

令和 3 年 6 月 14 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17051

研究課題名(和文)透析患者の脳卒中における後天性von willebrand 症候群に関する研究

研究課題名(英文)the association of acquired von willebrand syndrome on stroke in hemodialysis

研究代表者

池之内 初(Ikenouchi, Hajime)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・レジデント

研究者番号：80836552

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：既報告では透析患者の脳卒中症例における転帰や重症度と関連する因子について十分に検討されておらず、von willebrand病の関与の評価に先立ち、透析患者における転帰に関連する因子を検討することが必要となった。当院における過去10年の維持透析中症例を後方視的に観察し、脳卒中の転帰に影響する因子について評価を行った。転帰と関連する因子として、脳出血では発症前の血圧変動が転帰に影響し、脳梗塞では慢性炎症や低栄養のマーカーが転帰に関連していた。血液学的、凝固・線溶系のマーカーは転帰や重症度に影響していなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

透析患者の脳卒中において包括的な研究はなく、転帰と関連する因子についても十分にわかっていなかった。透析中の脳出血は重症で死亡率も高いが、特に発症前の血圧変動が発症後の転帰に影響しており、脳梗塞症例と比較しても発症前の血圧は脳出血群で高く、適切な血圧管理が脳出血発症予防として重要であると考えられた。脳梗塞症例においては、透析中、もしくは透析後に発症している症例が多く、透析中の水分バランスの適切な管理が脳梗塞発症予防に重要と考えられた。また、動脈硬化の原因となる慢性炎症が転帰に関連しており、慢性炎症への対処が転帰予防として重要である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In the previous studies, factors associated with outcome and severity of stroke in hemodialysis patients have not been studied, and it was necessary to assess the factors associated with outcome of stroke with hemodialysis patients before evaluating the involvement of acquired von willebrand syndrome on stroke in patients with hemodialysis. We retrospectively evaluated stroke patients with hemodialysis at our institute for the past 10 years and evaluated the factors influence the stroke outcome.

Pre-onset blood pressure variability was associated with unfavorable outcome in cerebral hemorrhage, and markers of chronic inflammation was associated with unfavorable outcome in cerebral infarction. Hematological and coagulation markers did not affect stroke outcome.

研究分野：神経内科

キーワード：脳出血 脳梗塞 透析

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Von Willebrand Factor(vWF)は血小板凝集に関与するタンパク質であり、vWF の低分子化による Acquired Von Willebrand Syndrome(AVWS)という概念が注目されている。透析患者は非透析患者と比較し重篤な脳出血・脳梗塞を発症しやすく転帰不良な経過をたどることが多い。我々は透析患者における vWF と脳卒中発症・転帰との関連性について注目し研究を開始した。しかし、透析患者の脳卒中の発症機序には不明な点が多く、それらに関する研究も乏しく、vWF と脳出血・脳梗塞についての関連の評価の前段階として、透析患者における転帰や重症度と関連する因子について解析を行う必要が生じた。

### 2. 研究の目的

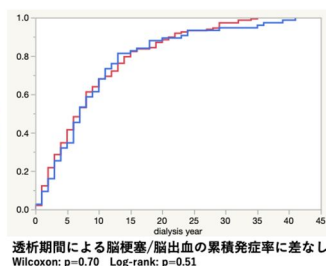
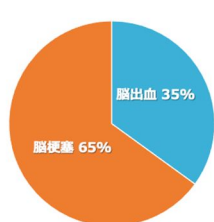
本研究では透析患者の脳出血・脳梗塞例を対象として、凝固線溶系マーカーの転帰や重症度への影響、さらには透析患者の転帰へ影響する因子についての検討を行った。

### 3. 研究の方法

2011年1月から2020年12月までに国立循環器病研究センター脳血管内科・脳神経内科へ入院した、維持透析中の急性期脳梗塞・脳出血患者を対象とした。対象症例ならびに対象の情報は、NCVC stroke レジストリ研究 (M23-073-7) から抽出した。NCVC stroke レジストリ研究は、当院へ入院した脳卒中・非脳卒中の連続症例が登録されており、臨床データが網羅的に収集されている脳血管内科・脳神経内科の合同データベースである<sup>1</sup>。このデータベースを用い、患者背景、既往歴、透析記録、症状、生理学的所見や画像所見、血液検査所見等を網羅的に収集し、脳卒中と透析年数、転帰不良に関連しうる因子、脳出血に関しては血腫拡大に関連する因子について検討した。

