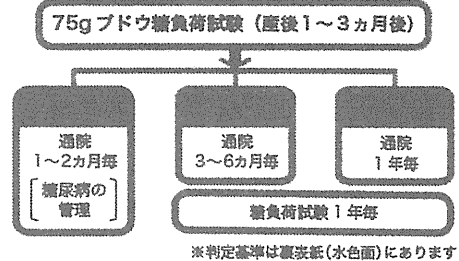


**妊娠糖尿病といわれた方は、  
出産後、必ず検査を受けましょう**

次回の妊娠までに糖尿病になって気づかないでいると、先天異常をもった赤ちゃんが生まれてくる確率が高くなります。さらに糖尿病や肥満の状態が続けば、気づかないうちに糖尿病合併症がでていた、ということもあります。気づかないでいると、短期間でも糖尿病に進展してしまう危険が高いため、自己管理や検査が大切です。

出産後は、再び75gブドウ糖負荷試験を行い、血糖が正常に戻っているかどうかを確認する必要があります。必ず、産後1～3ヵ月に内科を受診してください。

**出産後の定期的チェック**



**将来、糖尿病にならないために  
～出産後の予防のポイント～**

- \*内科で定期的な検査を受けましょう！
- \*健康維持目的としての食事・運動療法を続けましょう！
- \*標準体重を目標に管理しましょう！  
理想体重 kg = 22(BMI:標準) × 身長(m) × 身長(m)

BMI (体格指数)	やせ <18.5	標準 22	肥満 25≧
糖尿病判定基準 (非妊娠時)	75gブドウ糖負荷試験		血糖値 (mg/dL)
	●糖尿病型	空腹時 ≧126 または 負荷後2時間 ≧200	
	●境界型	空腹時 110～125 または 負荷後2時間 140～199	
●正常型	空腹時 <110 かつ 負荷後2時間 <140		

このパンフレットは平成23年度厚生労働科学研究(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策共同研究事業)研究費補助金で作成しました。  
編集者/和泉雅子(大阪府立母子保健総合医療センター-母性内科)、荒田陽子(国立成育医療研究センター-母性内科)、北川暲弘(国立成育医療研究センター)  
(出典)  
1) Bellamy L: Lancet. 373: 1773-1778. 2009  
2) 和泉雅子: H23年度厚生労働科学研究費補助金「女性における生活習慣病予防の確立-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別し予防するか」H23年度報告・分担研究報告書より

**あなたの検査結果を記入してみましょう。**

**妊娠中**

75gブドウ糖負荷試験		0分(空腹時)	30分	60分	120分
妊娠週(年月日)	血糖値	<92		<180	<153
妊娠前の体重 Kg BMI [ ]	(インスリン値)				

\*インスリン値: μIU/mL, 血糖値: mg/dL

**出産後**

血糖が正常に戻っているかを確認するため、出産後1～3ヵ月に内科を受診して75gブドウ糖負荷試験を受けてください。

↑グレーの文字は正常値です



75gブドウ糖負荷試験		0分(空腹時)	30分	60分	120分
産後週(年月日)	血糖値	<110			<140
体重 Kg BMI [ ]	(インスリン値)				
産後1年(年月日)	血糖値	<110			<140
体重 Kg BMI [ ]	(インスリン値)				
産後年(年月日)	血糖値	<110			<140
体重 Kg BMI [ ]	(インスリン値)				
産後年(年月日)	血糖値	<110			<140
体重 Kg BMI [ ]	(インスリン値)				

↑グレーの文字は正常値です

## Ⅱ. 分担研究報告

「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」

産後長期予後に関する研究

研究分担者 今井潤 東北大学 大学院薬学研究科・教授

研究分担者 日時弘仁 東北大学 大学院医学系研究科・助教

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。妊娠初期の食塩摂取量に基づいて対象者全体を均等 3 分割し、PIH 発症率及びオッズ比を比較したが、三群間に有意な群間差は見られず、妊娠中の家庭血圧レベルにも有意な群間差は見られなかった( $P=0.7/0.7$ )。極端な食塩摂取量を呈した対象者を明確にするために、妊娠初期の食塩摂取量の平均値 $\pm 2SD$ で正常血圧妊婦を均等 3 分割し、妊娠中の家庭血圧レベルを比較したところ、妊娠期間を通して有意な群間差が見られ( $P=0.02/0.01$ )、妊娠 14 週における high 群の血圧値は、low 群に比して有意に高値であった( $P=0.02/0.02$ )。

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 であった群に比較して、高血圧有病リスクは 3.8 倍と有意に高値であった。妊娠週数別の解析では妊娠 22 週における血圧レベルと平均 30 年後の高血圧有病リスクとの関連が最も強かった。他の要因として妊娠前体重が重いほど 30 年後の高血圧有病リスクと関連し、今後妊娠中の体重増加など時間依存性共変量を考慮した解析が必要であると考えられた。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。

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・出産ばかりではなく、その後の生活習慣病発症リスクとも関連すると考えられる項目と血圧変動との関連について検討し、妊娠期間中の血圧変動のより詳細な解析方法を検討するとともに、児の出生児体重が小さいなどの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。

