

腹膜透析における排液細胞診断と被嚢性腹膜硬化症の予防

山本忠司*1 山川智之*1 石橋由孝*2

*1 白鷺病院 *2 東京大学医学部附属病院腎臓内分泌内科

key words : 排液細胞診, 中皮細胞面積, 被嚢性腹膜硬化症

要 旨

腹膜透析における排液細胞診の重要性について述べる。排液中細胞の種類や形態、非細胞成分、微生物の存在などをスクリーニングすることは、炎症状態や全身状態把握の一助となる。さらに、定量的細胞診としての中皮細胞診は腹膜劣化の重要な指標であり、中皮細胞面積は被嚢性腹膜硬化症 (EPS) の危険因子となる。面積 ($350 \mu\text{m}^2$) と PD 期間 (78 カ月) をカットオフ値にすることにより、EPS の発症を高い確率で予測することができる。

はじめに

腹膜透析 (PD) における排液性状検査は大きく二つに分けられる。一つは定性的検査で、多くは肉眼的な判断による混濁の確認であり、時に潜血反応や白血球反応が施行される。もう一つは細胞診断であり、主に腹膜炎診断のために白血球数や分画が測定される。これらは、例えば泌尿器科や腎臓内科外来における尿検査 (定性検査と沈査検査) と類似したものであるが、PD では本来の診断細胞診として実施されることは希である。

排液には種々の情報が含まれており、細胞診は必要不可欠なものである。細胞の種類や形態、非細胞成分、微生物の存在など、炎症状態や全身状態把握の一助と

なる。さらに、定量的細胞診としての中皮細胞面積測定 (中皮細胞診) は腹膜劣化の程度の把握、被嚢性腹膜硬化症 (EPS) 予防にも有用である。今回、PD における排液細胞診の有用性について述べる。

1 細胞診の手技

手技は血液塗末標本による一般血液像検査での方法に準ずるが、遠心塗末による集細胞を必要とするところが血液像検査と相違する部分である。また、これが一般検査室でも普及しない理由でもある。

採液は 1.5% または 2.5% の overnight 貯留液を 50 ml、遠心分離後、沈渣をオートスメアまたは Cytospin[®] により遠心塗抹する。排液の細胞数は少ないので、引きガラス塗抹法では十分な細胞が集まらない。また、遠心塗抹による等浸透圧乾燥が細胞の変性を防いでくれる。逆にいうと、遠心塗抹以外の方法による分画測定は正確ではない。乾燥後、May-Grünwald Giemsa 染色をして封入する。採液はエクストラニール[®] でも可能である。集細胞には overnight 排液が望ましいが、場合によっては 4 時間貯留液でも測定は可能である。採取された排液は 4℃ 以下で 48 時間まで保存可能である。手技詳細は白鷺病院ホームページ (<http://www.shirasagi-hp.or.jp/>) にも掲載している。

2 排液細胞診

健常人腹水中の白血球分画は中皮細胞とマクロファージが36%，リンパ球18%，多核球7%とされる^{1,2)}。正常PD排液は健常人とは相違し，マクロファージが90%，中皮細胞が5%，多核球とリンパ球が5%程度存在する(図1)。分画のPD期間による差はない²⁾。マクロファージの優位性は，PD透析液や腎不全によ

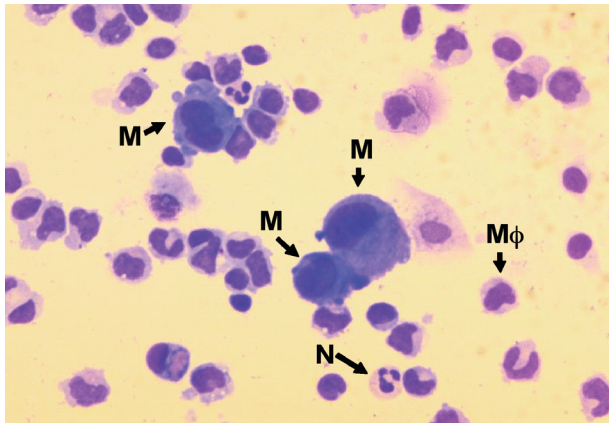


図1 正常排液細胞。多くがマクロファージ (Mφ)。中心部に中皮細胞 (M)。好中球 (N) も散見される。(×400)

る不規則な腹膜への刺激の結果と考えられている³⁾。

2-1 中皮細胞

正常体腔液の中皮細胞とはやや異なる形態を示す。PD透析液の刺激により反応性に富み，一般細胞診分類では反応性中皮細胞と呼ばれる(表1，図1)。中皮細胞数は，overnight排液で17±3万個/排液，4時間貯留で6.5±0.2万個/排液で，PD期間により減少するとされるが^{4,5)}，我々の2万例の経験では，PD期間との関連性は認めていない。

細胞は多核形成，直線状結合や細胞質の一部が偽足のよう突出するブレブを形成することも多い。シート状にクラスターを形成することも特徴的である²⁾。これらはPD排液では常にみられることであり異常所見ではない(図2)。

2-2 巨細胞

多核を形成した巨大中皮細胞がしばしば見られる(図3)。giant cellとも呼ばれる⁶⁾。細胞質は細胞内小器官が豊富で核小体も巨大化しており，濃染性である。Di Paoloらは径が35μm以上としている⁷⁾。我々の調

