

高血圧症を合併した症候性脳主幹動脈閉塞狭窄病変に対する 降圧療法の影響：脳血流 SPECT による脳循環の検討

佐浦宏明¹、小笠原邦昭¹、斎藤秀夫¹、吉田浩二¹、
寺崎一典²、小林正和¹、吉田研二¹、小川 彰¹

¹岩手医科大学附属病院脳神経外科
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロトンセンター
020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢留が森 348-58

1 背景

高血圧症を有した患者に1剤の降圧剤で十分な降圧効果が得られない場合、2剤以上の多剤降圧療法を考慮すべきである。実際に、多剤降圧療法により強力な降圧効果が得られる¹⁾。降圧剤の中の Angiotensin receptor blocker (ARB) は脳血管拡張作用があり、ラットを用いた実験では cerebral blood flow (CBF) の正常化が報告されている²⁾。さらに、脳虚血後4週間の ARB 内服により CBF が上昇することも報告されている³⁾。また、利尿剤は循環血液量の減少により降圧を得ることができる。Hydrochlorothiazide は細胞外液、間質液の減少により心拍出量を減少させる⁴⁾。thiazide-type の利尿剤は血液の粘性、hematocrit を上昇させる効果があり⁵⁻⁸⁾、脳循環の低下を引き起こす可能性が考えられる。しかしながら、ARB と thiazide-type の利尿剤の併用による脳循環への影響は今まで報告されていない。

一方、Single-photon emission computed tomography (SPECT) にて acetazolamide を用いることにより cerebrovascular reactivity (CVR) が算出できる。CVR の低下は脳虚血発作再発の危険因子とされている^{9,10)}。

そこで今回我々は、症候性脳主幹動脈閉塞狭窄病変により脳循環が低下しており、さらに ARB 抵抗性高血圧を有した患者において、ARB と利尿剤の合剤であるロサルタン/ヒドロクロロチアジド(商品名:プレミネント)に切り替え投与を行ったことで脳循環にどのような影響を与えるか検討した。

2 対象

対象は20歳以上の magnetic resonance angiography あるいは脳血管撮影で、一側性または両側性の狭窄(≥70%)または閉塞病変を内頸動脈(internal carotid artery: ICA)あるいは中大脳動脈(middle cerebral artery: MCA)に認めた18例とした。これらの対象は最後の脳虚血発作から8週経過しており、ARBであるロサルタン効果不十分の高血圧症かつ脳血流 SPECT において CVR が中程度低下しているものとした。

3 方法

本研究における降圧剤の投与の流れは、まず最後の脳虚血発作より 8 週は降圧剤投与を行わず、脳虚血発作 8 週後の収縮期血圧が 140mmHg 以上、あるいは拡張期血圧が 90mmHg 以上の高血圧症を認めた患者に対しロサルタン 25mg の内服を開始した。その 2 週後に降圧効果が得られなかった患者に対しロサルタンを 50mg に増量した。さらに 4 週後に降圧効果が得られなかった患者をロサルタン抵抗性と判断し、プレミネントに切り替え投与を行った。

[¹²³I]N-isopropyl-p-iodoamphetamine(IMP)SPECT を用いて脳血流量を測定した。安静時脳血流量および acetazolamide 負荷時脳血流量を、それぞれプレミネント投与前と投与後 12 週に測定した。SPECT 画像は、全例で three-dimensional stereotaxic regions of interest template(3D-SRT)を用いて脳を解剖学的に標準化し、MCA 領域を関心領域とした(Fig.1)。MCA 領域の CBF を病変側、反対側大脳半球でそれぞれ測定した。CVR は、 $CVR(\%) = [(acetazolamide \text{ 負荷時 } CBF - \text{安静時 } CBF) / \text{安静時 } CBF] / 100$ で算出した。コントロール群として 10 名(男性 8 例、女性 2 例、平均年齢 52.3 歳(35-65 歳))に、測定間隔を 3 か月間において本研究と同様に IMP-SPECT を 2 回施行した。CBF と CVR それぞれの SD(standard deviations)を算出した。そして平均-2SD と平均-3SD 間を CVR の中程度低下と定義した。



