

平成 29 年度

さいたま市地域医療研究費補助事業報告書

研究課題：

慢性腎臓病による認知機能障害の早期診断への取り組み

研究代表者

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科 大河原 晋

共同研究者

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

宮澤晴久、伊藤聖学、植田裕一郎、矢内克典、石井洋輝、睦好祐子、

北野泰佑、進藤充稔、青松昭徳、平井啓之、星野太郎、森下義幸

目次

1. 研究要約
2. 研究要旨
3. 研究方法
4. 研究対象・条件
5. 結果
6. 考察
7. 文献
8. 表・図
9. その他（投稿中の作成論文）

1. 研究要約

(背景) 近年、腎機能の低下とともに認知機能障害の出現率が上昇することが報告されている。しかしながら、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 患者において、認知機能と脳内局所酸素飽和度 (regional saturation of oxygen: rSO₂) の関係についての検討はなされていない。本研究は CKD 症例において、脳内 rSO₂ に関連する臨床的パラメーターを明らかにすること、脳内 rSO₂ と認知機能の関連について検討を加えることを目的とした。

(方法) 透析療法を必要としていない CKD 患者 40 例 (男性 26 例、女性 14 例、平均年齢 61.0 ± 2.7 歳) と血液透析 (hemodialysis: HD) 患者 33 例 (男性 26 例、女性 7 例、平均年齢 65.6 ± 2.0 歳) を対象とした。CKD 患者の CKD stage 別の内訳は、stage G1 5 例、G2 8 例、G3a 6 例、G3b 5 例、G4 11 例、G5 5 例であった。各症例の脳内 rSO₂ の測定は、無侵襲混合血酸素飽和度監視システム INVOS 5100c (Covidien Jpan, Tokyo, Japan) を使用し、安静臥床後、前額部にソマセンサーを貼付してその観察にあたった。また、認知機能の評価はミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE) を使用した。

(結果)

1. 脳内 rSO₂ は HD 患者と比較して、CKD 患者では有意に高い結果であった (HD 患者、 $44.9 \pm 2.2\%$; CKD 患者、 $63.8 \pm 1.5\%$; $p < 0.001$)。
2. 臨床的パラメーターを用いた多変量解析の結果、CKD 患者の脳内 rSO₂ は、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR; standardized coefficient: 0.550)、血清アルブミン濃度 (standardized coefficient: 0.376)、血清ナトリウム濃度 (standardized coefficient: 0.219) とそれぞれ独立した関連を示すことが明らかとなった。
3. MMSE は脳内 rSO₂ と有意な正相関を示すことが明らかとなった ($r = 0.624$, $p < 0.001$)。

(結論) CKD 症例における脳内 rSO₂ は eGFR、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度に影響を受けることが明らかとなった。さらに脳内 rSO₂ は認知機能を表す MMSE と有意な関連を示すことより、その測定は CKD 患者における認知機能評価方法として有用であると考えられた。

2. 研究要旨

認知機能障害や認知症は、血液透析 (hemodialysis: HD) 患者を含む慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) 患者において長期合併症の一つとして知られる。特に CKD 症例では、推定糸球体濾過量 (estimated glomerular filtration rate: eGFR) の低下が成人における認知機能障害の出現に関与することが報告されている[1]。したがって、高度 CKD に至る前に認知機能のスクリーニングを行うことが望ましいと考えられ[2]、認知機能評価の様々な方法が提唱されている[3-6]。しかしながら、それらの評価方法の中には、認知障害検出の感度が低い、さらには施行方法が煩雑であること、などより、一般臨床では有用でないものも存在するとされる。さらに CKD 患者を対象とした認知機能評価に有用性を示す機器が未だに存在しないことも問題となっており[2]、臨床の現場では認知機能に有用である機器の開発に期待が高まっている。

