

維持血液浄化療法症例の脳内酸素動態とヘモグロビン濃度の関連

大河原晋

自治医科大学附属さいたま医療センター腎臓内科

key words : 血液浄化療法, 局所酸素飽和度, 脳内酸素代謝, ヘモグロビン濃度

要 旨

【背景】

慢性腎臓病（以下 CKD）G5D 症例において、腎性貧血はほぼ必発の合併症であり、その管理目標は日本透析医学会のガイドラインではヘモグロビン（以下 Hb）値を 10 g/dL 以上 12 g/dL 未満とすることが推奨されている。しかしながら、現在まで、Hb 濃度と脳内酸素代謝の関連に関する検討は限られている。

【目的】

血液浄化療法施行中の症例において、脳内酸素動態と Hb 濃度の関連について明らかにする。

【対象および方法】

対象は安定維持血液浄化療法施行中の 375 例（男性 257 例、女性 118 例、平均年齢 68 ± 11 歳）であった。脳内酸素動態の指標として、血液浄化療法施行前の脳内局所酸素飽和度（以下 rSO_2 ）を INVOS5100c モニターを用いて測定した。

【結果】

脳内 rSO_2 はヘモグロビン（Hb）濃度と有意な正相関を示した（脳内 $rSO_2 = 2.01 \times \text{Hb 濃度} + 30.12$, $r = 0.32$, $p < 0.001$ ）。脳内 rSO_2 と Hb 濃度との関連では、Hb 濃度 10.8 g/dL をカットオフとした場合に、Hb < 10.8 g/dL で最も相関係数および回帰直線の傾きが高い結果であった（傾き : 3.26, $r = 0.38$, $p < 0.001$ ）。Hb 濃度 10.8 g/dL で分割した 2 群間において、propensity score matching にて脳内 rSO_2 の交絡因子を調整した 164 例（各群 84 例）の検討においても同様に、

Hb < 10.8 g/dL で最も相関係数および回帰直線の傾きが高い結果であった（傾き : 3.48, $r = 0.37$, $p < 0.001$ ）。

【結語】

維持血液浄化療法施行症例の腎性貧血管理において、脳内酸素代謝を考慮した Hb 濃度の下限値は 10.8 g/dL と考えられた。

1 背景および目的

腎性貧血は、血液透析（HD）患者を含む進行した慢性腎臓病（CKD）の患者によく見られる合併症であり、運動能力、免疫反応、認知機能、栄養の低下やうつ病、心機能不全、罹患率、死亡率の増加¹⁾など CKD の重大な合併症の一つとなっている。Kidney Disease Improving Global Outcomes Guidelines (KDIGO)²⁾、European Renal Association's Best Practice Guidelines³⁾、および日本透析医学会⁴⁾による腎性貧血治療ガイドラインなど、いくつかのガイドラインが提唱されている。このような取り組みは腎性貧血管理を標準化するために臨床的に重要であるとは言うまでもないが、これらのガイドラインは QOL や死亡率の相違などの観察研究によりその管理目標が設定されている^{5-9), †1)}。したがって、Hb 値変化に対する体内の生理的な変化を正確に反映していない可能性も考えられる。

近年、脳内酸素動態の評価は CKD および HD 療法の分野で注目を集めている。特に、近赤外線分光法（near-infrared spectroscopy; NIRS）による脳内局所酸素飽和度（regional oxygen saturation; rSO_2 ）の測定は、HD 患者を含む CKD 患者の脳内酸素動態の指標とし

て臨床的に有用である¹⁰⁻¹⁵。HD 症例の脳内 rSO₂ と Hb 濃度に関して、Hb 濃度が維持されている HD 患者の脳内 rSO₂ は Hb 濃度と関連を認めない^{11,12}が、重度貧血を伴う HD 患者では、輸血後の Hb 濃度増加とともに脳内 rSO₂ の有意な上昇を認めた¹³。したがって、脳内 rSO₂ と Hb 濃度の関連においては、Hb 濃度の推移に伴う脳内 rSO₂ 変化は単純な直線回帰の関係ではなく、転換点の存在を示唆するものと考えられる。さらに、脳内 rSO₂ は高度 CKD 患者の認知機能との有意な関連を示すことも報告されている^{14,15}。しかしながら、現在まで、脳内 rSO₂ と Hb 濃度との関連を検討した報告はほとんどなされていない。

