

特別企画

医療 三社協会の

座談会

降圧薬の併用療法

高血圧は心血管系疾患のリスクファクターであり、脳血管性疾患、脳卒中などの発症、進行抑制のためには血圧コントロールが重要と考えられている。しかし実際には、降圧薬の単剤投与による降圧目標達成は難しく、大規模臨床試験においても3~4剤を併用している実情がある。

そこで、脳・心・腎の各領域において第一線でご活躍中の先生方にお集まりいただき、ガイドラインおよび大規模臨床試験での併用療法、併用療法の考え方と実際、併用療法におけるAT1受容体拮抗薬(ARB)の位置付けについて議論していただいた。

出席者

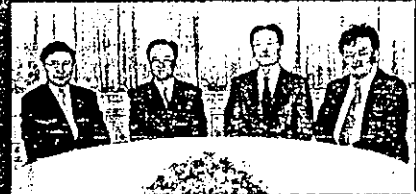
光山 勝彦氏(代会) 順天堂大学大学院生体機能薬理学教授

井林 雪郎氏 九州大学大学院内臓機能内科学助教授

植田 真一郎氏 埼玉大学大学院 産薬制御医学専攻薬物作用制御学分野教授

栗山 哲氏 東京都済生会中央病院内科部長

(五十音順)



JNC7におけるStage 2に2剤併用を推奨

光山 高血圧患者の過半数は単剤では十分な降圧が得られず、併用療法が行われています。降圧薬を巡る議論は単剤同士と比較に終始し、なかなか併用療法まで進みませんが、よりよい高血圧治療を目指すためには、併用療法は避けて通れない、最も重要な課題と宮つてもよいでしょう。本日は「降圧薬の併用療法」に焦点を絞り、各領域において第一線でご活躍中の先生方のご意見を伺いたいと思います。



光山 勝彦氏

最初に、併用療法を積極的に推進しているJNC7の解説をしていただけますか。

植田 JNC7は、これまで作成された他の欧米のガイドラインに比べ、非常に簡潔に書かれています。特徴としては、ALLHATのエビデンスを基本とし、薬剤選択で利尿薬を優先している点と、医療経済について重視している点が挙げられます。JNC7の高血圧治療アルゴリズムでは、Stage 2の高血圧(収縮期血圧

160mmHg以上または拡張期血圧100mmHg以上)には、最初から2剤併用が推奨されています(図1)。組み合わせとしては、利尿薬をベースに、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬、Ca拮抗薬などを追加する方法を勧めています。

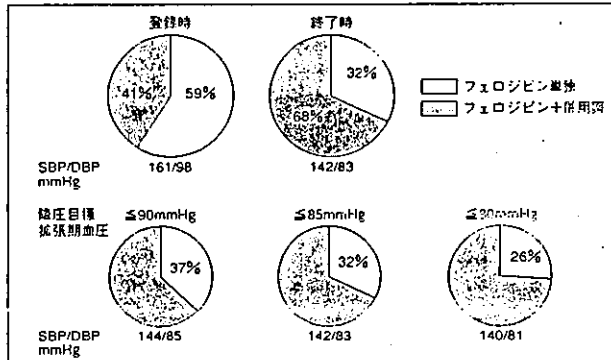
HOT Studyにおける2剤併用療法

光山 続いて、おこな大規模臨床試験における併用療法について見てみたいと思います。井林先生、HOT Studyについて、併用療法の観点からご説明ください。

井林 HOT Studyは、拡張期血圧100~115mmHgの50~80歳の高血圧患者1万8,790例を対象に、降圧目標拡張期血圧を90mmHg以下、85mmHg以下、80mmHg以下の3群に分けて予後を比較した試験です。使用された主要降圧薬は、Ca拮抗薬フェロジピン、また、併用薬としてβ遮断薬、ACE阻害薬などが使用されています。

発症時のフェロジピン単剤投与率は59%でしたが、終了時にその割合は32%に減少し、多剤併用が68%を占めました(図2)。また、より厳格な降圧を目指した群ほど併用率が高く、80mmHg以下群では、3/4が降圧

図2 降圧目標達成のための併用療法の必要性



薬を併用していました。光山 脳卒中の再発抑制効果を検討した、PROGRESSはいかがでしょうか。井林 PROGRESSは、脳卒中または一過性脳虚血発作の既往歴のある患者6,105例に、ACE阻害薬ペリンドプリルまたはプラセボを投与し、脳卒中の再発抑制効果を検討した試験です。脳卒中再発の相対危険度は、ペリンドプリルを中心とした次薬群で28%減少したものの、ペリンドプリル単剤投与の場合はプラセボ群との

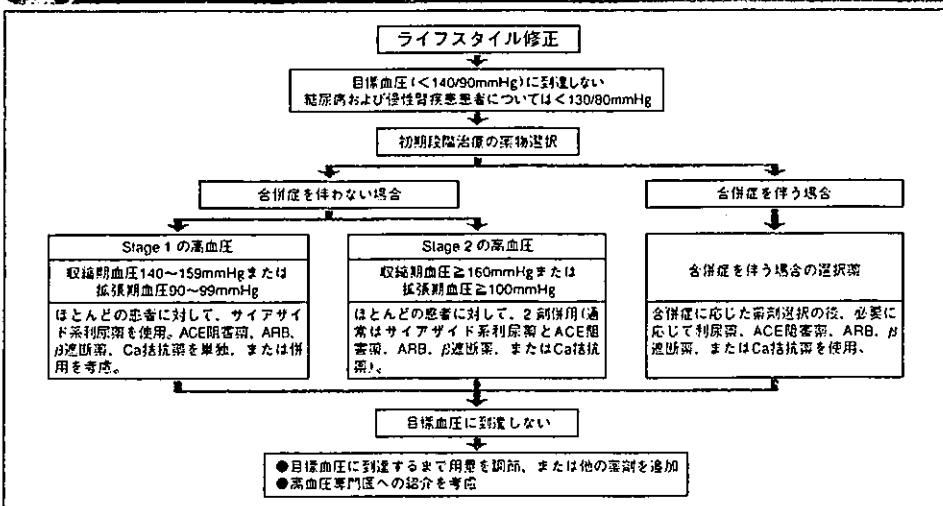
間ほとんど差がなく、利尿薬インタキサミドを併用した群でハザード比0.57を示し、相対危険度低下率が43%と大きかったことが指摘されています(図3)。PROGRESSでは、併用群のほうが降圧効果に優れ、それに伴う心血管系イベントの減少も認められています。

RENAALでは3剤にCa拮抗薬、利尿薬を併用

光山 次にRENAALについて、ご紹介ください。栗山 RENAALは、腎臓を合併した2型糖尿病患者1,513例に、ARBロサルタンまたはプラセボを投与し、腎臓保護効果を検討した試験で、日本人が約100例含まれています。血清クレアチニン2倍化、末期腎不全、死亡から成る一次エンドポイントは、プラセボ群と比べてロサルタン群で16%減少し、有意差が認められました。本成績では、降圧薬の併用率が78%で、ロサルタン群のうち、78%がCa拮抗薬を、84%が利尿薬を併用していました。光山 大規模臨床試験の併用療法について、ほかにご意見はございますか。

植田 大規模臨床試験の降圧目標値は140/90mmHg以下に定められていますが、ほとんどの試験で目標値に到達していません。こうした成績からも、限局的に降圧薬を併用して血圧低下を図ることが重要と考えられ

図1 JNC7における高血圧治療アルゴリズム



特別企画 ● 座談会 ● 降圧薬の併用療法

ます。
光山 JNC7では、利尿薬をベースに、積極的に併用療法を推奨していますが、やはり最初から併用すべきでしょうか。

植田 患者さんによっては利尿薬が適するかどうかわかりませんが、併用が原則という点には賛成です。

井林 久山町研究では、収縮期の発症は140/90mmHg以上で増加することが報告されていますので、やはり血圧は低いほうがよいでしょう。大規模臨床試験成績から、130/80mmHg以下がよいと考えられますが、単剤ではなかなかそこまで下げられません。併用により降圧を試みる事が多いのですが、利尿薬を最初に使うことはあまりありません。



井林 壽郎氏

光山 大規模臨床試験では、降圧薬を平均3剤ほど併用しているにもかかわらず、降圧目標値の達成が難しいという事で、最初から積極的に併用を考えていくべきですね。

基本は利尿薬少量とレニン抑制薬の組み合わせ

光山 併用療法の考え方と実際について、話を進めます。まず、併用療法の基本的な考え方について、聖山先生、お願いいたします。

聖山 血圧調節の二大順序として、

体液量依存性(V因子)と、レニン依存性(R因子)の重要性が指摘されています。このV因子、R因子を効率よく抑制することが、併用療法の基本的な考え方です。

V因子に作用する体液量減少薬(V薬)には、利尿薬、Ca拮抗薬、α遮断薬などがあります。一方、R因子に作用するレニン抑制薬(R薬)には、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬などがあり、V薬とR薬を上手に組み合わせることが重要となります。私見ですが、ESH/ESCガイドラインにおける併用の組み合わせ、一部のV薬+V薬となる例外を除き、ほとんどがV薬+R薬の組み合わせとなっています(図4)。

糖尿病性腎症におけるRA系抑制薬の有用性が高い

光山 病態別の併用療法について、ARBとACE阻害薬、またはCa拮抗薬、あるいは利尿薬の組み合わせを中心に、ディスカッションしていきます。

最初に、腎疾患併高血圧についてお話しください。

聖山 腎臓に関しては、MERIT研究で、高血圧の重症度が高いほど、腎不全に至る確率が高いことが報告されており、腎不全への進行抑制において、降圧療法の重要性が指摘されています。

高血圧の大規模臨床試験における降圧薬使用数と拡張期血圧の降

圧度についてまとめた成績では、拡張期血圧を10mmHg降下させるのに平均1.5~2剤、RENAALやIDNTなどでは、平均3.5~4剤の降圧薬が必要とされました(図5)。腎疾患進展抑制の大規模臨床試験では、降圧目標に達するために要した降圧薬は、3~4剤(平均3.3剤)となっています(図6)。

光山 糖尿病併高血圧については、いかがでしょうか。

聖山 糖尿病の発症、糖尿病性腎症の発現、進行、腎不全、透析への移行、死亡に至るまでのいずれのプロセスにおいても、レニン・アンジオテンシン(RA)系抑制薬すなわちR薬の有用性が、大規模臨床試

験により確立されています(図7)。

これは、近位尿管でのアンジオテンシンII濃度が、血液中よりも約1,000倍高く、全身RA系より局所RA系のほうが活性化しているためと考えられます。糖尿病モデルラットにおいても、腎尿管レニンmRNA発現亢進が認められており、糖尿病ではR因子が強いことが示唆されています。

J-HOME研究では、対象2,680例中、良好なコントロールが得られたのは、2割前後にすぎず、慢性腎不全患者に限ると、わずかに1割に低下したと報告されており、腎不全患者における血圧コントロールの難しさが指摘されています。

図5 高血圧の大規模臨床試験における降圧薬使用数

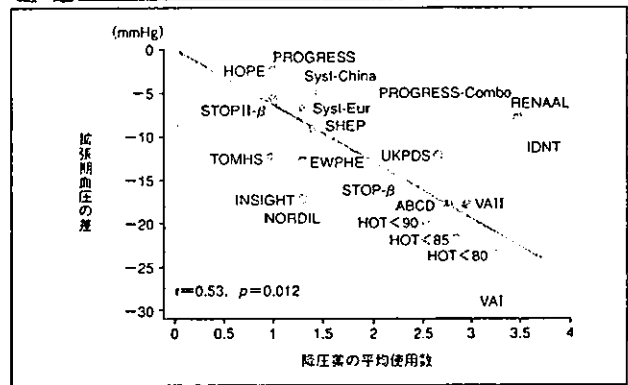


Fig 5 WJG on Hypertens Rep 4:4 (178-204, 2002)

