

脳血管障害と高血圧

井林, 雪郎
九州大学大学院医学研究院病態機能内科学助教授

<https://doi.org/10.15017/7217561>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (9), pp.167-171, 2002-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



解 説

脳血管障害と高血圧

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

高血圧は、壮年から老年にかけてみられる脳血管障害の危険因子の中でも、現在我々が知り得る範囲で、ワーストワンの因子であることは周知の通りである。1990年代前半に、欧米諸国を中心に高齢高血圧患者を対象とした「長期降圧治療と心・脳血管障害発症予防」に関する数々の大規模臨床試験の成績が発表され、久山町の臨床疫学データからも、今や高血圧の適切な予防ないし治療が脳血管障害発症率を著しく減少させること（一次予防）は常識となった。

さて、既に脳卒中を発症したことのある、しかも血圧の高い患者さんにおける降圧治療（二次予防）については、残念ながら上記の一次予防の如き多数例でのエビデンスに基づいた成績は、従来ほとんど報告されていなかった。しかし昨年、我が国を含む世界の10ヶ国、計172施設が参加した大規模臨床試験PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) の成績が発表され、脳卒中の二次予防に関しても従来の常識に反して、血圧は低めにコントロールすべきとの結果が出され注目を集めている。

本稿では、高血圧そのものと実験的脳虚血、脳血管の形態や機能変化、脳循環代謝障害、高次脳機能などに関する病態について簡単に触れ、次に脳血管障害と降圧治療の実際について私見を交えて述べてみたい。

高血圧あるいは降圧治療と脳循環代謝

従来より、高血圧患者の脳血流量自体は正常血圧者のそれと何等変わらないと考えられていた。しかし、1981年に第二内科脳循環研究室に配属の後、高血圧自然発症ラット(SHR)の血圧値と脳血流量についての研究を開始して間もなく、かかる定説に疑問が生じたのである。すなわち、SHRの安静時脳血流量の蓄積データから、ラットの血圧レベルと頭頂葉皮質血流量との関係には有意な負の相関があり、しかも高血圧条件下で低下していた脳血流量が長期降圧治療によって充分元に戻りうる事が判明した。さらに高血圧の持続によって、中等大の脳軟膜動脈の中膜肥厚は顕著となり、適切な降圧治療でかかる壁肥厚が改善することが示された(Stroke 17, 1986)。当時この現象に、動脈壁のremodelingが一部関与していたことなど知る由もなかった(数年後に脳血管のremodelingの概念がIowa大学内科のBaumbachらのグループにより発表された)。その後、ラットで認められた“血圧値と脳血流量との関係”は、高血圧患者を対象としたポジトロンCTによる当教室の臨床研究でも確認された。血圧が高くなるにつれ、ヒトでも脳血流量は漸減するが、その分、動脈血液から酸素を脳組織内に取り込む率(酸素摂取率)が増加して、全体としてみた場合の脳酸素消費量、すなわち脳酸素代謝率はほぼ一定に維持されることも同時に観察された。

最近頻用されるようになった長時間作用型Ca拮抗薬やアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬をSHRに長期間経口投与させ、その生存率、8方放射状迷路装置を使つての学習記憶行動、さらには脳局所におけるグルコース代謝率を観察したところ、非降圧の対照SHR群や正常血圧ラット(WKY)群に比べ、以下の興味ある諸結果が得られた。すなわち、

Setsuro IBAYASHI

Department of Medicine and Clinical Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

- 1) SHR 降圧治療群では、20 ケ月齢を越えても WKY 群と同様 9 割以上が生存したが、非降圧 SHR 群では 3～4 割しか生き残らない。
- 2) 長期降圧治療により、SHR 降圧治療群の学習記憶行動は若年の WKY 群と同程度に改善する。
- 3) 長期降圧治療により、SHR 降圧治療群の脳局所グルコース代謝率は若年の WKY 群と同様に保たれる。

かかるデータより、高血圧に伴う脳動脈硬化の進展、脳循環代謝障害、高次脳機能の低下（痴呆化）を予防するには、早期からの適切な降圧治療が極めて有用であることが示唆された。