以上より、本研究は HD 患者における Hb 濃度と脳内酸素動態の関連を検討することを目的とした。

2 方法

2-1 対象症例

本研究では、以下の基準を満たす患者を対象とした。

- ① 20 歳以上であること
- ② HD または血液透析濾過 (HDF) で管理される CKD G5D 症例

除外基準は以下とした。

- ① うっ血性心不全または神経障害を含む共存する主要な疾患

表 1 対象症例の臨床的背景と脳内局所酸素飽和度と臨床的パラメーターの比較

| | Mean ± SD | Simple linear regression vs. cerebral rSO ₂ values | |
|--|---------------|---|---------|
| | | r | p value |
| Patient characteristics | | | |
| Number of patients, n (men/women) | 375 (257/118) | | |
| Cerebral rSO ₂ (%) | 51.0 ± 9.5 | | |
| Age (years) | 68 ± 11 | -0.03 | 0.61 |
| HD duration (years) | 5.4 ± 6.7 | -0.27 | <0.001* |
| Causes of chronic renal failure | | | |
| Diabetes mellitus, n (%) | 164 (44) | | |
| Chronic glomerulonephritis, n (%) | 85 (23) | | |
| Nephrosclerosis, n (%) | 58 (15) | | |
| Others, n (%) | 68 (18) | | |
| Body weight (kg) | 59.8 ± 12.8 | 0.07 | 0.19 |
| Body Mass Index (kg/m ²) | 22.9 ± 4.1 | 0.08 | 0.12 |
| Mean blood pressure (mmHg) | 99 ± 15 | 0.22 | <0.001* |
| Heart rate (/min) | 74 ± 14 | -0.07 | 0.16 |
| Use of erythropoiesis-stimulating agent, n (%) | 337 (90) | | |
| Erythropoiesis-stimulating agent (IU/week) | 6105 ± 4616 | -0.14 | 0.006* |
| Laboratory findings | | | |
| pH | 7.37 ± 0.04 | -0.24 | <0.001* |
| pO ₂ (mmHg) | 85 ± 16 | 0.04 | 0.40 |
| Sat O ₂ (%) | 95 ± 5 | 0.01 | 0.80 |
| Hb (g/dL) | 10.4 ± 1.5 | 0.32 | <0.001* |
| Transferrin saturation (%) | 25 ± 14 | 0.12 | 0.02 |
| Serum ferritin (ng/mL) | 147 ± 219 | -0.05 | 0.31 |
| BUN (mg/dL) | 58 ± 17 | 0.19 | <0.001* |
| Serum creatinine (mg/dL) | 9.2 ± 2.7 | 0.20 | <0.001* |
| Na (mEq/L) | 138 ± 4 | 0.17 | 0.001* |
| K (mEq/L) | 4.5 ± 0.7 | 0.23 | <0.001* |
| Cl (mEq/L) | 104 ± 4 | 0.14 | 0.006* |
| Ca (mg/dL) | 9.2 ± 0.8 | -0.20 | <0.001* |
| P (mg/dL) | 5.0 ± 1.3 | 0.18 | <0.001* |
| Total protein (g/dL) | 5.9 ± 1.7 | 0.18 | <0.001* |
| Serum albumin (g/dL) | 3.3 ± 0.6 | 0.36 | <0.001* |

Values are shown as mean ± standard deviation (SD) except where otherwise indicated.

* statistically significant

rSO₂ : regional oxygen saturation, HD : hemodialysis, Hb : hemoglobin, BUN : blood urea nitrogen

② 脳血管疾患の既往

総計 452 人の患者が上記基準を満たし、研究に登録された。しかし、データ不足のために 77 人が分析から除外された。したがって、最終的には 375 症例が本研究に登録された（男性 257 人、女性 118 人、平均年齢 68 ± 11 歳、HD 期間の平均 5.4 ± 6.7 年）（表 1）。

2-2 倫理的承認

すべての症例は本研究への参加に関して、書面によるインフォームドコンセントを提出した。本研究は自治医科大学附属さいたま医療センター（RIN 15-104）、南魚沼市民病院（H29-11）および友愛中川クリニック（28005）の倫理委員会の承認のもと、ヘルシンキ宣言の規定（2004 年に東京で改訂されたもの）に則り行われた。

