

### ■性成熟期女性での高血圧の頻度

我が国の高血圧患者は 4300 万人と推定されている。<sup>1</sup>一般的に男性は経年的に高血圧有病者が増加していくのに対し、女性では閉経後に高血圧有病者が増加していく。したがって性成熟期は男性と比較して女性は高血圧有病者が少ない。2019 年におこなわれた厚生労働省による国民健康・栄養調査では、高血圧有病者（収縮期血圧 140mmHg 以上、または拡張期血圧 90mmHg 以上、もしくは血圧を下げる薬を服用している者）は 40~74 歳で男性 58.1%、女性 38.1%、75 歳以上では男性 71.5%、女性 74.5%であった。<sup>2</sup>同調査によると、性成熟期女性での高血圧有病者は 20-29 歳で 0%、30-39 歳で 3.4%、40-49 歳で 11.8%であった。<sup>2</sup>

本邦では低出生体重児出生が増加し、出生児の約 9%が低出生体重で出生している。<sup>3,4</sup>低出生体重で出生した女性は本邦でも 40-74 歳の解析で高血圧や脳心血管病のリスクが高い。<sup>5</sup>若年世代の高血圧と関連は一定の見解がない<sup>6,7</sup>が、注意深く経過観察していく必要がある。遺伝的背景と生活習慣が原因とされる高血圧を本態性高血圧とするのに対し、明らかな基礎疾患により原因を特定できる高血圧は二次性高血圧と定義される。<sup>1</sup>一般成人の高血圧のうち 10%以上は二次性高血圧であり<sup>78,79</sup>、妊娠女性の高血圧患者においても、その 10%程度が二次性高血圧と報告される。<sup>77</sup>一般成人において、二次性高血圧の原因疾患は、腎実質性高血圧、腎血管性高血圧、原発性アルドステロン症、睡眠時無呼吸症候群、薬剤性・アルコール性が多いが<sup>78,79</sup>、若年（19-49 歳）では甲状腺機能異常、腎実質性高血圧、腎血管性高血圧が特に多い。<sup>79</sup>

### ■一般疾患予後

高血圧は、脳心血管病（脳卒中および心疾患）の最大の危険因子である。血圧レベルと脳心血管病リスクの間には段階的、連続的な正の相関がある。<sup>1</sup>日本のコホート研究のメタ解析で 40-80 歳代の成人において血圧レベルと心血管病死亡ハザード比の間にほぼ対数直線的な関連を認め、その傾きは年齢が若いほど急であった。<sup>8</sup>血圧が 120/80mmHg を超えて高いと、脳心血管病、慢性腎臓病などの罹患リスク、死亡リスクは高くなる。<sup>8,9</sup>さらに、血圧レベルと全脳卒中、脳梗塞、脳出血、冠動脈疾患などの病型別死亡リスク、および脳卒中、冠動脈疾患、慢性腎臓病（CKD）、末期腎不全の罹患リスクとの間に段階的、連続的な関連があることが報告されている。<sup>10,11</sup>

二次性高血圧患者は、心血管リスクが高く、標的臓器への影響も大きい。これは、二次性高血圧で本態性高血圧よりも、より高く持続的な血圧値であることに加え、ある種の高血圧は、神経ホルモンおよび/または分子経路の活性化によって、心血管リスクと臓器障害を高める可能性があるためである。<sup>80</sup>例えば、アンジオテンシン II とアルドステロンは、高

血圧だけでなく、標的臓器障害や心血管リスク（相対リスク）においても重要な役割を果たしている。カテコールアミンは血小板を活性化し、脳卒中や急性冠動脈イベントのリスクを高める。

#### ■高血圧と妊孕性

妊娠前の高血圧と妊孕性については、いまだ一定の見解がない。米国で行われた、流産歴を有し妊娠を試みる女性に対してアスピリンの効果を検討した研究のサブ解析では、妊娠前血圧と妊孕性の関連は認められなかった。<sup>12</sup> 一方で中国で行われた第1子妊娠を試みるカップルを対象とした観察研究では、正常血圧（120/80 mmHg 未満）と比較してprehypertension(収縮期血圧 120-139 mmHg または拡張期血圧 80 -89 mm Hg)とhypertension(拡張期血圧 140 mm Hg 以上または拡張期血圧 90 mm Hg 以上)では妊娠に至るまでの時間が明らかに長かった。<sup>13</sup>

