認知機能障害，脳血管障害の 予防を踏まえたCKD治療

烟 酒

鶴屋 和彦

〔日内会誌 106：926～935, 2017〕

Key words 認知機能障害, 脳萎縮, MRI, 脳血管障害, 心房細動

はじめに

近年，日本では，人口の高齢化に伴って慢性腎臓病（chronic kidney disease：CKD）患者（特に透析患者）も高齢化し，脳血管障害，認知機能障害に対する管理の重要性が増している．これらの脳疾患はいったん発症するとQOL（quality of life）を大きく損うため，発症の予防が極めて重要であるが，リスク因子は様々で，特に保存期CKD患者と透析患者において共通の場合と異なる場合があり，予防法が両者で異なる場合や明らかではないことも多い．

本稿では、CKDと認知機能障害、脳血管障害の関係について概説する。

1. 認知機能障害に関与する因子

CKDにおける認知機能障害に関与する因子としては様々な因子が指摘されている。古典的因子として性別、加齢、人種、糖尿病、高血圧、心血管合併症、学歴など、非古典的因子としてアルブミン尿、eGFR (estimated glomerular filtration rate)、貧血、高ホモシスチン血症、低栄養・炎症、尿毒症物質、ビタミンDなど、また、透析関連因子として透析法や限外濾過などの関与が考えられている(表1)¹⁾。また、CKD患者では健常人と比べて脳萎縮が顕著であり、認知機能障害にも深く関与していると考えられる。

1) 脑小血管病

CKDは、無症候性脳梗塞、大脳白質病変、微

Treatment of Kidney Disease from the View of Organ Crosstalk. Topics : III. Management for patients with chronic kidney disease in light of preventing cognitive impairment and cerebrovascular disease.

Kazuhiro Tsuruya : Department of Integrated Therapy for Chronic Kidney Disease, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

表1 慢性腎臓病患者における認知機能障害の危険因子
(文献1より改変引用)

	保存期 CKD	血液透析 患者	腹膜透析 患者
古典的因子			
加齢	○	○	○
性別	○	×	×
人種	○	○	○
糖尿病	○	○	○
高血圧	○	○	○
脂質異常症	×	不明	不明
心血管合併症	○	○	○
学歴	○	○	○
非古典的因子			
アルブミン尿	○	—	—
eGFR	○	—	—
貧血	不明	○	○
酸化ストレス	○	不明	不明
高ホモシスチン血症	○	不明	不明
低栄養・炎症	○	○	○
尿毒症物質	○	不明	不明
25ヒドロキシビタミンD	不明	○	○
FGF-23	不明	○	○
透析関連因子			
透析療法	—	○	不明
透析導入	—	不明	不明
透析量	—	×	不明
透析法	—	○	不明
限外濾過	—	○	不明
透析中血圧低下	—	不明	不明

小脳出血などの脳小血管病（脳の細動脈や毛細血管など脳小血管が障害される病態）の独立した危険因子である²⁾。CKDに伴う認知機能障害は、Alzheimer型認知機能障害より血管性認知機能障害の頻度が高く、脳小血管病に伴う慢性虚血性変化の関与が考えられている。

2) アルブミン尿

アルブミン尿と認知機能障害の関連性も報告されている。最近報告されたメタ解析³⁾でも、認知機能障害あるいは認知症の有意な危険因子

であることが示されている。機序としては、ともに共通の危険因子（加齢、糖尿病、高血圧、脂質代謝異常、肥満、喫煙など）が存在することや、アルブミン尿は腎臓の微小血管疾患の指標であり、認知機能障害をもたらす脳小血管病でみられる血管変化が類似していることから、同じ病因により生じている可能性が指摘されている。

3) 貧血

貧血を有するCKD患者では、臨床的に明らかなか中枢神経症候や形態学的異常を呈さないにもかかわらず、脳循環・酸素代謝障害を有し、エリスロポエチン製剤による腎性貧血治療が脳機能を改善させることが明らかにされている^{4,5)}。

高度貧血を呈するCKD患者では、貧血改善による認知機能改善効果が期待できるが、軽度の貧血〔ヘモグロビン（hemoglobin：Hb）値10～12 g/dl〕を正常化（Hb値13 g/dl以上）させた場合に改善するかどうかは不明であり、脳卒中のリスク増加の懸念を考慮すると、Hb値13 g/dl以上を目標にするのは慎むべきであろう。