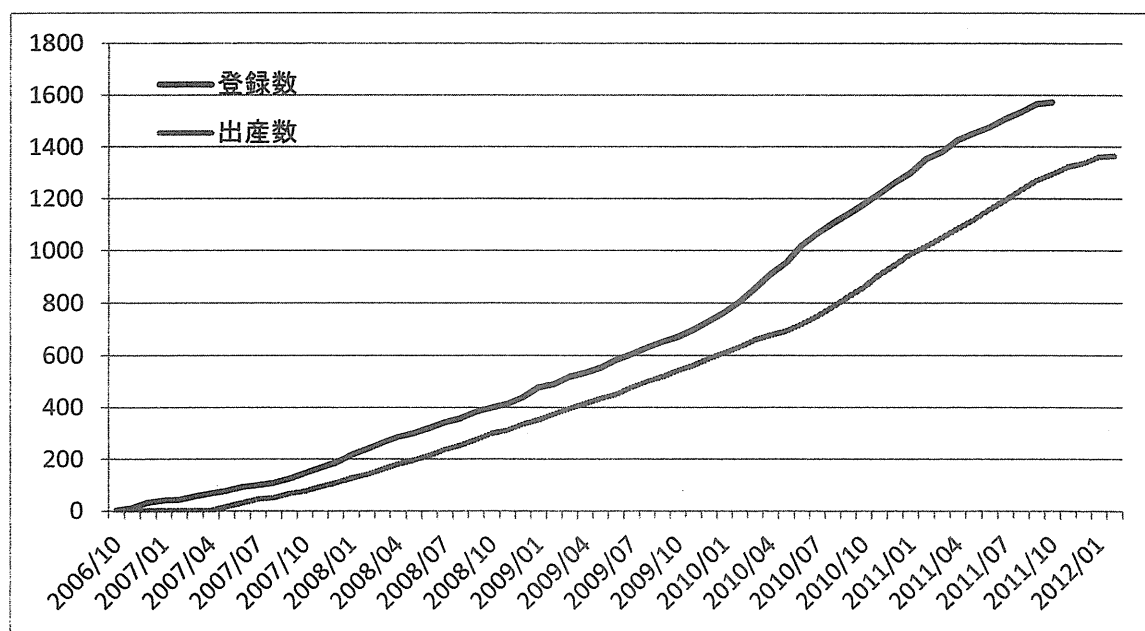


図 1. BOSHI 研究登録者数の推移

### C. 研究結果

平成 23 年 12 月 31 日現在、1573 名の妊婦が研究に参加している。平成 23 年 12 月末時点での登録数ならびに出産数の推移は図 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。

総登録者数	1573
総出産者数	1366
20 週以前での登録者数	1407
20 週以降での登録者数	166
2006/10~2010/3 の前向き登録者数	737

表 1. BOSHI 研究全体の登録状況

平成 21 年 3 月 31 日までに出産した 278 人(平均年齢 31(範囲:17-41)歳)を研究対象者として検討を行ったところ、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 kg/m<sup>2</sup> 以上、22.0 kg/m<sup>2</sup> 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 mmHg、106.9 / 65.5 mmHg であったのに対し、妊娠前 BMI が 25 kg/m<sup>2</sup> 以上かつ 30kg/m<sup>2</sup> 未満の群ではそれぞれ、109.1 / 66.2mmHg、111.2 / 67.6 mmHg、30 kg/m<sup>2</sup> 以上の群では、それぞれ、112.5 / 66.5 mmHg、116.8 / 71.6 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 μ 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 mmHg であったのに対し、血中インスリン濃度が 6.2 μ U/ml 以上であった群では 0.0 / 0.9 mmHg と妊娠中期の血圧低下は減弱していた。

平成 22 年 3 月 31 日までに出産した 654 人(平均年齢 31.4 歳)のうち、母子手帳情報を収集できた 325 人を対象に、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。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 年間での高血圧有病率・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 123.2~138.7 mmHg であった群は、93.3~109.5 mmHg であった群に比較して、高血圧有病リスクは 3.8 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)。

妊娠時体重とその後の高血圧有病率を同様に検討した。30 年後の高血圧有病リスクは妊娠時体重が大きいほど有病リスクが高く、妊娠前体重が 65~81.2kg であった群では、45~53.7kg であった群に比較して、有意に 2.7 倍高血圧有病リスクが高値であった(図 4)。

次に、妊娠中の血圧の評価を行うために、①個人ごとに血圧値が曲線的に変化する様子を、個人効果を変量で考慮しモデル化を行い、②前述のモデルから、各週における予測値を求め、ロジスティック回帰分析を使用し、各週における測定値と高血圧有病リスクとの関連を検討した(図 5)。

妊娠 12 週や妊娠 40 週の収縮期血圧レベルに比較して、妊娠 20 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かった(図 6)。また、妊娠収縮期血圧レベル 20 パーセンタイル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有用である可能性が考えられた(図 7)。

		Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	P*
SBP		93.3-109.5	109.5-114.0	114.0-118.5	118.5-123.2	123.2-138.7	
n=325		65	63	67	66	64	
年齢	妊婦の母親の出産時	27.0±5.2	27.5±3.1	26.9±3.8	26.8±2.7	27.7±3.0	0.6
	現在(妊婦の母親)	56.5±7.2	58.0±6.0	56.9±4.8	57.9±4.8	58.2±5.5	0.4
	現在(妊婦)	29.6±4.9	30.5±4.4	30.0±4.1	31.1±4.7	30.5±5.0	0.4
妊婦の母親の 妊娠時血圧	SBP	105.5±3.8	111.8±1.2	116.2±1.4	120.6±1.3	128.8±4.1	<0.0001
	DBP	59.2±7.3	63.6±5.2	65.1±5.7	66.8±7.1	71.1±6.6	<0.0001
出産時週数		39.6±1.8	39.8±1.3	39.5±1.4	39.4±1.6	39.6±1.2	0.7
出生時体重		3194±439	3145±455	3191±391	3156±392	3184±362	0.9
妊婦	出生時身長	49.4±2.8	49.6±2.3	49.6±2.9	50.1±2.1	50.2±2.1	0.3
	出生時胸囲	32.4±1.8	32.3±2.0	32.8±2.5	32.2±1.4	32.5±1.7	0.4
	出生時頭囲	33.2±1.2	33.0±1.4	32.8±1.4	33.0±1.3	33.1±1.5	0.5
	妊婦の母親の高血圧発症 n, (%)	10 (15.4%)	15 (23.8%)	16 (23.9%)	11 (16.7%)	27 (42.2%)	0.003
妊婦の母親の糖尿病発症 n, (%)		0 (0.0%)	1 (1.6%)	4 (6.1%)	6 (9.1%)	7 (10.9%)	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	P*
DBP		20.0-59.7	59.7-63.3	63.3-67.1	67.1-71.1	71.1-84.9	
n=325		65	63	66	66	64	
年齢	妊婦の母親の出産時	26.6±4.9	27.2±3.6	27.3±3.1	27.4±3.6	27.2±2.8	0.7
	現在(妊婦の母親)	56.1±6.1	57.1±6.1	57.8±4.9	59.2±5.6	57.3±5.7	0.044
	現在(妊婦)	29.6±4.1	29.8±4.8	30.4±4.5	31.8±4.0	30.0±5.4	0.048
妊婦の母親の 妊娠時血圧	SBP	110.7±8.5	113.6±5.8	115.9±5.9	118.2±6.5	124.5±7.3	<0.0001
	DBP	55.4±5.9	61.2±1.1	65.1±1.1	69.2±1.2	75.2±3.3	<0.0001
出産時週数		39.4±1.8	39.5±1.5	39.7±1.6	39.7±1.1	39.6±1.1	0.7
出生時体重		3104±524	3222±351	3149±322	3257±426	3143±371	0.2
妊婦	出生時身長	49.2±3.0	49.9±1.9	50.0±2.9	50.1±2.1	49.9±2.1	0.2
	出生時胸囲	32.1±2.3	32.6±1.5	32.5±2.2	32.7±1.7	32.3±1.6	0.5
	出生時頭囲	33.0±1.5	33.1±1.2	32.9±1.4	33.1±1.6	33.0±1.3	0.9
	妊婦の母親の高血圧発症 n, (%)	5 (7.5%)	16 (25.4%)	17 (25.8%)	15 (23.4%)	26 (40.0%)	0.0007
妊婦の母親の糖尿病発症 n, (%)		0 (0.0%)	2 (3.2%)	5 (7.7%)	7 (10.9%)	4 (6.2%)	0.04

