

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

医学と薬学 (2011.12) 66巻6号:868～872.

【高血圧症治療の現況】  
他疾患を伴う高血圧症の治療  
脳血管障害

片山隆行, 長谷部直幸

医学と薬学

高血圧治療の現況

他疾患を伴う高血圧症の治療

1) 脳血管疾患

旭川医科大学 内科学講座（循環・呼吸・神経病態内科学分野）

片山隆行・長谷部直幸

Key Word ; 高血圧, 脳血管疾患, 治療

## はじめに

高血圧は脳血管障害の最も重要な危険因子の 1 つであり、高血圧と脳血管障害の併存状態は急性期・慢性期ともにしばしば遭遇する。高血圧の管理は脳血管障害の再発予防の観点からも非常に重要であることが明らかとなっている。

脳血管疾患を伴う高血圧症の治療については、日本高血圧学会によるガイドライン 2009<sup>1)</sup>（表）や脳卒中治療ガイドライン 2009<sup>2)</sup> が発表されている。以下、ガイドラインの要点を引用しつつ解説する。（特に断りが無い限り、エビデンスグレードを記した箇所は脳卒中ガイドライン 2009 に依った。）

## I. 脳血管障害急性期

脳血管障害発症直後の高血圧に対する管理は、高血圧性脳症やくも膜下出血が強く疑われる場合以外は病型診断が確定してから行って良い。特に脳梗塞急性期の場合は血圧上昇をしばしば伴うが、原則的には降圧しない。これは梗塞巣周囲に存在すると考えられる可逆性の循環不全領域（ischemic penumbra）の灌流を維持するためである。拙速な降圧は梗塞巣の拡大を招くおそれがある。具体的には、収縮期血圧  $> 220\text{mmHg}$  または拡張期血圧  $> 120\text{mmHg}$  の高血圧が持続する場合や、大動脈解離・急性心筋梗塞・心不全・腎不全などを合併している場合に限り、慎重な降圧療法が推奨される（グレード C1）。血圧値で 20% 程度までの降圧を目指す。但し、脳梗塞超急性期（発症 3 時間以内）で組織プラスミノゲンアクチベータ（tPA）を用いた血栓溶解療法の適応がある場合は、投与前の血圧は  $185/110\text{mmHg}$  未満でなければならない（グレード B）。tPA 投与後は出血性梗塞を防止するため、 $180/105\text{mmHg}$  以下に降圧する。降圧にはニカルジピンやジルチアゼム持続静注を用いる。ニカルジピンはこれまで本邦の添付文書上では脳血管障害急性期に禁忌とされていたが、2011 年に注意文書が改訂され使用できるようになった。ただし、緊急対応が可能な環境下において血圧等を十分にモニタリングすることが重要である。ジルチアゼムを用いる際は徐脈に注意する。ニフェジピンの舌下投与は急激な血圧低下を来すおそれがある

るので使わない。

脳出血の場合は、収縮期血圧 $>180\text{mmHg}$ または平均血圧 $>130\text{mmHg}$ の場合降圧を開始する（グレードC1）。降圧目標値についてはエビデンスが不足しているが、発症6時間以内の超急性期の脳出血患者を対象にしたINTERACTのパイロット試験では収縮期血圧目標 $140\text{mmHg}$ 群と $180\text{mmHg}$ 群を比較した結果、血腫の拡大が $140\text{mmHg}$ 群で減少する傾向にあった<sup>3)</sup>。予後の差は明らかではないが、今後、脳出血患者の急性期降圧目標について検討が必要である。

