

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 4月 1日現在

機関番号：11301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890017

研究課題名（和文） 初経・出産・閉経などのイベントと高血圧をはじめとする生活習慣病発症との関連の検討

研究課題名（英文） The association between the life event of women such as menarche, labor and menopause, and incidence of hypertension and other lifestyle-related diseases.

研究代表者 目時 弘仁 (METOKI HIROHITO)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20580377

研究成果の概要（和文）：

女性における出産イベントが血圧に及ぼす影響を検討した。外来血圧では、経産婦に比べ初産婦で高値を示し、先行研究と一致した。しかしながら、家庭血圧では、初産婦と経産婦で差はなく、非医療環境下での血圧が初産婦・経産婦で差がないという先行研究とも一致した。

外来血圧のみに基づく妊婦の血圧評価では、特に初産婦の血圧を過大評価する可能性があり、家庭血圧などの非医療環境下での血圧を考慮した血圧評価の必要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We observed effects of blood pressure from childbirth events of women. Blood pressure in clinic situation was significantly higher in primipara compared with multiparous woman. However, there were no significant differences in home blood pressure between primipara and multiparous women. These results support out-of-office blood pressure based on ambulatory blood pressure measurement showed no significant differences among primipara and multiparous women.

Evaluation based on blood pressure measurement only in clinical setting might overestimate blood pressure in primipara, therefore, out-of-office blood pressure monitoring might important to evaluate the association between the life event of women such as menarche, labor and menopause, and incidence of hypertension and other lifestyle-related diseases.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,260,000	378,000	1,638,000
2011年度	1,160,000	348,000	1,508,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,420,000	726,000	3,146,000

研究分野：産婦人科領域・循環器科領域の臨床疫学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：高血圧、妊娠高血圧、女性医学、薬剤反応性、月経周期、血圧変動

1. 研究開始当初の背景

高血圧をはじめとする生活習慣病や脳心血管疾患発症に及ぼす遺伝・環境要因を含め

包括的に検討されるようになった。応募者らは、「大迫研究」のデータを用い、遺伝子多型や親の長寿と高血圧新規発症・高血圧有病との関連を、家庭血圧を用いて検討し、両親

の長寿は、子の成人時の高血圧と関連すること、高血圧と関連する4つのSNPの組み合わせが将来の高血圧発症と関連することを明らかにした。しかしながら、初経・出産・閉経などの女性特有のイベントや、それに伴う内分泌学的変化に着目し、高血圧をはじめとする生活習慣病発症や脳心血管疾患発症に及ぼす影響の検討を家庭血圧や夜間睡眠中血圧を用いて行った研究は多くない。

一方、「同一条件下で長期にわたり測定可能である、質の高い血圧情報」である、「家庭血圧」を用いた血圧評価は極めて重要である。近年、米国心臓協会(AHA)(Hypertension, 2008;52:10-29)や欧州高血圧学会(ESH)(J Hypertens. 2008;26:1505-1526)から、家庭血圧測定についての声明/ガイドラインが次々に発表された。また、「妊婦における家庭血圧測定」が、妊娠経過中の血圧の推移を原理的にもっとも鋭敏に捉えることができると記載されたが、これまでに大規模な研究はなかった。

2. 研究の目的

本研究では「BOSHI 研究」や「子宮筋腫手術予定者における前向きコホート研究」、「大迫研究」で、初経・出産・閉経などの女性特有のイベントが、高血圧をはじめとする生活習慣病や脳心血管疾患発症に及ぼす影響を、「家庭血圧」や「夜間睡眠中血圧」のデータを用い明らかにする。

本研究では、「同一条件下で長期に亘り測定される、質の高い血圧」である「家庭血圧」や「夜間睡眠中血圧」を用いることがきわめて独創的であり、3つの特色あるコホートから得られる情報に基づき縦断的検討を行うことが可能で、一コホートで得られた新知見を他のコホートで検証し得る。

BOSHI コホートは妊娠が判明した時点で研究への参加が呼びかけられ、出産後1ヵ月まで家庭血圧測定が継続されるとともに、妊娠前期、妊娠後期の2ポイントにおいて採血・尿検査が行われている。本コホートでは、妊娠期間中に継続して「家庭血圧」や「夜間睡眠中血圧」が測定され、「より正確な妊娠期間中の血圧情報」が既に収集されている。

3. 研究の方法

本研究では、血圧の推移をもっとも鋭敏にとらえる「家庭血圧」や「夜間睡眠中血圧」を用い、初経・出産・閉経などの女性特有のイベントが、高血圧をはじめとする生活習慣病や、脳心血管疾患に及ぼす影響を、それぞれのコホートにおいて検証する。

