

表 題 慢性腎臓病患者における脳内局所酸素飽和度の検討

論文の区分 論文博士

著 者 名 宮澤 晴久

所 属 自治医科大学附属さいたま医療センター 腎臓内科

2019年4月15日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 内科系総合医学  
職名・氏名 教授・森下 義幸

表題：慢性腎臓病患者における脳内局所酸素飽和度の検討

論文の区分：論文博士

著者名：宮澤 晴久

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)

平成 31 年 4 月 15 日申請の学位論文

## 目次

1. 緒言
2. 方法
  - (1) 対象患者
  - (2) 研究デザイン
  - (3) 脳内局所酸素飽和度 (rSO<sub>2</sub>) の測定方法
  - (4) 臨床検査方法
  - (5) 認知機能の評価方法
  - (6) 統計学的解析
3. 結果
  - (1) 保存期慢性腎臓病 (CKD) 患者と血液透析 (HD) 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> 値の比較
  - (2) 保存期 CKD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> と関連する臨床的因子の解析
  - (3) 保存期 CKD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> と認知機能との関連の解析
4. 考察
5. 結論
6. 引用文献

## 1. 緒言

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease : CKD）患者では、腎機能低下による尿毒症物質の蓄積、腎性貧血によるヘモグロビン濃度の低下、合併する血管病変に伴う虚血、利尿不全に伴う体液過剰、電解質異常、低アルブミン血症などの臨床的因子により、虚血や酸素代謝障害を介した臓器局所酸素飽和度低下が生じ、臓器機能障害と関連していることが報告されている<sup>1)</sup>。このことから、CKD 患者の脳内においても、様々な臨床的因子により局所酸素飽和度低下が惹起され、認知症に代表される脳機能障害と関連していることが推測される。しかし、これまで脳内局所酸素飽和度を測定することが困難であったため、CKD 患者の脳内局所酸素飽和度と関連する臨床的因子は十分検討されていない。

近年、近赤外分光法（Near InfraRed Spectroscopy : NIRS）を用いた局所酸素飽和度（regional Saturation of Oxygen : rSO<sub>2</sub>）測定器が開発された<sup>2)</sup>。NIRS による rSO<sub>2</sub> 値は実臨床で頻用されているパルスオキシメーターによる酸素飽和度（arterial oxygen saturation of pulse oximetry : SpO<sub>2</sub>）と同様に近赤外光を含む 2 波長の吸光度の比率から酸化ヘモグロビンの割合を推定するものであるが、動脈血だけでなく、組織内の静脈血の成分も反映したものである。光源からの距離が異なる 2 つの受光部でシグナルを検出することで、深部のシグナルから浅部のシグナルを差し引き、頭蓋骨や軟部組織などの脳組織以外のシグナルを取り除くことを可能にしている。rSO<sub>2</sub> 値の計測により非侵襲的かつリアルタイムに組織内酸素飽和度の測定が可能になり、主に手術領域において、術中の脳循環評価を目的に臨床応用されている<sup>3)</sup>。

我々はこの検査を血液透析（Hemodialysis : HD）患者に用いて、HD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値は健常人に比し有意に低値であること<sup>4,5)</sup>、さらに pH、HD 継続期間、血清アルブミン濃度、糖尿病の有無に影響を受けることを報告した<sup>5)</sup>。しかし、HD を受けていない保存期 CKD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> 値と臨床的因子および認知機能との関連については明らかでない。

本研究は、NIRS により保存期 CKD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値を測定し、脳内 rSO<sub>2</sub> 値に影響を与える臨床的因子を同定し、脳内 rSO<sub>2</sub> による認知機能への影響の有無を評価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腎臓内科の外来を定期受診している透析療法を受けていない保存期 CKD 患者のうち、(i) 20 歳以上、(ii) 自らの意思で研究参加に同意した患者を対象とした。うっ血性心不全、慢性閉塞性肺疾患、

明らかな神経疾患を有するもの、および慢性低血圧（収縮期血圧が 100mmHg 未満）患者は除外した。当院腎臓内科の外来受診者数は平均 50-60 人/日であるが、先行研究の対象症例数を踏まえ、計 40 名の CKD 患者（男性 26 名、女性 14 名、平均年齢  $61.0 \pm 2.7$  歳）を対象とした。さらに、6 ヶ月以上にわたり HD を継続している 33 名の患者（男性 26 名、女性 7 名、平均年齢  $65.6 \pm 2.0$  歳、HD 継続期間  $8.2 \pm 1.3$  年）が HD 患者群として本研究に参加した。

