
腹膜透析の長期継続に向けて

－ 被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の予防は可能か？ －

山本忠司
仁真会 白鷺病院

Strategies for the long-term continuation of peritoneal dialysis:
Can we prevent the encapsulating peritoneal sclerosis (EPS) ?

Tadashi Yamamoto
Kidney Center, Shirasagi Hospital

<はじめに>

2003年の日本透析医学会の調査では、腹膜透析 (PD) 患者の平均継続期間は48.8ヶ月であり、60ヶ月以上の長期症例は34.4%に達する。このような状況の中で、長期 PD に伴う腹膜硬化症や腹膜機能不全などの腹膜劣化が問題となっており、特に被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の発症率は10年以上では5.9%に及んでいる¹⁾。

EPS に対する予防としては、腹膜劣化時に早期に PD を中止するということが最善の方法である。この中止タイミングは腹膜生検による病理組織所見より決定されるべきものであるが、通常は腹膜平衡試験や peritoneal dialysis capacity などの腹膜機能検査によって判断され、また時には、中皮細胞再生や腹膜硬化症の指標とされる排液中の CA125、hyaluronan などのマーカーも参考とされている^{2,3)}。しかし、腹膜生検はルーチンに行う検査としては不相当であり、その病理組織診断も未だ定まった評価基準がなく、腹膜機能試験やマーカーについてもその中止タイミングの妥当性に関しては明らかにされていないのが現状である。我々は以前より排液における中皮細胞の cytological な変化、特に中皮細胞腫大が中皮細胞傷害性の指標となることを明らかにし、中皮細胞診が EPS の予防マーカーとしても有用性があることを示してきた^{4,5)}。

さらに、この中皮細胞診の手法を用いて、腹膜劣化の原因としての PD 液の生体適合性の問題、特に低 pH、高濃度グルコース、グルコース分解物 (GDPs) についても明らかにしてきた。高濃度グルコース、GDPs の toxicity については、AGE 化や酸化ストレスとの関連性が示唆されているが⁶⁻⁹⁾、pH、GDPs の問題は、製造技術的に解決しやすい2室構造と pH 調節による中性化・低 GDP 液の開発により解決されてきた^{8,10)}。本邦でも、低 GDPs 化と中性化に向けた中性透析液が開発され、ミッドペリック L[®] (テルモ)、ペリセート NL[®] (ジェイ・エム・エス) とステイセーフバランス[®] (フレゼニウス・メディカルケア・ジャパン)、ダイアニール N[®] (バクスター) が薬価収載された。PD 液の非生体適合性因子の大きな部分を占める pH と GDPs の是正が腹膜劣化をどの程度防止できるか、大きな期待が寄せられている。また、高濃度グルコースおよび高浸透圧を解決する目的で、膠質浸透圧剤を使用した PD 液も開発された。これは浸透圧剤にイコデキストリン (icodextrin) を使用したものでバクスター社からエクストラニール[®]として発売

され、本邦でも2003年から使用可能となった。PD 患者の除水機能の改善と高濃度グルコースによる腹膜劣化の防止効果が期待されている。

今回、PD の長期継続に向けて、EPS の予防としての中皮細胞診、および中性透析液とイコデキストリン透析液の可能性について言及する。

< I. 中皮細胞診 >

中皮細胞面積の腹膜劣化のスクリーニング的応用として、中皮細胞面積の病態識別能が evidence based medicine の観点から検討された¹¹⁾。長期 PD における腹水もしくはイレウス、EPS は PD 中止後に発症することが多いことから、PD 中止後の病態と中止時の中皮細胞面積の関係について検討を行った。発症予測率は、イレウスでは中皮細胞面積が350 μm^2 以上では25%であり、さらに400 μm^2 以上では29%まで上昇し、中皮細胞面積300 μm^2 未満では0であった。腹水では、300 μm^2 以上では27%、300 μm^2 未満では5%であった(表1)。これらの結果からいえることは、PD 中の中皮細胞面積が350 μm^2 以上になれば、重篤な腹膜劣化が進行していること、さらにはこの値がイレウスやEPS 予防における PD 中止基準の一つになることを示している。D/P-Cr にはカットオフ値を決めることができず、また ROC 曲線からも有意性が得られず、物質透過性の指標が腹膜劣化の指標と平行ではないことが示された。

