長期 CAPD 患者における除水能低下例の臨床的・病理学的検討

保坂 真理子 久保 和雄 加藤 満利子 仲 里 聡
白石 幸三 西田 晃 湯村 和子 杉野 信博
北野 優里* 鈴木 利昭* 太田 和夫*

東京女子医科大学第4内科 同第3外科*

(昭和64年1月5日受付)

key words : CAPD, PET, decreased ultrafiltration

〈要旨〉

1980年から1988年まで当centerにおける3年以上の長期CAPD患者24名中5名(20%)に除水能の低下を認めた。これらの症例について、臨床的・病理学的に検討した。

臨床的には2回以上の腹膜炎の既往のある者は5名中3名(60%)であった。高浸透圧透析液を多用していた者は、5名中3名(60%)であった。Peritoneal equilibrium testにて除水能の低下症例では全例で糖吸収率の亢進を認めた。病理学的には除水能の低下症例で、中皮細胞の脱落、微細絨毛の消失、間質の浮腫・線維組織の増加が認められた。

以上の成績により、除水能の低下と頻回の腹膜炎及び高浸透圧透析液の多用との関連性が示唆された。また、除水能の低下の原因として、中皮細胞の変化が糖吸収率の亢進をきたしたことが示唆された。

Clinical and pathological evaluation in CAPD patients with decreased ultrafiltration.

Mariko Hosaka, M. D., Kazuo Kubo, M. D., Mariko Kato, M. D., Satoshi Nakazato, M. D., Kozo Shiraishi, M. D., Akira Nishida, M. D., Wako Yumura, M. D., Nabuhiro Sugino, M. D., Yuri Kitano, M. D.*, Toshiaki Suzuki, M. D.*, Kazuo Ota, M. D.*

The 4th Department of Internal Medicine, and Third Department of Surgery*, Tokyo Women Medical College.

Five of 24 patients (20%) who had been undergoing CAPD for more than three years between 1980 and 1988 in the Kidney Center of Tokyo Women's Medical College showed markedly decreased peritoneal ultra filtration (UF).

From the point of view of clinical findings, three of them (60%) had a history of more than two episodes of peritonitis, and three of them (60%) had frequently used hyperosmotic dialysate for two years during the initial phase. All patients with markedly decreased UF were associated with accelerated dextrose reabsorption on the peritoneal equilibrium test. As pathological findings, diffuse disappearance of mesothelium and microvilli, and generalized thickness of the submesothelium tissue and fibrous layer were recognized in patients with decreased UF.

These results suggest that decreased UF is related to the frequency of peritonitis and the use of hyperosmotic dialysate. Changes in the mesothelium may accelerate dextrose reabsorption.

緒言

長期 CAPD 症例の一部に除水能低下例が近年報告されている。しかし、その成因に関しては未だ不明な点が少ない。Twardowski¹⁾, Verger²⁾らは、腹膜中皮細胞の変化が糖吸収率の亢進をきたすことを報告している。

そこで我々は当centerにおける長期CAPD患者のうち除水能の低下例について臨床的・病理学的検討を行なった。

対象

当centerにて1980年1月～1988年6月までに、慢性腎不全で導入管理したCAPD歴3年以上の成人24名を対象とした。

Slingeneyer ら³⁾が定義する以下の条件を満たす症例を除水能の低下例とした。

1) 高浸透圧透析液のみを使用するにもかかわらず、標準体重を得られない。あるいは、血圧 control が困難である。

2) 正常血清 albumin 濃度にもかかわらず浮腫が存在する。

3) 水分、塩分の摂取制限にかかわらず、常に 1), 2) が存在する。

4) 適切な除水を得るため、体外循環もしくは血液透析に移行したもの。

対象 24 名中、除水能の低下群 (LUF 群) は 5 名 (男性 3 名, 女性 2 名) であり、年齢は 39 歳から 57 歳、平均 45.6 歳であった。除水能の低下していない群 (NUF 群) は 19 名 (男性 15 名, 女性 4 名) で、年齢は 30 歳から 68 歳、平均 47.2 歳であった (表 1)。

原疾患は LUF 群では、慢性糸球体腎炎 2 名、妊娠中毒症 1 名、多発性嚢胞腎 1 名、不明 1 名である。NUF 群では、慢性糸球体腎炎 15 名、妊娠中毒症 1 名、糖尿病性腎症 1 名、腎結核症 1 名、不明 2 名である。

