

肝嚢胞が認められた遺伝性多発性嚢胞腎の猫に対する 臨床病理学的検討

小林沙織 佐々木 淳 御領政信 内田直宏

井口愛子 山崎真大 佐藤れえ子[†]

岩手大学農学部 (〒020-8550 盛岡市上田 3-18-8)

(2017年12月8日受付・2018年9月10日受理)

要 約

常染色体優性猫多発性嚢胞腎 (feline autosomal dominant polycystic kidney disease : fADPKD) は、人 ADPKD と類似した病態をとる。肝嚢胞を有する fADPKD の猫 3 例の臨床病理学的検討を行った。肝臓の病理組織学的検査及び肝嚢胞液の分析を実施した。3 例は、すべてペルシャ種の雄であった。2 例の肝臓に限局性で多房状の肝嚢胞を認め、1 例に大きな単房性肝嚢胞を認めた。大部分の肝嚢胞は肝葉辺縁部に位置していたが、組織学的に、微小な肝嚢胞が肝実質内にも認められた。肝嚢胞は、一層の低立方状細胞で内張りされていた。肝嚢胞液は、血清と比べ、 K^+ 及び BUN 濃度は高く、 Na^+ 、 Cl^- 、Cre 濃度は類似していた。いずれの症例とも、肝機能低下を示唆する血液検査所見は認められなかった。——キーワード：猫多発性嚢胞腎、肝嚢胞、雄猫。

-----日獣会誌 72, 215~221 (2019)

猫の常染色体優性多発性嚢胞腎 (feline autosomal dominant polycystic kidney disease : fADPKD) は、責任遺伝子である PKD1 遺伝子のエクソン 29, c.9864 部位のナンセンス変異によって発症する [1]。古くからペルシャやペルシャ交雑種で発生が多い遺伝病であることは知られていたが、近年になり、これまでのわれわれの研究の結果、日本国内では日本猫雑種やスコティッシュフォールドなど、これまで報告のない品種にも fADPKD が幅広くまん延していることが明らかとなってきた [2]。

本症は、両腎に多数の嚢胞が進行性に発生・増大するとともに、腎機能が低下し、人 ADPKD (human ADPKD : hADPKD) と類似した病態をとる。PKD1 遺伝子はさまざまな臓器で発現するポリシスチン蛋白をコードするが、遺伝子変異によるポリシスチン蛋白の機能不全は、諸臓器での嚢胞形成を引き起こす。したがって、hADPKD では腎臓以外の臓器での嚢胞形成についても疫学調査が行われ、厚生労働省研究班・日本腎臓学会作成の診断と治療のためのガイドラインにも、詳細が記載されている [3]。hADPKD 患者の 50~88% が肝嚢胞を合併することが知られ、20 歳台で約 20%、60 歳

台では、75% と年齢とともに肝嚢胞の発生率が増加する。肝嚢胞の数や大きさは女性で多いことから、肝嚢胞の発生機序にはエストロゲンの関与が指摘されているが、いまだ解明されていない。

また、腎嚢胞や肝嚢胞内の貯留液量の増加は、嚢胞サイズを増大させ、臓器サイズの増大をもたらす。結果として、腎臓や肝臓の実質への圧迫による機能低下や、消化管圧迫による食欲不振や腹部膨満感が生じる。嚢胞液量の増加の原因として嚢胞内での溶液転送異常が推察されるため、hADPKD では腎嚢胞での検討が進められているが、肝嚢胞での溶液転送異常の検討は、人並びに猫 ADAPKD ではほとんど研究がなされていない。

これまで、諸外国でのペルシャやペルシャ系品種において多発性嚢胞腎と肝嚢胞の併発事例が報告されてきた。ただし、遺伝子同定以前の報告であったり、超音波検査による肝嚢胞の超音波所見を述べた報告が大部分を占めていたり、肝嚢胞の溶液転送異常に焦点を当てた臨床病理学的な報告はほとんど見当たらない。

これまでのわれわれの疫学調査から、肝嚢胞を合併する ADPKD 猫には好発品種の存在が示唆されているが、その中から病理解剖の機会を得た PKD1 変異を有する

[†] 連絡責任者：佐藤れえ子 (岩手大学農学部共同獣医学科小動物内科学研究室)

〒020-8550 盛岡市上田 3-18-8 ☎・FAX 019-621-6227 E-mail : reekos@iwate-u.ac.jp

ベルシャ種 3 例に遭遇したため、臨床経過を観察するとともに、発生個体の特徴や肝嚢胞の溶液転送異常機序の解明の基礎的な情報を得ることを目的に臨床病理学的検討、並びに肝嚢胞内容液の分析を行った。

材料及び方法

症例：症例 1 は 17 歳齢、去勢雄のベルシャ種で、食欲不振、腹部膨満を主訴に岩手大学附属動物病院に来院した。症例 2 は 13 歳齢、雄のヒマラヤン雑種で、食欲不振、便秘、血尿を主訴に来院した。症例 3 は 15 歳齢、去勢雄のベルシャ種で、食欲不振、元気消失を主訴に近医を受診し、輸液療法を受けていた。

