

脳卒中合併症のある高血圧症の治療

宮下 光太郎*

はじめに

循環器疾患の疫学研究によれば、米国では脳卒中より心筋梗塞の頻度が数倍高いのに対して、我が国では脳卒中が心筋梗塞の3~5倍と頻度は逆転している。しかも、我が国における循環器疾患の推移において、虚血性心疾患や脳出血は横ばいに近いのに対し、おそらく高齢者の増加に伴い高血圧症と脳梗塞は増加傾向にある(図1)。脳卒中は現在、死因としては癌、心筋梗塞について3位だが、罹患者数は多く、寝たきりの最大の原因(全体の約4割強)であり、総医療費に占める割合は癌について多く、単独臓器としては堂々の1位を占めている。そのような状況から、脳卒中の予防と治療は極めて重要である。

脳卒中の危険因子としては、高血圧、糖尿病、喫煙など種々の要因が知られているが、高血圧は最も重要な因子である。実際、多くの疫学研究において、血圧値が上昇するほど脳卒中頻度が増すことが示されており¹⁾、脳卒中の予防における降圧治療の必要性は言を待たない。近年、多くの大規模臨床試験において、アンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)、カルシウム(Ca)拮抗薬ないしアンギオテンシンII受容体I型阻害薬(ARB)の脳卒中の発症ないし再発予防効果が示されている。

本稿では、脳卒中を合併した高血圧治療の観点から論じるため、主に脳卒中の再発(二次)予防を目的とした降圧治療の意義を述べ、さらに一次予防を含めた場合の降圧薬の選択、脳卒中急性期における降圧治療についてもふれたい。

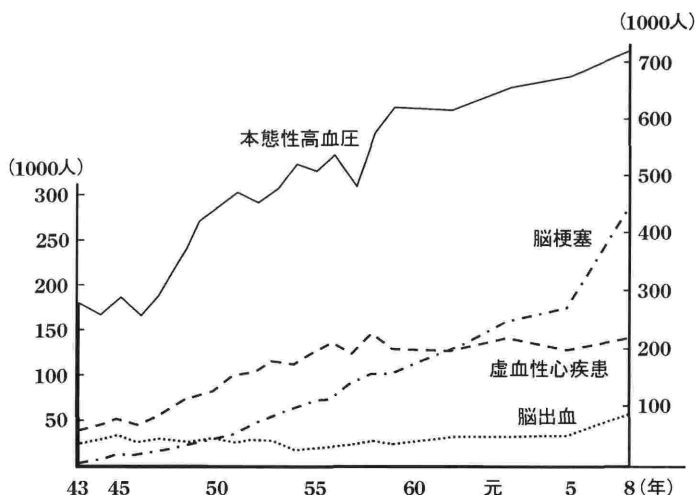


図1 我が国における心血管病の年次推移

厚生省(現:厚生労働省)(患者調査)による推定患者数をグラフで示した。出典は厚生省(現:厚生労働省)国民栄養調査(一部改変)。

*国立循環器病センター内科脳血管部門

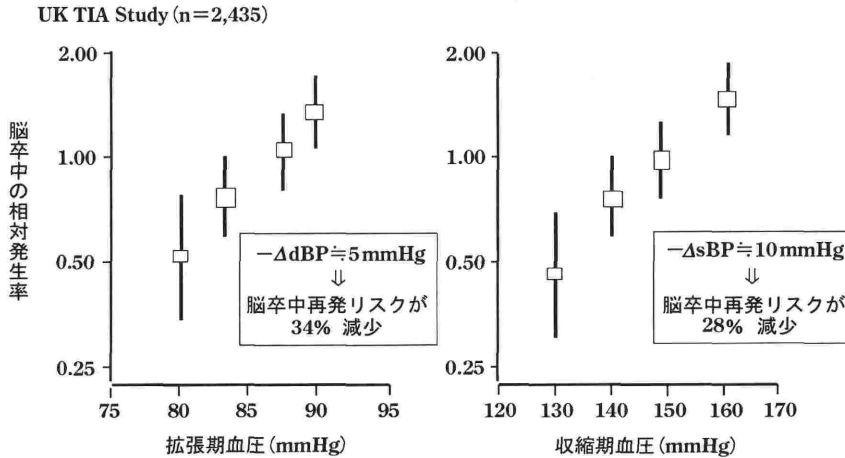


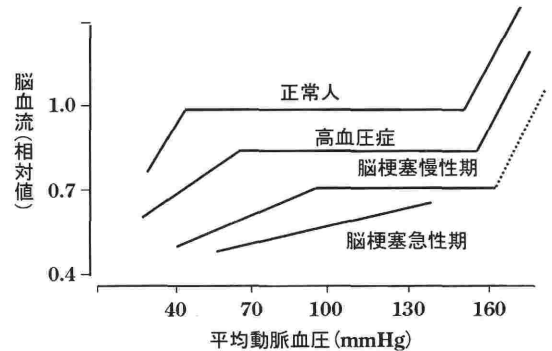
図2 血圧降下と脳卒中再発の関係

英国でのアスピリンを用いた一過性脳虚血発作(TIA)の大規模臨床試験(UK TIA study)のサブ解析によって、血圧値と脳卒中再発の間に、ほぼ直線的な関係が得られた。出典は、Rodgers A, et al. BMJ 1996; 313: 147(一部改変)。

