

多嚢胞化萎縮腎 (ACDK) の病態について

石川 勲

金沢医科大学 腎臓内科

key words : 後天性腎嚢胞, 腎癌, 後腹膜腔出血, ACDK

要 旨

萎縮した病腎に後天的に嚢胞が多発し腫大した状態を多嚢胞化萎縮腎 (ACDK) というが, 長期透析患者, 特に男性患者にこの病態が多くみられる。腎生検の組織でいつごろからこの嚢胞が発生するかを調べると, 原疾患で糸球体濾過量が 52-71 ml/min まで低下するとすでにみられることがわかった。またこの後天性腎嚢胞は, 腎移植をすると退縮することが, さらに最近この退縮は移植後 2 週間というまだ十分利尿がない時期にすでに始まっていることがわかった。ただし, いくら効率の良い透析をしても透析療法だけでは, 嚢胞の退縮はみられない。このことから移植の意義は大きい。

多嚢胞化萎縮腎で臨床上最も重要視しなければならないのは腎細胞癌 (腎癌) の合併である。われわれは, この腎癌は尿細管上皮, 嚢胞, 非定型嚢胞, 腺腫を経て多段階的に発生すると考えている。腎癌合併患者の予後は一般人の腎癌と変わらない。スクリーニングで早期発見され外科的療法を受ける例が多いので予後は比較的良いものが多い。ただし, 発見後 2 年以内に死亡する急速増殖型 (rapid growing) があるうえ, 腎癌合併の頻度は高く, ほとんど無症状なので, 画像による定期検査が求められる。第二に重要な合併症としては嚢胞破裂による後腹膜腔出血があげられる。

はじめに

わが国では腎移植患者が少ないこともあって長期透析患者が著しく多い。2002 年末の統計によると, 透析患者 23 万人中 10 年以上の長期透析患者は 24% を占め, ますます増加の一途をたどっている¹⁾。多嚢胞化萎縮腎の存在は 1977 年 Dunnill ら²⁾によって病理所見が報告され, 1980 年 Ishikawa ら³⁾によって初めて臨床例が報告された。当時は関心も今ひとつであったが, 最近では嚢胞で腫大した腎臓をみることも普通となり, 腎癌の合併に注意が注がれるようになった⁴⁾。しかし, 嚢胞に囲まれた腎癌の診断は困難である。本小文では, 多嚢胞化萎縮腎の病態を中心に, どう対処していけばよいかを解説する。

1 多嚢胞化萎縮腎の定義

臨床的診断としては, 原疾患を問わず画像上両側の萎縮腎に 3-5 個以上の嚢胞がみられるときをいう⁵⁾。しかし 1 個だけでも診断されることがある。それは画像上 1 個みられれば病理学的にはおよそ 20 個の小さい嚢胞がみられるからである。また, 病理学的診断として, 腎切片の 25% 以上が嚢胞で占められていると, 多嚢胞化萎縮腎^{6,7)}という。嚢胞は両側に出現し, その大きさはほとんどが直径 0.02~2 cm 以下と多発性嚢胞腎に比べ小さいものが多い⁸⁾。ただし画像上, 診断可能な嚢胞の直径は 0.5 cm 以上である。解像度以下の小嚢胞が多発している例では CT スキャンでみる



図1 多嚢胞化萎縮腎のマクロ

48歳男性。慢性糸球体腎炎で11年間透析を受け、胃癌で死亡。腎は多嚢胞化萎縮腎を呈している。

と腎の X 線吸収値が全体的に低下しているとしかみえないことがある。しかし、その一方直径3~5 cmのものや、これ以上の大きいものまれにみられることがある。これは多嚢胞化萎縮腎に、加齢に伴ってみられる単純性腎嚢胞が合併した例かもしれない。しかし、両者の鑑別は嚢胞液の生化学的分析による以外困難である。

多嚢胞化萎縮腎の記載は1977年イギリスの病理学者Dunnillらがacquired cystic disease of the kidney (ACDK)として記載した²⁾のに始まり、臨床例は1980年CTスキャンを用いたわれわれの報告に始まる³⁾。acquired cystic disease of the kidney (ACDK)に対する日本語訳としては多嚢胞化萎縮腎⁷⁾が用いられるが、ACDKも使用される。なお、後天性腎嚢胞と多嚢胞化萎縮腎との関係について述べると、萎縮腎に後天性腎嚢胞が多数発生した状態を多嚢胞化萎縮腎ということになる。

1) 多嚢胞化萎縮腎の病理

多嚢胞化萎縮腎の病理をマクロで観察すると、腎の大きさは両腎で40~200gのことが多く、ときに正常な大きさの300gであったり、まれに2,000gとなる例もある⁴⁾。すなわち、腎実質が萎縮し萎縮腎となったところに、両側多発性に嚢胞が発生し、嚢胞の増加・増大によって、腎は次第に大きくなり、正常に近づき、さらには多発性嚢胞腎と鑑別を必要とするほど大きく