#### ■疾患の妊娠・分娩や子どもへの影響：病気を持っていることで妊娠や分娩，子どもに影響するか？どのような影響があるか？

高血圧は母体・妊娠転帰に影響がある。米国のメタアナリシスによると、慢性高血圧の女性と一般成人女性と比較したところ、慢性高血圧の女性で妊娠有害転帰の発生率の相対リスクは7.7（95%信頼区間 5.7~10.1）であり、帝王切開が1.3（1.1~1.5）、早産（妊娠37週未満）が2.7（1.9~3.6）、出生体重<2500gが2.7（1.9~3.8）、新生児室入院が3.2（2.2~4.4）、周産期死亡が4.2（2.7~6.5）であった。<sup>14</sup> 慢性高血圧のある妊婦は、慢性高血圧のない妊婦と比べて妊産婦死亡、周産期心筋症、脳血管障害、肺水腫、腎不全のリスクが5倍以上であるという報告もある。<sup>15</sup> 高血圧に加え妊娠前の肥満がある時、妊娠合併症のオッズ比はさらに増加する。<sup>16</sup> また、妊娠中に血圧のコントロールがつかず血圧が高くなると、その血圧変動値は、有害な母体や妊娠転帰に関連する。<sup>17</sup> 高血圧の病態それ自体か治療に使用する降圧薬のどちらが母体・妊娠転機や児に影響を与えているかはまだ明らかとなっていないが、未治療の慢性高血圧の母体環境それ自体が、薬物暴露によらず、食道閉鎖症、先天性心疾患といった形態異常に寄与している可能性が最近のシステマティックレビューなどから示されてきている。<sup>18</sup>

高血圧は母体胎児の有害な転機のリスクだが、二次性高血圧が妊娠転機に与える影響は本態性高血圧に比べてより深刻である。本態性高血圧と比べて二次性高血圧でのオッズ比は死産 2.23 (2.02-2.48) vs 3.23(2.57-4.06)、PE 10.18(9.77-10.60) vs 11.92(10.98-12.95)、母体死亡 5.49 (2.60-11.58) 13.21 (4.92-35.43) と二次性高血圧でより高い。<sup>81</sup> 二次性高血圧や合併症を伴う高血圧の75%が加重型妊娠高血圧腎症になるだけでなく、より早期に、より重症化する傾向も報告される。<sup>30</sup>

## ■妊娠の高血圧への影響

妊娠を繰り返すことで、インスリン抵抗性、脂質代謝障害、体重増加、炎症、酸化ストレスなど、妊娠に伴う代謝の変化に何度もさらされることになり、その結果、血管に永続的な変化が生じることが予想されている<sup>19</sup>ものの、詳細は明らかになっていない。妊娠回数と将来の脳心血管病との関連については、単回または5回以上の妊娠でリスクが増加する、<sup>20</sup>授乳歴にかかわらず5人以上の生児を得ていることが虚血性心疾患と心筋梗塞による入院と関連していた、<sup>21</sup>社会経済的要因や妊娠に関連した合併症を考慮した後でも、妊娠回数と将来の心血管病発症がJカーブ型で関連（2回の妊娠がもっともリスクが少ない）していた、<sup>22,23</sup>等の報告がある。脳心血管病の重要なリスクファクターである高血圧と妊娠回数に関しては、一定の見解が得られていない。閉経前・閉経後ともに妊娠回数が血圧上昇に対して保護的に働いていた（妊娠合併症の情報なし）、<sup>24</sup>生殖可能年齢女性において、出産経験のない女性と比較して出産経験のある女性（二児出産より一児出産）で血圧が低かった（妊娠合併症に関しては自己申告のため当てにならない）、<sup>25</sup>閉経前でも閉経後でも妊娠回数が多いと血圧が低かった（対象から妊娠高血圧腎症は除外、妊娠高血圧と高血圧合併妊娠は含む）、<sup>26</sup>妊娠回数が多いほど高血圧と関連していた（妊娠合併症について記載なし）<sup>27</sup>などの報告がある。本邦の研究では閉経前の女性では、出産は高血圧と概して逆相関を示し、閉経後の女性では出産は高血圧と正の相関を示したが、BMIで調整後はその関連は認められなくなった。<sup>28</sup>本研究でも、将来の高血圧発症と関連するとされている妊娠高血圧症候群の有無を含めた妊娠転帰の情報は不明である。これらのことより、妊娠と将来の高血圧との関連において生物学的・社会的メカニズムを完全に理解するためには、さらなる研究が必要であると考えられる。

## ■現在の治療薬や以前に受けた治療の妊娠や子どもへの影響：治療薬は妊孕性、流産や催奇形性、胎児毒性、長期的に子どもへ影響するか？

国内の診療ガイドライン<sup>29</sup>では、妊娠中の降圧薬のファーストラインはメチルドパ、ラベタロール、ニフェジピンとなっており、国際的なガイドラインでも主要な降圧薬は同様の内容となっている。<sup>30-33</sup>メチルドパは中枢神経抑制薬で、血管運動中枢の $\alpha 2$ 受容体を刺激して、交感神経の活動性を低下させ、血管拡張作用を示す。子宮胎盤循環や胎児の血行動態に影響が少ない。<sup>34</sup>これまでに妊孕性や流産、催奇形性、<sup>35</sup>胎児毒性との関連は報告されていない。出生後7.5年の追跡調査でも児への悪影響が認められなかった。<sup>36</sup>ラベタロールは $\alpha \beta$ 遮断薬であり、交感神経 $\beta 1$ 受容体を遮断し、心拍数減少と心収縮力抑制による心拍出量の低下、レニン産生抑制により降圧作用を示す。交感神経末端の平滑筋側に存在する $\alpha 1$ 受容体を選択的に遮断し血管拡張により降圧作用を示す。ラベタロールを含む $\beta$ 遮断薬の使用が女性の不妊症と関連する明らかなエビデンスは現時点ではない。また、流産率の増加に関する報告は現時点ではない。また、妊娠初期の使用による催奇形性の上昇は、現時点ではないと考えられる。<sup>37-39</sup>これまでに明らかな胎児毒性は認められていない

