トピックス

Ⅱ. 治療

2. 合併症のある高血圧の治療

4) 脳卒中

北川 一夫

要 旨

脳卒中患者の大半は高血圧を危険因子として有しており、その管理は慢性期再発予防の最も重要な治療の一つである。脳卒中に伴った高血圧の管理は急性期と慢性期で大きく異なっており、急性期では原則として積極的に降圧しない場合が多く、反対に慢性期では厳格な降圧が再発予防目的に必要とされる。使用降圧薬も急性期は静脈投与可能な薬剤が優先的に用いられ、慢性期にはCa拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬などの使用が推奨される。

〔日内会誌 100：400～405, 2011〕

Key words 脳卒中, 脳血流自動調節能, 無症候性脳血管病変, 血栓溶解療法, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, Ca拮抗薬

はじめに

脳卒中はわが国の死因の第3位を占め毎年約12万人が脳卒中で死亡している。さらに脳卒中は高齢者寝たきり患者の原因疾患の約4割を占め最大の原因である。脳卒中は、大きく脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分類され、現在のわが国での発症割合は75%、18%、7%である。脳梗塞は、さらに心房細動などに起因する心腔内血栓が脳に飛来する心原性脳塞栓症、頸動脈など脳へ灌流する主幹動脈のアテローム硬化による狭窄・閉塞が原因となるアテローム血栓性脳

梗塞、脳深部を灌流する穿通枝動脈の微小粥腫、細動脈硬化が原因のラクナ梗塞に大きく分類され各々脳梗塞全体に占める割合は約3割ずつである。脳出血は脳実質内の血管破綻による出血で、8割は高血圧により細動脈血管壊死が原因とされる。くも膜下出血は脳動脈瘤の破綻により、くも膜下腔へ出血が起こった状態である。高血圧はこれらすべての脳卒中病型への関与が想定され、一旦発症した脳卒中患者の6～7割が高血圧を有している。急性期、慢性期を問わず脳卒中患者を診療するに際して高血圧に遭遇することが非常に多く、その管理の要点を急性期と慢性期に分けて把握しておくことは重要である

大阪大学大学院神経内科学

Management of hypertension in acute and chronic stroke patients.

Kazuo Kitagawa : Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Japan.

表. 脳血管障害を合併する高血圧の治療（文献1より改変引用）

		降圧治療対象	降圧目標	降圧薬
超急性期 (発症 3 時間以内)		血栓溶解療法予定患者 SBP>185 mmHgまたは DBP>110 mmHg	血栓溶解療法予定患者 <185/110 mmHg 血栓溶解療法開始後 (少なくとも 24 時間) <180/105 mmHg	ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプル シドの微量点滴静注
急性期 (発症 1-2 週間以内)	脳梗塞	SBP>220 mmHg または DBP>120 mmHg	前値の 85-90%	ニカルジピン, ジルチアゼム, ニトログリセリンやニトロプル シドの微量点滴静注
	脳出血	SBP>180 mmHg または MBP>130 mmHg	前値の 80%	
慢性期 (発症 1 ヶ月以後)			< 140/90 mmHg (治療開始 1-3 ヶ月後)	Ca拮抗薬, ACE阻害薬 ARB, 利尿薬など

(表)¹⁾.

1. 急性期

脳卒中急性期には各種ストレス, 尿閉, 脳圧亢進など多くの要因で血圧が上昇していることが多く, 発症 1~2 週間にかけて徐々に血圧が下降してくるのが一般的である. 脳卒中急性期で血圧が正常もしくは低い場合は大動脈解離に伴う脳梗塞を念頭におく必要がある.

