

## 2. 高血圧性脳出血の非手術的治療

## 2-2. 血圧の管理

## 推 奨

1. 脳出血急性期の血圧は、収縮期血圧が180mmHg未満または平均血圧が130mmHg未満を維持することを目標に管理する(グレードC1)。
2. 外科治療を施行する場合は、より積極的な降圧が推奨される(グレードC1)。
3. 降圧薬の種類としては特に推奨できるものはないが、脳血管を拡張する可能性のある薬剤は脳圧亢進を引き起こすため慎重な投与が望まれる(グレードC1)。

## ●エビデンス

高血圧性脳出血急性期において降圧の有無、程度と予後について比較したrandomized controlled trial(RCT)はない。後ろ向き検定にて、降圧が良好な症例では予後が良いこと<sup>1)</sup>(Ⅳ)、<sup>2)</sup>(Ⅱa)、血腫の増大が少ないこと<sup>3-5)</sup>(Ⅳ)が報告されている。また降圧は術中、術後の再出血を有意に抑制するという報告がある<sup>6)</sup>(Ⅳ)。一方、前向き観察法にて血腫の増大の有無と血圧とに相関を認めなかったという報告<sup>7, 8)</sup>(Ⅱa)もある。

血腫周囲の脳血流を低下させずに血腫の増大を抑制するにはどの程度の降圧が最も有効であるのか、臨床的な予後からみた最適な降圧目標値はどれくらいなのか、についての十分な科学的データはない。

最近学会発表されたATACH試験(Antihypertensive Treatment in Acute Cerebral Hemorrhage)では、脳出血急性期の患者を対象にニカルジピンにより、収縮期血圧を170~200mmHg(第一段階)、140~170mmHg(第二段階)、110~140mmHg(第三段階)と段階的に降圧していったが、明らかな副作用や神経症状の増悪は認めなかったと報告された(論文化未)<sup>9)</sup>(Ⅱb)。またINTERACT(Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Hemorrhage)試験では、404例の脳出血急性期の患者を標準治療群(目標収縮期血圧180mmHg)と強化治療群(目標収縮期血圧140mmHg)とに無作為に割り当てたところ、強化治療群において出血拡大を認める割合は標準治療群に比較して有意に低かったが、最大90日までの観察期間において神経症状に有意な差は認められなかった<sup>10)</sup>(Ⅱb)。臨床的な予後からみた最適な降圧目標値については、今後さらなる大規模臨床試験が必要である。

脳卒中急性期に用いられる降圧薬として、硝酸薬<sup>11)</sup>(Ⅱb)、Ca拮抗薬<sup>11)</sup>(Ⅱb)、β遮断薬<sup>12)</sup>(Ⅱb)、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬・アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)<sup>11)</sup>(Ⅱb)、があげられる。

硝酸薬は脳血管を拡張し脳血流量を増加させることが知られており<sup>13)</sup>脳圧を亢進させると考えられるが、臨床的に予後に影響したという報告はなく<sup>14)</sup>(Ⅱb)、脳血流に及ぼす影響はCa拮抗薬と同等であった<sup>15)</sup>(Ⅱb)と報告されている。

本邦ではニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者には使用禁忌とされている。Ca拮抗薬全般による脳出血拡大、再発のリスクは、nimodipine(本邦未承認)を用いた降圧中の

心臓手術中に大出血をきたす頻度が有意に多かったこと<sup>16)</sup>(Ib)、急性心筋梗塞の血栓溶解療法時にCa拮抗薬(ベラパミル、ニフェジピン、ジルチアゼム)の使用症例で頭蓋内出血が有意に多かったこと<sup>17)</sup>(III)、などの間接的なエビデンスおよび同様な動物実験に基づいており、その機序としては血管拡張作用、抗血小板作用が示唆されている<sup>16)</sup>が、直接的なエビデンスはない。したがって、急性期脳出血患者に対するニカルジピンの使用制限は欧米の添付文書には記載されておらず、米国脳卒中協会や欧州脳卒中イニシアティブのガイドラインでは急性期脳出血患者へのおもな推奨薬剤として記載されている<sup>14, 18)</sup>。

Nishikawaらは、頭蓋内病変のない患者47例にニカルジピンを段階的に漸増投与し、漸増ごとに投与1～2分をピークとした頭蓋内圧の亢進が認められると報告した<sup>19)</sup>(III)。Takenakaらは、脳血管障害患者にニカルジピンを静脈投与し、平均17.0%の脳血流量増加を報告しており、この時の血圧は低下していることから、ニカルジピンが脳血管を直接に拡張する作用が示唆されるとしている<sup>20)</sup>(III)。一方で、前述のATACH試験<sup>9)</sup>ではニカルジピン投与によって神経学的症候の増悪は認めなかったと報告された。またNishiyamaらは、22例の脳出血患者に血腫除去術直後にニカルジピンを投与し、脳圧の亢進は認められなかったとした<sup>21)</sup>(III)が、この報告はコントロールとの比較ではなく、血腫除去術後の患者を対象にしており自然経過をみている可能性や併用した脳圧降下薬の作用を見ている可能性、初期脳圧亢進を見落としている可能性、強力な降圧による脳灌流圧低下の影響などが指摘されている。こうしたことから、ニカルジピンの脳出血急性期の降圧における有用性は確立しているとはいえ、今後慎重に検討する必要がある。

