特集・脳出血の治療**脳 出 血 の 予 防***

尾 前 照 雄** 杉 東 明**

Key words: antihypertensive treatment.**はじめに**

脳出血には、外傷や血液疾患によるもの、動脈瘤の破裂によるものなど、種々の基礎疾患にもなつて発生するものが知られているが、ここでのいう脳出血とは、そのうちでもっとも頻度の高い、いわゆる高血圧性脳内出血を指すものとする。

厚生省の人口動態統計によれば、わが国の死因順位の第一は、昭和26年以来、常に脳卒中（脳血管疾患）である。そのうち、脳出血の頻度は年とともに減少傾向にあるとはいえ、依然すべての脳卒中の中でもっとも多い。しばしば指摘されているように、脳卒中の各病型に関しては、この種の統計資料による数値が、そのまま実際の脳出血、脳硬塞の頻度を示しているかどうか、その判断は慎重でなければならない。しかしながら、少なくとも本邦においては、脳出血が死因のうち、きわめて重要なものであることについては疑いがない。

脳出血は脳硬塞にくらべて、一旦発症すれば生命の予後は非常に悪く、直接死亡率は脳硬塞の13%に対して、脳出血97%ともいわれ²⁾、あるいは発症1カ月後の生存率では、前者73%に対し、後者17%ともいわれる³⁾。すなわち、脳硬塞では発症がそのまま死因となることが比較的少ないのに対して、脳出血の場合にはその発症がただちに死に結びつくことが多い。

たとえ死を免がれても、重篤な後遺症を残す

ため、日常生活、社会生活への復帰の大きな妨げとなっている。さらに脳出血は40~60才代という家庭内、あるいは社会における中心となる年代に好発するので、社会的にも大きな問題である。

治療についても、手術的治療がかなり行なわれるようになったとはいえ、その適応には限界があり、内科的にもとくに有効な治療法がない現在、あらゆる疾患の中でも、とくに脳出血はその発症を予防することが重要である。

さいわい、今日までにえられた内外の多くの知見からは、各種の脳卒中のうちでも、脳出血はある程度予防しうることが明らかとなつてきている。本文では、その根拠を示すいくつかの報告について紹介してみたい。

I. 脳出血の発症危険因子

脳出血が一般に高血圧性脳内出血といわれるように、脳出血と高血圧との関連は古くから注目されており、今日では、あらゆる risk factor のうちでも、高血圧が最大の因子であることは意見が一致している⁴⁾。これには、主として疫学的アプローチによる多くの研究の成果によるところが大きく、また臨床的、病理学的検索によっても、両者の密接な関連が示されている。

統計的にみると、わが国の第二次世界大戦前と後の脳卒中による死亡の増減と、一般国民の血圧値の増減が対応して変化していることや⁵⁾、わが国の脳卒中死亡がとくに東北地方に多く、

* Prevention of cerebral hemorrhage.

** 九州大学医学部第二内科, Teruo OMAE and Tomei SUGI : Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Japan.

同時にこの地方では血圧値も全国平均にくらべると高い傾向にあること⁶⁾などが、以前から指摘されていた。また村上⁷⁾は剖検例を対象として、血圧と脳出血の関係を検討し、生前に高血圧があったものからの脳出血の頻度が、正常血圧者のそれにくらべて高く、特に拡張期血圧が脳出血の発生に関係が深いことを示している。

最近、疫学調査が広く行なわれるようになり、種々の疾患に関する危険因子の分析がなされるようになってきた。脳出血あるいは脳硬塞の risk factor を調べる方法の一つに、それらの患者とそれ以外の患者との間に、いかなる条件の差があるかを retrospective に調査する方法がある。

Dyken⁸⁾ は、米国の一地域における脳卒中の病型、発症危険因子、予後などを調べる目的で、この地区の病院に入院した脳卒中患者 285 人について再検討を行なっている。年齢、性、などを match させた対照群（外傷患者）と比較すると、脳硬塞では糖尿病、高血圧、心疾患、心筋硬塞、心房細動、泌尿器疾患の合併が多く、脳出血については、高血圧のみが対照群と差がみられたとしている。

