

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：32206

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26463442

研究課題名(和文) 妊娠高血圧症候群(PIH)ハイリスク妊婦の体水分に関する基礎研究

研究課題名(英文) Maternal hydration status in women with risk factors for pregnancy induced hypertension

研究代表者

中田 かおり (NAKADA, Kaori)

国際医療福祉大学・保健医療学部看護学科・准教授

研究者番号：70469980

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：妊娠高血圧症候群(PIH)発症のリスク因子をもつ妊婦の体水分に焦点をあて、妊婦のPIH発症/妊娠末期の血圧上昇リスクの低下につながる評価指標の基盤となるデータセットを作成した。PIHに関する研究デザインの標準化に向けた動向を視野に入れ、正期産期に発症する血圧上昇のサブタイプの中でも妊娠中の生理的变化への一時的な不適応や、心理・社会的因子に起因する症状が含まれる可能性に着目し、生理学的指標と臨床因子、日常生活行動を含めた多変量モデルによる前向き縦断的デザインとした。

研究成果の概要(英文)：This study developed a basic data set focusing on maternal hydration status in women with risk factors for pregnancy induced hypertension. The data set was generated as for developing evaluation tools in order to lower risks of elevated blood pressure at late pregnancy. The data set is a multivariable model including biological indices, clinical phenomenon and activities of daily life with a prospective longitudinal design. The hypothesis that not all preeclampsia is the same, that subtypes may be present, and a proposal for standardization of preeclampsia research designs were considered. Also, it is considered that there might be a possible subtype of elevated blood pressure at term which caused by transient maladaptation to a normal physiological process during pregnancy and/or caused by socio-psychological factors.

研究分野：生涯発達看護学

キーワード：妊婦 高血圧 体水分 生体インピーダンス法 基礎研究

1. 研究開始当初の背景

妊娠期の循環血液量・体液量増加のピークにあたる妊娠 28 週から 34 週の間には、妊娠高血圧症候群 (PIH) や妊娠糖尿病、妊娠貧血など、妊娠期特有の合併症が最も心配される (Blackburn, 2013)。この生理的变化への適応を促進し、正常に保つことができれば、これらの合併症の予防につながるのではないかと考えた。そこで現在、異常に発展する前に妊婦の体水分の不均衡を特定して補正し、正常な妊娠経過の維持・促進につなげることができるよう、妊婦健康診査や家庭で実施可能な妊婦の体水分管理方法の開発を目指した基礎研究に取り組んでいる。その中で、生体インピーダンスや生理学的検査値などを含めた影響要因の組み合わせから PIH の予測指標の開発につながる可能性が示唆された。

(1) 妊婦の体水分と予後に関する文献検討

国内外の 83 文献を統合的に検討した結果、家庭用の体組成計にも応用されている生体インピーダンス法を用いて妊婦の体組成を評価する研究が複数報告されていた。これらの研究では、PIH あるいは浮腫を発症した妊婦の生体インピーダンス値は、発症しなかった妊婦とは異なる傾向を示すことが報告された (中田, 2010)。

(2) 生体インピーダンス法による体水分と妊娠・分娩異常との関連

妊婦の体水分を適時に評価する方法として生体インピーダンス法に着目し、その利用可能性を検討するための予備調査を行った。その結果、生体インピーダンスと特定の生理学的検査値および妊娠・分娩異常との関連性が示唆された (中田, 2013)。

(3) 妊婦の安全なくらしにつながる「水と健康」に関する基礎研究

健康な妊婦を対象とした前向き縦断的研究の結果、生体インピーダンスとの関連性が示唆された妊娠・分娩異常は「切迫早産およびその疑い」、「低出生体重」、「妊娠期の血圧上昇」であった。さらに「妊娠期の血圧上昇」がみとめられた妊婦には、生体インピーダンス値が低く、ヘモグロビン値が高い、つまり、体水分は増加している (浮腫) のに血漿量の増加が乏しい、という PIH の病態を示唆する結果が示された。

2. 研究の目的

本研究は、妊娠高血圧症候群 (PIH) ハイリスク妊婦の体水分に焦点をあて、妊婦の PIH 発症 / 妊娠末期の血圧上昇に関連する影響因子・生理学的検査値を特定し、妊婦の PIH 発症 / 妊娠末期の血圧上昇リスクの低下につながる評価指標を作成する基礎研究である。

