

# 腹膜透析液の変遷と到達点

友 雅司

大分大学医学部附属病院腎臓内科

key words : ブドウ糖, イコデキストリン, 糖代謝産物, 併用療法, 被嚢性腹膜硬化症

## 要 旨

腹膜透析療法が本邦に導入され約 30 年となる。この間、療法の進歩とともに透析液も改善し、ブドウ糖透析液は酸性加熱滅菌から中性加熱滅菌となり、生体適合性も向上した。限外濾過にすぐれたイコデキストリン透析液も使用可能となった。これら透析液の改善は腹膜の保護（機能・形態）、腹膜透析療法の利便性向上につながると考えられる。

透析液としての機能に加えて、腎不全合併症を改善する薬剤としての機能を持つ腹膜透析液の開発が望まれる。

## はじめに

腹膜透析は腹膜という生体膜（半透膜の性質をもつ）を用いての透析療法である。

腹膜透析の特徴（施設血液透析との差異）は在宅透析、連日透析が可能、非体外循環透析である点、等があげられる。このような差異は腹膜透析の大きな利点とされる。しかし、その反面、「生体膜である腹膜」を用いるがゆえに交換できないという問題点も存在する。そのためには腹膜を劣化させないことが重要となってくる。また、本邦において腹膜透析療法を長期に継続する症例も少なくなく、被嚢性腹膜硬化症（*encapsulated peritoneal sclerosis*; EPS）等の合併症も大きな問題である。これら、腹膜の劣化において最も重要な要素が腹膜に暴露する透析液と考えられる。腹膜

透析液は溶質除去・限外濾過・体液の向上性維持に加えて、腹膜に対する生体適合性を併せ持たなければならぬ。

「腹膜透析液の変遷と到達点」について、文献報告、自験、そして私見を交えて概述させていただく。

## 1 腹膜透析の歴史

腹膜透析の基礎的研究については古くは 1923 年に Ganter らが行っているが、その実質的な始まりは、1978 年に Moncrief JW と Popovich RP により CAPD（*continuous ambulatory peritoneal dialysis*）が臨床応用された時期と考えられる。1983 年に日本において腹膜透析療法が保険認可され、一般に腎代替療法として普及可能となった。

その後、透析液に関しては、2000 年に中性透析液、2003 年にイコデキストリン透析液がそれぞれ保険認可され、臨床使用可能となった（表 1）。

## 2 腹膜透析の利点と問題点

腹膜透析の利点としては、在宅透析、連日透析、非体外循環透析、等である。このため、患者は施設血液透析にはない *quality of life*（QOL）の高い透析生活が可能とされている。しかしながら、残腎機能の低下・廃絶にともなう溶質除去不足、腹膜機能の劣化に伴う限外濾過量の不足等があり、腹膜透析において非常に重篤な合併症である EPS 等も問題となってくる。

表1 腹膜透析の歴史

1923年	Ganter らが、生理食塩液を用いた腹膜透析の動物実験を報告。
1927年	Heusser と Werder らが、ブドウ糖液を用いた腹膜透析の動物実験を報告。
1968年	Tenckhoff H らが、腹膜カテーテルを発表。
1976年	Moncrief JW と Popovich RP により、腹膜透析の原型である equilibrium peritoneal dialysis がアメリカ人工臓器学会 (ASAIO) に提出されるも不採用。
1978年	Moncrief JW と Popovich RP により、CAPD の臨床応用が報告される。
1980年	日本において腹膜透析が開始される。 Gandhi H により被嚢性硬化性腹膜炎が報告される。
1983年	日本において腹膜透析の保険適応が認可される。 Buoncrisiani U や Maiorca R によって Y セットが報告される。
2000年	日本においてブドウ糖中性透析液が認可される。
2003年	日本においてイコデキストリン透析液が認可される。

