脳 MRI による血液透析患者の無症候性脳虚血病変 に関する検討

長 田 太 助 杉本 徳一郎* 山 門 実* 福 田 一 郎*
多 川 齊*
東京大学第2内科 三井記念病院内科*

key words: 血液透析, magnetic resonance imaging (MRI), 脳虚血病変, lacunae (ラクナ), periventricular hyperintensity (PVH)

〈要旨〉

血液透析導入患者 37 例, 維持透析患者 33 例, 対照群 82 例を対象として, 脳 magnetic resonance imaging (MRI) を施行し, lacunae (ラクナ) および periventricular hyperintensity (PVH) について評価した。ラクナは透析導入期群の 56%, 維持期群の 73% に, PVH はそれぞれ 44%, 39% に認められ, いずれも対照群に比べて有意に高頻度であった ($p < 0.05$)。ラクナ数と, PVH の重症度は, いずれも加齢に伴って増加した。ラクナ数は, 糖尿病患者において, また透析維持期群では高血圧患者において高値であった。以上のことから, 無症候性脳虚血病変が血液透析患者において高頻度に合併し, 腎不全, 加齢, 高血圧, 糖尿病が病因として深く関与している可能性が示唆された。

Asymptomatic cerebrovascular lesions in hemodialysis patients —A study by brain magnetic resonance imaging—

Daisuke Nagata, Tokuichiro Sugimoto*, Minoru Yamakado*, Ichiro Fukuda*, Hitoshi Tagawa*
Second Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo; and Department of Medicine, Mitsui Memorial Hospital*

The incidence of asymptomatic cerebrovascular lesions was examined in hemodialysis (HD) patients using magnetic resonance imaging. Lacunae (high intensity foci within 1 cm on T2-weighted images) and PVH (periventricular hyperintensity on T2-weighted images) were evaluated in 37 HD patients with HD duration less than 1 year (group A), 33 patients on maintenance HD for more than 5 years (group B) and 82 control subjects. Lacunae were found in 56% of group A and in 73% of group B, and PVH were found in 44% and 39%, respectively. The incidences of both lacunae and PVH were more frequent in HD patients than in control subjects. The numbers of lacunae and the severity of PVH increased with age. Lacunae were more frequently observed among diabetics in group A and hypertensives in group B. Asymptomatic cerebrovascular lesions were more frequently found in HD patients than in normal controls, suggesting that chronic uremia, aging, hypertension and diabetes might be contributing factors.

緒 言

脳血管障害は高齢化に伴い, ますます重要な問題となってきた。透析患者にあっても, 生命予後や

ADL に及ぼす脳血管障害の影響は大きい。従って, 脳血管障害の早期発見や予防は極めて重要で, 危険因子の是正や初期病態の把握が必要である。

近年, computed tomography scan (CT) や magnetic resonance imaging (MRI) の登場により, 脳卒

表 1 対象患者の背景

A	透析導入群		維持透析群	対照群
	非糖尿病	糖尿病		
男女比	16/9	8/4	18/15	55/27
年齢（歳）	58.8±10.6	57.6±13.8	58.7±10.8	53.3±9.8
収縮期血圧	158±17	169±17	155±27	131±20
拡張期血圧 （mmHg）	82±9	84±15	87±15	79±15
総コレステロール （mg/dl）	181±43	194±45	180±49	192±37
トリグリセライド （mg/dl）	130±38	156±61	169±130	130±72
HDL コレステロール （mg/dl）	38±16	37±17	41±12	50±28
p<0.01				平均値±SD
収縮期血圧：透析導入群（非糖尿病）vs 対照群				
透析導入群（糖尿病）vs 対照群				
維持透析群 vs 対照群				
p<0.05				
拡張期血圧：維持透析群 vs 対照群				
B	透析導入群		維持透析群	
腎不全原因疾患				
慢性糸球体腎炎	21	28		
腎硬化症	2	4		
アミロイドーシス	1	—		
ループス腎炎	1	1		
糖尿病性腎症	12	—		

単位：人

中の既往や明らかな神経徴候がない症例で脳梗塞病変が偶然発見され、将来の脳卒中発症を予測させる前段階の病変と指摘されている^{1,2)}。特に MRI では無症候性脳虚血病変の検出率が高い。従来、無症候性脳虚血病変は、加齢、高血圧、糖尿病、腎機能障害との関連が指摘されている³⁻⁵⁾。しかし脳 MRI を用いた透析患者の無症候性脳虚血病変に関する報告は少ない。

