

慢性血液透析患者における脳血管障害

平方秀樹

九州大学病院 腎疾患治療部

key words : 脳卒中, 脳出血, 脳梗塞, 血行力学性

要 旨

慢性透析患者の脳卒中発症率は脳梗塞の頻度が最も高いが、一般住民と比較して脳出血の頻度は極めて高いことが特徴である。脳出血の最大・最強の危険因子は高血圧である。脳出血を予防する上で、さらに高血圧治療を徹底させることが重要で、脳梗塞の予防では頭蓋内外の主幹動脈の狭窄や閉塞病変を評価し、透析中や体位変換に伴う血圧変動を回避しなければならない。このことは特に、高齢者や糖尿病患者で重要である。

はじめに

日本透析医学会の集計（2002年度末現在）¹⁾では、慢性透析患者の総死亡数の中で脳血管障害死は約11%（第3位）で、依然として死因の上位を占める重大な合併症である。最近では、高齢者や糖尿病患者および長期透析例の増加に伴い虚血性脳血管障害や無症候性脳血管障害の頻度が増加している。

1 脳血管障害の概念・分類

脳血管障害は、頭蓋内血管系の破綻（出血ないしは閉塞）によって急激に中枢神経症候を発症する脳卒中と、臨床症候を欠きCTやMRIで発見される無症候性脳虚血病変などに分けられる。わが国では、National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) により提唱された Classification

of Cerebrovascular Disease III (CVD-III) (表1)²⁾や、厚生省循環器病委託研究班による分類が広く用いられている (表2)³⁾。

脳梗塞は、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓、ラクナ梗塞に分けられる。アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓は主幹脳動脈あるいはその分枝の閉塞によって発症し、前者は動脈のアテローム硬化、後者は各種の心疾患、リウマチ性心臓病（特に心房細動を伴う僧帽弁狭窄症）、心筋症、心筋梗塞、弁膜症を伴わない心房細動などが原因となる。ラクナ梗塞は脳の深

表1 NINDSの脳血管障害の分類 (CVD-III, 1990)

1. 無症候性
2. 局所性脳障害
 - 1) 一過性脳虚血発作 (TIA)
 - 2) 脳卒中

病型分類

 1. 脳出血
 2. くも膜下出血
 3. 動静脈奇形からの頭蓋内出血
 4. 脳梗塞
 - A. 機序による分類
 - ① 血栓性 (thrombotic)
 - ② 塞栓性 (embolic)
 - ③ 血行力学性 (hemodynamic)
 - B. 臨床病型による分類
 - ① アテローム血栓性 (atherothrombotic)
 - ② 心原性脳塞栓症 (cardioembolic)
 - ③ ラクナ梗塞 (lacunar)
 - ④ その他
3. 血管性痴呆
4. 高血圧性脳症

部を灌流する1本の小動脈、いわゆる穿通枝動脈に生じた0.5~1.5 cm程度の小梗塞である。

表2 脳血管障害の新しい分類[†]

A. 明らかな血管性の器質的脳病変を有するもの
1. 虚血群=脳梗塞(症) ^{**}
① 脳血栓症
② 脳塞栓症
③ 分類不能の脳梗塞
2. 出血群=頭蓋内出血
① 脳出血
② くも膜下出血
③ その他の頭蓋内出血
3. その他
臨床的に脳出血、脳梗塞(症)などの鑑別が困難なもの
B. その他
① 一過性脳虚血発作
② 慢性脳循環不全症
③ 高血圧性脳症
④ その他

[†] 厚生省循環器病委託研究班(平井俊策班長, 1990)による。

^{**} 脳血管性発作を欠き、神経症候も認められないが、偶然CTなどで見いだされた脳梗塞は、無症候性脳梗塞と呼ぶ。その他の症候を有する脳梗塞は脳梗塞症と呼ぶことが望ましい。

2 透析患者における脳卒中発症率

わが国における透析患者の脳血管障害の発症頻度は1,000患者・年あたり7.7~17.6人と報告されている(表3)⁴⁻¹³⁾。透析患者における脳卒中発症についての全国アンケート調査⁹⁾では、脳卒中発症率(患者1,000人・年あたり)は全病型で16.9人(年齢; 63±11 [SD] 歳, 透析期間; 72±66 カ月)で、病型別では、脳梗塞7.8人(年齢 67±10 歳, 透析期間 65±10 カ月)と脳出血7.2人(60±11 歳, 75±64 カ月)の頻度が同程度で高く、全体の87%を占めた(表4)。この発症率は、非透析例(久山町研究; 40歳以上2,640人 [第3集団], 1988~1993年)における発症率(全病型6.3人, 脳出血0.9, 脳梗塞4.5)¹⁴⁾とくらべて、脳卒中全体では約3倍、脳出血は約8倍、脳梗塞は約2倍となり、脳出血の頻度がきわめて高いことが明らかになった。一般住民において脳出血は全脳卒中の20~22%を占めているのに対し、透析患者では40~70%と高率である。糖尿病透析患者においても脳梗塞の頻度が最も高いが、非透析糖尿病患者に比較すると脳出血の頻度が高く、腎不全や透析の影響が示唆されている。くも膜下出血の頻度は

