

令和元年6月16日現在

機関番号：31305

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H05243

研究課題名(和文) 妊娠中の変化と母児予後並びに生活習慣病リスクの予測 - 3つの異なるコホートでの検討

研究課題名(英文) Maternal and fetal prognosis and NCD risk stratification in relation to time course record during pregnancy.

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) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠初期の血圧レベルや腎機能、飲酒、喫煙とその変化などが、出生時までの母児リスクに強く関連していた。児の出生後の体重・身長推移を出生8年後まで追跡したところ、妊娠初期に血圧が高い群で出生後の児の体重や身長が低い傾向があった。妊娠初期の血圧がその後の体重・身長の規定要因であるか、妊娠高血圧症候群発症が規定要因となるかについては、今後の検討が必要と考えられた。妊婦の白衣効果については、妊婦検診に伴って行われる血圧測定の影響が大きい可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠初期の血圧レベルや腎機能、飲酒、喫煙とその変化など、妊娠初期から中期にかけて測定される項目とその変化が、その後の妊娠高血圧症候群や出生体重に及ぼす影響が明らかとなった。これらの所見は、様々な交絡要因で補正後も有意であり、学術的意義は高い。また、妊婦のみならず、次世代に及ぼす健康影響であることから、社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)： Blood pressure during early pregnancy, kidney function, alcohol consumption, smoking, and environmental tobacco smoking was associated with higher maternal and fetal risks. When we followed offspring's weight and height for eight years, groups with higher maternal blood pressure showed smaller weight and height. Further analysis is needed to distinguish which effect is stronger; blood pressure level or later incidence of hypertension during pregnancy. White coat effect observed in pregnant women may be influenced by stress for antenatal checkups.

研究分野：産婦人科・循環器科領域の臨床疫学

キーワード：疫学 出生コホート ライフコース疫学 妊娠高血圧症候群 生活習慣病 長期予後 家庭血圧 複数回測定

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

出生コホート研究では、妊娠期の変化について、同一の測定項目を複数回評価していることが多い。これらは、単一時期の暴露変数として評価するばかりではなく、中間変数として考慮する必要がある。近年、方法論の発達により暴露変数と中間変数を同時に考慮し、暴露の直接効果と間接効果の推定を通し、因果を解明することができるようになった。

2. 研究の目的

本研究では、妊娠初期から妊娠中期にかけての血圧変化やインスリン抵抗性の変化など、「妊娠中の変化」に着目し、母児予後や、母児の高血圧をはじめとする生活習慣病に及ぼす影響、また、児の発育や発達などの健康に及ぼす影響を、3つの独立した妊婦コホート（出生コホート）において遺伝環境要因を考慮に入れて検証する。

3. 研究の方法

妊娠期間中の血圧変化やインスリン抵抗性の変化など、「妊娠中の変化」に着目し、母児予後や、母児の高血圧をはじめとする生活習慣病に及ぼす影響、また、児の発育や発達などの健康に及ぼす影響を検証する。BOSHI 研究では、出産8年後の追跡を継続し、「妊娠中の変化」と周産期予後のみならず、母児の長期予後との検討を行う。エコチル調査の追加調査では、グリコアルブミン、HbA1c、尿中微量アルブミンを妊娠初期と妊娠中期で測定しており、「妊娠中の変化」と母児予後について検討を行うとともに追跡を行い、長期予後との関連も検討する。三世代コホート調査では、「妊娠中の変化」と周産期予後との関連について検討を行う。

