第五章 被嚢性腹膜硬化症回避のための中止条件

■ ポイント

1. 長期腹膜透析例あるいは腹膜炎罹患後の例で腹膜劣化の進行が疑われる場合，被嚢性腹膜硬化症の危険性を考慮して腹膜透析の中止を検討する。
2. 腹膜劣化を判断するための基本的な検査として，腹膜平衡試験(PET)を定期的に行うことを提案する。

2009年版日本透析医学会腹膜透析ガイドライン(GL)では被嚢性腹膜硬化症(EPS)回避のための中止条件として以上の2点を提示した[1)]。改訂GLにても同様の提示を行う。

腹膜劣化とは，腹膜機能の低下と腹膜形態変化を包括する概念である。腹膜機能低下は，限外濾過不全と腹膜透過性の亢進が特徴的である。腹膜の形態変化とは，腹腔鏡所見，腹膜病理組織所見，排液中の中皮細胞診などで確認される所見を指す。

2009年版腹膜透析ガイドライン[1)]発刊後，2011年にGL普及のアンケートを行ったが，PETは9割以上の施設で行われており，さらにPD中止の参考としている施設が8割以上であり，広くEPSに関するGLが認識されていることが判明した[2)]。そのため本項では2009年版PD-GLを基本とし，それ以降のエビデンスを加えて解説する。

1 被嚢性腹膜硬化症と腹膜劣化

解　説

■ 1-1. 酸性透析液の疫学

わが国の腹膜透析患者におけるEPSの発症頻度は 0.9～2.4%と報告されており[3～6)]，これを回避することは，腹膜透析を行っていくうえできわめて重要である。EPS の発症には，腹膜の劣化状態が基本的に関わっていると捉えられている。腹膜劣化の成因には，糖尿病などの基礎疾患，加齢，尿毒素，薬剤，腹膜炎，腹膜透析治療システムに内在する種々の生体刺激因子などが関与し，その程度は，一般に腹膜透析施行期間の延長とともに増強すると考えられている。この中で，特に腹膜炎と腹膜透析液の生体非適合性による影響が重要視されている。後者の要因には酸性，高乳酸濃度，高浸透圧，高ブドウ糖濃度，ブドウ糖分解物などが含まれる[7,8)]。

厚生省長期慢性疾患総合研究事業慢性腎不全研究班(CAPD 療法の評価と適応に関する研究班)は 1997 年，「硬化性被嚢性腹膜炎(sclerosing encapsulating peritonitis: SEP)診断・治療指針(案)」の中で，「SEP(EPS)予防のための CAPD 中止基準指針」を示し[9)]，その中で，腹膜機能低下(除水不全)，腹膜炎，透析期間(8 年以上)などを SEP(EPS)危険兆候の一つとしてあげている。これを基に国際腹膜透析学会(ISPD)では国際的な定義を示し，同時にSEPとの用語は腹膜炎を必須とするとの誤解を招くためEPSに変更した[7)]。その後，わが国で行われた酸性液を用いたPD患者での前向き観察研究でEPS発症頻度は2.5%，3.18/1,000患者・年で，腹膜透析施行期間が 3 年，5 年，

8 年，10 年，15 年，15 年以上の群での，EPS 発症頻度は，それぞれ 0%，0.7%，2.1%，5.9%，5.8%，17.2%と透析期間に連動して増加する事実が確認された[5]。またScottish Renal Registry では発症率は中央値5年で2.8%，13.6/1,000患者・年でわが国に比べて早期より発症した症例が多くみられた[10,11]。以上より，治療期間が EPS 発症リスクに関連していることは明らかであるが，治療期間を限定しても EPS 発症を完全に回避することは困難と考えられる。

