

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¹⁾ 岡田 靖¹⁾ 藤本 茂¹⁾
 長谷川泰弘³⁾ 井林 雪郎⁴⁾ 井上 亨²⁾

要旨：脳出血急性期内科治療患者の急性期転帰を推定しう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

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¹⁾, 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²⁾。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³⁾。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。

対象および方法

(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うる因子として, 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⁴⁾) 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。

¹⁾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)

²⁾同 脳血管センター脳神経外科

³⁾国立循環器病センター内科脳血管部門

⁴⁾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

χ^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 \pm 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 ± 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 ± 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 ± 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 ($p < 0.01$, χ^2 検定), ⑦NIHSS ($p < 0.0001$), 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 ≥ 50 mL, 穿破の存在, NIHSS ≥ 23 点, JCS ≥ 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 ≥ 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), ⑦NIHSS ($p < 0.0001$), ⑧意識レベル ($p < 0.0005$) であった (Fig. 2). 退院時自立 (mRS ≤ 1) の推定精度は, ④のばあい血腫量 ≤ 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 ≤ 4 点(感度 93%, 特異度 72%)に, ⑧では JCS ≤ 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 ± 4.7 日) が男性 (27.5 ± 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 ($p < 0.01$, χ^2 検定), ⑦NIHSS ($p < 0.0001$), ⑧意識レベル ($p < 0.02$, ⑦⑧とも Mann-Whitney の U 検定) であった. 女性,

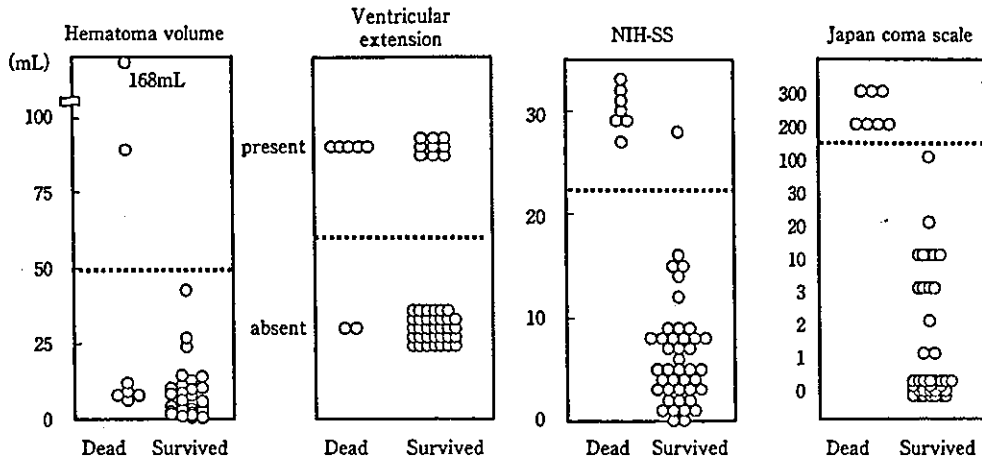


Fig. 1 Contribution of clinical and radiological factors on admission to patient death during acute stage
Dotted lines show the most appropriate cut-off values for prediction of acute death.

