

平成 25 年度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)
分担研究報告書

分担研究課題
出産イベントと長期的健康に関する母子健康手帳研究

研究分担者 坂本なほ子 順天堂大学医学部公衆衛生学教室 非常勤講師

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 22 年 12 月から平成 25 年 9 月にかけて国立成育医療研究センター産科において妊娠分娩管理した妊婦のうち、出生コホート研究(BOSHI コホート)に参加した方とその母親(児の祖母)に関する母子健康手帳情報と質問票調査情報を解析した。その結果、PIH と脳卒中の既往・現病と関連が見られ、OR=3.4(95%CI; 1.2-9.6, P=0.02)であった。また、収縮期血圧が高いことは、高血圧の OR を 2.8 (95%CI; 1.5-5.0, p=0.001)に上げていた。同様に、拡張期血圧が高いことは、高血圧の OR を 2.1 (95%CI; 1.2-3.7, p=0.007)に上げていた。さらに、尿糖に関しては糖尿病と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性(++)の OR が 4.8 (95%CI; 1.2-18.7, p=0.025)と高いことが明らかとなった。今後、既往・現病を限定して詳細な調査をすすめ、出産イベントのインパクトを明らかにしたい。

研究協力者

荒田尚子(国立成育医療研究センター 周産期・母性医療センター 母性内科)
羊利敏(国立成育医療研究センター 小児がん疫学・臨床疫学センター)

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癇前症、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、国立成育医療研究センターで妊娠・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、尿蛋白、尿糖、分娩週数、出生時体重、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。

B. 研究方法

1. 対象

平成 22 年 12 月から平成 25 年 9 月にかけて国立成育医療研究センター産科において妊娠分娩管理した妊婦のうち出生コホート研究(BOSHI コホート)に参加した方とその母親を対象とする。

2. 資料

祖母が研究参加者を妊娠していた際の母子健康手帳情報と質問票で収集した情報を用いた。母子健康手帳情報は BOSHI コホート研究において収集されているので、それを利用した。質問票は参加者から、参加者の母親に渡され、回答後に返送された。BOSHI コホート参加者 2,293 名のうち、母子健康手帳研究参加者 1,034 名に質問票を配布し、480 名から郵送にて回答を得た(回収率は 46.4%)。

3. 方法

既往・現病と妊娠中の健康状態との関連はロジスティック回帰分析を行った。有意水準は $p < 0.05$ とした。解析には SPSS ver. 21 を使用した。

C. 研究結果

1. 記述統計

回答者の平均年齢は 63.6 ± 5.0 歳であった。母子健康手帳から得られた妊婦期の健康状態を表 1 にまとめた。

表 1 妊婦期の健康状態

	Mean/ %	SD
妊娠時年齢 (yr)	27.5	3.1
在胎週数 (w)	40.0	2.7

早産 (%)	2.1	
児の出生体重 (g)	3183.8	414.4
2500g 未満	2.9%	
2500 ~ 3999g	93.1%	
4000g 以上	3.1%	
SBP (mmHg)	114.2	9.3
DBP (mmHg)	64.4	8.3
PIH (n=452)	21.2%	
尿蛋白 (n=473)		
陰性	50.7%	
陽性 (+/-)	33.4%	
陽性 (+)	14.4%	
陽性 (++)	1.5%	
尿糖 (n=397)		
陰性	76.6%	
陽性 (+/-)	14.1%	
陽性 (+)	5.3%	
陽性 (++)	4%	

表 2 祖母の既往・現病

	%	N
糖尿病	5.2	477
高血圧	28.9	477
高脂血症	29.7	462
心疾患	5.3	475
脳卒中	3.2	472
腎臓病	2.1	471
がん	9.1	461
慢性疾患*	51.8	454

*慢性疾患とは、糖尿病/高血圧/高脂血症/心疾患/脳血管関連/腎臓病のいずれか(以下、同様)

2. 早産およびPIHと現在の既往・現病

早産およびPIH(妊娠高血圧症候群)の有無と既往・現病の関連を調べた(表3、表4)。早産に関しては、有意な関連は見られなかった。PIHに関しては、脳卒中と関連が見られ、OR=3.4(95%CI; 1.2-9.6, P=0.02)であった。

