

多 囊 胞 化 萎 縮 腎

金沢医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 鈴木孝治教授)

川村 研二, 池田 龍介, 鈴木 孝治

ACQUIRED RENAL CYSTIC DISEASE

Kenji KAWAMURA, Ryosuke IKEDA and Koji SUZUKI

From the Department of Urology, Kanazawa Medical University

In 1977, Dunnill et al. described a new disorder, bilateral multiple renal cystic disease. It occurred among hemodialysis patients whose original illness had not been cyst-related. Acquired cystic disease of the kidney (ACDK) is commonly observed in patients undergoing hemodialysis. The incidence of ACDK is 40–50% in reports of autopsy and surgical specimens, rising to more than 90% after 5–10 years of dialysis. The volume of the kidneys decreases in the first 3 years of dialysis and then increases as the rate of cyst formation increases. In male patients undergoing long-term hemodialysis the incidence of ACDK is markedly high. ACDK is also found in patients before hemodialysis.

The primary concern in patients with ACDK is the increased incidence (5–19%) of renal cell carcinoma (RCC). The incidence is about twelve to eighteen times higher than that in the general population and the cancers may be asymptomatic. Therefore, screening is essential if carcinomas are to be detected early. Regular screening by ultrasonic examination or CT scan is needed.

A patient requires nephrectomy when the kidney cancer exists or is suspected by dynamic CT scan. Nephrectomy is performed only on the side with renal mass.

It has been argued that RCC associated with ACDK are innocuous and do not predispose the patient to an increased risk of death from RCC. RCC arising from ACDK is considered to be a tumor of low malignant potential, compared with classic RCC. However, RCC has been reported to metastasize in 16% of the patients on dialysis and to be the cause of death in 2% of the kidney transplant recipients.

The etiology of ACDK is unclear and its incidence increases with the duration of dialysis. ACDK patients have a propensity to develop adenocarcinoma. The increased incidence of RCC in ACDK patients warrants careful radiologic monitoring of end-stage kidneys in selected patients.

(Acta Urol. Jpn. 46 : 651–656, 2000)

Key words: Acquired renal cystic disease, Renal cell carcinoma

緒 言

1960年代中頃まで, すなわち透析普及以前には腎不全患者は早期に尿毒症死に至り, 固有病腎について長期にその経過を観察する機会もなく, いわゆる萎縮腎になっているものとされた¹⁾。透析患者の固有病腎における acquired cyst に加え, 時にみられる癌の発生は, 透析療法が年余にわたって可能となった現在, はじめて直面することになった病変である。1977年 Dunnill ら²⁾は, 透析患者に両側の腎臓に多発性の嚢胞が生じ, 癌の合併も認めると報告し注目された。透析歴が長くなると腎臓に嚢胞化がみられる。萎縮腎の両腎に後天的に嚢胞が多発する状態を acquired renal cystic disease (ACDK) と呼ぶ。われわれの施設でも1979年に両側の腎臓に多発性の嚢胞が生じ, 癌の合併も認めた1例を経験し報告して以来^{3,4)}, その後も ACDK に腎癌が合併した症例を報告してきた⁵⁻⁸⁾

ACDK は腫大するだけであれば問題はないが, 合併症として, 1) 病腎に癌が発生, 2) 嚢胞破裂による後腹膜腔出血が報告されている⁹⁾。これらの発生率は高くないが生命の予後に影響を及ぼす。特に癌の発生については大きな問題となっている。透析患者にみられる腎細胞癌の日本での現況に関しては, 石川ら¹⁰⁾が詳しく報告しており, 腎細胞癌の頻度は, 一般人の予測値より12~18倍多いが, このうち80%が ACDK と関連して発生したと報告されている。