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

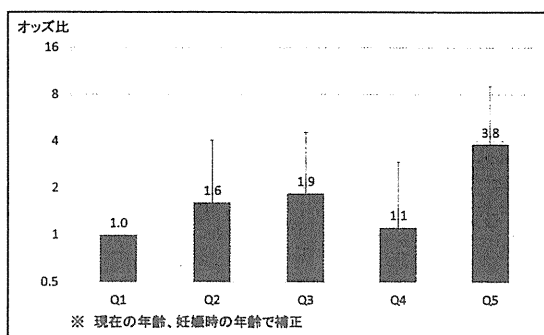


図 2. 妊娠中の収縮期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

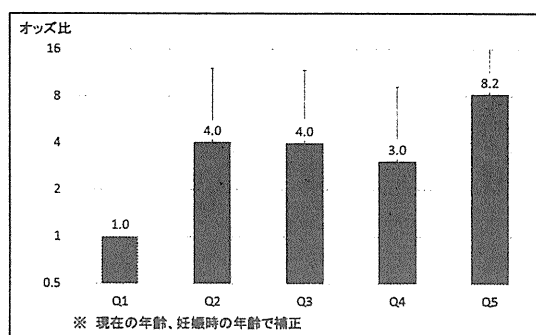


図 3. 妊娠中の拡張期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

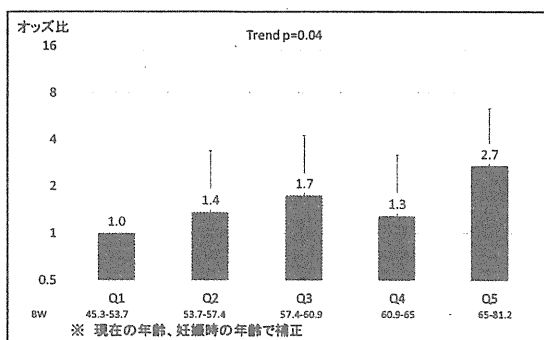


図 4. 妊娠時の体重と 30 年後の高血圧有病リスク

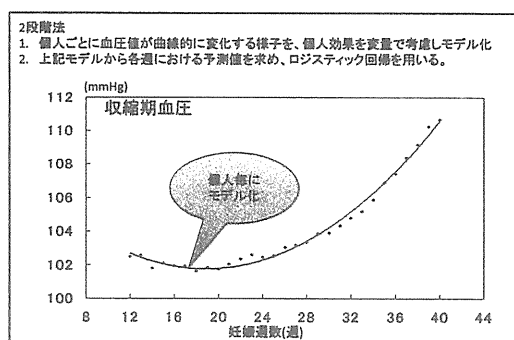


図 5. 妊娠中の収縮期血圧・尿蛋白と 30 年後の高血圧有病リスク

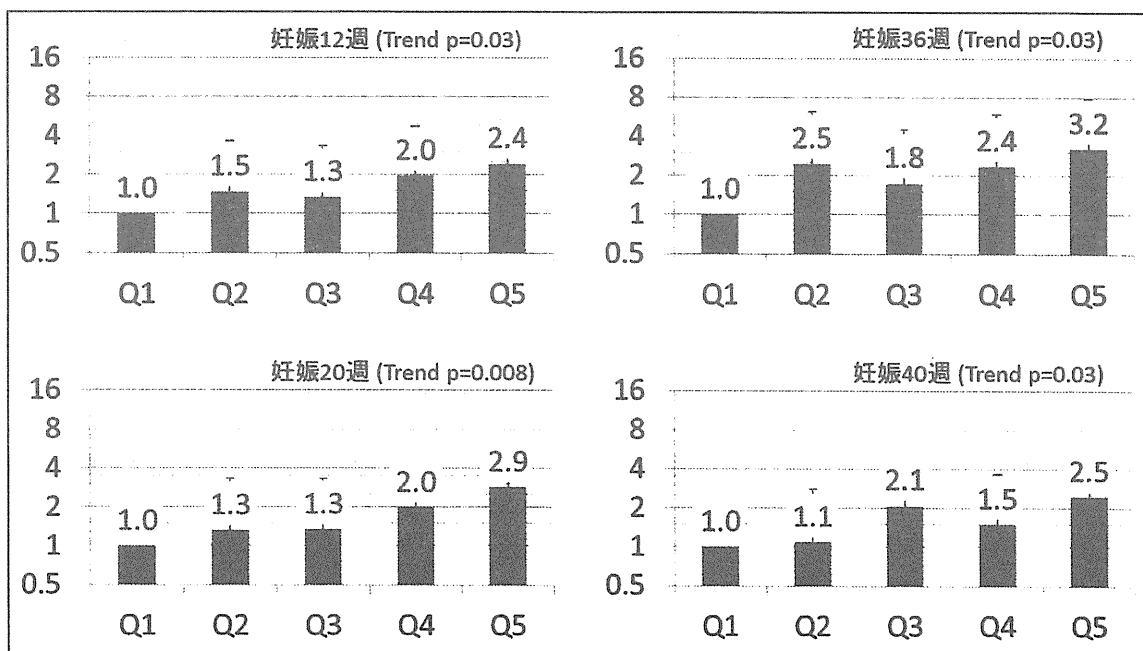


図 6. 各週における収縮期血圧レベルと 30 年後の高血圧有病リスク

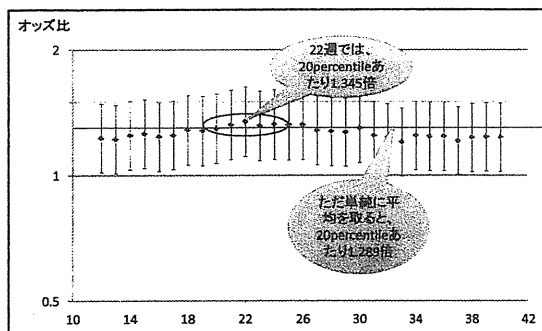


図 7. 各週数における収縮期血圧 20 percentile 上昇毎の 30 年後の高血圧有病リスク

一方、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ており、妊娠時体重や 20 週時の収縮期血圧レベルで補正を行った場合にはその関連はより強まった(図8)。

BOSHI 研究対象妊婦の妊娠初期の食塩摂取量とその後の高血圧有病リスクとの関連を、尿検査データのある 578 人を対象に解析した。

妊娠前体重、妊娠前 BMI は妊娠初期の食塩摂取量が多い群ほど有意に高値であった(全  $P < 0.05$ )。また、尿中 Na は妊娠初期の食塩摂取量が多い群ほど有意に高値であった( $P < .0001$ )。尿中 K、尿中 Cr、尿中アルブミン、血漿アルドステロン濃度は妊娠初期の食塩摂取量が多い群ほど有意に低値であった( $P < .0001$ )。

妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割した場合における妊娠高血圧症候群発症率を示す。3 群間で有意な群間差は認められなかった( $P = 0.06$ )。

表 4 に妊娠初期の食塩摂取量に対する妊娠高血圧症候群発症オッズ比を示す。妊娠初期食塩摂取量が 1.0g/日上昇ごとのオッズ比(OR: odds ratio)は、補正前で 0.9 (95%CI: 0.9 – 1.1)、妊娠時年齢および妊娠前 BMI で補正後は 0.9(95%CI: 0.8 – 1.1)であった。妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割した場合、Q1 群を基準とした際の Q2 群の補正前オッズ比は 2.1(95%CI: 1.0

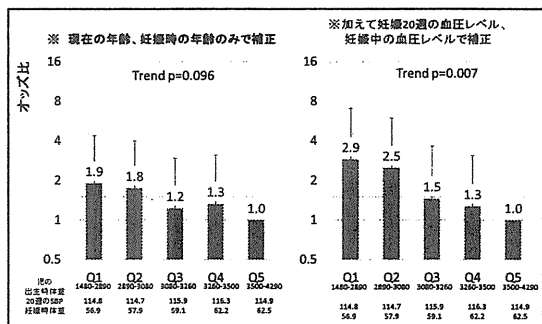


図8. 児の出生時体重と妊婦の 30 年後の高血圧有病リスク

– 4.2) (CI: confidence interval)と有意に高値であった。妊娠時年齢および妊娠前 BMI で補正したオッズ比は 1.7 (95%CI: 0.9 – 3.6)で有意差は消失した。Q3 群の補正前オッズ比は 1.1(95%CI: 0.5 – 2.4)、妊娠時年齢および妊娠前 BMI で補正したオッズ比は 1.0(95%CI: 0.5 – 2.2)で有意な上昇は認められなかった。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の上昇傾向を検討したが有意な傾向は認められなかった(補正前 trend  $P = 0.6$ , 補正後 trend  $P = 0.4$ )。

妊娠中の血圧推移に対する妊娠初期の食塩摂取量の影響を検討するため、正常血圧妊婦を妊娠初期の食塩摂取量により均等 3 分割し、家庭血圧推移の比較を行った(図 9)。収縮期血圧、拡張期血圧ともに、妊娠期間を通して 3 群間の血圧推移に有意な群間差は認められなかった(収縮期血圧/拡張期血圧:  $P = 0.7/0.7$ )。各種因子(家庭血圧測定日の最低気温、妊娠時年齢、妊娠前 BMI)で補正後の妊娠 14 週および 36 週における家庭血圧値に有意な群間差は認められなかった。

