

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 23 日現在

機関番号：82612

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25860696

研究課題名(和文) 妊娠高血圧腎症・妊娠高血圧・妊娠蛋白尿の出産5年後慢性腎臓病発症の評価

研究課題名(英文) Five years post-delivery kidney function evaluation of preeclampsia, gestational hypertension and gestational proteinuria women.

研究代表者

三戸 麻子 (Mito, Asako)

国立研究開発法人国立成育医療研究センター・周産期・母性診療センター母性内科・医員

研究者番号：20468474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧症候群に罹患した女性は将来の末期腎不全のリスクが高いことが欧米からの報告で知られているが、本邦における報告や出産後短期間における報告は少ない。本研究では妊娠高血圧症候群と妊娠蛋白尿の出産5年後の腎機能評価を行った。その結果妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧ともに正常血圧妊娠と比較して腎機能の軽度低下が認められた。また、妊娠蛋白尿に関しても同様の可能性が示唆されたが、より明確な結果を得るためにはいずれも症例のさらなる集積が必要であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Hypertensive disease in pregnancy (HDP) is known as a strong risk factor for future end-stage renal disease. However, subsequent and early kidney function post-delivery has not been thoroughly researched in Japan. In this study, we examined renal function of women five years post preeclampsia, gestational hypertension and gestational proteinuria pregnancies. We found estimated glomerular filtration rate (eGFR) is lower than that of normotensive pregnancy five years after delivery. However additional cases are needed to evaluate comprehensive results.

研究分野：高血圧・腎臓内科学

キーワード：妊娠高血圧症候群 慢性腎臓病予後 出産後腎機能 妊娠高血圧腎症 妊娠高血圧 妊娠蛋白尿

## 1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧腎症(preeclampsia: PE)や妊娠高血圧(gestational hypertension: GH)を含む妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension: PIH)は、母胎死亡や胎児発育遅延を引き起こす妊娠合併症であるだけでなく、将来の高血圧症や脳心血管病による死亡率を上昇させることが欧米を中心として明らかとされている(Bellamy L:BMJ 2007; 335: 974)。また、当院の出生コホート研究参加女性および昭和大学病院総合周産期母子医療センターでPIHや妊娠糖尿病等の合併症妊娠の分娩管理を行った女性を対象とした多重コホート研究で、出産5年後の高血圧症の有病率はPIHを発症した女性は27名中5名(18.5%)、PIH非発症女性は787名中23名(2.3%)とPIH発症群で有意( $p < 0.001$ )に高率であることが明らかとなった。PIH発症者の出産5年後高血圧症発症オッズ比はPIH非発症者の7.5倍(95%CI 2.6-21.7)、年齢・健診時BMI・高血圧家族歴・合併症の因子で調整後も、4.9-7.6倍と高い数字を認めた。(平成23年度厚生労働省科学研究費補助金「女性における生活習慣病戦略の確立-妊娠中のイベントにより生活習慣病ハイリスク群をいかに効果的に選定し予防するか-」研究代表者 北川道弘 総括・分担研究報告書)。このことよりPIH罹患女性は出産後5年という早期の時点から高血圧症発症の危険が高いことが示され、PIH罹患女性は出産後も継続的な血圧管理が重要であることが示された。このように、PIHが産後の女性に様々な影響を与えることが明らかにされつつあるなか、生活習慣病と同様心血管病のリスクファクターである慢性腎臓病(CKD)に対し、PIHがどのような影響を与えるかは報告がほとんどない。

PEは将来的には末期腎不全(ESKD)の危険が高いことが近年明らかにされており(Vikse BE. N Engl J Med 2008; 359: 800-9)、日常腎臓病外来でもESKD女性の病歴にPEをしばしば認める。

## 2. 研究の目的

ESKDへの進展を防ぐには、その前病変であるCKDを的確に選定し、適切な治療を行うことが必要不可欠であり、PIH罹患女性の早期腎機能評価は重要であると考えられる。我々は当院で進行中の上記コホート研究のデータを利用して産後5年後健診時の腎機能を推定糸球体濾過量(estimated glomerular filtration rate: eGFR)による評価を行うことを目的とした。また、妊娠蛋白尿(gestational proteinuria: GP)は母体の産科的合併症には影響を及ぼさないことが知られている(日本妊娠高血圧学会編 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015)が、GPの母体出産後数年の腎機能に関する報告はないため、同様に評価を行うことを目的とした。

## 3. 研究の方法

本研究では日本腎臓学会編CKD診療ガイド2012に準じて、eGFRと微量アルブミン尿を評価することで有病率、重症度を判定し、妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、妊娠蛋白尿が出産5年の女性の腎機能に与える影響を明らかにする。

【対象】当院で進行中の出生コホート研究(成育コホート研究、多重コホート研究)に参加した女性のうち、2008年1月~2011年3月の間に当院で分娩管理を行ったPIH女性を出産5年後健康診断案内状の送付対象とする。

