症例報告

反復する腎嚢胞内への出血による血小板減少症に対し、 両側腎および脾摘出術を施行した多発性嚢胞腎 血液透析患者の1例

武田 真一^{*1} 宮田 幸雄^{*1} 武藤 重明^{*1} 朝倉 伸司^{*1}
浅野 泰^{*1} 越智 雅典^{*2} 徳江 章彦^{*2} 草野 英二^{*1}
自治医科大学医学部内科学講座腎臓内科学部門^{*1} 同泌尿器科学講座^{*2}

key words : 常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎, 腎出血, 両側腎摘出術, 血小板減少症

〈要旨〉

今回、難治性の血小板減少症に対して出血源と考えられる多発性嚢胞腎を両側とも摘出し、血小板数の改善をみた常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) 血液透析患者の1例を経験した。症例は49歳の男性。ADPKDによる慢性腎不全のため血液透析を施行していた。導入期に薬剤性が疑われた再生不良性貧血を合併し、頻回の輸血を余儀なくされヘモクロマトーシスに陥った。頻回の赤血球および血小板輸血にてもヘモグロビン濃度および血小板数の維持に難渋し、出血傾向のため急性硬膜外血腫も合併した。原因として、腎嚢胞内への出血による血小板・血液凝固因子の消費と、それによる出血傾向の増悪が新規の嚢胞内への出血を反復させる悪循環を考え、両側腎および脾摘出術を施行した。術後、ヘモグロビン濃度および血小板数は著明に回復し、血液凝固能検査ではフィブリノーゲンの増加、FDPの減少がみられ、出血傾向は改善された。さらに、出血をきたした摘出腎の嚢胞に対して血液凝固能の検討を行った。摘出した腎の嚢胞を超音波ガイド下に穿刺したところ、嚢胞液はいずれも血性であったが、エコーパターンごとに異なる血液凝固所見が認められ、出血の状態によって異なるエコーパターンを呈することが確認された。難治性の血小板減少症に対して両側嚢胞腎および脾の摘出後に出血傾向の改善が得られ、かつ、摘出した腎嚢胞液の血液凝固能も解析したので報告する。

A case of hemodialysis patient with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) complicated with refractory thrombocytopenia, improved by bilateral nephrectomy with splenectomy

Shin-ichi Takeda^{*1}, Yukio Miyata^{*1}, Shigeaki Muto^{*1}, Shinji Asakura^{*1}, Yasushi Asano^{*1},
Masanori Ochi^{*2}, Akihiko Tokue^{*2}, Eiji Kusano^{*1}

Division of Nephrology^{*1}, Department of Medicine and Departments of Urology^{*2}, Jichi Medical School

We report a hemodialysis (HD) patient complicated by severe thrombocytopenia that was improved by bilateral nephrectomy. A 49-year-old man had been on maintenance HD because of chronic renal failure due to autosomal dominant polycystic kidney disease. He had developed drug-induced Aplastic anemia (AA) during the induction phase of HD and had required frequent blood transfusions. However, thrombocytopenia and bleeding tendency persisted, and after a large quantity of blood transfusions, he developed hemochromatosis. It was considered that repeated hemorrhage from multiple renal cysts into the pyelocalyceal system was causing consumptive coagulopathy, therefore bilateral nephrectomy was performed. The spleen was removed on the assumption that intrasplenic destruction might contribute to thrombocytopenia concomitantly. As expected, the platelet count was markedly and the abnormality in the blood coagulation system was improved shortly after surgery. Furthermore, we punctured renal cysts in the resected kidneys to clarify hemorrhage and to investigate the blood coagulation system in renal cysts using ultrasonography. The fluid from these cysts was

武田 真一 自治医科大学医学部内科学講座腎臓内科学部門 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺 3311-1
Shin-ichi Takeda Tel : 0285-58-7346 Fax : 0285-44-4869 E-mail : takeshin@jichi.ac.jp

〔受付：平成17年9月29日，受理：平成18年7月21日〕

bloody, and D-dimer and thrombin-antithrombin complex were increased in these cysts, suggesting that the blood coagulation system was activated in the multiple renal cysts. To our knowledge, this is the first report to describe the evident efficacy of nephrectomy on thrombocytopenia in a patient with ADPKD and to investigate the blood coagulation system within renal cysts.

