症例報告

重篤な肝不全を合併した常染色体優性多発性嚢胞腎の1透析例

齋藤 友広 猪口 貴子 橘 翔平 日原 桂
 濱田 透眞 溝渕 正英 柴田 孝則
 昭和大学医学部内科学講座腎臓内科学部門

キーワード：常染色体優性多発性嚢胞腎，肝嚢胞感染，肝性脳症，肝不全

〈要旨〉

症例は常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）を原疾患とする血液透析歴2年の70歳代女性。透析導入時に肝性脳症による意識障害を発症していた。多発肝嚢胞の圧迫に起因した門脈圧亢進症による肝性脳症を合併していたと考えられた。今回、上腹部痛と透析困難症、肝機能障害増悪の精査を目的に当科へ入院した。CT画像上、肝門部の嚢胞による下大静脈の圧排、狭小化を認めた。炎症反応の上昇や各種画像所見から、腹痛の原因は肝嚢胞感染と診断した。血液培養で腸球菌を検出し抗菌薬にて加療したが、治療抵抗性であった。徐々に全身状態は悪化し、肝不全進行に伴い第35病日に死亡した。一般に、ADPKDにおける嚢胞性肝病変は重症化することは少ないと海外の成書で記載されているが、本邦ではADPKD透析患者の生命予後を決める大切な因子が肝嚢胞感染であることがすでに報告されており、本例はADPKD患者に対し肝嚢胞への対応の重要性が示唆された症例として報告する。

A patient with autosomal dominant polycystic kidney disease who developed severe hepatic insufficiency during chronic hemodialysis

Tomohiro Saito, Takako Inokuchi, Shohei Tachibana, Kei Hihara, Toma Hamada,
 Masahide Mizobuchi, Takanori Shibata
 Division of Nephrology, Department of Medicine, Showa University School of Medicine

Keywords : autosomal dominant polycystic kidney disease, liver cyst infection, liver encephalopathy, liver insufficiency

〈Abstract〉

The case involved a 70-year-old female with end-stage autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) who had been on hemodialysis for 2 years. She had been diagnosed with hepatic encephalopathy at the time of the initiation of dialysis. An abdominal computed tomography (CT) scan demonstrated mechanical compression of portal venous flow due to liver cysts, which exacerbated the patient's portal hypertension. In November 2014, she was emergently admitted to our hospital with upper abdominal pain, disdialysis syndrome, and liver dysfunction. A CT scan showed that the inferior vena cava had been almost completely compressed by the liver cysts. Based on her laboratory data and magnetic resonance imaging findings, she was diagnosed with liver cyst infection. *Enterococcus faecalis* was detected in a blood culture. Antibiotics were not effective, and the patient's general condition gradually worsened over time. Finally, she died of liver failure 35 days after admission. Although it is known that severe hepatic complications are rare in ADPKD, a previous study showed that hepatic cyst infections are more serious than renal cyst infections and that some ADPKD patients in Japan die of refractory hepatic cyst infections. Thus, this case suggests that physicians should pay careful attention to the management of liver cysts in ADPKD patients.

緒 言

常染色体優性多発性嚢胞腎（autosomal dominant polycystic kidney disease：ADPKD）は、両側の腎臓全体に大小多数の嚢胞が発生する遺伝性の疾患であり、60 歳までにその半数が末期腎不全に至ると報告されている¹⁾。腎臓のみならず、肝臓（50～80%）などにも嚢胞が発生し、頭蓋内動脈瘤（5～20%）や、大動脈弁閉鎖不全症（10%）および僧帽弁閉鎖不全症（21.5%）など^{2,3)}、多彩な合併症を起こす疾患である。頭蓋内動脈瘤は生命予後に関連するため注目されているのに対し、肝嚢胞は頻度が高いものの多くは無症状で、一般に肝不全に至ることは少なく重要視されていない⁴⁾。今回われわれは、肝性脳症を繰り返し、肝嚢胞感染から肝不全に至った ADPKD の症例を経験したため報告する。

