

# 小児腹膜透析患者における腹膜硬化症の検討

守屋俊介 越野裕江 飯高喜久雄 河西紀昭

Peritoneal sclerosis in children under treatment with peritoneal dialysis

Shunsuke MORIYA, Hiroe KOSHINO, Kikuo IITAKA, and Noriaki KASAI

Department of Pediatrics, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan

Peritoneal dialysis(PD) is an established method of dialysis for children at the end stage of renal failure. Among several problems associated with PD, peritoneal sclerosis is one of the most serious complications. We examined four children on PD who were diagnosed as having peritoneal sclerosis in 1997 and 1998. Three of these cases were switched to hemodialysis(HD) and one is now undergoing a switch from PD to HD. Although all of the four patients had a history of bacterial peritonitis, they had been maintained in a fairly good condition on PD. The mean duration of PD was 9 years(4~14 years). All cases were anuric and had been maintained on PD without any problems of peritoneal function.

From these observations, we should consider peritoneal sclerosis even in patients with a good clinical condition during the long-term period of PD. We recommend serial peritoneal biopsies, at least at the time of peritoneal catheter changes, to check for peritoneal sclerosis. The patients who are diagnosed as having sclerotic thickening of the peritoneal membrane should be switched from PD to HD to prevent the occurrence of life-threatening peritoneal sclerosis.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 378-383.

**Key words** : peritoneal sclerosis, sclerosing encapsulating peritonitis, peritoneal fibrosis, peritoneal dialysis, hemodialysis

## 緒 言

小児末期腎不全患者の透析方法には、血液透析(HD)と腹膜透析(PD)がある。小児ではHDの施行が困難な場合が多く、PD、特に連続携帯式腹膜透析(CAPD)を選択する傾向が強い。その理由は、1)ブラッドアクセスの確保が困難である<sup>1)</sup>、2)循環器系に負荷がかかる、あるいはすでに重大な障害がある、3)HDに費やされる時間的拘束が日常生活を著しく障害する、4)HD施設が著しく遠い、などである。これらは特に年少児において問題となり、しばしば長期にわたるHDの継続が困難となる。われわれの施設においてはPDとHDの基本的な透析方法、およびそれぞれの長所と合併症などの短所を説明し、患者と家族と主治医が相談して透析方法を決定している<sup>2)</sup>。そして、年少児もPDにより安定した透析が行われるようになってき

ている。しかし、小児期にPDが導入され、数年後に腹膜硬化症や硬化性被囊性腹膜炎(sclerosing encapsulating peritonitis : SEP)が合併することは大きな問題となっている<sup>3)</sup>。

われわれの施設では1997年から1998年の1年間に4名の小児PD患者に組織学的に腹膜硬化症を示唆する所見が認められた。われわれはこれら小児腹膜透析患者における腹膜硬化症の診断と臨床経過について検討した。

## 対象と方法

対象は、小児期にPDが導入され、現在は本院で経過観察されている13名のうち組織学的に腹膜硬化症と診断された男子3名、女子1名の4名の患者である。4名の年齢は10~18歳、平均15歳であった。また、組織学的に腹膜

線維症と診断された小児 PD 患者男子 1 名、女子 1 名の 2 名も加え比較検討した。この 2 名の年齢はともに 16 歳であった。今回、検討していない 7 名中 5 名は腹膜カテーテルの入れ替え時に腹膜生検を施行しているが、炎症性の腹膜組織であり、中皮細胞の異常は認められなかった。2 名は腹膜カテーテルの入れ換えを行っておらず、腹膜生検は施行されていなかった。

症例 1 は 16 歳男子で、4 歳時に膀胱尿管逆流 (VUR) により腎不全に陥り、6 歳時から CAPD が導入された。さらに 7 歳時より夜間自動腹膜透析 (APD) を開始した。10 歳時に腹膜炎を起こし、腹膜カテーテルの入れ換え術を施行した。16 歳時に緑膿菌による腹膜炎に罹患し、腹膜炎発症後第 7 病日に 2 度目のカテーテルの入れ換えを行い、同時にカテーテル挿入近傍の壁側腹膜組織を採取した。腹膜炎罹患時は敗血症および DIC を併発し、18 日間抗生物質が投与されたが、入院前は安定した CAPD を施行していた。