## II. 脳血管障害慢性期（発症1か月以降）

脳卒中の再発予防においては降圧療法が推奨されている。PROGRESS試験にてペリンドプリルとインダパミドを用いた降圧で有意な再発予防効果が立証された（図1）<sup>4)</sup>。減塩（9g/日以下）、禁煙、アルコール制限、体重の減量を行わせることも勿論重要である。脳血管障害慢性期では脳血流自動調節能が低下しているため、過度の降圧に注意する。降圧開始前に頸動脈や頭蓋内動脈の狭窄・閉塞の有無をMRI・MRAやCT angiography（CTA）・頸動脈エコーなどによって評価しておく必要がある。降圧は日本高血圧学会ガイドライン（JSH2009）や脳卒中治療ガイドライン2009では血圧 $140/90\text{mmHg}$ 未満とされている（グレードA）。家庭血圧は $135/85\text{mmHg}$ 未満を目標とする。但し、降圧レベルについては現在も議論が続いており、心血管領域では血圧は低いほど良いとする、所謂”The lower, the better”が明らかになっているが、脳血管領域についても当てはまるかはまだ十分には分かっていない。PROGRESS試験のサブ解析ではJカーブ現象（過度の降圧によって脳卒中再発が増える）は認められず、”The lower, the better”が支持された形になっている（図2）<sup>5)</sup>が、頸動脈や頭蓋内動脈の高度狭窄例では過度の降圧によって循環不全を生じる可能性や分水嶺型梗塞を生じる可能性があるため注意する。NASCETのサブ解析では両側の内頸動脈が70%以上の高度狭窄の場合は、 $140\text{mmHg}$ 以下で脳梗塞発症が増加したとの報告がある<sup>6)</sup>。このような症例では頸動脈内膜剥離術や頸動脈ステント術も検討する必要がある。一方、頭蓋内主幹動脈に50%以上の狭窄性病変があるTIAまたは脳梗塞例におけるワルファリンとアスピリンの再発予防効果を検討したWASID研究のpost hoc解析では、狭窄性病変の灌流域の再発率は血圧の高い群において高率であり、頭蓋内狭窄性病変がある場合は降圧をすべきでないという従来の考え方に一石を投じる形となった<sup>7)</sup>。以上は主幹動脈に狭窄性病変がある場合であるが、ラクナ梗塞や脳出血については $140/90\text{mmHg}$ よりも更に低い降圧目標が推奨されている<sup>1)</sup>。

降圧にはACE阻害薬やARB、カルシウム拮抗薬が第1選択薬として望ましい。特にPROGRESS試験にてペリンドプリルとインダパミド併用で有意な再発予防効果が立証されており推奨される<sup>4)</sup>。MOSES試験ではARB（eprosartan、本邦未承認）とCa拮抗薬（ニトレンジピン）を比較し、ARB投与群で複合エンドポイントの有意な抑制を示した<sup>8)</sup>。一方、

テルミサルタンの効果を検討したPROFESS試験では脳卒中再発率には差が無かった<sup>9)</sup>。ただしPROFESS試験では試験デザイン上の問題も指摘されているため結果の解釈には慎重を要する。TRANSCEND試験ではテルミサルタンの上乗せ効果が検討されたが脳卒中発症について有意差を得るには至らなかった<sup>10)</sup>。ONTARGET試験ではテルミサルタンとramiprilで脳卒中発症予防について同等性が示された。しかしARBとACEIの併用効果は認められなかった<sup>11)</sup>。ARBは繁用されているがACEIに対する優越性までが証明されている訳では無いことには注意する必要がある。降圧によって脳卒中再発が抑制されることは判っているが、RA系薬剤に特異的な臓器保護作用があるかどうかまでは明らかになっていない。これまでのところ、降圧薬の脳卒中再発予防効果については降圧の幅に依存していて降圧薬の種類による差は明らかではないとする考えが一般的である。α遮断薬は高齢者では特に起立性低血圧を招くことがあるので注意する。前立腺肥大症の治療目的で他院より処方されているケースもしばしばあり、注意する必要がある。利尿薬はヘマトクリットの上昇や電解質異常を生じることがあるため注意する。β遮断薬は脳血流を減少させることがあるとされる。ただし、ESH-ESC2007ガイドラインでは全ての種類の降圧薬が推奨されている<sup>12)</sup>。この点を考えるとACE阻害薬やARB、カルシウム拮抗薬を第1選択薬群とし（これに利尿薬を加えてもよい）、降圧不十分な症例で他剤を追加するのが妥当であろう。原則的に降圧は1～3か月かけて徐々に行うことが重要であり、特に高齢者では急激な降圧を避ける。

降圧が認知機能に有益かどうかは現在も検討が続けられている。PROGRESS試験のサブ解析では、脳卒中再発後の認知症発症や認知機能低下が実薬群で減少したとされている（図3<sup>13)</sup>）。

### III. 無症候性脳梗塞

無症候性脳梗塞は、日本脳ドック学会の定義によれば、画像上梗塞と思われる変化があり、かつA)その病巣に該当する神経症候がない、B)病巣に該当する自覚症状が過去にも現在にも本人ないし家族が気付いていないものを指す<sup>14)</sup>。大半はラクナ梗塞であるが、ときに分水嶺型梗塞などもみられる。MRI読影にあたって注意したいことは、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大とを判別することである。前者は辺縁不明瞭で最大径3mm以上であり、後者は辺縁明瞭で径3mm未満でしばしば左右対称性とされる。

無症候性脳梗塞の場合の降圧は、原則的には脳血管障害慢性期に準じて行う。無症候性脳梗塞は、症候性脳梗塞や認知機能障害発症の高リスク群であるので、MRIおよび頸部エコーを含めた経過観察が必要である。無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧であるので、高血圧症例には適切かつ十分な降圧治療が必要である（グレードB）。なお、無症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は出血リスクを勘案して慎重に行うべきである。無症候期の患者の治療にあたっては十分な説明を行い、いたずらに不安を与えないようにする。心房

