

透析患者の侵襲的治療

被嚢性腹膜硬化症

土谷総合病院 川西秀樹

ポイント

被嚢性腹膜硬化症は腹膜透析（PD）療法の最終合併症であり、これを克服することが長期PD療法にとっての課題である。発生機序・治療戦略を中心に論ずる。

緒言

被嚢性腹膜硬化症(encapsulation peritoneal sclerosis; EPS)は腹腔内の炎症に伴い腸管が癒着・炎症性被膜によって覆われ腸閉塞症を来たすイレウス症候群である。古くは糖衣腸、腸間膜様包裏と称され、結核性腹膜炎、難治性腹水（肝硬変、卵巣莢膜細胞腫など）、腹腔内出血などで発生する稀な疾患であった。しかし腹膜透析（PD）の普及に伴い、腹膜劣化の致命的合併症として症例数が増加した。現時点でのEPSの認識は1）長期腹膜透析に多く合併し透析液による腹膜劣化が主原因である、2）発症には細菌性腹膜炎が関与する症例がみられる、3）PD中止後に多く発症。4）ステロイドが有効な症例がみられる。5）腸閉塞が遷延する場合には開腹癒着剥離術が必要となる、である。

発症様式

長期にPD液に暴露されることにより腹膜中皮細胞が剥離・消失すると繊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）がおこり腹膜透過性が亢進する。この状態に何らかの炎症状態（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・増殖し更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、肥厚繊維化した腹膜表面にフィブリンの膜が形成される（[図1](#)、[図2](#)、[図3](#)）。この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。この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。また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と成りうる。この劣化と炎症のバランス重要であり、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。さらに被膜と変性腹膜の間に瀰漫性に石灰沈着が起こり、腸閉塞症状が進行する（[図4](#)）。

予防と治療

EPSの予防・治療のためには常に腹膜肥厚と被膜形成をわけて考えなければならない（[図5](#)）。PD液の生体適合性は両者に効果的であるが、Tamoxifenは線維化に効果がある。一

方、ステロイドや腹腔洗浄、外科的癒着剥離術は被膜形成・進展予防と治療にしか効果がない。

透析液の改良：現在、本邦ではすべての透析液は中性化（Low GDP）液であり、臨床でも腹膜透過性亢進抑制効果が示されている。酸性透析液症例の腹膜病理の比較でも、中性液では線維化、血管硬化、AGE 沈着の抑制が示されている(1)(2)。本邦における多施設前向き観察研究において、酸性液使用下発症率は 2.5%であったが(3)、中性液使用下では 1.0%と EPS 発症率の低下が示されている(4)。

腹腔洗浄：フィブリンを洗い流す目的で、PD 中止後もカテーテルを残存し腹腔洗浄を行なうことが行なわれる。しかし、腹腔洗浄では腹膜劣化の改善が望めるのか、単に被膜が厚くなるまでの期間を延ばすだけであり結果として EPS を発症するのか。また何時洗浄を中止するのかなど明確な基準が不明確であった。

我々は腹腔洗浄を行った症例で定期的に腹膜機能検査（PET）を行い、EPS を発症しなかった症例では排液中の CA125 が洗浄過程で急速に増加し、かつ PET カテゴリーが徐々に改善するが、CA125 の上昇が少なく、かつ PET カテゴリーが改善しない症例では EPS を発症したことを報告した。さらに EPS を発症しなかった症例ではカテーテル抜去時の腹膜生検で中皮細胞の増勢が見られていた(5)。

Yamamoto らは腹膜洗浄群(N 1 7 4)と非洗浄群(N 7 3)を比較し洗浄群では有意に EPS 発症が少ないことを示した(6)。さらに洗浄により  $350 \mu m^2$  以上に増加した腹膜中皮細胞面積が減少する可能性も提示し、PD 期間が 78 ヶ月以上で中皮細胞面積が  $350 \mu m^2$  以上の症例は洗浄を行うべきで、その洗浄により中皮細胞面積が  $320 \mu m^2$  以下になれば EPS 発症リスクは少ないとしてカテーテルを抜去して良いとした。