しかしながら、このように発症後の症例から retrospective に要因を分析する方法は、症例の片寄りや、各因子に関する情報の不正確さをともないやすい。したがって種々の疾患の risk factor を調べるには、一般の住民を対象とした prospective な疫学調査をすることが望ましい。脳卒中に関するこの種の調査としては、Framingham study⁹⁾¹⁰⁾が有名である。しかし、米国における脳出血の頻度は全脳卒中発症のうち 4⁹⁾～10³⁾%といわれ、日本にくらべて低い。また、生活習慣の異なる欧米の成績をそのまま日本にあてはめることはできないと考えられるので、わが国独自の調査が必要である。

ここでは、われわれの教室で昭和36年から行なわれてきた、福岡県久山町の一般住民を対象とした疫学調査の成績¹¹⁻¹⁶⁾を引用したい。

昭和36年11月1日より40才以上の男女1,621名について追跡調査が開始され、昭和46年10月31日までの10年間に 153 名の脳卒中新発症者がみ

図1 血圧群別の脳卒中死の病型別頻度 (久山町追跡対象者 昭36.11～昭48.10) 文献¹⁷⁾より。

られている¹⁶⁾。その内訳は脳硬塞 109 名、脳出血 25 名、くも膜下出血 13 名、硬膜下血腫 2 名、病型分類不明 4 名であった。これらの発症者について、その危険因子を分析すると、脳硬塞では 60 才以上の年齢、農業（兼林業を含む）、脳卒中・高血圧の家族歴、多量飲酒習慣、喫煙習慣、+10%以上の肥満度、高血圧 (WHO 基準)、心電図異常 (Minnesota code III₁, IV₁₋₃)、眼底異常 (KW 慶大分類 II a 以上) があげられ、脳出血では男、多量飲酒習慣、高血圧、心電図異常、眼底異常であった。

さらに高血圧についてみると、昭和36年における血圧を WHO の基準にしたがって、拡張期性高血圧、収縮期性高血圧、境界域高血圧、正常血圧に分け、昭和48年10月31日まで12年間の脳卒中死の頻度をみると、図1のようになっている¹⁷⁾。すなわち、全脳卒中による死亡は拡張期性高血圧16.2%、収縮期性高血圧13.3%、境界域高血圧6.1%、正常血圧1.3%であり、高血圧者の脳卒中死の頻度は正常血圧者のその10倍以上であった。脳卒中の各病型についてみると、脳出血、脳硬塞とも高血圧者からの死亡が著しく多く、脳出血は特に拡張期性高血圧と、脳硬塞では拡張期性、収縮期性高血圧の両者との関係が深かった。

以上紹介した報告のほか、後にのべるように、降圧剤治療による脳卒中、なかでも脳出血の予防効果を示す数多くの報告があり、これらは逆に、脳卒中、とくに脳出血の発症に高血圧が大きな役割を果たしていることを示すものである。

血圧以外の risk factor のうち、肥満、あるいは高コレステロール血症は、冠動脈疾患の場

合とは異なり、脳出血、あるいは脳硬塞に関しても危険因子とはならず、あるいは高血圧にくらべるとその影響は弱いとされている¹⁰⁾。むしろ、小町ら¹⁸⁾によれば、わが国の住民の大部分にあてはまることは、非肥満の高血圧者、あるいは血清コレステロール値の高くない高血圧者の方が、肥満したり、高コレステロール血症のある高血圧者よりも、脳卒中発症が多いという。

Ⅱ．脳出血の血管病変

前述のごとく、疫学的に脳出血と高血圧、とくに拡張期性高血圧との密接な関係を示すdataがえられているが、組織学的にも脳出血にみられる血管病変と高血圧の関連が重視されている。ここにはよく知られている大根田らの業績¹⁹⁾を紹介する。

脳出血の直接原因となる血管病変は、脳内の小動脈、ことに直径100~200 μ の動脈に好発する小動脈瘤の破裂によるものであり、動脈硬化に陥った動脈壁の破綻によるものではないとされている。小動脈瘤は血管壊死²⁰⁾、あるいは血漿性動脈壊死¹⁹⁾とよばれる変化にもとづいて起り、その好発部位は被殻、大脳皮質、視床などである。

