

## 高血圧ラットの認知機能障害

Cognitive impairment in hypertensive rats

医長

八尾 博史

Hiroshi YAO

助教授

井林 雪郎\*

Setsuro IBAYASHI

国立肥前療養所臨床研究部, 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学\*

## KEY WORDS

高血圧  
高血圧自然発症ラット  
認知機能障害  
降圧治療  
加齢

## SUMMARY

高血圧のみで認知機能障害がもたらされるのかという検討では高血圧自然発症ラット(SHR)が用いられるが, 単純な正常血圧ラットとの比較で得られた結果が高血圧によるものなのか種差によるのかはわからない。十分な降圧治療の効果を検討する必要があるが, いまだ成績は多くなく, 一致した見解には至っていない。長期間持続する高血圧により認知機能障害が発症する詳細な機序を検討するために, SHRは有用なモデル動物である。

はじめに  
高血圧自然発症ラット(SHR)は高血圧に関連した臓器障害のモデルとして広く使用されている。SHRは京都大学のWistarラット[Wistar-Kyotoラット(WKY)]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<sup>1)</sup>。SHRは高血圧発症後は安定した血圧値で老齢期まで経過し, Sprague-Dawley(SD)ラットやWistarラットのような加齢に伴う著明な体重増加がなく, 高血圧と加齢が脳血管や脳虚血病態に及ぼす影響に関する検討に向いている<sup>2)</sup>。食塩水を負荷したSHR-stroke prone(SP)は高率に脳卒中を発症するが, 通常のSHRでは高齢のものでも脳血管障害病変は少ない<sup>3)</sup>。老齢のSHRは高血圧患者の認知機能障害の動物モデルとされている。様々な年齢(3~24ヵ月齢)において, オペラント行動(autoshaping learning)はWKYに比しSHRで成績が悪い<sup>4)</sup>。放射状迷路課題

でも老齢SHRは老齢WKYより障害のあることが示されている<sup>5)</sup>。SHRの正常血圧対照群としては, 遺伝的に近いことからWKYが用いられてきた。しかし, 正常血圧対象群としてのWKYにむしろ遺伝的多様性のあること<sup>6)</sup>や, 学習や運動機能に障害のあること<sup>8)</sup>が示されてきた。

動物の学習・記憶試験法には表1のようなものがある。受動的回避反応では, 例えばマウスやラットの狭くて暗い場所を好む習性を利用し, 獲得試行では実験箱の明室に動物を置き, 暗室に入ると電気ショックを与える。もし動物がこの体験を記憶していれば, その後の再生試行において暗室内にはなかなか入らないはずであり, 反応潜時は延長する。一方, 能動的回避反応は動物が特定の環境下で行動を起こした時, 環境の変化が起こり, これが動物にとって好ましい結果をもたらす場合にはその行動を反復するようになる。この種の行動はオペラント行動と呼ば

表1 動物の学習・記憶試験法

1. 受動的回避反応
2. 能動的回避反応  
レバー押し型, シャトル型など
3. 迷路試験  
TもしくはY迷路, 水迷路, 放射状迷路など
4. その他

れ, 動物が能動的に環境に順応し, 自己の生存にとって有利な事態を獲得したり, 逆に不利な事態を避けるために形成されるもので, 学習行動を意味する。水迷路や放射状迷路は視覚を介した空間記憶(認知)を検査するもので, 主に海馬の機能を反映する。

本稿では, SHRの認知機能をみた実験について概説し, 高血圧によって認知機能障害が起こるのか否かについて考察してみたい。

#### 高血圧自然発症ラットにおける 認知機能障害

小動物の学習記憶能力の検討方法については一般の読者にはなじみが少ないものが多いと思われるので, ここではまず代表的な2つの検査法である水迷路試験と放射状迷路課題の実験についてやや詳しくみてみたい。

#### 1. 水迷路試験(Diana<sup>9)</sup>)

6, 12, 20ヵ月齢のSHRとWKY及びSDラットを実験に用いて, 水迷路は直径140cm, 高さ50cmの円形のプールで便宜上4区画に分け, 32cmまで室温の水を満たした。4区画の1つ, プールの壁とプールの中央の中間に高さ30cm, 直径11cmの円筒を配置し, 水面から2cmの深さのプラットフォームとした。プラットフォームは全実験期間中一定の位置に置いた。5

日間に9ブロック(1ブロックは連続した3試行よりなる)の試験をした。

各試行の初めにラットは, 頭を壁に向けて水につけ, プラットフォームに到達し, はい上がるまで泳がせた。70秒をカットオフ値とし, この最終時点では実験者がラットをプラットフォームに上げた。各試行の終わりには行動強化のためラットは10秒間プラットフォーム上に留まるようにした。ラットの出発点はプラットフォームが設置された区画以外の区画の壁の中央部とした。

若いSHRが最も速く泳いだ。WKYの平均水泳速度は動かない時間のために低かった。この「固まった」期間は訓練開始の若いラットにより多くみられた。老齢ラットでは水泳速度は低下したが, 体重の最も重たいSDに顕著であった。有意なthygmotaxis(迷路の壁づたいに泳ぐ傾向)は最高齢群のSD1匹に認められた。20ヵ月齢の3群には避難潜時・水泳距離はほぼ同等であった。若年群では避難潜時の順位はSD>SHR>WKYであった。WKYには加齢による悪化はなかった。水泳距離で解析するとSHRとWKYの差は有意ではなくなった。

以前の報告で, 3つの種の間で加齢に伴う認知機能低下の速度にかなりの差があることが見出されている<sup>9)</sup>。特に若いWKYは若いSHRに比し機能低下があり, 12ヵ月齢までそのような状態にある。しかし, 避難潜時を測定した場合, これは運動機能を反映するのでバイアスがかかる。むしろ避難距離の方がより正確に学習能力を反映すると思われる。WKYは認知機能と運動機能に欠損があり, WKYをSHRの正常血圧対照群として用いることには注意を要する。以上のように, WKY

との比較のみでSHRを高血圧に伴う認知機能障害のモデルとして扱うことに注意を喚起したい。SHRもWKYも早期から学習障害があるので, 高血圧以外の要因が学習障害に関与している可能性がある。したがって, SHRにおける認知機能障害は高血圧のみでは説明できない。

#### 2. 放射状迷路課題(Moriら<sup>2)</sup>)

3~4ヵ月齢と16~17ヵ月齢のSHRとWKYを実験に用いた。放射状迷路は長さ70cm, 幅15cm, 6cmの高さの壁に囲まれた8本の通路からなり, 通路の先端には直径2.5cm, 深さ1cmの餌入れを置いた。迷路は床から50cmの高さで, 中央に直径41cmのプラットフォームがあり, 各通路への入り口はギロチンドアで仕切られている。学習試験の1週間前から体重を前値の80~85%まで減少させるために餌を引き上げ, 体重は実験期間中一定に保った。学習試験に先立って, ラットを迷路に慣れさせるために連続3日間毎回15分迷路に置き, 餌を探させた。本試験では, ラットをプラットフォームに置いてから, 1分後にギロチンドアを上げた。各試行はラットが8つの餌をすべて取るか, 30分経過するまでとした。最初の8回ラットが通路に入った時点で餌のある通路に入った回数を正選択数とした。既に餌を取った通路に行った回数を誤選択数とした。ラットは1日1回, 週6日試行をさせ, 連続3試行を1ブロックとし, 合計12ブロック行った。学習獲得の定義は, 連続9回の通路進入で8回正選択数があり, これを連続3日間達成した場合とした。

加齢に伴ってSHRはWKYより成績が悪くなった。正選択数は老齢群で低下し, WKYに比しSHRで若干低下し

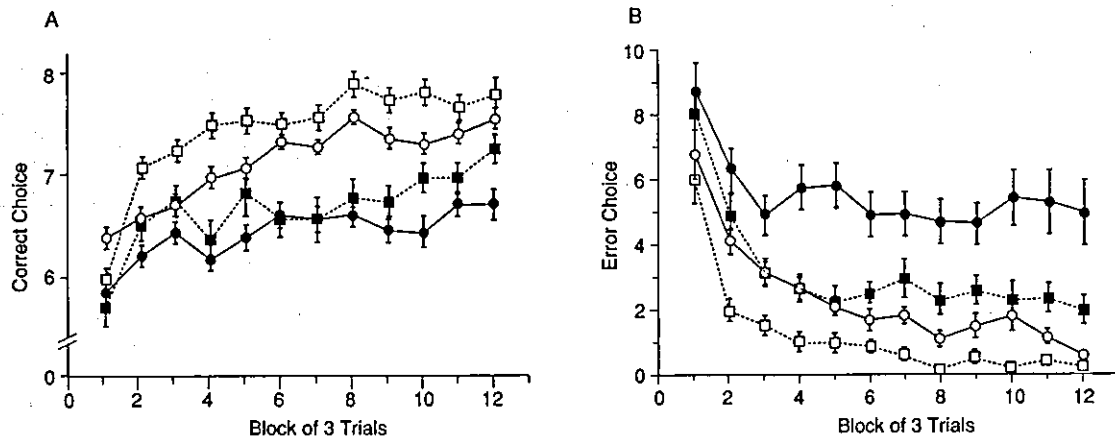


図1 八方向放射状迷路課題の成績  
 Aは正選択数を, Bは誤選択数を示している。  
 □: 若年成熟 WKY, ■: 老齢 WKY, ○: 若年成熟 SHR, ●: 老齢 SHR

ていた。特に顕著であったのは老齢のSHRの誤選択数が多いことであった(図1)。つまり障害は若い時期(3~4ヵ月齢)でも生じているが, 老齢期(16~17ヵ月齢)により顕著であり, 高血圧の影響は加齢と相加的に作用することを示唆している。したがって, 老齢SHRにおける認知機能障害は高血圧が長期間持続することによる。上述の水迷路試験の結果とは異なるが, その理由として一部は学習課題の違いによって考えられる。ただし図1をみると, 老齢SHRとWKYの正選択数はそれほど差がないにもかかわらず, 誤選択数が大きく異なっている。SHRは活動性が高い割には学習行動が不良であることが示されており, ヒトの注意欠陥・多動性障害 (attention-deficit hyperactivity disorder) のモデルであるという意見もある<sup>10)</sup>。SHRが注意欠陥・多動性障害のモデルとしての要件を満たしているか否かに関しては否定的な報告もある<sup>11)</sup>が, 正選択数はそれほど差がないにもかかわらず, 誤選択数が多いという結果はSHRの衝動性の

