

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：17201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K11589

研究課題名(和文)慢性腎臓病(CKD)患者の認知機能に関する前向き観察研究

研究課題名(英文)The observational study about cognitive function in patients with chronic kidney disease.

研究代表者

吉田 寿子(Yoshida, Hisako)

佐賀大学・医学部・特任准教授

研究者番号：60437788

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：九州大学病院において実施された慢性腎臓病患者(CKD)患者 260名に対する前向き観察研究「慢性腎臓病患者における血管合併症の縦断的比較観察研究」(UMIN000001589)から、認知機能、QOL、脳画像の解析を実施した。まず、保存期CKD群と透析群(腹膜透析+血液透析)におけるQOLの2年間の変化量をベースライン値で調整した共分散分析を用いて比較した。脳画像については、灰白質容積比を算出し2年間の変化率を、CKDステージ3、4、5、HD、PDで比較した。認知機能との関連について追加解析を行いつつ、現在論文化作業中である。

研究成果の概要(英文)：We performed three type of examination: cognitive function test, quality of life (QOL) questionnaire research, and brain atrophy via magnetic resonance images, for patients with chronic kidney disease (CKD). We evaluated the change value of QOL score per 2 years of CKD patients using analysis of covariance adjusted baseline score and determined the change value per year of gray matter volume of them. We compared these values among CKD stages: 3, 4, 5, maintenance hemodialysis, and peritoneal dialysis patients. In addition, we will analyse the association between QOL, brain atrophy and cognitive function. Now, we are writing the paper to publish our report.

研究分野：慢性疾患看護

キーワード：慢性腎臓病 認知機能 Quality of life

1. 研究開始当初の背景

今日、我が国の慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) 患者数は 13 万人を超えていると考えられている¹⁾。そのうち末期腎不全に至り、透析や腎移植などの腎代替療法が必要になる患者は年間 4 万人に及び²⁾、年間 1 万人ずつ増加している。注目すべきは透析患者の高齢化である。透析患者および透析導入患者の平均年齢をみると、30 年でそれぞれ 16.8 歳/18.9 歳も増加している。

患者の高齢化に伴い、認知機能の低下により透析継続が困難な症例や、家族のサポートが無く通院や治療継続が困難な症例も増え、倫理的かつ医療経済的な要素をあわせもつ社会的問題として、近年では「非導入・見送り (透析中止)」といったテーマも議論されている。2012 年には日本透析医学会が「慢性血液透析療法の導入と終末期患者に対する見合わせに関する提言 (案)」³⁾を公表したが、早期から法律化されていた欧米と異なり、本邦では非導入・見送りの実態は十分な調査結果が得られていない。

これまで我々は、CKD 患者への腎代替療法に関する適切な情報提供について (平成 21-23 年度科学研究費補助金)、さらに、医師・看護師・栄養士チームによる腎臓リハビリテーションについての研究 (平成 24-26 年度科学研究費補助金) を行ってきた。その中で、患者の QOL や生命予後に、認知機能の維持と透析および日常生活上の自立が大きく関与しているとの見解を得た。認知症発症を含む認知機能の低下は、腎代替療法導入時の選択肢を狭めることにもなり、これに要介護という条件が重なれば、透析療法の継続や受け入れ施設の選択も難しくなるという現状がある。透析医学会が非導入・見送りのガイドラインを作成するに至った背景とも深くかわることであると同時に、透析導入前 CKD の段階で何らかの対策が必要であるということでもある。認知機能低下の関連因子である脳血管合併症や腎機能低下については医学的考察を加えた多くの報告がある (5-9)。本研究ではチーム医療の観点から、これらの医学的視点に看護や栄養学的な視点を加える。つまり、社会資源・福祉サービスの利用、リハビリテーション (運動療法)、適切な栄養管理などによって、認知機能低下や QOL/ADL 低下が抑制できるかといった切り口で検討を行う。

2. 研究の目的

CKD 患者における認知機能低下について検討し、QOL を多面的かつ経年的に評価する。

複数の認知機能検査を実施することによって、スクリーニング検査では評価し得ない程度の認知機能の変化について観察・評価する。

腎疾患特異的 QOL 尺度 (KDQOL-SF) および Activities of Daily Living (ADL) の評価を行い、認知機能や腎機能の変化との関連を検討する。

magnetic resonance imaging (MRI) 画像解析から、認知機能、QOL、ADL と腎機能や脳萎縮・白質病変といった形態の変化との関連を検討する。

