腹膜透析液浸透圧物質としてコンドロイチン硫酸を用いることの有用性

大野 卓志 今田 聡雄

近畿大学第3内科

key words : CAPD, コンドロイチン硫酸, 浸透圧物質, 培養ヒト腹膜中皮細胞, CAPD ラビット

〈要旨〉

CAPD療法の長期継続施行を妨げる重要な合併症の一つに除水能の低下がある。その原因として、酸性透析液や高浸透圧透析液の長期頻回使用が指摘されている。そこで、腹膜保護作用があるとされているコンドロイチン硫酸(sodium chondroitin sulfate : CHS)を浸透圧物質とした透析液を作製した。そして、動物モデル(CAPDラビット)を用いてin vivoで、また、培養ヒト腹膜中皮細胞を用いてin vitroでその有用性を検討した。既存のグルコース透析液(PERITOLIQ® : P135, P250, P400)を対照として、それぞれに浸透圧を一致させたCHS135, 250, 400の透析液、およびCHS 1.5%を含有する浸透圧290 mOsm/Lの透析液を作製した。1群を3羽としたCAPDラビットの腹腔内にそれぞれの透析液を150 ml注入し、まず、24時間経時的に排液量を測定した。次に、1日1回、150 mlの液交換を4週間継続して、週に1回の腹膜平衡試験(PET)を施行し、腹膜機能の推移を調べた。一方、CHS透析液の細胞傷害性を検討するために、培養ヒト腹膜中皮細胞をそれぞれの透析液で6時間培養して、⁵¹Crの放射活性を測定した。その結果、対照としたPERITOLIQ®透析液は3種類とも、経時的に注入した透析液が減少して、24時間後の排液は得られなかった。しかし、CHS透析液は、濃度依存性に除水量が増加して24時間後でも除水量は維持されていた。さらに週に1回施行したPET検査における排液量は、CHS250とCHS400は測定不能、P250とP400は約70%の減少、P135とCHS135の減少は約40%、CHS 1.5%は、約15%と排液量の減少は僅かであった。培養ヒト腹膜中皮細胞を用いた細胞傷害性は、対照およびCHS透析液とも浸透圧が高くなるほど高度であった。以上の実験結果から、CHS透析液は低浸透圧でも長時間の排液が得られること、またpHも容易に中性化できることから、有用な浸透圧物質であると考えた。

The usefulness of sodium chondroitin sulfate as an osmotic agent for peritoneal dialysis

Takashi Ohno, Akio Imada

Third Department of Internal Medicine, Kinki University School of Medicine

Loss of ultrafiltration is one of the important complications to deny the longterm continuation of CAPD therapy. The low pH and high osmotic pressure of the dialysate are often pointed out as the causes of the ultrafiltration loss. We prepared sodium chondroitin sulfate (CHS) as a dialysate osmotic agent that was considered to have a protective effect on the peritoneum. And we investigated its usefulness in an animal model (CAPD rabbits; in vivo), and in cultured human peritoneal mesothelial cells (in vitro). We prepared glucose containing dialysates (PERITOLIQ® : P135, P250, P400) as a control, CHS-containing dialysates of the same osmolality as these three, and a CHS 1.5%-containing dialysate of 290 mOsm/L. One hundred fifty-ml quantities of one these dialysates was infused into the peritoneal cavity of a each of three CAPD rabbits, and the effluent was measured for 24 hours after the infusion. Such dialysates were infused once daily for 4 weeks and the peritoneal function was studied by performing PET once weekly. Also, to investigate the cytotoxicity of the CHS-containing dialysate, we incubated human peritoneal mesothelial cells for 6 hours in each dialysate and measured their ⁵¹Cr release into the medium. As a result, the effluent volume was decreased over time in

the three PERITOLIQ-dialysate groups, and at 24 hours after the infusion no effluent was obtained at all. CHS-containing dialysates, however, produced an effluent which was increased in a dose-dependent manner, and its volume was maintained satisfactorily even after 24 hours. Regarding the effluent volume measured at the weekly PET, it was impossible to measure it in the CHS250 and CHS400 groups, and there were about a 70 percent decrease in the P250 and P400 groups, about a 40 percent decrease in the P135 and CHS135 groups, but only a slight decrease (about 15 percent) in the CHS 1.5% group. The higher the osmolality of the dialysates containing PERITOLIQ or CHS, the more cytotoxic they were for cultured human mesothelial cells. Based on the observations that the effluent could be retained when the CHS-containing dialysate was used even at low osmolality and that its pH could be easily neutralized, CHS was considered to be an effective osmotic agent.

