

## CQ1 妊婦に高血圧を認めた場合の診断は？

### 推奨

1. 妊娠高血圧症候群と診断し、妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧、加重型妊娠高血圧腎症、高血圧合併妊娠の4つの病型に分類する。
2. 妊娠高血圧腎症は妊娠 20 週から産褥 12 週までに蛋白尿、臓器障害や子宮胎盤機能不全の一つ以上を認める場合に診断される。
3. 妊娠高血圧は妊娠 20 週から産褥 12 週までに妊娠高血圧腎症を発症しない場合に診断される。
4. 高血圧合併妊娠とは妊娠前または妊娠 20 週未満にまたは分娩後 12 週以降も高血圧のみが持続する場合に診断される。本態性高血圧と二次性高血圧がある。
5. 加重型妊娠高血圧腎症は高血圧合併妊娠に妊娠高血圧腎症を発症した場合と妊娠前または妊娠 20 週未満に蛋白尿のみを呈する腎疾患あるいは高血圧に蛋白尿を合併した患者が妊娠高血圧腎症を発症した場合に診断される。

### 解説

妊娠高血圧症候群（HDP）は、妊娠高血圧腎症（PE）、妊娠高血圧（GH）、加重型妊娠高血圧腎症（SPE）と高血圧合併妊娠（CH）の4病型に分類されるが、最終診断は産褥 12 週の時点で行われる。

高血圧妊婦においてその周産期予後を規定する大きな因子は PE の発症である。従って、PE を早期診断・早期治療する必要がある。

PE は、妊娠 20 週以降に初めて高血圧を発症し、蛋白尿を伴うもので、分娩 12 週までに正常に復する場合と定義されてきた<sup>1,2)</sup>。今回の定義（2018 年）では、国際妊娠高血圧学会（ISSHP）や全米産科婦人科学会（ACOG）の定義分類を参考にして<sup>3,4)</sup>、蛋白尿がなくても基礎疾患のない肝機能障害、進行性の腎機能障害、脳卒中・神経障害、血液凝固障害などのいわゆる臓器障害や子宮胎盤機能不全（胎児発育不全（FGR）など）を伴う場合も PE と診断されることになった。これら母体臓器障害や子宮胎盤機能不全を診断するために定義の中に詳細が規定されている（総論 1 を参照）。妊婦に高血圧を認めた場合、血液検査や尿検査、超音波検査を行い、PE を早期に診断する必要がある。

また、重症度分類については、HDP の病態が連続的に進展することから軽症という用語がなくなった。また、尿蛋白の多寡による重症度分類もなくなった。この改定は HDP における尿蛋白の重要性を否定するものではなく、腎疾患の病態を評価するためには積極的に尿蛋白定量を行うべきである。

今回の改定によって重症は、HDP において収縮期血圧が 160 mmHg 以上あるいは拡張期血圧が 110 mmHg 以上の場合、もしくは、母体の臓器障害または子宮胎盤機能不全を合併した場合と定義された。この定義分類の改定により、重症度の高いものが PE とされ、臨床現場での PE 管理の重要性がより明確になった<sup>5,6)</sup>。PE の定義が広がり、胎盤形成不全以外

の病態も含まれることによって PE の病因・病態が多岐にわたることになった。

また、HDP 関連疾患として子癇、中枢神経障害、HELLP 症候群、肺水腫、産褥心筋症が付記されている<sup>5,6)</sup>。常位胎盤早期剥離も含めて HDP 関連疾患は周産期予後を増悪させることから、血液検査以外にも神経学的検査や妊婦の訴えをしっかりと把握した上で、これら疾患の早期発見・治療する必要がある。

これまで GH に分類されていたもののうち、臓器障害などがあるものが PE に分類されるため、今後 GH の発症数は減少すると考えられる。また、妊娠 20 週以降に発症する高血圧は産褥 12 週以降も継続するものが少なくない (CH と診断される)。ISSHP は transient GH (一過性高血圧：一時的に高血圧を呈し自然に軽快するもの) として妊娠中での一時的な高血圧を分類している<sup>3)</sup>。GH は今後様々な疾患の集合体として再検討されるべきであろう。

妊娠前および妊娠 20 週以前に高血圧がある場合、CH といったん診断されるが、その後に臓器障害や子宮胎盤機能不全を発症すれば SPE と診断する。

CH は本態性高血圧と二次性高血圧があり、大部分 (90%) が本態性高血圧である<sup>1,2)</sup>。二次性高血圧の主な原因疾患としては腎実質性高血圧、腎血管性高血圧、内分泌性高血圧 (原発性アルドステロン症、Cushing 症候群、褐色細胞腫、甲状腺機能亢進症など)、血管性高血圧 (大動脈炎症候群、大動脈縮窄症など)、脳中枢神経疾患による高血圧、薬剤誘発性高血圧などがある。病態が大きく異なるので原因検索が重要である。(CQ2. 参照)

CH はこれまでも高血圧の重症化、臓器障害や胎児胎盤機能の異常が起きやすいとされてきた。CH 妊婦に対しては、血液検査や尿検査・超音波検査による厳重な管理が必要になる。

一方、白衣高血圧や仮面高血圧は、ISSHP<sup>3)</sup>や ACOG 分類<sup>4)</sup>では HDP に含まれている。これらの疾患も HDP へ移行する率が高いとされており、今後、日本人の診断基準を設定し、その取り扱いを検討する必要がある。

## 文献

1. 日本妊娠高血圧学会編： 血圧測定，高血圧の診断．妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 Best Practice Guide. 2015; 52-7.
2. 日本妊娠高血圧学会編： 基礎的知識．妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 Best Practice Guide. 2015; 108-10.
3. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP): Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018; 72: 24-43.
4. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. Obstet Gynecol. 2019; 133: e1-e25.
5. 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

2019. 2019; 13-22.

