

令和 6 年 6 月 10 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K11534

研究課題名（和文）慢性腎臓病症例における脳内酸素動態および認知機能と栄養学的指標の関連

研究課題名（英文）Association of cerebral oxygenation and cognitive function with nutritional status in chronic kidney disease patients without dialysis therapy

研究代表者

大河原 晋（Ookawara, Susumu）

自治医科大学・医学部・教授

研究者番号：50724522

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：“慢性腎臓病症例における脳内酸素動態および認知機能と栄養学的指標の関連”の研究のまとめとして、透析療法を行っていない保存期慢性腎臓病症例では認知機能の評価尺度のMini-Mental State Examinationスコアの変化はBMI変化および脳内局所酸素飽和度変化と有意な正の関連を示すことが明らかとなり、脳内酸素動態の維持とともに栄養学的介入による体格の維持が認知機能の維持・改善につながる事が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本邦における慢性腎臓病症例は増加の一途をたどり、腎機能障害自体が認知機能障害の危険因子となるため、日常臨床では慢性腎臓病に認知機能障害を合併する症例の増加が問題となっている。本研究により、慢性腎臓病治療の柱の一つである適切な栄養管理を通じたBMIに代表される体格の維持が、脳内酸素動態の維持とともに認知機能の維持・改善に働くことが明らかとなった。慢性腎臓病症例では、食塩およびたんぱく質の制限とともに適切なエネルギー摂取による体格の維持が認知機能障害の予防につながり、栄養指導の新たな重要性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：To summarize the study on "The relationship between cerebral oxygen dynamics, cognitive function, and nutritional parameters in patients with chronic kidney disease," it was revealed that in patients with chronic kidney disease not undergoing dialysis therapy, changes in the Mini-Mental State Examination score, an assessment scale for cognitive function, showed a significant positive correlation with changes in BMI and changes in regional cerebral oxygen saturation, respectively. Therefore, these results would be considered that maintaining cerebral oxygen dynamics and physical condition through nutritional intervention leads to the maintenance and improvement of cognitive function in patients with chronic kidney disease not undergoing dialysis therapy.

研究分野：栄養学 腎臓病学

キーワード：栄養指導 慢性腎臓病 認知機能 Body mass index 脳内局所酸素飽和度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における CKD 症例は人口の高齢化とともに増加の一途を辿るとともに、CKD 自体が認知機能障害の危険因子であることが知られている。CKD 診療において、適切なエネルギー摂取と食塩・たんぱく質摂取の制限、を主とする食事療法は重要な柱の一つであり、腎機能の維持に重要な役割を果たしている。日本においては、一日のエネルギー摂取量とたんぱく質摂取量はそれぞれ標準体重あたり 25 ~ 30 kcal/kg、0.6 ~ 1.0 g/kg、食塩摂取量は 3 ~ 6g/day とされており、エネルギー摂取量の低下やたんぱく質摂取量および食塩摂取量の増加は CKD 患者における腎機能低下に関与することが報告されている (J Ren Nutr. 2008; 18: 187-194、J Am Soc Nephrol. 2012; 23: 165-173)。近年、near-infrared spectroscopy を使用した脳内局所酸素飽和度(regional saturation of oxygen: rSO₂) の測定は CKD 症例の脳内酸素動態の指標として利用されるようになり、その低下は認知機能障害の存在と関連すること (Nephron. 2018; 139: 113-119、PLoS One. 2018; 13: e0199366)が報告された。さらに透析療法を受けていない CKD 症例において、脳内 rSO₂ は estimated glomerular filtration rate (eGFR)と有意な正の関連を持つことも報告された (PLoS One. 2018; 13: e0199366)。したがって、食事療法は腎機能の維持・改善を介して脳内 rSO₂ に影響を与える可能性、さらには認知機能障害の軽減にも関与する可能性が推察される。しかしながら、現在まで CKD 症例を対象として near-infrared spectroscopy を用いた脳内酸素代謝および認知機能評価と栄養摂取状況との関連は検討がなされていない。