## (2) 研究デザイン

本研究は単施設前向き横断研究である。本研究はヘルシンキ宣言に含まれる倫理原則に従って実施され、自治医科大学の倫理委員会によって承認された。研究参加に関して、事前に患者からの同意書を取得した。

## (3) 脳内 rSO<sub>2</sub> の測定方法

INVOS 5100C 無侵襲混合血酸素飽和度監視システム (Covidien Japan, Tokyo, Japan) を用いて前額部で脳（前頭葉）の rSO<sub>2</sub> 値を測定した。保存期 CKD 患者では外来受診日に脳内 rSO<sub>2</sub> 値測定および血液生化学検査を行った。rSO<sub>2</sub> 値測定は体位による測定値の変化を軽減させるため少なくとも 10 分間の仰臥位の後に測定した。利き手を聴取し、その反対側の優位半球と考えられる前額部にセンサーを貼付し 5 分間の測定を行い、平均値を評価した。HD 患者に関しては、HD 施行前に安静臥床の状態での脳内 rSO<sub>2</sub> 値測定を行った。

## (4) 臨床検査方法

血液検査および尿検査は自治医科大学附属さいたま医療センター臨床検査部で測定した。糖尿病は血清ヘモグロビン A1c（国際標準値） $\geq 6.5\%$ 、または血糖降下薬やインスリン製剤の使用と定義した。推算糸球体濾過量（estimated Glomerular Filtration Rate : eGFR）は日本腎臓学会から提唱されている下記の推算式<sup>6)</sup>を用いて算出した。

$$\text{eGFR (mL/min/1.73 m}^2\text{)} = 194 \times \text{age}^{-0.287} \times \text{serum creatinine}^{-1.094} \quad (\text{女性 : } 0.739 \text{ 倍})$$

## (5) 認知機能の評価方法

脳内 rSO<sub>2</sub> 値測定後に、Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて各患者の認知機能の評価した。

## (6) 統計学的解析

統計解析は SPSS (IBM, Armonk, NY, USA) を用いて行った。データは mean

± standard error もしくは中央値（四分位範囲）で示した。C 反応性蛋白（C-reactive protein : CRP）および、尿蛋白排泄量の 2 変数に関しては、正規分布に従わなかったため、自然対数（natural logarithm : Ln）による対数変換を行った。保存期 CKD 患者と HD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値の比較は対応のない t 検定で行った。MMSE スコアと脳内 rSO<sub>2</sub> 値の相関を含む連続変数の 2 群間の相関は Pearson's correlation test を用いて解析を行った。単回帰分析で脳内 rSO<sub>2</sub> 値と統計学的に有意な相関を認めた項目を使用して重回帰分析を行った。また、MMSE スコアについて、単相関が判明した脳内 rSO<sub>2</sub> 値に加え、認知機能に影響することが既知の年齢および eGFR を説明変数として重回帰分析を行った。p<0.05 を統計学的に有意差ありとした。

### 3. 結果

#### (1) 保存期 CKD 患者と HD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> 値の比較

解析対象となった保存期 CKD 症例 40 名の患者背景を表 1 に示す。利き手は右利き 37 名（92.5%）、左利き 3 名（7.5%）の割合であった。合併症は高血圧症 22 名（55.0%）、糖尿病 10 名（25.0%）、脂質異常症 13 名（32.5%）、脳血管障害（陳旧性脳梗塞）1 名（2.5%）であった。抗血小板薬は 7 名（17.5%）が内服していた。その内訳はアスピリン 2 名、クロピドグレル 2 名、アスピリンとクロピドグレルの 2 剤併用 1 名、シロスタゾール 1 名、ジピリダモール 1 名であった（表 1）。保存期 CKD 患者群では脳内 rSO<sub>2</sub> 値は 63.8 ± 1.5% であったのに対し、HD 患者群（33 例）では 44.9 ± 2.2% であり、保存期 CKD 患者では HD 患者に比べ有意に脳内 rSO<sub>2</sub> 値が高値であった（図 1）。また、以前の我々の研究で健常人（28 例）の脳内 rSO<sub>2</sub> 値は 68.9 ± 1.6% であることが判明しており<sup>5)</sup>、本研究の保存期 CKD 患者では健常人と比較して脳内 rSO<sub>2</sub> 値は有意に低下していた（p<0.001）。

