
腹膜機能維持について

中元秀友

埼玉医科大学腎臓内科

Peritoneal function in patients on CAPD

Hidetomo Nakamoto

Department of Nephrology, Saitama Medical School

<はじめに>

1976年にMoncriefとPopovichにより考案され¹⁾、臨床応用が始まった腹膜透析療法(CAPD:Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis)は、現在末期腎不全療法の3本の柱の一つとして広く行われており、極めて重要な位置を占めている。本邦においては1980年より治験が開始され、1983年には厚生省において認可された。本邦における全維持透析患者のうちCAPD患者の占める割合は、1983年以後徐々に増加したものの1995年度の5.2%をピークに減少に転じ、1999年度12月31日の本邦の統計では、全透析患者19万7213人に対して、8876人(4.5%)が施行しているにすぎない²⁾。これは世界のCAPD患者の割合が全透析患者の約13%であることを考えると極めて低い数字である。本邦においてCAPDが普及しない理由として、(1)本邦においては血液透析(HD)が広く行われており、技術的にも十分に満足のいく成績が得られていること、(2)交通網が整備されており、透析病院への通院が容易なこと、(3)保険制度が整備されており、CAPDの金銭的なメリットが得られにくいこと、(4)CAPD専門医師や専門ナースの不足、(5)長期にCAPDを行う患者が多く被嚢性腹膜硬化症(EPS)に対するアレルギーが強い、等があげられる。しかし、心血管系に対する影響が少ないこと、残存腎機能の維持、さらに生活に対する効果など、CAPDには多くのメリットもあり、近年社会の高齢化に伴う在宅医療の重要性が強調されており、その有用性は今後さらに注目されるものと思われる。CAPDが導入されて20年になり、そのデバイスは大きく進歩し、CAPDの一つの重要な合併症であった腹膜炎は急速に減少し³⁾、腹膜炎のためにCAPDの継続が困難となる症例は少なくなった。近年では長期CAPDの継続に伴う腹膜機能の低下のために、透析不足となりCAPDを中断する例が多くなっている。今後さらにCAPDを普及させていくうえで、腹膜機能を維持し、良好な透析条件を保っていく事、さらに腹膜機能の低下の後に合併すると言われるEPSを予防することは、CAPDのさらなる発展のために克服すべき重要な問題となっている。

<腹膜機能>

CAPD患者の腹膜機能は一般に、(1)溶質除去能と、(2)限外濾過量の二つの因子から検討される。そのうち(1)溶質除去能は、低分子物質の除去能を表す指標であり、一般に言われる腹膜のクレアチニンクリアランス(Ccr)やKt/Vなどの腹膜機能検査で示されるものはこの溶質除去能である。

したがって、腹膜機能維持を考えた場合には、この溶質除去能を如何に良好に保つかとすることが、重要な問題となってくる。一方(2)限外濾過量は、もう一つの重要な腹膜機能の指標であり、一般にはCAPDによる除水量で示される。除水量は、残存腎機能の保たれている時期や、CAPDがブドウ糖濃度の変更、さらに貯留時間の変更などにより対処できる時期には問題となることは少ないが、長期CAPD患者においてその継続が困難となる場合の多くは、除水量の低下に伴うものである。

<透析効率評価の指標>

一般に示される透析効率の指標としての腹膜機能検査は、先の溶質除去能の指標としての検査法である。この腹膜機能検査により、腹膜機能を把握し透析不足とならない様に透析処方を変更し透析効率を保つことが、処方透析である。

腹膜機能を評価するものとして、まず透析効率を総合的に評価するものとして、腹膜クレアチンクリアランス(Ccr-PD)とKt/Vが古くから一般に用いられている。

1. 腹膜クレアチンクリアランス(Ccr-PD)