図6 降圧目標に達するために要した降圧薬の数(腎疾患併高血圧の大規模臨床試験)

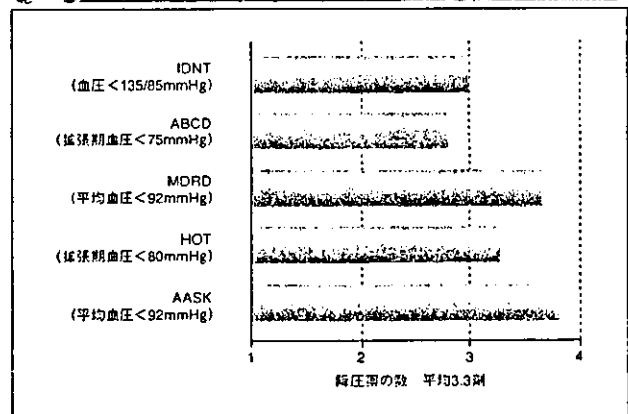
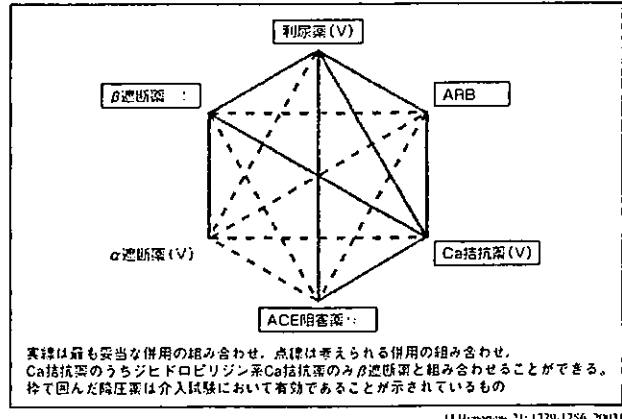


図4 「年齢、性別、人種別」降圧中減少率(ベリンドプリルム/インダパミド併用)

	再発数		ハザード比 (95%信頼区間)
	ベリンドプリルム	インダパミド	
年齢	65歳未満	125	0.46 (0.34~0.63)
	65歳以上	90	
性別	男性	113	0.58 (0.46~0.73)
	女性	37	
人種	東洋人	50	0.37 (0.27~0.52)
	非東洋人	100	
合計	150	255	0.57 (0.46~0.70)

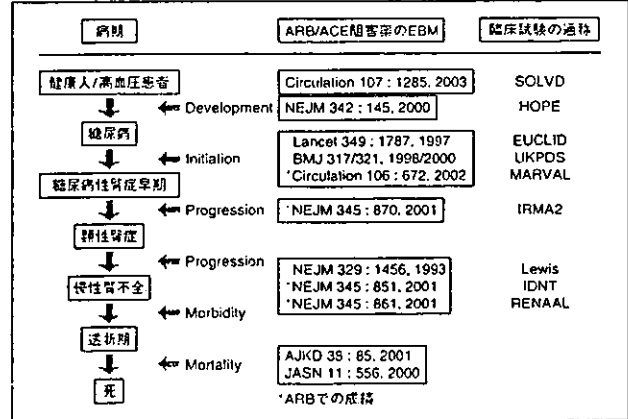
11th European Society of Hypertension meeting, 2001

図4 降圧薬併用の組み合わせ(ESH/ESCガイドライン)



J Hypertens 21: 1779-1786, 2003

図7 糖尿病性腎症におけるRA系抑制薬の有用性



特別企画 ● 座談会 ～ 降圧薬の併用療法 ～

ARBとACE阻害薬の組み合わせを推奨

栗山 併用薬の組み合わせについてですが、R薬+R薬、すなわちARBとACE阻害薬の組み合わせは、RossoらがIgA腎症において、併用のほうが各薬剤単独よりも蛋白尿減少作用が強力であったと報告しています。2型糖尿病性腎症を対象としたCALM研究においても同様に、ARB単独、ACE阻害薬単独よりも両薬剤併用のほうが、尿アルブミン排泄量減少率が大きいという成績が示されました(図8)。さらに、非糖尿病を対象としたCOOPERATE研究において、単独よりも併用のほうが高い腎生存率が認められています。

以上、慢性腎疾患におけるARBとACE阻害薬の併用療法をまとめると、いずれの試験においても良好な成績が示されています(表1)。

R薬とV薬の組み合わせについては、ARBまたはACE阻害薬にCa拮抗薬を追加することにより、蛋白尿が減少したという成績があります。慢性進行性腎疾患におけるRA系抑制薬(ARBまたはACE阻害薬)とCa拮抗薬の併用についての臨床成績をまとめると、併用効果「有」のほうが多く、RA系抑制薬とCa拮抗薬の併用も効果的と考えられます(表2)。

自験例では、ARB+Ca拮抗薬+利尿薬の3剤組み合わせが腎機能に好影響を与えることが認められています。ARB+ACE阻害薬も有用なのですが、軽度の首血と高カリウム血症の副作用が見られることから、腎疾

患に対してはR薬をベースにCa拮抗薬を追加するほうがよいと考えています。

光山 利尿薬追加のベネフィットについては、いかがでしょうか。

栗山 腎疾患では、体液が貯留し、V因子が強くなりますので、それを改善することが期待できます。また、第一選択薬がR薬であることが多いわけですが、そこに第二選択として、V薬を加えることはリーズナブルと考えるでしょう。特にCa拮抗薬は舌うに及ぼす、少量ならループ利尿薬もカリウム低下は軽度で、代謝系への影響がマイルドですから、有効性が高いと考えられます。

脳血流自動調節能の低下域を下げるCa拮抗薬とACE阻害薬が重要

光山 脳卒中合併高血圧における併用療法について、井林先生、お願いします。

井林 脳卒中合併高血圧治療では、まずCa拮抗薬を投与することが多く、さらにARBやACE阻害薬を追加するパターンが一般的です。

Ca拮抗薬が使用される理由としては、強力な降圧効果のほか、無症状性脳梗塞や脳室間隔欠損(IVH)を減少させるという成績が挙げられます。ただし、認知機能障害の抑制効果については、Ca拮抗薬だけでなく、ARBやACE阻害薬にも認められることがSCOPEやPROGRESSなどで報告されており、RA系抑制薬も十分に期待できます。

光山 脳卒中における降圧療法で感

感されるのは脳虚血ですが、その観点から見た降圧薬の選択については、いかがでしょうか。

井林 脳血流自動調節能の低下域を下げる降圧薬には求められていますが、Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBはその条件を満たしており、十分に使用可能です。なお、利尿薬投与により血圧を下げすぎで脳虚血を誘発する可能性は、一般に首われるほどは多くないと思いますが、脱水や代謝性副作用のリスクから、投与するのであれば少量追加という形になるでしょう。

光山 具体的には、どのような組み合わせが多いのでしょうか。

井林 現状を申し上げますれば、Ca拮抗薬+RA系抑制薬、その次の段階で追加するのがβ遮断薬またはα遮断薬で、利尿薬はさらにその次の



植田真一郎氏

結果から、利尿薬とRA系抑制薬の組み合わせは有用と考えられますが、おかげで利尿薬があまり使われていません。今後、日本人における利尿薬の有効性、安全性が確認され、エビデンスが蓄積できれば、使用される可能性が広がると考えられます。特に、ラクナ梗塞、心原性脳虚血などは、利尿薬を少量加えてもリスクは少ないと思います。

脳虚血領域ではβ遮断薬とACE阻害薬が重要

光山 それでは、心疾患合併高血圧における併用療法について、植田先生、お願いします。

植田 心疾患では、心筋梗塞の再発抑制効果が初めて証明された薬剤として、β遮断薬の重要性が認識されています。また、ACE阻害薬の有効性に関するエビデンスも多く、β遮断薬とACE阻害薬が高く評価されています。

そこにARBがどう入ってくるかですが、まず、ACE阻害薬と併用することが効果的であるケースが考えられます。また、咳による副作用でACE阻害薬が使用できない場合にも、ARBが選択されることとなります。ただし、VALIANTなどを

見ますと、用量設定が難しいようですね。

光山 心肥大やリモデリングの抑制、心不全の抑制などの観点からは、いかがでしょうか。

植田 RA系抑制薬が有効というエビデンスはありますが、どの薬剤をどのくらい使用すればよいかが問題になると思います。

光山 脳卒中領域では、歴史的にCa拮抗薬が汎用されてきましたが、心疾患の領域では短時間作用型Ca拮抗薬の心臓への悪影響が懸念されています。また、脳卒中ではあまり使用されていない利尿薬が、心不全では第一選択になるなど、脳卒中合併高血圧治療とは、対照的な部分があります。

植田 例えは心筋梗塞から心不全に至る過程を抑制する場合、利尿薬は欠かされません。アルドステロン拮抗薬のエビデンスも報告されており、V薬は有用でしょう。β遮断薬の使用頻度も高いですね。従来、Ca拮抗薬は心拍数を増加させる可能性がありましたから、虚血によっては避けたほうがよいかもしれません。

脳虚血・腎臓すべてでエビデンスがせなし降圧薬

光山 各領域のお話をさせていただきましたので、総合的に見ると、脳虚血領域では、脳血流自動調節能を改善し、血圧を下げるということが重要というお話をしました。

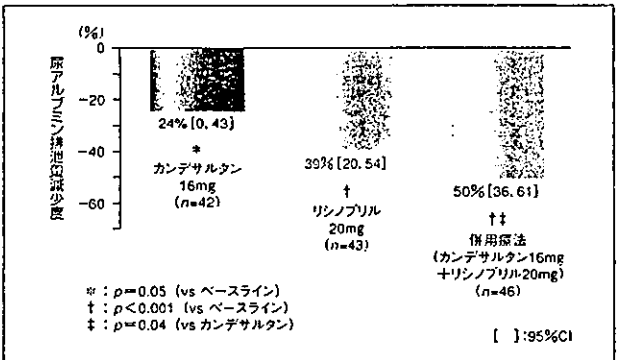
井林 とにかくまずは血圧を下げないと脳卒中は減少しません。ですから、これまでの治療では血圧を下げていた。心で、降圧効果の高い薬剤を使ってきました。

ただし、降圧しても脳卒中が必ずしも減少していないのは、降圧がまだまだ不十分ということもありましょうが、糖尿病、脂質血症、肥満などのいわゆるマルチプルリスクファクターが増加しているためと考えられます。そうしたリスクに対応することも、これからは必要になるでしょう。

光山 SCOPEやLIFEで、降圧を超えた脳保護作用がARBに認められています。今後、さらにエビデンスを積み重ねる必要がありますね。

植田 心臓に対しても降圧はメリッ

図8 2型糖尿病性腎症におけるARBとACE阻害薬併用療法による蛋白尿減少率



Mogensen CE et al. BMJ 321:1440-1444, 2000

表1 慢性腎疾患におけるARBとACE阻害薬併用療法

Table with 5 columns: 報告者 (Reporter), 対象 (Target), 併用薬 (Combination), 併用効果の有無 (Effectiveness), 文献 (Reference). Rows include Zoccali, Russo, Ferrari, Heberl, Mogensen, Tylicki, Rossing, and Jacobsen.

