

特集: CME

セルフトレーニング問題の正解と解説

問題 1

正解: c

【解説 1】

尿蛋白の selectivity index (IgG クリアランス/トランスフェリンクリアランス比) では 0.25 を基準とし, 0.25 未満を高選択性という。

Jaffé 法によるクレアチニン測定では, non-creatinine chromogen による非特異的発色が起こるため, 真のクレアチニン値よりも高値となる。また, クレアチニンは糸球体濾過だけでなく, 尿細管からの分泌があり, 特に GFR 40 mL/min/1.73 m² 未満では, 分泌されるクレアチニンの割合が多くなるため Ccr は GFR の約 2 倍まで高値となる (表 1) である。したがって, クレアチニン測定を Jaffé 法で行った場合のクレアチニンクリアランスは, Jaffé 法による血清クレアチニン値が真のクレアチニン値よりも高値で, 結果的に尿細管から排泄されるクレアチニンによる誤差が相殺され, 真の GFR に近似した値を得ることが可能である。わが国では血清, 尿中とも酵素法によるクレアチニン測定が普及しており, 真の血清クレアチニン値に近い値が得られる反面, クレアチニンクリアランスの値は, 真の GFR との乖離が大きくなる。

また, 腎機能の評価に体表面積補正が必要なのは, 発達段階の小児の腎機能の評価 (個人, 集団), または体格・筋肉量の異なる個人, 集団を比較するとき (成人) である。一方, 体表面積補正が不必要なのは腎疾患患者の長期経過観察, または見かけ上の体重が多いとき, すなわち浮腫, 腹水があるか疑われるとき, あるいは妊婦である²⁾。

尿中の糖, 尿素窒素, クレアチニンは蓄尿容器の大腸菌, 変形菌の影響で濃度低下が認められるため, 4~10°C の冷暗所での保管が必要である。

表 1

GFR と Ccr の比較			
GFR (Cin) (mL/min)	80 以上	40~80	40 未満
Ccr/Cin	1.16	1.57	1.92

【参考文献】

1. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney Int* 1990; 38(1): 167-184.
2. 折田義正, 他. 日本腎臓学会腎機能 (GFR)・尿蛋白測定委員会報告). *日腎会誌* 2001; 43: 1-19.

(山縣邦弘)

【解説 2】

Selectivity index は IgG クリアランスをトランスフェリンのクリアランスで割ったものであり, 0.2 以下を高選択性とする。

血清クレアチニン値は Jaffé 法で測定すると non-creatinine chromogen が測定されるため, 酵素法より高値となる。酵素法では真の値に近いデータが得られる。妊娠や浮腫・腹水では GFR は低く測定されるが, 体表面積補正も正確に行うことは困難である。

24 時間尿を放置するとカルシウム, リンは沈殿し, 糖は分解される。ナトリウム, クレアチニン, 尿素窒素はそのまま使用できる。

クレアチニンは尿細管から分泌されるが, 腎機能が低下するとより排泄量が大きくなるため, 実際の GFR より 2~3 倍まで乖離した数値となる。

(今井圓裕)

問題 2

正解: a, d

【解説 1】

ルチーンに測定されないアニオンの大部分はアルブミンであり, 低アルブミン血症ではアニオンギャップ (anion

gap : AG)が減少する。アルブミン 1 g/dL につき、アニオンとして約 2 mEq/L に相当する。近位型尿細管性アシドーシス、遠位型尿細管性アシドーシスでは AG 正常の代謝性アシドーシスを示す。プロマイド中毒ではプロマイドがクロールのように測定され、しかもクロールより mEq 当量として大きく測定されてしまうため、見かけ上 AG が低値となる。IgG 型多発性骨髄腫ではモノクローナル IgG が、より陽イオンで荷電しており、AG が低値となる。糖尿病性ケトアシドーシスは AG が上昇する代謝性アシドーシスである。

【参考文献】

- 黒川 清. 水・電解質と酸塩基平衡—Step by Step で考える—(改訂第 2 版). 東京:南江堂, 2004.

(松村正巳)

【解説 2】

AG = Na⁺ - (Cl⁻ + HCO₃⁻) の正常値は 12 ± 2 mEq/L であり、この増加は通常測定されないアニオンの増加によることが多く、代謝性アシドーシスの存在を意味し、糖尿病性ケトアシドーシス、乳酸アシドーシス、尿毒症性アシドーシスなどで認められる。糖尿病性ケトアシドーシスでは、インスリン欠乏と相対的な拮抗ホルモン(グルカゴンなど)の過剰により、中性脂肪の分解の亢進、遊離脂肪酸の増加に続いてケトン体の産生亢進がみられる。

AG が低いときはルチーンに測定されないアニオンが減るか、Na 以外の陽イオンが増加する病態であり、低アルブミン血症、IgG 型多発性骨髄腫、プロマイド中毒などがある。ルチーンに測定されないアニオンの大部分はアルブミンであり、低アルブミン血症では AG が減少する。アルブミン 1 g/dL の低下に対して AG は約 2.5 mEq/L 低下する。IgG 型多発性骨髄腫ではモノクローナル IgG が、より陽イオンで荷電していることが多いため、AG の減少とモノクローナル IgG 濃度との間に逆相関がみられる。プロマイド中毒では、クロール測定時にプロマイドがクロールのように測定されてしまう。

なお、遠位型尿細管性アシドーシスは AG 正常の代謝性アシドーシスを呈する。(岡田一義)

問題 3

正解 : d

【解説 1】

慢性腎臓病(CKD)は、腎臓の障害を示唆する所見、もし

くは GFR 60 mL/min/1.73 m² 未満の腎機能低下が 3 カ月以上持続するもの、と定義されている。GFR の測定のゴールドスタンダードはイヌリンクリアランスであるが、非常に煩雑であるため、実地臨床の現場では血清クレアチニン値を基にした推算式を利用して求める eGFR が使用されることが多い。腎臓の障害を示唆する所見としては、蛋白尿などの尿異常、多発性嚢胞腎などの画像異常、病理所見などの存在が含まれる。診断と病期分類には GFR を用い、移植患者については病期に transplantation の T をつけ、ステージ 5 で透析を受けている場合は dialysis の D をつける。糖尿病性腎症の増加は大きな問題であるが、CKD の診断基準は全世界で簡便に行えることを主眼として作成され、できる限り簡略化されており、特に疾患別に項目を細分化するようなことはしていない。(南学正臣)

【解説 2】

慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)の定義は、

- 腎障害 kidney damage が 3 カ月以上継続する。
 - 腎障害とは腎臓の形態的または機能的な異常を指し、GFR 低下の有無を問わない。
 - 腎障害の診断は、
 - ・病理学的診断または、
 - ・腎障害マーカーによって行う。(このマーカーとしては血液または尿検査、または画像診断がある。)
 - GFR < 60 mL/min/1.73 m² が 3 カ月以上継続する。この場合腎障害の有無を問わない。
- である。したがって、正解は d のみである。腎移植患者は GFR 別にステージ 1~5 の後に T(transplantation)を付ける。(井関邦敏)

問題 4

正解 : c, e

【解説 1】

腎性骨異常栄養症(renal osteodystrophy : ROD)は、現在では透析患者における骨の問題にとどまらず、慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)、血管石灰化、異所性石灰化、高リン血症、高カルシウム血症なども広く考慮した慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常(CKD-MBD : chronic kidney disease-mineral and bone disorder)として捉えられるようになってきている。この考え方から、高リン血症や高カルシウム血症では生命予後が悪化することがわが国をはじめ各国からすでに明らかにされている。また、透析患者を中心にみられる血管石灰化も生命予後の重

要な予知因子とされるようになってきた。この血管石灰化は、いわゆる粥状動脈硬化症に伴う血管内膜石灰化以外に、血管内狭窄を呈さない血管中膜石灰化も起こすことが特徴的である。内膜ならびに中膜石灰化もともに生命予後に関連している。すでにこの観点から、日本透析医学会では2006年にガイドライン(以下の1)~3)を設定している。

- 1) 血清リン濃度の目標値：3.5~6.0 mg/dL
- 2) 血清カルシウム濃度の目標値：8.4~10.0 mg/dL
- 3) Intact PTHの管理目標は生命予後が最も良好と考えられる60~180 pg/mLとする。ただし、PTH値管理の前提としてリン、カルシウムの管理が達成されている必要がある。

ただし、リン吸着剤としての炭酸カルシウム製剤は、カルシウムバランスの観点から、3.0 g/日以上以上の投与では血管石灰化を促進させるというデータがあり、日本透析医学会のガイドラインにも3.0 g/日以下にとどめるべきとの勧めが明記されている。

なお、ビタミンDの静注療法一般化や、透析患者での糖尿病性腎症例や高齢症例の増加により、現在では血液透析患者をはじめとする透析患者では、典型的な高代謝骨回転病変である線維性骨炎を伴う二次性副甲状腺機能亢進症例の割合は減少しており、低代謝骨回転を示す例が多数となっている。(重松 隆)

【解説2】

2006年日本透析医学会より発表されたガイドラインは、生命予後を最も重要視して管理目標値を設定している。血清リン濃度：3.5~6.0 mg/dL、補正血清カルシウム濃度：8.4~10.0 mg/dL、intact PTH：60~180 pg/mLとなっており、リン、カルシウム濃度を目標値に管理することを優先し、それが達成された場合のみPTHの管理を行うということが特徴である。この優先順位のほうが生命予後が良好なことが示されている。

透析患者の血管石灰化は、透析歴に依存しており、若年でも高率にみられる。血管内腔の粥状硬化による狭窄部位の石灰化より、中膜の石灰化が特徴的である(Mönckeberg's medial sclerosis)。血管の石灰化は、Electron beam CTのような最先端の機器だけでなく、単純X線でも評価することが可能で、その程度は生命予後の指標となりうる。また、従来なるべく補充が推奨されていたカルシウムの負荷は、血管石灰化のリスクとなりうることもわかっており、わが国のガイドラインでも、リン吸着薬としての炭酸カル

シウムの投与量は原則1日3g以下が推奨されている。

日本透析医学会の統計によると(2003年末)、透析患者で副甲状腺機能亢進症と考えられる症例は、intact PTHで360 pg/mL以上が12.3%、180 pg/mL以上が32.3%にすぎず、人数のうえでは、現在ではむしろ少数派である。

【参考文献】

1. 社団法人日本透析医学会. 透析患者における二次性副甲状腺機能亢進症治療ガイドライン. 日本透析会誌 2006; 39: 1435-1455.

