

# 慢性腎臓病における認知機能障害と脳萎縮

鶴屋和彦

九州大学大学院包括的腎不全治療学

key words : 認知機能障害, 脳萎縮, 脳血管障害, MRI, 酸化ストレス

## 要旨

慢性腎臓病 (CKD) は、認知機能障害のリスク因子であり、特に遂行力低下を特徴とする脳血管性認知症の発症リスクが高いことが特徴とされている。われわれの検討においても、CKD 患者の脳灰白質萎縮と遂行力低下には密接な関係があり、認知機能低下の予防には、脳萎縮の予防が重要であることが示唆された。CKD 患者において腎機能低下・アルブミン尿は、ともに認知症発症の独立した危険因子であった。その要因としては、貧血、酸化ストレス、レニン・アンジオテンシン系などの関与が考えられている。

## はじめに

近年わが国では、人口の高齢化が問題となっているが、高齢化とともに認知症が増加し、その対策の重要性は増している。一方、慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) も加齢とともに増加するが、CKD 自体、認知症の危険因子でもある。したがって、CKD と認知機能障害への対策は、今後のわが国の重要な課題である。

本稿では、CKD と脳萎縮、認知機能障害および認知症の関係について概説する。

## 1 透析患者の脳萎縮

### 1-1 血液透析患者の脳萎縮

透析患者では若年齢においても脳萎縮の合併頻度が

高く、加齢のみでは説明できない機序が考えられている。われわれは、55 例の透析患者と 35 例の健常人において、MRI 画像から定量化した脳室と脳実質の面積比 (ventricular-brain ratio; VBR) で脳萎縮を評価し、30~60 歳代の 10 歳ごとのどの年代においても、有意に透析患者の VBR が大きかったことを報告した (図 1)<sup>1)</sup>。

### 1-2 腹膜透析患者の脳萎縮

近年、統計的パラメトリックマッピング (statistical parametric mapping; SPM) を用いた脳 MRI の解析により、脳灰白質容積は加齢とともに減少するが、白質容積は変化しないことが報告されている<sup>2)</sup>。われわれは、保存期 CKD 患者と腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD) 患者の脳 MRI を SPM で解析し、両群における脳容積とその変化率について比較検討した。

まず、横断的に保存期 CKD 患者 69 例 (年齢  $61 \pm 10$  歳, 男女 37/32 例, 推算糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate; eGFR)  $39 \pm 12$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) と腹膜透析患者 62 例 (年齢  $60 \pm 12$  歳, 男女 41/21 例) において、脳灰白質容積比 (gray matter volume ratio; GMR) は年齢と負の相関関係が認められたが、白質容積比 (white matter volume ratio; WMR) は、相関関係はみられなかった。さらに、GMR と年齢の関係で、PD 患者では保存期 CKD 患者よりも回帰直線は下にあり (同年齢では PD 患者のほうが GMR は小さく)、その差は加齢とともに広がっていた (図 2)<sup>3)</sup>。

