

妊娠高血圧症候群のシームレスな予防戦略の構築

From Preconception to Postpartum: A Holistic Approach to Preventing Hypertensive Disorders of Pregnancy

名古屋大学大学院医学系研究科 産婦人科学 助教 田野 翔

要約

妊娠高血圧症候群（HDP）は全妊婦の約10%に発症し、将来の心血管疾患（CVD）リスクと関連する重要な周産期合併症である。本研究は、妊娠前から妊娠中、分娩後までを一連の代謝軌跡として捉え、体重増加と血糖変動を統合した予防モデルの構築を目的とした。まず、18～40歳の正常血糖女性2,392人を最長9年間追跡したところ、年間BMI増加は前糖尿病発症と独立して直線的かつ時間依存的に関連し、 $0.1\text{kg}/\text{m}^2/\text{年}$ の増加ごとにハザード比は1.14上昇した。影響は追跡期間とともに増強し、体重の「現在値」だけでなく「傾き」が長期的リスクを規定する可能性が示された。次に、非糖尿病妊婦に対する妊娠初期および中期の持続血糖モニタリングでは、平均血糖値が正常範囲内でも血糖変動が高い症例にHDP発症が集簇する傾向を認め、血糖変動がHDPの病態に関与する可能性が示唆された。さらに、産後0～52週の体重推移は妊娠前BMIにより明確に異なり、過体重群では初期減少が限定的でその後再増加傾向を認めた。以上より、体重増加の持続、妊娠中の血糖変動、産後体重再構築は時間軸上で連続的に関連する可能性が示された。女性の生涯にわたるCVDリスク軽減には、妊娠前後を包含した動的かつシームレスな代謝管理戦略の構築が重要である。

緒言

妊娠高血圧症候群（HDP）は全妊婦の約10%に発症する主要な周産期合併症で、妊娠終結とともに症状は改善するが、将来の心血管疾患（CVD）のリスクとなる。長らく高血圧症やCVDは男性の疾患と考えられてきたが、近年、女性の方がCVDの重症度が高いことが明らかとなり、性差に応じた予防・治療の必要性が指摘されている^{1,2}。女性のCVD発症のリスク軽減には、女性特有のリスクであるHDPの発症予防は極めて重要であり、その中核となるのは妊娠前の体重管理であるが³、妊娠前の予防策だけではHDPのリスクを十分に下げることが実際には困難である。HDPの更なるリスク軽減には、妊娠前から妊娠成立後までのシームレスな予防戦略の構築が重要である。しかし、世界的にもその具体的な方法が提案されたことはなく、実際には妊娠成立後のHDP発症予防法については確立した方法はないのが現状である。

血管内皮障害というHDPと主な病態を共有するCVDでは、血糖変動が中間因子の役割を果たすことが示されているが⁴、HDPでは十分に示されていない。とくに、周産期領域における血糖変動の臨床的

意義については、糖尿病合併妊娠での評価の有用性は示されつつあるものの、非糖尿病妊婦においては十分に示されておらず、肥満とHDPの関係性の中間因子としての役割を果たす可能性を、糖負荷検査を用いて我々が初めて報告した⁵。

本研究の目的は、妊娠前から分娩後までを包括的に解析し、体重管理を主軸とした妊娠前予防策に、血糖変動の評価・管理を主軸とした妊娠成立後予防策を組み合わせた疾患予防モデルを構築し、最終的に周産期合併症のリスク軽減を介した、女性の生涯の健康支援を行う事を目指すことである。そのためには、①リプロダクティブ・エイジの非妊娠女性における体重増加の糖代謝への影響を検討し、②非糖尿病妊婦における妊娠中の血糖変動の臨床的意義を明らかにし、③分娩後の体重変化の推移を検討した。

方法

1. 研究デザインと対象

- ①セントラルクリニックグループに属する愛知県内の4つの健診施設を2015年以降に受診した、2015年時点で18歳から40歳であった耐糖能正常（HbA1c 5.6%以下）の女性（後方視的検討）

②名古屋大学医学部附属病院産婦人科で2025年以降に妊婦健診を受けている、糖尿病合併妊娠を除く18歳以上の妊婦で、研究に文書で同意を頂いた方（前方視的検討）

③全国のSmartBathMat®ユーザーで、研究に電子同意を頂いた方（後方視的検討+前方視的検討）

2. アウトカムの定義

①2024年までの体重変化（年間BMI変化量）とPrediabetes（HbA1c $\geq 5.7\%$ ）の発症

②妊娠中の血糖変動とHDP発症との関連

③分娩後の体重変化の推移

3. 解析方法

①年間BMI変化量（ $\text{kg}/\text{m}^2/\text{年}$ ）は、個人内回帰を用いて推定し、時間変動解析を用いたCox比例ハザードモデルを用いてPrediabetesとの関連について評価した。