しかし逆に考えると、洗浄により EPS を発症しなかった症例は、もしかしたら洗浄を行わなくても発症しなかったのでは無いのかとの疑問が残る。そのため現時点では、EPS 発症リスクの高い症例は、少なくとも一定期間洗浄を行い、その間 PET、排液 marker (CA125, IL-6, FDP など)を定期的に測定し、それらの改善が見られればカテーテルを抜去して良いとの治療戦略が確定できる。

## 治療

EPS の発症・進展は急進であり、診断と同時に治療を開始しなければならない。現在、エビデンスのある治療法としてはステロイド、Tamoxifen ,外科治療の 3 者が挙げられる。オランダの EPS ガイドラインではそれを図 6 にまとめている(7)。

ステロイド治療：現在では EPS 発症後の第一選択とされている。ステロイドの効果は炎症を抑え、腹水とフィブリン析出を防止することによるが、効果を発揮するためには発症直後に使用しなければならない。また発症前に腹水が増加する時期(pre EPS)にも有効である。炎症時期を逃すことなくステロイドが投与されると、炎症が終焉し腹水が減少、腸閉塞状態への進展が防げる。しかし投与時期が遅れると、被膜形成を防ぐことができず腸閉塞症状が

出現する。まれに、ステロイド投与により効果を得られるが減量すると再燃する症例が見られる。これらの治療は難渋するが、慎重な減量が必要であり効果が得られた場合には長期間継続すべきである。オランダ EPS ガイドラインでは初期投与量 0.5-1.0mg/kg/day とし効果があったな場合 2-3 ヶ月後に 0.25-0.5mg/kg/day に減量し、その後 10mg/day を 1 年以上使用するとしている。この投与法は著者の見解と一致している。

**Tamoxifen** : 乳癌の治療薬として広く用いられている抗 **estrogen receptor** であり、ヨーロッパを中心に腹膜繊維化の予防を目的として投与が試みられている。**Tamoxifen** により **TGF- $\beta$ 1** が **upregulate** され、**metalloproteinase-9** を刺激し変性コラーゲンを除去し中皮細胞の障害を防止すると考えられており、早期よりの投与によって腹膜劣化を防止する可能性も指摘されている。動物実験ではマウスやラットの腹膜障害モデルに対して腹膜肥厚、血管新生、**VEGF** 増加の抑制や癒着・繊維化の防止が示されている(8)。また確立した EPS に使用して死亡率が減少したとの後ろ向き研究も見られるが(9)、反対に効果は不明確との報告もある(10)。さらに腹膜の **estrogen receptor** を測定すると PD 症例や EPS 症例では発現が見られなかったとも報告されており **Tamoxifen** の作用に疑問も生ずる(11)。作用機序より考えると形成された被膜が減少・消失するとは考え難い。今後の比較研究が待たれる。投与量は 10-20mg/day (あるいは 20mg/day 隔日) であり、投与量を増加させると血栓性病変の合併が頻発するので注意が必要である。本邦では適応症が限定されているため使用は困難であり報告も認められない。

## 手術療法

手術療法：われわれは 1993 年に EPS を発症し開腹癒着剥離術で完治した症例を初めて経験して以来、2015 年末までに 226 名に 299 回の癒着剥離術を行い、術後死亡 15 例(6.9%)を除き改善を得てきた(12) (図 7)。EPS では腸管が変性脆弱となっており腸閉塞症状の持続によって腸管穿孔のリスクが高く、その場合には致命的となる。そのため腸閉塞症状の高度な EPS ではすべてが手術適応となり得る。

術式の基本は、被膜と腸管癒着の鋭的剥離であり手術自体は単純なものである。しかし、症例ごとに腸管壁の変性が異なり剥離面の決定が重要である。通常はすべての腸管は被膜で覆われており、さらに腸管同士も繊維性癒着が認められる。そのため基本術式は、被膜を切開・剥離(剥皮との表現が適切かもしれない)を行い、腸管を一本の管とすることである(図 8)。その際、剥離が容易なところから開始することが肝要である。少なくとも腸閉塞の責任病変は完全に剥離しなければならない。