Figure 1

4 結果

対象となった 18 例の患者背景を示す(Table.1)。18 例の患者すべてにおいて追跡期間中に新たな神経学的脱落症状およびプレミネントによる副作用を認めなかった。

本研究期間中の収縮期血圧および拡張期血圧の変化を提示する(Fig.2)。プレミネントの投与前と比較すると、プレミネント内服 12 週後では収縮期血圧、拡張期血圧ともに有意に減少した ($p < 0.001$)。次に、プレミネント投与前後での CBF の変化を示す (Fig.3)。プレミネント内服前の病変側大脳半球の CBF 平均は $30.0 \pm 4.2 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であり、内服後は $31.1 \pm 4.1 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であった。反対側大脳半球において内服前は $33.9 \pm 3.9 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ 、内服後は $35.0 \pm 4.3 \text{ ml}/100 \text{ g}/\text{min}$ であった。プレミネント内服前後で病変側および反

対側大脳半球において CBF の有意な変化は認めなかった。また、プレミネント内服前後での CVR は病変側大脳半球において、18 例中 13 例では変化がなかったものの、5 例に有意な改善が見られ、全体で CVR が $14.5 \pm 2.3\%$ から $23.6 \pm 12.0\%$ と有意な上昇を認めた ($p=0.007$)。反対側大脳半球において、CVR の有意な変化は認めなかった (Fig.4)。さらに 18 例すべての患者のうち病変側大脳半球、反対側大脳半球ともに CVR の悪化を認めたものは 1 例もなかった。次に本研究での典型例を提示する (Fig.5)。プレミネント投与開始から 12 週後に、収縮期血圧が 150mmHg から 137mmHg、拡張期血圧が 94mmHg から 79mmHg に減少した患者の脳血流 SPECT 画像を見てみると安静時 CBF は変化していないが、acetazolamide 負荷時 CBF で変化を認めプレミネント内服後に CVR が改善していた。

Table 1. Patient characteristics

Age	Gender	Body mass index	Current smoking	Excess drinking*	Diabetes mellitus	Dyslipidemia	Symptoms	Lesions on MRI	Lesions on angiography	Anti-platelet drug
67	M	26.9	Yes	No	Yes	Yes	MCS	Border zone INF	Right ICA stn	CP
47	M	25.3	No	No	No	No	TIA	None	Right MCA stn	AS
58	M	21.4	No	No	No	No	TIA	None	Left ICA ocl	CP
61	M	24.3	No	No	No	No	TIA	None	Left ICA stn	AS
68	M	27.6	No	Yes	No	Yes	MCS	Border zone INF	Left ICA ocl	CP
56	F	20.4	Yes	No	Yes	No	TIA	Border zone INF	Left MCA ocl	AS
76	M	22.9	No	No	No	No	MCS	Border zone INF	Left ICA ocl	CP
55	M	25.3	No	No	No	No	TIA	None	Right MCA stn	AS
65	M	25.9	Yes	No	Yes	Yes	MCS	Border zone INF	Left MCA ocl	CP
48	M	27.3	No	No	No	No	TIA	Border zone INF	Right MCA ocl	AS
57	M	23.6	No	No	No	Yes	TIA	None	Left ICA ocl	AS
68	F	26.0	Yes	No	No	No	MCS	Border zone INF	Left ICA ocl	CP
55	F	22.7	No	No	No	No	TIA	None	Left MCA ocl	AS
65	M	22.2	No	No	No	No	TIA	None	Right MCA ocl	CP
48	M	26.4	No	No	Yes	Yes	TIA	None	Left MCA ocl	AS
72	M	22.5	Yes	No	No	No	MCS	Border zone INF	Right ICA ocl	CP
70	M	26.9	Yes	No	No	Yes	MCS	Border zone INF	Right ICA ocl	AS
62	M	27.1	No	No	No	No	MCS	Border zone INF	Left ICA ocl	CP

MRI, magnetic resonance imaging; M, male; F, female; MCS, minor complete stroke; TIA, transient ischemic attack; INF, infarction; ICA, internal carotid artery; MCA, middle cerebral artery; stn, stenosis; ocl, occlusion; CP, clopidogrel; AS, aspirin. *: Excess drinking is defined as drinking alcohol > 60 g/day.

