

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03905

研究課題名(和文) 母児の影響の双方向性を考慮した妊娠高血圧症候群の母児予後に関する解析

研究課題名(英文) Maternal and child outcomes in hypertensive disorders of pregnancy considering bidirectional effect

研究代表者

目時 弘仁 (Metoki, Hirohito)

東北医科薬科大学・医学部・教授

研究者番号：20580377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)： 血圧変動や血圧変化の軌跡は将来の妊娠高血圧症候群発症予測や児の体重予測に重要であることが明らかとなった。妊娠24週未満の空腹時血糖およびHbA1c高値はそれぞれ妊娠高血圧症候群診断のリスク因子であり、空腹時血糖と比較してHbA1cの方が妊娠高血圧症候群診断との関連が強かった。また、妊娠高血圧症候群の既往は将来の糖尿病リスクや高血圧リスクを高めていることが確認された。さらに、低出生体重で児を産んだかどうかともその後の母の高血圧有病と関連していた。低出生体重がマーカーであるか原因であるかについては今後の検討が必要であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

BOSHI研究の研究成果は、白衣効果の大きさについて2021年に報告されたメタ解析でも同様の結果が確認された。喫煙と妊娠高血圧症候群に関するメタ解析でも他のコホートとほぼ同様の結果を示した。妊娠期間中の血圧と児の体重との関連は妊娠高血圧症候群の診療指針2021でも引用されている。血圧変化の軌跡が児の体重に及ぼす影響については国際的にも同様に報告がなされるようになり、今後、発症予測の面からも重要である。

研究成果の概要(英文)： Blood pressure variability and trajectories of blood pressure were found to be important for predicting future onset of hypertensive disorders of pregnancy and infant birth weight. Fasting blood glucose and high HbA1c levels at <24 weeks' gestation were risk factors for hypertensive disorders of pregnancy, and HbA1c was more strongly associated with hypertensive disorders of pregnancy than fasting blood glucose. In addition, a history of hypertensive disorders of pregnancy was associated with an increased risk of future diabetes and hypertension. The infant was delivered at low birth weight was also associated with subsequent prevalence of hypertension in the mother.

研究分野：臨床疫学

キーワード：母子保健 長期予後 高血圧 妊娠高血圧症候群 家庭血圧 出生コホート 出生体重 DOHaD

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群は妊婦の 10%弱に発症する疾患群で、単に母体の血圧が上昇するだけでなく、母児共に周産期リスクが上昇し、生命の危険を伴う。長期的には、母児の高い生活習慣病リスクや、自閉症スペクトラム障害をはじめとする児の発達障害リスクと関連することが知られ、妊娠高血圧症候群の原因解明と予防戦略の確立は重要である。

近年、胎盤の形成障害や母体の血管内皮細胞障害が原因の一つと考えられるようになり、妊娠中の高血圧や出生体重の減少は表現型のひとつとも考えられる。本研究計画では、母児の影響の双方向性を考慮して、母児予後や生活習慣病の発症に及ぼす影響にどのような要因が最も影響が大きいかを明らかにする。

2. 研究の目的

出生コホートのデータを用い、妊娠初期から出生にかけての母体の妊娠中の変化が胎児に影響を及ぼす影響と、胎児や胎盤が母体に及ぼす影響の双方を考慮して、母児予後や生活習慣病の発症に及ぼす要因を明らかにする。

3. 研究の方法

BOSHI 研究は、平成 18 年 10 月より開始したが、1,576 組の妊婦とその家族に家底での血圧測定をしてもらい、その結果を記録している。本研究では、当時のデータを用いて分析を行なうとともに、出産 8 ~ 12 年後の母児に対し郵送にて追跡調査の案内を行うとともに電話にて声かけを行った。母親に対しては、質問票調査、2 週間の家庭血圧測定を行い、来所にて、脈波伝播速度測定、Augmentation Index 測定、FMD 測定、生化学的検査を実施した。児に対しては、質問票調査、2 週間の家庭血圧測定を行った。また、母子健康手帳から、児の成長に関する項目を転記した。家庭血圧測定を含む生理学的検査と、生化学的検査については参加者に検査結果を主に対面にて返却した。