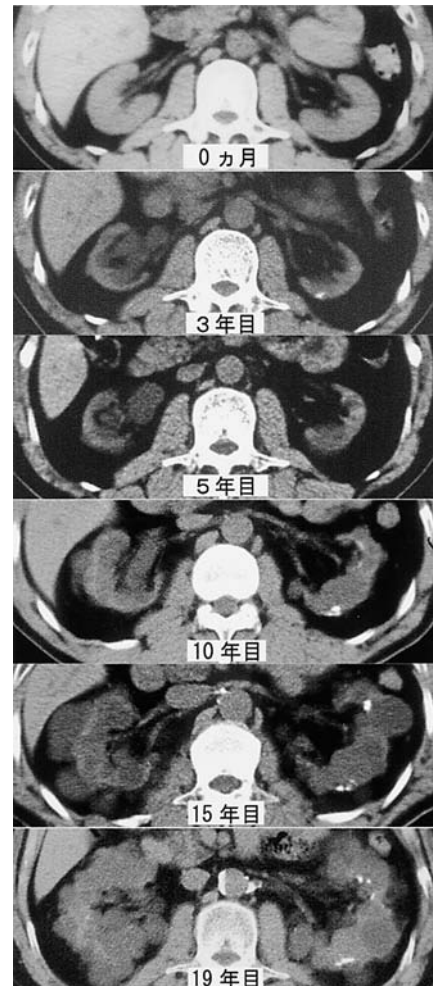


図2 多嚢胞化萎縮腎の時間経過

59歳男性。急速進行性腎炎で40歳時透析に導入。血液透析3年で両腎は萎縮し、5年以降は後天性腎嚢胞が発生・増加、19年目には多嚢胞化萎縮腎が正常腎の大きさを超えている。

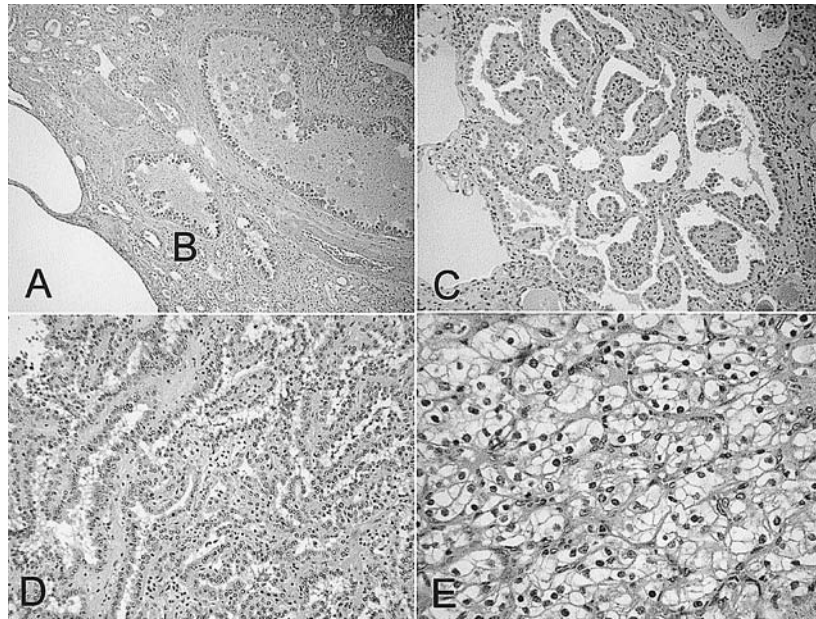


図3 多嚢胞化萎縮腎のミクロ

A：扁平な単層上皮を持つ後天性腎嚢胞，B：上皮が嚢胞の内腔に向け増殖した非定型腎嚢胞，C：乳頭状腎腺腫，D：乳頭状腎癌，E：非乳頭状腎癌

なる例もある（図1, 2）。われわれも1腎で癌を含め1,300 gという例を経験している。腎の外表は嚢胞のために突出していることもあるが、小嚢胞のため腎の輪郭はほぼ保たれ、全体的に腫大しているようにみえることが多い。嚢胞には水様、淡黄色の液が含まれているが、中には出血による黒色の液や、出血の吸収過程である褐色の液がみられることがある。

ミクロの所見では、嚢胞の定義に相当する0.02 cm以上の尿細管拡張（尿細管の太さの4倍以上の拡張）から2 cmまでの種々の嚢胞が、皮質髄質を問わず存在するが、嚢胞の総数が少ない場合には皮質部に発見されることが多い。嚢胞上皮は大部分が1層の平たい上皮細胞からなる。しかし嚢胞には嚢胞上皮が重層化したり、乳頭状に増殖し嚢胞内腔に突出するもの（非定型嚢胞）、さらに同じ腎に乳頭状腺腫といわれる結節やときに腎細胞癌（腎癌）の発生をみることがある²⁾（図3）。この場合腎癌は乳頭状腎細胞癌であったり、非乳頭状腎細胞癌（淡明細胞癌）であったりする。

病理学的にみた多嚢胞化萎縮腎の最大の特徴は、嚢胞上皮が通常の1層の尿細管上皮から過形成、腺腫、腎細胞癌という1連の病態として一つの腎ですべてみられることである。すなわち、多嚢胞化萎縮腎は病理学的にみて増殖能が高く、癌が発生しやすい状態と言える。この病態は左右両腎にみられるため、腫瘍の発生が多中心的で、両側性の腎癌発生率も高い。また非

定型腎嚢胞の73%がvimentin陽性、95%がEGF-receptor陽性で、c-Erb2も同様であったことから、多嚢胞化萎縮腎の嚢胞上皮細胞は増殖能が高い⁹⁾と考えられるし、嚢胞液中のそのほかの増殖因子・サイトカインの存在などからも嚢胞上皮は増殖刺激を受けていると推測される¹⁰⁾。