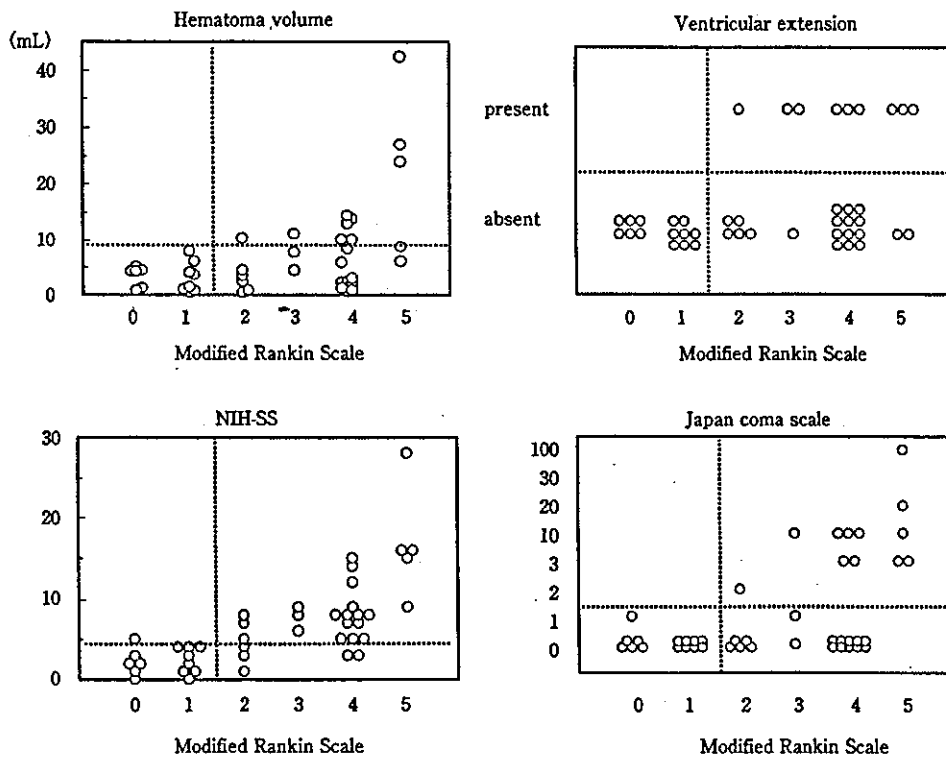


Fig. 2 Contribution of clinical and radiological factors on admission to modified Rankin Scale at discharge
Dotted lines show the most appropriate cut-off values for prediction of independent daily life (mRS ≤ 1).

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

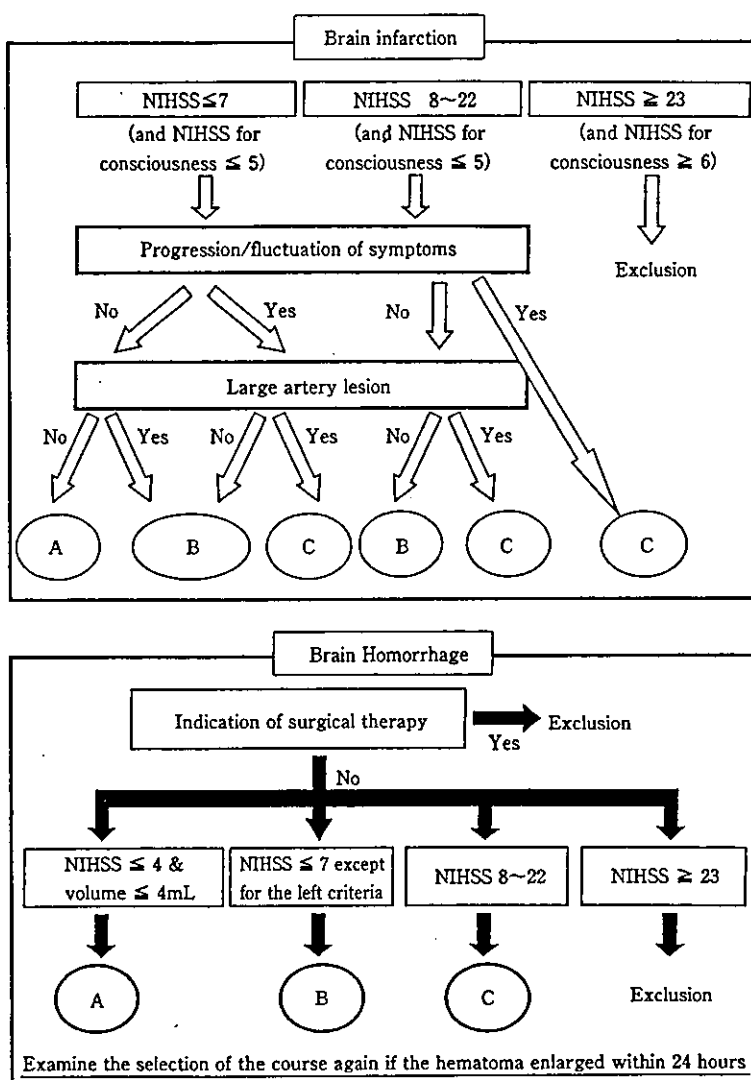


Fig. 3 Inclusion criteria for three courses in critical paths of medical management for stroke in our Cerebrovascular Center
 Top panel : paths for brain infarction in practical use
 Bottom panel : new paths for brain hemorrhage

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 ≥ 23 were excluded from the analysis.

