

# High-transport state の長期持続状態は被嚢性 腹膜硬化症の発症危険因子である —CAPD 離脱前後での腹膜機能変化からの解析—

中山昌明 池田雅人 加藤尚彦 早川 洋  
沼田美和子 大塚泰史 山本 亮 山本裕康  
横山啓太郎 久保 仁 川口良人 細谷龍男

Long-standing high-transport membrane as a risk factor for EPS development after PD withdrawal :  
An analysis based on changes in peritoneal function during and after CAPD withdrawal

Masaaki NAKAYAMA, Masato IKEDA, Naohiko KATOH, Hiroshi HAYAKAWA, Miwako NUMATA,  
Yasushi OTSUKA, Ryo YAMAMOTO, Hiroyasu YAMAMOTO, Keitaro YOKOYAMA, Hitoshi KUBO,  
Yoshindo KAWAGUCHI, and Tatsuo HOSOYA

Department of Internal Medicine, Division of Kidney and Hypertension,  
The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

The pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) that develops after withdrawal from long-standing dependence on CAPD remains unclear. The aim of this study was to clarify the risk factors for EPS as expressed in the peritoneal function. Fourteen patients who had shifted to standard hemodialysis after long-term CAPD (average, 105 months) were studied : 3 developed EPS after PD withdrawal while 11 did not. Analysis of the data obtained from the peritoneal equilibration test (PET) revealed that : (1) the dialysate/plasma creatinine ratio (D/Pcr) was significantly higher in the EPS group than in the non-EPS group during the course of PD as well as after PD withdrawal ; and (2) eight patients, including the 3 with EPS, were classified as being in a high-transport membrane state (HTS) at PD withdrawal. The duration of HTS during PD was longer in those patients with EPS. During the periods after PD withdrawal, none of these EPS patients recovered from HTS, whereas 4 of the 5 non-EPS patients did. These data suggest that long-standing HTS during the course of PD as well as post-withdrawal, may be risk factors for EPS development. For this reason, it is indicated that PET has clinical relevance in examining sequential changes in peritoneal function and in detecting those patients at risk of EPS.

Jpn J Nephrol 2002 ; 44 : 396-402.

**Key words** : CAPD, encapsulating peritoneal sclerosis (EPS), peritoneal function, high-transport membrane, peritoneal equilibration test (PET)

## 緒 言

現在、CAPD療法の重篤な合併症である被嚢性腹膜硬化症(encapsulating peritoneal sclerosis : EPS)<sup>1)</sup>の対策は危

急の問題である。保存的な対症療法に加え、最近、プレドニンによる免疫抑制療法<sup>2-4)</sup>や外科手術<sup>5-9)</sup>など治療面の大きな展開はあるものの、EPSの予後はいまだ満足できる状況にはない。したがって、今後はEPSの予防や早期発

見のために発症危険因子を明らかにする必要がある。

本邦での最近の EPS 発症形式の臨床的特徴は、1) 長期にわたる PD 施行例である点、2) PD 離脱後に発症する例が多くを占めている点にある<sup>10,11)</sup>。特に、60 カ月以上の CAPD 施行例では発症率は 8.0% に達すると川西らは報告しているが、同様の報告は、最近、Australia からもされており<sup>12)</sup>、したがって、長期 PD 施行は重要な発症危険因子の一つであることは間違いない。しかしながら、長期施行経験例が必ず EPS を発症するわけではなく、CAPD 離脱後の腹腔環境の変化を含め、さらに別の要因—危険因子が存在することは明らかである。

EPS 発症危険因子の一つに、腹膜溶質移送能の亢進状態(腹膜機能亢進状態)—high-transport state (HTS) が提唱されている<sup>13)</sup>。しかしながら、われわれが検索した限りでは、これに対する臨床的証拠は限られており<sup>14)</sup>、さらには、PD 離脱後の機能変化と EPS の発症との関連は全く不明である<sup>15,16)</sup>。したがって、ある種の腹膜機能パターンが実際に EPS 発症の危険因子であるかどうか、現時点では結論づけることはできない。

われわれは、1997 年以降 EPS の予防治療対策を確立するために、CAPD 離脱後も一定の期間カテーテルを留置し、PD 中止後の腹膜機能の変化について検討している。2000 年末の時点で、60 カ月以上の長期 CAPD 歴を有する患者群のなかで、以下の 2 点を満たす患者、すなわち、1) CAPD 離脱前 5 年間の腹膜機能の推移と CAPD 離脱後の腹膜機能の変化が確認されており、かつ、2) CAPD 離脱

