

令和 3 年 6 月 21 日現在

機関番号：24601  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2018～2020  
課題番号：18K08213  
研究課題名(和文)慢性腎臓病高齢者を対象とした認知機能障害と動脈硬化に関する縦断的コホート研究

研究課題名(英文) Longitudinal cohort study of cognitive impairment and atherosclerosis in geriatric patients with chronic kidney disease

研究代表者  
鶴屋 和彦 (Tsuruya, Kazuhiko)  
奈良県立医科大学・医学部・教授

研究者番号：20372740  
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：慢性腎臓病患者 157例 [保存期(ND)患者90例、血液透析(HD)患者25例、腹膜透析(PD)患者42例]を対象に脳MRIを施行し、voxel based morphometry法を用いて脳灰白質容積比(GMR)を算出した。2年後にも同様の検査を行い、1年あたりのGMR変化量(AC-GMR)を3群で比較した。その結果、多変量調整後のAC-GMR(パーセントポイント、最小二乗平均値)はND患者 -0.31、HD患者 -0.44、PD患者 -0.76で、PD患者ではND患者、HD患者と比較して有意に変化量が大きく、脳萎縮が急速であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
血液透析(HD)患者の脳萎縮が急速であることは以前より知られており、その機序として、透析中の血圧変動が影響していると考えられ、腹膜透析(PD)患者では脳萎縮が進みにくいのではないかと考えられていた。しかし、われわれは、保存期慢性腎臓病(ND)患者と比較してPD患者でも脳萎縮が急速であることを明らかにした。今回の研究において、ND患者やHD患者と比較してPD患者では脳萎縮が急速であることが明らかとなった。この結果は、腎代替療法が必要となったCKD患者において有用な情報と思われ、今後の実臨床において重要な知見であると思われる。

研究成果の概要(英文)：To compare the progression rate of brain atrophy among non-dialysis dependent chronic kidney disease (CKD) patients, hemodialysis (HD) patients, and peritoneal dialysis patients (PD) patients, we conducted brain MRI in 157 patients (ND 90, HD 25, PD 42), and calculated gray matter volume ratio (GMR) using voxel-based morphometry at baseline and after 2 years. The annual change in GMR (AC-GMR) was compared among 3 groups. The multivariable-adjusted AC-GMR (least-squares mean) was -0.31, -0.44, and -0.76 percentage-point in ND, HD, and PD patients, respectively. The change in AC-GMR in PD patients was significantly greater than that in ND and HD patients, indicating rapid brain atrophy in PD patients compared with ND and HD patients.

研究分野：腎臓内科学

キーワード：慢性腎臓病 血液透析 腹膜透析 脳萎縮 MRI 脳灰白質容積

## 1. 研究開始当初の背景

CKDの増加とそれに伴う医療費増大は大きな社会問題となりつつある。とりわけ、高齢化に伴う認知機能低下がCKD患者のADL（日常生活動作）やQOL（生活の質）に与える影響は大きく、その病態解明、診断法、予防・治療法の開発は急務である。近年、CKD自体が認知機能低下の危険因子であることが明らかになってきている。腎機能低下に伴いその割合は増加し、透析患者においては30～60%で認知機能が低下し、健常高齢者との比較で2倍以上に及ぶことが報告されている。CKDに伴う認知機能障害はアルツハイマー型認知症よりも、血管性認知症のパターンを呈することが特徴である。また、透析患者において、大脳白質病変と認知症との関連も指摘されており、その成因に動脈硬化症の関与が強く示唆される。