緒 言

常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease, ADPKD) の患者ではしばしば腎出血がみられる。

今回、われわれは、腎出血が凝固因子の消費による血液凝固能の障害 (消費性凝固能障害; consumption coagulopathy) を惹起し、さらなる腎出血を助長するという病態を想定し、多発性の腎出血のコントロールを試みた ADPKD の症例を経験したので報告する。

I. 症 例

患者：49 歳，男性。

主訴：呼吸困難，血痰，右側腹部痛。

既往歴：薬剤アレルギー：イソニアジドで皮疹，ストレプトマイシン，リファンピシン，クリンダマイシン，アロプリノールで骨髄抑制。

家族歴：母，母方おば：ADPKD。

現病歴：1983 年，肉眼的血尿がみられたため某病院を受診したところ ADPKD と診断されたが放置していた。'93 年 2 月，当科外来を初めて受診し，血清尿素窒素 83 mg/dL，クレアチニン 7.6 mg/dL を指摘され，ADPKD による慢性腎不全 (chronic renal failure, CRF) と診断された。'94 年 6 月，尿毒症のため血液透析 (hemodialysis, HD) 導入となった。その後，不明熱の精査の際，結核の診断的治療で抗結核薬が投与された。'95 年 4 月，汎血球減少症 (白血球数 $1,600/\mu\text{L}$ ，赤血球数 $336 \times 10^4/\mu\text{L}$ ，血小板数 $2.9 \times 10^4/\mu\text{L}$) がみられたため精査目的で入院となった。骨髄生検で，細胞数が著明に減少 (有核細胞数 $1,600/\mu\text{L}$ ，巨核球数 $0/\mu\text{L}$) し，かつ，他に汎血球減少症をきたす疾患を見い出せなかったことから，抗生物質の投与が疑われた再生不良性貧血 (aplastic anemia, AA) と診断された。AA に対して，顆粒球コロニー形成刺激因子製剤，蛋白同化ステロイドホルモン製剤，エリスロポエチン製剤を投与したが十分な効果は得られなかった。繰り返す腎出血のため，大量の輸血 (濃厚赤血球液：約 20 単位/月，濃厚血小板：約 200 単位/月) を強いられた。皮膚の光沢を伴う色素沈着，血清フェリチン値の著明な増

加，腹部 CT 検査における肝臓の CT 値の上昇よりヘモクロマトーシスと診断された。貧血・血小板減少症の原因として骨髄内への鉄沈着による造血抑制も考えられたため，'97 年 3 月よりデフェロキサミン (deferrioxamine, DFO) の投与を行った。しかし，貧血 (Hb $\sim 6.0 \text{ g/dL}$)・血小板減少症 ($\sim 1.0 \times 10^4/\mu\text{L}$) は改善せず，引き続き頻回の輸血を余儀なくされた。同年 5 月 5 日，呼吸困難，血痰，右側腹部痛がみられたため当科に緊急入院となった。

入院時身体所見：身長 170 cm，体重 59.5 kg，血圧 192/116 mmHg，脈拍数 112/分，呼吸数 24/分，体温 38.3°C ，胸部では，胸骨右縁第 2 肋間で Levine III/VI の収縮期駆出性雑音と全肺野で coarse crackle を聴取した。腹部は軟で軽度膨満し，両側とも表面が不整の巨大腎を触知した。下肢に浮腫はなかった。

入院時検査成績 (表 1)：汎血球減少，PT，APTT の延長，トロンビン・アンチトロンビン複合体 (thrombin-antithrombin complex, TAT)，fibrin/fibrinogen degradation products (FDP) の増加，炎症反応の亢進，フェリチンおよび PAIgG の増加がみられた。動脈血ガス分析では低酸素血症を認めた。