3. 研究の方法

CKD 患者を対象とし、認知機能検査、ADL 変化量、脳形態 (脳萎縮) の変化と、QOL との関連を評価する。目標症例数は 400 名とする。

4. 研究成果

九州大学病院において実施された慢性腎臓病患者 (CKD) 患者 260 名に対する前向き観察研究「慢性腎臓病患者における血管合併症の縦断的比較観察研究」(UMIN000001589) から、認知機能、QOL、脳画像の解析を実施した。

QOL の変化量

QOL の評価指標として SF36TM と KDQOL の質問紙を用いた。2 年間観察し得た対象者 (保存期: NDD 群 106 例、腹膜透析: PD 群 75 例、血液透析: HD 群 34 例) の SF-36TM について、登録時と 2 年後の変化量を算出した。SF-36TM は採点基準に従って、1) 身体機能、2) 日常役割機能 (身体)、3) 体の痛み、4) 全体的健康感、5) 活力、6) 社会生活機能、7) 日常役割機能 (精神)、8) 心の健康の項目別にそれぞれ数値化し、透析群 (PD+HD 群) と非透析群 (NDD 群) における変化量を、登録時の値、年齢、性別で調整した共分散分析を用いて比較した。保存期 CKD 群と透析群 (腹膜透析 + 血液透析) における QOL の 2 年間の変化量をベースライン値で調整した共分散分析を用いて比較した。両時点ともに回答を得られた症例のみを解析対象とした (NDD 群 63 例、PD+HD 群 50 例)。登録時の QOL を項目ごとに両群間で比較したところ、日常役割機能 (身体)、社会生活機能、日常役割機能 (精神) の 3 つの項目において、NDD 群が有意に高値であった。変化量については、身体機能においてのみ、PD+HD 群の方が QOL はより低下していた (最小二乗平均値 (標準誤差); NDD 群 -0.09 (1.04), PD+HD 群 -3.74 (1.27), $p=0.031$) が、その他の項目においては統計学的に有意な群間差は認めなかった。日常生活に支障なく透析を継続できている症例でも、身体機能についての QOL は低下していることが示唆された。今後はその要因について検討する必要がある。

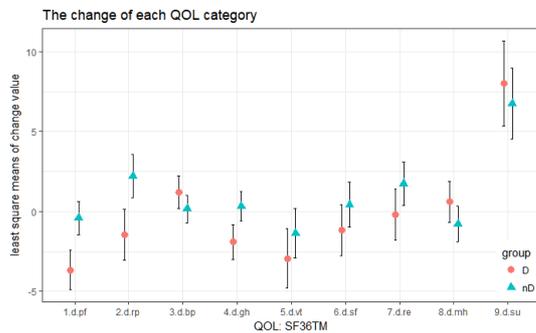


図 1. QOL スコアの変化量の比較

脳萎縮の進行速度

脳画像については、灰白質容積比を算出し 2 年間の変化率を、CKD ステージ 3, 4, 5, HD, PD で比較した。画像処理にあたっては、VBM という手法を用い、ソフトウェアは、MATLAB 上に実装された SPM8 を用いた。対象者 151 人を、ベースラインの eGFR の値をもとに、CKD ステージ 3a (eGFR 45-60 mL/min/1.73m², n = 34), 3b (eGFR 30-45 mL/min/1.73m², n = 31), 4 + 5 (eGFR <30 mL/min/1.73m², n = 24), 5D on HD (n = 24), 5D on PD (n = 38) の 5 つのグループに分けた。既報によると、一般健常人の 1 年あたりの脳萎縮率は、-0.2 ~ -0.3%/year ともいわれているが (Taki, et al. Hum Brain Mapping. 2009) ステージ 4+5, や HD 群では、-0.3 ~ -0.4%/year と進行が早く、PD 群に至っては、-0.7%/year 近くも萎縮が進行していた。PD 群を reference とし、各群の萎縮率の差を検定したところ、性別や年齢、糖尿病の有無、収縮期血圧、血清アルブミン値、ヘモグロビン値、BNP 値およびベースラインの灰白質容積比で調整しても、各群の萎縮率は、PD よりも遅い結果となり、つまり PD 群の脳萎縮率が最も進行していた。

