原 著

長期血液透析患者における後天性腎嚢胞形成の検討

今井 恵子 関野 宏 鈴木 富夫 上田 仁
 藤倉 良裕 渡辺 直江 野月 満 寺沢 良夫*
 今井 潤** 折笠 精一***

医療法人宏人会病院内科 仙台社会保険病院内科* 東北大学第2内科** 同泌尿器科***

key words : renal cyst, hemodialysis, chronic renal failure, ultrasonography, renal carcinoma

〈要旨〉

長期透析患者の後天性嚢胞腎 (ACDK) は、腎腫瘍発生との関連で多くの検討がなされてきた。しかし、その発生、進展に関わる因子には不明な点が多い。そこで、慢性腎不全患者 595 人 (男性 360 人, 女性 235 人) の超音波断層検査により ACDK の発生、進展とその背景につき検討した。ACDK は嚢胞の数により Grade I (≤ 5 個), Grade II ($5 < < 10$ 個), Grade III (≥ 10 個) と分類し、同時に腎容積の指標として、腎長径を計測した。ACDK は透析年数の長期化に伴い多数化し、Grade II は透析 3 年以降に、Grade III は透析 5 年以降に認められた。腎長径は透析 4 ~ 6 年までは短縮傾向を示し、6 年以降は Grade II, III ACDK が増加するに従い増大傾向を示した。透析 10 年以上で、男性の 55.4% が Grade III ACDK であるのに対し、女性では Grade I が 70.5% を占め、Grade III は 3.9% にすぎなかった。また糖尿病性腎症群 (DMNP) では ACDK の進展例は認められず、Grade III ACDK は長期透析の糸球体腎炎 (CGN) 群患者、若年男性に多く認められ、これらの群では Cr, Ht, PTH 値が高値を示した。ACDK の進展には透析年数の長期化と共に、Cr に代表される蛋白代謝とそれを修飾する蛋白同化ホルモン (男性ホルモン) の関与が示唆された。Ht の高値も蛋白同化ホルモンとの関係で説明されよう。本研究の過程で 10 例の腎癌が発見され、Grade 0 から 1.9% (3/157), Grade I ACDK から 0.65% (2/308), Grade III ACDK からは 7.5% (5/67) と Grade III ACDK からの発生が著しかった。ACDK の Grade 分類は長期透析患者の腎癌の早期発見等、患者の予後に重要な役割を演ずるものと考えられる。

Evaluation of acquired cystic disease of the kidney in hemodialysis patients using ultrasonography

Keiko Imai, Hiroshi Sekino, Tomio Suzuki, Hitoshi Ueda, Yoshihiro Fujikura, Naoe Watanabe, Mitsuru Nozuki, Yoshio Terasawa*, Yutaka Imai**, Seiichi Orikasa***

Kojin-kai Hospital, Department of Internal Medicine, Sendai Shakaihoken Hospital* ; Second Department of Internal Medicine** and Department of Urology***, Tohoku University School of Medicine

The development of cystic transformation of the kidney (ACDK) was investigated in 595 patients undergoing chronic hemodialysis. The number of renal cysts was determined by real-time sonography. Based on renal sonographic findings, 595 hemodialysis patients were classified into 4 groups according to the severity of cystic transformation (Grades 0, I, II and III). Those classified into Grade 0 ACDK had no renal cysts. Those in Grade I ACDK had 5 or less, Grade II ACDK had more than 5 and fewer than 10, and Grade III ACDK had 10 or more. Cystic lesions increased with increasing duration of the hemodialysis treatment. Longitudinal dimension of the kidney, an index of renal volume, decreased gradually up to 4 years after the start of hemodialysis, reaching the minimum in the 4th to 6th year of hemodialysis, after which it increased gradually in male patients with chronic renal failure induced by chronic glomerulonephritis (CGN), while, in these patients, development of Grades II and III ACDK became more conspicuous with the increase in duration of hemodialysis ; such an outcome was not

今井 恵子 医療法人宏人会病院内科 〒980 仙台市宮城野区榴岡 2-1-6 (022-297-6211)

(受付: 平成 2 年 4 月 10 日, 受理: 平成 3 年 2 月 13 日)

observed in female patients or those with diabetic nephropathy. Grade III ACDK was detected in 55.4% of the male CGN patients, but in only 3.9% of female CGN patients, more than 10 years after the start of hemodialysis. Seventy percent of the latter were still Grade I. Serum creatinine and hematocrit levels in those with Grade III ACDK were significantly higher than those with lower Grade ACDK. These results indicate that the development and progress of ACDK depended considerably on gender differences. Androgen would be an important mediator of the development and progress of ACDK through its anabolic action which may provide for plasma creatinine level. The role of anabolic hormone in the development and progress of ACDK is also supported by the elevated hematocrit level in male subjects with Grade III. This is supported by the elevated hematocrit level in male subjects with Grade III ACDK. Renal cell carcinoma was confirmed in 10 of 595 patients (1.7%, 9 males and 1 female), a 7.5% incidence in those with Grade III ACDK, suggesting the clinical significance in grading of ACDK in screening for renal cell carcinoma.

