

(原著論文)

## 急性期脳梗塞患者における血液透析は短期あるいは長期死亡の危険因子である

城本 高志<sup>1, 2)</sup>, 八木田 佳樹<sup>2)</sup>, 宮本 修<sup>1)</sup>

1) 川崎医科大学生理学2, 〒701-0192 倉敷市松島577,

2) 同 脳卒中医学

**抄録** 慢性腎臓病は脳血管障害を含む心血管疾患の独立した危険因子である。透析患者の脳卒中発症リスクは非透析患者に比較して高い事が報告されている。しかし、血液透析施行と、急性期脳梗塞患者の短期及び長期死亡の関連は不明である。今回我々は、急性期脳梗塞患者における院内死亡及び退院1年後の死亡に透析が関与するかどうかを検討した。2007年4月～2015年3月に当科に入院した発症24時間以内の脳梗塞患者を後ろ向きに検討した。血液透析の有無により、血液透析あり群となし群に分類し、臨床背景を比較した。加えて末期腎不全患者(eGFR15ml分/1.73m<sup>2</sup>以下)において、血液透析あり群となし群に分類し、臨床背景を比較した。更に院内及び退院後1年以内の死亡の有無により生存群と死亡群に分けて、血液透析を含む関連因子を多変量解析で検討した。急性期脳梗塞1,894例が登録された。平均年齢は73.8±11歳、男性は1,122人(59.2%)であった。65例(3.4%)が維持透析中であった。透析群と非透析群の背景因子の比較について示す。年齢(69.6±11.9 vs. 73.7±12歳 P=0.013)は透析群が有意に若く、高血圧の既往(91% vs. 70% P<0.001)、糖尿病の既往(45% vs. 24% P<0.001)、脳底動脈の閉塞(7% vs. 2% P=0.001)が透析群では有意に高かった。また全体の院内死亡率は5.3%(96/1,894人)であった。透析群は非透析群と比較して院内死亡率(14% vs. 5% P=0.001)は有意に高かった。末期腎不全患者間でも、透析群は非透析群と比較して院内死亡率(15% vs. 0% P=0.038)は有意に高かった。院内死亡群と生存群に分けて多変量解析をしたところ入院時の年齢(オッズ比(OR)1.1, 95%CI1.02-1.23, P=0.013)、入院時NIHSS高値(OR1.2, 95%CI1.12-1.38, P=0.012)、脳底動脈の閉塞(OR3.3, 95%CI1.32-3.84, P=0.011)、透析群(OR7.8, 95%CI2.259-26.79, P=0.001)が独立した関連因子であった。次に退院後1年以内の死亡率は7.9%(226/1,798人)であった。透析群は非透析群と比較して1年後死亡率(21% vs. 12%, P=0.001)は有意に高かった。末期腎不全患者間でも、透析群は非透析群と比較して院内死亡率(22% vs. 8%, P=0.042)は有意に高かった。1年以内の死亡率と生存群に分けて多変量解析を実施したところ年齢(OR1.1, 95%CI1.07-1.28, P=0.014)、内頸動脈の閉塞(OR1.9, 95%CI1.34-4.62, P=0.009)、退院時mRS3-5(OR2.3, 95%CI1.6-3.2, P=0.008)、透析群(OR2.5, 95%CI1.34-4.62, P=0.001)が独立した危険因子であった。以上より血液透析は脳梗塞後の短期及び長期死亡の因子である。

doi:10.11482/KMJ-J42(2)99 (平成28年8月13日受理)

キーワード：急性期脳梗塞、血液透析、短期死亡、長期死亡

別刷請求先  
八木田佳樹  
〒701-0192 倉敷市松島577  
川崎医科大学脳卒中医学

電話：086 (462) 1111  
Eメール：yyagita@med.kawasaki-m.ac.jp

## 緒言

慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD) 患者においては、心血管イベントのリスクが増加する事が知られている<sup>1)</sup>。さらに、CKDは脳血管障害の発症リスクになるとともに<sup>2, 3)</sup>、発症後の重症度、予後とも関連している事が指摘されている<sup>5)</sup>。特に、血液透析患者の脳血管障害の合併は、非透析患者に比較して高く<sup>4, 9)</sup>、脳内出血の発症率が極めて高い<sup>6)</sup>。血液透析患者が脳内出血を発症した場合、院内死亡率は高く<sup>7)</sup>、長期機能予後<sup>8)</sup>も極めて悪い事が多数報告されている。血液透析患者の脳梗塞発症リスクは非透析患者に比較して高いことが報告されているが<sup>10)</sup>、これらの報告は少数で、臨床的特徴や予後については不明な点も多い。

