

平成 27 年 6 月 11 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2012～2014

課題番号：24689061

研究課題名(和文)血管新生因子・内皮機能が妊娠高血圧症候群や妊娠糖尿病発症へ及ぼす影響の疫学的検討

研究課題名(英文)Epidemiological studies for hypertensive disorders in pregnancy and gestational diabetes mellitus

研究代表者

目時 弘仁(METOKI, Hirohito)

東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師

研究者番号：20580377

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 17,100,000円

研究成果の概要(和文)：BOSHI研究参加対象者のうちHbA1cとグリコアルブミンを測定したところ、HbA1cの平均は4.7(4.6-4.9)%で、グリコアルブミンの平均は15.2(12.8-17.6)%であり、両者の相関係数は0.13と低かった。エコチル調査の追加調査では、妊娠16週のグリコアルブミン値で均等5分割して検討をした。登録時の妊婦の身長に有意な群間差は認めず、妊婦の妊娠初期・中期・後期の体重並びに血圧に関しては有意な群間差を認めた。妊婦の身長・妊婦の分娩直前の体重・在胎期間で補正しても、児の出生時の体重に群間差を認め、グリコアルブミン値が大きいほど出生体重が大きかった。

研究成果の概要(英文)：Among participants of the BOSHI study, average HbA1c, Glicolubumin was 4.7(4.6-4.9)% and 15.2(12.8-17.6)%, respectively. The correlation among HbA1c and Glicolubumin was 0.13. Among participants of additive study of J ECS study, quintile analysis. There were no significant differences of pregnant women's height among 5 groups. There were significant differences of weight and blood pressures during early, mid, and late pregnancy among five groups. After adjustment for pregnant women's height, weight and gestational age, there were significant differences of birth weight among five groups.

研究分野：産婦人科学

キーワード：妊娠高血圧症候群 妊娠糖尿病 コホート研究

## 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影響を及ぼす因子について、遺伝・環境要因を含め、包括的に検討されるようになった。しかしながら、血管新生因子や血管内皮機能に着目し、妊娠期間中や出産後の血圧や耐糖能に及ぼす影響を調査し、妊娠高血圧症候群発症ならびに妊娠糖尿病発症を検討したり、産後の高血圧や糖尿病をはじめとする生活習慣病発症に及ぼす影響の検討を、家庭血圧や夜間血圧、空腹時インスリン濃度・HOMA-IR やグリコアルブミンなどの中間指標を用いて行った研究は多くない。

## 2. 研究の目的

「BOSHI 研究」・「エコチル調査宮城ユニットセンター対象者コホート」で、血管新生因子・血管内皮機能が、妊娠高血圧症候群や生活習慣病の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。

## 3. 研究の方法

本研究では、血管新生因子や血管内皮機能が、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」に及ぼす影響や、将来の脳心血管疾患に及ぼす影響を、2つの独立したコホートにおいて検証する。「BOSHI コホート」では、妊娠中の血圧推移や妊娠高血圧症候群の発症、妊娠初期の血管新生因子が、出産3年後・出産6年後の血圧レベルや血管内皮機能に関連するか縦断的に検討する。「エコチル調査宮城ユニットセンターコホート」では、妊娠初期の血管新生因子や血管内皮機能が妊娠期間中の血圧推移や、妊娠高血圧症候群発症や妊娠糖尿病発症に関連するか縦断的に検討する。

## 4. 研究成果

エコチル調査では、宮城県内で平成23年末までに6,712名の妊婦の参加があり、平成23年末までのデータベース化の終了している全体調査参加者4,714人のうち、追加調査参加者は817名であった。追加調査参加者のうち、平成24年1月末までに409名から採血検査の試料を確保できた。採血検査の試料からグリコアルブミンを追加的に検査したところ、グリコアルブミンは15.2(13.9-16.5)%であり、妊娠前期に測定された245人では15.1(14.0-16.2)%、HbA1cは4.8(4.7-5.0)%だった。両者の相関係数は0.28と低かった。

