

# 透析患者の脳血管障害

松村 治

埼玉医科大学総合医療センター人工腎臓部

key words : 透析患者, 脳卒中, 慢性腎臓病 (CKD), 降圧療法, アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

## 要 旨

透析患者では脳卒中の発症頻度が高く、ことに脳出血でその傾向が強い。しかし、近年の降圧療法の進歩および糖尿病と高齢者の増加により、わが国全体の傾向と同様に透析患者においても脳出血は著しく減少して、アテローム血栓性脳梗塞と心原性脳塞栓症が増加している。透析患者の死亡原因として脳血管障害の比率は徐々に減少しているが、死亡者数は減少していない。また、脳卒中の既往者が全体の 10 数 % にみられることから、糖尿病と腎硬化症例を中心に直接死因とはならない脳卒中の合併が増加していると推定される。

慢性腎臓病 (CKD) は脳血管障害を含む心血管疾患の最も重要な危険因子であり、透析患者の動脈硬化病変は CKD 保存期から進行している。脳卒中の予防としては降圧療法が最も重要で、透析患者における降圧目標は必ずしも明確ではないが、K/DOQI ガイドラインでは透析前 140/90 mmHg 未満を推奨している。アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は脳保護作用が報告されており、透析患者においても第一選択となる降圧薬と考える。また、脳卒中の予防に抗血小板薬および心房細動に合併する脳塞栓症の予防にはワルファリンの有効性が証明されているが、透析患者における有用性は必ずしも明らかではない。これら薬物の使用に際しては、厳格な血圧管理による脳出血の防止と消化管出血などの出血リスクの評価を行い、慎重に管理する必要がある。

透析患者の脳血管障害は予後不良である。また、後遺症による ADL の低下が著しいために透析医療の提供にも大きな問題を生じる。脳血管障害の対策としては、CKD 初期からの厳格な血圧管理を中心とした発症の予防が最も効果的であるが、透析患者においては症例ごとに危険因子の評価を行い、降圧療法を中心とした薬物療法を厳格に行うとともに、十分な透析を行うことが大切である。

## 1 透析患者における脳血管障害の現況

脳血管障害の臨床像は時代とともに変貌しており、わが国の脳血管障害も脳出血が著しく減少して、今日では欧米と同様にその多くを脳梗塞が占めている。また、MRI の普及や t-PA による血栓溶解療法など診断・治療の進歩により、「ブレイン・レスキュー」として脳卒中急性期治療の重要性が広く認識され、その成績が注目されている。

脳梗塞は発症機序や責任血管の大きさから、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓症の三つの臨床病型に分けられる (表 1)<sup>1)</sup>。2003 年の脳卒中データバンクによるわが国における脳卒中の病型別頻度では、くも膜下出血 5.5%、高血圧性脳出血 12.1% で、脳梗塞が 70% 以上を占めている<sup>2)</sup>。中でもアテローム血栓性脳梗塞が増加して 24.3% と最も多く、ラクナ梗塞は減少して 23.5%、心原性脳塞栓症も増加傾向で 19.9% と、3 病型の頻度に差がなくなっている。

表1 脳血管障害の分類 (NINDS-III)

- A. 無症候性
- B. 局所性脳機能障害
  - 1. 一過性脳虚血発作：大血管の病変
  - 2. 脳卒中
    - 1) 脳出血（細小動脈の微小動脈瘤破裂）
    - 2) くも膜下出血
    - 3) 脳動脈奇形に伴う頭蓋内出血
    - 4) 脳梗塞（臨床病型）
      - ① アテローム血栓性（頸動脈と脳主幹動脈の病変）
      - ② 心原性塞栓症（心房細動を主な原因とした心内血栓）
      - ③ ラクナ（細小動脈（穿通枝）の病変）
      - ④ その他
- C. 血管性認知症
- D. 高血圧性脳症

(文献1より一部改変)