■ 1-2. 中性化透析液の影響と現在の課題

現在，わが国では透析液が改良され，ブドウ糖分解物を減じた中性化透析液が標準的に使用されているが，これによりEPS 発症が低減したとの観察研究が報告された[6]。これは先に述べた酸性液での前向き観察研究[5]とほぼ同様のプロトコールで行われ，中性化透析液使用下ではEPS発症頻度は1.0%，2.3/1,000患者・年と低下し，さらに臨床症状の軽度な症例が大半であった。また，後ろ向き研究ではあるが壁側腹膜生検組織の検討では，中性化透析液群で腹膜血管変性が少ないことが確認された[12~14]。これらの報告からは中性化透析液でのEPS発症リスクが低減している可能性が推測される。EPS を回避することを目的に腹膜透析施行期間を区切ることが施設により実施されている。しかし，この設定期間は，酸性液使用の患者群における経験則により導かれたものである。このため，中性化透析液の治療例を同様に取り扱うことに関する医学的根拠はない。一方，EPS 発症と腹膜炎との関連は大きいと考えられるが[3]，その影響は短期施行例と長期施行例とで同じとはいえず，長期例では単回の腹膜炎であってもそれが発症の契機となっている可能性もある[15,16]。加えて，腹膜機能低下，腹膜透析期間，腹膜炎回数はいずれも相互に関連しており，それぞれの発症リスクに対する独立性に関しては十分な検討結果は示されていない[17]。また，腎移植の影響に関して，腎移植後のEPS発症例が欧州から報告されている[18,19]一方，免疫抑制薬の使用にてEPSが緩解したとする報告もある[20]。現時点では，腎移植とEPS発症リスクについて明言することはできない。以上より，EPS 発症を回避するためには，発症の素因となるリスクの程度を個々の患者で経時的に把握・推測することが肝要と考えられる。

2 腹膜劣化の判断法と課題

解　説

■ 2-1. 腹膜劣化

腹膜劣化とはPD治療によって惹起される腹膜機能と腹膜形態の変化を包含する概念である[21]。腹膜機能低下の特徴は，限外濾過不全と腹膜透過性の亢進である。限外濾過不全の判定として 4.25%デキストロース透析液(3.86%ブドウ糖液)による限外濾過量や Na 濃度比(Na sieving)の確認が推奨されているが，わが国では，2.5%デキストロース透析液(2 L)を一日4回使用しても除水量が 500 mL 未満を臨床的な目安としている[9]。腹膜透過性は，PET で算出される D/P クレアチニン比(D/P Cr)の増高で確認できる。腹膜の形態評価のために，腹腔鏡検査[22~24]，(壁側)腹膜生検検査[14,25]，排液中の中皮細胞診[26]などが行われている。また，腹膜劣化のマーカーとして排液中の液性因子－癌抗原125(CA125)，ヒアルロン酸，マトリックスメタプロテアーゼ 2(MMP-2)，インターロイキン6(IL-6)，血管内皮細胞増殖因子，凝固線溶因子，Na sieving消失などの有用性が報告され[27-32]，さらに，血中β_2ミクログロブリンの上昇[33]や糖化蛋白受容体の遺伝子多型[34]がEPS発症に関与しているとの報告もある。ただし，これらのサロゲートは独立したものではなく，いくつかの報告で，組織学的変化，中皮細胞診，D/P Cr，液性因子との間の相互関連が示されている[35~39]。

■ 2-2. EPSと腹膜劣化

現在までの多数例での検討で，EPS 発症との関連が示唆されているものには D/P Cr[40~43]，中皮細胞面積[43]，排

液 MMP-2[29,44]，排液IL-6[45]，などがある。

ISPD－Position Paper [46]では，PETを中心とする腹膜透過性を検討した研究を列記しているが，この中で，EPSの多くは腹膜透過性亢進状態であるものの，長期PD患者でも透過性は亢進しておりEPS予測因子としての特異性はないとしている。しかし，腹膜透過性を評価する方法として確立したものはPETであり，基本的な定期検査としてPETを少なくとも年に一度は行い，D/P Crの推移を把握することが望ましい。PETによる腹膜機能判定は，非侵襲的であることに加え，客観性，簡便性，経済性に優れるためである。D/P Crは単回の検査だけでEPS発症を予測するには十分とはいえないのは明らかだが，経時的な変化を観察する意味は大きい[41,42]。D/P Cr が経時的に上昇し，「High」が12か月以上持続する例では，高度の腹膜の劣化が進行していると判断して腹膜透析の中止を検討するべきである。またPETでの除水量(UF capacity)の変化が有用であるとの報告も認められる[42]。

一方，中皮細胞診は，EPS発症リスクと関連していることが確認され，その臨床的有用性が示唆されているが[43]，予知因子としての感度，特異度の面で課題がある。排液マーカーにおいても同様である。このように，一つの検査のみでEPSに繋がる腹膜劣化を判定することは難しく，それぞれ単独で絶対的な診断方法とはなりえていないのが現状である。このため，複数の所見を基に総合的に判断することが必要である。

