

# 小児の高血圧に関する薬物療法ガイドライン

聖隷浜松病院小児科

藤 田 直 也

## はじめに

2013年3月の時点で、本邦の小児の高血圧のガイドラインとしては、日本高血圧学会より刊行されている「高血圧治療ガイドライン2009」<sup>1)</sup>の「第10章小児の高血圧」、および、日本循環器学会による「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン」の「V 降圧薬」([http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012\\_sachi\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_sachi_h.pdf)にて参照可能)の2つが挙げられる。本稿では、後者の内容を中心に小児の高血圧に関する薬物療法について概説する。

## 小児の高血圧の頻度

本邦の血圧健診では、小学校高学年から中学生の0.1～1%、高校生の約3%に高血圧が見出される<sup>1)</sup>。一方、米国における小児高血圧の有病率は約2～5%である<sup>2)</sup>。小児、思春期の高血圧の多くは本態性高血圧であり、肥満や家族歴と関連することが多い。二次性高血圧は成人ではまれであるが、小児では成人よりも比較的頻度が高い。低年齢や重度の高血圧では二次性の可能性が高く降圧薬治療が必要となることが多いことが指摘されている。

## 小児高血圧の発見のきっかけ、症状

小児の高血圧では無症状の場合が多く、医療機関を受診時や保健施設を訪れた際や、健診時などで偶然発見される場合が多い。高血圧を疑うべき症状としては、嘔気・嘔吐、頭痛、視覚異常、けいれん、意識障害などが挙げられるが、めまい、のぼせ感、全身倦怠感などを訴える場合もある。

## 血圧測定の対象

小児は年少であるほど血圧測定の機会が少ない。米国の小児高血圧のガイドラインでは、医療機関を訪れた3歳以上の小児は血圧を測定すべきであるとし、特に表1に示したような場合には3歳未満であっても血圧を測定すべきとしている(表1)<sup>3)</sup>。

表1 3歳未満であっても血圧を測定すべき場合<sup>3)</sup>

早産児、低出生体重、その他NICU管理の既往
先天性心疾患
反復性の尿路感染症、血尿、蛋白尿
腎疾患あるいは泌尿器の異常
先天性腎疾患の家族歴
固形臓器の移植後
悪性疾患、骨髄移植
血圧上昇作用のある薬剤による治療
その他の高血圧と関連する全身疾患
neurofibromatosis
結節性硬化
Williams症候群、など
頭蓋内圧亢進の徴候がある場合

## 血圧の基準値

日本循環器学会の「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V 降圧薬」では、小児高血圧の基準値を米国小児高血圧ガイドラインにおける50パーセンタイル身長群の性別・年齢別血圧基準値とした(表2)<sup>3)</sup>。ただし、低身長または高身長の場合は今回の基準値よりも収縮期で3～5mmHg、拡張期で1～2mmHg異なる場合がある事を考慮すべきである。米国のガイドラインにおける血圧基準

表2 米国小児高血圧ガイドラインにおける50パーセンタイル身長小児の性別・年齢別血圧基準値<sup>3)</sup>

	男児			女児		
	90th	95th	99th	90th	95th	99th
1歳	99/52	103/56	110/64	100/54	104/58	111/65
2歳	102/57	106/61	113/69	101/59	105/63	112/70
3歳	105/61	109/65	116/73	103/63	107/67	114/74
4歳	107/65	111/69	118/77	104/66	108/70	115/77
5歳	108/68	112/72	120/80	106/68	110/72	117/79
6歳	110/70	114/74	121/82	108/70	111/74	119/81
7歳	111/72	115/76	122/84	109/71	113/75	120/82
8歳	112/73	116/78	123/86	111/72	115/76	122/83
9歳	114/75	118/79	125/87	113/73	117/77	124/84
10歳	115/75	119/80	127/88	115/74	119/78	126/86
11歳	117/76	121/80	129/88	117/75	121/79	128/87
12歳	120/76	123/81	131/89	119/76	123/80	130/88
13歳	122/77	126/81	133/89	121/77	124/81	132/89
14歳	125/78	128/82	136/90	122/78	126/82	133/90
15歳	127/79	131/83	138/91	123/79	127/83	134/91
16歳	130/80	134/84	141/92	124/80	128/84	135/91
17歳	132/82	136/87	143/94	125/80	129/84	136/91

収縮期/拡張期血圧 (mmHg)