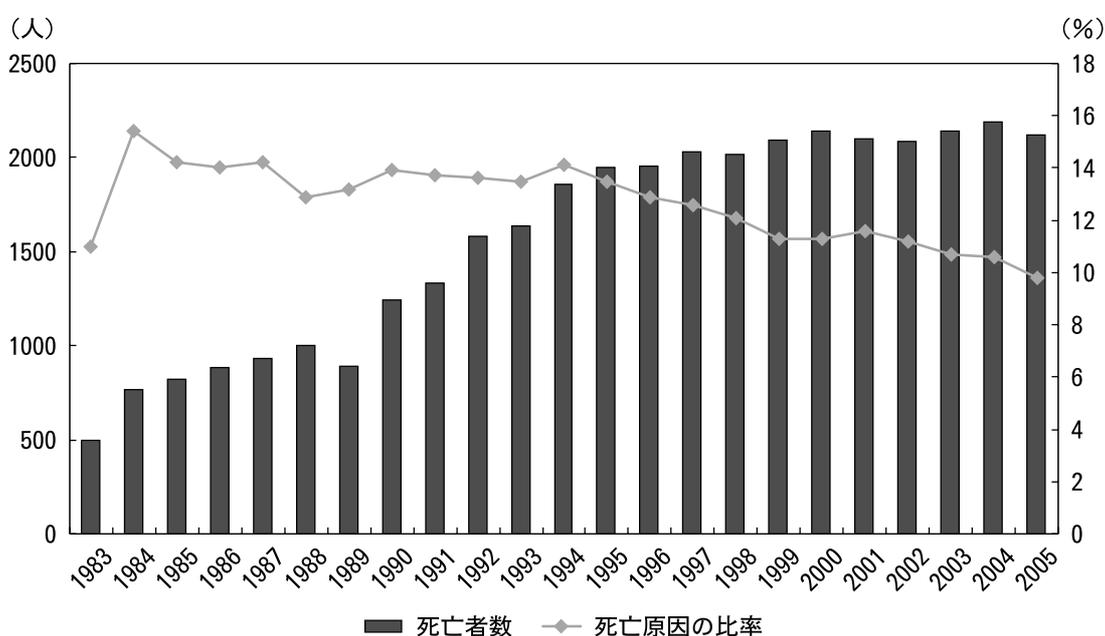


図1 透析患者の脳血管障害による死亡者数と比率の推移  
(文献4より作図)

透析患者における Toyoda らの報告<sup>3)</sup>では、1980～1996年の頻度はアテローム血栓性脳梗塞 4.9%、ラクナ梗塞 24.6%、心原性脳塞栓症 11.5%、脳出血 52%、くも膜下出血 7%であった。1997～2002年では各々 22.4%、29.3%、16.3%、29%、3%で、脳出血の頻度はまだ高いが、透析患者においても全体の傾向は同様である。

脳血管障害は、わが国において1970年代まで死亡原因の第1位であったが、現在は悪性新生物、心疾患について第3位である。しかし、1970年をピークに減少していた祖死亡率は1990年以降減少していない。透析患者の死亡原因に占める脳血管障害の割合は、

1990年以降徐々に減少し、1995年からは心不全、感染症につき第3位である<sup>4)</sup>。しかし、脳血管障害による死亡者数は透析患者数の増加により減少しているとは言えない(図1)。さらに、脳卒中の既往者が全体の10数%にみられる<sup>5)</sup>ことから、糖尿病と腎硬化症例を中心に直接死因とはならない脳卒中の合併が増加していると推定される。

## 2 透析患者における脳血管障害の特徴

一般に、透析患者では脳卒中の発症頻度が高く、ことに脳出血が多いことが知られている。Iseki らの沖繩における報告<sup>6)</sup>では、1988年から10年間に透析患

表2 透析患者における脳卒中中の危険因子（相対危険度）

• 男性	1.25 倍
• 年齢	脳梗塞 1.04 倍/1 歳, 脳出血 1.012 倍/1 歳
• 糖尿病	脳梗塞 1.56 倍
• 血圧	
非糖尿病 脳梗塞	透析前: SBP $\geq$ 180 mmHg 1.22 倍 DBP $\geq$ 100 mmHg 1.27 倍 SBP; 100~120 mmHg 0.7 倍
糖尿病 脳梗塞	透析前: SBP; 100~120 mmHg 0.78 倍 透析前: SBP $\geq$ 180 mmHg 1.45 倍
糖尿病 脳出血	透析前: SBP; 120~140 mmHg 0.75 倍
• 脳出血の既往	
脳梗塞 非糖尿病	3.7 倍, 糖尿病 2.9 倍
• 脳梗塞の既往	
脳出血 非糖尿病	3.8 倍, 糖尿病 3.3 倍