血液検査：一般血液検査は自動血球計数器 (pocH-100iV Diff, シスメックス株, 兵庫), 血液化学検査は生化学自動分析装置 (TBA-40FR, 東芝メディカルシステムズ株, 東京), 血清無機質濃度は電解質専用測定機 (Dri-Chem 800V, 富士フイルムメディカル株, 東京) を用いて実施した。外因性クレアチニンクリアランス試験では、5% Cre 液 (体重当たり 30mg) を静注し、35 分並びに 55 分後の血中 Cre 濃度を測定しクリアランス値を求めた。

画像検査：腹部 X 線検査を実施し、腎臓の大きさや形状を観察した。また、腹部超音波検査にて、腎臓及び肝臓の形状と嚢胞を観察した。

Feline PKD1 遺伝子検査 (PCR-RFLP 法)：佐藤ら [2] の方法に従い、白血球 DNA における PKD1 遺伝子を PCR にて増幅後、制限酵素処理し、アガロースゲル電気泳動を行った。

病理組織学的検査 (症例 1~3)：剖検後、各臓器を 10% 中性緩衝ホルマリン液で固定し、定法に従ってパラフィン切片を作製した。標本切片はヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色を行い、鏡検した。なお、症例 3 は近医による剖検後、本院へホルマリン固定した各臓器が提供され、同様に病理組織学的検査に供した。

尿及び嚢胞液の検査 (症例 1 及び 2)：膀胱穿刺尿を用いて試験紙検査 (オーシヨンスティックス 7EA, アークレイ株, 京都) と尿沈渣の鏡検を実施した。尿比重の測定には、屈折式尿比重計 (PAL-DOG & CAT (犬猫尿比重), 株アタゴ, 東京) を用いた。肝嚢胞液は剖検時に採取した。肝嚢胞液中の尿素窒素 (BUN), クレアチニン (Cre) 濃度, 電解質濃度を、前述の血液自動分析装置及び電解質専用測定機にて測定した。

成績

初診時の血液検査所見 (表 1)：詳細な血液検査は 2/3 例 (症例 1 及び 2) で実施され、残りの 1 例は BUN, Cre のみ検査された。中等度の非再生性貧血並びに好中球主体の白血球増多症 (2/3 例), 高窒素血症 (重度 :

2/3 例; 症例 1 及び 2, 軽度 : 1/3 例; 症例 3), 無機リン (iP) 及び Na⁺ の増加 (2/3 例) が観察された。症例 1 及び 2 では、一連の肝酵素並びに肝機能を反映する項目 [総胆汁酸 (TBA), アルブミン (Alb), コレステロール (T-chol), グルコース (Glu)] は参照値範囲内であり、血液塗抹検査において有棘赤血球や標的赤血球等の変形赤血球は認められなかった。

初診時の尿検査所見 (表 1)：尿検査は 2/3 例 (症例 1 及び 2) で実施された。肉眼的血尿を伴う低比重尿 (2/3 例) であったが、尿酸アンモニウム結晶やビリルビン結晶などの異常結晶は認められなかった。

初診時の腎臓における画像検査所見：画像検査は 3/3 例で実施された。腹部 X 線検査では、両腎の腫大 (3/3 例), すりガラス様陰影 (1/3 例, 症例 1) が認められた。腹部超音波検査では (図 1 左上, 左下), 両腎皮髄の境界は不明瞭であり、大小不同かつ多発性の無エコーの嚢胞が認められ、いずれも腎嚢胞周囲の血流は豊富であった (3/3 例)。症例 1 の右腎では、混合エコーの嚢胞が観察され、嚢胞感染が疑われた。

初診時の肝臓における画像検査所見：画像検査は、3/3 例で実施された。腹部超音波検査において、症例 1 の肝臓では胆嚢近くの内側右葉に局限して、直径数 mm 程度の小嚢胞が房状に密発していた。肝嚢胞内は均一な無エコー像を有する液体の貯留が認められたが、その周囲の血流は乏しかった (図 1 右上)。症例 2 は、肝臓内側右葉辺縁に局限して直径 3cm 程度の無エコーを示す単胞性の嚢胞が観察された (図 1 右下)。また、胆管の拡張及び蛇行が認められた。症例 3 では、肝臓の外側右葉に、比較的大きな無エコーを示す嚢胞が密発していた。

Feline PKD1 遺伝子検査：3 症例は、PKD1 遺伝子の変異による fADPKD であった。

臨床経過：症例 1 及び 2 は、本院にて輸液などの集中治療の後、自宅にて皮下輸液と腎臓病用療法食の投与で維持した。症例 3 は近医にて輸液などの内科的治療を継続した。その後、3 例は高窒素血症及び高リン血症が進行し、尿毒症となり死亡した (症例 1 : 第 72 病日, 症例 2 : 第 37 病日, 症例 3 : 第 295 病日)。

