

長期透析と認知症

西村勝治

東京女子医科大学医学部精神医学

key words : 血液透析, 認知症, 認知障害

要 旨

透析患者の認知症の有病率は高い（一般人口の 1.4 倍）。記憶ばかりではなく、注意・集中、実行機能が低下し、アドヒアランス低下に繋がりやすい。予防には、心血管系危険因子の管理、透析中の血行動態の安定化、うつ病・睡眠障害への対応、ポリファーマシーの回避、運動が重要である。適切にスクリーニングし、早期治療に繋げる。認知症ケアの基本はパーソンセンタードケアであり、多職種による統合的ケアが求められる。早期から「人生会議」(advance care planning) 導入を考慮する。

はじめに

透析患者の高齢化が進んでいる。2019 年におけるわが国の慢性透析患者の平均年齢は 69 歳であり、透析導入患者の平均年齢も 70 歳を超えた。これに伴い、認知症を合併する透析患者は年々増加し、その対策は喫緊の課題となっている。

認知症が合併した場合、第一に医療安全上の懸念が生じる。わが国のブラッドアクセス穿刺針の抜針事故の 7 割は認知症患者であった¹⁾。このため、透析導入時に認知症あるいは軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) があると、透析への準備・移行にも影響し、例えば、腹膜透析の選択、事前のバスキュラーアクセスの作成、透析導入時のカテーテル未使用、腎移植の登録の割合が低下することが指摘されている²⁾。介護者の負担も大きい。また認知症は透析の開

始/継続の見合わせの問題にも直結し、「人生会議」(advance care planning; ACP) の必要性も強調されている。

本稿では、透析患者における認知症およびその現状と対策について論じる。

1 慢性腎臓病と認知機能の関連

慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者 5 万人超の認知機能に関する横断研究・縦断研究のメタ解析によると、CKD 患者は非 CKD 患者と比較して認知機能が低下している割合が高く、CKD は認知症発症の独立した危険因子である³⁾。血液透析を受けている患者では、一般人口に比べて Mini-Mental State Examination (MMSE) でおよそ 1 点低い (前者 27.1 点、後者 28.1 点)。

透析患者において特に障害される認知機能領域は見当識と注意であり、透析を受けていない CKD stage 5 患者ではいっそうこの機能が低下することから、見当識と注意は腎不全患者において特徴的に障害される認知機能領域と考えられている⁴⁾。一方、通常の老化において最も障害される認知機能領域は記憶と遂行機能である。このため、腎不全患者における認知症の病態生理は通常の老化とは異なる可能性が示唆されている。また、腎移植によって認知機能 (特に見当識と注意、記憶、構成と運動機能) が改善することから、腎不全患者の認知障害の一部は可逆性であることも示唆されている⁵⁾。

なお、見当識と注意の障害は透析患者のヘルスリテ

ラシーの低下, アドヒアランスを含む健康関連行動の低下と関連することが指摘されている⁶⁾.

2 頻度

MCIを含む認知障害 (MMSEが24点未満)はCKD患者の10~40%⁷⁾, 血液透析患者の30~60%⁸⁾にみられる. 例えば55歳以上の透析患者338名のうち, 37%に重度の認知障害がみられ, 一般人口に比べて3.5倍の頻度だった⁹⁾. しかしながら, 臨床上, 認識されているのは5%にすぎないと報告もあり, 特に軽症のものは見逃されているのが実情である¹⁰⁾.

透析導入の1年後に認知症 (アルツハイマー病)を診断されるリスクは女性4.6% (0.6%), 男性3.7% (0.4%)であり, 透析導入の5年後の同リスクは女性16% (2.6%), 男性13% (2.0%)に上る. 危険因子

として86歳以上の超高齢, 黒人, 女性, 入院が挙げられている. なお, 認知症透析患者の死亡リスクは非認知症患者に比べて2.1倍高い¹¹⁾.

3 病態生理

透析患者における認知症の病態発生メカニズムを図1に示す⁷⁾. CKD患者には複数の疾患が併発していることが多いため, 認知機能障害の原因も多因子に及ぶ.

