

アルコール多飲者に発生した腎乳頭壊死の1例

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

奥山 明彦, 永野 俊介, 栗田 孝

RENAL PAPILLARY NECROSIS OF HEAVY DRINKER :
REPORT OF A CASE

Akihiko OKUYAMA, Shunsuke NAGANO and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

(Chairman: Prof. T. Sonoda, M. D.)

A case of renal papillary necrosis is presented.

A 46-year-old male, a heavy alcohol drinker, was admitted to Osaka University Hospital with complaints of anuria and jaundice. He died on the 13th hospital day, in spite of peritoneal dialyses and hemodialyses against the conditions of hyperpotassemia and azotemia. At autopsy a peptic ulcer and bilateral renal papillary necrosis were found.

緒 言

腎乳頭壊死は文献的には、von Friedreich (1877)¹⁾による前立腺肥大症に合併した症例の報告が第1例目であり、そのご多数の症例が報告されてきており、Lindholm (1960)²⁾が500例近い症例の報告があるとのべていることから本症は欧米において決してまれな疾患でないと考えられる。一方本邦においては高橋・原田 (1949)³⁾によって第1例目が報告されて以来、その報告は少なく、最近では関根 (1972)⁴⁾が本邦第15例目と考えられる症例を報告している。当教室では以前生駒ら (1964)⁵⁾が腎結石を合併した症例を報告しているが、最近急性腎不全の臨床像を呈し剖検にて本症と診断しえた1例を経験したので報告し、あわせて若干の文献的考察を加えてみたい。

症 例

患者：46才 男性
初診：1972年1月18日
主訴：無尿

家族歴 および 既往歴：1971年4月高血圧を指摘され、約1ヵ月間近医にて加療をうけた。20才ごろより毎日約2リットルの日本酒を飲用している。

現病歴：1971年12月ごろより食思不振、全身倦怠感に気づいたが放置していた。1972年1月7日ごろより

尿量の減少を認めるようになり、1月11日朝より無尿状態となり、1月12日某病院を受診し血中尿素窒素の高値を指摘され入院した。入院直後より皮膚および眼瞼結膜の黄染が出現したので、肝障害を合併した急性腎不全と診断され、1月14日より1月17日まで腹膜灌流をうけたが、血清尿素窒素値の改善はみられず1月18日当科へ転入院した。

現症：全身の浮腫と皮膚の高度黄染を認める。意識障害なし。眼球結膜高度黄染。眼瞼結膜貧血様。胸部理学的所見にとくに異常を認めない。腹部は著明に膨隆しており、腹水の貯留を認める。右乳線上肋骨弓下4横指に圧痛をともなる表面平滑な肝を触知する。腎は両側とも触知せず。

転入院時検査成績：血圧 120/80 mmHg, 一般検血所見；赤血球数 $308 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 10.2 g/dl, 白血球数 $21,000/\text{mm}^3$, ヘマトクリット値 29.0%。血液化学所見；Na 134 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 92 mEq/L, 尿素窒素値 92 mg/dl。肝機能検査；血清総蛋白量 6.0 g/dl, A/G 1.1, GPT 24単位, GOT 20単位, アルカリフォスファターゼ32単位, CoR₃, 血清総ビリルビン値 14.8 g/dl, 直接ビリルビン値 10.3 g/dl, 間接ビリルビン値 4.5 g/dl。止血検査；血小板数 67,000/mm³, プロトロンビン時間25秒, ケファリン時間49%, 線維素溶解現象 (-), 空腹時血糖値 149 mg/