4. 研究成果

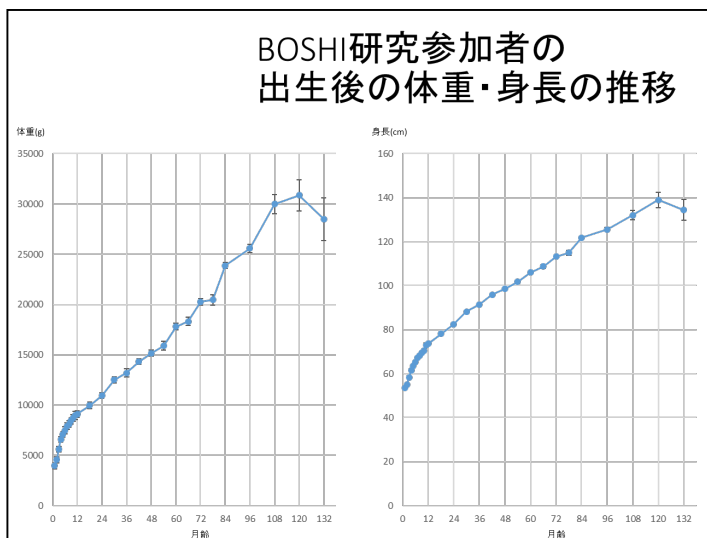
BOSHI 研究では、妊娠期間中のデータがある妊婦に対し1455名に葉書を発送し、追跡調査を行った。現時点での転居先不明は354名であった。電話による確認で返答なしが363名、電話確認中が289名である。連絡がついている449名のうち検査を希望しない者は114名、保留は51名、中止の希望は3名であった。対面あるいは郵送での調査を実施したのは281名であり、そのうち、家庭での調査を実施したのは280名、来所での調査を実施したのは227名であった。来院した対象者に生化学検査、内分泌学的検査、尿検査、脈波伝播速度測定、脈波増大係数測定、FMD測定を実施し、母児ともに自宅にて家庭血圧測定を2週間にわたり行った。結果の回付を郵送並びに面談で実施し、測定したデータはデータベースに格納した。

BOSHI 研究のベースライン調査のデータに基づいて、分析を行った。BOSHI 研究対象者妊婦のうち、妊娠20週以前に研究に参加した765名で、双胎妊娠や高血圧合併妊娠を除く734名の追跡結果を分析した。対象者喫煙群・受動喫煙群・非喫煙群の3群にわけたところ、それぞれ、36人、355人、341人であった。妊娠高血圧症候群発症率はそれぞれ、11.1%、11.8%、6.5%と3群間に有意差を認めた。妊娠中期にかけての血圧低下は受動喫煙群、喫煙群で非喫煙群に比較して減弱していた。家庭血圧と外来血圧を比較したところ、妊娠初期では相関係数が低かったが、経過につれて相関係数が高くなった。血圧の朝晩比較では、収縮期血圧で、妊娠初期に1.6mmHg朝の血圧が高かったが、妊娠中後期では0.3-0.5mmHgと差が縮小した。拡張期血圧は2.9mmHgから2.0mmHgの間であった。

喫煙・受動喫煙と血圧変動や妊娠高血圧症候群発症との関連を検討した。妊娠中の受動喫煙の有無で妊婦の家庭血圧レベルに有意差があり、喫煙なし群、受動喫煙群、本人喫煙群の順に家庭血圧レベルが上昇していた。妊娠高血圧症候群を発症しなかった妊婦の早朝家庭血圧値でも、妊娠12週でそれぞれ、102.6/61.2mmHg、106.0/63.5mmHg、107.4/63.8mmHgと、受動喫煙群で非喫煙群に比較して有意に高値であり、喫煙群では収縮期血圧のみ有意であった。就寝前の家庭血圧値は、妊娠20週では、それぞれ101.4/58.9mmHg、104.4/60.4mmHg、104.7/60.3mmHgで、受動喫煙群・喫煙群ともに有意に高値であった。妊娠36週では、106.2/64.0mmHg、110.6/66.7mmHg、112.6/66.2mmHgであり、受動喫煙群・喫煙群ともに有意に高値であった。また、受動喫煙群においては、妊娠20週から妊娠36週にかけての血圧上昇が非喫煙群に比較して有意に大であった。一方、寄与危険度を本人喫煙の有無と受動喫煙の有無で比較したところ、受動喫煙にさらされる人数の方が、喫煙をする人数に比較して明らかに多いため、受動喫煙のリスクが高いことが明らかとなった。したがって、妊婦の高血圧対策に関しては本人の喫煙対策だけでなく受動喫煙対策が重要と考えられた。

採血時妊娠20週未満かつeGFRと血圧のデータを有する妊婦747名を、日本人の推算式により算出されたeGFRの四分位点を基に4群に分類し妊娠高血圧症候群発症オッズ比を求めたところ、家庭血圧が至適血圧であっても、eGFR<123ml/min/1.73m²であった群では、妊娠高血圧症候群発症リスクが2倍であった。家庭血圧と外来血圧の組み合わせと母児の予後を検討したところ、家庭血圧・外来血圧のいずれかが至適血圧でない場合には妊娠高血圧症候群リスクが上昇していた。また、いずれも至適血圧でない場合には2500g未満の児を出産するリスクが高かった。

