

PD ファースト例における予後関連因子の検討

松尾七重*¹ 丸山之雄*¹ 寺脇博之*^{1,2} 池田雅人*¹
山本裕康*¹ 横山啓太郎*¹ 小倉 誠*¹ 木村靖夫*¹
中山昌明*² 細谷龍男*¹

Risk factors for death in patients starting PD for their first renal replacement therapy

Nanae MATSUO*¹, Yukio MARUYAMA*¹, Hiroyuki TERAWAKI*², Masato IKEDA*¹,
Hiroyasu YAMAMOTO*¹, Keitaro YOKOYAMA*¹, Makoto OGURA*¹, Yasuo KIMURA*¹,
Masaaki NAKAYAMA*², and Tatsuo HOSOYA*¹

*¹Division of Kidney and Hypertension, Department of Internal Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo,

*²Research Division of Dialysis and Chronic Kidney Disease, Tohoku University Graduate School of Medicine, Miyagi,
Japan

要 旨

末期腎不全に対する腎代替療法のなかで、腹膜透析(peritoneal dialysis : PD)は、その初期治療法として位置づけられているものの、このような PD ファースト例の予後に関しては不明な点が多い。そこで本検討では、PD ファースト例における死亡関連因子を検討した。

対象は、1999年1月から2003年12月末までの期間に、末期腎不全腎代替療法として初期治療にPDを選択した98例(平均年齢63歳、男性59例、女性39例、非糖尿病57例、糖尿病性腎症41例)である。これらの例で、各種臨床および検査パラメーターと2004年3月時点での患者予後を確認した。

平均観察期間は28カ月であり、98人中35例(35.7%)がPD離脱、24例(24.5%)が死亡した(内7例はHD移行後死亡)。最多の死因は心血管系疾患と感染症(それぞれ8例:33.3%)であり、被嚢性腹膜硬化症の発症はなかった。死亡群では高齢者の比率と心血管系疾患の既往が有意に高かった。導入時の臨床データは、死亡群では血清アルブミンが有意に低く、腹膜平衡試験のD/P Creatinine(Creat)値と拡張期血圧が有意に高かった。Cox比例ハザードモデルでの多変量解析では、D/P Creat>0.65のhigh/high average、糖尿病性腎症と心血管疾患の既往が独立した生命予後不良因子であった(HR:1.78, 95%CI:1.10-2.94, HR:1.81, 95%CI:1.11-3.11, HR:2.23, 95%CI:1.37-3.73)。

PD導入患者において、糖尿病性腎症、心血管疾患の既往とPD導入初期の腹膜溶質移送能が上昇している例の生命予後は不良である。このような患者群に対しては、PD離脱後も注意深い観察が必要と考えられる。

Peritoneal dialysis(PD) is recommended as the first line of treatment for end-stage renal disease patients in terms of integrated renal replacement therapy(RRT), since PD can preserve residual renal function and fluid homeostasis. However, few analyses have been studied regarding the risk factors for death among patients, including cases transferred from PD.

This study retrospectively examined 98 patients(63 years old, male/female ratio : 59/39, non-DM/DM : 57/41) who started PD for their first RRT between Jan. 1999 and Dec. 2003 in a single center. The risk factors for patient death were evaluated

During the average observational period of 28 months, 35 cases(35.7%) were withdrawn from PD, and

among these, 24 patients (24.5 %) died (including 7 cases after transferal to HD). The leading causes of death were cardiovascular disease (CVD) and infectious disease in 8, respectively (33.3 % each) and no cases were found who developed encapsulating peritoneal sclerosis. As compared to living patients, the group of patients who died was significantly older and had a high frequency of CVD history. Their serum albumin (Alb) level was significantly lower, whereas the D/P (dialysate/plasma) creatinine (Creat) ratio as well as diastolic blood pressure was higher. In the Cox Hazard model, D/P Creat ratio > 0.65 (category high/high average), DM nephropathy and history of CVD were independent predictors of death (hazard ratio (HR) : 1.78, 95 %CI : 1.10–2.94, HR : 1.81, 95 %CI : 1.11–3.11, HR : 2.23, 95 %CI : 1.37–3.73).