②妊娠14週頃と妊娠26週頃に持続血糖モニタリングを実施し、その後のHDP発症との関連について評価した。

③妊娠前BMIで、やせ（ $<18.5\text{kg}/\text{m}^2$ ）、普通（ $18.5\text{--}25.0\text{kg}/\text{m}^2$ ）、肥満（ $\geq 25.0\text{kg}/\text{m}^2$ ）に層別化し、妊娠前体重を基準として産後0~52週までの体重変化を算出し、混合効果を組み込んだ一般化加法モデルを用いて経時的推移を検討した。

4. 倫理的配慮

いずれの研究も、名古屋大学医学部附属病院倫理委員会での承認を得て実施した。前方視的検討では文書による同意を得て、後方視的検討では研究内容をウェブサイト等で公開し、アプトアウト方式を採用した。

結果

①リプロダクティブ・エイジの非妊娠女性における体重増加の糖代謝への影響

18~40歳の正常血糖女性2,392人のベースラインの平均年齢は34.7歳、平均BMIは $20.7\text{ kg}/\text{m}^2$ 、HbA1cは5.2%であった。年間BMI変化量は平均 $+0.13\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ で概ね正規分布を示した。9年間のPrediabetesの累積発症率は20.4%（488/2,392人）で、年間BMI増加が大きいほど前糖尿病の発症割合は段階的に上昇し、特に $+0.6\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ 以上の群では42.5%と高率であった。

Cox回帰分析では、年齢、ベースラインBMI、HbA1cはいずれも前糖尿病リスクと有意に関連し、

特にHbA1cの影響が大きかった。年間BMI増加は明確な用量反応関係を示し、 $0.1\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ 増加するごとにハザード比は1.14上昇した。ベースラインBMIやHbA1cとの有意な交互作用は認められず、関連は概ね直線的で非線形性の証拠はなかった。

比例ハザード仮定は一部で満たされなかったため、時間依存モデルを用いたところ、年間BMI増加の影響は追跡期間とともに強まり、ベースラインHbA1cの影響は時間とともに減弱した。9年経過時点では、 $+0.2\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ の増加でハザード比は約1.5、 $+0.6\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ の増加では3以上に達した。図1に示した層別解析では、正常体格群では最初の5年間は $+0.2\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ の増加と $+0.6\text{ kg}/\text{m}^2/\text{年}$ の増加では、Prediabetesの発症頻度の差は小さいものの9年では増加群で発症率が高かった。過体重・肥満群では早期からリスクが分離し9年で50%以上が発症した。一方、低体重群では体重減少群でやや高い発症傾向がみられたが、症例数が少なく、推定の不確実性が大きく慎重な解釈が必要である。全体として、年間BMI増加はベースラインBMIやHbA1cとは独立して前糖尿病リスクと直線的かつ時間依存的に関連することが示された。

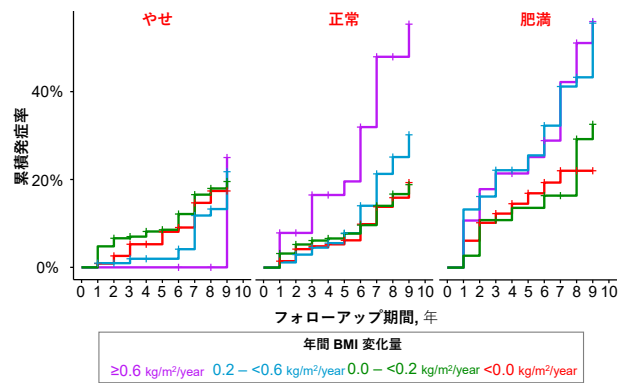


図1 妊娠前BMI別にみた年間BMI変化量と前糖尿病累積発症率の推移

横軸はフォローアップ期間（年）、縦軸は累積発症率（%）。

②非糖尿病妊婦における妊娠中の血糖変動の臨床的意義

研究同意が得られた48例の耐糖能異常のない妊婦は、年齢が 34.2 ± 4.9 歳、妊娠前BMIは $23.4 \pm 5.3\text{ kg}/\text{m}^2$ で、初産婦の割合は13.9%であった。これらの約半数は現在も妊娠継続中であるが、2026/2/26現在の時点で妊娠中期のCGM評価ができたのは38例であった。妊娠初期の平均血糖値 $94.2 \pm 16.1\text{ mg}/\text{dL}$ 、血糖変動を表す指標（ a ）の平均値が 19.9 ± 6.7 であった。妊娠中期の平均血糖値は $97.9 \pm 17.8\text{ mg}/\text{dL}$ 、 a の平

