原著：

慢性糸球体腎炎および糖尿病性腎症由来の 慢性血液透析患者における経頭蓋骨超音波 ドップラーを用いた中大脳動脈血流速度の測定

倉 持 元*

血液粘度の変化が、脳血流に影響を及ぼすか否かに関しては議論のあるところであるが、一般的に脳血流は自動調節されており、外的要因による影響をあまりうけないとされている。しかし血液透析患者に関しては、血液透析療法により短期間に体水分量の減少および血液粘度の増加がおこるため、血液透析療法後に脳血流量および脳血流速度が低下するとの報告が多い。そこで今回、慢性糸球体腎炎と糖尿病性腎症由来の慢性血液透析患者において、血液透析療法前後で脳血流速度を測定し比較検討した。年齢および血液透析期間を一致させた両群の血液透析患者において、頸動脈超音波法にて頸動脈に狭窄のないことを確認したうえで、経頭蓋骨超音波ドップラーを用いて血液透析療法前後で左右中大脳動脈血流速度を測定した。血液透析療法によって、両群とも有意な体重減少および動脈血、pH、 HCO_3^- 、Ht 値の増加が認められたが、 pCO_2 、 pO_2 値には変化は認められなかった。さらに糖尿病性腎症群では有意な平均血圧の低下も認められた。中大脳動脈血流速度は、慢性糸球体腎炎および糖尿病性腎症群とも左右差はなく、血液透析療法前後で脳血流速度に有意な変化および両群間での差異も認められなかった。また糖尿病性腎症群では、慢性糸球体腎炎群に比べて pulsatility index および resistive index が高かった。このことは、糖尿病性腎症群での動脈硬化性病変の進展を疑わせる所見と考えられた。

①血液透析 ②経頭蓋骨超音波ドップラー ③中大脳動脈血流速度 ④慢性糸球体腎炎 ⑤糖尿病性腎症

緒 言

一般に、脳血流は自動調節されているため血圧の変化などの外的因子にはあまり影響されないことが知られており^{1,2)}、血液粘度の変化が脳血流に影響を及ぼすか否かに関しても、血液粘度の変化が脳血流に影響し負の相関関係があるとするもの^{3,4)}と、なんら関係を認めなかったとするもの^{5,6)}があり議論のあるところである。血液透析療法では比較的短期間での体水分

量の減少と、ヘマトクリット (Ht) 値の増加があいまって血液透析療法後に脳血流量および脳血流速度が低下することが報告されている⁷⁻⁹⁾。また糖尿病性腎症由来の血液透析患者においては、慢性糸球体腎炎由来の患者に比べて透析日間での体重増加量すなわち除水量が多く、さらに糖尿病による心筋障害および血管での自律神経の反射の低下により、透析中に血圧が低下する頻度が多い傾向にある¹⁰⁾。そこで今回、頸動脈超音波法にて左右頸動脈に狭窄のないことを確認した慢性糸球体腎炎および糖尿病性腎症由来の慢性血液透析患者において、血液透析療法前後で中大脳動脈血流速度の変化を観

* 〒945-8535 新潟県柏崎市北半田2-11-3
新潟厚生連刈羽郡総合病院内科
(受付：2001年5月10日)

