

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 10 日現在

機関番号：32643

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2016

課題番号：25670314

研究課題名(和文) 不妊治療が妊産婦合併症・児の発達障害に及ぼす影響

研究課題名(英文) Effect of infertility treatment on pregnancy associated complications and child development.

研究代表者

大久保 孝義 (Ohkubo, Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：60344652

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：BOSHI研究(母子健康手帳・家庭自己測定血圧に基づいた三世代(祖父母、父母、児)の血圧・環境・遺伝要因関連と生活習慣病発症に関する研究)に参加した単胎妊娠かつ血圧正常妊婦544名において、分娩直前の家庭拡張期血圧値は不妊症既往ありの妊婦で既往なしの妊婦と比較して有意に高値であった。児の在胎週数、性別、出生体重、身長・頭囲・胸囲、およびアプガースコアに不妊治療の有無による有意な差は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In a total of 544 nulliparous pregnant women with normal blood pressure at entry who participated in the Babies and Their Parents' Longitudinal Observation in Suzuki Memorial Hospital in the Intrauterine Period (BOSHI) Study, home diastolic blood pressure value just before delivery was significantly higher in women with a experience of infertility treatment than those without the experience of the treatment. No significant difference was observed according to the experience of infertility treatment in infant's gestational week, sex, height, head and chest circumferences and apgar scores.

研究分野：疫学

キーワード：母子保健 不妊治療 胎児

## 1. 研究開始当初の背景

生殖医療技術の進歩により、体外受精をはじめとする不妊治療が現在わが国で広く実施されている。しかしながら、不妊治療に伴い、妊娠高血圧症候群・産後うつ・早産・出生児奇形・発達障害などの各種リスクの増大が懸念されている。

平成22年の全ての出生児の37人に1人は何らかの高度不妊治療により出生している（日本産科婦人科学会，日産婦誌，2012）。不妊治療普及の一方、近年、高度不妊治療によって妊娠した母体の妊娠合併症や出生児の奇形・発達障害の増加が懸念されている（Helmerhorst FM, BMJ, 2004. Davies MJ, NEJM, 2012）。不妊治療と各種イベントとの関連の背景には、不妊治療を必要とするような基礎疾患や、多胎妊娠、加えて妊娠希望者の高齢化がある。これらの存在が、妊娠高血圧症候群・産後うつ・早産・低出生体重児・児の発達障害等のリスク増加と関連している可能性がある。したがって、母体の基礎疾患・多胎妊娠・高齢妊娠の影響を考慮した上で、不妊治療そのものの影響を評価する必要がある。また、不妊治療の安全性評価には、日本産科婦人科学会によるデータベースが利用されているが、産後の情報・児の将来の状況に関するデータは含まれておらず、不妊治療と産後うつ・児の発達障害との関連に関する情報の蓄積は急務である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、我が国の生殖医療専門病院であるスズキ記念病院の診療情報に基づく研究と、スズキ記念病院における既存の妊婦コホート（BOSHI研究）追加調査研究の、2つの研究から得られる結果を総合的に評価し、これまでわが国では十分なデータが存在しない、各種不妊治療と妊娠合併症・分娩時異常・児の発達障害などとの関連を検討することで

ある。

これらは、各種不妊治療の安全性に関するエビデンスとなり、将来の適切かつ安全な生殖医療の実現に貢献し得ることが期待される。

## 3. 研究の方法

宮城県岩沼市の生殖医療専門病院であるスズキ記念病院において実施されているBOSHI研究（母子健康手帳・家庭自己測定血圧に基づいた三世代（祖父母、父母、児）の血圧・環境・遺伝要因関連と生活習慣病発症に関する研究）参加妊婦において、不妊治療の有無による各種要因の比較を行った。

## 4. 研究成果

2006年10月～2010年3月までにBOSHI研究の説明を受け、妊娠20週以前に同意し、単胎妊娠かつ妊娠20週以前に高血圧歴のない妊婦706人のうち、転院、流産、同意撤回、血圧値に欠損のある者を除外した598人を解析対象とした。このうち、不妊症の既往がある妊婦は52人（8.7%）であった。

