CAPD 透析液曝露による腹膜形態の変容 —腹膜線維症と腹膜硬化症の相異—

平 野 宏
岩藤クリニック

key words: CAPD, 腹膜線維症, 腹膜硬化症, 腹膜生検, 透析液曝露

〈要旨〉

CAPD の透析液曝露による腹膜形態の変容を検討する目的で、腹膜炎の既往がない生検腹膜の臨床病理学的検討を行った。腹膜生検プログラムに登録された症例の中、腹膜炎非既往の 65 例を対象とした。なお、CAPD 新規導入時の腹膜形態を対照とした。いずれもカテーテル抜去時の腹膜生検例であるが、CAPD 中止目的は除水不全 18 例、非除水不全 47 例(出口部・トンネル感染 13 例、カテーテル位置移動 6 例、腹部手術 3 例、精神的理由 10 例、死亡 6 例、腎移植 2 例、その他 7 例)である。CAPD 継続期間と腹膜形態を比較検討するため、CAPD 継続 5 年未満の 36 例(1 群)と 5 年以上の 29 例(2 群)に分けて臨床所見と病理組織所見を比較検討した。生検腹膜は病理組織観察(肉眼、光顕、透過電顕、走査電顕)と、酵素抗体法により advanced glycation endproducts (AGEs), collagen (I, II, III, IV, VI), fibronectin, laminin, matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) の局在を観察した。CAPD 新規導入時と同様の腹膜形態を示した 14 例を除く 51 例は腹膜肥厚を認め、その腹膜所見は線維性腹膜肥厚(腹膜線維症, peritoneal fibrosis) 33 例と硬化性腹膜肥厚(腹膜硬化症, peritoneal sclerosis) 18 例に分類された。腹膜形態は透析液の長期曝露により経時的に変化した。CAPD 継続 5 年までの腹膜肥厚は全例が腹膜線維症であった。中皮細胞下結合織に元来存在する collagen III が増殖したものであり、腹膜表面には中皮細胞が存在した。除水能低下は伴わず、CAPD 継続には支障がなかった。一方、5 年以降では腹膜硬化症が出現するが、これは中皮細胞下結合織の collagen fiber が変性して gelatin 化したものと考えられ、腹膜線維症とは明らかに異なる病態であった。臨床的には除水能低下を伴い、腸閉塞の原因となる病変であった。両病変は透析液中の高濃度ブドウ糖の曝露が原因と考えられ、AGEs が増殖因子を刺激して中皮細胞下結合織の線維芽細胞と collagen fiber 増殖を起こし腹膜線維症が形成される。さらに、長期間蓄積された AGEs は増殖した collagen fiber を gelatin 化させ、腹膜線維症から腹膜硬化症に移行するものとする。今後、CAPD の腹膜形態を評価する場合、腹膜線維症と腹膜硬化症を区別して用いることが必要である。

Morphology of the peritoneal membrane of CAPD patients during exposure to dialysate-Peritoneal fibrosis and peritoneal sclerosis

Hiroshi Hirano
Iwadou Clinic

To investigate morphological changes in the peritoneal membrane of CAPD patients during exposure to dialysate, peritoneal membrane specimens were collected by biopsy from the patients without evidence of peritonitis and clinicopathological study was performed using these specimens. Of those listed with the Peritoneal Biopsy Registry, 65 patients who had no history of peritonitis were used as the subjects. The morphology of the peritoneal membrane immediately after the introduction of CAPD was used for comparison. Biopsy of the peritoneal membrane was performed in each patient at the time of catheter withdrawal.

CAPD was discontinued due to decreased ultrafiltration in 18 patients and for reasons other than insufficient ultrafiltration in 47 patients (catheter exit-site and tunnel infection in 13, catheter position shift in 6, abdominal surgery in 3, psychiatric reason in 10, death in 6, renal transplantation in 2 and others in 7).

平野 宏 岩藤クリニック 〒709-0855 岡山県赤磐郡瀬戸町沖 343

Hiroshi Hirano Tel: 08695-2-1166 Fax: 08695-2-0880

[受付: 平成 15 年 4 月 10 日, 受理: 平成 15 年 11 月 4 日]

To compare the duration of CAPD and peritoneal morphology, the subjects were divided by the duration of CAPD, that is, 36 patients whose CAPD duration was less than 5 years were assigned to Group 1 and 29 patients whose duration was 5 years or longer to Group 2. Then the clinical and histopathological findings were compared between these two groups. The peritoneal tissue samples were examined morphologically by light, transmission, and scanning electron microscopy.

The localization of advanced glycation end products (AGEs), collagen (I, II, III, IV, VI), gelatin, fibronectin, laminin, matrix metalloproteinase (MMP-1, MMP-2, MMP-9), and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) in the peritoneum were observed by immunohistochemical techniques. Excluding the 14 patients who demonstrated peritoneal morphology similar to that observed immediately after the introduction of CAPD, peritoneal thickening was observed in specimens from remaining 57 patients. These specimens were further classified into fibrotic peritoneal thickening (peritoneal fibrosis) and sclerotic peritoneal thickening (peritoneal sclerosis). The peritoneal morphology demonstrated time course changes after long-term exposure to dialysate. Peritoneal thickening observed in patients whose duration of CAPD was less than 5 years was classified as peritoneal fibrosis caused by the growth of collagen III originally present in the submesothelial connective tissue and mesothelial cells present on the surface of peritoneal membrane. As the fluid removal function was not decreased, there was no problem in continuing CAPD. However, peritoneal sclerosis occurred after 5 years of CAPD.