今回我々は、脳 MRI を用いて透析患者における無症候性脳虚血病変の頻度と重症度を調査し、腎不全、高血圧、糖尿病などとの関連について検討したので報告する。

I. 対象と方法

対象は、1993 年 11 月から 1994 年 11 月までに三井記念病院腎センターで血液透析を導入して 1 年以内の透析導入群 37 例 (糖尿病患者 12 例を含む)、透析期間が 5 年以上 (9.7±2.7 年、平均±標準偏差) の維持透析群 33 例 (糖尿病患者を含まず)、1994 年 11 月から 1995 年 4 月までに三井記念病院総合健診センターで脳ドックを受診した対照群 82 例 (糖尿病患者を含まず) である。いずれも明らかな脳神経症状を伴わなかつ

図 1 左被殻に T1 強調で low, T2 強調で high, 直径 5 mm のラクナを認める (矢印)。

た。各群間で年齢および脂質データに有意差を認めなかった (表 1 A)。また腎不全の原因疾患を表 1 B に示した。高血圧患者とは、WHO の診断基準を満たし、降圧薬の服用が必要とされた者と定義した。脳 MRI (0.5 T 日立メディカル G-50) を施行し、T1, T2 強調画像を得た。対象者全員に研究の主旨を説明し同意を得た。脳虚血病変として、T1 強調画像で低信号域、T2 強調画像で高信号域を示し、径 3 mm 以上、10 mm 以内の領域をラクナ (図 1)、側脳室の周囲にある淡い白色領

域を periventricular hyperintensity (PVH) とした。PVH 重症度は、島田ら³⁾の4段階分類を参考にして、病変の見られないものを0度とし、grade 1, grade 2 をI度(軽度)、grade 3, grade 4 をII度(重度)として解析した(図2)。

統計解析には Stat View-J 4.5 (ABACUS) を使用した。3群以上の比較には analysis of variance (ANOVA) を、2群間の比較には Student の *t* 検定を用いた。カテゴリ変数の解析にはカイ二乗検定を、相関を求めるにはスピアマンの順位相関を用いた。

II. 結 果

1. 脳虚血病変の頻度およびラクナ数(表2)

ラクナは透析導入群の56%、維持透析群の73%、PVHは透析導入群の44%、維持透析群の39%に認められた。ラクナおよびPVHの頻度は、透析導入群および維持透析群と対照群との間に有意差を認めたが、透析導入群と維持透析群との間には有意差を認めなかった。またラクナ数については、透析導入群および維持透析群と対照群の間に有意差を認めた。

2. 脳虚血病変と年齢(図3、図4)

糖尿病患者を除く透析導入群、維持透析群、対照群のいずれにおいてもラクナ数と年齢は正の相関を示した。またいずれの群においても、PVH I ないしII度を

図2 PVH 重症度
0:なし, I:軽度, II:重度

図3 ラクナ数と年齢(スピアマンの順位相関: $p < 0.05$)

表2 脳虚血病変の頻度およびラクナ数

	頻度	ラクナ 個数	PVH 頻度
透析導入群 (非糖尿病)	56% (14/25)	2.4 ± 3.0	44% (11/25)
維持透析群	73% (24/33)	3.2 ± 2.9	39% (13/33)
対 照 群	37% (30/82)	1.0 ± 1.8	15% (12/82)

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

図 4 PVH 重症度と年齢

示す患者の年齢は PVH 0 度の患者の年齢よりも有意に高齢であった ($P < 0.05$).

3. 脳虚血病変と高血圧 (表 3)

ラクナおよび PVH と高血圧の有無との関連について検討した. 維持透析群では, 高血圧例でラクナの頻度は非高血圧例より有意に高かったが, PVH については高血圧との関連はみられなかった.

4. 糖尿病患者と非糖尿病患者の比較 (表 4)

透析導入群において, 糖尿病患者のラクナ数 (4.8 ± 3.4 個) は非糖尿病患者 (2.4 ± 3.0 個) より有意に高値であったが ($P < 0.05$), PVH 重症度に関しては有意差はなかった.

III. 考 察

透析患者の無症候性脳虚血病変 (ラクナおよび PVH) について, 脳 MRI を用いて検討した. 透析患者は, 対照群に比べてラクナ数が多く PVH 重症度が高度であった. いずれの病変も高齢者ほど高度であり, ラクナは高血圧例, 糖尿病患者で増加することが示された.