近年、近赤外線 (near-infrared spectroscopy: NIRS) を使用した組織内酸素動態の把握に有用であることが報告され、様々な臨床の領域で局所酸素飽和度 (regional saturation of oxygen: rSO₂) を指標とした評価が行われるようになってきている[7-10]。脳内 rSO₂ は健常人に比し、HD 患者では有意に低いことが明らかとなり[11-13]、さらに、HD 患者の脳内 rSO₂ は pH、HD 期間、血清アルブミン濃度、さらには糖尿病の存在により影響を受けることが報告されている[13]。しかしながら、透析療法を必要としない CKD 患者において、脳内 rSO₂ と臨床的パラメーターとの関連は未だに検討されておらず、さらに認知機能との関連の検討は皆無に近い。本研究では、本研究は CKD 症例において、脳内 rSO₂ に関連する臨床的パラメーターを明らかにすること、脳内 rSO₂ と認知機能の関連について検討を加えることを目的とした。

3. 研究方法

1. 腎機能の評価方法

各患者における腎機能の評価は血清クレアチニン濃度を利用した次式に基づき算出を行った[14]。

$$\begin{aligned} \text{eGFR (mL/min/1.73m}^2\text{)} &= 194 \times \text{S-Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \text{ (男性)} \\ &= 194 \times \text{S-Cr}^{-1.094} \times \text{age}^{-0.287} \times 0.739 \text{ (女性)} \end{aligned}$$

2. 血液および尿検体による臨床的パラメーターの測定

各患者において、血液および尿検体を採取して、一般的な臨床的パラメーターの測定を行った。

3. 認知機能の評価方法

認知機能の評価はミニメンタルステート検査 (Mini-Mental State Examination: MMSE) を用いて行った[6]。

4. 脳内 rSO₂ の測定方法

脳内 rSO₂ の測定は、NIRS の手法を用いた無侵襲混合血酸素飽和度監視システム INVOS 5100c (Covidien Jpan, Tokyo, Japan) を使用し、安静臥床後、前額部にソマセンサーを貼付して行った。貼付したセンサーには発光部位が二か所、受光部位が二か所あり、発光部位からは波長の違う 2 種類の近赤外光が放出される。波長の違う近赤外光に対応した受光部位それぞれで酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンのシグナルを測定し、その差異より脳内深部の酸化ヘモグロビン、還元ヘモグロビンのシグナルを抽出し、脳内 rSO₂ 値を得ることになる[15,16]。脳内 rSO₂ の測定の再現性に関しては既に報告がなされており[17-19]、その測定は貼付部位直下のおおよそ 20-30 mm の組織内の情報となることが知られている[20,21]。さらに測定においては、立位から臥位への体位変換が循環血液量変化に影響を与えること[22]を考慮して、少なくとも 10 分間の安静臥床の後にその測定を行った。

5. 統計学的検討

検査結果は mean \pm standard error で示した。2 群間の相関は Pearson's correlation coefficient and linear regression analysis を用いて評価を行った。2 群間の比較は Student's t-test for non-paired value を用いて評価を行った。脳内 rSO₂ に影響を与える臨床的パラメーターの解析においては、脳内 rSO₂ と有意な単相関を示すパラメーターを使用して多変量解析を行った。p < 0.05 をもって有意差ありと判定した。

4. 研究対象

本研究は以下の該当基準、除外基準に基づき、対象症例を選んだ。

該当基準

1. 当センター腎臓内科に通院中で、透析療法を必要としないCKD症例
2. 20歳以上

除外基準

1. うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、明らかな神経学的異常、常時低血圧症例（収縮期血圧 < 100 mmHg）を一つでも満たす症例

本研究には、透析療法を必要としていないCKD患者40例（男性26例、女性14例、平均年齢 61.0 ± 2.7 歳）の協力を得ることができ、CKD stage別の内訳は、stage G1 5例、G2 8例、G3a 6例、G3b 5例、G4 11例、G5 5例であった。原疾患は、慢性糸球体腎炎24例、腎硬化症8例、糖尿病2例、その他6例であった。また、HD施行中の33症例（男性26例、女性7例、平均年齢 65.6 ± 2.0 歳、HD期間 8.2 ± 1.3 年、原疾患：慢性糸球体腎炎9例、糖尿病14例、腎硬化症4例、その他6例）もHDグループとして脳内 rSO_2 の測定を行い、CKD患者との比較を行った。