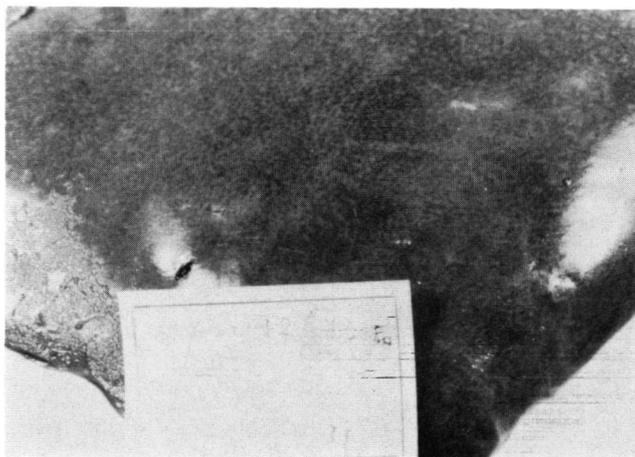


Fig. 2. 肝剖面像：著明なうっ血を認める。

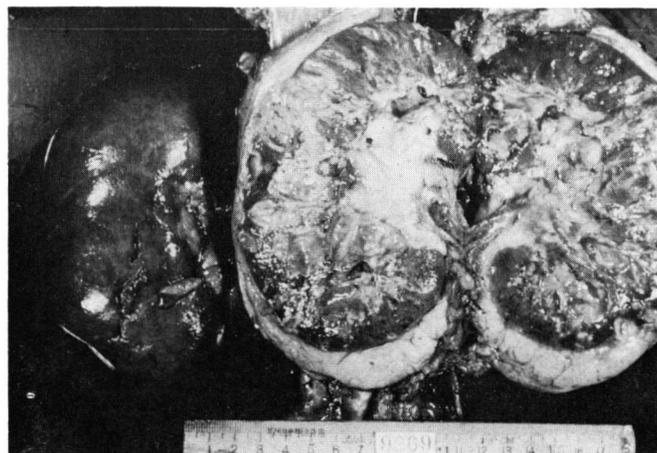


Fig. 3. 左腎の剖面像および右腎像：皮質，髓質には大小多数の膿瘍が形成されており腎杯乳頭部はいずれも壊死脱落している。

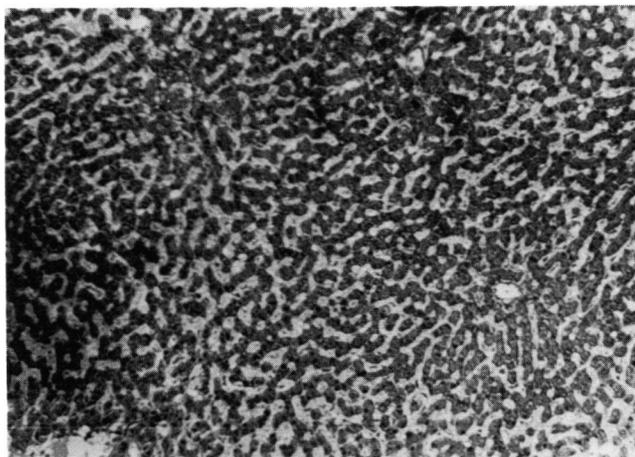


Fig. 4. 肝組織像：小葉構造は維持されており肝細胞の変性を認めない。

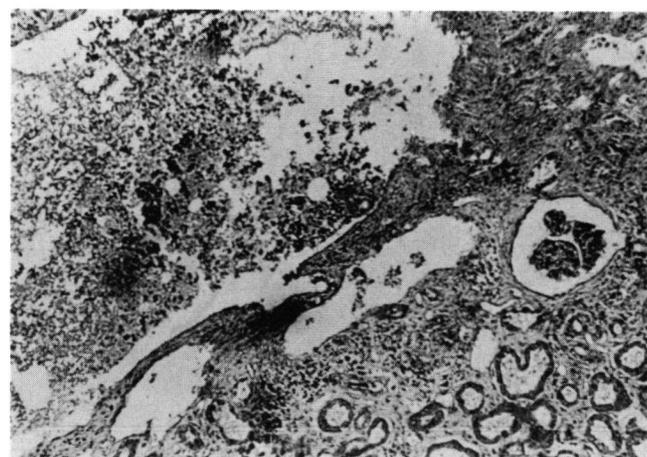


Fig. 5. 腎組織像：腎杯乳頭部および髓質の壊死と著明な細胞浸潤が認められる。

dl, EKG および動脈血血液ガス所見にとくに異常を認めず。

腹部単純レ線像：腸管内ガス貯留を中等度認めるほかは異常所見を認めず。

転入院後経過：肝障害をとまらう急性腎不全を考え、転入院当日より腹膜灌流を開始した。また第8病日には血液透析を施行した。転入院当初より無尿状態であったが、第7病日 250 ml, 第8病日 220 ml, 第9病日 650 ml, 第10病日以後 2,000~5,000 ml の尿が得られるようになり、第7病日の尿所見は外観 白色混濁, 反応 酸性, 蛋白(卅), 糖(±), 沈渣所見は赤血球(+), 白血球(卅), 上皮細胞(+), 円柱(-), 尿一般細菌培養 *E. coli* であった。第8病日より多量の吐血下血をみるようになり、輸血にもかかわらず、ヘマトクリット値の上昇はみられず吐血と下血がつづいた。