

第9章

女性の高血圧

POINT 9

【妊娠に関連した高血圧】

1. 妊娠にみられる高血圧は特殊な条件下での高血圧と理解する。
2. 妊娠高血圧症候群と妊娠前から高血圧を有する場合に分けられる。
3. 妊娠高血圧症候群では
 - i. 妊娠20週以後に出現した高血圧（140/90mmHg以上）を妊娠高血圧と定義する。
 - ii. 軽症の妊娠高血圧の治療は積極的には行わない。
 - iii. 重症の妊娠高血圧の治療は行う。
- iv. 160/110mmHg以上または蛋白尿2g/日以上を重症とする。
4. 妊娠前から高血圧を有する場合、降圧薬の変更は慎重に行う。
5. 主たる降圧薬はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールである。必要により、慎重にかつ患者との十分なインフォームドコンセントのもとにCa拮抗薬を用いる。
6. ACE阻害薬とARBは禁忌である。

【更年期高血圧】

1. 経口避妊薬やホルモン補充療法により血圧の上昇をみることがあり、注意が必要である。
2. 閉経期を含む女性の高血圧は病態生理および治療法が男性とは異なる可能性がある。

最近、性差が医学の分野で重要視される傾向がますます強くなっている⁶⁰⁶⁾。特に心血管疾患では、発症形式や予後が大きく異なっていることが、次々と明らかにされている⁶⁰⁷⁾。その基本的相違として女性では妊

娠出産が大きな比重を占めており、特に心血管疾患に与える影響が大きいことも、近年の疫学研究から明らかにされている⁶⁰⁸⁾。しかし女性では閉経を境として高血圧の発症が急速に増加し、65歳を過ぎるころよりその有病率はほとんど男性と同じになっている（図9-1）。

1. 妊娠に関連した高血圧

妊娠中にみられる高血圧は、妊娠高血圧症候群（pregnancy induced hypertension）と、妊娠前から高血圧を有する場合に分けられる。妊娠高血圧症候群の病型分類を表9-1に、重症度分類を表9-2にそれぞれ示した。さらに症候による分類および発症時期による病型分類も行っているが、これについては日本妊娠高血圧症学会による妊娠高血圧症候群の定義および分類を参考にしていきたい⁶⁰⁹⁾。妊婦の高血圧では妊娠高血圧症候群および、当然のことであるが本態性高血圧、二次性高血圧による血圧上昇の可能性もあり注意が必要である。さらに他の高血圧と同様に、24時間自由行動下血圧測定が蛋白尿の出現、新生児の体重、さらには早期産の可能性などの予知に役立つという報告もある⁶¹⁰⁻⁶¹³⁾。