察し、血液透析療法の脳血流動態に及ぼす影響を比較検討した。

対 象 と 方 法

年齢、血液透析期間および貧血の程度を一致させた慢性糸球体腎炎由来（男6人、女4人、平均年齢 65 ± 3 歳、平均透析期間 28 ± 11 か月、Ht $30.0 \pm 1.2\%$ ）および糖尿病性腎症由来（男5人、女2人、平均年齢 63 ± 3 歳、平均透析期間 33 ± 18 か月、Ht $30.2 \pm 0.9\%$ ）の慢性血液透析患者において、頸動脈超音波法（7.5MHz, SSD 2000[®], Aloka Co., Japan）にて総頸動脈およびその分岐部までの部位をスキャンし左右頸動脈に狭窄のないことを確認したうえで、測定者の技量、血圧および増加体重量による変動をなくし条件を一定にするため、同一測定者によって中一日あけた透析日に、患者を仰臥位の姿勢でベッド上に15分間安静にした後、2-MHzの経頭蓋骨超音波ドップラー（Multi Dop P[®], DWL Co, Germany）を用いて血液透析療法前後で左右中大脳動脈血流速度を測定した。中大脳動脈血流速度を測定するために、まず透析前に両側の側頭骨窓にトランスデューサーを装着し、ドップラーを深さ45～60mmにあてシグナルをさがし、その部位が中大脳動脈M1部位であることを確認し、さらにそのM1部位において安定した最大のシグナルをさがし記録した。測定には約10～20分間を要した。透析後にも透析前に記録した部位と同じ部位にドップラーをあてシグナルを記録した。収縮期血流速度（Vs）、平均血流速度（Vm）および拡張期血流速度（Vd）は、自動的にドップラー装置にて計算され記録された。さらにその値より中大脳動脈領域の末梢血管抵抗および血管のコンプライアンスの指標である pulsatility index (PI) および resistive index (RI) を次の式にて求めた。

$$PI = (Vs - Vd) / Vm$$

$$RI = (Vs - Vd) / Vs$$

すべての患者においては、今までに一過性の発作も含め心血管および脳血管障害を認めたこ

とはなかった。また同時に、血液透析療法前後で平均血圧、体重、Ht 値および動脈血 pH, pCO_2 , pO_2 , HCO_3^- 値の測定も行った。データはすべて Mean $\pm$ SEM で示し、統計学的処理は paired t-test を用いて行い $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

表1に示したように、血液透析療法後に慢性糸球体腎炎および糖尿病性腎症群とも有意な体重減少（それぞれ平均2.2kg, 3.6kg, dry weight に対する変化率4.7%, 6.8%）および動脈血 pH（それぞれ平均0.111, 0.091）, HCO_3^- （それぞれ平均6.0mmol/l, 4.9mmol/l）Ht（それぞれ平均2.3%, 4.7%）値の増加が認められた。しかし pCO_2 , pO_2 値には特に変化は認められなかった。さらに糖尿病性腎症群では平均血圧の有意な低下（平均28mmHg）も認められた。表2に中大脳動脈血流速度を示したが、中大脳動脈平均血流速度は両群とも左右差なく、慢性糸球体腎炎群では透析前52～56 cm/sec, 透析後51～53 cm/sec, 糖尿病性腎症群ではそれぞれ49～53 cm/sec, 51～53 cm/sec であり、慢性糸球体腎炎群および糖尿病性腎症群とも血液透析療法前後で有意な変化は認められなかった。また両群間においても有意な差異は認められなかった。PI, RI は、糖尿病性腎症群で慢性糸球体腎炎群に比べて高い傾向がみられた。またすべての患者で血液透析療法後に神経学的および認識力障害は認められなかった。

考 察

Postiglione らにより、血液透析患者において内頸動脈に高度の狭窄病変を有する例では、血液透析療法後に脳血流量の減少が著しいとの報告¹¹⁾がなされているため、今回の検討においては、対象者全員に対し、あらかじめ頸動脈超音波法にて頸動脈における動脈硬化性の狭窄の有無を調査し、狭窄のないことを確認した患者において中大脳動脈血流速度を測定した。文献学的には、健常人での正常中大脳動脈平均血流速度は58～67 cm/sec で、年齢別には60歳以上

表 1. 血液透析療法前後における平均血圧 (mmHg), 体重 (kg), Ht (%)
および動脈血 pH, pCO₂ (mmHg), pO₂ (mmHg), HCO₃⁻ (mmol/l) 値の変化

慢性糸球体腎炎群 (n = 10)

	平均血圧	体重	Ht	
透析前	89 ± 3	49.2 ± 3.5	30.0 ± 1.2	
透析後	85 ± 3	47.0 ± 3.3	32.3 ± 1.8	
p	ns	<0.01	<0.05	
	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻
透析前	7.360 ± 0.143	37.1 ± 0.9	93.7 ± 5.4	20.5 ± 0.6
透析後	7.471 ± 0.010	36.9 ± 0.9	92.5 ± 5.2	26.5 ± 0.4
p	<0.01	ns	ns	<0.01