表3 早産と既往・現病

既往・現病	早産	OR	95% CI		P
			下限	上限	
糖尿病*					
	なし	NA			
	あり	NA			
高血圧*					
	なし	NA			
	あり	NA			
高脂血症					
	なし	1			
	あり	1.026	0.261	4.028	0.97
心疾患					
	なし	1			
	あり	2.023	0.246	16.63	0.51
脳卒中					
	なし	1			
	あり	3.524	0.417	29.75	0.25
腎臓病*					
	なし	NA			
	あり	NA			
がん					
	なし	1			
	あり	1.1	0.136	8.91	0.93

*早産のケースが0件もため計算不可

慢性疾患					
	なし	1			
	あり	0.391	0.1	1.53	0.18

表4 PIHと既往・現病

既往・現病	早産	OR	95% CI		P
			下限	上限	
糖尿病					
	なし	1			
	あり	1.244	0.48	3.227	0.65
高血圧					
	なし	1			
	あり	1.61	0.998	2.598	0.05
高脂血症					
	なし	1			
	あり	1.155	0.702	1.9	0.57
心疾患					
	なし	1			
	あり	0.762	0.253	2.295	0.63
脳卒中					
	なし	1			
	あり	3.401	1.201	9.631	0.02
腎臓病					
	なし	1			
	あり	0.402	0.05	3.212	0.39
がん					
	なし	1			
	あり	0.941	0.417	2.123	0.88
慢性疾患					
	なし	1			
	あり	1.525	0.96	2.423	0.07

3. 血圧と現在の既往・現病

収縮期血圧と拡張期血圧によって対象者を4群化した。各血圧と既往・現病のロジスティック回帰分析の結果を表5、表6に示す。収縮期血圧と関連が見られたものは、高血圧と脳卒中であった。高血圧は、高レベル群においてOR=2.8 (95%CI; 1.5-5.0, p=0.001)、 $P_{Trend} < 0.001$ であった。脳卒中については、低レベル群に脳卒中ケースが0件であったため、Q1とQ2群を合併した。OR=3.6

(95%CI; 1.0-12.6, p=0.05)、 $P_{Trend} = 0.049$ であった。

拡張期血圧と関連が見られたものは、高血圧と慢性疾患であった。高血圧は、高レベル群においてOR=2.1 (95%CI; 1.2-3.7, p=0.007)、 $P_{Trend} = 0.005$ であった。慢性疾患については高レベル群において、OR=1.7 (95%CI; 1.0-2.9, p=0.043)が見られたが、トレンドは有意ではなかった。

表5 収縮期血圧レベルと既往・現病

既往・現病	血圧群 (mmHG)	OR	95%CI		P
			下限	上限	
糖尿病					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	0.991	0.279	3.518	0.989
	Q3 114.5-119.2	1.222	0.362	4.119	0.747
	Q4 119.3-158.0	1.849	0.601	5.692	0.284
高血圧 ^{\$1}					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.568	0.854	2.879	0.147
	Q3 114.5-119.2	1.587	0.864	2.914	0.137
	Q4 119.3-158.0	2.763	1.54	4.959	0.001
高脂血症					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	0.9	0.519	1.561	0.708
	Q3 114.5-119.2	0.75	0.427	1.317	0.316
	Q4 119.3-158.0	0.569	0.319	1.016	0.057
心疾患					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.189	0.353	4.01	0.78
	Q3 114.5-119.2	1.189	0.353	4.01	0.78
	Q4 119.3-158.0	1.6	0.508	5.043	0.422

脳卒中 ^{\$2}					
	Q1and Q2	1			
	Q3 114.5-119.2	2.027	0.498	8.252	0.324
	Q4 119.3-158.0	3.61	1.035	12.591	0.044
腎臓病					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.983	0.177	22.171	0.578
	Q3 114.5-119.2	5.089	0.585	44.254	0.14
	Q4 119.3-158.0	1.966	0.176	21.979	0.583
がん					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.912	0.733	4.985	0.185
	Q3 114.5-119.2	1.95	0.748	5.087	0.172
	Q4 119.3-158.0	0.955	0.324	2.814	0.933
慢性疾患					
	Q1 81.0-108.3	1			
	Q2 108.4-114.4	1.261	0.743	2.14	0.39
	Q3 114.5-119.2	1.077	0.634	1.827	0.785
	Q4 119.3-158.0	1.173	0.693	1.985	0.552

