

図 2 脳梗塞超急性期（発症 3～6 時間以内）から急性期（発症 1～7 日目）にかけての虚血中心領域とペナンブラ領域の梗塞化に関する再灌流の関与（文献 5 より転載）

DWI：diffusion-weighted MRI, PWI：perfusion-weighted MRI. 超急性期には、ペナンブラは DWI 陽性と陰性の両方の領域にまたがって存在する。また、diffusion-perfusion mismatch 領域のなかの辺縁領域（軽度血流低下領域）には、ペナンブラの程度ほどには脳血流量低下が重度でなく、再灌流がなくても梗塞化しない領域が含まれる。

は正常化する領域が含まれる。一時的に正常化しても、その後の経過で再灌流障害やアポトーシスなどの機序で最終的に梗塞化する領域もあるが、再灌流が十分早期に起これば、そのかなりの部分は梗塞化から免れる。一方、再灌流なく虚血が続くときは、ペナンブラ領域も最終的に梗塞化する。

PWI 陽性領域と DWI 陽性領域の差、すなわち diffusion-perfusion mismatch 領域は臨床的にペナンブラとみなされているが、超急性期の DWI 陽性領域には、ペナンブラに相当し、再灌流によって救済しうる領域のあることが、近年の血栓溶解療法施行症例などで明らかにされている。

CT では、発症 6 時間以内の超急性期の虚血性病変を検出することは困難と思われていたが、明らかな低吸収域としては責任病巣をとらえられないものの、CT 所見のわずかな変化を的確に読影することで、超急性期の虚血性病変を認識することが可能な場合がある。① レンズ核陰影の不明瞭化、② 皮髄境界の不明瞭化、③ 淡い低吸収域、④ 脳溝の不明瞭化、⑤ 閉塞血管に一致した高吸収域といった所見は、超急性期徴候 (early sign) と呼ばれ、超急性期の診断に有用な情報となる<sup>6)</sup>。

また、脳血管障害例では動脈硬化病変の臨床評価が必須であるが、頸動脈超音波エコー法は、簡便で経済的、かつ定量性に優れ、鋭敏に動脈硬化性病変を評価できることから、欧米を中心に急速に普及してきている。筆者らも、本検査を用いた各種の臨床研究により、頸動脈のアテローム性動脈硬化病変の進展を把握することが、脳血管障害発症の危険性を評価する上で、きわめて有用であることを示してきた<sup>7)</sup>。また、本検査により得られる頸動脈の内膜中膜厚 (intima-media thickness ; IMT) の増加は、各種の大規模臨床研究により、脳血管障害のみならず冠動脈疾患や閉塞性動脈硬化症などの症候性動脈硬化疾患の発症危険度を予測する指標としても確立されてきている。

## 医学的治療の現状

### 1. 新しい脳卒中治療ガイドライン

欧米では根拠に基づく医療 (evidence-based medicine) を重視した詳細な脳卒中診療ガイドラインが作成されているが、人種差、使用できる薬の違い、病型の相違などがあるため、本邦でそのまま欧米のガイドラインを当てはめるのは適当で

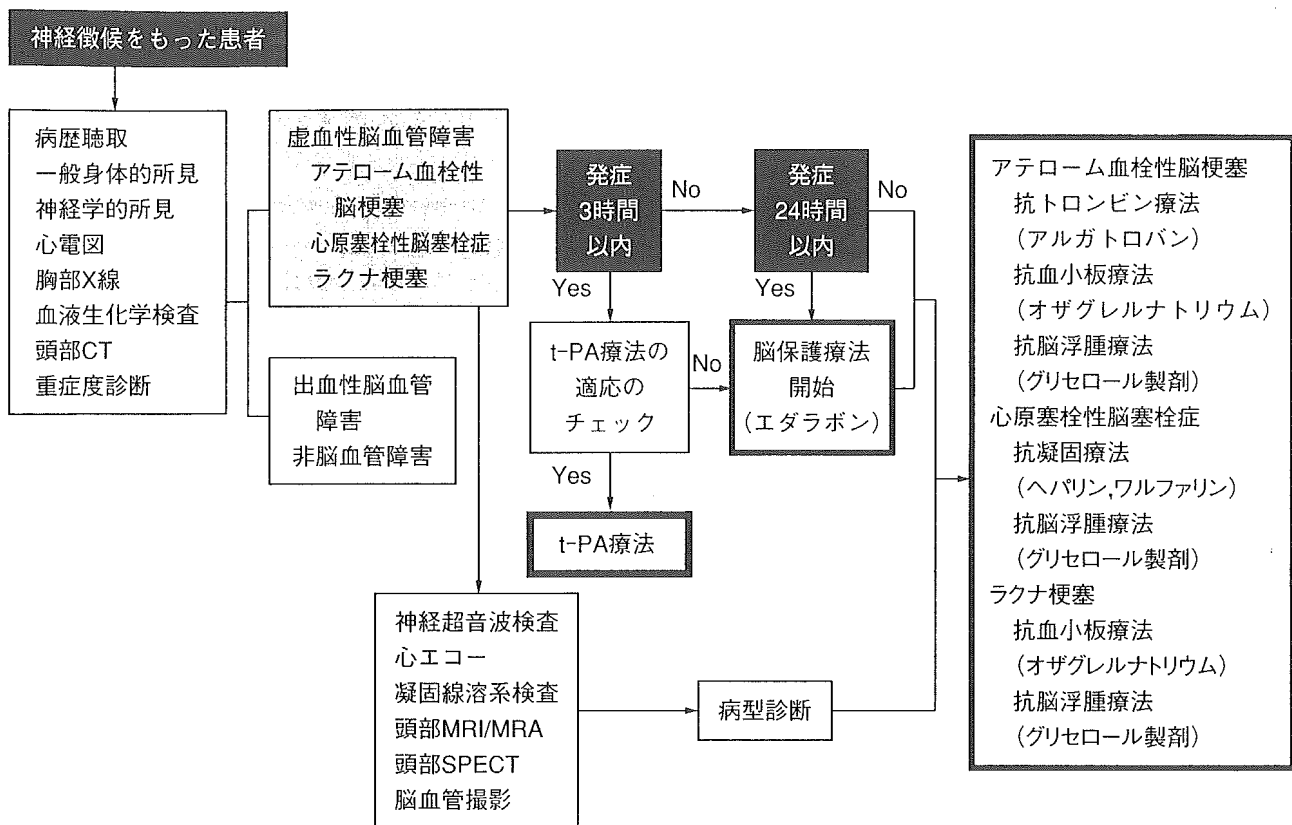


図 3 脳梗塞急性期の治療選択の流れ(文献 8 より転載)

はない。そこで、日本神経学会、日本脳卒中学会、日本神経治療学会、日本脳神経外科学会(脳卒中の外科学会)、日本リハビリテーション医学会が合同で脳卒中合同ガイドライン委員会(委員長：篠原幸人)を組織し、脳卒中の治療に関する文献を収集、データベース化し、そのデータベースに基づいて、推奨とそのエビデンスを治療法ごとにまとめ、「脳卒中治療ガイドライン 2004」が作成された。脳梗塞急性期の治療について、現時点での推奨を一部抜粋して述べる。

## 2. 病型別急性期治療

これまで、脳梗塞は病型により治療法・治療薬剤が限定されるため、病型診断がついてから治療を開始することが原則であったが、近年、わが国において世界で初めての脳保護薬(フリーラジカルスカベンジャー；エダラボン)が認可されたことにより、治療戦略に変化が生じてきている。

本薬剤の適応は 24 時間以内の脳梗塞であるため、脳梗塞がほぼ確実になった時点で、治療を開

始することができる。治療を開始しつつ検査を続け、病型診断、血栓溶解療法の適応の有無などを検討し、病型ごとの治療を追加する(図 3)<sup>8)</sup>。図 3 にある t-PA 療法(血栓溶解療法)はわが国ではまだ医療保険の適用外であるが、適応基準(脳梗塞発症 3 時間以内、CT で早期虚血所見がないかまたは軽微)を満たす場合には脳梗塞急性期の治療として有効性が期待されており、認可が待たれている。

アテローム血栓性脳梗塞では、血小板機能亢進と血液凝固能亢進の両者の関与が考えられるため、抗血小板薬(オザグレルナトリウム)、抗凝固薬(アルガトロバン、ヘパリン)などが使い分けられている。発症後、階段状あるいは直線的に進行する進行性脳梗塞はアテローム血栓性脳梗塞に最も多く、抗血小板薬と抗凝固薬の併用などが行われるが、進行の抑制は難しいことが多い。

心原性脳塞栓症では、突然の血管閉塞のため、側副血行も発達せず、脳浮腫が高度になりやすい。

出血性梗塞の発生率も高く、抗血小板薬は禁忌である。急性期の再発予防としてヘパリンが使われることが多いが、適応や用量、タイミングの決定には注意が必要である。

塞栓性の機序が否定できるラクナ梗塞に対しては、わが国では現時点では、抗血小板薬(オザグレネルナトリウム)が用いられることが多い。

グリセオールなどの高張液を用いた抗浮腫療法は、頭蓋内圧亢進を伴う大きな脳梗塞の急性期に、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症のいずれでも行われる。

## おわりに

生活習慣の欧米化、高齢者の増加とともに、脳卒中を発症する危険性が高まっている。超急性期から亜急性期にかけての脳卒中診断・治療法のめざましい進歩により、脳卒中の予後は大きく改善されつつあるが、大半の患者は何らかの後遺症に苦しめられている。その意味でも、神経機能の回復をめざしたニューロリハビリテーションの意義は極めて大きいといえる。脳卒中の病態や、急性期の診断・治療、再発の危険性などについての知

