

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 15 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592462

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群の発症予防戦略構築のための研究～産科学と疫学と免疫学の融合～

研究課題名(英文) Epidemiological and immunological research for strategy to prevent development of hypertensive disorders during pregnancy

研究代表者

塩崎 有宏 (ASHIOZAKI, Arihiro)

富山大学・大学病院・講師

研究者番号：00235491

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧腎症(PE)の発症率は男児妊娠に比べ女児妊娠に多かったが、妊娠高血圧(GH)では差がなかった。なぜPEが女児妊娠で多いかを免疫学的に検討したところ、女児を妊娠している体格指数(BMI)の低い(やせた)妊婦および男児を妊娠しているBMIの高い(太った)妊婦においてヘルパー1型T細胞(Th1)優位になりやすいことがわかった。また疫学的に検討したところ、女児を妊娠しているBMIの低い(やせた)妊婦ほどPEの発症率が高く、BMIが高くなるに従い、女児優位の傾向がなくなった。疫学的にも免疫学的にもGHとPEとは異なる疾患であることから、それらの発症予防には異なる治療戦略が必要である。

研究成果の概要(英文)：The incidence rate of preeclampsia (PE) was higher in mothers carrying a male fetus than in those carrying a female fetus. But there was no difference in the incidence rate of gestational hypertension (GH) between the mothers with a male fetus and those with a female fetus. When the effect of fetal gender on the prevalence of PE was examined immunologically, it was found that both a lean (lower body mass index [BMI]) mother carrying a female fetus and an obese (higher BMI) mother carrying a male fetus tended to become a helper type 1 lymphocyte (Th1) predominance. Moreover, epidemiologically, the thin (lower BMI) mothers carrying a female fetus have a high incidence rate of PE and this tendency of female predominance was lost when mother became obese (higher BMI). Since, immunologically and epidemiologically, the etiology of PE is different from that of GH, a new medical treatment strategy and an education program for prevention of GH and PE before conception are warranted.

研究分野：周産期医学

キーワード：妊娠高血圧症候群 妊娠高血圧 妊娠高血圧腎症 周産期登録データベース Th1：Th2細胞比 疫学

1. 研究開始当初の背景

妊娠高血圧症候群 (Pregnancy-induced hypertension: PIH) には、妊娠中に血圧のみが上昇する妊娠高血圧 (Gestational hypertension: GH) と、妊娠中に高血圧と蛋白尿が出現する妊娠高血圧腎症 (Preeclampsia: PE) とからなっている。妊娠高血圧症候群は、初産婦に多い、再婚した場合、新パートナーとの初めての妊娠の際に生じやすい、最終分娩から 10 年以上経過した妊娠に多い、胎児が全くの異物である代理懐胎に多い、などの事実が知られているが、これらはすべて免疫学的機構が妊娠高血圧症候群の発症に深く関与することを示している。

我々は既に妊娠高血圧症候群のうち、特に妊娠高血圧腎症ではヘルパー T 細胞タイプ 1 (Th1) / ヘルパー T 細胞タイプ 2 (Th2) 比が Th1 に傾くこと (Clin Exp Immunol. 117, 550-557, 1999; Am J Reprod Immunol. 41, 297-306, 1999)、Th2 優位の妊娠高血圧腎症も少数ながら存在するが、蛋白尿が分娩後も長期間持続することを報告してきている (産婦人科の実際、査読無、57, 23-30, 2008)。また、妊娠高血圧腎症において Th1 免疫優位になるのは T リンパ球 (T 細胞) であり、ナチュラルキラー (NK) 細胞の関与が少ないうことも明らかにしている (J Reprod Immunol. 91, 56-63, 2011)。さらに妊娠高血圧症候群を免疫学的寛容の破綻と考へて、免疫寛容を誘導する制御性 T 細胞 (Treg) が妊娠高血圧腎症の末梢血や着床部で減少することを報告した (J Assist Reprod Genet. 24, 379-386, 2007)。