酸性液時代のわが国のEPS例の70％はPD離脱後に発症していることより[5]，PD離脱後の腹腔内の変化を観察することは臨床的に重要と考えられる。腹膜劣化が疑われる長期施行例においては，腹膜透析カテーテルをPD離脱後も一定期間留置し，排液の性状や腹膜機能の推移を観察することは，EPS 発症ハイリスク例を判断するうえで意義があるかもしれない。さらに定期的な腹腔鏡検査もEPS発症を確認するのに有効である。ただし，これらの操作は，感染性腹膜炎の危険性を勘案して行うべきである。またカテーテル留置を利用して行ういわゆる腹腔洗浄がEPS発症抑制面で臨床的に有用かについての結論は得られていない[43,47,48]。したがって，本操作も臨床上のリスクを勘案して実施すべきである。

3 EPSの認識と現状

解　説

■ 3-1. 発症様式

長期にPD液に曝露されることにより腹膜中皮細胞が剥離・消失すると線維化が進行し腹膜肥厚(劣化)が起こる。さらに腹膜細血管の変性(硝子様変性と内腔狭小化)が起こり腹膜透過性が変化する(first hit)。この状態に何らかの炎症状態(second hit，多くは細菌性腹膜炎，その他不明な因子)が加わると腹膜細血管が新生・増生しさらに透過性が高まるとともに，アルブミン/フィブリンなどの大分子物質の透過が亢進し，肥厚線維化した腹膜表面にフィブリンの膜が形成される(two hit theory)[49,50]。この所見は腹膜組織の検討にても示されている[14,51]。

フィブリン膜がさらに変性硬化し腸管全域を圧迫することにより症状が発する。フィブリン膜は壁側腹膜から臓側腹膜に連続しており，時に内部に腹水が貯留することにより腹部CTなどによる診断が容易となる。腹膜劣化と被膜形成は必ずしも相関するものではなく，症例によって異なる。腹膜劣化が高度であれば，軽度の炎症でも被膜は形成され，逆に高度の炎症では腹膜劣化が軽度であってもEPSとなりうる。この劣化と炎症のバランスは重要であり，これが比較的短期のPD症例でもEPSが発症する所以である。さらに，線維化が重篤な例，二次性副甲状腺機能亢進症例では被膜と変性腹膜の間にびまん性に石灰沈着が起こり，腸閉塞症状が進行する例もある。

診断：EPSの定義は1997年にすでに示されている。「び漫性に肥厚した腹膜の広範な癒着により，持続的，間欠的あるいは反復性にイレウス症状を呈する症候群」[9]とされる。腸閉塞症状は被膜が形成され腸管を圧迫することより発生するが，そのため腸閉塞症状が起こるが一時的な絶食で改善，しかし数か月を経て再燃，この再燃までの期間が徐々に短くなればEPSと確診される。補助診断として腹部CT検査が推奨される[52,53]。このように，EPSとは臨床的

に固定・確立した病状に対してなされる診断名である。この意味で，EPS発症の前段階とする「Pre-EPS」という診断名を用いることは推奨できない。

■ 3-2. 治療

EPSの治療として，現在，薬物治療(副腎皮質ステロイド，Tamoxifen)と外科治療が行われている。

薬物治療に関しては，わが国では副腎皮質ステロイドがEPS発症後の第一選択として用いられている[54)]。本剤の効果は炎症を抑制することにより，腹水とフィブリン析出を防止する点にあると考えられる。このため，治療開始時期として発症直後からの投与が必要であり，また効果発現後の減量法も重要となる。しかし，海外での報告検討は限られ，副腎皮質ステロイド薬の選択するコンセンサスは得られていないのが現状である[46)]。一方，エストロゲン受容体調節薬であるTamoxifenはわが国での使用報告はないが，ヨーロッパを中心に広く使用されている。本剤は，線維化促進因子の遺伝子発現抑制，中皮細胞の間質細胞の形質転換抑制，変性コラーゲンの除去促進などの機序を介して，腹膜劣化を防止すると考えられる[55,56)]。オランダEPSレジストリー研究ではTamoxifen使用群での有意な生存率向上が報告されている[57)]。この結果を受けてオランダのEPS-GLでは，薬物療法(ステロイド，Tamoxifen)の使用方法，手術療法へのタイミングなど治療アルゴリズムを示している[58)]。しかしながら，薬物療法についての検討は，ケースシリーズまたは小規模な症例対象研究であり，その最終的な臨床効果に関して，現時点では明確に結論づけることはできない。英国National Institute for Health and Care Excellence(NICE)-GL[59)]では薬物療法の有用性に関しては明確な証拠はないとし，その使用に関しては医師の判断に任せるとしている。

