

長期透析患者にみられる多嚢胞化萎縮腎と 腎癌合併に関する臨床的検討

藤田記念病院泌尿器科 (部長: 宮崎公臣)

横山 修, 宮崎 公臣, 石田 武之, 藤田 幸雄

藤田記念病院内科 (部長: 宮崎良一)

宮崎 良一, 村本 弘昭

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)

中 嶋 孝 夫

国立金沢病院研究検査科 (部長: 渡辺騏七郎)

渡 辺 騏 七 郎

CLINICAL EVALUATION OF RENAL CELL CARCINOMA AND ACQUIRED CYSTIC DISEASE OF THE KIDNEY IN LONG-TERM DIALYSIS PATIENTS

Osamu Yokoyama, Kimiomi Miyazaki, Takeyuki Ishida
and Yukio Fujita

From the Department of Urology, Fujita Memorial Hospital

Ryoichi Miyazaki and Hiroaki Muramoto

From the Department of Internal Medicine, Fujita Memorial Hospital

Takao Nakashima

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Kishichiro Watanabe

From the Department of Pathology, Kanazawa National Hospital

Long-term dialysis patients frequently develop acquired cystic disease of the kidneys (ACDK). One hundred and sixty-seven dialysis patients were classified into two groups according to the presence or absence of ACDK, and the two groups were compared with regard to the dialysis period, laboratory findings, and so forth. Among the 167 dialysis patients, 37.7% showed ACDK and had an average dialysis duration of 10.3 years, which was significantly longer than the 5.0 years for patients without ACDK. The proportion of patients with ACDK rose with increasing duration of dialysis; 64.6% of the patients on dialysis for more than 10 years had ACDK. The values of hemoglobin and hematocrit of patients with ACDK were significantly higher than those without ACDK.

Of 12 dialysis patients who were operated upon because of suspected renal tumor, pathological examination confirmed renal cell carcinoma in 8 and adenoma in one. One of these patients had been treated with chronic ambulatory peritoneal dialysis, and another had bilateral renal tumor. Among the 8 patients with renal cell carcinoma, ACDK was detected in 5 by means of CT and ultrasound tomography, and cystic changes were observed in two on light microscopic examination of the resected kidneys. Pathological examination of the non-tumorous renal tissues revealed hyperplastic or adenomatous changes in the cyst epithelium in 5 patients undergoing dialysis for more than 7.5 years. These changes were thought to be pre-neoplastic.

The high incidence of ACDK and the development of renal tumors in long-term dialysis pa-

tients indicates the necessity of intensive monitoring.

(Acta Urol. Jpn. 37: 107-112, 1991)

Key words: Long-term dialysis, Acquired cystic disease of the kidney, Renal tumor

緒 言

多嚢胞化萎縮腎 (acquired cystic disease of the kidney 以下 ACDK) は, 1977 年 Dunnill ら¹⁾により長期透析患者の固有腎にみられる新しい病態の1つとして, また腎癌の合併が高頻度に認められる注目すべき疾患として初めて報告された。これ以後, 従来のレントゲン検査では明確に実証することのできなかった「透析腎」も CTscan, あるいは超音波検査等の画像診断法の普及により比較的容易に診断されるようになり, それとともに ACDK に合併した腎癌の報告も次第になされるようになった²⁻⁸⁾。当院でも透析患者全員に CTscan, 超音波検査を含めた定期的スクリーニングを施行しており, その結果, 透析患者 167 例中 8 例 (4.7%) に腎癌合併を認めた。ACDK との関連性, 各種検査成績との相関, および病理組織学的検討を行ったので報告する。

