

腹膜透析治療はここまで進んだ

中山昌明

聖路加国際病院腎センター・腎臓内科

key words : 腹膜透析, 腹膜障害, 透析液生体適合性, 遠隔医療, 極細内視鏡

要 旨

本邦の腹膜透析 (PD) の普及は 90 年代半ば以降, 被嚢性腹膜硬化症の多発を契機に停滞状態が続いてきた。しかし今世紀になり, 腹膜障害の抑制を目指した新しい透析液が導入され, 国内の臨床検討で中性化透析液の有用性が確認されている。さらに, PD 診療の質的向上を目指して, 遠隔医療システムを搭載した自動腹膜灌流装置, 腹膜やカテーテル障害診断用の特殊内視鏡などが開発された。本稿では PD の最近の成果と展開について概説する。

1 はじめに

80 年初頭に本邦に導入された腹膜透析 (peritoneal dialysis; PD) は, 在宅医療, 末期腎不全患者の社会復帰のための治療として国内で急速に普及していったが, 90 年代半ばより, 被嚢性腹膜硬化症 (Encapsulating Peritoneal Sclerosis; EPS) が多発し, その後, 本治療の普及は停滞した。当時 EPS の原因は全く不明であり, 臨床現場には大きな混乱が生じたのが大きな原因である。しかし, EPS 発生の素地となる腹膜障害機序についての研究と理解がすすみ, その結果, 本邦では, 今世紀になり生体適合性を改良した透析液が導入された。現在までの検証で, 90 年代の酸性透析液時代に比較し現在の中性化透析液を使用している PD 患者においては, 治療期間に伴う腹膜障害は確実に抑制されているようである。PD 治療の安全性が高まる

中で, 国内では診療の質的向上を目的として, PD 遠隔医療が実地臨床に導入され, 腹膜障害やカテーテルトラブルの診断のための極細内視鏡の開発が行われている。さらに海外からは次世代型 PD の開発も報告されている。本稿では, PD 腹膜障害の病態と透析液開発を振り返り, 最近の新しい PD テクノロジーを紹介する。

2 腹膜障害対策の成果

2-1 透析液の障害因子と腹膜障害の発症と進展機序

(1) 障害因子

90 年代の臨床課題は腹膜透過性亢進に伴う除水不全, そして EPS だった。この背景には, PD 治療の長期化に伴う腹膜の変化が関連することが認識されていたが, 腹膜組織の形態と機能変化の連関とその病態機序については不明な部分が多かった。今世紀になり, 欧州, 日本での検討で PD 腹膜の基本的な構造変化が明らかにされてきた¹⁾。中皮細胞の障害, 中皮下組織の線維性拡大, post-capillary venule を中心とした微小血管の壁肥厚が基本的な所見であり, これがさらに進行すると, 中皮細胞の喪失, 血管腔閉塞, 表層のコラーゲン増生や硬化性変化を呈する。この変化・変性が惹起される基本的な原因には透析液の生体非適合性が関わっている。透析液に含まれる成分が腹膜障害性を持つことが Sweden の Gambro 研究チームから報告された。彼らは加熱滅菌処理により PD 液の培養線維芽細胞に対する細胞障害性が増悪すること, さらに, こ

の毒性の本態がブドウ糖の加熱処理により発生するブドウ糖分解物 (Glucose degradation products; GDPs) であることが明らかにした^{2,3)}。これらの主要な GDPs にはグリオキサル、メチルグリオキサル、3-Deoxyglucosone (3DG)^{3,4)}など化学反応性に富むカルボニル物質が含まれる。一方、Nakayama らは⁴⁾ PD 患者の腹膜組織の検討で、中皮細胞や血管壁に糖化蛋白 Advanced Glycation End Products (終末糖化産物) が確認される事実と、これが腹膜透過性の亢進と関連することを初めて確認し、AGE 形成を介して組織障害を惹起する可能性を報告した。ブドウ糖のみならずカルボニル物質により形成される AGE は、酵素蛋白やコラーゲンなどの架橋形成を惹起し、また、AGE 受容体 (中皮細胞、筋線維芽細胞、血管内皮細胞、大食細胞などといった腹膜組織の構成細胞に存在する) と

結合することにより炎症反応、血管新生などが惹起される。腹腔や腹膜で形成される AGE は、これらの機序を介して PD 腹膜に特有の形態や溶質移送能の変化を引き起こすと想定される⁵⁾。

