

## 女性における高血圧—診断と治療—

東京女子医科大学 医学部 第二内科学

ナルセ 成瀬 ミツヒデ 光栄・田辺 タナベ 晶代 アキヨ 高木佐知子 タカギ サチコ タカノ カズエ 高野加寿恵

(受理 平成 15年 4月 8日)

**Hypertension in Women: Diagnosis and Treatment****Mitsuhide NARUSE, Akiyo TANABE, Sachiko TAKAGI and Kazue TAKANO**

Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

There is no gender difference in the principle of the diagnosis and treatment of hypertension. Hypertension in women is however characterized by its causes of hypertension, relation to obesity, and influences of pregnancy and menopause. Endocrine hypertension such as primary aldosteronism and Cushing's syndrome is much more common in women than men. Obesity could be more closely correlated to blood pressure increase in women. Special care should be taken in the treatment of hypertension of the pregnant women. Those commonly utilized agents such as angiotensin converting enzyme inhibitors and Ca channel antagonists are basically contraindicated. Difficulties in controlling hypertension are often experienced with hydralazine and  $\alpha$ -methyl dopa as the recommended first line agents. Incidence of hypertension is significantly increased in the postmenopausal women. Changes in life style and social circumstance are involved in the development of hypertension in addition to the estrogen deficiency as the major endocrine background. The postmenopausal hypertension has an increasing impact on the quality of life in women because of the significant elongation of the life span. Antihypertensive agents as well as life style modification considering the pathophysiology are needed. Hormone replacement therapy is not recommended solely for the purpose of blood pressure control. Close interrelationship are warranted between internists and obstetricians/gynecologists in any aspects of hypertension in women.

**Key words:** endocrine hypertension, obesity, pregnancy, postmenopausal hypertension

## 緒 言

高血圧は代表的な生活習慣病であり、男女の性別に拘らず極めて頻度の高い疾患である。しかしながら、女性における高血圧は男性とは異なるいくつかの特徴を有することに注目する必要がある(表1)。まず第一に、クッシング症候群や原発性アルドステロン症などの内分泌性高血圧は女性に多い。女性は高血圧の原因として内分泌性高血圧の

表1 女性における高血圧の特徴

- |                     |
|---------------------|
| 1. 女性に多い内分泌性高血圧症がある |
| 2. 肥満との関連がより密接である   |
| 3. 妊娠時の降圧薬選択に制約がある  |
| 4. 更年期に高血圧が増加する     |

鑑別に注意する必要がある。第二に、一般に肥満と高血圧とは密接な関連を有するが、女性ではそ

## 原発性アルドステロン症

## クッシング症候群

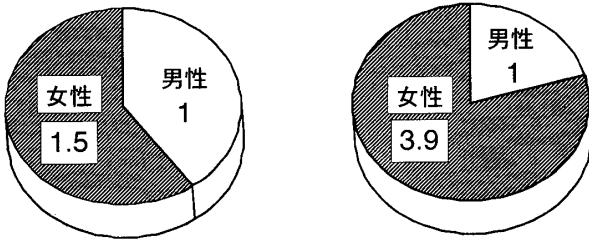


図1 代表的な内分泌性高血圧である原発性アルドステロン症とクッシング症候群における男女比（文献1より引用）

の関連が男性よりもより顕著である。第三は妊娠である。妊娠時の高血圧治療は妊娠中毒症の発症予防の観点から極めて重要であるが、胎児や妊婦への影響への配慮から降圧薬の制約が少なくない。第四が更年期の高血圧で、閉経前後で女性の内分泌環境は大きく変化し、高血圧の頻度も急激に増加する。

本稿では女性の高血圧の診断、治療に際して、考慮すべきこれら4つの特徴について概説する。

### 1. 高血圧の原因疾患における特徴

第一の特徴は高血圧の原因として、女性に多い内分泌性高血圧である。高血圧の90%以上は原因が不明で、遺伝的素因を背景として環境因子により惹起される本態性高血圧症である。一方、全体の約2~3%は特定の病態、特に一定のホルモンの過剰による内分泌性高血圧である。本態性高血圧症では生活習慣の修正と薬物療法により治療するのに対して、後者では原因の同定と除去により高血圧は治癒可能である。本態性高血圧症は男性に多いが、内分泌性高血圧、特に原発性アルドステロン症とクッシング症候群などの副腎疾患は女性に多く、各々、男性の1.5倍、3.9倍の頻度である(図1)<sup>1)</sup>。それ故、比較的若い女性の高血圧患者では、ホルモンの異常がないか否かを注意深く検索する必要がある。