(深川雅史)

問題5

正解：b, c

【解説1】

腎アミロイドーシスは、腎臓にアミロイド蛋白の沈着をきたすもので、原発性および骨髄腫(AL型)、二次性または続発性(AA型)に分けられる。アミロイド沈着組織は易出血性のため腎生検には注意が必要である。顕微鏡でHE染色で好酸性の、Congo red染色やダイロン染色で橙色のアミロイド沈着を認め、顕微鏡でアミロイド細線維の錯綜配列が見られる。その径は約10 nmで、同様のアミロイド様細線維構造をもつ細線維性糸球体腎炎(fibrillary glomerulonephritis) (18~22 nm)、またmicrostructureを有する免疫タクトイド糸球体症(immunotactoid glomerulopathy) (30~40 nm)とは径が異なる¹⁾。なお後2者はCongo red染色陰性である。糸球体に沈着する場合、多くはネフローゼ症候群を呈する蛋白尿(一次性では75%)をきたす。しかし、糸球体に沈着を認めず、血管や尿細管のみに沈着をきたす場合もあり、この場合は必ずしも尿蛋白を呈するとは限らない²⁾。二次性では、約40%が関節リウマチに伴うものである³⁾。

腎予後は一般に不良であるが、原発性および骨髄腫(AL型)ではMP療法、VAD療法、免疫抑制薬のほか、自己造血幹細胞移植が試みられつつある。二次性では、原疾患の治療により前駆蛋白の産生を抑えることが大切である。生命予後は心臓罹患のないものが比較的良好とされる⁴⁾。

【参考文献】

1. Rosenstock JL, Markowitz GS, Valeri AM, et al. Fibrillary and immunotactoid glomerulonephritis: Distinct entities with different clinical and pathologic features. *Kidney Int* 2003; 63: 1450.
2. Falck HM, Tornroth T, Wegelius O. Predominantly vascu-

lar amyloid deposition in the kidney in patients with minimal or no proteinuria. Clin Nephrol 1983 ; 19 : 137.

3. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis : Response and survival in 64 patients. Medicine(Baltimore) 1991 ; 70 : 246.
4. Moroni G, Banfi G, Montoli A, et al. Chronic dialysis in patients with systemic amyloidosis : The experience in northern Italy. Clin Nephrol 1992 ; 38 : 81.

(八田和大)

【解説 2】

アミロイドーシスは、病理組織学的に Congo red 染色が陽性であることと、電顕により幅 7~10 nm のアミロイド細線維を確認することで診断する。アミロイド細線維が血管壁に沈着すると、機械的刺激により容易に出血し、紫斑を生じる。原発性(本態性)と骨髄腫に合併する免疫細胞性アミロイドーシスの一部に MGUS(monoclonal gammopathy of undetermined significance)がみられる。免疫細胞性アミロイドーシスは、免疫グロブリン L 鎖を前駆蛋白とするアミロイド AL が沈着し、約 60~70% で腎アミロイドーシスがみられる。続発性(反応性)アミロイドーシスでは、アミロイド A 蛋白を前駆体とするアミロイド AA が沈着し、その多くが慢性関節リウマチに続発する。アミロイド AA では、約 90% の症例に腎アミロイドーシスがみられる。

腎アミロイドーシスは、腎内の小動脈、細動脈、糸球体(係蹄壁、メサンギウム)、ボウマン嚢、尿管基底膜、間質などの細胞外基質にアミロイド細線維が沈着して機能障害を起こす。糸球体に沈着すると、少量から大量の蛋白尿を呈するが、小動脈、細動脈、尿管基底膜、間質などへの沈着では尿所見に乏しい。AL アミロイドーシスの平均生存期間は 12~18 カ月と短く、死因は 51% が心不全、15% が腎不全、感染症とされている。AA アミロイドーシスの平均生存期間は 24 カ月と同様に不良である。以上から、b, c が正しい。(鎌田貢壽)

問題 6

正解 : b, e

【解説 1】

CAPD 療法では、経腹膜的限外濾過量に加えて、残腎機能としての尿量が重要である。経腹膜的限外濾過量は、ブドウ糖を中心とした腹膜透析液と腹膜血管内の血液との濃度勾配によりなされる。この結果、腹膜毛細血管の透過性やリンパ管によるブドウ糖吸収も関与している。

低血糖では腹膜透析液とのブドウ糖濃度の差は拡大するため、少なくとも腹膜の限外濾過量を低下させることはない。残腎機能の低下により限外濾過量の増大という現象を呈することは稀ではない。高コレステロール血症は直接腹膜の限外濾過量を左右するという報告はない。腹膜炎は腹膜血管を拡張させ、透析液のブドウ糖の吸収を促進し、腹膜透析液と腹膜血管内の血液との濃度勾配が減少するため、腹膜の限外濾過量は大きく低下する。腹膜炎の回復とともに腹膜の限外濾過量は回復してくることが知られている。リンパ組織のブドウ糖吸収には個人差がみられるようであるが、リンパ組織のブドウ糖吸収が亢進した状態であると、腹膜透析液と腹膜血管内の血液との濃度勾配が減少するため、腹膜の限外濾過量は低下する。(重松 隆)

【解説 2】

腹膜透析療法は、腹膜を介して物質移動が行われており、限外濾過の担い手は、腹膜と腹膜透析液中のブドウ糖である。このため、腹膜炎を生じると腹膜機能が低下し限外濾過量は低下する。また、腹膜透析液中のブドウ糖がリンパ組織に吸収されるなどして低下すると、限外濾過量はやはり低下することになる。(大石哲也)

問題 7

正解 : a, e

【解説 1】

腎移植患者の腎不全に至る原疾患には種々の腎炎、腎疾患が含まれる。原疾患の再発は 6~19.4% の移植患者にみられ、再発腎炎は graft loss の原因として 1.1~4.4% を占めるとされる。近年、免疫抑制療法の進歩に伴い、急性拒絶反応の頻度が減少するとともに再発腎炎の graft 生着に及ぼす影響の重要性が高まっている。再発率の高い腎炎の代表は、IgA 腎症(40~60%)、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)(30~60%)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)(type I : 30~50%, type II : 80~100%)である。これに対して、膜性腎症(10~30%)、ANCA 関連糸球体腎炎(10%未満)、ループス腎炎(5%未満)は再発率が低いグループである。再発の臨床的特徴として、FSGS では血流再開直後から大量の蛋白尿を呈する例もみられ、再発の大部分は移植 1 カ月以内に起こる。これに対して、IgA 腎症の再発は原疾患と同様に潜行的な臨床経過をたどり、血尿・蛋白尿を呈さない状態でも protocol biopsy によって組織学的再発を認めることがしばしばである。IgA 腎症再発に関する問題点は、透析導入患者における腎生検実施率の

低さにある。1997年のデータだが、糸球体腎炎を原疾患とする透析導入患者のうちわずか8%が腎生検を受けているに過ぎない。原疾患が確定しなければ、再発を正確に論ずることは困難であり、今後の改善が望まれる。再発IgA腎症の長期予後は、以前考えられていたより悪いとの報告が最近相次ぎ、その適切な治療は移植腎長期成績改善のため重要な課題である。

【参考文献】

1. 酒井 謙, 他. 腎移植と糸球体腎炎. 日腎会誌 2004; 46: 798-803.
2. Hariharan S, et al. Recurrent and *de novo* renal diseases after renal transplantation: A report from the renal allograft disease registry (RADR). *Transplantation* 1999; 68: 635-641.
3. Gera M, Griffin MD, Specks U, Leung N, Stegall MD, Fervenza FC. Recurrence of ANCA-associated vasculitis following renal transplantation in the modern era of immunosuppression. *Kidney Int* 2007; 71: 1296-1301.
4. Namba Y, et al. Risk factors for graft loss in patients with recurrent IgA nephropathy after renal transplantation. *Transplantation Proc* 2004; 36: 1314-1316.

(守山敏樹)

【解説 2】

腎移植後の再発性糸球体腎炎は、すべての糸球体腎炎が再発する可能性を有している。そのなかで、再発頻度が高いものと、一度再発すると腎生存率が悪いものがあり、これらに関しては注意が必要である。再発頻度の高い糸球体腎炎は、IgA腎症と巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)である。それぞれ、再発率の報告に幅はあるが、IgA腎症10~65%、FSGS30~50%程度と報告されている。最も再発率が高いのは、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)type IIといわれており、再発率は100%に近い¹⁾。

膜性腎症、ループス腎炎などは移植症例数も少ないためか、正確な再発頻度はつかみにくいが、膜性腎症は*de novo*膜性腎症がほとんどで、再発性膜性腎症の報告は10%程度である。ループス腎炎は5~10%程度の再発例の報告がある。ANCA関連糸球体腎炎の再発に関しては、いくつかの論文があるが、腎外性臓器の再発所見はみられても、ANCA関連糸球体腎炎の再発例はきわめて少なく、移植腎予後も悪くないといわれている。

なお、再発した場合、腎生存率が悪いタイプはFSGSとMPGNといわれている。

【参考文献】

1. 相田久美, 他. 再発性, *de novo*腎炎. 腎と透析 2005; 59; 947-950.
2. Deegens JK, et al. Outcome of renal transplantation in patients with pauci-immune small vessel vasculitis or anti-GBM disease. *Clin Nephrol* 2003; 59; 1-9.