CKD患者は小血管型の脳血管障害の頻度が高く, これが認知症発症の重要な要因となっていることが示唆されている. 脳血管障害の古典的危険因子である高血圧, 脂質異常, 糖尿病はCKDの危険因子でもある. 一方, CKDの進行に伴い, 尿毒症, 貧血, アルミニウムの脳への沈着なども認知機能低下に関連する. 尿毒素 (高ホモシステイン血症, グアニジン成分, シス

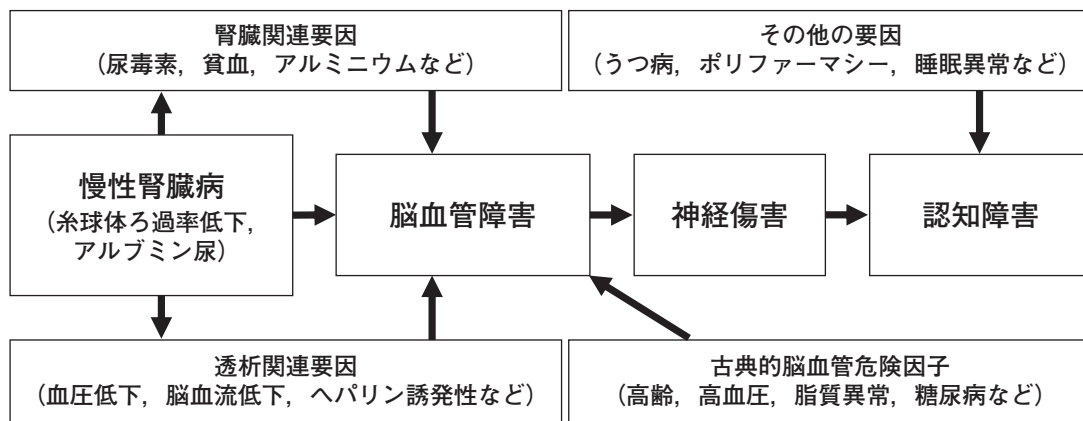


図1 透析患者における認知障害の病態生理 (文献7を参考に作成)

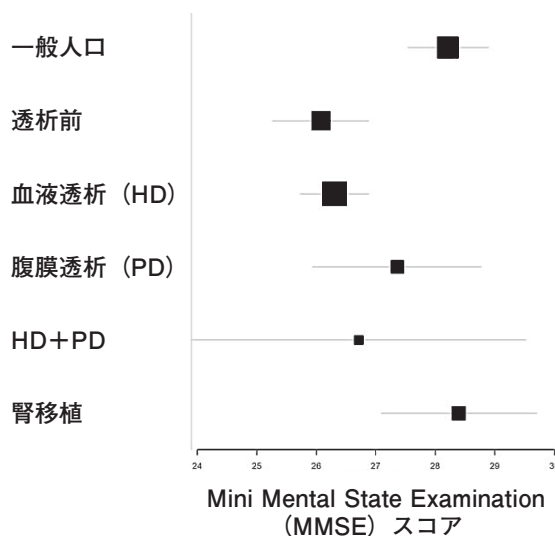


図2 末期腎不全患者の認知機能 (療法による違い) (文献14を参考に作成)

タチン C)、慢性炎症、酸化ストレスなどは脳血管障害のみならず、血管内皮障害を介してアルツハイマー病の神経変性を促進すると考えられている⁸⁾。

透析療法に関連して生じる要因として、透析中の血圧低下、不安定な血行動態は神経細胞に傷害を与える。例えば、高齢者では透析中に血圧低下によって脳血流量が平均 10% 低下したが、この脳血流量低下には透析液温度の高さ、除水の速度、量の大きさが関係していた¹²⁾。さらにこの脳血流量低下は 1 年後の実行機能低下と関連していた¹³⁾。また、ヘパリンなどの抗凝固薬の使用などが脳の微小出血のリスクを高め、ひいては認知機能低下に関与している可能性もある⁷⁾。

認知機能は腎代替療法の種類によっても左右される(図 2)¹⁴⁾。血液透析に比べて、腹膜透析患者のほうが認知機能はよく、認知症発症のリスクも低いことが示唆されている¹⁵⁾。また、腎移植によって認知機能は改善するが、特に記憶と実行機能が改善し、これらの認知機能に相応する脳梁、前頭葉白質における微細な虚血性脳傷害が改善したことが拡散テンソル画像解析によって確認された¹⁶⁾。また腎移植後には脳血流の改善もみられた¹⁷⁾。

