

急性期アテローム血栓性脳梗塞患者 の血圧管理はいつから始めるか

Early versus delayed antihypertensive treatment in patients with acute ischaemic stroke: multicentre, open label, randomised, controlled trial.
BMJ. 2023 Oct 9;383:e076448.

2024年 9月 1日

東京北医療センター 総合診療科 沖中 郁実

監修：稲葉 新 川瀬 圭祐

症例 74歳男性

【主訴】 左口角下垂

【現病歴】

X-3時 構音障害と左口角下垂を自覚した。

X時 左上肢不全麻痺が出現したため救急要請した。

【既往歴】 高血圧，前立腺肥大，腰椎圧迫骨折

【薬剤歴】 デュタステリド 0.5mg，エナラプリルマレイン酸塩 10mg，シロドシン 4mg

【生活背景】 内縁の妻と二人暮らし。病前 mRS 0点。ADL全自立

症例 74歳男性

【バイタルサイン】

GCS E4 V5 M6, BP 150/84 mmHg, PR 90 /min, BT 37.3 °C, SpO₂ 95% (室内気) .

【身体所見】

胸部 : 心音 整 心雑音聴取されない, 呼吸音 清 左右差なし

脳神経系 : 左口角下垂あり, その他12脳神経に異常なし

左上肢不全麻痺あり, 協調運動・高次脳機能障害なし

NIHSS : 2点 (口角下垂, 左上肢不全麻痺)

【血液生化学検査】

炎症反応上昇なし, 肝胆道系酵素上昇なし, 腎・電解質異常なし, 高血糖・低血糖なし

HbA1c 5.7%, LDL-C 125 mg/dL.

症例 74歳男性

【心電図】 HR 84 /min, sinus, ST-T変化なし.

【画像検査】

- 胸部単純X線 : 肺野 clear, 心陰影の拡大なし, CP angle sharp
- 頭部単純CT : 頭蓋内にHDAなし, 両側側脳室周囲にLDAあり
- 頭部単純MRI & MRA : 橋傍正中右側にDWI・FLAIR高信号域あり,
右MCAのM1に軽度の狭窄あり, 口径不整あり.

【入院後経過】

急性期アテローム血栓性脳梗塞と診断し, 入院加療の方針とした.

入院後, 降圧薬は中止し, DAPTの投与を開始した.

第3病日, **収縮期血圧 160-180 mmHg**で経過していたため, 降圧薬の再開を検討した.

Background Question

Q. 急性期脳梗塞で血圧が上がるのはなぜか？

→ 虚血境界領域の血液灌流を維持するためである。

急性の交感神経反応，慢性的な高血圧の影響で血圧が上昇している。

Q. 脳梗塞発症からどれくらい経つと自然に血圧が下がってくるか？

→ 10日以内に収縮期／拡張期血圧はそれぞれ 20/10 mmHg程度低下する。

(UTD:Initial assessment and management of acute stroke; Blood pressure in acute ischemic stroke)

Foreground Question

t-PA・機械的血栓回収の適応のない
急性期アテローム血栓性脳梗塞患者の血圧管理は、
いつ頃から始めるのが最適か。

EBMの5つのStep

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1~4の振り返り

EBMの5つのStep

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1~4の振り返り

Step 1 疑問の定式化

- P** : 認知症のない, 高血圧を既往に有し病前ADL全自立,
入院時NIHSS 2点, 第3病日の収縮期血圧 160-180 mmHgの
急性期アテローム血栓性脳梗塞の74歳男性 が
- I** : 発症早期から降圧療法を受ける のは
- C** : 急性期以降に降圧療法を受ける のと比べて
- O** : 血管系イベントの再発を防げるか 【カテゴリー：予防】
神経学的後遺症が減るか 【カテゴリー：治療】
早期退院が出来るか 【カテゴリー：治療】

EBMの5つのStep

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

※ 以下に示すエビデンスは、
t-PAや機械的血栓回収の適応のない患者を対象とするものである。

Step 2 情報収集 (UpToDate : 2024/08/15 検索)

Initial assessment and management of acute stroke

t-PAや機械的血栓回収の適応がなく， sBP 220 mmHg以上， dBP 120 mmHg以上， または急性冠症候群， 心不全， 大動脈解離， 高血圧性脳症， 子癇／子癇前症を伴う際に， 発症24時間以内に血圧を約 15%下げることが推奨する。 (Grade 2C)

神経学的に安定しているBP 140/90 mmHg以上の患者に対し， 発症24～48時間以内に降圧薬を開始し， 1週間以内にコントロールすることを目標とする。

Stroke. 2019 Dec;50(12):e344-e418.