CAPD 期間は LUF 群では、44~89 か月、平均 69.0 か月である。NUF 群では、43~97 か月、平均 61.0 か月である。

方法

除水能低下の成因に関し、腹膜炎既往の有無、頻度を LUF 群, NUF 群で比較した。また、高浸透圧透析液の影響に関しては、dextrose 濃度 4.25% の透析液を 1 日 2 回以上、あるいは 2.5% の透析液を除水能の低下する以前 (CAPD 導入初期) に 1 日 4 回以上使用した例を両群で比較した。

腹膜機能評価を、Twardowski, Verger ら¹⁾の報告している peritoneal equilibrium test (PET) に準じて施行した。透析液を dextrose 濃度 2.5% もしくは 4.25%、貯液量 2 L、緩衝剤は lactate を使用した。貯留時間は 4 時間であり、透析液排液を 1 時間毎に採取し、dextrose 濃度を測定した。

腹膜の病理学的評価は、CAPD 導入、あるいは CAPD 離脱 (除水能の低下や頻回の腹膜炎などにより、CAPD 継続困難のため) の際に腹膜を採取し、ヘパリン生食で十分洗浄し、2.5% グルタルで固定した。HE 染色による光学顕微鏡 (LM)、位相差電子顕微鏡 (EM) にて検討した。

成績

1. 臨床的検討

A. 腹膜炎

腹膜炎の既往は LUF 群で 5 名中 3 名 (60.0%)、NUF

表 1 長期 CAPD 患者の臨症像

	Loss of UF	Normal UF
Numbers of patients	5 (20.8%)	19 (79.2%)
male	3	15
female	2	4
Age (mean) (years)	39~57 (45.6±7.7)	30~68 (47.2±9.5)
Duration (months)	69.0±19.3	61.0±15.4
Peritonitis		
occurrence (%)	3/5 (60.0%)	11/19 (57.9%)
frequency (more than 2 times)	3/5 (60.0%)	6/19 (31.6%)
Use of hyperosmotic dialysate in initial-term for 2 years	3/5 (60.0%)	3/16 (18.8%)

図 1 糖吸収率曲線

除水能低下群ではいずれの症例も開始 4 時間目で糖吸収率の亢進が認められる。

群で 19 名中 11 名 (57.9%) であり、ほぼ同程度であった (表 1)。しかし、腹膜炎の既往を 2 回以上に限定すれば、LUF 群で 5 名中 3 名 (60.0%)、NUF 群で 19 名中 6 名 (31.6%) で前者に高率であった。

B. 高浸透圧透析液

高浸透圧透析液の使用頻度の高い症例は LUF 群で 5 名中 3 名 (60.0%)、NUF 群で 16 名中 3 名 (18.8%) であり、前者に高率であった (表 1)。

C. Peritoneal equilibrium test (PET)

PET の結果を図 1, 図 2 に示す。グラフは横軸に CAPD 開始からの時間、縦軸に開始時の dextrose 濃度を 100% とした dextrose 濃度の経時変化を示した。斜線内は、Verger ら²⁾が報告している正常範囲である。図 1 の LUF 群では、いずれの症例も開始 3~4 時間で正常範囲を越えて、糖吸収率の亢進が認められた。一方、図 2 の NUF 群では、いずれの症例も正常範囲内に位置した。

2. 病理学的検討

図 2 糖吸収率曲線

除水能正常群ではいずれの症例も正常範囲内である。

1) 症例 1：46 歳男性。慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため、1978 年 5 月に血液透析に導入し、1981 年 9 月に CAPD に移行した。CAPD 期間 45 か月目で、死体腎移植施行し、CAPD を離脱した。図 3 は同症例の CAPD 導入の際、採取された標本の LM 像である。一層の中皮細胞が並び、その皮下組織、間質、血管系に特に変化は認められない。図 4 は同症例の EM 像であり、敷石状に高さのある中皮細胞が並び微細絨毛がピロード状に認められる。

2) 症例 2：50 歳男性。多発性嚢胞腎による慢性腎不全のため、1980 年 8 月、CAPD に導入した。腹膜炎の既往はないが、高血圧症があり、1984 年に脳出血、1985 年に脳梗塞を併発している。また、除水能の低下する以前の高浸透圧透析液の多用はない。

