腎透析・移植例の側頭骨病変

喜多村 健*・鳥山 稔**

Temporal Bone Histopathology Following Hemodialysis and Renal Transplantation

Ken Kitamura, Minoru Toriyama

(Jichi Medical School)

At autopsy the inner ear of a patient who had received periodic hemodialysis and a cadaver kidney transplantation showed severe edematous changes in both the stria vascularis and the dark cell areas of all semicircular canals. Reissner's membrane was slightly collapsed. The organ of Corti as well as all maculae and cristae showed normal populations of hair cells. This histopathological appearance was similar to the ototoxic effect of loop diuretics. The zonulae occludentes between the marginal cells of the stria vascularis show signs of increased permeability following the administration of loop diuretics. Significant changes in osmolarity have also been shown to modify the permeability of the zonulae occludentes. During hemodialysis an osmotic gradient may occur in the inner ear as well as in the brain, and this osmotic gradient in the inner ear due to hemodialysis may increase the permeability of the zonulae occludentes producing extracellular edema in the stria vascularis and dark cell areas.

はじめに

慢性腎不全の症例における腎透析、腎移植などの治療の発展はめざましいものがある。しかし、これらの治療によると思われる前庭、蝸牛症状の出現は40%から60%と少なくない¹⁾²⁾。これらの症例の側頭骨病変の病理組織学的検索の報告もなされている^{3)~8)}。しかし、腎不全の症例は長い経過中に様々な治療が行われており、側頭骨病変の原因の確定は困難なことが多い。今回、著者らは腎移植後死亡した症例の側頭骨組織所見で、血管条ならびに暗細胞領域に著明な変化をきたした例を経験したので報告する。

症 例

61歳、男性

既往歴：33歳時に肝炎、慢性副鼻腔炎を指摘

されたことがある。難聴・めまいの既往はない。

*自治医科大学耳鼻咽喉科学教室

**国立病院医療センター耳鼻科

現病歴：54歳時に高血圧を指摘され、58歳より尿毒症の診断にて週3回の透析治療を行っている。高血圧の治療ならびに利尿を目的として Propanolol Hydrochloride 240mg, Hydralazine 75mg, Digitalis 0.125mgを服用している。60歳時に死体腎移植を目的に入院。

入院時現症，検査成績：高血圧 210/110，血清尿素窒素，クレアチニンが高値を示す以外に異常所見を認めない。

入院後経過：両側腎摘出と死体腎移植が施行され，免疫抑制剤としてステロイド，Azathioprine，グロブリン製剤が投与された。降圧剤として，Hydralazine, Chlorothiazide が同時に投与された。第10病日に術創の分泌液から黄色ブドウ球菌が検出され，Vancomycin の投与が開始された。第13病日からは腎透析が再開された。第21病日に移植腎の摘出が行われた。第26病日に耳鼻科の検査が施行され，鼓膜所見は正常で，他の耳鼻科の視診も正常。Weber test は正中でオージオグラムは高音漸傾型の40dB から 90dB の聴力レベルを呈した（図1）。患者の状態が不良である為，骨導は測定

されなかった。血液培養から黄色ブドウ球菌が検出され，Erythromycin, Chloramphenicol, Rifampin, Nafcillin, Penicillin G, Gentamicin, Cephmandole が投与されたが，感染の制御ができず，左半身麻痺が出現し，腎移植後3カ月で死亡した。全経過中ループ利尿剤の投与は行われなかった。

病理所見：主要な所見は，著明な肺アスペルギルス症とアスペルギルスによる右中大脳動脈の閉塞である。両側の頭頂葉，側頭葉，左小脳半球に梗塞が観察され，アスペルギルスならびに炎症性細胞の広汎なび慢性浸潤が同定された。延髄，脳幹，中脳は正常であった。

側頭骨組織所見：側頭骨は死亡後36時間で採取されたが，固定ならびに組織の保存状態は良好である。両耳ともほぼ同様な組織学的所見を示しており，両耳の区別なく述べる。鼓膜，耳小骨は正常である。中耳腔，乳突洞蜂巢内に好酸性の滲出液が認められたが，他には異常所見はない。骨迷路は正常である。Reissner膜は全回転で軽度虚脱し，ラセン器に接している部分もある。蓋膜は正常である。ラセン器の内，

図1：死亡2カ月前のオージオグラム。

外有毛細胞は全回転で良好に保たれている（図2）。ラセン神経節は基底回転で約50%の消失があるが、中回転，頂回転では正常である。ラ

セン靱帯，血管条の萎縮は観察されないが，血管条内に著明な浮腫が全回転で存在し中回転で高度である。浮腫は基底細胞と中間細胞の間に

図2：左蝸牛の中回転。

Reissner 膜の軽度の虚脱と，血管条浮腫が観察される。
ラセン器の有毛細胞は良好に保存されている。

図3：右蝸牛中回転の血管条。

高度な血管条浮腫が観察される。

図4：左外側半規管膨大部。

有毛細胞（矢印1本）は良好に保存されているが，暗細胞領域に著明な浮腫性病変（矢印2本）がある。

図5：右外側半規管暗細胞領域。

矢印で示したような浮腫性病変が観察される。

**：内リンパ腔，*：外リンパ腔，太矢印は膨大部側を示す。

存在しているようであり、**Reissner** 膜付着部近くが高度である(図2, 3)。前庭の内リンパ腔は虚脱しておらず、球形囊斑、卵形囊斑、半規管膨大部稜の有毛細胞は良好に保存されている。全ての半規管膨大部稜の暗細胞領域で著明な浮腫が認められ、基底部より暗細胞が内リンパ腔側に突出した状態が観察される(図4、

