

特集：多発性嚢胞腎—最新の知見と今後の課題

嚢胞感染—最新の診断と治療

Management of cyst infection in ADPKD

倉重 眞大 花岡 一成 細谷 龍男

Mahiro KURASHIGE, Kazushige HANAOKA, and Tatsuo HOSOYA

はじめに

腎臓病診療において、多発性嚢胞腎(PKD)患者における嚢胞感染はしばしば認められ、診断、治療に難渋する症例も少なくない。その背景には、嚢胞出血との鑑別診断の困難さ、抗菌薬による治療効果の不安定さ、再発性などが存在し、さらに確立された診断・治療エビデンスに乏しい一面もある。本稿では、疫学から診断治療に至る最新の知見について概説する。

疫学

PKD 患者の約 30~50%はその生涯で尿路感染症を罹患し、PKD 患者の 8.4%が肝ないし腎嚢胞感染をきたす。しかし、1 患者当たりの嚢胞感染の発症頻度は 1 年当たり 0.01 回と低い。嚢胞感染にて入院加療を要する頻度は 9%程度である^{1,2)}。

嚢胞感染の男女比は一定していない。その 9 割を女性が占めるといふ旧来の報告²⁾に比し、近年の報告では女性比率が 50~60%程度にとどまっている^{1,3,4)}。この性比には、潜在的な尿路感染のリスクがもともと女性で高いこと、肝嚢胞腫大を主体とする症例が女性に多いことを考慮する必要がある。

腎機能の保持された患者でも感染を生じうる²⁾が、腎機能障害の進行した例、末期腎不全症例に多いと考えられる^{1,3)}。それは、病態進行に伴う嚢胞の個数やサイズの観点から、感染機会が増加するという見方ができるが、逆行性感染の観点から、無尿かつ易感染性を予期させる透析患者においてリスクがあるという見方もできる。嚢胞感染によ

る治療奏効率、死亡率などの頻度は明確となっていない。

感染機序

感染侵入門戸として、腎嚢胞感染では上部尿路感染症からの直接移行、肝嚢胞感染では胆道感染に起因すると想定されている。しかし以前より、腎・泌尿器外感染症から生じた菌血症もその原因として指摘され、bacterial translocation を強く疑う例も報告されている^{2,5)}。明確な侵入門戸を物理的に立証することは困難と考えられる。そのため、起 因菌に基づいた感染経路の推定に頼らざるをえない。

腎嚢胞感染では、感染嚢胞液培養による起 因菌の大半が *E. coli* を主とする腸内細菌叢で占められており^{1,2)}、尿路感染症を起点とした感染成立の根拠となっている。そのほか穿刺液培養では、*E. species*, *E. faecium*, *Klebsiella* 属といった腸内細菌が多い一方、*Pseudomonas* 属、*S. maltophilia* などの耐性菌も検出される。これには、抗菌薬の嚢胞移行が乏しいことによる耐性化惹起と、嚢胞穿刺手技そのものが抗菌薬抵抗例に多く実施されることを反映している。

ADPKD 患者の男性の 21%、女性の 13%には尿路結石が認められ、非 ADPKD 患者の頻度よりも高い⁶⁾。嚢胞増大による上部尿路の圧迫変形が尿流停滞を引き起こしうることや、ADPKD 特有の代謝障害がその原因と推測されている。そのため、尿流停滞による逆行性感染の成立と再発性が嚢胞感染の本質と考えられ、尿路結石の存在がリスク因子、増悪因子である可能性も考えられる。

なお、単純性腎嚢胞や、小嚢胞にとどまる ADPKD においても、機序として嚢胞感染は成立しうるが、明らかな報告を見出せない。

一方、肝嚢胞感染は嚢胞感染の半数以上に認められ^{3,4)}、肝嚢胞の肝内胆管に由来する解剖学的特徴から、胆道感染

表 嚢胞画像の鑑別診断

	正常嚢胞	嚢胞感染	嚢胞出血(急性期)
CT 所見	低吸収域 一部小嚢胞の高吸収域	嚢胞内の比較的高吸収域 嚢胞壁の肥厚所見(造影)	嚢胞の増大を伴う 均一な高吸収域
MRI 所見	T1WI 低信号 T2WI 高信号 DWI 低信号	一定せず 一定せず(T2WI 低信号) DWI 高信号	T1WI 高信号 T2WI 低信号 DWI など~高信号