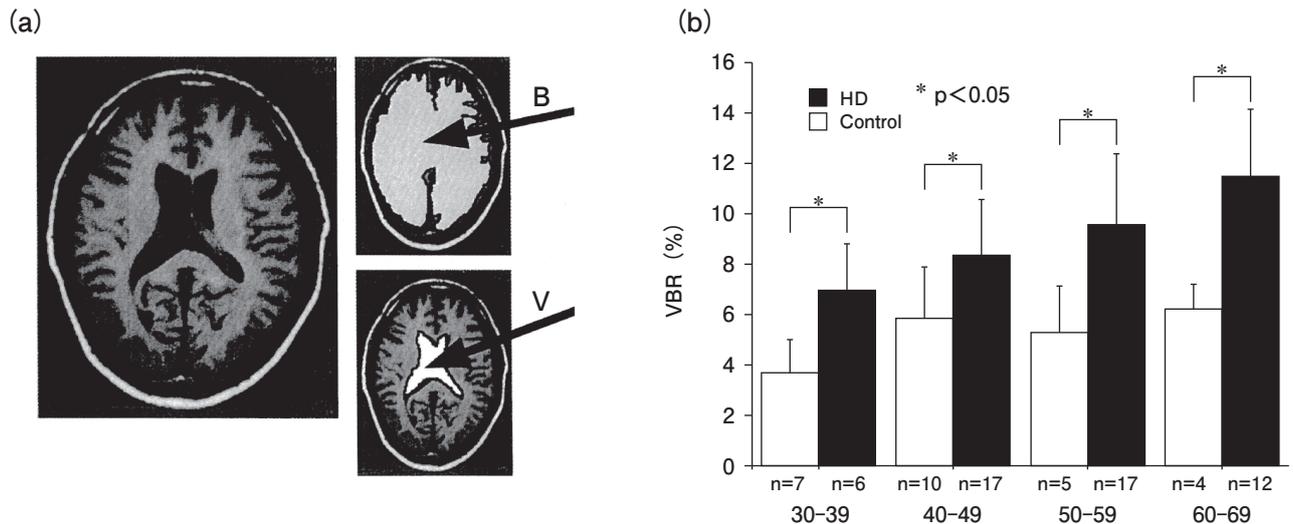


図1 透析患者と健常人の年代別脳萎縮度の比較

(a) VBR (% , ventricular-brain ratio) は、頭部MRI 水平断の脳実質 (B) に対する側脳室 (V) の面積比 (V/B×100) で算出される。(b) 30~60 歳代のすべての年代で、VBR は透析患者 (HD) のほうが健常対照者 (Control) よりも有意に高値である。(文献 1 より引用)

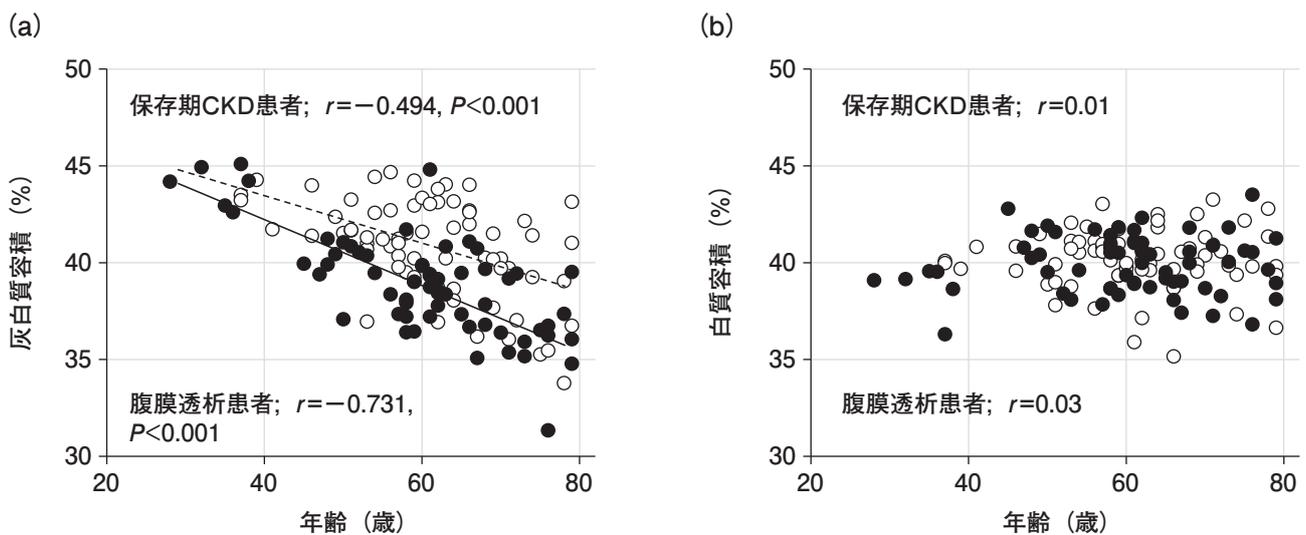


図2 年齢と脳容積の関係

○--- 保存期CKD患者 (n=69)  
●— 腹膜透析患者 (n=62)  
(文献 3 より引用)