が、 $\beta$ 遮断薬は胎児発育遅延<sup>40</sup>や在胎不適當過少児<sup>41</sup>との関連が指摘されており、とくにアテノロール<sup>42</sup>は代替薬がない場合を除いては妊娠中の使用は推奨されない。Ca拮抗薬であるニフェジピンは、血管平滑筋を拡張させて血圧降下作用を示す。ニフェジピンが女性の不妊症と関係するという明らかなエビデンスはなかった。Ca拮抗薬の妊娠初期の使用による催奇形性は、現時点ではベースラインリスクを明らかに上回るものではないと報告されている。<sup>43-47</sup>また、胎児毒性についても報告されていない。

レニン・アンジオテンシン系抑制薬は妊娠期間中の使用は禁忌である。とくに妊娠中期以降の使用で胎児毒性<sup>48</sup>があり、胎児腎不全による尿量減少や羊水過少症による物理的な圧迫をきたし、胎児に肺低形成、四肢拘縮、頭蓋・顔面の変形などをきたす可能性がある。これまでの報告からは、レニン・アンジオテンシン系抑制薬を妊娠初期に使用したことによる催奇形性については、ベースラインリスクを大きく上回るものではないと考えられている。しかし、最近あらためて催奇形性の上昇を報告<sup>49</sup>するものもあり、妊娠全期間で使用禁忌であることにあらためて留意する必要がある。

#### ■妊娠前の疾患コントロールの必要性、薬物の変更や変更のタイミングについて

妊娠前や妊娠極初期の血圧が高いことは、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症のリスクの増加と関連しており、<sup>50</sup>妊娠前からの降圧治療を継続した群と治療を中断した群を比べると、治療継続群で母体の加重型妊娠高血圧腎症、重症高血圧、腎不全、心電図異常を有意に減少させ、胎児発育不全や周産期死亡に関しても悪化させることがなかった。<sup>51</sup>妊娠期間中は140/90mmHg未満にコントロールすることで、児の発育を阻害することなく母児転帰を改善させることが示された<sup>52</sup>が、同研究のサブ解析では妊娠前から治療をうけていることが母児転帰の改善と関連している可能性が報告されている。妊娠初期の血圧値と降圧加療の有無に関する前向き観察研究では、妊娠前に高血圧と診断されていたが、妊娠初期に降圧薬を必要としなかった(140/90 mmHg未満)群で降圧薬を必要とした群よりも母児転帰がよく、妊娠初期に降圧薬を必要とした群のうちでは140/90 mmHg未満である群で母児転帰がよかった。<sup>53</sup>また、妊娠前の高血圧罹病期間が4年以上だと加重型妊娠高血圧腎症の発症リスクが高かったという報告<sup>54</sup>があること、いつ妊娠するかは予測が困難なことを考慮すると、挙児を希望する高血圧女性に対し、妊娠前は降圧療法を行い140/90 mmHg未満の血圧を維持しておき、妊娠後は生理的血圧降下の有無を注意深く観察しながら降圧薬の調整を行っていくのがよいと考えられる。高血圧の女性でも生理的血圧降下は認められる。<sup>18</sup>妊娠後は早ければ妊娠7週には、プロゲステロンと胎盤循環の影響もあって全身血管抵抗が10%低下し、妊娠中期にはベースラインから30%程度低下する。<sup>18</sup>妊娠前に使用する降圧薬については、妊娠中に使用できる降圧薬から選択するのも一考であるが、原疾患コントロールのためにレニン・アンジオテンシン系抑制薬が必要である場合もある。これらの薬剤は妊娠中の使用は禁忌であり、臨床的に可能であれば妊娠前に他の降圧薬に切り替えることが国内外のガイドラインで言及されている。<sup>29, 32, 55</sup>また、妊娠

中の低血圧は胎盤低還流や胎児発育遅延をきたしうるため、頻回の血圧モニターが推奨される。<sup>56</sup>

#### ■ 避妊が必要な場合の適切な避妊法について

避妊方法には、膣外射精法、リズム法、低用量経口避妊薬(OC)、男性用コンドーム、女性用コンドーム、避妊注射、避妊パッチ、緊急避妊ピル、卵管結紮、子宮内避妊具(IUD/IUS)、避妊インプラントがあり、そのうち女性が使用するものとして OC、女性用コンドーム、避妊注射、避妊パッチ、卵管結紮、子宮内避妊具(IUD/IUS)、避妊インプラントがある。現在日本で認可されているものは OC、卵管結紮、子宮内避妊具(IUD/IUS)、緊急避妊ピルである。