(文献5より作表)

者の脳卒中発症頻度は17.2/1000患者・年で、脳出血10.3、脳梗塞6.2、くも膜下出血0.8と脳出血が最も多い。しかし、1996年の平方らによる全国調査<sup>7)</sup>での発症頻度は16.9/1000患者・年とIsekiらの報告とはほぼ同等であったが、脳出血7.2、脳梗塞7.8、くも膜下出血0.9と脳出血の減少と脳梗塞の増加がみられている。また、久山町研究との比較から透析患者では脳卒中中の発症リスクが2.7倍で、脳梗塞は1.7倍、脳出血は8倍であることが報告されている。さらに、透析患者では脳卒中中の転帰はきわめて悪く、44%が死亡し、介助を必要としないものは27%に過ぎなかった。

2001年に新規発症した脳卒中の発症に関連する因子の検討(表2)<sup>5)</sup>によると、脳梗塞・脳出血ともに女性は男性に比べてリスクが低く(0.8倍)、年齢は1歳増加するごとに脳梗塞では1.04倍、脳出血では1.012倍のリスク上昇となった。また、糖尿病は脳梗塞で1.56倍のリスク上昇となった。透析前血圧と脳梗塞の関連は、非糖尿病患者では180 mmHg以上の収縮期血圧(SBP)と100 mmHg以上の拡張期血圧(DBP)の両者で有意なリスク上昇(1.22倍、1.27倍)を認め、SBP 100~120 mmHgで最もリスクが低かった(0.7倍)。また、糖尿病患者ではSBP 120~140 mmHgでリスクが低かった(0.75倍)。透析前血圧と脳出血の関連は、非糖尿病患者では180 mmHg以上のSBPで有意なリスク上昇(1.45倍)を認めた。さらに、脳出血の既往者は脳梗塞の発症リスクが、糖尿病患者で2.9倍、非糖尿病患者で3.7倍と有意に高く、同様に脳梗塞の既往者は脳出血の発症リスクが糖尿病患者で3.3倍、非糖尿病患者で3.8倍と高くなっ

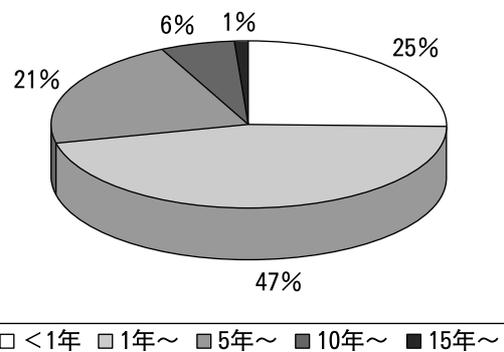


図2 透析患者の脳血管障害による死亡と透析期間の関係 (文献5より作図)

ていた。

透析患者の脳血管障害による死亡比率を年齢ごとに見ると30~59歳では約20%を占めて、原因疾患別では悪性高血圧と多発性嚢胞腎で20%を超える高い死亡比率であった。また、透析期間との関係では、1年未満が25%、1~4年が47%を占めていた(図2)。以上より、30~50代の比較的若い年代および透析導入早期の症例は脳血管障害のリスクが高く、ことに多発性嚢胞腎症例ではくも膜下出血だけでなく脳出血の合併も多く、より厳格な血圧管理が求められていると言える。

Nakataniらの報告<sup>8)</sup>では透析患者の50%弱に無症候性脳梗塞を認め、Yokoyamaら<sup>9)</sup>は脳出血の既往のない症例でもラクナ梗塞で比較的多く合併する微小脳出血(microbleeds)を約20%の症例に認めたと報告している。このように、透析患者では潜在性の微小な脳梗塞および脳出血を合併している頻度が高いと考えられる。