表1. PD 施行中の面積における PD 中止後の腹水貯留およびイレウス/EPS 発症予測値

面積	腹水	P	イレウス/EPS	P
400 μm^2 以上 未満	0.36 0.15	0.131	0.29 0.07	0.042 *
350 μm^2 以上 未満	0.30 0.12	0.034	0.25 0.03	0.001 *
300 μm^2 以上 未満	0.27 0.05	0.004	0.17 0	0.013 *

P: χ^2 -test * Fisher's exact test

また、PD 中止後の腹腔洗浄中止基準についての中皮細胞診の病態識別能についても検討を行った¹²⁾。ROC 曲線からの最適カットオフ値は、腹水貯留症例およびイレウス症例ともに面積300 μm^2 付近と考えられた。陽性および陰性予測率では、腹水群では面積350 μm^2 付近、イレウス群では面積300 μm^2 付近が最も確率が高かった(表2)。すなわちEPS 予防のための腹腔内洗浄中止基準は、もし腹水貯留が前EPS 状態と考えるならば、面積300 μm^2 付近一応の目安であると考えられる。PD 中止後、カテーテルを留置し、腹腔内洗浄を行うことが是か非かという論議はあるが、もし留置が可能であれば、洗浄液による中皮細胞診で面積低下を確認してのちの抜去も一つの方法ではないかと考えている。

表 2. 腹腔洗浄施行中の面積における腹水貯留およびイレウス/EPS 発症予測値

面積Cut off		腹水	P	イレウス/EPS	P
350 μm^2	陽性予測値	0.75	<0.0001	0.25	0.1627
	陰性予測値	0.82		0.90	
300 μm^2	陽性予測値	0.44	0.0010	0.19	0.0433
	陰性予測値	0.87		0.94	
250 μm^2	陽性予測値	0.28	0.2819	0.13	0.1470
	陰性予測値	0.86		1.00	

陽性予測値:Cut off値以上で症状を有する割合
陰性予測値:Cut off値未満で症状を有しない割合

P: χ^2 -test

以上のことをまとめると、PD を施行しているときの面積が350 μm^2 以上であれば、今後 PD 中止を考慮した注意深い観察が必要であり、400 μm^2 以上であれば、他の臨床所見も考慮して PD の中止が必要であると考えられる。また、中止後洗浄を行う場合には、面積が300 μm^2 未満になるまで、洗浄を行うべきと考える (図 1)。