腹膜の物質透過性の指標として最も一般的に用いられるものが、腹膜からのクレアチニンの除去効率を表す腹膜クレアチンクリアランスである。これは血液透析や残存腎機能のクレアチンクリアランスと純粋に比較することが可能であり、最も比較しやすい指標であるが、その計算には24時間の排液量とクレアチニン濃度が必要なため、検査としての簡便性にはかける。

2. Kt/V

血液透析におけるウレアカインテイクスから数学的に導きだされたKt/Vは、NCDS(National Cooperative Dialysis Study)の、患者の予後と密接な関係があるとする報告⁴⁾以来CAPDにおいても広く使われている。しかし、CAPDにおいて用いられているKt/Vはウレアカインテイクスから導かれたものではなく、血液透析の値と単純に比較するには問題があると言われている。これらはいずれも透析効率を評価する指標である。この指標に対して、腹膜の機能を純粋に評価する指標として、腹膜機能検査がある。

<腹膜機能検査>

現在広く用いられている腹膜機能検査としては、腹膜平衡試験(PET)、PDC、PD Adequestの3つが知られている。

1. 腹膜平衡試験 (PET: Peritoneal Equilibration Test)

1987年にTwardowskiら⁵⁾が考案した腹膜機能検査であり、最も一般的に用いられている腹膜機能の評価検査である。この検査は、腹膜を介して血中から腹腔内へのクレアチニンの除去速度、あるいは腹膜透析液中から血中へのブドウ糖の移動速度を見るものであり、High、High average、Low average、Lowの4項目により評価する。

2. PDC (PDC: Personal Dialysis Capacity)

Rippeら⁶⁾が提唱したThree Pore Modelにもとずいて、Haraldsson⁷⁾が1995年に発表した、コンピューターを用いた腹膜機能解析ソフトである。この腹膜機能の評価は、腹膜の溶質移動能を表す

Area、腹腔からのリンパ管再吸収と毛細血管からの再吸収量の総和を表す指標としてのAbsorption rate、さらにLarge poreからの物質移動の指標としてのPlasma lossの3つの指標で表される(表1)。

Area	(cm/1.73 m ²)	22,600±11,250
Absorption	(mL/min/1.73 m ²)	1.42±0.70
Plasma Loss	(mL/min/1.73 m ²)	0.10±0.05
Water Permeability	(%)	0.071±0.028
Residual Renal Function	(mL/min/1.73 m ²)	0.89±1.48
24-hour Urine Volume	(mL/24 hr)	229.4±352.1
PD Cr Clearance	(mL/min/1.73 m ²)	5.63±1.00
Urea KT/V per Week		2.172±0.593
Protein Loss via PD	(g/day)	6.5±2.9
Calorie via PD		429.5±87.4
Dietary Protein Intake		53.8±14.6
Dietary Calorie Intake		1,365.2±300.2
Total Cr Clearance	(mL/min/1.73 m ²)	6.5±1.7
Total Ultrafiltration	(mL/day)	1,660.6±816.5
Urea Generation Rate		0.12±0.05
Cr Generation Rate		5.64±2.30
PNA/PCR		1.17±0.35

PDC=Personal Dialysis Capacity, PD=Peritoneal Dialysis, Cr=Creatinine,
PNA/PCR=Protein Nitrogen Appearance/Protein Catabolic Rate.

表1 PDC検査434回の平均値
10施設275人のCAPD患者に対して施行した434回のPDC検査の平均値
各測定値は平均値±標準偏差(SD)で表す。

3. PD Adequest

初期にはPyle⁸⁾やPopovichら⁹⁾の報告したSingle Pore Modelを用いて、さらにTwo Compartment Modelを取り入れた条件からVoneshら¹⁰⁾により設定されたプログラムである。Rippeら⁶⁾がThree Pore Modelを発表したのちには、Three Pore Modelを基にしたプログラムに変更された。PD Adequestでは、PETをもとに、CcrやKt/Vの計算が容易に可能となる。

