

1. 脳出血の予防

推奨

1. 高血圧症に対して、降圧療法が推奨される(グレードA)。
2. 緑黄色野菜や果物を毎日適量摂取することが推奨される(グレードB)。
3. 血中 γ GTP値が異常値に至る過剰な飲酒を控えることが推奨される(グレードB)。
4. 低コレステロール血症に対して、背景の肝機能障害の是正や合併高血圧症に対する降圧療法が推奨される。スタチンによる脂質改善療法は脳出血の発症率を増加させないが、脳出血既往例に対しては慎重投与すべきである(グレードB)。
5. 抗血栓療法中は、抗血栓薬の適正用量を使用し、併用療法は適否を熟考し、合併高血圧症を管理することが推奨される(グレードB)。

●エビデンス

脳出血発症予防には、生活習慣改善を目的とした集団的介入、高血圧症など高リスク群への介入による発症予防、脳卒中既往患者における再発予防があり、個人の疾患予防に対するアドヒアランスが重視される。

血圧値が高いほど脳出血発症率は上昇し、高血圧は脳出血の多いアジア人では最重視すべき危険因子である^{1, 2)}(IIb)。降圧療法による脳卒中発症予防および再発予防の有用性はメタアナリシスで確認されており³⁾(Ia)、PROGRESS研究は脳卒中既往症例に対する降圧療法により脳出血発症率が半減したことを示した⁴⁾(Ib)。また脳出血発症のリスクとして血圧の早朝サージが示され⁵⁾(IIa)、24時間にわたる厳格な降圧療法が推奨される理由となる。

疫学調査のメタアナリシスは、脳卒中発症率が緑黄色野菜・果物を多く摂取する群では減少したことを示した⁶⁾(IIb)。日本人においては毎日果物を摂取する習慣があると脳出血発症率が低かった⁷⁾(IIb)。

過剰な飲酒は血圧を上昇させ、肝機能障害から凝固因子産生低下と低コレステロール血症に至り脳出血のリスクを上昇させると考えられている^{8, 9)}(IIb)。また、飲酒過多による肝機能障害の指標である γ GTP値上昇を呈する群では、血圧値や脂質値にかかわらず脳出血発症が増加した¹⁰⁾(IIb)。

低コレステロール血症は脳出血を増加させることが危惧されるが、そのものが脳出血の危険因子であるというよりも、コレステロール低値に高血圧が合併してはじめてリスクになることが示された¹⁰⁾(IIb)。しかし、血清コレステロール値を補正して脳出血発症率を減少させた臨床成績はない。

脂質異常症に対してスタチンによる脂質改善療法が脳出血を増加させないとするメタアナリシス結果が示されたが¹¹⁾(Ia)、SPARCL研究を含めた解析によると脳卒中既往例に

対する脂質改善療法が脳出血を増加させた^{12, 13)} (Ia)。しかし、LDLコレステロール低下度と脳出血発症率とは相関がなかった¹⁴⁾ (Ib)。男性、高齢者、高血圧症例、特に脳出血既往例に対する脂質改善薬は慎重投与すべきであり、降圧療法が対応可能な方策となる¹⁵⁾ (Ib)。

抗血栓療法中の脳出血発症頻度の増加および発症後の重篤化が危惧され、抗血小板薬の2剤併用や抗凝固薬との併用を長期に行うときはその抗血栓作用と出血性合併症を考慮すべきである¹⁶⁾。再発リスクの高い脳卒中既往例ほど併用療法は慎重に行うべきであり、ワルファリン強度の適正化と降圧療法の適否を考慮すべきである^{17, 18)} (Ia)。

血液透析を要する慢性腎不全のみならず¹⁹⁾、糸球体濾過量低下を示す慢性腎疾患は、年齢や性別、血圧値や降圧薬の使用、左心室肥大や心房細動の合併、糖尿病、脂質値や脂質改善薬の使用、抗血栓療法の有無などに独立して脳内出血のリスクを増加させる²⁰⁾ (IIa)。しかし、PROGRESSサブ解析で慢性腎疾患症例にAngiotensin converting enzyme inhibitor (ACE阻害薬)による降圧療法が脳卒中再発を予防した報告はあるが²¹⁾、腎保護治療が脳出血発症を減少させたという臨床報告はない。

糖尿病は脳卒中発症を増加させるが、脳出血を1型糖尿病は増加させ、2型糖尿病は増加させなかった²²⁾ (IIa)。インスリンなどの血糖降下薬やインスリン抵抗性改善薬による糖尿病治療が脳出血を予防できたという報告はないが²³⁾、合併高血圧症に対する降圧療法は推奨される²⁴⁾ (Ib)。

脳梗塞急性期MRIで発見された無症候性微小脳出血(microbleeds)は、日本人においては脳卒中、特に症候性脳内出血発症の危険因子になる^{25, 26)} (IIa)。しかし、降圧療法の有効性、抗血栓療法の適否や薬剤選択に関する臨床研究は少ない。