※【併用効果あり】とは相乗(加)的抗蛋白尿効果を表す。

表2 慢性進行性腎疾患におけるRA系抑制薬(ARBまたはACE阻害薬)とCa拮抗薬併用療法

Table with 5 columns: 報告者 (Reporter), 対象 (Target), 併用薬 (Combination), 併用効果の有無 (Effectiveness), 文献 (Reference). Rows include Stornello, Bakris, Fogari, Bakris, Shighihara, Bakris, and Kuriyama.

※【併用効果あり】とは単剤に比べ相乗(加)的抗蛋白尿効果を表す。

特別企画 ● 座談会 ● 降圧薬の併用療法

トとなりますが、心筋梗塞やリモデリングなどの病態には、やはりV薬よりも、ARBやACE阻害薬などのR薬が中心になると思います。
光山 脳・心・腎に共通して言えることは、併用する場合、R薬は欠かせない。必ず1剤はR薬ということですね。

高齢者高血圧にCa拮抗薬+ARB

光山 次に、高齢者高血圧における降圧薬の併用療法に話を進めたいと思います。
井林 70歳以上の高齢者のMRI所見では、10人中3人に無症候性を含めた脳梗塞が認められます。高血圧などの既往がある症例に限ると2人に1人の割合で病変が現れます。

ARB、ACE阻害薬、Ca拮抗薬はいずれも高次脳機能障害の進行を抑制する成績が示されていますので、高齢者でも、これらの薬剤を用いて積極的に降圧を図ったほうがよいと考えています。

光山 利尿薬はいかがでしょうか。
井林 高齢者で、なかなか降圧が得られにくい場合には、少量の利尿薬を追加併用するケースがあります。

植田 エビデンスの観点からは、利尿薬とCa拮抗薬はプラセボ対照試験で有効性が確立されていますので、重要な薬剤と評価しています。しかし、わが国では高齢者に対する利尿薬の使用経験が少なく、一般化していません。

RA系抑制薬は十分なエビデンスがありますが、β遮断薬はネガティブなデータがあり、第一選択にはなりにくいですが、粟山 高齢者は比較的V因子が強いので、第一選択はV薬となるでしょう。高齢者に腎硬化症が多いことなどを考え合わせると、まずV薬から始めて、R薬を追加していく形でよいと思います。

光山 どのV薬が勧められますか。
粟山 利尿薬は低カリウム血症や耐糖能への影響があり、さらにプラスミノゲン活性化阻害因子(PAI)-1活性を上げ血栓促進傾向に至ることが報告されていますから、Ca拮抗薬が比較的安安全全でしょう。

とが報告されていますから、Ca拮抗薬が比較的安安全全でしょう。
光山 降圧効果を重視した場合、どの組み合わせがよろしいでしょうか。

粟山 日本人は塩分摂取量が多く、V因子が強いので、V薬のCa拮抗薬とR薬のARBの組み合わせが勧められます。



粟山 哲氏

光山 海外ではARBと利尿薬の合剤が発売されており、その組み合わせが推奨されていますが、わが国ではあまり評価されていませんね。

植田 LIFEでは、β遮断薬+利尿薬より、ARB+利尿薬のほうが低カリウム血症が少ないことが証明されています。お互いのデメリットを相殺し、メリットを増強させる作用が期待できます。わが国でも今後、エビデンスや使用経験を積み重ねていけば、ARBと利尿薬の組み合わせが増えると考えられます。

降圧効果に優れるオルメサルタン

光山 最近では、降圧効果に優れ、忍容性も良好で、臓器保護のエビデンスも集積されつつあるARBに期待がもたれています。現在、わが国では、ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタンの4剤が使用されていますが、欧米では降圧効果に優れることから、オルメサルタン(オルメサルタンメドキシニル:オルメテック)の評価が高いですね。

植田 オルメサルタンは、AT1受容体選択性が高く、降圧効果に優れるARBとして注目されています。臨床的には、オルメサルタン20mg/日の24時間血圧に対する成績は、投与開始1週目から収縮期血圧、拡張期血圧ともに降圧効果が優れていることが報告されています(図9)。

また、オルメサルタン、Ca拮抗薬アムロジピン、プラセボを投与し、投与開始8週後の24時間自由

動下血圧測定(ABPM)降圧目標(収縮期血圧130mmHg未満、拡張期血圧85mmHg未満)の達成率を見たところ、収縮期血圧、拡張期血圧ともにオルメサルタンの降圧目標達成率が優れることが認められています(図10)。

HOPEなどで24時間降圧の重要性が指摘されていますが、オルメサルタンは24時間血圧を低下させる成績もあり(図11)、有用性が期待されます。

脳血管領域では降圧効果が重要

光山 オルメサルタンは、降圧効果に優れ、しかも持続時間が長く、24時間降圧が期待できることから、ARBも薬剤によって差が見られる可能性がありますね。

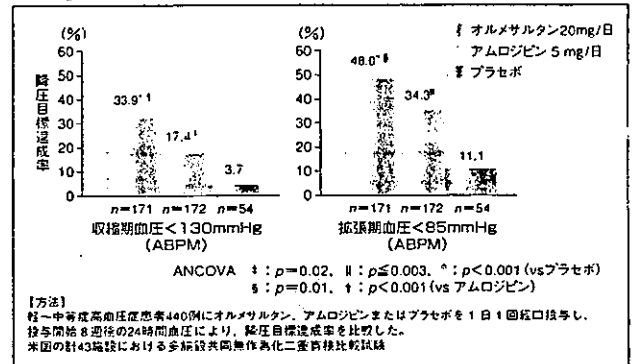
井林 脳卒中では、降圧が最も重要ですから、従来より降圧効果に優れるCa拮抗薬が汎用されてきました。Ca拮抗薬と比べて降圧効果に遜色のないARBが登場し、しかも効果発現が早いということになれば、今後、脳卒中領域でも第一

選択薬としてARBの使用機会が増える可能性があります。また、ARBの使用は、代償系副作用、仮面高血圧、早朝高血圧などの問題解決にもつながると期待されます。
光山 降圧薬の併用療法は、患者ごと、病態ごとに異なり、1つの単純な答えが出せるような問題ではありません。しかし、粟山先生からご紹介いただきましたV薬、R薬に分類して組み合わせることは、鑑論的には最も効果的だと考えられます。V薬としてはCa拮抗薬、R薬としてはRA系抑制薬ARB、ACE阻害薬が代表的薬剤となりますが、これらの組み合わせは実際に行われており、推奨できますね。

利尿薬に関しては、悪いというエビデンスはありませんが、使用経験が少なく、習熟していない点の問題として挙げられます。利尿薬は医療経済的にも優れていますから、今後、RA系抑制薬、Ca拮抗薬などとの併用について、わが国のエビデンスの集積が望まれます。

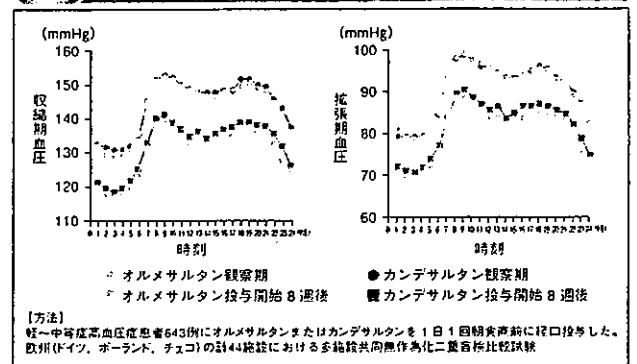
本日は、貴重なお話をありがとうございました。

図10 降圧目標達成率(投与開始8週後)



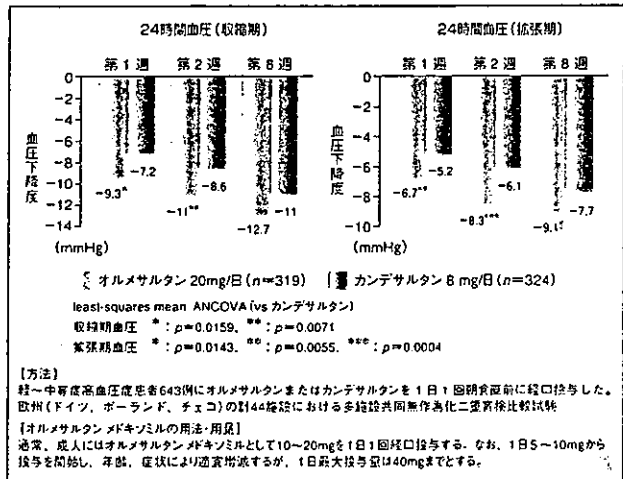
(Chrysant SG et al: J Hum Hypertens 17: 425-432, 2003)

図11 24時間血圧の推移(投与開始8週後)



(Brunner HR et al: Clin Drug Invest 23(7): 419-430, 2003)

図9 降圧効果の推移(投与開始1, 2, 8週後)



(Brunner HR et al: Clin Drug Invest 23(7): 419-430, 2003)

34~37ページは三共株式会社の提供です

田川 医報



脳卒中の診断と治療

九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 助教授 井林 雪郎

はじめに

脳卒中は我が国の死因の第3位に位置し、総医療費の約1割（2兆円）が注ぎ込まれる代表的国民病の一つである。その患者数は約200万人を越え、脳卒中予備群ともいえる高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化性疾患はさらにその10倍以上の数に達する。最新の医療技術や診断機器の進歩、さらには最大のリスクである高血圧の病態解明や新規降圧薬を含めた血压管理の普及により、脳卒中の死亡率ならびに発症率は年々低下しつつある。反面、欧米化した食生活や運動不足、ストレス社会などを背景とした生活習慣病の台頭に加え、高齢化人口の急増も相俟って、後遺症に悩む脳卒中患者数は増加の一途を辿っているのが現状である（図1）。


	<h3>脳卒中とは？</h3> <p>脳卒中 は脳血管がやられる 病気 ⇒ すなわち 脳発作 Brain Attack である</p>
<ul style="list-style-type: none"> • 疾病別死因の第3位（全死亡の約15%） • 毎年 15万人が死亡、患者数 約200万人 • 毎年 およそ45万人前後の日本人を襲う • 2/3は 65歳以上の高齢者層におこる • 発症1年で死亡、要介助、自立が 1/3ずつ • 後遺症を残しやすく、身障性疾患の 約25% • 全医療費の 約10%、70歳以上で 約20% 	

図1

脳梗塞の3つの臨床病型の特徴と診断

脳卒中の7-8割を占める脳梗塞は、以下に示す3つの臨床病型に分類される。

1) アテローム血栓性脳梗塞

比較的太い主幹動脈の粥状硬化や粥腫が原因

で起こる脳梗塞で、血小板血栓が重要な因子となり、特徴として安静時や脱水時に発症しやすく、数時間から数日かけて徐々にかつ段階的に進行する。

2) 心原性脳塞栓症

心房細動などの不整脈や心筋梗塞その他の心疾患が原因で、心腔内に生じた栓子が内頸動脈や椎骨動脈を介して血管分岐部を突然閉塞することで発症する。比較的大きな皮質枝を巻き込んだ梗塞巣を生じるため、一般に皮質症状を伴う重症例が多い。

3) ラクナ梗塞

CTやMRI上、脳深部にみられる長径1.5cm未満の小さな梗塞で、一般に長期の高血圧に起因し、穿通動脈の細小動脈硬化が原因と考えられている。神経症状は軽いが、高齢者や糖尿病患者などでは進行するケースが全体の約2-3割にみられるので留意すべきである。我が国では脳梗塞全体の約半数を占め、3病型の中では最も多いタイプである。