今回我々は、血液透析患者に発症した急性期脳梗塞症例について臨床的特徴及び院内死亡の短期予後、1年後死亡の長期予後につき解析し、血液透析が脳梗塞患者に与える影響につき検討した。

## 対象と方法

2007年4月から2015年3月までに、川崎医科大学脳卒中科へ入院した発症24時間以内の急性期脳梗塞患者を対象とした。入院時の頭部MRI検査で急性期脳梗塞を診断した。対象とした全ての患者から、下記の臨床データを記録した。年齢、性別、脳梗塞の既往、虚血性心疾患の既往、血液透析の有無、高血圧症 (降圧剤の内服歴、収縮期血圧 $>140\text{mmHg}$ 、拡張期血圧 $>90\text{mmHg}$ )、糖尿病 (血糖降下薬の内服歴、インスリン使用歴、 $\text{HbA1c} >6.4\%$ )、脂質代謝異常 (脂質降下薬内服歴、総コレステロール $>220\text{mg/dl}$ )、心房細動 (以前に記録されている。あるいは入院中に記録されたもの)、喫煙歴を記録した。機能評価として modified Rankin Scale (mRS) を使用し、mRS3-5 (日常生活に何らかの介護が必要) を機能予後不良群とした<sup>11)</sup>。入院時神経所見の重症度として National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) を使用した<sup>12)</sup>。又、内頸動脈と脳底動脈の閉塞の有無

も頭部MRI並びに頸動脈超音波検査で評価した。脳梗塞の病型分類には Trial of ORG 10172 in Acute Stroke (TOAST分類) で診断した<sup>13)</sup>。院内死亡と死因についてはカルテ又は剖検記録で確認した。1年後死亡と死因については、退院3か月、6か月、12か月後に研究補助員が電話で家族に確認した。

統計手法については後述の手法で実施した。血液透析群と非血液透析群の背景因子の比較には、カイ2乗検定と透析患者は少数であり、正規分布に従わないためノンパラメトリック法であるマンホイットニー検定を用いた。又、2群間でカプランマイヤー生存推定法を用いてログランク検定を行った。更に、CKD stage5 (eGFR15ml分/1.73m<sup>2</sup>以下)の血液透析群と非血液透析群の背景因子の比較も行った。生存群と院内死亡あるいは1年後死亡の患者背景の比較には、カイ2乗検定と死亡群は少数であり、正規分布に従わないためノンパラメトリック法であるマンホイットニー検定を用いた。生存群と死亡群の重回帰分析には単変量解析で $P<0.1$ の因子を含め解析した。 $P<0.05$ を統計学的に2群間で有意差があるとした。これらの統計解析にはIBM SPSS ソフトウェア version 18 windows (SPSS Inc, Chicago, III, USA)を用いた。

なお、本研究は川崎医科大学倫理委員会の承認 (受付番号2473) を得て実施した。利益相反は存在しない。

## 結果

### 患者背景

期間中、1,894名の急性期脳梗塞患者が登録された。平均年齢は $73.8 \pm 11$ 歳で、男性は1,122名 (59.2%) であった。このうち維持透析中の患者は65名 (3.4%) であった。血液透析群と非血液透析群の患者背景を表1に示す。維持透析の平均期間は $6.3 \pm 3.2$ 年で、原疾患は糖尿病性腎症が45%と最も高率であった。年齢 ( $69.6 \pm 11.9$  vs.  $73.7 \pm 12$ 歳  $P=0.013$ ) は透析群が有意に若く、高血圧の既往 (91%