(2) 腹膜の線維性肥厚の機序

高濃度ブドウ糖、GDPs、酸化ストレス等の PD ストレスは、腹膜表面の中皮細胞を刺激して様々なサイトカイン (Interleukin-6: IL-6, Transforming Growth Factor- β : TGF- β , Vascular Endothelial Growth Factor: VEGF, basic Fibroblast Growth Factor: bFGF, Connective Tissue Growth Factor: CTGF, tissue Plasminogen activator: tPA, Plasminogen Activator Inhibitor 1: PAI-1, Monocyte Chemotactic Protein-1: MCP-1 など) 産生を促進し、腹膜の炎症や凝固線溶系に大きな影響

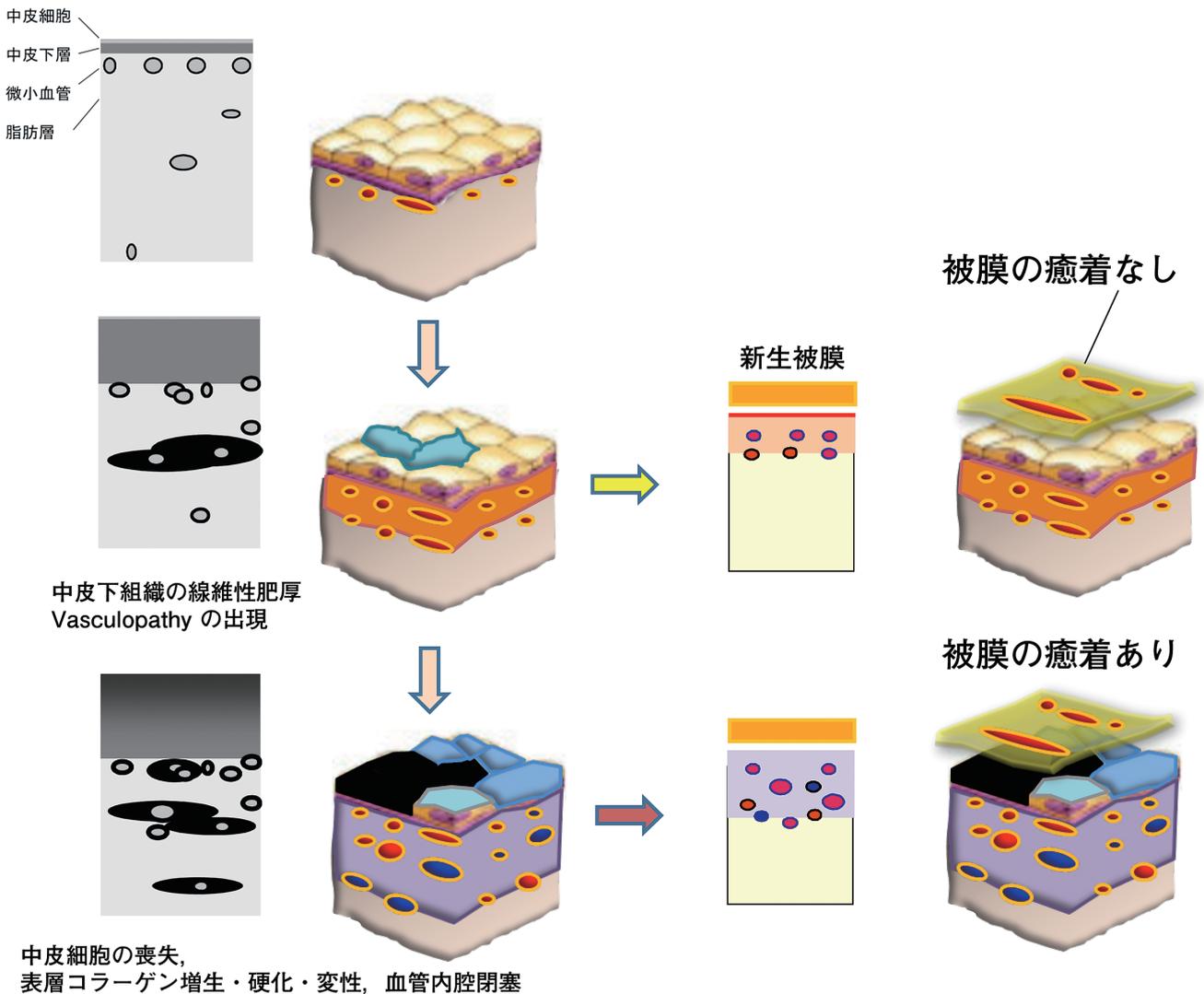


図1 腹膜劣化と被膜形成 (筆者作図)