4) 酸化ストレス

CKDによる酸化ストレス亢進が認知機能障害に寄与している可能性が考えられる。我々は、CKDにおける認知機能障害の機序を解明するために、5/6腎摘によるCKDマウスを用いて以下の実験を行った。モデル作成後8週時に水迷路試験を行い、偽手術のコントロールマウスとCKDマウスの学習機能を評価後、摘出した脳を用いて病理学的、免疫組織学的に検討した。CKDマウスの脳海馬では、8ヒドロキシデオキシグアノシン（8-hydroxy-2'-deoxyguanosine：8-OHdG）の蓄積とともに核濃縮を伴った変性細胞（pyknotic cell）が出現し、水迷路試験においてCKDマウスの学習能力は著明に低下していた。一方、抗酸化薬のテンポールを投与したCKDマウスでは脳海馬の8-OHdGの蓄積やpyknotic cellは

図1 CKDマウスの学習能力低下と脳海馬における8-ヒドロキシデオキシグアノシンの蓄積とテンポール投与による改善 (文献6より引用)

A: 水迷路試験, B: 脳海馬における8-ヒドロキシデオキシグアノシンの免疫染色

CKD-Veh: 無治療CKDマウス, CKD-TMP: テンポール投与CKDマウス, Cont-Veh: 無治療対照マウス, Cont-TMP: テンポール投与対照マウス

ほとんど認められず, 水迷路試験の結果もコントロールマウスと同等レベルであった(図1)⁶⁾。これらの結果より, CKDにおける脳神経細胞障害や学習能力の低下の主因として, CKDに伴う酸化ストレスの関与が示唆された。

5) レニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin system : RAS)

同モデルマウスにおいて, アンジオテンシン受容体拮抗薬のテルミサルタンを投与したところ, テンポール投与時と同様に, CKDにおける8-OHdGの蓄積と学習能力低下は抑制された。また, CKDマウスで著明に低下していた学習能力は, コントロールマウスと比較してほとんど同等といえるほど改善していた⁷⁾。この結果より, CKDマウス脳の酸化ストレス産生に, RASの関与が考えられた。この実験で興味深かったのが, テルミサルタンの量が通常臨床で使用する量とほぼ同量であったことである。臨床的にもAlzheimer病や加齢による認知機能低下に対するRAS阻害薬の抑制効果がメタ解析で示されており⁸⁾, CKDにおける認知機能低下についても効果が期待できる。

6) 脳萎縮

(1) 血液透析患者の脳萎縮

透析患者では若年齢においても脳萎縮の合併頻度が高く, 加齢のみでは説明できない機序が考えられている。我々は, 55例の透析患者と35例の健常人においてMRI (magnetic resonance imaging) 画像から定量化した脳室と脳実質の面積比 (ventricular-brain ratio : VBR) で脳萎縮を評価し, 30~60歳代の10歳ごとのどの年代においても, 有意に透析患者のVBRが大きかったことを報告した(図2)⁹⁾。

(2) 腹膜透析患者の脳萎縮

近年, 統計的パラメトリックマッピング (statistical parametric mapping : SPM) を用いた脳MRIの解析により, 脳灰白質容積は加齢とともに減少するが, 白質容積は変化しないことが報告されている¹⁰⁾。我々は, 保存期CKD患者と腹膜透析 (peritoneal dialysis : PD) 患者の脳MRIをSPMで解析し, 両群における脳容積とその変化率について比較検討した。

まず, 横断的に保存期CKD患者69例 (年齢 61 ± 10 歳, 男女37/32例, eGFR 39 ± 12 ml/分/

図2 透析患者と健常人の年代別脳萎縮度の比較 (文献9より引用)

A: VBR (% , ventricular-brain ratio) は、頭部MRI水平断の脳実質 (B) に対する側脳室 (V) の面積比 ($V/B \times 100$) でVBRを算出される。