今回のシンポジウムの主題は, 進行性腎障害への泌尿器科的対応—治療のタイミングと予後—である。そこで, 今回以下の項目について検討してみた。

- 1) 嚢胞の発生, 2) 癌の発生, 3) スクリーニング,
- 4) 治療法, 5) 生物学的悪性度と予後。

それぞれの問題について, 腎摘除を担当した泌尿器科医の立場から考察を加えて, ACDK に発生する腎癌についての治療のタイミングと予後について報告す

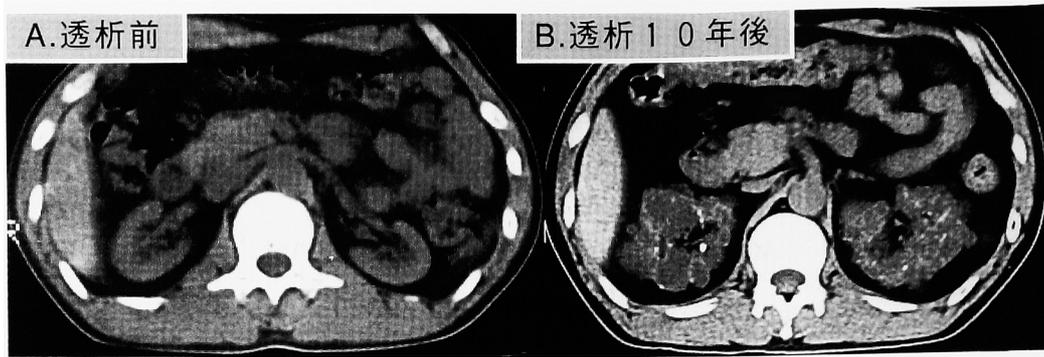


Fig. 1. The effect of hemodialysis and uremia on acquired cysts. A. CT revealed contracted kidneys in a 45-year-old male. B. 10 years later, both kidneys were enlarged due to the progressive acquired cysts.

る。

1 嚢胞の発生

ACDK の発生に最も重要な因子は、尿毒症と透析の期間である。腎と嚢胞は時間とともに大きくなる。ACDK と診断した透析患者について、その透析期間と嚢胞の発生について CT でその経過を追い検討した。

45歳、男性例の CT 像を Fig. 1 に示すが、透析導入時に腎に嚢胞を認めなかったが、透析10年後には、多数の嚢胞が認められるようになった。透析期間と腎体積の関係について検討したのが Fig. 2 である。透析歴が長くなるにしたがって腎嚢胞が発生し腎体積が増加していくのがわかる。実際には、腎体積が透析の最初の3年間は減少し、嚢胞の形成によって、それ以降腎体積が増加する傾向を示すとされ、Ishikawa らの報告によれば、透析3年以下の嚢胞の発生率は43.5%で、透析3年以上の患者ではその発生率は79.3%である¹²⁾

また、ACDK 発生における男女差も重要である。男性は多くの嚢胞を形成しより大きな腎臓になる。Fig. 3 に透析導入10年後の43歳の男性例と透析導入後

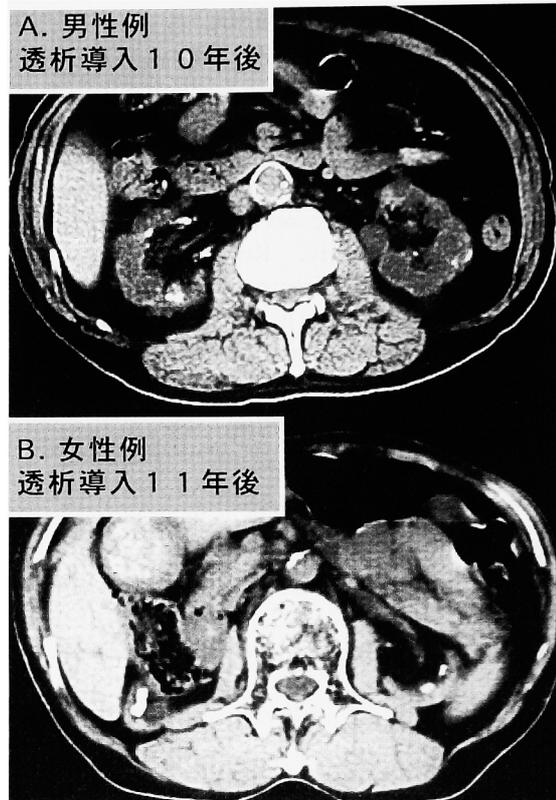


Fig. 3. Sex difference in acquired renal cystic disease.

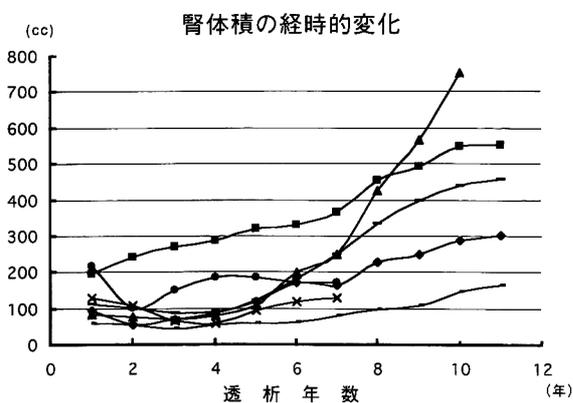


Fig. 2. Kidney volume and the development of acquired cysts after the start of hemodialysis.