These results suggest that DM nephropathy, history of CVD and higher peritoneal permeability at PD initiation are independent risk factors of death in patients starting PD for their first RRT. Hence, a strict follow-up is needed in these patients.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 38–43.

Key words : peritoneal dialysis (PD), survival, peritoneal equilibration test

緒 言

腹膜透析(peritoneal dialysis : PD)は、末期腎不全に対する腎代替療法として本邦でも確立されている治療法の一つである。PD療法は、残腎機能保持、体液恒常性維持、患者 quality of life などの面で血液透析(hemodialysis : HD)とは違った治療利点があり¹⁾、これらの医学的特性を基に、現在、PDは腎代替療法のなかで、その初期治療法として位置づけられるようになってきている。欧州の検討では、導入時治療にPDを選択したPDファースト例において、PD離脱後の経過においても生命予後が優れていることが報告されており²⁾、初期治療としてのPDの妥当性が示唆されている。

一方、本邦では腎移植が限られている状況から長期維持透析が求められるため、PD療法においても海外に比較して長期施行例が多いことが知られている。また、安定した透析治療を継続するためにHDとの併用療法など、ユニークな治療体系が構築されるに至っている。このため、本邦のPD成績を評価する際には、このようなわが国特有の状況を無視することはできない。

PD患者の生命予後不良因子として、年齢、糖尿病、残腎機能、血清アルブミン値、腹膜機能などが海外から報告されている^{3~8)}。しかしながら、これらの報告は多くがPD施行期間における検討であり、HDなど他の治療法に移行した期間までを範疇に検討したものは限られる。この課題を明らかにすることは、上述した理由で、本邦の腎不全治療体系の構築のために重要と考えられる。そこで本研究は、PDファースト患者群における透析導入時パラメーターと生命予後との関連を検討した。

対象および方法

1. 対 象

1999年1月から2003年12月までの5年間に東京慈恵会医科大学附属柏病院腎臓・高血圧内科で新規にPDを導入された全患者98例を対象とした。

東京慈恵会医科大学附属柏病院では、透析導入対象患者にHDとPDを同等に説明し、患者本人に選択を一任している。ただし、腹部担癌患者、ADLの低下した独居高齢者、腹部大手術による腹腔内癒着がCTあるいは診察上明らかな例に対してはHDを推奨し、一方、透析困難症例、ブラッドアクセス作製困難例、あるいは心疾患などで循環動態が不安定な例に対してはPDを推奨している。当院の1999年1月～2003年12月の5年間のHDとPDを併せた全透析導入患者は368例であり、PD選択患者はその26.6%に相当した。

2. 方 法

本研究は研究期間中の全症例を対象とした後ろ向き観察研究である。上記対象患者98例について2004年3月末時点での予後を確認した。転院例に関しては、転院先の主治医へ問い合わせその予後を確認した。

各患者の臨床情報として、心血管疾患(虚血性心疾患、脳血管疾患および末梢血管疾患を含み、透析導入直前の溢水による心不全は除く)の既往、PD導入時のアンジオテンシン変換酵素阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬(ACEI/ARB)の内服の有無、HMG-CoA還元酵素阻害薬内服の有無、PD継続状況、死亡および死因を医療記録から確認した。また、PD導入時検査所見として、透析導入前のヘマトクリット(Ht)、血清総蛋白(TP)、血清アルブミン(Alb)、血清尿素窒素(BUN)、血清クレアチニン(Cr)、カ

Table 1. Cause of death and cause of technical failure

Cause of death (24 cases, 24.5 %)			Cause of technical failure (35 cases, 35.7 %)	
	No.	%	No.	%
Infectious disease	8	33.3	Death	16 45.7
Cardiovascular disease	8	33.3	Peritonitis	8 22.9
Gastrointestinal bleeding	3	12.5	Ultrafiltration loss	6 17.1
Hepatic failure	2	8.3	EPO-resistant anemia	2 5.7
Malignant syndrome	1	4.2	Colon cancer	1 2.9
Unknown (including sudden death)	2	8.3	Others	2 5.7

