

# 腹膜機能の長期的維持に対する施策

中山昌明

東北大学大学院医学系研究科 腎不全対策研究講座

key words : 腹膜透析, CAPD, 腹膜劣化, 腹膜硬化症, 対策

## 要旨

腹膜透析患者において長期に渡り腹膜機能を維持するためには、腹膜透析治療期間とともに引き起こされる腹膜硬化症の病態を究明し、それに基づいた対策を構築していく必要がある。本病態には、透析液と尿毒症環境が大きく関与していることが明らかにされてきた。現在までの対策として、透析液の生体非適合性の克服のために新たな透析液開発が行われ、臨床的に一定の効果を達成しつつある。今後は、透析液に流入してくる尿毒素による傷害に対しても検討を進めるべきと考える。

## はじめに

腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD) における腹膜劣化とは、PD 透析液ならびに尿毒症環境の両者の影響にて惹起される腹膜組織の形態ならびに機能変化を意味し、形態的变化を指す腹膜硬化症と臨床的には同義語と言える。高度に進展した腹膜硬化症では、腹膜機能的には腹膜移送能の亢進や限外濾過不全を特徴とし、体液管理不良による離脱の原因となる。さらに、腹膜硬化症は、被嚢性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal sclerosis; EPS) 発症の母体と捉えられており、腹膜劣化の抑制・予防対策は PD 療法の根本に関わるきわめて重要な課題となっている。本稿では、まず腹膜硬化症の形成機序に関してまとめ、それを基に、長期的に腹膜機能を維持するための現在まで臨床

で示されてきた対策、そして今後の可能性につき概説したい。

## 1 腹膜硬化症の組織像

PD に伴う腹膜組織変化は複雑であるが、ここでは、現在までの検討結果で明らかにされている壁側腹膜組織における二つの基本的な特徴を述べる (図 1, 2)。

第一の特徴は中皮下組織の変化である。これは軽度の線維性変化から高度の線維性肥厚と硬化性変性にいたる例まで広範囲に渡るものである。中皮下組織の肥厚には、尿毒症や糖尿病状態も影響することが確認されており、肥厚の程度自体は透析期間に必ずしも関係しない。しかし、コラーゲン組織の変性を示す硬化性変性は、基本的には透析期間に依存した経時的な変化であり、透析液暴露による影響が大きく関与している可能性が想定される。

第二の特徴は、微小血管——post-capillary venule を中心とした血管壁の肥厚、内腔狭窄・閉塞であり vasculopathy と呼ばれる。この変化は透析期間依存性に増幅することが確認されている<sup>1)</sup>。ところで、血管新生は PD 施行腹膜に多く認められる特有の変化と受け止められている面もあるが、これは誤解と言わざるをえない。EPS 例を除いて、少なくとも安定した PD 患者の壁側腹膜には血管新生の増幅は一般的には認められない<sup>2)</sup>。