2. 研究の目的

食事療法施行中の透析療法を受けていない CKD 症例を対象に、脳内酸素代謝の指標としての脳内 rSO₂ 測定および認知機能評価に対する食事療法の状況および臨床的な栄養状態の影響について検討することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究は以下の記載に則り施行する。(該当基準) 24 時間蓄尿検査および食事調査を行った上、栄養指導を受けている症例 20 歳以上の保存期 CKD 症例 自身の意志により本研究への参加を判断できる患者 (除外基準) 明らかな脳血管疾患や認知機能障害を既に有する患者 既に透析療法を受けている CKD 症例 (脳内 rSO₂ 測定方法) NIRS の原理を用いた INVOS 5100C (Covidien Japan, Tokyo) を使用して、研究開始時および 1 年後で脳内 rSO₂ の測定を行う。測定センサーでは 2 波長 (730 nm、810nm) の近赤外光の吸光比率から、センサー貼付部直下 20-30 mm の脳内深部の情報を得ることが可能となる。センサーの貼付部位は優位半球前額部 (脳内) とする。(認知機能評価方法) 各症例の認知機能評価は、日常臨床で最も一般的であり、かつ全般的な認知機能評価が可能である MMSE (J Psychiatr Res. 1975;12:189-198., Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25:111-120) を研究開始時および 1 年後に施行し、そのスコア変化を評価する。(臨床的パラメーターの収集) 以下のパラメーターを研究開始時および 1 年後に評価する。24 時間蓄尿検査: 推定塩分摂取量 (g / day) = urinary Na + excretion (mEq / day) / 17 推定タンパク質摂取量 (g / day) = (BW (kg) × 0.031 + urinary urea nitrogen (g / day)) × 6.25 食事摂取調査: 推定エネルギー摂取量 (kcal / day) (外来受診日前の 3 日間の食事調査から得られた エネルギー摂取量の平均値) 血液検査: ヘモグロビン濃度、

血清総蛋白濃度、血清アルブミン濃度、血清 Na 濃度、血清 K 濃度、血清 Cl 濃度、血清 Cr 濃度、eGFR 値、など その他：年齢、性別、原疾患、身長、体重、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍数、SpO₂ など

(解析方法) 研究開始時の脳内 rSO₂ 値と食塩摂取量、たんぱく質摂取量およびエネルギー摂取量を含めた臨床的パラメーターの関連を横断的に解析する。研究開始時および 1 年後に脳内 rSO₂ の測定とともに、認知機能評価としての MMSE、食塩摂取量、たんぱく質摂取量およびエネルギー摂取量を含めた臨床的パラメーターを測定する。年間あたりの脳内 rSO₂ 値の変化と栄養摂取状況の変化さらには臨床的パラメーターの変化との関連を検討する。また、認知機能評価としての MMSE スコアの変化が脳内 rSO₂ 値変化および栄養摂取状況の変化から受ける響についても検討を加える。

4. 研究成果

Okawara S, et al. Cerebral oxygenation and body mass index association with cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis: a longitudinal study. Sci Rep. 2022. 25; 12: 10809.

(1) 本研究開始時および栄養指導を 1 年間、継続した時点の 2 点における MMSE 施行では栄養指導年間、行った時点での点数が開始時に比し有意に高い結果であった (27.0(26.0-29.8) vs. 28.0(26.0-30.0), $p = 0.022$ 、表 1)。MMSE 変化に対する臨床的パラメーター変化の関連を確認するために各臨床的パラメーター変化との単回帰分析を行なった結果、BMI 変化 ($r = 0.266$, $p = 0.028$ 、図 1)、脳内 rSO₂ 変化 ($r = 0.349$, $p = 0.003$)、血清アルブミン濃度変化 ($r = 0.268$, $p = 0.027$) と有意な正相関を示した。