#### 1) 原発性アルドステロン症

副腎からアルドステロンが自律性かつ過剰に分泌される病態である。多くは副腎皮質腺腫によるが、両側の過形成を示す特発性アルドステロン症

もある。アルドステロンが腎尿細管に作用し、Na貯溜、体液量の増加による高血圧とK排泄促進による低K血症を示す。最近は、血清K濃度が正常な例も多く、本態性高血圧症との鑑別に注意を要する<sup>2)3)</sup>。

診断には①特徴的なレニン・アルドステロンプロフィール、②レニン分泌刺激試験(フロセミド・立位試験)における血漿レニン活性の抑制(<1 ng/ml/h, 正常ではPRAが1.0ng/ml/h以上に増加)および③副腎CTスキャンによる副腎腫瘍の同定(図2a)が必要である。副腎腫瘍が発見できない場合には、副腎静脈サンプリング、デキサメサゾン抑制シンチグラフィなどで特発性アルドステロン症との鑑別を行う。

治療は内視鏡的一側副腎摘出術が一般的である。

#### 2) クッシング症候群 (Cushing's syndrome)

副腎からコルチゾールが自律性かつ過剰に分泌される病態で、クッシング病(下垂体腺腫)、クッシング症候群(副腎腺腫)、異所性ACTH症候群(肺癌、カルチノイドなど)の3つの病型がある。前2者は30~40歳で最も多い。コルチゾール過剰による中心性肥満、満月様顔貌、水牛様脂肪沈着、赤色皮膚線条や、アンドロゲン過剰による男性化症状(多毛、座瘡)などの特徴的身体所見を呈する。さらに高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、尿路結石、爪白癬、カンジダ症などを合併する。検査所見として低K血症、白血球増加、好酸球減少、耐糖能異常を認める<sup>4)5)</sup>。

診断には①血中コルチゾール濃度、尿中遊離コルチゾール排泄量の増加、②コルチゾールの日内変動の消失、③デキサメサゾン抑制試験で血中コルチゾール抑制欠如などの内分泌学的所見が重要である。下垂体MRIで腺腫(クッシング病)、副腎CTスキャンで副腎腫瘍を同定する(図2b)。異所性ACTH症候群では全身的な原因病変の検索を要する。

治療は下垂体性ではHardy手術、副腎性では内視鏡的副腎摘出術を行う。適切な治療をせずに放置すると、高血圧や糖尿病の合併症、易感染性による敗血症、骨粗鬆症、病的骨折を生じることか

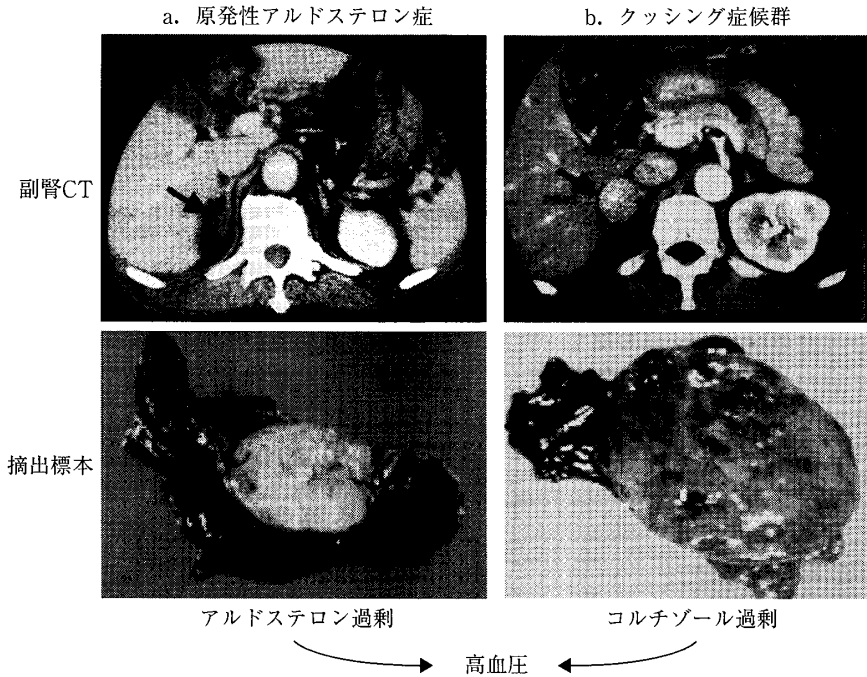


図2 原発性アルドステロン症 (a) とクッシング症候群 (b) の副腎 CT と摘出腫瘍の肉眼所見

ら、早期発見、治療が必須である。

## 2. 肥満との関連が密接

若い女性では「やせ」が問題となっているが、中年以降では肥満が増加する。一般に肥満と高血圧とが密接に関連する (図3)<sup>6)</sup>ことはよく知られており、肥満患者では非肥満者に比較して高血圧の合併頻度が約3.5倍である<sup>7)</sup>。特に女性では肥満と血圧との相関がより強いことが知られている<sup>8)</sup>。

