CKD と無症候性脳血管障害および CKD 患者の認知機能障害

薬師寺祐介¹⁾ 溝口 恵¹⁾ 井手 俊宏¹⁾ 原 英夫¹⁾

要旨：【背景・目的】維持透析患者の神経症候，画像異常の存在はかねてより知られていた。近年，殊に 2000 年以降，脳卒中を含む心血管系イベントの予防的観点から，慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の概念が注目され，おのずと CKD と脳の機能的・画像的の異常に関する知見が蓄積されてきた。CKD に関連する無症候性脳血管障害としては，脳小血管病(cerebral small vessel disease: SVD)を基盤として生じてくるラクナ病変，白質病変，微小脳出血，脳萎縮が挙げられる。一方，脳の機能的異常として生じうる代表的症候群としては認知機能障害，うつ病が挙げられる。本稿では「CKD と脳小血管病」と「CKD と認知機能障害」に焦点を絞ったレビューを通じて，各々の関連についての最新のコンセンサスを紹介する。

Key words: cerebral small vessel disease, cognitive dysfunction, chronic kidney disease, MRI, endothelial cell

はじめに

脳血管疾患の予防法を探索する方法として，既知の危険因子とイベントの関連性を解明し，理解していく作業は欠かせない。2000 年以降，慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)が新たな独立した心血管危険因子として認識されるようになり，CKD 患者の MRI 異常や機能異常に関する研究が盛んに行われている¹⁾。この MRI 異常の対象にはラクナ，白質病変，微小脳出血，脳萎縮があるが，これらは明らかな症候出現を有さないことから，しばしば「無症候性脳血管障害」と称される。これらの「無症候性脳血管障害」は将来の認知症発症にも大きく関わることがわかっている。本稿では，CKD と無症候性脳血管障害，並びに認知機能障害について，最近のレビュー結果^{1,2)}と私見を含めて概説する。

脳と腎臓の共通した血管機能因子

脳血管障害と慢性腎臓病が独立して関連するメカニズムはよくわかっていない。両者をリンクさせうるものとして，既知の心血管危険因子以外に臓器特異性の血管機能がある。脳と腎臓は収縮期・拡張期を通じて，持続的

かつ受動的に大量の血液灌流を受ける臓器である。これは，両臓器の血管抵抗性が極めて低く，他の臓器に比べ血管床抵抗において流入時点と臓器特性インピーダンスとの差が少ないからだという³⁾。この共通した血管床，血行動態を背景として両臓器の内皮障害が生じることで，炎症やゲノム応答が惹起され，内皮障害，免疫誘導，増幅という負のサイクルが脳・腎血管に平行して生じる可能性がある⁴⁾。結果，微小循環や血液脳関門の機能を調整因子である内皮細胞由来の nitric oxide(NO：一酸化窒素)の合成活性が減弱し，脳小血管病(cerebral small vessel disease: SVD)や CKD を促進するのかもしれない⁵⁾。また血圧調整や血管収縮，血栓形成，血管障害に関連するレニン-アンギオテンシン-アルドステロン(RAS)系も脳・腎の変性の共通因子候補であり，ACE 阻害薬や ARB が持つ腎保護作用の脳保護への応用が期待されるが，直接的な証明はなされていない⁶⁾。以下に述べる，無症候性脳血管障害や認知機能と，腎機能低下の関連を調べた研究も，これらの共通因子にメカニズムの説明を求めているものが多い(Fig. 1)。

Small vessel disease との関連

無症候性脳血管障害の代表的なものとして，ラクナ病変，白質病変，微小脳出血があげられる。これらは脳の細動脈(最大 900 μm)より抹消の血管障害，血液脳関門障害に付随した結果，すなわち SVD を基盤とした器質

¹⁾佐賀大学医学部内科学講座神経内科
(2015 年 10 月 28 日受付，2015 年 10 月 29 日受理)
doi: 10.3995/jstroke.10396

Fig. 1 腎機能低下と脳の器質的・機能的障害に介在するメカニズム
 両者間には内皮細胞障害を核とした血管(障害)プロセスと神経変性プロセスの存在が予想される。
 (使用している図はロイヤリティフリーのものを用いている)

的变化であり, MRI 画像異常として捉えられる. 広義の SVD 関連病変としては脳萎縮も挙げられる. 以下に各 SVD 関連病変と CKD に関する代表的な論文をレビューする.