血液透析, 腹膜灌流の施行にもかかわらず血液化学所見の改善はなく、第8病日以後血清カリウム値の上昇がみられ、EKG にも著明な高カリウム血症の所見を呈するようになり、第14病日午後3時半突然心停止をきたし死亡した (Fig. 1)。

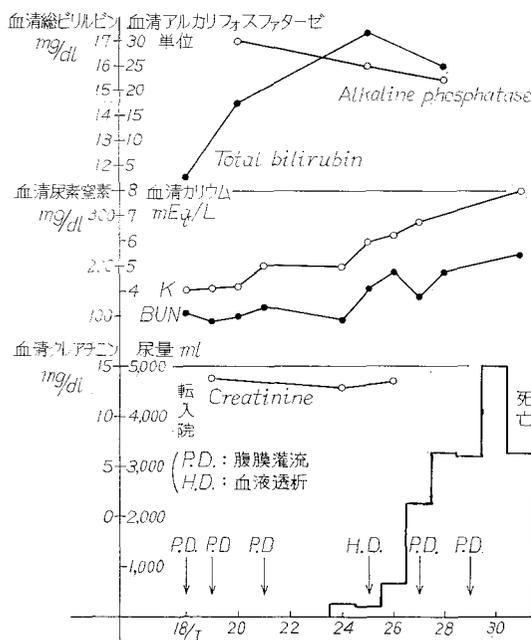


Fig. 1. 転入院後経過

主要剖検所見：死後約1時間30分胸部腹部のみ施行した。腹水の貯留を認めず。肝は表面平滑、色調は暗赤色、高度に腫大しており重量2200 g, 断面は膨隆しており、著明なうっ血を認める (Fig. 2)。肝外胆管閉塞を認めない。胃および腸管内には多量のテル便が認められ胃前庭部に直径約1 cm 辺縁隆起をとまら

わない潰瘍を数個認める。左腎は大きさ16×10×5 cm, 重量600 g, 著明に腫大しており、表面平滑、数カ所に被膜下出血を認める。断面は、皮質髄質ともに著明に混濁しており、皮髓の境界は不明瞭である。

皮質および髄質に大小多数の膿瘍形成を認め、腎杯乳頭部の壊死脱落をほとんどの腎杯に認める。右腎は大きさ10×6×4 cm, 重量300 g, 左腎と同様の肉眼的所見を認める (Fig. 3)。両側の上部下部尿路に通過障害を認めない。

病理組織学的所見：肝の小葉構造は維持されており、線維化所見および炎症所見を認めない。肝内胆汁うっ滞所見を認める (Fig. 4)。腎は両側とも、腎杯乳頭部より髄質基部にわたって広範囲に壊死巣およびその融解巣を形成しており、周囲に著明な炎症細胞の浸潤を認める (Fig. 5)。