Collagen fibers in the submesothelial connective tissue became degenerated and gelatinized, and mesothelium was absent from the surface, demonstrating a pathology clearly different from that of peritoneal fibrosis. Clinically, a decrease in fluid removal was observed, which is a change that might cause intestinal obstruction. It was considered that these two changes were caused by the exposure of the peritoneal membrane to the high concentration of glucose in the dialysate. In such case, the growth factor is stimulated by AGEs, causing proliferation of fibroblasts and collagen in the submesothelial connective tissue, leading to peritoneal fibrosis.

Furthermore, the aggravation of peritoneal fibrosis to peritoneal sclerosis is conceivably due to the gelatinization of collagen by AGEs that are accumulated in the proliferating collagen fiber. In this regard, it is necessary to differentiate peritoneal fibrosis from peritoneal sclerosis when the peritoneal morphology of CAPD patients is evaluated in the future.

緒 言

CAPD の透析膜は腹膜であり、血液透析膜とは異なり取り替えるのでない生体膜である。長期の透析治療により腹膜は肥厚ならびに劣化し、透析機能は次第に低下して CAPD 中止を余儀なくされる。さらに、腸管壁腹膜の肥厚と癒着は腸閉塞の原因となり、硬化性被嚢性腹膜炎という重篤な合併症を引き起こす^{1,2)}。腹膜劣化の病因や発生病理は不明であるが、繰り返す腹膜炎や重篤な腹膜炎例の他に明らかな腹膜炎の経験のない症例にもみられる。CAPD 継続には非生理的な透析液曝露による腹膜形態変化は避けられず、加えて腹膜炎が腹膜病変を修飾して CAPD に独特な腹膜形態を形成していくと考えられる。しかし、CAPD 腹膜の顕微鏡所見は報告³⁻⁵⁾によってさまざまであり、腹膜線維症と腹膜硬化症、硬化性被嚢性腹膜炎と被嚢性腹膜硬化症などの用語も統一した基準で用いられていない。透析液曝露と腹膜炎による腹膜病変の個別検討の欠如が腹膜評価の混用の一因であり、CAPD 腹膜の把握には腹膜炎の修飾がない腹膜形態の観察が必須であると

考える。

今回、腹膜炎の既往が全くない CAPD 症例の生検腹膜を観察し、透析液曝露が腹膜形態に及ぼす経時的変化を検討した。

I. 対象と方法

平成 6 年 5 月から 14 年 4 月まで腹膜生検プログラムに登録された症例の中、腹膜炎非既往の 65 例を対象とした。いずれもカテーテル抜去時の腹膜生検例であるが、CAPD の中止目的は除水不全 18 例、非除水不全 47 例(出口部・トンネル感染 13 例、カテーテル位置移動 6 例、腹部手術 3 例、精神的理由 10 例、死亡 6 例、腎移植 2 例、その他 7 例)である。なお、除水不全は 1 日除水量が 500 mL 以下で主治医がこれ以上の除水が得られないと判断したものとした。CAPD 継続期間が腹膜形態に及ぼす変化を検討するため、CAPD 期間 5 年未満の 36 例 (1 群) と 5 年以上の 29 例 (2 群) に分けて臨床所見と病理組織所見を比較検討した。なお、CAPD 新規導入例の腹膜形態を対照とした。腹膜検体は壁側ないしは臓側腹膜 (大網) を 7 mm×7 mm 以上

採取した。中皮細胞は人工的操作によって容易に剝離するので、採取後速やかに生食で洗浄し2.5%グルタルアルデヒド溶液およびホルマリン溶液に入れ冷所固定した。生検腹膜の病理組織観察（肉眼、光顕、透過電顕、走査電顕）は質的に評価し、さらに酵素抗体法により advanced glycation endproducts (AGEs), collagen (I, II, III, IV, VI), fibronectin, laminin, matrix metalloproteinases (MMP-1, MMP-2, MMP-9), tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1, TIMP-2) の局在を観察した。なお、免疫染色用抗体は R & D System 社から入手した。

腹膜生検の実施にあたっては、研究の主旨を説明し文書による同意を得た。

II. 結 果

1. 臨床所見

第1群（表1）は36例（男21例、女15例）で、年齢は16～72歳（平均44±18歳）であった。原疾患は、慢性腎炎24例、糖尿病9例、アミロイド腎1例、嚢胞腎1例、低形成腎1例であった。CAPD期間は1～58か月（平均36±12か月）で、7例で血液透析歴（4～288か月）があり、腎移植歴は6例でみられた。一日尿量は1,000 mL以上が8例、500～1,000 mLが14例、500～100 mL 0例、100 mL以下が4例であった。一日総除水量は1,000 mL以上が21例、500～1,000 mLが14例、500 mL以下はいなかった。腹膜平衡試験(peritoneal equilibration test, PET) のカテゴリーは low average (LA) 9例、high average (HA) 14例、high (H) 2例であった。

第2群（表2）は29例（男14例、女15例）で、年齢は35～72歳（平均52±16歳）であった。原疾患は、慢性腎炎24例、糖尿病2例、腎硬化症2例、妊娠腎1例であった。CAPD歴は60～168か月（平均96±24か月）で、4例で血液透析歴（16～60か月）があり、腎移植歴は2例でみられた。一日尿量は1,000～500 mLが8例、500～100 mLが3例、100 mL以下が19例であった。一日総除水量は1,000 mL以上が1例、500～1,000 mLが12例、500 mL以下が16例あった。高張液使用（ブドウ糖濃度4.25%程度）は14例でみられた。PETはLA 3例、HA 14例、H 12例であった。