考 察

腎透析、腎移植に伴って腎不全の症例で出現する前庭、蝸牛症状の原因として、腎不全による何らかの代謝物質が考えられることがある⁹⁾。しかし、透析治療によって難聴の頻度は明らかに増加しており¹⁰⁾、治療で用いられる耳毒性のある抗生物質、ループ利尿剤、透析に伴う滲透圧ならびに循環障害などが主要な原因と推定されている⁵⁾⁸⁾¹⁰⁾。

多種の要因が加わって前庭、蝸牛症状が出現するのであるが、現在までに報告されている腎透析、腎移植症例の側頭骨病理所見では、内、外有毛細胞の変化が最も多く観察され、次いで血管条内沈着物、血管条萎縮である³⁾⁷⁾。これらの報告例の多くは、耳毒性のあるアミノ配糖体系抗生物質、ループ利尿剤を用いている。アミノ配糖体系抗生物質による内耳の有毛細胞の変化¹¹⁾、ループ利尿剤による血管条病変¹²⁾はよく知られた事実であり、腎透析による側頭骨病変として報告されている例の多くの例において透析そのものによる病変以外の要因が加わっていることが想定される。耳毒性のある薬剤を用いていない側頭骨病理の報告は、**Bergstrom**らの2例⁴⁾、鳥山らの1例⁷⁾にすぎない。これら3例の側頭骨の主要な病理所見は、有毛細胞の消失、血管条萎縮、血管条内沈着物であり、耳毒性薬剤を使用している症例の病理所見と同様である。有毛細胞の消失、血管条萎縮、血管条内沈着物は、種々の疾患で観察されるものであり、側頭骨病変として特異性のあるものではない²⁾¹¹⁾。したがって、腎透析に伴う側頭骨の特

5)。卵形囊の暗細胞領域には変化がない。内リンパ囊、蝸牛小管に異常所見は認められない。顔面神経は正常である。内耳道内、膜迷路内に炎症細胞、アスペルギルス菌の浸潤は同定されない。内耳道内の第Ⅷ脳神経は正常所見を呈している。

異的な病変は、いまだみいだされていない。

しかし、最近になって興味深い側頭骨病理報告がなされている。**Gentamicin** が投与されているが、投与前に腎透析によって聾になった症例を **Rizvi** らが報告している⁸⁾。彼らの症例における主要な病変は、血管条、**Hensen** 細胞と、膨大部稜、球形囊斑、卵形囊斑の支持細胞にみられる著明な浮腫である。また、蝸牛管と球形囊の虚脱も観察されている。特徴的な点は膨大部稜を除いてラセン器、球形囊、卵形囊の有毛細胞が良好に保存されていることである。彼らは、透析による血清滲透圧の変化によって以上の病変が出現したと推測している。

著者らの報告例の主要な病理所見は、ラセン器、前庭の有毛細胞は良好に保存されているが、蝸牛管の軽度の虚脱、血管条と暗細胞領域の著明な浮腫、基底回転におけるラセン神経節の減少である。血管条浮腫は、**Rizvi** らの例と同様に基底細胞と中間細胞の間に存在しているように観察され、側頭骨病理所見は、**Rizvi** らの例に類似している。著者らの例は耳毒性の薬剤として **Gentamicin**、**Vancomycin** の投与を受けているが、**Gentamicin** に伴う有毛細胞の変化は観察されていない。**Vancomycin** による難聴は、側頭骨病理の報告はなく、蝸牛図、**ABR**から後迷路性障害が疑われている¹³⁾。本例においては、脳幹、蝸牛神経は正常に保存されており後迷路性障害の存在は疑わしい。主要病理所見のひとつである基底回転のラセン神経節の減少は加齢現象であり高音部の聴力レベル

の低下に一致する所見である¹¹⁾。そして、血管条浮腫が中、低音域の聴力レベルの低下をきたしており、その原因としては透析以外の要因は推測しにくい。

Rizvi らは、血管条浮腫の原因として透析による血清滲透圧の変化を想定しているが、血管条・暗細胞領域に浮腫性病変を惹起させるものとしては、ループ利尿剤がよく知られている。ループ利尿剤による側頭骨病理所見は、血管条・暗細胞の細胞間の著明な浮腫であり¹²⁾、Rizvi ら、著者らの例で観察された浮腫性病変と類似している。ループ利尿剤による浮腫性病変の機序としては *adenyl cyclase* 等の酵素抑制が指摘されている¹⁴⁾。さらに、血管条辺縁細胞の密着帯 (*zonula occludens*) の透過性の変化が