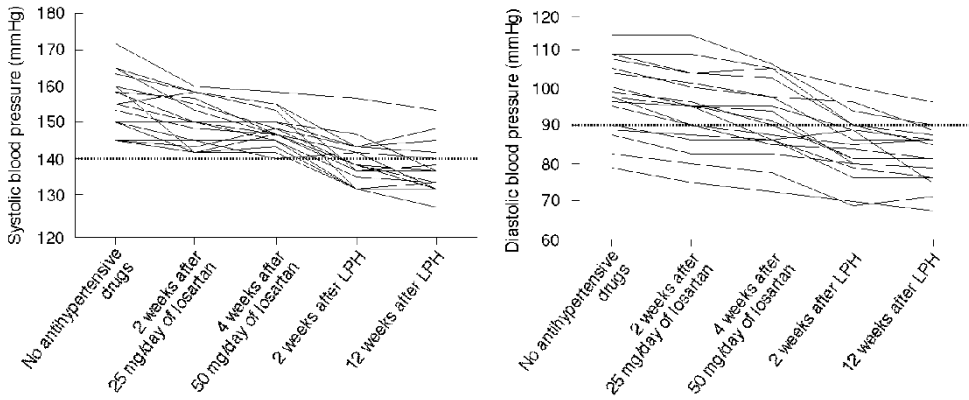


Figure 2A B

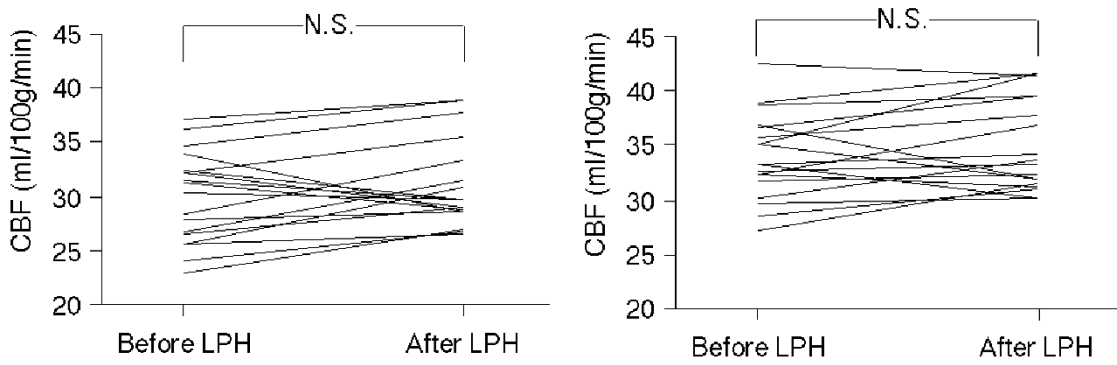


Figure 3A B

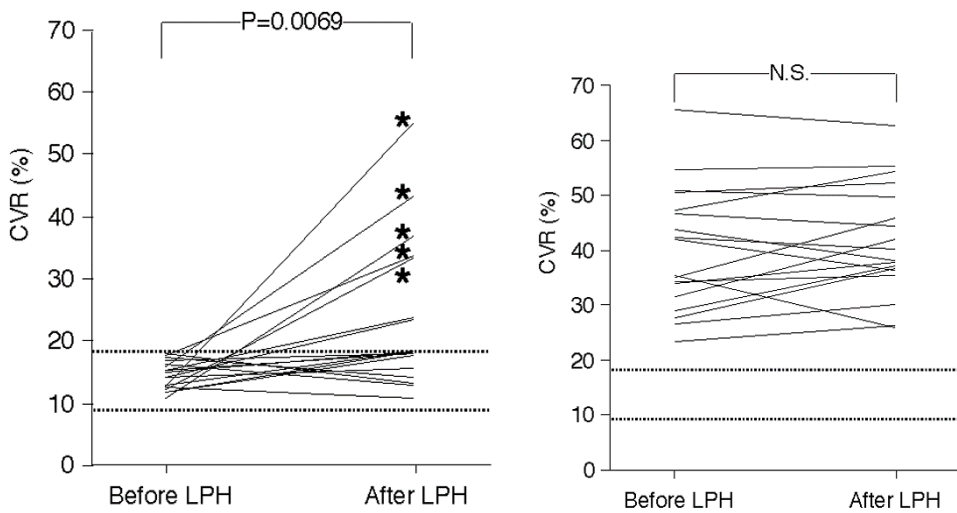


Figure 4A B

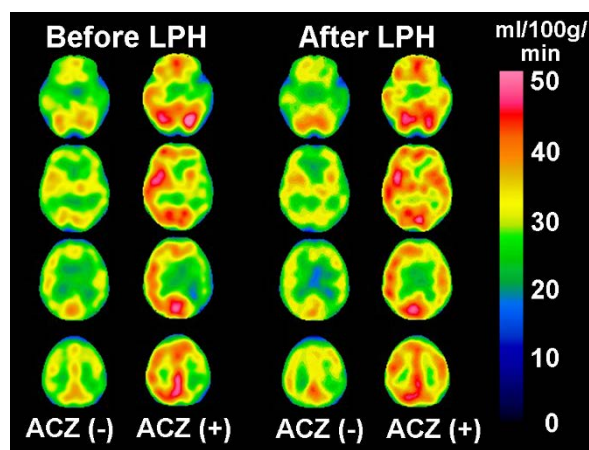


Figure 5

5 考察

本研究は、脳主幹動脈閉塞狭窄病変による脳循環低下を有する高血圧患者に対してロサルタン/ヒドロクロロチアジド(プレミネント)併用療法の影響を検討した。その結果、プレミネントの切り替え投与は有意に血圧を低下させ、脳血流に対する悪影響は認められなかった。しかし、本研究にはいくつかの限界がある。1つ目は、本研究の規模が非常に小さいということである。CVRの改善例、変化のなかった例でTable.1に示したリスクとなりうる項目を統計解析したが有意差は得られなかったが、もっと大規模で行ったのであれば立証できるのかもしれない。2つ目は、患者は最終脳虚血発作の8週後から降圧剤の内服を開始し、プレミネントは最後の脳虚血発作14週後から切り替えている。また、本研究の患者はCVRが中程度低下している患者であった。このことから、脳虚血発作発症後早期(8週以内)のプレミネントによる脳循環への影響およびCVRの重度の低下例に対する影響は不明である。3つ目は、本研究はプレミネント投与後12週、つまり最後の脳虚血発作から計26週までしか追跡していない。その後の脳循環に対する評価を行っていないので長い期間で見ればプレミネントによる脳循環への影響があるかもしれない。

6 結語

ロサルタン単剤で降圧効果不十分な症候性脳主幹動脈閉塞狭窄病変による脳循環低下を有する高血圧患者に対して、プレミネントの切り替え投与は有意に血圧を低下させ、脳血流に対する悪影響は認めなかった。

参考文献

- (1) Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; the National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee: Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206-1252.
- (2) Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM: Angiotensin II AT₁ blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2009; 31: 2478-2486.
- (3) Moriwaki H, Uno H, Nagakane Y, Hayashida K, Miyashita K, Naritomi H: Losartan, an