考 察

本症は腎乳頭部の循環障害による乳頭部の凝固性壊死を特徴とするもので Baker (1959)⁶⁾ は本症の成立機序として腎乳頭部の解剖学的特徴を指摘し、乳頭部を栄養する直動静脈 Vasa recta (Arteriola rectae & Venulae rectae) はきわめて細く血管壁がうすいうえ、周囲間質組織が皮質とことなり粗であるため炎症など周囲間質組織からの圧迫によって容易に循環障害をおこし乳頭部に壊死を形成すると述べている。以前本症は剖検あるいは摘除腎の検索によるか、あるいは尿中に排泄された腎乳頭部組織片によってのみ診断可能であると考えられていたが最近ではレ線学的に診断される症例も数多く報告されている。Günter (1948)⁷⁾ はレ線学的に本症を髄質型および乳頭型に分類し、前者は壊死変化が乳頭中心部よりはじまり弓隆部と交通するようになるが弓隆部の破壊はなく、後者は壊死変化が弓隆部よりはじまり全乳頭を破壊することを特徴所見としたが、同時に、典型的なレ線所見を呈する症例は数少ないと述べている。本症の発生原因としては、古くは尿通過障害および糖尿病に合併した症例の報告がみられるが、Günter (1937)⁸⁾ が糖尿病に合併した症例8例を報告し本症と糖尿病との関係を指摘して以来、本症の発生原因についてさまざまな考察が加えられ、糖尿病または慢性尿路通過障害の存在する患者に発生した腎盂腎炎に合併すると考えられてきた。本症に糖尿病の合併する頻度としては Mandel (1952)⁹⁾ 160例中96例 (60.0%), Simon et al. (1957)¹⁰⁾ 253例中136例 (53.8%), Edmondson et al. (1966)¹¹⁾ 195例中97例 (49.7%) の報告があり (Table 1), Edmondson et al. (1947)¹²⁾ は859例の糖尿病患者の

Table 1. Renal papillary necrosis associated other diseases.

	Mandel (1952)	Simon et al. (1957)	Edmondson et al. (1966)
Total Number of Cases	160	253	195
Diabetes mellitus	96(60.0%)	136(53.8%)	97(49.7%)
Obstructive uropathy	63(39.4%)	107(42.7%)	50(25.6%)
Chronic alcoholism	—	—	20(10.2%)
Combination of diseases	—	—	3(1.5%)
Analgesic nephritis	—	—	8(4.1%)
Other diseases	—	—	17(8.7%)

剖検例中29例(3.4%)に本症の合併を報告し、糖尿病による生体抵抗力の減弱および血管障害を本症の発生原因として指摘した。尿路通過障害については Edmondson et al. (1947)¹²⁾が糖尿病の合併の認められなかった本症症例21例中20例に前立腺肥大症をはじめとする尿路通過障害が存在したと報告しており、Simon et al. (1957)¹⁰⁾も片側腎に本症のみられた症例12例中10例の患側上部尿路に通過障害が認められたと報告し尿通過障害との関係を強調した。Muirhead et al. (1950)¹³⁾は実験的にイヌに水腎症をつくることによって本症が発生したと報告しているが、Robbins et al. (1946)¹⁴⁾や Sheehan and Davis (1959)¹⁵⁾は単に尿管を結紮するのみでは本症の発生はみられず、病原菌あるいは腎毒素を静注してはじめて本症が発生したとのべている。一方 Spühler and Zollinger (1953)¹⁶⁾は間質性腎炎患者を検索し、多くが phenacetin 長期愛用者であり、しかもこのうち高頻度に本症が認められたと報告したが、そのご欧米とくに北欧において phenacetin, aspirin 等の鎮痛剤と本症との関係が注目されるようになり、Lindvall (1960)¹⁷⁾は本症155例中86例(55.5%)が phenacetin 長期愛用者であったと報告している。

