腎臓専門医の研修単位認定のための セルフトレーニング問題の正解と解説

腎臓専門医の皆様へ

日腎会誌47巻7号に掲載されました平成17年度セルフトレーニング問題の正解と解説を掲載いたします。 ご多忙のなか100名を超える応募がありました。ご協力をいただき誠にありがとうございました。

ご不明な点がありましたら、学会事務局(office@jsn.or.jp)または今井裕一 (imaihiro@aichi-med-u.ac.jp)までご連絡下さい。

卒前・卒後教育委員会

委員長 今井裕一

委 員 石村栄治 乳原善文 遠藤正之 岡田一義 笠井健司 加藤哲夫 鎌田 貢壽 河田哲也 小松田 敦 小山雄太 斉間恵樹 佐々木 環 佐藤 頭 重松 隆 篠田俊雄 須藤 博 竹本文美 田村展一 中尾彰秀 南学正臣 西 慎一 堅村信介 原田孝司 早野恵子 平和伸仁 深川雅史 藤田芳郎 福本真也 松村正巳 宮崎正信 武曾恵理 守山敏樹 安田 隆 山縣邦弘 横井 徹 宮崎真理子

吉田篤博

正解と解説

く症例 1>

症 例:28歳,男性。

主 訴:蛋白尿

現病歴:2003年1月に複視を訴え神経内科に入院。MRI のT1強調画像で右視床にhigh signalの病変があり、神経ベーチェット病と診断されプレドニゾロン 60mg/日の投与で軽快して退院した。しかし2004年2月に再度、複視が出現したために入院となった。入院時検査で尿蛋白陽性であり、

腎臓内科に依頼があった。

既往歴:特記すべきことなし。

家族歴:脳血管障害なし。母方祖父が腎不全で死亡、母の兄が30歳で腎不全のため死亡、母親:心疾患

通院中

個人歴:アルコール 機会飲酒, タバコ 10本/日 10年間。

問題1 この段階で、重要な症状または徴候を2つ選べ。

- a. 口渴
- b. 四肢の疼痛
- c. 日光過敏症
- d. 発汗低下
- e. レイノー現象

身体所見:身長 165cm, 体重 68kg, 体温 37.7℃, 血圧 138/80 mmHg, 脈拍 80/min 整, 眼瞼結膜: 貧血なし, 眼球結膜:黄疸なし,表在リンパ節:触知せず,心音:純,呼吸音:清,腹部:平坦,軟,肝脾触知せず,四肢:浮腫なし,腹部,腰部に暗赤色の皮疹を認める(図1)。



図1

尿所見:蛋白2+,蛋白/クレアチニン比0.64,糖 -,潜血 ±,

末梢血:WBC 9,400/μL, Hb 12.7 g/dL, Ht 39.5 %, 血小板 22.7 万/μL

生化学:TP 7.4 g/dL, Alb 4.1 g/dL, Na 138 mEq/L, K 4.0 mEq/L, Cl 102 mEq/L, BUN 15 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, 尿酸 3.1 mg/dL, TC 183 mg/dL, TG 183 mg/dL, AST 13 U/L, ALT 14 U/L, LDH 336 U/L

問題2 異常が予想される検査を1つ選べ。

- a. MPO-ANCA
- b. HLA B51
- c. 抗Sm抗体
- d. 脂肪円柱
- e. 抗セントロメア抗体

腎生検所見を示す(図2-1~2)。

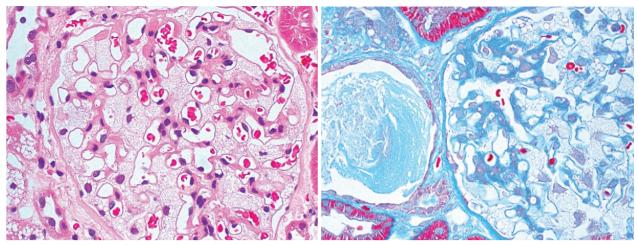


図2-1 PAS染色, 400倍

図2-2 AZAN染色, 400倍

問題3 治療として妥当なものを1つ選べ。

- a. αガラクトシダーゼ補充
- b. ACE阻害薬
- c. エンドキサン・パルス
- d. 副腎皮質ステロイド薬
- e. 扁桃摘出

問題1

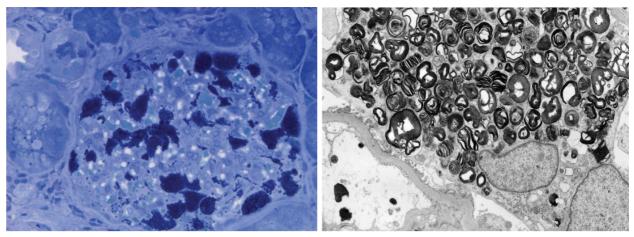
解 説 (正解:b,d)

家族歴をみると男性に腎不全が発生している遺伝性腎疾患(X染色体劣性遺伝)の家系が考えられる。さらに若年で脳梗塞が発生しており、腎以外にも病変が及ぶ全身性疾患である。発熱時に四肢が痛むことはないか、汗をあまりかかないかは診断の鍵となる重要な病歴である。身体所見で皮疹(被角血管腫)が確認できればファブリ病と診断できる。小児期において蛋白尿の発現もなく、明らかな皮疹もない時期における「発熱時の手足の痛み」は重要で、ときに詐病扱いされて診断に至らない症例もある。

問題2

解 説 (正解:d)

高度蛋白尿を呈するときにはしばしば脂肪円柱が観察される。ファブリ病に特異的な尿所見として尿沈渣にglobotriaosylceramide(GL-3)を含有する尿細管上皮がPAS染色で観察される。尿蛋白量が、ネフローゼレベルでないのにもかかわらず、脂肪円柱が存在する場合は、ファブリ病の可能性がある。腎生検所見はPAS染色では糸球体上皮の空胞化が観察され、AZAN染色で上皮内の蓄積物が染色される。そのほか電顕用樹脂切片のメチレンブルー染色(解説図1)ではGL-3の蓄積が上皮を中心に観察される。また電顕観察(解説図2)ではzebra bodyあるいはmyelin bodyと呼ばれる層状構造の結晶の蓄積が観察される。



解説図1 メチレンブルー染色

解説図2 電顕所見

問題3

正解:a

解 説

ファブリ病はライソゾーム酵素の α -ガラクトシダーゼAの活性の欠損または低下により糖脂質の globotriaosylceramide(GL-3)が全身の血管内皮細胞と血管平滑筋内に蓄積する糖脂質代謝異常症である。最近遺伝子組み換え酵素の補充療法でGL-3の蓄積が減少することが明らかにされており、わが 国では2004年4月よりファブラザイムが発売されている。早期発見、早期治療開始で生命予後の改善が期待されている。