(西 慎一)

問題 8

正解: b, c

【解説 1】

- a. 貧血: 改善する。ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト[®])使用例では骨髄抑制作用のため改善が軽度のことがある。
- b. 骨嚢胞: 改善は認められない。
- c. 血管石灰化: 改善は認められない。
- d. 皮膚のかゆみ: 移植後早期に改善する。
- e. 二次性副甲状腺機能亢進症: 移植後数カ月で intact PTH 値の改善が認められる。

(力石辰也)

【解説 2】

腎移植後に腎機能が改善することによって、エリスロポエチンの産生(腎機能回復後数週程度で)、ビタミンD・PTH系の正常化(副甲状腺腫の程度にもよるが、数週から数カ月で。場合によって数年)が期待され、貧血や骨代謝異常の改善が得られることが多い。また、尿毒症やCa代謝の改善に伴い皮膚癢痒症も軽快する。しかし、透析アミロイドーシスによる病変や異所性石灰化は、病変の進行や新たな出現は抑制されるが、移植前にすでに形成された病変については軽快はほとんどない。

【参考文献】

1. Moe SM, O'Neill KD, Reslerova M, Fineberg N, Persohn S, Meyer CA. Natural history of vascular calcification in dialysis and transplant patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19(9): 2387-2393.
2. Caplin B, Wheeler DC. Arterial calcification in dialysis patients and transplant recipients. *Semin Dial* 2007; 20(2): 144-149.
3. Campistol JM. Dialysis-related amyloidosis after renal transplantation. *Semin Dial* 2001 Mar-Apr; 14(2): 99-102.

(柴垣有吾)

問題9

正解：e

【解説1】

発症が緩徐で蛋白尿が高度，成人男性，ということより膜性腎症が最も考えられる。一般に血尿は呈しにくいといわれている。病理所見で病理組織所見はeであり，PAS染色像でびまん性の糸球体糸球壁肥厚を認める。糸球体基底膜上皮下に免疫複合体が沈着し，沈着した免疫複合体により補体が活性化され，糸球体基底膜および糸球体上皮細胞が傷害され蛋白尿が出現する。PAM染色を行うとスパイク形成が認められる。抗IgG蛍光抗体組織像では糸球体糸球壁に沿って顆粒状のIgG沈着を認めるのが特徴的である。aは微小変化型ネフローゼ症候群，bは膜性増殖性腎炎，cは半月体形成性腎炎，dは軽度の血尿を示す症例で，IgA陰性で軽度のメサンギウム領域拡大のみられた症例であった。(竹本文美)

【解説2】

検査データより，ネフローゼ症候群を呈していることは明らかである。その臨床的特徴は，①高齢，②亜急性な発症，③血尿がない，④糖尿病はない(厳密に判断すると，貧血があるとHbA_{1c}の評価は難しいわけで，この問題文からは糖尿病はないものと判断される)ことがあげられる。この特徴を持つネフローゼ症候群を鑑別する。血尿がないネフローゼ症候群は，微小変化型，膜性腎症，糖尿病性腎症，アミロイドーシスによるもの，があげられる。逆に血尿を伴いやすいネフローゼ症候群には，IgA腎症，膜性増殖性腎炎，巣状糸球体硬化症，ANCA(抗好中球細胞質抗体)関連腎炎，ループス腎炎，紫斑病性腎炎，遺伝性腎炎がある。年齢で考えると，若年者では微小変化型，巣状糸球体硬化症，SLEによるループス腎炎，紫斑病性腎炎などが多く，高齢者ではアミロイドーシス，糖尿病性腎症が多い。また30～40歳頃から膜性腎症やIgA腎症が増えてくる。以上より，臨床的には膜性腎症を疑うことになる。一方，病理組織では，aは，血管極に若干のメサンギウム領域の拡大があるが，ほとんど正常，bは一部の糸球壁に二重化が認められる糸球壁の肥厚と細胞の増加があり，膜性増殖性腎炎，cは，糸球体周囲の著明な間質障害を伴う半月体をもつ糸球体(半月体形成性腎炎)，dは6時の方向にメサンギウム領域の拡大を認める軽度のメサンギウム増殖性腎炎(IgA腎症疑い)，eは糸球壁の肥厚があり，その糸球に空胞形成，微細顆粒が認められ膜性腎症の組織と思われる。

よって，この症例の病理組織はeである。

【参考文献】

1. UpToDate: Overview of heavy proteinuria and the nephrotic syndrome
2. 黒川 清, 松澤佑次(編). 内科学, 14. ネフローゼ症候群患者へのアプローチ, 東京:文光堂, 2003.

(宮崎正信)

問題10

正解：c

【解説1】

Wegener肉芽腫症は，わが国では比較的稀である。Wegener肉芽腫症は，上気道(E)，肺(L)，腎(K)の主要症状，および血管炎による症状の主要症状を示し，血清中にC-ANCAをしばしば認める疾患である。わが国の本症の診断基準を表2に示す。設問に呈示した図2は典型的なcytoplasmicパターンである。本例は主要症状のうちのE：口腔潰瘍，L：咳嗽，K：血・蛋白尿の3項目を認め，C-ANCA陽性であることから，definiteなWegener肉芽腫症と診断される。このような患者では，高度炎症所見(CRP高値，白血球増多)，急速進行性腎炎を呈し，貧血と腎機能の低下をしばしば伴うが，補体値は炎症所見に伴い軽度増加することは多いものの，低下はしない。ループス腎炎，顕微鏡的多発血管炎では，同様の尿所見を認めるも，ループス腎炎では通常，血清中に抗核抗体，抗2本鎖DNA抗体を認め，顕微鏡的多発血管炎ではP-ANCAを認めることが多く本例とは異なる。また，紫斑病性腎炎，結節性多発動脈炎(古典的PN)は臨床症状，経過から考えにくい。

表2 Wegener肉芽腫症の診断基準(厚生労働省難治性血管炎分科会1998年)

1. 主要症状
 - (1) 上気道(E)の症状
 - E：鼻(膿性鼻漏，出血，鞍鼻)，眼(眼痛，視力低下，眼球突出)，耳(中耳炎)，口腔・咽頭痛(潰瘍，嗄声，気道閉塞)
 - (2) 肺(L)の症状
 - L：血痰，咳嗽，呼吸困難
 - (3) 腎(K)の症状
 - 血尿，蛋白尿，急速に進行する腎不全，浮腫，高血圧
 - (4) 血管炎による症状
 - ① 全身症状：発熱(38℃以上，2週以上)，体重減少(6カ月以内に6kg以上)

- ② 臓器症状：紫斑，多発関節炎(痛)，上気道炎，多発性単神経炎，虚血性心疾患，消化管出血，胸膜炎
2. 主要組織所見
- ① E, L, K の巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性血管炎
- ② 免疫グロブリン沈着を伴わない壊死性半月体形成腎炎
- ③ 小細動脈の壊死性肉芽腫性血管炎
3. 主要検査所見
- Proteinase-3(PR-3)ANCA(蛍光抗体法で cytoplasmic pattern, C-ANCA)が高率に陽性を示す。
4. 判定
- (1) 確実(definite)
- (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の3項目以上を示す例
- (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の2項目以上および，組織所見①, ②, ③の1項目以上を示す例
- (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目以上と組織所見①, ②, ③の1項目以上およびC(PR-3)-ANCA陽性例
- (2) 疑い(probable)
- (a) 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のそれぞれ一臓器症状を含め主要症状の2項目以上の症状を示す例
- (b) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状のいずれか1項目および，組織所見①, ②, ③の1項目を示す例
- (c) 上気道(E), 肺(L), 腎(K), 血管炎による主要症状の1項目とC(PR-3)-ANCA陽性を示す例
5. 参考となる検査所見
- ① 白血球, CRPの上昇
- ② BUN, 血清クレアチニンの上昇
6. 鑑別診断
- ① E, Lの他の原因による肉芽腫性疾患(サルコイドーシスなど)
- ② 他の血管炎症候群(顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎)など
7. 参考事項
- ① 上気道(E), 肺(L), 腎(K)のすべてが揃っている例は全身型, 上気道(E), 肺(L)のいずれかあるいは双方にとどまる場合を限局型とよぶ。
- ② 全身型は上気道(E), 肺(L), 腎(K)の順に症状が出現することが多い。
- ③ 発症後しばらくすると, 上気道(E), 肺(L)の病変に黄色ブドウ球菌を主とする感染症を合併しやすい。
- ④ E, Lの肉芽腫による占拠性病変の診断にCT, MRIが有用である。
- ⑤ PR-3 ANCAの力価は疾患活動性と平行しやすい。

【参考文献】

1. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業難治性血管炎に関する調査研究班(班長；橋本博史). 難治性血管炎の診療マニュアル(2002年3月)

(山縣邦弘)

【解説2】

蛍光顕微鏡写真では多核白血球の細胞質がIgGでびまん性に染色されている。これは抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA)のcytoplasmicパターンといわれる所見で，患者血清中にcytoplasmic ANCA(C-ANCA)が存在することを示す。