後から 24 カ月間以上の期間、継続的に臨床経過観察がされている患者は合計 14 例であった。これらのなかで、離脱後の観察期間中、3 例の EPS を認めている。そこで、本論文では、この発症した 3 例と 11 例の非発症例との腹膜機能の違いを検討し、EPS 発症例に特徴的な腹膜機能パターンが存在するのか、また、腹膜機能亢進状態が実際に危険因子であるのかを検証した。

## 対象と検討方法

### 1. 対象

対象患者は、東京慈恵会医科大学附属病院の腎臓・高血圧内科外来にて CAPD を行い、その後、計画的な CAPD 離脱後に維持血液透析(HD)に移行した例である。研究対象の選択条件として、60 カ月以上の長期 CAPD 歴を有し、かつ、離脱前の 60 カ月間の経年的な腹膜機能と、離脱後 5 カ月までの腹膜機能が検討されている例とした。計 14 例が対象となり、このなかには、離脱後 24 カ月目までの観察期間に EPS を発症した 3 例(A1, A2, A3)が含まれていた。これらの患者背景は(Table 1)、男性 8 例、女性 6 例、年齢 54.0±8.8 歳、CAPD 継続期間 105±28 カ月、基礎疾患は 11 例が慢性糸球体腎炎(CGN)、2 例が多発性嚢胞腎(PKD)、1 例が妊娠中毒症(toxicosis)。離脱時の付随事項として、6 例で社会的理由(転職、転居、本人の継続意思低下などの理由による HD へ変更)が存在し、7 例で 1 日除水量が 500ml 以下の除水不全状態を認めた。離脱時

Table 1. Patients profiles

no.	Gender	Duration of PD (months)	Age at withdrawal (y. o.)	Undelying disease	Number of peritonitis	Accompanying condition at withdrawal	PET at withdrawal	Development of EPS state
A 1	M	151	56	CGN	0	social matter	high-transport	yes
A 2	F	132	44	CGN	1	UF loss	high-transport	yes
A 3	M	96	64	CGN	0	UF loss	high-transport	yes
B 1	M	150	54	CGN	0	UF loss	high-transport	no
B 2	M	122	75	CGN	1	social matter	high-transport	no
B 3	F	117	46	CGN	3	UF loss	high average	no
B 4	F	112	50	PKD	5	radial bone fracture	high average	no
B 5	F	111	46	CGN	1	UF loss	high average	no
B 6	M	99	50	CGN	6	social matter	high average	no
B 7	M	96	54	CGN	2	UF loss	high-transport	no
B 8	F	77	57	PKD	2	social matter	high average	no
B 9	M	73	64	CGN	1	social matter	high average	no
B 10	F	68	44	toxicosis	1	social matter	high-transport	no
B 11	M	64	52	CGN	1	UF loss	high-transport	no

CGN : chronic glomerulonephritis, PKD : polycystic kidney diseases, UF loss : ultrafiltration loss

に腹膜炎を疑わせる臨床所見を呈していた例はなかった。CAPD 施行中は全例、標準的 CAPD 用透析液 Dianeal PD-2 または PD-4 (Baxter, Japan) を使用していた。腹膜炎の既往回数は  $1.7 \pm 1.8$  回であった。離脱する 3 カ月以内に CAPD 関連腹膜炎を発症した例はなく、また、PD 離脱後の観察期間中、感染性腹膜炎を発症した例もなかった。

EPS を発症した 3 例の臨床経過は以下の通りである。症例 A1 は、カテーテル抜去後 3 カ月目 (PD 離脱 9 カ月目) にイレウス症状と腸管浮腫、血性腹水の貯留を呈し、その後の経過で腹膜の被嚢化が進行、EPS と診断された (Fig. 1a)。症例 A2 は、カテーテル留置期間中の CAPD 離脱後 3 カ月目にイレウス症状と画像上腸管浮腫所見を呈し、その後の経過で腹膜の被嚢化が進行、EPS と診断された (Fig. 1b)。症例 A3 は、カテーテル抜去後 8 カ月目 (PD 離脱 14 カ月目) にイレウス症状が出現、腹水貯留と腸管の高度な被嚢化所見が認められ EPS と診断された (Fig. 1c)。なお、本研究における EPS の診断は、すでに示されている EPS 診断基準<sup>13)</sup> に準拠した。