脳梗塞の治療

急性期治療

急性期脳卒中患者に対しては、救急処置ならびに初期診断（病型診断、脳梗塞ならばさらに発症機序の推定、責任病巣の確定診断など）を迅速に行い、全身管理と病型・病期に応じた特殊治療に移る。

図2に病型別脳梗塞の治療指針を示す。発症3時間以内の心原性脳塞栓症に対する血栓溶解療法は、日本ではt-PAが保険適応でないため

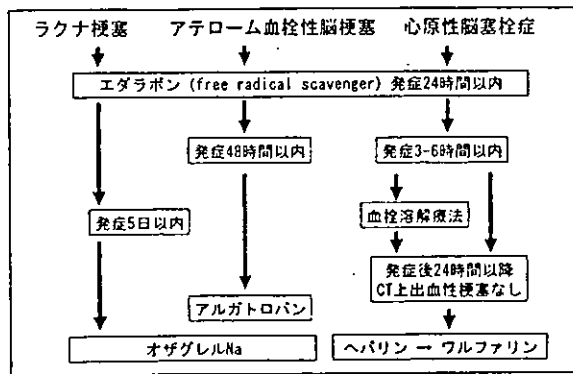


図 2

高用量ウロキナーゼ (30~42万単位) の局所動注療法などを試みる施設もある。最近、急性期脳梗塞に対するアスピリンの投与が、早期再発率あるいは長期予後を改善するという報告が相次いだ。我が国では脳血栓症急性期にトロンボキササン A₂ 合成阻害薬 (オザグレル Na; 80mg/回を 2 時間かけて点滴静注、1 日 2 回、14 日間投与) が使用されている。また、発症後 48 時間以内の脳血栓症に対し、選択的抗トロンピン薬 (アルガトロバン; 2 日間 60mg/日で持続点滴静注、以後 5 日間 10mg/3 時間を 1 日 2 回投与) も用いられる。

心原性脳塞栓症では急性期再発率が高く、心腔内血栓形成抑制に抗凝血薬療法が有効なことから、早期の再発予防にヘパリンを投与する (1~1.5 万単位/日を持続点滴静注しながら APTT を前値の 1.5~2 倍または 60~80 秒程度に調整、1 週間以内にワルファリンに切り替え PT-INR を 1.6~2.6 程度に維持する)。

その他、高齢者では合併症を併発しやすく、消化管出血、嚥下性肺炎や尿路感染症などの感染症、褥瘡などにも注意を払うべきであろう。

慢性期治療

①抗凝血薬療法

非弁膜症性心房細動を伴う脳塞栓症の再発予防には、低用量のワルファリンを投与し PT-INR の値を 2.0 前後に保つ。ワルファリン禁忌症例では代わりに抗血小板薬を用いることもあるが、機械弁や人工心臓装着者などでは PT-INR の値は 3.0 以上の高めにセットする。

②抗血小板薬療法

アテローム血栓性脳梗塞あるいは一過性脳虚

血発作 (TIA) 患者では、低用量のアスピリンあるいはチクロピジンなどにより再発予防を試みる。メタアナリシスの結果、これらの抗血小板薬投与により非致死性脳卒中の発症は血栓性疾患に罹患した高リスク患者全体では 31% 減少し、脳梗塞・TIA 患者に限っても 23% 減少することが示されている。ラクナ梗塞では主幹動脈の動脈硬化性病変の合併やその程度などを参考に、抗血小板薬療法を行うことが少なくないが、あくまでも原因となる高血圧の管理がまず第一である。

③降圧治療

脳梗塞の再発予防にも降圧療法が有効と考えられるが、至適血圧レベルは個々の症例で異なり画一的には決められない。原則的には、2~3 カ月をかけて最終降圧目標の 140/90mmHg 未満を目指す。最近の PROGRESS 試験の成績をみると 130/80mmHg 前後の降圧により有意な再発率の低下が示されている。降圧薬としては脳血管拡張作用、脳血流改善作用を有するカルシウム拮抗薬、脳循環自動調節能改善作用のあるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬などが使われることが多い。JNC-7 (米国合同委員会 7 次報告) では利尿薬も推奨されているが、我が国では今のところ脳卒中再発予防に対し併用されることは必ずしも多くはない。

④頸動脈内膜剥離術

内頸動脈高度狭窄例では、本法が脳梗塞再発に対し予防効果があると報告されている。外科の手術成績が良好 (周術期事故発生率が 3~6% 以内) という前提のもと、症候性で狭窄率が 70% 以上、無症候性で 60% 以上の場合に、術後の脳梗塞再発のリスクが低下するといわれている。

終わりに

最近の日本では、食生活や生活様式がすっかり欧米化し、高血圧以外に肥満、高脂血症、糖尿病などの代謝異常が脳梗塞の新たな危険因子として台頭しつつある。今後の脳梗塞予防には若い時期からの血圧管理に加え、これら新規危険因子あるいは生活習慣病をも含めた未病状態

での適切な管理・是正、高齢者においては頸動脈病変や心血管系疾患のきめ細かいチェックと

専門医への受診指導が重要と考えられる。

特別企画

◎パネルディスカッション◎ ロサルタン発売5周年記念「脳・心・腎シンポジウム福岡」

患者さんの脳・心・腎を守るために

降圧を超えた臓器保護作用は存在するか



脳保護の観点から

九州大学大学院薬学専攻
内科学助教授

井林雪郎氏



脳卒中予防に高血圧治療が果たす役割は大きい。LIFE試験でロサルタンの脳保護作用が示されており、井林氏は、ロサルタンは脳卒中予防に適した降圧薬であると位置付けた。

脳卒中の病型に変化

本邦の代表的な臨床疫学研究である久山町研究によると、40歳以上の人の脳卒中全体の死亡率は、1961～68年の調査(第1集団)で1,000人当たり年間約5人だったのが、1988～96年の調査(第3集団)では約1人に減少している。これは、高血圧治療の進展により、脳出血が約20分の1に減少した影響が大きい。

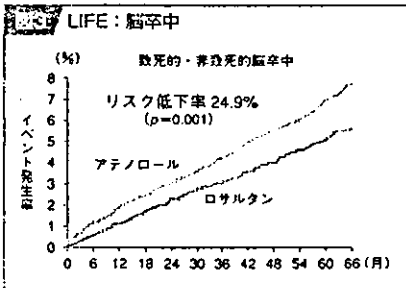
一方、脳卒中発症率は第1集団で1,000人当たり年間約10人だったのが、第3集団では約5人と半減しているものの、死亡率ほどの減少は見られない、井林氏は、これは高血圧以外に糖尿病や高脂血症が関与するアテローム動脈性脳梗塞や、高齢化に伴う不整脈(非弁駆動性心房細動)を原因とする心原性脳塞栓症などが増加しているためであると指摘した。

(非弁駆動性心房細動)を原因とする心原性脳塞栓症などが増加しているためであると指摘した。

ロサルタンに降圧を超えた脳保護作用

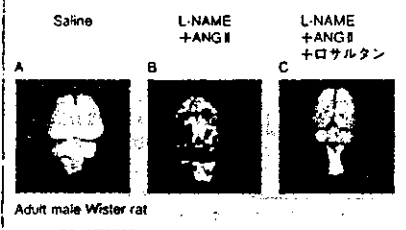
久山町研究の第1集団を27年間追跡した結果、追跡開始時の血圧が収縮期120～139mmHg、拡張期80～89mmHgのレベルから、その後の脳卒中発症率は有意に上昇しており、脳卒中予防には降圧が効果的であると示されている。しかし、今後、高血圧治療に求められるのは降圧プラスαの臓器保護作用である。ロサルタン群はLIFE試験でアテノロール群と比べて脳卒中の発症率が24.9%減少(図3)したほか、糖尿病の発症発症を25%抑制し、心房細動の新規発症を30%抑制したなどのエビデンスが示された。

井林氏によると、ロサルタンには抗血栓作用、尿酸排泄促進作用、抗炎症作用などの、ほかのAIIAにない特有の作用がある。このほか、抗動脈硬化作用、抗線維化作用、認知機能改善作用に加え、血管内門の透過性亢進を抑制する作用(図4)や、脳脊髄液自動調節機能を改善して、降圧しつつも脳血流量を維持あるいは増加させる作用が認められている。これらはいずれもロサルタンの降圧を超えた脳保護作用を示唆するものであり、同氏は「ロサルタンは脳卒中予防に適した降圧薬である」と結んだ。



(Dabbas H, et al. Lancet 359: 995-1003, 2002)

血液脳関門の透過性亢進に対するロサルタンの抑制作用



(Hawok K, et al. Life Sci 71: 937-946, 2002)

心保護の観点から

名古屋大学大学院医学系研究科
器管病専門科学教授

室原豊明氏



左室肥大のある高血圧患者は、ない患者に比べ、明らかに予後が悪いが、左室肥大が退縮すれば予後も改善される。室原氏は、LIFE試験の結果から、ロサルタンの左室肥大退縮作用を紹介した。

左室肥大が予後を悪化

高血圧患者が左室肥大を合併すると、やがて左室機能障害を来し、うつ血性心不全を生ずる。また、そのほかの危険因子が重なると心筋梗塞を起こしやすくなり、その結果、左室機能障害が加わって、うつ血性心不全はさらに悪化すると考えられる。

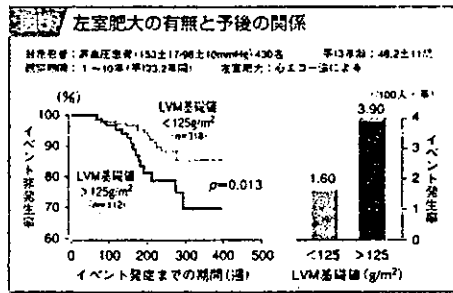
左室肥大の有無と予後の関係は統計学的にも明らかにされており、左室肥大のある患者では、ない患者に比べ、心血管系イベントの発生率が有意に高い(図5)。また、左室肥大が退縮した場合に、持続・進展した場合に比べ、

心血管系イベントの発生率が50%以上も低いことが、メタアナリシスから明らかになっており、左室肥大は心血管系疾患の独立した危険因子であると書える。

早期から認められたロサルタンの左室肥大退縮作用

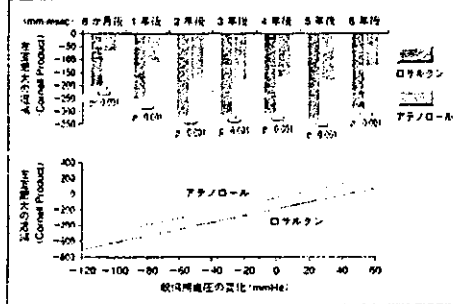
LIFE試験では心電図上の左室肥大を認める高血圧患者を対象に、ロサルタンとアテノロールの効果を比較した結果、降圧レベルは同等であったが、ロサルタン群はアテノロール群に比べ、一次エンドポイントである心血管系疾患・脳卒中・心筋梗塞を有意に減少させ、予後を改善した。

その理由として、ロサルタン群の左室肥大退縮作用がアテノロール群よりも有意に大きく、その効果は試験開始6か月後の早期から明らかであったことが挙げられる(図6)。また、心不全では心筋の線維化も問題になるが、ロサルタンはそれを抑制することが別の研究で報告されている。室原氏はこうした成績について「ロサルタンの降圧を超えた心保護作用を支持するものだ」と述べ、心保護の観点からもロサルタンが有用であることを指摘した。