Variables	Study initiation	Second measurement	P
MMSE score (30 points)	27.0 (26.0-29.8)	28.0 (26.0-30.0)	0.022*
Orientation to time (5 points)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.030*
Orientation to place (5 points)	5 (5-5)	5 (5-5)	0.020*
Registration (3 points)	3 (3-3)	3 (3-3)	1.000
Calculation (5 points)	3 (1-5)	3 (3-5)	0.046*
Memory recall (3 points)	3 (2-3)	3 (2-3)	0.071
Language (2 points)	2 (2-2)	2 (2-2)	0.317
Repetition (1 point)	1 (1-1)	1 (1-1)	0.257
Complex commands (6 points)	6 (6-6)	6 (6-6)	0.093
MMSE score ≤ 23	5 (7.4)	2 (2.9)	0.438
Body mass index (kg/m ²)	23.0 (21.3-26.5)	23.0 (21.7-25.7)	0.452
Mean blood pressure (mmHg)	97.2 \pm 14.0	95.5 \pm 14.0	0.299
Sat O ₂ (%)	98.0 (98.0-98.0)	98.0 (98.0-98.0)	0.438
Cerebral rSO ₂ (%)	58.8 \pm 6.4	57.9 \pm 6.1	0.300
Laboratory findings			
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	27.6 \pm 10.7	25.6 \pm 11.5	<0.001*
Hb (g/dL)	12.3 \pm 1.6	12.3 \pm 1.8	0.926
Serum albumin (g/dL)	4.0 \pm 0.3	4.0 \pm 0.4	0.132
Serum Ca (mg/dL)	9.1 (8.8-9.4)	9.0 (8.8-9.3)	0.367
Serum P (mg/dL)	3.6 (3.1-4.0)	3.6 (3.1-4.1)	0.165
Proteinuria (mg/day)	355 (112-840)	436 (105-1253)	0.006*
Nutritional markers			
Salt intake (g/day)	5.6 (4.5-7.9)	5.9 (4.8-7.6)	0.680
Energy intake (kcal/kg ideal BW/day)	28.7 \pm 3.2	28.7 \pm 4.2	0.940
Protein intake (g/kg ideal BW/day)	0.8 \pm 0.2	0.8 \pm 0.2	0.870

表 1 研究開始時および2回目での臨床的パラメーターの推移

(2) MMSE 変化と有意な相関を示したこれらの因子に加えて、交絡因子と考えられる eGFR 値、ヘモグロビン濃度、食塩摂取量、それぞれの変化に年齢、糖尿病の有無、脳血管疾患の既往を加えた因子を使用して MMSE 変化に対する多変量解析を行った結果、MMSE 変化は BMI 変化 (standard coefficient: 0.260) と脳内 rSO₂ 変化 (同: 0.345) と独立して有意な関連を示した (表 2)。

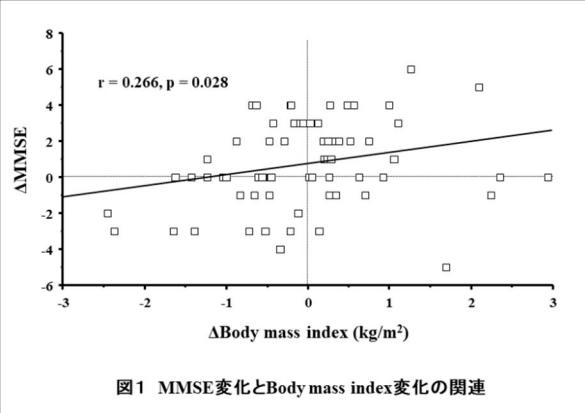


図 1 MMSE 変化と Body mass index 変化の関連

(3) 認知機能障害と体格に関して現在まで、様々な議論があるところである。一般的には肥満は

高インスリン血症、高サイトカイン血症、さらには高血圧症や脂質異常症といった脳血管障害の危険因子の存在により認知機能障害のリスク因子とな

Variables	Standardized coefficient	95% CI	P
ΔMMSE			
ΔBody mass index	0.260	0.023-0.088	0.023
ΔCerebral rSO ₂	0.345	0.045-0.208	0.003