2) 多嚢胞化萎縮腎の頻度

われわれが、腎生検組織を用いて嚢胞の定義に当てはまるものがどの程度の腎機能低下で見出されるか検討したところ、後天性嚢胞は糸球体濾過量のわずかな低下（52~71 ml/min）で発生し始めていた¹¹⁾。また臨床的に診断可能な嚢胞は透析前には症例の12%、導入後は透析期間が長くなるに従って増加し、3年未満で44%、3年以上で79%、10年以上で90%、20年では95%といちじるしく高い頻度でみられた^{3, 6)}。

2 多嚢胞化萎縮腎の病態

後天性腎嚢胞の最大の特徴は、先の頻度でも述べたように、透析期間が長くなるにしたがい増加・増大すること³⁾（図2）、さらに男性優位であること¹²⁾、腎移植で退縮すること¹³⁾である。

1) 多嚢胞化萎縮腎（ACDK）と多発性嚢胞腎（ADPKD）の嚢胞の違い

両者を比較してみると、ACDK ではほとんどが 2 cm までの小さい嚢胞で、病理学的にみると 0.6 cm 以下が全体の 94% を占めていた⁸⁾。一方 ADPKD では直径 7 cm までの大きい嚢胞が多かった。

嚢胞の由来については、ACDK ではそのほとんどが近位尿細管由来と考えられる。それは、

- ① 嚢胞壁の細胞が近位尿細管マーカーの tetragonolobus lectin で陽性を示すこと⁹⁾
- ② 嚢胞上皮を走査電顕で見ると刷子縁がみられること
- ③ ゲンタマイシンの排泄が嚢胞液内に高濃度でみられること
- ④ 嚢胞と血清の Na 濃度比が 1.0 と同じで、クレアチニン比が 5~7 前後と高く¹⁴⁾、 β_2 microglobulin 濃度が 0.06 以下といちじるしく低いこと¹⁵⁾から、嚢胞液の成分は近位尿細管遠位部の成分と一致すること

などの理由によって ACDK の嚢胞は大部分が近位尿細管由来であるといえる。

一方 ADPKD の嚢胞は、嚢胞と血清の Na 濃度比が 1.0 を示す近位尿細管由来が 68%、濃度比 0.7 以下を示す遠位尿細管由来が 26% とされている。このことは ADPKD では嚢胞感染が遠位由来の嚢胞に起こると脂溶性の抗生薬しか効かず、治療に難渋する場合があること、一方 ACDK の嚢胞には感染が少なく感染しても通常の水溶性の抗生薬が効き治療しやすいことを示している。

ACDK と ADPKD 両者の嚢胞と尿細管との交通の頻度を比べてみると、ACDK では嚢胞の約 76% が交通している¹⁶⁾のに対し、ADPKD では 23% が交通し 73% は交通がなくなり、孤立したバルーンとなっていた。

2) 腎移植および透析期間との関係

多嚢胞化萎縮腎における病態で非常に重要な点は、腎移植が成功すると数カ月という短期間に嚢胞が消失する、すなわち嚢胞が自然に退縮するという点である¹³⁾。これまでの検討では 1 カ月、また最近の検討では 2 週間という短期間に、さらにはまだ利尿が十分ついていない急性尿細管壊死の時期にも、すでに退縮が始まり腎体積が約 40% 減少した例も経験している (図 4)。この現象は多嚢胞化萎縮腎がなぜ起こるかを考える上

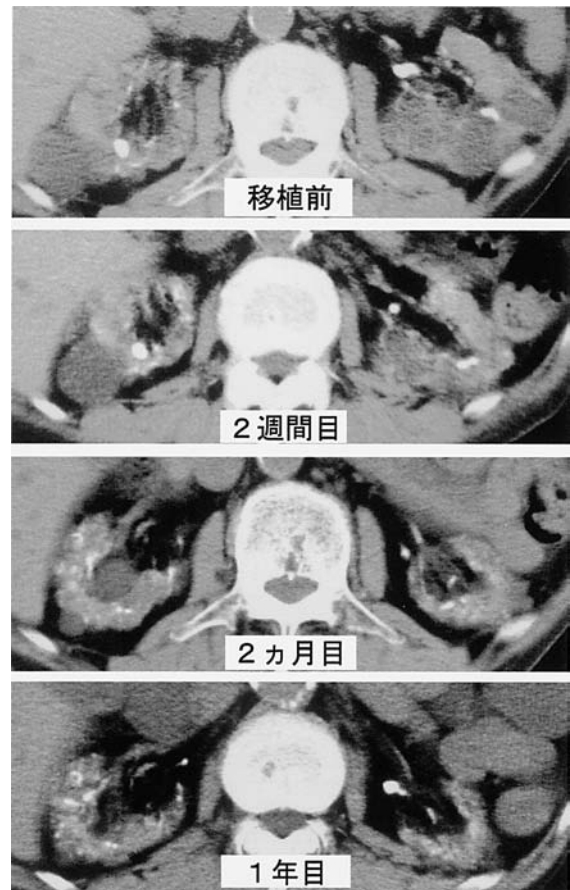


図 4 移植による多嚢胞化萎縮腎の退縮
死体腎移植時、52 歳男性 (慢性糸球体腎炎)。移植後 2 週間の、まだ急性尿細管壊死のために利尿がついていないにもかかわらず、後天性腎嚢胞の退縮が始まり、かなり嚢胞が消失している。1 年目には嚢胞はほとんどみられない。

で興味深い。動物実験では腎嚢胞を作り出すある化学物質を投与すると嚢胞ができ、投与を中止すると嚢胞が退縮してしまう現象が知られているが、これと移植後の嚢胞退縮は比較され興味深い。