に起因するものと推測される。起因菌は *E. coli*, *Enterococcus* 属が多い。腎嚢胞感染に比して重篤化し治療抵抗性である例が多い。この理由として、肝嚢胞のほうが比較的大きいことや、周囲の嚢胞に感染が波及することがあげられている³⁾、径 5 cm を超える肝嚢胞感染においては早期のドレナージが推奨されている¹⁾。

ほかに、総胆管拡張がその由来と考えられる膵嚢胞の感染や、その他の嚢胞(精巣、くも膜嚢胞など)においては、ADPKD における報告を認めていない。

感染機序の追究は学問的に興味深い、感染嚢胞液培養や血液培養(ないし尿培養)の検出をみる例は多くない。臨床的には、後述する画像診断の困難さなども併せ、focus の特定できない「嚢胞感染疑い例」として治療されるケースが多いと考えられる。

診 断

定まった診断基準はなく、感染嚢胞液による細菌学的証明が確定診断となる。ただし、嚢胞穿刺に至る感染嚢胞の特定はしばしば困難であり、解剖学的に穿刺困難な場合も多い。さらに穿刺による播種・出血などのリスクを伴うため、診断を目的とした穿刺は一般的でない。保存加療抵抗性の場合にドレナージ目的に穿刺が行われ、奏効した例が多く報告されている^{7~9)}。

理学所見としては、高度の発熱、感染嚢胞に一致した部位に疼痛を呈する。高度の発熱は敗血症や全身性炎症症候群(SIRS)を反映する症候であり、ときに致命的となるため早期治療が肝心である。腎盂腎炎に比して嚢胞感染では、疼痛が局所的であるため、腰背部のみならず、上・下腹部に限局する場合もあり注意が必要である。しかし、嚢胞感染/腎盂腎炎の両者が併存する場合も十分に考えられることから、両者を念頭に置いた診断・治療計画を立てる。突然発症の痛みや、発熱がない、尿異常が認められない(または血尿のみ)例は嚢胞出血を支持する徴候の一つである。

敗血症へ至る感染症を反映して、血液所見においては高

度の炎症所見を呈する。尿一般所見では腎盂腎炎に特徴的な膿尿、白血球円柱の存在が嚢胞感染では認められないことがある。逆に、感染を呈していない ADPKD において、膿尿を認める例が 45%にものぼる¹⁰⁾ことから、嚢胞感染に特異的な尿所見はない。肝嚢胞感染の場合、CA19-9 の上昇が ADPKD 患者に特徴的とされる報告もある¹¹⁾が、診断精度の検証には至っていない。

以上の理由から、嚢胞感染の診断は理学所見に加え、大きく画像診断に委ねられることになる。旧来より CT や US, MRI における診断、特に嚢胞出血との鑑別が議論されてきた。感染嚢胞は造影効果を伴った嚢胞壁の肥厚や内部不均一などの特徴を有するが、嚢胞出血においても同様の所見を認めるため、鑑別が容易ではない(表)。

しかし MRI では、拡散強調像(diffusion-weighted imaging: DWI)の有用性が報告されている¹²⁾。MRI-DWI は腫瘍、膿瘍をはじめとした細胞性浮腫が存在する組織における検出能を有する。嚢胞内容物の性状や嚢胞出血の合併の程度により、T1 強調像(T1WI)、T2 強調像(T2WI)のみでの質的診断は難しい。特に膿瘍などに特徴的な、DWI 高信号、[かつ ADC(apparent diffusion coefficient)の低信号]の確認により、膿瘍に準じた感染嚢胞の検出が可能である¹³⁾(図 1)。

