

FIG. 4. Moderate degree regression (spontaneous partial regression) of acquired cystic disease of the kidney (ACDK) during long-term hemodialysis without renal transplantation (41-year-old male): the enlarged kidney volumes 13.9 years and 18.4 years after the start of hemodialysis showed regression 24.3 years and 25.4 years after the start of hemodialysis.

unilateral kidney due to previous nephrectomy for RCC. In ADPKD patients introduced to hemodialysis, the kidney volume decreased between one and four years after the start of hemodialysis (16), probably partly due to a reduction in renal parenchyma and largely due to the regression of renal cysts in ADPKD. The partial regression of ACCK during long-term hemodialysis in this study may also involve the same unknown mechanism that has not yet been elucidated.

The incidence of RCC development in our male patients was compatible with that in our previous report: 1/140 patient-years (11). The incidence of RCC, including suspected RCC, becomes $6/21 \times 27$ patient-years, namely 6/567 or 1/95 patient-years. These findings show a high incidence of RCC in male long-term hemodialysis patients (1,17); however, the relationship between partial regression of kidney volume during long-term hemodialysis and the increased or decreased development of RCC remains unknown.

CONCLUSION

Part of the natural history of ACCK was elucidated by observation of long-term follow-up in the same patients. Kidney enlargement due to ACCK reached a plateau after 21.1 years of hemodialysis in male patients. Although the mechanism remains unknown and the incidence is low, only two of 26 patients and one nephrectomy patient, it was shown that partial regression of severe ACCK may occur naturally after long-term hemodialysis without renal transplantation.

REFERENCES

1. Ishikawa I. *Acquired Cystic Disease of the Kidney and Renal Cell Carcinoma-Complication of Long-Term Hemodialysis*. Tokyo: Springer Japan, 2007.
2. Ishikawa I. Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 1991;58:257-67.
3. Durnill MS, Millard PR, Oliver D. Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 1977;30:868-77.

4. 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* 1980; 14:1–6.
5. Ishikawa I, Onouchi Z, Saito Y et al. Sex differences in acquired cystic disease of the kidney on long-term dialysis. *Nephron* 1985;39:336–40.
6. Ishikawa I, Saito Y, Asaka M et al. Twenty-year follow-up of acquired renal cystic disease. *Clin Nephrol* 2003;59:153–9.
7. Kistler AD, Poster D, Krauer F et al. Increases in kidney volume in autosomal dominant polycystic kidney disease can be detected within 6 months. *Kidney Int* 2009;75:235–41.
8. Ishikawa I, Saito Y, Nakamura M et al. Fifteen-year follow-up of acquired renal cystic disease—a gender difference. *Nephron* 1997;75:315–20.
9. West BT, Welch KB, Galecki AT. *Linear Mixed Models: A Practical Guide Using Statistical Software*. New York: Chapman & Hall/CRC, 2007.
10. March LC, Cormier DR. *Spline Regression Models*. Thousand Oaks, CA: Sage Publication, 2002.
11. Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, Kitada H, Shinoda A, Suzuki S. Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990;16:452–8.
12. Levine E, Slusher SL, Grantham JJ, Wetzel LH. Natural history of acquired renal cystic disease in dialysis patients: a prospective longitudinal CT study. *Am J Roentgenol* 1991; 156:501–6.
13. Sandhu S, Silbiger SR, Lei J, Neugarten J. Effects of sex hormones on fluid and solute transport in Madin-Darby canine kidney cells. *Kidney Int* 1997;51:1535–9.
14. Ishikawa I, Yuri T, Kitada H, Shinoda A. Regression of acquired cystic disease of the kidney after successful renal transplantation. *Am J Nephrol* 1983;3:310–14.
15. Ubara Y, Tagami T, Sawa N et al. Renal contraction therapy for enlarged polycystic kidneys by transcatheter arterial embolization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002;39: 571–9.
16. Ishikawa I, Saito Y. Volume changes in autosomal dominant polycystic kidneys after the initiation of hemodialysis. *Nephron* 1993;65:649–50.
17. Ishikawa I. Present status of renal cell carcinoma in dialysis patients in Japan: questionnaire study in 2002. *Nephron Clin Pract* 2004;97:c11–16.

Case Report

A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy

Atsumi H, Asaka M, Kimura S, Imura J, Fujimoto K, Chikazawa Y, Nakagawa M, Okuyama H, Yamaya H, Moriyama M, Tanaka T, Suzuki K, Yokoyama H. A case of second renal transplantation with acute antibody-mediated rejection complicated with BK virus nephropathy. Clin Transplant 2010; 24 (Suppl. 22): 35–38. © 2010 John Wiley & Sons A/S.

Abstract: We reported a 40-year-old female case of second renal transplantation with antibody-mediated rejection (AMR) complicated by BK virus nephropathy. She started hemodialysis (HD) at the age of 17 because of IgA nephropathy. At the age of 18, she underwent living-donor kidney transplantation from her father, but two and a half years after transplantation, she developed chronic rejection. This time, she received cadaveric renal transplantation under the negative cross-match (AHG-LCT), and HLA-AB 1 mismatch and -DR 1 mismatch. Immunosuppressive therapy was initiated using the following four immunosuppressants: methylprednisolone, mycophenolate mofetil, cyclosporine, and basiliximab. However, renal graft showed delayed function, the biopsy showed glomerulitis (g2), endarteritis (v1), and cellular infiltration (ptc3) consisting mainly of mononuclear cells in the peritubular capillary with diffusely positive C4d and anti-SV 40 large T-antigen-positive renal tubular epithelial cells on post-operative day 19. The donor-specific antibody for HLA-B46 was proven by the LAB screen method. We performed plasma exchange three times and administered immunoglobulin (15 g in total). Then, methylprednisolone pulse therapy was added, and the serum creatinine (SCr) levels gradually decreased. On post-operative day 44, the patient was removed from HD and was discharged with SCr level of 3.3 mg/dL.

Hirokatsu Atsumi^a, Mitsuhiro Asaka^a, Shogo Kimura^a, Junko Imura^a, Keiji Fujimoto^a, Yoshihiro Chikazawa^a, Masaru Nakagawa^a, Hiroshi Okuyama^a, Hideki Yamaya^a, Manabu Moriyama^b, Tatsuro Tanaka^b, Koji Suzuki^b and Hitoshi Yokoyama^a

^aDivision of Nephrology and ^bDepartment of Urology, Kanazawa Medical University School of Medicine, Uchinada, Japan

Key words: acute antibody-mediated rejection – anti-donor-specific antibody – plasma exchange – second renal transplantation

Corresponding author: Hirokatsu Atsumi, MD, Division of Nephrology, Kanazawa Medical University School of Medicine, 1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku, Ishikawa 920-0293, Japan. Tel.: +81-76-286-2211; fax: +81-76-286-2786; e-mail: atsumi-h@kanazawa-med.ac.jp

Conflict of interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Accepted for publication 25 February 2010

With advances in immunosuppressive therapy, the incidence of acute rejection arising from cellular immunity has decreased markedly, but on the other hand, the loss of transplanted kidneys caused by antibody-mediated rejection (AMR) has recently been examined (1). Patients undergoing second renal transplantation are a high-risk group for AMR, and when anti-donor HLA antibody is formed by sensitization, acute AMR (AAMR) worsens the prognosis of the transplanted kidney. While opportunistic infection caused by recent potent immunosuppressive therapy also negatively affects the prognosis of kidney transplantation patients, BK

virus nephropathy (BKVN) is an important cause of loss of transplanted kidney function (2).

We recently treated a patient who underwent second renal transplantation and developed both AAMR and BKVN. The case of this patient, in whom the transplanted kidney survived by plasma exchange and immunoglobulin administration, is reported.

Case report

The patient was a 40-year-old woman without a history of transfusion or pregnancy. Because of

end-stage renal failure caused by IgA nephropathy, the patient was placed on hemodialysis at the age of 17. At the age of 18, she underwent living-donor kidney transplantation from her father, but two years and six months after transplantation, the patient was placed back on hemodialysis because of chronic rejection. This time, the patient was admitted to undergo cadaveric renal transplantation from a 60-year-old man who died of cerebral hemorrhage.

The cross-match (AHG-LCT) was negative pre-operatively, and as to HLA, AB1 mismatch and DR1 mismatch were noted. The lengths of warm ischemia and total ischemia were 39 and 1045 min, respectively. Immunosuppressive therapy was initiated using the following four immunosuppressants: methylprednisolone, mycophenolate mofetil, cyclosporine, and basiliximab. We performed transplanted kidney biopsy on post-operative day 19, because diuresis was not achieved. Histological analysis showed glomerulitis (g2) (Fig. 1A), endarteritis (v1) (Fig. 1B), and cellular infiltration (ptc3) consisting mainly of mononuclear cells in the peritubular capillary (PTC) (Fig. 1C). Vacuolization of tubular epithelial cells, suggestive of calcineurin inhibitor toxicity, was also observed with mild interstitial infiltration (i1) and tubulitis (t1).

