

血液透析患者の入院時の認知症の程度と 生命予後の関連

葛原信三*^{1,2} 大坪 茂*^{1,2} 川地慧子*^{1,3} 井上英行*³ 伴野麻悠子*^{1,4} 曾我明日華*^{1,4}
小林園実*^{1,4} 葛原敬八郎*⁵ 梶本克也*⁶ 新田孝作*¹

*1 東京女子医科大学第四内科 *2 東都三軒茶屋クリニック血液浄化療法科 *3 関川病院腎臓内科 *4 三軒茶屋病院腎臓内科
*5 関川病院バスキュラーアクセス科 *6 関川病院循環器内科

key words : 血液透析, 認知症, 生命予後

要 旨

わが国では急速な高齢化が進んでおり、それに伴い認知症患者も増加している。一方で、末期腎不全患者は認知症の合併の頻度が高い。当院は長期療養目的で入院になる維持血液透析患者が多く、高率に認知症を合併している。今回、入院時の認知症の程度と生命予後について検討した。新規入院慢性透析患者 102 例を対象に、厚生労働省による認知症高齢者の日常生活自立度に従って入院時の認知症のランクを調べた。生命予後をエンドポイントとし、認知症の程度が及ぼす影響をコックス比例ハザードモデルにて解析した。平均年齢 77.7±9.5 歳、平均透析歴 5.9±6.8 年でランク IV 以上 80 例、ランク III 以下 22 例であった。平均観察期間 465±539 日で、観察期間中に 64 例の死亡を認めた。単変量解析において、ランク IV 以上と血清アルブミン値が有意差を示し、それぞれリスク比 2.03 (1.35~3.43), $P<0.001$, およびリスク比 0.53 (0.34~0.81), $P=0.003$ であった。認知症の程度と血清アルブミン値での多変量解析でも、ランク IV 以上はリスク比 2.02 (1.34~3.42), $P=0.004$ と、血清アルブミン値とは独立した死亡のリスク因子であった。入院時ランク IV 以上の認知症を合併する透析患者は、生命予後が不良であった。

緒 言

わが国では急速な高齢化が進んでおり、2025 年以降には団塊の世代が 75 歳以上の後期高齢者になり、4 人に 1 人が 75 歳以上という超高齢社会が到来する。そして、高齢者の増加に伴い認知症患者も増加しており、末期腎不全患者は認知症の合併が多いといわれている¹⁻³⁾。また、海外にて認知症は生命予後と関連があることも報告されている^{3,4)}。一方、当院は長期療養目的で入院になる患者が多く、認知症を合併した患者が多い。そこで入院時の認知症の程度と生命予後について検討した。

1 対象・方法

2009 年 12 月から 2017 年 10 月の新規入院血液透析患者のうち、認知症の分類等のデータを調べられた 102 例を対象に、入院時の患者背景、生化学、血算値を調べた。また、厚生労働省による認知症高齢者の日常生活自立度に従って、入院時の認知症のランクを調べた。

すべての原因による死亡をエンドポイントとし、生命予後に対する危険因子の解析にコックス比例ハザードモデルを使用し、入院時の各パラメーターにおいて解析した。

また、認知症の程度で群分けし、生命予後を Kaplan-Meier で解析し、ログランク検定で比較した。

データは平均±SDで示し、連続変数の比較にはスチューデントのt検定を使用した。二群間の定性的変数間の比較はカイ二乗検定を使用して行った。解析はJMP 5.1を使用し、カプランマイヤーはStat viewを使用して作図した。P値0.05未満を有意とした。なお、本研究は関川病院の倫理委員会にて審査を受け、承認を得た。

2 結果

102例中、認知症のランクIV以上は80例で、ランクIII以下は22例であった。平均観察期間は465±539日で、観察期間中に64例の死亡を認めた。

表1に患者全体と認知症のランク別の患者背景を示した。全体で男性49例、女性53例で、平均年齢77.7±9.5歳であった。平均年齢はランクIV以上で78.5±8.8歳、ランクIII以下で74.6±11.5歳と、ランクIV以上で高い傾向を示したが有意差には至らなかった(P=0.084)。透析歴はランクIV以上で6.7±7.3年、ラン

クIII以下で3.2±3.6年とランクIV以上で有意に長期であった(P=0.035)。原疾患は糖尿病性腎症がどの群でも最多であった。ランクIV以上では経過中59例(73.8%)に死亡例を認めたのに対し、ランクIII以下では5例(22.7%)と有意にランクIV以上では死亡例が多かった(P<0.0001)。採血結果は両群に差は認めなかった。表2に死因別分類を示した。最も多かったのが心血管病関連死で33例、ついで感染症の26例であった。ランクIII以下では感染症による死亡が最多で、ランクIV以上では心血管病による死亡が最多であった。

図1にランクIII以下とランクIV以上のそれぞれの生存曲線を示した。ランクIV以上で有意に生存率が低値であった(P=0.001)。

表3に死亡に対するコックス比例ハザード分析を示した。単変量解析において、ランクIV以上が死亡に及ぼす影響はリスク比2.03(1.35~3.43)、P<0.001であった。また、血清アルブミン値はリスク比0.53

