

# ACDK の実態

石川 勲

浅ノ川総合病院腎臓内科

key words : 腎細胞癌, 多嚢胞化萎縮腎, ACDK, 画像診断, スクリーニング

## 要 旨

近年, わが国では, 長期透析患者の増加に従い, 合併症の ACDK が重要性を増してきた. 特に若い男性の長期透析患者では病腎が ACDK で著しく腫大するため, 原疾患が多嚢胞性嚢胞腎 (ADPKD) かと一見間違えそうな例も出現している. ACDK で一番の問題点は腎細胞癌 (腎癌) の合併である. 長期透析患者では腎癌は後天性腎嚢胞に囲まれ, 腎の輪郭から突出することもなく, ダイナミック CT で造影剤の増強効果も少ないので, 診断が困難である. 現在保険適応はないが, 透析患者の腎癌診断にソナゾイド®による造影超音波検査や F-18 FDG PET/CT の有用性が示されてきているので, 保険適応が期待される. 頻度が高い, 症状が出にくい, 手術後の予後が良いことから, 透析患者には腎癌の定期スクリーニングが推奨される. 腎癌のリスクや全身状態に応じて, スクリーニングの方法を考慮する.

## はじめに

1978 年, 当時 7 年間透析を受けていた 24 歳の男性が, 「多嚢胞性嚢胞腎 (ADPKD)」に感染を起し, コントロールできなくなったので, 緊急に腎摘除してもらいたいと, われわれのところを紹介されてきた. しかしこの男性は, かつて腎生検で急速進行性腎炎と診断され透析を受けていた患者であり, 実際には病腎に後天性腎嚢胞 (多嚢胞化萎縮腎; ACDK) が発生し,

さらに腎癌が合併していた患者であった. これが世界でも最初の臨床例となり<sup>1,2)</sup>, われわれはこの例を契機に, 透析患者の病腎に注目し研究を始めた.

## 1 ACDK の実態

1) 1979 年と 2007 年でみた透析患者の病腎の変化

① 1979 年当時における病腎について

われわれが透析患者の病腎に注目しはじめた 1978 年末におけるわが国の透析患者数はまだ 27,048 人にすぎず, その原疾患の大部分を慢性糸球体腎炎が占めていた. 当時, 金沢医科大学とその関連 2 病院でも慢性糸球体腎炎を原疾患とする透析患者が 96 名おり, 男性 61 名, 女性 35 名, 平均年齢は  $40.3 \pm 11.7$  歳, 平均透析期間は  $3.3 \pm 2.4$  年であった.

この 96 例を CT スキャンで検討すると, 病腎は透析開始後 3 年までは縮小するが, 3 年を過ぎると多発した嚢胞で腫大するものも出てくるのがわかった. また後天性腎嚢胞は透析 3 年未満で 44%, 3 年以上で 79% の患者に出現し, 病腎は多嚢胞化萎縮腎 (ACDK) となっていた. さらにこのスクリーニングで 2 例の腎癌が見出されたため, われわれは「透析腎には後天性腎嚢胞ができ, 最終的には腎癌が発生する」との仮説を発表した<sup>3)</sup>.

② 2007 年時における病腎との比較

現在著者が勤務する浅ノ川総合病院で, 2006 年 9 月から 2007 年 8 月までの 1 年間に, 定期 CT スキャンで透析患者 178 名の病腎の形態・腎体積を調べ, 1979

