

## 多発性嚢胞腎・多発性肝嚢胞が経時的に増大し、 慢性呼吸不全で死亡した1例

酒巻 裕一<sup>1</sup>・悴田 亮平<sup>2</sup>・越川 智康<sup>3</sup>・吉岡 友基<sup>1</sup>・岡部 正明<sup>3</sup>・成田 一衛<sup>2</sup>・青柳 竜治<sup>1</sup>

<sup>1</sup>立川総合病院 腎臓内科

<sup>2</sup>新潟大学大学院医歯学総合研究科 内部環境医学講座 腎・膠原病内科

<sup>3</sup>立川総合病院 循環器内科

### Enlarged Polycystic Kidney Disease and Polycystic Liver Disease may lead to Chronic Respiratory Failure

Yuichi SAKAMAKI<sup>1</sup>, Ryohei KASEDA<sup>2</sup>, Tomoyasu KOSHIKAWA<sup>3</sup>, Yuki YOSHIOKA<sup>1</sup>  
Masaaki OKABE<sup>3</sup>, Ichiei NARITA<sup>2</sup> and Ryuji AOYAGI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Nephrology, Tachikawa General Hospital

<sup>2</sup>Department of Clinical Nephroscience, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences

<sup>3</sup>Department of Cardiology, Tachikawa General Hospital

#### 要 旨

症例は50歳代、男性。35歳時に、高血圧、心房細動を指摘された。X-6年、うっ血性心不全、大動脈弁輪拡張症にて入院し、翌X-5年3月にBentall手術、MAZE手術が施行された。その際に初めて多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞を指摘された。Cre 1.53 mg/dL, eGFR 39mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 総腎容積 2,421mL (Mayo 分類 1D), 総肝容積 8,614mL (Gigot 分類 II型)。以後、当院に通院継続したが、X-2年10月にはCre 2.44mg/dL, eGFR 23mL/min/1.73m<sup>2</sup>, TKV 3,540mL, LV 12,674mLと、腎機能、腎腫大、肝腫大はいずれも悪化した。腎嚢胞増大の抑制を目的としてトルバプタン 60mgを開始したが、十分な飲水ができず腎機能が悪化し30mgに減量した。動脈塞栓術の適応について、血液透析導入後に慎重に検討する予定であった。X-1年12月、eGFR 15mL/min/1.73m<sup>2</sup>, 未満に至りトルバプタンを中止した。X年1月、胸水の増量、低栄養が進行し入院した。栄養状態が悪化し腎機能も末期腎不全状態まで悪化したため、1か月後に緊急血液透析に導入した。しかし、腹部膨満による呼吸不全からCO<sub>2</sub>ナルコースに陥り、非侵襲的陽圧換気療法でも管理困難であった。透析導入2か月後に死亡した。多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞の嚢胞増大は腹部膨満により低栄養や臓器の圧迫による症状を引き起こす。嚢胞の増大に対する治療は、腎・肝動脈塞栓術、外科的に嚢胞開窓術、またPLDには肝切除術、肝移植術が考慮されるが合併症の割合も低くはない。本例はいずれも十分に検討することができなかったが、多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞の嚢胞増大には、動脈塞栓術か外科的治療の適応について症例毎に慎重に検討すべきである。

キーワード：多発性嚢胞腎、多発性肝嚢胞、トルバプタン、動脈塞栓術、血液透析

Reprint requests to: Yuichi SAKAMAKI  
Department of Nephrology,  
Tachikawa General Hospital, 1-24 Asahioka,  
Nagaoka 940-8621, Japan.  
e-mail: ysakamaki-dm@umin.net

別刷請求先：〒940-8621 長岡市旭岡1-24  
立川総合病院 腎臓内科

酒巻 裕一

## はじめに

常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD: autosomal dominant polycystic kidney disease) は両腎に多数の嚢胞を発症する。嚢胞は経年的に増大し腎腫大が徐々に顕著となるとともに、腎糸球体濾過量も徐々に低下し、60歳台に約半数が腎不全に至る<sup>1)</sup>。また、高血圧症、心臓弁膜症、肝嚢胞、脳動脈瘤を合併することがある。腎嚢胞、肝嚢胞の増大のため、中年以降では顕著な腹部膨満のため消化器圧迫による食欲不振、低栄養を生じることがある。ほか、嚢胞感染、また脳動脈瘤破裂により致死的な経過をたどりうる。我々は、多発性嚢胞腎と多発性肝嚢胞が経時的に増大した結果、最終的に慢性呼吸不全で死亡した1例を経験したのでここに報告する。