さて、EPS の本態は腸管壁の病的変化に伴う癒着であり、追及すべき組織変化は、壁側腹膜ではなく

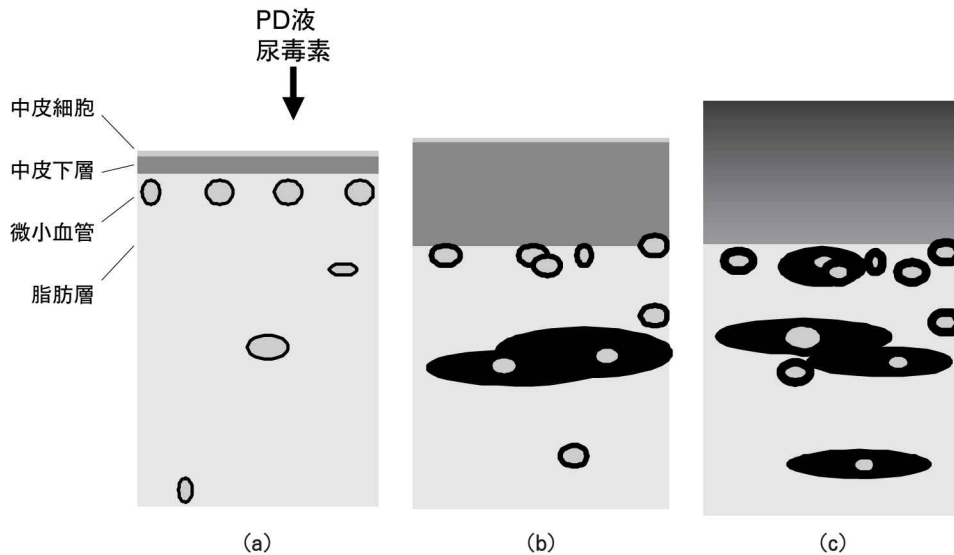


図1 腹膜劣化（組織障害）の進展

(a) 正常壁側腹膜. (b) PD液の暴露により中皮細胞は扁平化・喪失する. それに伴い透析液や尿毒素の直接的な影響が増強し, 中皮下層 (コンパクトゾーン) の線維化, 微小血管の傷害が進行する. (c) コンパクトゾーン拡大, コラーゲン変性, 微小血管内腔閉塞に示される腹膜の変性が進展する. 一部の例では, 炎症細胞の浸潤や血管新生が認められるようになり, 被嚢性腹膜硬化症の危険が生じる.

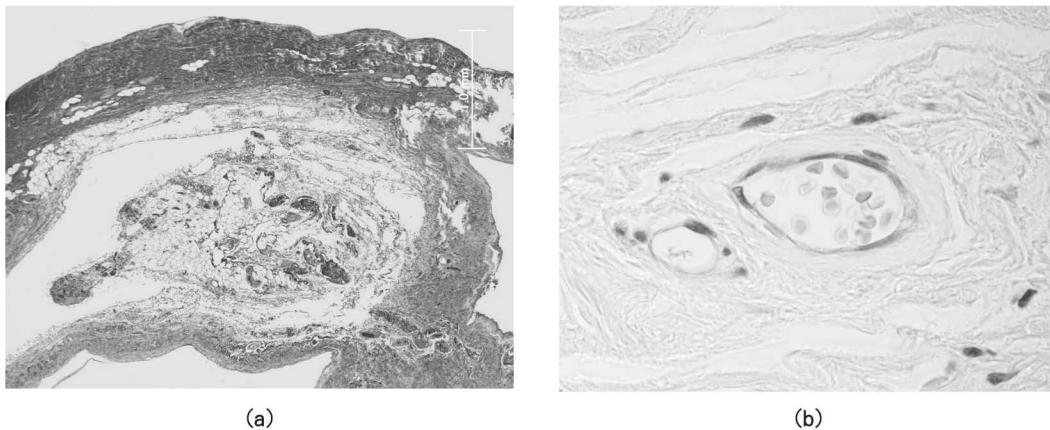


図2 長期腹膜透析の壁側腹膜の変化

(a) コンパクトゾーンの拡大とコラーゲン変性. (b) 微小血管の傷害: 壁肥厚; arteriole と post-capillary venule. (東京女子医大病理 本田一穂先生提供)

腸管壁であることは明らかである. 腸管壁は, リンパ管網, リンパ球集積, 漿膜下の平滑筋層など, 基本構造や構成細胞が壁側腹膜のそれとは違っている. この点は現在まであまり議論されておらず, 検討すべき重要な課題として残されている.

2 腹膜硬化症の成立機序

現在までの基礎・臨床研究をまとめると, 腹膜硬化症の形成には三つの段階が関与し, それには大きく分けて PD 透析液と尿毒症環境の二つの要因が関わっていると想定されている (図3).

腹膜硬化症形成の三つの段階とは, まず PD 透析液

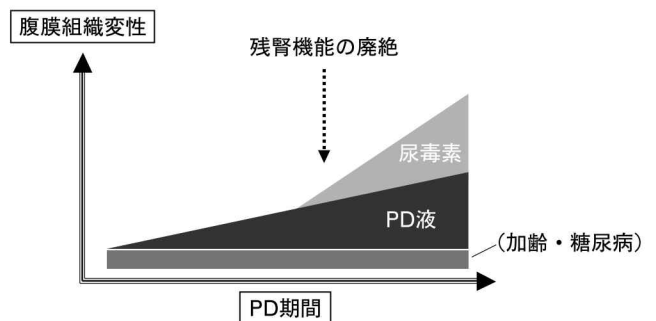


図3 腹膜劣化を促進させる三つの要因 (仮説)

腹膜組織変化に影響を与えている要因は, 糖尿病などの基礎疾患と加齢, PD液の生体非適合性, そして尿毒症環境 (尿毒素) である. この中で, 残腎機能の廃絶に伴い, 尿毒素の体内蓄積が増強し, これがPD液によって引き起こされた腹膜劣化をさらに増悪させる.



