原 著

慢性血液透析患者における後天性腎嚢胞についての検討 —特に貧血と血清エリスロポエチン濃度の関係について—

根 木 茂 雄 打 田 和 宏 児 玉 敏 宏 嶋 渡
上 田 俊 郎 戎 直 志 松 尾 恒 久 坂 口 俊 文
大 橋 誠 治 阿 部 富 彌
和歌山県立医科大学腎センター

key words : ACDK, 慢性腎不全, エリスロポエチン

〈要旨〉

長期透析患者に発生する後天性腎嚢胞 (ACDK) は、貧血の改善に影響をおよぼす可能性があり、また腎細胞癌の合併頻度が高いとされ、最近問題となってきた。

1988 年より 1990 年までの 3 年間に腎 CT を施行した慢性血液透析患者 60 名を対象に、ACDK 症例の頻度、ACDK 発生率の性差、腎嚢胞の数とヘマトクリット (Ht) の関係、透析歴と血清エリスロポエチン (EPO) 濃度の関係、Ht と血清 EPO 濃度の関係などについて検討した。

ACDK の発生率は透析歴が 5 年以上になると増加する傾向にあった。また、性別においては、男性では発生率が 90.0% に対して女性は 53.3% と有意な差が認められ、多発性に嚢胞が発生する症例では男性の占める割合が高く、ACDK の発生には性ホルモンが関与する可能性が示唆された。

ACDK 症例において嚢胞が左右いずれかに 11 個以上認められる症例と、10 個以下の症例では、Ht の平均に有意な差が認められた。Ht と血清 EPO 濃度の間には有意な相関は認められなかった。透析歴と血清 EPO 濃度の間には有意な相関は認められなかった。

ACDK 症例において、多発性に嚢胞が形成されてくれば、貧血の改善が認められる傾向にあるが、嚢胞形成と血清 EPO 濃度の間には関連は見出せなかった。

Acquired cystic disease of the kidney in chronic hemodialysis patients and serum erythropoietin

Shigeo Negi, Kazuhiro Uchita, Toshihiro Kodama, Wataru Shima, Shunro Ageta, Tadashi Ebisu, Tsunehisa Matsuo, Toshifumi Sakaguchi, Seiji Ohashi, Tomiya Abe
Kidney Center, Wakayama Medical College

Acquired cystic disease of the kidney (ACDK) occurring in patients on long-term dialysis has been drawing increasing attention recently, since it may have an influence in improving anemia and because renal cell carcinoma is frequently associated with this disease.

We investigated 60 patients on chronic hemodialysis who were screened by renal CT in the 3-year period between 1988 and 1990 to determine the incidence of ACDK, its incidence according to sex, and the relationships between the number of renal cysts and hematocrit (Ht), between the duration of hemodialysis and serum erythropoietin (EPO) levels and between Ht and serum EPO levels.

The incidence of ACDK tended to increase in patients who had been undergoing hemodialysis for 5 years or longer. Its incidence was 90.0% in males versus 53.3% in females; thus a significant difference was found between the sexes.

Cases of multiple cysts were predominant in males, so sex hormones may be responsible for the difference between the sexes in incidence of ACDK.

Furthermore, there was a statistically significant difference in mean Ht between patients with 11 or more cysts either on the right or left, and in those with no more than 10 cysts. There was no significant correlation, however, between Ht and serum EPO levels, nor between the duration of hemodialysis and serum EPO levels.

In patients with ACDK, anemia tended to improve with the formation of multiple cysts, but we could find no correlation between serum EPO levels and cyst formation.