ファブリ病は別名Anderson-Fabry 病とも呼ばれ、ドイツの皮膚科医Johann Fabryと英国の皮膚科医 William Andersonによって1898年に報告されたlysosomal strage diseases (Fabry, Gaucher, Niemann-Pickなどがある)の一つで、X連鎖劣性遺伝疾患であり、推定発症率は3~4万人に1人と考えられている。ファブリ病はライソゾーム内の α -ガラクトシダーゼA活性の欠損でglycolipids (globotriaosylceramide, GL-3)が血管内皮と血管平滑筋に蓄積し複数の臓器障害(虚血と梗塞)が発生する疾患である。

臨床所見では、気温の変化や疲労により手足に焼けるような痛みが急に起こることがある。皮膚症状では発汗低下が認められ、被角血管腫(angiokeratoma)と呼ばれる赤紫の皮疹が特徴的で、小児期から出現し年齢とともに数と大きさが増加していく。そのほか渦巻き状角膜混濁、心筋症に類似した左室肥大、多発性脳梗塞が発生する。腎臓では蛋白尿の出現と、徐々に進行する腎機能障害が認められ、腎生検にて上述のような病変が観察される。腎不全、心血管疾患、脳血管疾患で40歳代から50歳代で死亡する。

この古典的ファブリ病の被角血管腫、四肢末端痛、低汗症、角膜混濁を欠き、心機能障害を特長とする心ファブリ病が最近提唱されている。 α -ガラクトシダーゼA活性は正常の4~20%で、中年以降の男性に発症し、左室肥大、左室壁運動が主な異常であり、左室肥大患者の3%あるいは肥大型心筋症の4%が心ファブリ病であるとされている。

(遠藤正之)

対 対

- 1. Thurberg BL, et al. Globotriaosylceramide accumulation in the Fabry kidney is cleared from mutiple cell types after enzyme replacement therapy. Kidney Int 2002;62:1933-1946.
- 2. Sachdev B, et al. Prevalence of Anderson-Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation

2002;105:1407-1411.

3. Desnick RJ, et al. Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: Expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. Ann Intern Med 2003;138:338-346.

<症例 2>

症 例:21歳,女性。

現病歴:2年前から関節痛があり近医で関節リウマチの診断でNSAIDを処方されていた。2週間前から顔面・ 頬部に皮疹が出現し、1週間前から発熱が持続するために受診した。受診時の尿検査で蛋白2+、潜血反応2+があり、尿沈渣で赤血球5~10/hpf,白血球10/hpf,硝子円柱、赤血球円柱がある。

問題4 この患者で最も重要な質問を1つ選べ。

- a. 口が渇くことがありませんか?
- b. 朝に手がこわばりますか?
- c. 立ち上がるときに不自由さを感じますか?
- d. 日光に当たると具合が悪くなりますか?
- e. 寒いところで手が白くなりますか?

検査所見:TP 5.5 g/dL,Alb 2.5 g/dL,BUN 23.8 mg/dL,Cr 1.2 mg/dL,尿酸 6.8 mg/dL,Na 135 mEq/L,K 3.8 mEq/L,Cl 105 mEq/L,WBC 2,800/ μ L,RBC 380万/ μ L,Hb 11.0 g/dL,Ht 39%,血小板 9.3万/ μ Lであった。

問題5 この患者で異常となる可能性が高いものを2つ選べ。

- a. 抗dsDNA抗体
- b. 抗Scl-70 抗体
- c. 抗リン脂質抗体
- d. 抗好中球細胞質抗体
- e. 抗セントロメア抗体

入院後、腎生検を行ったところ図3のような所見であった。

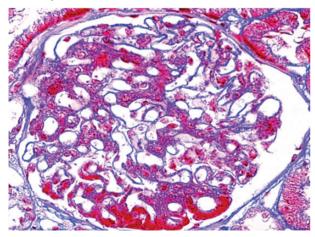


図3 AZAN染色, 400倍

問題6 合致するものを1つ選べ。

- a. 結節性病変
- b. ヒアリン様塞栓
- c. ワイヤーループ病変

6. 漿膜炎

7. 腎障害

8. 精神・神経障害

- d. 半月体形成
- e. 分節性壊死病変

問題4 (正解:d

解 説

全身性エリテマトーデス (SLE) は、ARAの基準11項目のうち4項目以上を満たすと診断可能である。この患者では、関節痛、顔面紅斑、蛋白尿があり全身性エリテマトーデスの可能性が高い (表1)。診断基準にある日光過敏症を聴取することが確率を上昇させるので重要である。レイノー現象は診断基準に入っていないので有用性はない。11項目から4項目以上選択の組み合わせは1,816通りとなり、個々の患者で多様性があることが特徴的である。

項目 感度(%) 特異度(%) 陽性尤度比 陰性尤度比 1. 顔面紅斑 57 96 14 0.45 2. 円板状皮疹 99 18 0.83 18 3. 光線過敏症 43 96 11 0.59 4. 口腔潰瘍 27 0.76 96 6.8 5. 関節炎 86 37 1.4 0.38

86

94

98

4.0

8.5

10

0.51

0.52

0.82

56

51

20

表1 SLE患者の臨床症状の感度、特異度

臨床的には免疫複合体型(ループス腎炎)と抗リン脂質抗体型に分けると便利である(表2)。免
疫複合体が高値で血清補体が減少する場合は、糸球体腎炎・血管炎が生じやすく、ループス腎炎が
典型例である。一方,抗リン脂質抗体型(血栓型)は,皮膚のリベド(網状皮斑),肺梗塞,脳梗塞,
Budd-Chiari症候群,習慣性流産を起こしやすい。また,両者を併せもつ場合は,治療に難渋する場
合が多い。患者の約50%はループス腎炎を合併している。