腎臓の肉眼的・病理組織学的所見 (図 2A)：3 症例において、左右腎臓は腫大し、漿液を容れた直径数 mm から 2cm までの大小不同の腎嚢胞が多発性に認められた。症例 2 及び 3 では両腎のサイズに大きな差は認められなかったが、症例 1 では、右腎嚢胞内に多量の胆汁を容れ、左腎に比べ著しく右腎が腫大し (14×12×10cm), 皮髄の区別が困難なほど腎実質は菲薄化していた。病理組織学的には、全症例に共通して、腎嚢胞は皮髄内に多発性に形成されており、一層の立方~扁平な上皮細胞で内張りされていた。症例 1 の右腎の間質にはり

表1 初診時における血液検査並びに尿検査所見

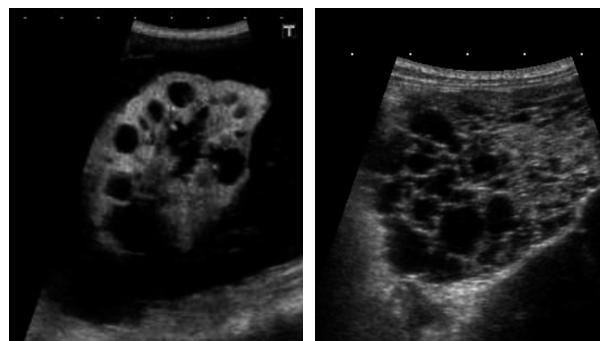
| 症 例 1 | | | | | | | |
|-----------|----------------------|----------------|-------|---------------|------|------|-------------|
| 血液一般検査 | | 血液化学検査 | | | | 尿検査 | |
| WBC (/μl) | 15,500 | Glu (mg/dl) | 87.4 | ALT (U/l) | 17.8 | 比 重 | 1.012 |
| RBC (/μl) | 327×10 ⁴ | BUN (mg/dl) | 126.4 | ALP (U/l) | 29.4 | 尿試験紙 | |
| Hb (g/dl) | 5.0 | Cre (mg/dl) | 8.2 | GGT (U/l) | <LOD | タンパク | 1+ |
| Ht (%) | 15.0 | iP (mg/dl) | 10.9 | T-bil (mg/dl) | 0.04 | pH | 7 |
| PLT (/μl) | 36.1×10 ⁴ | Ca (mg/dl) | 10.7 | Na (mEq/l) | 164 | ブドウ糖 | ± |
| | | TP (g/dl) | 7.06 | K (mEq/l) | 3.9 | 潜 血 | 3+ |
| | | Alb (g/dl) | 3.01 | Cl (mEq/l) | 126 | 沈 渣 | |
| | | T-chol (mg/dl) | 117.9 | | | 赤血球 | 30 個以上 /HPF |
| | | TBA (μmol/l) | 2.2 | | | 白血球 | 5~20 個 /HPF |
| | | | | | | 細 菌 | なし |

| 症 例 2 | | | | | | | |
|-----------|----------------------|----------------|-------|---------------|------|------|----------|
| 血液一般検査 | | 血液化学検査 | | | | 尿検査 | |
| WBC (/μl) | 22,500 | Glu (mg/dl) | 150.1 | ALT (U/l) | 39.5 | 比 重 | 1.010 |
| RBC (/μl) | 441×10 ⁴ | BUN (mg/dl) | 127.3 | ALP (U/l) | 53.3 | 尿試験紙 | |
| Hb (g/dl) | 8.3 | Cre (mg/dl) | 5.3 | GGT (U/l) | <LOD | タンパク | - |
| Ht (%) | 27.0 | iP (mg/dl) | 6.8 | T-bil (mg/dl) | 0.02 | pH | 5 |
| PLT (/μl) | 33.7×10 ⁴ | Ca (mg/dl) | 10.1 | Na (mEq/l) | 163 | ブドウ糖 | - |
| | | TP (g/dl) | 7.16 | K (mEq/l) | 4.0 | 潜 血 | 2+ |
| | | Alb (g/dl) | 3.36 | Cl (mEq/l) | 137 | 沈 渣 | |
| | | T-chol (mg/dl) | 132.6 | | | 赤血球 | 4 個 /HPF |
| | | TBA (μmol/l) | 0.7 | | | 白血球 | なし |
| | | | | | | 細 菌 | なし |

