

分娩前体重はSGA児分娩、AGA児分娩、LGA児分娩の順に高値であった。妊娠中体重増加量には有意差はみとめられなかった。母自身の出生体重区分は、SGA児分娩群、AGA児分娩群、LGA児分娩群の順に高位であった。妊娠中喫煙率、分娩週数には3群間に差はみとめられなかった。

3群の5年後の健診時母体背景因子を表2に示した。5年後体重、BMIは妊娠前と同様にSGA児分娩、AGA児分娩、LGA児分娩の順に高値であり、妊娠前からの体重増加量はLGA児分娩群で他2群に比較して有意に高値であった。表3に3群の5年後の血圧異常、耐糖能障害、脂質異常、メタボリック症候群の有病率を示した。高血圧、正常高値血圧以上、糖尿病、境界型糖尿病、糖尿病スクリーニング陽性、脂質異常症、メタボリック症候群に差はなかったが、メタボリック症候群スクリーニング陽性率はLGA児分娩群が他に群に比較して有意に高値であった。

表4に、3群の5年後の母体代謝指標と血圧値を示した。腹囲、体脂肪率、空腹時血糖値はSGA児分娩群、AGA児分娩群、LGA児分娩群の順に高値であった。空腹時インスリン値、HOMA-RはLGA児分娩群で他2群に比較して高値であり、LGA児分娩群での5年後のインスリン抵抗性が明らかとなった。

3群における5歳時の児の結果は、5歳でなお、身長および体重はSGA群、AGA群、LGA群の順で高値であり、BMI、頭囲、腹囲はSGA児群で他2群に比較して低値であった。収縮期血圧、拡張期血圧、随時血糖、ヘモグロビンA1c、インスリン、脂質(LDLコレステロール、HDLコレ

ステロール)に3群で差はみられなかった。

3. 早産および非早産女性とその児の5年後の生活習慣病予後

表1に早産群25例、非早産群325例の母体の周産期背景因子を示した。平均在胎週数は、非早産群39.4週、早産群34.7週であった。妊娠前の体格に差はなかったが、早産群は非早産群に比較し、妊娠中体重増加量が小さく、母体自身が低出生体重である頻度が高く、PIH発症例が多かった。早産群の出生体重、身長は非早産群に比較して低値であり、SGA児とLGA児の比が早産群で14.3%、8.9%と非早産群の4.9%と2.8%に比較して有意に高率であった。5年健診時には、早産群は非早産群に比較して、妊娠前からの体重増加量と5年後体重、腹囲が高値であった(表2、4)。5年後の高血圧有病率も早産群8.9%に対し、非早産群3.1%、5年後正常高値血圧異常有病率は19.6%に対し、6.1%といずれも非早産群で高く(表2)、早産群の高血圧発症または正常高値高血圧発症に対するオッズ比はそれぞれ3.12(95%信頼区間(CI):1.14-8.54)($p<0.05$)、3.76(95%CI:1.83-7.76)($p<0.01$)と有意に高値であったが、PIH発症で調整後のオッズ比は0.8(0.11-7.77)、2.0(0.38-9.93)と有意差は消失した。5年後の糖尿病、境界型糖尿病、糖尿病スクリーニング陽性、脂質異常、メタボリック症候群、メタボリック症候群スクリーニング陽性率には両群で差はなかった。早産群、非早産群の5歳時の体格、血圧、代謝指標に差はみとえられなかった(表5)

D. 考察

1) 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

これらの結果から、妊娠初期に一度でも収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧値 85mmHg 以上の正常高値血圧値を示した場合は PIH 発症ハイリスク群であり、さらに、妊娠 20 週の血圧値は正常血圧値であっても PIH 発症ハイリスクとして注意が必要であることが明らかになった。

我々の成育コホート研究のベースとなる妊娠前半の血圧値と P I H 発症に関する研究から、妊娠初期に一度でも収縮期血圧 130mmHg 以上、拡張期血圧値 85mmHg 以上の正常高値血圧値以上を示した場合は PIH 発症ハイリスク群であり、さらに、妊娠 20 週の血圧値は収縮期 120-130 または拡張期 80-90 以上の正常血圧値であっても PIH 発症ハイリスクとして注意が必要であることが明らかになった。

妊娠初期血圧と PIH 発症予測に関しては現在まで多数の報告があるが、妊娠初期および中期血圧を合わせた発症予測の検討は現在のところほとんど認められていない。特に、妊娠中のボトム血圧値の時期といわれている妊娠 20 週血圧値においては、至適血圧値群、正常血圧値群、正常高値血圧値群、高血圧値群では、それぞれ P I H の発症頻度は 1.4%、5.0%、10.5%、33.3% と血圧値に比例して増加しており、年齢、妊娠前 BMI、初経産、妊娠前の糖尿病、高血圧、腎疾患合併の関連因子を全て調整した後の至適血圧値群に対する P I H 発症のオッズ比は正常血圧値群で 3.8、正常高値血圧値群で 6.8、高血圧値群で 24.2 と P I H 発症リスクはいずれも有意に増加し、血圧値と P I H 発症リスクは有意な正の相

関を示した ($p < 0.01$)。このことは、本来妊婦においては最低になるべき 20 週値の血圧値であるために、20 週付近の血圧値のは、軽微な上昇であってもは評価すべきであることを示している。