身長によって基準値が異なるため、各身長における血圧基準値は文献3を参照。

表3 血圧管理用 高血圧判定基準<sup>1)</sup>

学 年	男子		女子		
	収縮期	拡張期	収縮期	拡張期	
小学校	1年	107	60	108	60
	2年	112	63	108	60
	3年	114	62	111	61
	4年	116	63	121	66
	5年	117	63	119	66
	6年	119	63	119	66
中学校	1年	125	66	126	68
	2年	130	66	126	68
	3年	136	66	128	70

値は  
<http://www.pediatrichypertension.org/BPLimitsChart.pdf>

で参照可能である。2009年の欧州小児高血圧治療

ガイドラインでも同ガイドラインの基準を採用している。

一方、日本高血圧学会より刊行されている「高血圧治療ガイドライン2009」<sup>1)</sup>第10章小児の高血圧では、小中学生を対象に自動血圧計を用いて測定し性別・年齢別に95パーセンタイル値を血圧管理用基準として示されている(表3)。これは米国小児高血圧ガイドラインにおける高血圧判定基準と薬物治療開始基準と比較すると、自動血圧計での血圧測定である、身長の影響が考慮されていない、血圧値による明確な治療基準が存在しない点が異なる。

### 高血圧の定義

血圧は測定値により表4のように定義される(表4)<sup>3)</sup>。

表4 血圧の定義<sup>3)</sup>

正常血圧	収縮期、拡張期血圧ともに90パーセンタイル未満の場合
前高血圧 (prehypertension)	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が; 90以上から95パーセンタイル未満 または 120/80mmHgを越える場合(年齢の90パーセンタイル未満であっても)
高血圧 (hypertension)	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が; 95パーセンタイル以上 日または週を変えて3回以上認められた場合
stage I	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が; 95パーセンタイルから99パーセンタイル+5mmHgの範囲内にある場合
stage II	収縮期、拡張期血圧の一方または両方が; 99パーセンタイル+5mmHgを越える場合

## 小児の血圧の測定方法

小児の血圧を正しく測定するためには、児が落ち着いて安静にできることが必要であり、そのためにリラックスできる環境設定が重要である。姿勢は座位での血圧測定を基本であるが、乳児では臥位でも可である。椅子の背もたれで背中を支えた姿勢での座位あるいは母親の膝の上で、5分間以上の安静の後に、肘窩が心臓の高さになるように右腕を挙上して支え、右腕で測定する。血圧計のカフは、上腕周囲長の40%以上の幅で、上腕周囲の80%以上を囲む長さ、幅と長さは1:2以上とする。

聴診法での測定を原則とし、聴診器は上腕動脈の拍動の上で肘窩の中央で近位、カフの遠位端より下に置く。コロトコフ第1音(K1)を収縮期血圧、K5を拡張期血圧とする。K5が0 mmHgでも聴取される場合は再度測定し、同様であればK4を拡張期血圧とする。

Oscillometric式自動血圧計を用いた測定により血圧が90パーセンタイルを超える場合は、聴診法にて再検する。

## スタンダードな血圧測定器

米国ガイドラインの血圧基準値は、聴診法による計測に基づいて作成されているため、望ましい血圧測定法は聴診法であるとされている<sup>3)</sup>。一方で本邦の血圧基準値は自動血圧計による計測である<sup>1)</sup>。自動血圧計は、簡便かつ検査する側のエラーを最小限にすることが可能であるが、聴診法による測定値と

は同等な値ではない。

血圧測定のためのスタンダードな血圧測定器は水銀血圧計であったが、しかし近年、環境負荷・毒性のため、水銀はますます医療施設から排除されつつある。本邦においても今後の動向としては水銀血圧計の製造や使用が制限される方向にあるものと思われる。そのため、自動血圧計の使用がより多くなると考えられるが、水銀以外を用いた血圧計による聴診法は今後も継続して用いられるべきであり<sup>4)</sup>、水銀血圧計が使用できない場合には定期的に精度管理されたアネロイド式血圧計による血圧測定が推奨される<sup>3)</sup>。