- angiotensin II (AT₁) receptor antagonist, preserves cerebral blood flow in hypertensive patients with a history of stroke. *J Hum Hypertens* 2004; 18: 693-699.
- (4) Shah S, Khatri I, Freis ED: Mechanism of antihypertensive effects of thiazide diuretics. *Am Heart J* 1978; 95: 611-618.
- (5) Stoltz JF, Zannad F, Kdher Y, Le Bray Des Boses B, Ghawi RE, Meihac B, Cauchois G, Gentils M, Muller S: Influence of a calcium antagonist on blood rheology and arterial compliance in hypertension: comparison with thiazide diuretic. *Clin Hemorheol Microcirc* 1992; 21: 201-208.
- (6) Araoye MA, Chang MY, Khatri M, Freis ED: Furosemide compared with hydrochlorothiazide; long-term treatment of hypertension. *JAMA* 1978; 240: 1863-1866.
- (7) Calvo C, Gude F, Abellan J, Olivan J, Olmos M, Pita L, Sanz D, Sarasa J, Bueno J, Herrera J, Macias J, Sagastagoitia T, Ferro B, Vega A, Martinez J: A comparative evaluation of amlodipine and hydrochlorothiazide as mono-therapy in the treatment of isolated systolic hypertension in the elderly. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 317-326.
- (8) Zannad F, Bray-Desboscs L, el Ghawi R, Donner M, Thibout E, Stoltz JF: Effects of lisinopril and hydrochlorothiazide on platelet function and blood rheology in essential hypertension: a randomly allocated double-blind study. *J Hypertens* 1993; 11: 559-564.
- (9) Ogasawara K, Ogawa A, Yoshimoto T: Cerebrovascular reactivity to acetazolamide and outcome in patients with symptomatic internal carotid or middle cerebral artery occlusion: a xenon-133 single-photon emission computed tomography study. *Stroke* 2002; 33: 1857-1862.
- (10) Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H: Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke* 2001; 32: 2110-2116.

Effect of combination therapy with the angiotensin receptor blocker Losartan plus Hydrochlorothiazide on brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery steno-occlusive disease : a SPECT study

H. Saura¹, K. Ogasawara¹, H. Saito¹, K. Yoshida¹,
K. Terasaki², M. Kobayashi¹, K. Yoshida¹ and A. Ogawa¹

¹Department of Neurosurgery, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

² Department of Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

Background: While the combination of an angiotensin receptor blocker with thiazide diuretics produces a clinically beneficial reduction in blood pressure in patients who otherwise only partially respond to monotherapy with an angiotensin receptor blocker, blood pressure-lowering therapy with combination antihypertensive drug regimens in patients with cerebral hemodynamic impairment may adversely affect cerebral hemodynamics. The purpose of the present exploratory study was to determine whether blood pressure-lowering therapy with the combination of the angiotensin receptor blocker losartan plus hydrochlorothiazide (LPH) worsens brain perfusion in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic major cerebral artery steno-occlusive disease.

Methods: Patients with losartan-resistant hypertension and reduced cerebrovascular reactivity (CVR) to acetazolamide due to symptomatic chronic internal carotid artery (ICA) or middle cerebral artery (MCA) steno-occlusive disease were prospectively entered into the present study and received 50 mg/day of losartan plus 12.5 mg/day of hydrochlorothiazide at 14 weeks after the last ischemic event. Cerebral blood flow (CBF) and CVR were measured before and 12 weeks after initiating LPH using N-isopropyl-p-[(123) I]-iodoamphetamine single-photon emission computed tomography (SPECT). A region of interest (ROI) was automatically placed in the MCA territory on each SPECT image using a three-dimensional stereotactic ROI template.

Results: None of the 18 patients who participated in the study experienced any new neurological symptoms or adverse effects related to antihypertensive drugs. Systolic ($p < 0.001$) and diastolic ($p < 0.001$) blood pressures were significantly reduced after the administration of LPH, with average reductions of 11 mm Hg in systolic blood pressure and 10 mm Hg in diastolic blood pressure. While in the affected hemisphere CBF did not differ between measurements taken before and after the administration of LPH, CVR was significantly higher after the administration of LPH than before ($p = 0.007$) and was significantly improved in 5 of 18 patients. In the contralateral hemisphere, CBF and CVR did not differ between measurements taken before and after the administration of LPH. There were no patients who experienced a significant deterioration in CBF or CVR in the affected or contralateral hemisphere after the administration of LPH.

Conclusions: Although the present study was exploratory and its results were preliminary due to the small sample size, the current data suggest that blood pressure-lowering therapy with LPH apparently does not result in worsening of cerebral hemodynamics in patients with both hypertension and cerebral hemodynamic impairment due to symptomatic chronic ICA or MCA steno-occlusive disease.