

## 〔綜 説〕

## 人工透析療法の基礎と臨床 (II)

東京女子医科大学

人工腎臓センター・心研研究部

太田 和夫・出月 康夫・蒲谷 堯・千葉 智世  
オオダ カズオ イデヅキ ヤスオ カバ ヤ タカシ チバ チヨ

泌尿器科

梅津 隆子・吉田美喜子・河野 南雄・今井 通子  
ウメツ リユコ ヨシダ ミキコ コオノ ナミオ イマイ ミチコ増田 総子・佐々木則子・益子 五月  
マスダ サトコ ササキ ノリコ マシコ サツキ

小坂内科

水野 美淳・飯島 彬子・小原 和子・坂本 美一  
ミズノ ヨシアツ イジマ ヨシコ オハラ カズコ サカモト ビイチ藤島 直幹  
フジシマ ナオキ

消化器病センター

榊原 宣・牧 邁・吉田 操・吉野 隆己  
サカキ バラ ノブル マキ ミツル ヨシダ ミサオ ヨシノ タカミ渡辺 修身・秋本 伸  
ワタナベ オサミ アキ モト シン

三神内科

竹宮 敏子・熊野 満江・野口 淑子・清 正子  
タケミヤ トシコ クマノ ミチエ ノグチ ヨシコ セイ マサコ阿部 澄子  
アベ スミコ

外科

倉光 秀磨・赤羽根 巖・島本 悦次・齊藤 正光  
クラミツ ヒデマロ アカハネ イワオ シマモト エツジ サイトウ マサミツ

整形外科

白須 敏夫  
シラス ヒサオ

(受付 昭和46年5月31日)

**Hemo- and Peritoneal Dialysis:  
Basic Problems and Clinical Experience (II)****Kazuo OTA, M.D.\*, Yasuo IDEZUKI, M.D.\*, Takashi Kabaya, M.D.\*, Chiyo CHIBA, M.D.\*,  
Ryuko UMETSU, M.D.\*\*\*, Mikiko YOSHIDA, M.D.\*\*\*, Namio KŌNO, M.D.\*\*\*, Michiko  
IMAI, M.D.\*\*\*, Satoko MASUDA M.D.\*\*\*, Noriko SASAKI, M.D.\*\*\*, Satsuki MASHIKO,  
M.D.\*\*\*, Yoshiatsu MIZUNO, M.D.\*\*\*, Yoshiko IIZIMA, M.D.\*\*\*, Kazuko**

**OHARA, M.D.\*\*\*, Biichi SAKAMOTO, M.D.\*\*\*, Naoki FUJISHIMA, M.D.\*\*\*,  
 Noburu SAKAKIBARA, M.D.#, Mitsuru MAKI, M.D.#, Misao YOSHIDA,  
 M.D.#, Takami YOSHINO, M.D.#, Osami WATANABE, M.D.#, Shin  
 AKIMOTO, M.D.#, Toshiko TAKEMIYA, M.D.##, Michie  
 KUMANO, M.D.##, Yoshiko NOGUCHI, M.D.##, Masako  
 SEI, M.D.##, Sumiko ABE, M.D.##, Hidemaro KURA-  
 MITSU, M.D.###, Iwao AKAHANE, M.D.###,  
 Etsuzi SHIMAMOTO, M.D.### Masamitsu  
 SAITO M.D.### Hisao SHIRASU, M.D.+,**

The mechanical aspect of the dialysis therapy was discussed previously. The biological aspects of this therapy including:

- 1) Uremic factors
- 2) Anemia and hemorrhagic diathesis in uremic patients
- 3) Circulatory abnormality in uremia
- 4) Gastro-intestinal disorders
- 5) Calcium metabolism in uremia
- 6) Other metabolic abnormalities in uremic patients

are described in this issue.

\*Artificial Kidney Center & Heart Institute, \*\*Department of Urology, \*\*\*Second Department of Internal Medicine, #Institute of Gastroenterology, ##First Department of Internal Medicine, ###Department of Surgery, +Department of Orthopedics, Tokyo Women's Medical College.