選択肢のなかでC-ANCAが陽性になるのはWegener肉芽腫症である。本症例の上気道症状(副鼻腔炎), 肺症状(咳, 痰), 腎症状, 発熱などの臨床所見もWegener肉芽腫症に一致する。

ANCAは好中球の細胞質成分に対するIgG型の自己抗体で，間接蛍光抗体法の染色パターンによって上記のC-ANCAと，好中球の核周辺の細胞質が強く染色されるperinuclear ANCA(P-ANCA)とに分けられる。いずれのANCAにも複数の標的抗原があるが，C-ANCAの主な標的抗原はproteinase 3(PR3), P-ANCAではmyeloperoxidase(MPO)である。それぞれの標的抗原に対応するANCAはPR3-ANCA, MPO-ANCAと呼ばれ，ELISA法などによって血清抗体価として定量的に測定される。

ANCAと疾患との関連では，C-ANCA(PR3-ANCA)はWegener肉芽腫症に特異性が高く，P-ANCA(MPO-ANCA)は顕微鏡的多発血管炎, Churg-Strauss症候群, pauci-immune型半月体形成性糸球体腎炎で陽性率が高い。

(田村展一)

問題 11

正解：a

【解説1】

設問から，コレステロール塞栓症(cholesterol crystal embolism: CCE)が最も疑われる。CCEは，剖検例では約2.4%の腎にみられるとされ，男性，高齢者，高血圧，糖尿病に多い。しばしば虚血性心疾患，大動脈瘤，脳血管疾患，うっ血性心不全，腎不全を伴い，また，腎動脈狭窄症と腎CCEは併存することが多い。本症の特徴として，多くの例で血管手術，動脈造影，血管形成術，抗凝固療法が先行するとされ，先行イベントの1～14日後に臨床所見が出てくる。診断には皮膚症状(livedo reticularis, blue

toes, toe gangrene), 次第に増悪する腎不全, 網膜内 CCE などが参考になり, 皮膚生検や腎生検でコレステロール結晶の沈着を証明する。

CCE には確立した治療法はない。増悪の可能性のある抗凝固療法は中止する。ステロイド療法, 血漿交換療法, スタチン系抗高脂血症薬, LDL アフェレシス, CAPD などが試みられている。

【参考文献】

1. Scolari F, et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1089-1109.

(大野岩男)

【解説 2】

狭心症など高齢で動脈硬化のハイリスク患者に, 血管内操作や血管外科的処置直後から数日, ときには 2~3 週間後に, 末梢の虚血性皮斑や好酸球血症とともに急速進行性の腎機能低下で発症するのがコレステロール塞栓症(CCE)である。男性, 喫煙者, やせ型, 60 歳以上に多く発症し, ほとんどは胸部大動脈にプラークの形成を認める。本症例のように, 何らかの血管処置後に医原性に発症するのが大部分を占めるが, 動脈硬化症に対する抗凝固療法中にもプラークの遊離が起こり, ときに発症する。腎のみが標的臓器になることは稀で, 腸間膜動脈などの塞栓症では腹痛を訴えることもある。皮膚症状は必発で, 本症例のように網状皮斑(livedo reticularis)や blue toe などが典型的である。病理学的には, 血管内に針状のコレステロール結晶が小・細血管に認められる。急性型では腎機能低下は急速で, 高血圧も伴うが, 蛋白尿や血尿は稀である。治療に関しては, 根治術は望めないが, 診断がいたら早急に抗凝固療法を中止し, 血圧のコントロールを ARB などで十分に行い, 透析や血液濾過で水分管理を施行する。LDL アフェレシスの施行で腎機能の低下が改善したという報告もある。さらに少量のステロイド療法の効果は報告されており, スタチンも使用される。抗血小板薬については症状を悪化させるとい報告はない。

(武曾恵理)

問題 12

正解: b

【解説 1】

胃癌手術後に定期的な経過観察を行われていなかった患者であり, 右水腎症と左萎縮腎を認めることから, 胃癌の後

腹膜リンパ節転移による両側尿管の閉塞をきたしている可能性が高い。まずは水腎をきたしている右に腎瘻を造設すべきである。選択肢のなかに尿管ステント挿入があればそれを選んでよいが, 消化管の悪性疾患のリンパ節転移による尿管狭窄は, ステントを挿入しても短期間に詰まることが多い。

a: 腎瘻によって腎機能の回復が得られない場合に行う次の手段と考える。

b: 正しい。

c: 尿路の通過障害を解除する前に水分負荷を行っても利尿は得られない。

d: 無尿の状態尿道留置カテーテルを挿入することに意味はない。

e: 腎瘻によって利尿が得られればカリウム値は下降する。

(力石辰也)

【解説 2】

尿素窒素 98 mg/dL, クレアチニン 8.9 mg/dL と高度の腎不全の状態であるが, 本エピソード以前の腎機能が正常であったのか, すでに腎機能が悪化していたのかはわからず, 急性腎不全, 慢性腎不全の急性増悪, いずれも考える。急性腎不全, 慢性腎不全の鑑別において, 腹部超音波所見は重要な情報を与える。腎臓の萎縮が認められれば, 慢性腎不全が存在していたことを推定させる。また, 急性腎不全の場合には, まず, 腎後性腎不全を除外すべきであり, その点から, 水腎症の有無を確認する必要がある。本症例では, 右水腎症を認めることから, 腎後性の急性腎不全と考え, まず, 右腎瘻の造設を行うべきである。左腎は萎縮しているので, ある程度の慢性の腎障害があったところに, 何らかの尿管の閉塞機転が生じ, 腎後性急性腎不全が生じたことが推定される。腎瘻の造設にもかかわらず, 尿量が増えず, クレアチニン値が上昇するようであれば, 血液透析も必要となるであろう。まずは, 腎瘻の造設を優先すべきである。

高齢の患者の発熱, 下痢ということで, 脱水による腎前性の急性腎不全も考慮すべきだが, 腹部超音波検査で下大静脈の虚脱を認めないことから否定的である。そのことから「点滴による水分負荷」は不正解と考える。膀胱は虚脱しており, 尿道留置カテーテルは効果がないと考えられる。また, 血清カリウム値はやや高いが, 「イオン交換樹脂投与」を急ぐ必要はない。

(門川俊明)

問題 13

正解：c, e

【解説 1】

Alport 症候群の症例である。本症は遺伝形式の約 70～80%の大多数が X 染色体連鎖性優性遺伝形式を示す。その他、常染色体型劣性遺伝によるもの(10～15%)、また孤発例(10～15%)、常染色体優性遺伝形式のものも報告されている。X 染色体連鎖性優性遺伝形式を示すものの病因は IV 型コラーゲンの $\alpha 5(IV)$ であることが明らかになっている。本症例では、発症や臨床所見、症状、兄が腎不全で難聴があることより Alport 症候群である可能性があり、X 染色体連鎖性優性遺伝形式であることが考えられる。したがって、IV 型コラーゲンの $\alpha 5(IV)$ の遺伝子異常があることが考えられる。IV 型コラーゲンの $\alpha 5(IV)$ は、他のコラーゲンと同様に糸球体の基底膜、ボウマン囊の基底膜の構成成分である。本疾患では、幼少期より持続する血尿を認め、その後蛋白尿が出現し次第に増加、進行性の腎機能障害を呈し、10～20 歳代後半までにはこの症例のように末期腎不全へと進行する。特徴的なのは、両側性の進行性の 4,000～8,000 Hz の高音域の感音性難聴を伴うことである。一般にヘテロとなる女性では軽症例(血尿、軽度の蛋白尿)が多いが、なかには腎機能障害を起こす例も報告されている。

腎生検では未熟な糸球体がみられ、メサングウム細胞および基質の増加、進行すれば巣状および分節性の糸球体硬化を示す。電顕では不規則な肥厚、緻密層の層状化、菲薄化や断裂がみられ、成人では広範に認められる。蛍光所見は通常陰性。抗 $\alpha 5(IV)$ 抗体にて基底膜が染色されないことが診断に有用である。尿細管間質病変は間質に多数の泡沫細胞を認め、進行すると間質の線維化を認める。

(竹本文美)

【解説 2】

若年男性に発見された蛋白尿、血尿を伴う腎機能障害で、難聴を伴う腎不全の家族歴があることから、遺伝性腎疾患のうち最も頻度が高い Alport 症候群を強く疑う。

Alport 症候群は、IV 型コラーゲン α 鎖遺伝子の異常が原因である進行性の遺伝性糸球体疾患である。頻度は数千人に 1 人と考えられており、X 染色体連鎖性優性遺伝型が全体の 80%以上(c は正解)、常染色体劣性遺伝型が 10%程度を占める。孤発例も 10%近くあり、稀に常染色体優性遺伝型も存在する。X 染色体連鎖性優性遺伝型は IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の異常が原因とされている(d は誤り)。

男性患者は幼少期より尿所見異常を伴うことが多く、30 歳前後までには末期腎不全へと進行する(b は誤り)。経過中にネフローゼ症候群や肉眼的血尿を伴うことも多い。どの遺伝形式でも腎外病変を合併することが多く、特に感音性難聴の合併が多い(a は誤り)。

病理所見は、光顕上糸球体に特徴的な所見はなく、初期には変化が乏しい。しだいに増殖性糸球体腎炎を呈し、進行すると硬化に陥る。間質には泡沫細胞を認めることが多い(問題文に記載あり)。免疫染色では補体や免疫グロブリンの沈着は認めないことが多い。電子顕微鏡所見は特徴的で、基底膜、特に緻密層の不規則な肥厚と菲薄化、網目状変化や層状の断裂を認める(e は正解)。症例によっては、この所見が軽微なこともあり、菲薄基底膜病との鑑別が困難なこともある。(内田啓子)

