

Kiil 型人工腎による血液透析の研究

—Disequilibrium syndrome の臨床的観察—

広島大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 仁平寛巳教授)

福	重	満
田	戸	治
松	木	暁
溝	口	勝
田	中	広
仁	平	寛
		巳

HEMODIALYSIS WITH KIIL-TYPE ARTIFICIAL KIDNEY

—CLINICAL STUDY ON DISEQUILIBRIUM SYNDROME—

Mitsuru FUKUSHIGE, Osamu TADO, Satoru MATSUKI,
Masaru MIZOGUCHI, Hiromi TANAKA and Hiromi NIHIRA*From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine
(Chairman: Prof. H. Nihira, M. D.)*

350 times of hemodialysis were performed at Department of Urology, Hiroshima University Hospital during two years period, April 1967 to March 1969, with a modified Kiil dialyzer. Dialysis methods consisted of two-layer dialysis, two-layer dialysis with infusion of hypertonic solution, and one-layer dialysis.

Clinical disequilibrium syndrome observed under the above methods was studied in conjunction with pre-and postdialysis BUN, serum osmolar changes, amount of water extraction and changes in acid-base balance.

緒 言

近年、本邦における血液透析の普及はめざましく、日本腎臓学会、人工臓器学会および人工透析研究会などにおいて各施設からの報告が著しく増加していることからうかがいうる。

われわれの教室でも Kiil 型人工腎を使用して1967年4月より1969年3月末までの2年間に急性腎不全3例の治療と、慢性腎不全9例に対する間欠的透析をおこなった。そのうち急性腎不全は2例を救命し、慢性腎不全で1年以上の生存者は4例であった^{5,27)}。

改良2層 Kiil 型人工腎³⁰⁾は、以前より一般に使用されている Kolff-Watschinger 型、

“twin coil”²²⁾、Skeggs-Leonards-Brum 型¹³⁾や4層 Kiil 型¹⁹⁾人工腎などに比較して透析面積および priming volume (9,000 cm², 200~250 ml) が小さく、緩徐な透析によって disequilibrium syndrome の発生が少ないのである。けれども急性腎不全の症例や慢性腎不全の透析開始初期には本症状の発生が高率に認められ、また安定期の定期的透析における場合でも患者の精神状態や腎障害の程度により本症の発生をみることがある。その病態については考按で述べるごとく明確でなく、透析による血液尿素窒素濃度の急激な低下、酸塩基平衡の急激な改善、血清滲透圧、血清ナトリウム、細胞外液

などの変動やそれによる心循環機能の変化など多くの因子が考えられるところである。

最近では慢性透析用に slow dialysis により disequilibrium syndrome の発生を少なくした portable kidneys^{1,23-26)} の開発が盛んにおこなわれるようになってきた。

今回われわれは、血液透析における体内諸平衡動態を解析して、透析前後の血液尿素窒素 (BUN), 血清滲透圧, 水分喪失および酸塩基平衡などの変動と disequilibrium syndrome の発生との関係について検討を加えたので報告する。

対象患者と研究方法

1) 対象患者

1967年4月より1969年3月末までの2年間に広島大学医学部泌尿器科学教室で改良2層 Kiil 型人工腎を使用し、急性腎不全3例に6回と慢性腎不全9例に344回の計350回の透析をおこなった (Table 1, 2).

2) 透析方法

透析方法および効果についてはすでに発表⁵⁾ したので省略する。1回の透析時間は原則として透析装置の2層使用で7~8時間, 1層使用では10~12時間である。

また Kennedy ら¹⁵⁻¹⁷⁾ は血清脊髄液滲透圧勾配を

Table 1

Hemodialysis in Treatment of Acute Renal Failure

Case no.	Age Sex	Disease	No. of dialyses	Results
1	73, M	Ureteral obstruction (Carcinomatous invasion)	1	Cured
2	62, M	Postoperative anuria (Nephrectomy)	2	Cured
3	58, M	Postoperative anuria (Colon resection) (Panperitonitis)	3	Dead

Table 2

Hemodialysis in Treatment of Chronic Renal Failure

Case no.	Age Sex	Disease	No. of dialyses	Dialysis periods (Months)	Results
1	31, M	Chronic nephritis	1		Dead
2	53, M	Nephrotic syndrome + Diabetes mellitus	4	1	Dead
3	32, M	Chronic nephritis	1		Dead
4	23, M	≠	104	16	Living
5	27, M	≠	118	14	Living
6	64, F	≠	8	1.5	Dead
7	44, M	≠	7	1.5	Dead
8	21, M	≠	55	11	Living
9	36, M	≠	46	7	Living

Table 3

**Variations in Hemodialytic Technique
(350 dialyses)**

1. Two layer dialysis alone	295
2. Two layer dialysis with infusion of hypertonic solution	30
3. One layer dialysis alone	25

少なくするために高張 fructose 液を静注しているが、この方法にしたがって2層使用透析中に disequilibrium syndrome の発生する徴候を示した30回に対し、透析中に40~50% fructose や sorbitol 液を使用し、透析開始後4~5時間ころより1時間につき体重1kg 当り0.5 g を透析終了1時間前まで点滴静注した。

