

平成 22 年 5 月 1 日現在

研究種目： 若手研究(スタートアップ)
 研究期間： 2008 ~ 2009
 課題番号： 20890102
 研究課題名(和文) 母娘2世代の母子健康手帳比較による妊娠出産経過と生活習慣病
 研究課題名(英文) Relationship between the course of pregnancy and delivery of a mother and her daughter as revealed in their Maternal and Child Health Handbooks

研究代表者
 田辺 圭子 (TANABE KEIKO)
 名古屋大学・医学部(保健学科)・准教授
 研究者番号：40508959

研究成果の概要(和文): 母娘二世代の母子健康手帳を用いて, 1. 母娘の妊娠出産経過は類似するのか 2. 娘の出生時体重は 成人後の妊娠中の血圧や次世代の出生体重に影響を与えるのか, を調査し検討した. その結果, 二世代間の妊娠出産経過には, 社会背景の変化や医療水準の向上などによる差異はあるが関連性が認められた. また, 娘の出生時体重が妊娠期の血圧や次世代の出生体重に影響を与えることが示唆された. これより, 前世代の妊娠出産経過を知ることは周産期における母児の健康維持増進につながることを期待される.

研究成果の概要(英文): Using pairs of maternal and child health handbooks, two topics were investigated: The associations of anthropometric factors and course of pregnancy and delivery comparisons between the two generations, and The effects of birth weight of the mother on her blood pressure and the birth weight of the next generation. This study found some associations between a mother's course of pregnancy and delivery and her daughter's. This suggests that the research of a mother's course of pregnancy and delivery could lead to the better health maintenance of the next generation.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,180,000	354,000	1,534,000
2009 年度	1,180,000	354,000	1,534,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,360,000	708,000	3,068,000

研究分野: 医歯薬学

科研費の分科・細目: 看護学・生涯発達看護学

キーワード: 母子健康手帳, 母娘二世代, 妊娠期の血圧, 妊娠出産経過, 出生体重, 非妊娠時 BMI

1. 研究開始当初の背景

近年、胎児期の低栄養が生活習慣病発症のリスクとなるという「成人病胎児期起源説」は、正確には "Developmental Origin of Health and Disease", 略して DOHaD 説と呼ばれるようになった。これは、胎児期における母体の低栄養などの子宮内環境が、出生後の児のその後の高血圧、耐糖能異常、虚血性心疾患など生活習慣病発症リスクを高めるという考え方である。多くの疫学研究から、出生体重の低下と冠動脈疾患・高血圧・糖尿病・脳梗塞・高脂血症の発症リスクは密接な関係にあることが明らかとなってきた。現在、DOHaD 説は、胎児が妊娠中の不良な胎内環境に適応することにより不可逆的な組織や臓器の変化をきたし、それが出生後も影響し続け成人期疾患の発症に関連するという胎児プログラミング説によって説明されている。つまり、胎生期の低栄養によって「儉約スイッチが on」になり、生後もそのままの状態で栄養豊かな環境を生きるため、内臓肥大になることが推測されている。したがって、不良な胎内環境の下で誕生した女兒が成人し妊娠した場合、その女性の妊娠負荷に対する反応は、良好な胎内環境の下で誕生し妊娠した女性と異なることが予測される。動物実験においては、血圧や内皮細胞機能、インスリン感受性への影響や胎児期における女兒（ヒト）の生殖器官の発育への影響が報告されている。この反応が世代を超えて引き継がれるとすると、不良な環境への適応の結果起こる事象が連続する可能性がある。

これまで、諸外国において長期にわたる大規模な後方視的調査による仮説の証明が行われてきたが、日本ではこのような調査はほとんど行われてこなかった。そこで、私は大規模な疫学調査を行うべく、母子健康手帳に着目した。母子健康手帳は、妊娠中の連続する血圧、尿糖、尿蛋白等の変化や体重増加という精度の高いデータが記載されている。さらに、2世代の母子健康手帳を用いることで、容易に長期にわたる年月をさかのぼりデータを得ることができる。

わが国において、母子健康手帳を用いた疫学調査としては、風疹等ワクチン接種後の抗体の有無など感染症に関する研究がある。中に妊娠中の血圧と現在の血圧を調査した研究があるが、今回私は、母子健康手帳を2世代へと拡張し、長期的な視野にたち世代間の影響を観察することとした。