問題 14

正解：c

【解説 1】

プロトンポンプ阻害薬による薬剤性の慢性尿細管間質性腎炎を想定している。尿毒症の症状はなく、血液検査からみても、透析の適応ではない。

Na 排泄率(FE_{Na})からは腎前性のものは考えにくく、生食負荷による強制利尿の適応もない。

まず行うべきことは原因として可能性のある薬剤の中止である。

なお、ASN の 2005 年の NESP の解説では、慢性尿細管間質性腎炎を起こす代表的なものとして、環境中の有毒物質(鉛、揮発性炭化水素など)、薬物中の毒性物質(アリストロキア酸など)、ヘロイン、プロトンポンプ阻害薬、鎮痛薬(フェナセチン、アセトアミノフェン、アスピリン、NSAID)をあげている。この他、シクロスポリンやリチウムによる慢性間質性腎炎も有名である。(南学正臣)

【解説 2】

腎生検所見で病変は間質に局限し、リンパ球主体の細胞浸潤を認めることより、間質性腎炎と診断できる。本症例の治療方針として、薬剤性の可能性を否定できないため、まず第一に内服中の胃薬を中止することが必要である。間質性腎炎は原因不明のことも多いが、薬剤中止後に腎機能が改善すれば薬剤性と診断できることもある。薬剤性腎障害の場合、原因物質の体外への排出促進のため血液透析や血液吸着などが必要となる場合もあるが、本症例での適応はない。また、体液過剰などもなく、透析を必要とする状態

とは言えない。ARB 投与は、高血圧出現や糸球体高血圧の是正を長期的に考慮する場合に投与する。血清クレアチニン値上昇の原因として、血圧正常や $FE_{Na} > 1.0$ から腎前性の要素はなく、生食負荷による強制利尿は適応とならない。間質性腎炎の場合、アレルギー症状の存在、間質浸潤細胞に好中球や好酸球を伴う場合などは、過敏性の急性間質性腎炎が考慮され、副腎皮質ステロイド薬の早期投与により早期軽減を図れる可能性がある。しかし、免疫抑制薬の投与に関してはエビデンスがない。(藤垣嘉秀)

問題 15

正解：e

【解説 1】

左腎下極に腫瘤影を認める。長期透析患者に出現する後天性嚢胞腎(acquired cystic disease of the kidney: ACDK)に腎細胞癌を併発した症例である。腹部エコー、腹部 CT にて ACDK を認め、腎エコーにて左腎下極に約 3 cm の内部不均一な充実性腫瘤を、CT にて同様に左腎下極に等吸収域の腫瘤影を認める。またここでは示さないが、本例の MRI 画像では T2 強調画像にて嚢胞の部分が高信号域に、充実性腫瘤の部分が低信号域を示していた。本例は根治的左腎摘出術を行い、病理組織では腎細胞癌(tubular type, clear cell type)であった。

ACDK は透析開始時にも透析患者の 12% に存在し、透析 10 年以上では 90% に存在する。また、透析患者の腎癌年間発生率は 146~191 人/10 万人と報告されており、一般人と比較した標準化発生比では 14.8 倍であるとされている。

【参考文献】

1. 石川 勲. 多嚢胞化萎縮腎と腎癌—長期透析合併症, 石川: 金沢医科大学出版局, 2006.
2. 石川 勲. 透析患者にみられる腎癌の現況—2002 年度(2000 年 3 月から 2 年間)アンケート集計報告—. 透析会誌 2004; 37: 1606-1615.

(大野岩男)

【解説 2】

腹部エコーでは、左腎に複数の嚢胞が見られており、また、1 つの嚢胞の後方に内部エコーを有する腫瘤が認められる。造影 CT では右腎にも多数の嚢胞があり、左腎の腫瘤は不均一な造影薬増強効果がある。15 年間の血液透析歴のある症例であることより、多嚢胞化萎縮腎における腎癌の合併が最も考えられる。

ウイルス腫瘍は小児の疾患であること、腎結核では CT 上石灰化を呈することが多く膿瘍形成や空洞が見られること、また腎梗塞とは造影分布の異なることなどから、これらの疾患の可能性は低い。血管筋脂肪腫は、血管、平滑筋、脂肪から成る腎実質内に発生する過誤腫で、CT や MRI にて内部に脂肪を有する不均一な軟部腫瘤として見られる。本例では CT で脂肪濃度が見られないので、可能性は低い。

多嚢胞化萎縮腎は、萎縮した両腎に嚢胞が多発した状態をいう。透析開始前より 10 数% にみられ、3 年で約 80%、10 年で 90% の頻度で見られる。透析患者では腎癌の年間発生率は 0.1~0.4% と高いが、多嚢胞化腎萎縮を伴うものが腎癌全体の約 80% であり、多嚢胞化腎萎縮では数% に腎癌を合併するとされている。(安田 隆)

問題 16

正解：a, c

【解説 1】

IgG 4 関連疾患の問題である。

IgG 4 関連疾患は、本例のように後腹膜線維症にて水腎症を起こして腎機能低下をきたしたり、間質性腎炎を起こすことがあり、腎臓医も知っておくべき疾患概念と思われる。副腎皮質ステロイド薬が有効であり、本例でも顎下腺腫脹、後腹膜線維腫の著明な縮小があり、線維腫による尿管の圧排が解除され、水腎症も改善し、腎機能も正常化した。組織所見では IgG 4 免疫染色陽性のリンパ球浸潤が認められる。IgG 4 関連疾患では自己免疫性睪炎の合併が最も多いが、ほかに唾液腺炎、間質性肺炎、縦隔リンパ節腫大、硬化性胆管炎、胆嚢壁肥厚、肝炎性偽腫瘍、間質性腎炎、後腹膜線維症、慢性甲状腺炎、関節リウマチ、関節炎、糖尿病などの合併症が認められる。Sjögren 症候群との鑑別が問題となるが、Sjögren 症候群と異なり 80% 以上で IgG 4 が高値であり、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の陽性率は低い。

(竹本文美)

【解説 2】

本症例は水腎症と大動脈周囲の腫瘤病変が確認されていることより、後腹膜線維症(retroperitoneal fibrosis, Ormond's disease)と考えられる。後腹膜線維症には特発性と二次性のものがあり、約 2/3 は前者とされている。特発性は 40~60 歳の男性に多いとされている。原因は不明であるが 2 つの病因仮説が提唱されている。一つは大動脈の粥状硬化

に伴う炎症が周囲に波及する慢性の動脈周囲炎であるとの説、もう一つは全身性の自己免疫現象で、自己抗体や自己免疫疾患を伴うものとの説である。

一方、近年わが国を中心に自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis:AIP)の存在が明らかにされ、他の自己免疫疾患との合併が報告されている。これらには関節リウマチ、Sjögren 症候群、サルコイドーシス、硬化性胆管炎、原発性胆汁性肝硬変、後腹膜線維症、尿細管間質性腎炎などが報告されている。画像上では、膵臓癌あるいはリンパ腫との鑑別が要求される。興味深いのは、AIP の膵組織のみならず他の病変組織にも IgG 4 産生形質細胞の浸潤が観察されることである。これらの患者では血清 IgG 4 レベルの上昇も観察され、平均 660 mg/dL(正常 140 以下)との報告もある。AIP は副腎皮質ステロイド薬に劇的に反応し、膵腫瘍の縮小と血清 IgG 4 の低下が得られる。

本症例では後腹膜線維症による水腎症とともに、両側顎下部の腫脹と膵管狭窄が観察されていることより、「後腹膜線維症を伴った自己免疫性膵炎」と考えられる。したがって、解答選択肢のなかでは IgG 4 高値と副腎皮質ステロイド薬有効が正解である。

【参考文献】

1. Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359(9315): 1403-1404.

(遠藤正之)

問題 17

正解:c

【解説1】

ガドリニウム系造影剤を用いた MRI 後に皮膚の腫脹と拘縮が出現した透析患者が Cowper によって 2000 年に初めて報告された。その後の報告をまとめて、現在は腎性全身性線維症(NSF)として提唱されている。ガドリニウム系造影剤使用直後より倦怠感や痛みなどさまざまな症状を訴える症例もあるが、多くの場合、皮膚の肥厚や疼痛により関節運動が抑制され、重症例では歩行が困難になり、20%以上の症例が死に至るとされている(選択肢 a:誤り, c:正解)。剖検例では筋肉、心臓、肺などの臓器に線維化が見られる。赤沈と CRP が亢進する以外には特異的な検査所見はなく、各種の自己抗体も患者によって所見が異なる(選択肢 b:誤り)。血液透析患者だけではなく、腎機能低下症例でも発症し(選択肢 d:誤り)、保存期腎不全患者で

は腎機能の回復とともに疾患の進行が遅延するが、透析患者では排泄ができないために、検査施行後に透析を行う以外の対処法がない。現在のところ治療は見つかっておらず、血漿交換やインターフェロン、免疫グロブリン投与などが試行されている(選択肢 e:誤り)。

本例では MR angiography に用いる通常量(20 mL)が使用されたが、造影剤の使用量と発症、重症度、予後に関するデータはまだないため、減量により予防できるかどうかは不明である。2007 年 3 月に、日本医学放射線学会から透析患者を含む腎障害患者、肝移植患者に対するガドリニウム含有造影剤の使用について、使用禁忌を含む安全情報が出されている。(菅野義彦)

