透析患者の無症候性脳梗塞と予後

新田孝作
東京女子医科大学第四内科

key words：無症候性脳梗塞，血液透析，MRI，頸動脈エコー，予後

要　旨

透析患者における無症候性脳梗塞（SCI）の頻度は加齢により増加し，原疾患による差が明らかではない．血液透析患者の 48.8% に SCI を認め，心血管系合併症の独立した危険因子であることが報告されている．治療としての抗血小板療法に関しては，十分なエビデンスが確立されていない．MRI で SCI の有無を確認し，頸動脈の狭窄やプラークの状態を評価しながら，体液管理を含めた降圧療法を行い，抗血小板療法の適応を慎重に判断することが重要である．

はじめに

日本透析医学会の統計調査によれば，2009 年度末の透析患者の死亡原因分類では，脳血管障害による死因（8.4%）は，心不全（23.9%），感染症（20.8%），悪性腫瘍（9.4%）に次いで第 4 位を占めている[1]．脳卒中の合併は，患者の日常生活に制限をきたすだけでなく，血液透析においては通院治療が困難になるため，脳血管障害の予防や適切な治療は非常に重要であると考えられる．

脳血管障害は大きく分けると，症候性の脳卒中と無症候性脳血管障害に分類される．臨床的によく見られる疾患として，脳卒中では，脳出血（brain hemorrhage; BH），脳梗塞（cerebral infarction; CI），一過性脳虚血発作（transient ischemic attack; TIA），くも膜下出血（subarachnoid haemorrhage; SAH），慢性硬膜下血腫（chronic subdural hematoma）などがある．無症候性脳血管障害では，無症候性脳梗塞（silent cerebral infarction; SCI），無症候性脳血管閉塞・狭窄，無症候性微小脳出血（cerebral microbleeds; CMBs），大脳白質病変（white matter hyperintensities; WMHs），および無症候性未破裂動脈瘤などがあげられる．

本稿では，透析患者の無症候性脳梗塞（SCI）と予後に関して概説する．

1　SCI とは

ラクナ梗塞，拡大血管周囲腔，無症候性脳梗塞について，日本脳ドック学会は以下のように規定している．

ラクナ梗塞は，T2 強調画像やプロトン密度強調画像で，辺縁が不明瞭で不規則な形をした最上径 3 mm 以上の明瞭な高信号を呈し，T1 強調画像で低信号を呈する．FLAIR 画像では高信号を呈する．プロトン密度強調画像や FLAIR 画像では時に中央部に低信号がみられる．拡大血管周囲腔は，辺縁明瞭，整形で均質，大きさが 3 mm 未満，T2 強調画像で高信号，T1 強調画像で等から低信号，プロトン密度強調画像や FLAIR 画像で等から低信号で辺縁に高信号を伴わず，穿通動脈や髄質動静脈の走行に沿ってみられる．ただし，大脳基底核下 3 分の 1 の部位の拡大血管周囲腔では径 3 mm を超えることも少なくない．

SCI は，画像上梗塞と思われる変化があり，かつ次の条件をみたすものをいう．

①　その病巣に該当する神経症候（深部腱反射の左

Silent cerebral infarction and prognosis in dialysis patients
Department of Medicine, Kidney Center, Tokyo Women's Medical University
Kosaku Nitta

右差，脳血管性と思われる痴呆などを含む）がない．

② 病巣に該当する自覚症状（一過性脳虚血発作も含む）を，過去にも現在にも本人ないし家族が気付いていない．

SCI の多くは脳深部のラクナ梗塞であるが，稀に境界域（分水嶺）脳梗塞もある．

2 一般住民における SCI

明らかな脳卒中の既往がない 65 歳以上の高齢者の MRI を追跡した大規模なコホート研究（Cardiovascular Health Study）では，平均 4 年の追跡で脳卒中発症のリスクを検討し，脳卒中の発症率は SCI で 1.87%/年であり，SCI がない群の 0.95%/年よりも有意に高頻度であることが報告された[2]．したがって，SCI は高齢者における脳卒中発症の独立した予知因子であるとされた．

