小児透析患者における多嚢胞化萎縮腎 (acquired cystic disease of the kidney) に関する検討

小松 康宏 川口 洋 服部 元史 鈴木 隆

甲能 深雪 伊藤 克己

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科

(平成1年5月29日受付, 同年8月26日受理)

Key words : ACDK, ACKD, ARCD

〈要旨〉

Acquired cystic disease of the kidney (ACDK) は成人長期透析患者で高率に発生することが知られているが, 小児期長期透析による ACDK 発生に関する報告は極めて少ない. 今回我々の施設において維持透析を行っている小児期に血液透析導入となった患者 15 名に対し自己腎の嚢胞発生の有無を検索した.

年齢は 5 歳より 28 歳 (平均 24.9 歳) 導入時平均年齢は 13.1 歳, 平均透析歴は 6.6 年である. 15 例中 4 例 (26.6%) には cyst を認めず, 2 例 (13.3%) では single cyst のみを認めた. 9 例 (60%) に両側性多発性腎嚢胞を認めた. 透析期間と嚢胞発生には正の相関が認められ, 透析期間が長期化するほど嚢胞発生率が高かった. 透析歴 7 年以上の症例では全例に嚢胞形成を認めた. 血液化学所見, 血算, 血液エリスロポエチン濃度と嚢胞発生には関係は認められなかった. 小児期に透析導入となった患者でも成人と同様 ACDK の合併が高頻度にみられる. 年齢に関わらず透析患者に対して定期的な US, CT 等による screening を行うことが勧められる.

Acquired cystic kidney disease in pediatric chronic dialysis patients

Yasuhiro komatsu, M. D., Hiroshi Kawaguchi, M. D., Motoshi Hattori, M. D., Takashi Suzuki, M. D., Miyuki kohno, M. D., Katsumi Itoh, M. D.

Department of Pediatrics, Kidney Center, Tokyo Womens' Medical College

Acquired cystic disease of the kidney (ACDK) has been frequently noted among adult patients treated with long-term dialysis. This association has not been well studied in the pediatric population and there have been only a few related papers published so far. We evaluated the incidence of ACDK in 15 pediatric patients treated in our hospital. Fifteen patients (9 males and 6 females) with chronic renal failure being treated with hemodialysis were studied with ultrasonography and/or CT scan. The mean age when dialysis was initiated was 13 years and 10 months. Patients had been dialyzed for a mean of 7 years.

Four patients (26.6%) had no cysts, two (13.3%) had solitary cysts and nine patients (60%) had bilateral multiple cysts (ACDK). Duration of dialysis therapy was greater in patients with ACDK (105.1 ± 38.8 months) compared to those with solitary cysts (65.5 ± 14.5 mo) or no cysts (46.5 ± 21.2 mo). All patients who had undergone dialysis for more than seven years had ACDK. A sex difference was noted with there being a higher incidence among males (males : 7/9, females : 2/6). ACDK frequently occurs in children treated with long-term dialysis. Neoplasm formation in one of the complications of ACDK, and routine screening of pediatric patients who undergo dialysis may be necessary.

緒言

透析療法の進歩に伴い, 末期腎不全の小児も長期生存

小松 康宏 東京女子医科大学腎臓病総合医療センター
〒162 新宿区河田町 8-1(03-353-8111)

が可能になったが, 一方で長期透析による合併症が問題となる. その一つに, 成人領域でみられる acquired cystic disease of the kidney (ACDK) 即ち透析患者の萎縮腎での嚢胞発生があげられる.

表 1 患者プロフィール

Patient no.	Age (years)	Age at the initiation of HD	Sex	Original disease	Total time on dialysis (month)	Results	Disease found with
1	17.8	16.7	F	FGS ¹⁾	14	no cyst	US, CT
2	22.3	18.6	F	FGS	45	ACKD	US
3	15.6	11.8	M	IgA nephropathy	46	no cyst	US
4	16.6	12.3	M	CGN	51	solitary cyst	US
5	17.2	12.8	F	FGS	53	no cyst	US
6	23.8	17.9	M	DIC	70	ACKD	US, CT
7	17.7	11.7	M	CGN	72	ACKD	US, CT
8	19.8	13.7	F	hypoplastic kidney	73	no cyst	US
9	19.0	12.3	F	Oxalosis	80	solitary cyst	US, CT
10	19.0	10.5	M	CGN	102	ACKD	US
11	25.8	16.8	M	HSPN	108	ACKD	US
12	24.0	14.5	M	HSPN	114	ACKD	US
13	25.1	15.4	M	PUJ stenosis	116	ACKD	US
14	21.5	10.5	F	CGN ?	132	ACKD	US
15	28.0	12.4	M	CGN ?	187	ACKD	US, CT
Mean	20.9 ±3.7	13.9 ±2.5			84.2 ±41.7		

