

血液透析時の生化学的研究, ことに Dialysis Disequilibrium について

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 加藤篤二教授)

加藤 篤二, 沢西 謙次, 川村 寿一
上山 秀麿, 三宅 ヨシマル, 山下 喬世
岡部 達士郎

BIOCHEMICAL STUDIES OF HEMODIALYSIS, ESPECIALLY ON DIALYSIS DISEQUILIBRIUM

Tokuji Katō, Kenji Sawanishi, Juichi Kawamura, Hidemaro Ueyama,
Yoshimaru Miyake, Akiyo Yamashita and Tatsushiro Okabe

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan
(Chairman: Prof. T. Katō, M. D.)

Seven patients with chronic renal failure were treated by repeated hemodialysis with the Kolff twin coil artificial kidney. Biochemical studies were made on the blood serum, red blood cells and cerebrospinal fluid before and after hemodialysis; and the dialysis disequilibrium was investigated in this line.

1) Fortunately enough, no serious neurological complications due to the dialysis disequilibrium were experienced in any case.

2) A delayed dialysis of the cerebrospinal fluid NPN, compared with the serum NPN, resulted in the great concentration gradient of NPN between the two compartments after hemodialysis. This is the dialysis disequilibrium between the serum and cerebrospinal fluid.

3) Between NPN of the red blood cells and that of the serum, a delayed dialysis of the former was observed; thus the presence of dialysis disequilibrium between the intracellular and extracellular fluid was interestingly suggested.

4) As to sodium, potassium and chloride, no dialysis disequilibrium was particularly observed. Both sodium and chloride level of the serum and cerebrospinal fluid were reversed after hemodialysis, but without noticeable influence on the osmotic pressure of them.

5) The osmotic pressure of the serum and that of cerebrospinal fluid were reversed after hemodialysis; therefore, the osmotic gradient between the fluid compartments, the derangement of water balance and the elevated cerebrospinal fluid pressure ensued. The difference of glucose concentration of the dialyzing fluid did not affect on the osmotic pressure.

6) As to the spinal fluid pressure, the higher the glucose concentration of dialysate, the less elevation of it after hemodialysis was observed.

7) From our studies and the previous reports by the investigators, etiology of dialysis disequilibrium might be summarized as follows.

(i) Change in the mode of presence of the waste nitrogen substances, particularly urea, in the intracellular and extracellular fluid due to hemodialysis.

(ii) Influence of the change in urea nitrogen concentration due to hemodialysis on the osmotic

pressure.

(iii) Elevated cerebrospinal fluid pressure due to the osmotic gradient between the serum and the fluid.

8) The following measures are to be considered to prevent dialysis disequilibrium.

(i) Rapid dialysis of the short duration should be avoided. BUN should be kept not too low.

(ii) Hemodialysis should be started before BUN reaches the high level.

(iii) Hemodialysis should be repeated frequently.

(iv) Whenever dialysis disequilibrium is anticipated, mannitol should be started during the last half of hemodialysis.

(v) Low protein diet.

(vi) Spinal tap to lower the cerebrospinal fluid pressure.

(vii) Keep the proper glucose concentration of the dialyzing fluid. In azotemia, approximately 500 mg % (311.2 mOsm/kg·H₂O) might be adequate considering the elevated serum osmotic pressure.

緒 言

近年、各種腎疾患に由来する腎不全に対して、内科的薬物療法の対象をこえたものには腹膜灌流や人工腎臓による血液透析等の積極的療法がなされ、更に腎移植というエポック・メイキングなことがら臨床面にも登場してきた。

しかし、腎移植が腎不全末期患者を救いうる最終的な手段としても、腎提供者、ならびに移植後の拒絶反応の抑制法に問題点があり、他人の臓器を移植することより生じる人道的、倫理的、社会的な問題をも含めて、まだまだわが国において解決されなければならないことが多くある。

他方、腹膜灌流や人工腎臓は、根本的に低下せる腎機能にかわる働きをするものではないが、腎不全の自覚的、他覚的症状の寛解に有用な手段であり、スタッフと用具、装置さえ備わっておれば、どこでも行なえるものである。また、腎移植へ移る前処置として、あるいは、屍体腎移植後の無尿、乏尿期を乗りきる手段としても是非必要なものである。

腹膜灌流と人工腎臓はたがい長所短所があり、原因疾患、臨床症状に応じて両者を使い分けことが肝要である。ことに、最近慢性腎不全に対して反復透析が行なわれて、すぐれた延命効果をあげている。腹膜灌流による長期にわたる間歇的透析例も諸家により報告されてい

るが¹⁻⁶⁾、われわれの経験からも、社会復帰という点からは、人工腎臓による間歇的透析の方がすぐれているようである。

また、欧米では、人工腎臓センターが完備し、患者は定期的に通院して、透析を受けて職場に戻ることも可能であり、家庭においても、家族の協力により人工腎臓による血液透析(home dialysis)が行なわれている⁷⁻¹⁰⁾。

われわれの教室でも1960年以降、Kolff型人工腎臓を用いて、急性、慢性をとわず各種腎不全患者に対して血液透析を行ってきたが、それについては、著者の一人、沢西の論文¹¹⁾に詳細が記載されている。

さて、人工腎臓による血液透析が腎不全患者の臨床症状を改善するものであることは疑いのないところであるが、1962年 Kennedy ら¹²⁾は、時として透析の終りに近く、頭痛や意識障害を訴えたり、意識は明瞭であっても筋肉の痙攣がきたり、ときには重篤な結果に至る例を報告し、今日、これら血液透析に伴う脳症状は cerebral dysequilibrium あるいは dialysis disequilibrium syndrome と名づけられ、尿毒症症状の生化学的改善が短時間のうちに、急速になされるため、血液生化学と脳脊髄液(リコール)生化学との間に改善度の不均衡が生じるためと思われる。

今回、われわれは、人工腎臓による血液透析時の血液生化学の変化の基礎的研究の一環とし

て、血球内、リコールの変化をあわせしらべ、血清、血球、リコール三者間の電解質、窒素代謝産物の濃度勾配より、生化学面での“dialysis disequilibrium”を調査し、若干の知見を得たので報告する。

対 象

対象となった患者は Table 1 に示すごとく、1967年5月より同年10月に至る6カ月間に当科へ入院した慢性腎不全の患者で、透析条件としては、Kolff 型 twin coil 人工腎臓を使用し、透析時間は6～7時間、週1回の反復透析を行なった症例を選んだ。

これら慢性腎不全患者の原因疾患はいずれも慢性糸球体腎炎の末期のもので、その腎機能は内因性クレアチニンクリアランス 5ml/min 以下のものである。

また、灌流液の組成は Table 2 に示すとおりである。灌流液の滲透圧変化により受ける影響を調べた

めに、ブドウ糖量により、500mg% (4透析例)、750mg% (14透析例)、1000mg% (6透析例)の3群について検討を加えた。

方 法

透析前後において、透析回路の inlet 側 (動脈側、動脈血) より採血し、以下の項目について測定した。

1) 血清 NPN (Rappaport 法), クレアチニン (Folin-Wu 法), Na, K (Coleman flame photometer), Cl (chelate 滴定法), ブドウ糖, (Somogyi-Nelson 氏法), 滲透圧 (Advance osmometer)。

2) 血球内 Na, K, NPN (全血 Na, K, NPN を測定し、Ht 値より Rowell & Boutwell 式 (Fig. 1) より間接的に算出した。

3) 脳脊髄液 (リコール) については、透析前後で、その都度、腰椎穿刺法により採取し、圧 (水柱 cm) ならびに Na, K, Cl, NPN, クレアチニン, ブドウ

Table 1 症 例

症 例	年 令	性 別	原因疾患	灌流液 (mg%) ブドウ糖 濃度	透析時間 (hr)	血清 NPN (mg/dl)		dialysis disequilibrium syndrome						
						透析前	透析後	全身 倦怠	頭痛	悪心	嘔吐	痙攣	意識 障害	高血圧 発作
a. 福○ 茂	38	♂	慢性腎炎	750	6	121.9	35.9	—	—	—	—	—	—	—
b-1. 沢○ 実	41	♂	慢性腎炎	750	7	177.5	41.1	+	—	—	—	—	—	—
b-2. " "	"	"	"	500	6	182.0	64.5	—	—	±	+	—	—	—
b-3. " "	"	"	"	750	6	175.2	56.5	—	+	—	—	—	—	—
c-1. 大○篤○	30	♂	慢性腎炎	750	6	139.1	50.0	—	+	±	±	—	—	—
c-2. " "	"	"	"	"	6	119.2	30.6	—	—	±	±	—	—	—
c-3. " "	"	"	"	"	7	186.1	61.3	+	—	—	—	—	—	—
c-4. " "	"	"	"	1000	7	174.5	60.4	+	+	—	—	—	—	—
c-5. " "	"	"	"	"	6	138.9	66.9	+	—	—	—	—	—	—
c-6. " "	"	"	"	"	6	121.1	64.5	+	—	—	—	—	—	—
d-1. 村○治○	45	♂	慢性腎炎	750	6	86.5	38.1	—	—	—	—	—	—	—
d-2. " "	"	"	"	"	6	79.7	33.0	—	+	—	—	—	—	—
d-3. " "	"	"	"	"	6	106.9	51.8	+	—	—	—	—	—	—
d-4. " "	"	"	"	1000	6	130.0	59.5	—	—	—	—	—	—	—
e-1. 斉○善○	42	♂	慢性腎炎	750	6	82.2	32.1	—	+	±	±	—	—	—
e-2. " "	"	"	"	"	6	53.9	21.4	+	—	±	—	—	—	—
e-3. " "	"	"	"	"	6	90.0	51.5	—	—	—	—	—	—	—
e-4. " "	"	"	"	1000	6	132.9	51.5	+	—	—	—	—	—	—
e-5. " "	"	"	"	"	6	97.5	59.2	+	—	—	—	—	—	—
f-1. 小○田○み	38	♀	慢性腎炎	500	6	124.4	41.9	+	—	—	—	—	—	—
f-2. " "	"	"	"	"	6	103.4	33.6	—	+	—	—	—	—	—
g-1. 芝○ 治	33	♂	慢性腎炎	500	6	152.8	74.4	+	+	—	—	—	—	—
g-2. " "	"	"	"	750	6	84.8	22.3	—	—	±	±	—	—	—
g-3. " "	"	"	"	"	6	104.1	41.9	—	—	—	—	—	—	—