胃・十二指腸の剥離は必要ないことが多い。大腸は被膜による狭窄・蠕動消失がある場合、とくに S 状結腸では剥離を要することがある。しかし大腸の場合には完全な剥離でなくとも、線状に切開を入れ蠕動を確保するだけでもよい。また小腸でも剥離困難な部は数条の切開を加えることにとどめる場合もある。

腹膜の石灰化は腸間膜対側面に見られることが多く漿膜から筋層内に及んでおり、剥離層を間違えると容易に腸管穿孔をきたす。もし穿孔した場合には、吸収性シートなどの補強材を用いて縫合閉鎖する。さらに、術数日後の遅発性の腸管穿孔に注意が必要である、これは剥離の際に薄くなった腸管壁が蠕動による内圧上昇により穿孔したものと推測される。癒着剥離後、先端バルーンを膨らませた状態でイレウス管を回盲部まで進め狭窄部の確認とともに剥離による漿膜面損傷有無を確認、必要なら補強を加えている。

最近では再癒着の防止として、腸管剥離術後に腸管同士を固定する Noble's plications 法を行っている。これは小腸の屈曲癒着による通過障害を防ぎ、さらに、骨盤空への脱落癒着を防止するものである。通常は回腸末端より口側へ向かって小腸を屈曲の無いように折り返し小腸壁を固定する。比較的短期の観察であるが、Noble's plications 法を加えた症例では再発が減少している (13)。

しかし完全な小腸剥離が困難な症例も存在し、そのような場合には上部小腸と横行結腸の側々吻合を加えている。吻合位置の選択は Treitz 靭帯より肛門側 30-60cm で腸管劣化の少ない場所としている。小腸劣化が高度な場合に吻合を加えるかは悩むところである。上部小腸で吻合するため短腸症候群は必発である。多くは数か月で下痢は改善するが持続する症例も見られる。

さらに吻合部狭窄や口側小腸の屈曲で腸閉塞症状が改善しない症例も見られる。その場合は内視鏡的胃瘻・腸瘻増設を行い腸管減圧とともに在宅中心静脈で管理せざる得なくなる (14)。表に術式選択基準を示す。

#### 予後

1993 年より 2010 年末までに外科的治療を行った 181 例の EPS 症例を対象とし、長期予後を検討した (13)。総死亡率は 34.2% で、全死亡は 1, 2, 3, 5, 8 年でそれぞれ 7, 16, 21, 30, 43% であり、EPS 関連死亡はそれぞれ 5, 10, 13, 19, 26% であった。この成績は英国 Pan-Thames study (総死亡 53%) (10)、オーストラリア・ニュージーランド ANZDATA (総死亡 55%) (15)、Dutch Multicenter study (総死亡 45.8%) (9) に比較しても格段に良好であり、EPS に対する手術療法の必要性が証明された。われわれの報告を契機に各所で手術療法が行われるようになり、ドイツより 31 例の EPS 手術で死亡率 32.2% (16)、イギリスよりは 51 症例手術で死亡率 35% と我々と同様の成績が示されるようになった (17)。しかも日本透析学会調査 2013 年末によると EPS719 名中 81% に何からの手術療法が行われており (18)、現在では EPS 治療として手術療法は標準的な治療と言える。

#### 結語

日本では 1990 年代に EPS の嵐を経験し PD 療法が危機に陥った。EPS に対する手術療法には当初は否定的な見解が多かったが、われわれが症例を重ねて行くごとに理解が深まり、

他の数施設でも手術療法が開始された。この活動により日本においては EPS に対する理解とその対策が広まり、致死性の合併症であるとの認識は消失した。更に生体適合性の良好な中性化透析液の導入により EPS 発症自体減少している(2)。

手術成績の向上のためには EPS の病態をよく理解した外科チームの存在が必須である。そのためには各地域における EPS 治療センターの確立と外科医のトレーニングが必要となる。すでに EPS は致死性の合併症では無く、的確な診断と治療によって改善可能と考える