緒 言

慢性腎不全の治療法の一つとして continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 療法がわが国で施行されるようになって15年が経過した。しかし、CAPDを長期間施行した場合、限外濾過能の低下を主体とした腹膜機能低下が出現し、CAPDの継続が困難となる症例も多い。限外濾過能の低下した症例の腹膜は、病理組織学的には、中皮細胞の微小絨毛の消失と細胞自身の脱落が観察されることを Dobbie¹⁾, Verger²⁾らが報告している。また、腹膜機能低下の原因の一つとして糖濃度の高い酸性高張透析液の使用が指摘されている^{3,4)}。

一方、数年前から腹膜透析液として、グルコースポリマー、アミノ酸、あるいはグリセオールなどを浸透圧物質とした透析液の研究が行われている。今回我々は、コンドロイチン硫酸 (sodium chondroitin sulfate: CHS; テルモ) を浸透圧物質とした新しい腹膜透析液を作製して、その有用性を動物モデル (CAPD ラビット) を用いて in vivo で、また、培養ヒト腹膜中皮細胞を用いて in vitro で検討した。

I. 方 法

1. 実験動物および腹膜透析の方法

1) 一定の環境下 (温度: $23 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 湿度: $60 \pm 5\%$) で飼育した家兎 (日本白色種, 2 kg, 雄) を用いた。耳静脈からネンプタール® (大日本製薬) 30 mg/kg を注入してから、麻酔下で腹部に正中切開を加え、腹腔内に市販の CAPD カテーテル (バクスターカテーテル: ストレートタイプ) を留置して、CAPD ラビットを作製した。なお、今回の実験中、栄養不良で体重が明らかに減少した家兎は、実験から除外した。

2) 表に示したように、既存の3種類のグルコース透析液 (PERITOLIQ®: P135, P250, P400, テルモ)

と CHS 1.0%, 1.5%, 2.0%, さらに CHS135 (3.8%) の透析液を作製して CAPD ラビットの腹腔内にそれぞれの透析液を 150 ml 注入して 24 時間経時的に排水量を測定した。

3) P135, P250, P400 透析液を対照として、それぞれに浸透圧を一致させた CHS135, 250, 400 の透析液を作製した (表)。さらに CHS 1.5%, グルコース 0.1%, pH 7.0 の透析液を作製して、1日1回、150 ml の液交換を4週間継続した。

4) これらの透析液注入群7群とカテーテル挿入という物理的な腹膜への刺激が関与している可能性を考慮してカテーテル留置のみの群とあわせて計8群 ($n=24$) について毎週1回、Twardowski ら⁵⁾の方法に準じた腹膜平衡試験 (peritoneal equilibration test: PET), すなわち、P250 透析液 150 ml をそれぞれの CAPD ラビットの腹腔内に注入して、4時間後に排水し、0時間目と4時間目の排水中のブドウ糖濃度および4時間目の排水量を測定して、腹膜機能の推移を調べた。なお、今回の実験は、腎不全モデルではないため、排水中のクレアチニン濃度の測定は行わなかった。また、4週間後には開腹をして得た腹膜を病理組織学的に検討した。

5) 傷害を受けた腹膜に対する CHS1.5% および P400 の除水に対する影響を検討するため、0.02% の chlorhexidine gluconate 液を腹腔内に注入した1時間後に、排水をし、前述した方法で腹膜機能を検討した。

なお、150 ml の透析液を注入して、回収された液は排水量、150 ml 以上の排水量の得られた場合は除水量と記載した。

2. 培養ヒト腹膜中皮細胞に対する透析液の影響

Stylianou ら⁶⁾や岩本ら⁷⁾の方法に準じ、外科手術時に得られた大網から enzymatic disaggregation method でヒト腹膜中皮細胞を剥離し、培養した。これらの細胞に対する透析液の影響を辻野ら⁴⁾の方法に準じ、⁵¹Cr 細胞傷害性試験の手法を用いて検討した (図