3. 研究の方法

(1) 文献検討

妊婦の体水分や妊娠期の血圧上昇に関連して、現在までどのような研究やケアが行われているか、検討した。これまで、PIH を発症した妊婦の生理学的な特徴や変化については、研究によってさまざまな測定・評価方法が試みられているが、発症前に PIH ハイリスク妊婦を特定するための研究や、PIH 発症あるいは症状の悪化と水分管理との関連を検討する研究はごく限られていた。そのため、血圧や体水分に関する研究成果を幅広く吟味した。

(2) 先行研究の成果の検討

先行研究で得られた成果から、体水分に関連する因子・検査値と妊娠末期の血圧上昇との関連、およびほかの妊娠期特有の異常 (切迫早産など) との関連性を検討した。

尚、本研究では、妊娠 34 ~ 36 週の測定以降分娩までの間に、血圧 130/85 mmHg を収縮期あるいは拡張期いずれかで超えた対象を、「妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦」とした。

(3) 産科臨床現場での情報収集

最近の妊婦の日常生活行動や保健指導の実際を把握するため、産科外来を受診する妊婦に対する保健指導の場面から情報収集を行い、さらに産科臨床現場で働く専門家の意見を聴取した。また、生体インピーダンス値を評価指標の一つとするため、測定具であるマルチ周波数体組成計を、実際の臨床の場で不都合なく使用することが可能か、検討した。

(4) 評価指標作成に向けたデータセットの作成

文献検討、専門家からのヒアリング、先行研究のデータの再分析と結果の再検討の結果を統合し、評価指標の基盤となるデータセットを整理・精選した。

4. 研究成果

(1) 妊娠高血圧症候群 (PIH) / 妊娠高血圧腎症 (PE) に関する研究の動向

妊娠高血圧症候群 (PIH) / 妊娠高血圧腎症 (PE) の病態に関する最近の知見

PIH / PE の病因は複合的で、現在、さまざまな病態理論が報告されている。とくに PE では、胎盤の付着・形成、子宮・胎盤血管の発達において何らかの異常が発生することによって、血管上皮細胞の機能不全や血管の攣縮、免疫学的不適合などが生じると報告されている。しかし、PIH / PE の臨床像は多様であり、同じ診断名で管理している病状の中に異なる病因や病理的経過による病態が含まれている可能性が指摘されている。

PIH / PE の主な病態は、循環血液量の増加不良と血管の攣縮である。PE の既往がある女性を対象とした研究でも、血漿量と血管容量の低い女性は次の妊娠でも高血圧を合併す

るリスクが高い、と報告している。しかし母体の総体水分量に関しては、PIHのスクリーニングを目的とした研究で、PIHを発症している妊婦の方が発症していない妊婦よりも増加している、との報告がある。このことから、PIH/PEの妊婦では、生理的な変化として体水分量の増加はみとめられるが、体水分の分布が健康な妊婦と異なっていることが考えられた。

最近の臨床あるいは疫学データから、PIH/PEの多くは正期産期に入ってから発症し、正期産期よりも早い時期に発症するものとは、明らかに異なる臨床経過をたどることが分かっている。妊娠期の体液量の増加には、エストロゲンやプロゲステロンなどの妊娠に関連したホルモンの影響、一酸化窒素(NO)の上昇、そして交感神経系、アルギニン・バゾプレッシン、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系などの生理的機構が複雑に関与している。正期産期の血圧上昇の中に、妊娠中の生理的変化への一時的な不適応や、心理・社会的行動に起因する症状が含まれるとしたら、血管拡張や酸化ストレスの軽減、NOなどの欠陥拡張因子の取り込みなど、生理的機序の促進につながる日常生活行動は、正期産期の血圧の安定につながる可能性が考えられた。

妊娠高血圧症候群(PIH) / 妊娠高血圧腎症(PE)の亜類型の存在を考慮した研究への示唆

PIH/PEの病型には異なる亜類型(サブタイプ)が存在するとの指摘がある。そのため、PIH/PEの適切な予測、予防、治療のためには、このサブタイプの違いを認識する方法や能力の開発が必要であり、またそのためには、これらのサブタイプを区別し、ほかの研究結果との比較検討を可能にするための研究デザインが必要との報告がある。現在、PIH/PEの研究デザインを標準化するための方法が検討されており、PEに関する臨床研究を標準化するための「最低限満たすべき」と「最も望ましい」両方の基礎データセットの提案が報告されている(Myatt et al, 2014)。

また、PIHの多くは、正常と妊娠高血圧腎症との間で経過するが、進行レベルや速度が事例によって異なるため、単独機会での評価は困難とされている。以上のことから、PIHの研究には、生理学的指標と臨床因子を含めた多変量モデルによる病態の予測・モニターツール開発のための前向き縦断的臨床研究が必要である。