今回の研究で、妊娠初期および中期血圧値は直接、分娩時期、分娩方法、出生体重、Apgar Score などの妊娠転帰へ影響を及ぼしていなかったが、PIH 群は非 PIH 群と比較して早産率が高く、児も出生体重や Apgar Score が低く、PIH が分娩転帰に悪影響を及ぼしていることが示された。妊娠初期および中期血圧値の増加と分娩転帰の悪化の関連性を直接示せなかった理由として、妊娠初期血圧値検討例 1010 例と妊娠中期血圧値検討例 1487 例のうち P I H 発症数はそれぞれ 24 例、38 例と少ないことが原因と考えられた。現在、約 7 割の追跡率で産後 5 年後の母児の健診を施行中であり、P I H 発症を含めた妊娠中、産褥後の血圧値と母児の 5 年後の健康に関する指標との関連性を評価していく予定である。

2) 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

日本人においても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な情報と考えられた。

3) 妊娠中イベント合併女性とその児の分娩後 5 年時の生活習慣病予後の臨床的検討

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。

SGA児分娩女性は、成長後の身長、妊娠前および分娩前体重は低値であった。5年後の体重とBMIも低値であり、5年後の血圧、糖代謝指標、メタボリック症候群指標、脂質異常の有病率はAGA児分娩群に比較して増加はしていなかった。海外の報告では、低出生体重児分娩やSGA児分娩女性は心血管死が多いといわれているが、今回の対象においては5年の短期予後に関する代謝因子や血圧の差はみとめられなかった。今後長期の追跡調査と、妊婦の母親世代を対象とした後ろ向きの研究が必要と考えられた。

LGA児分娩女性は、成長後の体重、BMI、分娩前体重はAGA児分娩群に比較して高値であり、5年後の体重、BMIもAGA児分娩群より高値であった。妊娠前から5年後の体重増加量がAGA分娩群の平均1.46kgに比較して3.18kgと有意に高値であり、もともと肥満傾向であったのが、産後5年でさらにその傾向は強まっていると考えられた。高血圧家族歴はLGA児分娩群では他2群に比較して有意低値であったにもかかわらず、産後5年の時点でのメタボリック症候群スクリーニング陽性率は他2群に比較して有意に高値であり、LGA児分娩女性は肥満およびメタボリック症候群リスクの増加がみとめられることが示された。また、3群の女性自身の出生体重区分はSGA児分娩群、AGA児分

娩群、LGA児分娩群の順に高位を示した。

早産群はPIH発症が21.4% (非早産群では2.0%) と多く含む対象であり、早産群で5年後母体高血圧発症、正常高値血圧が高率にみとめられたが、PIH発症で調整後は、高血圧または正常高値血圧以上に対する早産リスクは喪失し、早産は独立した高血圧発症因子ではなかった。一方で、産後の体重増加、5年後の体重と腹囲が大きい点は今後検討の余地がある。

また、児の5歳時点での母のPIH発症の有無での身長、体重、肥満度、腹囲に有意差は認めなかった。SGA児は5年後も身長、体重、BMIともAGA児に比較して低値と体格は小さくやせの状態であり、LGA児は5年後も身長、体重ともAGA児に比較して高値であるが、BMIに差はなく、体格はよいが肥満傾向は顕著ではなかった。5歳時ではPIH合併児、SGA児、LGA児、早産児に明らかな代謝指標や血圧値の差はみとめなかったが、出生後の体重増加なども考慮に入れて解析する必要がある。また、成長に伴い、今後妊娠中のイベント群と非イベント群でその差が明らかになってくる可能性はあり、児に関しても長期の追跡調査が必要と考えられた。

E. 結論

1) 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
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る。特に、妊娠20週の血圧値は収縮期120mmHg以上または拡張期80mmHg以上ですでにPIH発症率が増加し、血圧が高いほどPIH発症リスクが増すことを考慮した妊娠管理が必要と考

えられた。

2) 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

日本人女性において自身の低出生体重は、非妊娠時の成人糖尿病発症と同様に、妊娠中の耐糖能異常発症のリスクの一つであることが明らかになった。妊娠管理には母体の出生体重を聴取し、特に低出生体重の場合には耐糖能異常発症のハイリスク群として妊娠中の管理を行う必要がある。今後、低出生体重女性の長期的は糖尿病・高血圧などの生活習慣病発症についてさらに検討を要する。

3) 妊娠中イベント合併女性とその児の分娩後5年時の生活習慣病予後の臨床的検討

妊娠高血圧症候群は産後5年後すでに高血圧発症リスクを5から8倍に上昇させた。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。