5. 結果

CKD 患者における脳内 rSO_2 は HD 患者に比し、有意に高値を示した (CKD 患者, $63.8 \pm 1.5\%$; HD 患者, $44.9 \pm 2.2\%$; $p < 0.001$; 図 1)。

表 1 に患者背景とともに脳内 rSO_2 と臨床的パラメーターとの単回帰解析の結果を示す。脳内 rSO_2 は eGFR (図 2)、ヘモグロビン濃度、血清ナトリウムおよびアルブミン濃度と正相関を示し、年齢と負の相関をしめした。

脳内 rSO_2 と単回帰解析で有意な相関を示したパラメーターを用いて多変量解析を行った。その結果、CKD 患者の脳内 rSO_2 は、eGFR (standardized coefficient: 0.550)、血清アルブミン濃度 (standardized coefficient: 0.376)、血清ナトリウム濃度 (standardized coefficient: 0.219) とそれぞれ独立した有意な関連を示した。さらに、MMSE は脳内 rSO_2 と有意な正相関を示すことが明らかとなった ($r = 0.624$, $p < 0.001$)。

6. 考察

今回の検討は、透析療法を必要としないCKD患者における脳内酸素動態と臨床的パラメーターとの関連に注目して行われ、脳内 rSO₂ は eGFR、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度によって影響を受けることが明らかとなった。NIRS を用いた組織内 rSO₂ の測定は静脈系 (80%)、動脈系 (20-25%)、末梢循環系 (5%) を反映するとされている[23]。HD 患者の脳内 rSO₂ は健常人に比し有意に低値であり[12,13]、pH、HD 期間、血清アルブミン濃度、さらには糖尿病の存在の影響を受けることが報告されている[13]。

CKD 患者を対象とした脳内 rSO₂ に影響を与える臨床的因子の検討では、eGFR そのものが最も強い影響を与える因子であることがわかった。一般的に脳と腎臓においては、解剖学的また血行力学的形態は両臓器で非常に類似していることが知られている[2]。したがって、脳内 rSO₂ の低下に示される脳内微小循環障害と eGFR は、脳内および腎臓内の虚血に繋がる血管障害を含めて、共通の病因を有している可能性が考えられる。CKD 患者の血管障害に関しては、その早期の段階より大動脈の石灰化を来すことが腎不全ラットモデルでも示されており[24]、大動脈石灰化はCKDの結果であることのみならず、高度CKD患者では腎機能低下そのものの予測因子でもある[25]。さらに、HD患者においては、脳内 rSO₂ は大動脈石灰化の進行とともに、その値は有意に低下することも報告されている[26]。今回の検討では、血管障害や血管石灰化の検索を行っていないため、脳内 rSO₂ とCKD患者の血管障害との関連について直接的に言及することはできないが、脳内 rSO₂ の低下は腎機能低下に伴う石灰化を含めた脳内の血管障害と関連するのかもしれない。

血清アルブミンは血管内膠質浸透圧形成において重要な物質であり、血管内外の体液移動を調整する重要な役割を担っている。したがって、血清アルブミンは間質と血管内の体液移動を介して体内臓器内の微小循環の維持に必須なものとなっている[27]。現在まで、血清アルブミン濃度はCKD増悪そのもの[28]に加えて、CKD患者の予後[29]、さらには一般成人における認知機能の推移[30]に関与することが報告されている。さらに、Kidney Disease Quality of Lifeが作成した認知機能スケールによる評価によれば、認知機能はHD患者を含むCKD患者では血清アルブミン濃度と関連を有する可能性も指摘している[31]。また、HD

