

表題：血液透析中赤血球輸血の脳・肝臓内酸素化への影響に関する
臨床学的検討

論文の区分：論文博士

著者名：湊 さおり

所属：自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科

担当指導教員氏名：森下 義幸

(自治医科大学大学院医学研究科 地域医療学系 専攻 内科系総合医学 教授)

令和4年8月15日申請の学位論文

目次

1. 緒言

2. 方法

- (1) 対象患者
- (2) 倫理的承認
- (3) 臨床的背景と臨床的検査結果の収集方法
- (4) HD 前後における臓器内酸素動態観察
- (5) HD 中の輸血前と HD 終了後における臨床パラメーターの変化
- (6) 統計学的解析

3. 結果

4. 考察

5. 結論

6. 引用文献

1. 緒言

血液透析療法（Hemodialysis : HD）において、赤血球造血刺激因子製剤は HD 患者のヘモグロビン（hemoglobin : Hb）値を改善し、赤血球輸血の必要性を減少させている^{1, 2)}。しかしながら、HD 患者はしばしば重度の貧血を合併するため、速やかに Hb 値を改善する目的で赤血球輸血（輸血）を行うことがあり、その Hb 上昇は臓器虚血を改善させると考えられる。近年、臓器虚血の評価法として、近赤外分光法（Near InfraRed Spectroscopy : NIRS）を用いて測定される局所酸素飽和度（regional Saturation of Oxygen : rSO₂）が有用とされ、実臨床現場でも活用されている³⁻⁶⁾。

HD 患者においても NIRS で測定した脳内 rSO₂ は健常人に比べて低く、認知機能と関連することが報告されている^{7,8)}。また脳内 rSO₂ は HD 中の輸血による Hb 上昇とともに有意に増加すること⁹⁾、また、輸血関連急性腸炎の新生児では、輸血中の腹腔内 rSO₂ が脳内 rSO₂ よりも大きな変動を示すことが報告されている¹⁰⁾。これらの結果から、輸血は脳内の酸素動態だけでなく、肝臓を含む腹腔内臓器全般における酸素動態にも影響を及ぼすことが示唆される。さらに、HD 中の除水は腹腔内循環動態の悪化をもたらし、腹腔内循環血液量の減少、さらには HD 後半の血圧低下にも関与する可能性が指摘されている^{11,12)}。しかしながら現在まで、HD 中の輸血が脳内および腹腔内循環動態変化を反映する肝臓内酸素動態にどのような変化をもたらすのかについての検討はなされていない。本研究では、(i) HD 中の輸血前後の脳内および肝臓内 rSO₂ 変化を観察し、その相違の有無につき検討すること、(ii) HD 中の輸血による脳内および肝臓内 rSO₂ 変化のそれぞれに影響を与える臨床的因子を明らかにすることを目的とした。

2. 方法

(1) 対象患者

自治医科大学附属さいたま医療センター入院中の HD 患者で輸血を要する重度貧血を合併する患者のうち、以下の基準を満たした患者を対象とした。

(i) 間欠的 HD で管理されている末期腎不全、(ii) 消化管出血を含む出血性疾患、手術関連貧血、ならびに腎性貧血に起因する輸血を要する重症貧血、(iii) 医師の判断により重症貧血改善を目的に HD 中に輸血を行った患者、これらの条件を満たした患者を対象とした。

本研究の除外基準は、(i) うっ血性心不全や明らかな神経障害を含む主要疾患の併存、または脳血管障害の既往、(ii) 超音波検査による右肋間部の皮膚から肝臓表面までの組織厚が 20mm 以上の患者、とした。43 人の患者が参加基準を満たし本研究に登録された。そのうち、5 名の患者はデータ欠損のため解析から除外された。最終的に本研究で解析したのは、計 38 名（男性 27 名、女性 11 名、

平均年齢 70.2 ± 1.6 歳、平均 HD 期間 2.9 ± 0.9 年、表 1) であった。各患者は HD を週 2 または 3 回、1 回 HD 時間は 3~4 時間であった。慢性腎不全の原因疾患は、2 型糖尿病(12 名)、腎硬化症(10 名)、慢性糸球体腎炎(7 名)、その他(9 名)であった。重症貧血の原因は、消化管出血(12 名)、腎性貧血(12 名)、炎症性貧血(7 名)、手術関連貧血(3 名)、その他の出血性疾患(4 名)であった。特に腎性貧血症例では 12 例中、11 例が HD 開始 3 か月以内の HD 導入期であった。また、11 例で erythropoiesis-stimulating agent を使用 (erythropoietin 換算量: 8500 ± 866 IU/week) していたにもかかわらず、腎性貧血症例の Hb 値は 6.9 ± 0.2 g/dL であり、主治医の判断で HD 中に輸血を行った。輸血は 200 mL/h の速度で実施し、1 回あたりの輸血量は 376 ± 22 mL であった。すべての患者のバスキュラーアクセスは自己血管内シャントであった。

