

平成 26 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を解析した。その結果、PIH の発症は、世代間 (母娘) で継承されていることが日本人においても明らかとなった。しかし、娘の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・初経産で調整すると、娘の PIH 発症に対しては妊娠前 BMI のみが、独立して関連している傾向を認めた。また、妊娠前肥満のリスク因子は、母 (祖母) が妊娠機に尿糖陽性であること、母 (祖母) の妊娠前 BMI が大きいことであることが明らかとなった。オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5 であった。

研究協力者

三戸麻子 (国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

佐藤志織 (国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

川崎麻紀 (国立成育医療研究センター 周産期・母性診療センター)

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。

本年度は妊娠高血圧症候群（以下、PIH）と成人肥満について解析を行った。

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。多胎出産を除き、2つの母子手帳情報が揃った件数は 1334 件であった。

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。

仮説が異なるため、PIH 解析と肥満解析は別々のデータセットを作成し、解析した。

C. 研究結果

1. PIH 解析データの記述統計

1334 件のデータセットから、情報欠損のある 52 件を除いた 1282 件を解析に用いた。祖母が PIH を発症したのは 303 件であり、発症しなかった正常血圧妊娠は 979 件であった。表 1-2 に基本情報をまとめた。

表1 祖母(母)の基本情報

		PIH (n=303)	正常血 圧妊娠 (n=979)	P value
基本背景				
身長 (cm)	Mean (SD)	157.7 (4.9)	156.8(4. 4)	N.S.
妊娠前体重 (kg)	Mean (SD)	50.5 (6.0)	48.9 (5.3)	0.03
妊娠前 BMI	Mean (SD)	20.8 (2.5)	20.2 (2.4)	<0.001
初産	N (%)	121 (54.0)	320 (45.2)	0.002
出産結果				
分娩週数 (weeks)	Mean (SD)	40.0 (1.4)	40.0 (3.6)	N.S.
早産 (<37weeks)	N (%)	7(2.3)	26 (2.7)	N.S.
児出生体重 (g)	Mean (SD)	3161.8 (416.8)	3164 .9 (391.3)	N.S.
低出生体重 児 (<2500g)	N (%)	11 (3.6)	33 (3.3)	N.S.

表2 母(娘)の基本情報

		PIH (n=303)	正常血 圧妊娠 (n=979)	P value
基本背景				
身長 (cm)	Mean (SD)	159.4 (5.2)	159.4 (5.5)	N.S.
妊娠前体重 (kg)	Mean (SD)	54.0 (8.8)	51.6 (6.9)	0.03
妊娠前 BMI	Mean (SD)	21.1 (2.9)	20.3 (2.4)	0.03
初産	N (%)	37 (54.4)	769 (62.3)	0.04
出産結果				
分娩週数 (weeks)	Mean (SD)	36.9 (3.7)	39.2 (1.4)	<0.001
早産 (<37weeks)	N (%)	17 (35.4)	67 (5.4)	<0.001
児出生体重(g)	Mean (SD)	2504.2 (867.1)	3010.7 (401.0)	<0.001
低出生体重児 (<2500g)	N (%)	20 (41.7)	67 (5.4)	<0.001

2. PIH の世代間継承

母(祖母)が娘(母)を出産した際に PIH を発症したことは娘の PIH 発症のリスク因子であり、粗オッズ比 2.2 (95%CI: 1.2-4.0)であった。しかし、娘の妊娠前リスク因子(年齢、妊

娠前 BMI、初経産) で調整すると、有意ではなくなった (表 3)。

娘の PIH 発症には、自身の妊娠前 BMI の関与がもっとも関連していた (表 4)。

表3 母の PIH が娘の PIH 発症に与える影響

	OR (95%CI)	P value
PIH の家族歴 (母 PIH) なし	1	-
PIH の家族歴 (母 PIH) あり	2.19 (1.21-3.97)	<0.001
PIH の家族歴あり+娘の妊娠 前リスク (年齢+BMI+初経産)	1.723 (0.-3.49)	0.102

表4 PIH 発症に与える影響

	OR (95%CI)	P value
母 PIH	1.72 (0.90-3.31)	0.1
妊娠時年齢	1.00 (0.92-1.07)	0.86
妊娠前 BMI	1.11 (1.00-1.24)	0.05
初経産	0.08 (0.92-3.94)	0.1

3. 肥満解析データの記述統計

1334 件のデータセットから、尿糖記載のない 415 件および情報欠損のある 919 件を除いた 313 件を解析に用いた。

表5 胎内環境の基本情報

母 (祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下
	N=45	N=268
女性の母の妊娠時年齢 (歳)	27 (21-36)	27 (19-40)
女性の母の身長 (cm)	157 (148-163)	157.5 (146.5-175)
女性の母の妊娠前 BMI (kg/m ²)	19.9 (17.3-27.3)	19.7 (15.8-25.6)
女性の母の妊娠前肥満 (%)	4.44 (N=2)	1.49 (N=4)
女性の母の経産 (%)	41.8 (N=18)	53.8 (N=132)
女性の母の妊娠中の体重増加量 (kg)	12 (4.6-22)	11.5 (2.5-25.5)

祖母 (母) において母子健康手帳の尿糖記載が (+) 以上を1回以上認めたケースは 45 件あり、(±)以下は 268 件であった。この 2 群について胎内環境の基本情報を表 5 にまとめた。2 群間には統計学的な有意差はみられなかった。