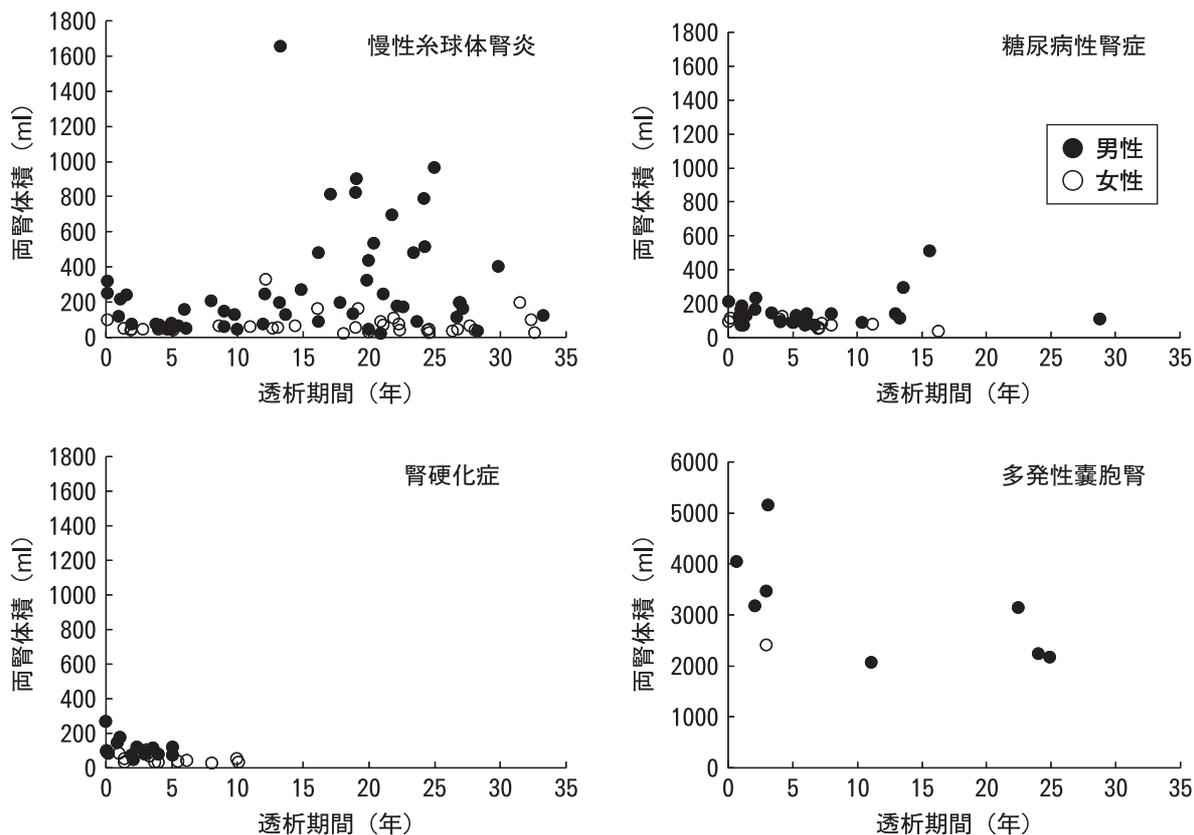


図1 原疾患・性別でみた透析期間と腎体積  
(両腎, 2007年)

年のものと比較検討した。その結果、原疾患が慢性糸球体腎炎の患者は90名、男性55名、女性35名、平均年齢は $60.8 \pm 10.9$ 歳と、1979年に比べ20.5歳上昇、平均透析期間は $15.5 \pm 9.4$ 年と12.2年延長していた。また両腎の平均体積は $196.8 \pm 263.0$  mlと1979年の2.3倍に増大し、慢性糸球体腎炎90例中13例(14.4%)で両腎が400 mlを超え、最大は1,655 mlとなっていた。なお2006年末における全国の透析患者総数は264,473人で1979年の約10倍である。

ついで1979年と2007年(図1左上)で男女別に両腎の体積を比べてみた。すると、男性では1979年に例外的に1例が764 mlまで増大していたが、2007年には大部分の男性で増大がみられ、400 ml以上が55例中13例(23.6%)あった。一方女性では、1979年には増大した例がなかったが、2007年には増大した例が35例中4例あった。うち1例は330 mlに、残り3例はそれぞれ241, 198, 195 mlで、いずれも長期透析例にACDKが発生したものであった。しかし残りの大部分に腎体積の増大はみられなかった。

今回慢性糸球体腎炎に加え、糖尿病性腎症、腎硬化症、多発性嚢胞腎(ADPKD)についても、男女別に

透析期間と腎体積の関係を検討してみた(図1)。糖尿病性腎症では透析7年まで腎は萎縮し、その後は一部の男性例で嚢胞による腎の腫大が見られた。腎硬化症では透析10年まで腎は萎縮したが、長期透析患者がないので腎体積の増大はみられなかった。ADPKDでは長期透析患者もいたが、腎は著しく増大し続けるようにはみえなかった。男女差については女性が1例しかいなかったもので何もいえない。

このように、ACDKは原疾患を問わず発生し、透析期間と共に増大するが、その発生・増大速度は原疾患によって大きく異なる。そのため長期生存が可能な慢性糸球体腎炎患者で特に問題となる。

## 2) 慢性糸球体腎炎による透析患者96例の20年間にわたる経過観察

観察を開始した1979年からの20年間に腎体積は、男性で $57.8 (1.51)$  (幾何平均(幾何標準偏差)) mlが $185.3 (2.03)$  mlに、女性では $57.3 (1.64)$  mlが $99.7 (2.36)$  mlとなり<sup>4)</sup>、増大率は男性3.2(2.06)倍、女性1.7(2.57)倍と女性より男性で大きかった。また腎体積がこの20年間に3.2倍以上となった例をみ

ると、観察開始時に40歳以下であった患者が多かった。この腎体積の増大は後天性腎嚢胞の増加・増大によるものである。

腎癌については、この20年間で6例発生したものの、経過観察15年以降20年まで新たな発生はなく、うち1例で腎摘除部に腎癌の再発をみただけであった。死亡は20年間に44例であり、7例は悪性腫瘍が死因であったが、腎癌による死亡は1例もなかった。ACDKと関連した死亡としては後腹膜腔出血の手術準備中に死亡した1例がある。なおその後経過観察20年から28年の間に、腎癌がさらに1例発生し、28年間に96例中7例8癌が発生したことになる。

### 3) 糖尿病性腎症患者と慢性糸球体腎炎患者における後天性腎嚢胞の発生について

年齢、性別、透析期間をマッチさせた糖尿病性腎症と慢性糸球体腎炎の患者56例（男性33例、女性23例：平均 $57.6 \pm 12$ 歳）を対象に、それぞれ平均59カ月（11～147カ月）間、腎体積と後天性腎嚢胞の発生を観察した。その結果糖尿病性腎症では慢性糸球体腎炎に比べ透析導入時から7年後まで腎体積が大きく<sup>5)</sup>、透析導入後の腎萎縮が遅く、後天性腎嚢胞の発生も遅れていた。また糖尿病性腎症では透析導入時の腎体積にばらつきが大きく、体積が大きい症例では導入時の血清クレアチニン値と血清アルブミン値が低かった<sup>5)</sup>。