(2) 倫理的承認

すべての参加者から、書面で参加同意書に署名を得た。本研究は、自治医科大学附属さいたま医療センター理事会の施設審査(RIN15-104)により承認され、ヘルシンキ宣言(2004 年)規定にも準拠して実施された。

(3) 臨床的背景と臨床的検査結果の収集方法

臨床的背景および検査結果の収集は各患者カルテ記録から収集を行った。HD の原因疾患とその併存疾患、循環器系疾患の既往、さらには貧血の原因もカルテ記録から確認した。HD 前後において、仰臥位の状態で血圧および心拍数を測定した。また、輸血前と HD 後それぞれにおいて、血液検体を HD 回路動脈側から採取し、各種検査の測定に用いた。

(4) HD 前後における臓器内酸素動態観察

脳内および肝臓内 rSO_2 は INVOS 5100c (Covidien Japan, Tokyo, Japan) を用いて測定した。本器機は 2 つの波長(735nm と 810nm)の近赤外線を透過する発光ダイオードと光検出器である 2 つのシリコンフォトダイオードを用いて、酸化 Hb と還元 Hb を測定し全 Hb(酸化 Hb+還元 Hb)信号強度に対する酸化 Hb の比率を数値として示す^{13,14)}。本器機による rSO_2 測定の高い再現性についてはすでに報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。測定センサーにおいて、光源から 30 mm にある受光部は表面組織、すなわち浅部組織の酸素動態を評価し、40 mm にある受光部は深部組織までの酸素動態を評価することになる。深部組織のデータから浅部組織を差し引くことにより、深部組織のみの rSO_2 を抽出することが可能となり、その到達深度は体表面から 20-30 mm とされている^{18,19)}。これらの測定は 6 秒間隔で行われ、5 分間の平均 rSO_2 を単一の rSO_2 値として評価した。HD 中、輸血の開始

時および HD 終了時に、rSO₂ 測定のためセンサーを患者の前額部と肝臓直上の右肋間部に貼付した。この貼付前に腹部超音波検査にて、体表面から肝臓表面までの距離を測定し、右季肋部のセンサー貼付部位を決定した。

(5) HD 中の輸血前と HD 終了後における臨床パラメーターの変化

輸血による脳内および肝臓内 rSO₂ 変化に対する臨床パラメーターの影響を評価するために、HD 前後または HD 中の輸血前と HD 終了時の各臨床パラメーターの変化を算出した (表 2)。Hb 濃度比は輸血前 Hb 濃度と HD 終了時 Hb 濃度の比として算出した。輸血量に関しては、患者間体重の相違を補正するために、ドライウェイト (dry weight : DW) で補正した輸血量 (輸血量/DW) を算出した。さらに、血管内膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure : COP) は全身組織の微小循環を維持するために重要な役割を果たすとともに、HD 中の限外濾過により循環血漿量減少に対応して総蛋白およびアルブミン濃度上昇に伴い増加する²⁰⁾。脳内および肝臓内 rSO₂ 変化に対する COP の影響を検討するために、輸血前および HD 終了時 COP は以下の式を使用して計算した²⁰⁾。

$$\text{COP(mmHg)} = -7.91 + 5.64 \times \text{血清 Alb(g/dL)} + 3.00 \times [\text{TP(g/dL)} - \text{血清 Alb(g/dL)}]$$

略語 : Alb, 血清アルブミン濃度; TP, 総蛋白濃度.