表1 患者背景 非血液透析群 VS 血液透析群

	非透析群 (n=1,829)	透析群 (n=65)	p value
年齢	73.7 ± 12.0	69.6 ± 11.9	0.013
男性	1,080 (59)	43 (66)	0.23
脳梗塞の既往	402 (22)	15 (26)	0.42
虚血性心疾患の既往	143 (8)	9 (14)	0.1
高血圧	1,280 (70)	59 (91)	<0.001
糖尿病	448 (24)	29 (45)	<0.001
脂質代謝異常症	493 (27)	12 (18)	0.06
心房細動	567 (31)	18 (28)	0.73
喫煙	829 (45)	32 (49)	0.53
透析期間 years		6.3 ± 3.2	
透析原疾患			
糖尿病性腎症		29 (45)	
慢性糸球体腎炎		22 (33)	
腎硬化症		3 (5)	
原因不明		11 (17)	
発症前 m RS3-5	427 (23)	19 (29)	0.28
退院時 m RS3-5	980 (54)	32 (57)	0.89
入院時 NIHSS スコア	7.7 ± 7.5	7.9 ± 7.2	0.86
内頸動脈閉塞	114 (6)	1 (1)	0.13
脳底動脈閉塞	40 (2)	4 (7)	0.04
脳梗塞病型分類			
アテローム血栓性	190 (10)	5 (8)	0.37
心原性	601 (32)	19 (29)	0.93
ラクナ	274 (15)	12 (18)	0.25
その他分類不能	764 (41)	29 (45)	0.81
治療			
t-PA 療法	275 (15)	5 (8)	0.11
t-PA 療法 + 血管内治療	36 (2)	0 (0)	0.25

表2 予後 非血液透析群 VS 血液透析群

	非透析群 (n=1,829)	透析群 (n=65)	p value
院内死亡	87 (5)	9 (14)	0.001
死亡原因			
脳卒中	53 (61)	4 (44)	
感染症	16 (18)	1 (11)	
心疾患	6 (7)	1 (11)	
その他	10 (11)	2 (22)	
不明	2 (2)	1 (11)	
1年後死亡	212 (12)	14 (21)	0.001
死亡原因			
脳卒中	8 (4)	0 (0)	
感染症	21 (10)	2 (14)	
心疾患	22 (11)	3 (21)	
その他	32 (15)	1 (7)	
不明	129 (61)	8 (57)	

vs. 70% P<0.001), 糖尿病の既往 (45% vs. 24% P<0.001), 脳底動脈の閉塞 (7% vs. 2% P=0.001) が透析群では有意に高かった。

#### 透析の有無が脳梗塞後死亡率に与える影響の検討

表2に2群間の院内死亡と1年後死亡率並びに死因を示す。透析群は非透析群と比較して院

内死亡率 (14% vs. 5% P=0.001) と1年後死亡率 (21% vs. 12%, P=0.001) は共に有意に高かった。院内死亡の原因として脳血管障害が両群とも最も高率であった。1年後死亡の原因に関して透析群では心疾患によるものが21%と最も高率であった。図1に Kaplan-Meier 生存曲線を示す。透析群は非透析群よりも有意に生存

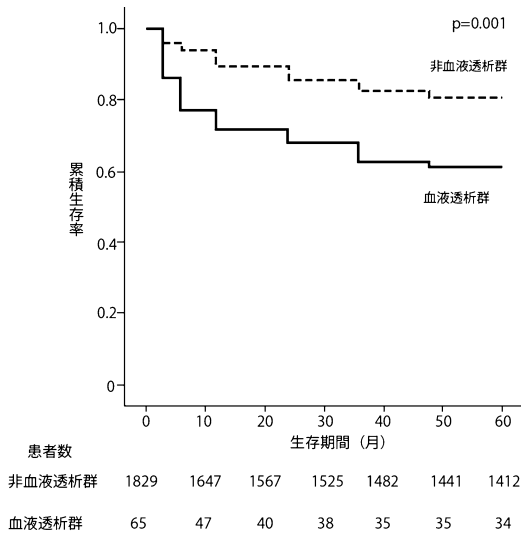


図1 Kaplan-Meire 生存曲線  
急性期脳梗塞患者：血液透析群と非血液透析群  
P value: log-rank test

率が低かった。

CKD stage5での比較検討

84名(4.4%)がCKD stage5であり、維持透析中の患者は60名であった。血液透析群と非血液透析群の患者背景を表3に示す。高血圧の既往(90% vs. 71% P=0.02)、脳底動脈の閉塞(7% vs. 0% P=0.032)が透析群では有意に高かった。表4に2群間の院内死亡と1年後死亡率並びに死因を示す。透析群は非透析群と比較して院内死亡率(15% vs. 0% P=0.038)と1年後死亡率(22% vs. 8%, P=0.042)は共に有意に高かった。

脳梗塞後院内死亡に影響を与える因子の検討

表5に院内死亡群と生存群の患者背景を示す。全体の院内死亡率は5.3%(96/1,894人)であった。院内死亡群では年齢が高く(P<0.001)、維持透析中(P=0.005)、心房細動(P=0.003)、発症前mRS3-5(P<0.001)、入院時NIHSS高値(P<0.001)、脳底動脈閉塞(P=0.001)、心原