6. 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  
2019. 2019; 156-63.

## CQ2. 高血圧と診断された妊婦の検査は？

### 推奨

1. 妊娠 20 週未満においては、高血圧合併妊娠を疑いその原因を検索するために、血算・肝機能・腎機能・心機能など患者の状態を把握する。
2. 妊娠 20 週以降においては、妊娠高血圧・妊娠高血圧腎症・加重型妊娠高血圧腎症を診断するために以下の検査を行う。
  - (1) 随時尿で蛋白尿陽性の場合、24 時間尿中蛋白量を測定または、随時尿で蛋白/クレアチニン(P/C)比を測定し、蛋白尿の有無を確認する。
  - (2) 血液検査により、肝機能障害 (ALT もしくは AST > 40IU/L) 、腎機能障害 (Cr > 1.0mg/dL)、血液凝固障害(血小板減少:<15 万, DIC, 溶血)につき検査し、母体臓器障害の有無を確認する。
  - (3) 超音波検査で、胎児発育不全、臍帯動脈血流波形異常につき精査し、子宮胎盤機能不全の有無を確認する。
3. 高血圧と診断された患者を適切な間隔で診察し、病状の変化をチェックする。

### 解説

妊娠高血圧腎症 (PE) の診断には、妊娠 20 週以降に初めて発症した高血圧に加えて、蛋白尿あるいは重症徴候が必要である。妊娠高血圧症候群 (HDP) 患者の予後に PE は大きな影響を与えるため、尿検査、血液学的検査および超音波検査を行い、PE を除外診断する。高血圧合併妊娠 (CH) においても、新規の蛋白尿だけではなく重症徴候に関連した臓器障害を認めた場合には加重型妊娠高血圧腎症 (SPE) と診断される。胎児発育不全 (FGR) などの子宮胎盤機能不全も PE のひとつの診断基準である。しかし、CH においては CH 自体に FGR が付随することもありこれのみをもって SPE と診断することはできないと ISSHP ガイドラインに記載されている<sup>1)</sup>。

HDP とは進行性の病態であることを常に念頭に置いて検査を行う。妊娠高血圧 (GH) も、その 25~50%は通常 1~3 週間かけて進行し、PE となるため<sup>1,2)</sup>、定期的な検査が必要である。一方、重症ではない PE も数日以内に重症となりうることに留意し、子癇や中枢神経障害、HELLP 症候群、肺水腫、周産期心筋症など周産期予後を悪化させる HDP 関連疾患の早期発見を目指した検査を行う。各国のガイドラインでは、GH や重症でない PE なら週 1~2 回、

重症の PE であれば週 2~3 回の血液検査を行うことが推奨されている<sup>1-4)</sup>。尿蛋白定量については、尿蛋白の多寡が重症の診断基準から削除されたため、一旦 PE の診断がつけば必ずしも行う必要はないが、腎機能の評価には有用であるため、必要に応じて定量すべきである。

HDP 患者では、母体だけではなく、胎児の状態にも注意する必要がある。胎児発育不全を発見するために 2~4 週ごとに胎児推定体重を測定することが推奨されている<sup>1-3)</sup>。羊水量や臍帯動脈血流も同時に測定し、必要に応じて頻度を増やす。ノンストレステスト (NST) を週 1~2 回行うことも推奨されているが<sup>2-4)</sup>、確かなエビデンスがある訳ではない<sup>1)</sup>。しかし、HDP は常位胎盤早期剥離のハイリスクなので、性器出血・腹痛・胎動減少などを訴える妊婦には必ず NST も行わなくてはならない。

CH の場合、本態性高血圧か二次性高血圧かを鑑別する必要がある。ISSHP ガイドラインではルーチンの検索は推奨されていないが、成人高血圧の 10%は二次性と言われており、治療抵抗性の場合や若年女性（特に 30 歳未満）の高血圧ではとくに二次性の可能性を考慮する必要がある（表 1）<sup>1,5)</sup>。必要に応じて内科や泌尿器科と共診の上、鑑別を行うべきである。

CH の 20~50%は SPE、合併症を伴う CH や二次性高血圧では 75%が SPE になるといわれ、より早期に、より重症になる傾向がある<sup>5)</sup>。また、CH において高血圧の増悪や他の症状の進行が疑われる場合、それが原疾患の増悪なのか、それとも妊娠の影響によるもの（加重型妊娠高血圧腎症：SPE）なのかを鑑別する必要がある。SLE や腎疾患などではその症状が PE とよく似ており判別が難しい。血液検査や超音波検査を追加することによって、SPE かどうか確認する。理想的には妊娠前に、少なくとも妊娠初期の段階で患者の基礎値（血算、肝機能、腎機能）を調べておくことがこれらの鑑別に役立つこともある。尿酸値は PE の診断には用いられないが、母児の予後推測には有用とされる。尿沈査や尿蛋白の定量的評価も行っておくことが望ましい。必要に応じて心機能も評価する<sup>1,5)</sup>。