(6) 統計学的解析

データは平均±標準誤差として表した。HD 中の輸血前と HD 終了時での Hb 濃度変化、Hb 比、輸血量/DW、Hb 比/Alb 比、および Hb 比/COP 比は正規分布をとらなかったため、これらの変数は自然対数 (natural log: Ln) を用いて変換した。輸血前と HD 終了時の脳内および肝臓内 rSO₂ はそれぞれ対応のある t 検定を用いて比較した。輸血により脳内および肝臓内 rSO₂ 変化に影響を与える臨床的因子を線形単回帰分析により解析した。さらに、線形単回帰分析において脳内および肝臓内 rSO₂ 値と有意な相関を示した項目を用いて多変量解析を行った。すべての分析は IBM SPSS 統計ソフト (バージョン 19.0、IBM、Armonk、NY、USA) を用いて行った。p < 0.05 を統計学的有意差ありとした。

3. 結果

HD 前後の比較では、HD 終了時 (輸血後) に体重は有意に低下し、収縮期および拡張期血圧はそれぞれ有意に上昇を認めた。さらに Hb 濃度、血清ナトリウム濃度、および COP の有意な増加を認めた (表 2)。HD 終了時 (輸血後) の脳内および肝臓内 rSO₂ 値は HD 前 (輸血前) と比較して有意に増加した (脳内 rSO₂:

43.8 ± 1.5 % vs. 48.0 ± 1.4 %, p <0.001, 肝臓内 rSO₂: 46.7 ± 1.7 % vs. 55.4 ± 2.0 %, p <0.001、図 1)。さらに、HD 前（輸血前）には脳内と肝臓内 rSO₂ 間に有意な差異を認めなかったが、HD 終了時（輸血後）では肝臓内 rSO₂ は脳内 rSO₂ に比し有意に高値を示した (p = 0.004、図 1)。

表 1. 患者背景

患者数(人)	38
女性/男性(人)	11/27
年齢(歳)	70.2 ± 1.6
HD 期間(年)	2.9 ± 0.9
HD 時間(時間)	3.6 ± 0.1
慢性腎不全の原疾患	糖尿病： 12 人 腎硬化症： 10 人 慢性糸球体腎炎： 7 人 その他： 9 人
合併症： 心血管疾患(人,%)	16(42.1)
貧血の原因	消化管出血： 12 人(31.6%) 腎性貧血： 12 人(31.6%) 炎症性貧血： 7 人(18.4%) 手術関連貧血： 3 人(7.9%) その他血液疾患： 4 人(10.5%)
輸血量(mL)	376 ± 22
DW 補正後輸血量(mL/kg-DW)	6.8 ± 0.4
除水量(mL/回)	1158 ± 136
除水速度(mL/h)	320 ± 37
内服薬	RAS： 10 人(26.3%) Ca 拮抗薬： 18 人(47.4%) β 遮断薬： 19 人(50.0%) VitD 製剤： 10 人(26.3%) スタチン： 12 人(31.6%) 抗血小板薬： 19 人(50.0%) ESA： 30 人(78.9%) HD 中の昇圧剤使用： 6 人(15.8%)

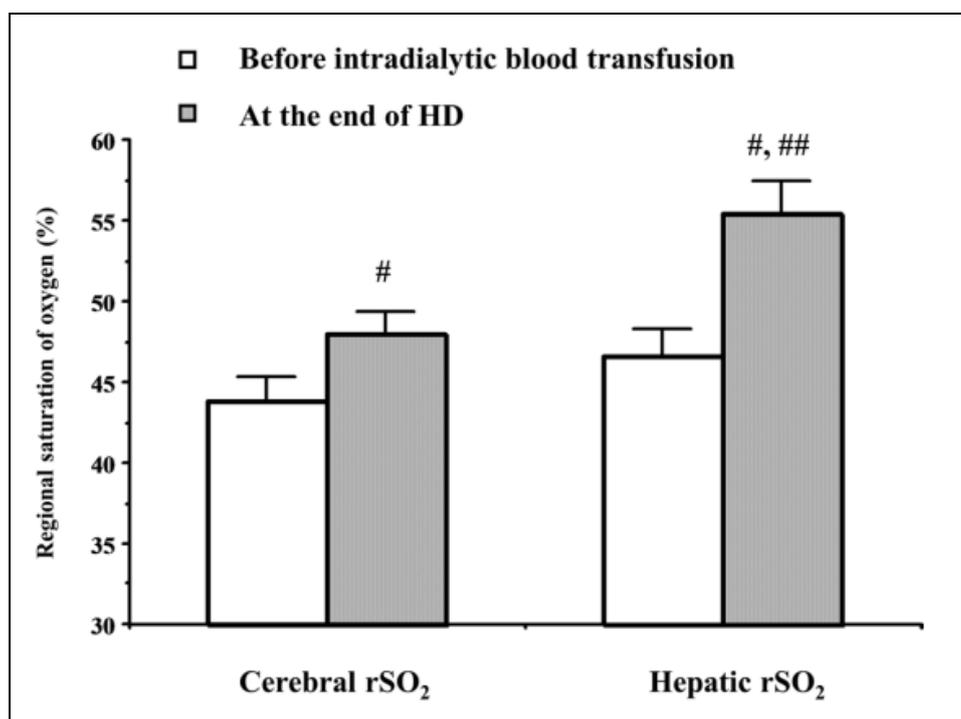
略語 : DW, dry weight; ESA, erythropoiesis-stimulating agent; HD, hemodialysis; RAS, renin-angiotensin system.