細動があり心原性脳塞栓症が疑われる例では抗凝固治療を検討する必要がある。

#### IV. 無症候性大脳白質病変

無症候性大脳白質病変は主に虚血性変化であり、特に高度な脳室周囲白質周囲高信号域 (Periventricular hyperintensity; PVH) を有する例は脳卒中および認知機能障害発症の高リスク群であり、治療可能な危険因子、特に高血圧症の積極的治療を考慮する(グレード B)。

#### V. 無症候性脳出血

近年、MRI撮影技術の進歩によりT2\*強調画像で点状低信号を示す“microbleed”が注目されるようになってきた。一般的にはmicrobleedは微小出血を反映した所見であると考えられ、組織学的にはヘモジデリン沈着に対応するとされている。これが脳卒中のリスクになるかは結論が確定しておらず、新たな脳出血またはラクナ梗塞の発症リスクとなるという報告<sup>15)</sup>と、ならないという報告<sup>16)</sup>がある。脳卒中治療ガイドライン 2009 では積極的な血圧管理を行う必要がある(グレードC1)としている。

虚血性脳卒中を伴う無症候性脳出血または微小脳出血に対する抗血小板療法、抗凝固療法は、出血性脳卒中よりも虚血性脳卒中の発症を予防する必要がある脳梗塞ハイリスク群にのみ血圧に注意して行う(グレード C1) こととされている。

#### 文献

- 1) 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
- 2) 脳卒中治療ガイドライン 2009. 篠原幸人, 小川彰, 鈴木則宏, 片山泰朗, 木村彰男. 協和企画.
- 3) Anderson CS, Huang Y, Wang JG et al: Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. Lancet Neurol 7(5):391-9, 2008.
- 4) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358(9287):1033-41, 2001.

- 5) Arima H, Chalmers J, Woodward M et al: Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke: the PROGRESS trial. *J Hypertens* 24(6):1201-8, 2006.
- 6) Rothwell PM, Howard SC, Spence JD: Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease. *Stroke* 34(11):2583-90, 2003.
- 7) Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ et al: Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation*. 2007 115(23):2969-75, 2007.
- 8) Schrader J, Lüders S, Kulschewski A et al: Stroke. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 36(6):1218-26, 2005.
- 9) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL et al: Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 359(12):1225-37, 2008.
- 10) Yusuf S, Teo K, Anderson C et al: Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 372(9644):1174-83, 2008.
- 11) Yusuf S, Teo KK, Pogue J et al: Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 358(15):1547-59, 2008.
- 12) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A et al: 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension

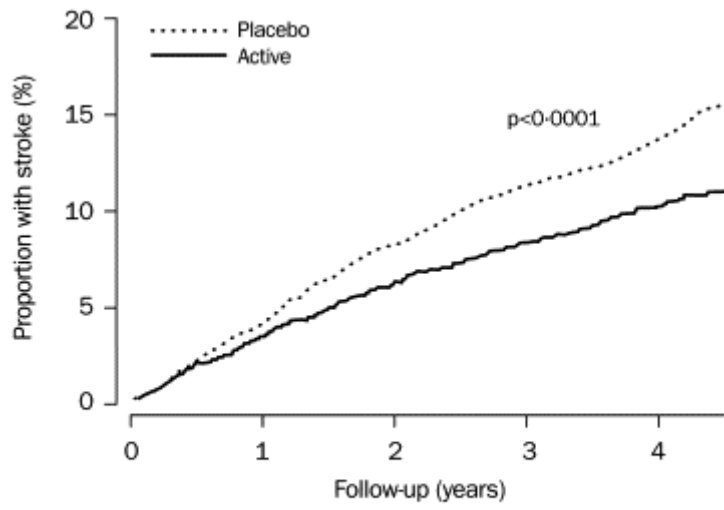
of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 25(6):1105-87, 2007.

13) Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 163(9):1069-75, 2003.

14) 日本脳ドック学会 脳ドックの新ガイドライン作成委員会編. 脳ドックのガイドライン 2008 改訂第3版. 札幌: 響文社; 2008

15) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y et al: Dotlike hemosiderin spots on T2\*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg* 101(6):915-20, 2004.

16) Fan YH, Zhang L, Lam WW et al: Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 34(10):2459-62, 2003.