On C4d staining using an indirect fluorescent antibody method, C4d was diffusely positive in the PTC (Fig. 1-D). Immunostaining using anti-SV 40 large T antigen antibody also showed positive renal tubular epithelial cells (Fig. 1-E). BKV DNA was detected in the urine, but not in the blood. With regard to flow-cytometric panel reactive antibodies, anti-HLA antibody in the recipient serum was positive in both Classes I and II, and the donor-specific antibody (DSA) for donor HLA B46 was proven by the LAB screen method. Based on the above findings, the patient was diagnosed as having AAMR type II and BKVN, plasma exchange was performed a total of three times, and immunoglobulin was administered. However, the patient could not be removed from dialysis, and on post-operative day 36, the transplanted kidney was biopsied. When compared it to the last biopsy, cellular infiltration into the PTC was milder (ptc2) (Fig. 2A), and C4d deposition in the PTC was absent, but the findings indicative of endarteritis equivalent to v1 remained (Fig. 2B), and SV40-positive renal tubular epithelial cells were still observed. Interstitial fibrosis (ci2) and tubular atrophy (ct2), not seen in the last biopsy, were also detected. Steroid pulse therapy and immunoglobulin administration were performed,

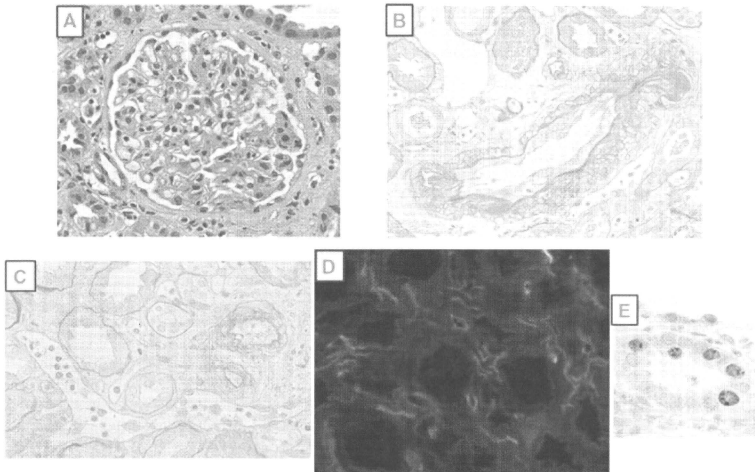


Fig. 1. Histological findings on post-operative day 19. (A) Histological analysis showed glomerulitis (g2) (PAS \times 400) and (B) endarteritis (v1) (PAS \times 400). (C) Cellular infiltration (ptc3) consisting mainly of mononuclear cells in the peritubular capillary (PTC) was also detected (PAS \times 400). (D) On C4d staining using an indirect fluorescent antibody method, C4d was diffusely positive in the PTC (\times 200). (E) Immunostaining using anti-SV 40 large T antigen antibody showed positive renal tubular epithelial cells (\times 400).

Second renal transplantation with AAMR and BK virus nephropathy

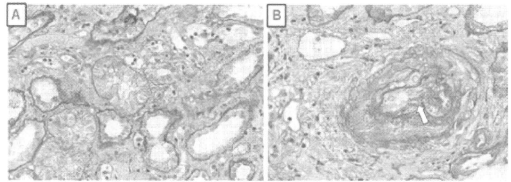


Fig. 2. Histological findings on post-operative day 36. (A) Cellular infiltration into the peritubular capillary (PTC) was milder (ptc2). (PAS \times 200). (B) Findings indicative of endarteritis equivalent to v1 remained (arrow) (PAS \times 400).

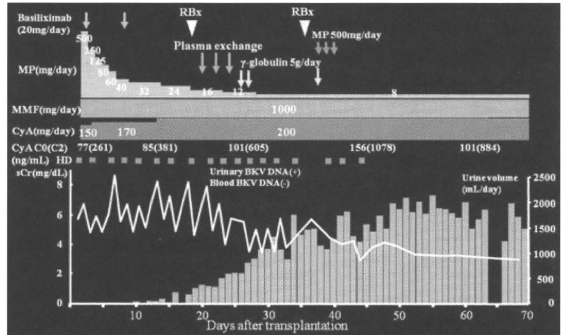


Fig. 3. Clinical course of this patient. MP, methylprednisolone; MMF, mycophenolate mofetil; CyA, cyclosporine; sCr, serum creatinine; HD, hemodialysis; RBx, renal biopsy.

and the serum creatinine (ScR) level then gradually decreased. On post-operative day 44, the patient could be removed from hemodialysis and was discharged with ScR of 3.3 mg/dL (Fig. 3).

The dose of cyclosporine has been gradually decreased on an outpatient clinic. At present, the patient has been followed up carefully at our outpatient clinic with stable ScR of 2.60 mg/dL and no urinary decoy cells. The patient who received the other kidney from the same donor still needs hemodialysis once a week.

Discussion

In second transplantation patients, if DSA is formed by sensitization, AAMR occurs and the prognosis of the transplanted kidney is poor. Although the incidence of opportunistic infection caused by recent potent immunosuppressive therapy appears to be on the rise, BKVN has been closely examined as a complication resulting in the loss of transplanted kidney function (2). The present patient underwent second renal transplantation with delayed graft function, because of AAMR by positive DSA and renal tissue findings. Because immunohistological analysis confirmed SV40-positive renal tubular epithelial cells, and the patient was also diagnosed as having BKVN.

When compared to acute T-cell-mediated rejection (ATMR), the prognosis of AAMR is often poorer, and because the treatment for AAMR differs from that for ATMR (3), it is important to make the diagnosis accurately and quickly and begin therapy early. AAMR is diagnosed based on the following three criteria: (i) positive PTC-C4d; (ii) positive anti-donor antibody; and (iii) morphological changes (4). The present patient was diagnosed with AAMR because she had not only (i) and (ii), but also morphological changes, i.e., PTC3 and g2. In general, AAMR is treated by performing plasma exchange (PP) to eliminate anti-donor antibody, administering anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab), and intravenously injecting immunoglobulin (IVIG). Rituximab is a potent immunosuppressant that depletes mature B cells, and Kaposztas and colleagues (5) reported that, when combined with PP (375 mg/m² per cycle), the two-year transplanted graft survival improved to 90%. With regard to IVIG, many reports have recommended the combined use of PP. Rocha and colleagues (6) administered 2 g/kg after performing PP three to six times and reported that the results were comparable to the one-year graft survival for ATMR (81%). Slatinska and colleagues (7) administered 0.5 g/kg IVIG after performing PP five times and reported that one-year graft survival was better

than single PP administration (90.9% and 46.2%, respectively). In our patient, the transplanted kidney survived by not only administering steroid pulse therapy, but also performing PP three times and injecting 15 g of IVIG.

In the past, BKVN was considered a complication that resulted in a poor renal prognosis, but the prognosis of transplanted kidneys has improved in recent years because of early diagnosis and proper dosage reduction in immunosuppressants (2). While the levels of BKV DNA in urine and blood are useful for screening purposes, the positive predictive value is low, and, to confirm the diagnosis, immunostaining using anti-SV40 large T antigen antibody is necessary (2). As was the case with the present patient, BKVN is occasionally complicated by acute rejection, but in such case, it is necessary to treat acute rejection first. Then, once acute rejection subsides, we should consider reducing the dosage of immunosuppressants as performed in this case.

References

1. TERASAKI PI, OZAWA M. Predicting kidney graft failure by HLA antibodies: a prospective trial. *Am J Transplant* 2004; 4: 438.
2. BONVOISIN C, WEEKERS L, XHIGNESSE P et al. Polyomavirus in renal transplantation: a hot problem. *Transplantation* 2008; 85(Suppl 7): S42.
3. TERASAKI PI. Humoral theory of transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 665.
4. SOLEZ K, COLVIN RB, RACUSEN LC et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: updates and future directions. *Am J Transplant* 2008; 8: 753.
5. KAPOSZTA Z. Impact of rituximab therapy for treatment of acute humoral rejection. *Clin Transplant* 2009; 23: 63.
6. ROCHA PN, BUTTERLY DW, GREENBERG A et al. Beneficial effect of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin on renal allograft survival of patients with acute humoral rejection. *Transplantation* 2003; 75: 1490.
7. SLATINSKA J, HONSOVA E, BURGLOVA M et al. Plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in early antibody-mediated rejection of the renal allograft: a single-center experience. *Ther Apher Dial* 2009; 13: 108.

腹水を伴う肝硬変合併腎不全に腹膜透析を導入した2例 —日本における報告例のまとめ—

中川 卓 木村 庄吾 藤本 圭司 渥美 浩克
井村 淳子 近沢 芳寛 奥山 宏 山谷 秀喜
浅香 充宏 横山 仁
金沢医科大学腎機能治療学

キーワード：CAPD, 肝硬変, 腹水, 特発性腹膜炎, 腹膜透析合併症

〈要旨〉

肝硬変非代償期は慢性肝疾患の終末像であり、生命予後に影響する。腹水を伴った肝硬変合併腎不全例に対して腹膜透析（continuous ambulatory peritoneal dialysis : CAPD）の有効性が指摘されているが、長期的な影響に関する検討は少ない。今回、われわれは腹水を伴う肝硬変合併腎不全にCAPDを導入した2例を経験した。1例は49歳、男性、難治性腹水を伴ったC型肝炎に伴う肝硬変、移植腎不全例であり、導入時、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、低血圧を認めた。塩分摂取の増量、分岐鎖アミノ酸による蛋白摂取の増量を行ったが、循環亢進状態に伴う低血圧が遷延した。導入16か月目、腹膜炎発症後から血圧維持が困難となり永眠した。2例目は74歳、男性、腹水を伴う原因不明の肝硬変、糖尿病性腎症による腎不全のためCAPD導入。導入40か月目、食道静脈瘤に対する硬化療法後から頻回に*E. coli*を主体とする腹膜炎を発症し、特発性細菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis : SBP）と診断した。腹膜硬化症合併が懸念され血液透析へ移行したが、肝不全の増悪から永眠した。肝硬変合併例に対するCAPD治療の選択を考える上で貴重な2症例と考え報告するとともに、これまで本邦で報告された15例をまとめて、肝硬変合併例におけるCAPD治療の利点と欠点に関して考察を加えた。

A report of two cases and a systematic review of Japanese patients with liver cirrhosis and ascites treated by CAPD