平成26年2月末までには、宮城県内で9,181名の妊婦が参加した、追加調査自体への参加

者数は3,723名となり、713名からは妊娠初期からの採血検査の試料を確保できた。それぞれの対象者の身長と分娩直前の体重の中央値と四分位範囲は、158.0(154.0-162.0)cm、158.0(154.0-162.0)cm、158.0(154.0-162.0)cm、63.7(58.4-70.0)kg、63.9(58.4-70.5)kg、63.6(58.2-68.8)kgであり、群間に有意な群間差はなかった。妊娠初期のグリコアルブミンは14.3(13.3-15.2)%であり、妊娠中期のグリコアルブミンは、14.2(13.3-15.5)%であり、分布に妊娠初期・中後期で有意な差は認められなかった。最終的には、妊娠中のグリコアルブミン値は2,384名に測定することができ、全体調査の参加者と、追加調査の参加者、値を測定した参加者の間に、身長や、妊娠初期～後期の体重・血圧に明らかな群間差は認めず、分娩時の記録も同等であった。妊娠16週のグリコアルブミン値で均等5分割して検討をしたところ、登録時の身長に有意な群間差は認められなかった。妊娠初期・中期・後期の体重並びに血圧に関しては有意な群間差を認め、妊婦の身長・妊婦の分娩直前の体重・在胎期間で補正した場合、出生時のみの体重に群間差を認め、グリコアルブミン値が大きいほど出生体重が大きかった。

BOSHI 研究では、参加者のうち835検体でグリコアルブミンを測定できた。同検体におけるHbA1cは4.7(4.6-4.9)%で、グリコアルブミンは15.2(12.8(17.6)%であり、両者の相関係数は0.13と低かった。BOSHI 研究対象者530名のうち、初産婦は315名、1経産は152名で、2経産は63名であった。経産回数では、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経産回数が増加するほど高値を示し、拡張期血圧では有意であった( $P=0.054/P<0.0001$ : 収縮期/拡張期血圧)。一方、家庭血圧では妊娠中を通して経産回数と血圧の間に有意な関連は認められなかった( $P=0.6/P=0.2$ : 収縮期/拡張期血圧)。

妊娠高血圧症候群に進展していない1579人の妊婦の外来血圧と家庭血圧をそれぞれ均等三分割して評価し、児の出生体重と比較した。児の体重は日本人の分布に基づき10%tile未満のSGAと90%tile以上のLGAとそれ以外のAGAに分類し、母体年齢、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増加、PIH既往、飲酒歴、喫煙歴高血圧と糖尿病の家族歴、児の性別で補正して評価したところ、579人の妊婦を対象とすると、外来血圧とSGAやLGAとの優位な関連は認めなかったが、家庭拡張期血圧が高い群ではSGAに対するオッズ比が3.6倍(95%CI: 1.4-9.4)と高値であった。

平均年齢31.3歳の530人に対し、妊娠初期・中期・後期の白衣効果を評価したところ、それぞれ4.1/3.8mmHg、3.4/1.6mmHg、1.8/2.4mmHgであった。妊娠初期では、初産婦・経産婦にゆい差が認められ、収縮期血圧で、それぞれ $5.1 \pm 0.6$ mmHg、 $2.8 \pm 0.7$ mmHgであった。東日本大震災が生じた2011年3

月に実際に血圧を測定した妊婦は133人であり、これを含む1,137人の妊婦の血圧を分析した。2011年3月以外の血圧の平均値は105.9/63.2mmHgであり、東日本大震災直前の3月11日の朝の血圧は105.0/64.1mmHgと変化はなかった。一方、3月12日の朝の血圧は110.7/63.6mmHgと、収縮期血圧が上昇していた。