【解説2】

Nephrogenic systemic fibrosis(NSF)/nephrogenic fibrosing dermatopathy(NFD)は、腎不全患者にのみ報告されている、近年確認された新しい線維性疾患である。特に透析患者で多く報告されているが、急性腎不全や保存期腎不全症例でも発症し、2006 年末までに国際 NSF 研究センター(エール大学)に 215 例が報告されている。ガドリニウムを含む造影剤が NSF の発症と関連することが知られており、重度の腎不全患者では、ガドリニウムに曝露されるとおよそ 5%に NSF が発症すると予測されている。診断は、ガドリニウムの曝露歴と皮膚生検による皮膚線維芽細胞の増殖、皮膚の肥厚によりなされる。NSF の皮膚病変は、典型的には、左右対称性に、両側の線維性硬化性丘疹、皮下結節を下腿、踝や手に認め、さらに大腿や前腕など近位部が障害されてくる。皮膚病変はさらに肥厚し固くなる。関節も冒されると可動性が失われ機能障害を生ずる。抗核抗体、抗 Scl-70 抗体、リウマチ因子などは陰性である。確立した治療法は現段階ではなく、発症予防が最も大切である。CKD ステージ 5 や透析症例では、基本的にガドリニウムを含有する造影剤を使用しないことが望ましい。止むを得ず使用する場合は、十分なインフォームド・コンセントを行うことと、使用後速やかに血液透析を行うことなどが推奨される。残存腎機能がどれだけあれば安全なのか今後検討が必要であろう。NSF は、慢性で軽快しにくく、30%の症例で死亡する予後の悪い疾患である。日本腎臓学会では、日本人における NSF データの収集に努めている。症例を経験した医師は、日本腎臓学会に経過、病理組織所見などの報告をお願いしたい。(平和伸仁)

問題 18

正解：b

【解説 1】

先行する出血性腸炎、特に O-157 陽性の大腸菌であれば、ペロ毒素関連の溶血性尿毒症症候群(HUS)を考えたい。一般に大腸菌感染から HUS 発症まで 7 日(3~15 日)といわれている。

HUS は、①非免疫的、機械的溶血による貧血、②血小板血栓形成による血小板減少、③腎障害、を主症状としている。原因としては細菌、特にペロ毒素を持つ大腸菌が有名であるが、薬剤(シクロスポリン、タクロリムス、マイトマイシン C など)、妊娠、骨髄移植後などでも起こる。病態はペロ毒素など種々の原因による内皮細胞の障害による血栓形成と考えられている。

溶血性貧血のため、尿中に free ヘモグロビンが出現し、尿潜血が陽性になるが、沈渣には赤血球は認められない(赤血球陰性の尿潜血陽性例をみたら、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿などを考える)。

自己免疫性溶血ではなく、機械的血管内溶血のため、Coombs 試験は陰性であり、末梢血塗抹標本での破碎赤血球の存在が特徴的である。

血小板減少も自己免疫機序ではなく、機械的消耗のため抗血小板抗体は認めない。

ADAMTS-13(von Willebrand factor-cleaving protease : VWF-CP)は血管内で作られるフォンウィルブランド因子(vWF)を切断する酵素である。血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)では活性が 3%以下(ほぼ 0)になり、同時にインヒビターを認める(抗 ADAMTS-13 抗体)。HUS では ADAMTS-13 の活性は少し低下するのみであり、抗 ADAMTS-13 抗体は認め難い。(吉田篤博)

【解説 2】

腸管出血性大腸菌(O-157)感染後に血尿、蛋白尿、急性腎不全、貧血、血小板減少を発症した 10 歳女児の症例である。

溶血性尿毒症症候群(HUS)は、O-157 感染者の約 1~10% (特に小児)において、下痢あるいは発熱出現の通常 4~10 日後に発症する志賀毒素(Stx)などによって惹起される血栓性微小血管障害である。乏尿、浮腫、出血斑、頭痛、傾眠、不穏、痙攣、血尿・蛋白尿などの症候を呈する。

平成 12 年に改訂された日本小児腎臓病学会の「腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療のガイドライン」で、HUS は臨床的には下記の 3 主徴をもって診断するとされ

ている。経過から、本症例は HUS が最も考えられ、特徴的な検査所見として破碎赤血球があげられる。なお、他の選択肢については、赤血球円柱は糸球体からの出血を示唆する尿所見であり、抗血小板抗体は特発性血小板減少性紫斑病、全身性エリテマトーデス、また輸血や妊娠などによって産生され、Coombs 試験(直接)は自己免疫性溶血性貧血、抗 ADAMTS-13 抗体は血栓性血小板減少性紫斑病で認められる。

表 3 日本小児腎臓病学会「腸管出血性大腸菌感染に伴う HUS の診断・治療のガイドライン」

- | | |
|-----------|---|
| A. 3 主徴 | |
| 1. | 溶血性貧血(破碎状赤血球を伴う貧血で Hb 10 g/dL 以下) |
| 2. | 血小板減少(血小板数 10 万/ μ L 以下) |
| 3. | 急性腎機能障害(血清クレアチニン濃度が年齢別基準値の 97.5%以上で、各個人の健常時の値の 1.5 倍以上) |
| B. 随伴する症状 | |
| 1. | 中枢神経症状：意識障害、痙攣、頭痛など。HUS 発症直後に急性脳症を合併することがある。 |
| 2. | その他：肝機能障害(トランスアミラーゼの上昇)、肝内胆管・胆嚢結石、膵炎、DIC を合併することがある。 |

(平成 12 年 6 月改定版より抜粋)

(小原まみ子)

問題 19

正解：a

【解説 1】

治療としては

- 1) 大腸菌感染に対する殺菌的抗菌薬の経口投与が推奨される。経口が無理な場合には静脈内投与を行う。
- 2) 水・電解質の管理・補正を厳重に行う。
- 3) 輸血：(Ht<25%の症例)、血小板輸注：(血小板<3 万の症例)
- 4) 高血圧があれば、降圧薬治療
- 5) 透析療法：水分貯留の管理ができない高血圧例では早めに透析を行う。

進行例ではより早期の透析導入が必要である。腎機能の回復は、通常、2 週間以内に認められる。

- 6) 脳症の治療：抗痙攣薬、脳圧降下薬
非感染性、遺伝性、再発性溶血性尿毒症症候群(HUS)には血漿交換療法、血漿輸注が有効であるが、感染性 HUS には不必要で、有効というエビデンスはない。HUS と類似の病態を示す血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)に対す

る血漿交換療法は有効であると報告されている。TTP は中枢神経障害を起こしやすく、血漿交換療法が普及する前の死亡率はほぼ90%であったが、血漿交換療法を行うようになり、救命率は著しく改善した。逆に出血性大腸炎による典型的なHUSにおいては、その91%が対症療法のみで救命可能であるといわれ、この場合は血漿交換療法の適応はないとされている¹⁾。

γ -グロブリン治療、ステロイド治療も有効性のデータはない。治療としては、支持療法+適切なHDのみが良いといわれている。一時、抗菌薬投与がHUSを誘発するのではとの懸念もあったが、Safdar Nらのメタアナリシスで、抗菌薬使用によりHUS発症のリスクが上昇するとは考えられないと結論された²⁾。

【参考文献】

1. Garg AX, Suri RS, Barrowman N. Long-term renal prognosis of diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *JAMA* 2003; 290: 1360-1370.
2. Safdar N, Said A, Gangnon RE, et al. Risk of hemolytic uremic syndrome after antibiotic treatment of *Escherichia coli* O157: H7 Enteritis: A Meta-analysis. *JAMA* 2002; 288: 996-1001. (吉田篤博)

【解説2】

HUSの重症度はさまざまであるが、急性期の加療を受けた患者の多くの予後は良好で、HUSの治療法の基本は支持療法である。急性期の死亡率は約2~5%とされている。支持療法は、輸液を中心とした体液管理が基本で、急性腎不全の滲水、アシドーシス、電解質異常、尿毒症症状などが保存的治療でコントロールできない場合、透析を施行する。また、ほかには高血圧に対する降圧療法、貧血に対する輸血、脳症に対する抗痙攣薬や脳浮腫対策、合併するDIC治療、経腸栄養不能期間が遷延する場合の中心静脈栄養などが支持療法としてあげられる。

特異的治療法として、血漿交換療法や血漿輸注、 γ -グロブリン製剤、抗血小板薬、プロスタグランジンI2、ビタミンE、ハプトグロビンなどがあげられるが、腸管出血性大腸菌によるHUSでの有効性は確立されていない。よって、初期治療として、補液のみが適切である。

【参考文献】

1. 日本小児腎臓病学会. 腸管出血性大腸菌感染に伴う溶血性尿毒症症候群の診断・治療のガイドライン. (平成12年6月改定版): <http://www.jspn.jp/pe-gakujyutsu.html> (小原まみ子)

問題20

正解: d

【解説1】

妊娠は最終生理を0週として数え、40週0日で出産する。1/29~妊娠4週、2/26~妊娠8週、3/26妊娠12週、4/23~妊娠16週、5/21~妊娠20週、6/18~妊娠24週、7/16~妊娠28週、8/13~妊娠32週・・・

