

血液透析中における脳細胞のエネルギー代謝に関する研究

(01570725)

平成3年度科学研究費補助金（一般研究C）研究成果報告書

平成4年3月

研究代表者 寺岡 慧
(東京女子医大第3外科助教授)

研究組織

研究代表者：寺岡慧（東京女子医科大学第三外科助教授）
研究分担者：淵之上昌平（東京女子医科大学第三外科講師）
研究分担者：藤田省吾（東京女子医科大学第三外科助手）
研究分担者：唐仁原全（東京女子医科大学第三外科助手）
研究分担者：新開真人（東京女子医科大学第三外科助手）
研究分担者：金網有木子（東京女子医科大学第三外科助手）

研究経費

平成1年度	700千円
平成2年度	700千円
平成3年度	700千円
計	2100千円

研究成果

血液透析中における脳細胞のエネルギー代謝に関する研究

はじめに

血液透析によって脳内の水電解質代謝、浸透圧、pH等の変動が起こることは以前より報告されているがその機序は明かでない。今回我々は³¹P-MRSを用いて非侵襲的に透析前後の脳内のpHの変動について観察し検討を加えた。

実験方法

[実験材料と実験装置]

全身状態の良好な体重約2kgの家兎10羽を用い、まず右腎摘出および左腎4/5切除を行って外科的に慢性腎不全モデルを作成した。処置後約2週間で血清クレアチニンおよび血清尿素窒素が上昇したことを確認したのち実験に使用した。

血液透析回路はダイアライザーとして膜面積0.1m²のCuprophane hollow fiberを用い、透析液はキンダリー液AF-1号 (Na⁺135mEq/l, K⁺2.5mEq/l, Ca²⁺3.5mEq/l, Mg⁺1.5mEq/l, Cl⁻106.5mEq/l, CH₃COO⁻8mEq/l, HCO₃⁻30mEq/l)を流量50ml/minで流した。脱血血流速度は血圧に注意しながら200-414ml/hrに設定した。透析時間は1.5時間とした。

[MRS測定]

³¹P-MRS測定にはJOEL FX-200NMR spectrometer(JOEL, Tokyo)を用い、surface coilを家兎の前頭部皮膚にあててsamplingした。まず、¹Hを用いシムコイルの調整を行ったのち、acquisition time 0.5 sec, 積算回数600回にて³¹P spectrumを測定した。

[麻酔方法]

前投薬は投与せず、ペントバルビタール30mg/kg静注後、気管切開し気管内挿管を行った。ペントバルビタール40mg/hrを持続的に静脈内投与し麻酔を維持した。換気はバンクロナウム0.2mg/kgを投与したのち人工呼吸器を用いてFiO₂ 0.4-0.5の空気酸素混合ガスにより、一回換気量10-15ml/kg, Pco₂ 25-30 mmHgとなるように呼吸管理を行った。ただし、超電導マグネット周囲半径2mには金属物を設置できないため、マグネットポア内の家兎から人工呼吸器まで距離をあける必要があり呼吸回路および血液回路をかなり延長せざるを得なかった。

[測定項目]

透析前後で血清クレアチニンおよび血清尿素窒素濃度、動脈血pHを測定するとともに、家兎の脳³¹P NMR Spectra を観察し脳細胞内pHは無機リン酸とホスホクレアチニンとの化学シフト値によりHenderson-Hasselbalch 式から求めた。

$$\text{pH} = 6.77 + \log_{10}(\delta - 3.29)/(5.68 - \delta)$$

結果

慢性腎不全モデル作成2週間後に血清クレアチニンは1.7+0.5mg/dl、血清尿素窒素は54.4+25.0mg/dlと無処置群に比較して有意に上昇し動脈重碳酸濃度も20.3+5.4mEq/lと低下したが、動脈血pHは呼吸性に代償されて7.35+0.10と有意な変化は認められなかった。血液透析90分後に上昇していた血清クレアチニンおよび血清尿素窒素は低下し、動脈血pHや重碳酸濃度の改善が認められ透析の効果をうらづけられた。MR Sの観察ではβ-ATP, phosphomonoester(PME), phosphodiester(PDE), inorganic phosphate のいずれもそのレベルに変動は見られず、脳内pHiは透析前が7.08+0.09から7.05+0.11と軽度の低下傾向を認めたが有意差はなかった。

	blood				brain
	Cr(mg/dl)	BUN(mg/dl)	pH	HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	pHi
normal	0.4+0.1	12.5+4.1	7.36+0.07	22.3+1.5	7.10+0.12
uremic	1.7+0.5	54.4+25.0	7.35+0.10	20.3+5.4	7.08+0.09
uremic+HD	0.8+0.3	23.6+11.5	7.41+0.21	23.1+2.2	7.05+0.11

考察

腎不全患者に血液浄化療法を施行すると脳内の水分や電解質代謝が影響をうけることが知られている。その典型例が透析不均衡症候群(dialysis dysequilibrium syndrome : DDS)であり頭痛、吐き気、嘔吐、全身倦怠感、痙攣、意識障害などの症状を呈する。その機序は明かとはなっていないが、透析によって尿素などのuremic toxinレベルが血液と脳組織で違いを生じ、浸透圧勾配ができて脳浮腫を起こすためと言われている。しかし、urea濃度差は同じでも透析速度によって発症率が違うことや脳脊髄液のpHの低下が指摘されており、有機酸の産生によって浸透圧の上昇がおこる可能性が示唆されている。³¹P-MRSは非侵襲

的に生体のエネルギー代謝状態やpHなどを観察できる画期的な装置であり多方面に使用されている。今回我々は血液透析による脳代謝への影響、特に脳細胞内pHの変動をin vivoにて観察し、DDSの発症と脳細胞内酸性化の有無を検討した。結果的には透析前後で脳細胞pHの低下傾向は認められたが、有意差はなかった。その理由としては、まず第一に腎不全モデルの血清クレアチニン、血清尿素窒素があまり高くなく尿毒症症状に乏しかったことから、腎不全による脳代謝障害が軽度で透析による大きな変化が起こらなかったためであると考えられる。第二に透析速度、特に血流速度が不十分であったことがあげられる。第三に超電導磁石周囲には金属物を設置できなかったため血液回路や呼吸回路がかなり長くなりpriming volumeの増加やdead spaceの増大をもたらし呼吸循環状態に影響した可能性がある。第四に透析液として重炭酸透析液を使用したことから脳代謝に与える変動が少なかったのかも知れない。最近、短時間透析や高ナトリウム透析が開発されており、これらの方式が脳代謝に与える影響についても検討が必要と考えられ、 ^{31}P -MRSによる生体での脳代謝の観察は今後とも有用であると考えられた。

なお、脳細胞内外の ^{23}Na の検出を目的としてシフト試薬 $\text{Dy}(\text{TTHA})^3$ の使用を試みたが、再現性をもって内外のNaを区別することが困難であったため一定の所見が得られなかった。