表 Peritoneal dialysis solutions

	PERITOLIQ135, 250, 400	CHS0.1~1.5%, 2.0%, 135, 250, 400	AMINO135
Glucose (w/v%)	1.35, 2.5, 4.0	0	0
Sodium chondroitin sulfate (w/v%)	0	0.1~1.5, 2.0, 3.8, 7.0, 11.0	0
Amino acid complex (w/v%)	0	0	0.8
NaCl (w/v%)	0.582	0.582	0.582
Sodium lactate (w/v%)	0.392	0.392	0.392
CaCl ₂ 2H ₂ O (w/v%)	0.0294	0.0294	0.0294
MgCl ₂ 6H ₂ O (w/v%)	0.0151	0.0151	0.0151
Osmolality (mOsm/L)	353, 417, 500	266~290, 305, 353, 417, 500	353

図 1 Mesothelial cell viability on ^{51}Cr release assay

1).

表に示したように、透析液として、P135, P250, P400 と、P135 に CHS を加えて P250, P400 とそれぞれ同じ浸透圧に調節した透析液、また、同様に、アミノ酸を加えて P250, P400 とそれぞれ同じ浸透圧に調整した透析液を作製し、いずれも pH 7.0 に調整した。さらに、CHS 濃度を 0.1, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.8, 7.0 および 11.0% にして、pH を 7.0 に調整した透析液を作製した。

3. 統計処理

実験データは平均値 $\pm$ 標準誤差 (S. E. M.) で表し、有意差検定には、分散分析法 (ANOVA) を用い、Dunn の多重比較検定 (post hoc test) により、各実験群を比較した。

II. 結 果

1. CAPD ラビットを用いた PERITOLIQ® 透析液と CHS 透析液の比較

1) 透析液注入 24 時間後の排水量 (図 2)

PERITOLIQ® 透析液群は 3 種類の浸透圧の全て

図 2 Peritoneal dialysis effluent (after 24 h) of CAPD rabbits. Results are expressed as means $\pm$ S.E.M. Statistical analysis was performed with Dunn's test. Values not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$.
 a vs a, b vs b, c vs c, d vs d : Not significant.
 a vs b, a vs c, a vs d, b vs c, b vs d, c vs d : $p < 0.05$.

で、注液 24 時間後の排水は得られなかった。CHS 透析液群は、濃度依存性に除水量の増加がみられた。特に、CHS 400 透析液使用群は 4 日後、CHS 250 透析液使用群は 8 日後に CAPD ラビットは死亡した。血液検査で総蛋白 (T.P)、ヘマトクリット (Ht) 値、尿素

図3 Time course of peritoneal dialysis effluent on CAPD rabbits.

図4 Peritoneal equilibration test on CAPD rabbits. Results are expressed as means $\pm$ S.E.M. Statistical analysis was performed with Dunn's test. Values not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$.

a vs a, b vs b, c vs c : Not significant. a vs b, a vs c, b vs c : $p < 0.05$.

窒素 (BUN)/クレアチニン (Cr) 比の上昇を認め、過剰除水による脱水症によるものと考えられた。

2) 透析液注入24時間後までの経時的な排水量 (図3)

PERITORIQ® 透析液の3群は、経時的に排水量は減少した。CHS135の浸透圧 (353 mOsm/L) はP135と同等であるが、腹腔内に注入後6時間から9時間の貯留でも500 mOsm/Lの浸透圧のP400よりも60 ml以上多い除水量が得られた。さらに、CHS濃度1.5%で浸透圧が290 mOsm/Lの透析液でも排水量は維持されていた。

3) PET 検査の評価

CHS250, 400透析液群は脱水のために死亡したので検査から除外した。そのため、P135, P250, P400,

CHS135 およびカテーテル留置のみの群さらに、CHS1.5%, グルコース0.1%, pH7.0の透析液群の計6群で腹膜機能を検討した。図4に示したように、実験開始直後から1週ごとに施行したPETの排水量は、注入液量と比較してP250とP400は約70%と著明に減少したが、P135とCHS135は、約40%と減少の程度は中等度であった。CHS1.5%, グルコース0.1%, pH7.0の透析液群では約15%とさらに排水量の減少は、僅かであった。また、カテーテル留置のみの群では、排水量の減少はみられなかった。

この成績は透析排水中のブドウ糖濃度 (4時間目)/透析排水中のブドウ糖濃度 (0時間目) (G/G_0 比) でも同様であった (図5)。

図 5 Peritoneal equilibration test on CAPD rabbits. Results are expressed as means $\pm$ S.E.M. Statistical analysis was performed with Dunn's test. Values not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$.

a vs a, b vs b, c vs c : Not significant. a vs b, a vs c, b vs c : $p < 0.05$.