SGA児分娩女性は5年間という短期間の追跡調査においては血圧、糖代謝指標、メタボリック症候群指標、脂質異常の出現はみとめられなかったが、LGA児分娩女性は妊娠前からある肥満傾向がさらに5年後に助長された。早産はPIH発症に関連して5年後の高血圧発症リスクを上昇させたが、独立したリスクではなかった。5歳時のSGA、LGA児、早産児における代謝、血圧への影響は明らかではなかった。妊娠糖尿病合併者の少ない集団であり、妊娠糖尿病のその後の母児への生活習慣病予後の検討はできなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) . Seung Chik Jwal, Naoko Arata, Naoko Sakamoto, Noriyoshi Watanabe, Hiroaki Aoki, Asako Kurauchi-Mito, Qiu Dongmei, Yukihiro Ohya, Atsuhiro Ichihara, Michihiro Kitagawa : Prediction of pregnancy-induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines. Hypertension Research 2011 : 1-6
 - 2) . 荒田尚子 ; 妊婦自身の低出生体重は妊娠結果および次世代へ悪影響を及ぼすか? . 日産婦栄代誌 2011 ; 17(1) : 43-45
 - 3) . 荒田尚子、八代智子 : 耐糖能異常妊婦に対するMDI, CSII. 月刊糖尿病 2011 ; 3(5) : 74-82
 - 4) . 荒田尚子 : 小さく生まれた女性と将来の妊娠糖尿病のリスク. 助産雑誌 2011 ; 65(6) : 510-513
- ### 2. 学会発表
- 1) . 荒田尚子 : 妊婦自身の出生体重は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症やその他の妊娠結果に関連するか? . 第27回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 神戸, 2011.11.11
 - 2) . Reiko Horikawa, Naoko Arata, Yukihiro Oya : Serum IGF-I Significantly Correlates with Height SDS in Healthy Young Children. The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo. ENDO 2011 in Boston, MA. 2011.6.5
 - 3) . Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Naoko Arata, Yukihiro Oya : Maternal

- characteristics in relation to low birth weight infants in a Japanese cohort study. International Epidemiologic Association Scotland, 2011.8.8
- 4) .青木宏明, 久保隆彦, 荒田尚子, 本村健一郎, 左 勝則, 池谷美樹, 渡辺典芳, 小澤伸晃, 塚原優己, 山口晃史, 村島温子, 左合治彦: 母体の出生体重は妊娠高血圧症候群と関連があるか?. 第47回日本周産期・新生児学会総会および学術集会, 札幌, 2011.7.11
- 5) .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
- 6) .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
- 3)Poon LCY, Kametas NA, Pandeva I, et al: Mean arterial pressure at 11+0 to 13+6 weeks in the prediction of preeclampsia. Hypertension 2008;51: 1027-33
- 4)日本高血圧ガイドライン2009 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会編、2009
- 5). Sattar N, Greer IA. Pregnancy complications and maternal cardiovascular risk: opportunities for intervention and screening? British Medical Journal 2002;325:157-160.
- 6). Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, De Leiva A, Dunger DB, Hadden DR, Hod M, Kitzmiller JL, Kjos SL, Oats JN, Pettitt DJ, Sacks DA, Zoupas C. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop Conference on Gestational Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2007;30:s251-s260.
- 7). American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. Diabetes Care 2008;31:S1254. 10. Shah BR, Retnakaran R, Booth GL. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus. Diabetes Care 2008;31:1668-1669.
- 8). Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. British Medical Journal 2007;335:974.
- 9). Magnussen EB, Vatten LJ, Lund-Nilsen TI, Salvesen KA, Davey-Smith G,
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし
1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他(参考文献)
- 1)妊娠高血圧症候群ガイドライン
- 2)Dekker GA, Shibai BM: Early detection of preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 1991;165:160-7

Romundstad PR. Prepregnancy cardiovascular risk factors as predictors of pre-eclampsia: population based cohort study. British Medical Journal 2007;335:978-981.

10). Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after preeclampsia:

population based cohort study. British Medical Journal 2001;323:1213-1217.

11). Davey-Smith G, Hypponen E, Power C, Lawlor DA. Offspring birth weight and parental mortality: prospective observational study and meta-analysis. American Journal of Epidemiology 2007;166:160-169.

