

# 著明な脾腫，汎血球減少，肝線維症を伴った常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎の1例

杉本俊郎 久米真司 大澤紀之 一色啓二  
金崎啓造 田中敬 陳雅美 渋谷和之  
坂口正芳 荒木信一 磯野元秀 古家大祐

A case of autosomal dominant polycystic kidney disease associated with congenital hepatic fibrosis

Toshiro SUGIMOTO, Shinji KUME, Noriyuki OSAWA, Keiji ISSHIKI, Keizo KANASAKI, Yuki TANAKA, Masami CHIN, Kazuyuki SHIBUYA, Masayoshi SAKAGUCHI, Shin-ichi ARAKI, Motohide ISONO, and Daisuke KOYA

Department of Internal Medicine, Shiga University of Medical Science, Shiga, Japan

A 31-year-old man was admitted to the hospital because of a low-grade fever, general malaise, nausea, vomiting, and a poor appetite. On admission his renal function was severely deteriorated (serum creatinine 16.12 mg/dl, BUN 163 mg/dl), and he had severe anemia (Hb 7.5 g/dl) and thrombocytopenia (67,000/ $\mu$ l). A radiological examination revealed the presence of multiple cysts in his kidneys bilaterally. The patient was diagnosed as having end-stage renal disease due to polycystic kidney disease, and hemodialysis was started on the day of admission. After the initiation of hemodialysis, his symptoms and laboratory tests improved, except for anemia and thrombocytopenia. He was noted to have marked splenomegaly and dilation of the portal vein, raising the suspicion of portal hypertension as the cause of the splenomegaly and pancytopenia. To treat his pancytopenia (anemia and thrombocytopenia) and to determine the reason for his portal hypertension, a splenectomy and open-wedge biopsy of the liver were performed. Histological findings in the liver included extensive fibrosis of the portal areas with an excess of moderately dilated bile ducts, compatible with a diagnosis of congenital hepatic fibrosis. After splenectomy, his red blood cell and platelet counts returned to normal, and he was discharged on maintenance dialysis. Congenital hepatic fibrosis is often associated with autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD), but not with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). However, both his mother and older brother had multiple renal cysts, indicating that this was an unusual case of ADPKD complicated by congenital hepatic fibrosis.

Jpn J Nephrol 2005 ; 47 : 463-467.

**Key words** : ADPKD, splenomegaly, pancytopenia, congenital hepatic fibrosis, hemodialysis

## はじめに

多発性嚢胞腎は、両側の腎臓の皮質・髄質に多数の嚢胞を形成し、腎実質の萎縮と線維化を伴う疾患で、常染色体優性遺伝多発性嚢胞腎 autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) と、常染色体劣性遺伝多発性嚢胞腎 autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD) に

分類される。ADPKD, ARPKD とともに、腎嚢胞のみならず、肝臓や心血管系などにおいて種々の腎外の病変を合併することが知られている<sup>1,2)</sup>。

今回われわれは、ARPKD と異なり ADPKD においては稀とされている肝線維症を合併し、著明な脾腫，汎血球減少をきたした末期腎不全 ADPKD の1例を経験したので報告する。