表1 中皮細胞とマクロファージの比較

	中皮細胞	マクロファージ	反応性マクロファージ
核	円形，類円形，中心性。クロマチンは密，分布均等(細顆粒状)で濃染性。ときに多核を形成する。	非定形，偏在性。クロマチンは粗，分布不均等(粗顆粒状，粗網状)で淡染性。	円形，類円形，中心性。クロマチンはやや粗，分布やや不均等(粗顆粒状)で濃染性。
細胞質	濃染性，細胞質内外で染色性に差があることが多い。空胞がみられることもある。細胞質辺縁は全周性にファジーになる傾向がある。	淡染性，粗網状，細胞質内外の染色性の差はない。小空胞がみられることが多い。	淡～濃染性，細胞質内外で染色性に差があることもある。空胞がみられることもある。
その他	細胞形は円形	細胞形は一定しない	細胞形は円形

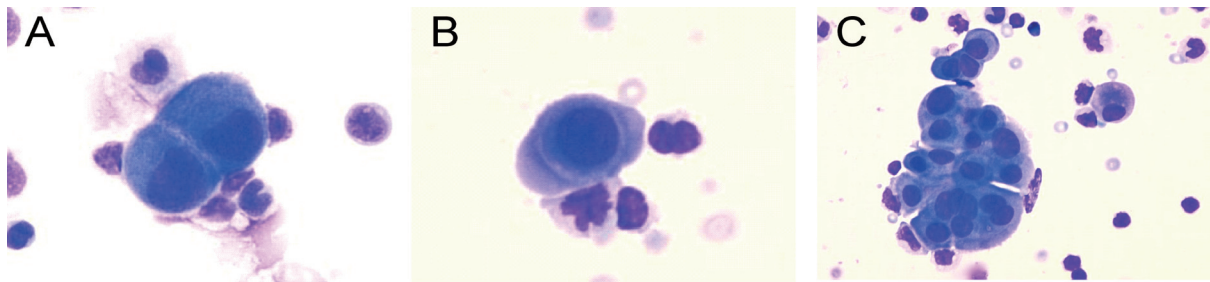


図2 A：細胞結合。結合部が直線的である。(×400) B：ブレブ形成。細胞質が滲みだしたように見える。(×400) C：シート状。(×200)

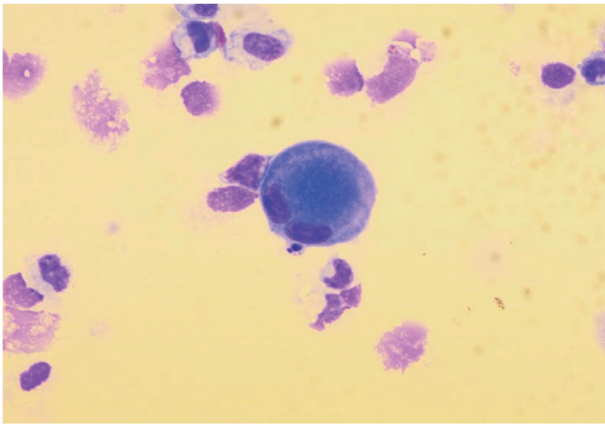


図3 巨細胞 (giant cell). 多核を形成することが多い。(×400)

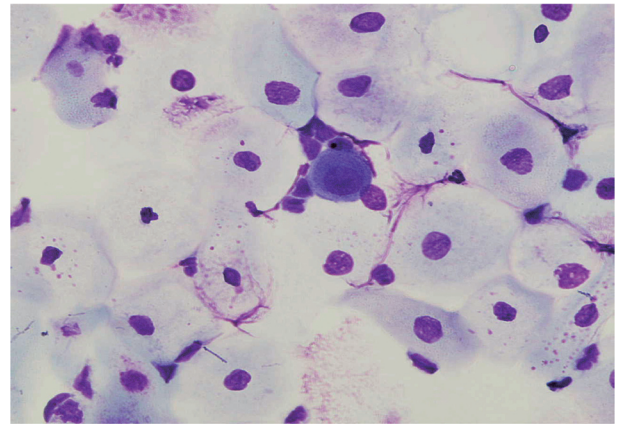


図5 扁平化生中皮細胞. 中心部分にある正常中皮細胞と比べると巨大である. ここではシート状であるが単独でも存在する。(×400)

査では、多核を形成しても必ずしも巨大化することはなく平均径 25 μm 程度である。通常、中皮細胞の 10～20% 程度の割合で見られる。細胞周期が G1 期で停止した状態と考えられ⁸⁻¹⁰⁾、透析液糖濃度などの非生体適合性因子、酸化ストレスとの関連性があるとされる^{11,12)}。この細胞の数や径が増加する程度と中皮細胞障害が関連する(後述)。

2-3 マクロファージ

排液中細胞のほとんどを占める。細胞診では組織球 (histiocyte) と呼ばれることもある(表1, 図1)。マクロファージが多いことそのものは異常であるが、PD 患者では常にみられることであり異常とは判断されない。マクロファージも中皮細胞と同様に反応性に富むことがあり、中皮細胞との判別が困難なことがある(表1, 図4)。腹腔内の炎症状態、ステロイド投与や創傷治癒過程¹³⁾でみられることが多く、反応性マクロファージの増加はなんらかの炎症や刺激の存在を疑

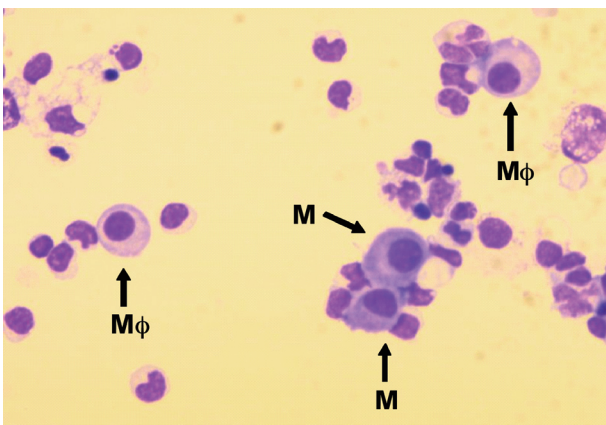


図4 反応性マクロファージ (Mφ). 中皮細胞 (M) との見分けが困難なことがある。(×400)