## 2. 検討内容

1) PD 施行中と PD 離脱後の腹膜平衡試験 (PET) データから、クレアチニン排泄・血清濃度比 (D/Pcr) と腹膜機能の推移を解析し、EPS 発症群と非発症群との違いを検討した。

2) PD 離脱時での腹膜機能が HTS を呈していた例を対象に、EPS 発症群と非発症群との患者背景因子の違いと D/Pcr の推移の違いを検討した。

## 3. 方法

CAPD 施行期間中の D/Pcr と腹膜機能判定は標準的 PET より求めた。PD 離脱後は、洗浄操作施行条件下にて行った modified PET から求めた。洗浄操作の内容は、テンコフカテーテルを用いて透析液 (Dianeal PD2 1.36% グルコース: G, 2l) を注液した後、直ちに完全排液させるというもので、この操作を 1 日 1 回、連日施行した。modified PET の方法は、検査当日の朝、2.25% G 2l PD 液 (Dianeal PD2) を注液、停滞時間をおかずに排液させ、その後、新たな 2.25% G, 2l PD 液を改めて注液し PET を施行した。検査日は HD 施行翌日とした。

腹膜機能の判定基準は PET での D/Pcr により決定した: high-transport;  $0.82 \sim 1.03$ , high average;  $0.65 \sim 0.81$ , low average;  $0.50 \sim 0.64$ , low;  $0.84 \sim 0.49$ 。統計手法は、Mann-Whitney U test, Kaplan-Meier 法を用い  $p < 0.05$  を有意とした。データは平均値 ± 標準偏差 (SD) にて表示した。

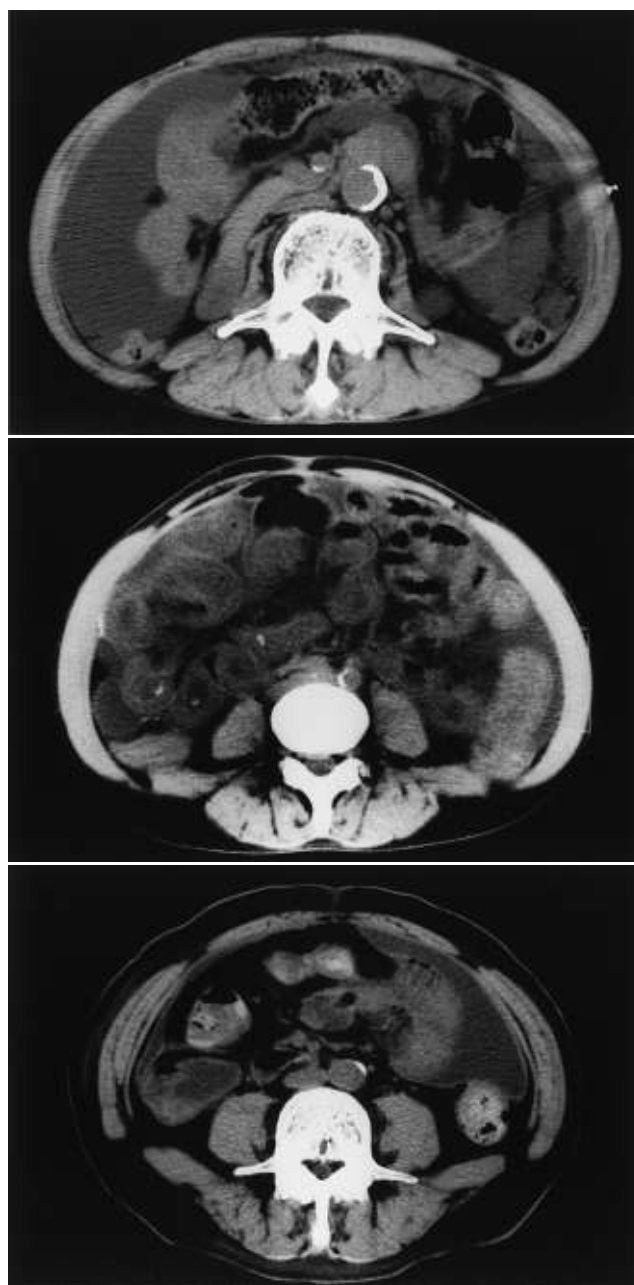


Fig. 1. Findings of abdominal CT in patients who developed EPS after PD withdrawal