### 4) 多嚢胞化萎縮腎（ACDK）の特徴

多嚢胞化萎縮腎（ACDK）の発生・増大については、次のような特徴がみられる。

- ① 最も重要な因子は透析期間である<sup>3)</sup>。透析が長期になればなるほど後天性腎嚢胞の頻度・程度が高くなる。
- ② 性差があり、女性より男性で頻度・程度が特に高い<sup>6)</sup>。
- ③ 腎移植が成功すると後天性腎嚢胞は退縮する（図2）<sup>7)</sup>。また移植腎の機能が良く、嚢胞のサイズが小さいと、より早く退縮が起こる。
- ④ 原疾患を問わず発生するが、糖尿病性腎症・低形成腎では発生が遅い<sup>5)</sup>。
- ⑤ 年齢を問わず発生するが、若年者で頻度・程度が高い<sup>4)</sup>。
- ⑥ 透析法が異なっても、血液透析でもCAPDで

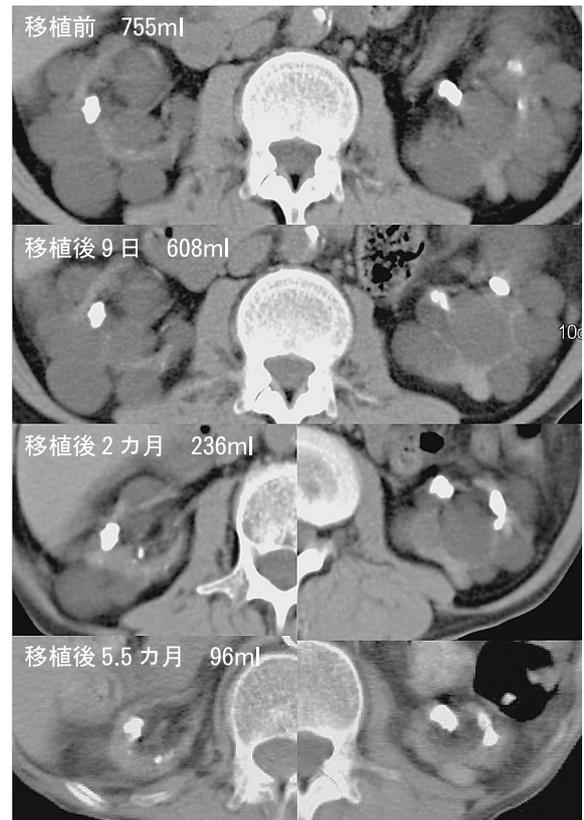


図2 腎移植による多嚢胞化萎縮腎（ACDK）の退縮（58歳、慢性糸球体腎炎、透析期間24.5年）

も発生する<sup>8)</sup>。

- ⑦ 透析膜がクプロファンでも合成膜でも発生する。2大合併症は腎癌と後腹膜腔出血である<sup>1, 2)</sup>。

## 2 腎癌の合併

### 1) 全国アンケート調査の結果

1982年から2004年まで2年毎に1回、計12回全国で腎癌のアンケート調査を行った<sup>9)</sup>。その間に腎癌は2,873例集計され、その男女比は4:1で、集計された腎癌例全体の平均年齢は $55.5 \pm 11.5$ （2004年、 $58.9 \pm 10.9$ ）歳、平均透析期間は $126.9 \pm 84.9$ （2004年、 $145.7 \pm 95.0$ ）カ月であった。

透析患者10万人に対する年間腎癌発生数をここ数年でみてみると、近年やや増加傾向を示し、2004年には192人となっていた。標準化発生比（SIR）すなわち一般人にくらべ何倍多いかをみてみると、男性で14.3倍、女性で17.1倍多く、原疾患では糸球体腎炎が腎硬化症、糖尿病性腎症より高かった。