従来, 腎不全患者においては健常人よりも動脈硬化性病変の進行が速いと考えられてきた^{6,7)}. Maggi ら⁶⁾は, 腎不全患者では LDL の酸化が亢進しており, これが動脈硬化を促進する可能性を示している. また, Toborek ら⁷⁾は, 透析後に赤血球 superoxide dismutase の減少, 過酸化脂質の増加がみられることを示し, 透析療法自体が透析患者の動脈硬化の促進要因である可能性を指摘した. 今回の研究では, 透析導入群と 5 年以上の維持透析群の間で, ラクナ数, PVH 重症度のいずれにおいても有意差を認めなかった. しかし, 維持透析群は長期に生存可能であった患者で構成されている可能性があり, 透析療法自体が脳虚血病変

表 3 脳虚血病変と高血圧

		ラクナ			PVH		
		+	-	p	+	-	p
透析導入群	HT+	10	6	0.65	8	8	0.70
	HT-	4	5		3	6	
維持透析群	HT+	16	1	<u>0.01</u>	7	10	0.99
	HT-	8	8		6	10	
対照群	HT+	9	11	0.53	4	16	0.68
	HT-	21	41		8	54	
χ^2 検定	HT: 高血圧						

表 4 透析導入群における糖尿病, 非糖尿病患者のラクナ数

		ラクナ数	
糖尿病	(n=12)	4.8±3.4	} p<0.05
非糖尿病	(n=25)	2.4±3.0	
		mean+SD	

の促進因子となっていることを示すものではない. 今後は, 同一患者での前向き長期追跡調査が必要である.

Oslo study⁸⁾では, HDL cholesterol ratio [HDL cholesterol/(Total cholesterol-HDL cholesterol)] が低いほど脳動脈硬化性病変が強いと報告した. 今回の研究では, 各群間で脂質データに差を認めなかった. これは, ラクナ形成に脂質代謝異常が関与しないとした, Fushimi ら⁹⁾の報告と矛盾しなかった. しかし, 腎不全患者のラクナ形成の促進因子として, 脂質代謝異常の関与は明らかではなかった.

五味ら¹⁰⁾は, 透析患者において, 頭部 CT にて認められるラクナの形成に最も寄与する因子は加齢と透析前収縮期血圧であると指摘した. また頭部 CT 上ラクナを認めた透析患者を 2 年間追跡し, CT 上異常を認めなかった透析患者よりも, 心血管事故の発生率が有意に高かったことを報告した. 今回の研究では, 高血圧を有する透析患者にラクナが多い傾向を認めた. 非透析患者例で, 寶學¹¹⁾は, 無症候性脳梗塞は高齢者に多く, また高血圧患者に頻度が高いことを報告している. 池田ら¹²⁾は, 高血圧患者ではラクナを高頻度に認め, ラクナ形成の最大の寄与因子は, 高血圧性網膜症の重症度であるとした.

島田ら¹³⁾は, 高血圧のうちでも夜間高血圧のある群で有意にラクナが多いと報告しており, 夜間降圧が見られないいわゆる non-dipper 型でラクナ数, PVH 重症度とも高度だったと報告した. また, 心電図上の左室肥大を示す症例の割合は dipper 型 5%, non-dipper 型 53%と有意差を認め, 夜間降圧が得られない患者では全身臓器の障害が強いことを示唆した.

Lechner ら^{14,15)}は、無症候性白質病変が前、中、後大脳動脈の境界領域に多いことから、無症候性脳虚血病変の発生機序に慢性的な灌流不全の関与を示唆した。

PVH の成因については明らかではないが、Awad ら¹⁶⁾は、PVH は側脳室周囲間質の水分増加であり、加齢や脳血管障害による脳実質の変性病変であると指摘した。また、PVH が高度な群では、脳血管障害を発症する危険性が高いと報告している。今回の研究では、PVH 重症度と高血圧、糖尿病の関連は明らかではなかった。しかし、透析患者において PVH 重症度が有意に高かったことは、腎不全、高血圧が PVH 形成に関与している可能性を示唆した。