降圧治療と脳卒中発症（一次）予防

久山町研究などでも明らかな通り、血圧値（収縮期血圧、拡張期血圧）の上昇に連れて、脳卒中（脳出血、脳梗塞）の発症率は男女ともに高くなる。高齢高血圧患者の心・脳血管障害発症に target を絞った降圧治療効果（一次予防）に関する成績をみると、軒並み、とくに脳卒中の発症抑制が顕著であるが、これらの試験では降圧薬として利尿薬や β 遮断薬が使われた。ところが、最近の長時間作用型 Ca 拮抗薬を用いた血管合併症予防臨床試験の結果では、さらに有効な成績が確認されている（STONE study では脳卒中発症の相対危険が 0.43, Syst-Eur trial では 0.58, Syst-China trial では 0.62 に減少）。また HOT study によれば、脳卒中発症予防のための至適血圧は 142/80>mmHg であろうと発表された（必ずしも J-curve 現象とは明言していない）。さらに ACE 阻害薬やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の長期投与についても、降圧作用の他に内皮機能改善や抗動脈硬化作用などの影響が考えられるものの、結果的に著明な脳卒中発症予防効果が報告されつつある。

脳卒中急性期における脳循環動態

脳卒中患者の多くは高血圧を有しており、急性期には血圧はさらに上昇する。頭蓋内圧亢進による昇圧中枢の刺激、カテコールアミン分泌増加などが一因と考えられるが、1 週間程度で血圧は自然かつ有意に下降することが多い。正常血圧者では平均血圧 60～150 mmHg の間に脳血流自動調節能があるが、高血圧患者では自動調節の上限・下限域ともに高い血圧レベルに偏位している。脳卒中急性期にはこれに dysautoregulation も加わっており、不用意な降圧で脳虚血が助長されるので注意を要する。脳梗塞巣の周辺は、脳血流自動調節能の障害、脳血流量と酸素代謝の不一致（misery perfusion syndrome）、傷害された脳血管の CO₂ 反応性の低下などが存在するものの、まだ回復可能な領域（ischemic penumbra）が一部残存すると考えられている。急性期においては、この penumbra 領域をいかに救うかが、血圧管理の面からみても重要な課題である。

臨床病型別の急性期血圧管理

1. 脳梗塞

急性期虚血性脳血管障害治療ガイドライン（1994 年）によると、原則として降圧は禁忌、例外的に緊急降圧が必要な状況として、収縮期血圧が 220 mmHg あるいは平均血圧が 130 mmHg を越える場合、大動脈解離や急性心筋梗塞などを合併している場合としている。また、出血性梗塞、増悪する脳浮腫、高血圧性脳症や血栓溶解療法後には緩やかな降圧が必要となる。

①アテローム血栓性脳梗塞

頸動脈や主幹脳動脈の狭窄性病変を有する例が少なくなく、降圧療法に伴う症状増悪の危険性が高い。責任血管支配領域下流に広汎な血流低下が起こるものの、酸素摂取率の上昇や側副血行によりいわゆる penumbra 領域が存在しており、急性期の過度の降圧は脳灌流圧ひいては脳血流量を閾値以下に低下させ梗塞巣を拡大させる危険性がある。このタイプの梗塞では急性期の安易な降圧は控えるべきである。降圧がどうしても必要な場合でも、発症後平均血圧のせいぜい 85-90%程度にとどめるのが望ましい。

②ラクナ梗塞

単一穿通枝動脈の血管壊死が原因で、その発症には高血圧の関与が大きい。頭蓋内圧亢進の可能性は低く penumbra 領域も比較的狭いと推測される。病理学的には高血圧性脳出血と同様との観点に立てば、極端に高い血圧を放置するには問題があるが、実際の臨床ではアテローム血栓性脳梗塞との判別が困難な例や主幹脳動脈に狭窄性病変を有する例などもあり、発症当初は積極的降圧をしないことが多い。

③心原性脳塞栓症

心臓からの栓子が脳動脈を突然閉塞し生じる梗塞で、原因疾患としては高齢者の心房細動が多い。本病型に特有な病態として出血性梗塞があるが、梗塞巣の大半を占める塊状出血や神経症候が動揺ないし増悪する症例に対しては、個々の病態に応じた降圧治療を行う。近年、米国では発症 3 時間以内の脳梗塞に対する t-PA (tissue plasminogen activator) の点滴静注の有効性が確認された。AHA 1996 年の血圧治療指針をみると、t-PA 投与開始後 24 時間以内には収縮期血圧 180 mmHg 未満、拡張期血圧 105 mmHg 未満に維持するよう規定されている。本邦でも近い将来、積極的な血栓溶解療法が認可される可能性があり、出血性梗塞を起こしやすい心原性脳塞栓症で同療法を行う際には、AHA 指針に準じた厳しい血圧管理が必要となろう。