糖尿病性腎症群 (n = 7)

	平均血圧	体重	Ht	
透析前	110 ± 7	56.2 ± 5.4	30.2 ± 0.9	
透析後	82 ± 8	52.6 ± 5.0	34.9 ± 1.6	
p	<0.02	<0.01	<0.05	
	pH	pCO ₂	pO ₂	HCO ₃ ⁻
透析前	7.320 ± 0.043	39.4 ± 2.0	88.9 ± 8.8	19.7 ± 0.9
透析後	7.411 ± 0.021	39.8 ± 2.5	88.6 ± 4.8	24.6 ± 0.9
p	<0.01	ns	ns	<0.01

表 2. 血液透析療法前後における左右中大脳血流速度 (Vs, Vm, Vd : cm/sec)
と透析前 pulsatility index (PI) および resistive index (RI)

慢性糸球体腎炎群

	左 (n = 9)			右 (n = 8)		
	Vs	Vm	Vd	Vs	Vm	Vd
透析前	88 ± 7	52 ± 4	33 ± 3	93 ± 8	56 ± 4	36 ± 3
透析後	86 ± 7	51 ± 4	32 ± 3	87 ± 8	53 ± 5	36 ± 3
p	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	PI		RI	PI		RI
	1.04 ± 0.09		0.61 ± 0.03	1.00 ± 0.09		0.60 ± 0.03

糖尿病性腎症群

	左 (n = 7)			右 (n = 6)		
	Vs	Vm	Vd	Vs	Vm	Vd
透析前	89 ± 9	53 ± 6	32 ± 3	85 ± 14	49 ± 9	30 ± 5
透析後	84 ± 9	51 ± 6	34 ± 4	86 ± 16	53 ± 11	36 ± 8
p	ns	ns	ns	ns	ns	ns
	PI		RI	PI		RI
	1.10 ± 0.04		0.65 ± 0.01	1.14 ± 0.07		0.65 ± 0.02

Vs: 収縮期血流速度 Vm: 平均血流速度 Vd: 拡張期血流速度

では60歳以下 (58cm/sec) に比べて低下しており45cm/secと報告されている¹²⁾。今回の血液透析患者 (60歳以上) において測定した中大脳動脈平均血流速度は49~56cm/secであり、報告されている値より少し早い値であった。

血液透析患者における血液透析療法前後での脳血流量および脳血流速度の変化について、Holzer ら⁷⁾およびGottlieb ら⁸⁾は、脳血流量をXenon-133を用いて測定したところ血液透析療法後に低下したとし、またHata ら⁹⁾およびPostiglione ら¹¹⁾は経頭蓋骨ドップラーにて中大脳動脈血流速度を測定したところ血液透析療法後で低下が認められたと報告している。さらにGottlieb らは、脳血流量は低下しても神経学および認識力障害は認められなかったとしている⁸⁾。またHolzer らは透析年数に応じてその低下幅は少なくなるとし⁷⁾、平方らも血液透析新規導入例と長期透析例にて中大脳動脈血流速度を測定した結果、新規導入例では血液透析療法後に中大脳動脈血流速度が有意に低下し、Ht 値の変化と中大脳動脈血流速度との間に有意な負の相関関係を認めたが、長期透析例ではHt 値と中大脳動脈血流速度の間に相関関係はなかったと報告している¹³⁾。これらの所見は、血液透析療法が長期になると、血液透析療法による短時間の体水分量の減少および血液生化学的变化に対して、生体が適応してきている結果とも考えられた。今回の我々の調査では、28~33か月の透析期間の血液透析患者において検討を加えたが、Ht 値と中大脳動脈血流速度の間には両群とも相関関係は認められなかった。