対象および方法

対象は1989年9月1日現在藤田記念病院透析センターにて透析中の患者 167 例 (HD 159 例, CAPD 8 例) で, ACDK の診断は Ishikawa ら²⁾のクライテリアによった。すなわち, 1) 慢性透析患者で, 2) 先天性多嚢胞腎を除外し, 3) 高分解能を持つ CT scan, 超音波検査で嚢胞が見出されるもの, あるいは CTscan で明らかな嚢胞を読影できなくても腎の X 線吸収が腎実質のものより明らかに低いもの, 4) 透析期間より考えて腎が腫大しているもの, 5) 時に肉眼的血尿を伴うものであり, 1)~3) を必須条件とした。ACDK の有無に従い 2 群に分類し, 2 群間で年齢, 透析期間, 基礎疾患および各種検査成績の比較を行った。この際, すべての結果は mean±S.D. として表わし, Student's t test により両群の差を比較した。CTscan, 超音波検査および必要に応じて行った血管造影などの画像診断上, 腎癌を疑った12例と, ACDK

の自然破裂による後腹膜腔への大出血をきたした1例の計13例に腎摘 (うち1例は両側) を施行し, 病理学的検討を行った。

結 果

透析患者 167 例中 ACDK を認めた症例は 63 例 (37.7%) であった。平均年齢は ACDK を認めない群では 55.2 歳, ACDK 群では 50.2 歳と, 差がみられなかった。平均透析期間は前者で 5.0 年, 後者で 10.3 年と, 有意差が認められた (Table 1)。これを透析期間別に分類したのが Fig. 1 であるが, 透析期間が長い症例ほど ACDK の合併率が高く, 特に透析期間 10 年以上の症例では 64.6% に ACDK が認められた。透析患者の原疾患と ACDK の合併率については Table 2 に示した。妊娠腎, 慢性糸球体腎炎, 慢性腎盂腎炎および逆流腎症の順に合併率が高かったが, 透析期間も長期の症例が多かった。糖尿病性腎症 8 例中 ACDK の合併を認めた症例はなかったが, 透析期間は平均 3.9 年と短い症例が多かった。Table 3 は, 全透析患者の 1989 年 7 月 1 日の時点での血液あるいは血清の各種検査を, ACDK を認めない群と認める群との間で比較した表である。Ht 値, Hb 値は ACDK 群で有意に高く, 貧血の改善がみられたが, この際問題となるのが過去に貧血の改善を目的として各種薬剤の投与あるいは輸血を行ったか否かである。そこで過去 1 年間に mepitiostane (Thioderon®), saccharated ferric oxide (Fesin®), nandrolone decanoate (Deca-durabolin®), erythropoietin の投与の有無, および輸血の有無を調べ, 両群間で薬剤投与・輸血施行の比率を χ^2 検定にて比較した。その結果, 過去 1 年間にこれらの薬剤の投与あるいは輸血を受けている患者は, ACDK 群で 63 例中 27 例 (42.9%), ACDK を認めない群では 95 例中 64 例 (67.4%) であり, 危険率 1% にて ACDK を認めない群に有意に比率が高かった。したがって, ACDK 群では薬剤投与あるいは

Table 1. Mean age and duration of dialysis in patients grouped according to presence or absence of ACDK

	ACDK (-)	ACDK (+)	P value
Mean age (yrs.)	55.2±14.5	50.5±11.2	NS
Duration of dialysis (yrs.)	5.0± 4.8	10.3± 3.8	P<0.001

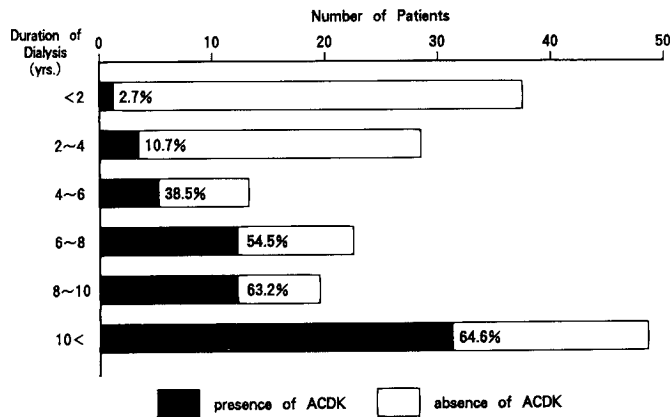


Fig. 1. Incidence of ACDK in relation to duration of dialysis

Table 2. Underlying renal disease in 167 dialysis patients and proportion with ACDK