識は、ニューロリハビリテーションを安全かつ効果的に行っていく上で必要と思われるが、本稿が、いくらかでもそれに寄与するならば幸いである。

## 参考文献

- 1) 桑原敬介, 他: 最新・分子動脈硬化学. メディカルレビュー社, 東京, pp115-126, 2000
- 2) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21: 637-676, 1990
- 3) 松本昌泰: マルチプルリスクファクター症候群と脳血管障害. The Lipid 13: 511-516, 2002
- 4) Astrup J, Siesjo BK, Symon L: Thresholds in cerebral ischemia; The ischemic penumbra. Stroke 12: 723-725, 1981
- 5) 田中耕太郎: 脳梗塞急性期の基礎病態. medicina 40: 1102-1106, 2003
- 6) Tomura N, et al: Early CT findings in cerebral infarction; Obstruction of lentiform nucleus. Radiology 168: 463-467, 1988
- 7) 松本昌泰: 頸動脈硬化度の評価. 動脈硬化予防 2 (No. 2): 22-27, 2003
- 8) 桂研一郎, 片山泰朗: 脳梗塞急性期の治療戦略. medicina 40: 1161-1163, 2003

(Imon Yukari, et al 広島医療保健専門学校神経内科: 731-3166 広島市安佐南区大塚東 3-2-1)

## 次号予告

第39巻第9号 (2005年9月号)

(内容は変わることがあります)

### 特集/心臓外科治療の進歩と理学療法

心臓外科治療の進歩とリハビリテーション.....	群馬県立心臓血管センター	金子達夫, 他
冠動脈インターベンション治療の進歩とリハビリテーション.....	社会保険小倉記念病院循環器内科	横井宏佳
高齢者や身体機能障害者に対する心臓外科手術と理学療法.....	聖マリアンナ医科大学病院	渡辺 敏
重症心不全に対する外科治療と理学療法		
①左心補助人工心臓 (LVAD) の進歩と理学療法.....	心臓血管研究所附属病院	櫻田弘治
②日本における心臓移植の現状と理学療法.....	神戸学院大学	松尾善美
とびら 何を大切と考えるか.....	健康科学大学	今泉 寛
入門講座 ICF に基づく評価と記録・1		
ICF の背景と特性.....	大阪府立看護大学	長野 聖
講座 病態運動学—変形・拘縮と ADL・6		
小児疾患における変形・拘縮と歩行.....	新潟県はまぐみ小児療育センター	中林美代子
1 ページ講座 理学療法関連用語～正しい意味がわかりますか?		
ティネル徴候.....	埼玉医科大学短期大学	赤坂清和
雑誌レビュー Physio Therapy2004 レビュー.....	健康科学大学	猪股高志
学会印象記 第42回リハビリテーション医学会印象記.....	神戸学院大学	松尾善美
初めての学会発表.....	杏林大学医学部附属病院	手塚純一
国家試験問題の解答と解説.....	北海道千歳リハビリテーション学院	
文献抄録.....	秋田大学医学部保健学科/横浜市立脳血管医療センター	

# 1 総論：21世紀の 脳卒中学：先端医学 から社会医学まで

まつもと まさやす  
松本 昌泰

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科



松本昌泰  
1976年大阪大学医学部卒業。84年米国メイヨークリニック留学、99年大阪大学大学院病態情報内科助教授。2002年広島大学大学院病態探究医科学講座脳神経内科教授、現在に至る。研究テーマは虚血神経細胞障害の分子機序の究明、J-STARSなどの臨床試験の推進。趣味は読書、旅行。

Key words : brain attack, acute stroke team, tissue plasminogen activator, Global Stroke Initiative

## Abstract

未曾有の高齢化社会を迎えつつある我が国にとって、激増が懸念されている脳卒中への対策は保健衛生上の喫緊の課題である。超急性期の診断・治療法の進歩は世界的にも脳卒中医療を変革させつつあるが、21世紀におけるそのさらなる進歩のためには、先端医学を果敢に取り入れた基礎から臨床への還元や社会への啓発活動を含めた体系的な脳卒中学推進への取り組みが必要不可欠である。

## はじめに

医学・医療の進歩は社会に還元されてこそ、その本来の意義を全うするものといえる。我が国に先立ち高齢化社会を達成してきた西欧先進諸国は、障害をもたらしQOLを大きく低下させ医療費を圧迫する最大要因ともいえる脳卒中に対して、本腰をいれてその発症予防、急性期ならびに慢性期の治療及び医療システムの再構築に最大限の力を注ぎつつある

一方、西欧諸国に比し、より急速かつ未曾有の高齢化社会に突入しつつある我が国においては、脳卒中对策はより深刻であるにもかかわらず、これまで何らの十分な国家戦略が立てられてきていない。確かに、生活環境の改善や高血圧対策の充実などにより脳卒中に

よる死亡は世界でも類例のない急速な低下を示したが、高齢者の増加により脳卒中の発症やその罹病率は逆に増加し続けており2020年には有病者数は倍増し300万人にも達すると推計されている。今日、脳卒中は既に最大の医療費を要する疾患となっているが、その発症増加の抑制や新たな診断・治療法の確立による予後の改善は、21世紀の我が国にとって保健衛生上の喫緊かつ最大の課題といっても過言ではないと思われる。今後の活力ある高齢化社会の構築のためにも、脳卒中の予防・治療対策の充実やその担い手の育成を含めた総合的な対脳卒中国家戦略の早急な立案実施が欠かせないものと思われる。

脳卒中医学・医療の専門家によるアンケート調査<sup>1)</sup>では、脳卒中患者のADLやQOLの改善に最も影響を及ぼす医療要因としては、急性期の正確かつ迅速な治療の実施を挙げる率が66.7%と最も高く、その重要性が広く認識されている。なかでも、米国NINDSによるtPA(tissue plasminogen activator)を用いた発症3時間以内の血栓溶解療法の有効性を示すデータの発表以来、米国では脳卒中を心臓発作(heart attack)同様に救急対応すべき脳発作

(brain attack) と位置づけ、既に多くの主要な医療機関において brain attack に対応する acute stroke team (AST) が編成され、毎日 24 時間体制でコールがあれば 15 分以内に対応できるシステムが構築されている<sup>2)</sup>。このような超急性期の治療法の進歩は、「brain attack 時代」とも呼称される脳卒中治療の革新的変化の時代を切り開いて行く原動力ともなっている。Stroke 誌の編集主幹を務め、brain attack という用語の創始者でもある Hachinski はこの変化を Lancet 誌の脳卒中特集 (1998 年 10 月増補版) の序言の冒頭で "Few areas of medicine are undergoing a greater transformation from nihilism to activism than stroke." と表現している。

しかしながら、このような脳卒中診療の変革を戦略的に力強く押し進めるためには、その有効性を科学的に実証するとともに脳卒中の各種治療に関する医療経済学的視点からの評価により、社会を納得させるための弛まぬ努力が欠かせない。事実、1999 年 1 月 1 日号の Science 誌の Pardes らによる論説<sup>3)</sup>でも、血栓溶解療法の医療経済学的分析結果を引用しながら、脳卒中の治療が新たな段階に到達したことを紹介、啓発している。その後、この治療法は脳卒中医療の変革を象徴する治療法として欧米主要先進国においてその地位を確立するとともに、韓国、台湾、中国などを含む世界 40 カ国以上で脳梗塞治療法の切り札として実施され、世界中における脳卒中医療の変革を押し進める原動力となっている。

まさに、Hachinski や Pardes が予測したとおりの変化が世界中で具現化してきつつあると言えよう。我が国においても、本年度中にはこの血栓溶解療法の保険適応が認められる見通しであり、ようやく本格的な「Brain Attack

時代」の幕が切って落とされる予定である。

しかしながら、変貌しつつある脳卒中医学や医療の今世紀におけるさらなる発展のためには、このような超急性期治療を押し進めるのみならず、地道な予防対策や再発予防対策の推進、リハビリテーションや社会の啓発活動の推進、さらには我が国独特の脳ドック施設の有効活用、先端医学的手法を駆使した新たな病態診断法や治療法の開発、さらにはこれらのイノベーションの基礎となる実験的研究のさらなる推進など多面的なアプローチが不可欠である。

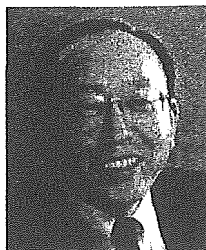
本特集では、そのような意味で、脳卒中医学・医療の進歩に各々の側面から熱意を持って取り組んでおられる先生方に執筆を依頼させて頂いた。超多忙な中で 21 世紀の脳卒中学の進歩を展望するにふさわしいすばらしい原稿を寄せて頂いたことにこの場を借りて感謝の意を捧げたい。また、世界神経学会 (WFN) と我が国で設立された国際脳卒中学会 (ISS) が WHO との国際共同研究体制をとり、世界における脳卒中对策を協力に押し進めるべく Global Stroke Initiative の活動が 2004 より開始されている<sup>4)</sup>。このように、世界的にもきわめて需要の大きい 21 世紀の脳卒中診療の担い手を養成するためにも、医学・医療における脳卒中学の重要性を再認識し、脳卒中医学・医療の卒前卒後の教育体制の整備が急務である。

#### 【文献】

- 1) 平成 9 年度 (1997) アンケートによる将来動向調査報告書、「脳血管障害」、財団法人ヒューマンサイエンス振興財団, 1998
- 2) Alberts MJ, Chaturvedi S, Graham G *et al.*: Acute stroke teams: Results of a national survey. Stroke: 29: 2318-2320, 1998
- 3) Pardes H, Manton KG, Lander ES *et al.*: Effects of medical research on health care and the economy. Science: 283: 36-37, 1999
- 4) Bonita R, Mendis S, Truelsen T *et al.*: The global stroke initiative. Lancet Neurology: 3: 391-393, 2004