腎移植の影響をみるために、移植後固有腎の変化を比較的長期に詳細にみてみた。すると全体的には嚢胞は退縮するのであるが、退縮する嚢胞としない嚢胞、ゆっくり退縮する嚢胞、さらには新たに発生する嚢胞があることが観察された¹⁷⁾。もちろん、移植腎が慢性移植腎症で機能しなくなり透析に戻ると、一旦退縮した固有腎に再び嚢胞が発生し、移植腎にも少ないものの嚢胞が発生してくる¹⁸⁾。

以上のように後天性腎嚢胞の発生と慢性腎不全の期間、透析期間との関係ははっきりしており、慢性腎不全状態の持続が嚢胞発生の最大の要因である。

われわれは 1979 年、慢性腎炎による透析患者、平均年齢 40 歳、透析期間平均 3 年 4 カ月の 96 例に初め

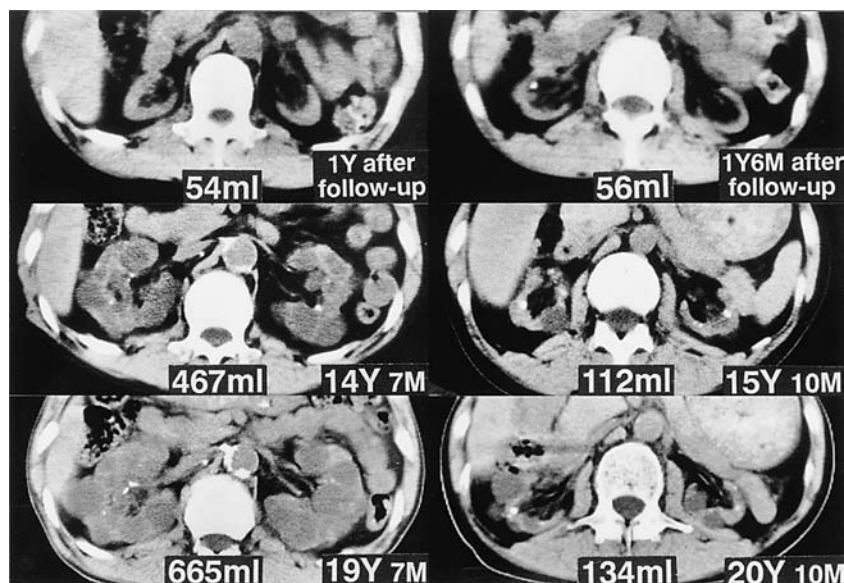


図5 多嚢胞化萎縮腎の男女差

左図：経過観察開始時42歳男性では、20年後嚢胞化がいちじるしく、腎も増大している。右図：28歳女性では、20年後もわずかにしか嚢胞はできていない。
(文献19より引用)

てCTスキャンを行い病腎を検討した。その結果、透析3年までは腎体積は減少するが、その後は発生した嚢胞のために増大する場合があることを見出した³⁾。またこの後天性腎嚢胞の発生は透析3年未満の44%、3年以上の79%の症例にみられ、このとき腎癌も3例見出された³⁾。

われわれはその後もこの96例を対象に、多嚢胞化萎縮腎がどう変わるか20年間にわたり観察を続けた。その結果52例が生存し、このうち血液透析だけを受けた36例(男性19例、女性17例)では、多嚢胞化萎縮腎は依然として男性で優位性が保たれていた¹⁹⁾(図5)。男性では平均腎体積が62.3から231.3mlまで、女性では64.6から142.2mlまで腫大し、特に40歳以下の男性で嚢胞による腎体積の増大率が大きかった。ただし、20年目の腎の大きさは個人差がより明確となった。またこの20年間の観察で腎癌症例は6例見出され、うち1例が再発した。観察期間中の死亡は44例で、死因が悪性腫瘍であったものは7例であった。この44例中腎癌合併例も4例みられたがいずれも死因とはなりえなかった。

3) 性差・年齢・原疾患との関係

後天性腎嚢胞は4~5年の血液透析で、男性の84%、女性の60%の患者に発生していた¹²⁾。また20年間観察すると、腎は嚢胞のために男性で3.7倍、女性で2.2

倍増大していた¹⁹⁾。このことから多嚢胞化萎縮腎には明らかに性差がある。すなわち、男性に頻度が高く程度が著しい。この原因として、なんらかの性ホルモンの影響が考えられるが、十分解明されていない。Concolinoら²⁰⁾は、透析患者ではandrogen/estrogenが低くestrogenが上昇するが、女性にはestrogenが多いので上皮の増殖が起こりにくく、一方、男性ではestrogen receptorが増え、EGFRがupregulationされるので、上皮の増殖が起こりやすく、その結果、嚢胞が多くできるのではないかという仮説を出している。しかし、まだ証明されてはいない。また更年期女性にも嚢胞の発生をみる例が経験される。

ついで多嚢胞化萎縮腎の頻度と年齢との関係を見ると、年齢と嚢胞発生の頻度にはあまり差はみられず³⁾、小児透析患者の病腎にも嚢胞ができ、腫大する例がみられた。しかしその後の詳細な検討で若い男性(40歳以下)に嚢胞化が強いことが判明した¹⁹⁾。

多嚢胞化萎縮腎は原疾患を問わず発生する。しかし原疾患によって嚢胞発生と程度に差がないかを検討すると、慢性糸球体腎炎を原疾患とするものに比して、糖尿病性腎症の場合は嚢胞の発生が約5年遅れること²¹⁾また原疾患が低形成腎の場合は嚢胞の発生が少ないことがわかった。

