

図2 ARB カンデサルタンによる脳細小動脈における endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) と inducible nitric oxide synthetase (iNOS) 発現の正常化
 高血圧自然発症ラット (SHR) では正常血圧ラット (WKY) と比較して血管での eNOS 産生が低下している (* p<0.05 対 WKY 対照). しかし, ARB カンデサルタンで 28 日間皮下持続投与をおこなうと, eNOS 産生能が改善された († p<0.05 対 SHR 対照). この効果は WKY においても確認された. また, iNOS の産生は SHR で増加しており, カンデサルタンによる治療で改善した.
 (Yamakawa H *et al*, 2003³²⁾より改変引用)

節曲線への作用が別の機序による可能性を検討した。ACE 阻害薬にはアンジオテンシン I からアンジオテンシン II への変換を阻害する作用だけでなく、一酸化窒素 (NO) を介した血管拡張をもたらすブラジキニンを不活化するキナーゼの阻害作用も有することから、ブラジキニン受容体拮抗薬の存在下で ACE 阻害薬の脳血流自動調節能曲線への作用を調べたところ、ブラジキニンの作用を阻害することで ACE 阻害薬の自動調節曲線左方偏位効果が抑制されることがわかり、ACE 阻害薬の効果には、ブラジキニン分解抑制作用によるところが大きいものと考えられた³⁰⁾。

しかし、近年、ARB によってラット脳血流自動調節能に変化が生じることがいくつかの研究で報告されており、アンジオテンシン II の作用が脳循環調節に関与していることが改めて示唆されている。正常血圧ラット (Sprague-Dawley ラット) において ARB ロサルタンが脳血流自動調節能上限域を右方偏位させることが示されている³¹⁾。一方、脂溶性の高い ARB カンデサルタンは正常血圧ラット (Wistar-Kyoto ラット: WKY) と SHR

の両モデルにおいて、自動調節曲線を左方偏位させ、上限域も下限域も低い血圧レベルへ偏位させることが報告されている³²⁾。この ARB の 2 剤の作用の相違には、薬剤の受容体サブタイプの選択性の違いよりも、脂溶性の違いから血液脳関門を通過するか否かで血管内の受容体に作用するか血管外の受容体に作用するかの違いが生じることが要因の 1 つとして重要なかもしれない。また、AT₂受容体のリガンド PD 123319 や CGP 42112 は自動調節曲線を右方偏位させることが報告されているものの²³⁾、前述のように、これらのリガンドが拮抗薬として作用しているのか刺激薬として作用しているのかが不明瞭なため、この報告のみで AT₂受容体がどのように関与しているかは判断できず、今後の更なる研究が期待される。

アンジオテンシン II に対する脳細小血管反応のメカニズム

最近、心臓や大血管、培養細胞を用いて、あるいは AT₁受容体や AT₂受容体のノックアウトマウスやトランスジェニックマウスを用いて、アンジオテンシン II 受容体

からどのような情報伝達がなされ、何を介していかなる血管反応を示すかが解明されてきており、脳血管反応においてもそれをふまえた研究結果が報告されている。ラットにおいて、アンジオテンシンIIが脳軟膜動脈を拡張させることが報告されているが¹⁰⁾、その反応はインドメタシンで抑制されることから、血管拡張性プロスタノイドを介するものと考えられる。また、血管内皮を障害することで収縮反応に転じることから、この血管拡張性プロスタノイドは血管内皮に由来するもので、アンジオテンシンIIは血管平滑筋に対し収縮作用を有するものと考えられる。また、WKYにくらべ、SHRにおいて低下がみられた脳細小血管での endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) の発現が、ARBカンデサルタンによって増加されることが報告されており、その効果はWKYにおいても示されている(図②)³²⁾。このことからアンジオテンシンIIがAT₂受容体を介して内皮細胞由来のNOによる血管拡張を起こすことが示唆される。また、他臓器の血管において、AT₂受容体を介した血管拡張作用にはブラジキニンによるNO産生が関与することが示されており^{33,34)}、同様のメカニズムが脳血管の反応にも存在することを示す報告がなされている³⁵⁾。このように、アンジオテンシンIIが血管平滑筋だけでなく血管内皮のアンジオテンシンII受容体に作用することで脳血流を調節する機構が存在する可能性が明らかになりつつある。

おわりに

アンジオテンシンIIの脳細小血管反応への関与、とくに脳循環調節への関与が、さまざまな報告によって示されつつあるが、その詳細な役割、作用のメカニズムについては、いまだ不明な点も多く、より特異的な各受容体サブタイプのアンジオテンシンII受容体拮抗薬の開発や最近活発になってきた遺伝子操作モデルを用いた研究などにより、更なる解明を期待したいところである。

文 献

- 1) Imboden H *et al*: Localization of angiotensinogen in multiple cell types of rat brain. *Brain Res* 410:74-77, 1987
- 2) Saavedra JM: Brain and pituitary angiotensin. *Endocr Rev*

13:329-380, 1992

- 3) Matrougui K *et al*: Activation of AT₂ receptors by endogenous angiotensin II is involved in flow-induced dilation in rat resistance arteries. *Hypertension* 34:659-665, 1999
- 4) Nora EH *et al*: Localization of the ANG II type 2 receptor in the microcirculation of skeletal muscle. *Am J Physiol* 275:H1395-H1403, 1994
- 5) Tsutsumi K *et al*: Characterization of AT₂ angiotensin II receptors in rat anterior cerebral arteries. *Am J Physiol* 261:H667-H670, 1991
- 6) Nishimura Y *et al*: Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 31:2478-2486, 2000
- 7) Wei EP *et al*: Vasoconstrictor effect of angiotensin on pial arteries. *Stroke* 9:487-489, 1978
- 8) Whalley ET *et al*: Cerebrovascular reactivity to angiotensin and angiotensin-converting enzyme activity in cerebrospinal fluid. *Brain Res* 438:1-7, 1988
- 9) Mayhan WG *et al*: Responses of cerebral arteries after ischemia and reperfusion in cats. *Am J Physiol* 255:H879-H884, 1988
- 10) Haberl RL *et al*: Angiotensin II induces endothelium-dependent vasodilation of rat cerebral arterioles. *Am J Physiol* 258:H1840-H1846, 1990
- 11) Haberl RL *et al*: Angiotensin degradation products mediate endothelium-dependent dilation of rabbit brain arterioles. *Circ Res* 68:1621-1627, 1991
- 12) Chodobski A *et al*: The role of angiotensin II in the regulation of blood flow to choroid plexuses and cerebrospinal fluid formation in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:143-151, 1995
- 13) Faraci FM *et al*: Effects of arginine vasopressin on cerebral microvascular pressure. *Am J Physiol* 255:H70-H76, 1988
- 14) Kramar EA *et al*: Angiotensin II- and IV-induced changes in cerebral blood flow roles of AT₁, AT₂, and AT₄ receptor subtypes. *Regul Pept* 68:131-138, 1997
- 15) Tamaki K *et al*: Effects of angiotensin and atrial natriuretic peptide on the cerebral circulation. *J Cereb Blood Flow Metab* 12:318-325, 1992
- 16) Demolis P *et al*: Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on cerebral blood flow autorregulation in healthy man. *J Cardiovasc Pharmacol* 22:373-380, 1993

- 17) Krejcy K *et al*:Characterization of angiotensin-II effects on cerebral and ocular circulation by noninvasive methods. *Br J Clin Pharmacol* 43:501-508, 1997
- 18) Barry DI *et al*:Effects of captopril on cerebral blood flow in normotensive and hypertensive rats. *Am J Med* 76:79-85, 1984
- 19) Sadoshima S *et al*:Inhibition of angiotensin-converting enzyme modulates the autoregulation of regional cerebral blood flow in hypertensive rats. *Hypertension* 23:781-785, 1994
- 20) Clozel JP *et al*:Effects of cilazapril on the cerebral circulation in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 14:645-651, 1989
- 21) Kawakami N *et al*:Effect of angiotensin converting enzyme inhibitor on chronic ischemic patients. *Acta Neurol Scand (Suppl)* 166:93-95, 1996
- 22) Cai H *et al*:Effects of long-acting angiotensin-converting enzyme inhibitor, imidapril, on the lower limit of cerebral blood flow autoregulation in hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 341:73-77, 1998
- 23) Naveri L *et al*:Angiotensin II AT₂ receptor stimulation extends the upper limit of cerebral blood flow autoregulation:agonist effects of CGP 42112 and PD 123319. *J Cereb Blood Flow Metab* 14:38-44, 1994
- 24) Estrup TM *et al*:No effect of angiotensin II AT(2)-receptor antagonist PD 123319 on cerebral blood flow autoregulation. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2:188-192, 2001
- 25) Takao M *et al*:Dilatation of cerebral parenchymal vessels mediated by angiotensin type 1 receptor in cats. *Neurosci Lett* 318:108-112, 2002
- 26) Vraamark T *et al*:Angiotensin II receptor antagonist CV-11974 and cerebral blood flow autoregulation. *J Hypertens* 13:755-761, 1995
- 27) Naveri L *et al*:Angiotensin II AT₁ receptor mediated contraction of the perfused rat cerebral artery. *Neuroreport* 5:2278-2280, 1994
- 28) Naveri L *et al*:Angiotensin II AT₂ receptor stimulation increases cerebrovascular resistance during hemorrhagic hypotension in rats. *Regul Pept* 52:21-29, 1994
- 29) Haberl RL *et al*:Role of angiotensin receptor subtypes in the response of rabbit brain arterioles to angiotensin. *Stroke* 25:1476-1479, 1994
- 30) Takada J *et al*:Bradykinin mediates the acute effect of an angiotensin-converting enzyme inhibitor on cerebral autoregulation in rats. *Stroke* 32:1216-1219, 2001
- 31) Stromberg C *et al*:Nonpeptide angiotensin AT₁ and AT₂ receptor ligands modulate the upper limit of cerebral blood flow autoregulation in rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 13:298-303, 1993
- 32) Yamakawa H *et al*:Normalization of endothelial and inducible nitric oxide synthase expression in brain microvessels of spontaneously hypertensive rats by angiotensin II AT₁ receptor inhibition. *J Cereb Blood Flow Metab* 23:371-380, 2003
- 33) Hornig B *et al*:AT₁-receptor angiotensin improves endothelial function in coronary artery disease by a bradykinin/B2-receptor-dependent mechanism. *Hypertension* 41:1092-1095, 2003
- 34) Katada J *et al*:AT₂ receptor-dependent vasodilation is mediated by activation of vascular kinin generation under flow conditions. *Br J Pharmacol* 136:484-491, 2002
- 35) Sosa-Canache B *et al*:Role of bradykinins and nitric oxide in the AT₂ receptor-mediated hypotension. *J Hum Hypertens* 14:S40-S46, 2000
- 36) Maktabi MA *et al*:Effects of angiotensin II on blood flow to choroids plexus. *Am J Physiol* 258:H414-418, 1990