## 文献

- 1, 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
- 2, Hamada C, Honda K, Kawanishi K, Nakamoto H, Ito Y, Sakurada T, Tanno Y, Mizumasa T, Miyazaki M, Moriishi M, Nakayama M. Morphological characteristics in peritoneum in patients with neutral peritoneal dialysis solution. *J Artif Organs.* 2015;18(3):243-50
- 3, Kawanishi H, Kawaguchi Y, Fukui H, Hara S, Imada A, Kubo H, Kin M, Nakamoto M, Ohira S, Shoji T Encapsulating peritoneal sclerosis in Japan: a prospective, controlled, multicenter study. *Am J Kidney Dis.* 2004;44:729-37
- 4, Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, Kasai K, Tomo T, Nakamoto H, Kawanishi H 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
- 5, Moriishi M, Kawanishi H, Kawai T, Takahashi S, Hirai T, Shishida M, Watanabe H, Takahashi N. Preservation of peritoneal catheter for prevention of encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial.* 2002;18:149-53
- 6, 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
- 7, Habib SM1, Betjes MG, Fieren MW, Boeschoten EW, Abrahams AC, Boer WH, Struijk DG, Ruger W, Krikke C, Westerhuis R, de Sévaux RG, van der Sande FM, Gaasbeek A, Korte MR. Management of encapsulating peritoneal sclerosis: a guideline on optimal and uniform treatment. *Neth J Med.* 2011;69:500-7.
- 8, Loureiro J, Sandoval P, del Peso G, Gónzalez-Mateo G, Fernández-Millara V, Santamaria B, Bajo MA, Sánchez-Tomero JA, Guerra-Azcona G, Selgas R, López-Cabrera M, Aguilera AI. Tamoxifen ameliorates peritoneal membrane damage by

- blocking mesothelial to mesenchymal transition in peritoneal dialysis. *PLoS One*. 2013;23:8:e61165.
- 9, 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.
- 10, Balasubramaniam G, Brown EA, Davenport A, Cairns H, Cooper B, Fan SL, Farrington K, Gallagher H, Harnett P, Krausze S, Steddon S. The Pan-Thames EPS study: treatment and outcomes of encapsulating peritoneal sclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3209–15
- 11, Braun N, Fritz P, Biegger D, Kimmel M, Reimold F, Ulmer C, Alscher MD. Difference in the expression of hormone receptors and fibrotic markers in the human peritoneum--implications for therapeutic targets to prevent encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int*. 2011;31:291-300.
- 12, Kawanishi H, Shintaku S, Banshodani M, Hashimoto S. Past and present perspectives on encapsulating peritoneal sclerosis. *Contrib Nephrol*. 2015;185:87-97
- 13, Kawanishi H, Shintaku S, Moriishi M et al., Seventeen years' experience of surgical options for encapsulating peritoneal sclerosis. *Adv Perit Dial* 2011;27: 53-58.
- 14, Banshodani M, Kawanishi H, Moriishi M, Shintaku S, Hashimoto S, Tsuchiya S. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy with Jejunal Extension for an Encapsulating Peritoneal Sclerosis Refractory to Surgical Enterolysis. *Perit Dial Int*. 2016 9-10;36:562-3.
- 15, Johnson DW, Cho Y, Livingston BE, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kidney Int* 2010;77:904-12.
- 16, 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.
- 17, Campbell RF1, Augustine T, Hurst H, Pararajasingam R, van Dellen D, Armstrong S, Bartley C, Birtles L, Summers A. ANTHROPOMETRICS IDENTIFY WASTING IN PATIENTS UNDERGOING SURGERY FOR ENCAPSULATING PERITONEAL SCLEROSIS. *Perit Dial Int* pdi.2013.00098; published ahead of print March 1, 2014,
- 18, 日本透析医学会、わが国の慢性透析療法の現況 2013年12月31日現在 <http://docs.jsdt.or.jp/overview/index2014.html>