### 4. 研究成果

#### 4-1: 脳梗塞・脳出血の概要



	全体 (n=225)	脳梗塞 (n=147)	脳出血 (n=78)	P value
年齢	71 (64-80)	73 (67-81)	69 (59-78)	<0.01
心房細動	67 (30)	55 (37)	12 (15)	<0.01
脳梗塞既往	62 (53)	47 (60)	15 (39)	<0.05
脳出血既往	22 (19)	9 (11)	13 (34)	<0.01
透析中平均血圧	147 (131-158)	141 (125-155)	152 (144-175)	<0.01
透析中/透析後発症	46 (21)	38 (26)	8 (10)	<0.01
収縮期血圧	167 (144-193)	157 (139-182)	187 (164-202)	<0.01
拡張期血圧	84 (70-95)	80 (65-93)	93 (80-107)	<0.01
NIHSS score	8 (3-18)	5 (2-10)	16 (9-33)	<0.01
Hb	11.6 (10.7-12.7)	11.5 (10.6-12.8)	11.9 (10.9-12.6)	0.49
血小板数	15.8 (11.2-21.2)	15.7 (11.5-21.2)	15.9 (9.7-21.1)	0.83
PT-INR	0.98 (0.91-1.05)	0.97 (0.92-1.05)	0.98 (0.89-1.04)	0.30
APTT	30 (27-33)	30 (28-33)	30 (27-33)	0.91

脳出血平均血腫体積、中位値 (IQR) または四分位 (％) で示す

図1: 脳梗塞・脳出血の概要

表1: 脳梗塞・脳出血の概要

脳梗塞・脳出血の連続症例 225 例 (脳出血 78 例、脳梗塞 147 例) が登録された。概要は図1、表1のようになった。透析期間による脳梗塞・脳出血の累積発症率には差はなかった。脳梗塞、脳出血症例で背景の比較では、脳梗塞症例はより高齢で、心房細動の割合が多く、透析中の平均血圧高値、NIHSS スコアが高値であった。脳出血症例は90日死亡が40%、脳梗塞症例は90日死亡が11%で、脳出血症例で有意に高かった。脳梗塞症例は透析中や、透析終了後に発症する症例が多かった。透析による除水が影響した可能性がある。既報と同様の結果であった<sup>2</sup>。脳梗塞・脳出血間で、血小板数、PT-INR、APTTなどの血液学的・凝固系に差を認めなかった。

#### 4-2：透析導入後の年数と、脳卒中の特徴

透析導入によるシャント部位でのずり応力と、脳出血発症との可能性が考えられたため、透析年数と脳卒中の特徴について検討した。225 例のうち透析年数は中央値 7 年（IQR3-13 年）であった。3 年未満を早期、3-7 年を中期、7 年以降を晩期と定義し、それぞれにおける脳卒中の特徴や、血液凝固所見との関連を評価した。脳梗塞・脳出血で発症時期別の差を認めなかった。晩期発症群では心房細動、心原性脳塞栓症が多かった。血液検査項目では、PT-INR が晩期群でわずかに高い結果であった。他の血液検査項目については、3 群で差を認めなかった（図 4、表 4）。脳梗塞病型が透析導入年数によって変わることに関しては、糖尿病性腎症による透析導入が近年まで増えていたことによる透析導入患者割合の変化<sup>3</sup>、さらに透析継続による心負荷等により心房細動が晩期で増加すると考えられること、発症早期では動脈硬化が急激に進行することなどが原因として考えられた<sup>4</sup>。当初の仮説では、透析導入により後天性 Von willebrand 病が生じ、脳出血症例がより発症しやすいと考えたが、脳出血症例・脳梗塞症例で透析導入から発症までの年数において傾向が変わらなかったことから、関与としては乏しい可能性がある。