脳血管疾患合併高血圧患者における 降圧薬併用療法

岩永 健*** 井林雪郎**

* 嬉野医療センター神経内科, ** 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

脳卒中における高血圧治療に関して、一次予防は降圧による脳卒中発症抑制のエビデンスが多数認められているが、二次予防はいまだ議論の残るところである。これまでは過度の降圧による脳卒中の再発率増加が懸念されていたが、2001年に報告されたPROGRESSにおいては降圧による脳卒中再発予防効果が強調されている。二次予防における降圧療法の有用性は認められるが、至適血圧の議論は尽くされておらず、今後降圧目標を設定した研究が求められる。薬剤の選択に関してはCa拮抗薬、ACE阻害薬、ARB、利尿薬などが考えられる。十分な降圧をおこなううえでは複数の降圧薬の併用が必要と考えられる。

はじめに

脳卒中は昭和26～55年までの30年間、日本人の疾病別死亡原因の第1位を占めていたが、昭和40年代後半から死亡率は低下している。そのなかでも脳出血による死亡の低下が脳卒中全体の死亡率の低下に大きく貢献している¹⁾。国内の臨床疫学調査として福岡県久山町研究がよく知られているが、1960年代の脳卒中の発症率が年間1,000人当たり10.5人であったのに対し（脳梗塞7.0人、脳出血2.3人）、1990年代においては4.7人にまで半減し（脳梗塞3.1人、脳出血1.0人といずれも有意に低下²⁾）、脳出血のみならず脳梗塞も減少していることがわかる。本疫学調査においては、脳梗塞の各病型において収縮期高血圧が独立した危険因子としてあげられており³⁾、

KEY WORD

PROGRESS, J-カーブ現象, 脳梗塞, 再発, 降圧治療

近年の降圧薬治療の発展、高血圧に対する啓蒙活動により無治療の高血圧患者が減少していることなどが脳卒中発症率減少の理由と考えられる。

2004年3月に刊行された脳卒中治療ガイドライン2004においても、高血圧患者における降圧治療は一次予防、二次予防ともにグレードAで推奨される治療であるが、至適血圧に関してはいまだ意見の分かれるところである。本稿では、最近までに蓄積されたエビデンスを紹介しながら簡述したい。

1. 脳卒中一次予防における降圧治療

Staessenら⁴⁾は、脳血管障害の既往のない高血圧患者における血圧降下度と心血管障害に関してメタアナリシスをおこなっている。それによれば収縮期血圧の降下度が大きいほど脳卒中発症のオッズ比は低下しており、一次予防に関しては積極的な降圧が効果を示すといえよう。

2. 脳卒中二次予防における降圧治療

一方、脳卒中の慢性期における降圧治療に関しては、従来より過度の降圧は脳梗塞の発症を増加させる、すなわち「Jカーブ現象」が存在すると考えられてきた。Irieら⁹⁾は、高血圧歴のある脳梗塞発症3ヵ月以内の患者に関し、6ヵ月以上の期間をかけて血圧値と脳卒中発症との関連を追跡し調べたところ、拡張期血圧が80~84 mmHgの患者では1年に3.8%の発症率であるのに対し、それ以下では9.2%、それ以上では11.4%と発症率が増加すること（Jカーブ現象）を示した。病型別に解析すると、ラクナ梗塞では拡張期血圧80~84 mmHgにおいて再発率が最も低く、アテローム血栓性脳梗塞では85~89 mmHgにおいて再発率が最低であった。本来、脳血管障害の患者においては脳血流自動調節能が障害されており、降圧により脳循環不全が起こりやすいと考えられていたことから過度の降圧は避けられる傾向にあった。

しかし近年、欧米を中心に積極的な降圧をすすめる報告が出されている。降圧療法の効果を検討した大規模臨床試験の参加患者のうち、脳卒中の既往のある6,752人を抽出し、おこなったメタアナリシスでは、脳卒中の再発率は実薬治療群がプラセボ群にくらべ28%も低下し降圧による治療効果が示されている⁹⁾。本研究においては、9つの臨床試験から患者を選択しているが、その7割がPATS (Post-stroke Antihypertensive Treatment Study) から選択されている。このPATS以外の臨床試験では、実薬群とプラセボ群においては有意差を認めていないこと、治療中の血圧がいずれも示されていないこと、降圧目標を示すには至っていない点など、脳卒中の既往のある高血圧患者に対するメタアナリシスとしては不十分かもしれない。

3. PROGRESS をふまえて

これまで述べてきたように、脳卒中の一時予防に関しては積極的な降圧が効果をあげているが、脳卒中の二次予防における降圧治療の有効性を示すエビデンスに乏しかった。そこで脳卒中慢性期における降圧薬の効果を検討するため、ACE阻害薬であるペリンドプリルを用いて

世界10ヵ国で二重盲検多施設共同研究PROGRESS (Perindopril pROtection aGainst REcurrent Stroke Study: 1996~2001年)が実施された⁷⁾。対象は脳卒中発症後5年までの自力で外来通院可能な患者である。観察期間中にペリンドプリル2 mgを2週間、その後4 mgを2週間内服し忍容性を確認後、ペリンドプリル(またはペリンドプリル+利尿薬)とプラセボの群間で比較している。5年間の観察期間で、実薬群(3,049例)はプラセボ群(3,053例)にくらべて収縮期血圧で9 mmHg、拡張期血圧で4 mmHg低下していた。脳卒中再発に関しては実薬群でプラセボ群にくらべて28%の有意な低下を認めている(図1)。この事実から脳卒中の二次予防についても積極的な降圧がおこなわれる傾向となった。本研究では5年間という比較的長い期間を設けていること、実際に再発予防において重要な日常生活動作(ADL)の自立した症例を対象としていること、またACE阻害薬以外の併用薬はとくに制限を設けていないことなど、実際の臨床に近い形でおこなわれている点で評価できる。

問題点としては、本研究においても最終的な降圧目標は設定されておらず、血圧は実薬群とプラセボ群との差のみで示されているため、至適血圧の目標値設定はできていない。実際の血圧に関してはグラフを認めるのみであり、論文上に示されているグラフでは拡張期血圧は実薬群で80 mmHg程度、プラセボ群はおよそ85 mmHg程度と推測される。これはIrieらの報告したJカーブにおける底値に一致する血圧値であるが、それ以下の拡張期血圧に関しては判断できない。

4. 脳卒中の二次予防における降圧目標

PROGRESS以降、脳卒中の二次予防における降圧治療の有効性はある程度示されたといえよう。では、降圧目標は一体どの程度の値に設定すべきなのであろうか。

Rodgersら⁸⁾は、一過性脳虚血発作(TIA)、一過性黒内障、または軽症の脳梗塞の既往のある患者におけるアスピリンの効果をみたUK-TIA (United Kingdom Transient Ischemic Attack aspirin trial)のサブ解析で、臨床試験導入時の血圧に関し、収縮期ならびに拡張期血圧の値により、それぞれ4群に分け(収縮期血圧:

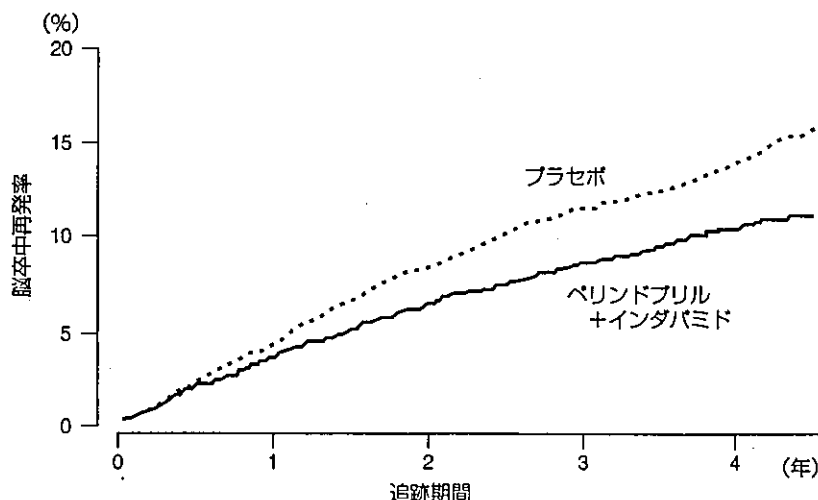


図 1. PROGRESS 試験における脳卒中再発率 (PROGRESS Collaborative Group, 2001⁷⁾より引用)

129 mmHg 以下, 130~149, 150~169, 170 mmHg 以上, 拡張期血圧: 79 mmHg 以下, 80~89, 90~99, 100 mmHg 以上), 脳卒中再発について解析している。拡張期血圧が 5 mmHg 低いと脳卒中の再発は 34% 少なく, 収縮期血圧が 10 mmHg 低いと同様に 28% 低かった。しかし, この臨床試験は導入時の血圧別に発症率をみているのであって, 実際の降圧度と有効性を検討したものではない。また追跡期間中の平均血圧は, 血圧低値の群において導入時よりも上昇しており, 実際に導入時の拡張期血圧 79 mmHg 以下であった群の期間中の平均血圧は 80 mmHg になっていた。したがって 80 mmHg 以下の血圧においても降圧によってさらに再発率が低下するの可否かについては評価ができていない。

これまでの臨床試験においては, 十分に血圧コントロール目標値の論議はおこなわれておらず, 拡張期血圧 80 mmHg 以下の血圧が再発予防に有効か否かはいまだ不明である。あらかじめ降圧目標を設定した研究としては, 高血圧患者における心血管障害の一次予防をみた HOT (Hypertention Optimal Treatment) 研究がある⁹⁾。今後このような降圧目標を設定した研究をおこなうことにより, 脳卒中二次予防における至適血圧レベルが明らかになることを期待したい。

5. 降圧薬の選択および併用療法

2003 年に, 米国と欧州から高血圧治療ガイドラインが発表されたが, 降圧薬選択については両者に微妙な相違がみられる。米国高血圧合同委員会のガイドライン (JNC 7) では利尿薬の使用を最優先としているのに対し, 欧州高血圧学会-欧州心臓病学会のガイドライン (ESH-ESC 指針) では利尿薬, β 遮断薬, Ca 拮抗薬, ACE 阻害薬, ARB の 5 種類のいずれもが第一選択薬としてあげられている。