表 1 本態性高血圧と二次性高血圧の相違

本態性高血圧	二次性高血圧 (考えられる原因疾患)
緩徐な血圧上昇	著明な血圧変動、顔面蒼白、めまい (褐色細胞腫)
ライフスタイル (肥満、塩分やアルコールの過剰摂取、運動不足など)	いびきや傾眠 (睡眠時無呼吸)
高血圧の家族歴	筋けいれんや筋力低下 (アルドステロン症)

	体重減少、動悸、熱不耐性 (甲状腺機能亢進症)
	浮腫、疲労、頻尿 (腎疾患)
	中心性肥満、満月様顔貌、易傷性 (クッシング症候群)
	薬剤性や薬物乱用(例:アルコール、NSAID など)
	高血圧などの家族歴がないこと

文献[5]を引用・改変

#### 文献

- 1) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al: International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018; 13: 291-310.
- 2) ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1-e25.
- 3) Lowe SA, Bowyer L, Lust K, et al: Society of Obstetric Medicine of Australia and New Zealand. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015; 55: 11-6.
- 4) National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). *Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy*. London: RCOG Press; 2010; 129-41.
- 5) ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.

#### CQ3 高血圧合併妊娠の管理は？

#### 推奨

1. 妊娠を希望する女性に対し、妊娠前から高血圧その他原疾患の治療を行う。
2. 妊娠前よりアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬

- (ARB)、レニン阻害薬を内服していた場合、妊娠判明後は速やかに中止・変更する。
3. 高血圧合併妊娠では、高血圧以外の合併症や臓器障害の評価を行う。
  4. 糖尿病や慢性腎臓病、脳・心血管病などの合併症がある場合は、管理について各専門科に相談する。
  5. 高血圧合併妊娠では家庭血圧測定を推奨する。
  6. 高血圧に対し、妊娠前から非薬物療法（食事・運動）が行われている場合には、妊娠中も継続する。
  7. 妊娠中の経口降圧薬は、ラベタロール、メチルドパ、ニフェジピンが推奨される。
  8. 非重症域の高血圧（140～159/90～109 mmHg）の場合、降圧加療を考慮する。とくに妊娠前より高血圧を認める女性では降圧加療を開始する。重症高血圧（160/110 mmHg 以上）の場合は速やかに降圧加療を開始する。
  9. 降圧目標は140/90 mmHg 未満とし、過度の降圧による子宮胎盤循環不全による胎児への血流不全を来さないように下限を120/80mmHg とする。
  10. 加重型妊娠高血圧腎症発症予防目的で低用量アスピリンの使用を推奨する。

## 解説

### 1. 妊娠前管理

妊娠を希望する高血圧女性では、妊娠前から厳格な血圧コントロールを行う。高血圧以外の内科合併症も、原則として妊娠前に原疾患の病勢を安定させておく。腎保護作用を目的に、ACE 阻害薬およびARB の使用が必要な場合は、原疾患を安定させたうえで、中止または変更してから妊娠することが望ましい。それが難しい状況の場合、十分な説明と同意のもと、妊娠成立まで使用し、妊娠判明と同時に中止・変更することも可能である。ただし、その際には必ず厳格な妊娠モニタリングを行う。ACE 阻害薬、ARB はヒトでの妊娠中期以降の使用で胎児毒性が確認されており、胎児の低血圧と腎血流量の低下をきたし、尿細管の形成異常（renal tubular dysgenesis）を引き起こす。胎児腎不全による尿量減少・羊水過少症による物理的な圧迫のため胎児に肺低形成、四肢拘縮、頭蓋・顔面の変形等をきたす<sup>1,2)</sup>。レニン阻害薬もその作用機序から同様の影響が予想されるため、妊娠中の使用は禁忌である。これらを使用している女性が妊娠した場合は速やかに内服を中止し、他剤に変更する。（他の降圧薬や詳細は解説に記載）

### 2. 血圧測定と評価

高血圧合併（CH）妊婦における、家庭血圧測定の有用性についてはコンセンサスが得られていない。しかし本邦では家庭血圧計の普及が進んでおり、適正な血圧機器を正しく使用することで、白衣高血圧を診断し、不必要な病院受診を回避できる可能性が期待される。一方で仮面高血圧（診察室血圧は正常だが家庭血圧は高血圧）や、血圧変動が大きい場合等は早めの来院を指示する。（測定や血圧評価に関する詳細は「解説 2 血圧測定方法」参照）

CHと診断された際は、合併症や臓器障害の評価をすることが推奨される。(妊娠前に評価されている場合はこの限りではない) 検尿(定性・沈渣・必要に応じて尿蛋白定量)・肝酵素・クレアチニン・電解質・尿酸・CBC・心電図などの検査が推奨される。

### 3. 降圧薬

降圧薬の母児への安全性と効果に関するエビデンスは限られている。本ガイドラインではこれまでのエビデンスや各国のガイドラインを参考に、以下の薬剤を推奨する。(重症高血圧が持続する場合・高血圧緊急症の管理は他項を参照)

#### ① ラベタロール

$\alpha$   $\beta$  遮断薬のラベタロールは、欧米諸国のガイドラインで高血圧合併妊娠に対する第一選択薬とされている<sup>3-5)</sup>。しかし本邦での1日投与量は欧米に比較して少ないこと、日本人は $\beta$ 遮断薬に対する忍容性が一般的に低いこと等に留意する必要がある。

