

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：30122

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2023

課題番号：18K10480

研究課題名（和文）正期産期の血圧の安定につながる妊婦の水とくらしに関する研究

研究課題名（英文）Maternal hydration status and activities of daily living for stabilizing women's blood pressure at full term

研究代表者

中田 かおり（Nakada, Kaori）

天使大学・その他の研究科・教授

研究者番号：70469980

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：妊娠34週以降の血圧の上昇（遅発型）は、その明らかな発症機序が不明であるため予防が難しい。そこで本研究では、その徴候をとらえるための調査項目を抽出した。調査項目は、妊婦健康診査で測定・評価が可能な母体の循環動態に関連する検査値・測定値と、妊婦からの聴取が可能な日常生活行動に関する質問で構成した。調査項目と調査方法の精選のため、妊娠後期の健康な女性を対象とした、構造化面接調査と診療録レビューを実施した。正期産期の血圧の安定につながるケアの開発に向けて現在は、正期産期の血圧の上昇との関連を示唆する臨床的な要因の特定に向けた大規模調査を計画中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、現在、妊娠高血圧腎症(PE)のリスク評価の研究で検討されている、母体因子と臨床検査項目との組合せについて、助産学からの知見を提示することである。社会的意義としては、本研究での知見をさらに発展させ、正期産期の血圧の安定につながるケアを、妊婦健康診査で助産師や看護師が実践可能な範囲で計画できれば、今後、出産年齢の高齢化や血圧の基準値の変更等で増加が懸念される、血圧異常のリスクの高い女性を対象とした支援の向上や拡大が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Prevention of elevating maternal blood pressure, which onset after 34 weeks of pregnancy, is difficult for its unknown mechanisms at this time. This study generated survey items in order to capture the signs of elevating maternal blood pressure after 34 weeks of pregnancy (late onset type). The survey items consisted of clinical indexes and a questionnaire about maternal activities of daily living; those relating to maternal hydration status and blood pressure. All the items were generated from the data, then measured, evaluated, and gathered at regular antenatal visits. For deliberation of the survey items, the research method involved structured interviews and medical record reviews, conducted with healthy women in late pregnancy. In order to identify the clinical factors that relate to the elevation of maternal blood pressure at full term, a large-scale study will be proposed for the development of care strategies for stabilizing maternal blood pressure at full term.

研究分野：助産学・看護学・生涯発達看護学

キーワード：妊娠 血圧 体水分 日常生活行動 正期産期 構造化面接法 診療録レビュー

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (hypertensive disorders of pregnancy: HDP) とその合併症は、周産期における母児の生命や健康を脅かすだけでなく、その女性の将来の循環器疾患の発症リスクにも関連する (Lee & Tubby, 2015)。そのため、妊娠を機に発症する妊娠高血圧腎症 (preeclampsia: PE) の病態の解明、予防、スクリーニング、管理方法の開発は、周産期医療における重要な課題である。

PE の主な病態は、循環血液量の増加不良と血管の攣縮である。PE の既往がある女性を対象とした研究で、血漿量と血管容量の低い女性は次の妊娠でも高血圧を合併するリスクが高い、との報告がある (Spaanderman et al., 2001; Aardenburg et al., 2006)。しかし母体の総体水分量に関しては、PE を発症している妊婦の方が発症していない妊婦よりも増加している、との報告があった (Staelens et al., 2016)。このことから PE の妊婦では、体水分量の増加はみとめられるが、体水分の分布が健康な妊婦と異なっている可能性が考えられた (中田他, 2016)。