表2 全身性エリテマトーデスの臨床的な分類

	免疫複合体なし	免疫複合体あり		
抗リン脂質抗体	血清補体正常	血清補体低下		
なし	軽症型	ループス腎炎型		
あり	抗リン脂質抗体型	重症型		

問題5 <u>正解:a, c</u>

解説

抗dsDNA抗体は、全身性エリテマトーデス、抗Scl-70 抗体は強皮症、抗リン脂質抗体は全身性エ

リテマトーデス, 抗好中球細胞質抗体は多発性動脈炎, 顕微鏡的多発血管炎, 抗セントロメア抗体は強皮症・CREST症候群に特徴的である。

問題6 正解:c

解 説

病理組織に関しては、ISN/ARPS分類が用いられている。Iは、免疫複合体の沈着を認めるもの、III は軽度のメサンギウム増殖があるもの、IIIは、中等度のメサンギウム増殖と巣状壊死病変が存在するもの、IVは、びまん性にメサンギウム増殖と内皮下沈着あるいは上皮下沈着がみられるもの(図3)、Vは膜性腎症型、VIは硬化した糸球体のみの場合としている。典型的な内皮下沈着をワイヤーループ病変と呼んでいる。結節性病変は、糖尿病性腎症あるいはアミロイド腎症、軽鎖沈着症、重鎖沈着症でみられる。ヒアリン様塞栓は抗リン脂質抗体症候群、全身性エリテマトーデスでみられるが、この病理組織標本には存在しない。ワイヤーループ病変が正解であるが、標本中の5時から7時方向の係蹄壁に沿って赤く染色される部分が、免疫グロブリンが内皮下に沈着していることを示している。半月体形成は激しい糸球体腎炎で、また分節性壊死病変は血管炎などでみられる。

(今井裕一)

対 対

- 1. 今井裕一, 山田晴生. 膠原病と腎 腎臓学入門 Primers of Nephrology. 東京:東京医学社, 2005:142-151.
- 2. 今井裕一. 全身性エリテマトーデス (ループス腎炎) 内科学. 第8版. 東京:朝倉書店, 2003:1412-1415.

く症例 3>

症 例:48歳の男性。 主 訴:腹部不快感

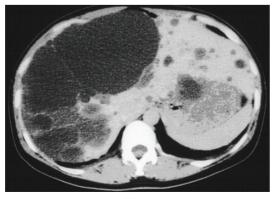
現病歴:腹部不快感あり近医を受診した際に腎囊胞を指摘され受診した。

家族歴:祖父母:脳卒中、糖尿病、父:脳梗塞、母:パーキンソン病、母の兄:腎不全で血液透析中

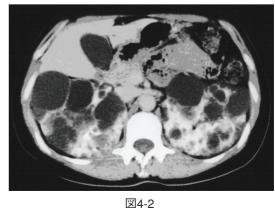
既往歴:27歳から高血圧指摘

個人歴:アルコール 機会飲酒, タバコ 吸わない。

腹部CT検査を行ったところ図4-1,2のようであった。







問題7 この患者で合併する可能性が高いものを2つ選べ

- a. 感音難聴
- b. 水晶体混濁
- c. 僧帽弁逆流
- d. 大腸憩室
- e. 皮脂腺腫

問題8 この疾患で進行を防止する可能性の高いものを1つ選べ

- a. ACE阻害薬
- b. ADH-V2受容体拮抗薬
- c. Caチャネル拮抗薬
- d. 副腎皮質ステロイド薬
- e. ループ利尿薬

解 説

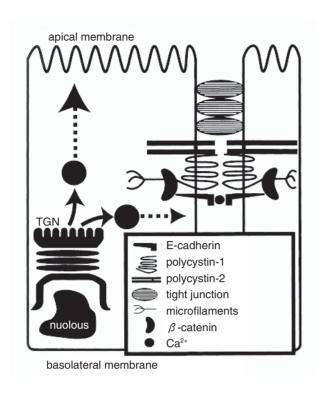
家族歴から遺伝性が疑われ、腹部CT所見から多発性 胞腎(ADPKD:常染色体優性遺伝)の可能性が高い。多発性 胞腎の合併症としては、高血圧が約60%、頭蓋内動脈瘤がMRアンギオでは約10%、剖検では約20%に存在している。心臓の異常としては、左室肥大、僧帽弁閉鎖不全が約20%でみられる。大腸憩室が透析導入後に増加するといわれている。感音難聴はAlport症候群、皮脂腺腫は結節性硬化症(tuberous sclerosis)の特徴である。

問題8 (正解:b)

解説

最近の遺伝子解析の結果、常染色体優性遺伝の多発性 胞腎(ADPKD)の原因が、かなり明らかにされてきた。第16番染色体短腕のPKD1遺伝子蛋白であるpolycystin-1、あるいは第4番染色体長腕のPKD2遺伝子蛋白であるpolycystin-2のいずれかの蛋白機能が失われて 胞が形成される。80~90%はPKD1異常で、残りがPKD2異常であることがわかった。polycystin-1は、細胞・細胞間あるいは細胞と細胞外マトリックス間で働く膜貫通蛋白で、細胞増殖や細胞内シグナル伝達などに関与している。特に管腔内の流動を感知している。polycystin-2はpolycystin-1の隣に存在するCa透過性陽イオンチャネルであり、細部内のCa濃度を上昇させている(解説図)。

遺伝子異常のあるpolycystin-1を導入した細胞の性状を解析すると,正常細胞では,cyclic AMPによって細胞増殖は起こらないのに対して,異常細胞はcyclic AMPによって細胞増殖が起こり,Protein A kinase (PAK)抑制薬で細胞増殖を抑制できることがわかった $^{1,2)}$ 。このことが端緒となって,細胞内 cyclic AMPを上昇させる物質,低下させる物質の検討が行われ,ADH受容体のセカンドメッセンジャーがcyclic AMPであることから,ADH受容体拮抗薬が有効ではないかという予測のもとに,モデル動物で実験が行われた。その結果,ADH受容体拮抗薬が 胞の拡大を抑制することがわかった 3,4 。現在,ADPKD患者で治験が行われている。



解説図 polycystin-1とpolycystin-2

この出題に関しては、現時点でヒトでのエビデンスは確立されていないが、科学的なアプローチであることと今後新たな治療薬が開発される可能性があるという観点に立って、腎臓専門医がこのようなトピックスを知っておくと将来役に立つであろうという意図があり、セルフトレーニングで出題した。

(今井裕一)

文 献

- 1. Hanaoka K, Guggino WB. cAMP regulatescell proliferation and cyst formation in autosomal polycystickidney disease cells. J Am Soc Nephrol 2000;11: 1179-1187.
- 2. Sutters M, Yamaguchi T, et al. Kidney Int 2001; 60: 484-494.
- 3. Gattone VH, Wang X, Harris PC, Torres VE. Inhibition of renal cystic disease development and progression by a vasopressin V2 receptor antagonist. Nat Med 2003 Oct;9(10):1323-1326. Epub 2003
- 4. Torres VE, Wang X, Qian Q, Somlo S, Harris PC, Gattone VH. Effective treatment of an orthologous model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Nat Med 2004 Apr;10(4):363-364. Epub 2004