#### ② メチルドパ

中枢性交感神経抑制薬のメチルドパは、欧米諸国のガイドラインで推奨<sup>4-6)</sup>されている。眠気や肝機能障害(母児とも)に注意が必要である。

#### ③ ニフェジピン

カルシウム拮抗薬のニフェジピンは欧米諸国のガイドラインで使用が推奨<sup>4-6)</sup>されているが、本邦では妊娠20週以降のみ禁忌が外れている。(禁忌が外れれば削除予定)長時間作用型の使用が原則であり、カプセル剤の舌下は行わない。

#### ④ ヒドララジン

血管拡張薬であるヒドララジンの経口投与は、降圧効果が乏しいこと等から、長期投与薬としてはsecond lineに位置づけられる。

### 4. 降圧薬使用開始基準と目標血圧値

NICE<sup>4)</sup>、ISSHP<sup>5)</sup>のガイドラインでは、CH・妊娠高血圧(GH)を対象としたランダム化比較試験<sup>7)</sup>の結果を根拠に140/90 mmHg(家庭血圧135/85 mmHg)<sup>5)</sup>を降圧薬使用開始基準としている。目標血圧は拡張期血圧85mmHg<sup>4)</sup>や135/85 mmHg<sup>5)</sup>とし、110/70<sup>4)</sup>~80<sup>5)</sup> mmHgを下回らないことが推奨されている。一方、降圧薬を使用して母体血圧を下げた場合、胎児への血流を確保できる証拠がないという理由から、ACOGガイドライン<sup>3)</sup>では降圧薬使用開始基準は重症高血圧とし、120/80 mmHgを下回らないコントロールを推奨している。ただし、糖尿病や慢性腎臓病、脳・心血管病の合併や臓器障害を示唆する所見、重度の血小板減少がある場合は、これ以上の臓器障害の進展や母体脳出血を防ぐ目的で、より低い血圧値からの降圧が適していると附記している。

これらをふまえ、とくに妊娠前より高血圧が指摘されている場合は140/90 mmHgを降圧薬開始基準としてもよいと考えられる。重症域(160/110 mmHg以上)の場合は、母体の

心・腎・脳血管障害を防止し、妊娠期間の延長が期待されるため<sup>6)</sup>、速やかに降圧薬による加療を開始する。

#### 5. 低用量アスピリン

PE の発症予防に低用量アスピリンの使用が推奨される<sup>8,9)</sup>。CH を対象とした疫学研究によるエビデンスは少ないが、CH は SPE のハイリスクであり、妊娠中（可能であれば妊娠 16 週未満から）の使用が各国のガイドラインで推奨されている<sup>3-5)</sup>。（詳細は総論 13 を参照）

#### 6. 検査

SPE 発症を早期発見するための管理について、詳細は CQ5 を参照。

#### 文献

- 1) Bar M Jr, Cohen MM Jr : ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology* 1991; 44: 485-95.
- 2) Serreau R, Luton D, Macher MA, et al: Developmental toxicity of the angiotensin II type I receptor antagonists during human pregnancy: a report of 10 cases. *BJOG* 2005; 112: 710-2.
- 3) ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy, ACOG Committee on Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.
- 4) The National Institute for Health and Care Excellence: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. *NICE guideline* 2019; 9-54.
- 5) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al: The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens* 2018;13: 291-310.
- 6) Working group report on high blood pressure in pregnancy. National Institute of health. *NIH publication* 2000; No. 00-3029, 1-39.
- 7) Magee LA, Singer J, von Dadelszen P; CHIPS Study Group: Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372: 2367-68.
- 8) Benigni A, Gregorini G, Frusca T, et al: Effect of low-dose aspirin on fetal and maternal generation of thromboxane by platelets in women at risk for pregnancy-induced hypertension. *N Engl J Med* 1989; 321:357-62.
- 9) Schiff E, Peleg E, Goldenberg M, et al: The use of aspirin to prevent pregnancy-induced hypertension and lower the ratio of thromboxane A2 to prostacyclin in relatively high risk pregnancies. *N Engl J Med* 1989; 321:351-6.



#### CQ4 妊娠高血圧腎症、妊娠高血圧の管理は？

##### 推奨

1. 妊娠高血圧腎症は原則として入院管理を行う。
2. 血圧 $\geq 160/110$ mmHg の妊娠高血圧は原則として入院管理を行う。
3. 妊娠高血圧腎症は1日3～4回血圧測定を行う。
4. 妊娠高血圧腎症は週2回以上血液検査を行う。
5. 妊娠高血圧は少なくとも週1回血圧測定と尿検査を行い、同時に血液検査を行うことを考慮する。
6. 危険な徴候（血圧 $\geq 160/110$ mmHg、血小板数低下、肝機能異常、腎機能異常、肺水腫、頭痛、心窩部痛、嘔気・嘔吐、眼症状など）を伴い、病勢の進行が疑われる場合、より頻回に血圧測定と血液検査を行うことを考慮する。
7. 血圧 $\geq 140/90$ mmHg を認める場合、降圧薬開始を考慮する。
8. 降圧目標は血圧130～139/80～89mmHg とする。
9. 血圧 $\geq 160/110$ mmHg を認める場合、15分以内に再検する。
10. 血圧 $\geq 160/110$ mmHg の反復、あるいは子癇前駆症状を認める場合、子癇予防のため可及的速やかに硫酸マグネシウムの投与を開始する。
11. 血圧 $\geq 160/110$ mmHg が反復して認められる場合、可及的速やかに降圧治療を開始する。
12. 急性期の降圧治療は胎児心拍数モニタリングを監視しながら行う。
13. 血圧 $\geq 160/110$ mmHg の反復、あるいは子癇前駆症状を認める場合、自施設での管理が困難であれば高次施設への搬送を考慮する。