(Fig. 1) 多重コホート研究対象者概要

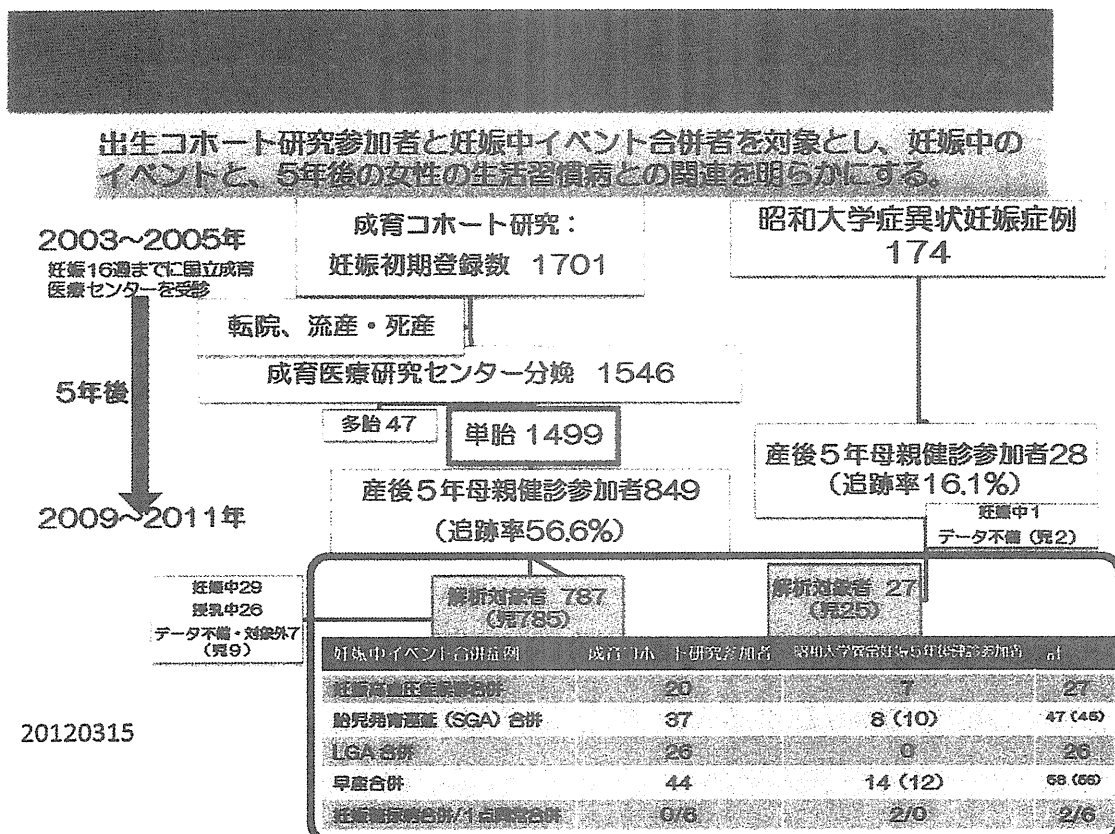


表1 早産群、非早産群の母体の周産期背景因子

	非早産			早産			有意確率(両側)
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差	
経産 N(%)	754			54			n.s.
分娩時年齢(歳)	754	33.9111 ± 3.92815		56	34.9107 ± 4.50566		n.s.
母身長(cm)	754	159.2123 ± 5.22151		56	159.6304 ± 5.25706		n.s.
妊娠前体重(kg)	754	50.9780 ± 6.92163		56	52.0446 ± 6.32475		n.s.
妊娠前BMI	754	20.1004 ± 2.48356		56	20.4487 ± 2.52849		n.s.
分娩前体重(kg)	753	60.5778 ± 7.14097		55	59.9745 ± 6.59568		n.s.
妊娠中体重増加(kg)	754	9.5194 ± 3.88104		56	6.8589 ± 7.58424		0.012
母低出生体重(<2500g:2500-3999g:≥4000g)	696	49(7.0%):637(91.5%):10(1.4%)		53	16(30.2%):37(69.8%):0(0.0%)		0.000
母自身が早産の数(%)	595	13(2.2%) ±		52	1(1.9%) ±		n.s.
妊娠中の喫煙者数(%)	740	11(1.5%) ±		43	0(0.0%) ±		n.s.
GDMスクリーニング陽性者(%)	754	282(37.4%)		56	18(32.1%)		n.s.
PIH発症者数(%)	754	15(2.0%)		56	12(21.4%)		0.001
GDM発症者数(%)	754	8(1.1%)		56	0(0.0%)		n.s.
産後1ヶ月(母乳:混合:人工乳)	754	435(57.7%):287(38.1%):32(4.2%)		56	18(32.1%):33(58.9%):5(8.9%)		0.000
在胎週数(妊娠週数)	754	39.3835 ± 1.09387		56	34.6888 ± 2.73317		0.000
児性別 女性の数(%)	754	385(51.1%)		56	26(46.4%)		n.s.
児出生身長(cm)	754	48.5488 ± 1.93134		56	44.0482 ± 4.71612		0.000
児出生体重(kg)	754	3010.9549 ± 355.97658		56	2094.3750 ± 638.87485		0.000
児出生BMI	754	12.6434 ± 1.49480		56	8.7946 ± 2.68272		0.000
児出生体重SDスコア	754	.0106 ± .95625		56	-.4555 ± 1.35491		0.014
児出生身長SDスコア	754	-.2177 ± .94340		56	-.1871 ± 1.27073		n.s.
児SGA:AGA:LGA	754	37(4.9%):696(92.3%):21(2.8%)		56	8(14.3%):43(76.8%):5(8.9%)		0.000

表2 早産群、非早産群の5年後健診時母体背景因子

	非早産			早産			有意確率(両側)
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差	
健診時母年齢(歳)	754	38.9443 ± 3.92216		56	39.9643 ± 4.51649		n.s.
5年後体重(kg)	754	52.3873 ± 7.69840		56	54.5054 ± 8.08234		0.048
5年後BMI	754	20.6080 ± 2.83894		56	21.3664 ± 3.19236		n.s.
妊娠前からの体重増加(kg)	754	1.4093 ± 3.52985		56	2.4607 ± 3.69323		0.032
5年後高血圧家族歴数(%)	754	180(23.9%)		56	12(21.4%)		n.s.
5年後糖尿病家族歴数(%)	754	149(16.8%)		56	7(12.5%)		n.s.
5年後脳心血管障害家族歴数(%)	754	162(21.5%)		56	11(19.6%)		n.s.

表3 早産群、非早産群の5年後の血圧異常、耐糖能障害、脂質異常、メタボリック症候群の有病率

	非早産			早産			有意確率(両側)
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差	
5年後高血圧有病数(%)	754	23(3.1%)		56	5(8.9%)		0.020
5年後正常高値血圧以上有病数(%)	754	46(6.1%)		56	11(19.6%)		0.015
5年後糖尿病有病数(%)	749	7(0.9%)		56	0(0.0%)		n.s.
5年後境界型糖尿病有病数(%)	749	4(0.5%)		56	0(0.0%)		n.s.
5年後糖尿病スクリーニング陽性者数(%)	749	177(23.6%)		56	15(26.8%)		n.s.
5年後脂質異常症有病数(%)	749	20(2.7%)		56	2(3.6%)		n.s.
5年後メタボリック症候群有病数(%)	747	3(0.4%)		56	0(0.0%)		n.s.
5年後メタボリック症候群スクリーニング陽性数(%)	747	36(4.8%)		56	5(8.9%)		n.s.

