

腎移植後の脳血管障害についての検討

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝 教授）

永野 哲郎，原 靖，禰宜田正志

国方 聖司，秋山 隆弘，栗田 孝

泉大津市立病院泌尿器科（部長：片岡喜代徳）

池 上 雅 久

堺温心会病院泌尿器科（部長：石井徳味）

石 井 徳 味

大阪通信病院泌尿器科（部長：松浦 健）

松 浦 健

CLINICAL STUDY ON CEREBROVASCULAR DISEASES AFTER RENAL TRANSPLANTATION

Tetsuo Nagano, Yasushi Hara, Masashi Negita, Seiji Kunikata,
Takahiro Akiyama and Takashi Kurita

From the Department of Urology, Kinki University School of Medicine

Masahisa Ikegami

From the Department of Urology, Izumiotsu City Hospital

Tokumi Ishii

From the Department of Urology, Sakai Onshinkai Hospital

Takeshi Matsuura

From the Department of Urology, Osaka Teishin Hospital

Between October 1975 and December 1994, 131 renal transplants were performed in our hospital. Eight of these patients had 9 cerebrovascular diseases, which were 2 cerebral hemorrhages, 5 cerebral infarctions, 2 subarachnoid hemorrhages. Five of the 8 patients whose graft functions were bad died. We studied the relationship of the incidence of these complications to some factors as follows; 1) blood pressure, 2) hypercholesteremia, 3) duration of hemodialysis, and 4) graft function. The cerebrovascular diseases after renal transplantation were related to the hypertension after renal transplantation and no correlation with the other factors could be found. Therefore, we think that the control of the hypertension after renal transplantation is the most important for the cerebrovascular diseases and the patient's prognosis.

(Acta Urol. Jpn. 41: 585-588, 1995)

Key words: Renal transplantation, Cerebrovascular diseases

結 言

サイクロスポリン（以下 CyA）臨床導入以来，移植腎の生着率が改善され脳血管障害は，悪性新生物について患者の生命予後に重大な影響を与える因子である。腎移植後の合併症の中で高血圧，脂血症は主要

なものであり，特に CyA 症例ではその半数以上にみられ，移植患者は脳血管障害のハイリスクグループと考えられる。当科では，1994年12月31日までに生体腎移植60例，死体腎移植71例，計131例の腎移植を施行したが，うち8例に脳血管障害を合併した。それらについて臨床的に検討したので，若干の文献的考察を加

Table 1. Patient characteristics

症例	年齢	性別	区 別	診 断	備 考
1	57	男	生体腎	左被殻出血	
2	39	男	生体腎	脳梗塞	
3	45	男	死体腎	脳梗塞 (右前頭葉)	
4	62	男	死体腎	脳梗塞 (右前頭葉)	狭心症
5	22	女	死体腎	脳出血 (右前頭葉)	大腿骨頭壊死
6	21	男	生体腎	クモ膜下出血	移植直後より痙攣発作
7	36	男	死体腎	脳梗塞 (多発性) クモ膜下出血	
8	24	女	生体腎	脳梗塞 (右中大脳動脈)	自己腎摘除術

Table 2. Complications of 8 patients with cerebrovascular diseases

症例	移植から CVA までの期間	透析歴	移植前の 高 血 圧	移植後の 高 血 圧	高脂血症	移植腎 の機能
1	8 年 8 カ月	1 年	+	+	—	廃絶
2	10 カ月	4 年	+	+	—	廃絶
3	8 年	1 年	—	+	—	不良
4	6 年	8 年	+	+	+	良好
5	1 年 7 カ月	5 年	+	+	—	良好
6	5 年 3 カ月	—	—	+	—	廃絶
7	19 日 4 カ月	1 年	+	+	—	良好 廃絶
8	7 カ月	1 年	+	+	+	良好

え報告する。

対 象 と 方 法

1975年10月より1994年12月までの19年間に当科で施行した生体腎移植60例，死体腎移植71例，計131例の腎移植のうち脳血管障害をきたした8例を対象にして，年齢，性別，脳血管障害の種類，高血圧，高脂血症の合併，透析期間，移植腎機能，予後などについて臨床的検討を行った。

結 果

1) 年齢，性別 (Table 1)

年齢は21歳から62歳 (平均38.3歳) であり，一般の脳血管障害の好発年齢より明らかに若かった。性別は男性6名，女性2名で，死体腎移植4例，生体腎移植4例であった。