避妊法の使用から生じる、高血圧や脳心血管病の懸念は、主にエストロゲンの含有量に関連する。<sup>57,58</sup> OC は高血圧や心血管を有する女性に処方する際には注意を要し、コントロールされていない高血圧(血圧 160/100mmHg 以上)の女性は、OC は使用すべきでない。

<sup>59</sup> 日本産科婦人科学会産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023<sup>60</sup> には、軽症の高血圧(収縮期血圧 140-159 mmHg かつ/または拡張期血圧 90-99 mmHg、コントロールされた高血圧症も含む)女性に対しては慎重投与、重症の高血圧(収縮期 160 mmHg 以上または拡張期 100 mmHg 以上または血管病変を伴う高血圧)女性に対しては禁忌と記されている。子宮内避妊器具(IUD)のうち、銅付加 IUD は高血圧女性にも安全に使用できる。<sup>59</sup> レボノルゲストレル放出子宮内システム(LING-IUS)については、高血圧女性に対しても利点がリスクを上回る<sup>59</sup> と考えられており、国内のガイドライン<sup>60</sup> でも高血圧女性に対して使用は制限されていない。

#### ■ 授乳と薬物療法について

2019 年に報告されたシステマティックレビュー<sup>61</sup> では、5 つのメタアナリシスを含む計 255,271 名の解析で、1 年以上の授乳期間は、それ未満の授乳期間と比較して 13%の高血圧発症リスクの低減と関連していた。また米国国立衛生研究所の Women's Health Initiative による研究では、閉経後の女性において、授乳期間が長いほど高血圧のリスク低減と関連していた。<sup>62</sup> 一方、高血圧合併妊娠・妊娠高血圧症候群女性では、それが無かった女性と比較して授乳育児の頻度が低いことが報告されており、<sup>63-65</sup> 帝王切開や早産児、母児分離率が高いこと、治療に使用された薬剤の影響、また出産に伴う内分泌・代謝的な変化が授乳に干渉する可能性などが示唆されている。<sup>66-71</sup> 英国で行われた地域住民を対象とした前向きコホート研究では、妊娠高血圧症候群を経験した女性において授乳期間が 6 か月以上 9 か月未満の場合出産から 18 年後の拡張期血圧の低下と関連していた。<sup>72</sup> 米国において行われた高血圧合併妊娠の妊娠中の血圧コントロールに関する RCT<sup>52</sup> のサブ解析では、高血圧合併妊娠において、妊娠中の血圧コントロールが 140/90 mmHg 未満にしっかりコントロールされた場合でも、コントロール群(妊娠中の降圧薬開始は 160/100 mmHg)と比

較して、授乳頻度の増加との関連は認められなかった。<sup>73</sup> また、平均産後 6 週(4-12 週)での血圧値は 2 週間以上授乳した群とそれ未満の群で両群において差を認めなかった。<sup>73</sup> このように、高血圧女性に対する授乳の長期的な心血管予後への効果に関する研究は限定的であり、今後の研究が必要である。

授乳中の降圧薬使用に関しては、基本的に妊娠中に使用可能な降圧薬は授乳期にも使用できる<sup>29</sup>と考える。特筆すべきこととして、 $\beta$  遮断薬であるアテノロールは、母乳に比較的多く分泌されることや主に腎臓で排泄されることから、新生児や早産児、母親の使用量が多い場合は注意が必要である。<sup>74</sup> ACE 阻害薬であるエナラプリルやカプトプリルは、妊娠中は胎児毒性があるために使用禁忌であるが、母乳中への移行量はごくわずかであり、授乳中にも安全に使用できる。欧米諸国のガイドラインでも使用が推奨されている。<sup>30-33</sup> アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) と授乳に関するデータは、カンデサルタンで 1 例報告があり、その報告によると授乳中の使用は可能と考えられる。<sup>75</sup> しかし、他の ARB では報告がない。メチルドパは妊娠中に使用される代表的な降圧薬であるが、その薬理作用からうつとの関連が推測<sup>76</sup>されるため、注意が必要である。

#### ■ 高血圧のプレコンセプション介入の効果について

高血圧をもつ女性において、妊娠前のプレコンセプションケア介入（血圧管理）の効果についてはエビデンスがほとんどない。先に挙げたように、妊娠期間中は 140/90mm Hg 未満にコントロールすることで、児の発育を阻害することなく母児転帰を改善させることが示された<sup>52</sup>が、同研究のサブ解析では妊娠前から治療をうけていることが母児転帰の改善と関連している可能性が報告されている。