く症例 4>

症 例:69歳,男性。

現病歴:19歳時に交通事故の際に輸血を受けている。3カ月前から下肢の浮腫と倦怠感を自覚し、近医を 受診したところ、尿蛋白(3+)、尿潜血(2+)、尿沈渣RBC 10/hpf、BUN 18 mg/dL、血清クレア チニン 0.9 mg/dL、TP 5.8 g/dL、Alb 2.6 g/dL、AST 42 IU/L、ALT 58 IU/L、TC 320 mg/dL、 TG 330 mg/dLであり、紹介入院となった。尿蛋白量 4.2 g/日、Ccr 92 mL/分、C3 72 mg/dL、 C4 20.2 mg/dL、CH50 32 U/mL、HCV-Ab(+)、ウイルス遺伝子型Ib、HCV -RNA アンプリコ ハイレンジ80 kcopy/mLであった。腎生検を施行したところ下記のような光顕所見(図5-1,2)であった。蛍光抗体法標本には糸球体はなかった。





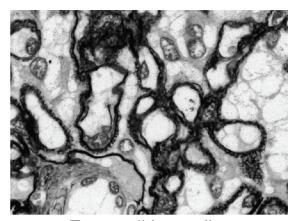


図5-2 PAM染色, 1,000倍

問題9 病理診断名として妥当なものを選べ。

- a. 膜性增殖性糸球体腎炎
- b. 膜性腎症
- c. メサンギウム増殖性腎炎
- d. 巢状分節性糸球体硬化症
- e. 微小変化型

問題10 治療の選択として適切なものはどれか。2つ選べ。

- a. 副腎皮質ステロイド薬 40 mg/日
- b. 副腎皮質ステロイド薬 40 mg/日+シクロホスファミド (エンドキサン®) 50 mg
- c. PEGインターフェロン
- d. PEGインターフェロン+副腎皮質ステロイド薬 40 mg/日
- e. PEGインターフェロン+リバビリン+副腎皮質ステロイド薬 40 mg/日

問題9 (正解:b

解説

光顕所見はPAM染色で糸球体基底膜が縄梯子状になっており、膜性腎症を想定させる。電顕所見では、Ehrenreich-Churgのステージ分類でステージII~IIIに相当する上皮細胞下腔沈着物を示す組織所見であり、膜性腎症と診断される。C型肝炎に伴う腎症として、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)は有名でありその合併頻度は高い。MPGNの40~60%程度にC型肝炎が合併するといわれる。一方、膜性腎症の1~5%程度にC型肝炎の合併がみられるといわれる。

問題10 <u>正解:a</u>

解 説

C型肝炎陽性者がネフローゼ症候群を呈する膜性腎症と診断された場合、その治療として肝炎治療薬を先行するか併用するか問題となる。一般にC型肝炎はB型肝炎と異なり、ステロイド薬を使用することで肝炎が悪化することは少ない。むしろ、ウイルス量が減ることも報告されている。しかし、活動性が高く、ウイルス量が多いときは、安全を考慮してステロイド使用が待機できるのならインターフェロンあるいはリバビリンの使用を先行することも考慮されるべきである。

C型肝炎の治療薬として、PEGインターフェロン(IFN)、リバビリンなど新しい選択肢が登場し、これらの使用基準も認識する必要がある。本例は69歳の高齢者で、少なくとも肝炎活動性は低い。しかもIFN抵抗性のウイルスサブタイプIbでウイルス量も少ない(<300kcopy/mL)。したがって、インターフェロンあるいはリバビリンを使用する積極的治療は選択されない。ネフローゼ症候群を呈する膜性腎症に対して、メタアナリシスでは、ステロイド薬と代謝拮抗薬が有効であることが示されている。しかし、肝炎患者では、代謝拮抗薬を使用することは避けるべきであり、本例の場合はステロイド薬単独の選択が正しいと思われる。しかし、ステロイド薬使用後の肝炎活動性の評価は慎重にすべきである。また、アンジオテンシン阻害薬を単独で使用する、あるいは比較的少量のステロイド薬とアンジオテンシン阻害薬を使用することも選択肢としてはありうると考えられる。

(西 慎一)

*設問に2つ選べとありますが、1つの誤りですので不適当問題として採点から除外します。

(今井裕一)

<症例 5>

症 例:77歳. 男性。

既往歴:高血圧症 腎機能障害 虚血性心疾患 高脂血症

家族歴:特記すべきことなし。

現病歴:8月下旬,冠動脈造影(CAG)目的で入院。血清クレアチニン値 1.6 mg/dL,9月2日 CAG・PTCAを施行(造影剤使用量 150mL),左前下降枝の拡張に成功し,9月9日退院した。9月24日,定期外来に受診時,足の色の変化を認めた(図6)。足背動脈の触知は可能であった。



図6 受診時の足底

問題11 検査で異常となる可能性が高いものを2つ選べ。

- a. 血清クレアチニン
- b. 抗リン脂質抗体
- c. 好酸球数
- d. 血小板数
- e. 抗核抗体

問題12 追加すべき検査を1つ選べ。

- a. MPO-ANCA
- b. 腹部超音波検査
- c. 腎生検
- d. 皮膚生検
- e. 下肢血管造影

問題13 直ちに行う治療法として妥当なものを1つ選べ。

- a. 副腎皮質ステロイド薬
- b. 抗凝固剂療法
- c. 血栓溶解療法
- d. LDL吸着療法
- e. 血液透析

解 説

冠動脈造影 (CAG), 左前下降枝の拡張術後に, 足の色の変化(blue toe)を認めたことから, コレステロール塞栓症 (コレステリン塞栓症) の可能性が最も高い。血清クレアチニンが1.6 mg/dLとすでに軽度上昇しており, クレアチニンクリアランスで50mL/分未満であることが予想されている。このような状況でコレステロール塞栓症が生じると, さらに血清クレアチニンが上昇することが予測される。また, コレステロール塞栓症では, 好酸球の増加も特徴的である。

問題12 (正解:d

解説

MPO-ANCAは、顕微鏡的多発血管炎、半月体形成性腎炎で陽性になりやすい。この患者で、腎生検を行うか、皮膚生検を行うかは迷う点であるが、簡単に実施できる点で皮膚生検のほうがよい。皮膚症状としては、Blue toeのほかに、網状皮斑(livedo reticularis)などもある。下肢血管造影はむしろ禁忌になる。

問題13 (正解:a

解 説

好酸球が増加している状況では、末梢血管内で脱顆粒が生じ、さらに虚血や炎症を引き起こすことが知られている。この状態を改善するためには、副腎皮質ステロイド薬が有用である。血管炎に類似した臨床症状を呈する場合には、最初に副腎皮質ステロイド薬を投与するほうがよいとされている。その後に、LDLアフェレーシスが有用であった症例報告もあるが、多数例での検討はされていない。抗凝固剤療法は、一般には避けるべきであるとされている。血栓溶解療法も一般的ではない。

(今井裕一)

文 献

1. Takahashi T, Konta T, Nishida W,et al. Renal cholesterol embolic disease effectively treated with steroid pulse therapy. Intern Med 2003;42:1206-1209.