脳梗塞急性期の高血圧は, むしろ血管閉塞に伴って低灌流状態となっている脳領域の血流を保とうとする応答とも考えられる. したがってこの時期の高血圧は収縮期血圧(SBP)220 mmHg以上, 拡張期血圧(DBP)120 mmHg以上の著明な高血圧を呈さない限り降圧しないのを原則としている. 降圧しない事を原則としている理由のもう一つは, 脳梗塞急性期には脳血流自動調節能が破綻しており脳血流が灌流圧依存的に変動し降圧にともなって脳血流が低下しやすいことが挙げられる. しかし, 脳梗塞発症 3 時間以内に組織プラスミノゲンアクティベータ(tPA)による血栓溶解療法を施行する場合は出血合併症予防を念頭においてSBP 185 mmHg以上, DBP 110 mmHg以上であれば降圧を行い血圧管理が達

成されてからtPA静注療法を行う. 静注療法施行後も 24 時間 はSBP180 mmHg未満, DBP105 mmHg未満に血圧管理する. これらの血圧管理目標についてエビデンスはないが, 前値の 85~90% を目安に降圧を行う. 脳主幹動脈の閉塞を伴う脳梗塞症例ではしばしば血圧の下降に伴い運動麻痺などの神経症状の悪化が観察される例に遭遇する. 典型的な症例では, ベッドアップし上半身を挙上させると運動麻痺が悪化することがある. このような症例では, 閉塞した血管の支配領域の脳血流は脳軟膜動脈吻合を介してかろうじて還流されている状況であり灌流圧の低下は虚血病態を悪化させてしまうと考えられる.

脳出血急性期の血圧管理については統一した見解が得られていないのが現状である. 脳梗塞よりは低めの血圧管理が望ましいと考えられるが, ガイドラインではSBP 180 mmHg以上, 平均血圧(MBP)130 mmHg以上であれば前値の 80% を目途に降圧することが勧められている. しかし実際の臨床現場では, 血圧管理を低めに設定していることが多い. 我々の施設でもSBP160 mmHg以下を目標に降圧治療を行っている. 統一した見解が得られていない大きな要因には二つの異なる理論的背景がある. 一つは脳出血急

トピックス

図 1. 脳出血急性期の積極的降圧療法の血腫増大率, 機能予後への効果 (文献3を一部改変)

性期も脳梗塞同様, 脳血流自動調節能が破綻しており降圧に伴い血腫周辺の正常な脳組織の血流が低下して虚血になる恐れがある点である。

しかし脳出血急性期患者を対象としたPETを用いた脳循環動態の評価では脳出血血腫周囲の領域では脳血行動態的リスクに曝されていないことが示されている²⁾。急性期から血圧を積極的に下げたほうがよいと考える根拠は急性期とくに数時間以内は血腫が増大することが多く, 高血圧は血腫の増大を助長していると考えられる点である。発症6時間以内の脳出血患者を対象として目標血圧値をSBP140 mmHg群とSBP180 mmHg群に割り付けたINTERACT試験³⁾では, 血腫の拡大はSBP140 mmHg未満群で減少する傾向にあったが, 予後の差は明らかでなかった(図1)。脳出血急性期の血圧管理は今後の検討課題と考えられる。

くも膜下出血急性期の血圧管理は脳神経外科医が行うことが多いが, 鎮静, 鎮痛とともに積極的に降圧しているのが現状であるが, 具体的な降圧目標値についてのエビデンスは乏しい。

脳卒中急性期の降圧は速効性で用量調節が可能な微量点滴静注により行われることが多い。我が国ではカルシウム拮抗薬のニカルジピン, ジルチアゼムが用いられることが多く, ニトログリセリン, ニトロプルシッドを用いる事も可

能である。これら薬剤の使用に際しては頭蓋内圧亢進に注意する必要がある。点滴静注による血圧管理はできるだけ短期間とし速やかに経口降圧薬に変更していき, リハビリテーションを早期から行うようにする。

急性期脳卒中患者を対象として, 発症3日以内にARBカンデサルタンの投与を開始する群とプラセボ投与群を比較したACCESS試験⁴⁾では, 早期からARBを投与すると6カ月以内の心血管イベントが低下することが報告され注目されたが, 症例数も少なくさらなる研究結果の報告が待たれる。