2-3 患者背景

患者背景およびその他の関連データはカルテから収集した。血圧と心拍数は、HD または HDF の前に仰臥位で測定した。また、各患者の Hb 濃度や生化学的検査の検体は治療開始時に採取した。erythropoietin-stimulating agent (ESA) への反応性の評価では erythropoietin-resistance index (ERI) を用いて評価した^{16,17)}。

2-4 脳内酸素動態の評価方法

脳内酸素動態の評価方法である脳内 rSO_2 は、INVOS 5100c モニター（Covidien Japan, 東京, 日本）を使用して測定した。この機器は 2 波長（735 および 810 nm）の近赤外光を使用して、酸素化 Hb および還元 Hb を測定し、総 Hb（酸素化 Hb + 脱酸素化 Hb）信号強度に対する酸素化 Hb 信号強度の比率をもって rSO_2 と表現される^{18,19)}。以前の報告に基づき^{20~22)}、この機器の rSO_2 測定の再現性は許容内であり、脳内酸素動態の把握に十分な信頼性を有すると考えられている。さらに rSO_2 は体表面から 20~30 mm の深部組織を反映しており^{23,24)}、これらの測定は 6 秒間隔で行われた。

治療開始前に、患者は少なくとも 10 分間の安静臥床を行い rSO_2 に対する体位変換の影響を減らした。安静臥床の後に rSO_2 測定センサーを患者の前額部に貼付および 5 分間の測定を行い、平均 rSO_2 を各患者の脳内酸素動態の測定値とした。

2-5 統計学的検討

得られた結果は平均 ± 標準偏差として表された。2 群間の相関はピアソンの相関係数と線形回帰分析によって評価した。カイ二乗検定を使用して原疾患の相違を含むカテゴリー変数間の関連を評価した。Hb 濃度で分割した 2 群間の臨床的パラメーターの相違は対応のない t 検定を使用して評価した。10.8 g/dL の Hb 濃度で分割された 2 群間の臨床背景を一致させるため、血液浄化療法期間、pH および血清アルブミン濃度¹²⁾を用いた propensity score matching を行った。すべての分析は、IBM SPSS Statistics for Windows バージョン 19.0 (IBM, Armonk, NY, USA) を使用し、 $p < 0.05$ をもって統計的に有意と見なした。

3 結果

表 1 は対象患者の背景と、脳内 rSO_2 と臨床的パラメーターの相関関係を示している。脳内 rSO_2 は平均血圧、Hb 濃度、トランスフェリン飽和度、BUN、血清クレアチニン濃度、Na, K, Cl, P、血清総蛋白濃度および血清アルブミン濃度と有意な正の相関を示し、さらに HD 時間、ESA 投与量、ERI, pH、および Ca レベルと負の相関を示した。特に図 1 に示すように、脳内 rSO_2 と Hb 濃度との間には有意な正相関を認められた（脳内 $rSO_2 = 2.01 \times \text{Hb 濃度} + 30.12$, $r = 0.32$, $p < 0.001$ ）。

次に Hb 濃度に基づき、10.0 g/dL から 11.5 g/dL の間で 0.1 g/dL 毎に 2 群に分割し、脳内 rSO_2 と Hb 濃度の関係を検討した。その結果、 $\text{Hb} < 10.8 \text{ g/dL}$ で、回帰直線の傾きと相関係数は最も高い値を示した（傾き：3.26, $r = 0.38$, $p < 0.001$ ）。 $\text{Hb} > 10.8 \text{ g/dL}$ では 2 群間に有意な関連を認めなかった（ $r = 0.11$, $p = 0.16$ ）。したがって、Hb が 10.8 g/dL まで増加することが脳内 rSO_2 の上昇をもたらすと考えられた。

しかしながら、Hb 濃度に加え、他の臨床的パラメーターも脳内 rSO_2 に影響を与えている可能性がある。そのため、 $\text{Hb} = 10.8 \text{ g/dL}$ で分割した 2 群間で、臨床パラメーターを比較した。HD 期間、平均血圧、ESA の投与量、ERI, pH, Hb 濃度、BUN、血清クレアチニン濃度、Na, K, Ca, P、血清総蛋白濃度および血清アルブミン濃度で有意な差異を認めた。