2) 脳血管障害の内訳 (Table 1)

8例にのべ9例の脳血管障害が生じたが，その内訳は，脳出血が2例 (左被殻1例，右前頭葉1例)，脳梗塞が5例 (右前頭葉2例，右中大脳動脈領域1例，多発性1例，不詳1例)，クモ膜下出血が2例であった。

3) 高血圧の有無 (Table 2)

高血圧を収縮期圧 160 mmHg 以上，あるいは拡張期圧 95 mmHg と規定すると，8例全例に移植前もしくは移植後いずれかの時期に高血圧を認めた。全例にカルシウム拮抗剤とアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与したが，薬剤にてコントロールは不良であった。従って脳血管障害と高血圧との関係が示唆された。

4) 高脂血症の有無 (Table 2)

高脂血症を血清総コレステロール 220 mg/dl 以上と規定すると，8例中高脂血症を認めたのは2例のみであり，うち1例 (症例4) は狭心症の合併を認めた。それら2例に対しては HMG-CoA 還元酵素阻害剤を投与しており，コントロールは良好である。

5) 透析期間 (Table 2)

透析期間は透析歴がないものから，8年まで一定の傾向は認められなかった。

6) 移植後期間および移植腎機能 (Table 2)

免疫抑制法は conventional が2例，CyA 使用が6例であった。しかし，頻度としては31例中2例，および100例中6例と有意差は認められなかった。移植後期間は，術後19日から9年であった。血清クレアチニン (s-Cr) 値 2.0 mg/dl 未満の移植腎機能良好中に発症したものは3例，s-Cr が 2.0 mg/dl 以上の移植

腎機能不良の状態で発症したものが1例、透析再導入後に発症したものが4例であった。なお移植腎機能良好中に発症したもののうちの1例は、静脈サンプリングにより固有腎よりのレニン分泌亢進が認められたので、自己腎由来の腎性高血圧の診断のもと両側自己腎摘除術を施行したが、術当日に脳梗塞をきたした。(症例8)

7) 治療および予後 (Table 3)

治療については1例に浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術 (症例7)、1例にクリッピング (症例6) が施行された以外は保存的療法を行った。浅側頭動脈—中大脳動脈吻合術を施行した症例は、その3ヵ月後に吻合部付近のクモ膜下出血をきたし死亡した。また、クリッピングを施行した症例もスパズムのため死亡した。結果、移植腎機能良好な3例以外全例死亡した。

Table 3. Therapy and prognosis

症例	治 療	予 後
1	保 存 的 療 法	死亡
2	保 存 的 療 法	死亡
3	保 存 的 療 法	死亡
4	保 存 的 療 法	生存 (移植腎機能良好)
5	保 存 的 療 法	生存 (移植腎機能良好)
6	ク リ ッ プ イ ン グ	死亡
7	STA-MCA 吻 合 術	生存 (移植腎機能良好)
	保 存 的 療 法	死亡
8	保 存 的 療 法	生存 (移植腎機能良好)

考 察

脳血管障害は、腎移植後死因の第3位¹⁾、長期透析患者の第1位²⁾を占めており、移植腎の機能にかかわらず腎移植患者にとって頻度の高い合併症である。また、一般に発症すると致命的である場合が多いため、危険因子を把握し予防することが肝要である。特に移植腎機能が不良である症例では初回出血が重篤になることが多く、たとえそれを乗り切ったとしても予後がきわめて悪い場合、嚴重な注意が必要である。

一般に脳血管障害の危険因子は、年齢、高血圧、高脂血症、高尿酸血症、糖尿病、肥満などが考えられている^{3,4)}。われわれの8例はいずれも透析歴や移植前の高血圧の有無にかかわらず脳血管障害を発症しているが、全例移植後の高血圧を認め、たとえ一時的なものであっても移植後のコントロール不良の高血圧が脳血管障害の危険因子と考えられる。しかし今回のわれわれの検討では高脂血症との相関は認められなかった。