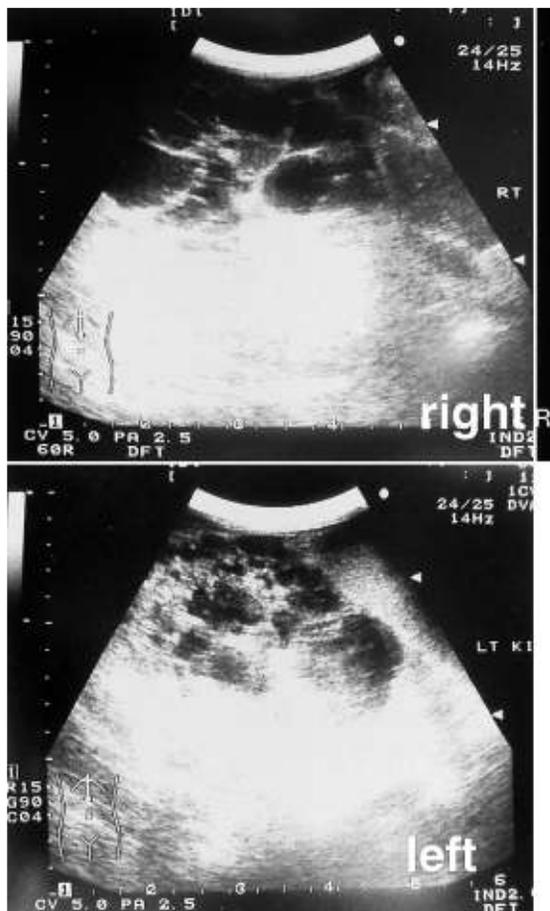


Fig. 1

Abdominal echo(a, b) and CT findings(c) on admission reveal enlarged kidneys with multiple renal cysts



	1/5	1/7	1/9	1/14	1/29	2/16	2/19	2/23	3/3
Ht (%)	23.0	20.6	24.7	27.4	25.0	27.1	34.9	31.2	33.6
Hb (g/dl)	8.2	6.9	8.3	9.4	8.3	8.9	11.7	10.6	11.0
WBC ( $\times 10^3$ )	6700	4000	5800	2200	2600	3300	12300	6000	9800
Plts ( $\times 10^3$ )	73	67	68	42	53	63	141	236	515

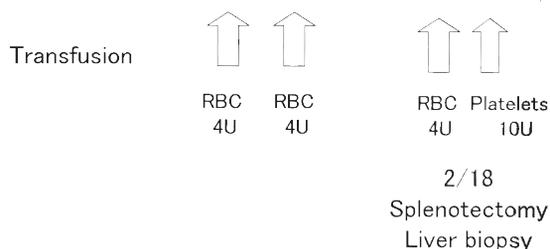


Fig. 2. Clinical course of hematological data

Ht : hematocrit, Hb : hemoglobin, WBC : white blood cells, Plts : platelets, RBC : red blood cells

## 症 例

患者：31歳，男性

主訴：全身倦怠感，食欲不振，悪心，嘔吐

既往歴：3歳時；両側鼠径ヘルニア手術，25歳時；血尿，腎機能障害

家族歴：入院時，本人と家族に確認するも腎臓異常の指摘を受けた家族なし

現病歴：2003年12月30日頃から，37°C台の発熱，頭痛，悪心などの症状が出現し，次第に悪化してきたため2004年1月5日当院緊急外来を受診した。血液検査にて高度腎機能障害(BUN 163 mg/dl, Cr 16.12 mg/dl)を認め，緊急入院となった。

入院時現症：身長 178.0 cm，体重 59.0 kg，体温 36.8°C，血圧 150/80 mmHg，脈拍 80/分 整，意識清明，尿毒症臭あり。呼吸回数 18 回/分，正常。頭頸部に異常所見なし。

胸部は呼吸音整，心音雑音認めず。腹部は両側腹部に凹凸の小児頭大の腫瘤を触知する。下肢に浮腫を認めず。神経学的に異常を認めず。

入院時検査所見：検尿：尿蛋白 3+，尿潜血 3+，血液ガス：pH 7.314，PaO<sub>2</sub> 98 mmHg，PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg，HCO<sub>3</sub> 17.3 mEq/l，末梢血液検査：Ht 21.7%，Hb 7.5 g/dl，RBC 257 万/ $\mu$ l，WBC 2,500/ $\mu$ l，Plts 6.7 万/ $\mu$ l，生化学検査：TP 7.9 g/dl，Alb 4.6 g/dl，GOT 14 IU/l，GPT 15 IU/l，LDH 207 IU/l，ALP 325 IU/l，LAP 148 IU/l， $\gamma$ -GTP 45 IU/l，T-Bil 0.43 mg/dl，AMY 179 IU/l，CPK 849 IU/l，Na 144 mEq/l，K 3.8 mEq/l，Cl 105 mEq/l，BUN 163 mg/dl，Cr 16.12 mg/dl，UA 10.6 mg/dl，Ca 5.8 mg/dl，P 6.8 mg/dl，TC 136 mg/dl，TG 82 mg/dl，PG 85 mg/dl，HbA1c 6.7%，CRP 0.32 mg/dl