後期高齢者に多く発症する脳アミロイドアングリオパシーによる非高血圧性脳内出血の特異的な予防策を検討した臨床報告はない。

引用文献

- 1) Zia E, Hedblad B, Pessah-Rasmussen H, Berglund G, Janzon L, Engstrom G. Blood pressure in relation to the incidence of cerebral infarction and intracerebral hemorrhage. Hypertensive hemorrhage : debated nomenclature is still relevant. Stroke 2007 ; 38 : 2681-2685
- 2) Kim HC, Nam CM, Jee SH, Suh I. Comparison of blood pressure-associated risk of intracerebral hemorrhage and subarachnoid hemorrhage : Korea Medical Insurance Corporation Study. Hypertension 2005 ; 46 : 393-397
- 3) Zhang H, Thijs L, Staessen JA. Blood pressure lowering for primary and secondary prevention of stroke. Hypertension 2006 ; 48 : 187-195
- 4) PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001 ; 358 : 1033-1041
- 5) Metoki H, Ohkubo T, Kikuya M, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline : the Ohasama study. Hypertension 2006 ; 47 : 149-154
- 6) Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke : a meta-analysis of cohort studies. Neurology 2005 ; 65 : 1193-1197
- 7) Sauvaget C, Nagano J, Allen N, Kodama K. Vegetable and fruit intake and stroke mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. Stroke 2003 ; 34 : 2355-2360

- 8) Reynolds K, Lewis LB, Nolen JDL, Kinney GL, Sathya B, He J. Alcohol consumption and risk of stroke : a meta-analysis. *JAMA* 2003 ; 289 : 579-588
- 9) Kiyohara Y, Kato I, Iwamoto H, Nakayama K, Fujishima M. The impact of alcohol and hypertension on stroke incidence in a general Japanese population. The Hisayama Study. *Stroke* 1995 ; 26 : 368-372
- 10) Ebrahim S, Sung J, Song YM, Ferrer RL, Lawlor DA, Smith GD. Serum cholesterol, haemorrhagic stroke, ischaemic stroke, and myocardial infarction : Korean national health system prospective cohort study. *BMJ* 2006 ; 333 : 22
- 11) Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis : systematic review and up-to-date meta-analysis. *Stroke* 2004 ; 35 : 2902-2909
- 12) The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *New Engl J Med* 2006 ; 355 : 549-559
- 13) Amarenco P, Goldstein LB, Szarek M, Sillesen H, Rudolph AE, Callahan A 3rd, et al. Effects of intense low-density lipoprotein cholesterol reduction in patients with stroke or transient ischemic attack : the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke* 2007 ; 38 : 3198-3204
- 14) Vergouwen MD, de Haan RJ, Vermeulen M, Roos YB. Statin treatment and the occurrence of hemorrhagic stroke in patients with a history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2008 ; 39 : 497-502
- 15) Goldstein LB, Amarenco P, Szarek M, Callahan A 3rd, Hennerici M, Sillesen H, Zivin JA, Welch KMA, on behalf of the SPARCL Investigators. Hemorrhagic stroke in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels study. *Neurology* 2008 ; 70 : 2364-2370
- 16) Hart RG, Tonarelli SB, Pearce LA. Avoiding central nervous system bleeding during antithrombotic therapy : Recent data and ideas. *Stroke* 2005 ; 36 : 1588-1593
- 17) Lip GY, Frison L, Grind M, on behalf of the SPORTIF Investigators. Effect of hypertension on anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2007 ; 28 : 752-759
- 18) Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH) : randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 331-337
- 19) Iseki K, Fukiyama K. Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) group. *Nephrol Dial Transplant* 2000 ; 15 : 1808-1813
- 20) Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke : the Rotterdam Study. *Stroke* 2007 ; 38 : 3127-3132
- 21) Perkovic V, Ninomiya T, Arima H, Gallagher M, Jardine M, Cass A, et al. Chronic kidney disease, cardiovascular events, and the effects of perindopril-based blood pressure lowering : data from the PROGRESS study. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2766-2772
- 22) Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, Li TY, Manson JE, Logroscino G, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes : the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 2007 ; 30 : 1730-1735
- 23) UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes : UKPDS 38. *BMJ* 1998 ; 317 : 703-713
- 24) Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, Schernthaner G, Pirags V, Kupfer S, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke : Results

from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04).
Stroke 2007 ; 38 : 865-873

- 25) Naka H, Nomura E, Takahashi T, Wakabayashi S, Mimori Y, Kajikawa H, et al. Combinations of the presence or absence of cerebral microbleeds and advanced white matter hyperintensity as predictors of subsequent stroke types. AJNR Am J Neuroradiol 2006 ; 27 : 830-835
- 26) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S, Kajikawa H, Kohriyama T, Mimori Y, et al. Frequency of asymptomatic microbleeds on T2*-weighted MR images of patients with recurrent stroke : association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. AJNR Am J Neuroradiol 2004 ; 25 : 714-719