エコチル調査の追加調査では、出産 8 年後の母児に対し、対面で追跡調査を行う際に、追加調査として、希望する母子に対し 2 台の家庭血圧計を貸与し、1 日に朝晩 2 回の家庭での血圧測定を 2 週間にわたり実施し、測定期間終了後は着払いの宅配便にて研究実施期間へ返送してもらうことで血圧データを記録した。

4. 研究成果

BOSHI 研究では、妊娠前の BMI が $25\text{kg}/\text{m}^2$ 未満であった女性を対象に妊娠期間中の体重増加と出生体重との関連の検討では、妊娠初期、中期、末期までにそれぞれ平均で 0.9、6.2、10.7kg の累積体重増加を認め、平均的な累積体重に達していない妊婦から生まれた児については、出生体重への影響がそれぞれ 65.9 g、-195.4 g、-188.8 g で、妊娠中～末期については有意であった。妊娠中～末期の不十分な体重増加が児の出生体重と関連している可能性が示唆された。家庭血圧の変化について、トラジェクトリー解析を用いて、血圧の変化が出生体重に影響を及ぼすか検討を行った。家庭拡張期血圧では、6 つの群に分けたときに統計的に最もよく分類されていた。軌跡の形から便宜的に 6 つの群に分けて、各群と出生体重との関連を検討したところ、拡張期血圧の場合には、Low-J-curve と比較して、High J-curve、Little-high J-curve、Moderate-steep J-curve で有意に低出生体重と関連していた。

妊娠 24 週未満の空腹時血糖および HbA1c 高値はそれぞれ妊娠高血圧症候群診断のリスク因子であり、空腹時血糖と比較して HbA1c の方が妊娠高血圧症候群診断との関連が強かった。さらに、血圧や心拍の変化の組み合わせは、妊娠高血圧症候群の発症を予測する可能性が示された。また、BOSHI 研究の結果を含めた 4 つのコホートのメタ解析では妊娠前から妊娠期間中にかけての母体喫煙は、妊娠高血圧症候群のリスクとなっていた。

一方、妊娠高血圧症候群なし 190 名と妊娠高血圧症候群あり 64 名を追跡したところ、8 年後の HbA1c 5.6%以上となる人数はそれぞれ 41 人、22 人(21.6%, 34.4%)と、有意に妊娠高血圧症候群有りの群で出産 8 年後に HbA1c が 5.6%以上となるリスクが高かった。妊娠高血圧症候群なし 276 名と妊娠高血圧症候群が有って低出生体重児の出産がないまたはある 62 名、13 名を追跡したところ、出産 8 年後までの高血圧有病率はそれぞれ 3.3%、16.1%、38.5%と、妊娠高血圧に加え低出生体重児を出産した妊婦ではそれ以外に妊婦に比較して有意に出産 8 年後までの高血圧有病率が高かった。

エコチル調査の追加調査では、2019 年 7 月 13 日から 2021 年度までの学童期追加調査に参加

した母親参加者 3,251 人のうち、1,582 人が家庭血圧測定に同意した。アンケート調査返答時点で高血圧、糖尿病、脂質異常症ありと答えたものはそれぞれ 54 人(3.4%)、10 人(0.63%)、26 人(1.64%)であった。降圧薬の内服は 40 人(2.5%)であった。実際に家庭血圧測定を行って判明した高血圧も含め、高血圧有病は 156 人(9.9%)であった。