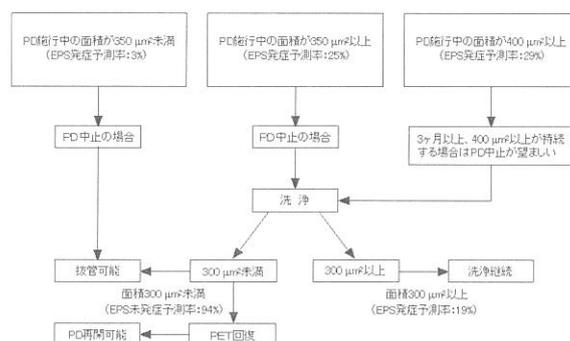


図 1. EPS 予防のための PD 中止および腹腔洗浄基準

中皮細胞面積は単に中皮細胞の傷害を捉えているに過ぎないが、腹膜劣化の指標として有用性があると考えている。

<II. 中性透析液>

PD 液におけるグルコースの分解については、dehydration による還元酸やフラン化合物 (3 デオキシグルコソン; 3-DG、5 ヒドロキシメチルフルフラール; 5-HMF、フルフラール) などへの分解と、fragmentation によるケトン類やアルデヒド類 (グリオキサール、フォルムアルデヒド、メチルグリオキサール、アセトアルデヒドなど) への分解があり、この二つの反応系は pH と滅菌条件 (温度、時間) に依存的である。特に pH については dehydration は低 pH で、fragmentation は高 pH で促進されるとされ、dehydration と fragmentation の反応を同時に抑制することは困難とされている (図 2)。PD 液のようなブドウ糖を含んだ輸液類に関しては、日本薬局方通則で 5-HMF が加熱変化の混在物純度試験のマーカールとして規定されており、UV 吸光度による純度試験では、波長284nm で吸光度0.80以下となっている。PD 液においても、この 5-HMF の濃度を低減させることが製剤上の重要項目とされ、従来の酸性 PD 液は dehydration を抑

制するために弱酸性 (pH5.0~5.5) に調整された。しかし、このことにより、fragmentation による分解が促進され、アルデヒド類の濃度が高値となる結果となった¹³⁾。

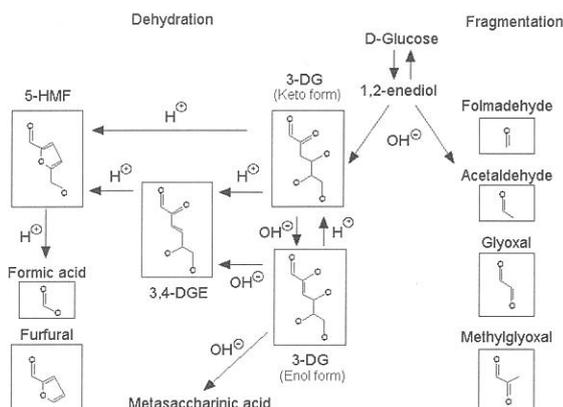


図 2. グルコースの分解：酸性下 (H) とアルカリ下 (OH) での反応

中性透析液では、グルコースを含む室と電解質を含む室の 2 室構造にすることによって、グルコース室側の pH でこれらの反応が調節される。実際の製品では、グルコース室 pH を 3~4 に調節して fragmentation による分解を抑制する方法がとられ、また低 pH でもブドウ糖と電解質 (特に NaCl)、有機酸 (乳酸) をわけることにより dehydration による分解を抑制するように設計されている (表 3)。

表 3. 中性透析液および酸性透析液における pH と GDPs 濃度の比較

	中性液 1.5%	中性液 2.5%	中性液 4%	酸性液 1.5%
pH (G室側)	2.92 ~ 6.04	2.93 ~ 6.04	2.90 ~ 5.97	
pH (混合後)	6.63 ~ 7.43	6.67 ~ 7.47	6.65 ~ 7.28	5.23 ~ 5.25
Acetaldehyde	0.7 ~ 1.7	0.4 ~ 1.9	0.4 ~ 2.9	71.6 ~ 81.2
Formaldehyde	0.7 ~ 1.6	0.7 ~ 1.8	1.0 ~ 1.7	4.1 ~ 4.4
Methylglyoxal	- ~ 0.51	- ~ 0.61	- ~ 0.61	3.0 ~ 3.8
Glyoxal	0.13 ~ 0.31	0.20 ~ 0.49	0.31 ~ 0.66	2.25 ~ 2.44
3-DG	25.2 ~ 89.7	43.4 ~ 130.1	65.3 ~ 186.2	194.8 ~ 217.9
5-HMF	0.7 ~ 8.3	1.6 ~ 14.7	1.7 ~ 36.0	6.0 ~ 7.1
Furfural	- ~ 0.11	- ~ 0.18	- ~ 0.51	0.63 ~ 0.72
Formic acid	< 20	< 20	< 20	23.1 ~ 25.3
Levulinic acid	< 10	< 10	< 10	< 10