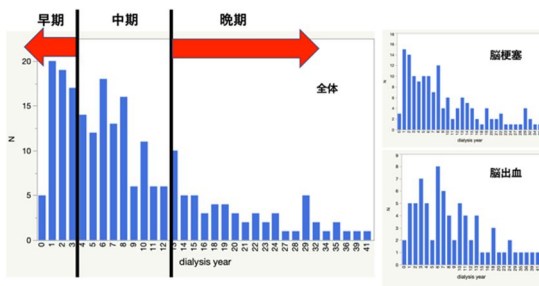


図 4：脳卒中の発症時期

	早期 3年以内	中期 3-13年	晩期 13年以上	P value
年齢	72 (62-82)	71 (65-80)	70 (65-80)	0.36
男性	36 (59)	70 (69)	31 (53)	0.11
心房細動	12 (20)	24 (24)	31 (54)	<0.01
発症前抗血小板	33 (54)	57 (56)	22 (37)	0.06
発症前抗凝固薬	5 (8)	6 (6)	21 (36)	<0.01
DM腎症	27 (44)	47 (46)	6 (10)	<0.01
未分画ヘパリン使用	43 (80)	67 (84)	36 (82)	0.83
脳梗塞	19 (31)	38 (37)	18 (31)	0.95
心原性脳塞栓症	12 (29)	19 (30)	26 (63)	<0.01
90日死亡	13 (25)	19 (21)	9 (16)	0.29
PT-INR	0.97 (0.91-1.03)	0.96 (0.9-1.04)	1.02 (0.93-1.14)	0.02
APTT	30 (27-32)	30 (28-33)	31 (28-34)	0.18
Hb	11.9 (10.9-12.9)	11.6 (10.4-12.6)	11.4 (10.6-12.6)	0.31
PLT	16.4 (10.9-22.5)	15.9 (11.5-20.3)	15.4 (11.1-19.9)	0.56

表 4：脳梗塞・脳出血の発症時期別の概要

#### 4-3：転帰へ影響する要因についての検討

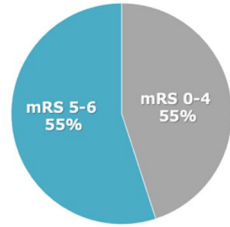
##### 4-3-1 血圧変動の転帰への影響

非透析症例において、脳出血発症後の血圧変動は転帰不良因子の一つである<sup>5</sup>。透析症例では、透析中の血圧変動も重要な転帰と関連する因子であるが<sup>6</sup>、転帰への影響については検討されていない。脳梗塞、脳出血症例それぞれで、発症前、発症後の血圧変動の、転帰への影響を検討した。発症前の透析記録と、発症後の経過から血圧変動を算出した。血圧変動は average real variability (ARV) を利用した。

転帰不良を 90 日 modified Rankin Scale (mRS) 5-6 とした。脳出血症例では脳梗塞症例と比して転帰不良例が多く、既報と同様で透析患者の脳出血は重症であることが確認された。脳出血症例においては、発症前、発症後の血圧変動、血腫量、重度な症状がそれぞれ転帰に関連していた（表 2）。特に、脳出血症例においては発症前の血圧変動が転帰不良に影響していた。高い血圧変動により、浸透圧の変化、自律神経障害などが生じ、動脈硬化が進展することが、脳出血の転帰に総合的に関与したと考えられた<sup>7</sup>。本検討において、発症前の血圧変動も転帰に関連することが明らかとなり、動脈硬化のコントロール、ならびに血圧コントロールの重要性が示唆された。脳梗塞症例においては、透析中の血圧変動は転帰へ影響しておらず、転帰との関連は明らかではなかった。

## 脳出血

➤ 転帰不良の割合



➤ 転帰不良と関連する因子

Variable	mRS 0-4 (n=23)	mRS 5-6 (n=28)	P value
<b>背景</b>			
年齢, 歳	66 (57-70)	69 (56-80)	0.29
男性	15 (65)	15 (54)	0.57
発症前 mRS	0 (0-2)	0 (0-3)	0.74
糖尿病性腎症	8 (35)	14 (50)	0.39
透析導入-入院, 年	7 (6-13)	8 (3-12)	0.36
高血圧症	20 (87)	26 (93)	0.65
脂質異常症	5 (21)	11 (39)	0.23
糖尿病	8 (35)	17 (61)	0.39
心房細動	7 (29)	4 (14)	0.31
<b>発症前透折所見</b>			
平均sBP, mmHg	154 (142-173)	151 (143-172)	0.80
sBP-ARV, mmHg	12(8-16)	17 (11-24)	<0.01
<b>発症後所見</b>			
NIHSS スコア	8 (2-12)	20 (15-35)	<0.01
sBP, mmHg	171 (161-187)	198 (182-205)	<0.01
sBP-ARV, mmHg	12 (10-15)	14 (12-16)	0.03
<b>臨床診断・画像所見</b>			
Non-lobar hemorrhage	17 (74)	26 (93)	0.12
血腫量, ml	5 (2-19)	22 (15-46)	<0.01
血腫拡大	7 (32)	6 (25)	0.75