一方、うつ病、睡眠障害も認知機能を低下させる¹⁸⁾。ポリファーマシー、特にベンゾジアゼピン系薬剤などの向精神薬、抗コリン剤、ヒスタミン H₂ 遮断薬、抗パーキンソン薬、制吐薬、ステロイドなどは認知機能低下の原因となる。

4 予 防

透析患者の認知症予防には、上記の病態生理に関連する因子を標的にした介入が行われる⁶⁾(表 1)。

5 スクリーニングと診断

透析患者の認知障害のスクリーニングとして、改訂

表 1 透析患者の認知障害に対する予防的介入

1. 心血管系危険因子の管理
2. 血圧管理
3. 透析中の血行動態の安定化 (透析液の冷却を含む)
4. 腎移植
5. うつ病の治療
6. 睡眠衛生の改善
7. 認知トレーニング
8. 鎮静系薬剤、ポリファーマシーの回避
9. 運動

長谷川式簡易知能評価スケール (Revised Hasegawa's Dementia Scale; HDS-R) (所要時間 6~10 分)、Mini Mental State Examination (MMSE) (所要時間 6~10 分)、Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (10 分) などが用いられる。透析患者で推奨されるスクリーニング・ツールはない⁷⁾。MCI に対するスクリーニング性能に優れているのは MoCA である。

診断上、まず留意すべきは治療可能な認知症の鑑別である。尿毒症、電解質異常 (低ナトリウム血症)、ビタミン B12・葉酸欠乏症、内分泌疾患、てんかん、特発性正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫、神経梅毒などである。これらの治療可能な認知症を見逃さないために、必要なスクリーニング検査 (血液、画像) を行う。以上の鑑別診断を十分に行ったのち、認知症そのものの鑑別診断 (アルツハイマー型、前頭側頭型、レビー小体型、血管性など) に移る。

6 マネージメント

6-1 基本方針

透析患者に認知症が併発した場合、医療チームにはさまざまな配慮が求められる。臨床工学技士、管理栄養士、看護師、医師などの多職種の医療者が、それぞれの職能に応じたケアを統合して提供することが必要となる。記憶障害に伴うアドヒアランス低下に対する支援として、書面による説明や指示、ピルカウントなどの服薬支援などがある。一方、早期から ACP を導入する等、患者・家族の意思決定を支えるかかわりを行う。ケアの基本戦略を表 2 にまとめた⁷⁾。

6-2 薬物療法

認知症に対する薬物療法の標的は大きく分けて二つある。一つは記憶障害などの中核症状であり、抗認知症薬が用いられる。本邦で用いられている抗認知症薬はコリンエステラーゼ阻害薬 (cholinesterase inhibitor; ChEI) であるドネペジル、ガランタミン、リバ

表 2 透析患者の認知症ケアの基本戦略

1. 頻回のフォローアップ
2. 臨床工学技士、管理栄養士、看護師、医師などの多職種による統合的ケア
3. 書面による指示
4. 薬物治療の支援 (ピルカウントなど)
5. 家族を含めたケア、教育、意思決定
6. 人生会議 (advance care planning; ACP)

スチグミン, NMDA 受容体拮抗薬 (N-methyl-D-aspartate [NMDA] receptor antagonist) であるメマンチンの4種類である。アルツハイマー型認知症に対しては4剤のいずれも強く推奨されており, 本邦ではいずれの薬剤も保険適応を有している。血管性認知症に対してはいずれも有効性を示す報告があるが, 本邦ではいずれの薬剤も保険適応外である。レビー小体型認知症に対しては, 本邦ではドネペジルのみが保険適応を有している。

4剤のうち, ガランタミン, メマンチンは腎排泄型の薬剤である。添付文書上, 高度の腎機能障害のある患者に対して, ガランタミンは治療上やむを得ないと判断される場合を除き使用を避けること, メマンチンは投与量を半減とすることが求められている。

いま一つは, 周辺症状あるいは認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) であり, さまざまな向精神薬が症状に応じて用いられる。具体的には幻覚, 妄想, 焦燥, 攻撃性には抗精神病薬や気分安定薬, 抑うつやアパシーには抗うつ薬, 不安や緊張には抗不安薬, 抗精神病薬, 抗うつ薬などが使用される。使用法の実際については, 例えば厚生労働省による「かかりつけ医のためのBPSDに対応する向精神薬使用ガイドライン (第2版)」¹⁾などを参照されたい。透析患者の場合, 腎排泄性の薬剤 (リスペリドン, チアプリドなど) を避ける, あるいは投与量を調整する必要があることは言うまでもない。