妊娠時に妊娠高血圧症候群であった者は 48 人(3.4%)で、出生体重が 2500g 未満で生まれた児の報告は 131 人(8.3%)であった。出産 8 年後の高血圧有病率は、妊娠高血圧症候群が無く、低出生体重児の出産がないまたはある母親でそれぞれ 8.7%、7.6%であった。一方、妊娠高血圧症候群があって低出生体重児の出産がないまたはある母親でそれぞれ 45.7%、61.5%であった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Oba Mari S., Murakami Yoshitaka, Satoh Michihiro, Murakami Takahisa, Ishikuro Mami, Obara Taku, Hoshi Kazuhiko, Imai Yutaka, Ohkubo Takayoshi, Metoki Hiroto	4. 巻 12
2. 論文標題 Examining the trimester-specific effects of low gestational weight gain on birthweight: the BOSHI study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Developmental Origins of Health and Disease	6. 最初と最後の頁 280 ~ 285
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1017/S2040174420000240	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 Iwama Noriyuki, Ishikuro Mami, Tanaka Kosuke, Satoh Michihiro, Murakami Takahisa, Metoki Hirohito	4. 巻 46
2. 論文標題 Epidemiological studies regarding hypertensive disorders of pregnancy: A review	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 1672 ~ 1677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jog.14383	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 Iwama Noriyuki, The BOSHI Study Group, Oba Mari S., Satoh Michihiro, Ohkubo Takayoshi, Ishikuro Mami, Obara Taku, Sasaki Satomi, Saito Masatoshi, Murakami Yoshitaka, Kuriyama Shin-ichi, Yaegashi Nobuo, Hoshi Kazuhiko, Imai Yutaka, Metoki Hirohito	4. 巻 43
2. 論文標題 Association of maternal home blood pressure trajectory during pregnancy with infant birth weight: the BOSHI study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 550 ~ 559
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-020-0416-2	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 Naho Morisaki, Taku Obara, Aurelie Piedvache, Sumitaka Kobayashi, Chihiro Miyashita, Tomoko Nishimura, Mami Ishikuro, Fumihiro Sata, Reiko Horikawa, Chisato Mori, Hirohito Metoki, Kenji J Tsuchiya, Shinichi Kuriyama, Reiko Kishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Association between smoking and hypertension in pregnancy among Japanese women: a meta-analysis of birth cohort studies in the Japan Birth Cohort Consortium (JBiCC) and JECS	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
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 オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hirohito Metoki, Noriyuki Iwama, Hirotaka Hamada, Michihiro Satoh, Takahisa Murakami, Mami Ishikuro, Taku Obara	4. 巻 -
2. 論文標題 Hypertensive Disorders of Pregnancy: Definition, Management, and Blood Pressure Measurement	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 -
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 Hirohito Metoki	4. 巻 4
2. 論文標題 The Significance of Observing the Risk of Non-communicable Diseases after Large-scale Disasters and Communicable Disease Epidemics	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JMA Journal	6. 最初と最後の頁 305-310
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31662/jmaj.2021-0126	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14件(うち招待講演 4件/うち国際学会 4件)

1. 発表者名 菊地ひかり, 奈良井大輝, 佐々木里美, 高畠恭介, 中山晋吾, 佐藤倫広, 村上任尚, 岩間憲之, 石黒真美, 小原拓, 大久保孝義, 今井潤, 目時弘仁
2. 発表標題 妊婦の推定糸球体ろ過量(eGFR)と妊娠高血圧症候群の関連について: BOSHI研究
3. 学会等名 第8回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年~2020年

1. 発表者名 目時弘仁
2. 発表標題 妊娠高血圧症候群の疫学と治療
3. 学会等名 第8回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2019年~2020年