2. 研究の目的

2世代の母子健康手帳を用いて以下の点に

ついて分析し、子宮内環境不良への適応事象の世代間連鎖の有無を明らかにする。

(1) 母(1世代目)、娘(2世代目)の妊娠中の経過(血圧、尿糖、尿蛋白、体重)と出生時体重の関連を検討し、妊娠中の経過が2世代目(娘)、児(3世代目)の出生時体重に及ぼす影響

(2) 娘(2世代目)の出生時体重が、その後の発育と妊娠中の経過に及ぼす影響

(3) 母(1世代目)と娘(2世代目)の妊娠負荷に対する反応の類似性比較

(4) 母と娘の体格(BMI値を用いた分類)と妊娠中の体重増加量、出生時体重との関連

(5) 出生時体重(2500g未満の低体重群と2500g以上の体重群)が妊娠中の経過に及ぼす影響

3. 研究の方法

(1) 研究デザイン: 他施設共同コホート研究

(2) 研究期間: 平成20年3月~平成21年7月(データ収集期間: 平成20年4月~21年5月末日)

(3) 研究対象: 仙台市内の施設で妊娠分娩管理された女性(以下二世世代目)とその母親(以下一世世代目)の母子健康手帳。なお、仙台市ではセミオープンシステムがとられており、5施設に分娩を集約している。そのなかから協力の得られた施設を対象とした。

(4) 調査方法

母子健康手帳の収集および回収方法

研究者が対象施設に赴き、施設長、産科医師と師長に研究趣旨、概要、倫理面に関して説明し、承諾後、産科スタッフに上記内容と母子健康手帳収集方法を説明した。さらに、研究趣旨に加え、対象者への協力依頼ポスター、母子健康手帳のコピー箇所と妊婦への説明書、同意書一式を対象施設の外来や病棟に設置した。研究対象者には、対象施設の外来担当医師や助産師が本研究の趣旨および倫理的配慮を説明し、協力が得られた対象者から同意書を得た。その後、出産後に母子健康手帳を持参していただき、母子健康手帳を受け取った病棟あるいは外来の産科スタッフが必要箇所をコピーした。病棟あるいは外来の産科スタッフは、母子健康手帳を返却後、あらかじめ研究者が用意した郵送用袋に詰め、本研究者宛送付した。

データ収集項目

基本属性は、結婚年齢、分娩歴(初産/経産)、妊娠中の職業の有無、非妊娠時の体型として、体重、身長、Body Mass Index:(以下BMI¹⁾).

妊娠経過は、妊婦健診時（以下健診時）の
血圧²、健診時の尿蛋白・尿糖陽性の有無³、
妊娠中の高血圧の有無⁴、体重、最終健診時
の体重、妊娠中の体重増加量。

出産経過は、分娩様式（経膈分娩/帝王切
開分娩）、分娩時出血量、分娩所要時間、在
胎週数、出生児（以下三世代目）の身体計測
値（出生体重・身長・頭囲）。

*1 BMI = 体重 (kg) ÷ 身長 (m)² kg/m²

*2 妊娠期の血圧は、妊娠初期（妊娠 13 週
まで）、中期（妊娠 14 週から 27 週まで）、後
期（妊娠 28 週以降）の各期の健診時におけ
る収縮期血圧（以下 SBP）と拡張期血圧（以
下 DBP）の平均を求めた。

*3 尿糖と尿蛋白陽性は、妊婦健診時に尿糖
（+）以上、尿蛋白（+）以上がそれぞれ 2
回以上認められた場合を陽性とした。

*4 高血圧の有無は、収縮期血圧 140mm/Hg
以上が 2 回以上、あるいは拡張期血圧が
90mm/Hg 以上が 2 回以上、また、初期血圧に
比較して収縮期血圧が 30mm/Hg 以上、拡張期
血圧 15mm/Hg 以上を高血圧有とした。

（5）分析方法

調査 1 一世代目と二世代目の妊娠出産経過
比較

一世代目と二世代目の基本属性と妊娠出
産経過を世代間で比較し、その相違点と類似
点を検討した。次に出生体重に関連する因子
を求めた。

統計解析は、基本属性と妊娠出産経過の世
代間の相違点には対応のない t 検定と²検
定を用い、類似点は 2 変量の相関を求めた。

調査 2 出生時体重の影響：出生体重別 4 群
比較と非妊娠時 BMI 別 3 群比較

対象の母親を出生体重ごとに 2500g 未満、
2500g 以上 3000g 未満、3000g 以上 3500g 未
満、3500g 以上の 4 群に区分した。今回は
4000g 以上の 6 名は、3500g 以上に含めて解
析を行った。次に、BMI ごとに、BMI 18.5 未
満、ふつつ：BMI 18.5 以上 25.0 未満、肥満：
BMI 25.0 以上の 3 群に区分した。各群間で基
本属性と妊娠出産経過を比較した。

