

＜シンポジウム (2)－7－2＞脳出血—最新の内科的アプローチ

## 脳出血内科治療の最新知見：予防，治療としての血圧管理

古賀 政利<sup>1)</sup> 豊田 一則<sup>2)</sup>

(臨床神経 2012;52:1110-1112)

Key words：脳出血，高血圧，予防，降圧療法，ニカルジピン

### はじめに

わが国の脳出血発症頻度は約 50～100 人/10 万人・年で，脳出血は全脳卒中の 17～30% を占める．日本や中国など黄色人種での脳卒中発症頻度は，白人やヒスパニック，黒人の 2 倍程度である<sup>1)</sup>．脳出血は死因となるばかりでなく要介護性疾患としても重要である<sup>1)</sup>．脳出血の約 8 割が高血圧性であり，血圧管理により発症を予防することが可能である．また，急性期の血圧管理により血腫拡大の抑制が期待できる．ここでは，最新の知見を踏まえて脳出血の予防および治療としての血圧管理を解説する．

### 予防としての血圧管理

高血圧は脳血管障害の最大の危険因子であり，そのコントロールにより脳出血をふくむ脳血管障害の発症が 3～4 割減少することが示されている．高血圧治療ガイドライン 2009 では，降圧目標を若年者・中年者で 130/85mmHg 未満，高齢者で 140/90mmHg 未満，糖尿病や慢性腎臓病合併例，心筋梗塞既往例（ハイリスク例）で 130/80mmHg 未満，脳血管障害（2 次予防）で 140/90mmHg 未満，脳出血で 140/90mmHg よりさらに低い値を推奨している（Table 1）．Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study（PROGRESS）<sup>2)</sup>では降圧療法で脳卒中の再発が 28% 減少した．この試験では，脳出血は 50% 減少し，脳出血既往例では再発が 49% 減少した<sup>2)</sup>．達成収縮期血圧別に検討すると脳出血の発症頻度は収縮期血圧が低いほど少なくなり，112/72mmHg（中央値）で最低であった<sup>3)</sup>．拡張期血圧が 90mmHg を超えると脳出血の再発が多いことが日本人のデータで示されており，脳卒中治療ガイドライン 2009 では拡張期血圧を 75～90mmHg 以下にコントロールするよう勧めている．一方で，どの程度まで降圧すべきか十分なデータがなく，脳出血をふくめた脳血管障害既往患者 5,000 例を目標に Recurrent Stroke Prevention Clinical Outcome Study（RESPECT）研究で標準治療（140/90mmHg 未満もしくはハイリスク例で 130/80mmHg 未満）と厳格治療（120/80mmHg 未満）の比較が進行中である．

脳出血予防で血圧とともに注意を要するのは使用機会が増えてきた抗血栓薬の使い方である．Bleeding with Antithrombotic Therapy（BAT）Study（主任研究者：国立循環器病研究センター 峰松一夫）<sup>4)5)</sup>では脳血管障害や心臓病の再発予防のために抗血栓薬を内服している 4,009 例が前向きに登録し，19 カ月にわたって出血イベントを調査した．主要評価項目である重篤・重症出血は，抗血小板薬単剤で 1.2%，抗血小板剤 2 剤以上併用で 2.0%，ワルファリンで 2.1%，ワルファリンと抗血小板薬の併用で 3.6% に発生した．脳出血は各々 0.3%，0.6%，0.6%，1.0% に発生した．脳出血の発症は，とくに脳血管障害既往患者でこの傾向がみられた．血圧推移の検討では，頭蓋内出血を発生した患者のみ発症直近外来時の血圧は上昇し，頭蓋外出血や出血がなかった患者では血圧の上昇をみとめなかった．抗血栓薬を内服しているばあいには，発症直近時の血圧値が低いほど脳出血の発症率は低く，130/81 mmHg 程度未満に降圧するのが妥当であることが示された．BAT の結果から，脳血管障害の既往があれば抗血栓薬の併用は極力避けるべきである．薬剤溶出性ステントの使用で抗血小板薬の併用が必要な時は，より厳格に血圧を管理する必要がある．最近の PROGRESS の出血性イベントに関するサブ解析<sup>6)</sup>で，降圧療法は頭蓋内出血を抑制していたが，頭蓋外出血は抑制していないことが示された．頭蓋内出血は抗血栓薬内服の有無にかかわらず抑制されていた．

### 脳出血急性期の血圧管理

脳出血を発生した急性期の血圧管理に関する十分なエビデ

Table 1 降圧目標.