B: 30～60歳代の全ての年代で、透析患者 (HD) は健常対照者 (Control) よりも有意にVBRが高値である。

1.73 m²) と腹膜透析患者62例 (年齢60±12歳, 男女41/21例) において、脳灰白質容積比 (gray matter volume ratio : GMR) は年齢と負の相関関係が認められたが、白質容積比 (white matter volume ratio : WMR) は、相関関係はみられなかった。さらに、GMRと年齢の関係で、PD患者では保存期CKD患者よりも回帰直線は下にあり (同年齢ではPD患者の方がGMRは小さく)、その差は加齢とともに広がっていた (図3)¹¹⁾。

次に、2年後にも脳MRI検査を施行した保存期CKD患者61例 (年齢61±10歳, 男女32/29例, eGFR 39±12 ml/分/1.73 m²) と腹膜透析患者34例 (年齢60±11歳, 男女21/13例) において、1年あたりのGMRの変化度を比較したところ、最小二乗平均値で、保存期CKD患者が-0.38±0.10パーセントポイント/年であったのに対し、PD患者では-0.83±0.14パーセントポイント/年と2倍以上のスピードで脳萎縮が進展していた (図4)¹¹⁾。Takiら¹⁰⁾の一般健常人の報告によると、加齢とともにGMRは、0.2～0.3パーセントポイント/年で縮小することが示されて

いることより、健常人と比較してPD患者では、脳萎縮が3倍急速に進行することが明らかとなった。

(3) CKDにおける脳萎縮と認知機能障害の関係

我々は、保存期CKD患者を対象に脳MRIの撮像とともにトレイルメイキングテスト (trail making test : TMT) を行った。TMTは前頭葉障害による遂行機能の低下を評価する検査で、「1」～「25」までの数字がランダムに配置された用紙を用いて、数字の順に線で結んでいってもらい、その時間を測定するTMT-Aと、「1」～「13」までの数字と「あ」～「し」までの仮名がランダムに配置された用紙を用いて、数字 (昇順) と仮名 (五十音順) を交互に線で結んでいってもらい、その時間を測定するTMT-B、さらには、TMT-BとTMT-Aの差 (Δ TMT) という3つの指標がある。95例にTMTを行った結果、TMT-A、TMT-B、 Δ TMTの全てがGMRと有意な負の相関関係を呈し、年齢、性別、糖尿病の有無、eGFR、教育歴、収縮期血圧、喫煙・飲酒の有無、ヘモグロビン値、心血管疾患の既往、尿蛋白量などの交絡因子で調整後にも有意性は保持された

図3 年齢と脳容積の関係 (文献11より引用)

CKD: 慢性腎臓病

○ 保存期CKD患者 (n=69)

● 腹膜透析患者 (n=62)

図4 1年あたりのGMRの変化度 (文献11より引用)

CKD: 慢性腎臓病, GMR: 灰白質容積比,
PD: 腹膜透析

(表2)¹²⁾.

さらに興味深いことに, 脳を前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉の4部位に分割し, それぞれの部位におけるGMRとTMT-A, TMT-B, Δ TMTの関係について検討したところ, 前頭葉, 側頭葉は多変量調整後にも有意な負の相関関係が認めら

表2 GMRとTMTスコアの相関 (文献12より引用)

		TMT-A	TMT-B	Δ TMT
無調整	標準化 β	-0.490	-0.516	-0.476
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Model I	標準化 β	-0.442	-0.467	-0.432
	P	<0.001	<0.001	<0.001
Model II	標準化 β	-0.394	-0.423	-0.393
	P	0.002	<0.001	0.003
Model III	標準化 β	-0.349	-0.362	-0.332
	P	0.012	0.006	0.013

Model I: 性, 年齢

Model II: Model I+糖尿病, eGFR, 教育歴

Model III: Model II+収縮期血圧, 喫煙, 飲酒, ヘモグロビン, 心血管疾患既往, 尿蛋白量

れたが, 頭頂葉, 後頭葉では相関関係が認められなかった. すなわち, 前頭葉, 側頭葉の萎縮が前頭葉機能(遂行機能)の低下に影響していると考えられ, 我々の仮説と合致する結果であった.