3) 検査方法

血液透析開始および終了時に動脈回路より採血して血液尿素窒素 (diacetyl-monoxium 法), 血清滲透圧 (Advance osmometer), 酸塩基平衡 (I. L. meter で pH, Pco₂ を測定し, Siggaard-Andersen alignment nomogram にて HCO₃, base excess を算出) などの測定をおこない, 水分喪失量は透析前後に体重を計測し, その差を換算 (1 kg ≒ 1ℓ) して表わした。酸塩基平衡は測定回数が少ないため2層使用透析の50回についてのみ検討した。

4) 記載方法

disequilibrium syndrome としては頭痛, 悪心, 嘔吐, 筋攣縮, 指南力障害, 痙攣, 昏睡などの症状について観察し, これらの発現頻度の記載は分母を透析回数, 分子を発現回数として百分率で示した。

成 績

350 回の透析方法の内訳は Kiil 型透析装置の2層使用透析 295 回, 2層使用透析中に高張液の点滴静注をおこなったもの30回, 1層使用透析 25 回である (Table 3)。

1) Disequilibrium syndrome の発現頻度

透析方法の相違による disequilibrium syndrome の発生は, Fig. 1 のごとく2層使用透析群, 2層使用透析中に高張液点滴静注群, 1層使用透析群の順序に発現頻度が減少している。そして単一症状の発現で

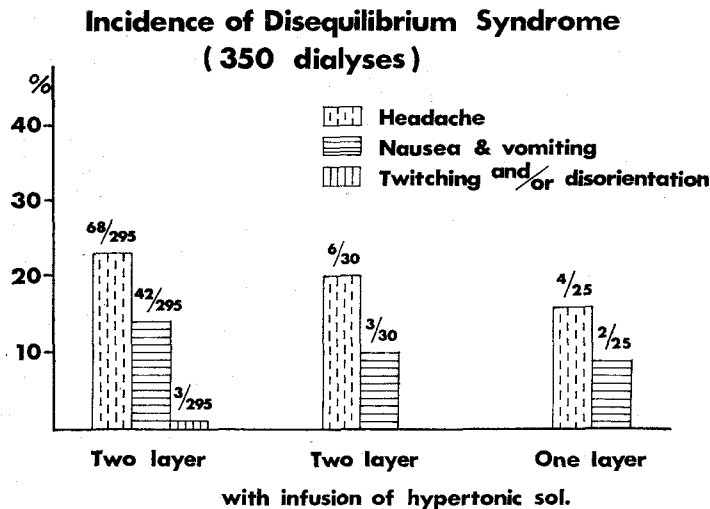


Fig. 1

はなく、頭痛、悪心、嘔吐などの症状が同時に合併していることが多く、指南力障害、筋攣縮などが合併した透析は3回だけである。

2) BUN 除去程度と症状発現との関係

透析前後の BUN 減少度とその発現率を Fig. 2, 3 に示した。2層使用透析の前後における BUN の差が 41 mg/dl 以上の場合に頭痛、悪心、嘔吐などの発現率が高く、1層使用透析では 61 mg/dl 以上で発現率が高く現われた。

3) 血清滲透圧の変動と症状発現との関係

血清滲透圧の低下度より比較すると1層使用透析の場合は頭痛の発現率にあまり差を見なかったが、他の透析方法ではいずれも 21 mOsm/L 以上の差で発現率が高く現われた (Fig. 4, 5)。

