

令和 3 年 5 月 31 日現在

機関番号：11101

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K16753

研究課題名(和文) 心血管疾患リスクを有する妊娠女性の循環動態と代謝機構の変化の解明

研究課題名(英文) Circulatory dynamics and metabolic mechanism among pregnant women who have higher risks of cardiovascular disease

研究代表者

飯野 香理 (Iino, Kaori)

弘前大学・医学部附属病院・客員研究員

研究者番号：40568896

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧を発症した群(N=100)と正常群(N=420)に分類して妊娠時の血圧値の比較を行った。その結果、収縮期血圧値平均値は3tri、全妊娠期間で高血圧群のほうが高く、拡張期血圧値は2tri、3tri、全妊娠期間で高血圧群のほうが高かった。また、個々の妊娠時拡張期血圧値の全妊娠期間における拡張期血圧値平均値を算出し、この値からさらに4分位によって4群に分類した。そして、この4群における妊娠時の血圧値が非妊時と比較してどのように変化するか検証を行った。その結果、妊娠時の拡張期血圧が低い群ほど妊娠中に血圧値が低下し、逆に妊娠中の血圧値が高いほど妊娠時の血圧値低下が少ないことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠中の血圧値が将来の心血管疾患リスクと関連することは妊娠時の情報、特に血圧値が将来の心血管疾患発症を予測するうえで有用なマーカーであることを示唆している。妊娠時に判明する将来の心血管疾患リスクは我々産婦人科医が把握しやすい重要な情報である。しかし、多くの場合これらの有益な情報は疾患一次予防に役立っているとはいえず、長期的なフォロー体制を模索することが望まれる。

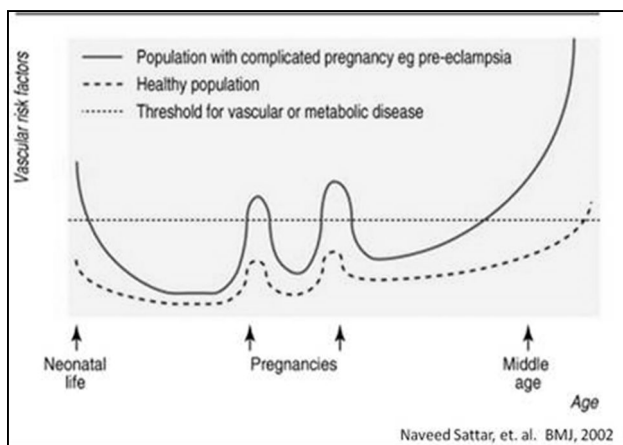
研究成果の概要(英文)：We aimed to determine if change in blood pressure during pregnancy is related to the average blood pressure during pregnancy and evaluate the association between blood pressure changes during pregnancy and the development of hypertension later in life. We collected Maternity Health Record Books from 735 women who participated in the Iwaki Health Promotion Project; 520 women were included and divided them into quartiles (Q1-Q4) according to their averaged systolic and diastolic blood pressures during pregnancy. The change in blood pressure for each gestational month relative to non-pregnant measurements was calculated. The rates of development of hypertension in the systolic blood pressure groups were 9.2% (Q1), 19.2% (Q2), 24.6% (Q3), and 23.8% (Q4). The rates for the diastolic blood pressure groups were 13.8% (Q1), 18.5% (Q2), 18.5% (Q3), and 26.2% (Q4). Higher averaged blood pressure during pregnancy was associated with smaller changes in blood pressure.

