

肝性脳症を呈した常染色体優性遺伝多発性 嚢胞腎の1例

宗村千潮^{*1} 野口圭太郎 山本 了 村脇義和
上栴次郎^{*2} 五代和紀^{*3}

A case of autosomal dominant polycystic kidney disease presenting hepatic encephalopathy

Chishio MUNEMURA^{*1}, Keitaro NOGUCHI, Satoru YAMAMOTO, Yoshikazu MURAWAKI,
Jiro UEMASU^{*2}, and Kazunori GODAI^{*3}

^{*1}Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University,

^{*2}Uemasu Clinic, ^{*3}Hino Hospital, Tottori, Japan

We report a 71-year-old woman with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), who presented with hepatic encephalopathy. She was diagnosed as having ADPKD at 61 years of age. Thereafter, her renal function gradually worsened and she was admitted to our hospital because of encephalopathy and end-stage renal failure. The main laboratory findings were as follows : BUN 77 mg/dl ; creatinine 9.0 mg/dl ; ammonia 573 μ g/dl. Hepatic encephalopathy was improved after hemodialysis and administration of lactulose. The liver demonstrated multiple cysts on computed tomography. Angiography demonstrated that the peripheral branch of the portal vein was stenotic and a spleno-renal shunt was detected. We considered that portal hypertension was caused by multiple liver cysts, and that hepatic encephalopathy was caused by the spleno-renal shunt. It is generally considered that severe hepatic complications are rare in ADPKD, but this case suggested the need to screen for the development of hepatic lesions in ADPKD.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 458-462.

Key words : autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD), hepatic encephalopathy, portal hypertension, spleno-renal shunt

はじめに

常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎 (autosomal dominant polycystic kidney disease : ADPKD) は加齢とともに腎の嚢胞の数と大きさが増大し、多くの症例が中高齢で末期腎不全に陥る遺伝性腎疾患である。また、多彩な腎外合併症がみられ、とりわけ脳動脈瘤は患者の生命予後に関連するため注目されているのに対し、肝嚢胞は頻度は高いものの、多くは無症状で一般に肝不全に陥ることはなく¹⁾、軽視されがちである。今回われわれは、肝性脳症を呈した興味ある ADPKD の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 71 歳, 女性

主 訴 : 全身倦怠感, 傾眠

家族歴 : 叔父が慢性腎不全で死亡。従兄弟2人が ADPKD

既往歴 : 1988 年 (62 歳) 痔核で手術

現病歴 : 55 歳頃より高血圧にて近医に通院していた。1987 年に肝腫大を認め、腹部超音波にて肝、両腎に多発嚢胞を認め ADPKD と診断された。その後腹部膨満感が出現し、次第に増強するため、ミノサイクリンによる嚢胞

^{*1} 鳥取大学医学部第2内科, ^{*2} うえます内科小児科クリニック, ^{*3} 日野病院

(平成 17 年 2 月 5 日受理)

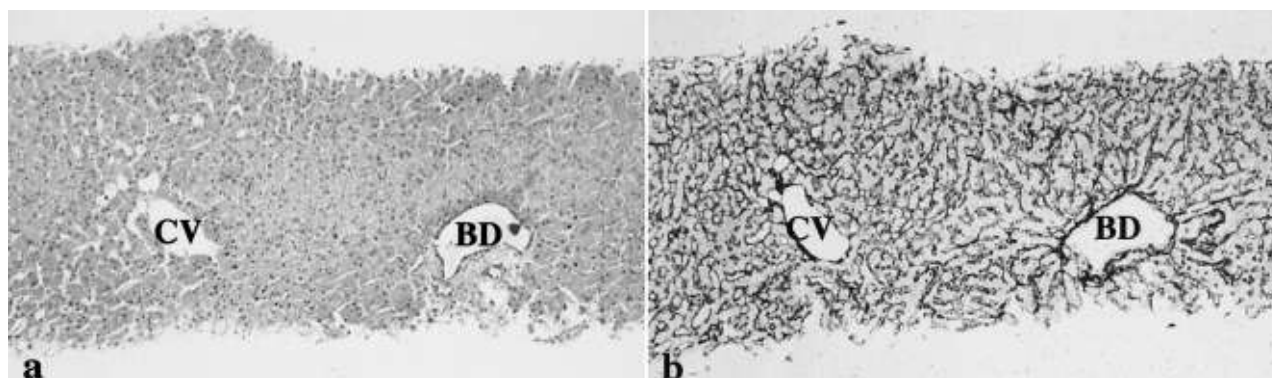


Fig. 1.