単位: μmol/L -, 検出限界以下

中性透析液の実際の臨床使用経験については欧州^{14~16)}、およびわが国^{17~22)} より多くの報告がなされている。これらの報告は、腹膜機能 (PET、除水量など)、排液マーカー (線維化マーカー、CA-125、サイトカインなど)、臨床症状 (腹部症状、フィブリン析出、腹膜炎頻度など) に大きく分けることができるが、これら結果には差が認められている。腹膜機能については、欧州、日本で D/P-Cr に変化を認めないことでは意見が一致しているものの、除水量に関しては日本で増加するという報告が多い。排液マーカーでは、CA125が欧州で上昇、日本では意見が一致しておらず、PICP、ヒアルロン酸においても欧州、日本で意見がわかれている。臨床症状では欧州、日本ともに腹部症状の改善が認められる症例がある。腹膜炎頻度では欧州、日本ともに差を認め

ていない。欧州と日本のこれらの結果の相違については、患者グループのPD期間、使用した中性透析液、観察期間の差が考えられているが、特に欧州の患者群のPD期間は2年未満の症例が多く、日本の患者群はほとんどが4年以上であり、腹膜劣化の程度に元々差のあることが推測される。

中性透析液の短期的臨床的評価はまだ明らかではないが、中性透析液によりPD液の生体適合性の解明が進んでいる。一つは酸化ストレスの関与である。これはPD液に含まれるアルデヒド類などの酸化ストレス因子によって、p53などの増殖抑制因子発現から細胞のG1期不可逆的増殖停止が生じ²³⁾、細胞の腫大と死滅を導く。これは中皮細胞診により、臨床エビデンスとして証明されつつある。排液中に剥離してくる中皮細胞の面積はPD期間とともに増大し、PDを中止することによって低下する。中性透析液を使用することによっても中皮細胞面積は低下するが、これは中性透析液の低GDPsが中皮細胞への酸化ストレスを軽減し、細胞の腫大を軽減させていることによる。筆者らが行った研究では中性透析液を使用することにより、面積は $330\mu\text{m}^2$ から $270\mu\text{m}^2$ まで、13.4%低減させることができ、これはPDを中止した場合の低下率に対して65%程度の効果があると推測される(図3)。このことは中性透析液の使用により、少なくとも約13%の低下分だけ中皮細胞の劣化を遅らせる、もしくは回復させることができたわけであり、腹膜劣化低減に向けての一つの手段となることを示していると考えられる。

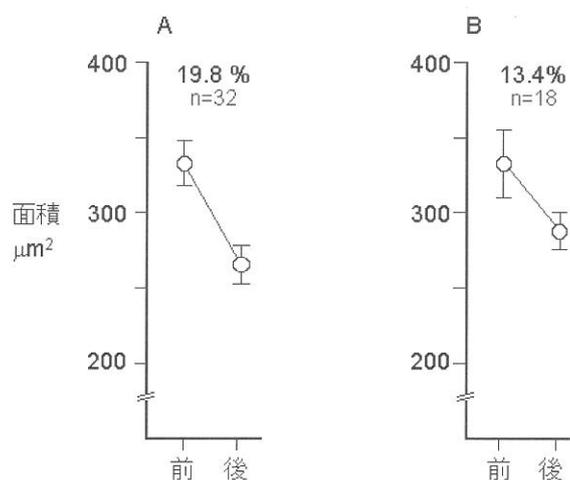


図3. PD中止(A)、中性透析液の使用(B)による中皮細胞面積の変化

<Ⅲ. イコデキストリン透析液>

イコデキストリンは重量平均分子量13,000~19,000のグルコースポリマーであり、7.5%濃度透析液では血漿と等張の晶質浸透圧と膠質浸透圧もっている。臨床的には患者の除水機能の改善や、またブドウ糖をほとんど含まないことから、高濃度グルコースが原因とされてきた腹膜への傷害性を軽減できることが期待されている。全世界では2002年までに約9,000名のPD患者で使用され、一部の患者で皮膚症状を中心とした副作用^{24~26)}や無菌性腹膜炎^{27,28)}が報告されているものの、英国での209名の多施設研究(MIDAS)²⁹⁾、欧州での39名のAPD患者での研究など³⁰⁾、