【症例】50歳代、男性。

【主訴】腹部膨満、腎機能低下。

【既往歴】35歳、痛風。50歳、緑内障。

X-5年頭部MR Angiographyで、脳動脈瘤を認めない。

【家族歴】父、母ともに死亡(詳細は不明)。兄弟なし。親族に類症を認めない。

【生活歴】喫煙歴：10本/日、20～49歳。

【現病歴】35歳時、高血圧、心房細動を指摘された。近医でイルベサルタン、インダパミド、ア

ムロジピンで加療を受けていた。X-6年11月、うっ血性心不全・大動脈弁輪拡張症、脳梗塞・左不全麻痺にて当院循環器内科に入院した。入院後、利尿薬で心不全は速やかに軽快した。心房細動に対してピソプロロール、ジルチアゼム、ジギタリス、また抗凝固薬を用いられた。左不全麻痺はリハビリテーションも軽快していた。X-5年3月、当院心臓血管外科にてBentall手術、MAZE手術を施行され、心機能も改善した。

一連の治療の経過中に、多発性嚢胞腎 (PKD: polycystic kidney disease)・多発性肝嚢胞 (PLD: polycystic liver disease) (Gigot分類II型)を、初めて指摘された(図1, 2)。総腎容積 (TKV: total kidney volume) 2,421mL, 身長補正hTKV 1,308mL/m, Mayo分類1D。

【X-6年、入院時所見】身長185cm, 体重79.7kg, 血圧140/80mmHg, 脈拍174/分, 不整, SpO<sub>2</sub> 98% (O<sub>2</sub> 2L/分), 体温36.6°C, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 頸静脈怒張あり, 心: 拡張期雑音Levine II/VI度, 肺野にラ音を聴取せず, 腹部に圧痛なし, 両下腿浮腫は明らかでない。

以下に主な検査所見を記す(表1)。Hb 14.2g/dL, TP 6.7g/dL, Alb 3.7g/dL, UN 23.7mg/dL, Cr 1.36mg/dL, eGFR 45mL/min/1.73m<sup>2</sup>, NT-ProBNP 9226pg/mL, 尿蛋白(-), 尿潜血(-)。心臓超音波検査: AOD/LAD 48/52mm, IVST/PWT 10/11mm, LVDd/s 66/60mm, LV

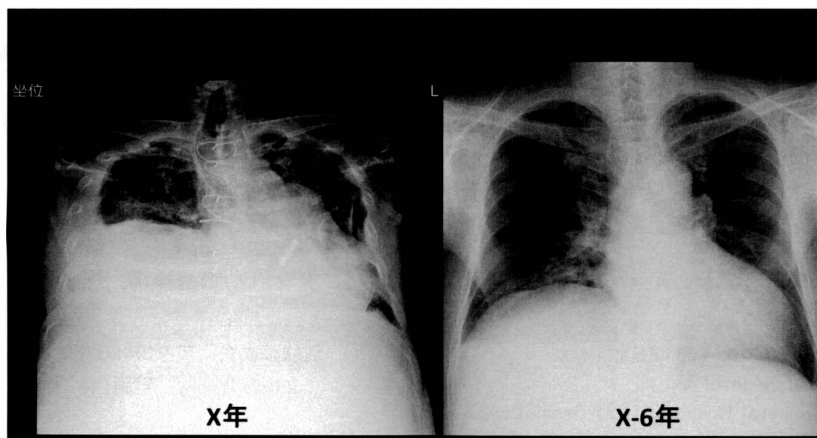


図1 胸部X線(X年, X-6年)。6年間で横隔膜の挙上が明らか。



図2 腹部CT (冠状断) (X年, X-6年). 6年間の肝嚢胞・嚢胞腎の増大と、嚢胞増大により横隔膜が押し上げられ肺を圧迫している. TKV: Total kidney volume. TLV: Total liver volume.