患者では、血清アルブミン濃度は脳内および下肢筋肉内酸素動態に関与することも報告されている[13,32]。CKD 患者では、血清アルブミン濃度が脳内 rSO₂ に有意な影響を与える、という今回の結果は従来報告に一致するものでもある[13]。

今回の検討では、血清ナトリウム濃度は 138 ± 1 mEq/L (127- 144 mEq/L)であったが、この範囲において脳内 rSO₂ と有意な正相関を示した。CKD の進行とともに、体液管理目的にロープおよびサイアザイド系利尿薬を使用する機会も増加し、このことが低ナトリウム血症に関与することも考えられる。慢性低ナトリウム血症はレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の刺激亢進、炎症性サイトカインや酸化ストレスの増加、さらには ATP 産生の減少、などのために、認知機能障害や認知症の発症に関与することが知られている[33,34]。さらにラットモデルでは、慢性低ナトリウム血症は脳内微小循環において、脳血流の低下に関与することも報告されている[35,35]。したがって、慢性低ナトリウム血症に伴う脳内微小循環障害により脳内 rSO₂ の低下がもたらされている可能性も考えられるため、CKD 患者では少なくとも低ナトリウム血症の状態は避けるべきものと考えられた。

一方、ヘモグロビン濃度は単回帰解析では脳内 rSO₂ と有意な正相関を認めたものの、多変量解析では有意な関連を認めることはなかった。ヘモグロビンは体内の末梢組織への酸素供給に重要な働きをすることより、脳内酸素動態に好影響を与えることが期待される。実際、CKD 患者では、ヘモグロビン濃度が低いことが認知機能障害の出現に関連すると報告されている[38]。しかしながら他方では、貧血そのものは CKD 患者での認知機能の良し悪し、もしくは低下に関与することはなく、さらに貧血管理が良くなされている HD 患者では、ヘモグロビン濃度と脳内酸素動態には関連を認めないことも報告されている[13]。このように、ヘモグロビン濃度と認知機能、脳内酸素動態を含めた脳機能との関係については未だに不明確であるため、さらなる検討が必要と考えられる。

さらに、今回の検討では、脳内 rSO₂ と認知機能評価スコアリングである MMSE との間に有意な正相関を認め、CKD 患者の認知機能は脳内 rSO₂ の低下とともに障害を呈することが明らかになった。CKD 患者に対する認知機能評価に有用性を示す機器が存在しない現在、MMSE など認知機能評価のためのスクリーニングと相同性を示す近赤外光を使用した脳内 rSO₂ 測定は、今後、CKD 患者の

認知機能の早期把握に際して重要な役割を担う可能性が考えられる。

今回の検討では幾つかの limitation がある。第一に、サンプルサイズが比較的に小さい検討である。二番目に、本研究は脳内 rSO₂ と eGFR を含めた血液生化学検査結果との関連を見ており、CKD の背景に存在する慢性糸球体腎炎、腎硬化症、さらには糖尿病などの原疾患の差異については検討がなされていない。さらに、今回の対象症例では、神経学的に異常を認めないことより、定期的な脳内血管の状態を把握しているわけではない。したがって、脳内血管の石灰化を含めた障害を評価することはできず、したがって、脳内酸素動態と脳内血管状態との関連については述べることができない。

結語として、CKD 症例における脳内 rSO₂ は eGFR、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度に影響を受けることが明らかとなった。さらに脳内 rSO₂ は認知機能を表す MMSE と有意な関連を示すことより、その測定は CKD 患者における認知機能評価方法として有用であると考えられた。