<LOD：検出限界以下

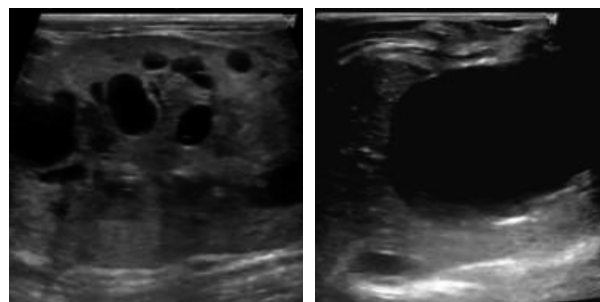
ンパ球，形質細胞やマクロファージが浸潤し，出血及び石灰化が認められ，囊胞液中に多数の好中球がみられた。症例1の右腎囊胞液には，鏡検下で多数の好中球（3+：50個/HPF）及び細菌の集塊（2+）が観察され，尿沈渣にも多数の好中球（2+：21~50個/HRP）と細菌（5個/HRP）が認められた。このことから，腎囊胞感染の原因として細菌性膀胱炎からの上行性感染が考えられた。なお，細菌の同定は実施されなかった。転移性石灰沈着は，症例1及び3で腎間質に，症例2及び3で気管支，肺胞壁や肺血管壁基底膜に認められた。なお，上皮小体の検索を実施した症例2では，上皮小体の腫大が観察され，病理組織学的検索では過形成を認めた。

肝臓の肉眼的・病理組織学的所見：症例1では，肝臓の内側右葉と外側左葉横隔面及び臓側面上に局限して透明な漿液を容れた小房状の肝囊胞が密集していた（最大サイズ約17×10×7mm，図2B上段）。脾臓に直径数mm程度の単胞性囊胞を認めた。また，脾臓近隣の腸間膜にも直径数mm程度の単囊胞が観察された。病理組織学的検索では，肝囊胞は，肝実質内に多発性に形成されており，内張りした上皮は一層で，異型性はなく，扁平ないし低立方状を呈し，基底膜を有していた。肝囊胞の周囲には，密な線維性組織が増生していた。全葉において，肝細胞の空胞変性が認められた。なお，腸間膜に認められた囊胞の組織学的検索は実施されなかった。