EPO : erythropoietin

ルシウム (Ca), リン (IP), c-reactive protein (CRP), intact-parathyroid hormone (i-PTH), β_2 -ミクログロブリン (β_2 -MG), 24 時間クレアチニクリアランス (24hr CCR), body mass index (BMI), 収縮期血圧 (sBP), 拡張期血圧 (dBP), 胸部 X 線写真から計測された心胸郭比 (CTR), および PD 導入後最初に施行された腹膜平衡試験 (fast peritoneal equilibration test : PET) から, dialysate-to-plasma ratio of creatinine (D/P Creat) 値を retrospective に確認した。全例において, 導入時から PET 施行前に腹膜炎の罹患歴がないことを確認した。PET 施行時期は, 98 例中 5 例は透析導入後 1 カ月以内, 89 例は導入後 1~12 カ月以内, 4 例は導入後 13~16 カ月であった。また, 今回の検討に際し, 解析対象患者から文書にて同意を得た。

統計解析として, 統計ソフトウェア StatView の ver 5.0 を使用し, 生存群・死亡群の 2 群間の比較には t-検定, Wilcoxon Rank Sum Test・ χ^2 検定を, 生存分析には Kaplan-Meier Model を, 多変量解析は Cox-Hazard Model を用いて検討した。各指標は平均土標準偏差で表示した。統計学的有意は $p < 0.05$ とした。

結 果

対象患者 98 例の導入時平均年齢は 63 ± 12 歳, 男性 59 例, 女性 39 例, 基礎疾患は, 非糖尿病 57 例 (58.2%), 糖尿病性腎症 41 例 (41.8%), 1 日 PD 排液量は 494 ± 414 mL, 1 日尿量は 657 ± 440 mL であった。

1. 単因子解析

観察期間は 28 ± 18 カ月, PD 施行期間は 26 ± 17 カ月であった。全観察期間での死亡数は 24 例 (24.5%), うち 7 例は HD へ移行後死亡している。PD 離脱例は死亡例を含めて 35 例 (35.7%) であった。死亡原因と死亡離脱以外の HD 移行理由を Table 1 に示す。なお, PD+HD 併用療法へ

の移行例 9 例は PD 続行 63 例に含まれている。

生存群と死亡群との比較では, 性別では男性の比率が生存群 62%, 死亡群 54% で, 両群間に有意差は認めなかった ($p = 0.49$)。導入時年齢は生存群 62 ± 13 歳, 死亡群 67 ± 10 歳で, 死亡群が有意に高齢であった ($p = 0.04$)。糖尿病性腎症は生存群 29 例 (39%), 死亡群 12 例 (50%) で両群間に有意差を認めなかった ($p = 0.41$) (Table 2)。

導入前の心血管疾患の既往は生存群 14%, 死亡群 50% で有意に死亡群で多かった ($p < 0.01$)。Fig. 1 に心血管疾患の既往のある群とない群との生存分析を示す (2 群間の Log-rank test, $p < 0.01$)。導入時に ACEI/ARB の内服をしていた患者の割合は生存群 51%, 死亡群 29% で, 生存群で多い傾向であったが有意差は認められなかった ($p = 0.06$)。HMG-CoA 還元酵素阻害薬内服の有無については両群間に有意差を認めなかった (15% 対 17%, $p = 0.83$)。導入後から観察期間終了までの腹膜炎の罹患回数については, 生存群 0.01 ± 0.03 回/月, 死亡群 0.03 ± 0.06 回/月で, 両群間に有意差を認めなかった (Table 2)。