を与える⁶⁾。このため、中皮細胞刺激を軽減することが一連の腹膜障害進行を抑制する基本と位置づけられるようになった。また、高濃度ブドウ糖により産生される TGF- β は腹膜線維化の発症に重要な役割を担っているが⁷⁾、さらに、上皮間葉細胞転換を介して線維化を促進する⁸⁾。この線維化の進展過程には、血管新生、炎症・酸化ストレス、細胞外基質（コラーゲン）産生、そして Renin-Angiotensin system が関与していることが示されており⁹⁾、これに対して、国内では AGE 抑制薬であるピリドキサミン¹⁰⁾、酸化ストレス抑制効果を持つ分子状水素¹¹⁾による臨床研究も行われている。

(3) 被嚢性腹膜硬化症の病態機序 (図 1)

EPS はフィブリンを主体とする被膜形成を介した腸管癒着によって発症するが、この新生被膜形成はオリジナルの腹膜肥厚とは別の組織である。したがって、EPS 病態の本質は、新生被膜形成の過程そのものにあるといえる。臓側や壁側の被膜の検討にて、被膜ではポドプラニン陽性の脈管構造—すなわちリンパ管増生が惹起されている事が報告されている^{12,13)}。フィブリン析出とそれに反応する形でリンパ管増生が進行することが示唆される。また、EPS 被膜では、炎症を促進する M1 マクロファージに対して、創傷治癒を促進する M2 マクロファージが優位な状態である事が報告されている¹⁴⁾。それは創傷に対する治癒機転といえるものである。癒着の有無を分けるのは、被膜あるいは肥厚した腹膜で構造的に未熟な脈管系が発生した場合、フィブリンなどの血漿成分が漏出し、臨床的に腸管癒着の問題を引き起こす機序が想定される (図 1)。GDPs が多い酸性透析液はこの病態を惹起するリスク因子になると考えられる。

2-2 新しい透析液

(1) GDPs を低減した中性透析液の影響

GDPs を軽減した透析液として開発されたのが、ブドウ糖とその他の電解質を分離した two-compartment system bag である。本液の臨床効果に関していくつかの systematic review が行われている。結論からいえば、残腎機能保持には利点があるが、腹膜炎発症、治療継続率、生存率に中性透析液と従来の高 GDPs 産生透析液との間には明確な違いは確認されていない^{15,16)}。

しかしながら、これらの研究には中長期の腹膜障害を比較した検討は含まれていない。国内では、2000 年に中性液が上市され、2004 年以降は国内すべてのメーカーから中性液が販売され、現在の標準液となっている。このような中で、わが国では中性液使用例における壁側の腹膜組織変化について検討が行われてきた。Hamada らの報告によれば¹⁷⁾、中性液でも PD 治療期間とともに中皮下組織の拡大が観察され、その程度は酸性液での所見と違いはないものの、post-capillary venule の血管壁においては PD 治療期間に伴う肥厚はなく、血管内腔の閉塞も明らかでなかった。この点は酸性液で経時的に血管内腔の閉塞が進行するのは大きな違いである。さらに、腹腔鏡による直接的な肉眼観察所見においても、酸性液時代で観察されたような高度の褐変化、玉石様変化はなく、健全な外観を保っている例も観察される^{18,19,20)}。一方、臨床的な影響として、国内の主な PD センターの患者を前向きに観察した NEXT-PD 研究では²¹⁾、中性透析液を導入時から使用していた患者での EPS 発症頻度は 1.0% と酸性液時代の 2.4% と較べて低下していた。さらに、EPS 発症例においても全例がステロイド治療にて腸管機能の回復が得られており、直接的な死亡例もなかった。透析液による腹膜障害が軽減されたものと考えられる。