Light microscopic findings of a liver biopsy specimen showed mild dilatation of the bile duct, but hepatic fibrosis was not observed.

a : HE stain, $\times 40$ b : silver stain, $\times 40$ CV ; central vein BD ; bile duct

硬化療法²⁾ 目的にて 1993 年 9 月 20 日当科紹介入院となった。主な検査成績は以下の通りであった。BUN 34 mg/dl, Cr 3.6 mg/dl, GOT 28 IU/l, GPT 23 IU/l, ALP 313 IU/l, γ -GTP 145 IU/l, ICGR 23 %, ICGK 0.13。腹部 CT では肝は著明に腫大し、ほとんど多発嚢胞で占められており、また両腎も腫大し、嚢胞が多発していた。非嚢胞部より得られた肝生検では軽度の胆管拡張を認めるのみで、線維化などは観察されなかった (Fig. 1)。腎および肝嚢胞に対して、それぞれ 14 個 (総排液量 167 ml), 19 個 (総排液量 639 ml) 穿刺排液し、ミノサイクリンの注入を行った。以後外来通院していたが、嚢胞硬化療法後縮小していた肝、腎の容積も再び増大し、腎機能は徐々に低下した。1996 年 12 月より全身倦怠感が出現し、1997 年 1 月 7 日意識レベルの低下、傾眠傾向が出現し、当科再入院となった。

入院時現症：身長 148 cm, 体重 55 kg。血圧 162/92 mmHg, 脈拍 90/分・整。意識レベルはやや低下し傾眠傾向であった。貧血あり、黄疸なし。胸部異常なし。腹部は膨隆し、正中線上に肝を 9 横指触知。下肢に浮腫を認めた。

検査所見 (Table)：BUN 77 mg/dl, Cr 9.0 mg/dl と腎不全を認めた。肝機能成績では TP, Alb, T. Bil およびトランスアミナーゼは正常範囲であったが, ALP 347 IU/l, γ -GTP 77 IU/l と軽度上昇し、また ICG テストでも軽度の異常がみられた。

臨床経過：入院時より傾眠傾向であったが、1 月 10 日より羽ばたき振戦が出現した。このときの血中アンモニアは 238 μ g/dl と上昇しており、脳波は徐波で三相波を認めたため肝性脳症と考えた。その後も高アンモニア血症は続き、肝性脳症は I～III° のままであった。1 月 24 日に血中

Table. Laboratory findings on admission

Urinalysis		UA	6.8 mg/dl
sg	1.010	Ca	8.8 mg/dl
pH	7.5	P	4.1 mg/dl
protein	(+) 0.67 g/日	TP	6.6 g/dl
occult blood	(+)	Alb	3.9 g/dl
Peripheral blood		T. Bil	0.3 mg/dl
WBC	4,800/ μ l	D. Bil	0.1 mg/dl
RBC	268 $\times 10^4$ / μ l	GOT	17 IU/l
Hb	8.0 g/dl	GPT	12 IU/l
Ht	24.1 %	ALP	347 IU/l
Plt	15.5 $\times 10^4$ /l	LAP	187 IU/l
Coagulation		γ -GTP	77 IU/l
PT	75 %	ChE	63 IU/l
APTT	34.2 s	LDH	210 IU/l
Fbg	284 mg/dl	NH 3	238 μ g/dl
HPT	80 %	Glu	80 mg/dl
Chemistry		ICGR	15 %
Na	142 mEq/l	ICGK	0.11
K	6.1 mEq/l	Serology	
Cl	113 mEq/l	HBsAg	(-)
BUN	77 mg/dl	HCV-Ab	(-)
Cr	9.0 mg/dl	β_2 MG	18.61 mg/l
		AI	66 μ g/l

アンモニアは 573 μ g/dl まで上昇し昏睡状態となった。慢性腎不全を基礎に肝性脳症が増悪したと考え、血液透析を施行するとともにラクツロースを投与し、アミノレバンの点滴を併用したところ、アンモニア値の低下とともに 1 月 27 日に覚醒した。その後はラクツロースの継続にて肝性脳症は消失し、血中アンモニア値も正常範囲を維持した。2 月 14 日に施行した腹部血管造影では、門脈は本幹、左右枝は正常で、2～3 分岐以降の末梢枝は狭小化し、脾腎