2. 脳出血

脳出血患者の急性期至適血圧管理については、降圧薬使用前血圧値の 80% 前後あるいは発症前血圧レベルを降圧目標とすることが多い。とくに発症 6 時間頃までの血圧上昇は血腫拡大や脳浮腫悪化の原因となるので、積極的な降圧が必要という意見がある一方で、降圧治療による二次的な脳循環障害の危険性も指摘されている。脳出血治療ガイドライン(1999 年)では、高血圧の既往がある場合は平均血圧で 130 mmHg (収縮期血圧で 180 mmHg) 以下に保つことが推奨されているが、血腫周囲の脳血流自動調節下限域の面から検討したポジトロン CT による最近の成績では、平均血圧で 110 mmHg 台 (前値の 80% 程度) までなら降圧しても脳血流量は減少しないとしている。

3. くも膜下出血

大半は脳動脈瘤破裂によるもので、脳血管障害の中ではもっとも迅速な対応を必要とする。脳動脈瘤クリッピング前の急性期に対しては、再破裂防止のために、通常、収縮期血圧で 120~140 mmHg 程度の積極的降圧を目標とする。

降圧薬の選択

AHA の治療指針では、注射用降圧薬として α_1 ・ β 遮断薬 (labetalol) および ACE 阻害薬 (enalapril) が推奨されているが、我が国では内服薬でしか発売されていない。降圧効果が期待できる本邦の注射薬としては、sodium nitroprusside, nitroglycerin, Ca 拮抗薬の nicardipine, diltiazem などの持続静注が有用と考えられる。従来頻用されてきた nifedipine の舌下投与は、急激な降圧を引き起こすことがあり原則禁忌とされている。

降圧治療と脳卒中再発 (二次) 予防

発症後 1 ヶ月以上経過すると、脳循環の自動調節能も多くは回復し再発予防が重要となる。再発予防に対する降圧治療の効果は一次予防に比較すると少なく、中にはその有用性に否定的な意見さえ存在していた。本邦の後向き研究では過降圧による再発率の上昇、すなわち J カープ現象の存在が報告され、脳梗塞の場合には緩徐な降圧と同時に、降圧目標値は 140/80 mmHg 台程度という発表がなされていた (Stroke 24, 1993)。我々の関連施設を中心に、慢性期脳卒中患者の血圧コントロールレベルを検討してみたが、降圧薬の種類や組み合わせを問わず、概ね 140/80 mmHg 台に治療されていた。かかる状況下で、昨年 6 月に前述の PROGRESS 試験の結果が報告された (Lancet 358, 2001)。本試験は欧州・東アジア・オセアニアの 10 ヶ国における脳血管障害既往例 (6,105 例) を対象に、「perindopril (単独または indapamide 併用) 群」と「placebo 群」に無作為割り付けを行い、平均 4 年間追跡したものである。血圧は 9/4 mmHg 下降し、placebo 群 (3,054 例) では 420 例の再発に対し実薬群 (3,051 例) では 307 例であり、実に 28% の脳

血管障害の減少が認められた($p < 0.0001$)。その内訳は脳梗塞 24%, 脳出血 48%と、効果は脳出血のほうが大きかったが、重症度や脳梗塞の各病型別の検討でも実薬群の抑制効果が明らかとなった。本試験は高血圧の有無に関わらず脳卒中既往症例がエントリーされたが、高血圧例(140/90 mmHg 以上)で 33%, 正常血圧例で 32%と、いずれも有意に抑制効果が認められた点が注目される。このことは、脳卒中既往例であれば降圧することで再発率は減少し、従来考えられていたよりもはるかに厳格な血圧のコントロール(130/80 mmHg 台)が必要であることを示している。ただ注意すべきは、とくに内頸動脈や中大脳動脈などの主幹動脈に動脈硬化性高度狭窄病変や閉塞を有する症例では、脳血流自動調節能が障害されていることを十分に考慮に入れて、慢性期といえども決して急激あるいは過度の降圧を計ってはいけないことであろう。降圧開始の際には、脳卒中患者における脳血流自動調節能の変化(図)を念頭に置き、QOL の低下や医原性合併症を起こさないように、緩徐かつ無理のない血圧管理を行うことが肝要であり、個々のケースに応じた注意がやはり必要と思われる。