入院後経過：入院時，胸部 X 線検査で左下肺野に肺泡性陰影と網状影がみられたことから左肺泡出血および肺炎と診断し，イミペネム・シラスタチンナトリウム配合剤，アンフォテリシン B を投与したところ改善がみられ CRP 値も低下した。

一方，大量の血小板輸血にもかかわらず血小板数の維持すらも困難であった。PAIgG が高値であることより，抗血小板抗体の関与も考えて血漿交換療法を試みたが血小板数は回復しなかった。骨髄での産生能低下のみでは血小板輸血後の急激な血小板数減少は説明できないこと，および血液検査で血液凝固能の亢進を認めたことより，血小板数の減少の主因として血液凝固能を亢進させる何らかの要因が示唆された。反復する肉眼的血尿と腹痛，腹部 CT 検査で腎嚢胞内にさまざまな CT 値を呈する領域 (図 1) を認めたため，腎嚢胞内での断続的な出血が慢性的に血液凝固を促進していると考えられた。すなわち，腎嚢胞内での出血が血小板および凝固因子の消費を介して出血傾向の増悪をきたし，これが新たな出血の原因になるという悪循環が考えられた。このため，6 月 3 日，両側腎および脾摘出

表 1 Laboratory findings on admission

WBC	3,100/ μ L	CRP	38.4 mg/dL	FBS	98 mg/dL
seg	28.0%	TP	6.7 g/dL	GHbA1C	5.8%
stab	44.0%	Alb	3.0 g/dL	T. Chol	92 mg/dL
baso	12.0%	UN	104 mg/dL	TG	59 mg/dL
mono	4.0%	Cr	13.57 mg/dL	Fe	166 mg/dL
lymph	12.0%	UA	7.6 mg/dL	UIBC	18 mg/dL
RBC	238 $\times 10^4$ / μ L	T. Bil	0.74 mg/dL	Ferritin	16,000 ng/dL
Hb	6.9 g/dL	ALP	154 mU/mL	G-test	1.3 pg/mL
Ht	24.0%	AST	27 mU/mL	endospeccy	27 pg/mL
Plt	2.1 $\times 10^4$ / μ L	ALT	8 mU/mL	PAIgG	
		LDH	688 mU/mL		504.1 ng/ 10^7 cells
PT	14.7 sec	γ -GTP	50 mU/mL	Arterial blood gas	
(control 11.8 sec)		AMY	368 mU/mL		
APTT	38.5 sec	CPK	52 mU/mL	pH	7.425
(control 29.9 sec)		Na	131 mEq/L	PaCO ₂	40.9 mmHg
Fibrinogen	713 mg/dL	K	5.5 mEq/L	PaO ₂	60.8 mmHg
FDP	26.7 μ g/mL	Cl	91 mEq/L	HCO ₃ ⁻	26.8 mmol/L
AT-III	73.7%	Ca	8.9 mg/dL		
TAT	8.0 ng/dL	IP	7.4 mg/dL

図 1 Abdominal CT examination on admission

術を施行した。摘出腎は両側とも長径が約 30 cm で内部は嚢胞で埋め尽くされ、全体として巨大血管腫を思わせる状態であった。摘出腎内に、動脈瘤等の出血を助長させるような病変は認めなかった。術後、血小板数および血液凝固能は著明に回復し(図 2, 表 2), 8 月 21 日, 退院できた。

さらに、腎嚢胞内での血液凝固能を検討するため、摘出された腎嚢胞に超音波プローブを当て、エコーパターンの違いにしたがって嚢胞より嚢胞液を採取した(図 3, 表 3)。Cyst 1 および 3 はエコーレベルがそれぞれ低、高の輝度であり、Cyst 2 はこれらのエコーレベルが混在するエコーパターンである。嚢胞液はいずれも血性で、D-ダイマーや TAT 値が上昇していた。