明らかな脳卒中の既往がない高齢者の MRI を追跡した Rotterdam Scan Study では，SCI を有する例では，SCI を欠く例と比べて脳卒中の発症率が有意に高い（オッズ比 2.9）ことが示された[3]．さらに同研究は，平均 4.2 年の追跡で症候性脳卒中発症との関係を検討し，脳卒中発症に関する比例ハザード比（他因子補正後）は，SCI を有する群で 3.9（95% CI：2.3～6.8）と高く，SCI を有する例は，脳卒中発症の高リスク群であると結論している．また，Rotterdam Scan Study は，平均 3.6 年の追跡で認知障害発症との関係を検討し，認知症発症に関するハザード比は，SCI を有する群で 2.26（95% CI：1.09～4.70）と高く，SCI を有する例は，認知機能障害発症の高リスク群であることも示した[4]．

3 透析患者における SCI

血液透析（hemodialysis; HD）患者に対する脳 MRI の検討では，脳血管障害の既往のない HD 患者（n＝123）の 48.8% に SCI を合併し，健常人（n＝52）の 9.6% と比較すると有意に頻度が高かった[5]．また，5 年間の縦断的研究によって[6]，SCI 合併透析患者では，合併していない患者と比較して，脳血管障害単独のみならず冠動脈疾患などを含めた cardiovascular disease（CVD）の発症頻度自体が有意に高値になっていることが観測された[6]．これらのことより，透析患者の SCI は CVD イベント発症の危険因子であると考えられた．

我々は，70 例の HD 患者を対象に，脳 MRI と頸動脈エコーによる最大内膜中膜厚（IMT）測定を施行し，25 例（35.7%）に SCI を認めた[7]．平均 46.3 カ月の観察期間で，15 例（21.4%）が死亡し，16 例（22.9%）が心血管イベントを起こした．登録時の SCI の存在と IMT の高値は，新規の心血管イベント発症および総死亡の独立した危険因子であった（図 1）．よって，動脈硬化の危険因子を有する HD 患者においては，脳 MRI による SCI の有無を検索することと頸動脈エコーによる IMT の測定による予後予測が重要であると考えられた．

4 SCI の治療

SCI に対する抗血小板療法の脳梗塞予防作用に関する高度のエビデンスはまだないが，SCI では血小板機

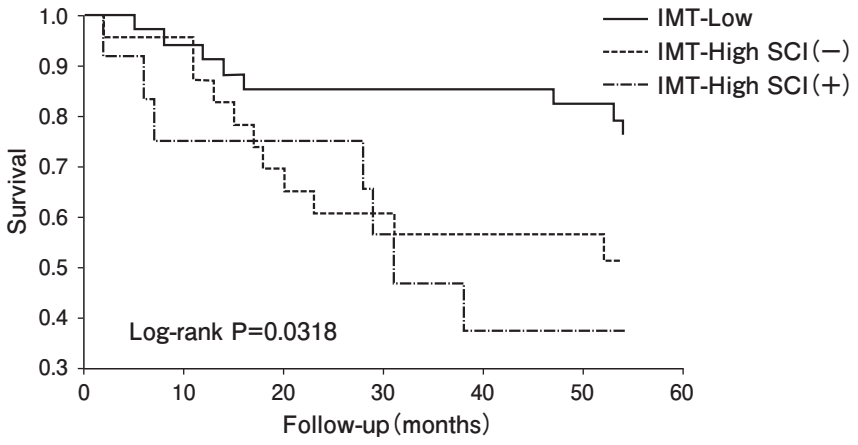

図 1　頸動脈内膜中膜厚（IMT）と無症候性脳梗塞（SCI）の有無による透析患者の総死亡率

表 1　無症候性脳梗塞

推　奨
1. 無症候性脳梗塞を有する例は，症候性脳梗塞，および認知機能障害発症の高リスク群であるので，MRI および頸部エコーを含めた経過観察が必要である（グレード B）．
2. しかし，無症候性ラクナ梗塞に対する抗血小板療法は慎重に行うべきである（グレード C1）．無症候性脳梗塞の最大の危険因子は高血圧症であり，高血圧症例には適切かつ十分な降圧治療が必要である（グレード B）．降圧治療は，無症候性脳梗塞の数の増加を抑制する（グレード B）．
3. 無症候性ラクナ梗塞を有する患者への説明には十分な注意を払い，いたずらに不安感をつのらせないようにするべきである（グレード C1）．
4. 無症候の境界域（分水嶺）脳梗塞例では，その心臓側の脳主幹動脈の狭窄・閉塞を十分に検討する必要がある（グレード C1）．