<症例 6>

症 例:72歳,女性。

主 訴:意識レベル低下,発熱,口内痛

既往歴:平成7年10月,胃がん手術

家族曆:父親:悪性腫瘍,母親:心疾患,妹:SAH

現病歴: 平成11年2月口腔外科で上顎癌の診断を受け入院。3月1日 放射線治療。翌日よりCDDP(白金製剤)(60mg×1day), 5-FUによる化学療法開始。化学療法開始4日目ごろから徐々に意識レベルが低下。化学療法を中止し輸液を開始したが2日後には血清Na値109mEq/Lであり、3日目に当科紹介転科となった。

身体所見:血圧100/50mmHg, 意識レベルⅡ-20, 左上顎部の腫瘍はクレーター状。 胸部異常なし。浮腫なし。

問題14 体液量減少を推測するために有用なものを2つ選べ。

- a ツルゴール
- b. 落ち窪んだ眼
- c. 毛細血管充満時間
- d. 口腔内乾燥
- e. 心胸比

検査成績:検尿:比重;1.1019,蛋白;(-),糖;(+),潜血;(+),

RBC; 10~25/hpf, 尿浸透圧; 488 mOsm/kg H₂O,

WBC 4900/μL, RBC 250万/μL, Hb 8.0 g/dL, Ht 23.4 %, 血小板 12.0万/μL,

AST 17 IU/L, ALT 16 IU/L, ALP 70 IU/L, LDH 171 IU/L, BUN 14 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL, 尿酸 1.0 mg/dL, TP 6.3 g/dL, Alb 3.9 g/dL, Na 115 mEq/L, K 3.2 mEq/L, Cl 82 mEq/L, Ca 8.7 mg/dL, P 2.2 mg/dL, Mg 1.9 mEq/L, 血糖值 90 mg/dL

問題15 推測される血漿浸透圧はいくらか。

- a. 210 mOsm/kg H₂O
- b. 240 mOsm/kg H₂O
- c. 270 mOsm/kg H₂O
- d. 300 mOsm/kg H₂O
- e. 30 mOsm/kg H_2O \rightarrow 330 mOsm/kg H_2O の誤り

尿中電解質;Na 170 mEq/L,K 34 mEq/L,Cl 201 mEq/L

尿中NAG 20.4 U/L (1.0~4.4) β_2 MG 1325 μ g/L (16~518)

ADH 5.3 pg/mL, ACTH 29 pg/mL, cortisol 17.7 μ g/dL, HANP 22 pg/mL, TSH 0.14 μ IU/dL, FT3 1.6 pg/mL(基準値:2.0 \sim 3.4), FT4 1.9 ng/dL(基準値:0.9 \sim 1.7)

問題16 妥当な治療法を1つ選べ。

- a. 水制限
- b. 5%ブドウ糖を主体にした輸液
- c. 4号維持液を主体にした輸液
- d. 1号維持液を主体にした輸液
- e. 生理食塩水を主体にした輸液

解説

日本語での脱水症は、①細胞内水分の不足、②細胞外液の減少を一緒に扱っているために理解しにくいものになっている。欧米のテキストでは、前者は、dehydration、後者はvolume depletionと明確に区別している。 Dehydrationは、水分喪失によって細胞外液の浸透圧が上昇して細胞内から細胞外へ水分の移動が起こることがメカニズムである。すなわち高Na血症となっていることが多い。また、volume depletionでは、Na値には大きな変化はない。診察によって判断することが、臨床上重要である。

項目	感度(%)	特異度(%)	陽性尤度比	陰性尤度比
1. 腋の下の乾燥	50	82	2.8	0.36
2. 口腔内乾燥	85	58	2.0	0.3
3. 落ち窪んだ眼	62	82	3.4	0.5
4. 毛細血管再充満時	間 34	95	6.9	0.15
5. チルトテスト	97	96	24.3	0.04

表1 体液量減少に対する臨床症状の感度,特異度

毛細血管再充満時間とは、中指の爪を圧迫して、圧迫を解除してから通常は2秒以内に赤みを帯びるが、2秒以上に遅延した場合陽性と判断する。この質問では、毛細血管再充満時間の有用性は明ら

かであるが、残りの項目は、有意差がないとされているので、選択肢を2項目とすることは、不適正 であったと判断し、cを選択していれば正解とする。

問題15 (正解:b

解説

血漿浸透圧は, $2 \times Na +$ 血糖/18 + BUN/2.8で推測できる。この患者では,Na 115 mEq/L,血糖値 90 mg/dL,BUN 14 mg/dLであるので, $2 \times 115 +$ 90/18 + 14/2.8 = 230 + 5 + 5 = 240 となる。

*eの30mOsm/kg H₂Oは, 330mOsm/kg H₂Oの校正ミスです。お詫びします。

問題16 <u>正解:e</u>

解 説

この患者の血漿浸透圧が270未満になっているので、正常では、ADHは全く分泌されないはずであるが、患者ではADH 5.3 pg/mLと分泌されている。この検査結果からは、ADH不適切分泌症候群(SIADH)の可能性が考慮される。ただし、SIADHでは体液量は正常であること、尿中Na排泄量も多くないことが前提となっている。この患者では、尿中Na排泄量が170 mEq/L(塩分として10g以上)と大量に排泄されていることになる。シスプラチンを投与後に悪化しているという臨床経過からも、シスプラチンによる尿細管障害による塩分喪失性障害によるものと判断することが妥当である。ここで重要なことは、SIADHと判断すれば、治療としては水制限を行うべきであるが、この患者では、大幅な体液量の減少によるADH分泌であり、生理食塩水を主体にした輸液が正しい選択となる。

