

令和 2 年 9 月 9 日現在

機関番号：82612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09662

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群に胎内で曝露した児の小児期血圧値の検討

研究課題名(英文) In-utero exposure to Hypertensive disorders of pregnancy and blood pressure in 5 years and 9 years children

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・内科系専門診療部・医師

研究者番号：20468474

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では正常血圧妊娠群より出生した児C児n=909、妊娠高血圧腎症より出生した児PE児 n=57、妊娠高血圧より出生した児GH児 n=49の5歳時血圧値とPE児 n=7、GH児 n=11(HDP児n=18)、C児n=673の9歳時血圧値を解析した。かつ出産5年後の母親の生活習慣病発症について、HDPの病型ごとに解析を行った。

その結果、5歳時はC児で収縮期血圧・平均血圧が有意に高かったが、9歳時はHDP児で拡張期血圧と平均血圧が有意に高値であった。また産後5年後の母親の生活習慣病発症は、PE女性、GH女性で明らかにリスクが高かったが、とくにGH女性で高リスクであることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

妊娠高血圧症候群の各病型ごとに、出生した児の小児期血圧、また女性自身の将来の生活習慣病発症に関する報告は本邦ではこれまでになく、学術的意義があると考えられる。本研究の結果から、従来よりもより詳細に、妊娠・出産を自身や児の健康を見直す機会とする情報を得ることができ、社会的意義があると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the relationship between in-utero exposure to HDP and BP in 5 years and 9 years children. We checked BP at age of 5 of 57 children born from mothers with preeclampsia (PE-children), 49 children born from mothers with gestational hypertension (GH-children) and 909 children born from mothers with normal BP during pregnancy (control). In 9 years, we took measurement of BP of 7 PE-children, 11 GH-children and 673 control, analyzing PE-children and GH-children as HDP children. The 5 year's diastolic and mean BP of control was significantly higher than PE-children and GH-children. However, 9 year's BP of HDP-children was significantly higher than that of control.

In this study, we also investigated the incidence of hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia and metabolic syndrome 5 years after delivery by type of HDP. As a result, PE and GH are respectively at high risk of developing hypertension 5 years after index delivery. Moreover, it was especially clear in GH.

研究分野：妊娠関連高血圧

キーワード：妊娠高血圧症候群 血圧 出生した児 母親 生活習慣病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (Hypertensive disorders of pregnancy: HDP) は単なる妊娠合併症であるだけでなく、出産後女性の将来の高血圧や生活習慣病、脳心血管病のリスクマーカーであることが知られている。当院で継続的に行われている出産レジストリー研究の結果からは、妊娠高血圧症候群に罹患した女性は、出産後 5 年といった比較的早期の時点で、高血圧症の発症が有意に高いことが示されている。(Mito A) また、妊娠高血圧症候群は、罹患した女性のみならず、出生した児の小児期の血圧値にも影響を及ぼすことが報告されつつあった。

2. 研究の目的

本研究では、胎内で妊娠高血圧症候群に暴露された児の出生後小児期の血圧を、正常血圧妊娠女性から出生した児の血圧と比較検討することを目的とした。

また、先述の研究成果では妊娠高血圧症候群の n 数不足のために、妊娠高血圧症候群の病型 (妊娠高血圧腎症 preeclampsia: PE・妊娠高血圧 gestational hypertension: GH) ごとの解析はできていなかったため、病型ごとに出産後の生活習慣病発症について比較検討することも行うこととした。

3. 研究の方法

国立成育医療研究センターで継続中の前向き出生コホート研究である「成育コホート研究」をベースとし、当院で出生した妊娠高血圧症候群女性とその児の産後母児検診を継続して行い (多重コホート研究) 疾患群のデータを集積した。具体的には、当院で出産した妊娠高血圧症候群対象女性に、児の 5 歳の誕生日 ± 3 ヶ月のタイミングで健診の案内状を郵送し、参加希望の有無を葉書で受領し、希望者のみに詳細な案内を送付し、成育医療研究センターで健診を行った。案内状送付時に問診票と簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を同封し、健診時の基本情報 (合併症、家族歴、嗜好等) や食事内容を記入し持参していただいた。当院に妊娠初期のデータがない場合は、当該児を出産した際の母子手帳を持参していただき妊娠経過を確認した。