不妊症の既往の有無による対象妊婦の特性を示す（表1）。年齢は不妊症既往妊婦で $33.8 \pm 4.0$ 歳であり、不妊症既往のない妊婦 $31.3 \pm 4.8$ 歳よりも有意に高かった（ $P < 0.01$ ）。不妊症の既往がある妊婦では、出産歴の在る妊婦が少なく（不妊症あり：11名・21.3%、不妊症なし：236名・43.2%、 $P < 0.01$ ）、糖尿病家族歴を有する妊婦が多かった（不妊症あり：13名・25.0%、不妊症なし：76名・13.9%、 $P = 0.03$ ）。一方、妊娠高血圧症候群の発症率に有意な差は認められなかった（不妊症既往あり：13.5%、不妊症既往なし：8.6%、 $P = 0.3$ ）。なお、不妊症の有無で分娩季節に差は認められなかった。また、不妊症の妊婦に比べて、不妊症の妊婦は、妊娠初期の尿中アルブミン値、妊娠中期の血中インスリン濃度、高感度CRP値が高値であった。血圧正常妊婦544名において、不妊症の有無

で妊娠中の家庭血圧(妊娠週数・最低気温・年齢・BMIで補正後)を比較した結果、収縮期血圧・拡張期血圧共に有意な差は認められなかった(図1)。一方、分娩直前での家庭血圧値は、不妊症既往ありの妊婦で既往なしの妊婦と比較して収縮期血圧は高値である傾向を示し、拡張期血圧は有意に高値であった(収縮期:不妊症既往あり/既往なし = 113.6/110.7mmHg、 $P=0.05$ ; 拡張期:不妊症既往あり/既往なし = 71.3/67.6mmHg、 $P<0.01$ )。健診時血圧に関しては妊娠中・分娩直前のいずれにおいても、不妊症の有無による差は認められなかった(図2)。

不妊症のない妊婦から生まれた児と不妊症の妊婦から生まれた児との間に、在胎週数(不妊症あり:39.6週、不妊症なし:39.8週)、性別(不妊症あり:男児51.9%、不妊症なし:男児52.8%)、出生体重(不妊症あり:3002.6 $\pm$ 437.7g、不妊症なし:3064.9 $\pm$ 412.0g)、低出生体重(<2500g)の割合(不妊症あり:7名・13.5%、不妊症なし:37名・6.8%)、身長・頭囲・胸囲に有意な差は認められず、アプガースコア(1分)・(5分)に関する有意な差は認められなかった。

また、スズキ記念病院の既存診療情報を用いた解析および産後の追跡調査に関しては、研究実施体制を整備し、追跡調査対象者約1000名に対する追跡調査の準備を進め、約100名に対し追跡を実施した。

表1

	不妊症なし(N=546)	不妊症あり(N=52)	P
年齢(歳)	31.3±4.8	33.8±4.0	0.0002
身長(cm)	158.3±5.4	159.0±5.4	0.4
妊娠前体重(kg)	54.4±9.2	54.0±7.9	0.8
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	21.7±3.5	21.3±2.8	0.5
出産歴(%)	236(43.2)	11(21.3)	0.002
妊娠前喫煙(%)	86(15.9)	4(7.7)	0.1
妊娠前飲酒(%)	251(46.7)	27(52.9)	0.4
高血圧家族歴(%)	195(35.7)	19(36.5)	0.9
糖尿病家族歴(%)	76(13.9)	13(25.0)	0.03
夫喫煙(%)	283(52.0)	20(38.5)	0.06
出産時週数(週)	39.7±1.3	39.6±2.8	0.7
PIH発症(%)	47(8.6)	7(13.5)	0.3
健診時血圧SBP(mmHg)	109.2±12.2	106.0±10.3	0.07
健診時血圧DBP(mmHg)	66.5±9.0	68.2±8.7	0.2
家庭血圧SBP(mmHg)	104.5±9.0	104.1±8.3	0.8
家庭血圧DBP(mmHg)	62.6±7.1	63.8±6.1	0.3

mean±SD, n(%).