一般人と透析患者それぞれ10万人あたりの腎癌年間発生数を男女別、年齢毎に比べると、男女とも60歳以下の比較的若い透析患者で特に高かった。透析期

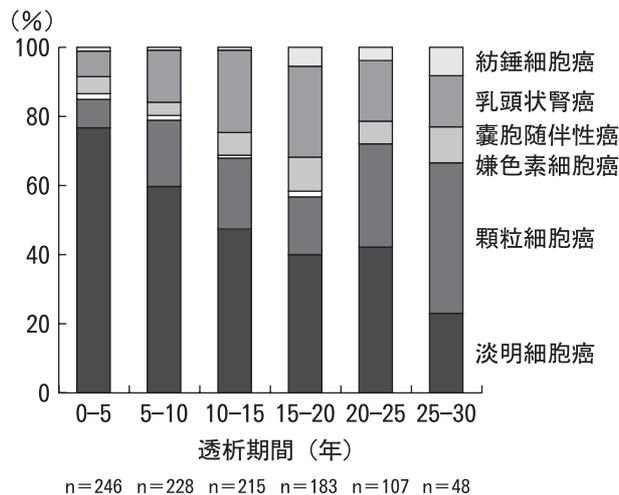


図3 透析期間別にみた腎癌の組織分類

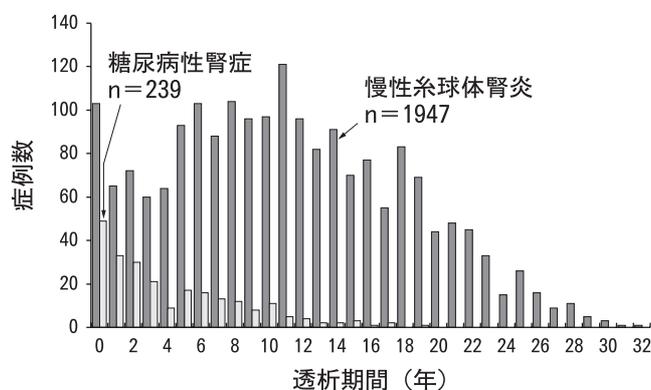


図4 慢性糸球体腎炎と糖尿病性腎症患者における透析期間別腎癌症例数

間については透析10年以上では10年未満に比べ腎癌は約4倍多く、透析患者10万人あたりの年間発生数も、透析期間が長くなるにつれ確実に上昇していた。

診断の手がかりは超音波検査、CTスキャンによるものが大部分で、症状出現によるものはわずか8%に過ぎなかった。問題の転移は16%にみられ、その73%が腎癌診断時に見出されていた。このように、透析患者の腎癌は転移例・癌死例も少なくはなく、両側性(14.5%)・多重癌が多いので画像診断が求められる。

また透析患者の腎癌には多嚢胞化萎縮腎に伴うものと、伴わないものがある。多嚢胞化萎縮腎に伴うものは82%と大部分を占め、年齢が若く、透析期間が長い男性患者に多いといえる。腎癌の組織(腎癌取り扱い規約1999年、第3版による)については一般人の腎癌と比べると、透析患者では淡明細胞癌が少なく、顆粒細胞癌・乳頭状腎癌が多いという特徴があった<sup>10)</sup>。特に多嚢胞化萎縮腎と関係した腎癌の組織では、乳頭

状腎癌が多くみられた。

今回新たに、透析期間別に腎癌の組織分類を見ると、透析0~10年では淡明細胞癌が大部分を占めるが、10年以降は非淡明細胞癌の占める割合が大きくなり、25年以上では淡明細胞癌は20%を占めるに過ぎなかった(図3)。

生存率については過去9回のアンケート調査で、腎癌例848例を生命表で検討した。実測5年生存率は64.0%、腎癌特異的5年生存率は81.5%であったが、手術例だけで見ると、実測5年生存率は79.7%、癌特異的5年生存率は91.7%を示していた<sup>11)</sup>。

ところで慢性糸球体腎炎と糖尿病性腎症患者で腎癌に違いがあるかを新たに調べてみた(図4)。慢性糸球体腎炎患者では腎癌の頻度が、透析11年をピークに正規分布に近い分布を示したが、糖尿病性腎症患者では導入1年未満に最も多く、その後漸減する分布をとった。すなわち慢性糸球体腎炎患者では長期透析ほど腎癌が増加するが、糖尿病性腎症患者では導入時に