1) 無症候性ラクナと CKD

この両者の関係性は過去の研究で一貫していない. オランダの Rotterdam scan study において一般住民 484 名(平均年齢 73.4)での検討がなされたが, 推算糸球体濾過値(estimated glomerular filtration rate: eGFR)の低下と無症候性ラクナ保有率には関連の傾向はあるものの, 有意性は示されなかった(OR 1.11, 95%CI 0.81–1.51)⁷⁾. 一方, 本邦では CKD 患者(Stage 1–5)と本態性高血圧患者を合わせた 375 名(平均年齢 63.5 歳)における横断的研究がなされている. 結果, eGFR>60 ml/min/1.73 m²(以下 eGFR の単位は略)のグループに比し, eGFR≤29 で無症候性ラクナが多かった[15≤eGFR≤29, OR 2.27 95%CI (1.58–2.95); eGFR<15, OR 2.62, 95%CI (1.97–3.27)]⁸⁾. 血圧値と eGFR とを組み合わせたカテゴリー別リスク評価で, 収縮期血圧(systolic blood pressure: SBP)<140 かつ eGFR≥60 のカテゴリーに比べると, SBP≥140 mmHg かつ eGFR<15 のカテゴリーでは無症候性ラクナの出現頻度は 3.9 倍であった(Fig. 2). また eGFR 値とラクナ病変数には負の相関がみられた. 複数のラクナ病変が心血管疾患イベント発生のハイリスク因子であることを踏まえ⁹⁾, 著者らは CKD 患者では MRI 等によるラクナ病変を評価し, 高血圧への積極的介入の必要性を説いてい

Fig. 2 推算糸球体濾過値(eGFR)と収縮期血圧(SBP)によるカテゴリー別の無症候性ラクナ病変(silent brain infarction: SBI)の出現率⁸⁾
 ラクナ病変出現リスクは eGFR<15 かつ SBP≥140 のカテゴリーで最も高い.

る. これら 2 つの研究の大きな違いは, 対象者の背景である. 一般住民研究で有意な関連がない事実からは, 腎機能低下によるラクナ出現においては, 一定以上の腎機能低下に加え, CKD まで進展する他の要素が必要なのかもしれない.

2) 白質病変と CKD

両者の関係については複数の一般住民を対象とした研究において結果が一貫している. 前述のロッテルダム スキャンスタディーにおける横断的研究では, eGFR 値

で4分位した群間比較において最高カテゴリーに比し、最低カテゴリーで白質病変容積が有意に大きかった($p=0.04$)⁷⁾。また Northern Manhattan Study の副次的研究において、脳卒中既往のない一般住民 615 名(平均年齢 70 歳)を対象とした横断的研究がなされている¹⁰⁾。多変量解析の結果、eGFR>90 のカテゴリーを対象とした場合、eGFR<60 のグループは有意に白質病変容積が大きかった(OR 1.38 ; 95%CI 1.08–1.75[β 値から換算])。両者の介在因子として、脳・腎の血行力学的な類似性(前述)、腎機能低下による炎症や凝固促進因子(第7因子、トロンボモジュリン)、内皮機能障害に引き続く血液–脳関門の破綻や脳血流自動調節能障害、NO 産生を抑制する尿毒症毒素、ホモシステインが候補に挙げられている^{7, 10)}。

3) 微小脳出血と CKD

脳出血患者を対象とした DECIPHER study の副次的横断的研究($n=197$, 平均年齢 59 歳)では¹¹⁾、CKD を有する患者は非 CKD 患者に比べ微小脳出血の保有率が 1.1~6.7 倍上昇し、微小脳出血数も 1.3~3.3 倍上昇した。特に高血圧性細動脈障害を示唆する脳深部微小脳出血に関連する傾向が見られたが、最終モデルの多変量解析では有意性は残せていない($p=0.188$)。この研究で CKD と微小脳出血との関連が、黒人で強く、白人には見られなかった点は興味深い。しかし白人対象者は 30% にすぎず、白人との関連性が証明できなかった点は統計学的な検出力の問題かもしれない。両者の関係性を証明しえたものは DECIPHER study を含め、長年、疾患