一方、我々はこれまでに、日本産科婦人科学会 (日産婦) 周産期データベース (DB) を用いて、日本における主な産科合併症のリスク因子を明らかにし (J Obstet Gynaecol Res 37, 1447-1454; 日本周産期・新生児医学会雑誌、2009、45:1018-1020)、また妊娠高血圧腎症では単胎妊娠でも双胎妊娠でも女児を妊娠している場合に発症しやすいこと、一絨毛膜双胎と二絨毛膜双胎では妊娠高血圧症候群の発症の危険性は変わらないことを明らかにしている (J Reprod Immunol. 2011、89, 133-139)。また本邦における妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症との相違点に関する研究を行い、両者に共通したリスク因子は 35 歳以上、初産、糖尿病合併、腎疾患合併であること、妊娠高血圧単独のリスク因子は 40 歳以上の高齢妊娠と肥満であること、妊娠高血圧腎症単独のリスク因子は初産、腎疾患合併、胎児が女児であることを既に報告している (J Obstet Gynaecol Res. 2013; 39(2):492-9)。また妊娠高血圧腎症は早発型に多く、子宮内胎児発育不全 (FGR) も多かったが、妊娠高血圧では遅発型が多く、FGR の頻度も少なかった。しかし少数例存在する妊娠高血圧早発型は FGR を 50-60% に認めたことも明らかにしている。

2. 研究の目的

1) 周産期登録 DB の症例数を増やして、妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症との共通点と相違点を明らかにすること

2) 日本ではなぜ女児を妊娠すると妊娠高血圧腎症の発症が多くなるのかを疫学的見地から解明すること

3) 日本ではなぜ女児を妊娠すると妊娠高血圧腎症の発症が多くなるのかを免疫学的見地から解明すること

4) 妊婦への出生前教育における資料として有効活用するために、妊婦さんの情報のみを用いて、分娩前に妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症の発症オッズ比の予測式を開発すること

3. 研究の方法

(1) 以前の研究で使用していた DB (2001 年 ~ 2005 年) の症例数は単胎約 24 万症例、双胎約 1 万症例と少なかった。これに比べ海外の報告では膨大な症例数を用いた研究報告が多く、世界と肩を並べての議論ができなかった。そこで今までに我々が報告してきた研究結果を再確認するために、2006 年 ~ 2010 年の 5 年間分を追加して疫学的に再検討を行った。

a. 単胎妊婦のうち、正常血圧妊婦 (NBP)、妊娠高血圧妊婦 (GH)、妊娠高血圧腎症妊婦 (PE) を抽出し、それぞれの群において男児を妊娠している妊婦と女児を妊娠している妊婦の比率 (男児妊娠 / 女児妊娠) を検討した。

b. 双胎妊婦を 男児 2 人を妊娠している一絨毛膜二羊膜性 (MD) 双胎、女児 2 人を妊娠している一絨毛膜二羊膜性 (MD) 双胎、男児 2 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎、男児 1 人女児 1 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎、女児 2 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎、の 5 群に分け、それぞれの群における妊娠高血圧症候群 (PIH)、妊娠高血圧 (GH)、妊娠高血圧腎症 (PE)、重症妊娠高血圧腎症 (severe PE) の発症頻度について初産のみ、経産のみ、初産 + 経産で検討した。

(2) なぜ女児を妊娠すると妊娠高血圧腎症の発症が多くなるのかを疫学的に検討するために、妊娠高血圧 (GH)、妊娠高血圧腎症 (PE) の有病率を母体年齢、非妊時体格指数 (Body Mass Index, BMI)、分娩時 BMI を共変数とした 2 重層別解析法を用いて検討した。

(3) 富山大学の倫理委員会の承認を得た後、当院を含めた 3 施設において、妊娠高血圧腎症 (PE) と診断された単胎妊婦 62 名を対象とした。書面による承諾を得た後、末梢血からリンパ球を分離し、カルシウムイオノフォアと Phorbol-12, -myristate-13-acetate (PMA) で刺激 24 時間後に、Th1 細胞から分泌される Th1 サイトカインであるインターフェロン (IFN) と Th2 細胞から分泌される Th2 サイトカインであるインターロイキン 4 (IL-4) をフローサイトメトリー法を用い

て調べ、Th1/Th2 バランスの指標である Th1/Th2 比 (= IFN /IL-4) を検討した。Th1/Th2 比に与える影響を調べるために、母体の情報(分娩時年齢、分娩時 body mass index [BMI])ならびに児の情報(性別、出生体重)、胎盤の情報(胎盤重量)を得た後、共分散解析 (analysis of covariance, ANCOVA) を行った。