表2 MMSE変化に対する多変量解析結果

ることが報告されている()。しかしながら、BMI と認知機能障害の関係は反比例すること() BMI は MMSE score と正の関連を示すこと() さらに CKD 症例では BMI > 25 kg/m² であることが認知機能障害のリスク低下に寄与し、特に 65 歳以上で顕著であること()が報告されている。本研究での MMSE 変化と BMI 変化の正の関連はこれらの報告と同様の結果であり、CKD 症例への栄養指導による積極的な体格の維持が認知機能障害の予防にもつながる可能性を示唆したものと考えられる。また、MMSE 変化と脳内 rSO₂ 変化との正の関連においては脳内酸素動態の維持・改善が認知機能の維持に重要であることは想像に難くないが、CKD 症例における脳内 rSO₂ は血清アルブミン濃度と正の関連を示すこと()が報告されており、適切な栄養指導による血清アルブミン濃度を含めた栄養状態の維持が認知機能の維持にも重要である可能性が示唆された。CKD 症例への栄養指導は主に食塩制限、たんぱく質制限が中心となるが、食事記録等から算出が可能であるエネルギー摂取量にも注意を払い、適切なエネルギー摂取量による BMI の維持もしくは増加につなげることが CKD 症例に高頻度に合併する認知機能障害の軽減につながるものと考えられた。

(4) 本研究のまとめとして、透析療法を受けていない CKD 症例を対象とした 1 年間の前向き観察研究により、MMSE 変化は BMI および脳内 rSO₂ 変化のそれぞれと独立した正の関連を有することが明らかとなった。しかしながら、それらの症例において、BMI および脳内 rSO₂ を維持することが認知機能の改善や悪化の予防につながるのかどうか、については、さらに対象症例を増やし、より長期間の観察を行う新たな前向き観察研究が必要であると考えられた。

