

3. 脳卒中一般の発症予防

3-1. 脳卒中一般の危険因子の管理

(1) 高血圧症

推奨

1. 高血圧患者では降圧療法が推奨される(グレードA)。
2. 降圧目標として、高齢者は140/90mmHg未満、若年・中年者は130/85mmHg未満、糖尿病や腎障害合併例には130/80mmHg未満が推奨される(グレードA)。
3. 降圧薬の選択としては、Ca拮抗薬、利尿薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)などが推奨される(グレードA)。特に、糖尿病、慢性腎臓病、および発作性心房細動や心不全合併症例、左室肥大や左房拡大が明らかな症例などでは、ACE阻害薬、ARBが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

高血圧は脳出血と脳梗塞に共通の最大の危険因子である^{1, 2)}(Ib)。血圧値と脳卒中発症率との関係は直線的な正の相関関係にあり、血圧が高いほど脳卒中の発症率は高くなる³⁾(Ib)。したがって、高血圧治療は脳卒中の予防にきわめて有効である^{3, 4)}(Ia-IIb)。14件の降圧薬の介入試験をメタアナリシスにより解析した成績によれば、3～5年間の5～6mmHgの拡張期血圧の下降により脳卒中の発症率は42%減少する⁵⁾(Ia)。また、高齢者の収縮期高血圧の治療により脳卒中の発症率は30%減少する⁶⁾(Ia)。1999年のWHO/ISH⁷⁾および米国のJNC-6⁸⁾の勧告では140/90mmHg未満を降圧目標レベルとしている。

また、降圧薬に関して、WHO/ISHによるメタアナリシス⁹⁾では利尿薬あるいはβ遮断薬とCa拮抗薬およびアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬の心血管イベント抑制効果が比較されたが、利尿薬あるいはβ遮断薬に比してCa拮抗薬は脳卒中発症リスクの低減効果が有意に13%優れていた。しかし、ACE阻害薬は有意差がなかった(Ia)。さらに、The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)¹⁰⁾では利尿薬(クロルタリドン)とCa拮抗薬(アムロジピン)およびACE阻害薬(リシノプリル)の心血管系イベント抑制の効果が比較されたが、アムロジピン群では脳卒中発症率がクロルタリドン群に比して有意差はなかったものの7%低く、リシノプリル群はクロルタリドン群に比して有意に15%高かった(Ib)。また、Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE)¹¹⁾ではβ遮断薬(アテノロール)とアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ロサルタン)が比較されたが、ロサルタン群はアテノロール群に比して脳卒中発症率が有意に25%低かった(Ib)。

年齢、疾患別の降圧薬に関しては2009年に改訂された『高血圧治療ガイドライン』¹²⁾において、降圧目標を、高齢者は140/90mmHg未満、若年・中年者は130/85mmHg未満、糖尿病や慢性腎臓病(CKD)合併例や心筋梗塞後患者には130/80mmHg未満と厳格な降圧治

療が求められている。脳血管障害患者にも140/90mmHg未満が目標として明記された。糖尿病合併例にはインスリン抵抗性の改善が報告されているACE阻害薬、ARBを¹³⁻¹⁶⁾、CKD合併例でも腎保護効果が報告されているACE阻害薬、ARBを推奨している^{17, 18)}。また、発作性心房細動や心不全合併例に、左室肥大や左房拡大が明らかな症例など、心房細動発症リスクが高い症例において、ACE阻害薬、ARBの投与により新規心房細動の発症を有意に抑制するという報告がある¹⁹⁻²¹⁾。

降圧薬の併用療法に関しては、冠動脈疾患の危険因子を有する高血圧患者を対象としたAnglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT – BPLA)²²⁾が発表され、 β 遮断薬(アテノロール)とサイアザイド系利尿薬の併用群と、Ca拮抗薬(アムロジピン)とACE阻害薬(ペリンドプリル)の併用群の間に効果を比較したところ、後者では脳卒中発症が23%有意に少なかった(Ib)。

ARBの上乗せ効果に関して、本邦で行われたJapanese Investigation of Kinetic Evaluation In Hypertensive Events And Remodeling Treatment (JIKEI HEART) Study²³⁾では、高血圧、冠動脈疾患、心不全を有する患者を対象とし、従来の降圧治療にARB(バルサルタン)を追加する群とARB以外の降圧薬を追加する群での心血管イベント発生リスクを比較したが、脳卒中の発症はARB追加群で40%と有意に抑制された(Ib)。