\$1 P_{Trend} = 0.001

\$2 P_{Trend} = 0.049

表6 拡張期血圧レベルと既往・現病

既往・現病	血圧群 (mmHG)	OR	95% CI		P
			下限	上限	
糖尿病					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	0.919	0.273	3.098	0.892
	Q3 64.1-68.9	0.69	0.19	2.51	0.573
	Q4 69.0-137.6	1.804	0.635	5.131	0.268
高血圧 ^{\$}					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.041	0.571	1.897	0.897
	Q3 64.1-68.9	1.326	0.745	2.358	0.337
	Q4 69.0-137.6	2.138	1.228	3.725	0.007

高脂血症					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.186	0.676	2.08	0.553
	Q3 64.1-68.9	0.978	0.555	1.723	0.939
	Q4 69.0-137.6	0.835	0.473	1.476	0.535
心疾患					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	3.553	0.937	13.472	0.062
	Q3 64.1-68.9	2.636	0.665	10.446	0.168
	Q4 69.0-137.6	2.159	0.528	8.838	0.284
脳卒中					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	5.708	0.656	49.63	0.114
	Q3 64.1-68.9	4.283	0.472	38.898	0.196
	Q4 69.0-137.6	5.354	0.616	46.531	0.128
腎臓病					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.111	0.22	5.622	0.899
	Q3 64.1-68.9	0		.	0.996
	Q4 69.0-137.6	1.404	0.307	6.409	0.662
がん					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.02	0.444	2.345	0.962
	Q3 64.1-68.9	0.533	0.205	1.39	0.198
	Q4 69.0-137.6	0.582	0.232	1.461	0.249
慢性疾患					
	Q1 31.6-60.4	1			
	Q2 60.2-64.0	1.352	0.8	2.284	0.26
	Q3 64.1-68.9	1.104	0.653	1.866	0.713
	Q4 69.0-137.6	1.709	1.017	2.871	0.043

\$ P_{Trend} = 0.005

表7 尿蛋白と既往・現病

既往・現病	尿蛋白	OR	95% CI		P
			下限	上限	
糖尿病					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.287	0.542	3.055	0.567
	陽性 (+)	0.573	0.125	2.626	0.474
	陽性 (++)	3.153	0.351	28.317	0.305
高血圧					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.968	0.617	1.519	0.889
	陽性 (+)	1.493	0.846	2.634	0.167
	陽性 (++)	1.027	0.194	5.422	0.975
高脂血症					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.271	0.815	1.983	0.29
	陽性 (+)	1.027	0.561	1.879	0.932
	陽性 (++)	1.037	0.196	5.484	0.965
心疾患					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.133	0.466	2.754	0.784
	陽性 (+)	0.879	0.241	3.21	0.845
	陽性 (++)	3.125	0.348	28.068	0.309
脳卒中					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.588	0.181	1.91	0.377
	陽性 (+)	0.341	0.043	2.712	0.309
	陽性 (++)	0	0	.	0.999
腎臓病					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	2.544	0.599	10.8	0.206
	陽性 (+)	1.19	0.122	11.63	0.881
	陽性 (++)	12.889	1.165	142.632	0.037

がん					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.736	0.356	1.52	0.407
	陽性 (+)	0.268	0.062	1.166	0.079
	陽性 (++)	3.433	0.631	18.671	0.153
慢性疾患					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.041	0.689	1.572	0.85
	陽性 (+)	1.357	0.78	2.362	0.28
	陽性 (++)	2.5	0.475	13.156	0.279

表8 尿糖と既往・現病

既往・現病	尿糖	OR	95% CI		P
			下限	上限	
糖尿病 ^s					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.588	0.503	5.014	0.431
	陽性 (+)	2.294	0.484	10.874	0.296
	陽性 (++)	4.764	1.216	18.656	0.025
高血圧					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.752	0.968	3.17	0.064
	陽性 (+)	2.437	0.956	6.209	0.062
	陽性 (++)	0.387	0.086	1.739	0.215
高脂血症					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.421	0.767	2.631	0.264
	陽性 (+)	2.288	0.898	5.832	0.083
	陽性 (++)	2.542	0.924	6.996	0.071
心疾患					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	0.895	0.195	4.112	0.887
	陽性 (+)	1.272	0.157	10.305	0.822
	陽性 (++)	0	0	.	0.999