症例 2 は 16 歳男子で、生後 3 カ月に細菌性髄膜炎後腎不全に陥った。2 歳時から CAPD を開始し、12 歳時に APD を開始した。この児はこれまでに 7 回の腹膜炎の既往があり、16 歳時にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (methicillin resistant *Staphylococcus aureus* : MRSA) による 8 回目の腹膜炎に罹患した。第 53 病日に腹膜カテーテルを抜去し、その際にカテーテル挿入近傍の壁側腹膜組織を採取した。

症例 3 は 18 歳男子である。1 歳時にネフローゼ症候群を発症し、アルポート症候群と診断された。6 歳時に末期腎不全に至り、HD が導入された。8 年後の 14 歳時に HD から CAPD に移行し、16 歳時に APD を開始した。18 歳時にメチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) による腹膜炎を併発した。第 2 病日に腹膜カテーテルを抜去し、その

際にカテーテル挿入近傍の壁側腹膜組織を採取した。

症例 4 は 10 歳女子である。先天性ネフローゼ症候群のため、1 歳時に両側の腎が摘出され、CAPD を開始した。2 歳時と 4 歳時に腹膜炎を認めた。10 歳時に緑膿菌による腹膜炎に罹患し、第 7 病日に腹膜カテーテルの入れ換え術を施行し、カテーテル挿入近傍の壁側腹膜組織を採取した。

症例 5 は 16 歳男子である。児は 4 歳時にアルポート症候群と診断され、13 歳時に APD を開始した。APD 開始後 3 年間に 3 回の細菌性腹膜炎の既往がみられた。さらに PD 導入 2 年後より除水効率の低下傾向がみられ、血圧のコントロールが困難であった。16 歳時、4 回目の緑膿菌による細菌性腹膜炎に罹患した際、第 16 病日に腹膜カテーテルの入れ換え術を行い、カテーテル挿入近傍の壁側腹膜組織を採取した。

症例 6 は 16 歳女子である。児は 13 歳時にネフローゼ症候群を発症し、腎生検より巣状糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) と診断された。13 歳時に末期腎不全に陥り、13 歳時より APD を開始したが、過去に細菌性腹膜炎に 4 回罹患しており、さらに 16 歳時、緑膿菌腹膜炎に罹患し、第 16 病日、腹膜カテーテル入れ換え術施行時にカテーテル挿入近傍の壁側腹膜組織を採取した。

これら 6 名の画像検査所見、残腎機能、腹膜機能、臨床所見、腹膜組織所見、および臨床経過を検討した。

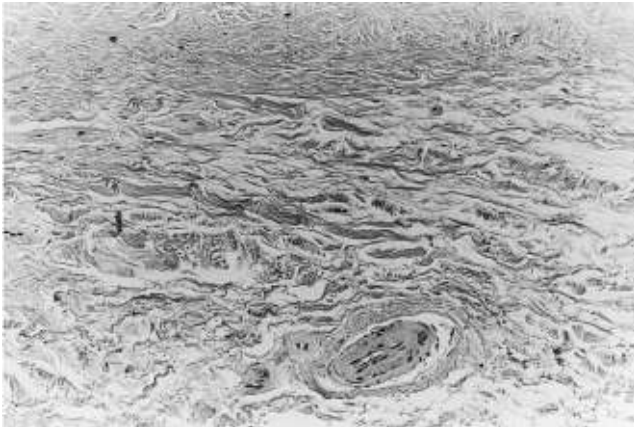
## 結 果

6 名の PD 導入時年齢は 1~14 歳で、平均 5 歳 11 カ月であった。症例 1, 2, 3 および 4 の 4 名の PD 施行期間は 4~14 年で、平均 9 年 6 カ月間であった。症例 1, 2 およ