均値が 19.8 ± 5.6 であった。

妊娠初期から中期にかけて、この α が高かった症例にHDPを発症した症例が集簇しており(図2)、非糖尿病妊婦においても血糖変動の高さがHDP発症と関連する可能性を示唆する結果であった。

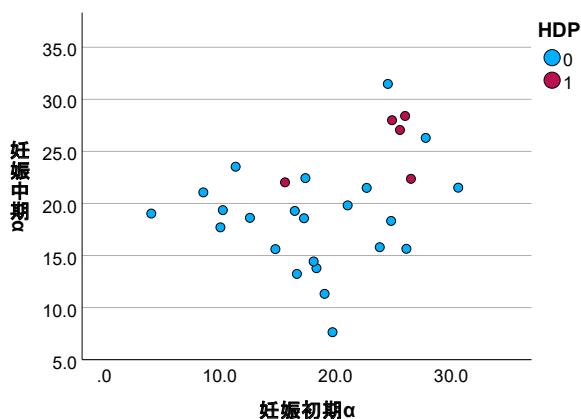


図2 非糖尿病妊婦における妊娠初期および中期の血糖変動指標とHDP発症との関連

横軸は妊娠初期の血糖変動指標 (α)、縦軸は妊娠中期の α 。赤点がHDP症例、青点が非HDP症例。

③分娩後の体重変化の推移

本研究では、専用のアプリ上に登録された分娩予定日近傍における急激な体重減少を用いて分娩日を推定し、その前後の体重推移を解析した。分娩日が推定可能であった症例は535妊娠であった。妊娠前BMI別の内訳は、Underweight (18.5 kg/m^2 未満) 64例、Normal ($18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$) 411例、Overweight (25.0 kg/m^2 以上) 60例であった。

Underweight群では、分娩直後は妊娠前と比較して約6kg程度の増加した状態であり、産後早期に急速な減少が認められた(図3)。その後は減少幅が次第に緩やかとなり、産後1年時点では約2~3kg増の水準で安定する傾向がみられた。

Normal群でも同様に、分娩直後には約5kg前後の増加を示し、産後早期に明瞭な減少が観察された。その後は緩徐な下降を示し、産後後期には約1~2kg増の水準で推移した。

一方、Overweight群では分娩直後の増加幅は比較的小さく(約1kg程度)、産後早期に一旦軽度の減少を示したのち、むしろ緩やかな再増加傾向が認められた。産後中後期には妊娠前体重をやや上回る水準(約1~2kg増)で推移し、他のBMI群とは異なる軌跡を示した。

以上より、産後の体重減少パターンは妊娠前BMIにより明瞭に異なり、やせおよび正常体格では分娩

直後の急速な体重減少が顕著であるのに対し、過体重では初期減少が限定的であり、その後の体重再増加傾向が示唆された。すなわち、妊娠前体格は産後体重回復の時間的パターンに影響を及ぼす可能性が示された。

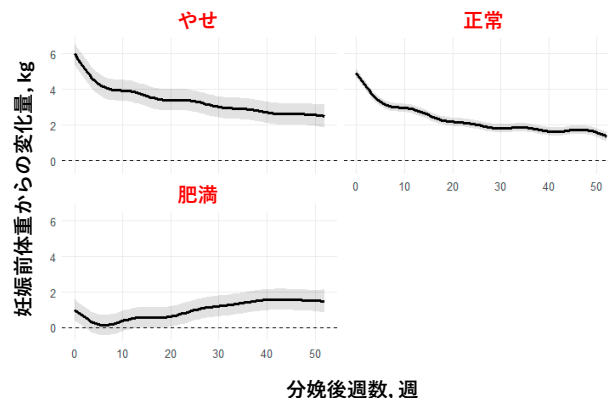


図3 妊娠前BMI別にみた産後52週までの体重変化軌跡
分娩日を基準として、横軸は産後0~52週までの期間、縦軸は妊娠前体重からの変化量を示す。実線はそれぞれの層における推定平均値、陰影は95%信頼区間。

考察

今回の一連の解析から浮かび上がったのは、「体重の軌跡」と「血糖の安定性」という2つの指標が、時間軸を通じて女性の代謝リスクと血管リスクを結びつけている可能性である。