Masaru Nakagawa, Syogo Kimura, Keiji Fujimoto, Hirokatsu Atsumi, Jyunko Imura, Yoshihiro Chikazawa, Hiroshi Okuyama, Hideki Yamaya, Mitsuhiro Asaka and Hitoshi Yokoyama
Division of Nephrology, Kanazawa Medical University

Key words : continuous ambulatory peritoneal dialysis, liver cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis, complications

〈Abstract〉

Liver cirrhosis is an advanced stage of chronic liver disease, sometimes complicated with refractory ascites and/or spontaneous bacterial peritonitis (SBP). Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) has been reported to be effective for end-stage renal disease (ESRD) patients with liver cirrhosis and ascites. However, there is insufficient information on the long-term outcome of CAPD therapy for patients with liver cirrhosis. We encountered two Japanese patients in whom CAPD therapy was initiated due to liver cirrhosis with ascites. A 49 y.o. male patient started CAPD, because of uremia due to transplanted kidney failure and refractory ascites. Initially, he demonstrated hyponatremia and hypoalbuminemia, which were resolved by the increased intake of salt and protein using branched-chain amino acids. However, hypotension persisted because of decreased peripheral vascular resistance with a hyperdynamic circulatory state associated with liver cirrhosis. Finally, he died of circulatory failure due to peritonitis after 16 months of CAPD therapy. A 74 y.o. male with diabetic nephropathy and idiopathic liver cirrhosis accompanied by ascites developed recurrent peritonitis mainly caused by *E. coli* after

中川 卓 金沢医科大学腎機能治療学 〒920-0265 石川県河北郡内灘町大学1-1
Masaru Nakagawa Tel : 076-218-8000 Fax : 076-286-2786 E-mail : yam99845@yahoo.so.jp
〔受付日：2009年6月25日，受理日：2009年9月11日〕

sclerotherapy of esophageal varices after 40 months of CAPD therapy. We changed therapy from CAPD to hemodialysis(HD) in order to prevent peritoneum sclerosis because we diagnosed this patient as having SBP-associated liver cirrhosis. He died of the progression of hepatic failure after 7 months of HD therapy. In this report, we also summarized 15 Japanese ESRD cases showing liver cirrhosis treated by CAPD, and discuss the advantages and disadvantages of CAPD therapy for these cases.

緒言

肝硬変は慢性肝疾患の終末像であり、その成因は問わない。肝予備能の低下、肝内類洞性血管抵抗性から肝不全、門脈圧亢進症状のいわゆる肝硬変合併症をひきおこし、生活の質の低下や生命予後に影響する。最近、腹水を伴った肝硬変合併腎不全例に対して腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis:CAPD)を行い、患者の生活向上を含め、その有効性が指摘されている。その理由に、CAPDは循環動態や電解質、浸透圧の急激な変化がなく、容易な腹水除去と低栄養に対する糖分の補充がある。しかしながら、CAPDには排液への蛋白喪失性の低栄養、CAPD関連の腹膜炎併発の危険性がある。また、肝硬変例へのCAPD導入の長期予後に関する報告は少数で十分な検討がなされていないのが現状である。今回、われわれは腹水を伴う肝硬変合併腎不全にCAPDを導入した2例を経験したので、これまでの報告13例とまとめて報告する。

I. 症例

症例1：49歳、男性。

主訴：下血。

現病歴：20歳時、紫斑病性腎炎による末期腎不全のため、血液透析を導入。22歳に生体腎移植術を施行した。35歳でC型肝炎と診断され、1年後に食道静脈瘤に対する硬化療法を契機に腹部膨満感が出現した。2回目の硬化療法後から血清クレアチニン(creatinine:Cr)値が上昇傾向となった。今回、貧血の進行と移植腎機能の低下を認め入院した。

入院時現症：血圧88/54 mmHg、眼瞼結膜に貧血あり。腹部は膨隆し波動あり。

入院時検査所見：血清尿素窒素(blood urea nitrogen:BUN)137 mg/dL、血清Cr値5.6 mg/dL、24時間クレアチニンクリアランス10.8 mL/minと高窒素血症、腎不全の状態であった。ヘマトクリット値は24%と貧血を認め、血清蛋白値5.1 g/dL、血清アルブミン値2.5 g/dL、AST 28 U/L、ALT 45 U/L、 γ GTP

67 U/L、総ビリルビン値0.2 mg/dL、プロトロンビン時間75%、アンモニア値149 μ g/dLとChild-Pugh分類Cの状態であった。下部内視鏡では大腸ポリープからの出血と直腸静脈瘤を認めた。

入院後経過：大腸ポリープからの出血に対して内視鏡的ポリープ切除術を施行。この頃から腹部膨満感が増悪し、利尿薬を増量するも膨満感は改善せず、移植腎不全の状態も考慮し、50病日目に腹水コントロールも含め、CAPDへ導入した。

導入後経過を図1に示す。導入時、腹水コントロール目的で1.5%ダイアニール500 mLを24時間貯留後に1,500 mLを排液した。導入後12日目に血清ナトリウム(Sodium:Na)値112 mEq/Lと低Na血症の進行を認め、排液中および尿中のNa喪失量が約7gであったため塩分摂取量を5gから7gに増量した。75病日目、血清Cr値の上昇から透析量を増量したところ、低アルブミン血症の進行、欠伸発作を伴う低血圧が出現した。低血圧に対して下肢筋力増強目的でリハビリテーションを開始し、塩分制限解除、droxidopa剤の投与を行い、低アルブミン血症に対しては分岐鎖アミノ酸(branched-chain amino acid:BCAA)製剤を含めた蛋白摂取量を70gから80gに増量し、透析液の交換回数を減量した。各治療後、血圧は維持できるようになり導入後152日目に退院した。しかし、導入13か月目、腹膜炎の合併後から血圧維持が困難となった。精査のためカテーテル検査を行い、結果は心拍出量7.23 L/min、心係数4.2 L/min/m²、肺動脈楔入圧8 mmHg、体血管抵抗366 dyne \cdot sec \cdot m⁻⁵でありhyperdynamic circulationによる低血圧と診断した。その後、輸液を行うも3度の消化管出血を発症し、導入16か月目に永眠した。

症例2：74歳、男性。

主訴：腹部不快感。

現病歴：69歳時、原因不明の肝硬変、食道静脈瘤と診断された。70歳の時、糖尿病性腎症による末期腎不全からCAPDへ導入。肝硬変のため少量の腹水を伴っていたが通常の導入で特に問題はなかった。導入10か月目、腹膜炎を発症するも、そのほかに問題はなかった。今回、導入40か月目、腹部の不快感と排便混濁を認めたため、入院した。

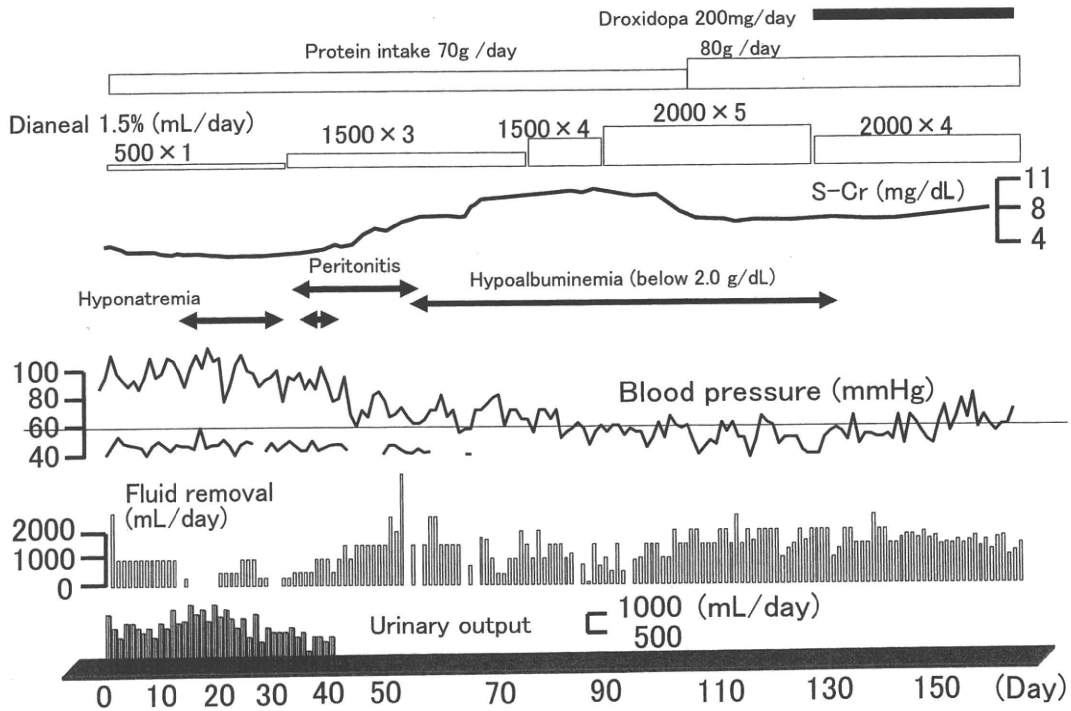


図 1 症例 1 の臨床経過

入院時現症：貧血以外，特記事項なし。

入院時検査所見：血清アルブミン値 2.6 g/dL, AST 32 U/L, ALT 9 U/L, γ GTP 33 U/L, 総ビリルビン値 0.2 g/dL, プロトロンビン時間 70%と Child-Pugh 分類は導入時 A から C に進展していた。また，排液細胞数の増加を認め，培養で *E. coli* 陽性であった。