Table 2 灌 流 液 組 成

	gm per 100 L.	Na ⁺	K ⁺	Ca ⁺⁺	Mg ⁺⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻
NaCl	570	97				97	
NaHCO ₃	300	36					36
KCl	30		4			4	
CaCl ₂	28			5		5	
MgCl ₂	7.5				1.5	1.5	
		133.0	4.0	5.0	1.5	107.5	36.0
合計：287.0mEq/L (283.75 mOsm/L)							
ブドウ糖	500			311.25 mOsm/L			
"	750			325.0 "			
"	1000			338.75 "			

Table 3 正 常 腎 機 能 者 (n=20)

	血 清	脳 脊 髄 液	r
NPN (mg/dl)	28.2 (2.64)	26.9 (3.29)	0.96 (0.10)
クレアチニン (mg/dl)	0.82 (0.32)	0.78 (0.27)	0.99 (0.11)
Na (mEq/L)	141.1 (5.62)	141.9 (6.22)	1.01 (0.02)
K (mEq/L)	4.0 (0.48)	2.2 (0.30)	0.53 (0.06)
Cl (mEq/L)	101.8 (2.41)	125.6 (4.32)	1.13 (0.10)
滲透圧 (mOsm/kg·H ₂ O)	295.5 (4.06)	293.2 (3.29)	0.99 (0.01)
ブドウ糖 (mg/dl)	108.0 (6.82)	63.0 (6.70)	0.57 (0.13)

$$r = \frac{\text{脳脊髄液濃度}}{\text{血清濃度}}$$
 () 標準偏差

Table 4 正 常 腎 機 能 者 (n=20)

	血 清	血 球	r'
NPN (mg/dl)	25.7 (4.77)	38.15 (3.39)	1.57 (0.254)
Na (mEq/L)	140.3 (4.70)	21.22 (4.53)	0.15 (0.042)
K (mEq/L)	4.1 (0.43)	84.84 (7.20)	20.6 (2.78)

$$r' = \frac{\text{血球濃度}}{\text{血清濃度}}$$
 () 標準偏差

$$C_e = \frac{C_w - C_p(1 - Ht)}{Ht}$$

C_e : 血球内濃度

C_w : 全血濃度

C_p : 血清濃度

Ht : ヘマトクリット値

Fig. 1 Rowell & Boutwell 式

糖、滲透圧をそれぞれ血清に準じた方法で測定した。

なお、対照群としては、正常腎機能者20名を選び、得られた結果は、血清、リコールについては Table 3 に、血球値については、Table 4 に示した。最右欄に示した r, r' 値は、それぞれの物質についての、血清値に対するリコール値の比 (r) あるいは血球値の比 (r') をもって示してある。() 内は標準偏差を示す。

結 果

臨床症状

Table 1 の最右欄に dialysis disequilibrium syndrome として、臨床上出現 と思われる症状である全身倦怠、頭痛、悪心、嘔吐、痙攣、意識障害、高血圧発作を挙げ、各透析時にその発現を程度に従って、

(一) なし。

(土) 出現しても一過性、治療を要せず。

(十) やや強く、対症療法を必要としたもの。しかし、透析を中止するには至っていない。

(廿) 強く、透析中に出現すれば透析を中止し透析後6時間以上、12時間まで続くもの。

(卅) 非常に強く、透析後は12時間以上も続き、時には不幸の転起をとるもの。

Table 5 各症例の透析前後における血清・血球・リコールの変化

症 例		NPN (mg/dl)		クレアチニン (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)		ブドウ糖 (mg/dl)		滲透圧 (mOsm/kg・H ₂ O)		リコール圧 (cm)	
		透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後
a	血 清	121.9	35.9	9.92	4.3	124.0	129.5	3.9	3.8	89.5	105.9	100.0	200.0	330.0	312.0	—	—
	血 球	128.1	64.5	—	—	47.5	42.6	55.8	63.9	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	100.8	63.0	5.5	4.2	128.5	133.5	2.7	2.8	100.1	100.0	60.0	92.0	326.0	319.0	15.5	16.0
b-1	血 清	177.5	41.1	15.0	5.0	123.0	137.5	5.25	4.1	83.9	90.6	136.0	290.0	368.0	343.0	—	—
	血 球	227.0	66.5	—	—	39.1	88.3	118.4	85.9	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	142.9	85.9	5.8	4.8	129.5	129.5	2.6	2.85	98.8	98.0	70.0	120.0	365.0	343.0	24.8	27.3
b-2	血 清	182.0	64.5	15.1	7.32	132.0	139.0	7.3	3.6	103.0	105.8	132.0	238.0	356.0	317.4	—	—
	血 球	191.5	71.9	—	—	40.4	17.0	69.6	77.2	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	181.9	104.0	7.2	6.3	143.5	128.0	5.1	2.65	105.0	104.0	76.0	108.0	353.2	321.0	17.2	22.3
b-3	血 清	175.2	56.5	14.4	6.68	132.0	139.5	5.8	3.8	91.4	103.9	194.0	310.0	335.8	308.5	—	—
	血 球	187.0	74.5	—	—	54.1	27.7	75.4	92.4	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	189.0	105.4	7.6	5.2	135.0	127.0	4.1	2.9	102.5	111.1	102.0	128.0	331.2	320.0	15.0	19.0
c-1	血 清	139.1	50.0	15.0	7.4	127.0	147.0	6.9	4.7	105.0	121.0	103.0	280.0	338.0	306.0	—	—
	血 球	188.0	97.0	—	—	74.4	35.7	68.1	64.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	102.1	70.5	7.8	7.0	148.0	140.0	2.9	2.4	121.0	110.0	58.0	140.0	334.5	318.3	23.5	25.0
c-2	血 清	119.2	30.6	9.1	5.4	137.5	135.0	4.2	3.45	107.9	99.0	120.0	220.0	318.0	298.0	—	—
	血 球	131.0	59.0	—	—	61.8	24.6	128.0	120.5	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	92.5	70.2	5.4	5.0	138.0	144.5	2.55	3.1	118.8	109.0	50.0	80.0	313.0	310.0	21.5	26.5
c-3	血 清	186.1	61.3	13.6	6.8	131.6	136.5	6.0	4.1	106.8	101.9	120.0	240.0	377.0	331.3	—	—
	血 球	186.9	91.6	—	—	61.5	33.3	60.0	62.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	153.4	109.8	7.2	6.8	137.5	140.5	3.4	2.5	121.1	120.0	65.0	128.0	376.8	347.6	18.5	37.5
c-4	血 清	174.5	60.4	19.2	8.74	127.0	129.5	4.6	3.7	95.7	97.0	132.0	260.0	326.2	304.8	—	—
	血 球	176.4	62.0	—	—	85.0	36.4	71.7	79.6	—	—	—	—	—	—	—	—
	リ コ ー ル	133.5	88.6	9.8	8.8	137.5	140.5	2.6	2.7	115.0	100.9	76.0	128.0	324.0	311.0	20.5	23.5

c-5	血清	138.9	66.9	13.8	8.6	132.0	139.0	5.5	5.1	105.9	117.0	136.0	260.0	333.3	310.0	—	—
	血球	140.0	87.9	—	—	12.0	20.0	84.0	81.5	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	116.0	85.9	7.2	6.5	129.5	132.0	3.1	3.2	120.9	110.8	76.0	128.0	324.8	316.0	20.0	24.0
c-6	血清	121.1	64.5	13.4	8.1	132.0	145.5	5.5	4.4	109.5	111.2	136.0	228.0	326.5	302.0	—	—
	血球	124.7	70.8	—	—	81.9	22.2	76.9	66.9	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	93.4	72.3	8.8	8.0	137.5	140.0	3.1	2.8	122.5	120.0	80.0	120.0	325.0	312.5	22.0	24.0
d-1	血清	86.5	38.1	8.4	4.3	128.0	148.5	4.9	3.1	111.0	113.1	108.0	200.0	330.3	308.0	—	—
	血球	113.5	64.8	—	—	40.5	20.0	73.0	83.4	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	60.9	40.8	4.1	3.9	129.5	135.0	3.3	3.1	122.1	100.5	45.0	96.0	330.0	318.0	22.0	24.5
d-2	血清	79.7	33.0	7.2	4.4	137.5	144.0	4.2	3.8	112.6	118.2	120.0	240.0	315.0	292.0	—	—
	血球	112.5	74.9	—	—	37.2	17.6	77.9	65.1	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	63.6	38.9	4.5	4.0	136.5	137.5	2.65	2.55	119.8	116.5	47.0	92.0	315.2	312.0	25.3	29.0
d-3	血清	106.9	51.8	10.7	5.6	140.5	140.5	7.4	5.3	118.2	121.2	120.0	156.0	346.0	286.0	—	—
	血球	133.7	65.0	—	—	27.4	4.09	63.2	67.7	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	94.5	82.1	6.0	4.6	143.5	132.0	3.5	2.7	120.1	120.0	50.0	72.0	341.0	298.6	19.0	21.5
d-4	血清	130.0	59.5	13.0	8.6	135.0	136.5	6.8	4.2	107.4	103.8	152.0	208.0	346.0	310.0	—	—
	血球	133.9	64.5	—	—	73.9	25.0	85.6	85.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	105.9	73.1	7.2	6.8	139.0	137.5	2.9	2.6	118.3	115.2	74.0	120.0	336.2	314.0	36.0	37.0
e-1	血清	82.2	32.1	4.2	3.0	139.0	139.5	4.9	3.4	113.5	120.1	102.0	200.0	325.0	279.0	—	—
	血球	112.9	63.4	—	—	62.0	46.6	69.0	66.4	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	68.4	40.5	3.2	2.9	139.0	137.5	3.0	2.6	121.1	118.5	50.0	92.0	323.0	296.0	21.0	24.0
e-2	血清	53.9	21.4	4.6	1.4	136.5	132.0	4.0	3.5	101.8	115.9	88.0	230.0	311.0	280.0	—	—
	血球	104.8	52.7	—	—	52.1	51.8	74.8	77.3	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	51.2	21.4	3.8	2.1	144.5	140.5	2.8	2.45	116.5	113.3	40.0	108.0	307.4	298.0	20.8	28.4
e-3	血清	90.0	51.5	8.2	4.1	131.0	129.0	7.1	3.8	122.1	114.5	116.0	197.0	303.0	282.0	—	—
	血球	132.6	82.9	—	—	52.1	51.8	74.8	77.3	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	99.4	69.9	4.7	3.8	131.0	117.0	4.0	1.9	120.8	118.8	72.0	130.0	301.0	296.0	15.0	18.5