表3 患者背景 非血液透析群 VS 血液透析群

CKD Stage5	非透析群 (n=24)	透析群 (n=60)	p value
年齢	73.2 ± 11.4	70.1 ± 12.2	0.31
男性	16 (67)	39 (65)	0.78
脳梗塞の既往	4 (16)	12 (20)	0.45
虚血性心疾患の既往	2 (8)	8 (13)	0.12
高血圧	17 (71)	54 (90)	0.02
糖尿病	8 (33)	24 (40)	0.31
脂質代謝異常症	6 (25)	12 (20)	0.21
心房細動	8 (33)	17 (29)	0.73
喫煙	13 (54)	31 (52)	0.83
透析期間 years		6.3 ± 2.9	
透析原疾患			
糖尿病性腎症	10 (40)	27 (45)	0.32
慢性糸球体腎炎	9 (38)	19 (32)	0.29
腎硬化症	1 (4)	3 (5)	0.68
原因不明	4 (16)	11 (17)	0.84
発症前 mRS3-5	6 (25)	17 (28)	0.62
退院時 mRS3-5	14 (58)	32 (53)	0.48
入院時 NIHSS スコア	7.3 ± 7.1	7.8 ± 7.2	0.39
内頸動脈閉塞	1 (4)	1 (2)	0.23
脳底動脈閉塞	0 (0)	4 (7)	0.032
脳梗塞病型分類			
アテローム血栓性	190 (10)	5 (8)	0.37
心原性	601 (32)	19 (29)	0.93
ラクナ	274 (15)	12 (18)	0.25
その他分類不能	764 (41)	29 (45)	0.81
治療			
t-PA 療法	1 (4)	3 (5)	0.74
t-PA 療法 + 血管内治療	1 (4)	0 (0)	0.2

性脳塞栓症 ( $P<0.001$ ) の割合が有意に高かった。逆に生存群では男性 ( $P<0.001$ ), 脂質異常症 ( $P=0.04$ ), 喫煙率 ( $P=0.005$ ), ラクナ梗塞 ( $P<0.001$ ) の割合が有意に高かった。t-PA 治

療や血管内治療は院内死亡との関連性は認められなかった。表6に生存群と院内死亡群の多変量解析の結果を示す。入院時の年齢 (オッズ比 (OR) 1.1, 95%CI1.02-1.23,  $P=0.013$ ), 入院時

表4 予後 非血液透析群 VS 血液透析群

CKD Stage5	非透析群 (n=24)	透析群 (n=60)	p value
院内死亡	0 ( 0)	9 (15)	0.038
死亡原因			
脳卒中		4 (44)	
感染症		1 (11)	
心疾患		1 (11)	
その他		2 (22)	
不明		1 (11)	
1年後死亡	2 ( 8)	13 (22)	0.042
死亡原因			
脳卒中	0 ( 0)	0 ( 0)	
感染症	0 ( 0)	2 (14)	
心疾患	0 ( 0)	3 (21)	
その他	1 (50)	0 ( 0)	
不明	1 (50)	8 (57)	

表5 患者背景 院内死亡群

	生存群 (n=1,798)	死亡群 (n=96)	p value
年齢	73.6 ± 12	79.7 ± 12.6	<0.001
男性	1,082 (60)	40 (41)	<0.001
脳梗塞の既往	398 (22)	21 (22)	0.97
虚血性心疾患の既往	142 ( 8)	8 ( 8)	0.92
維持透析中	56 ( 3)	9 ( 9)	0.005
高血圧	1,272 (71)	66 (69)	0.89
糖尿病	455 (25)	21 (22)	0.45
脂質代謝異常症	493 (27)	17 (18)	0.04
心房細動	520 (29)	48 (50)	0.003
喫煙	831 (46)	28 (29)	0.005
発症前 mRS3-5	404 (22)	41 (43)	<0.001
入院時 NIHSS スコア	7.7 ± 7.5	19.7 ± 8.5	<0.001
内頸動脈閉塞	120 ( 7)	9 (9.3)	0.56
脳底動脈閉塞	36 ( 2)	8 ( 8)	0.001
脳梗塞病型分類			
アテローム血栓性	194 (11)	5 ( 5)	0.08
心原性	620 (34)	53 (55)	<0.001
ラクナ	286 (16)	1 ( 1)	<0.001
その他 / 分類不能	630 (35)	36 (38)	0.21
治療			
エダラボン	1,015 (56)	49 (52)	0.43
t-PA 療法	262 (15)	18 (18)	0.13
t-PA 療法 + 血管内治療	32 ( 2)	4 ( 4)	0.1