11年の36歳女性例を示すが、男性例では明らかにACDKを発生しているが、女性では数年の透析後でも嚢胞を発生せず、萎縮腎のままである。しかしながら閉経期後の女性では、嚢胞形成にむかうとされている。透析歴が13年を過ぎると男性では腎の腫大がやや鈍るのに対し女性では嚢胞の発生とされによる腎の腫大化がみられるものも出てくる¹³⁾

長期透析で発生した著しい腎嚢胞でも腎移植が成功すると、2週間という短期間に嚢胞は退縮し本来の萎縮腎に戻ってしまう (Fig. 4)。この症例 (51歳、男性：献腎移植) では、腎機能発現後1週間で速やかに嚢胞が消失し、3カ月目には嚢胞を認めず萎縮腎に

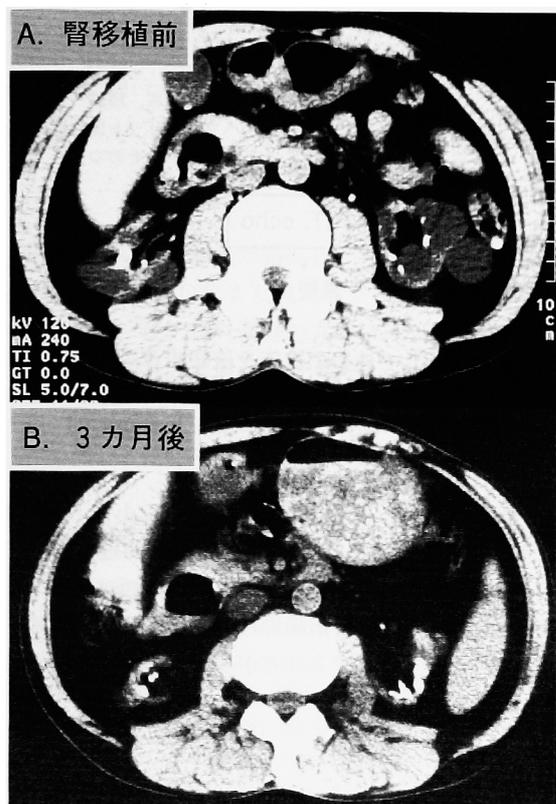


Fig. 4. Successful renal transplantation in acquired renal cystic disease. A. 51-year-old male on hemodialysis for 20 years. B. 1 month after transplantation.

戻ってしまった。この現象は、尿毒症と透析が後天性嚢胞の発生に重要な役割があることを示唆している⁹⁾。

また、ACDKはS-Crは3 mg/dlを越えた透析前の7~12%の患者に発生していると報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。透析法については、血液透析でもCAPDでも嚢胞の発生に変わりなく、透析膜にセルロース膜を使っても合成膜を使っても嚢胞は同じ程度に発生すると報告されている¹⁷⁾。

嚢胞内の成分については、ACDKに合併した嚢胞液のクレアチニン濃度は血清と嚢胞内濃度の比において、嚢胞腎や単純性腎嚢胞よりも明らかに高値でbeta2-microglobulinはより低濃度であったと報告されている^{18,19)}。

嚢胞の発生部位に関しては、近位尿細管が拡張して生じた可能性が報告されており、近位尿細管と嚢胞の連続性は、nephron dissectionによって証明されている²⁰⁾。また、免疫組織学的検討では、92%の単層上皮を持つ嚢胞と88%の多層性上皮を持つ嚢胞ともに近位尿細管由来のTetragonolobus lotusの染色が陽性で、遠位尿細管由来のArachis hypogaeaは陰性であり、同様の結果が腺腫と腺癌でも認められており、後天性嚢胞は近位尿細管由来であろうと考えられてい

る²¹⁾。

2. 癌の発生

長期透析患者にみられる後天性腎嚢胞には、しばしば腎癌が発生する。多くは淡明細胞癌で、顆粒細胞癌もみられる。同時に存在する無数の嚢胞壁は異型を示す嚢胞壁に被覆され、しばしば小乳頭状隆起を呈する。これらの異型嚢胞は臨床癌ではないが、少なくとも癌の前駆病変と考えられる²²⁾。