亢進による可能性もあるので, 結果の解釈には注意を要する。

#### 降圧治療の効果

SHRの認知機能をみるうえで, 对照群としてのWKYに上述したような問題があることから, SHRとWKYを単純に比較するのみでは高血圧による認知機能障害であるとはいえない。したがって降圧治療により認知機能に改善がみられるか否かを検討することが必要となる。Wyssら<sup>12)</sup>は, 3及び12ヵ月齢のSHRとSDラットを用いて, 放射状迷路により検討した。3ヵ月齢ではSHRのほうが学習はむしろ良好であったが, 老齢SHRでは学習獲得に要する日数及び学習の保持は不良であった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリルにより12週~12ヵ月齢まで治療すると, 老齢SHRにみられた学習障害は著明に改善した。一方, Gatturaら<sup>13)14)</sup>は, 4~12週齢までSHRとWKYに血管拡張薬ヒドラルラジンを投与して血圧を正常域に保ち, 水迷路試験と

受動回避行動をみたが, 降圧による改善はなかった。むしろSHRにおけるニコチン型アセチルコリン受容体の減少が学習障害に関与することが示唆された。この2つの実験においては, 検討した年齢, 降圧薬の種類, 用いられた行動試験の違いなどがあり, 明確な結論は得られない。Menesesら<sup>6)</sup>は3~24ヵ月齢のSHRとWKYを用いて, オペラント学習により学習行動を評価した。実験の1週間前から徐々に餌を減らして体重を15%減少させた。カルシウム拮抗薬ニモジピンは12ヵ月齢のSHRとWKYに3週間投与した。投与開始後1週目では血圧は減少したが, その後降圧効果はみられなかった。ニモジピン投与群では, WKYは20±5 (SEM) から37±6へ, SHRでは7±1から26±2まで% conditioned response (学習獲得)が増加して学習成績が改善したが, 降圧効果によるとは考えられなかった。

まとめ

SHRの認知機能について概説した。現時点ではSHRの認知機能障害が高血圧によるとは結論できないが、長期間持続する高血圧により脳のどの部位(神経細胞, グリア, 脳血管, 血液脳関門)がどのように障害され, 認知機能障害に関与するのかについて詳細な機序を検討するうえで, SHRは有用なモデル動物であろう。

文 献

- 1) Okamoto K, Aoki K : Development of spontaneously hypertensive rats. *Jpn Circ J* 27 : 282-293, 1963
- 2) Mori S, Kato M, Fujishima M : Impaired maze learning and cerebral glucose utilization in aged hypertensive rats. *Hypertension* 25 : 545-553, 1995
- 3) Ogata J, Fujishima M, Morotomi Y, et al : Cerebral infarction following bilateral carotid artery ligation in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 7 : 54-60, 1976
- 4) Yao H, Sadoshima S, Ooboshi H, et al : Age-related vulnerability to cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 22 : 1414-1418, 1991
- 5) Meneses A, Castillo C, Ibarra M, et al : Effects of aging and hypertension on learning, memory, and activity in rats. *Physiol Behav* 60 : 341-345, 1996
- 6) Meneses A, Hong E : Spontaneously hypertensive rats. A potential model of identify drugs for treatment of learning disorders. *Hypertension* 31 : 968-972, 1998
- 7) Rapp JP : Use and misuse of control strains for genetically hypertensive rats. *Hypertension* 10 : 7-10, 1987
- 8) Diana G : Does hypertension alone lead to cognitive decline in spontaneously hypertensive rats? *Behav Brain Res* 134 : 113-121, 2002
- 9) Wyss JM, Chambles BD, Kadish I, et al : Age-related decline in water maze learning and memory in rats : strain differences. *Neurobiol Aging* 21 : 671-681, 2000
- 10) Sagvolden T : Behavioral validation of the spontaneously hypertensive rat (SHR) as an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder (AD/HD) . *Neurosci Biobehav Rev* 24 : 31-39, 2000
- 11) Bull E, Revill C, Hagan JJ, et al : Evaluation of the spontaneously hypertensive rat as a model of attention deficit hyperactivity disorder : acquisition and performance of the DRL-60s test. *Behav Brain Res* 109 : 27-35, 2000
- 12) Wyss JM, Fisk G, van Groen T : Impaired learning and memory in mature spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 592 : 135-140, 1992
- 13) Gattu M, Pauly JR, Boss KL, et al : Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats : role of central nicotinic receptors. Part I. *Brain Res* 771 : 89-103, 1997
- 14) Gattu M, Terry AV, Pauly JR, et al : Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats: role of central nicotinic receptors. Part II. *Brain Res* 771 : 104-114, 1997

## 脳出血内科治療例の急性期転帰推定とクリティカルパスの作成

豊田 一則<sup>1)</sup> 岡田 靖<sup>1)</sup> 藤本 茂<sup>1)</sup>  
長谷川泰弘<sup>3)</sup> 井林 雪郎<sup>4)</sup> 井上 亨<sup>2)</sup>

要旨：脳出血急性期内科治療患者の急性期転帰を推定しえる因子を解析するとともに、その成績に基づいて合理的なクリティカルパスを作成することを目的とした。脳出血内科治療連続 50 例の日常生活自立、自宅退院、死亡退院を推定する上で NIH Stroke Scale が有用であり、4 点以下、7 点以下、23 点以上が各々のカットオフ値として適していた。この値に基づき一部血腫量も加味して、重症度に応じた 3 段階のパスを作成した。在院日数として 16、20、28 日を設定して、循環器病研究委託費 12 公—10 班登録症例 200 例にこのパスを当てはめ、在院日数の妥当性を検討したところ、登録症例の過半数が目標在院日数を 5 日以上超過していた。医療の標準化や効率化が重視される現状で、地域完結型医療における脳卒中急性期診療へのクリティカルパス導入は不可欠である。今回のパスを実地臨床で運用、かつ早期に見直し改善をおこなうことで、急性期脳出血の標準的内科治療のエビデンス作りへ貢献できると考える。

(臨床神経, 44:342—349, 2004)

Key words: 脳出血, 機能予後, NIH Stroke Scale, クリニカルパス, リハビリテーション

## 緒 言

## 対象および方法

クリティカルパス(critical paths; CP, 公文書用語でクリニカルパス, ケアマップと同義)は米国において医療の標準化・効率化を図ることを目的に考案されたものだが<sup>1)</sup>, メディケアに導入された診断群分類/定額支払い方式(Diagnosis Related Group/Prospective Payment System; DRG/PPS)とあいまって近年急速に普及している<sup>2)</sup>。施設間で治療内容や入院日数がさまざまであった脳卒中診療も, CP の導入によって標準的な医療が普及し始めている。われわれの脳血管センターでも, 重症度別の脳梗塞 CP を作成・導入し, 医療者間の連携や患者・家族の診療内容把握などに一定の成果を挙げている<sup>3)</sup>。この脳梗塞 CP に倣って, 脳出血急性期内科治療の CP を作成することを, 本研究の主題とする。具体的には, (1) 当院での脳出血内科治療連続症例における急性期転帰の規定因子の解析, (2) (1)の成績に基づいた合理的な脳出血急性期内科治療 CP の作成, (3) 作成された CP を多施設共同登録患者群に応用したばあいの脳出血治療の現状における問題点の検出の 3 点について, 検討する。

(1) 脳出血内科治療における急性期転帰の規定因子の解析  
2002 年 1 月～2003 年 4 月の間に当院脳血管センターに発症 5 日以内に入院した非外傷性の脳出血(脳実質内出血)患者のうち, 急性期外科手術施行症例を除いた内科治療症例を, 解析の対象とした。①年齢, ②性別, ③出血部位, ④入院時 CT での血腫量, ⑤入院時 CT での脳室内穿破の有無, ⑥入院後 24 時間以内の CT 上の血腫拡大の有無, ⑦入院時 NIH Stroke Scale (NIHSS), ⑧入院時意識レベル (Japan Coma Scale; JCS) の各項目を急性期転帰に影響をおよぼしえる因子として, 死亡退院の有無, 退院時 modified Rankin Scale (mRS), 在院日数, 退院先(自宅または回復期リハビリテーション病院への転院)の各項目を転帰を表す因子として評価し, 諸因子の相関関係をしらべた。このうち血腫量は循環器病研究委託費 12 公—10「脳卒中急性期におけるリハビリテーションの実態, 適応および評価に関する研究」班(以下, 循委 12 公—10 班, 主任研究者:長谷川泰弘)<sup>4)</sup>の定義に準じて, CT 上の長径, 短径, 高さの積算を 2 で除して表した。血腫拡大の有無をしらべるため, 発症 24 時間以内の入院例は入院時 CT 撮影後 6 および 24 時間後に, 24 時間以降入院例は 24 時間後に CT を再検した。

<sup>1)</sup>国立病院九州医療センター脳血管センター脳血管内科・臨床研究部〔〒810-8563 福岡市中央区地行浜 1-8-1〕

<sup>2)</sup>同 脳血管センター脳神経外科

<sup>3)</sup>国立循環器病センター内科脳血管部門

<sup>4)</sup>九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

(受付日:2003 年 7 月 19 日)

Table 1 Indication of surgical therapy according to sites of brain hemorrhage

Site of hemorrhage	Essential criteria for surgical indication	Surgical strategy	number of patients			
			total	meeting the criteria	undergoing surgery	receiving medical therapy
Putamen	volume of hematoma > 25 mL	open evacuation of hematoma	18	9	→ 8	9
	severe ventricular extension	ventricular drainage		1	→ 1	
Thalamus	severe ventricular extension	ventricular drainage	26	4	→ 3	23
Subcortex	long diameter of hematoma > 3 cm	open evacuation of hematoma	12	8	→ 6	6
Cerebellum	long diameter of hematoma > 3 cm	open evacuation of hematoma	6	2	→ 2	3
	severe ventricular extension	ventricular drainage		1	→ 1	
Pons	contraindication for surgery	—	9	—	—	9
Total			71	25	21	50

## (2) 脳出血内科治療 CP の作成

上記 (1) の成績、当院脳血管センターに既存の脳梗塞急性期内科治療 CP との相補性、指示のわかりやすさの 3 点を重視して、重症度別に 3 コースに分かれた CP を作成した。当センターの脳出血内科治療例を、この重症度別コースの選択基準にしたがって後ろ向きに振り分け、在院日数の実際値と CP 目標値に生じた差の原因を検討した。

## (3) 多施設共同登録患者をもちいた検討

循委 12 公-10 班の多施設共同調査に参加した 10 施設で 2000 年 10 月から 2001 年 12 月までに登録された脳出血入院例を、上記検討と同じように (2) で作成した CP の重症度別の 3 コースに後ろ向きに振り分け、在院日数の実際値と CP 目標値に生じた差を検討した。