緒言

近年、透析療法は著しく進歩し、20年を越える慢性血液透析患者も増加してきた。それに伴い、長期透析患者に発生するさまざまな合併症が問題となってきた。

後天性腎嚢胞 (acquired cystic disease of the kidney: ACDK) もそのひとつである。一般に慢性腎不全に陥ると腎臓は萎縮し小さくなるといわれていた。しかし、1977年 Dunnill ら¹⁾が平均3.4年の透析療法を受けていた透析患者30例の剖検で、14例の両側腎に多発性に嚢胞を認め、ACDKと命名、報告して以来、同様の症例が多く存在することが一般に認められるようになってきた。

ACDKは透析歴が長くなると、その頻度は増加するといわれ²⁾、また、ACDK症例のなかには貧血の改善する症例も認められるという報告もある^{3,4)}。

今回、我々は慢性血液透析患者60例に対して腎CTを施行し、ACDK症例の頻度、ACDK発生率の性差、腎嚢胞の数とHtの関係、透析歴と血清EPO濃度の関係、Htと血清EPO濃度の関係などについて検討を加えたので報告する。

対象と方法

対象は1988年より1990年まで3年間に腎CTを施行した和歌山県立医科大学附属病院およびその関連施設の慢性血液透析患者60名である。ただし原疾患が嚢胞腎の症例および、エリスロポエチン製剤を使用している症例は除外した。性別は男性が30名、女性が30名であった。平均年齢は男性が 52.2 ± 11.0 歳、女性が 50.5 ± 12.7 歳、透析歴は男性が 10.4 ± 3.7 年、女性が 8.0 ± 5.4 年であった。

CTで確認できた腎嚢胞の数にしたがいACDK症例を以下のように分類した。すなわち、嚢胞の認められない症例をgrade I、左右いずれかの腎に嚢胞が1個認められた症例をgrade II、2～5個認められた症例をgrade III、6～10個認められた症例をgrade IV、11個以上認められた症例をgrade Vとした。

血清EPO濃度はRIA二抗体法にて測定した。統計学的検定はt検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。結果はmean $\pm$ SDにて表示した。

結果

1. 透析歴とACDKの発生率

透析歴5年毎におけるACDKの発生率は表1に示すごとく、透析歴が5年以上になると急激に増加する傾向にあった。そこで、透析歴が10年までの症例において1年毎のACDKの発生率について検討した(表2)ところ、やはり、透析歴が5年以上になると増加する傾向にあった。

2. ACDKの発生率の性差

表3に示すごとく、ACDKの発生率は、男性で90.0%であるのに対し、女性では53.3%と有意な差が認められた。

3. ACDKのgrade別の性差

表4にgrade別の性差を示した。Grade I, IIでは女性の割合が高いが、grade Vにおいては明らかに男性の占める割合が高かった。つまり、嚢胞が多発性に発生する症例は、男性のほうに多かった。

4. ACDKのgrade別のHtの平均

図1にgrade別のHtの平均を示した。Grade IV以下のHtの平均は $24.8 \pm 4.6\%$ で、grade VにおけるHtの平均と有意な差が認められた($p < 0.05$)。

5. ACDKのgrade別の血清EPO濃度の平均

図2に血清EPO濃度を測定できた28例のgrade別の平均を示した。Grade IV以下とgrade Vでは有意な差は認められなかった。

6. Htと血清EPO濃度の関係

図3にHtと血清EPO濃度の関係を示した。両者の間には有意な相関は認められなかった。

7. 透析歴と血清EPO濃度の関係

図4に透析歴と血清EPO濃度の関係を示した。両者の間には有意な相関は認められなかった。

考察

1977年にDunnill ら¹⁾が30例の透析患者の剖検例において14例にACDKが認められたと報告して以来、ACDKに関して多くの報告がなされてきた。しかし、ACDKの診断基準に関しては、現在統一されたものはなく、報告者によりさまざまなものである。Dunnill ら¹⁾は腎実質がほとんど嚢胞に置き換えられている症例を、Feiner

表 1 透析歴と ACDK の発生率

HD 歴(年)	症例数	ACDK の発症例数	ACDK の発生率(%)
0～5	11	2	18.2
5～10	17	14	82.4
10～15	24	22	91.7
15～20	8	5	62.5

表 2 透析歴 1 年毎における ACDK の発生率

HD 歴(年)	症例数	ACDK の発症例数	ACDK の発生率(%)
0～1	1	0	0
1～2	4	1	25
2～3	2	0	0
3～4	1	0	0
4～5	3	1	33
5～6	4	3	75
6～7	4	2	50
7～8	2	2	100
8～9	2	2	100
9～10	5	5	100