ラクナは穿通枝系動脈の閉塞にもとづくと考えられ、高血圧の関与が大きいと考えられている。Horowitz ら¹⁷⁾は、高血圧以外の因子として、頸動脈硬化例での壁在血栓、および弁膜症、心房細動例での左房内血栓易形成性もラクナ形成にとって重要であると指摘した。一方、Lodder ら¹⁸⁾は、ラクナを認めた患者と、明らかな脳梗塞を認めた患者とを比較して、高血圧の合併率に差がないことを示し、ラクナ形成に最も寄与する因子が、高血圧ではない可能性を指摘した。

結 論

透析患者と対照群で脳 MRI を施行し、無症候性脳虚血病変（ラクナ、PVH）について検討した。透析患者では対照群とくらべてラクナ数が有意に多く、PVH もより高度であった。ラクナ、PVH とも高齢者で高度に認められた。高血圧や糖尿病患者では、ラクナ数が多い傾向がみられた。透析患者では、高血圧がラクナ形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。しかし長期透析の影響については明らかではなかった。

文献

- Chodosh EH, Foulkes MA, Kase CS, Wolf PA, Mohr JP, Hier DB, Price TR, Furtado JG : Silent stroke in the NINDS Stroke Data Bank. *Neurology* 38 : 1674-1679, 1988
- Kase CS, Wolf PA, Chodosh EH, Zacker HB, Kelly-Hayes M, Kannel WB, D'Agostino RB, Scampini L : Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke : the Framingham Study. *Stroke* 20 : 850-852, 1989
- Kawamoto A, Shimada K, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T : Factors associated with silent multiple lacunar lesions on magnetic resonance imaging in symptomatic elderly hypertensive patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 18 : 605-610, 1991
- 高橋弘明, 東儀英夫 : 無症候性脳梗塞の発生機転, Risk Factors of silent infarction. *日本臨牀* 51(Suppl) : 840-845, 1993
- Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Ozawa T : Silent cerebrovascular disease in the elderly. Correlation with ambulatory blood pressure. *Hypertension* 16 : 692-699, 1990
- Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F, Frattoni A, Perani G, Finardi G, Gazo A, Nai M, Romanini D, Bellomo G : Enhanced LDL oxidation in uremic patients : An additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 45 : 876-883, 1994
- Toborek M, Wasik T, Drozd M, Klin M, Magner-Wrobel K, Kopieczna-Grzebieniak EA : Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 41 : 1229-1232, 1992
- Holme I, Enger SC, Helgeland A, Hjermann I, Leren P, Lund-Larsen PG, Solberg LA, Strong JP : Risk factors and raised atherosclerotic lesions in coronary and cerebral arteries. Statistical analysis from the Oslo study. *Arteriosclerosis* 1 : 250-256, 1981
- Fushimi H, Inoue T, Yamada Y, Uda F, Kameyama M : Asymptomatic cerebral small infarcts (lacunae), their risk factors and intellectual disturbances. *Diabetes* 45(Suppl 3) : S98-100, 1996
- Gomi T, Sakurai J, Ogawa N, Shibuya Y, Ikeda T : Clinical and prognostic features of asymptomatic cerebral lacunae in patients on maintenance hemodialysis. XIII th International Congress of Nephrology, Theme IX : 443 (abstr), 1995
- 寶學英隆, 松本昌泰, 北川一夫, 原田貢士, 奥直彦, 伊藤泰司, 前田宏明, 半田信夫, 木村和文, 鎌田武信 : 無症候性脳梗塞発現における本態性高血圧症の臨床的意義. *日本老年医学会雑誌* 28 : 741-747, 1991
- Ikeda T, Gomi T, Kobayashi S, Tsuchiya H : Role of hypertension in asymptomatic cerebral lacunae in the elderly. *Hypertension* 23 : 259-262, 1994
- Shimada K, Kawamoto A, Matsubayashi K, Nishinaga M, Kimura S, Ozawa T : Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. *J Hypertens* 10 : 875-878, 1992
- Lechner H, Schmidt R, Bertha G, Justich E, Offenbacher H, Schneider G : Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 19 : 263-265, 1988
- Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, Lechner H : White matter

- signal abnormalities in normal individuals : correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 19 : 1285-1288, 1988
- 16) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak JA : Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 17 : 1090-1097, 1986
- 17) Horowitz DR, Tuhim S, Weinberger JM, Rudolph SH : Mechanisms in lacunar infarction. *Stroke* 23 : 325-327, 1992
- 18) Lodder J, Bamford JM, Sndercock PAG, Jones LN, Warlow CP : Are hypertension or cardiac embolism likely causes of lacunar infarction? *Stroke* 21 : 375-381, 1990