### 1) インスリン抵抗性との関連

肥満に伴う高血圧の機序として最も注目されているのは、インスリン抵抗性と高インスリン血症である。内臓脂肪は皮下脂肪より脂肪分解能が高いため遊離脂肪酸が増加し、これが糖輸送を障害してインスリン抵抗性を生じると考えられている。一方で、遊離脂肪酸は肝臓でのインスリンクリアランスを低下させるため高インスリン血症となり、インスリンレセプターがダウンレギュレーションを受け、インスリン抵抗性を生じることも示唆されている。

インスリン抵抗性による血圧上昇 (図4) には高インスリン血症とインスリン抵抗性の両者が関与

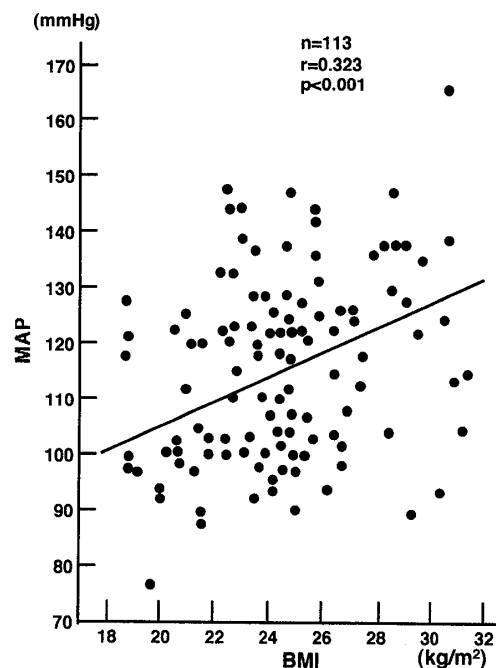


図3 肥満 (BMI) と平均血圧 (MAP) との相関 (文献6より引用)

する<sup>9)</sup>。インスリンの急性投与では視床下部を介した交感神経活性が亢進し<sup>10)</sup>、腎尿細管でのナトリウム再吸収が亢進する<sup>11)</sup>。また、インスリンは

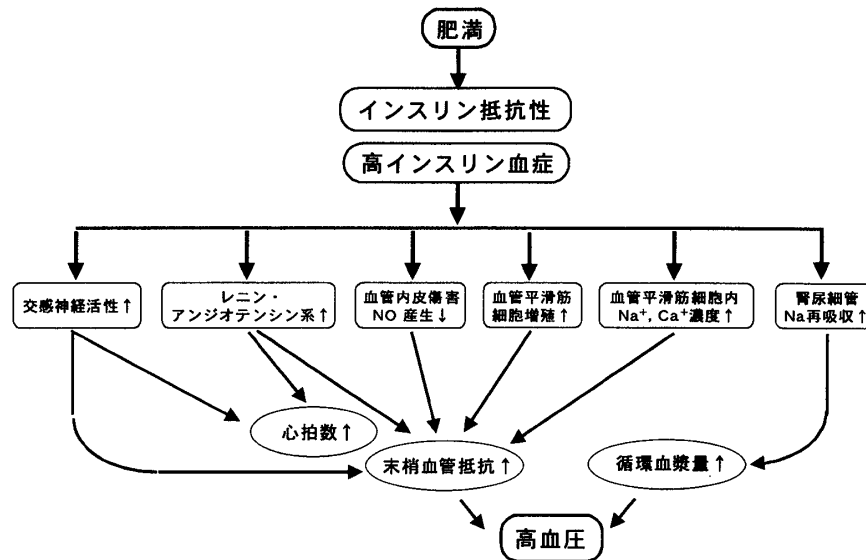


図4 肥満による高血圧の機序：インスリン抵抗性との関連

細胞内  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ,  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$  を促進し, 細胞内 pH をアルカリ化することで血管平滑筋細胞の増殖を促進し<sup>12)</sup>, さらに細胞内 Na および Ca 濃度の上昇<sup>13)</sup>により血管収縮反応性および血管抵抗を増大させる. その結果, 循環血漿量と血管抵抗の増大をきたし高血圧を発症する.

一方, インスリンは血管内皮細胞からの NO 放出を介して血管を弛緩させ, 骨格筋の血流を増加させることが報告<sup>14)</sup>されているが, インスリン抵抗性の病態では血管内皮細胞障害による NO 放出低下のため, インスリンによる骨格筋の血流増加が障害され<sup>15)</sup>, 高血圧発症に関与する.