図 6 Light microscopy of parietal peritoneum (CHS 135)
(H-E staining $\times 200$)

4) 病理組織学的検討

透析液注入 4 週間後の腹膜組織像である。図 6 は CHS135 の壁側腹膜の光学顕微鏡像である。中皮細胞は保たれており、膠原線維の増生も認められない。P135, P250 も同様の所見であったが、P400 は、一部で中皮細胞の脱落が認められた。

5) Chlorhexidine gluconate 液による腹膜傷害

0.02% の chlorhexidine gluconate 液を注入した後の排液量は、図 7 に示したように、3 群（カテーテル留置のみ、P400, CHS 1.5%）とも有意差なく減少していたが、P400 では 1 週以降で有意に排液量が減少し、CHS 1.5% では、カテーテル留置のみの群と同程度の排液量が得られた。

2. 培養ヒト腹膜中皮細胞に対する透析液の影響

1) 浸透圧の影響

pH を 7.0 に調整した P135, P250, P400 透析液、およびそれらと浸透圧を等しくした CHS 透析液、また、アミノ酸透析液で培養ヒト腹膜中皮細胞の ^{51}Cr 放出率を比較すると図 8 に示したように、ブドウ糖濃度が高いほど、 ^{51}Cr 放出率は高値となり、また、PERITOR-IQ[®] 透析液、CHS 透析液、アミノ酸透析液は、それぞれ、同じ浸透圧であれば、 ^{51}Cr 放出率に有意差は認められなかった。

2) CHS 濃度の影響

pH を 7.0 と一定にした場合の培養ヒト腹膜中皮細胞に及ぼす CHS の濃度の影響は濃度依存性に ^{51}Cr の放出率が増加した（図 9）。

図 7 Peritoneal equilibration test on CAPD rabbits with chlorhexidine gluconate damage. Results are expressed as means $\pm$ S.E.M. Statistical analysis was performed with Dunn's test. Values not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$.
 a vs a, b vs b, c vs c, d vs d, e vs e, f vs f : Not significant.
 a vs b, a vs c, a vs d, a vs e, a vs f, b vs c, b vs d, b vs e, b vs f, c vs d, c vs e, c vs f, d vs e, d vs f, e vs f : $p < 0.05$.

図 8 Effects of osmolality of peritoneal dialysate on mesothelial cell viability. Results are expressed as means $\pm$ S.E.M. Statistical analysis was performed with Dunn's test. Values not sharing a common superscript letter are significantly different at $p < 0.05$.
 a vs a, b vs b, c vs c : Not significant. a vs b, a vs c, b vs c : $p < 0.05$.

III. 考 察

CAPD 療法を長期に継続すると腹膜機能の低下がみられる。臨床的には、限外濾過能が低下した状態(溶質除去能は保たれている場合が多い)で、病理組織学的には、腹膜硬化症の像を呈する。最大の原因として腹膜炎が考えられているが、その他の原因として、透析液の組成(低 pH や高濃度ブドウ糖)も考えられている。

ブドウ糖は中皮細胞^{8,9)}、マクロファージ¹⁰⁾の TGF- β 1 の m-RNA の expression を増大させており、細

胞外基質のコラーゲン産生を促進する¹¹⁾。この機序としては、ブドウ糖の活性 C-1 位がアルデヒド基として働き組織中の蛋白質と非酵素的に結合し、アマドリ化合物を経て AGEs (advanced glycosylation end-products) となり¹²⁾、TGF- β 1 の expression の増大や血管内皮の肥厚化をもたらす。平野¹³⁾も腹膜硬化症の原因として中皮細胞が剥離して増殖した結合組織に AGEs が沈着することから、ブドウ糖による glycosylation の関与を推測している。

一方、pH については、ブドウ糖の変性(カラメル化)が中性-アルカリ性の pH 域で生じるため、pH を 5.5 前後の酸性域に設定されている¹⁴⁾。その結果、中皮細胞

図9 Effects of chondroitin sulfate concentration on mesothelial cell viability.