生理学的に脳血流量を規定する因子としては、血圧、 $p\text{CO}_2$ 、 $p\text{O}_2$ 、pH、Ht が考えられている。血圧の変化については、平均血圧が50~130mmHgと変化しても脳血流は影響を受けないことはautoregulation 機構として知られている^{1,2)}。さらに $p\text{CO}_2$ 、 $p\text{O}_2$ も大きな影響を与えることが知られているが^{14,15)}、今回の結果では $p\text{CO}_2$ 、 $p\text{O}_2$ とも血液透析法前後で変化は認められなかった。また血液脳関門は H^+ および HCO_3^- は通過しないため、血液透析療法後の

pHの上昇による変化を脳脊髄液のpHは受けないとされている¹⁴⁾。さらにヒトにおいては、内径が2.5mm以上の太い脳動脈では血清浸透圧および $p\text{CO}_2$ の変化を受けないとされている¹⁶⁾。Ht に関しては議論のあるところで、脳血流量と負の相関があるとする報告^{3,4)}とないとする報告^{5,6)}がある。Muizelaar らは、中大脳動脈支配領域にあるcaudate nucleusとectosylvian gyrusの血流動態を観察した結果、血圧および血液粘度の変化は血流動態に影響を及ぼさなかったと報告し、さらに虚血性障害を認めた脳では、血圧の増加および血液粘度の低下は脳血流を増加させたが、血圧の低下および血液粘度の増加は影響を及ぼさなかったとし、これらのことから健常脳in vivo状態においては、細血管における自動調節能により、これらの変化は脳血流動態へは影響を及ぼさないと報告している¹⁷⁾。また脳軟膜の血管において、血液粘度の低下は血管収縮を、増加は血管拡張を引き起こすことも報告されている¹⁸⁾。よって血液透析療法による脳血流量の減少が中大脳動脈血流速度の低下を引き起こすかについては、血液透析療法による体水分量、血液粘度および血液ガスの変化の脳辺縁部細血管領域での血行動態に及ぼす影響も考慮に入れて判断しなければならないと考えられた。

またpulsatility index およびresistive indexの増加は、動脈硬化性病変の進展による末梢血管抵抗の高さまたは末梢血管のコンプライアンスの低さを示している¹⁹⁾が、今回の検討で中大脳動脈におけるこれらの値が、糖尿病性腎症群で高い傾向を示したことは慢性糸球体腎炎群に比べてこの群での動脈硬化性病変の進展を疑わせる所見と考えられた。

結 論

頸動脈に狭窄を認めない慢性糸球体腎炎および糖尿病性腎症由来の慢性血液透析患者において、通常の血液透析療法前後での中大脳動脈血流速度を、経頭蓋骨ドップラーを用いて測定した。慢性糸球体腎炎群および糖尿病性腎症群とも、血液透析療法前後での脳血流速度の有意な