また近年、18-F-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission computed tomography (PET/CT)を用いた嚢胞感染診断の有用性も報告されている^{4,14~16)}。FDG-PET は、ポジトロン核種を含むグルコースを投与し核種が糖消費量の多い組織へ集積することから、悪性腫瘍や炎症巣点の特定をする画像診断法である。CT や MRI では感染所見が不明確であったものが、明瞭な FDG の集積として描出され、診断および治療効果判定に有用であることが示された(図 2)。Jouret ら⁴⁾は、臨床的に嚢胞感染を疑う 13 例中、CT(嚢胞壁肥厚を有意所見として)ではわずか 1 例のみ感染特定をした一方、FDG-PET/CT では 11 例(84.6%)の診断に至り、診断の有用性を示した。また、Piccoli らは臨床的に嚢胞感染を疑われた 10 例全症例において FDG-PET/CT 診断下

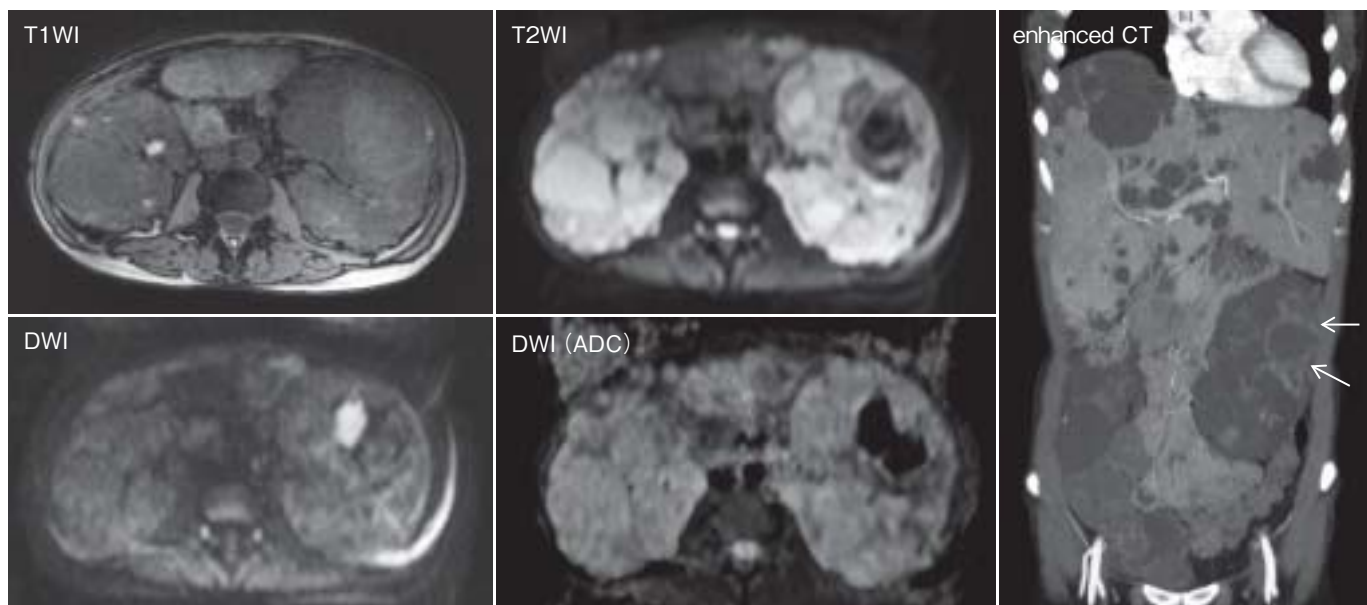


図 1 嚢胞感染(左腎)の CT, MRI 像

高度の発熱、炎症所見を呈する ADPKD 症例において造影 CT 上、嚢胞壁の肥厚所見(矢印)が認められ、同部位に一致して MRI 拡散強調像上での高信号域が認められた。T1 強調像では淡く高信号、T2 強調像では低信号を呈しているが一致ではない。