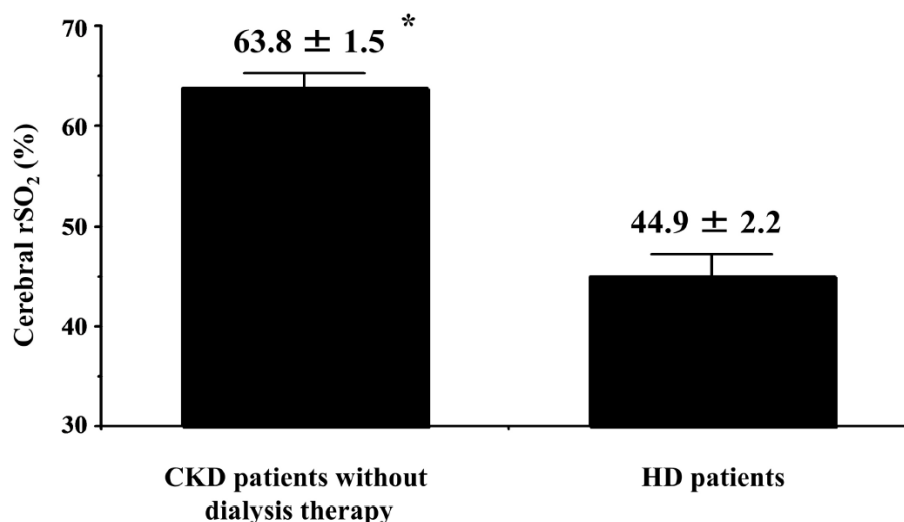
表 1. 保存期 CKD 症例の患者背景

年齢（歳）	61.0 ± 2.7	
性別	男性：26 名	女性：14 名
利き手	右利き：	37 名（92.5%）
	左利き：	3 名（7.5%）

CKD stage	G1 :	5 名 (12.5%)
	G2 :	8 名 (20.0%)
	G3a :	6 名 (15.0%)
	G3b :	5 名 (12.5%)
	G4 :	11 名 (27.5%)
	G5 :	5 名 (12.5%)
慢性腎不全の原疾患	慢性糸球体腎炎 :	24 名 (60.0%)
	腎硬化症 :	8 名 (20.0%)
	糖尿病性腎症 :	2 名 (5.0%)
	その他 :	6 名 (15.0%)
合併症	高血圧症 :	22 名 (55.0%)
	糖尿病 :	10 名 (25.0%)
	脂質異常症 :	13 名 (32.5%)
	脳血管障害 :	1 名 (2.5%)
投薬状況	RAS 阻害薬 :	16 名 (40.0%)
	Ca 拮抗薬 :	19 名 (47.5%)
	β 遮断薬 :	5 名 (12.5%)
	利尿薬 :	12 名 (30.0%)
	ビタミン D 製剤 :	5 名 (12.5%)
	スタチン :	8 名 (20.0%)
	抗血小板薬 :	7 名 (17.5%)
	エリスロポエチン製剤 :	5 名 (12.5%)

略語 : CKD, chronic kidney disease; RAS, renin-angiotensin system; Ca, calcium

図 1. 保存期 CKD 患者と HD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> 値の比較



略語 : CKD, chronic kidney disease; HD, hemodialysis; rSO<sub>2</sub>, regional saturation of oxygen    CKD 群 : n=40, HD 群 : n=33    \* : p<0.001

(2) 保存期 CKD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> と関連する臨床的因子の解析

保存期 CKD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値と臨床的因子との単回帰分析の結果を表 2 に示す。脳内 rSO<sub>2</sub> 値は eGFR、ヘモグロビン、血清ナトリウム濃度、血清アルブミン濃度と正相関を示し、年齢、Ln-CRP および Ln-尿蛋白排泄量と負相関を示した。単回帰分析で脳内 rSO<sub>2</sub> 値と統計学的に有意な相関を認めた項目の中で、最も相関の強かった eGFR と脳内 rSO<sub>2</sub> 値との関連を図 2 に示す (r = 0.696、p <0.001)。