図 1, EPS 発症機序

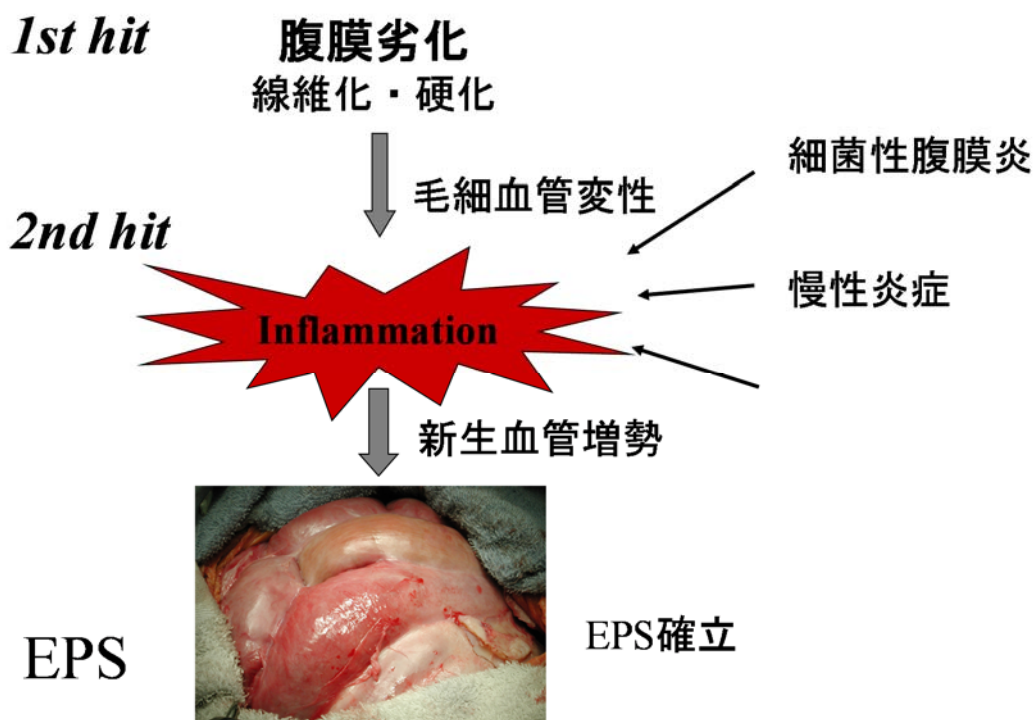
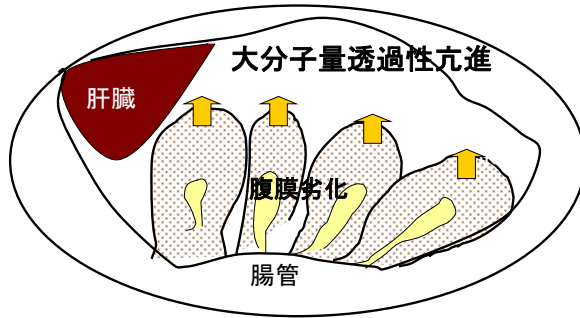
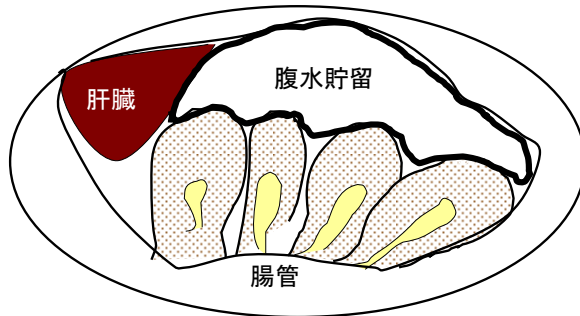