導入時の検査データでは, 血清 Alb 値は死亡群 3.5 ± 0.6 g/dL で, 生存群 4.2 ± 3.3 g/dL に比べ有意に低い結果であった ($p = 0.04$)。また, D/P Creat 値は生存群 0.59 ± 0.02 に比べ死亡群 0.66 ± 0.14 と, 死亡群が有意に高い値であった ($p = 0.03$)。D/P Creat 値 > 0.65 , すなわち PET カテゴリーにおいて High あるいは High Average に属する患者は死亡群 14 例 (58.3%), 生存群 25 例 (33.8%) であり, 死亡群で有意に高かった。Fig. 2 に PET カテゴリーの High/High Average 群と Low/Low Average 群 (D/P Creat 値 ≤ 0.65) の生存分析を示す (2 群間の Log-rank test, $p < 0.01$)。拡張期血圧は生存群 80 ± 15 mmHg に比べ死亡群 87 ± 12 mmHg と, 死亡群が有意に高かった ($p = 0.02$)。導入時の 24hr CCR, BUN, sCr, TP, Ht, β_2 -MG, I-PTH, CRP, 収縮期血圧, BMI, CTR は両群間で有意差を認めなかった (Table 2)。

Table 2. Clinical characteristics for the two groups : univariate analysis

	Living patients (74 cases)	Dead patients (24 cases)	*p value
Gender : male	46 (62 %)	13 (54 %)	0.49
Age (year)	62 ± 13	67 ± 10	0.04
Duration of follow-up (month)	30 ± 19	25 ± 14	0.26
Duration of PD (month)	27 ± 2	23 ± 4	0.32
Diabetes	29 (39 %)	12 (50 %)	0.41
Peritoneal ultra-filtration (mL/day)	487 ± 48	533 ± 85	0.64
Urine volume (mL/day)	693 ± 484	546 ± 241	0.16
CCr (mL/min)	3.9 ± 2.1	3.1 ± 1.0	0.45
Systolic BP (mmHg)	149 ± 26	159 ± 30	0.12
Diastolic BP (mmHg)	80 ± 15	87 ± 12	0.02
BMI	22 ± 3	22 ± 3	0.91
History of CVD	14 %	50 %	< 0.01
Peritonitis prevalent (times/month)	0.01 ± 0.03	0.03 ± 0.06	0.14
ACEI/ARB administration	51 %	29 %	0.06
HMG-CoA RI administration	15 %	17 %	0.83
BUN (mg/dL)	93 ± 29	90 ± 28	0.69
Serum creatinine (mg/dL)	9.4 ± 2.6	8.6 ± 2.4	0.08
Serum total protein (g/dL)	6.5 ± 0.9	6.6 ± 0.9	0.48
Serum albumin (g/dL)	4.2 ± 3.3	3.5 ± 0.6	0.04
Hematocrit (%)	23.4 ± 5.2	23.6 ± 5.0	0.85
Serum β ₂ -microglobulin (μg/mL)	17.4 ± 5.4	18.3 ± 6.0	0.59
Intact-PTH (pg/mL)	301 ± 216	207 ± 140	0.12
CRP (mg/dL)	1.1 ± 3.0	2.8 ± 6.9	0.09
D/P Creat	0.59 ± 0.02	0.66 ± 0.14	0.03
PET high/high average	33.80 %	58.30 %	0.02
Cardio-thoracic ratio (%)	55.1 ± 8.4	56.9 ± 5.8	0.38

Mean ± SD or median (range)

BP : blood pressure, BMI : body mass index, ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin-II receptor blocker, CVD : cardiovascular disease, PTH : intact-parathyroid hormone, D/P Creat : dialysate-to-plasma ratio of creatinine, PET : peritoneal equilibration test

*Comparison between living and dead patients

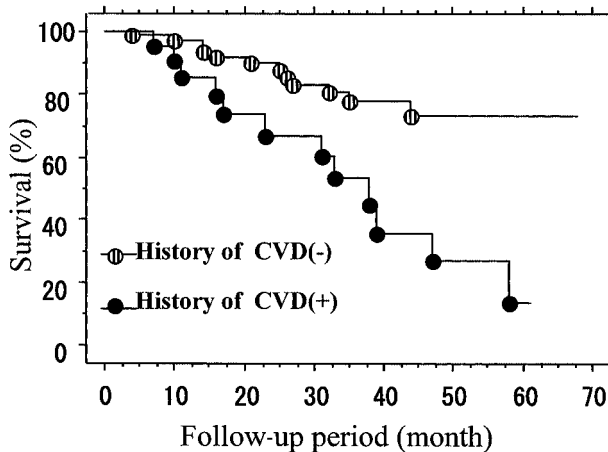


Fig. 1. Cumulative survival stratified by history of CVD
There is a significant difference between the two groups ($p < 0.01$). (Log-rank test)
○ : presence of CVD history at PD initiation (n=22)
● : absence of CVD history at PD initiation (n=76)
CVD : cardiovascular disease