その発生原因は、尿毒症と関係した何らかの未知の物質が近位尿細管の増殖を引き起こし、これに液の分泌、細胞外マトリックスの変化が加わって嚢胞が発生するのではないかと推測されている¹⁷⁾。尿細管の増殖は嚢胞上皮をhyperplasiaにし、重層化した非定型嚢胞を形成し、さらに腺腫、腎細胞癌になる潜在能がある。Fig. 5に嚢胞の発生と癌化に関するメカニズムについて示した。

Fig. 6に32歳、男性のACDKに合併した腎腫瘍のHE染色マクロ横断像を示す。多数の嚢胞の中央に腎腫瘍を認める。嚢胞の一部(矢印で示す)に嚢胞の内腔に突出するように腫瘍性増殖をみる。これが異型嚢

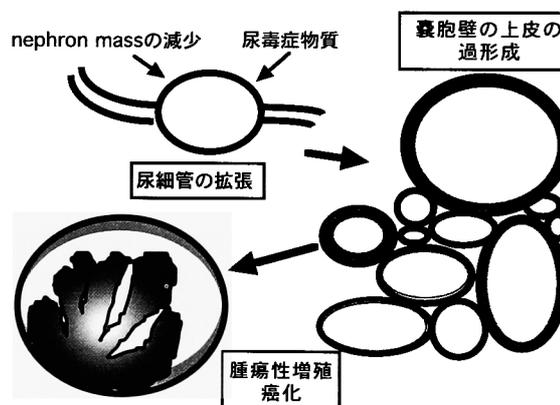


Fig. 5. The mechanism of renal cell carcinoma with ACDK.

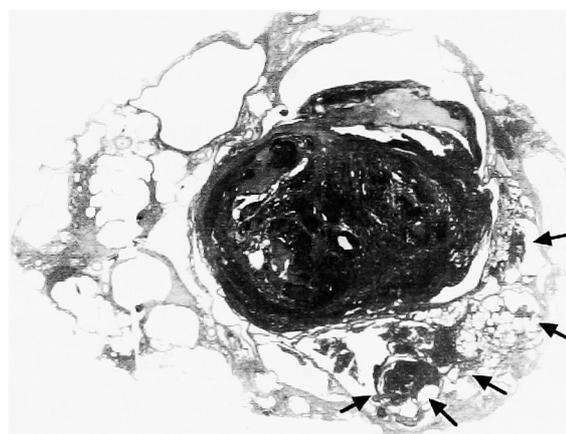


Fig. 6. Axial cut section of renal cell carcinoma with ACDK.



Fig. 7. Microscopic findings ($\times 100$). A. Hyperplastic epithelia with clear cytoplasm in an atypical cyst. B. Hyperplastic epithelia with clear and granular cytoplasm in an atypical cyst seen in the same patient.

胞であり、いわゆる前がん病変とされている変化である。これらの部位を強拡大で観察すると、淡明細胞の部位と顆粒細胞の部位が混在して認められた (Fig. 7)。

ACDK に合併した腎癌の遺伝子異常についても解析がすすめられている²³⁻²⁵。一般に、乳頭状腎細胞癌 (papillary renal cell carcinoma) では、3q, 7, 12, 16, 17, 20番など多くの染色体の trisomy を認めると報告されている²²。長期透析例では、乳頭状腎癌が多いと報告されており、Ishikawa ら²³は透析患者でみられた乳頭状腎癌では、Y染色体の欠失と16番のトリソミーが多い傾向にあると報告している。一方、Gronwald ら²⁴は、CGH法を用いて解析しており、+3q, +7, +12, +16, +17, +20, -Yと一般の乳頭状腎細胞癌とほぼ同様の核型を認めたと報告している。p53の異常は、一般の腎細胞癌ではほとんど認めないが、ACDK に合併した腎癌でもその頻度は低いと報告されている²⁵。

3. スクリーニング

ACDK に合併する腎細胞癌は、早期発見が必要である。そのため、Fig. 8のようなスクリーニング法が石川ら¹⁷により推奨されている。すなわち、症状がない場合は、リスクの高い男性では年1回、比較的风险の低い女性と移植患者では2年に1回スクリーニングを行う。肉眼的血尿、腰痛、ヘマトクリット値の変化、発熱などの症状があるときはそのつどスクリーニングを行う。スクリーニングについては、CT、超音波の有用性が認められている^{17,26,27}。Dynamic CTの方が通常の造影CTよりも癌の検出率が高い