身体測定に関しては、小児は乳幼児身体発育評価マニュアル、成人は厚生労働省標準的な健診・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・体脂肪測定を行った。血圧測定に関しては、日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン 2014 に準じ、小児では専用マンシェットを用いて 1 回計測し、その値を健診時血圧とした。成人は座位にて自動血圧計 (Colin、健太郎アドバンス BP-203RV) で 2 回測定し、両者の平均値を健診時血圧値とした。採血・検尿については、5 歳児は随時、9 歳児と成人は空腹状態で行った。

妊娠前に母体に内科合併症 (高血圧・糖尿病・自己免疫疾患・慢性腎臓病) を認める場合は解析対象から除外をした。

研究代表者が育児休暇中のデータに関しては、当院で行われているもうひとつの出生コホート研究である「母子コホート研究」(研究代表者 堀川玲子) を利用した。

母親の産後 5 年後健診結果については、収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上または治療中を高血圧症と診断した。同様に以下の基準で診断した。

糖尿病: 空腹時血糖 126mg/dl 以上または HbA1c 6.5%以上

脂質異常症: HDL-C 40 mg/dl 未満または LDL-C 140 mg/dl 以上または TG 150 mg/dl 以上

メタボリック症候群: 腹囲 80cm 以上かつ 収縮期血圧 130 mmHg または拡張期血圧 85 mmHg 以上、空腹時 TG 150 mg/dl 以上または HDL-C 40 mg/dl 未満、空腹時血糖 110 mg/dl 以上

eGFR 軽度低下: eGFR 60 ml/min/1.73m² 以上 90 ml/min/1.73m² 未満

4. 研究成果

児の 5 歳時血圧

成育コホート研究では 1000 名が 5 歳健診を受診した。そのうち双胎は 48 名、実際には当院で出産していない児が 2 名、合併症妊娠より出生した児が 12 名 (高血圧 n=5、糖尿病 n=2、自己免疫疾患 n=4、慢性腎臓病 n=1)、児の血圧測定なしが 4 名であり、934 名が解析対象であった。そのうち正常血圧妊娠より出生した児が 909 名であった。PE 児は 9 名、GH 児は 16 名であった。多重コホート研究では妊娠高血圧症候群の女性より出生した 72 組の母児が実際に検診に参加した。そのうち 3 名の児は不参加、2 名は血圧測定なし、1 名は自己免疫疾患合併女性より出生していたため除外した。多重コホートより 65 名 (PE n=35、GH n=30) 母子コホート研究より 16 名 (PE n=13、GH n=3) 正常血圧妊娠群より出生した児 (コントロール:C) n=909、PE n=57、GH n=49 の血圧値を解析した。

対象者の出生時の情報を表 1、5 歳健診結果を表 2 に示す。出生時の情報では、HDP ではとくに PE で在胎週数が有意に短く、出生体重が有意に小さかった。また、早産 (37 週未満/34 週未満) と低出生体重児の割合が有意に多かった。5 歳健診結果では PE で身長 SDS が有意に低く、体脂肪率が有意に低かった。血圧は PE で 99.1 ± 11.5 / 58.6 ± 10.4 mmHg、GH で 100.4 ± 10.0 / 60.3 ± 10.1 mmHg、C で 102.4 ± 10.7 / 61.4 ± 9.9 mmHg であった。平均血圧は PE で 72.1 ± 9.8 mmHg、GH で 73.7 ± 8.7 mmHg、C で 75.1 ± 8.8 mmHg であり、コントロール群で収縮期血圧と平均血圧が有意に高かった。

児の 9 歳時血圧

成育コホート研究で738名が9歳健診を受診した。双胎30名、実際には当院で出産していない児1名、合併症妊娠より出生した児9名（高血圧n=3, 糖尿病n=1, 自己免疫疾患n=4, 慢性腎臓病n=1）児の血圧測定なし7名を除外した691名を解析した。C n=673, PE n=7, GH n=11の血圧値を解析した。PEとGHはあわせてHDPとして解析した。

対象者の出生時の情報を表3、9歳健診結果を表4に示す。出生時の情報では、HDPでは在胎週数が有意に短く、出生体重が有意に小さかった。また、早産（37週未満）と低出生体重児の割合が有意に多かった。

9歳健診での血圧はHDPで100.6±9.0/64.9±12.0 mmHg、Cで97.7±10.1/60.5±10.3 mmHgで平均血圧はHDPで76.8±9.1 mmHg、Cで72.9±9.0 mmHgであり、HDPで拡張期血圧と平均血圧が有意に高かった。