1. 日本高血圧学会 高血圧治療ガイドライン 2019
2. 厚生労働省：令和元年国民健康・栄養調査結果の概要。  
<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>（2024年4月20日アクセス）
3. Morisaki N, Urayama KY, Yoshii K, Subramanian SV, Yokoya S. Ecological analysis of secular trends in low birth weight births and adult height in Japan. *J Epidemiol Community Health*. 2017 10;71(10):1014-1018.
4. Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. *J Obstet Gynaecol Res*. 2005 Aug;31(4):314-22.
5. Yoshii K, Morisaki N, Piedvache A, Nakada S, Arima K, Aoyagi K, Nakashima H, Yasuda N, Muraki I, Yamagishi K, Saito I, Kato T, Tanno K, Yamaji T, Iwasaki M, Inoue M, Tsugane S, Sawada N. Association between birth weight and prevalence of cardiovascular disease and other lifestyle-related diseases among Japanese population: JPHC-NEXT

Study. *J Epidemiol.* 2023 Nov 18

6. Mori M, Mori H, Yamori Y, Tsuda K. Low birth weight as cardiometabolic risk in Japanese high school girls. *J Am Coll Nutr.* 2012 Feb;31(1):39-44.
7. Kawabe H, Shibata H, Hirose H, Tsujioka M, Saito I, Saruta T. Sexual differences in relationships between birth weight or current body weight and blood pressure or cholesterol in young Japanese students. *Hypertens Res.* 1999 Sep;22(3):169-72.
8. Fujiyoshi, A.; Ohkubo, T.; Miura, K.; Murakami, Y.; Nagasawa, S. Y.; Okamura, T.; Ueshima, H. Blood pressure categories and long-term risk of cardiovascular disease according to age group in Japanese men and women. *Hypertens Res* 2012, 35 (9), 947-953. DOI: 10.1038/hr.2012.87
9. Arima, H.; Kiyohara, Y. [Impact of mild hypertension on the risks of cardiovascular disease: the Hisayama Study]. *Nihon Rinsho* 2008, 66 (8), 1453-1457.
10. Ikeda, A.; Iso, H.; Yamagishi, K.; Inoue, M.; Tsugane, S. Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: the JPHC Study. *Am J Hypertens* 2009, 22 (3), 273-280. DOI: 10.1038/ajh.2008.356
11. Tozawa, M.; Iseki, K.; Iseki, C.; Kinjo, K.; Ikemiya, Y.; Takishita, S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension* 2003, 41 (6), 1341-1345. DOI: 10.1161/01.Hyp.0000069699.92349.8c
12. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, Naimi AI, Yeung EH, Kim K, Park H, Wilcox B, Silver RM, Perkins NJ, Sjaarda L, Schisterman EF. Preconception Blood Pressure Levels and Reproductive Outcomes in a Prospective Cohort of Women Attempting Pregnancy. *Hypertension.* 2018 05;71(5):904-910.
13. Hong X, Zhao J, Huang K, Dai Q, Zhang H, Xuan Y, Wu J, Fang S, Wang Q, Shen H, Xu Z, Zhang Y, Yan D, Qi D, Yang X, Zhang Y, Ma X, Wang B. Preconception blood pressure and time to pregnancy among couples attempting to conceive their first pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 11;221(5):470.e1-470.e10.
14. Bramham, K.; Parnell, B.; Nelson-Piercy, C.; Seed, P. T.; Poston, L.; Chappell, L. C. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2014, 348, g2301. DOI: 10.1136/bmj.g2301
15. Gilbert, W. M.; Young, A. L.; Danielsen, B. Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: A population-based study. *Journal of Reproductive Medicine for the Obstetrician and Gynecologist* 2007, 52 (11), 1046-1051, Article. Scopus.
16. Ornaghi, S.; Algeri, P.; Todyrenchuk, L.; Vertemati, E.; Vergani, P. Impact of excessive pre-pregnancy body mass index and abnormal gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with chronic hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2018, 12, 90-95. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.04.005

17. Magee, L. A.; Singer, J.; Lee, T.; McManus, R. J.; Lay-Flurrie, S.; Rey, E.; Chappell, L. C.; Myers, J.; Logan, A. G.; von Dadelszen, P. Are blood pressure level and variability related to pregnancy outcome? Analysis of control of hypertension in pregnancy study data. *Pregnancy Hypertens* 2020, 19, 87-93. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.12.002
18. Battarbee, A. N.; Sinkey, R. G.; Harper, L. M.; Oparil, S.; Tita, A. T. N. Chronic hypertension in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020, 222 (6), 532-541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.11.1243>.
19. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, Smith GN, Rich-Edwards JW, Garovic VD, El Khoudary SR, Honigberg MC. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022 Feb 18;130(4):652-672.
20. Li W, Ruan W, Lu Z, Wang D. Parity and risk of maternal cardiovascular disease: a dose-response meta-analysis of cohort studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26:592–602.
21. Oliver-Williams C, Vladutiu CJ, Loehr LR, Rosamond WD, Stuebe AM. The association between parity and subsequent cardiovascular disease in women: the atherosclerosis risk in communities study. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28:721–727. doi: 10.1089/jwh.2018.7161
22. Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigsson JF, Ingelsson E. Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2010;159:215–221.e6. doi: 10.1016/j.ahj.2009.11.017
23. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, Smith GD; British Women's Heart and Health Study; British Regional Heart Study. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation.* 2003;107:1260–1264. doi: 10.1161/01.cir.0000053441.43495.1a
24. Jang M, Lee Y, Choi J, Kim B, Kang J, Kim Y, et al. Association between Parity and Blood Pressure in Korean Women: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2012. *Korean J Fam Med.* 2015;36:341–8.
25. Gunderson EP, Chiang V, Lewis CE, Catov J, Quesenberry CP Jr, Sidney S, et al. Long-term blood pressure changes measured from before to after pregnancy relative to nonparous women. *Obstet Gynecol.* 2008;112:1294–302.
26. Ness RB, Kramer RA, Flegal KM. Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Epidemiology.* 1993;4:303–9.
27. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Kocak M, Deger O, Topbas M. Prevalence of prehypertension