## (4) 統計解析

$\chi^2$  検定, Mann-Whitney の U 検定, Spearman の順位相関をもちい、 $p < 0.05$  を有意水準とした。各値を平均 ± 標準偏差で表した。

## 結 果

### (1) 脳出血内科治療における急性期転帰の規定因子の解析

2002 年 1 月～2003 年 4 月の間に、73 例の非外傷性脳出血患者が、発症 5 日以内に脳血管センターに入院した。このうち 2 例は側脳室を主病変とし、脳実質内の出血が明らかでなかったため対象から除いた。71 例中(男 47 例, 女 24 例,  $67 \pm 13$  歳), Table 1 に示した基準にもとづいて、21 例 (男 16 例, 女 5 例,  $67 \pm 14$  歳) に対して入院後早期に開頭血腫除去術 (16 例) ないし脳室ドレナージ (5 例) をおこなった。4 例は基準を満たしたが、入院時点で深昏睡であったため手術適応なしと判断した。この 4 例をふくむ 50 例 (男 31 例, 女 19 例,  $67 \pm 13$  歳) に対して、内科治療のみが施行された。50 例中 26 例が発症 6 時間以内に来院した。

内科治療 50 例のうち死亡退院は 7 例で、内訳は深昏睡のため手術適応なしと判定した前述の 4 例全例と、橋出血 3 例であった。死亡日は入院 1～14 日目 (中間値 2 日目) であった。

急性期転帰に影響をおよぼしえると考えた上記の①～⑧の諸因子のうち、④血腫量 ( $p < 0.01$ , ④⑦⑧は Mann-Whitney の U 検定), ⑤脳室内穿破 ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$  検定), ⑦ NIHSS ( $p < 0.0001$ ), ⑧意識レベル ( $p < 0.0001$ ) が死亡の有無と有意な相関関係を示した (Fig. 1)。⑥血腫拡大は、死亡例のうち 3 例が CT 再検前に死亡退院したため、検討項目から除外した。④⑤⑦⑧の 4 項目で、各々血腫量  $\geq 50$  mL, 穿破の存在, NIHSS  $\geq 23$  点, JCS  $\geq 200$  をカットオフ値として急性期死亡の推定精度をしらべると、④は感度 29%, 特異度 100%, ⑤は 71%, 36%, ⑦は 100%, 88%, ⑧は 100%, 100% となり、⑦⑧が急性期死亡の推定に適した因子と考えられた。なお NIHSS  $\geq 23$  点で唯一死亡しなかった例は橋出血の症例で、その入院時意識レベルは 100 であった。

死亡退院を除く内科治療 43 例で、①～⑧の諸因子のうち退院時 mRS と有意な相関を示したのは、④血腫量 ( $p < 0.01$ , ④⑦⑧は Spearman の順位相関), ⑤脳室内穿破 ( $p < 0.02$ , Mann-Whitney の U 検定), ⑦ NIHSS ( $p < 0.0001$ ), ⑧意識レベル ( $p < 0.0005$ ) であった (Fig. 2)。退院時自立 (mRS  $\leq 1$ ) の推定精度は、④のばあい血腫量  $\leq 8$  mL をカットオフ値とすると感度 100%, 特異度 47% となった。血腫量が小さくても mRS の高い症例が多いため、より小さな血腫量をカットオフ値にしても特異度は改善しなかった。⑤で穿破の不在から退院時自立を推定する精度は感度 100%, 特異度 42% であった。同じく⑦では NIHSS  $\leq 4$  点 (感度 93%, 特異度 72%) に、⑧では JCS  $\leq 1$  (感度 100%, 特異度 45%) にカットオフ値を設定したばあいが、もっとも精度が高かった。退院時自立を感度、特異度ともある程度高く推定しえる因子は、入院時 NIHSS であることがわかった。

同じく死亡退院を除く内科治療 43 例で、①～⑧の諸因子のうち在院日数と有意な相関を示したのは②性別のみであり、女性の在院日数 ( $20.1 \pm 4.7$  日) が男性 ( $27.5 \pm 10.1$  日) より有意に短かった ( $p < 0.005$ , Mann-Whitney の U 検定)。また退院先 (自宅/転院) と有意な相関を示したのは、②性別 ( $p < 0.01$ ,  $\chi^2$  検定), ⑦ NIHSS ( $p < 0.0001$ ), ⑧意識レベル ( $p < 0.02$ , ⑦⑧とも Mann-Whitney の U 検定) であった。女性、

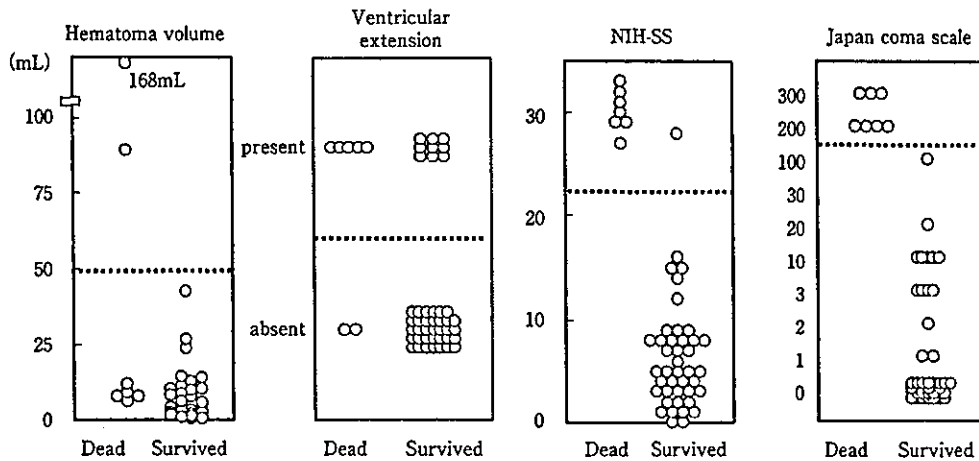


Fig. 1 Contribution of clinical and radiological factors on admission to patient death during acute stage  
Dotted lines show the most appropriate cut-off values for prediction of acute death.

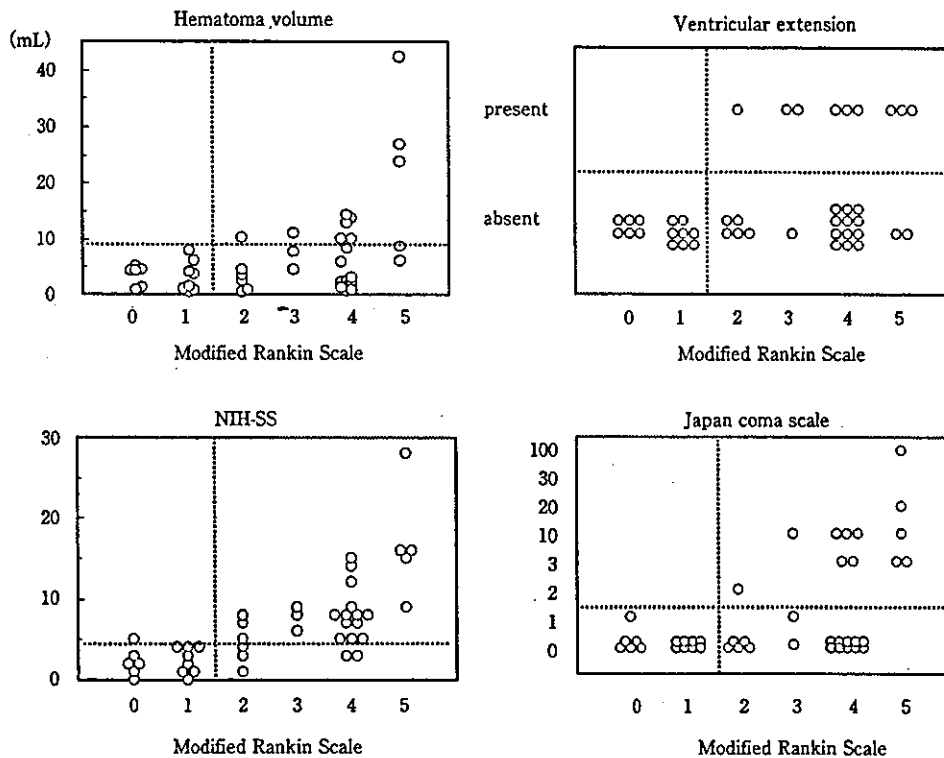


Fig. 2 Contribution of clinical and radiological factors on admission to modified Rankin Scale at discharge  
Dotted lines show the most appropriate cut-off values for prediction of independent daily life (mRS ≤ 1).

NIHSS ≤ 7 点, JCS ≤ 2 をカットオフ値としたときの自宅退院の推定精度は, 感度・特異度が各々 63%, 63%, 100%, 59%, 100%, 50% であった。

(2) 脳出血内科治療 CP の作成

当院既存の脳梗塞急性期内科治療 CP の導入指針 (Fig. 3,

上段) と相補性を持たせ, まず重症度別の 3 コースおよび除外例の選択指針を作成した。外科治療の適否は来院直後に Table 1 の基準をもとに脳外科医と話し合い, 外科治療選択例は CP の対象から除外した。次いで致死的な症例を CP から除外するにあたり, (1) の成績に基づいて入院時 NIHSS ≥ 23 点を

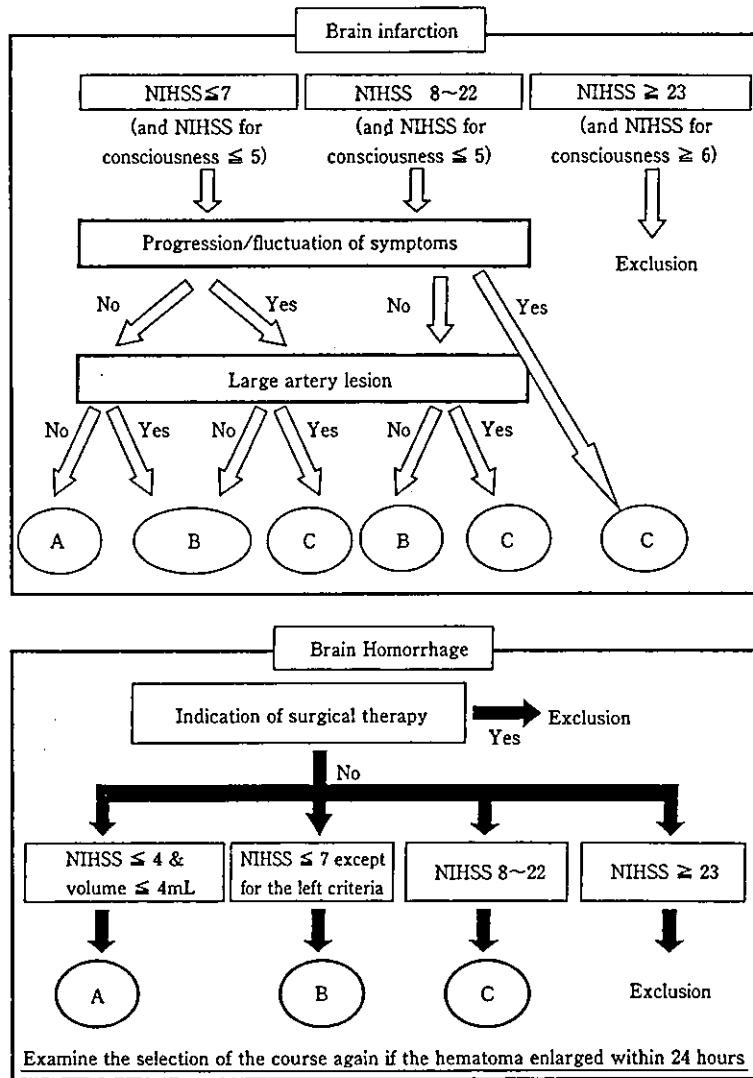


Fig. 3 Inclusion criteria for three courses in critical paths of medical management for stroke in our Cerebrovascular Center  
 Top panel : paths for brain infarction in practical use  
 Bottom panel : new paths for brain hemorrhage

