

## 疫 学

JSH2014 が引用した NIPPON DATA2010 における女性の高血圧有病者推計は、各年齢階級で見ると、40 歳代（140 万人）から増加し始め、60 歳代（590 万人）が最も高いとされる。今後、人口の高齢化に伴い、本邦の高血圧有病者数はさらに増加することが予想される。治療率（高血圧有病者のうち降圧薬服用者の割合）は、50 歳代（女性 31.2%，男性 43.4%）、60 歳代（50.6%，51.6%）で男性に劣るものの、70 歳代以上（68.8%，64.6%）では女性のほうが多くなる。そして、高血圧管理率（降圧薬を服用している者の中で収縮期血圧 140 mmHg 未満かつ拡張期血圧 90 mmHg 未満の者の割合）は、男性では約 30%，女性では約 40%とされる。

### 妊娠高血圧症候群（PIH）

正常妊娠の血圧の推移は、妊娠初期に低下し始める。このとき、心拍出量はやや増加するが、末梢血管抵抗は著明に低下する。それに伴って腎血流量は増大し、糸球体濾過量は増加する。その傾向は妊娠 12 週頃にピークとなり、20～32 週頃までにはほぼ妊娠前の血圧に復帰し、32 週を過ぎ、分娩発来に向かって上昇傾向を示す<sup>2)</sup>。妊娠高血圧は妊娠 20 週以降に血圧が収縮期で 140 mmHg 以上もしくは拡張期で 90 mmHg 以上になり、かつそれが分娩後 12 週までに正常に復する場合とされる<sup>1)</sup>。妊娠に関連する高血圧の分類は、表 1 のようにまとめられている。妊娠高血圧の診断は、外来、家庭、24 時間自由行動下血圧測定（ABPM）のうち、現時点では診察室血圧基準に沿って行うのを原則としている<sup>1)</sup>。しかし、家庭血圧、ABPM が PIH の早期発見に役立つとする報告もあり、今後の基準作成のためにも、特に家庭血圧に関するデータを積極的に蓄積すべきと考えられる<sup>3)</sup>。現在 PIH を予知する決定的な方法はないが、血圧に関しては妊娠初期の収縮期血圧 130～139 mmHg、拡張期血圧 80～89 mmHg と、正常範囲でもより高値であるほど PIH の発症頻度が高くなることや、妊娠中期（18～26 週）の平均血圧が 90 mmHg の場合、その正診率は約 20%との報告がある<sup>5)</sup>。

表1 妊娠に関連する高血圧の分類

<p>1. 妊娠高血圧 (gestational hypertension)</p> <p>妊娠 20 週以降に初めて高血圧 (収縮期 140 mmHg もしくは拡張期 90 mmHg 以上) が発症し、分娩後 12 週までに正常に復する場合</p> <p>2. 妊娠高血圧腎症 (preeclampsia)</p> <p>妊娠 20 週以降に初めて高血圧 (収縮期 140 mmHg もしくは拡張期 90 mmHg 以上) が発症し、かつ蛋白尿 (基本的には 300 mg/日以上) を伴うもので分娩後 12 週までに正常に復する場合</p> <p>3. 子癇 (eclampsia)</p> <p>妊娠 20 週以降に初めて痙攣発作を起し、てんかんや二次性痙攣が否定されるもの、痙攣発作の起った時期により、妊娠子癇、分娩子癇、産褥子癇と称する</p> <p>4. 加重型妊娠高血圧腎症 (superimposed preeclampsia)</p> <p>a) 高血圧が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降蛋白尿を伴う場合</p> <p>b) 高血圧と蛋白尿が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降、いずれか、または両症状が増悪する場合</p> <p>c) 蛋白尿のみを呈する腎疾患が妊娠前あるいは妊娠 20 週までに存在し、妊娠 20 週以降に高血圧が発症する場合</p>
--