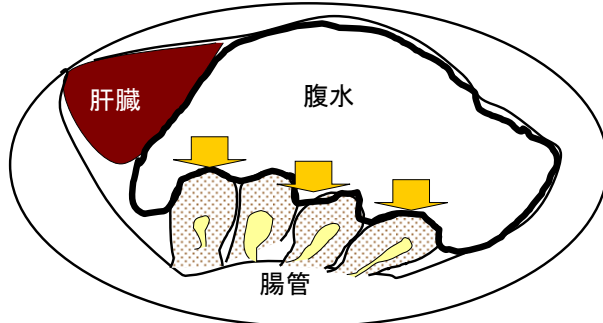
図2、EPS 形成シエーマ



フィブリン膜形成 = 被嚢化



被膜硬化 = 腸管圧迫 = 腸閉塞



石灰沈着は被膜と変性腹膜との間に形成

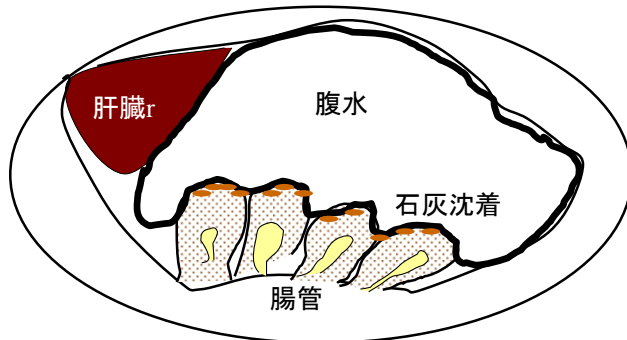




図 3、EPS 開腹時、剥離終了時

厚い被膜で全腸管が覆われている、被膜剥離により劣化した腸管表面が露出され腸閉塞が解除される (図 3-1)。全小腸剥離術後、Noble 法で小腸を固定している (図 3-2)