変化および両群間での差異は認められなかった。

謝 辞

本研究に協力していただいた当院透析室臨床工学士 島 健二氏, 矢島晃仁氏および五十嵐真二氏に感謝します。

文 献

- 1) Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev* 1959; 39: 183—238.
- 2) Harper AM. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1966; 29: 398—403.
- 3) Thomas DJ, du Boulay GH, Marshall J, et al. Effect of hematocrit on cerebral blood flow in man. *Lancet* 1977; 2: 941—943.
- 4) Grotta J, Ackerman R, Correia J, et al. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke* 1982; 13: 296—301.
- 5) Johnston IH, Harper AM. The effect of mannitol on cerebral blood flow. An experimental study. *J Neurosurg* 1973; 38: 461—471.
- 6) Kassell NF, Baumann KW, Hitchon PW, et al. The effects of high doses mannitol on cerebral blood flow in dogs with normal intracranial pressure. *Stroke* 1982; 13: 59—61.
- 7) Holzer H, Marguc K, Poggitsch H, et al. The effects of haemodialysis on cerebral blood flow. *Proc EDTA* 1981; 18: 126—132.
- 8) Gottlieb D, Mildwolf B, Rubinger D, et al. The regional cerebral blood flow in patients under chronic hemodialytic treatment. *J Cereb Blood Flow Metab* 1987; 7: 659—661.
- 9) Hata R, Matsumoto M, Handa N, et al. Effects of hemodialysis on cerebral circulation evaluated by transcranial Doppler ultrasonography. *Stroke* 1994; 25: 408—412.
- 10) Friedman EA, Miles AMV. Dialytic management of diabetic uremic patients. In: Replacement of renal function by dialysis. Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM Winchester JF eds. 4th Kluwer Academic publishers. Dordrecht, Boston, London 1996; 935—953.
- 11) Postiglione A, Faccenda F, Gallotta G, et al. Changes in middle cerebral artery blood velocity in uremic patients after hemodialysis. *Stroke* 1991; 22: 1508—1511.
- 12) Hennerici M, Rautenberg W, Stizer G, et al. Transcranial Doppler ultrasound for the assessment of intracranial arterial flow velocity-Part 1. Examination technique and normal values. *Surg Neurol* 1987; 27: 439—448.
- 13) 平方秀樹, 石田伊都子. 透析患者の脳障害(2)脳機能(血流・代謝異常). *臨床透析* 1997; 13: 237—243.
- 14) Cowie J, Lambia AT, Robson JS. The influence of extracorporeal dialysis on the acid-base composition of blood and cerebrospinal fluid. *Clin Sci* 1962; 23: 397—404.
- 15) Harper AM, Bell RA. The effect of metabolic acidosis and alkalosis on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 1963; 26: 341—344.
- 16) Huber P, Handa J. Effect of contrast material, hypercapnia, hyperventilation, hypertonic glucose and papaverine on the diameter of the cerebral arteries. *Invest Radiol*. 1967; 2: 17—32.
- 17) Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, et al. Cerebral blood flow is regulated by changes in blood pressure and in blood viscosity alike. *Stroke* 1986; 17: 44—48.
- 18) Muizelaar JP, Wei EP, Kontos HA, et al. Mannitol causes compensatory cerebral vasoconstriction and vasodilation in response to blood viscosity changes. *J Neurosurg* 1983; 59: 822—828.
- 19) Ackerstaff RGA, Keunen RWM, van Pelt W, et al. Influence of biological factors on changes in mean cerebral blood flow velocity in normal ageing: A transcranial Doppler study. *Neurol Res* 1990; 12: 187—191.

Transcranial Doppler Measurement of Middle Cerebral Artery Blood Flow Velocity in Patients with End-stage Renal Disease Referred for Hemodialysis Due to Chronic Glomerulonephritis and Diabetic Nephropathy

Gen KURAMOCHI*

It is known that the cerebral circulation is regulated spontaneously and always keep blood flow constant despite changes in perfusion pressure. This phenomenon has been called the autoregulation of cerebral blood flow. However, there is still considerable controversy regarding the influence of blood viscosity upon cerebral blood flow. Several studies have reported that in hemodialysis patients, the velocity of middle cerebral artery (MCA) blood flow decreased after hemodialysis, resulting from the decrease in body fluid and the increase in blood viscosity. In the present study, we evaluated changes in MCA blood flow velocity by hemodialysis in the patients with end-stage renal disease referred for hemodialysis due to chronic glomerulonephritis (CGN group) and diabetic nephropathy (DN group). No stenoses of the carotid artery were confirmed by ultrasonography in all subjects. We measured MCA blood flow velocity before and after hemodialysis using a 2-MHz pulsed-wave transcranial Doppler instrument with on-line spectrum analysis. Additionally, the measurements of mean blood pressure, body weight, hematocrit levels and arterial blood gas were made simultaneously. In the CGN and DN groups, mean MCA blood flow velocity was 52-56cm/sec and 49-53 cm/sec before hemodialysis and 51-53cm/sec and 51-53cm/sec after hemodialysis, respectively. No significant decreases in MCA blood flow velocity after hemodialysis were found in both groups, though body weight in both groups and mean blood pressure in the DN group alone decreased while pH, HCO_3^- , and Ht levels in both groups increased significantly. PCO_2 and pO_2 levels remained unchanged. Also, no significant differences were found between both groups in the changes in MCA blood flow velocity. Pulsatility and resistive indices in the DN group were relatively higher than those in the CGN group. This result suggests the more progression of arteriosclerotic changes in MCA in the DN group compared with those in the CGN group.

* Dept. of Internal Medicine, Kariwa County General Hospital, Niigata, Japan