透析患者の腎臓に嚢胞が発生することは 1970 年に Dunnill ら¹⁾が初めて報告し、以後同様の報告がなされている。本邦の透析患者に関しては石川ら²⁻⁷⁾をはじめとする詳細な報告がなされている。近年問題になっているのは嚢胞に合併して発生する腎癌についてである。一方、これまでに小児透析患者での ACDK に関する報告は少なく、まとまった報告としては 1988 年 Leichter ら⁸⁾による 15 例の報告があるのみであった。透析療法の進歩にともない長期透析療法を受ける腎不全小児が増加しており、ACDK の合併は無視できない問題となる。そこで今回我々の施設で経過観察をしている、小児期に透析導入となった 15 例について腎の嚢胞形成の有無について検索を行ったので報告する。

対象と方法

対象は 1988 年現在東京女子医大腎センター小児科にて維持透析を行っている患者で透析導入時年齢が 18 歳以下で、透析歴が 1 年以上で原疾患が嚢胞腎でない 15 例である。性別は男 9 例女 6 例である。透析導入時年齢は 10 歳より 18 歳にわたり平均 13 歳 10 か月、透析歴は 1 年より 15 年にわたり平均 7 年である。透析は hollow fiber 型人工腎により週 3 回一回 4~4.5 時間施行している。全例に超音波撮影を施行し、一部の例で CTscan, MRI を併用した。腎嚢胞の有無を 1 群：Cyst を認めないもの。2 群：Single cyst のみを認めるもの。3 群：両側腎に多発性嚢胞形成を認めるもの (ACDK) に分類した。

結果

全症例の患者 profile 及び嚢胞の有無を表 1 に示す。

15 例中 1 群 (no cyst) は 4 例 (26.6%)、2 群 (single cyst) は 2 例 (13.3%)、3 群は (ACDK) 9 例 (60%) であった。

嚢胞及び腎臓の size は様々であり、嚢胞があっても必ずしも腎の size が大きいということではなかった。典型的な ACDK の超音波像及び CT 所見を図 1 に示す。透析歴と cyst の有無の関係を図 2 に示した。1 群 (no cyst) の平均透析期間は 46.5 か月、2 群 (single cyst) の平均透析期間は 65.5 か月、3 群 (ACDK) では 105.1 か月であった。透析歴が長いほど嚢胞形成の頻度が高くなり、透析歴 7 年以上の症例では全例に cyst 形成を認めた。

血液検査所見と cyst の有無の関係を表 2 に示す。検査所見と cyst 形成には関連は認められなかった。エリスロポエチン血中濃度は 1 群で 13.6 ± 3.0 (mean $\pm$ SD) mU/ml、2 群で 27.3 ± 20.8 mU/ml、3 群で 13.1 ± 3.5 mU/ml と有意差は認めない。赤血球数、Ht と cyst の有無にも関連は認めない。性別では男性 7/9 例 (77.7%) 女性 2/6 例 (33.3%) と男児の発生率が高かった。

考案

1977 年に Dunnill ら¹⁾は、透析患者の剖検例 30 例中 14 例に両側腎の嚢胞形成を認め、“acquired cystic disease of the kidney”と呼称した。その後多くの研究者により透析患者や末期腎不全患者に後天性の多発性嚢胞が発生することが報告されており、ACDK “Acquired cystic kidney disease (ACKD)”⁹⁾ “acquired renal cystic disease (ARCD)”¹⁰⁾ “多嚢胞化萎縮腎”¹¹⁾等と呼称されている。

ACDK は末期腎不全あるいは透析患者にみられる多

図 1 a CT 像 (症例 15)