7. 文献

1. Kurella Tamura M, Eadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, 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.* 2008; 52: 227-234.
2. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnosis and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011; 79:14-22.
3. Holsinger T, Deveau J, Boustani M, Williams JW Jr. Does this patient have dementia? *JAMA.* 2007; 297: 2391-2404.
4. Tariq SH, Tnmosa N, Chibnall JT, Perry MH 3rd, Morley JE. Comparison of the Saint Louis University mental status examination and the mini-mental state examination for detecting dementia and mild neurocognitive disorder: a pilot study. *Am J Geriatr Pshychiatry.* 2006; 14: 900-910.
5. Nasreddine ZS, Pjillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005; 53: 695-699.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198.
7. Parnia S, Nasir A, Ahn A, Malik H, Yang J, Zhu J, et al. A feasibility study of cerebral oximetry during in-hospital mechanical and manual cardiopulmonary resuscitation. *Crit Care Med.* 2014; 42: 930-933.
8. Ono M, Arnaoutakis GJ, Fine DM, Brady K, Easley RB, Zheng Y, et al. Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med.* 2013; 41: 464-471.
9. McCusker K, Chalafant A, de Foe G, Gunaydin S, Vijay V. Influence of hematocrit and pump prime on cerebral oxygen saturation in on-pump coronary revascularization. *Perfusion.* 2006; 21: 149-155.

10. Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Amin-Hanjani S, Mantulin WW, Polzonetti CM, et al. Detection of cerebral ischemia in neurovascular surgery using quantitative frequency-domain near-infrared spectroscopy. *J Neurosurg.* 2007; 106: 283-290.
11. Prohovnik I, Post J, Uribarri J, Lee H, Sandu O, Langhoff E. Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007; 27: 1861-1869.
12. Hoshino T, Ookawara S, Miyazawa H, Ito K, Ueda Y, Kaku Y, et al. Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2014; 126: 57-61.
13. Ito K, Ookawara S, Ueda Y, Goto S, Miyazawa H, Yamada H, et al. Factors affecting cerebral oxygenation in hemodialysis patients: cerebral oxygenation associates with pH, hemodialysis duration, serum albumin concentration, and diabetes mellitus. *PLoS One.* 2015;10:e0117474.
14. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR: revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis.* 2009; 53: 982-992.
15. Tobias JD. Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices.* 2006; 3:235-243.
16. Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 2004; 29: 463-487.
17. Lemmers PMA, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008; 121:142-147.
18. Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, Greisen G. Tissue oximetry: a comparison of mean values of regional tissue saturation, reproducibility and dynamic range of four NIRS-instruments on the human forearm. *Biomed Opt Express.* 2011; 2: 3047-3057.
19. Schmitz J, Pichler G, Schwabegger B, Urlesberger B, Baik N, Binder C. Feasibility of long-term cerebral and peripheral regional tissue oxygen saturation measurements. *Physiol Meas.* 2014; 35: 1349-1355.

20. Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, Hokama M, Nakagawa F. Noninvasive cerebral optical spectroscopy: depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. *Neuro Res.* 1995; 17: 89-93.
21. Maslehaty H, Krause-Tilz U, Petridis AK, Barth H, Mehdorn HM. Continuous measurement of cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *ISRN Neurol.* 2012: 907187. doi: 10.5402/2012/907187
22. Ookawara S, Suzuki M, Yahagi T, Saitou M, Tabei K. Effect of postural change on blood volume in long-term hemodialysis patients. *Nephron.* 2001; 87:27-34.
23. Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology.* 2000; 93: 947-53.
24. Fang Y, Ginsberg C, Sugatani T, Monier-Faugere MC, Malluche H, Hruska KA. Early chronic kidney disease-mineral bone disorder stimulates vascular calcification. *Kidney Int.* 2014; 85: 142-150.
25. Li LC, Lee YT, Lee YW, Chou CA, Lee CT. Aortic calcification predicts the renal function progression in patients with stage 3 to 5 chronic kidney disease. *Biomed Res Int.* 2015:131263.doi:10.1155/2015/131263.
26. Ito K, Ookawara S, Okochi T, Ueda Y, Kofuji M, Hayasaka H, et al. Deterioration of cerebral oxygenation by aortic arch calcification progression in patients undergoing hemodialysis: a cross-sectional study. *Biomed Res Int.* 2017:2852514.doi:10.1155/2017/2852514.
27. Ookawara S, Sato H, Takeda H, Tabei K. Methods for approximating colloid osmotic pressure in long-term hemodialysis patients. *Ther Apher Dial.* 2014; 18:202-207.
28. Kikuchi K, Kanda E, Mandai S, Akazawa M, Iimori S, Oi K, et al. Combination of low body mass index and serum albumin level is associated with chronic kidney disease progression: the chronic kidney disease-research of outcomes in treatment and epidemiology (CKD-ROUTE) study. *Clin Exp Nephrol.* 2017; 21:55-62.