表 2. HD の輸血前後における血行動態および血液検査所見パラメーターの変化

血行動態パラメーター	HD 前 (輸血前)	HD 後 (輸血後)	p 値
体重 (kg)	58.5 ± 1.8	57.3 ± 1.8	<0.001
収縮期血圧 (mmHg)	132 ± 4	150 ± 4	0.001
拡張期血圧 (mmHg)	69 ± 2	76 ± 2	0.005
心拍数 (/分)	81 ± 2	82 ± 2	0.758
血液検査データ	輸血前	HD 後	p 値
Hb (g/dL)	7.1 ± 0.1	9.0 ± 0.2	<0.001
Alb (d/dL)	2.6 ± 0.1	2.7 ± 0.1	0.129
Na (mEq/L)	136.2 ± 0.6	137.7 ± 0.4	0.036
COP (mmHg)	15.2 ± 0.4	16.7 ± 0.5	0.026

略語 : Alb, albumin; COP, colloid osmotic pressure; HD, hemodialysis; Hb, hemoglobin; Na, sodium.

図 1. HD 中の輸血前と HD 終了時における脳と肝臓の rSO₂ 値の比較



略語：HD, hemodialysis, rSO₂, regional saturation of oxygen;

: p < 0.001 vs 輸血前, ## : p = 0.004 vs HD 終了時脳内 rSO₂ 値

次に、HD 前（輸血前）と HD 終了時（輸血後）における脳内および肝臓内 rSO₂ 変化に関連する臨床的因子を明らかにするために、HD 前後（輸血前後）の循環動態変化、Hb 濃度、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度、および COP の変化量を用いて、それぞれにおいて線形単回帰分析を行った。その結果、表 3 に示すように、脳内 rSO₂ 変化量は DW 補正した輸血量（Ln-DW 補正後輸血量）および輸血前・HD 後（輸血後）の Hb 濃度比（Ln-Hb 比）と有意な正の相関を示した。多変量解析では、脳内 rSO₂ 変化量は Ln-Hb 比とのみ有意な関連を示した（標準化係数：0.367、p = 0.023、表 4）。一方、肝臓内 rSO₂ 変化量は、線形単回帰分析で Ln-DW 補正後輸血量と Hb 比を COP 比で除した値（Ln-Hb 比/COP 比）と有意な正の相関を示し（表 5）、多変量解析では Ln-Hb 比/COP 比（標準化係数：0.378; p = 0.019、表 6）と有意な正の関連を示した。

表 3. HD 中輸血を実施した HD 患者における脳内 rSO₂ 値変化量と関連する臨床的因子の解析（単回帰分析）

	平均 ± SE	単回帰分析の結果	
		相関係数	p 値
臨床所見			
収縮期血圧変化(mmHg)	19 ± 3	0.067	0.691
拡張期血圧変化(mmHg)	9 ± 2	0.085	0.610
Ln-Hb 変化	0.57 ± 0.08	0.317	0.052
Ln-Hb 比	0.24 ± 0.02	0.367	0.023*
Ln-DW 補正後輸血量	1.84 ± 0.06	0.340	0.038*
血清 Alb 変化(g/dL)	0.17 ± 0.03	0.166	0.320
血清 Alb 比	1.07 ± 0.08	0.178	0.285
Ln-Hb 比/Alb 比	0.18 ± 0.10	0.294	0.073
血清 Na 変化(mEq/L)	1.45 ± 0.35	-0.133	0.426
COP 変化(mmHg)	1.47 ± 0.26	0.054	0.747
COP 比	1.10 ± 0.02	0.085	0.611
Ln-Hb 比/COP 比	0.15 ± 0.02	0.310	0.058

略語：Alb, albumin; COP, colloid osmotic pressure; DW, dry weight; Hb, hemoglobin; Ln, natural logarithm; Na, sodium; rSO₂, regional saturation of oxygen; SE, standard error.