図 1 b US 像 (症例 2)

表 2 検査データ

	Group 1 (n=4)	Group 2 (n=2)	Group 3 (n=9)
Hb (g/dl)	7.7±1.4	7.1±0.1	7.3±1.1
Ht (%)	23.1±3.9	21.3±0.6	22.3±3.1
Calcium (mg/dl)	9.4±0.6	8.3±0.0	9.3±0.9
Phosphorus (mg/dl)	6.8±2.9	5.7±1.6	5.1±1.1
ALP (IU/L)	286.8±215	734.5±84.5	189.6±123.5
PTH (pg/ml)	2,760±211	1,560±290	5,467±7,216
Blood urea nitrogen (mg/dl)	64.3±14.4	88.5±0.05	76.2±14.8
Cr (mg/dl)	10.3±1.2	8.2±2.8	11.3±1.5
Uric acid (mg/dl)	8.7±1.6	9.3±1.6	7.6±1.1
β_2 -microglobulin (mg/dl)	59.0±0.4	39.2±17.9	42.1±9.1

Mean±SD

図 2 透析期間と cyst の有無

ACDK の発生をみている。

性別、年齢との関連は、Ishikawa ら⁴⁾によれば女性に比し男性に高頻度に嚢胞が発生し、程度も強いという。また、年齢とは無関係であり若年者も高齢者も同様に嚢胞の発生がみられたとしている。

小児透析患者における ACDK 発生に関するまとまった報告は少ない。Leichter, Fine ら⁸⁾は 15 例の透析患者中 5 例 (33%) に ACDK の発生を、7 例に solitary cyst を認めたと報告している。

今回の我々の検討では 15 例中 9 例 (60%) に ACDK を認めた。透析期間との関係では、cyst を一個も認めない 1 群 (n=4) の平均透析歴は 46 か月、ACDK を認める 3 群 (n=9) の平均透析歴は 105 か月であり透析年数が長期化するほど ACDK の発生率が有意に高くなることが示された。性別では、Leichter らの報告では男児 5 例中 1 例 (20%)、女児 10 例中 4 例 (40%) に ACDK が発生しており、男子に ACDK の発生率が高いとする成人例での報告と異なるが、我々の報告においては成人例での報告と同様、男児に多い傾向がみられた。

発性嚢胞性疾患と定義されるが、Thomson ら¹²⁾のように一個以上の cyst をすべて ACDK に含めるものから、Levine ら¹³⁾のように CT で両側 10 個以上の cyst が認められるもの、Finer ら¹⁴⁾のように parenchyma の 40% 以上が cyst により置換されているものとする狭義のものまであり報告者により異なっている。

発生頻度は ACDK の定義、検索の手段により 8～95% と異なるが、Ishikawa ら²⁾は 1984 年までの文献報告をまとめ慢性透析患者 1103 例中 520 例、47.1% に

ACDK の有無と血液検査所見とは特に関連は認められないようであるが、ACDK 合併例では貧血の改善が認められるとの報告もある¹⁵⁻¹⁷⁾。平尾ら⁶⁾は CGN で嚢胞を有している群は嚢胞のない群に比べて Ht 値が有意に高い傾向を有し、血液透析患者の貧血改善に萎縮腎における嚢胞形成が関与している可能性を示唆している。Shalhoub ら¹⁸⁾は嚢胞を有する 2 名の透析患者で erythrocytosis がみられ、erythropoietin 濃度も高値であることを報告したが、同時に ACDK の頻度に比べ多血症の報告が少ないことからこの 2 例は単なる偶然の合併かも知れないとも述べている。ACDK と貧血の改善には関連を認めないとする報告もあり^{19,20)}、ACDK が貧血改善と関連があるか否かについては現在のところ結論はでない。今回の我々の検討では cyst の有無と erythropoietin 濃度、貧血の程度との間には有意差を認めなかった。

以前は、小児期に末期腎不全に至った場合の長期生命予後は不良であったが、CAPD を含む透析療法の進歩により、末期腎不全の小児も長期生存が可能となった。これは、同時に腎移植を行わない限り成人患者に比べより長期間の透析療法を受けることを意味する。長期透析に伴う合併症の予防と軽減は小児患者で一層切実な課題であり、ACDK は無視できないものの一つである。