(2) 重曹乳酸混合液

国内におけるもっとも新しい PD 液として、2014 年に上市された重炭酸・乳酸混合中性液がある²²⁾。本液は、酸性液に代わる透析液として 90 年代に開発され、日本国内においては、2002 年に臨床治験が実施された。本液は PD 患者における酸塩基平衡異常の是正と腹膜保全を目的としている。PD 患者では血中重炭酸濃度が高い例が存在し、全体としてアルカローシス傾向に傾いている事実が知られていたが、アルカローシスによる血管保護・血管石灰化を予防する観点から、この高重炭酸レベルの是正が求められていた。また、乳酸による細胞障害性も危惧されていた。これに対して、本液では乳酸濃度を 40 から 10 mEq/L に減じるとともに、生理的濃度の 25 mEq/L の重炭酸が加えられている。治験では、高重炭酸血症傾向にある PD 患者の重炭酸濃度を下げ、アルカローシス傾向が是正されていた。乳酸は中皮細胞内に乳酸トランスポーターを介して取り込まれるが、生体適合性に関してヒトの培養

中皮細胞を用いた検討では²³⁾、乳酸透析液と比較して、重炭酸・乳酸透析液では中皮細胞のアポトーシスが有意に抑制され、後者では乳酸の細胞毒性が軽減されていることが示唆される。乳酸透析液からの切り替えた例を対象とした2年間の検討で、腹膜劣化サロゲートマーカーである VEGF やフィブリン分解物の低下が観察されていた²⁴⁾。本液の PD ストレス軽減が示唆される。

2-3 新しいテクノロジー

(1) 遠隔医療・自動腹膜灌流用装置^{25,26)}

2018年に国内では初めての遠隔モニタリングが可能な自動腹膜灌流 (APD) 用装置の販売が開始された。本機器は APD に PD 用治療計画プログラムが搭載されており、クラウドシステムにより APD で得られる実データ (透析液の注排液量、時間、トラブルなど) を医療者側に送付する一方、医療者側は同システムを介して透析液の処方設定を変更することができる。さらに、その情報を院内外施設と共有することが可能である。PD は血液透析に比較して通院回数は圧倒的に少ない。これは在宅医療としての PD の利点であるが、その裏返しとして、診療密度が低く患者の状態把握の機会は月に1~2回程度に限られる。本機器は、この課題に対する解決手段となりえる。さらに、訪問看護ステーション、介護施設との治療連携が容易になることが期待される。

(2) 腹膜障害とカテーテルトラブルの非侵襲的診断が可能な PD 専用の極細内視鏡 (図 2,3)

EPS に対し日本透析医学会は、「腹膜透析ガイドライン 2009 年版」の中で、腹膜劣化の状態を定期的にモニターし、EPS を回避することを推奨している。しかし、間接的な機能検査である PET では、軽症・早期の EPS 腹膜変化を確実に同定することは難しい。これに対して、国内の一部の施設では腹腔鏡による直視下での腹膜観察が行われるようになってきている。腹腔鏡直視では、EPS の病態と強く関連すると想定されている血管系の変化 (充血、血管新生など)、フィブリン析出、被膜形成を明瞭にとらえることができる。しかしながら、腹腔鏡検査は侵襲性が高く全身麻酔下で行う必要があるため、頻回・定期的には実施することは出来ない。非侵襲型の極細内視鏡はこの問題を解決す

るために開発がすすめられ、2018年に医師主導治験が実施された。本機器は portable・disposable 内視鏡であり挿入部の外径は 1.3 mm であるため、PD のテックコフカテーテルに挿入することが可能である。これにより同一患者に繰り返し、最低限の侵襲で腹膜表面の観察を実施することができる。特筆すべき点は、本内視鏡では腹膜表面を接写することから、血管系の形態や状態を確認することが容易である。また、この画質からは、早期の腹膜劣化・EPS の可能性を示唆する所見とされるフィブリン析出や被膜の有無についても十分判別が可能と思われる。さらに、今まで観察する事ができなかったカテーテル内腔を直接確認することができることから、内腔閉塞の原因、バイオフィームなどの付着物を確認することができる。今後、本臨床現場で広く使用する事が可能となれば、腹膜障害とカテーテルトラブル時の診断に際しての有力な検査機器となるものと期待される。