## はじめに

今回は第一回目として人工腎臓の構造と機能について説明し、あわせてその事故と対策についても触れたので、今回はこの機械を用いて尿毒症患者を recover させて行くのに必要な尿毒症患者の病態生理を臨床的な面を中心に紹介してみたいと思う。

### I. 尿毒症患者の諸症状とその病態生理

尿毒症患者に見られる症状・所見は極めて多彩であり、また病変はほとんど全身の諸臓器・組織にあまたところなく見られるといつても決して過言ではない。次にその主なものをとり上げて説明するが、その前に尿毒症をおこす原因物質に関する最近の知見を少し述べてみよう。

#### 1) 尿毒症の原因物質

尿毒症の症状がいかなる物質によつて惹起されるか、ということに関しては、古くから尿素がとり上げられてきた。これは血中の尿素窒素が増量してくれば、臨床的に尿毒症症状が出現し、またこれが低下すれば症状が改善してくるという経験的

な事実によつたものであるが、しかしこれはイヌに尿素を静注して血中尿素値を上げても尿毒症は発現してこないこと、また血中と同濃度の尿素を含有した透析液で灌流しても臨床症状の改善をみること<sup>1)</sup>などにより、現在ではほぼ否定されている。

これに代つて最近問題となつているのは、生体の代謝産物の一つである guanidine の誘導体である。すなわち Giovannetti ら<sup>2)</sup>はイヌに methyl guanidine の投与をつづけると、やがて貧血、赤血球寿命の短縮がおこり、嘔吐や消化管出血、循環系の異常、痙攣、運動神経伝導速度の遅延など、尿毒症と極めて類似した症状をおこすと報告し、また同じく Stein<sup>3)</sup>は尿毒症患者の血中に増量している guanidinosuccinic acid を用いて同様の尿毒症症状を実験的に作ることに成功している。

このように尿毒症の原因物質として2~3年前より guanidine の誘導体が大きく取り上げられてきたのであるが、おそらく尿毒症症状のすべてをこれらの物質が単独でおこすものではなからう。

このほかに尿毒症の根底に横たわるものとして無視できない影響をもっているものに、acidosisの問題がある。このpHの変化により細胞内における各種の酵素作用が抑制され、中間代謝産物の増量、細胞内・外の電解質平衡の失調などが起こり、これがまた尿毒症の原因となる物質の産生に関係してくることが十分推測される。

## 2) 貧血と出血傾向

腎不全の患者に貧血のみられることは周知の事実であり、腎機能が低下するにつれて増強して行くことが多い<sup>4)</sup> (図1)。赤血球の型の異常は少なく、正色素性であるが、時には低色素性のこともある<sup>5)</sup>。一方、骨髓の所見では腎不全が軽度ない

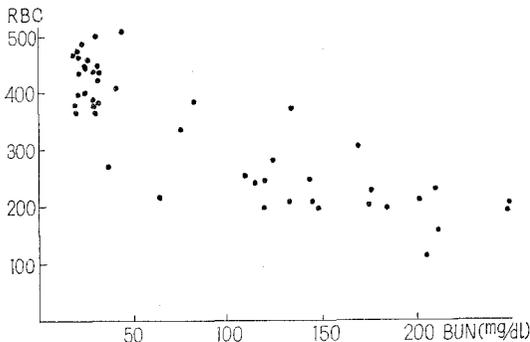


図1. BUNと赤血球数との関係  
BUNの増加に伴って赤血球数の減少がみられる。

し中等度の場合には、細胞数は正常ないし時には増加していることもあるが、腎不全が高度となれば低形成性に陥っていく。このような尿毒症の際に見られる貧血については Berg<sup>6)</sup>、Ashe<sup>7)</sup> 以来多くの研究者の興味を集めてきた。これらの研究成果を総括してみると、1) 尿毒症患者に輸血した正常人赤血球の寿命は短縮するが、正常人に輸血された尿毒症患者の赤血球はほぼ正常に近い生存期間を示す<sup>8)9)</sup>。このような toxic effect を示す体液性因子は透析により消失し、透析液中に移行する<sup>10)</sup>。2) 骨髓における鉄の利用も低下し<sup>11)</sup>、また VB<sub>12</sub> の作用の阻害もあるらしい<sup>12)</sup>。3) 尿毒症の場合、血中の erythropoietin は低値を示し、貧血の程度に応じた血中の erythropoietin の上昇は認められない<sup>13)</sup>。4) 両側腎摘を行なつて