表4 早産群、非早産群の5年後の代謝因子と血圧

	非早産			早産			有意確率(両側)
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差	
5年後腹囲 (cm)	752	75.1467	± 8.07594	56	77.5036	± 8.23430	0.036
5年後体脂肪率(%)	753	26.0458	± 5.79971	56	26.8643	± 5.24125	n.s.
5年後A1C(JDS)(%)	749	4.9599	± 3.2817	56	4.9589	± 3.3017	n.s.
5年後空腹時血糖(mg/dl)	749	83.1135	± 8.36479	56	82.5536	± 6.72828	n.s.
HDL_C(mg/dl)	749	70.7583	± 13.37755	56	70.4464	± 14.45484	n.s.
LDL_C(mg/dl)	749	106.5260	± 27.99266	56	107.8036	± 28.55516	n.s.
TG(mg/dl)	749	60.4887	± 32.01698	56	66.5179	± 36.40429	n.s.
インスリン(μ U/ml)	747	4.1711	± 2.76627	56	4.6786	± 3.03788	n.s.
HOMA R	754	.8625	± .68141	56	.9808	± .70484	n.s.

表5 早産群、非早産群の5歳時の児の体格、血圧、代謝指標

	早産			非早産			有意確率(両側)
	N	平均値	標準偏差	N	平均値	標準偏差	
児性別 女性	754	385(51.1%)		56	26(46.4%)		n.s.
年齢(歳)	743	4.1292	± 3.3565	56	4.2143	± 4.1404	n.s.
5歳時身長(cm)	754	107.0446	± 3.88904	56	106.9143	± 4.04000	n.s.
5歳時体重(kg)	754	17.1577	± 1.97638	56	16.9018	± 1.91506	n.s.
5歳時BMI	754	14.9396	± 1.14623	56	14.7637	± 1.27470	n.s.
5歳時頭位	754	50.5419	± 1.41969	56	50.1214	± 1.45973	n.s.
5歳時腹囲	754	49.7034	± 3.05256	56	49.3536	± 3.15658	n.s.
5歳時身長SDS	753	.1436	± .90436	56	.0804	± .86678	n.s.
収縮期血圧(mmHg)	752	102.2566	± 10.83808	56	101.1964	± 11.48029	n.s.
拡張期血圧(mmHg)	751	61.4354	± 9.80439	56	60.7857	± 9.17648	n.s.
5歳時空腹時血糖(mg/dl)	731	82.0246	± 8.99966	55	83.0182	± 11.74023	n.s.
5歳時A1C(JDS)(%)	724	4.8061	± 2.3146	54	4.7870	± 2.5554	n.s.
5歳時インスリン(μ U/ml)	736	5.6406	± 5.02327	53	4.6253	± 4.29125	n.s.
5歳時LDLC(mg/dl)	743	98.8022	± 22.53425	56	98.6250	± 27.66393	n.s.
5歳時HDLc(mg/dl)	743	58.8910	± 11.24298	56	60.9286	± 11.34237	n.s.

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版年	ページ
堀川玲子	低身長	横田千津子、池田宇一、大越教夫 監修・編集	病気と薬パーフェクトブック2009	南山堂	2009	101-103
堀川玲子	甲状腺疾患 新生児甲状腺機能亢進症	藤枝憲二	小児内分泌疾患鑑別診断チャート	診断と治療社	2009	50-52
荒田尚子	糖尿病で治療中です。妊娠までにどのようなことに注意すればよいでしょうか？	北川道弘、村島温子	妊婦・授乳婦のための服薬指導Q&A	医薬ジャーナル社	2010	82-83

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Metoki H, et al.	Detection of mid- pregnancy fall in blood pressure by out-of-office monitoring.	Hypertension.	53(2)	e12-3	2009
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	29	691-696	2009
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	16	857-864	2009
Sekizawa A, Purwosunu Y, Yoshimura S, Nakamura M, Shimizu H, Okai T, et al.	PP13 mRNA expression in trophoblasts from preeclamptic placentas.	Reprod Sci	16(4)	408-413	2009
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	29	1231-1236	2009