<限外濾過量の指標>

もう一つの重要な腹膜機能の指標として、限外濾過量(Ultrafiltration Rate)がある。広義に言う限外濾過不全は、除水不全の意味で用いられているが、厳密(狭義)には限外濾過は腹膜からの水分移動量としての意味で用いられている。したがって、除水量は限外濾過量から再吸収量(リンパ吸収量)を引いた差とするのが本当であり、厳密には除水不全と限外濾過不全はわけて考える必要がある(図1)。しかし一般的には限外濾過量を正確に計測することは不可能であり、したがって限外濾過不全の指標として実際に用いているものは除水量(実際に排液量として得られる限外濾過量)である。近年開発されたPDC⁷⁾を用いることで、リンパ再吸収を計算し正確な限外濾過量を測定することが可能となった。

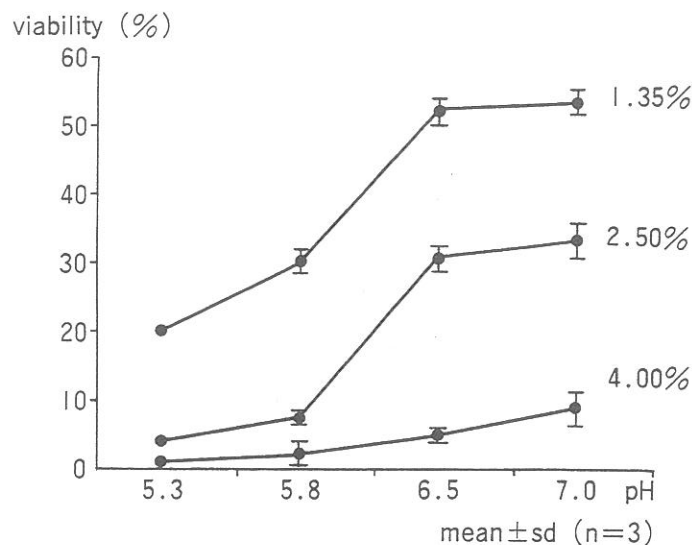


図1 限外濾過とリンパ管吸収の関係

実際の除水量は腹膜からの限外濾過量とリンパ管からの再吸収量の差となる。
文献²⁹⁾ より一部改変して引用)

<限外濾過不全（除水不全）の定義>

これまでに正確に定義された限外濾過不全（除水不全）の定義はない。広く用いられているものとして、1996年の硬化性被嚢性腹膜炎（SEP）診断・治療指針¹¹⁾においてCAPDを中止する基準として定義された「2.5%透析液を4回用いて一日量が500 ml以下」の場合を除水不全とする場合が多い。また、近年4.25%の透析液を用いたPET（modified PET）を用いて、4時間での総除水量が400 ml以下、あるいは透析液のNa濃度の低下（Na sieving）が5 mEq/L以下の場合に限外濾過不全と定義するとの報告が見られる¹²⁾。

<至適透析とは>

個々の患者において、最も良い状態に保ちうる透析条件を至適透析という。したがって、患者が十分な活動性を有し、良好な社会生活をおくることが可能な透析を行うことが前提となる。その指標としては、臨床症状、検査所見、腹膜機能検査などから総合的に判断をするが、一般に広く用いられている指標としては、先に示した週間CcrおよびKt/Vがあげられる。

これまでの報告ではCANUSA Study¹³⁾が有名であるが、その報告によればKt/Vが0.1低下すると5%の相対死亡率の増加につながり、一方5L/1.73m²の週間Ccrの低下が、7%の相対死亡率の増加につながることが報告されている。また、Kt/Vを2.1以上に、週間Ccrを70L/1.73m²以上にすることで、2年間の予測生存率を78%に上昇させることが可能であると報告している。