9 月 15 日, 肺炎および肺出血にて再入院となっ

図 2 Clinical course

表 2 Comparison of hematological studies pre- and post-nephrectomy

	Pre-operative (May 26)	Post-operative (Jun 7)
Platelet (/ μ L)	0.9 $\times 10^4$	9.6 $\times 10^4$
PT (sec)	13.8	13.6
control : 11.8		
APTT (sec)	36.8	34.6
control : 29.9		
Fibrinogen (mg/dL)	310	534
FDP (μ g/mL)	43.7	12.8

た。多種類の抗生物質を投与しても効果は得られず、全身状態は悪化し、9 月 21 日, 死亡した。

II. 考 察

一般的に、ADPKD では多発性の腎嚢胞内への出血がしばしばみられる。約 30~50% の ADPKD 患者に肉眼的血尿を認めるが¹⁻³⁾, 通常 7 日以内に自然消失す

図3 Ultrasonographic images of the renal cysts

表3 Laboratory analyses of renal cystic fluids and plasma

	Cyst 1	Cyst 2	Cyst 3	Plasma
Total protein (g/dL)	5.4	16.9	5.1	5.0
Albumin (g/dL)	2.3	7.2	2.1	3.5
Fibrinogen (mg/dL)	ND	ND	ND	204
AT-III (%)	7.4	141.9	9.3	88.6
D-dimer (ng/mL)	>2,000	>2,000	>2,000	1,000~2,000
TAT (ng/dL)	260	374	>1,600	8
PIC (mg/mL)	3.9	0.2	2.5	2.4

Abbreviations : AT-III, Antithrombin III ; TAT, Thrombin-antithrombin III complex ; PIC, α_2 -plasmin inhibitor-plasmin complex

ることが多い²⁾。血尿や腎内出血の記載は散見されるが³⁾、ADPKD患者の腎出血に関連した血液凝固異常についての記載は見出せなかった。本症例では、難治性の腎出血が血小板数・血液凝固能異常を惹きおこしたという病態が考えられる。

保存的治療で改善しない症例には腎摘出術が検討されるが、一般にADPKD患者では両側腎摘出術は困難とされ⁴⁾、重度の出血傾向を呈する場合は極めて高い危険性を伴うことが予想される。しかし、本症例では、腎嚢胞内への出血によって血小板や凝固因子が消費され、これが止血能をさらに低下させるという悪循環に陥っていると考えられたことから、腎出血が解決されない限り生命予後の改善は得られないと判断した。

臨床経過(図2)で示すごとく、術前には大量の濃厚血小板液(約200単位/月)を投与しても血小板数は1万/ μ L前後であったが、術後には10万/ μ L前後に回復した(表2)。また、両側腎摘出前後での血液凝固能検査で、フィブリノーゲンの増加、FDPの減少がみられ凝固能の改善が考えられる⁵⁾。また、腹部CT所見から腎嚢胞内の感染も疑われ、嚢胞内感染の遷延化による慢性感染性播種性血管内凝固症候群(Disseminated intravascular coagulation syndrome, DIC)の改善により凝固状態が改善した可能性も考えられた。一方、脾摘も施行しており、血小板数低下に脾機能亢進も関

与していた可能性は否定できないが、血液凝固能の改善(表2)は脾摘出では説明できないことから、出血源である腎の摘出が血小板数の回復に有効だったと考えられた。その後、再び血小板数は低下傾向に陥ったが、感染症や肺出血などによる血小板の消費、あるいは鉄沈着、骨髓造血機能の低下が原因として推察された。