その基準とした。より精度の高かった JCS ≥ 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 を作成したかった点、および NIHSS ≥ 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 ≤ 4 点と自宅退院

Table 3 Patients with ≥ 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 ≥ 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	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 ≤ 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も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 ≤ 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 日間の入院では不相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 ≤ 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) [] 機 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。生活指導の内容を實踐できる。退院後の生活での注意点が分かる												
検査	<ul style="list-style-type: none"> ●検査は検査科より呼び出しがあり次第、御案内します ●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 ●夕方1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 												
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ます												
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お願い下さい 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												
*症状に応じて予定を変更することもあります。 質問などがございましたら遠慮なく看護師にお尋ねください。 国立病院九州医療センター 脳血管センター 脳出血A(5)													
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) [] 機 ID []

日付	/	/	/	/	/	/	/	/	/
病日	1	2	3	4	5	6	7		
目標	新たな症状が出現せずに、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"> ●検査は検査科より呼び出しがあり次第、御案内します ●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 ●夕方1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 								
安静度	ベッド上安静です。背もたれで30°まで起き上がることができます								
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 *必要に応じて尿管を入れることがあります								
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								
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								
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 主治医: 担当医: 主治看護師:									
国立病院九州医療センター 脳血管センター 脳出血A(4)									

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⁹⁻¹¹⁾。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⁹⁾。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、「急性期の症状軽快と合併症防止、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公一10および15公一1の援助による。貴重な比較データを提供いただいた循環器12公一10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.¹⁾, Yasushi Okada, M.D.¹⁾, Shigeru Fujimoto, M.D.¹⁾,
Yasuhiro Hasegawa, M.D.²⁾, Setsuro Ibayashi, M.D.⁴⁾ and Tooru Inoue, M.D.²⁾

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

³⁾Division of Cerebrovascular Diseases, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center

⁴⁾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 ≤ 4 , ≤ 7 , and ≥ 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.

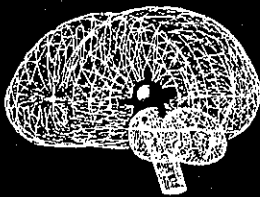
It is indispensable to manage acute stroke patients according to critical paths, because standard and efficient strategies of clinical medicine have been stressed these years. We will immediately apply the new paths in this study to patients in our center, and renew them at short intervals. We think 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