2. 腹膜形態

CAPD新規導入時と同様の腹膜形態を示した8例を除く57例は、いずれもさまざまな程度に腹膜肥厚を認めた。腹膜の顕微鏡所見は線維性腹膜肥厚（腹膜線

維症, peritoneal fibrosis) 33例と硬化性腹膜肥厚（腹膜硬化症, peritoneal sclerosis) 18例に分類された。なお、生検腹膜所見は、腹膜の壁側と臓側では質的な形態変化の差は認められなかった。

1) CAPD新規導入時の腹膜所見

(1)肉眼所見；表面は透明な薄い漿膜で、細小血管や腹膜下結合組織や筋肉組織が透見できた。(2)光顕所見（図1）；腹膜は表層に連なる中皮細胞と中皮細胞下の疎な結合組織から構成された。結合組織内には、collagen fiberと線維芽細胞およびマクロファージなどの細胞成分が認められた。さらに同組織内には細小動脈が豊富にみられた。(3)透過電顕所見；腹膜は中皮細胞と中皮細胞下のcollagen fiber束および細小動脈・毛細血管から構成されていた。(4)走査電顕所見；腹膜表面の観察では、中皮細胞は同一の大きさの多形細胞群がモザイク様に存在した。細胞表面は微絨毛の厚い外套で覆われていた。(5)酵素抗体法所見；中皮細胞下結合組織はcollagen IIIが陽性であり、血管壁にはlamininが染色された。AGEsは認められなかった。

2) 線維性腹膜肥厚；腹膜線維症

(1)肉眼所見；腹膜は白色調に肥厚し、腹膜の厚さは種々であった。腹膜表面は不透明となり、細小血管や筋肉組織は透見できなかった。(2)光顕所見（図2）；腹膜表面には中皮細胞が存在した。中皮細胞下結合組織には、線維芽細胞増殖を伴う線維性肥厚が種々の程度にみられるが、細胞浸潤やフィブリン析出はみられなかった。細小動脈壁の肥厚はなく、内腔狭窄および閉塞はみられなかった。(3)透過電顕所見（図3）；中皮細胞は腹膜面を覆っていた。中皮細胞下ではcollagen fiberが増殖し、その線維束の走行には異常がなかった。細小動脈壁には異常所見はみられなかった。(4)走査電顕所見；中皮細胞は腹膜面を覆っていた。細胞は大小不同で扁平化し、微絨毛の数は減少していた。(5)酵素抗体法所見（表3）；増殖したcollagen fiberはIII型であった。AGEsは中皮細胞下結合組織や血管壁に認められた。

3) 硬化性腹膜肥厚；腹膜硬化症

(1)肉眼所見；腹膜表面は褐色調に肥厚し、表面は不透明となり細小血管や筋肉組織が透見できなかった。さらに、中皮細胞下結合組織はgelatin様の外観を示した。(2)光顕所見（図4）；中皮細胞下結合組織では、乏細胞性ないしは無細胞性の硝子様肥厚が種々の程度にみられた。中皮細胞は剝離消失し、剝離面はしばしばフィブリン塊で覆われていた。細小動脈壁は硝子様に著しく肥厚し、内腔は狭窄ないしは閉塞していた。(3)透過電顕所見（図5）；collagen fiberは変性し、

表 1 第 1 群の生検時臨床所見 (CAPD 継続 5 年未満)

n=36

症例	CAPD 期間 (M)	性	年齢 (歳)	原疾患	HD 歴 (M)	腎移植歴	カテ抜去目的	尿量 (mL)	総除水量 (mL)	PET
1	1	男	47	CGN	—	—	位置移動	1,000	1,000	—
2	2	男	62	CGN	—	—	位置移動	1,200	1,200	—
3	2	男	65	DM	—	—	精神的	1,100	1,100	—
4	3	女	58	DM	—	—	位置移動	1,000	1,000	—
5	4	女	44	CGN	4	—	蛋白漏出	1,000	1,000	—
6	5	男	48	CGN	—	—	出口部感染	1,000	1,000	—
7	6	女	24	CGN	60	—	妊娠	1,200	1,000	—
8	7	男	46	CGN	—	—	死亡	1,100	1,000	LA
9	7	女	36	CGN	—	—	トンネル感染	800	800	—
10	8	女	61	DM	—	—	死亡	800	1,200	—
11	9	女	68	CGN	—	—	腹壁ヘルニア	600	1,000	LA
12	10	男	48	CGN	288	+	腎移植	600	1,000	LA
13	10	男	51	CGN	6	+	蛋白漏出	400	1,100	—
14	11	女	28	CGN	—	—	位置移動	500	1,000	LA
15	12	男	29	CGN	—	—	大網絡み	600	900	LA
16	15	女	32	DM	21	+	トンネル感染	500	800	LA
17	16	男	40	CGN	—	—	死亡	500	1,000	—
18	16	女	53	アミロイド腎	—	—	S 状結腸癌	300	1,000	LA
19	17	男	50	DM	—	—	精神的	500	1,000	HA
20	18	男	72	DM	—	—	精神的	500	1,000	LA
21	20	男	39	CGN	—	+	腎移植	600	1,000	LA
22	24	男	24	CGN	—	—	出口部感染	500	800	HA
23	24	男	55	CGN	—	—	精神的	400	100	HA
24	27	女	45	嚢胞腎	84	—	精神的	400	1,000	HA
25	28	男	62	DM	—	—	死亡	300	800	HA
26	30	女	62	CGN	—	—	トンネル感染	200	800	HA
27	31	男	49	DM	—	—	出口部感染	400	1,100	HA
28	31	女	42	CGN	—	+	トンネル感染	200	800	HA
29	36	男	60	CGN	—	—	位置移動	300	800	HA
30	36	男	69	CGN	—	—	トンネル感染	200	600	HA
31	36	男	48	CGN	—	—	トンネル感染	300	800	HA
32	45	男	43	CGN	—	—	精神的	200	700	HA
33	46	男	16	低形成腎	24	+	トンネル感染	100	900	HA
34	48	女	70	DM	—	—	胃癌術	100	600	H
35	52	女	61	CGN	—	—	死亡	100	700	H
36	58	女	48	CGN	—	—	位置移動	100	700	HA