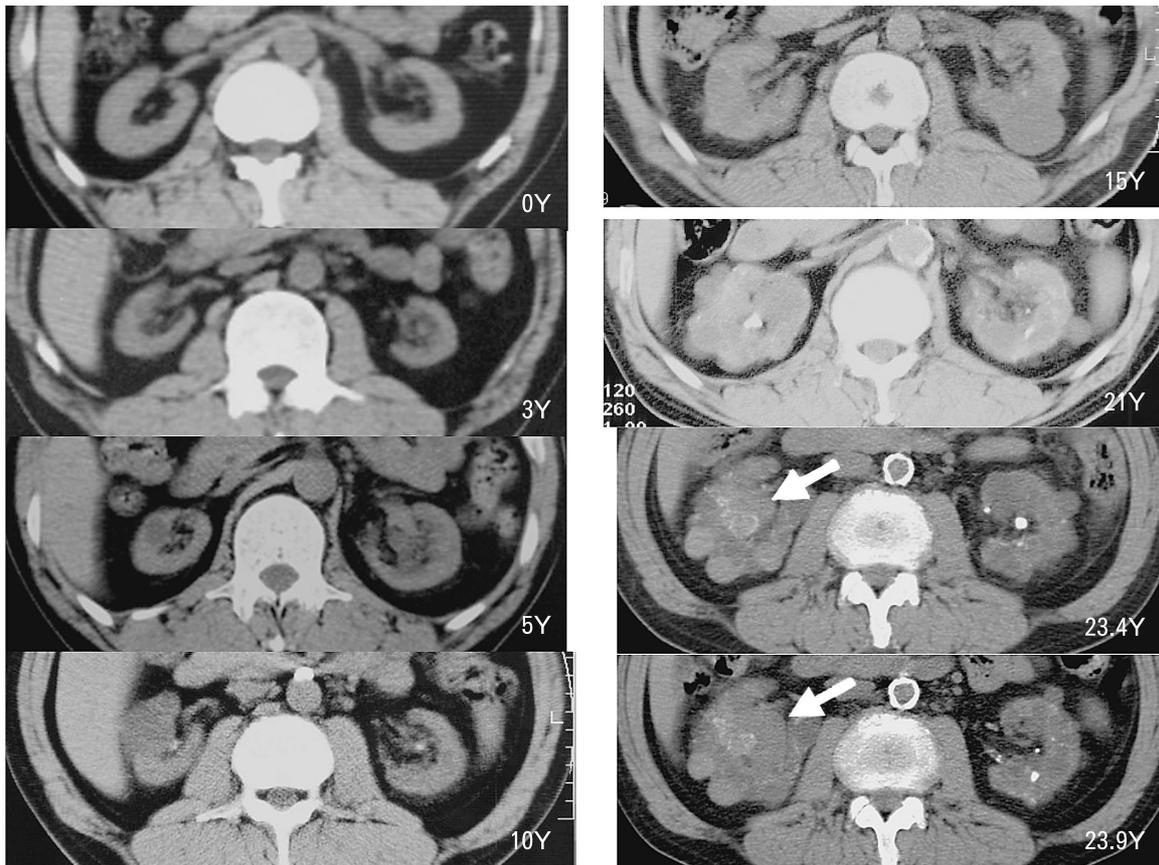


図5 透析導入23年目に発生した腎癌  
(59歳, 慢性糸球体腎炎, 透析期間23.4年)

多く、透析患者に他の悪性腫瘍が発生するのと同じパターンを示した。これは糖尿病性腎症の腎癌は後天性腎嚢胞との関係が少ないことを示すものである。

透析10年未満と20年以上で腎癌患者を比べると、透析20年以上の患者のほうが、年齢が若く、男性の比率が大きく、嚢胞合併も多く、腫瘍サイズも大きい。うえ、乳頭状腎癌の比率が高く、転移・腎癌死も多かった<sup>12)</sup>。

ここで、透析患者にみられる腎癌のリスクファクターをまとめると、まず比較的若い男性であること、長期透析患者であること、後天性腎嚢胞が発生し腎が非常に大きくなっていることなどがあげられる<sup>2)</sup>。

## 2) 透析患者の腎癌診断法

### ① 診断上の注意点

短期透析患者の腎癌は腎辺縁からの隆起物として見られ、淡明細胞癌はhypervascularを示すことが多いので、診断は比較的容易である。これに反し、長期透析患者の腎癌は多くの嚢胞に囲まれているうえ、乳頭状腎癌はhypovascularを示すことが多いので、診

断が著しく困難である<sup>1, 2)</sup>。乳頭状腎癌が血腫の壁に存在するときも困難をきわめる。

複数個存在することがあるので、1個みつけて安心しないことが大切である<sup>13)</sup>。

移植が成功すると1カ月後には嚢胞が退縮し診断が容易になる<sup>14)</sup>。ダイナミックCTが術前の診断確認手段として最も良いが、エンハンスの有無の判定が困難なことがある。

### ② hypovascular tumor, 嚢胞に囲まれた腎癌の診断法

まず従来の超音波検査、CTスキャンに単純MRIのT2強調画像を加える<sup>15)</sup>。保険適応はないがPET/CTを使用することも必要かもしれない。

腎癌の確定診断には腫瘍に血流があることをなんらかの方法で証明する必要がある<sup>1, 2)</sup>。このためにはダイナミックCTで、腫瘍部のCT値の変化を目視するだけでなく、実際にCT値を測定しエンハンスの有無を判断した方がよい。それでも確信が得られなければ、造影超音波検査を試みる。