Rutner and Smith (1961)¹⁸⁾は phenacetin 長期愛用者に合併した症例について病理組織学的な検索を加え、腎間質の繊維化、リンパ球の浸潤など特徴ある病理所見を報告しており、Harvald (1963)¹⁹⁾は本症66例中糖尿病および尿通過障害の合併のない53例がすべて鎮痛剤長期愛用者であり、そのうちのほとんどの症例が慢性の経過をとったと報告している。Mostofi et al. (1957)²⁰⁾は血尿を主訴とする sickle cell disease

の症例3例の摘除腎に本症をみだしてあり、Furrow (1971)²¹⁾は、sickle cell disease では血液が粘稠であるため容易に直静脈内でうっ血し、乳頭部の循環障害をまねくことを指摘している。

本症の発生原因として古くより、ある種の薬剤の腎に対する毒作用が知られており、またアレルギー反応も指摘されている。

Levaditi (1901)²²⁾はウサギに Vinylamin を皮下注射して本症の発生をみており、病理変化として腎直動脈の血栓形成を報告した。

Rehns (1901)²³⁾は、tetrahydroquinoline を投与し、Oka (1913)²⁴⁾は bromethylamino-bromhydrate を投与して実験的に本症の発生をみている。

White and Mori-chavez (1952)²⁵⁾は、実験的に肝腫瘍をつくる目的で、ラットに mono-N-methylaniline を投与したところ本症が発生したと報告している。また、Patrick et al. (1964)²⁶⁾はヒト血清をラットに注射することにより本症の発生を報告しており、抗原抗体反応による血栓形成を本症の発生原因として指摘している。

臨床的には、Morales and Steyn (1971)²⁷⁾が phenylbutazone による本症の発生を報告しており、Edmondson et al. (1972)²⁸⁾は移植腎にみられた症例を報告し、移植腎に対する拒絶反応が本症の発生原因であるとのべている。

肝障害と本症との関係については、Robbins and Angrist (1949)²⁹⁾の1例、Knutsen et al. (1952)³⁰⁾の1例、Schourup (1957)³¹⁾の2例および Lauer et al. (1960)³²⁾の1例に、それぞれ肝硬変の合併が認められる程度で、とくに考察は加えられていなかったが、最近、Edmondson et al. は剖検例42,611例のうち本症195例をみだし、そのうち20例がアルコール中毒者であり (Table 1)、うち19例の肝に組織学的障害 (肝硬変8例、脂肪肝10例、肝壊死1例) が認められ、10例に黄疸がみられたと報告した。

Longacre and Popky (1968)³³⁾は肝硬変と糖尿病との合併頻度が統計的にたかいことから Edmondson et al. の報告に“Sampling error”を指摘しながらも、他の合併症の存在しない肝硬変の自験例102例のうち4例に本症を認めたと報告し、本症と肝硬変との関係を指摘している。Edmondson and Reynolds はアルコール性肝障害に合併した本症症例の腎病理組織学的所見および臨床経過に注目し、その特徴として、壊死変化が全髄質にわたっており、壊死部周囲には多核白血球の浸潤がきわめて著明で、皮質にも膿瘍形成がみとめられ、つよい尿路感染症状と敗血症をおこし

たとのべている。

自験例にはアルコール性肝障害の組織学的所見は認められなかったが、長期にわたりアルコールを多飲しており、このため容易に脱水状態となり腎血流量の低下および尿量の減少をまねくこと、感染初期の白血球反応が不十分であること、患者が病識に欠けることなどが本症発生の誘因となったと考えられる。

結 語

1. アルコール多飲者に発生した腎乳頭壊死の1例を報告した。

2. 本症の発生原因について若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は、1972年5月20日、和歌山市における第59回日本泌尿器科学会関西地方会に発表した。