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Purwosunu Y, <u>Sekizawa A</u> , 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	200	386.e1-386.e7	2009
Isojima T, Yokoya S, Ito J, <u>Horikawa R</u> , Tanaka T.	New reference growth charts for Japanese girls with Turner syndrome.	Pediatr Int.	51(5)	709-714	2009
Isojima T, Yokoya S, Ito J, <u>Horikawa R</u> , Tanaka T.	Inconsistent determination of overweight by two anthropometric indices in girls with Turner syndrome.	Acta Paediatr	98(3)	513-518	2009
Hayakawa K, Katsumata N, Abe K, Hirano M, Yoshikawa K, Ogata T, <u>Horikawa R</u> , 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
Inoue M, <u>Arata N</u> , Koren G, Ito S.	Hyperthyroidism during pregnancy.	Can Fam Physician	55(7)	701-703	2009
Watanabe Y, <u>Metoki H</u> , et al.	Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study.	Hypertens Res.	33	129-134	2010
Watanabe Y, <u>Metoki H</u> , et al.	Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study.	Hypertens	28	272-277	2010
<u>Sekizawa A</u> , 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	117(5)	557-564	2010
Takahashi H, Hayashi S, Matsuoka K, <u>Kitagawa M</u> .	Placenta accrete following uterine artery embolization.	Taiwan J Obstet Gynecol.	49(2)	197-198	2010
Watanabe Y, <u>Metoki H</u> , et al. and <u>Imai Y</u> .	Accumulation of common polymorphisms is associated with development of hypertension: a 12-year follow-up from the Ohasama study.	Hypertens Res.	33	129-134	2010
Watanabe Y, <u>Metoki H</u> , et al. and <u>Imai Y</u> .	Parental longevity and offspring's home blood pressure: the Ohasama study.	J Hypertens	28	272-277	2010

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Metoki H</u> , <u>Ohkubo T</u> , and <u>Imai Y</u> .	Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan.	Hypertens Res.	33	652-656	2010
Seki M, <u>Metoki H</u> , et al. and <u>Imai Y</u> .	Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study.	J Hypertens	28	1814-1820	2010
<u>Sekizawa A</u> , 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.	117(5)	557-564	2010
Farina A, Zucchini C, <u>Sekizawa A</u> , 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.	203(6)	575.e1-7	2010
Yamazawa K, Akabayashi K, Kagami M, Sato T, Saito S, <u>Horikawa R</u> , Hizuka N, Ogata T.	Parthenogenetic chimaerism/mosaicism with a Silver-Russell syndrome-like phenotype.	Med Genet	47(11)	782-785	2010
Sato Y, Warabisako E, Yokokawa H, Harada S, Tsuda M, <u>Horikawa R</u> , 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
Jwa SC, <u>Arata N</u> , <u>Sakamoto N</u> , Watanabe N, Aoki H, Kurauchi-Mito A, Dongmei Q, Oyha Y, Ichihara A, <u>Kitagawa M</u> .	Prediction of pregnancy induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines.	Hypertens Res.	34(11)	1203-1208	2011
Farina A, Zucchini C, De Sanctis P, Morano D, <u>Sekizawa A</u> , 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.	Genat Diagn	Epub ahead of print		2011
<u>Metoki H</u> , <u>Imai Y</u> , et al.	Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study.	Clin Exp Hypertens			2012 in press

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
Ishikuro M, <u>Metoki H</u> , <u>Imai Y</u> , et al.	Blood pressure change during pregnancy.	Hypertens Res.			2012 in press
Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, <u>Horikawa</u> <u>R</u> , Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome	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(2)	223-233	2011
Inoue H, Kangawa N, Kinouchi A, Sakamoto Y, Kimura C, <u>Horikawa</u> <u>R</u> , Shigematsu Y, Itakura M, Ogata T, Fujieda K. Japan Growth Genome	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(2)	373-378	2011
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 (ISGIT).	HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families.	Pediatr Diabetes.	Epub ahead of print		2011
Kawai M, Kusuda S, Cho K, <u>Horikawa R</u> , 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.	Epub ahead of print		2011
Seung Chik Jwal, <u>Naoko</u> <u>Arata</u> , Naoko Sakamoto, Noriyoshi Watanabe, Hiroaki Aoki, Asako Kurauchi-Mito, Qiu	Prediction of pregnancy-induced hypertension by a shift of blood pressure class according to the JSH 2009 guidelines.	Hypertension Research	34(11)	1203-1208	2011
Michi Hisano, Shinichi Kobayashi, <u>Naoko Arata</u> , Atsuko Murashima, Koushi Yamaguchi	Successful completion of pregnancy in a woman with chronic granulomatous disease.	Obstetric Medicine	00	1-3	2011

発表者氏名	論文タイトル	発表雑誌名	巻号	ページ	出版年
堀川玲子	早産児の二次性徴、生殖機能	周産期医学	39	609-614	2009
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
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
荒田尚子	女性専門外来とは？	日本医師会雑誌	138(5)	894	2009
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	103-109	2009
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	***	72-77	2009
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
荒田尚子	胎生期環境と生活習慣病 出生体重の低い母親の妊娠糖尿病発症リスク	医学のあゆみ	235(8)	822-826	2010
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	22	12-24	2010
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.	35	11-16	2011
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.	34	145-149	2011
堀川玲子	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
堀川玲子	低身長 (小人症)	臨床婦人科産科	65	338-343	2011

荒田尚子, 八代智子	耐糖能異常妊婦に対するMDI, CSII.	月刊糖尿病	3(5)	72-81	2011
荒田尚子	小さく生まれた女性と将来の妊娠糖尿病のリスク.	助産雑誌	65(6)	510-513	2011
荒田尚子	妊婦自身の低出生体重は妊娠結果および次世代へ悪影響を及ぼすか?	日本産科婦人科栄養・代謝研究会誌	17(1)	43-45	2011
荒田尚子, 青木宏明, 左合治彦	妊婦自身の出生体重は妊娠糖尿病や妊娠高血圧症候群の発症やその他の妊娠結果に関連するか?	糖尿病と妊娠	11(2)	S-42	2011

