（書式１２）

氏　　名	和形（わがた）　麻衣子（まいこ）
学位の種類	博士（　医学　）
学位授与年月日	平成 31 年 3 月 27 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科（博士課程）医科学　専攻
学位論文題目	ライフコースにおける出生体重と妊娠高血圧症候群 および高血圧の関連についての研究
論文審査委員	主査　教授　菅原　準一　教授　實澤　篤 教授　辻　一郎　教授　木村　芳孝

論文内容要旨

【背景】妊娠高血圧症候群 (Hypertensive Disorders of Pregnancy; HDP) は全妊婦の 5-10%に合併する重要な疾患であり、母体死亡の主要な原因の 1 つである。ライフコースにおいて、主要なイベントの 1 つである妊娠を中心に見ると、低出生体重で生まれた女性では妊娠時に HDP の発症リスクが高いこと、また HDP 既往のある女性ではその後の高血圧や心血管疾患のリスクが高いことが報告されているが、日本人においてこれらのリスクは十分に評価されていない。本研究では、日本人の大規模コホートを用い、HDP を中心としてライフコースアプローチの観点から、疾患リスクやその予防について、研究 1、2 に分けて多角的検討を行った。

【目的】

研究 1 では、低出生体重で生まれた日本人女性の HDP の発症リスク、低出生体重で生まれた女性が妊娠前にやせ、肥満である場合の HDP の発症リスクについて評価することを目的とした。研究 2 では、日本人女性における HDP 既往とその後の高血圧の関連、関連の強さが年齢によって異なるかどうか、また、HDP 既往のある女性において、肥満の有無により高血圧との関連が異なるかどうか検討することを目的とした。

【研究 1：方法】

東北メディカル・メガバンク機構の三世代コホートのデータを用い、コホート研究を行った。妊婦 22493 人中、母子健康手帳により出生体重の明らかな 4810 人を解析対象とした。妊婦の出生体重の HDP 発症との関連を見るために、出生体重 2500-3499g 群を対照群とし、分娩歴、年齢、妊娠前 Body Mass Index (BMI)、高血圧家族歴、妊婦の母の HDP 既往、喫煙歴、飲酒歴、学歴を交絡因子として多変量ロジスティック回帰分析を行い、出生体重 2500g 未満群、3500g 以上群の HDP に対する調整オッズ比を求めた。次に、妊婦の出生体重 3 群と、妊娠前 BMI3 群を組み合わせた 9 群に分け、出生体重 2500-3499g・妊娠前 BMI18.5 kg/m2 以上 25 kg/m2 未満の群を対照として、各群の調整オッズ比を求めた。交絡因子として分娩歴、年齢、妊娠前 BMI、高血圧家族歴、妊婦の母の HDP 既往、喫煙歴、飲酒歴、学歴を用いた。

【研究 1：結果】

4810 人中 557 人 (11.58%) が HDP を発症した。HDP の調整オッズ比は出生体重 2500g 未満群で有意に高かった (OR, 1.50; 95% 信頼区間 [CI], 1.02-2.21)。妊婦の出生体重と妊娠前 BMI の組み合わせでは、HDP に対する調整オッズ比は、BMI25 kg/m2 以上の群では出生体重にかかわらず有意に高かったが、その中でも出生体重 2500g 未満の群で最も高かった (OR, 5.90; 95% CI, 2.48-14.04)。また、出生体重 2500g 未満・BMI18.5 kg/m2 未満群でも有意に高かった (OR, 2.34; 95% CI, 1.06-5.14)。一方、出生体重 2500g 未満・BMI

18.5kg/m2 以上 25kg/m2 未満群では出生体重 2500-3499g・BMI18.5kg/m2 以上 25kg/m2 未満群に比して、オッズ比は高くなかった (OR, 1.16; 95%CI, 0.69-1.94)。