降圧薬選択に関して, WHO/ISH によるメタアナリシズ¹⁰⁾では, 各降圧薬の心血管イベントの抑制効果を比較している。ACE 阻害薬では, 利尿薬あるいは β 遮断薬を基準薬としてくらべた場合に脳卒中の発症に有意差はなかったが, Ca 拮抗薬では利尿薬あるいは β 遮断薬にくらべ脳卒中の発症は 13% 低下していた。また, ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) でも利尿薬 (クロルタリドン) にくらべて ACE 阻害薬 (リシノプリル) は 15% も脳卒中の発症率が高かったが, Ca 拮抗薬 (アムロジピン) は有意差はなかったものの発症率は 7% 低下していた¹¹⁾。Ca 拮抗薬は利尿薬にくらべ心不全が有意に多く, その他の心血管イベントでは有意差がなかった。これを受けて JNC 7 においては安価な利尿薬を推奨する結果となった。確かに利尿薬は安価であり, わが国では今の

表 1. 脳卒中の二次予防

outcome		オッズ比 (95%CI)
全試験		0.76 (0.63~0.92)*
降圧薬	ACE 阻害薬	0.93 (0.75~1.14)
	β 遮断薬	0.93 (0.72~1.20)
	利尿薬	0.68 (0.50~0.92)*
	利尿薬+ACE 阻害薬	0.55 (0.44~0.68)*
	非 β 遮断薬	0.71 (0.57~0.90)*

* : 有意に予防効果あり
(Rashid P *et al.*, 2003¹³⁾より一部引用)

ところ使用頻度が少ないものの、もう一度見直されるべき薬剤と考えられるが、利尿薬単独では低カリウム血症や代謝系に対する影響を考慮する必要がある。また、LIFE (Losartan Interevention For Endpoint reduction in hypertention study) は左室肥大を有する高血圧患者に対して、 β 遮断薬 (アテノロール) と ARB (ロサルタン) の心血管イベントの抑制効果を比較した試験だが、脳卒中の発症率をみると ARB では 25%有意に減少させている¹²⁾。これらの一次予防における降圧薬選択の検討から、脳卒中予防に好ましい薬剤として Ca 拮抗薬と ARB があげられると考えられる。

しかし、二次予防においては臨床試験自体がなく Ca 拮抗薬、ARB とともに第一選択薬とはいえない。Rashid ら¹³⁾は、PROGRESS を含む二次予防の臨床試験のメタアナリシスをおこない、降圧薬選択と再発予防効果を検討している。これまで用いられた利尿薬(サイアザイド、インダパミド)、ACE 阻害薬(ラミプリル、ペリンドプリル)、 β 遮断薬 (アテノロール) のうち単剤で有効性を示すことのできたのは PATS における利尿薬のみで、ACE 阻害薬は利尿薬との併用によって有効性が示されたとしている (表 1)。 β 遮断薬に関しては、臨床試験の時期が極早期であり降圧効果が弱かったため有効性は示されておらず、心拍出量の低下による脳循環低下も一因とされている。二次予防に関しては降圧目標が定まっていなかったこともあり、一般的には長時間作用型の降圧薬を用いて低用量より開始することが望ましい。今後は降圧目標値の設定はもちろん、降圧薬ごとの、さらには脳卒中の病型をも考慮した、わが国独自の大規模臨床研究が望まれる。

単剤治療のみでは降圧効果の低い患者においては併用療法が必要となる。併用としては、(1) Ca 拮抗薬と ACE

阻害薬、または ARB : ACE 阻害薬、または ARB が Ca 拮抗薬の交感神経系刺激ならびにレニン・アンジオテンシン (RA) 系賦活化作用に拮抗し、ジヒドロピジン系 Ca 拮抗薬の副作用である浮腫を軽減する。(2) ACE 阻害薬または ARB と利尿薬 : ACE 阻害薬および ARB は高カリウム血症、利尿薬は低カリウム血症をきたしやすいのでカリウムバランスから両者の併用が好ましい。また、利尿薬は RA 系を刺激するので降圧機序の面からも併用はすぐれている。

おわりに

脳卒中による死亡率は近年の治療効果の成果もあり、低下傾向であるが、発症率自体は年々増え続けている。また、寝たきりの実に 4 割近くが脳卒中後遺症による患者である¹¹⁾ことを考えると、再発を含め、その予防は非常に重要である。

現在において、脳卒中の一次予防に関する降圧治療は積極的にすすめられるが、二次予防では降圧による発症抑制効果は認めるものの、その降圧目標値はいまだ定まったものではない。今後は至適血圧を検討する目的で HOT のような降圧目標値をあらかじめ設定した前向き大規模臨床研究が求められる。

文 献

- 1) 厚生統計協会：国民衛生の動向，厚生統計協会，東京，2003，p. 90
- 2) 藤島正敏：日内会誌 86：1675，1997
- 3) Tanizaki Y *et al* : *Stroke* 31 : 2616, 2000

- 4) Staessen JA *et al* : *Lancet* 358 : 1305, 2001
- 5) Irie K *et al* : *Stroke* 24 : 1844, 1993
- 6) The INDANA Project Collaborators : *Stroke* 28 : 2557, 1997
- 7) PROGRESS Collaborative Group : *Lancet* 358 : 1033, 2001
- 8) Rodgers A *et al* : *BMJ* 313 : 147, 1996
- 9) Hansson L *et al* : *Lancet* 351 : 1755, 1998
- 10) Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : *Lancet* 356 : 1955, 2000
- 11) ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial : *JAMA* 288 : 2981, 2002
- 12) Dahlöf B *et al* : *Lancet* 359 : 995, 2002
- 13) Rashid P *et al* : *Stroke* 34 : 2741, 2003

特別企画

バンガー・インゲルハイム株式会社、山之内製薬株式会社

第29回日本脳卒中学会報告

テルミサルタン投与により脳血流自動調節能が改善

—高血圧ラットによる検討—



九州大学大学院医学研究科 脳神経内科学 熊井 康敏氏、九州大学大学院医学研究科 脳神経内科学 大星 博明氏、九州大学大学院医学研究科 脳神経内科学 井林 雪郎氏

第29回日本脳卒中学会(会長=藤田保健衛生大学脳神経外科学教授 神野哲夫氏)が平成16年3月18、19日の両日、名古屋国際会議場にて開催された。同学会では、九州大学大学院医学研究科脳神経内科学の井林雪郎氏(発表 熊井康敏氏)らのグループにより、新規アンジオテンシンII受容体拮抗薬であるテルミサルタンが、脳血流の自動調節能を改善することを示すデータが発表された。また、テルミサルタンが脳血管における活性酸素の産生を抑制することも同時に明らかにされた。



アンジオテンシンII受容体拮抗薬(サルタン)は、高血圧患者の心血管系臓器障害を予防することが報告されている。しかし、サルタンの脳血流自動調節能に及ぼす効果については、これまで一定した結果は得られていない。また、サルタンはラット大動脈で活性酸素の産生を抑制することが報告されているが、脳血管の活性酸素に及ぼす影響については明らかになっていない。そこで、熊井氏は、テルミサルタン長期投与による脳血流自動調節能と頸動脈血管における活性酸素産生に対する効果を検討した。

高血圧ラットで脳血流自動調節能と活性酸素産生量を測定

本研究で用いたのは雄性高血圧自然発症ラット(ISHR)で、対照群、テルミサルタン低用量群(0.3mg/kg)、テルミサルタン高用量群(3mg/kg)の3群に分け、高血圧が発症した16週齢から4週間にわたり試験薬を経口投与した。血圧は試験薬投与前、投与第1、8、15、23日目にtail-cuff法にて測定し、脳血流の変化はlaser-Doppler flowmetryにて測定した。活性酸素は、大動脈、頸動脈、中大脳動脈の活性酸素(スーパーオキシド)の産生量を測定した。

低用量のテルミサルタンでも脳血流自動調節能が改善

図1 血圧の推移(ラット)

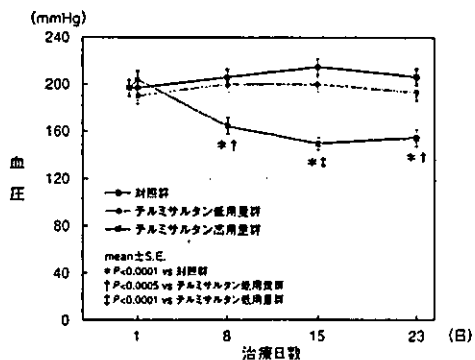


図2 脳血流曲線と脳血流自動調節能下領域(ラット)

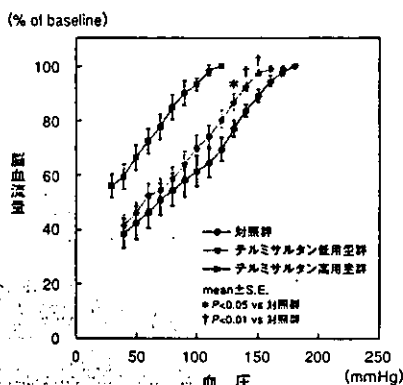


Table with 3 columns: Group (Control, Low-dose, High-dose), Baseline BP, CBF at 10% decrease, and CBF at 20% decrease. High-dose group shows significantly lower BP and higher CBF at both levels.

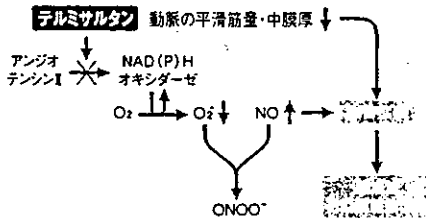
テルミサルタンは活性酸素産生を抑制

心室壁を測定したところ、用量依存性に心室壁の低下が認められ、テルミサルタンの心リモデリング改善効果が確認された。活性酸素の産生量は、大動脈、頸動脈、中大脳動脈のいずれにおいても、テルミサルタン投与群で有意な低下が認められた。興味深いのは、降圧効果が認められなかった低用量群でも活性酸素産生量は有意に低下していたことである。これまでサルタンの脳血流自動調節

能改善作用は動脈の平滑筋増殖や中膜厚を抑制し、血管のコンプライアンスを改善することによると考えられてきた。

熊井氏は、テルミサルタンが脳血管で活性酸素の産生を抑制したことから、NOのバイオアベイラビリティ増強をもたらしたことも、脳血流自動調節能を改善した一因ではないかと推測している(図3)。

図3 テルミサルタンの脳血流自動調節能改善作用メカニズム(ラット) —仮説—



本ページは日本バーンガー・インゲルハイム株式会社、山之内製薬株式会社の提供です

Boehringer Ingelheim and Yamanouchi logos and contact information for their Japanese subsidiaries.