緒言

近年超音波診断法, computed tomography scan (CT scan) など画像診断法の進歩, 普及に伴い, 長期血液透析患者の腎に高率に多発性嚢胞の発生することが明らかとなった¹⁻¹³⁾。同時に, この後天性嚢胞腎 (acquired cystic disease of the kidney: ACDK) に, 腎癌が高頻度で発生することが注目されている^{7,14,26)}。一方維持透析療法患者という同様な条件にも拘わらず, ACDK の発生, 嚢胞の数, およびその進行に伴う腎の形態学的変化には, 著しい個体差がみられる。そこで本研究においては, 非透析末期腎不全患者および, 維持透析患者における ACDK の発生状況を超音波断層法により診断し, ACDK 発症, 進展にかかわる因子を分析, 検討した。

対象と方法

宏人会において 1983 年 3 月から 1989 年 3 月までの 6 年間に延べ 1,792 回 (維持透析患者 1,722 回, 導入前患者 70 回) の腹部超音波検査が施行された。対象とした慢性腎不全患者 595 人 (男性 360 人: 平均年齢 52.5 ± 14.2

歳, 平均透析年数 5.8 ± 4.6 年, 女性 235 人: 54.7 ± 14.8 歳, 5.9 ± 4.4 年) の超音波検査施行時の年齢は $14.7 \sim 84.1$ 歳 (平均 53.3 ± 14.5 歳) であった。分析の対象とした超音波検査成績は導入前 0.6 年～透析導入前直前 (0) および透析導入直後 (0)～透析年数 17.6 年 (平均 6.0 ± 4.5 年) 得られたものである。これら 595 人の原疾患を表 1 に示している。その他の内訳はフェナセチン腎症 3 例, Fabry 症候群 1 例, Nail-patella 症候群 1 例, Lourencia Moon Beedle 病 1 例, 先天性低形成腎 1 例である。慢性糸球体腎炎 (CGN) の診断は, 主に腎生検と臨床経過によりなされた。嚢胞腎と腎結核は, 嚢胞の評価が困難であり ACDK の発生や進行度判定が不可能なことから本分析から除外した。

超音波断層法により左右の腎を側腹部から描出し, 左右の最大長径の平均値を腎長径とした。また嚢胞が最も多く描出された超音波断層画像を, 腎最大面積と仮定し嚢胞の数を算定した。Dunnill 等は剖検所見にて ACDK における嚢胞の数を a few, numerous, multiple と表現

表 1 Clinical features of the subjects

Cause of CRF	Number			Age (Mean $\pm$ SD)			Duration of dialysis (Mean $\pm$ SD)		
	Male	Female	Total	Male	Female	Total	Male	Female	Total
Chronic glomerulonephritis	262	147	409	51.2 ± 14.1	55.1 ± 15.1	52.7 ± 14.4	6.6 ± 4.5	6.5 ± 4.5	6.7 ± 4.5
Diabetic nephropathy	49	28	77	59.8 ± 10.8	58.3 ± 12.6	59.3 ± 11.5	2.7 ± 2.5	4.3 ± 3.4	3.3 ± 2.9
Toxemia of pregnancy	0	20	20	—	46.0 ± 9.7	46.0 ± 9.7	—	6.0 ± 3.6	6.0 ± 3.6
Nephrosclerosis	13	7	20	56.0 ± 13.0	59.0 ± 7.7	57.0 ± 11.5	3.0 ± 5.2	3.7 ± 3.5	3.3 ± 4.7
Chronic pyelonephritis	4	8	12	46.9 ± 7.2	49.5 ± 13.4	48.6 ± 11.8	7.5 ± 4.6	7.9 ± 4.4	7.8 ± 4.5
Lupus nephritis	0	7	7	—	49.4 ± 14.7	49.4 ± 14.7	—	5.3 ± 3.7	5.3 ± 3.7
Alport' syndrome	4	0	4	31.4 ± 6.1	—	31.4 ± 6.1	10.8 ± 2.9	—	10.8 ± 2.9
Gouty kidney	4	0	4	66.8 ± 5.5	—	66.8 ± 5.5	5.6 ± 3.9	—	5.6 ± 3.9
Urinary obstructive disease	7	3	10	46.1 ± 15.8	55.7 ± 2.7	49.0 ± 14.0	5.5 ± 5.2	7.9 ± 4.6	6.2 ± 5.2
Others	4	3	7	43.6 ± 18.9	42.0 ± 15.8	42.9 ± 17.6	2.1 ± 2.4	3.4 ± 1.4	2.7 ± 2.1
Unknown	13	12	25	57.1 ± 12.3	61.9 ± 18.1	59.4 ± 15.5	1.5 ± 2.3	1.2 ± 2.0	1.4 ± 2.1
Total	360	235	595	52.5 ± 14.2	54.7 ± 14.8	53.3 ± 14.5	5.8 ± 4.6	5.9 ± 4.4	5.9 ± 4.5

CRF: chronic renal failure

図1 Longitudinal ultrasonograms of the right kidney with different grades of ACDK (Grades 0, I, II and III). Grade 0 ACDK : no cyst, Grade I ACDK : 5 or fewer than 5 cysts, Grade II ACDK : more than 5 and fewer than 10 cysts, Grade III ACDK : 10 or more than 10 cysts.