BOSHI 研究に参加している妊婦 766 名を対象とし、家庭血圧・妊婦健診時血圧の双方で至適血圧である群、家庭血圧のみ至適血圧である群、健診時血圧のみ至適血圧である群、双方とも至適血圧でない群の 4 つの群に分けて追跡し、妊娠高血圧症候群発症リスクや 2500g 未満の児を出産するリスクとの関連を、交絡要因で補正した多重ロジスティック回帰分析を用い検討したところ、群で有意に妊娠前体重が低く、高血圧家族歴が少なかったが、母体年齢、同意時妊娠週数、妊婦の身長、飲酒歴に有意な群間差は認められなかった。また、～群でそれぞれ、6.0%、21.9%、50.0%、50.0%の妊婦に妊娠高血圧症候群が認められ、有意な群間差を認めた。群に比較した妊娠高血圧症候群発症リスクは～群で 4.46 倍、17.6 倍、14.6 倍で有意だった。児の出生時体重や出生時体重が 2500g 未満である割合には有意な群間差は認めなかったが、群に比較した 2500g 未満の児を出産するリスクは、群で 5.6 倍と有意だった。



この対象者の児の出生後の体重・身長の推移を示したグラフを図に示す。妊娠初期に血圧が高い群で出生後の児の体重や身長が低い傾向があり、妊娠初期の血圧がその後の体重・身長の規定要因であるか、妊娠高血圧症候群発症が規定要因となるかについては、今後の検討が必要と考えられた。

三世代コホート調査でも家庭血圧測定との差を検討した。センター型調査に参加した 1940 名の妊婦の随時血圧は妊娠初期、中期、末期で $100.1 \pm 13.1/63.1 \pm 9.3$ mmHg、 $103.6 \pm 9.0/61.4 \pm 7.6$ mmHg、 $105.3 \pm 8.9/63.1 \pm 7.8$ mmHg であり、家庭血圧を測定した 895 名では $108.6 \pm 8.9/66.4 \pm 8.5$ mmHg、 $104.0 \pm 9.7/61.0 \pm 6.9$ mmHg、 $106.9 \pm 9.8/63.2 \pm 7.5$ mmHg であった。随時血圧と家庭血圧の差（白衣効果）は 1.7 ± 11.9 mmHg、 -0.3 ± 7.6 mmHg、 -1.7 ± 8.2 mmHg であった。先行研究と異なり白衣効果が小さかったのは妊婦検診時に測定したわけではないことが考えられた。

エコチル調査の追加調査では、家庭血圧のデータならびに活動量計のデータとその他の基礎特性データの突合を行い、追跡調査の準備を行った。2019 年度より声かけを開始予定である。三世代コホート調査でも、追跡時の家庭血圧測定結果についてデータ集積中である。

大迫研究では一般成人における家庭血圧の診断基準について国際比較を行った。妊娠中の家庭血圧についても単施設研究から多施設共同研究での検証が必要と考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 9 件)

Tanaka K, Nishigori H, Watanabe Z, Iwama N, Satoh M, Murakami T, Hamada H, Hoshi ai T, Saito M, Mizuno S, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N, Metoki H; and Japan Environment & Children's Study Group. Higher prevalence of hypertensive disorders of pregnancy in women who smoke: the Japan environment and children's study. *Hypertens Res*. 2019 Apr;42(4):558-566. doi: 10.1038/s41440-019-0206-x. 査読有

Sugawara J, Ochi D, Yamashita R, Yamauchi T, Saigusa D, Wagata M, Obara T, Ishikuro M, Tsunemoto Y, Harada Y, Shibata T, Mimori T, Kawashima J, Katsuoka F, Igarashi-Takai T, Ogishima S, Metoki H, Hashizume H, Fuse N, Minegishi N, Koshiba S, Tanabe O, Kuriyama S, Kinoshita K, Kure S, Yaegashi N, Yamamoto M, Hiyama S, Nagasaki M. Maternity Log study: a longitudinal lifelog monitoring and multiomics analysis for the early prediction of complicated pregnancy *BMJ Open*. 2019;9:e025939. doi:10.1136/bmjopen-2018-025939. 査読有