臨床的有用性が実証されている。また、2年間の長期使用でも問題はなかったとされている³¹⁾。

イコデキストリン透析液はグルコース分解物 (GDPs) 濃度も低値におさえられており^{32,33)}、GDPs によるカルボニルストレスは抑制されている^{34,35)}。しかし、イコデキストリン透析液の生体適合性に関しては、炎症性サイトカイン産生の抑制、白血球における貪食能、殺菌能などの生体防御機能は従来液より改善する報告^{36,37)} と、差はないという報告^{38~41)} に分かれており、生体適合性に関しては一定した見解が得られていない。さらに腹膜組織への影響については未だ不明である。

我々が行った PD 患者49名のエクストラニール導入前後の中皮細胞面積からの評価⁴²⁾ では、前面積 $295.7 \pm 6.3 \mu\text{m}^2$ から後面積 $307.9 \pm 5.3 \mu\text{m}^2$ へと有意 ($P=0.0416$) に増加する結果となった。このことからエクストラニールに何らかの細胞傷害性が存在することが推測されるが原因は不明である。イコデキストリン透析液は患者の水管理における QOL の向上には有用性が認められるが、生体適合性からの臨床評価は今後の検討課題であると思われる。

<おわりに>

PD は年間で約3トンもの晶質液を直接、腹膜組織に曝露させるという元々非生理的な治療法であり、しかも、この種の長期の侵襲に対する生体の反応については、我々は無知であったといっても過言ではない。EPS という病態もそのような中で経験されたものであるが、その原因である PD 透析液の生体適合性の問題については、最終的には血漿に等しいような成分にしない限り、解決はしないといえるかもしれない。しかし、中性透析液やイコデキストリン透析液の出現により、生体適合性についての解明が進み、さらに腹膜にやさしい PD 液に一步近づいたことは事実で、PD が血液透析に匹敵する長期腎不全治療法となりえるのも近いといえる。

文 献

- 1) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kudo H, Kin M, Nakamoto M, Ohira S, Shoji T: Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: A prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis* 44: 729-737, 2004
- 2) Koomen GCM, Betjes MGH, Zemel D, Krediet RT, Hoek FJ: Cancer antigen 125 is locally produced in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 14: 132-136, 1994
- 3) Yung S, Coles GA, Williams JD, Davis M: The source and possible significance of hyaluronan in the peritoneal cavity. *Kidney Int* 46: 527-533, 1994
- 4) Yamamoto T, Izumotani T, Otoshi T, Kim M.: Morphological studies of mesothelial cells in CAPD effluent and their clinical significance. *Am J Kidney Dis* 32: 946-952, 1998
- 5) Izumotani T, Ishimura E, Yamamoto T, Otoshi T, Okuno S, Inaba M, Kim M, Nishizawa Y: Correlation between peritoneal mesothelial cell cytology and peritoneal histopathology with respect to

prognosis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron* 89: 43-49, 2001

6) Wieslander AP, Nordin MK, Kjellstrand PTT, Boberg UC: Toxicity of peritoneal dialysis fluids on cultured fibroblasts, L-929. *Kidney Int* 40: 77-79, 1991

7) Nilsson-Thorell CB, Muscalu N, Andrén AHG, Kjellstrand PTT, Wieslander AP: Heat sterilization of fluids for peritoneal dialysis gives rise to aldehydes. *Perit Dial Int* 13: 208-213, 1993

8) Wieslander A, Lindén T: Glucose degradation and cytotoxicity in PD fluids. *Perit Dial Int* 16 (Suppl 1): S114-118, 1995

9) Wieslander AP, Andrén AHG, Nilsson-Thorell C, Muscalu N, Kjellstrand PTT, Rippe B: Are aldehydes in heat-sterilized peritoneal dialysis fluids toxic in vitro? *Perit Dial Int* 15: 348-352, 1995

10) Wieslander AP, Deppisch R, Svensson E, Forsbäck G, Speidel R, Rippe B: In vitro biocompatibility of a heat-sterilized, low-toxic, and less acidic fluid for peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 15: 158-164, 1995