## 2) レプチン抵抗性との関連

近年, 肥満における高血圧のメカニズムと関連して注目されているのが, 脂肪細胞から産生, 分泌されるホルモン, レプチン<sup>16)</sup>である. これは 1994 年に, 著明な肥満を示す ob/ob マウスから発見された肥満遺伝子の産物で, 146 個のアミノ酸からなるペプチドホルモンである. 脂肪細胞から血液中に分泌され, 中枢神経系, 特に視床下部にあるレプチン受容体に作用し, 摂食抑制作用と交感神経活性亢進によるエネルギー消費促進が肥満を防ぐ (図 5a). 食欲抑制ホルモンとも呼ばれる.

レプチンあるいはその受容体の遺伝子異常により, レプチンが正常に機能せず著明な肥満を示す

肥満家系が報告されているが, 多くの肥満患者では血中レプチンはむしろ増加している<sup>17)</sup>. それ故, 肥満状態では中枢におけるレプチン抵抗性が存在し, 食欲抑制が減弱し, 体重が増加すると考えられる. 一方, 増加したレプチンにより交感神経活性が亢進し, 高血圧が招来される (図 5b)<sup>18)</sup>.

減量には降圧効果があり, 1 kg 減量により血圧は 1.5mmHg 低下するとの報告<sup>19)</sup>がある. しかし, 食事制限によりレプチンが低下するとその食欲抑制作用の減弱が生じて食欲が亢進するとのジレンマも指摘されている. 今後, レプチン抵抗性を改善する薬剤や交感神経を介する血管系への作用のない薬剤の開発が期待される.

## 3. 妊娠時の高血圧治療での注意

妊娠中毒症は, 全妊婦の 5~10% に認められ, また, 高血圧合併例は 1~5% に認められることから決して少ないとはいえない. これらは臨床経過から, 妊娠前より高血圧が存在していたもの, 妊娠により既にあった高血圧が増悪したもの, 妊娠により高血圧を生じたものに大別される (表 2)<sup>20)21)</sup>.

日本高血圧学会による「高血圧治療ガイドライン 2000 年版」<sup>22)</sup>では WHO/ISH のガイドラインに沿って, 妊娠中の血圧が 140/90mmHg 以上, あるいは受胎前あるいは妊娠初期と比較して収縮期圧が 25mmHg 以上または拡張期圧が 15mmHg 以

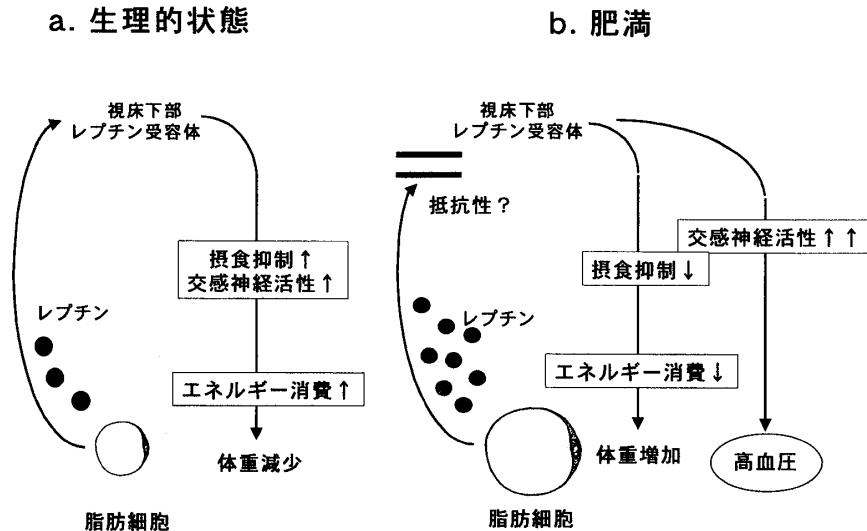


図5 レプチンの生理作用 (a) と肥満における病態 (b)

表2 妊娠誘発高血圧の重症度分類 (日本産科婦人科学会)

<p>軽症高血圧：収縮期血圧が 140 mmHg 以上 160 mmHg 未満、 または妊娠に伴う血圧の上昇が 30 mmHg 以上 あるいは拡張期血圧 90 mmHg 以上 110 mmHg 未満、 または妊娠に伴う血圧の上昇が 15 mmHg 以上</p>
<p>重症高血圧：収縮期血圧が 160 mmHg 以上 あるいは拡張期血圧 110 mmHg 以上</p>

上の血圧上昇を認める場合を妊娠高血圧としている。

## 2) 妊娠誘発高血圧の機序

妊娠誘発高血圧症は、血管内皮傷害による血管収縮物質に対する血管反応性の亢進、血液凝固能の亢進、腎機能の低下による Na 貯留、脂質代謝異常による動脈硬化の進展などが成因と考えられる。