入院後経過：CAPD 腹膜炎後，食道静脈瘤の増悪から硬化療法を 4 回施行。治療後から短期間に 7 回の腹膜炎を発症した。排液培養のほとんどが *E. coli* を中心とした腸内細菌であったことから特発性細菌性腹膜炎 (spontaneous bacterial peritonitis : SBP) と診断した。頻回の腹膜炎から腹膜硬化症の合併が懸念され 154 病日目 (導入より 45 か月目) に血液透析へ移行。しかし，腹水貯留による腹部膨満感を伴う肝機能不全から入院 207 病日目 (導入後 47 か月目) に永眠した。

II. 考 察

現在，腹水を伴う肝硬変合併腎不全の正確な頻度と生命予後は明らかでない。Gines ら¹⁾は腎不全を伴わない肝硬変での腹水発生後 5 年生存率は 45%と報告している。さらに厳格な塩分制限，十分な利尿剤投与でも改善しない腹水を難治性腹水 (refractory ascites) と定義し，その 1 年生存率は 50%と極めて不良であることを指摘している²⁾。このことから腹水を伴う肝硬変合併腎不全，特に難治性腹水を伴う病態はそ

もそも予後不良と考えられ，臨床上也治療に苦慮することが多い。最近，このような病態に CAPD を行い有効であったとの報告が散見される。表 1 に示すように，本邦ではわれわれの症例を含め 15 例が報告されており，内 10 例に難治性腹水を伴っていた³⁻⁹⁾。すべての症例で導入期の CAPD 管理は患者の日常生活動作 (activities of daily life : ADL) の向上を含め，有用であったと報告している。Selgas ら^{10,11)}の報告でも CAPD 時に生じる低栄養，低 Na 血症など電解質異常は容易に対処することができ，これら症例には循環動態の変動が少なく，腹水コントロールが容易であったことより CAPD を推奨している。また，Vecchi ら¹²⁾は CAPD 21 例の腹膜炎発症率，CAPD 中断，患者生存率は対照群と比較して，肝硬変の有無による差はないと報告している。しかし，Vecchi らの報告は 21 例中 10 例が Child-Pugh A，腹水合併は 21 例中 12 例，腹水の定義は導入時の排液が 500 mL 以上であり，大部分が早期の肝疾患と考えられ，症例数も少数であった。また，いずれの文献も CAPD 療法による長期的な肝疾患への影響については検討されていない。

症例 1 は CAPD 導入時に塩分喪失性の低 Na 血症，透析量の増量による低アルブミン血症を認めるも喪失分の経口補充により容易に改善した。しかし，本例は導入時より低血圧を生じ，患者の ADL が著しく低下した。その原因の一つとして門脈圧亢進症が考えられ，その成因には，肝内血管抵抗の増大による流出障

表 1 本邦において CAPD 治療を行った肝硬変合併 15 例のまとめ

Author	Years	Sex /Age	Dialysis therapy	Liver disease/ (Child-Pugh)	Duration of CAPD (M)	Refractory ascites	Complications (* death)
1. Shinotoh	1995	60/M	CAPD	HCV/(B)	127	ND	* Heart failure
		52/M	CAPD	HCV, HBV/(B)	90	ND	HCC
		63/F	CAPD	HCC, HCV/(B)	6	ND	Hepatic coma, Hypoalbuminemia
2. Asakura	1999	57/M	HD/CAPD	HCV, HBV/(C)	4.6	(+)	Hyponatremia, Hypotension
3. Nakamura	1999	33/M	HD/CAPD	HBV/(C)	7	(+)	* Hypotension, Hepatic coma
4. Nishitani	2003	59/M	CAPD	HBV/(B)	68	(+)	Peritonitis
5. Kumatani	2003	67/F	HD/CAPD	HCV/(B)	4	(+)	Hyponatremia, Hypotension, Hypoalbuminemia
6. Terawaki	2004	64/M	CAPD	HCV/(B)	28	ND	* Hypotension, Hyponatremia
7. Oka	2007	62/M	CAPD	HCV, HCC/(C)	12	(+)	Hypotension, Hepatic coma, Hypoalbuminemia
8. Fujita	2007	62/M	HD/CAPD	HCV/(B)	74	(+)	* None
		67/F	CAPD	HCV/(B)	15	(+)	* None
		51/M	HD/CAPD	ETOH/(C)	43	(+)	* Hepatic coma
		53/M	HD/CAPD	unknown/(B)	55	(+)	None
9. Ours	2009	49/M	CAPD	HCV/(C)	16	(+)	* Hypotension, Hyponatremia, Peritonitis
		74/M	CAPD/HD	unknown/(A)→(C)	47	(-)	* Peritonitis

HCC, hepatocellular carcinoma ; HCV, hepatitis C virus ; HBV, hepatitis B virus, ND ; not described

HD, hemodialysis ; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis ; ETOH, Alcohol related liver disease

害 (backward flow theory) と循環亢進状態による門脈系血流の増加 (forward flow theory) が複雑に関連し発生するといわれている。この病態には nitric oxide (NO) などの血管作動性因子の関与が指摘されており¹³⁾、本例の低血圧遷延の主因には、この forward flow theory による内臓系血管拡張、末梢血管拡張が考えられる。実際、われわれの症例はカテーテル検査を行っており、その結果は循環亢進状態 (hyperdynamic circulation) による低血圧であった。門脈圧亢進症における全身血管拡張の病態は相対的体流量低下をひきおこし、通常レニン-アンジオテンシン系により Na、水分保持に働く。そのため、心拍出量増加により血圧は保たれるが、血管拡張が進行すると心臓による代償は破綻する。これに対して CAPD 例では、腎不全のため腎による Na、水の保持はできず、摂取量と排泄量のバランスで調節しなければならない。また、CAPD における Na 移動は限外濾過によって生じた濃度勾配による拡散が主体であり、高張液なほど Na、水移動が著明になる¹⁴⁾。Dadone ら¹⁵⁾の 10 例の報告では肝疾患の合併によりさらに限外濾過と小分子の移動は高率になると指摘している。つまり、CAPD の条件下では肝硬変合併症による摂取量低下や腹膜炎に伴う透過性亢進、血管作動因子の影響により容易に血行動態が破綻すると考えられる。本例も退院後、腹膜炎の合併に伴い、かろうじて維持できていた血行動態が破綻、座位保持すらできない低血圧が出現し、導入

16 か月目に永眠した。このように容易に重症化する症例もあり、今後、CAPD の治療を再検討する必要があると思われた。

Soncini ら¹⁶⁾は肝硬変の大規模臨床試験で院内死亡の予測因子として入院時の Child-Pugh 分類の重症度 (オッズ比 9.2, 95%信頼区間 5.9-14.3) をあげている。このことから肝硬変例の予後の改善には肝硬変代償期から非代償期への進展を遅らせることが重要と考えられ、早期からの栄養療法が推奨されている¹⁷⁾。Muto ら¹⁷⁾は非代償期肝硬変 622 例に対するリーバクト顆粒使用による無イベント生存率の延長を指摘し、低栄養状態が肝硬変の予後を規定する因子であることを指摘している。篠藤ら⁹⁾は糖尿病性腎症による腎不全、腹水肝硬変の 1 例で 127 か月もの長期生存例を報告している。この症例は低栄養に対して早期より積極的な栄養管理が行われており、CAPD 療法においても栄養療法が長期生存に影響を与えたと考えられる。今回の症例 2 は早期からの BCAA 製剤による栄養療法は行っておらず、潜在的な肝硬変の進展に影響した可能性は否定できない。

また、症例 2 では CAPD 療法中に頻回に SBP を発症したが、通常その合併率は肝硬変の約 10% といわれている。肝硬変では門脈圧亢進と蛋白、熱量低栄養による腸管粘膜の萎縮、浮腫が生じ、腸内細菌は容易に門脈血中や経壁性に腹腔内に移行する。さらに腹水中で好中球やマクロファージが細菌感染に対して防御的

表 2 肝硬変合併例に対する CAPD 治療の利点と欠点 (肝硬変の病期別)

I : Early stage (Child Pugh A-B)	
Advantages	Disadvantages
1. No need for anticoagulation 2. Less hypotension 3. Caloric loading with glucose 4. Adequate ultrafiltration of water and small molecule solutes (Na, K)	1. Protein losing into dialysate
II : Advanced stage (Child Pugh C)	
Advantages	Disadvantages
1. No need for anticoagulation 2. Drainage of ascites fluid 3. Caloric loading with glucose	1. Protein losing into dialysate 2. Over ultrafiltration of water and small molecule solutes (Na, K) 3. Hypotension (hyperdynamic circulation) 4. Pleural effusion 5. Increased peritonitis rates (?)