- and hypertension and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon Hypertension Study. *J Public Health*. 2009;31:47–58.
28. The association of reproductive history with hypertension and obesity according to menopausal status: the J-MICC Study. Ohashi M, Miura K, Takashima N, Kadota A, Saito Y, Tsuji S, Murakami T, Kadomatsu Y, Nagayoshi M, Hara M, Tanaka K, Tamura T, Hishida A, Takezaki T, Shimoshikiryo I, Ozaki E, Watanabe I, Suzuki S, Watanabe M, Kuriki K, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Yamasaki S, Ikezaki H, Oze I, Koyanagi YN, Mikami H, Nakamura Y, Takeuchi K, Kita Y, Wakai K, Japan Multi-institutional Collaborative Cohort (J-MICC) Study Group. *Hypertens Res*. 2022 Apr;45(4):708-714.
  29. 妊娠高血圧学会 妊娠高血圧症候群の診療指針 2021-Best Practice Guide
  30. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy, ACOG Committee on Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.
  31. The National Institute for Health and Care Excellence: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. NICE guideline 2019; 9-54.
  32. Magee, L. A. et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertension* 27, 148–169 (2022).
  33. Rabi DM, McBrien KA, Sapir-Pichhadze R, Nakhla M, Ahmed SB, Dumanski SM, Butalia S, Leung AA, Harris KC, Cloutier L, Zarnke KB, Ruzicka M, Hiremath S, Feldman RD, Tobe SW, Campbell TS, Bacon SL, Nerenberg KA, Dresser GK, Fournier A, Burgess E, Lindsay P, Rabkin SW, Prebtani APH, Grover S, Honos G, Alfonsi JE, Arcand J, Audibert F, Benoit G, Bittman J, Bolli P, Côté AM, Dionne J, Don-Wauchope A, Edwards C, Firoz T, Gabor JY, Gilbert RE, Grégoire JC, Gryn SE, Gupta M, Hannah-Shmouni F, Hegele RA, Herman RJ, Hill MD, Howlett JG, Hundemer GL, Jones C, Kaczorowski J, Khan NA, Kuyper LM, Lamarre-Cliche M, Lavoie KL, Leiter LA, Lewanczuk R, Logan AG, Magee LA, Mangat BK, McFarlane PA, McLean D, Michaud A, Milot A, Moe GW, Penner SB, Pipe A, Poppe AY, Rey E, Roerecke M, Schiffrin EL, Selby P, Sharma M, Shoamanesh A, Sivapalan P, Townsend RR, Tran K, Trudeau L, Tsuyuki RT, Vallée M, Woo V, Bell AD, Daskalopoulou SS. Hypertension Canada's 2020 Comprehensive Guidelines for the Prevention, Diagnosis, Risk Assessment, and Treatment of Hypertension in Adults and Children. *Can J Cardiol*. 2020 05;36(5):596-624.
  34. Montan S, Anandakumar C, Arulkumaran S, Ingemarsson I, Ratnam SS. Effects of methyldopa on uteroplacental and fetal hemodynamics in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):152-6.
  35. Hoeltzenbein M, Beck E, Fietz AK, Wernicke J, Zinke S, Kayser A, Padberg S, Weber-Schoendorfer C, Meister R, Schaefer C. Pregnancy Outcome After First Trimester Use of