e-4	血清	132.9	51.5	12.0	6.5	137.5	140.5	6.4	3.9	93.4	101.0	80.0	220.0	336.2	307.8	—	—
	血球	135.9	81.0	—	—	32.5	5.0	74.4	75.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	118.1	82.6	6.3	5.8	143.5	133.5	3.9	2.3	109.8	109.0	68.0	120.0	330.8	307.8	20.6	21.6
e-5	血清	97.5	59.2	9.9	6.6	129.5	135.0	4.9	4.0	102.9	106.9	96.0	210.0	329.8	314.0	—	—
	血球	113.7	65.3	—	—	73.3	67.6	69.9	69.3	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	80.6	70.5	6.4	5.8	135.0	140.5	2.9	2.7	118.1	112.2	70.0	136.0	326.8	323.0	21.0	22.7
f-1	血清	124.4	41.9	7.3	3.4	123.0	137.0	3.7	4.3	93.7	101.0	100.0	172.0	328.0	308.0	—	—
	血球	174.5	48.2	—	—	64.9	29.9	77.9	89.9	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	108.0	72.8	4.8	3.3	135.0	129.0	2.6	2.4	100.0	99.8	82.0	124.0	318.0	310.0	21.3	27.3
f-2	血清	103.4	33.6	6.0	2.6	135.5	151.5	4.5	4.2	102.9	91.8	120.0	272.0	315.0	300.0	—	—
	血球	115.6	92.2	—	—	24.4	20.0	64.1	69.5	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	84.7	67.8	3.0	2.5	142.0	132.0	3.0	2.3	99.8	99.6	76.0	142.0	304.0	300.0	19.5	28.5
g-1	血清	152.8	74.4	9.8	5.0	127.4	138.3	6.9	5.0	96.0	107.0	120.0	140.0	338.0	318.0	—	—
	血球	169.2	98.5	—	—	47.1	22.3	61.3	80.0	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	114.2	80.7	4.9	4.6	139.2	136.5	2.7	2.4	102.1	100.0	60.0	92.0	330.0	320.0	22.2	33.7
g-2	血清	84.8	22.3	10.8	3.9	125.1	135.0	5.0	3.8	83.7	97.2	130.0	216.0	318.0	296.0	—	—
	血球	99.5	33.2	—	—	55.3	34.2	87.5	91.2	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	74.1	48.0	4.8	3.8	110.0	142.0	2.8	2.6	99.8	96.8	72.0	144.0	320.0	308.0	19.0	22.4
g-3	血清	104.1	41.9	9.7	5.0	129.5	140.5	5.6	4.3	83.4	95.4	116.0	204.0	320.0	308.0	—	—
	血球	108.0	84.6	—	—	27.6	21.2	73.2	83.8	—	—	—	—	—	—	—	—
	リコール	87.8	39.0	5.4	4.6	142.0	135.0	3.1	2.5	92.3	98.5	56.0	104.0	315.0	310.0	22.8	28.0

Table 6 透析前後における血清・血球・リコール・各平均値

	NPN (mg/dl)		クレアチニン (mg/dl)		Na (mEq/L)		K (mEq/L)		Cl (mEq/L)		ブドウ糖 (mg/dl)		滲透圧 (mOsm/kg・H ₂ O)		リコール圧 (cm)	
	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後
血 清	123.5 (53.9~ 186.1)	47.7 (21.4~ 74.4)	10.8 (6.0~ 19.2)	5.5 (1.36~ 8.7)	131.4 (123.0~ 140.5)	138.6 (129.0~ 151.5)	5.8 (3.7~ 7.4)	4.1 (3.1~ 5.3)	101.7 (83.4~ 122.0)	102.7 (90.6~ 121.0)	119.9 (80.0~ 194.0)	223.0 (140.0~ 310.0)	332.8 (303.0~ 377.0)	306.8 (279.0~ 343.0)	／	／
血 球	143.4 (104.8~ 227.0)	71.3 (33.2~ 98.5)	／	／	51.17 (12.0~ 81.9)	28.56 (4.1~ 67.6)	76.44 (55.8~ 128.0)	78.12 (62.0~ 120.5)	／	／	／	／	／	／	／	／
リ コ ー ル	104.9 (51.2~ 189.0)	70.2 (21.4~ 109.8)	5.5 (3.0~ 9.8)	5.0 (2.1~ 8.8)	136.4 (110.0~ 148.0)	135.0 (117.0~ 144.5)	3.1 (2.6~ 5.1)	2.6 (1.9~ 3.2)	111.9 (92.3~ 122.5)	108.4 (96.8~ 120.0)	65.4 (40.0~ 102.0)	113.8 (72.0~ 144.0)	327.8 (301.0~ 376.8)	313.8 (296.0~ 347.6)	21.0 (15.0~ 36.0)	25.5 (16.0~ 37.0)

のごとく、5段階に分類してみた。

これら症状のうち、痙攣、意識障害等の重篤な症状を呈した透析例は経験されなかった。透析時間が6時間にもおよぶことと、ベッドが比較的硬く、透析中、体位変動が行ないにくいことも考えられるが、透析例の半数にわたって全身倦怠を訴え、それには頭痛を伴うこともあった。悪心、嘔吐の消化器症状を訴えたものも、透析例中の1/4程度に見られたが多くは一過性で、透析を中止する必要はなかった。血清 NPN 値は透析前平均 123.5mg/dl (53.9~186.1mg/dl)、透析後 47.7mg/dl (21.4~74.4mg/dl) であるがこれらの症状の出現と透析前 NPN 値の高低とは関係が見られなかった。また、同一症例についてみても、透析を重ねるにつれて、これらの症状の程度が増強するという傾向もない。

次に灌流液に加えるブドウ糖量が、灌流液の滲透圧、しいては血中の滲透圧にも影響をおよぼすと考えられるため、Table 1 には 500mg%, 700mg%, 1000mg% と使用量を付記したが、このブドウ糖量の差異によっても、特に症状には影響を受けないようである。しかし、1000mg% と高張にした方が、透析後の全身倦怠感を訴えることが多い印象を受けた。この点、透析中に見られる高血糖の透析後に出現する一過性の低血糖現象を反映するものとも推測される。

生化学的所見—その1

Table 5 は各症例の透析前後の NPN, クレアチニン, Na, K, Cl, ブドウ糖, 滲透圧, さらにリコール圧を一覧したもので、Table 6 にそれらの平均値を掲げた。

NPN については Fig. 2 に、各症例の初回透析例について血清、血球、リコールの変化を示した。グラ

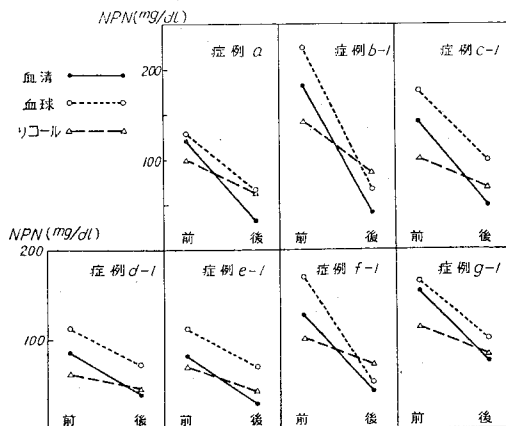


Fig. 2 透析前後における血清・血球・リコール NPN の変化

フに示した透析前後の勾配から、血清 NPN の低下度に比べて、リコール NPN は明らかに緩慢な下り方を示すことがわかる。また血球 NPN の態度は、リコール NPN のそれより低下度は急であり、透析後において血清 NPN との差が大となっているものが多い。

これは血清（細胞外液）の NPN クリアランスに比して、血球（細胞内液）の NPN クリアランスが遅れることを示し、NPN については、血清とリコール間のみならず、血清と血球間でも透析遅延現象（delayed clearance）が見られた。

クレアチニンについては、特に目につくことは、血清値が透析前後で平均 10.8mg% より 5.5mg% とよく低下しているのに反して、リコールは平均 5.5mg より 5.0mg% とほとんど下っていないことである。

Na については、透析前後で血清値は平均 131.4 mEq/L より 138.6mEq/L と上昇し、リコール値は 136.4mEq/L より 135.0mEq/L とわずかに低下している。血球値については、15.17 mEq/L より 28.56 mEq/L と正常値への復帰が見られる。

K については、血清値は透析前平均 5.8mEq/L が透析により 4.1mEq/L と低下し、高 K 血症であっても、リコール値はそれに一致した高値を示さず、透析前後で 3.1mEq/L より 2.6mEq/L と血清に比べてさほど大きな変化はない。血球値については、76.44

mEq/L より 78.12mEq/L とやや正常値への復帰がうかがえる。

Cl については、透析前後でリコール値は平均 111.9 mEq/L から 108.4mEq/L と低下し血清値は 101.7 mEq/L から 102.7mEq/L となるが、あまり変化はない。