表6 院内死亡の独立した危険因子

	OR	95% CI	p value
維持透析中	4.1	1.7-9.9	0.002
脳底動脈閉塞	3.3	1.3-8.3	0.011
入院時 NIHSS スコア	1.2	1.1-1.3	0.012
年齢	1.1	1.0-1.2	0.013

表7 患者背景 1年後死亡群

	生存群 (n=1,572)	死亡群 (n=226)	p value
年齢	72.9 ± 11.8	77.9 ± 12.6	<0.001
男性	958 (61)	125 (55)	0.08
脳梗塞の既往	337 (21)	61 (27)	0.025
虚血性心疾患の既往	126 (8)	18 (8)	0.8
維持透析中	42 (3)	14 (6)	0.005
高血圧	1,103 (70)	170 (74)	0.37
糖尿病	404 (26)	52 (23)	0.35
脂質代謝異常症	432 (27)	62 (27)	0.92
心房細動	429 (27)	98 (43)	0.03
喫煙	743 (49)	90 (39)	0.08
退院時mRS3-5	837 (53)	175 (77)	<0.001
内頸動脈閉塞	91 (6)	24 (10)	0.02
脳底動脈閉塞	27 (2)	8 (3)	0.16
脳梗塞病型分類			
アテローム血栓性	178 (11)	16 (7)	0.05
心原性	522 (33)	98 (43)	0.004
ラクナ	265 (17)	21 (9)	0.003
その他分類不能	549 (35)	83 (36)	0.78
治療			
エタラボン	875 (56)	117 (52)	0.27
t-PA 療法	230 (15)	32 (14)	0.91
t-PA 療法 + 血管内治療	27 (2)	5 (2)	0.78

表8 1年後死亡の独立した危険因子

	OR	95% CI	p value
維持透析中	2.5	1.3-4.6	0.001
退院時mRS3-5	2.3	1.6-3.2	0.008
内頸動脈閉塞	1.9	1.2-3.3	0.009
年齢	1.1	1.0-1.2	0.014

NIHSS 高値 (OR1.2, 95%CI1.12-1.38, P=0.012), 脳底動脈の閉塞 (OR3.3, 95%CI1.32-3.84, P=0.011), 透析群 (OR4.1, 95%CI1.72-9.91, P=0.001) が独立した関連因子であった。

#### 脳梗塞後1年後死亡に影響を与える因子の検討

表7に1年後死亡群と生存群の患者背景を示す。全体の退院後1年以内の死亡率は7.9% (226/1,798人) であった。1年後死亡群では年齢が高く (P<0.001), 脳梗塞の既往 (P=0.025), 維持透析中 (P=0.005), 心房細動 (P=0.03), 退院時 mRS3-5 (P<0.001), 内頸動脈閉塞 (P=0.02), 心原性脳塞栓症 (P=0.004) の割合が有意に高かった。逆に生存群ではラクナ梗塞 (P=0.003) の割合が有意に高かった。t-PA 治療や血管内治療は院内死亡との関連性は認められなかった。表8に生存群と1年後死亡群の多変量解析の結果を示す。年齢 (OR1.1,

95%CI1.07-1.28, P=0.014), 内頸動脈の閉塞 (OR1.9, 95%CI1.34-4.62, P=0.009), 退院時 mRS3-5 (OR2.3, 95%CI1.6-3.2, P=0.008), 透析群 (OR2.5, 95%CI1.34-4.62, P=0.001) が独立した関連因子であった。

#### 考察

##### 急性期脳梗塞を発症した血液透析患者の特徴

本研究では登録された急性期脳梗塞患者1,894名のうち65名 (3.4%) が維持透析中であった。これは Iseki ら<sup>14)</sup> 多施設コホート研究でも検討されている頻度と同程度であった。脳血管障害と透析期間との関連についての報告は少ないが加藤ら<sup>15)</sup> らは5.6 ± 5.2年と報告しており、本研究の6.3 ± 3.2年と同程度であった。長期透析の影響により、高血圧に伴う動脈硬化が進行し、脳血管障害の発症率は透析期間の延長に伴って増加する事が推定される。本研究でも高