## 脳血管障害合併高血圧

Anti-hypertensive treatment in the patients with stroke



松本 昌泰

Masayasu MATSUMOTO

広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

◎人口構造の高齢化の進行とともに、脳血管障害や認知症(旧痴呆症)の発症増加が懸念されており、その予防は先進諸国に共通の保健衛生上の重要課題となっている。わが国では高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く、人口構造の高齢化の進行と相まって脳血管障害を合併する高血圧患者を診療する機会は今後ますます多くなるものと懸念される。その意味で、脳血管障害既往患者を対象に、降圧療法の再発予防効果を検討したはじめての本格的な大規模臨床試験である PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) 試験<sup>1)</sup>の意義はきわめて大きい。また、激増しつつある高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を合併する頻度も多く、脳卒中や脳血管性痴呆の予備軍としても注目されており、無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方もきわめて重要な課題である。さらに、欧米で実施された高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験では降圧療法により脳卒中のみならず脳血管性痴呆や Alzheimer 型痴呆の発症をも抑制しうる可能性が示唆されている。また、超急性期における脳梗塞の血栓溶解療法が欧米を中心に定着した医療になるにつれ、急性期における降圧療法のあり方も重要な臨床的課題となっており、『脳卒中治療ガイドライン 2004』<sup>2)</sup>でも取り上げられている。本稿では昨年(2004)公表された『高血圧治療ガイドライン 2004 (JSH2004)』<sup>3)</sup>の脳血管障害合併高血圧の治療を中心に概説する。



PROGRESS, brain attack, ACCESS, MOSES, 無症候性脳血管障害

### 脳血管障害急性期(図 1)

脳血管障害急性期(発症後 2 週以内)には、脳出血、脳梗塞の病型にかかわらず血圧上昇をきたすことが多いが、そのほとんどが 1~2 週で発症前のレベルまで自然下降するため原則として積極的な降圧療法は行わない<sup>3)</sup>。この急性期の昇圧機序としては脳卒中発症に伴うストレスや頭蓋内圧亢進に対する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇などがかわるとされており、むしろ脳浮腫の治療や鎮静などにより昇圧要因の除去をはかる必要がある。また、脳血流自動調節能の障害のために、降圧により脳血流低下をきたしやすいためその理由とされている。ただし、脳出血の超急性期(発症 3~6 時間以内)では血腫の増大や再出血を避ける意味で収縮期血圧で 160~180 mmHg を目標に治療前値の 80% 程度までの降圧をはかることが

望ましい<sup>3)</sup>。虚血性脳血管障害の場合も発症後 1~2 日経過しても収縮期血圧で 220 mmHg あるいは平均動脈血圧で 130 mmHg 以上の状態が続くときには降圧を考慮する必要がある<sup>3)</sup>。さらに、brain attack(脳発作)として発症 3~6 時間以内に t-PA (tissue plasminogen activator) やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施される場合には出血性脳梗塞を避けるためにより厳格な血圧コントロール(180/105 mmHg 以下)が必要とされている。ただし、これらの血圧基準は十分なエビデンスに基づくものではない<sup>4)</sup>。事実、発症 36~72 時間以内の脳梗塞患者で、収縮期血圧 200 mmHg 以上または拡張期血圧 110 mmHg 以上の例または 2 回の測定で平均の収縮期血圧が 180 mmHg 以上または 105 mmHg 以上の運動麻痺を呈する例を対象に実施された Acute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke

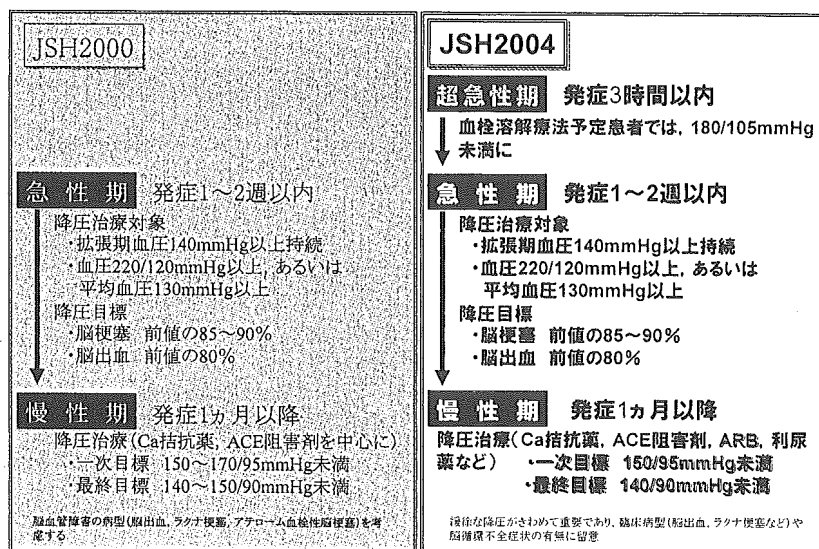


図1 臓器障害を合併する高血圧の治療：脳血管障害

Survivors (ACCESS) 研究<sup>5)</sup>を契機として急性期の脳卒中を対象とした血圧コントロールに関する多くの臨床試験が欧米で企画、実施されており<sup>6,7)</sup>、急性期脳卒中患者における血圧コントロールのあり方は今後大きく変貌することが予測される。

なお、使用薬物は速効性で投与量の調節が容易であるものが望ましい。欧米では注射用の $\alpha\beta$ 遮断薬ラベタロールやACE阻害薬エナラプリルの静脈内投与が推奨されているが、これらの薬物が販売されていないわが国ではCa拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、あるいは従来から用いられているニトログリセリンやニトロプルンドの微量点滴静注を行う。ただし、頭蓋内圧を上昇させる危険性があることに注意する。わが国ではニカルジピン、ニルバジピンなどのCa拮抗薬は“頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進”の患者には使用禁忌とされている。また、ニフェジピンカプセルの舌下投与は急激な血圧降下を引き起こす危険があるので、用いない。また、脳卒中患者の日常生活動作の改善には早期からのリハビリテーションが必要であり、ベッドサイドでのリハビリテーションを行う場合にも、それに伴う血圧の変動に留意する。

### ● 脳卒中慢性期(図1)および無症候期

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比べはるかに高率に脳卒中を発症することが知られて

おり、脳卒中の最大の危険因子である高血圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒中患者の治療上きわめて重要な問題である。わが国での後ろ向き研究の結果では脳卒中後の血圧と再発率との関係には病型による違いが顕著であり、脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には脳出血例にはみられないJカーブ現象がみられることが報告され、注目されていた<sup>3)</sup>。しかし、脳卒中既往者の降圧治療の効果について9つの臨床試験をまとめたINDANA (Individual Data ANalysis of Antihypertensive intervention trials) Project Collaboratorsによる6,752例でのメタ解析<sup>8)</sup>により降圧療法群では非降圧療法群に比べ相対危険度28%の有意な低下が示されていた。その意味で、わが国の研究者も多数参加したPROGRESS<sup>1)</sup>の結果はきわめてインパクトが大きい。

PROGRESSでは、一次評価項目である脳卒中の再発については、ペリンドプリル群(その過半数に利尿薬が投与された)ではプラセボ群に比べ28%の有意な相対リスクの低減効果が示された。また、二次評価項目についても26%の心血管系事故発症抑制効果が実証され、臨床病型別のオッズ比の検討では脳出血が0.50、虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制効果がより強いものの病型にかかわらず抑制できることが示された。また、脳卒中再発例における認知症・高度の認知機能障害<sup>9)</sup>、ADL障害や要介護状態の発現頻度も有意に

表 1 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果  
(JSH2004)

降圧薬	脳血流量	脳血流自動調節下限域	脳代謝
Ca拮抗薬	↑	↓	→
ACE阻害薬	→↑	↓	→
α遮断薬	→↑	↓	
β遮断薬	↓(↑)*	→↑(↓)*	↓
利尿薬	↓		
ARB	→↑	↓	

↑：増加・上昇，↓：減少・下降，→：不変

\*：血管拡張型β遮断薬

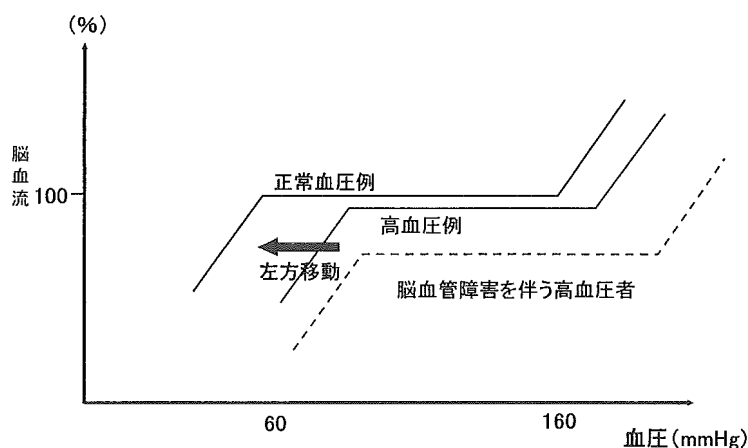


図 2 脳血流の自動調節能

高血圧や慢性期の脳血管障害例では脳血流の自動調節能曲線が右下方にシフトしており，降圧により脳血流量の低下をきたしやすくなっているが，RA系阻害薬や長時間作用型のCa拮抗薬は自動調節能曲線を正常血圧例の曲線に近づける方向にシフトさせることが明らかとなっている。

抑えられることが示された<sup>10)</sup>。さらに，虚血性脳卒中中の3つの臨床病型であるラクナ梗塞，心原性脳塞栓症，アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており，どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ23%，23%，39%の再発抑制傾向にあり，アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている<sup>11)</sup>。一方，わが国で実施されたCTサブスタディでは無症候性脳梗塞や脳萎縮の発現には両群で有意な差がなく，その発現にはエントリー時の拡張期血圧が独立したリスクとなることが明らかとされた<sup>12)</sup>。