糖については、灌流液中のブドウ糖濃度によって影響を受けられるが、全体としては、透析前後の平均値でみると、血糖値は 119.9mg% より 223.0mg% リコールは 65.4mg% より 113.8mg% とそれぞれ上昇するが、リコール糖の方が上昇度は低い。この変化を灌流液のブドウ糖濃度別に平均して示したものが Table 7 である。

当然のことながらブドウ糖濃度が高くなるほど、透析前後の差が大きくなるが、1000mg% の高濃度では血清値については、かえって 750mg% 濃度のそれに比して、上昇度が低い。

この点高濃度ブドウ糖にしても、血中濃度は必ずしも呼応して上昇せず、患者の耐糖性にも問題があるのであろう。

滲透圧については透析前後の平均値をみると、血清値 332.8mOsm/kg・H₂O より 306.8mOsm/kg・H₂O、リコール値は 327.8mOsm/kg・H₂O より 313.8mOsm/kg・H₂O と血清滲透圧の低下度の方が大きい。この変

Table 7 灌流液ブドウ糖濃度別・血糖およびリコール糖の変化

灌流液ブドウ糖量		透析前 mg/dl	透析後 mg/dl	透析前後の差 mg/dl	上 昇 率
500mg%	血 清	118.0 (13.3)	205.5 (59.2)	87.5	74.1%
	リ コ ー ル	73.5 (9.3)	116.5 (4.4)	43.0	58.5%
750mg%	血 清	119.4 (13.9)	227.4 (44.2)	108.0	90.4%
	リ コ ー ル	59.8 (18.6)	109.0 (22.1)	49.2	82.2%
1000mg%	血 清	122.0 (33.0)	224.5 (18.5)	102.5	84.0%
	リ コ ー ル	73.0 (4.5)	123.3 (7.7)	50.3	68.9%

() 標準偏差

Table 8 灌流液ブドウ糖濃度別・血清およびリコール滲透圧の変化

灌 流 液 ブ ド ウ 糖 量		透 析 前 mOsm/kg・H ₂ O	透 析 後 mOsm/kg・H ₂ O	透 析 前 後 の 差 mOsm/kg・H ₂ O
500mg%	血 清	334.3 (10.8)	310.8 (8.7)	23.5
	リ コ ー ル	326.3 (23.0)	312.7 (9.9)	13.6
700mg%	血 清	331.1 (20.2)	302.1 (18.9)	29.0
	リ コ ー ル	328.5 (19.5)	313.9 (13.9)	14.6
1000mg%	血 清	333.0 (7.1)	308.1 (4.2)	24.9
	リ コ ー ル	327.9 (4.7)	314.1 (5.1)	13.8

() 標準偏差

Table 9 透析前後におけるリコール・血清 (γ) ならびに血球・血清 (γ') 濃度勾配

	NPN		クレアチニン		Na		K		Cl		ブドウ糖		滲透圧		リコール圧差	
	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後	透析前	透析後
γ	0.85 (0.10)	1.50 (0.37)	0.56 (0.09)	0.94 (0.08)	1.04 (0.05)	1.02 (0.07)	0.58 (0.09)	0.65 (0.14)	1.10 (0.06)	1.02 (0.07)	0.55 (0.16)	0.52 (0.03)	0.99 (0.01)	1.03 (0.02)	+4.1cm (2.70)	
γ'	1.20 (0.22)	1.64 (0.44)	—		0.39 (0.18)	0.26 (0.12)	14.92 (5.65)	19.55 (4.87)	—		—		—		—	

() 標準偏差

化を灌流液のブドウ糖濃度別に示したのが Table 8 である。透析前後での血清値、リコール値と、灌流液のブドウ糖濃度 (滲透圧) とは一定の関係が見いだせなかった。すなわち 500mg% より 750mg% の方が、透析前後の差では血清、リコールともにやや大きくなるが (滲透圧が低下するが) 1000mg% では、かえって 500mg% の変化に近くなっている。

リコール圧については、透析終了時に再度腰椎穿刺法により測定し、透析前の終圧を補正して透析前後の圧を記載した。透析により平均、4.1cm H₂O リコール圧の上昇を見た。

生化学的所見—その2

次に、生化学的な意味での、血清とリコール間ならびに血清と血球間の dialysis disequilibrium を示すために、それぞれ測定した物質について、透析前後で濃度比を計算して、濃度勾配として表わしてみた。すなわち、Table 5 に示した各測定項目の血清値に対するリコール値の比 (γ) をとり、ことに NPN, Na, K については血清値に対する血球値の比 (γ') を計算した。これらはいずれも、透析前後で示し、Table 9 に平均値を掲げた。また、リコール圧の変化についても、透析前後の差でもって示した。

NPN については、 γ NPN は透析前 0.85 から透析後は 1.50 と正常値 0.96 を通りこして大きくなり、先に Fig. 2 に示したごとく、リコール NPN の delayed clearance の結果、リコールと血清間に濃度勾配が大きくなっている。 γ' NPN についても、1.20 から 1.64 と透析後で血球と血清間の濃度勾配が大きくなっているが、正常値 1.57 をわずかに上回った値に戻っており、透析によるリコール、血球、血清の三者間の NPN の正常化の点からは、リコール—血清間よりも、血球—血清間によりよき正常化がなされているといえよう。これら γ NPN, γ' NPN の示す態度は、赤血球膜の透過性が、尿毒症時に遅延し、高度の高窒素血症に対して血液透析後に見られる rebound 現象が、このような血清と細胞内 NPN 濃度の差で起こってくるものを暗示し、高度の高窒素血症に対しては、slow dialysis の方が望ましいこと、および、リコールの NPN 除去率の最も低いことが、dialysis disequilibrium の成立に関係あることをうかがわせた。

クレアチニンについては、透析によりリコール値があまり変化せず、血清値のクリアランスが大なるため、 γ クレアチニンとしては透析後で大きくなっている。

Na については、 γ Na は透析後で 1.02 とやや低下し、正常値 1.01 へ近づく。 γ' Na は透析により 0.26 と正常値へ近づくとはいえ、血球と血清間の勾配は透析によっても、まだまだ大きい。

K については、 γ K は透析後にかえって正常値 (0.53) から離れて 0.65 となり、リコール K と血清 K との勾配は大きくなっている。 γ' K は透析後で正常値 (20.6) に近く、19.55 となっている。

Cl については、リコール、血清値にあまり変化が見られないため、 γ Cl としても透析前後であまり変化なく、ほぼ正常範囲内の変化を示した。

ブドウ糖については、透析によるリコール糖の増加率が血清のそれに比してゆるやかであるため、 γ ブドウ糖としては低下し、Table 10 上

Table 10 灌流液ブドウ糖濃度別 γ ブドウ糖・ γ 滲透圧・リコール圧差

	500mg%		750mg%		1000mg%	
	透 析 前	透 析 後	透 析 前	透 析 後	透 析 前	透 析 後
γ ブドウ糖	0.63 (0.14)	0.59 (0.32)	0.50 (0.02)	0.48 (0.09)	0.63 (0.19)	0.55 (0.05)
γ 滲透 圧	0.98 (0.01)	1.01 (0.01)	0.99 (0.004)	1.04 (0.01)	0.99 (0.002)	1.02 (0.01)
リコール ^(cm) 圧差	+8.3 (2.7)		+3.8 (2.3)		+2.1 (1.2)	

() 標準偏差

段に示すごとく、灌流液の濃度差による影響としては、500mg% 群より 750mg% 群で γ の変化は少なく、1000mg% 群ではそれらの中間の変化を見た。

滲透圧については、透析後で血清滲透圧の下り方がリコール 滲透圧のそれよりも大きく、リコール と血清間に勾配が生じ、 γ 滲透圧としては増加している。Table 10 中段に、灌流液のブドウ糖濃度別に γ 滲透圧の平均値を示したが、濃度差つまり滲透圧差によってあまり影響を受けない。

リコール圧については、透析後で平均 4.1cmH₂O と上昇しているが、これは灌流液のブドウ糖濃度が低いほど高く、濃度の高いものほど低いことがわかる (Table 10 下段)。

したがって、灌流液のブドウ糖濃度を増して、滲透圧を上げると、透析による血清滲透圧の低下はあまり防げないが、リコール圧の上昇は低く抑えることができると思われる。

考 察

1962年 Kennedy ら¹²⁾は、慢性腎不全患者の血液透析中、意識障害を訴えていたものの多くは、次第に回復してくるが、時として透析終了時に頭痛を訴えたり、筋肉痙攣をきたしたり、更に意識障害をひき起こしたりすることを報告し、この現象を dialysis disequilibrium syndrome と呼び、これらの多くは一過性であとまで、障害が尾をひくことはないとしている。これと同時に、Scheitlin ら (1962)¹³⁾ も、急性腎不全患者の血液透析で、電解質異常の是正、高窒素血症の改善にもかかわらず、一過性の脳症状を呈することを述べている。

これら透析に伴っておこる脳症状の原因としては、血液透析による血中尿素クリアランス (ダイアリザンス) がリコール尿素クリアランス (ダイアリザンス) よりも大きいため、血中

滲透圧がリコール滲透圧より低くなり、その差によってリコール内へ水をひき入れる力となり、その結果、脳圧が上昇する。このために意識障害をひき起こしたり、痙攣がきたりするというのである。

われわれの経験では、血液透析によって血中とリコール間ならびに血球と血清間 (細胞内液と細胞外液間) には、生化学的な不均衡が示され、dialysis disequilibrium が証明されたが、dialysis disequilibrium syndrome としての脳症状を呈したものは経験されなかった。これら生化学的な意味での dialysis disequilibrium の成因については、幾多の実験的、臨床的研究が報告されているので、その代表的なものを紹介したい。