右 腎 肝臓（囊胞部分）

症例1：多胞性肝囊胞は，胆嚢近くの内側右葉に局限して認められた。

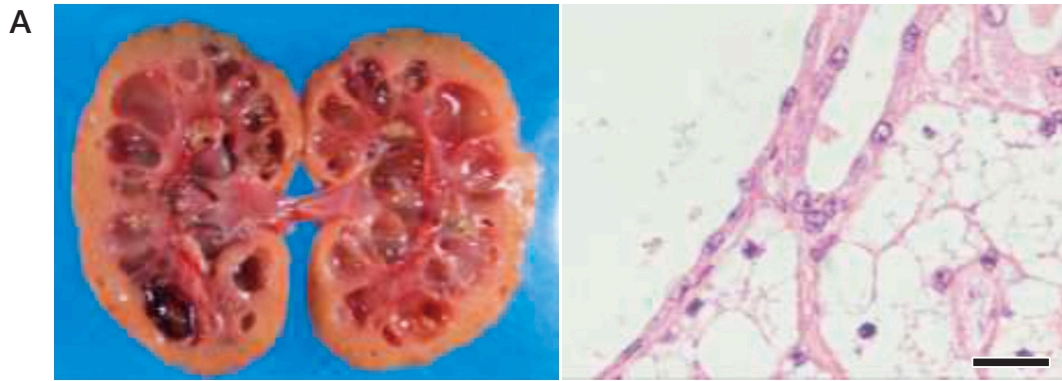


右 腎 肝臓（囊胞部分）

症例2：単胞性肝囊胞は，肝臓右葉辺縁に認められた。

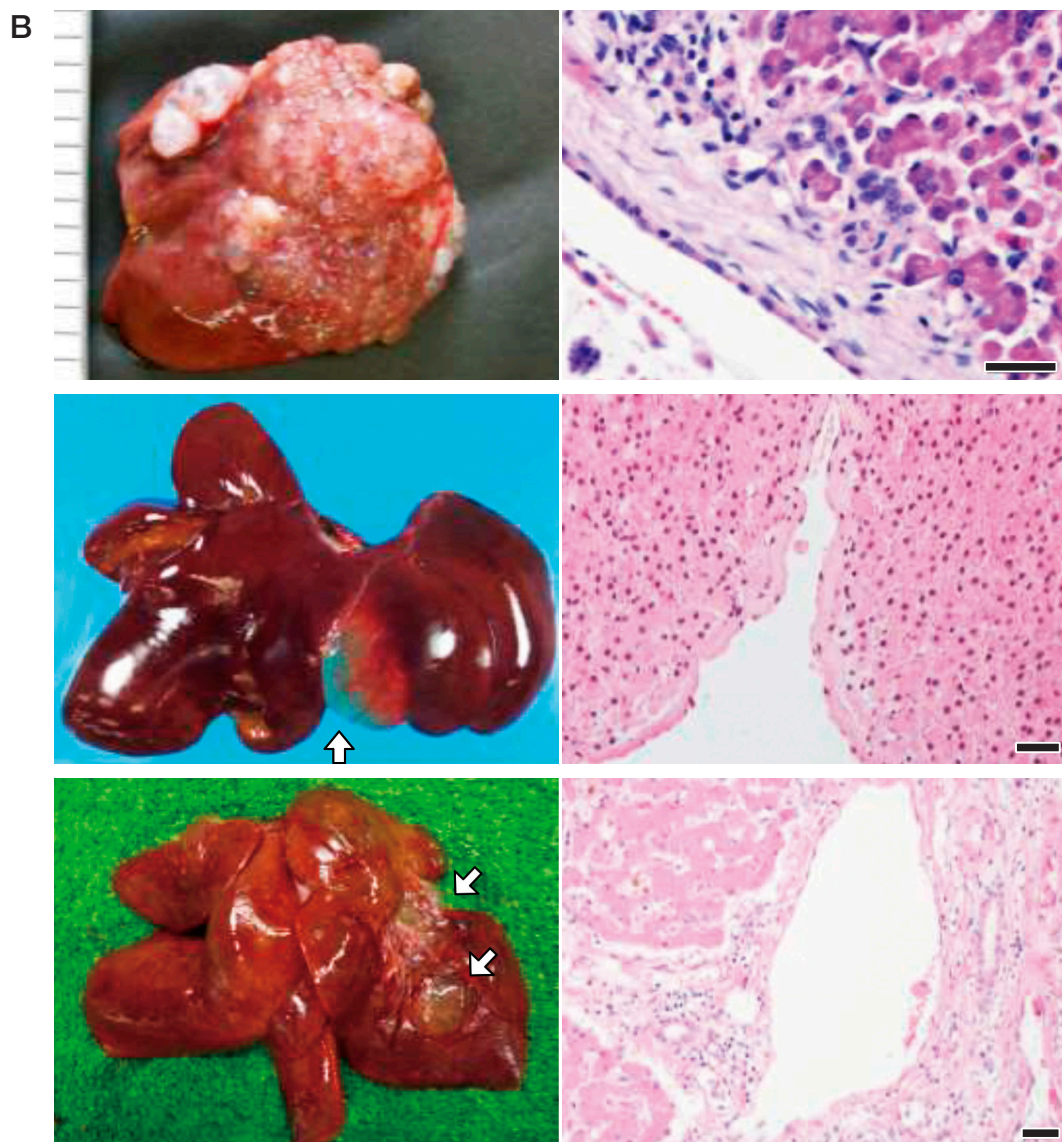
図1 症例1及び2の初診日における腹部超音波検査像

肝嚢胞を有する多発性嚢胞腎の猫に対する臨床病理学的検討



A：多発性嚢胞腎の腎臓断面及び病理組織像

3症例のうち、代表的な1例を示す(症例2)。腎臓表面は凹凸不整であり、断面では漿液を容れた大小さまざまな嚢胞が多発性に認められた(左)。病理組織学的には、腎嚢胞は1層の立方～扁平な上皮細胞で内張りされていた(右)。HE染色標本(強拡大像)。黒いバーは20 μ mを表す。



B：剖検時の肝臓及び病理組織像

上段：症例1の肝臓外観(外側左葉部分)、中段左：症例2の肝臓外観、下段左：症例3の肝臓外観 ※白矢印は肝嚢胞を示す。右図は肝臓のHE染色標本であり、黒いバーは20 μ mを表す。病理組織学的には、肝嚢胞は一層の扁平な上皮細胞に内張りされていた。

図2 3症例の腎臓及び肝臓の病理学的検査所見

症例2では、肝臓の内側右葉の辺縁部に透明な漿液を容れた4×2×1.5cm大の単胞性の嚢胞を認めた(図2B中段)。病理組織学的検索では、肝嚢胞は一層の扁平ないし低立方状の上皮細胞に内張りされており、基底膜を有していた。伊東細胞の軽度の空胞変性及び脂肪変性が認められた。

症例3では、肝臓の内側左葉並びに内側右葉・方形葉の横隔面、尾状葉乳頭突起臓側面に限局性の大きな多胞性肝嚢胞が観察された。特に、内側右葉では大きな房状の肝嚢胞が密発していた(図2B下段)。いずれの肝嚢胞も、内部に透明な漿液を容れていた。膵臓に散在性の白色結節が認められた。病理組織学的には、肝小葉間に扁平ないし低立方状の胆管上皮細胞で内張りされた拡張した肝嚢胞を認めた。被膜に連続する大肝嚢胞の周囲には、線維性結合組織が増生していた。肝臓では、び漫性に胆管の増生が多く認められ、肝嚢胞は胆管由来と考えられた。膵臓では、膵臓外分泌性細胞の結節性増生が認められた。3頭のいずれの肝臓においても肝嚢胞のない肝葉表面は平滑で、明らかな肉眼的な著変は認められなかった。

肝嚢胞液の検査(表2)：症例1からは2カ所の肝嚢胞から貯留液を採取した(表2：嚢胞No.1及びNo.2)。肝嚢胞液の色調は、無色透明(症例1)、あるいは淡黄色透明(症例2)であった。肝嚢胞液の比重は1.009~1.023、蛋白は0.09~1.69g/dlの漏出液であった。pHは6.5~8の弱酸性~アルカリ性で、ケトン体やビリルビンは含んでいなかった。沈渣では、一部の肝嚢胞液に赤血球や細菌が観察された。肝嚢胞液のNa⁺濃度は157~173mEq/l、K⁺濃度は8.3~21mEq/l、Cl⁻濃度は112~132mEq/l、BUN濃度は248~430mg/dl、Cre濃度は4.2~6.2mg/dlであった。