した¹⁾。その後もいくつかの ACDK の病期分類がなされている^{5,7,11,12)}。今回我々は腎不全患者の超音波断層画像により、囊胞形成の程度で Grade 分類し、囊胞が認められない群を Grade 0 とした。Dunnill 等の表現に準拠し、囊胞形成群の中で、囊胞が 5 個以内 (a few) のものを Grade I、腎全体に 10 個以上の囊胞 (multiple) が認められるものを Grade III、そのどちらにも属さないものを Grade II (5 < <10 ; numerous) とした。

透析年数と腎長径および囊胞数との関係は、各々の症例における最も最近の腹部超音波検査成績をもとに検討した。ACDK の Grade と種々の生化学的検査成績との関係は、対象となった超音波検査施行前、1 年間の生化学的検査成績を平均して検討した。ただし、透析導入前の症例では、超音波検査施行時の生化学的検査成績を用いて検討した。血液学的検査成績の分析では、エリスロポエチン投与例は除外した。なお 595 例の対象のうち生化学的検査成績を分析し得た症例は 475 例であった。

透析期間が 6 年以上の慢性糸球体腎炎に由来する透析患者で、透析 4 年未満 (第 I 期)、4 年以上 6 年未満 (第 II 期) および 6 年以上 (第 III 期) のいずれの期間においても超音波検査が行われたものは 21 人であった (男 11 人、集計時平均年齢 55.9 ± 13.0 歳、透析年数 6.9 ± 0.9 年、女 10 人、 66.0 ± 10.9 歳、 7.4 ± 1.2 年)。これら 21 人

S 58.4.19 (34 yrs) HD5M S 62.10.24 (39 yrs) HD5Y

図2 Longitudinal ultrasonograms of the right kidney in a patient with endstage renal disease due to chronic glomerulonephritis

について透析年数と ACDK の進展 (腎長径あるいは囊胞数) につき検討した。透析年数の分類 (第 I 期, II 期, III 期) の根拠は、透析開始後 4 年以上 6 年未満 (第 II 期) に平均的腎長径が最小になるという本調査結果に基づき、それ以前を第 I 期、それ以降を第 III 期とした。超音波診断装置は主に東芝 SSA100A, 3.75 MHz 探触子を使用した。統計、数値は特に記さないかぎり平均値 ± 標準誤差を用い、2 群間の有意差検定は Student's paired t test あるいは Student's unpaired t test を用いた。

結果

1. ACDK の超音波画像

図1に Grade 0, I, II, III ACDK の超音波画像を示した。また図2は、慢性糸球体腎炎を原疾患とした 34 歳、男性の ACDK 発生の推移をみた超音波画像である。約 5 年の経過で両腎に多発性の囊胞形成が認められた。

2. ACDK 発生率

すべての原疾患を総合して、透析年数別に ACDK 発生率を見た。透析直前から透析 6 年までは平均して 58.5%、6 年以上 12 年未満では 93.5%、12 年以降の症例では全例に ACDK が認められた。ACDK は透析年数と共に進展し、Grade III ACDK は透析 5 年以上に出現しはじめ、透析年数 6 年以上の 27.1% に、10 年以上の 34.4% に Grade III ACDK が認められた。男性では女性に比し、囊胞の進展が早期に認められ、透析 10 年以上の男性の半数以上 (55.4%) が Grade III ACDK であった。一方女性では透析 10 年以上でも Grade I ACDK が 70.5% を占め、Grade III ACDK は 3.9% と ACDK の進行は遅かった (図3)。

3. ACDK の発生および進展

透析年数と腎最大長径の関係を性別、原疾患別に分類

検討した。

糖尿病性腎症 (DMNP) を除く慢性糸球体腎炎を主たる原疾患とした腎不全患者 (CGN群) では、腎長径には透析導入時に 8.3 ± 0.6 cm と著しい萎縮が認められ、透析6年目まではさらに腎長径は縮小傾向を示し、およそ4～6年で腎長径は最小を示した (図4)。以降、漸次腎長径は増大の傾向を示した。また CGN 群を男女別にみると、男女ともに透析6年までは腎長径は縮小し、6年以降は両者共に増大したが、男性に、より著しい腎長径の増大傾向が認められた。

一方 DMNP では導入時、腎長径は 9.5 ± 1.0 cm と腎の萎縮は軽度であったが、以降 CGN 群と同様の傾向が認められた (図4)。DMNP における、12年以降の観察が得られていないために、8～10年の成績には10～12年に属する DMNP 2例を含めて図4に示した。

図3 Duration of hemodialysis and incidence and severity of ACDK in both sexes

表2に対象とした595名の原疾患および性別でみたACDKの発生、進展状況を示した。全症例での嚢胞形成群は438人(73.6%)であった。原疾患別ではCGN 80.4%, DMNP 42.8%, 妊娠中毒症, 腎硬化症のいずれも70%, 慢性腎盂腎炎 91.6%, その他 DMNP 以外では高率に嚢胞の合併が認められている。そこで原疾患として、多くを占める CGN と DMNP における ACDK の性格を分析した。DMNP では CGN に比し、図5に示すごとく透析6年以前では CGN 64.3%, DMNP 30.8% と ACDK の発生そのものが少ない。透析6年以降には CGN 93.9%, DMNP 85.7% と大差ない発生頻度となるが、DMNP におけるその進行は遅く、Grade II以上の

図4 Duration of hemodialysis and longitudinal dimension of kidney in different pathological conditions or sexes

表2 Clinical data on dialysis patients grouped according to existence and severity of acquired renal cysts

Cause of CRF	Grade 0			Grade I			Grade II			Grade III			Total
	M	F	T	M	F	T	M	F	T	M	F	T	
Chronic glomerulonephritis	42	38	80	125	92	217	38	16	54	57	1	58	409
Diabetic nephropathy	30	14	44	18	14	32	1	0	1	0	0	0	77
Toxemia of pregnancy	0	6	6	0	13	13	0	1	1	0	0	0	20
Nephrosclerosis	4	2	6	8	4	12	0	1	1	1	0	1	20
Chronic pyelonephritis	1	0	1	1	7	8	0	0	0	2	1	3	12
Lupus nephritis	0	1	1	0	5	5	0	0	0	0	1	1	7
Alport* syndrome	0	0	0	0	0	0	2	0	2	2	0	2	4
Gouty kidney	0	0	0	2	0	2	1	0	1	1	0	1	4
Urinary obstructive disease	2	0	2	3	2	5	2	1	3	0	0	0	10
Others	1	0	1	2	3	5	0	0	0	1	0	1	7
Unknown	7	9	16	6	3	9	0	0	0	0	0	0	25
Total	87	70	157	165	143	308	44	19	63	64	3	67	595