1. Dialysis disequilibrium の成因についての文献的考察

Alexander ら (1961)¹⁴⁾ は尿素の静脈内投与によって一時的な循環血漿量の増加をきたすが、これは血中と組織間の滲透圧勾配を作り出す結果、組織中より水が血漿内へ引きつけられることを反映しており、当時 Stubbs & Pennybacker (1960)¹⁵⁾ によって、開頭手術に際して脳組織の浮腫および亢進した脳圧を下げるべく、尿素の利用が一躍クローズアップされてきた時にも一致しているが、血液透析では、ちょうど逆に、血中からの尿素の除去がリコールからのそれより大きくなるため、血中と組織間の滲透圧勾配が反対になり、脳浮腫が発生し、これが透析終了後しばらくして生じる脳神経症状の原因であると述べている。

Sitprijja & Holmes (1962)¹⁶⁾ は尿毒症犬を作成して、透析中に脳底槽の圧を測定し、血清

滲透圧の減少とともに脳圧の上昇を見、灌流液を高滲透圧にすることによって脳圧は上昇しないと述べている。

Gilliland ら (1963)¹⁷⁾ は尿毒症犬で灌流液中に透析前の尿素窒素値に相当する尿素を添加することによって、リコール圧の上昇は少ないことを述べている。

Dossetor ら (1964)¹⁸⁾ は透析前後で脳生検により直接脳重量の増加を見るために、尿毒症犬で急速に血液透析を行なって、Na/K 比に変化をきたすことなく、皮質と灰白質に膨隆をきたし、水分重量の増加することを報じている。これはリコール液に比べて血中より急速に尿素が除去される結果、血中とリコール間に滲透圧勾配が生じるためとしている。

臨床的には、Kennedy ら (1963)¹⁹⁾ は血液透析による脳圧上昇という脳内の変化を知る手がかりとして、EEG をとりあげ、透析中の high voltage の delta wave の出現を特徴的な型としている。高張の果糖を静注して血清滲透圧を上昇させることによって一時的ではあるが、EEG の変化を抑えうるとし、果糖自体が早く代謝され、透析されるために一時的な効果しかあげられないという。また、透析前の尿素窒素 400mg/dl 以上で、貧血が高度で、慢性腎不全の透析例では、あまり急速に尿素窒素を下げないこと、かつあまり低値にまで下げないこと、さらに2回にわたって下げることが必要であると述べている。この slow dialysis については沢西²⁰⁾は高窒素血症の程度が強く、全身状態の悪い症例は1日で余り急速に高窒素血症を改善させることなく、1日目、4時間、2日目、4時間、3日目、6時間のごときスケジュールの透析で徐々に下げることによって dialysis disequilibrium を予防しようと述べている。

Peterson (1963)²¹⁾ は血液透析に伴う脳症状を呈し、死亡した症例を報告し、剖検によって脳浮腫と脳幹ヘルニアを認めている。この脳症状を予防するためには、透析を緩慢にし、灌流液中に尿素を添加するのがよいと述べている。

更に Kennedy ら (1964)²²⁾ は、尿素を、そ

の血中濃度に合せて灌流液中に添加し、血清滲透圧の低下は少なかったが、EEG 上の異常はやはり認められ、透析終了時に脳症状の発生を見たといい、これに対して、灌流液のブドウ糖濃度を上昇 (380mg% の3~4倍に) することによって、EEG の変化は生じなかったか、あるいは、生じても軽度であったと述べている。

Hamper ら (1966)²³⁾ も、灌流液ブドウ糖濃度を 1000mg% の高張滲透圧にしても、リコール圧の上昇は防ぎ得なかったが、EEG の変化は防ぐことができたと述べている。

Edel ら (1965)²⁴⁾ は、マニトールが尿素と同様に脳外科領域でも脳圧低下、脳浮腫減少の作用があると認められているところから (Wise ら, 1962²⁵⁾, Shenking ら, 1962²⁶⁾), 10例の透析例について、透析終了1時間前に、20%マニトール (1g/kg) を投与し、透析開始後より減少してきた血清滲透圧を上昇させることによって、血中とリコール間の滲透圧勾配は生じなかった。これによって、透析により生じる滲透圧不均衡を防ぐことができるといっている。

この透析とマニトールの問題については、Randall ら (1967)²⁷⁾ が興味深い症例を報告している。眠剤中毒の33才女子で、透析前に大量のマニトールが与えられており、1000mg% ブドウ糖灌流液で透析中、4時間目に突然昏睡の程度が強くなり、弛緩性麻痺を発生し、5日後に死亡した症例である。臨床的には脳圧亢進症状が著明で、剖検の結果、脳浮腫と脳幹のヘルニアを認めたと述べており、これは透析により血中マニトールが急速に除去されたため、血中とリコール間の滲透圧差が大きく影響して、頭蓋内浮腫を惹起したもの (mannitol rebound) と考えられ、急性腎不全で、透析前のマニトールを投与し、血中滲透圧が高められているときには、透析は注意してされるべきである。

また、Randall らは、動物実験で、あらかじめ、マニトールを投与して透析を行なうと、リコール圧の上昇は明らかに見られるが、透析中にマニトールを経静脈的に投与したり、灌流液中に添加しておく、と、リコール圧の上昇は起こ

らない。かつ、このリコール圧の上昇の際には、リコール滲透圧が血清滲透圧より高いことが見られる。一部にはリコール NaCl の上昇、水のリコールからの流出の影響がある。また、マニトールをブドウ糖にかえた場合、リコール圧の上昇は防ぎ得なかったが、血清滲透圧の低下はある程度減少させ得た。したがって、血清滲透圧の低下の防止は、持続的にマニトールを投与するか、灌流液中に十分なマニトールを投与するかして、血中マニトール濃度を増してやることにより達成できるといい、ブドウ糖を余分に灌流液中に入れても、リコール圧の上昇は防ぎ得ないと述べている。William ら²⁸⁾、Gutman ら²⁹⁾のいうごとく、ブドウ糖は blood brain barrier を通過して急速に利用されるために、血中と脳内との滲透圧勾配を作り得ないからであろう。

Wise ら²⁵⁾ はマニトールの投与方法として、もし透析前に与えてあると透析開始後 2～3 時間までは 0.2～0.3g/kg/hr の割合で投与し、初期量としては 1～2g/kg をこえないことが必要であると述べている。

Gutman ら (1967)²⁹⁾ も Randall ら²⁷⁾ の実験に示されたように、灌流液中のブドウ糖濃度を上昇させても dialysis disequilibrium syndrome は防ぎ得なかった例を報告している。慢性糸球体腎炎末期の 9 才女子の反復透析例で、灌流液のブドウ糖濃度を 200mg% より 1600 mg%, 更に 2500mg% と上昇させ、全体として 15 回目の透析時 (2500mg% としてから 7 回目) に reactive hypoglycemia が出現したことを述べ、高濃度で透析を続けていくと、次第にその個体がブドウ糖に対する耐性を増して、尿素除去による滲透圧低下に対して、滲透圧保持のための hyperglycemia を起こし得なくなり、透析開始後直ちに hypoglycemia を生じたものと解釈している。以後、200mg% 灌流液濃度で透析を行ない、透析回数を増して、低蛋白食事をとらしているとのことである。また、この反応性の低血糖現象が慢性透析における透析後の倦怠感の原因を説明するものとしている。この点、われわれも 1000mg% と高張にした透

析群に、透析後の全身倦怠を訴えるものが多かったことはすでに述べたところである。

以上、成因についての実験的、臨床的な成績から、予防的な面を考慮すると、次の 3 項目にまとめられると思われる。

i) 血清からの尿素的除去 (透析効果) を少なくする。

イ) 灌流液中へ尿素を添加

Gilliland ら (1963)¹⁷⁾, Peterson

(1964)²¹⁾, Kennedy ら (1964)²²⁾

ロ) 血中尿素レベルの急激な低下を防ぐ

Allexander ら (1961)¹⁴⁾, Dossetor ら

(1964)¹⁸⁾

ハ) slow dialysis

Peterson (1963)²¹⁾, Kennedy ら

(1963)¹⁹⁾, 沢西 (1967)²⁰⁾

ii) 血清滲透圧を下げない工夫

イ) 灌流液のブドウ糖濃度を高める

Sitprija & Holmes (1962)¹⁶⁾, Kennedy

ら (1964)²²⁾, Hamper (1966)²³⁾, Gut-

man ら (1967)²⁹⁾

ロ) マニトール添加 (経静脈的、灌流液中)

Edel ら (1965)²⁴⁾, Randall ら (1967)²⁷⁾

ハ) 高張果糖の投与

Kennedy ら (1963)¹⁹⁾

iii) 脳圧亢進に対して脳脊髄液穿刺による低下をはかる。

なお、従来、hyperventilation 等で、急速に PCO_2 を低下させると EEG 上に high voltage rhythmic delta wave が出現するといわれており (Hill & Parr, 1963)³⁰⁾ また逆に、異常なまでに PCO_2 を上昇させると脳圧の上昇を見するという報告にも接する (Small ら, 1960)³¹⁾ ところから、透析による PCO_2 , pH の変動に、dialysis disequilibrium syndrome の原因を求めようとされたが、Kennedy ら (1964)²²⁾ は透析により bicarbonate は上昇し、base deficit は是正されるが、 PCO_2 は依然として低いレベルのままにとどまっている結果を得ており、透析開始時の metabolic acidosis は透析終了時には mild respiratory alkalosis となり、pH の変化は EEG に変化を与えないと述べ、

Weller ら (1953)³²⁾, Cowie ら (1962)³³⁾ の成績と同じ結果を得たとしている。したがって、透析による acid-base balance の変動に原因を求める根拠は乏しいと思われる。

2. 臨床成績について

さて、われわれは6カ月という短期間に、透析例としてもあまり多くないが、臨床的に条件が等しく、透析方法の点からも類似した時期に行なった症例を選び出して、サンプリングの恒常化を期待し、臨床症状面および生化学面から dialysis disequilibrium を検討した。

