

治療 全人的医療を目指す

認知症と腎機能障害の関連

合田朋仁
富野康日己*

はじめに

わが国における慢性腎臓病（CKD）の保有者は、約1,330万人（成人人口の約13%）にのぼると推測されている。その発症には、糖尿病や高血圧などの生活習慣病が関与している場合が多く、現在ではCKD自体も common disease の一つと考えられている。CKDは末期腎不全（ESRD）の予備軍であるとともに、心血管疾患のリスク因子でもある。近年ではCKDと認知機能障害との関連性について、多くの報告がなされている。

本稿では、認知症と腎機能障害の関連性につ

いてふれたのち、腎機能低下時におけるドネペジルの使用方法について概説する。

疫学からみる腎機能

「推定糸球体濾過量（eGFR）低下と

認知機能障害の関連性

地域住民を対象として脳卒中のリスク因子を検討するために行われた大規模コホート研究では、CKD（eGFR < 60 mL/min）の住民はCKDでない住民と比較して、認知機能障害のリスクが約20%高まり、eGFRが10 mL/min 以下する毎にそのリスクが約10%高まることが報告さ

れている¹⁾。これらのリスクは、デモグラフィックスのほか、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、脳卒中(TIA)、左室肥大、心房細動、喫煙など、既知のリスク因子で補正しても有意であった。

また、この地域住民のうち研究登録時に認知機能障害のない住民のみを、腎機能障害のもう一つのマーカーである尿中クレアチニンで補正したアルブミン尿(ACR)で層別し、4年間前向きに観察したとき、ACR 10mg/g・Cr以下の群と比較すると微量アルブミン尿(30-300mg/g・Cr)群、あるいは顕性アルブミン尿(300mg/g・Cr以上)群では、将来、認知機能障害を発症するリスクが各々31%、57%上昇することが観察されている²⁾。これらのリスクは、eGFRを含めた種々の因子で補正した場合でも有意であった。

これらで確認された関連性は、前述の一般住民を対象とした観察研究のみならず、CKDを

対象としたコホート研究でも同様であった³⁾。つまり、既知のリスク因子で補正しても、腎機能低下とともに認知機能障害のリスクは高まる。しかしながら、これらのリスク因子にヘモグロビンを加えて再解析した場合には、そのリスクが弱まることより、CKD患者における貧血は認知機能障害の重要なリスク因子と考えられる。実際、血液透析患者の貧血をエリスロポエチン製剤で改善させた場合、認知機能障害に伴う脳波所見が改善することも報告されている⁴⁾。

腎機能低下患者における認知機能障害の

主要疾患

腎機能低下患者において認知症を引き起こす主要疾患は、一般高齢者と同様、脳血管性認知症とアルツハイマー型認知症である。

透析患者と一般高齢者を比較すると、アルツハイマー病に起因する認知症の年間発症率に有意な差はないが、多発性脳梗塞などに起因する

脳血管性認知症の頻度は透析患者で約7倍も高いことが報告されている⁵⁾。さらに、認知機能障害の合併のない高齢者を約6年間前向きに観察すると、軽度の腎機能低下（血清クレアチニン1.3～1.5 mg/dL）を認めるのみでも、将来認知機能障害を発症するリスクは約37%上昇する⁶⁾。原因疾患別では、透析患者の場合と同様にアルツハイマー病に起因する認知機能障害の発症頻度には影響を与えないが、脳血管性認知症の発症頻度は有意に上昇する。

これらのことより、腎機能低下患者では、アルツハイマー型認知症よりも脳血管性認知症を発症する可能性が高いと考えられる。

腎機能低下患者で認知機能障害を

引き起こす要因⁷⁾

腎機能低下患者では、脳血管性認知症の危険因子である高血圧、糖尿病、心血管疾患などを併発している場合が多い。これらの因子は脳の

みならず腎にも悪影響を与えることより、認知症と腎機能障害の共通のリスク因子と考えられる。

これらに加えて腎機能低下患者では、図①に示すような腎疾患特有のリスク因子が存在する。さらに維持透析患者では、透析中の血圧低下、脳浮腫など、透析治療に付随するリスクが加わる。