まず、リプロダクティブ・エイジ女性においては、単時点のBMIやHbA1cに加え、年間BMI増加という“傾き”がPrediabetes発症と独立に関連し、その影響は時間とともに増強した。これは若年期の比較的軽微な体重増加でも、持続すれば代謝リスクとして蓄積されることを示唆する。特にベースラインHbA1cの影響が追跡期間とともに減弱したのに対し、BMI増加の影響が強まったことは、初期値よりも「その後の軌跡」が長期的リスクを規定することを示す重要な知見である。

こうした背景のもと妊娠という生理的ストレスが加わると、潜在的な代謝脆弱性は顕在化しうる。本研究では、耐糖能異常のない妊婦でも、正常範囲と思われる血糖値の範囲内での血糖変動が大きい症例にHDP発症が集簇する傾向がみられた。本結果は、非病的高血糖がない状態でも、その範囲での血糖変動が内皮機能に影響しうる可能性を示唆する所見であった。

さらに、分娩後の体重推移では、妊娠前BMIにより回復パターンが明確に異なった。やせ・正常体格では分娩直後に急速な減少後安定化した一方、過体

重では初期減少が小さく、その後再増加傾向がみられた。妊娠は一過性のイベントではなく、前後を通じた代謝軌跡の一部として捉える必要がある。

臨床的には、妊娠前の体重管理に加え、妊娠中の血糖変動という可変的指標を組み込むことで、より動的な予防戦略の構築が期待される。産後早期も将来のCVDリスク低減に向けた重要な介入機会である。ただし本研究は観察研究であり因果関係は確定できない。妊娠中CGM解析の症例数も限られており、さらなる検証が必要である。それでも、本研究は妊娠前・妊娠中・産後を連続した代謝軌跡として捉える枠組みを提示した点に意義がある。

女性の生涯にわたる心血管リスク軽減には、妊娠前後を包含した連続的な代謝管理戦略が必要であり、本研究はその基盤を示すものである。

Abstract

Hypertensive disorders of pregnancy (HDP) affect approximately 10% of pregnancies and are associated with an increased lifetime risk of cardiovascular disease (CVD). We aimed to conceptualize metabolic risk across the female life course by integrating pre-pregnancy weight trajectories, gestational glycemic variability, and postpartum weight dynamics into a unified preventive framework. First, we followed 2,392 normoglycemic women aged 18–40 years for up to nine years. Annual BMI change was independently and linearly associated with incident prediabetes in a time-dependent Cox model. Each 0.1 kg/m²/year increase in BMI was associated with a 14% higher hazard (HR 1.14), and the effect strengthened over time. These findings suggest that the trajectory of weight gain, rather than baseline BMI alone, may determine long-term metabolic risk. Second, in non-diabetic pregnant women undergoing continuous glucose monitoring in early and mid-pregnancy, higher glycemic variability—despite normoglycemic mean glucose levels—clustered among those who later developed HDP. This observation suggests that glycemic variability may contribute to HDP pathophysiology. Finally, postpartum weight trajectories (0–52 weeks) differed by pre-pregnancy BMI. Overweight women showed limited early weight reduction followed by gradual regain, contrasting with more pronounced initial loss and stabilization among normal-weight women. Together, sustained weight gain, gestational glycemic instability, and postpartum weight reconstruction appear to be temporally linked processes. A dynamic and seamless metabolic management strategy spanning preconception to postpartum may be crucial for reducing long-term CVD risk in women.

引用文献

1. Tano S, Kotani T, Matsuo S, et al. Identifying the high-benefit population for weight management-based cardiovascular disease prevention in Japan. *Preventive Medicine Reports* 2024;43:102782.
2. Yeo W-J, Abraham RR, Surapaneni AL, et al. Sex Differences in Hypertension and Its Management Throughout Life. *Hypertension* 2024;81:2263 - 74.
3. Tano S, Kotani T, Ushida T, et al. Visualizing risk modification of hypertensive disorders of pregnancy: development and validation of prediction model for personalized interpregnancy weight management. *Hypertension Research* 2025;48(3):884-93.
4. Zhou JJ, Schwenke DC, Bahn G, et al. Glycemic variation and cardiovascular risk in the veterans affairs diabetes trial. *Diabetes Care* 2018;41(10):2187-94.
5. Tano S, Kotani T, Inamura T, et al. Glucose variability as a key mediator in the relationship between pre-pregnancy overweight/obesity and late-onset hypertensive disorders of pregnancy. *Scientific Reports* 2025;15(1):18123.