Table 2 Retrospective application of the new critical paths for brain hemorrhage to patients in our Cerebrovascular Center

Course	number	age (y, [ ] mean)	male gender	site of hematoma*	Hospitalization (day, [ ] mean)	mRS	ratio for discharge to home
A	13	55 ~ 87 [68]	54%	4/3/0/2/4	14 ~ 63 [20]	0 ~ 4 [1]	62%
B	14	24 ~ 83 [70]	57%	3/8/3/0/0	16 ~ 30 [22]	0 ~ 4 [2]	57%
C	15	55 ~ 91 [66]	73%	1/11/1/1/1	16 ~ 47 [27]	2 ~ 5 [4]	0%

\* hematoma at the putamen, thalamus, subcortex, cerebellum, and pons, respectively  
 Eight patients with NIHSS  $\geq 23$  were excluded from the analysis.

その基準とした。より精度の高かった JCS  $\geq 200$  を採用しなかった理由は、既存の脳梗塞 CP となるべく同じ尺度をもちいた脳出血 CP を作成できなかった点、および NIHSS  $\geq 23$  点で唯一死亡退院しなかった前述の橋出血症例も、CP の導入に

支障があるほど重症であった点の 2 点である。上記の除外症例を除く脳出血症例に対して、脳梗塞 CP と同様に軽症から順に A, B, C の 3 コースを設定した。(1) の成績に基づいて自立までの回復が期待できる入院時 NIHSS  $\leq 4$  点と自宅退院



Table 3 Patients with  $\geq 5$  days longer hospitalization than planned days on critical paths

Course	patient	age/sex	site of hematoma	hospitalization (day)	excess day of hospitalization	mRS at discharge	discharge to	reason for $\geq 5$ days excess of hospitalization
A	# 1	55M	pons	22	6	1	home	waiting for stabilization of blood pressure
	# 2	64F	putamen	24	8	2	other hospital	waiting for rooms in the next hospital
	# 3	68M	cerebellum	27	11	1	other hospital	waiting for rooms in the next hospital
	# 4	82M	thalamus	29	13	1	home	rehabilitation for recovery from disused syndrome
	# 5	70M	pons	63	47	4	other hospital	treatment for pneumonia as complication
B	# 6	81F	thalamus	26	6	4	other hospital	waiting for rooms in the next hospital
	# 7	54M	thalamus	27	7	4	other hospital	waiting for rooms in the next hospital
	# 8	66M	thalamus	30	10	0	home	treatment for phlebitis as complication
C	# 9	63M	thalamus	40	12	4	other hospital	waiting for rooms in the next hospital
	# 10	75M	thalamus	40	12 <sup>†</sup>	5	other hospital	waiting for rooms in the next hospital
	# 11	68M	thalamus	47	19	4	other hospital	waiting for rooms in the next hospital

が見込まれる NIHSS $\leq 7$ 点を、各々 A, B コースの導入基準とみなした。

以上の導入基準を決定した後に、各コースの床上座位許可日と在院日数を検討した。既存の脳梗塞 CP では、軽症のコースから順に座位許可日を第 3, 4, 6 病日に、在院日数を 16, 20, 28 日間に設定している (2003 年 6 月現在)。脳出血 CP でも、在院日数は同様に 16, 20, 28 日間に設定することにした。また脳出血が脳梗塞にくらべて頭位挙上にとまなう脳血流自動調節への悪影響がより軽い点を考慮して、座位許可日を第 2, 3, 4 病日に早めた。ただし A コース導入基準と設定した入院時 NIHSS $\leq 4$ 点の症例の中にも、入院時 CT での血腫量がやや大きく、症状の改善にかかわらず血腫消退までに時間を要し、第 2 病日の座位許可や 16 日間の入院では不適当と考えられる例も存在しえるので、上記導入基準を一部改定し、血腫量 4mL (直径 2cm の球体の容積に相当) を超えるばあいは NIHSS $\leq 4$ 点でも B コースに導入することにした。脳出血 CP 導入指針の完成稿を Fig. 3 の下段に示す。

当院の脳出血内科治療患者 50 例を、この導入指針に基づいて各コースに選別した際の、コース毎の諸因子量を、Table 2 に示す。在院日数の中間値は A コースから順に 20, 22, 27 日であった。在院日数設定日より 5 日間以上長く在院した 11 例の、在院が長引いた理由を Table 3 に示す。転院先となる回復期病院の空き病床待ちや、急性期合併症の肺炎・静脈炎などの治療に長期間を要している点がめだつ。

以上の指針に則って各コースの医療者用・患者用 CP を作成し、2003 年 6 月より運用を開始した。半年間の運用後、症状の変動や合併症によるバリエーションの発生状況などに留意しながら、各コース設定基準や座位許可日、在院日数の見直しをおこなう予定である。Fig. 4 に患者用 A コース CP (入院診療計画書) を示す。




### (3) 多施設共同登録患者をもちいた検討

循委 12 公—10 班 10 施設中 9 施設が、合計 200 例の脳出血患者を登録した。年齢 26~91 歳 (中間値 66 歳)、男性 58% で、出血部位は被殻 (視床との混合型をふくむ) 69 例、視床 67 例、皮質下 26 例、小脳 18 例、脳幹 17 例 (うち 1 例は被殻視床混合型を合併)、その他 4 例であった。9 施設中 2 施設は在院日数が 60 日を超える症例が全体の 40% を超え、病院完結型医療を施行していると思われた。200 例全例、ならびに上記 2 施設を除いた 7 施設の症例に (2) で作成した CP を当てはめ、その在院日数をしらべた (Table 4)。A, B, C 各コースとも 49~70% の患者が今回の CP での目標在院日数を 5 日以上超過していることがわかった。

## 考 察

医療経済の重要性が脚光を浴び、DRG/PPS や疾患別日額定額制 (Diagnosis Procedure Combination ; DPC) 等の定額支払い方式が全国の大学病院や基幹病院を中心に急速に普及している現在の医療現場で、診療への CP の導入は不可欠である。しかしながら、脳卒中診療に関する CP の意義や作成方法

脳出血入院診療計画書 Aコース (入院8日目~16日目) [ ] 様 ID [ ]

日付	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
病日	8	9	10	11	12	13	14	15	16					
目標	リハビリで身体機能の回復・維持ができる。生活指導の内容を実践できる。退院後の生活での注意点が分かる													
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>●検査は検査科より呼び出しが有次第、御案内します</li> <li>●検査の内容や予定については主治医または担当医が説明します</li> <li>●夕方1に次の日の検査予定や検査に伴う食事時間の変更やスケジュールについて看護師が説明します</li> </ul>													
安静度	病院内を歩行できます 													
点滴治療	点滴の期間など詳細は主治医にお尋ねください													
食事	食事で食べることができ 													
排泄	トイレを使えます													
清潔	入浴ができます 													
リハビリテーション	必要に応じて機能的訓練室にて行います													
患者様およびご家族への説明	必要に応じて病状説明を行います 栄養士が食事について2回説明します 2回目はご家族も一緒に聞き下さい ご家族の都合の良い日をお伝え下さい 薬剤師が内服薬について説明します 2-3週目の火曜日に行います													
主治医:	主治医が入院中の経過と退院後の生活について説明します(時間は改めて調整させていただきます)													
担当医:	主治看護師が退院後の生活上の注意点などについて説明します													
主治看護師:	主治医: 担当医: 主治看護師:													

脳出血入院診療計画書 Aコース (入院1日目~7日目) [ ] 様 ID [ ]













日付	/	/	/	/	/	/	/	/	/
病日	1	2	3	4	5	6	7		
目標	新たな症状が出現せず、不自由なくベッド生活を送る。リハビリに意欲的に参加できる								
検査	<ul style="list-style-type: none"> <li>●検査は検査科より呼び出しが有次第、御案内します</li> <li>●頭部CT/MRI/MRAなどを用いた脳出血の原因精査を予定しています</li> <li>●夕方1に次の日の検査予定や検査に伴う食事時間の変更やスケジュールについて看護師が説明します</li> </ul>								
安静度	ベッド上安静です。CT確認後、ベッド上で背もたれで30分以上起き上がることができ 								
治療	点滴治療が行われます(抗脳浮腫薬・止血剤など)  急性期の外科治療は現時点では予定していません								
食事	安静度に応じた姿勢で食べられます  *できない場合はお手伝いします								
排泄	ベッド上になります  尿管を入れている場合は管を抜いてトイレでの排泄になります  *状態に応じてポータブルトイレを使用します								
清潔	体を拭いて着替えをします  洗濯はできません  *できない場合はお手伝いします								
リハビリテーション	症状に応じてベッドの上で行います  必要に応じて機能的訓練室にて行います								
患者様およびご家族への説明	入院治療計画について主治医と看護師が説明します  病状については医師が説明します  入院生活について看護師が説明します  現在内服している薬を確認させていただきます 								
主治医:	再発を予防するための生活上の注意点について主治看護師が説明します								
担当医:	主治医: 担当医: 主治看護師:								
主治看護師:	主治医: 担当医: 主治看護師:								

Fig. 4 An example of new critical paths for medical management of acute brain hemorrhage in our Cerebrovascular Center: A course for patients and their families

Table 4 Retrospective application of the new critical paths for brain hemorrhage to patients enrolled in a multicenter trial