表1 患者背景

	Total (n=102)	ランクIV以上 (n=80)	ランクIII以下 (n=22)	P value
Gender (M/F)	49/53	39/41	10/12	NS
Age (year)	77.7±9.5	78.5±8.8	74.6±11.5	NS
Duration of HD (year)	5.9±6.8	6.7±7.3	3.2±3.6	0.035
Primary Cause of ESKD, n (%)				
Chronic glomerulonephritis	9 (8.8)	7 (8.8)	2 (9.1)	
Diabetic Nephropathy	46 (45.1)	37 (46.3)	9 (40.9)	
Nephrosclerosis	31 (30.4)	23 (28.8)	8 (36.4)	
Unknown and others	16 (15.7)	13 (16.3)	3 (13.6)	
Death, n (%)	64 (62.7)	59 (73.8)	5 (22.7)	<0.0001
Albumin (g/dL)	3.1±0.7	3.1±0.7	3.2±0.6	NS
Urea nitrogen (mg/dL)	47.5±21.3	47.3±21.2	48.4±22.3	NS
Creatinine (mg/dL)	5.76±2.51	5.75±2.46	5.79±2.74	NS
Uric acid (mg/dL)	5.6±1.8	5.5±1.8	6.0±1.6	NS
Sodium (mEq/L)	136±4.7	136±5	136±4	NS
Potassium (mEq/L)	4.3±0.9	4.4±0.9	4.2±0.7	NS
Chloride (mEq/L)	100±6	100±5	100±7	NS
C-reactive protein (mg/dL)	2.28±4.13	2.61±4.55	1.00±0.24	NS
Hemoglobin (g/dL)	11.2±7.9	11.4±8.8	10.3±2.4	NS

HD : hemodialysis, ESKD : end stage kidney disease
Mean ± SD

表2 死因原因

死 因	Total (n=64)	ランクIV以上 (n=59)	ランクIII以下 (n=5)
感染症, n (%)	26 (40.6)	22 (37.3)	4 (80.0)
心血管病, n (%)	33 (51.6)	32 (54.2)	1 (20.0)
悪性腫瘍, n (%)	4 (6.3)	4 (6.8)	0 (0)
その他, n (%)	1 (1.6)	1 (1.7)	0 (0)

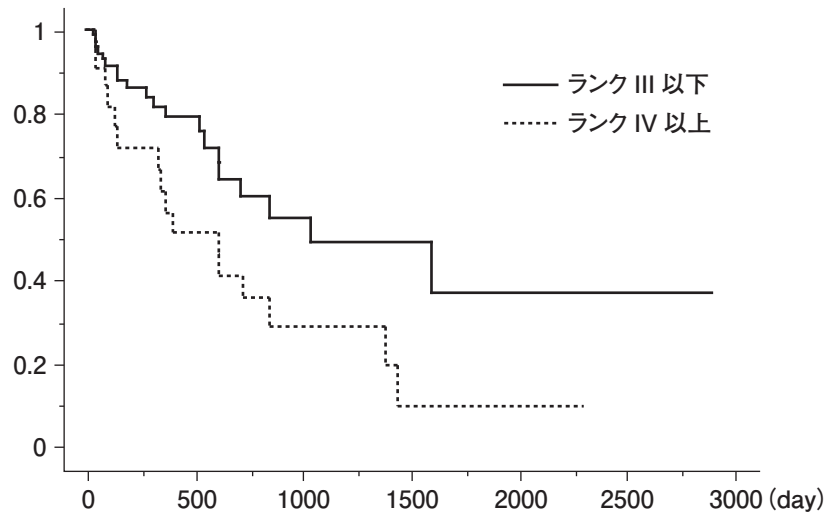


図1 認知症の程度別生命予後

表3 死亡に対するコックス比例ハザード分析 (単変量)

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Age (year)	1.01 (0.99~1.04)	NS
Duration of HD (year)	1.00 (0.96~1.03)	NS
Dementia (IV≤)	2.03 (1.35~3.43)	<0.001
Diabetic Nephropathy (presence)	0.98 (0.76~1.26)	NS
Albumin (g/dL)	0.53 (0.34~0.81)	0.003
Urea nitrogen (mg/dL)	1.01 (0.99~1.02)	NS
Creatinine (mg/dL)	1.00 (0.91~1.11)	NS
Uric acid (mg/dL)	0.93 (0.79~1.09)	NS
Sodium (mEq/L)	0.98 (0.94~1.04)	NS
Potassium (mEq/L)	1.02 (0.75~1.37)	NS
Chloride (mEq/L)	0.96 (0.92~1.00)	NS
C-reactive protein (mg/dL)	1.05 (0.99~1.10)	NS
Hemoglobin (g/dL)	1.04 (1.00~1.06)	NS

表4 死亡に対するコックス比例ハザード分析
(多変量：認知症+アルブミン)

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Dementia (IV≤)	2.02 (1.34~3.42)	<0.001
Albumin (g/dL)	0.55 (0.35~0.83)	0.004