外科治療に関しては当初は禁忌とされていたが[60)]，わが国から腸管癒着剥離術の良好な成績が報告された[49,61,62)]。NICE-GLでは確立したEPSに対しては早期に外科治療を考慮すべきであり，経験を積んだチームによって加療されるべきとしている。日本透析医学会統計調査(JRDS)でもEPS既往歴のある患者の79.5%に何らかの外科治療が行われていた[54)]。日本[62)]，英国[63)]，ドイツ[64)]，オランダ[65)]からの報告では死亡率は32～35%であり，保存的療法の成績[57,66,67)]より良好であった。EPSを熟知した外科チームによる加療は医学的妥当性があると考えられる。

■ 3-3. EPSの今後

わが国においては，中性化透析液の導入によりEPS発症率は低下し過去の合併症となってきている。しかし，時に比較的短いPD期間でのEPS症例もみられ，その多くには腹膜炎の関与が推察される。今後，より一層のEPS抑制を図るためには，PD療法の基本である腹膜炎予防と炎症を遷延させない治療フローの徹底，そして，EPS発症進展の病態理解に基づいた予防・治療法の確立が重要であることは言うまでもない。

引用文献

1) 日本透析医学会．2009 年版「腹膜透析ガイドライン」．透析会誌2009; 42: 285-315.
2) 中山昌明，伊丹儀友，金澤良枝，他．腹膜透析ガイドライン改定準備委員会報告．透析会誌2011; 44: 1199-204.
3) Nomoto Y, Kawaguchi Y, Kubo H, Hirano H, Sakai S, Kurokawa K. Sclerosing encapsulating peritonitis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis: a report of the Japanese Sclerosing Encapsulating Peritonitis Study Group. Am J Kidney Dis 1996; 28: 420-7.
4) Nakamoto H, Kawaguchi Y, Suzuki H. Encapsulating peritoneal sclerosis in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis in Japan. Adv Perit Dial 2002; 18: 119-23.
5) Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. Am J Kidney Dis 2004; 44: 729-37.
6) Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions: the NEXT-PD study. Perit Dial Int 2014; 34: 766-74.
7) Kawaguchi Y, Kawanishi H, Mujais S, Topley N, Oreopoulos DG. Encapsulating peritoneal sclerosis: definition, etiology, diagnosis, and treatment. International Society for Peritoneal Dialysis Ad Hoc Committee on Ultrafiltration Management in Peritoneal Dialysis. Perit Dial Int 2000; 20(Suppl 4): S43-55.
8) Kawaguchi Y, Saito A, Kawanishi H, et al. Recommendations on the management of encapsulating peritoneal sclerosis in Japan, 2005: diagnosis, predictive markers, treatment, and preventive measures. Perit Dial Int 2005; 25(Suppl 4):

S83-95.

9) 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1997; 30: 1013-22.

10) Brown MC, Simpson K, Kerssens JJ, Mactier RA. Encapsulating peritoneal sclerosis in the new millennium: a national cohort study. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 1222-9.

11) Petrie MC, Traynor JP, Mactier RA. Incidence and outcome of encapsulating peritoneal sclerosis. Clin Kidney J 2016; 9: 624-9.

12) Kawanishi K, Honda K, Tsukada M, Oda H, Nitta K. Neutral solution low in glucose degradation products is associated with less peritoneal fibrosis and vascular sclerosis in patients receiving peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2013; 33: 242-51.

13) Hamada C, Honda K, Kawanishi K, et al. Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. J Artif Organs 2015; 18: 243-50.

14) Tawada M, Ito Y, Hamada C, et al. Vascular Endothelial Cell Injury Is an Important Factor in the Development of Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Long-Term Peritoneal Dialysis Patients. PLoS One 2016; 11: e0154644.

15) Nakayama M. The greater incidence of encapsulating peritoneal sclerosis is not the result of overdiagnosis. Perit Dial Int 2001; 21(Suppl 3): S72-4.

16) Hsu YH, Hsia CC, Tsai DM, Tu HY, Hung KY, Huang JW. Development of encapsulating peritoneal sclerosis following bacterial peritonitis in a peritoneal dialysis patient. Am J Kidney Dis 2010; 55: 198-202.

17) Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, et al. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. Clin Exp Nephrol 2005; 9: 148-52.

18) Fieren MW, Betjes MG, Korte MR, Boer WH. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: a worrying trend? Perit Dial Int 2007; 27: 619-24.