糖尿病患者における 脳循環代謝動態

脇坂 義信 *Yoshinobu Wakisaka* (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学)

井林 雪郎 *Seturo Ibayashi* (九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授)

● key words 糖尿病/脳循環/脳代謝/脳血管反応性/脳血流自動調節能

はじめに

脳は体重の2~3%を占めるに過ぎないが、心拍出量の15~16%の血液が送られ、全身の酸素消費量の約20%を消費する。脳におけるエネルギー産生は専らグルコースのみを基質として好気性解糖によって行われるが、脳における基質の貯蔵量は少なく、その結果、血流を介して絶えずグルコースと酸素を供給し続けることが不可欠である。このため脳血流は代謝と密接に関連して調節されており、脳循環を一定に保つことは神経活動の維持にとってきわめて重要である。本稿では、まず脳血管の特異性、脳血流代謝測定法とその正常値に関して述べた上で、糖尿病に伴う脳循環・脳代謝制御の実験的、ならびに臨床的事項につき簡述する。

I. 脳血管の特異性

1 脳血流自動調節能

正常血圧者では、平均血圧が60~150mmHgの間で変動しても脳全体の血流量はほぼ一定に保たれる。これは脳血流自動調節能と呼ばれている。この反応の主な担い手は、口径150 μ m以上の比較的太い脳軟膜動脈である。脳血流自動調節能が内在する機序として、筋原性、神経原性、代謝性など種々の調節機構が提唱されているが、いずれも単独では自動調節能を説明し得ない。血管内皮から放出される一酸化窒素(NO)や、ATP感

受性カリウムチャネルの関与も示唆されている。

2 血流代謝連関

脳血流自動調節能により、脳血管には一定量の血流を維持しようとする働きがある。一方で、脳局所の循環(局所脳血流量)はその部位における神経活動、すなわち局所脳グルコース代謝率と局所脳酸素代謝率に依存して調節されている。これは脳の血流代謝連関(カップリング)と称されている。神経活動の亢進に伴う代謝変化と脳血流のカップリングは、抵抗血管である脳実質内細小動脈とその上流の脳軟膜動脈が選択的に拡張することによって可能となる。NOは内皮で産生される強力な血管拡張物質であること、神経細胞やグリア細胞、脳血管支配神経にもその合成酵素(NOS)が存在すること、容易に拡散し半減期が短いことなどから、詳細な機序は明らかではないものの、脳血流と脳代謝をカップリングする有力な候補と考えられ、多くの報告がその仮説を支持している。その他の因子として、カリウムイオン、水素イオン、酸素、二酸化炭素、各種神経伝達物質、アデノシンなどの多くのものが知られており、これらの因子が複雑に関与していると推測される。

II. 脳血流代謝測定法と正常値

1945年、KetyとSchmidtは二酸化窒素ガス吸入後に動脈血・頸静脈血を採取し、ヒト全脳の脳血流量(CBF)と脳酸素代謝率(CMRO₂)を定量的に測定する方法を開発した。1950年代には、

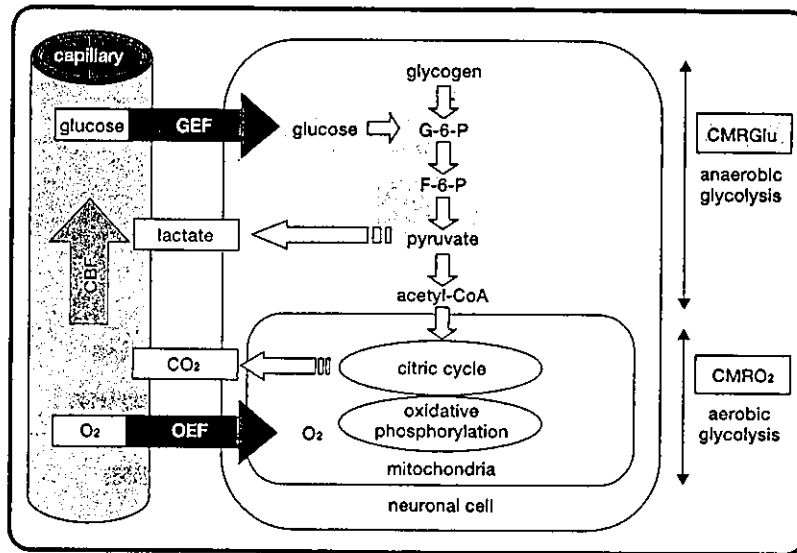


図1. PETで測定可能な脳循環代謝諸量の相互関係

脳血流量(CBF)に加えて、主に静脈内の血液の分布を反映する脳血液量(CBV)や動脈血から脳組織に取り込まれる酸素の割合を表す酸素摂取率(OEF)を定量的に評価できる。脳酸素代謝率(CMRO₂)は脳組織で利用される酸素の量を示すことから、好氣的解糖系の機能を反映する。また脳グルコース代謝率(CMRGlu)は基本的には、動脈血中から脳組織へのグルコースの輸送速度とヘキソキナーゼによるグルコースのリン酸化過程を反映することから、専ら嫌氣的解糖系の機能の評価に用いられる。

(長田 乾: 神経細胞における糖代謝. 日本臨床 60 (suppl 7): 314-323, 2002 より引用改変)

Lassen らにより放射性クリプトン (⁸⁵Kr) や放射性ゼノン (¹³³Xe) を頸動脈内に注入することにより注入側半球血流量が測定された。これらは脳循環測定法の基礎となる優れた方法であったが、検査上の侵襲性が高いため、現在ではほとんど行われていない。1970年代には ¹³³Xe 静注法や ¹³³Xe 吸入法が確立され、非侵襲的に短時間の間隔で繰り返し測定が可能となった。しかし脳深部の血流測定は困難で、解像度にも問題が残った。

一方で、Xe-enhanced CT, SPECT (single-photon emission computed tomography), PET (positron emission tomography) などの断層法の出現で、深部脳組織や脳幹・小脳を含む脳全部位の局所脳血流量が三次元的に測定可能となった。Xe-enhanced CT は非放射性 Xe ガス吸入と連続した CT 撮影を行うことにより、脳表から脳深部までの脳血流量測定が可能である。SPECT は ¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-HMPAO, ^{99m}Tc-ECD をトレーサーとして脳血流を測定する。また最近、脳血流や脳代謝画像を標準脳に変換し、正常データベースと比較して異常部位を客観的に描出できる SPM (statistical parametric mapping), 3D-SSP (three dimensional stereotactic surface projection), eZIS (easy Z-score imaging system) などの統計

画像解析法が登場している。PET では CBF, 脳血液量 (CBV) に加え、CMRO₂ や脳酸素摂取率 (OEF), 脳グルコース代謝率 (CMRGlu), さらに脳アミノ酸代謝率の測定が可能である (図1)。健康成人における平均的な脳循環代謝諸量を表に示す。

近年、脳血流代謝の評価法として新しい方法論も導入されつつある。経頭蓋超音波ドプラ法では、非侵襲的かつ比較的安価に頭蓋底の中等大血管の血流速度が測定可能である。また、最近の MRI (magnetic resonance imaging) の進歩は目覚ましく、perfusion image による脳灌流画像はすでに臨床応用されている。脳機能磁気共鳴画像 (functional MRI) では非侵襲的に脳機能の測定が可能であり、また MRS (magnetic resonance spectroscopy) では脳局所の代謝情報が得られるようになった。

Ⅲ. 糖尿病と脳循環代謝制御

1 脳血流量

SPECT を用いた研究では、糖尿病患者の CBF はコントロール

表. 健常成人における脳循環代謝諸量

脳血流量 (cerebral blood flow : CBF)	
小動脈から毛細血管を流れる血流を反映	
大脳平均	45 ~ 60ml/100g/分
大脳灰白質	70 ~ 80ml/100g/分
大脳白質	20 ~ 25ml/100g/分
脳血液量 (cerebral blood volume : CBV)	
主に静脈内の血液分布を反映	
	4.0 ~ 5.0ml/100g/分
脳酸素代謝率 (cerebral metabolic rate of oxygen : CMRO ₂)	
脳組織で利用される酸素量を示し TCA 回路の好氣的酸化を反映	
大脳平均	3.5 ~ 4.5ml/100g/分
大脳灰白質	5.0 ~ 6.0ml/100g/分
大脳白質	1.3 ~ 2.0ml/100g/分
酸素摂取率 (oxygen extraction fraction : OEF)	
動脈血中から脳組織に取り込まれる酸素の割合を表す	
	40 ~ 45 %
脳グルコース代謝率 (cerebral metabolic rate of glucose : CMRGluc)	
グルコースが解糖されピルビン酸になる過程(嫌氣的解糖系)を反映	
	4.5 ~ 5.0mg/100g/分
グルコース摂取率 (glucose extraction fraction : GEF)	
動脈血中から脳組織に取り込まれるグルコースの割合を表す	
	10 ~ 20 %

(長田 乾：神経細胞における糖代謝，日本臨床 60(suppl 7)：314-323, 2002 より引用改変)

群と比較して有意な低下を示している(図2)¹⁾²⁾。CBFの低下は糖尿病性神経障害や罹病期間とは相関を示さなかったが¹⁾、収縮期血圧・総コレステロール値・atherogenic indices [(T.chol-HDL)/HDL]とは負の相関を示し、HDLコレステロール値と正の相関を示した²⁾。一方、¹³³Xe吸入法で計測したCBFは、糖尿病患者と非糖尿病患者の間に差を認めないとの報告もある³⁾。またPETを使用した研究では、コントロール群と比較して1型糖尿病患者では、CBFが増加しているとの報告もある⁴⁾。これらの報告の相違はCBFの測定方法、糖尿病罹病期間、脳血管病変の程度の相違によるものと考えられる。

同様に糖尿病動物モデルでの検討についても、報告者によって結果の不一致がみられる。コントロール群と比較した場合、糖尿病または急性高血糖モデルにおいては、CBFが低下する⁵⁾¹⁰⁾、変化しない¹¹⁾¹²⁾、増加する¹³⁾¹⁴⁾とさまざまな結果が報告されている。また、糖尿病罹病期間がCBFに及ぼす影響についても結論が得られていないようである¹⁵⁾¹⁶⁾。実験的脳虚血モデルでのCBF変化に関する検討も行われている。脳虚血作成後、高血糖