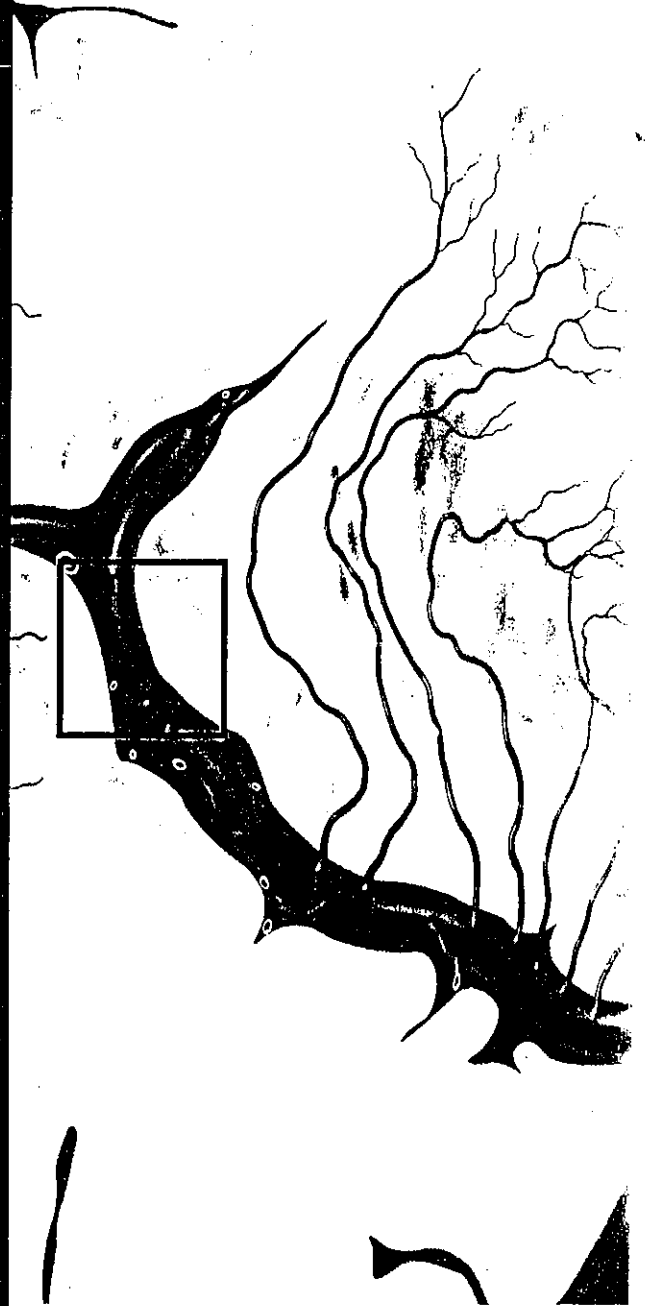
吾郷哲朗, 井林雪郎

Tetsuro 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、脳血液関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

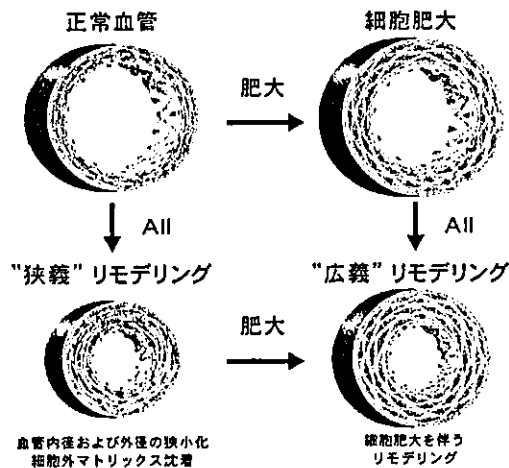


図1 AⅡによる血管リモデリング

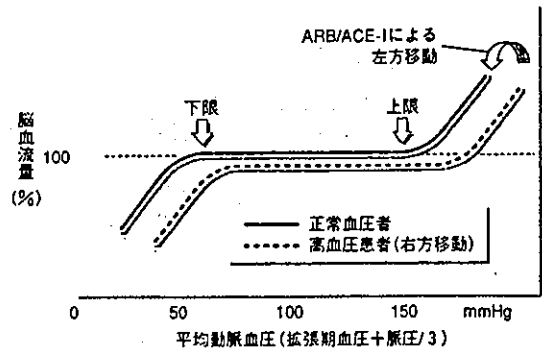


図2 脳血流自動調節能

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

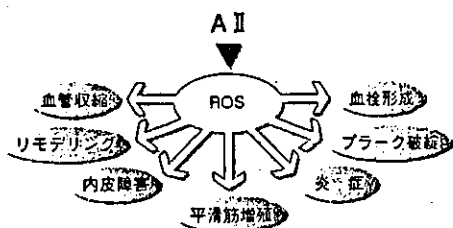


図3 ROSを介したAIIの多様な作用

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O₂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O₂は、NOと容易に反応し、ヘルオキシナイトライト(ONOO⁻)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。