研究分野：女性医学

キーワード：妊娠高血圧症候群 周産期合併症 心血管疾患 高血圧症 脂質異常症

### 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群などの周産期合併症を発症した女性が後に心血管疾患を高率に発症することが指摘されてきた(Smith GCS, et al. Lancet, 2001, Bellamy L, et. al. BMJ, 2007)。循環動態や代謝機構に多大な負荷を女性に与える妊娠そのものが将来の心血管疾患のストレス的役割を担っていることが一因とされている。Satter らは周産期合併症を発症する女性は他の女性に比べてもともと心血管疾患に対するリスクファクターを多く有しており、妊娠という負荷によってそのリスクが一時的に顕在化すると指摘している(図1、BMJ 2002)。この仮説が正しければ、妊娠によって多くの女性がそのリスクを明らかにすることができると推定できるが、これを科学的に実証した研究はこれまで報告されていない。また、周産期合併症はあくまで母子の予後に着目しており、その発生頻度も1割未満と妊娠時以外の心血管疾患の罹患率と大きな隔りがある。つまり、将来の心血管疾患を予測する上で、新たな妊娠時の指標が必要である。申請者らは、妊娠は女性にとって心血管疾患の有用なストレステストであり、個々の心血管発症リスクが妊娠中の血圧値に反映されているのではないかと仮説を立てこの検証を行った。



(図1)

### 2. 研究の目的

申請者らは「妊娠は女性にとって将来の心血管疾患に対する有益なストレステストである」と仮説しこれまで疫学的に検証してきた。そこで、今回は妊娠中および出産後の女性を対象として、心血管疾患高リスク者では健常者に比べて循環動態や代謝機構がどのように異なるのか、疫学調査や生理的検査を行って横断的調査で科学的に解明する。さらにこれらの結果を用いて、新しい心血管疾患一次予防策を構築することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### 【疫学的調査】

岩木健康増進プロジェクトや一般婦人科検診で中高年以上の女性を対象として母子手帳を回収し、妊娠時の情報と心血管リスクの関連性を後方視的に検証する。

岩木健康増進プロジェクトは今後も長期的に継続して実施することが決定している。本プロジェクトは特定地区の全住民を対象としているが、平均年齢は55歳であり参加女性は例年約700名である。毎年6月上旬の10日間かけて実施されるが、参加者へ事前に母子手帳持参を呼びかけ、当日これを収集する。同時に産婦人科医師や助産学生による聞き取り式アンケートを行い、妊娠時の状況(合併症等)や健診時の心血管疾患のリスク因子について調査する。また、本プロジェクトでは心血管疾患に関連する多くの検査を実施しており、これらの検査結果と妊娠時の血圧値との関連性についても解析する

#### 【前方視的検証】

弘前大学医学部附属病院産婦人科では妊娠高血圧症候群と妊娠糖尿病を発症した女性の長期的フォローアップを目的とした専門外来を設けている。対象者は分娩後に医師より長期的予後についての説明を受け、さらにフォローアップ外来の定期受診を希望するか確認される。

#### 【一般住民への情報提供】

妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病は将来それぞれ心血管疾患、糖尿病を発症することが周知の事実であるが、一般的にはほとんど周知されていない。そこで、我々は2016年に認知度調査および啓蒙活動を行った。

### 4. 研究成果

#### 【疫学調査】

一般検診で中高年女性を対象として過去の妊娠時の母子手帳を回収して、現在の心血管疾

患リスクと過去の妊娠時の血圧値を解析した。その結果、妊娠 12 週から 42 週までの拡張期血圧値の平均値が 10mmHg 上昇すると、主要心血管疾患リスクである高血圧症と脂質異常症をそれぞれ 1.7 倍、1.6 倍上昇させることが示された (表 1)

また、主要心血管疾患リスクである高血圧を発症した群 (N = 100) と正常群 (N = 420) に分類して妊娠時の血圧値の比較を行った (図 2)。その結果、収縮期血圧値平均値は 3trimester、全妊娠期間で高血圧群のほうが高く、拡張期血圧値は 2trimester, 3trimester, 全妊娠期間で高血圧群のほうが高かった。また、収縮期血圧、拡張期血圧ともに産褥 1 か月健診では両群に有意な差はなかった。

また、妊娠中の血圧値のうち拡張期血圧値がより将来の高血圧症発症と関連していることが明らかとなったので、個々の妊娠時拡張期血圧値の全妊娠期間における拡張期血圧値平均値を算出し、この値からさらに 4 分位 (25%タイル、50%タイル、75%タイル) によって 4 群に分類した。そして、この 4 群における妊娠時の血圧値が非妊時と比較してどのように変化するか検証を行った (図 3)。その結果、妊娠時の拡張期血圧が低い群ほど妊娠中に血圧値が低下し、逆に妊娠中の血圧値が高いほど妊娠時の血圧値低下が少ないことが判明した。