娘 (母) 出生時の状況を表 6 にまとめた。在胎週数 37 未満についてのみ 2 群間に有意差がみられた。

また、娘 (母) が児 (孫) を妊娠している時の情報を表 7 にまとめた。妊娠前肥満について 2 群間に有意差がみられた。

4. 胎内尿糖曝露の影響

妊娠前肥満に影響を与えると考えられる要因を投入してロジスティック回帰分析を行い、粗オッズ比と、調整オッズ比を求めた (表 8)。母 (祖母) の尿糖(+)以上と母 (祖母) の妊娠前 BMI が統計学的に有意な要因であることが明らかとなった。

表6 娘 (母) 出生時の状況

母 (祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下	p
	N=45	N=268	
出生週数 (週)	40 (33-42)	39 (34-43)	N.S
出生時体重 (g)	3150 (1602-4250)	3140 (1800-4600)	N.S
2500 g 以下の低出生体重児 (%)	9.09 (N=4)	4.26 (N=11)	N.S
巨大児 (%)	2.44 (N=1)	3.89 (N=10)	N.S
在胎 37 週未満 (%)	11.1 (N=5)	2.99 (N=8)	0.028

表 7 娘(母) 出生時の状況

母(祖母)	尿糖(+)以上	尿糖(±)以下	p
	N=45	N=268	
妊娠時年齢(歳)	32 (25-35)	32 (20-41)	N.S
妊娠時身長(cm)	158.5 (143-168.9)	160 (144-176)	N.S
妊娠前 BMI (kg/m ²)	19.8 (14.9-29.0)	19.5 (16.0-32.1)	N.S
妊娠前肥満(%)	13.3 (N=6)	2.61 (N=7)	0.005

表 8 女性の妊娠前肥満に与えるリスク因子

	粗オッズ* (95%CI)	調整オッズ* † (95%CI)
妊娠時年齢	0.94 (0.78-1.1)	0.90 (0.74-1.1)
娘(母) 出生 体重	1.00 (0.99-1.01)	1.00 (0.99-1.0)
在胎 37 週未 満	4.77 (0.94-24.2)	9.02 (0.96-85.1)
母(祖母) 尿 糖(+)以上	5.7 (1.8-18.0)	4.8 (1.4-16.9)
母(祖母) の 妊娠中の体 重増加量	0.88 (0.77-1.1)	0.91 (0.84-1.2)
母(祖母) の 妊娠前 BMI	1.5 (1.2-1.9)	1.5 (1.1-1.9)

†: 妊娠時年齢、出生体重、在胎 37 週未満、祖母(母) 尿糖陽性、祖母の妊娠中の体重増加、祖母の妊娠前 BMI で調整

D. 考察

本研究における「妊娠中の母体尿糖(+)以上」は、胎児期の軽度高血糖曝露を反映し

ている可能性があり、この軽度血糖曝露が成人期女性の肥満のリスクになる可能性がある。

本研究の限界の1つは、PIH の検討、肥満の検討、ともに、父親に関する情報が収集できず、高血圧や肥満に対する父親からの遺伝的影響を検討していない点である。次に、関連する生活環境についての情報が収集できず、検討していない点である。

肥満に関する結果は、成人期肥満を妊娠前 BMI で検討したため、一般成人男性および一般成人女性に今回の結果が当てはまるかどうか不明である。

E. 結論

母子健康手帳情報を解析した。その結果、PIH の発症は、世代間(母娘)で継承されていることが日本人においても明らかとなった。しかし、娘の妊娠時年齢・妊娠前 BMI・初経産で調整すると、娘の PIH 発症に対しては妊娠前 BMI のみが、独立して関連している傾向を認めた。また、妊娠前肥満のリスク因子は、母(祖母)が妊娠機に尿糖陽性であること、母(祖母)の妊娠前 BMI が大きいことであることが明らかとなった。オッズ比はそれぞれ、約 5 と 1.5 であった。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- ・ N. Sakamoto, R. Horikawa and N. Arata: The use of pregnancy-related data for predicting woman's long-term health prognosis. 47th SER Meeting, Seattle, 2014
- ・ Asako Mito, Naoko Arata, Dogmei Qui, Naoko Sakamoto, Yukihiro Ohya, Atsuko Murashima, Atsuhiko Ichihara, Michihiro Kitagawa; Blood pressure one month after delivery will predict subsequent hypertension five years after delivery . The International Societies of Obstetric Medicine. New Orleans, LA, USA, 2014.10.28
- ・ 荒田尚子, 和栗雅子, 安日一郎, 宮越敬, 釘島ゆかり, 長村杏奈, 三戸麻子, 坂本なほ子: 妊娠糖尿病を合併した女性の管理・フォローアップに関する医療者および医療機関への実態調査. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会. 大阪. 2014.5.24
- ・ 川崎麻紀, 荒田尚子, 三戸麻子, 佐藤志織, 小川浩平, 坂本なほ子, 堀川玲子, 村島温子, 小川佳宏, 左合治彦; 胎内高血糖暴露の次世代への連鎖について. 第30回日本糖尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎. 2014.11. 29 (学会 11/28-29)
- ・ 佐藤志織, 荒田尚子, 坂本なほ子, 川崎麻紀, 三戸麻子, 小川浩平, 堀川玲子, 谷山松雄, 村島温子, 大矢幸弘, 左合治彦; 胎内高血糖暴露と成人期女性の肥満との関連. 第30回日本糖

尿病・妊娠学会年次学術集会. 長崎.
2014.11. 29 (学会 11/28-29)