※ 容積解析の3Dワークステーション: Ziostation2® (ザイオソフト): 腎臓抽出アルゴリズム, 一部マニュアル修正のうえ3Dボリュームで算出.

表1 X-5年時の入院時検査

WBC	6100/mm <sup>3</sup>	TP	6.1 g/dL	Glu	124 mg/dL
Neu	80.4 %	Alb	3.7 g/dL	HbA1c	5.7 %
Lym	14.5 %	UN	23.7 mg/dL		
Eos	0.3 %	Cr	1.36 mg/dL		
Bas	0.2 %	eGFR	45 mL/min/1.73m <sup>2</sup>	〈尿定性・尿沈渣〉	
Mo	4.6 %	UA	8.1 mg/dL	pH	6.5
RBC	455 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Na	141 mEq/L	色調	淡黄色
Hb	14.2 g/dL	K	3.6 mEq/L	比重	1.016
Ht	40.9 %	Cl	106 mEq/L	蛋白	(1+)
Plt	15.4 × 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup>	Ca	9.8 mg/dL	糖	(-)
		Fe	52 μg/dL	潜血	(2+)
APTT	28.7 sec	Ferritin	51.2 ng/mL	ウロビリノーゲン	(+-)
PT	61 %	AST	21 U/L	ビリルビン	(-)
PT-INR	1.15 sec	ALT	25 U/L	白血球	(-)
D-dimer	0.7 μg/mL	LDH	251 U/L	亜硝酸塩	(-)
		ALP	290 U/L	赤血球	10 ~ 19 /HPF
		γ-GTP	40 U/L	白血球	1 ~ 4 /HPF
NT-ProBNP	9226 pg/mL	ChE	194 U/L	扁平上皮	1 ~ 4 /HPF
		T-bil	0.9 mg/dL	卵円形脂肪体	(1+)
ft3	2.67 pg/mL	Amy	47 U/L	尿細管上皮	< 1 /F
ft4	1.85 ng/dL	CK	186 U/L		
TSH	5.25 μIU/mL	CK-MB	9 U/L	〈呼吸機能検査〉	
		トロポニン T	0.014 ng/mL	VC	3.92 L
		HDLC	54 mg/dL	%VC	97.7 %
		LDLC	96 mg/dL	FEV <sub>1.0</sub>	3.15 L
		TG	51 mg/dL	FEV <sub>1.0</sub> %-G	80.36 %
		CRP	0.23 mg/dL		

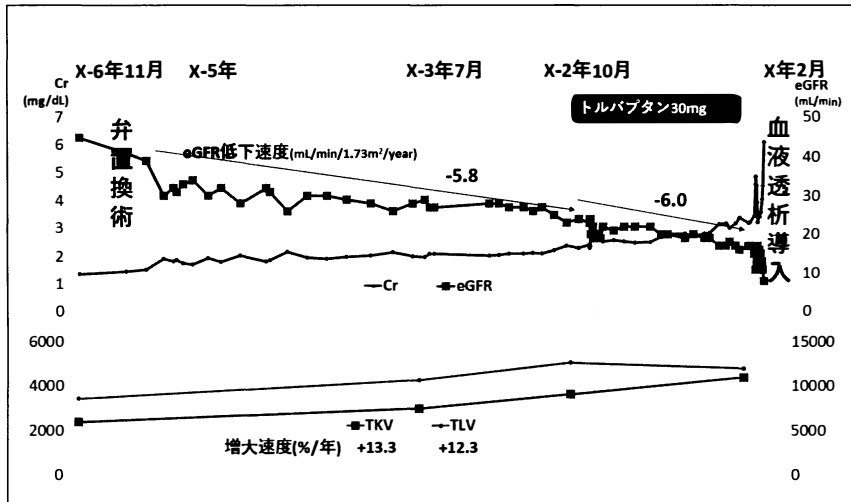


図3 臨床経過

wall motion: EF 20～25%, diffuse severe hypokinesis, Valves: AR moderate

#### 【臨床診断】

- #1. 慢性腎臓病 stageG3b, 多発性嚢胞腎, Mayo 分類 1D.
- #2. 慢性心不全, 大動脈弁輪拡張症, 心房細動, Bentall手術, MAZE手術術後.
- #3. 多発性肝嚢胞 (Gigot 分類 II 型)

#### 【臨床経過 (図3)】

術後3か月, 心臓超音波検査は, 以下のように改善した. AOD/LAD 40/49mm, IVST/PWT 12/11mm, LVDd/s 56/42mm, LV wall motion: EF 50%, diffuse severe hypokinesis, Valves: AR mild. 以後, 当院での診療を継続し,  $\beta$ 遮断薬, RAS阻害薬, ジルチアゼム, ワルファリンを継続した.