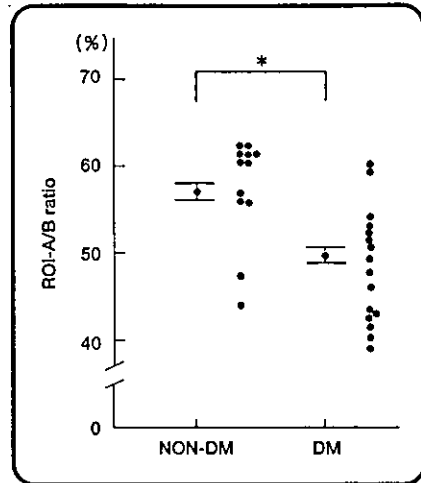


図2. 脳血管障害を伴わない高齢糖尿病患者の脳実質全体に占める脳血流正常部分の割合

N-isopropyl-¹²⁵I-p-Iodamphetamineを用いたSPECTにより糖尿病群(DM)と非糖尿病患者群(NON-DM)で脳血流量を測定した。核種から放出されたγ線の放射能が最大値の65%以上存在する領域を脳血流量が正常である領域と定義し(ROI-A)、45%以上の放射能が存在する領域を脳室を除外した脳組織と定義した(ROI-B)。1症例につき16スライスでROI-AとROI-Bの比(ROI-A/B)を測定し、全脳血流量の半定量的指標として使用した。DM群の平均ROI-A/B値は49.6 ± 1.7%であり、NON-DM群の57.9 ± 1.6%と比較して有意に低値であった。

*p < 0.005

(文献2より引用)

動物は正常血糖群と比較してCBFが低下しており、CBFの低下は血糖値と相関しているとの報告がある¹⁷⁾¹⁸⁾。しかし、正常血糖群と高血糖群で脳虚血作成後のCBFに差を認めないとの報告もみられる¹⁹⁾。

このように現時点では、糖尿病患者さらには動物モデルでの検討結果から、糖尿病によりCBFが障害されるか否かについては、真の結論は出ていない。

2 脳血管反応性と脳血流自動調節能

糖尿病患者では血管合併症が多く、長期にわたる例では動脈硬化の程度も強く、細小動脈の機能的・形態学的異常も存在するため、脳血管反応性と脳血流自動調節能が障害されているとの報告が多い³⁾²⁰⁾²²⁾。Bentsenら²⁰⁾は16名の長期糖尿病患者

者に血圧を上下させて、動静脈血酸素較差法を用いてCBFの変化を調べたところ、4例で脳血流自動調節能の障害がみられ、血圧の上下に依存して脳血流量の増減がみられたと報告している。またKastrupら²¹⁾も、1型糖尿病患者の検討で脳血流自動調節能の障害を認めている。そしてDandonaら²²⁾も、23例の1型糖尿病患者を対象に、頻回にCBFを測定した結果、10例でCBFが一定でなく日内変動を認めたと報告している。これらの脳血管反応性・脳血流自動調節能の障害の原因の1つとして、糖尿病性神経障害が考えられている。しかしながら、Daffertshoferら²³⁾は、糖尿病性自律神経障害を有する糖尿病患者に対し、経頭蓋超音波ドプラ法を用いて脳血流速度を検討した結果、軽度の低下しか認めなかったと報告している。また糖尿病動物モデルでの検討でも、脳血流自動調節能が障害されているとの報告が多いが⁹⁾、イヌを用いた高血糖の実験では、脳血管CO₂反応性に変化はみられないとする報告²⁴⁾、脳血流自動調節能の障害は認めなかったという報告なども散見される¹³⁾¹⁵⁾。一般には、糖尿病により脳血管反応性や脳血流自動調節能が障害される可能性が高いと考えられているが、最終的な結論には至っておらず、今後の更なる検討が必要であろう。

3 脳グルコース代謝

糖尿病ではCBFや脳血管反応性が低下している可能性も考えられ、また糖尿病動物モデルでは形態学的に毛細血管基底膜が肥厚し、大脳皮質の毛細血管ネットワークが短縮していることが報告されている²⁵⁾²⁷⁾。そのため機能的、形態学的変化によって、脳への酸素やグルコースの供給が阻害され、脳代謝が影響を受ける可能性は十分考えられる。

Gutniakら²⁷⁾は、血糖コントロール良好の1型糖尿病患者群と非糖尿病患者群に対してPETを用いて脳グルコース代謝率を測定した。2群間で血糖値に有意差を認めなかったが、脳グルコース代謝率は1型糖尿病群で有意に低下していた。またSabriら²⁸⁾も、1型ならびに2型糖尿病患者では、健常成人に比較し有意に脳グルコース代謝率が低下していることを報告している。同様にJakobsenら¹⁶⁾は、糖尿病動物モデルでオートラジオグラフィ法により局所脳グルコース代謝率を測定し、大脳白質と大脳基底核で有意に低下していることを報告している。一方、糖尿病患者や糖尿病動物モデルでは、脳グルコース代謝率は低下していないとする報告もある²⁹⁾³⁰⁾。このように糖尿病患者では脳グルコース代謝率が低下するとの報告が多いものの、脳代謝に関しても一定の見解に至っていないものと思われる。



筆者プロフィール
●
脳坂 義信

1997年 九州大学医学部卒業
同 大学内科学第2講座(現 病態機能内科学)
入局
2003年 九州大学大学院(神経病理学)卒業。医学博士。
専門は脳卒中学。
現在は九州大学病院第2内科(脳血管内科・脳循環代謝研究室)に勤務。
研究テーマは、脳虚血・痴呆疾患の病理学的解析。

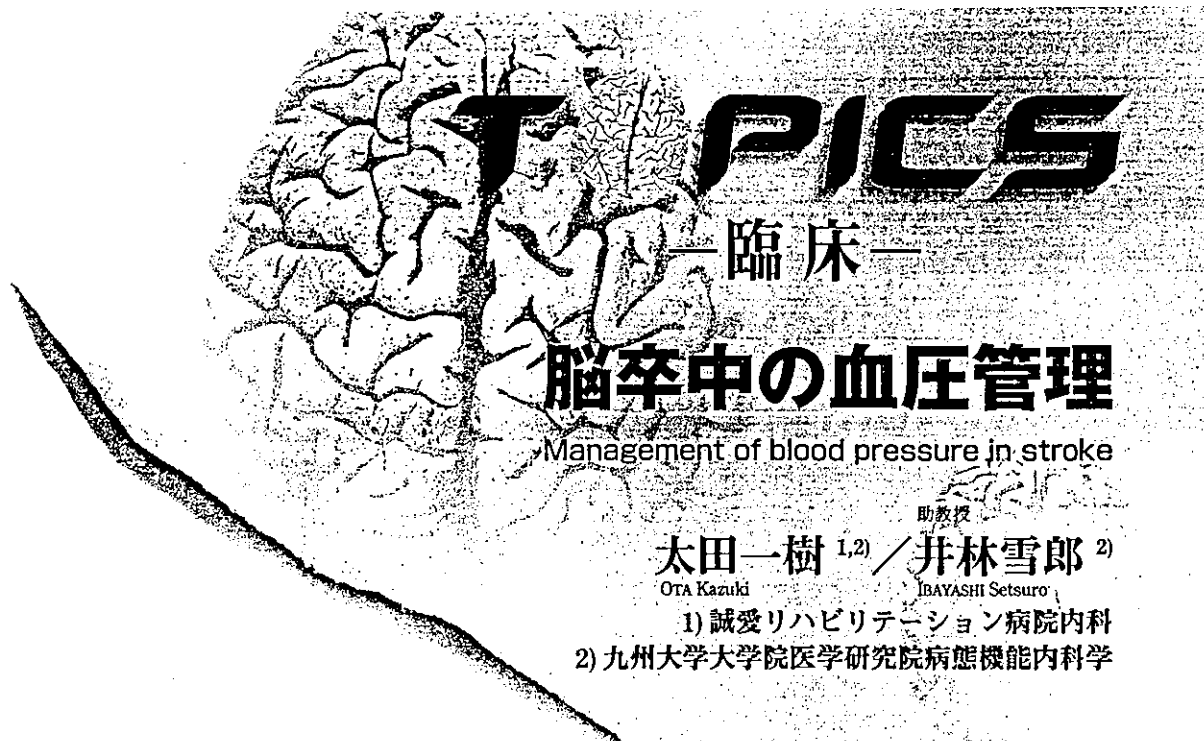
おわりに

糖尿病と脳循環代謝の相関に関して、これまで報告されている成績を中心に概説した。現状では、いまだ糖尿病が脳循環代謝に及ぼす影響に関し一定の結論が得られていないようである。しかしながら、糖尿病患者では脳循環代謝が障害されるとの報告が多く、脳動脈硬化や代謝異常症候群との関連をも念頭に置いた上で日常診療に望むべきと思われる。糖尿病が、頸動脈病変や脳血管障害の独立した危険因子の1つであることも次第に明らかになってきており、認知機能障害との関係についても報告がなされている³¹⁾。糖尿病が脳血管性痴呆の独立した危険因子であり³²⁾、さらにはアルツハイマー型痴呆の危険因子である可能性も示唆されつつある³³⁾。糖尿病患者が急増している現状からみると、今後は認知機能障害・痴呆を併発し、QOLの低下した高齢者が増加することが予想される。認知機能障害発症の一因として、脳卒中・高血圧ばかりでなく、糖尿病による脳循環代謝障害の存在をも考慮に入れるべきであろう。今後、糖尿病患者における脳循環代謝動態につき、更なる解明が望まれる。

◎文 献

1. 木下郁夫, 竹尾 剛, 岩永圭介, 他: 糖尿病患者における¹²³I-IMP SPECTの検討. 脳と神経 43: 671-676, 1991
2. Wakisaka M, Nagamachi S, Inoue K, et al: Reduced regional cerebral blood flow in aged noninsulin-dependent diabetic patients with no history of cerebrovascular disease: evaluation by N-isopropyl-¹²³I-p-iodoamphetamine with single-photon emission computed tomography. J Diabet Complications 4: 170-174, 1990

