

特別企画 ● 座談会 ～ 降圧薬の併用療法 ～

トとなりますが、心筋梗死やリモテ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・腎に共通して蓄えることは、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人に無脳軟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人の割合で病変が見られます。

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系抑制剤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ね。

光山 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が良いと思います。

光山 どのV薬が勧められますか。栗山 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でしよう。

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。

栗山 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。



栗山 昌氏

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ノミル; 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時間自由血

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。

動血管領域では降圧効果が重要

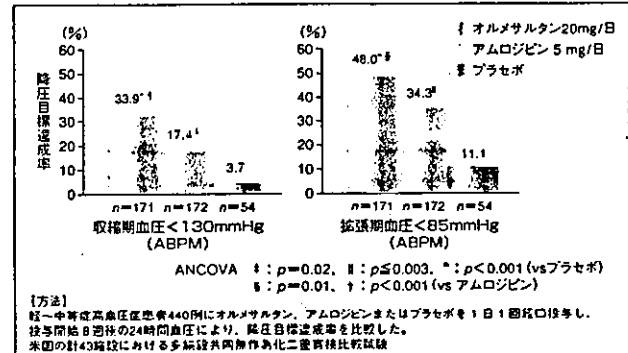
光山 オルメサルタンは、降圧効果に優れ、しかも持続時間が長く、24時間降圧が期待できることから、ARBも薬剤によって差が見られる可能性がありますね。

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そんな差のない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、代謝系副作用、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、栗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、総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系抑制剤と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。

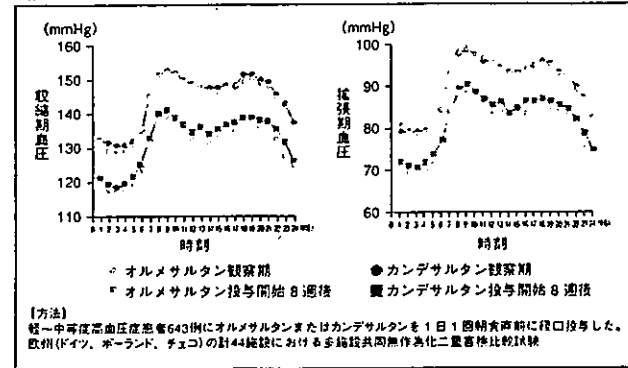
利尿薬に関しては、悪いというエビデンスはありませんが、使用経験が少なく、習熟していない点が課題として挙げられます。利尿薬は医療経済的にも優れていますから、今後、RA系抑制剤、Ca拮抗薬などとの併用について、わが国のエビデンスの集積が望まれます。本日は、貴重なお話をありがとうございました。

図10 降圧目標達成率(投与開始8週後)



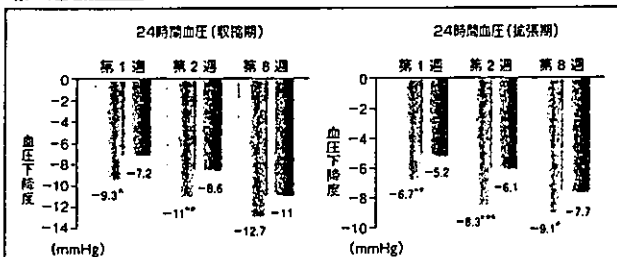
Chrysom SG et al: J Hum Hypertens 17: 425-432, 2003

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(12): 419-430, 2003

図9 降圧効果の推移(投与開始1, 2, 8週後)



○ オルメサルタン 20mg/日 (n=319) □ カンデサルタン 8mg/日 (n=324)
least-squares mean ANCOVA (vs カンデサルタン)
収縮期血圧 * p=0.0159, ** p=0.0071
拡張期血圧 * p=0.0143, ** p=0.0055, *** p=0.0004

【方法】
軽～中等症高血圧症患者643例にオルメサルタンまたはカンデサルタンを1日1回朝食直前に経口投与した。欧州(ドイツ、ポーランド、チェコ)の計44施設における多施設共同無作為化二重盲検比較試験
【オルメサルタンメドキノミルの用法・用量】
適量。成人にはオルメサルタンメドキノミルとして10～20mgを1日1回経口投与する。なお、1日5～10mgから投与を開始し、年齢、症状により適宜増減するが、1日最大投与量は40mgまでとする。

Brunner HR et al: Clin Drug Invest 23(17): 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管管理の普及により、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