19) Dębska-Ślizien A, Konopa J, Januszko-Giergielewicz B, et al. Posttransplant encapsulating peritoneal sclerosis: presentation of cases and review of the literature. J Nephrol 2013; 26: 906-11.

20) Sud R, Garry L, Spicer ST, et al. A role for everolimus in post-transplant encapsulating peritoneal sclerosis: first case report. Nephrology(Carlton) 2014; 19(Suppl 1): 27-30.

21) Dobbie JW. Pathogenesis of peritoneal fibrosing syndromes(sclerosing peritonitis) in peritoneal dialysis. Perit Dial Int 1992; 12: 14-27.

22) 山本裕康，中山昌明，大塚泰史，他．長期 CAPD 症例における腹腔鏡所見．腹膜透析2003 腎と透析別冊2003; 55: 155-7.

23) 岩元則幸，長嶋隆夫，上田崇，他．腹膜の病理とカイネティックス 長期腹膜透析(PD)患者のPD中止後の腹膜内の変化．腹膜透析2004腎と透析別冊2004; 57: 284-9.

24) Tanno Y, Yokoyama K, Hosoya T. Laparoscopic approach for the evaluation of peritoneal injury. Kidney Int 2012; 82: 244-5.

25) Honda K, Hamada C, Nakayama M, et al.Peritoneal Biopsy Study Group of the Japanese Society for Peritoneal Dialysis. Impact of uremia, diabetes, and peritoneal dialysis itself on the pathogenesis of peritoneal sclerosis: a quantitative study of peritoneal membrane morphology. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 720-8.

26) Yamamoto T, Izumotani T, Otoshi T, Kim M. Morphological studies of mesothelial cells in CAPD effluent and their clinical significance. Am J Kidney Dis 1998; 32: 946-2.

27) Yamagata K, Tomida C, Koyama A. Intraperitoneal hyaluronan production in stable continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Perit Dial Int 1999; 19: 131-7.

28) Kawanishi H, Fujimori A, Tsuchida K, et al. Peritoneal Effluent Study Group Japan. Markers in peritoneal effluent for withdrawal from peritoneal dialysis: multicenter prospective study in Japan. Adv Perit Dial 2005; 21: 134-8.

29) Hirahara I, Inoue M, Okuda K, Ando Y, Muto S, Kusano E. The potential of matrix metalloproteinase-2 as a marker of peritoneal injury, increased solute transport, or progression to encapsulating peritoneal sclerosis during peritoneal dialysis--a multicentre study in Japan. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 560-7.

30) Do JY, Kim YL, Park JW, et al. The association between the vascular endothelial growth factor-to-cancer antigen 125 ratio in peritoneal dialysis effluent and the epithelial-to-mesenchymal transition in continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2008; 28(Suppl 3): S101-6.

31) Homma S, Masunaga Y, Kurosu M, Inoue M, Sakurai T, Asano Y. Changes in peritoneal coagulation and fibrinolysis after discontinuation of chronic peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2002; 22: 178-83.

32) Morelle J, Sow A, Hautem N, Bouzin C, Crott R, Devuyst O, Goffin E. Interstitial Fibrosis Restricts Osmotic Water Transport in Encapsulating Peritoneal Sclerosis. J Am Soc Nephrol 2015; 26: 2521-33.

33) Yokoyama K, Yoshida H, Matsuo N, et al. Serum beta2 microglobulin(beta2MG) level is a potential predictor for encapsulating peritoneal sclerosis(EPS) in peritoneal dialysis patients. Clin Nephrol 2008; 69: 121-6.

34) Numata M, Nakayama M, Hosoya T, et al. Possible pathologic involvement of receptor for advanced glycation end products(RAGE) for development of encapsulating peritoneal sclerosis in Japanese CAPD patients. Clin Nephrol 2004; 62: 455-60.

35) Izumotani T, Ishimura E, Yamamoto T, et al. Correlation between peritoneal mesothelial cell cytology and peritoneal histopathology with respect to prognosis in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 2001; 89: 43-9.

36) 渡辺修一，岩永伸也，佐藤順一，他．長期 CAPD 患者における中皮細胞層と腹膜機能検査の関係．透析会誌 2001; 34: 1485-90.

37) 平野宏．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．透析会誌 2004; 37: 135-44.

38) Nishina M, Endoh M, Suzuki D, et al. Neutral-pH peritoneal dialysis solution improves peritoneal function and decreases matrix metalloproteinase-2(MMP-2) in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD). Clin Exp

Nephrol 2004; 8: 339-43.