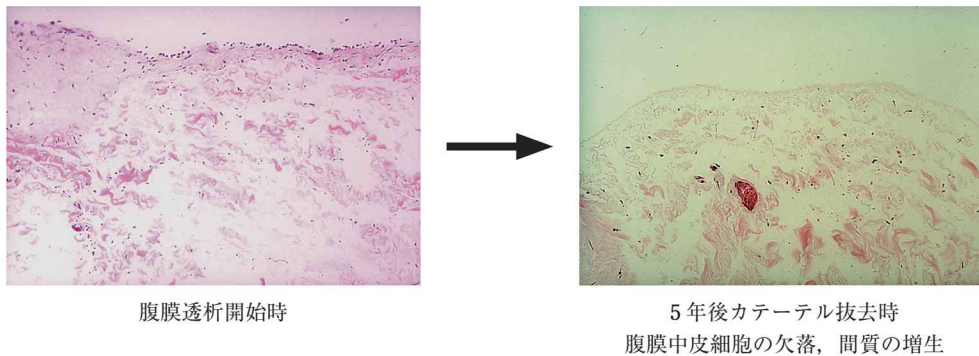


図1 腹膜の変化

2-1 長期腹膜透析継続による腹膜の変化

長期（5年以上）腹膜透析を施行しての腹膜の変化とはどのようなものであろうか。形態的には以下のようなものがあげられる（図1）。

- ① 中皮細胞の脱落，脱落中皮細胞の肥大  
surfactant の減少，サイトカイン（IL-6, TNF $\alpha$  等）による刺激からの硬化因子の分泌が起こる。
- ② 間質の肥厚，基底膜の障害  
間質の肥厚，線維化，基底膜障害により，中皮細胞の再付着または再生を阻害する。
- ③ 血管新生

透過性の亢進（vascular endothelium growth factor (VEGF) の刺激による血管新生），また，機能的には腹膜透過性の亢進，臨床的には限外濾過能（除水能）の低下が観察される。

2-2 被嚢性腹膜硬化症

EPS はびまん性に肥厚した腹膜の広範な癒着と、持続的・間欠的、あるいは反復性にイレウス症状を呈する症候群と定義されている<sup>1)</sup>(図2)。

本邦の腹膜透析患者における EPS の発症頻度は0.9

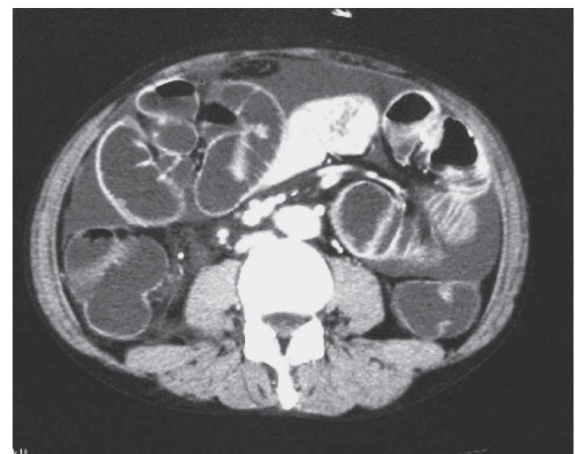


図2 encapsulated peritoneal sclerosis CT 像  
腸管が一塊となっている。(提供：土谷病院川西先生)

～2.4% と報告されている<sup>2-4)</sup>。本邦での前向き観察研究で、腹膜透析施行期間が3年、5年、8年、10年、15年、15年以上の群で、EPS 発症頻度は、それぞれ0%、0.7%、2.1%、5.9%、5.8%、17.2% と、透析期間の長期化に伴い増加する事実が確認されている<sup>4)</sup>。

EPS の発症には、腹膜の劣化が基本的に関連していると考えられている。それには、糖尿病などの基礎疾患、加齢、尿毒症、薬剤、腹膜炎、腹膜透析治療システムに内在する種々の因子などが関与しているが、