血圧値と脳卒中発症の関係

昨年、高血圧の予防、発見、診断および治療に関する第7次米国合同委員会(いわゆるJNC 7)により高血圧治療のガイドラインがアルゴリズムにより示された²⁾。従来よりも降圧目標値を140/90mmHg未満(糖尿病または慢性腎疾患を伴う患者では130/80mmHg未満)と厳しくし、ほとんどの高血圧患者にはサイアザイド(thiazide)系降圧利尿薬を第一選択として推奨し、降圧目標達成のためには積極的な併用療法を提案している。我が国でも高血圧学会が中心となり、高血圧治療ガイドライン(2000年版)が示された。それによると、脳血管障害を合併する高血圧治療において、慢性期にはCa拮抗薬もしくはACE-Iを中心に用いて、最終的に140~150/90mmHg未満を最終目標とするように提示している³⁾が、その根拠は必ずしも明確ではない。

アスピリンの脳梗塞予防効果を検討するため英国で行われた一過性脳虚血発作(TIA)-アスピリン試験のサブ解析において、脳卒中再発の相対リスクを血圧値別に示したグラフを示す(図2)。拡張期、収縮期とも血圧が低いほど再発リスクは低く、各々5mmHg、10mmHgの差が34%、28%の再発危険度の差に相当すると推計された⁴⁾。しかし、この検討は、血圧降下を意図した介入試験ではないため、降圧療法が脳卒中再発予防に有効か否かは不明である。また、血圧をむやみに下げることが

図3 脳血流と脳自動調節能の血圧範囲の関係
平均血圧=拡張期血圧+脈圧/3

いいのであろうか。

脳卒中の病態生理を理解するうえで、基本的な事実として、脳血流の自動調節能(autoregulation)がよく知られている(図3)。正常人では平均血圧で約50~140mmHgの間では脳血流は血圧変化に影響されず一定となる仕組みである。一方、高血圧症では脳血流が一定となる血圧下限域は右方へ偏位する。すなわち、正常より高い血圧値以下で脳血流が血圧依存的に減少する事態となる。これが脳梗塞患者ではさらに顕著となり、動脈硬化の進行した脳梗塞患者では脳血流が一定に保たれる血圧の幅がほとんど消失する、いわゆる自動調節能の破綻状態(dysautoregulation)を呈する事態となり、脳卒中中の再発の点から極めて危険性が高いことが推察される。

実際、Irieらによれば、血圧と脳卒中病型別の

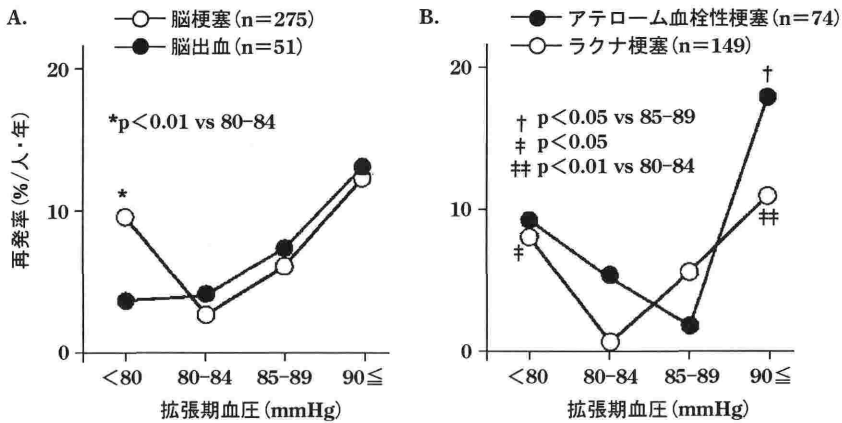


図4 拡張期血圧と脳卒中再発率との関係

- A. 脳出血では拡張期血圧が低いほど再発率が低下するのに対し、脳梗塞では一定のレベルより低い値にあると、かえって再発率が上昇する現象(J curve 現象)がみられる。
- B. 脳梗塞の病型別では、アテローム血栓性梗塞では85~89mmHg, ラクナ梗塞では80~84mmHgで最も再発率が低い。出典は, Irie K, et al. Stroke 1993; 24: 1844(一部改変)。

表1 各種降圧薬が脳血管障害例の脳血流に与える影響

降圧薬の分類	具体的な薬剤	脳血流変化
サイアザイド利尿薬	トリクロールメチアジド	低下
αブロッカー	ブナゾシン	低下
	ブラゾシン	不変
βブロッカー	カルテオロール	不変
	アロチノロール	不変
Ca拮抗薬	ニカルジピン	不変
	ニルバジピン	増加
	シルニジピン	不変
ACE阻害薬	エナラプリル	不変
	カプトプリル	不変
	アラセプリル	増加
ARB	ロサルタン	増加