この小動脈瘤は脳出血32例の全例、40才以上の高血圧28例中の10例、および40才以上の正常血圧者7例中の2例に認められている²¹⁾。また、出血の有無にかかわらず血圧との関係を見ると、高度高血圧群で82%、軽度高血圧群で60%、正常血圧群で13%にみられ、この3群間に有意な差がみられたという。

この小動脈瘤の基礎となる血管壊死ないし血漿性動脈壊死については、脳出血例の出血巣内、非出血側、出血のない高血圧者でみられたが、正常血圧者には通常認められないといわれる。また、このような血管壊死、または類線維素変性の所見は、悪性高血圧の際に、腎その他の全身臓器にみられる特徴的な組織学的変化であることはよく知られている。

以上のように、小動脈瘤あるいは血管壊死は、高血圧と非常に関係の深いものではあるが、血管壊死の発症に高血圧がどのような役割を果し

ているかについては、高血圧の機械的作用に基づくという説、あるいは腎由来の体液性の血管障害因子によるという説など諸説があり、その成因に関しては議論のあるところである^{22~23)}。

Ⅲ．降圧療法による脳出血の予防

高血圧が、脳出血のもととなる血管病変の発生、進展に密接に関与し、一方、臨床的にも疫学的にも、高血圧者は正常血圧者にくらべて、脳出血や脳硬塞の発症が多いことが確かめられた。しかしながら、現在すでに高血圧がある人に対して、降圧剤などの治療で血圧を下げることにより、脳出血あるいは脳硬塞の発症を防げるかどうかが、最も問題となる点であろう。

各種の脳血管障害のうちで、降圧治療による効果が最も確実なのは高血圧性脳症である。これはほとんどが悪性高血圧の際にみられるが、降圧剤の普及にともなって悪性高血圧の予後が著しく改善し²⁴⁾、同時に高血圧性脳症の発生も減少している。これについて高血圧と関係の深いものは脳出血と考えられるが、降圧治療により、脳出血、さらに脳硬塞についても、その発症を予防できるという報告はすでに少ない。

Leeら²⁵⁾は、比較的軽症の高血圧患者112人を降圧剤で血圧がよくコントロールされていた80人(治療群)と、コントロール不良の32人(対照群)とに分け、脳卒中の発症頻度を比較している。この中から13人の脳卒中患者が発生しており(死亡した5人はいずれも脳出血による)、12人は対照群から、1人は治療群からであった。

同様に、九大第二内科高血圧再来に通院中の患者について、降圧治療の効果をみたわれわれの成績がある²⁶⁾。同再来で治療中の拡張期性高血圧患者と、前記の久山町の同年代の拡張期性高血圧者からの脳卒中の年間発症頻度は、脳出血、脳血栓とも降圧療法中の患者に低かった。また、同再来患者のうち、KWⅢ群以上の重症高血圧者の予後と降圧効果との関係を見ると、死因に脳出血がもっとも多く、いずれも血圧のコントロールが不良か、降圧剤を中止したものに発症しており、持続的にコントロールが良好であったものからは、脳血栓による死亡はみら

表1 Placebo 投与群(対照群)と降圧剤投与群(治療群)の合併症の比較. (Veterans Administration Cooperative Study による³³⁾.)

	対 照 群 194人	治 療 群 186人
全 合 併 症	56	22
観 察 中 止 事 故	35	9
死 亡	19	8
脳 卒 中 死	7	1
脳 出 血 死	3	0

れたが、脳出血はみられなかった。

Leishman²⁷⁾は拡張期血圧120mmHg以上の高血圧者について、降圧剤による治療法が導入される前の時期(非治療群)と後の時期(治療群)のほぼ match した患者群を対比し、非治療群では5年間の生存率が治療群の1/3ないし1/6であり、これは脳卒中(大部分が脳出血)と尿毒症による死亡の差によるとしている。