- a: Case A1: Nine months after PD withdrawal. The patient presented with symptoms of ileus with massive inflammatory ascites 3 months after successful completion of peritoneal lavage. He developed bowel encapsulation thereafter.
- b: Case A2: Three months after PD withdrawal. The patient presented with symptoms of ileus with mild inflammatory reactions 3 months after PD cessation during peritoneal lavage; since then her condition advanced to bowel encapsulation.
- c: Case A3: Fourteen months after PD withdrawal. The patient presented with symptoms of ileus with severe bowel encapsulation 8 months after successful completion of peritoneal lavage.

## 結 果

### 1. EPS 発症群と非発症群の比較

発症群と非発症群との背景因子を Table 2 に示す。両群間には、PD 期間、PD 離脱時年齢、PD 施行期間中の腹膜炎回数に違いはなかった。D/Pcr 発症群と非発症群の D/Pcr 値の経時的推移を Fig. 2 に示す。発症群において、PD 離脱 24 カ月前、12 カ月前、離脱時ならびに離脱後 5 カ月目でそれぞれ有意に高値であった(それぞれ  $p < 0.05$ )。

### 2. 離脱時の腹膜機能が HTS であった患者での比較

PD 離脱時に HTS を呈していた例は計 8 例認められ、EPS 発症の 3 例は全例 HTS であった。発症群と非発症群の背景因子を Table 3 に示す。両群間には、PD 期間、PD 離脱時年齢、PD 施行期間中の腹膜炎回数に違いはなかった。離脱時に HTS を呈する例における EPS 発症率は 37.0% (3/8 例) であった。EPS 非発症 5 例と EPS 発症 3 例の D/Pcr の推移をそれぞれ Fig. 3a, b に示す。離脱後の変化は、非発症群で 5 例中 4 例が average に低下し、HTS を持続したのは 1 例のみであった。一方、発症群では全例が HTS を持続していた。CAPD 施行期間中の HTS 累積出現頻度は、発症群と非発症群との間に有意差が認められ (Logrank=0.0241)、HTS が確認された時期から離脱までの期間は、発症群で  $40.0 \pm 18.3$  カ月、非発症群で  $4.8 \pm 10.7$  カ月であった ( $p < 0.05$ )。

## 考 察

本研究の目的は、長期 CAPD 離脱後に発症する EPS に特徴的な腹膜機能パターンが存在するのかを明らかにしようとしたものである。離脱後に EPS を発症した 3 例の発症群と、11 例の非発症群の PD 離脱前後にわたる経時的な PET データを解析し、以下の点が明らかにされた。

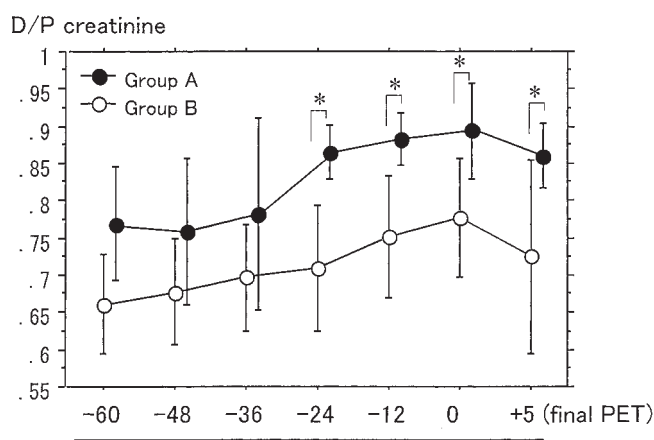
- 1) 発症群では非発症群に比較して、PD 離脱 24 カ月前から離脱後まで D/Pcr は有意に高値であった。
- 2) EPS 発症例の 3 例を含め計 8 例が PD 離脱時点で HTS を示していた。
- 3) CAPD 施行期間中の HTS の継続期間は、EPS 発症例が有意に長期だった。
- 4) CAPD 離脱後の腹膜機能は、非発症群では 5 例中 4 例が average に低下したが、EPS 発症群では HTS を持続していた。