【研究２：方法】

東北メディカル・メガバンク機構といわて東北メディカル・メガバンク機構の地域住民コホートのデータを用い、横断研究を行った。調査票の記載より分娩歴のある女性 33246 人を解析対象とした。年齢階級別に、HDP 既往の高血圧に対する調整オッズ比を求めるため、年齢、BMI、高血圧家族歴、飲酒歴を交絡因子として多変量ロジスティック回帰分析を行った。閉経前後での HDP と高血圧の関連の強さの違いを検討するため、30-50 歳代と 60-70 歳代の 2 群の年齢カテゴリーと HDP 既往の交互作用検定を行った。さらに HDP 既往の有無と肥満の有無の組み合わせから 4 群に分け、HDP 既往なし・肥満なし群を対照群として、年齢、高血圧家族歴、飲酒歴を交絡因子として投入した多変量ロジスティック回帰分析により年齢階級ごとに HDP 既往と肥満の有無による高血圧に対する調整オッズ比を求めた。

【研究２：結果】

33246 人中 1570 人 (4.7%) に HDP 既往があり、12492 人 (37.6%) が高血圧を有していた。HDP 既往の高血圧に対する調整オッズ比は 30～70 代のすべてで有意に高く、また 30～50 代で 2.47 (2.04-3.00) であり、60～70 代の 1.73 (1.41-1.99)より有意に高かった (HDP 既往と年齢 2 カテゴリーの交互作用検定の p 値=0.04)。HDP 既往と肥満の有無の組み合わせでは、すべての年齢階級で、HDP 既往あり・肥満あり群で最も調整オッズ比が高く、HDP 既往のある女性の間では肥満あり群のほうが肥満なし群より調整オッズ比が高かった。

【結論】

日本人女性において低出生体重は HDP 発症と有意な関連があり、さらに HDP の既往はその後の高血圧と有意に関連していた。どちらの関連においても、肥満のない群では肥満の群よりも関連は弱かったことから、低出生体重でも体重コントロールにより HDP の発症リスクは抑えられ、HDP 既往のある女性でも、体重コントロールによりその後の高血圧のリスクを下げることができる可能性が示された。

【所定様式⑬No.1】大学院の課程による者（課程博-医学）

審　査　結　果　の　要　旨

博士論文題目　ライフコースにおける出生体重と妊娠高血圧症候群、および高血圧の関連についての研究

所属専攻・分野名　医科学専攻　・　母児医科学分野

学籍番号　Ｂ５ＭＤ５１２６　氏名　和形　麻衣子

最近の疫学研究により、低出生体重児はその後の生活習慣病の罹患リスクが高いことが報告されている。一方、我が国においてはOECD諸国中、唯一低出生体重児が増加傾向にあり、周産期医学上の重要な課題になっている。低出生体重児の原因として、胎盤機能不全を惹起する妊娠高血圧症候群（Hypertensive Disorders of Pregnancy : HDP）は最も重要な疾患である。妊娠高血圧症候群は、遺伝的背景と環境因子を発症原因とする多因子疾患だが、罹患女性のその後の循環器疾患発症リスクの上昇が報告されている。このような背景から、低出生体重児とその後のHDP発症、および高血圧発症リスクを、女性のライフコースを通じて俯瞰した疫学研究は我が国ではいまだなされておらず、学位の研究として十分に値するテーマとして発想するに至った。

本研究は、三世代コホートに参加する妊婦22,493人中、母子健康手帳により出生体重の明らかな4,810人を解析対象とし、出生体重のHDP発症との関連を多変量ロジスティック回帰分析にて解析した。結果として、HDPの調整オッズ比は低出生体重群で有意に高く、出生体重と妊娠前BMIの組み合わせでは、過体重・肥満群では出生体重にかかわらず有意に高く、また、低出生体重のやせ群においても有意に高いことが示された。

次に地域住民コホートのデータを用い、調査票の記載にて分娩歴のある女性33,246人を解析対象とし、年齢階級別に、HDP既往の高血圧に対する調整オッズ比を求めた。HDP既往の高血圧に対する調整オッズ比はすべての年齢階級（特に若年）で有意に高かったが、HDP既往・肥満あり群で最も調整オッズ比が高かった。

本研究によって、はじめて日本人女性において低出生体重はHDP発症と有意な関連があり、さらにHDPの既往はその後の高血圧と有意に関連することが示された。どちらの関連においても、肥満のない群では肥満の群よりも関連は弱かったことから、低出生体重でも体重コントロールによりHDPの発症リスクは抑えられ、HDP既往のある女性でも、体重コントロールによりその後の高血圧のリスクを下げることができる、新しい個別化予防の道が切り拓かれた。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。