表 2. 保存期 CKD 患者脳内 rSO<sub>2</sub> 値と臨床的因子の関連

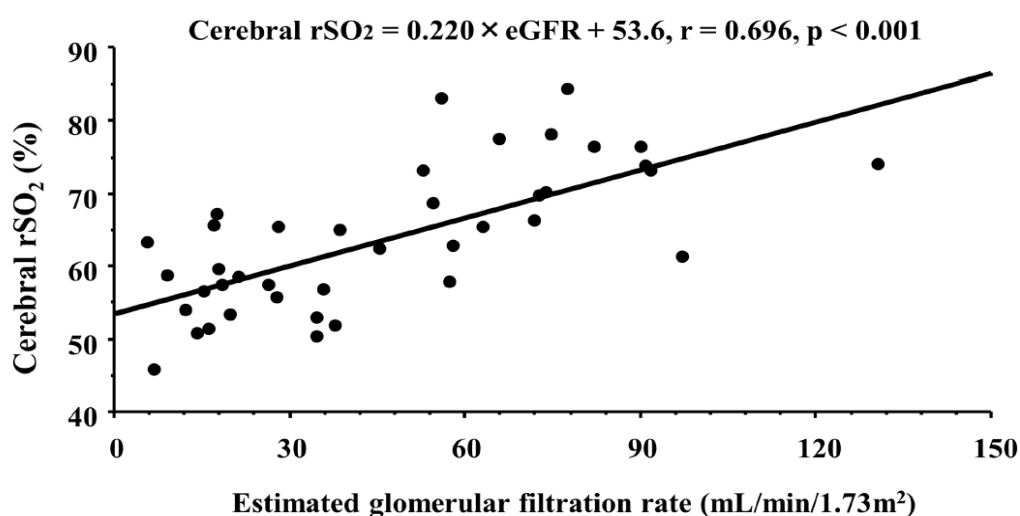
	平均 ± SE	単回帰分析の結果	
		相関係数	p 値
臨床所見			
年齢 (歳)	61.0 ± 2.7	-0.466	0.002
身長 (cm)	161 ± 1	0.123	0.449
体重 (kg)	56.4 ± 2.3	0.218	0.175
収縮期血圧 (mmHg)	136 ± 3	-0.212	0.187
拡張期血圧 (mmHg)	78 ± 2	0.211	0.190
脈拍 (/min)	75 ± 2	-0.270	0.091



酸素飽和度 (%)	97.3 ± 0.2	0.069	0.670
臨床検査値			
Hb (g/dL)	12.0 ± 0.4	0.524	< 0.001
eGFR (mL/min/1.73m <sup>2</sup> )	46.6 ± 4.9	0.696	< 0.001
Na (mEq/L)	138 ± 1	0.479	0.002
K (mEq/L)	4.1 ± 0.1	-0.131	0.422
Cl (mEq/L)	103 ± 1	0.370	0.019
Ca (mg/dL)	9.2 ± 0.1	-0.274	0.087
P (mg/dL)	3.7 ± 0.1	-0.187	0.247
総蛋白 (g/dL)	6.7 ± 0.2	0.236	0.142
血清アルブミン(g/dL)	3.6 ± 0.2	0.588	< 0.001
CRP (mg/dL) (四分位範囲)	0.2 (0.1-0.6)		
Ln-CRP	-1.7 ± 0.3	-0.410	0.008
尿蛋白排泄量(g/gCr) (四分位範囲)	0.9 (0.4-2.5)		
Ln-尿蛋白排泄量	-0.5 ± 0.3	-0.448	0.004

略語 : CKD, chronic kidney disease; rSO<sub>2</sub>, regional saturation of oxygen; SE, standard error; Hb, hemoglobin; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Na, sodium; K, potassium; Cl, chlorine; Ca, calcium; P, phosphorus; CRP, C-reactive protein; Ln, natural logarithm

図 2. 保存期 CKD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値と eGFR の相関



略語：CKD, chronic kidney disease; rSO<sub>2</sub>, regional saturation of oxygen; eGFR, estimated glomerular filtration rate