出生体重と非妊娠時 BMI が血圧と次世代の
出生体重に与える影響として、出生体重別 4
群と BMI 3 群それぞれの効果、および、交互
作用の有無を分析した。

出生体重別、BMI 別の群間比較の質的変数
は²乗検定を行った。量的変数は一元配置分
散分析を行ない、その後の検定として
Bonferroni 法を用いた。また、グループ間に
有意差が認められた場合には傾向性の検定
を行った。母親の出生体重と非妊娠時の BMI
に交互作用があるのか、妊娠期の血圧と次世
代の出生体重に対して、それぞれがどのよう
な影響を与えているのかを調べるため、二元
配置分散分析を行った。

統計処理は統計ソフト SPSS ver.18 for

Windows を使用し、危険率は 5%未満を有意
とした。

（6）倫理的配慮

本研究は東北大学医学部医学系研究科倫
理審査委員会の承認を得て実施した。

対象者に、研究の趣旨、研究への同意は自
由意思であり、研究に同意しない場合でも診
療上の不利益は生じないこと、また、途中で
参加を取りやめることも可能なこと、個人情
報保護のため施設や個人が特定されないよ
うすべて番号で処理すること、データは本研
究者以外ふれないこと、目的外使用のないこ
とを口頭と文書で説明したうえで同意書を得
た。さらに、母子健康手帳のコピーは鍵の
かかる保管庫にて厳重に保管し、研究終了後
はシュレッダーにかけ破棄することを保証
した。各人の同意書が綴じられた診療録は各
施設の定めにとつて保管した。

4. 研究成果

調査 1 では、4 施設 724 冊 362 組の母子健
康手帳のコピーから得られたデータを用い
た。一世代目は 1967 年から 1984 年、二世
代目は 2001 年から 2009 年に出生していた。

調査 2 では、平成 20 年から 21 年に出生し
た 794 冊分 397 組の母子健康手帳のコピー
から得られたデータを用いた。3 施設母親の出
産年齢は平均 32.8±4.5 歳、分娩歴は初産 225
名、経産 160 名であった。母親自身の出生体
重は平均 3153.0±392.5g であった。非妊娠
時の身長は平均 158.5±5.1cm、体重は平均
52.2±7.1kg、BMI は平均 20.8±2.6 であった。
妊娠期間中の平均血圧は、収縮期血圧が
112.1±9.5mmHg で拡張期血圧は 66.6±
6.5mmHg であった。次世代の出生体重は、平
均 3047.7±380.8g であった。

（1）調査 1：一世代目と二世代目の妊娠出産
経過比較

基本属性比較

結婚年齢は一世代目 23.6±2.9 歳で、二世
代目が 27.4±3.8 歳と高かった ($p<0.001$)。
初産/経産の割合、職業の有無は有意差を認
めなかった。身長は一世代目 156.1±4.9cm
で二世代目が 158.5±5.0cm と高かった
($p<0.001$)。非妊娠時の体重はそれぞれ
51.0±5.6 kg と 52.0±6.7 kg、BMI はそれぞ
れ 20.9±6.7 kg/m²、20.7±2.6 kg/m²と有意
差を認めなかった。

妊娠経過

妊娠全期間中の平均血圧は、SBP では、一
世代目が 115.6±10.9mmHg で二世代目は
111.7±9.6mmHg と低く ($p<0.001$)、DBP は、
一世代目が 65.1±8.5mmHg で二世代目が 66.6
±6.6mmHg と高かった ($p=0.010$)。尿糖陽性
者人数は一世代目 13 名 (4.5%) で二世代目
が 34 名 (9.4%) と多かった ($p=0.017$)。尿
蛋白陽性者人数、高血圧の有無は、いずれも