freeze fracture 法にて示唆されている¹⁵⁾。密着帯が細胞間の水の移動系路として重要であることは、細胞内外に滲透圧差が存在する時に透過性が亢進することで既に証明されている¹⁶⁾。一方、血液脳関門間において腎透析に伴う滲透圧差が生ずることが知られており¹⁷⁾、内リンパ液産生部位であり血管に富む血管条・暗細胞領域においても透析の際に滲透圧差が生ずることは十分考えられる。すなわち、腎透析により血液・内リンパ間に滲透圧差が生じて血管条辺縁細胞、暗細胞の密着帯の透過性が亢進して、これらの部位に浮腫性病変が生じるのである。腎透析に伴う内耳の直接的な変化として、本報告例にみられた病理所見が主要なものと推定される。

ま と め

1) 61歳、男性で腎透析、移植後死亡し、高音漸傾型の聴力レベルの低下を示した症例の側頭骨病理所見を報告した。

2) 主要な側頭骨病理は、蝸牛・前庭の有毛細胞は良好に保存されているが、血管条と半規管膨大部の暗細胞領域に著明な浮腫が観察された。

3) 上述した浮腫性病変は、腎透析に伴って生じる血液・内リンパ間の滲透圧差によって、血管条辺縁細胞ならびに暗細胞の密着帯の透過性が亢進する為であると推定した。

森田守教授の御校閲に深謝致します。

文 献

- 1) 鳥山稔, 田内光, 喜多村健, 他: 腎透析・灌流患者の聴力に関する研究. 腎と透析 7: 191~199, 1979.
- 2) Bergstrom, LaV. Thompson, P., Sando, I. et al.: Renal disease. Its pathology, treatment and effects on the ear. Arch Otolaryngol 106: 567~572, 1980.
- 3) Ransome, J., Ballantyne, J.C., Shaldon, S. et al.: Perceptive deafness in subjects with renal failure treated with hemodialysis and polybrene. A clinico-pathological study. J Laryngol Otol 80: 651~677, 1966.
- 4) Bergstrom, LaV., Jenkins, P., Sando, I. et al.: Hearing loss in renal disease: Clinical and pathological studies. Ann Otol Rhinol Laryngol 82: 555~576, 1973.
- 5) Oda, M., Preciado, M.C., Quick, C.A. et al.: Labyrinthine pathology of chronic renal failure patients treated with hemodialysis and kidney transplantation. Laryngoscope 84: 1489~1506, 1974.
- 6) 谷川謙, 佐藤喜一, 庄司侃, 他: 人工透析患者の側頭骨剖検所見. オージオロジー 17: 649~653, 1974.
- 7) 鳥山 稔, 石井哲夫, 吉浜博太, 他: 聴器と腎障害. 病理学的研究. 耳喉 51: 603~613, 1979.
- 8) Rizvi, S.S., Holmes, R.A.: Hearing loss from hemodialysis. Arch Otolaryngol 106: 751~756, 1980.
- 9) Mitschke, H., Schmidt, P., Kopsa, H. et al.:

- Reversible uremic deafness after successful renal transplantation. *N Engl J Med* 292 : 1062~1063, 1975.
- 10) Thomsen, J., Bech, P. and Szpirt, W. : Otolgic symptoms in chronic renal failure. The possible role of aminoglycoside-furosemide interaction. *Arch Otorhinolaryngol* 214 : 71~79, 1976,
 - 11) Schuknecht, H.F. : Pathology of the ear. Cambridge, Mass., Harvard University Press, 1974.
 - 12) Arnold, W., Nadol, J. B. Jr. and Weidauer, H. : Ultra-structural histopathology in a case of human ototoxicity due to loop diuretics. *Acta Otolaryngol* 91 : 399~414, 1981.
 - 13) Guerit, J. -M., Mahieu, P., Houben-Giurgea, S. et al. : The influence of ototoxic drugs on brainstem auditory evoked potentials in man. *Arch Otorhinolaryngol* 233 : 189~199, 1981.
 - 14) Thalmann, R., Ise, I., Bohne, B.A. et al. : Actions of "loop" diuretics and mercurials upon the cochlea. *Acta Otolaryngol* 83 : 221~232, 1977.
 - 15) Rarey, K.E. and Ross, M.D. : A survey of the effects of loop diuretics on the zonulae occludentes of the perilymph-endolymph barrier by freeze fracture. *Acta Otolaryngol* 94 : 307~316, 1982.
 - 16) Wade, J.B., Revel, J. -P. and DiScala, V. A. : Effect of osmotic gradients on inter-cellular junctions of the toad bladder. *Am J Physiol* 224 : 407~415, 1973.
 - 17) Arieff, A.I., Massry, S.G., Barrientos, A. et al. : Brain water and electrolyte metabolism in uremia : Effects of slow and rapid hemodialysis. *Kidney International* 4 : 177~187, 1973,

原稿到着：昭和58年11月11日

別刷請求先：喜多村 健

〒329-04 栃木県河内郡南河内町大字薬師寺3311-1

自治医科大学耳鼻咽喉科学教室