Course	200 patients among 9 institutes		160 patients among 7 institutes *		
	Number	Hospitalization (day, [ ] mean)	Number	Hospitalization (day, [ ] mean)	patients with long hospitalization
A	22	5~92 [27]	16	5~74 [24]	63%
B	62	1~77 [31]	43	1~69 [22]	49%
C	86	3~165 [41]	57	3~141 [37]	70%
Excluded	30	1~199 [45]	24	1~128 [24]	—

\* Patients from 2 institutes where stroke patients were managed throughout acute and chronic stages were excluded.  
 ≥ 5 days longer hospitalization than planned days on critical paths

について、神経学関連の学術誌で採り上げられたことは少ない。CPの持つ社会科学的側面が、学術的論議を妨げる一因となっているのかもしれない。われわれは、脳出血急性期内科治療のCPを作成するにあたり、極力客観的な事実に基づいた作成作業に努めた。本論文における新知見は、脳出血急性期の転帰推定に入院時のNIHSSをもちいて、死亡退院、退院時自立、および自宅退院を推定するにあたっての有用性を示したこと、およびこの成績に基づいて作成されたCPと照らし合わせ、全国で標準的と考えられる脳卒中共同研究参加施設での在院日数が長かった点である。

脳出血急性期の転帰の推定にNIHSSをもちいた報告は、しらべえた範囲で見当たらない。従来の報告では、Glasgow Coma Scaleで評価された意識レベルや、出血部位、血腫サイズ、脳室内穿破と生命予後・機能予後の相関が指摘されている<sup>9-11)</sup>。本研究では機能予後を表す因子として、退院時mRS・在院日数・退院先の3項目をもちいて検討したが、後二者はmRSにくらべて、入院時の出血の状況や症状の重症度との相関が低かった。これは後二者が患者の慢性期自立度以外の因子に影響されていることを示唆する。とくに女性が男性にくらべて、有意に在院日数が短く自宅退院が多い反面、退院時自立度(mRS)には性差がみられなかった点が興味深い。わが国の中老年家庭では在宅業務の多くを女性が担っており、長期の家庭からの不在が困難なのかもしれない。

当院脳血管センターでは、脳出血症例の入院時に脳血管内科(神経内科)と脳神経外科で共通の治療基準で共同診療し、急性期外科手術の適応を決定している<sup>9)</sup>。手術適応のない脳出血患者は基本的に脳血管内科が治療し、手術症例においても内科が術後管理を担当することがあるが(とくに脳室ドレナージ後)、今回のCPでは手術未施行例を対象を絞った。出血部位は脳出血の重症度や予後の推定に重要な因子であるが、このCPではコース選択前に手術適応例や重症例(入院時NIHSS≥23点)を除外することで、コース選択における出血部位の意義が相対的に低下している。

CP作成の行程のうち在院日数の設定は、既存の当センター脳梗塞CPに日数を合わせた。これは医療現場で覚えやすい内容のCPを目指した点や、将来の脳梗塞と脳出血の予後比較などを想定した点による。しかしながらTable 2に示したように、当院患者のCコースにおける在院日数中間値

(27日)はすでにCPでの目標日数(28日)を下回っている。したがって、この目標日数は近い将来に短縮化を要するであろう。前述したように、在院日数は必ずしも患者の慢性期自立度を反映しない。たとえばCコースの退院時目標は、「急性期の症候軽快と合併症防止、連携医療までの準備とその受容」であり、自宅退院を目指してはいない。当センターでは回復期リハビリテーション病院との連携CPなどをもちいた関係強化と転院業務の効率化に努めており、大多数が転院の転帰を取ることが想定されるCコースでは、今後も在院日数がより短縮する可能性がある。むしろ自宅退院者が多いBコースで、慢性期に備えての血圧管理や生活指導に時間をかける必要があり、将来的にはB、Cコース間の在院日数の差はかなり縮まるかもしれない。

最後に、本研究の問題点を列記する。手術適応基準が施設間で多少ことなるため、急性期内科治療を選択する患者の重症度も施設間で差異が生じる。このため、今回提唱したCPの重症度別コース分けが実状に合わない施設も少なくないであろう。とくに手術症例を除いた重症度の連続しない患者群で、急性期死亡の予後推定精度を論じることには、若干問題が有るであろう。また、多施設共同登録患者に後ろ向きに今回のCPを当てはめて、その目標在院日数がわが国の脳出血急性期患者の在院日数の現状よりも短めに設定していることに言及したが、各参加施設のリハビリテーション部門の充実度や地域による後方連携病院数の違いが、施設ごとの在院日数の違いに影響しているであろう。

今回の研究では、施設外に公表されることの少ないCP作成過程を紹介しながら、脳出血急性期内科治療CPの意義に言及した。今後も科学的根拠に基づいたCPの作成、運用が脳卒中診療の現場で広まり、施設内医療者や患者・家族の意志統一がとれたチーム診療の構築に加えて、施設間の連携も強化・標準化され、地域完結型の切れ目無い医療が実践されてゆくことを、期待する。

謝辞:本研究の一部は、循環器病研究委託費12公-10および15公-1の援助による。貴重な比較データを提供いただいた循委12公-10班分担研究施設の諸先生に深謝いたします(国立病院九州循環器病センター濱田睦三先生、国立埼玉病院後藤淳先生、国立名古屋病院奥田聡先生、国立大阪南病院渡邊学先生、国立金沢病院池田清延先生、労働福祉事業団中国労災病院豊田章宏先生、兵庫県

立姫路循環器病センター (現神戸赤十字病院) 米田行宏先生).

### 文 献

- 1) Zander K : Use of variance from clinical paths : coming of age. *Clin Perform Qual Health Care* 1997 ; 5 : 20—30
- 2) 岡田 靖 : DRG/PPS とクリティカルパス. *ブレインナーシング* 2003 ; 春季増刊 : 189—198
- 3) 石原夕子, 富高友紀, 石井里佳ら : 脳梗塞の重症度別クリティカルパス. *看護技術* 2002 ; 48 : 1665—1673
- 4) 長谷川泰弘 : 脳卒中急性期におけるリハビリテーションの実態, 適応及び評価に関する研究. 平成 14 年度厚生省循環器研究委託費による研究報告集. 国立循環器病センター, 吹田, 2003, pp195—206
- 5) Massaro AR, Sacco RL, Mohr JP, et al : Clinical discriminators of lobar and deep hemorrhages : the Stroke Data Bank. *Neurology* 1991 ; 41 : 1881—1885
- 6) 高橋 敬, 黒田清司, 金谷春之 : 被殻出血の予後推定に関する研究 特に保存的治療と外科的治療の比較. *脳と神経* 1993 ; 45 : 711—718
- 7) Lampl Y, Gilad R, Eshel Y, et al : Neurological and functional outcome in patients with supratentorial hemorrhages : a prospective study. *Stroke* 1995 ; 26 : 2249—2253
- 8) 岡田 靖, 藤本 茂, 井上 亨 : 脳出血—急性期チーム医療からみた治療方針を中心に. 脳血管障害の最新医療, 菊池晴彦 編, 先端医療技術研究所, 東京, 2002, pp69—74

### Abstract

#### Brain hemorrhage with medical treatment : prediction of early outcome and production of critical paths

Kazunori Toyoda, M.D.<sup>1)</sup>, Yasushi Okada, M.D.<sup>1)</sup>, Shigeru Fujimoto, M.D.<sup>1)</sup>,

Yasuhiro Hasegawa, M.D.<sup>3)</sup>, Setsuro Ibayashi, M.D.<sup>4)</sup> and Tooru Inoue, M.D.<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Cerebrovascular Disease and <sup>2)</sup>Neurosurgery, Cerebrovascular Center and Clinical Research Institute, National Kyushu Medical Center

<sup>3)</sup>Division of Cerebrovascular Diseases, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center

<sup>4)</sup>Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

The first purpose of this study was to detect clinical and radiological factors on admission which predict early outcome of patients in brain hemorrhage with medical treatment. For 50 consecutive patients in our Cerebrovascular Center, NIH Stroke Scale score was a useful indicator for prediction of independent daily life, discharge to home, and death in the acute stage ; the score  $\leq 4$ ,  $\leq 7$ , and  $\geq 23$  were the most appropriate cut-off values for the above events, respectively.

The second purpose of this study was to produce critical paths of medical management for brain hemorrhage based on the above results. We prepared three courses of paths according to clinical severity. As inclusion criteria for each course, we used the above three cut-off values and hematoma volume. Duration of hospitalization of the three courses was 16, 20, and 28 days. When we applied the paths to 200 patients with brain hemorrhage who were enrolled in the research grant supported by the Japanese ministry of health, labor and welfare (12C—10), duration of hospitalization for the majority of the patients were 5 days or more than the planned duration in the paths.

It is indispensable to manage acute stroke patients according to critical paths, because standard and efficient strategies of clinical medicine have been stressed these years. We will immediately apply the new paths in this study to patients in our center, and renew them at short intervals. We think that we can contribute to new evidences for standard medical management of brain hemorrhage by our approach to the critical paths.