う。

2-4 扁平化生中皮細胞

扁平化した細胞 (squamous cell) がみられることがある。中皮細胞由来であり、フラットセル (flat cell) ともよばれる⁵⁾。細胞内小器官はあまり存在せず、淡染色性である。核形は円形、類円形で中心性である。クロマチンは粗、分布不均等 (粗顆粒状、粗網状)、ときに凝縮様像を示す。核小体も不鮮明である。N/C 比が極端に小さいことが特徴的である(図5)。PD 患者の 6% に出現し、女性に高頻度 (80%) にみられる。PD 期間、PET、透析液種類、中皮細胞面積、EPS との関連性はなく、いわゆる腹膜劣化や EPS を示唆するものではない。

これは中皮細胞が劣化したものであるが、女性に高頻度に見られることから、hormonal な影響、また類似した病態として multicystic mesothelioma との関連性が指摘されている¹⁴⁻¹⁷⁾。

2-5 好酸球

しばしば好酸球の増加がみられる。無菌性、無症候性で排液中の好酸球分画が 10% 以上であるが、排液中白血球数の増加 (>100/ μL) を伴わない。排液好酸球増多症として分類され、好酸球性腹膜炎とは区別される(図6)。

発症頻度は 12 カ月以上の長期 PD 症例では 0.6%、腹腔洗浄例では 18.1% である。血液好酸球増多症の 75% に排液好酸球増多症がみられるが、血液正常例の 30% にも排液好酸球増多症がみられる¹⁸⁾。我々の

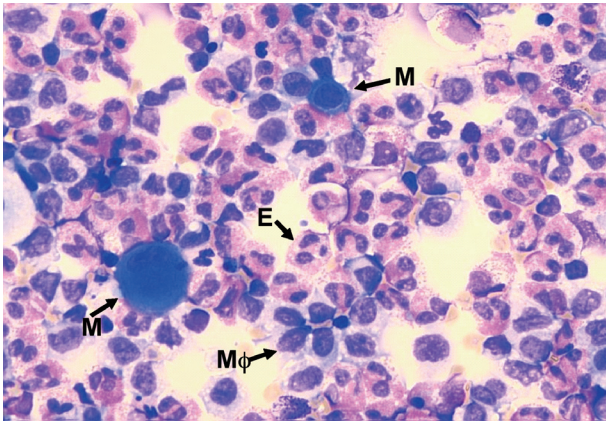


図6 好酸球 (E) が多数みられる。中皮細胞 (M) およびマクロファージ (Mφ) は炎症性に反応している。何らかの炎症の存在が示唆される。(×400)

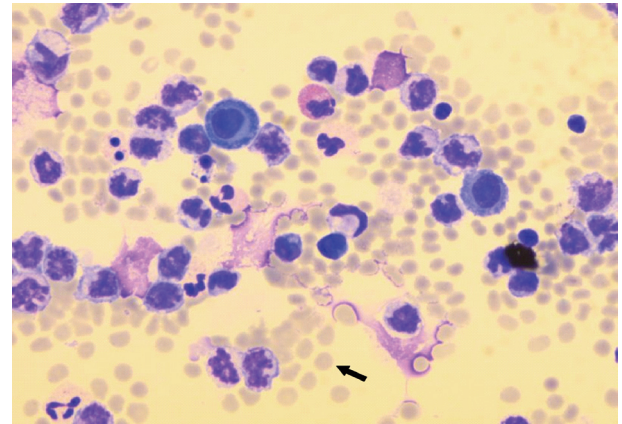


図8 赤血球 (矢印) が多数存在する。この程度でも肉眼的には識別できない。(×400)

研究では、洗浄症例の排液好酸球増多症で総白血球数、排液 IL-5、排液 Eotaxin 濃度の上昇を観察しており、なんらかの炎症の存在が推測されている。原因および予後との関連性は不明であるが、20名の腹腔洗浄中の好酸球増多症での追跡調査では1名(5%)でEPSが発症している。長期に排液好酸球増多症が認められる場合は精査が必要である。

2-6 好中球

好中球の増加がみられることがある(分画10%以上)。好中球増多症として分類、腹膜炎時(白血球数 $>100/\mu\text{L}$)とは区別される。無症候性である。腹膜炎の発症前か治癒最終過程のこともあるので注意が必要である。長期に持続するようであれば精査が必要である(図7)。

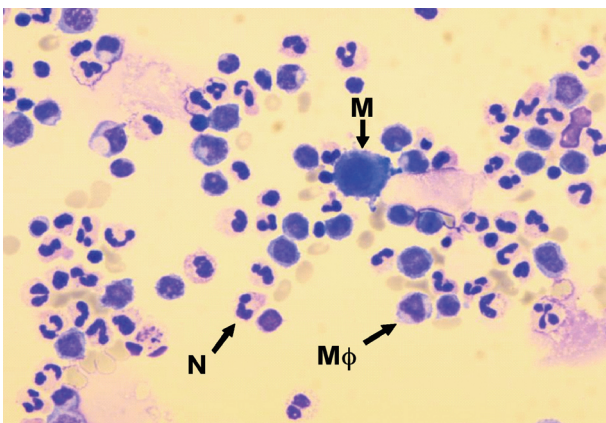


図7 好中球 (N) が多数みられる。細胞数は $100/\mu\text{L}$ 未満である。中皮細胞 (M) やマクロファージ (Mφ) も炎症性の反応を受けている。この症例は反復性腹膜炎治癒後3週目、好中球が多数存在し再発する可能性が大きい。(×400)