2. 慢性期

脳卒中では急性期を経ると病型を問わず再発予防のため血圧管理を積極的にしていくことが推奨されている。発症5年以内の脳卒中, 一過性脳虚血発作症例を対象とし, ACE阻害薬ペリンドプリルと利尿薬による降圧治療群とプラセボ群に割り付けて4年以上追跡したPROGRESS研究⁵⁾では, 降圧治療群がプラセボ群に比し血圧は9/4 mmHg有意に低下し, 脳卒中再発は28%有意に低下した。脳卒中各病型による再発は脳出血が50%低減, 脳梗塞も24%有意に降圧治療群で低減していた。本邦の高血圧学会, 脳卒中治療ガイドラインでは脳卒中慢性期の降圧目標は少なくとも140/90 mmHg未満に管理することが推奨されている。しかし実際の症例を目の前にしたとき, 幾つかの事項で明らかにされていない点がある。

PROGRESS研究では, 追跡期間中の血圧値と脳卒中再発リスクとの関連が報告されているが, 脳出血も脳梗塞もSBP 120 mmHg以上であれば, 血圧は低く管理されている方が再発は少ない傾向にある(図2)⁶⁾。一方, 脳主幹動脈閉塞を伴うアテローム血栓性脳梗塞では血圧を下げすぎると脳血流量が低下し, 血行力学的な脳梗塞を引

図2. 脳卒中既往患者における追跡期間収縮期血圧値と脳梗塞, 脳出血の年間再発率の関係 (文献6を一部改変)

き起こす可能性が危惧されている。しかし、頭蓋内主幹動脈狭窄患者を対象とした抗血栓薬の介入試験WASID研究で、追跡期間中の血圧と脳梗塞再発リスクが検討されているが⁷⁾、SBP 160 mmHg以上の群は、SBP 140~159 mmHg、SBP 120~139 mmHg、SBP 119 mmHg以下の群に比し、有意に脳梗塞再発リスクが高かった。またSBP 119 mmHg以下の群で再発リスクが高まることはなかった。両側内頸動脈病変を有する例などでは降圧は慎重に行う必要があるが、症状を観察しながら1~3カ月かけて140/90 mmHg未満に管理することが推奨される。一方、脳出血、ラクナ梗塞など脳主幹動脈の閉塞のない症例では、より積極的な降圧が望ましいと考えられ、ヨーロッパ高血圧学会ガイドラインで推奨されている130/80 mmHgが目安になる。しかし脳卒中患者を対象として降圧目標を設定した大規模臨床介入試験は行われておらず、今後のエビデンスの構築が期待される。

脳卒中再発予防のための降圧療法で最も重要なことは確実な降圧を達成することであるが、次に使用する薬剤の選択についても留意する必要がある。高血圧患者を対象とした臨床介入試験では、Ca拮抗薬、ARBはともにβ遮断薬に比し脳卒中予防効果が高いことが示され、Ca拮抗薬

とARBの比較では両者間に差がないことが示されている。一方、脳卒中再発予防を目的とした試験では、過去2年以内に脳卒中または一過性脳虚血発作を発症した患者約1,300例を対象とし、Ca拮抗薬ニトレンジピンとARBイプロサルタンに割り付けたMOSES試験⁸⁾が報告されているが、両群とも血圧管理は良好にされた状況下で、Ca投与群に比しARB投与群の方が有意に脳卒中再発が少ないことが示された。しかし脳卒中既往患者を対象としてCa拮抗薬とARBを直接比較した試験はほかになく、現時点で両者の脳卒中再発に関する有効性について優劣を付けることはできない。一方、従来の降圧治療薬にARBテルミサルタンの追加投与の有効性がPROFESS試験で検証された⁹⁾。約2万例の脳卒中既往患者を対照としてテルミサルタンまたはプラセボが投与されたが、2.5年の追跡期間でテルミサルタン投与群が血圧が3.8/2.0 mmHg有意に低下していたが、脳卒中再発リスクの有意な低減効果は観察されなかった。しかし発症6カ月以後の再発リスクはテルミサルタン群で有意に低下しており、脳卒中再発予防を行う上での降圧療法の重要性は揺るぎがないと考えられる。