CKD患者における認知機能低下には、血管性因子（高血圧、脳血管障害、脂質異常症、糖尿病等）のみならず、非血管性因子（貧血、副甲状腺機能異常、うつ病、薬剤、酸化ストレス）など多因子の関与が推定されている。われわれは、CKD剖検例の冠動脈において、腎機能障害の進展に伴う動脈硬化所見（石灰化、内膜出血）の重症化を明らかにした（Nakano T, Tsuruya K. AJKD 2010, KI 2014）。このことはCKDそのものが動脈硬化症の強い促進因子となり得ることを示唆している。また、申請者ら（Fujisaki K, Tsuruya K. NDT 2014）の腎垂全摘CKDマウスモデルを用いた検討においては、CKDの記憶障害に脳海馬の酸化ストレス障害の関与が示された。これらの知見は、CKD患者の認知機能低下の要因として、これまで推定されてきた血管性因子や非血管性因子の関与を支持するものであった。しかしながら、CKD患者において、認知機能低下に関わる危険因子を網羅的に探索・同定した先行研究は皆無であり、現時点の実地臨床において、CKD患者の認知機能低下を効果的にスクリーニングする具体的な客観的指標は乏しい。特に、血液透析（HD）患者と腹膜透析（PD）患者のどちらが脳萎縮の進展が速いか、また、保存期CKD患者と比較してどうか、ということについては、ほとんど知られていない。

## 2. 研究の目的

### 【対象】

包括基準

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上の患者（性別は問わない）
- 2) CKDステージG3a～G5（ND）患者、HD患者、PD患者

除外基準

- 1) 過去に透析歴、腎移植歴のある患者
- 2) 本人の自由意思による同意取得および通院が困難な患者
- 3) 認知機能検査実施にあたり、日本語の理解が不可能な患者
- 4) MRI撮影が困難な患者

### 【主要評価項目】 脳容積の減少率

脳MRI画像をVBM（voxel based morphometry）という手法で解析し、CKD患者の脳容積を算出し、ND患者、HD患者、PD患者の脳萎縮の進行速度を比較した。

### 3. 研究の方法

CKD 患者 157 例 [ND 患者 90 例、HD 患者 25 例、PD 患者 42 例] を対象に脳 MRI を施行し、voxel based morphometry 法を用いて脳灰白質容積比 (GMR) を算出した。2 年後にも同様の検査を行い、1 年あたりの GMR 変化量 (AC-GMR) を 3 群で比較した。

### 4. 研究成果

その結果、多変量調整後の AC-GMR (パーセントポイント、最小二乗平均値) は ND 患者  $-0.31$ 、HD 患者  $-0.44$ 、PD 患者  $-0.76$  で、PD 患者では ND 患者、HD 患者と比較して有意に変化量が大きく、脳萎縮が急速であった。

HD 患者の脳萎縮が急速であることは以前より知られており、その機序として、透析中の血圧変動が影響していると考えられ、PD 患者では脳萎縮が進みにくいのではないかと考えられていた。しかし、われわれは、ND 患者と比較して PD 患者でも脳萎縮が急速であることを明らかにした。今回の研究において、ND 患者や HD 患者と比較して PD 患者では脳萎縮が急速であることが明らかとなった。この結果は、腎代替療法が必要となった CKD 患者において有用な情報と思われ、今後の実臨床において重要な知見であると思われる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kazuhiko Tsuruya	4. 巻 -
2. 論文標題 Frailty and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Recent Advances of Sarcopenia and Frailty in CKD	6. 最初と最後の頁 197-222
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/978-981-15-2365-6	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鶴屋和彦	4. 巻 109
2. 論文標題 CKDと認知症の連関	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 日本内科学会誌	6. 最初と最後の頁 455-462
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鶴屋和彦	4. 巻 11
2. 論文標題 CKDにおける脳血管疾患	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎臓内科	6. 最初と最後の頁 386-394
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鶴屋和彦	4. 巻 88
2. 論文標題 腎障害の進展とorgan crosstalk	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 腎と透析	6. 最初と最後の頁 747-753
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 鶴屋和彦	4. 巻 17
2. 論文標題 第五は慢性腎臓病に伴う認知症で酸化ストレスによる神経細胞の障害が関与と判明	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 健康365	6. 最初と最後の頁 42-43
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 鶴屋和彦
2. 発表標題 CKD患者の認知機能障害
3. 学会等名 第10回日本腎臓リハビリテーション学会 (招待講演)
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
研究分担者	藤崎 毅一郎 (FUJISAKI KIICHIRO) (10444811)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	
研究分担者	鳥巢 久美子 (TORISU KUMIKO) (20448434)	九州大学・医学研究院・准教授  (17102)	
研究分担者	江里口 雅裕 (ERIGUCHI MASAHIRO) (40572102)	奈良県立医科大学・医学部・講師  (24601)	

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
---------	---------