##### 解説

1, 2. 妊娠高血圧腎症（PE）、血圧 $\geq 160/110$ mmHg の妊娠高血圧（GH）は、子癇や胎児機能不全などの重篤な合併症をきたしやすい状態であり、母体および胎児の詳細な経過観察のため、入院管理を推奨する<sup>1)</sup>。床上安静、食塩制限、水分制限、摂取カロリー制限は治療的意義が乏しく推奨しない<sup>2)</sup>。

3～6. 血圧測定や血液検査の頻度に関する明確なエビデンスはない。以下に述べる各国のガイドラインを参考に推奨する血圧測定や血液検査の頻度を設定した。

血圧測定頻度については英国国立医療技術評価機構（National Institute for Health and Care Excellence; NICE）ガイドラインのみが言及しており、PE では血圧140～159/90～109mmHg は $\leq 48$ 時間ごと、血圧 $\geq 160/110$ mmHg は1日4回以上（ただし血圧 $\geq 160/110$ mmHg が持続している間は15～30分ごと）とする。GH では血圧140～159/90～109mmHg は週1～2回、血圧 $\geq 160/110$ mmHg を認める間は15～30分ごとを推奨している<sup>3)</sup>。そこで、PE では1日3～4回（朝、昼、晩、就寝前）、GH では重症度に応じて少なくとも週1回の血圧測定を推奨した。ただし、血圧 $\geq 160/110$ mmHg、頭痛、心窩部痛、嘔気・嘔吐、眼症状など危険な徴候

を伴う場合はより頻回に血圧測定を行うことを考慮する。

PE に対する血液検査の頻度は、NICE は血圧 140～159/90～109mmHg であれば週 2 回、血圧 $\geq$ 160/110mmHg は週 3 回を推奨している<sup>3)</sup>。また、国際妊娠高血圧学会は少なくとも週 2 回<sup>4)</sup>、米国産科婦人科学会は危険な徴候がなければ週 1 回、危険な徴候を認める場合は週 3 回の血液検査を推奨している<sup>5)</sup>。そこで、PE では週 2 回以上血液検査を行うことを推奨した。GH に対する血液検査の頻度は、NICE および米国産科婦人科学会は週 1 回の血液検査を推奨している（米国産科婦人科学会の定義では血圧 $\geq$ 160/110mmHg を認める場合は PE に分類されることに注意）<sup>3, 5)</sup>。また、GH はおよそ半数が PE に進展することが報告されており<sup>5)</sup>、NICE は血圧 140～159/90～109mmHg であれば週 1～2 回、血圧 $\geq$ 160/110mmHg では毎日尿検査を行い蛋白尿の有無を検査することを推奨している<sup>3)</sup>。また米国産科婦人科学会は血圧レベルにかかわらず週 1 回の尿検査を推奨している<sup>5)</sup>。一方、国際妊娠高血圧学会は GH における血液検査や尿検査の頻度については言及していない。そこで、GH では少なくとも週 1 回尿検査を行い、同時に血液検査を行うことを考慮することとした。試験紙法尿蛋白半定量 $\geq$ 1+の場合は随時尿で蛋白/クレアチニン (P/C) 比を測定する。

危険な徴候（血圧 $\geq$ 160/110mmHg、血小板数低下、肝機能異常、腎機能異常、肺水腫、頭痛、心窩部痛、嘔気・嘔吐、眼症状など）を伴う場合は、病勢の進行が疑われるため注意深い観察が必要である。意識状態、呼吸回数、SpO<sub>2</sub>、尿量、体重、子癇前駆症状の有無を確認のうえ、より頻回に血圧測定および血液検査（例；Hb, Ht, Plt, AST, ALT, LDH, T-Bil, Cre, BUN, UA, K, Mg など）を行うことを考慮する。その他の血液検査の項目としてハプトグロビンはHELLP 症候群への進展予測、BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）は周産期心筋症の除外に有用である可能性がある。病勢の急速な進行が疑われる場合は、3～4 時間ごとに血液検査を繰り返すことも考慮する。

7, 8. 米国心臓病学会 (ACC) /米国心臓協会 (AHA) ガイドラインや高血圧治療ガイドライン 2019 は非妊娠時の高血圧は血圧 $>$ 140/90mmHg を薬剤治療の対象とし 130/80mmHg 未満を目標に降圧することを推奨しているが<sup>6)</sup>、妊娠時の薬剤治療の対象血圧や降圧目標はエビデンスが乏しく未だ一定の見解はない。国際妊娠高血圧学会は病型にかかわらず血圧 $\geq$ 140/90mmHg を認める場合は降圧治療を行うことを推奨している<sup>4)</sup>。また降圧目標は CHIPS 試験 (Control of Hypertension in Pregnancy Study) の結果に基づき拡張期血圧 85mmHg とし、拡張期血圧が 80mmHg 未満となった場合は降圧薬を減量・中止するとしている<sup>4,7)</sup>。また、収縮期血圧は 110～140mmHg を降圧目標として推奨している。NICE も病型にかかわらず血圧 $>$ 140/90mmHg を薬剤治療の対象とし、血圧 $\leq$ 135/85mmHg を降圧目標として推奨している<sup>3)</sup>。一方、米国産科婦人科学会は血圧 $\geq$ 160/110mmHg を薬剤治療の対象としている<sup>5)</sup>。日本妊娠高血圧学会は国際妊娠高血圧学会のガイドラインを承認しており、本来であれば降圧目標として血圧 110～140/80～85mmHg を推奨するところであるが、妊娠中の降圧治療が母体および児に及ぼす利益・不利益を検討したエビデンスレベルの高い研究はほとんどな