Table. Characteristics of 6 patients undergoing PD

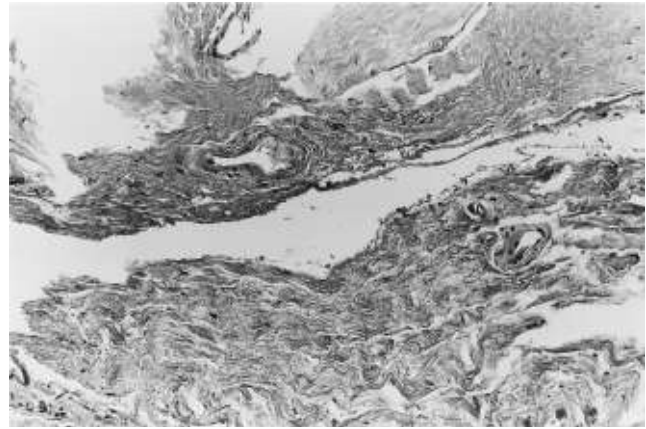
Patient number	Age (years)	Sex	Duration of PD (years)	Episodes of peritonitis	Bacteria cultured in last peritonitis	Causes of end stage renal failure	Change of peritoneal membrane
1	16	Male	10	2	PA	VUR	PS
2	16	Male	14	8	MRSA	Meningitis	PS
3	18	Male	4	1	MRSA	Alport synd.	PS
4	10	Female	10	3	PA	CNS	PS
5	16	Male	4	4	PA	Alport synd.	PF
6	16	Female	4	5	PA	FSGS	PF

VUR : vesicoureteric reflux, CNS : congenital nephrotic syndrome, FSGS : focal segmental glomerulosclerosis, PS : peritoneal sclerosis, PF : peritoneal fibrosis, PA : *Pseudomonas aeruginosa*, MRSA : methicillin resistant *Staphylococcus aureus*



**Fig. 1. Light microscopic findings of Case 2**

No mesothelial cells are noted. Abundant collagenous fibers are noted in thickened peritoneum, and arteriole in peritoneum is narrowed and almost occluded. (HE,  $\times 100$ )



**Fig. 2. Light microscopic findings of Case 6**

No mesothelial cells are noted. Abundant collagenous fibers are noted in thickened peritoneum, but arteriole in peritoneum are patent. (HE,  $\times 100$ )

び4は10年以上PDを施行しており、症例3、5および6のPD施行期間は各々4年間であった(Table)。

超音波検査では症例1で軽度の腹水を認めたが、塊状の腸管などは認めなかった。その他の症例は異常が認められなかった。腹部X線写真上ニボー像や石灰化、腹部CT検査における腹膜の肥厚、腸管の癒着および石灰化などはいずれの症例においても認められなかった。残腎機能は症例6において11.3 l/week/1.73 m<sup>2</sup>のクレアチンクリアランスを認める以外は無尿であった。腹膜機能検査ではいずれの症例もTwardowskiの分類<sup>4)</sup>でhigh averageであり、除水効率と透析効率は症例4と5のみ軽度の低下が認められていた。透析液濃度はいずれの症例においてもグルコース濃度として2.5%以下であった。

組織学的所見をみると光学顕微鏡では症例1、2、3および4においては腹膜表面に中皮細胞は存在せず、表面の一部はフィブリン塊で覆われていた。中皮下の組織層の細胞は少なく、変性した膠原線維の増殖により腹膜の高度の硬化性肥厚が認められた(Fig. 1)。症例6ではフィブリン析出および好中球の浸潤がみられ、中皮下結合層では中等度の線維性肥厚と散在性の炎症細胞の浸潤がみられた(Fig. 2)。症例5は腹膜面に中皮細胞が存在し、中皮下組織層では軽度の線維性肥厚がみられた。症例1、2、3および4においては細小動脈壁の肥厚と内腔の狭窄が認められ、症例2においては細小動脈内腔の閉塞が認められていた(Fig. 1)。症例5と6では細小動脈壁の肥厚は軽度で、内腔狭窄はみられなかった(Fig. 2)。

走査顕微鏡検査でも症例1、2、3、4および6においては中皮細胞は腹膜面から剝離消失し、腹膜表面より膠原線



**Fig. 3. Electron microscopic findings of Case 2**

No mesothelial cells but abundant collagenous fibers on peritoneal surface are noted.

維束および変性した膠原線維が露出していた(Fig. 3)。症例5においては明らかな細胞萎縮と微絨毛の減少がみられたが、中皮細胞は腹膜面を覆っていた(Fig. 4)。症例5と6は組織学的に腹膜線維症と診断された。どの患児もイレウス症状、るいそう、下痢など臨床的にSEPを示唆する所見はみられなかった。症例1、2および3はHD移行後



**Fig. 4. Electron microscopic findings of Case 5**

Mesothelial cells covered on peritoneal surface but mesothelial cells are contracted and microvilli are reduced.