Disease	No. of Pts.	Mean age (yrs.)	Duration of Dialysis	Proportion with ACDK	
				Number	%
Glomerulonephritis	109	50.2±12.3	7.2±5.4	46	41.8
Diabetic nephropathy	8	62.5±11.5	3.9±3.2	0	0
Nephrosclerosis	15	61.3±12.9	7.0±4.8	4	26.7
Nephropathy of toxemia of pregnancy	10	51.7± 9.5	11.4±3.0	6	60.0
Pyelonephritis/reflux nephropathy	5	57.4±16.8	8.9±6.4	2	40.0
Others	20	61.3±15.6	4.6±3.5	5	23.8
Total	167	53.4±13.5	7.0±5.2	63	37.7

Table 3. Mean blood and serum values in dialysis patients grouped according to presence or absence of ACDK

Blood and serum studies	Mean values ± S.D.		P value
	ACDK (-)	ACDK (+)	
Hb (g/dl)	7.7 ± 1.4	8.1 ± 1.2	p < 0.05
Ht (%)	23.8 ± 4.1	25.5 ± 3.9	p < 0.01
Ca (mg/dl)	9.4 ± 0.8	9.7 ± 0.5	p < 0.01
P (mg/dl)	5.2 ± 1.3	5.1 ± 1.0	NS
Ferritin (ng/ml)	225.6 ± 426.0	147.0 ± 314.6	NS
LDH (IU)	362.0 ± 99.9	322.6 ± 71.2	P < 0.01
ALP (IU)	88.5 ± 52.9	95.7 ± 89.9	NS
CPK (IU/l)	203.3 ± 182.1	173.9 ± 218.7	NS
PTH (ng/ml)	2.7 ± 3.6	6.1 ± 10.1	p < 0.01
Renin (ng/ml/hr)	3.8 ± 4.2	4.7 ± 5.9	NS
Aldosterone (ng/dl)	51.8 ± 81.9	61.0 ± 83.3	NS
β ₂ -MG (mg/l)	36.6 ± 11.6	45.1 ± 8.6	p < 0.001

は輸血施行の頻度が低いにもかかわらず Ht, Hb の値が高く、貧血の改善傾向が認められるという結果が得られた。その他、血清カルシウム、PTH、β₂MGなども ACDK 群で高値を呈し、両者間で有意差が認められた。

当院では定期的スクリーニング検査として年1回の腹部 CTscan と超音波検査を施行しているが、これにより腎癌を疑われた症例は12例で、全例に腎摘除術を施行した。このうち1例のみに血尿の訴えがあっただけで、他の11例はすべて無症状患者であった。12例

Table 4. Summary of dialysis patients with renal cell carcinoma (1)

Case	Duration of hemodialysis (yrs.)	ACDK	Number of tumors	Hyperplastic or adenomatous change
1 36 M	0.1	—	single	—
2 47 M	2.8	+	double	—
3 51 F	3.3	± *	single	—
4 47 M	7.5	+	single	+
5 39 M	11.1	+	single	+
6 55 M	11.7	+	multiple	+
58	14.4	+	multiple	+
7 34 F	14.4	± *	single	+
8 35 M	14.8	+	single	+

± *: Cystic change was observed on light microscopic examination.
 The patient of No. 6 was operated upon for bilateral renal tumor.
 The patients of No. 2 has been treated with CAPD.

Table 5. Summary of dialysis patients with renal cell carcinoma (2)

1) Sex	male : 6 (one : bilateral), female : 2
2) Mean age	44.7 y.o (34~58)
3) Duration of hemodialysis	8.9 yrs.
4) Underlying renal disease	glomerulonephritis 7 unknown 1
5) Weight of resected kidney	176 g (60~324 g)
6) Incidence of ACDK	5/8 (62.5%) 7/8 (87.5%); including cystic change on microscopic examination
7) Incidence of renal cell carcinoma in dialysis patients	8/168 (4.8%)
8) Incidence of renal cell carcinoma in patients with ACDK	5/63 (7.9%)
9) Hyperplastic or adenomatous change in cyst epithelium	5/7 (71.4%)
10) Calcium oxalate crystals	8/8 (100%)
11) Metastasis	0/8 (0%)