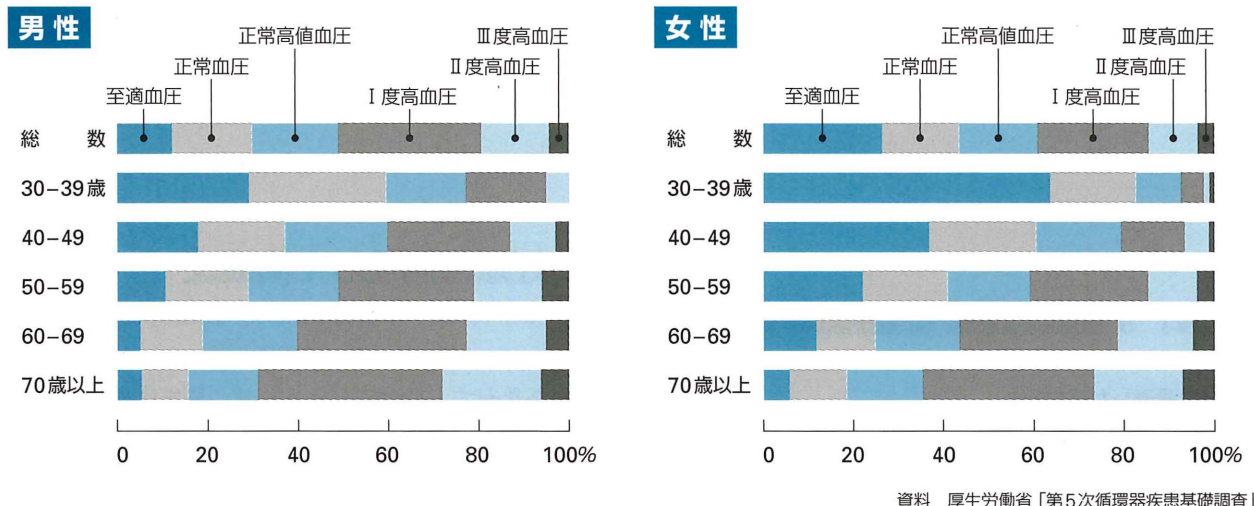
1) 妊婦の高血圧の降圧薬治療

(1) 妊娠高血圧症候群の軽症高血圧

軽症高血圧を呈する妊娠高血圧症候群患者の降圧薬治療の適否について検討するための無作為化対照試験は、研究デザイン設定や被検者確保に難しい点が多い。そのため本邦におけるエビデンスはほとんどなく、海外でも十分とはいえない。しかしこれまでのメタ解析では、降圧薬群はコントロール群に比して、臓器障害を伴わない軽症高血圧（収縮期血圧140-159mmHg、拡張期血圧90-109mmHg）から重症高血圧（収縮期血圧160mmHg以上、拡張期血圧110mmHg以上）への移行が50%以下に減少したが、妊娠高血圧腎症（前子癇）への進展頻度はコントロール群と差がなく、さらに周産期死亡や早産にも有意差を認めなかった⁶¹⁴⁾。これらをもとに現時点では妊娠中の軽症高血圧に対する降圧治療には否定的な意見が多い⁶¹⁵⁾。さらに軽症高血圧の場合、妊娠前から服用中の降圧薬の

図9-1. 性・年齢階級にみた血圧区分別の割合

平成12年(2000年)



服用を中止しても血圧が下降していることが多いが、血圧が拡張期血圧110mmHg、収縮期血圧160mmHg前後で再度降圧治療を開始すべきとしている⁶¹⁶⁾。

さらに胎児への影響をみたメタ解析では、どのような降圧薬を用いた試験の成績でも、平均血圧が107mmHgから129mmHgの範囲では、平均血圧の降下と低体重児の割合には直接の関連があるとされている⁶¹⁷⁾。

(2) 妊娠高血圧症候群の重症高血圧

十分なエビデンスがなく経験に基づいて治療されている場合が多い。臓器障害を有する場合には降圧治療の積極的治療の対象であり^{618,619)}、さらに重症高血圧では母体の脳をはじめ心血管、腎臓などに臓器障害が生じるため、速やかに降圧治療を行う必要がある。しかし、重症高血圧の治療は母体の臓器障害防止が主目的であり、それにより妊娠継続が可能となった場合に胎児にもよい影響を与えるか否かについては、必ずしも十分なデータはない⁶²⁰⁾。

このような意見を踏まえたうえでESH-ESC2007ガイドラインでは収縮期血圧150mmHg以上、拡張期血圧95mmHg以上で薬物による降圧治療を開始すべきとしており、さらに既往に妊娠高血圧症候群がある場合、高血圧が妊娠以前からある場合には、より積極的に薬物による降圧治療(収縮期血圧140mmHg

以下、拡張期血圧90mmHg以下)を勧めている⁸⁵⁾。

(3) 高血圧の女性が妊娠した場合

血圧が140/90mmHg以下にコントロールされていることで良好な妊娠経過および出産が可能となる。多剤による降圧治療を受けていたり、臓器障害を伴っている場合、高齢出産(35歳以上)、肥満や糖尿病を合併している場合には速やかに高血圧専門医と産科医に相談する。

(4) 妊娠高血圧腎症

妊娠高血圧腎症は多臓器疾患として認識し、母体では子癇以外にHELLP症候群(hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome)、肺水腫、腎障害、播種性血管内凝固症候群、脳血管障害、常位胎盤早期剥離などが起こる。さらに胎盤機能障害を通じて児の死亡率や疾患罹患率も高くなる。