今回のわれわれの検討では、EPS 発症群と非発症群と

**Table 2. Comparison of clinical background between patients who developed EPS (group A) and those who did not (group B)**

	group A	group B	p-values
No of patients	3	11	
Duration of PD (months)	$126 \pm 28$	$99 \pm 27$	NS
Age at withdrawal (y. o.)	$54.7 \pm 10.1$	$53.8 \pm 9.0$	NS
Number of peritonitis	$0.3 \pm 0.6$	$2.1 \pm 1.9$	NS

(mean  $\pm$  SD)



before (-) and after (+) PD withdrawal (months)  
0: at the time of PD withdrawal

**Fig. 2. Sequential changes in the D/P creatinine ratio and comparison of the two groups**

Group A: 3 patients who developed EPS after PD withdrawal.  
Group B: 11 patients who did not develop EPS during observational period.

\* $p < 0.05$ : There were significant differences between the two groups during PD (at 24 and 12 months before PD withdrawal), at the time of PD cessation (0 month) and at the final PET after PD cessation (5 months after PD withdrawal).

**Table 3. Comparison of clinical background of patients with high-transport state at PD withdrawal in relevance to EPS development**

	EPS	non-EPS	p-values
No of patients	3	5	
Patient No.	A 1, A 2, A 3	B 1, B 2, B 7, B 10, B 11	
Duration of PD (months)	$126 \pm 28$	$100 \pm 37$	NS
Time at presentation of high-transport state after PD start (months)	$86 \pm 13$	$95 \pm 43$	NS
Age at withdrawal (y. o.)	$54.7 \pm 10.1$	$55.8 \pm 11.5$	NS
Number of peritonitis	$0.3 \pm 0.6$	$1.0 \pm 0.7$	NS

(mean  $\pm$  SD)



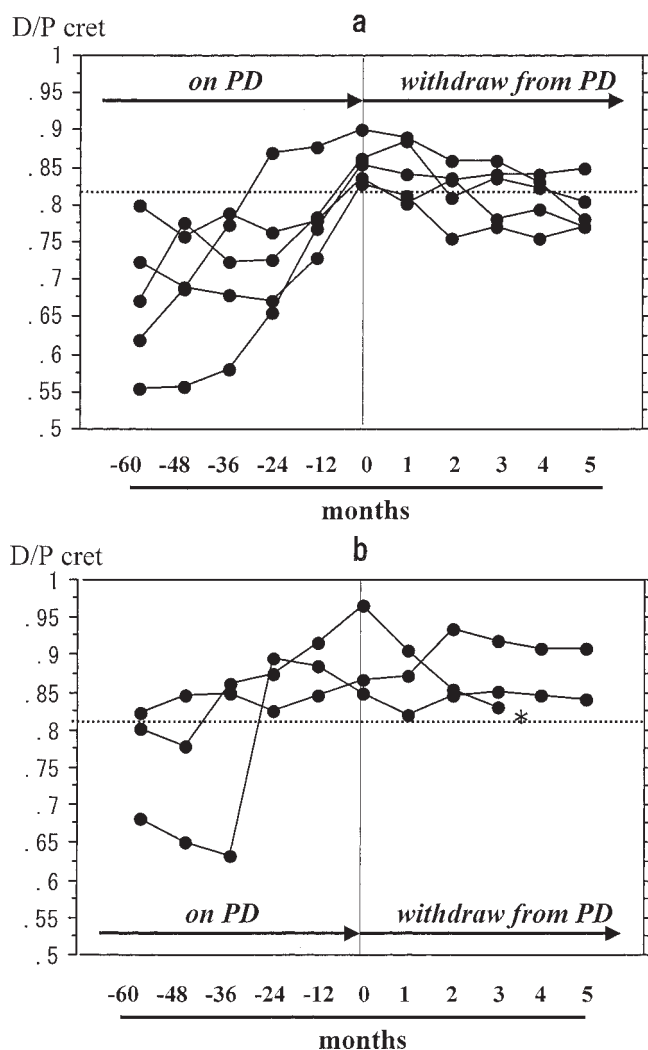


Fig. 3.

a : Sequential changes in D/P creatinine in patients who did not develop EPS

Note that only one of 5 patients represented the high-transport state during the course of PD treatment, although all showed the high-transport state at the time of PD withdrawal. At the final examination of peritoneal function (5 months after PD cessation), 4 of these 5 recovered from the high-average state.