### 3 慢性腎臓病と心血管障害

近年、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は脳血管障害を含む心血管疾患の重要な危険因子であることが明らかにされ、その中でも透析患者は最もハイリスク群にあたる。多くの大規模臨床試験から、腎機能障害の進行に伴いすべての心血管疾患による死亡リスクが高くなることが示されており、CKD 早期からの適切な管理の必要性が指摘されている。中でも高血圧の管理は最も重要であり、CKD 保存期における血圧は 130/80 mmHg 未満を目標に厳格なコントロールを行う必要がある。透析患者における降圧目標は必ずしも明らかではないが、K/DOQI ガイドラインでは透析前 140/90 mmHg 未満を推奨している<sup>10)</sup>。

CKD 患者はいくつかの一般的な危険因子とともに、蛋白尿、Ca・P 代謝異常、貧血など多くの CKD 関連の危険因子を抱えている (表 3)<sup>11)</sup>。さらに、透析患者では透析療法に伴う血圧の変動や抗凝固薬の使用による血液凝固異常、生体適合性などの透析療法そのも

のに関連した危険因子も加わることになる。古典的なものを含めたすべての危険因子に対する対応が求められるが実際には難しく、また進行した動脈硬化病変を退縮させることは困難である。そのため、透析患者の脳血管障害を含む心血管合併症の予防には、CKD 早期からの継続した管理が必要不可欠である。

### 4 透析患者における脳卒中の予防と対策

表 4 に透析患者における脳血管障害の予防と対策を示す。言うまでもなく、尿毒症そのものが危険因子であり、十分な透析を行い管理することが基本となる。脳卒中を防止する上で最も大切なことは血圧の管理であるが、わが国の血液透析患者の血圧は、透析前  $153.1 \pm 24.3/78.5 \pm 14.1$  mmHg で、SBP 180 mmHg 以上の脳卒中ハイリスク群が 14% も存在することが報告されている<sup>4)</sup>。透析低血圧例など、透析患者の血圧調節は容易ではないが、透析前 SBP は最低限 180 mmHg 未満にすることが必須である。また、透析終了時の SBP が 100 mmHg 以上を維持できる場合は、

表 3 慢性腎臓病における心血管疾患の危険因子

1. 古典的な危険因子	2. 慢性腎疾患関連の危険因子
加齢	糸球体濾過値の低下
男性	蛋白尿
白人	RAS の活性化
高血圧	細胞外液量の増加
LDL 高値	Ca・P 代謝異常
HDL 低値	脂質代謝異常
糖尿病	貧血
喫煙	栄養不良
運動の減少	感染症
閉経	血栓形成傾向
精神的社会的ストレス	酸化ストレス
CVD の家族歴	ホモシステイン上昇
	尿毒素

(文献 11 より引用)

表 4 透析患者における脳血管障害の予防と対策

● 保存期からの厳格な血圧管理
RAS 抑制薬を中心とした降圧療法
● 危険因子の把握
既往歴、家族歴、原疾患 (糖尿病、腎硬化症、PKD)
脂質代謝異常 (LDL ↑, HDL ↓, TG ↑, RLPs ↑, Lp(a) ↑)
Ca・P 代謝異常、高ホモシステイン血症、カルニチン欠乏
● 適切な貧血の管理
Hb 10~12 g/dl (日本透析医学会ガイドライン)
● 抗血小板療法・抗凝固療法
良好な血圧管理の下、出血のリスクを考慮して対応
● 十分な透析療法