表2 腹膜透析液の組成 (B社)

	グルコース透析液	イコデキストリン透析液
ブドウ糖 (g/dL)	1.5, 2.5, 4.25	0
イコデキストリン (g/dL)	0	7.5
Na (mmol/L)	132	132
Cl (mmol/L)	96	96
Ca (mEq/L)	2.5~3.5	3.5
Mg (mEq/L)	0.5~1.5	0.5
乳酸 (mEq/L)	40	40
重炭酸 (mmol/L)	0	0
浸透圧 (mOsm/kg)	346~485	282
pH	6.5~7.5	5.0~5.7

特に腹膜炎と腹膜透析液の生体非適合性による影響が考えられている。

### 3 腹膜透析液の変遷とその組成

腹膜透析の最初は間欠的腹膜透析 (intermittent peritoneal dialysis: IPD) より始まったと考えられる。1923年に Ganter が、尿毒症に対する治療として腹膜灌流液に生理食塩液を用い、1927年には Heusser がブドウ糖を加えることで限外濾過を得た。Rhoads は緩衝剤として乳酸を使用し、1960年代はじめには Na 130~140 mEq/l, ブドウ糖 1.5~5 g/dl, 酢酸 35 mEq/l の腹膜灌流液が用いられた。その後、液の組成に大きな変化はなく、本邦においても IPD 用の腹膜灌流液は 1966 年から現在もほとんど変わらない。このことは、CAPD となっても大きくは変化していない。

現在、本邦で流通している腹膜透析液には、グルコース透析液とイコデキストリン透析液がある (表2)。

### 4 腹膜透析液の問題点

腹膜透析液には多くの非生理的因子があり、これらが腹膜の劣化・機能低下に関与していると推測される (表3)。このうち、pH と糖代謝産物 (glucose degradation products: GDPs) は、中性加熱滅菌ブドウ糖透析液により、本邦では解決されたと考えられる。しかし、世界的には未だに多くの地域で酸性加熱滅菌透

析液が多く使用されている。そして、本邦においても、この二つ以外は未解決のままである。

#### 4-1 高濃度ブドウ糖

腹膜透析液の理想の浸透圧物質の要件としては以下のようなものがあげられる。

- ① 低濃度で有効な浸透圧が得られる。
- ② 生物化学的な、あるいは代謝性の変性を起こさない。
- ③ ゆっくりと吸収される。
- ④ 吸収された場合、栄養学的に有用である。
- ⑤ 容易に代謝される。
- ⑥ 代謝産物が有害でない。
- ⑦ 全身性にも腹膜に対しても毒性がない。
- ⑧ 免疫反応を起こさない。
- ⑨ 局所の宿主防御機構を阻害しない。
- ⑩ 安価である。
- ⑪ 製剤化や滅菌が容易である。

ブドウ糖は上記の条件に大部分で適合していたが、高濃度ブドウ糖の問題点としては Maillard 反応と、その生成物である advanced glycation end products (AGEs) の沈着による腹膜機能劣化の可能性が論じられており問題と考えられる<sup>5)</sup>。また、腹膜の累積ブドウ糖暴露量が EPS、腹膜透過性亢進に関係するとの報告もある<sup>6)</sup>。新しい浸透圧物質であるイコデキストリンは AGEs の生成が有意に少なく、この点ではブドウ糖に比較して有用かもしれない<sup>7)</sup>。除水パターンにおいても、ブドウ糖透析液の場合は 4 時間以上の貯留では限外濾過量が減少するが、イコデキストリン透析液では 12 時間以上の貯留においても限外濾過が増加し、長時間貯留に有用である<sup>8)</sup> (図3)。

表3 腹膜透析の非生理的因子

- 高濃度ブドウ糖
- pH
- ブドウ糖代謝産物 (GDPs)  
(現在、本邦ではブドウ糖透析液に関しては改善)
- 乳酸
- 高浸透圧
- 可塑剤

4-2 pH (acidity)

従来の腹膜透析液は pH が4~5であり, この acidity が問題とされてきた. 我々の腹膜中皮細胞を用いた検討でも, pH が低いことによる細胞・組織傷害性は認められない<sup>9)</sup>(図4). しかし, 酸性透析液暴露により, 好中球からのフリーラジカル産生が減少するこ

とより, 細菌性腹膜炎治療等において, 中性ブドウ糖透析液の使用が有用と考えられる (図5).