PIH の病態について、現時点では胎盤形成時に血管の形成不全が起り、サイトカインやチロシンキナーゼが母体の血中に放出されることにより、血圧が上昇することと考えられている。その中で血管新生作用を有する血管内皮増殖因子 (VEGF) や胎盤成長因子 (PlGF) と抗血管新生作用のある可溶性 fms 様チロシンキナーゼ 1 (sFlt-1) が注目され、PIH では血中の sFlt-1 / PlGF 比と別の抗血管新生作用のある可溶性エンドグリンの血中濃度の上昇が、その発症を予測しうるとの報告がある<sup>4)</sup>。本邦における初産時の女性の年齢は、1980 (昭和 55) 年の 26.4 歳から 2012 (平成 24) 年には 30.3 歳に高まっており、妊娠時にすでに高血圧や糖尿病を有する妊婦が増えていると思われる。高血圧管理には、レニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬が用いられることが多いが、妊娠の予定やその可能性がある女性に対する使用は避けるべきであり、RA 系阻害薬の内服が必要なうちは、妊娠しないよう説明する必要がある。

PIH の根本的治療は妊娠の中断であり、PIH の降圧療法はまず母体保護を第一に優先することを念頭に置いたうえで対応することが求められ、産科医との連携が重要である<sup>1)</sup>。PIH は軽症と重症に分けられ (表 2)、軽症例における積極的降圧療法の母体・胎児への利益は、

表2 妊娠高血圧症候群(PIH)における重症、軽症の病型分類

<p>軽症</p> <p>血圧：次のいずれかに該当する場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・収縮期血圧 140 mmHg 以上, 160 mmHg 未満の場合</li> <li>・拡張期血圧 90 mmHg 以上, 110 mmHg 未満の場合</li> </ul> <p>蛋白尿*：<math>\geq 300</math> mg/日, <math>&lt; 2</math> g/日</p> <p>重症</p> <p>血圧：次のいずれかに該当する場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・収縮期血圧 160 mmHg 以上の場合</li> <li>・拡張期血圧 110 mmHg 以上の場合</li> </ul>
--

\* 蛋白尿：蛋白尿が2 g/日以上ときは蛋白尿重症とする。なお、随時尿を用いた試験紙法による尿中蛋白の判定量は24時間蓄尿検体を用いた定量法との相関性が悪いため、蛋白尿の重症度の判定は24時間尿を用いた定量によることを原則とする。随時尿を用いた試験紙法による成績しか得られない場合は、複数回の新鮮尿検体で、連続して3+以上(300 mg/dl 以上)の陽性と判定されるときに蛋白尿重症と見なす。

明らかではない。これは、血圧を上昇させることにより子宮胎盤循環において血液灌流量が維持されていると考えられており、血圧を不適切に下降させると血圧灌流量の減少につながり、それが胎児の発育不全に結びつく可能性が高いためである。通常の高血圧治療では減塩が勧められているが、過度の減塩もまた胎盤血流量の低下を引き起す危険性が高いことから、妊婦では急激な減塩は勧められない。ただし、妊娠前から減塩指導されている妊婦に関しては、継続して減塩することは問題ないとされている<sup>1)</sup>。

一方、重症例では、脳血管、心、腎など母体臓器の障害を防ぐための速やかな降圧治療が必要である。具体的な薬物療法開始基準について、『妊娠高血圧症候群(PIH)管理ガイドライン2009』では、海外での臨床研究、ガイドラインに基づき、160/110 mmHg 以上としている<sup>5)</sup>。特に、収縮期血圧160 mmHgであることが母体の臓器障害(特に脳梗塞)の発症リスクを高めることから、拡張期血圧100 mmHgより重要と考えられる<sup>6)</sup>。ただし、前子癇の症状と思われる激しい頭痛や心窩部痛、視力障害、血小板数の減少などが見られたときには、直ちに降圧治療を行う必要がある。ただし、降圧目標についての確かなエビデンスはないのが現状であり、我々は母体臓器障害の有