値は平均±標準偏差, 中央値 (IQR) または例数 (%) で示す

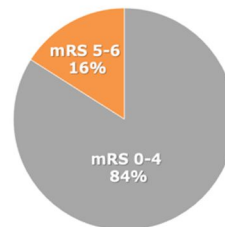
➤ 血圧変動の転帰への影響

variables	crude			Model 1			Model 2		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
Pre-sBP-ARV /10mmHg	3.84	1.45-10.2	<0.01	4.87	1.63-14.6	<0.01	8.88	1.12-69.1	0.04
Post-sBP-ARV /10mmHg	4.57	0.78-26.9	0.09	3.97	0.98-23.6	0.13	1.18	0.13-10.5	0.88

Model 1: 年齢と性別で調整 Model 2: 年齢、性別、NIHSS、血腫量で調整

## 脳梗塞

➤ 転帰不良の割合



➤ 転帰不良と関連する因子

Variable	mRS 0-4 (n=97)	mRS 5-6 (n=19)	P value
<b>背景</b>			
年齢, 歳	71 (65-80)	77 (71-81)	<0.01
男性	61 (63)	11 (58)	0.80
発症前 mRS	1 (0-2)	3 (0-4)	<0.01
糖尿病性腎症	29 (30)	6 (32)	1.00
透析導入-入院, 年	7 (3-14)	9 (4-23)	0.17
高血圧症	81 (84)	18 (95)	0.29
脂質異常症	36 (37)	5 (26)	0.44
糖尿病	35 (36)	12 (63)	0.04
心房細動	32 (33)	9 (47)	0.29
<b>発症前透折所見</b>			
平均sBP, mmHg	141 (124-157)	144 (132-152)	0.66
sBP-ARV, mmHg	14 (9-19)	13 (9-22)	0.87
<b>発症後所見</b>			
NIHSS スコア	4 (2-8)	9 (5-20)	<0.01
sBP, mmHg	156 (139-184)	178 (128-193)	0.58
sBP-ARV, mmHg	11 (7-15)	12 (6-18)	0.95
LVO	17 (18)	7 (39)	0.06
<b>画像所見</b>			
DWI-ASPECTS	10 (9-10)	9 (8-10)	0.25

値は平均±標準偏差, 中央値 (IQR) または例数 (%) で示す

表 2 : 脳出血・脳梗塞における転帰と血圧変動の関連

### 4-3-2 慢性炎症の脳梗塞の転帰への影響

透析患者では、慢性炎症が動脈硬化の進展や、心血管病変と関連する<sup>8</sup>。透析患者の脳梗塞において、慢性炎症が転帰に影響するかは分かっていない。転帰不良を mRS5-6 とした場合、脳梗塞症例では転帰不良例が少なく偏りが生じることから、特に脳梗塞症例において転帰不良例を mRS4-6 とし、脳梗塞の転帰不良に関連する因子について再解析を行った。入院時の Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) や、CRP 値が転帰不良に関連していた (表 3)。脳梗塞症例においては動脈硬化などを背景とした慢性炎症や・低栄養状態が転帰と関連していることが示唆された。

➤ 転帰不良と関連する因子

Variable	mRS0-3(n=65)	mRS4-6(n=39)	P value	Variable	mRS0-3(n=65)	mRS4-6(n=39)	P value
年齢, 歳	69 (63-76)	77 (71-85)	<0.01	BMI, kg/m <sup>2</sup>	21 (19-23)	21 (18-24)	0.70
男性, n	39 (60)	25 (64)	0.84	WBC *10 <sup>3</sup> /μl	5.2 (4.0-6.6)	6.1 (4.8-8.1)	0.02
発症前 mRS	0 (0-1)	1 (0-3)	0.10	NLR	3.9 (2.6-5.2)	4.6 (3.2-7.7)	0.01
高血圧症	55 (85)	32 (82)	0.79	Hb, g/dl	11.6 (10.8-12.8)	11.4 (10.7-12.7)	0.77
脂質異常症	25 (38)	13 (33)	0.68	PLT, 万	15.1 (10.9-19.3)	19.4 (13.2-22.2)	0.03
糖尿病	22 (34)	21 (54)	0.06	CRP, mg/dl	0.13 (0.07-0.52)	0.53 (0.18-2.30)	<0.01
心房細動	20 (31)	16 (41)	0.30	Albumin, g/dl	3.9 (3.6-4.1)	3.6 (3.3-3.9)	0.02
糖尿病性腎症	20 (31)	11 (28)	0.83	Total cholesterol, mg/dl	159 (142-204)	160 (138-198)	0.78
透析導入-入院, 年	6 (3-14)	8 (3-15)	0.55	CONUT score	3 (2-4)	3 (3-5)	0.12
NIHSSスコア	2 (1-5)	8 (4-14)	<0.01				
sBP	162 (142-186)	159 (134-193)	0.71				