診察室血圧	
若年者・中年者	≤130/85mmHg
高齢者	≤140/90mmHg
糖尿病患者	≤130/80mmHg
CKD 患者	≤130/80mmHg
心筋梗塞後患者	≤140/90mmHg
脳血管障害患者	≤140/90mmHg
脳出血やラクナ梗塞	≤140/90mmHg よりさらに低い

高血圧治療ガイドライン 2009 から引用改変

<sup>1)</sup>国立循環器病研究センター脳卒中集中治療科〔〒565-8565 大阪府吹田市藤白台 5-7-1〕

<sup>2)</sup>同 脳血管内科

（受付日：2012 年 5 月 24 日）

**Table 2** 急性期脳出血に対するニカルジピン静注による収縮期血圧 160mmHg 以下への降圧療法：SAMURAI-ICH 研究の結果.

	% (95% CI)	200 例での予測値： 90%CI
主要評価項目		
降圧開始から72時間以内の神経症状進行(NIHSS $\geq$ 4増加 or GCS $\geq$ 2低下)	8.1% (5.1 ~ 12.5)	15.1 ~ 26.0%
24時間以内のニカルジピン中断を要する重篤な有害事象	0.9% (0.3 ~ 3.4)	1.7 ~ 8.9%
副次評価項目		
24時間後CT上の33%を超える血腫拡大	17.1% (12.6 ~ 22.7)	17.0 ~ 28.4%
3カ月後の転帰不良(modified Rankin Scale 4~6)	41.2% (34.8 ~ 48.0)	54.4 ~ 68.1%
3カ月後の死亡	1.9% (0.7 ~ 4.8)	5.9 ~ 13.6%

ンスはないが，米国脳卒中協会のガイドラインに準じて，SBP>180mmHg または平均血圧>130mmHg のいずれかの状態が続いたら降圧治療を開始する．この発症時によく観察される著明な血圧高値は，その後の血腫増大や再出血などの原因と考えられ，転帰不良と強くかかわっている．一方で，降圧により血腫周囲の循環障害が惹起され転帰が不良となる可能性も示唆されている．われわれは，わが国における急性期脳出血の血圧管理の現状を調査し，脳出血急性期にはニカルジピン静注による SBP160mmHg 以下への降圧が一般的であることを明らかにした<sup>7)</sup>．さらに，この治療法の安全性を確認するための多施設共同前向き研究 (SAMURAI-ICH 研究) をおこなった．211 例を登録し安全性を評価する主要および副次評価項目は，いずれも過去の報告から算出された発生頻度の 90% 信頼区間の下領域以下もしくは区間内であり，この降圧療法が安全であることがわかった (Table 2)．ニカルジピン静注薬は頭蓋内出血で止血が完成していないと推定される患者や，脳卒中急性期で頭蓋内圧が亢進している患者には投与禁忌であったが，われわれの研究により臨床現場との乖離が明らかとなった．2009 年に日本脳卒中学会，日本脳神経外科学会，日本高血圧学会が添付文書の改訂を要望していたが，2011 年 6 月にこれらの項目は慎重投与項目となり，投与する時には「緊急対応が可能な医療施設において，最新の関連ガイドラインを参照しつつ，血圧などの患者の状態を十分にモニタリングしながら投与すること」が警告として加わった．