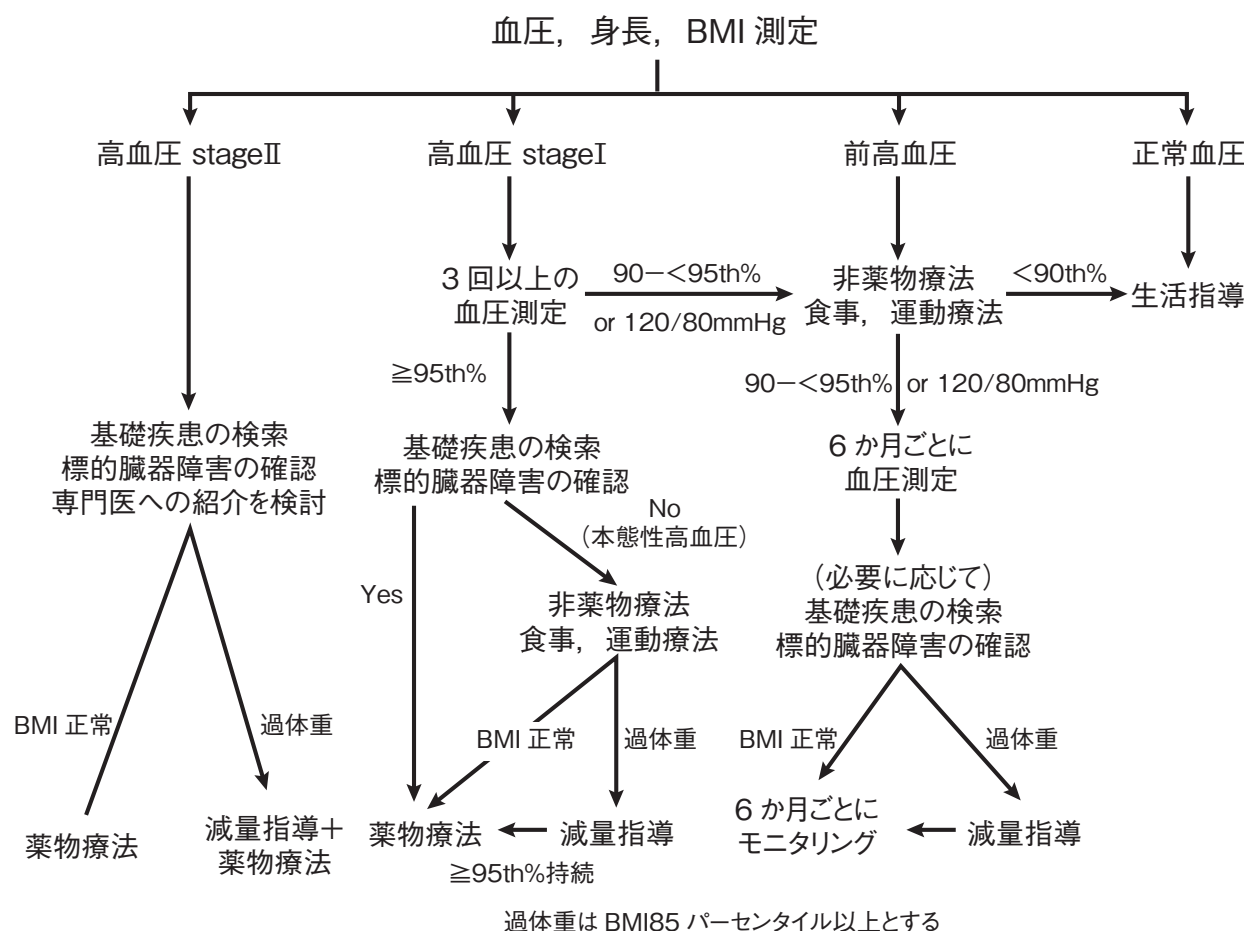
## 小児高血圧の薬物療法の適応

日本循環器学会の「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V 降圧薬」では、以下の項目を薬物治療の適用とする。

- (1) 症候性高血圧
- (2) 二次性高血圧
- (3) 高血圧に伴う標的臓器障害(左室肥大や高血圧性眼症、腎瘢痕などの臓器障害)の合併
- (4) 糖尿病や慢性腎疾患に合併する高血圧
- (5) 非薬物治療(食事・運動療法)後も持続する高血圧
- (6) 重度高血圧(stage II高血圧)

## 高血圧の治療方針

高血圧の治療方針のアルゴリズムを図に示す<sup>3)</sup>。

図 高血圧の治療方針<sup>3)</sup>

前高血圧症の場合には、非薬物療法より開始し90パーセンタイル以下まで血圧を下げる。高血圧 stage I で上記の(1)～(4)のいずれも該当しない場合には非薬物療法より開始する。ただし(5)に該当する場合は薬物療法の適応となる。高血圧 stage I で(1)～(4)のいずれかに該当する場合は薬物療法と非薬物療法を同時に開始する。高血圧 stage II である(6)に該当する場合には非薬物療法とともに薬物療法を同時に開始する。