に作用するためには補体がオプソニン活性を発揮することが必須であり、その活性は腹水蛋白濃度と相関する。Diskin ら¹⁸⁾は CAPD 液の補体と蛋白量は早期の肝疾患では低下せず、肝疾患の進展に伴い低下を認めると報告している。また、SBP 時のアルブミン投与が死亡率を減少させたとの報告もあり¹⁹⁾、栄養状態の悪化および肝硬変の進展は SBP の予後に影響する。今回、SBP に対してわれわれは CAPD 腹膜炎と同様の治療を行ったが、治療透析バッグの頻回交換は腹腔内の免疫能低下に加え、蛋白喪失による低栄養の進行が生じ、結果として腹膜炎が制御できなかったと考える。

肝疾患合併例の CAPD 療法による腹膜炎の合併頻度は現在、明らかになっていないが、Marcus ら²⁰⁾の重症肝疾患 9 例の報告で 15 回の腹膜炎エピソードのうち 8 回、53% が培養で *Staphylococci* であったと報告している。起因菌について Paul ら²¹⁾は肝疾患の進展は肝性脳症を含め、全身不良の状態からカテーテル操作による接触感染が増加する可能性を指摘している。つまり、肝疾患の進展時は SBP によるグラム陰性菌、接触感染によるグラム陽性菌の合併を生じ、当然、腹膜炎の頻度も増加すると考えられる。

最後に肝硬変合併腎不全の CAPD 療法に関して、利点と欠点を肝硬変の病期に分けて表 2 に記す。早期 (Child Pugh A-B) には血行動態の安定などの利点が認められるが、晩期 (Child Pugh C) には今回報告したように血行動態の不安定、特発性腹膜炎や肝性胸水の合併、低栄養状態の進行が報告されている。以上より、肝硬変合併腎不全の CAPD 療法は早期および晩期肝硬変で利点と欠点に違いがあり、病態に対応した選択が必要と考える。

結 語

腹水を伴う肝硬変合併腎不全に対し CAPD を導入した 2 例と本邦におけるこれまでの 13 例のまとめを報告した。CAPD 療法における循環亢進に伴う低血圧および低栄養に伴う SBP の合併を認め、早期からの BCAA 製剤による栄養管理と病態に対応した治療選択の必要性が示唆された。

この論文の要旨は、第 54 回日本透析医学会学術集会・総会で報告した。

文献

- 1) Gines P, Quintero E, Arroyo V, Bory F, Cabrera J, Rimola A, Viver J, Campas J, Jimenez W : Compensated cirrhosis : natural history and prognostic factors. *Hepatology* 7 : 122-128, 1987
- 2) Bories P, Garcia Compean D, Michel H, Bourel M, Capron JP, Gauthier A, Lafon J, Levy VG, Pascal JP, Quinton A : The treatment of refractory ascites by the LeVeen shunt. A multi-centre controlled trial (57 patients). *J Hepatol* 3 : 212-218, 1986
- 3) 朝倉裕士, 柳沢尚紀, 灰塚尚敏, 中島 豊, 佐藤昌志 : 難治性腹水を呈した肝硬変合併腎不全に対する CAPD の経験. *腎と透析* 47(別冊)腹膜透析 99 : 161-164, 1999
- 4) 中村 恵, 池田裕次, 藤崎大整, 黄 秦奉, 富吉義幸, 酒見隆信, 力武 修 : 重症肝硬変合併慢性腎不全を CAPD にて管理しえた 1 例. *臨床透析* 15 : 1175-1178, 1999
- 5) 藤田亜紀子, 富田知栄, 後藤達宏, 山縣邦弘 : 肝硬変合併末期腎不全に腹膜透析導入が有効であった 4 例の検討. *腎と透析* 58(別冊)腹膜透析 2007 : 217-219, 2007
- 6) 熊谷天哲, 三瀬直文, 清水英樹, 西 隆博, 杉本徳一

- 郎, 多川 斉: 肝硬変に伴う難治性腹水, 腎不全に対してCAPD導入後低Na血症の増悪を認めた1例. 臨床体液 31: 69-72, 2004
- 7) 寺脇博之, 長谷川俊男, 浜口欣一, 城 謙輔, 細谷龍男: 経腹膜塩分喪失が予後に影響を及ぼした肝硬変合併CAPD患者の1例. 腎と透析 57: 247-250, 2004
 - 8) 岡真知子, 浜崎敬文, 真栄里恭子, 真野 勉, 池江亮太, 守矢英和, 大竹剛靖, 小林修三: 肝不全用アミノ酸製剤の腹腔投与が有効であった肝硬変合併腹膜透析患者の1例. 透析会誌 40: 811-815, 2007
 - 9) 篠藤研司, 入口弘英, 井上善雄, 辻村玄弘, 米田文男, 中島幹夫: CAPDが有用であった肝硬変を合併した3例. 西日泌尿 57: 769-771, 1995
 - 10) Selgas R, Bajo MA, Gloria DP, Rafael SV, Gonzales E, Romero S, Olivares E, Hevia C: Peritoneal dialysis in the comprehensive management of end-stage renal disease patients with liver cirrhosis and ascites: practical aspects and review of the literature. *Perit Dial Int* 28: 118-122, 2008
 - 11) Selgas R, Bajo MA, Jimenez C, Sanchez C, Peso GD, Cacho G, Diaz C, Fernandez-Reyes MJ, Alvaro FD: Peritoneal dialysis in liver disorder. *Perit Dial Int* 16: s215-s219, 1995
 - 12) De Vecchi A, Colucci P, Salerno F, Scalamogna A, Ponticelli C: Outcome of peritoneal dialysis in cirrhotic patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 40: 161-168, 2002
 - 13) 山口将平, 橋爪 誠: 病態生理. 肝胆膵 54: 17-25, 2007
 - 14) 根木茂雄, 秋澤忠男: 透析患者のナトリウム代謝異常. 腎と透析 51: 325-328, 2001
 - 15) Dadone C, Pincella G, Bonoldi G, Sforzini S, Radaelli B: Transport of water and solutes in uremic patients with chronic hepatic disease in CAPD. *Adv Perit Dial* 6: 23-25, 1990
 - 16) Soncini M, Leo P, Triossi O, Breda C, Attili AF, Mondardini A, Federico A, Cosentini A, Tritto G, Bottelli R, Pompeo F, Marone GP, Bonazzi P, Magnolia MR, Pietrini L, Proietti M, Belfiori V, Tozzi A, Giglio LA, Muratori R, Bertele AM, Grasso T, Spadaccini A, Verta M, Ferraris L, Caruso S, Segal R, Brambilla G: Management and outcomes of hepatic cirrhosis: Findings from the RING study. *Hepatology Research* 36: 176-181, 2006
 - 17) Muto Y, Sato S, Watanabe A, Morikawa H, Suzuki K, Kato A, Kato M, Nakamura T, Higuchi K, Nishiguchi S, Kumada H: Effect of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3: 705-713, 2005
 - 18) Diskin CJ, Copley NS, Feldman C, Vosti K: The antimicrobial activity of patients on CAPD. *Peritoneal Dialysis Bulletin* 3: 150-154, 1983
 - 19) Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 341: 403-409, 1999
 - 20) Marcus RG, Messana J, Swartz R: Peritoneal dialysis in end stage renal disease patients with preexisting chronic liver disease and ascites. *Am J Med* 93: 35-40, 1992
 - 21) Paul G, Vychytil A: Peritoneal dialysis in patients with liver cirrhosis and/or ascites. *Wien Klin Wochenschr* 118: 435-436, 2006

特集：AKI・急性腎不全

糸球体疾患に伴う ARF・AKI

山谷 秀喜 横山 仁

はじめに

今回のテーマである acute kidney injury (AKI：急性腎障害もしくは障害, 学会用語集では急性腎不全)は, 主として intensive care unit (ICU)における生命予後に深く関連する急性腎不全 (acute renal failure : ARF)を早期に発見し克服することを目的に提唱された概念である¹⁾。AKIはその原因の如何を問わず「48 時間以内に血清クレアチニン値が 0.3 mg/dL 以上または 1.5 倍以上に上昇すること, あるいは尿量 0.5 mL/kg/hr 以下が 6 時間以上持続すること」と定義され, 国際的にもコンセンサスの得られた診断基準 (菱田論文で詳述された RIFLE 分類, AKIN 分類など)として普及してきている。ARF・AKI は, 急性尿細管壊死 (尿細管障害), 急性循環不全, 敗血症による多臓器不全の一分症, または薬剤などによる腎障害を中心に報告されているが, 糸球体病変から ARF・AKI に至る症例も見逃せない頻度で存在している²⁾。このような糸球体病変は, 急速進行性糸球体腎炎症候群 (rapidly progressive nephritic syndrome/rapidly progressive glomerulonephritis : RPGN)として捉えられ, 糸球体疾患の臨床症候分類のなかで最も予後不良の経過を辿るが, 早期に診断し適切に治療を行えば, 腎機能障害の進展予防と回復が期待できる。

本稿では, ARF・AKI を呈しうる糸球体病変の臨床的特徴について述べ, RPGN を中心に具体的なアプローチ方法について概説する。

AKI における糸球体疾患の診断プロセス

AKI の臨床的パラメーターは, 血清クレアチニン値と尿量であるが, 腎障害の種類や障害部位に関する情報が含ま

れておらず, その診断精度にも限界がある。新たなバイオマーカーの開発や, それを組み合わせたパネル化が試みられてはいるが, いまだに確立したものは存在しない。そのため, ARF から AKI へのパラダイムシフトが起きてはいるものの, 現状では, その診断的プロセスにおいて大きな変化はない。

AKI に遭遇したら, まずは ARF で用いられてきた腎前性, 腎性, 腎後性に分類するのが妥当である。腎前性と腎性は尿生化学所見, 腎後性は画像的に鑑別される。また, 腎性は血管性, 糸球体性, 間質・尿細管性に大別されるが, これらは複合的に関与していることも多く, 必ずしも明確に区別できるわけではない。糸球体性で ARF・AKI を呈する病態は, 臨床症候上, 「急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿, 蛋白尿, 貧血, 急速に進行する腎不全症候群」と定義される RPGN に分類される。しかし, AKI の“acute”は「48 時間以内」で, RPGN の“rapidly”は「数日から数カ月」を表わしており, AKI の概念で捉えられない RPGN が多く存在することとなる。これは, AKI が ICU で発生する腎障害を主な対象として提唱された概念であって, RPGN にそのまま当てはめることができないためである。さらに, AKI で用いられている早期発見のマーカーは血清クレアチニン値の上昇 (≥ 0.3 mg/dL/48 h) と尿量低下であるが, RPGN では, 血清クレアチニン値の上昇スピードが平均 0.5356 mg/dL/週³⁾であること, 院外発生が多く尿量測定が困難であること, 初発症状で尿量低下をきたすのは少数であること³⁾から, RPGN は AKI になりうる病態ではあるが, 早期発見のためには AKI の診断基準以外の対策が必要となる。現在, わが国における RPGN の診療は, 厚生労働省特定疾患進行性腎障害に関する調査研究班 RPGN 分科会と日本腎臓学会による RPGN 診療指針作成合同委員会が作成した「RPGN の診療指針」³⁾に頼るところが大きく, このなかにある腎疾患を専門としない医師向けの「RPGN 早期発見のための診断指針」が役立つものと考えられる。