なお、本症例では'97年に腎摘出術が施行されたが、近年、ADPKD患者の巨大嚢胞腎に関連した合併症に対し、経皮動脈的塞栓術(TAE)を推奨する報告が散見される⁶⁾。Ubaraら⁶⁾は64人のADPKD患者の主に腎動脈分枝に対してTAEを施行し、腎サイズの減少(12か月後 $53.4 \pm 11.6\%$, $p < 0.0001$)およびヘマトクリット値の改善(治療前 $29.4 \pm 6.0\%$ vs. 3か月後 $35.1 \pm 5.1\%$, $p < 0.0001$)を認めたと報告している。本症例のような腎出血に対しても、昨今ではTAEが優先され得ると考えられる。

さらに、腎嚢胞液の解析も行った。嚢胞液はいずれも血性で、D-ダイマー、TAT値の上昇より血液凝固亢進状態が証明された。すなわち、巨大腎の嚢胞内への繰り返す出血により、全身的な凝固因子の消費や血小板減少をきたしてDICをまねいている可能性が考えられた。エコーパターンの相違と凝固能の詳細な関連についてはさらに検討を要するが、エコーパターンの高低によって凝固能が異なり出血の程度が異なること

が確認された。

巨大血管腫⁷⁾や大動脈瘤患者⁸⁾では、局所での血小板・凝固因子の消費が全身性の凝固障害をきたすことが知られている (consumption coagulopathy)。特に、Kasabach-Merritt 症候群では重篤な低血小板血症をひき起こすが、血管内皮障害によっておこる血管腫内での血小板の活性化および凝固因子の消費が原因と考えられている⁷⁾。血管腫の治療による血小板数やフィブリノーゲン値の著明な改善が報告されている⁷⁾が、本症例での腎摘出術の前後で認められた変化はこの病態と類似すると考えられた。本症例で consumption coagulopathy をきたした背景として、1) AA による血小板産生能の低下、2) 血管壁の潜在的脆弱性、3) 透析による血液凝固能の亢進⁹⁾、が考えられた。摘出腎の検索では明らかな血管病変は認められなかった。しかしながら、一般に ADPKD 患者では脳動脈瘤の合併³⁾など、血管壁の脆弱性が指摘されており、潜在的に血管が破綻しやすい状態にあった可能性は否定できないと考えられた。また、透析患者では凝固能は亢進状態にあることも指摘されている⁹⁾。これらの要因が作用して、腎出血による consumption coagulopathy という極めてまれな病態を形成したと考えられた。

文献

- 1) Bagon JA : Haemoperitoneum originating in renal cyst in a patient with ADPKD not treated by dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15 : 251-253, 2000
- 2) Bajwa ZH, Gupta S, Warfield CA, Steinman TI : Pain management in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 60 : 1631-1644, 2001
- 3) Grantham JJ, Winklhofer F : Cystic diseases of the kidney. In "The Kidney 7th edition" ed Brenner BM, p1743-p1775, Saunders, Philadelphia, 2004
- 4) Jenkins MA, Crane JJ, Munch LC : Bilateral hand-assisted laparoscopic nephrectomy for autosomal dominant polycystic kidney disease using a single midline Hand Port incision. *Urology* 59 : 32-36, 2002
- 5) 和田英夫, 坂根祥裕 : 血栓症早期診断のための臨床検査. *日内会誌* 86 : 911-914, 1997
- 6) Ubara Y, Tagami T, Sawa N, Katori H, Yokota M, Takemoto F, Inoue S, Kuzuhara K, Hara S, Yamada A : Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39 : 571-579, 2002
- 7) Hesselmann S, Micke O, Marquardt T, Baas S, Bramswig JH, Harms E, Willich N : Case report : Kasabach-Merritt syndrome : a review of the therapeutic options and a case report of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha. *Br J Radiol* 75 : 180-184, 2002
- 8) Aboulafia DM, Aboulafia ED : Aortic aneurysm-induced disseminated intravascular coagulation. *Ann Vasc Surg* 10 : 396-405, 1996
- 9) Ambuhl PM, Wuthrich RP, Korte W, Schmid L, Krapf R : Plasma hypercoagulability in haemodialysis patients : impact of dialysis and anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 12 : 2355-2364, 1997