ここで propensity score matching を行い、各群 84 例の症例抽出が行われ、ESA, Hb 濃度（それぞれ p

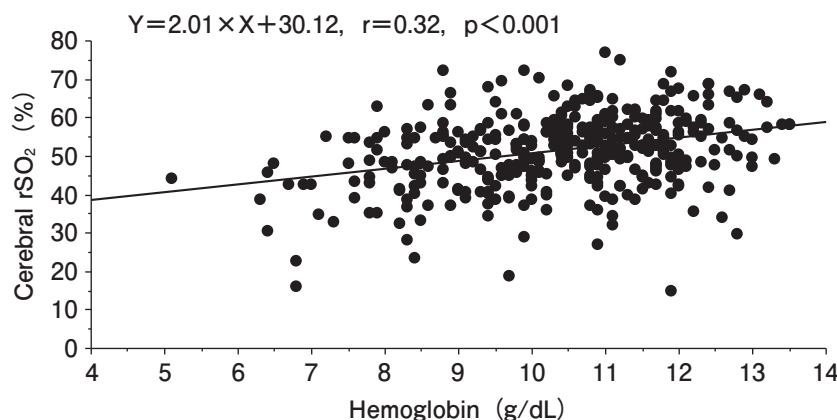


図1 脳内局所酸素飽和度とヘモグロビン濃度の関連
rSO₂: regional oxygen saturation

<0.001) および ERI ($p=0.006$) 以外の臨床パラメータの差異は消失した。propensity score matching 後でも、Hb 濃度が 10.8 g 未満の群では、脳内 rSO₂ と Hb 濃度には有意な正相関を認めた (脳内 rSO₂ = 3.48 × Hb 濃度 + 17.34, $r=0.37$, $p<0.001$) が、Hb 濃度が 10.8 g/dL を超える群では有意な関連を認めなかった ($p=0.43$)。さらに、脳内 rSO₂ と Hb 濃度の回帰直線の傾きは propensity score matching 後の 168 例でも Hb 濃度に基づき、10.5 g/dL から 11.0 g/dL の間で 0.1 g/dL 毎に 2 群に分割し、脳内 rSO₂ と Hb 濃度の関係を検討した。その結果、propensity score matching 前と同様に、Hb < 10.8 g/dL で回帰直線の傾きと相関係数は最も高い値を示した (傾き: 3.48, $r=0.37$, $p<0.001$)。

4 考察

Hb は脳を含む全身組織への酸素運搬に重要な役割を果たすことより、全身の酸素動態は Hb 濃度と関連すると考えられる。実際、CKD のない患者では Hb 濃度と脳内 rSO₂ 値には強い正相関を認めた²⁵⁾。さらに、貧血を有する患者では貧血のない患者よりも脳内 rSO₂ が低いことも報告されている²⁶⁾。一方、脳内 rSO₂ 値は Hb 濃度が約 10 g/dL の HD 患者では、Hb 濃度と有意な関連を示さなかった^{11,12)}。しかしながら、重度貧血を伴う HD 患者では HD 中の輸血による Hb 増加に伴い、脳内 rSO₂ は有意に上昇し¹³⁾、この変化は HD 前後の Hb 濃度上昇と独立して関連した²⁷⁾。このような結果より、脳内 rSO₂ と Hb 濃度との関連にはターニングポイントがあり、貧血状態では正相関であるのに対し、Hb 濃度が保たれている患者ではこの関

連が消失する可能性が考えられた。

本研究では Hb 濃度と脳内 rSO₂ との関連性および Hb 濃度のターニングポイントを明らかにすることを目的とした。その結果、脳内 rSO₂ は Hb 濃度が 10.8 g/dL まで、3.48%/g-Hb (g/dL) の割合で有意に上昇することが明らかとなった。