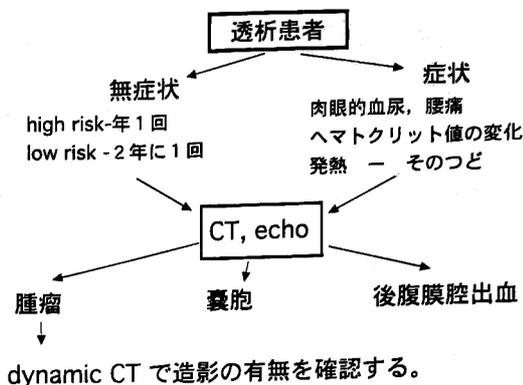


Fig. 8. The screening method for renal cell carcinoma: Radiologic monitoring for end-stage kidney.

との報告があり、腫瘍を認めた場合は dynamic CT で造影の有無を確認する²⁶。また、短期透析患者では、腎の辺縁から腫瘍が突出しており診断は簡単である。長期透析例では腎辺縁の性状を変えず腎細胞癌が嚢胞に囲まれて存在することが多く診断が困難であることがある^{17,27}。

4. 治療法

腎癌が疑われたら、腎細胞癌の大きさにかかわらず腎摘除術を行う。手術術式としては、経腰的単純腎摘除術、経腹的根治的腎摘除術、体腔鏡 (腹腔鏡、後腹膜鏡) が用いられている。中沢ら²⁸は、腫瘍の大きさ部位にもよるが、経腰的アプローチで腹腔および副腎をなるべく温存する手術を標準的に行っているとしており、手術術式の選択で重要なことは第1に根治性であるが、術後のQOLを考えると、両側副腎を損傷しないこと、腹膜透析が必要な時のために腹腔をできるだけ癒着させないように温存することが大切であると報告している。われわれも、現在まで経腰的単純腎摘除術を行ってきたが、最近、ACDK に合併した腎癌を摘除後、10年目の局所再発を経験した²⁸。今後、症例によっては経腹的根治的腎摘除術の適応も考える必要があると考える。

5. 生物学的悪性度と予後

われわれは⁸、ACDK に合併した腎癌 (n=8: 腫瘍 grade は全例 G1) と腫瘍 grade が G1 の一般人の腎癌 (n=13) において、細胞解析を行ってその生物学的悪性度を評価した。ACDK に合併した腎癌では8例中8例、全例が DNA diploid であり、S期の割合は3.8%であった。それに比べて一般の腎癌では13例中4例に DNA aneuploid を認め、S期の割合は8.2%であった。すなわち、ACDK に合併した腎癌においては、生物学的な悪性度はそれほど高く無いとする他の報告と同様の結果であった^{8,30}。

予後については、転移が16%に見られるため透析患

者の腎細胞癌の予後は必ずしも良いとは言えないと報告されており, スクリーニングによる早期発見につとめ癌が疑われたら腎摘除を行うことが重要であると考える。

結 語

透析患者に腎細胞癌が発生しても症状がないことが多く, 定期的に CT または超音波でスクリーニング検査を行い, 後天性腎嚢胞の有無および腎細胞癌の発生について検査しておく必要がある。