CRF: chronic renal failure; Grade 0 (no cysts); Grade I (≤ 5); Grade II ($5 < 10$); Grade III (≥ 10)

M: male; F: female; T: total

図5 Duration of hemodialysis and incidence and severity of ACDK in patients with different pathological conditions; CGN and DMNP [chronic glomerulonephritis (CGN) and diabetic nephropathy (DMNP)]

ACDK が認められたものは透析9年以降の症例であった。一方 CGN においては、透析3年以降に Grade II ACDK が、また5年以降に Grade III ACDK が認められ、以後進行した ACDK の出現率は透析年数と共に著しく増加した。このように CGN, DMNP における ACDK の発生、進展には明らかな差異が認められる。

次にI期 ($0 < < 4$ 年) II期 ($4 \leq < 6$ 年) およびIII期 ($6 \leq$ 年) のいずれの3期間にも超音波検査を施行した慢性糸球体腎炎21症例での腎長径の推移を検討した。その結果、先の全体での調査と同様、透析初期に腎長径が縮小し、後期に再び増大するという特徴的な腎長径の変化が得られ、また透析6年以降のIII期の男性に Grade II および Grade III ACDK が多く認められた (図6)。

4. ACDK を取り巻く種々の要因

同じ透析年数でも ACDK の進展に著しい個人差が見られることから、透析患者の血液学的および生化学的検査値と ACDK の発生、進展の関係を調べた。症例全体を ACDK の有無 (Grade 0 と Grade I, II, III) により分類し、各々を性別、原疾患別 (CGN 群と DMNP 群) に比較検討した (表3)。全体としての ACDK の有無による検討では囊胞形成群は、囊胞非形成群より Cr, PTH, β_2 -MG が高値を示した ($p < 0.001$)。また男性において囊胞形成群は、囊胞非形成群に比べ、PTH ($p < 0.001$)、Cr ($p < 0.01$)、 β_2 -MG, Ca ($p < 0.05$) が高値を示した。同様に女性においても囊胞形成群で、非形成群より PTH ($p < 0.01$)、 β_2 -MG ($p < 0.05$) が有意に高かった。CGN 群内においては囊胞形成群は囊胞非形成群より PTH, β_2 -MG ($p < 0.001$) が有意に高値であり、DMNP 内では生

図6 Longitudinal dimension of the Kidney and incidence and severity of ACDK in 21 patients who had the phases in different occasions (phase I : $0 < < 4$ years, phase II : $4 \leq < 6$ years and phase III : $6 \leq$ years)

化学的検査値に有意差は認められなかった。また囊胞形成群内においては、男性は女性に比し Cr, Ht が、CGN は DMNP に比し、Cr が有意に高値を示した ($p < 0.001$)。

囊胞形成群全体のなかでは Grade I ACDK が 70.3% と大部分を占めた。ACDK の進展度の背景をより明確にするために CGN 群と DMNP 群の生化学的検査値を Grade 別に比較検討した。Cr は CGN 群および DMNP 群の Grade 0 と Grade I の間で差が認められない以外は他の群間ですべてに有意差が認められ、ACDK の Grade 進展に従い、Cr は上昇を示した。Ht 値は、CGN 群の Grade III ACDK のみで、他の Grade に比し有意な高値を示した (図7)。同様に PTH, β_2 -MG においても、CGN 群の各 Grade 間で病期の進展に従い有意に高値を示した (図8)。

CGN, DMNP を Grade 分類した6群における年齢、透析年数および腎長径を検討した結果、Grade III CGN 群は他の群に比し、若年、長期透析者の多いことが明らかとなった。Grade 0 あるいは Grade I ACDK を有する CGN 群と DMNP 群との間に、透析年数の差が認められないにも拘わらず、DMNP 群で、CGN 群に比べ明らかに高齢に傾いていることは興味深い。同じ Grade の ACDK であるにも拘わらず、DMNP 群の腎長径は CGN 群のそれに比べて有意に大きかった。また CGN 群では ACDK の Grade の進展に伴い有意に腎長径は増大した (図9)。

腎長径が最小となり以降拡大を続けるとみられる透析

表 3 Clinical, biochemical, hematological and sonographical data on dialysis patients grouped according to the existence of acquired renal cysts in different pathological conditions and sexes

A.