(3) 持続的装着型 PD (図 4)^{27,28)}

頻回のバッグ交換から患者を開放し、HD と同等以上の尿毒症管理を達成することを目的に開発されているのが持続的装着型 PD である。本機器の基本的なシステムは、透析液の排液を吸着システムで処理することで老廃物を除去して透析液を再生し、これを再利用するものである²¹⁾。公開されている機器システムでは、吸着システムとして細孔活性炭を用いる。これにより重金属、酸化物、クロラミン、クレアチニン、有機物質、 $\beta 2$ ミクログロビン、蛋白結合性尿毒素のインドキシル硫酸が吸着除去される。尿素はウレアーゼ酵素反応にてアンモニアと炭酸ガスに分解する。有毒なアンモニウムイオンは、特異な細孔構造を有するリン酸ジルコニウムによって吸着、交換除去される。同時にカルシウムなどの陽イオンも吸着され、これと交換で水素イオンが遊離されるが、これに対しては炭酸ジルコニウムにて吸着する。再利用する透析液は、本来の使用前の透析液組成と同じにする必要がある。腹腔内の停滞や吸着過程の中で喪失・負荷される電解質、重炭酸、ブドウ糖、乳酸を未使用の透析液と同じレベルに調節した後に再度腹腔内に注入する。本システムが実臨床で使用されるレベルに到達するかは、機器全体の小型化、電源バッテリー機能の向上、回路閉塞の予防、そして何よりも優れた吸着カートリッジの開発

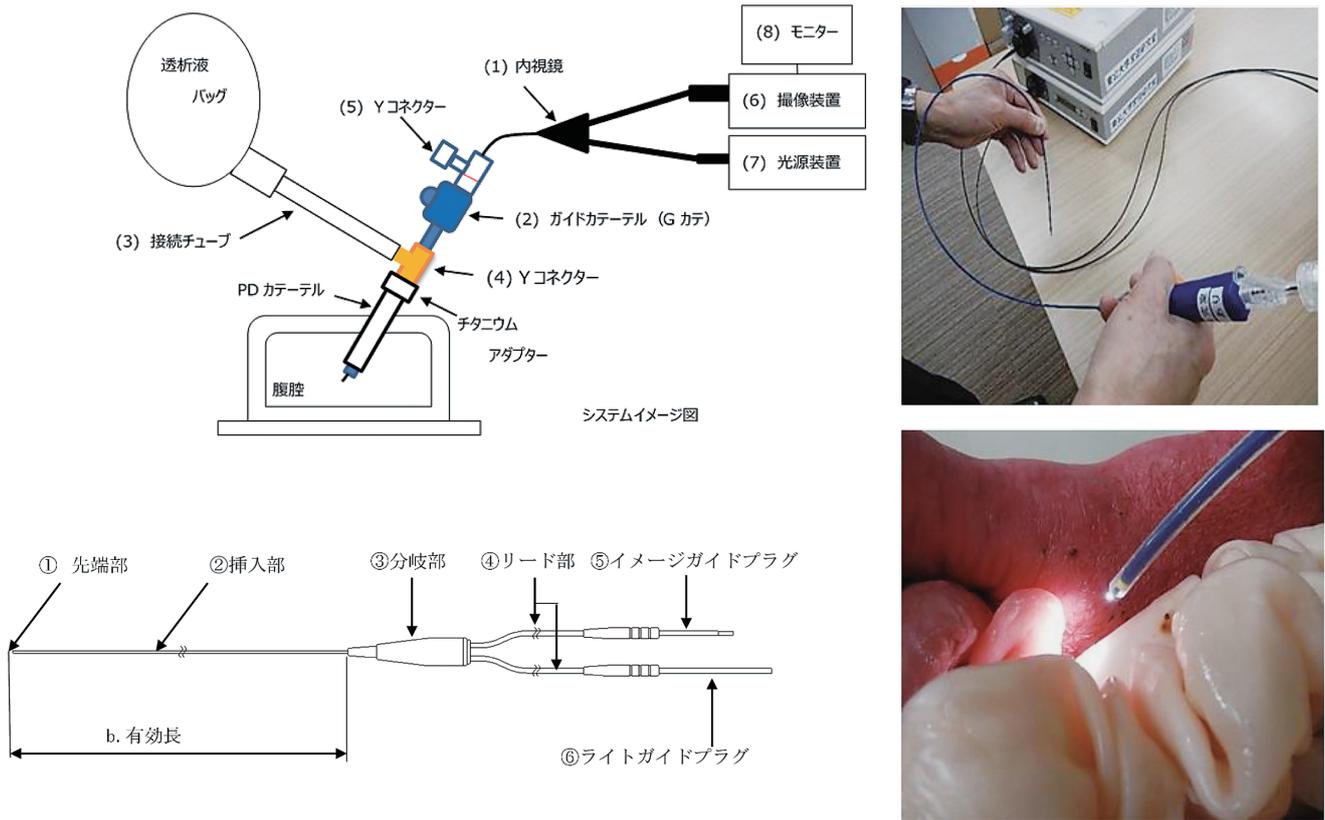


図2 portable disposable 極細内視鏡の構造と外観
(資料提供：東北大学 宮田敏男先生)