次に、2年後にも脳MRI検査を施行した保存期CKD患者61例(年齢 $61 \pm 10$ 歳, 男女32/29例, eGFR  $39 \pm 12$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)と腹膜透析患者34例(年齢 $60 \pm 11$ 歳, 男女21/13例)において、1年あたりのGMRの変化度を比較したところ、最小二乗平均値で、保存期CKD患者が $-0.38 \pm 0.10$ パーセントポイント/年であったのに対し、PD患者では $-0.83 \pm 0.14$ パーセントポイント/年と2倍以上のスピードで脳萎縮が進展していた(図3)<sup>3)</sup>。Takiら<sup>2)</sup>の一般健常人の報告によ

ると、加齢とともにGMRは、0.2~0.3パーセントポイント/年で縮小することが示されていることより、健常人と比較してPD患者では、脳萎縮が3倍急速に進行することが明らかとなった。

## 2 慢性腎臓病患者における脳萎縮と認知機能の関係

脳萎縮と認知機能の関係についてはあまり報告がない。われわれは、保存期CKD患者を対象に、脳MRIの撮像とともにトレイルメイキングテスト (trail mak-

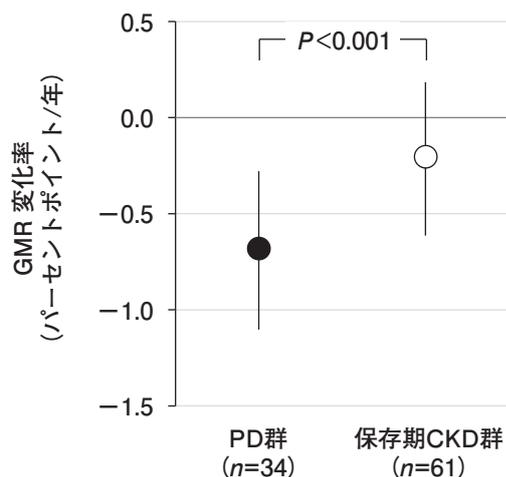


図3 1年あたりのGMRの変化度  
(文献3より引用)

表1 GMRとTMTスコアの相関

		TMT-A	TMT-B	$\Delta$ TMT
無調整	標準化 $\beta$	-0.490	-0.516	-0.476
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Model I †1	標準化 $\beta$	-0.442	-0.467	-0.432
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Model II †2	標準化 $\beta$	-0.394	-0.423	-0.393
	P	0.002	<0.001	0.003
Model III †3	標準化 $\beta$	-0.349	-0.362	-0.332
	P	0.012	0.006	0.013

†1 性, 年齢

†2 Model I + 糖尿病, eGFR, 教育歴

†3 Model II + 収縮期血圧, 喫煙, 飲酒, ヘモグロビン, 心血管疾患既往, 尿蛋白量  
文献4より引用.

ing test; TMT) を行った.

TMTは前頭葉障害による遂行機能の低下を評価する検査で、「1」～「25」までの数字がランダムに配置された用紙を用いて、数字の順に線で結んでいってもらい、その時間を測定するTMT-Aと、「1」～「13」までの数字と「あ」～「し」までの仮名がランダムに配置された用紙を用いて、数字（昇順）と仮名（五十音順）を交互に線で結んでいってもらい、その時間を測定するTMT-B、さらには、TMT-BとTMT-Aの差（ $\Delta$ TMT）という三つの指標がある。

95例にTMTを行った結果、TMT-A、TMT-B、 $\Delta$ TMTのすべてがGMRと有意な負の相関関係があり、年齢、性別、糖尿病の有無、eGFR、教育歴、収縮期血圧、喫煙・飲酒の有無、ヘモグロビン値、心血管疾患の既往、尿蛋白量などの交絡因子で調整後も有意性は保持された（表1）<sup>4)</sup>。