腎性貧血管理のための適切な Hb 濃度がいくつかのガイドラインで提案されている。KDIGO は腎性貧血管理における Hb の許容範囲は 9.5~11.5 g/dL であり、11.5 g/dL を超過しないことを提案している²⁾。European Renal Association's Best Practice Guidelines では、Hb 値が 10 g/dL を下回らないようにすること、および ESA 使用で Hb 濃度 11.5 g/dL を超えないことを推奨している³⁾。さらに日本透析医学会の腎性貧血のガイドラインでは、維持すべき目標 Hb 濃度を 10~12 g/dL と推奨している⁴⁾。これらの Hb 範囲の設定は主に死亡率や QOL の観察研究に基づいて決定されている。本研究は Hb 濃度と脳内酸素動態との関連に焦点を当て、Hb 濃度が 10.8 g/dL 未満までは脳内 rSO₂ と最も強い正相関を示すことが明らかとなった。

本研究では propensity score matching 後でも、ESA 投与量が Hb 濃度 < 10.8 g/dL で有意に多い結果であった。したがって、Hb 濃度が 10.8 g/dL 未満でエリスロポエチン低反応性が強い結果であった。エリスロポエチン低反応性の原因として、鉄欠乏、炎症、低栄養などが知られている^{2-4,28)}。これらの原因の中で、鉄欠乏はエリスロポエチン低反応性の最も重要な原因となる。本研究では propensity score matching 後の 2 群間で、トランスフェリン飽和度や血清フェリチン濃度などの鉄動態に差異を認めなかった。しかしながら、

Hb 濃度が 10.8 g/dL 未満の群ではエリスロポエチン低反応性が有意に高い結果であり、脳内酸素動態の変化が Hb 濃度変化の影響に加えて、エリスロポエチン低反応性自体によって部分的に影響を受けた可能性は否定できない。

本研究には注意すべきいくつかの limitation がある。第一に、腎性貧血は認知機能障害と関連し²⁹⁾、脳内 rSO₂ の上昇は認知機能の改善と関連することが知られている^{14, 15)}。したがって、認知機能の低下を防ぐために、腎性貧血の適切な管理による脳内酸素動態の維持が重要と考えられる。しかしながら、本研究では患者の診察時間の制限により認知機能の評価を行うことができなかった。第二に、現在まで HD 患者の脳内酸素動態と死亡率との関連を検討した報告はない。したがって、10.8 g/dL 以上に Hb 濃度を維持することが認知機能の維持、さらには死亡率の改善につながるのか、コメントすることができない。最後に、Hb 濃度と脳内 rSO₂ の有意な正相関は Hb 濃度が 10.8 g/dL 以上の患者では消失するために、本研究では目標 Hb 濃度の上限を決定できなかった。したがって、Hb 濃度と脳内酸素動態との関連の詳細を明らかにするためにはさらなる検討が必要と思われた。

5 結 語

維持血液浄化療法施行症例の腎性貧血管理において、脳内酸素代謝を考慮した Hb 濃度の下限値は 10.8 g/dL と考えられた。

平成 29 年度日本透析医会公募研究助成により得られた成果は、現在、原著論文（英文）として投稿中であるために、二重投稿となることを避け、本報告書ではその概要を総説的に記載した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- 1) Gomez JM, Carrera F : What should the optimal target hemoglobin be? *Kidney Int* 2002; 80(Suppl.) : 39-43.
- 2) Moist LM, Troyanov S, White CT, et al. : Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for anemia in CKD. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 : 860-873.