Satoh M, Asayama K, Kikuya M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Obara T, Murakami K, Matsuda A, Murakami T, Nomura K, Metoki H, Imai Y, Ohkubo T. Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(1):1-7. doi: 10.1080/10641963.2016.1259324. 査読有

Satoh M, Murakami T, Asayama K, Hirose T, Kikuya M, Inoue R, Tsubota-Utsugi M, Murakami K, Matsuda A, Hara A, Obara T, Kawasaki R, Nomura K, Metoki H, Node K, Imai Y, Ohkubo T. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Is Not a Significant Predictor of Stroke

Incidence After 5 Years - The Ohasama Study. *Circ J.* 2018 Jul 25;82(8):2055-2062. doi: 10.1253/circj.CJ-17-1227. 査読有

宮原周子, 石黒真美, 武山陽一, 吉永浩介, 目時弘仁, 八重樫伸生, et al. 胎児発育不全の母体背景因子についての検討 前向きコホート調査. *周産期医学.* 2018;48(5):615-9. 査読有

Metoki H, Satoh M, Murakami T. Accumulation of evidence regarding home blood pressure during pregnancy is necessary. *Hypertens Res.* 2017 Jul;40(7):635-636. doi: 10.1038/hr.2017.53. 査読有

Melgarejo JD, Maestre GE, Thijs L, Asayama K, Boggia J, Casiglia E, Hansen TW, Imai Y, Jacobs L, Jeppesen J, Kawecka-Jaszcz K, Kuznetsova T, Li Y, Malyutina S, Nikitin Y, Ohkubo T, Stolarz-Skrzypek K, Wang JG, Staessen JA; International Database on Ambulatory Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcomes (IDACO) Investigators. Prevalence, Treatment, and Control Rates of Conventional and Ambulatory Hypertension Across 10 Populations in 3 Continents. *Hypertension.* 2017 Jul;70(1):50-58. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09188. 査読有

Juhanoja EP, Niiranen TJ, Johansson JK, Puukka PJ, Thijs L, Asayama K, Langén VL, Hozawa A, Aparicio LS, Ohkubo T, Tsuji I, Imai Y, Stergiou GS, Jula AM, Staessen JA; International Database on Home Blood Pressure in Relation to Cardiovascular Outcome (IDHOCO) Investigators. Outcome-Driven Thresholds for Increased Home Blood Pressure Variability. *Hypertension.* 2017 Apr;69(4):599-607. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08603. 査読有

Metoki H, Iwama N, Ishikuro M, Satoh M, Murakami T, Nishigori H. Monitoring and evaluation of out-of-office blood pressure during pregnancy. *Hypertens Res.* 2017 Feb;40(2):107-109. doi: 10.1038/hr.2016.112. Epub 2016 Aug 25. 査読有

〔学会発表〕(計 16 件)

菊地ひかり, 目時弘仁ら, 妊婦の推定系球体過量と妊娠高血圧症候群の関連: BOSHI 研究, 第 8 回臨床高血圧フォーラム、久留米市、2019 年

Sasaki S, Metoki H, et al. Risk of developing HDP by combination of home BP at early pregnancy and BP at pregnancy medical examination. 第 71 回日本産婦人科学会、名古屋、2019 年

目時弘仁ら, 妊娠初期の家庭血圧・妊婦健診時血圧の組み合わせと妊娠高血圧症候群発症リスク、第 30 回血圧管理研究会、京都市、2018 年

Metoki H, et al. Casual and home blood pressures measuring for epidemiological study among pregnant women: The TMM BirThree Cohort Study、国際妊娠高血圧学会(国際学会)、アムステルダム市(オランダ)、2018 年

目時弘仁、妊娠高血圧症候群と周辺疾患を考える 妊娠高血圧症候群診断の基礎となる正しい血圧測定について、日本母性衛生学会、新潟市、2018 年

目時弘仁、我が国における DOHaD 疫学研究的取り組みと今後の展望、日本衛生学会、2018 年

大庭真梨、村上義孝、佐藤倫広、村上任尚、石黒真美、小原拓、星和彦、今井潤、大久保孝義、目時弘仁、妊娠期間中の体重推移が出生体重に及ぼす影響: 周辺構造モデルを用いた検討(BOSHI 研究)、日本疫学会、2018 年