値は平均±標準偏差, 中央値 (IQR) または例数 (%) で示す

➤ 血液検査項目の転帰への影響

variables	Crude			Model 1			Model 2		
	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	OR	95% CI	P value
NLR	1.26	1.07-1.48	<0.01	1.29	1.09-1.53	<0.01	1.22	1.02-1.45	0.02
(1 increase)									
CRP	1.49	1.06-2.11	<0.01	1.56	1.08-2.26	0.02	1.50	1.02-2.20	0.04
(1 increase)									
Alb	0.31	0.12-0.81	0.02	0.54	0.20-1.45	0.22	0.44	0.15-1.29	0.14
(1 increase)									

Model 1: adjusted by age, sex  
Model 2: adjusted by age, sex, NIHSS

表 3 : 脳梗塞における転帰と血液検査項目との関連



#### 4-4：凝固異常や、抗血栓療法と脳出血との関連

凝固系マーカー異常により、血腫量や血腫拡大に関連することが予想されたため、血腫量と発症時血液検査項目との関連性を評価した。線形解析により、血腫量とPT-INR、APTT、血小板数、ヘモグロビン濃度の相関をみたが、明らかな相関は認めなかった。

抗血栓療法については血腫量や血腫拡大と関連する因子である<sup>9</sup>。透析患者においても同様に関連することが予想されたため、抗血栓療法と血腫量、血腫拡大との関連を評価したが、抗血小板薬、抗凝固薬それぞれは、血腫拡大ならびに血腫量との関連を認めなかった。透析患者における脳出血では血液凝固異常や、抗血栓療法の影響は少ないものと考えられた。

#### 結論

透析患者では、脳出血・脳梗塞それぞれにおいて、血圧、慢性炎症、透析に伴う水分バランスなどによる動脈硬化、心血管合併症が複合的に転帰や脳卒中発症に影響していた。心血管合併症の既往に伴い抗血栓療法が多くでなされており、それら内服薬の脳梗塞・脳出血への影響も考慮され、血液凝固異常そのものが脳卒中に与える影響は明らかではなかった。脳梗塞・脳出血症例を対象とした透析症例の詳細な検討に関する既報告は十分ではなく、透析患者の脳卒中の病態解明に関する様々な特徴を確認することができたと考えられる。

1. Toyoda K, Koga M, Yamagami H, et al. Seasonal variations in neurological severity and outcomes of ischemic stroke. *Circ J*. 2018;82:1443-1450.
2. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: A 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis*. 2005; 45: 1058-1066.
3. 新田孝作, 政金生人, 花房規男ら. 我が国の慢性透析療法の現況. *透析会誌* 53(12): 579-632, 2020
4. Chirakarnjanakorn S, Navaneethan SD, Francis GS, et al. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: clinical management considerations. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 12:23.
5. Tanaka E, Koga M, Kobayashi J, et al. Blood pressure variability on antihypertensive therapy in acute intracerebral hemorrhage. The Stroke Acute Management With Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage Study. *Stroke* 2014; 45: 2275-2279.
6. Flythe JE, Inrig JK, Shafi T, et al. Intradialytic blood pressure variability is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in patients treated with long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61: 966-974.
7. Dubin R, Owens C, Gasper W, Ganz P, Johasen K. Association of endothelial dysfunction and arterial stiffness with intradialytic hypotension and hypertension. *Hemodial Int*. 2011; 15: 350-358.
8. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, et al. Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int*. 1999; 55: 1899-1911.
9. Brouwers HB, Greenberg SM. Hematoma expansion following acute intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 35: 195-201.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Hajime Ikenouchi
2. 発表標題 the effect of intradialytic blood pressure variability prior to intracerebral hemorrhage on outcome
3. 学会等名 International Stroke Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hajime Ikenouchi
2. 発表標題 the effect of inflammation status on functional outcome in patients with ischemic stroke with chronic hemodialysis
3. 学会等名 European Stroke Organization Conference 2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------