次に、保存期 CKD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> 値と独立して相関する臨床的因子を同定する目的で、単回帰分析において脳内 rSO<sub>2</sub> 値と統計学的に有意な相関を示した臨床的因子に関して重回帰分析を行った。その結果、eGFR（標準化係数 0.530）、血清アルブミン濃度（標準化係数 0.365）、血清ナトリウム濃度（標準化係数 0.224）が脳内 rSO<sub>2</sub> 値に関与する独立した臨床的因子であることを同定した（表 3）。

表 3. 保存期 CKD 患者脳内 rSO<sub>2</sub> 値と有意相関を認めた臨床的因子の重回帰分析

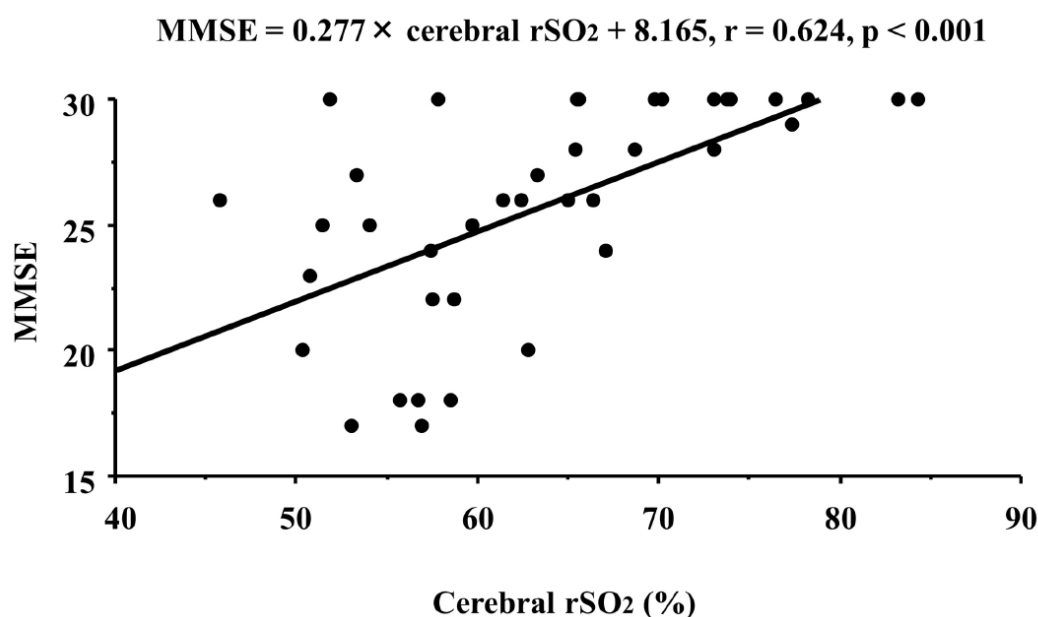
	係数	標準化係数	p 値
eGFR	0.167	0.530	< 0.001
血清アルブミン	3.629	0.365	0.001
Na	0.539	0.224	0.031
Ln-CRP	0.114	0.078	0.501
Ln-尿蛋白排泄量	-0.080	-0.057	0.637
Hb	-0.054	-0.043	0.762
年齢	-0.018	-0.014	0.954

略語：CKD, chronic kidney disease; rSO<sub>2</sub>, regional saturation of oxygen; eGFR, estimated glomerular filtration rate; Na, sodium; Ln, natural logarithm; CRP, C-reactive protein; Hb, hemoglobin

### (3) 保存期 CKD 患者における脳内 rSO<sub>2</sub> と認知機能との関連の解析

保存期 CKD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値と認知機能検査（MMSE）スコアとの単回帰分析の結果を図 3 に示す。保存期 CKD 患者において脳内 rSO<sub>2</sub> 値と認知機能検査スコアは有意な正相関を示した（ $r = 0.624$ 、 $p < 0.001$ 、図 3）。また、認知機能に脳内 rSO<sub>2</sub> がどの程度の強さで影響を与えているか明らかにするため、MMSE スコアを目的変数とし、認知機能に影響を与えることが既知の年齢および eGFR を加えて重回帰分析を行った。その結果、年齢および脳内 rSO<sub>2</sub> 値は MMSE スコアに有意に関連する因子として同定されたが（標準化係数はそれぞれ -0.496 および 0.332）、eGFR では有意差は認めなかった（表 4）。