傷害^{4,15,16)}を引き起こす。Breborowicz ら¹⁷⁾は、透析液の絶対条件として中性液の必要性を報告している。

分子量的には、ブドウ糖は分子量 180 の小分子物質で、腹膜を介してその約 83% は吸収され¹⁸⁾、浸透圧較差が失われる。その結果、長時間の除水に必要な浸透圧の維持は難しく、4 時間以内の交換あるいは高濃度透析液でも 8 時間が限度となるので、交換時の菌汚染の機会が増える。一方、高分子性の浸透圧物質なら、吸収率が低く（グルコース・ポリマー：27%¹⁹⁾）、目的とした除水量も得られる。

近年、精力的に研究されているブドウ糖の重合体（グルコース・ポリマー：分子量約 16800）は低吸収性、長時間貯留性ということで、治験的に検討されているが、その中間代謝物質であるマルトース（ブドウ糖 2 単位重合体）が血液中に高濃度（ 1.1 ± 0.14 g/l）に出現している¹⁹⁾。従って、グルコース・ポリマーの臨床応用については、1 日 1 回夜間の長時間貯留がよく、毎回の使用は望ましくないとされている。また、中間代謝物の慢性的暴露による代謝異常の可能性も現時点では不明確のままであり、生体由来の浸透圧物質が期待される。

また、腹膜の保護を目的として、種々の薬剤が検討されている。腹膜保護剤としては、負電荷を有する多くの表面活性物質がある。それらの中でもホスファジルコリン^{4,20,21)}、グリコアミノグルカン類であるヘパリン²¹⁾、ヘパラン硫酸²¹⁾、ヒアルロン酸^{21,22)}、あるいは、コンドロイチン硫酸²¹⁾などの腹膜保護効果が検討されている。その効果については、ブドウ糖透析液をベースとして少量添加法によってその効果が評価されているが、研究者間の一致はみえていない。

そこで、浸透圧物質であると同時に腹膜保持能を有するグリコアミノグルカン類の中から、特に、コンドロイチン硫酸に着目して、腹膜透析液の浸透圧物質としての有用性、および生体適合性を検討した。コンドロイチン硫酸は、D-グルクロン酸に N-アセチル-D-

ガラクトサミンが結合した二糖類の水酸基の 1~2 個が硫酸基に置き換わった構成単位をとり、分子量は約 15000 である。通常では、ナトリウム塩で安定しており、注射剤として使用され、その安全性は確認されている。その水溶液は中性である。また、その起源は牛、鯨などの軟骨成分であり、フカヒレスープの水溶性成分として知られている。

CAPD ラビットを用いた in vivo での検討からは、図 2 に示したように浸透圧 353 mOsm/L の CHS135 (3.8%) は、注入 24 時間後に約 230 ml の排液が得られた。しかし、PERITORIQ® 透析液群は、浸透圧 500 mOsm/L の P400 でも排液は得られなかった。これは、分子量が約 15000 の CHS は、膠質浸透圧物質であり、腹膜を介する吸収が極めて少ないため、いわゆる晶質浸透圧が維持されていたためと考えられた。このことは、今回の実験は、腎不全モデルではないが、腎不全モデルであっても同様の結果が得られたと推測される。そこで、CHS 濃度を 1.0%, 1.5%, 2.0% に調整したものと CHS135、さらに P135, P250, P400 について、それぞれ経時的な排液量を測定した（図 3）。その結果、PERITORIQ® 透析液群は、経時的に排液量が減少した。しかし、浸透圧 290 mOsm/L の 1.5% の CHS 透析液は、腹腔内に注入した 9 時間後でも十分な除水が得られた。

そこで、CHS 濃度 1.5%、グルコース濃度 0.1% で pH による細胞傷害を考慮して、pH 7.0 の透析液を作製した。そして PERITORIQ® 群、CHS135 の透析液群とともに、1 日 1 回 150 ml を連日、4 週間、それぞれ CAPD ラビットの腹腔内に注入し、週に 1 回の PET を施行して比較した。その結果、CHS1.5%、グルコース 0.1%、pH7.0 の透析液群は、4 週目の PET 検査でも排液量の減少は僅かであったことが確認できた。また、G/G₀ 比の低下も僅かであり、腹膜を介するブドウ糖の吸収が、経過とともに亢進していないことも確認できた。