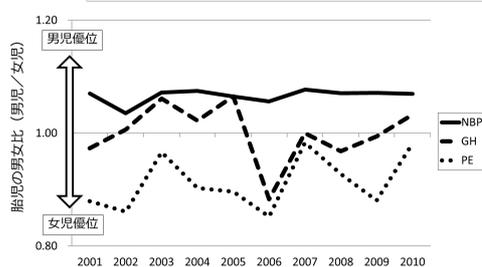
(4) 日産婦周産期 DB を用いた妊婦が将来 GH あるいは PE を発症する予測式の開発
日本産科婦人科学会周産期登録データベース (2001~2010 年、約 60 万症例) のうち、単胎妊娠症例を用いた。単変量解析にて有意差のあったリスク因子を抽出後、GH、PE を目的変数とし、分娩時年齢、分娩回数、胎児性別、妊娠中喫煙、高血圧、糖尿病、腎疾患、非妊時 BMI の 8 つのリスク因子を説明変数として、ロジスティック回帰分析を行い、PIH となるロジットスコア (対数オッズ比) を求めた。多変量解析において、全変数を選択した際に近似計算が発散した場合には、前進的変数増減法 (stepwise forward selection method) を用いて変数を選択した。ロジットスコア (対数オッズ比) L は以下のように算出した: $L = \text{定数} + A \times (\text{分娩時年齢 [歳]}) + B \times (\text{分娩回数: 初産}=0, \text{経産}=1) + C \times (\text{児性別: 男児妊娠}=0, \text{女児妊娠}=1) + D \times (\text{妊娠中喫煙: なし}=0, \text{あり}=1) + E \times (\text{本態性高血圧: なし}=0, \text{あり}=1) + F \times (\text{糖尿病: なし}=0, \text{あり}=1) + G \times (\text{腎疾患なし}=0, \text{あり}=1) + H \times (\text{非妊時 BMI [kg/m}^2])$ 。PIH になる確率 (有病率) p は、 $p = 1 / (1 + \exp(-L))$ で計算した。日産婦周産期 DB から求められる有病率 P との比 (p / P) より PIH 発症オッズ比を計算した。

4. 研究成果

(1) 日産婦周産期登録 DB を用いた疫学的検討

a. 単胎妊婦の正常血圧妊婦 (NBP)、妊娠高血圧 (GH)、妊娠高血圧腎症 (PE) における胎児の男女比 (男児 / 女児) の年次推移を検討したところ、図 1 に示すように、2001 年~2010 年の 10 年間を通して正常血圧妊婦 (NBP) は男児優位、妊娠高血圧 (GH) では変動はあるものの男女比は 1 であったのに対し、妊娠高血圧腎症 (PE) では女児優位であった。

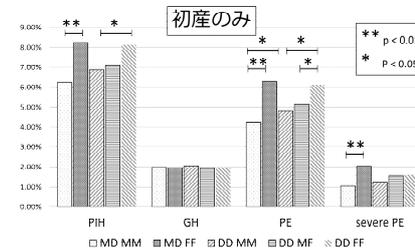
図1 正常血圧妊婦 (NBP)、妊娠高血圧 (GH)、妊娠高血圧腎症 (PE) における胎児の男女比 (男児 / 女児) の年次推移
MFICU Network in Japan, 2001-2010



b. 初産のみの検討 (図 2): 男児 2 人を妊娠している一絨毛膜二羊膜性 (MD) 双胎に比べ、

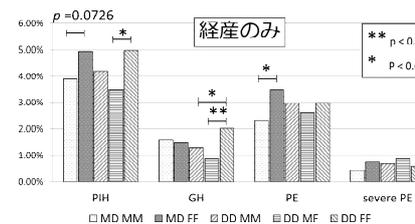
女児 2 人を妊娠している一絨毛膜二羊膜性 (MD) 双胎の方が妊娠高血圧症候群 (PIH)、妊娠高血圧腎症 (PE)、重症妊娠高血圧腎症 (severe PE) の頻度が有意に多かった。つまり、女児を妊娠しているほうが有意に妊娠高血圧症候群 (PIH)、妊娠高血圧腎症 (PE)、重症妊娠高血圧腎症 (severe PE) になりやすいことが再確認できた。同様に男児 2 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎に比べ、女児 2 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎において妊娠高血圧症候群 (PIH)、妊娠高血圧腎症 (PE) の頻度が有意に多かった。また男児 1 人女児 1 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎では、男児 2 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎と女児 2 人を妊娠している二絨毛膜二羊膜性 (DD) 双胎との間の頻度であった。