29. Fan H, Yang J, Liu L, Qiao Y, Wang M, Qiu L, et al. Effect of serum albumin on the prognosis of elderly patients with stage 3-4 chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2017; 49:859-865.
30. Murayama H, Shinkai S, Nishi M, Taniguchi Y, Amano H, Seino S, et al. Albumin, hemoglobin, and the trajectory of cognitive function in community-dwelling older Japanese: a 13-year longitudinal study. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017; 4:93-99.
31. Kurella M, Luan J, Yaffe K, Chertow GM. Validation of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) cognitive function subscale. *Kidney Int*. 2004; 66: 2361-2367.
32. Miyazawa H, Ookawara S, Ito K, Yanai K, Ishii H, Kitano T, et al. Factors associating with oxygenation of lower-limb muscle in hemodialysis patients. *World J Nephrol*. 2016; 6:524-530.
33. Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med*. 2006; 119:71e1-8.
34. Chung MC, Yu M, Shu KH, Wu MJ, Chang CH, Muo CH, et al. Hyponatremia and increased risk of dementia: a population-based retrospective cohort study. *PLoS ONE*. 2017; 12(6):e0178977. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0178977>
35. Kozniowska E, Roberts TP, Vexler ZS, Oseka M, Kucharczyk J, Arieff AI. Hormonal dependence of the effects of metabolic encephalopathy on cerebral perfusion and oxygen utilization in the rat. *Circ Res*. 1995; 76:551-558.
36. Kozniowska E, Radomska L. Suppression of basal NO- and prostacyclin-dependent tone in cerebral microcirculation during chronic hyponatremia in female rats. *Med Sci Monit*. 2001; 7:641-645.
37. Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kaner SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRICK) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6:248-256.
38. Kurella Tamura M, Vittinghoff E, Yang J, Go AS, Seliger SL, Kusek JW, et al. Anemia and risk for cognitive decline in chronic kidney disease. *BMC Nephrol*. 2016; 17: 13. doi: 10.1186/s12882-016-0226-6.