ACEはアンギオテンシン変換酵素, ARBはアンギオテンシンII受容体1型遮断薬の略。

再発頻度との関係を示した図4に示す通り, 脳梗塞では拡張期血圧が80mmHg以下に下がりすぎると再発が増えるJ-curve現象が見られる⁵⁾。収縮期血圧でも同様の傾向があり, 120mmHg以下では増える傾向を示した。そのような観点から, 脳血流を下げることのない降圧剤の選択を, 過去の当センターにおいてアルゴンやキセノンを用いた脳血流測定装置による患者の検討から提唱してきたが, 例数が少なく確固たる証拠(evidence)の提示には至らなかった(表1)。なお, 今日主流となりつつあるARBのうち, ロサルタン(losartan potassium)に関しては, 定量的脳SPECTによる最近の我々の検討において約8%の脳血流の上昇が示され, 他の

ARBも同様な効果を有することが示唆される⁶⁾。

降圧療法による脳卒中の再発予防

そこで, 脳卒中患者の血圧を下げることで, 脳卒中再発の予防となり得るかを検証するため実施された大規模臨床試験がPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)であり, その結果を述べる⁷⁾。日本を含むアジア, オーストラリアおよびヨーロッパの172施設から過去5年以内にTIAもしくは軽症脳卒中の既往を有する患者(6105名)(高血圧症を有しないものも含む)を対象として, 降圧剤として長時間作用型ACE-Iであるペリンドプリル(perindopril erbumine)を主体と

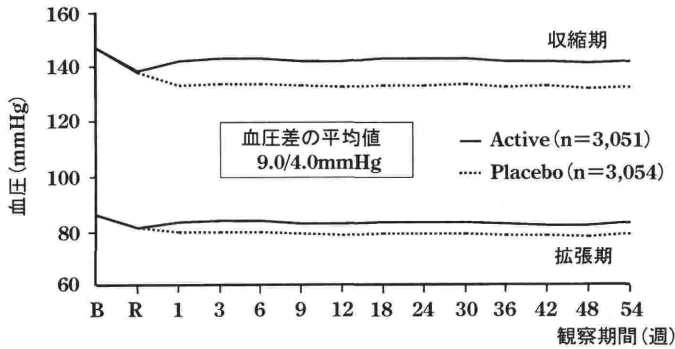


図5 PROGRESSにおける実薬群と偽薬群の血圧値の推移

Active は実薬群(perindopril 4mg±indapamide 2.5mg)

Placebo は偽薬群(上記2剤は pseudotablets を用い, 他の降圧薬は自由選択)

略語: Bは臨床試験前の血圧, Rは無作為割付時点,

出典は, PROGRESS Collaborative Group. Lancet 2001; 358, 1033(一部改変)

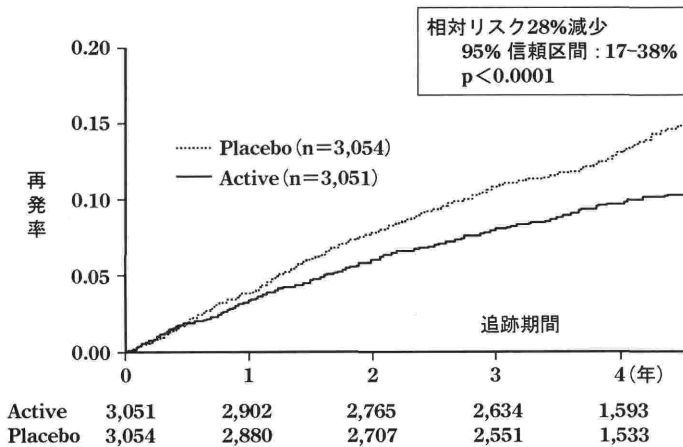


図6 PROGRESSにおける実薬群と偽薬群での脳卒中の累積再発率の推移

Active, Placebo については図5の説明を参照. 実薬群は偽薬群に比べ有意に脳卒中再発率が低く, リスク減少率は全体で28%であった. 出典は, 図5と同じ(一部改変).