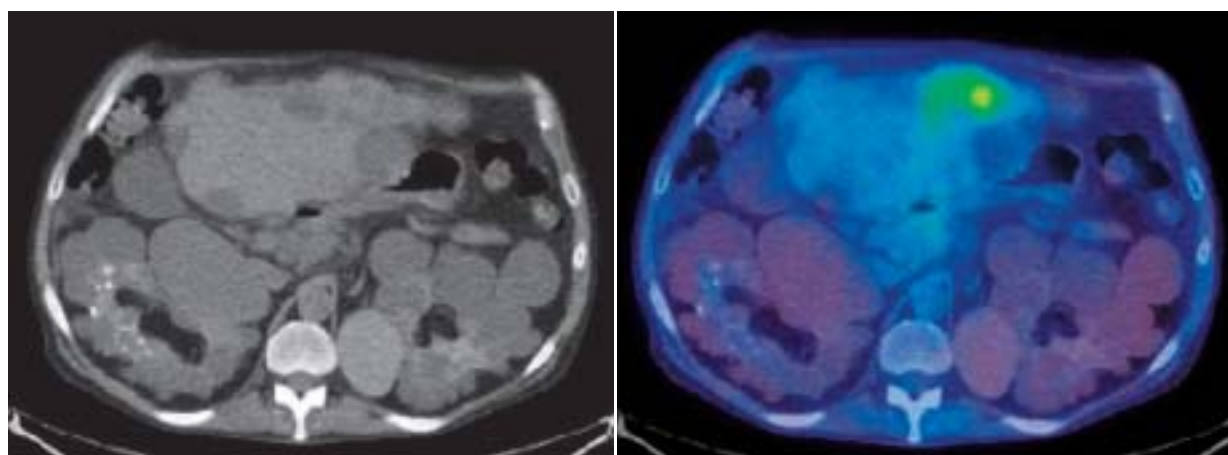


図 2 嚢胞感染(肝嚢胞)の FDG-PET/CT 像

(文献 11 より引用)

の治療有効性を示した¹⁶⁾。しかし、一部に発熱を伴わない例、CRP 上昇が乏しい例などが含まれ、感染嚢胞液からの情報に乏しい点もある。また FDG の集積は、急性および慢性の血腫においても認められたとの報告^{17,18)}があるため、FDG-PET ですら嚢胞内出血との鑑別に注意が必要となる。更なる症例の蓄積が必要である。わが国では、FDG-PET 検査は悪性腫瘍を主とし保険適用が限定されている。検査機器の流通が比較的少ない点、検査費用が高価である点なども考慮すると、現段階では実用に向かない。

治 療

1. 抗菌薬治療

感染嚢胞に対する移行性の問題から脂溶性の抗菌薬が支持される。これは、嚢胞内における薬剤濃度を検証した旧来の知見に基づいている。シプロフロキサシン、レボフロキサシンをはじめとしたキノロン系、ST 合剤、クロラムフェニコールが推奨される。水溶性のペニシリン系、セファロスポリン系、アミノグリコシド系では嚢胞移行が困難とされる^{19~22)}。しかし、日常臨床ではセファロスポリン系な

どの使用が奏効することも経験される。

迅速にこれら薬剤での empiric therapy を開始し、尿および血液の細菌学的検索結果に応じて(グラム陽性菌, 主に腸球菌, 耐性ブドウ球菌の場合)薬剤変更の検討をする。一般的に、起病菌同定後の抗菌薬投与には耐性菌発生予防の観点から、より狭域のスペクトルの薬剤へ切り替える措置(de-escalation)がとられるが、移行性に基ついた薬剤選択ゆえ、本治療には必須ではない。抗菌薬治療期間について定まった基準はないが、膿瘍に対する抗菌薬治療期間に準じて4~6週間の投与が妥当とされる。

2. 経皮的ドレナージ

保存療法抵抗性の場合、または感染嚢胞サイズが大きい場合に施行され、有効例が多数報告されている^{3,7,8,23)}。抗菌薬移行の問題、耐性菌の問題を考慮すると、ドレナージは合理的な治療選択肢である。超音波ガイド下に単回穿刺またはカテーテル留置が行われ、生理食塩水で灌流させる手法やエタノールを局注する手法がとられている。嚢胞穿刺に伴う出血や腹膜炎が主な合併症である。特に、出血性嚢胞の穿刺吸引は出血を助長し、手技の中止を考慮しなくてはならない。旧来から有用性が報告されていたが、治療者の経験、習熟度にも依拠するため、さらに効果と安全性の高い選択肢として検証する必要がある。