- Methyldopa: A Prospective Cohort Study. *Hypertension*. 2017 07;70(1):201-208.
36. Cockburn J, Moar VA, Ounsted M, Redman CW. Final report of study on hypertension during pregnancy: the effects of specific treatment on the growth and development of the children. *Lancet* 1982; 1: 647–649.
  37. Fisher SC, Van Zutphen AR, Werler MM, Lin AE, Romitti PA, Druschel CM, Browne ML, National Birth Defects Prevention Study. Maternal Antihypertensive Medication Use and Congenital Heart Defects: Updated Results From the National Birth Defects Prevention Study. *Hypertension*. 2017 05;69(5):798-805.
  38. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Nguyen J, Shen AY, Lee MS.  $\beta$ -Blocker Exposure in Pregnancy and Risk of Fetal Cardiac Anomalies. *JAMA Intern Med*. 2017 06 01;177(6):885-887.
  39. Bateman BT, Heide-Jørgensen U, Einarsdóttir K, Engeland A, Furu K, Gissler M, Hernandez-Diaz S, Kieler H, Lahesmaa-Korpinen AM, Mogun H, Nørgaard M, Reutfors J, Selmer R, Huybrechts KF, Zoega H.  $\beta$ -Blocker Use in Pregnancy and the Risk for Congenital Malformations: An International Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018 11 20;169(10):665-673
  40. Tanaka K, Tanaka H, Kamiya C, Katsuragi S, Sawada M, Tsuritani M, Yoshida M, Iwanaga N, Yoshimatsu J, Ikeda T. Beta-Blockers and Fetal Growth Restriction in Pregnant Women With Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2016 Sep 23;80(10):2221-6.
  41. Duan L, Ng A, Chen W, Spencer HT, Lee MS. Beta-blocker subtypes and risk of low birth weight in newborns. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2018 11;20(11):1603-1609.
  42. Lydakis C, Lip GY, Beevers M, Beevers DG. Atenolol and fetal growth in pregnancies complicated by hypertension. *Am J Hypertens*. 1999 Jun;12(6):541-7.
  43. Magee LA, Schick B, Donnenfeld AE, Sage SR, Conover B, Cook L, McElhatton PR, Schmidt MA, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Mar;174(3):823-8.
  44. Weber-Schoendorfer C, Hannemann D, Meister R, Eléfant E, Cuppers-Maarschalkerweerd B, Arnon J, Vial T, Rodriguez-Pinilla E, Clementi M, Robert-Gnansia E, De Santis M, Malm H, Dolivo A, Schaefer C. The safety of calcium channel blockers during pregnancy: a prospective, multicenter, observational study. *Reprod Toxicol*. 2008 Sep;26(1):24-30.
  45. Lennestål R, Otterblad Olausson P, Källén B. Maternal use of antihypertensive drugs in early pregnancy and delivery outcome, notably the presence of congenital heart defects in the infants. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009 Jun;65(6):615-25.
  46. Davis RL, Eastman D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Dublin S, Platt R. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed

- to calcium channel and beta-blockers during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2011 Feb;20(2):138-45.
47. Vasilakis-Scaramozza C, Aschengrau A, Cabral HJ, Jick SS. Antihypertensive drugs and the risk of congenital anomalies. *Pharmacotherapy.* 2013 May;33(5):476-82.
  48. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS et al. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension.* 2012;60(2):444-50.
  49. Fu J, Tomlinson G, Feig DS. Increased risk of major congenital malformations in early pregnancy use of angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin-receptor-blockers: a meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2021 11;37(8):e3453.
  50. Nobles, C. J.; Mendola, P.; Mumford, S. L.; Silver, R. M.; Kim, K.; Andriessen, V. C.; Connell, M.; Sjaarda, L.; Perkins, N. J.; Schisterman, E. F. Preconception Blood Pressure and Its Change Into Early Pregnancy: Early Risk Factors for Preeclampsia and Gestational Hypertension. *Hypertension* 2020, 76 (3), 922-929. DOI: 10.1161/hypertensionaha.120.14875
  51. Rezk, M.; Ellakwa, H.; Gamal, A.; Emara, M. Maternal and fetal morbidity following discontinuation of antihypertensive drugs in mild to moderate chronic hypertension: A 4-year observational study. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 2016, 6 (4), 291-294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2016.05.002>.
  52. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Aagaard K, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz T, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, August P, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Galis ZS, Harper L, Ambalavanan N, Geller NL, Oparil S, Cutter GR, Andrews WW; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for Mild Chronic Hypertension during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2022 May 12;386(19):1781-1792
  53. Nzelu D, Dumitrascu-Biris D, Nicolaides KH, Kametas NA. Chronic hypertension: first-trimester blood pressure control and likelihood of severe hypertension, preeclampsia, and small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):337.e1-337.e7.
  54. Sibai BM. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2002;100(2):369-77.
  55. Garovic, V. D. et al. Hypertension in Pregnancy: Diagnosis, Blood Pressure Goals, and Pharmacotherapy: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension* 79, (2022).
  56. Lecarpentier, E.; Tsatsaris, V. [Chronic hypertension and pregnancy]. *Rev Prat* 2012, 62