し適宜サイアザイド系利尿薬であるインダパミド(indapamide)を併用して内服した実薬群(3051名)とそれらの偽薬(placebo)を内服した偽薬群(3054名)に無作為割付し, 平均4年間の追跡調査を行った. その結果, 実薬群は偽薬群に比べて, 収縮期9mmHg, 拡張期4mmHgの平均した血圧降下が観察期間を通じて得られた(図5). そして, 脳卒中再発は実薬群の307例(10%), 偽薬群の420例(14%)にみられ, 前者は後者に対して有意に再発頻度が低く, 相対リスクで28%の軽減効果を認めた(図6). 実薬群では全血管イベント発症も26%(95%信頼区間16~34%)減少させた. また, 実薬群では, 高血圧症を有する例, 有しない例い

ずれにおいても脳卒中の再発を有意に抑制した. 実薬群をペリンドプリル単独とインダパミド併用に分けて解析した結果では, 前者では血圧低下は収縮期5mmHg, 拡張期3mmHgで, 脳卒中再発率は偽薬群との間に有意差が見られなかったのに対し, 後者は収縮期12mmHg, 拡張期5mmHgの血圧低下が見られ, 偽薬群に対し優位に再発頻度が低く, 相対リスクでの軽減効果は43%(95%信頼区間30~54%)に及んだ. この研究から, ペリンドプリル(正確には同剤と利尿薬の併用時)は血圧低下をもたらすと同時に脳卒中再発を抑制することが証明された. PROGRESSによって, 対象患者の高血圧症の有無に拘らず, 降圧療法が脳卒中の二次

予防の手段として有効であることが証明された意義は極めて大きい。さらにそのサブ解析から、脳卒中再発による知的機能低下の抑制効果⁸⁾や長期的な機能予増悪および介護依存度増大の抑止効果⁹⁾も示され、改めて注目されている。病型毎の解析もごく最近発表され、脳出血と主幹動脈病変を有する脳梗塞では有意な再発予防効果を示し、ラクナ梗塞や心原性塞栓症では有意差はみられない¹⁰⁾という、極めて妥当な結果であった。一方、PROGRESSにもわずかな問題点は見られる。まず、降圧目標が当初から設定されず、どの程度降圧すべきかの結論は示されていない。また、試験導入前に行われた実薬による忍容性評価期間に、14% (7121 例中 1016 例) の脱落例があり、そのうちめまいや起立性低血圧が 3.4% を占めていた⁷⁾。起立性低血圧もさることながら、めまいは薬剤誘発性の脳虚血に由来する症状であった可能性があり、PROGRESS はおそらく自動調節能が十分保たれている患者が対象となっていることを前提とした臨床試験だということ認識しておく必要がある。いずれにせよ、JNC7 による高血圧ガイドラインにおいて、脳卒中合併時の降圧療法に関しては PROGRESS の結果を踏まえて、ACE-I ないし利尿薬を第一選択とすることを推奨している。

脳卒中の一次予防と降圧薬の選択

脳卒中の一次予防を目的とした大規模臨床試験

はこれまで比較的多数報告されている。それらにおいて、脳卒中リスクの軽減と血圧降下の程度を比較した結果を振り返る(図7)と、リスク軽減の程度と降下の度合いが必ずしもパラレルではない、後でふれる SCOPE(The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly)では、3 割近いリスク軽減にも拘らず偽薬群に比して実薬群の血圧降下の度合いはたかだか 3mmHg に過ぎない¹¹⁾。種々の大規模試験のメタアナリシスの成績によれば、若年者ではもちろん、70 歳以上の高齢者でも収縮期血圧の低下が脳卒中発症の 3 割以上のリスク軽減をもたらすと推計されている¹²⁾。収縮期血圧の差と脳卒中発症リスク比の関係を示したグラフ(図8)を詳細にみても、一見血圧の降下と相関して危険率が低下しているようだが、降下幅 10~15mmHg に下限を有する J-curve のような分布とも見受けられ、一次予防と二次予防の違いはあるものの、先に示した J-curve 現象⁵⁾と符合していると考えられる。2002 年末に報告され、大きな反響をよんだ ALLHAT(Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)では、脳卒中発症という二次エンドポイントに関しては、ACE-I であるリシノプリル(lisinopril)が Ca 拮抗薬や降圧利尿薬に比べ、有意に脳卒中の発症頻度が高く効果が劣るとの結果であった¹³⁾(図9)。臨床試験で用いられた 3 剤の相対危険度を降圧利尿薬に対比する形で示すと、脳卒中に関しては、

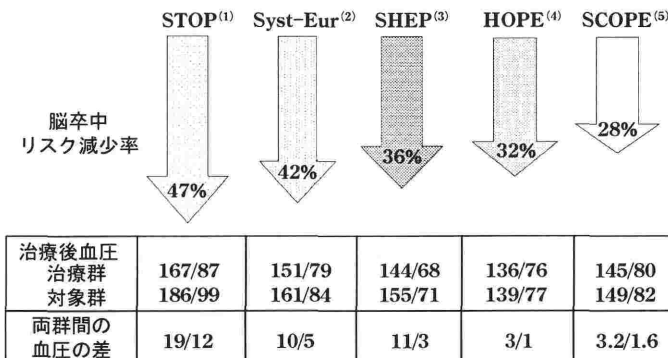


図7 大規模臨床試験にみる脳卒中リスク減少(一次予防)と実薬群と偽薬群もしくは対象薬群の間の血圧差
図の中の上付き数字は、次の大規模試験の結果であり、血圧の単位はすべて mmHg である。

- (1) Dahlof B, et al: Lancet 1991; 338: 1281.
- (2) Staessen JA, et al: Lancet 1997; 350: 757.
- (3) SHEP: JAMA 1991; 265: 3255. JAMA 2000; 284: 465.
- (4) HOPE: New Engl J Med 2000; 342: 145.
- (5) Hansson L, et al: J Hypertension 2003; 21: 875.

