トピックス ▶▶▶▶▶VIII. 女性の高血圧の病態と降圧治療—閉経後高血圧，妊娠，経口避妊薬—

女性の高血圧の病態と降圧治療 —閉経後高血圧，妊娠， 経口避妊薬—

加 烟

- ・女性 は閉経後に高血圧や脳・心血管病のリスクが高くなる。
- ・妊娠高血圧症候群に罹患した女性は、将来の高血圧発症のハイリスク群である。
- ・ACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬, アンジオテンシンII 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker : ARB), レニン阻害薬は、妊娠中期以降の使用で胎児毒性が認められ、胎児腎機能障害を引き起こすため、妊娠中は使用禁忌である。
- ・経口避妊薬の使用は高血圧のリスクをわずかに上昇させるため、妊娠年齢女性の高血圧診療ではその使用に注意する。

〔日内会誌 107: 713~719, 2018〕

三戸 麻子

Key words 閉経後高血圧, 妊娠高血圧症候群, 高血圧合併妊娠

はじめに

“女性は高血圧には無縁である”という印象があるとするれば、それは誤解といえよう。閉経後高血圧女性の割合は急激に増加し、70歳以上ではその有病者数は男性と同程度となる。女性であることが高血圧の直接的なリスクにはならないが、女性の人生には高血圧のリスクが上昇する“きっかけ”があり、それが閉経・妊娠・バースコントロール（経口避妊薬）である。本稿では、妊娠期の女性の高血圧と降圧療法を中心に、女性の高血圧について概説する。

1. 閉経後女性における高血圧

「平成27年国民健康・栄養調査報告」による高血圧症有病者の割合（図1）は、男女共に年代が上がるにつれて増加しているが、女性は特に40～50歳代以降の増加が目立ち、70歳以上では男性と同程度の有病者数にのぼる。このことは、高血圧がリスクファクターとなる脳・心血管病の発症にも影響し、滋賀県で行われた疫学研究では、急性心筋梗塞の罹患率は男性の場合40～50歳頃から増加するが、女性では50～60歳頃から増加している¹⁾（図2）。脳卒中も同

国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科，妊娠と薬情報センター，プレコンセプションケアセンター
Endocrine hypertension: pearl and pitfall in daily clinical practice. Topics / VIII. Hypertension in women—in menopause, during pregnancy and oral contraceptives—.

Asako Mito : Division of Maternal Medicine, Center for Maternal-Fetal-Neonatal and Reproductive Medicine, Drug Information Institute in Pregnancy and Preconception care center, National Center for Child Health and Development, Japan.

図1 高血圧症有病者（※）
（平成27年国民健康・栄養調査 改変）
（※）収縮期血圧140 mmHg以上、
または拡張期血圧90 mmHg以上、
もしくは血圧を下げる薬を服用している者

図3 脳卒中の男女別・年代別罹患率
(文献2より引用・改変)

図2 急性心筋梗塞の男女別・年代別罹患率
(文献1より引用・改変)

様に、女性は男性と比較してその発症が約10年遅れていることがうかがえる²⁾(図3)。本邦での平均閉経年齢は50歳であり、閉経後高血圧にはエストロゲン減少に伴う相対的なアンドロゲン増加、レニン・アンジオテンシン系(renin-angiotensin system: RAS)の不適切な活性化、エンドセリンや一酸化窒素(nitric oxide: NO)を介した血管内皮障害が関連するといわれている。このように、閉経後に急速に増加する女性の高血圧であるが、若いうちから将来のリスクがわかれば、予防策を講じることもできるであらう。

う. そのマーカーの1つが妊娠中のイベントである.

2. 妊娠高血圧症候群と将来の高血圧

妊娠・出産を経験することも、女性が男性と異なる点の1つである。代表的な妊娠合併症に妊娠高血圧症候群（本邦における英文表記は、これまでPregnancy Induced Hypertension：PIHであったが、Hypertensive Disorders of Pregnancy：HDPに変更となった）がある。HDP（特に妊娠高血圧腎症）の病因・病態は、現在でも明らかになっていない部分が多い。近年、“two stage disorder theory”³⁾が提唱され、妊娠初期の胎盤形成の際にらせん動脈のリモデリング不全（first stage）が起こり、最終的に高血圧や蛋白尿等の臓器障害が発現（second stage）すると考えられており、いわば「胎盤病」といえるであろう。HDPは急激な血圧上昇による母体脳出血や帝王切開率の上昇、早産や低出生体重児、胎児死亡のリスクが高く、母児予後不良な疾患である。しかし、上昇した血圧は出産後速やかに正常化する。そのため、単なる妊娠合併症と考えられていたHDPであるが、近年、欧米の疫学研究により、HDPに罹患した女性は、将来、高