文 献

- 1) 津川龍三, 江原 孝, 池田龍介, ほか: 透析患者における腎癌について—特に多嚢胞化萎縮腎との合併— 日泌尿会誌 **82**: 1111-1117, 1991
- 2) Dunnill MS, Millard PR and Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance hemodialysis. *J Clin Pathol* **30**: 868-877, 1977
- 3) 北田博久, 栗原 怜, 鈴木志寿子, ほか: 腎癌の発生をみた“acquired cystic disease of the kidney”の1例. *日腎誌* **10**: 1145-1155, 1979
- 4) 石川 勲, 斉藤靖人, 北田博久, ほか: 多のう胞化萎縮腎と腎癌発生について—長期透析を行った慢性糸球体腎炎の腎末期像— 日腎会誌 **22**: 569, 1980
- 5) 沼田知明, 津川龍三, 山川義憲, ほか: 固有腎にみられた acquired cyst と腎癌合併に対する腎移植の経験. *移植* **16**: 187-192, 1979
- 6) 津川龍三: 慢性透析例にみられた“acquired cystic disease of the kidney”と腎癌合併について. *人工透析研会誌* **13**: 135-138, 1979
- 7) Konishi F, Mukawa A, Kitada H, et al.: Acquire cystic disease of the kidney and renal cell carcinoma on long term hemodialysis. *Acta Pathol Jpn* **30**: 847-858, 1980
- 8) 池田龍介, 鈴木孝治, 津川龍三: 慢性腎不全患者の固有腎に発生する多嚢胞性病変にみられる腎細胞癌. *泌尿紀要* **41**: 709-717, 1995
- 9) Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease of kidney. *Urology* **26**: 101-108, 1985
- 10) 石川 勲: 透析患者にみられる腎細胞癌の現況—1996年度アンケート集計報告— 透析 **31**: 209-217, 1998
- 11) Grantham JJ and Levine E: Acquired cystic disease: replacing one kidney disease with another. *Kidney Int* **28**: 99-105, 1987
- 12) Ishikawa I, Saito Y, Onouchi Z, et al.: Development of acquired cystic disease and adenocarcinoma of the kidney in glomerulonephritic chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* **14**: 1-6, 1980
- 13) Ishikawa I, Saito Y, Nakamura M, et al.: Fifteen-year follow-up of acquired renal cystic disease—a gender difference. *Nephron* **75**: 315-320, 1997
- 14) Narashimhan N, Golper TA, Wolfson M, et al.: Clinical characteristics and diagnostic consideration in acquired renal cystic disease. *Kidney Int*, **30**: 748-752, 1986
- 15) Mickisch O, Bommer J, Bachmann S, et al.: Multi transformation of kidneys in chronic renal failure. *Nephron* **38**: 93-99, 1984
- 16) Bommer J, Waldherr R, Kaick GV, et al: Acquired renal cysts in uremic patients-in vivo demonstration by computed tomography. *Clin Nephrol* **14**: 299-303, 1980
- 17) 石川 勲: 合併症への対策—後天注腎嚢胞. 腎と透析 **42**: 807-810, 1997
- 18) Ishikawa I: Unusual composition of cyst fluid in acquired cystic disease of the end stage kidney. *Nephron* **41**: 373-374, 1985
- 19) Ishikawa I: Beta2-microglobulin level of cyst fluid in uremic acquired cystic disease of the kidney. *Nephron* **44**: 381-382, 1986
- 20) Feiner HD, Katz LA and Gallo GR: Acquired cystic disease of kidney in chronic dialysis patients. *Urology* **17**: 260-264, 1981
- 21) Horiguchi T, Shikura N, Ishikawa I, et al.: Lectin peroxidase conjugated reactivity in acquired cystic disease of kidney. *Nephron* **55**: 211-214, 1989
- 22) 特殊な腎癌. 腎癌取り扱い規約. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本放射線学会網. 第3版, pp. 67-72, 金原出版, 東京, 1999
- 23) Ishikawa I, Ozaki M, Tominaga Y, et al.: Cytogenetic abnormalities in renal cell carcinomas associated with uremic acquired renal cystic disease. *J Kanazawa Med* **21**: 76-81, 1996
- 24) Gronwald J, Baur AS, Holtgreve-Grez H, et al.: Chromosomal abnormalities in renal cell neoplasms associated with acquired renal cystic Disease. a series study by comparative genomic hybridization and fluorescence. *In situ hybridization. J Pathol* **187**: 308-312, 1999
- 25) Hoshida Y, Nakanishi H, Shin M, et al.: Renal neoplasias in patients receiving dialysis and renal transplantation clinico-pathological featur and p53 mutation. *Transplantation* **68**: 385-390, 1999
- 26) Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, et al.: Using herical CT to evaluate renal cell carcinoma in patients undergoing hemodialysis: value of early enhanced image. *AJR* **172**: 429-433, 1999
- 27) Gulanikar AC, Daily PP, Kilambi NK, et al.: Prospective pretransplant screening in 206 patients for acquired renal cyst and renal cell carcinoma. *Transplantation* **66**: 1669-1672, 1998
- 28) 中沢速和: 透析患者における腎尿路腫瘍の診断と治療. 腎と透析 **44**: 801-807, 1998
- 29) Ishikawa I, Saito Y, Nakazawa T, et al.: Local recurrence of renal cell carcinoma and asquired cysts 10 years after tumor nephrectomy. *Naphrol*

- Dial Transplant **13**: 3236-3239, 1998
- 30) Khurana KK, Truong LD, Verani RR, et al.:
Image analysis of proliferating cell nuclear antigen
expression and immunohistochemical profiles in
renal cell carcinoma associated with acquired cystic
kidney disease: comparison with classic renal cell
carcinoma. Modern Pathol **11**: 339-346, 1998
(Received on May 16, 2000)
(Accepted on May 17, 2000)