4) 水分喪失量と症状発現との関係

水分喪失量との関係では体重減少が 2 kg 以上になると、これらの症状は1層使用透析の一部を除いて20%以上の発現率を示した (Fig. 6, 7)。

BUN Extraction and Headache

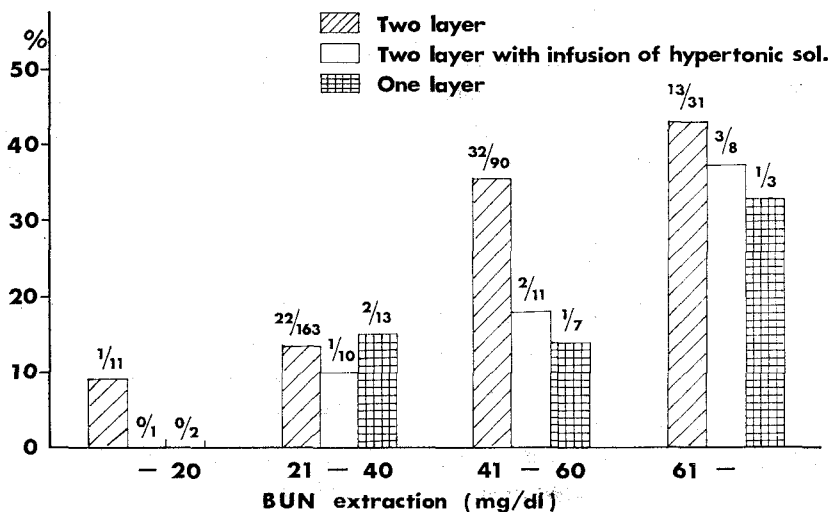


Fig. 2

BUN Extraction and Nausea, Vomiting

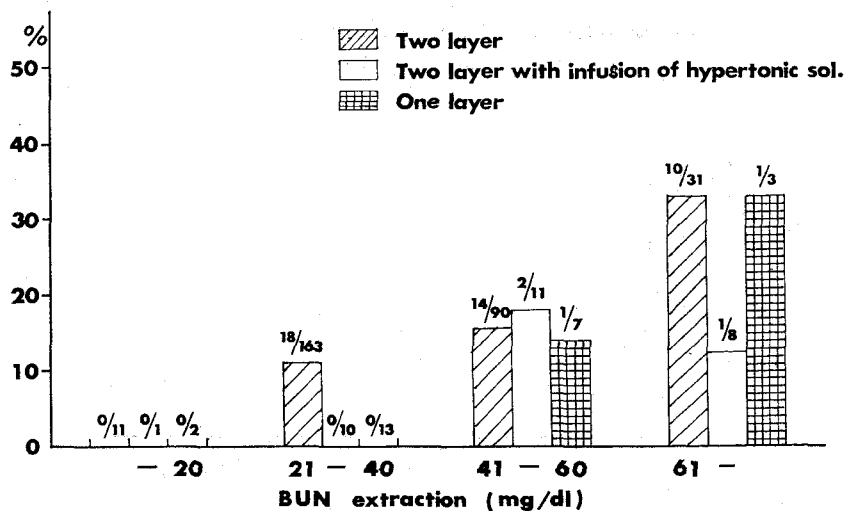


Fig. 3

Serum Osmolar Changes and Headache

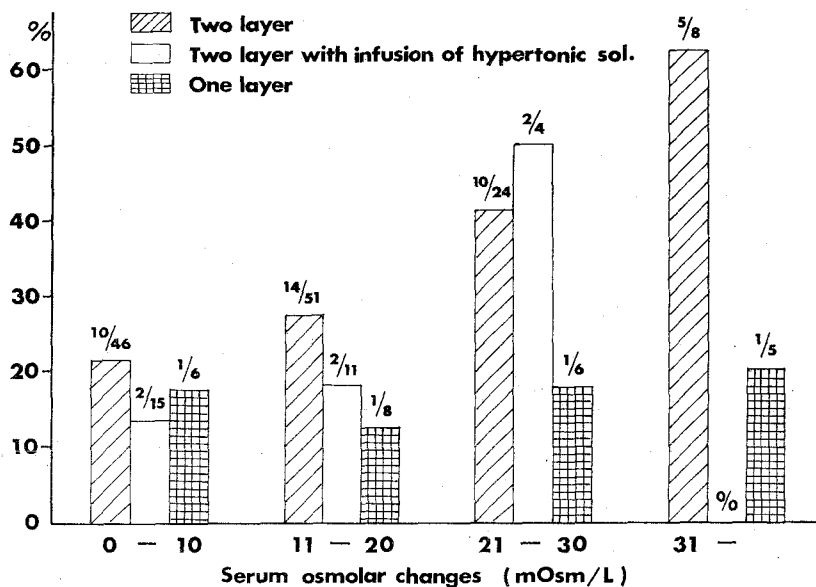


Fig. 4

Serum Osmolar Changes and Nausea, Vomiting

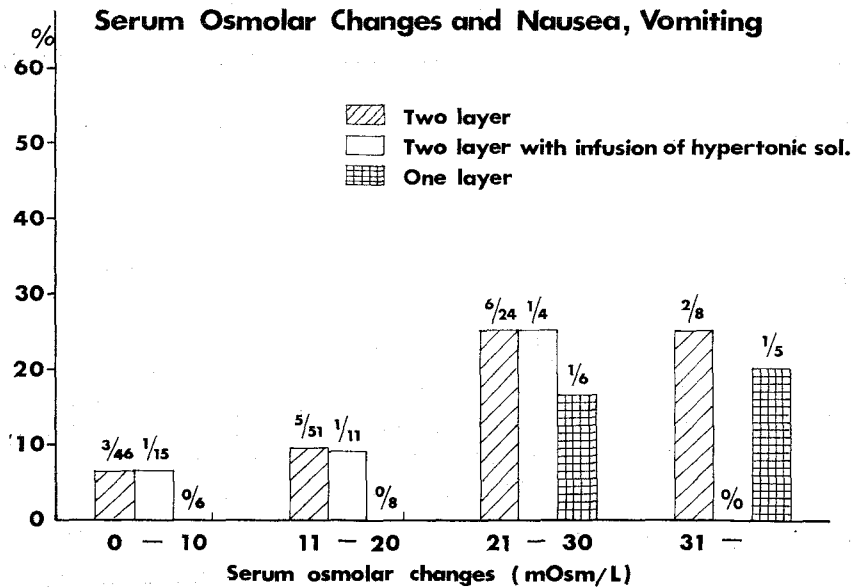


Fig. 5

5) 酸塩基平衡の変動と症状発現との関係

透析前後における血液酸塩基平衡の変動を検討したが、測定回数が少ないことも原因するためか、pH, Pco₂, HCO₃, base excess などの変動程度と disequilibrium syndrome の発現率は、変動の小さいものでも発生率が高かったりして一定の傾向がみられなかつた (Fig. 8, 9).