—：非施行

細線維構造物に変化していた。さらに, collagen fiber 束の走行は乱れていた。線維芽細胞は減少し, 細胞成分に乏しかった。中皮細胞は腹膜から完全に消失していた。細小動脈壁は層状に肥厚し, 内腔が狭くないしは閉塞していた。(4) 走査電顕所見; 中皮細胞は腹膜面に存在せず, 変性 collagen fiber あるいは collagen fiber が露出していた。(5) 酵素抗体法所見(表 4); 中皮細胞下結合組織は, collagen III が陰性で AGEs の染色は弱陽性から陰性であった。gelatinase (MMP-2, MMP-9), collagenase (MMP-1), collagen 分解抑制酵素 (TIMP-1, TIMP-2) は (表 5), 検査施行した腹膜硬化症 10 例ではいずれも陽性であったが, 腹膜線維症 10 例ではいずれも陰性が弱陽性であった。

3. 臨床病理学的検討 (表 6)

CAPD 開始後 8 か月までの 10 例は, CAPD 新規導入時の腹膜所見と同様であり除水能は正常であった。9 か月目からの症例では腹膜線維症の所見がみられるようになり, CAPD 継続 5 年未満では 36 例中 22 例が腹膜線維症であり腹膜硬化症はみられなかった。腹膜線維症では除水能低下は認められなかった。一方, 5 年以上の症例では, 29 例中 11 例が腹膜線維症で 18 例が腹膜硬化症であった。腹膜硬化症では除水能低下がみられた。7 年目以降のほとんどの症例は腹膜硬化症であったが, 108 か月および 168 か月の長期 CAPD 継続の 2 例は腹膜線維症で硬化性病変はみられなかった。この 2 例はいずれも CAPD を中止するまで低張透析

表 2 第 2 群の生検時臨床所見 (CAPD 継続 5 年以上)

症例	CAPD 期間 (M)	性	年齢 (歳)	原疾患	HD 歴 (M)	腎移植歴	カテ抜去目的	尿量 (mL)	総除水量 (mL)	PET
37	60	女	63	CGN	—	—	トンネル感染	900	1,200	LA
38	60	男	48	CGN	—	—	精神的	800	800	LA
39	61	男	62	CGN	—	—	トンネル感染	800	800	HA
40	63	男	66	CGN	—	—	死亡	800	500	HA
41	65	女	72	腎硬化症	—	—	除水低下	800	600	HA
42	65	女	42	CGN	—	—	除水低下	800	400	HA
43	72	女	64	CGN	—	—	トンネル感染	800	800	HA
44	72	女	46	CGN	—	—	精神的	800	800	H
45	72	男	44	CGN	—	—	除水低下	400	500	H
46	72	男	66	CGN	—	—	除水低下	300	600	HA
47	75	女	49	CGN	16	—	溶血性貧血	200	800	HA
48	78	女	64	CGN	—	—	卵巣嚢腫摘出術	<100	800	H
49	80	男	72	CGN	—	—	除水低下	<100	500	HA
50	82	男	66	CGN	—	—	除水低下	<100	400	HA
51	84	女	42	CGN	24	—	除水低下	<100	400	HA
52	84	男	52	CGN	60	—	除水低下	<100	500	H
53	84	男	44	CGN	60	—	除水低下	<100	400	H
54	86	女	71	腎硬化症	—	—	除水低下	<100	400	H
55	92	女	62	CGN	—	—	除水低下	<100	400	H
56	92	男	58	CGN	—	—	除水低下	<100	500	H
57	94	女	62	CGN	—	—	除水低下	<100	400	H
58	96	女	63	CGN	—	—	液リーク	<100	400	HA
59	97	男	61	CGN	—	—	除水低下	<100	400	H
60	98	女	43	DM	—	—	除水低下	<100	500	H
61	100	女	35	DM	—	+	除水低下	<100	400	H
62	102	男	66	CGN	—	—	除水低下	<100	400	H
63	108	男	62	CGN	—	—	除水低下	<100	400	H
64	108	男	59	CGN	—	+	精神的	<100	400	H
65	168	女	65	妊娠腎	—	—	精神的	<100	400	H