有意差を認めなかった。体重増加量は、一世代目が 12.0 ± 3.5 kg で二世代目は 10.1 ± 3.5 kg と軽かった ($p < 0.001$)。

出産経過

在胎週数は、一世代目 39.9 ± 1.4 週と二世代目の 39.5 ± 1.2 週より有意に長く ($p < 0.001$)、分娩時出血量は、一世代目 275.5 ± 250.8 g で二世代目が 466.6 ± 323.1 g と有意に多かった ($p < 0.001$)。分娩様式は、一世代目の帝王切開人数が 17 名 (4.7%) で二世代目が 95 名 (26.5%) と有意に多かった ($p < 0.001$)。分娩時時間はそれぞれ 578.2 ± 539.5 分, 641.9 ± 494.7 分と有意差を認めなかった。出生児の身体測定値では、一世代目が出産した児の体重は 3155.0 ± 384.8 g で二世代目が出産した児は 3047.5 ± 371.4 g と有意に軽く ($p < 0.001$)、身長も一世代目が出産した児は 49.6 ± 2.4 cm、二世代目が出産した児は 48.7 ± 1.9 cm と有意に低かった ($p < 0.001$)。逆に、頭囲は一世代目が出産した児は 33.1 ± 1.8 cm で二世代目が出産した児が 33.6 ± 1.2 cm と有意に大きかった ($p < 0.001$)。

(2) 調査 1: 一世代目と二世代目の妊娠出産経過関連

非妊娠時体型

一世代目と二世代目の間で、身長 ($r = 0.433$, $p < 0.001$)、体重 ($r = 0.226$, $p = 0.009$)、BMI ($r = 0.267$, $p = 0.002$) はともに統計学的に有意な正の関連を示した。

妊娠経過

一世代目と二世代目の間で、妊娠中期平均 SBP ($r = 0.222$, $p < 0.001$)、DBP ($r = 0.158$, $p = 0.003$)、妊娠後期平均 SBP ($r = 0.180$, $p = 0.023$)、DBP ($r = 0.126$, $p = 0.017$)、体重増加量 ($r = 0.214$, $p = 0.015$) はいずれも有意な正の関連を示した。

出産経過

一世代目と二世代目の間で、在胎週数、分娩時間、分娩時出血量、分娩様式のいずれも有意な関連を示さなかった。出生児の身体測定値において、二世代目の出生体重は三世代目の出生体重 ($r = 0.301$, $p < 0.001$)、頭囲 ($r = 0.122$, $p = 0.022$) と有意な正の関連を示した。

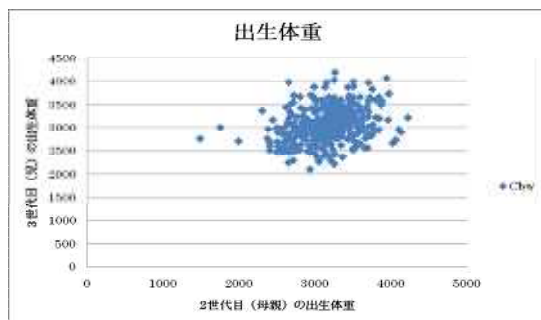


図 1 二世代目と三世代目の出生体重

(3) 調査 2: 出生体重別 4 群比較

2500g 未満群は 12 名, 2500g 以上 3000g 未満群は 113 名, 3000g 以上 3500g 未満群は 199 名, 3500g 以上群は 70 名であった。

4 群の属性 (結婚年齢, 出産年齢, 出生体重, 非妊娠時の身長と体重, BMI)

出生体重は, 2500g 未満群は 2225.9 ± 315.6 g, 2500g 以上 3000g 未満群は 2770.4 ± 157.2 g, 3000g 以上 3500g 未満群は 3228.8 ± 146.2 g, 3500g 以上群は 70 名であった。非妊娠時の身長は, 2500g 以上 3000g 未満群が 157.1 ± 4.7 cm と低く, 3500g 以上群の身長が 160.1 ± 4.9 cm と高かった。グループ間で有意差が認められ ($p = 0.001$)、正の傾向性がみられた ($p = 0.035$)。体重は, 2500g 未満群が 49.9 ± 10.6 kg で, 3500g 以上群が 53.5 ± 7.6 kg であった。グループ間で有意差は認めなかった ($p = 0.187$)。BMI は, 2500g 群が 20.2 で, 2500g 以上 3000g 未満群が 20.9 であった。グループ間で有意差は認められなかった ($p = 0.787$)。

妊娠期の血圧

出生体重別の妊娠各期の血圧は表 3 に示した。4 群間で有意差が認められたのは、後期 SBP のみで、2500g 以上 3000g 未満群の血圧が 116.1 ± 9.8 mmHg と高かった ($p = 0.032$)。傾向性はなかった ($\text{trend } p = 0.501$)。ただし、妊娠各期の SBP と DPB とともに 2500g 以上 3000g 未満群が他の群に比べ高い傾向を示した。そこで、2500g 未満群 12 名を除いた 3 群で比較を行った。その結果、3 群間で、初期 SBP、中期 SBP、後期 SBP いずれも 2500g 以上 3000g 未満群の血圧が有意に高かった。傾向性の検定において、出生体重が軽くなると血圧が高くなる負の関連がみられた。拡張期血圧では、初期 DBP、中期 DBP、後期 DBP とともにグループ間で有意差を認めなかった。しかし、収縮期血圧同様に傾向性の検定において、出生体重と拡張期血圧には負の関連がみられた。