IV. 研究成果の刊行物・別刷

Hypertension

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart
Association®



Learn and Live™

Detection of Midpregnancy Fall in Blood Pressure by Out-of-Office Monitoring

Hirohito Metoki, Takayoshi Ohkubo, Yurie Sato, Maiko Kawaguchi, Misato
Nishimura, Yumiko Watanabe and Yutaka Imai

Hypertension 2009;53:e12-e13; originally published online Dec 8, 2008;

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125294

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX
72514

Copyright © 2009 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0194-911X. Online
ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is
located on the World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/cgi/content/full/53/2/e12>

Subscriptions: Information about subscribing to Hypertension is online at
<http://hyper.ahajournals.org/subscriptions/>

Permissions: Permissions & Rights Desk, Lippincott Williams & Wilkins, a division of Wolters
Kluwer Health, 351 West Camden Street, Baltimore, MD 21202-2436. Phone: 410-528-4050. Fax:
410-528-8550. E-mail:
journalpermissions@lww.com

Reprints: Information about reprints can be found online at
<http://www.lww.com/reprints>

Letter to the Editor

Letters to the Editor will be published, if suitable, as space permits. They should not exceed 1000 words (typed double-spaced) in length and may be subject to editing or abridgment.

Detection of Midpregnancy Fall in Blood Pressure by Out-of-Office Monitoring

To the Editor:

Silva et al¹ have demonstrated the absence of a midpregnancy fall in diastolic blood pressure (BP) in women with a low educational level. Their previous articles also showed that maternal socioeconomic status is associated with a risk of gestational hypertension and preeclampsia.² However, they did not demonstrate a midpregnancy fall in systolic BP in all of the educational subgroups. This might be attributable to few measurement points being obtained during pregnancy or to some other confounding factors.

Ambulatory BP measurement is one way to resolve inferior results from isolated BP measurements. Hermida et al³ measured ambulatory BP in 403 pregnant women for 48 consecutive hours every 4 weeks from the first obstetric visit until delivery. They found that BP steadily decreased up to 20 weeks of pregnancy and increased up to the day of delivery. Conversely, in women with gestational hypertension and preeclampsia, BP remained stable until the 22nd week of gestation and then linearly increased for the remainder of the pregnancy.

The American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association scientific statements indicate that home BP monitoring might overcome many of the limitations of traditional office BP measurements, and it is less expensive and easier to perform than ambulatory BP monitoring.⁴ Home BP measurements are theoretically ideal for monitoring changes in BP during pregnancy, because home measurement is the optimal way to record multiple readings taken at the same time of day over prolonged periods.⁴ We recently conducted a prospective observational study (Babies and Their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intrauterine Period Study), in which we averaged 100 BP measurement points during pregnancy in 101 normotensive pregnant women.⁵ We found that BP during pregnancy is associated with both seasonal effects and gestational age. We found that the gestational week when BP reached the nadir differed according to the season in which delivery was predicted.

As Silva et al¹ commented in their Discussion, the absence of a midpregnancy fall in BP is reportedly associated with preeclampsia, according to a population study, and may be a sign of latent endothelial dysfunction. However, the amplitude of the fall in midpregnancy BP seems smaller than that of circadian, daily, and seasonal BP variations. Home BP measurement would be a good tool with which to detect such small changes in BP during early pregnancy.

Sources of Funding

This study was supported by Grants for Scientific Research from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science, and Technology, Japan, and by a Grant-in-Aid for the Japan Society for the Promotion of Science Fellows.

Disclosures

None.

Hirohito Metoki

Departments of Clinical Pharmacology and Therapeutics and
Medical Genetics
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan
Japan Society for the Promotion of Science
Tokyo, Japan

Takayoshi Ohkubo

Department of Planning for Drug Development and Clinical
Evaluation
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan
Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program
Comprehensive Research and Education Center
for the Planning of Drug Development and Clinical Evaluation
Sendai, Japan

Yurie Sato

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan

Maiko Kawaguchi

Department of Planning for Drug Development and Clinical
Evaluation
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan

Misato Nishimura

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan

Yumiko Watanabe

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan
Tohoku University Institute for International Advanced
Research and Education
Sendai, Japan

Yutaka Imai

Department of Clinical Pharmacology and Therapeutics
Tohoku University Graduate School of Pharmaceutical
Sciences and Medicine
Sendai, Japan
Tohoku University 21st Century Center of Excellence Program
Comprehensive Research and Education Center for the
Planning of Drug Development and Clinical Evaluation
Sendai, Japan

(*Hypertension*. 2009;53:e12-e13.)

© 2009 American Heart Association, Inc.

Hypertension is available at <http://hyper.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.125294

Downloaded from hyper.ahajournals.org at TOHOKU UNIVERSITY on March 3, 2010

1. Silva LM, Coolman M, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Moll HA, Hofman A, Mackenbach JP, Raat H. No midpregnancy fall in diastolic blood pressure in women with a low educational level: the Generation R Study. *Hypertension*. 2008;52:645–651.
2. Silva LM, Coolman M, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Moll HA, Hofman A, Mackenbach JP, Raat H. Low socioeconomic status is a risk factor for preeclampsia. The Generation R Study. *J Hypertens*. 2008;26:1200–1208.
3. Hermida RC, Ayala DE, Iglesias M. Predictable blood pressure variability in healthy and complicated pregnancies. *Hypertension*. 2001;38:736–741.
4. Pickering TG, Miller NH, Oggedegbe G, Krakoff LR, Artinian NT, Goff D. Call to action on use and reimbursement for home blood pressure monitoring: a joint scientific statement from the American Heart Association, American Society of Hypertension, and Preventive Cardiovascular Nurses Association. *Hypertension*. 2008;52:10–29.
5. Metoki H, Ohkubo T, Watanabe Y, Nishimura M, Sato Y, Kawaguchi M, Hara A, Hirose T, Obara T, Asayama K, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Okamura K, Mori S, Suzuki M and Imai Y, and the BOSHI Study Group. Seasonal trends of blood pressure during pregnancy in Japan: the Babies and their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital on Intra-uterine Period Study. *J Hypertens*. 2008;26:2406–2413.