表3 わが国の透析患者の脳卒中に関する報告

発表年	報告者	追跡年	施設	対象人数	対象 Patients -years	脳卒中症例 (梗塞:出血:SAH)	脳卒中頻度 (梗塞:出血:SAH)	結果
1986	Onoyama	1971- 1984	多 福岡	-	10,364	90 (16:66:5)	8.2 (1.5:6.4:0.3)	30日死亡率 77%
1993	川畑	1986- 1992	単 愛知	-	-	24 (5:16:3)	-	
1993	Iseki	1988- 1991	多 沖縄	1,609	-	41 (8:31:2)	11.5 (2.2:8.7:0.6)	
1995	川畑	1986- 1994	単 愛知	-	-	34 (9:21:4)	-	
1996	Iseki	1991- 1995	多 沖縄	1,243	5,110	90 (20:63:7)	17.6 (3.9:12.3:1.4)	30日死亡率 74%
1997	平方	1995	多 日本	-	36,519	605 (269:239:22)	14.4 (7.3:6.5:0.6)	
1998	Kawamura	1971- 1994	多 宮崎	1,064	6,439	85 (24:56:5)	13.2 (3.7:8.7:0.8)	
2000	野村	1994- 1999	多 大分	-	-	39 (16:18:5)	-	
2000	野田	1981- 1996	単 新潟	1,837	15,517	121 (79:34:8)	7.7 (5.1:2.2:0.5)	
2000	Iseki	1988- 1998	多 沖縄	3,741	150,749	271 (97:162:12)	17.2 (6.2:10.3:0.8)	30日死亡率 47%

表4 透析患者の脳血管障害発症に関する全国アンケート調査

a. 脳血管障害発症率 (対象透析患者数; 57,041 例, 平成 8 年 1 月 1 日~12 月 31 日)	b. 透析患者の脳血管障害発症の予後 (予後の記載があった総数 948 例について)
脳血管障害数: 980 例 (患者 1,000 人・年当たり; 16.9) 平均年齢 : 63±11 歳 平均透析期間: 72±66 カ月	死亡: 414 例 (44%) 生存: 534 例 (56%)
病型と発症例数 (患者 1,000 人・年当たり頻度) 脳梗塞 : 444 例 (7.8) 脳出血 : 408 例 (7.2) 一過性脳虚血発作: 75 例 (1.3) くも膜下出血 : 50 例 (0.9)	生存例の状態 (平成 9 年 1 月 1 日現在) 外来通院可能 介護不要: 252 例 (48%) 要介護 : 120 例 (23%) 入院中 (リハビリテーション): 90 例 (17%) 寝たきり状態 : 65 例 (12%)

回答内容により例数に差がある。

3~8% である。

発症部位については、脳出血では大脳基底核病変の頻度が最も高く、非透析例と同様に高血圧の関与が示唆された。脳梗塞では、大脳基底核の頻度が高いものの、複数部位に陳旧性梗塞巣を同時に認めた例が最も高率であった。

3 透析患者における脳血管障害の危険因子

1) 高血圧

透析患者では、年齢、性を補正すると拡張期血圧は心血管死の有意の危険因子となり、このことは特に、脳血管障害について顕著である。沖縄県での前向き調査では、1991 年から 1995 年末までの追跡調査で、脳卒中発症は 90 例で高血圧が単独の有意の危険因子となった (オッズ比は 2.38)¹¹⁾。前述の全国アンケート調査⁹⁾で、脳卒中の発症年齢を 50 歳で分けると、50 歳未満 (慢性腎炎; 65%, 糖尿病 31%, 平均透析期間 75±64 カ月) では、50 歳以上群 (慢性腎炎; 49%, 糖尿病 38%, 平均透析期間 65±11 カ月) とくらべて、拡張期血圧が高く (93 vs. 84 mmHg)、脳出血の頻度が高い (69 vs. 39%)。若年で透析期間が比較的長い患者で、高血圧管理が不良な例では脳出血を発症する危険性が高い。脳血管障害の是正可能な危険因子の中で、高血圧は最大・最強の因子である。

2) 動脈硬化症

脳の動脈硬化は、内頸・椎骨脳底動脈、ウィリス輪動脈、前・中・後大脳動脈などの比較的大きな主幹動脈にみられる粥状硬化と、500 μm 以下の脳深部の細小動脈にみられる細動脈硬化に分類される。粥状硬化

が進展すると動脈内腔の狭窄・閉塞を生じ、血圧低下などで灌流圧が低下すると大脳皮質を含む比較的大きな脳梗塞を生じる。細動脈硬化は高血圧の影響がより強く、進展して血管壊死に至り、破綻すると脳出血を惹起する。一方、破綻せずに器質化すると血管結節瘤を形成して内腔を閉塞し小さな梗塞巣 (ラクナ梗塞) を生じる。このような動脈硬化病変の進展が透析患者にもそのまま当てはまるかどうかは明らかではない。

透析患者でも非透析例と同様、加齢によって脳卒中発症率が増加する。Iseki ら¹⁵⁾は、透析患者の脳卒中の発症年齢が一般住民より 10 歳若年であったことから、動脈硬化症の進展促進が影響している可能性を示唆している。透析患者では、高中性脂肪血症、低 HDL 血症、高 Lp (a) 血症を示す頻度が高く、これらは、尿毒症性物質とともに動脈硬化性病変の進展に寄与している可能性が指摘されている。

3) 糖尿病透析患者における脳卒中

糖尿病透析患者の脳卒中では脳梗塞の頻度が最も高いが、脳出血も多いことが特徴であった (脳梗塞 50%, 脳出血 38%)⁹⁾。亀山¹⁶⁾は、糖尿病透析例での脳出血の頻度が慢性腎炎例と同等であることに注目し、非透析糖尿病例では血管病変は閉塞して脳梗塞を発症しやすいが、糖尿病透析患者では閉塞よりも破綻する傾向が高いと指摘した。抗凝固薬 (ヘパリン) や低蛋白血症などの関与が指摘されている。