中 8 例に組織学上腎細胞癌が認められ、1 例に腺腫が認められた。また、後腹膜腔への出血をきたした症例に嚢胞上皮の過形成性変化 (hyperplasia) が認められた。Table 4 および 5 に腎癌症例の一覧とまとめを示した。腎癌症例の発見時平均年齢は 44.7 歳、平均透析期間は 8.9 年である。症例 6 は、透析開始後 11.7 年目に右腎に、14.4 年目に左腎に腫瘍を発見され、それぞれ多中心発生性の悪性像を認めた両側腎癌症例である。この 8 例の腎癌症例中、5 例に ACDK が (1 例は CAPD 症例)、2 例に組織学上嚢胞が認められた。また、腎摘を施行した 12 症例中 8 例に ACDK があり、このうち 7 例 (87.5%) に腫瘍 (腎腺腫、腎癌) が認められた。腎癌症例の全透析患者に対する比率は 4.8 % であるが、ACDK 群に限れば、63 例中 5 例 (7.9 %) に腎癌の合併をみたことになる。摘出腎に腎細胞癌以外の変化、すなわち、尿細管上皮ないしは嚢胞の被覆上皮に過形成性変化 (hyperplasia) あるいは腺腫 (adenoma) が認められた症例は、8 例の腎癌症例中 5 例で、いずれも透析歴 7.5 年以上の症例であっ

た。心不全にて死亡した症例 3 以外は癌転移、局所再発の兆候なく生存中である。

画像診断にて腎腫瘍を疑ったが摘出標本中に腺腫あるいは癌組織の認められなかった症例は 3 例であった。このうち 2 例は ACDK 症例であり、その 1 例は微細な結石を伴う嚢胞を、超音波検査上腎腫瘍として読影したのであり、また 1 例は出血性嚢胞を超音波検査および CTscan にて腎腫瘍と診断していた。ACDK を伴わない他の 1 例は、CTscan にて腎腫瘍を指摘されたが、摘出標本中どこにも腫瘍組織は見い出されなかった。

考 察

透析療法の進歩は慢性腎不全患者の予後を著しく改善したが、悪性腫瘍の発生率が高く、Matas ら³⁾、Heer ら⁴⁾ の報告によれば control 群のそれぞれ 7 倍、3.8 倍であったと述べている。とりわけ腎癌の発生率は高く、石川⁵⁾ は透析患者の腎癌発生率は一般人の約 19 倍であったと報告している。ACDK は長期透

析患者の固有腎にみられる新しい病態の1つであるが, MacDougall ら⁹⁾ はそれまでの報告例を集計し, 透析前の慢性腎不全患者にも25%の割合でACDKが認められたと報告している. ACDK はまた, 腎癌発生母地としても注目されており, Dunnill¹⁾ らの報告以来 ACDK に合併した腎癌患者の報告例は59例になる. 1986年 Hughson ら⁷⁾ はそれまでの報告例を集計し, ACDK の5.8%に腎癌の合併をみた報告している. 当院でも63例中5例(7.9%)に認められたが, この頻度は画像診断法の向上によりさらに高くなるものと推測される. 腎癌を有する同一腎組織内に嚢胞上皮の過形成性変化(hyperplasia)や腺腫(adenoma)が認められることがある. ACDK におけるこれらの変化は前癌状態の要素をもつものとして注目されており⁸⁾. また, 病因を考える上で興味深い. 当院の腎癌症例でも透析歴7.5年以上の5例すべてにこれらの変化が共存しており, 透析期間が長くなるにつれて, 免疫能の低下⁹⁾, ポリアミンなどの尿毒症性代謝物質の蓄積⁹⁾ 等の発癌因子が嚢胞上皮の異形性を助長すると考えられる. 一方, Chung-Park ら¹⁰⁾ は, 透析に至っていない慢性腎不全患者3例にACDKが認められ, そのうち2例に腎癌の合併がみられたと報告し, 透析それ自体はACDKや腎癌の発現に関与せず, 慢性腎不全状態が免疫能の低下あるいはrenotropinのような代謝産物の蓄積を介して発現させるのではないかと推測している. また, 高血圧による腎硬化症にACDKや腎癌の合併が多いのは, 腎虚血がrenotropinの分泌を亢進させ上皮の増殖や腫瘍発生に導くのではないかと述べている. 当院の症例1は透析開始後1カ月目にスクリーニング検査で左腎腫瘍を指摘され, 腎摘除術が施行された例で, ACDKもなく偶発癌の性格が強いが, 慢性糸球体腎炎による数年来の腎不全状態が先行しているわけであり, その間に腎不全に起因する何らかの発癌因子が作用していたと考えることもできる.