血圧の合併は91%と有意に高かった。更に血液透析では除水による血圧の変動が大きく脳梗塞の発症に関連がある事も報告されている<sup>4)</sup>。

また、透析患者全体で、糖尿病性腎症が原疾患の患者の割合は2014年末時点で38.1%を占める<sup>16)</sup>。本研究では脳梗塞を合併した糖尿病性腎症の割合は45%と更に高かった。これは糖尿病性腎症が他の慢性腎不全疾患よりも、脳梗塞の発症率が高い事を示唆している。Ishidaらは糖尿病患者の中大脳動脈血流低下率が透析前の約3倍悪化し、非糖尿病患者よりも顕著であった事を報告している<sup>17)</sup>。糖尿病性腎症患者では頭蓋内主幹動脈に低灌流を生じる可能性が高く、脳梗塞の発症率が高くなる要因と考えられる。

血液透析患者では椎骨脳底動脈領域に脳梗塞が多い事が報告されている<sup>10)</sup>。透析群に多い糖尿病患者では椎骨脳底動脈系に脳梗塞が多い事<sup>18)</sup>、更に透析用前腕シャントの影響で椎骨脳底動脈系の血流低下などが原因と推測されている<sup>10)</sup>。本研究においても、透析群で脳底動脈閉塞が有意に多く認められたのはこれらの要因が考えられる。

#### 脳梗塞後院内、1年後死亡に影響を与える因子

院内死亡では脳底動脈の閉塞、入院時の神経学的重症度 (NIHSS 高値)、年齢が独立した死亡関連因子であり、これらは以前の報告と一致している<sup>20-22)</sup>。脳底動脈閉塞は血液透析患者で有意に割合が高いため、合併症例ではより慎重な管理が必要である。更に1年後死亡では退院時機能予後不良 mRS3-5、年齢が独立した危険因子であり、長期生命予後を検証した Kimura らの報告と一致している<sup>23)</sup>。更に本研究では、内頸動脈の閉塞も長期生命予後の危険因子である事も示しており、近年 t-PA 療法と血管内治療で脳主幹動脈の再開通が得られれば、長期機能予後の改善が得られる事と一致している<sup>24)</sup>。生命予後改善の為に、脳主幹動脈の再開通を得ることが重要である事が本研究でも示された。

#### 血液透析が脳梗塞後院内、1年後死亡に与える影響

脳出血と院内死亡については、当科の検討で血液透析は独立した危険因子である事は報告している<sup>7)</sup>。しかし血液透析が脳梗塞患者における生命予後の関連した因子であることを示した報告は少ない。本研究では血液透析が脳梗塞後に院内死亡 (OR4.1, 95%CI1.72-9.91, P=0.001)、1年後死亡 (OR2.5, 95%CI1.34-4.62, P=0.001) の独立した危険因子であることを示した。CKDは脳血管障害発症後の重症度、予後に関連している事が指摘されている<sup>5)</sup>。本研究では、腎機能低下が急性期脳梗塞患者の死亡の危険因子になった可能性を検討する為、CKD stage5の末期腎不全患者間でも解析を行った。その結果透析患者は院内死亡、1年後死亡共に非透析群と比較して高率であった。これは血液透析が腎機能低下とは別に脳梗塞後院内死亡、1年後死亡に独立した危険因子であることを示している。

院内死亡の原因で最も高率であったのは両群とも脳血管障害であったが、透析群では1年後死亡の原因として心血管系によるものが21%と最も高値で、脳血管障害による死亡はなかった。維持透析患者の死亡原因として脳血管障害は感染症、心不全、悪性腫瘍について第4位 (4.5%) であるが<sup>10)</sup>、本研究では急性期に多く、慢性期には感染症や心血管系を含めた合併症が多い事が示唆され、これらは以前の報告とも一致する<sup>19)</sup>。

血液透析は脳梗塞の予後にどのように関連しているのか、その機序を特定する事は難しい。高度な腎機能障害に伴う尿毒症性物質、貧血、低栄養、カルシウム・リン代謝異常、副甲状腺機能亢進、炎症性サイトカイン、酸化ストレス等は血管内皮障害や動脈硬化性変化を引き起こし、これらが誘因となって脳梗塞の発症と関連しているかもしれない<sup>1)</sup>。又、慢性腎不全患者では炎症性サイトカインや酸化ストレスは脳梗塞発症後により高値なり、これらは脳虚血巣を増大させ、出血性変化を引き起こす事も報告されており<sup>25)</sup>、これらの機序が要因となり血液透

析が院内死亡の原因となった可能性もある。長期死亡についての検討では、元々透析患者は約50%に冠動脈狭窄病変を有している事が報告されており<sup>26)</sup>、脳梗塞発症で炎症性サイトカインや酸化ストレスが増加し血管内皮障害や動脈硬化が進展し、虚血性心疾患や心不全が発症しやすい状態であったと推測される。更に血液透析患者に虚血性心疾患が合併すると、死亡率は極めて高い事が報告されており<sup>27)</sup>、これらが血液透析群に心血管死が多かった原因として考えられる。

