

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08205

研究課題名(和文) 腹膜組織解析による腹膜硬化症から被嚢性腹膜硬化症への進展機序とリスク因子の検討

研究課題名(英文) Investigation of the mechanism and risk factors of encapsulating peritoneal sclerosis using peritoneal tissue pathological analysis

研究代表者

鈴木 康弘 (Suzuki, Yasuhiro)

名古屋大学・医学系研究科・特任講師

研究者番号：20584676

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：腹膜透析における被嚢性腹膜硬化症(EPS)の進展機序解明を目的に、腹膜組織の血管障害に注目しEPS手術症例から得た腹膜組織214検体を用いて病理組織学的に検討した。酸性透析液と中性透析液の患者を比較すると酸性液群はL/V ratioが有意に低値(血管障害が高度)であり経年的に血管障害が進行していた。炎症細胞数、腹膜肥厚に有意差はなかった。中性液では血管障害が軽度で多くが腹膜炎からEPSへ進行しており、酸性液と中性液でEPS発症機序に違いを認めた。以上より特に酸性透析液で非生理的要素から血管内皮細胞障害が進行し、その血管障害が滲出性病変を促進しEPS発症や再発の要因となっていると推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腹膜透析療法において被嚢性腹膜硬化症(EPS)は最も重篤かつ長期施行の妨げとなっておりそのメカニズムの解明と予知・予防法の確立が求められているが、まれな疾患であり大規模に調査したものは世界的にもない。そこで、EPS手術症例が多数集積するあかね会土谷総合病院と共同して、200検体以上のEPSの腹膜組織検体を病理学的に解析した。その結果腹膜の血管内皮障害がEPS発症、再発の主要因子であることを同定した。特に酸性透析液による内皮細胞障害がEPSの引き金になるという発症のメカニズムを解明できた。今後、予知因子を同定し、EPSの予防や早期治療を可能にすることにつながる重要な成果と思われる。

研究成果の概要(英文)：In order to elucidate the mechanism of development and relapse of encapsulated peritoneal sclerosis (EPS) in peritoneal dialysis, we investigated the peritoneal damage pathologically focused on vasculopathy using 214 samples of peritoneal tissue obtained from EPS surgery cases. Comparing patients with acidic and neutral dialysate, the L/V ratio of the acidic group was significantly low which means severe vasculopathy, and vasculopathy progressed over time. There was no significant difference in the number of inflammatory cells and peritoneal thickness. In the neutral fluid group, vasculopathy was milder than acidic group, and most of EPS progressed from peritonitis. The mechanism of EPS differed between the acidic and the neutral solution group. These results might indicate that vascular endothelial cell damage is caused by non-physiological factors especially with acidic dialysate, and that vascular damage promotes exudative lesions and triggered the onset of EPS.

研究分野：腹膜透析

キーワード：腹膜透析 被嚢性腹膜硬化症

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦の透析患者数は32万人に達するが、腹膜透析(PD)の比率は先進国で最低の3%弱にとどまる。その要因として長期PDに伴う腹膜線維症と被嚢性腹膜硬化症(EPS)が挙げられる。腹膜線維症を発症すると腹膜機能低下、除水機能不全となり早期離脱を余儀なくされる。またこの腹膜線維症から最終合併症であるEPSへ進展すると考えられ、一旦EPSを発症するとその死亡率は21-34%と報告され、予後は不良である。

本邦ではこれまでの酸性透析液が2004年に中性透析液に改良されてからEPSは減少していると報告されているが、発症を恐れて早期離脱している現状がある。EPSは長期PD治療がリスクとなるため、我々の東海地区PDレジストリー調査でも離脱理由の3位がEPSを危惧した中止であり、平均PD期間も約4年にとどまる(文献1)。しかし、国内および国際ガイドラインにおいて安全なPD期間の明示はなく、また予防法や治療法も確立されていない。このように臨床現場において腹膜線維症およびEPSは今なお大きな課題である。

腹膜障害には、高濃度ブドウ糖、酸性透析液、腹膜炎などが関与し、病理学的には中皮細胞の剥離、腹膜線維化、血管新生、血管硝子化などの変化が指摘され、腹膜線維化や血管新生が腹膜機能低下に関わると推測されている。しかし長期透析全例がEPSを発症するわけでもなく、なぜEPSに至るのか、その発症のメカニズムは未だ解明されていない。EPSの主要なリスク因子、発症予測因子や、早期診断するマーカーも同定されていない。