「BOSHI コホート」では、初経・出産などのイベントが妊娠中の血圧推移や妊娠高血

圧症候群の発症と関連するか、また、出産3年後の血圧レベルに関連するか、縦断的に検討する。

「大迫コホート」では、初経・出産・閉経などのイベントが、高血圧発症並びに生活習慣病や脳心血管疾患発症に及ぼす影響を縦断的に検討する。

BOSHI コホートにおける平成21年度末の登録者数は856人であり、年間の新規登録者数は300人である。平成22年度末までに登録者数、出産者数は、総計1160人、950人となる予定である。

平成22年度の研究は、平成21年度末までの登録者856人を対象に行われる。対象妊婦の登録時の問診票から、初経年齢、出産歴などの情報を得て、これらのイベントが、妊娠前・妊娠中・出産後の血圧推移や血行動態に及ぼす影響を検討するとともに、妊娠高血圧症候群発症との関連性を検討する。

妊娠期間中の夜間睡眠中血圧の推移について、家庭血圧を用い検討を行う。

大迫コホートでは、一初経年齢、出産歴、閉経年齢と成人後の血圧との関連を検討する。1997年に大迫町一般地域住民5000人に対しアンケート調査が施行されている。このアンケート調査を元に、初経年齢、出産歴、閉経年齢が、成人後の血圧ならびに、インスリン抵抗性、動脈硬化性指標などにどのように影響しているかを横断的に検討する。また、24時間自由行動下血圧のデータを用い、どの時間帯の血圧ともっともよく関連しているかを検討する。さらに、無症候性脳梗塞・頸動脈病変等の臓器障害指標と関連しているかどうかを検証し、同時に施行した142項目からなるFood Frequency Questionnaireや尿中塩分排泄量の結果など食事習慣との交絡の有無も検討する。

4. 研究成果

BOSHI研究では、平成23年10月末までで1576人の妊婦をリクルートし、新規リクルートメントを終了した。1576人中、婦人科疾患有病者・既往者は495人あり、うち子宮筋腫の有病者・既往者は82人であった。

平成23年度は、平成22年3月31日までに出産した654人(平均年齢31.4歳)を研究対象者として主に解析を行った。妊娠前BMI及び妊娠中体重増加と妊娠高血圧症候群発症リスクは、妊娠高血圧症候群を発症した妊婦は9.2%であり、妊娠前BMIにより5群に分類し検討を行うと、肥満群において妊娠高血圧症候群の割合が高率であった(肥満I: 20.3%, 肥満II: 18.2%)。家族歴情報のある569人において、高血圧家族歴あり群では高血圧なし群と比較すると、収縮期血圧、拡張期血圧ともに、母

親のみ高血圧群の血圧レベルが有意に高値であり、出産週数、母親の糖尿病既往歴を補正に加えても同様の結果であった。また、妊娠高血圧症候群を発症していない518人において両親の高血圧有無と妊娠時家庭血圧との関連を検討したところ、妊娠期間中を通して、4群間の血圧レベルに有意差を認め、両親のどちらか一方が高血圧であると血圧は高くなった。母子手帳データのある268人で母親の妊娠時平均収縮期血圧と娘の妊娠時家庭血圧推移との関連を検討したところ、母親の妊娠時平均収縮期血圧が高値であると娘の妊娠時家庭血圧は高値となった。

非喫煙の一般地域女性で、受動喫煙群では非受動喫煙群に比して 3.7mmHg 高値であり、有意差を認めた。妊娠女性においても、妊娠20週において受動喫煙群では非喫煙群に比較して 2.3mmHg 高値であり、有意差を認めた。初経・出産・閉経などのイベントと高血圧との関連の検討においてこのような交絡要因正確な把握は重要と考えられた。

2006年10月16日から2010年3月31日までの間に妊娠20週以前に研究に同意した妊婦737名のうち、基礎特性・血圧データ欠損者や高血圧既往のある妊婦を除外した530名の血圧正常妊婦を解析対象とし、出産歴と血圧との関連を検討した。対象者530名のうち、初産婦は315名、経産婦は215名であった。初産婦と経産婦では、年齢、飲酒歴、出産時週数に有意差が見られた。外来血圧の比較では、収縮期・拡張期血圧ともに妊娠中を通して初産婦の方が経産婦よりも有意に高値を示した ($P=0.02/P<0.0001$: 収縮期/拡張期血圧)。一方、家庭血圧では妊娠中を通して初産婦・経産婦間に有意な差は認められなかった ($P=0.4/P=0.2$: 収縮期/拡張期血圧)。