4) 血行力学性機序による虚血性脳血管障害

脳梗塞は、その発症機序から、血栓性、塞栓性、血行力学性脳梗塞に分類される。高齢者、主幹動脈に閉

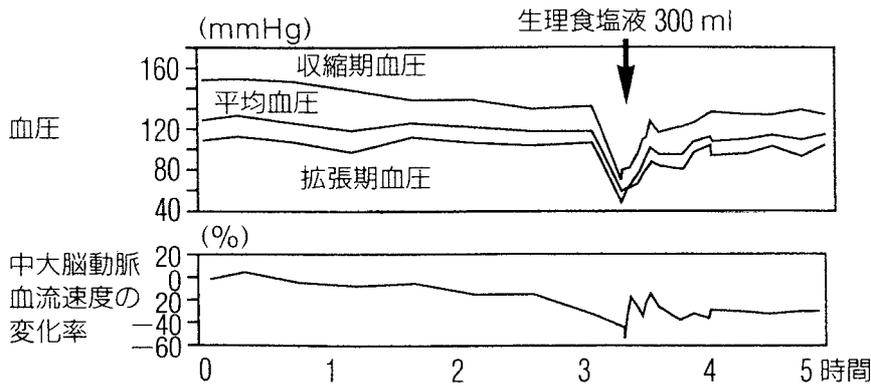


図1 血液透析中に著明な血圧降下と中大脳動脈血流速度（経頭蓋超音波ドップラ法）の低下を認めた例

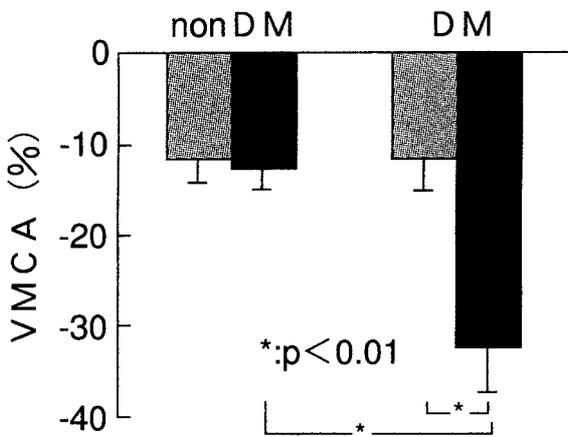


図2 透析前と透析後の tilt 負荷時の中大脳動脈平均血流速度の変化率 (%VMCA)

透析前 (■: 透析前) は non DM 群 (非糖尿病群) と DM 群 (糖尿病群) との間で % VMCA に有意差はなかった。透析後 (■: 透析後) は DM 群の % VMCA は透析前より約 3 倍増大し ($p < 0.01$)、透析後の non DM 群より有意に大きかった ($p < 0.01$)。

塞性病変を有する例や陳旧性脳血管障害例では、急激な血圧低下時に狭窄部位の下流域の灌流圧が低下し、血行力学性機序によって脳虚血あるいは梗塞を生じることがある。透析中の低血圧は、除水による血液濃縮を伴って血行力学性の機序によって虚血性脳血管障害の要因となっている可能性がある。

血液透析の影響については、透析後に脳血流量が低下するという報告が多く^{17, 18)}、透析後の循環血液量の減少や除水に伴う Ht 値上昇による血液粘度の上昇が関与している。糖尿病透析患者で、透析施行中に経頭蓋超音波ドップラ法で中大脳動脈血流速度を連続して記録した際、透析低血圧発作時に中大脳動脈血流速度が急激に低下した (図 1)。Holtzer ら¹⁹⁾は、血液透析後の脳血流速度の減少が頸動脈に高度の狭窄病変

を有する例で著しいと報告した。われわれは、糖尿病患者と非糖尿病患者を対象として、透析前後で 60 度、5 分間の tilting 試験を行い、経頭蓋超音波ドップラ法によって測定した中大脳動脈血流速度 (VMCA) の変動を両群間で比較した²⁰⁾。その結果、VMCA は糖尿病の有無にかかわらず起立時に減少し、透析前は、その減少度に差はなかった。しかし、透析後、糖尿病患者の VMCA 減少率は透析前の約 3 倍と増大し、非糖尿病患者よりも有意に大であった (図 2)。透析後は両群ともに、VMCA 減少度は血圧低下度と相関し、脳血流の自動調節能の障害が示唆された。糖尿病患者では、透析中、透析後、起立時の血圧低下によって脳内主幹動脈の低灌流を生じる可能性が高い。このことは、動脈硬化症が高度な高齢者においてもあてはまり、これら患者では血圧の変動を極力防止すべきである。

5) 原疾患の影響

透析患者の原疾患が脳血管障害の発症にどの程度影響しているかについては明らかではない。くも膜下出血の 80% の原因は脳動脈瘤の破裂で、透析患者の原疾患として約 5% を占める多発性嚢胞腎では 10~36% が脳動脈瘤を合併すると報告され^{21, 22)}、本疾患では脳動脈瘤の検索が必要であろう。

6) ヒト・リコンビナント エリスロポエチン製剤 (rHuEPO)

rHuEPO の重大な副作用に高血圧の増悪がある。貧血是正に伴うものか、rHuEPO の直接作用によるのか明らかではない。Iseki ら²³⁾は、沖縄県における rHuEPO の導入前 (1988~89 年) の脳卒中発症率は患者 1,000 人・年当たり 12.5 例および 10.5 例であっ