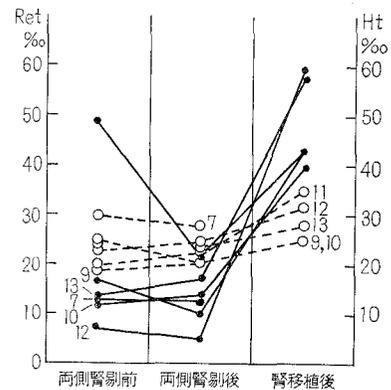


図2. 腎臓と造血機能  
両側患腎の摘出を行なつてもヘマトクリット、網状赤血球の増加は認めないが、腎移植により両者とも著明な増加をみる。(○はヘマトクリット、●は網状赤血球、東大第2外科症例)

も特に貧血の改善は見られないが、腎移植を行なうと急激にすべてが正常にもどる、などの所見である (図2)。

このような腎不全患者に見られる貧血は、長期透析を続けている症例においては重大な問題であり、一部には頻回に透析することによつて貧血を抑えることができる、ないしは Ht を 15% ぐらいまで低下するにまかせると、それが刺激となつて再び貧血が改善してくるなどという意見もあるが、やはり適当な間隔で輸血をしているのが現況である。

## 3) 循環系の異常

慢性腎不全に際してみられる循環系の異常としては高血圧、浮腫、肺水腫、心囊炎、心タンポナーデなどが多く、末期には心不全に陥る。

透析で維持されている患者の血圧を注意深く観察すると、これには2つの型があるのに気付く。一つは透析によつて水分および Na を除去すると血圧が下降し、2~3日してこれらの物質が蓄積してくると再び高血圧となるものであり (図3)、もう一つは水分、Na の減少にもかかわらず高血圧の持続するものである。前者は除水および Na の制限を十分におこなえば比較的管理が容易であるが、後者では両側の腎臓を摘除しないかぎり降圧剤の効果は認めにくい。これらの患者について

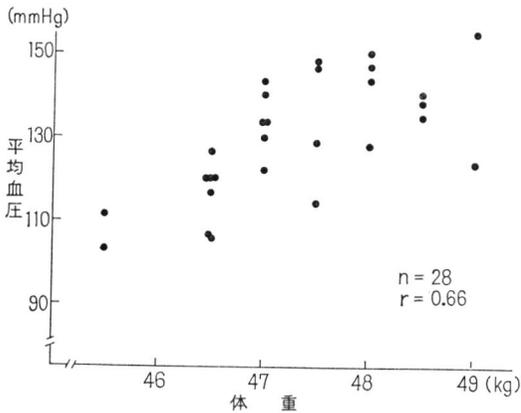


図3. 透析患者の体重と高血圧との関係  
1症例. 1ヵ月間の体重と平均血圧との関係を示す. 体重増加に伴って平均血圧の上昇を認める.

血中の renin を測定した Vertes ら<sup>14)</sup>は後者に renin 活性の高いことを見出し, 前者を salt-water-dependent hypertension, 後者を renin-dependent hypertension とよんだ. 比率は 7 : 1 で前者が多いという.

尿毒症患者に浮腫はつきもので, 顕性の浮腫がない場合でも循環血液量は増加していることが多い. また, 肺水腫ないしはうつ血も特徴的であり, よく batwing 状という表現が用いられている. このような肺水腫の発生する原因としては, 循環血液量の増加と毛細管の透過性の亢進が想定

されているが<sup>15)</sup>, 高カリウム血症などで心不全をおこしたものでは, そのための要因も加わつて来よう. いずれにしても, このような状態は透析, なかでも腹膜灌流の最もよい適応となり 1~2 日で驚異的な所見の改善をみることが多い (写真 1 (A), (B)).

尿毒症性の心嚢炎は末期腎不全患者にしばしば見られるものであり, Bailey ら<sup>16)</sup>の報告では透析をしなかつた 40 例中 35 例 (87.5%) が 2 日から 2 ヶ月以内に死亡したとのことである. 透析療法 of 導入によりこの様相は大きく変化してきたが, しかしなお心嚢炎に続発した心タンポナーデは慢性透析患者の主要な死因の一つであることには変りない. 原因はなお不明であるが, 透析により軽快することにより考えて, 尿毒症に際して体内に蓄積した物質によるものと推定されている.