Dotted line : the level of D/P creatinine with 0.81.

b : Sequential changes in D/P creatinine in those patients who developed EPS after PD withdrawal.

Note that all 3 patients represented the high-transport state during the course of PD treatment, as well as at the time of its cessation. No changes were found in the peritoneal function of any of the patients, even after PD withdrawal.

Dotted line : the level of D/P creatinine with 0.81.

\* : in case A 2, development of EPS 3 months after PD cessation.

の間には CAPD 施行期間に有意な違いは認められなかったにもかかわらず、発症群では非発症群に比較して CAPD 離脱前後での D/Pcr は高値であった。この観察結

果は、腹膜機能の亢進状態と EPS 発症との間には何らかの相互関係が存在する可能性を示唆するものと考えられる。ところで、HTS を呈する例は EPS 発症のハイリスク群であると提唱されているものの、臨床現場では、これが信頼度の高い予測因子となっているとは必ずしも言えない。実際、本検討例でも、離脱時に HTS を呈していた例は 8 例存在したが、その後 EPS 発症に至った例は 3 例、37.5% であり、これを臨床的な予測因子とするには十分とは言えなかった。そこで、これら 8 例の HTS の出現時期と継続期間を解析したところ、HTS が初めて確認された時期 (CAPD 開始後からの期間) に両群間に有意な違いは認めなかったものの、CAPD 施行中の HTS の継続期間は発症例で有意に長期であった。この観察結果より、長期持続する HTS 状態は、CAPD 施行期間とは独立した EPS 発症の危険因子である可能性が示唆された。

発症群、非発症群に関わらず、CAPD 施行期間中に一度 HTS を呈するようになった例は、少なくとも CAPD 離脱時までの期間は HTS が持続していた。しかしながら、興味深いことに、離脱後の腹膜機能の変化は、非発症群では離脱後 5 例中 4 例 (80%) が腹膜機能の回復を示したのに対し、発症群では全例 HTS を持続していた。このことは、CAPD を中断しても腹膜機能に変化が認められない非可逆性の HTS が EPS 発症の病態に関与している可能性を示唆するものと考えられた。では、この機能的側面における可逆性を決定している臨床要因は何であるのか。非発症群での検討では、離脱後に腹膜機能の回復を示した 4 例の施行期間はそれぞれ 64 カ月 (症例 B11)、68 カ月 (症例 B10)、96 カ月 (症例 B7)、122 カ月 (症例 B2) であるのに対し、離脱後も HTS を持続していた 4 例は 96 カ月間 (症例 A3)、132 カ月 (症例 A2)、150 カ月 (症例 B1)、151 カ月 (症例 A1) であり、腹膜機能が回復した 4 例は相対的に CAPD 歴が短かった ( $p=0.0591$ )。したがって、きわめて長期の CAPD 施行例では、いわゆる腹膜休息 (PD 中断) による腹膜機能の回復機転が失われており、これが EPS 発症病態の一部に関与している可能性が考えられた。

以上より、長期 CAPD 施行例で CAPD 離脱後に出現する EPS の発症機序には、HTS の持続期間や HTS の可逆性の有無が関連している可能性が示された。したがって、経時的な変動を考慮しない単発的な機能検査だけでは、EPS 発症予測のための臨床的指標としては不十分であると考えられる。この意味で、PET を経時的に行い、この変化を確認していくことが、EPS 発症ハイリスク例を早期に同定するうえで有効かもしれない。ところで、EPS

を発症した 3 例は少なくとも 24 カ月以上にわたり HTS を呈していた。しかしながら、本検討の少数例の観察からは、発症に至る HTS の具体的な継続期間を明言することはできず、今後の検討を要する。

HTS が、EPS 発症の早期マーカーなのか、それとも発症の基本的病態なのかは不明である。腹膜組織局所での炎症性サイトカイン産生などの要因により血管新生が促進され、これが腹膜機能の亢進を惹起させている可能性も想定できる。この点も今後の検討課題である。

## 結 語

本研究結果から、CAPD 施行中に HTS が長期間持続し、さらに CAPD 離脱後もこの状態が持続する腹膜機能パターンは、長期 CAPD 離脱後に発症する EPS の危険因子であることが示唆された。この意味で、PET で腹膜機能の推移を経時的に確認し、HTS の出現を確実に確認することは、EPS 発症予防の観点上、臨床的に有益であると考えられる。