以上の結果は，エントリー時の血圧値である147/86 mmHgから従来の治療に加えてペリンド

プリル(4 mg/day)や利尿薬であるインダパミド(2 mg/day)の追加投与により血圧を138/82 mmHg程度に持続的に降下させることにより，平均年齢64歳の患者で4～5年間で28%ものさらなる再発抑制効果が得られることを実証し，慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。したがって，ガイドラインでは降圧レベルは年齢などを考慮しながら治療開始2～3カ月後の一次目標として血圧150/95 mmHg未満とする。最終目標は脳卒中の病型にかかわらず，血圧140/90 mmHg未満が妥当であろう。なお，脳出血やラクナ梗塞では高血圧の関与が大きいため，やや低めにコントロールすることが望ましいとしている<sup>3)</sup>。なお，降圧治療は，すくなくとも2～3カ月かけて徐々に一



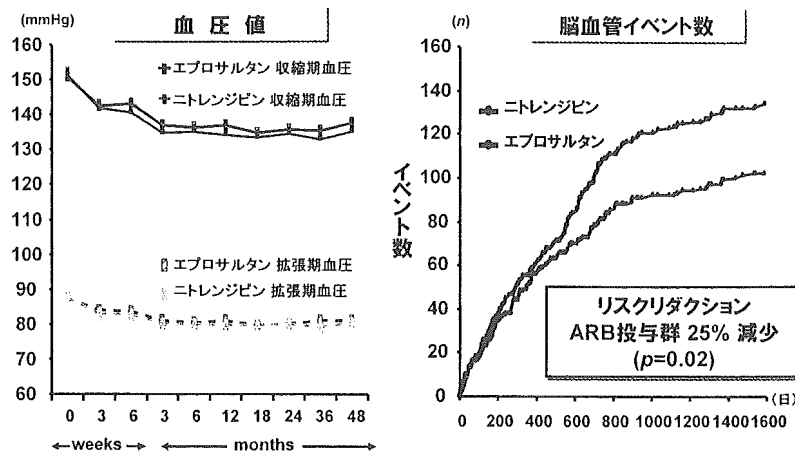


図 3 MOSES-study  
MORbidity and mortality after stroke —Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention.

次目標値まで降圧するが、治療中に、めまい、ふらつき、だるさ、頭重感、しびれ、脱力、気力低下、神経症候の増悪などを訴えた場合は降圧による脳循環不全症状の可能性があり、降圧薬の減量や変更が必要である。一次目標を安全に達成できたら、さらなる降圧の可否を決め、必要に応じて数カ月かけて最終目標のレベルまで降圧する。使用薬物は脳循環動態への影響(表 1)を考慮して選択する。脳循環の自動調節能への慢性効果(図 2)からは、PROGRESS 試験により有用性が示された ACE 阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え、脳卒中や認知症の発症予防において顕著な有効性が示唆されている ARB や長時間作用型の Ca 拮抗薬が有用と思われる。また、最近報告された MOSES (MORbidity and mortality after Stroke-Eprosartan compared with nitrendipine for Secondary prevention) 研究<sup>13)</sup>では慢性期の高血圧合併脳卒中患者を対象に ARB のエプロサルタン(わが国未発売)と Ca 拮抗薬のニトレンジピンを PROBE 方式で比較しており、両者の間に有意な血圧差がないにもかかわらず、Ca 拮抗薬群に比べ ARB 群で有意な脳卒中再発抑制効果が証明されており、ARB の降圧を超えた脳保護効果を強く示唆する結果となっている(図 3)。

なお、無症候期の脳血管障害の診断には 1997 年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準<sup>14)</sup>が用いられているが、無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値

や有用な降圧薬は原則的として脳血管障害慢性期のそれに準じる。ただし、PROGRESS の CT サブスタディの結果<sup>12)</sup>からもより十分な降圧療法が望ましいと思われる。一方、無症候性頸動脈狭窄や未破裂脳動脈瘤も高頻度に見出され、脳卒中発症の高リスク群であることが判明している<sup>2,15)</sup>。これらの病態における降圧療法の意義は確定していないが、降圧に先立ち外科的治療の適応の有無を評価しておくことが重要である<sup>2,15)</sup>。また、無症候期の病態では病態や治療に対する患者の不安も大きく、十分なインフォームドコンセントがきわめて重要である<sup>15)</sup>。

## 文献

- 1) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischemic attack. *Lancet*, 358 : 1033-1041, 2001.
- 2) 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石神重信, 脳卒中合同ガイドライン委員会 : 脳卒中治療ガイドライン 2004. 協和企画発行, 2004.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン 2004. ライフサイエンス出版, 2004.
- 4) Adams Jr, H. P. et al. : Guidelines for the management of patients with ischemic stroke. A scientific statement from the stroke council of the American Heart Association. *Stroke*, 34 : 1056-1083, 2003.
- 5) Schrader, J. et al. : The ACCESS study evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*, 34 : 1699-1703, 2003.
- 6) International Society of Hypertension Writing Group : International Society of Hypertension

- (ISH) : Statement on the management of blood pressure in acute stroke. *J. Hypertens.*, **21** : 665-672, 2003.
- 7) Blood pressure in acute stroke collaboration (BASC). Interventions for deliberating altering blood pressure in acute stroke. The Cochrane Library, Issue 3, 2003. Update Software, Oxford, 2003.
  - 8) The INDANA project collaborators : Effect of anti-hypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : Gathering the evidence. *Stroke*, **28** : 2557-2562, 1997.
  - 9) Tzourio, C. et al. : Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, **163** : 1069-1075, 2003.
  - 10) Frasen, M. et al. : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6105 patients with cerebrovascular disease : a randomized controlled trial. *Stroke*, **34** : 2333-2338, 2003.
  - 11) Chapman, N. et al. : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS trial. *Stroke*, **35** : 116-121, 2004.
  - 12) Hasegawa, Y., Yamaguchi, T., Omae, T., Woodward, M., Chalmers, J. for the PROGRESS CT Substudy Investigators : Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct : the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. *Hypertens. Res.*, **27** : 147-156, 2004.
  - 13) Schrader, J. et al. : Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention : principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, **36** : 1218-1226, 2005.
  - 14) 澤田 徹 : 無症候性脳血管障害とは——その定義と診断基準. *日本内科学会雑誌*, **86** : 725-732, 1997.
  - 15) 脳ドックの新ガイドライン作成委員会, 日本脳ドック学会 : 脳ドックのガイドライン 2003, 2003.

\* \* \*



## 特集◇高血圧の臨床

### ■ 高血圧と臓器障害

# 脳保護を考えた高血圧治療

松本 昌泰 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

Key words : 脳血管障害, 無症候性脳梗塞, 認知症

## はじめに

人口構造の高齢化の進行とともに、脳血管障害や認知症（旧痴呆症）の発症増加が懸念されており、その予防は先進諸国に共通の保健衛生上の重要課題となっている。高血圧は洋の東西を問わず脳血管障害の最大の危険因子であり、米国では世界に先駆けて脳卒中予防ガイドラインを作成、発表しているが<sup>1)2)</sup>、ここでも高血圧のコントロールがその筆頭に挙げられている。わが国では高血圧の標的臓器障害の中でも脳血管障害の頻度が最も高く、その意味で、予防効果の顕著な有効性が証明されている降圧療法の普及が望まれている。また、激増しつつある高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を合併する頻度も多く、脳卒中や脳血管性痴呆の予備軍としても注目されている。さらに、欧米で実施された高齢高血圧患者を対象とした大規模臨床試験では降圧療法により脳卒中のみならず脳血管性痴呆やアルツハイマー型痴呆の発症をも抑制し得る可能性が示唆されている。

本稿では、まず脳血管障害の主な病型と高血圧との関係を整理し、脳卒中の一次・二次予防における降圧療法の意義について、昨年公表された「高血圧治療ガイドライン2004 (JSH 2004)」<sup>3)</sup>を踏まえて解説するとともに、降圧療

法による認知症発症抑制効果をも含めた脳保護効果の可能性についても論じる。

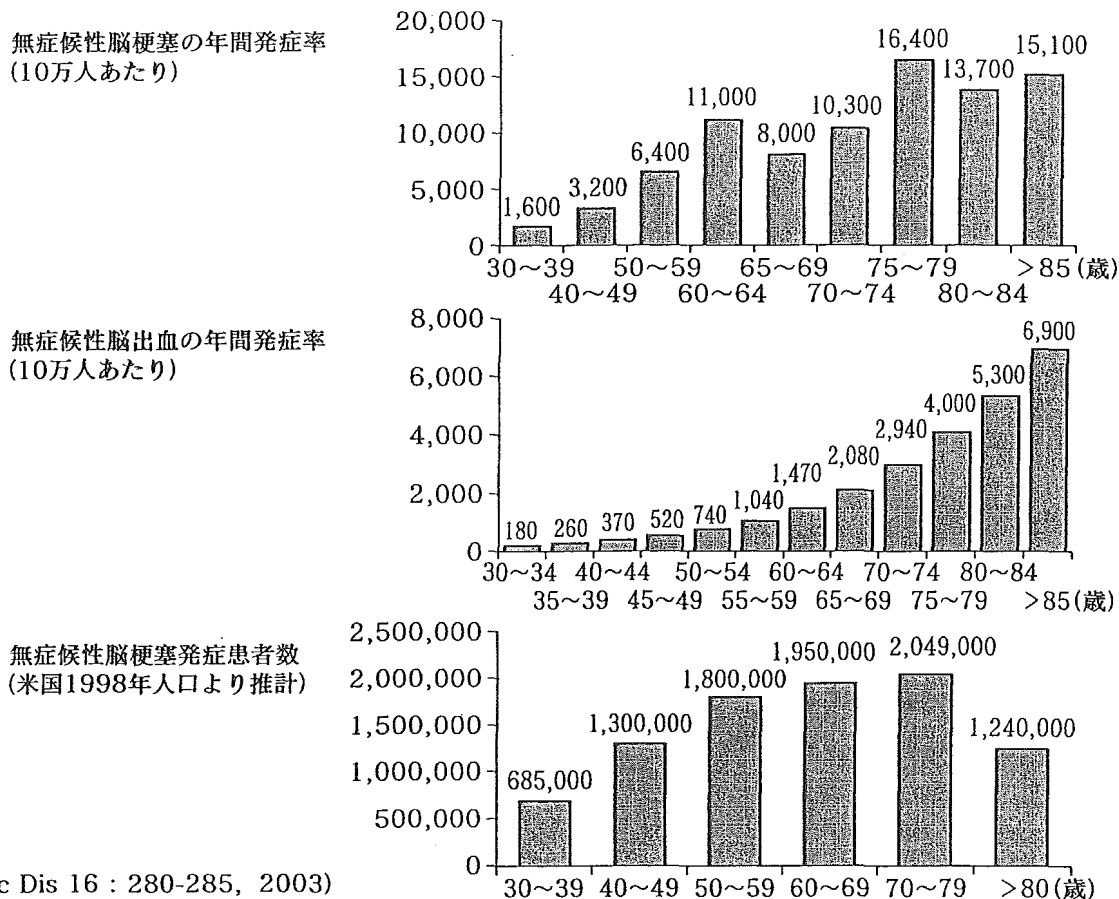
## I. 脳血管障害の分類

脳血管障害は多様な病態の総称であり、高血圧との関係を論じる際には、本来病型ごとに区別して考えなければならない。以下には、米国NINDSによる脳血管障害の分類<sup>4)</sup>に沿って、その高血圧との関連を論ずる。