図 1 CAPD 導入時腹膜の光顕所見 (HE 染色, 320 倍). 腹膜は表層に連なる中皮細胞と中皮細胞下の疎な結合組織からなる。

図 2 腹膜線維症の光顕所見 (HE 染色, 320 倍). 中皮細胞下の線維性肥厚がみられるが, 中皮細胞は腹膜表面に存在する。

液を主に使用していた。

III. 考 察

CAPD では生体膜を透析膜として使用するため、透

析の継続とともに腹膜形態は変容していく。これは透析膜としての機能低下に加えて進行性の腸閉塞の原因にもなる。肉眼的には肥厚した腹膜は不透明であったり、日焼け様 (tanned) の褐色調でしわ状となり腹腔内臓器や腹壁表面を覆う⁶⁾。しかし、病理組織所見に関

図 3 腹膜線維症の透過電顕所見（上 3,000 倍，下 9,800 倍）．膠原線維の増殖と線維芽細胞の増殖がみられ（上），膠原線維は特徴的な周期性横縞模様をもつ（下）．

しては，報告によってその評価が異なり名称の使用³⁻⁵⁾も混乱したままである．腹膜障害因子には，腹膜炎⁷⁾，降圧剤の β 遮断剤⁸⁾，消毒液のクロールヘキシジン⁹⁾，腸内細菌が産生するエンドトキシン¹⁰⁾以外に透析液中のアセテート¹¹⁾，酸性透析液¹²⁾，透析液ブドウ糖¹³⁾など生体適合性の悪い透析液曝露が直接関与するものがある．このように透析液曝露と腹膜炎が主要な腹膜障害因子であるが，生検腹膜での両者の腹膜病変は個別には評価されていない¹⁴⁾．

透析液曝露と腹膜炎既往の CAPD 継続患者の腹膜病変は，中皮細胞障害，中皮下結合組織肥厚と血管病変が報告されている．Williams²⁶⁾は 130 人の CAPD 患者の生検腹膜を検討し，中皮下結合組織の肥厚程度を腹膜線維症の評価に用いた．結合組織は経時的に肥厚程度を増し，血管病変と相関して腹膜の限外濾過能を低下させるとしている．限外濾過能の低下に関しては，中皮細胞剝離消失と血管病変が推測されている．中皮細胞消失は透析液含有ブドウ糖の腹膜吸収を促進させ腹腔内の浸透圧維持ができなくなる．一方，血管壁肥厚に伴う内腔狭窄・閉塞は腹膜の血液循環を悪くして虚

表 3 酵素抗体法所見

Peritoneal fibrosis (n=33)

Case No.	AGE	Collagen					Laminin (Vessel)	Fibronectin
		I	II	III	IV	VI		
11	—	±	—	+	—	—	+	+
12	+	+	—	+	—	—	+	—
13	+	+	—	+	—	—	+	+
15	+	+	—	+	—	—	+	+
18	+	—	—	+	—	—	+	—
19	+	—	—	+	—	—	+	+
20	+	+	—	+	—	—	+	+
21	±	—	—	—	—	—	+	±
22	+	—	—	±	—	—	+	±
23	±	—	—	—	—	—	+	+
24	—	—	—	+	—	—	+	+
25	+	—	—	+	—	—	+	+
27	+	—	—	+	—	—	+	±
28	+	—	—	—	—	—	+	±
29	+	—	—	+	+	—	+	+
30	+	—	—	+	—	—	+	+
31	+	—	—	+	—	—	+	+
32	+	—	—	+	+	—	+	±
33	+	—	—	+	+	—	+	±
34	±	—	—	+	—	—	+	±
35	+	+	—	+	+	—	+	—
36	+	+	—	+	+	—	+	+
37	+	—	—	+	—	—	+	±
38	±	—	—	±	±	—	+	±
39	±	—	—	+	—	—	+	±
40	+	±	—	+	—	—	+	+
45	+	—	—	+	±	—	+	±
48	+	—	—	+	—	—	+	±
50	+	—	—	+	—	—	+	+
54	±	—	—	+	—	—	±	+
57	+	±	—	+	—	—	±	—
64	+	—	—	+	—	—	±	—
65	+	—	—	±	—	—	+	±

図 4 腹膜硬化症の光顕所見（HE 染色，320 倍）．中皮下結合組織では乏細胞性肥厚がみられ，中皮細胞は剝離消失している．

図5 腹膜硬化症の透過電顕所見（上3,800倍，下9,600倍）．膠原線維束の走行は乱れ，線維芽細胞は減少し細胞成分に乏しい（上）．膠原線維は変性し，ゼラチン類似の細線維構造物に変化した（下）．

血状態となり，限外濾過能低下と中皮下結合組織肥厚の原因となる．

本研究では腹膜炎非既往例の生検腹膜を観察し，CAPD 継続中に透析液曝露が腹膜形態に及ぼす変化を検討した．その結果，明らかに異なる2つの腹膜肥厚病変，すなわち線維性腹膜肥厚（腹膜線維症）と硬化性腹膜肥厚（腹膜硬化症）が区別され観察された．CAPD 導入8か月までの全症例は新規導入時と同様な腹膜所見を示し，それまでは透析液曝露による腹膜形態変化は認めなかった．それ以降では腹膜線維症がみられるようになり，5年未満では新規導入時腹膜所見を示した症例以外は全て腹膜線維症であった．5年を経過すると腹膜硬化症例がみられ，7年目以降ではほぼ全例が除水不全を伴う腹膜硬化症でCAPD 継続を断念した．このように，腹膜硬化症は除水能低下を伴う腹膜肥厚であり，腸閉塞の原因となる病変であると考えられる．一方，腹膜線維症は除水能が維持され，腸閉塞に直接関係しない病態である．したがって，臨床的にも腹膜線維症と腹膜硬化症の区別は明らかにす