く、厳格な降圧管理による胎盤血流の低下を懸念する声もある。そこで、血圧 $\geq 140/90$ mmHg を認める場合は降圧薬開始を考慮することとし、降圧目標は血圧 130~139/80~89mmHg とした。

9. 脳卒中を発症した妊婦 28 例を解析したところ、96%が収縮期血圧 $\geq 160$  mmHg、全例が収縮期血圧 $\geq 155$  mmHg であったと報告されている<sup>8)</sup>。米国産科婦人科学会は血圧 $\geq 160/110$ mmHg を認めた場合 15 分以内に血圧を測定し、再度確認された場合は可及的速やかに(30~60 分以内) 治療を開始することを推奨している<sup>5)</sup>。

10. 硫酸マグネシウムを開始するタイミングについては一定の見解は得られていないが、国際妊娠高血圧学会は血圧 $\geq 160/110$  mmHg あるいは子癇の前駆症状を伴う PE 妊婦に対して痙攣予防のため硫酸マグネシウムを用いることを推奨している<sup>4)</sup>。2017 年に米国の関係学会が協力して作成したガイドラインでは病型にかかわらず収縮期血圧 $\geq 160$  mmHg あるいは拡張期血圧 $\geq 110$  mmHg の妊婦に対して硫酸マグネシウムを用い、血圧 140~159/90~109mmHg かつ危険な徴候がない場合は硫酸マグネシウムを投与しないことを推奨しており<sup>9)</sup>、そのガイドラインを遵守し治療を行なったところ、子癇の発生頻度が減少し母体の予後が改善したという報告もある<sup>10)</sup>。そこで、血圧 $\geq 160/110$ mmHg を認める場合は 15 分以内に再検し、血圧 $\geq 160/110$ mmHg が反復して認められる場合、あるいは子癇前駆症状を認める場合は可及的速やかに硫酸マグネシウムの投与を開始することとした。例えば、硫酸マグネシウムは 4g を 30 分かけて静脈内投与し、以後は毎時 1g を分娩 24 時間後まで継続する(マグセント® を 80ml/h で 30 分、その後 10 ml/h で持続静脈内投与を行う)。血中マグネシウム(Mg) 濃度は 4.8-8.4mg/dl (4-7 mEq/L) が治療域と報告されているが、子癇の発症を抑制するための至適血中 Mg 濃度は明らかになっていない<sup>5)</sup>。複数の臨床試験において、治療域に達していないと考えられる硫酸マグネシウム投与のプロトコールであったにもかかわらず子癇の発症が有意に抑制されることが報告されており<sup>5)</sup>、例えば 4-5.5mg/dl と治療域より低い血中 Mg 濃度を目標に投与量を調節してもよいかもしれない。PE は腎機能の低下を伴うことがあり、特に尿量減少時には血中 Mg 濃度が上昇しやすい。硫酸マグネシウムの投与量が同じであっても 24 時間以内に急速な血中 Mg 濃度の上昇を認めることがある。硫酸マグネシウム投与中は、脛が重い、手に力が入らないといった筋力低下を示唆する症状、胎児心拍数基線細変動の減少など高 Mg 血症の徴候の出現に注意しつつ、定期的に血中 Mg 濃度を測定する。高 Mg 血症を認め迅速な補正が必要な場合、例えばカルチコール®10ml (1A) を生食 100ml に混注し 30 分かけて静脈内投与する。

11-12. 降圧する際、硫酸マグネシウムの投与のみで目標値の血圧が得られることがある。降圧薬と硫酸マグネシウムの併用による過度の降圧を回避するため、まず硫酸マグネシウムによる痙攣予防を行い、血圧を再測定したうえで必要に応じ降圧薬を用いて目標血圧域

に安定させる方法もある。妊娠期に用いられる代表的な降圧薬はメチルドパ、ヒドララジン、ラベタロール、ニフェジピンであるが、 $\text{血圧} \geq 160/110\text{mmHg}$  の場合は安定した血圧を得るという観点から例えばアダラート CR<sup>®</sup> 40mg 分2 で開始し、降圧が不良な場合はメチルドパの併用（アルドメット<sup>®</sup> 750mg 分3~1,000mg 分4 など）やニフェジピンを増量（アダラート CR<sup>®</sup> 80mg 分2 など）するなど、ニフェジピン徐放錠を中心とした降圧薬の選択を提案したい。アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬は羊水過少や胎児腎不全をきたすことがあり妊婦には投与しない。緊急に降圧が必要と考えられる場合はニカルジピンの持続静脈注射あるいはヒドララジン静注が用いられることが多いが、ヒドララジン静注は効果発現までに10~20分を要する。投与後5~10分で効果不十分と早合点して追加投与を行うと、過量投与となり過度な降圧に起因する胎児機能不全をきたすことがある。また、ヒドララジンは血漿レニン濃度を上昇させ体液貯留を促し頭蓋内圧を亢進させるため高血圧性脳症では禁忌であり、その使用には注意が必要である。さらに、ヒドララジンは作用持続が3~8時間と調節性に欠けるため、安定した血圧を得るという観点からもニカルジピンの持続静脈注射が望ましい。ニフェジピンの舌下投与も短時間のうちに過度な降圧が生じやすく禁忌である。急性期の降圧治療は胎児心拍数モニタリングを監視しながら行うことが望ましい。