## 3) 妊娠誘発高血圧の危険因子について

妊娠高血圧発症の危険因子として、初産婦、40 歳以上、高血圧の家族歴、高血圧、腎疾患、抗リン脂質抗体症候群、糖尿病などの合併、双胎妊娠、アンジオテンシノーゲン遺伝子の M235T 多型、ホモ接合子型などが報告されている。

## 4) 治療

薬物療法が重要であるが、降圧薬の選択に際してのジレンマも少なくない。通常の高血圧症の治療ではレニン・アンジオテンシン系阻害薬、Ca 拮抗薬、β 遮断薬、降圧利尿薬、α・β 遮断薬の五

つの異なるクラスの降圧薬が第一選択薬として推奨されている。特に、最近ではレニン・アンジオテンシン系阻害薬や Ca 拮抗薬が汎用されている。しかしながら、妊婦では胎児への安全性から、レニン・アンジオテンシン系阻害薬、Ca 拮抗薬、多くの β 遮断薬は禁忌となっている。降圧利尿薬も循環血漿量、心拍出量を減少させることから好ましくなく、かつ胎盤通過性による新生児黄疸などが報告されていることから、慎重投与となっている。

それ故、実際に第一選択薬として推奨されるのは、血管拡張薬であるヒドララジン、交感神経中枢抑制薬メチルドパである<sup>20)21)23)</sup>。これらは降圧効果よりも妊婦、胎児への安全性が高いとの理由であるが、その他の点では決して副作用が少ないとはいえない。この他、α・β 遮断薬であるラベタロール、α 遮断薬も使用される。

しかしながら、現実的にはこれらの降圧薬では血圧コントロールが不十分な例も多く、Ca 拮抗薬

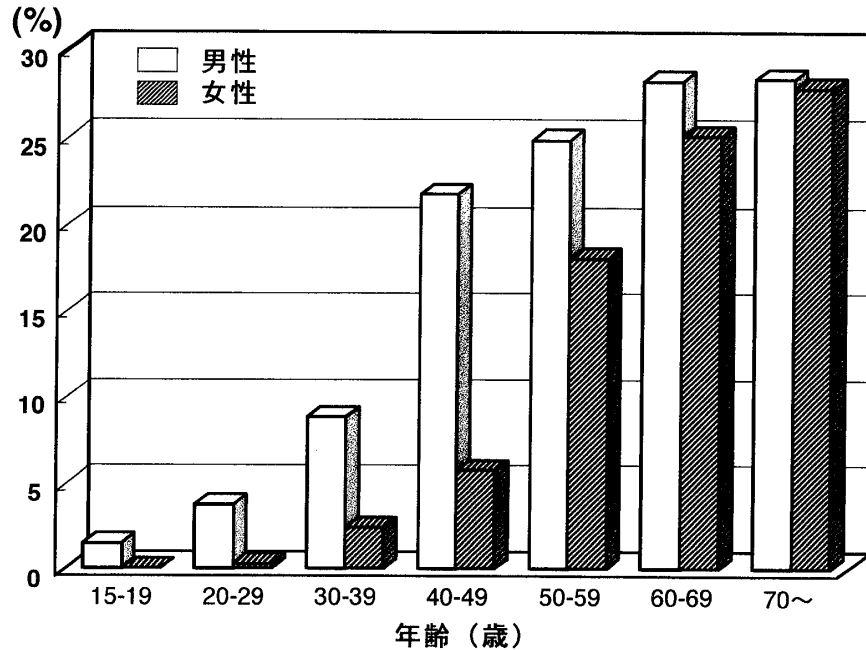


図6 年齢階級別の高血圧の頻度：男女の比較（文献7より引用）

が使われることが多い。本剤により子宮筋収縮が障害され、分娩が遷延する可能性があることから、十分な降圧効果を得ることの必要性、重要性がその使用に伴うリスクを上回るとの判断が必要である。妊娠時の高血圧治療は産科医と内科医の密接な連携が重要である。

#### 4. 更年期における高血圧の増加

女性における高血圧の頻度は40歳以前は男性に比較して有意に低頻度であるが、更年期以後は年齢と共に頻度が増加し、60歳以上では男性とほぼ同じ頻度になる（図6）<sup>24)</sup>。特に平均寿命の延長に伴い、閉経後の期間が次第に長くなり、人生の約3分の1を占める期間となっていることから、その臨床的意義は少なくない。更年期高血圧患者では、更年期症状ともあいまって種々の不定愁訴が多く、血圧の変動が大きいことや白衣高血圧が多いことが特徴である。

##### 1) エストロゲンの循環器系・腎に対する生物作用

エストロゲンの血圧調節、血管系に対する作用を図7に示す。エストロゲンは血管内皮細胞に作用してNOやPGI<sub>2</sub>などの血管弛緩因子の産生を亢進すると同時にエンドセリン産生を抑制<sup>25)26)</sup>す