2. 研究の目的

我々は腹膜炎のない長期PD患者において、腹膜障害のみから発症したEPS症例10名、非EPS73名のPD中止時の腹膜組織を解析しこれまで腹膜障害の病変の主体として考えられていた腹膜線維化や血管新生よりむしろ血管傷害(Vasculopathy)がEPS発症に最も密接に関連すると報告(文献2)。この血管障害がEPS進展に重要な役割を持つという仮説を提唱した。本研究は、この新たな仮説をさらに大規模にEPS症例を用いて検討することを目的とし、EPS手術症例が全国から集積するあかね会土谷総合病院と共同研究を行い、EPS手術時腹膜組織検体を用いて病理学的に詳細に検討する。そしてEPS発症に強く関与する要因を同定し、そのメカニズム解明と予知因子を同定し、早期からEPSの予測・治療を可能にすることを目的とした。

3. 研究の方法

EPSによる腸閉塞症状を呈し、1993年から2016年までにあかね会土谷総合病院において開腹手術、腸管癒着剥離術を施行した症例において、手術時に採取されたEPSの腹膜組織検体313検体(初回239件、再発74件)のうち、検体が評価に不十分なものを除いた組織を評価対象とする(EPS群)。また当院および関連病院にてPD離脱(カテーテル抜去)時に採取した非EPS群の腹膜組織検体(非EPS群)131検体も用い、比較検討する。臨床背景、PD治療の内容(酸性液/中性液)、腹膜炎歴、EPS治療の内容(腹腔洗浄の有無、ステロイド治療の有無)などを解析。腹膜組織形態学的変化の検討は、HE染色、Masson染色、PTAH染色を行い、我々がPLoS One 2016(文献2)の報告で用いた方法にて腹膜肥厚(um)、血管数、血管傷害;狭窄率(Lumen/Vessel ratio)、中皮細胞の剥離などの組織学的評価を行った。さらに免疫組織学的に分子(CD31、CD68、 $\alpha$ -SMA、Podoplanin、AGE、など)の発現を解析した。

4. 研究成果

EPSによる腸閉塞症状を呈し開腹手術、腸管癒着剥離術を施行時に採取されたEPSの腹膜組織検体283検体のうち、検体が評価に不十分なものを除いた174症例、214検体を評価対象とした。平均PD期間が128.1ヵ月、平均年齢56.0歳、初回手術が174例、再発手術が47例であった。EPS発症から手術まで平均期間は7.4

PD solution	酸性液, n=165	中性液, n=9	P
<b>Clinical Background</b>			
PD期間 (month)	132.9 (105.4-157.2)	63.1 (29.8-83.1)	<0.001*
年齢 (yr)	55.0 (49.0-60.0)	63.0 (57.0-68.0)	0.075
<b>原疾患</b>			
慢性腎炎, n (%)	149 (90%)	7 (78%)	
糖尿病性腎症, n (%)	2 (1%)	2 (22%)	
その他, n (%)	14 (8%)	0 (0%)	<0.001*
EPS発症から手術までの期間(month)	8.1 (4.2-17.0)	4.3 (2.1-5.5)	0.017*
EPS発症前の腹膜炎, n (%)	33 (20%)	8 (89%)	<0.001*
再発, n (%)	47 (28%)	0 (0%)	0.054
ステロイド治療, n (%)	114 (74%)	6 (67%)	0.452
CT石灰化Grade	1.0 (1.0-1.5)	1.0 (1.0-1.0)	0.381
<b>Pathology</b>			
腹膜肥厚( $\mu$ m)	528.4 (359.3-798.4)	348.1 (314.6-812.0)	0.394
血管狭窄率(L/V ratio)	0.00 (0.00-0.51)	0.67 (0.64-0.78)	<0.001*
CD31陽性血管 (number/mm)	12.5 (5.7-23.7)	29.0 (12.3-56.0)	0.013*
CD68陽性細胞 (number/mm)	29.4 (13.0-63.8)	40.4 (34.4-74.0)	0.241

