

透析患者の脳の話

平方秀樹

平成 29 年 8 月 9 日/北海道「北海道透析医会・総会並びに学術講演会」

脳の機能は、情報を脳から末梢神経に伝達する神経機能と、記憶・思考・感情・意思などを司る高次脳機能に分けられ、後者は特にヒトで発達している。脳の活動には大量の酸素とブドウ糖が必要で血流に依存している。活動亢進に伴う酸素とブドウ糖の必要量増加には脳血流の増加で対応する。活動（代謝）亢進によって局所二酸化炭素分圧が高まり、血管が拡張して脳血流量が増える。逆に、代謝が低下すると二酸化炭素分圧が低下し、血管は収縮して脳血流量は減少する。このように、脳への血流量は代謝状態に応じて変動するという原則（血流と代謝の coupling）がある。さらに、脳血流量は全身血圧のある範囲内（生理的には、平均血圧として 50~150 mmHg）の変動に対して一定に維持される（自動調節能：autoregulation）。このように、脳活動に必要な酸素とブドウ糖の供給は、「血流量と代謝の一致」と「血圧変動に対して血流量が一定に保持される自動調節能」という脳血流維持機構によって保障されている。

脳酸素代謝率は、脳血流量、動脈血酸素容量、酸素摂取率の積で表され、脳血流量と酸素容量の積は酸素供給量で、酸素代謝率は供給された酸素の摂取量として求められる。脳血流量の低下は酸素供給量の低下をもたらすが、酸素摂取率が上昇するという代償反応によって酸素代謝率は維持される。その代償反応を超えて血流量が低下すると器質的な虚血傷害を惹起する。

我々の、透析患者における脳機能に関する研究は、血液透析（HD）患者における rHuEPO 投与後の貧血是正が脳機能（脳血流量と脳酸素代謝率）に及ぼす影

響：ポジトロン CT（PET）による検討にはじまる。rHuEPO で Ht を 30% 程度に上げると患者は明るくなり活動的になる。これは貧血是正によって脳機能が改善した結果ではないのか、これを脳酸素代謝率の変化で確認しようと考えた。

rHuEPO 投与前（Ht：21%）、大脳半球の脳血流量と脳酸素摂取率は対照群よりも有意に大で、貧血による酸素供給量の減少を代償していると考えられた。しかし、酸素代謝率は有意に低値で、特に、前頭葉で低く、高度の脳機能低下が示唆された。投与後、Ht は 31% に上昇した。動脈血酸素容量は有意に上昇し、脳血流量と脳酸素摂取率は対照群と差がない程度に低下した。しかし、上昇すると予測した脳酸素代謝率は低値のまま変化しなかった。一方、各灰白質レベルでは、脳酸素代謝率が最も低かった前頭葉でのみ軽度ながら有意に上昇した。

貧血改善後（Ht：21→31%）も大脳半球の脳酸素代謝率は改善しなかった。その要因は何か？ 酸素を供給する血流系の障害か、それとも、血流と代謝の coupling の原則からは、代謝が低値で酸素需要が小さいことが一次的で、結果として低い血流量に留まっているのか。動脈血二酸化炭素分圧（PaCO₂）の上昇は血管を拡張して血流量を増やす。この現象を利用して被験者に二酸化炭素（CO₂）を吸入させ PaCO₂ を上げた際の脳血流量増加度、すなわち、脳血管拡張予備能（PaCO₂ の 1 mmHg 上昇当たりの脳血流量の上昇度（%/mmHg））を検討した。透析患者を含む慢性腎不全患者における CO₂ 吸入後の PaCO₂ 上昇度は対照群

と差はなかった。しかし、脳血流量増加度は対照群の約50%に留まり、有意に低値であった。腎不全患者では脳血管の拡張予備能が障害され、十分な血流量を供給できない可能性がある。

脳への酸素供給が低下すると神経細胞はより多くの酸素を汲み上げる（脳酸素摂取率の上昇）。低い脳酸素代謝率の原因として、この摂取能力障害の可能性もある。正常腎機能例、非透析慢性腎不全患者、透析患者の3群で比較すると、透析患者を含む慢性腎不全患者の脳酸素代謝率は対照群よりも有意に、同程度に低値であった。しかし、非透析慢性腎不全患者の酸素摂取率は対照群よりも有意に高く、酸素供給低下を補って酸素代謝を維持しようとする代償機能が示唆された。透析患者ではそのような代償反応はみられず、対照群と同等の脳酸素代謝率を獲得するのに必要な酸素摂取率は70~80%と算出され、実測値の倍近い値であった。透析患者を含む慢性腎不全患者では脳酸素代謝率が低値で、脳血管系の拡張障害による血流低下や神経細胞の酸素摂取障害が原因機序として考えられた。