考 察

今回報告したfADPKDに合併した肝嚢胞を有する3症例に共通していた特徴は、品種がベルシャ種であること、性別が雄であることであった。これまで、欧州でのfADPKDのベルシャ及びベルシャ交雑種の68%で単発性あるいは多発性の肝嚢胞が認められたとの報告[4]や、欧州でのfADPKDのベルシャ種136頭のうち5.9%で肝嚢胞が認められたとの報告[5]がある。

日本国内に存在するベルシャ種も、海外と同様に肝嚢胞の好発品種である可能性を示唆する結果ではないかと思われた。これまでのわれわれの調査から、日本国内では日本猫を含めた幅広い品種にfADPKDの発生を認めているが、肝嚢胞を合併する品種は限られている印象をもつ。今後さらに疫学調査を進め、肝嚢胞を合併しやすい好発品種を明らかにしたいと考えている。

また、1症例で膵臓及び腸間膜にも嚢胞が認められた。

表2 肝嚢胞の特徴と肝嚢胞液の性状

| 肝 嚢 胞 | | | |
|-------------|----------------------------|----------------|-------|
| | 症例1 (第72病日) | 症例2 (第37病日) | |
| 形成部位 | 肝臓の内側右葉 外側左葉横隔面・ 臓側面 | 肝臓の内側右葉 辺縁部 | |
| 形 態 | 多胞性 | 単胞性 | |
| 肝 嚢 胞 液 | | | |
| 検査項目 | 症例1 (第72病日) | 症例2 (第37病日) | |
| | 肝嚢胞 No.1* | 肝嚢胞 No.2* | 肝嚢胞 |
| 物理的性状 | | | |
| 色 調 | 無 色 | 無 色 | 淡黄色 |
| 濁 度 | 透 明 | 透 明 | 透 明 |
| 化学的性状 | | | |
| pH | 7.5 | 6.5 | 8 |
| タンパク | 4+ | 2+ | 4+ |
| Glu | - | 2+ | 1+ |
| 潜 血 | 3+ | ± | ± |
| ケトン体 | - | - | - |
| ビリルビン | - | - | - |
| 沈 渣 | | | |
| 結 晶(/HPF) | - | - | - |
| 赤血球(/HPF) | 9~30個 | - | - |
| 白血球(/HPF) | - | - | - |
| 細 菌(/HPF) | 5個 | - | 無 数 |
| 電解質 | | | |
| Na (mEq/l) | 154 | 157 | 173 |
| K (mEq/l) | 8.3 | 8.9 | 21 |
| Cl (mEq/l) | 117 | 112 | 132 |
| その他 | | | |
| TP (g/dl) | 1.69 | 0.09 | 1.06 |
| 比 重 | 1.023 | 1.009 | 1.015 |
| BUN(mg/dl) | 258 | 248 | 430 |
| Cre (mg/dl) | 5.8 | 4.2 | 6.2 |

*症例1の肝嚢胞液は異なる2つの嚢胞から採取し、No.1及びNo.2とした。

hADPKDでは肝臓(60~80%)、膵臓(5~10%)、くも膜(5~8%)、脾臓(5%)、精巣(不明)が嚢胞形成の好発部位であり[6-8]、fADPKDのベルシャ種でも肝臓、膵臓、子宮での発生がいくつか報告されていることから[5]、ベルシャ交雑種でfADPKDが疑われる場合は、腎臓以外の腹腔内臓器における嚢胞形成についても注目していく必要があると思われた。

一方、hADPKDでは、肝嚢胞の形成は女性で多く、特に経産婦で肝嚢胞が増大傾向を示すため[9]、妊娠並びに女性ホルモンの使用が肝嚢胞形成の重症度に関係しているとの指摘がある。しかし、今回の報告では、雄猫で肝嚢胞が観察され、この点がhADPKDとは異なる点であった。肝嚢胞が好発する性別については今後、例

数を増やして検討していく必要があると思われた。

fADPKD に合併した肝嚢胞の形成に関して、画像検査及び剖検時の肉眼的な観察では、腎嚢胞が皮髄に多発性に形成されて腎実質を菲薄化させているのに対して、肝嚢胞は肝葉の比較的限局した部位に多房性あるいは単胞性に形成されており、嚢胞のない肝実質が多く残存しているという形態学的な特徴を有していた。また、肝葉の辺縁部分では嚢胞が比較的大きなサイズとなっており、肝内部では小嚢胞が形成されていた。いずれの肝嚢胞も豊富な漿液を容れており、一層の上皮細胞で内張りされた肝嚢胞壁は腎嚢胞壁に比較して菲薄化していた。