2-7 赤血球

比較的頻繁に顕微鏡的に赤血球の増加がみられる(400倍で1視野5個以上、尿潜血試験紙では±、出血量としては数 $10\mu\text{L}$)。肉眼的血性排液としては識別されず、顕微鏡的血性排液と分類される(図8)。PD患者の約40%に認められ、特に70歳以上の女性では70%にみられる。PD期間、PET、原疾患とは関連性がない。原因は不明だがなんらかの腹膜傷害が推測される。出血量が増えることもあるので、継続的な観察が必要である¹⁹⁾。

2-8 その他(微生物・結晶・異物)

- ① 微生物(細菌)が認められることがある。白血球数が増加していなければ採液時の混入が原因であることが多い。まれに、腹膜炎の前兆のこともあるので注意が必要である。その場合、桿菌か球菌の判別、グラム染色が可能であればグラム陰性か陽性の判別が即時可能である(図9)。
- ② カルシウム塩の結晶が析出していることがある。採液後に析出したものか、または腹腔内に石灰化が存在しそれが断片化したものである(図10)。石灰化の断片の場合、結晶形は不定で細胞も破壊されていることが多い。長期症例に多く認められ腹膜としては危険な状態である。特に、画像診断で腹腔内に石灰化が認められ、排液にも石灰化断片が認められる場合は要注意である。

その他の異物としては、花粉、タルク、酵母が多い。いずれも採液時に混入することが多い。

- ③ 核質滴状逸出物(inclusion body)が見られる

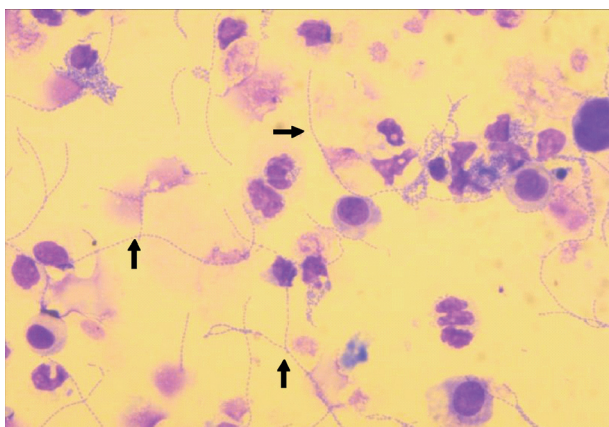


図9 連鎖球菌(矢印)がコロニーを形成し始めている。白血球の増加は認められない。(×400)

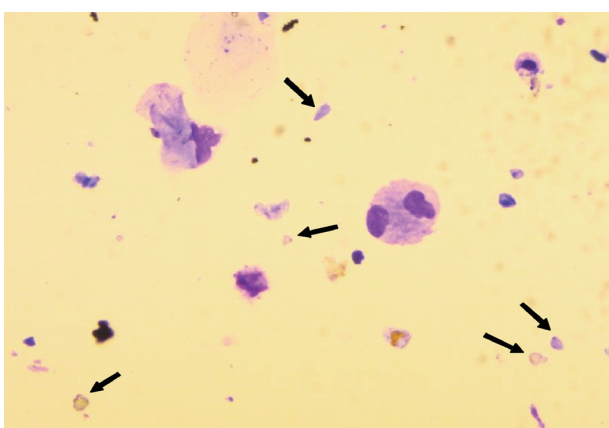


図10 石灰化の断片(矢印)が多数みられる。そのために細胞も破壊されている。要注意の症例である。(×400)

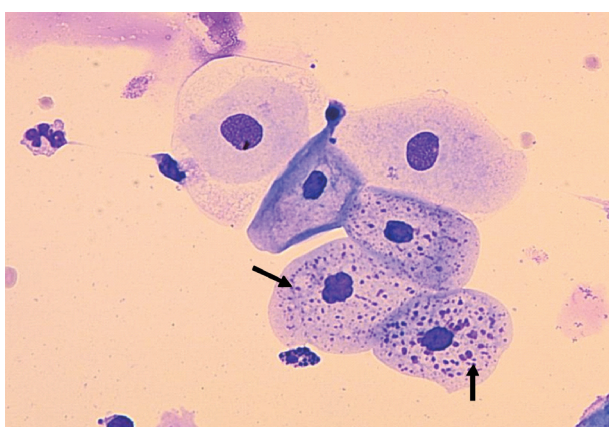


図11 扁平中皮細胞での inclusion body (矢印)。細胞質に滴状に多数見られる。

ことがある。非透析腎不全患者の腹膜組織には、約3割の患者で中皮細胞の細胞質内に paracrystalline 様の inclusion body が認められ、これは PD 患者でも確認されるとの報告がある²⁰⁾。また、PD 患者の腹膜中皮細胞には脂質で構成された la-

mellae 様の inclusion body を認めるとの報告もある^{21, 22)}。

扁平化生中皮細胞に著明に出現し(図11)、出現率はPD長期症例で11%、イコデキストリン液使用症例ではPD期間に関係なく26%である。この inclusion body の由来は不明であるが、免疫染色ではCD68に陽性であり、ライソソームでのエンドサイトーシスやオートファジーの老廃物、またはイコデキストリンやその代謝物が蓄積したものと推測される。中皮細胞の老化の一つの指標と考えられる²³⁾。