われわれは最近、血液透析導入時より病腎をCTス

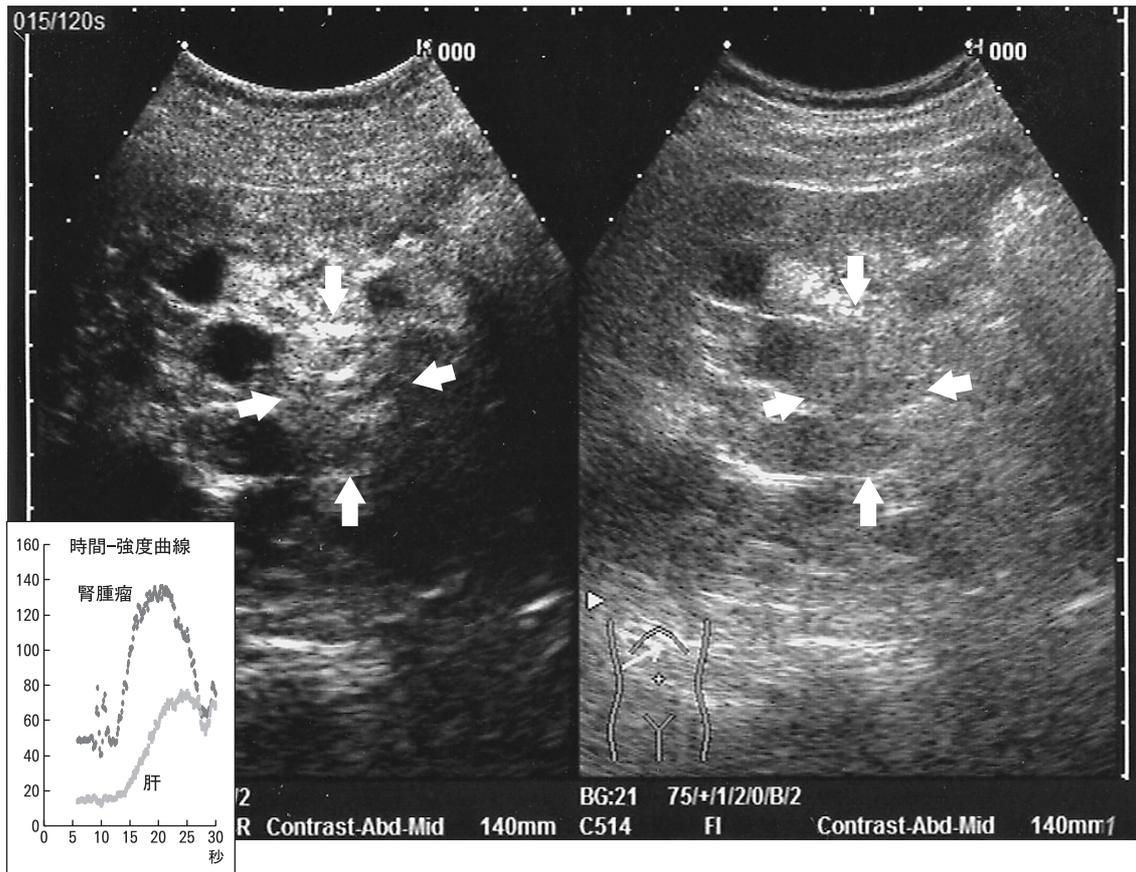


図6 ソナゾイド®造影超音波検査

ダイナミックCTでhypovascularでも、ソナゾイド®造影超音波検査で明瞭にエンハンスされる。左：コントラストハーモニック、右：ティッシュハーモニックイメージ。図5と同一例。

キャンで定期的に経過観察し、23年後に嚢胞に囲まれ腎癌が発生した例を経験した(図5)。本例は当初ダイナミックCTでエンハンスがなく、6カ月後のダイナミックCTでわずかにエンハンスが確認され、後述するソナゾイド®による造影超音波検査(図6)で明瞭にエンハンスされ、診断のついた例である。F-18 FDG PET/CT (fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography)でも明瞭な集積を認めた(図7)。

### ③ ソナゾイド®による造影超音波検査

ダイナミックCTでhypovascularでも、造影超音波検査では明瞭にエンハンスされることがある。造影剤にはレボビスト®(腎ドプラ検査に適応有り)<sup>16)</sup>かソナゾイド®(腎に適応なし)<sup>17)</sup>の使用を考える(図6)が、レボビスト®は気泡の破壊によって得られた信号を目に見えるようにしたものであるため、一瞬で造影剤が消え、持続性がなく、リアルタイムに像を観察しにくい。これに比べ、ソナゾイド®は気泡の振動

で像を得るため、リアルタイムに像が観察でき、エンハンス像が観察しやすい。ただし腎癌の診断には保険適応はない。nephrogenic systemic fibrosis<sup>18)</sup>を起こす危険性から、ガドリニウム含有造影剤を使用したダイナミックMRIが施行しにくい現在、ソナゾイド®による造影超音波検査が有用と考えられるので、保険適応の拡大を期待したい。

### ④ F-18 FDG PET/CT 検査

長期透析患者は尿が出ないのでFDGの尿路への排泄がない。そのため腎癌の診断にF-18 FDG PET/CTは有用とする報告<sup>19, 20)</sup>があり、われわれの例でも有用であった(図7)。しかし偽陰性がどれだけあるのかまだ不明なうえ、腎癌の診断に保険適応もないので選択性を広げる意味でも、保険適応の拡大を期待したい。