検尿異常，代謝性アシドーシス，貧血を伴う汎血球減少，著明な腎機能障害を認め，末期腎不全の状態であつ

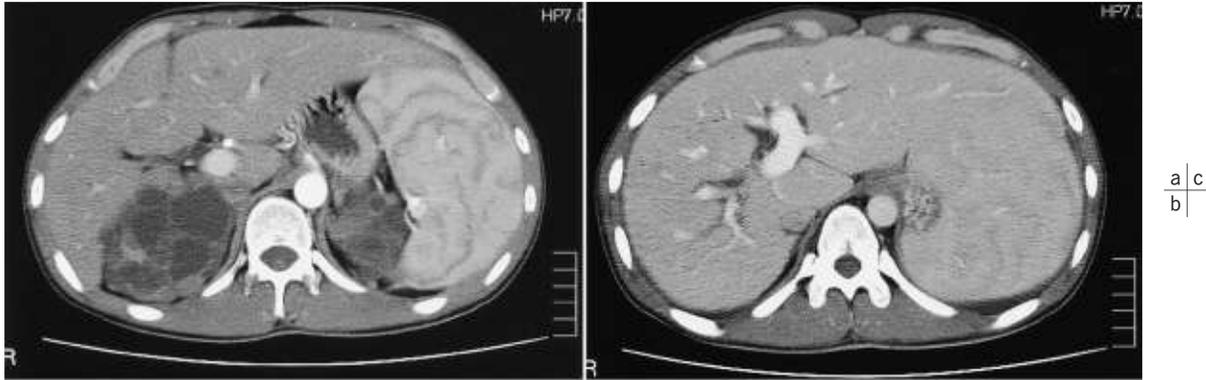


Fig. 3

Contrast enhanced CT shows marked splenomegaly, portal vein dilation, and intrahepatic bile duct dilation.

た。胸部 X 線にて心拡大認めず、肺野正常であった。腹部エコー、腹部単純 CT において、両側の腎臓の腫大と多数の嚢胞を認めた。肝臓には嚢胞を認めず、また著明な脾腫を認めた (Fig. 1)。

**入院後の経過：**腹部画像所見から、腎不全の原因は多発性嚢胞腎によるものと判断した。著明な尿毒症症状と腎機能障害を認めたため、入院日の 2004 年 1 月 15 日に大腿静脈にカテーテルを挿入し血液透析を導入した。その結果、アシドーシス、低カルシウム血症などの電解質異常が改善し、自覚症状は消失した。しかし、汎血球減少、特に血小板減少は進行した (Fig. 2)。骨髄像正常、血中ハプトグロビン濃度正常、直接クームス試験陰性、PA IgG 陰性、抗核抗体陰性より、汎血球減少は脾腫による脾機能亢進による可能性が高いと判断し、腹部造影 CT を施行した。画像上脾腫とともに肝門部の門脈の拡大、軽度の肝内胆管の拡大を認め、肝疾患による門脈圧亢進症の存在が示唆された (Fig. 3)。上部消化管内視鏡も施行したが、食道静脈瘤は認めなかった。さらに多発性嚢胞腎の腎外合併症の精査のため、頭部 MRI 検査を施行した。脳動脈瘤は認めなかったが、左中頭蓋窩にクモ膜下嚢胞と硬膜下血腫を認めた。2004 年 1 月 21 日に左手内シャントを作製し、同年 1 月 26 日からシャントを使用した透析に移行した。