3 中皮細胞診

排液細胞診のもう一つの大きな目的としてEPSの予防がある。EPSはPDにおける最も重篤な合併症である。しかし、最近のEPSに関する報告では、発症頻度は0.5%程度であり、PDでの他疾患による死亡率より低く^{24, 25)}、非常に希な合併症とされている。EPSの最大の危険因子はPD期間であるが、そのカットオフ値については明らかではない^{25~27)}。また、危険因子としては、PD期間以外に明らかにされているものはなく、予測も困難である。わが国では、PDは長期に亘る可能性があり、その場合、EPSは注意しなければならない合併症である。

我々は排液細胞診での中皮細胞の面積測定について、その測定方法、再現性、臨床的意義などを詳細に検討し^{28, 29)}、これが腹膜劣化、特にEPSの予測マーカーとなることを報告してきた³⁰⁾。EPSの危険因子を解析する研究は非常に困難である。先にも述べたがEPSの発症例が近年、激減していることと、研究期間、経費やサンプルサイズの増大などかなりの労力が必要とされるからである。また、定量的マーカーとして、カットオフ値を感度、特異度より、偽陽性率と偽陰性率を最も低く設定することから決めることは非常に困難である。

EPSのような発症頻度が非常に低い疾患を扱う場合には、偽陰性率を低くするような手法(特異度を高く、陰性尤度比を低く)がしばしば用いられる(最近の例ではNT-proBNPがある)。少ないEPS陽性の症例を確実に抽出する労力よりもEPS陰性の症例を検出するほうが、短い期間で少数のEPS例での危険因子とカットオフ値の判定が可能になるという考えであ

る。さらに、EPSの発症機序が明らかでない現状で発症率ゼロは医学的には困難である。我々はこれらのことを前提に、PD期間10年以上20年未満のEPSの発症率を20%とし、これが3%未満となればEPSの危険因子として意義のあるものとなることを目標に調査を行った。

3-1 測定について

標本の作製は上述の細胞診と同じである。中皮細胞の面積測定は、画像をデジタル化した後に面積計測ソフトで行う。面積は50個以上を計測しその平均と標準誤差(SEM)をとる。細胞数が50個未満の場合は統計学的に誤差が多くなるので結果の信頼性は少ない。中皮細胞は時にマクロファージと鑑別が困難なことがある(マクロファージの項、参照)。

測定の原則としては、

- ① 変性や細胞収縮が強い場合は計測しない。クラスターを形成するものは、細胞周囲の判断が可能なもの、周囲の細胞により変形を受けていないものを計測する。
- ② プレブは面積測定部分には入れない(図2-B)。
- ③ 扁平化生中皮細胞は測定しない(図5)。

結果は患者毎にPD期間と面積をグラフにプロットすると経過がわかりやすい。

3-2 コホート研究

当院では、1998年に中皮細胞診プログラムを開始し、2009年末までに約17,500件(6,500症例)の中皮細胞診を施行した。これら症例の中から計画的に中皮細胞診が施行され、かつPD中止後の追跡調査が可能であった全国118施設の患者247名(PD中止後非洗浄症例73名(非洗浄群)、洗浄症例174名(洗浄群))を

選択して、PD中止後のEPS発症をエンドポイントとして調査が行われた。予測因子は、PD期間、PD中止時のPET(D/P-Cr)、PD中止時の中皮細胞面積(中止面積)、洗浄中止時の中皮細胞面積(洗浄面積)、PD透析液および洗浄液種類、洗浄頻度とした。

PD中止後のEPS発症頻度は、非洗浄群では11名(15.1%)、洗浄群では12名(6.9%)で、洗浄群で有意に低値であった(図12)。予測因子の単変量解析では、非洗浄群でPD期間と中止面積に有意差を認め、洗浄群ではPD期間と洗浄面積に有意差を認めた。PD液または洗浄液、洗浄回数にはいずれも有意差を認めなかった。最終的に危険因子は、非洗浄群ではPD期間と中止面積、洗浄群では中止面積と洗浄面積であった。

危険因子のカットオフ値は、陰性尤度比が最少になるような値を求めた(表2)。非洗浄群ではPD期間78カ月、中止面積350 μm^2 、洗浄群では中止面積350 μm^2 、洗浄面積320 μm^2 であった。また、このカット

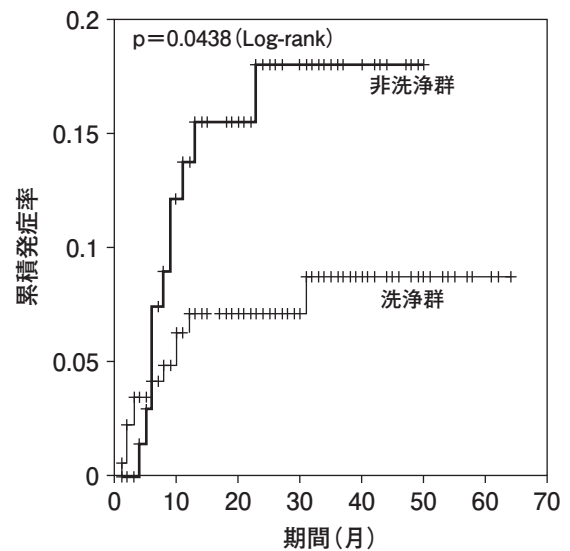


図12 非洗浄群および洗浄群におけるPD中止後EPSの累積発症率

表2 陰性尤度比によるカットオフ値

非洗浄群				
PD期間(月)	66	72	78	84
陰性尤度比	0.26(0.04~1.61)	0.22(0.03~1.35)	0.17(0.03~1.04)	0.32(0.14~0.74)
中止面積(μm^2)	340	350	360	370
陰性尤度比	0.15(0.02~0.90)	0.13(0.02~0.77)	0.35(0.21~0.56)	0.45(0.33~0.62)
洗浄群				
中止面積(μm^2)	340	350	360	370
陰性尤度比	0.27(0.12~0.62)	0.25(0.11~0.57)	0.57(0.45~0.72)	0.73(0.64~0.82)
洗浄面積(μm^2)	310	320	330	340
陰性尤度比	0.49(0.35~0.68)	0.44(0.32~0.61)	0.62(0.53~0.74)	0.68(0.60~0.76)