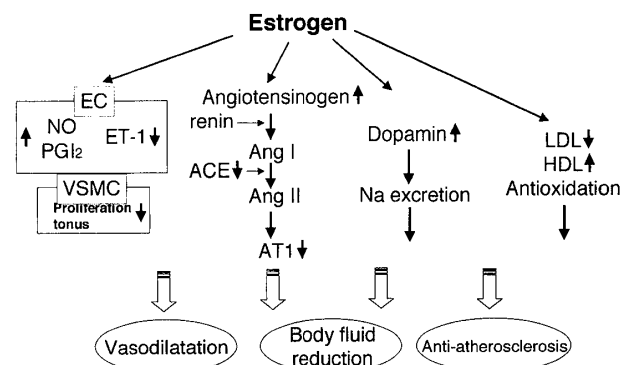


図7 エストロゲンが心血管・内分泌・代謝系におよぼす影響

ることにより、内皮依存性血管弛緩反応を増強し、降圧作用を示す<sup>27)</sup>。更に、血管平滑筋細胞へのCa流入抑制による血管弛緩や血管平滑筋細胞の増殖抑制作用など血管平滑筋に対する直接的な作用も血管拡張に関与する。またアンジオテンシン変換酵素の産生抑制やAT1受容体のダウンレギュレーション<sup>28)</sup>によりレニン・アンジオテンシン系の活性を抑制する。エストロゲンは腎でのNa排泄を促進し、食塩感受性を低下させる作用を有することも示唆されている。更に、脂質代謝の改善と抗酸化作用などによる動脈硬化抑制作用も報告

されている。すなわち、エストロゲンは血管抵抗の低下、循環血漿量の減少、抗動脈硬化作用を介して降圧作用を示す。

一方、プロゲステロンにはNa利尿作用とレニン・アルドステロン系を活性化する作用<sup>29)</sup>が報告されており、その循環器系、腎臓に対する作用の詳細は十分に解明されていない。

## 2) 更年期高血圧の昇圧機序

最も重要なのはエストロゲンの作用不足である。すなわち、エストロゲンの作用不足により、血管収縮、レニン・アンジオテンシン系の亢進、Na貯留、循環血漿量の増加が生じる<sup>30)31)</sup>。猿田<sup>32)</sup>は50歳を越えて高血圧を発症した群と正常血圧の群を詳細に比較検討した結果、高血圧発症群ではPRAが有意に低値で食塩感受性が高く、血中エストロゲン(エストロン、エストラジオール)、プロゲステロン、プロラクチンが正常血圧群より有意に低値、食塩負荷時の尿中Na排泄量の著明な低値、尿中ドーパミン排泄量の著減、ノルエピネフリンに対する昇圧反応性の亢進などを認めた。すなわち、更年期にはエストロゲンを中心とする女性ホルモンが低下する結果、血管収縮、Naの貯留・循環血漿量の増加が起き、高血圧を呈することを示している。PRAの低値はNa排泄障害、循環血漿量の増加を反映していると考えられる。

更年期女性では白衣高血圧の頻度が多く、また各種のストレスに対する過剰な昇圧反応性や圧受容体反射の亢進が認められ、交感神経系の関与も考えられる<sup>33)</sup>。

## 3) 更年期高血圧の危険因子について

更年期高血圧には生活習慣の変化に伴う肥満や運動不足、家庭・家族環境の変化による心理的ストレスなどの種々の要因が関与する。高血圧の危険因子として高血圧の家族歴、既往歴、妊娠中毒症の既往、肥満、早期閉経、塩分の過剰摂取、高脂血症、喫煙、飲酒などが指摘されている。

## 4) 治療

高血圧の治療は以上の病態生理を考慮して行う。適度の運動、体重のコントロール、禁煙、飲酒量の適正化、塩分制限など、一般的なライフス

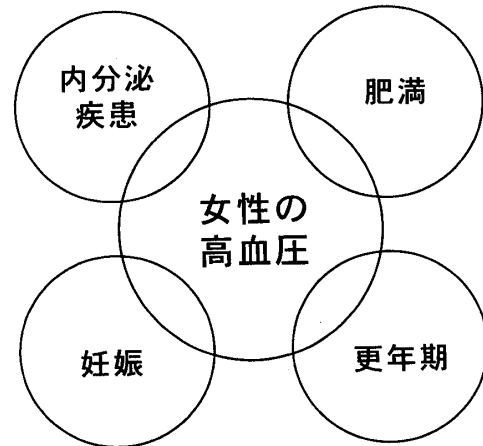


図8 女性における高血圧を特徴付ける4つの要素

スタイルの修正は通常の本態性高血圧症と同じである。女性では更年期以降には肥満の頻度が増加し高血圧との関連がより強いとの観点から、運動療法と食事療法が重要である。またNa貯留傾向が強いとの観点からは減塩が重要であるが、高齢者では脱水になりやすいことから、極端な減塩は避ける必要がある。