症状は前胸部痛, 胸内苦悶感などであり, 聴診により粗い摩擦音を聞く. 心電図は特徴的な変化に乏しく, 診断的な価値は低い, 治療としては透析療法を頻回に行なう以外に有効な手段はなく, 順調に行けば 2~3 週間で症状は改善される (写真 2 (A), (B)). しかし透析直後などに心タンポナーデを起こすことが多く, 心不全に陥れば心嚢穿刺して排液をはかる. 内容は多く血性であり, Ht 20% 以上に達することも稀ではない. なお, 心タンポナーデになると, それまで聴えてい

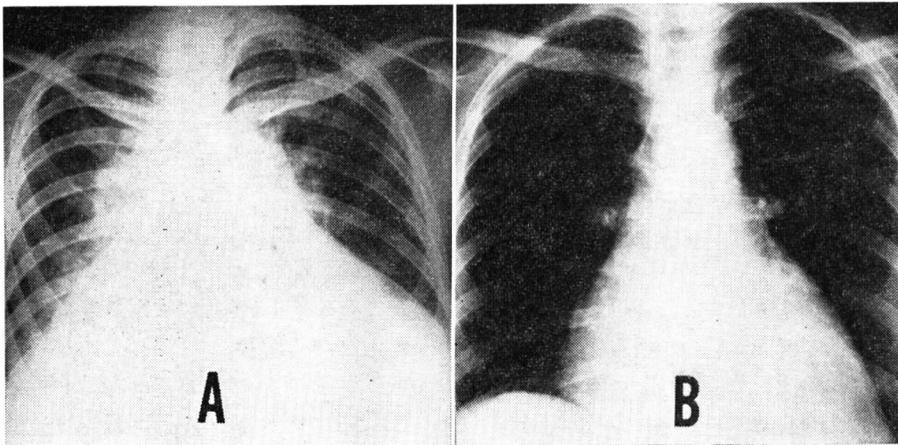


写真1. 腹膜灌流による胸部レ線像の改善.  
心陰影の拡大, 肺のうつ血が著明に改善されている. (BはAの2週間後に撮影).

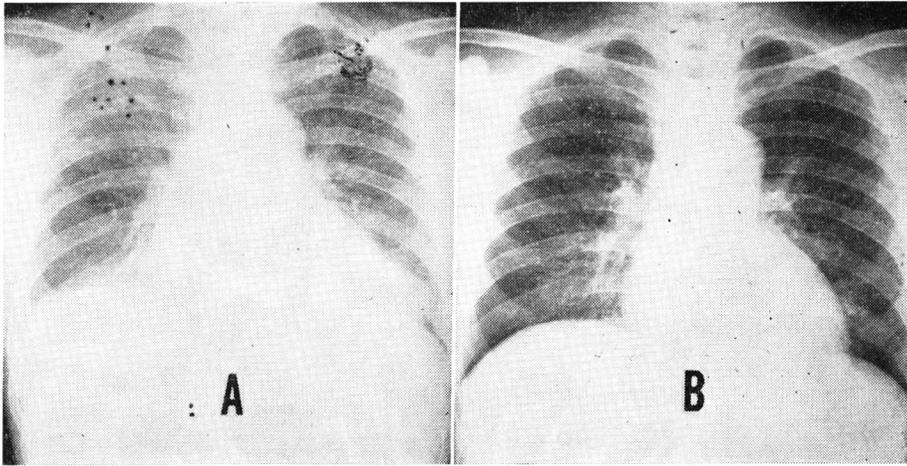


写真2. 透析患者にみられた心嚢炎

Aは発症時に撮影したもので、Bは頻回透析により治癒したところ、AよりBまでに約3週間経過している。

た摩擦音は介在する液のため消失することがしばしばあり、心嚢炎自体の改善と誤らないよう注意が必要である。

#### 4) 消化器系の異常

尿毒症患者に嘔気、嘔吐のみられることは周知の事実であり、その原因としては、消化管内に分泌された尿素が細菌による分解をうけてアンモニアを生じ、これが消化管の粘膜を刺激するためにおきる現象として説明されている。たしかに強度のタンパク制限を行なつて尿素の上昇を抑制すると、尿毒症状はそれほど好転しないにもかかわらず消化器症状の改善がみられるという経験的事実があり、また抗生物質を用いて消化管内の細菌数を減少させても、これらの症状を消退させるのに効果がある。このように尿毒症患者の消化器症状については尿素の果す役割が大きいと推測されているが、このほか消化管の浮腫、中枢神経系の異常など多くの原因となりうる所見があり、恐らくこれらが合わさつて発症してくるのであろう。このような消化器症状は透析を行なつて尿素窒素などを下降させれば比較的急速に改善されてくるものであり、対処しやすいことが多いが、もう一つの消化器系の合併症である消化管出血は極めて重篤な症例に発現してくるもので、しばしば死につながる。剖検の所見で多くの場合、全消化管のび