3年経つが、臨床的に SEP 症状は認められていない。症例 4 は HD 移行後 2 年経つが、SEP 症状は認められていない。いずれの症例も他院にて HD を行っているが、定期的に外来経過観察を行っている。症例 5 は腹膜線維症と診断後 2 年経つが、現在も PD を行っている。臨床的に SEP 症状は認めておらず、腹膜機能の低下を示す検査所見は得られていない。症例 6 は腹膜線維症と診断後 1 年で母親をドナーとした生体腎移植を行っているが、SEP を示す所見は得られていない。いずれの症例も経時的な腹部 X 線検査および腹部 CT 検査などの画像検査では明らかな腹膜の石灰化や腸管の癒着などを示す異常は認められていない。

## 考 察

CAPD 施行患者の腹膜硬化症は 1980 年に Gandhi らにより初めて報告された<sup>3)</sup>。発生頻度は比較的稀である<sup>5)</sup>とされてきたが、CAPD の長期間継続例の増加に伴い増加してきている。腹膜硬化症患者においては、初期症状としては腹痛、便秘、微熱、血性排液や腹水などがみられる。さらに腹膜硬化症のうち、小腸が一塊となったものを SEP として区別している。また、SEP の臨床症状には持

続的あるいは反復性のイレウス症状があげられている<sup>6)</sup>。SEP においては CRP の陽性、末梢白血球数の増加など炎症反応の陽性がみられる。野本らの示した SEP の診断基準によると、全般的に肥厚した腹膜の広範な癒着により、持続的、間欠的あるいは反復性にイレウス症状を呈し、組織学的に腹膜の肥厚および硬化性腹膜炎(peritoneal thickening and/or sclerosing peritonitis)の所見を伴うものとされている<sup>7)</sup>。

一方、CAPD 施行患者の腹膜変化は組織学的に腹膜線維症、腹膜硬化症(硬化性被嚢性腹膜炎)および混合型に分類される<sup>8,9)</sup>。腹膜線維症は線維芽細胞の増殖を伴う膠原線維の増殖であり、繰り返す腹膜炎の既往例に多くみられ、腹膜肥厚の程度と腹膜炎の重症度には関連性があるといわれている。一般的に腹膜線維症の患者においては腹膜機能は保たれているかまたは軽度の低下がみられる。腹膜硬化症や SEP の患者においては腹膜機能は低下し、除水効率も低下する。さらに、これらの腹膜の線維化と硬化は経時的に変化する一連の病変とされている<sup>9)</sup>。しかし、いまだにこの発症機序は明らかにされていない。

さらに生体側の発症因子としては繰り返す細菌性腹膜炎の関与が報告されている<sup>10)</sup>。繰り返す腹膜炎は腹腔内のマクロファージを刺激し、interleukin-1(IL-1)を産生し、この IL-1 が線維芽細胞の活性化を促し、腹膜の線維化を引き起こすといわれている<sup>11)</sup>。一方、繰り返す細菌性腹膜炎と SEP の発症の関連性は薄く、むしろ透析期間に相関しているという報告もある<sup>12)</sup>。熊野らは透析液による発症因子としては、透析液中の高濃度グルコースの関与を示唆している<sup>13)</sup>。すなわち、高濃度グルコースにより腹膜中皮細胞における TGF- $\beta$  の m-RNA 発現が増幅し、腹膜の線維化を促進していると報告している。さらに、グルコースによる直接的な腹膜組織障害<sup>14)</sup>や透析液中のラクテートによる腹膜組織障害<sup>15)</sup>などが報告されている。山本らは、排液中に細胞面積が増大した中皮細胞数が増加している場合は腹膜中皮細胞の再生能力が低下していることを示唆し、巨細胞を認める症例では中皮細胞の再生能力は著しく低下しており、長期間このような状態が持続すると腹膜線維症や腹膜硬化症、そして SEP に至る可能性があるとして報告している<sup>16)</sup>。

われわれの症例では、症例 1 は 10 年間の PD 施行期間中に腹膜炎の既往は 2 度のみで、明らかな繰り返す細菌性腹膜炎は認めていなかった。症例 3 は 4 年間の PD 施行期間での細菌性腹膜炎の既往はなく、今回が初めてであった。症例 4 は 9 年間の PD 施行期間に細菌性腹膜炎の既往