図 3. 保存期 CKD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値と認知機能 (MMSE スコア) の相関



略語 : CKD, chronic kidney disease; rSO<sub>2</sub>, regional saturation of oxygen; MMSE, Mini-Mental State Examination

表 4. MMSE スコアを目的変数とした重回帰分析

	係数	標準化係数	p 値
年齢	-0.124	-0.496	0.001
脳内 rSO <sub>2</sub> 値	0.148	0.332	0.020
eGFR	-0.003	-0.019	0.909

略語 : MMSE, Mini-Mental State Examination; rSO<sub>2</sub>, regional saturation of oxygen; eGFR, estimated glomerular filtration rate

#### 4. 考察

本研究で保存期 CKD 患者の脳内 rSO<sub>2</sub> 値と独立して関連する臨床的因子として、eGFR、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度が抽出された。中でも eGFR が最も関連が強い臨床的因子であった。さらに、脳内 rSO<sub>2</sub> 値は認知機能 (MMSE スコア) と有意な正相関を示し、年齢とともに MMSE スコアと関連する独立した因子であった。以上の結果から、保存期 CKD 患者では脳内 rSO<sub>2</sub> 値は腎機能、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度に影響を受け、さらに認知機能と関連していることが明らかになった。

NIRS で測定される  $rSO_2$  値は混合血における総ヘモグロビン(酸化ヘモグロビン+還元ヘモグロビン)量に対する酸化ヘモグロビン量の割合を示している。一般的に  $rSO_2$  値として表される混合血の酸素飽和度は 70~80%が静脈、20~25%が動脈、5%が毛細血管における酸素飽和度を反映したものとされ<sup>7)</sup>、 $rSO_2$  値の低下は酸化ヘモグロビン量の低下もしくは総ヘモグロビン量の増加により惹起される。また、 $rSO_2$  値は酸素供給と酸素消費のバランスにより変化し、 $rSO_2$  値低下は酸素供給の低下もしくは酸素消費の増大を意味する<sup>8)</sup>。このように NIRS は脳内の酸素需給バランスを連続的かつ非侵襲的にモニターする事ができるため、脳神経外科や心臓血管外科での手術の際に脳低灌流を早期に発見し、対応することを目的に臨床応用されている。具体的には、頸動脈の一時的な遮断を要する頸動脈内膜剥離術における術中の脳血流モニターとして  $rSO_2$  値の変化を検知することが有用だと報告されており<sup>9)</sup>、心臓・大血管手術において NIRS の使用により、術後脳卒中の発生頻度を有意に抑制できたという報告もある<sup>10, 11)</sup>。一方で慢性期病態における NIRS の有用性についてはこれまでほとんど報告がないが、脳血流シンチグラフィや functional MRI に比べ簡便かつ非侵襲的な検査であり、今後の発展が期待される。

我々は過去に健常人に比し HD 患者で脳内  $rSO_2$  値が有意に低下していることを明らかにしたが、これは HD 患者の脳内の低酸素状態を反映しているものと考えられた<sup>5)</sup>。さらに、HD 患者の脳内  $rSO_2$  値と臨床的因子の解析から、脳内  $rSO_2$  値は pH、HD 継続期間、血清アルブミン濃度に独立して影響を受けることを報告している<sup>5)</sup>。先行研究と同様に、本研究では利き手の対側を優位半球として、片側のみの脳内  $rSO_2$  値を測定しているが、利き手が矯正されている例が存在する可能性もあり、今後の解析では左右同時測定が望ましいと考えられる。

本研究では透析療法を受けていない、保存期 CKD 患者の脳内  $rSO_2$  値と臨床的因子および認知機能の関連について検討し、保存期 CKD 患者では eGFR、血清アルブミン濃度およびナトリウム濃度が脳内  $rSO_2$  値に関連する独立した臨床的因子であることを同定した。その中でも eGFR が脳内  $rSO_2$  値に影響を及ぼす最も強力な臨床的因子であった。HD 患者と比較して保存期 CKD 患者で脳内  $rSO_2$  値が有意に高値であったことも eGFR (腎機能) が脳内  $rSO_2$  値に強く影響を与える臨床的因子であることを裏付けていると考えられる。さらに、脳内  $rSO_2$  値と MMSE スコアには有意な正相関を認め、脳内  $rSO_2$  は MMSE スコアに有意に関連する因子であり、MMSE スコアで表される認知機能は脳内  $rSO_2$  値低下とともに悪化することが明らかになった。