らんであり、外科的に処置できる可能性は比較的稀である。

#### 5) 神経系の異常

神経系の異常は尿毒症の主要所見の一つであり、意識障害、精神障害、痙攣発作などから、末梢神経の知覚異常、運動麻痺、筋肉の痙攣など、その臨床症状は多彩である。

尿毒症の患者ではBUNが60mg/dl以上になると脳波所見に low voltage, slow wave などの異常が見られることが多いといわれているが<sup>17)</sup>、しかし臨床的な所見と検査の成績とは必ずしも平行せず、特に急性腎不全では100mg/dl前後のBUN値でも、すでに意識障害の見られるものがある。一方、慢性の腎不全ではBUNが200mg/dl以上に達してもはつきりした意識障害の認められない場合が少なくない。

このような尿毒症の際に見られる中枢神経系の異常とその原因についてはまだ十分な検討がなされていないが、van Den Noortら<sup>18)</sup>は尿毒症のラットにおいてスクレオシド代謝の異常を指摘しており、代謝面から原因を追求している。また臨床面からみると、意識の状態は血清中のK/Ca比とよく相関するという意見もある<sup>17)</sup>。

痙攣発作は死亡直前にみられることが多かつたが、最近では透析療法の進歩により、このような

事態は減少してきた。しかし、いわゆる *disequilibrium syndrome* として初回透析時におこる例が時々報告されている。尿毒症患者は高血圧の場合が多いので、このような場合には高血圧脳症との区別が必要となろう。このような精神、意識の障害は透析を行なつて血液生化学所見が改善されているにもかかわらずなお悪化してくることがあり、脳血液関門の内外における浸透圧、pHの格差が問題となるが、透析を反復しているうちに正常化してくるのが普通である。

このように最近では透析療法の導入により中枢神経系の異常は比較的処置しやすくなつたが、一方、10年程前にはあまり問題にされていなかった末梢神経の異常が重大な合併症として登場してきた。

尿毒症にみられる末梢神経の異常を臨床的にみると、下肢に好発する知覚異常で運動麻痺を伴ない、両側性に足背、足底部よりおこつて上行性にひろがる。初発症状を *Gallaghan*<sup>19)</sup> は *restless leg syndrome* といつている。患者は何とも表現できないような不快感、足を切り落してしまいたいような異常感覚を訴え、それに引き続いて疼痛や灼熱感が出現し、運動麻痺がおこつてくる。これらの臨床症状はペラグラの神経炎と類似している。また検査所見では感覚、および運動神経に伝導速度の遅延がみられ<sup>20)</sup>、組織学的には神経細胞、末梢側軸索の変性であり、炎症性的変化は少ない。

治療としては、症状がペラグラに類似しているところから *VB<sub>3</sub>* の投与が行なわれたが、これは無効であり、現在のところ栄養の補給を十分にし、頻回の透析によつて維持して行く以外はあまり適当な治療法はない。これらの方法によりある程度の改善が見られることがあるが、いずれにしても極めて難治であり、透析患者の社会復帰を妨げる大きな原因の一つになつている。

以上のほかに、透析を受けている患者が、ときおりテタニー様の発作、下腿筋の牽縮などをおこすことがあり、患者は非常に苦痛を訴える。これも原因不明であり、塩化カルシウムなどの投与もあまり効果なく処置に苦しむが、この場合アチドージスがあり、また血清の *K/Ca* 比の上昇が認

められるという意見もある<sup>18)</sup>。

## 6) カルシウム代謝の異常

慢性腎不全患者が透析により長期に生存するようになってはじめて大きく取り上げられるようになったもう一つの合併症がカルシウム代謝の異常である。

慢性腎不全の患者においては、消化管よりのカルシウムの吸収が低下していること、および *vitamin D* の利用が悪いことなどは古くから知られた事実である<sup>1)</sup>、このことは *Avioli* ら<sup>21)</sup> の <sup>3</sup>H をつけた *vitamin D<sub>3</sub>* を用いた実験によつても再確認されているが、生体の *Ca* 代謝は多くの因子が複雑に関係したものであり、今日なお不明の点が少ない。