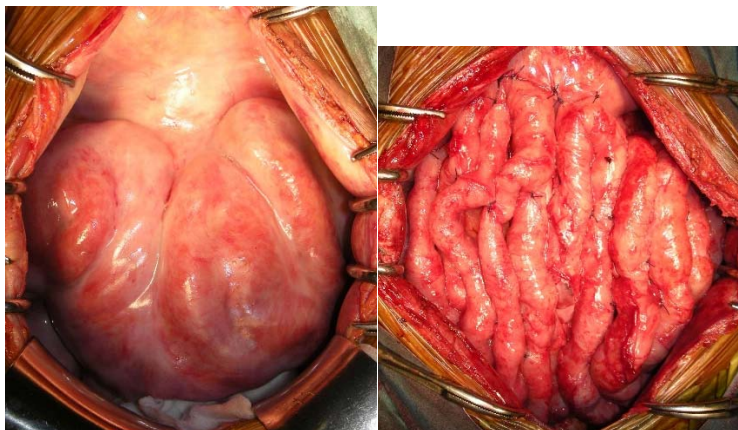


図 4、CT 所見

被膜に覆われた塊状腸管、腸管圧迫、被膜内部腹水貯留、被膜の石灰沈着が見られる

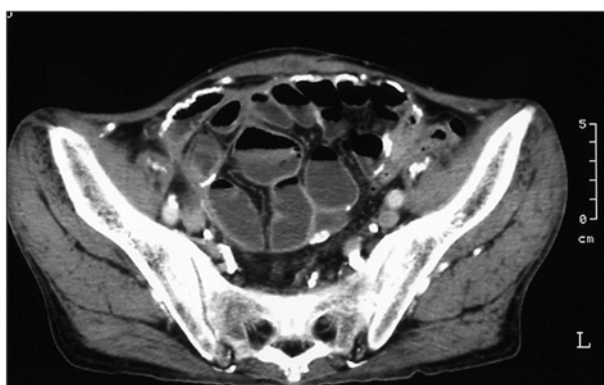


図5 EPSの予防と治療、腹膜肥厚と被膜形成をわけて治療戦略を立てる必要がある。

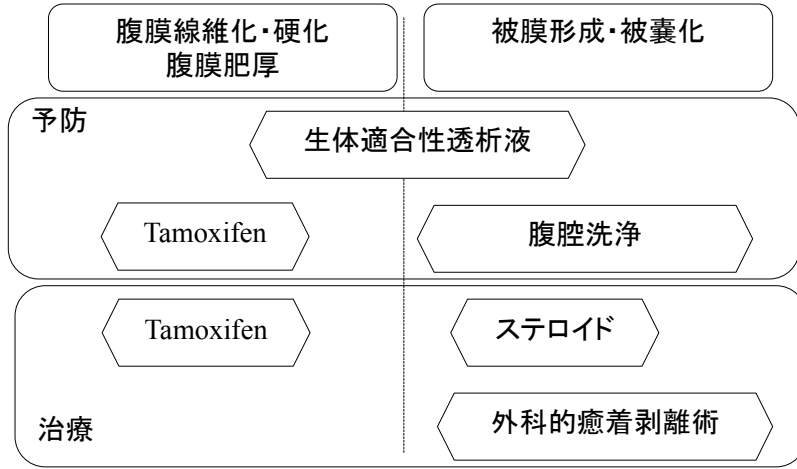


図6、EPS治療ガイドライン（文献7より著者改変）

薬物用法で改善しないEPS症例は手術適応となる

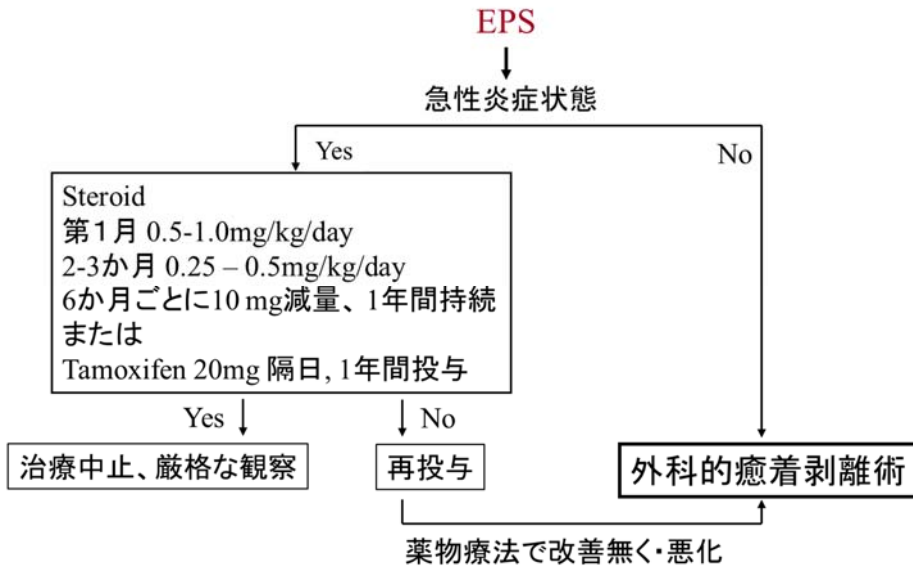