Am J Hypertens. 2005 Mar;18(3):379-84.

頭蓋内外の主要血管に有意狭窄を認める際は， 虚血領域への脳血流を維持するために， 7-14日程度かけてゆっくりと降圧する必要がある場合がある。

2015年のSR/MAでは， 脳梗塞発症後3日以内に降圧を開始しても， 3か月後の死亡や障害残存のリスクは変化しなかった。 (RR 1.04 95%CI 0.96-1.13)

Stroke. 2015 Jul;46(7):1883-9.

Step 2 情報収集 (DynaMed : 2024/08/15 検索)

Blood Pressure Management in Acute Ischemic Stroke

sBP 220 mmHg以上, またはdBP 120 mmHg以上の際に, 発症後24時間以内に sBPを 15~25%低下させることが妥当な目標である. (条件付き推奨)

BP 220/120 mmHg未満の患者に対し, 発症後 48~72時間以内に高血圧治療を開始/再開しても死亡や障害残存の予防に有効ではない. (ACC/AHAクラスIII : 利益なし, レベルA)

BP 140/90 mmHgを超える神経学的に安定した患者では, 入院期間中に高血圧治療を開始/再開することを考慮する. (ACC/AHAクラスII a, レベルB-NR)

高血圧治療歴のある患者に対し, 発症数日後に降圧治療を再開する. (ACC/AHAクラスI, レベルA)

急性期脳卒中後 1週間の血圧を積極的に低下させても死亡率は低下しない.

Step 2 情報収集 (診療ガイドライン：米・英・欧州・日)

《AHA/ASA》

t-PA, EVTの適応や緊急降圧を要する併存疾患のない患者において：

血圧 220/120 mmHg以上の場合，発症48～72時間以内の降圧開始／再開のメリットは明らかではないが，発症24時間以内に血圧を 15%低下させることは合理的である可能性がある。

(AHA/ASA Class III No benefit, Level A)

血圧 220/120 mmHg未満の場合，発症48～72時間以内の降圧開始／再開は，死亡や障害残存の予防に効果を認めない。

(AHA/ASA Class IIb, Level C-EO)

《NICE》

急性期脳梗塞の降圧は，高血圧緊急症に加え高血圧性脳症／腎症／心不全，心筋梗塞，大動脈解離，子癇／子癇前症を伴う場合にのみ推奨される。

Step 2 情報収集 (診療ガイドライン：米・英・欧州・日)

《ESO》

T-PA, EVTの適応のない患者において：

血圧 220/110 mmHgを超える場合，24時間かけてsBPを15%ずつ慎重に下げることがを考慮する。

(ESO Expert consensus statement)

血圧 220/110 mmHg以下の場合，血圧低下を必要とする併存疾患がない限り，発症 24時間はルーチンに降圧しないことを考慮する

(ESO Weak recommendation, Moderate-quality evidence)

Step 2 情報収集 (診療ガイドライン：米・英・欧州・日)

《脳卒中ガイドライン 改訂 2023年版》

脳梗塞急性期の高血圧に降圧は勧められない。

(推奨度D, エビデンスレベル高)

sBP 220 mmHg以上, dBP 120 mmHg以上, または大動脈解離, 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を行うことを考慮しても良い。

(推奨度C, エビデンスレベル低)

神経症状が安定している高血圧合併症例では, 禁忌などが無い限り, 発症前から用いている降圧薬を脳卒中発症後 24時間以降に再開することを考慮しても良い。

(推奨度C, エビデンスレベル低)

Step 2 情報収集 (PubMed)

1. PICOからのキーワード抽出と順位付け

脳梗塞→ Stroke, 高血圧治療→ Hypertension/drug therapy, 予防→ SR/RCT

2. PubMed検索 (2024/08/16)

- #4 (“Stroke”[Mesh]) AND (“Hypertension/drug therapy”[Mesh]) Filters: Randomized Controlled Trial, Systematic Review, from 2020 - 2024 Sort by: Publication Date…51
- #3 (“Stroke”[Mesh]) AND (“Hypertension/drug therapy”[Mesh])
Sort by: Publication Date…2170
- #2 "Hypertension/drug therapy"[Mesh] Sort by: Most Recent…80712
- #1 "Stroke"[Mesh] Sort by: Most Recent…183777

上記の検索で 51件の論文がヒットし、下記の論文が疑問の解決に有用と考えた。

→ Early versus delayed antihypertensive treatment in patients with acute ischaemic stroke: multicentre, open label, randomised, controlled trial. BMJ. 2023 Oct 9;383:e076448.