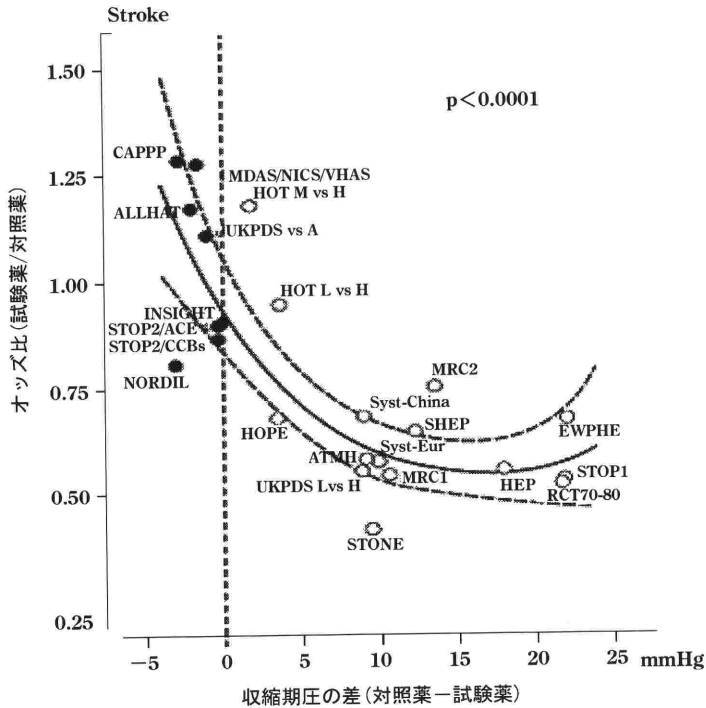
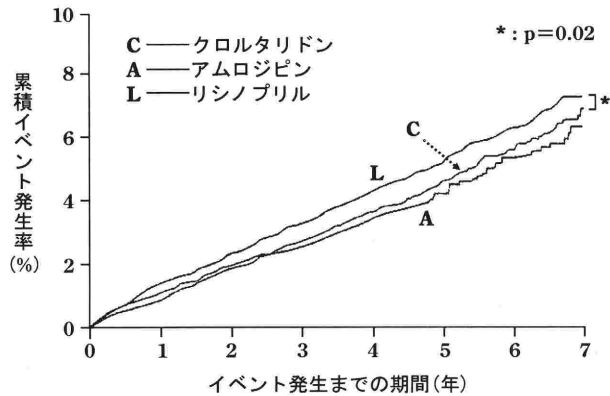


図8 致死性的・非致死性的脳卒中の発症リスク比と収縮期血圧の差との関係

黒丸は従来からの使用薬を対照とした試験。マイナスの値は、対照薬のほうが新規薬より血圧降下がみられたことを意味する。破線は95%信頼区間を示す。図中の文字は、すべてこれまで行われて大規模臨床試験の略語表記である。その詳細は出展参照。また、表示された臨床試験は全て有意差($p < 0.0001$)のみられた試験である。

出典は、Staessen JA, et al: Lancet 2001; 358: 1305 (一部改変)



症例数							
カプタリドン	15,255	14,515	13,934	13,309	11,570	6,385	3,217
アムロジピン	9,048	8,617	8,271	7,949	6,937	3,845	1,813
リシノプリル	9,054	8,543	8,172	7,784	6,765	3,891	1,828

図9 ALLHATにおける主要二次エンドポイントである脳卒中の発症累積頻度

リシノプリル群はカプタリドン群より有意に脳卒中発症の頻度が多かった($p = 0.02$)。出典は、ALLHAT Officers: JAMA 2002; 288: 2981 (一部改変)。