移植後の高血圧は CvA、固有腎、移植腎動脈狭窄

慢性拒絶反応、de novo 腎炎、提供腎の影響など多数の因子が関与しておりその病態を把握することは困難である^{5,6)}。しかし、現在の免疫抑制の中心となっている CyA については高血圧、高脂血症を副作用に持つ^{7,8)}ので、その投与については注意が必要であろう。少なくとも移植腎機能良好例ではトラフレベルをみながら過剰投与にならないよう慎重に考慮し、それでも高血圧を生じるようであれば適切な降圧剤を選択すべきである。さらに、自己腎由来の腎性高血圧や、腎血管性高血圧などの診断が明らかであれば積極的に外科的治療を行うべきである⁹⁾。しかし症例8のように自己腎摘除術当日脳梗塞をきたした症例も経験しているので、術中、術後管理は慎重でなければならない。

慢性拒絶における高血圧に対しても病態自体は腎性高血圧であるので、免疫抑制剤の投与量を慎重に考慮し、可能なかぎり腎機能の安定化に努力し、内科的治療をはかるべきであろう。

透析患者において脳血管障害は死亡原因の第2位であり、透析歴が長いほど増加し、5年以上の長期透析においては約半数が脳血管障害により死亡する²⁾。従って透析再導入となった患者では、透析自体による頭蓋内圧の上昇、抗凝固剤の使用、血液凝固異常、脳血管のアミロイド変性および異所性石灰沈着による血管脆弱性などが認められることが多いため、高血圧の管理を含め定期的に脳 CT、MRI 等の精査が必要であろう。

一方、高脂血症についても今回の検討では相関はえられなかったが、腎移植患者には高率に合併することが知られている¹⁰⁾。症例4のように狭心症を合併している症例もあることから、高脂血症についても嚴重な管理が必要であろう。

今回は検討していないが、高尿酸血症、糖尿病についても同様に嚴重な管理が必要であると考えられる。

また、症例6のように移植直後より痙攣を認め、先天性の脳血管奇形が示唆される症例も経験しており、原疾患が先天性尿路奇形である場合や、痙攣のみられる症例では脳血管奇形のことも念頭に置いておかねばならない。

いったん脳血管障害が発症してしまうと保存的療法しかとれないことが多く、われわれは移植腎機能が良好である3例しか救命することはできなかった。このことは移植による腎機能改善が、腎不全患者の死亡率を減少させている事実と一致していると考えられ、この結果をふまえ、われわれ移植医は今後さらに移植腎の生着率を改善するべく努力しなければならない。

結 語

1. 当科で施行した腎移植 131例中, 8名のべ9例に脳血管障害を合併した.
2. 8名の内5名が死亡したが死亡した患者はいずれも移植腎機能不良であった.
3. 脳血管障害を発症した症例全例に薬剤にてコントロール不良の高血圧を認めた.
4. 腎移植後高血圧の管理が脳血管障害および患者の予後にたいして重要であると考えられた.

なお, 本論文の要旨は, 第27回日本腎移植臨床研究会において発表した.

文 献

- 1) 日本移植学会: 腎移植臨床登録集計報告 (1990). 移植 26: 494-517, 1991
- 2) 石山 剛, 三浦義昭: 血液透析患者の死亡原因についての検討. 日農林医会誌 37: 970-975, 1989
- 3) Mahony JF, Sheil AG, Etheredge SB, et al.: Delayed complications of renal transplantation and their prevention. Med J Aust 2: 426-429, 1982
- 4) 岡本 健, 堀見忠司, 吉村好和, ほか: 腎移植後の脳血管障害に関する臨床的検討. 移植 29: 330-334, 1994
- 5) Sagalowsky AI: Mechanism of posttransplant hypertension. World J Urol 7: 102-110, 1989
- 6) 松浦 健, 池上雅久, 今西正昭, ほか: 腎移植後高血圧の管理. 日泌尿会誌 81: 1830-1835, 1990
- 7) 安村忠樹, 大森吉弘, 相川一郎, ほか: 高血圧を発症したシクロスポリン使用腎移植症例の検討. 移植22: 379-383, 1987
- 8) Humes HD, Jackson NM, O'Connor RP, et al.: Pathogenic mechanisms of nephrotoxicity: Insights into cyclosporine nephrotoxicity. Transplant Proc 17: 51-62, 1985
- 9) Sagalowsky AI and Peters PG: Renovascular hypertension following renal transplantation. Urol Clin North Am 11: 491-502, 1984
- 10) Kobayashi N, Okubo M, Marumo F, et al.: De novo development of hypercholesterolemia and elevated high-density lipoprotein cholesterol: apoprotein A-I ratio in patients with chronic renal failure following kidney transplantation. Nephron 35: 237-240, 1983

(Received on January 25, 1995)
(Accepted on April 22, 1995)