臨床症状

結果的には、先に示したごとく、多くの頭痛程度が一過性に見られ、悪心嘔吐の消化器症状も何らかの処置により透析後2～3時間内には消失し、意識障害、痙攣等は経験されず更にそれ以上の重篤な合併症は見られなかった。したがって、観察された臨床症状は6時間以上の血液透析には避けられない合併症ともいうべきもので、dialysis disequilibrium syndrome の範疇には入らないかも知れない。この点、次に述べるような生化学的な見地からすれば、欧米の報告例では、われわれの症例に比べて i) 透析前の尿素値が高いこと、ii) 透析時間が短いこと、iii) 灌流液のブドウ糖濃度が低いこと、があげられ、同等には論ぜられないと思われる。例えば Scheitlin ら¹³⁾ は、透析前尿素窒素値、平均血清 534mg/dl, リコール 494mg/dl, 透析時間 3 1/4～6 1/2 時間、灌流液ブドウ糖 400mg% の条件で、Kolff-Brigham 型人工腎臓を使用し、Kennedy ら¹⁹⁾ は、透析前尿素窒素 215mg/dl 以上、透析時間 3 1/2～6 時間、灌流液ブドウ糖 380mg% で、rotating-drum 人工腎臓を使用している。われわれの条件では、透析前 NPN 値として、平均血清 123.5mg/dl, リコール 104.9mg/dl (尿素窒素としては当然これらの値より低くなる)、透析時間 6～7 時間、灌流液ブドウ糖 500mg% (4例), 750mg% (14例), 1000mg% (6例) で、Kolff twin coil 型人工腎臓を使用した。しかし、Edel ら²⁴⁾ は、われわれと同じ型の人工腎臓を使用し、透析前平均、血清尿素窒素 422mg/dl, リコール尿素

窒素 392mg/dl, 透析時間 5 時間、灌流液ブドウ糖 240mg% の条件で、500例以上の透析を行なって、脳症状を呈したものは1例も認められなかったと述べている。透析前の尿素レベル、透析時間、灌流液のブドウ糖量が必ずしも dialysis disequilibrium syndrome の発生に関係があるとはいえないかも知れない。

最近 Funder ら³⁴⁾ は Skegg Leonards 型人工腎臓を使用して、透析前尿素窒素、平均 347mg/dl の急性腎不全10症例について 3 1/2 時間の反復透析を行ない (14回透析)、6 透析例は透析前後を通じて昏睡からさめず、8 透析例のうち、3 例には脳症状を見ず、3 例には透析前から見られた意識障害、痙攣あるいは反射亢進状態が透析によっても変わらず、残りの2例に精神的興奮、軽度意識障害、痙攣が見られたが、透析後12～24時間で消失したことを述べている。

もう一つ問題になるのは各報告者が使用している人工腎臓の種類、型の相違から、当然透析効率が変わってくるものと思われる。この点については次項にふれる。

生化学的不均衡

次に、生化学面から測定し得た諸物質の平均透析効果 (低下率) から、血清とリコール間の不均衡について、欧米の報告例 Scheitlin ら (1962)¹³⁾, Edel ら (1964)²⁴⁾, Funder ら (1967)³⁴⁾ と比較検討を試みた。

NPN, 尿素窒素

われわれの成績では血清 NPN は 61.4% 減少したのに対して、リコール NPN は 33.1% しか減少せず、 r_{NPN} としては 0.85 より 1.50 と約2倍弱の増加を見ている。Scheitlin ら、Edel ら、Funder らは尿素窒素について記載しているので直接比較できないが、Scheitlin らは血清尿素窒素70%、リコール尿素窒素20%のそれぞれ減少を見、 $r_{\text{尿素窒素}}$ としては 0.93 より 2.26 と増加している。Edel らの成績では血清尿素窒素 50.5%、リコール尿素窒素 15%の減少、 $r_{\text{尿素窒素}}$ 0.93 から 1.59 と変わっており、リコール尿素窒素の低下率としては、リコール NPN のそれより少ないことがわかる。 r として表わした血清とリコール間の濃度勾配からは、いずれ

の報告も透析後には大きく、血清値とリコール値の不均衡を示している。この r 値の上昇が透析後どれ位の時間を経てもとにもどるかについては、Funder らは $r_{\text{尿素窒素}}$ は透析後12時間から24時間かかって徐々に透析前値 (0.90) へもどると述べている。

NPN の透析前後における動きについては、ことに尿毒症で高窒素血症の程度が強いほど NPN のうち尿素窒素の占める割合が多くなることがいわれていることより (Gaberman ら³⁵⁾)、尿素の細胞内液、細胞外液における存在形式がいろいろ影響を与えるものと推測される。

尿素は、元来、正常では分子径は $3.0\text{\AA}$ で細胞膜は自由に通り得るため、体液中には自由にかつ急速に拡散しうるものである (McCance & Widdowson, 1951)³⁶⁾。しかし、尿毒症患者で透析を受けた後には、尿素は必ずしも体液中に自由に拡散しないのではないかという疑問が提出された。Blackmore & Elder (1961)³⁷⁾ は a relative non freely diffusible intracellular urea の存在を提唱し、尿素には自由に拡散しうるものと、非拡散群の二つの存在形式をあげている。そして尿毒症時には非拡散群の占める割合が大きいのとしている。

リコール腔での尿素の態度については、放射性同位元素でラベルした重水を使った実験で、水は血清とリコール間では数分にして平衡関係が生じるといわれ³⁸⁻⁴⁰⁾、これに対して尿素では非常に緩慢であることが知られている^{41,42)}。Crone⁴³⁾ は尿素に対する脳毛細血管の透過性の低いことを述べており、Kleeman ら⁴¹⁾ および Bradbury & Davson⁴⁴⁾ は血清とリコール間の尿素の平衡化の障害はリコールと脳内間にあるより、血清と脳内間にあると述べ、透析によって生じる血清とリコール間の尿素勾配は血清と脳細胞間の勾配を反映していると述べている。

この尿素の細胞外液以外の体組織・細胞の分布について Ralls (1943)⁴⁵⁾ は赤血球と血漿間では尿素は平等に分布しないことを述べ、McCance ら (1951)³⁶⁾ もリコールと腎組織のある液性部分および腎静脈においては、尿素の分布は平等でないとしている。Murdaugh & Doyle

(1961)⁴⁶⁾ は赤血球内の尿素は血漿尿素より常に高く、その比は 1.19 (1.07~1.38) であるとしている。

Schackman ら (1962)⁴⁷⁾ は急性腎不全患者で、透析前には尿素の毎日の上昇度は大体一定していて、これによって透析のスケジュールを決める目安とすることができるとし、透析後はことに第1日目の尿素の上り方が大きいことを述べている。この原因として i) 血液透析による急速な尿素の除去に反応して、透析後は一時的に代謝が盛んになること、ii) 血液透析という一種の外傷による尿素の産出の促進化、iii) 透析直後は、細胞外尿素値は必ずしも細胞内尿素値を反映せず、の3点をあげ、透析によって細胞内外の尿素分布に不均衡が起こるのではないかと考えた。すなわち、細胞外では尿素レベルが低く、細胞内では高くなり、この細胞内外の尿素レベルの不均衡が平衡状態に達するには透析後ある一定の時間が必要であるとした。そこで彼らは筋肉生検によって、細胞内尿素を測定し、透析後の血中尿素の上昇度が透析前の上昇度 (平均 2mg/dl/hr) に一致するような平衡関係に達するまでの時間を測定した。19例の急性腎不全の透析直後の細胞内外の尿素濃度の差は 26.1mg/dl で、透析後の尿素の増加率は、透析前が $1.2\sim 3.5\text{mg/dl/hr}$ (平均 2.2mg/dl/hr) に比して、2時間までが $5\sim 18\text{mg/dl/hr}$ (平均 9.8mg/dl/hr) と最高の増加を見て、以後、漸次低下して、7~20時間 (平均15時間) たって、透析前の増加率に帰ると述べている。また、細胞外液腔が透析前31.5%より透析後は35%と増加していることより、細胞外液腔の拡大が尿素の移行に関係があるかも知れないと述べ、Blackmore & Elder³⁷⁾ の提唱した specific non diffusible urea の存在の仮定と合わせて、尿素の拡散の遅延する一つの説明となるかも知れない。

われわれも従来より尿毒症時の NPN の細胞レベルでの変化を知るため、臨床的に比較的簡単に測定できる血球値をとりあげてきた^{48,49)}。Fig. 2 にも示したごとく、透析による血清、血球、リコールそれぞれの NPN の低下率はリ

コールで一番小さく、各透析例の平均は、血清61.4%、血球50.2%、リコール33.1%となっている。また、血球値も血清値と大体平行した下り方を示すが、透析前の両者の差は平均19.9 mg/dl であるのに対して、透析後においては平均23.6 mg/dl と血清値との差が大きくなり、 r/NPN としても、透析前後で1.20 から1.64 と増加している(正常値1.57)。したがって、NPN (あるいは尿素窒素) について、透析によりリコールと血清間のみならず、血球と血清間でも dialysis disequilibrium が示され、これは細胞内液と細胞外液との間に disequilibrium の存在を推測させるものとして興味深い。更に、この NPN (あるいは尿素窒素) クリアランスの点で、細胞外液の方が細胞内液にまさるため、浸透圧差が生じ、細胞内浮腫を発生させるものと考えられる。

クレアチニン

クレアチニンについては、NPN (あるいは尿素窒素) が体蛋白質の分解や体内代謝の亢進により、日々その生産は異なるに対し、クレアチニンはかかる外的影響を受けにくいために、クレアチニン・クリアランスは腎不全時の腎機能を表わすのに最も適切なものとされており、高窒素血症でのクレアチニンは予後を決める上でも大切な指標になる。血清値は透析によりよく下り、49.1%の低下率を示すが、リコール値は高窒素血症でもさほど上昇せず、透析による低下率も9%たらずである。 $r_{クレアチニン}$ としては0.56より0.94と変化している。したがって、クレアチニンは血中よりリコール中へは移行しにくく、かつ、透析による血中レベルの低下には呼応して、リコール・レベルでは変化しないものと思われる。