さらに興味深いことに、脳を前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の4部位に分割し、それぞれの部位におけるGMRとTMT-A、TMT-B、 $\Delta$ TMTの関係について検討したところ、前頭葉、側頭葉は多変量調整後も有意な負の相関関係が認められたが、頭頂葉、後頭葉では相関関係が認められなかった。すなわち、前頭葉、側頭葉の萎縮が前頭葉機能（遂行機能）の低下に影響していると考えられ、われわれの仮説と合致する結果であった。

### 3 認知機能障害に関連する因子

CKDにおける認知機能障害の機序としては多くの要因が考えられており、血管性因子（vascular risk factor）として、脳血管障害、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心筋梗塞、心房細動、喫煙など、非血管性因子（nonvascular risk factor）として貧血、副甲状腺機能亢進症、アルミニウム、薬剤、睡眠障害、うつ病などの関与が考えられている（表2）<sup>5)</sup>。

#### 3-1 貧血と認知機能障害

貧血を有するCKD患者では、臨床的に明らかな中枢神経症候や形態学的異常を呈さないにもかかわらず、脳循環・酸素代謝障害を有し、とくに前頭葉で著しいことが報告されている<sup>6-8)</sup>。また、遺伝子組換えヒトエリスロポエチン（rHuEPO）による腎性貧血治療が脳機能を改善させることが明らかにされている。

Templeら<sup>9)</sup>は、WAIS（Wechsler Adult Intelligence Scale）による検討で、rHuEPOによる貧血改善（ヘモグロビン（Hb）5.8→9.3 g/dL）に伴い脳機能が改善したことを報告した。Grimmら<sup>10)</sup>は、慢性透析患者15例を対象に、脳波の事象関連電位P300（脳機能誘発刺激後300 m秒の陽性電位で、刺激の認知、識別、

表2 CKD患者の認知機能障害の危険因子

血管性危険因子	非血管性危険因子
高齢	貧血
高血圧症	エリスロポエチン不足
脂質異常症	副甲状腺ホルモン上昇
糖尿病	アルミニウム中毒
喫煙	神経精神疾患
高ホモシスチン血症	心理社会的因子
炎症	薬物乱用
酸化ストレス	睡眠障害

文献5より引用、一部改変。

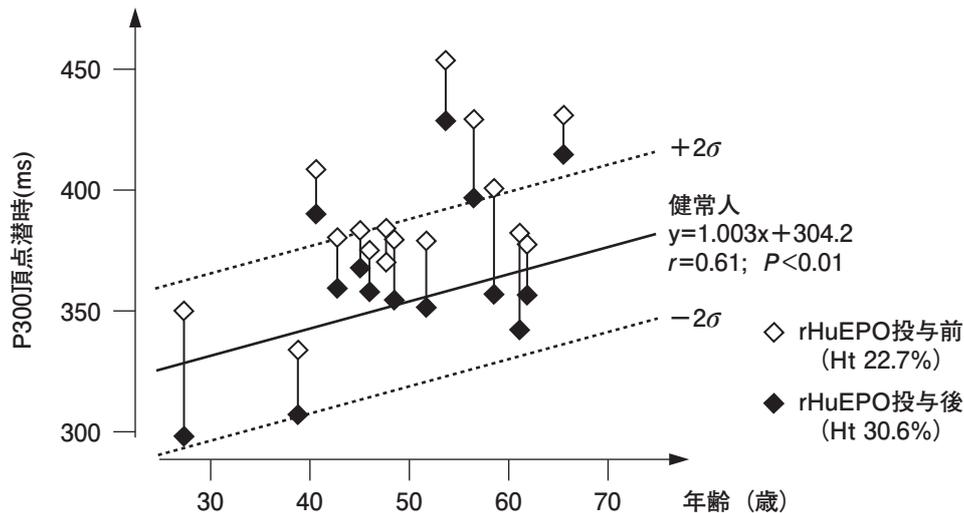


図4 貧血改善によるP 300頂点潜時の短縮

15例の慢性透析患者において、rHuEPO治療開始後(4.7±1.2カ月後)、貧血改善(Ht 22.7→30.6%)に伴い、P 300頂点潜時が有意に短縮している。  
rHuEPO：遺伝子組換えヒトエリスロポエチン、Ht：ヘマトクリット  
(文献10より引用)