1. 発表者名 Sasaki S, Metoki H, Hoshi K, Yaegashi N.
2. 発表標題 Risk of developing HDP by combination of home BP at early pregnancy and BP at pregnancy medical examination.
3. 学会等名 第71回日本産婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 目時弘仁
2. 発表標題 妊婦管理における家庭血圧測定の重要性
3. 学会等名 第60回母性衛生学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 目時弘仁
2. 発表標題 非感染性疾患リスク因子の推定 一般集団コホートや出生コホートに基づく検討
3. 学会等名 第30回日本疫学会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Metoki H, Satoh M, Murakami T, Iwama N, Sasaki S, Takabatake K, Ishikuro M, Obara T, Kikuya M, Ohkubo T, Yaegashi N, Hoshi K, Imai Y.
2. 発表標題 Combination of home and clinic blood pressure and risk of low birth weight: the BOSHI Study.
3. 学会等名 国際DOHaD学会2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 目時弘仁
2. 発表標題 「出生コホート連携」BOSHI研究による連携
3. 学会等名 第92回日本衛生学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Metoki H
2. 発表標題 Management of hypertensive disorders of pregnancy based on home blood pressure
3. 学会等名 ISSHP 2021（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 Ohno S, Metoki H, Oku M, Iwama N, Shiozaki A, Nakashima A, Saito S
2. 発表標題 Prediction of hypertensive disorders of pregnancy based on home blood pressure monitoring
3. 学会等名 ISSHP 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 目時弘仁
2. 発表標題 高血圧合併妊娠の管理
3. 学会等名 日本高血圧学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 泉聖也、岩間憲之、齋藤昌利、杉山隆、八重樫伸生、目時弘仁
2. 発表標題 妊娠24週未満の空腹時血糖と妊娠高血圧症候群との関連：BOSHI研究
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 目時弘仁
2. 発表標題 妊婦の診察室外血圧測定とその予後予測能について
3. 学会等名 第57回日本周産期・新生児医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年～2022年

1. 発表者名 目時弘仁、佐藤倫広、村上任尚、岩間憲之、佐々木里美、高畠恭介、石黒真美、小原拓、菊谷昌浩、大久保孝義、八重樫伸生、星和彦、今井潤
2. 発表標題 妊娠初期の家庭血圧レベルと短期及び長期の母児予後との関連
3. 学会等名 第55回宮城県公衆衛生学会学術総会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 Izumi S, Iwama N, Obara T, Ishikuro M, Satoh M, Ohkubo T, Yaegashi N, Hoshi K, Imai Y, Metoki H
2. 発表標題 Association between fasting plasma glucose level at less than 24 weeks of gestation and hypertensive disorders of pregnancy: The BOSHI study
3. 学会等名 ISSHP 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年～2022年

〔図書〕 計5件

1. 著者名 目時弘仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 羊土社	5. 総ページ数 145
3. 書名 実験医学2020年4月号、妊娠高血圧症候群やDOHaDの観点から見たコホート研究	

1. 著者名 目時弘仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 日本臨床社	5. 総ページ数 970
3. 書名 日本における観察研究と高血圧の疫学 BOSHI 研究	

1. 著者名 目時弘仁	4. 発行年 2021年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 128
3. 書名 周産期医学 産科医療におけるME機器-正しい使い方とトラブルシューティング-自動血圧計	

1. 著者名 目時弘仁	4. 発行年 2019年
2. 出版社 東京医学社	5. 総ページ数 132
3. 書名 周産期医学【妊娠高血圧症候群update】治療 降圧療法	

1. 著者名 目時弘仁	4. 発行年 2020年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 107
3. 書名 産婦人科の実際【日本の周産期事情update-出生コホート研究からわかったこと-I】妊娠高血圧症候群	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 家庭血圧測定による妊娠高血圧または妊娠高血圧腎症の発症予測方法	発明者 齋藤滋、大野駿太郎、奥牧人、目時弘仁	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、特願2021-099260	出願年 2021年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

東北医科薬科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室 http://www.tohoku-mpu.ac.jp/laboratory/PHHE/index.html

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
研究分担者	龍田 希 (Tatsuta Nozomi) (40547709)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

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
---------	---------