図4 妊娠時と出産5年後高血圧症有病率

血圧症や脳・心血管病の発症リスクが高いことが明らかとなった⁴⁾。本邦からの報告でも、一般健康診断受診者（平均年齢46.5歳）の母子健康手帳を用いた研究で、HDPと将来の高血圧症は有意に関連していた⁵⁾。また、我々は出産後女性の継続的な健康診断で、HDPに罹患した女性と正常血圧妊娠であった女性の出産5年後高血圧有病率を比較した結果、HDPに罹患した女性は25名中6名（24.0%）が、正常血圧妊娠だった女性は746名中19名（2.5%）が高血圧症と診断され、HDP罹患女性では高血圧症の割合が明らかに高かった（図4）。この研究では、HDP罹患女性の出産5年後高血圧発症リスクは、正常血圧妊娠女性と比較し、年齢・BMI（body mass index）・高血圧家族歴・塩分摂取量といったリスクの影響を除いた後も、有意に高いことが示された⁶⁾。このように、妊娠は将来の生活習慣病に対する「負荷試験」であるといえる。女性の診療では、妊娠・出産歴の聴取、母子健康手帳によるリスクの確認が推奨される。

一方、出産後、比較的早期に高血圧発症のリスクが高いHDPであるが、出産後は血圧が正常化すること、子育てで忙しいこと等から、医療

者が関与する機会は減ってしまっている。我々は、HDP罹患女性の産後の血圧診療について、日本周産期・新生児医学会専門医制度研修施設の産科代表及び内科代表、日本高血圧学会認定高血圧専門医を対象にアンケート調査を行った。その結果、HDP罹患女性が将来の高血圧発症のハイリスクであることは多くの医師に認識されていたものの、1/3以上の産科医は他の診療科に紹介することなく、フォローアップを終了していた。また、紹介を受けた内科医も、半数以上が血圧正常化と共にフォローを終了していた⁷⁾。妊娠で明らかになった将来の高血圧ハイリスク女性に対し、その発症を防ぐために長期的に何ができるかが今後の課題である。家庭血圧測定の徹底等、患者・医療者の啓発や、産科や内科、プライマリ・ケア医といった診療科をまたいだ体制づくり・連携が肝要である。次に、周産期の高血圧治療について、薬剤治療を中心に触れる。

3. 周産期の降圧療法

周産期女性に降圧薬を使用する場合、妊婦に

図5 胎児の発生における危険期 (妊娠と薬情報センター作成)

おける薬物療法と胎児リスク評価について理解しておく必要がある。詳細は成書をご一読いただきたいが、ここでは代表的なものとして次の3つを挙げる。

1) 生殖のベースラインリスク

国内外の先天異常モニタリングによれば、薬物を服用していない健康なカップルから生まれた児であっても、約2~3%に先天性の形態異常が認められている。その後わかる内臓の異常等も含めると、少なくとも5%程度の児に何かしらの異常を認めると報告されている。従って、妊婦への薬物療法が胎児に及ぼす影響を評価する際には、このベースラインリスクを基準として理解する必要がある。また、薬剤使用に関係なく、自然流産は約15%の割合で発生するといわれている。

2) 催奇形性

妊娠週数とそれぞれの器官系における臨界期を図5に示す。図5より、多くの器官は妊娠12週頃までにできあがることになる。催奇形性とは、原因薬剤が器官形成期（妊娠初期）に投与された場合にみられる異常であり、代表例としてサリドマイドとアザラシ肢症がある。

3) 胎児毒性

胎児毒性とは、妊娠中期以降、胎盤を通じて移行した薬剤が胎児に直接作用することによって起こるものであり、代表例としてACE (angiotensin-converting enzyme) 阻害薬・アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker : ARB) による胎児腎機能障害とそれに伴う羊水過少がある。レニン阻害薬でも同様のことが起こると考えられる。

内科医が接する妊娠関連高血圧は、HDPより

表 妊娠に関連した高血圧診療のポイント

(「高血圧治療ガイドライン2014」(日本高血圧学会), 「腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン2017」(日本腎臓学会), 「妊娠高血圧症候群の診療指針2015—Best Practice Guide」(日本妊娠高血圧学会) より抜粋)

1) 妊娠 20 週未満では第一選択薬としてメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロールとする
2) 妊娠 20 週以降では、3 剤にニフェジピンを加えた 4 剤が第一選択薬となる
3) ニフェジピンは、すべての剤形で (20 週以降の妊婦に対し) 有益性投与となっているが、長時間作用型の使用が基本となり、カプセル製剤の舌下は行わない
4) 他の β 遮断薬、Ca 拮抗薬の使用については、患者に説明しインフォームドコンセントをとり、医師の責任のもと使用する
5) 妊娠の可能性のある女性と妊婦に対しては ACE 阻害薬、ARB のいずれも原則として使用しない