4) 透析方法との関係

透析方法，すなわち血液透析とCAPDによって多嚢胞化萎縮腎の嚢胞発生に違いがあるかどうかを比べてみた。血液透析とCAPDではサイトカインの活性状態も，透析が間歇的か持続性が異なるうえ，可塑剤の使用量も異なるので調べてみた。年齢，原疾患，透析期間をマッチさせた15例で検討したところ嚢胞発生率に差は見出されなかった²²⁾。またいくら効率の良い透析をしても透析療法中に嚢胞が退縮した例はいまだ経験していない。

透析膜によって嚢胞発生に違いが出るかどうか調べてみた。サイトカインの産生で差のあるクプロファン群18例と合成膜群24例で10数年に亘り嚢胞の発生程度すなわち腎体積の変化を比較したが，違いは認められなかった²³⁾。これらの膜による除去能の差やサイトカイン産生の差は嚢胞発生に変化をもたらすほどではないと言える。

エリスロポエチンは一種の増殖因子でありサイトカインである。エリスロポエチン投与例と非投与例について4.5年間に亘り嚢胞発生程度，すなわち腎体積の変化を観察したが，両群でも差はみられなかった。エリスロポエチンの投与によって嚢胞が増加することはなかった²⁴⁾。

10年間に腎体積が2倍以上に増大した群とそうでない群について，嚢胞が多くできる群はエリスロポエチン濃度が高く，ヘマトクリットが高いかどうかをみてみたが差はみられなかった。

3 多嚢胞化萎縮腎の臨床的意義

多嚢胞化萎縮腎の頻度は著しく高いが，嚢胞があるだけでは臨床的意義はない。問題は多嚢胞化萎縮腎に起こることがある重大な合併症である。それには，①腎癌，②後腹膜腔出血，③腎膿瘍，④貧血の改善，があるが前二者が特に重大な合併症である。

1) 腎癌の合併

腎癌合併の頻度は一般人の13-16倍高く，透析患者全体では10万人対年間172人の発生率である。透析10年未満に限れば10万人対年間102人，10年以上では10万人対年間402人となる²⁵⁾。罹患率は1.5%，多嚢胞化萎縮腎患者に限ると3%といえる。われわれの世界最初の臨床例³⁾を含め，1982年から2002年までの透析患者に関する全国アンケート調査では2,339

例の腎癌が集計された²⁵⁾。これらの患者は一般人の腎癌患者より年齢が若く，男性に多く，半数以上が透析10年以上の長期透析例であった。

ところで短期透析患者の腎癌は，

- ① 嚢胞との関連性が低い
- ② 高齢者にみられる
- ③ 腎癌は腎辺縁より突出している
- ④ enhance CTによるenhance率が高い
- ⑤ 淡明細胞癌（非乳頭状腎細胞癌）が多い

という特徴がある。

一方長期透析患者の腎癌は，

- ① 嚢胞との関連性が高い
- ② 比較的若年者にみられる
- ③ 腎癌は嚢胞に囲まれて発生するので，腎辺縁より突出することがなく診断が困難である

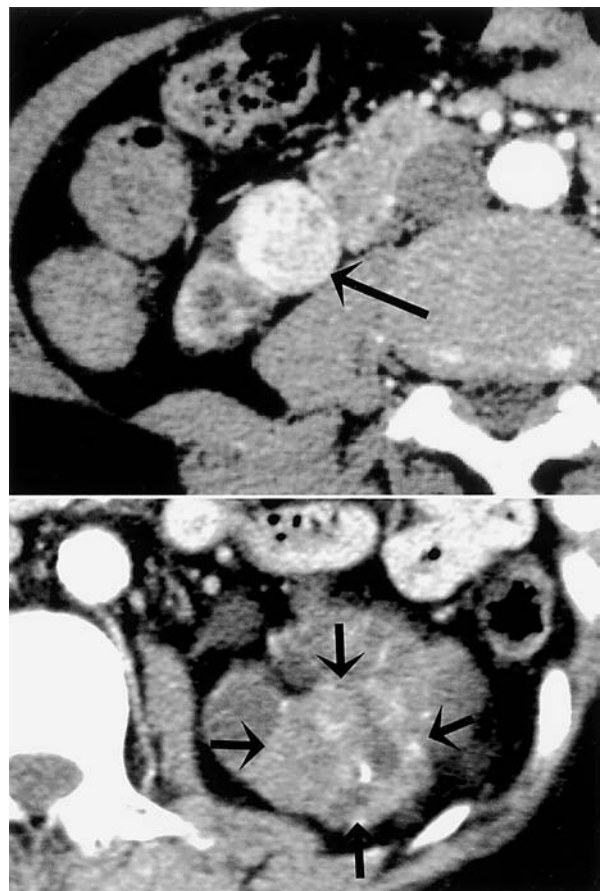


図6 腎癌のdynamic CT，動脈相

上図：11年間透析を受けていた55歳女性。造影剤のenhance率が高く，腎癌が造影剤で濃染されhypervascular腫瘍で，組織は非乳頭状腎癌であった。

下図：15年間透析を受けていた52歳男性。造影剤のenhance率が低く，腎癌が造影剤でほとんどenhanceされず，hypovascular腫瘍で，組織は乳頭状腎癌であった。腎辺縁よりの突出がなく，enhance率が少なく，腎癌の診断が困難である。