たのに対し、導入以後（1990～92年）は、12.7例、14.0例、17.5例と増加したことを報告した。しかしながら、日本透析医学会による全国集計結果では、1992年にrHuEPOが登場して以後、脳血管障害死の頻度が高くなっているという傾向は明らかではない。

7) そのほか

血清アルブミン値、総コレステロール値、透析前尿素窒素値、クレアチニン値などの低値で示される栄養障害が脳血管障害発症の危険因子であることが指摘されている。このことは特に高齢者で問題になることが多い。栄養障害の原因機序や対策については未だ確立していないが、透析効率を維持し十分な栄養摂取を保つ努力が必要である。

心房細動は脳塞栓症の主因で、最近では、高齢者に

おける非弁膜症性心房細動が重視されている。透析患者では心房細動の頻度が高いが、心房細動に起因した脳塞栓症の頻度が高いという報告はない。

4 脳血管障害の診断

片麻痺、感覚障害、意識障害、言語障害、頭痛、めまい、視野障害などの症状から脳卒中を疑う。一般に、時間・分単位の発症はくも膜下出血、脳出血、塞栓性機序による脳梗塞を、日単位の発症は血栓性機序による脳梗塞を考える。図3に診断のプロセスを示す。診断には、CTやMRIなどの画像診断が必須である。成因を明らかにするためには、血液凝固検査、心電図、心エコー、頸部血管エコー、MR angiography、脳血管造影などの検査が必要となる。

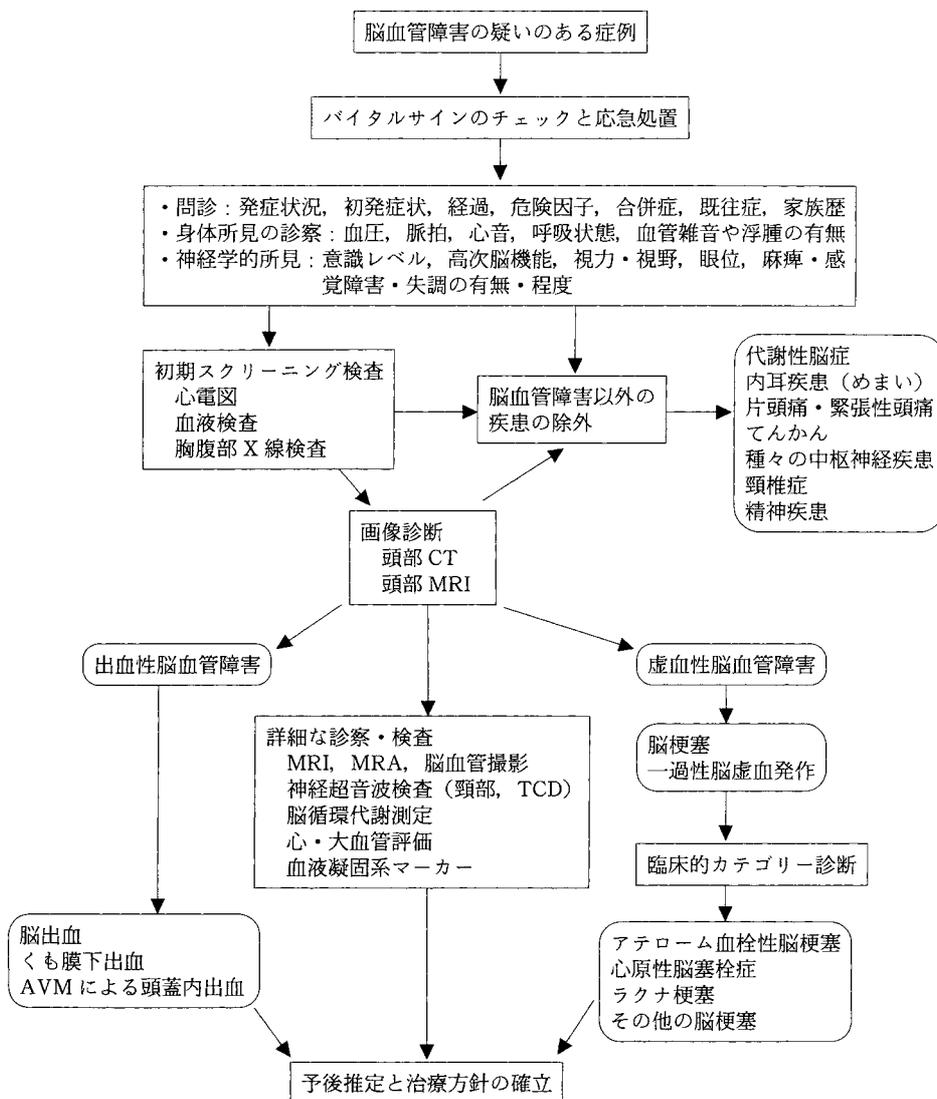


図3 脳血管障害の診断のプロセス

（峰松一夫：脳梗塞；藤島正敏（監修），メディカルレビュー社，東京，1999，p98，より改変）

表5 脳卒中発症時の血液浄化法

	血液透析 (HD)	持続的血液浄化法 (CHD, CHF, CHDF)	腹膜透析 (IPD, CAPD)
循環動態	変動しやすい	変動しにくい	変動しにくい
頭蓋内圧	上昇	上昇しにくい	ほとんど変化しない
体液量管理	管理しやすいが変動大	管理しやすい	管理しにくい
透析効率	良好	やや良好	やや不良
抗凝固薬	要	大量に必要	不要
不応例	循環動態不良例	ほとんどなし	腹部手術, 腹膜炎合併例