母の出産5年後健診

先の報告では成育コホート研究と多重コホート研究を用いて正常血圧妊娠女性746名、HDP25名（PE n=11, GH n=14）が解析対象であった。正常血圧コントロール746名のなかに慢性腎臓病合併妊娠が1名含まれていたため、それを除外し745名のコントロールとした。それに多重コホート研究で66組の母児検診の結果を追加した。そのうち2名は母親の受診なかったためHDP64名（PE n=33, GH n=31）を追加し、C n=745, PE n=44, GH n=45の生活習慣病発症を解析した。

対象者の妊娠・出産時情報と5年後健診結果を表5, table6に示した。分娩時年齢はHDPで有意に高く妊娠前BMIはGHで有意に大きかった。分娩週数はHDPとくにPEで有意に短かった。児の出生体重はHDPとくにPEでとくに小さかった。早産（37週未満/34週未満）と低出生体重児の割合はHDPとくにPEで有意に多かった。

産後5年後健診では年齢とBMIと腹囲がHDPで有意に大きかった。血圧はPEが110.0±11.9/72.4±10.3 mmHg, GHで120.0±18.5/78.3±12.4 mmHg, Cで108.4±10.1/69.1±8.2 mmHgであった。平均血圧はPE84.9±10.3 mmHg, GH92.2±14.1 mmHg, C82.2±8.4 mmHgであり、HDPとくにGHで有意に高かった。

産後5年後生活習慣病有病率を表7に示す。高血圧症はPEで5名(11.4%)、GHで13名(28.9%)、Cで19名(2.6%)でありHDPで有意に多く診断された。糖尿病はPEで1名(2.3%)、GHで0名、Cで6名(0.8%)で各群で有意差を認めなかった。脂質異常症はPEで9名(20.5%)、GHで12名(26.7%)、Cで107名(14.4%)で有意差を認めなかった。メタボリック症候群はPEで0名、GHで2名(4.4%)、Cで4名(0.5%)であり、GHで有意に多く診断された。eGFR軽度低下はPEで2名(4.6%)、GHで5名(11.1%)、Cで14名(1.9%)であり、GHで有意に多く診断されていた。また、table8には日本高血圧学会の成人における血圧値の分類に従って各群の産後5年後血圧を分類した。また、産後5年後高血圧発症オッズ比を表8に示す。本解析ではとくにGHで年齢、BMI、高血圧家族歴、塩分摂取量にかかわらず、GH発症が産後5年後高血圧発症のリスクであることが明らかとなった。

Table 1

		PE n=57	GH n=49	C N=909	p値
出生時情報					
在胎週数 (週)	Mean [SD]	35.8 [3.5]	37.9 [2.2]	39.2 [1.6]	<0.001
児体重 (g)	Mean [SD]	2124.1 [796.9]	2657.3 [589.1]	2990.3 [393.7]	<0.001
早産 (<37週)	N [%]	32 [56.1]	8 [16.3]	48 [5.3]	<0.001
早産 (<34週)	N [%]	14 [24.6]	4 [8.1]	9 [1.0]	<0.001
低出生体重児	N [%]	38 [66.7]	17 [34.7]	71 [7.8]	<0.001
男	N [%]	23 [40.4]	25 [51.0]	454 [49.9]	NS
女	N [%]	34 [59.7]	24 [49.0]	455 [50.1]	NS
胎内喫煙曝露	N [%]	1 [1.8]	1 [2.0]	16 [1.8]	<0.001

Table 2

		PE n=57	GH n=49	C N=909	p値
5歳健診時情報					
年齢	Mean [SD]	4.8 [0.4]	4.8 [0.4]	4.8 [0.4]	NS
身長	Mean [SD]	106.1 [4.4]	107.5 [4.4]	107.2 [3.4]	NS
体重	Mean [SD]	16.8 [2.5]	17.5 [2.0]	17.3 [2.0]	NS
BMI	Mean [SD]	16.1 [2.2]	16.1 [1.8]	16.0 [4.8]	NS
身長SDS	Mean [SD]	-0.2 [1.0]	0.2 [1.0]	0.2 [0.9]	0.03
収縮期血圧	Mean [SD]	99.1 [11.5]	100.4 [10.0]	102.4 [10.7]	0.04
拡張期血圧	Mean [SD]	58.6 [10.4]	60.3 [10.1]	61.4 [9.9]	NS
平均血圧	Mean [SD]	72.1 [9.8]	73.7 [8.7]	75.1 [8.8]	0.03
腹囲	Mean [SD]	49.3 [3.8]	50.7 [2.6]	49.9 [3.1]	NS
体脂肪率	Mean [SD]	20.2 [6.9]	23.1 [5.0]	24.8 [5.0]	<0.01

