)
妊娠初期の食塩摂取量 (連続量)	-	0.9 (0.9 - 1.1) [†]	0.9 (0.8 - 1.1) [†]
妊娠初期の食塩摂取量 で均等 3 分割			
Q1 (n= 191)	13 / 191 (6.8)	1.0 (reference) [§]	1.0 (reference) [§]
Q2 (n= 190)	25 / 190 (13.2)	2.1 (1.0 - 4.2) [‡]	1.7 (0.9 - 3.6) [*]
Q3 (n= 197)	15 / 197 (7.6)	1.1 (0.5 - 2.4)	1.0 (0.5 - 2.2) [*]

表 4. 妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割した場合の妊娠高血圧症候群発症オッズ比

Q1: <8.6g/日, Q2: 8.6-10.5g/日, Q3: ≥10.5g/日

*補正項目: 妊娠時年齢, 妊娠前 BMI

[†]1.0g/日上昇ごと

[‡]P < 0.05

[§]妊娠初期食塩摂取量 Q1 群を reference として解析

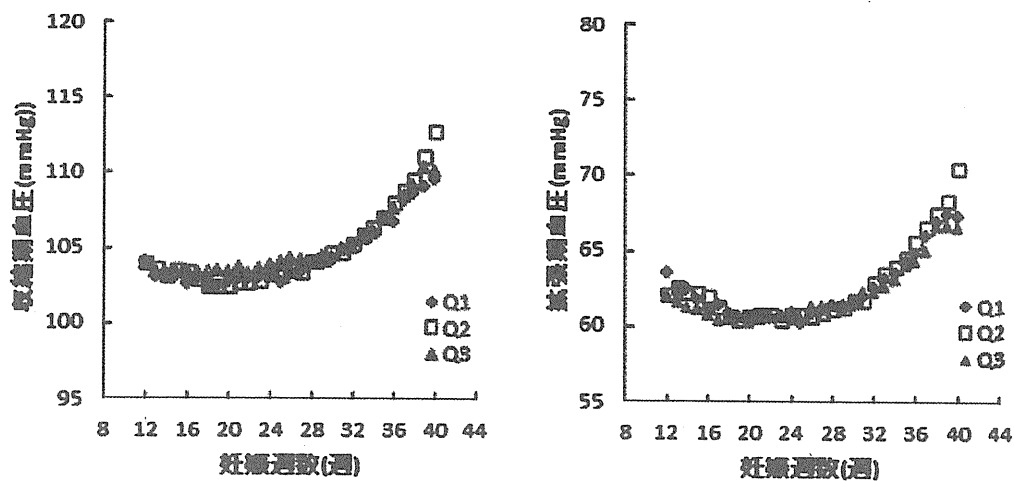


図 2. 妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割した場合の家庭血圧推移 (対象者: 妊娠高血圧症候群発症妊婦を除外した正常血圧妊婦 525 名)

Q1: <8.6g/日, Q2: 8.6-10.5g/日, Q3: ≥10.5g/日

補正項目: 家庭血圧測定日の最低気温, 妊娠時年齢, 妊娠前 BMI

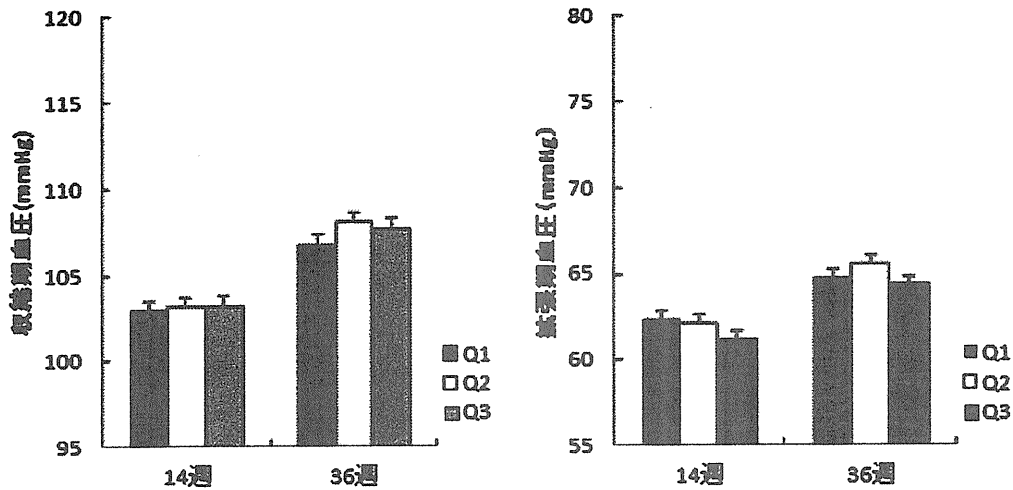


図 3. 妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割した場合の妊娠 14 週および 36 週における家庭血圧値(対象者: 妊娠高血圧症候群発症妊婦を除外した正常血圧妊婦 525 名)

Q1: <8.6g/日, Q2: 8.6-10.5g/日, Q3: ≥10.5g/日

補正項目: 家庭血圧測定日の最低気温, 妊娠時年齢, 妊娠前 BMI

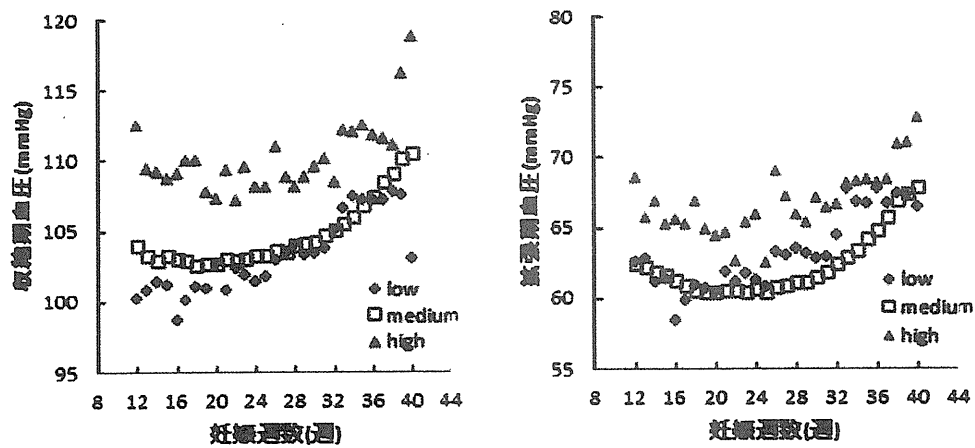


図 2. 妊娠初期における食塩摂取量の平均値±2SD で 3 分割した場合の家庭血圧推移(対象者: 妊娠高血圧症候群発症妊婦を除外した正常血圧妊婦 525 名)