### 【具体的な方法】

上記対象者に産後5年健診を周知するための案内状を児の5歳の誕生日 $\pm 3$ ヶ月以内のタイミングで送付し、参加/不参加の意志を葉書にて当センターで受領する。参加希望者のみに健診日時についての詳細な案内を送付し、成育医療研究センターにて5年後健診をおこなう。また、案内状送付時に問診票を同封し、5年後健診時での基本情報(合併症、家族歴、妊娠状況、嗜好等)と簡易自記式食事歴法質問票(BDHQ)に記入し持参してもらう。来院時に文書にて研究参加への同意を得る。採血時に、最終月経日と月経周期を聴取し、採血時の月経周期状態を確認する。母子手帳も持参してもらい血圧・尿蛋白の確認を行う。

### 【測定項目】

厚生労働省の標準的な健診・保健指導に関するプログラム(確定版)を参照して身長・体重・腹囲測定・体脂肪率測定・血圧測定・採血・検尿を行う。

#### ・血圧測定

座位にて自動血圧計(Colin、健太郎アドバンス BP-203RV)で血圧を二回測定し、両者の平均値を5年後血圧値とする。HEM-9000AIによる中心血圧測定を行う。

・採血・検尿：空腹状態で行い、血清クレアチニン、一般検尿、尿中アルブミン/クレアチニンを測定する。

・腹囲：立った状態で軽く息を吐き、立位臍高位で測定する。

### 【診断基準】

・腎：血清クレアチニンと年齢、性別より日本人の糸球体濾過量推算式を用いてeGFRとして評価する。

・血圧：日本高血圧学会による診療ガイドライン(JSH2014)に準じて、上記の方法で測定した血圧値140/90 mmHg以上を高血圧とする。

・糖代謝：日本糖尿病学会の診断基準に準じて、空腹時血糖126 mg/dl以上またはHbA1c(NGSP) 6.5%以上を糖尿病発症とす

る。  
 ・脂質：HDL-C 40 mg/dl 未満、TG 150 mg/dl 以上を脂質異常症スクリーニング陽性とする。  
 ・メタボリックシンドローム：厚生労働省の診断基準に準じて腹囲 90cm 以上に加えて脂質異常、高血圧、高血糖の 2 項目以上陽性をメタボリックシンドロームとする。  
 ・妊娠時合併症：妊娠高血圧学会編 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 に準じて PE、GH、GP を判定した。

【対象群の設定】

同コホート研究参加者のうち妊娠期間中に高血圧を一度も認めず、かつ妊娠中の尿蛋白が常に陰性の女性を正常妊娠群とした。

4. 研究成果

PE 群、GH 群、GP 群、対象群（正常妊娠群）はそれぞれ n=24, 39, 52, 284 であった。妊娠時・出産 5 年後健診時の背景を表 1 に示す。

【患者背景】

表 1

	PE (n=24)	GH (n=39)	GP (n=52)	Control (n=284)
分娩時年齢 (歳)	36.1 (5.8)	36.2 (4.4)	34.0 (3.9)	33.7 (4.1)
妊娠前 BMI	20.2 (1.9)	21.0 (3.1)	20.5 (2.8)	19.7 (2.2)
健診時 BMI	21.1 (2.5)	22.0 (3.2)	21.1 (3.2)	20.0 (2.7)
健診時 収縮期血圧 (mmHg)	111.9 (13.2)	121.2 (19.1)	107.7 (8.1)	107.9 (9.3)
健診時 拡張期血圧 (mmHg)	72.5 (10.1)	79.0 (13.0)	68.9 (7.4)	68.5 (7.7)

( )内は SD

平均 eGFR(ml/min/ 1.73m<sup>2</sup>) は各々 87.4 ± 14.5、88.4 ± 13.9、90.1 ± 14.8、94.4 ± 14.5 であり、対象群と比較して PE、GH、GP 群では明らかに低い値であった。尿中微量アルブミン/クレアチニン(mg/gCr)は 7.9 ± 6.6、9.2 ± 9.3、8.9 ± 7.9、8.3 ± 9.4 であり、群間での有意差を認めなかった。(表 2)

	PE (n=24)	GH (n=39)	GP (n=52)	Control (n=284)
eGFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	87.4 (14.5)	88.4 (13.9)	90.1 (14.8)	94.4 (14.5)
微量 Alb/Cr (mg/gCr)	7.9 (6.6)	9.2 (9.3)	8.9 (7.9)	8.3 (9.4)

( )内は SD

CKD の重症度分類に応じた eGFR 区分分布を表 3 (eGFR<45 は該当なしのため割愛) に、eGFR を 10 毎に区切った区分分布を表 4 に示す。

表 3

	PE (n=24)	GH (n=39)	GP (n=52)	Control (n=284)
	N (%)			
eGFR 90	10 (41.7)	15 (38.5)	26 (50.0)	167 (58.8)
90 > eGFR 60	14 (58.3)	24 (61.5)	26 (50.0)	116 (40.8)
60 > eGFR 45	0	0	0	1 (0.4)