った (Fig. 8, 9).

6) 筋攣縮, 指南力障害などの症状

透析終了ごろに筋攣縮, 指南力障害などの脳神経症状を急性腎不全で1回, 慢性腎不全で2回経験した。これらはいずれも透析前後の変動が BUN で 61 mg/dl 以上, 血清滲透圧 31 mOsm/L 以上, 水分喪失量

Water Loss and Headache

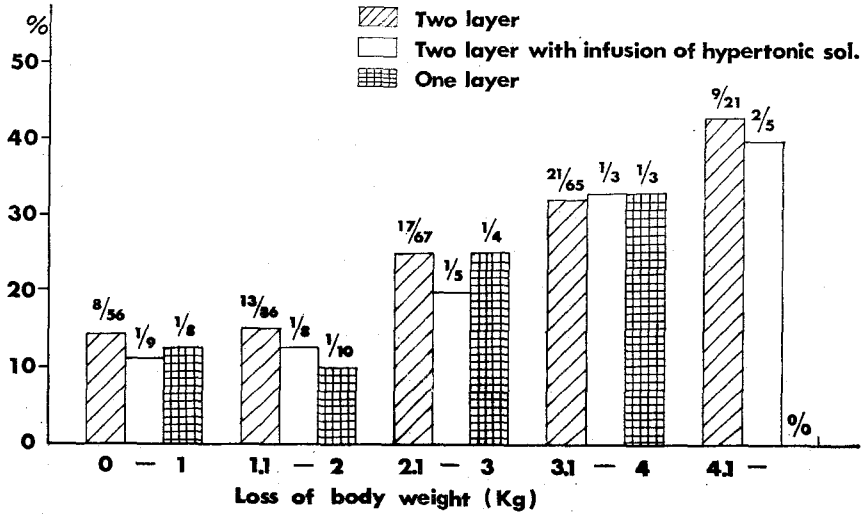


Fig. 6

Water Loss and Nausea, Vomiting

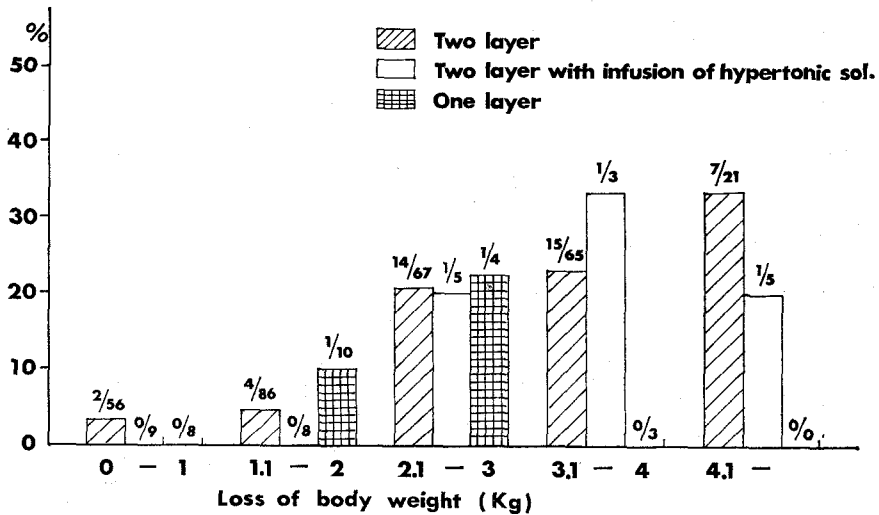


Fig. 7

4 l 以上の高度な変動において発現した。しかし痙攣や昏睡などは幸いにもいちどもなかった (Table 4)。

考 按

一般に disequilibrium syndrome としては頭痛、悪心、嘔吐、筋攣縮、痙攣、昏睡などの臨床症状があげられているが^{17,39)}、これらの症状発現の状況から2種類に区別する考えがある。すなわち慢性透析の開始期や急性腎不全の透析にさいして頻発するものを

Scribner³⁶⁾ は first dialysis syndrome と呼び、この予防には体内の代謝異常状態の急速な是正を避けることで、透析療法の開始から7~10日間は血中 HCO₃ の変動を少なくし、BUN を徐々に低下させることが必要と述べている。これに対して慢性透析計画にはいった患者の透析中に現われる頭痛、悪心、嘔吐などの症状は standard disequilibrium syndrome と呼んで、上記の症状と区別して考えるものである。

このような disequilibrium syndrome の原因につ

Acid-Base Balance and Disequilibrium Syndrome (50 dialyses, Two layer)