low: <5.1g/日, medium: 5.1-14.1g/日, high: ≥14.1g/日

補正項目: 家庭血圧測定日の最低気温, 妊娠時年齢, 妊娠前 BMI

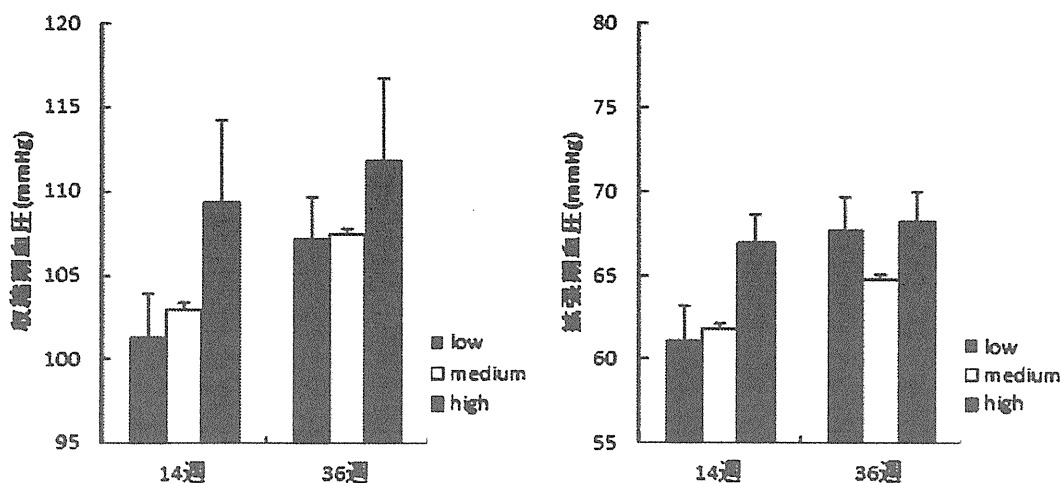


図 3. 妊娠初期における食塩摂取量の平均値±2SD で 3 分割した場合の妊娠 14 週および 36 週における家庭血圧値(対象者: 妊娠高血圧症候群発症妊婦を除外した正常血圧妊婦 525 名)

low: <5.1g/日, medium: 5.1-14.1g/日, high: ≥14.1g/日 *P<0.05 vs. low 群
補正項目: 家庭血圧測定日の最低気温, 妊娠時年齢, 妊娠前 BMI

BOSHI 研究対象妊婦の分娩歴とその後の血圧推移との関連を、基礎特性・血圧データ欠損者や高血圧既往のある妊婦を除外した 530 名の血圧正常妊婦を対象として解析した。

対象者 530 名のうち、初産婦は 315 名、経産婦は 215 名であった(表6)。初産婦と経産婦では、年齢、飲酒歴、出産時週数に有意差な群間差を認めた。外来血圧の比較

では、収縮期・拡張期血圧ともに妊娠中を通して初産婦の方が経産婦よりも有意に高値を示した(P=0.02/P<0.0001: 収縮期/拡張期血圧、図 6)。一方、家庭血圧では妊娠中を通して初産婦・経産婦間に有意な差は認められなかった(P=0.42/P= 0.22: 収縮期/拡張期血圧、図 7)。

	初産婦	経産婦	p
年齢(歳)	30.1±4.6	33.0±4.1	<0.0001
身長(cm)	158.3±5.5	158.6±5.3	0.6
妊娠前体重(kg)	53.7±8.7	54.6±9.3	0.3
妊娠前 BMI(kg/m ²)	21.4±3.3	21.7±3.5	0.4
飲酒(%)	52.4	40.5	<0.01
飲酒の継続(%)	1.3	1.4	1.0
喫煙(%)	15.9	14.0	0.54
喫煙の継続(%)	3.5	4.7	0.5
高血圧家族歴(%)	37.5	29.3	0.052
分娩時週数	40.0±1.3	39.6±1.2	<0.01