尿毒症患者の血清生化学所見では、血清の *Ca* 値は低下し *P* 値の上昇がみられるのが普通であり、これは尿中への磷酸の排泄が減少するため生体内に *PO<sub>4</sub>* が蓄積し、これと相関々係にある *Ca* 値が減少するのであると説明されている。血清中において *Ca* はその30~40%がタンパクと結合しており、他はイオン化しているが、このイオン化している部分が生理学的な作用をもつている、イオン化の程度は総タンパク、pH、*HPO<sub>4</sub>* などと関係し

$$\frac{[Ca^{++}][HPO_4^{--}][HCO_3^-]}{[H^+]} = K \text{ (恒数)}$$

の式が成立する。この式から明らかなように、アチドージスになれば  $[H^+]$  が増加するためイオン化の *Ca* も増量することとなる。尿毒症の場合には通常アチドージスとなるため、血清の *Ca* 値は低くてもイオン化した *Ca* の比率が高くなり、そのためテタニー発作が意外におこりにくい。しかしいずれにしてもこのような低カルシウム、高磷血症は副甲状腺を刺激して *parathormone* の分泌を促す。このホルモンは腎より *PO<sub>4</sub>* の排泄を増加させ、また骨より *Ca* の遊離を促進するが、腎不全の患者では *PO<sub>4</sub>* の排泄が障害されているため、この状態が改善されず、絶えず副甲状腺に刺激が加わることになる。その結果副甲状腺の *hyperplasia* がおこり、*autonomy* を獲得する場合がある。これを *secondary hyperparathyroidism* と

呼んでおり、病恟期間が長期にわたる症例におこりやすいといわれている。臨床的には骨の demineralization, 病的骨折, *ostitis fibrosa generalisata* といわれる骨病変, 軟部組織や眼球結膜などへのカルシウム沈着<sup>22)</sup>がおきてくる。このような点からも低カルシウム, 高リン血症を改善することが必要となってくるが, そのためにはまず透析液の Ca 値ならびに pH をどのくらいにしたらいかがが問題となる。

透析前後の血清カルシウムの動きを考えてみると, 各透析の前には血清の Ca 値は低いが pH も低いため, イオン化した Ca の比率は相対的に大きくなっている。そして透析液中の Ca 濃度が低い場合には血清の Ca は透析液中に失われ, 骨の demineralization は更に進行するが, 反対に透析液中の Ca 濃度が高いときに透析中に Ca が体内に入る。この Ca は透析が進行して pH が上昇してくるとイオン化率が低下して軟部組織などに沈着するのであろう。Kaye<sup>23)</sup>は 6 mg/dl (3 mEq/l), Wing<sup>24)</sup>は 6.0 ± 0.2 mg/dl を最適の濃度として推奨している。著者らの使用している AK ソリタは 2.5 mEq/l とこれらよりわずかに低濃度となつているが, 約 1 年間の使用ですでに血管壁に石灰沈

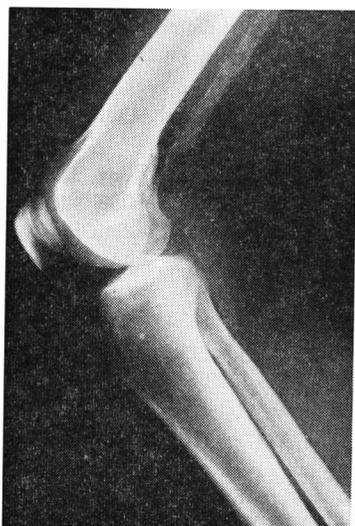


写真3. 動脈壁における異所性石灰化  
透析開始後約10ヵ月, 大腿動脈より末梢の動脈にかけて高度の石灰化を認める。

着をおこした症例があり(写真3), また一方では demineralization の進んでいる症例があるといった具合でなかなか一概には行かないようである。metastatic calcification の治療には, その原因の一つとなつている高リン血症をおさえるために, 水酸化アルミニウムなどを投与して腸管からの磷の吸収を抑制し,  $[Ca] \times [P]$  の積を 70~75 以下にしておくことも効果があるといわれている<sup>22)</sup>。