Edel ら²⁴⁾ は血清クレアチニンは46.2%の低下を見、リコール・クレアチニンの透析効果を25.6%という数字をあげている。 $r_{クレアチニン}$ としては、透析前0.44、透析後0.61とわれわれの成績に比べてあまり増加していない。

Funder ら³⁴⁾ は血清クレアチニンは透析終了時より、すみやかに上昇しはじめるのに反して、リコール・クレアチニンは透析終了後24時

間までなおゆるやかに下降すると述べ、 $r_{クレアチニン}$ としても透析後24時間以上かかって、もとの値へ帰るといい、リコール・クレアチニンの変化は血清のそれとは全く趣を異にしている。

Bradbury & Davson⁴⁴⁾ は家兎を用いた実験から、クレアチニンの血中より脳室内液への移行は全く passive におこるものと結論している。したがって、Funder ら³⁴⁾ の透析後に見られる見かけ上の濃度勾配に対するリコール・クレアチニンの吸収はこの結論とは逆の関係のように見られるが、リコール腔に接している脳実質部分からもクレアチニンが passive に吸収される可能性を考えている。また、尿酸の吸収もこの様式だとしている。

以上のごとく、生化学的な dialysis disequilibrium については、NPN およびそれに含まれる窒素代謝産生(尿素窒素、クレアチニン)で認められ、クレアチニンは尿素窒素に比して透析による変化は少ないが、disequilibrium ということに関して、むしろ血清とリコール間で強く見られたといえる。

Na, K, Cl

Na については、血清 Na は低 Na 血症が是正され、リコール Na は透析によりやや低下し、 r_{Na} としては透析後で低くなっている。これはリコール中への水の流入による希釈効果と説明されている。Scheitlin ら¹³⁾、Edel ら²⁴⁾、Funder ら³⁴⁾ の報告もわれわれと同様の結果を示している。

K については、透析前の血清値の高低によって当然灌流液のK組成が異なるため、Scheitlin ら¹³⁾、Edel ら²⁴⁾ の成績と直接比較はできないが、リコールKは高K血症の場合でもさほど上昇せず透析による低下率も血清29.3%、リコール16.1%で、 r_K は0.58より0.65とあまり変化がない。この r_K については透析前後で、Scheitlin ら¹³⁾ は0.49より0.63、Edel ら²⁴⁾ は0.51より0.61の変化をあげている。

Cl については、Na と同様に透析後で、リコール値がやや低くなり、 r_{Cl} もやや低下しているが、これもリコールの希釈効果と考えられている。Scheitlin ら¹³⁾、Edel ら²⁴⁾ の報告も大

体同じような値であるが、Scheitlin ら¹³⁾ のリコール値はやや高く、透析前 134.1mEq/L、透析後 123.9mEq/L である。

以上のごとく、リコール Na, Cl は透析後に減少を見るが、これは溶質を含まない水がリコール中へ入ってきて起こる希釈現象とされている。Silverstone は⁴⁰⁾ ^{23}Na を用いた研究成績から、Na のリコールと血清間の交換は非常に緩慢であって、リコール値は 139mEq/L から 133mEq/L と減少し、血清値は 139mEq/L より 142mEq/L に上昇すると述べている。Benson ら⁵⁰⁾ によると高張の尿素有静注した後はリコールと血清間の Na 値は Silverstone⁴⁰⁾ のような変化と逆の態度をとると述べている。これらの変化は、一方で透析による血清滲透圧の減少、他方で高張尿素による血清滲透圧の上昇という相反する二面を表わし、Na の滲透圧に及ぼす影響を考えさせられる。

更に、これら Na のとる態度については、脈絡叢におけるリコール形成に血中よりリコールへ Na の active transport が伴うことが繰り返して述べられてきている^{51,52)}。

われわれの成績も、透析前にはリコール Na 136.4mEq/L、血清 Na 131.4mEq/L とリコール値が高く、これが透析後には逆転してリコール Na 135.0mEq/L、血清 Na 138.6mEq/L となっている。Funder ら³⁴⁾ のデータも、透析前には正常者も腎不全患者もともにリコール値が高く、透析後にはリコール Na 132.7mEq/L、血清 Na 141.7mEq/L と血清値が高くなっている。 ^{23}Na を使った実験から、この逆転現象は透析後24時間たって、はじめてもとにもどると述べている。

ブドウ糖

灌流液中の滲透圧維持のために、ブドウ糖を添加するのであるが、Table 5, 6 に示したごとく、透析後には著明な高血糖を呈する。また、灌流液のブドウ糖濃度別の透析後の上昇率は Table 7 の最右欄に示した通りで、500mg% 群よりは 750mg% 群の方が血清、リコール値ともに上昇率は大きくなり、かつ、リコール値のそのの方が著明であるため、 γ ブドウ糖としては

変化が少なくなっている (Table 10 上段)。しかし、1000mg% 群では、血清、リコール値の上昇率は低下して、ちょうど 500mg% 群と 750mg% 群の中間値をとるようになる。 γ ブドウ糖についても同じである。

この高濃度ブドウ糖群では、かえって血清、リコール値の上昇が強くなかったことについては、反復透析によりその都度高血糖症が惹起されるため、その個体の糖に対する閾値が増し、灌流液の濃度に一致した血中濃度を保ち得なくなったものとも推測される。最近、Gutman ら²⁹⁾ は 2500mg% の高ブドウ糖濃度での反復透析例で、透析中に反応性の低血糖を生じた症例を報告している。これについてはすでに述べた。

これら尿毒症時の糖代謝異常、ことに耐糖性の低下については、1917年 Hamman & Hirschman を嚆矢として、幾多の人によって研究がなされているが、その病態生理については定説を見ていないようである。Luke ら (1964)⁵³⁾ は糖の末梢組織での利用に障害があるとし、Cohen (1962)⁵⁴⁾、Hutchings (1966)⁵⁵⁾ は肝における糖の処理能に欠陥を生じたものと述べている。Cerletty ら (1967)⁵⁶⁾、Briggs ら (1967)⁵⁷⁾ はインシュリンに対する拮抗物質の存在を提唱しているが、今後、更に検討の余地がある。

Scheitlin ら¹³⁾ は 400mg% 濃度で、血清値、96% の上昇、リコール値の 9.63% 減少、 γ ブドウ糖の 0.83 より 0.384 の変化を述べ、Edel ら²⁴⁾ は 240mg% 濃度で、血清値 50%、リコール値 29% の夫々上昇を見ており、 γ ブドウ糖は 0.62 より 0.53 と記載している。Scheitlin ら¹³⁾ のリコール糖の 9.63% 減少というのは少々おかしいが、Edel ら²⁴⁾ の示した値は、灌流液濃度が低いから、われわれの結果よりも上昇率の低いことはうなずける。なお、われわれは現在、200~300mg% の低濃度灌流液を使って透析を行なっているので、結果については、稿を改めて述べたい。

滲透圧

灌流液のブドウ糖濃度は透析後の滲透圧にあまり影響を与えないことはすでに述べたが、透析前後で血清滲透圧とリコール滲透圧との逆転

現象が生じることは Scheitlin ら¹³⁾, Edel ら²⁴⁾ も述べている。つまり、透析前には血清滲透圧はリコール滲透圧より大きい、透析後にはリコール滲透圧が血清滲透圧より逆に大きくなることである (Table 11)。これは高窒素血症時には尿素的滲透圧へ関与する割合が多くなるため、透析後には血清尿素値の低下率がリコール尿素値のそれより大きく、血清尿素が低値をとり、血清滲透圧としても低くなるのが容易にうなずける。しかし、血清とリコール間の滲透圧差は灌流液の滲透圧に関係なくいろいろである。

Table 11 透析前後における血清滲透圧・リコール滲透圧の逆転現象

灌流液 ブドウ糖量	透 析 前 (mOsm/kg・H ₂ O)	透 析 後 (mOsm/kg・H ₂ O)
	血清>リコール	リコール>血清
500mg%	8	1.9
750mg%	2.6	11.8
1000mg%	2.1	6.0
400mg% (Scheitlin ら)	12.0	20.0
240mg% (Edel ら)	9.0	2.0

Funder ら³⁴⁾ によると、Na, Cl の滲透圧に関与する割合は、透析前では、リコール Na, Cl 滲透圧が血清 Na, Cl 滲透圧より 20~22 mOsm/l・H₂O ほど大きく、透析後には、反対に、血清 Na, Cl 滲透圧が 8mOsm/l・H₂O ほどリコール Na, Cl 滲透圧より大となる。また、普通、正常の腎機能者では、尿素はリコール、血清両滲透圧へほとんど関与しないが、腎機能が低下してくると、総滲透圧の 25% に尿素が関係し、透析前にリコール尿素は血清尿素の 85% ぐらいとすると、尿素滲透圧にして 7~9 mOsm/l・H₂O の差をもって血清滲透圧の方がリコール滲透圧より大きく、透析後には逆転して、尿素滲透圧にして 25mOsm/l・H₂O の差でリコール滲透圧の方が大となると述べている。したがって、Na, Cl の滲透圧に対する影響はこの尿素的滲透圧に比べると、透析後に見られる滲透圧の逆転現象には、ほんの一部しか加わらないことにもなる。

リコール圧

透析によるリコール圧の変化は平均して 4.1 cmH₂O 上昇する結果を得た (Table 9 最右欄)。このリコール圧の上昇は灌流液の濃度が高くなるほど小さい傾向をとるが (Table 10 下段), 500mg% 群の 8.3cmH₂O と 750mg% 群の 3.8cmH₂O 間には有意な差 (1%以下) をもって透析によるリコール圧の上昇度の高低を論ずることはできるが、750mg% 群と 1000 mg% 群 (2.1cmH₂O 上昇) とでは、有意な差は認められなかった。