図2 胎児性別からみた双胎 (MD + DD) における PIH/GH/PE/severe PE の発症頻度
MFICU Network in Japan, 2001-2010



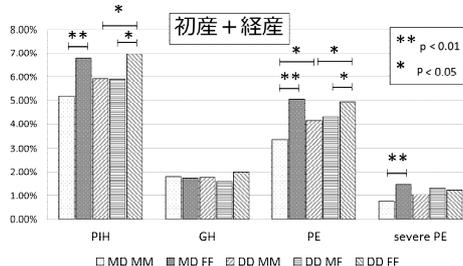
c. 経産のみの検討 (図 3):

図3 胎児性別からみた双胎 (MD + DD) における PIH/GH/PE/severe PE の発症頻度
MFICU Network in Japan, 2001-2010



d. 初産 + 経産での検討 (図 3):

図4 胎児性別からみた双胎 (MD + DD) における PIH/GH/PE/severe PE の発症頻度
MFICU Network in Japan, 2001-2010

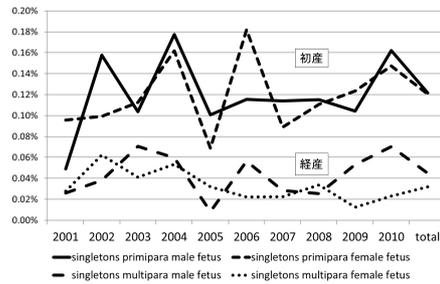


e. 単胎妊婦における子癇の発症率の検討 (図 5):

単胎妊婦における子癇の発症率を胎児の性別ならびに初産経産別に分けて検討したところ、子癇の発症率は男児を妊娠している場合と女児を妊娠している場合との間で差がなかった。また初産における子癇の発症率は

0.12%で、経産における発症率 0.04%の約 3 倍であった。

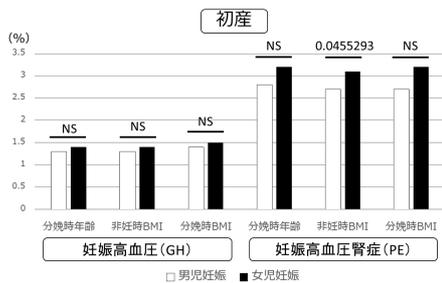
図5 単胎における子癩の発症頻度 男児妊娠 vs 女児妊娠 MFICU Network in Japan, 2001-2010



(2) 男児を妊娠した場合に比べ、女児を妊娠した場合に妊娠高血圧腎症が多くなることについての疫学的検討 (図 6):

上記 DB を用いて非妊時 BMI と胎児性別が GH あるいは PE の発症にどのように関与しているかを疫学的に検討したところ、初産では女児を妊娠している非妊時 BMI の低い (妊娠前にやせている) 妊婦ほど妊娠高血圧腎症の発症率が高く、非妊時 BMI が高くなると (妊娠前に既に太っていると)、女児を妊娠している場合に妊娠高血圧腎症が起こりやすいという傾向がなくなった。

図6 年齢やBMIを共変数としたGH・PEの有病率の比較 2重層別解析、交互作用 (異質性) の検定

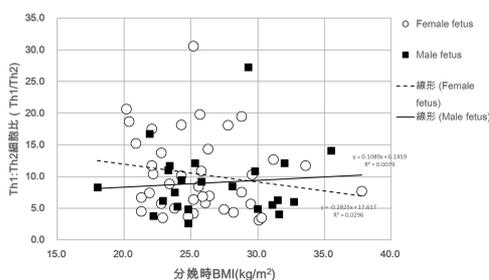


これに対し、妊娠高血圧では非妊時 BMI との関連性はなかった。

(3)男児を妊娠した場合に比べ、女児を妊娠した場合に妊娠高血圧腎症が多くなることについての免疫学的検討 (図 7-10):

Th1/Th2 比が高値となる理由として胎児性別と母体非妊時 BMI が関連しており、女児を妊娠している BMI の低い (やせた) 妊婦および男児を妊娠している BMI の高い (太った) 妊婦において Th1/Th2 比は高くなる (Th1 優位になる) 傾向があった ($P = 0.131998$) (図 7)。