以上はいずれも、外来の高血圧患者を対象にして分析されたものであるが、一定の地域の脳出血の頻度を剖検例をもとに調べ、降圧療法が積極的に使用されるようになってから、それ以前にくらべて、脳出血死が減少したとの報告もみられる²⁸⁾。

降圧剤による脳卒中、とくに脳出血の予防効果を retrospective に確かめた上記の報告に対し、prospective にその有効性をみた成績も出されている。Hamilton²⁹⁾は60才以下の自覚症状、合併症のない良性本態性高血圧者を治療群と対照群とに分けて2～6年間観察した結果、これらの軽症高血圧でも降圧により、脳卒中その他の合併症の発生が少かったことを報告している。わが国においてもChibaら³⁰⁾は、一職域での40～55才の軽症高血圧者について、降圧剤投与群と placebo 投与群とを比較し、前者には合併症の出現がなく、後者に3例の脳卒中(2例は脳出血)が発生したとしている。

以上のような、降圧剤療法による脳卒中の予防効果を認める多くの報告に対して、その効果に疑問をもつ少数の報告もあり³¹⁾、良性高血圧、あるいは軽症高血圧の予後におよぼす降圧剤の意義については、最近まで必ずしも意見が一致していなかった。これは、その評価に長期間の

表2 Placebo 投与群と降圧剤投与群における全合併症と観察中止事故の内訳. (Veterans Administration Cooperative Study による³³⁾)

診 断 名	全 合 併 症		観 察 中 止 事 故	
	対照群	治療群	対照群	治療群
脳 卒 中	20	5	12	1
冠 動 脈 疾 患	13	11	11	6
心 不 全	11	0	5	0
"Accelerated" hypertension	4	0	4	0
腎 障 害	3	0	1	0
そ の 他	5	6	2	2
合 計	56	22	35	9

観察、多数の母集団を要することや、対象の選び方、服薬状況のチェックなど種々の困難な点があったためである。

この意味で、現在もっとも信頼性が高いと考えられているのは、Veterans Administration Cooperative Study Group による報告であろう³²⁾³³⁾。この調査は男性のみを対象としているが、上述した諸条件が厳密に考慮された double blind study である。2～4カ月間の外来の準備期間中に拡張期血圧が90～129mmHgを示した人を対象としているが、この期間中に服薬の信頼性についても調べられている。降圧剤投与群と placebo 投与群の間では、投与前の血圧(入院中および外来での拡張期血圧、収縮期血圧)や高血圧性臓器障害の程度をはじめ、年齢、人種、身長、体重、高血圧歴、血糖値、血清コレステロール値など、いずれも同程度であった。

報告は追跡開始時の拡張期血圧のレベルにより115～129mmHgの群と、90～114mmHgの群に分けて出されている。拡張期血圧115～129mmHgの群は143人で³²⁾、70人が placebo、73人が降圧剤の投与を受けている。観察期間は前者の平均15.7カ月、後者20.7カ月であり、placebo 投与群に高率の合併症が起ったため、1964年に開始された調査は1967年に中止されている。この間、placebo 群から27例の合併症が発生し、治療群からはわずか2例であった。脳卒中は placebo 群から脳出血1例、脳血栓2例、一過性脳虚血発作1例で、治療群からは1例の脳血栓がみられた。

拡張期血圧90~114mmHgの群については³³⁾, さらに長期にわたって追跡され, placebo 投与群(対照群) 3.3年, 降圧剤投与群(治療群) 3.2年であった. この間に対照群194人から56人(28.9%), 治療群186人から22人(11.8%)の合併症がみられたが(表1), この中の観察中止事故(死亡と重篤な合併症)は対照群35例(18.0%), 治療群9例(4.8%)であった. 死亡は前者に19例, 後者に8例みられ, そのうち脳卒中は対照群7例(脳出血3, くも膜下出血1, 脳血栓3)で, 治療群からは脳血栓が1例であった.

全合併症と観察中止事故とを, それぞれ診断区分別に一括すると表2のとおりで, 全脳卒中の発生は対照群からの20例に対して, 治療群からは1/4の5例にすぎず, 死亡または重症合併症のみに限ると, 脳卒中の頻度は前者12例に対し, 後者ではわずか1例で著明な差がみられた.