Table 3

		HDP n=18	C N=673	p値
出生時情報				
在胎週数 (週)	Mean [SD]	38.0 [2.4]	39.2 [1.6]	0.001
児体重 (g)	Mean [SD]	2694.1 [594.5]	2983.5 [391.5]	0.002
早産 (<37週)	N [%]	4 [22.2]	33 [4.9]	0.001
早産 (<34週)	N [%]	1 [5.6]	6 [0.9]	NS
低出生体重児	N [%]	5 [27.8]	49 [7.3]	0.001
男	N [%]	8 [44.4]	341 [50.7]	NS
女	N [%]	10 [55.6]	332 [49.3]	NS
胎内喫煙曝露	N [%]	1 [5.6]	8 [1.2]	NS

Table 4

		HDP n=18	C N=673	p値
9歳健診時情報				
年齢	Mean [SD]	8.9 [0.3]	8.9 [0.4]	NS
身長	Mean [SD]	133.5 [5.9]	131.9 [5.4]	NS
体重	Mean [SD]	28.2 [5.1]	28.2 [10.1]	NS
BMI	Mean [SD]	15.8 [2.4]	16.1 [5.5]	NS
身長SDS	Mean [SD]	0.4 [1.0]	0.2 [0.9]	NS
収縮期血圧	Mean [SD]	100.6 [9.0]	97.7 [10.1]	NS
拡張期血圧	Mean [SD]	64.9 [12.0]	60.5 [10.3]	0.04
平均血圧	Mean [SD]	76.8 [9.1]	72.9 [9.0]	0.03
腹囲	Mean [SD]	57.0 [6.6]	56.6 [5.9]	NS

Table 5

		PE n=44	GH n=45	C N=745	p値
妊娠時情報					
分娩時年齢(歳)	Mean [SD]	35.3 [5.8]	36.5 [4.3]	33.9 [3.9]	<0.01
妊娠前身長(cm)	Mean [SD]	158.5 [5.5]	159.1 [6.2]	159.3 [5.3]	NS
妊娠前体重(kg)	Mean [SD]	51.6 [7.3]	53.8 [9.5]	51.0 [6.8]	0.04
妊娠前BMI	Mean [SD]	20.5 [2.6]	21.0 [3.0]	20.1 [2.5]	<0.05
初産	N [%]	32 [72.7]	29 [64.4]	419 [56.2]	NS
HDPの既往	N [%]	1 [2.3]	5 [11.1]	0	<0.001
妊娠中喫煙	N [%]	0	1 [2.2]	11 [1.5]	<0.001
分娩情報					
分娩週数 (週)	Mean [SD]	35.2 [3.8]	37.9 [2.3]	39.2 [1.6]	<0.001
児体重 (g)	Mean [SD]	1988.1 [837.9]	2635.6 [600.6]	2986.2 [403.4]	<0.001
早産 (<37週)	N [%]	28 [63.6]	8 [17.8]	37 [5.0]	<0.001
早産 (<34週)	N [%]	15 [34.1]	4 [8.9]	6 [0.8]	<0.001
低出生体重児出産	N [%]	30 [68.2]	17 [37.8]	62 [8.3]	<0.001
男児出産	N [%]	19 [43.2]	24 [53.3]	367 [49.3]	NS