このほか尿毒症の患者を悩ませる皮膚の掻痒症は, 皮膚への Ca 沈着によるものであるとする意見があり, Hampers<sup>25)</sup>はこのような症例に副甲状腺の亜全別を行なつて有効であつたとのべている。

### 7) 代謝面における異常

i) 糖代謝: 尿毒症患者は通常空腹時血糖値が高く, ブドウ糖負荷試験では血糖値の下降が遅延し, また尿糖のみられることが多い。このような尿毒症にみられる糖代謝の異常に関しては, 今世紀の初めより多くの研究者の興味をひき, 各方面からの検討がなされてきた。すなわち, Perkoff<sup>26)</sup>は正常な人に尿素を負荷することにより耐糖能の低下することを見出し, 尿素が直接糖代謝を障害するのではないかと考えた, たしかに高濃度の尿素は *in vitro* で酵素系を阻害することが知られており, また Hutchings<sup>27)</sup>も透析患者について血中尿素窒素が高いときには耐糖能が低下し, 低いときには改善されるという報告を出しているが, これに対しては反対意見もあり, Hampers<sup>28)</sup>は透析により患者の耐糖能を改善することはできるが, これは血中尿素値とは平行しないとのべている。

一方, 尿毒症患者の IRI を測定してみると, ブドウ糖負荷試験に際して上昇がおくれ, 後半においては正常の場合より高値を示すようになる。また外部より与えられたインシュリンに対する反応も低下しており, このようなことから尿毒症における糖代謝の異常は, 体液中にインシュリン阻害物質があるためではないかという意見もあつたが, 現在では組織におけるインシュリンの利用が低下するのが, 主要な原因とされている。このほか, 尿毒症患者においてはインシュリンの半減期

が延長しており、これは糖尿病患者が腎障害を合併するとインシュリンの使用量を減少させることができる事実と対応している所見であろう。いずれにしても軽度の糖尿病的傾向はほとんどすべての尿毒症患者にみられるものであり、これは長期透析の適応を妨げるものではないが、これと本来の糖尿病を合併したものを区別することは重要である。

#### ii) その他の代謝異常

タンパクの代謝は尿毒症の発現とも深い関係があり、また透析患者を長期に維持してゆく場合にも最も問題の多いところであるが、これは後にゆずり、ここでは脂肪と尿酸の問題に触れてみたい。

尿毒症患者の脂肪代謝については、脂肪酸やコレステロールがネフローゼをのぞけばほぼ正常範囲以内にあることは従来からいわれていたが、最近 Bagdade ら<sup>29)</sup>は慢性腎不全患者ならびに透析で維持されている症例に hypertriglyceridemia があると報告している。また長期透析においては反復して使用するヘパリンの脂質代謝に及ぼす影響も考慮に入れなければなるまい。このようにこの方面の研究はやつと端緒についたばかりであり、今後の解決にまつ問題が多い。一方、尿酸の代謝についてみると、腎不全患者に高尿酸血症がみられるのはごく普通のことであるが、これが臨床的に痛風を発症すること比較稀であるといえよう。

#### おわりに

以上簡単に尿毒症患者にみられる症状、合併症ならびにその背景となるべき病態生理について触れてみた。これらの内容からみても明らかなように、尿毒症患者の症状はいわば氷山の一角であつて、その治療に当つてはただ機械的に透析を行なうということではなく、このような基礎に横たわる問題の十分な把握が最も重要であることを強調しておきたい。