表5 死亡に対するコックス比例ハザード分析
(多変量：年齢+アルブミン+クレアチニン+糖尿病性腎症+認知症)

	Hazard Ratio (95% CI)	P value
Age (year)	1.01 (0.98~1.04)	NS
Albumin (g/dL)	0.45 (0.27~0.73)	0.0010
Creatinine (mg/dL)	1.11 (0.97~1.28)	NS
Diabetic Nephropathy (presence)	1.01 (0.77~1.33)	NS
Dementia (IV≤)	2.01 (1.32~3.44)	0.0005

(0.34~0.81), $P=0.003$ で、アルブミン低値は死亡に対する危険因子であった。単変量解析で有意差を認められた認知症の程度と血清アルブミン値での多変量解析でも、ランク IV 以上はリスク比 2.02 (1.34~3.42), P

=0.004 と、血清アルブミン値とは独立した死亡のリスク因子であった (表4)。さらに年齢、クレアチニン、糖尿病性腎症の合併を加えた 5 因子での多変量解析でも、認知症ランク IV 以上はこれらの因子とは独

立した死亡に対する危険因子であった (表 5)。

3 考 察

血液透析患者において、入院時ランク IV 以上の認知症を合併する透析患者は生命予後が不良であった。透析患者の脳血管性認知症は、糖尿病や高血圧に伴う動脈硬化や透析中の急激な血圧の変動と関与しているといわれている⁵⁾。さらに、冠動脈を含む全身性の atherosclerotic calcification は認知症の進行に関与すると報告されている⁶⁾。近年、韓国より、認知症は虚血性の脳心血管イベントと生命予後に関連していることが報告されている⁷⁾。さらに、腎不全患者において、尿毒物質による神経障害により認知症が進行している可能性もいわれている。今回、我々は、認知症の程度が進行している患者は生命予後が悪いことを確認し、死因としてランク IV 以上の患者では心血管病関連死が最多であった。

また、透析療法は脳虚血および浮腫につながる急速な血圧および浸透圧の変化を引き起こすことがあり、その反復暴露により、認知症が進行する可能性も指摘されている⁸⁾。そのため、透析歴が長くなると認知症が進行すると考えられている。一方では透析によってアミロイドβが除去されることが示されており、透析療法自体がアルツハイマー病の予防になっている可能性も報告されている⁹⁾。剖検にて脳組織内のアミロイドβ沈着は同年齢では透析患者のほうが非透析患者に比し少ないという報告もある¹⁰⁾。透析によって認知症の進行が抑えられたという報告もある^{11,12)}。われわれの検討では、認知症のランク IV 以上の患者の透析歴はランク III 以下に比較して長期であった。

本研究の限界としては、単施設での検討であり、認知症の原因疾患としてアルツハイマー病や脳血管性認知症などの分類ができなかったことや、長谷川式などの細かな分析ができなかったことがあげられる。

結 語

入院時ランク IV 以上の認知症を合併する透析患者は生命予後が不良である。

利益相反：申告すべきものはない。

この研究の要旨は第 63 回日本透析医学会総会にて発表した。

文 献

- 1) Kurella M, Chertow GM, Luan J, et al. : Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52 : 1863-1869.
- 2) Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. : Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology* 2013; 80 : 471-480.
- 3) Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. : Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006; 67 : 216-223.
- 4) Sehgal AR, Grey SF, DeOreo PB, et al. : Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30 : 41-49.
- 5) Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, et al. : Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron* 2002; 91 : 344-347.
- 6) Bos D, Vernooij MW, de Bruijn RF, et al. : Atherosclerotic calcification is related to a higher risk of dementia and cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2015; 11 : 639-647.
- 7) Jung SM, Kim CT, Kang EW, et al. : Dementia is a risk factor for major adverse cardiac and cerebrovascular events in elderly Korean patients initiating hemodialysis : a Korean national population-based study. *Nephrol* 2017; 18 : 128.
- 8) Lin YT, Wu PH, Kuo MC, et al. : Comparison of dementia risk between end stage renal disease patients with hemodialysis and peritoneal dialysis—a population based study. *Sci Rep* 2015; 5 : 8224.
- 9) Kato M, Kawaguchi K, Nakai S, et al. : Potential therapeutic system for Alzheimer's disease: removal of blood Aβs by hemodialyzers and its effect on the cognitive functions of renal-failure patients. *J Neural Transm* 2012; 12 : 1533-1544.
- 10) Sakai K, Senda T, Hata R, et al. : Patients that have undergone hemodialysis exhibit lower amyloid deposition in the brain : evidence supporting a therapeutic strategy for ad by removal of blood amyloid. *J Alzheimers Dis* 2016; 51 : 997-1002.
- 11) Nakai S, Wakai K, Kanda E, et al. : Is hemodialysis itself a risk factor for dementia? An analysis of nationwide registry data of patients on maintenance hemodialysis in Japan. *Renal Replacement Therapy* 2018; 4 : 12.
- 12) Kitaguchi N, Hasegawa M, Ito S, et al. : A prospective study on blood Aβ levels and the cognitive function of patients with hemodialysis : a potential therapeutic strategy for AD. *J Neural Transm* 2015; 122 : 1593-1607.