表4 酵素抗体法所見

Peritoneal sclerosis (n=18)

Case No.	AGE	Collagen						Laminin (Vessel)	Fibronectin
		I	II	III	IV	VI			
41		—	—	+	—	—	—	—	±
42	+	+	—	+	—	—	—	—	+
43		—	—	—	—	—	—	—	+
44	±	+	—	+	—	—	—	—	+
46	+	—	—	—	—	—	—	—	—
47	+	—	—	+	—	—	—	—	—
49	—	+	—	—	—	—	+	—	—
51	—	—	—	—	—	—	+	—	—
52	—	—	—	—	—	—	±	—	—
53	—	—	—	—	—	—	+	—	—
55	—	—	—	—	±	—	—	—	—
56	±	—	—	—	±	—	—	—	±
58	—	—	—	—	—	—	—	—	—
59	—	±	—	—	—	—	+	—	—
60	—	—	—	—	—	—	—	—	—
61	—	—	—	±	—	—	—	—	—
62	±	—	—	—	—	—	+	—	—
63	+	—	—	±	±	—	—	—	±

る必要がある．

腹膜線維症は中皮細胞下結合組織に元来存在する線維芽細胞および collagen fiber がさまざまな程度に増殖したものであり，長期曝露された透析液中の成分が中皮細胞の TGF- β などの増殖因子産生を刺激して結合組織増殖を起こしたものと考えられる．酸性透析液の関与¹²⁾も推測されるが，透析液高濃度ブドウ糖の中皮細胞や線維芽細胞に対する影響^{15,16)}や腹膜組織蛋白の糖化反応が主な原因と考えられる^{17,18)}．腹膜炎では TNF- α ，IL-1 β ，IL-6 など炎症性サイトカインが線維増殖をきたすが^{19,20)}，AGEs などカルボニールストレス最終産物は中皮細胞を刺激して fibronectin，collagen I，III，IVなどの細胞外基質の分泌や b-FGF による線維芽細胞増生²¹⁾による腹膜の線維増殖が生じてくると推測されている．腹膜線維症で線維性肥厚した腹膜には AGEs がびまん性に陽性であったが，CAPD 開始から3か月を経過する腹膜組織には AGEs の沈着が認められることが報告されている¹⁸⁾．沈着部位は血管壁が最も強く，その他に中皮細胞下結合組織にも沈着が認められている¹⁷⁾．さらに CAPD 排液中からも AGEs が確認されていることより²²⁾，AGEs が血液から腹腔内に漏出する際に腹膜組織に取り込まれる以外に透析液中ブドウ糖の連続的接触により腹膜組織蛋白が糖化された可能性もある．ブドウ糖含有透析液の長期曝露による腹膜線維症の発現は避けられないが，腹膜線維症から腹膜硬化症への移行は防がなければならない．

表 5 酵素抗体法所見

Case No. Peritoneal fibrosis (n=10)	MMP-1 (collagenase)	MMP-2 72-kDa (gelatinase)	MMP-9 92-kDa (gelatinase)	TIMP-1	TIMP-2
33	±	—	—	—	—
35	±	—	—	—	—
38	—	—	—	—	—
39	+	—	—	—	—
40	+	—	—	—	—
48	+	+	+	—	—
50	—	—	—	—	—
54	—	—	—	—	—
64	—	+	—	—	—
65	—	—	—	—	—
Peritoneal sclerosis (n=10)					
41	+	+	+	±	±
46	+	+	+	±	+
47	+	+	+	±	+
49	+	+	+	±	±
56	+	+	+	±	+
58	±	+	+	±	+
59	+	+	+	±	—
61	±	+	+	+	+
62	+	+	+	+	—
63	+	+	+	+	+

腹膜硬化症の腹膜では、酵素抗体法所見で collagen III が陰性となり collagenase (MMP-1) や gelatinase (MMP-2, MMP-9) が陽性になる。Gelatin の母体物質は周知のとおり collagen である²³⁾。Collagen 1 分子が熱変性すると 3 分子の gelatin が生じる。MMP は細胞外マトリックスの構成蛋白質を加水分解する亜鉛依存性の酵素である。MMP-2 および MMP-9 は gelatinase 群に属し、MMP-2 はマクロファージや腹膜線維芽細胞から、MMP-9 は主に腹膜炎発症時に好中球やマクロファージから産生され、変性 collagen (gelatin), elastin および基底膜の主要構成成分である collagen IV を分解すると考えられている。腹膜間質の主要構成成分である線維性 collagen を分解して gelatin 化し、生じた gelatin は MMP-9 でさらに消化される。MMP-9 は腹膜組織へのダメージを最小限にするために TIMP などにより活性が制御され、細胞の周囲だけで必要最少量の MMP-9 が活性化されるのかもしれない。一方、CAPD 排液中の MMP-2 が硬化性腹膜炎や硬化性被嚢性腹膜炎の予測マーカーになる可能性を指摘している報告²⁴⁾がみられる。MMP-2 および MMP-9 が collagen や gelatin, fibronectin, laminin を分解し腹膜組織のリモデリングに深く関与しているとする報告は注目される。電顕観察では中皮細胞下の 67 nm 周期の縞模様をもつ太い collagen fiber は断裂