RPGN の初発症状は、倦怠感、発熱、食欲不振、上気道炎症状、関節痛などの非特異的の症状が主体であり、早い段階から RPGN を疑うのは難しい。そのため「RPGN 早期発見のための診断指針」では、血清クレアチニン値が正常より高値で慢性腎臓病 (chronic kidney disease : CKD) による緩徐な血清クレアチニン値の上昇であると判断できない場合は、必ず 1~2 週以内に血清クレアチニン値を測定し、上昇していれば早急に腎疾患専門医療施設に紹介することを勧めている。また、腎機能が正常範囲であっても、明らかに感染症とは異なる新たな腎炎性尿所見 (蛋白尿・血尿に加え、尿沈渣での変形赤血球や細胞性円柱の存在) を認めた場合は、ごく早期の RPGN を疑う根拠になるとしている。

RPGN を疑えば、採血で血清クレアチニン値や CRP の推移を追うとともに、原因検索のため血清学的検査を行う。RPGN の原因として最も多い抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) はもとより、抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane : GBM) 抗体、補体、抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体、リウマチ因子、クリオグロブリン、免疫グロブリンなどを確認する。

RPGN の診断過程で画像検査は、腎の形態とともに他の併発病変がないかを確認するのに重要である。RPGN 自体に特異的な画像所見があるわけではないが、比較的良好に観察されるのは腎腫大である。ただし、高齢者や CKD 患者では、RPGN 発症前の腎臓が萎縮している可能性があり、それを念頭に入れて読影する必要がある。画像診断ツールとしては、ベッドサイドで簡易に行うことができ、腎の形態とともに血流も評価できる超音波検査が最も有用であるが、客観性・再現性の観点から CT も頻用されている。

以上の検査から臨床的に RPGN と診断されれば、腎生検の適応となる。腎生検は確定診断だけでなく、障害の程度を評価し治療方針を決定するためにも用いられる。そのため、腎臓が不可逆的な変化をきたす前に腎生検を行う必要があるが、実際に ARF で早期の腎生検が実施されている割合は 20.5% と低い⁴⁾。これは、ARF 患者の全身状態が不良で腎生検の禁忌に相当するためと推測されるが、ARF の腎生検では 71% が腎生検後に治療方針を修正したとの報告もあり⁵⁾、全身状態の許す限りタイミングを逃さず行うべき検査と考える。

AKI を呈する糸球体性疾患

先にも述べたが、糸球体疾患の臨床症候分類のなかで ARF・AKI をきたすのは、ANCA 関連腎炎や抗 GBM 抗体

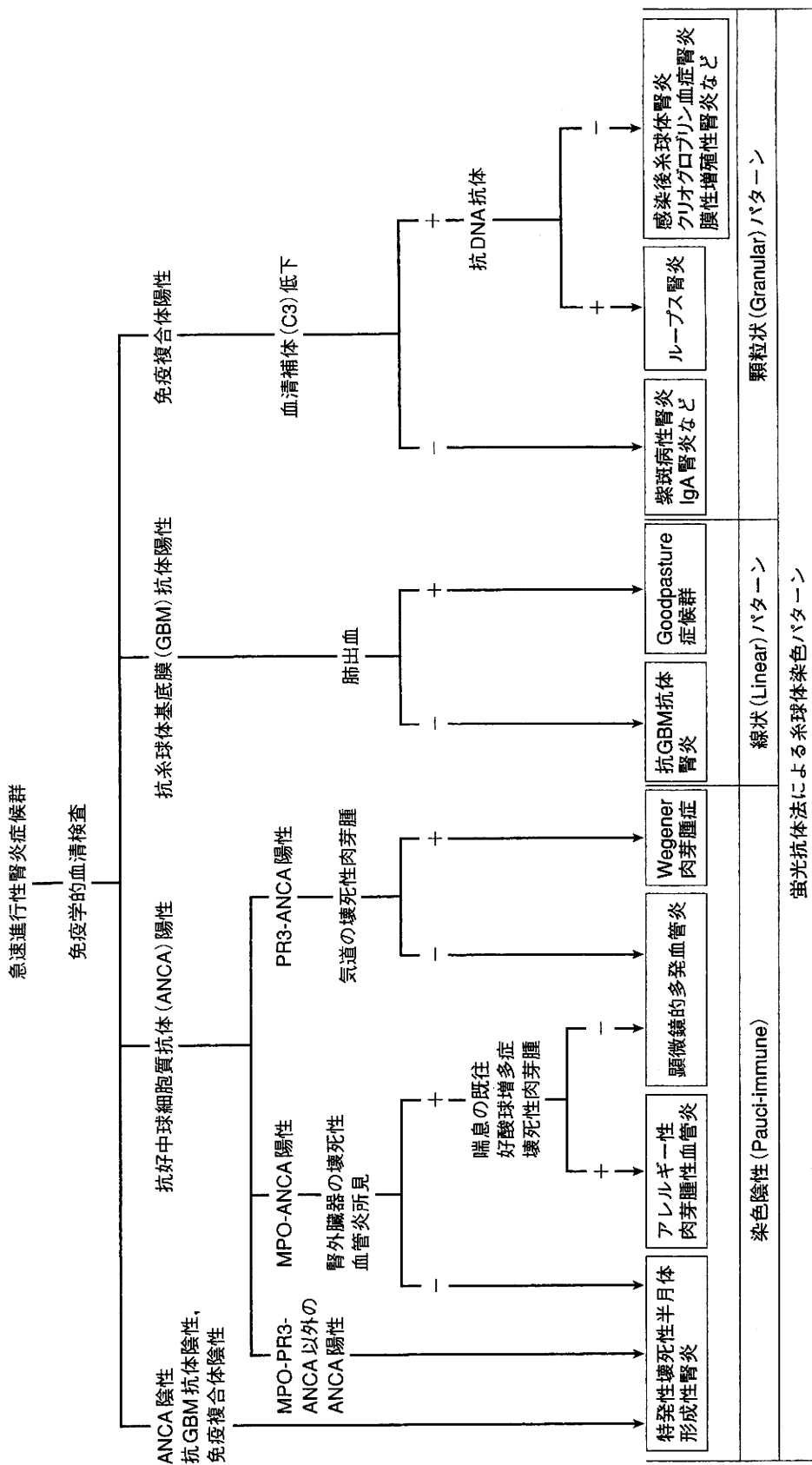
型腎炎などに代表される RPGN である。しかし、微小変化型ネフローゼ症候群 (minimal change nephrotic syndrome : MCNS) や巣状分節性糸球体硬化症 (focal segmental glomerulosclerosis : FSGS) などによるネフローゼ症候群、溶連菌感染後急性糸球体腎炎 (poststreptococcal acute glomerulonephritis : PSAGN) などによる急性腎炎症候群のなかにも、急激に腎機能が低下し RPGN の状態を呈する症例が存在する。

1. RPGN

RPGN は糸球体疾患のなかで最も重篤な経過を辿る症候群である。原疾患は多岐にわたるが、病理組織は半月体形成性 (管外増殖性) 壊死性糸球体腎炎を典型像とし、免疫グロブリンの沈着様式から線状型、顆粒状型、pauci-immune (乏免疫沈着) 型に分類される。また血清学的に、線状型は抗 GBM 抗体が関与しているため抗 GBM 抗体型、顆粒状型は免疫複合体が関与しているため免疫複合体型と呼ばれる。pauci-immune 型は ANCA の有無によって ANCA 関連腎炎と ANCA 陰性腎炎とに分けられるが、多くは ANCA 関連腎炎である。ANCA 関連腎炎は、さらにその標的抗原により myeloperoxidase (MPO)-ANCA 関連腎炎、proteinase-3 (PR3)-ANCA 関連腎炎、lactoferrin や human lysosomal associated protein-2 (h-LAMP-2)⁶⁾ などに対する atypical ANCA 関連腎炎に分類される。

RPGN の診療で忘れていけないのが腎外病変の検索である。抗 GBM 抗体型で肺出血を伴うと Goodpasture 症候群、ANCA 関連腎炎に腎外臓器の壊死性血管炎を伴うと顕微鏡的多発血管炎 (このうち MPO-ANCA 関連腎炎で腎外臓器の壊死性肉芽腫、喘息・好酸球増多を伴うとアレルギー性肉芽腫性血管炎 : Churg-Strauss 症候群)、PR3-ANCA 関連腎炎に上気道や肺の壊死性肉芽腫を伴うと Wegener 肉芽腫症として取り扱われる (図)⁷⁾。

わが国の RPGN については、全国多施設でのアンケート調査により、その実態が把握され「RPGN の診療指針」で公表されている³⁾。年齢分布は、62 歳が中央値で中高齢者に多く、男女比は 1 : 1.1 でほぼ同率であった。臨床病型で最も多いのが pauci-immune 型 (36.9%) で、顕微鏡的多発血管炎 (17.8%)、全身性エリテマトーデス (5.9%) と続いている。また、病型によって血清クレアチニン値の上昇スピードが異なり、最も速いのは抗 GBM 型の 1.106 mg/dL/週、次いで顕微鏡的多発血管炎の 0.763 mg/dL/週、全身性エリテマトーデスの 0.586 mg/dL/週となり、RPGN で最多の pauci-immune 型は 0.524 mg/dL/週であった。RPGN の血清マーカーでは、MPO-ANCA (48.3%)、抗 GBM 抗体 (6.3%)、