血圧の目標値は、本態性高血圧では95パーセンタイル未満、二次性高血圧では90パーセンタイル未満とする。本態性高血圧では血圧上昇が緩徐である事が多く、食事療法、運動療法などの非薬物療法がより重要となる。

薬物療法は単剤より開始し、血圧をみながら漸増する。最大投与量まで到達または副作用が出現した場合は別な系統の第2選択薬を追加する。薬物はアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)、アンギオテンシン受容体拮抗薬(ARB)、β遮断薬、カルシ

ウム(Ca)拮抗薬、利尿薬が適応となる。

### 重症高血圧の定義

重症高血圧とは stage II 以上の高血圧であり、かつ急激な上昇により症状を呈しているものを指し、重症度により高血圧緊急症(Hypertensive Emergency)と高血圧切迫症(Hypertensive Urgency)に分類される。高血圧緊急症は急性の臓器障害を伴い重篤な症状をきたす状態であるが、高血圧切迫症は急性の臓器障害を伴わない状態である。高血圧緊急症では、すぐに正常化させなくとも臓器障害を防ぐために速やかな降圧が必要である。

### 重症高血圧の薬物療法の実際

溢水の所見が明らかである場合は、利尿剤投与を行う。急激な血圧低下は虚血をきたし、臓器障害を悪化させる可能性があるため、緊急高血圧管理で

は、降下速度を予想できるような薬品は経静脈投与が基本である。降圧速度は、一般に6～8時間かけて1/4～1/3を降下させ、48時間～72時間かけてゆっくりと90パーセント以下の血圧に調節する。

重症高血圧に対する薬物療法としては、本邦では、ニカルジピン(ペルジピン<sup>®</sup>)を1～3 $\mu$ g/kg/minで経静脈的に使用することが多い。一般の小児診療の現場では従来、ニフェジピン(作用発現：20～30分、Tmax：1時間)がしばしば用いられてきたが、成人の高血圧に対する治療でも、ニフェジピンは急速かつ短期の降圧、血行動態の変化をきたすため、降圧剤としての使用は推奨されない、舌下投与も行うべきではない、とされている<sup>1)</sup>。ニフェジピン徐放(作用発現：30分～1時間、Tmax：2～3時間)は開始量0.25～0.5mg/kg/日、1日1～2回、最大3mg/kg/日(60mg/日まで)で使用されるが、徐放錠の場合は錠剤のままの服用が必要である。

## 二次性高血圧

二次性高血圧とは、様々な原疾患によって生じる高血圧である。代表的な疾患を表5に示す(表5)。小児の高血圧における二次性高血圧の割合は

報告により5～8割程度となっており、低年齢であるほど2次性高血圧の割合が高くなる。最も多いのが腎性高血圧であり、その他内分泌性の高血圧や腎血管性高血圧などが挙げられる。二次性高血圧は原疾患によって治療法が異なる。

## 小児高血圧に使用する降圧薬

日本循環器学会の「小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V 降圧薬」では、国内外で小児適応のある薬剤に加えて、欧米のガイドラインや日本の論文で多く採用されている薬剤も追加して、降圧薬リストが紹介されている。薬剤リストに紹介した降圧薬は表6に示したとおりである(表6)。これらのうち、2012年末の時点で本邦における小児高血圧症に対する適応・用量設定のある降圧薬は、アムロジピン、バルサルタン、エナラプリル、リシノプリルの4剤のみである。表7にガイドラインで紹介したこれらの4剤の国内外での投与量を示す(表7)。多くの降圧薬において米国の成人に対する投与量は本邦の約2倍に設定されている。本邦の小児に対する降圧薬の投与量を算出する際には本邦の成人用量の上限を超えないように注意が必要である。

表5 高血圧をきたす代表的な疾患

腎性高血圧 67～87%	腎血管性高血圧 5～10%
腎実質性疾患	線維筋異形成
ネフロゼ症候群	症候性(ex. NF type 1)
低形成腎	血管炎(ex. 高安病)
腎盂腎炎	腎静脈血栓症
逆流性腎症	大動脈縮窄症
多発性嚢胞腎	腎動静脈瘻
溶血性尿毒症候群	その他
水腎症	先天性副腎皮質過形成
その他の先天奇形	遺伝性の高血圧症
内分泌性高血圧 10%	(ミネラルコルチコイド過剰症など)
糖尿病	
褐色細胞腫	
クッシング症候群	
甲状腺機能亢進症	
高カルシウム血症	
神経芽細胞腫	