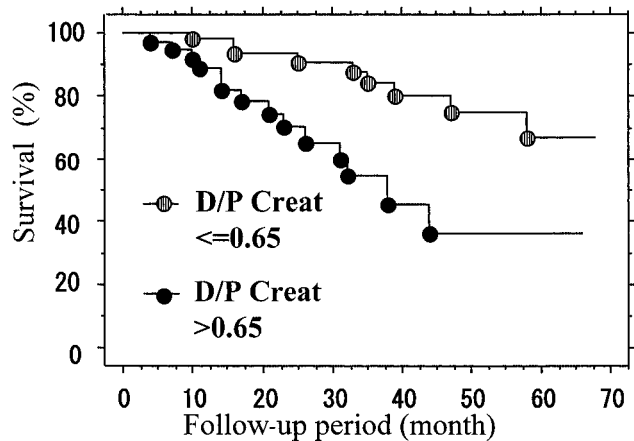


Fig. 2. Cumulative survival stratified by PET
There is a significant difference between the two groups ($p < 0.01$). (Log-rank test)
○ : D/P Creat < 0.65 (n=59), ● : D/P Creat > 0.65 (n=39)
PET : peritoneal equilibration test
D/P Creat : (dialysate/plasma) creatinine ratio

Table 3. Cox-Hazard model of patient survival

	HR	p-value	95 % CI
Age(63 year<)	1.348	0.29	0.77-2.43
DM	1.813	0.02	1.11-3.11
PET(High/High Average)	1.782	0.02	1.10-2.94
Serum Alb(1 g/dL)	0.49	0.1	0.22-1.14
Diastolic BP(1 mmHg)	1.013	0.53	0.97-1.05
History of CVD	2.234	<0.01	1.37-3.73
No ACEI/ARB	1.482	0.18	0.84-2.75

DM : diabetes mellitus, BP : blood pressure, Alb : albumin, ACEI/ARB : angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin-II receptor blocker, CVD : cardiovascular disease, PET : peritoneal equilibration test

HR : hazard ratio

2. 多変量解析

年齢, 糖尿病性腎症, 血清 Alb, 拡張期血圧, 心血管疾患の既往, ACEI/ARB 内服, PET カテゴリーを含め, Cox hazard model を用いて多変量解析を行った。死亡関連因子として PET カテゴリー, 糖尿病性腎症と心血管疾患の既往が有意であった(各々 $p=0.02$, $p=0.02$ と $p<0.01$)。PET カテゴリーで High/High Average は, Low/Low Average に比較しハザード比(HR)は 1.78 であった。糖尿病性腎症は HR 1.81, 心血管疾患の既往は HR 2.23 であった(Table 3)。

考 察

本研究では, PD を腎代替療法の初期治療として選択した 98 例の患者群を対象に, 5 年間の観察期間での死亡とその関連因子を検討した。その結果, 計 24 例が死亡(PD 中の死亡 17 例), 19 例が PD から離脱していた。多変量解析の結果, 死亡に対する独立リスクとして, 糖尿病性腎症と心血管疾患の既往に加えて, PD 固有のパラメーターとして, 導入早期の腹膜機能—higher transport 状態が確認された。

PD 患者の予後と腹膜機能との関連性に関しては, それを支持する報告もあるものの必ずしも一定の見解は得られていない。Ates らは 125 例の新規 PD 患者を 3 年間追跡し, ナトリウムと体液コントロールが生命予後に大きな影響を及ぼしていたと報告しているが, そのなかで high transporter は生命予後不良に関与しているだけでなく, 心血管疾患による入院が有意に高く, 長期であることも併せて報告されている³⁾。また Szeto らは, 270 例の PD 患者の検討で, D/P Creat 値は生命予後寄与因子であると報告している⁴⁾。一方, 1,603 例の PD 患者を解析した Diaz-Buxo