入院時に聴取した家族歴は、腎疾患の既往を認めないと

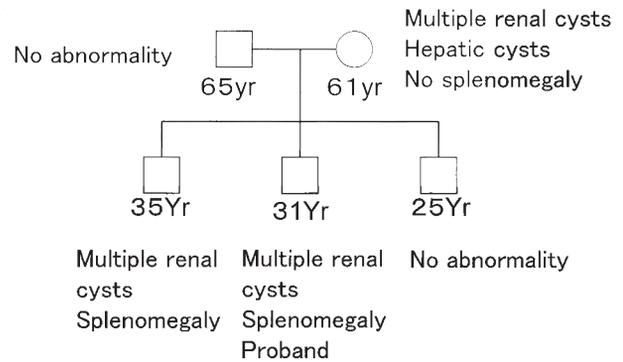


Fig. 4. Pedigree tree of the patient

いうことであったが、腹部エコーにて母親と長兄に多発する腎嚢胞が見られた。また母親には多発する肝嚢胞、長兄には脾腫を認めた (Fig. 4)。

血液透析とエリスロポエチンの投与にても、汎血球減少の改善はなく、脾腫、門脈圧亢進症の原因として管内胆管の拡張が見られたことより、肝疾患の合併が疑われ、消化器内科、外科、放射線科と相談し、開腹下脾臓摘出、肝生検を 2004 年 2 月 18 日に施行した。脾臓は小児頭大に肥大しており、脾静脈の拡張も認めた。肝臓は辺縁鋭で表面平滑であったが、左葉の肥大を認めた。肝臓 S<sub>3</sub> 楔状切除した組織において著明な Glisson 鞘の線維化 (炎症細胞の浸潤を認めず) と肝内小葉間胆管の増生を認め、特発性肝線維症と診断した (Fig. 5)。術後は疼痛も軽く、出血、感染、腓損傷などの合併は認めず、汎血球減少も改善したため (Fig. 2)、2004 年 3 月 16 日退院となった。現在、外来維持透析中であるが、貧血は改善し、白血球、血小板数は正常であり、肝機能の異常や消化管出血などの合併も認めていない (2005 年 1 月現在)。

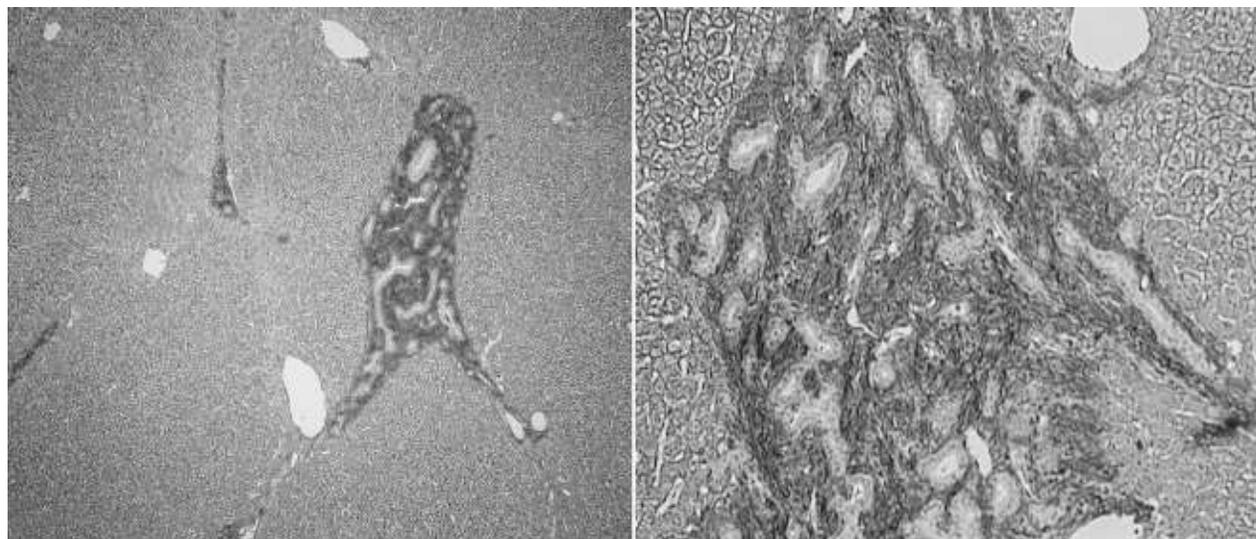


Fig. 5

a|b

Light microscopic findings of a liver biopsy show extensive fibrosis of the portal area with an excess of bile ducts adjacent to normal hepatic parenchyma. (Stained Azan, a :  $\times 100$ , b :  $\times 400$ )