13. 緊急に降圧が必要と考えられる場合でも、まず硫酸マグネシウムの投与を開始し、その後ニフェジピン徐放錠を投与することで比較的短時間のうちに降圧目標域に血圧を安定できることが多い。硫酸マグネシウムの投与が必要な症例には、厳格な血圧管理、母体血中Mg濃度の測定、子癇時の対応、新生児に対する気管挿管を含む必要十分な蘇生（硫酸マグネシウム投与時）が可能な体制が望ましいため、自施設での管理が困難であれば高次施設への搬送を考慮する。

胎児健常性の評価および妊娠終結の判断は、III 「胎児管理」、IV 「分娩周辺期の管理」の章に委ねる。

#### 文献

- 1) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン-産科編 2020. CQ309-2 妊娠高血圧症候群と診断されたら? 2020; XXX-X.
- 2) 日本妊娠高血圧学会編: 妊娠高血圧症候群の診療指針 2015 -Best Practice Guide-. 東京: メジカルビュー社 2015; 90-2.
- 3) National Institute for Health and Care Excellence: Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NG133). 2019; 13-9.
- 4) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al: The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy Hypertens 2018; 13: 291-310.

- 5) Committee on Practice Bulletins-Obstetrics: ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e1-e25.
- 6) Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al: 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2199-269.
- 7) Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al: Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 372: 407-17.
- 8) Martin JN Jr, Thigpen BD, Moore RC, et al: Stroke and severe preeclampsia and eclampsia: a paradigm shift focusing on systolic blood pressure. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 246-54.
- 9) Bernstein PS, Martin JN Jr, Barton JR, et al: National Partnership for Maternal Safety: Consensus Bundle on Severe Hypertension During Pregnancy and the Postpartum Period. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 347-57.
- 10) Shields LE, Wiesner S, Klein C, et al: Early standardized treatment of critical blood pressure elevations is associated with a reduction in eclampsia and severe maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 216: 415.e1-e5.

CQ5 加重型妊娠高血圧腎症の早期発見、診断、管理のポイントは？

推奨

1. 高血圧合併妊娠では、妊婦健診での血圧測定、尿検査、母体の臨床症状、胎児の状態の評価に加えて、少なくとも妊娠 28 週と 34 週において血液検査を考慮し、加重型妊娠高血圧腎症の早期発見に努める。
2. 高血圧合併妊娠において、とくに以下のリスク因子を有する妊婦では加重型妊娠高血圧腎症の発症リスクが高いことを念頭において管理する。
  - 1) 妊娠高血圧腎症の既往
  - 2) 妊娠前からの長期の高血圧
  - 3) 妊娠初期の拡張期血圧が 100 mmHg 以上
  - 4) 二次性高血圧
  - 5) 腎疾患合併
  - 6) 肥満
  - 7) 喫煙
3. 高血圧合併妊娠における血圧上昇や腎疾患合併妊娠における蛋白尿の出現・増悪を認める際は、加重型妊娠高血圧腎症を疑い、血液凝固障害、肝腎機能障害、神経障害、子宮胎盤機能不全の有無について精査する。
4. 加重型妊娠高血圧腎症は原則として入院管理とし、母体および胎児の一般管理は、妊娠高血圧腎症に準じて行う (CQ4 を参照)。

解説

### 1. 加重型妊娠高血圧腎症の早期発見

約 20～50%の高血圧合併妊娠（CH）から加重型妊娠高血圧腎症（SPE）は発症する<sup>1,2)</sup>。SPE は、CH に比べて早産、常位胎盤早期剥離、SGA 児、NICU での加療、児の頭蓋内出血などの頻度が高くなる<sup>1,3)</sup>。そのため、CH から SPE への進展を早期に診断することが肝要である。SPE の発症を予測することのできる確立された有用な検査法はなく、SPE の早期診断に役立つ CH や腎疾患合併妊娠の妊婦健診や精査の至適間隔に関する明確なエビデンスはない。国際妊娠高血圧学会のガイドラインでは<sup>4)</sup>、CH において、毎回の尿検査と臨床症状の評価、少なくとも妊娠 28 週および 32 週における血液検査（ヘモグロビン、血小板数、肝酵素、尿酸、クレアチニン）を行い、妊娠 26 週以降で 2～4 週毎に胎児の評価を行う事を推奨しており、本項では、国際妊娠高血圧学会のガイドラインを参考に設定した。また、初診時（もしくは妊娠初期検査時）に血液検査を行い、上記の検査項目についてベースラインの状態の把握をしておくこともその後の変化を捉える為には重要である。