*統計学的有意差あり

表 4. HD 中輸血を実施した HD 患者における脳内 rSO₂ 値変化量と関連する臨床的因子の解析（多変量回帰分析）

	標準化係数	p 値
Ln-Hb 比	0.367	0.023*
Ln-DW 補正後輸血量	0.167	0.438

略語：DW, dry weight; Hb, hemoglobin; Ln, natural logarithm; rSO₂, regional saturation of oxygen.

*統計学的有意差あり

表 5. HD 中輸血を実施した HD 患者における肝臓内 rSO₂ 値変化量と関連する臨床的因子の解析（単変量回帰分析）

	平均 ± SE	単回帰分析の結果	
		相関係数	p 値
臨床所見			
収縮期血圧変化(mmHg)	19 ± 3	0.153	0.361
拡張期血圧変化(mmHg)	9 ± 2	0.129	0.441
Ln-Hb 変化	0.57 ± 0.08	0.151	0.366
Ln-Hb 比	0.24 ± 0.02	0.194	0.242
Ln-DW 補正後輸血量	1.84 ± 0.06	0.325	0.046*
血清 Alb 変化(g/dL)	0.17 ± 0.03	-0.102	0.541
血清 Alb 比	1.07 ± 0.08	-0.118	0.480
Ln-Hb 比/Alb 比	0.18 ± 0.10	0.316	0.053
血清 Na 変化(mEq/L)	1.45 ± 0.35	0.174	0.296
COP 変化(mmHg)	1.47 ± 0.26	-0.173	0.299
COP 比	1.10 ± 0.02	-0.171	0.304

Ln-Hb 比/COP 比	0.15 ± 0.02	0.378	0.019*
---------------	-------------	-------	--------

略語：Alb, albumin; COP, colloid osmotic pressure; DW, dry weight; Hb, hemoglobin; Ln, natural logarithm; Na, sodium; rSO₂, regional saturation of oxygen; SE, standard error.

*統計学的有意差あり

表 6. 表 5. HD 中輸血を実施した HD 患者における肝臓内 rSO₂ 値変化量と関連する臨床的因子の解析（多変量回帰分析）

	標準化係数	p 値
Ln-DW 補正後輸血量	0.186	0.298
Ln-Hb 比/COP 比	0.378	0.019*

略語：COP, colloid osmotic pressure; DW, dry weight; Hb, hemoglobin; Ln, natural logarithm; rSO₂, regional saturation of oxygen.

*統計学的有意差あり

4. 考察

本研究では、重症貧血を伴う HD 患者に対する輸血により、脳内および肝臓内 rSO₂ は改善することが確認された。さらに HD 前（輸血前）には肝臓内 rSO₂ と脳内 rSO₂ に有意差を認めなかったが、HD 終了時（輸血後）では肝臓内 rSO₂ は脳内 rSO₂ に比較し有意に高値を示した。さらに輸血による脳内 rSO₂ 変化量は輸血前後による Hb 濃度変化と正の関連を示す一方で、肝臓内 rSO₂ 変化は輸血前後による Hb 濃度変化を COP 変化で除した値と正の関連を示した。

本研究で確認できた輸血による脳内 rSO₂ の改善は過去の報告と一致していた^{9,21,22}。HD 非施行例での検討では、脳内酸素動態の変化は体重補正後輸血量と輸血後のヘマトクリット値上昇と関連する²³。本研究では、輸血前後の Hb 濃度変化（Hb 比）が脳内 rSO₂ 変化と正の関連を示すことが明らかとなったが、DW 補正後輸血量は有意な関連を示さなかった。この機序として、HD 患者では輸血に伴う Hb 濃度の上昇に加えて、HD 中の除水による Hb 濃度上昇もさらに加わるため、DW 補正後輸血量が輸血前後の脳内 rSO₂ 上昇に関連する、という単純な関係にならなかったと推測された。HD 症例の脳内 rSO₂ に関して、近年、幾つかの報告がなされている。HD 症例の脳内 rSO₂ は平均血圧、血清アルブミン濃度、および Hb 濃度と正の関連を、HD 期間、pH、および糖尿病の存在と負の関

連を示すことが報告され²⁴⁾、さらに認知機能と正の関連を有することも報告された²⁵⁾。したがって、重症貧血に伴う Hb 濃度の低下は脳内酸素動態の悪化を介した認知機能低下につながる可能性も考えられる。本研究で確認された HD 中の輸血による Hb 濃度の上昇と脳内 rSO₂ 変化との正の関連は貧血に伴う認知機能障害の軽減につながる可能性を想起させる結果であり、有益な臨床的意義を含蓄すると考えられる。