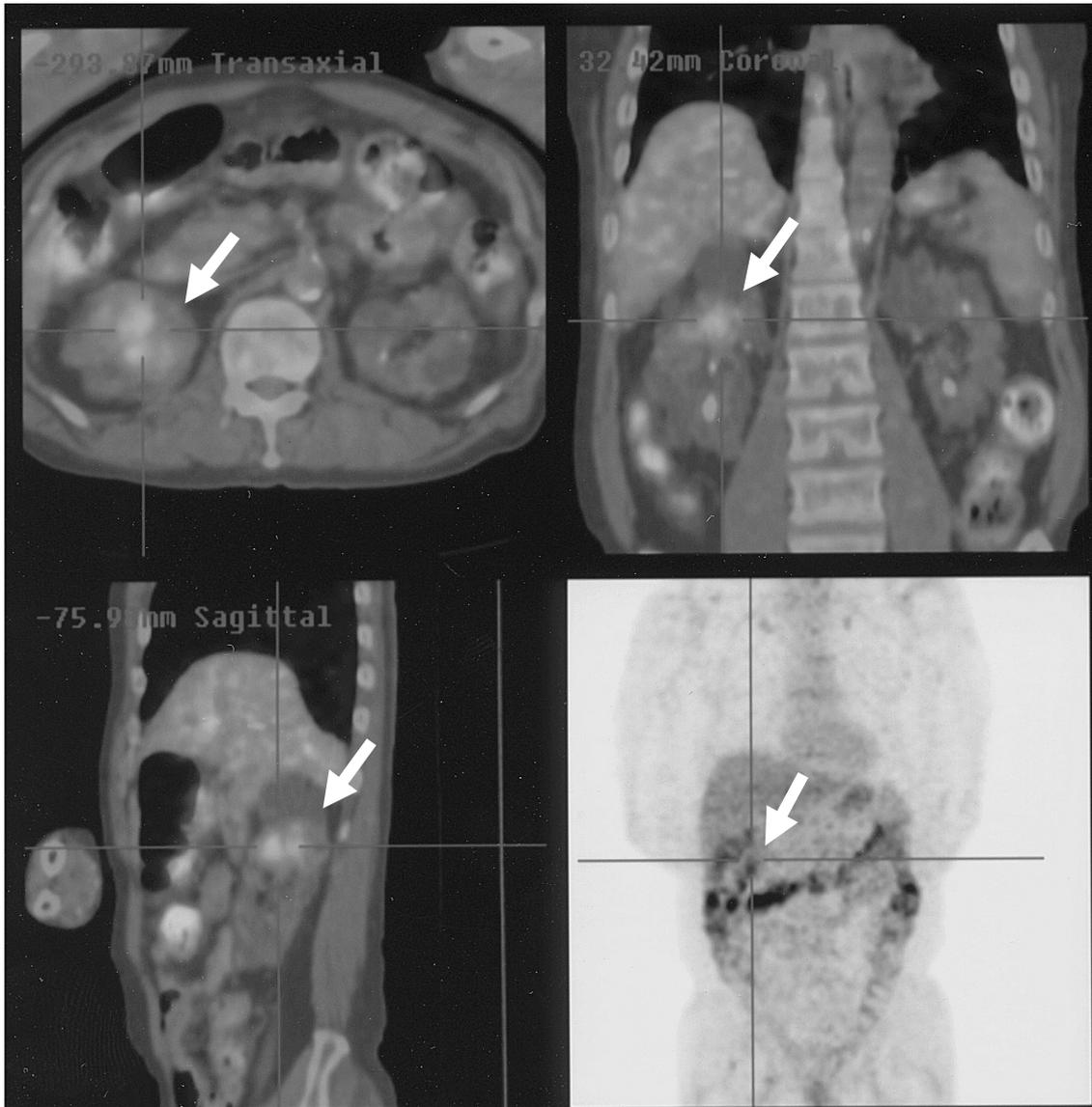


図7 PET/CT

腎癌はPET/CTで描出された。図5と同一例。

### 3) 新しい2008年版「透析患者の腎癌スクリーニング法」

透析患者の腎癌は頻度が高い、症状が出にくい、スクリーニングで発見されたほうが手術後の予後も良い<sup>21)</sup>ことから、定期スクリーニングが推奨されている<sup>1, 2, 22)</sup>。腎癌発見のためのフローチャートを図8に示した。

症状出現時はもとより、症状がなくてもリスクに応じた頻度で定期スクリーニングが必要と考える。スクリーニングは導入時から開始するが、糖尿病性腎症、腎硬化症が増加した現在、すべての患者にスクリーニングをすべきか疑問がないことはない。しかし腎癌が発見された場合、少なくとも腎摘除術に耐えられる患者はスクリーニングの対象とすべきと考えている。今

回、その後の経験と最近の知見を考慮し1991年の『Nephron』<sup>23)</sup>の図を一部修正した。

腎癌のハイリスク患者には年2回、腎移植患者には移植前に必ずスクリーニングをする。特に嚢胞多発例では、移植後嚢胞が退縮し腎癌の診断が容易になるため、移植直後にも行う。また、ダイナミックCTでエンスがはっきりしないとき、すなわち透析期間が10年以上の男性で嚢胞が多いときは、MRI、造影超音波検査、(PET/CT)などで腎癌を調べ、所見があれば腎摘除を行う。そうでなければ、年に1~2回の経過観察を続ける。