リシノプリルが明らかに劣っており、Ca拮抗薬であるアムロジピン (amlodipine besilate) は有意ではないものの降圧利尿薬より有効な傾向にあったことがみてとれる。すなわち、脳卒中の一次予防の観点からは、PROGRESSの結果のままにACE-Iが最良とはいえない印象なのである。また、降圧効果のみが脳卒中の予防に関与するわけではない可能性も以下の臨床試験で示された。すなわち、ARBのひとつであるロサルタンによる脳卒中発症率の抑制効果の大規模臨床試験 (LIFE: Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study) において、ロサルタンとβ-遮断薬であるアテノロール (atenolol) の間で観察期間中には血圧降下の程度の差は全く見られなかったにも拘らず、ロサルタンはアテノロールに比べ25%のリスク軽減効果を有し、β-遮断薬よりARBが脳卒中発症予防の上で勝っていることが示された¹⁴⁾ (図10)。このことからロサルタンの効果が降圧のみではなく何らかの機序に起因した脳卒中発症リスクの低下作用を有することが推察された。実際、ARBには血液脳関門や神経細胞の保護、酸化ストレス抑制などの脳神経保護効果があることは実験的には知られている。さらに、軽症の高血圧を有する70歳から89歳までの高齢者を対象としたカンデサルタン (candesartan cilexetil) の大規模臨床試験であるSCOPEが報告された¹⁵⁾。カンデサルタンによる血圧降下の程度は偽薬群に比して収縮期血圧で3.2mmHg、拡張期で1.6mmHgと一応有意ではあるものの小さな差でしかなかった。致死性を含む全脳卒中、心筋梗塞および心血管イベントなどにおいてはいずれも有意なリスク軽減効果はみられなかったものの、非致死性脳卒中に関しては28%の有意なリスク減少効果が示された。また、SCOPEでは、カンデサルタン内服によって軽度の認知機能低下例における更なる知的機能低下の抑制効果があることも示され (図11)、同薬の降圧剤としての有用性と同時におそらくはARBに共通の神経保護効果による知的機能の低下抑制を有する点が注目される。

まとめると、脳卒中の予防のための降圧治療は極めて重要であり、ACE-IないしARB、降圧利尿薬、そしてCa拮抗薬などの降圧薬を積極的に併用しつつ十分な降圧をはかることが肝要である。ただ

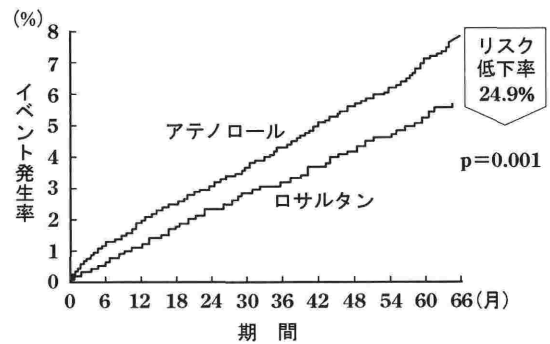


図10 LIFEにおけるロサルタンとアテノロールの致命的・非致命的脳卒中発症率の比較
ロサルタンはアテノロールと血圧降下作用が全く同等であったにも拘らず、脳卒中の発症を有意に低下させた。出典は、Dahlöf B, et al: Lancet 2002; 359: 995(一部改変)。

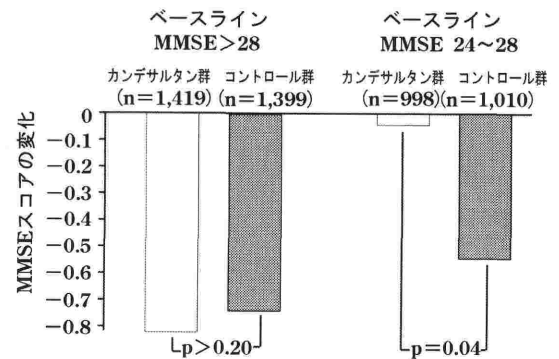


図11 SCOPEにおけるMMSEスコアの変化
MMSE (Minimental state examination)が30点中28点より高得点の認知機能正常例においては、カンデサルタン群とコントロール群 (いずれの群も適宜利尿薬併用) の間に観察期間中のMMSE低下幅に有意差はなかったが、24から28点の軽度認知機能低下例についてはカンデサルタン群はコントロール群よりMMSEスコアの低下幅が有意に減少した (Intent-to-treat解析による)。出典は、Lithell H, et al: J Hypertension 2003; 21: 875(一部改変)。

し、むやみな降圧治療は、めまいや頭痛、頭重感もしくは軽度の注意力や反応性の低下といった脳循環障害に基づく日常生活動作 (ADL) の障害を惹き起こすことはしばしば経験するところであり、さらに血行力学的機序による脳梗塞の発症を来す可能性を常に考慮しておかねばならない。したがって、とくに脳卒中の既往を有する例および高齢者においては、主幹動脈病変の有無、臨床病型を考慮して、個々の患者にとって適正な降圧目標