本研究の要旨は第 46 回日本透析医学会(大阪, 2001 年)にて発表した

## 文 献

- Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis : definition, etiology, diagnosis, and treatment. *Perit Dial Int* 2000 ; 20(Suppl 4) : S43-55.
- Junor BJR, McMillan MA. Immunosuppression in sclerosing peritonitis. *Advances in Perit Dial* 1993 ; 9 : 187-9.
- 仁科 良, 野本保夫, 義田千絵, 豊田雅夫, 田辺享史, 野田匡子, 遠藤温子, 中島桂子, 谷亀光則, 須賀孝夫, 遠藤正之, 堺 秀人. 硬化性被嚢性腹膜炎の初期に副腎皮質ステロイドパルス療法が有効であった CAPD 患者の 1 例. *透析会誌* 1997 ; 30 : 335-40.
- Mori Y, Matsuo S, Sutoh H, Toriyama T, Kawahara H, Hotta N. A case of a dialysis patient with sclerosing peritonitis successfully treated with corticosteroid therapy alone. *Am J Kid Dis* 1997 ; 30 : 275-8.
- 竹田慎一, 高枝知香子, 高桜英輔, 川西秀樹. ステロイド療法とその後の外科的治療により改善がみられた硬化性被嚢性腹膜炎の 1 例. *透析会誌* 1999 ; 32 : 1401-5.
- Smith L, Collins JF, Morris M, Teele RL. Sclerosing encapsulating peritonitis associated with continuous ambulatory peritoneal dialysis : surgical management. *Am J Kid Dis* 1997 ; 29 : 466-70.
- Celicout B, Levard H, Hay JM, Msika S, Fingerhut A, Pelissier E. Sclerosing encapsulating peritonitis : early and late results of surgical management in 32 cases. *Dig Surg* 1998 ; 15 : 697-702.
- 有菌健二, 松岡 潔, 宮本哲明, 早野恵子, 福井博義, 清原英雄, 高野 定, 北岡光彦, 大塚陽一郎, 久木山厚子, 桑原邦治. 外科手術が奏効した硬化性被嚢性腹膜炎の 3 症例. *透析会誌* 1999 ; 32 : 1259-64.
- Kawanishi H, Harada Y, Noriyuki T, Kawai T, Takehashi S, Moriishi M, Tsuchiya S. Treatment options for encapsulating peritoneal sclerosis based on progressive stage. *Advances in Perit Dial* 2001 ; 16 : 252-6.
- 川西秀樹, 川口良人. 硬化性被嚢性腹膜炎(SEP)の全国調査. *腎と透析(腹膜透析 2000)* 2000 ; 49(別冊) : 225-8.
- Araki Y, Hataya H, Tanaka Y, Fukuzawa R, Ikeda M, Kawamura K, Honda M. Long-term peritoneal dialysis is a risk factor of sclerosing encapsulating peritonitis for children. *Perit Dial Int* 2000 ; 20 : 445-51.
- Rigby RJ, Hawley CM. Sclerosing peritonitis : the experience in Australia. *Nephrol Dial Transplant* 1998 13 : 154-9.
- 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, 山縣邦弘, 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, 今田聡雄, 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.
- 巽 洋, 新井幸宏, 小松本 悟, 奈良昌治, 中本秀友, 鈴木洋通, 猿田享男. 経時的に腹膜機能を検討した硬化性腹膜炎の 2 症例—長期 CAPD 患者 7 症例の検討一. *腹膜透析'96*, 東京 : 東京医学社, 1996 : 123-7.
- 中山昌明, 山本裕康, 寺脇博之, 大井景子, 上條武雄, 横山啓太郎, 川口良人, 細谷龍男. 長期 CAPD 療法中止後の腹膜透過性の変化—硬化性被嚢性腹膜炎の発症機序と予防手段に関する予備的検討一. *透析会誌* 2000 ; 33 : 1137-42.
- 笠井健司, 寺脇博之, 大塚泰史, 濱口明彦, 近藤 誠, 丹野有道, 原 隆一郎, 一之瀬方由利, 川口良人, 細谷龍男. CAPD 中止後腹水貯留症例の臨床的検討—前硬化性被嚢性腹膜炎状態(pre-SEP state)の概念確立に向けて一. *日腎会誌* 2000 ; 42 : 346-52.