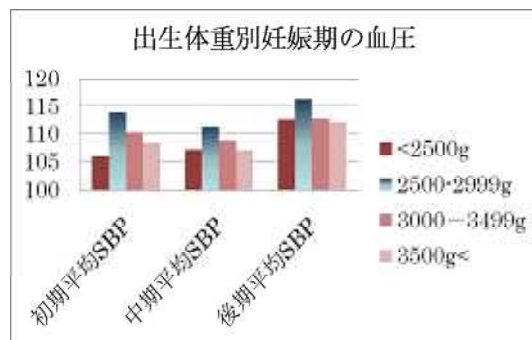


図 2 出生体重別妊娠期の SBP

次世代の出生時の体重・身長・頭囲

4 群間で出生時の体重、身長、頭囲いずれも有意差を認めた。出生体重が軽くなるにつれ、体重が軽く、身長が低く、頭囲が小さくなる正の関連がみられた。

(4) 調査2：非妊娠時 BMI 別 3 群比較

BMI 別では、BMI18.5 未満群は 57 名、18.5 以上 25 未満群は 269 名、25 以上群は 29 名であった。

3 群の属性（結婚年齢、出産年齢、出生体重、非妊娠時の身長と体重、BMI）

BMI は、18.5 未満群は 17.8 ± 0.7 、18.5 以上 25 未満群は 20.7 ± 1.5 、25 以上群は 27.2 ± 2.1 であった。出生体重は、18.5 未満群 $3069.8 \pm 449.2\text{g}$ 、18.5 以上 25 未満群 $3160.8 \pm 387.0\text{g}$ 、25 以上群 $3132.1 \pm 381.7\text{g}$ で有意差を認めなかった。非妊娠時の身長は、それぞれ 18.5 未満群が $158.6 \pm 4.2\text{cm}$ 、18.5 以上 25 未満群が $158.8 \pm 5.1\text{cm}$ 、25 以上群が $156.6 \pm 6.9\text{cm}$ で有意差を認めなかった。体重は 18.5 未満群が $44.7 \pm 2.9\text{kg}$ 、18.5 以上 25 未満群 $52.3 \pm 4.8\text{kg}$ 、25 以上群 $66.8 \pm 7.9\text{kg}$ であった。有意差が認められ ($p < 0.001$)、正の傾向性がみられた ($p < 0.001$)。

妊娠期の血圧

BMI 別の妊娠期の血圧は表 6 に示した。妊娠各期の SBP と DPB とともにグループ間で有意差を認め、いずれも BMI25 以上群の血圧が他の群に比べ高かった。傾向性の検定において、BMI が高くなると血圧が高くなる正の関連がみられた。

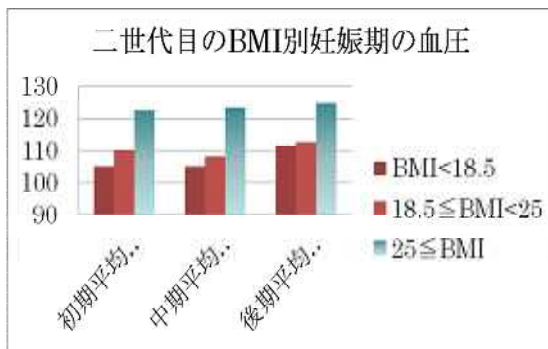


図 3 BMI 別妊娠期の SBP

次世代の出生時の体重・身長・頭囲

体重は、18.5 未満群は $2897.3 \pm 375.2\text{g}$ 、18.5 以上 25 未満群は $3073.8 \pm 558.7\text{g}$ 、25 以上群 $3000.2 \pm 496.7\text{g}$ であった。グループ間で有意差を認めたが ($p = 0.005$)、傾向性はなかった ($p = 0.245$)。身長は、18.5 未満群 $48.2 \pm 1.8\text{cm}$ 、18.5 以上 25 未満群は $48.8 \pm 1.8\text{cm}$ 、25 以上群は $48.1 \pm 2.2\text{cm}$ であった。グループ間で有意差を認めたが ($p = 0.029$)、傾向性はなかった。頭囲は、18.5 未満群は $33.2 \pm 1.3\text{cm}$ 、18.5 以上 25 未満群は $33.6 \pm 1.2\text{cm}$ 、25 以上群は $33.5 \pm 1.1\text{cm}$ であった。グループ間で有意差を認めたが ($p = 0.029$)、傾向性はなかった ($p = 0.193$)。