### 第 III 相国際多施設共同試験

Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT)<sup>8)</sup> と Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)<sup>9)</sup> により急性期脳出血に対する SBP140mmHg 未満への降圧の安全性が示された．現在，INTERACT2 と ATACH II (ClinicalTrials.gov no. NCT01176565 ; UMIN 000006526)<sup>10)</sup> でガイドラインに準じた降圧 (SBP180mmHg 未満) とより積極的な降圧 (SBP140mmHg 未満) の比較が進行中である．本年 3 月 1 日に ATACH II にわれわれの施設から第 1 例目を登録し，最終的に日本から 17 施設が参加する．

### おわりに

もっとも治療効果が期待できる脳出血の急性期には，そのターゲットとして降圧による血腫増大や症状増悪の抑制が挙げられる．今後，現在進行中である INTERACT2 や ATACH II の結果による急性期血圧管理法の確立を期待したい．

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

### 文 献

- 1) van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167.
- 2) 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.
- 3) 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* 2006;24:1201.
- 4) Toyoda K, Yasaka M, Iwade K, et al. Dual antithrombotic therapy increases severe bleeding events in patients with stroke and cardiovascular disease: a prospective, multicenter, observational study. *Stroke* 2008;39:1740.
- 5) Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke* 2010;41:1440.
- 6) Arima H, Anderson C, Omae T, et al. Effects of Blood Pressure Lowering on Intracranial and Extracranial Bleeding in Patients on Antithrombotic Therapy: The PROGRESS Trial. *Stroke* 2012;43:1675.
- 7) Koga M, Toyoda K, Naganuma M, et al. Nationwide survey of antihypertensive treatment for acute intracere-

- bral hemorrhage in Japan. *Hypertens Res* 2009;32:759.
- 8) Anderson CS, Huang Y, Wang JG, et al. Intensive blood pressure reduction in acute cerebral haemorrhage trial (INTERACT): a randomised pilot trial. *Lancet Neurol* 2008;7:391.
- 9) Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) investigators. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage. *Crit Care Med* 2010; 38:637.
- 10) 佐藤祥一郎, 山本晴子, Qureshi AI ら. わが国における Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH)-II 試験の開始: デザインと国内研究体制の構築. *臨床神経学* 2012, 印刷中.

### Abstract

#### Medical therapy for intracranial hemorrhage: Update Blood pressure management for prevention and acute treatment

Masatoshi Koga<sup>1)</sup> and Kazunori Toyoda<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Division of Stroke Care Unit, National Cerebral and Cardiovascular Center

<sup>2)</sup>Department of Cerebrovascular Medicine, National Cerebral and Cardiovascular Center

Intracerebral hemorrhage (ICH) is a common stroke subtype in Japan. Hypertension is the leading cause. Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study (PROGRESS) revealed that blood pressure (BP) lowering could reduce stroke recurrence by 28% (ICH recurrence by 49%). The guideline for the management of hypertension (JSH2009) recommends BP control of  $\leq 140/90$  mmHg for patients with prior stroke. BP is frequently elevated in acute ICH, although BP management strategy is controversial. The guideline from the American Stroke Association suggests if systolic BP (SBP)  $> 180$  mmHg and there is no evidence of elevated intracranial pressure, then consider a modest reduction of BP. A nationwide survey revealed that SBP lowering to  $\leq 160$  mmHg using intravenous nicardipine in acute ICH is a major strategy in Japan, and the safety was confirmed by a multicenter, prospective, observational study. Intensive Blood Pressure Reduction in Acute Cerebral Haemorrhage Trial (INTERACT) and Antihypertensive Treatment of Acute Cerebral Hemorrhage (ATACH) showed the feasibility and safety of early rapid BP lowering to 140 mmHg. INTERACT2 and ATACH II are the randomized trials to compare the guideline-based control ( $< 180$  mmHg) and strict control ( $< 140$  mmHg). We have just started to enroll patients to ATACH II from Japan on February 2012.

(*Clin Neurol* 2012;52:1110-1112)

**Key words:** intracerebral hemorrhage, hypertension, prevention, blood pressure lowering, nicardipine