久山町における疫学的研究の一つとして広田ら³⁴⁾, 竹下¹⁶⁾も, 降圧剤治療によって脳卒中を予防できることを報告しており, 脳出血のみならず, 脳硬塞についてもその効果がみとめられている.

これまでに示した種々の成績から, すでに効果の認められていた悪性高血圧だけでなく, 良性高血圧についても, 血圧のコントロールにより, 重症高血圧への移行, 心不全, 腎障害などを防ぐとともに, 脳卒中を予防できることがわかる.

高血圧者の血圧を下げることににより, どのような機序を介して脳出血の発症を予防しうるのかについては, 動物実験ではその基礎病変である血管壊死が, 血圧上昇の原因を除去したり, 降圧剤の投与によって治癒することが確かめられているが¹⁹⁾³⁵⁾, 一方, 脳出血発症の誘因としての高血圧の役割も考えられる.

Ⅳ. 降圧治療上の問題点

降圧治療の目標に関して, 合併症の有無やその程度に差がある個々の例について, 血圧のレベルをどの程度まで下げるべきか, 高令者, あるいは収縮期性高血圧, さらに動揺性高血圧のとり扱いなど, まだ充分解決されていない点も

多い.

一般に, 脳卒中その他の合併症の頻度は, 血圧のレベルが高くなるほど多くなり, また生存率も血圧が高いほど悪くなる. 久山町の住民について, 血圧のレベルを収縮期血圧, 拡張期血圧のおおの5群に分けて3年間の脳卒中の発症頻度をみた成績では³⁶⁾, 収縮期血圧, 拡張期血圧のいずれについても, 血圧が高い群ほどその頻度が増し, とくに収縮期血圧200mmHg以上, 拡張期血圧110mmHg以上の群で多発していた.

また, 収縮期血圧, 拡張期血圧をおおの20mmHg 毎に区切って, 各4群の10年間の生存率曲線をみると³⁷⁾, 収縮期血圧, 拡張期血圧のいずれも, 血圧が高くなるほど生存率が低くなるが, とくに収縮期血圧180mmHg以上, 拡張期血圧110mmHg以上の群で, 予後が著しく不良であった.

以上の事実から, 降圧治療の大まかな目標としては, 少なくとも拡張期血圧110mmHg以下, 収縮期血圧180~200mmHg以下に下げることが必要と思われる. しかしながら, これはあくまでも集団としてみた場合の数値であり, 正常血圧, 高血圧の区別に絶対的なレベルがないのと同様, 脳卒中の risk factor としての高血圧にもcritical levelが存在するとは考えられない.

また, 年令による高血圧と脳卒中の関係をみるため, 初回検診時の年令で, 60才未満と60才以上に分け, 血圧と脳卒中死の関係をみたものでは¹⁷⁾, 60才未満の高血圧者では正常血圧者の約15倍, 60才以上の高血圧者では正常血圧者の約5倍の脳卒中死がみられ, 年令によって, risk factor としての高血圧の意義は同比重ではないことがわかる.

また, 血圧を下げることににより, 主要臓器の灌流圧が減少するための demerit も考慮する必要があり, 最終的には各人の年令や心血管系の合併症の程度などを考えあわせて, 個々の例について降圧の目標をたてる必要がある.

おわりに

脳出血の病理学的な血管病変については前に

紹介したが、脳出血の発症には、血管の組織学的変化とともに、発症のひきがねになる因子の関与もまた考える必要がある。脳出血が破綻性出血と考えられていることや、その発症が、寒冷の季節や昼間の活動時に多いことなどから、発症の誘因としての血圧の上昇、変動などが当然考えられる³⁸⁾。その他血圧以外のなんらかの動的因子が、発症に関わっていることも考えられるが、この方面の分析もまた予防の立場からは重要であると思われる。