5 透析患者における脳血管障害の治療

透析患者における脳血管障害の治療では、急性期における血液浄化療法の選択と救命後のリハビリテーションが最も重要である。急性期は、脳浮腫増悪と再出血の予防を目的として、全身的な血圧管理と脳浮腫を軽減するグリセオール投与が主体となる。血液浄化療法は、その必要性とともに、施行する際には頭蓋内圧への影響が小さく、脳灌流圧が維持できる方法を選択しなければならない(表5)。

心原性脳塞栓症や広範囲のアテローム血栓性脳梗塞症では、脳浮腫が高度となり脳ヘルニアの危険性が切迫している場合がある。グリセオール点滴静脈内投与とともに、低体温療法、減圧術などの治療を考慮し、脳外科医との連携治療が重要となる。

1) 血液浄化療法施行時の頭蓋内圧の変動

Bertrand ら²⁴⁾は、頭部外傷に急性腎不全を合併した例で、血液透析(HD)と腹膜透析(PD)が頭蓋内圧(intracranial pressure; ICP)に及ぼす影響について比較した。その結果、HDでは、ICPが前値よりも上昇したが、過換気を併用するとICPは20 mmHg未満に維持できたこと、PDではICPの明らかな変動はみられなかったものの透析効率が不十分であったと報告した。Krane ら²⁵⁾は、脳出血例で同様の検討を行い、ICPは、HDでは急激で高度な上昇を示したのに対し、PDでは低値で安定して経過したと報告し、脳出血急性期の血液浄化法としてはPDが有利であると指摘した。Davenport ら²⁶⁾は、重症肝不全による急性腎不全例で、血液濾過法(HF)、持続的動静脈血液濾過法(CAVHF)、持続的動静脈血液濾過透析法(CAVHD)などの持続的血液浄化法(continuous renal replacement therapy; CRRT)の影響を比較検討し、CAVHDではICPが上昇せずに経

表6 AHA ガイドライン; 脳出血急性期の高血圧管理に関して

1. 個々の症例ごとに脳出血発症前の高血圧の有無、脳圧亢進、年齢、脳出血の原因、発症からの期間等の情報を加味して最善の血圧を決定すべきである。
2. 一般的には、脳梗塞よりも積極的に降圧が勧められる。
3. 前向きの検討はないが、降圧は血腫増大、再出血を防ぐ可能性がある。
4. 過度の降圧は、脳灌流圧を低下させ脳損傷を増悪させる可能性がある。
5. 収縮期血圧>230 mmHg もしくは拡張期血圧>140 mmHg (5分間隔で2回測定)の場合: ニトロプルシド点滴静注開始。
6. 収縮期血圧180~230 mmHg もしくは拡張期血圧105~140 mmHg または平均血圧130 mmHg 以上 (20分間隔で2回測定)の場合: 静注薬使用開始(ラベタロール, エスモロール, エナラプリル, もしくはその他のジルチアゼム, リシノプリル, ベラパミル等のより少量の点滴静注の可能なもの)。
7. 収縮期血圧<180 mmHg かつ拡張期血圧<105 mmHg の場合: すぐに降圧する必要なし。他の合併症での使用禁忌を考慮して降圧薬を選択する(喘息の患者ではラベタロールは避ける等)。
8. 頭蓋内圧のモニターは有効で、脳灌流圧>70 mmHg に保つべきである。

過し、脳灌流圧も安定していたことを報告した。急性期に血液浄化法を選択する場合、ICP上昇を極力予防し脳灌流圧を適正に保持する観点からはCAVHDやCAVHFなどのCRRTが推奨されよう。

2) 病型による留意点

① 脳出血

脳出血では発症直後より高度の血圧上昇を伴う場合が多い。血圧管理と浮腫・頭蓋内圧コントロールによる脳血流保持が急性期治療として最も重要である。発症6時間以内に血腫拡大の危険性が最も高く、再出血予防、血腫拡大、脳浮腫防止、脳ヘルニア予防を目的として積極的な降圧が必要である。AHAガイドラインでは収縮期血圧を180 mmHg(平均血圧130 mmHg)以下に保つよう勧告した(表6)²⁷⁾。注目

すべきことは、降圧療法を開始する基準が脳梗塞より低値であること、脳梗塞と異なり降圧薬の非経口投与が勧められている点である。脳出血で積極的な降圧が予後を改善するかどうかのエビデンスは得られていないのが現状であるが、現時点ではこのガイドラインに基づいた血圧管理が有用と考えられている。ただし、過度の降圧は、脳虚血を惹起する可能性があるため、前値の20%下降を目標に降圧を開始することが重要である。透析患者、特に糖尿病患者では、発症早期に血腫拡大を来す可能性が高く、より厳格な血圧管理が必要である。

この時期の血液浄化法はできる限り避けるべきで、施行する場合にはグリセオール（1時間当たり100～200 ml，1日200～600 ml）の持続点滴投与下に施行する。抗凝固薬としてフサンなど半減期が短い薬剤を使用することは言うまでもない。

外科治療として開頭術、定位脳手術による血腫除去術、脳室ドレナージなどがある。現時点では明確な手術適応基準はない。神経症状、血腫の部位と大きさ、頭蓋内圧などを総合的に判断して、保存的か外科的か治療法を選択すべきである。一般的には、視床・脳幹出血では血腫除去の適応はなく、被殻、小脳、皮質下出血では、血腫が大きい場合に手術を考慮する。開頭手術による血腫除去術は救命を、CTやエコーガイド下の定位脳手術による血腫除去術は脳神経機能回復を目的とする。