肝臓は肝動脈系および門脈系の2つの血液供給路を有する特殊な臓器であり、その血行動態は肝動脈系および門脈系それぞれがそれぞれの血流低下を補う、いわゆる hepatic-arterial buffer response と呼ばれる auto-regulation により維持されており²⁶⁾、このような肝臓内循環動態の調節機構により肝臓内酸素動態も安定して維持されることになる。近年、HD 患者における肝臓内酸素代謝の指標としての肝臓内 rSO₂ の測定意義につき、幾つかの報告がなされている。Hb 濃度が維持されている安定維持 HD 症例では肝臓内 rSO₂ は脳内 rSO₂ よりも高値を示し、血圧が安定している場合、除水を伴う HD でも比較的安定・維持されること²⁷⁾ が報告されている。一方、透析低血圧症例では、その透析低血圧発症に先立って肝臓内 rSO₂ の低下を示す症例も報告されており²⁸⁾、HD 症例においては除水による持続的な負の影響を受ける腹腔内血行動態および全身の循環動態を反映する指標として注目を集めている。さらに、HD 前肝臓内 rSO₂ は肝機能評価に使用されるトランスアミナーゼとの関連を示さず、Body Mass Index、Hb 濃度、平均血圧、血清アルブミン濃度、および COP と有意な正の関連を、心血管疾患の既往と負の関連を示すことが報告されている²⁹⁾。このような報告より、HD 症例の肝臓内 rSO₂ は腹腔内循環動態や全身血圧を含めた複数の因子の影響を受けるものと考えられる。今回の検討では重度の貧血存在下で、輸血前の脳内および肝臓内 rSO₂ には有意な差異を認めなかった。この理由として、重度の貧血という臓器内酸素供給低下を来す状態では体内への酸素供給は均一に行われるのではなく、生体内で最も重要な臓器である脳組織への酸素供給・維持を優先する一方で、肝臓を含めた腹腔内臓器の酸素動態は代償的に低下するためと推測された^{30,31)}。また輸血後の Hb 濃度上昇に伴う酸素運搬能力の改善により、重度の貧血状態で代償的に低下していた肝臓内循環動態が優先して改善されることが脳内酸素動態に比し肝臓内酸素動態が大きく改善することの理由と考えられた。

本研究では肝臓内 rSO₂ 変化は輸血前後での Ln-Hb 比/COP 比と有意な関連を示すことから、肝臓内 rSO₂ は2つの異なる因子に影響を受けている可能性が考えられた。第一に、Hb 濃度上昇による正の影響 (Hb 比) である。Hb 濃度上昇による酸素運搬能力の改善により、脳内酸素動態への影響と同様に肝臓内酸素動態へも正に作用する可能性がある。第二に、COP の増加による負の影響 (COP

比)である。一般的に、HD中の限外濾過に関連する大循環の循環動態変化は血液量モニターによるHbシグナル強度の変化を観察し、その変化を相対的循環血液量変化に変換することで評価される³²⁾。しかし、本研究ではHD中の輸血によりHb濃度が上昇するために、Hb濃度上昇は相対的循環血液量変化を反映しない。一方で、HD中の除水による循環血漿量減少に対応する総蛋白およびアルブミン濃度上昇はCOPの増加につながることになる²⁰⁾。本研究では除水による肝臓内酸素動態変化への影響を循環血漿量変化を反映するCOPを使用して評価した。その結果、除水に伴うCOP比の上昇は肝臓内酸素動態の悪化と関連している可能性が示唆された。HD症例の重度貧血症例中、特に出血性疾患に伴う貧血症例や手術関連貧血症例では循環血液量喪失による血管内体液量減少を伴う場合も少なくない。そのような症例において、HD中の輸血による臓器内酸素動態の改善効果を最大限に得るためには、確実なHb値の上昇に加えて、さらなる血管内体液量減少とCOP上昇を抑制するために、可能な限り緩徐な除水にとどめる、などの臨床的対応が望ましいことを本研究の結果は意味すると考えている。