表 6. 初産婦・経産婦における家庭血圧の推移

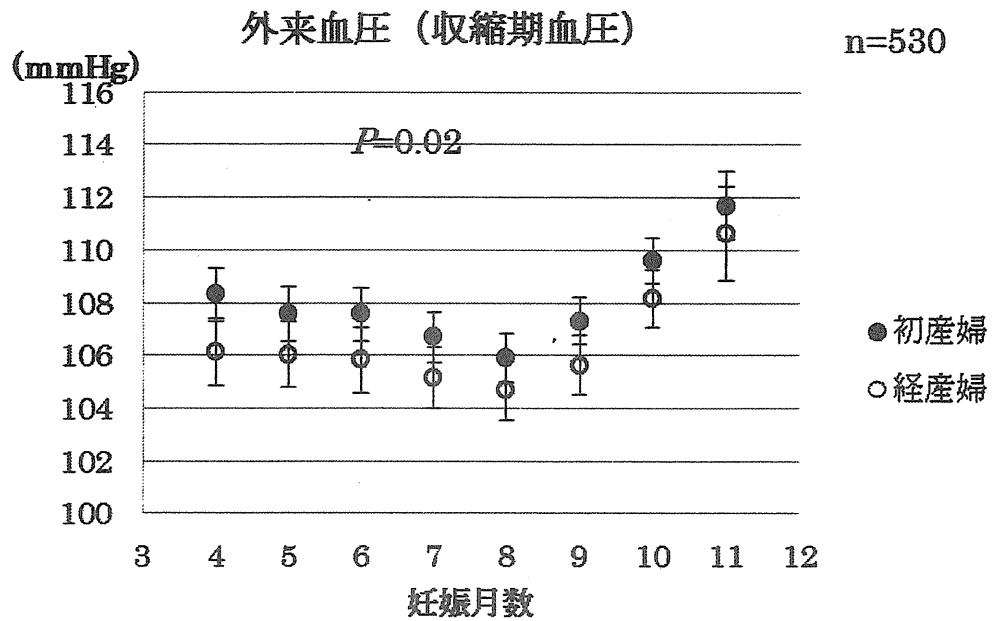


図 6. 初産婦・経産婦における外来血圧の推移

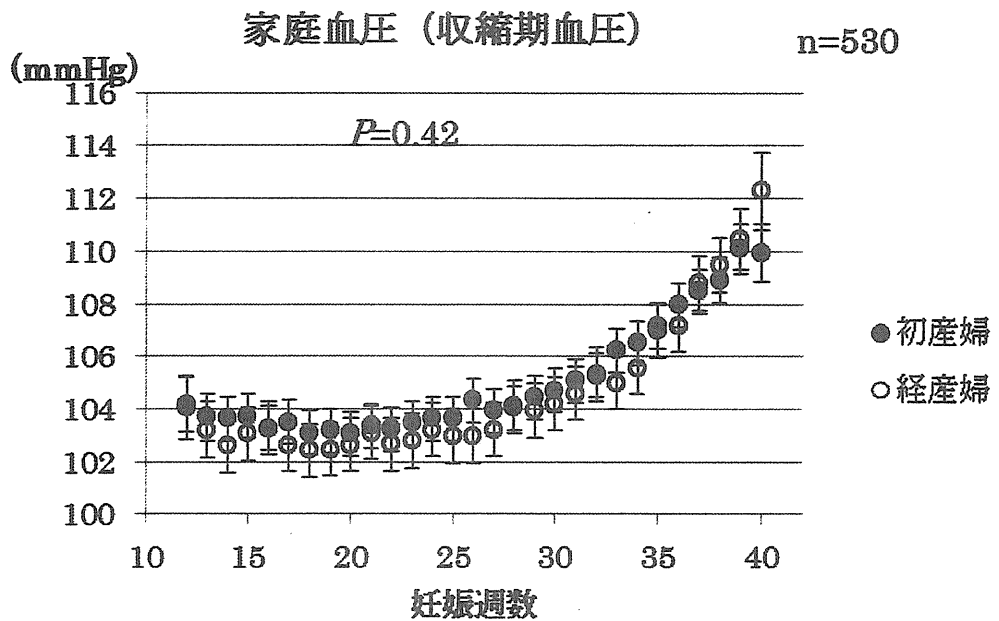


図 7. 初産婦・経産婦における家庭血圧の推移

D. 考察

本研究では、妊娠初期の食塩摂取量や、分娩歴と妊娠期間中の血圧推移の関係を、妊娠期間中の血圧変動などの交絡要因で補正して検討した。

妊娠高血圧症候群に対する食塩制限の適用に関する報告は古く、20世紀前半においては食塩制限が妊娠高血圧症候群の発症予防および発症後の治療法として有効であると報告されていたが、Robinsonらは、2077人の妊婦の検討から食塩制限を行わ

なかった群で妊娠高血圧症候群の発生率が低いことを報告している。近年でも、妊娠高血圧症候群の発症予防を目的とした食塩制限は無用もしくは無効と報告されている。本結果でも、妊娠期間中の食塩摂取と妊娠高血圧症候群発症との関連は有意ではなく、先行研究同様であった。

一方、妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割したところ、妊娠中の家庭血圧レベルに有意な群間差は見られなかったが、食塩摂取量が極端な場合、妊娠中の家庭血圧レベルに有意な群間差が見られ、high 群 ($\geq 14.1\text{g/日}$) は low 群 ($< 5.1\text{g/日}$) に比べて、妊娠 14 週における収縮期血圧が 8mmHg、拡張期血圧が 6mmHg 高かった。このことから、妊娠初期の食塩摂取量が極端に多い場合に妊娠中の家庭血圧レベルが高くなることが示唆された。

妊娠初期の食塩摂取量が極端に多い場合、妊娠高血圧症候群発症の有意な上昇は認められなかったが、産後の血圧レベルや高血圧発症、心血管イベントとの関連を検討する必要があると思われる。

外来血圧推移では、経産婦に比べ初産婦で高値を示した結果は先行研究と一致した。また、家庭血圧推移は、初産婦と経産婦で差はなく、非医療環境下での血圧が初産婦・経産婦で差がないという先行研究と一致したが、本研究では、家庭血圧推移が初産婦と経産婦の間で差が認められないことが明らかになった。母子手帳のデータは信頼性が高いが、白衣現象を含むデータであり、初産婦では高めに記録されている可能性があることを留意する必要があると考えられた。

E. 結論

食塩摂取量と妊娠高血圧症候群発症との間に有意な関連は認められなかったが、極端な摂取の群では妊娠中の家庭血圧レベルが高くなることが示唆され、産後の血圧レベルや高血圧発症、心血管イベントとの関連を検討する必要があると思われた。

外来血圧推移は、経産婦に比べ初産婦で高値を示し、家庭血圧推移は、初産婦と経産婦で差はなかった。母子手帳のデータ

は信頼性が高いが、初産婦では高めに記録されている可能性があることを留意する必要があると考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Metoki H, Imai Y, et al. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens*. (in press)
2. Ishikuro M, Metoki H, Imai Y, et al. Blood pressure change during pregnancy. *Hypertens Res*. (in press)
3. 原梓, 目時弘仁, 今井潤ら, 妊娠前後における女性のサプリメント摂取 BOSHI 研究. *医薬品相互作用研究*. 2011;35:11-16.
4. 岩崎雅弘, 目時弘仁, 今井潤ら, スズキ記念病院(産科系病院)におけるお薬相談の実績と展望. *医薬品相互作用研究*. 2011;34:145-149.

2. 学会発表

1. 目時弘仁, 今井潤ら, 妊娠期間中の収縮期血圧・心拍数・ダブルプロダクト・シヨックインデックス値の推移と季節変動: BOSHI 研究, 第 13 回時間循環血圧管理研究会, 東京, 2011 年 7 月(口頭)
2. 目時弘仁ら, 妊娠期間中血圧推移と妊婦の母親の妊娠期間中血圧レベルとの関連: BOSHI 研究, 第 34 回日本高血圧学会, 宇都宮, 2011 年 9 月(口頭)
3. 保坂実樹, 目時弘仁, 今井潤ら, 母の家庭血圧が 7 歳児の家庭血圧値および家庭心拍数に与える影響について, 第 34 回日本高血圧学会, 宇都宮, 2011 年 9 月(示説)
4. 山本真実, 目時弘仁, 今井潤ら, 妊婦の出生体重及び妊娠前肥満度と妊娠中の家庭血圧測定: BOSHI 研究, 第 34 回日本高血圧学会, 宇都宮, 2011 年 9 月(示説)
5. 阿久津好美, 目時弘仁, 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34回日本高血圧学会、宇都宮、2011年9月(示説)

6. 目時弘仁、今井潤ら、24時間自由行動下血圧・家庭血圧と脳血管障害、第32回日本妊娠高血圧学会、金沢、2011年9月(口頭)
7. 阿久津好美、目時弘仁、今井潤ら、妊娠中Pulse Wave Velocity(PWV)と妊娠高血圧症候群(PIH)及び家庭血圧推移との関連:BOSHI研究、第32回日本妊娠高血圧学会、金沢、2011年9月(示説)
8. 山本真実、目時弘仁、今井潤ら、妊娠初期の食塩摂取量と妊娠高血圧症候群発症との関連:BOSHI研究、第32回日本妊娠高血圧学会、金沢、2011年9月(示説)

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

妊娠高血圧症候群発症既往女性とその児の分娩後 5 年時生活習慣病予後の検討

研究分担者 関沢明彦 昭和大学医学部産婦人科学教室准教授
研究協力者 松岡隆 昭和大学医学部産婦人科学教室講師
三戸麻子 国立成育医療研究センター母性医療診療部母性内科
左 勝則 国立成育医療研究センター成育社会医学研究部
荒田尚子 国立成育医療研究センター母性医療診療部母性内科医長
村島温子 国立成育医療研究センター母性医療診療部部長
市原淳弘 東京女子医科大学高血圧内分泌内科主任教授