ベースののみであった^{12, 13)}。しかし 2015 年に本邦の脳ドック受診者を対象とした横断的研究($n=1937$, 平均年齢 59 歳)において、CKD 患者では微小脳出血保有頻度が 3.3 倍上昇することが報告されている¹⁴⁾。この結果は年齢と性別のみを調整因子として解析されており、高血圧、糖尿病などの背景因子との独立性は不明である。

4) 脳萎縮と CKD

ロッテルダムスキャンスタディーでは、脳萎縮との関係も横断的検証がなされているが、関連は示されなかった⁷⁾。筆者らが行っている脳ドック患者を対象とした横断的研究(Kashima scan study : $n=610$, 平均年齢 56 歳)では、脳萎縮を有する群は eGFR 値(OR 0.65, 95%CI 0.42–1.00), eGFR<60(OR 5.86, 95%CI 1.80–19.16)に有意に関連した(Table 1)¹⁵⁾。この結果は年齢、性別、高血圧、白質病変重症度、ラクナ、認知機能により調整され、これらの因子から独立した関連性であることが示されている。脳萎縮を皮質領域と側脳室周囲に分けた副次的解析において、eGFR<60 は皮質領域の萎縮に有意に関連した(OR 3.22, 95%CI 1.14–9.11)(Table 2)¹⁵⁾。CKD と脳萎縮との間に介在するメカニズムにも、前述の脳と腎臓の共通した血管機能因子による説明が当てはまると思われる。このメカニズムは高血圧性の病理背景を持つ脳深部(側脳室周囲)萎縮を説明するのに適していると我々は予想していた。腎機能低下が皮質領域萎縮にのみ関連した結果は、CKD の脳萎縮への関与は SVD の病理とは異なる経路を介している可能性を示唆するものかもしれない¹⁵⁾。

Table 1 脳萎縮への関連因子についての多変量解析¹⁵⁾

Variables	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
Age (/10-year)	5.83 (2.86–11.89)	<0.0001	5.51 (2.66–11.39)	<0.0001	5.83 (2.82–12.04)	<0.0001	5.52 (2.64–11.54)	<0.0001
Male	4.85 (1.45–16.20)	0.010	4.87 (1.46–16.17)	0.010	5.19 (1.54–17.45)	0.008	5.31 (1.57–17.92)	0.007
Hypertension	0.69 (0.24–1.99)	0.495	0.74 (0.26–2.16)	0.583	0.63 (0.22–1.87)	0.407	0.67 (0.23–2.00)	0.477
WMH	1.98 (1.10–3.54)	0.022	2.02 (1.12–3.63)	0.020	2.34 (1.26–4.33)	0.007	2.39 (1.28–4.45)	0.006
Presence of lacunes	1.75 (0.31–9.92)	0.528	1.82 (0.31–10.74)	0.510	2.13 (0.39–11.66)	0.382	2.24 (0.39–12.81)	0.366
MMSE score	-	-	0.86 (0.64–1.16)	0.335	-	-	0.86 (0.63–1.16)	0.315
Kidney function	0.64 (0.42–0.98)	0.042	0.65 (0.42–1.00)	0.048	5.93 (1.82–19.27)	0.003	5.86 (1.80–19.16)	0.003

WMH, white matter hyperintensities; OR, odds ratio; 95%CI, 95% confidence interval.

Variables were analyzed using the value of eGFR (/10 ml/min/1.73 m²) in Model 1 and 2, and subject with eGFR <60 ml/min/1.73 m² in Model 3 and 4.

Analyses were performed without the MMSE score in Models 1 and 3, and with the MMSE score in Models 2 and 4.