4-3 糖代謝産物

GDPs は酸性加熱滅菌ブドウ糖透析液に多く含まれており, この GDPs が細胞・組織傷害性に大きく関

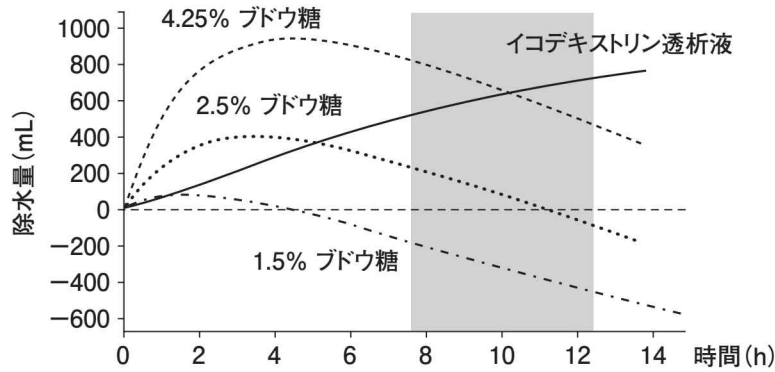


図3 ブドウ糖透析液, イコデキストリン透析液の除水パターン (文献8より)

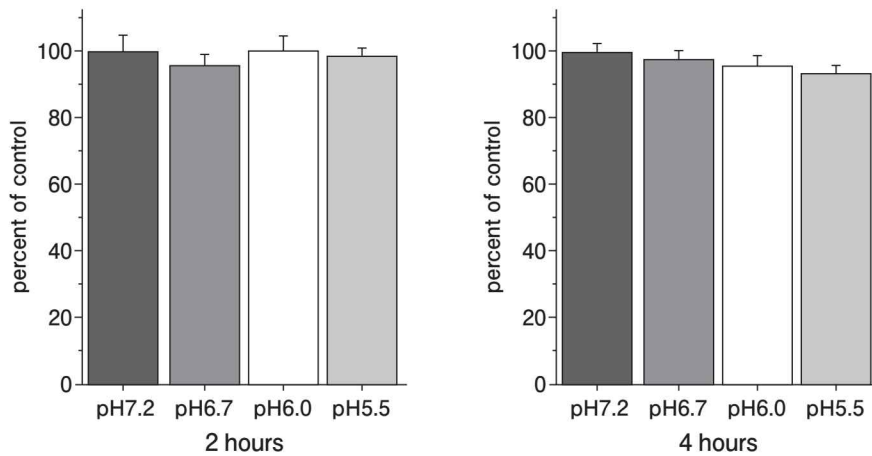


図4 pHを変えた条件でのヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) の細胞活性 (文献9より)