11) 山本忠司、大年辰幸、出雲谷剛、金 昌雄：排液中皮細胞面積による CAPD 中止基準、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 334-337、2002

12) 山本忠司、大年辰幸、出雲谷剛、金 昌雄：排液中皮細胞面積による腹腔内洗浄の中止基準、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 338-341、2002

13) 山本忠司、出雲谷剛、奥野仙二、山川智之：中性化腹膜透析液のグルコース分解物濃度について、透析会誌37: 2069-2077、2004

14) Simonsen O, Wieslamder A, Landgren C: Less infusion pain and elevated level of cancer antigen 125 by the use of a new and more biocompatible PD fluid. *Adv Perit Dial* 12: 156-160, 1996

15) Cappelli G, Bandiani G, Cancarini GC: Low concentration of glucose degradation products in peritoneal dialysis fluids and their impact on biocompatibility parameters: prospective cross-over study with a three-compartment bag. *Adv Perit Dial* 15: 238-242, 1999

16) Rippe B, Simonsen O, Heimbrüger O, Christensson A, Haraldsson B, Stelin G, Weiss L, Nielsen FD, Bro S, Friedberg M, Wieslander A: Long-term clinical effects of a peritoneal dialysis fluid with less glucose degradation products. *Kidney Int* 59: 348-357, 2001

17) 堀籠郁夫、千葉茂美、宮崎真理子、相馬 淳、須藤克彦：中性化透析液の腹膜に及ぼす影響（続報）－ 排液中 AGE、IL-6、およびヒアルロン酸の変動について－、腎と透析 別冊 腹膜透析2003 55: 122-124、2003

18) 樋口千恵子、向井久美子、塩見智子、星佐弥子、船木威徳、木村伸俊、田中俊久、内藤 隆、西村英樹、佐中 孜：中性・低 GDP 透析液の短期臨床使用評価、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 156-158、2002

19) 勢納八郎、杉戸健二、田中篤史、岡本典子、佐井雄一、津村芳雄、松岡哲平、高橋純子、川原弘久：中性化腹膜透析液ミッドペリック L[®]の臨床評価、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 166-168、2002

20) 森石みさき、川西秀樹、川合 徹、高橋俊介、平井隆之、奥本 賢、志々田将幸、渡辺浩志、

高橋直子：中性化腹膜透析液による腹膜への影響、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 169-172、2002

21) 松本芳博、佐藤秀樹、佐藤元美、森田弘之、宮井宏暢、天野 泉：新しく開発された中性腹膜透析液の腹膜へ及ぼす短期的な効果、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 173-175、2002

22) 仁科 良、市川靖子、田辺享史、遠藤温子、中島桂子、須賀孝夫、遠藤正之、堺 秀人：中性透析液における GDPs (glucose degradation products) の評価 (中間報告)、腎と透析 別冊 腹膜透析2002 53: 176-179、2002

23) Bladier C, Wolvetang EJ, Hutchinson P, De Haan JB, Kola I: Response of a primary human fibroblast cell line to H₂O₂: Senescence-like growth arrest or apoptosis? Cell Growth Differ 8: 588-598, 1997

24) Lam-Po-Tang MKL, Bending MR, Kwan JTC: Icodextrin hypersensitivity in a CAPD patient. Perit Dial Int 17: 82-84, 1997

25) Fletcher S, Stables GA, Turney JH: Icodextrin allergy in a peritoneal dialysis patient. Nephrol Dial Transplant 13: 2656-2658, 1998

26) Queffeuilou G, Bernard M, Vrtovnik F, Skhiri H, Lebrun-Vigne B, Hufnagel G, Michel C, Mignon F: Severe cutaneous hypersensitivity requiring permanent icodextrin withdrawal in a CAPD patient. Clin Nephrol 51: 184-186, 1999

27) Pinerolo MC, Porri MT, D'Amico G: Recurrent sterile peritonitis at onset of treatment with icodextrin solution. Perit Dial Int 19: 491-492, 1999

