

4. 脳梗塞慢性期

4-1. 脳梗塞再発予防(抗血小板療法、無症候性脳梗塞を除く) (1) 高血圧症

推奨

脳梗塞の再発予防では、降圧療法が推奨される。目標とする血圧レベルは少なくとも140/90mmHg未満とする(グレードA)。

●エビデンス

高血圧は、脳梗塞の発症に対し最大の危険因子であることはよく知られている。欧米の研究では、収縮期血圧160mmHg以上が脳卒中の発症に最も関与している¹⁾(IIb)。本邦の研究では、収縮期血圧160mmHg以上の患者の脳梗塞の発症リスクは3.46倍、拡張期血圧95mmHg以上では3.18倍であった²⁾(IIb)。

一方、脳卒中の再発予防に対する降圧療法の有効性に関しては、肯定的な報告では約30%の相対危険度の減少がみられたとしている³⁾(Ia)。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬単独またはACE阻害薬と利尿薬併用群の効果を検討したPROGRESS試験では、プラセボ群に比べて(他の降圧薬の併用は両群とも可)収縮期血圧で9mmHg、拡張期血圧は平均4mmHg低下し、脳卒中の再発が28%減少した⁴⁾(Ib)。他の報告でも利尿薬投与群では、収縮期血圧で5mmHg、拡張期血圧は2mmHg低下して脳卒中の再発が29%減少した⁵⁾(Ib)。それに対し、利尿薬、β遮断薬で再発予防効果に否定的な古い報告もある⁶⁾(Ib)。

脳梗塞慢性期における降圧目標値は『日本高血圧学会ガイドライン(JSH2009)』をはじめ、多くのガイドラインで少なくとも140/90mmHg未満にすべきであるとされている(Ia)。しかし、Jカーブ現象、すなわち過度の降圧に伴い再発率が上昇するか否かは、報告により一定しない⁷⁾(Ib)。一過性脳虚血発作(TIA)あるいは軽度の脳卒中において収縮期血圧130mmHgおよび拡張期血圧80mmHgまでは血圧が低いほど再発のリスクは低下し、Jカーブ現象はないとする報告がある⁸⁾(IIb)。上述したPROGRESS試験のサブ解析でも明らかなJカーブ現象はみられなかった⁹⁾(IIa)。一方、Jカーブ現象があるとする報告では、最も再発率が低い拡張期血圧はラクナ梗塞80~84mmHg、アテローム血栓性脳梗塞85~89mmHgであったとしている¹⁰⁾(降圧薬の種類別の解析なし)(IIb)。また、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収縮期血圧、拡張期血圧ともに血圧の高い群において高率であり、主幹動脈に狭窄性病変がある場合は降圧をすべきではないという従来の考え方に疑問を投げかける結果であった¹¹⁾(IIb)。

Morbidity and Mortality after Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention(MOSES)研究¹¹⁾は、発症2年以内の脳卒中既往のあるハイリスク患者1,405名をアンジオテンシンタイプII受容体阻害薬(ARB、eprosartan(本邦未承認))とCa拮抗薬(ニトレンジピン)の2群に分けて平均2.5年間の観察期間で検討したRCTであり、ARB投与群において複合エンドポイント(脳卒中、心筋梗塞、その他の死亡)の優位

な抑制を示した(Ib)。また、脳卒中を含むハイリスクの血管病患者25,620名におけるACE阻害薬(ラミプリル)投与群とARB(テルミサルタン)投与群、両者併用群において観察期間の中央値56か月で、脳卒中を含む血管事故による死亡および心不全による入院を検討したONTARGET研究¹²⁾では、ACE阻害薬に対するARBの非劣性が示され、さらに両者の併用によるデメリット(血管浮腫)はメリットを上回らなかったことが示された(Ib)。一方、脳卒中患者20,322名による、脳卒中発症直後よりのARB(テルミサルタン)投与群とプラセボ投与群による平均観察期間2.5年のPrevention Regimen for Effectively Avoiding Second Stroke (PRoFESS)研究¹³⁾では、ARB投与群における有意な脳卒中再発抑制を認めなかった(Ib)。従って、脳卒中再発予防における特定のクラスの降圧薬の優位を示すエビデンスは十分ではない現状である。

(附記)

日本高血圧学会のガイドライン(JSH2009)では、脳血管障害慢性期の降圧目標は、両側頸動脈高度狭窄例や主幹動脈閉塞例を除き、140/90mmHg未満で、治療開始後1～3か月かけて徐々に降圧することが重要であり、ラクナ梗塞や脳出血では140/90mmHgよりもさらに低い降圧目標が推奨されている。

引用文献

- 1) Kannel WB, Wolf PA, McGee DL, Dawber TR, McNamara P, Castelli WP. Systolic blood pressure, arterial rigidity, and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 1981 ; 245 : 1225-1229
- 2) Tanaka H, Ueda Y, Hayashi M, Date C, Baba T, Yamashita H, et al. Risk factors for cerebral hemorrhage and cerebral infarction in a Japanese rural community. Stroke 1982 ; 13 : 62-73
- 3) Gueyffier F, Boissel JP, Boutitie F, Pocock S, Coope J, Cutler J, et al. Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke. Gathering the evidence. The INDANA (INDividual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaborators. Stroke 1997 ; 28 : 2557-2562
- 4) Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001 ; 358 : 1033-1041
- 5) Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result. PATS Collaborating Group. Chin Med J (Engl) 1995 ; 108 : 710-717
- 6) Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. Hypertension-Stroke Cooperative Study Group. JAMA 1974 ; 229 : 409-418
- 7) Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension : principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet 1998 ; 351 : 1755-1762
- 8) Rodgers A, MacMahon S, Gamble G, Slattery J, Sandercock P, Warlow C. Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. The United Kingdom Transient Ischaemic Attack Collaborative Group. BMJ 1996 ; 313 : 147
- 9) Arima H, Chalmers J, Woodward M, Anderson C, Rodgers A, Davis S, et al. Lower target blood pressures are safe and effective for the prevention of recurrent stroke : the PROGRESS trial. J Hypertens 2006 ; 24 : 1201-1208
- 10) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, Omae T. The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993 ; 24 : 1844-1849

- 11) Turan TN, Cotsonis G, Lynn MJ, Chaturvedi S, Chimowitz M. Relationship between blood pressure and stroke recurrence in patients with intracranial arterial stenosis. *Circulation* 2007 ; 115 : 2969-2975
- 12) Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention : principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005 ; 36 : 1218-1226
- 13) Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559
- 14) Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, et al. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 359 : 1225-1237