(今井裕一)

<症例 7>

症 例:68歳、女性。

現病歴:早期胃癌の治療のため外科を受診。術前検査で腎機能障害を認め、コンサルテーションを受けた。10年来、高血圧・糖尿病にて近医でアムロジピン 5mg/日、グリベンクラミド 2.5mg/日の 処方を受けていた。

身体所見: 身長 154 cm, 体重 55 kg, 血圧 155/90 mmHg, 胸腹部に異常なく, 下腿に軽度の浮腫を認める。 検査所見: 尿蛋白 3+, 尿潜血 ±, WBC 8,600/μL, RBC 330万/μL, Hb 9.5 g/dL, Ht 31%, 血小板15 万/μL, TP 6.2 g/dL, Alb 3.0 g/dL, BUN 28 mg/dL, クレアチニン 1.5 mg/dL, 尿酸 7.5 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.9 mEq/L, CRP 0.1 mg/dL, 随時血糖 195 mg/dL, HbA1c 7.5 %

問題17 腎機能障害の原因を特定するためにまず行うべき検査を1つ選べ。

- a. 眼底検査
- b. 腎血管造影検査
- c. 腎生検
- d. 腹部超音波検査
- e. レノグラム

早期胃癌手術後5日目夕より、38℃代の発熱、右季肋部叩打痛を認め、尿沈渣白血球数100以上/hpfを みとめ、受持医から抗生物質投与について相談を受けた。入院後の蓄尿検査では尿中クレアチニン 46.5 mg/dL, 1日尿量1,440mL, 血清クレアチニン1.7 mg/dLであった。

問題18 術後に使用する抗生物質の投与量として最も適切でないものはどれか。

a アミカシン

200mg 12時間毎投与

b. イミペナム・シラスタチン 1g 12時間毎投与

c. セファゾリン

1g 12時間毎投与

d フロモキセフ

1g 24時間毎投与

e. ペントシリン

2g 12時間毎投与

その後は良好で術後21日目に退院した。術前より血糖管理はインスリン皮下注で行われており、外来 にて増殖性網膜症に対し、レーザー光凝固術を施行するため内科的管理を外来で任されることとなった。 外来での血圧 140/90 mmHg, 24時間蓄尿検査では, 1日尿量 1,700 mL, 尿蛋白 360 mg/dL, 尿中クレ アチニン 30.8 mg/dL,尿中カリウム 40 mEq/L,尿中尿素窒素 220 mg/dL,尿中ナトリウム 125 mEq/L であった。

問題19 食事指導として、さらに強化すべきものを1つ選べ。

- a. 塩分
- b. カリウム
- c. 水分
- d. 蛋白質
- e. 熱量

問題20 本例の腎機能障害進行防止としてエビデンスのある治療法を2つ選べ。

- a. アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)
- b. アロプリノール
- c. エリスロポエチン
- d. リン吸着薬
- e. 活性型ビタミンD

約1年後、浮腫増強・呼吸困難感出現のため受診した。受診の7日前に感冒に罹患。その後下腿の浮腫 が出現し、自宅での安静でも改善しなかった。体重は前回来院時より10kg増加していた。血圧160/90 mmHg、胸部に湿性ラ音を聴取。胸部X線検査では軽度の心拡大と両側の中等量の胸水を認めた。

検査所見: WBC 13,000/μL, RBC 240万/μL, Hb 7.8 g/dL, Ht 23 %, TP 4.2 g/dL, Alb 2.1 g/dL, BUN 80 mg/dL, クレアチニン 3.8 mg/dL, 尿酸 9.8 mg/dL, Na 129 mEq/L, K 5.2 mEq/L, Cl 114 mEq/L, Ca 8.1 mg/dL, P 5.8 mg/dL, CRP 8.6 mg/dLであった。

問題21 本例の浮腫の治療法として最も適切なものはどれか。

- a. 経口furosemide 120mg
- b. trichlormethiazide 2mg
- c. Spironolactone 200mg
- d. 5%アルブミン液250mL+静脈内投与furosemide 80mg
- e. 20%アルブミン液100mL+静脈内投与furosemide 80mg

治療により浮腫・呼吸困難は改善したが、BUN 140 mg/dL、クレアチニン 6.5 mg/dLに上昇した。患者には今後の透析療法・移植療法の必要性について説明を行うこととした。

問題22 下記の説明として正しいものを1つ選べ

- a. 慢性腎炎に比べ、血清クレアチニンが高値となってから透析導入する
- b. 腹膜透析に比べ、血液透析の方が生命予後良好である
- c. 透析導入後の5年生存率は45%程度である
- d. わが国では年間1,000件以上の献腎移植が行われている
- e. 腎移植のリスクは慢性腎炎による腎不全と同等である

問題17 (正解:a

解 説

10年来の高血圧、糖尿病歴があり、軽度腎機能障害を伴う68歳女性の腎機能障害に至った原疾患を特定するためには、まずは眼底検査により、増殖性網膜症の有無を確認する。糖尿病性腎症は糖尿病に伴う微小血管症に起因しており、糖尿病性腎症患者においてはほぼ常に糖尿病性網膜症を併発している。糖尿病を伴う腎症において、腎生検による鑑別診断を積極的に検討するのは、①血尿の併発、②糖尿病歴が短いのに発症した腎症、③糖尿病性網膜症を欠く場合など、糖尿病性腎症以外による腎障害が強く疑われる場合である。 (山縣邦弘)

問題18 (正解:aまたはb)

解説

蓄尿所見から本例のクレアチニンクリアランスは約26.6mL/minと計算される。この問題の選択肢のうち、(A)のアミカシンはアミドグリコシド系であり、現在の腎機能を考えれば、この投与量は不適切である。また(B)イミペナム・シラスタチンはいずれも腎排泄性であり、カルバペネム系はこの腎機能での投与量は0.5g/day、24時間ごとが適切とされる。さらに本例のように急性腎盂腎炎の初期治療として本系統の抗生物質を使用することにも問題がある。一般にCcr 30未満におけるセフェム系抗生物質の使用量は1回使用量1gを12~24時間毎とされ、(C)(D)ともこの範囲にはいる。ペニシリン系はセフェム系抗生物質よりも安全域は広いと考えられており、1回1~2g、12~24時間毎の投与が適切とされる。

*設問では1つを選択することになっていましたが、aまたはbでも正解とします。

(今井裕一)