本例は8月1日では妊娠30週2日(妊娠8カ月)であり、予定日は10月8日頃である。

体重増加は妊娠末期までに8~10kg程度であり、この週数で多すぎるとは言えない。

本例の場合、妊娠高血圧症候群のなかで、妊娠高血圧腎症と診断される。古くは、妊娠経過中に起こるすべての浮腫、蛋白尿、高血圧を含めて妊娠中毒症(toxemia of pregnancy)とよんでいたが、時代を経るごとに諸外国では二次性のは削除され、高血圧をその病態の中心においたものになってきていた。2005年日本産婦人科学会で新たに用語の統一が図られ、浮腫は定義から削除され、妊娠中毒症の基本病変は妊娠時に起こる血管の収縮が主体であり、これによる高血圧が主徴であるとの認識に基づいて、妊娠高血圧症候群と名づけられた。定義としては、“妊娠20週以降、分娩後12週まで高血圧がみられる場合、または高血圧に蛋白尿を伴う場合のいずれかで、かつこれらの症状が単なる妊娠の偶発合併症によるものではでないものをいう”とされた。

分類として、妊娠高血圧腎症(preeclampsia)は妊娠20週以降で初めて高血圧が発症、かつ蛋白尿を伴うもので、分娩後12週までに正常に復する場合をいう。妊娠高血圧(gestational hypertension)は妊娠20週以降で初めて高血圧が発症し、分娩後12週までに正常に復する場合をいう。

terminationの適応指針としては、

- 母体側因子: 1. 治療に関わらず病態が改善しない。
- 2. 母体合併症(子癇、重症常位胎盤早期剝離、眼底出血、高度の胸・腹水、肺水腫、頭蓋内出血、HELLP症候群などの併発)
- 3. 腎機能の悪化
- 4. 血液凝固異常の出現(血小板10万/ μ L未満、DICスコア上昇傾向など)
- 胎児側因子: 1. 胎児発育停止 妊娠28週以降で2週間の発育停止
- 2. 胎児心拍モニターの異常所見
- 3. 胎児胎盤機能の悪化(biophysical pro-

file score 6 点未満, 羊水量減少) があげられるが, 本例はこれに合致しない。

【参考文献】

1. 早川博生. 東海産科婦人科学会誌 2006 ; 43 : 19-23.
(吉田篤博)

【解説 2】

本症例は, 妊娠前には腎疾患, 高血圧症はみられず, 妊娠 30 週を過ぎてから高血圧症が生じているため妊娠高血圧症候群(pregnancy induced hypertension)と診断され, そのなかでも蛋白尿を伴うため妊娠高血圧腎症(preeclampsia)に分類される。

これに対して, 蛋白尿を伴わないものは妊娠高血圧(gestational hypertension), 高血圧もしくは蛋白尿を妊娠前から有し, 妊娠に伴い双方が出現したものを加重型妊娠高血圧腎症(superimposed preeclampsia)と呼び, 痙攣を伴う妊娠高血圧腎症は子癇 eclampsia と分類される。(日本妊娠高血圧学会は, 2005 年に妊娠中毒症という名称を廃止し, 妊娠高血圧症候群に改称している。)

本症例は, 最終月経(LMP)が 1 月 1 日なので, 月経齢によると出産予定日は 10 月 8 日と算出され(ネーゲルの法則), 現在, 妊娠 30 週 2 日, 妊娠 8 カ月目である。

この妊婦は, 妊娠前はやせ型(BMI 17.6)なので, 理想的体重増加は 13.5 kg³⁾(文献 2 では 12.5~18 kg)であり, この時点での体重増加 5 kg は多すぎるとは言えない。

【参考文献】

1. 木村健次郎監訳. WM 腎臓内科コンサルト, 東京:メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006.
2. Bickley LS, Szilagyi PG, Bates B. Bates' Guide to Physical Examination and History taking, 9th ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
3. 佐藤和雄(編). 臨床エビデンス産科学, 東京:メジカルビュー社, 1999.

(早野恵子)

問題 21

正解:e

【解説 1】

妊婦に対する降圧薬の使用には注意を要する。胎児・胎盤循環の維持のため, レニン・アンジオテンシン系の亢進により体液量を増加させている。これを破綻させるような治療では, 胎児への悪影響が問題となる。この週数では催奇

形性の問題は少ない。

子宮筋は気管支と同じ β_2 レセプター主体であるので, β_2 ブロッカー投与を行うと子宮収縮をきたし, 内圧上昇をきたすので避けるべきである。また, 胎児に β ブロッカーが移行すると, 徐脈, 低血糖, 呼吸抑制などの原因となる。Ca 拮抗薬は, 妊娠 14 週以前(胎盤形成以前)では催奇形性の問題があり好ましくない。降圧効果は強力であるが, 急速に血圧降下をさせることで胎盤循環に悪影響を及ぼす。また, 子宮弛緩作用が起こるため, 子宮・胎盤血流も維持できるので合目的ではあるが, 経膣分娩時には子宮復古不全に注意が必要となる。ACE 阻害薬, ARB は胎児に移行し, 血圧低下, 無尿, 胎児死亡をきたすので原則禁忌である(ACEI fetopathy)。利尿薬も母体の体液量を減らし, 胎児胎盤循環の維持ができなくなるので禁忌である。母体が肺水腫などを起こせば使用せざるを得ない。

ヒドララジンはヒトで血小板減少の報告があるが, 妊娠中の投与が認められている数少ない薬剤である。妊娠高血圧では経口で, 子癇では点滴静注で使用が勧められている。 α メチルドパも妊婦に使用可能で, 早期から使用することで胎児の成長障害の報告があるが, 妊娠中の投与が認められている。
(吉田篤博)

【解説 2】

妊娠中の降圧薬としては, メチルドパが長い間広く使用され, 胎児への安全性も示されている薬剤の一つであるが, 降圧作用は軽度である。

塩酸ラベタロール(トランデート[®])などの α , β 遮断薬も妊娠中に広く用いられているが, 塩酸プロプラノロールなどではその安全性には幾分議論の余地もあり, 早産や先天奇形などが散見される。アテノロールなどの α -blocking 作用のない β 遮断薬は, 妊娠早期に用いると出産時の胎盤重量や胎児体重の低下を伴うと報告されている。(UpToDate)

アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)およびアンジオテンシンII 受容体拮抗薬(ARB)は, 胎児の発育に悪影響を及ぼす可能性があるため, 妊娠第 2 および第 3 半期で使用してはならない³⁾。

ニフェジピンなどの Ca 拮抗薬は, 代替薬(二次選択薬)として使用可能であるが, 急速に作用するもの(経口, 舌下)は使用しない。

フロセミドは, 胎児へのリスクの証拠のある薬(evidence of fetal risk)のなかに分類されている⁴⁾。

【参考文献】

1. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006 ; 354 ; 2443.
2. 2007 UpToDate
3. ハリソン内科学(原著第16版)第2版, 日本語版監修: 福井次矢, 黒川清, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2006.
4. *Pregnancy and Medical Therapeutics, The Washington Manual of Medical Therapeutics, 31st ed, Lippincott Williams & Wilkins, 2004.*

(早野恵子)

問題 22

正解: c

【解説 1】

妊娠高血圧症候群の本態はいまだ不明である。

正常妊娠ではレニン・アンジオテンシン系が亢進しているにも関わらず, これらに対する反応性が低下している。一方, 妊娠高血圧症候群ではアンジオテンシンIIに対する反応性が亢進している。このため, 妊娠高血圧症候群では血液の濃縮, 循環血漿量の減少, 体液の血管外での増加が認められる。

検査値の異常としては, 血清尿酸値上昇, 尿酸クリアランス低下, 尿中カルシウム排泄低下, 血清コレステロール増加, 血小板減少, ヘマトクリット上昇などが知られている。尿酸は産生亢進ではなく, 尿酸クリアランス低下による上昇が示唆されている。

妊娠高血圧腎症が高度になるとアシドーシスを伴いやすく, 血清カリウム値の上昇を認める。

アルブミン値は尿中への喪失で低下しやすい。

ヘマトクリット値は正常妊娠では体液量増加のため低下するが, 妊娠高血圧症候群では血液濃縮が生じるので上昇を認める。

(吉田篤博)

【解説 2】

蛋白(3+)のため, 尿中への喪失によりアルブミン値は低下する可能性がある。

尿酸, カリウム値は, 腎機能が正常ならば正常であるが, 血管収縮によりクレアチニンクリアランスが低下すれば尿酸値は上昇し, 腎不全やアシドーシスが生じるとカリウム値は上昇する可能性がある。妊娠高血圧腎症(preeclampsia)では尿酸値はしばしば上昇する。

妊娠時は循環血漿量が50%増加するため, 希釈によりヘマトクリット値は通常低下する。preeclampsiaでは血液濃

縮が生じヘマトクリット値は上昇するが, 溶血が生じると低下(HELLP症候群)する。

【参考文献】

1. 2007 UpToDate: Management of preeclampsia. (早野恵子)