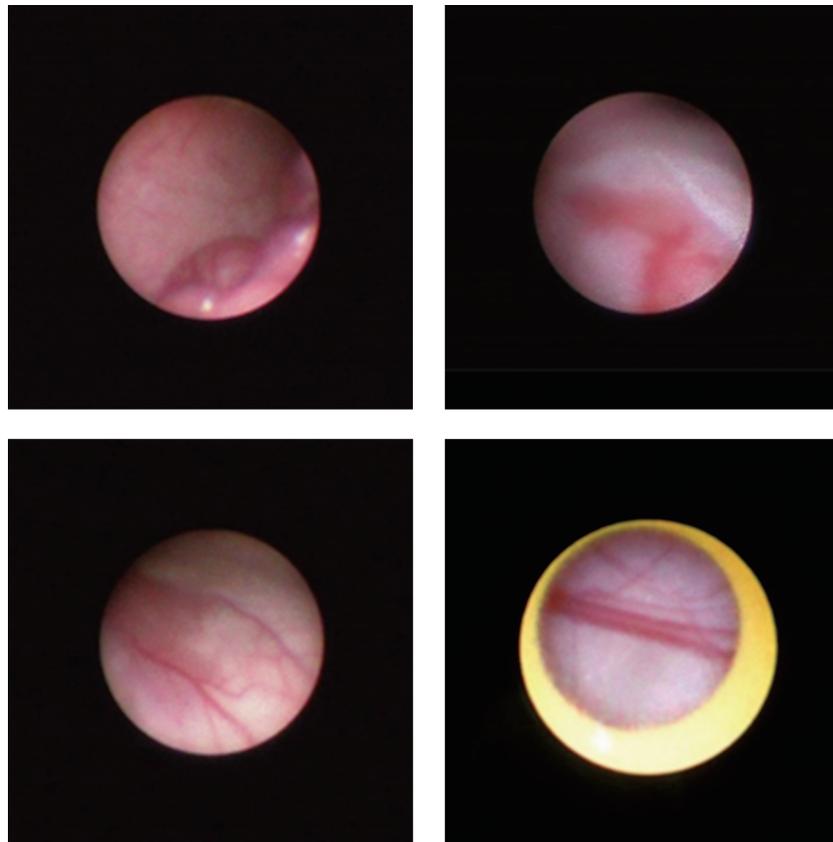


図3 試験機器による腹膜・腹腔の観察所見
(ブタ非臨床試験)
(資料提供：東北大学・慈恵医大・順天堂大学共同研究)