一般的に妊娠中の血圧値は低下するが、この変化の度合いには個人差があり背景として動脈コンプライアンスといった潜在的な血圧調整能力の " 個体差 " が存在していると考えられる。

(表 1) 妊娠時の血圧値と高血圧症・脂質異常症との関連性

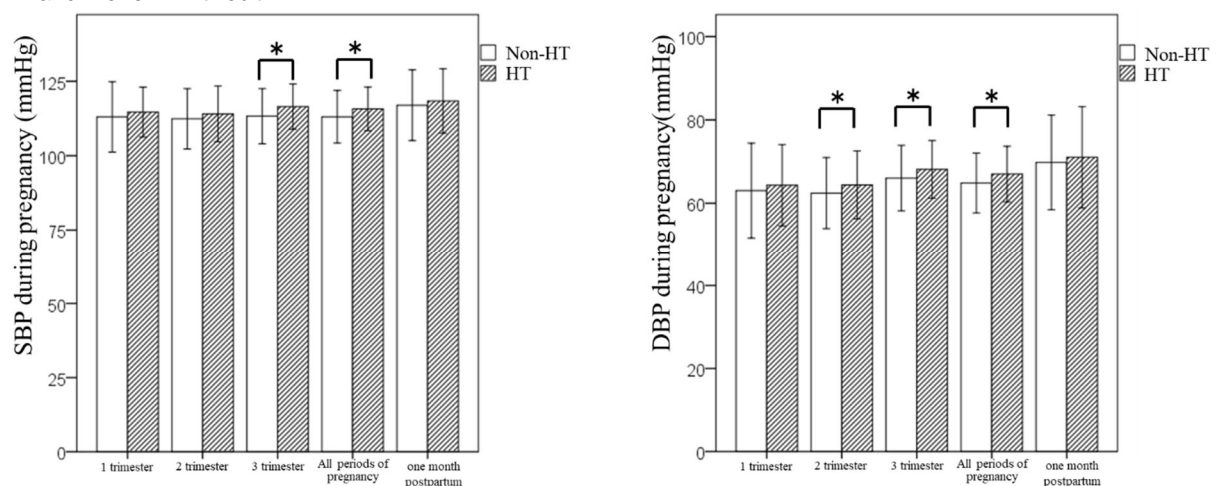
	高血圧症		脂質異常症	
	オッズ比 (95%信頼区間)*	P値	オッズ比 (95%信頼区間)*	P値
妊娠中の収縮期血圧				
12 ~ 42 週	1.031(0.996-1.068)	0.081	1.169(0.872-1.567)	0.297
13 ~ 26 週	1.026(0.997-1.056)	0.084	1.040(0.769-1.408)	0.798
27 ~ 42 週	1.031(0.998-1.066)	0.067	1.249(0.934-1.669)	0.133
妊娠中の拡張期血圧				
12 ~ 42 週	1.053(1.011-1.098)	0.014	1.459(1.072-1.985)	0.016
13 ~ 26 週	1.048(1.014-1.083)	0.005	1.440(1.072-1.934)	0.015
27 ~ 42 週	1.039(0.999-1.080)	0.057	1.394(1.033-1.881)	0.030
非妊時の収縮期血圧	0.999(0.989-1.009)	0.867	0.917(0.484-1.738)	0.791
非妊時の拡張期血圧	1.435(0.936-2.200)	0.097	1.279(0.854-1.915)	0.232

\* : 多重ロジスティック回帰分析、補正因子 : 年齢、BMI、分娩年齢、出産回数、飲酒、喫煙歴。表示されているオッズ比は血圧値 1mmHg 上昇に対して増えるリスクを表す。血圧 X mmHg 上昇に対するオッズ比は下記式で算出した。

$e^{\beta X}$

: standardized partial regression coefficient.