脳酸素代謝障害を裏付ける形態学的異常について、透析患者で特徴的な脳萎縮について検討した。透析患者では、同年齢層の健康成人と比較して、脳MRI画像での最大横断面の脳実質全面積に占める側脳室面積比（ventricular brain ratio; VBR）が20歳代より有意に大で脳萎縮が著明で、それは加齢とともに進行していた。また、同一患者で同一MRI装置による脳画像を撮影し脳萎縮の進行について検討した。3年間でVBRは有意に変化しなかったが、前頭葉萎縮度を表すfrontal atrophy index (FAI) が有意に減少し、ラクナ梗塞の数も有意に増加した。3年間という短期間で前頭葉萎縮が進行し、虚血病変であるラクナ梗塞が増加した。ラクナ梗塞数増加度と前頭葉萎縮の進行度は3年間の全透析記録における透析低血圧の総件数と有意に相関し、透析低血圧を繰り返すと前頭葉の萎縮が進行しラクナ梗塞巣が増えることが明らかになった。低血圧発症が脳虚血障害を惹起し、繰り返されることで脳萎縮を進行させると考えられた。

次に、透析施行中の脳血流量の変化について経頭蓋超音波ドップラー法で検討した。安定した透析では、除水に伴って血圧が緩徐に低下し、Htが上昇するとともに中大脳動脈血流速度（MCV）が徐々に低下し前値の約20%程度になった。一方、急激な透析低血

圧発作時には収縮期血圧が80 mmHg未満に低下し、MCVは前値の約60%以上に高度に低下して患者は意識を消失した。生理食塩液点滴とエホチール静注で血圧は前値に復し、血流速度も回復した。透析低血圧は急激で高度の脳虚血障害を惹起する。起立性低血圧も問題になる。特に、糖尿病患者で、透析後に著しい。糖尿病透析患者における受動起立（tilting）試験（45度、5分間）を行い、MCVの変動を非糖尿病患者と比較した。透析前、両群ともtiltingによりMCVは臥位よりも約10%低下した。しかし、透析後、糖尿病患者ではtilting時に血圧が有意に低下し、MCVは臥位よりも約30%も有意に低下し、その低下度は透析前値の約3倍と増大した。また、全患者で血圧低下度とMCV低下度は正相関し、脳血流量が血圧変動に伴って減少し、血圧変動時の脳血流量維持機構である自動調節能の障害が示唆された。

最近、鶴屋らは、非透析慢性腎不全患者で脳MRI上の大脳灰白質萎縮度を画像解析装置で定量化し、萎縮度と精神心理機能（trail making test (TMT) の所要時間）との関連を検討した。その結果、大脳灰白質萎縮が高度なほどTMT所要時間が延長し、灰白質の中で前頭葉と側頭葉の萎縮度との相関関係が有意であった。前頭葉は、行動や意思の決定などヒトとして重要な高次脳機能を司る皮質であり、側頭葉は記憶を司る。透析患者では、脳酸素代謝率が低値で、特に前頭葉で著しく、前頭葉の脳血流量が透析期間の長期化で減少した。脳萎縮も前頭葉で高度、進行性で、透析低血圧発症が機序として関与していた。鶴屋らの成績は、透析患者において前頭葉萎縮と精神心理学的検査での異常値とが相関することを初めて明らかにした。

腎不全モデルマウスで水迷路試験を行って危険回避行動の学習能力を検討した。その結果、腎不全マウスでは回避行動の学習能力が健常対照群よりも低下していたが、酸化ストレスを軽減させるテンポールを投与すると是正された。病理学的に、海馬神経細胞に核濃縮などの変性所見が顕著で8OHdGの発現亢進が検出され、テンポールで発現が減少した。腎不全に伴う酸化ストレスの亢進が神経細胞を傷害して脳機能を低下させること、それが抗酸化剤で是正されることが示された。

以上の一連の研究から、透析患者を含む慢性腎不全患者には脳機能障害があり、脳酸素代謝障害や脳萎縮

が認められ、それが前頭葉で顕著で精神心理学的検査所見の異常などで捉えられる。これらの異常には、脳血管障害、低血圧、尿毒症性の代謝障害、貧血、酸化ストレス亢進など、多彩な要因の関与が考えられる。脳血管障害は非可逆的原因であろうが、尿毒症、貧血などは十分な透析、あるいは薬剤によって改善可能な要因と考えられる。我々の検討でも、rHuEPOによる

貧血改善後、前頭葉の脳酸素代謝率は有意に上昇して脳機能改善が示唆された。透析患者は腎機能が廃絶して以後、人工的な治療によって長期に延命する。その中で、脳機能の維持は重要な治療目標であり、十分な透析量の確保、低血圧防止、貧血改善など、是正できる因子を探索して十分な対策を講じることが最も重要である。

*

*

*