無や、胎児心拍モニタリングなどを観察・評価しながら、治療を行う必要がある<sup>3)</sup>。

降圧薬の選択について、メチルドパ、ヒドララジン（経口）、 $\alpha\beta$ 遮断薬であるラベタロールが第1選択とされる。加えて、Ca拮抗薬である長時間作用型ニフェジピンが妊娠20週以降で治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合にのみ投与できるとされ、JSH2014ではその使用が勧められている。ただし、カプセル製剤の舌下使用は過度の降圧を引き起す危険性があり、勧めない。2剤を併用する場合には、メチルドパとラベタロールは交感神経抑制薬であり、ヒドララジンとニフェジピンは血管拡張薬に分類されるため、異なる作用機序の組み合わせが望ましい。つまり、妊娠20週以内では、メチルドパとヒドララジン、あるいはラベタロールとヒドララジンの組み合わせであり、妊娠20週以降では、交感神経抑制薬（メチルドパ、ラベタロール）のいずれかと血管拡張薬（ヒドララジン、ニフェジピン）のいずれかの併用が推奨される。経口薬の併用で降圧不十分な場合や分娩時の緊急性高血圧に対しては、静注薬（ニカルジピン、ニトログリセリン、ヒドララジン）の開始、もしくは切り替えを考慮する。静注薬による降圧を行う場合は、胎児心拍モニタリングなど胎児の状態が把握できるようにする。そのほか、降圧薬ではないが、子癇治療薬として硫酸マグネシウム（ $MgSO_4$ ）があり、これは子癇の切迫症状を有する重症の妊娠高血圧腎症患者で子癇発症予防効果が証明されている。その使用が推奨されるのは、子癇発作の起ったすべての妊産褥婦、子癇発作切迫症状を持つ妊婦、PIH患者の分娩時、および分娩後一定時間である<sup>5)</sup>。加えて、2012年には重症PIHにおける子癇の発症抑制が保険適応となった。

PIHにおける予後について、通常妊娠が終結すると軽快すると考えられているが、重症・早発型PIHでは直ちには症状が改善せず、分娩直後～48時間後に子癇やHELLP症候群（H：Hemolysis 溶血，EL：Elevated liver enzyme 肝酵素上昇，LP：Low platelet count 血小板減少）の発症が多い。また、『妊娠高血圧症候群（PIH）管理ガイドライン2009』では、本邦あるいは諸外国における報告から、妊娠高血圧腎症は妊娠高血圧に比較し、母児予後は不良であると考えら

れる<sup>5)</sup>としている。出産後も降圧薬を使用する場合、授乳に関する安全性情報を知っておく必要があるが、本邦では妊娠と薬情報センター (<http://www.ncchd.go.jp/kusuri/>) がその窓口として開かれており、参考となる。JSH2014には授乳可能と判断される降圧薬が表で示されている<sup>7)</sup>。アメリカ国立衛生研究所 (NIH) が開設し、北米を中心に利用されている授乳に関する薬剤情報のウェブサイトである LactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>) も参考になる、と記述されている。

### 更年期高血圧症

女性では、エストロゲンの消退に伴い閉経に至り、身体および精神的に変化が生じることが知られており、血圧もその1つとされている。そして、従来の妊娠中毒症と診断されていた女性が、エストロゲンの消退あるいは加齢に伴って、心血管系疾患に罹患する割合が多くなることが明らかにされている<sup>7)</sup>。よって、女性の高血圧診療では、PIHの既往について確認する必要がある、本邦での観察研究で母子手帳が参考となるとの報告がある<sup>8)</sup>。

更年期に血圧が上昇する機序として、エストロゲンの消退にかかわる点で、血管内皮障害、酸化ストレス、RA系の不適切な活性、食塩感受性の亢進<sup>9)</sup>などが生じることが挙げられる。エストロゲンは、血管拡張作用のある一酸化窒素 (NO) の合成を促進する作用を有しているが、これが消退するにつれてNO合成の低下が生じ、それにより血管拡張が抑えられ、結果的にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAA) 系の不適切な活性亢進が加わり、血圧上昇につながる可能性が示唆されている。ただし、エストロゲン補充療法 (HRT) を行うと、レニン基質の産生増加によると思われる血圧上昇が見られることがあり、前述した血管拡張は主に内因性エストロゲンの作用であると限定して考えるほうがよいと思われる。加えて、更年期には体重増加や精神面での不安定さも認められ、血圧が上昇する要素が多彩である。よって、更年期高血圧はエストロゲンの低下のみで説明できるものではなく、遺伝的素因や生活習慣など、さまざまな因子が関与する。