比較的に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

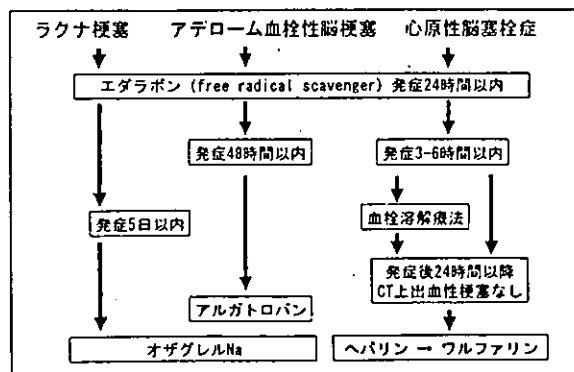


図 2

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ン A 2 合成阻害薬 (オザグレール 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未達を目指す。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 一脳・心・腎シンポジウム福岡一

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

九州大学大学院医学部
内科学教授

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血管性脳梗塞や、高齢化に伴う不整脈

(非弁脈性心房細動)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、脳梗塞の新規発症を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ARBにない特有の作用がある。このほか、抗動脈硬化作用、抗糖化作用、認知機能改善作用に加え、血液脳関門の透過性亢進を抑制する作用(図4)や、脳循環自動調節能を改善して、降圧しつつも脳血流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、岡氏は「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。

心保護の観点から

名古屋大学大学院医学部
器官調節内科学教授

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、やがて虚脱機能障害を来し、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、虚脱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は、虚脱・弛緩した状態に比べ、

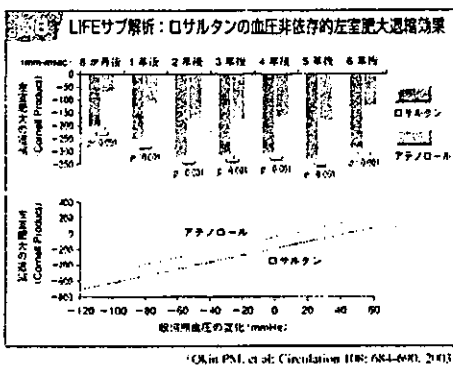
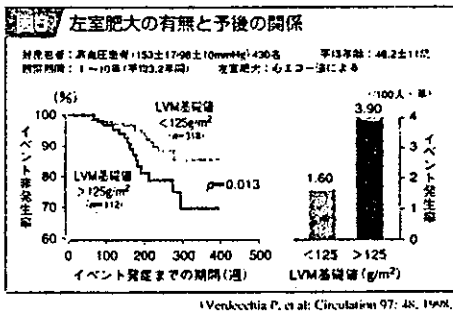
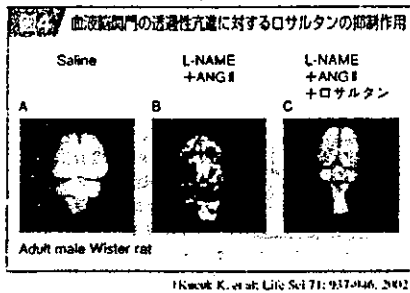
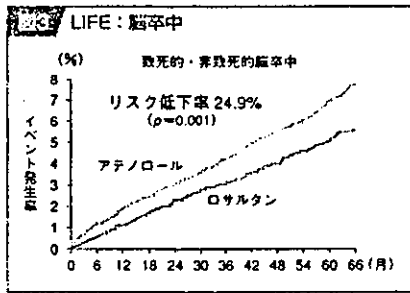
心血管系イベントの発生率が50%以上も低いことが、メタアナリシスから明らかになっており、左室肥大は心血管系疾患の独立した危険因子であると評価される。

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と比較した結果、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死・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硬化も問題になるが、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。



◎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。ARBを血圧に同様に、臓器保護薬として扱うべきであるかどうかが問われ、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が同じでも、薬理によって臓器保護作用に違いがあるという

久留米大学第三内科主任 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、それをその実地診療に生かしていただきたいと思っています。



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。

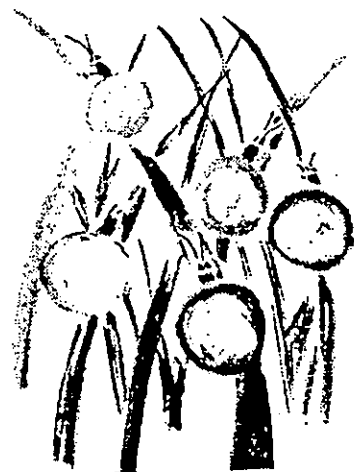
抗血栓療法など

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、オザグレリ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)のエグラボンは、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