② 脳梗塞

脳梗塞症における脳浮腫対策も基本的には脳出血の場合と同様である。脳浮腫は発症3～5日に最も高度になるので、グリセオール投与は発症1週間まで継続する。心原性脳塞栓症では、アテローム血栓性脳梗塞よりも脳浮腫が著しく、不可逆性脳ヘルニアの危険性が高いので発症ごく初期からグリセオール投与を開始する。また、発症1～6週間は、病巣部および病巣周辺の脳血流自動調節能が障害されているので、わずかな脳灌流圧の低下によって梗塞巣が拡大する可能性が高い。不用意な頭部挙上や起立姿勢などで全身血圧が低下すると、脳血流量が低下し梗塞巣を拡大させる危険性がある。発症2～3日間は絶対安静とし、その後の安静度の解除も慎重に行わなければならない。

脳梗塞では急性期高血圧の降圧療法は原則禁忌である。緊急降圧が必要な血圧としては、収縮期血圧が

表7 AHAガイドライン；脳梗塞急性期の高血圧管理に関して

1. 多くの患者では、静かな場所に移し、安静、導尿、疼痛のコントロール、脳浮腫の治療を行うだけで、降圧薬なしでも血圧は低下する。
2. 平均血圧 \langle （収縮期血圧+2×拡張期血圧） \div 3 \rangle が130 mmHg以上、もしくは収縮期血圧が220 mmHg以上のとき以外は、一般に降圧すべきでない。
3. 出血性梗塞や、心筋梗塞、血圧上昇に続発する腎不全、胸部大動脈解離を合併した高血圧の場合、早期の非経口降圧薬を使用してもよい。
4. 高度の高血圧の場合でも、大部分は経口降圧薬で治療可能である。
5. 急激な血圧低下をきたす恐れがあるので、カルシウム拮抗薬の舌下は避けるべきである。

220 mmHg以上あるいは平均血圧が130 mmHg以上、また、大動脈解離、急性心筋梗塞、血圧上昇に続発する腎不全などの全身性合併症を考慮にいたした勧告となっている²⁸⁾。表7に、脳梗塞急性期の血圧管理についてのAHAガイドラインを示す。一般には、前値の85～90%程度を目標に徐々に降圧する。降圧薬の中には、血管拡張薬のように脳内盗血現象をきたして梗塞巣を拡大させる危険性が指摘されている薬剤があり、その選択は重要である。降圧治療中も神経症候や画像上の変化を注意深く観察しなければならない。また、発症24～48時間以内に頻度が高い出血性脳梗塞の発症にも留意しなければならない。

すべての脳梗塞に同一の基準をあてはめるのは無理があり、臨床病型に応じた対応が必要である。出血性梗塞、脳浮腫が増悪している例、高血圧性脳症、血栓溶解薬使用後は、緩やかな降圧管理が必要となる。心原性脳塞栓症では、重篤な高血圧は出血性梗塞を併発し重篤化する可能性があり、積極的な降圧治療が必要な場合がある。

血液浄化療法の選択は基本的に脳出血の場合と同様である。施行中は血圧変動に留意しなければならない。出血性脳梗塞が否定できればヘパリンの使用は可能である。血液濃縮による脳血流量減少が脳虚血を増悪させる可能性があり、急速で大量の除水操作は禁忌である。

抗凝固療法・抗血小板療法として、アスピリンは、すべての病型で使用可能な血小板凝集抑制薬である。最近の大規模治験で、急性期の脳梗塞に対しては病型を問わず、予後の改善効果はアスピリンのみで確かめられた²⁹⁾。トロンボキササンA2による血小板凝集抑制

作用が主な作用で、そのほか、血管収縮を抑制し、神経細胞の傷害を予防する効果がある。これらの効果を得るためには中等量以上の投与が必要であるが、同時にプロスタグランジン₂生成を抑制する結果生じるアスピリンジレンマ現象には留意すべきである。

そのほかの薬剤として、オザグレルは選択的トロンボキサン A₂ 合成阻害薬で、血小板凝集抑制作用とともに血管拡張作用を有し、二次血栓形成を予防する。アルガトロバンは選択的抗トロンビン薬で塞栓症以外の病型で使用する。ヘパリンや低分子ヘパリンは、心原性脳塞栓症、特に心房細動を有する例における心内血栓形成を予防する。再発予防を目的として使用し、慢性期にはワーファリン投与に移行する。エダラボンは、最近わが国で開発された脳梗塞急性期（24 時間以内）に投与するフリーラジカル消去薬である。

心原性脳塞栓症の発症 6 時間以内の超急性期には血栓溶解療法が適応となる。わが国では tissue plasminogen activator (t-PA) の保険適応はなく、ウロキナーゼ[®] の超選択的動脈内投与が行われている。

③ くも膜下出血

くも膜下出血では、急性期の再破裂と遅発性脳血管攣縮が予後を決定する。再破裂の危険性は発症 6 時間以内に最も高く、発症 6 時間以内は血液浄化療法を施行しないほうが安全である。血圧として 140/90 mmHg 以下を目的とした厳重な降圧療法を行い、手術適応について評価する。血液浄化療法の選択については脳出血の場合と同様である。急激に ICP が上昇する場合には、脳室ドレナージを考慮すべきであろう。