ANCA : anti-neutrophil cytoplasmic antibody 抗好中球細胞質抗体, GBM : glomerular basement membrane 糸球体基底膜,
MOP-ANCA : myeloperoxidase specific ANCA, PR3-ANCA : proteinase 3 specific ANCA
注 : 特発性壊死性半月体形成性腎炎は顕微鏡的多発血管炎の腎限局型と考えられている。

図 急速進行性腎炎症候群の鑑別診断(文献7より引用)

抗 DNA 抗体 (5.9%), PR3-ANCA (3.4%) の順になっているが、欧米では RPGN 全体に占める PR3-ANCA 陽性の割合が 25~35% と高く、わが国と異なっている⁸⁾。その理由は明らかとなっていないが、環境因子^{9,10)}や遺伝的背景^{11,12)}の関与が考えられている。

治療は、腎機能が回復可能な細胞性半月体形成の時期に行われることが重要で、副腎皮質ステロイド(以下、ステロイド)パルス療法を中心に免疫抑制薬、抗血小板薬や抗凝固薬など多剤併用療法が行われる。また、血漿交換やガンマグロブリン大量療法なども適宜考慮される治療方法である³⁾。

予後に関しては、RPGN の 32.6% は経過中に腎死で維持透析療法が必要となり、26.9% が個体死に陥る。死因の約半数が感染症であることから「RPGN の診療指針」では、副作用の発現リスクが高い高齢者および透析患者に対しては治療レベルを 1 つ下げている³⁾。RPGN 患者は、臓器障害とステロイド、免疫抑制薬によって日和見感染を起こしやすい状況にあるため、十分な感染対策を講じたいうで治療にあたらなければならない¹³⁾。

2. ネフローゼ症候群

ネフローゼ症候群における ARF・AKI の合併頻度は明確になっていないが、Shibasaki らは成人のネフローゼ症候群 420 例中 9 例 (2.1%) に ARF を認めたと報告している¹⁴⁾。この 9 例の組織診断は MCNS が 3 例で、FSGS が 6 例であるが、Koomans らのレビューには ARF をきたしたネフローゼ症候群の 85% が MCNS と記載されている¹⁵⁾。

ネフローゼ症候群で ARF・AKI に陥る機序については、循環血漿量の低下、両側腎静脈血栓症、悪性高血圧、腎間質浮腫による尿管管圧迫、蛋白円柱による尿管管閉塞などがあげられ、これらの状態が単独で生じるというよりは、複合して腎不全に進展していると考えられる。一般に ARF・AKI 合併ネフローゼ症候群では治療抵抗性でネフローゼ状態が遷延することが知られている。治療は、ARF に陥っていれば透析療法が考慮されるが、原疾患に対しては、ステロイド療法を主体に免疫抑制薬、抗血小板薬、および抗凝固薬などが併用される。一般にネフローゼ症候群の蛋白尿軽減に用いるアンジオテンシン II 受容体拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬などのレニン・アンジオテンシン系阻害薬の使用は、ARF・AKI を合併した場合は慎重に行う。ステロイド抵抗性あるいは再発性 FSGS (鑑別困難な MCNS) では、血漿交換や LDL 吸着も行われる。

3. 急性腎炎症候群

急性腎炎症候群の代表的疾患である PSAGN は、小児で

の発症が多く、一般的に自然軽快する予後良好の疾患である。しかし、高齢者を中心に重篤な ARF・AKI へ進展して多臓器不全(心不全、呼吸器不全)を合併する症例も存在する。PSAGN における ARF 合併頻度に関しては、Lewy らは 9.7% (BUN 80 mg/dL 以上)¹⁶⁾、Baldwin らは 27% (BUN 60 mg/dL、血清クレアチニン 4 mg/dL 以上)¹⁷⁾と報告している。腎組織について Ferrario らは、PSAGN に ARF を伴った症例と ARF を伴わなかった症例を比べ、PSAGN に ARF を伴った症例は管内増殖による内腔の狭小化や間質病変が高度で、両者に違いがあるとしている¹⁸⁾。治療に関しては、通常、自然軽快するため支持療法を行う程度であるが、重症例に対してはステロイドパルス療法や血漿交換が行われている^{19~21)}。

4. 慢性腎炎の ARF・AKI

わが国の慢性腎炎症候群の主な疾患である IgA 腎症は、ときとして ARF・AKI をきたすことがある。その頻度は 3% 前後で^{22~24)}、臨床的には先行感染と肉眼的血尿を伴っていることが多い²³⁾。組織学的には、半月体形成^{24,25)}、赤血球による尿管管内の閉塞と尿管管壊死(尿管管障害)²³⁾、間質性腎炎^{24,26)}などが観察される。治療は必要に応じて、透析療法、ステロイドパルス療法、再燃予防として扁桃摘出が行われる。

おわりに

腎臓は寡黙な臓器である。CKD の概念が提唱されたときもそうであったが、この物言わぬ臓器の障害をどれだけ早い段階で検出できるかが、AKI の課題の一つとなっている。本稿で取り上げた重篤な糸球体疾患による ARF・AKI は、臨床的には RPGN を主体とするが、その初発症状は非特異的であることから、初診を担当する医師が RPGN を疑わなければ診断治療が遅れてしまう。「RPGN の診療指針」でもそのことに触れ、腎疾患を専門としない医師向けの「RPGN 早期発見のための診断指針」と腎疾患専門医療機関向けの「RPGN 確定診断指針」を作成し一定の成果をあげている²⁷⁾。

今後の展望として、腎臓総合レジストリによる糸球体疾患における ARF・AKI の解析、RPGN の二次調査、厚生労働省特定疾患対策研究事業「進行性腎障害に関する調査研究」・「難治性血管炎に関する調査研究」・「免疫疾患の合併とその治療法に関する調査研究」の 3 班合同による Japanese study group for MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV) などの活動によって、糸球体疾患における

ARF・AKIの実態解明とともに、より良い診療指針が作成されるものと期待される。

文 献

- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A. Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; 30: 1448-1460.
- 堺 秀人, 黒川 清, 小山哲夫, 有村義宏, 木田 寛, 重松秀一, 鈴木理志, 二瓶 宏, 榎野博史, 上田尚彦, 川村哲也, 下条文武, 斉藤喬雄, 原田孝司, 比企能之, 吉田雅治. 急速進行性腎炎症候群の診療指針. *日腎会誌* 2002; 44: 55-82.
- Fuiano G, Mazza G, Comi N, Caglioti A, De Nicola L, Iodice C, Andreucci M, Andreucci VE. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 448-457.
- Richards NT, Darby S, Howie AJ, Adu D, Michael J. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40 % of cases. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1255-1259.
- Kain R, Exner M, Brandes R, Ziebermayr R, Cunningham D, Alderson CA, Davidovits A, Raab I, Jahn R, Ashour O, Spitzauer S, Sunder-Plassmann G, Fukuda M, Klemm P, Rees AJ, Kerjaschki D. Molecular mimicry in pauci-immune focal necrotizing glomerulonephritis. *Nat Med* 2008; 14: 1088-1096.
- 有村義宏, 神谷康司, 丸茂朋史, 長澤俊彦. 急性腎不全の全て—2000 予防と治療 腎炎性急性腎不全. 腎と透析 2000; 49: 495-500.
- 藤元昭一. RPGN, ANCA 関連血管炎の疫学. *日腎会誌* 2009; 51: 84-87.
- Lane SE, Watts RA, Bentham G, Innes NJ, Scott DG. Are environmental factors important in primary systemic vasculitis? A case-control study. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 814-823.
- Pendergraft WF 3rd, Preston GA, Shah RR, Tropsha A, Carter CW Jr, Jennette JC, Falk RJ. Autoimmunity is triggered by cPR-3(105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med* 2004; 10: 72-79.
- Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 2003; 30: 1534-1540.
- Fujii A, Tomizawa K, Arimura Y, Nagasawa T, Ohashi YY, Hiyama T, Mizuno S, Suzuki K. Epitope analysis of myeloperoxidase (MPO) specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) in MPO-ANCA-associated glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2000; 53: 242-252.
- 吉田雅治. 腎機能障害を考慮した免疫抑制薬の使用法, 感染症対策. *日腎会誌* 2009; 51: 114-120.
- Shibasaki T, Nakano H, Kanai T, Ohno I, Ishimoto F, Sakai O. Characterization of acute renal failure due to primary nephrotic syndrome. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1991; 33: 91-95.
- Koomans HA. Pathophysiology of acute renal failure in idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 221-224.
- Lewy JE, Salinas-Madrigal L, Herdson PB, Pirani CL, Metcalf J. Clinicopathologic correlations in acute poststreptococcal glomerulonephritis. A correlation between renal functions, morphologic damage and clinical course of 46 children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Medicine* 1971; 50: 453-501.
- Baldwin DS, Gluck MC, Schacht RG, Gallo G. The long-term course of poststreptococcal glomerulonephritis. *Ann Intern Med* 1974; 80: 342-358.
- Ferrario F, Kourilsky O, Morel-Maroger L. Acute endocapillary glomerulonephritis in adults: a histologic and clinical comparison between patients with and without initial acute renal failure. *Clin Nephrol* 1983; 19: 7-23.
- Suyama K, Kawasaki Y, Suzuki H. Girl with garland-pattern poststreptococcal acute glomerulonephritis presenting with renal failure and nephrotic syndrome. *Pediatr Int* 2007; 49: 115-117.
- Lockwood CM, Pussell B, Wilson CB, Peters DK. Plasma exchange in nephritis. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1979; 8: 383-418.
- 橋本 梓, 山田 慶, 加賀俊江, 清水阿里, 松田明子, 雫 淳一, 阿部恭知, 遠藤真理子, 若井幸子, 小倉三津雄. 急性腎不全となり血液透析を必要とした重症急性糸球体腎炎の3例. *日腎会誌* 2009; 51: 884-890.
- Haas M, Spargo BH, Wit EJ, Meehan SM. Etiologies and outcome of acute renal insufficiency in older adults: a renal biopsy study of 259 cases. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 433-447.
- Packham DK, Hewitson TD, Yan HD, Elliott CE, Nicholls K, Becker GJ. Acute renal failure in IgA nephropathy. *Clin Nephrol* 1994; 42: 349-353.
- 吉矢邦彦. 症例からみた急性腎不全の病態と治療. 腎と透析 2000; 49: 607-609.
- Bennett WM, Kincaid-Smith P. Macroscopic hematuria in mesangial IgA nephropathy: correlation with glomerular crescents and renal dysfunction. *Kidney Int* 1983; 23: 393-400.
- Vasishtha S, Gauthier B, Valderrama E, Trachtman H. Acute interstitial nephritis associated with IgA nephropathy in children. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 12-15.
- 白井丈一, 山縣邦弘. わが国の RPGN の現状と将来の展望. *日腎会誌* 2009; 51: 78-83.