## 考 察

本例は入院時の腹部超音波検査、CTにて、腎臓に多発する嚢胞を認めたため、多発性嚢胞腎による腎不全と診断した。著明な貧血、血小板減少や脾腫もみられ、腹部造影CTにて門脈の拡大、肝内胆管の軽度拡張が認められたことから、肝病変による門脈圧亢進の合併が唆された。透析療法(エリスロポエチン投与を含む)開始後も、貧血と血小板減少は改善せず、脾腫による脾機能亢進がこれらの血液異常を引き起こしていると判断した。頭部MRI検査にて慢性硬膜下血腫の存在を認め、今後維持透析を続けるうえで、血小板減少による出血傾向が本例の quality of life を障害する可能性が高いと考えられ、脾臓摘出が本例の貧血、血小板減少の改善に必要であると判断した。さらに、肝臓の病理学検査も肝病変の確定診断のために必須であると考えた。透析施行中の腎不全患者であることを考慮して、開腹下の脾臓摘出術、肝臓部分切除による肝生検を選択した。

肝臓の病理学検査から、本例は多発性嚢胞腎と肝線維症を併発していることが明らかになり、肝内門脈域の線維化から門脈圧亢進、脾腫、汎血球減少をきたしたと判断した。ADPKDにおいて肝嚢胞の合併はよく知られているが、肝線維症、門脈圧亢進症、脾腫の合併はARPKDの特徴とされており<sup>1,2)</sup>、入院時に聴取した家族歴において腎疾患、嚢胞腎を認めなかったことより、当初、ARPKDの成人生存例を疑った。しかし家族の腹部エコー検査を施

行したところ、母にはADPKDの典型例と合致する多発性の腎嚢胞、肝嚢胞を、長兄に多発性の腎嚢胞と肝臓の病変を示す脾腫を認めた。Cobbenらは、肝線維症を伴った多発性嚢胞腎4家系を解析し、3家系にリンケージ解析にて16番染色体短腕に変異があることを報告している<sup>3)</sup>。16番染色体短腕にはPKD1遺伝子が存在することより、これらの家系の病変がPKD1遺伝子に連鎖していることを示唆するものであり、ADPKDにもARPKDと同様に先天性肝線維症が併発しうることを明らかにした。以上のことより、本例もADPKDに先天性肝線維症が合併したと診断した。

ADPKDの腎臓外合併症として、肝嚢胞(合併頻度60~70%)、脾嚢胞(7%)、頭蓋内動脈瘤(4~5%)、大腸憩室などがみられる<sup>1,2)</sup>。特に頭蓋内動脈瘤の合併は、脳内出血のリスクとなり生命予後に影響を及ぼすため、MRアンジオグラフィなどで精査されることが多い<sup>4)</sup>。しかし、本例のようにADPKDに肝線維症、門脈圧亢進が合併した例は世界中でも10数例報告されているにすぎない<sup>3,5~8)</sup>。本邦においても、多発性嚢胞腎に肝線維症を合併した成人症例は、われわれが検索しえた範囲で2例報告されているのみであった<sup>9,10)</sup>。また、ADPKDに肝線維症ではなく、肝内胆管の拡張を主徴とするCaroli病を合併する症例も報告されている<sup>11)</sup>。本例はMRCP、DIC-CTにて胆管の著明な拡張を認めず、Caroli病の特徴的所見を認めなかった。

ADPKDに併発する肝線維症は非常に稀であること、

本症例のように、嚢胞腎と異なり、親子間でなく兄弟間で発症が認められることが多いことより、劣性遺伝性の要因が大きく関わっていると考えられている<sup>3,5,6)</sup>。ARPKDにおいても肝線維症は多くに合併するが全例にはみられないことから<sup>1,2,12,13)</sup>、ARPKD遺伝子(PKHD1)ならびにADPKD遺伝子(PKD1, PKD2)の異常が直接肝線維症を起こすのではなく、常染色体劣性遺伝の形をとる未知の先天性肝線維症の原因遺伝子を修飾し、本症例のような病態を形成するのではないかという推測もなされている<sup>3,7,8,13,14)</sup>。その他の可能性として、父方にもPKHD1遺伝子の異常があり、本症例において、PKHD1の異常が母方のPKD遺伝子異常に加わったため、本例の兄弟にARPKD類似の病態が生じたとも考えられる。しかし、父方の血縁者に若年性・家族性の肝・腎疾患が発症した例は、家族から聞きえた範囲では認められなかった。今後更なる検討が必要であると考えられた。