表 4

	PE (n=24)	GH (n=39)	GP (n=52)	Control (n=284)
	N (%)			
eGFR 100	2 (8.3)	6 (15.4)	13 (25.0)	93 (32.7)
100 > eGFR 90	8 (33.3)	9 (23.1)	13 (25.0)	74 (26.1)
90 > eGFR 80	7 (29.2)	15 (38.5)	12 (23.1)	80 (28.2)
80 > eGFR 70	4 (16.7)	4 (10.3)	8 (15.4)	27 (9.5)

70 > eGFR 60	3 (12.5)	5 (12.8)	6 (11.5)	9 (3.2)
60 > eGFR 50	0	0	0	1 (0.4)

eGFR100未満をCKDありとした場合、妊娠中にPEを発症することは出産5年後にCKDであるオッズ(以下妊娠前BMIで調整)が5.2倍(以下95%信頼区:1.5~32.9)であった。eGFR90未満をCKDありとした場合、GHは出産5年後にCKDであるオッズが2.2倍(1.1~4.9)、eGFR80未満をCKDありとした場合、GPは出産5年後にCKDであるオッズが2.3倍(1.1~4.7)であった。

#### 【考察】

PE、GH、GPは出産5年後の段階で正常妊娠群と比較して腎機能が低下しており、将来のESKDの予備軍である可能性が示唆された。しかし、適切なフォローアップ対象を選定するために、妊娠前BMI等の交絡因子の関連を検討するためには、とくにケース群の症例のさらなる集積が必要と考えられた。

#### 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1件)

1. Mito A, Arata N, Sakamoto N, Miyakoshi K, Waguri M, Osamura A, Kugishima Y, Metoki H, Yasuhi I. Present status of clinical care for postpartum patients with hypertensive disorders of pregnancy in Japan: findings from a nationwide questionnaire survey. *Hypertens Pregnancy* 2015 May;34(2):209-20. doi: 10.3109/10641955.2014.1001902. Epub 2015 Mar 16. 査読あり

〔学会発表〕(計11件)

1. 三戸麻子、村島温子、高血圧、腎機能障害における多臓器連関 高血圧合併妊娠と臓器障害 腎と妊娠研究会ワークショップ 2016. 3. 5. 大阪千里ライフサイエンスセンター
2. 三戸麻子 「妊娠前・妊娠中・出産後における血圧管理: 降圧目標と薬剤選択」 第38回日本高血圧学会 日本妊娠高血

- 圧学会・日本高血圧学会 合同シンポジウム 2015.10.10 愛媛県民文化会館
3. 三戸麻子、村島温子、橋本就子、金子佳代子、佐藤志織、谷垣伸治、荒田尚子、左合治彦 「妊娠20週以前からアムロジピンを使用した高血圧合併妊娠 38例の検討」 第36回日本妊娠高血圧学会 2015.9.12. 北海道大学 学術交流会館
  4. 三戸麻子、村島温子 「汎用薬の催奇形性を考える 脂質異常症治療薬」 第55回日本先天異常学会、第38回日本小児遺伝学会 教育シンポジウム 2015.7.26. パシフィコ横浜
  5. 三戸麻子、荒田尚子、川崎麻紀、金子佳代子、佐藤志織、村島温子 一般演題口演 「妊娠蛋白尿は将来の慢性腎臓病を予想する」 第58回日本腎臓学会 2015.6. 7. 名古屋国際会議場
  6. 三戸麻子、荒田尚子、渡辺央美、杉谷真季 「妊婦・授乳婦を苦手にしなさい プライマリ・ケア医のための母性内科」 第10回若手医師のための家庭医療学冬季セミナー(プライマリ・ケア学会), 東京, 2015.2.21
  7. Asako Mito, Naoko Arata, Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Yukihiko Ohya, Atsuko Murashima, Atsuhiko Ichihara, Michihiro Kitagawa: Blood pressure one month after delivery will predict subsequent hypertension five years after delivery, International Society for the study of Hypertension in Pregnancy 2014年10月28日ニュージーランド

〔図書〕(計9件)

1. 三戸麻子 医学のあゆみ vol.256 No.3 p213-217
2. 三戸麻子 日本医師会雑誌 第145巻・第1号 p53-55
3. 三戸麻子、村島温子 島本和明編 ガイドラインから読み解く 高血圧診療の Clinical Conference17 講 授乳時降圧薬の使用 185-189
4. 三戸麻子 薬局 vol.66 No.1 86-89
5. 三戸麻子 産科と婦人科 PIH女性と腎障害 vol.82 No.8 885-890
6. 三戸麻子 高血圧診療QandA155 エキスパートからの回答 p327-332
7. 三戸麻子 心臓 2014 vol.46 No11 妊娠 医伴う循環器疾患 p1425-1430
8. 三戸麻子 薬物治療コンサルテーション 妊娠と授乳 改訂第2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 件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
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

三戸 麻子 (Mito Asako)  
国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科医員  
研究者番号：20468474

##### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

##### (4) 研究協力者

荒田 尚子 (Arata Naoko)  
国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科医長  
研究者番号：

堀川玲子 (Horikawa Reiko)  
国立成育医療研究センター生体防御系内科部内分泌・代謝科医長  
研究者番号：

坂本なほ子 (Sakamoto Naoko)  
東邦大学看護学部社会疫学研究室准教授  
研究者番号：