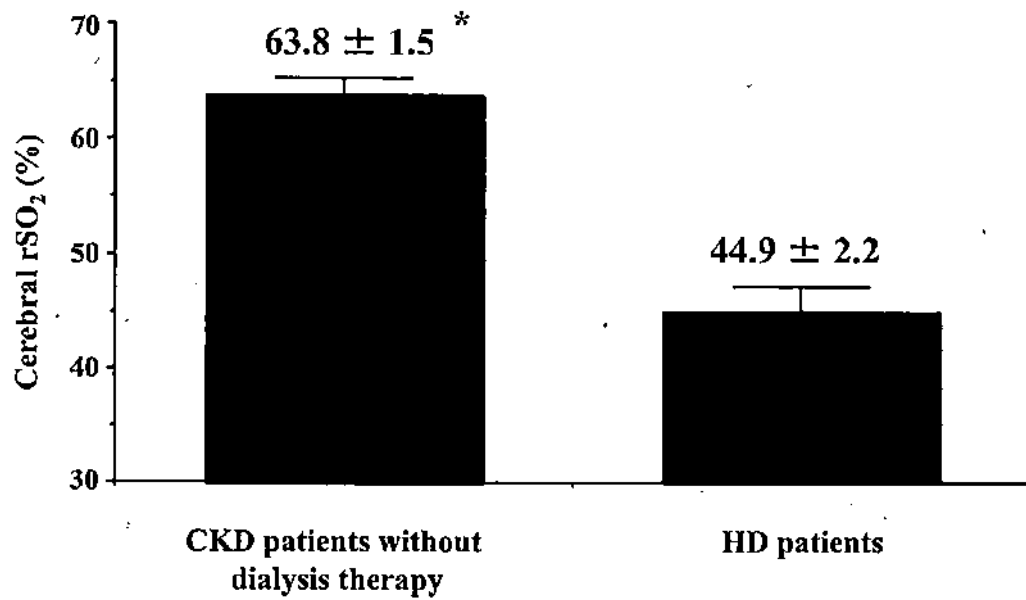
	mean \pm SE	Simple linear regression	
vs. cerebral rSO ₂ values		r	p value
Number of patients (men/women)	40 (26/14)		
Cerebral rSO ₂ (%)	63.8 \pm 1.5		
Age (ycars)	61.0 \pm 2.7	-0.466	0.002
CKD stages G1/2/3a/3b/4/5	5/8/6/5/11/5		
Disease			
Chronic glomerulonephritis	24		
Nephrosclerosis	8		
Diabetes mellitus	2		
Others	6		
Body height (cm)	161 \pm 1	0.123	0.449
Body weight (kg)	56.4 \pm 2.3	0.218	0.175
Systolic blood pressure (mmHg)	136 \pm 3	-0.212	0.187
Diastolic blood pressure (mmHg)	78 \pm 2	0.211	0.190
Heart rate (/min)	75 \pm 2	-0.270	0.091
Sat O ₂ (%)	97.3 \pm 0.2	0.069	0.670
Laboratory findings			
Hb (g/dL)	12.0 \pm 0.4	0.524	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73m ²)	46.6 \pm 4.9	0.696	< 0.001
Na (mEq/L)	138 \pm 1	0.479	0.002
K (mEq/L)	4.1 \pm 0.1	-0.131	0.422
Cl (mEq/L)	103 \pm 1	0.370	0.019
Ca (mg/dL)	9.2 \pm 0.1	-0.274	0.087
P (mg/dL)	3.7 \pm 0.1	-0.187	0.247
Total protein (g/dL)	6.7 \pm 0.2	0.236	0.142
Serum albumin (g/dL)	3.6 \pm 0.2	0.588	< 0.001
C-reactive protein (mg/dL)	0.7 \pm 0.2	-0.247	0.124
Urinary protein excretion (g/g-Cr)	2.2 \pm 0.7	-0.069	0.671
Medication, n (%)			
Renin-angiotensin system blocker	16 (40.0)		
Calcium channel blocker	19 (47.5)		
Beta blocker	5 (12.5)		
Diuretics (loop and/or thiazide)	12 (30.0)		

Vitamin D analog	5 (12.5)	
Statin	8 (20.0)	
Antiplatelet agents	7 (17.5)	
Erythropoiesis-stimulating agent	5 (12.5)	

表 1 : 患者背景と脳内 rSO₂ と臨床的パラメーターとの単回帰解析

Variables	Coefficient	Standardized coefficient	p
eGFR	0.174	0.550	< 0.001
Serum albumin concentration	3.735	0.376	0.005
Serum sodium concentration	0.528	0.219	0.040
Hb concentration	-0.169	-0.042	0.762
Age	-0.004	-0.008	0.954