Cellular mRNA expressions of anti-oxidant factors in the blood of preeclamptic women

Masamitsu Nakamura¹, Akihiko Sekizawa^{1*}, Yuditiya Purwosunu^{1,2}, Shiho Okazaki¹, Antonio Farina^{1,3}, Noroyono Wibowo², Hanako Shimizu¹ and Takashi Okai¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, Tokyo, Japan

²Department of Obstetrics and Gynecology, University of Indonesia, Cipto Mangunkusumo National Hospital, Jakarta, Indonesia

³Department of Histology and Embryology Division of Prenatal Medicine, University of Bologna, Bologna, Italy

Objective To assess the alterations of mRNA expressions associated with oxidative stress in the cellular component of blood from pregnant women with pre-eclampsia.

Methods Peripheral blood samples were obtained from pregnant women with and without pre-eclampsia. Cellular RNA was subjected to a reverse transcription polymerase chain reaction (PCR) assay in order to examine the mRNA distribution among women with pre-eclampsia ($n = 24$) and control subjects ($n = 24$) during 35–41 weeks of gestation. The data were analyzed by non-parametric statistics.

Results Significant differences between the pre-eclampsia subjects and the controls were observed in the gene expressions associated with oxidative stress. Lower values in the pre-eclampsia group were found for heme oxygenase (HO)-1, HO-2, catalase and superoxide dismutase (SOD). The HO-1, HO-2 and the catalase levels significantly correlated with proteinuria, and the HO-2 level with systolic blood pressure.

Conclusion Significantly lower concentrations of HO-1, HO-2, SOD and catalase are found in the cellular component of blood from pre-eclamptic patients. The values correlate with the severity of pre-eclampsia. These findings indicate that enhanced oxidative stress and a decrease in the number of anti-oxidant enzymes may be associated with pre-eclampsia. Copyright © 2009 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS: cellular RNA in maternal blood; pre-eclampsia; anti-oxidant enzymes; heme oxygenase-1; fetal cells; nucleic acids and proteins; RNA

INTRODUCTION

Pre-eclampsia (PE) affects 3–8% of pregnancies and it has a significant impact on the health of both the mother and fetus (Sibai *et al.*, 2005). Endothelial dysfunction and failure of cytotrophoblast invasion feature prominently in the pathogenesis of PE. In early gestation, extravillous trophoblasts invade the decidua of the uterus and remodel the endothelial cells of the spiral arteries, thereby leading to an increase in the blood supply to the placenta. In fact, oxygen tension has been reported to increase steeply from <20 mmHg at 8 weeks of gestation to >50 mmHg at 12 weeks of gestation (Jauniaux *et al.*, 2000). Furthermore, the increase in oxygen tension causes increased oxidative stress, thereby leading to the up-regulation of anti-oxidant enzymes in the normal placenta.

However, in cases that subsequently develop PE, the remodeling of endothelial cells of spiral arteries by the extravillous trophoblasts is incomplete; as a consequence, the vascular resistance is not low enough to deliver an adequate blood supply to the fetoplacental unit, thus resulting in a relatively low oxygen tension of

the intervillous space. The alterations of oxygen tension may therefore be a cause of the increased oxidative stress of the placenta. Although oxidative stress may be prevented by increased levels of endogenous anti-oxidants in the placenta, excess oxidative stress may lead to the development of PE. Several anti-oxidant systems have been identified within the placenta, including heme oxygenase (HO)-1, HO-2, copper/zinc superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). These anti-oxidant systems may play an important role in the development of PE.

In 2000, Poon *et al.* described circulation of cell-free mRNA derived from the placenta in the plasma of pregnant women, enabling the development of several promising approaches for non-invasive evaluation of placental function (Poon *et al.*, 2000). We have reported that human chorionic gonadotrophin (hCG) and human placental lactogen (hPL) gene expressions in the maternal plasma reflected placental gene expressions (Okazaki *et al.*, 2006). Furthermore, we showed that vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 1 [fms-like tyrosine kinase 1 (FLT-1)] and endoglin (Eng) mRNAs were detected in the plasma of pregnant women in the third trimester, and that these levels were higher in pregnancies complicated by PE, in comparison to normal pregnancies (Purwosunu *et al.*, 2008). Moreover, VEGF, FLT-1 and Eng mRNA concentrations correlated with the severity of PE. These alterations

*Correspondence to: Akihiko Sekizawa, Department of Obstetrics and Gynecology, Showa University School of Medicine, 1-5-8 Hatanodai, Shinagawa-ku, Tokyo, Japan.
E-mail: sekizawa@med.showa-u.ac.jp