して細線維性の細胞外基質に置換される。このように、腹膜硬化症では増殖した collagen fiber が gelatin 変性したものと考ええる。しかし、これまでに sclerosing peritonitis、腹膜硬化の病名はあるが病理組織的には腹膜硬化症と称した報告はなく、その本体が collagen の gelatin 化であることを明確にした研究はみられない。従来、腹膜硬化病変は collagen の分解を抑制し、腹膜の collagen 沈着を促進させたり、細胞外基質成分の分泌が促進されたりして、細胞外基質が大量に産生させることが硬化病変と考えられていた²⁵⁾。Dobbie^{3,14)}による腹膜生検の詳細な形態観察では、細胞成分の少ない中皮細胞下結合組織の電顕所見として collagen fiber の変性、硝子化 collagen の記載があり gelatin の記載こそないが同様な硬化病変を観察していると考ええる。

本研究の腹膜線維症では、中皮細胞下結合組織には AGEs の沈着は認めたが腹膜硬化症ではその染色性が弱くなり消失した。これは腹膜硬化症の進行に伴い AGEs が蓄積されていた collagen 自体が消失したためであると推測される。次に、腹膜線維症と腹膜硬化症の関連が問題となる。同一症例の検討でも確認されたが、腹膜線維症から腹膜硬化症に移行するものと考ええる。硬化性病変では中皮細胞が剝離消失しており、中皮下結合組織の gelatin 化が中皮細胞の再生不能にし

表 6 CAPD 継続期間と腹膜所見

5 年未満 (n=36)		5 年以上 (n=29)	
CAPD 期間 (月)	腹膜所見	CAPD 期間 (月)	腹膜所見
1	正 常	60	線維症 (中等度)
2	正 常	60	線維症 (中等度)
2	正 常	61	線維症 (中等度)
3	正 常	63	線維症 (中等度)
4	正 常	65	硬化症 (初期)
5	正 常	65	硬化症 (中期)
6	正 常	72	硬化症 (初期)
7	正 常	72	硬化症 (中期)
7	正 常	72	線維症 (中等度)
8	正 常	72	硬化症 (初期)
9	線維症 (軽度)	75	硬化症 (中期)
10	線維症 (軽度)	78	線維症 (中等度)
10	線維症 (軽度)	80	硬化症 (初期)
11	正 常	82	線維症 (軽度)
12	線維症 (軽度)	84	硬化症 (後期)
15	正 常	84	硬化症 (中期)
16	正 常	84	硬化症 (中期)
16	線維症 (軽度)	86	線維症 (中等度)
17	線維症 (軽度)	92	硬化症 (初期)
18	線維症 (中等度)	92	硬化症 (初期)
20	線維症 (中等度)	94	線維症 (中等度)
24	線維症 (中等度)	96	硬化症 (後期)
24	線維症 (中等度)	97	硬化症 (後期)
27	線維症 (軽度)	98	硬化症 (初期)
28	線維症 (軽度)	100	硬化症 (中期)
30	正 常	102	硬化症 (中期)
31	線維症 (中等度)	108	硬化症 (後期)
31	線維症 (中等度)	108	線維症 (中等度)
36	線維症 (中等度)	168	線維症 (中等度)
36	線維症 (中等度)		
36	線維症 (中等度)		
45	線維症 (軽度)		
46	線維症 (中等度)		
48	線維症 (中等度)		
52	線維症 (中等度)		
58	線維症 (中等度)		

線維症：腹膜線維症

硬化症：腹膜硬化症

たのか、逆に中皮細胞剝離で透析中のブドウ糖の浸潤が強くなり gelatin 化を起こしたのかは検討が必要である。いずれにしても、腹膜硬化症では本来の腹膜組織ではないので、透析膜としての機能喪失と硬化腹膜が腸閉塞の原因になるので早晩 CAPD を中止すべきであると考え、CAPD 腹膜の経時的変化を観察すると、CAPD 導入後数か月間は正常な腹膜形態が維持できるが、その後次第に中皮細胞下結合組織の増殖を伴うようになり腹膜線維症となる。さらに、増殖結合組織が gelatin 変性して腹膜硬化症に移行していくと考えられる。しかし、10 年以上継続にもかかわらず腹膜硬化病変を示さない症例もみられた。2 症例ともに低張

透析液を長期間継続して使用しており、透析液組成の中では糖濃度が腹膜病変形成に主因であることが示唆された。

結 論

CAPD 透析膜は非生理的透析液の長期曝露により経時的に形態変化を伴う。CAPD 導入後 5 年までは腹膜線維症であり、本来の collagen fiber が増殖したものであり臨床的には CAPD 継続に問題はなかった。一方、5 年以降では徐々に腹膜線維症が腹膜硬化症に移行していく。腹膜硬化症では collagen fiber が変性し gelatin になった状態であり、腹膜線維症とは明らかに区別できる病変であった。さらに、臨床的にも除水能低下を伴い腸閉塞の原因となる病変であった。今後、CAPD 腹膜の評価の場合、腹膜線維症と腹膜硬化症を区別して用いることが必要である。