### おわりに

長期透析患者が増加し、ACDKに合併した腎癌が

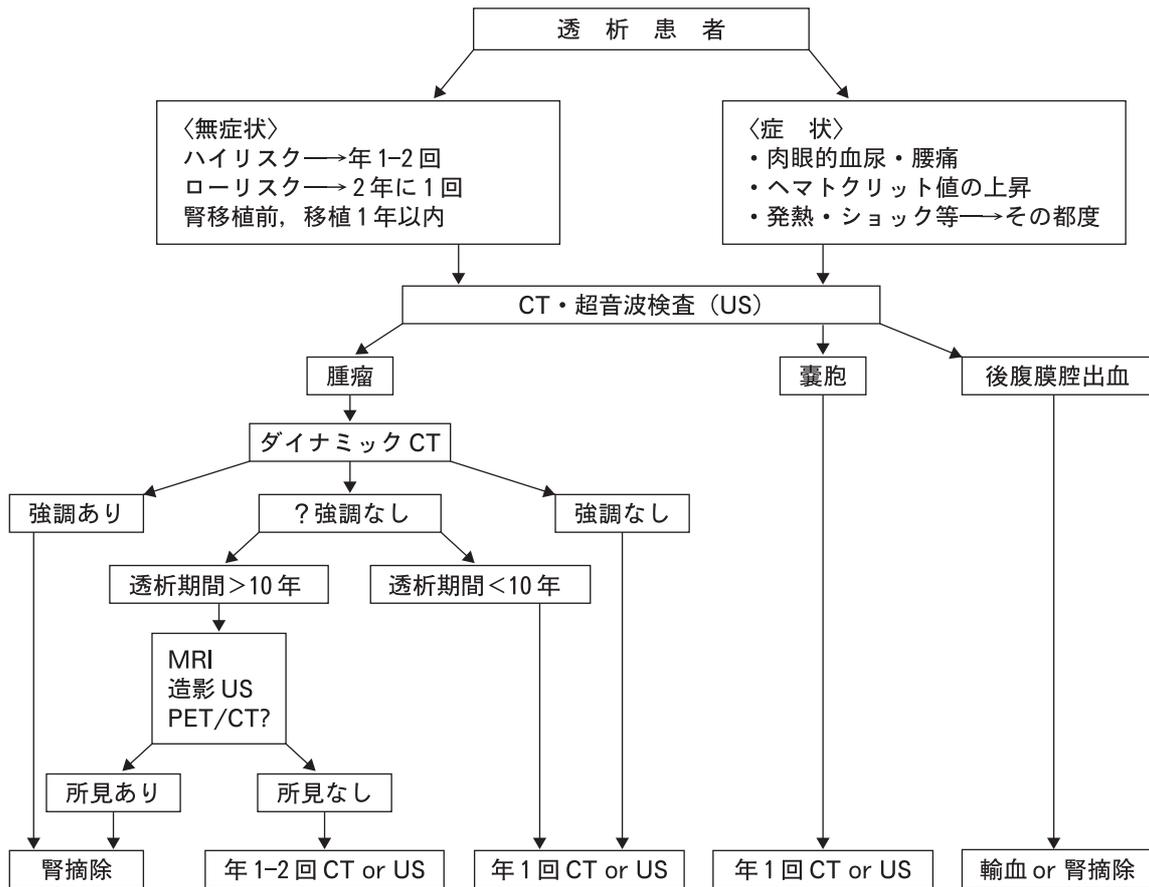


図8 病腎のスクリーニングおよび検査・治療法 (2008)

重要性を増してきている。長期透析患者の腎癌は、後天性腎嚢胞に囲まれ、腎の輪郭からも突出せず、ダイナミックCTによる造影剤の増強効果も少ないので診断が困難である。

今後、透析患者を腎癌では死なせないという診療を目指したい。

#### 文 献

- Ishikawa I: Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma-Complication of Long-Term Hemodialysis; Springer, Tokyo, pp. 1-111, 2007.
- 石川 勲: 多嚢胞化萎縮腎と腎癌—長期透析合併症; 金沢医科大学出版局, 内灘, pp. 1-90, 2006.
- 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.
- Ishikawa I, Saito Y, Asaka M, et al.: Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. Clin Nephrol, 59; 153-159, 2003.
- 渡邊将隆, 石川 勲: 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に関する研究: 慢性糸球体腎炎との比較. 金医大誌, 30; 191-197, 2005.
- Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y, et al.: Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. Nephron, 39; 336-340, 1985.
- Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, et al.: Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. Am J Nephrol, 3; 310-314, 1983.
- Ishikawa I, Shikura N, Nagahara M, et al.: Comparison of severity of acquired renal cysts between CAPD and hemodialysis. Adv Perit Dial, 7; 91-95, 1991.
- 石川 勲: 透析患者にみられる腎癌の現況: 2004年度アンケート調査報告と1982年度からのまとめ. 透析会誌, 38; 1689-1700, 2005.
- Ishikawa I, Kovacs G: High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. Histopathology, 22; 135-139, 1993.
- 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; 287-293, 2002.
- Ishikawa I: Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. Nephron Clin Pract, 97; c11-16, 2004.
- 石川 勲: 腎癌診断のコツ—長期透析に見られる、嚢胞に囲まれた腎癌をいかに診断するか. 透析療法のコツと落とし穴; 浅野 泰編, 中山書店, 東京, pp. 178-179, 2003.

- 14) Ishikawa I, Shikura N, Ozaki M: Papillary renal cell carcinoma with numeric changes of chromosomes in a long-term hemodialysis patient: a karyotype analysis. *Am J Kidney Dis*, 21; 553-556, 1993.
- 15) 鈴木恵子, 森園靖子, 新井浩之, 他: 透析腎癌のMRI診断(病理所見との対比). *日透医誌*, 18; 47-60, 2003.
- 16) 尾上篤志, 秋山隆弘: 腎腫瘍—造影超音波法を中心に—. *Jpn J Med Ultrasonics*, 32; 133-143, 2005.
- 17) 秋山隆弘, 尾上篤志: ソナゾイドによる造影超音波診断腎・前立腺疾患の診断. *Innervision*, 22; 41-45, 2007.
- 18) Swaminathan S, Shah SV: New insights into nephrogenic systemic fibrosis. *J Am Soc Nephrol*, 18; 2636-2643, 2007.
- 19) Ozawa N, Okamura T, Koyama K, et al.: Usefulness of F-18 FDG-PET in a long-term hemodialysis patient with renal cell carcinoma and pheochromocytoma. *Ann Nucl Med*, 21, 239-243, 2007.
- 20) Ak I, Can C: F-18 FDG PET in detecting renal cell carcinoma. *Acta Radiol*, 46; 895-899, 2005.
- 21) Ishikawa I, Honda R, Yamada Y, et al.: Renal cell carcinoma detected by screening shows better patient survival than that detected following symptoms in dialysis patients. *Ther Apher Dial*, 8; 468-473, 2004.
- 22) 日本泌尿器科学会編: 腎癌診療ガイドライン 2007年版; 金原出版. pp.1-66, 2007.
- 23) Ishikawa I: Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron*, 58; 257-267, 1991.