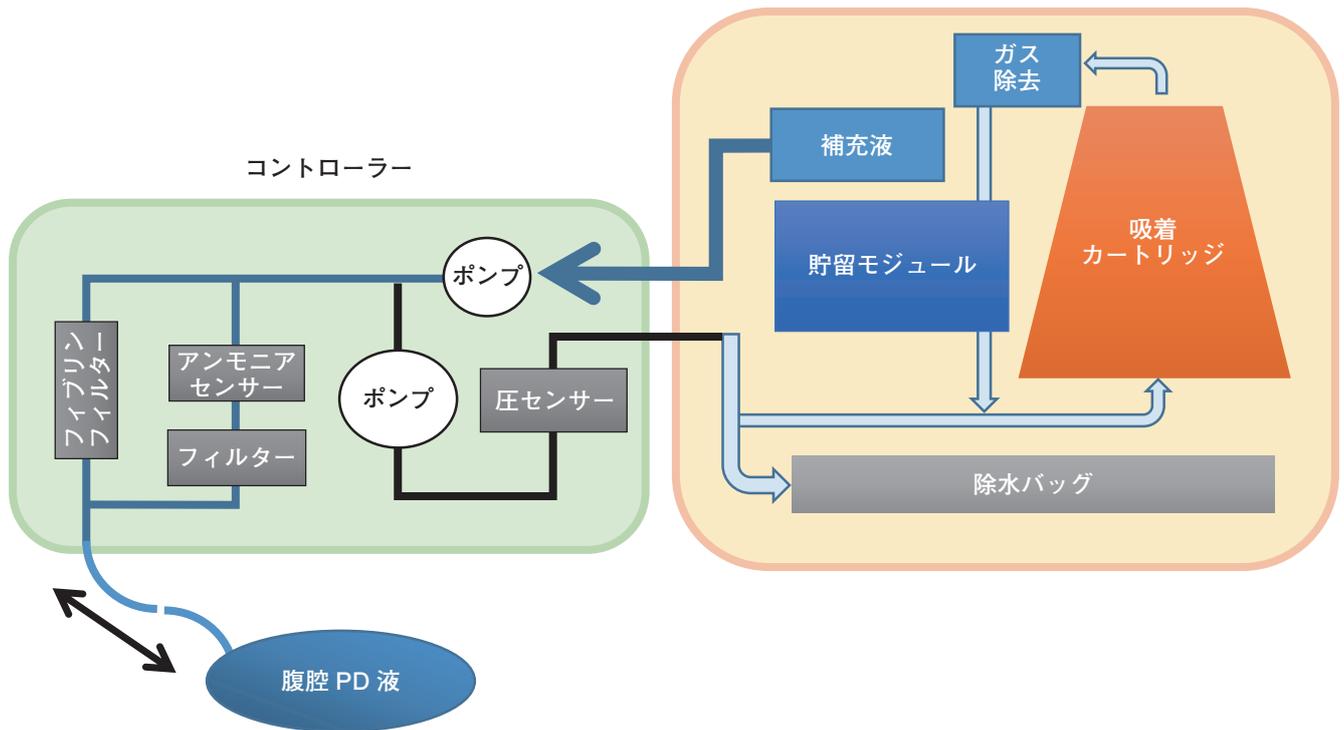


図4 持続装着型 PD システムの基本構造
(参考 URL ①を基に筆者作図)

にかかっているといえよう。

3 さいごに

合併症対策に長い時間をかけてきた我が国の PD 療法だが、ここに来て、臨床の現場では、平成 30 年度の診療報酬改定など PD 普及に追い風となる状況になっている。しかし、PD の利点を患者に還元し治療の普及をすすめるためには、診療、看護、介護など、患者を巡っての有機的なチーム医療構築が必要である。これからの大きな展開を期待したい。

COI：利益相反自己申告：申告すべきものなし。

文 献

- 1) Honda K, Hamada C, Nakayama M, et al.; Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis : Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis : a quantitative study of peritoneal membrane morphology. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3(3) : 720-728. doi : 10.2215/CJN.03630807. Epub 2008 Feb 13.
- 2) Wieslander AP1, Nordin MK, Kjellstrand PT, et al. : Toxicity of peritoneal dialysis fluids on cultured fibroblasts, L-929. Kidney Int 1991; 40(1) : 77-79.

- 3) Kjellstrand P, Martinson E, Wieslander A, et al. : Development of toxic degradation products during heat sterilization of glucose-containing fluids for peritoneal dialysis : influence of time and temperature. Perit Dial Int 1995; 15(1) : 26-32.
- 4) 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 1997; 51(1) : 182-186.
- 5) Nakamura S, Tachikawa T, Tobita K, et al. : Role of advanced glycation end products and growth factors in peritoneal dysfunction in CAPD patients. Am J Kidney Dis 2003; 41(3 Suppl 1) : S61-67.
- 6) Topley N, Williams JD : Effect of peritoneal dialysis on cytokine production by peritoneal cells. Blood Purif 1996; 14(2) : 188-197.
- 7) Kumano K, Schiller-Moran B, Hjelle JT, et al. : Effects of high glucose levels on cell proliferation and TGF-β expression in cultured rat mesothelial cells. J Am Soc Nephrol 1993; 4 : 410.
- 8) Yáñez-Mó M, Lara-Pezzi E, Selgas R, et al. : Peritoneal dialysis and epithelial-to-mesenchymal transition of mesothelial cells. N Engl J Med 2003; 348(5) : 403-413.
- 9) Kitamura M, Nishino T, Obata Y, et al. : New insights into therapeutic strategies for the treatment of peritoneal fibrosis : learning from histochemical analyses of animal models. Acta Histochem Cytochem 2014; 47(4) : 133-143.
- 10) Mori Y, Kakuta T, Miyakogawa T, et al. : Effect of Scaveng-