## 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5件)

1. Parity as a Factor Affecting the White-Coat Effect in Pregnant Women: the BOSHI Study. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Iwama N, Katagiri M, Nishigori H, Narikawa Y, Yagihashi K, Kikuya M, Yaegashi N, Hoshi K, Suzuki M, Kuriyama S, Imai Y. Hypertens Res. 2015. In press. 査読有
  2. Blood pressure measured in the clinic and at home during pregnancy among nulliparous and multiparous women: the BOSHI study. Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Yamamoto M, Akutsu K, Sakurai K, Iwama N, Katagiri M, Yagihashi K, Yaegashi N, Mori S, Suzuki M, Kuriyama S, Imai Y. Am J Hypertens. 2013 Jan;26(1):141-148. doi: 10.1093/ajh/hps002. 査読有
  3. 妊婦における葉酸サプリメント摂取の評価: BOSHI 研究 小林由香、小原拓、目時弘仁、岩崎雅弘、佐藤博、村井ユリ子、眞野成康、鈴木雅洲、今井潤 医薬品相互作用研究 2013;37(1):37-43. 査読有
  4. 妊娠前後における女性のサプリメント摂取: BOSHI 研究 原梓、小原拓、目時弘仁、大久保孝義、川口麻衣子、佐藤友里恵、佐々木彩乃、星川美奈子、石倉一樹、佐藤倫広、村井ユリ子、眞野成康、岩崎雅弘、八木橋香津代、森滋、八重樫伸生、鈴木雅洲、今井潤 医薬品相互作用研究 2013;35(1):11-16. 査読有
  5. Daily serial hemodynamic data during pregnancy and seasonal variation: the BOSHI study. 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; BOSHI Study Group. Clin Exp Hypertens. 2012;34(4):290-296. doi: 10.3109/10641963.2012.681086. 査読有
- [学会発表](計10件)
1. Blood pressure and heart rate among pregnant women before and after the Great East Japan Earthquake (11 March 2011) in the BOSHI study, Metoki H et al., XIV ISSHP World Congress 2014 2014年10月27日、ニューオーリンズ(アメリカ)
  2. Out-of-office blood pressure monitoring during pregnancy. Metoki H, et al. (Total 13, 1st), 46<sup>th</sup> international Congress on Pathophysiology of Pregnancy, 2014年9月19日、京王プラザホテル(東京都)
  3. Relationship between Maternal Blood Pressure Value during Pregnancy and Birth Weight of Newborns in Normotensive Women: The BOSHI Study, Iwama N, Metoki H, et al. DOHaD 2103, 2013年11月17日、シンガポール(シンガポール)
  4. 妊娠期間中の家庭血圧は正常であったが急速に妊娠高血圧腎症・子癇発作を発症した1例、目時弘仁ら、日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム、2013年5月25-26日、JPタワーホール&カンファレンス(東京都)
  5. BOSHI 研究からみえてきたもの、目時弘仁、第578回宮城産婦人科学会集談会 2013年2月16日、東北大学(宮城県仙台市)
  6. 新生児の血圧分布に関する研究 BOSHI 新生児研究、井上隆輔、目時弘仁、大久保孝義、小原拓、菊谷昌浩、多田秀子、八木橋香津代、田中耕平、星和彦、森滋、鈴木雅洲、今井潤、第35回日本高血圧学会総会、2012年9月20日、ウェスティンナゴヤキャッスル(愛知県名古屋市)
  7. 妊娠期間中の家庭血圧は正常であったが短期間で重症妊娠高血圧腎症を発症した2例、渋谷祐介、目時弘仁ら、第33回妊娠高血圧学会、2012年9月7日、長崎ブリックホール(長崎県長崎市)
  8. 母親の妊娠期間中血圧値と娘の妊娠期間中血圧推移の関連: BOSHI 研究、目時弘仁、星川美奈子、大久保孝義、八木橋香津代、櫻井香澄、石黒真美、小原拓、菊谷昌浩、松原洋一、森滋、鈴木雅洲、佐藤博、栗山進一、八重樫伸生、今井潤、第61回東北公衆衛生学会、2012年7月27日、長陵会館(宮城県仙台市)
  9. Clinic and Out-of-clinic blood pressure change during pregnancy by parity: BOSHI Study, Ishikuro M, Metoki H, et al., XVIII ISSHP World

Congress、2012年7月12日、ジュネーブ(スイス)

10. 妊娠時血圧と出産30年後の高血圧有病率との関連：BOSHI研究、目時弘仁ら、第14回時間循環血圧研究、2012年7月7日、東京商工会議所(東京都)

〔図書〕(計5件)

1. 妊娠高血圧症候群のベストマネジメント診断と評価 母体の血圧測定法、高血圧重症度評価、目時弘仁、臨床婦人科産科、2014;68(11):1044-1048.医学書院
2. 妊娠高血圧症候群をめぐる最近の話題、妊娠管理における家庭血圧測定の意義 目時弘仁 医学のあゆみ、2014;250:584-587.医歯薬出版
3. 今日から役立つ高血圧診療のノウハウ・妊娠高血圧症候群 合併症を有する高血圧への対応 何を使ってどこまで下げるか? 妊娠高血圧症候群、岩間憲之、目時弘仁、Medicina 2013;50:1455-1460. 医学書院
4. 「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」と宮城ユニットセンターの現状報告 西郡秀和、目時弘仁 糖尿病と妊娠 2013;13(1):13-19.日本糖尿病・妊娠学会
5. 内科医・産科医のための薬剤療法マニュアル 妊娠経過に問題なく、陣痛発来後血圧が上昇(180/110 mmHg)し、子癇を発症した症例 目時弘仁 妊娠と高血圧 2013:198-201. 金原出版

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

目時 弘仁 (METOKI, Hirohito)  
東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・講師  
研究者番号：20580377

(2)研究分担者

(3)連携研究者