目時弘仁、妊娠高血圧症候群に関する疫学研究、第 38 回日本妊娠高血圧学会、熊本市、2017 年

目時弘仁、佐藤倫広、村上任尚、田中宏典、石黒真美、小原拓、八重樫伸生、星和彦、今井潤、大久保孝義、受動喫煙と妊娠期間中の血圧推移: BOSHI 研究、日本アルコール・アディクション医学会、横浜市、2017 年

Metoki H, Ishikuro M, Obara T, Kikuya M, Sato Y, Miyashita M, Yamanaka C, Mizuno S, Nagai N, Matsubara H, Hozawa A, Tsuji I, Nagami F, Kure S, Yaegashi N, Kuriyama S、Study design and future perspective of a birth and three generation cohort study in Japan: The TMM BirThree Cohort Study、国際 DOHaD 学会、ロッテルダム市(オランダ)、2017 年

大庭真梨、村上義孝、ライフコース疫学における経時測定データの解析手法、2017 年度日本計量生物学会年会、中央大学後楽園キャンパス(東京都文京区)、2017-03-16 - 2017-03-17

目時弘仁、佐藤倫広、村上任尚、ライフコース疫学における経時測定データ取扱上の問題点、2017 年度日本計量生物学会年会、中央大学後楽園キャンパス(東京都文京区)、2017-03-16 - 2017-03-17

目時弘仁、三世代コホート調査の内容と目的、進捗状況について、第 61 回日本新生児成育医学会・学術集会、大阪国際会議場(大阪府大阪市)、2016-12-01 - 2016-12-03

Metoki H, Satoh M, Murakami T, et al. Morning and Evening Home Blood Pressure among Pregnant Women: the BOSHI Study、国際妊娠高血圧学会、サンパウロ市(ブラジル)、2016-10-23 - 2016-10-26

M Ishikuro, H Metoki, T Obara, et al. The TMM BirThree Cohort Study: World-first genome cohort study design of birth and three generation、米国人類遺伝学会、バンクーバー市(カナダ) 2016-10-18 - 2016-10-22

目時弘仁、佐藤倫広、村上任尚ら、さまざまな集団における高血圧の疫学—妊娠中の高血圧—、日本高血圧学会、仙台国際センター(宮城県仙台市) 2016-09-30 - 2016-10-02

〔図書〕(計 7件)

Saito Shigeru et al. Preeclampsia. Springer (290) ISBN978-981-10-5891-2

目時弘仁、【完全マスター! 妊娠高血圧症候群-PIH から HDP へ】妊娠高血圧症候群の予防と治療 白衣高血圧の臨床的意義. 臨床婦人科産科. 2018;72(7):665-70.

PIH から HDP へ 妊娠高血圧症候群まるわかり 外来、降圧薬、分娩、産後の母体管理まで 最新アプローチ The 外来管理 妊娠中の管理と家庭血圧測定、目時弘仁、ペリネイタルケア (0910-8718)36 巻 8 号 Page744-749(2017.08)

妊娠と高血圧・糖尿病:母性医療の視点より 妊娠と高血圧に関する疫学研究、目時弘仁、佐藤倫広、村上 任尚、Medical Science Digest (1347-4340)43 巻 6 号 Page291-294(2017.06)

正常の確認と異常への対応を究める! 妊婦健診と保健指導パーフェクトブック 妊娠期別ガイド 血圧、目時弘仁、石黒 真美 ペリネイタルケア 2016 夏季増刊 Page23-26(2016.06)

妊娠高血圧症候群の早期診断、目時弘仁、循環器内科 79(5) 470-474. (2016.05)

妊娠中の高血圧と家庭血圧、目時弘仁、今井潤、血圧 (1340-4598)23 巻 11 号 Page800-804(2016.11)

〔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:

国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

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/>

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名:村上 義孝

ローマ字氏名:(MURAKAMI, Yoshitaka)

所属研究機関名:東邦大学

部局名:医学部

職名:教授

研究者番号(8桁):90305855

(2)研究協力者

研究協力者氏名:

ローマ字氏名:

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。