(): 95% 信頼区

表 3 非洗浄群および洗浄群のカットオフ値
(PD 期間：78 カ月，中止面積：350 μm^2 ，洗浄面積：320 μm^2 における診断特性)

	非洗浄群	洗浄群
感度 (%)	82(59~100)	67(40~94)
特異度 (%)	81(71~91)	88(83~93)
陽性尤度比	4.23(3.56~7.55)	5.40(4.57~9.58)
陰性尤度比	0.23(0.10~0.51)	0.38(0.27~0.53)
陽性適中率 (%)	43(22~53)	29(12~46)
陰性適中率 (%)	96(94~100)	97(94~100)
リスク比	11.14(6.24~19.89)	10.43(5.88~18.50)

() : 95% 信頼区

オフ値での診断特性は，非洗浄群では感度 82% (95% 信頼区間：59~100)，特異度 81% (71~91)，リスク比 11.14 (6.24~19.89)，洗浄群では，感度 67% (40~94)，特異度 88% (83~93)，リスク比 10.43 (5.88~18.50) であった (表 3)。

また，今回の研究では，PET は危険因子ではなかった。D/P-Cr をカテゴリー H である 0.81 で分けた場合，非洗浄群の 0.81 未満の EPS 発症率は 19%，0.81 以上でも 19% で差はなかった。しかし，これをカテゴリー HA (0.65) で分けた場合，非洗浄群の 0.65 未満での EPS 発症率は 5%，0.65 以上では 19% で有意差があり，洗浄群では 0.65 未満で発症率 2%，0.65 以上で 9% とこれも有意差が認められた。つまり，HA レベルで分けるならば，PET は危険因子となりうるが，今回調査した患者 247 名の 72% は HA 以上の症例で

あり，ほとんどが EPS 危険症例となり感度的には満足できるものではなくなる。PET は腹膜劣化の一指標になりうる可能性があるが，EPS の危険因子とするのは困難である。

3-3 アルゴリズム

得られたカットオフ値により，PD 中止基準と腹腔洗浄導入基準・中止基準のアルゴリズムが作成された。PD 中止基準は PD 期間と中皮面積，腹腔洗浄中止基準は PD 中止時面積と洗浄時面積より，PD 中止基準として Low risk, Middle risk, High risk の 3 群に，洗浄中止基準も同様に 3 群に分類された (図 13)。

(1) PD 中止基準

- Low risk 群 (PD 中止時面積 < 350 μm^2 と PD 期

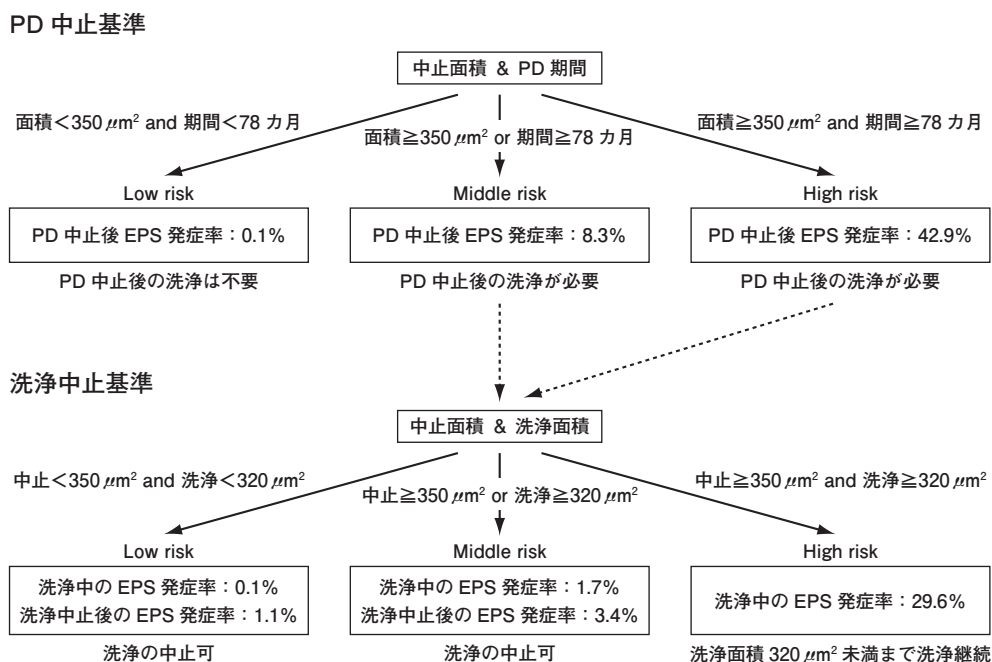


図 13 EPS 予防のための PD 中止基準および洗浄中止基準

洗淨中止基準

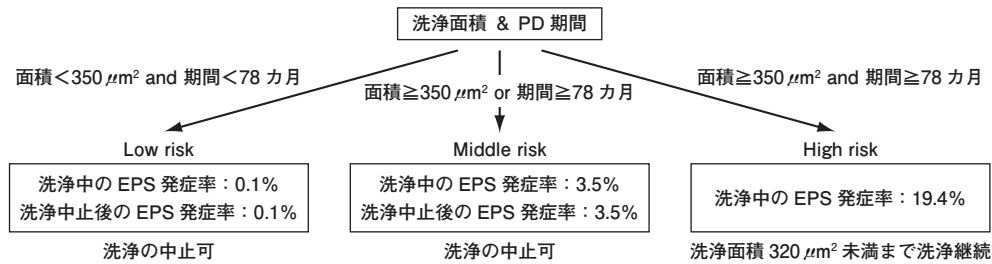


図 14 EPS 予防のための洗淨中止基準 (中止面積が不明の場合)