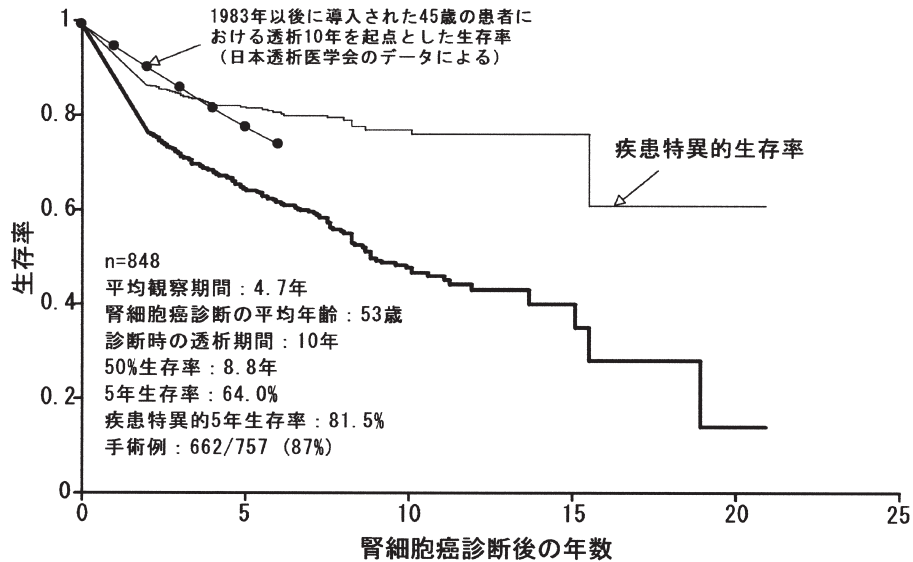


図7 透析患者にみられた腎癌の予後

- ④ enhance CT による enhance 率が低い
- ⑤ 乳頭状細胞癌が多い²⁶⁾(図6)
- ⑥ 多発例も多い

という特徴がある。

いずれの腎癌も症状のないのが特徴であるので、手術に耐えられる患者や、特にハイリスク患者、若い男性で長期透析例、多嚢胞化萎縮腎のため腎体積が腫大している例では定期スクリーニングが必要である。わが国の透析施設の約半数で定期スクリーニングが行われている。腎癌症例 848 例の予後²⁷⁾をみると、5年生存率は64% (図7) と比較的良好であるが、転移も16%にみられ、発見2年以内の死亡例すなわち、急速増殖例もあるので予後に問題がないわけではない。

2) 後腹膜腔出血

後腹膜腔出血は腎癌に次ぐ多嚢胞化萎縮腎の重大な合併症である。嚢胞の破裂によって起こるが、尿路と交通があれば肉眼的血尿(出血)を伴うことになる。しかし、これを伴わないことも多く、透析後数時間して、突然の腰痛・側腹痛・腹痛と突然のヘマトクリットの低下、血圧低下、ショックとして表われることが多い。

嚢胞化の激しい例に起こりやすく、診断はCT スキャンが最も良い(図8)。CT スキャンによって、出血の部位・量がわかるうえ、1/3の症例に合併しているとも言われている腎癌の合併も診断できる。治療は出血量、すなわち輸血によって血圧が維持できるかどうか

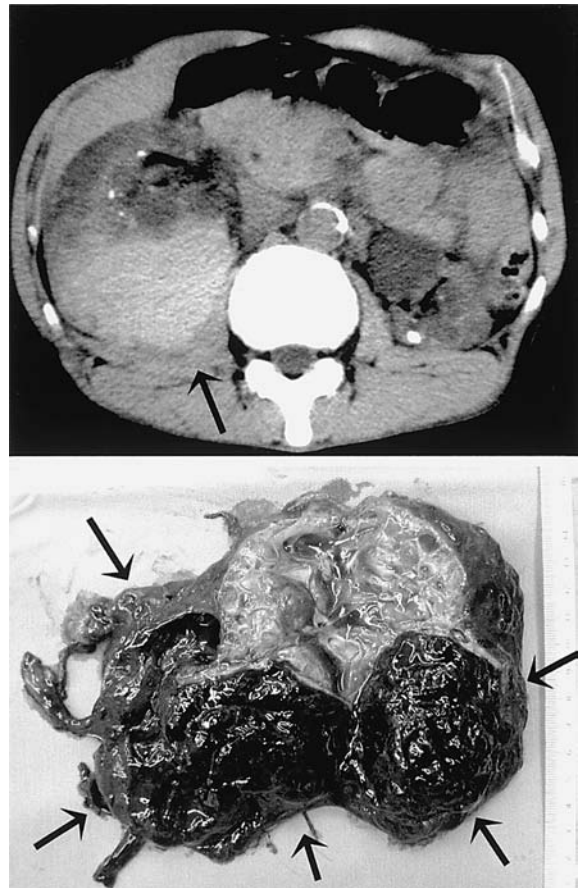


図8 後天性腎嚢胞の破裂による後腹膜腔出血のCTと摘出マクロ40歳男性。慢性糸球体腎炎で11年間透析を受けていたが、嚢胞を伴った右腎の後方に、高吸収値をしめす新鮮な出血がみられる(上図矢印)。

下図：摘除腎には出血(矢印)がみられ、腎には後天性腎嚢胞がみられる。写真には示さないが、この中に、1cmの非乳頭状腎癌を合併していた。

かによる。血圧の維持ができないときには、腎動脈塞栓術や腎摘出術が必要となる。ただし、保存的療法や塞栓術を行った場合は、腎癌が残存していないか厳重な経過観察が必要である。