3. 動脈塞栓術

透析導入をされた末期腎不全患者を対象とし、嚢胞へ至る動脈血流を塞栓(TAE)することで嚢胞容積の低減、腹部症状や栄養状態の改善を得る治療法である²⁴⁾。Suwabeら³⁾は、腎TAEを行った集団にて嚢胞感染の再発が少ないことを示している。

4. 外科的治療

薬剤治療および経皮的ドレナージにても治療抵抗性の場合、腹腔鏡下嚢胞開窓術や外科的開窓術、さらには腎摘除術を検討しなくてはならない。嫌気性菌などガス産生菌による嚢胞感染は危機的^{25,26)}であり、緊急腎摘出術により救命可能であった例が報告されている²⁷⁾。

5. その他(高圧酸素療法)

嚢胞感染とは異なるが、腎周囲膿瘍に対し高圧酸素療法が有効であったとの報告²⁸⁾がある。元来、軟部組織感染症に対する有効性が示されていた治療であり、機序として、感染組織の低酸素を改善させることによる炎症細胞機能の賦活化や、組織修復改善などの効果が推測されるが、不明である。

おわりに

嚢胞感染の確定診断をつけられる希少性から、本領域の診断エビデンスおよび診断に基ついた治療エビデンスは乏しい。診断においてはFDG-PET/CTなど新たなmodalityに焦点が置かれがちであるが、理学所見から重視した、実用に基づく知見の蓄積が課題である。また、嚢胞感染は単一の範疇におらず、腎盂腎炎や腎周囲膿瘍、嚢胞出血などと併存しうる病態であることを考慮すべきであり、診断の遅れが敗血症、感染死にまで至る切迫した病態になりうるため、迅速な治療選択が求められる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Sallée M, Rafat C, Zahar JR, Paulmier B, Grünfeld JP, Knebelmann B, Fakhouri F. Cyst infections in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 ; 4 : 1183-1189.
2. Schwab SJ, Bander SJ, Klahr S. Renal infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Med* 1987 ; 82 : 714-718.
3. Suwabe T, Ubara Y, Higa Y, Nakanishi S, Sogawa Y, Nomura K, Nishimura H, Hoshino J, Sawa N, Katori H, Takemoto F, Nakamura M, Tomikawa S, Hara S, Takaichi K. Infected hepatic and renal cysts : differential impact on outcome in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009 ; 112 : c157-c163.
4. Jouret F, Lhommel R, Beguin C, Devuyt O, Pirson Y, Hassoun Z, Kanaan N. Positron-emission computed tomography in cyst infection diagnosis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 ; 6 : 1644-1650.
5. Tsuchiya Y, Ubara Y, Suwabe T, Hoshino J, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Marui Y, Sawa N, Takemoto F, Takaichi K. The renal cyst infection caused by Salmonella enteritidis in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease : how did this pathogen come into the renal cysts? *Clin Exp Nephrol* 2012 ; 15 : 151-153.
6. Higashihara E, Aso Y, Shimazaki J, Ito H, Koiso K, Sakai O. Clinical aspects of polycystic kidney disease. *J Urol* 1992 ; 147 : 329-332.
7. Akinci D, Turkbey B, Yilmaz R, Akpinar E, Ozmen MN, Akhan O. Percutaneous treatment of pyocystis in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008 ; 31 : 926-930.
8. Kaim AH, Burger C, Ganter CC, Goerres GW, Kamel E, Weishaupt D, Dizendorf E, Schaffner A, von Schulthess GK. PET-