<引用文献>

- Luchsinger, J. A. & Mayeux, R. Adiposity and alzheimer's disease. *Curr. Alzheimer Res.* **4**, 127-134 (2007).
- Qizilbash, N. *et al.* BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 431-436 (2015).
- Nakamori, M. *et al.* Lobar microbleeds are associated with cognitive impairment in patients with lacunar infarction. *Sci. Rep.* **10**, 16410 (2020).
- Kim, S., Kim, Y. & Park, S. M. Body mass index and decline of cognitive function. *PLOS ONE* **11**, e0148908 (2016).
- Miyazawa, H. *et al.* Association of cerebral oxygenation with estimated glomerular filtration rate and cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis therapy. *PLOS ONE* **13**, e0199366 (2018).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Sato H, Ookawara S, Ito K, Ueda Y, Hirai K, Yoshino Y, Morishita Y.	4. 巻 17(8)
2. 論文標題 Changes in cerebral oxygenation during hemodialysis before and after carotid artery stenting	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Radiol Case Rep	6. 最初と最後の頁 2589-2593
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.radcr.2022.04.054.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ookawara S, Ito K, Sasabuchi Y, Miyahara M, Miyashita T, Takemi N, Nagamine C, Nakahara S, Horiuchi Y, Inose N, Shiina M, Murakoshi M, Sanayama H, Hirai K, Morishita Y.	4. 巻 12(1)
2. 論文標題 Cerebral oxygenation and body mass index association with cognitive function in chronic kidney disease patients without dialysis: a longitudinal study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 10809
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-15129-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Imai S, Ookawara S, Ito K, Hattori T, Fueki M, Iguchi M, Kiryu S, Sanayama H, Kakei M, Tabei K, Morishita Y.	4. 巻 26(2)
2. 論文標題 Cerebral oxygenation changes in response to post-hemodialysis standing	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Artif Organs.	6. 最初と最後の頁 127-133
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10047-022-01343-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Imai S, Ito K, Ookawara S, Kiryu S, Iguchi M, Sanayama H, Kakei M, Tabei K, Morishita Y	4. 巻 16
2. 論文標題 Does food ingestion during hemodialysis lead to change in hepatic oxygenation?	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nefrologia	6. 最初と最後の頁 S2013-2514
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.nefro.2022.11.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sugiyama T, Ito K, Ookawara S, Shimoyama H, Shindo M, Hirata M, Shimoyama H, Nakazato Y, Morishita Y.	4. 巻 13(1)
2. 論文標題 Effects of percutaneous transluminal angioplasty and associated factors in access hand oxygenation in patients undergoing hemodialysis.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Sci Rep	6. 最初と最後の頁 2576
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-023-29879-0.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 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	4. 巻 16
2. 論文標題 Association between hepatic oxygenation on near-infrared spectroscopy and clinical factors in patients undergoing hemodialysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PoS One	6. 最初と最後の頁 e0259064
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0259064	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kitano T, Ito K, Ookawara S, Hoshin T, Hayasaka H, Kofuji M, Uchida T, Morino J, Minato S, Kaneko S, Yanai K, Mutsuyoshi Y, Ishii H, Matsuyama-Hirata M, Shindo M, Miyazawa H, Ueda Y, Hirai K, Morishita Y.	4. 巻 44
2. 論文標題 Clinical factors affecting cerebral oxygenation in patients undergoing peritoneal dialysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Artif Organs	6. 最初と最後の頁 822-828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/03913988211020017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ookawara Susumu, Ito Kiyonori, Sasabuchi Yusuke, et al.	4. 巻 15
2. 論文標題 Associations of cerebral oxygenation with hemoglobin levels evaluated by near-infrared spectroscopy in hemodialysis patients	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLOS ONE	6. 最初と最後の頁 e0236720
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0236720	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ookawara Susumu, Ito Kiyonori, Sasabuchi Yusuke, Ueda Yuichiro, Hayasaka Hideyuki, Kofuji Masaya, Uchida Takayuki, Horigome Keita, Aikawa Toshiko, Imada Satoru, Minato Saori, Miyazawa Haruhisa, Shimoyama Hirofumi, Hirai Keiji, Watanabe Akihisa, Shimoyama Hiromi, Morishita Yoshiyuki	4. 巻 145
2. 論文標題 Association between Cerebral Oxygenation, as Evaluated with Near-Infrared Spectroscopy, and Cognitive Function in Patients Undergoing Hemodialysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Nephron	6. 最初と最後の頁 1~8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000513327	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Mutsuyoshi Yuko, Ito Kiyonori, Ookawara Susumu, Uchida Takayuki, Morishita Yoshiyuki	4. 巻 13
2. 論文標題 Difference in Cerebral and Hepatic Oxygenation in Response to Ultrafiltration in a Hemodialysis Patient With Congestive Heart Failure	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cureus	6. 最初と最後の頁 e13023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.7759/cureus.13023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計12件 (うち招待講演 7件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 大河原晋
2. 発表標題 血液透析中の循環動態の経時的変化-その安定化と臓器内酸素動態の関連-
3. 学会等名 日本腎臓リハビリテーション学会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大河原晋
2. 発表標題 体液量評価とその適正化の臨床的意義
3. 学会等名 日本透析医会 2022年度秋期研修セミナー (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大河原晋
2. 発表標題 血液透析治療における最適な除水コントロールとその多様性
3. 学会等名 I-HDF研究会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大河原晋
2. 発表標題 体液量評価とUltrafiltration control
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会 教育講演28（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大河原晋、平田桃子、北野泰佑、植田裕一郎、伊藤聖学、森下義幸
2. 発表標題 血液透析患者の肝臓内酸素飽和度と臨床的因子の関連
3. 学会等名 第67回日本透析医学会学術集会・総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大河原晋
2. 発表標題 BV計を使用した体液量調整と臓器内酸素動態安定化の連関について
3. 学会等名 第48回東北腎不全研究会ランチョンセミナー 5（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 伊藤聖学、大河原晋、森下義幸
2. 発表標題 透析患者の脳の酸素化に関する研究
3. 学会等名 日本透析医学会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大河原晋、北野泰佑、宮沢晴久、伊藤聖学、森下義幸
2. 発表標題 血液透析患者の脳内酸素動態から見た目標ヘモグロビン濃度に関する検討
3. 学会等名 日本腎臓学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 内田隆行、大河原晋、伊藤聖学、早坂秀幸、小藤誠也、北野泰佑、百瀬直樹、森下義幸
2. 発表標題 透析低血圧症に伴う臓器内酸素動態変化を観察し得た1症例
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 湊さおり、大河原晋、北野泰佑、宮沢晴久、伊藤聖学、森下義幸
2. 発表標題 血液透析患者における急性心不全治療前後での脳内局所酸素飽和度の変化
3. 学会等名 日本透析医学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 伊藤聖学、大河原晋、森下義幸
2. 発表標題 透析患者の脳血流・脳局所酸素飽和度
3. 学会等名 日本透析医学会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大河原晋、北野泰佑、村越美穂、森下義幸
2. 発表標題 保存期CKD症例における脳内酸素動態と食事療法の関連
3. 学会等名 日本腎臓学会総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------