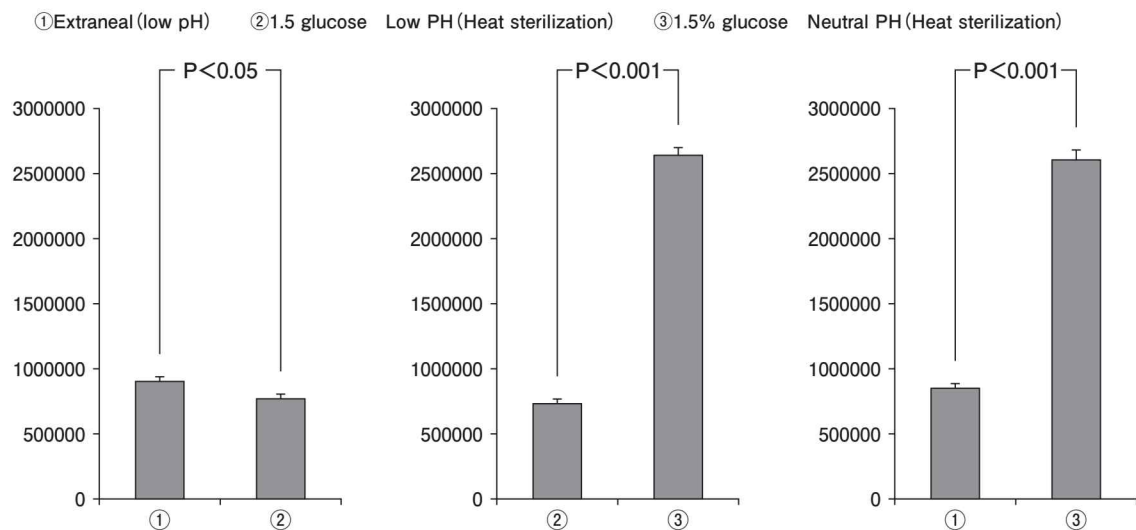


図5 各種透析液暴露による, 好中球からのフリーラジカル産生量

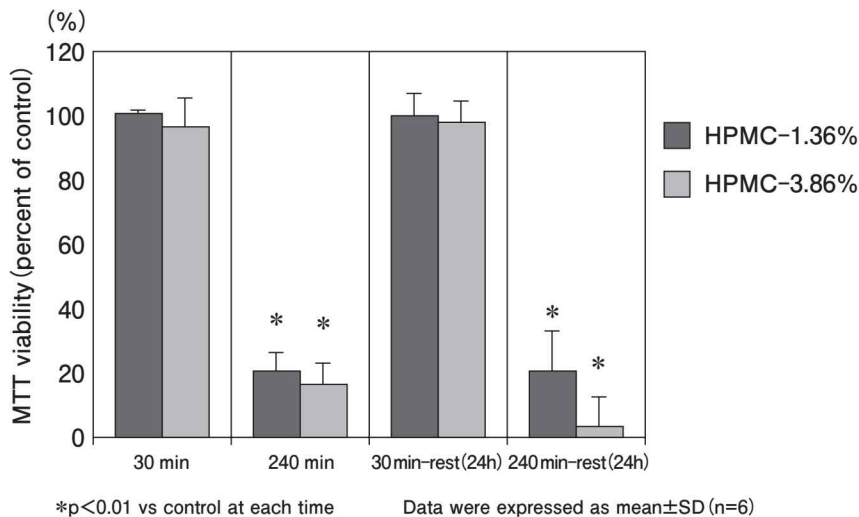


図6 ヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) に酸性加熱滅菌ブドウ糖透析液を暴露 (30分, 240分) した場合と, 暴露 (30分, 240分) 後に24時間通常培地で培養 (休息) した際の細胞活性 (文献11より)