- CT-guided percutaneous puncture of an infected cyst in autosomal dominant polycystic kidney disease : case report. *Radiology* 2001 ; 221 : 818-821.
9. Palou J, Monreal F, Caparrós J, Marti J, Calero F, Ballarin J. Percutaneous drainage by multiple and bilateral puncture of infected renal cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998 ; 13 : 1606-1609.
 10. Sklar AH, Caruana RJ, Lammers JE, Strauser GD. Renal infections in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 10 : 81.
 11. Kanaan N, Goffin E, Pirson Y, Devuyst O, Hassoun Z. Carbohydrate antigen 19-9 as a diagnostic marker for hepatic cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2010 ; 55 : 916-922.
 12. Kita Y, Soda T, Terai A. Diagnosis and localization of infected renal cyst by diffusion-weighted magnetic resonance imaging in polycystic kidney disease. *Int J Urol* 2009 ; 16 : 918-919.
 13. Katano K, Kakuchi Y, Nakashima A, Takahashi S, Kawano M. Efficacy of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in detecting infected cysts in a case of polycystic kidney disease. *Clin Nephrol* 2011 ; 75(Suppl1) : 24-26.
 14. Desouza RM, Prachalias A, Srinivasan P, O' Doherty M, Olsburgh J. Differentiation between infection in kidney and liver cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease : use of PET-CT in diagnosis and to guide management. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 1942-1945.
 15. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Calabria ER, Banzo I, Martínez-Rodríguez I, Carril JM. Hepatorenal polycystic disease and fever : diagnostic contribution of gallium citrate Ga 67 scan and fluorine F 18 FDG-PET/CT. *Eur Urology* 2011 ; 59 : 297-299.
 16. Piccoli GB, Arena V, Consiglio V, Deagostini MC, Pelosi E, Douroukas A, Penna D, Cortese G. Positron emission tomography in the diagnostic pathway for intracystic infection in adpkd and "cystic" kidneys. a case series. *BMC Nephrol* 2011 ; 12 : 48-58.
 17. Ryan A, McCook B, Sholosh B, Pryma DA, Jablonowski E, Fuhrman C, Blodgett TM. Acute intramural hematoma of the aorta as a cause of positive FDG PET/CT. *Clin Nucl Med* 2007 ; 32 : 729-731.
 18. Repko BM, Tulchinsky M. Increased F-18 FDG uptake in resolving atraumatic bilateral adrenal hemorrhage (hematoma) on PET/CT. *Clin Nucl Med* 2008 ; 33 : 651-653.
 19. Bennett WM, Elzinga L, Pulliam JP, Rashad AL, Barry JM. Cyst fluid antibiotic concentrations in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1985 ; 6 : 400-404.
 20. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, Carr ME, Bennett WM. Trimethoprim-sulfamethoxazole in cyst fluid from autosomal dominant polycystic kidneys. *Kidney Int* 1987 ; 32 : 884-888.
 21. Elzinga LW, Golper TA, Rashad AL, Carr ME, Bennett WM. Ciprofloxacin activity in cyst fluid from polycystic kidneys. *Antimicrob Agents Chemother* 1988 ; 32 : 844-847.
 22. Hiyama L, Tang A, Miller LG. Levofloxacin penetration into a renal cyst in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2006 ; 47 : e9-e13.
 23. Chapman AB, Thickman D, Gabow PA. Percutaneous cyst puncture in the treatment of cyst infection in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 1990 ; 16 : 252-255.
 24. Ubara Y, Tagami T, Sawa N, Katori H, Yokota M, Takemoto F, Inoue S, Kuzuhara K, Hara S, Yamada A. Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002 ; 39 : 571-579.
 25. Gupta S, Seith A, Sud K, Kohli HS, Singh SK, Sakhujia V, Suri S. CT in the evaluation of complicated autosomal dominant polycystic kidney disease. *Acta Radiologica* 2000 ; 41 : 280-284.
 26. Erkok R, Sayarlioglu H, Ceylan K, Dogan E, Kara PS. Gas-forming infection in a renal cyst of a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006 ; 21 : 555-556.
 27. Van Zijl PS, Chai TC. Gas-forming infection from clostridium perfringens in a renal cyst of a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease. *Urology* 2004 ; 63 : 1178-1179.
 28. Vega J, Goecke H, Manriquez F, Escobar C, Escobar M, Videla C, Santamarina M, Echeverria C, Guarda FJ. Hyperbaric oxygen therapy in a patient with autosomal dominant polycystic kidney disease with a perinephritic abscess. *Clin Exp Nephrol* 2011 ; 15 : 141-146.