課題の遂行などの知的な情報処理に関連する。この波形の頂点潜時(peak latency, P300が現れるまでの時間)は、脳内情報処理過程のなかの刺激評価時間を反映する)を測定し、rHuEPOによる貧血改善(Ht 22.7→30.6%)によりP300の頂点潜時が有意に短縮し、高次脳機能の改善が認められたと報告した(図4)。最近、高齢者の貧血と認知機能に関するシステマティックレビューが報告され、遂行機能への影響が示された<sup>11)</sup>。この報告では、CKDや透析患者は除外されており、貧血自体の影響が示されている。

以上より、高度貧血を呈するCKD患者では、貧血改善による認知機能改善効果が期待できるが、軽度の貧血(Hb値10~12g/dL)を正常化(Hb値13g/dL以上)させた場合に改善するかどうかは不明であり、脳卒中のリスク増加の懸念を考慮すると、Hb値13g/dL以上を目標にするのは慎むべきであろう。

### 3-2 脳虚血

Prohovnikら<sup>12)</sup>は、MRI-arterial spin labeling (ASL)法を用いて脳血流量の測定を行い、透析患者の脳血流速度が健常人より緩徐であることを示し、その結果もたらされる酸素供給不足が脳萎縮、認知機能障害、脳卒中などに関与している可能性を示唆している。また、Kuriyamaら<sup>13)</sup>は、5年間隔で2度のMRIを撮影した291例において、深部白質病変の進行は、MMSE低下や腎機能障害と関連していたことを報告し、CKD患

者では脳虚血に伴う認知機能低下のリスクが高いことを報告した。

### 3-3 透析法

透析法と認知機能障害の関係についても指摘されている。Wolfgaramら<sup>14)</sup>は、血液透析で透析導入した112,960例と腹膜透析で透析導入した8,663例において、認知症発症頻度を比較検討し、腹膜透析患者で有意に低く、多変量調整後にも有意で、傾向スコアでマッチさせても有意性が保たれたことを報告した。O'Loneら<sup>15)</sup>のメタ解析でも、腹膜透析患者で認知機能が良好であったことが報告されている。一方、週6回の頻回血液透析については、認知機能改善効果は認められていない<sup>16)</sup>。

## 4 慢性腎臓病と認知症との関係

慢性腎臓病と認知症の発症について、久山町研究でも検討されている。Takaeら<sup>17)</sup>は、福岡県久山町の一般住民における追跡調査の成績を用いて、アルブミン尿と認知症発症の関連について検討した。

2002年の久山町高齢者健診を受診した60歳以上の住民のうち、認知症のない1,519人を10年間追跡し、尿中アルブミン・クレアチニン比(UACR)レベルと認知症発症について、Cox比例ハザードモデルを用いて算出した。その結果、性・年齢調整後の全認知症発症率は、UACRレベルの増加に伴い有意に上昇し、全

認知症の発症リスク（多変量調整後）は、Q1群に比べQ3群、Q4群で有意に高かった。アルツハイマー型認知症と血管型認知症の病型別に検討したところ、いずれの病型においても発症リスクはUACRレベルの増加に伴い有意に上昇していた。一方、腎機能と認知症の関係については、血管型認知症では、 $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ で有意なリスク上昇が認められたが、アルツハイマー型認知症の発症には関連性が認められなかった。