ヒドララジン、トドララジン、ブドララジン、カドララジンは「頭蓋内出血急性期」の患者には禁忌であり、またカリジノゲナーゼは「脳出血直後などの新鮮出血時」は禁忌とされている。

## 引用文献

- 1) Dandapani BK, Suzuki S, Kelley RE, Reyes-Iglesias Y, Duncan RC. Relation between blood pressure and outcome in intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1995 ; 26 : 21-24
- 2) Meyer JS, Bauer RB. Medical treatment of spontaneous intracranial hemorrhage by the use of hypotensive drugs. *Neurology* 1962 ; 12 : 36-47
- 3) Maruishi M, Shima T, Okada Y, Nishida M, Yamane K. Involvement of fluctuating high blood pressure in the enlargement of spontaneous intracerebral hematoma. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2001 ; 41 : 300-305
- 4) 数井誠司. 脳出血の増大 頻度, 時間的経過及び関与する因子. *循環器病研究の進歩* 1997 ; XVIII : 77-84
- 5) Isozumi K, Hori S, Tanahashi N, Shinozawa Y, Fujishima S, Aikawa N. Supercute phase blood pressure elevation may relate to massive hematoma in hypertensive putaminal hemorrhage. *Keio J Med* 1997 ; 46 : 81-84
- 6) 本藤秀樹. 脳血管障害と高血圧管理 脳出血急性期(外科の立場から). *脳卒中* 1997 ; 19 : 432-436
- 7) Jauch EC, Lindsay CJ, Adeoye O, Khoury J, Barsan W, Broderick J, et al. Lack of evidence for an association between hemodynamic variables and hematoma growth in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2006 ; 37 : 2061-2065
- 8) Broderick JP, Diringer MN, Hill MD, Brun NC, Mayer SA, Steiner T, et al. Determinants of intracerebral hemorrhage growth : an exploratory analysis. *Stroke* 2007 ; 38 : 1072-1075
- 9) Qureshi AI, Qureshi Z, Palesch YY, The ATACH Investigators. Antihypertensive

- Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) Trial : Final Results. *Stroke* 2009 ; 40 : International Stroke Conference Oral and Poster Presentations 4 頁 (abst).
- 10) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, Arima H, Neal B, Peng B, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT) : a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 391-399
  - 11) The Blood pressure in Acute Stroke Collaboration (BASC). Vasoactive drugs for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000 : CD002839
  - 12) Barer DH, Cruickshank JM, Ebrahim SB, Mitchell JRA. Low dose beta-blockade in acute stroke ("BEST" trial) : an evaluation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 ; 296 : 737-741
  - 13) 北条敦史, 中川原譲二, 武田利兵衛, 他. 高血圧性脳出血急性期例に対するNitroglycerinの降圧効果と脳循環動態への影響について. *ICUとCCU* 1993 ; 17 : 1101-1109
  - 14) Broderick J, Connolly S, Feldmann E, Hanley D, Kase C, Krieger D, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage in adults : 2007 update : a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, High Blood Pressure Research Council, and the Quality of Care and Outcomes in Research Interdisciplinary Working Group. *Stroke* 2007 ; 38 : 2001-2023
  - 15) Kuroda K, Kuwata N, Sato N, Funayama M, Yabuta A, Taguchi S, et al. Changes in cerebral blood flow accompanied with reduction of blood pressure treatment in patients with hypertensive intracerebral hemorrhages. *Neurol Res* 1997 ; 19 : 169-173
  - 16) Wagenknecht LE, Furberg CD, Hammon JW, Legault C, Troost BT. Surgical bleeding : unexpected effect of a calcium antagonist. *BMJ* 1995 ; 310 : 776-777
  - 17) Gore JM, Sloan M, Price TR, Randall AM, Bovill E, Collen D, et al. Intracerebral hemorrhage, cerebral infarction, and subdural hematoma after acute myocardial infarction and thrombolytic therapy in the Thrombolysis in Myocardial Infarction Study. *Thrombolysis in Myocardial Infarction, Phase II, pilot and clinical trial. Circulation* 1991 ; 83 : 448-459
  - 18) Steiner T, Kaste M, Forsting M, Mendelow D, Kwicinski H, Szikora I, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage - part I: spontaneous intracerebral haemorrhage. The European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis* 2006 ; 22 : 294-316
  - 19) Nishikawa T, Omote K, Namiki A, Takahashi T. The effects of nicardipine on cerebrospinal fluid pressure in humans. *Anesth Analg* 1986 ; 65 : 507-510
  - 20) Takenaka T, Handa J. Cerebrovascular effects of YC-93, a new vasodilator, in dogs, monkeys and human patients. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1979 ; 17 : 1-11
  - 21) Nishiyama T, Yokoyama T, Matsukawa T, Hanaoka K. Continuous nicardipine infusion to control blood pressure after evacuation of acute cerebral hemorrhage. *Can J Anaesth* 2000 ; 47 : 1196-1201