特に問題となるのは ACDK に合併する悪性新生物の発生とその予後である。悪性新生物の合併は頻回に報告されており²³⁻²⁸⁾ Hughson ら²⁰⁾は慢性腎不全に発生した carcinoma 57 例中 43 例 (75%) は ACDK に合併していることを報告しており、Ishikawa ら³⁾の透析患者 31000 人を対象にした調査では 34 人に renal cell carcinoma を、うち 24 人は ACDK を合併している。

Hughson ら²⁰⁾は腎不全患者の renal cell carcinoma の発生率は 0.2%~0.8% で一般人口の発生率と同等であるが、ACDK 患者では 5.8% と一般人口より 7 倍高いことを報告している。また Gardner ら²¹⁾も同様に ACDK 患者の腎癌合併率が一般人口の約 7 倍であることを報告している。

また慢性腎不全患者の中でも比較的若年齢者のほうが悪性腫瘍の発生率が高く、ACDK との関連も強いことが示唆されている。

一方、慢性腎不全に合併する renal cancer の多くは小さく、剖検や、切除腎の検索で発見されることが多いこと、また発育速度が遅く、転移に要する時間は腎不全患者の余命より長いこと“pathologist tumor”であり生命を脅かすことは少ないと思われていた²⁰⁾。しかし、Hughson ら²⁰⁾は腎不全患者の腎癌の 18% に、また ACDK に合併した腎癌の 27% に転移がみられたことを報告している。腎不全患者に発生した腎癌の転移例の報告も最近

は多く、MacDougall ら²⁷⁾は急速に発生した adenocarcinoma の 2 例を報告し、うち 1 例は全身転移を起こし死亡している。このため ACDK に合併した腎癌についても軽視できず早期発見が重要となる。

小児透析患者での腎腫瘍発生の報告は著者の知る限り現時点では Leichter ら⁸⁾の 1 例のみと思われる。症例はループス腎炎の 18 歳女児であり、39 か月の透析後に腎腫瘍発生が認められた。

小児期に透析導入となった患者は、より長期間の透析療法を受けることになり、これにともない ACDK 及び悪性腫瘍の合併率も高くなる。このため、年齢に関わらず透析療法を行っている患者に対し定期的な screening を行うことが必要であろう。

結語

小児期に血液透析導入となった患者 15 名に対し自己腎の嚢胞発生の有無を検索した。その結果は以下のようであった。

1) 15 例中 4 例 (26.6%) には cyst を認めず、2 例 (13.3%) では single cyst のみを認めた。9 例 (60%) に両側性多発性腎嚢胞を認めた。

2) 透析期間と嚢胞発生には正の相関が認められ、透析期間が長期化するほど嚢胞発生率が高かった。透析歴 7 年以上の症例では全例に嚢胞形成を認めた。

3) 血液化学所見、血算、血液エリスロポエチン濃度と嚢胞発生には関係は認められなかった。

4) 小児期に透析導入となった患者でも成人と同様 ACDK の合併が高頻度にみられる。年齢に関わらず透析患者に対し定期的な US, CT 等による screening を行うべきである。

本論文の要旨は、第 33 回日本透析療法学会 (1988 年、名古屋) において発表した。

文献

- 1) Dunnill MS, Millard PR, Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: A hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. J Clin Pathol 30: 868-877, 1977
- 2) Ishikawa I: Uremic acquired cystic disease of the kidney. Urology 26: 101-108, 1985
- 3) Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y: Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. Nephron 39: 336-340, 1985
- 4) 湯原幹男: 長期血液透析例における腎体積と嚢胞形成. 日腎誌 26: 63-74, 1984
- 5) 春田直樹, 山根修治, 林加野子, 春田るみ, 東井俊