## 5 CKDにおける認知機能障害の機序

### 5-1 酸化ストレス

われわれは、CKDにおける認知機能障害の機序を解明するために、5/6腎摘によるCKDマウスを用いて以下の実験を行った。

モデル作成後8週時に水迷路試験を行い、偽手術を受けたコントロールマウスとCKDマウスの学習機能を評価後、摘出した脳を用いて病理学的、免疫組織学的に検討した。CKDマウスの脳海馬では、8ヒドロキシデオキシグアノシン（8-OHdG）の蓄積とともに核濃縮を伴った変性細胞（pyknotic cell）が認められ、水迷路試験においてCKDマウスの学習能力は著明に低下していた。一方、抗酸化薬テンポールを投与したCKDマウスでは、脳海馬の8-OHdGの蓄積やpyknotic cellはほとんど認められず、水迷路試験の結果もコ

ントロールマウスと同等レベルに保たれていた（図5）<sup>18)</sup>。

これらの結果より、CKDにおける脳神経細胞障害や学習能力の低下の主因として、CKDに伴う酸化ストレスの関与が示唆された。

### 5-2 レニン・アンジオテンシン系（RAS）

同モデルマウスにおいて、アンジオテンシン受容体拮抗薬のテルミサルタンを投与したところ、テンポール投与時と同様に、CKDにおける8-OHdGの蓄積とpyknotic cellの出現は抑制された。また、CKDマウスで著明に低下した学習能力は、テルミサルタンを投与したCKDマウスでは、コントロールマウスとほとんど同等に保たれていた<sup>19)</sup>。この結果より、CKDマウス脳の酸化ストレス産生に、RASの関与が考えられた。この実験で興味深かったのが、テルミサルタンの量が通常臨床で使用する量とほぼ同量であったことである。実臨床でも、アルツハイマー病や加齢による認知機能低下に対するRAS阻害薬の抑制効果がメタ解析で示されており<sup>20)</sup>、CKDにおける認知機能低下についても効果が期待できる。

### おわりに

CKD患者の認知機能障害と脳萎縮について概説した。超高齢化社会を将来に控え、CKDおよび認知症

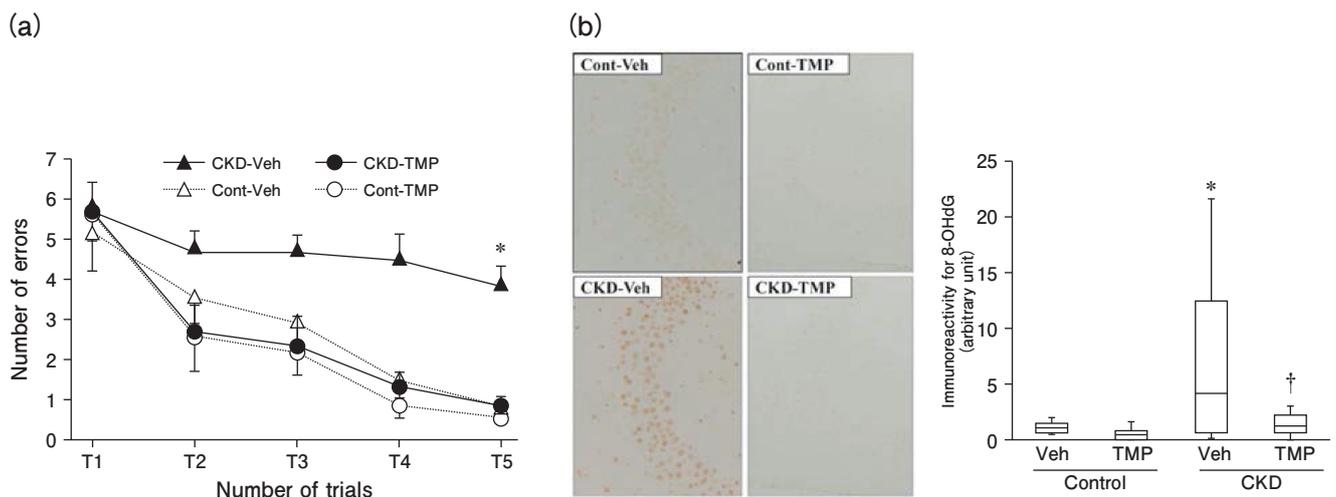


図5 CKDマウスの学習能力低下と脳海馬における8-ヒドロキシデオキシグアノシンの蓄積とテンポール投与による改善

(a) 水迷路試験, \* $P < 0.05$  vs. T1, (b) 脳海馬における8-ヒドロキシデオキシグアノシンの免疫染色, \* $P < 0.05$  vs. Cont-Veh, † $P < 0.05$  vs. CKD-Veh