## (1) 降圧薬の選択と注意点

食塩感受性が高く、Na貯留・浮腫傾向、循環血漿量の増加などを認めることから、利尿剤は有用である。しかし、脂質、糖、尿酸、電解質などの代謝に対して多様な影響をもたらす可能性があるため、定期的な生化学検査が必要である。

レニン・アンジオテンシン系の活性亢進に対して、ACE阻害薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果が期待できる。特に後者はACE阻害薬で認められる空咳はほとんど見られず、同等の降圧、臓器保護作用を示すことから極めて有用である。更に最近、アルドステロンの心血管系への直接的な臓器障害作用が指摘され、アルドステロン拮抗薬が注目されている。従来より用いられてきたスピロラク톤はアンドロゲン受容体やプロゲステロン受容体にも結合し、女性化乳房や月経異常などの副作用を示す。これに対して最近開発されたエプレレノン<sup>34)</sup>は選択的にミネラルコルチコイド受容体に結合することから、その有用性が期待されている。

血管収縮に対してはCa拮抗薬が有効である。従来、女性では顔面のほてりや頭痛などが出現しやすいことから、Ca拮抗薬は女性には不向きとされたが、現在使用されている長時間作用型薬剤はこれらの副作用が少ない。また、ベンゾチアゼピン系のジルチアゼムは反射性の交感神経系活性亢進がなく、頻脈を示さないため更年期には有用である。

この他、ストレスに対する昇圧反応性の亢進、交感神経活性の亢進などに対して、 $\alpha$ 遮断薬、あるいは $\alpha$ ・ $\beta$ 遮断薬が有効であると報告されている。個々の患者の病態の特徴を十分に評価してこれらの降圧薬の中から、適切な薬剤を選択する。

## (2) ホルモン補充療法 (HRT) について

高血圧の機序がエストロゲンの不足と密接に関連していることから、ホルモン補充療法は有用であると考えられる。事実、ホルモン補充療法での血圧が低下したとの報告もある<sup>35)</sup>。さらにホルモン補充療法は更年期障害に伴う種々の症状を改善、血管平滑筋細胞増殖抑制、高脂血症などによる抗動脈硬化作用、冠動脈疾患のリスクの低下が期待される<sup>36)</sup>。

しかしながら、最近、米国で実施された閉経後女性を対象としたエストロゲンとプロゲステロン併用療法の大規模臨床試験 (WHI 研究) の結果、乳癌、虚血性心疾患、脳卒中、肺塞栓などの発症リスクがむしろ高くなることが明らかにされ、有害性が有益性を上回るとの結果が発表された。それ故、現時点では高血圧の治療のみを目的としたホルモン補充療法には慎重であるべきだと思われる。前述の降圧薬および高脂血症薬を主とした内科的治療を十分に行い、その上で、婦人科専門医との十分な連携の下に、ホルモン補充療法の適応を決める必要がある。

## まとめ

女性における高血圧は様々な面で男性とは異なる特徴がある (図 8)。副腎疾患などの内分泌性高血圧の頻度が高く、肥満との関連も深い。さらに妊娠、更年期という女性のみが経験する状態とも密接な関連がある。それ故、女性の高血圧患者では、男性の高血圧患者とは異なるこれらの諸点を

十分に考慮して、診断のための適切な検査と治療法の選択が必要である。女性における高血圧は“tailored medicine”の観点から、内科医の実力が問われる病態である。

## 文 献

- 1) 名和田新：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査。厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会平成10年度研究報告書：11-55, 1999
- 2) 成瀬清子, 成瀬光栄：内分泌性高血圧症。腎と透析 41(増): 233-235, 1996
- 3) 高木佐知子, 田辺晶代, 成瀬光栄ほか：内分泌疾患と糖尿病, 高血圧—総論。Medicina 36(10): 1648-1652, 1999
- 4) 成瀬光栄, 出村 博：クッシング症候群 特集 二次性高血圧—見逃さないポイントと治療。今日の高血圧治療 2: 16-17, 1998
- 5) 高木佐知子, 田辺晶代, 成瀬光栄ほか：内分泌性高血圧症—Cushing 症候群。日臨 58: 538-541, 2000
- 6) Kikuchi K, Iimura O, Yamaji I et al: The pathophysiological role of water-sodium balance and renal dopaminergic activity in overweight patients with essential hypertension. Am J Hypertens 1(1): 31-37, 1998
- 7) 厚生省統計協会：厚生指針。国民衛生の動向 45: 110, 1998
- 8) Huang Z, Willett WC, Manson JE et al: Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. Ann Intern Med 128(2): 81-88, 1998
- 9) 田辺晶代, 成瀬光栄, 高木佐知子ほか：本態性高血圧症—インスリン抵抗性症候群。日臨 58: 427-430, 2000
- 10) Reaven G: Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: Parallels between human disease and rodent models. Diabet Care 14: 195-202, 1991
- 11) Skott P, Hother-Nielsen O, Bruun NE et al: Effect of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. Diabetologia 32(9): 694-699, 1989
- 12) Berk BC, Elder E, Mitsuka M: Hypertrophy and hyperplasia cause differing effects on vascular smooth muscle cell  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  exchange and intracellular pH. J Biol Chem 265(32): 19632-19637, 1990
- 13) Levy J, Zemel MB, Sowers JR: Role of cellular calcium metabolism in abnormal glucose metabolism and diabetic hypertension. Am J Med 87 (Suppl 6A): 7S-16S, 1989