### 1. 無症候性脳血管障害

CT, MRIなどの画像診断技術の進歩により、高頻度に診断されるようになった病態である<sup>5)</sup>。日米ともに1990年に発表された脳血管障害の分類(NINDS IIIおよび厚生省委託 平井班による分類)で初めて診断名として登場している。ただし、本邦における診断名はこの時点では無症候性脳梗塞のみに限られており、今日では、1997年に発表された無症候性脳血管障害の診断基準(厚生省委託 澤田班)が用いられている。無症候性脳血管障害には画像診断により脳実質病変または脳血管病変を認めるものが、区別されているが、高血圧との関連で最も注目を集めているのが、前者の大部分を占める無症候性脳梗塞である。

無症候性脳梗塞のほとんどはラクナ梗塞と同様の小梗塞であり、高血圧や加齢が最大の危険



(Cerebrovasc Dis 16 : 280-285, 2003)

図1 CHS (Cardiovascular Health Study) および ARIC (Arteriosclerosis Risk In Communities) 研究により推計された年齢層別の無症候性脳梗塞 (上段) および無症候性脳出血 (中段) の年間発症率と無症候性脳梗塞の有病者数 (下段) (文献<sup>11)</sup>より引用)。

因子となる小血管病 (small vessel disease) と考えられている。また、その存在は脳卒中発症の独立した危険因子となることが本邦ならびに欧州の研究により確定されており<sup>9)~8)</sup>、本病態への対応は今後の高血圧診療においても極めて重要と思われる。ただし、画像診断法の進歩によりこれまで脳梗塞と考えられていた病巣にヘモジデリンの沈着を認める微小出血 (microbleeds : MB と略) が少なからず存在することが明らかとされ注目を集めている<sup>9)10)</sup>。さらに欧米での検討でも無症候性脳梗塞や MB が加齢とともに極めて高頻度に存在することが推計されており (図1)、保健衛生上の喫緊の課題として浮上してきている<sup>11)</sup>。

無症候性脳梗塞については、その発症規定要因として血圧日内変動パターンとの関係が注目を集めており、夜間も高血圧状態が持続する

non-dipper 型や夜間に高度の血圧低下を示す extreme dipper 型で高頻度に見出されることが明らかとされている。

ただし、無症候性脳梗塞にも、心原性脳梗塞やアテローム血栓性脳梗塞と同様な病態と考えられる症例も少なからず報告されており、そのコントロールに際しては、症候性脳梗塞と同様にその発症要因をできるだけ究明して対処することが望まれる。さらに MB の登場は、MB の発生と血圧日内変動の関係などについての臨床研究の必要性を提供しており、MB と脳出血発症の危険度の関係の評価を含め、今後明らかにされねばならない多くの課題を突きつけるものとなっている。

## 2. 一過性脳虚血発作 (TIA)

明らかな脳の局所神経症状が発現し、24 時間以内に完全に消失するものと定義されている。

ただし通常は、数分から数10分以内に症状が完全消失し、長くても1時間以内に良くなる場合が大部分である。通常、頸動脈分岐部のアテローム動脈硬化病変に形成された壁在性血栓が剝離して微小塞栓として脳動脈を一過性に閉塞し、発症する(微小塞栓機序)。ただし、高度の狭窄や閉塞による潜在的な脳血流不全状態がある時に、脱水や血圧低下などにより、一過性に血流不全状態が強くなり症状を発現することもある(血行力学機序)。

いずれにしても、原則的に大血管病 (large vessel disease) に属する病態と考えられ、高血圧の本病態への直接的関与は少ない。ただし、患者の訴える一過性の症状のみが診断の根拠となっているため、ラクナ梗塞の発症頻度の高い本邦では、これまでのTIAの診断に軽症のラクナ梗塞が含まれていた可能性が高く、高血圧の関与が大きい small vessel disease としての側面にも留意を要する。

### 3. 脳 梗 塞

心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の3病型に分けられる。高血圧が危険因子となるのは後2者であり、アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内・外の比較的大きな動脈のアテローム硬化病変を原因とし、脳梗塞の約30%を占める。一方、ラクナ梗塞は、脳深部や脳幹を灌流する小動脈(穿通枝)の病変を基盤とした血栓性閉塞により、ラクナ症候群を呈し、脳梗塞の30~40%を占める。前者は large vessel disease、後者は small vessel disease の病態とされ、後者では高血圧の関与が最も大きく、前者では高血圧に加えて、糖尿病、高脂血症などのアテローム性動脈硬化の危険因子の関与が大きい。

### 4. 脳 出 血

高血圧性と非高血圧性に大別され、前者は好発部位により被殻出血、視床出血、橋出血、小脳出血、皮質・皮質下出血に分けられ、後者は原因疾患(動静脈奇形、アミロイドアンギオパチーなど)により分けられ、好発部位もそれぞれ異なる。高血圧性脳出血では、高血圧の持続

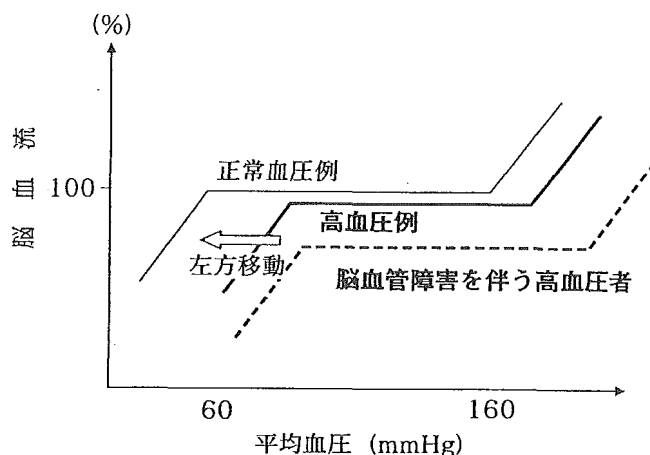


図2 脳血流の自動調節能と降圧薬の作用

高血圧や慢性期の脳血管障害例では脳血流の自動調節能曲線が右下方にシフトしており、降圧により脳血流量の低下をきたしやすくなっているが、RA系阻害薬や長時間作用型のCa拮抗薬は自動調節能曲線を正常血圧例の曲線に近づける方向にシフトさせることが明らかとなっている。

による穿通枝動脈の類線維素性壊死による微小動脈瘤の形成があり、これに血圧上昇が加わり発症すると考えられている。Small vessel diseaseに属する病態であり、脳出血に至らなかった例がラクナ梗塞を発症することも多いと考えられている。ただし、非高血圧性脳出血ではその発症に血圧の関与がほとんどないことに留意を要する。

### 5. 高血圧性脳症

脳循環の自動調節能(図2)の上限値(break-through point)を超える高血圧状態により、急性または亜急性に発症する意識障害(傾眠、昏迷など)、頭痛、視覚障害、痙攣などをきたす状態をいう。適切な治療が実施されない場合は脳出血や昏睡状態をきたし、死に至る場合もある。その病態の詳細はなお十分には解明されていないが、高度の高血圧により脳血管内皮細胞の機能不全が招来され、血液・脳関門(BBB)の破綻による透過性亢進や、浮腫、MBなどの形成に至ると考えられている<sup>12)</sup>。MRI(T2強調画像)などの画像診断により頭頂・後頭葉領域の白質に可逆性の病変が捉えられることが多く、より包括的な診断名であるhypertensive

reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (PLS) もよく用いられるようになってきている。

## 6. 脳血管性痴呆

脳血管障害が原因となって生じる認知症を総称して脳血管性痴呆という。診断基準については各種のものが提唱されているが、わが国で高頻度にみられる脳血管性痴呆の診断には California ADDTC による診断基準<sup>13)</sup>が有用である。また、脳血管性痴呆は各種病型に分類 (ICD-10) されているが、これらのうち、本邦では大脳皮質の多発性梗塞による多発性梗塞性痴呆は少なく、大脳皮質下性痴呆である Binswanger 型や多発性皮質下梗塞型などの小血管病変に伴う痴呆 (small vessel disease with dementia) が多くみられる。

多発性梗塞性痴呆は心原性脳塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞により、大脳皮質を含む多発性脳梗塞を生じ痴呆の発症に至る皮質性痴呆であり、虚血性神経症候と痴呆発症との関連が明らかである。一方、Binswanger 型痴呆は病理学的に大脳白質の広範な脱髄、皮質下の多発ラクナ、白質や深部の小動脈硬化を特徴とし、CT や MRI (T2 強調画像) 上 leukoaraiosis と総称される PVL (periventricular lucency) や PVH (periventricular hyperintensity) などの特徴的所見を呈する。