6-3 非薬物療法

BPSD に対するマネジメントとして, まず十分に非薬物療法を行い, 効果が不十分であるときに薬物療法を開始することが推奨されている。介護者による非薬物療法は, 抗精神病薬による薬物療法と少なくとも同等の効果があり, 介護者の負担を軽減することが知られている¹⁹⁾。

認知症ケアの基本はその人らしさを尊重するパーソンセンタードケアである。パーソンセンタードケアを学び, 認知症患者と適切に会話するスキルを学習することによって焦燥や興奮を軽減することができることが知られている²⁰⁾。その他, グループ活動, 音楽療法, マッサージなどが有効とされている。これらのケアを長時間安静・臥床を強いる透析療法の現場にいかにか効

果的に応用できるかについては, これからの課題である。

おわりに

認知症には多職種チームによる統合的なケアが欠かせない。発症した認知症に対する治療とケアに加えて, 早期からACP導入を考慮するなど, 長期的な視点が必要となる。また, 認知症の予防, 適切なスクリーニングと早期治療がこれまで以上に求められている。

利益相反自己申告: 申告すべきものなし。

文 献

- 1) 篠田俊雄, 秋澤忠男, 栗原 怜, 他:平成25年度日本透析医会透析医療事故調査報告. 日透医誌 2015; 30: 60-67.
- 2) Harhay MN, Xie D, Zhang X, et al.: Cognitive Impairment in Non-Dialysis-Dependent CKD and the Transition to Dialysis: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis* 2018; 72(4): 499-508.
- 3) Etgen T, Chonchol M, Forstl H, et al.: Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2012; 35(5): 474-482.
- 4) 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* 2016; 67(6): 925-935.
- 5) Masson P, Wu S, Duthie F, et al.: Cognition in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transplantation* 2014; 98: 845-846.
- 6) Wolf MS, Curtis LM, Wilson EA, et al.: Literacy, cognitive function, and health: results of the LitCog study. *J Gen Intern Med* 2012; 27(10): 1300-1307.
- 7) Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ: Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. *Am J Kidney Dis* 2019; 74(6): 782-790.
- 8) Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al.: Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24(3): 353-363.
- 9) Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al.: Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology* 2006; 67(2): 216-223.
- 10) McQuillan R, Jassal SV: Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010; 6(8): 471-479.
- 11) McAdams-DeMarco MA, Daubresse M, Bae S, et al.: Dementia, Alzheimer's Disease, and Mortality after Hemodialysis Initiation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(9): 1339-1347.
- 12) Polinder-Bos HA, Garcia DV, Kuipers J, et al.: Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly

- Patients. *J Am Soc Nephrol* 2018; 29(4) : 1317-1325.
- 13) MacEwen C, Sutherland S, Daly J, et al. : Relationship between Hypotension and Cerebral Ischemia during Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(8) : 2511-2520.
- 14) Vanderlinden JA, Ross-White A, Holden R, et al. : Quantifying cognitive dysfunction across the spectrum of end-stage kidney disease : A systematic review and meta-analysis. *Nephrology (Carlton)* 2019; 24(1) : 5-16.
- 15) Tian X, Guo X, Xia X, et al. : The comparison of cognitive function and risk of dementia in CKD patients under peritoneal dialysis and hemodialysis : A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(6) : e14390.
- 16) Gupta A, Lepping RJ, Yu ASL, et al. : Cognitive Function and White Matter Changes Associated with Renal Transplantation. *Am J Nephrol* 2016; 43(1) : 50-57.
- 17) Lepping RJ, Montgomery RN, Sharma P, et al. : Normalization of Cerebral Blood Flow, Neurochemicals, and White Matter Integrity after Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2021; 32(1) : 177-187.
- 18) Agganis BT, Weiner DE, Giang LM, et al. : Depression and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010; 56(4) : 704-712.
- 19) Brodaty H, Arasaratnam C : Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *The American journal of psychiatry* 2012; 169(9) : 946-953.
- 20) Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. : Non-pharmacological interventions for agitation in dementia : systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014; 205(6) : 436-442.

参考 URL

- ‡1) 厚生労働省「かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン (第2版)」<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000140619.pdf>. Published 2016. (2021/1/31)