図7 分娩時BMIとTh1:Th2細胞比 (Th1/Th2)



これに対し、母体年齢、児体重、胎盤重量は Th1/Th2 比に影響を与えていなかった (図 8 - 10)。

図8 母体年齢とTh1:Th2細胞比

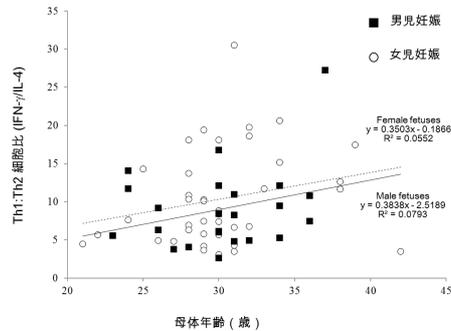


図9 児体重とTh1:Th2細胞比

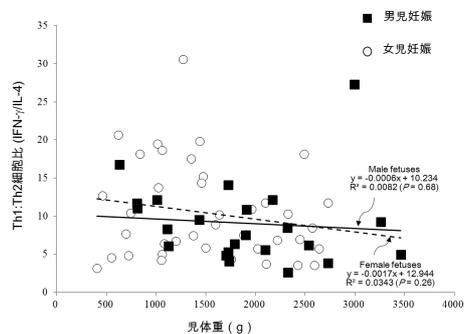
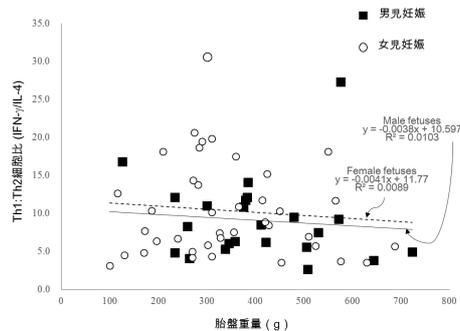


図10 胎盤重量とTh1:Th2細胞比



4) 妊婦の情報を用いて、妊娠高血圧 (GH) や妊娠高血圧腎症 (PE) の発症オッズ比予測式の開発:

予測式には妊婦の年齢、分娩回数、胎児性別、妊娠中喫煙、糖尿病、腎疾患、身長と体重を入れるだけで、妊婦さんがどれくらいのオッズ比で妊娠高血圧 (GH) や妊娠高血圧腎症 (PE) を発症するかを具体的な数字が算出できる (図 11、12)。

図11 GH・PE発症オッズ比算出例(その1)

20歳、初産、妊娠中喫煙なし、HTなし、DMなし、腎疾患なし、157cm、50kg、非妊時BMI 20.3

GH・PE予測スコアシート

分娩回数(初産:0, 経産:1)	20	この色の部分のみ記入してください		
胎児性別(男:0, 女:1)	0			
妊娠中喫煙(なし:0, あり:1)	0			
空腹血糖値(なし:0, あり:1)	0			
腎疾患(なし:0, あり:1)	0			
身長(cm)	157			
非妊時体重(kg)	50			
BMI(kg/m ²)	20.284768			
毎胎産率 (R)		この妊婦の有病率(%)	この妊婦の発症オッズ比	自産婦の有病率(%)
GH発症予測スコア(0)	-6.069854	0.0	0.5	1.3
PE発症予測スコア(0)	-0.02834	0.000665	0.7	2.6

図12 GH・PE発症オッズ比算出例(その2)

32歳、初産、妊娠中喫煙なし、
HTなし、DMなし、腎疾患なし、
157cm、76kg、非妊時BMI30.8

GH・PE予測スコアシート

分娩週年齢(歳)	32
分娩回数(初産:0、経産:1)	0
胎児性別(男:0、女:1)	0
妊娠中喫煙(なし:0、あり:1)	0
本態性高血圧(なし:0、あり:1)	0
糖尿病(なし:0、あり:1)	0
腎疾患(なし:0、あり:1)	0
身長(cm)	157
非妊時体重(kg)	76
BMI(kg/m ²)	30.832894