3. Rodriguez G, Nobili F, Celestino MA, et al : Regional cerebral blood flow and cerebrovascular reactivity in IDDM. *Diabetes Care* 16 : 462-468, 1993
4. Grill V, Gutniak M, Bjorkman O, et al : Cerebral blood flow and substrate utilization in insulin-treated diabetic subjects. *Am J Physiol* 258 : E813-E820, 1990
5. Harik SI, La Manna JC : Vascular perfusion and blood-brain glucose transport in acute and chronic hyperglycemia. *J Neurochem* 51 : 1924-1929, 1988
6. Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW : Regional cerebral blood flow decreases during chronic and acute hyperglycemia. *Stroke* 18 : 52-58, 1987
7. Duckrow RB : Effect of hemodilution on regional cerebral blood flow during chronic hyperglycemia in rats. *Stroke* 21 : 1072-1076, 1990
8. Lass P, Knudsen GM : Cerebral blood flow response to propranolol in streptozotocin diabetic rats. *Neuroreport* 1 : 232-234, 1990
9. Pardridge WM, Triguero D, Farrell CR : Downregulation of blood-brain barrier glucose transporter in experimental diabetes. *Diabetes* 39 : 1040-1044, 1990
10. Knudsen GM, Tedeschi E, Jakobsen J : The influence of haematocrit and blood glucose on cerebral blood flow in normal and in diabetic rats. *Neuroreport* 3 : 987-989, 1992
11. Orzi F, Schuier FJ, Rutscheidt AP, et al : Cerebral blood flow and plasma volume during hyperglycemia in the conscious rat. *Ital J Neurol Sci* 11 : 459-463, 1990
12. Mooradian AD, Morin AM : Brain uptake of glucose in diabetes mellitus: the role of glucose transporters. *Am J Med Sci* 301 : 173-177, 1991
13. Rubin MJ, Bohlen HG : Cerebral vascular autoregulation of blood flow and tissue PO₂ in diabetic rats. *Am J Physiol* 249 : H540-H546, 1985
14. Simpson RE, Phillis JW, Buchanan J : A comparison of cerebral blood flow during basal, hypotensive and hypercapnic conditions between normal and streptozotocin diabetic rats. *Brain Res* 531 : 136-142, 1990
15. Pelligrino DA, Albrecht RF : Chronic hyperglycemic diabetes in the rats is associated with a selective impairment of cerebral vasodilatory responses. *J Cereb Blood Flow Metab* 11 : 667-677, 1991
16. Jakobsen J, Nedergaard M, Aarslew-Jensen M, et al : Regional brain glucose metabolism and blood flow in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes* 39 : 437-440, 1990
17. Nakai H, Yamamoto YL, Diksic M, et al : Triple-tracer autoradiography demonstrates effects of hyperglycemia on cerebral blood flow, pH, and glucose utilization in cerebral ischemia of rats. *Stroke* 19 : 764-772, 1988
18. Yura S : Effects of hyperglycemia on ischemic brain damage, local cerebral blood flow and ischemic cerebral edema. *Hokkaido Igaku Zasshi* 66 : 1-15, 1991
19. Nedergaard M, Jakobsen J, Diemer NH : Autoradiographic determination of cerebral glucose content, blood flow, and glucose utilization in focal ischemia of the rat brain; influence of the plasma glucose concentration. *J Cereb Blood Flow Metab* 8 : 100-108, 1988
20. Bentsen N, Larsen B, Lassen NA : Chronically impaired autoregulation of cerebral blood flow in long-term diabetics. *Stroke* 6 : 497-502, 1975
21. Kastrup J : The diabetic arteriole: the impact of diabetic microangiopathy on microcirculatory control. *Dan Med Bull* 35 : 334-345, 1988
22. Dandona P, James IM, Newbury PA, et al : Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *Br Med J* 2 : 325-326, 1978
23. Daffershofer M, Diehl RR, Ziemis GU, et al : Orthostatic changes of cerebral blood flow velocity in patients with autonomic dysfunction. *J Neurol Sci* 104 : 32-38, 1991
24. Sieber FE, Brown PR, Wu Y, et al : Cerebral blood flow responsiveness to CO₂ in anesthetized chronically diabetic dogs. *Am J Physiol* 264 : H1069-H1075, 1993
25. Junker U, Jaggi C, Bestetti G, et al : Basement membrane of hypothalamus and cortex capillaries from normotensive and spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. *Acta Neuropathol (Berl)* 65 : 202-208, 1985
26. Jakobsen J, Sidenius P, Gundersen HJ, et al : Quantitative changes of cerebral neocortical structure in insulin-treated long-term streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes* 36 : 597-601, 1987
27. Gutniak M, Blomqvist G, Widen L, et al : D-[U-¹⁴C]glucose uptake and metabolism in the brain of insulin-dependent diabetic subjects. *Am J Physiol* 258 : E805-E812, 1990
28. Sabri O, Hellwig D, Schreckenberger M, et al : Influence of diabetes mellitus on regional cerebral glucose metabolism and regional cerebral blood flow. *Nucl Med Commun* 21 : 19-29, 2000
29. Cranston I, Marsden P, Matyka K, et al : Regional differences in cerebral blood flow and glucose utilization in diabetic man: the effect of insulin. *J Cereb Blood Flow Metab* 18 : 130-140, 1998
30. Biessels GJ, Braun KPJ, de Graaf RA, et al : Cerebral metabolism in streptozotocin-diabetic rats: an in vivo magnetic resonance spectroscopy study. *Diabetologia* 44 : 346-353, 2001
31. Stewart R, Liolitsa D : Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. *Diabet Med* 16 : 93-112, 1999
32. Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population; the Hisayama Study. *Neurology* 45 : 1161-1168, 1995
33. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al : Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 61 : 661-666, 2004



TOPICS

—臨床—

脳卒中の血圧管理

Management of blood pressure in stroke

助教授

太田一樹^{1,2)} / 井林雪郎²⁾

Ota Kazuki

Ibayashi Setsuro

1) 誠愛リハビリテーション病院内科

2) 九州大学大学院医学研究院病態機能内科学

結言

今日、世界の脳卒中患者総数は約5,000万人であり、毎年新たに約500万人の致死性脳卒中、約1,500万人の非致死性脳卒中が発症しているといわれている。脳卒中の最大の危険因子のひとつが高血圧であることは広く知られており、脳卒中の一次予防や二次予防と血圧管理との関連については以前から数多くの報告がなされてきた。ここでは、最近発表された大規模臨床試験の結果を中心に、脳卒中、なかでも脳梗塞における急性期ならびに慢性期血圧管理とその問題点について述べる。

1 脳梗塞急性期の血圧管理

従来より、脳梗塞急性期には積極的な降圧治療は行わないのが原則であった。その理由として、急性期には脳血流自動調節機能が消失しており、わずかな血圧下降によっても梗塞巣増大のおそれがあること、また、虚血周辺部は血管麻痺(vasoparalysis)の状態にあるために、血管拡張作用を有する薬物の投与によって脳内盗血現象(intracerebral steal)を生じること¹⁾などが挙げられる。一方で血圧が異常に高いまま続く

と、脳浮腫の増大、出血、さらなる血管の傷害などの危険性が問題となる²⁾。

脳卒中急性期には一般に血圧は上昇するが、膀胱充満、疼痛、低酸素血症、頭蓋内圧亢進などに適切に対処し、静かな部屋に移し安静を保つことによって、数日～10日間程度で発症前の血圧レベルに戻ることが多い³⁾。これらの対応がなされてもなお血圧が著しく高い場合には、降圧療法が開始される。表に米国(ASA)⁴⁾、ヨーロッパ(EUSI)⁵⁾、日本(JSH 2000)⁶⁾における虚血性脳血管障害急性期治療のガイドラインについてまとめた。なお、これは血栓溶解療法の対象でない患者の場合であり、同治療適応時にはより低い血圧コントロールが奨励されている。しかしながら、これらの降圧基準や至適血圧レベル、奨励薬剤については、確たるエビデンスに乏しいことがそれぞれのガイドラインの中でも述べられている。そこで、最近報告されたいくつかの前向き臨床試験を紹介する。

*

降圧薬の種類と予後に関する報告について述べる。Ca拮抗薬であるニモジピンに関する検討では、その効果に否定的な報告が多い。発症24時間以内の初発内頸動脈系脳梗塞患者に対するニモジピンの点滴静注を行った報告⁶⁾や、

片麻痺を伴う発症6時間以内の脳梗塞患者に対する経口投与を行った報告⁷⁾をみると、プラセボ群との間で差がなかったか、むしろニモジピン投与群で転帰が不良であった。

一方、アンジオテンシンII(A-II)受容体拮抗薬では、カンデサルタンを用いたACCESS試験⁸⁾が報告されている。これは、運動麻痺を伴う意識清明な急性期脳梗塞患者で、入院後6～24時間の血圧200/110mmHg以上、または入院後24～36時間で180/105mmHg以上を呈した症例のうち内頸動脈閉塞や高度狭窄を認めない症例を対象としている。はじめの24時間で下げ幅10～15%の降圧を目標に、2日目以降は160/100mmHg以下、7日目以降は140/90mmHg未満を目標にカンデサルタンをベースに降圧薬が投与され1年間追跡されている。全期間を通じてカンデサルタン群とプラセボ群で血圧値は同等であったが、12カ月後の死亡率および心血管系合併症の発生率はカンデサルタン群で有意に少なかった。なお、この試験は342例の登録時点で有効性が証明されたため、目標症例数500例に達する前に試験が中止されている。カンデサルタン群で有効性を示した機序として、A-II受容体拮抗薬の血管リモデリングへの影響、中枢性自

表 各国における脳梗塞急性期の血圧管理ガイドライン(血栓溶解療法の対象でない場合)

	ASA (2003年)	EUSI (2003年)	JSH (2000年)
緊急降圧の適否	拡張期血圧 > 140mmHg*	拡張期血圧 ≥ 140mmHg	拡張期血圧 ≥ 140mmHg†
使用薬剤	ニトロプルシド	ニトログリセリン, ニトロプルシド	微量点滴静注より開始 ニカルジピン, ジルチアゼム ニトログリセリン, ニトロプルシド
降圧法の開始基準	収縮期血圧 > 220mmHg または 拡張期血圧 121-141mmHg‡	収縮期血圧 ≥ 220mmHg または 拡張期血圧 120-140mmHg	≥ 220/120mmHg または 平均血圧 ≥ 130mmHg§
使用薬剤	ラベタロール, ニカルジピン	カプトプリル, ラベタロール, ウラビジル, クロニジン, シヒドララジン+メトプロロール	
降圧目標	* , † の場合とも前値の 85~90%	高血圧既往例 180/100-105mmHg その他の症例 160-180/90-100mmHg	前値の 85~90%
付記	・収縮期血圧 < 220mmHg または拡張期血圧 < 120mmHg のときは, 他の臓器障害の合併(大動脈解離, 急性心筋 梗塞, 肺水腫, 高血圧性脳症など)がない場 合は経過観察。	・収縮期血圧 180-220mmHg または 拡張期血圧 105-140mmHg のときは経過観察。 ・ヘパリン投与時は収縮期血圧 180mmHg 以下と する。 ・急性心筋梗塞, 心不全, 急性腎不全, 大動脈解 離の合併時は降圧が望ましい。	・注射による降圧療法はなるべく短期間とし, 経口投与に変更。 ・出血性梗塞の出現, 急性心筋梗塞, 心不全, 大動脈解離の合併時はより積極的に降圧。 ・*: 5分以上の間隔を置いて2回測定 ・§: 20分以上の間隔を置いて2回以上測定