(Verdecchia P, et al. Circulation 97: 48, 1998)

LIFEサブ解析：ロサルタンの血圧非依存的左室肥大退縮効果



(Okim PM, et al. Circulation 118: 684-693, 2003)

◎コメント◎

パネルディスカッションでは「降圧を超えた臓器保護作用は存在するか」というテーマのもと、LIFE試験とRENAAL試験の結果を中心に、脳・心・腎に対するロサルタンの有用性を示していただきました。AIIAを血圧に同等なく、臓器保護薬として使うべきであるかどうか問われ、実際にその意義が示唆されています。少なくとも降圧効果と同じでも、薬剤によって臓器保護作用に違いがあるという

名古屋大学第三内科主任教授 今泉 勉氏

ことは、常に頭に入れておく必要があるでしょう。その点、ロサルタンには十分なエビデンスがそろっています。ほかの降圧薬も含め、エビデンスを正しく評価して、それをぜひ実地診療に生かしていただきたいと思っております。



150-200万人を数え、脳卒中予備群ともいえる高血圧、糖尿病、高脂血症などの動脈硬化性疾患はさらにその10倍以上もの数に達する。最新の医療技術や診断機器の進歩、さらには最大のリスクである高血圧の病態解明や新規降圧薬を含めた血圧管理の普及により、脳卒中の死亡率ならびに発症率は年々低下しつつある。反面、欧米化した食生活や運動不足、ストレス社会などを背景とした生活習慣病の台頭に加え、高齢化人口の急増も相俟って、後遺症に悩む脳卒中患者数は増加の一途を辿っているのが現状である。

〈脳梗塞3臨床病型の病態の特徴と診断〉

脳卒中の7-8割を占める脳梗塞は、以下に示す3つの臨床病型に分かれる。

1) アテローム血栓性脳梗塞

比較的太い主幹動脈の粥状硬化や粥腫が原因で起こる脳梗塞で、血小板血栓が重要な因子となり、特徴として安静時や脱水時に発症しやすく、数時間から数日かけて徐々に段階的に進行する。

2) 心原性脳塞栓症

心房細動などの不整脈や心筋梗塞その他の心疾患が原因で、心腔内に生じた栓子が内頸動脈や椎骨動脈を介して血管分岐部を突然閉塞することで発症する。比較的大きな皮質枝を巻き込んだ梗塞巣を生じるため、一般に皮質症状を伴う重症例が多い。

3) ラクナ梗塞

CTやMRI上、脳深部にみられる長径1.5cm未満の小さな梗塞で、一般に長期の高血圧に起因し、穿通動脈の細小動脈硬化が原因と考えられている。神経症状は軽いが、我が国では脳梗塞全体の約半数を占め、3病型の中では最も多いタイプである。

〈脳梗塞：Brain Attack としての認識と治療方針〉

急性期脳梗塞は心疾患同様、緊急を要するbrain attackとして対応すべき疾患である。わが国でもt-PA (tissue plasminogen activator) が近々保険適用になるが、今のところ代替の薬剤を使用している。脳梗塞の発症機序

特別講演

「脳卒中の病態と降圧治療」

講師 九州大学大学院医学研究

病態機能内科学

助教授 井林 雪郎 先生

座長 江本内科医院

江本 正直 先生

脳卒中は我が国の疾病別死因の第3位に位置し、総医療費の約1割(2兆円)が注ぎ込まれる代表的国民病の一つである。その患者数は約

(血栓性、塞栓性、血行力学性)、ならびに前述の臨床病型を可及的速やかに診断し治療を開始することが重要である。

専門施設への搬入

急性期脳卒中患者は脳卒中認定専門医 (stroke specialist または strokologist) がいて stroke (care) unit のある施設に搬入することが理想である。神経学的、一般理学的診察をしたのち、バイタルサインをモニターしながら全身管理を行い、たとえ軽症でも発症後1週間程度は専門病棟での治療が望ましく、効率のいいチーム医療を施すべきである。

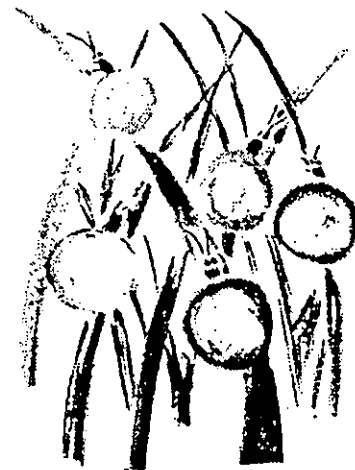
抗血栓療法など

血栓溶解療法としては、中大脳動脈などの主幹動脈閉塞例に対するウロキナーゼ動注やt-PAの静注(保険適用申請中)などが試みられている。閉塞部位、年齢、血圧高値など厳格な除外基準があり安易な血栓溶解療法は慎まねばならない。アルガトロバンは発症48時間以内のアテローム血栓性脳梗塞、オザグレルナトリウムはラクナ梗塞やアテローム血栓性脳梗塞に適応がある。海外ではアスピリンなどの抗血小板薬を早期に開始すると予後がよいとの成績もあるが、出血のリスクには用心する。心原性脳塞栓症急性期の再発予防に対するヘパリンは、血圧をコントロールした上で使用開始し、いずれワルファリンに切り替える。PT-INR値を2-3にコントロールするが、高齢者では1.6-2.6程度と若干弱めに保つ。本邦で開発された脳保護薬(フリーラジカルスカベンジャー)のエグラポンは、発症24時間以内の脳梗塞に適応がある。高齢者や肝・腎機能障害患者への投与には十分注意する。

血圧管理

急性期脳梗塞の血圧上昇は一般的には下げないことが多い。一方で、脳梗塞再発予防に降圧治療が有効と考えられるが、至適血圧レベルは個々の症例で異なり画一的には決められない。原則的には、2-3ヵ月をかけて最終降圧目標の140/90 mmHg未滿を目指すといわれているが、最近のPROGRESS試験の成績をみると130/80 mmHg以下への降圧により有意な

再発率の低下が示されている。降圧薬としては脳血管拡張作用、脳血流改善作用を有する長時間作用型カルシウム拮抗薬、脳循環自動調節能改善作用のあるアンジオテンシン変換酵素阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬などが使われることが多い。JNC-7(米国合同委員会第7次報告)では利尿薬も推奨されているが、我が国では今のところ脳卒中再発予防に対し併用されることはまだ必ずしも多くない。



学術講演会

報告

「脳卒中の病態と最近の治療」

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学 助教授 井林 雪郎

日 時：1月22日 (木) 18:30~21:00

場 所：大分東洋ホテル

久山町の研究によると、脳卒中の死亡率・発症率は年々低下してきている。脳卒中とはすなわち脳発作 (Brain Attack) であり、わが国では疾病別死因の第3位、毎年約15万人が死亡する疾患である。脳卒中になりやすい条件としては加齢・男性・家族歴・一過性脳虚血発作の既往・喫煙・運動・ストレスなどのほかに高血圧の合併があげられる。

脳卒中の中でも約8割を占める脳梗塞患者は、大きく以下の3つの臨床病型に分けられる。

1：ラクナ梗塞

急性期増悪例には、糖尿病を有する、麻痺が強いといった特徴がある。

加齢や高血圧も関連がある。

2：アテローム血栓性脳梗塞

MRAで脳血管が動脈硬化のためギザギザに写るタイプ。

また、耳朶に深い斜めしわが出る症例もあるのでそのような症例は注意が必要。

70%以上の高度狭窄や年齢などの条件がそろえばCEA (頸動脈内膜剥離術) を実施することもある。

スタチン系薬剤によって今後予防できるのではないかと報告も散見される。

3：心原性脳塞栓症

心疾患既往歴 (特に非弁膜性心房細動NVAf) のある患者に多い。

NVAfのリスク評価を実施してから抗凝固薬を投与する。

アメリカでは経口抗トロンピン薬ximelagatranが高く評価されており、近いうちに日本でも仕えるようになるであろう。

この3つの病型のうち、以前はラクナ梗塞の比率が高かったが、現在では3病型ほぼ同率である。この変化の原因としては高血圧治療の浸透、糖尿病・高脂血症の増加が考えられる。いずれの病型においても高血圧が関与しており、久山町のデータでは血圧が120/80くらいから脳出血を起こす人が増えてきている。この120/80というのは降圧目標としては低い感じもするが、JNC7の正常/高血圧前症の境界値と一致していることに注目したい。

心原性脳塞栓症においては3時間以内の血栓溶解療法が重要であるが、Early CT signがある場合には血栓を溶かすとむしろ危険である。このEarly CT signの特徴とは、

- ・ICAからMCAにかけての高吸収領域 (HMCAS)
- ・レンズ核の不鮮明化、島皮質の不明瞭化
- ・脳実質低吸収域化、脳溝の消失 などである。

これらの正確な診断を含め、Stroke (Care) Unitの存在効果は大きい。チーム医療を充実させることにより、死亡率の低下、ADL・QOLを上昇させることができるというデータもある。

また、最近流行のクリニカルパスについても、短期間入院、均一治療という面で重要である。

脳卒中発症後の降圧治療

降圧は必要だが、実際には何もしなくても10日くらいで血圧は自然に下がってくるものであり、リスクを考えれば原則的には「急な」降圧はしない。血圧が特に高い場合や、心・大動脈・腎など全身の合併症がある場合には、それぞれの患者に応じて判断する。

コニールを用いた九州大学の動物実験では

高血圧ラットへのコニール投与によって脳低動脈厚 (リモデリングの指標) が正常ラットに近づく。

また、障害されていた内皮依存性拡張反応も、正常に近くなる。

という基礎的データがでており、臨床においても同様の効果が期待される。

また、国立長崎中央病院 (現 国立病院長崎医療センター) の臨床データからもコニールは脳血流量に悪影響を及ぼさないことが示されている。

各種降圧薬のなかでどれを選択するのか、ガイドラインではいろいろ示されているが、JNC7も必ずしも自国の処方状況を反映しておらず、日本人を対象に今後さらに検討する必要があると思われる。

最後にブレインアタックキャンペーンを紹介。3R (予防と呼びかけ) ・5S (警告と症状) ・7D (発見から治療への流れ) を忘れずに、脳卒中治療をすすめていく必要を訴えかけると同時に、患者を見つけたら、専門医療チームのいる施設に送って頂きたい。



高血圧性脳卒中モデル

八尾博史, 井林雪郎

YAO Hiroshi, IBAYASHI Setsuro

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

高血圧は脳出血と脳梗塞の最大の発症危険因子であり、自然発症の高血圧をもつ高血圧自然発症ラット (SHR) や脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) は脳卒中モデルとしてきわめて有用である。本稿では SHR や SHRSP を用いた局所脳虚血モデル (中大脳動脈閉塞モデル) と、自然発症脳卒中モデルとしての SHRSP について解説する。

はじめに

高血圧自然発症ラット (SHR) は、京都大学で飼育されていた Wistar ラットのなかから血圧の高いものを選択的に交配して作製されたモデル動物で、とくに人為的な処置を加えなくとも 100% 高血圧を発症する^{1) 2)}。SHR や脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) は通常自然な経過では脳卒中は発症しない。Ogata ら³⁾によると実験操作を加えない SHRSP の脳血管障害病変は小血管のフィブリノイド壊死と著明な浮腫であり、ヒトの悪性高血圧でみられる病理に類似するという。高血圧は脳出血と脳梗塞の最大の発症危険因子であり、自然発症の高血圧をもつ動物は脳卒中モデルとしてきわめて有用である。SHR や SHRSP を脳卒中モデルとして用い