図5 積極的スタチン治療の脳血管疾患抑制効果 (文献19より引用)

2. 脳血管障害に関与する因子

1) 高血圧

CKD患者においても、血圧と脳血管障害発症にはJカーブ現象がみられ、過剰降圧の危険性が指摘されている¹³⁾。しかしながら、PROGRESS試験 (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) のCKD患者におけるサブ解析では、Jカーブ現象は認められずに120/80 mmHg未満の群で脳卒中の再発が増加しなかったことから、脳梗塞の二次予防における積極的降圧治療の重要性が示されている¹⁴⁾。

最近、SPRINT試験¹⁵⁾が発表され、心血管疾患 (cardiovascular disease : CVD) や脳卒中発症、心血管死亡などの複合エンドポイントや総死亡については収縮期血圧<120 mmHgを目指した積極的降圧群で有意に抑制されたが、脳卒中のみのアウトカムに対しては有意差なく、またCKDのみの解析では、複合エンドポイントの有意差はわずかながら消失していた。

2) 脂質異常症

(1) 保存期CKD患者

スタチンを中心とした脂質低下療法のCVD抑制効果について、CKD患者を対象に多くの検討

が行われ、有効性が報告されている¹⁶⁾。日本で行われたMEGA試験でも、非CKD患者よりもCKD患者においてスタチンのCVD抑制効果が明白で、脳卒中のみをアウトカムとしてもその有意性は保持された¹⁷⁾。また、SHARP試験¹⁸⁾では、透析患者を含む中等度から高度のCKD患者を対象にスタチンとエゼチミブ投与による脂質管理のCVD抑制効果が検討され、CVD発症の有意な抑制効果が認められ、非出血性脳卒中単独のアウトカムに対しても有意に抑制されたことが報告された。

最近、Yanら¹⁹⁾は、軽度～中等度CKD患者を対象に高用量スタチンの有効性に関するメタ解析を行い、脳血管障害の有意な抑制効果が認められたことを報告した (図5)。4つのRCT (randomized controlled trial) のメタ解析 (9,274例中347例にイベント発生) であるが、イベント数の多いIDEAL試験 (2,321例中122例にイベント発生) とTNT試験 (3,107例中178例にイベント発生) の2試験でイベント数の大半 (86%) を占めていた。このメタ解析の対照群は、通常用量のスタチン投与かプラセボ投与のいずれかであったが、この2試験はともに通常用量のスタチン投与群が対照群と設定されていた。したがって、保存期CKD患者の脳血管障害予防には、通常用量よりも高用量のスタチン投与が有用で

あると考えられる。副作用に関しては両群間に有意差は認められていない。

(2) 透析患者

一方、透析患者におけるスタチンのCVD抑制効果については、大規模ランダム化試験^{18, 20, 21)}が行われたが、有意な効果は認められていない。4D試験²⁰⁾では、心血管死亡、非致死的心筋梗塞、脳卒中の複合一次エンドポイントのリスクは8%低下したが、有意ではなく、“致命的な脳卒中 (fatal stroke)”に限ると、むしろプラセボ群よりアトルバスタチン群で有意にリスクが上昇していた。

3) 心房細動

(1) 保存期CKD患者における抗血栓療法

保存期CKD患者の心房細動例において、抗凝固療法を行うべきかどうかについてメタ解析^{22, 23)}が行われ、抗凝固療法の有用性が報告されている。Providênciaら²²⁾は、抗凝固療法群で脳卒中・全身性塞栓症のリスクが低下したことを報告し、Dahalら²³⁾も、ワルファリン群で出血性合併症は有意な増加がなかったのに対し、死亡率と脳梗塞リスクの有意な減少が認められたことを報告している。

(2) 透析患者における抗血栓療法

血液透析患者の心房細動合併例におけるワルファリン投与の是非については、まだ結論が出ていない。いくつかの大規模観察研究の結果も異なっており、ワルファリンの有効性が認められず、出血リスクが上昇したことが報告されている^{24, 25)}一方で、ワルファリンの有効性が認められた報告もある^{26, 27)}。

最近発表されたTanら²⁸⁾の報告では、2016年2月10日までに電子データベースで確認された報告のうち、心房細動合併透析患者を対象に、ワルファリン投与と脳血管障害、出血、死亡などのアウトカムの関係を検討した20報の観察研究を対象にメタ解析が行われ、これまで同様、ワルファリン投与群における脳血管障害の

リスク低下は認められず、出血リスクの上昇が認められたことが報告されている。

(3) 非ビタミンK阻害経口抗凝固薬 (non-vitamin K antagonist oral anticoagulant : NOAC)

