

学位請求論文の内容の要旨

論文提出者氏名	成育科学領域周産期医学教育研究分野 氏名 大石舞香
<p>(論文題目)</p> <p>Hypertensive disorders of pregnancy increase the risk for chronic kidney disease: a population-based retrospective study</p> <p>(妊娠高血圧症候群は慢性腎臓病のリスクを増加させる—一般住民を対象とした後方視的検討—)</p>	
<p>(内容の要旨)</p> <p>【緒言】</p> <p>妊娠高血圧症候群 Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) は妊娠中に 3-5% の女性に出現する高血圧を主症状とする周産期合併症であり、重症例では母児の生命に関わるため慎重な周産期管理を要するのみならず、将来的に心血管疾患 Cardiovascular disease (CVD) 発症のリスクとなることが知られている。一方、慢性腎臓病 Chronic kidney disease (CKD) は、末期腎不全 end-stage kidney disease (ESKD) の予備群であり、さらに CVD 発症の主要なリスク因子であるため、近年、その早期発見や管理についての対策が大きな課題となっている。</p> <p>このように、HDP と CKD はいずれも将来的な CVD 発症のリスク因子であることが知られているが、HDP と CKD の関連について明らかにした研究は少なく、あっても病名登録による疫学研究 (registry based study) あるいは医療機関の情報に基づく調査 (clinical based study) に基づくものであり無症候性の CKD が全く含まれないという問題があった。そこで今回我々は、その問題も解決した上で、HDP と CKD の関連について明らかにするため、一般住民を対象とした調査研究を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>一般住民を対象とした大規模健康増進プロジェクトである岩木健康増進プロジェクト参加者に対し、健診参加時に母子手帳の持参を呼びかけた。このプロジェクトは 2005 年に開始され、例年同地域の全住民の約 10% にあたる約 1000 人が参加しており、うち 60% が女性である。参加者には理学的検査、生理学的検査、採血検査、ならびに詳細な病歴聴取が行われている。一方、母子手帳は、妊娠初期 4 週毎、中期 2 週間毎、後期 1 週間毎の血圧値と蛋白尿や尿糖の有無など詳細なデータが記載されている。</p> <p>2011 年～2015 年の同プロジェクト参加者のうち、952 名の経産婦から 361 冊の母子手帳を収集した。そして①35 歳以上、②単胎妊娠、③妊娠中に 5 回以上の血圧測定が行なわれている 312 名の女性を解析対象とした。HDP については母子手帳のデータから日本妊娠高血圧学会の定める基準により判定した。メインアウトカムである CKD については健診参加時の血清クレアチニン値より estimated glomerular filtration rate (eGFR) を算出し、60 未満を CKD と判定した。他に、高血圧症、脂質異常症、糖尿病をアウトカムとし、HDP とその後の CVD 発症リスクとの関連について統計学的解析を行った。</p>	

【結果】

対象者の平均年齢は53.8歳、分娩時年齢は26.1歳、HDP発症からの平均観察期間は30.7年であった。

健診参加時のHDP既往女性群と非HDP既往女性群の比較では、血圧 $132.8 \pm 20.5 / 80.7 \pm 11.5$ vs $122.1 \pm 18.2 / 73.8 \pm 11.5$ 、高血圧発症者割合57.1% vs 23.8%、現在の降圧薬使用者割合53.1% vs 20.1%といずれもHDP既往女性群において有意に高かった。

また、非HDP既往女性群（298名）でのCKD発症者が4%（12名）のみであったのに対して、HDP既往女性群（14名）では21.4%（3名）が発症していた。さらにCKD発症リスクに関する多変量解析を行ったところ、調査時の高血圧症（OR:3.109、95%CI 1.213-11.510）、さらにはHDP既往がCKD発症の独立したリスク因子であることが示された（OR:4.854、95%CI 1.042-22.621）。

【考察】

本研究は、HDPとCKDとの有意な関連を、一般住民を対象とし、さらにCKDをeGFRにより診断して明らかにした初めての報告である。HDP既往女性は正常妊娠既往女性と比較して将来的にCKD発症のリスクが4.9倍も高くなることが明らかとなった。

これまでにHDPの既往が将来のCKD発症リスクを増加させるとの報告はわずかながら存在するが、それらは病名登録による疫学研究や医療機関情報に基づく調査であり、無症候性のCKD患者を解析できていない可能性があった。今回、CKDをeGFRを用いて診断したことにより、軽症レベルのCKD患者を解析できたと考えられる。また、過去の妊娠、分娩時のデータに関して母子手帳を用いたことにより、より正確にHDPを診断できたと考えられる。

一方、CKDは将来的な心血管疾患（CVD）発症の重要なリスク因子であることは確立した事実である。従って今回得られた、HDPが将来のCKD発症の独立したリスク因子であるという知見は、HDP既往女性の将来的なCKD、さらにはCVDを予防していく上で重要な情報である。

【結論】

妊娠中にHDPを発症した女性は、正常妊娠であった女性と比較して将来のCKD発症リスクが4.9倍になることが明らかとなった。妊娠、分娩を経験する若年世代のうちから、将来のCKD、それに引き続くCVDのリスクが明らかとなることは、予防医学の観点からも重要である。我々にとって、この情報を真に有益なものとするためHDP罹患者に対してこうした事実を伝えていくことが重要であろう。