EBMの5つのStep

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1~4の振り返り

Step 3 情報の批判的吟味

1. 論文のPICOは何か？
2. ランダム割り付けされているか？
3. Baselineは同等か？
4. 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？
5. 盲検化されているか？
6. 症例数は十分か？
7. 結果の評価

Step 3 情報の批判的吟味

1. 論文のPICOは何か？

- P** : 頭部単純CTもしくはMRI検査で診断された、発症 24-48時間以内の脳梗塞を有する収縮期血圧 140-219 mmHg, 拡張期血圧 80-120 mmHgの40歳以上の患者
- I** : 割付け後 24時間以内に収縮期血圧を 10-20 %低下させ, 7日以内に 140-90 mmHg未満を目標とする, 早期降圧療法を受ける
- C** : 割付け後 7日間は降圧薬を中止し, 8-90日目までの間に収縮期血圧 140-90 mmHg未満を目標とする降圧療法を受ける
- O** : 90日後の死亡または重大な障害(mRS 3-6)が減るか
90日後のordinal mRS, 脳卒中再発, 主要血管イベント (血管死, 非致死的脳卒中, 非致死的心筋梗塞, 冠動脈血行再建術, 狭心症・心不全による入院), 14日後もしくは退院時のcategorical and ordinal mRS が減る/低下するか

(記載箇所: Methods ; Trial design and participants, Intervention, Outcome)

Step 3 情報の批判的吟味

< Inclusion Criteria > ⇒ PICOのPatient参照

< Exclusion Criteria >

- ・ 頭部単純CTもしくはMRI検査で、脳出血、血管奇形、腫瘍、膿瘍、非虚血性大脳疾患（例；多発性硬化症 など）を認める
- ・ 両側もしくは片側の頭蓋内外動脈に 70 %以上の狭窄を認める
- ・ 動脈炎、片頭痛、血管攣縮による脳梗塞
- ・ NIHSS 21点以上の脳梗塞
- ・ GCS 8点以下の昏睡
- ・ mRS 3-5点
- ・ 3か月以内に血行再建術が予定／実施される可能性が高い
- ・ t-PAや機械的血栓回収の適応がある
- ・ NYHA III or IVもしくはLVEF 35 %未満の心不全
- ・ 3ヶ月以内の心筋梗塞や不安定狭心症
- ・ 心房細動、大動脈解離、認知症の既往
- ・ インフォームド・コンセントを行えない
- ・ 4種類以上の降圧薬を6ヵ月以上使用しても収縮期血圧 170 mmHg以上の管理不良な高血圧
- ・ AKI、透析適応、eGFR 20/min/1.73m²以下に該当
- ・ 追跡期間中に研究参加病院に受診できない
- ・ 精神、認知、感情障害ほか研究チームが研究手順を理解・遵守が出来ないと判断する臨床状態
- ・ 30日以内に他の臨床研究に参加している
- ・ 妊婦、妊娠を希望している、もしくは妊娠の可能性があり避妊具を使用していない

（記載箇所：Supplemental Online Content；Table S1. Eligibility criteria）

Step 3 情報の批判的吟味

2. ランダム割り付けされているか？

北京天壇病院の試験・データ調整センターが管理するウェブベースのシステムを用いて、早期治療群と遅延治療群に1：1に無作為に割り付けた。

→ランダム割り付けと隠蔽化がされている

(記載箇所：Methods；Randomisation and masking)

3. Baselineは同等か？

層別化もされており、群間に差はない。

結果に影響を与える因子は十分に検討されている。

(記載箇所：Methods；Randomisation and masking. Table 1・S3)

Step 3 情報の批判的吟味

4. 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？

ランダム割り付け時 : 介入群 (2413 人) , 対照群 (2397 人)

結果解析時 : 介入群 (2401 人) , 対照群 (2382 人)

⇒ ITT解析ではない (FAS解析でもPer protocol analysisでもない)

脱落率 : $1 - (\text{割り付け時}) 4783 / (\text{解析時}) 4810 = 0.06\%$

(記載箇所 : Results ; Fig 1. Table 3)

5. 盲検化されているか？

患者 : ×, 治療実施者 : ×, Outcome評価者 : ○, データ解析者 : ○

⇒ 二重盲検 (PROBE法)

(記載箇所 : Methods ; Randomisation and masking)

Step 3 情報の批判的吟味

6. 症例数は十分か？

結果に有意差がなく、**症例数が十分であるかどうかは不明。**

⇒ サンプルサイズは計算されて（4776 人；各群 2388 人）おり、

$\alpha : 0.05$ $\beta : 0.15$

イベント発生率（予測）：介入群（**21%**），対照群（**25%**）とされている。

⇒ 研究参加者人数（4810 人）はこれを満たしているが、

実際のイベント発生率は、介入群（**12%**），対照群（**10.5%**）であり、

症例数が十分でなかった可能性がある。

（記載箇所：Methods；Sample size and power. Results：Table 3）

Step 3 情報の批判的吟味

7. 結果の評価

Primary Outcome :