も高血圧で加療中の女性が妊娠した高血圧合併妊娠^(注)の場合や、挙児希望のある高血圧女性を診療する機会が多いであろう。高血圧合併妊娠は、欧米の報告から全妊娠の 5% 程度に合併するといわれているが、近年の女性の社会進出や晩婚化、生殖補助医療技術の普及により高年齢妊娠が増加していること等から、増加傾向にあると考えられている。高血圧合併妊娠は HDP (加重型妊娠高血圧腎症) や早産、低出生体重児、胎児死亡のリスクが高く、予後不良である⁸⁾。このことから、妊娠初期の血圧は周産期予後に大きく関与すると考えられる。周産期予後を改善するための妊娠初期血圧、ひいては妊娠前血圧は現在のところ明らかではないが、妊娠期間中、正常血圧まで降圧加療をすることで、児の予後を悪化させることなく、母体の重篤な合併症を防げたという報告もある⁹⁾。妊娠中は質の良い臨床研究が行われにくい期間であり、降圧薬の使用法や目標血圧に関するエビデンスが不足しており、今後の研究の集積が必要である。

また、周産期に特徴的な高血圧の 1 つに「産褥期の高血圧」がある。妊娠期間中、血圧は妊娠中期に向かって低下し、出産に向けて妊娠後期に上昇する。血圧は、出産後は一度低下するものの、その後、再び上昇して産後 3~6 日でピークに達する。これらは、妊娠中には血管外に存在していた水分と塩分が産後血管内に移動

することや、妊娠に関連して見られていた血管拡張が働かなくなることが原因とされており、生理的な変動である。

降圧薬に関しては、一般高血圧診療における第一選択薬をそのまま妊婦に当てはめることはできない。理由として、「妊婦に対する使用実績の不足」と「重篤な副作用」がある。薬剤の添付文書では、多くの降圧薬で「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと」とのみ記載されており、その理由が一見わかりにくい状況になってしまっている。

「高血圧治療ガイドライン2014」(日本高血圧学会), 「腎疾患患者の妊娠診療ガイドライン2017」(日本腎臓学会), 「妊娠高血圧症候群の診療指針2015—Best Practice Guide」(日本妊娠高血圧学会) から、内科医に特に必要と思われる部分を抜粋して表に記載した。

妊娠中の降圧薬加療では、諸外国や本邦のガイドラインでも中枢神経抑制薬であるメチルドパ (アルドメット[®]) と $\alpha\beta$ 遮断薬のラベタロール (トランデート[®]) が第一選択薬である。メチルドパは、1960 年代から妊婦へ使用実績があり、メチルドパ服用女性から生まれた児 195 人の 7.5 年間のフォローで悪影響が認められなかったことから頻用されているが、眠気や母児への肝機能障害といった副作用にも注意を要する。ラベタロールはメチルドパ同様、妊婦への使用実績がある。 β 遮断薬と同様、気管支喘息患

疾患の管理に重要である。必要があれば、ぜひ妊娠と薬情報センターと母性内科をご活用いただきたい。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Yoshida M, et al : Incidence of acute myocardial infarction in Takashima, Shiga, Japan. *Circ J* 69 : 404-408, 2005.
- 2) Takashima N, et al : Incidence, Management and Short-Term Outcome of Stroke in a General Population of 1.4 Million Japanese-Shiga Stroke Registry. *Circ J* 81 : 1636-1646, 2017.
- 3) Robert JM : Preeclampsia : What we know and what we do not know. *Semin Perinatol* 24 : 24-28, 2000.
- 4) Bellamy L, et al : Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life : Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 335 : 974, 2007.
- 5) Watanabe K, et al : Pregnancy-induced hypertension is associated with an increase in the prevalence of cardiovascular disease risk factors in Japanese women. *Menopause* 22 : 656-659, 2015.
- 6) Mito A, et al : Hypertensive disorders of pregnancy : a strong risk factor for subsequent hypertension 5 years after delivery. *Hypertens Res*, 2017. doi : 10.1038/hr.2017.
- 7) Mito A, et al : Present status of clinical care for postpartum patients with hypertensive disorders of pregnancy in Japan : findings from a nationwide questionnaire survey. *Hypertens Pregnancy* 34 : 209-220, 2015.
- 8) Bramham K, et al : Chronic hypertension and pregnancy outcomes : Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 348 : g2301, 2014.
- 9) Magee LA, et al : Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *New Engl J Med* 372 : 407-417, 2015.
- 10) Tabacova S, et al : Atenolol developmental toxicity : animal-to-human comparisons. *Birth defects res A Clin Mol Teratol* 67 : 181-192, 2003.