I. 症 例

患者：70 歳代、女性。

主訴：上腹部鈍痛、透析困難症。

既往歴：60 歳 クモ膜下出血（脳動脈瘤クリッピング術後）。

生活歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

アレルギー歴：なし。

常用薬：フロセミド 240 mg、セベラマー 2,250 mg、ラクツロース 60 mL、カナマイシン 1,000 mg、メナテトレノン 45 mg。

家族歴：娘と息子が ADPKD で他院腎臓内科外来に通院中である。

現病歴：40 歳時に腎盂腎炎罹患した際に ADPKD と診断された。60 歳から当院へ通院を開始したが、増悪傾向の多発肝嚢胞を認めており、腎機能障害も徐々に進行し 68 歳時に血液透析導入となった。導入時に多発性肝嚢胞の圧迫に起因した門脈圧亢進症による肝性脳症を合併していた。脾腎シャントも認められたが、ラクツロースや分岐鎖アミノ酸製剤等使用にて保存的に加療されていた。導入 1 年後にも、便秘による肝性脳症で入院歴があったが保存的加療で軽快した。今回、1 か月前より持続する上腹部鈍痛と透析困難症を主訴に受診した。傾眠傾向、肝機能障害の進行を認めていたため精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 146 cm、体重 50 kg、BMI 23.5。血圧 88/60 mmHg、脈拍 60 bpm、呼吸数 12 回/分、体温 36.5℃、SpO₂（室内気）99%。意識 JCS 1、羽ば

たき振戦を認めた。眼瞼結膜貧血様、眼球結膜黄染あり。心音正常、心雑音なし、呼吸音清音、ラ音なし。腹部は膨満しており、軟。腸蠕動音亢進/減弱なし、腫大した肝臓を右季肋部に触れる。右上腹部圧痛あり、反跳痛なし、板状硬なし。両下腿圧痕性浮腫あり。表在静脈拡張なし。鼠径リンパ節触知せず。

入院時検査所見：血液検査では TP と Alb の低下と、肝機能検査は、T-bil 3.5 mg/dL、AST 80 U/L、ALT 65 U/L、 γ GTP 134 U/L と肝機能障害を認めた。PT-INR 2.38 と著明な凝固能異常を認めた。白血球数 10,100/ μ L、CRP 2.58 mg/dL と炎症反応の上昇を認め、血液培養からは後日、腸球菌を検出した（表 1）。胸部単純 X 線写真では、肝嚢胞による圧排のため、右横隔膜は挙上し、心胸郭比 65% で肺血管陰影の増強を認めた。両側肋骨横隔膜角に胸水貯留をわずかに認めた。

入院後経過：透析困難症と上腹部鈍痛精査のため、入院管理とした。心臓超音波検査では心機能に異常がなく、肝嚢胞の下大静脈圧迫による下肢血流還流不全（図 1）と低アルブミン血症が透析困難症の主な原因と考えられた。アルブミン製剤を併用し除水の追加に努め、除水に伴い Na 130 mEq/L まで改善を認めた。入院時の Child-Pugh スコアは 13 点で、外来時 12 点よりわずかに増悪していた。意識障害の原因は血中 NH₃ 77 μ g/dL と上昇しており、身体所見で羽ばたき振戦がみられ、肝機能障害も増悪傾向であることから肝性脳症と考えられた。肝性脳症管理は、分岐鎖アミノ酸製剤、ラクツロース、カナマイシン内服の方針とし、意識状態は JCS 1 程度で悪化せず経過した。入院時身体所見で上腹部鈍痛を認め、採血で炎症反応上昇と腸球菌菌血症を認めたことから、嚢胞感染症を疑い腹部 MRI を第 5 病日に施行した（図 2）。MRI では門脈本幹と下大静脈の閉塞を呈しており、右肝臓内の 8.8×12 cm の嚢胞および、複数個の嚢胞内に T2 高信号を認め、血液・膿汁貯留と考えられた。肝嚢胞感染と診断し、同日よりレボフロキサシン（levofloxacin：LVFX）投与を開始した（図 3）。治療開始後 5 日目に血液培養感受性結果から、ミノマイシン（minomycin：MINO）に変更したが、その後の血液培養でミノマイシン耐性化がみられたため、治療開始後 11 日目にバンコマイシン（vancomycin：VCM）とメロペネム（meropenem：MEPM）に変更した。嚢胞の外科的ドレナージも検討したが、血小板減少症と凝固異常より出血性合併症のリスクが高いと考えられ、施行困難と判断した。その後、抗菌薬投与でも炎症反応は改善せず、全身状態悪化と肝機能障害増悪を認め、意識状態