暴露により中皮細胞傷害が起きること、次に、中皮細胞の剥離によって中皮下組織がPD液に広く暴露されるようになり、ブドウ糖による腹膜の線維性肥厚が促進されること、そして、最終的には、ブドウ糖あるいは尿毒症環境のために腹膜が変性するというものである。

#### 1) 中皮細胞傷害

中皮細胞傷害は腹膜硬化症発症の契機となる病態である。これには、透析液中に含まれるブドウ糖分解産物 (glucose degradation endproducts; GDPs) とブドウ糖が主たる病因と考えられている。

GDPには多くの物質が含まれ、どれが主因であるのかに関しては議論があるが、その中で、3,4-dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) は、中皮細胞機能低下、アポトーシス誘導を促進させること、既存の透析液による中皮細胞傷害現象の多くは本物質にて説明が可能であることが報告されている<sup>3)</sup>。また、GDPは蛋白と反応して糖化蛋白を生成するが、このAGEが中皮細胞のAGE受容体を介して炎症性サイトカインの産生、アポトーシス誘導する<sup>4)</sup>。

一方、ブドウ糖は中皮細胞傷害の主因ではないとする報告もあるが、高濃度ブドウ糖自体が、中皮細胞のPKC活性、NADPHオキシダーゼ活性、ミトコンドリアからの活性酸素種産生を増強させ、これにより細胞内の酸化ストレス増幅を介して細胞傷害に関わっていることが確認されている<sup>5)</sup>。

#### 2) 中皮下組織の線維性肥厚と硬化・変性

PD腹膜の初期に認められる線維性肥厚は線維芽細胞の増殖によるものであるが、それは高濃度ブドウ糖の暴露によるものであり、VEGF、TGF- $\beta$ 等を介した反応と認識されている<sup>6)</sup>。ここまでの反応はブドウ糖を用いた透析液を使用している現状では、ある程度までは不可避の現象と言えるが、問題は、この反応以降に進展する腹膜コラーゲン構造の消失・変性である。この本態は糖化反応に伴う変化と考えられるが、PD透析液のみに、その原因を求めて良いのかは明らかではない。PD液中のブドウ糖が糖化反応に関与するのは間違いないが、尿毒症環境が腹膜の変性に関わる可能性は否定できないからである。

腹膜の変性は基本的には治療期間と関連しており、

多くの場合、5年目以降の中期の段階から確認されるようになると言われている。この時期までには、残腎機能が廃絶する例が多く、それに伴い尿毒症状態も影響を受ける。尿毒症、尿毒素の蓄積が腹膜劣化に対してどのような影響を与えているかについての検討は限られ、推測の域を出ないものの、これが組織傷害に関与しているとする意見はある。

尿毒素物質の体内蓄積は、それが小分子である場合、停滞しているPD排液中の毒素濃度の増加として反映される。この時、停滞した透析液中の $\alpha$ -oxoaldehydeなどのAGE前駆体濃度が上昇し、腹膜劣化が促進される可能性は否定できない。併用療法で尿毒症管理を強化した場合、腹膜劣化マーカーである中皮細胞面積が改善するという報告や<sup>7)</sup>、EPS発症例と透析不足との関連を指摘する報告は<sup>8)</sup>、尿毒症と腹膜劣化の関連性を示唆するものと言えるが、この点については、さらに詳細な検討が待たれる。

### 3 腹膜硬化症の抑制・現在までの検討

#### 1) 低GDP透析液

透析液中のGDP低減により腹膜傷害を抑制する可能性は培養細胞、あるいはラットを用いた検討から支持されてきた。本邦では、2000年から国内メーカーが上市し、2003年からは国内販売メーカーのすべてから中性化GDP低減透析液が販売され、本邦では本透析液が世界に先駆けて標準液となっている。

GDP低減化透析液の臨床検討では、腹膜中皮細胞の細胞活性を示す排液中マーカーの改善<sup>9)</sup>、中皮細胞面積の改善<sup>10)</sup>、D/Pクレアチンの低下<sup>11)</sup>などが報告されており、腹膜傷害に抑制的に作用している可能性が示唆されていた。実際の腹膜病理変化についても、最近、本邦から、線維化の程度が抑制されたことが報告されている<sup>12)</sup>。