- 14) **Baron AD, Zhu JS, Marshall S et al:** Insulin resistance after hypertension induced by the nitric oxide synthesis inhibitor L-NMMA in rats. *Am J Physiol* **269** (4 Pt 1): E709-E715, 1995
- 15) **Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R et al:** Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* **100** (5): 1230-1239, 1997
- 16) **Zhang Y, Proenca R, Maffei M et al:** Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* **372** (6505): 425-432, 1994
- 17) **Maffei M, Halaas J, Ravussin E et al:** Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nature Med* **1** (11): 1155-1161, 1995
- 18) **Rosenbaum M:** The role of leptin in human physiology. *N Engl J Med* **341** (12): 913-914, 1999
- 19) **Staessen J, Fagard R, Lijnen P et al:** Body weight, sodium intake, and blood pressure. *J Hypertens* **7** (Suppl 1): S19-S23, 1989
- 20) 三品直子, 成瀬光栄, 高野加寿恵: 二次性高血圧症—妊娠高血圧. *日臨* **58**: 592-595, 2000
- 21) 田辺晶代, 成瀬光栄, 高木佐知子ほか: 妊娠誘発高血圧: 分類と診断のポイント. *血圧* **8** (9): 21-24, 2001
- 22) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会: 高血圧治療ガイドライン 2000年版
- 23) 山崎峰夫, 望月真人: 妊娠高血圧の治療. *腎と透析* **39**: 390-395, 1995
- 24) 健康・栄養情報研究会: 国民栄養の現状: 平成11年国民栄養調査結果. pp105, 第一出版, 東京 (1999)
- 25) **Caulin-Glaser T, Garcia-Cardena G, Sarrel P et al:** 17 Beta-estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release, independent of cytosolic  $Ca_2^+$  mobilization. *Circ Res* **81** (5): 885-892, 1997
- 26) **Akishita M, Ouchi Y, Miyoshi H et al:** Estrogen inhibits endothelin-1 production and c-fos gene expression in rat aorta. *Atherosclerosis* **125** (1): 27-38, 1996
- 27) **Bell DR, Rensberger HJ, Koritnik DR et al:** Estrogen pretreatment directly potentiates endothelium-dependent vasorelaxation of porcine coronary arteries. *Am J Physiol* **268** (1 Pt 2): H377-H383, 1995
- 28) **Nickenig G, Baumer AT, Grohe C et al:** Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* **97** (22): 2197-2201, 1998
- 29) **Seely EW, Walsh BW, Gerhard MD et al:** Estradiol with or without progesterone and ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Hypertension* **33** (5): 1190-1194, 1999
- 30) **Pfeffer RI, Kurosaki TT, Charlton SK:** Estrogen use and blood pressure in later life. *Am J Epidemiol* **110** (4): 469-478, 1979
- 31) **Barrett CE, Brown WV, Turner J:** Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women. *JAMA* **241** (20): 2167-2169, 1979
- 32) 猿田享男: 更年期後高血圧の発症機構の検討. *血管* **19** (3): 97-105, 1996
- 33) 河邊博史, 荒川幸喜, 祝田 靖ほか: 閉経後女性の高血圧症に対するドキサゾシンとエナラプリルの有用性の検討. *医と薬学* **43** (4): 781-792, 2000
- 34) 成瀬光栄, 関原久彦, 宮森 勇: エプレレノン臨床応用までの軌跡. *血圧* **9**: 825-832, 2002
- 35) 高松 潔, 太田博明, 野澤志朗: 更年期を考える—閉経と心臓血管系. *クリニカ* **25** (1): 42-49, 1998
- 36) 成瀬光栄, 田辺晶代, 高野加寿恵: 特集 女性と高血圧—ホルモン補充療法の是非. *今日の高血圧治療* **4**: 16-17, 2000