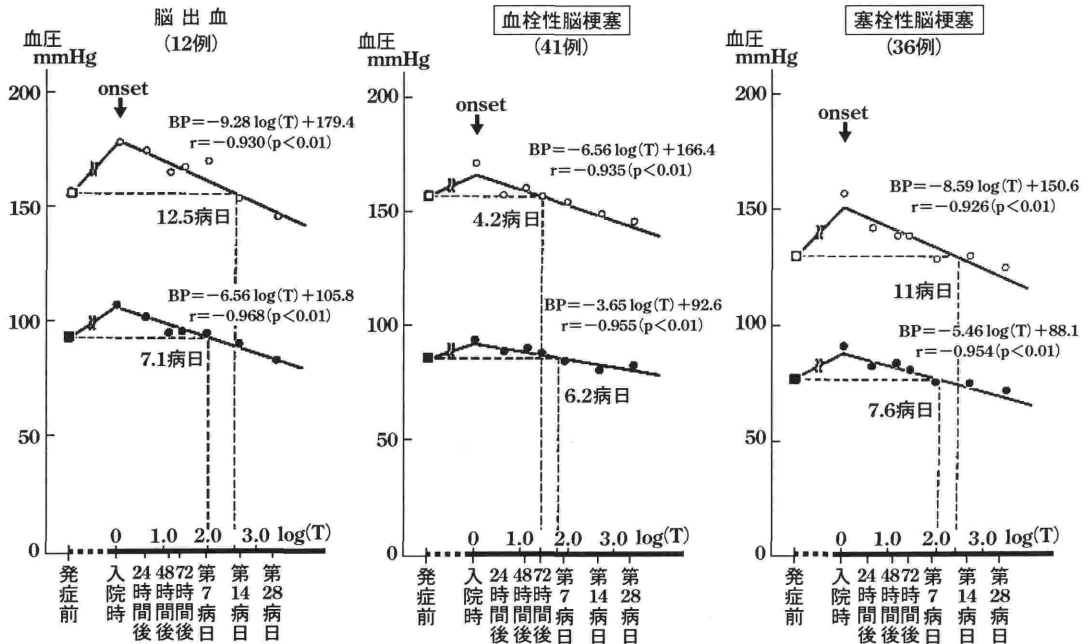


図12 脳卒中病型ごとの急性期の血圧値の自然推移

脳出血、血栓性脳梗塞および塞栓性脳梗塞のいずれにおいても、経過時間を対数軸とすると線形的に血圧値が低下することがわかる。発症前値へ復するまでの日数は、収縮期血圧/拡張期血圧で、脳出血は12.5/7.1病日、血栓性梗塞は4.2/6.2病日、塞栓性梗塞は11.0/7.6病日であり、血圧降下度が最も大きいのは脳出血であり、いずれの病型でも収縮期血圧は拡張期血圧より降下度が大きかった。出典は、清水隆雄ら：脳卒中 1988; 10: 577(抄録)

値はどの程度かきめ細かい配慮が必要であろう。

脳卒中急性期の降圧療法

次に、脳卒中急性期の高血圧治療について述べる。我が国の高血圧治療ガイドライン2000に示された脳血管障害急性期の高血圧治療の指針によれば、血圧220/120mmHg以上などの極めて高い場合以外には降圧すべきではないことや降圧目標は掲げてある³⁾が根拠は示されていない。我々の施設における脳出血急性期の血圧の自然推移を調べたデータを示す(図12)。脳出血急性期の血圧は、180/100mmHg台と高値であるが、入院後は自然に降下し収縮期血圧は約2週間、拡張期血圧は約1週間で前値に戻る。アルゴン吸入法による全脳血流測定より得られたデータによると、急性期の脳出血において、自動調節能の下限域は急性期に上昇している血圧値の80%で、しかも、発症前の血圧値にほぼ一致する¹⁵⁾というもので、先に示したガイドラインでの脳出血での降圧目標と一致している。おそらくこの古いデータはヒトでの降圧目標に理論的根拠を与える数少ないデータの一つと思

われる。次に脳虚血の場合であるが、一般に脳梗塞急性期にはペナブラ(penumbra)と呼ばれる機能不全に陥っているが血流はわずかに残存し可逆性を有する組織が存在しており、その部分の脳組織の回復を図ることが治療目標となる。そのような領域の存在期間は虚血の程度にもよるが最短で3時間程度、長くても約半日でそれほど時間的猶予はないと考えられている。また、脳梗塞急性期にはペナブラを含む梗塞の領域は自動調節能が破綻した状態にあることが想定され(図3)、血圧降下は即脳血流低下につながり、よって梗塞による壊死巣の拡大に直結すると推察される。一方、脳梗塞急性期の自然経過による血圧変動のデータ(図12)では、血栓性梗塞では塞栓性梗塞より入院時の血圧は高いものの、その後の変化ではいずれの群も低下し、発症前の値には前者で1週間弱、後者では10日余りで到達する。この血圧変化はあくまで自然経過なので、その解釈として脳梗塞急性期の血圧上昇は生体の防御機構であり、下げてはならないと多くの脳卒中専門医は考えている。一方で、脳出血と同じ立場に立てば、脳主幹動脈の閉

二次エンドポイントの比較		
	プラセボ	カンデサルタン
一次イベント	n = 31 18.7%	n = 17 9.8%
全死亡	12	5
脳血管系イベント	19	13
心血管系イベント	10	2
肺動脈塞栓症	1	1