**Numbers at risk**

Active	3051	2902	2765	2634	1595
Placebo	3054	2880	2707	2551	1533

図1 PROGRESS 試験における脳卒中再発予防効果（文献4より引用）



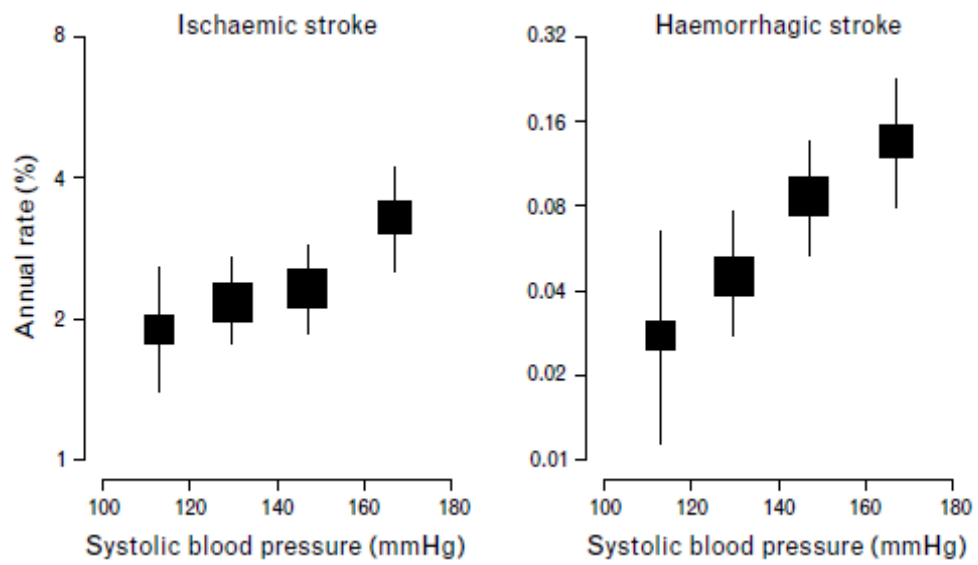


図2 PROGRESS 試験のサブ解析結果（脳卒中病型別にみた血圧値と再発率）  
（文献5より引用）

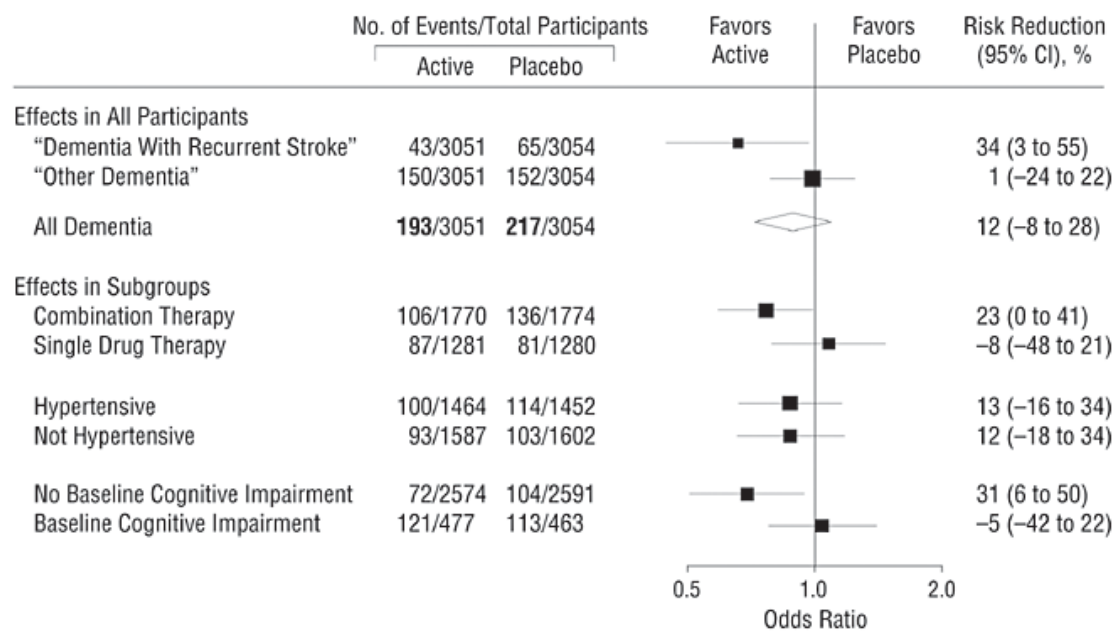


図3 PROGRESS試験のサブ解析結果（脳卒中再発による認知症発症の抑制効果（文献13より引用）

表 脳血管障害を合併する高血圧の治療(文献1より引用)

		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>185mmHgまたは DBP>110mmHg	血栓溶解療法予定患者 ≤185/110mmHg 血栓溶解療法開始後 (少なくとも24時間) <180/105mmHg	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>220mmHgまたは DBP>120mmHg	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>180mmHgまたは MBP>130mmHg	前値の80%	
慢性期(発症1か月以降)			<140/90mmHg (治療開始1~3か月)	Ca拮抗薬, ACE阻害薬, ARB, 利尿薬など