痴呆症候としては、意欲・自発性低下などの前頭葉性痴呆の病像をとることが多く、特徴的な歩行障害や尿失禁もみられる。また、多発性皮質下梗塞型痴呆は白質や基底核、視床に多発するラクナを有し、小歩症、筋強剛などのパーキンソニズム、仮性球麻痺、感情失禁などの神経症状を合併することが多い。

画像診断上は、多発性ラクナが存在し顕著な leukoaraiosis を認めないことで Binswanger 型痴呆と区別される。Small vessel disease with dementia は高血圧との関わりが大きく、その発症抑制のためには、軽度な認知機能障害の存在が報告されている無症候性脳梗塞の段階で適切な降圧療法などによりその進展を阻止す

る必要がある。

## II. 脳血管障害および認知症発症の予防

脳卒中の発症が高血圧治療により抑制できることは、すでに各種の大規模臨床試験により確認されている<sup>3)</sup>。主に成壮年者軽・中等症高血圧を対象とした臨床試験 (VA, VA-NHLBI, USPHS, Oslo, ANBPS, MRC 研究など) では、メタアナリシスにより収縮期血圧を 10 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を約 40% 抑制できることが判明しており、ほぼ疫学データより期待される効果が確認されている。また、脳血管障害を発症しやすい老年者高血圧患者を対象とした大規模臨床試験 (EWPHE, STOP-Hypertension, MRC, SHEP, MRC, Syst-Eur, Syst-China, STONE, INSIGHT, NICS-EH 研究など) の結果も報告されており、メタアナリシスにより収縮期血圧を 12~14 mmHg, 拡張期血圧を 5~6 mmHg 下降させると脳血管障害の発症を 34% 減少させ得ることが報告されている。

すなわち、脳梗塞を含む脳血管障害の 1 次予防に関しては、前記の臨床試験により降圧薬療法の有効性は実証されている<sup>3)</sup>。また、Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration (BPLT) によるメタアナリシス<sup>14)</sup>では、脳卒中発症予防に関しては降圧度が最も影響し、降圧薬としては長時間作用型の Ca 拮抗薬、ACE 阻害薬または AII 受容体拮抗薬 (ARB)、少量の降圧利尿薬などを適宜併用することにより、24 時間にわたる厳格な降圧状態を達成することが最も重要と思われる。

また、欧米における各種の追跡観察研究の結果から、高血圧が認知症発症の危険因子とされ、降圧療法による認知症発症抑制効果が以前より期待されていた。事実、高齢者高血圧患者を対象として利尿薬や  $\beta$  遮断薬を用いた大規模臨床試験 (SHEP, MRC など) により降圧による痴呆発症抑制に関する検討も実施されたが、これらの降圧薬による痴呆発症抑制効果は証明さ

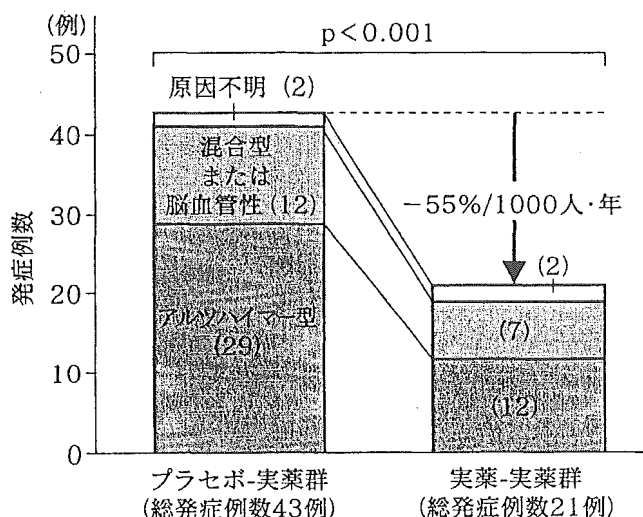
れるには至らなかった。しかしながら、その後  
に実施されたCa拮抗薬を用いたSyst-Eur試験  
およびSyst-Eur 2試験(図3)<sup>15)</sup>や最近の  
ACE阻害薬, ARBなどを用いた臨床試験  
(SCOPE<sup>16)</sup>など)では脳卒中発症の有無にか  
かわらず認知機能障害の発現や進展を有意に抑制  
する効果も報告されており, 脳血管障害や認知  
症の激増が予想されている高齢化社会におい  
て, 極めて有用な降圧薬になるものと思われる。

### III. 脳卒中急性期(図4)

脳血管障害急性期(発症後2週以内)には病  
型を問わず血圧上昇をきたすことが多いが, そ  
のほとんどが1~2週で発症前のレベルまで自  
然下降するため, 原則として積極的な降圧療法  
は行わない<sup>3)</sup>。この急性期の昇圧機序としては,  
脳卒中発症に伴うストレスや頭蓋内圧亢進に対  
する一種の防御機構としての反応性の血圧上昇  
などが関わりとされており, むしろ脳浮腫の治  
療や鎮静などにより昇圧要因の除去を図る必要  
がある。また, 脳血流自動調節能の障害のため  
に, 降圧により脳血流低下をきたしやすいこと  
もその理由とされている。

ただし, 脳出血の超急性期(発症3時間以内)  
では, 血腫の増大や再出血を避ける意味で収縮  
期血圧で160~180 mmHgを目標に治療前値の  
80%程度までの降圧を図ることが望ましい<sup>3)</sup>。  
虚血性脳血管障害の場合も, 発症後1~2日経過  
しても収縮期血圧で220 mmHgあるいは平均  
動脈血圧で130 mmHg以上の状態が続く時  
には降圧を考慮する必要がある<sup>3)</sup>。さらに, brain  
attack(脳発作)として発症3時間から6時間  
以内にt-PA(tissue plasminogen activator)  
やウロキナーゼによる血栓溶解療法が実施され  
る場合には, 出血性脳梗塞を避けるためにより  
厳格な血圧コントロール(180/105 mmHg以  
下)が必要とされている。

また, ACCESS研究<sup>18)</sup>の結果を契機として欧  
米では急性期の脳卒中を対象とした血圧コン  
トロールに関する多くの臨床試験が企画, 実施さ  
れており<sup>19)</sup>, 急性期脳卒中患者における血圧コ



(Forette F et al : Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002, より改変)

図3 Syst-Eur 2試験で示された痴呆の発症抑制効果と痴呆症のタイプ別発生数(文献<sup>15)</sup>より引用)

ントロールのあり方は今後大きく変貌することが予測される。

### IV. 脳卒中慢性期(図4)

脳卒中を既往に有する症例は有さない例に比  
しはるかに高率に脳卒中を発症することが知ら  
れており, 脳卒中の最大の危険因子である高血  
圧をいかにコントロールするかは慢性期の脳卒  
中患者の治療上極めて重要な問題である。わが  
国での後ろ向き研究の結果では脳卒中後の血圧  
と再発率との関係には, 病型による違いが顕著  
であり, 脳梗塞の再発と拡張期血圧の間には,  
脳出血例にはみられないJカーブ現象がみられ  
ることが報告され注目されていた<sup>20)</sup>。しかしな  
がら, 脳卒中既往者の降圧治療の効果について  
九つの臨床試験をまとめたINDANA (INdi  
vidual Data ANalysis of Antihypertensive  
intervention trials) Project Collaboratorsに  
よる6,752例でのメタ解析<sup>21)</sup>により, 降圧療法  
群では非降圧療法群に比し相対危険度28%の  
有意な低下が示されていた。その意味で, わが  
国の研究者も多数参加したPROGRESS (Per  
indopril Protection Against Recurrent Stroke  
Study)<sup>22)</sup>の結果は極めてインパクトが大きい。

PROGRESSでは, 1次評価項目である脳卒

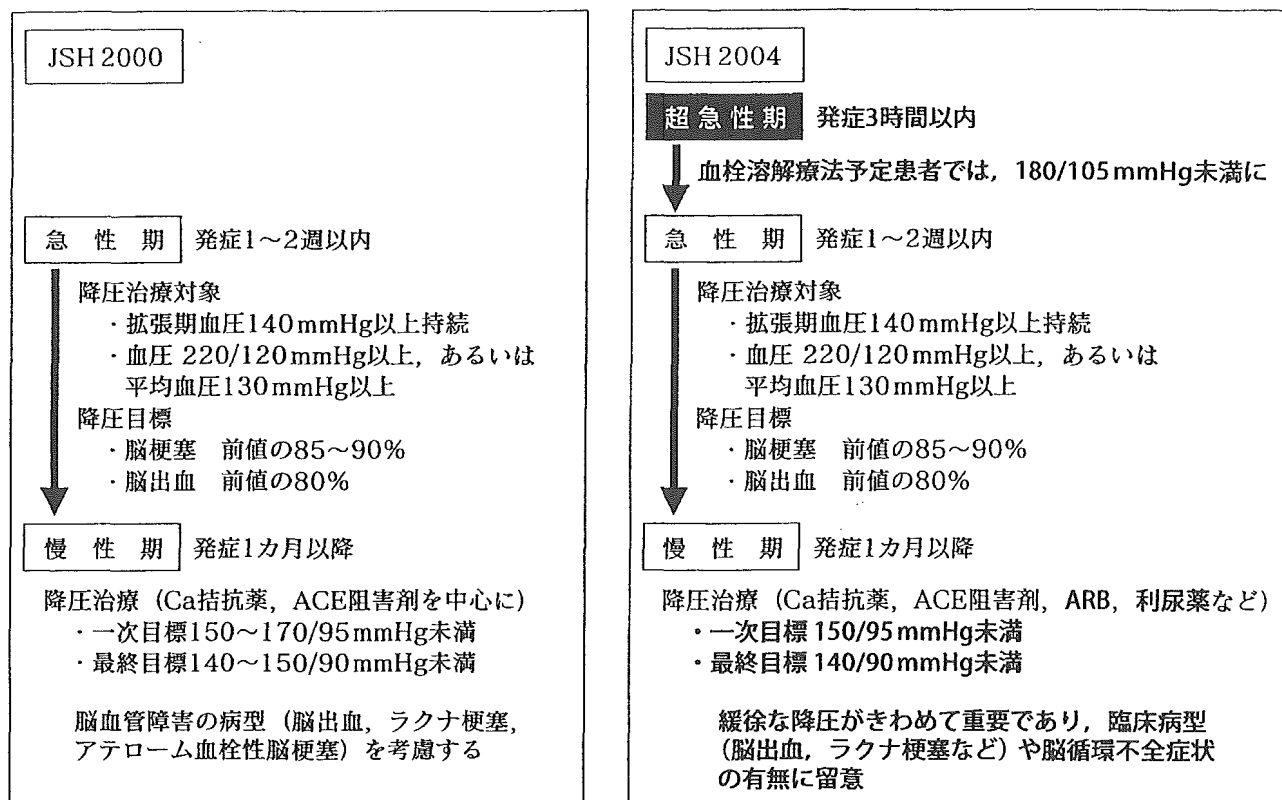


図4 脳血管障害合併高血圧治療に関する JSH 2000 と JSH 2004 の比較  
右段の太字は JSH 2000 からの変更事項を示す (文献<sup>9)</sup>および<sup>17)</sup>より引用)。