<腹膜機能の低下について>

これまでの説明からもわかるように、腹膜機能の低下は溶質除去能の低下と限外濾過量の低下の2つにわけられる。溶質除去能の低下は、残存腎機能の低下、あるいは腹膜における溶質クリアランスの低下であり、透析不足につながる。これまでの報告ではCANUSA Study¹³⁾において、

Kt/Vの低下およびクレアチニンクリアランスの低下は死亡率の上昇につながる事が報告されており、それらの報告をもとにしたDOQIのガイドライン¹⁴⁾ではKt/Vは2.0以上に、Ccrは60L/週以上に保つことが勧告されている。これらの透析条件を、残存腎機能が低下した腹膜透析のみでクリアすることは現実にはむずかしく、サイクラーを使用したAPD療法や、HDとCAPDの併用療法を行う場合も多い。一方の限外濾過不全は、一般に長期CAPD患者では浸透圧物質であるグルコースの腹膜透過性が亢進し、浸透圧勾配が維持できないために除水量がへり、限外濾過量が低下する場合が多い。その結果体液量の維持が困難となり、CAPD脱落の原因の一つとなっている。この場合には、先に示した腹膜機能検査であるPETを行うことで、限外濾過不全を以下の3つに分類することができる¹⁵⁾。一つはD/Pクレアチニン (D/Pcr) が上昇し、Highの状態にある限外濾過不全I型であり、これは先に述べた溶質透過性の亢進に伴う限外濾過不全である。もう一つは、D/Pcrは逆に低下しており浸透圧勾配は維持されるが、有効腹膜面積や水分透過性が低下しているために限外濾過量の低下する限外濾過不全II型である。その他にもPETの検査とは関係なく、カテーテルの位置異常やリンパ管吸収の亢進により限外濾過不全を来す場合が見られる。

<長期CAPDに伴う腹膜機能の変化>

CAPDを長期に行うことにより、腹膜劣化のために腹膜機能が低下することが知られている。腹膜検査としてのPET検査でも、8年以上のCAPD患者ではその80%以上がHighおよびHigh averageとなり、限外濾過不全を合併することが知られている。このような状態では、溶質除去については亢進しているものの、除水不全のためにCAPD液の貯留時間を短縮したり、DAPDやAPDを行うためにCAPD液の貯留時間は全体としては減るために、溶質除去不全を合併する場合も多い。さらに長期CAPDにより残存腎機能が低下するために、総体としてのCcrやKt/Vは低下し、長期CAPD患者では限外濾過不全にあわせて溶質除去不全を合併する場合が多い。

<腹膜機能維持について>

長期CAPD患者では、上記の様に腹膜機能が低下し、透析不足の状態になる場合が多い。したがって長期にCAPDを継続させるためには、限外濾過の機能を維持し、さらに十分な溶質除去を行うために腹膜機能を維持することが重要となる。これまでの報告では、腹膜機能を劣化させるものは幾つか報告されておりそれらをさけることが腹膜の機能維持にはまず第一に重要となる¹⁶⁾。その他にも、腹膜休息を用いる方法¹⁷⁾、特にAPDを用いる方法や、血液透析とCAPDの併用により腹膜休息を行う方法¹⁸⁾などの試みがなされている。しかし、それ以前に腹膜機能維持に重要なことは、腹膜機能を低下させる可能性のあるものを極力さけることであり、それが長期の腹膜機能維持につながる。次にこれまで報告されている腹膜機能低下をもたらすものを示す。

(1) 腹膜炎

腹膜炎が重要な腹膜障害因子であることは、多数報告されている¹⁹⁾。腹膜炎の時期には蛋白などの中分子や大分子の透過性も亢進し、低タンパク血漿の原因となることも知られている。したがって、あまり頻回に腹膜炎を合併する患者では、CAPDを無理に継続することは腹膜劣化の原因となりEPSの可能性も上昇するため、早期に血液透析へ変更するなどの対策を考える必要がある。