る場合、大きく分けて脳卒中の自然発症 (stroke proness) をみる方法と、血管閉塞に対する感受性 (stroke sensitivity) を利用して中大脳動脈閉塞を SHR もしくは SHRSP においておこなう場合とがある。また、表現形としての高血圧の影響に注目して実験する場合と遺伝的特性に主眼をおく場合がある。本稿では主として SHR や SHRSP を用いた局所脳虚血モデルと、自然発症脳卒中モデルとしての SHRSP について解説する。

1. SHR, SHRSP を用いた局所脳虚血モデル

小動物のラットで本格的な中大脳動脈閉塞モデルを確立したのは Tamura ら⁴⁾である。Tamura's model は穿通枝を含めて近位部中大脳動脈を閉塞するもので、一方、Brint's model は rhinal fissure 直上の遠位部中大脳動脈を閉塞し、同側の総頸動脈閉塞を加えるものである⁵⁾。近位部中大脳動脈閉塞では中大脳動脈領域の大脳皮質と外側線条体が梗塞となり、遠位部中大脳動脈閉塞では大脳皮質のみが梗塞となる。SHR を局所脳虚血モデルとし

KEY WORDS

高血圧自然発症ラット
脳卒中易発症高血圧自然発症ラット
局所脳虚血モデル
脳梗塞
脳出血

て用いる場合は遠位部で中大脳動脈閉塞 (図①) をおこなうことが一般的である。最近では糸付き栓子を総頸動脈より挿入し中大脳動脈起始部を閉塞する intraluminal suture model⁶⁾ が頻用されているが、この方法を SHR でおこなった報告もある⁷⁾ (表①)。

1. Tamura's model

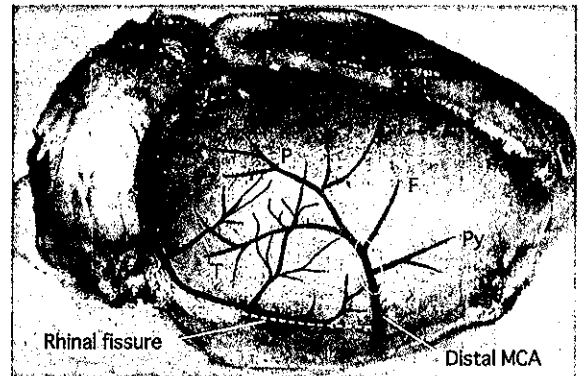
Tamura's modelの原法では Sprague-Dawley ラットを用いているが、Sprague-Dawley に加え Fisher-344, WKY, SHR, SHRSP の近位部中大脳動脈を閉塞し、比較した成績がある⁸⁾ (表①)。脳梗塞サイズが最も大きいのは SHRSP、ついで SHR であり、ともに脳梗塞容積のばらつきはきわめて小さい。正常血圧ラットのなかでは Fisher-344 が比較的良好な再現性を示した。

2. Brint's model

Brint's model は、Wistar ラット、Fisher-344 においても検討されているが、本来 SHR を用いることを前提とするモデルである。これらの 3 種のラットにおいて power analysis をおこなうと、脳梗塞容積で 25% および 50% の差を検出するために必要なラット数 (タイプ 2 エラー [偽陰性] を除外するための実験数) は、Wistar でそれぞれ 64 と 17、Fisher-344 で 165 と 42、SHR で 8 ~ 31 と 8 ~ 9 であった。したがってこのモデルを用いて治療薬剤の検定などをおこなう場合には SHR のみが現実的な選択肢となる。

3. Photothrombosis (laser methods)

Watson らマイアミのグループは彼らが開発した photothrombosis による中大脳動脈閉塞の方法をはじめて SHR に応用した⁹⁾。正常血圧である Sprague-Dawley ラットや Wistar ラットでは、ある程度以上の大きさの脳梗塞を得るためには、遠位部中大脳動脈閉塞に加えて一過性の両側総頸動脈閉塞 (同側の永久閉塞と対側の 1 時間閉塞) が必要であり (Chen's model)、この処置により必要以上に側副血行を遮断する可能性がある。彼らは当時、L-arginine 投与により血管内皮の NO 活性が増強され、側副血行からの脳血流改善により治療効果があるという仮説の検証を予定していたので遠位部中大脳動脈閉塞のみである程度の大きさの脳梗塞が作製可能な SHR を選択したのである。したがって Brint's model と



図① 高血圧自然発症ラットの遠位部中大脳動脈経心的に灌流し墨汁染色した標本において遠位部中大脳動脈 (distal MCA) を示している。閉塞部位は rhinal fissure の上方、楕円で囲った部位である。高血圧自然発症ラットの遠位部中大脳動脈は直線性が強く、分岐パターンも比較的単純なものが多い¹⁰⁾。Py: pyriform, F: frontal, P: parietal, T: temporal branch

異なりわれわれの方法では同側の総頸動脈閉塞は加えない。

筆者のひとり (八尾) は上記実験に参加した後帰国し、SHR の photothrombosis による中大脳動脈閉塞の方法を引きつづきおこなった¹⁰⁾。九州大学でおこなったわれわれの成績を表①下半部に示しているが、先に述べたように SHR ではある程度以上の大きさの梗塞が作製可能で、ばらつきは十分に小さい。本モデルでは脳梗塞容積で 30% の差を検出するために必要なラット数は各群 9 匹である。本モデルでは光感受性色素の静注と遠位部中大脳動脈へのレーザー照射のみで中大脳動脈は 3 分以内に閉塞するので、硬膜解放の必要はなく、したがって侵襲性は低い。手術手技も比較的容易であるので、局所脳虚血実験をはじめという術者でも再現性がよい (X-1 は術者 X の最初の本実験を示す)。また、通常中大脳動脈閉塞後ラットが死亡することはない。

さらに近年、photothrombosis の開発者である Watson らは紫外線レーザーである YAG レーザーを血栓性閉塞部に照射することで再灌流する方法を報告した¹¹⁾。われわれもこの方法を SHR に応用し、1 時間閉塞では永久閉塞にくらべ脳梗塞容積が約 50% と小さくてすむが、2 時間閉塞では有意な縮小効果はなくなり、3 時間閉塞では半数が出血性梗塞となることを観察している^{12) 13)} (図②③④)。

表① SHR, SHRSPを用いた局所脳虚血モデル

Strain	sex	P/T	infarct volume (mm ³)		C.V.	Surgeon
			mean ± S.D.	n		
● Proximal MCAO						
WKY	M	P	62 ± 30	8	49	
Sprague-Dawley	M	P	99 ± 33	8	33	
Fischer-344	M	P	106 ± 21	8	20	
SHR	M	P	158 ± 13	9	8	
SHRSP	M	P	172 ± 12	7	7	
● Distal MCAO						
Wistar	M	P	169 ± 83	12	49	S.B.
Fischer-344	M	P	110 ± 90	12	82	S.B.
SHR	M	P	189 ± 66	7	35	S.B.
SHR	M	P	157 ± 43	13	27	S.B.
SHR	M	P	169 ± 32	10	19	S.B.
SHR	M	P	204 ± 27	6	13	S.B.
SHR	M	P	259 ± 32	10	12	S.B.&J.T
● Suture model						
Sprague-Dawley	M	T	145 ± 124	10	85	
SHR	M	T	264 ± 31	10	12	
● Distal MCAO (laser)						
SHR/Kyushu	M	P	85 ± 17	6	21	Y-1
sprague-Dawley	M	P	12 ± 2	4	19	
SHR/Kyushu	M	P	93 ± 23	8	25	Y-2
SHR/Kyushu	M	P	95 ± 20	12	22	T-1
SHR/Kyushu	M	P	116 ± 27	8	23	T-2
SHR/Kyushu	F	P	58 ± 14	8	25	T-3
SHR/Kyushu (18-22 mo)	F	P	88 ± 16	8	18	
SHR/Kyushu	M	P	84 ± 12	8	14	C-1
SHR/Izm	M	P	62 ± 11	10	17	
SHR/Kyushu	F	P	59 ± 9	8	16	
SHR/Izm	F	P	35 ± 8	5	23	
WKY/Izm	M	P	23 ± 4	6	16	
SHR/Izm	M	P	63 ± 12	7	19	C-2
SHR/Izm	M	P	56 ± 6	7	11	
SHR/Kyushu	M	P	70 ± 16	5	22	O-1
SHR/Kyushu	F	P	61 ± 16	5	27	F-1
SHR/Kyushu	F	P	55 ± 16	5	29	
SHR/Kyushu	M	P	115 ± 38	10	33	K-1
SHR/Kyushu	M	P	101 ± 18	7	18	K-2
SHR/Kyushu	M	P	84 ± 11	9	13	S-1
SHR/Kyushu	M	P	100 ± 31	5	31	Y-3
SHR-SP/Izm	M	P	97 ± 25	6	26	
SHR/Kyushu	M	T	82 ± 18	6	22	Y-4
SHR/Kyushu	M	P	68 ± 26	7	38	
SHR-SP/Izm	M	P	103 ± 25	7	24	Y-5
SHR-SP/Izm (10-12w)	M	P	38 ± 10	8	26	
SHR/Izm	M	P	71 ± 19	5	27	Y-6
SHR/Izm	M	T	58 ± 15	5	26	

Coefficient of variation (C.V.) = S.D. ÷ mean.

M, male; F, female P, permanent occlusion; T, transient occlusion (2 hr)

4. Intraluminal suture model

Suture modelはSHRでおこなうと2時間閉塞において大梗塞が再現性よく作製されている⁷⁾(表①)。しかし、suture modelの永久閉塞では死亡率はかなり高いの

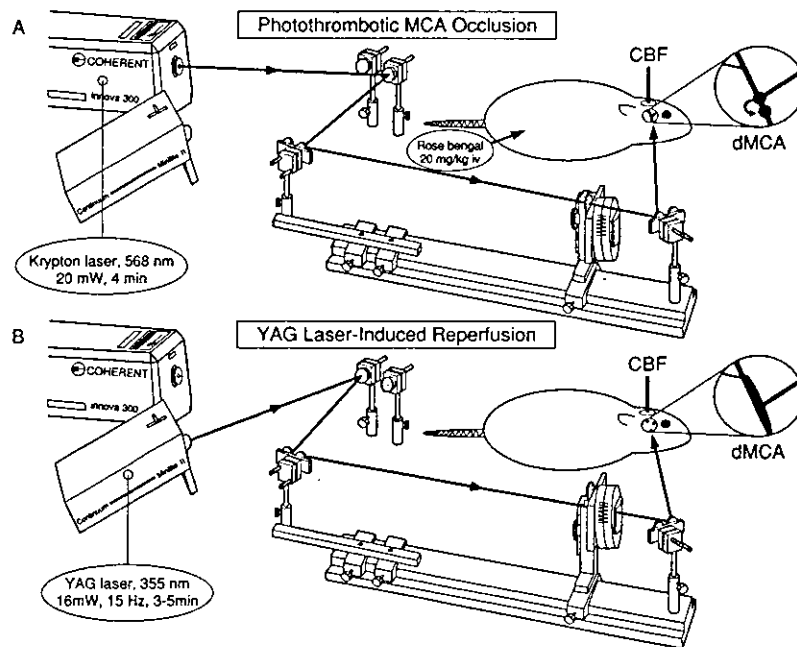
で、SHRで永久閉塞をおこなった場合さらに高い死亡率が予想される。SHRを使用しなくてはならない必然性がなければ、SHRでsuture modelをおこなう必要はないであろう。