は2度あるが、繰り返す細菌性腹膜炎は認めていなかった。この3症例のうち症例4のみは軽度の除水効率の低下を認めたが、いずれの症例もその他の臨床症状、血液検査、画像検査において明らかな異常は認められず、比較的順調にPDを施行した。

一方、症例2はPD施行期間は14年間と長期間PDを施行し、8回と最も頻回に腹膜炎を繰り返していた。腹膜生検を施行する前は順調にPDが施行されていたが、後に除水効率の低下による高血圧と心拡大のためPDを中止し、HDに変更された。

組織学的には症例2は動脈の内腔が高度に狭窄あるいは閉塞しており、症例1, 3および4と比較して進行した腹膜硬化症であると思われた。順調にPDを施行している時期に腹膜硬化症を臨床的に診断することは困難であるが、今後、長期間PDを施行している小児においては腹膜硬化症やSEPの合併を考えなければならないと思われた。しかし、4年間と比較的短期間のPD施行例においても症例3, 5および6では腹膜の線維化や硬化像を認めており、比較的短期間ですでに腹膜硬化症に至る変化を示していた。

臨床的には腹膜の変化を捉えることは困難であるが、血液検査、画像検査および腹膜機能検査などを定期的に行うなど注意深い経過観察<sup>17)</sup>と、さらに可能な限り腹膜生検を行うべきであると思われた。また、症例3は8年間のHD後にPDへ変更になったが、PD施行期間のみならず、残腎機能の消失期間、あるいはHDを含めた透析期間も腹膜硬化症やSEPの発症に関連している可能性も検討する必要があると思われた。

繰り返す細菌性腹膜炎は症例2以外に症例5と6でみられたが、腹膜線維症は認められたものの、明らかな腹膜硬化症は認められなかった。しかし、症例6は腹膜線維症と腹膜硬化症の混合型に近い組織所見を示しており、今後、腹膜線維症から腹膜硬化症やSEPへ変化していく可能性は十分考えられ、繰り返す細菌性腹膜炎は腹膜硬化症やSEPの危険因子であると思われた。特に今回われわれの症例は2例がMRSA、4例が緑膿菌であり、これら難治性の感染症は腹膜炎の回復が遅れる場合があり、腹膜硬化症やSEPをきたす危険因子の一つであると思われた。われわれが経験した腹膜硬化症の4症例は腹部症状はみられず、明らかなSEPと診断されなかった。われわれの症例はいずれも腹膜硬化症を示唆する臨床症状も検査所見も得られなかった。したがって、現在PDを施行している児においても腹膜線維症あるいは腹膜硬化症の初期病変が存在

している可能性も否定できない。したがって、臨床症状や検査所見で異常が認められていない症例では腹膜の初期変化を捉えることは困難であり、PDを施行している小児では腹膜生検は必須であり、カテーテルの入れ換え時やその他の機会を利用し、可能な限り定期的に腹膜組織の採取を考えていくべきであると思われた。また、SEPは生命予後が不良のことが多く、SEPの症状が出現する前に腹膜硬化症を診断し、PDを速やかに中止し、血液透析への変更を検討すべきであると思われた。さらに腹膜硬化症はPD中止後にも徐々に進行し、PD中止後にSEPを発症することも報告されている<sup>18)</sup>。われわれの症例ではPD中止後は腹膜生検を行っていないが、中止後も定期的な画像検査や腹膜生検を行っていく必要があると思われた。

小児における透析の選択は、1)ブラッドアクセスの確保が困難である<sup>1)</sup>、2)循環器系に負荷がかかる、あるいはすでに重大な障害がある、3)HDに費やされる時間的拘束が日常生活を著しく障害する、4)HD施設が著しく遠い、などよりHDの施行はしばしば容易ではない。さらに就学児は義務教育以降の教育を希望し、時間的拘束にとらわれない腹膜透析を選択する場合がほとんどである。しかし、学校側の透析に対する理解は改善してきてはいるが、いまだに透析を行っている児の就学を拒絶する学校があることも事実である。特に週2回から3回のHDを行っている児は時間的拘束から普通教育を受けることが困難であり、止むを得ず昼間にHDを行い夜間学校に通学している児もいる。義務教育以降もPDの継続を希望している児が多いなかで、小児の透析に対する教育を中心とした社会的な理解と援助が必要であると思われた。