6 予 後

前述の全国アンケート調査⁹⁾で、急性期死亡率は全脳卒中で 44%、病型別では、くも膜下出血の 80% が最も高く、脳出血は 59%、脳梗塞は 29% であった。救命率は 56% と予想外に高く、そのうち 71% は外来通院透析に移行していたが、29% は高度の障害をのこし入院透析に移行した。透析患者の脳梗塞による死亡率には透析からの経過時間が影響している可能性がある。われわれが以前行った検討⁴⁾では、脳梗塞の 64% が透析中ないしは透析後 6 時間以内に発症し、この時間帯の死亡率が 23% であるのに対し、それ以外の時間帯に発症した例の死亡率は 80% であった。すなわち、脳梗塞の生命予後は、透析終了後から

発症までの経過時間が短いほど良好で、これには透析時の抗凝固薬の影響が考えられる。

7 脳血管障害慢性期における対策

脳血管障害発症後 1 カ月以上を経過した時期は脳血管障害慢性期と定義され、脳浮腫や脳血管反応性の異常のほとんどは軽快しているものの脳血流量や代謝は依然として低下している。この時期では、運動機能障害、感覚障害、失語、失行、失認、記憶障害、痴呆などの高次脳機能障害、精神症状などが患者の QOL を大きく阻害している。この時期の対策と治療は、感染症などの合併症予防、脳卒中の再発防止、中枢神経障害の後遺症などに対する薬物療法とともに運動障害に対するリハビリテーションが主体となる。

1) リハビリテーション

脳血管障害の後遺症には、運動障害や感覚障害などの要素的障害とともに失語、失行、記憶障害、健忘、痴呆などの高次脳機能障害や意欲の低下、不安、焦燥、うつ状態などの精神症状、頭痛、頭重感、肩こり、めまい、続発性の痙攣発作、神経因性膀胱による頻尿などの頻度が高い。

運動障害や感覚障害は、通常、発症後数カ月から慢性期にかけて徐々に改善することが多いが、視床出血では感覚障害が増悪する場合がある。失調は筋力低下のない協調運動の障害で、体位、姿勢、歩行の異常としてみられる。失語、失行、失認などの高次脳機能障害は皮質枝領域の脳梗塞例や皮質下出血例で認められることが多い。慢性期は、高次脳機能障害が後遺症の形成・経過に関与していないかを評価する重要な時期でもある。透析患者ではさらに、透析の必要性、透析を継続してゆく上での体重管理、カリウム・塩分制限などを再度認識させる必要がある。その意味で、患者自身とともに家族を含めた周囲環境への配慮が重要となる。

2) 再発予防

① 薬物療法

脳血管障害慢性期の薬物療法では脳血管障害の再発予防を目的とした抗血小板薬や抗凝固薬の投与および降圧療法が主体となる。抗血小板薬は粥腫に起因するアテローム血栓性脳梗塞の予防に、抗凝固薬はフィブ

表 8 各種降圧薬の脳循環代謝に及ぼす急性作用

降圧薬	脳血流量	脳血流量自動調節下限域	脳代謝
カルシウム拮抗薬	↑	↓	→
ACE 阻害薬	→↑	↓	→
α ₁ 遮断薬	→↑	↓	
β 遮断薬	↓(↑)†	↑(↓)†	↓
利尿薬	↓		
A II 拮抗薬	→	↑↓	

↑：増加，上昇 ↓：減少，下降 →：不変

† 血管拡張型β遮断薬

リン血栓による心原性塞栓症の予防に有効である。抗血小板薬にはアスピリン（80～100 mg/日）やチクロピジン（100～200 mg/日）などがあり、非透析例と同様に使用可能である。抗凝血薬は心原性塞栓症の原因であるフィブリン血栓形成を抑制する。ワーファリン（2～10 mg/日）が代表的で、通常は、出血性合併症を予防する目的で低用量とする。心原性塞栓症の再発は2週以内に高率（10～20%）なので早期の抗凝血薬療法の開始が望ましいが、一般的には、高齢、大梗塞、著明な高血圧、CT 上塊状出血性梗塞、出血傾向などが否定された例に限って、発症2～3日後に使用開始すべきとされている。

降圧療法は脳血管障害の一次予防に有効である。しかし、再発予防における有効性については未だ明らかではない。Irie ら³⁰⁾は、非透析例においては脳血管障害後の血圧レベルと脳卒中の再発率の間に J 型カーブ現象がみられ、アテローム血栓性梗塞では拡張期血圧が 85～89 mmHg、ラクナ梗塞では 80～84 mmHg で脳卒中の再発率が最も低率であったと報告した。これは、脳卒中既往例では、動脈硬化が高度で、過度の降圧療法がむしろ有害となる場合があることを示した貴重な報告である。

降圧薬の種類によって脳循環に及ぼす影響が異なる（表 8）¹⁴⁾。カルシウム拮抗薬は脳血管拡張作用を有し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は自動調節能の下限域を下げるとされる。慢性期の降圧療法では、降圧療法の適応を慎重に検討し、降圧薬の選択、降圧の目標値についても個々の症例で慎重に決定しなければならない。透析患者において、脳血管障害に対する降圧療法の予防効果についての成績はなく、非透析例と同等であるかについての検討が必要である。

② 外科的療法

アテローム血栓性脳梗塞や TIA に対して、血流の

改善あるいは塞栓源の除去を目的に、頭蓋外—頭蓋内血管吻合術や頸動脈血栓内膜剝離術を行うことがある。神経学的虚血症状が軽度な例やすでに消失している例で、重篤な全身合併症がない例、脳血管撮影で責任病変血管が明らかで、CT や MRI で梗塞巣がないか小範囲である例、頸部頸動脈の潰瘍性病変など血栓形成を促進する病変をもつ例などが適応となる。脳循環動態の評価が重要で、脳血流は減少しているが酸素摂取率の上昇によって脳酸素代謝が正常～軽度減少の状態に維持されている状態（貧困灌流）では、外科的療法による血流改善効果が期待できる。ポジトロン CT や SPECT などで評価する。