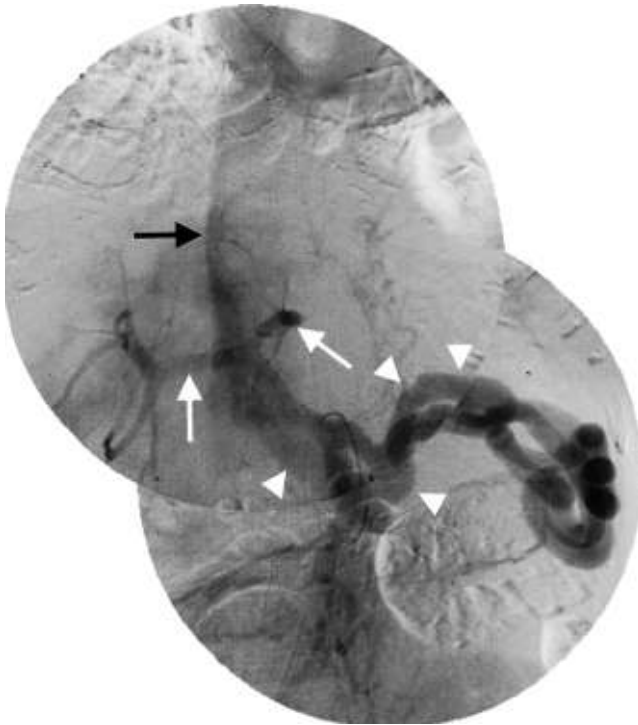


Fig. 2.

Portography via the superior mesenteric artery demonstrated that the main trunk and first branches of the portal vein were intact (white arrows), while the terminal branch after the second branch had narrowed due to compression by multiple liver cysts. The inferior vena cava (IVC) (black arrow) was enhanced via a spleno-renal shunt (Δ).

シャントを認めた (Fig. 2)。また、下大静脈造影では下大静脈は肝門部で狭小化し、側副血行が発達していた (Fig. 3)。門脈造影下 CT では、脾腎シャントより造影された下大静脈が肝 S_1 の嚢胞により圧迫されていることが判明した (Fig. 4)。以上より、本症例では、肝全体を占める多発性嚢胞による門脈末梢の圧迫に伴い門脈圧が亢進し、その結果、脾腎シャントが形成され、高アンモニア血症が生じ、肝性脳症を誘発したと推測した。その後、ラクツロースを減量した際に再び高アンモニア血症、脳症を起こしたが、ラクツロースの増量にて改善し、4月16日に退院し外来加療となった。

考 察

ADPKD は種々の腎外病変を伴うことが知られており、特に肝嚢胞は 50 % 以上の高い合併率³⁾であるが、腎と異なり、感染や悪性疾患の合併がない限り肝不全に陥ることはなく¹⁾、重篤な合併症をきたさないため一般に軽視されが

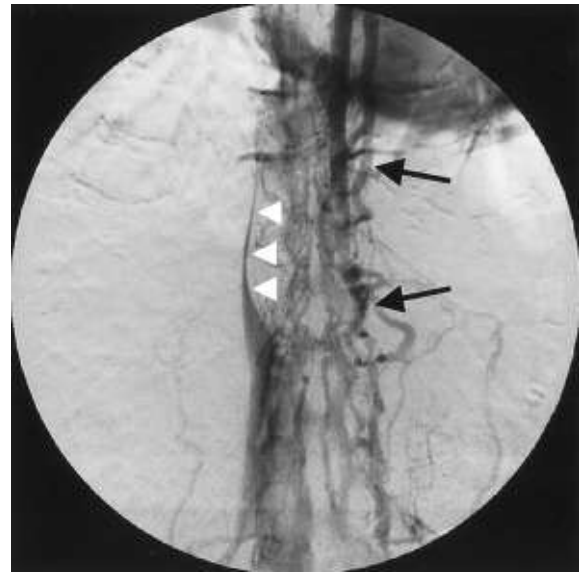


Fig. 3.

IVC was narrow (Δ) and collateral veins had developed (black arrows).

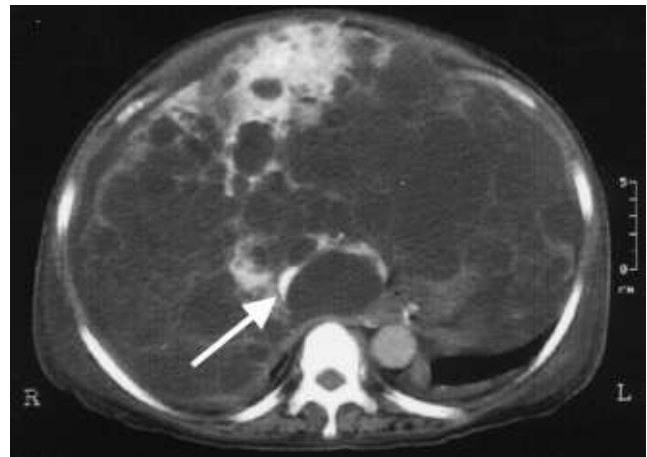


Fig. 4. CT during arterial portography

The enhanced IVC (white arrow) was compressed by liver cysts. The liver was occupied by small and large cysts with limited hepatic parenchyma remaining.