#### 文 献

- 1) Merrill, J.P., M. Legrain, and R. Hoigne: Observation on the role of urea in uremia. *Amer J Med* **14** 519 (1953)
- 2) Giovannetti, S., M. Biagini, and P.I. Balestri: Uremic symptoms in dogs chronically intoxicated with methyl guanidine. *Proc. 4th Internat. Congress of Nephrology* **43** (1969)
- 3) Stein, I.M., B.D. Cohen and R.S. Kornhauser: Guanidinosuccinic acid in renal failure, experimental azotemia and inborn errors of the urea cycle. *New Engl J Med* **280** 926 (1969)
- 4) Kaye, M.: The anemia associated with renal disease. *J Lab Clin Med* **52** 83 (1958)
- 5) Loge, J.P., R.D. Lange, and C.V. Moore: Characterization of the anemia associated with chronic renal insufficiency. *Amer J Med* **24** 4 (1958)
- 6) Berg, B.N.: Observation on the blood in cases of chronic nephritis associated with nitrogen retention. *Amer J Med Sci* **164** 88 (1922)
- 7) Ashe, B.: The hemoglobin percentage and the red blood cell count in Bright's disease, myocardial insufficiency and hypertension. *Arch Int Med* **44** 506 (1929)
- 8) Desforges, J.F. and J.P. Dawson: Anemia of renal failure. *Arch Int Med* **101** 326 (1958)
- 9) Emerson, C.P.: The pathogenesis of anemia in acute glomerulonephritis: Estimation of blood production and destruction in cases receiving massive transfusions. *Blood* **3** 363 (1948)
- 10) Henkin, R.I., N.D. Levine, H.H. Sussman and M.H. Maxwell: Evidence for the presence of substances toxic for HeLa cells in the serum and in the dialysis fluid of patients with glomerulonephritis. *J Clin Med* **64** 79 (1964)
- 11) Chodes, R.B.: The pathogenesis of anemia in chronic renal disease. *Clin Res Proc* **4** 141 (1956)
- 12) Hamper, S.R.C., R. Streif, D.G. Nathan and J.P. Merrill: Megaloblastic hematopoiesis in chronic renal failure. *Clin Res* **14** 379 (1966)
- 13) 千葉県三・高久史麿・中尾喜久: 腎不全と貧血, 代謝 **6** 27 (1969)
- 14) Vertes, V., J.L. Cangiano, L.B. Berman, and A. Gould: Hypertension in end-stage renal disease. *New Engl J Med* **280** 978 (1969)
- 15) Gibson, D.C.: Hemodynamic factors in the development of acute pulmonary edema in renal failure. *Lancet* **2** 1217 (1966)
- 16) Baily, G.L., C.L. Hampers, E.B. Hager and J.P. Merrill: Uremic Pericarditis. Clinical features and management. *Circulation* **38** 582 (1968)

- 17) **Tyler, H.R.:** Neurologic disorders in renal failure. *Amer J Med* **44** 734 (1968)
- 18) **Van Den Noort, S. Brain:** Nucleotides in experimental uremia. *Neurology* **17** 303 (1967)
- 19) **Gallagher, N.:** Restless leg syndrome in uremic neuropathy. *Neurology* **16** 359 (1966)
- 20) **Avioli, L.V., E. Slatopolsky:** The absorption and metabolism of vitamin D in chronic renal failure. *J Clin Invest* **46** 1032 (1967)
- 21) 佐々木盛徳：慢性腎不全患者のアキレス腱反射について。日腎誌 **12** 773 (1970)
- 22) **Berlyne, G.M. and A.B. Shaw:** Red eyes in renal failure. *Lancet* **1** 4 (1967)
- 23) **Kaye, M., G.F. Cohen, G. Chatterjee, and R. Mangel:** Regulation of the plasma ionized calcium and its therapeutic control in patients treated by regular hemodialysis. *ASAIO* **15** 341 (1969)
- 24) **Wing, A.J.:** Optimum calcium concentration of dialysis fluid for maintenance hemodialysis. *Brit Med J* **4** 145 (1968)
- 25) **Hampers, C.L., A.I. Katz, R.E. Wilson and J.P. Merrill:** Disappearance of "Uremic Itching" after subtotal parathyroidectomy. *New Engl J Med* **279** 695, (1968)
- 26) **Perkoff, G.T., C.L. Thomas, J.D. Newton:** Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia. *Diabetes* **7** 375 (1958)
- 27) **Hutchings, R.H., R.M. Hegstrom and B.H. Scribner:** Glucose intolerance in patient on long-term intermittent hemodialysis *Ann Int. Med* **65** 275 (1966)
- 28) **Hampers, C.L., J.S. Soeldner, P.B. Doak and J.P. Merrill:** Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. *J Clin Invest* **45** 1719 (1966)
- 29) **Bagdade, J.D., D. Porte, Jr. and E.L. Bierman:** Hypertriglyceridemia: a metabolic consequence of chronic renal failure. *New Engl J Med* **279** 181 (1968)