ところで、低GDP液では、残腎機能の保持に優れるとするいくつかの報告があり、低GDP液の腹膜保全効果が、残腎機能の維持に少なくとも一部依存している可能性も否定できない。低GDP液の5年程度までの期間にわたる、残腎機能への影響など多くは不明である。今後の重要な観察事項である。

#### 2) 非ブドウ糖液透析液

ブドウ糖毒性を低減するためには、ブドウ糖以外の

浸透圧物質を用いた透析液が必要である。本邦では、イコデキストリン液、欧州では、それに加えてアミノ酸透析液が使用されている。

イコデキストリン液（エクストラニール®）は澱粉を利用しておりブドウ糖は含まれていないが、問題点として、酸性であること、GDPが含まれていること、分解されたマルトースはAGE形成に関わることがあげられる。また、エクストラニール使用例では、臨床的にD/P creatinine比が増高すること<sup>13)</sup>、排液中の細胞分画に変動が認められることが報告されており<sup>14)</sup>、腹膜組織に対する中長期的な影響・安全性に関しては明言することはできないと考えられる。アミノ酸透析液は、本来は蛋白栄養状態の改善を目的に開発されたが、この液にはGDPが含有されないことより、腹膜保全に対する効果も想定されている。しかしながら、使用できるのは1日1回であり、これによる臨床効果は不明である。

### 3) 併用療法

PDと血液透析を組み合わせた併用療法は、本邦で考案され普及してきたユニークな治療法である。もともとは、除水不全や透析不足例を対象に行われてきたが、現在では推定で全PD患者の18%程度が併用療法を受けていると推定されている。

本治療を受けている患者での大変興味深い観察事項として、併用療法開始後に、排液中皮細胞面積が改善すること<sup>7)</sup>、排液中interleukin-6濃度が低下することが報告されており<sup>15)</sup>、上述したように、尿毒症管理の改善が腹膜劣化に抑制的に働く可能性が示唆されている。ただし、これが実際に、腹膜変性の過程を積極的に抑止するのかわ不明であり、今後の検討課題であろう。

### 4) 薬物療法

臨床的に、特定の薬物で腹膜劣化が改善したとする報告は無いが、基礎的検討などから、腹膜傷害抑止の面で臨床的に期待できるいくつかの薬剤をあげることができる。

アンジオテンシン受容体拮抗薬はPD患者の残腎機能保持に有効であることが証明されている<sup>16)</sup>。残腎機能保持による良好な尿毒症管理によって、二次的に腹膜組織傷害が抑制される可能性については上述した通

りである。また、アンジオテンシンII阻害薬の直接的な効果として、PDラットの腹膜線維化を抑制すること、可溶性AGE受容体（AGE効果に対して拮抗的に作用する）を増加させることが示されている<sup>17)</sup>。理論的には、臨床上、本薬剤を積極的に使用すべきであると考えられる。

アルドース還元酵素活性の亢進はAGEの前駆体である3-deoxyglucosoneの生体内濃度を増加させる。PD患者ではこの活性と腹膜中皮細胞の活性マーカーが逆相関することが報告されている<sup>18)</sup>。したがって、アルドース還元酵素阻害薬（キネダック®）は高濃度ブドウ糖に暴露されている腹膜中皮細胞に対して保護的に作用する可能性があるかもしれない。

## 4 まとめと今後の可能性と課題

現時点における腹膜劣化阻止のための実地レベルでの施策を以下にまとめる。

- ① 低GDP液を標準とする。
- ② 適正な尿毒症管理を維持する。
- ③ 過度なブドウ糖液、あるいはイコデキストリン液の使用は控える。
- ④ PD単独での尿毒症管理が不十分な場合、併用療法等へ移行する。
- ⑤ 薬物療法として、アンジオテンシンの抑制を図る。

最後に、腹膜劣化を抑止するための透析液と透析システムに関して私見を述べる。現在までの腹膜劣化の抑制対策の中心は、透析液中の傷害因子であるGDP抑制に目が向けられていたが、今後は透析液自体に抗酸化・抗炎症作用を付加することを検討すべきと筆者は考えている。