平成 21 年度

生活習慣病等調査研究事業・慢性腎臓病患者に関する実態調査 (One Day) 調査

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門教授 草野 英二

自治医科大学内科学講座腎臓内科学部門 西野 克彦

【1】はじめに

透析や移植を必要とする末期腎不全 (ESKD) 患者数は、世界中で顕著に増えている。1990 年から 2010 年の 20 年間で、ESKD 患者数は 43 万人から 210 万人へと、実に 5 倍に増えると予測されている。血液透析患者だけを取っても、2010 年には世界中で 210 万人の患者が存在し、日本はそのうちの約 1/7 を占めると予測される。日本は、世界で最も透析患者密度 (単位人口当たりの透析患者数) が高い国であり、毎年透析患者数は増加の一途をたどっている。CKD は世界中で増え続ける ESKD の予備群として注目されている。日本腎臓学会の調査によると、わが国の成人人口における CKD 患者数は約 1,330 万人 (12.9%) と推計される。その内訳は CKD ステージ 3~5 が約 1,098 万人 (10.64%)、GFR は 60 mL/min/1.73 m²以上だが蛋白尿が陽性となる CKD ステージ 1~2 が 232 万人 (2.3%) である。この数は予測されていたよりはるかに膨大であり、CKD は日常臨床で遭遇する頻度の大変高いコモディティーズであるといえる。CKD 患者のうち、蛋白尿が陽性あるいは GFR50mL/min/1.73 m²未滿の CKD 患者 (推定合計 591 万人、成人人口の 5.7%) では積極的な治療を要する¹⁾。

栃木県の人口は 200.5 万人 (平成 22 年 4 月現在)²⁾、透析患者数は 5,182 人 (2008 年 12 月 31 日現在)であり³⁾、人口の約 0.25%を占める。日本の総人口は 1 億 2736 万人 (平成 22 年 5 月 1 日現在概算値)⁴⁾、日本の総透析患者数は約 27.5 万人であり、人口の 0.22%を占めており、栃木県は人口比で全国よりも透析患者が多い傾向にあり、その予備群である CKD 患者への対策は栃木県全体として取り組むべき重要な課題と言える。

【2】研究概要

本研究、平成 21 年度の学術調査委員会事業・慢性腎臓病患者に関する実態調査は、栃木県内の医療機関 (介護老人保健施設を含む) を対象に、平成 22 年 1 月 1 日~1 月 31 日の中で慢性腎臓病が最も多いと思われる 1 日における診療実態調査、平成 22 年 1 月 1 日~1 月 31 日までの 1 ヶ月間の慢性腎臓病患者数 (入院・入所患者数、外来患者数) について、別紙のアンケート調査用紙を郵送し、回収した結果を解析した。

【3】結果

1. アンケート回答率について

栃木県内にある医療機関、病院 110 施設、診療所 1114 施設、介護老人保健施設 61 施設、合計 1285 施設に対し、別紙のアンケート調査用紙を送付した。総回答施設数 201 施設 (15.6%)、内訳は、病院 37 施設 (33.6%)、診療所 152 施設 (13.6%)、介護老人保健施設 12 施設 (19.7%) であった。

2. 回答患者数と糖尿病性腎症の判定について

One Day 調査の回答患者数は、全体で 2987 人、施設による内訳は、病院 1214 人、診療所 1662 人、介護老人保険施設 110 人であった。入院・外来別による内訳では、入院 618 人、外来 2201 人であった。糖尿病性腎症患者については、追加のアンケート項目があるため、全体の解析に加えて糖尿病症例患者を抽出し、別途解析した。以下、アンケート項目順に解析結果を示す。

[1] 全体の解析

(1) 年齢

全症例の平均年齢は 68.8 ± 13.9 歳で、中央値は 70 歳であった (図 1)。入院・外来別の比較では、入院患者の平均年齢は 73.6 ± 13.4 歳、中央値 76 歳、外来患者の平均年齢は 66.7 ± 13.2 歳、中央値 66 歳で、入院患者は高齢である傾向が見られた (図 2、図 3)。施設種類別の比較では、病院の患者の平均年齢は 68.9 ± 14.5 歳、中央値 71 歳、診療所の患者の平均年齢は 67.6 ± 12.9 歳、中央値 68 歳で、病院の患者は高齢である傾向が見られた (図 4、図 5)。介護老人保健施設は症例数が 110 人と少なく、直接の比較は妥当ではないが、平均年齢 86.6 ± 8.2 歳、中央値 88 歳でかなり高齢であった。

(2) 性別

施設種類、入院外来別で性別の分布を比較した (表 1)。病院・診療所、外来・入院を問わず、男性患者が多い傾向にあるが、介護老人保健施設では女性が多い傾向にあった。(注：一部データ欠損の可能性あり。)

(3) CKD 歴 (図 6)

調査対象者全体では、CKD 歴 10 年以上の割合が最も多く、29.2%を占めていた。施設種類別では、病院、診療所ともに CKD 歴 10 年以上の割合が最も多かった。介護老人保健施設では不明が 68.2%と多く、医療機関とは異なった分布を示した。

(4) CKD の原疾患 (図 7)

対象者全体では、糖尿病性腎症が 34.8%と原疾患の第 1 位であった。施設種類別においても、病院、診療所ともに糖尿病性腎症が第 1 位であったが、介護老人保健施設では、腎硬化症が 38.5%と第 1 位であった。

(5) CKD の病期分類 (図 8)

対象者全体では、CKD ステージ 5 期が 50.7%と大部分を占め、施設種類においても、5 期が、病院 49.2%、診療所 51.7%と第 1 位を占めた。介護老人保健施設では、68.2%が不明であった。

(6) CKD の治療 (表 2、表 3)

CKD の治療内容について、各項目の実施率を算出し、表 2 に示す。全体として、食事療法の実施率が高く、活性炭の実施率が低かった。(注：非糖尿病患者を含めた集計のため、糖尿病の治療である、抗糖尿病薬治療、インスリン治療を除いた。) CKD の病期別での評価では、概ね CKD 診療ガイドの指針に基づいた診療がなされていると思われた。

[2] 糖尿病症例の解析

(1) 糖尿病症例の判定操作について

今回の調査結果で糖尿病として判定されうる症例が、(A) CKD の原疾患が糖尿病性腎症で糖尿病のコントロールが記載されている症例、(B) CKD の原疾患が糖尿病性腎症であるが糖尿病のコントロールが記載されていない症例、(C) CKD の原疾患が糖尿病性腎症ではないが糖尿病のコントロールが記載されている症例、の 3 パターンが確認された。医学的には、(B) は明らかな記入漏れであり、(C) は医学的には存在するが稀であり、CKD の原疾患の同定を間違っている可能性も考えられる。本調査では個人を特定しうる情報は収集されていないため、(B)、(C) の追検証は不可能である。解析結果では、(A) 972 例、(B) 55 例、(C) 199 例であったが、(A) の「CKD の原疾患が糖尿病性腎症で糖尿病のコントロールが記載されている症例」の 972 例だけを糖尿病症例として解析した。

(2) 糖尿病症例の概要

平均年齢は 67.2±11.4 歳、性別は、男 647 例、女 325 例であった。CKD のステージ分類は、1 期 79 例、2 期 121 例、3 期 171 例、4 期 71 例、5 期 508 例であった (不明 9 例)。CKD 歴、CKD の病期分類は、図 9、図 10 の分布を示した。

(3) 糖尿病性腎症の病期 (図 11)

糖尿病性腎症の病期については、腎不全期が 42.8% と多く、腎代替療法を受けている患者が多く含まれている可能性が高いと思われた。

(4) CKD と糖尿病の治療状況 (表 4)

CKD の治療の実施状況は、全体での分布とほぼ同様の分布を示した。糖尿病の治療であるインスリン治療薬は 36.3%、抗糖尿病治療は 41.4% であった。CKD の病期別の治療状況について、どのような治療が行われているかを評価した。

(5) 糖尿病のコントロールについて (図 12)

優 32.9%、良 24.6% とコントロール良好な患者の割合が多かった。

(6) 糖尿病の合併症について (表 4)

合併症のない患者は 20.1% しかいなかった。糖尿病性腎症の以外の糖尿病三大合併症は、神経障害 36.8%、網膜症 43.2% であった。また、心血管合併症としては、虚血性心疾患 (狭心症、心筋梗塞を含む) 31.2%、脳梗塞 20% であった。