Breborowicz ら^{23~25)}は、ラットを用い、6 日間 0.1%コンドロイチン硫酸入り生理食塩水を腹腔内に投与した後、2.5%ブドウ糖入り透析液で腹膜透析を施行した。その結果、Net ultrafiltration の上昇、ブドウ糖吸収の減少、蛋白漏出の減少がみられたことを報告している。一方、須山ら²¹⁾は、4.25%のブドウ糖に 0.1%のコンドロイチン硫酸を加えた透析液を用いた実験から、腹腔内の水分吸収の抑制、腹膜透過能の亢進抑制はみられなかったと報告している。この事実は、高濃度ブドウ糖の作用がコンドロイチン硫酸の作用を上まわったためと考えられるが、実験系が異なってい

る点でさらに検討する必要がある。

また、コンドロイチン硫酸は腹腔内で生じたフリーラジカルのスキャベンジャーとして、さらに、傷害を受けた中皮細胞の治癒効果もあるとされている²⁵⁾。Holmes²⁶⁾は、分子量が1200~28000の物質が多核好中球の活性(Superoxide生成、それによる殺菌効果)を阻害すると報告している。これは、コンドロイチン硫酸がフリーラジカルのスキャベンジャーとして作用することの一つの証明であると考えてもよいと思われる。さらに、平野ら¹³⁾による除水能低下例の組織病理学的検討では、腹膜深部での好中球の浸潤が観察されており、コンドロイチン硫酸が浸潤多核好中球を不活化して腹膜保護に関与する可能性が示唆されている。

以前から、CAPDカテーテルの連結部にchlorhexidine gluconateを使用したことが、腹膜硬化の原因の一つであるという報告がなされている²⁷⁾。そこで、腹膜傷害モデルとして、0.02% chlorhexidine gluconate 150 mlを1時間腹腔内に注入した後、排液し、図7のように、腹膜機能を検討したが、chlorhexidine gluconateによって傷害を受けた腹膜は、低濃度CHS透析液の使用によって、腹膜機能の回復が示唆された。

一方、CHS透析液の細胞傷害性を検討するために、培養ヒト腹膜中皮細胞をそれぞれの透析液で6時間培養して、⁵¹Crの放射活性を測定した。その結果、浸透圧物質の種類とは関係なく、浸透圧が高いほど細胞傷害性が強かった。このことから、CHSは、他の浸透圧物質と同等の細胞傷害性を有する。しかし、動物モデルの検討と合わせ、低浸透圧の透析液を使用可能なCHSは、より細胞傷害性の少ない浸透圧物質であると考えた。

今後のコンドロイチン硫酸透析液の研究は、血中への蓄積性、また、代謝物質の蓄積・慢性毒性の問題を解決しなければならない。しかし、化合物としてはすでに注射剤として承認されており、蓄積性を十分に考慮して、少量適用(例えば、腹膜炎時の処方薬剤)の可能性があげられ、傷害を受けた腹膜中皮細胞の治癒効果や保護作用が期待できる。

IV. 結 語

1. CAPDラビットを用いた検討では、PERITORIQ®群とCHS群は共に濃度が高くなるほど腹膜を傷害した。その結果、排液量が減少した。しかし、CHS群は、PERITORIQ®群よりも低浸透圧で長時間の排液が得られた。また、chlorhexidine gluconateによって傷害を受けた腹膜は、低濃度CHS透析液の使用に