(図 2) Differences in the mean values of SBP/DBP during pregnancy between women with HT and women without HT

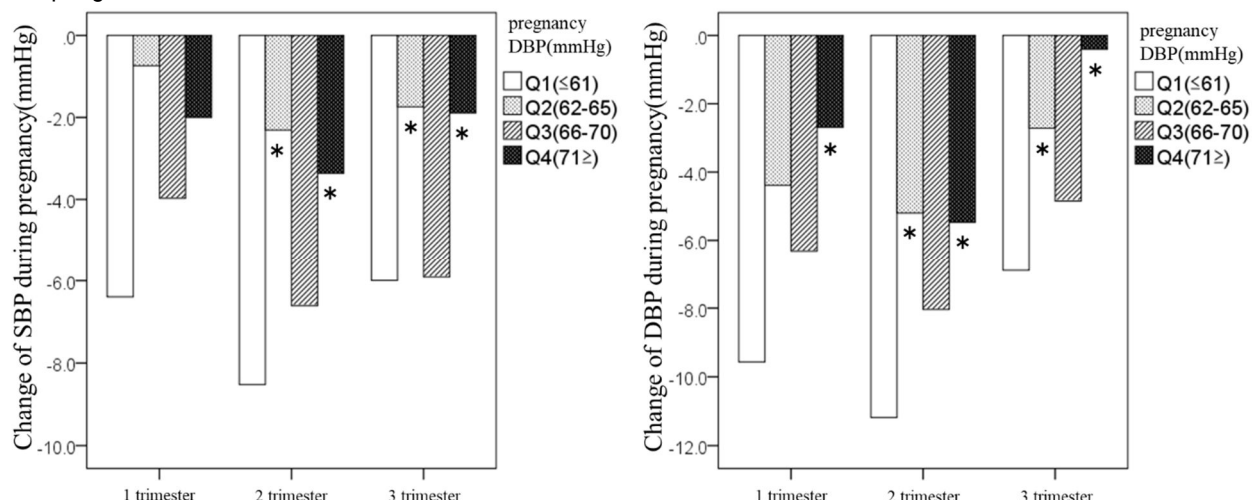


The error-bars indicate standard deviation.

\* : p < 0.05 vs. the first quartile; the student's t-test

systolic blood pressure (SBP); diastolic blood pressure (DBP); hypertension(HT)

( 図 3 ) Comparison between Changes in blood pressure for each trimester relative to the non-pregnant measurements