らは, D/P Creat 値と生命予後との関連を認めなかったと報告し⁶⁾, また, 82 例の PD 患者について Chung らは, 栄養状態と生命予後に D/P Creat 値は寄与因子でないと報告している⁵⁾。この一定しない結果の理由にはいくつかの要因が想定される。解析対象例が新規導入患者だけに限定されていない点⁷⁾, D/P Creat 値が人種間で平均値や分布に差が存在する可能性⁹⁾, 基礎疾患や投与薬剤の影響, そして, 連続変数として D/P Creat を取り扱うことによる統計処理上での影響などが考えられる。D/P Creat は, PD の長期化¹⁰⁾あるいはブドウ糖曝露量に応じて増加すると報告されている¹¹⁾。また, レニン・アンジオテンシン系阻害薬は腹膜線維化を抑制することより腹膜機能に影響を与える可能性がある^{12,13)}。今回のわれわれの検討は, 新規 PD 導入例を対象とし, 多変量解析では腹膜機能を PET カテゴリーに基づいて分類した。また, 死亡リスク解析のために traditional risk factors として年齢, 糖尿病, 心血管疾患の既往, アルブミン, 拡張期血圧を, またその他の要素として影響薬剤である ACEI/ARB 内服の有無, そして PET カテゴリーを組み入れた。その結果, 生命予後寄与因子は, PET カテゴリーの High/High Average, 糖尿病, 心血管疾患の既往であった。

D/P Creat 値は, 生理学的には腹膜微小血管における小分子の移送状態を反映している¹⁴⁾。一方これまでの臨床観察では, D/P Creat 値は PD 歴が長くなるほど上昇する傾向を示し, 除水不全, 低栄養, 被嚢性腹膜硬化症発症といった患者 ADL を低下させる腹膜劣化の指標と報告されている¹⁵⁾。腹膜劣化に認められる溶質移送の亢進病態には, 組織学的に, 微小血管拡張¹⁶⁾, 血管障害(vasculopathy)^{17,18)}, 血管新生が関わっている¹⁹⁾と報告されており, これには, 長期の高濃度高浸透圧糖液への曝露, advanced glycation endproducts 形成²⁰⁾などにより惹起された VEGF が一部関わっているのではないかと推察されている²¹⁾。しかしながら臨床で, PD 開始早期にすでに D/P Creat 値が高い患者群が存在し, 今回の検討においても 39 例(40%)の患者において, 導入早期の D/P Creat 値は 0.65 を上回っていた。この事実と死亡関連因子であるという結果を考え併せると, PD 開始早期の D/P Creat 値は, PD 療法に起因する腹膜血管障害ではなく, むしろ PD 導入時におけるその患者の全身的な微小血管障害の程度を反映している可能性が考えられた。ただし今回の検討の限界は, 一施設で, 症例数も限られていること, PET の測定時期が導入早期の患者に関しては D/P Creat 値を過大評価している可能性があること, 残腎機能は 10 例で欠損値があり, 単変量解析にて有意差

が出なかったものの、多変量解析モデルに組み込めなかったことなどがあげられる。今後、多施設での検討や組織学的検討を含めた詳細な解明が必要である。

結 語

腎代替療法の初期治療として、PD を選択した患者において糖尿病性腎症、心血管疾患の既往、導入早期の溶質移送の亢進状態 (PET カテゴリーの High/High Average) が生命予後不良因子であった。このような患者においては、厳重な経過観察が必要であると考えられた。