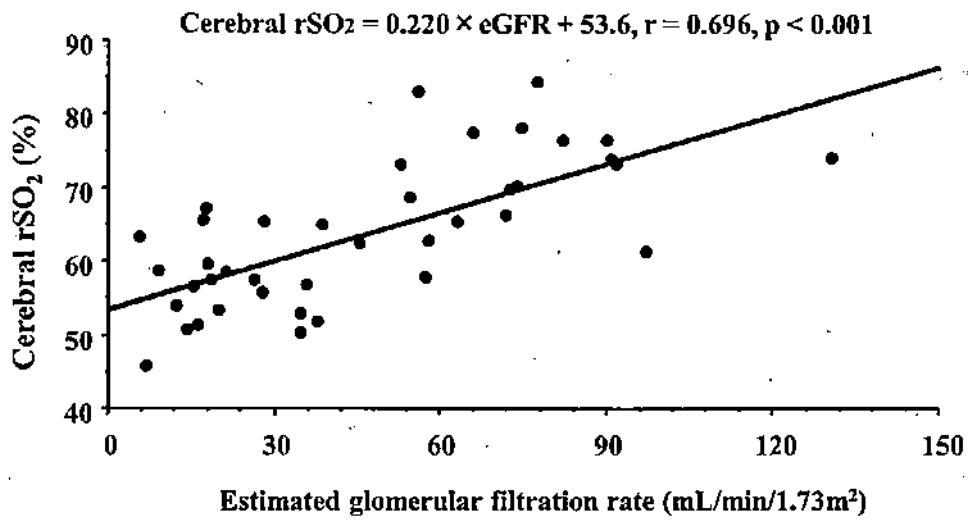
表 2 : CKD 患者における脳内 rSO₂ に影響を与える因子 : 多変量解析の結果



Miyuzawa H, et al. Fig 1.

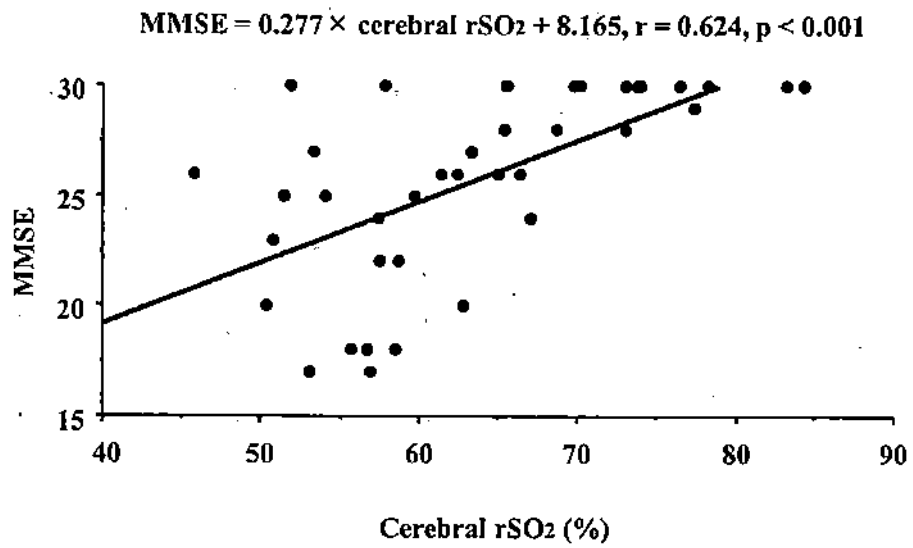
図 1 : 透析療法を行っていない CKD 患者と血液透析患者の脳内 rSO₂ の比較

* p < 0.001 vs. HD 患者



Miyazawa H, et al. Fig 2.

図 2 : CKD 患者における脳内 rSO₂ と eGFR の関連



Miyazawa H, et al. Fig 3.

図3 : CKD 患者における MMSE と脳内 rSO₂ の関連について

9. その他

現在、本研究は英語での論文がなされており、専門誌での review が現在、進行中であります。以下に Title page を記載致します。

Association of cerebral oxygenation with estimated glomerular filtration rate and cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis therapy

Haruhisa Miyazawa, Susumu Ookawara*, Kiyonori Ito, Yuichiro Ueda, Katsunori Yanai, Hiroki Ishii, Yuko Mutsuyoshi, Taisuke Kitano, Mitsutoshi Shindo, Akinori Aomatsu, Keiji Hirai, Tarō Hoshino, Yoshiyuki Morishita

Division of Nephrology, First Department of Integrated Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan

*Corresponding Author:

E-mail: su-ooka@hb.tp1.jp (SO)

Short Title: Cerebral oxygenation, estimated glomerular filtration rate, and cognition