表 3 ACDK の発生率の性差

性別	症例数	ACDK の発症例数	ACDK の発生率(%)
男性	30	27	90.0
女性	30	16	53.3

表 4 ACDK の発生率の grade 別の性差

ACDK の grade	Male	Female	Total
I	4	13	17
II	1	7	8
III	7	7	14
IV	3	2	5
V	15	1	16

ら⁵⁾は腎実質の 40%以上が嚢胞で置き換えられた症例を ACDK と定義している。また、Levine ら⁶⁾は CT にて一側腎に 5 個以上の嚢胞が認められたものとしている。しかし、CT 上 1 個でも嚢胞が認められれば、CT にて描出されない小さい嚢胞がほかに 10～20 個存在すると報告⁷⁾されており、今回の検討では CT にて腎に 1 個でも嚢胞が認められれば ACDK と診断した。

一般的には、透析歴が長くなるにしたがい、ACDK の

図 1 ACDK 症例の grade 別の Ht の平均

図 2 ACDK 症例の grade 別の血清エリスロポエチン濃度の平均

図 3 Ht と血清エリスロポエチン濃度

発生率は増加するといわれている。Ishikawa ら⁸⁾は 96 例の透析患者の腎 CT を検討し、ACDK の発生率は透析歴が 3 年未満では 43.5%であるのに対して、3 年以上になると 79.3%，10 年以上になると 90%認められたと報告している。今回の検討でも透析歴が 5 年未満の症例

図4 透析歴と血清エリスロポエチン濃度

では ACDK の発生率は 18.2% であり、5 年以上になると 83.7% と急激に増加する傾向にあり、透析歴と ACDK との関連が示唆された。

ACDK 症例のなかには貧血の改善する症例が認められ、ACDK が貧血の改善に何らかの影響を及ぼしているのではないかとする報告もある。萬治³⁾は腎の体積が増加するに伴い、ヘモグロビン濃度が増加したと報告しており、Goldsmith⁴⁾、Shalhoub ら⁹⁾も同様の報告をしている。一方、湯原¹⁰⁾は腎体積と Ht との間には有意な相関関係は認められなかったとしており、Mirahmadi ら¹¹⁾は ACDK 症例と非 ACDK 症例では Ht に有意な差は認められなかったとしている。今回の検討では ACDK の grade が V の症例とそれ以下の症例で Ht の平均に有意な差が認められた。つまり、嚢胞が多発性に発生する症例では貧血の改善が認められる傾向にあった。Fernandes ら¹²⁾は ACDK 症例にみられる貧血改善の原因としては嚢胞形成による血清 EPO 産生亢進によるものとしている。しかし、著者らの検討では Ht と血清 EPO 濃度には有意な相関は認められず、また、grade 別の血清 EPO 濃度の平均においても grade V では 20.4 ± 5.8 mU/ml、それ以下では 21.0 ± 4.3 mU/ml と有意な差はなく、ACDK 症例にみられる貧血の改善は嚢胞形成による血清 EPO 産生亢進によるものではなく、他の機序によるものと考えられた。

ACDK の発生機序については未だ不明であるが、いくつかの仮説が考えられている。Dunnill ら¹⁾は間質の線維化、蔭酸カルシウム結晶沈着による尿細管の閉塞が原因ではないかと報告している。また尿毒症の代謝産物の蓄積が原因ではないかとする報告もある¹³⁾。

透析療法を受けていない保存期の腎不全患者においても ACDK は認められること¹⁴⁾、血液透析だけでなく

CAPD 患者にも認められること¹⁵⁾、さらに腎移植後には ACDK は退縮する^{16,17)}ことなどを考慮すると、尿毒症の代謝産物の蓄積が ACDK の発生に関与するものと考えられる。