(2) 妊娠末期に血圧が上昇した妊婦の体水分の特徴

妊娠末期の血圧上昇と体水分に関連する因子・指標との関連

妊娠期間中の体水分に関連する因子・指標に関するデータは、妊娠26~29週と妊娠34~36週の2回、収集した。これらの因子との

関連性が示唆された妊娠・分娩異常は「切迫早産およびその疑い」、「低出生体重」、「妊娠末期の血圧上昇」であったが、それぞれ関連する因子が、測定時期によって異なっていた。

パス解析の結果、「妊娠末期の血圧上昇」にパスを描けた体水分に関連する因子・指標は、妊娠26~29週の測定値では「ヘモグロビン値」のみで、ヘモグロビン値が高いほど、血圧上昇のリスクが高くなる、という結果であった。妊娠34~36週の測定値でパスを描けたのは、生体インピーダンスの構成成分の一つである「レジスタンス」と、「ヘモグロビン値」、「緑茶摂取量」であり、「レジスタンス」が低く、「ヘモグロビン値」が高く、「緑茶摂取量」が多いほど、妊娠末期の血圧上昇のリスクが高くなる、という結果であった。このことから、同じアウトカムへのリスクを評価するのでも、妊娠週数によって適切な指標の組み合わせや重要度が異なる可能性が示唆された。また、妊娠34~36週の「レジスタンス」と「ヘモグロビン値」との関連は、体水分量は増加しているのに血漿量の増加が低いという妊娠高血圧症候群の病態を示唆しており、この時期の「レジスタンス」と「ヘモグロビン値」の組み合わせが正期産期の血圧上昇の予測指標となる可能性が示唆された。

妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦の体水分と血圧に関する因子の特徴

妊娠期の体水分と血圧に関する因子・指標の値を妊娠末期に血圧上昇のあった対象となかった対象とで比較した結果、統計的な有意差が認められたのは、「前回出産時の血圧上昇の既往」、「妊娠中の「血圧」、「脈圧」、「ヘモグロビン値」、「ヘマトクリット値」であり、すべての項目で、血圧上昇のあった対象の方がなかった対象よりも高かった。「レジスタンス」の値は、妊娠24~26週の測定値では平均値の差に有意性はなかったが、妊娠34~36週の値で有意差があり、血圧上昇のあった妊婦の方が低く、測定部位の水分量が多いことが示唆された(図1)。また、平均値が急激に低下していることから、急激な水分量の増加が推察できるが、実際に触診して浮腫がみとめられた対象は15名中2名であった。以上の結果から、妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦は、妊娠34週以降の体水分の分布に特徴があり、その傾向を血圧上昇や浮腫の増悪の前に把握できる可能性が示唆された。

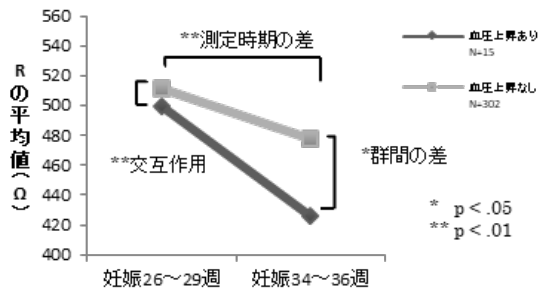


図1 「妊娠期の血圧上昇」の有無 Rの平均値の差 分散分析(反復測定)

妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦の分娩経過の特徴

妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦は、なかった妊婦に比べて、無痛分娩、吸引分娩、分娩誘発、前期破水を除く妊娠 41 週未満の分娩誘発、分娩時の異常出血の件数が多い傾向にあった。このことから、妊娠末期の血圧上昇は、分娩時の医療介入の時期の早さと実施頻度の高さ、分娩時出血多量の発生頻度の高さに関連していることが示された。

妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦の水分摂取の特徴

妊婦が前日に摂取した水分の種類と量を自記式質問紙を用いて調査した結果、妊娠 34 ~ 36 週に調査した水分摂取の内、血圧上昇のあった妊婦はなかった妊婦に比べ、緑茶（一杯 200mL として 2.2 対 0.8 杯）と紅茶（0.7 対 0.4 杯）の摂取量が多く、ノンカフェイン飲料（1.8 対 3.2 杯）と水（0.1 対 0.7 杯）の摂取量が少ない傾向にあった。一日の総水分摂取量と妊娠 26 ~ 29 週に調査した水分摂取に統計的な有意性はなかった。