正常血圧妊婦を妊娠初期における食塩摂取量の平均値±2SDにより 3 分割し、家庭血圧推移の比較を起こった(図 11)。収縮期血圧、拡張期血圧ともに、妊娠期間を通して、3 群間の血圧推移に有意な群間差が認められた(収縮期血圧/拡張期血圧:  $P < 0.05 / < 0.05$ )。各種因子(家庭血圧測定日の最低気温、妊娠時年齢、妊娠前 BMI)で補正後の妊娠 14 週における家庭血圧値



は妊娠初期の食塩摂取量が多い群ほど有意に高値であった(収縮期血圧/拡張期血圧: trend  $P<0.05/P<0.05$ )。low 群(収縮期血圧/拡張期血圧: 101.4/61.1 mmHg)に対し high 群(収縮期血圧/拡張期血圧: 109.2/66.9 mmHg)で有意に高値を示した

(収縮期血圧/拡張期血圧:  $P<0.05/P<0.05$ )。妊娠 36 週における家庭血圧値は、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、3 群間の家庭血圧値に有意な群間差は認められなかった。

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) <sup>†</sup>	0.9 (0.8 - 1.1) <sup>†</sup>
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) <sup>§</sup>	1.0 (reference) <sup>§</sup>
Q2 (n= 190)	25 / 190 (13.2)	2.1 (1.0 - 4.2) <sup>‡</sup>	1.7 (0.9 - 3.6) <sup>*</sup>
Q3 (n= 197)	15 / 197 (7.6)	1.1 (0.5 - 2.4)	1.0 (0.5 - 2.2) <sup>*</sup>

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

<sup>†</sup>1.0g/日上昇ごと

<sup>‡</sup> $P<0.05$

<sup>§</sup>妊娠初期食塩摂取量 Q1 群を reference として解析

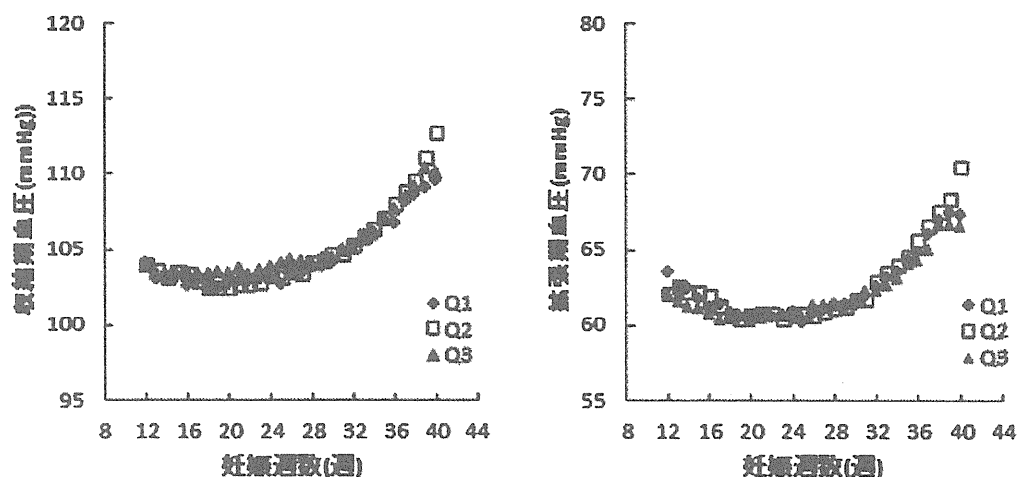


図 9. 妊娠初期の食塩摂取量で均等 3 分割した場合の家庭血圧推移 (対象者: 妊娠高血圧症候群発症妊婦を除外した正常血圧妊婦 525 名)

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

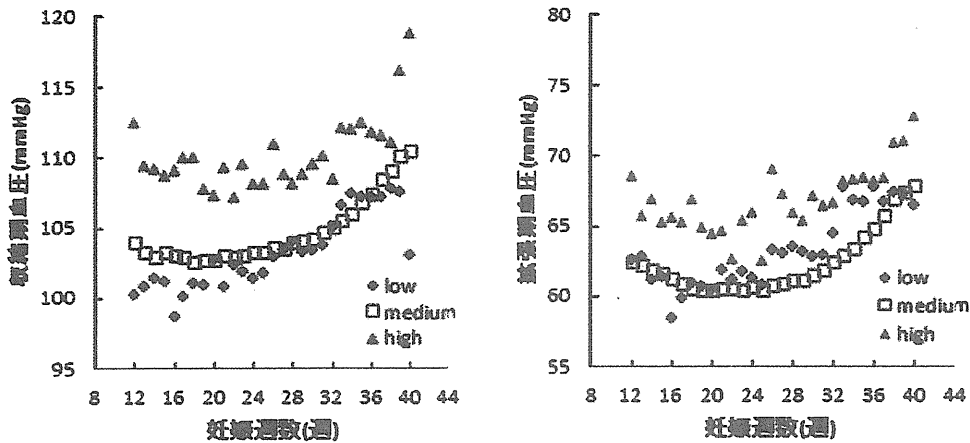


図 10. 妊娠初期における食塩摂取量の平均値 $\pm 2\text{SD}$ で3分割した場合の家庭血圧推移 (対象者: 妊娠高血圧症候群発症妊婦を除外した正常血圧妊婦 525 名)

low:  $< 5.1\text{g/日}$ , medium:  $5.1\text{--}14.1\text{g/日}$ , high:  $\ge 14.1\text{g/日}$

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

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。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 11)。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 12)。