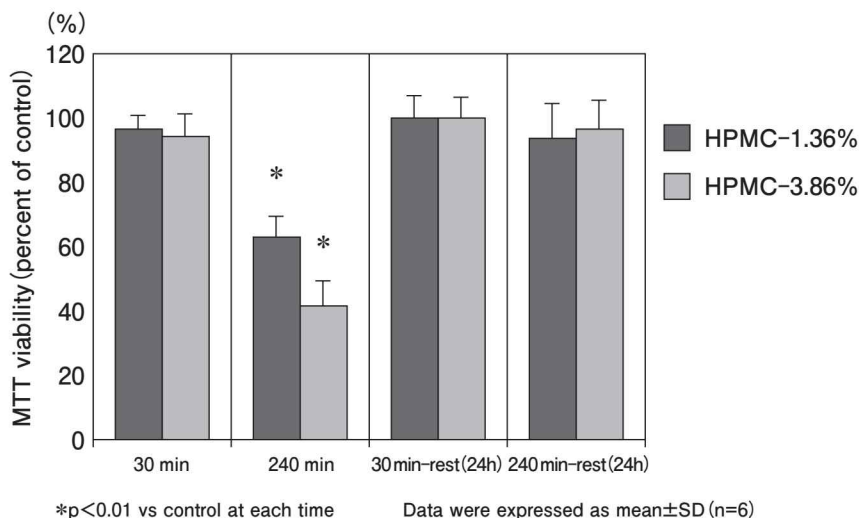


図7 ヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) に中性加熱滅菌ブドウ糖透析液を暴露 (30分, 240分) した場合と, 暴露 (30分, 240分) 後に24時間通常培地で培養 (休息) した際の細胞活性 (文献11より)

連していると考えられ, 中でも 3,4-dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) が大きな影響を持つと考えられる. 中性加熱滅菌ブドウ糖透析液にはきわめて少ないことが確認されており, 中性加熱滅菌ブドウ糖透析液は low GDPs 透析液でもある<sup>10)</sup>.

low GDPs 透析液は生体適合性が高いことより, 従来の酸性加熱滅菌ブドウ糖透析液に比べ腹膜機能劣化の遅延効果 (腹膜機能の維持される期間の延長, EPS 発症を遅らせる等) が期待される. もうひとつの low GDPs 透析液の期待される可能性としては, 腹膜透析-血液透析併用療法 (PD-HD 併用療法) において

の腹膜休息効果である. 一般に PD-HD 併用療法では週1回血液透析を行い, 残りの5~6日間を PD 療法にて管理することが多い. この1日ないし2日の PD を休止する日が腹膜休息となるのではないかと期待されている.

われわれは, 腹膜透析液を暴露しない期間の休息効果を確認する目的で, ヒト腹膜中皮細胞 (HPMC) を用いて以下のような実験を行った.

HPMC を一定時間 (30分, 240分) 透析液に暴露した後と, 24時間の休息後 (24時間 M-199 培地にて培養) にそれぞれ MTT 活性を検討した.

- 4時間の暴露：腹膜透析を4時間施行したモデルと仮定。
- 暴露後の24時間M-199培地にての培養：24時間の腹膜透析の休止モデルと仮定。

結果としては、酸性加熱滅菌透析液暴露、暴露後休息での細胞活性（MTT活性）の回復はみられなかったが、中性加熱滅菌透析液暴露後休息において、有意に細胞活性の回復が確認された（図6,7）<sup>11)</sup>。中性液（low GDPs液）を用いたPD-HD併用療法での腹膜保護機能の可能性を期待させる結果ではないかと考える。

#### 4-4 乳酸

腹膜透析液にはアシドーシスに対する緩衝剤として乳酸が加えられているが、この乳酸も酸性加熱滅菌ブドウ糖透析液においては、GDPs（3,4-DGE）やacidityとの相乗効果で細胞傷害性を発揮していたが、中性加熱滅菌ブドウ糖透析液では細胞傷害性は軽減したと考えられる<sup>9)</sup>。

### 5 透析液の腎機能への影響

腹膜透析療法において残腎機能はきわめて重要である。この残腎機能への透析液の影響はいかがであろうか。酸性加熱滅菌ブドウ糖透析液使用に比較して、中性加熱滅菌ブドウ糖透析液使用において残腎機能が保たれたとの報告がある<sup>12)</sup>。

また、イコデキストリン透析液は、ブドウ糖透析液に比較して限外濾過を多く確保できるが、この限外濾過を多く確保できる点が、腹膜透析患者において重要とされる残腎機能にどのように影響するかは重要な検討課題と考えられる。