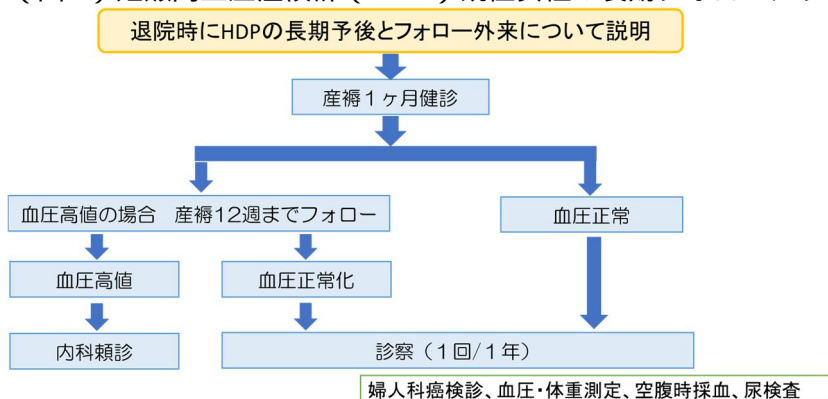


\* : p < 0.05 vs. the first quartile; the student ' s t-test

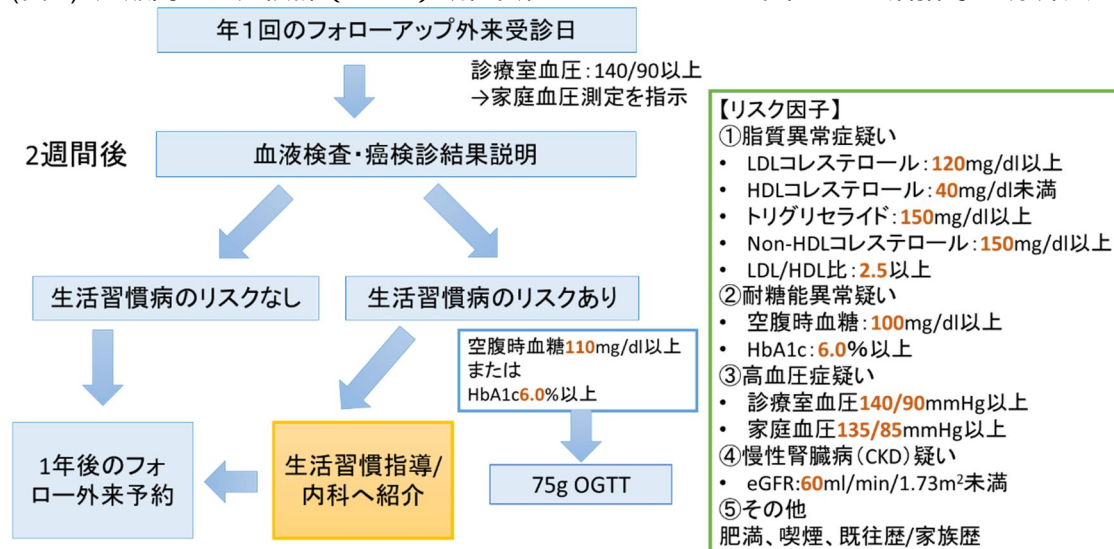
### 【前方視的検証】

弘前大学医学部附属病院産婦人科では妊娠高血圧症候群 ( hypertensive disorders of pregnancy ) と妊娠糖尿病を発症した女性の長期的フォローアップを目的とした専門外来を設けている。対象者は分娩後に医師より長期的予後についての説明を受け、さらにフォローアップ外来の定期受診を希望するか確認される。フォローアップ外来を希望する場合、年1回受診し婦人科癌検診に加え血圧・体重測定、尿・血液検査などを実施し検査結果に応じて生活習慣指導や内科への紹介を行っている ( 図 4 , 5 )

( 図 4 ) 妊娠高血圧症候群 ( HDP ) 既往女性の長期フォローアップ方法



( 図 5 ) 妊娠高血圧症候群 ( HDP ) 既往女性フォローアップ外来での生活指導/医療介入



このフォローアップ外来に2020年2月まで継続して受診しているHDP既往女性74名について、内科疾患の発症などデータの収集を行った。74名の平均年齢は32.1歳、平均観察期間は2年6か月であった。74名中、観察期間中に高血圧症、糖尿病および脂質異常症を発症した女性はそれぞれ6名(8.1%)、3名(4.0%)、12名(16.2%)であった(図6)。HDP既往女性に高血圧発症が多いことは既存の研究で明らかとなっているが、脂質異常症との関連性は明らかとなっていない。HDP既往と脂質異常症がなぜ関連するのかについては今後の研究課題である。

(図6)妊娠高血圧症候群(HDP)既往女性フォローアップ外来での経過観察結果(N=74)

	N (%)
高血圧	6 (8.1%)
糖尿病	3 (4.0%)
脂質異常	12 (16.2%)
LDL $\geq$ 120 mg/dL	23 (31.1%)
HDL $\leq$ 40 mg/dL	1 (1.4%)
TG $\geq$ 150 mg/dL	6 (8.1%)
Non-HDL $\geq$ 150 mg/dL	12 (16.2%)
LDL/HDL ratios $\geq$ 2.5	18 (24.3%)
Fasting blood glucose $\geq$ 110mg/dL	20 (27.0%)
HbA1c $\geq$ 6.0%	27 (36.5%)