③ 脳循環代謝改善薬

多くの薬剤が市販されてきたが、再評価後に有効性を否定された薬剤も少なくない。基本的には、後遺症症状の軽減を目的に抗血小板薬や抗凝血薬と併用する。これらの薬剤の適応となる臨床病型、症候、投薬量、などに関しては未解決で、漫然とした投与を行ってはならない。

おわりに

脳血管障害は救命後も高度に患者の QOL を阻害する重大な合併症である。透析患者では、脳出血の発症率が非透析例とくらべてきわめて高く、50 歳未満の長期透析患者で高血圧管理が不十分な例で発症する危険性が高い。この年代は、社会復帰率が最も高い年齢層で、脳血管障害の発症は透析医療の意義を大きく阻害するもので、体液量管理を原則として嚴重な高血圧管理を徹底しなければならない。虚血性脳血管障害については、臨床的に明らかな脳卒中としてではなく、非特異的な精神心理学的症候の発症に寄与している可能性があり、透析患者に特異的な危険因子についての検討が必要である。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析療法の現況 2002年12月31日現在. 日本透析医学会, 2003.
- 2) Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 21; 637, 1990.
- 3) 平井俊策：脳の動脈硬化性疾患の定義および診断基準に関する研究. 平成元年度厚生省循環器病委託費による研究報告集; 国立循環器病センター, P80, 1990.
- 4) Onoyama K, Kumagai H, Miishima C, et al.: Incidence of strokes and its prognosis in patient on maintenance hemodialysis. *Jpn Heart J*, 27; 685, 1986.
- 5) 川畑信也：血液透析と脳血管障害. 内科, 72; 501, 1993.
- 6) Iseki K, Kinjo K, Kimura Y, et al.: Evidence for high risk of cerebral hemorrhage in chronic dialysis patients. *Kidney Int*, 44; 1086, 1993.
- 7) 川畑信也, 鶴田良成, 桐生宏司, 他：血液透析に伴う脳血管障害—脳梗塞の病型と背景因子の検討—. 透析会誌, 28; 1525, 1995.
- 8) Iseki K, Fukiyama K: Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 50; 1672, 1996.
- 9) 平方秀樹, 井林雪郎, 井関邦敏, 他：透析患者の脳血管障害に関する研究. 平成8年度厚生科学研究報告書; P 49, 1997.
- 10) Kawamura M, Fujimoto S, Hisanaga S, et al.: Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis*, 31; 991, 1998.
- 11) 野村威雄, 三股浩光, 今川全晴, 他：透析患者における脳血管障害についての臨床的検討—脳出血と脳梗塞の比較を中心として—. 透析会誌, 33(7); 1093, 2000.
- 12) 野田恒彦, 鈴木正司, 宮崎滋, 他：維持透析患者の脳血管障害—臨床病型の特徴を中心として—. 透析会誌, 33; 1389, 2000.
- 13) Iseki K, Fukiyama K (The Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group): Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1808, 2000.
- 14) 藤島正敏：日本人の脳卒中の特徴とリスクファクター. 臨床と研究, 76; 2296, 1999.
- 15) Iseki K, Fukiyama K: Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int*, 50; 1672, 1996.
- 16) 亀山正邦：慢性腎透析と脳血管障害. 透析会誌, 27; 1363, 1994.
- 17) Hata R, Matsumoto M, Handa N: Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke*, 25; 408, 1994.
- 18) Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, et al.: Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke*, 22; 1508, 1991.
- 19) Holzer H, Manguc K, Poggitsch H, et al.: The effects of haemodialysis on cerebral blood flow. *Proc EDTA*, 18; 126, 1981.
- 20) Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, et al.: Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis*, 34; 1096, 1999.
- 21) Pirson Y, Chauveau D, Torres V: Management of cerebral aneurysms in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 13; 269, 2002.
- 22) Fehlings MG, Gentili F: The association between polycystic kidney disease and cerebral aneurysms. *Can J Neurol Sci*, 18; 505, 1991.
- 23) Iseki K, Nishime K, Uehara H, et al.: Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients. *Nephron*, 72; 30, 1996.
- 24) Bertrand YM, Hermant A, Mahieu P, et al.: Intracranial pressure changes in patients with head trauma during haemodialysis. *Intensive Care Med*, 9; 321, 1983.
- 25) Krane NK: Intracranial pressure measurement in a patient undergoing hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*, 13; 336, 1989.
- 26) Davenport A, Bramley PN: Cerebral function analyzing monitor and visual evoked potentials as a noninvasive method of detecting cerebral dysfunction in patients with acute hepatic and renal failure treated with intermittent machine hemofiltration. *Renal Failure*, 15; 515, 1993.
- 27) Borderick JP, Adams HP Jr, Barsan W, et al.: Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage. A statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council. American Heart Association. *Stroke*, 30; 905, 1999.
- 28) Adams HP Jr, Brott TG, Growell RM, et al.: Guidelines 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, 1994.
- 29) International Stroke Trial Collaborative Group: The international Stroke Trial (IST): a randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19, 435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet*, 349; 1569, 1997.
- 30) Irie K, Yamaguchi T, Minematsu K, et al.: The J-curve phenomenon in stroke recurrence. *Stroke*, 24; 1844, 1993.