表1 酸性液群と中性液群の比較

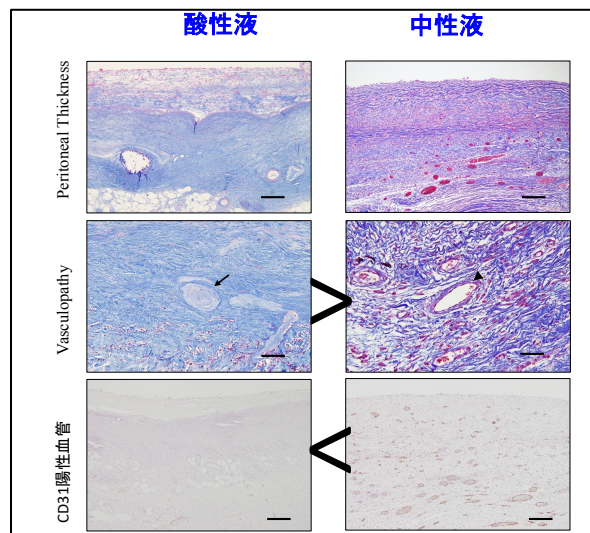


図1 酸性液群と中性液群の病理学的比較

ヵ月であった。初回手術例のうち、酸性液(165例)と中性液(9例)の患者を比較すると、酸性液群は透析期間が有意に長く(132.9M vs 63.1M)、EPS発症から手術までの期間も長かった(表1)。中性液群では89%が腹膜炎罹患後のEPSであった。

腹膜組織学的検討では、L/V ratioは酸性液群0.00、中性液群0.67で酸性液群が有意に低値(血管障害が高度)であり、CD31陽性血管数は中性液群で有意に多く、腹膜肥厚、CD68陽性細胞数に有意差はなかった(表1、図1)。

L/V ratioは酸性液群でPD期間とともに低下傾向であったが、中性液群では経年変化はみられなかった(図2)。再発群(47例)と非再発群(127例)との比較では、再発群でL/V ratioが有意に低かった(表2)。再発に関する単変量、多変量解析ではL/V ratio[0.1増加につき hazard ratio=0.88, 95% confidence interval 0.77-0.99, P=0.047]と、ステロイド投与が有意な因子となっていた。

以上の結果よりEPS発症には酸性液と中性液では発症機序の違いを認めた。酸性透析液ではPD期間の長期化に伴い血管傷害が進行し、それがEPS発症と再発の重要な要因であることが明らかとなった。一方中性透析液ではPD期間に伴う血管傷害は軽微で、それよりも直前の腹膜炎発症がEPSの契機となっていた。

酸性透析液の非生理的要素により経年的に血管内皮細胞傷害が進行し、血管透過性が増すことでフィブリン析出、新生被膜などEPSの特徴である滲出性病変につながり、EPSの引き金になるという発症のメカニズムを解明できた。今後、予知因子を同定し、EPSの予防や早期治療を可能にすることにつながる重要な成果と思われた。