表1 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性効果

降圧薬	脳血流量	脳血流自動調節下限域	脳代謝
Ca拮抗薬	↑	↓	→
ACE阻害薬	→ ↑	↓	→
α遮断薬	→ ↑	↓	
β遮断薬	↓ (↑)*	→ ↑ (↓)*	↓
利尿薬	↓		
ARB	→ ↑	↓	

↑:増加, 上昇 ↓:減少, 下降 →:不変

\*:血管拡張型β遮断薬

(文献<sup>9)</sup>より引用)

中の再発については, ペリンドプリル群 (その過半数に利尿薬が投与された) ではプラセボ群に比し28%の有意な相対リスクの低減効果が示された。また, 2次評価項目についても26%の心血管系事故発症抑制効果が実証され, 臨床病型別のオッズ比の検討では, 脳出血が0.50, 虚血性脳卒中が0.76と脳出血例での再発抑制

効果がより強いものの病型にかかわらず抑制できることが示された。また, 脳卒中再発例における痴呆・高度の認知機能障害<sup>23)</sup>, ADL障害や要介護状態の発現頻度も有意に抑えられることが示された<sup>24)</sup>。さらに, 虚血性脳卒中の三つの臨床病型であるラクナ梗塞, 心原性脳塞栓症, アテローム血栓性脳梗塞についても検討されており, どの臨床病型の脳梗塞例についてもそれぞれ23%, 23%, 39%の再発抑制傾向にあり, アテローム血栓性脳梗塞については推計学的にも有意な抑制が得られることが明らかとされている<sup>25)</sup>。一方, わが国で実施されたCTサブスタディでは無症候性脳梗塞や脳萎縮の発現には両群で有意な差がなく, その発現にはエントリー時の拡張期血圧が独立したリスクとなることが明らかとされた<sup>26)</sup>。

以上の結果は, エントリー時の147/86mmHgからペリンドプリルや降圧利尿薬であるインダパミドの追加投与により血圧を138/



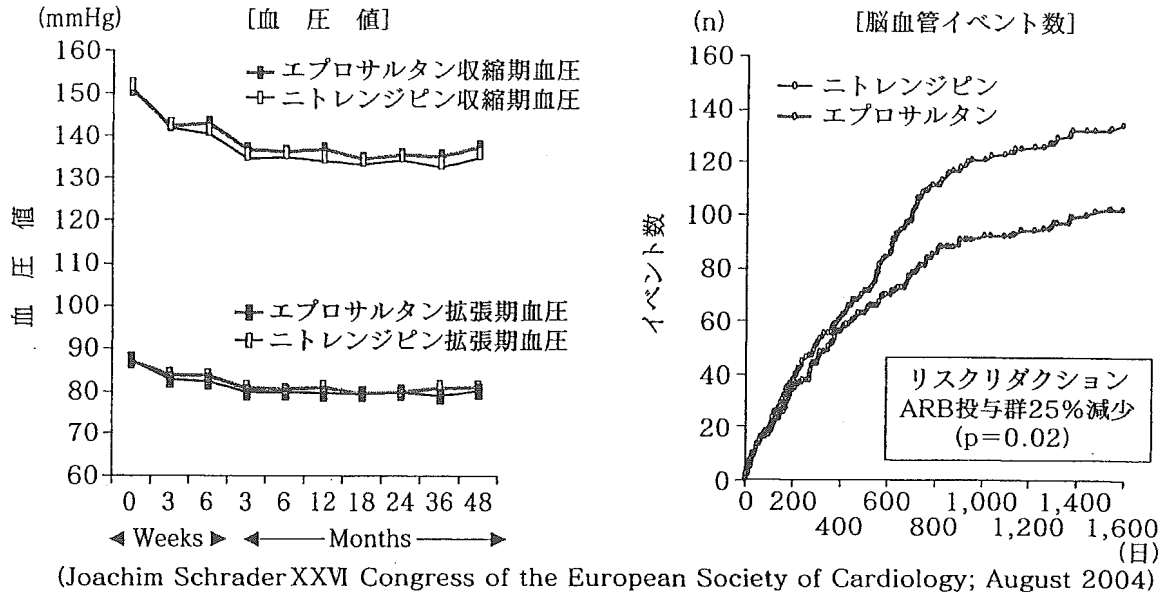


図5 MOSES 研究結果の概要 (文献<sup>27)</sup>より改変引用)

82 mmHg 程度に持続的に降下させることにより、平均年齢 64 歳の患者で 4~5 年間で 28% のさらなる再発抑制効果が得られることを実証し、慢性期の脳卒中患者における降圧の重要性を示している。したがって、ガイドラインでは、降圧レベルは、年齢等を考慮しながら、治療開始 2~3 カ月後の一次目標として血圧 150/95 mmHg 未満とする。最終目標は、脳卒中の病型にかかわらず、血圧 140/90 mmHg 未満が妥当とし、脳出血やラクナ梗塞では高血圧の関与が大きいため、やや低めにコントロールすることが望ましいとしている。

使用薬物は脳循環動態への影響 (表 1) を考慮して選択する。PROGRESS 試験により有用性が示された ACE 阻害薬および少量の降圧利尿薬に加え、脳卒中や認知症の発症予防において顕著な有効性が示唆されている ARB や長時間作用型の Ca 拮抗薬が有用と思われる。また、最近報告された MOSES (MORbidity and mortality after Stroke—Eprosartan vs nitrendipine for Secondary prevention) 研究<sup>27)</sup>では慢性期の高血圧合併脳卒中患者を対象に ARB のエプロサルタン (本邦未発売) と Ca 拮抗薬のニトレンジピンを PROBE 方式で比較しており、両者の間に有意な血圧差がないにもかかわらず、Ca

拮抗薬群に比し ARB 群で有意な脳卒中再発抑制効果が証明されており、ARB の降圧を超えた脳保護効果を強く示唆する結果となっている (図 5)。なお、無症候性脳梗塞や脳出血を合併する高血圧患者の降圧療法における目標血圧値や有用な降圧薬は原則的として、脳血管障害慢性期のそれに準ずるが、PROGRESS の CT サブスタディーの結果<sup>26)</sup>からもより十分な降圧療法が望ましい。

### おわりに

Brain attack 時代の到来とともに脳卒中急性期治療は様変わりしつつある。しかしながら、今日も最も有効な治療が脳卒中発症や再発の予防にあることには変わりがない。その意味で降圧療法の果たす役割は極めて大きく、heart failure に対応する brain failure ともいえる認知機能障害や認知症の発症予防についても降圧療法の果たす役割が大きいことを実証する数々の臨床試験結果の公表は、高血圧性臓器障害の中でも脳の臓器障害の割合が最も多い本邦や東洋人にとっても極めて意義深いものと思われる。

## 文 献

- 1) NSA's Stroke Prevention Advisory Board : J Stroke Cerebrovasc Dis 7 : 162-164, 1998.
- 2) Gorelick PB, Sacco RL, Smith DB et al : Prevention of a first stroke : a review of guidelines and a multidisciplinary consensus statement from the National Stroke Association. JAMA 281 : 1112-1120, 1999.
- 3) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2004, ライフサイエンス出版, 2004.
- 4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee. Stroke 21 : 637-676, 1990.
- 5) 小林祥泰 他編 : 変貌する脳卒中, メディカルレビュー社, 1998.
- 6) Kobayashi S, Okada K, Koide H et al : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 28 : 1932-1939, 1997.
- 7) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ et al : Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population : the Rotterdam Scan Study. Stroke 34 : 1126-1129, 2003.
- 8) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al : Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med 348 : 1215-1222, 2003.
- 9) Naka H, Nomura E, Wakabayashi S et al : Frequency of asymptomatic microbleeds on T2\*-weighted MR images of patients with recurrent stroke : association with combination of stroke subtypes and leukoaraiosis. Am J Neuroradiol 25 : 714-719, 2004.
- 10) Kinoshita T, Okudera T, Tamura H et al : Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2\*-weighted MRI. Stroke 36 : 1646-1650, 2000.
- 11) Leary MC, Saver JL : Annual incidence of first silent stroke in the United States : A preliminary estimates. Cerebrovasc Dis 16 : 280-285, 2003.
- 12) Vaughan CJ, Delanty N : Lancet 356 : 411-417, 2000.
- 13) Chui HC et al : Neurology 42 : 473-480, 1992.
- 14) Turnbull F, Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration : Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events : results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 362 : 1527-1535, 2003.
- 15) Forette F, Seux ML, Staessen JA et al : The prevention of dementia with antihypertensive treatment : new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Intern Med 162 : 2046-2052, 2002.
- 16) Lithell H, Hansson L, Skoog I et al : The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) principal results of a randomized double-blind intervention trial. J Hypertens 21 : 875-876, 2003.
- 17) 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会 : 高血圧治療ガイドライン2000年版 (JSH 2000), 日本高血圧学会, 東京, 2000.
- 18) Schrader J, Luders S, Kulschewski A et al : The ACCESS Study : evaluation of Acute Candesartan Cilxetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 34 : 1699-1703, 2003.
- 19) International Society of Hypertension Writing Group : International Society of Hypertension (ISH) : Statement on the management of blood pressure in acute stroke. J Hypertens 21 : 665-672, 2003.
- 20) 入江克美, 井林雪郎 : 降圧薬治療は脳卒中の再発予防にも有効か? EBM ジャーナル 2 : 296-302, 2001.
- 21) The INDANA project collaborators : Effect of antihypertensive treatment in patients having already suffered from stroke : Gathering the evidence. Stroke 28 : 2557-2562, 1997.
- 22) PROGRESS Collaborative Group : Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358 : 1033-1041, 2001.
- 23) Tzourio C, Anderson C, Chapman N et al : Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Arch Intern Med 163 : 1069-1075, 2003.
- 24) Frasen M, Anderson C, Chalmers J et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on disability and dependency in 6,105 patients with cerebrovascular disease : a randomized controlled trial. Stroke 34 : 2333-2338, 2003.
- 25) Chapman N, Huxley R, Anderson C et al : Effects of a perindopril-based blood pressure-lowering regimen on the risk of recurrent stroke according to stroke subtype and medical history. The PROGRESS trial. Stroke 35 : 116-121, 2004.
- 26) Hasegawa Y, Yamaguchi T, Omae T, for the PROGRESS CT Substudy Investigators : Effects of perindopril-based blood pressure lowering and of patient characteristics on the progression of silent brain infarct : the perindopril protection against recurrent stroke study (PROGRESS) CT Substudy in Japan. Hypertens Res 27 : 147-156, 2004.
- 27) <http://www.moses-study.com/>