- (7), 921-922, 924-925.
57. Tepper NK, Krashin JW, Curtis KM, Cox S, Whiteman MK. Update to CDC's U.S. medical eligibility criteria for contraceptive use, 2016: revised recommendations for the use of hormonal contraception among women at high risk for HIV infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2017;66:990–994.
  58. Lindley KJ, Bairey Merz CN, Davis MB, Madden T, Park K, Bello NA; American College of Cardiology Cardiovascular Disease in Women Committee and the Cardio-Obstetrics Work Group. Contraception and reproductive planning for women with cardiovascular disease: JACC focus seminar 5/5. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:1823–1834.
  59. O'Kelly AC, Michos ED, Shufelt CL, Vermunt JV, Minissian MB, Quesada O, Smith GN, Rich-Edwards JW, Garovic VD, El Khoudary SR, Honigberg MC. Pregnancy and Reproductive Risk Factors for Cardiovascular Disease in Women. *Circ Res.* 2022 02 18;130(4):652-672.
  60. 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2023
  61. Rameez RM, Sadana D, Kaur S, Ahmed T, Patel J, Khan MS, Misbah S, Simonson MT, Riaz H, Ahmed HM. Association of Maternal Lactation With Diabetes and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2019 10 02;2(10):e1913401.
  62. Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, Cauley JA. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstet Gynecol.* 2009 May;113(5):974-982.
  63. Strapasson MR, Ferreira CF, Ramos JGL. Feeding practices in the first 6 months after delivery: effects of gestational hypertension. *Pregnancy Hypertens* 2018;13:254–9.
  64. Horsley K, Chaput K, Da Costa D, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and breastfeeding practices: a secondary analysis of data from the All Our Families Cohort. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2022;101:871–9.
  65. Burgess A, Eichelman E, Rhodes B. Lactation patterns in women with hypertensive disorders of pregnancy: an analysis of Illinois 2012 – 2015 pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS) data. *Matern Child Health J* 2021;25:666–75.
  66. Cordero L, Valentine CJ, Samuels P, Giannone PJ, Nankervis CA. Breastfeeding in women with severe preeclampsia. *Breastfeed Med* 2012;7:457–63.
  67. Rasmussen KM, Kjolhede CL. Prepregnant overweight and obesity diminish the prolactin response to suckling in the first week postpartum. *Pediatrics* 2004;113:e465–71.
  68. Leeners B, Rath W, Kuse S, NeumaierWagner P. Breast-feeding in women with hypertensive disorders in pregnancy. *J Perinat Med* 2005;33:553–60.
  69. Moore ER, Anderson GC, Bergman N, Dowswell T. Early skin-to-skin contact for mothers

- and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5: CD003519.
70. Demirci J, Schmella M, Glasser M, Bodnar L, Himes KP. Delayed lactogenesis II and potential utility of antenatal milk expression in women developing late-onset preeclampsia: a case series. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018;18:68.
  71. Dayan N, Smith G, Nedelchev A, et al. Study protocol for the sheMATTERS study (iMproving cArdiovascular healTh in new moThERS): a randomized behavioral trial assessing the effect of a self-efficacy enhancing breastfeeding intervention on postpartum blood pressure and breastfeeding continuation in women with hypertensive disorders of pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2023;23:68.
  72. Magnus MC, Wallace MK, Demirci JR, Catov JM, Schmella MJ, Fraser A. Breastfeeding and Later-Life Cardiometabolic Health in Women With and Without Hypertensive Disorders of Pregnancy. *J Am Heart Assoc.* 2023 03 07;12(5):e026696.
  73. Goulding AN, Antoniewicz L, Leach JM, Boggess K, Dugoff L, Sibai B, Lawrence K, Hughes BL, Bell J, Edwards RK, Gibson K, Haas DM, Plante L, Metz TD, Casey B, Esplin S, Longo S, Hoffman M, Saade GR, Hoppe KK, Foroutan J, Tuuli M, Owens MY, Simhan HN, Frey H, Rosen T, Palatnik A, Baker S, Reddy UM, Kinzler W, Su E, Krishna I, Nguyen N, Norton ME, Skupski D, El-Sayed YY, Ogunyemi D, Harper LM, Ambalavanan N, Oparil S, Szychowski JM, Tita AT, Chronic Hypertension and Pregnancy Trial Consortium. Breastfeeding initiation and duration among people with mild chronic hypertension: a secondary analysis of the Chronic Hypertension and Pregnancy trial. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2023 09;5(9):101086.
  74. Eidelman AI, Schimmel MS. Drugs and breast milk. *Pediatrics.* 1995; 95:956-7. Letter. PMID: 7761234
  75. Coberger ED, Jensen BP, Dalrymple JM. Transfer of candesartan into human breast milk. *Obstet Gynecol.* 2019;134:481–4.
  76. Wiciński M, Malinowski B, Puk O, et al: Methyldopa as an inductor of postpartum depression and maternal blues: A review. *Biomed Pharmacoth* 2020;127:110196
  77. Bateman BT et al. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(2):134. e1-134. e8.
  78. Unger T et al. *Hypertension* 2020;75(6):1334-57.
  79. Viera, A. J. Diagnosis of Secondary Hypertension: An Age-Based Approach. *Am Fam Physician.* **82**, 1471–1478 (2010).
  80. Cingolani, O. H. Cardiovascular Risks and Organ Damage in Secondary Hypertension. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **48**, 657–666 (2019).
  81. Bateman BT et al. Prevalence, trends, and outcomes of chronic hypertension: a nationwide sample of delivery admissions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012;206(2): 134.e1-134.e8.