そのほかにも多嚢胞化萎縮腎の合併症として、嚢胞の感染と腎膿瘍があるが頻度は低く、報告例、経験例ともに少ない。

貧血の改善については確立されたものではない。しかし、急速なヘマトクリットの上昇で検査をしたら腎癌を合併した多嚢胞化萎縮腎であったという報告もまれにある。

3) 多嚢胞化萎縮腎の病因

後天性腎嚢胞がなぜできるかは不明である²⁸⁾。われわれは血液透析・CAPDを問わず長期透析で嚢胞が増加・増大し、腎移植で退縮することから、嚢胞の発生には尿毒症性物質やなんらかの増殖因子による尿細管上皮の増殖が関与しているのではないかと、しかもそれらは男性優位なものと考えている。われわれ以外にも仮説として、虚血、可塑剤など血液透析関連物質、尿酸結晶やβ₂ microglobulin などによる尿細管閉塞、ホルモン説、バナジュウムなどの微量元素説や、局所

アポトーシス説などがいわれてきたがいずれも否定的である。

われわれはさらに腎癌の発生と嚢胞発生には深い関係があり、尿細管細胞が多段階的に嚢胞、非定型嚢胞、腺腫、腎癌となると考えている。まだこの過程は細胞遺伝的・分子生物学的に証明されてはいない²⁹⁾。しかし図9に示すように、多嚢胞化萎縮腎ではネフロン数の減少とともに尿毒症性物質が尿細管に働き、組織の損傷と修復を介し、尿細管の分化に異常を来すとされている。すなわち、より未熟な細胞分化へと変化し、尿細管細胞の増殖、液の分泌、細胞外マトリックスの異常を来し、嚢胞が発生する。そしてさらに尿毒症性物質が尿細管に働くと、増殖因子、活性酸素消去系の減少、アポトーシスの減少、DNA repairの障害も関与し、染色体の異常が起こり、これに免疫監視機構の低下が加わって最終的に腎癌になると考えている。

嚢胞が腎移植後なぜ退縮するかもまだ不明である。しかしごく短期間に退縮する機序としては、

- ① 移植腎が加わると固有腎への浸透圧負荷の減少
- ② 固有腎の血流量の減少
- ③ 多発性嚢胞腎に比べ嚢胞が小さいこと
- ④ さらには嚢胞維持物質が移植腎から排泄される

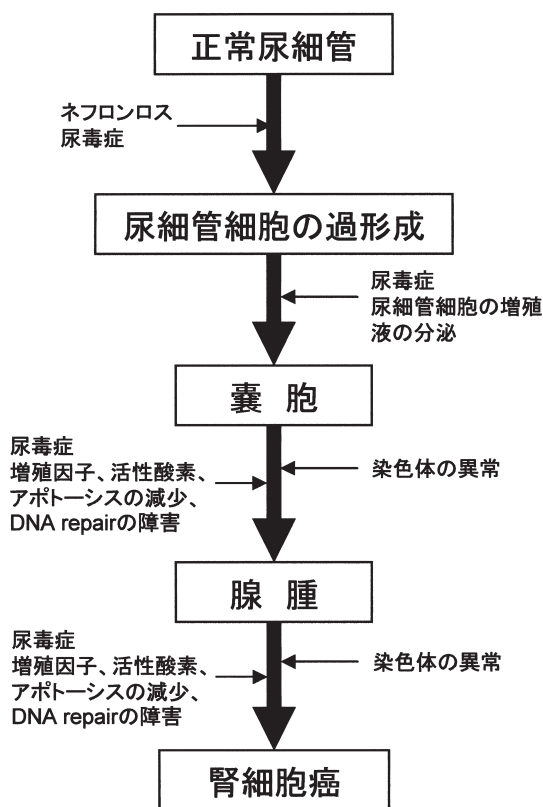


図9 多嚢胞化萎縮腎における後天性腎嚢胞・腎癌発生の仮説

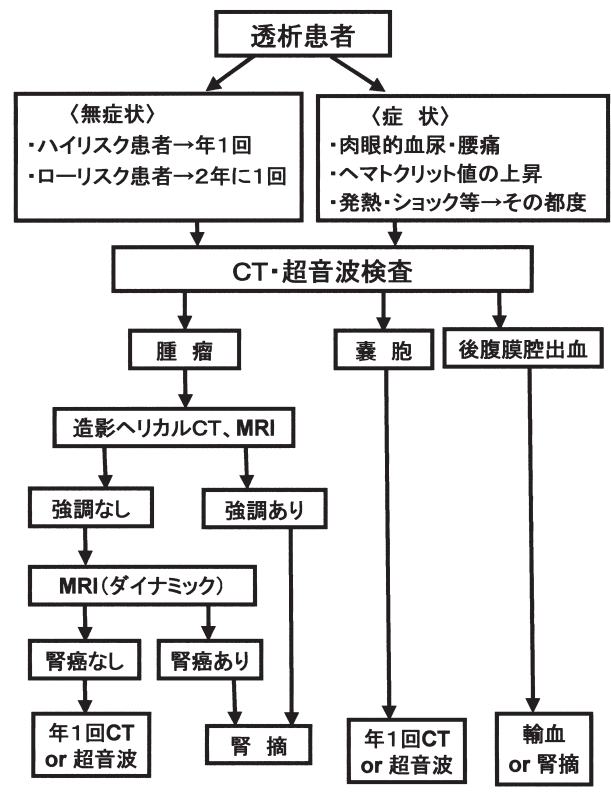


図10 病腎のスクリーニングおよび検査・治療法 (文献6より引用)