(*Clinica Neurol*, 44 : 342—349, 2004)

**Key words :** brain hemorrhage, functional outcome, NIH Stroke Scale, clinical paths, rehabilitation

# Visual View

絵で見る脳疾患・病態



九州大学大学院医学研究院病態機能内科学  
助教授

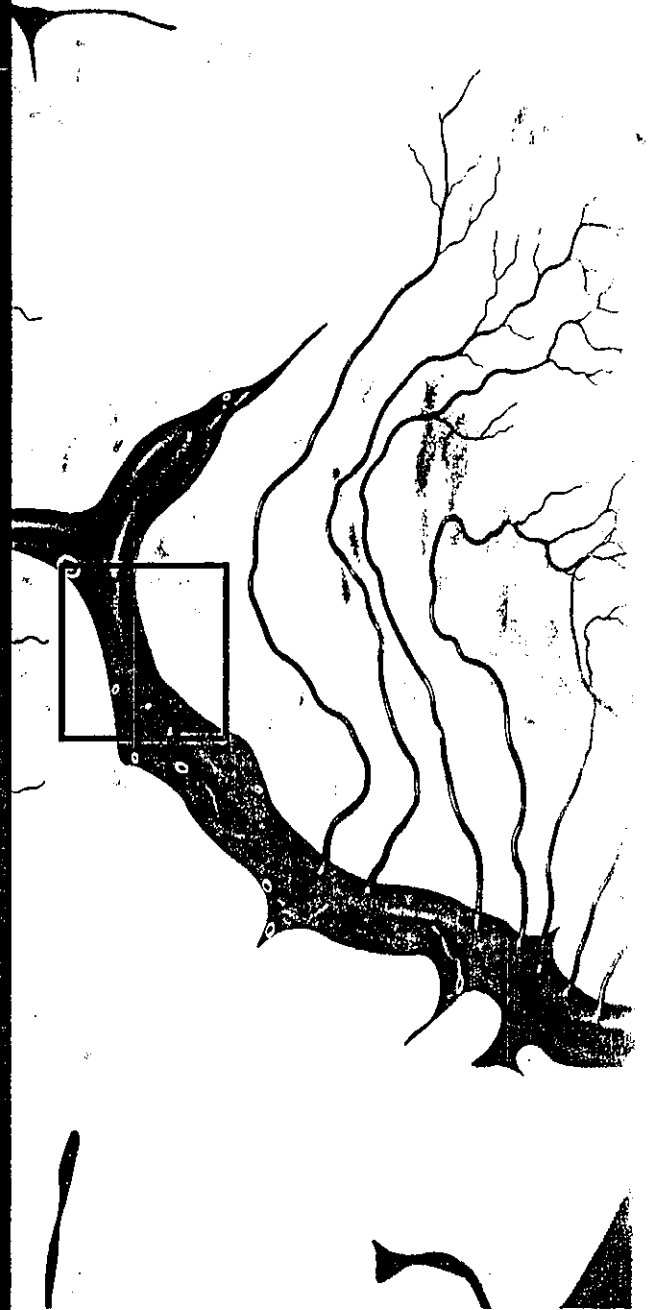
吾郷哲朗, 井林雪郎

Takuro Ago

Seisuro Ibayashi

アンジオテンシンは、もともと昇圧作用や体液貯留・電解質調節作用を有する体循環系ホルモンとして認識されてきたが、近年、血管壁局所において産生され、心血管病変の形成に重要な役割を果たすという“組織アンジオテンシン”の概念が広く受け入れられている。脳血管においても、アンジオテンシンは脳循環自動調節能や脳動脈硬化病変の形成に影響を及ぼすと考えられる。また大規模臨床試験において、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)やアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)がその降圧効果以上に脳血管障害の発症を抑制することが明らかとなり、脳血管障害におけるレニン・アンジオテンシン系の役割はますます重要視されるに至っている。

脳血管とレニン・アンジオテンシン系

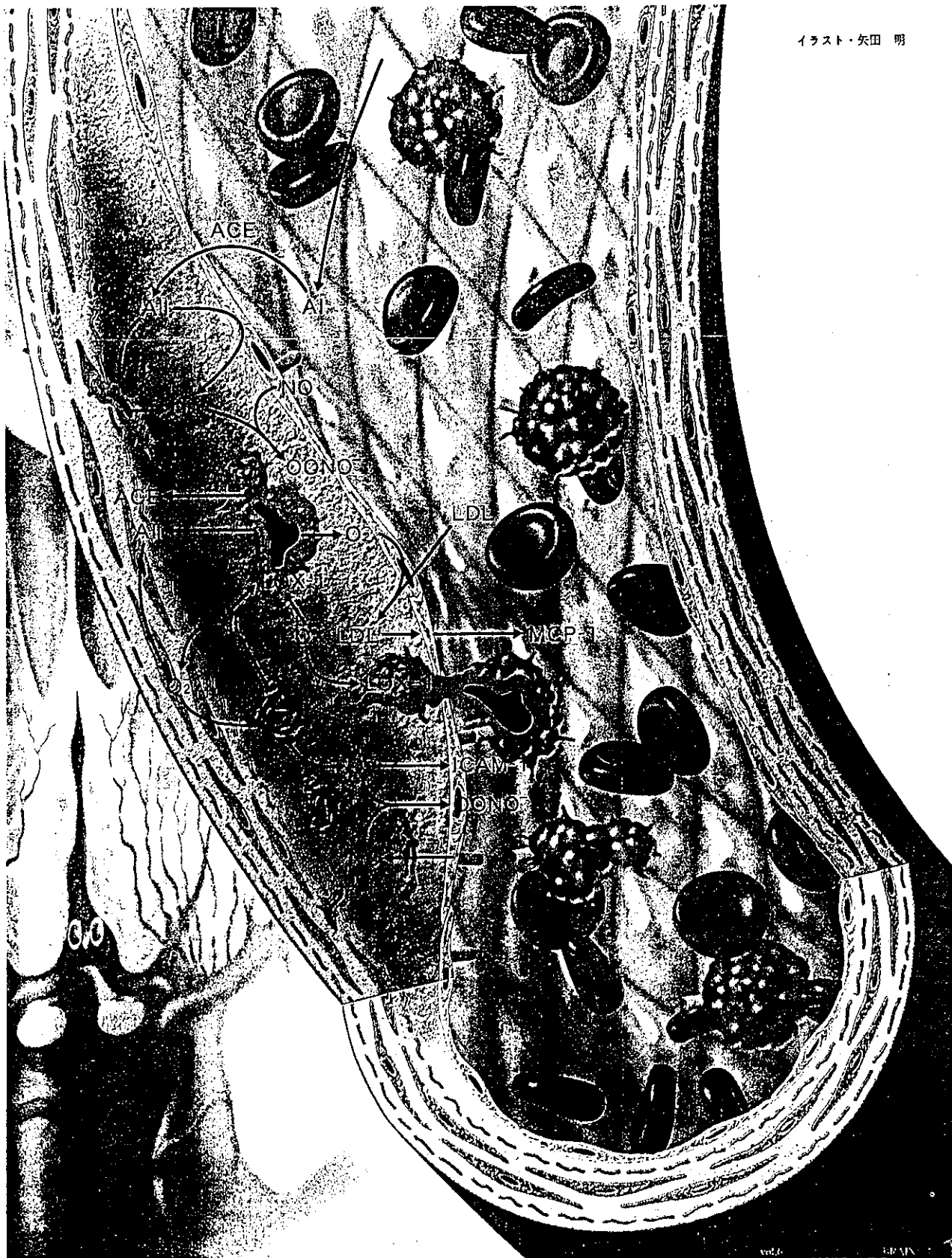


14

BRAIN  
RESCUE

Vol. 6  
2004

BRAIN RESCUE No.6 14~17 2004



# 1 レニン・アンジオテンシン系

レニン・アンジオテンシン(RA)系の生物活性を担うのはアンジオテンシン II (AII)である。肝臓で産生され、循環血液中に分泌されたアンジオテンシノーゲンは、腎より分泌されるレニンによってアンジオテンシン I へ変換され、血管内皮細胞壁などに存在する ACE により AII となって生物活性を発揮する。ヒトでは、キマーゼなど ACE 以外の酵素によっても AII が産生されることが知られている。体循環系ホルモンとしての役割とは別に、近年、組織 RA 系の存在が指摘されている。すなわち、動脈硬化巣内に浸潤・増殖した平滑筋細胞やマクロファージは固有の RA 系を有し、オートクライン/パラクライン作用によりその発現を増幅させ、動脈硬化病変を増悪させていると考えられる。また、脳血流閥門により体循環とは完全に隔離されている脳内にも固有の RA 系が存在する。

## 2 脳血管リモデリングと脳血流自動調節能

高血圧などによる脳抵抗血管の初期変化は、“血管リモデリング”としてとらえることができる(図 1)。狭義のリモデリングは、中膜(主として平滑筋細胞)の

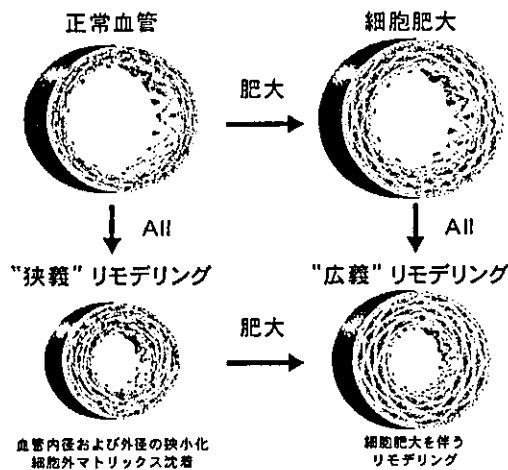


図 1 AII による血管リモデリング

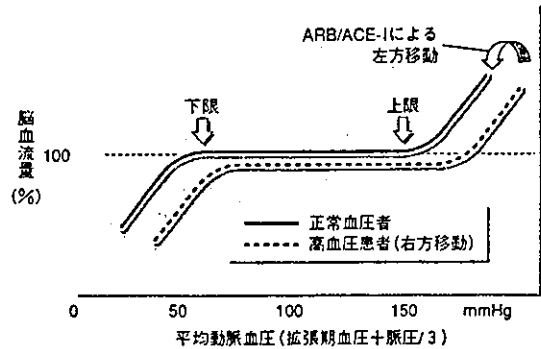


図 2 脳血流自動調節能

肥厚・増殖を伴わない、血管内腔径および血管外径の狭小化をいう。コラーゲンなどの細胞外マトリックスが沈着し、平滑筋細胞の配列変化が生じているとされる。しかし、実際には平滑筋細胞の肥大・増殖を伴っていることが多く、これらを含めてリモデリングを定義する場合もある(広義リモデリング)。脳血管のリモデリングは、急激な圧上昇による脳血流の異常な増加(breakthrough)を防ぐための一種の適応反応と考えられる。狭義のリモデリングは可逆的であり、阻害薬を用いた実験により、比較的 AII に特異的な現象と考えられている。また、形態的にリモデリングを生じた血管では、機能的にも、NO やプロスタサイクリンなど血管拡張物質の産生低下、血管収縮物質の産生増加、血管内皮の透過性亢進、AII に対する血管収縮性の増加などをきたし、内皮依存性の脳血管拡張反応は減弱する。これらの変化は、脳血流自動調節能とも密接に関連する。通常、平均血圧 60 ~ 150mmHg の間では脳血流量は一定である(脳血流自動調節能)が、脳・抵抗血管にリモデリングが生じると、この自動調節能の上限、下限が右方に移動する(図 2)。

一般に ACE-I および一部の ARB はリモデリング改善作用を有し、右方移動した脳血流自動調節能を左方修正すると考えられている。ただし、ACE-I の作用は、キナーゼ阻害作用に伴うブラジキニン増加の関与の可能性、また ARB に関しては多くの ARB が左方移動させるが、ロサルタンでは右方と左方移動の両方が報告されており、その解釈には若干の注意を要する。また、ACE-I や ARB は、抵抗血管よりも近位側の大きな血管を拡張させることにより、抵抗血管の拡張予備能を増加させて自動調節能を左方修正するという仮説もある。いずれにしろ、ACE-I、ARB は脳血流動態に対して有利に働くと考えられる。