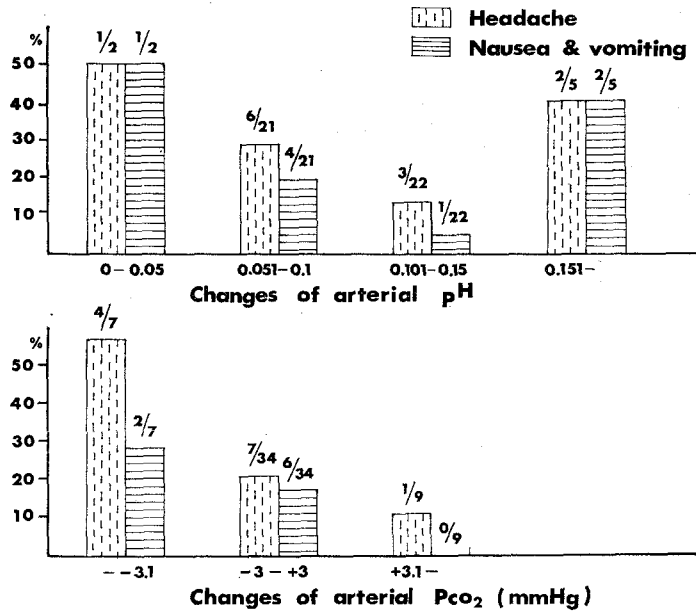


Fig. 8

Acid-Base Balance and Disequilibrium Syndrome (50 dialyses, Two layer)

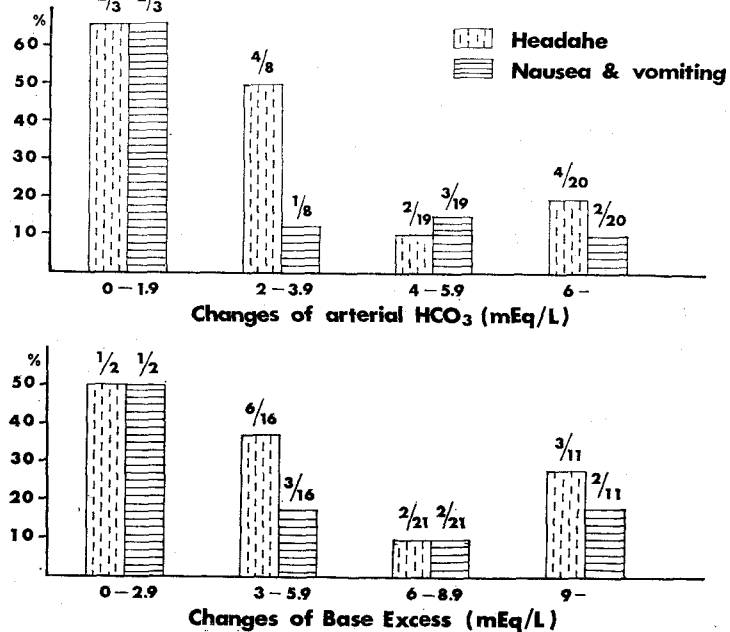


Fig. 9

Table 4

Twitching and/or Disorientation

	Case no.	Occurrence
Acute renal failure	2	1
Chronic renal failure	4	2

いて詳細な検討を加えたのは Kennedy ら¹⁵⁻¹⁷⁾ である。すなわちこの症状の発現頻度は血液透析の透析効率と相関するもので、効率のいい急速な透析においては血液尿素濃度の低下に比較して脳脊髄液中の尿素濃度減少の程度が少なく、これは血液脳関門 (blood-brain barrier) の存在によって脳脊髄液から血液への尿素的移行が緩徐なことに起因するとした。そしてこの尿素濃度の差により血液と脳脊髄液との間に滲透圧勾配 (osmotic gradient) が生じ、水分が中枢神経系に移行して脳圧亢進をきたすことが症状発現の機序と解釈した。血液透析中の脳波測定において、disequilibrium syndrome が発生すれば脳波にも異常所見が認められることを証明し、上述の尿素濃度の変動による影響を reverse urea effect と称した。

このように disequilibrium syndrome の発現に尿素的動態が重要な役割を演じていることは、その後の動物実験や臨床的研究において認められている^{6,32)}。Dosseter ら³⁾ は実験的尿毒症犬の急速な血液透析において、脳の Na/K 比には変化がないのに脳皮質と白質に腫脹をきたしていることを証明し、これは細胞外液からの尿素的急速な除去に起因する滲透圧差が原因と説明している。また臨床的には透析中に不可逆的な脳症状をおこして死亡した症例の剖検において、脳腫脹と脳幹脱出 (brain stem herniation) の所見が認められている^{28,29,33)}。

われわれの研究でも 2 層使用透析においては BUN 減少が 41 mg/dl 以上の場合に症状発現率が高かったのに対して、透析時間がより長い 1 層使用透析では 61 mg/dl を越えた場合に症状発現率が高い結果を得たことは、細胞外液中の尿素的除去量のみならず除去の速さが症状の発現に関与することを示すものである。

慢性腎不全における脳波の異常は特異的なものではないが、Kiley と Hines²⁰⁾ は尿毒症において患者の

状態を知ったり、透析の必要性の決定などには、臨床症状や血液の生化学的検査よりは脳波の測定が最も有力な資料を提供すると述べている。また disequilibrium syndrome と脳波の異常所見について最初に言及したのは Kennedy らであるが、血液透析における脳波の異常所見としては cortical background rhythm の乱れ、alpha 波の減少、theta 波と delta 波の増加などがあげられている^{8,12,21)}。