### 6 本邦で使用されていない腹膜透析液

本邦で使用されていない透析液としては、中性加熱滅菌ブドウ糖透析液（重炭酸液）とアミノ酸透析液がある。前者は緩衝剤として乳酸に加えて重炭酸を用いて、より生理的としたものである。また、アミノ酸透析液は栄養補給を目的として用いられる。

### 7 腹膜透析液の目指すべき到達点

腹膜透析液は現在までのところ、“腹膜を傷害しない”“残存腎機能の廃絶を早めない”等の、生体に害を及ぼさないことを目標として開発・改良が行われてき

た。つまり、毒性を軽減することが現在までの目標とされてきたわけである。

腹膜透析液は腹腔内に毎日注入され、その透析液の成分は経腹膜的に吸収される。つまり腹膜は薬物・栄養補助物質投与の経路としての可能性が期待される。「腹膜透析液に栄養補助物質・抗酸化剤等が含まれ、経腹膜的に吸収され、生体に有益となる」作用が付加されて、溶質除去・限外濾過のみならず、栄養状態改善・合併症を改善するところまでを到達点と考えたい。

#### おわりに

「腹膜透析液の変遷と到達点」について概説した。この30年間において、腹膜透析療法は進歩し、着実に透析液も進化してきたと考えられる。

現在、本邦では生体適合性の高い中性加熱滅菌ブドウ糖透析液、限外濾過に優れたイコデキストリン透析液が使用可能である。2010年より、血液透析と腹膜透析との併用療法も保険請求可能となった。新しい透析液を使用できる、新しいモダリティも行える、言わば、恵まれた環境にあるといえる。この現状に甘んずることなく、溶質除去、限外濾過のツールとしての透析液のみならず、腎不全の合併症を改善する薬剤としての性質も持つ腹膜透析液の開発を期待したい。

#### 文 献

- 1) 野本保夫, 他: 硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulated peritonitis, SEP) 診断・治療指針 [案] 1997年における改訂. 透析会誌, 31: 303-311, 1998.
- 2) Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, et al.: Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. Am J Kidney Dis, 28: 420-427, 1996.
- 3) Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H: Encapsulating peritoneal sclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis in Japan. Adv Perit Dial, 18: 119-123, 2002.
- 4) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al.: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. Am J Kidney Dis, 44: 729-737, 2004.
- 5) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, et al.: Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. Kidney Int, 51(1): 182-186, 1997.
- 6) Davies SJ, Phillips L, Naish PF, et al.: Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time

- on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*, 12(5); 1046-1051, 2001.
- 7) Tomo T, Shibata T, Nasu M : Maillard reaction and AGE formation in glucose and polyglucose dialysis solutions. *Perit Dial Int*, 19(3); 274-277, 1999.
- 8) Mujais S, Vonesh E : Profiling of peritoneal ultrafiltration. *Kidney Int*, 62(Suppl 81); S 17-22, 2002.
- 9) Tomo T, Okabe E, Yamamoto T, et al. : Synergistic cytotoxicity of acidity and 3,4-Dideoxyglucosone-3-ene under the existence of lactate in peritoneal dialysis fluid. *Ther Apher Dial*, 9(2); 182-187, 2005.
- 10) Tomo T, Okabe E, Yamamoto T, et al. : Impact of 3,4-dideoxyglucosone-3-ene (3,4-DGE) on cytotoxicity of acidic heat-sterilized peritoneal dialysis fluid. *J Artif Organs*, 10(1); 47-51, Epub 2007 Mar 23.
- 11) Tomo T, Okabe E, Matsuyama K, et al. : The effect of peritoneal rest in combination therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis : using the cultured human peritoneal mesothelial cell model. *J Artif Organs*, 8(2); 125-129, 2005.
- 12) Williams JD, Topley N, Craig KJ, et al. : The Euro-Balance Trial : The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int*, 66; 408-418, 2004.