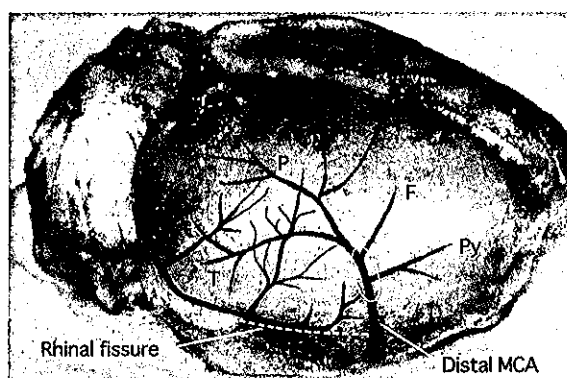
Tamura's modelの原法では Sprague-Dawley ラットを用いているが、Sprague-Dawley に加え Fisher-344, WKY, SHR, SHRSP の近位部中大脳動脈を閉塞し、比較した成績がある⁸⁾ (表①)。脳梗塞サイズが最も大きいのは SHRSP、ついで SHR であり、ともに脳梗塞容積のばらつきはきわめて小さい。正常血圧ラットのなかでは Fisher-344 が比較的良好な再現性を示した。

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ろう。

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、陥凹で閉じた部位である。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⁾。九州大学でおこなわれ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比べ脳梗塞容積が約 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

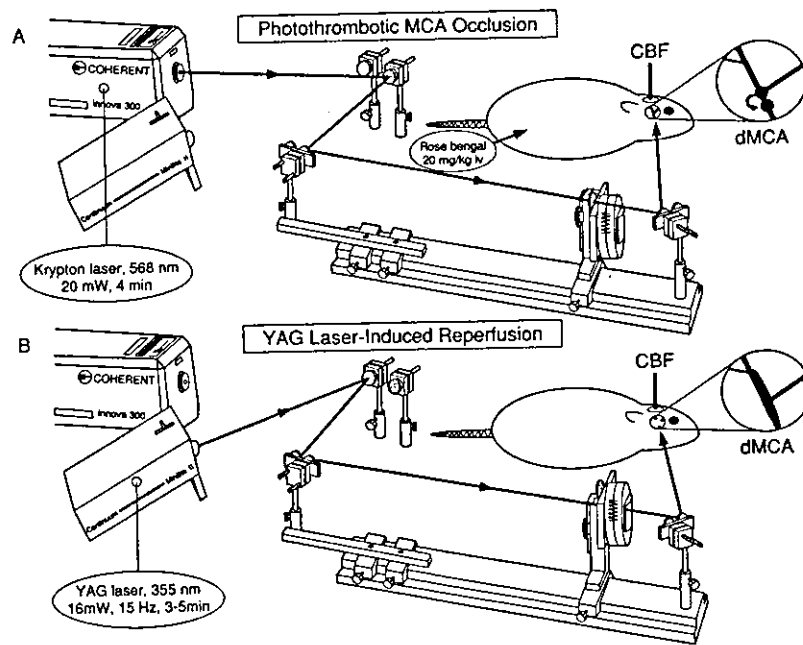
で、SHRで永久閉塞をおこなった場合さらに高い死亡率が予想される。SHRを使用しなくてはならない必然性がなければ、SHRでsuture modelをおこなう必要はないであろう。

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⑥)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、バ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, Photothrombotic 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岐部とその直下に各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。