稿を終えるにあたり、ご校閲いただきました北里大学医学部小児科学教室松浦信夫教授に深謝いたします。また、電子顕微鏡標本作製、診断してくださった岩籐クリニック腎臓病医療センターの平野宏先生に深謝いたします。

## 文 献

1. 伊藤克巳. 小児慢性腎不全における continuous ambulatory peritoneal dialysis の試み. 日腎会誌 1979; 21: 660.
2. 飯高喜久雄. 臨床透析クルズス/小児透析の全て. 酒井糾編. 臨床透析 5月号別冊. 東京: 日本メディカルセンター, 1994: 25-30.
3. Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablowski VR, Iwatsuki S, Gies WP, Hano JE. Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. Arch Intern Med 1980; 140: 1201-3.
4. Twardowsky ZJ, Nolph KD, Khanna R. Peritoneal equili-

- bration test. *Perit Dial Bull* 1987 ; 7 : 138-47.
5. Slingeneyer A, Mion C, Mourad G, Canaud B, Beraud JJ. Progressive sclerosing peritonitis : a late and severe complication of maintenance peritoneal dialysis. *Trans Am So Artif Internal Organs* 1983 ; 29 : 633-40.
  6. 寺脇博之, 川口良人. CAPDと腹膜硬化症. *Mebio* 1995 ; 12 : 76-81.
  7. 野本保夫, 川口良人, 酒井信治, 平野 宏, 久保 仁, 大平整爾, 本間寿美子, 山縣邦宏, 三浦靖彦, 木村靖夫, 栗山 哲, 原 茂子, 濱田千江子, 佐中 孜, 中尾俊之, 本田雅敬, 横田真二, 須賀孝夫, 森 典子, 下村 旭, 金昌雄, 今田聰雄, 田中良治, 川西秀樹, 枝国節雄, 福井博義, 中本雅彦, 黒川 清. 硬化性被嚢性腹膜炎 (sclerosing encapsulating peritonitis : SEP) 診断・治療指針 (案)—1997年における改訂一. *透析会誌* 1998 ; 31 : 303-11.
  8. Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndrome (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1992 ; 12 : 14-27.
  9. 平野 宏. 硬化性腹膜炎の原因, 診断, 対策. *Modern Physician* 1996 ; 16 : 305-7.
  10. 今田聰雄, 平野 宏, 佐中 孜, 久保 仁, 中本雅彦. 腹膜機能. *CTPD* 1996 ; 14 : 3-25.
  11. Shaldon S. Peritoneal macrophage—the first line of defense. In : La Greca G, Chiaramonte S, Fabris A, Feriani M, Ronco C (eds) *Peritoneal Dialysis*. Milan : Wiching Editore, 1980 : 201-4.
  12. Campbell S, Clarke P, Hawley C, Wigan M, Kerlin P, Bulter J, Wall D. Sclerosing peritonitis : Identification of diagnostic, clinical, and radiological features. *Am J Kidney Dis* 1994 ; 24 : 819-25.
  13. 熊野和雄, 酒井 糾. 腹膜透析濃度がラット培養中皮細胞に与える影響—増殖能および TGF- $\beta$  gene expression—. 第36回日本腎臓病学会抄録集. 横浜, 1993 : 284.
  14. Fridlander MA, Ching-Wu Y, Monnier V. Advanced glycosylation end products in serum and dialysate from patients with ESRD. *JASN* 1993 ; 4 : 405.
  15. Mahiout A, Brunkhorst R. Pyruvate anions neutralize peritoneal dialysate cytotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1995 ; 10 : 391-4.
  16. 山本忠司, 金 昌雄. CAPD 排液中皮細胞の形態とその臨床的意義について. *透析会誌* 1997 ; 30 : 1225-31.
  17. 平野 宏. 硬化性腹膜炎. *透析ケア* 1997 ; 3 : 58-61.
  18. 堀井 昭, 村上円人, 緒方優美, 渡辺摩也, 中井久雄, 高品尚哉, 工藤清士, 坂本吉成, 斎藤直美, 森谷洋子. 腹膜透析から血液透析に移行後に発症した硬化性腹膜炎の1例. *透析会誌* 1997 ; 30 : 75-9.