最近、NOACとして、抗トロンビン薬のダビガトランや抗Xa活性薬のリバロキサバン、アピキサバン、エドキサバンなどの新薬が開発され、心房細動例を対象とした臨床研究で、脳梗塞や全身性塞栓症の予防と安全性においてワルファリンやアスピリンを上回っていることが報告されている。これらの薬剤は腎排泄性である（アピキサバンは他剤よりも腎排泄率が低い）ため、高度のCKD患者での使用は困難と考えられるが、軽度～中等度のCKD患者では使用可能で、有効性や安全性がメタ解析^{22, 29)}で証明されている。

透析患者に対するNOAC使用は、臨床データが十分でないことから海外のガイドラインでも推奨されておらず、日本では禁忌とされている。しかしながら、軽度～中等度CKD患者において血栓塞栓症と出血性合併症の低減作用が認められていることから、透析患者における有用性も期待されており、今後のデータの集積が望まれる。

4) ヘモグロビン値と貧血治療薬

CKDの進展とともに腎性貧血合併頻度が増加するが、そのような患者に対し、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis-stimulating agent : ESA) が保存期CKDから透析患者まで幅広く使用されている。ただし、目標ヘモグロビン値を低めに設定し、9 g/dlを下回る場合に限りESAを使用する群と比較して、高値 (13 g/dl以上) に設定し、高用量のESA製剤を使用した群で脳梗塞の発症が有意に上昇したことが報告されており³⁰⁾、ESAの過剰使用には注意が必要である。日本のガイドライン³¹⁾でも、保存期CKD患者、腹膜透析患者では目標ヘモグロビン値として11～13 g/dlが提案され、血液透析患者では10

図6 血清リン濃度と脳血管障害の発症リスクの関係 (文献32より作図)

A: 脳出血の発症リスク, B: 脳梗塞の発症リスク

* $P < 0.05$ vs. Q1, # $P < 0.05$ vs. Q3

～12 g/dlが推奨されている。

5) 血清リン値

血清リン値と脳血管障害との関係も認められたが、脳梗塞と脳出血で傾向が異なっていた。我々は、対象患者3,437例を血清リン値で4分位に群分け (Q₁ ≤ 4.0 mg/dl; Q₂ 4.1～4.7 mg/dl; Q₃ 4.8～5.5 mg/dl; Q₄ ≥ 5.6 mg/dl) し、脳血管障害発症との関係について検討した。脳出血に関しては、Q₁に対してQ₄は、多変量調整後においても有意な発症リスクの上昇 [オッズ比2.75倍 (95%信頼区間; 1.27～6.47)] が認められ、血清リン値が1上がるにつれて、多変量調整後のリスクは2.07倍 (95%信頼区間; 1.10～3.81) と有意に高かった (図6A)³²⁾。一方、脳梗塞では傾向が異なり、Q₃を対照とした場合、Q₁では有意に発症リスクは高かった [オッズ比1.65倍 (95%信頼区間; 1.01～2.74)] (図6B)³²⁾。

高リン血症による脳出血の発症リスク上昇の機序については、高リン血症が血管内皮障害を介し、血管の破綻による出血 (破綻性出血) を生じたのではないかと考えられる。一方、低リ

ン血症による脳梗塞のリスク上昇については、低リン血症の群において低栄養の影響があったのではないかと考えられる。実際、交互作用には有意差はなかったが、標準化蛋白異化率 (normal protein catabolic rate: nPCR) 高値群に対してnPCR低値群では、低リン血症と脳梗塞の関係が強かった。

おわりに

CKD・透析患者の認知機能障害と脳血管障害について概説した。これらの脳疾患は、超高齢社会におけるCKD患者の管理において、今後ますます重要性を増していくと思われる。現時点で、治療や予防のエビデンスが十分ではなく、さらなるエビデンスの構築が望まれる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 鶴屋和彦; 講演料 (協和発酵キリン, サノフィ, 中外製薬), 寄附金 (アステラス製薬, アストラゼネカ, 大塚製薬, 協和発酵キリン, 第一三共, 武田薬品工業, 中外製薬, 鳥居薬品), 寄附講座 (バクスター)