外来血圧では、経産婦に比べ初産婦で高値を示し、先行研究と一致し、家庭血圧推移は、初産婦と経産婦で差はなく、非医療環境下での血圧が初産婦・経産婦で差がないという先行研究とも一致した。

外来血圧のみに基づく妊婦の血圧評価では、特に初産婦の血圧を過大評価し、不要な降圧薬の投与や妊娠の早期終了につながる可能性があり、家庭血圧などの非医療環境下での血圧を考慮した血圧評価の必要性が示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕 (計6件)

1. Metoki H, Ohkubo T, Obara T, Akutsu K, Yamamoto M, Ishikuro M, Sakurai K,

Iwama N, Katagiri M, Sugawara J, Hirose T, Sato M, Kikuya M, Yagihashi K, Matsubara Y, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Imai Y; the BOSHI Study Group. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. Clin Exp Hypertens. 査読有 2012. In press.

2. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Yaegashi N, Kuriyama S, Imai Y. Blood pressure changes during pregnancy. Hypertens Res. 査読有. 35, 563-564, 2012.
3. Satoh M, Kikuya M, Ohkubo T, Mori T, Metoki H, Hashimoto T, Hara A, Utsugi MT, Hirose T, Obara T, Inoue R, Asayama K, Kanno A, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Aldosterone-to-renin ratio and nocturnal blood pressure decline in a general population: the Ohasama study. J Hypertens. 査読有. 29, 1940-1947, 2011.
4. Metoki H, Ohkubo T, Imai Y. Diurnal blood pressure variation and cardiovascular prognosis in a community-based study of Ohasama, Japan. Hypertens Res. 査読有, 33, 652-656, 2010.
5. Kanno A, Metoki H, Kikuya M, Terawaki H, Hara A, Hashimoto T, Asayama K, Inoue R, Shishido Y, Nakayama M, Totsune K, Ohkubo T, Imai Y. Usefulness of assessing masked and white-coat hypertension by ambulatory blood pressure monitoring for determining prevalent risk of chronic kidney disease: the Ohasama study. Hypertens Res. 査読有. 33, 1192-1198, 2010.
6. Seki M, Inoue R, Ohkubo T, Kikuya M, Hara A, Metoki H, Hirose T, Tsubota-Utsugi M, Asayama K, Kanno A, Obara T, Hoshi H, Totsune K, Satoh H, Imai Y. Association of environmental tobacco smoke exposure with elevated home blood pressure in Japanese women: the Ohasama study. J Hypertens. 査読有. 28, 1814-1820, 2010.

〔学会発表〕 (計7件)

1. 阿久津好美、目時弘仁、他、妊娠中 Pulse Wave Velocity (PWV) と妊娠高血圧症候群 (PIH) 及び家庭血圧推移との関連: BOSHI 研究、第32回日本妊娠高血圧学会、2011年10月21日、金沢
2. 目時弘仁、他、24時間自由行動下血圧・家庭血圧と脳血管障害、第32回日本妊娠

- 高血圧学会、2011年10月21日、金沢
3. 目時弘仁、他、妊娠期間中血圧推移と妊婦の母親の妊娠期間中血圧レベルとの関連：BOSHI研究、第34回日本高血圧学会、2011年10月20日、宇都宮
 4. 目時弘仁、他、妊娠期間中の収縮期血圧・心拍数・ダブルプロダクト・ショックインデックス値の推移と季節変動：BOSHI研究、第13回時間循環血圧管理研究、2011年7月5日、東京
 5. 目時弘仁、他、喫煙・受動喫煙と妊娠期間中の血圧推移：BOSHI研究、第31回日本妊娠高血圧学会、2010年10月16日、東京
 6. Metoki H, et al. Smoking, passive smoking and home blood pressure values during pregnancy: the BOSHI study. 第17回国際妊娠高血圧学会、2010年10月6日、メルボルン
 7. Kawaguchi M, Metoki H, et al. Decreased mid pregnancy fall in home blood pressure in relation to insulin resistance: the BOSHI study. 第20回欧州高血圧会議、2010年6月19日、オスロ

〔図書〕（計2件）

1. 目時弘仁、八重樫伸生、今井潤、家庭血圧測定とその有用性 産婦人科治療 2011;82-87.
2. 目時弘仁、今井潤、ゲノム疫学の研究 5. 大迫研究 家庭血圧の重要性を証明—遺伝子解析の結果— BIO Clinica: 2010;34-38 北隆館

〔産業財産権〕

6. 研究組織

(1) 研究代表者

目時 弘仁 (METOKI HIROHITO)

東北大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：20580377

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者