降圧薬としては、ACE 阻害薬や長時間作用型 Ca 拮抗薬ばかりでなく、最近発売された一部のアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の長期投与も、脳血流自動調節能の下限域を低い血圧レベルに偏位させることが動物実験で示されている(未発表)。

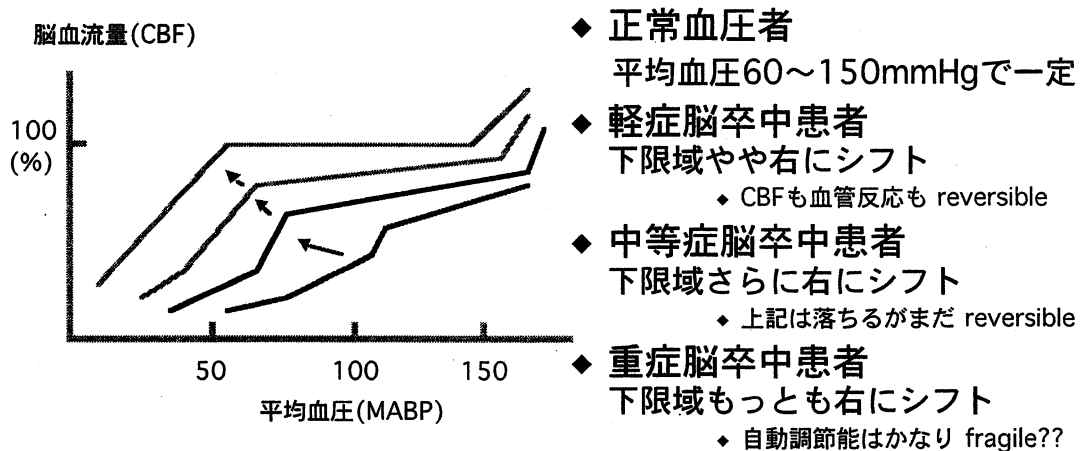


図 長期降圧治療と脳卒中患者の脳血流自動調節能の変化
正常血圧者では平均血圧 60~150 mmHg の間に脳血流自動調節能があるが、高血圧を伴う脳卒中患者では自動調節の上限・下限域ともに高い血圧レベルに偏位している。長期降圧治療により自動調節能は徐々に戻るが、急激あるいは過度の降圧を計ると危険である。

おわりに

高血圧と脳循環代謝、さらには脳血管障害の一次・二次予防に関する降圧治療の現状や考え方について簡単に述べた。最後に、脳血管障害を合併する高血圧症治療のポイントをアルファベットを振って敢えてまとめてみると、「Autoregulation を考慮に入れて、Blood pressure を下げすぎず、CBF を減らさないような、Drugs で降圧、そして Evidence に基づいた Follow up が重要」ということになるであろう。

文 献

- 1) Adams HP, Brott TG and Crowell RM, et al: Guideline for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke 25: 1901-1914, 1994.
- 2) Adams HP, Brott TG and Furlan AJ, et al: Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. Circulation 94: 1167-1174, 1996.
- 3) Broderick JP, Adams HP and Barsan W, et al: Guidelines for the management of spontaneous intracere-

- ebral hemorrhage. Stroke 30 : 905-915, 1999.
- 4) Ibayashi S, Ogata J and Sadoshima S, et al. : The effect of long-term antihypertensive treatment on medial hypertrophy of cerebral arteries in spontaneously hypertensive rats. Stroke 17 : 515-519, 1986.
 - 5) Irie K, Yamaguchi T and Minematsu K, et al : The J-curve phenomenon in stroke recurrence. Stroke 24 : 1844-1849, 1993.
 - 6) LIFE Study Group : Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE) : a randomised trial against atenolol. Lancet 359 : 995-1003, 2002.
 - 7) PROGRESS Collaborative Group : Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 358 : 1033-1041, 2001.