PE の多くは正期産期に入ってから発症し、正期産期よりも早い時期に発症するものとは、明らかに異なる臨床経過をたどることが分かっている (Myatt et al., 2014)。妊婦の体液量の増加には、エストロゲンやプロゲステロンなどの妊娠の維持に必要なホルモンの影響、一酸化窒素 (Nitric Oxide: NO) の上昇、そして交感神経系、アルギニン-バズプレッシン-アルドステロン系などの生理的機構が複雑に関与している。正期産期の血圧の上昇の中に、妊娠中の生理的変化への一時的な不適応や、心理・社会的行動に起因する症状が含まれるとしたら、血管拡張や酸化ストレスの軽減、NO などの血管拡張因子の取り込みなど、生理的機序の促進につながる日常生活行動が、正期産期の血圧の安定に寄与する可能性が考えられた。

2. 研究の目的

本研究は、明らかな病理的变化を伴わない正期産期の血圧上昇の徴候をとらえるための臨床指標と正期産期の血圧上昇の安定につながる妊婦の日常生活行動の特定を目的とした、基礎研究である。

3. 研究の方法

(1) 正期産期の血圧との影響が示唆される因子の検討

妊娠高血圧症候群の予測とモニタリングツールとして、母体因子と生理学的マーカーの組み合わせが有効である可能性が示唆されている (Karumanchi & Granger, 2016; O'Gorman et al., 2016)。そのため、明らかな病理的な経過を伴わない正期産期の血圧の安定に寄与する因子として、通常の妊婦健康診査で測定・評価が可能な生理学的因子のほか、妊婦健康診査で聴取可能な妊婦の基礎情報および日常生活行動を母体因子として検討した。文献検討は、助産学領域のほか、性差医学、周産期・新生児学、健康・スポーツ医学、栄養学など、関連領域で幅広く行った。

2020 年前後は、妊娠高血圧症候群の病態に関するシステマティックレビューやメタアナリシスなどの文献が複数公表された。その中からとくに、妊娠経過中の血圧の変動の特徴やその生理学的機序を正常妊婦と妊娠高血圧を発症した妊婦で比較した研究や、妊娠高血圧症候群の病態の違いを分析した研究を検討した。妊婦の日常生活行動については、これらの先行研究での知見を統合しながら、血圧や血管拡張等の基本的な生理的機序に関連する内容を抽出した。

(2) 臨床指標の精選に向けた調査の実施

病態が不明である妊娠 34 週以降に発症する「遅発型」の血圧上昇に着目し、妊娠期の血圧、とくに心拍出量 (CO) と血管抵抗 (VR) のバランスに関連のある日常生活行動と妊娠 34 週以降の血圧との関連因子を特定するための大規模質問紙調査の実施を検討した。この計画に先立ち、調査項目と調査方法を精選するための観察研究を実施した。

調査対象は、研究協力施設 (1 施設) で出産予定の、リクルート時に妊娠 28 週から 33 週の健康な単胎妊婦で、非妊時からリクルート時までの血圧が収縮期血圧 (SBP) 130 mmHg 未満かつ拡張期血圧 (DBP) 80 mmHg 未満であり、妊娠初期から分娩までの診療記録を確認できる女性とした。女性の body mass index (BMI) は妊娠期の血圧異常の単独リスク因子とされているため (Brown et al., 2018)、非妊時の BMI 18.5 以上、25.0 未満もリクルート条件に設定した。

データ収集は、リクルート時の構造化面接と研究協力への承諾後の診療録レビューにより実施した。調査内容は、母体の体水分と循環動態に関連する情報とし、診療録からは通常の妊婦健康診査で測定・評価が可能な検査値・測定値のほか、年齢、産歴、妊娠経過中の異常・処置・マイナートラブル、分娩時の血圧などの情報を収集した。構造化面接では、今回の妊娠経過中の血圧に関連すると思われる過去の妊娠経過中の異常・マイナートラブルのほか、水分摂取、食事、運動、睡眠などの日常生活に関する情報を収集した。本調査は、研究者所属施設の倫理審査委員会の承認を得て実施した (2023-35)。