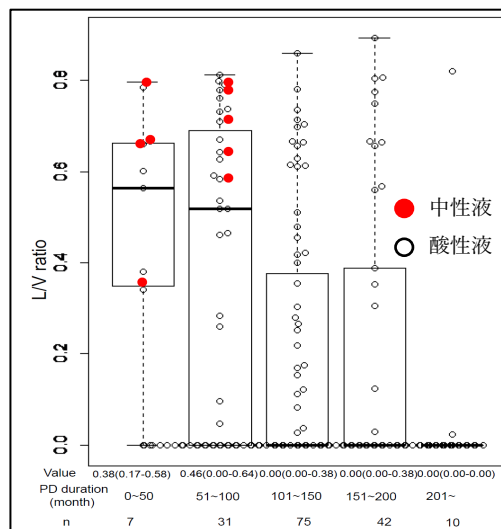


図2 PD期間と血管傷害の関係

	再発あり, n=47	再発なし, n=127	P
<b>Clinical Background</b>			
PD期間 (month)	122.9±40.9	130.0±45.2	0.347
年齢 (yr)	53.0 (48.5-59.0)	56.0 (49.0-63.0)	0.164
原疾患			
慢性腎炎, n (%)	43 (91%)	113 (89%)	
糖尿病性腎症, n (%)	0 (0%)	4 (3%)	
その他, n (%)	4 (9%)	10 (8%)	0.467
EPS発症から手術までの期間(month)	9.5 (4.6-27.8)	7.0 (3.6-14.2)	0.040
EPS発症前の腹膜炎, n (%)	11 (26%)	30 (27%)	0.917
透析液			
酸性液, n (%)	47 (100%)	118 (93%)	
中性液, n (%)	0 (0%)	9 (7%)	0.054
ステロイド治療, n (%)	37 (88%)	83 (68%)	0.011*
<b>Pathology</b>			
腹膜肥厚(μm)	528.4 (357.1-1095.2)	527.8 (344.4-765.9)	0.386
血管狭窄率(L/V ratio)	0.00 (0.00-0.39)	0.04 (0.00-0.64)	0.021*
CD31陽性血管 (number/mm)	12.7 (5.4-26.2)	12.7 (6.7-23.8)	0.704
CD68陽性細胞 (number/mm)	26.9 (15.0-58.4)	32.4 (13.4-67.9)	0.938

表2 再発の有無の比較

<引用文献>

- 1 Mizuno M, Suzuki Y, et al, Clin Exp Nephrol. 2011
- 2 Tawada M, Ito Y, Hamada C, Honda K, Mizuno M, Suzuki Y et al, PLoS One. 2016; 11(4): e0154644. 14.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Mitsuhiro Tawada, Yasuhiko Ito, Masataka Banshodani, Masahiro Yamashita, Sadanori Shintaku, Ting Sun, Yasuhiro Suzuki, Hiroshi Kinashi, Yoko Kubo, Masahiko Ando, Makoto Yamaguchi, Takayuki Katsuno, Masashi Mizuno, Hideki Kawanishi	4. 巻 -
2. 論文標題 Vasculopathy plays an important role during the development and relapse of encapsulating peritoneal sclerosis with conventional peritoneal dialysis solutions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrol Dial Transplant	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ndt/gfaa073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tawada Mitsuhiro, Hamada Chieko, Suzuki Yasuhiro, Sakata Fumiko, Sun Ting, Kinashi Hiroshi, Katsuno Takayuki, Takei Yoshifumi, Maruyama Shoichi, Honda Kazuho, Mizuno Masashi, Ito Yasuhiko	4. 巻 23
2. 論文標題 Effects of long-term treatment with low-GDP, pH-neutral solutions on peritoneal membranes in peritoneal dialysis patients	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Experimental Nephrology	6. 最初と最後の頁 689 ~ 699
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10157-018-1679-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Ito Yasuhiko, Tawada M, Suzuki Y, Mizuno M
2. 発表標題 Peritoneal Pathological Differences In Conventional And PhNeutral Low- Gdp Solution
3. 学会等名 The Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis / EuroPD（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤恭彦
2. 発表標題 ヒト腹膜組織からみたEPSの病態
3. 学会等名 第26回日本腹膜透析医学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 多和田光洋、濱田千江子、鈴木康弘、SunTing、鬼無洋、勝野敬之、丸山彰一、本田一穂、水野正司、伊藤恭彦
2. 発表標題 中性透析液による長期腹膜透析の腹膜組織への影響
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tawada M, Hamada C, Suzuki Y, Sun Y, Kinashi H, Katsuno Y, Maruyama S, Mizuno M Ito Y
2. 発表標題 Effects of Long-term Treatment with Neutral Solutions on Peritoneal Membranes in Peritoneal Dialysis Patients.
3. 学会等名 The 9th Asia Pacific Chapter Meetings of International Society for Peritoneal Dialysis (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tawada M, Ito Y, Sun T, Suzuki Y, Mizuno M, Banshodani M.
2. 発表標題 Vasculopathy Plays an Essential Role during the Development and Relapse of Encapsulating Peritoneal Sclerosis in Conventional PD Solutions
3. 学会等名 Annual Meeting of the American Society of Nephrology (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	水野 正司  (Mizuno Masashi)  (20303638)	名古屋大学・医学系研究科・特任教授   (13901)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊藤 恭彦  (Ito Yasuhiko)  (60402632)	愛知医科大学・医学部・教授    (33920)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関