Table 2 脳室周囲萎縮 (periventricular atrophy) と皮質領域萎縮 (cortical atrophy) への関連因子についての多変量解析¹⁵⁾

Variables	Periventricular atrophy				Cortical atrophy			
	Model 1		Model 2		Model 3		Model 4	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
eGFR, /10 ml/min/1.73 m ²	0.81 (0.55–1.19)	0.282	0.81 (0.55–1.20)	0.297	0.91 (0.66–1.26)	0.573	0.91 (0.66–1.26)	0.578
eGFR <60 ml/min/1.73 m ²	1.66 (0.49–5.63)	0.419	1.62 (0.47–5.56)	0.445	3.23 (1.15–9.11)	0.026	3.22 (1.14–9.11)	0.028

Analyses were adjusted by age, sex, hypertension, WMH, and presence of lacunae in Models 1 and 3, and additionally adjusted by the MMSE score in Models 2 and 4.

認知機能障害との関連

脳と腎は加齢や生活習慣病の影響で、共に機能が低下していく臓器であり、前述のごとく共通の血管機能を合わせると、相互依存性の機能低下は直感的に理解が得やすい。しかしながら、長らく見て見ぬふりがされていた感は否めない¹⁶⁾。腎機能低下と認知症の関係については、まず 2008 年に米国より発表された横断的研究 (REGARDS study) で明らかにされた¹⁷⁾。発表当時、それまでの類似する報告と異なり、本研究では中年期層を含んだ (45 歳以上)、23,405 名の一般住民を対象としていた点に意義があった。結果、CKD は認知機能障害に関連し (OR 1.23, 95%CI 1.06–1.43)、また eGFR 絶対値低下も関連していた (OR 1.11, 95%CI 1.04–1.19)。これらの関連は年齢、性別、教育歴、既知の心血管危険因子と独立していた。その後、縦断的研究が相次いで報告されている。フランスの 3C 研究では 65 歳以上の 7,839 名を対象とし、7 年間の追跡による解析 (最終解析は認知症のない 1040 名が対象) がなされた¹⁸⁾。結果として、経時的な認知機能低下には、ベースライン eGFR 値ではなく、eGFR 値低下のスピードによることが示された。また尿蛋白は認知症のタイプのうち血管性認知症に関連がみられた (RR 8.26, 95%CI 1.26–54.2)。本邦からも縦断的研究 (OSACA2) 結果が報告されている。対象は 40 歳以上の心血管危険因子を有した外来患者 600 名 (平均年齢 68 歳) で、7.5 年 (中央値) のフォローがなされた¹⁹⁾。認知症の発症との関連については、CKD は認知症全般 (HR 1.96, 95%CI 1.08–3.58)、アルツハイマー病 (HR 3.33, 1.41–8.08) に関連した。腎機能別では中等度以上の CKD (eGFR<45) が血管性認知症に関連していた (HR 3.72, 95%CI 1.01–11.4)。CKD が SVD と関連していることから血管性認知症との関連は意外ではない。しかし OSACA2 が示す CKD とアルツハイマー型認知症との関連は、近年再び注目される同疾患の vascular pathway^{20, 21)}

を支持する注目すべき結果である。CKD と認知機能低下の間に潜在する候補因子としては古典的心血管危険因子、SVD、および尿毒症毒素による神経毒性が挙げられる¹⁾。

おわりに

腎機能低下と脳の器質的・機能的障害の独立した関連は、概ね確実であるが、そこに介在するメカニズムは多種多用である。Fig. 1のごとく自分なりの仮想シエーマにまとめてみたが、その中でも neurodegenerative process, BBB (blood-brain barrier: 血液脳関門) を構成する neurovascular unit の関与等は不明な点が多く、病態解明のために今後の更なる研究が望まれる。今回の課題が我々に示すことは、腎臓を診ている医師は脳を考え、脳を診ている医師は腎臓を意識し、より厚みのある予防医療を普及させなければならないということである。