本研究のリミテーションとして以下の三点が挙げられる。第一に、サンプルサイズが比較的小さいことである。第二に、Hb濃度が維持されている状態から重度の貧血状態に移行した場合の脳内および肝臓内酸素動態変化に関しては観察することができていない。第三に、本研究ではHD中の脳内および肝臓内血流の直接的な測定を行っていない。臓器内血流量測定として、経頭蓋骨超音波ドプラー検査による脳内血流量測定や経皮的超音波ドプラー検査による肝臓内血流量測定は非侵襲的に施行が可能である。輸血による臓器内酸素動態変化と臓器内血流量変化との関連を明らかにするために、今後このような方法を用いた検討が必要と考えている。これらの課題を明らかにするためにHD中の輸血による体内各臓器内酸素動態変化と臓器内血流を含む臨床パラメーターの変化との関連の確認のためにはさらなる研究が必要であると考えられた。

5. 結論

輸血を要する重度貧血を伴うHD患者において、HD中の輸血により脳内および肝臓内rSO₂は改善を示し、肝臓内rSO₂は脳内rSO₂に比し有意に高値を示した。さらに、脳内酸素動態変化には輸血によるHb増加のみが関与するが、肝臓内酸素動態変化には輸血によるHb増加(正の変化)と除水によるCOP増加(負の変化)が関与する。

6. 引用文献

- 1) Mix TC, Brenner RM, Cooper ME, de Zeeuw D, Ivanovich P, Levey AS, McGill JB, McMurray JJ, Patrey PS, Parving HH, Pereira BJ, Remuzzi G, Singh AK, Solomon SD, Stehman-Breen C, Toto RD, Pfefer MA. Rationale-trial to reduce cardiovascular events with aranesp therapy (TREAT): evolving the management of cardiovascular risk in patients with chronic kidney disease. *Am Heart J.* 2005;149:408–13.
- 2) Lawler EV, Bradbury BD, Fonda JR, Gaziano JM, Gagnon DR. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:667–72.
- 3) Murkin MJ, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iqlesias I, Cleland A, Schaefer B, Irwin B, Fox S. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg.* 2007;104:51–8.
- 4) Calderon-Arnulphi M, Alaraj A, Amin-Hanjani S, Mantulin WW, Polzonetti CM, Gratton E, Charbel FT. Detection of cerebral ischemia in neurovascular surgery using quantitative frequency-domain near-infrared spectroscopy. *J Neurosurg.* 2007;106:283–90.
- 5) Nishiyama K, Ito N, Orita T, Hayashida K, Arimoto H, Beppu S, Abe M, Unoki T, Murai A, Hatada T, Yamada N, Mizobuchi M, Himeno H, Okuchi K, Yasuda H, Mochizuki T, Shiga K, Kikuchi M, Tsujimura Y, Hatanaka T, Nagao K. J-POP registry investigators. Regional cerebral oxygen saturation monitoring for predicting interventional outcomes in patients following out-of hospital cardiac arrest of presumed cardiac cause: a prospective, observational, multicentre study. *Resuscitation.* 2015;96:135–41.
- 6) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, Goto S, Miyazawa H, Yamada H, Kitano T, Shindo M, Kaku Y, Hirai K, Yoshida M, Hoshino T, Nabata A, Mori H, Yoshida I, Makei M, Tabei K. 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.
- 7) Hoshino T, Ookawara S, Miyazawa H, Ito K, Ueda Y, Kaku Y, Hirai K, Nabata A, Mori H, Yoshida I, Tabei K. Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing

long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract.* 2014; 126: 57–61.

8) Miyazawa H, Ookawara S, Ito K, Ueda Y, Yanai K, Ishii H, Mutsuyoshi Y, Kitano T, Shindo M, Aomatsu A, Hirai K, Hoshino T, Morishita Y. Association of cerebral oxygenation with estimated glomerular filtration rate and cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis therapy. *PLoS One.* 2018; 13: e0199366

9) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, Miyazawa H, Kofuji M, Hayasaka H, Uchida T, Yanai K, Ishii H, Shindo M, Kitano T, Hirai K, Kaku Y, Hoshino T, Tabei K, Morishita Y. Changes in cerebral oxygenation associated with intradialytic blood transfusion in patients with severe anemia undergoing hemodialysis. *Nephron Extra.* 2017;7:42–51.

10) Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally PV. Variability in splanchnic tissue oxygenation during preterm red blood cell transfusion given for symptomatic anaemia may reveal a potential mechanism of transfusion-related acute gut injury. *Blood Transfus.* 2015;13:429–34.