2. 脳梗塞サイズに及ぼす加齢, 性差, 種差 (substrain 差) の影響

SHRは、高血圧が発症していない4週齢においても中大脳動脈閉塞による脳梗塞サイズはWKYより大きく、高血圧とは独立した脳梗塞サイズに影響を与える遺伝的要因があると考えられている¹⁴⁾。高血圧発症途上にある10~12週齢のSHRSPとわれわれが通常用いている5ヵ月齢のSHRSPの脳梗塞サイズを比較すると、脳梗塞容積には2.7倍もの差があり、脳梗塞サイズに及ぼす高血圧(の持続)の影響の大きさがわかる(表①)。SHRの場合、中大脳動脈閉塞をおこなう月齢の決定は重要であり、われわれは血圧・体重が定常状態となり安定する5~7ヵ月齢(図②)¹⁵⁾で中大脳動脈閉塞実験をおこなっている。

1. 種差 (substrain 差)

筆者らが九州大学で維持しているSHR (SHR/Kyushu) はオリジナルのSHR (現在はSHR/Izmという) の第20世代で分与されたものである。ちなみにNIHへは第13世代で分与された。SHRは供給元により遺伝的不均一性があり、血圧や虚血操作に対する反応が異なることが問題である。また、対照動物であるWKYにむしろ供給元間での多様性が大であるとの報告もある。われわれは、SHRを用いた局所脳虚血モデルの確立の過程でこの点につき検討した。SHR/IzmとSHR/Kyushuにおいて遠位部中大脳動脈を閉塞し、脳梗塞容積を比較すると、平均動脈血圧は両者間に差がないにもかかわらず、オスにおいてもメスにおいてもSHR/Izmの脳梗塞容積はSHR/Kyushuと比較して30~40%小であった¹⁶⁾(表①: C-1)。さらにSHRSP/IzmとSHR/Kyushuを比較



図② レーザーシステム

(Yao H *et al.*, 2003¹³⁾ より引用)

ラットは、3%ハロセン (30% O₂, 70% N₂O) により麻酔導入し、1.5%ハロセン (フェイスマスク) 下に大腿動静脈にPE50のカテーテルを挿入する。PE240のカテーテルで経口挿管した後、パンクロニウムブロマイド静注により非動化し、レスピレーター管理とする。定位固定装置に固定し、手術用顕微鏡下に脳血流測定部位と遠位部中大脳動脈を露出する。ハロセン濃度を0.5%の維持量として30分後に生理学的諸変量(直腸温、頭部温、平均動脈血圧、血液ガス、血糖、ヘマトクリット)および脳血流基礎値を記録した後、中大脳動脈を閉塞する。

A, Phot thrombotic MCA Occlusion: 568nm, 20mWのクリプトンレーザー照射(4分間)と同時に光感受性色素ローズベンガル(20mg/kg)を90秒で静注する。再灌流を予定している場合は凸レンズにより円形ビームを遠位部中大脳動脈主要分枝部とその直下に各2分間照射する。

B, YAG Laser-Induced Reperfusion: シリンドリカルレンズを通して楕円形(ほとんど線状)としたYAGレーザー(355 nm, 16 mW)を血栓性閉塞部に照射することにより、閉塞部は3分以内に再開通する。

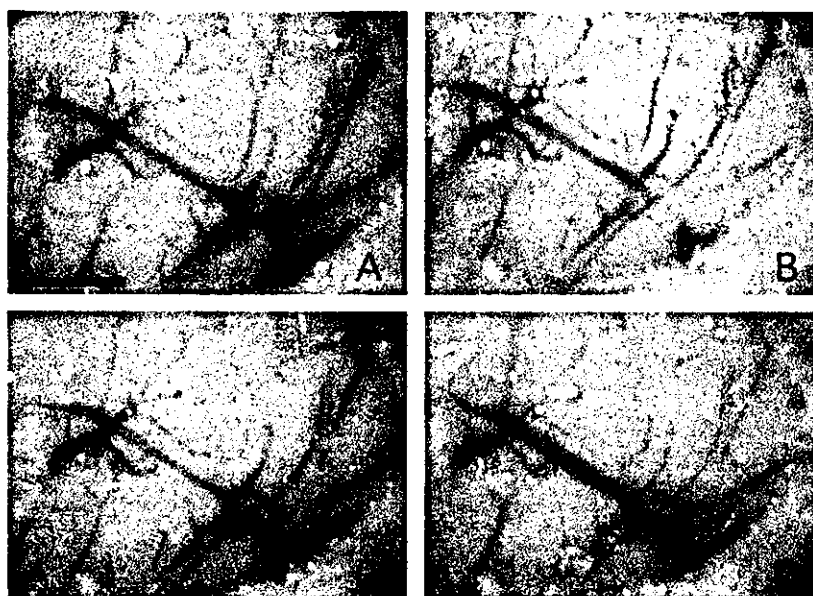
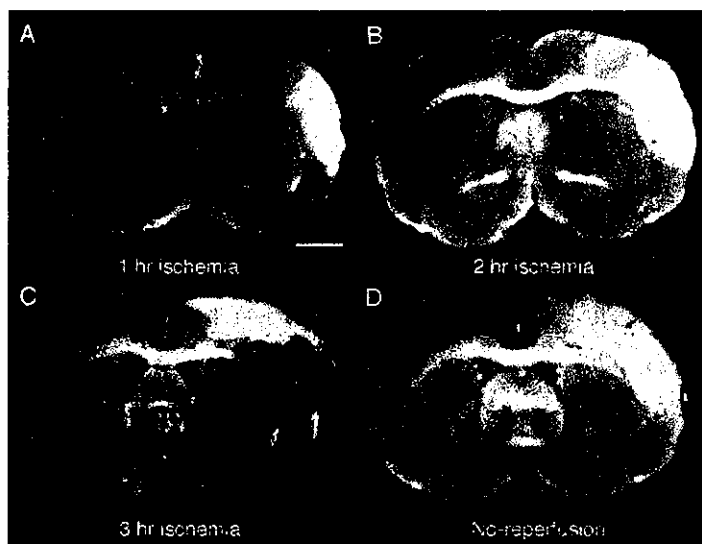


図5 遠位部中大脳動脈閉塞と再灌流 (Yao H *et al.* 2003¹³⁾ より引用)
 A: 遠位部中大脳動脈 (閉塞前), Bar = 1 mm. B: 閉塞後. C: YAGレーザー照射開始後1分間の時点ですでに細い血流が再開している. D: 再灌流された遠位部中大脳動脈は閉塞前より拡張している.

図4 虚血持続時間による脳梗塞サイズの差 (TTC染色)
 (Yao H *et al.* 2002¹²⁾ より引用)
 A: 1時間遠位部中大脳動脈閉塞. Bar = 2 mm. B: 2時間閉塞. C: 3時間閉塞では半数に出血性梗塞 (*) が認められた. D: 非再灌流.



すると平均動脈血圧はそれぞれ 244 ± 17 (S.D.) mmHgと 201 ± 13 mmHgと前者が有意に高値であるが、脳梗塞容積にはまったく差がない。これら一連の実験から血圧とは独立した脳梗塞サイズを規定する (おそらくは遺伝的な) 要因があると推測される。

2. 性差

SHR/IzmでもSHR/Kyushuにおいてもオスの脳梗塞容積はメスより大であった。しかし血圧もオスのほうが高値であったので、この実験からはオスの脳梗塞が大き

い理由として血圧差によるのか、メスでのエストロゲンなど女性ホルモンの虚血保護作用によるのかは不明であった。そこで卵巣切除による比較的長期の女性ホルモン欠乏状態の影響につき検討した¹⁷⁾。その結果、卵巣切除の1ヵ月後に中大脳動脈を閉塞すると脳梗塞容積は増大し、オスの脳梗塞とほぼ同サイズとなった。卵巣切除後エストロゲンを補充しておくと同程度であった。血圧値は3群間で差はなかったため、メスの脳梗塞が小さい理由としては女性ホルモンによる虚血保護作用によると結論した。

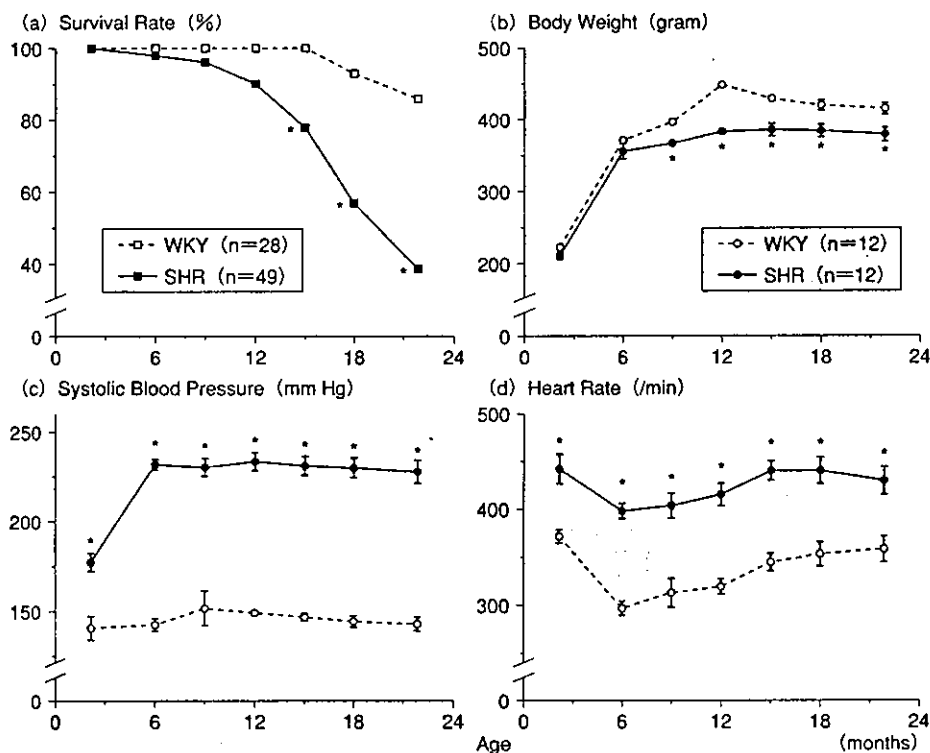


図6 雄性SHRとWKYにおける生存率 (a), 体重 (b), 収縮期血圧 (c), 心拍数 (d) の加齢に伴う変化 (Mori Set al, 1995¹⁵⁾ より引用)

3. 加齢の影響

著明な高血圧を有するオスのSHRは15ヵ月齢を過ぎると死亡率が上昇し、加齢の影響をみる実験には使用しにくい。一方、メスのSHRは20ヵ月齢での死亡率が約30%で、十分加齢実験に用いることができる。加齢実験におけるSHRの有利な点は、SHRは5ヵ月齢以降は体重・血圧が一定で増加しないことである(図6)。筆者らは以前、前脳虚血モデル(20分間両側総頸動脈閉塞)において成熟SHRには虚血障害の病理所見が認められないが、脳血流減少の程度は同程度であるにもかかわらず老齢SHRには海馬と紋条体に高率に虚血性神経細胞死が生じることを見出した¹⁸⁾。同様の実験を局所脳虚血モデル(脳卒中モデル)でおこなうと、5~6ヵ月齢のメスSHRにくらべ18~22ヵ月齢では脳梗塞容積は1.5倍増大していた(表1: T-3)。ラットでは閉経は起こらないといわれており、実際測定した17β-エストラジオールとプロゲステロンは両年齢群間で差がなかったため、老齢SHRに認められた脳梗塞の増大は女性ホルモンの低下によるものではないと考えられた¹⁹⁾。