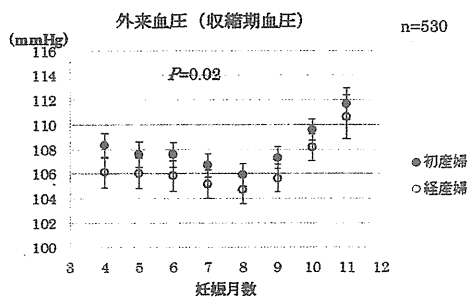


図 11. 初産婦・経産婦における外来血圧の推移

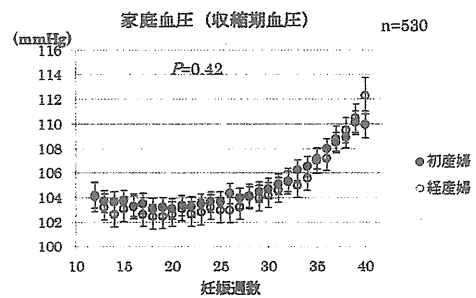


図 12. 初産婦・経産婦における家庭血圧の推移

#### D. 考察

本研究では、妊娠初期の各項目と血圧推移の関係を、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。妊娠期間

中の血圧変動などの、より詳細な解析方法とその交絡要因を検討し、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。

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っていた。現時点ではただ単純に妊娠期間中の情報を平均化するか、尿蛋白の出現が1回以上生じた場合をまとめて解析している。先述の研究結果から、妊娠期間中の血圧に時期特異性があるかどうか、また、他の交絡要因との交互作用があるかどうか、今後詳細に検討する必要があることが示唆された。

妊娠高血圧症候群などハイリスク出産では、低出生体重児を出産するリスクが高いが、妊娠期間中の血圧レベルで補正後も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が高いことが明らかとなり、女性の生活習慣病リスクを考慮する際に児の体重を考慮することも重要と考えられた。

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。妊娠初期の食塩摂取量と妊娠中の家庭血圧レベルについては、均等3分割では有意な群間差は見られなかったが、2SDを分割点とする極端な場合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。集団全体として、妊娠初期の食塩摂取量が極端に多い場合、妊娠中の家庭血圧レベルが高くなることが示唆された。

外来血圧推移では、経産婦に比べ初産婦で高値を示し、先行研究と一致した結果であった。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。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

妊娠期間中の血圧変動に及ぼす因子のいくつかが明らかとなった。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

週の血圧レベルが出産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、今後交絡要因を加味して詳細に検討する必要があることが示唆された。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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. 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.
5. Seki M, Metoki H, et al. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2010 Sep;28:1814-20.
6. 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
7. Metoki H, Imai Y, et al. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. *Clin Exp Hypertens*. (in press)
8. Ishikuro M, Metoki H, Imai Y, et al. Blood pressure change during pregnancy. *Hypertens Res*.(in press)
9. 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.

10. 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. 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. Kawaguchi M, Metoki H, et al. 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)
15. Metoki H, et al. White coat effect in relation to gestational age in pregnant women: the BOSHI study. 23<sup>rd</sup> Scientific Meeting of International Society of Hypertension (ISH), Vancouver, Sep.2010. (示説)
16. Metoki H, et al. Smoking, passive smoking and home blood pressure values during pregnancy: the BOSHI study. 17<sup>th</sup> The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP) World Congress (W5.3). Melbourne, Oct. 2010. (口頭).
17. 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)

18. 目時弘仁ら、喫煙・受動喫煙と妊娠期間中の血圧推移: BOSHI 研究、第 31 回日本妊娠高血圧学会 (O-7)、東京、2010 年 10 月(口頭)
19. 佐々木彩乃、目時弘仁ら、正常妊娠における妊娠初期へマトクリット(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)
20. 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)
21. 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・ショ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)
22. 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)
23. 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)
24. 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)
25. 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へマトクリット(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)
26. 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)
27. 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)
28. 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

平成 21・23 年度 分担研究報告書

妊娠高血圧症候群の発症予知法の開発

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

研究要旨

妊娠高血圧症候群(PIH)の病態形成には妊娠初期の絨毛細胞の低酸素・酸化ストレスと、それによる抗血管増殖因子の産生増加が重要な役割を果たしている。我々は、母体血を用いて胎盤の機能的変化を評価する方法を開発してきた。そして、妊娠 15-20 週の臨床症状がない妊婦から末梢血を採取し(n=683)、その後 PIH を発症した症例(n=62)としなかった症例で、母体血中 cell-free RNA や母体血中細胞成分(母体血を循環する絨毛細胞)の抗血管増殖因子などの遺伝子発現を定量することで、PIH の発症予知が可能なことを報告した。さらに、妊娠 10-14 週の母体血細胞成分由来の RNA から、PIH の発症予知の可能性を検討したところ、単変量解析では抗血管増殖因子が特に優れた発症予知マーカーであることが分かった。さらに、それら血管増殖関連因子の組み合わせで、5%偽陽性率水準で 72.3% の PIH 発症予知が可能であった。このように、母体血中 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 の発症予知が可能なことを示した。

その上で、妊娠初期からの酸化ストレスに対して抗酸化剤を投与することで、PIH の発症予防が可能かを検討した。妊娠 8 週に SOD 活性低値の妊婦を対象に、無作為に 2 群に分け、ビタミン C 1g/day、ビタミン E 400IU/day を投与するビタミン群とプラセボ群で妊娠 12 週から陣痛発来まで薬剤投与を行い、妊娠予後を比較した。その結果、プラセボ群では軽症 PIH の発症は 30 例(169 例中)であったところが、ビタミン群では 12 例(160 例中)であり、有意に発症率が低下した。さらに、抗酸化剤投与開始 4 週後に母体血を採取し、上記の遺伝子発現量を定量したところ SOD 及び HO-1 発現は、ビタミン群で有意に高値を示し、ENG は有意に低値を示した。このことは、妊娠初期から母体の抗酸化能を改善することで、PIH の病因の主体とも考えられる絨毛細胞での抗血管増殖因子の産生を減らすことが可能であり、この機序で PIH の発症予防が可能であることを示す画期的な成果であった。