著者は日本脳卒中学会への自己申告を完了しており、本論文の発表に関して、開示すべき COI はない。

参考文献

- 1) Toyoda K: Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. *J Stroke* 17: 31–37, 2015
- 2) Moodalbil DG, Reiser KA, Detre JA, et al: Systematic review of structural and functional neuroimaging findings in children and adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 8: 1429–1448, 2013
- 3) O'Rourke MF, Safar ME: Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension* 46: 200–204, 2005
- 4) Thompson CS, Hakim AM: Living beyond our physiological means: small vessel disease of the brain is an expression of a systemic failure in arteriolar function: a unifying hypothesis. *Stroke* 40: e322–330, 2009
- 5) Wardlaw JM, Sandercock PA, Dennis MS, et al: Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis, and dementia? *Stroke* 34: 806–812, 2003
- 6) Assareh AA, Mather KA, Crawford JD, et al: Renin-angiotensin

- system genetic polymorphisms and brain white matter lesions in older Australians. *Am J Hypertens* 27: 1191–1198, 2014
- 7) Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, et al: Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 39: 55–61, 2008
 - 8) Kobayashi M, Hirawa N, Yatsu K, et al: Relationship between silent brain infarction and chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 24: 201–207, 2009
 - 9) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al: Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 33: 297–305, 2002
 - 10) Khatri M, Wright CB, Nickolas TL, et al: Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study (NOMAS). *Stroke* 38: 3121–3126, 2007
 - 11) Ovbiagele B, Wing JJ, Menon RS, et al: Association of chronic kidney disease with cerebral microbleeds in patients with primary intracerebral hemorrhage. *Stroke* 44: 2409–2413, 2013
 - 12) Shima H, Ishimura E, Naganuma T, et al: Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 25: 1554–1559, 2010
 - 13) Ovbiagele B, Liebeskind DS, Pineda S, et al: Strong independent correlation of proteinuria with cerebral microbleeds in patients with stroke and transient ischemic attack. *Arch Neurol* 67: 45–50, 2010
 - 14) Toyoda G, Bokura H, Mitaki S, et al: Association of mild kidney dysfunction with silent brain lesions in neurologically normal subjects. *Cerebrovasc Dis Extra* 5: 22–27, 2015
 - 15) Yakushiji Y, Nanri Y, Hirotsu T, et al: Marked cerebral atrophy is correlated with kidney dysfunction in nondisabled adults. *Hypertens Res* 33: 1232–1237, 2010
 - 16) Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, et al: Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 24: 353–363, 2013
 - 17) Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al: Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis* 52: 227–234, 2008
 - 18) Helmer C, Stengel B, Metzger M, et al: Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology* 77: 2043–2051, 2011
 - 19) Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, et al: Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology* 82: 1051–1057, 2014
 - 20) Cordonnier C, van der Flier WM: Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 134: 335–344, 2011
 - 21) 薬師寺祐介, 原 英夫. 脳出血治療の最新治験微小脳出血: その意義と管理. *臨床神経* 52: 1106–1109, 2012

Abstract

Relevance of chronic kidney disease to asymptomatic cerebrovascular diseases and cognitive dysfunction

Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.,¹⁾ Megumi Mizoguchi, M.D.,¹⁾
Toshihiro Ide, M.D.,¹⁾ and Hideo Hara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

Chronic kidney disease (CKD) has been accepted as an emerging cardiovascular risk factor, and it is being increasingly investigated with respect to its relevance to cerebral small vessel disease (SVD) related magnetic resonance imaging (MRI) abnormalities (including lacunae, white matter lesions, cerebral microbleeds, and brain atrophy), as well as to cognitive impairment. Although the mechanisms underlying the pathological association between kidney dysfunction and SVD or cognition remain unclear, several hypotheses might explain such associations (i.e., the similarity of the vascular bed function of the kidney and brain, endothelial dysfunction, and the renin-angiotensin-aldosterone system). Previous studies demonstrated clinical relevance of CKD to SVD and cognition might indicate that treatment of CKD might control age-related degenerative processes of the brain.

Key words: cerebral small vessel disease, cognitive dysfunction, chronic kidney disease, MRI, endothelial cell

(Jpn J Stroke 38: 358–362, 2016)