よって腹膜機能の回復が示唆された。

2. 培養ヒト腹膜中皮細胞を用いた検討から、浸透圧物質には関係なく、高浸透圧であるほど腹膜中皮細胞を傷害した。

3. CHSは低浸透圧で長時間の排液を得ることが可能で、有用な浸透圧物質であると考えられた。

文献

- 1) Dobbie JW: The morphology of the peritoneum. *Advances in Peritoneal Dialysis*: 3-6, 1985
- 2) Verger C: Relationship between peritoneal membrane structure and its permeability: Clinical implications. *Advances in Peritoneal Dialysis*: 87-95, 1985
- 3) 今田聰雄, 辻野正隆, 岩本一郎: CAPDにおける腹膜機能低下に対する対策. *透析会誌* 25: 405-407, 1992
- 4) 辻野正隆, 今田聰雄: 腹膜中皮細胞に対する透析液のpHと浸透圧の影響およびphosphatidylcholineの保護効果. *透析会誌* 26: 549-555, 1993
- 5) Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 7: 138-147, 1987
- 6) Stylianou E, Jenner LA, Davies M, Coles GA, Williams JD: Isolation, culture and characterization of human peritoneal mesothelial cells. *Kidney Int* 37: 1563-1570, 1990
- 7) 岩本一郎, 今田聰雄: 培養ヒト腹膜中皮細胞の増殖能に対する各種サイトカインの影響. *日腎誌* 34: 1201-1208, 1992
- 8) Wang T, Chen YG, Ye RG, Li SL, Li HQ, Chen YX: Effect of glucose on TGF- β 1 expression in peritoneal mesothelial cells. *Adv Perit Dial* 11: 7-10, 1995
- 9) Kumano K, Schiller-Moran B, Hjelle JT, Moran JE: Effects of high glucose levels on cell proliferation and TGF- β expression in cultured rat mesothelial cells. *J Am Soc Nephrol* 4: 410, 1993
- 10) Wang T, Chen YG, Ye RG, Mai WY, Zhen ZH, Li HQ: Enhanced expression of TGF- β 1 by peritoneal macrophages in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 11: 11-14, 1995
- 11) Throckmorton DC, Brogden AP, Min B, Rasmussen H, Kashgarian M: PDGF and TGF- β mediate collagen production by mesangial cells exposed to advanced glycosylation end products. *Kidney Int* 48: 111-117, 1995
- 12) Makita Z: 'Toxicity of glucose: is AGE the answer?' *Nephrol Dial Transplant* 10 (Suppl 7): 33-37, 1995
- 13) 平野 宏: 腹膜機能不全—形態学的解析. *腎と透析* 40: 875-883, 1996
- 14) Martis L, Burke R, Klein E: Evaluation of a pe-

- ptide-based solution for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 13 (Suppl 2) : S92-S93, 1993
- 15) Witowski J, Breborowicz A, Knapowski J, Oreopoulos D : In vitro culture of human peritoneal mesothelium for investigation of mesothelial dysfunction during peritoneal dialysis. *J Physiol Pharmacol* 45 : 271-284, 1994
 - 16) 今田聰雄, 辻野正隆 : 腹膜機能低下の治療. *臨床透析* 8 : 1865-1870, 1992
 - 17) Breborowicz A, Oreopoulos DG : Physiological approaches to increase biocompatibility of peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 15 (Suppl 7) : S76-S86, 1995
 - 18) Mistry CD, Gokal R : Optimal use of glucose polymer (icodextrin) in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 16 : 104-108, 1996
 - 19) Mistry CD, Gokal R : Single daily overnight (12-h dwell) use of 7.5% glucose polymer (Mw 18700 ; Mn 7300) + 0.35% glucose solution : a 3-month study. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 443-447, 1993
 - 20) Breborowicz A, Wieczorowska K, Witowski J, Martis L, Oreopoulos DG : Phosphatidylcholine and chondroitin sulphate in peritoneal dialysis fluids to preserve membrane function. *Perit Dial Int* 14 (Suppl 3) : S139-S144, 1994
 - 21) 須山一穂, 熊野和雄, 酒井 糾 : 限外濾過能低下ラットモデルにおける限外濾過低下抑制物質の検索. *日腎会誌* 37 : 491-496, 1995
 - 22) Wieczorowska K, Breborowicz A, Martis L, Oreopoulos DG : Protective effect of hyaluronic acid against peritoneal injury. *Perit Dial Int* 15 : 81-83, 1995
 - 23) Breborowicz A, Wieczorowska K, Knapowski J, Martis L, Serkes KD, Oreopoulos DG : Chondroitin sulphate and peritoneal permeability. *Adv Perit Dial* 8 : 11-14, 1992
 - 24) Breborowicz A, Radkowski M, Knapowski J, Oreopoulos DG : Effects of chondroitin sulphate on fluid and solute transport during peritoneal dialysis in rats. *Perit Dial Int* 11 : 351-354, 1991
 - 25) Breborowicz A, Wieczorowska K, Martis L, Oreopoulos DG : Glycosaminoglycan chondroitin sulphate prevents loss of ultrafiltration during peritoneal dialysis in rats. *Nephron* 67 : 346-350, 1994
 - 26) Holmes CJ : Peritoneal host defense mechanisms. *Perit Dial Int* 16 : 124-125, 1996
 - 27) Junor BJR, Briggs JD, Forwell MA, Dobbie JW, Henderson I : Sclerosing peritonitis-The contribution of chlorhexidine in alcohol. *Perit Dial Bull* 5 : 101-104, 1985