- 二、永井賢一、土谷太郎：長期透析患者の腎変化。透析会誌 18：393-397, 1985
- 6) 平尾 修, 大場秀一, 久米井和彦, 阿部 實, 八木繁：血液透析患者の後天性腎嚢胞形成と貧血の改善—慢性糸球体腎炎と糖尿病性腎症群との比較検討一。透析会誌 21：1039-1044, 1988
- 7) Ishikawa Y, Saito Y, Onouchi Z, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S, Yuri T, Shinoda A : Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patient. Clin Nephrol 14 : 1, 1980
- 8) Leichter HE, Dietrich R, Salusky IB, Foley J, Cohen AH, Kangaroo H, Fine RN : Acquired cystic kidney disease in children undergoing long-term dialysis. Pediatr Nephrol 2 : 8-11, 1988
- 9) Truon LD, Ansari MQ, Ansari SJ, Wheeler TM, Mattioli CM, Gillum D : Acquired cystic kidney disease : Occurrence in patients on chronic peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 11 : 192-195, 1988
- 10) Narashimhan N, Golper TA, Wolfson H : Clinical characteristics and diagnostic considerations in acquired renal cystic disease. Kidney Int 30 : 748-752, 1986
- 11) 石川 勲, 斉藤靖人, 北田博久, 栗原 怜, 鈴木志寿子, 由利健久, 篠田 晤, 尾内善五郎, 丑谷健次, 吉田文通, 浜野正雄, 若月寿之助：多嚢胞化萎縮腎と腎癌発生について—長期血液透析を行った慢性糸球体腎炎の腎末期像—日腎誌 22 : 569, 1980
- 12) Thomson BJ, Jenkins DAS, Allan PL, Elton RA, Winney RJ : Acquired cystic disease of the Kidney in patients with End-Stage chronic renal failure : A study of prevalence and aetiology. Nephrol Dial Transplant 1 : 38-43, 1986
- 13) Levine E, Grantham JJ, Slusher SL, Greathouse JL, Krohn BP : CT of the acquired Kidney Disease and renal tumors in long-term dialysis Patients. AJR 142 : 125-131, 1984
- 14) Finer HD, Katz LA, Gallo GR : Acquired cystic disease of kidney in chronic dialysis patients. Urology 17 : 260, 1981
- 15) 萬治忠福：長期透析患者の腎の形態的な変化と貧血の改善。透析会誌 14 : 225-230, 1980
- 16) 小野慶治, 久末洋子, 木川和彦：慢性透析患者にみられるヘマトクリット値の正常化：腎嚢胞形成との関連性について。腎と透析 19 : 1271-1274, 1985
- 17) Goldsmith HJ, AhmadR, Raichura N, Lal SM, McConnel CA, Gould DA, Gyde OHB : Association between rising hemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long term regular hemodialysis treatment. Proc Eur Dial Transplant Assoc 19 : 313-318, 1982
- 18) Shalhoub RJ, Rajan U, Kim VV, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD : Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. Ann Intern Med 97 : 686-690, 1982
- 19) Mirahmadi MK, Vaziri MD : Cystic transformation of endstage kidneys in patients undergoing hemodialysis. Int J Artif Organs 3 : 260-270, 1980
- 20) Hughson MD, Buchwald D, Fox M : Renal Neoplasia and Acquired Cystic Kidney Disease in Patients Receiving Long-term Dialysis. Arch Pathol Lab Med 110 : 592-601, 1986
- 21) Gardner KD, Evan AP : Cystic Kidneys : An Enigma Evolves. Am J Kidney Dis 3 : 403-413, 1984
- 22) Cho C, Friedland GW, Swenson RS : Acquired cystic disease and renal neoplasms in hemodialysis patients. Urol Radiol 6 : 153-157, 1984
- 23) Olsson PJ, Fierer JA, Kelly CE : Renal carcinoma and dialysis in end-stage renal disease. South Med J 78 : 507-512, 1985
- 24) 中山大典, 五味朋子, 湯原幹男：多嚢胞化萎縮腎に腺腫及び腎細胞癌の合併がみられた血液透析患者の一例。日腎誌 26 : 1609, 1984
- 25) 東條雅季, 山城 豊, 五十嵐辰男, 村上信及, 伊良部徳次, 松崎 理：長期透析患者に発生した腎細胞癌の一例。西日泌尿 49 : 653-656, 1987
- 26) 飛田美穂, 高宮登美, 飯田宣志：長期透析患者の多嚢胞化萎縮腎に合併した腎癌の4症例。日泌誌 79 : 164-170, 1988
- 27) MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB : Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 9 : 166-171, 1987