更年期高血圧の治療について、先に述べたように更年期女性は食塩感受性が亢進していると考えられるため、減塩が勧められる。肥満がある場合は体重の減量が考慮される。降圧薬については、食塩感受性が亢進している点から、利尿薬が第1選択薬として検討される。また、自律神経異常による動揺性高血圧が見られる場合は $\alpha$ 遮断薬などの交感神経遮断薬が考慮される。JSH2014では、更年期高血圧の降圧薬選択について明確な記載はなく、現時点ではRA系阻害薬やCa拮抗薬、 $\alpha$ 遮断薬、利尿薬などを単剤、もしくは併用で使用するのが望ましいと思われる。

### 若年女性に見られる二次性高血圧

若年女性に見られる二次性高血圧はまれであるが、幾つか挙げられる。その1つが大動脈炎症候群であり、これは全身の比較的太い血管に起った炎症性変化により、大動脈の狭窄や腎動脈狭窄を引き起す。血圧上昇のほか、血圧の左右差、頭部や腹部の血管性雑音、大動脈弁閉鎖不全症、眼底での網膜動脈の蛇行などの高血圧に関する所見のほか、CRP上昇や赤沈亢進などの炎症反応が見られる。腎血管性高血圧は大動脈炎症候群の約2割に認められる。これを疑う場合は、腎動脈エコーやCTA、MRAによる血管狭窄の評価が診断に有用である。治療は副腎皮質ステロイドによる炎症抑制の後、血管形成術などの外科的治療が考慮され、降圧薬による血圧コントロールが必要である。

副腎疾患ではクッシング症候群や褐色細胞腫が挙げられる。前者は糖質コルチコイドの過剰により高血圧や糖尿病などを呈し、後者はカテコラミン過剰による高血圧や耐糖能異常を発症する。前者は心不全などの心血管系合併症が、予後に影響するとされる。

このほか、全身性エリテマトーデスや慢性腎炎に合併して、高血圧を発症することがある。この場合、RA系阻害薬の使用が検討されるが、妊娠可能な年齢であれば、妊娠予定を確認し、適宜、他種類の降圧薬に切り替える必要がある。

## おわりに

女性特有の高血圧は、妊娠や更年期といったホルモンにかかわるものや、女性に多い疾患で合併するもので見られる。特に、PIHではRA系阻害薬を含む禁忌薬があることから、患者情報の収集に加え、医師側は十分な知識をもって診療にあたる必要がある。また、高血圧の管理には内科だけでなく、産科、婦人科との連携も重要であり、適切な管理を行うべきである。

## 文 献

- 1) 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン作成委員会, 編: 高血圧治療ガイドライン 2014. p98-103. 日本高血圧学会, 東京, 2014.
- 2) Chapman A B, et al: Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pignancy. *Kidney Int* 54: 2056-2063, 1998.
- 3) 鈴木洋通: 産婦人科での血圧管理. *血圧* 17 (9): 763-770, 2010.
- 4) Levine R J, et al: Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 355: 992-1005, 2006.
- 5) 日本妊娠高血圧学会: PIH 治療ガイドライン 2009. 2009.
- 6) Magee L A, et al: How to manage hypertension in pregnancy effective. *Br J Clin Pharmacol* 72: 394-401, 2011.
- 7) McDonald S D, et al: Kidney Disease After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney* 55: 1026-1039, 2010.
- 8) 飯野香里, 他: 妊娠時の血圧値と将来の生活習慣病発症の関連性～母子手帳の解析から～. *妊高誌* 20: 62-64, 2012.
- 9) Otsuka K, et al: Blunted pressure natriuresis in ovariectomized Dahl-Iwai salt-sensitive rats. *Hypertension* 27 (1): 119-124, 1996.

## Hypertension in Women

Emiko Kono<sup>1,2</sup>, Ichiei Narita<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Division of Clinical Nephrology and Rheumatology,  
Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>2</sup> Nagaoka Chuo General Hospital