	Total	Grade 0 (necystic group)			
		Male	Female	CGN	DMNP
Mean age $\pm$ SD (yrs)	52.1 $\pm$ 14.8	51.4 $\pm$ 14.7	53.0 $\pm$ 15.0	49.7 $\pm$ 15.6	58.1 $\pm$ 10.5
Duration of dialysis (yrs)	2.7 $\pm$ 0.23	2.0 $\pm$ 0.21	3.4 $\pm$ 0.41	2.9 $\pm$ 0.30	2.1 $\pm$ 0.30
BUN (mg/dl)	77.8 $\pm$ 1.67	77.7 $\pm$ 2.40	77.9 $\pm$ 2.33	80.1 $\pm$ 2.21	72.6 $\pm$ 1.90
Cr (mg/dl)	12.6 $\pm$ 0.27	13.3 $\pm$ 0.34	11.7 $\pm$ 0.39	13.4 $\pm$ 0.29	10.8 $\pm$ 0.43
UA (mg/dl)	7.7 $\pm$ 0.11	7.8 $\pm$ 0.15	7.7 $\pm$ 0.15	7.9 $\pm$ 0.12	7.4 $\pm$ 0.21
Ca (mg/dl)	9.1 $\pm$ 0.05	9.0 $\pm$ 0.06	9.1 $\pm$ 0.05	9.1 $\pm$ 0.06	8.9 $\pm$ 0.09
β_2 -MG (mg/dl)	36.5 $\pm$ 1.37	36.7 $\pm$ 1.96	36.3 $\pm$ 1.89	36.9 $\pm$ 1.52	35.7 $\pm$ 2.80
Ht (%)	23.8 $\pm$ 0.38	24.1 $\pm$ 0.58	23.4 $\pm$ 0.84	24.0 $\pm$ 0.44	23.4 $\pm$ 0.76
PTH (ng/ml)	4.4 $\pm$ 0.34	4.1 $\pm$ 0.45	4.7 $\pm$ 0.51	4.9 $\pm$ 0.42	3.1 $\pm$ 0.46
PRA (ng/ml/h)	9.6 $\pm$ 1.06	10.5 $\pm$ 1.46	8.5 $\pm$ 1.53	10.0 $\pm$ 1.19	8.5 $\pm$ 2.23
Longitudinal dimension of the kidneys (cm)	7.6 $\pm$ 0.11	8.0 $\pm$ 0.14	7.1 $\pm$ 0.16	7.2 $\pm$ 0.12	8.5 $\pm$ 0.18

CGN : chronic glomerulonephritis ; DMNP : diabetic nephropathy

B.

	Total	Grade I, II and III (cystic group)			
		Male	Female	CGN	DMNP
Mean age $\pm$ SD (yrs)	53.7 $\pm$ 14.1	52.2 $\pm$ 14.2	54.7 $\pm$ 14.0	52.4 $\pm$ 14.2	60.1 $\pm$ 11.9
Duration of dialysis (yrs)	6.2 $\pm$ 0.21***	6.3 $\pm$ 0.27***	6.1 $\pm$ 0.34***	6.4 $\pm$ 0.22***	4.0 $\pm$ 0.56***
BUN (mg/dl)	80.5 $\pm$ 0.68	81.4 $\pm$ 0.88	78.7 $\pm$ 1.06	80.8 $\pm$ 0.71	75.2 $\pm$ 2.16
Cr (mg/dl)	13.8 $\pm$ 0.14***	14.6 $\pm$ 0.17**	12.4 $\pm$ 0.20	14.0 $\pm$ 0.15	11.6 $\pm$ 0.52
UA (mg/dl)	7.8 $\pm$ 0.05	7.8 $\pm$ 0.06	7.7 $\pm$ 0.08	7.8 $\pm$ 0.05	7.6 $\pm$ 0.22
Ca (mg/dl)	9.2 $\pm$ 0.02	9.2 $\pm$ 0.02*	9.2 $\pm$ 0.06	9.2 $\pm$ 0.02	9.1 $\pm$ 0.10
β_2 -MG (mg/dl)	42.8 $\pm$ 0.70***	42.9 $\pm$ 0.86*	42.6 $\pm$ 1.21***	43.2 $\pm$ 0.70***	37.8 $\pm$ 3.34
Ht (%)	24.7 $\pm$ 0.20	25.3 $\pm$ 0.26	23.7 $\pm$ 0.30	24.8 $\pm$ 0.21	23.2 $\pm$ 0.71
PTH (ng/ml)	10.1 $\pm$ 0.68***	10.2 $\pm$ 0.91***	9.9 $\pm$ 1.00***	10.3 $\pm$ 0.71***	6.8 $\pm$ 2.30
PRA (ng/ml/h)	11.1 $\pm$ 0.70	11.2 $\pm$ 0.79	10.9 $\pm$ 1.32	11.4 $\pm$ 0.74	6.8 $\pm$ 1.52
Longitudinal dimension of the kidneys (cm)	7.9 $\pm$ 0.07	8.3 $\pm$ 0.09	7.3 $\pm$ 0.10	7.9 $\pm$ 0.08	8.2 $\pm$ 0.17

Abbreviations are the same as in Table 2A. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$

6年目を起点に腎長径と血液学的、生化学的検査成績の関係を、嚢胞形成群のCGN群において検討した。腎長径とCr、Htの間に有意な正相関が認められたが、他の因子との相関は見出し得なかった(図10, 11)。

5. 合併症

本研究の過程で超音波検査法により10例(男性9人, 女性1人)の腎癌が発見された。原疾患は女性の妊娠中毒症以外はすべて慢性糸球体腎炎であった。そのうち、嚢胞非形成群からは3例(1.9%, うち女性1例)の腎癌が認められ、これらの症例の平均透析年数は 3.0 ± 1.4 年であった。嚢胞形成群からは7例(1.6%, 男性のみ)に認められた。そのうちGrade I ACDKからは2例の腎癌が認められ、この2者の透析年数は各々1.3年, 1.6年であった。残り5例の腎癌はGrade III ACDKからの発