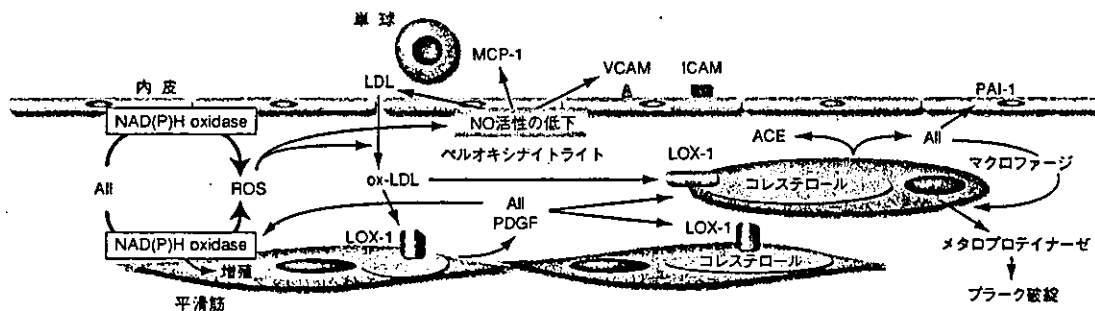


図4 AIIからみた動脈硬化進展機構



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AT₁やAT₂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(AT₁ 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(AT₁ 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、アンジオテニンノーゲン含有するアストロサイトが存在すること¹¹⁾や、神経終末が脱分極刺激によりレニンを放出すること¹²⁾が知られており、平滑筋細胞にはアンジオテニンノーゲン、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、AT₁受容体が刺激されると収縮反応や細胞増殖が生じるが、AT₂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AT₁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AT₂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³⁾や骨格筋の細動脈⁴⁾では、平滑筋細胞だけでなく、内皮細胞にもAT₂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、AT₂受容体の選択的ナリガンドであるCGP-42112A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、AT₁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AT₂受容体と結論づけている⁵⁾。しかし、種々の薬理的検討によって、脳血管におけるAT₁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、AT₁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AT₁受容体への結合で、10%がAT₂受容体への結合であったとの報告がみられる⁶⁾。このように脳血管においても、AT₁受容体だけでなくAT₂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^{7)~9)}では収縮反応が起こるが、ラット¹⁰⁾やウサギ¹¹⁾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¹²⁾、無変化¹³⁾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¹⁴⁾では低下、ウサギ¹⁵⁾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¹⁶⁾¹⁷⁾。アンジオテンシンIIの脳循環への影響について、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¹⁸⁾¹⁹⁾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^{20)~22)}。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、AT₂受容体拮抗薬としてPD 123319を用いたラット²³⁾²⁴⁾やネコ²⁵⁾の実験で脳血流量に変化がなかったとしている。また、AT₁受容体拮抗薬については、ロサルタンを投与したラット²³⁾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²⁶⁾やネコ²⁵⁾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、AT₁受容体拮抗薬ロサルタンによって完全に抑制され、AT₂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AT₁受容体が関与していると報告されている²⁷⁾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、AT₁受容体拮抗薬としてロサルタン、AT₂受容体拮抗薬としてPD 123319を用いているものの、一方ではAT₁受容体が関与するとし¹⁴⁾、他方ではAT₂受容体が関与すると結論がなされている²⁸⁾。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AT₁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、AT₂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、AT₁受容体のみが関与している²⁹⁾。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、AT₁受容体拮抗薬ロサルタンあるいはAT₂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AT₁受容体とAT₂受容体の両者が関与しているとしている²⁹⁾。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AT₁およびAT₂受容体拮抗薬の受容体選択性の差異などが考えられる。AT₁受容体拮抗薬は選択性的問題から、わずかではあるがAT₂受容体とも結合がみられ、とくに、AT₂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AT₂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AT₂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