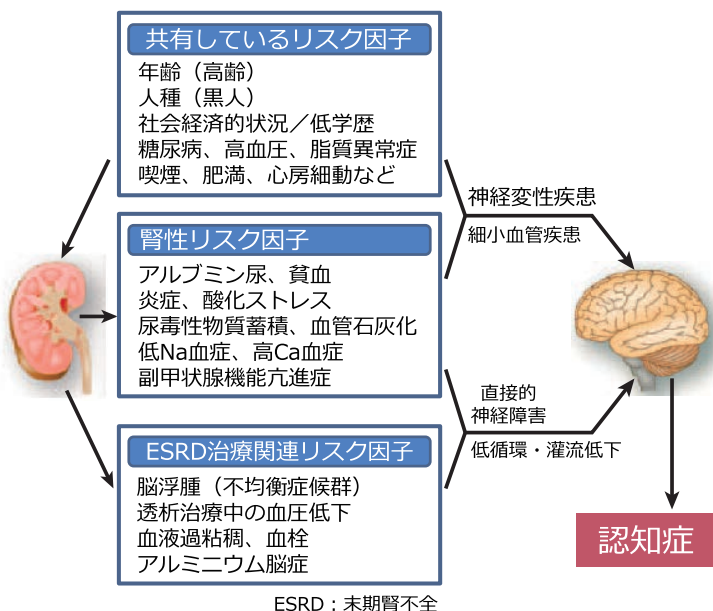
腎機能障害を有する患者への

ドネペジル（アリセプト[®]）の投与方法

透析導入年齢の高齢化（平均年齢68歳）もあり、認知機能障害が高度なため透析導入自体が困難な場合をしばしば経験する。現在、血液透析による治療を受けている約10%が何らかの認知機能障害を有しており、その割合は一般高齢者と比較して約2倍も多く、重症度も高い。

一人暮らしの血液透析患者が認知機能障害を発症すると、透析日（来院日）を忘れて来院し

①腎機能低下患者で認知機能障害を引き起こす要因



ESRD : 末期腎不全

(文献7より引用・改変)

なくなると、ESRDに至る以前の腎機能障害のときに早期診断を行い、積極的に治療に介入することが重要である。

現在、使用できるアルツハイマー型認知症治療薬としてはアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬の N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬に分類されるが、AChE 阻

なくなる場合や来院しても透析治療に拒否的となり、透析治療中の安静が保てず透析針を自己抜去してしまい、安全・潤滑に透析治療を行うことが困難となる場合もある。さらに、導入時に認知機能障害があるのみで生命予後も悪いことも報告されている。これらのことを考慮すると、ESRDに至る以前の腎機能障害のときに早期診断を行い、積極的に治療に介入することが重要である。

害薬であるガランタミン（レミニール[®]）やNMDA阻害薬であるメマンチン（メマリイ[®]）は腎排泄性であり、腎機能障害患者では用量調整が必要で「慎重投与」となっている。

一方、AcHE阻害薬であるドネペジルも腎排泄型の薬剤であるが、添付文書上は全ての腎機能障害患者に用量調整の必要はなく使用できるとされている。しかしながら、透析患者では十分なエビデンスがないこともあり、その投与には注意を要すると思われる。