Funder ら³⁴⁾ は 6 例で透析による 1.0~17.0 cmH₂O のリコール圧の上昇を認め、1 例には 16.0cmH₂O のリコール圧の低下を認め、平均して 3.7cmH₂O の上昇を見た述べている。

以上のごとく、この dialysis disequilibrium の中心的な役割は、i) 尿素に代表される窒素代謝産物、ii) 尿素的増減によって影響を受ける滲透圧、iii) 血清とリコール間に生じる滲透圧勾配による脳圧の上昇、の 3 点にあると思われる。

また、成因の項でもふれたが、dialysis disequilibrium あるいは dialysis disequilibrium syndrome の予防ということについては、尿素を急速に除去しないこと、灌流液の濃度を増加すること、血清滲透圧を低下しないこと、摂取蛋白量の減少、透析回数を頻回にすることなどが考えられるが、実際面ではいろいろの不都合な点が出てくることから次のようなものがあげられる。

i) あまり急速な透析をしない。かつ、あまり低値にまで尿素レベルを下げない。

ii) 透析前の尿素レベルがあまり高くなならないうちに透析する。したがって、透析回数を多くする必要がある。

iii) 透析後の disequilibrium syndrome の発生が疑わしいとき、透析後半よりマニトールを使用する。

iv) 摂取蛋白量を減らす。

v) 灌流液のブドウ糖濃度については、水分除去という点であまり低値にすることもできず、さりとて、あまり濃度を上げると、ブドウ

糖耐性の低下から反応性の低血糖の発生という問題があり、500 mg% (311.2 mOsm/kg·H₂O) の処方が適当であると思われる。

結 語

慢性腎不全患者7名の24回反復血液透析例について、透析前後で血清、血球、リコールの生化学的变化を調べ、生化学的な dialysis disequilibrium に検討を加えた。

1) 幸いにも、臨床的に dialysis disequilibrium syndrome として、重篤な脳神経症状を呈した症例は経験されなかった。

2) NPN で代表される窒素代謝産物について、リコール NPN の血清 NPN に対する透析遅延現象が認められ、リコール/血清比で示される濃度勾配も透析後で大きくなり、血清とリコール間で dialysis disequilibrium が示された。

3) 血球 NPN と血清 NPN 間でも、血球 NPN の透析遅延現象を認め、細胞内液と細胞外液との間にも透析による不均衡の発生が推測された。

4) Na, K, Cl については、ことに dialysis disequilibrium は認められなかったが、Na と Cl では、透析前後で血清値とリコール値の逆転現象が示された。しかし、浸透圧への影響はあまり認められなかった。

5) 浸透圧については、透析前後で血清浸透圧とリコール浸透圧の間に逆転現象が見られ、このため、血清とリコール間に浸透圧勾配が生じ、水バランスがくずれて、リコール圧上昇の原因となるものと思われる。しかし、灌流液のブドウ糖濃度差による浸透圧への影響はほとんど認められなかった。

6) リコール圧については、灌流液ブドウ糖濃度が増すにつれて、透析前後でのリコール圧上昇の程度はゆるやかになるが、200mg%, 300 mg% の低濃度群について、今後検討する必要がある。

7) dialysis disequilibrium の成因については、われわれの成績ならびに文献的な考察を加味すると、i) 尿素がその大部分を占める窒素代謝産物の透析による細胞内液および細胞外液

における存在形式の変化、ii) 透析による尿素的増減によって影響を受ける浸透圧、iii) 血清とリコール間に発生する浸透圧勾配による脳圧の上昇、の3点が問題になると思われる。

8) この dialysis disequilibrium を防ぐ手段としては、次のごとき項目があげられる。

i) あまり短時間のうちに急速な透析をせず、あまり低値にまで尿素レベルを下げない。

ii) 尿素レベルがあまり高くないうちに透析をする。

iii) 透析回数を頻回にする。

iv) 透析後の dialysis disequilibrium の発生が疑わしいときは、透析後半よりマニトールを使用する。

v) 摂取蛋白量の減少。

vi) 脳脊髄液穿刺により、脳圧下降を計る。

vii) 灌流液ブドウ糖濃度の選択。高窒素血症時の血清浸透圧上昇も考慮に入れ、500mg% (311.2 mOsm/kg·H₂O) 前後の処方が適当であろう。

本論文の要旨の一部は1967年、東京における第10回日本腎臓学会総会において発表した。

文 献

- 1) Stevens, R. E. et al. : J. A. M. A., **190** : 1128, 1964.
- 2) Gutch, C. F. et al. : Ann. Int. Med., **60** : 289, 1964.
- 3) Schumacher, R. R. et al. : Ann. Int. Med., **60** : 296, 1964.
- 4) Lasker, N. et al. : Ann. Int. Med., **62** : 1147, 1965.
- 5) Palmer, R. A. et al. : New. Eng. J. Med., **274** : 248, 1966.
- 6) Verters, V. et al. : J. A. M. A., **200** : 97, 1967.
- 7) Merrill, J. P. et al. : J. A. M. A., **190** : 468, 1966.
- 8) Hampers, C. L. & Merrill, J. P. : Ann. Int. Med., **64** : 276, 1966.
- 9) Shambaugh, P. W. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **13** : 62, 1967.
- 10) Eschbach, J. W. et al. : Ann. Int. Med., **67** : 1149, 1967.

- 11) 沢西：泌尿紀要，**12**：989，1966.
- 12) Kennedy, A. C. et al. : Lancet I : 410, 1962.
- 13) Scheitlin, W. et al. : Schweiz. med. Wschr., **92** : 673, 1962.
- 14) Alexander, S. et al. : J. Neurol. Neurosurg. Psychiat., **24** : 148, 1961.
- 15) Stubbs, J. D. et al. : Lancet I : 1094, 1960.
- 16) Sitprija, V. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **8** : 300, 1962.
- 17) Gilliland, K. G. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **9** : 44, 1963.
- 18) Dossetor, J. B. et al. : Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Org., **10** : 323, 1964.
- 19) Kennedy, A. C. et al. : Lancet I : 408, 1963.
- 20) 沢西：Discussion of Scribner, B. H. et al. Personal Communication, 1967.
- 21) Peterson, H. deC. : Neurology, **13** : 358, 1963.
- 22) Kennedy, A. C. et al. : Lancet I : 790, 1964.
- 23) Hamper, C. L. et al. : Arch. Int. Med., **118** : 340, 1966.
- 24) Edel, H. H. et al. : Klin. Wschr., **43** : 1081, 1965.
- 25) Wise, B. L. et al. : J. Neurosurg., **19** : 1038, 1962.
- 26) Shinking, H. A. et al. : J. Neurosurg., **19** : 897, 1962.
- 27) Randall, R. E. Jr. : J. Lab. & Clin. Med., **70** : 129, 1967.
- 28) William, R. O. B. et al. : Amer. J. Physiol., **203** : 453, 1962.
- 29) Gutmann, R. A. et al. : Lancet I : 295, 1967.
- 30) Hill, D. & Parr, G. : Electroencephalography, London. 1963.
- 31) Small, H. S. et al. : Amer. J. Physiol., **198** : 704, 1960.
- 32) Weller, J. M. et al. : J. Clin. Invest., **32** : 729, 1953.
- 33) Cowie, T. et al. : Clin. Sci., **23** : 397, 1962.
- 34) Funder, J. et al. : Scand. J. Clin. & Lab. Invest., **19** : 301, 1967.
- 35) Gabermann, P. et al. : J. A. M. A., **144** : 1246, 1950.
- 36) McCance, R. A. et al. : Proc. Roy. Soc. (B), **138** : 115, 1951.
- 37) Blackmore, D. J. & Elder, W. J. : J. Clin. Path., **14** : 455, 1961.
- 38) Bering, E. A. : J. Neurosurg., **9** : 275, 1952.
- 39) Heisy, S. R. et al. : Amer. J. Physiol., **203** : 775, 1962.
- 40) Selverstone, B. : p. 147 in Wolstenholme, G. E. M. & Connor, C. M. O. (eds.) The Cerebrospinal Fluid. J. & A. Churchill, London, 1958.
- 41) Kleeman, C. R. et al. : Amer. J. Physiol., **203** : 739, 1962.
- 42) Schoolar, J. C. : J. Neuropath. exp. Neurol., **19** : 216, 1960.
- 43) Crone, C : Om diffusionen af nogle organiske nonelektrolyter fra blod til hjernevoev. E. Munksgaard København, 1961.
- 44) Bradbury, M. W. B. & Davson, H. : J. Physiol., **170** : 195, 1964.
- 45) Ralls, J. O. : J. biol. Chem., **151** : 529, 1943.
- 46) Murdaugh, H. V. & Doyle, E. M. : J. Lab. Clin. Med., **57** : 759, 1961.
- 47) Shackman, R. et al : Brit. med. J., II : 355, 1962.
- 48) 相馬：泌尿紀要，**12**：744，1966.
- 49) 稲田・沢西・川村・三宅・岡部：未発表，（第9回日本腎臓学会総会にて口演）1966.
- 50) Benson, D. W. et al. : Anesthesiology, **22** : 24, 1961.
- 51) Bradbury, M. W. B. : Clin. Sci., **25** : 97, 1963.
- 52) Vates, T. S. et al. : Ame. J. Physiol., **206** : 1165, 1964.
- 53) Luke, R. G. et al. : J. Lab. Clin. Med., **64** : 731, 1964.
- 54) Cohen, B. D. : Ann. Int. Med., **57** : 204, 1962.
- 55) Hutchings, R. H. et al. : Ann. Int. Med., **65** : 275, 1966.
- 56) Cerletty, J. M. et al. : Ann. Int. Med., **66** : 1097, 1967.
- 57) Briggs, J. D. et al. : Lancet I : 462, 1967.

(1968年6月20日受付)