研究要旨

成育医療研究センターの出生コホート研究参加者と昭和大学病院総合周産期母子医療センターで分娩した 1673 名の女性を対象に、妊娠高血圧症候群の発症がその後の生活習慣病（高血圧症・糖尿病・脂質異常症）の発症にどのように関与するかを産後 5 年の時点で検討した。また、その児についての代謝因子も検討した。その結果妊娠高血圧症候群発症女性の産後 5 年時での高血圧有病率は 18.5% であり、PIH 非発症群の 2.9% と比較して有意に高値であった。PIH 発症群の高血圧発症オッズ比は PIH 非発症群に対し 7.5 と有意に高値であり、年齢と BMI による調整オッズ比は 6.3、さらに高血圧家族歴、糖尿病合併、腎疾患合併、甲状腺疾患合併の各因子で調整後も 4.9~7.8 と有意に高値であった。本研究より妊娠高血圧症候群発症女性は産後 5 年の間に 5.4 人に 1 人の割合で高血圧症を発症し、正常高値血圧を含めると 3 人に 1 人の割合で異常血圧を認めることが明らかとなり、妊娠高血圧症候群発症女性の産後血圧フォローの重要性が示唆された。また、5 歳の時点では、胎内での母体 PIH 曝露の有無で、児の体格、血圧、肥満度、血糖、インスリン値、脂質に差はなかった。

A. 研究目的

妊娠高血圧症候群 (pregnancy-induced hypertension: 以下 PIH) は全妊娠の 3-5% に発症し、妊産婦死亡の主要な原因のひとつとなる。それと同時に胎児発育遅延や早産等生まれてくる児への影響も大きく、その本態は‘胎盤機能不全’であると考えられている。PIH は従来単なる妊娠合併症ととらえられていたが、最近になって欧米を

中心に PIH を経験した女性の出産後長期予後に関する報告が相次いでおり、注目を集めている(1-3)。それらによると PIH 経験女性は脳・心血管病による死亡率が高いことが示されており、女性の健康を考える上で PIH は大きなリスクファクターであると考えられる。上記が明らかになるにつれ、脳・心血管病のリスクファクターである高血圧を始めとする生活習慣病と PIH の関係も

徐々に明らかにされている。Bellamy らは妊娠高血圧腎症の出産後高血圧発症リスクに関するメタアナリシスで、平均 14 年で高血圧発症リスクが 3.7 倍（対妊娠高血圧腎症非発症者）であったと報告している(4)。そこで本研究ではさらに早期の段階での状態を明らかにする為、PIH 合併女性の分娩 5 年後の母体予後について、高血圧症を中心とした生活習慣病発症という観点で研究を行った。さらに、PIH 合併女性の児についても 5 歳時に健診を行い非 PIH 合併女性の児の代謝因子と比較した。

B. 研究方法

1. 対象

2003 年 10 月から 2005 年 12 月の間に妊娠 16 週未満で国立成育医療研究センターの出生コホート研究である成育コホート研究に登録された 1701 名の妊婦のうち、転院や流産・死産を除き 1546 名が成育医療研究センターで分娩管理を行った。そのうち単胎出産であった 1499 名と同時期に昭和大学病院産婦人科総合周産期母子医療センターで分娩管理を行った PIH 合併、胎児発育遅延合併、妊娠糖尿病合併などを合併した 174 単胎妊娠の母児を対象とした。妊娠前や妊娠 20 週以前から高血圧を認めていた高血圧合併妊娠および糖尿病合併妊娠は除外した。

(倫理面への配慮)

成育コホート研究登録時に、妊婦本人に当出生コホート研究についてのインフォームド・コンセントを行い、本人および出生後の児のフォローアップについての同意を得た。また、コホート研究開始時に成育医療研究センター倫理委員会の承認を得た。

出産後ほぼ 5 年時に郵送した文書にて母児健診の案内を行い、さらに分娩 5 年後の母児の健診時に文書にて説明を行い、同意を得た。児の健診に関しては、保護者へ説明を行い、同意を得た。児の採血時には、児自身にわかりやすく説明を行ったのち、無痛クリームを採血部位に塗布し、アニメビデオ鑑賞下に採血を行う等、採血時の苦痛を最小限にした。5 歳時の母児健診に関しては、成育医療研究センターと昭和大学の双方の倫理審査委員会の承認を得た。

2. 研究デザイン

2 重コホート研究

3. 方法

調査対象者に妊娠前情報（妊娠前身長・体重、基礎疾患、既往歴、嗜好等）について妊娠時に自記式問診票による調査を実施した。電子カルテより同対象者の基本情報（生年月日、家族歴、分娩歴等）、妊娠・分娩経過（分娩年月日、分娩週数、妊娠合併症等）、新生児情報（出生体重、生後一ヶ月での栄養、）について抽出した。本研究対象者に産後 5 年後健診を周知するための案内状を、児の 5 歳の誕生日±3 ヶ月以内のタイミングで送付し、健診に参加/不参加の意志を葉書にて成育医療研究センターで受領した。参加希望の方のみに健診日時についての詳細な案内を送付し、成育医療研究センターにて 5 年後健診をおこなった。また、5 年後健診時での基本情報（合併症、家族歴、妊娠状況、嗜好等）は案内状送付時に問診票を同封し、自記したものを持参してもらった。

4. 健診内容

母の健診内容

厚生労働省の標準的な健診・保健指導に

関するプログラム（確定版）を参照して身長・体重・腹囲測定・体脂肪率測定・血圧測定・採血・検尿を行った。

・血圧測定

座位にて自動血圧計（Colin、健太郎アドバンス BP-203RV III）で血圧を二回測定し、両者の平均値を5年後血圧値とした。

・採血

空腹状態で採血した。

・腹囲

立った状態で軽く息を吐き、立位臍高位で測定した。

5.診断基準

血圧：日本高血圧学会による診療ガイドライン(JSH2009)に準じて、上記の方法で測定した血圧値 140/90 mmHg 以上を高血圧、130/85 mmHg 以上を正常高値血圧とした。

糖代謝：日本糖尿病学会の診断基準に準じて、空腹時血糖 126 mg/dl 以上または HbA1c(JDS) 6.1%以上を糖尿病発症、空腹時血糖 110 mg/dl 以上を境界型糖尿病、米国糖尿病学会の基準に準じて空腹時血糖 100 mg/dl 以上または HbA1c(JDS) 5.2%以上を糖尿病スクリーニング陽性とした。

脂質：HDL-C 40 mg/dl 未満、TG 150 mg/dl 以上を脂質異常症スクリーニング陽性とした。

メタボリックシンドローム：厚生労働省の診断基準に準じて腹囲 90cm 以上に加えて脂質異常、高血圧、高血糖の2項目以上陽性をメタボリックシンドローム、1項目陽性をスクリーニング陽性と診断した。

児の健診内容

体格：身長・体重、腹囲

血圧：

採血：（随時）血糖、ヘモグロビン A1c(JDS)、インスリン、中性脂肪、HDL-コレステロール

C.研究結果

上記対象者のうち、成育医療研究センターで単胎出産をした 1499 名中 849 名（追跡率 56.6%）、昭和大学より 28 名(16.1%)、計 877 名が実際に5年後健診に参加した。健診時妊娠中の 31 名、授乳中の 26 名、二次性高血圧と高血圧合併妊娠 6 名を除いた計 814 名で解析を行った。PIH 発症群は 814 名中 27 名（3.3%）であった。（図 1）

5 年後健診参加者の基本情報を、PIH 発症群と非発症群に分けて比較した（表 1）。分娩時年齢、高血圧家族歴、喫煙の割合は PIH 群で高い傾向を示したが有意差は認めなかった。