次に高齢者、とくに超高齢者で脳卒中既往がある場合の血圧管理についても明らかなエビデンスはない。脳梗塞発症者の平均年齢は72歳であり、日常臨床では80歳代の脳卒中既往患者を診療する機会も多いが、140/90 mmHg未満に管理することが本当に必要かどうか判断に迷うことも多い。CASE-J試験でも75歳以上の高齢者では、SBP160 mmHg未満とSBP140 mmHg未満の間にイベントリスクの差が見られなかった¹⁰⁾。超高齢者の脳卒中既往患者ではまずSBP160 mmHg未満に管理することを目指し、それが達成されたら症状を観察しながら緩徐に降圧し最終的には140/90 mmHg未満を目指すのが現実的と考えられる。

トピックス

図 3. 脳MRIで観察される高血圧性脳細動脈病変 A：無症候性脳梗塞，B：白質病変，C：微小出血（T2 *画像）

3. 無症候性脳血管病変

近年の画像診断とくにMRIの普及により，脳卒中の既往のない患者で，たまたま梗塞，出血，動脈瘤などに遭遇する機会が増えている．脳細動脈の狭窄，閉塞，破綻が原因とされる無症候性脳梗塞，白質病変，微小出血（図3）では，年齢と共に高血圧は最大のリスクファクターとなっている．無症候性脳梗塞は脳細動脈硬化の閉塞に伴うラクナ梗塞の場合が殆どで，白質病変は，髄質動脈の狭小化に伴う慢性虚血，血液脳関門透過性の亢進などが原因とされている．微小出血は，脳小血管の破綻による無症候の微小出血と考えられている．これらの病態を有する患者では，そうでない患者に比し将来の脳卒中発症リスクが有意に高まることが報告されており，厳格な血圧管理を中心とした徹底したリスク管理が望まれる．

また脳MRI検査では，偶発的に未破裂脳動脈瘤が発見される機会も多い．手術適応についてはサイズ，部位，年齢などを考慮して脳神経外科医にコンサルトすることになるが，高齢で軽度認知機能低下を認める場合は本人も家族も保存的に観察されることを望む場合が多い．このような場合には，動脈瘤のサイズの増大を予防

し，破裂を防ぐためにもっとも有効と考えられるのが厳格な降圧である．エビデンスや指針は出されていないが，全身状態，心機能，腎機能などをみながら120/80 mmHg未満が降圧目標として望ましいと考えられる．

おわりに

高血圧は脳卒中の最大のリスクファクターであり，脳卒中患者を診療するに際しては，急性期，慢性期ともに血圧管理をどのようにするのが非常に重要な内科的管理になってくる．急性期においては原則として降圧しないとされているが，脳出血急性期では降圧すべきかどうか議論の分かれるところである．超急性期は点滴静注による降圧薬の投与を行うが速やかに経口薬に切り替えるのが望ましい．慢性期の脳卒中再発予防を行う上で，降圧療法は脳梗塞の場合の抗血栓療法と並んで重要な内科的管理手段であり，140/90 mmHg未満を目安に降圧を行うが，個々の症例での血圧目標値は病態に併せて検討される必要がある．経口降圧薬としては，Ca拮抗薬，ACE阻害薬，ARB，利尿薬の単独または併用による確実な降圧が望まれる．

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) 高血圧治療ガイドライン 2009.
- 2) Powers WJ, et al : Autoregulation of cerebral blood flow surrounding acute (6 to 22 hours) intracerebral hemorrhage. *Neurology* 57 : 18–24, 2001.
- 3) Anderson CS, et al : Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 7 : 391–399, 2008.
- 4) Schrader J, et al : The ACCESS study : evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke* 34 : 1699–1703, 2003.
- 5) PROGRESS Collaboration Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet* 358 : 1033–1041, 2001.
- 6) Arima H, et al : Lower target blood pressure are safe and effective for the prevention of recurrent stroke : the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24 : 1201–1208, 2006.
- 7) Turan TN, et al : Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 115 : 2969–2975, 2007.
- 8) Schrader J, et al : Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention : principal results of a prospective randomised controlled study (MOSES). *Stroke* 36 : 1218–1226, 2005.
- 9) Yusuf S, et al : Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359 : 1225–1237, 2008.
- 10) Ogiwara T, et al : The optimal target blood pressure for antihypertensive treatment in Japanese elderly patients with high-risk hypertension : A subanalysis of the candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan (CASE-J) trial. *Hypertens Res* 31 : 1595–1601, 2008.