1987 年 4 月頃よりしだいに高浸透圧透析液を多用しはじめ、同年 9 月より体外循環による除水を併用。1988 年 1 月には血液透析を併用。同年 2 月より難治性の大量の胸水貯留が認められ、腹膜炎を併発したため、同年 2 月、CAPD 期間 89 か月目に CAPD を中止し、血液透析へ移行した。図 5 は同症例の CAPD 離脱の際に採取された標本の LM 像である。中皮細胞の脱落、間質の浮腫、線維組織の増加、小動脈血管壁の肥厚が認められる。図 6 の EM 像では症例 1 の正常の腹膜に比べ、微細絨毛の消失、中皮細胞の脱落、皮下組織の露出が認められる。

3) 症例 3：30 歳男性。慢性糸球体腎炎による慢性腎不全のため、1980 年 2 月に血液透析に導入、同年 4 月に CAPD に移行した。導入初年度に高浸透圧透析液を多用している (dextrose 濃度 4.25% を 1 日 2 回など) が、以後多用はない。腹膜炎を 7 回 (1980 年 7 月、1981 年 4 月、1982 年 5 月、9 月、10 月、1983 年 5 月、1988 年 2 月)、繰り返した。7 回目の腹膜炎が治療抵抗性のため、1988 年 5 月、CAPD 期間 97 か月目に CAPD を中止し、血液透析へ移行した。図 7 は同症例の CAPD 離脱の際に採取された標本の LM 像である。まばらに中皮細胞が脱落し

図 3 症例 1 正常の LM 像

一層の中皮細胞が認められ、皮下組織・間質に特に変化はない。

図 4 症例 1 EM 像

敷石状の中皮細胞ピロード状の微細絨毛が認められる。

(写真は中皮細胞が残存している部分である) 症例 2 ほどではないが、症例 1 の正常腹膜と比較し、間質の浮腫、線維組織の増加が認められる。図 8 の EM 像では、固定前の前処置不十分と思われる線維素の沈着はあるが、微細絨毛の消失、残存している中皮細胞の平坦化が認められる。

以上の PET と病理所見の結果を表 2 に示す。

CAPD 導入時の正常の機能、組織の腹膜と比べ、長期 CAPD の NUF 群では、腹膜炎の既往にかかわらず、糖吸収率は正常であり、病理所見では間質の肥厚、線維組織の増加があり、中皮細胞の部分的脱落が認められる。一方 LUF 群では、糖吸収率は亢進し、病理所見では間質の肥厚、線維組織の増加が著明であり、中皮細胞のびまん性脱落が認められる。

考案

近年、CAPD 療法の普及、進歩に伴い、長期例の中に除水能の低下する例が報告されている。しかし、その成因に関しては十分に明らかにされていない。

図 5 症例 2 腹膜炎既往のない除水能低下例の LM 像
中皮細胞の脱落，間質の浮腫，線維組織の増加，小動脈血管壁の肥厚が認められる。

図 7 症例 3 頻回の腹膜炎を繰り返すも除水能の低下していない例の LM 像中皮細胞が残存している部分で細胞増加があり，間質の浮腫，線維組織の増加を認める。

図 6 症例 2 EM 像
微細絨毛の消失，中皮細胞の脱落，皮下組織の露出が認められる。

図 8 症例 3 EM 像
残存している中皮細胞の平坦化微細絨毛の消失を認める。

表 2 腹膜機能検査結果と腹膜病理所見

	Initiation of CAPD	Normal UF with frequent peritonitis	Loss of UF with & without peritonitis
PET			
• Dextrose absorption	N	N	↑
• Ultrafiltration	N	N	↓
Pathological findings			
• Mesothelium	intact	focal disappearance	diffuse disappearance
• Submesothelial tissue	intact	partial thickness	generalized thickness
• Thickness of fibrous layer	⊖	⊕	⊕⊕

{ N : normal
 ↑ : increased
 ↓ : decreased

今回，臨床的検討による除水能の低下と頻回の腹膜炎，高浸透圧透析液の多用との関連性が示唆された。しかし，腹膜炎の頻回の既往症例や，高浸透圧透析液の多用した

症例でも除水能が正常に維持されている例もあり，腹膜炎の既往の有無・回数あるいは高浸透圧透析液の多用の既往のみで除水能の低下を説明し得なかった。しかし，

頻回の腹膜炎の既往があり、かつ高浸透圧透析液の多用の症例を両群で比較すると、LUF 群では 5 名中 2 名、NUF 群では 16 名中 2 名であり、前者で高率であった。頻回の腹膜炎と高浸透圧透析液の多用が重複した場合には、腹膜機能の低下を発生する可能性が示唆された。