緑茶の摂取量が 1 日に 2 杯以上と 2 杯未満の妊婦で、妊娠末期の血圧上昇のあった妊婦の人数を比較したところ、緑茶を 1 日 2 杯以上飲む妊婦では、妊娠末期に血圧が上昇した妊婦の比率が高かった（ $2 (1, N=314) = 7.47, p < .05$ ）。このことから、妊娠末期に血圧上昇があった妊婦となかった妊婦では、総水分摂取量と妊娠 26 ~ 29 週の 1 日水分摂取の種類と量に統計的な有意差はなかったが、妊娠 36 週以降に摂取する水分の種類と量に特徴があることが分かった。とくに、緑茶に含まれる成分による血管への作用などを考慮した調査の必要性が示唆された。

(3) 評価指標の基盤となるデータセットの作成

今後の PIH / PE 研究の方向性を視野に入れ、収集する基礎データは、国際的に標準化された基礎データセットを活用することが望ましい。現在のところ、PIH / PE 研究における国際的に標準化された基礎データセットは存在しないため、現在提案されているもの、あるいは先行研究で共通して収集されて

いる項目を踏まえた情報項目を選定した。

本研究では、さまざまな病態理論が報告されている中で、胎盤の付着・形成、子宮・胎盤血管の発達において何らかの異常が発生することによって生じる明らかな異常を示すものではなく、サブタイプの中でもとくに、正期産期に発症する血圧上昇で、その中に妊娠中の生理的変化への一時的な不適応や、心理・社会的行動に起因する症状が含まれる可能性に着目している。そのため、妊娠期の血圧への影響が考えられる日常生活行動に関する情報を含めた。その際、臨床で実際に妊婦の日常生活行動を把握し、保健指導を行っている専門家の意見を参考にし、測定・指標開発の実施可能性についても検討した。文化的・地域生活背景等も考慮した。

臨床・疫学的研究の結果から、PIH の進行レベルや速度、臨床像は事例によって異なっていること、また明らかな異常ではない、妊娠末期の血圧上昇の事例でも、関連のある指標や因子の種類が測定時期によって異なっている、ということから、生理学的指標と臨床因子を含めた多変量モデルによる前向き縦断的デザインのデータセットとした。

また、妊娠末期に血圧上昇があった妊婦はなかった妊婦に比べ、緑茶の摂取量が多かったことから、緑茶に含まれる血管や血圧に作用を及ぼす成分なども考慮したデータ項目を設定した。

妊娠末期の血圧上昇は、分娩時の医療介入の時期と実施頻度、分娩時の異常出血の頻度にも関連している。このことから、予防できる病型の血圧上昇の予知・予防は、不必要な医療介入の防止にもつながる。PIH / PE 研究の動向を注視しながら、文化的・地域生活背景をふまえた心理・社会的行動、水分摂取を含めた日常生活行動からも妊娠期の血圧に関連のある因子を広く検討する必要がある。

<引用文献>

Blackburn, S.T., Elsevier Saunders, Maternal, fetal & neonatal physiology A clinical perspective 4 th ed., 2013

中田かおり、妊婦の体水分バランスと予後に関する文献検討、日本助産学会誌、24 巻 2 号、2010、196 - 204

中田かおり、生体インピーダンス法による体水分と妊娠・分娩異常との関連：パイロット・スタディ、日本助産学会誌、27 巻 1 号、2013、100 - 110

Myatt, L. et al., Strategy for standardization of preeclampsia research study design, Hypertension, vol.63, 2014, 1293 - 1301

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1件)

中田 かわり、堀内 成子、生体インピーダンスによる妊婦の体水分と妊娠・分娩期の異常との関連：パス解析を用いた検討、日本助産学会誌、査読有、30巻1号、2016、78 - 87

[学会発表](計4件)

中田 かわり、堀内 成子、妊娠末期に血圧上昇のあった妊婦の水分摂取の特徴、第58回日本母性衛生学会学術集会、2017

NAKADA, Kaori, Possible relationship between maternal hydration status and elevated blood pressure in late pregnancy in Jaspán, 31st ICM Triennial Congress, 2017

中田 かわり、妊娠末期に血圧が上昇した妊婦の体水分と分娩経過の特徴、第31回日本助産学会学術集会、2017

中田 かわり、堀内 成子、生体インピーダンスを用いた切迫早産およびその疑いのある妊婦の体水分に関する考察、第30回日本助産学会学術集会、2016

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

中田 かわり (NAKADA, Kaori)

国際医療福祉大学・保健医療学部看護学科・准教授

研究者番号：70469980