研究の制限として、第1に単施設の研究であり、透析患者が少数である事が挙げられる。第2に1年後死亡の原因が半数以上で不明である事が挙げられる。第3に血液検査や抗血栓療法の影響状況など、解析因子の不足が挙げられる。

血液透析患者数は年々増加しており、2014年には約32万人に達した<sup>16)</sup>。しかし年間約3万人が死亡しており<sup>16)</sup>、死因第4位である脳血管障害の管理の重要性は更に増すものと思われる。血液透析患者における脳梗塞の病態をより詳細に解明する為に、今後は多施設共同コホート研究などで、より詳細な研究の進展が必要である。

## 結 語

急性期脳梗塞患者における血液透析は短期あるいは長期死亡の危険因子である。

## 引用文献

- 1) Toyoda K, Ninomiya T: Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease. *Lancet Neurol* 13: 823-833, 2014
- 2) Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B: Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ* 341: c4249, 2010
- 3) Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C *et al.*: Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis* 53: 417-425, 2009
- 4) Iseki K, Fukiyama K: Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 50: 1672-1675, 1996
- 5) Kamouchi M: Stroke features and management in

patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 179: 92-99, 2013

- 6) Kawamura M, Fijimoto S, Hisanaga S, Yamamoto Y, Eto T: Incidence, outcome, and risk factors of cerebrovascular events in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 31: 991-996, 1998
- 7) Shimoyama T, Kimura K, Shibasaki K, Yamashita S, Iguchi Y: Maintenance hemodialysis independently increases the risk of early death after acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis* 36: 47-54, 2013
- 8) Seliger SL, Gillen DL, Longstreth WT Jr, Kestenbaum B, Stehman-Breen CO: Elevated risk of stroke among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 64: 603-609, 2003
- 9) Seliger SL, Gillen DL, Tirschwell D, Wasse H, Kestenbaum BR, Stehman-Breen CO: Risk factors for incident stroke among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 14: 2623-2631, 2003
- 10) Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, Kumai Y, Tsuchimochi H, Ibayashi S, Iida M: Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis* 45: 1058-1066, 2005
- 11) Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, Gijn J: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19: 604-607, 1988
- 12) Lyden PD, Lu M, Levine SR, Brott TG, Broderick J: A modified National Institutes of Health Stroke Scale for use in stroke clinical trials: preliminary reliability and validity. *Stroke* 32: 1310-1317, 2001
- 13) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3<sup>rd</sup>: Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 24: 35-41, 1993
- 14) Iseki K, Fukiyama K; Okawa Dialysis Study (OKIDS) Group: Clinical demographics and long-term prognosis after stroke in patients on chronic haemodialysis. Okinawa Dialysis Study (OKIDS) Group. *Nephrol Dial Transplant* 15: 1808-1813, 2000
- 15) 加藤裕司, 棚橋紀夫, 荒木信夫, 大久保毅, 古屋大典, 服部公彦, 島津智一, 名古屋春満, 伊藤康男, 島津邦男: 慢性透析患者に発症した急性期脳梗塞の臨床的検討 *脳卒中* 29: 451-456, 2007
- 16) 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 (2014年12月31日現在) 日本透析医学会2015



- 17) Ishida I, Hirakata H, Sugimori H, Omae T, Hirakata E, Ibayashi S, Kubo M, Fujishima M: Hemodialysis causes severe orthostatic reduction in cerebral blood flow velocity in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 34: 1096-1104, 1999
- 18) Moreno-Rojas AJ, González-Marcos JR, Gil-Peralta A, Serrano-Castro V: Vascular risk factors in patients with infratentorial vertebrobasilar ischemia. *Rev Neurol* 26: 113-117, 1998
- 19) 川畑信也, 鶴田良成, 桐生宏司, 桜内靖浩, 成田真康. 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: 1525-1531, 1995
- 20) Santalucia P: Extended infarcts in the vertebrobasilar territory. *Front Neurol Neurosci*. 30: 176-180, 2012
- 21) Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, Forbes S, Burvill PW, Anderson CS, Stewart-Wynne EG: Five-year survival after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 31: 2080-2086, 2000
- 22) Sacco RL, Shi T, Zamanillo MC, Kargman DE: Predictors of mortality and recurrence after hospitalized cerebral infarction in an urban community: the Northern Manhattan Stroke Study. *Neurology* 44: 626-634, 1994
- 23) Kimura K, Minematsu K, Kazui S, Yamaguchi T: Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC). Mortality and cause of death after hospital discharge in 10, 981 patients with ischemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis* 19: 171-178, 2005
- 24) Rangaraju S, Streib C, Aghaebrahim A, Jadhav A, Frankel M, Jovin TG: Relationship between Lesion Topology and Clinical Outcome in Anterior Circulation Large Vessel Occlusions. *Stroke* 46: 1787-1792, 2015
- 25) Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Blanco M, *et al.*: Micro- and macroalbuminuria predict hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology* 67: 1172-1177, 2006
- 26) Ohtake T, Kobayashi S, Moriya H, Negishi K, Okamoto K, Maesato K, Saito S: High prevalence of occult coronary artery stenosis in patients with chronic kidney disease at the initiation of renal replacement therapy: an angiographic examination. *J Am Soc Nephrol* 16:1141-1148, 2005
- 27) Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ: Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 339: 799-805, 1998