### 【一般住民への情報提供】

我々は2015年度の一般健診に参加した女性549名を対象にHDPと生活習慣病の関連性についての認知度調査を行った。その結果、妊娠中にHDPと診断されその後生活習慣病になりやすいと知っていた女性はわずか14人(18%)であった。このため、我々は弘前市内の一般女性を対象としたHDPと生活習慣病に関する啓蒙活動を開始した。具体的には弘前市内の全妊娠女性が母子手帳を交付される際に案内用紙を同封したり、講演会や健診の結果説明会でわかりやすく説明した(図7)。2018年に一般女性620名を対象とした認知度調査では225名(36.3%)の女性がHDPと生活習慣病の関連性を認識しており、我々の啓蒙活動の効果が現れていると思われる。

(図7)

### 青森県弘前市における「HDPと生活習慣病」に関する啓発活動

1. 母子手帳と同時に「HDP,GDMと生活習慣病」についての説明用紙を配布(2016年9月～)。
2. 一般健診、市民公開講座等で説明。



**ご存知ですか？**  
妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病と  
将来の生活習慣病との関係！

**妊娠高血圧症候群とは？**  
妊娠中にお母さんの血圧があがり、時には尿に蛋白が出る病気で、以前は「妊娠中毒症」と言われていました。

**妊娠糖尿病とは？**  
妊娠中にお母さんの血糖値が高くなり、尿に糖が出てきます。時にインスリン注射を使って血糖を下げる治療が必要になります。

**妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病と生活習慣病**

- > 分娩後には症状が消えてしまうことが多い「妊娠高血圧症候群」と「妊娠糖尿病」ですが、これらの病気を発症した女性は、将来的に数倍「生活習慣病」を発症しやすくなります。
- > 特に「妊娠糖尿病」を発症した女性は、将来4倍も糖尿病になりやすくなります。
- > 高血圧症や心筋梗塞、脳卒中、糖尿病などの生活習慣病は命に関わるとても怖い病気ですが、規則正しい食生活や適度な運動で予防できます。

**私たちはお勧めしています！**

もし、あなたが妊娠中に「妊娠高血圧症候群」もしくは「妊娠糖尿病」と診断された場合には、生活習慣病予防のため、食生活の見直しをすること、そしてお産後も定期的に健康診断を受診することをお勧めしています。

弘前大学医学部附属病院 産科婦人科学講座

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 飯野 香理	4. 巻 269
2. 論文標題 妊娠健診データを利用した閉経後女性の疾患リスク管理	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 72-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Chikara Iino, Tadashi Shimoyama, Kaori Iino, Yoshihito Yokoyama, Daisuke Chinda, Hirotake Sakuraba, Shinsaku Fukuda and Shigeyuki Nakaji	4. 巻 11
2. 論文標題 Daidzein Intake Is Associated with Equol Producing Status through an Increase in the Intestinal Bacteria Responsible for Equol Production	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nutrients	6. 最初と最後の頁 433
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/nu11020433	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Eiji Sasaki, Daisuke Chiba, Seiya Ota, Yuka Kimura, Shizuka Sasaki, Yuji Yamamoto, Maika Oishi, Kaori Iino, Masataka Ando, Eiichi Tsuda & Yasuyuki Ishibashi	4. 巻 11
2. 論文標題 Reduced serum levels of anti Mullerian hormone is a putative biomarker of early knee osteoarthritis in middle-aged females at menopausal transition	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 4931
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-84584-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 大石舞香、飯野香理、田中幹二、横山良仁	4. 巻 28
2. 論文標題 妊娠初期血圧正常高値および高値血圧の周産期予後の検討	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 日本女性医学学会雑誌	6. 最初と最後の頁 231-235
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Iino, Kanji Tanaka, Anna Takabayashi, Asami Akaishi, Kana Ishihara, Yoshihito Yokoyama	4. 巻 73
2. 論文標題 Spontaneous partial uterine laceration in primigravida at 16 weeks of gestation: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Surgery Case Reports	6. 最初と最後の頁 154-156
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ijscr.2020.07.006	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 飯野香理
2. 発表標題 妊娠時の情報を利用した将来の心血管疾患予防
3. 学会等名 第33回日本女性医学学会学術集会
4. 発表年 2018年

〔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
---------	---------