5 年後健診時における母身長は PIH 発症群、PIH 非発症群の順に 159.7cm (±5.6)、159.4cm (±5.3)、体重は 54.3kg (±9.1)、52.5kg (±7.7)、BMI は 21.2 (±3.0)、20.7 (±2.9)、腹囲は 76.7cm (±8.3)、75.3cm (±8.1)と両方で明らかな差を認めなかった。（表 2）

5 年後健診では平均血圧値は PIH 群で収縮期血圧 119.8 mmHg (±19.2)、拡張期血圧 77.4 mmHg (±14.3)、非 PIH 群で収縮期血圧 108.7 mmHg (±10.6)、拡張期血圧 69.3 mmHg (±8.6)と有意(p=0.00)に PIH 群で有意に高い値を示した。高血圧発症（健診時治療中を含む）は 28 名で全体の 3.4%であったが、内訳は PIH 発症群で 5 名 (PIH 発症群中 18.5%)、PIH 非発症群で 23 名 (PIH 非発症群中 2.9%) と PIH 発症群で

5年後高血圧発症率が有意に高かった ($p=0.03$)。また、正常高値血圧発症(検診時治療中を含む)は57名で全体の7.0%であったが、内訳はPIH発症群で9名(PIH発症群中33.3%)、PIH非発症群で48名(PIH非発症群中6.1%)とPIH発症群で5年後正常高値血圧発症率は有意に高かった($p=0.03$)。

平均HbA1cはPIH群で5.0% (± 0.3)、非PIH群で5.0% (± 0.3)、平均空腹時血糖はPIH群で84.5 mg/dl (± 4.8)、非PIH群で83.0 mg/dl (± 8.3)で両者に明らかな差を認めなかった。糖尿病発症(検診時治療中を含む)は7名で全体の0.9%であったが、内訳はPIH発症群で0名、PIH非発症群で7名(PIH非発症群中0.9%)、境界型糖尿病は4名で全体の0.5%であったが、内訳はPIH発症群で0名、PIH非発症群で4名(PIH非発症群中0.5%)、糖尿病スクリーニング陽性は192名で全体の23.7%であったが、内訳はPIH発症群で8名(PIH発症群中29.6%)、PIH非発症群で184名(PIH非発症群中23.5%)といずれもPIH発症群と非発症群で有意な差を認めなかった。

平均HDL-CはPIH群で70.0 mg/dl (± 12.7)、非PIH群で70.8mg/dl (± 13.5)、平均TGはPIH群で62.2 mg/dl (± 21.8)、非PIH群で61.0 (± 32.8)で両者に明らかな差を認めなかった。脂質異常症(検診時治療中を含む)は23名で全体の2.8%であったが、内訳はPIH発症群で0名、PIH非発症群で23名(PIH非発症群中2.9%)と両者に明らかな差を認めなかった。(図2)

メタボリックシンドローム陽性者は3名で全体の0.37%であったが、内訳はPIH発

症群で0名、PIH非発症群で3名(PIH非発症群中0.38%)と両者に差を認めなかった。メタボリックシンドロームスクリーニング陽性者は42名で全体の5.2%であったが、内訳はPIH発症群で3名(PIH発症群中11.1%)、PIH非発症群で39名(PIH非発症群中5.0%)と両者に差を認めなかった。

産後5年後有病率に明らかな差を認めた高血圧と正常高値以上血圧に関し、ロジスティック回帰分析を行ったところ、PIH群の5年後高血圧発症リスクの粗オッズ比は7.5 (95%CI: 2.6~21.7 $p=0.000$)であった。説明因子のうち5年後高血圧発症と有意な相関を認めた5年後健診時年齢、健診時BMI、高血圧家族歴、健診時合併症(腎疾患、糖尿病、甲状腺疾患)を交絡因子としてさらに分析をおこなった。(表2)これらを調整したところ、PIH発症群のPIH非発症群に対する5年後高血圧発症オッズ比は4.9-7.8、5年後正常高値以上血圧発症オッズ比は6.1-8.0といずれも有意に高値を認めた。(表4,5)

また、5年後健診時の児の健診結果は以下の通りであった。平均身長はPIH発症群の児、PIH非発症群の児の順で106.9cm (± 3.5)、107.0 cm (± 3.9)、平均体重は16.8kg (± 1.5)、17.2kg (± 2.0)、肥満度は-4.7 (± 5.0)、-3.1 (± 7.5)といずれも明らかな差を認めなかった。PIH発症群の児の平均血圧値は収縮期血圧103.0 mmHg (± 11.8)、拡張期血圧60.7 mmHg (± 8.3)、非PIH群の児で収縮期血圧102.2 mmHg (± 10.8)、拡張期血圧61.4 mmHg (± 9.8)、平均HbA1cはPIH群の児で4.8% (± 0.3)、非PIH群の児で4.8% (± 0.2)、平均随時血糖はPIH

群の児で 79.7 mg/dl (± 7.2)、非 PIH 群の児で 82.2 mg/dl (± 9.3)、平均 HDL-C は PIH 群の児で 55.9 mg/dl (± 8.7)、非 PIH 群の児で 59.1 mg/dl (± 11.3)といずれも両者に明らかな差を認めなかった。(表 3)

D. 考察

PIH が後の高血圧症発症のリスクファクターであることは以前より知られているが、本研究で産後 5 年という早期の段階で高血圧発症リスクが高まることが明らかとなった。本研究の解析対象となった集団は 5 年後健診時の平均 BMI が PIH 群 21.2 (± 3.0)、非 PIH 群 20.7 (± 2.9)でいずれも標準体重を下回る集団であった。そのため生活習慣病発症と関係の深い肥満の影響が少なかったと考えられるにもかかわらず、PIH 群で 5 年後高血圧発症のリスクが高いことは非常に興味深いと考えられる。

本研究では 5 年後高血圧発症と関与する因子として健診時母年齢、健診時 BMI、5 年間での体重増加(kg)、5 年間での体重増加率(%)、母本人の出生体重 (2500g 以下の低体重、3500g 以上の高体重)、健診時点での高血圧家族歴、健診時点での糖尿病、腎疾患、甲状腺疾患合併を説明因子として多重ロジスティック回帰分析を行ったが、5 年間での体重増加(kg)、5 年間での体重増加率(%)、母本人の出生体重は明らかな相関を認めなかった。

また、児の 5 歳時点での血圧・随時血糖・HbA1c・HDL-C は母の PIH 発症の有無では有意差は認めなかったが、出生体重や在胎週数での補正を行っていく必要がある。

E. 結論

妊娠高血圧症候群は産後 5 年後高血圧/正常高値血圧発症リスクを有意に上昇させた。妊娠高血圧症候群経験女性は特に、産後も引き続いて注意深い健康管理をしていく必要があると考えられる。