- ing Circulating Reactive Carbonyls by Oral Pyridoxamine in Uremic Rats on Peritoneal Dialysis. *Ther Apher Dial* 2016; 20(6) : 645-654.
- 11) Nakayama M, Watanabe K, Hayashi Y, et al. : Translational Research of Peritoneal Dialysis Solution with Dissolved Molecular Hydrogen. *Contrib Nephrol* 2018; 196 : 162-170. doi : 10.1159/000485717. Epub 2018 Jul 24.
 - 12) Honda K, Hamada C, Kawanishi K, et al. : Significance of new membrane formation in peritoneal biopsies of peritoneal dialysis patients : a case-control study. *Renal Replacement Therapy* 2017; 3 : 33.
 - 13) Yaginuma T, Yamamoto I, Yamamoto H, et al. : Increased lymphatic vessels in patients with encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int* 2012; 32(6) : 617-627.
 - 14) Habib SM, Abrahams AC, Korte MR3, et al. : CD4-Positive T Cells and M2 Macrophages Dominate the Peritoneal Infiltrate of Patients with Encapsulating Peritoneal Sclerosis. *PLoS One* 2015; 10(4) : e0120174. doi : 10.1371/journal.pone.0120174. eCollection 2015.
 - 15) Cho Y, Johnson DW, Badve SV, et al. : The impact of neutral-pH peritoneal dialysates with reduced glucose degradation products on clinical outcomes in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2013; 84(5) : 969-979.
 - 16) Cho Y, Johnson DW, Craig JC, et al. : Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3) : CD007554. doi : 10.1002/14651858.CD007554.pub2.
 - 17) Hamada C, Honda K, Kawanishi K, et al. : Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. *J Artif Organs* 2015; 18(3) : 243-250.
 - 18) Sasaki K, Mizuno H, Iwamoto N, et al. : Laparoscopy Reveals a Diversity of Peritoneal Change in Patients with Long-Term Vintage of Peritoneal Dialysis. *Blood Purif* 2016; 41(1-3) : 48-54.
 - 19) Hamada C, Nakamoto H, Suzuki Y : Morphologic characteristics of macroscopic peritoneal finding in patients with peritoneal dialysis. *J Artif Organs* 2018; 21(1) : 102-109.
 - 20) Tanno Y, Yokoyama K, Hosoya T : Laparoscopic approach for the evaluation of peritoneal injury. *Kidney Int* 2012; 82(2) : 244-245.
 - 21) Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. : Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions : the NEXT-PD study. *Perit Dial Int* 2014; 34(7) : 766-774.
 - 22) Nakayama M, Kawaguchi Y, Akiba T, et al. : A new peritoneal dialysis fluid for Japanese patients : a randomized non-inferiority clinical trial of safety and efficacy. *Clin Exp Nephrol* 2017; 21(5) : 895-907.
 - 23) Kuma A, Tamura M, Ishimatsu N, et al. : Monocarboxylate Transporter-1 Mediates the Protective Effects of Neutral-pH Bicarbonate/Lactate-Buffered Peritoneal Dialysis Fluid on Cell Viability and Apoptosis. *Ther Apher Dial* 2017; 21(1) : 62-70.
 - 24) Hoshino T, Kaneko S, Minato S, et al. : Longer-Period Effects of Bicarbonate/Lactate-Buffered Neutral Peritoneal Dialysis Fluid in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Ther Apher Dial* 2018; 22(6) : 641-648.
 - 25) Drepper VJ, Martin PY, Chopard CS, et al. : Remote Patient Management in Automated Peritoneal Dialysis : A Promising New Tool. *Perit Dial Int* 2018; 38(1) : 76-78.
 - 26) Milan Manani S, Crepaldi C, Giuliani A, et al. : Remote Monitoring of Automated Peritoneal Dialysis Improves Personalization of Dialytic Prescription and Patient's Independence. *Blood Purif* 2018; 46(2) : 111-117.
 - 27) Roberts M, Lee DBN : Wearable artificial kidneys. A peritoneal dialysis approach. *Dial Transplant* 2006; 36 : 780-782.
 - 28) Fissell WH, Roy S, Davenport A : Achieving more frequent and longer dialysis for the majority : wearable dialysis and implantable artificial kidney devices. *Kidney Int* 2013; 84(2) : 256-264.

参考 URL

- ‡ 1) www.awak.com