問題19 <u>正解:a</u>

解 説

本例の尿中Na排泄量から推測される塩分摂取量125(mEq/L)×1.7(L)/17=12.5g/dayである。またMaroniの式から推測される蛋白摂取量は $(0.22(g/dL)\times17(dL)+0.032\times53(kg))\times6.25$ $\stackrel{\cdot}{=}$ 34.0g/dayである。わが国の腎疾患患者への食事ガイドラインによれば,この時期の蛋白摂取量は体重あたり0.6~0.8g/day程度,塩分摂取量は5~7グラムが推奨されている。蛋白摂取量に関してはほぼ,ガイドラインに準じたものとなっていたが,塩分制限の強化が必要である。肥満がなく,血糖コントロールもインスリン投与にて比較的良好であり,食事摂取カロリーの制限は不要である。尿中カリウム排泄量は34mEq/日であり,カリウム過剰摂取はない。 (山縣邦弘)

問題20 <u>正解:a,c</u>

解説

糖尿病あるいは糖尿病を伴う高血圧に対する、ARB(アンジオテンシン受容体拮抗薬)の腎機能障害抑制効果は、大規模な前向き比較検討試験により確認されている¹⁾。糖尿病も含めて腎不全対策としのNKF-CKD分類でのガイドラインのなかでは、腎不全進行を抑制する方法がいくつか列記されている。

A: 有効であることがすでに証明されているもの

- (1) 糖尿病性腎症では、厳格な血糖管理
- (2) 血圧の厳格な管理
- (3) ACE阻害薬、ARB

B: 結論はまだ得られていないが、有効性が検討されてきたもの

- (1) 蛋白制限食
- (2) 脂質降下療法
- (3) 貧血の改善

エリスロポエチンに関しては、他の選択肢よりは考慮するべきであろう。最近、prospective study あるいはcohort studyでエリスロポエチンによってヘマトクリット値が平均33%程度まで回復すると 腎不全進行が抑制されるという報告が出されている。また、5/6腎摘モデルでlong acting erythropoietin analogue Darbepoetin alphaが腎臓に保護的に作用することが示されている。

(山縣邦弘, 今井裕一)

文 献

- 1, Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, Remuzzi G, Snapinn SM, Zhang Z, Shahinfar S. RENAAL Study Investigators: Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. N Engl J Med;345 (12):861-869. 2001
- 2. Jungers PY, et al. Incidence of anaemia, and use of epoetin therapy in pre-dialysis patients: a prospective study in 403 patients. Nephrol Dial Transplant 17: 1621-1627, 2002
- 3. Furuland H, et al. A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis patients. Nephrol Dial Transplant 18: 353-361, 2003
- 4. Tapolyai M, et al. r.hu-Erythropoietin (EPO) treatiment of pre-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. BMC Nephrology. 2003; 4: 3 http://www.biomedcentral.com/1471-2396/4/3
- 5. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, et al. Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue Darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. Circulation 2004;110: 1006-1012.

問題21 <u>正解:a</u>

解 説

慢性腎不全に伴ううっ血性心不全であり、即効性の期待できるループ利尿薬のfurosemideを使用するのが最も適切である。なお、合併する低アルブミン血症については、ネフローゼ状態による尿中への蛋白漏出に加え、うっ血性心不全による血液希釈の関与が考えられる。このような腎機能障害を伴ううっ血性心不全に対し、アルブミン製剤の投与はうっ血性心不全の増悪を招く危険性もあり、すすめられない。

問題22 (正解:c)

解説

- (A) 糖尿病性腎症による慢性腎不全患者では、他の腎疾患よりも心不全やさまざまな合併症により、 むしろ血清クレアチニンは比較的低値から透析導入を余儀なくされる症例が多い。
- (B) 腹膜透析 (CAPD) は、残存腎機能の低下や腹膜透過性の変化により、CAPDの継続が困難となることはあるものの、透析導入後の生命予後については同一の透析量を確保できれば、生命予後に差はないと考えられている¹⁾。
- (C) 2001年末現在のわが国の1983年以降透析導入の60歳~75歳の糖尿病性腎症による透析患者の5年生存率は、43.2%である²⁾。2002年末、2003年末時点での年齢別の糖尿病性腎症による透析患者の予後は公表されていないが、1983年以降透析導入された全年代を含めた糖尿病性腎症による透析患者の5年生存率は2001年末49.8%、2002年末50.8%、2003年末53.2%であった。
- (D) 1995年から2004年までのわが国の献腎(死体腎)移植件数は年平均149.7件である。過去10年間で最も多いのが1996年の年間183件であった³⁾。
- (E) 糖尿病性腎症を原疾患とする腎不全患者が腎移植を受けた場合には、同時に膵臓移植を受けない限り、他疾患と異なり、血糖管理を厳格に行う必要があること、糸球体腎炎を原疾患とする場合に比べ、動脈硬化性血管変化や糖尿病性神経症、網膜症などの合併症を持っており、さまざまな問題が存在する。

(山縣邦弘)

文 献

- 1, Keshaviah P, Collins AJ, Ma JZ, Churchill DN, Thorpe KE. Survival comparison between hemodialysis and peritoneal dialysis based on matched doses of delivered therapy. J Am Soc Nephrol 2002;Suppl 1:S48-52.
- 2. 日本透析医学会: 我が国の慢性透析療法の現況 2001年12月31日現在。
- 3. 日本臓器移植ネットワークホームページ 移植に関するデータ集 http://www.jotnw.or.jp/

<症例 8>

症 例:60歳. 男性。

現病歴:慢性糸球体腎炎による慢性腎不全で通院中であったが、全身倦怠感と食欲不振が次第に進行してきたため受診した。尿量は800~1,000mL/日である。

身体所見:身長 165cm,体重 60kg。血圧 165/90mmHg,脈拍 80/分,体温 36.5℃。

問題23 この患者の治療法として緊急透析が必要かどうかを判断する上で重要な情報を2つ選べ。

- a. 高カリウム血症
- b. 心膜摩擦音
- c. 高リン血症
- d. 低カルシウム血症
- e. 貧血

検査所見: WBC 12,000/μL, RBC 240万/μL, Hb 7.8 g/dL, Ht 23%, 血小板24万/μL, TP 6.0 g/dL, Alb 3.1 g/dL, BUN 100 mg/dL, クレアチニン 7.8 mg/dL, 尿酸 9.8 mg/dL, Na 135 mEq/L, K 5.7 mEq/L, Cl 100 mEq/L, Ca 7.8 mg/dL, P 5.9 mg/dLであった。