また、今回の検討において、ACDK の発生率は男性で 90.0%、女性で 53.3% と有意な性差が認められた。さらに、表 4 に示すごとく grade 別にみても、grade が增大するにしたがい、男性の占める割合が増加し、grade V においては男性 15 例に対して、女性 1 例と明らかに男性優位であった。Ishikawa ら¹⁸⁾や、今井ら¹⁹⁾も ACDK の発生率は男性が女性に比べて高い傾向にあると報告している。これらから、ACDK の発生に性ホルモンが関与している可能性が示唆される。今井ら¹⁹⁾は ACDK の発生率に性差があるのは、内因性 androgen, testosterone の存在が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ためではないかとしており、今後検討する必要がある。

最後に、ACDK 症例の合併症として最も問題となるのは、嚢胞の悪性化である。諸家の報告^{1,20,21)}でも高率に認められているが、その病因については未だ不明である。著者らも ACDK に合併した腎細胞癌を 2 例経験している。2 例とも CT により発見されたものである。血液透析患者では腎嚢胞が悪性化しても特異的な症状が出現することが少なく、早期診断のためには ACDK 症例に対しては、少なくとも 1 年毎に CT あるいは超音波検査にて follow しておく必要があり、疑わしい症例に対しては、さらに dynamic CT、血管造影などの検査が必要であると考えられる。

結論

1. 透析歴が 5 年以上になると ACDK の頻度が増加する傾向にあった。
2. ACDK の発生率は男性の方が女性に比べて高かった。
3. ACDK の grade が高い症例ほど男性の占める割合が高かった。
4. ACDK の grade が IV 以下の症例と V の症例では Ht の平均に有意な差が認められた。
5. Ht と血清 EPO 濃度の間には有意な相関は認められなかった。
6. 透析歴と血清 EPO 濃度の間には有意な相関は認められなかった。

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 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) 萬治忠福：長期血液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, 1981
 - 4) Goldsmith HJ, Ahmad R, Raichura N, Lal SM, McConnell CA, Gould DA, Gyde OHB, Green J : Association between rising haemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long term regular haemodialysis treatment. Proc Eur Dial Transplant Assoc 19 : 313-318, 1982
 - 5) Feiner HD, Katz LA, Galio GR : Acquired cystic disease of kidney in chronic dialysis patients. Urology 17 : 260-264, 1981
 - 6) 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
 - 7) Ishikawa I, Shikura N, Horiguchi T, Morimoto S, Tamai Y, Masuzaki S, Shinoda A : Size distribution of acquired cysts in chronic hemodialysis patients. J. Kanazawa Med Univ 13 : 171-175, 1988
 - 8) Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, Kitada H, Suzuki S, Kurihara S : Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. Clin Nephrol 14 : 1-6, 1980
 - 9) 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
 - 10) 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 : 733-744, 1984
 - 11) Mirahmadi MK, Vaziri ND : Cystic transformation of end-stage kidneys in patients undergoing hemodialysis. Int J Artif Organs 3 : 267-270, 1980
 - 12) Fernandes A, Hortal L, Rodriguez JC, Vega N, Plaza C, Palop L : Anemia in dialysis : Its relation to acquired cystic kidney disease and serum levels of erythropoietin. Am J Nephrol 11 : 12-15, 1991
 - 13) Annotation : Acquired cystic disease of the kidney. Lancet 2 : 1063, 1977
 - 14) 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
 - 15) Katz A, Sombolos K, Oreopoulos DG : Acquired cystic disease of the kidney in association with chronic ambulatory peritoneal dialysis. Am J Kidney Dis 4 : 426-429, 1987
 - 16) 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
 - 17) Varizi ND, Darwish R, Martin DC, Hostetler J : Acquired renal cystic disease in renal transplant recipients. Nephron 37 : 203-205, 1984
 - 18) Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, Tateishi Y, Shinoda A, Suzuki S, Kitada H, Sugishita N, Fukuda Y : Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on longterm dialysis. Nephron 39 : 336-340, 1985
 - 19) 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：長期血液透析患者における後天性腎嚢胞形成の検討。透析会誌 24 : 631-640, 1991
 - 20) Ishikawa I : Uremic acquired cystic disease of kidney. Urology 26 : 101-108, 1985
 - 21) 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