A. 目的及び背景

PIH は、妊娠初期の絨毛細胞の母体脱着膜への侵入障害と関連している。正常妊娠

では、絨毛が脱着膜のラセン動脈の血管内皮を置換することで血管抵抗が低下し、絨毛間腔に多量の母体血が流入する。しかし、

絨毛細胞の侵入障害が起こると絨毛間腔の酸素分圧は十分に上昇せず、また変動も大きいいため、絨毛は低酸素負荷及び酸化ストレスを受ける。この環境で絨毛細胞は抗血管増殖因子の産生を増加し、それらが母体血中を循環し血管内皮障害の原因になる。そこで今回、このような絨毛の病態変化を母体血の cell-free RNA や細胞成分中から抽出した RNA で評価可能なことを確認するため、まず、PIH を発症した症例と妊娠週数が相応し、正常経過を呈した症例で、遺伝子発現の変化を検討した。検討した遺伝子は、血管増殖因子関連遺伝子である vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF-receptor 1 (VEGFR1, FLT-1), Endoglin (ENG), placenta growth factor (PlGF), transforming growth factor- $\beta$ 1 (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) である。

母体血から分離した血漿および細胞成分から RNA を抽出し、逆転写した後、real-time PCR 法でそれらの遺伝子発現量を定量し、それらの定量値とその患者の臨床症状を比較した。その結果、PIH の患者血中で、測定した全ての遺伝子発現が、正常に妊娠経過している妊婦に比較し、有意な変化を示した。また、PIH の重症化に伴いそれぞれの発現量が増強し、HELLP 症候群ではさらに大きな変化を示した(1-5)。そこで、臨床症状のない妊娠 15-20 週の妊婦でこの変化が同定できるかを検討するため、研究 1 を行った。つぎに、酸化ストレスが PIH の病態に重要な役割を果たしてい

るとの仮説から、妊娠初期からの妊婦にビタミン C 及び E の抗酸化剤を投与するランダム化比較試験(RCT)を行い、投与中の細胞成分 RNA 発現量をモニターし、その効果および効果発現のメカニズムの評価を研究 2 で行った。

さらに、研究 3 としてより早い時期の妊娠 10-14 週の妊婦で、母体血細胞成分由来の RNA を用いて PIH の発症予知が可能性かについても検討した。

## B. 対象・方法

研究 1 : 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(n=683)、その後 PIH を発症した症例(n=62)としなかった症例で、上記の遺伝子発現量を定量し、発症予知の可能性を検討した。この研究では、インドネシア大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て血液を採取した。血液は凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA 解析を行った。

研究 2 : インドネシア大学病院を妊娠のため受診した妊婦を対象に、妊娠 10 週以前の段階で末梢血を採取し、SOD 活性を測定した。SOD 活性が基準値より低い症例を酸化ストレスありと考え、研究対象にした。対象となった PIH のハイリスク妊婦は、妊娠週数をもとにランダム化し、プラセボ群とビタミン群(ビタミン C 1000mg/day+ビタミン E 400 単位/day)に振り分け、妊娠 12 週から分娩開始まで薬剤投与を継続し、両群の妊娠予後を比較した。また、薬剤投与から 4 週間以上経過した妊娠 16 週頃に採血を行い、遺伝子発現の変化を評価した。この研究は、インドネシア大学で倫理委員会

承認の下、患者から同意を得て検討を行った。血液は凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA 発現解析を行った。

**研究 3**：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を定量した。

分析した遺伝子は、vascular endothelial growth factor (VEGF)、VEGF-receptor 1 (FLT1)、endoglin (ENG)、placenta growth factor (PlGF)、transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)、placenta protein-13 (PP13)である。各遺伝子の定量は蛍光標識primer /Probeを用いたTaqMan PCR法で行った。

この研究は、イタリア、ボローニヤ大学で倫理委員会承認の下、患者から同意を得て血液を採取した。血液は凍結保存し、日本に輸送後、昭和大学でヒトゲノム倫理委員会の承諾の下、RNA 解析を行った。

#### (倫理的な配慮)

一連の研究は、昭和大学とインドネシア大学、ボローニヤ大学との共同研究であり、両大学の倫理委員会の承諾の下、患者より文書による承諾を得て行っている。また、患者個人を識別できるデータは昭和大学と海外の両大学間で共有されていない。

## B. 研究結果

**研究 1**：妊娠 15-20 週の合併症のない 683 人の妊婦から血液を採取し、PIH をその後に発症した症例(n=62)と合併症なく正常に

妊娠経過した症例のうち、統計学的に 1:5 マッチでランダムに選んだ 310 例で遺伝子発現量を定量した。

その結果、FLT1、ENG、P-selectin、PLAC1 は PIH をその後に発症した群で高値を示し、逆に、PlGF と HO-1 は低値を示した。TGF- $\beta$ 1、VEGF、SOD には有意な変化は見られなかった。ROC curve を用いて PIH の発症予知の可能性について解析したところ、ENG が、次いで、FLT1 が特に優れた PIH の予知マーカーであることが分かった。さらに、ENG、FLT1、PlGF 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、偽陽性率 10%で予知可能であることがわかった(6)。この結果は cell-free RNA を用いた発症予知の検討(7)と同等であった。