11) A W Yu 1, Z M Nawab, W E Barnes, K N Lai, T S Ing, J T Daugirdas. Splanchnic erythrocyte content decreases during hemodialysis: a new compensatory mechanism for hypovolemia. *Kidney Int.* 1997;51: 1986-1990.

12) Werner Ribitsch, Daniel Schneditz, Casper F M Franssen, Gernot Schilcher, Vanessa Stadlbauer, Jörg H Horina, Alexander R Rosenkranz. Increased Hepato-Splanchnic Vasoconstriction in Diabetics during Regular Hemodialysis. *PLoS ONE.* 2015;10:e0145411.

13) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V. Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol.* 2004;29:463–87.

14) Tobias JD. Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3:235–43.

15) 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;121:142–7.

- 16) 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;2:3047–57.
- 17) 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;35:1349–55.
- 18) 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.
- 19) 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;2012:907187.
- 20) Ookawara S, Sato H, Takeda H, Tabei K. Method for approximating colloid osmotic pressure in long-term hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2014;18:202–7.
- 21) Yuruk K, Bartels SA, Milstein DM, Bezemer R, Biemond BJ, Ince C. Red blood cell transfusions and tissue oxygenation in anemic hematology outpatients. *Transfusion*. 2012;52:641–6.
- 22) Torella F, Haynes SL, McCollum CN. Cerebral and peripheral oxygen saturation during red cell transfusion. *J Surg Res*. 2003;110:217–21
- 23) Baenziger O, Keel M, Bucher HU, Wolf M. Oxygen extraction index measured by near infrared spectroscopy—a parameter for monitoring tissue oxygenation? *Adv Exp Med Biol*. 2009;645:161–6.
- 24) Ookawara S, Ito K, Sasabuchi Y, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Horigome K, Imai S, Akikawa T, Wada N, Kiryu S, Imada S, Shindo M, Miyazawa H, Hirai K, Onishi Y, Shimoyama H, Watanabe A, Tabei K, Morishita Y. Associations of cerebral oxygenation with hemoglobin levels evaluated by near-infrared spectroscopy in hemodialysis patients. *PLoS One*. 2020;15:e0236720.

- 25) Ookawara S, Ito K, Sasabuchi Y, Ueda Y, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Horigome K, Aikawa T, Imada S, Minato S, Miyazawa H, Shimoyama H, Hirai K, Watanabe A, Shimoyama H, Morishita Y. Association between Cerebral Oxygenation, as Evaluated with Near-Infrared Spectroscopy, and Cognitive Function in Patients Undergoing Hemodialysis. *Nephron*. 2021;145:171-178
- 26) W Wayne Lutt. Regulatory processes interacting to maintain hepatic blood flow constancy: Vascular compliance, hepatic arterial buffer response, hepatorenal reflex, liver regeneration, escape from vasoconstriction. *Hepatol Res*. 2007; 37: 891-903.
- 27) Ookawara S, Ito K, Ueda Y, Miyazawa H, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Ishii H, Shindo M, Kitano T, Aomatsu A, Hirai K, Kaku Y, Hoshino T, Tabei K, Morishita Y. Differences in tissue oxygenation and changes in total hemoglobin signal strength in the brain, liver, and lower-limb muscle during hemodialysis. *J Artif Organs*. 2018;21:86–93
- 28) Imai S, Ookawara S, Ito K, Kiryu S, Tabei K, Morishita Y. Deterioration of hepatic oxygenation precedes an onset of intradialytic hypotension with little changes in blood volume during hemodialysis. *Blood Purif*. 2018;45:345–6.
- 29) Ueda Y, Ookawara S, Ito K, Sasabuchi Y, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Imai S, Kiryu S, Minato S, Miyazawa H, Sanayama H, Hirai K, Tabei K, Morishita Y. Association between hepatic oxygenation on near-infrared spectroscopy and clinical factors in patients undergoing hemodialysis. *PLoS ONE*. 2021;16:e0259064.
- 30) Dantsker DR. The gastrointestinal tract: the canary of the body? *JAMA*. 1993;270:1247–8.
- 31) Taylor J, Mulier K, Myers D, Beilman GJ. Use of infrared spectroscopy in early determination of irreversible hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2005;58:119–25.
- 32) Yoshida I, Ando K, Ando Y, Ookawara S, Suzuki M, Furuya H, Iimura O, Takeda D, Kajiya M, Komada T, Mori H, Tabei K. BVM study group. A new device to monitor blood volume in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2010;14:560–5.