# Visual View

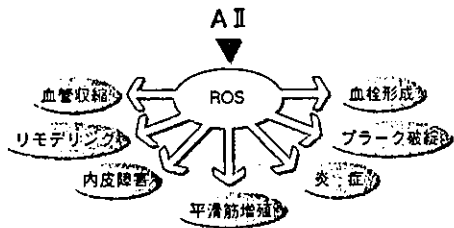


図3 ROSを介したAIIの多様な作用

## 3 動脈硬化促進作用

組織AIIは、血管壁リモデリングのみならず動脈硬化病変の形成に重要な役割を担う。動脈硬化の進展過程は、Rossの仮説により内皮機能障害、脂肪沈着、平滑筋の遊走・増殖、プラークの破綻・血栓形成の4つのステップに分けられるが、これらすべての過程にAIIが関与する(図3, 4)。

- ①内皮機能障害は、NOとO<sub>2</sub>などの活性酸素種(reactive oxygen species: ROS)のバランスの破綻により生じる。AIIは血管壁局所におけるROSの産生量を増加させる。ROSの起源として、近年NAD(P)H oxidaseが注目されている。増加したO<sub>2</sub>は、NOと容易に反応し、ペルオキシナイトライト(ONOO<sup>-</sup>)となることでNOを消去するとともに、組織障害の原因となりうる。NO活性の低下は、内皮依存性の血管拡張反応の低下、血管収縮をもたらすと同時に、平滑筋の増殖、血小板の接着・凝集などを直接的におこしうる。
- ②脂肪沈着；内皮機能障害により、内皮細胞における遺伝子発現が変化する。ICAM-1(intracellular adhesion molecule-1), VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1)などの接着因子の発現やMCP-1(monocyte chemoattractant protein-1)の分泌が亢進し、単球の血管内遊走・マクロファージへの分化がおこる。血管壁透過性の亢進により、LDLが局所へ蓄積し、ROSにより酸化LDLへと変化する。さらに、AIIにより発現誘導されたLOX-1(lectin-like oxidized LDL receptor)などのスカベンジャー受容体を介して、LDLコレステロールが細胞内に取り込まれ、泡沫化を生じて脂肪線状を形成する。

③平滑筋の遊走・増殖；AIIは平滑筋細胞におけるNAD(P)H oxidase活性を亢進させることにより直接的に増殖反応を引き起こす。増殖・脱分化した平滑筋細胞は、PDGF(platelet-derived growth factor)などの増殖因子やAIIを分泌することが可能となり、増殖反応をさらに増幅させる。

- ④プラークの破綻・血栓形成；AIIは種々のマトロプロテイナーゼ産生を増加させ、組織の分解・プラーク破綻に関与する。さらに、AIIはPAI-1(plasminogen activator inhibitor-1)産生を増加させ、血栓形成の原因となる。

\*

以上のように、アンジオテンシンは脳血管障害の発症において重要な役割を担うと考えられる。ACE-I, ARBによる脳血管障害の発症予防が期待されている。

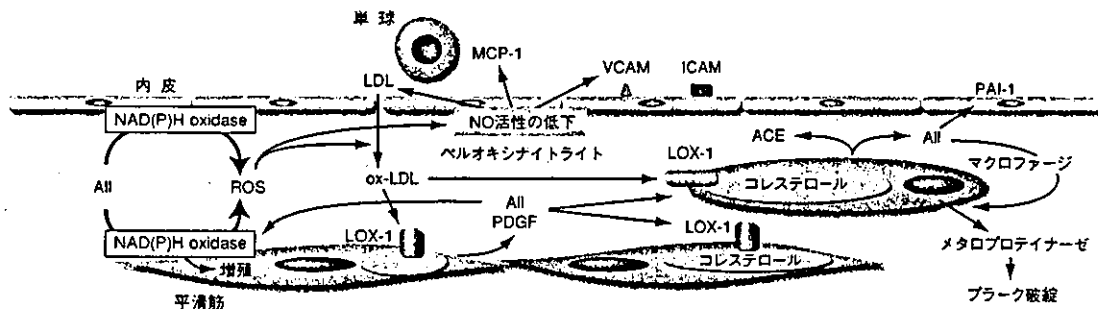


図4 AIIからみた動脈硬化進展機構





# Renin-Angiotensin System

特集◇脳とRAS  
I. 脳血管系とRAS

## Small Vessel(穿通枝・皮質髄質枝など)とRAS —RASの脳循環調節への関与—

高田潤一, 井林雪郎

九州大学大学院医学研究院病態機能内科学・脳循環代謝研究室

末梢血管における強力な血管収縮物質であるアンジオテンシンIIは、脳細小動脈においては必ずしも収縮反応を示すわけではなく、種や部位によって大きく異なり、また、脳血管には血液脳関門が存在するため、実験方法によってもさまざまな反応を示す。脳細小動脈にも、平滑筋細胞だけでなく内皮細胞にAT<sub>1</sub>やAT<sub>2</sub>受容体が存在することが示唆されているが、不明な点も少なくない。内因性のアンジオテンシンIIは安静時の脳血流にはほとんど関与していないようであるが、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AT<sub>1</sub> receptor blocker: ARB)を用いた研究から、脳血流自動調節能への関与が示唆され、また、アンジオテンシンII受容体を介した作用にはプロスタノイドやブラジキニン、血管内皮型一酸化窒素合成酵素(endothelial nitric oxide synthetase: eNOS)による一酸化窒素(NO)が作用している可能性が示されている。

Key words

脳細小動脈, 血液脳関門, 脳血流自動調節能, プロスタノイド, ブラジキニン, 一酸化窒素

### はじめに

一般にアンジオテンシンIIは、末梢血管に対し強力な収縮作用を有し、昇圧効果をもたらす。しかし、脳血管においては、収縮作用が弱く、かえって拡張作用を示すとの報告も少なくない。脳には、物質交換を厳しく制御するための血液脳関門や、血管周囲を取り巻くアストロサイトや神経終末による血管支配の作用である脳代謝にあわせた脳血流の調節などの特殊性が存在するため、脳における血管反応はほかの臓器とは異なり、いまだ不明な点も多い。

本稿では、アンジオテンシンIIに対する脳血管や脳血流の反応、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme: ACE)阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(AT<sub>1</sub> receptor blocker: ARB)などの使用による、それらの変化に関する実験を中心に、脳小

血管におけるレニン・アンジオテンシン系(renin-angiotensin system: RAS)の役割について検証する。

### 脳血管にかかわるRAS

血管においては、これまでの知見から、古典的な循環RASつまり肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンが、腎臓で合成されたレニンによって切断を受け、アンジオテンシンIとなり、さらにACEによって切断されて生じた血行性由来のアンジオテンシンIIの作用よりも、血管平滑筋細胞のような独立した組織RASによる局所でのアンジオテンシンII産生系や、レニンに依存しない局所のACEやキマーゼなどの別の産生系によるアンジオテンシンIIの作用のほうが主体であろうと考えられるようになってきた。血管内皮上にはACEが豊富に存在しており、脳血管局所においてもアンジオテンシンIをアンジオテンシンIIに変換し、作用している可能性

21(21)

があるが、脳内の小血管においては、8アミノ酸からなる蛋白、アンジオテンシンIIが、血管内腔側から血液脳関門の本態である内皮細胞のタイトジャンクションを通過して平滑筋細胞や中枢神経へ作用することは容易でないと考えるのが妥当であろう。したがって、脳血管内のアンジオテンシンIIの多くは内皮細胞の受容体に結合して作用すると推察される。また、脳血管周囲では、アンジオテンシノーゲンを含むアストロサイトが存在すること<sup>11)</sup>や、神経終末が脱分極刺激によりレニンを放出すること<sup>12)</sup>が知られており、平滑筋細胞にはアンジオテンシノーゲン、レニン、ACEすべてが存在する。平滑筋細胞へのアンジオテンシンIIの作用は、おもに平滑筋細胞自身やアストロサイト、神経細胞による組織RASによってもたらされるものと考えられる。実際、*in vivo*の実験で、アンジオテンシンIIを血管内側から投与した場合と、血管外側つまり脳室から投与した場合とでは、相反する反応が報告されている。このことから、それぞれ別の系によって、血管内のアンジオテンシンIIは内皮細胞に作用し、血管外のアンジオテンシンIIは平滑筋細胞に作用していることが推察される。

#### 脳細小血管におけるアンジオテンシンII受容体の分布

一般に、末梢血管においては、AT<sub>1</sub>受容体が刺激されると収縮反応や細胞増殖が生じるが、AT<sub>2</sub>受容体が刺激されるとそれに拮抗する作用を示す。血管壁に発現しているアンジオテンシンII受容体の多くはAT<sub>1</sub>受容体であり、また、多くは平滑筋細胞に発現しているようである。通常AT<sub>2</sub>受容体は、ごく一部の血管を除いてはほとんど発現しておらず、末梢の細小血管床や傷害された血管においてのみ発現が認められるとされている。しかし、ラットの腸間膜動脈<sup>13)</sup>や骨格筋の細動脈<sup>14)</sup>では、平滑筋細胞だけでなく、内皮細胞にもAT<sub>2</sub>受容体の発現が認められることが報告されている。脳血管において、各アンジオテンシンII受容体の局在を直接示した報告は少ない。ラットの前大脳動脈に対するアンジオテンシンIIの結合についての検討では、AT<sub>2</sub>受容体の選択的なりガンドであるCGP-42112 AがアンジオテンシンIIの血管壁に対する結合を完全に抑制したが、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬ロサル

タンは有意な影響を及ぼさなかったことから、同血管のアンジオテンシンII受容体はすべてAT<sub>2</sub>受容体と結論づけている<sup>15)</sup>。しかし、種々の薬理的検討によって、脳血管におけるAT<sub>1</sub>受容体の存在を支持する報告も多く、また、ラット中大脳動脈での検討で、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬カンデサルタンの存在の有無別にアンジオテンシンIIの結合をみた結果、ほとんどがAT<sub>1</sub>受容体への結合で、10%がAT<sub>2</sub>受容体への結合であったとの報告がみられる<sup>16)</sup>。このように脳血管においても、AT<sub>1</sub>受容体だけでなくAT<sub>2</sub>受容体の存在が示唆されるものの、脳血管内皮細胞上の受容体の存在は明確には確認されていない。