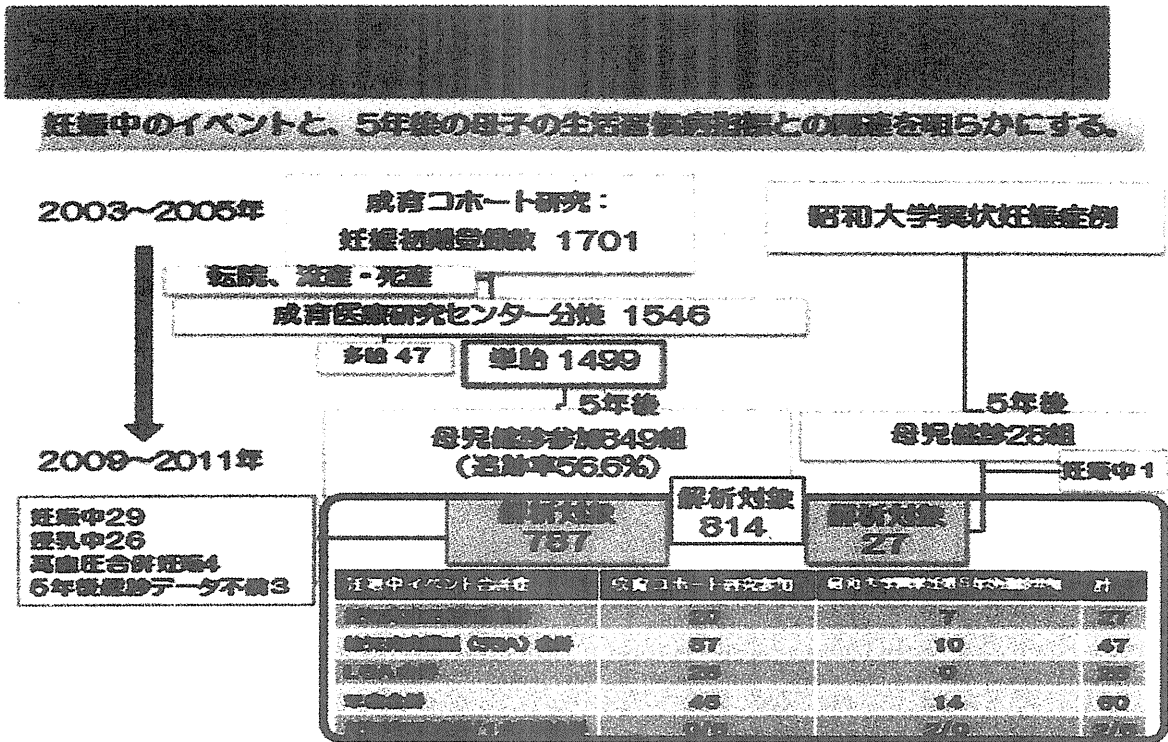
G. 研究発表

1. 三戸麻子、荒田尚子ら、‘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

参考文献

1. Smith GCS et al. Pregnancy complications and maternal risk of ischaemic heart disease: a retrospective cohort study of 129290 births. *Lancet* 2001; 357: 2002-2006
2. Jonsdottir LS et al. Death rates from ischemic heart disease in women with a history of hypertension in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 772-776
3. Hannaford P et al. Cardiovascular sequelae of toxemia of pregnancy. *Heart* 1997; 77: 154-158
4. Bellamy L et al. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systemic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 974

(図 1)



(表 1) 妊娠中基本情報

		n	PIH	no PIH	P-value
妊娠時年齢(歳)	mean (s.d.)	814	35.3(5.0)	33.9(3.9)	N.S.
妊娠時身長(cm)	mean (s.d.)	814	159.4(5.3)	159.2(5.2)	N.S.
妊娠時体重(kg)	mean (s.d.)	814	51.7(8.2)	51.0(6.8)	N.S.
妊娠時BMI	mean (s.d.)	814	20.3(2.3)	20.1(2.5)	N.S.
Parity					
0	n (%)	461	17 (63.0)	444(56.6)	
≥1	n (%)	351	10 (37.0)	341 (43.4)	
妊娠前合併症					
糖尿病	n (%)	0	0	0	N.S.
腎疾患	n (%)	0	0	0	N.S.
膠原病	n (%)	2	0	2(0.3)	N.S.
抗リン脂質抗体症候群	n (%)	1	0	1(0.1)	N.S.
異常妊娠歴					
PIH	n (%)	3	3(11.1)	0	N.S.
FGR	n (%)	2	0	2(0.4)	N.S.
placental abruption	n (%)	0	0	0	N.S.
家族歴					
高血圧	n (%)	61	4(14.8)	57(7.2)	N.S.
糖尿病	n (%)	58	0	58(7.4)	N.S.
脳心血管傷害	n (%)	53	1(3.7)	52(6.6)	N.S.
腎疾患	n (%)	9	0	9(1.1)	N.S.
喫煙					
never or former	n (%)	774	19(95.0)	755(98.7)	N.S.
current	n (%)	11	1(5.0)	10(1.3)	N.S.

(表 2) 5 年後健診時母情報

	PIH発症群	PIH非発症群	pvalue
身長(cm)	159.7 (5.6)	159.4 (5.3)	N.S.
体重(kg)	54.3 (9.1)	52.5 (7.7)	N.S.
BMI	21.2 (3.0)	20.7 (2.9)	N.S.
腹囲(cm)	76.7 (8.3)	75.3 (8.1)	N.S.
収縮期血圧(mmHg)	119.8 (19.2)	108.7 (10.6)	0.000
拡張期血圧(mmHg)	77.4 (14.3)	69.3 (8.6)	0.000
HbA1c(%)	5.0 (0.3)	5.0 (0.3)	N.S.
空腹時血糖(mg/dl)	84.5 (4.8)	83.0 (8.3)	N.S.
HDL-C(mg/dl)	70.0 (12.7)	70.8 (13.5)	N.S.
TG(mg/dl)	62.2 (21.8)	61.0 (32.8)	N.S.

(SD)