(5) 出生体重別 4 群と BMI3 群それぞれの効果、および、交互作用

出生体重と非妊娠時 BMI が妊娠期の血圧に

与える影響

妊娠各期の SBP と DBP に対して、出生体重と非妊娠時の BMI の交互作用は認められなかった。妊娠各期の SBP と DBP には非妊娠時 BMI の主効果が有意に認められた (各期とも $p < 0.001$)。

出生体重と非妊娠時 BMI が次世代の出生体重に与える影響

次世代の出生体重に対して、出生体重と非妊娠時の BMI の交互作用は認められなかった。次世代の出生体重には妊婦の出生体重の主効果が有意に認められた ($p = 0.001$)。

(6) まとめ

本研究では、妊娠中期から後期の血圧に関して母娘の世代間に有意な正の関連が認められた。これまでに妊娠中の血圧を母娘の間で検討した研究は国内外になく、他の研究結果と比較することはできないが、過去に報告された非妊時の母娘の相関係数とほぼ同等の値であった。親子のペアの中で母娘が最も強い関連を示した理由として、過去の研究では脂肪分布や筋肉の発達の程度に男女間で違いがあることが示唆されているが、本研究においても非妊娠時の身長、体重、BMI に有意な正の関連がみられ、また、妊娠時の体重増加量にも関連がみられたことは、母娘の妊娠時血圧の関連を説明する一つの要因として考えられる。生活習慣病の胎児期起源仮説に基づいて本研究結果を解釈すると、第一世代と第二世代が各々妊娠した場合、その妊娠中の血圧に関連があるということは、第一世代と第二世代が胎内にいる時の環境が類似していた可能性が考えられる。本研究で母娘の妊娠経過に関連がみられたことから、早期より合併症の予防を目指した介入を行うことができる可能性が示唆された。

また、Tamakoshi らは健康成人を対象に、出生体重を 2500g 未満、2500~2999g、3000~3499g、3500g 以上の 4 群にわけ高血圧の頻度の関連を検討した。その結果、出生体重の軽い群で高血圧の頻度が高かったと報告している。このような、出生体重と小児期以降の血圧との関係を分析した研究はまだ少なく、成人を対象とした疫学調査が散見されるのみである。そのため、出生体重と生活習慣病との関連が明確には示されていないのが現状である。さらに、女性の出生体重をもとにした、その女性の妊娠出産経過との関連を調査した研究は本邦においてはまだない。本研究結果より、出生体重 2500g 群を除くと、出生体重と妊娠期の血圧には負の関連があることが示唆された。出生体重 2500g 未満は多群と比較して遜色のない結果を示しており、従って、今後詳細な検討が必要ではあるが生存バイアスがかかっていると考えられた。さらに、非妊娠時の BMI が妊娠期の血圧に影響する因子であることから、妊娠前から

の適正な体重コントロールが必要であることが示された。また、胎児の成長を規定する因子として、母親自身の出生体重の有用性が高いと考えられる。

以上より、出生体重をはじめとする母子健康手帳の記載事項は、生活習慣病の新たな予防対策を立案する際に、重要な情報源となると推察される。さらに母子健康手帳を代々受け継ぐことが、妊娠中の合併症の予防、さらにはその先に続いてゆく世代の健康に繋がる可能性が期待される。

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0件)

〔学会発表〕(計3件)

1. 田辺圭子

母娘2世代における妊娠出産経過とDOHaD.

宮城母性衛生学会(教育講演)

2009年10月25日 宮城県仙台市

2. 田辺圭子

母娘2世代の母子健康手帳にみる妊娠出産経過の世代間比較

日本母性衛生学会

2009年9月28日 神奈川県横浜市

3. 田辺圭子

妊婦の出生体重が妊娠経過の血圧に与える影響

日本周産期・新生児医学会

2009年7月13日 愛知県名古屋市

〔図書〕(計0件)

〔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:

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

田辺 圭子 (TANABE KEIKO)

名古屋大学・医学部(保健学科)・准教授

研究者番号: 40508959