文献

- 1) Lu R, et al : Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol* 11 : 707–719, 2015.
- 2) Liu Y, et al : Association between low estimated glomerular filtration rate and risk of cerebral small-vessel diseases : a meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 25 : 710–716, 2016.
- 3) Deckers K, et al : Dementia risk in renal dysfunction : a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Neurology* 88 : 198–208, 2017.
- 4) Hirakata H, et al : CBF and oxygen metabolism in hemodialysis patients : effects of anemia correction with recombinant human EPO. *Am J Physiol* 262 : F737–F743, 1992.
- 5) Grimm G, et al : Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 38 : 480–486, 1990.
- 6) Fujisaki K, et al : Cerebral oxidative stress induces spatial working memory dysfunction in uremic mice : neuro-protective effect of tempol. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 529–538, 2014.
- 7) Haruyama N, et al : Improvement in spatial memory dysfunction by telmisartan through reduction of brain angiotensin II and oxidative stress in experimental uremic mice. *Life Sci* 113 : 55–59, 2014.
- 8) Zhuang S, et al : The association of renin-angiotensin system blockade use with the risks of cognitive impairment of aging and Alzheimer's disease : a meta-analysis. *J Clin Neurosci* 33 : 32–38, 2016.
- 9) Yoshimitsu T, et al : Cerebral ischemia as a causative mechanism for rapid progression of brain atrophy in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 53 : 445–451, 2000.
- 10) Taki Y, et al : Voxel-based morphometry of human brain with age and cerebrovascular risk factors. *Neurobiol Aging* 25 : 455–463, 2004.
- 11) Tsuruya K, et al : Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3–5 : a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 65 : 312–321, 2015.
- 12) Tsuruya K, et al : Clinical significance of fronto-temporal gray matter atrophy in executive dysfunction in patients with chronic kidney disease : The VCOHP Study. *PLoS One* 10 : e0143706, 2015.
- 13) Weiner DE, et al : Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 18 : 960–966, 2007.
- 14) Ninomiya T, et al : Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease : PROGRESS trial. *Kidney Int* 73 : 963–970, 2008.
- 15) SPRINT Research Group : A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 373 : 2103–2116, 2015.
- 16) Strippoli GF, et al : Effects of statins in patients with chronic kidney disease : meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ* 336 : 645–651, 2008.
- 17) Nakamura H, et al : Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* 206 : 512–517, 2009.
- 18) Baigent C, et al : The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection) : a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377 : 2181–2192, 2011.
- 19) Yan YL, et al : High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease : a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 5 : e006886, 2015.
- 20) Wanner C, et al : Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353 : 238–248, 2005.
- 21) Fellström BC, et al : Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360 : 1395–1407, 2009.
- 22) Providência R, et al : Meta-analysis of the influence of chronic kidney disease on the risk of thromboembolism among patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 114 : 646–653, 2014.
- 23) Dahal K, et al : Stroke, major bleeding, and mortality outcomes in warfarin users with atrial fibrillation and chronic kidney disease : a meta-analysis of observational studies. *Chest* 149 : 951–959, 2016.
- 24) Chan KE, et al : Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol* 20 : 2223–2233, 2009.
- 25) Shah M, et al : Warfarin use and the risk for stroke and bleeding in patients with atrial fibrillation undergoing dialysis. *Circulation* 129 : 1196–1203, 2014.
- 26) Olesen JB, et al : Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 367 : 625–635, 2012.
- 27) Bonde AN, et al : Net clinical benefit of antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation and chronic kidney disease : a nationwide observational cohort study. *J Am Coll Cardiol* 64 : 2471–2482, 2014.

- 28) Tan J, et al : Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation : a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol 17 : 157, 2016.
 - 29) Bai Y, et al : Safety of antithrombotic drugs in patients with atrial fibrillation and non-end-stage chronic kidney disease : meta-analysis and systematic review. Thromb Res 137 : 46-52, 2016.
 - 30) Pfeffer MA, et al : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med 361 : 2019-2032, 2009.
 - 31) 2015年版日本透析医学会慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン. 透析会誌 49 : 89-158, 2016.
 - 32) Yamada S, et al : Association between serum phosphate levels and stroke risk in patients undergoing hemodialysis : The Q-Cohort Study. Stroke 47 : 2189-2196, 2016.
-