39) Araki Y, Hataya H, Tanaka Y, et al. Long-term peritoneal dialysis is a risk factor of sclerosing encapsulating petritonitis for children. Perit Dial Int 2000; 20: 445-51.

40) 中山昌明，池田雅人，加藤尚彦，他．High-transport stateの長期持続状態は被嚢性腹膜硬化症の発症危険因子である．CAPD離脱前後での腹膜機能変化からの解析．日腎会誌 2002; 44: 396-402.

41) Otsuka Y, Nakayama M, Ikeda M, et al. Restoration of peritoneal integrity after withdrawal of peritoneal dialysis: characteristic features of the patients at risk of encapsulating peritoneal sclerosis. Restoration of peritoneal integrity after withdrawal of peritoneal dialysis: characteristic features of the patients at risk of encapsulating peritoneal sclerosis. Clin Exp Nephrol 2005; 9: 315-19.

42) Lambie ML, John B, Mushahar L, Huckvale C, Davies SJ. The peritoneal osmotic conductance is low well before the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis is made. Kidney Int 2010; 78: 611-8.

43) Yamamoto T, Nagasue K, Okuno S, Yamakawa T. The role of peritoneal lavage and the prognostic significance of mesothelial cell area in preventing encapsulating peritoneal sclerosis. Perit Dial Int 2010; 30: 343-52.

44) Barreto DL, Coester AM, Struijk DG, Krediet RT. Can effluent matrix metalloproteinase 2 and plasminogen activator inhibitor 1 be used as biomarkers of peritoneal membrane alterations in peritoneal dialysis patients? Perit Dial Int 2013; 33: 529-37.

45) Sampimon DE, Korte MR, Barreto DL, et al. Early diagnostic markers for encapsulating peritoneal sclerosis: a case-control study. Perit Dial Int 2010; 30: 163-9.

46) Brown EA, Bargman J, van Biesen W, et al. Length of Time on Peritoneal Dialysis and Encapsulating Peritoneal Sclerosis-Position Paper for ISPD: 2017 Update. Perit Dial Int 2017; 37: 362-74.

47) 中山昌明，山本裕康，寺脇博之，他．長期 CAPD 療法中止後の腹膜透過性の変化―硬化性被嚢性腹膜炎の発症機序と予防手段に関する予備的検討．透析会誌 2000; 33: 1137-42.

48) Moriishi M, Kawanishi H, Kawai T, et al. Preservation of peritoneal catheter for prevention of encapsulating peritoneal sclerosis. Adv Perit Dial 2002; 18: 149-53.

49) Kawanishi H. Surgical treatment for encapsulating peritoneal sclerosis. Adv Perit Dial 2002; 18: 139-43.

50) Nakayama M. The plasma leak-to-response hypothesis: a working hypothesis on the pathogenesis of encapsulating peritoneal sclerosis after long-term peritoneal dialysis treatment. Perit Dial Int 2005; 25(Suppl 4): S71-6.

51) Honda K, Hamada C, Kawanishi K, Nakayama M, Miyazaki M, Ito Y. Significance of new membrane formation in peritoneal biopsies of peritoneal dialysis patients: a case-control study. Renal Replacement Therapy 2017;3:33

52) Tarzi RM, Lim A, Moser S, et al. Assessing the validity of an abdominal CT scoring system in the diagnosis of encapsulating peritoneal sclerosis. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1702-10.

53) Goodlad C, Tarzi R, Gedroyc W, Lim A, Moser S, Brown EA. Screening for encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis: role of CT scanning. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1374-9.

54) 日本透析医学会統計調査委員会．わが国の慢性透析療法の現況 2016年12月31日現在.
http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2016.html

55) Loureiro J, Sandoval P, del Peso G, et al. Tamoxifen ameliorates peritoneal membrane damage by blocking mesothelial to mesenchymal transition in peritoneal dialysis. PLoS One 2013; 8: e61165.

56) Huang JW, Yen CJ, Wu HY, et al. Tamoxifen downregulates connective tissue growth factor to ameliorate peritoneal fibrosis. Blood Purif 2011; 31: 252-8.

57) Korte MR, Fieren MW, Sampimon DE, Lingsma HF, Weimar W, Betjes MG. Tamoxifen is associated with lower mortality of encapsulating peritoneal sclerosis: results of the Dutch Multicentre EPS Study. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 691-7.

58) Habib SM, Betjes MG, Fieren MW, et al. Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform treatment. Neth J Med 2011; 69: 500-7.