ちである。近年の本邦における肝嚢胞に由来する重篤な合併症の報告⁴⁻¹¹⁾をみると、いずれも嚢胞による門脈、胆道系の圧迫により食道静脈瘤、肝性脳症、閉塞性黄疸をきたしている。また、単発性の肝嚢胞でも脈管、胆管への圧迫のため、閉塞性黄疸¹²⁾や門脈圧亢進症¹³⁾の報告もあり、多発性の肝嚢胞を伴った ADPKD ではこれら合併症の頻度は当然高くなるものと理解される。

本症例では、腎不全とともに脾腎シャントの存在が高アンモニア血症の原因と考えられる。シャントの形成に関しては下大静脈の肝静脈部で狭小化を認めたことより、肝静

脈流出障害による門脈圧亢進と、多発嚢胞自体により門脈末梢が圧迫されたための門脈圧亢進が考えられる。1993 年第 1 回入院時の腹部 CT では脾周囲に発達した血管が存在し、この時点から門脈圧亢進状態があることが示されたが、肝組織像では中心静脈周囲の線維化は認められなかった。肝静脈流出障害の場合、早期より中心静脈周囲の線維化が認められることが知られている^{14,15)}。したがって、本例の門脈圧亢進は肝全体を占める多発嚢胞により門脈末梢が圧迫されたためと考えられた。また、本例では肝性脳症が発症する以前に肝嚢胞に対してミノサイクリンによる嚢胞硬化療法を実施しているが、同治療が門脈圧亢進を助長した可能性については、上記の通り硬化療法施行時にすでに門脈圧亢進状態にあったこと、同治療の 4 年後に肝性脳症が発症していることより関連はないと考える。肝嚢胞に対するミノサイクリンによる治療はこれまで多数報告されているが、われわれが検索しえた限りでは治療後に門脈圧亢進をきたした症例はなかった。

治療としてバルーン閉塞下逆行性経静脈的塞栓術(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration: BRTO)による脾腎シャントの閉鎖も検討したが、これにより新たなシャント、特に食道静脈瘤を形成する可能性が高いこと、また、ラクツロースの内服で高アンモニア血症、肝性脳症が改善したことより、シャントの閉鎖は行わなかった。また、下大静脈の狭窄についてはステントの挿入も検討したが、周囲が嚢胞のため、ステント挿入により嚢胞が破裂する危険性があること、下大静脈造影にて早期に心臓が造影されたことより、狭窄部の血流は比較的保たれていること、血液透析導入および睡眠時の下肢挙上により下肢の浮腫が改善したことより、ステント挿入は施行しなかった。また、肝部分切除および開窓術により門脈圧が低下するとの報告があるが^{16,17)}、保存的治療により肝性脳症が改善していたため、それ以上の治療は今回は行わなかった。

近年、ADPKD 症例で多発肝嚢胞により門脈圧亢進、肝性脳症をきたした症例に対する BRTO¹⁸⁾ や短絡路温存門脈大循環分流術¹⁹⁾ により症状が改善したとの報告例があり、本例でも今後、肝性脳症のコントロールが悪化した際には比較的侵襲の少ないこれらの治療を考慮する必要がある。