- 3) Locatelli F, Barany P, Covic A, et al. : ERA-EDTA Advisory Board : Kidney Disease : Improving Global Outcome guidelines on anaemia management in chronic kidney disease : a European Renal Best Practice position statement. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1346-1359.
- 4) Yamamoto H, Nishi S, Tomo T, et al. : 2015 Japanese Society for Dialysis Therapy : Guidelines for renal anemia in chronic kidney disease. *Renal Replacement Therapy* 2017; 3 : 36. doi.org/10.1186/s41100-017-0114-y.
- 5) Parfrey PS, Foley RN, Wittreich BH, et al. : Double-blind comparison of full and partial anemia correction in incident hemodialysis patients without symptomatic heart disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 : 2180-2189.
- 6) Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. : CHOIR investigators : Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2006; 355 : 2085-2098.
- 7) Pferrer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. : TREAT investigators : A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2009; 361 : 2019-2032.
- 8) Johansen KL, Finkelstein FO, Revicki DA, et al. : Systematic review of the impact of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 : 2418-2425.
- 9) Akizawa T, Saito A, Gejyo F, et al. : JET Study Group : Low hemoglobin levels and hypo-responsiveness to erythropoiesis-stimulating agent associated with poor survival in incident Japanese hemodialysis patients. *Ther Apher Dial* 2014; 18 : 404-413.
- 10) Prohovnik I, Post J, Uribarri J, et al. : Cerebrovascular effects of hemodialysis in chronic kidney disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27 : 1861-1869.
- 11) Hoshino T, Ookawara S, Goto S, et al. : Evaluation of cerebral oxygenation in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2014; 126 : 57-61.
- 12) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, 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. doi: 10.1371/journal.pone.0117474.
- 13) Ito K, Ookawara S, Ueda Y, et al. : Changes in cerebral oxygenation associated with intradialytic blood transfusion in patients with severe anemia undergoing hemodialysis. *Nephron Extra* 2017; 7 : 42-51.
- 14) Kovarova L, Valerianova A, Kmentova T, et al. : Low cerebral oxygenation is associated with cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 2018; 139 : 113-119.
- 15) Miyazawa H, Ookawara S, Ito K, et al. : 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. doi: 10.1371/

- journal.pone.0199366.
- 16) Lopez-Gomez JM, Portoles JM, Aljama P : Factors that condition the response to erythropoietin in patients on hemodialysis and their relation to mortality. *Kidney Int* 2008; 111(Suppl.) : S75-81.
 - 17) Bae MN, Kim SH, Kim YO, et al. : Association of erythropoiesis-stimulating agent responsiveness with mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *PLoS One* 2015; 10 : e0143348. doi: 10.1371/journal.pone.0143348.
 - 18) Ferrari M, Mottola L, Quaresima V : Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol* 2004; 29 : 463-487.
 - 19) Tobias JD : Cerebral oxygenation monitoring : near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices* 2006; 3 : 235-243.
 - 20) 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.
 - 21) Hyttel-Sorensen S, Sorensen LC, Riera J, et al. : 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.
 - 22) Schmitz J, Pichler G, Schwabegger B, et al. : Feasibility of long-term cerebral and peripheral regional tissue oxygen saturation measurements. *Physiol Meas* 2014; 35 : 1349-1355.
 - 23) Hongo K, Kobayashi S, Okudera H, et al. : Noninvasive cerebral optical spectroscopy : depth-resolved measurements of cerebral haemodynamics using indocyanine green. *Neuro Res* 1995; 17 : 89-93.
 - 24) Maslehaty H, Krause-Tilz U, Petridis AK, et al. : Continuous measurement of cerebral oxygenation with near-infrared spectroscopy after spontaneous subarachnoid hemorrhage. *ISRN Neurol* 2012; 2012 : 907187. doi: 10.5402/2012/907187.
 - 25) Yoshitani K, Kawaguchi M, Miura N, et al. : Effects of hemoglobin concentration, skull thickness, and the area of the cerebrospinal fluid layer on near-infrared spectroscopy measurements. *Anesthesiology* 2007; 106 : 458-462.
 - 26) Sandal G, Oguz SS, Erdeve O, et al. : Assessment of red blood cell transfusion and transfusion duration on cerebral and mesenteric oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm infants with symptomatic anemia. *Transfusion* 2014; 54 : 1100-1105.
 - 27) Minato S, Ookawara S, Ito K, et al. : Differences in cerebral and hepatic oxygenation in response to intradialytic blood transfusion in patients undergoing hemodialysis. *J Artif Organs* 2019; doi:10.1007/s10047-019-01118-2.
 - 28) Ylenia I, Viviana L, Ilaria M, et al. : In search of potential predictors of erythropoiesis-stimulating agents (ESAs) hyporesponsiveness : a population-based study. *BMC Nephrol* 2019; 20 : 359. doi: 10.1186/s12882-019-1554-0.
 - 29) Kurella M, Mapes DL, Port FK, et al. : Correlates and outcomes of dementia among dialysis patients : the dialysis outcomes and practice patterns study. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21 : 2543-2548.

参考 URL

- ‡1) FDA 「FDA Drug Safety Communication; Modified dosing recommendations to improve the safe use of erythropoiesis stimulating agents in chronic kidney disease. 2011」 <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm259639.htm>. (2020/5/13)