除水能の低下と腹膜炎併発との因果関係に関して、最近の International Cooperation Study⁵⁾の報告では因果関係を認めていない。しかし、Tronto の研究者ら⁶⁾は、遅発性の除水能低下症例では腹膜炎との因果関係を認めている。本成績では除水能の低下に関し、腹膜炎併発は絶対的要因ではないものの、危険因子の 1 つとしての可能性が強く示唆された。さらに、高浸透圧透析液の多用との重複により一層、危険性が増強されると考えられた。また、その他の除水能の低下をひきおこす可能性があるとして、acetate, glucose の代謝産物、chlorhexide, protein sulphate, β -blocker, 高濃度 PTH⁴⁾などがあげられている。本報告の中にも、腹膜炎の既往と上皮小体機能亢進症の併発例、高浸透圧透析液の多用と β -blocker の使用例などが認められたが、それらの因子がどの程度腹膜機能低下に関与していたかは不明である。

除水能の低下例は全て糖吸収率が亢進し、間質の肥厚・線維組織の増加が著明であり、中皮細胞の脱落がびまん性に認められた。除水能の正常例は全て糖吸収率は正常で、中皮細胞の脱落は部分的に認められた。すなわち、除水能の低下と糖吸収率の亢進は逆相関しており、今回の成績から中皮細胞の変化が糖吸収率の亢進をきたしていることが示唆された。Verger⁷⁾、Dobbie⁸⁾らは CAPD 療法に伴う中皮細胞間の浮腫、細胞内小器官類の破壊、間質の浮腫、中皮細胞下の膠原線維の沈着などの腹膜構造の変化を報告している。しかし、これらの変化は除水能の低下を示すものではない。Verger²⁾らは、除水能の低下症例では中皮細胞の消失、糖吸収率の亢進を指摘しており、中皮細胞が糖吸収の主な障壁であり、腹腔内の浸透圧較差を維持し、水分除去を行なっていると報告している。本研究でも同様の成績を得た。しかし、腹膜組織の検体を得た時期が、CAPD 導入時以外は、どの検体も急性腹膜炎の併発があり、その影響がどの程度であるのか、また、除水能の正常例でも、部分的には中皮細胞の脱落が認められたことは将来的に除水能の低下する可能性を示唆するものなのかは不明であった。さらに、CAPD 導入時の正常腹膜においても、中皮細胞の高さ、密度・微細絨毛・間質・膠原線維の量など個人差が認められた。本研究では同一症例についての組織の経時的变化を追試できた例がなく、今後さらに症例数を重ねて検討する必要がある。

結論

3 年以上の長期 CAPD 患者 24 名中 5 名 (20%) に除水能の低下を認め、除水能低下例について、臨床的・病理学的に検討した。

1. 臨床的に頻回の腹膜炎・高浸透圧透析の多用との関連性が示唆された。

2. 腹膜機能評価において、糖吸収率の亢進が認められた。

3. 病理学的に中皮細胞の脱落・微細絨毛の消失・間質の浮腫、線維組織の増加が認められた。

以上の成績より、除水能低下例では頻回の腹膜炎と、高浸透圧透析液の多用が、除水能低下の一因子となる可能性が示唆された。また、これらの症例では、病理学的に腹膜の中皮細胞のびまん性脱落が認められ、糖吸収率の亢進に直接影響を及ぼしていることが示唆された。

文献

- 1) Twardwski ZJ : Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 3 : p138-147, 1987
- 2) Verger C : Relationship between peritoneal membrane structure and its permeability clinical implications. *Advances in Peritoneal Dialysis* : 87-95, 1984
- 3) Slingeneyer A, Canaud B, Mion C : Permanent loss of ultrafiltration capacity of the peritoneum in long term peritoneal dialysis, An epidemiological study. *Nephron* 33 : 133-138, 1983
- 4) Henderson I, Gokal R : Continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Cherchill livingstone* : 218-227, 1986
- 5) Nolph KD : A survey of ultrafiltration in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Bull* 4 : 137-142, 1984
- 6) Manuel MA : Failure of ultrafiltration in patients on CAPD. *Perit Dial Bull* 3 : s38-40, 1983
- 7) Verger C, Brunschweig O, Le Charpentier Y : Peritoneal structural alteration on CAPD. In : Gohl GM *Advances in peritoneal dialysis. Excerpta Medica Amsterdam* : 10-15, 1981
- 8) Dobbie JW, Zaki M, Wilson L : Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Scot Med J* 26 : 213-223, 1981