90日後の死亡または重大な障害(mRSスコア 3-6)が減るか

⇒ OR 1.18 (95%CI ; 0.98 – 1.41) , P値 0.08 で 有意差なし

Secondary Outcome :

90日後の脳卒中の再発は減るか

⇒ OR 1.14 (95%CI ; 0.89 – 1.46) , P値 0.30 で 有意差なし

90日後の主要血管イベントは減るか

⇒ OR 1.08 (95%CI ; 0.85 – 1.38) , P値 0.53 で 有意差なし

(記載箇所 : Results : Table 3)

Step 3 情報の批判的吟味（まとめ）

1. 論文のPICOは何か？
2. ランダム割り付けされているか？ ⇒ **されている**
3. Baselineは同等か？ ⇒ **同等**
4. 全ての患者の転帰がOutcomeに反映されているか？ ⇒ **されていない**
5. 盲検化されているか？ ⇒ **PROBE法**
6. 症例数は十分か？ ⇒ **不十分の可能性がある**
7. 結果の評価 ⇒ **いずれも有意差なし**

《考察》

- ・ PROBE法ではあるが、Outcome評価者は盲検化されており、脱落も少ないことから介入群に優位に働く要素は最小限に抑えられている。
- ・ ITT解析ではないが、解析から除外された参加者数は結果に影響を与えるほどの数ではない。
- ・ 症例数不足が解消された際の結果の予測は困難である。

EBMの5つのStep

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 4 患者への適用

エビデンス

- ・ sBP 140-220 mmHgの患者に，発症数日後の入院期間中に降圧を再開してよいが，死亡や障害残存のリスクは変わらない (Step 2)
- ・ sBP 220 mmHg未満の患者に，24-48時間以内に降圧療法を再開しても死亡や障害残存を減らすかは分からない (Step 3)

患者の意向と行動

- ・ 障害を残さず早く仕事に復帰したい
- ・ リハビリを積極的に行いたい
- ・ 心配性であり，血圧が高いことが気になる
- ・ 薬を飲むと落ち着く

患者の病状と周囲を取り巻く環境

- ・ 嚥下機能には問題がない
- ・ 神経学的には安定している
- ・ 血圧高値の間は，リハビリが進めづらい
- ・ DPCのため患者負担は変わらない

経験

- ・ 数日～1週間で降圧治療を再開する医師もいれば，1か月以内で再開する医師もいる
- ・ 1週間後以降から降圧治療を再開しても，脳梗塞の再発や障害残存が増えた印象は少ない

本症例での臨床行動

- 本症例は、神経学的に安定したsBP 160-180 mmHgの患者であったため、“障害を残さず早く仕事に復帰したい”，“血圧が高いことが気になる”といった意向・心理面を尊重し，
第3病日にエナラプリルマレイン酸塩 10 mgを再開した。
- 第8病日以降， sBP < 140 mmHg で管理することが出来た。
- 左上肢に**軽度の不全麻痺が残存**するも，**その他の神経脱落症状の出現はなく**経過し，第15病日に回復期リハビリテーション病院に転院された。

EBMの5つのStep

Step 1 疑問の定式化

Step 2 情報収集

Step 3 情報の批判的吟味

Step 4 患者への適用

Step 5 Step 1~4の振り返り

Step 5 Step 1～4の振り返り

Step 1 疑問の定式化

⇒ PICOに患者さんにとっての真のアウトカムを組み込むことが出来た。

Step 2 情報収集

⇒ 網羅的に検索を行い，臨床疑問を解決するに足る情報を収集出来た。

Step 3 情報の批判的吟味

⇒ 形式に沿って，結果に影響を与える因子を検討出来た。

Step 4 患者への適用

⇒ 患者背景に近い研究参加者を集めた論文を採用できた。

⇒ 患者の意向を尊重し，早期降圧治療を開始したが有害事象は発生しなかった。

まとめ

- アテローム血栓性脳梗塞発症数日以内に降圧治療を開始しても、死亡や障害残存のリスクを低下させるかは現状不明である。
- 患者さんにとっての真のアウトカムを把握し、適切にStep 4を実施することが肝要である。

謝辞

**本スライドの作成にあたり協力いただいた，
東京北医療センター 総合診療科の専攻医に感謝いたします。**

今村 堯昭，大塚 章弘，大山 裕可，谷河 璃香，菱沼 敬文，廣間 悠人