間 < 78 カ月を満たす場合)

PD 中止後の EPS 発症率は 0.1% である。最も問題のない病期であり、PD の継続は可能である。PD 中止後、抜管も可能である。PD 中止または休息により腹膜組織の回復も見込まれ、PET の程度により中止後の PD 再開も可能である。

- Middle risk 群 (PD 施行中面積 \geq 350 μm^2 と PD 期間 \geq 78 カ月のどちらかを満たす場合)

PD 中止後の EPS 発症率は 8.3%，PD 継続も可能であるが要観察の時期である。HD 併用療法などの腹膜休息や中止後の洗淨も考慮すべきである。

- High risk 群 (PD 施行中面積 \geq 350 μm^2 と PD 期間 \geq 78 カ月を満たす場合)

PD 中止後の EPS 発症率は 42.9% である。要観察の病期であり、PD の中止や HD 併用療法などの腹膜休息も考慮すべきである。また、PD の継続は中止後の腹腔洗淨を前提に行うことが望ましい。

(2) 洗淨中止基準

- Low risk 群 (PD 中止時面積 < 350 μm^2 と洗淨時面積 < 320 μm^2 を満たす場合)

洗淨中の EPS 発症率は 0.1%，洗淨中止後の EPS 発症率は 1.1% である。これ以上の洗淨継続の必要はなく抜管が可能である。

- Middle risk 群 (PD 中止時面積 \geq 350 μm^2 と洗淨時面積 \geq 320 μm^2 のどちらかを満たす場合)

洗淨中の EPS 発症率は 1.7%，洗淨中止後の EPS 発症率は 3.4% である。洗淨継続中止は可能であるが要観察である。

- High risk 群 (PD 中止時面積 \geq 350 μm^2 と洗淨時面積 \geq 320 μm^2 を満たす場合)

洗淨中の EPS 発症率は 29.6% である。洗淨中止後の EPS 発症率は不明であるが 30% 以上と推測される。

また、洗淨時の面積は 18~21 カ月以後は上昇傾向にあるため、18~21 カ月以内に洗淨時面積が 320 μm^2 未満にならない場合は洗淨のみでは EPS の予防は不可能であり、ステロイド等の単独/併用も考慮すべきである。しかし、この治療法に関する詳細なデータとエビデンスはない。

3-4 アルゴリズムの注意点

- ① 洗淨中止基準で PD 中止時面積が測定されていない場合には、これら基準を適用することができない。この場合のオプションとして、PD 期間 78 カ月を中止時面積に置き換えて、ある程度応用可能である。その時の EPS 発症率は Low risk 群 (PD 期間 < 78 カ月 and 洗淨時面積 < 320 μm^2) で 0.1%，Middle risk 群 (PD 期間 \geq 78 カ月 or 洗淨面積 \geq 320 μm^2) では 3.5%，High risk 群 (PD 期間 \geq 78 カ月 and 洗淨面積 \geq 320 μm^2) では 19.0% である (図 14)。
- ② PD 期間、中皮細胞面積では予測しえない EPS が存在する。中止基準としては他の臨床所見等ももちろん考慮されるべきである。また、PET 値は有意な危険因子ではなかったため、アルゴリズムからは省いたが腹膜機能として重要な因子である。
- ③ 今回のアルゴリズムは免疫抑制剤 (ステロイド) を使用した症例は除いており、ステロイド使用症例では適応できないことがある。

おわりに

排液細胞診の有用性を述べてきた。前半の排液細胞診は外来で医師が積極的に鏡検するのが望ましく、腹腔内や全身状態の把握の一助となる。後半の中皮細胞診は、計測細胞診であり、臨床検査技師の範疇かもし

れない。排液細胞診の問題点は、どの施設でも簡単に行えないし検査会社への依頼もできないことである。一般的な検査でないことが中皮細胞診の普及の大きな障害となっている。反面、検査部門のある施設での検査としてはそれほど高度なものではなく、血液細胞検鏡が行えるテクニックがあれば、どこでも可能である。検査費用は、消耗品だけで200円/検体、検査時間は30分程度である。細胞分画と面積計測にはある程度の技術が必要であるが、臨床検査技師であれば数時間で習得可能である。実際に当院では、排液細胞診と中皮細胞診の半日講習を随時、行っている。今後の中皮細胞診の普及には、最終的には保険収載と検査会社での対応が必要である。これには、コンセンサスを得るためのさらなるデータの蓄積が必要と考える。

最後に、当院では中皮細胞診については無償で受け付けている。白鷺病院ホームページ (<http://www.shirasagi-hp.or.jp/>) から予約していただければ、どなたでも利用可能である。