その後, 経過中に嚢胞腎は増大し, TKVの増大速度は13.3%/年に及んだ. あわせて腎機能もeGFR低下速度 $-5.8$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>/年で徐々に低下した. X-2年9月, Cr 2.32mg/dL, eGFR 23mL/min/1.73m<sup>2</sup>, TKV 3,640mLに悪化し, 当科でPKDに対するトルバプタンの適応ありと判断した. しかし, すでに腹部膨満のため多量の飲水が困難との訴えがあり, 開始用量の60mgでは脱水傾向から腎機能が悪化する傾向あり, やむを

得ず30mgに減量し続けた. 結果として腎機能の低下速度はほぼ不変であった. X-1年12月, eGFR 15未満となりトルバプタンを終了した. またこの間, TLV増大速度12.3%とPLDの増大も腹部膨満の原因であり, その抑制のために新潟大学での肝動脈塞栓術(TAE: transarterial embolization)も検討した. すでにeGFR 30未満であり造影剤腎症による腎機能低下も懸念して, 血液透析導入後に検討と結論された.

X年1月, 腹部膨満, 呼吸困難が増強したため入院, さらに腎機能が低下し同年2月に血液透析に緊急で導入した. この時点でTKV 4,414mL, TLV 12,019mLに達していた(図2). 透析導入により尿毒症が軽快し, 一時自覚症状も改善した. しかし, 横隔膜挙上(図1)から呼吸不全, CO<sub>2</sub>ナルコーシスにより意識障害がみられるようになった. 非侵襲的陽圧換気療法を併用するも, 自覚的には呼吸についてむしろ圧迫感を訴え苦痛が強くなり, 最終的に併用を断念した. CO<sub>2</sub>ナルコーシスによって, 血液透析に導入後2カ月に死亡した.

#### 考 察

ADPKDはその原因遺伝子としてPKD1, PKD2遺伝子が報告され, その割合は85%, 15%

とされている<sup>2)</sup>。ADPKDの発症にはツーヒット説が唱えられ、出生後に細胞内の正常な片方のPKD遺伝子に体細胞変異が起こることでPKD遺伝子の機能が喪失するとされる。PKD1/PKD2遺伝子産物のポリシスチン1/2は尿細管腔側の繊毛に発現する。その機能低下の結果、細胞内カルシウム濃度が低下しcAMP濃度の上昇を介して種々のシグナル経路を活性化する結果、細胞増殖、嚢胞液分泌亢進を引き起こし、嚢胞の増大を招く。トルバプタンは、バゾプレシンV<sub>2</sub>受容体へ拮抗作用を示し細胞内のcAMPの産生を抑制し嚢胞の増大を抑制する。国際共同治験のTEMPO3/4試験は、Ccr 60mL/分以上かつTKV 750mL以上のPKD患者においてトルバプタンが嚢胞の増大、腎機能の低下を抑制することを示した<sup>3)</sup>。その後、本例のようにGFRの低下例も含めたREPRIS試験において、CKDステージG4のサブ解析でもトルバプタンによる腎機能低下抑制が示された<sup>4)</sup>。しかし、TEMPO3/4試験ではトルバプタンの用量は60mgで開始し患者の忍容性に依りて120mgまで増量するプロトコルであった。またREPRIS試験においても同様の用量であった。振り返って本例において、トルバプタン開始時の腎機能はCKD stage G4レベルでREPRIS試験の対象者には含まれる。しかしすでに拡張した肝嚢胞、また腎嚢胞のため胃・上部消化管も圧迫され多量の飲水が困難であったため、トルバプタン開始用量の60mgにも耐えられなかった。30mg内服継続後の腎機能低下速度に著変なく、その効果は乏しかった。試験結果を見てもトルバプタンには効果の高い例から低い例までであるが、本例は試験の設定用量まで増量できておらず、効果が乏しかった原因は用量が少なかったからかトルバプタンへの低反応例であるのかは判断が難しい。