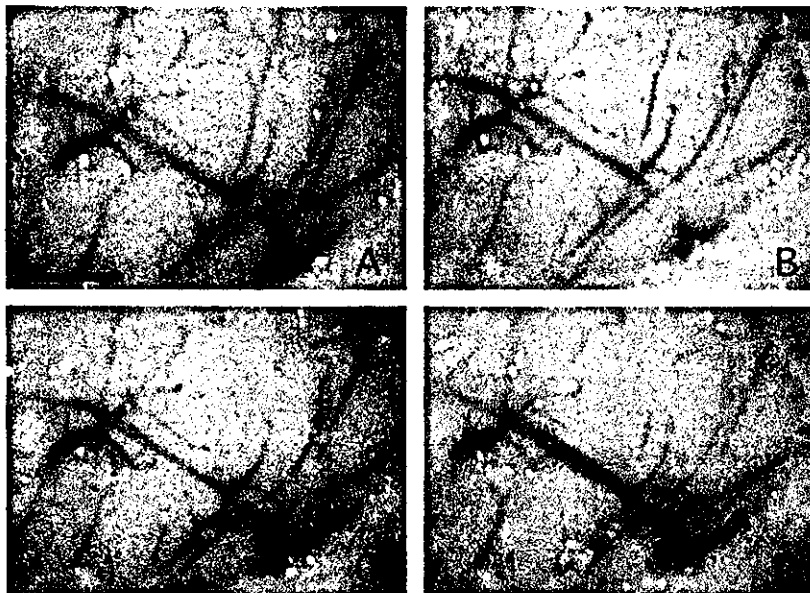
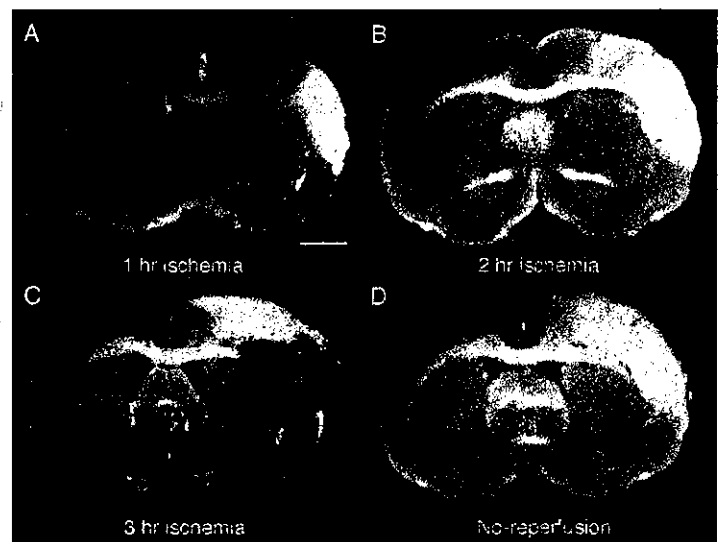


図3 遠位部中大脳動脈閉塞と再灌流 (Yao *et al.*, 2003¹³⁾ より引用)
 A: 遠位部中大脳動脈 (閉塞前), Bar = 1 mm. B: 閉塞後. C: YAGレーザー照射開始後1分間の時点ですでに細い血流が再開している. D: 再灌流された遠位部中大脳動脈は閉塞前より拡張している.

図4 虚血持続時間による脳梗塞サイズの差 (TTC染色)
 (Yao *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も脳梗塞容積は偽手術群（卵巣非切除群）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。

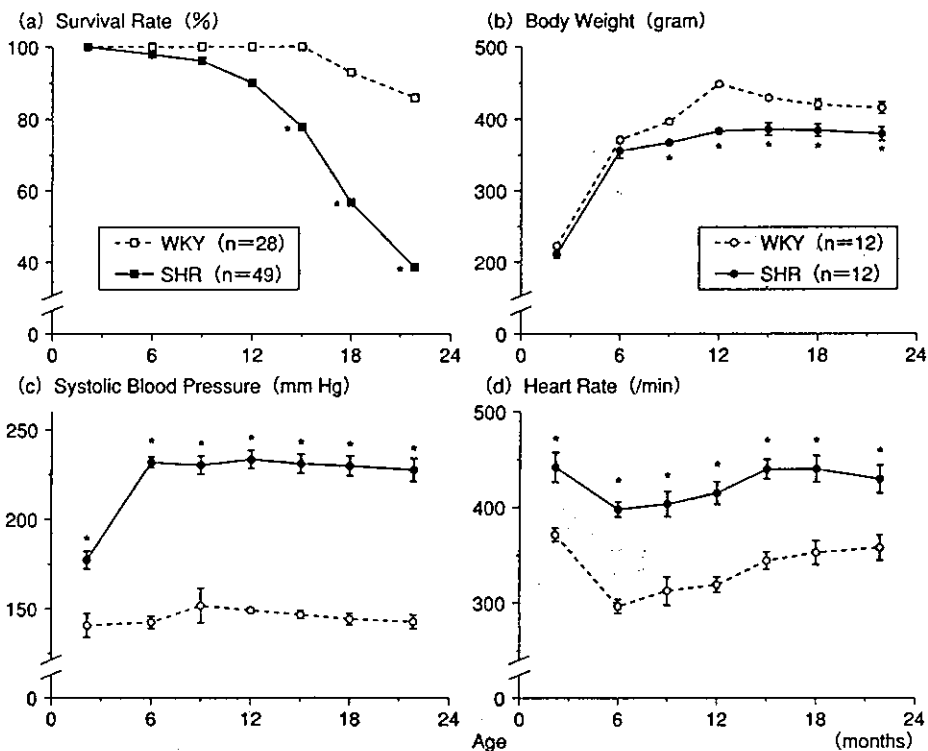


図6 雄性SHRとWKYにおける生存率 (a), 体重 (b), 収縮期血圧 (c), 心拍数 (d) の加齢に伴う変化 (Mori Set al, 1995¹⁸⁾ より引用)

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には海馬と線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に比べ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 ヶ月齢の 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