(2) 高張ブドウ糖透析液の使用

高張ブドウ糖液の使用は、中皮細胞の剥離と障害をもたらし、腹膜の線維化をもたらし腹膜機能の劣化の原因となる。さらに高浸透圧そのものが中皮細胞障害をもたらすことや高濃度のブドウ糖そのものが腹膜細胞の障害をもたらすことが報告されている²⁰⁾。さらにブドウ糖の分解産物であるGDPsが腹膜の障害をもたらし、腹膜劣化の原因となることが多数報告されている²¹⁾。さらにその結果として生ずるAGE(Advanced Glycation End product)が腹膜の線維化および肥厚をもたらすことが報告されている²²⁾。したがって、近年Icodextrinなどの非ブドウ糖の浸透圧維持の物質による透析液が開発されており²³⁾、今後の使用に期待がもたれる。

(3) 酸性透析液

これまでの腹膜透析の液は、ブドウ糖の分解をさけ、その安定性を保つためにpH5.1-5.8に維持されていた。この低pHは、腹膜中皮細胞や大食細胞、好中球などの機能の低下をもたらし、viabilityを低下させることが報告されている²⁴⁾。さらに、先のGDPやAGPの障害作用と相まって腹膜の劣化をもたらすことが多数報告されている²⁵⁾。近年Two compartment bagを用いることでブドウ糖と緩衝剤を分離し、使用直前にこれらを混ぜ合わせて中性の透析液とする中性透析液が臨床の現場で使用されるようになり、その腹膜に対する好影響が期待されている。この中性透析液の使用は、腹膜の中皮細胞のviabilityを上昇させ(図2)、さらにGDPsやAGEの産生をも低下させ(図3)、腹膜機能維持につながるという報告が多数見られる^{26, 27)}。しかし、その長期使用成績はまだ出ておらず、短期使用での酸性透析液との差は明らかではないとする報告も見られる。

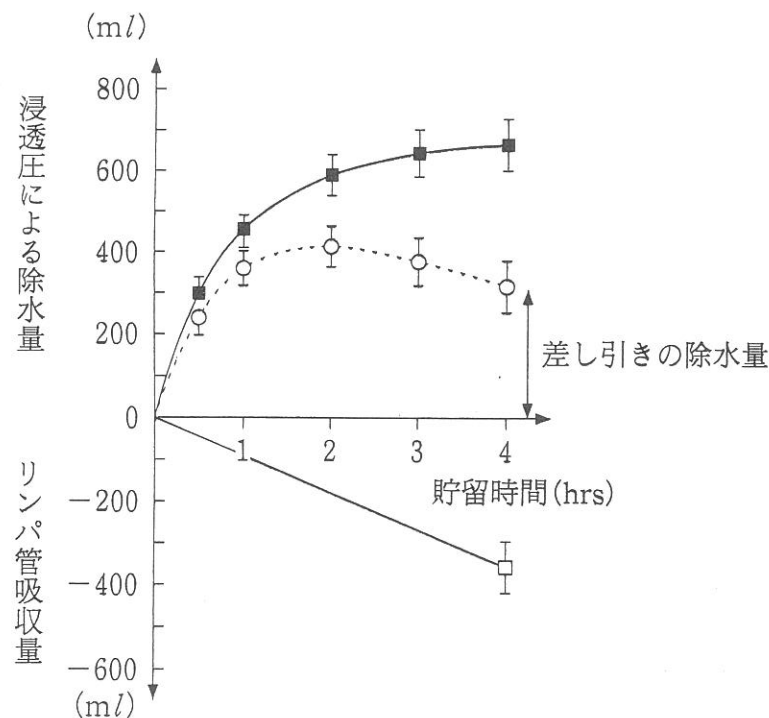


図2 腹膜中皮viabilityと透析液pHおよびブドウ糖の濃度の関係

ブドウ糖濃度の上昇およびpHの低下に伴い
腹膜中皮細胞のviabilityの低下が見られる。
文献²⁷⁾より一部改変して引用)