これに対し Hampers ら⁸⁾ は 9 名の慢性透析患者について Kolff 型人工腎 (twin coil kidney) で 6 時間の急速な血液透析をおこない、透析前後および 24 時間後の脳波所見と血液および脳脊髄液の生化学的変化との関連を追求し、またブドウ糖量が 200 mg/dl と 1,000 mg/dl の 2 種類の透析液を使用して reverse urea effect の予防効果を検討した。透析中の脳波所見が透析前に比較して 200 mg/dl 液では 8 例中 6 例、1,000 mg/dl 液では 8 例中 4 例が悪化し、高滲透圧液の使用による予防効果をいくぶんか認めている。

しかし脳波所見の悪化群と悪化しない群に分けて血液と脊髄液の滲透圧および脊髄圧を測定した結果では、この両群の間に統計的な有意差が認められなかったことから脳波の変化にはいくつかの因子が関与することを報告している。

透析による disequilibrium syndrome の発生に reverse urea effect が重要な役割をなすことが推定されるが、その他の因子として血液の酸塩基平衡や電解質の変化、心脈管系の変動などが体液恒常性 (body homeostasis) に影響し、さらに中枢神経系に障害を発生させることが考えられる。

酸塩基平衡における血液と脳脊髄液との関係については、Robin ら³²⁾ および Posner ら³¹⁾ の発表がある。すなわち実験的に作り出した呼吸性の acidosis や alkalosis、代謝性の acidosis や alkalosis の状態では酸塩基平衡を測定し、呼吸性の acidosis や alkalosis

では血液および脳脊髄液の HCO_3^- は Pco_2 の変化に一致して変動するが、代謝性の acidosis や alkalosis では脳脊髄液の HCO_3^- は血液の HCO_3^- の動きに対して急速には変動しなかった。

これは CO_2 は自由に拡散しうが、 HCO_3^- は blood-brain barrier を比較的通過しにくいものであることを示すものである。

このことは透析中に血液 HCO_3^- は上昇するけれども脳脊髄液では比較的变化が少なく、透析後でも脳脊髄液の pH の変動は少ない。そして血液 pH の変化と脳波の異常とが相関しうであろうことも推測されている⁹⁾。

慢性尿毒症患者では代謝性 acidosis があり、血液の Pco_2 は一般に低下して多くのばあい正常値の下界にあり、そして軽度の呼吸性 alkalosis の状態である。これは呼吸中枢が過剰の水素イオン濃度により刺激されているためだと解釈され³³⁾、透析によっても Pco_2 が低く呼吸性 alkalosis であることは中枢神経系の acidosis が持続するためであるといわれている⁹⁾。そのため血液の pH は正常か、あるいはやや上昇し、しかも過呼吸の状態である^{3,40)}。

透析により血液の酸塩基平衡の状態にはかなりの変動が存在し、これが disequilibrium syndrome の発生に関与することも考えられるが、われわれの検討では透析前後における変動と disequilibrium syndrome 発現率との関係では一定した傾向が見られなかった。

血清電解質および心脈管系の変化については Wakin³⁹⁾ がイヌの実験でナトリウム濃度の低い液にて透析し、血清ナトリウムが 120 mEq/L 以下に減少すれば脳液や心電図の異常のみならず、しばしば全身性発作が生じることを報告している。そして血清尿素濃度の変化よりナトリウム減少のほうが脳液や心電図上に変化をきたす割合が大きいとし、結局低ナトリウム血症は血行動態に変化をもたらして心搏出量の減少、血圧の低下、循環不全などをきたす。このことはヒトの透析においても disequilibrium syndrome の発生に対して重要な因子であると述べている。

高血圧のみられる患者に対してはナトリウム濃度が比較的低い液で透析し、血圧の下降に有効であることはすでに報告した⁵⁾。しかし平沢ら¹¹⁾が 125 mEq/L 以上であることが必要と述べているように、われわれは透析液のナトリウム濃度を 130 mEq/L 程度としたためか高度の発作などは経験しなかった。

また Kerr¹³⁾ は急速な血液透析のばあい、血液溶質の除去速度よりも循環血液量の変化や輸血反応などがより大きな影響を与えることを報告している。

われわれの症例においても水分喪失量が 2ℓ以上（体重減少が 2 kg 以上）になると症状発現率が 20% を越えること、また筋攣縮、指南力障害などの比較的高度な脳神経症状を呈した 3 回の透析はいずれも BUN が 61 mg/dl 以上減少し、血清浸透圧は 31 mOsm/L 以上低下し、かつ水分喪失量が 4ℓ を越えた場合であったことは、この推論を裏づける一つの資料と考えられる。

disequilibrium syndrome の予防に関しては加藤ら¹⁴⁾が、1) 血清からの尿素の除去（透析効果）を少なくする、2) 血清浸透圧を下げないくふう、3) 脳圧亢進に対しては脊髄腔穿刺による低下をはかるなどの 3 項目にまとめて詳細に述べている。Kennedy ら^{15~17)} は脳波の異常は透析液に浸透圧増加物質を加えるか、患者に高張 fructose 液を点滴静注して血液と脳脊髄液の浸透圧勾配を少なくすることにより予防できることを発表している。このほかに血液の浸透圧を増加させるものとしては mannitol¹⁸⁾、glucose、saccharose、urea¹⁹⁾ などが考えられるが、われわれは血糖値の上昇が少なく、比較的早く代謝されてしまう高張 fructose 液と高張 sorbitol 液の点滴静注をおこなった。