脳卒中					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	1.436	0.296	6.957	0.653
	陽性 (+)	2.154	0.439	10.561	0.344
	陽性 (++)				
腎臓病					
	陰性	1			
	陽性 (+/-)	2.506	0.55	11.408	0.235
	陽性 (+)				
	陽性 (++)	1			
がん		1.117	0.407	3.06	0.83
	陰性	1.005	0.287	3.516	0.994
	陽性 (+/-)				
	陽性 (+)				
	陽性 (++)	1			
慢性疾患		1.593	0.874	2.903	0.128
	陰性	2.806	0.975	8.073	0.056
	陽性 (+/-)	1.799	0.637	5.079	0.268
	陽性 (+)				
	陽性 (++)	1			

\$ P_{Trend} = 0.019

4. 出生体重と既往・現病

出生体重の 3 カテゴリーと既往・現病の関連を調べたところ、腎臓病のみ有意な関連が見られた。腎臓病ケースが少数であったため、2500g 未満と以上の 2 カテゴリーで検討を行った。2500g 未満を基準とした場合、2500g 以上において OR=0.11 (95%CI; 0.02-0.6, p=0.008)が得られた。

5. 尿蛋白および尿糖と既往・現病

尿蛋白に関しては腎臓病と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性(++)の OR

12.9 (95%CI; 1.2-142.6, p=0.04)が見られたが、トレンドは有意ではなかった(表7)。

尿糖に関しては糖尿病と関連が見られ、陰性を基準とした場合、陽性(++)の OR 4.8 (95%CI; 1.2-18.7, p=0.025)、 $P_{Trend} = 0.019$ であった(表8)。

D. 考察

本研究では、妊娠期間中の健康状態と約 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、母子健康手帳情報

を利用した。

平成 18 年国民健康・栄養調査¹⁾では、60～69 歳女性における「糖尿病が強く疑われる人」の比率は 12.8%、「高血圧症有病者」の比率は 57.6%、「脂質異常症が疑われる人」の比率は 22.8%と報告されている。これと比較すると、本調査の対象は、糖尿病 5.2%、高血圧 28.9%となっており、約半分と低く、高脂血症に関しては 29.7%とやや高率であることが分かる。

母子健康手帳に記載された情報のうち、早産に関しては、早産数が非常に少数であったため解析できない既往・現病があった。また、有意な関連が見られるものはなかった。PIH に関しては、脳卒中が 3.4 倍発生していることが明らかとなった。PIH と高血圧については、OR 1.6 (95%CI; 1.0-2.6, p=0.051)であり、統計学的に有意な結果は見られなかった。

収縮期血圧、拡張期血圧ともに高血圧と関連が見られたことは、非常に理解しやすい結果である。同様に、尿蛋白と腎臓病、尿糖と糖尿病の関連も非常に受け入れやすい。尿糖と糖尿病に関してはトレンドも有意であり、今後の妊娠管理のポイントとなる可能性が高い。一方、尿蛋白と腎臓病に関しては有意な関連が得られてはいるものの、95%信頼区間の大きさからサンプルサイズを大きくしての再検討が必要と考えられる。

本研究で対象としている既往・現病は生活習慣病と呼ばれる疾患群で、生活習慣が発

生に大きく影響している。今回は、数十年前の妊婦期の健康状態との関連を単純に調べたものであり、他の要因の交絡等の調整を行っていない。今後、既往・現病を限定して詳細な調査をすすめ、出産イベントのインパクトを明らかにしたい。

参考資料

- 1) <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/04/h0430-2a.html> 平成 18 年国民健康・栄養調査
- 2) 今井潤. 産後長期予後に関する研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業)報告書. 女性における生活習慣病戦略の確立. 2010: 9-17

E. 結論

妊婦期に高血圧や、蛋白尿を有した女性は、20 数年後に慢性疾患を発症する可能性が高い傾向が見られた。今後、既往・現病を限定して詳細な調査をすすめ、出産イベントのインパクトを明らかにしたい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表