**研究 2**：インドネシア大学と共同で妊娠 10 週以前にインドネシア大学を妊娠で初診した妊婦を対象に、妊婦血清中の SOD 活性を測定し、その活性が低値で酸化ストレスがあると推定される妊婦 324 例を対象に、ビタミン群とプラセボ群に分ける RCT を行った。その結果、プラセボ群では軽症 PIH の発症は 30 例(169 例中)であったところが、ビタミン群では 12 例(160 例中)であり、有意に発症率が低下した。軽症 PIH の発症がビタミン群でオッズ比 0.372 と有意に低下することを証明した。また、抗酸化剤投与後 4 週以上経過した時点で測定した母体血液中細胞成分由来 mRNA 発現の検討で、HO-1 及び SOD 発現は上昇し、抗血管増殖因子の ENG 発現が低下することを確認した(論文投稿中)。

**研究 3**：PIH 群の各遺伝子発現量の MoM 値 (SD) は、FLT1 : 2.18 (0.36), ENG : 3.26



(1.16)、TGF- $\beta$ 1 : 1.82 (0.48)とコントロールと比較し、有意に高値を、また、PIGF : 0.64 (1.04), PP13 : 0.70 (1.02)は有意な低値を示した。

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優れた発症予知マーカーであることが分かった。さらに、それらの組み合わせで、5%偽陽性率水準で 72.3%の PIH 発症予知が可能であった(8)。

### C. 考察及び結論

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、いままで”Black Box”であった胎盤の機能的な変化が real-time にモニターできることを確認した。この方法により、PIH の発症予知のみではなく、その他の妊娠合併症の予知も可能と考えられる。さらに、PIH やその他の妊娠合併症の病態形成メカニズムの研究にも応用できると考えられる。この方法を用い、胎盤の機能解析の研究が進むことで、妊娠中の各種合併症の病態が解明され、それらを基にそれらの新しい治療法や予防法の開発が期待される。

次に、PIH の発症予防の研究については、酸化ストレスがある PIH 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 の産生を増加させない方向で働いたことを確認した。このことは、PIH 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 の産生に抑制的に働いたことを示している。さらに、この結果は PIH の病態に酸化ストレスが強く関与

し、そのストレスが ENG 産生増加に関与し、それが血管内皮障害の発症につながることを直接証明する画期的なものであり、今後、PIH の発症予防に道を拓くものと考えられる。

### E. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Okazaki S, Nakamura M, et al. Cell-free mRNA concentrations of CRH, PLAC1, and selectin-P are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. Prenatal diagnosis. 2007;27(8):772-7. Epub 2007/06/08.

2. Purwosunu Y, Sekizawa A, Koide K, Farina A, Wibowo N, Wiknjosastro GH, et al. Cell-free mRNA concentrations of plasminogen activator inhibitor-1 and tissue-type plasminogen activator are increased in the plasma of pregnant women with preeclampsia. Clinical chemistry. 2007;53(3):399-404. Epub 2007/01/20.

3. Purwosunu Y, Sekizawa A, Farina A, Wibowo N, Koide K, Okazaki S, et al. Evaluation of physiological alterations of the placenta through analysis of cell-free messenger ribonucleic acid concentrations of angiogenic factors. American journal of obstetrics and gynecology. 2008;198(1):124 e1-7. Epub 2008/01/02.

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. Prenatal diagnosis.

2009;29(7):691-6. Epub 2009/04/29.

5. 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. *Prenatal diagnosis*. 2009;29(13):1231-6. Epub 2009/10/09.

6. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Wibowo N, et al. 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 : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2010;117(5):557-64. Epub 2010/02/04.

7. 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. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;200(4):386 e1-7. Epub 2009/02/17.

8. Farina A, Zucchini C, Sekizawa A, Purwosunu Y, de Sanctis P, Santarsiero G, et al. Performance of messenger RNAs circulating in maternal blood in the prediction of preeclampsia at 10-14 weeks. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(6):575 e1-7. Epub 2010/10/12.

## 2. 学会発表

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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. 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— 関沢 明彦、Yuditiya Purwosunu、清水華子、仲村 将光、小出馨子、岡井崇

6. Prediction of preeclampsia by cellular mRNA in the blood of pregnant women at 15-20 weeks. Sekizawa A, Purwosunu Y,

- Farina A, Shimizu H, Nakamura M, Koide K, Okai T. 15<sup>th</sup> International Conference on Prenatal Diagnosis and Therapy 2010.7.11-14 Netherland
7. 第13回 Vitamin E update Forum 2010.8.20. 東京. 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. 関沢明彦、小出馨子、仲村将光、松岡隆、岡井崇
8. 22<sup>nd</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, Taipei, Taiwan, Sep 25, 2011 (Symposium) Prediction of preeclampsia by an analysis of placenta-derived cellular mRNA in the blood of pregnant women. Sekizawa A, Purwosunu Y, Farina A, Nakamura M, Koide K, Okai T
9. 22<sup>nd</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, Taipei, Taiwan, Sep 27, 2011. PHYSIOLOGICAL ALTERATIONS OF GENE EXPRESSIONS IN VILLOUS SAMPLES AT FIRST TRIMESTER. Satoshi Miyagami, Akihiko Sekizawa, Keiko Koide, Masamitsu Nakamura, Takashi Okai
10. 22<sup>nd</sup> Asian and Oceanic Congress of Obstetrics and Gynecology, Taipei, Taiwan, Sep 27, 2011. DNA methylation patterns which are related to placentation. Keiko Koide, Akihiko Sekizawa, Satoshi Miyagami, Masamitsu Nakamura, Takashi Okai
11. 第19回日本胎盤学会学術集会 H23.9.30. 東京. シンポジウム「血管増殖因子と胎盤」妊娠高血圧症候群を発症する妊娠初期絨毛の病態評価とその発症予知への応用. 関沢明彦、小出馨子、仲村将光、宮上哲、福田麻美、岡井崇
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
予定なし

## 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起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の取り扱いに関して、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 $33.8 \pm 4.0$ 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