※血栓溶解療法の対象でない場合の基準である。血栓溶解療法の対象の場合、ASAでは、血栓溶解療法前 185/110mmHg 以下に、血栓溶解療法中および後は 180/105mmHg 未満に血圧をコントロールする。EUSIでは、収縮期血圧 180mmHg 以下に血圧をコントロールする。
※緊急降圧の基準であっても、急激な血圧降下はさける。
(ASA: American Stroke Association(文献4), EUSI: European Stroke Initiative(文献5), JSH: 日本高血圧学会, 高血圧治療ガイドライン2000年版(文献1)よりそれぞれ改変引用。)

律神経系の障害抑制による心疾患発生の抑制などが推定されている。一方で、両群の血圧値は全期間を通じて同等であったことから、カンデサルタン群の効果は降圧によるものではないこと、したがって急性期の過度の降圧を奨励するものではないことは論文でも述べられており注意を要する。

*

次に血圧降下と予後との関係に関する最近の報告について述べる。急性期におけるアスピリンとヘパリンの有効性と安全性をみた IST(International Stroke Trial)のサブ解析¹⁰⁾が示されている。これは世界 36 カ国、467 施設で登録された発症 48 時間以内の脳梗塞患者 17,398 例について、発症急性期の収縮期血圧と予後との関係をみたものである。著しい血圧高値例などは除外されており、収縮期血圧も入院時の 1 回のみでの測定であるなどの欠点はあるものの、収縮期血圧 140 ~ 179mmHg の群で発症 14 日以内の死亡、発症 6

カ月以内の死亡がともに最も少なく、機能的予後も最もよかった。この値より収縮期血圧が高くても低くても死亡例が増え、機能予後も悪く、とくに収縮期血圧 120mmHg 未満では発症 14 日以内の虚血性心疾患による死亡が有意に増加した。一方、14 日以内の虚血性脳血管障害の再発は収縮期血圧 120 ~ 139mmHg の群で最も少なかった。収縮期血圧が 140mmHg よりも高い場合再発は有意に増加し、200mmHg を越えた群では 120 ~ 139mmHg の群に比べ再発の相対リスクが 50% 以上増加した。また血圧高値例では脳浮腫増悪による死亡が有意に多かった。

*

以上、最近発表された報告を中心に紹介した。とくに ACCESS 試験では、血圧レベルはプラセボと同等であったにもかかわらず、薬剤の効果が認められている。また、各国のガイドラインよりも低い血圧レベルで降圧薬投与が開始され良好な結果が得られている点

で興味深い。現在、ここに紹介したように、徐々にではあるが確実にエビデンスの蓄積がなされている。今後も随時ガイドラインの変更がありうるため、常に最新の情報の入手が不可欠であろう。

2. 脳出血急性期の血圧管理

脳出血急性期における血圧管理については、血腫増大を防止するために積極的に降圧すべきという意見と、血腫周囲の脳循環の悪化を懸念して降圧は避けるべきとの意見があるが、現在のところ、脳梗塞に比しやや低い血圧レベルから治療を開始し、初診時または発症時血圧からみて下げ幅 20% 程度を目安に降圧を計る¹¹⁾のが妥当と思われる。

3. くも膜下出血の血圧管理

急性期における血圧上昇は脳動脈瘤

再破裂の危険性を増すため、嚴重な血圧管理が必要であり、収縮期血圧を120～140mmHg程度に保つ¹¹⁾。高血圧が持続する場合は降圧薬の持続注入を行う。脳動脈瘤根治術後は、脳血管攣縮防止のためにやや高め血圧を保つ。

4 脳卒中慢性期の血圧管理

脳卒中の二次予防について降圧療法が再発率を減少させるのか、またどの程度まで降圧しても安全なのかについては、最近まで意見の一致をみていなかった。この問題に、一応の決着をつけたのがアジア・オセアニア(日本、中国、豪州、欧州)を含む世界10カ国の172施設が参加した国際共同研究であるPROGRESS¹²⁾の結果である。これは、脳血管障害の既往のある症例6,105例が参加した無作為割り付け大規模臨床試験である。ACE阻害薬であるペリンドプリル単独あるいは利尿薬であるインダパミドの併用によって平均3.9年の観察期間中に、実薬群で平均9.0/4.0mmHgの血圧低下が認められ、脳卒中再発、心筋梗塞などの主要血管イベントが実薬群で有意に抑制された。また、病型ごとの再発リスク低下率も、脳梗塞で24%、脳出血で50%といずれも有意であった。さらに、PROGRESSのサブ解析では、認知機能低下¹³⁾、日常生活動作低下¹⁴⁾が実薬群で有意に抑制されたが、痴呆の出現にはプラセボ群との間に有意差はみられなかった。米国合同委員会の高血圧

診療ガイドライン第7次報告(JNC-7)¹⁵⁾では、PROGRESSの結果をエビデンスとして、脳卒中二次予防に用いるべき薬剤としてACE阻害薬と利尿薬の併用が奨励されている。

PROGRESS以降も、Fridayら¹⁶⁾は、発症1カ月以内の脳卒中患者535例について4年間追跡したところ、血圧が140/80mmHg未満にコントロールされた群で脳卒中再発率が有意に低かったと報告している。また、Rashidら¹⁷⁾は、脳卒中慢性期降圧療法に関する7つの論文についてのメタアナリシスを報告している。降圧治療群では対照群に比べ非致死性脳卒中の再発、心筋梗塞、全血管イベントの発生率が有意に低下しており、その理由として、降圧治療群ではより血圧降下がみられたためと述べられている。これらはいずれもPROGRESS試験を支持しており、今後は脳卒中の二次予防においても、血圧管理は“the lower, the better”の考えが主流になると思われる。

しかしながら、以前から血行力学的機序で発症した脳梗塞患者の中には、脳梗塞発症後も長期にわたって misery perfusion(貧困灌流)の状態にある例が知られている。このような症例について最近では、NASCET(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)とECST(European Carotid Surgery Trial)をもとにしたメタアナリシス¹⁸⁾が示されている。内科的加療を受けた群で、両側頸動脈の70%以上狭窄を認めた虚血性脳血管障害患者について、エ

ントリー時の血圧と脳梗塞再発との関連をみたところ、エントリー時の収縮期血圧150mmHg未満の症例では、血圧が下がるほど脳梗塞再発が有意に増加しており、かかる症例での過度の降圧はやはり危険であると警告している。また、脳卒中の既往の有無にかかわらず、高齢高血圧患者の動脈硬化が進展している群、すなわち収縮期高血圧患者における拡張期血圧の無理な降圧は、低下している臓器灌流不全を促進してしまう危険性を指摘する意見¹⁹⁾もある。

現在のところ脳卒中の二次予防における降圧目標としては収縮期で130～150mmHg以下、拡張期で80～90mmHg以下とする考え方が多いが、実際の臨床の場では、個々の症例において、血管病変や他の危険因子の有無、脳血流量の評価などを行うことで降圧目標を決めていく必要がある。また、今後も、脳卒中の病型、合併症を考慮した詳細な検討が必要と考えられる。

おわりに

脳卒中、なかでも脳梗塞における急性期ならびに慢性期の血圧管理について、最近の報告を中心に概説した。最近の発表の中には、われわれが以前から常識と考えてきた治療戦略と異なる結果を示すものもみられる。今後はさらに、脳梗塞の病型や合併症を確実に分析すること、また人種による差を明確にするなどの詳細な検討を含めたエビデンスの蓄積が期待される。

References

- 1) 高血圧治療ガイドライン2000年度版. 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 2) Powers WJ. *Neurology* 1993; 43: 461-467.
- 3) Wallace JD, et al: *JAMA* 1981; 246: 2177-2180.
- 4) Adams HP Jr, et al: *Stroke* 2003; 34: 1056-1083.
- 5) Hack W, et al: *Cerebrovasc Dis* 2003; 16: 311-337.
- 6) Ahmed N, et al: *Stroke* 2000; 31: 1250-1255.
- 7) Ahmed N, et al: *Cerebrovasc Dis* 2003; 15: 235-243.
- 8) Horn J, et al: *Stroke* 2001; 32: 461-465.
- 9) Schrader J, et al: *Stroke* 2003; 34: 1699-1703.
- 10) Leonardi-Bee J, et al: *Stroke* 2002; 33: 1315-1320.
- 11) 中込忠好, 他: くも膜下出血の治療, 脳血管障害の臨床(福内靖男, 他編), 日本医師会, 東京, 2003, pp.S160-S163.
- 12) PROGRESS Collaborative Group: *Lancet* 2001; 358: 1033-1041.
- 13) The PROGRESS Collaborative Group: *Arch Intern Med* 2003; 163: 1069-1075.
- 14) PROGRESS Collaborative Group: *Stroke* 2003; 34: 2333-2338.
- 15) Lenfant C, et al: *Hypertension* 2003; 41: 1178-1179.
- 16) Friday G, et al: *Stroke* 2002; 33: 2652-2657.
- 17) Rashid P, et al: *Stroke* 2003; 34: 2741-2749.
- 18) Rothwell PM, et al: *Stroke* 2003; 34: 2583-2592.
- 19) 日和田邦男: *臨床医* 2003; 29: 1429-1431.