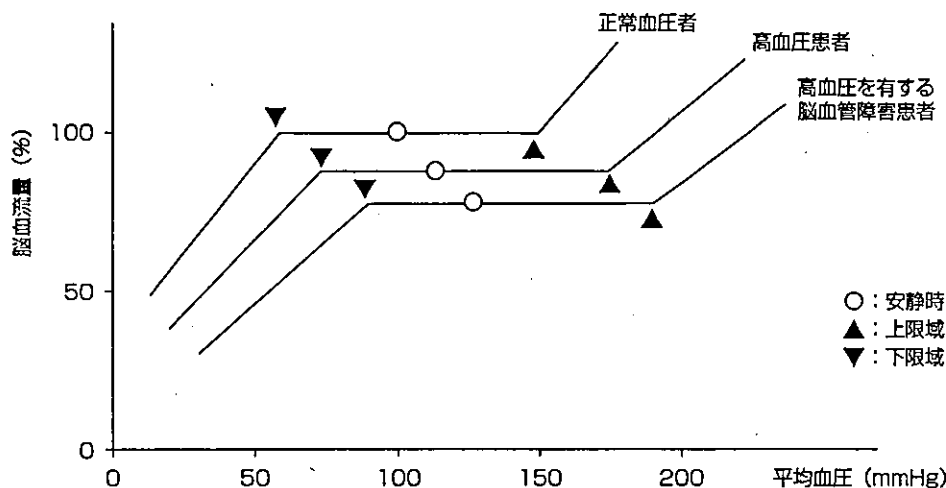


図1 脳血流自動調節能曲線

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¹⁹⁾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

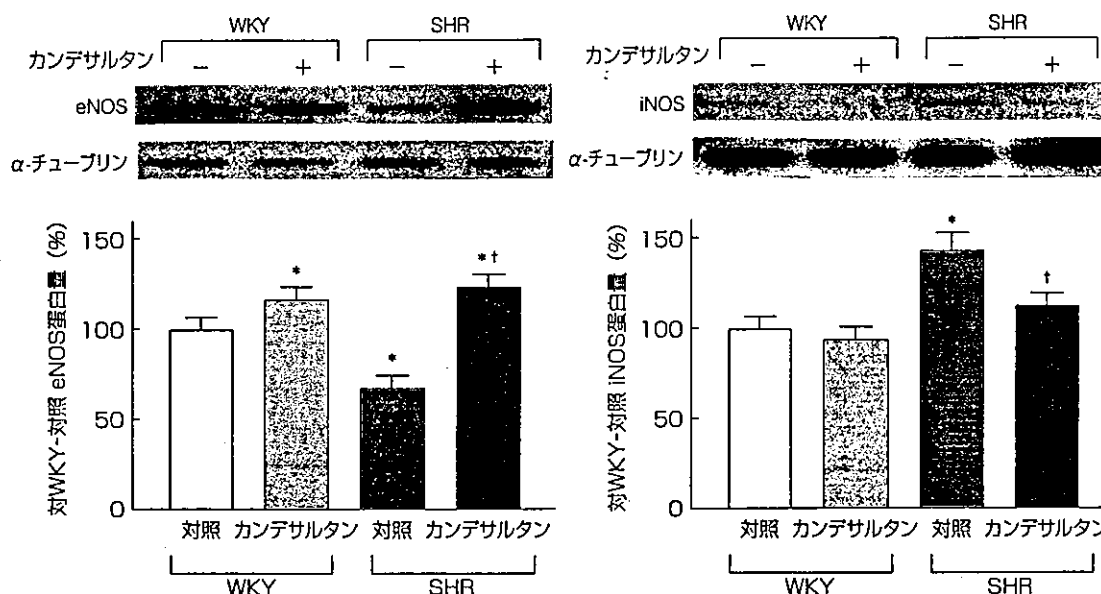


図2 ARB カンデサルタンによる脳細小動脈における endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) と inducible nitric oxide synthetase (iNOS) 発現の正常化
 高血圧自然発症ラット (SHR) では正常血圧ラット (WKY) と比較して血管での eNOS 産生が低下している (* p<0.05 対 WKY 対照)。しかし、ARB カンデサルタンで 28 日間皮下持続投与をおこなうと、eNOS 産生能が改善された († p<0.05 対 SHR 対照)。この効果は WKY においても確認された。また、iNOS の産生は 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*, 2003²²⁾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ニ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 つとして重要なものかもしれない。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行なわれ、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行なわれている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 autoregulation 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