(表 3) 健診時児情報

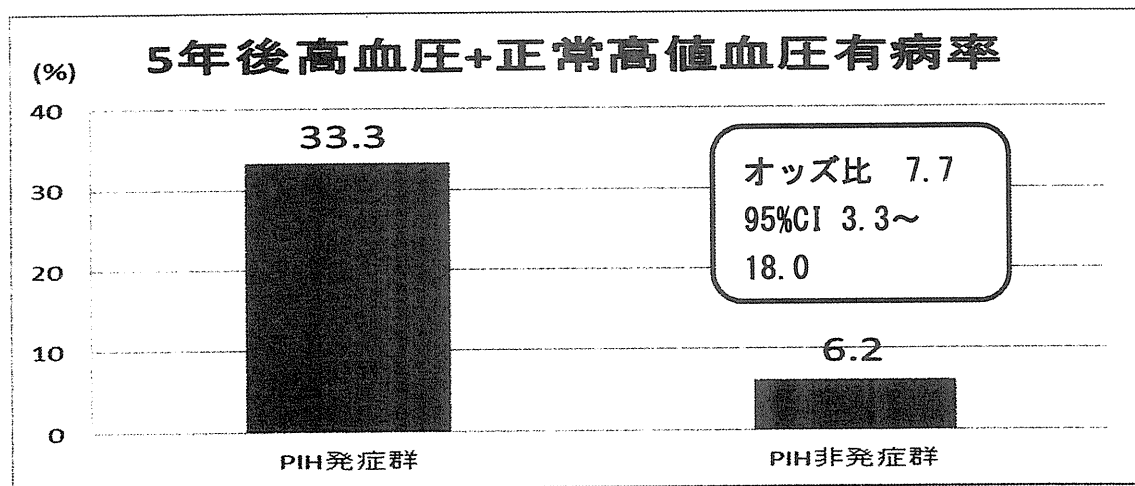
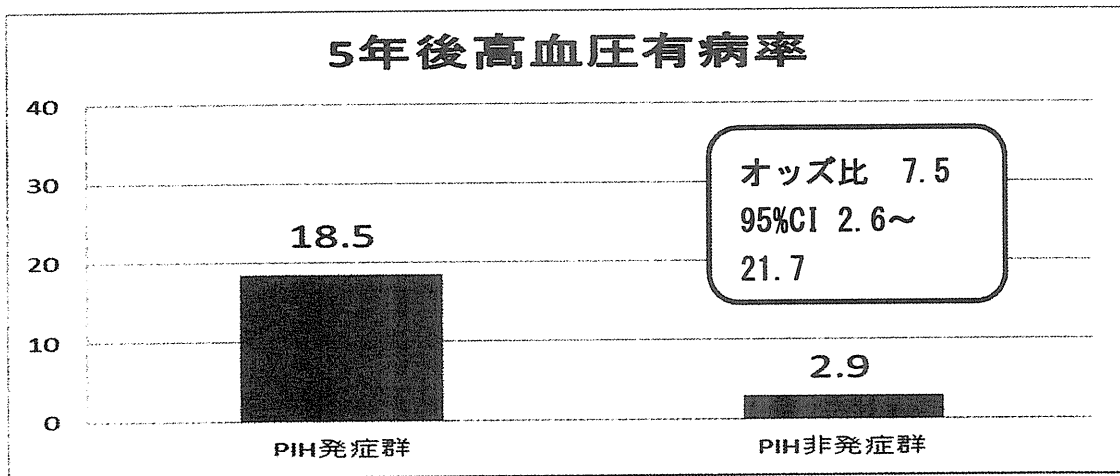
	PIH発症群	PIH非発症群	pvalue
身長(cm)	106.9 (3.5)	107.0 (3.9)	N.S.
体重(kg)	16.8 (1.5)	17.2 (2.0)	N.S.
肥満度	4.7 (5.0)	3.1 (7.5)	N.S.
収縮期血圧(mmHg)	103.0 (11.8)	102.2 (10.8)	N.S.
拡張期血圧(mmHg)	60.7 (8.3)	61.4 (9.8)	N.S.
HbA1c(%)	4.8 (0.3)	4.8 (0.2)	N.S.
随時血糖(mg/dl)	79.7 (7.2)	82.2 (9.3)	N.S.
HDL-C(mg/dl)	55.9 (8.7)	59.1 (11.3)	N.S.

(SD)

(図 2)

妊娠高血圧症候群 (PIH) 群と非PIH群の
5年後の高血圧症・糖尿病・脂質代謝異常有病率

	PIH		非PIH		P値
	有病率 (%)	総数	有病率 (%)	総数	
①高血圧					
高血圧有病率 (SBP ≥ 140mmHg)	18.5	27	2.9	787	0.002
正常高値血圧 (SBP ≥ 130mmHg)	33.3	27	6.2	787	0.000
②糖尿病					
糖尿病有病率 FPG ≥ 126mg/dl (HbA1c ≥ 6.1% 未満)	0	27	0.9	782	1.000
糖尿病有病率 FPG ≥ 110mg/dl (GDS)	0	27	0.5	782	1.000
糖尿病スクリーニング陽性 FPG ≥ 100mg/dl (HbA1c ≥ 5.7% 未満)	8	27	18.4	782	0.490
③脂質代謝					
高TG血症/低HDL血症	0	27	2.9	782	1.000



(表 4)

PIH 発症群の非 PIH 発症群に対する 5 年後高血圧発症リスク

調整因子	オッズ比	95%CI	p value
なし	7.5	2.6-21.7	0.000
健診時年齢	5.7	1.8-17.5	0.003
年齢+健診時BMI	6.3	1.9-20.1	0.002
年齢+健診時BMI+糖尿病	7.6	2.3-25.6	0.001
年齢+健診時BMI+腎疾患	7.8	2.3-26.6	0.001
年齢+健診時BMI+甲状腺疾患	7.5	2.2-25.0	0.001
年齢+健診時BMI+高血圧家族歴	4.9	1.5-16.1	0.009

(表 5)

PIH 発症群の非 PIH 発症群に対する 5 年後正常高値以上血圧発症リスク

調整因子	オッズ比	95%CI	p value
なし	7.7	3.3-18.0	0.000
健診時年齢	6.6	2.6-26.4	0.000
年齢+健診時BMI	7.1	2.8-18.2	0.000
年齢+健診時BMI+糖尿病	7.7	3.0-20.2	0.000
年齢+健診時BMI+腎疾患	7.8	3.0-20.5	0.000
年齢+健診時BMI+甲状腺疾患	8	3.1-20.1	0.000
年齢+健診時BMI+高血圧家族歴	6.1	2.3-16.2	0.000

出生コホートをを用いた前向き研究—幼児期代謝指標と母体因子との関連に関する研究

研究分担者 堀川玲子 国立成育医療研究センター内分泌代謝科 医長

研究要旨

成人期のメタボリック症候群の起源が胎児期にあり、胎生環境と生後の栄養環境のミスマッチがエピゲノムの変化をもたらすことがその機序であるという仮説が提唱されている。(DOHaD 説)。出生コホート研究により、胎生環境や母児間の関連が時の成長・代謝指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、健常5歳児における成長・代謝指標と母体の因子との関連を検討した。対象は成育コホートに登録し、5歳時に新たに同意を得られた1002名。身体所見、血液検査(IGF-I、血糖、インスリン、コレステロール等を測定)を行い、身体所見と成長代謝因子の関連、母の因子との関連を検討した。出生時体重は、5歳時の体重、BMI、腹囲、HbA1c、GAと有意な正の相関を示した。血圧、その他の代謝マーカーとは有意な相関は認めなかった。5歳児のBMIは母の妊娠前および分娩時BMIと有意な正の相関を示したが、母の現在の体格とは関連を認めなかった。5歳児のBMIと腹囲、血圧、LDLコレステロール、IGF-Iは正の相関を示した。

母体の妊娠前のやせは児の出生体重の低下につながり、児の出生体重は5歳時の体格と相関したことから、母体の妊娠前の身体状況が、児の5歳時の体格に関連することが示された。