症例2は慢性糸球体腎炎によると思われる慢性腎不全にて2.8年間の腹膜透析歴(CAPD)を有する患者で, 導入期より超音波検査にて多嚢胞化萎縮腎を認めていたが, その後の定期的スクリーニング検査にて左腎腫瘍を指摘され, 腎摘除術が施行された. 摘除腎の2カ所に腎癌が認められた. Katz ら¹¹⁾ はCAPDを行った患者にもACDKが認められたと報告し, ACDKは透析の方法によらず, 慢性腎不全状態がどのくらいの期間持続していたかが問題であると述べている. また, CAPD患者353例中腎癌は1例も見られなかったと述べている. 一方, Smith ら¹²⁾ は

CAPD患者2例に嚢胞が認められ, そのうちの1例に腎癌の発生をみた報告しているが, この腎癌症例は過去に8カ月の血液透析歴と3カ月の腹膜透析歴があるのみで, 純粋なCAPD患者とはいえない. 本院の症例2は最初からCAPDを行っており, その意味では貴重な症例と言える. また, 本院でのCAPD症例8例中, ACDKは症例2の1例(腎癌合併例)のみで, 平均透析期間6.9年を考慮するとACDKの発生頻度はやや低いと考えられる.

Ishikawa ら¹³⁾ はACDKに腎癌の合併をみた8例の腎組織標本にCongo-red染色を施行したところ, amyloidの沈着が認められ, これが β_2 -microglobulin由来であると報告した. さらに透析歴10年以上の症例は10年以下の症例に比べて, amyloidの沈着が強く, また上皮のhyperplasiaがよく認められることより, このamyloid沈着がacquired cystの発生に関与している可能性も否定できないと述べている. ACDKあるいはそれに合併する腎癌の発生機序の解明は, 透析腎のみならず正常腎における発癌因子の探究に通じるものであり, 今後の成果が期待される.

慢性透析患者の貧血は, いわゆる uremic toxinsの蓄積と萎縮した腎からのerythropoietinの分泌減少が主な原因と考えられている¹⁴⁾. しかし, 萬治¹⁵⁾ は長期透析患者に貧血の改善が認められると報告し, 嚢胞形成などによって腎体積の大きくなったものほど改善度が大きいと述べている. この機序に関して, Goldsmith ら¹⁶⁾ は嚢胞形成による腎内の低酸素状態がerythropoietinの分泌を促進するからであろうと推測している. われわれの検討でも, 透析期間の長いACDK群にHt値, Hb値が有意に高く, 貧血が改善したと思われる所見を得た. この際, 貧血の改善を目的とした薬剤の投与, あるいは輸血施行の頻度は, ACDK群で有意に低かった. したがって, 透析期間の長いACDK群では, ACDKを認めない群に比較し, 薬剤投与あるいは輸血施行の頻度が低いにもかかわらず貧血の改善が認められるという結果が得られた. 長期透析腎の嚢胞化と貧血の改善に関する意見は賛否両論があり, erythropoietinの測定をふまえた今後の検討が必要と思われる.