4. 研究成果

(1) 主な成果

① 臨床指標の精選に向けた調査「妊娠後期の血圧の安定と妊婦の生活行動との関連」の結果

分析対象者 30 名の平均年齢は 33.3 歳で、35 歳以上の高齢妊婦は 13 名であった。出産歴は、初産 14 名、経産 16 名であった。そのうち、妊娠 34 週以降に高値血圧以上 (SBP 130 mmHg 以上、DBP 80 mmHg 以上) の血圧の上昇がみとめられた女性は 7 名で、妊娠高血圧腎症 (PE) を発症した対象はいなかった。7 名の出産歴は、初産 5 名、経産 2 名であった。

妊娠 34 週以降に血圧の上昇がみとめられた女性とみとめられなかった女性で、年齢や非妊時 BMI の平均値で統計的な有意差はみとめられなかった。血圧の上昇がみとめられた女性の年齢の平均値は 31.1 歳 (SD=5.2)、非妊時 BMI は 20.3 (SD=1.9) で、血圧の上昇がみとめられなかった女性の年齢の平均値は 34.1 歳 (SD=4.1 歳)、非妊時 BMI は 21.1 (SD=1.7) であった。

妊娠 28 週から 33 週のリクルート時に構造化面接で調査した水分摂取、栄養摂取、睡眠、活動等については、摂取する水分の内容に特徴がみとめられ、血圧の上昇がみとめられた女性は緑茶、ほうじ茶・ウーロン茶、コーヒーを摂取していない、と回答した。妊娠期間中の意識に関する問いでも 7 名中 6 名が、カフェイン飲料は「ほとんど摂取しない」と回答した。

妊娠経過中の体重、血圧、ヘモグロビン、ヘマトクリットの値について検討した結果、妊娠 14 週から 27 週までの 1 週間あたりの体重増加量の平均値に統計的な有意差がみとめられた。妊娠 34 週以降に血圧の上昇がみとめられた女性の平均値は 0.47 kg (SD=0.08 kg)、みとめられなかった女性の平均値は 0.38 kg (SD=0.09 kg) であった。血圧については、収縮期血圧 (SBP) と拡張期血圧 (DBP) に加えて、これらの値から算出した脈圧 (PP) と平均血圧 (MAP) の値についても検討した。その結果、妊娠 28 週から 33 週までの値で、PP 以外のすべての平均値で、妊娠 34 週以降に血圧上昇がみとめられた女性の値の方が高かった ($p < .05$)。妊娠 28 週未満に統計的な有意差が認められた値は DBP と MAP で、その平均値の差は、約 5 mmHg であった。ヘモグロビン値、ヘマトクリット値の平均値に統計的な有意差はなかった。

妊娠 34 週以降に血圧の上昇がみとめられた女性 7 名のうち、分娩期に血圧の上昇がみとめられた女性は 5 名で、すべて 35 歳未満の初産婦であった。分娩期に血圧の上昇がみとめられた女性の年齢と非妊時 BMI の平均値は、血圧の上昇がみとめられなかった女性の平均値に比べて統計的に有意に低く、年齢の平均値は 30.0 歳 (SD=4.1 歳)、非妊時 BMI の平均値は 19.5 (SD=0.7) であった。一日の総水分摂取量の平均値も統計的に有意に低く、血圧の上昇が認められた女性の平均値は 1050 mL (SD=526.8 mL) であった (血圧上昇がみとめられなかった女性の平均値 1726.4 mL, SD=433.2 mL)。

以上のことから、妊娠 34 週以降に高値血圧以上に血圧が上昇した女性の特徴として、初産、ふつうの範囲内でも低めの非妊時 BMI、一日の水分摂取量の低さと、カフェイン飲料を避けるという意識、などが考えられた。今後これらの因子を中心に、統計的な有意性がみとめられなかった項目についても個別のデータを確認しながら多変量解析をすすめ、妊娠 34 週以降の血圧の上昇との関連が考えられる因子を特定する。