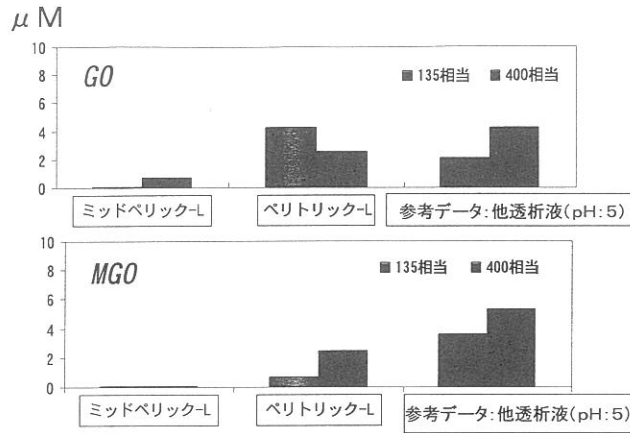


図3 中性腹膜透析液(ミッドベリックL, pH7.0)と酸性腹膜透析液(ベリトリックL, pH5.8)によるグリオキサール(GO)とメチルグリオキサール(MGO)産生量の比較

(4) 緩衝剤としての乳酸の使用

現在使用している本邦の透析液は、いずれも乳酸を緩衝剤として使用している。乳酸は肝臓で代謝され、重曹 (HCO_3^-) に変化するが、乳酸よりも重曹を用いた方が生理的なために、近年緩衝剤として重曹を用いてより生理的な透析液を開発しようとする試みがなされている²⁸⁾。

(5) サイトカインなどの腹膜刺激物質

腹膜中皮細胞や、大食細胞、リンパ球などは種々の生理活性物質を産制し、腹膜の防御や腹膜機能維持を行っている。これらは、TGF- β やIL-1などのサイトカイン、さらにレニン-アンジオテンシンなどの種々のホルモンが知られている。これら、生態防御に働く種々のサイトカインなども、過剰に産制されれば、逆に腹膜障害を起こし腹膜劣化につながるということが報告されている。先に示した腹膜炎の時に、腹膜透過性の一過性の亢進がおこるのも、これらサイトカインの影響であると言われている。

<おわりに>

長期のCAPD患者の増加に伴い、腹膜機能の維持の重要性が言われている。近年開発され臨床応用された、中性透析液などは、腹膜機能維持の可能性をもつ一つの進歩と言える。今後さらに、非ブドウ糖の透析液なども開発され、より生態適合性のよいCAPDが可能となってくるものと思われる。

参 考 文 献

- 1) Popovich RP, Moncrief JW, Nolph KD, et al: Continuous ambulatory peritoneal dialysis. Ann Int Med 88: 449-456, 1978.
- 2) 日本透析医学会統計調査委員会 同小委員会：わが国の慢性透析療法の現況 透析会誌