図7、EPS手術症例数の変遷（土谷総合病院、1993～2015年末、226症例、299回）  
近年はEPS発生数の減少に従い、手術症例数も減少している。

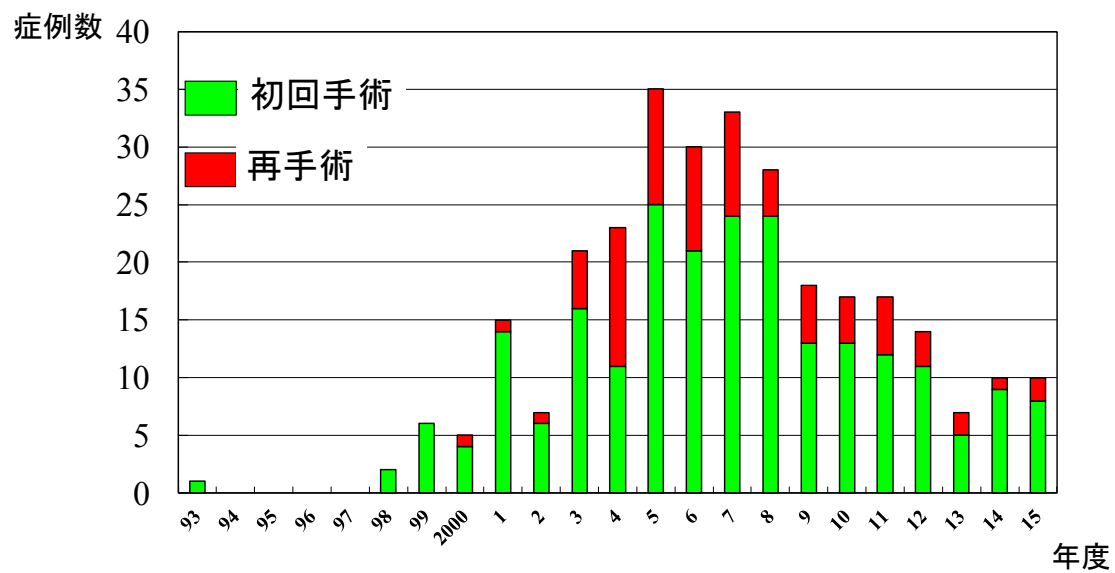
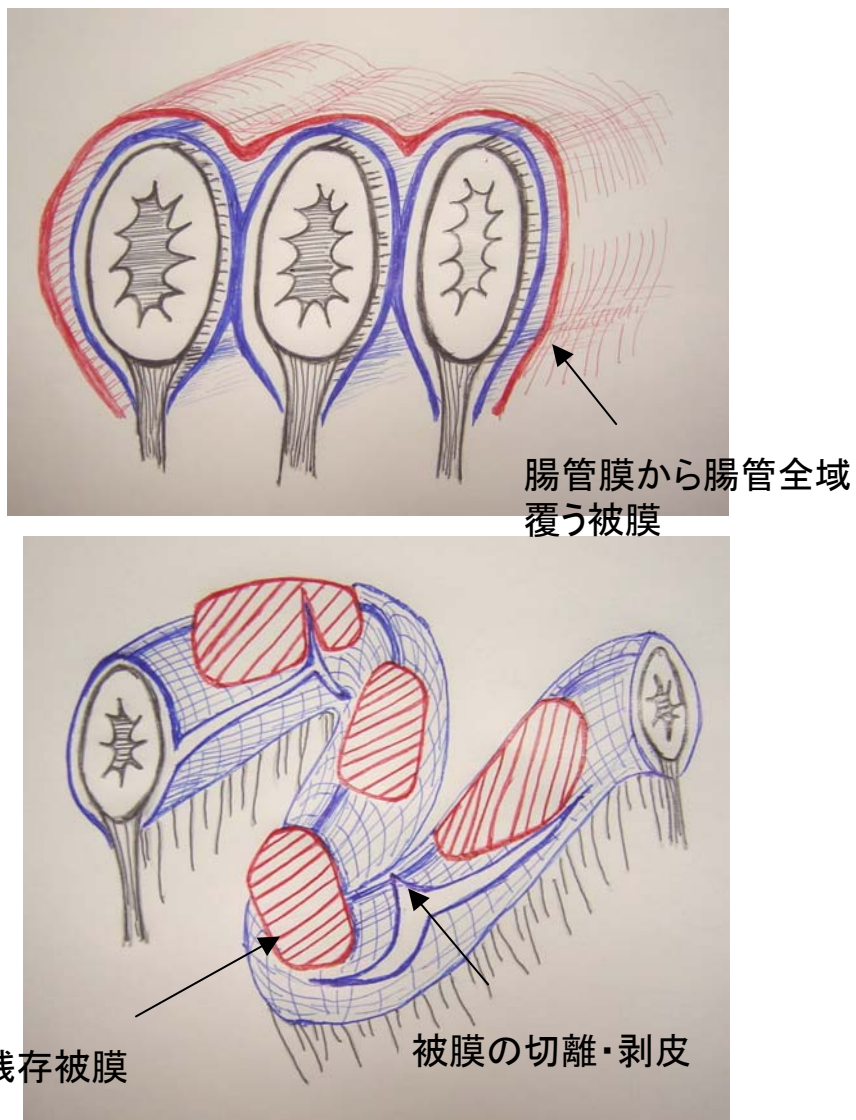


図8、EPS剥離術のシエーマ、被膜を切離・剥皮を行なう、腹膜変性が高度な部分の剥被は困難である。



表、EPS 術式選択スキーム

標準術式：腸管癒着剥離術、+イレウス管による確認+Noble's plications 法

小腸剥離困難・腸管穿孔：上部小腸・横行結腸側々吻合

保存療法：内視鏡的胃瘻・小腸瘻増設+在宅 TPN