#### アンジオテンシンIIによる脳細小血管の反応

アンジオテンシンIIは末梢血管に対する強力な収縮作用を有するが、脳血管においては収縮作用だけでなく拡張作用も報告されている(表1)。頭窓法を用いた*in vivo*の実験では、アンジオテンシンIIの外膜側からの投与による脳軟膜動脈の反応は、種によって異なる。これまでの報告で、ネコ<sup>17-19)</sup>では収縮反応が起こるが、ラット<sup>20)</sup>やウサギ<sup>21)</sup>では拡張反応がおきることが示されている。これらはアンジオテンシンIIの局所投与によるもので、静脈内投与などと異なり、ほかの部位に反応が起こることはなく、局所血管のみの反応と考えられる。しかし、血管外からの投与のため、内皮細胞に作用しているかが不明であることと、神経細胞やアストロサイトへの効果が除外できないことなどが問題として残る。超音波ドップラー法や放射性同位元素を用いた脳血流量測定実験においても、ラットに対するアンジオテンシンIIの静脈内投与の場合、脳血流量は増加<sup>22)</sup>、無変化<sup>23)</sup>と、同種のなかでも異なった報告がなされている。頸動脈内投与の場合の脳血流量は、ラット<sup>24)</sup>では低下、ウサギ<sup>25)</sup>では増加と報告されている。ヒトでの検討ではアンジオテンシンIIを静脈内投与しても脳血流量に有意な変化はみられていない<sup>16)17)</sup>。アンジオテンシンIIの脳循環への影響については、これほど報告によって結果に違いが生じる理由としては、動物種、血管部位によるアンジオテンシンII受容体サブタイプの発現の違いが大きく関与していると考えられ、また、個々の血管部位の多彩な反応の総和としての脳血流量であることから、実験ごとに異なった結果が生

表① アンジオテンシンIIによる脳血管反応の違い

	種	実験系	投与方法	反応	文献
脳軟膜動脈	ネコ	頭窓法	外膜側	収縮	7, 8, 9
	ラット	頭窓法	外膜側	拡張	10
	ウサギ	頭窓法	外膜側	拡張	11, 29
脳血流	ラット	オートラジオグラフィ法	血管内	上昇	12
	ラット	オートラジオグラフィ法	血管内	無反応	13
	ラット	超音波ドップラー法	頸動脈内	低下	14
	ウサギ	マイクロスフィア法	頸動脈内	上昇	15
	ウサギ	マイクロスフィア法	血管内	無反応	36
	ヒト	超音波ドップラー法	血管内	無反応	16, 17

じたものと考えられる。また、外因性に投与されたアンジオテンシンIIに対する反応では、アンジオテンシンIIの生理的役割の直接の理解にはならず、その阻害薬の投与による反応の変化から、内因性のアンジオテンシンIIの作用を推察する必要がある。ACE阻害薬の脳血流量に及ぼす効果についての検討では、急性投与によって血圧低下がみられるレベルでも脳血流量には変化がなかったとする報告<sup>18)19)</sup>が多く、長期投与の実験でもあまり変化はみられていない<sup>20)~22)</sup>。アンジオテンシンII受容体拮抗薬の急性単回投与による脳血流量への効果についても、AT<sub>2</sub>受容体拮抗薬としてPD 123319を用いたラット<sup>23)24)</sup>やネコ<sup>25)</sup>の実験で脳血流量に変化がなかったとしている。また、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬については、ロサルタンを投与したラット<sup>23)</sup>の実験では血圧低下を伴った脳血流量低下が観察されているものの、カンデサルタンを用いたラット<sup>26)</sup>やネコ<sup>25)</sup>の実験では脳血流量に変化がなかったと報告されている。これらの報告から、安静の状態では脳血流量調整にアンジオテンシンIIはほとんど関与していないことが示唆され、アンジオテンシンIIの産生が増大するような病態の存在が作用発現に必要と考えられる。

アンジオテンシンIIによる脳血管反応について、関与する受容体サブタイプの検討はきわめて少ない。アンジオテンシンIIによるラット前大脳動脈の収縮反応は、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬ロサルタンによって完全に抑制され、AT<sub>2</sub>受容体拮抗薬PD 123319やCGP 42112では影響されなかったことから、その収縮反応にはAT<sub>1</sub>受容体が関与していると報告されている<sup>27)</sup>が、アンジオテンシンII

によるラット脳血流量の変化についての2つの報告をみると、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬としてロサルタン、AT<sub>2</sub>受容体拮抗薬としてPD 123319を用いているものの、一方ではAT<sub>1</sub>受容体が関与するとし<sup>14)</sup>、他方ではAT<sub>2</sub>受容体が関与すると結論がなされている<sup>28)</sup>。また、ネコでは逆にアンジオテンシンIIによって脳血流量が増加すると報告されているが、この反応はAT<sub>1</sub>受容体拮抗薬カンデサルタンを前投与しておくことで完全に抑制され、AT<sub>2</sub>受容体拮抗薬PD 123319の前投与では逆にまったく抑制されなかったことから、AT<sub>1</sub>受容体のみが関与するとしている<sup>29)</sup>。さらに、アンジオテンシンIIによるウサギ脳軟膜動脈拡張反応の報告では、AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬ロサルタンあるいはAT<sub>2</sub>受容体拮抗薬PD 123319によって拡張反応の60%前後の阻害がみられ、両剤の併用によって約80%の阻害がみられたことからAT<sub>1</sub>受容体とAT<sub>2</sub>受容体の両者が関与しているとしている<sup>29)</sup>。このように、実験によって関与しているとされる受容体サブタイプの報告に違いがある理由として、実験系の諸条件の差異やAT<sub>1</sub>およびAT<sub>2</sub>受容体拮抗薬の受容体選択性の差異などが考えられる。AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬は選択性の問題から、わずかではあるがAT<sub>2</sub>受容体とも結合がみられ、とくに、AT<sub>2</sub>受容体リガンドについては最近拮抗薬として認識されているものの、アンジオテンシンIIに対する拮抗薬としてAT<sub>2</sub>受容体への作用を阻害しているのか、あるいは刺激薬としてAT<sub>2</sub>受容体の作用増強に関与しているのか、いまだ明確にはされていない。また、前述のように実験系の条件の違いが、反応自体の違いを招き、各受容体サブタイプの作用の解釈を複雑なものとしていると考えられる。この

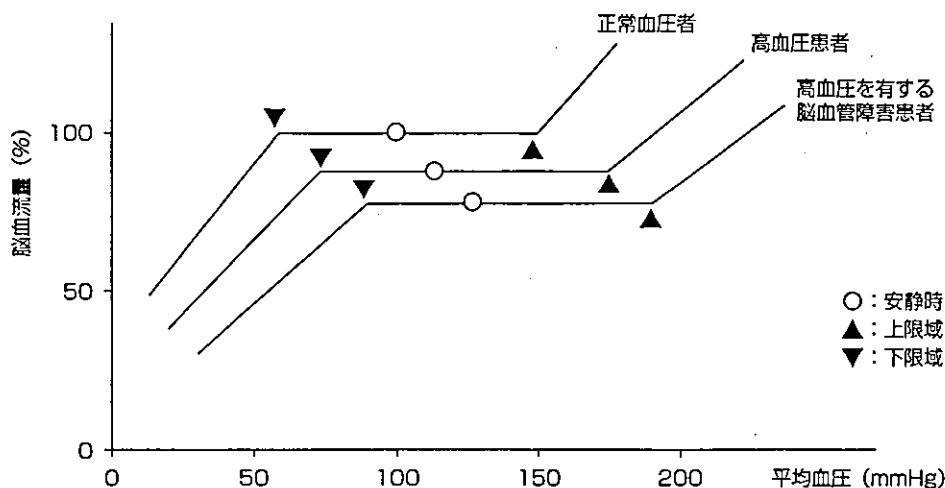


図1 脳血流自動調節能曲線

正常血圧者では、血圧が60~150 mmHg (平均血圧) のあいだで変動しても、脳血流量はほぼ一定に保たれる。高血圧患者や高血圧を有する脳血管障害患者では曲線が右方へ偏位しているため、過度の降圧によって容易に脳血流が低下する危険性がある。

ようなことから、*in vivo* 実験におけるアンジオテンシンIIによる脳細小血管の反応については、どのように各受容体サブタイプが関与し、作用しているかが解明されるには、まだ時間を要するであろう。

#### アンジオテンシンIIの脳血流自動調節能へのかわり

正常血圧者では、たとえ血圧が、平均血圧で60~150 mmHgの範囲で変動したとしても、脳血流量はほぼ一定に保たれるようになっており、この機構は脳血流自動調節能とよばれている(図1)。脳は血流から糖と酸素の供給を受け、糖の代謝によって得られる多くのエネルギーを消費するが、そのエネルギー源である糖を貯蔵しておくことができない。そのため、血圧の変動にかかわらず、絶えず一定の血流量を受ける機構が必要であり、これが脳血流自動調節能である。高血圧患者では脳血流自動調節能の下限域および上限域が高い血圧レベルへ上昇(右方偏位)していることが実験的にも示されている。Barryら<sup>10)</sup>はACE阻害薬カプトプリルの投与によって、高血圧自然発症ラット(spontaneously hypertensive rat: SHR)の脳血流自動調節曲線が左方(低い血圧レベル)へ偏位することを示した。このようなACE阻害薬の効果はその後いくつかの追試によって確認されており、その効果を説明する機序として以下の仮説が示されてい

る。アンジオテンシンIIは比較的大きい脳血管を収縮させるが、ACE阻害薬によってアンジオテンシンIIの産生が抑えられ、脳の大血管は収縮が减弱し、逆に拡張する。その変化に伴って末梢の脳細小動脈は代償的に収縮し脳血流を一定に保つ。脳細小動脈は収縮によってその拡張予備能を高め、血圧低下時により強い血管拡張を起こし、低い血圧レベルでも脳血流が保たれるという仕組みである。しかし、この仮説にはいくつかの疑問点があげられる。まず第1に、カプトプリルは脂溶性に乏しいため、血液脳関門を通過しにくく、血管内皮細胞のACE活性は抑制できても、血管平滑筋細胞や神経組織中におけるACE活性を抑制するのはむずかしいと考えられる。アンジオテンシンIIも血液脳関門を通過しにくいものと考えられ、血管平滑筋を収縮させるアンジオテンシンIIが血管内皮細胞表面で産生されたものである可能性は低い。したがって、血行由来のカプトプリルが脳血管を収縮させるアンジオテンシンIIを抑制することができるかは疑問である。第2に、ベースラインの細小動脈が太い動脈の拡張に見合う収縮をした状態だとしても、最終的に脳循環全体としての最大の拡張は大きい動脈も細小動脈もすべてが最大に拡張した状態で、その拡張能は血管の構造や反応性が変化しないかぎり変わらないのではないかと考えられることである。このような問題から、われわれの研究グループではACE阻害薬による脳血流自動調