-
- 34 : 1-31, 2001
- 3) 中本雅彦、武田一人、安永親生、西原学宣、占部まり、松尾賢三：感染性腹膜炎－診断・治療へのアプローチ、腎と透析 40 : 861-866, 1996
 - 4) Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA: Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 305: 1176-1181, 1981.
 - 5) Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R et al: Peritoneal equilibration test. *Perit Dial Bull* 7: 138-147, 1987.
 - 6) Rippe B: A three-pore model of peritoneal transport. *Perit Dial Int* 13(suppl2): S35-S38, 1992.
 - 7) Haraldsson B: Assessing the peritoneal dialysis capacities of individual patients. *Kidney Int* 47: 1187-1189, 1995.
 - 8) Pyle KW: Mass transfer in peritoneal dialysis. *Dic Dissert, Univ at Austin*, 1981.
 - 9) Popovich RP, Pyle WK, Bomar JB, et al: Peritoneal dialysis - Chronic replacement of kidney function. *Amer Ins Chem Eng Symp Series* 187. 75: 31-35, 1979.
 - 10) Vonesh EF, Lysaght MJ, Moran J et al: Kinetic modeling as a prescription aid in peritoneal dialysis. *Blood Purif* 9: 246-270, 1991.
 - 11) 野本保夫、川口良人、酒井信治、他：硬化性被嚢性腹膜炎（sclerosing encapsulating peritonitis, SEP）診断・治療指針（案）－1996年における改訂－、透析会誌 30 : 1013-1022, 1997.
 - 12) Rippe B: How to measure ultrafiltration failure: 2.27% or 3.86% glucose? *Perit Dial Int* 17: 125-128, 1997.
 - 13) Canada-USA(CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group: Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7: 198-207, 1996.
 - 14) Gotch FA: Relationship between creatinine clearance and Kt/V in peritoneal dialysis: a defence of the DOQI documents. *Dialysis Outcomes Quality Initiative. Perit Dial Int* 19: 107-112, 1989.
 - 15) Coles GA, Williams JD: The management of ultrafiltration failure in peritoneal dialysis. *Kidney Int* 46: S14-S24, 1994.
 - 16) 中元秀友：腹膜透析液改良の取り組み、透析ケア 6 : 36-43, 2000
 - 17) 藤森 明、宮崎哲夫、吾妻真幸、金光律和 他：CAPD患者の腹膜の休止と腹膜修復に関する検討 In: 太田和夫監修、腹膜透析98、東京医学社、東京、pp66-pp69、2000
 - 18) 渡辺修一、岩永伸也、石井健太 他：PD+HD併用療法の腹膜機能に与える影響について In: 太田和夫監修、腹膜透析99、東京医学社、東京、pp224-pp230、2000
 - 19) Aguilera A, Bajo MA, Codoceo R et al: Protein-losing enteropathy is associated with peritoneal functional abnormalities in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 20: 284-289, 2000.
 - 20) Shao JC, Yorioka N, Nishida Y, Yamakido M: Effect of pH and glucose on cultured human peritoneal mesothelial cells. *Scand J Urol Nephrol* 33: 248-256, 1999.
 - 21) Wieslander A, Linden T: Glucose degeneration and cytotoxicity in PD fluids. *Perit Dial Int* 16: S114-S118, 1996.
 - 22) Nakayama M, Kawaguchi Y, Yamada K et al: Immunohistochemical detection of advanced glycosyla-

-
- tion end-product in the peritoneum and its possible pathophysiological role in CAPD. *kidney Int* 51: 182-186, 1997.
- 23) Posthuma N, Wee PM, Verbrugh HA et al: Icodextrin insted of glucose during the daytime dwell in CCPD increases ultrafiltration and 24-h dialysate creatinine clearance. *Nephrol Dial Transplant* 12: 550-553, 1997.
- 24) 山本忠治、大年達幸、出雲谷剛、金 昌雄：腹膜中皮細胞、腹腔内マクロファージに対するCAPD透析液pHの影響 In: 太田和夫監修、腹膜透析2000、東京医学社、東京、pp164-pp167、2000
- 25) Linden T, Forsback G, Deppisch R et al: 3-deoxyglucosone, a promoter of advanced glycation end products in fluids for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 18: 290-293, 1998.
- 26) Jonasson P, Braide M: A commercially available PD fluid with high pH and low pH and low GDP induces different morphological changes of rat peritoneum in intermittent PD. *Adv Perit Dial* 14: 48-53, 1998.
- 27) 山本忠司、金 昌雄：透析液の開発、腎と透析 40：915-918、1996.
- 28) Feriani M: Bicarbonate-buffered CAPD solutions: from clinical trials to clinical practice. *Perit Dial Int* 17(suppl 2): S51-S55, 1997.
- 29) Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ et al: Contribution of lymphatic absorption to loss of ultrafiltration and solute clearance in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Clin Invest* 80: 1311-1316, 1987.