文 献

- Blake PG. Integrated end-stage renal disease care ; the role of peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Int* 2001 ; 16 : 61-66.
- Van Biesen W, Vanholder R, Zveys N, Dhondt A, Lameire N. An evaluation of an integrative care approach for end-stage renal disease patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 11 : 116-125.
- Ates K, Nergizoglu G, Keven K, et al. Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 2001 ; 60 : 767-776.
- Szeto CC, Wong T, Chow KM, et al. Independent effects of renal and peritoneal clearances on the mortality of peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2004 ; 24 : 58-64.
- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, et al. Influence of peritoneal transport rate, inflammation, and fluid removal on nutritional status and clinical outcome in prevalent peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2003 ; 23 : 174-183.
- Diaz-Buxo JA, Lowrie EG, Lew NL, et al. Associates of mortality among peritoneal dialysis patients with special reference to peritoneal transport rates and solute clearance. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 33 : 523-534.
- Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Important differentiation of factor that predict outcome in peritoneal dialysis patients with different degree of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 2005 ; 20 : 396-403.
- Chung SH, Heimbürger O, Stenvinkel P, et al. Association between residual renal function, inflammation and patient survival in new peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003 ; 18 : 590-597.
- Proceedings of the 7th International Course on Peritoneal Dialysis. *Perit Dial Int* 2000 ; 20 : S2-S4.
- Nakayama M. The greater incidence of encapsulating peritoneal sclerosis is not the result of overdiagnosis. *Perit Dial Int* 2001 ; 21 (Suppl 3) : s72-74.
- Davies SJ, Phillips L, Naish PF, Russell GI. Peritoneal glucose exposure and changes in membrane solute transport with time on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1046-1051.
- Duman S, Wiczkowska-Tobis K, Styszynski A, Kwiatkowska B, Breborowicz A, Oreopoulos DG. Intraperitoneal enalapril ameliorates morphologic changes induced by hypertonic peritoneal dialysis solutions in rat peritoneum. *Adv Perit Dial* 2004 ; 20 : 31-36.
- Sawada T, Ishii Y, Tojimbara T, Nakajima I, Fuchinoue S, Teraoka S. The ACE inhibitor, quinapril, ameliorates peritoneal fibrosis in an encapsulating peritoneal sclerosis model in mice. *Pharmacol Res* 2002 ; 46 : 505-510.
- 丸山之雄, 濱田浩幸, 中山昌明. 腹膜機能評価. *臨床透析* 2005 ; 21 : 153-158.
- Yamamoto R, Otsuka Y, Nakayama M, Maruyama Y, Katoh N, Ikeda M, Yamamoto H, Yokoyama K, Kawaguchi Y, Matsushima M. Risk factors for encapsulating peritoneal sclerosis in patients who have experienced peritoneal dialysis treatment. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 148-152.
- Numata M, Nakayama M, Nimura S, Kawakami M, Lindholm B, Kawaguchi Y. Association between an increased surface area of peritoneal microvessels and a high peritoneal solute transport rate. *Perit Dial Int* 2003 ; 23 : 116-122.
- Honda K, Nitta K, Horita S, Yumura W, Nihei H, Nagai R, Ikeda K, Horiuchi S. Accumulation of advanced glycation end products in the peritoneal vasculature of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients with low ultra-filtration. *Nephrol Dial Transplant* 1999 ; 14 : 1541-1549.
- Williams JD, Craig KJ, Topley N, Von Ruhland C, Fallon M, Newman GR, Mackenzie RK, Williams GT ; Peritoneal Biopsy Study Group. Morphologic changes in the peritoneal membrane of patients with renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002 ; 13 : 470-479.
- Otsuka Y, Nakayama M, Ikeda M, Sherif AM, Yokoyama K, Yamamoto H, Kawaguchi Y. 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 : 315-319.
- Nakayama M, Yoshimura K, Maruyama Y, Numata M, Hosoya T, Izumi G. Possible involvement of cross-linking advanced glycation endproducts in long-term CAPD peritoneal degeneration. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 1664-1665.
- De Vriese AS, Tilton RG, Stephan CC, Lameire NH. Vascular endothelial growth factor is essential for hyperglycemia-induced structural and functional alterations of the peritoneal membrane. *J Am Soc Nephrol* 2001 ; 12 : 1734-1741.