生であり、透析年数は 14.5 ± 2.5 年と長く、これらの症例はすべて男性であった。

考察

1977年Dunnillら¹⁾は従来萎縮すると考えられていたend stage kidneyに多発性の嚢胞形成(ACDK)が認められ、腎容積が増大すると報告した。以来このACDKに関する研究は多数なされている。Dunnillらは剖検所見にて46.6%に嚢胞形成を認め、その程度によりa few, numerous, multipleと表現した。一方Bommerら²⁾はCT scanを用い、singleあるいはmultiple cystsが末期腎不全患者(未透析, 透析中, 移植後固有腎)の67.7%に、嚢胞形成がみられたと報告している。その後、CT scanや超音波断層装置等の非侵襲的検査法の発展により、透析年数が長期化するほど嚢胞の発生率が高率にな

図7 Serum creatinine and hematocrit levels in different pathological conditions with various grades of ACDK

図8 Serum parathyroid hormone and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) levels in different pathological conditions with various grades of ACDK

図9 Age, longitudinal dimension of the kidney and hemodialysis duration in different pathological conditions with various grades of ACDK

り、腎容積の増大を伴うことが示されてきた^{3-13,19)}。

ACDK の診断基準に関して、石川ら³⁾は CT scan により腎容積の増大を伴うものと定義し、Feiner⁴⁾は腎実質の40%が嚢胞で置き換えられたものとしている。これまでの報告においては、ACDK の分類、基準がまちまちのため ACDK の発生率にも差が生じている。

今回我々は透析導入初期に腎皮質にみられる小嚢胞も⁷⁾、腎不全により後天的に生じた嚢胞 (uremic acquired cystic disease) と考え、Dunnill の表現に準拠し、嚢胞の数により ACDK の進行程度を分類した。すなわち超音波画像上判定可能な嚢胞の数により ACDK の Grade 分類を行った。Tada ら¹⁴⁾は腎機能正常例 542 人の CT scan の結果から、simple renal cyst は年齢の上昇に伴い増加し、50 歳以上では 27% に認められ、かつその 50% は multiple であり、26% は両側性であると述べている。従って、加齢に伴う simple cyst と ACDK の鑑別診断が超音波画像上必要になる。一般に simple cyst の嚢胞径は 2~3 cm 以上と acquired cyst に比較し大き

い。我々の分類した Grade I ACDK の中でも simple cyst と思われる嚢胞を含んだ症例が数例認められるが、それらの腎臓には同時に 0.5~1 cm の明らかに ACDK と思われる小嚢胞も認められている。従って本研究では、嚢胞の大きさではなく、嚢胞の数により ACDK を分類した。また経年的に超音波検査を施行することにより、萎縮した機能不全腎に超音波診断可能な嚢胞が発生し、その数が増加し、腎容積が増大する過程を捉えることが可能であったことから、ここに示した嚢胞を simple cyst と分離し得るものと考えた。

末期腎不全患者の腎の描出率は 99.3% と高く、高度な萎縮腎を除けば描出可能であった。ACDK は描出された腎の 73.6% (男性: 75.8%, 女性: 70.2%) に認められ、透析 6 年までは 58.5% に、6 年以上 12 年までは 93.5% に、12 年以上は 100% に認められた。導入時、すでに 63.6% (男性 71.4%, 女性 50.0%) に Grade I ACDK が認められたが、この成績は Bommer ら²⁾、Mickisch ら⁸⁾の成績と同様の結果である。この事実は腎不全の存在そのものが嚢胞形成に深く関与していることを示唆しよう。CT scan を用いた石川らの報告 (透析 3 年未満では 43.5%, 3 年以上では 79.3%³⁾) や Levine らの報告 (60%⁷⁾) よりも本研究における ACDK の発生は高率であった。また石川は CT scan や超音波診断法、剖検による検討 (欧文 14, 邦文 7 文献) を集め、ACDK の発生は透析患者の約 44.9%¹⁷⁾ に認められると報告している。

図 10 Correlation between longitudinal dimension of the kidney and serum creatinine level in CGN patients on hemodialysis for more than 6 years

図 11 Correlation between longitudinal dimension of the kidney and hematocrit level in CGN patients on hemodialysis for more than 6 years

一方超音波断層法を用いた検討では、CT scan に比べややその発生は高率に認められるが、それでも 20.9% から 92% まで様々な成績が報告されている^{5,6,8-11,13}。ACDK の診断基準、透析年数および原疾患、年齢等の違いにより、こうした差が引き起こされているものと思われる。従って ACDK を論ずる場合には、その時期、進展度あるいは透析年数や原疾患別などで分類されたうえ検討されるべきものと考えられる。

嚢胞の存在および ACDK の進展の診断には、超音波検査がより簡便かつ有用であるが、腎容積の増大が著しい Grade III においては腎長径の計測が時に困難であり、また進行した ACDK に腎腫瘍の合併が多いことから^{16,28}、特に Grade III ACDK の診断には超音波診断法に加え CT scan を併用すべきであると考えられる。

さて、透析導入初期（1 年未満）に、Grade I ACDK は男性 44.4%、女性 40% と発生率において性差は認められなかった。Mickisch⁶、原沢¹³らの報告でも ACDK の発生率に性差は認められないという。ところが、本成績によれば Grade II、III ACDK、特に腎容積の増大を伴う Grade III ACDK は、透析年数が長期化（10 年以上）した男性の 55.4% に認められるのに対し女性では 3.9% と、男性に著しい発症の傾きが認められた。竹中ら¹²、Ishikawa ら¹⁵も腎容積の増大に性差が認められることを報告している。