こと

- ⑤ 移植腎が固有腎に対してアポトーシスを起こす物質をつくる可能性があること

などが考えられるが、最も重要なのは移植腎によって尿毒症代謝物が減少することと思われる。

4 多嚢胞化萎縮腎の診断・経過観察と治療

多嚢胞化萎縮腎の診断・経過観察は画像診断で行う。患者のリスクにしたがい超音波検査、CT スキャンで、1~2年に1回検査する⁶⁾。特に腎癌合併のリスクが高い患者には年1回、血尿、腰痛、貧血の進行など症状のあるときはその都度検査を行う(図10)。また嚢胞化が著しい患者には、腎癌合併、嚢胞破裂による突然の腰痛・血圧低下に注意し観察するが、合併症がない限り多嚢胞化萎縮腎への治療は必要ない。

結 語

透析を受けている病腎は導入後3年までは縮小する。その後、後天性腎嚢胞が発生すると腎は腫大し、それとともに腎癌・後腹膜腔出血のリスクが高くなる。しかし、腎移植が行われると嚢胞は退縮し、リスクも減少すると考えられる。しかし、この効果も免疫抑制薬の使用で多少打ち消される可能性がある。

文 献

- 1) 日本透析医学会統計調査委員会：わが国の慢性透析の現況(2002年12月31日現在)。透析会誌, 37; 1, 2004.
- 2) Dunnill MS, Millard PR, Oliver D: Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol*, 30; 868, 1977.
- 3) 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, 1980.
- 4) Ishikawa I: Acquired cystic disease and renal tumors in long-term dialysis patients. *Complications of long-term dialysis*; Brown E and Parfrey P (ed.), Oxford University Press, Oxford, p. 145, 1999.
- 5) Grantham JJ, Levine E: Acquired cystic disease: Replacing one kidney disease with another. *Kidney Int*, 28; 99, 1985.
- 6) Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron*, 58; 257,

- 1991.
- 7) 石川 勲: 多嚢胞化萎縮腎. 腎と透析, 17; 341, 1984.
- 8) Ishikawa I, Shikura N, Horiguchi T, et al.: Size distribution of acquired cysts in chronic hemodialysis patients. *J Kanazawa Med Univ*, 13; 171, 1988.
- 9) Horiguchi T, Ishikawa I: Immunohistochemical study in acquired cystic disease of the kidney—expression of vimentin, epidermal growth factor, epidermal growth factor receptor and c-erb B₂ gene product—. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*, 35; 797, 1993.
- 10) Ito F, Nakazawa H, Ryoji O, et al.: Cytokines accumulated in acquired renal cysts in long-term hemodialysis patients. *Urol Int*, 65; 21, 2000.
- 11) Liu JS, Ishikawa I, Horiguchi T: Incidence of acquired renal cysts in biopsy specimens. *Nephron*, 84; 142, 2000.
- 12) Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, et al.: Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. *Nephron*, 39; 336, 1985.
- 13) Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, et al.: Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol*, 3; 310, 1983.
- 14) Ishikawa I: Unusual composition of cyst fluid in acquired cystic disease of the end-stage kidney. *Nephron*, 41; 373, 1985.
- 15) Ishikawa I: Beta 2-Microglobulin level of cyst fluid in uremic acquired cystic disease of the kidney. *Nephron*, 44; 381, 1986.
- 16) Liu JS, Ishikawa I: Communication between acquired renal cysts and renal tubules. *Nephron*, 86; 243, 2000.
- 17) Ishikawa I, Shikura N, Sinoda A: Cystic transformation in native kidneys in renal allograft recipients with long-standing good function. *Am J Nephrol*, 11; 217, 1991.
- 18) Ishikawa I, Shikura N, Kitada H, et al.: Severity of acquired renal cysts in native kidneys and renal allograft with long-standing poor function. *Am J Kidney Dis*, 14; 18, 1989.
- 19) Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al.: Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol*, 59; 153, 2003.
- 20) Concolino G, Santonati A, Lubrano C, et al.: Acquired cystic kidney disease: the hormonal hypothesis. *Urology*, 41; 170, 1993.
- 21) 渡辺将隆, 石川 勲, 齊藤靖人, 他: 透析導入後における糖尿病性腎症の腎体積と後天性腎嚢胞の発生. 透析会誌, 35(別冊); 785, 2002.
- 22) Ishikawa I, Shikura N, Nagahara M, et al.: Comparison of severity of acquired renal cysts between CAPD and hemodialysis. *Adv Perit Dial*, 7; 91, 1991.

- 23) Ishikawa I, Ishii H, Asaka M, et al.: Is progression of acquired cystic disease affected by the dialyzer membrane? *Nephrology*, 3(suppl 1); S 532, 1997.
- 24) Ishikawa I, Yamaya H, Nakamura M, et al.: Erythropoietin does not affect the development and progression of acquired renal cystic disease. *Nephrol Dial Transplant*, 11; A 262, 1996.
- 25) 石川 勲: 透析患者にみられる腎癌の現況—(2000年3月から2年間の) アンケート集計報告—. 透析会誌, 2004(印刷中).
- 26) Ishikawa I, Kovacs G: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology*, 22; 135, 1993.
- 27) 石川 勲: 透析患者における腎細胞癌の予後調査報告. 透析会誌, 35; 287, 2002.
- 28) Ishikawa I: Acquired cystic disease: mechanisms and manifestations. *Semin Nephrol*, 11; 671, 1991.
- 29) Ishikawa I, Ozaki M, Tominaga Y, et al.: Cytogenetic abnormalities in renal cell carcinomas associated with uremic acquired renal cystic disease. *J Kanazawa Med Univ*, 21; 76, 1996.