Table 6

		PE n=44	GH n=45	C N=745	p値
健診時情報					
健診時年齢(歳)	Mean [SD]	40.0 [5.9]	41.6 [4.4]	38.9 [3.9]	<0.001
身長(cm)	Mean [SD]	158.3 [5.6]	159.2 [6.3]	159.5 [5.3]	NS
体重(kg)	Mean [SD]	54.6 [9.4]	55.9 [9.5]	52.4 [7.5]	0.004
BMI	Mean [SD]	21.8 [3.5]	22.0 [3.1]	20.6 [2.9]	<0.001
腹囲	Mean [SD]	77.1 [8.6]	78.8 [8.4]	75.2 [8.0]	0.005
収縮期血圧	Mean [SD]	110.0 [11.9]	120.0 [18.5]	108.4 [10.1]	<0.001
拡張期血圧	Mean [SD]	72.4 [10.3]	78.3 [12.4]	69.1 [8.2]	<0.001
平均血圧	Mean [SD]	84.9 [10.3]	92.2 [14.1]	82.2 [8.4]	<0.001
空腹時血糖	Mean [SD]	83.5 [6.3]	85.3 [6.3]	82.8 [6.2]	0.031
HbA1c	Mean [SD]	5.2 [0.4]	5.2 [0.4]	5.0 [0.3]	<0.001
HDL-C	Mean [SD]	66.1 [14.9]	69.0 [12.7]	70.8 [0.3]	NS
LDL-C	Mean [SD]	114.7 [27.5]	115.2 [31.9]	106.2 [27.9]	0.022
TG	Mean [SD]	74.6 [37.5]	68.9 [35.9]	60.7 [32.8]	0.010
Cr	Mean [SD]	0.61 [0.08]	0.60 [0.09]	0.58 [0.08]	0.008
eGFR	Mean [SD]	119.4 [21.6]	118.6 [19.3]	126.2 [18.7]	0.003
塩分摂取量	Mean [SD]	9.3 [2.6]	9.2 [2.6]	9.2 [2.3]	NS

Table 7

		PE n=44	GH n=45	C N=745	p値
高血圧症	N [%]	5 [11.4]	13 [28.9]	19 [2.6]	<0.001
糖尿病	N [%]	1 [2.3]	0	6 [0.8]	NS
脂質異常症	N [%]	9 [20.5]	12 [26.7]	107 [14.4]	NS
メタボリック症候群	N [%]	0	2 [4.4]	4 [0.5]	0.04
eGFR 軽度低下 (G2)	N [%]	2 [4.6]	5 [11.1]	14 [1.9]	0.003

Table 8

		PE n=44	GH n=45	C N=745	p値
高血圧症	N [%]	5 [11.4]	13 [28.9]	19 [2.6]	<0.001
高値血圧	N [%]	7 [15.9]	4 [8.9]	54 [7.3]	
正常高値血圧	N [%]	0	1 [2.2]	32 [4.3]	
正常血圧	N [%]	32 [72.7]	27 [60.0]	640 [85.9]	

Table 9

		PE	GH
crude	OR [95%CI] (p)	4.9 [1.6-12.9] (0.009)	15.5 [7.0-34.1] (<0.001)
+age	OR [95%CI] (p)	3.5 [1.0-9.8] (0.044)	11.3 [4.8-25.6] (<0.001)
+BMI	OR [95%CI] (p)	3.8 [1.2-10.5] (0.027)	13.3 [5.8-30.0] (<0.001)
+age, BMI	OR [95%CI] (p)	2.8 [0.8-8.2] (0.101)	9.9 [4.1-23.2] (<0.001)
+age, FH	OR [95%CI] (p)	3.0 [0.9-8.7] (0.074)	
+age, BMI, FH	OR [95%CI] (p)	2.8 [0.8-8.2] (0.101)	7.4 [3.0-17.6] (<0.001)
+age, NaCl	OR [95%CI] (p)	2.4 [0.5-9.0] (0.2615)	
+age, BMI, FH, NaCl	OR [95%CI] (p)	2.8 [0.8-8.2] (0.101)	8.5 [3.4-21.0] (<0.001)

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Asako Mito, Naoko Arata, Dongmei Qiu, Naoko Sakamoto, Atsuko Murashima, Atsuhiko Ichihara, Ryu Matsuoka, Akihiko Sekizawa, Yukihiro Ohya and Michihiro Kitagawa	4. 巻 41(2)
2. 論文標題 Hypertensive disorders of pregnancy: a strong risk factor for subsequent hypertension 5 years after delivery	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 141-146
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 3件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三戸麻子、荒田尚子、坂本なほ子、本田由佳、金子佳代子、左合治彦、村島温子、大矢幸弘
2. 発表標題 妊娠高血圧症・妊娠高血圧腎症はともに産後5年後血圧上昇のリスクが高い
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三戸麻子、荒田尚子、村島温子
2. 発表標題 女性における高血圧管理 周産期から閉経期まで
3. 学会等名 第42回日本高血圧学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三戸麻子、河野智慧、三島就子、金子佳代子、荒田尚子、村島温子
2. 発表標題 出産後女性の血圧管理
3. 学会等名 第40回日本妊娠高血圧学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三戸麻子
2. 発表標題 母性内科における高血圧診療
3. 学会等名 第12回日本性差医療学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	坂本 なほ子 (Sakamoto Naoko) (20398671)	東邦大学・看護学部・教授 (32661)	