同じ慢性腎不全でありながら、DMNP において導入

初期の腎萎縮が CGN より軽度であること^{10,19}や、嚢胞発生率が CGN より低いこと^{13,19}が報告されている。本成績においても導入初期、DMNP の腎長径はほぼ正常範囲にあり、嚢胞発生率も CGN 群の 73.6% に比較し DMNP では 40.5% と低率であった。しかも DMNP においては透析後期においてもほとんどが Grade I ACDK であり、進展した ACDK が認められなかった。しかしながら現在 DMNP の予後は悪くかつ高齢者が多く、10 年以上の長期観察例が不十分である。従って DMNP における ACDK の発生、進展に関する長期経過に関しては今後の研究を待たねばならない。

以上の成績より ACDK の発生、進展に関わる因子としては性差、原疾患（CGN、DMNP）、透析年数が重要であると考えられた。

本研究において特徴的な所見として、Grade III ACDK の発生が、若年、CGN 群男性に多く、これらの症例に共通した因子として、高 Cr、高 Ht が認められた。これらの関係を説明する共通の因子としてやはり性ホルモンが注目されよう¹⁵。外因的に投与された androgen 誘導体である mepitiostane が、蛋白同化を促し、筋肉量を増大せしめ、透析患者の Cr と Ht を上昇させることは良く知られている¹⁸。また CGN 群に比較し、ACDK の発生、進展が明らかに乏しい DMNP において、男性の testosterone レベルが、年齢を適合させた対照男性より、明らかに低値を示していると報告されている^{26,27}。一方、

Mickisch らは末透析末期腎不全において、Cr 値の上昇と、嚢胞数の増加に明らかな相関が認められると報告している⁶⁾。上述したごとく、Grade III CGN の男性では Cr レベルが、他の群に比較して明らかに高値を示し、一方 DMNP 群ではそれが低値を示している。また腎移植後に、固有腎の ACDK が明らかに退縮する現象が報告されている^{22,23)}。この際、Cr レベルは急速に減少する。従って、これらの事実は内因性 androgen, testosterone の存在が、一次的に、あるいは Cr, Ht に代表される蛋白代謝の変化を介して二次的に ACDK の発生、進展に関与している可能性を示唆している。

Ht と ACDK の関係は、すでに述べた性ホルモンの関与が一つの可能性として考察されよう。これまでにも、透析年数、腎容積、Ht の間に正の相関の認められることが報告されてきた¹⁹⁾。また一方、ACDK の進行した透析患者で、赤血球増多症が報告されている²⁰⁾。さらに、嚢胞腎を原疾患とした透析患者の血漿エリスロポエチン濃度が、他の原疾患によるものより有意に高値を示したとの報告も認められる²¹⁾。これらの事実は、腎嚢胞の存在とエリスロポエチン産生の間に何らかの因果関係の存在することを示唆しよう。しかしながら、腎移植後に固有腎の ACDK の退縮が認められるが、エリスロポエチンは速やかに上昇するという事実から^{24,25)}、エリスロポエチンの動態が ACDK の発生、進展の原因となるとは考え難い。

さらに本研究から PTH, Ca, β_2 -MG 等が ACDK の発生、進展と何らかの関係を有することが推測されたが、両者の関係を論ずる根拠は得られなかった。

最後に、本研究の過程で 10 例の腎癌が発見された。嚢胞非形成群 1.9%、嚢胞形成群 1.6% と両群の腎癌発生率に大差は認められないが、Grade III ACDK 67 人のうち 5 例 (7.5%) に腎癌発生を認めたことから Grade III ACDK に腎癌発生が極めて高い頻度であることは明らかである。剖検例では、ACDK に伴った腎腫瘍は一般に良性、しかも両側性かつ多発性であるともいわれている¹⁶⁾。しかしながら Gehrig ら¹⁶⁾の集計では ACDK の 4% に¹⁶⁾、Bretan ら²⁸⁾の集計では長期透析患者の 9% に腎癌が認められ、両者ともに、その転移の危険性を指摘している。すなわち ACDK の進展に伴う腎癌発生は、長期透析患者の予後に重大な影響をもたらすであろう。従って、非侵襲的で、簡便な超音波断層検査法による ACDK の診断は、長期透析患者の予後に良好な影響をもたらすものと考えられる。

結論

1. 超音波画像を用いて、後天性嚢胞腎 (ACDK) を嚢胞形成の程度により Grade 0, I, II, III に分類した

ところ、ACDK の進展度や長期透析患者の予後を含めた診断に有効であった。

2. Grade I ACDK は、透析導入前の末期腎不全患者の 63.5% においても認められた。

3. 透析導入後、腎長径は透析年数 4～6 年頃までは短縮傾向を示し、6 年以降は ACDK の進展に伴い増大を示した。

4. 糖尿病性腎症 (DMNP) では、慢性糸球体腎炎群 (CGN) に比較して形態学的変化は軽度であった。

5. Grade III ACDK は若年、透析年数が長期の CGN 群男性に多く認められ、こうした群では Cr, Ht 値が有意に高値を示した。ACDK の進展には Cr に代表される蛋白代謝と、それを修飾する男性ホルモンの関与が示唆された。

6. 全症例中 10 例 (1.7%) に腎癌が発見され、特に Grade III ACDK 67 例からは 5 例 (7.5%) に発見された。

7. 非侵襲的で簡便な超音波検査法は ACDK の同定に極めて有用であり、ACDK の Grade 分類は癌の早期診断など患者の予後に重要な役割を演ずるものと考えられる。