59) Woodrow G, Fan SL, Reid C, Denning J, Pyrah AN. Renal Association Clinical Practice Guideline on peritoneal dialysis in adults and children. BMC Nephrol 2017; 18: 333.

60) Kittur DS, Korpe SW, Raytch RE, Smith GW. Surgical aspects of sclerosing encapsulating peritonitis. Arch Surg 1990; 125: 1626-8.

61) Kawanishi H, Watanabe H, Moriishi M, Tsuchiya S. Successful surgical management of encapsulating peritoneal sclerosis. Perit Dial Int 2005; 25(Suppl 4): S39-47.

62) Kawanishi H, Banshodani M, Yamashita M, Shintaku S, Dohi K. Surgical Treatment for Encapsulating Peritoneal Sclerosis: 24 Years' Experience. Perit Dial Int 2019; 39: 169-74.

63) Campbell RF, Augustine T, Hurst H, et al. Anthropometrics Identify Wasting in Patients Undergoing Surgery for Encapsulating Peritoneal Sclerosis. Perit Dial Int 2015; 35: 471-80.

64) Latus J, Ulmer C, Fritz P, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: a rare, serious but potentially curable complication of peritoneal dialysis-experience of a referral centre in Germany. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 1021-30.

65) Betjes MG, Habib SM, Boeschoten EW, et al. Significant Decreasing Incidence of Encapsulating Peritoneal Sclerosis in the Dutch Population of Peritoneal Dialysis Patients. Perit Dial Int 2017; 37: 230-4.

66) Johnson DW, Cho Y, Livingston BE, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. Kidney Int 2010; 77: 904-12.

67) Balasubramaniam G, Brown EA, Davenport A, et al. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. Nephrol Dial Transplant 2009; 24: 3209-15.

■ 小児患者のEPS回避のための中止条件

■ ポイント

1. 長期間の腹膜透析治療はEPSのリスクであるため，治療継続についてはリスクとベネフィットを検討し，漫然とした治療継続を避ける。
2. 腹膜機能を評価するために，PETは定期的に行うことが望ましい。
3. PDからHD，移植に治療変更後にもEPSは発症するため，EPSの腹部症状に注意をして経過観察する必要がある。

解　説

腹膜透析(PD)が小児期腎代替療法の中心であり，被嚢性腹膜硬化症の危険性を十分に考慮する必要がある。

1 腹膜透析期間

小児の3つのレジストリーでは，PD期間が長いほどEPSを発症しやすいと報告されている。レジストリーとして最も早く報告された本邦のデータ(1981年から1999年，843症例)では17症例のEPS(有病率2.0%)が報告されており，この当時の成人の発症率とほぼ同等だった[1,2]。PDの治療期間で解析すると，5年以上で6.6%，8年以上12.0%，10年以上で22%と経年的に増加を認めた[1,2]。ヨーロッパの14の小児透析施設のレジストリー(European Paediatric Dialysis Working Group: EPDWG)[3]では，2001年から2010年までの10年間に1,472症例中22症例がEPSを発症(有病率1.5%，8.7/1,000人年)した。PD治療期間はEPS症例が平均5.9年(1.6〜10.2)に対し，非EPS症例1.7年(0.7〜7.7)と有意(p<0.00001)に長かった[3]。1986年から2011年のイタリアのレジストリー[4]では，712症例中14症例がEPSを発症(有病率1.9%)し，内11症例が5年以上PD治療を受けていた。これら3つのレジストリーから，1.5〜2.0%の有病率を示し，PD治療期間が長くなるほどEPSのリスクが高くなると考えられる。

2 透析液の種類

本邦成人のNEXT-PD studyのデータでは，中性化透析液によりEPS発症が減少したと報告されている[5]。本邦小児のレジストリーは全例が酸性透析液の時代で比較ができない。EPDWGではEPS症例22症例中5症例がPD治療全期間にわたって中性化液を利用しており，透析液の差(酸性透析液と中性化透析液)によるEPS発症の頻度について検討しているが，差はなかった(p=0.8)と結論しており[3]，中性化透析液による発症頻度減少は，少なくとも小児では確認されていない。

3 除水不良，PETカテゴリー

EPS症例では，EPS発症時には除水不良を高頻度(本邦76%[1]，ヨーロッパ88%[3])に認め，PETでも全例がhigh[3]だった。除水不良の有無などの腹膜機能の評価には定期的にPETを行うことが望ましい。一方，EPS発症前に複数回PETを行った症例でhighを示したものは本邦6例中3例[1]，ヨーロッパレジストリー3例中0例[3]，イタリアレジストリー全4例[4]だった。直前のPETでhigh transporterでなくてもEPSを発症することが示されており，注意を要する。