表6 小児高血圧ガイドライン 降圧薬リストのラインナップ

カルシウム拮抗薬	利尿薬
アムロジピン	ヒドロクロロチアジド
ニフェジピン	クロルタリドン
ニフェジピン徐放	トリアムテレン
ニカルジピン	フロセミド
アンジオテンシン受容体拮抗薬	スピロノラクトン
ロサルタン	β遮断薬
カンデサルタン	アテノロール
バルサルタン	メトプロロール
イルベサルタン	プロプラノロール
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	α遮断薬
カプトプリル	ドキサゾシン
エナラプリル	プラゾシン
リシノプリル	中枢性α2アゴニスト
ベナゼプリル	クロニジン
	血管拡張薬
	ヒドララジン
	ニトロプルシド

表7 本邦における小児高血圧症に対する適応・用量設定のある降圧薬

カルシウム拮抗薬	
アムロジピン	
本邦での小児への承認	高血圧症 (6歳以上)
本邦の小児の用法・用量	1日1回2.5mg、適宜増減、1日最大5mg
海外での小児の投与量	2.5-5mg/日、分1 <sup>3)</sup> 、あるいは 0.06-0.3mg/kg/日、分1 <sup>4)</sup>
アンジオテンシン変換酵素阻害薬	
エナラプリル	
本邦での小児への承認	高血圧症 (1ヶ月以上)
本邦の小児の用法・用量	0.08mg/kg/日を1日1回、適宜増減、1日最大10mg
海外での小児の投与量	開始量: 0.08mg/kg/日 (5mg/日まで)、最大0.6mg/kg/日 (40mg/日まで)、分1-2 <sup>3,4)</sup>
リシノプリル	
本邦での小児への承認	高血圧症 (6歳以上)
本邦の小児の用法・用量	0.07mg/kg/日を1日1回、適宜増減、1日最大20mg
海外での小児の投与量	開始量: 0.07mg/kg/日 (5mg/日まで)、最大0.6mg/kg/日 (40mgまで)、1日1回 (懸濁して投与可) <sup>3,4)</sup>
アンジオテンシン受容体拮抗薬	
バルサルタン	
本邦での小児への承認	高血圧症 (6歳以上)
本邦の小児の用法・用量	35kg未満 1日1回20mg/日、35kg以上 1日1回40mg/日 適宜増減、ただし35kg未満の場合1日最大40mg
海外での小児の投与量	開始量: 1.3mg/kg/日 (40mgまで)、 Dose range: 1.3-2.7 mg/kg/日 (160 mg/日まで)、分1回 <sup>3)</sup>

## 終わりに

本邦での小児薬用量を設定するためには、以下に示したようないくつかの問題点が挙げられる。

- ・ 米国と欧州のガイドライン、添付文書でも小児投与量の設定が異なる。
- ・ 成人投与量の国内外での違い・多くの降圧薬において米国の成人に対する投与量は本邦の約2倍であり、小児の投与量は本邦の成人用量の上限を超えないように注意が必要である。
- ・ 投与方法（錠剤のままの服用、粉碎あるいは懸濁しての服用）により血中濃度の上昇が異なる可能性がある。
- ・ 海外と国内の製剤の構成成分の違いにより bioavailability が異なることが指摘されている薬剤もある。

今後、本邦の小児高血圧の診断や管理方法を検討し、検討するためには、本邦における身長や測定方法、治療基準を考慮した大規模な血圧基準値の作成・検討が必要である。また、本邦の小児高血圧症に対する薬物療法のRCTや、薬剤のPK studyも必要である。

## 〔参考文献〕

1. 小児の高血圧. 高血圧治療ガイドライン2009. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 日本高血圧学会 2009; 83-86.
2. Matthew LH, Paul WG, David CK. Underdiagnosis of Hypertension in Children and Adolescents. JAMA 2007;298:874-879.
3. Falkner B, Daniels SR, Flynn JT et al. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics 2004; 114: 555-576.
4. Empar Lurbe, Renata Cifkova, J K Cruickshank et al. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. J Hypertens 2009; 27: 1719-1742.