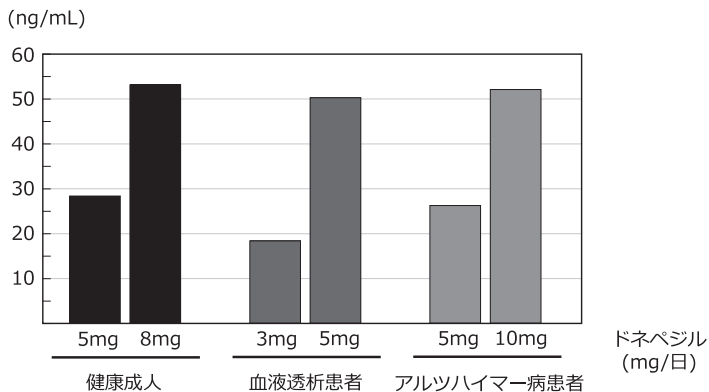
健康成人にドネペジル5 mg/日を反復投与した際の最高血漿中濃度（±標準偏差）は28・7 ± 5・2 ng/mLであったと報告されているが、われわれが検討した血液透析患者では約50 ng/mLであった⁸⁾。健康成人と比較すると、血中濃度は約1・7倍高値であったが、悪心・下痢などの消化器症状を含めた副作用は認められなかった。実際、この血中濃度は健康成人に8 mg/日を反復投与した場合に相当する。

Rogersらは、アルツハイマー病の患者にドネペジル5 mg/日あるいは10 mg/日投与の2群に分け治療しているが、平均血漿中濃度（±標準誤差）は各々25・9 ± 0・7 ng/mL、50・6 ± 1・9 ng/mLであったと報告している。

Suwataらは70歳代の血液透析患者にドネペジル3 mg/日投与した際の最高血中濃度は18・2 ng/mLと報告しており、われわれが報告した値（17・7 ng/mL）とほぼ同様であった。

EC⁵⁰（最大効果の50%を発現する濃度）値は血中濃度が15・6 ng/mLであることを考慮すると、血液透析患者へドネペジル3 mg/日の投与では、十分な血中濃度が期待できない可能性がある。また、赤血球中AcHE阻害活性は、ドネペジルの血漿中濃度50 ng/mL以上では、阻害効果が一定（80〜90%）となるとの報告もあり、副作用を認めなければ血液透析患者へのドネペジル5 mg/日の投与に関しては、少なくとも過剰用量ではないと考えられる（図②）。

②ドネペジルを反復投与したときにおける推定最高あるいは平均血漿濃度



ただし、健康成人と血液透析患者においては推定最高血漿濃度、アルツハイマー病患者においては推定平均血漿濃度を示す。(文献8、9とエーザイの社内資料をもとに作成)

(順天堂大学大学院医学研究科

腎臓内科学講座)

* (順天堂大学大学院医学研究科

腎臓内科学講座 教授)

文献

- (1)Kurella TM, 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)
- (2)Kurella TM, et al : Albuminuria, kidney function, and the incidence of cognitive impairment among adults in the United States. *Am J Kidney Dis*, 58, 756-763 (2011)
- (3)Kurella TM, et al : Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease : the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 6, 248-256 (2011)
- (4)Grimm G, et al : Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int*, 38, 480-486 (1990)
- (5)Fukunishi I, et al : Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*, 91, 344-347 (2002)

- ⑥ Seliger SL, et al : Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults : the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*, 15, 1904-1911 (2004)
- ⑦ Kurella TM, et al : Dementia and cognitive impairment in ESRD : diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int*, 79, 14-22 (2011)
- ⑧ 合田朋仁ら：アルツハイマー病を合併した血液透析患者における塩酸テネペジル（アリセプト®）の薬物動態—経時的に血中濃度を測定できた—症例を含む4症例の検討—, *腎と透析*, 63, 9233~9239 (2007)
- ⑨ Rogers SL, et al : Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease : a 15-week, double-blind, placebo-controlled study. Donepezil Study Group. *Arch Intern Med*, 158, 1021-1031 (1998)
- ⑩ Suwata J, et al : New acetylcholinesterase inhibitor (donepezil) treatment for Alzheimer's disease in a chronic dialysis patient. *Nephron*, 91, 330-332 (2002)