② 正期産期の血圧上昇の予知・予防に向けた母体因子を特定するための調査項目と調査方法

胎盤の形成異常が認められる早発型 (妊娠 34 週未満に発症) の妊娠高血圧腎症 (PE) については、妊娠初期での診断が可能とされ、日本でも母体因子と臨床検査項目との組合せで PE のリスク評価をしようとする研究がすすめられている (妊娠高血圧症候群の診療指針 2021)。2021 年に保険適用となった血清 sFlt-1 / PIGF 比のスクリーニング検査やアスピリンの服用は、早発型には有効であるが遅発型には有効ではない (Zeisler et al., 2016)。PE の発症頻度は全妊娠の約 5% 前後といわれており、とくに遅発型は、明らかな病態が解明されていない上、予後が悪く明らかな病理的経過をたどる早発型よりも重症度が低いとされている。そのため、遅発型の血圧上昇のスクリーニングを目的とした臨床指標の検討は費用対効果の点も考慮し、通常の妊婦健康診査で実施されている検査・測定項目を用いることが適切であると考えた。

血圧の上昇は、根底の病状がすでにすすんでいる状態であるとの指摘があるため (de Haas et al., 2022)、血管の硬度や心拍出量 (CO)、血管抵抗 (VR) を反映するといわれている (de Haas et al., 2022; Demers & Wachs, 2020)、PP、MAP を算出し、評価指標として検討した。また、PE との関連が指摘されているヘモグロビン値・ヘマトクリット値についても、評価項目として検討した (Henderson et al., 2021)。今回の調査で、これらの値で単変量の統計的な有意性がみとめられなかった原因として、高値血圧以上の血圧上昇はみとめられたものの人数が 7 名と少なく、さらに、PE 発症などの明らかな異常はみとめられなかったため、正常との差の検出が困難であったことが考えられた。今後、多変量解析をすすめ、これらの変数の組み合わせを検討する。また、母体の肥満は、早発型、遅発型両方の妊娠高血圧発症のリスクであると報告されている (Bicocca et al., 2020)。しかし本調査の結果から「ふつう」の範囲内でも低めの非妊時 BMI と、妊娠 28 週未満の体重増加との関連についても、具体的な指標を特定できるような大規模調査の可能性を検討する。

母体因子としては、先行研究での提案を参考に、血管や血圧への影響が示されている生理学的機序との関連が考えられる日常生活行動を検討した (Henderson et al., 2021; Magee et al., 2014; Myatt et al., 2014)。中でも、血管内皮細胞から放出される一酸化窒素 (NO) は、血管拡張作用により血圧低下に関与することと、抗酸化作用があり、活性酸素の働きで作られる過酸化脂質が引き起こす動脈硬化のリスクを低減させることが知られている。健康な妊婦では、NO 値

の顕著な上昇がみとめられるとの報告があり (Kintiraki et al., 2015)、NO が妊娠期の血管における生理的適応に関与することが示唆されている。さらに NO は、血管内平滑筋に働き血管収縮を引き起こす endothelin-1(ET-1)を抑制する働きもある。そのため水分や栄養摂取に関する質問項目では、NO の産生促進と抗酸化作用のあるカテキンを豊富に含む緑茶などの飲料、NO 合成に関与している天然アミノ酸の一種アルギニンを豊富に含む肉類や大豆などの食品の摂取を考慮した。そのほか、ET-1 を抑制し高血圧の予防につながるという報告されている中等度の有酸素運動 (Babu & Liu, 2008)、妊娠後期の血圧上昇および妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症のリスクと関係しているとの報告のある妊娠前期の睡眠時間 (Willims et al. 2010) などを含め、日常生活行動に関する質問項目や質問方法は、その回答のしやすさや回答の特徴などを構造化面接法によって把握した。今後、多変量解析をすすめ、これらの母体因子と臨床検査項目との組み合わせを検討する。