この患者では、血液透析(スルフォン膜使用、血流量200mL/分)を開始した。抗凝固剤としてヘパリンを開始時1,000単位、1時間当たり500単位を持続するパターンであった。10日後から、シャント閉塞が生じ。そのころから、動脈側血液回路内凝固が起こった。そのときの血液検査では、WBC 9,800/ μ L、RBC 245万/ μ L、Hb 8.0g/dL、Ht 26 %、血小板 7.8万/ μ Lであった。

問題24 病態について妥当なものはどれか。

- a. 抗リン脂質抗体症候群 (APS)
- b. 特発性血小板減少性紫斑病 (ITP)
- c. 播種性血管内凝固 (DIC)
- d. ヘパリン起因性血小板減少症 (HIT)
- e. 溶血性尿毒症症候群/血栓性血小板減少性紫斑病 (HUS/TTP)

問題25 妥当な対処を2つ選べ。

- a. アルガトロバン投与
- b. エンドキサン投与
- c. 血漿交換
- d. 副腎皮質ステロイド薬投与
- e. ヘパリン投与中止

問題23 (正解

正解:a, b

解説

日常診療では慢性腎不全における透析導入基準(1991年厚生科学研究・腎不全医療研究班)が、使用されている。I 臨床症状(30点), II 腎機能(30点), III 日常生活障害度(30点)のうち、60点以上になれば透析導入するというものである。一方、急性腎不全における基準としては、Bellomoの基準に項目を追加した川西らの基準がある(表)。

表 急性腎不全における血液浄化療法開始基準

- 1. 乏尿 (<200 mL/12h) 30mL/hr 以下または利尿剤を用いても50mL/hr以下
- 2. 無尿 (<50mL/12h)
- 3. 高カリウム血症 (>6.0 mEa/L)
- 4. 代謝性アシドーシス(pH <7.1) HCO₃ <12 mEg/L
- 5. 高窒素血症 (BUN >84 mg/dL) 絶対的適応 80mg/dL以上 導入を考慮 50mg/dL
- 6. 肺水腫
- 7. 尿毒症性脳症
- 8. 尿毒症性心外膜炎
- 9. 尿毒症性神経症
- 10. 高ナトリウム血症 (>160 mEq/L) 低ナトリウム血症 (<115 mEq/L)
- 11. 悪性高熱
- 12. 薬物中毒
- 13. その他, FENa >3.0%, Ccr <30mL/min 高ミオグロビン尿症, 高ヘモグロビン尿症, SIRS徴候, 画像診断による急性腎不全

油 文

川西秀樹, 急性血液浄化療法 腎疾患を探る(今井裕一編集), 大阪:永井書店, 2005:52-55,

問題24

正解:d

解 説

へパリンは、抗凝固薬として、血液透析以外にも、心臓手術、心筋梗塞などの急性冠疾患、除細動、末梢血管障害、DICなどで頻用されている。通常は、過剰投与による出血が問題になるのであるが、患者によっては、逆に凝固が生じ血小板が減少するという病態、あるいは実際に血栓症が起こることが最近わかってきた。この異常な病態をヘパリン起因性血小板減少症(heparin-induced thrombocytopenia: HIT)と呼んでいる。I型とII型に分類されている(表)。

表 HITの分類

	I 型(HAT)	II型(HIT)
発症	2~3日後	5~10日後
機序	非免疫学的	抗ヘパリン・PF4複合体抗体
血小板数	10~20%の減少	10万/μ 以下,50%以上の減少
合併症	なし	動脈・静脈血栓症
頻度	約10%	0.5~5%
経過	自然回復	ヘパリン中止で回復
治療	不要	代替薬による抗凝固療法の継続

血液透析患者では、透析回路内での血液凝固やシャント閉塞によって発見されることも多い。 HITのI型とII型はメカニズムが異なることから、I型をheparin-associated thrombocytopenia(HAT)と呼び区別することが提案されている。いろいろな状況でヘパリンを使用する機会があるが、血小板減少あるいは血栓症が生じた場合は、HITを考慮する必要がある。

問題25 正解:a,e

解 説

HITの場合に抗ヘパリン・血小板第4因子(PF4)複合体抗体を抑制するために免疫抑制薬であるエンドキサンを使用した報告はない。血漿交換は、HUS/TTPで行われているがHITでは適応ではない。副腎皮質ステロイド薬投与は、抗リン脂質抗体症候群(APS)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)で使用されるが、HITでは通常使用しない。

この患者では、HITの可能性が非常に高いので、ヘパリンを中止することが、第一に必要である。 次にどのような抗凝固薬を使用するかが問題になる。低分子ヘパリンに関しては、欧米からの報告 では、通常のヘパリンと比べ発症率がかなり低いようであるが、わが国の透析施設からは、低分子 ヘパリンの使用でも凝固が促進された報告が出されている。

わが国では、ヘパリンに変わるものとしてnafamostat mesilate (FOY) が使用されている。しかし、抗トロンビン作用はやや弱いので、血液回路内の凝固を防止できないという報告もある。海外では、アルギニンを基本とした合成抗凝固薬であるargatorobanの有効性が確認されており承認されている。Argatorobanはトロンビンの分解部分に結合して直接作用する。またArgatoroban自体は、肝臓で代謝されるので腎不全患者でも使用可能である。一方、現在欧米で治験中である遺伝子合成されたヒルジン(lepirudin) は、腎臓排泄であるので肝障害の患者では使用可能であるが、腎不全患者では適応外となる。HITの疾患概念が周知されていないことから、見過ごされている場合もあると思われる。また、この病態に対しての適切な治療法も十分討論されていないので、わが国ではいまだ承認されていない薬剤であるが問題提起として提示した。

(今井裕一)

文 献

- 1. Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. Thromb J 2005;3: 14.
- 2. Kelton JG, et al. Immunoglobulin G from patients with heparin-induced thrombocytopenia binds to a complex of heparin and platelet factor 4 Blood 1994; 83: 3232-3239.
- 3. Yamamoto S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients Am J Kidney Dis 1996;28: 82-85.

正解は.

問題1	b, d	問題11	a, c	問題21	a
問題2	d	問題12	d	問題22	c
問題3	a	問題13	a	問題23	a, b
問題4	d	問題14	cを選択すれば正解	問題24	d
問題5	a, c	問題15	b	問題25	a, e
問題6	c	問題16	e		
問題7	c, d	問題17	a		
問題8	b	問題18	aまたはb(どちらか選択で正角	军)	
問題9	b	問題19	a		
問題10	a 採点から除外	問題20	a, c		

最終は24点満点になります。