嚢胞が発生した肝葉は、内側右葉が3頭、他の葉が各1頭であったが、好発部位については今後症例数を重ねて検討する必要があると思われた。病理組織学的には、肉眼的に観察できないほどの微小嚢胞が肝実質内に多発性に確認され、肝小葉間に胆管上皮細胞で内張りされた拡張した肝嚢胞が散見し、肝嚢胞の周囲には線維性組織の増生が認められた。肉眼及び組織学的病理所見から、嚢胞腺腫や先天性肝線維症の状態とは異なる像を示していた。近年では、医学領域並びに獣医学的領域において、先天性肝嚢胞の形成には、胎生期に生じる肝内胆管系の形成異常 (ductal plate malformation) が関与することが指摘されている [10]。このうち、hADPKD では、末梢の肝内胆管での形成異常が起こり、拡張した胆管が大きくなることによって肝嚢胞が生じると考えられている (胆管性微小過誤腫) [11, 12]。この病理組織像としては、肝嚢胞周囲に密な線維性間質と拡張した胆管の増生が特徴である。これまで猫では、遺伝子変異のない多発性嚢胞腎を呈したペルシャ猫1例でのみ、肝内胆管系の形成異常に関連した先天性線維症が報告されているが [13]、ADPKD における検索は今後の課題であると思われる。

症例猫では、多発性肝嚢胞あるいは大きな単胞性肝嚢胞が認められたが、いずれも肝酵素値の上昇や肝疾患を示唆する赤血球形態の変化はなく、肝機能を反映する検査項目 (TBA, Alb, T-chol, T-Bil, Glu) の異常なども認められず、死亡に至るまで肝機能障害を示唆する検査所見は得られなかった。

なお、血清アンモニアはいずれの症例でも測定されなかった。多発性肝嚢胞を有する hADPKD 患者では肝機能障害はないか、あっても軽度であることから、fADPKD でも肝嚢胞の形成が肝機能障害に発展するリスクは比較的低いと推察された [12]。

ただし、人では肝嚢胞による閉塞性黄疸や嚢胞感染の波及による腹膜炎の場合は重症となるため [14]、fADPKD でも経過観察の際には肝酵素等の血液検査や超音波検査による肝嚢胞の観察を行い、嚢胞感染が疑われた場合には肝嚢胞液の性状検査を加える必要があると

考えられた。

fADPKD における肝嚢胞液分析の検討については本論文が初の報告となるが、肝嚢胞液は無色ないし淡黄色透明な漏出液で、比重は 1.009~1.023、弱酸性~アルカリ性で、蛋白質、電解質、BUN、Cre を含み、ケトン体やビリルビンは検出されなかった。一部の肝嚢胞液には糖が含まれ、赤血球や細菌が観察された。これらの性状は hADPKD での肝嚢胞液の報告とおおむね一致するものであった [15]。嚢胞液と末梢血液を同時に採取していないため、直接比較はできないが、肝嚢胞液の電解質を別の日に採取した血清値と比較すると、 Na^+ 及び Cl^- 濃度はほぼ同値ないしやや高値、 K^+ 及び BUN 濃度は高値、Cre 濃度はほぼ同値ないしやや低値であった。

これまでの hADPKD の報告では、肝嚢胞液中の電解質及び BUN、Cre 濃度は血清にごく近い値を示していたが [15]、fADPKD で K^+ 及び BUN が高濃度を示した点で違いがみられた。嚢胞内への溶液転送異常の機序については、hADPKD の腎嚢胞で cAMP 依存性 Cl^- チャネルの CFTR (cystic fibrosis transmembrane regulator) の関与が指摘されているが、肝嚢胞での溶液転送異常の検討はほとんど研究がなされていない。hADPKD での肝嚢胞内容液の分析から嚢胞上皮は胆管上皮由来であり、血漿成分と類似しているが、ホルモン応答性機構の変化が認められたとの報告がある [16]。猫では肝嚢胞液中の K^+ 濃度が高かったことから、胆管上皮腔面での異常ポリシスチン発現によって上昇した細胞内 cAMP が [17]、胆管上皮細胞に発現する Na-K-2Cl 共輸送体やカリウムチャネル、水チャネル等を刺激している可能性も考えられた。また、嚢胞への BUN の移動には単純拡散が関与していると考えられるが、肝嚢胞液の BUN がいずれの症例でも血清 BUN の約 2 倍を示したことから、死亡時の高度脱水による血液濃縮からの数値の違いや促進拡散などの他の輸送経路の可能性などの理由が考えられた。これらの機序の解明には今後の研究が待たれるところである。

今後は症例の蓄積により、fADPKD に合併した肝嚢胞発生に関するリスクファクターの情報提供や嚢胞液の貯留機序の解明ができればと考えている。

引用文献

- [1] Lyons LA, Biller DS, Erdman CA, Lipinski MJ, Young AE, Roe BA, Qin B, Grahn RA: Feline Polycystic Kidney Disease Mutation Identified in PKD1, J Am Soc Nephrol, 15, 2548-2555 (2004)
- [2] 佐藤れえ子, 小林沙織, 佐々木一益, 宇都若菜, 御領政信, 佐々木 淳, 神志那弘明, 大石明広, 安田 準: PKD1 遺伝子変異が認められ長期間観察した多発性嚢胞腎猫の嚢胞液の変化, 日獣会誌, 63, 791-796 (2010)
- [3] 望月俊雄: polycystin1, 多発性嚢胞腎の全て, 東原英二

