

主論文の要旨

**Vascular Endothelial Cell Injury Is an Important
Factor in the Development of Encapsulating Peritoneal
Sclerosis in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients**

血管内皮細胞障害が長期腹膜透析患者における
被嚢性腹膜硬化症進展への重要な因子である

名古屋大学大学院医学系研究科 分子総合医学専攻
病態内科学講座 腎臓内科学分野

(指導：丸山 彰一 教授)

多和田 光洋

【緒言】

被嚢性腹膜硬化症（EPS）は腹膜透析の重篤な合併症であるが機序は不明である。EPS の多くが腹膜透析中止後に発症しており、長期腹膜透析、腹膜炎、腹膜透析液の生体非適合性、腹膜透過性の亢進などが関連因子と報告されている。EPS の発症予測のバイオマーカーとして排液中の cancer antigen 125 の減少や interleukin-6 の上昇などが報告されているが依然として確立していない。EPS の病理学的変化に関して詳細に検討されるようになってきているが、腹膜透析中止時の腹膜組織から EPS の進展予測を検討した報告はない。本研究では腹膜透析中止時に採取した腹膜組織から EPS 発症を予測する所見を見出すことを目的としている。特に腹膜炎の影響のない長期腹膜透析における慢性腹膜障害の EPS を検討した。

【対象および方法】

名古屋大学病院とその関連病院及び順天堂大学病院において、1998年～2012年に採取された368名の腹膜組織のうち腹膜透析前、腹膜炎で抜去に至った検体もしくは抜去前1月以内に腹膜炎を発症した検体、評価に不十分な検体を除いた83名を評価対象とした。また抜去後最低2年間EPSが発症していないかを確認した。腹膜組織を光学顕微鏡所見（腹膜肥厚、血管数、血管狭窄率（Lumen/Vessel (L/V) 比）、中皮細胞の剥離、フィブリン沈着、被膜の形成）、また免疫組織学的検討（CD31, CD68, Podoplanin, advanced glycation end-products (AGEs)）、さらにシリウスレッド染色を円偏光顕微鏡で解析しコラーゲン量を測定した。EPSを発症した群（EPS群）とEPSを発症しなかった群（非EPS群）で臨床因子、病理因子のロジスティック回帰分析による単変量、多変量解析を行い、EPSの予測因子を検討した。さらに透析期間、非糖尿病、酸性透析液を一致させた検体を用いて、EPS群、非EPS群を同様に検討した。

【結果】

(1) EPS 群 10 名、非 EPS 群 73 名を評価した。腹膜透析中止時に EPS 症状を認めたものはなかった。臨床的特徴の比較において、EPS 群では若年、原疾患が慢性糸球体腎炎、酸性透析液の使用、長期透析期間、高濃度透析液の使用で有意差を認めた。また病理学的特徴では、EPS 群で新生被膜の形成、L/V 比の低下、CD31 陰性血管、フィブリン沈着 (Figure1)、コラーゲン量の増加 (Figure2) で有意差を認めた (Table 1)。単変量解析による EPS 予測因子検討の臨床因子では年齢、透析期間、糖尿病性腎症、酸性透析液、ステロイド内服、高濃度透析液が有意であり (Table2A)、多変量解析では高濃度透析液の使用のみが EPS 予測因子であった (オッズ比(OR):2.03, P=0.011)。病理因子の単変量解析では腹膜肥厚、新生被膜、L/V 比、CD31 陰性血管、フィブリン沈着、コラーゲン量が有意であり (Table2B)、多変量解析では L/V 比(OR:0.50(0.1 上昇する毎), P=0.002)、フィブリン沈着(OR:8.45, P=0.023)が EPS の予測因子であった。

(2) 透析期間、非糖尿病、酸性透析液を一致させた EPS 群 10 名、非 EPS 群 20 名を比較検討した (Table3)。このコホートにおいて臨床的特徴では透析期間は長期で、

腹膜炎発症率は非常に低く、両群間に有意差はなかった。病理学的特徴において、EPS群でL/V比の低下、フィブリン沈着、コラーゲン量の増加で有意差を認めた。単変量解析ではL/V比(OR:0.44(0.1上昇する毎),P=0.003)、フィブリン沈着(OR:6.35,P=0.027)が有意であり(Table 4)、多変量解析ではL/V比(OR:0.18(0.1上昇する毎),P=0.004)のみが独立した予測因子であった。またどちらのコホートにおいてもフィブリンが沈着している患者は沈着していない患者よりもL/V比が低値であった(Figure3)。

【考察】

腹膜透析における腹膜障害には(1)腹膜透析液による生体非適合性の影響、(2)腹膜炎、(3)腎不全の3要因が重要であるとされている。真菌性腹膜炎や緑膿菌性腹膜炎のような重篤な腹膜炎はEPSのリスクになることが知られている。これは腹膜炎の強い炎症に伴いフィブリンを析出し、腹膜が癒着して慢性腹膜劣化とは関係なくEPSになることが考えられている。本研究では腹膜透析液による影響を検討するため腹膜炎の影響の少ない症例で検討した。

本研究によりL/V比の低下やフィブリンの沈着のような血管内皮細胞障害がEPS進展に重要な病理学的所見であることが確認された。これは長期腹膜透析による血管内皮細胞障害が血管透過性を亢進させ、そこから血漿成分が滲出しフィブリンを析出、新生被膜を形成し、EPSに至ることが示唆された。このことは腹膜透過性が亢進している患者はEPSのハイリスク群であると報告されているのと同じである。さらに透過性が亢進している患者では十分な除水をするために高濃度透析液を頻回に使用しなければならない。これによりさらに血管内皮細胞障害を強めることになる。このことは本研究のEPSの臨床的予測因子の結果と一致している。

本研究では酸性のイコデキストリン透析液はEPS発症とは関係がなかった。イコデキストリンは分子量が大きいためリンパ管を介して吸収される。このために酸性のグルコース透析液よりもイコデキストリンは血管内皮細胞障害が軽いと考えられた。また中性透析液では酸性透析液に比べて血管障害が軽いことが報告されている。これらのことから、腹膜透析液の生体非適合性による血管内皮細胞障害がEPS進展の重要な因子であると考えた。

本研究における限界はEPSの発症が非常にまれであるため、EPS群の症例数が少なく評価に注意が必要である。またステロイド以外の内服薬の情報がなく、CT検査や腹膜平衡試験が施行されていない症例が多く十分な検討ができなかった。今後さらに症例を集めて検討する必要がある。

【結論】

腹膜炎を除いた慢性腹膜劣化において血管内皮細胞障害が重要なEPS発症因子であり、透析液の非生理的要素が内皮細胞障害から滲出性病変への引き金となることが示唆された。