尿毒症患者では一般に含水炭素の代謝が低下の傾向にあって、脳細胞の糖消費量は減少しているといわれている³⁴⁾。透析液に浸透圧増加物質としてブドウ糖濃度を高くすると、血中にはいったブドウ糖が blood-brain barrier⁷⁾ を通過して緩徐に脳脊髄液中に移行し、脳の含水炭素代謝量以上にブドウ糖量が増加して浸透圧を高めるため disequilibrium syndrome の発生を予防するともいわれている^{8,35)}。

また透析液中に尿素を加えるのは血中の尿素濃度の変化を少なくし、reverse urea effect を小さくするために使用されている^{28,36)}。disequilibrium syndrome に対する薬物療法として、Hampers ら⁹⁾ は痙攣に対して paraldehyde や short-acting barbiturate を使用したが効果は少なく、抗痙攣剤である diphenyl hydantoin (Dilantin) を 200~300 mg 静注して著効を示したといい、Scribner³⁶⁾ も first dialysis syndrome の痙攣発作時に使用している。

結 語

1967年4月より1969年3月末までの2年間に広島大学医学部 泌尿器科学教室で改良 Kiil 型人工腎を使用し、350回の血液透析をおこなった。透析方法の内訳は2層使用透析295回、2層使用透析中に高張液の点滴静注をおこなった

もの30回, 1層使用透析25回である。この透析方法より臨床的に disequilibrium syndrome の発現と透析前後の血液尿素窒素, 血清滲透圧, 水分喪失量および酸塩基平衡の変動などとの関係について検討を加え, 以下の結果を得た。

1) 透析方法では disequilibrium syndrome の発生頻度は2層使用透析に最も多く, 2層使用透析中に高張液の点滴静注, 1層使用透析の順に減少した。

2) 血液尿素窒素の減少程度との関係では2層使用透析で 41mg/dl, 1層使用透析で 61mg/dl 以上の差で発現率が高く現われた。

3) 血清滲透圧の低下度との関係では1層使用透析で頭痛の発生にあまり相違を認めなかったが, 他の透析方法ではいずれも 21 mOsm/L 以上の差で発現率が高く現われた。

4) 水分喪失量との関係では体重の減少が 2 kg 以上になると 1層使用透析の一部を除いて 20%以上の発現率を認めた。

5) 血液酸塩基平衡の変動においては一定した傾向がみられなかった。

6) 筋攣縮, 指南力障害は3回経験したが, いずれも血液尿素窒素の減少 61 mg/dl 以上, 血清滲透圧の低下 31 mOsm/L 以上, 水分喪失量 4 l 以上の高度な変動において発生した。幸いにも痙攣や昏睡などは経験しなかった。

本論文の要旨は1969年, 福岡における第57回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Bluemle, L. W., Ushakoff, A., and Murphy, W. P.: A compact blood dialyzer without membrane supports: Design and fabrication. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **11**: 157, 1965.
- 2) Cowie, J., Lambie, A. T., and Robson, J. S.: The influence of extracorporeal dialysis on the acid-base composition of blood and cerebrospinal fluid. *Clin. Sci.*, **23**: 397, 1962.
- 3) Dosseter, J. B., Oh, J. H., Dayes, L., and Pappius, H. M.: Brain urea and water changes with rapid hemodialysis of ure-

mic dogs. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, **10**: 323, 1964.

- 4) Edel, H. H., Gurland, H. J., Renner, E., Eigler, J., and Buchborn, E.: Das Verhalten der Blut-Liquor gradienten bei Azotämie und ihre Beeinflussung durch die Hämodialyse. *Klin. Wschr.*, **43**: 1081, 1965.
- 5) 福重 満・ほか: Kiil 型人工腎による血液透析の研究 —過去2年間の経験と透析液の検討—。泌尿紀要, **15**: 847, 1969.
- 6) Funder, J., and Wieth, J. O.: Changes in cerebrospinal fluid composition following hemodialysis. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, **19**: 301, 1967.
- 7) Gieger, A.: Correlation of brain metabolism and function by use of brain perfusion method in situ. *Physiol. Rev.*, **38**: 1, 1958.
- 8) Hampers, C. L., Doak, P. B., Callaghan, M. N., Tyler, H. R., and Merrill, J. P.: The electroencephalogram and spinal fluid during hemodialysis. *Arch. Int. Med.*, **118**: 340, 1966.
- 9) Hampers, C. L. and Schupak, E.: Long-term hemodialysis. p. 119, Grune & Stratton, New York and London, 1967.
- 10) Hemmer, R.: Vergleichende Untersuchungen über die medikamentöse Hirndrucksenkung. *Med. Klin.*, **56**: 105, 1961.
- 11) 平沢由平・ほか: 人工腎臓による慢性腎不全の治療成績。日本臨牀, **26**: 2291, 1968.
- 12) Jacob, J. C., Gloor, P., Elwan, O. H., Dosseter, J. B., and Pateras, V. R.: Electroencephalographic changes in chronic renal failure. *Neurology*, **15**: 419, 1965.
- 13) Jørgensen, H. E., Balsløv, J. T., and Brun, C.: Efficiency of a modified Skeggs-Leonards hemodialyzer. *J. Lab. Clin. Med.*, **59**: 932, 1962.
- 14) 加藤篤二・ほか: 血液透析時の生化学的研究, ことに dialysis disequilibrium について。泌尿紀要, **14**: 641, 1968.
- 15) Kennedy, A. C., Linton, A. L., and Eaton, J. C.: Urea levels in cerebrospinal fluid after hemodialysis. *Lancet*, **1**: 410,