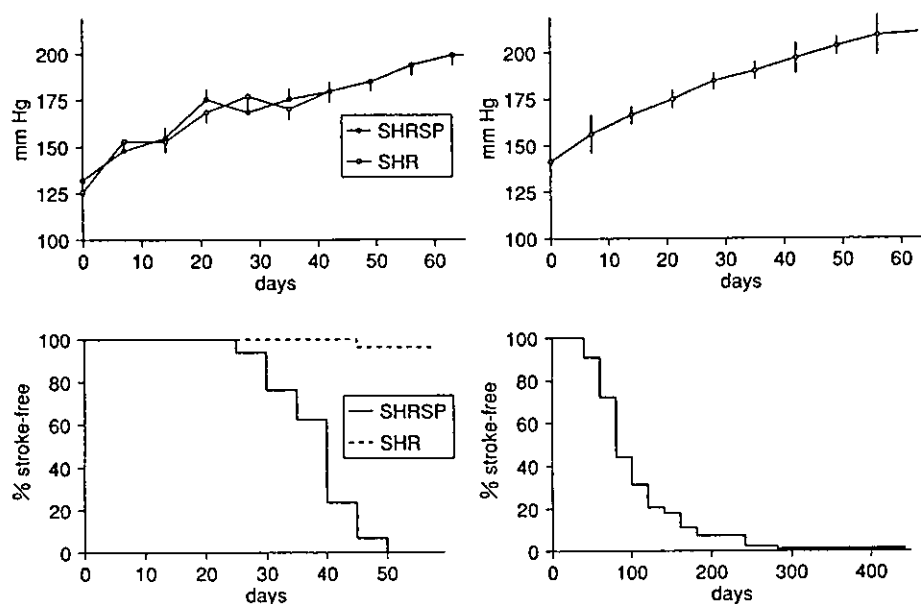


図 6 SHRSP の自然発症脳卒中

(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ェニックラットを作製し、さらにサブコンジェニッ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践的アプローチ。趣味は、読書、テニス。

高血圧ラットの認知機能障害

Cognitive impairment in hypertensive rats

医長

助教授

八尾 博史

井林 雪郎*

Hiroshi YAO

Seturo 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ろう。

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¹⁾。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²⁾。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^{3,4)}。老齢のSHRは高齢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^{5,6)}。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³⁾。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⁷⁾や, 学習や運動機能に障害のあること⁸⁾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(Diana⁹⁾)

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thymotaxis(迷路の壁づたいに泳ぐ傾向)は最高齢群のSD 1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⁹⁾。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²⁾)

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

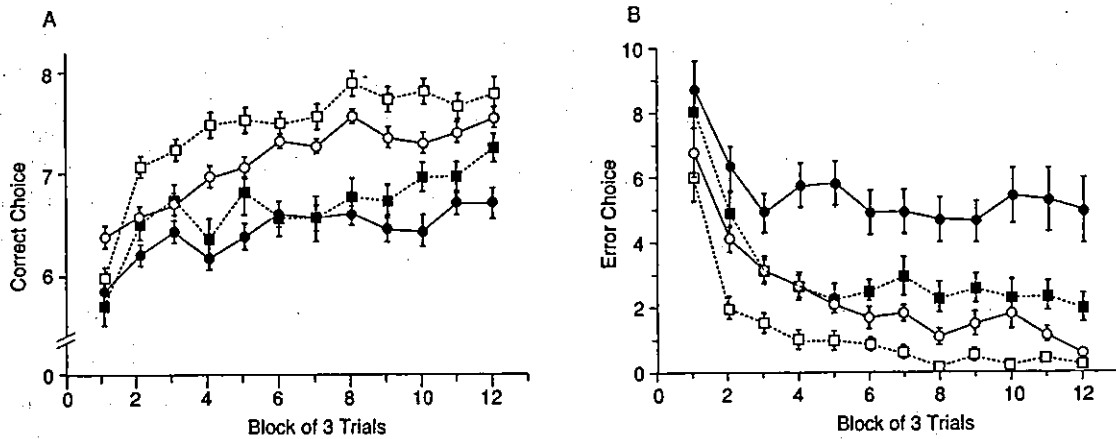


図1 八方向放射状迷路課題の成績
 Aは正選択数を、Bは誤選択数を示している。
 □：若年成熟 WKY、■：老齢 WKY、○：若年成熟 SHR、●：老齢 SHR

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ることが考えられる。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¹⁰⁾。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¹¹⁾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、対照群としての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¹²⁾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、Gattuら¹³⁾は、4~12週齢までSHRとWKYに血管拡張薬ハイドラ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⁶⁾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。