CKD-Veh: 無治療CKDマウス, CKD-TMP: テンポール投与CKDマウス, Cont-Veh: 無治療対照マウス, Cont-TMP: テンポール投与対照マウス

(文献18より引用)

対策はますます重要性を増していくと思われる。今後のエビデンスの構築と予防・治療法の開発が望まれる。

#### 文 献

- 1) Yoshimitsu T, Hirakata H, Fujii K, et al. : Cerebral ischemia as a causative mechanism for rapid progression of brain atrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 2000; 53 : 445-451.
- 2) Taki Y, Goto R, Evans A, et al. : Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* 2004; 25 : 455-463.
- 3) Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, et al. : Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3-5 : a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 2015; 65 : 312-321.
- 4) Tsuruya K, Yoshida H, Haruyama N, et al. : Clinical Significance of Fronto-Temporal Gray Matter Atrophy in Executive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease : The VCOHP Study. *PLoS One* 2015; 10 : e0143706.
- 5) Pereira AA, Weiner DE, Scott T, et al. : Cognitive function in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 : 448-462.
- 6) Hirakata H, Yao H, Osato S, et al. : CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients : effects of anemia correction with recombinant human EPO. *Am J Physiol* 1992; 262 : F737-743.
- 7) Kanai H, Hirakata H, Nakane H, et al. : Depressed cerebral oxygen metabolism in patients with chronic renal failure : a positron emission tomography study. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 : S129-S133.
- 8) Kuwabara Y, Sasaki M, Hirakata H, et al. : Cerebral blood flow and vasodilatory capacity in anemia secondary to chronic renal failure. *Kidney Int* 2002; 61 : 564-569.
- 9) Temple RM, Langan SJ, Deary IJ, et al. : Recombinant erythropoietin improves cognitive function in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 : 240-245.
- 10) Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, et al. : Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38 : 480-486.
- 11) Andro M, Le Squere P, Estivin S, et al. : Anaemia and cognitive performances in the elderly : a systematic review. *Eur J Neurol* 2013; 20 : 1234-1240.
- 12) Prohovnik I, Post J, Uribarri J, et al. : Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27 : 1861-1869.
- 13) Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, et al. : Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment : a 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 56 : 55-60.
- 14) Wolfgram DF, Szabo A, Murray AM, et al. : Risk of dementia in peritoneal dialysis patients compared with hemodialysis patients. *Perit Dial Int* 2015; 35 : 189-198.
- 15) O'Lone E, Connors M, Masson P, et al. : Cognition in people with end-stage kidney disease treated with hemodialysis : a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 67 : 925-935.
- 16) FHN Trial Group, Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. : In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363 : 2287-2300.
- 17) 高江啓太, 永田雅治, 小原知之, 他 : 一般住民におけるアルブミン尿と認知症発症の関係 : 久山町研究. *日腎会誌* 2016; 58 : 263.
- 18) Fujisaki K, Tsuruya K, Yamato M, et al. : Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice : neuroprotective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 9 : 529-538.
- 19) Haruyama N, Fujisaki K, Yamato M, et al. : Improvement in spatial memory dysfunction by telmisartan through reduction of brain angiotensin II and oxidative stress in experimental uremic mice. *Life Sci* 2014; 113 : 55-59.
- 20) Zhuang S, Wang HF, Wang X, et al. : The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease : A meta-analysis. *J Clin Neurosci* 2016; 33 : 32-38.