稿を終えるにあたり御校閲を賜った恩師園田孝夫教授に深く感謝いたします。

文 献

- 1) von Friedreich, N. : Virchow Arch. path. Anat., **69** : 308, 1877.
- 2) Lindholm, T. : Acta Med. Scand., **167** : 319, 1960.
- 3) 高橋 明・原田儀一郎 : 日泌尿会誌, **40** : 109, 1949.
- 4) 関根昭一 : 臨泌, **26** : 1059, 1972.
- 5) 生駒文彦・江里口渉・古武敏彦 : 日泌尿会誌, **55** : 664, 1964.
- 6) Baker, S. B. de C. : Brit. J. Urol., **31** : 53, 1959.
- 7) Günter, G. W. : Z. Urol., **41** : 310, 1948.
- 8) Günter, G. W. : Münch. med. Wschr., **84** : 1695, 1937.
- 9) Mandel, E. E. : Am. J. Med., **13** : 322, 1952.
- 10) Simon, H. B., Bennett, W. A. and Emmett, J. L. : J. Urol., **77** : 557, 1957.
- 11) Edmondson, H. A., Reynolds, T. B. and Jacobson, H. G. : Arch. Intern. Med., **118** : 255, 1966.
- 12) Edmondson, H. A., Martin, H. E. and Evans, N. : Arch. Intern. Med., **79** : 148, 1947.
- 13) Muirhead, E. E., Vanatta, J. and Grollman, A. : J. A. M. A., **142** : 627, 1950.
- 14) Robbins, S. L., Mallory, G. K. and Kimsey, T. D. : New Engl. J. Med., **235** : 885, 1946.
- 15) Sheehan, H. L. and Davis, J. C. : A. M. A. Arch. Path., **68** : 185, 1959.
- 16) Spühler, O. and Zollinger, H. U. : Z. Klin. Med., **151** : 1, 1953.
- 17) Lindvall, N. : Acta Radiol. Suppl., **192** : 1960.
- 18) Rutner, A. B. and Smith, D. R. : J. Urol., **85** : 462, 1961.
- 19) Harvald, B. : Amer. J. Med., **35** : 481, 1963.
- 20) Mostofi, F. K., F. Vorder Bruegge and Diggs, L. W. : A. M. A. Arch. Path., **63** : 336, 1957.
- 21) Furlow, W. L. : Clinical Urography, Emmett, J. L. & Witten, D. M. 3rd ed. p. 1896, Saunders Co., Philadelphia, 1971.
- 22) Levaditi, C. : Arch. internat. Pharmacodyn., **8** : 45, 1901.
- 23) Rehns, J. : Arch. internat. Pharmacodyn., **8** : 199, 1901.
- 24) Oka, A. : Virchow Arch. path. Anat., **214** : 149, 1913.
- 25) White, J. and Mori-Chavez, P. : J. Nat. Cancer Inst., **12** : 777, 1952.
- 26) Patrick, R. L., Kroe, D. J. and Klavins, J. V. : Arch. Path., **78** : 108, 1964.
- 27) Morales, A. and Steyn, J. : Arch. Surg., **103** : 420, 1971.
- 28) Edmondson, R. P. S., Fawcett, I. W., Jones, N. F., Thompson, A. E. and Wing, A. J. : Brit. Med. J., **1** : 547, 1972.
- 29) Robbins, E. D. and Angrist, A. : Ann. Intern. Med., **31** : 773, 1949.
- 30) Knutsen, A., Jeninngs, E. R., Brines, O. A. and Axelrod, A. : Amer. J. Clin. Path., **22** : 327, 1952.
- 31) Schourup, K. : Acta path. et microbiol. Scand., **41** : 462, 1957.
- 32) Lauler, D. P., Schreiner, G. E. and David, A. : Amer. J. Med., **29** : 132, 1960.
- 33) Longacre, A. M. and Popky, G. L. : J. Urol., **99** : 391, 1968.

(1973年8月18日受付)