進行したPKD患者において腎腫大が高度となる結果、腹部膨満が強く食欲が低下し、低栄養から全身状態が悪化する患者がいる。しかし巨大な嚢胞腎の外科的切除は、周囲との癒着、易出血性などから難渋をきたす。腎TAEにより腎容積の縮小が報告されている。Ubaraらは腹部膨満、肉

眼的血尿を伴う透析患者のADPKD患者64人に対して、金属コイルを用いた腎TAEを行い、治療1年後の腎サイズの平均53%への縮小、腹囲の縮小とともに、ヘマトクリット、栄養状態の改善を示した<sup>5)</sup>。腎TAE後1週以内に、38度を超える発熱、強い側腹部痛などの合併症が生じたが、重篤な合併症が生じなかった。その後、SakuharaらはADPKDに対する腎TAEの塞栓物質に無水エタノールを用いた際の有効性を示した<sup>6)</sup>。PKD診療ガイドライン2017では腫大したPKDに対する腎TAEは腎容積縮小のために有効としてその実施を提案している(推奨グレード2D)<sup>7)</sup>。ただ本例は血液透析導入前であり、腎TAEはまだ検討できなかった。

本例はそもそも、CT画像(図2)を診るとむしろPKDよりはPLDが腹部膨満の主たる要因である肝腫大優位型と考えられ、経過中にPLDに対する肝TAEを考慮したが、PLDは肝内の嚢胞の分布様式からGigot分類I、II、III型と分類され、本例のように肝内にびまん性に分布かつ正常肝組織がある程度残存する例はGigot II型に分類される。PLDの肝腫大が進行するとやはり消化管を圧迫し通過障害を呈し得るほか、さらに進行すると本例のように肺の圧迫による呼吸障害も生じ得る。HoshinoらはADPKD患者に合併したPLD 244例(うち血液透析56%)に対して肝TAEを施行し、1年後に肝嚢胞90.8%への減少、栄養状態とヘマトクリット値の改善を得た<sup>8)</sup>。また同報告において、肝容積のより大きい例(男性>9,574cm<sup>3</sup>)で生命予後が有意に不良であった。PKD診療ガイドライン2017では、PKD患者に合併した腫大したPLDに対する肝TAEは腎容積縮小に有効であるとしてその実施を提案している(推奨グレード2D)<sup>7)</sup>。一方で外科的治療の適応も考慮される。多発性肝嚢胞ガイドラインでは、嚢胞数10個以下のGigot I型には嚢胞穿刺・硬化療法あるいは嚢胞開窓術、II型に対しては肝切除術、III型に対しては肝移植を第一選択として推奨するが、症例毎に検討が必要とされる<sup>8)</sup>。同ガイドラインではアンケート式で特に、治療法の選択と治療効果の継続・再発の有無について重

視している。また、肝移植以外は根治的治療ではないことを十分にインフォームドコンセントする事、さらに肝移植は良好な治療効果を有する一方で移植後死亡率が15.4%であること、などに留意させている。YangらはADPKDに合併したPLD 28例(血液透析3例10.7%)の治療成績を治療後の肝体積減少率で比較し、肝切除群は52.4%で、TAE群の7.6%より有意に縮小したと報告した<sup>10)</sup>。また、追加治療の有無についても、TAE群は64.8%で再度のTAE、肝切除などを要したのに対し、肝切除群では11%(1例)のみ肝不全から肝移植を要した。PLDに対する肝切除術は通常より困難で、51%で合併症(腹水、胸水、出血、胆汁瘻)を生じ、死亡率3%である<sup>11)</sup>。Yangらの報告も、肝切除例は平均TLV 6,129 mLに比較し、肝TAE例は7,776 mLとより大きい傾向があり、肝切除がより困難な例が肝TAEを選んでいる可能性がある。以上を踏まえつつも、PKD診療ガイドライン2017では、PKD患者に合併した腫大したPLDで症状が強い場合に、外科的治療は肝容積を縮小し症状やQOLを改善し得ると推奨している(推奨グレード1C)<sup>7)</sup>。