結 語

藤田記念病院透析センターにて透析中の患者167例を多嚢胞化萎縮腎(ACDK)の有無に従い2群に分類し, 2群間で各種検査成績の比較を行った. また, 定期的スクリーニング検査にて腎癌が疑われた12例と

ACDK の自然破裂により後腹膜腔に大出血をきたした1例の計13例に腎摘を施行し、病理学的検討を行った。その結果、ACDK を認めた症例は63例 (37.7%)、平均透析期間は10.3年であり、ACDK を認めない群の平均透析期間 5.0 年との間に有意差が認められた。特に、透析期間 10 年以上の症例では 64.6% に ACDK がみられた。また、ACDK 群では Ht 値、Hb 値が有意に高かった。腎癌が疑われた12例中8例に組織学上腎細胞癌が認められ、1例に腺腫が認められた。後腹膜腔への出血をきたした症例に嚢胞上皮の過形成がみられた。8例の腎癌症例中5例に ACDK が、2例に組織学上嚢胞が認められた。このうち1例は CAPD 症例であり、また1例は両側腎癌症例であった。摘出腎に腎細胞癌以外の変化、すなわち嚢胞上皮に過形成あるいは腺腫が認められた症例は8例中5例であり、いずれも透析歴 7.5 年以上の症例であった。腎癌症例の発見時平均年齢は44.7歳であり、いずれも無症状患者の定期的スクリーニングによって発見された。長期透析患者の定期的スクリーニング検査の重要性が痛感された。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った金沢大学医学部泌尿器科学教室久住治男教授に深甚なる謝意を表します。

なお、本論文の要旨は第39回日本 泌尿器科学会 中部総会 (富山) において発表した。

文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) Matas AJ, Simmonds RL, Kjellstrand CM, et al. : Increased incidence of malignancy in chronic renal failure. *Lancet* **I** 883-885, 1975
- 4) Heer HW, Engen DE and Hostetler : Malignancy, in uremia: dialysis versus transplantation. *J Urol* **121**: 584-586, 1979
- 5) 石川 勲 : 慢性腎不全 (透析患者) の尿路悪性腫瘍と治療。腎と透析 **23** : 1043-1048, 1987
- 6) MacDougall ML, Welling LW and Wiegmann TB : Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **9**: 166-171, 1987
- 7) Hugson MD, Buchwald D and Fox M : Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arch Pathol Lab Med* **110**: 592-601, 1986
- 8) Bretan PN, Busch MP, Hricak H, et al. : Chronic renal failure : a significant risk factor in the development of acquired renal cysts and renal cell carcinoma. *Cancer* **57** : 1871-1879, 1986
- 9) Bagdade JD, Subbaiah PV, Bartos D, et al. : Polyamines: an unrecognized cardiovascular risk factor in chronic dialysis. *Lancet* **I**: 412-413, 1979
- 10) Chung-Park M, Parveen T and Lam M : Acquired cystic disease of the kidneys and renal cell carcinoma in chronic renal insufficiency without dialysis treatment. *Nephron* **53**: 157-161, 1989
- 11) Katz A, Sombolos K and Oreopoulos DG : Acquired cystic disease of the kidney in association with chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* **9** 426-429, 1987
- 12) Smith JW, Sallman AL, Williamson MR, et al. : Acquired renal cystic disease : two cases of associated adenocarcinoma and a renal ultrasound survey of a peritoneal dialysis population. *Am J Kidney Dis* **10** : 41-46, 1987
- 13) Ishikawa I, Horiguchi T, Kitada H, et al. : β_2 -microglobulin-derived deposition in acquired cystic disease of the kidney with renal cell carcinoma. *Nephron* **46**: 101-102, 1987
- 14) Erslev AJ : The effect of uremic toxins on the production and metabolism of erythropoietin. *Kidney International (Suppl)* : 129-133, 1975
- 15) 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
- 16) Goldsmith HJ, Ahmad R, Raichura N, et al. : Association between rising hemoglobin concentration and renal cyst formation in patients on long term regular haemodialysis treatment. *Proc EDTA* **19**: 313-318, 1982

(Received on March 28, 1990)
(Accepted on April 23, 1990)