2) 使用する降圧薬

最もよく使用されていたのが、メチルドパとヒドララジンである。これらについては安全性が十分に確認されていることより、現在に至るまで妊娠中の高血圧の治療の主流として用いられてきた⁶²¹⁾。

しかし、これらの降圧薬は通常はほとんど使用されていないため、最近ではCa拮抗薬の有用性が少しずつ認められるようになってきており、欧米諸国のガイドラインでも使用を認めている^{85,606,622,623)}。本邦では

表9-1. 妊娠高血圧症候群の病型分類

i) 妊娠高血圧

妊娠20週以降にはじめて高血圧（収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上）が発症し分娩後12週までに正常に復する場合。

ii) 妊娠高血圧腎症

妊娠20週以降にはじめて高血圧（収縮期血圧140mmHg以上もしくは拡張期血圧90mmHg以上）が発症し、かつ蛋白尿（基本的には300mg/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。

iii) 子癇

妊娠20週以降にはじめてけいれん発作を起こし、てんかんや二次性けいれんが否定されるもの、けいれん発作の起こった時期により、妊娠子癇、分娩子癇、産褥子癇と称する。

iv) 加重型妊娠高血圧腎症

- 高血圧が妊娠前あるいは妊娠20週までにすでに認められ、妊娠20週以降蛋白尿を伴う場合。
- 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。
- 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。

表9-2. 妊娠高血圧症候群における重症度分類

軽症

- 血圧
次のいずれかに該当する場合
 - ・ 収縮期血圧 140mmHg以上、160mmHg未満
 - ・ 拡張期血圧 90mmHg以上、110mmHg未満
- 蛋白尿
≥300mg/日、<2g/日

重症

- 血圧
次のいずれかに該当する場合
 - ・ 収縮期血圧 160mmHg以上
 - ・ 拡張期血圧 110mmHg以上
- 蛋白尿
蛋白尿が2g/日以上のは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半定量は24時間蓄尿検体を用いた定量法との相関性が悪い^{606,607)}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（300mg/dL以上）の陽性と判定されるときに蛋白尿重症とみなす。

多くのCa拮抗薬のDI（Drug Information）に妊娠中は禁忌とされているが、少なくとも重篤な副作用の報告がほとんどないこと^{624,625)}、また諸外国では使用がガイドラインでも勧められていることより、今後は必要に応じて十分なインフォームドコンセントを得て使用してもよいと考えられる^{606,626)}。

β遮断薬については一般にαβ遮断薬であるラベタロールが中心的に用いられている。

ACE阻害薬とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）は妊娠中には禁忌とされている⁶²⁷⁾。ともに胎児に羊水過小症、腎不全、成長障害などさまざまな障害をもたらすことが報告されている^{628,629)}。しかし、これら薬剤を服用中にたまたま妊娠し、それを継続した成績が報告されており、それによると、必ずしもすべてがこのような障害を起こすのではなく、むしろ確率はそれほど高くはないとされているが⁶³⁰⁾、確率が低いといっても妊娠中にはACE阻害薬とARBは禁忌であることに変わりはない。

利尿薬については、理論的に妊娠高血圧腎症の病態は通常血液濃縮・循環血漿量低下を伴っており、利尿薬の使用はこれを悪化させて胎盤血流量が低下する可

能性が強い。したがって、妊娠高血圧腎症の患者には、肺水腫や心不全徴候がないかぎり原則として利尿薬を使用しない。一方、妊娠前より降圧利尿薬を服用している場合は、継続しても胎盤血流量が大きく減ることは少ないとされている⁶³¹⁾。

3) 非降圧薬治療

妊娠中の高血圧の非降圧薬治療に関しては唯一、低用量のアスピリンが20週から28週以内に発症した妊娠高血圧腎症のさらなる進展を抑制する可能性がある⁶³²⁾とされている以外、非降圧薬治療としての減塩、減量、カルシウム補充などいずれも有効性は証明されていない。

降圧薬ではないが硫酸マグネシウム（MgSO₄）の適応は、子癇切迫症状を有する重症の妊娠高血圧腎症患者で分娩誘導を行うときの、子癇発症予防目的でも広く使用され⁶³³⁾、MgSO₄を静注（100mL 5% グルコース中に4g MgSO₄を10分から15分かけて）し、その後1時間あたりMgSO₄を1-2g投与するのが最も効果がある。