A. 研究目的

近年、成人メタボリック症候群の発生源が胎児期にあるという、胎児起源説に加え、胎児期の環境だけでなく、出生後の(栄養)環境とのミスマッチが問題であり、胎児期のプログラミングと生後の再プログラミング、すなわちエピゲノムの変化の重要性も指摘されている(DOHaD仮説)。また、幼児期や思春期の肥満は成人期肥満へトラッキングすることが知られており、肥満はすべての成人生活習慣病につながることから、胎生期から始まるリスクを軽減させることが健康やかな成人期を過ごす鍵となることが示唆される。

本研究は、出生コホート研究により、胎生環境や母児間の関連が時の成長・代謝指標に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、今年度は健常5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。

B. 研究方法

対象は、文書同意を得て成育コホートに参加した母児1002名(出生:2003年3月~2006年8月、男児497名/女児505名)。母および児の出生時・5歳児検診時の計測・血液生化学代謝マーカー

(HbA1c、グリコアルブミン(GA)、LDLコレステロール、HDLコレステロール、血糖、インスリン、IGF-I、CBC)を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、実施するすべてにおいて保護者に対するインフォームドコンセントを行い、同意を得て行うものとする。詳細な疫学統計上の個人情報取り扱いに関して、個々の症例の情報を集積する場合は「疫学研究に関する倫理指針」に準じて研究遂行する。また、機関内倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

C. 研究結果

母の分娩時平均年齢は 33.8 ± 4.0 歳、妊娠前BMIは18.5未満(やせ群)が229名(22.9%)、25以上(過体重群)が55名(5.5%)。児は、出生体重2500g未満の低出生体重児101名(10.0%)、4000g以上の過体重児3名(0.3%)。妊娠前やせ群・過体重群・普通群では、やせ群で時の出生体重と5歳時の腹囲が有意に低かった。過体重群では妊娠後期の体重増加が有意に少なく、児の計測値・代謝指標に普

通群との差は認めなかった。出生時体重は、5歳時の体重、BMI、腹囲、HbA1c、GAと有意な正の相関を示した。血圧、その他の代謝マーカーとは有意な相関は認めなかった。5歳児のBMIは母の妊娠前および分娩時BMIと有意な正の相関を示したが、母の現在の体格とは関連を認めなかった。5歳児のBMIと腹囲、血圧、LDLコレステロール、IGF-Iは正の相関を示した。

D. 考察

母体の妊娠前のやせは児の出生体重の低下につながり、児の出生体重は5歳時の体格と関連したことから、母体の妊娠前の身体状況が、児の5歳時の体格に関連することが示された。健常5歳児においてBMIが代謝指標と関連したことから、BMIは5歳児においても小児生活習慣病の簡便な指標となり得ると考えられた。

本邦において、成人期の生活習慣病/メタボリック症候群の増加は急速であり、国民全体の健康問題となっている。さらに本邦では小児思春期の肥満増加に伴う2型糖尿病の増加も重要な問題である。我々の先行研究においても、乳幼児期早期（3歳未満）のadiposity reboundが思春期年齢の内臓脂肪型重度肥満と関連することが明らかとなり、思春期肥満の元が乳児期に遡って存在することが判明した。また、Barkerらがメタボリック症候群胎児起源説を提唱し、胎児期の低栄養が児の体組織等のプログラミングをもたらすことが示された。さらにGluckmanらにより胎生環境と生後の栄養環境の不適合が成人期のメタボリック症候群につながることを提唱された。

このように、肥満に関連するメタボリック症候群の発症についてはこれまでに多くの研究がなされているが、それと同時に本邦で大きな問題となっているのが、若年者や成人女性のやせである。

今回の我々の研究では、妊娠前のやせが、妊娠中の体重管理にかかわらず、児の出生時体重の低下を招き、さらに5歳における体格とも正の相関を示すことが明らかとなった。これは、受精時の状況がそのままエピジェネティックな影響とうにより、胎児発育やその後の体格を規定する可能性を示唆している。また、瘦

せ傾向の女性の食行動が、成長期の小児に影響する可能性も考えられる。

児の、特に乳幼児期の健康的な成長を保つために、妊娠を予定している成人女性のやせ志向への警鐘がさらに重要であると考えられた。

E. 結論

健常5歳児において、体格（BMI）は出生児の体重、さらに母の妊娠前の体格（BMI）と身長によって規定されることが示された。母の妊娠前からの健康管理の重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文・総説

1. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone-releasing hormone receptor (GHRHR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. Clin Endocrinol (Oxf). 74:223-33, 2011.
2. Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, Horikawa R, Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome Consortium. Identification and functional analysis of novel human growth hormone secretagogue receptor (GHSR) gene mutations in Japanese subjects with short stature. J Clin Endocrinol Metab. 96:373-8. 2011.
3. Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T, Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo

- S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S; The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes*. Nov 29. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00833.x. [Epub ahead of print], 2011.
4. Kawai M, Kusuda S, Cho K, Horikawa R, Takizawa F, Ono M, Hattori T, Oshiro M. National wide surveillance of circulatory collapse associated with levothyroxine administration in very-low-birth-weight infants in Japan. *Pediatr Int*. Nov 24. doi: 10.1111/j.1442-200X.2011.03518.x. [Epub ahead of print], 2011.
5. 堀川玲子 特集 やせとアディポサイエンス 神経性食欲不振症の病態—内分泌障害・骨粗鬆症など アディポサイエンス 7:256-261, 2011
6. 堀川玲子 低身長（小人症） 臨床婦人科産科 65:338-343, 2011.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし。

分担研究報告書

分担研究課題

母子手帳情報を用いた母娘の世代間研究

研究分担者 坂本なほ子 国立成育医療センター研究所成育疫学研究室長

研究要旨

妊娠時の健康状態と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにするため、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 8 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。その結果、妊婦期に高血圧であった者（祖母）は現在も高血圧を持病としていた。また、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高く、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 2.4 と高いことが明らかとなった。

研究協力者

荒田尚子（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）

村島温子（国立成育医療研究センター 母性医療診療部 部長）

羊利敏（国立成育医療研究センター 成育疫学研究室）

A. 研究目的

妊娠というイベントは女性にとって、人生の負荷試験の時期と考えられる。妊娠中に妊娠高血圧症候群や子癩前症、妊娠糖尿病、早産、胎盤機能不全を合併すると将来において女性自身が高血圧、糖尿病を合併しやすく、延いては心血管疾患を発症しやすいことが海外では明らかにされつつある。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、実態は明らかにされていない。

妊娠を起点とした女性のリプロダクション・サイクルの環境と、その後の妊娠中から成人期・老年期の健康問題との関連性を明らかにすることは、女性の健康支援と次世代の健全育成とを効率よく行うために重要と考えられる。

そこで、当センターで妊娠・分娩管理された妊婦の母親を対象に、妊婦出生時の母子健康手帳のデータを用いて、妊娠中の血圧、蛋白尿、分娩週数、出生時児の体格、体重変化などの妊娠時の情報と約 20～45 年後の女性の長期健康予後との関連を明らかにする。同時に、妊婦の妊娠時情報を合わせて解析し、母娘の世代間での関連性も明らかにする。

B. 研究方法

1. 対象

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 8 月末までに 5 歳児健診を受けた児の母親とその母親。