この色の部分のみ記入してください

合併症がなくても
BMIが30になるだけで
PIHの発症オッズ比が2~3倍になる。

GH発症予測ロジックスコア(O)	-3.286121	0.0755907
PE発症予測ロジックスコア(O)	-2.722005	0.080905

	この妊娠の 有病率(%)	この妊娠の 発症オッズ比	日本産科 協会の 有病率(%)
GH	3.0	2.9	1.3
PE	6.2	2.4	2.6

さらに具体的なオッズ比で説明できるようなノモグラムも作成した。これらを用いることで妊娠高血圧(GH)や妊娠高血圧腎症(PE)の発症予防教育の資料として活用できると思われる。

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5件)

- 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、齋藤滋：疫学調査からみたPIH - 最近の動向 周産期医学 2014; 44: 1415-1423.
- 塩崎有宏、齋藤 滋：妊娠高血圧症候群のリスク因子。医学のあゆみ 2014; 250: 541-545.
- 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、齋藤 滋：胎児性別と妊娠高血圧症候群 日産婦周産期登録データベースからの解析 産婦人科の実際 2012; 61: 2013-2019.
- 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、齋藤 滋：データベース：利用の実際 妊娠高血圧症候群 周産期医学 2013; 43: 1235-1239.
- Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S: Comparison of risk factors for gestational hypertension and preeclampsia in Japanese singleton pregnancies. J Obstet Gynaecol Res. 2013; 39: 492-9.

[学会発表](計8件)

- 塩崎有宏、齋藤 滋：妊娠高血圧症候群の発症予防戦略構築にむけて 産科学と疫学と免疫学の融合 妊娠高血圧症候群に関連するシンポジウム 第29回日本生殖免疫学会学術集会; 2014 Dec 11-12; 東京.
- 塩崎有宏、草開 妙、鮫島 梓、伊藤実香、米田徳子、米田 哲、齋藤 滋、鈴木俊治、成瀬勝彦、小林 浩。胎児性別と母体BMIがTh1優位型の妊娠高血圧腎症の発症に及ぼす影響。第50回日本周産期・新生児医学会学術集会; 2014 July 13-15; 浦安.
- Shiozaki A, Suzuki S, Naruse K, Soeda S, Ono Y, Sameshima A, Yoneda N, Yoneda S, Kobayashi H, Saito S. Impact of maternal body mass index and fetal sex on Th1/Th2 cytokine balance in preeclampsia. XIX ISSHP World

Congress; 2014 Oct 26 - 29, New Orleans.

- Shiozaki A, Suzuki S, Naruse K, Soeda S, Ono Y, Sameshima A, Yoneda N, Yoneda S, Kobayashi H, Saito S. Impact of maternal body mass index and fetal sex on Th1:Th2 cell ratio in preeclampsia. The 46th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. 2014 Sep 18-20; Tokyo.
- Shiozaki A, Matsuda Y, Satoh S, Saito S. Workshop: Epidemiology of preeclampsia in Japan. The 46th International Congress on Pathophysiology of Pregnancy. 2014 Sep 18-20; Tokyo.
- 塩崎有宏、田中智子、草開 妙、津田 桂、津田さやか、鮫島 梓、米澤理可、伊藤実香、米田徳子、米田 哲、佐藤昌司、齋藤 滋：妊娠高血圧腎症は女兒妊娠に多いが、妊娠高血圧、子癇では児の性別はリスクとはならない～日産婦周産期登録データベース10年分(2001～2010年)を用いた解析～ 第65回日本産科婦人科学会学術講演会、2013.5 札幌
- Shiozaki A, Miura K, Yoneda N, Yonezawa R, Takemura K, Masuzaki H, Saito S: A rare case of partial mole and co-existing normal fetus originated from one embryo shows preeclampsia-like symptoms at 19 weeks gestation: Angiogenic imbalances in molar placenta leading to hypertension, proteinuria and pleural effusion. 2012 IFPA meeting, 2012.9 Hiroshima
- 塩崎有宏、松田義雄、佐藤昌司、齋藤 滋。わが国の単胎妊娠例における妊娠高血圧と妊娠高血圧腎症との相違点 - 日産婦DBからの解析 - 第64回日本産科婦人科学会学術講演会、2012.4 神戸

6. 研究組織

(1) 研究代表者

塩崎 有宏 (SHIOZAKI Arihiro)
富山大学・大学病院・講師
研究者番号: 00235491

(2) 研究分担者

齋藤 滋 (SAITO Shigeru)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授
研究者番号: 30175351