表 1 入院時臨床検査所見

血液一般		生化学		Ca	8.5 mg/dL
白血球数	10,100/ μ L	TP	4.9 g/dL	P	4.1 mg/dL
分葉核球	88%	Alb	1.7 g/dL	NH ₃	77 μ g/dL
リンパ球	7%	T-bil	3.5 mg/dL	免疫血清学	
赤血球数	365 万/ μ L	D-bil	2.0 mg/dL		
ヘモグロビン	10.7 g/dL	AST	80 IU/L		
ヘマトクリット	33%	ALT	65 IU/L	CRP	2.58 mg/dL
血小板数	12.5 万/ μ L	γ -GTP	134 U/L	HBs 抗原	陰性
凝固系		LDH	266 IU/L	HCV 抗体	陰性
		ChE	43 IU/L	腫瘍マーカー	
		ALP	1,251 IU/L		
		BUN	43.5 mg/dL		
PT 活性	22%	Cr	5.25 mg/dL	AFP	8 ng/mL
PT-INR	2.38	Na	126 mEq/L	PIVKA-II	35 mAU/mL
APTT	120 秒	K	4.6 mEq/L	CA19-9	206.8 U/mL
フィブリノゲン	222 mg/dL	Cl	96.3 mEq/L	血液培養	
FDP	28.51 μ g/mL				
				<i>Enterococcus faecalis</i>

図 1 造影 CT では、下大静脈圧迫（白矢印）と側副血行路の形成（黒矢印）を認めた。肝実質は大小の肝嚢胞にほぼ置き換わっていた。

は入院第 31 病日頃には昏睡状態となり、入院第 32 病日に敗血症進行にて死亡した。剖検について家族に説明したが同意を得られなかった。

II. 考 察

ADPKD には高率に肝嚢胞を合併する。本症例は画像で腎嚢胞よりも肝嚢胞・肝腫大が際立つが、肝嚢胞増大のリスク因子として女性、妊娠歴、女性ホルモン投与歴、加齢、腎障害重症度、腎嚢胞のサイズが報告されている^{5~7)}。本症例は、高齢の女性で、末期腎不全に至っており、嚢胞サイズも最大で 5 cm 程度と巨大であり、肝嚢胞増大のリスクが高かったと考えられた。多発する肝嚢胞による圧排で肝静脈血の流出の減少と門脈血の流入が阻害されることで、門脈圧亢進と

シャント形成に至ったと考えられた。ADPKD の肝嚢胞は一般に胆道と交通しないため無症候性であるが、血行性または胆道逆行性に嚢胞感染を起こす例や、門脈胆道系の圧迫で食道静脈瘤や門脈圧亢進症、閉塞性黄疸をきたす例も 3% 程度あることが示されている^{8,9)}。今回入院時に肝性脳症を認めていた要因は、体液過剰や持続的な抗凝固薬の使用による体内シャントの増悪¹⁰⁾や、血液透析時の除水により大循環系が相対的に陰圧となりアンモニアに富む門脈血流がシャントを介して大循環へ直接流入する¹¹⁾、重炭酸透析によるアルカローシスの誘発でアンモニアの血液脳関門の透過性亢進¹²⁾、といった血液透析患者に特徴的な脳症の易誘発性が考えられた。さらに、嚢胞感染に伴う肝細胞障害により尿素サイクルが破綻して、肝性脳症および肝不全の増悪が促進したと考えられた。

図 2 MRI T2 強調画像で、右肝臓内の 8.8×12 cm の嚢胞および、複数個の嚢胞内に高信号を認めた。血液・胆汁貯留と考えられ多発性肝嚢胞感染と診断した。主病変と考えられる部位を白矢印で示す。

図 3 入院後経過

LVFX：レボフロキサシン，MINO：ミノマイシン，MEPM：メロペネム，VCM：バンコマイシン

ADPKD の透析患者は他疾患に比して感染性合併症が多いとされ、特に嚢胞感染が指摘されている。本邦の本症透析患者の予後を調べた Hoshino, Ubara らの多数例での報告によると、肝嚢胞感染を含めた肝臓合併症が予後規定因子として重要と考えられ、それに対する対応が肝要と考えられた¹³⁾。肝嚢胞感染に対して抗菌薬はシプロフロキサシンなどの嚢胞移行性のよい脂溶性薬剤のほうが、初期治癒率が良好と報告されているが¹⁴⁾、本症例は感染に伴い肝不全が進行しており、肝不全および腎不全が治療抵抗性の誘因となっていたと推察された。病態改善には感染嚢胞のドレナー

ジや外科的処置についても検討が必要であったと考えられた。しかし、巨大肝嚢胞の物理的圧迫により全身状態が不良であった点と、肝不全から血小板減少および凝固異常を起こしていたことから、侵襲の大きな処置は困難な状態であった。本症例のように、巨大肝嚢胞のハイリスク症例では感染に伴う病態の悪化が惹起されやすいため、より早期からの感染リスクの回避と多発肝嚢胞への対応が重要となる。多発肝嚢胞に対して薬物療法や外科的処置が報告されている。薬物療法は、ソマトスタチンによる肝容積減少効果が報告されているが¹⁵⁾、有害事象として胆石形成や水様便、糖