CKD 患者において eGFR 低下は認知症の有病率上昇と関連することが報告されている<sup>12)</sup>。また、血清アルブミンは血管内膠質浸透圧の主要決定因子であり、血管と間質間での水分移動を調整し、全身組織における微小循環維持に重要な

役割を果たしており、CKD 患者で低アルブミン血症は CKD の進行、予後、および認知機能と関連することが報告されている<sup>13-16)</sup>。さらに血清アルブミンは HD 患者で下肢筋肉内 rSO<sub>2</sub> 値に影響を与えることも判明している<sup>17)</sup>。CKD 患者で低ナトリウム血症は、レニン - アンギオテンシン系の活性化、炎症性サイトカインおよび酸化ストレスの増加、アデノシン三リン酸産生の低下を介して、認知機能障害に関連することが知られている<sup>18, 19)</sup>。これら過去の研究と本研究の結果から、保存期 CKD 患者において eGFR 低下、低アルブミン血症、低ナトリウム血症といった臨床的背景により、脳内 rSO<sub>2</sub> の低下を介して認知機能障害が惹起される可能性が示唆された。脳内 rSO<sub>2</sub> 値の測定は CKD 患者における認知症のスクリーニング検査として有用な可能性があり、脳内 rSO<sub>2</sub> 低下例については、今後、より特異度の高い脳血流シンチグラフィ等の追加検査を行っていくことが必要と考えられる。

本研究では、CKD 患者で特徴的にみられる血管の石灰化を含む血管障害の評価は行われていないが、CKD は大動脈石灰化促進に関与し<sup>20)</sup>、大動脈石灰化進行に伴う脳内微小循環障害が脳内への酸素供給減少に関与していることも推測される<sup>21)</sup>。今後、保存期 CKD 患者における脳内酸素動態の詳細を明らかにし、認知機能低下に関与する臨床的因子と機序についてさらに検討することが必要である。

## 5. 結論

保存期 CKD 患者では脳内 rSO<sub>2</sub> は腎機能、血清アルブミン濃度、血清ナトリウム濃度に影響を受け、認知機能と関連している。

## 6. 引用文献

- 1) 伊藤聖学, 大河原晋, 田部井薫, 森下義幸. 血液透析患者における脳内局所酸素飽和度 (rSO<sub>2</sub>) . 日本臨床生理学会雑誌. 2016; 46: 57–61.
- 2) Murkin JM, Arango M. Near-infrared spectroscopy as an index of brain and tissue oxygenation. *Br J Anaesth.* 2009; 103(Suppl): i3-i13.
- 3) Moritz S, Kasprzak P, Arlt M, Taeger K, Metz C. Accuracy of cerebral monitoring in detecting cerebral ischemia during carotid endarterectomy: a comparison of transcranial Doppler sonography, near-infrared spectroscopy, stump pressure, and somatosensory evoked potentials. *Anesthesiology.* 2007; 107: 563-569.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Watzman HM, Kurth CD, Montenegro LM, Rome J, Steven JM, Nicolson SC. Arterial and venous contributions to near-infrared cerebral oximetry. *Anesthesiology.* 2000; 93: 947–953.
- 8) Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC. Estimation of jugular venous O<sub>2</sub> saturation from cerebral oximetry or arterial O<sub>2</sub> saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput.* 2000; 16: 191-199.
- 9) Vets P, ten Broecke P, Adriaensen H, Van Schil P, De Hert S. Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy: preliminary results. *Acta Anaesthesiol Belg.* 2004; 55: 215-220.

- 10) Goldman S, Sutter F, Ferdinand F, Trace C. Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum*. 2004; 7: E376-381.
- 11) Murkin JM, Adams SJ, Novick RJ, Quantz M, Bainbridge D, Iglesias I, et al. Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg*. 2007; 104: 51-58.
- 12) Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnosis and therapeutic strategies. *Kidney Int*. 2011; 79:14–22.
- 13) Ookawara S, Sato H, Takeda H, Tabei K. Methods for approximating colloid osmotic pressure in longterm hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2014; 18: 202–207.
- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.

19) 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: e0178977.

20) 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.

21) 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.