（参考 URL‡1「V. 無症候性脳血管障害」より）

表 2　透析患者における無症候性脳梗塞（SCI）

1. 無症候性脳梗塞
   - 透析患者においては，ラクナ梗塞が存在しても，自覚症状がないのが特徴である．
   - 糖尿病，コントロール不良な高血圧，脂質異常症などのリスク因子を認める場合は，定期的な頸動脈エコーによる stiffness β やプラークの評価が必要である．
   - IMT が高値を示す場合は，MRI による SCI の有無を検査することが重要である．
2. 血圧コントロール
   - 至適体重の維持が重要であり，過剰な体液貯留をきたさないようにする．
   - RAS 系阻害薬やカルシウム拮抗薬などにより，透析前血圧を 140/90 mmHg にコントロールすることが望ましい．
3. 抗血小板薬
   - 血圧管理が良好な状態では，少量（81 mg/日）のアスピリン投与が有効なことがある．
   - 心房細動を認める場合は，ワルファリンを考慮する．

能が対照に比し亢進し，血小板活性化がみられる．しかし，抗血小板薬の投与は，現時点では個々の症例に対する十分な検討後に考慮される必要がある．なぜならば，特にわが国では，脳ドックにおける追跡調査で，SCI からの脳卒中発症例の 21% に高血圧性脳出血がみられたという報告があり，抗血小板薬を投与するさいには十分な血圧コントロールが前提となる[8]．これは，SCI の最大の危険因子は高血圧症であるからである．本邦の多施設共同研究である PICA study は，Ca 拮抗薬ニルバジピン 4〜8 mg/日による降圧治療は，SCI 数の増加を抑制することを示した[9]．

アスピリン 75〜650 mg/日の効果に関して，健常人を含む 52,251 名のメタアナリシスでは，心筋梗塞のみで相対危険度 0.74（CI：0.68〜0.82）と有意な予防効果を認めたが，脳卒中に関しては有意な効果は認められなかった[10]（平均追跡 4.6 年で，全体の脳卒中発症は 0.3%/年）．リスク層別解析では，アスピリンは明らかな心血管疾患を有する高リスク群では脳卒中を有意に抑制したが，逆に低リスク群ではむしろ脳卒中を増加させる傾向にあった．したがって，脳卒中発症予防を目的とするアスピリン投与は，基盤にあるアテローム硬化症などの危険因子を十分勘案したうえで行うべきであり，アスピリンを投与する場合でも 75〜81 mg/日が望ましいと結論している．

おわりに

透析患者における SCI の治療に関するエビデンスは確立していない．表 1 に脳卒中ガイドライン 2009 のステイトメントを示す‡1)．これらを勘案して，透析患者における SCI に関する事項をまとめたのが表 2 である．SCI は無症状でも透析患者の予後を規定する重要な因子であり，大規模な臨床研究の結果が待たれる．

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（2009 年 12 月 31 日現在）；日本透析医学会，p. 19，2010.
2)　Bernick C, Kuller L, Dulberg C, et al. : Silent MRI infarcts and the risk of future stroke : the cardiovascular health study. Neurology, 57; 1222–1229, 2001.
3)　Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, et al. : Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the

general population: the Rotterdam Scan Study. Stroke, 34; 1126–1129, 2003.

4） Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. : Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Engl J Med, 348; 1215–1222, 2003.

5） Nakatani T, Naganuma T, Uchida J, et al. : Silent cerebral infarction in hemodialysis patients. Am J Nephrol, 23; 86–90, 2003.

6） Naganuma T, Uchida J, Tsuchida K, et al. : Silent cerebral infarction predicts vascular events in hemodialysis patients. Kidney Int, 67; 2434–2439, 2005.

7） Sato M, Ogawa T, Sugimoto H, et al. : Relation of carotid intima-media thickness and silent cerebral infarction to cardiovascular events and all-cause mortality in chronic hemodialysis patients. Intern Med, 51; 2111–2117, 2012.

8） Kobayashi S, Okada K, Koide H, et al. : Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke, 28; 1932–1939, 1997.

9） Shinohara Y, Tohgi H, Hirai S, et al. : Effect of the Ca antagonist nilvadipine on stroke occurrence or recurrence and extension of asymptomatic cerebral infarction in hypertensive patients with or without history of stroke（PICA Study）.1. Design and results at enrollment. Cerebrovasc Dis, 24; 202–209, 2007.

10） Hart RG, Halperin JL, McBride R, et al. : Aspirin for the primary prevention of stroke and other major vascular events : meta-analysis and hypotheses. Arch Neurol, 57; 326–332, 2000.

参考 URL

‡1） 日本脳卒中学会「脳卒中治療ガイドライン 2009」http://www.jsts.gr.jp/jss08.html