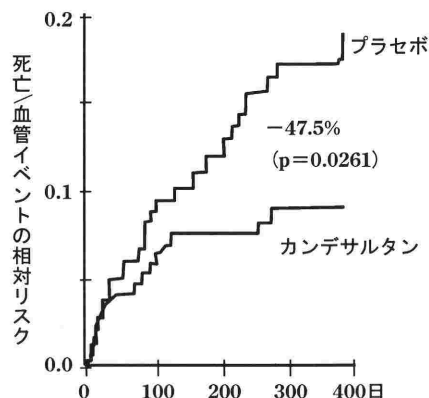


図13 ACCESSにおける二次エンドポイント(12ヵ月後)および心血管イベント発症リスクの比較

カンデサルタン(脳梗塞発症初期よりのカンデサルタン内服)群はプラセボ(発症初期のカンデサルタン非内服)群に比べて、1年後の二次エンドポイントにおける心血管イベントの発症を47.5%有意に抑制した。

出典は, Schrader J, et al: Stroke 2003; 34: 1699(一部改変)

塞や狭窄がなければ、急性期であっても発症前の値までであれば降圧の危険は少ないのではないかと、もしそれで機能予後に悪影響を及ぼさないのであればある程度の降圧はかまわないのでは、という考えも根強く耳にする。そのような観点から、LIFEやSCOPEなどを踏まえ、神経組織保護効果が期待されるARBを脳梗塞急性期より用いて、長期的な機能予後の改善がはかれるか否かを検討するACCESS(Acute Candesartan Cilixetil Evaluation in Stroke Survivors)が実施された¹⁶⁾。脳梗塞急性期入院例のうち、主幹動脈病変や心房細動がなく、血圧200/110mmHg以上の高値が1日以上持続する例を対象として、早期よりカンデサルタン投与により降圧をはかることが有益かどうか検討された。その結果、3ヵ月後の一次エンドポイントに差は見られなかったものの、1年後の二次エンドポイントでは心血管系イベントのリスク低減効果が急性期からのカンデサルタン服用群では非服用群に比べて47.5%みられ、同薬の脳梗塞急性期からの使用は安全かつ有効であることが示された(図13)。

まとめ

以上から、現時点における脳卒中合併例の降圧治療戦略として、脳出血においては急性期から十分な降圧を行い、慢性期にも継続する。その降圧目標は、急性期は収縮期血圧で160mmHg以下ないし入院時の血圧が200mmHg以上の場合には、その値の80%まで降圧する。慢性期は、140/90mmHg未満が望ましい。一方、脳梗塞の場合には、

発症10日以内の急性期には原則として降圧は行わない(3日以内は禁忌)。ただし、他の合併症(例えば、解離性大動脈瘤、血圧高値による重症化した心不全など)によって降圧が急務と考えられる際には、内服可能であればARBが薦められる。目標は入院時血圧の85%が妥当と考えられる。慢性期には、ACE-IないしARBを第一選択として適宜降圧利尿薬ないしCa拮抗薬を併用して、緩徐かつ適正に降圧する。一般に目標血圧は、脳出血の場合と同様であるが、脳梗塞の際には臨床病型や主幹動脈病変の有無を必ず考慮すべきであり、75歳以上の高齢者や主幹動脈病変を有する患者においては、常に脳循環障害の発現を考慮し過度の降圧は避けるべきである。

文献

- 1) 藤島正敏: 日本人の脳血管障害. 日内会誌 1996; 85: 1407-18.
- 2) Chobanian AV, et al: The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. JAMA 2003; 289: 2560-72.
- 3) 日本高血圧学会治療ガイドライン作成委員会: 第7章臓器障害を合併する高血圧の治療. 1)脳血管障害. 高血圧治療ガイドライン2000年版. 東京: 日本高血圧学会; 2000. p.45-6.
- 4) Rodger A, et al: Blood pressure and risk of stroke in patients with cerebrovascular disease. BMJ 1996; 313: 147.
- 5) Irie K, et al: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 1993; 24: 1844-9.

- 6) Moriwaki H, Uno H, Nagakane Y, et al: Losartan, an angiotensin II(AT₁) receptor antagonist, preserves cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of stroke. *J Hum Hypertens* 2004 May 6 [Epub ahead of print]
- 7) PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke of transient ischemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
- 8) PROGRESS Collaborative Group: Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-75.
- 9) PROGRESS Collaborative Group: Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease: a randomized controlled trial. *Stroke* 2003; 34: 2333-8.
- 10) Chapman N, et al: Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS Trial. *Stroke* 2004; 35: 116-21.
- 11) Lithell H, et al: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principle results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
- 12) Staessen JA, et al: Cardiovascular protection and blood pressure reduction. a meta-analysis. *Lancet* 2001; 358: 1305-15.
- 13) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: 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: 2981-97.
- 14) Dahlöf B, et al: Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
- 15) 金子尚二ら: 急性期高血圧性脳出血例における降圧限界-脳循環動態の面よりの検討-. *脳卒中* 1988; 10: 111-7.
- 16) Schrader J, et al: The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 2003; 34: 1699-703.