文 献

- 1) Bercovici B, Gallily R : The cytology of the human peritoneal fluid. *Acta Cytol*, 22; 194-197, 1987.
- 2) Fok FK, Bewtra C, Hammeke MD : Cytology of peritoneal fluid from patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Acta Cytol*, 33; 595-598, 1989.
- 3) Hoeltermann W, Schlotmann-Hoeller E, Winkelmann M, et al. : Lavage fluid from continuous ambulatory peritoneal dialysis. A model for mesothelial cell changes. *Acta Cytol*, 33; 591-594, 1989.
- 4) Betjes MG, Bos HJ, Krediet RT, et al. : The mesothelial cells in CAPD effluent and their relation to peritonitis incidence. *Perit Dial Int*, 11; 22-26, 1991.
- 5) Fernandez de Castro M, Selgas R, Jimenez C, et al. : Cell populations present in the nocturnal peritoneal effluent of patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis and their relationship with peritoneal function and incidence of peritonitis. *Perit Dial Int*, 14; 265-270, 1994.
- 6) Gotloib L, Wajsbrodt V, Shostak A, et al. : Experimental approach to peritoneal morphology. *Perit Dial Int*, 14(Suppl 3); S6-S11, 1994.
- 7) Di Paolo N, Sacchi G : Atlas of peritoneal histology. *Perit Dial Int*, 20(Suppl 3); S52-S55, 2000.
- 8) Angello JC, Pendergrass WR, Norwood TH, et al. : Cell enlargement : one possible mechanism underlying cellular senescence. *J Cell Physiol*, 140; 288-294, 1989.
- 9) Bladier C, Wolvetang EJ, Hutchinson P, et al. : Response of a primary human fibroblast cell line to H₂O₂ : senescence-like growth arrest or apoptosis? *Cell Growth Differ*, 8; 589-598, 1997.
- 10) Shostak A, Wajsbrodt V, Gotloib L : High glucose accelerates the life cycle of the in vivo exposed mesothelium. *Kidney Int*, 58; 2044-2052, 2000.
- 11) Gotloib L, Wajsbrodt V, Shostak A : Acute and long-term changes observed in imprints of mouse mesothelium exposed to glucose-enriched, lactated, buffered dialysis solutions. *Nephron*, 70; 466-477, 1995.
- 12) Gotloib L, Shostak A, Wajsbrodt V, et al. : High glucose induces a hypertrophic, senescent mesothelial cell phenotype after long in vivo exposure. *Nephron*, 82; 164-173, 1999.
- 13) Whitaker D, Papadimitriou J : Mesothelial healing : morphological and kinetic investigations. *J Pathol*, 145; 159-175, 1985.
- 14) Weiss SW, Tavassoli FA : Multicystic mesothelioma. An analysis of pathologic findings and biologic behavior in 37 cases. *Am J Surg Pathol*, 12; 737-746, 1988.
- 15) Ross MJ, Welch WR, Scully RE : Multilocular peritoneal inclusion cysts (so-called cystic mesotheliomas). *Cancer*, 64; 1336-1346, 1989.
- 16) Pelosi G, Zannoni M, Caprioli F, et al. : Benign multicystic mesothelial proliferation of the peritoneum : immunohistochemical and electron microscopical study of a case and review of the literature. *Histol Histopathol*, 6; 575-583, 1991.
- 17) Selgas R, Fernandez de Castro M, Viguer JM, et al. : Transformed mesothelial cells in patients on CAPD for medium- to long-term periods. *Perit Dial Int*, 15; 305-311, 1995.
- 18) Chandran PK, Humayun HM, Daugirdas JT, et al. : Blood eosinophilia in patients undergoing maintenance peritoneal dialysis. *Arch Intern Med*, 145; 114-116, 1985.
- 19) 山崎由香子, 山本忠司, 乗峯京子, 他 : 腹膜透析患者における顕微鏡的血性排液の意義. *大阪CAPD研究会会誌*, 24; 16-20, 2011.
- 20) Obradovic MM, Stojimirovic BB, Trpinac DP, et al. : Ultrastructural changes of peritoneal lining cells in uremia. *Adv Perit Dial*, 16; 26-30, 2000.
- 21) Dobbie JW, Zaki M, Wilson L : Ultrastructural studies on the peritoneum with special reference to chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Scott Med J*, 26; 213-223, 1981.
- 22) Dobbie JW : Morphology of the peritoneum in CAPD. *Blood Purif*, 7; 74-85, 1989.
- 23) 日野紘子, 山本忠司, 出原恵子, 他 : Icodextrin における排液中皮細胞の形態学的変化について. *大阪CAPD研究会会誌*, 19; 16-20, 2006.
- 24) Brown EA, Van Biesen W, Finkelstein FO, et al. : Length of time on peritoneal dialysis and encapsulating peritoneal sclerosis: position paper for ISPD. *Perit Dial Int*, 29; 595-600, 2009.
- 25) Johnson DW, Cho Y, Livingston BE, et al. : Encapsulating peritoneal sclerosis: incidence, predictors, and outcomes. *Kid-*

- ney Int, 77; 904-9012, 2010.
- 26) Korte MR, Sampimon DE, Lingsma HF, et al. : Risk factors associated with encapsulating peritoneal sclerosis in Dutch EPS study. *Perit Dial Int*, 31; 269-278, 2011.
- 27) Gayomali C, Hussein U, Cameron SF, et al. : Incidence of encapsulating peritoneal sclerosis : a single-center experience with long-term peritoneal dialysis in the United States. *Perit Dial Int*, 31; 279-286, 2011.
- 28) Yamamoto T, Izumotani T, Otoshi T, et al. : Morphological studies of mesothelial cells in CAPD effluent and their clinical significance. *Am J Kidney Dis*, 32; 946-952, 1998.
- 29) 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*, 89; 43-49, 2001.
- 30) Yamamoto T, Nagasue K, Okuno S, et al. : The role of peritoneal lavage and the prognostic significance of mesothelial cell area in preventing encapsulating peritoneal sclerosis. *Perit Dial Int*, 30; 343-352, 2010.