- 監修, 51-65, インターメディカ, 東京 (2006)
- [4] Bosje JT, van den Ingh TS, van der Linde-Sipman JS : Polycystic kidney and liver disease in cats, *Vet Quart*, 20, 136-139 (1998)
- [5] Bonazzi M, Volta A, Gnudi G, Bottarelli E, Gazzola M, Bertoni G : Prevalence of the polycystic kidney disease and renal and urinary bladder ultrasonographic abnormalities in Persian and Exotic Shorthair cats in Italy, *J Feline Med Surg*, 9, 387-391 (2007)
- [6] Gabow PA : Autosomal dominant polycystic kidney disease, *The New England Journal of Medicine*, 329, 332-342 (1993)
- [7] Torra R, Nicolau C, Badenas C, Navarro S, Pérez L, Estivill X, Darnell A : Ultrasonographic study of pancreatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Clin Nephrol*, 47, 19-22 (1997)
- [8] Schievink WI, Huston J 3rd, Torres VE, Marsh WR : Intracranial cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease, *J Neurosurg*, 83, 1004-1007 (1995)
- [9] Gabow PA, Johnson AM, Kaehny WD, Manco-Johnson ML, Duley IT, Everson GT : Risk factors for the development of hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Hepatology*, 11, 1033-1037 (1990)
- [10] Maxie MG : Congenital hepatic cysts, Jubb, Kennedy, and Palmer's Pathology of Domestic Animals, Maxie MG eds, volume 2, 5th ed, 301, Saunders Elsevier, U.S.A. (2007)
- [11] Chauveau D, Fakhouri F, Grünfeld JP : Liver involvement in autosomal-dominant polycystic kidney disease: therapeutic dilemma, *J Am Soc Nephrol*, 11, 1767-1775 (2000)
- [12] 東原英二, 奴田原紀久雄 : 常染色体優性遺伝 (成人型) 嚢胞腎, *日泌尿会誌*, 82, 1545-1560 (1991)
- [13] Guerra JM, Daniel AGT, Cardoso NC, Grandi F, Queiroga F, Cogliati B : Congenital hepatic fibrosis and polycystic kidney disease not linked to C >A mutation in exon 29 of *PKDI* in a Persian cat, *Journal of Feline Medicine and Surgery Open Reports*, 1, 2055116915619191 (2015), (online), (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5362006/>), (accessed 2018-2-23)
- [14] 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 Nephro*, 4, 1183-1189 (2009)
- [15] 許 健一, 藤竹英雄, 山地久幸, 塩田登志也, 池原清隆, 岡崎俊治, 塩崎安子, 鯨島美子, 畑埜武彦 : 非寄生虫性肝嚢胞の2例 : 関西医大誌, 29, 376-383 (1977)
- [16] Everson GT : Hepatic cysts in autosomal dominant polycystic kidney disease, *Mayo Clin Proc*, 65, 1020-1025 (1990)
- [17] 滝川 一 : 1. 胆管の生理機能とその異常 : 肝臓, 45, 638-641 (2004)

Clinicopathological Evaluation of Cats with Hepatic Cysts in Autosomal Dominant Feline Polycystic Kidney Disease

Saori KOBAYASHI, Jun SASAKI, Masanobu GORYO, Naohiro UCHIDA, Aiko IGUCHI, Masahiro YAMASAKI and Reeko SATO[†]

**Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University, 3-18-8 Ueda, Morioka 020-8550, Japan*

SUMMARY

Feline polycystic kidney disease, an autosomal dominant genetic disease (fADPKD), has clinical presentations similar to humans. Clinicopathological features of fADPKD were described associated with hepatic cysts in three cats. In addition, histological examination of cystic livers and analysis of the cystic fluid were performed. All three cases were male Persian and Persian breed-related cats. Localized multilocular hepatic cysts in two cats and a large solitary hepatic cyst in one cat were observed. Grossly visible multilocular hepatic cysts were mostly located in the peripheral portions of hepatic lobules. Microscopic cysts were also observed in the parenchyma of the liver. These hepatic cysts were lined by a single layer of low cuboidal epithelial cells. The hepatic cystic fluid had higher potassium and urea concentrations, but similar sodium, chloride, and creatinine concentrations when compared to serum. No blood test findings suggested decreased liver function.

— Key words : feline polycystic kidney disease, hepatic cysts, male cats.

[†] *Correspondence to : Reeko SATO (Department of Veterinary Medicine, Faculty of Agriculture, Iwate University) 3-18-8 Ueda, Morioka 020-8550, Japan
TEL · FAX 019-621-6227 E-mail : reekos@iwate-u.ac.jp*

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 72, 215 ~ 221 (2019)