一方、高リスク高血圧患者を対象としたCandesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J)²⁴⁾では、ARB(カンデサルタン)内服群とCa拮抗薬(アムロジピン)内服群とで心血管イベント抑制効果を比較したが、両群間で脳卒中発症率に差を認めなかった(Ib)。また、心血管疾患あるいは糖尿病を有する高リスク患者を対象としたOngoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endopoint Trial (ONTARGET)¹⁵⁾では、ACE阻害薬(ラミプリル)単独群とARB(テルミサルタン)単独群との非劣性、両者併用群とACE阻害薬(ラミプリル)単独群との優越性を検討した。その結果、ACE阻害薬(ラミプリル)単独群とARB(テルミサルタン)内服群では脳卒中発症率に差を認めず、併用群とACE阻害薬(ラミプリル)単独群においても同様の結果であった(Ib)。しかし、このONTARGETを含むACE阻害薬とARBに関するRCTのメタアナリシスによれば²⁵⁾、脳卒中の発症はARB内服群でACE阻害薬内服群と比べ8%有意に低下した(p=0.036)(Ia)。糖尿病や心不全などの危険因子を有する患者においては、降圧療法によるイベント抑制が示されているが、危険因子の少ない高齢者では、必ずしも同様の結果は得られていない。Framingham研究では、高齢者においては加齢に伴い心血管病のリスクの右方シフトが認められており²⁶⁾、NIPPON DATA80でも61歳以上の高齢者では、収縮期血圧140~160mmHg群の心血管病死亡率が最低であることがわかっている²⁷⁾。またわが国で行われたThe Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS)研究²⁸⁾では、高齢高血圧患者(65~85歳)4,418例を、SBP(systolic blood pressure)140mmHg未満を目標とする厳密な治療群とSBP140mmHg以上160mmHg未満を目標とする穏やかな治療群に無作為化し、長時間作用型Ca拮抗薬(エホニジピン)を基礎薬とした降圧治療を2年間行った。その結果、厳密治療群と穏やかな治療群との間に脳卒中を含めイベントの発生に差は認められなかった。

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) MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure : prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990 ; 335 : 765-774
 - 4) Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction : a meta-analysis. *Lancet* 2001 ; 358 : 1305-1315
 - 5) Collins R, Peto R, MacMahon S, Hebert P, Fiebach NH, Eberlein KA, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure : overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990 ; 335 : 827-838
 - 6) Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly : meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000 ; 355 : 865-872
 - 7) 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. Guidelines Subcommittee. *J Hypertens* 1999 ; 17 : 151-183
 - 8) The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 2413-2446
 - 9) Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs : results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000 ; 356 : 1955-1964
 - 10) Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic : The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 ; 288 : 2981-2997
 - 11) Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002 ; 359 : 995-1003
 - 12) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン2009. 東京 : 日本高血圧学会 ; 2009
 - 13) Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes : a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 46 : 821-826
 - 14) Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 145-153
 - 15) 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
 - 16) Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients : the VALUE trial. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1405-1412
 - 17) Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 861-869

- 18) Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004 ; 110 : 2809-2816
- 19) Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Horneham B, Dahlöf B, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol : the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 712-719
- 20) Healey JS, Baranchuk A, Crystal E, Morillo CA, Garfinkle M, Yusuf S, et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers : a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005 ; 45 : 1832-1839
- 21) Schmieder RE, Kjeldsen SE, Julius S, McInnes GT, Zanchetti A, Hua TA. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade : the VALUE trial. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 403-411
- 22) Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005 ; 366 : 895-906
- 23) Mochizuki S, Dahlöf B, Shimizu M, Ikewaki K, Yoshikawa M, Taniguchi I, et al. Valsartan in a Japanese population with hypertension and other cardiovascular disease (Jikei Heart Study) : a randomised, open-label, blinded endpoint morbidity-mortality study. *Lancet* 2007 ; 369 : 1431-1439
- 24) Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks : candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008 ; 51 : 393-398
- 25) Reboldi G, Angeli F, Cavallini C, Gentile G, Mancina G, Verdecchia P. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death : a meta-analysis. *J Hypertens* 2008 ; 26 : 1282-1289
- 26) Port S, Demer L, Jennrich R, Walter D, Garfinkel A. Systolic blood pressure and mortality. *Lancet* 2000 ; 355 : 175-180
- 27) 早川岳人, 喜多義邦, 岡村智教, 他. 【生活習慣病 一次予防から治療まで】 予防 循環器循環器疾患死亡とADL低下予防における血圧管理の重要性 NIPPON DATAより. *最新医学* 2002 ; 57(6月増刊) : 1360-1368
- 28) Principal Results of the Japanese Trial to Assess Optimal Systolic Blood Pressure in Elderly Hypertensive Patients (JATOS). *Hypertens Res* 2008 ; 31 : 2115-2127