- 1962.
- 16) Kennedy, A. C., Linton, A. L., Luke, R. G., and Benfrew, S.: Electroencephalographic changes during hemodialysis. *Lancet*, 1: 408, 1963.
 - 17) Kennedy, A. C., Linton, A. L., Renfrew, S., Luke, R. G., and Dinwoodie, A.: The pathogenesis and prevention of cerebral dysfunction during dialysis. *Lancet*, 1: 790, 1964.
 - 18) Kerr, D. N. S., Elliott, R. W., Osselton, J. W., Barwick, D., and Ashcroft, R.: Fast and slow hemodialysis compared in patients on regular dialysis. In: E. D. T. A. Proceedings, 3: 282, Excerpta Medica, Amsterdam, 1966.
 - 19) Kiil, F.: Development of a parallel flow artificial kidney in plastics. *Acta Chir. Scand.*, 253: 143, 1960.
 - 20) Kiley, J. and Hines, O.: Electroencephalographic evaluation of uremia. *Arch. Int. Med.*, 116: 67, 1965.
 - 21) Klingler, M.: EEG observations in uremia. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 6: 519, 1954.
 - 22) Kolff, W. J. and Watschinger, B.: Further development of a coil kidney. *J. Lab. Clin. Med.*, 47: 969, 1956.
 - 23) Lande, J. and Lillehei, C. W.: Discussion. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 13: 223, 1967.
 - 24) Leonard, E. F., Koffsky, R. M., Casterline, J. E., and Cascone, R. F.: A new tidal-flow dialyzer: In vivo, in vitro and mathematical assessment. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 13: 208, 1967.
 - 25) Lipps, B. J., Stewart, R. D., Perkins, H. A., Holmes, G. W., McLain, E. A., Rolfs, M. R., and Oja, P. D.: The hollow fiber artificial kidney. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 13: 200, 1967.
 - 26) Markovitz, J.: Discussion. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 13: 224, 1967.
 - 27) 仁平寛巳・ほか: Kiil型人工腎による血液透析の研究 —急性腎不全症例の早期透析について— *泌尿紀要*, 16: 107, 1970.
 - 28) Peterson, H.: Acute encephalopathy associated with renal hemodialysis.—The reverse urea effect. *Neurology*, 13: 368, 1963.
 - 29) Peterson, H. and Swanson, A. G.: Acute encephalopathy occurring during renal hemodialysis—the reverse urea effect. *Arch. Int. Med.*, 113: 877, 1964.
 - 30) Pollard, T. L. and Murray, J. S.: Studies on the modified polypropylene Kiil dialyzer. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 9: 67, 1963.
 - 31) Posner, J. B., Swanson, A. G., and Plum, F.: Acid-base balance in cerebrospinal fluid. *Arch. Neurol.*, 12: 479, 1965.
 - 32) Robin, E. D., Whaley, R. D., Crump, C. H., Bickelmann, A. G., and Travis, D. M.: Acid-base relations between spinal fluid and arterial blood with special reference to control of ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 13: 385, 1958.
 - 33) Rosen, S. M., O'Connor, K., and Shaldon, S.: Hemodialysis disequilibrium. *Brit. Med. J.*, 2: 672, 1964.
 - 34) Scheinberg, P.: Effects of uremia on cerebral blood flow and metabolism. *Neurology*, 4: 101, 1954.
 - 35) Scribner, B. H.: Discussion. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 8: 195, 1962.
 - 36) Scribner, B. H.: Discussion. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 14: 438, 1968.
 - 37) Sitprija, V. and Holmes, J. H.: Preliminary observations on the change in intracranial pressure and intraocular pressure during hemodialysis. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 8: 300, 1962.
 - 38) 高羽津・ほか: Disequilibrium syndrome に関する臨床的研究. *日泌尿会誌*, 60: 158, 1969.
 - 39) Wakin, K. G., Johnson, W. J., and Klass, D. W.: Role of blood urea and serum sodium concentrations in the pathogenesis of the dialysis disequilibrium syndrome. *Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs*, 14: 394, 1968.
 - 40) Weller, J. W., Swan, R. C., and Merrill, J. P.: Changes in acid-base balance of uremic patients during hemodialysis. *J. Clin. Invest.*, 32: 729, 1953.