末期腎不全では、GDPの一つであるメチルグリオキサールのような反応性に富む小分子の酸化性物質が蓄積し、その血中レベルは未使用透析液中のそれをはるかに凌ぐ状態で存在している。したがって、停滞中の透析液には、メチルグリオキサールに代表されるような高濃度の傷害因子が含有されている。本来、生体内では、抗酸化システムが存在するために、傷害因子の働きには抑制がかかると考えられるが、腹腔内に停滞した透析液中には、そのようなシステムは準備されていない。このため、腹腔内の透析液中では、in



in vitro で観察される反応がそのまま再現されるといっても過言ではなかろう。透析液中に流入してくる傷害因子の生物活性を如何に抑制するか、これを開発することが次世代の腹膜透析システムになると筆者は考えている。

#### 文 献

- 1) Williams JD, Craig KJ, Topley N, et al.; Peritoneal Biopsy Study Group: Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 13(2); 470-479, 2002.
- 2) Sherif AM, Nakayama M, Maruyama Y, et al.: Quantitative assessment of the peritoneal vessel density and vasculopathy in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant*, 21(6); 1675-1681, 2006.
- 3) Linden T, Cohen A, Deppisch R, et al.: 3,4-Di-deoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE): a cytotoxic glucose degradation product in fluids for peritoneal dialysis. *Kidney Int*, 62(2); 697-703, 2002.
- 4) Welten AG, Schalkwijk CG, ter Wee PM, et al.: Single exposure of mesothelial cells to glucose degradation products (GDPs) yields early advanced glycation end-products (AGEs) and a proinflammatory response. *Perit Dial Int*, 23(3); 213-221, 2003.
- 5) Lee HB, Yu MR, Song JS, et al.: Reactive oxygen species amplify protein kinase C signaling in high glucose-induced fibronectin expression by human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int*, 65(4); 1170-1179, 2004. Erratum in *Kidney Int*, 65(5); 1989, 2004.
- 6) De Vriese AS, Tilton RG, Stephan CC, et al.: Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol*, 12(8); 1734-1741, 2001.
- 7) 山本忠司, 出雲谷剛, 山川智之: 排液中皮細胞面積からみた HD 併用療法の有用性. *腎と透析*, 55(別冊腹膜透析 2003); 101-103, 2003.
- 8) Yokoyama K, Yoshida H, Matsuo N, et al.: Serum  $\beta_2$  microglobulin level is a potential predictor for encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol*, 69(2); 121-126, 2008.
- 9) Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al.; Euro Balance Trial Group: The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int*, 66(1); 408-418, 2004.
- 10) 前川きよし, 山本忠司, 日野紘子, 他: 中皮細胞面積からみた中性透析液の腹膜劣化抑制効果. *透析会誌*, 39(Suppl. 1); 719, 2006.
- 11) Nishina M, Endoh M, Suzuki D, et al.: Neutral-pH peritoneal dialysis solution improves peritoneal function and decreases matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Exp Nephrol*, 8; 339-343, 2004.
- 12) Shimizu H, Ishibashi Y, Kumagai T, et al.: Long-term effect of peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration on peritoneum: a case report. *Perit Dial Int*, 27; 92-94, 2007.
- 13) Moriishi M, Kawanishi H, Tsuchiya S: Impact on peritoneal membrane of use of icodextrin-based dialysis solution in peritoneal dialysis patients. *Adv Perit Dial*, 22; 24-28, 2006.
- 14) 山本忠司, 日野紘子, 長末京子, 他: イコデキストリン透析液による排液白血球数および分画の検討. *透析会誌*, 40(Suppl. 1); 458, 2007.
- 15) 松尾七重, 寺脇博之, 池田雅人, 他: PD+HD 併用療法の有用性と併用前後の腹膜透析液中 IL-6 の推移の検討. *透析会誌*, 39(Suppl. 1); 795, 2006.
- 16) Suzuki H, Kanno Y, Sugahara S, et al.: Effects of an angiotensin II receptor blocker, valsartan, on residual renal function in patients on CAPD. *Am J Kidney Dis*, 43(6); 1056-1064, 2004.
- 17) Forbes JM, Thorpe SR, Thallas-Bonke V, et al.: Modulation of soluble receptor for advanced glycation end products by angiotensin-converting enzyme-1 inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*, 16(8); 2363-2372, 2005.
- 18) Hasuike Y, Moriguchi R, Hata R, et al.: Role of aldose reductase in the peritoneal changes of patients undergoing peritoneal dialysis. *Am J Nephrol*, 27(6); 622-629, 2007.