28) Touré F, Lavaud S, Mohajer M, Lavaud F, Canivet E, Nguyen P, Chanard J, Rieu P: Icodextrin-induced peritonitis: Study of five cases and comparison with bacterial peritonitis. Kidney Int 65: 654-660, 2004

29) Mistry CD, Gokal R, Peers E: A randomized multicenter clinical trial comparing isosmolar icodextrin with hyperosmolar glucose solutions in CAPD. Kidney Int 46: 496-503, 1994

30) Plum J, Gentile S, Verger C, Brunkhorst R, Bahner U, Faller B, Peeters J, Freida P, Struijk DG, Krediet RT, Grabensee B, Tranaeus A, Filho JCD: Efficacy and safety of a 7.5% icodextrin peritoneal dialysis solution in patients treated with automated peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 39: 862-871, 2002

31) Moberly JB, Mujais S, Gehr T, Hamburger R, Sprague S, Kucharski A, Reynolds R, Ogrinc F, Martis L, Wolfson M: Pharmacokinetics of icodextrin in peritoneal dialysis patients. Kidney Int 62 (Suppl 81) : S23-S33, 2002

32) Cooker LA, Choo CG, Luneburg P, Lamela J, Holmes CJ: Effect of icodextrin peritoneal dialysis solution on cell proliferation *in vitro*. Adv Perit Dial 15: 17-20, 1999

33) Cooker LA, Holmes CJ, Hoff CM: Biocompatibility of icodextrin. Kidney Int 62 (Suppl 81) : S34-S45, 2002

34) Dawnay ABSJ, Millar DJ: Glycation and advanced glycation end-product formation with icodextrin and dextrose. Perit Dial Int 17: 52-58, 1997

-
- 35) Ueda Y, Miyata T, Goffin E, Yoshino A, Inagi R, Ishibashi Y, Izuhara Y, Saito A, Kurokawa K, Van Ypersele de Strihou C: Effect of dwell time on carbonyl stress using icodextrin and amino acid peritoneal dialysis fluids. *Kidney Int* 58: 2518-2524, 2000
- 36) De Fijter CWH, Verbrugh HA, Oe LP, Heezius E, Donker AJM, Verhoef J, Gokal R: Biocompatibility of a glucose-polymer-containing peritoneal dialysis fluid. *Am J Kidney Dis* 29: 411-418, 1993
- 37) Thomas S, Schenk U, Fischer FP, Mettang T, Passlick-Deetjen J, Kuhlmann U: In vitro effects of glucose polymer-containing peritoneal dialysis fluids on phagocytic activity. *Am J Kidney Dis* 29: 246-253, 1997
- 38) Liberek T, Topley N, Mistry CD, Coles GA, Morgan T, Quirk RA, Williams JD: Cell function and viability in glucose polymer peritoneal dialysis fluids. *Perit Dial Int* 13: 104-111, 1993
- 39) Jörres A, Gahl GM, Topley N, Neubauer A, Ludat K, Müller C, Passlick-Deetjen J: *In-vitro* Biocompatibility of alternative CAPD fluids; comparison of bicarbonate-buffered and glucose-polymer-based solutions. *Nephrol Dial Transplant* 9: 785-790, 1994
- 40) Rooney OB, Dodd PD, Gokal R, Walker MG: Dialysis fluid cytotoxicity and inhibition of host defense in cultured human mesothelial cells are neutralized rapidly with incubation in the peritoneum. *Nephrol Dial Transplant* 11: 2472-2477, 1996
- 41) Posthuma N, Ter Wee PM, Donker AJM, Dekker HAT, Oe PL, Verbrugh HA: Peritoneal defense using icodextrin or glucose for daytime dwell in CCPD patients. *Perit Dial Int* 19: 334-342, 1999
- 42) 山本忠司、出雲谷剛、奥野仙二、山川智之：中皮細胞診によるエクストラニールの評価について、腎と透析 別冊 腹膜透析2005、in press