尿病悪化が報告されており肝嚢胞に対する使用法は確立されていない。外科的治療^{16,17)}は、(1) 超音波ガイド下嚢胞液吸引および硬化剤注入療法、(2) 腹腔鏡下開窓術、(3) 肝部分切除術、(4) 肝移植、(5) 肝動脈塞栓術などが報告されている。

(1) 嚢胞液吸引療法については、一つあるいは少数の大きな嚢胞が存在する場合には効果的であるが、小さな嚢胞が多発する症例での有効性は証明されていない。(2) 腹腔鏡下開窓術についての成績は少なく、有害事象として腹水や胸水貯留、胆汁漏出が報告されており少数の大きな嚢胞に対してよい適応となる。(3) 巨大な嚢胞で有症状の場合には肝部分切除術が適応となることもあるが、実際に施行している施設は限られる。(4) 肝移植は全身状態が不良な症例に対しては慎重に検討されるべきであり、本邦では提供者不足の問題もあり十分には普及していない。(5) 近年では、肝動脈塞栓術も報告されており、栄養状態の改善のみならず嚢胞縮小と肝実質の増加が示されている。ただし、嚢胞が散在する場合には効果は限定的で¹⁸⁾、多量の腹水貯留を伴い食事摂取が充分でない低アルブミン血症症例や、肝不全症例（総ビリルビン値が 2.0 mg/dL 以上）は本治療にも抵抗性を示す¹⁹⁾。

上記のような背景から、多発肝嚢胞に対する有効な治療法の確立が望まれる。

結 語

ADPKD 患者では、多発肝嚢胞により、肝臓嚢胞感染、門脈圧亢進症や肝不全など重篤な肝合併症をきたしうするため、肝嚢胞に対する有効な治療法の確立が望まれる。

文献

- 1) Parfrey PS, Bear JC, Morgan J, et al. The diagnosis and prognosis of autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1085-90.
- 2) Perrone RD. Extrarenal manifestations of ADPKD. *Kidney Int* 1997; 51: 2022-36.
- 3) Hossack KF, Leddy CL, Johnson AM, et al. Echocardiographic findings in autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 1988; 319: 907-12.
- 4) Levine E, Cook LT, Grantham JJ. Liver cysts in autosomal-dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 229-33.
- 5) Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT. Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatology* 1990; 11: 1033-7.
- 6) Chapman AB. Cystic disease in women: clinical characteristics and medical management. *Adv Ren Replace Ther* 2003; 10: 24-30.
- 7) Hoevenaren IA, Wester R, Schrier RW, et al. Polycystic liver: clinical characteristics of patients with isolated polycystic liver disease compared with patients with polycystic liver and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Liver Int* 2008; 28: 264-70.
- 8) Ratcliffe PJ, Reenders S, Theaker JM. Bleeding oesophageal varices and hepatic dysfunction in adult polycystic kidney disease. *Br Med J* 1984; 228: 1330-1.
- 9) Bistriz L, Tamboli C, Bigam D, Bain VG. Polycystic liver disease: experience at a teaching hospital. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2212-7.
- 10) 吉光隆博, 平方秀樹, 金井英俊, 他. 上腸間膜静脈-下大静脈短絡による chronic portal-systemic shunt encephalopathy を呈した一例. *透析会誌* 1997; 30: 990-1005.
- 11) 横尾隆, 久保仁, 石川匡洋, 他. 血液透析中に意識障害をくり返す肝硬変合併慢性腎不全患者の 1 例. *透析会誌* 2000; 33: 1115-9.
- 12) 井上和明, 与芝真. 重症肝疾患を伴った慢性腎不全の血液浄化法. *日本臨牀* 2004; 62: 66-9.
- 13) Hoshino J, Suwabe T, Hayami N, et al. Survival after arterial embolization therapy in patients with polycystic kidney and liver disease. *J Nephrol* 2015; 28: 369-77.
- 14) Sallée M, Rafat C, Zahar JR, et al. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1183-9.
- 15) Caroli A, Antiga L, Cafaro M, et al. Reducing polycystic liver volume in ADPKD: effects of somatostatin analogue octreotide. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 783-9.
- 16) Que F, Nagorney DM, Gross JB Jr, Torres VE. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology* 1995; 108: 487-94.
- 17) Soravia C, Mentha G, Giostra E, Morel P, Rohner A. Surgery for adult polycystic liver disease. *Surgery* 1995; 117: 272-5.
- 18) 星野純一, 乳原善文, 高市憲明. 多発性嚢胞肝に対する肝動脈塞栓術の適応と今後の展望. *日腎会誌* 2013; 55: 553-8.
- 19) 乳原善文. 症候性多発性肝腎嚢胞症の治療. *透析会誌* 2005; 38: 1749-61.