謝辞：本研究に際し、超音波検査に御協力いただいた宏人会生理検査室の諸氏に深謝致します。本論文の要旨は第 35 回日本透析療法学会において発表した。

文献

- 1) Dunnill MS, Millard PR, Oliver D : Acquired cystic disease of the kidney : A hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. J Clin Path 30 : 868-877, 1977
- 2) Bommer J, Waldherr R, Van Kaick G, Strauss L, Ritz E : Acquired renal cysts in uremic patients-in vivo demonstration by computed tomography. Clin Nephrol 14 : 299-303, 1980
- 3) Ishikawa I, 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 patients. Clin Nephrol 14 : 1-6, 1980
- 4) Feiner HD, Katz LA, Galio GR : Acquired cystic disease of kidney in chronic dialysis patients. Urology 17 : 260-264, 1981
- 5) Goldsmith HJ, Ahmad R, Raichura N, Lal SM, McConnell CA, Gould DA, Gyde OHB, Green J : Association between rising haemoglobin concen-

- tration and renal cyst formation in patients on long term regular haemodialysis treatment. *Proc EDTA* 19 : 313-318, 1982
- 6) Mickisch O, Bommer J, Bachmann S, Waldherr R, Mann JFE, Ritz E : Multicystic transformation of kidneys in chronic renal failure. *Nephron* 38 : 93-99, 1984
 - 7) Levine E, Grantham JJ, Slusher SL, Greathouse JL, Krohn BP : CT of acquired cystic kidney disease and renal tumors in long-term dialysis patients. *AJR* 142 : 125-131, 1984
 - 8) 浅田 学, 鈴木良一, 関根智紀, 河本真美, 村上信乃, 伊良部徳次 : 慢性血液透析患者の腹部超音波検査. *透析会誌* 17 : 365-371, 1984
 - 9) 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
 - 10) Takebayashi S : Sonographic evaluation of kidneys undergoing dialysis. *Urol Radiol* 7 : 69-74, 1985
 - 11) 鈴木 真, 児島弘臣, 滝沢謙治, 田村信一, 東 澄典, 大淵真男, 石川昌澄, 片山通夫, 越川昭三, 甲斐祥生, 池内隆夫, 森川文雄, 佐々木春明 : 長期血液透析患者における後天性腎嚢胞と腎癌の超音波・CT 診断. *Jpn J Med Ultrasonics* 16 : 41-51, 1989
 - 12) 竹中 章, 小松文都, 宮本忠幸, 橋本寛文, 寺尾尚民, 桑原和則 : 透析患者の腎形態分類. *透析会誌* 22 : 983-987, 1989
 - 13) 原沢博文, 山崎親雄, 伊藤 晃, 高木千尋, 吉田哲也, 佐々ひとみ : 血液透析患者の腹部超音波像一腎, 脾, 胆嚢, 腹水を中心に. *Jpn J Med Ultrasonics* 16 : 35-44, 1989
 - 14) Tada S, Yamagishi J, Kobayashi H, Hata Y, Kobari T : The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol* 34 : 437-439, 1983
 - 15) Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, Tateishi K, Shinoda A, Suzuki S, Kitada H, Sugishita N, Fukuda Y : Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. *Nephron* 39 : 336-340, 1985
 - 16) Gehrig JJ, Gottheiner TI, Swenson RS : Acquired cystic disease of the endstage kidney. *Am J Med* 79 : 609-620, 1985
 - 17) 石川 勲 : 多嚢胞化萎縮腎. *腎と透析* 17 : 27-34, 1984
 - 18) 越川昭三, 三村信英, 金田 浩, 池田隆夫, 前田貞亮, 須藤祐司, 福田祐幹, 丸茂文昭, 長沢俊彦, 成清卓二, 小出桂三, 大坪公子, 浅野 泰, 大野丞二, 中村一路, 佐藤 威, 中川成之輔, 川口良人, 太田和夫, 高橋 進, 笹岡拓雄 : 透析患者の貧血に対する Mepitostane の治療効果 (第2報). *腎と透析* 14 : 113-119, 1983
 - 19) 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—慢性糸球体腎炎群と糖尿病性腎症との比較検討一. *透析会誌* 21 : 1039-1044, 1988
 - 20) Shalhoub RJ, Rajan U, Kim V, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD : Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med* 97 : 686-690, 1982
 - 21) 大東貴志, 橘 政昭, 出口修宏, 田崎 寛 : ラジオイムノアッセイ法を用いた慢性腎不全患者の血漿エリスロポイエチン濃度. *透析会誌* 21 : 855-860, 1988
 - 22) Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, Shinoda A : Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 3 : 310-314, 1983
 - 23) Vaziri ND, Darwish R, Martin DC, Hostetler J : Acquired renal cystic disease in renal transplant recipients. *Nephron* 37 : 203-205, 1984
 - 24) Sun CH, Ward HJ, Paul WL, Koyle MA, Yanagawa N, Lee DBN : Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 321 : 151-157, 1989
 - 25) Besarab A, Caro J, Jarrell BE, Francos G, Erslev AJ : Dynamics of erythropoiesis following renal transplantation. *Kidney Int* 32 : 526-536, 1987
 - 26) Murray FT, Wyss HU, Thomas RG, Spevack M, Glaros AG : Gonadal dysfunction in diabetic men with organic impotence. *J Clin Endocrinol Metab* 65 : 127-135, 1987
 - 27) Fushimi H, Horie H, Inoue T, Kameyama M, Kanao K, Ishihara S, Tsujimura T, Nunotani H, Minami T, Okazaki Y, Tochino Y : Low testosterone levels in diabetic men and animals : A possible role in testicular impotence. *Diabetes Res Clin Pract* 16 : 297-301, 1989
 - 28) Bretan PN, Busch MP, Hricak H, Willams RD : Chronic renal failure : A significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Cancer* 57 : 1871-1879, 1986