(2) 得られた成果の国内外における位置づけとインパクト

遅発型の妊娠期の血圧の異常は、早発型とは異なる病態として認識されており、その病因も多様とされている。そのため、中には医学的介入を要しない病態や症状も含まれている可能性が考えられる。母体因子などの臨床指標の検討の有用性 (Ngene & Moodley, 2017) や、病理的所見のない中等度の血圧異常に対しては、循環動態の生理的アンバランスを補正する個別の対応の有用性 (de Haas et al., 2022) が指摘されている。本研究は、母体因子を科学的に分析できる内容として把握し、臨床生理学的検査値と組み合わせることで評価指標を開発し、妊娠期の女性が家庭で日常生活の中でできる工夫や行動の中に、生理的アンバランスの補正につながる内容を見出し、正期産期の血圧の安定に向けた生活の支援につなげようとするケア計画や保健指導につなげるものであり、将来的には、医学的介入を必要とする症例数の減少にもつながることが期待される。

2017 年、米国では成人の「高血圧」の数値がこれまでより低く設定され、血圧管理が必要な生殖年齢の女性の数が倍増すると言われている。すでに新基準での分析がすすめられており、ステージ 1 高血圧 (血圧 130~139/80~89 mmHg) の女性は正常血圧 (血圧 120< / <80 mmHg) の女性よりも母児ともに周産期のリスクが上昇すると報告されている (Braunthal & Brateanu, 2019)。わが国ではすでに、出産の高齢化に伴う加齢による高血圧発症のリスクと、低出生体重で出生した子どもが生殖年齢を迎えるなど、妊娠高血圧のリスクが高いとされる女性が増加している。その上、このような基準値の変更が加われば、今後さらに周産期に血圧管理が必要な女性が増加すると考えられる。本研究で検討する支援計画が、現在実施されている妊婦健康診査で、助産師や看護師が実践可能な範囲で開発できれば、今後も増加が予測されるリスクの高い女性へのケアの向上や拡大につながることを期待できる。

(3) 今後の展望

現在、正期産期の血圧の上昇との関連を示唆する生理学的指標と母体因子の特定に向けて、血圧上昇の発症頻度を考慮した大規模調査を計画しているところである。将来は、正期産期の血圧の安定につながるケア戦略の開発を目指している。母体因子と臨床検査項目との組合せで妊娠高血圧腎症 (PE) のリスク評価をしようとする研究に、助産学の視点からの知見を提示できる可能性が期待できる。

妊娠期の血圧異常はその女性の将来の循環器疾患のリスクだけでなく、子供の健康にも影響するため、その予防は重要な課題である。本研究は今後、日常生活の中でできる工夫やケアで予防できる妊娠期の血圧の異常と、将来の母子の健康リスクの低減を目指した研究へと発展することが期待される。

<引用文献>

- Aardenburg, R., Spaanderman, M.E., van Eijndhoven, H.W., de Leeuw, & Peeters, L.L. (2001). A low plasma volume in formerly preeclamptic women predisposes to the recurrence of hypertensive complications in the next pregnancy. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 13(8), 598-603. doi: 10.1016/j.jsgi.2006.07.008.
- Babu, P.V.A. & Liu, D. (2008). Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Current Medicinal Chemistry*, 15(18), 1840-1850. doi: 10.2174/092986708785132979.
- Bicocca, M.J., Mendez-Figueroa, H., Chauhan, S.P., & Sibai, B.M. (2020). Maternal obesity and the risk of early-onset and late-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 136(1), 118-127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003901.
- Braunthal, S. & Brateanu, A. (2019). Hypertension in pregnancy: Pathophysiology and treatment. *SAGE Open Medicine*, 7, 1-15. doi: 10.1177/2050312119843700.
- Brown, M.A., Magee, L.A., Kenny, L.C., Karumanchi, S.A., McCarthy, F.P., Saito, S., ... Ishaku, S. (2018). Hypertensive disorders of pregnancy ISSHP

- classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension*, 72, 24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
- De Haas, S., Mulder, E., Schartmann, N., Mohseni, Z., Hasson, F.A., Alsadah, F., ... Spaanderman, M. (2022). Blood pressure adjustments throughout healthy and hypertensive pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Pregnancy Hypertension*, 27, 51-58. doi: 10.1016/j.preghy.2021.12.004.
- DeMers, D. & Wachs, D. (2023). *Physiology, mean arterial pressure*. StatPearls Publishing. PMID: 30855814 Bookshelf ID: NBK538226.
- Henderson, J.T., Vesco, K.K., Senger, C.A., Thomas, R.G., & Redmond, N. (2021). Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality. *JAMA*, 326(12), 1192-1206. doi:10.1001/jama.2021.8551.
- Karumanchi, S.A. & Granger, J.P. (2016). Preeclampsia and Pregnancy-Related Hypertensive Disorders. *Hypertension*, 67(2), 238-242. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.05024.
- Kintiraki, E., Papakatsika, S., Kotronis, G., Goulis, D.G., & Kotsis, V. (2015). Pregnancy-Induced hypertension. *Hormones (Athens)*, 14(2), 211-223. doi: 10.14310/horm.2002.1582.
- Lee, G. & Tubby, J. (2015). Preeclampsia and the risk of cardiovascular disease later in life--A review of the evidence. *Midwifery*, 12, 1127-1134. doi: 10.1016/j.midw.2015.09.005.
- Magee, L.A., Pels, A., Helewa, M., Rey, E., & von Dadelszen, P. (2014). Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy: executive summary. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 36(5), 416-441. doi: 10.1016/s1701-2163(15)30588-0.
- Myatt, L., Redman, C.W., Staff, A.C., Hansson, S., Wilson, M.L., Laivuori, H., ... Roberts, J.M. (2014). Strategy for standardization of preeclampsia research study design. *Hypertension*, 63(6), 1293-1301. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02664.
- 中田かおり, 堀内成子 (2016). 生体インピーダンスによる妊婦の体水分と妊娠・分娩期の異常との関連: パス解析を用いた検討, *日本助産学会誌*, 30(1), 78-87.
- Ngene, N.C. & Moodley, J. (2017). Physiology of blood pressure relevant to managing hypertension in pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 32(8), 1368-1377. doi: 10.1080/14767058.2017.1404569.
- 日本妊娠高血圧学会 編. (2021). 妊娠高血圧症候群の診療指針 2021. MEDICAL VIEW: Tokyo.
- O' Gorman, N., Wright, D., Syngelaki, A., Akolekar, R., Wright, A., Poom, L.C., & Nicolaides, K.H. (2016). Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 214(1), 103.e1-103.e12. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.034.
- Spaanderman, M.E., Aardenburg, R., Ekhart, T.H., van Eyndhoven, H.W., van der Heijden, O.W., van Eyck, J., ... Peeters, L.L. (2001). Non-pregnant circulatory volume status predicts subsequent pregnancy outcome in normotensive thrombophilic formerly preeclamptic women. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 95(2), 218-221. doi: 10.1016/s0301-2115(00)00494-2.
- Staelens, A.S., Vonck, S., Molenberghs, G., Malbrain, M.L.N.G., & Gyselaers, W. (2016). Maternal body fluid composition in uncomplicated pregnancies and preeclampsia: a bioelectrical impedance analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 204, 69-73. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.07.502.
- Williams, M.A., Miller, R.S., Qiu, C., Cripe, S.M., Gelaye, B., & Enquobahrie, D. (2010). Associations of early pregnancy sleep duration with trimester-specific blood pressures and hypertensive disorders in pregnancy. *Sleep*, 33(19), 1363-1371. doi: 10.1093/sleep/33.10.1363.
- Zeisler, H., Llorba, E., Chantraine, F., Vatish, M., Staff, A.C., Sennstrom, M., ... Verlohren, S. (2016). Predictive value of the sFlt-1: PIGF ratio in women with suspected preeclampsia. *The New England Journal of Medicine*, 374(1), 13-22.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------