翻って、本例の経過(図3)中にこれら治療を組み込むことは可能であっただろうか。肝移植はドナー候補が存在しなかった。では肝TAEか肝切除術の施行は考慮されたか。症状が最も強く全身状態が不良となった血液透析導入前後の段階で、肝TAE、肝切除術という侵襲的な治療に耐えられたとは考えにくい。透析導入1年前のeGFRが20 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>を下回る保存期腎不全の時期でも、肝切除術の周術期、ならびに造影剤を使用する肝TAEいずれも血液透析導入のリスクを考慮する必要がある。血液透析の導入は患者の日常生活に少なからず負担を強いるため、腎臓内科の立場からは早期導入のリスクがある治療は慎重に検討とせざるを得ない。とすると、より腎機能が保たれていた時期、症例(図3)ではトルバプタンを開始からさらに1年以上前で、TLV 10,000 mLに達する前にかつeGFR 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>以上の時期なら、いずれの治療も検討されたかもしれない。さらに安全策をとるなら、

心疾患術後で全身状態が安定した時期に検討すべきだったかもしれない。

## おわりに

ADPKDに合併したPLDが経時的に増大し、死亡した1例を経験した。本例はADPKDという指定難病の病態としても、われわれ腎臓専門医も比較的遭遇することの少ない病態であったが、これまで示した通り近年は侵襲的な治療の有効性と安全性が報告されている。ADPKDに合併した腫大したPLDに対して、肝TAEか肝切除術など外科的治療の適応を症例毎に慎重に検討すべきである。今後の症例の検討の参考になればとここに報告する。

本症例の要旨は、第145回日本内科学会信越地方会(2019年10月、新潟)で報告した。

## 引用文献

- 1) Higashihara E: Prevalence and renal prognosis of diagnosed autosomal dominant polycystic kidney disease in Japan. *Nephron* 80: 421-427, 1998.
- 2) 西尾沙織: 多発性嚢胞腎の最近の知見. *日腎会誌* 61: 1082-1086, 2019.
- 3) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, Perrone RD, Krasa HB, Ouyang J, Czerwiec FS; TEMPO 3:4 Trial Investigators. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med.* 367: 2407-2418, 2012.
- 4) Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Perrone RD, Koch G, Ouyang J, McQuade RD, Blais JD, Czerwiec FS, Sergeeva O; REPRISSE Trial Investigators. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 377: 1930-1942, 2017.
- 5) Ubara Y, Tagami T, Sawa N, Katori H, Yokota M, Takemoto F, Inoue S, Kuzuhara K, Hara S

- and Yamada A: Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 39: 571-579, 2002.
- 6) Sakuhara Y, Nishio S, Morita K, Abo D, Hasegawa Y, Yuasa N, Mochizuki T, Soyama T, Oba K, Shirato H and Kudo K: Transcatheter Arterial Embolization with Ethanol Injection in Symptomatic Patients with Enlarged Polycystic Kidneys. *Radiology.* 277: 277-285, 2015.
- 7) 難治性腎疾患に関する調査研究班：ADPKD 治療，合併症とその対策：エビデンスに基づく多発性嚢胞腎（PKD）診療ガイドライン 2017，東京医学社，東京，pp 55-60.
- 8) Hoshino J, Ubara Y, Suwabe T, Sumida K, Hayami N, Mise K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Sawa N, Takei R and Takaichi K: Intravascular embolization therapy in patients with enlarged polycystic liver. *Am J Kidney Dis.* 63: 937-944, 2014.
- 9) 多発肝のう胞症に対する治療ガイドライン作成と試料バンク構築班，多発性肝嚢胞診療ガイドライン，pp 11-28.
- 10) Yang J, Ryu H, Han M, Kim H, Hwang YH, Chung JW, Yi NJ, Lee KW, Suh KS and Ahn C: Comparison of volume-reductive therapies for massive polycystic liver disease in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Hepatol Res.* 46: 183-191, 2016.
- 11) Drenth JP, Crispijn M, Nagorney DM, Kamath PS and Torres VE: Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology.* 52: 2223-2230, 2010.

(令和2年3月25日受付)

---