### 2. 加重型妊娠高血圧腎症の早期発見とリスク因子

SPE の早期発見においては、その発症リスク因子を把握することが重要である。過去の妊娠における PE の既往、妊娠前から 4 年以上の期間にわたる高血圧、妊娠初期の拡張期血圧が 100 mmHg 以上、腎疾患や内分泌疾患を原因とした二次性高血圧、慢性腎疾患の存在、肥満、喫煙などの背景を有する CH で SPE の発症頻度が特に高くなるという報告がある<sup>1-3,5,6)</sup>。これらのリスク因子を有する CH では、循環器専門医との密な連携をとり、必要に応じて頻回の外来受診を行うなど、SPE の早期発見に努めるべきである。

### 3. 加重型妊娠高血圧腎症の診断

SPE の診断は容易でない。CH における血圧変動は、正常妊娠と同様に妊娠第 1 三半期から妊娠第 2 三半期にかけて低下し、妊娠第 3 三半期には再度上昇する。CH で血圧の上昇を認めた場合は、SPE の発症が背景にある可能性を第一に考えつつ、生理的な機序での血圧上昇や、背景にある高血圧の増悪の可能性を除外する必要がある。PE に関連する母体の臓器障害に伴う症状、肝腎機能の低下、血液凝固能障害、子宮胎盤機能不全の有無について精査を行い、SPE の診断のタイミングを逸しないことが肝要である。CH において、血圧上昇のみで SPE の診断に至らないのであれば母児の周産期転帰に影響はない、とする報告があるものの<sup>7)</sup>、血圧が上昇傾向にある CH では、近い将来における SPE への進展を念頭に置いてより厳重に管理する必要がある。

本邦の定義では、腎疾患を背景として妊娠 20 週未満で蛋白尿を呈している症例に妊娠 20 週以降で新たに高血圧が出現した場合、妊娠 20 週未満で高血圧を呈している腎疾患合併妊娠において、蛋白尿の新たな出現もしくは増悪を認めた場合、SPE の診断に至る。腎疾患合併症例の妊婦健診において試験紙法で蛋白尿の出現・増悪が疑われた場合、蛋白尿定量検査などを行い、SPE の早期診断に努めるべきである。しかし、蛋白尿の出現・増悪が腎疾患の

増悪によるものであるか、妊娠に伴う PE の病態機序を背景とした変化であるのかの鑑別は容易ではない。SPE に関連する母体の臓器障害や子宮胎盤機能不全の有無による臨床的な評価をもってその背景にある病態について推察することは可能であり、精査を進めるべきである。両者の鑑別を可能にする診断法は腎生検であるが、「腎疾患患者の妊娠：診療ガイドライン 2017」においては、母児の危険性を考慮すると慎重でなければならない、とされている。「sFlt-1 など血中の血管新生関連因子の測定が鑑別に役立つ」という報告はあるものの、実臨床で推奨できるほどの意義は未だ確立されていない<sup>8)</sup>。

#### 4. 加重型妊娠高血圧腎症の管理

SPE と PE との比較では、SPE で早産、帝王切開、NICU での加療が増えるという報告はあるものの、PE に関連する転帰（子癇、SGA 児、常位胎盤早期剥離、死産など）の頻度はほぼ同等であるという報告が多い<sup>9,10)</sup>。米国産科婦人科学会、国際妊娠高血圧学会をはじめ各国のガイドラインにおいても、SPE における母児管理は、PE に準じており、本項でも同様の推奨とした<sup>4,11)</sup>。SPE では、PE と同様、母児に対する適切な周産期管理が可能である施設において入院管理とされることが望ましい。降圧開始基準や降圧目標についても PE に準じる（CQ4 参照）。

#### 文献

- 1) Sibai BM, Lindheimer M, Hauth J, et al: Risk factors for preeclampsia, abruptio placentae, and adverse neonatal outcomes among women with chronic hypertension. National institute of child health and human development network of maternal-fetal medicine units. N Engl J Med 1998; 339: 667-71.
- 2) Sibai BM: Chronic hypertension in pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100: 369-77.
- 3) Chappell LC, Enye S, Seed P, et al: Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: A prospective study. Hypertension. 2008; 51: 1002-9.
- 4) Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al; ISSHP: The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. Pregnancy hypertension 2018; 13: 291-310.
- 5) Gilbert WM, Young AL, Danielsen B: Pregnancy outcomes in women with chronic hypertension: A population-based study. J Reprod Med 2007; 52: 1046-51.
- 6) Lecarpentier E, Tsatsaris V, Goffinet F, et al: Risk factors of superimposed preeclampsia in women with essential chronic hypertension treated before pregnancy. PLoS One 2013; 8: e62140.
- 7) Becker DA, Machemehl HC, Biggio JR, et al: Pregnancy outcomes of exacerbated

chronic hypertension compared with superimposed preeclampsia. *Am J Perinatol* 2018; 36: 872-8.

- 8) Masuyama H, Nobumoto E, Okimoto N, et al: Superimposed preeclampsia in women with chronic kidney disease. *Gynecol Obstet Invest* 2012; 74: 274-81.
- 9) Tuuli MG, Rampersad R, Stamilio D, et al: Perinatal outcomes in women with preeclampsia and superimposed preeclampsia: Do they differ? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2011; 204: 508.e501-e507.
- 10) Hoshino A, Obata S, Tochio A, et al: Efficacy of expectant management of severe preeclampsia and preeclampsia superimposed on chronic hypertension before 34weeks gestation. *Pregnancy hypertens* 2019; 15: 177-80.
- 11) ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26-e50.