4) 授乳

授乳に関しては、ほとんどの降圧薬が数%は分泌されるので注意が必要である。もし拡張期血圧が100 mmHg未満の高血圧であれば、授乳の目的があれば、降圧薬を中止することも考慮すべきである。しかしそれ以上の高血圧に関しては、降圧薬による治療を優先して授乳を中止することが望まれる。ただし、カプトプリルとサイアザイド系利尿薬については、使用可能とする報告もある⁶³⁴⁾。

2. 更年期女性に関連した高血圧

更年期女性では心血管系にもさまざまな変化が生じてくる⁶³⁵⁾。このなかで、脂質異常症はよく知られており、心血管系に大きな影響を与える因子となっている⁶³⁶⁾。一方、高血圧に関しては、閉経に伴い血圧が上昇するという説と、あまり変わりが無いとする説があり、現時点でも明確な結論がでていない⁶³⁷⁾。しかし確実にいえることは、女性では35歳ころまでは血圧が正常あるいは低血圧とされていても、更年期を境として血圧が急に上昇あるいは高血圧と診断されることは、けっしてまれではない^{638,639)}。またこれらに加えて、更年期女性ではいわゆる白衣高血圧の存在も忘れてはならない。さらにこの時期にはさまざまな変化(たとえば、体重の増加、エストロゲンをはじめとするホルモンの変化など)が生じるために、血圧も上昇しやすくなる可能性がある^{638,640)}。また精神面での不安定さも加わり、しばしば血圧値が上下し、降圧薬治療も十分に行いにくいことが多い。このような更年期の血圧治療に対して、ホルモン補充療法や向精神薬あるいは漢方薬による治療などが行われているが、十分な成績を示すまでには至っていない^{641,642)}。エストロゲンは更年期障害の治療薬として用いられ、大量使用では副作用として血圧上昇や血栓塞栓症をきたすとされてきた⁶⁴³⁾。エストロゲンの血圧上昇機序としては、アンジオテンシノーゲン産生量の増加に基づくアンジオテンシンⅡ産生亢進が想定されているが、詳細は明らかではない⁶⁴⁴⁾。閉経期女性ではホルモン補充療法は血圧に影響しないと考えてよいが、高血圧の素因を有しているような場合には血圧が上昇することもある⁶⁴⁵⁾。数か月に1回の血圧測定を行い経過を観察する

必要がある⁶⁴⁶⁾。WHI (Women's Health Initiative) 報告では閉経後女性においてエストロゲンは心血管イベントを増加させたことから⁶⁴³⁾、最近では少量の慎重使用が推奨され、高血圧をきたすことはまれであると考えられる⁶⁴⁷⁾。本邦でのホルモン補充療法において、エストロゲンに併用する黄体ホルモンとして用いられているのは酢酸メドロキシプロゲステロンであり、血圧への影響は少ないと考えられている。

ここで注目すべきはレニン・アンジオテンシン(RA)系阻害薬に対する反応が、男女で異なっている点である。すなわち男性のほうが女性よりもRA系阻害薬による降圧がしやすい可能性がある⁶⁴⁸⁾。この明確な理由は不明であるが、女性の場合、更年期になってエストロゲンとプロゲステロンとのバランスが崩れ、水分貯留が起こりやすくなり、いわゆる食塩依存性高血圧に近い形の高血圧症となっている可能性があげられる⁶⁴⁹⁾。このことから、利尿薬が第一選択薬となる可能性もあるが、現時点では、更年期女性ではどのような降圧薬が適しているのか、あるいはどのような降圧目標にすべきなのかは今後の検討課題である⁶⁵⁰⁾。さらに最近では男性と同様に更年期女性でも、肥満が心血管系および代謝系異常とともに子宮体癌や乳癌などのエストロゲン依存性腫瘍発生の高リスクとされている⁶⁵¹⁾。またさらに、妊娠高血圧症候群の既往が更年期女性の高血圧や腎症の発症に強く関連していることが明らかにされつつある⁶⁵²⁻⁶⁵⁴⁾。