今後は、認知機能との関連について追加解析を行いつつ、現在すべての解析結果について論文化作業中である。

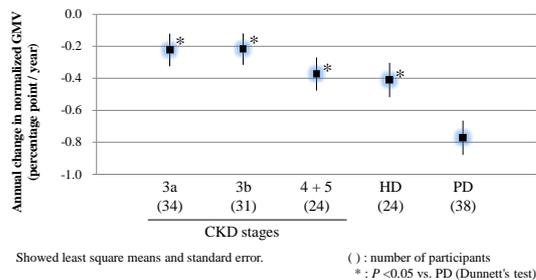


図 2. 各 CKD ステージごとの灰白質容積比の低下率

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

(雑誌論文) (計 3 件)

1. Tsuruya K, Yoshida H, Kuroki Y, Nagata M,

Mizumasa T, Mitsuiki K, Yoshiura T, Hirakawa M, Kanai H, Hori K, Hirakata H, Kitazono T: Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD Stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study. Am J Kidney Dis 65: 312-321.201

2. Tsuruya K, Yoshida H, Haruyama N, Fujisaki K, Hirakata H, Kitazono T: Clinical Significance of Fronto-Temporal Gray Matter Atrophy in Executive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease: The VCOHP Study. PLoS One. 10(12):e0143706

3. Yoshida H, Kawaguchi A, Yamashita F, Tsuruya K: The utility of a network-based clustering method for dimension reduction of imaging and non-imaging biomarkers predictive of Alzheimer's disease. Sci Rep. 12;8(1):2807. 2018

(学会発表) (計 9 件)

1. 吉田寿子, 鶴屋和彦. 腹膜炎と腹膜透析継続との関連. 2017年5月 第60回日本腎臓学会学術総会(仙台市)

2. Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T. Impact of Anemia on Loss of Residual Kidney Function in Patients on Peritoneal Dialysis. American Society of Nephrology, Kidney week. Chicago. IL. 2016.Dec.

3. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成. 医師のとらえる「管理良好な腹膜透析」に影響する要因 - ネットワークコンジョイント分析による検討. 2016年9月 第22回日本腹膜透析医学会 学術集会・総会(札幌市)

4. 吉田寿子, 鶴屋和彦, 川井康弘, 冷牟田浩人, 長谷川祥子, 春山直樹, 土本晃裕, 藤崎毅一郎, 鳥巢久美子, 升谷耕介, 北園孝成. 腹膜透析データベースを用いた残腎後の検討にグラフィカルモデルを適用した試み. 2016年6月 第59回日本腎臓学会学術総会(大阪市)

5. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成. 腹膜透析患者における脳萎縮 - 血液透析患者との縦断的比較. 2015年11月. 第21回日本腹膜透析医学会 学術集会・総会(仙台市)

6. Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T. The Possibility of Faster Progression of Brain Atrophy in Patients on Peritoneal Dialysis Compared with Hemodialysis. American Society of Nephrology, Kidney week. Sandiego. LA. 2015. Dec.

7. Tsuruya K, Yoshida H, Kitazono T. Rapid Increase in Aortic Stiffness in Patients on Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Compared with Non-Dialysis-Dependent

Chronic Kidney Disease Patients: A
Longitudinal Study Using MRI-Based Pulse
Wave Velocity. American Society of
Nephrology, Kidney week. San Diego. LA.
2015.Dec.

8. 鶴屋和彦, 吉田寿子, 北園孝成. 腹膜透析患者と保存期慢性腎臓病患者における動脈壁硬化度の進展速度の比較: MRI による検討. 2015年5月. 第58日本腎臓学会学術総会(名古屋市)
9. 吉田寿子, 鶴屋和彦, 冷牟田浩人, 長谷川祥子, 春山直樹, 田中茂, 土本晃裕, 江里口雅裕, 藤崎毅一郎, 鳥巢久美子, 升谷耕介, 北園孝成. 腹膜透析患者における塩味覚感度と体液量との関連についての検討. 2015年5月. 第58日本腎臓学会学術総会(名古屋市)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

- 出願状況(計 0 件)
- 取得状況(計 0 件)

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉田 寿子(YOSHIDA HISAKO)
佐賀大学・医学部・特任准教授
研究者番号: 60437788

(2) 研究分担者

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

藤崎 毅一郎(FUJISAKI KIICHIRO)
九州大学・大学病院・その他
研究者番号: 10444811

(3) 連携研究者

()
研究者番号:

(4) 研究協力者

()