K/DOQI ガイドラインが推奨する透析前 140/90 mmHg 未満を目標に、体液管理と降圧薬の投与を行うべきと考える。

降圧薬としては、脳保護作用<sup>12)</sup>や脳血流自動調節能の改善作用<sup>13)</sup>が報告され、大規模臨床試験でも脳卒中予防効果が示されているアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が、高カリウム血症に注意する必要はあるが、透析患者においても第一選択薬となると考える。さらに、ARB には新規糖尿病および心房細動の発症抑制効果もあり、長時間作動型で認容性がよく、肝代謝薬のため腎機能障害による容量調節を必要としないなど多くの利点がある。カルシウム拮抗薬 (CCB) は、確実な降圧と脳血流量の増加が期待できる。また、脳卒中の発症には non-dipper など夜間血圧との関連が指摘されており、24 時間の血圧変動を意識した血圧の管理を行う必要がある<sup>10)</sup>。透析中の血圧変動が激しい症例では、長時間作動型の ARB をベースに、中-短時間作動型の CCB などを適宜眼前に追加することで夜間の降圧が得られ、また透析中の血圧低下への影響を少なくできると考える。

一般に、非心原性脳梗塞の再発防止にはアスピリンを代表とする抗血小板薬、および心房細動に合併する脳塞栓症の発症予防にはワルファリンの有効性が証明されている。しかし、日本人ではアスピリンによる出血性脳卒中や消化管出血の合併リスクが高いことが報告されている<sup>14)</sup>。透析患者においても使用されることが多いが、出血のリスクなどを考慮するとその有用性に関しては必ずしも明らかではなく、これら薬物の使用に際しては厳格な血圧管理による脳出血の防止と出血リスクの評価、および消化管出血などの合併症に対する十分な注意が必要である<sup>10)</sup>。スタチンにも脳卒中予防効果が証明されているが、まだ透析患者におけるスタチンの有用性は明確ではなく、症例を選択して慎重に使用する必要がある。

## おわりに

透析患者の脳血管障害は予後不良である。また、後遺症による ADL の低下が著しいために透析医療の提供にも大きな問題を生じる。脳血管障害の対策としては、CKD 初期からの厳格な血圧管理を中心とした発症の予防が最も効果的であるが、透析患者においては症例ごとに危険因子の評価を行い、降圧療法を中心と

した薬物療法を厳格に行うとともに、十分な透析を行うことが大切である。

## 文 献

- 1) National institute of neurological disorders and stroke: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke*, 21; 637-676, 1990.
- 2) 小林祥泰: 最新の本邦脳卒中の傾向—脳卒中データバンクより. *医学のあゆみ*, 212; 577-581, 2005.
- 3) Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al.: Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis*, 45; 1058-1066, 2005.
- 4) 日本透析医学会統計調査委員会: 図説 わが国の慢性透析療法の現況—2005年12月31日現在—; 日本透析医学会, pp. 4-19, 2005.
- 5) 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—2001年12月31日現在—; 日本透析医学会, pp. 130-160, 649-691, 2002.
- 6) Iseki K, Fukiyama K, The Okinawa Dialysis Study Group: Clinical demographic and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 15; 1808-1813, 2000.
- 7) 平方秀樹, 井関邦敏, 井林雪郎, 他: 平成8年度厚生科学研究費補助金 長期慢性疾患総合研究事業 (慢性腎不全) 研究報告書 透析患者の脳血管障害に関する研究; pp. 49-54, 1997. 透析患者の脳血管障害に関する研究.
- 8) Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, et al.: Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. *Am J Nephrol*, 23; 86-90, 2003.
- 9) Yokotama S, Hirano H, Uomizu K, et al.: High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2\*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 45; 556-560, 2005.
- 10) K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients: Guideline 9 cerebrovascular disease, 12 blood pressure. *Am J Kidney Dis*, 45 (Suppl 3); 18-21, 26-36, 2005.
- 11) K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification: Association of chronic kidney disease with cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis*, 39(Suppl 1); 202-212, 2002.
- 12) Schrader J, Luder S, Kulschewski A, et al.: The ACCESS Study. Evaluation of acute candesartan cilexetil therapy in stroke survivors. *Stroke*, 34; 1699-1703, 2003.
- 13) Nishimura Y, Ito T, Saavedra JM: Angiotensin II AT1 blockade normalizes cerebrovascular autoregulation and reduces cerebral ischemia in spontaneously hypertensive rats. *Stroke*, 31; 2478-2486, 2000.

- 14) Morimoto T, Fukui T, Lee TH, et al.: Application of US guidelines in other countries: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in Japan. Am J Med, 117; 459-468, 2004.