今までのべてきたことから明かなように、脳出血の予防は、いいかえれば高血圧の予防あるいは治療ということができよう。また、脳硬塞についても血圧のコントロールで、ある程度その発症を防ぐことができることは前にのべた。したがってこれらの脳卒中の発症、それによる死亡を減少させるためには、これまでもしばしば指摘されていることではあるが³⁹⁾⁴⁰⁾、医療機関を訪れてくる高血圧者の治療のみでなく、一般住民の中の高血圧者の早期発見と管理など、予防医学的な手段を強力に講じなければならない。同時にまた、血圧管理の真の意義を一般に広く啓蒙することが大切と考えられる。

文 献

- 1) 厚生省大臣官房統計情報部編：昭和47年人口動態統計，上巻，1974.
- 2) 勝木司馬之助，他：医学シンポジウム，第21集，脳卒中（新版），401頁，診断と治療社，1967.
- 3) Whisnant, J.P., et al.: Stroke, **2**; 11, 1971.
- 4) Clinical Prevention Study Group (Whisnant, J.P., et al.), Stroke, **3**; 806, 1972.
- 5) 渡辺 定：医学シンポジウム，第21集，脳卒中（新版），12頁，診断と治療社，1967.
- 6) 佐々木直亮：日本公衛誌，**4**; 557, 1957.
- 7) 村上元孝，他：総合医学，**11**; 414, 1954.
- 8) Dyken, M.L.: Stroke, **1**; 261, 1970.
- 9) Kannel, W.B., et al.: Amer. J. Publ. Health, **55**; 1355, 1965.
- 10) Kannel, W.B., et al.: JAMA, **214**; 301, 1970.
- 11) 武谷 伸：福岡医誌，**57**; 994, 1966.
- 12) 勝木司馬之助：臨床と研究，**44**; 2129, 1967.
- 13) 広田安夫，他：臨床と研究，**45**; 2646, 1968.
- 14) 勝木司馬之助：日内会誌，**60**; 3, 1971.
- 15) 勝木司馬之助：内科シリーズNo4，脳卒中のすべて，45頁，南江堂，1971.
- 16) 竹下司恭：臨床と研究，**51**; 981, 1974.
- 17) 尾前照雄：臨床と研究，**51**; 2423, 1974.
- 18) 小町喜男，他：最新医学，**26**; 1897, 1971.
- 19) 大根田玄寿：日病会誌，**59**; 27, 1970.
- 20) 松岡 茂：日病会誌，**39**; 1, 1950.
- 21) 吉田洋二：内科シリーズ，No4，脳卒中のすべて，76頁，南江堂，1971.
- 22) 尾前照雄，他：血液と脈管，**4**; 21, 1973.
- 23) 池田正男，他：最新医学，**29**; 1221, 1974.
- 24) 尾前照雄，他：治療，**54**; 2173, 1972.
- 25) Lee, R.E., et al.: Amer. J. Cardiol., **11**; 738, 1963.
- 26) 尾前照雄：日本医事新報，2481号：3, 1971.
- 27) Leishman, A.W.D.: Lancet, **i**; 1284, 1963.
- 28) Aurell, M., et al.: Acta Med. Scand., **176**; 377, 1964.
- 29) Hamilton, M., et al.: Lancet, **i**; 235, 1964.
- 30) Chiba, Y., et al.: Jap. Circ. J., **29**; 719, 1965.
- 31) Perera, G.A.: JAMA, **173**; 11, 1960.
- 32) Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents: JAMA, **202**; 1028, 1967.
- 33) Veterans Administration Cooperative Study Group on Anti-hypertensive Agents, JAMA, **213**; 1143, 1970.
- 34) 広田安夫，他：福岡医誌，**59**; 373, 1968.
- 35) Allison, P.R., et al.: Clin. Sci., **33**; 39, 1967.
- 36) 竹下司恭，他：臨床と研究，**49**; 712, 1972.
- 37) 尾前照雄：日老医誌，**11**; 133, 1974.
- 38) 杳沢尚之，他：最新医学，**29**; 1349, 1974.
- 39) 尾前照雄，他：最新医学，**27**; 2333, 1972.
- 40) Freis, E.D.: Stroke, **5**; 76, 1974.