先天性肝線維症は進行すると門脈圧亢進による食道静脈瘤などのシャントや脾機能亢進が出現し、シャントに対しては内視鏡的治療や外科的治療、脾機能亢進に対しては血小板減少が高度であれば脾摘が行われることが多い<sup>14)</sup>。ARPKDにおいては腎病変が比較的軽い症例に肝病変が顕性化しやすく、5~10歳にかけて門脈圧亢進の病状が出現することが多いといわれている<sup>1,2)</sup>。また、ADPKDに肝線維症を併発した症例の多くも、腎病変が顕性化(高血圧、腎機能障害、腎不全など)する前に肝線維症が発見されており<sup>3,5-9)</sup>、われわれの症例の特徴は腎不全が進行し血液透析の導入時に、肝線維症が初めて診断されたことであろう。血液透析による出血傾向の出現(抗凝固剤の使用、透析後の血小板数の一時的減少など)の可能性があるため、出血性病変のリスクが高いと判断し、血小板数減少は高度ではないが、症状が出現する前に脾臓の摘出を行った。脾摘により貧血や血小板数減少の改善を得ることができた。今後この治療が、本症例の肝線維症の進行(食道静脈瘤などのシャントなど)にどのような影響を及ぼすか、経過を追うべきである。

## おわりに

今回われわれは、多発性嚢胞腎に肝線維症を合併した症例を経験した。当初、本症例がARPKDかADPKDか診断に苦慮したが、家族歴の検討によりADPKDと診断することができた。ADPKDにおける先天性肝線維症の合併は、非常に稀ではあるが、本症例のように汎血球減少や

脾腫がみられた例は、肝線維症の合併を疑い精査と適切な対応が必要であると考えられる。

## 文 献

1. 武藤 智, 堀江重郎. 多発性嚢胞腎. 下条文武, 内山聖, 富野康日己(編): 専門医のための腎臓病学, 東京: 医学書院, 2002: 260-267.
2. Grantham JJ, Winkhofer F. Cystic diseases of the kidney. In: Brenner BM(eds) The kidney 7th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1743-1775.
3. Cobben JM, Breuning MH, Schoots C, ten Kate LP, Zerres K. Congenital hepatic fibrosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 1990; 38: 880-885.
4. 東原英二. 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)診療指針. *腎臓* 2003; 26: 71-81.
5. Tazelaar HD, Payne JA, Patel NS. Congenital hepatic fibrosis and asymptomatic familial adult-type polycystic kidney disease in a 19-year-old woman. *Gastroenterology* 1984; 86: 757-760.
6. Lee FI, Paes AR. Congenital hepatic fibrosis and adult-type autosomal dominant polycystic kidney disease in a child. *Postgrad Med J* 1985; 61: 641-642.
7. Lipschitz B, Berdon WE, Defelice R, Levy J. Association of congenital hepatic fibrosis with autosomal dominant polycystic kidney disease. Report of a family with review literature. *Pediatr Radiol* 1993; 23: 131-133.
8. Kaczorowski JM, Halterman JS, Spitalnik P, Mannick E, Fong CT. Pathology teach and tell: Congenital hepatic fibrosis and autosomal dominant polycystic kidney disease. *Pediatr Pathol Mol Med* 2001; 20: 245-258.
9. Tamura H, Kato H, Hirose S, Itoyama S, Matsumura O, Nagasawa R, Mitarai T, Isoda K. An adult case of polycystic kidney disease associated with congenital hepatic fibrosis. *Jpn J Nephrol* 1994; 36: 80-85.
10. Matsuda O, Ideura T, Shinoda T, Shiigai T, Takeuchi H, Wei-Cha C, Miyake S. Polycystic kidney of autosomal dominant inheritance, polycystic liver and congenital hepatic fibrosis in a single kindred. *Am J Nephrol* 1990; 10: 237-241.
11. Jordon D, Harpaz N, Thung SN. Caloli's disease and adult polycystic kidney disease: a rarely recognized association. *Liver* 1989; 9: 30-35.
12. Fonk C, Chauveau D, Gagnadoux MF, Prison Y, Grunfeld JP. Autosomal recessive polycystic kidney disease in adulthood. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1648-1652.
13. Guy-Woodford, Desmond RA. Autosomal recessive polycystic kidney disease: The Clinical Experience in North America. *Pediatrics* 2003; 3: 1072-1080.
14. 堺 隆弘. 先天性肝線維症. 別冊日本臨牀 1995; 領域別症候群 8: 557-558.