<原 著>

虚血性脳血管障害入院加療症例の 長期脳血管障害再発に関する検討

星野 晴彦 高木 誠 溝井 令一
足立 智英 村井麻衣子

要旨: TIA を含めた虚血性脳血管障害で入院後, 発症 30 日以降経過観察された 296 例(平均観察期間 780.8 日)の脳血管障害再発は 48 例(脳梗塞 42 例, 脳出血 6 例)であった。累積再発率は 1 年 8.5%, 2 年 14.1%, 3 年 20.0%, 4 年 26.1% であった。臨床病型別では再発率に差は認めなかった。高血圧, 脳血管障害の既往, 経過観察中拡張期血圧が 75mmHg 以下あるいは 86 mmHg 以上, 抗血小板薬非内服, 抗凝固薬内服, HbA1c 6.2% 以上で再発が多かった。再発臨床病型は入院時と同じ臨床病型が多かった。脳出血で再発した 6 例中 6 例全例で高血圧があり, 5 例では入院時臨床病型がラクナ梗塞, 2 例で脳出血の既往, 5 例で抗血栓薬内服が認められた。

Key words: stroke recurrence rate, subtype of cerebral infarction, sequential cerebral hemorrhage, long-term prognosis, risk factors

(脳卒中 26:349—356, 2004)

はじめに

脳梗塞の再発に関しては, 発症早期に再発率が高く¹⁾, その後の長期的な再発率は年間 5~10% 程度とする報告が多い²⁾。しかし, 退院後外来で抗血栓療法をはじめとする内科的な治療を行った際の亜急性期以後の再発を検討した報告は少ない。今回, 我々は, 虚血性脳血管障害で入院加療後, 外来通院となった症例の 30 日以降の長期の脳血管障害の再発について検討した。

対象と方法

1995 年 5 月から 2001 年 10 月までに, 当院神経内科で入院加療した TIA を含む虚血性脳血管障害連続例 377 例で, 30 日以上経過観察できた 296 例を対象とした。つまり, 脳梗塞の進行と区別できない再発の時期を除外した亜急性期以降の再発を検討する目的で, 発症 30 日以後の脳血管障害再発について検討した。経過観察期間中に脳梗塞または脳出血の再発を打ち切りと

し, Kaplan Meier 法による生存分析を行い, 再発の臨床的な特徴と危険因子を検討した。

高血圧の有無は, 通院中の収縮期平均血圧が 160 mmHg 以上か拡張期平均血圧が 95mmHg 以上あるいは降圧薬内服を高血圧ありとした。糖尿病の有無は食事療法, 内服, インスリンにより治療されている症例あるいは HbA1c 6.2% 以上を糖尿病ありとした。さらに糖尿病治療の有無にかかわらず, HbA1c 6.2% をカットオフとして検討した³⁾。高脂血症の有無は総コレステロール 240mg/dl 以上または HDL コレステロール 40mg/dl 未満または中性脂肪 150mg/dl 以上あるいは抗高脂血症薬内服を高脂血症ありとした。脳梗塞の臨床病型は TOAST の基準に従い, アテローム血栓性脳梗塞(Large vessel disease), ラクナ梗塞, 心原性脳塞栓症, その他に分類した。

結 果

対象 296 例の内訳は, 男 202 例, 女 94 例, 平均年齢 68.0±11.0 歳であり, 平均観察期間は 780.8 日(33~2,335 日)であった。入院となった臨床病型は, TIA 36 例(12.2%), ラクナ梗塞 135 例(45.6%), アテローム血栓性脳梗塞 66 例(22.3%), 心原性脳塞栓症 43 例

東京都済生会中央病院神経内科
(2004 年 6 月 15 日受付, 2004 年 8 月 13 日受理)

表1 脳血管障害既往例の内訳
入院時臨床病型別の脳血管障害既往例の内訳

入院時臨床病型	脳血管障害既往症例数			
	脳梗塞	脳出血	脳梗塞と脳出血	不明
TIA N=36	10 (27.8%)	0	0	0
ラクナ N=135	24 (17.8%)	5 (3.7%)	1 (0.7%)	5 (3.7%)
アテローム血栓 N=66	12 (18.2%)	2 (3.0%)	0	2 (3.0%)
心原性脳塞栓 N=43	10 (23.3%)	0	0	0
その他 N=16	4 (25.0%)	0	0	0
合計 N=296	60 (20.3%)	7 (2.4%)	1 (0.3%)	7 (2.4%)

表2 脳血管障害の累積再発率
脳梗塞および脳出血の生存分析による1年毎の推定再発率と各病型での脳血管障害の既往別の再発率

累積再発率の期間		発症後 1年	発症後 2年	発症後 3年	発症後 4年
脳梗塞+脳出血		8.5	14.1	20.0	26.1
脳梗塞	全体	8.3	13.4	18.6	23.6
	既往なし	5.6	11.1	16.1	17.4
	既往あり	15.4	19.6	22.6	40.4
脳出血	全体	1.5	2.1	3.0	4.6
	既往なし	0.0	0.0	1.3	3.4
	既往あり	5.8	8.4	8.4	8.4

(14.5%)、その他の脳梗塞16例(5.4%)であった。経過観察期間中の抗血栓薬の内容は、抗血小板薬内服は134例(58.3%)であり、臨床病型別では、TIAの53.8%、ラクナ梗塞の75.5%、アテローム血栓性脳梗塞の69.1%、心原性脳塞栓症の8.6%が抗血小板薬を内服していた。抗凝固薬内服は59例(25.7%)であり、臨床病型別では、TIAの26.9%、ラクナ梗塞の5.9%、アテローム血栓性脳梗塞の27.3%、心原性脳塞栓症の91.4%が抗凝固薬を内服していた。抗血小板薬と抗凝固薬両者内服は5例(2.2%)であった。

今回の入院が2回目以上の脳血管障害である症例、つまり、脳血管障害の既往がある症例は75例(25.3%)

あり、脳梗塞60例、脳出血7例、両者1例、詳細不明7例であった。今回の入院時臨床病型別にみるとTIA、心原性脳塞栓症で脳梗塞既往例が多く、ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞で脳出血既往例が認められた(表1)。

経過観察期間中の脳血管障害の再発は、脳梗塞42例(14.2%)、脳出血6例(2.0%)であった。死亡例は11例であり、その原因は心筋梗塞2例、腎不全1例、悪性腫瘍1例、感染症2例、突然死及び不明4例で、明らかな脳血管障害による死亡例は認められなかった。

再発の時期は、脳梗塞再発が平均502.6日、中間値が

369日であり、脳出血はそれぞれ582.6日と294日であった。Kaplan Meier法による生存分析による1年ごとの再発率を表2に示す。脳血管障害の既往のある症例では、脳梗塞も脳出血も再発率が高く、特に脳出血で顕著であった。再発が脳出血である場合には脳血管障害の既往がない場合には3年後以降に発症しているのに対して、既往がある場合には最初の2年間に発症していた。脳梗塞で再発する場合にはその時期は脳血管障害の既往によっては明らかな差は認められなかった。臨床病型毎の再発の時期に関しては、明らかな差は認められなかった(図1)。

再発の背景となる因子をKaplan Meier法のLogrank検定でそれぞれ検討してみると、高血圧(図2)、脳血管障害の既往(図2)、抗血小板薬の内服例(図3)、抗凝固薬の内服例(図3)、HbA1c6.2%以上(図4)で有意に再発が多く、平均拡張期血圧が75mmHg以下あるいは86mmHg以上(図4)で、脳血管障害の再発が多い傾向が認められた。性別、年齢、平均収縮期血圧、平均脈圧、糖尿病、高脂血症、高コレステロール血症、喫煙、心房細動では有意な差は認められなかった。抗凝固療法症例の経過観察期間中の平均INRは、再発した症例で 1.90 ± 0.57 、非再発例が 2.03 ± 0.54 で統計学的には明らかな有意差は認められなかった。しかし、再発時の平均INRは脳梗塞再発例で 1.39 ± 0.43 と抗凝固薬の効果が不十分なレベルであった。

再発した脳血管障害の臨床病型は、脳出血6例中5例は入院時ラクナ梗塞から、1例は入院時心原性脳塞栓症例であった。入院時臨床病型からみるとTIAからはアテローム血栓性脳梗塞として再発している例が多かった。ラクナ梗塞からは、23例中9例はラクナ梗塞で再発していたが、6例がアテローム血栓性脳梗塞で再発し、5例は脳出血で再発していた。アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓は同じ臨床病型で再発している症例が多かった(表3)。

脳出血で再発した6例の内訳を見てみると、全例が高血圧合併例で、5例は入院時臨床病型がラクナ梗塞であり、脳血管障害の既往歴として脳出血が2例、経過観察中の抗血栓薬として3例がワーファリンを、2例が抗血小板薬を内服していた(表4)。しかし、抗血栓薬を内服している症例で脳出血が多いということにはなかった。また、ワーファリン内服症例の脳出血発症時の平均INRは 2.23 ± 0.15 と至適コントロールの状態であった。これら脳出血6例のうち1例は橋出血で

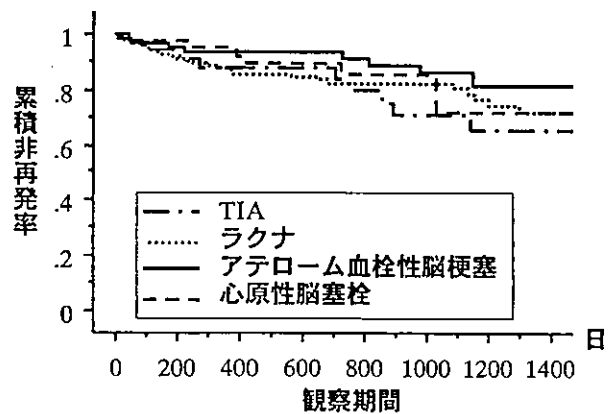


図1 入院時臨床病型別の再発率
入院時臨床病型別のKaplan Meierによる生存率曲線

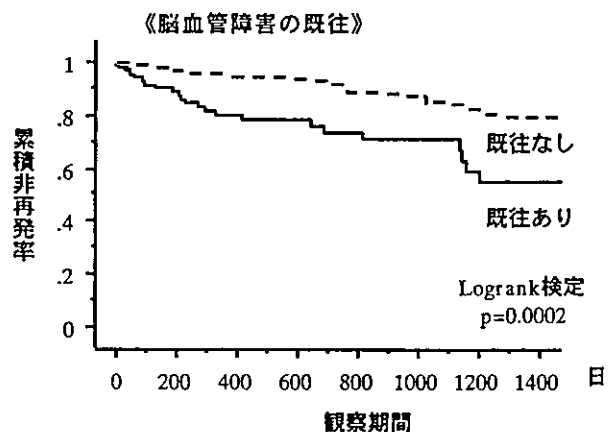
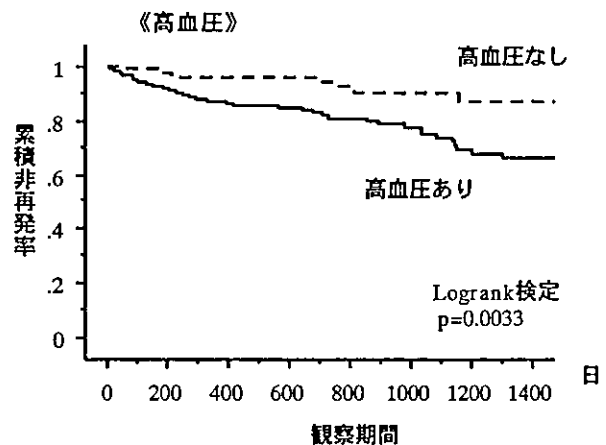


図2 高血圧別(上)と脳血管障害の既往別(下)の再発率の比較
高血圧の有無、脳血管障害既往の有無別のKaplan Meierによる生存率曲線