以上のように動物の供給元によって結果が大きく異なることがあるのでSHRやSHRSPを脳虚血実験に使用した場合は供給元や種差(substrain差)について論文中に明記すべきである。また、欧米の論文ではラットの体重のみしか記載がないことが多いが、週齢や月齢についても必ず明記すべきである。

3. SHRSPの自然発症脳卒中

1. 自然発症脳卒中

ここでいう自然発症とは、SHRSPに1%の食塩水を飲用させ、脳卒中発症までの時間を脳卒中までの潜時(stroke latency)として測定するもので、まったくの自然環境下での発症ではないことに注意が必要であろう。また、ラット飼料としてJapanese dietを与えた場合高率に脳卒中が発症するが、American dietでは発症率がかなり減少することも報告されている。

Rubattuら²⁰⁾は、HeidelbergコロニーのSHRSPとSHRをかけ合わせて作製したF2世代を用いて全ゲノム連鎖解析をおこなった。実験手順は、6週齢までは通常

の餌 (22%蛋白・2.7mg/g Na⁺・7.4mg/g K⁺・0.05mg/g methionine) を与え、6週齢以降はJapanese diet (17.5%蛋白・3.7mg/g Na⁺・6.3mg/g K⁺・0.03mg/g methionine) に1%の食塩水を飲用水として加えた。彼女らの用いたSHRとSHRSP間には血圧の差はなかったが、餌と1%の食塩水への変更から6週間以内にSHRSPでは100%の脳卒中の発症をみた (SHRでは20週間の観察期間中20%の発症のみであった)。以上の予備実験をもとにして、SHRSPとSHRのF2を用いて脳卒中までの潜時を測定した。脳卒中までの潜時は23日から440日までで、50%の累積発症は11週間にみられた (図6)。脳卒中は虚血性44%、出血36%、出血性梗塞19%であった。脳卒中発症潜時を表現形とした連鎖解析により第1・4・5ラット染色体に有意なquantitative trait loci (QTL) を認めた。興味深いことに第4と5染色体上のQTLは脳卒中発症に対して保護的に作用していた。また、第5染色体上のQTLは心房性利尿ホルモンの遺伝子座位に一致していた。一方、Nabikaら²¹⁾はSHRSP/IzmとSHR/IzmのF2を用いて同様の解析をおこない、第1および第18ラット染色体に有意なQTLを認めた。IzumoコロニーのSHRSPは

SHRより有意に血圧が高値で、第1染色体の脳卒中のQTLは高血圧のQTLに一致した。第18染色体のQTLは血圧とは無関係であり、いわゆる高血圧とは独立した“脳卒中遺伝子”である可能性がある。

2. 脳梗塞サイズを規定する遺伝子

上記のような脳卒中発症潜時 (stroke proneness) 解析とともに血管閉塞時の脳梗塞サイズ (stroke sensitivity) を決定する遺伝子の解析にもSHRSPは有用である。Jeffsら²²⁾はGlasgowコロニーのSHRSPとWKYのF2を用いて遠位部中大脳動脈閉塞をおこない、脳梗塞容積を指標として連鎖解析をおこない、やはり第5染色体上に強い有意性を示すQTLを見出した。しかし、これはRubattuらが示した同部位の遺伝子が保護的に作用するという成績とは異なり脳梗塞サイズの増大に寄与していた。

3. 交感神経による脳卒中予防効果

Sadoshimaら^{23) 24)}は、1ヵ月齢のSHRSPの1側頸部交感神経節を切除し、同じくJapanese dietと1%の食塩水投与することにより同側の脳半球に高率に脳卒中

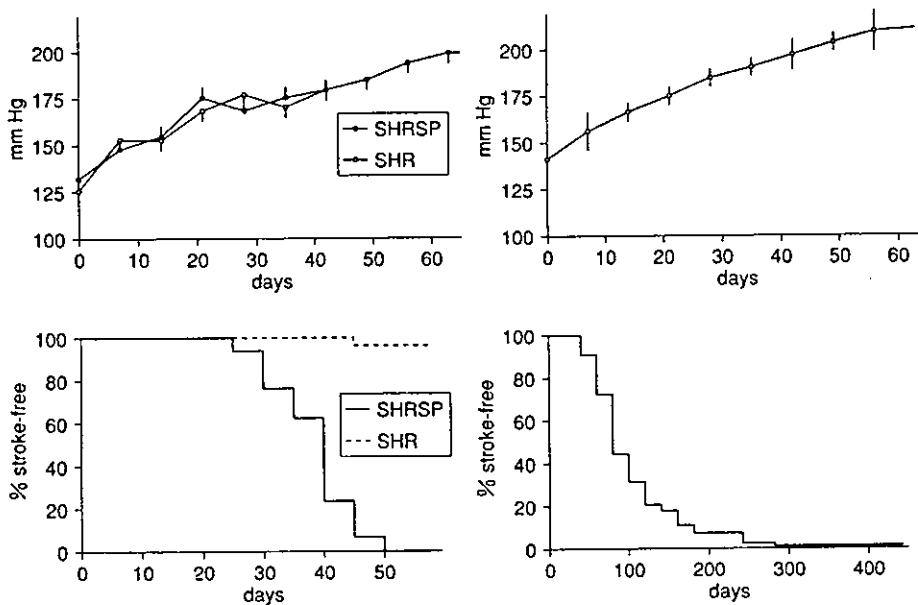


図6 SHRSPの自然発症脳卒中 (Rubattu Set al, 1996²⁰⁾より引用)
 左側: Japanese dietに1%の食塩水を飲用水として加えた時点からの血圧変化 (上段) と脳卒中の発症率 (下段, 脳卒中の発症なしの割合として示してある)。右側: SHRSPとSHRのF2世代の血圧変化 (上段) と脳卒中の発症率 (下段)。

(脳出血と脳梗塞)を起こしうることを見出した。交感神経が脳卒中を防止する機序としては、脳血管に対する栄養効果と急激な血圧上昇時の脳血流増加抑制作用が関与していると考えられた。

● おわりに

SHRは脳血管障害の最大の危険因子である高血圧を自然に発症するため、脳卒中モデルとして多くの利点がある。長期間持続する高血圧が虚血病態に及ぼす影響や、降圧治療の効果についての検討が容易なモデル動物であるといえる。局所脳虚血モデルとして用いた場合、遠位部中大脳動脈閉塞のみである程度のサイズの脳梗塞を作製可能で、脳梗塞容積の再現性も良好である。さらに種差(遺伝的素因)・性差・加齢の影響など多岐にわたる検討にも適している。SHRSPを用いて、自然発症(stroke proness)や脳卒中に対する感受性(stroke sensitivity)に関与する遺伝子解析も進展してきている。本稿ではふれなかったが、連鎖解析からえられたQTL情報をもとにコンジュニクラットを作製し、さらにサブコンジュニクラットを用いて目的とする遺伝子領域を狭め、最終的には遺伝子を同定する研究がSHRやSHRSPを用いて進行中である。本稿がSHRやSHRSPを用いた脳卒中研究の参考になれば幸いである。

■ 文 献 ■

- 1) Okamoto K *et al* : Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 27 : 282-293, 1963
- 2) Okamoto K *et al* : Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 33/34 : 1143-1153, 1974
- 3) Ogata J *et al* : Stroke-prone spontaneously hypertensive rats as an experimental model of malignant hypertension. *Acta Neuropathol* 51 : 179-184, 1980
- 4) 田村晃: 中大脳動脈閉塞モデル〈Tamura's modelとその変法〉. *分子脳血管病* 2 : 227-231, 2003
- 5) Brint S *et al* : Focal brain ischemia in the rat : Methods for reproducible neocortical infarction using tandem occlusion of the distal middle cerebral and ipsilateral common carotid artery. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 : 474-485, 1988
- 6) 神谷達司, 片山泰朗: Intraluminal suture model. *分子脳血管病* 1 : 211-215, 2002
- 7) Dogan A *et al* : Intraluminal suture occlusion of the middle cerebral artery in spontaneously hypertensive rats. *Neurol Res* 20 : 265-270, 1998
- 8) Duvenger D *et al* : The quantification of cerebral infarction following focal ischemia in the rat: Influence of strain, arterial pressure, blood glucose concentration, and age. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 : 449-461, 1988
- 9) Prado R *et al* : L-arginine does not improve cortical perfusion or histopathological outcome in spontaneously hypertensive rats subjected to distal middle cerebral artery photothrombotic occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 16 : 612-622, 1996
- 10) Yao H *et al* : Simplified model of krypton laser-induced thrombotic distal middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 27 : 333-336, 1996
- 11) Watson BD *et al* : Cerebral blood flow restoration and reperfusion injury after ultraviolet laser-facilitated middle cerebral artery recanalization in rat thrombotic stroke. *Stroke* 33 : 428-434, 2002
- 12) Yao H *et al* : Therapeutic time window for YAG laser-induced reperfusion of thrombotic stroke in hypertensive rats. *Neuroreport* 13 : 1005-1008, 2002
- 13) Yao H *et al* : Photothrombotic middle cerebral artery occlusion and reperfusion laser system in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 34 : 2716-2721, 2003
- 14) Coyle P *et al* : Cerebral infarction after middle cerebral artery occlusion in progenies of spontaneously stroke-prone and normal rats. *Stroke* 15 : 711-716, 1984
- 15) Mori S *et al* : Impaired maze learning and cerebral glucose utilization in aged hypertensive rats. *Hypertension* 25 : 545-553, 1995
- 16) Cai H *et al* : Photothrombotic middle cerebral artery occlusion in spontaneously hypertensive rats : influence of substrain, gender and distal middle cerebral artery patterns on infarct size. *Stroke* 29 : 1982-1986, 1998
- 17) Fukuda K *et al* : Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombotic focal ischemic injury in rats. *Stroke* 31 : 155-160, 2000
- 18) Yao H *et al* : Age-related vulnerability to cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 22 : 1414-1418, 1991
- 19) Takaba H *et al* : Substrain differences, gender, and age of spontaneously hypertensive rats critically determine infarct size produced by middle cerebral artery occlusion. *Cell Mol Neurobiol* 24 : 589-598, 2004
- 20) Rubattu S *et al* : Chromosomal mapping of quantitative trait loci contributing to stroke in a rat model of complex human disease. *Nat Genet* 13 : 429-434, 1996
- 21) Nabika T *et al* : The stroke-prone spontaneously hypertensive rats: How good is it as a model for

cerebrovascular diseases? *Cell Mol Neurobiol* 24 : 639-645, 2004

- 22) Jeffs B *et al* : Sensitivity to cerebral ischaemic insult in a rat model of stroke is determined by a single genetic locus. *Nat Genet* 16 : 364-367, 1997
- 23) Sadoshima S *et al* : Sympathetic nerves protect against stroke in stroke-prone hypertensive rats. A preliminary report. *Hypertension* 3 (supp I) : I124-I127, 1981
- 24) Sadoshima S *et al* : Mechanisms of protection against stroke in stroke-prone hypertensive rats. *Am J Physiol* 244 : H406-H412, 1983

やお・ひろし

八尾博史 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学
1956年、長崎県島原市生まれ。
1981年、九州大学医学部卒業。1991～1993年、米国マイアミ大学神経内科学 (Prof.Ginsberg MD)、1995～2004年3月、国立肥前療養所内科医長。2004年4月より現職。専門は、脳卒中。研究テーマは、脳梗塞急性期の病態と治療に関する実験的アプローチ。趣味は、読書、テニス。