〈Regular Article〉

## Hemodialysis is a risk factor for short or long term mortality in ischemic stroke patients.

Takashi SHIROMOTO<sup>1, 2)</sup>, Yoshiki YAGITA<sup>2)</sup>, Osamu MIYAMOTO<sup>1)</sup>

*1) Department of Physiology 2, 2) Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan*

**ABSTRACT** The chronic kidney disease is an independent risk factor of the cardiovascular diseases including stroke. Hemodialysis (HD) is reported to be a risk factor for cerebrovascular events. However, it is unclear whether HD is a risk factor for short or long term mortality in ischemic stroke patients. The aim of the present study was to investigate the whether a short or long term mortality of stroke patients receiving HD is higher than that of those without HD. From April 2007 to May 2015, we retrospectively enrolled ischemic stroke patients within 24h of stroke onset who were admitted to our hospital. We divided the patients into two groups according to presence and absence of receiving HD (HD group and non-HD group). Additionally, we divided the patients with end stage renal failure (<eGFR15ml/min/1.73m<sup>2</sup>) into HD group and non-HD group. We compared the clinical characteristics and the mortality rate at discharge and 1year after stroke onset between the two groups. The factors associated with death were investigated by multivariate logistic regression analysis. 1894 patients (1,122 males; 59.2%), mean age 73.8 ± 12 years) were enrolled. 65 patients (3.4%) had HD. HD group was younger (69.6 ± 11.9 vs. 73.7 ± 12.0 year, P = 0.013), and hypertension (91 % vs. 70 %, P < 0.001) diabetes mellitus (45% vs. 24%, P < 0.001) and basilar artery occlusion (7 % vs. 2%, P = 0.001) were more frequently observed than in the non-HD group. In-hospital mortality was 5.3% (96/1,894 patients). HD group had a high mortality rate compared with non HD group (14%vs. 5%, P=0.001). In end stage renal failure, HD group had a high mortality rate compared with the non HD group (15% vs. 0%, P = 0.038). Multivariate logistic regression analysis demonstrated that age per 1year increase (OR 1.1, 95%CI 1.02-1.23, P = 0.013), higher NIHSS score on admission, (OR 1.2, 95% CI 1.12-1.38, P = 0.012), basilar artery occlusion (OR 3.3, 95% CI 1.32-3.84, P = 0.011), and HD (OR 4.1, 95%CI 1.73-9.97, P = 0.001) were independent factors associated with in-hospital death. Next, after hospital discharge, 7.9% of patients died within 1 year. HD group had a high mortality rate compared with the non HD group (21% vs. 12%, P = 0.001). In end stage renal failure, HD group had a high mortality rate compared with the non HD group (22% vs. 8%, P = 0.042). On multivariate regression analysis, age per 1year increase (OR 1.1, 95%CI 1.07-1.28, P = 0.014), poor functional outcome (modified Ranking Scale (3-5)) at discharge (OR 2.3, 95%CI 1.64-3.23, P = 0.008), Internal carotid artery occlusion (OR 1.9, 95% CI 1.23-3.34, P = 0.009) and HD (OR 2.5, 95%CI 1.34-4.62, P = 0.001) were independent factors associated with death within 1year of stroke onset. Therefore, HD was independently associated with short or long term mortality.

*(Accepted on August 13, 2016)*

**Key words : Stroke, Hemodialysis, Short or long term mortality**

---

Corresponding author

Yoshiki Yagita

Department of Stroke Medicine, Kawasaki Medical  
School, 577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

E-mail : yyagita@med.kawasaki-m.ac.jp