4 腹膜炎

EPDWGでは，EPS症例が平均1.9(0.9〜3.1)回/年に対し非EPS症例が0.72(0.3〜1.2)回/年であり，EPS症例で腹膜炎罹患が有意に多い(p=0.02)[3]と報告しているが，本邦(EPS症例0.44回/年，非EPS症例0.42回/年)[1]・イタリア(EPS症例0.45回/年，非EPS症例0.42回/年)[4]の両レジストリーでは差がなかった。しかし，本邦EPS 17症例中9例が腹膜炎直後にEPSを発症していた[2]ことや，EPDWGのEPS症例の腹膜炎頻度は他のレジストリーに比較して4倍に及ぶことから，腹膜炎が高頻度にある場合や，頻度が高くなくても長期間PDで腹膜が劣化しているときに腹膜炎に罹患した場合には，EPSを発症することが考えられる。

5 発症時期

EPSの発症時期は，PD治療中(64〜77%)[1,3,4]が多いが，血液透析に移行後(14〜29%)[2〜4]や移植後(9〜21%)[3,4]にもEPSを発症している。移行後1年目に発症することが多い[4]が，移植8年後に発症した小児症例も報告されている[6]ため，PD治療終了後も，EPSを疑わせる臨床症状には注意を払う必要がある。

6 予測因子

臨床症状を呈する前に診断することは難しい。PETデータについては上述したが，CT scanについても成人データではあるが，1年以内のCT所見が正常にもかかわらずEPSが発症する[7]ため，スクリーニングとしてのCTは適応ではない[8]。PD治療継続の可否を判断するために，腹膜生検所見で検討した報告では，PD治療期間が5年以上もしくは臨床的にEPSを疑わせる症例を対象に行った腹膜生検で，腹膜中皮剥離と細小動脈内腔狭窄がなければ，EPSの症候を伴わない症例は無治療での経過観察が可能である[9]としているが，治療継続のルーチン検査として行うことは難しい[8]かもしれない。

7 生命予後

死亡率は，本邦17%[2]，EPDWG13%(診断後平均4.8年)[3]，イタリア43%[4]である。本邦の報告がイタリアに比較して低いのは，より重篤な予後を取りやすい移植症例を本邦例が含まないからと考察されている[4]が，イタリアレジストリーと他の予後の違いの正確な理由は不明である。本邦やEPDWGの報告では小児EPS症例の生命予後は成人症例に比べて良好である[3]。

引用文献

1) Hoshii S, Honda M, Itami N, et al. Sclerosing encapsulating peritonitis in pediatric peritoneal dialysis patients. Pediatr Nephrol 2000; 14: 275-9.
2) Hoshii S, Honda M. High incidence of encapsulating peritoneal sclerosis in pediatric patients on PD longer than 10 years. Perit Dial Int 2002; 22: 730-1.
3) Shroff R, Stefanidis CJ, Askiti V, et al.; European Paediatric Dialysis Working Group. Encapsulating peritoneal sclerosis in children on chronic PD: a survey from the European Paediatric Dialysis Working Group. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 1908-14.
4) Vidal E, Edefonti A, Puteo F, et al. Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Encapsulating peritoneal sclerosis in paediatric peritoneal dialysis patients: the experience of the Italian Registry of Pediatric Chronic Dialysis. Nephrol Dial Transplant 2013; 28: 1603-9.
5) Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions: the NEXT-PD study. Perit Dial Int 2014; 34: 766-74.
6) 大田敏之，藤井寛，古江健樹，他．生体腎移植8年後に癒着剥離術を要した被嚢性腹膜硬化症の1例．日小児腎不全会誌 2015; 35: 109-12.
7) Goodlad C, Tarzi R, Gedroyc W, Lim A, Moser S, Brown EA. Screening for encapsulating peritoneal sclerosis in patients on peritoneal dialysis: role of CT scanning. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1374-9.
8) Stefanidis CJ, Shroff R. Encapsulating peritoneal sclerosis in children. Pediatr Nephrol 2014; 29: 2093-103.
9) 原田涼子，濱田陸，幡谷浩史，他．被嚢性腹膜硬化症を疑われた小児腹膜透析患者の臨床症状と腹膜生検結果の検討．日小腎不全会誌2016; 36: 94-7.