結 語

肝性脳症を呈した ADPKD の 1 例を報告した。肝の多

発嚢胞による門脈末梢の圧迫のため、門脈圧亢進をきたして脾腎シャントを形成し、高アンモニア血症、肝性脳症を起こしたものと考えられた。

文 献

1. Levine E, Cook LT, Grantham JJ. Liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease: clinical and computed tomographic study. *Am J Roentgenol* 1985; 145(2): 229-233.
2. Uemasu J, Fujiwara M, Munemura C, Tokumoto A, Kawasaki H. Effects of topical instillation of minocycline hydrochloride on cyst size and renal function in polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 1993; 39(3): 140-144.
3. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol* 1992; 147(2): 329-332.
4. 齊間恵樹, 鈴木祐介, 吉本恵子, 中村雄二, 宗像昭夫. 肝嚢胞合併症が死因と関連した常染色体優性遺伝嚢胞腎の 2 透析例. *日腎会誌* 1996; 38(6): 278-284.
5. 倉岡節夫, 山際岩雄, 永江宣明, 鷲尾正明. 閉塞性黄疸を呈した多発性肝腎嚢胞症の 1 例. *日外会誌* 1990; 91(2): 287-289.
6. 田中昌史, 野沢靖美, 小島原将博, 橘 芳郎. 門脈圧亢進症状を呈した Polycystic disease の 1 例. *最新医学* 1994; 49(8): 1489-1490.
7. 曾根秀尚, 片桐有一, 倉沢和成, 長瀬克郎, 丸山大司, 山田和彦, 岡田洋一, 小田切治世, 坂東 正, 小林孝夫. 透析中黄疸を合併した多発性嚢胞症の 1 例. *日消病会誌* 1990; 87(7): 1581.
8. 芳野 健, 友野 勤, 山崎弘子, 森脇和久, 早川昌志, 長花晴樹, 花房 博, 難波経雄, 重井 博. Polycystic disease により Portal hypertension を呈し, 急性 B 型肝炎を合併した慢性腎不全の 1 例. *日消病会誌* 1989; 86(8): 1746.
9. 小野重明, 大庭 敬, 小原勝敏, 正木盛夫, 鈴木 秀, 折笠和栄, 大久保義光, 岩崎勝利, 三橋彦也, 佐川恵一, 関本静一, 森藤隆夫, 粕川禮司, 寺西 寧, 井上 仁, 元木良一. Polycystic Liver の食道静脈瘤に硬化療法を施行した 1 例. *日消病会誌* 1988; 85(8): 1572.
10. 石野田吉弘, 永山一成, 木佐貫博人, 石川智信, 岡本剛, 重平正文, 北村 亨, 林 克裕, 中村東樹, 丸山俊博, 津田和矩. 肝性脳症を起こした肝硬変を伴う多発性肝腎嚢胞症の一例. *臨床と研究* 1989; 66(3): 926-927.
11. 佐藤朱美, 曾根正好, 若井幸子, 望月俊雄, 原 陽子, 荒井純子, 佐中 孜, 二瓶 宏. 下腿浮腫及び食道静脈瘤を伴った多発肝腎嚢胞症の一例. *日腎会誌* 1997; 39(1): 61.
12. 前原孝光, 松本滋彦, 松村弘人, 釜田秀明, 波多野剛之, 青木一郎. 総肝管内へ発育し閉塞性黄疸を呈した肝嚢胞の 1 例. *外科* 1986; 48(13): 1545-1548.
13. 荒川敏之, 山本貞博, 竹重言人. 非肝硬変性門脈圧亢進症

- として発症した肝嚢胞症の2症例. 肝・胆・膵 1988 ; 17 (2) : 335-340.
14. Chauveau D, Grunfeld JP, Durand F, Belghiti J. Ascites in a polycystic patient. *Nephrol Dial Transplant* 1997 ; 12 (1) : 228-230.
 15. Uddin W, Ramage JK, Portmann B, Wilson P, Benjamin I, Tan KC, William R. Hepatic venous outflow obstruction in patients with polycystic liver disease : pathogenesis and treatment. *Gut* 1995 ; 36(1) : 142-145.
 16. Que F, Nagorney DM, Gross Jr JB, Torres VE. Liver resection and cyst fenestration in the treatment of severe polycystic liver disease. *Gastroenterology* 1995 ; 108 : 487-494.
 17. Torres VE, Rastogi S, King BF, Stanson AW, Gross JB Jr, Nagorney DM. Hepatic venous outflow obstruction in autosomal dominant polycystic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 1994 ; 5(5) : 1186-1192.
 18. Takada K, Homma H, Takahashi M, Mezawa S, Miyanishi K, Sumiyoshi T, Doi T, Kukitsu T, Kato J, Niitsu Y. A case of successful management of portosystemic shunt with autosomal dominant polycystic kidney disease by balloon-occluded retrograde transvenous obliteration and partial splenic embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001 ; 13 (1) : 75-78.
 19. 宮本兼玄, 山田幹二, 石田真実子, 石田貴之, 城下弘一, 桜井哲男, 上田峻弘, 久保公三, 乳原善文. 常染色体優性遺伝性多発性嚢胞腎に対し腎動脈塞栓術を施行後, 門脈大循環短絡による肝性脳症が顕在化した1例. *日本透析医会誌* 2004 ; 37(5) : 1327-1332.