図1

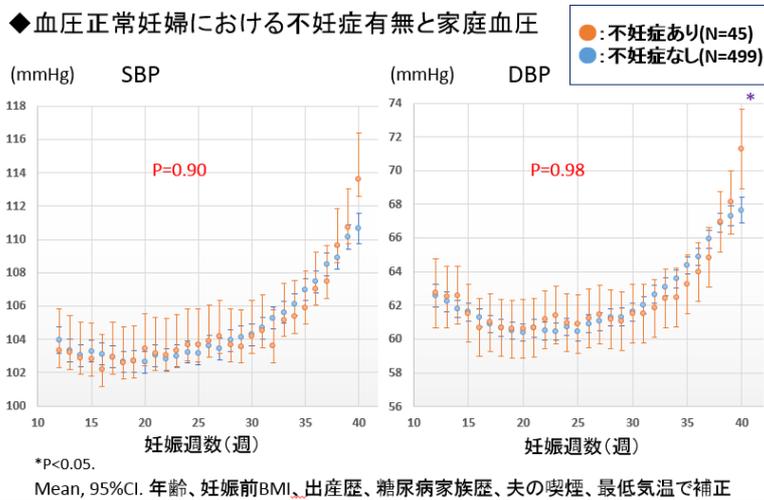
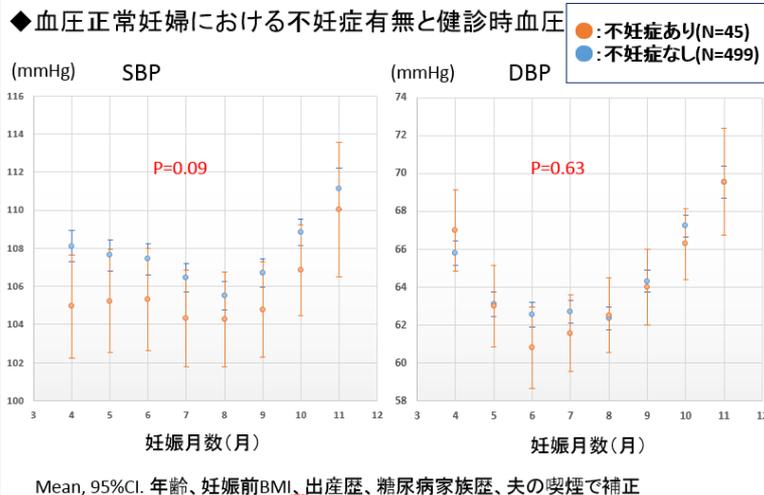


図2



## 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 4件)

Iwama N, Metoki H, Ohkubo T, Ishikuro M, Obara T, Kikuya M, Yagihashi K, Nishigori H, Sugiyama T, Sugawara J, Yaegashi N, Hoshi K, Suzuki M, Kuriyama S, Imai Y; BOSHI Study Group. Maternal clinic and home blood pressure measurements during pregnancy and infant birth weight: the BOSHI study. *Hypertension Research* 39(3), 2016, 151-157. doi: 10.1038/hr.2015.108.

Satoh M, Inoue R, Tada H, Hosaka M, Metoki H, Asayama K, Murakami T, Mano N, Ohkubo T, Yagihashi K, Hoshi K, Suzuki M, Imai Y. Reference values and associated factors for Japanese newborns' blood pressure and pulse rate: the babies' and their parents' longitudinal observation in Suzuki Memorial Hospital on intrauterine period (BOSHI) study. *Journal of Hypertension* 34(8), 2016, 1578-1585. doi: 10.1097/HJH.0000000000000976.

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. Parity as a factor affecting the white-coat effect in pregnant women: the BOSHI study. *Hypertension Research* 38(11), 2015, 770-775. doi: 10.1038/hr.2015.97.

Ishikuro M, Obara T, Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Yaegashi N, Kuriyama S, Imai Y. Differences between clinic and home blood pressure measurements

during pregnancy. *Journal of Hypertension* 33(7), 2015, 1492-1493. doi: 10.1097/HJH.0000000000000608.

[学会発表](計 3件)

石黒真美, 小原拓, 目時弘仁, 菊谷昌浩, 栗山進一, 大久保孝義, 今井潤. 不妊症既往と妊娠中の血圧との関連. 第38回日本高血圧学会総会, 2015年10月11日, ひめぎんホール(愛媛県松山市)

Metoki H, Ohkubo T, Iwama N, Ishikuro M, Obara T, Nishigori H, Sugiyama T, Sugawara J, Kuriyama S, Hoshi K, Suzuki M, Yaegashi N, Imai Y. Out-of-office blood pressure monitoring during pregnancy. The 35th Meeting of Japan Society for the Study of Hypertension in Pregnancy. 2014年09月19日, 京王プラザ(東京都新宿区)

佐藤倫広, 丹野由美, 保坂実樹, 目時弘仁, 小原拓, 浅山敬, 眞野成康, 星和彦, 鈴木雅洲, 今井潤. 妊婦における尿中塩分排泄量と塩分・栄養診断システム算出の塩分摂取量の相関. 第37回日本高血圧学会総会, 2014年10月19日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

大久保 孝義 (Ohkubo Takayoshi)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号: 60344652