文献

- 1) Gandhi VC, Humayun HM, Ing TS, Daugirdas JT, Jablonsky VR, Iwatsuki S, Geis WP, Hano JE : Sclerotic thickening of the peritoneal membrane in maintenance peritoneal dialysis patients. Arch Intern Med 140 : 1201-1203, 1980
- 2) Nomoto Y, Kawaguchi Y, Sakai S, Kubo H, Hirano H, Kurokawa K : Sclerosing encapsulating peritonitis in patients under going CAPD : A report of the Japanese SEP study group. Am J Kidney Dis 28 : 420-427, 1996
- 3) Dobbie JW : Morphology of the peritoneum in CAPD. Blood Purif 7 : 74-85, 1989
- 4) Hauglustaine D, Meebeek J van, Monballyu J, Goddeeris P, Lauwerijns J, Michielsens P : Sclerosing peritonitis with mural bowel fibrosis in a patient on long-term CAPD. Clin Nephrol 22 : 158-162, 1984
- 5) Ing TS, Daugirdas JT, Gandhi VC : Peritoneal sclerosis in peritoneal dialysis patients. Am J Nephrol 4 : 173-176, 1984
- 6) Dobbie JW : Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes (sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. Perit Dial Int 12 : 14-27, 1992
- 7) Slingeneyer A : Preliminary report on a cooperative international study on sclerosing encapsulating peritonitis. Contrib Nephrol 57 : 239-247, 1987
- 8) Marshall AJ, Baddeley H, Barritt BW, Davies JD, Lee RE, Low-Beer TS, Read AE : Practolol peritonitis. A study of 16 cases and a survey of small bowel function in patients taking beta-adrenergic blockers. Quart J Med 46 : 135-149, 1977
- 9) Oules R, Challah S, Brunner F : Case-control study

- to determine the cause of sclerosing peritoneal disease. *Nephrol Dial Transplant* 3 : 66-69, 1988
- 10) Van Bronswijk H, Verbrugh HA, Bos HJ, Heezius EC, Oe PL, Van Der Meulen J, Verhoef J : Cytotoxic effects of commercial continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) fluids and of bacterial exoproducts on human mesothelial cells in vitro. *Perit Dial Bull* 9 : 197-202, 1989
 - 11) Rottembourg J, Gahl GM, Poignet JL, Mertani E, Strippoli P, Langlois P, Tranbaloc P, Legrain M : Severe abdominal complications in patients undergoing CAPD. *Eur Dial Transpl Assoc Proc* 20 : 236-242, 1983
 - 12) Kristensen SR, Pedersen FB : Cytotoxicity testing of two CAPD dialysis fluids in a model system of quiescent fibroblasts. *Nephrol Dial Transplant* 8 : 163-167, 1993
 - 13) Breborowicz A, Rodela H, Oreopoulos DG : Toxicity of osmotic solutes on human mesothelial cells in vitro. *Kidney Int* 41 : 1280-1285, 1992
 - 14) Dobbie JW : New concepts in molecular biology and ultrastructural pathology of the peritoneum. Their significance for peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 15 : 97-109, 1990
 - 15) Anders PW, Per TTK, Bengt R : Heat sterilization of glucose-containing fluids for peritoneal dialysis. Biological consequences of chemical alterations. *Perit Dial Int* 15(Suppl) : s52-60, 1995
 - 16) Kang DH, Hong YS, Lim HJ, Choi JH, Han DS, Yoon KI : High glucose solution and spent dialysate stimulate the synthesis of transforming growth factor-beta 1 of human peritoneal mesothelial cells. Effect of cytokine costimulation. *Perit Dial Int* 19 : 221-230, 1999
 - 17) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K, Hasegawa T, Takazoe K, Katoh N, Hayakawa H, Osaka N, Yamamoto H, Ogawa A, Kubo H, Shigematsu T, Sakai O, Horiuchi S : Immunohistochemical detection of advanced glycosylation end-products in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *Kidney Int* 51 : 182-186, 1997
 - 18) Yamada K, Miyahara Y, Hamaguchi K, Nakayama M, Nakano H, Nozaki O, Miura Y, Suzuki S, Tuchida H, Mimura N, Araki N, Horiuchi S : Immunohistochemical study of human advanced glycosylation end-products (AGE) in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 42 : 354-361, 1994
 - 19) Holmes CJ : CAPD-associated peritonitis. An immunological perspective on causes and intervention. *Contrib Nephrol* 86 : 73-88, 1990
 - 20) Topley N, Machenzie R, Jorres A, Coles GA, Davies M, Williams JD : Cytokine networks in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Interactions of resident cells during inflammation in the peritoneal cavity. *Perit Dial Int* 13(Suppl 2) : s282-285, 1992
 - 21) 頼岡徳在, 西田陽司, 邵 金昌, 辰川自光, 原田 知, 土谷晋一郎 : 腹膜機能低下および腹膜硬化進展機序に関する研究, 腹膜中皮細胞と AGEs の関連. *透析医会誌* 15 : 102-106, 2000
 - 22) Lamb E, Cattell WR, Dawney A : Glycated albumin in serum and dialysate of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Sci* 84 : 619-626, 1993
 - 23) 今堀和友, 山川民夫, 大島泰郎, 太田隆久, 香川靖雄, 上代淑人, 鈴木紘一, 脊山洋右, 永井克孝, 野島庄七 : 生化学辞典 第2版, p 738, 東京化学同人, 東京, 1990
 - 24) Hirahara I, Umeyama K, Urakami K, Kusano E, Masunaga Y, Asano Y : Serial analysis of matrix metalloproteinase-2 in dialysate of rat sclerosing peritonitis models. *Clin Exp Nephrol* 5 : 103-108, 2001
 - 25) Roberts AB, McCune BK, Sporn MB : TGF- β : Regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 41 : 557-559, 1992
 - 26) Williams JD, Kathrine JC, Topley N, von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT : Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13 : 470-479, 2002