\* \* \*

# 脳血管障害合併高血圧における降圧薬の使い方

松本昌泰\*

## Summary

人口構造の高齢化の進行とともに、脳卒中や認知症(旧痴呆症)の発症増加が懸念されており、その予防は先進諸国に共通の保健衛生上の重要課題となっている。その意味で、予防効果の顕著な有効性が証明されている降圧療法の普及が望まれている。昨年公表された「高血圧治療ガイドライン2004(JSH2004)」でも脳血管障害合併例における降圧療法は再発予防や認知症発症予防の要となる治療法であることが強調されている。

## はじめに

本邦では、高血圧性臓器障害に占める脳血管障害の頻度が高く、人口構造の高齢化の進行と相まって、脳血管障害を合併する高血圧患者を診療する機会は今後益々多くなるものと懸念される。その意味で、脳血管障害既往患者を対象に、降圧療法の再発予防効果を検討した初めての本格的な大規模臨床試験であるPROGRESS(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study)試験<sup>1)</sup>の意義は極めて大きい。一方、高齢高血圧患者では無症候性脳血管障害を高率に合併することが知られており、無症候性脳血管障害を合併する高血圧患者の降圧療法のあり方も極めて重要な課題である。また、超急性期における脳梗塞の血栓溶解療法が欧米を中心に定着した医療になるにつれ、急性期における降圧療法のあり方も重要な臨床的課題となっており、脳卒中治療ガイドライン2004<sup>2)</sup>でも取り上げられている。本稿では昨年暮れにまとめられた高血圧治療ガイドライン2004 (JSH2004)<sup>3)</sup>の脳血管障害合併高血圧の治療につきその概略を解説する。

## I. 急性期(図1)

脳卒中発症1～2週間以内の急性期には、脳出血、脳梗塞の病型にかかわらず血圧は高値を示す。この発症に伴う血圧上昇は、ストレス、尿閉、頭痛、脳組織の虚血、浮腫や血腫による頭蓋内圧亢進などの生体反応によると考えられる。多くの例では安静、導尿、痛みのコントロール、脳浮腫の治療によって、降圧薬の投与なしに数日以内に降圧する<sup>4)</sup>。

高血圧に伴い脳血流自動調節域は右方へ偏位しているが、脳卒中急性期には自動調節自体が消失し、わずかな血圧の下降によっても脳血流は低下する。すなわち、降圧によって病巣部およびその周辺のペナンプラ領域(血流の回復により機能回復が期待できる可逆的障害の領域)の局所脳血流はさらに低下し、病巣(梗塞)の増大をきたす可能性がある<sup>5)</sup>。なお、虚血部は血管麻痺(vasoparalysis)の状態にあるために、血管拡張作用を有する薬物は健常部の血管のみ拡張し、病巣部の血流は逆に減少する、いわゆる脳内盗血現象(intracerebral steal)を生ずることがある。これらのことより、脳卒中急性期には積極的な降圧治療は原則と

\*Masayasu MATSUMOTO : 広島大学大学院病態探究医科学脳神経内科

(0388-7332/05/¥180/論文/JCLS)

して行わない<sup>3)</sup>。

しかし、著しく血圧が高い場合は脳卒中急性期であっても降圧治療を行うが、どの血圧レベルから降圧治療を開始するかについては正確な成績がないのが現状である<sup>3)</sup>。さらに、発症直後の降圧治療は、高血圧性脳症やクモ膜下出血が強く疑われる場合以外は、適確な病型診断を行ったうえで、神経症候を頻回に観察しつつ慎重に行う必要がある。血圧は、5分以上の間隔をおいて2回測定し、拡張期血圧140mmHg以上が持続する場合には、静注製剤によって緊急降圧を開始する<sup>3)</sup>。拡張期血圧140mmHg以下の場合には、一応の安静が得られた後に、20分以上の間隔をおいて少なくとも2回の測定を行い、脳梗塞では、血圧220/120mmHg以上、あるいは平均血圧130mmHg以上のいずれかを満たす場合に、降圧治療を行う<sup>3)</sup>。ただし、この基準は十分なエビデンスに基づくものではない。事実、発症36から72時間以内の脳梗塞患者で、収縮期血圧200mmHg以上または拡張期血圧110mmHg以上の例または2回の測定で平均の収

縮期血圧が180mmHg以上または105mmHg以上の運動麻痺を呈する例を対象に1週間にわたりARBのカンデサルタンによる治療を実施したAcute Candesartan Cilexetil Evaluation in Stroke Survivors (ACCESS)<sup>6)</sup>では、一次エンドポイントの脳卒中の予後には有意な差がなかったものの、二次エンドポイントである一年後の死亡率や血管イベントの発症をプラセボ投与群に比し有意に低下(相対危険度を48%低下)させる効果が示され注目されている。ACCESSは限られた脳梗塞病型(ラクナ梗塞が主体と考えられる)での比較的少数例での検討結果であるが、脳梗塞急性期の降圧療法について臨床試験を企画実施することの重要性を示している。

なお、発症後3時間以内の超急性期に組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA)の静注による血栓溶解療法(わが国では保険適応外)の実施が予定される患者では、収縮期血圧180mmHg以上または拡張期血圧105mmHg以上の場合に静脈投与による降圧治療が必要とされており、治療中や治

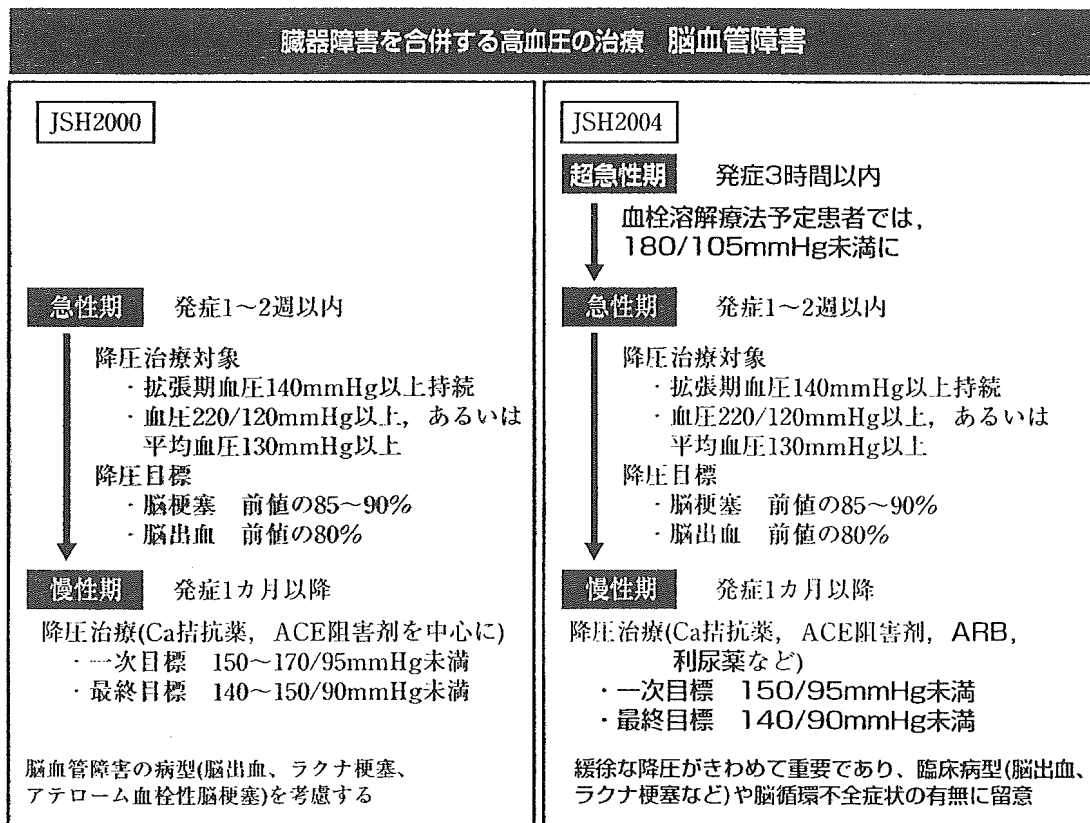


図1 脳血管障害合併高血圧治療に関するJSH2000とJSH2004の比較(右表の太字はJSH2000からの変更事項を示す)