問題 23

正解: b, d

【解説 1】

糖尿病性腎症2期(早期腎症)の状態である。第2期の診断は糖尿病の経過と下記の糖尿病性腎症の早期診断基準(2005年糖尿病性腎症合同委員会報告)によってなされる。

表 4

1. 測定対象: 尿蛋白陰性が陽性(+I程度)の糖尿病患者
2. 必須事項 尿中アルブミン値: 30~299 mg/gCr 3回中2回以上陽性
3. 参考事項 尿中アルブミン排出率: 30~299 mg/24時 または 20~199 μ g/min 尿中IV型コラーゲン値: 7~8 μ g/gCr 以上 腎サイズ: 腎肥大

a, d. 一般に腎症で可逆性があるとされるのは2期(早期腎症)で, 厳格な血糖と血圧のコントロールによる治療が重要である(DCCT, Kumamoto Study, UKPDS/IRMA-2, MARVALなど)。血糖コントロール目標はHbA_{1c}<6.5%, 血圧目標は130/80 mmHg未満である。降圧薬では特にアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)とアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)で血圧とは独立した腎保護作用が示されており, 第一選択薬となっている。その他の降圧薬としては持続型Ca拮抗薬も勧められる。微量アルブミン尿は心血管イベントのリスクとしても知られており, 血糖や血圧の厳格なコントロールは腎症進行予防以外にも心血管イベントの予防治療としても重要である。

b. IV型コラーゲンは糸球体基底膜およびメサンギウム基質の主要な構成成分であり, 糖尿病性腎症では尿中IV型コラーゲン値が早期から増加していることが示されている。尿中IV型コラーゲンの排泄量には日内・日差, 運動による有意な変動がないため, 随時尿の使用が可能である。腎症に対しては保険診療の対象となっている。

c. 病理所見では, 腎症2期ではびまん性病変が主体で,

ときに結節性病変が見られる程度。ちなみにびまん性病変は1期から出現し、3期では結節性病変が多くなり、4期で硝子化糸球体が大勢を占めるようになる。

e. 食事療法のカロリーやたんぱく質量は実体重ではなく理想体重で計算する。理想体重 (IBW) は身長 (m)² × 22 で計算し 69.7 kg。腎症 3A 期までのカロリー摂取は糖尿病の食事指導に準じる。基礎代謝は 20~25 kcal/IBW/日 となることが知られ、事務職での消費カロリーは 5 kcal/IBW/日の追加となるため、摂取カロリーは 25~30 kcal/IBW/日が目標となる。2期のたんぱく質制限は過剰な摂取を制限する意味で 1.0~1.2 g/IBW/日が理想とされている。本選択肢の食事は実体重計算による誤り。理想体重計算なので本選択肢のカロリー、たんぱく質量ともに過剰となる。高血圧がある場合には減塩 6 g も指導する。

(福本真也)

【解説 2】

本症例を糖尿病性腎症病期分類に当てはめてみると、尿中アルブミンが 3 回測定のうち 2 回で 30 mg/gCr を超えており微量アルブミン尿の状態である。また、Cockcroft-Gault の式で Ccr を計算すると、

$\{(140-45) \times 82\} / (72 \times 0.8) = 135.2 \text{ mL/min}$ となり、また MDRD 簡易式による eGFR は 77.5 mL/min/1.73 m² となる。これらの結果から第 2 期・早期腎症であることがわかる。

a. 糖尿病性腎症病期分類では早期腎症の治療法として

- ・厳格な血糖コントロール
- ・降圧治療

を行うこととなっているので、a は誤りである。

b. 糖尿病性腎症合同委員会が 2005 年に発表した「糖尿病性腎症の新しい早期診断基準」では、その参考事項として尿中 IV 型コラーゲン値 7~8 μg/gCr 以上をあげている。糖尿病性腎症においてはその早期から尿中 IV 型コラーゲン値が上昇するとされており、b は正しい。

c. 糖尿病性腎症病期分類では、早期腎症の病理学的特徴を

- ・びまん性病変：軽度~中等度
- ・結節性病変：ときに存在

としている。この時点では結節性病変が主体とは言い難いので、c は誤りである。

d. 糖尿病性腎症の血圧管理目標は 130/80 mmHg 未満、尿蛋白 1 g/日以上では 125/75 mmHg 未満が目標至適血圧となっており、d は正しい。

e. 糖尿病性腎症生活指導基準では、早期腎症の食事について

- ・総エネルギー 25~30 kcal/IBW/日
- ・たんぱく質 1.0~1.2 g/IBW/日

を推奨している。この患者の標準体重は 69.7 kg なので、総エネルギーは 1,742.5~2,091 kcal/日、たんぱく質は 69.7~83.6 g/日となる。e では総エネルギーもたんぱく質も多いので誤りである。

(小山雄太)

問題 24

正解：b, d

【解説 1】

a. 糖尿病性腎症 3B 期の状態である。3 期 (顕性腎症) は前期 (A) と後期 (B) に分かれ、尿中アルブミン値が 300 mg/gCr 以上 (1 日尿蛋白は約 0.5 g) で 3A 期と判定する。1 日尿蛋白量が 1.0 g 以上または GFR (Ccr) 60 mL/min/1.73 m² 未満で 3B 期となる。

b. ACE 阻害薬や ARB の腎保護作用は顕性腎症の時期でも確認されている (Lewis study, RENAAL, IDNT など)。また糖尿病性腎症患者に対する ACE 阻害薬と ARB の併用による腎機能低下抑制効果と蛋白尿抑制効果も報告 (CALM study) されている。血圧管理目標は 130/80 mmHg 未満、尿蛋白 1 g/日以上以上の患者では 125/75 mmHg 未満を目標とする。

c. 糖尿病の経過をフォローアップしている患者であれば、経過中に発症した腎症の鑑別に難渋することはないが、2 型糖尿病では糖尿病が発症してからの経過が不明なことも多く、また、腎症と考えられた患者の 28.6~44% に糸球体腎炎が合併 (IgA 腎症と良性腎硬化症の合併頻度が高い) しているとの報告もあり、腎症の経過が不明であったり自然経過に合わない場合、高度の血尿、膠原病を疑う所見がある場合などでは腎生検の適応を決めることは重要である。腎症の典型的な経過では、1 型糖尿病患者では罹病期間 5 年で 13%、30 年で 50% の患者が微量アルブミン尿を呈し、その後 10~15 年で患者の 25% が顕性腎症になる。糖尿病が発症してから顕性腎症発症まで 15~20 年かかることになる。また、約 50% が微量アルブミン尿を認めない状態を維持する。2 型糖尿病は発症時期が曖昧なことも多く、腎症の自然経過には不明な点が多いが、アルブミン尿を呈する患者の約 30% が 5 年以内に顕性腎症となり、糖尿病発症から顕性腎症発症まで 5~10 年とされる。顕性腎症発症からは 1 型も 2 型も経過はほぼ同じで、3 期から 4 期まで 3~4 年、3 期から透析導入

まで約7年とされる。

本症例では発症時期は不明であるが、40歳の診断時よりすでに12年経っており、アルブミン尿をきたした45歳時から7年以内に顕性腎症に進行していると考えられるため、腎症の自然経過に矛盾はない。また、他の糖尿病合併症の微小血管障害である網膜症が発症していることや、他の腎疾患を疑う検査所見もないため、糖尿病性腎症と診断してよい。腎肥大は1期からその傾向を示し、2期と3期に著明となり、腎肥大があればむしろ糖尿病性腎症の可能性を高める所見となるため、腎生検をあえて行う条件とはならない。高血圧先行発症例では腎サイズに増大傾向がないので注意が必要となる。

d. 厳格な血糖コントロールによる腎症の可逆性を検討した報告として Fiorette^ら¹⁾や Coppelli^ら²⁾の報告が有名である。臍単独移植を受けて血糖が正常化した1型糖尿病患者(腎症1期～ネフローゼ型3B期)では蛋白尿の消失か著明な減少を認めただけでなく、組織像でも糖尿病性糸球体病変が消失したことが報告されている。このことは、腎症3B期であっても血糖の正常化によって可逆性があることを示しているが、これらすべての症例のGFR(Ccr)は60 mL/min/1.73 m²以上であり、GFRが低下した症例で可逆性を示した報告はない。しかし、これらの報告は臍移植により血糖が正常化した特殊な例であり、一般的には Kumamoto studyで尿蛋白0.5 g/日以下、Osaka studyでは1.0 g/日までが可逆的とされ、厳格な血糖管理によって尿蛋白の減少を認めるのはせいぜい3A期までと考えられている。また、3B期以降は血糖コントロールによる腎症進行予防効果はわずかと考えられている。しかし、3B期以降でも他の合併症(網膜症や神経障害、大血管障害など)の予防という意味において、厳格な血糖コントロールが重要であることに変わりはない³⁾。

e. 低たんぱく食による腎機能低下の抑制効果については、2型糖尿病ではエビデンスが十分でないものの、1型糖尿病での多数の報告とメタアナリシスにより有効性が示されており、腎症の進行予防には低たんぱく食が基本となる。3B期以降では蛋白喪失やたんぱく制限食および腎不全自体による体蛋白の異化亢進を予防する目的で、基礎代謝20～25 kcal/IBW/日と生活エネルギー分(事務職)5 kcal/IBW/日に5 kcal/IBW/日のエネルギーが追加され、総摂取カロリーは30～35 kcal/IBW/日となる。たんぱく質は0.8～1.0 g/IBW/日が目標。減塩7～8 g/日の指導も併せて行う。1,800 kcalは25.8 kcal/IBW、たんぱく質80 gは1.15 g/IBWであり、明らかに不適切である。

【参考文献】

1. Fioretto P, Steffes W, Sutherland DER, et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 1998; 339: 69-75.
2. Coppelli A, Giannarelli R, Boggi U, et al. Disappearance of nephrotic syndrome in type 1 diabetic patients following pancreas transplant alone. *Transplantation* 2006; 81: 1067-1068.
3. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S62-S73.

(福本真也)

【解説2】

a. 本症例を糖尿病性腎症病期分類に当てはめると、すでに持続性蛋白尿の状態であり、MDRD簡易式によるeGFRは52.1 mL/min/1.73 m²で60を下回っていることから、糖尿病性腎症3B期(顕性腎症後期)であると言える(Cockcroft-Gaultの式で計算したCcrは{(140-52)×83}/(72×1.1)=92.2 mL/min)。したがってaは誤りである。

b. 糖尿病性腎症の血圧管理目標は130/80 mmHg未満、尿蛋白1 g/日以上では125/75 mmHg未満が目標至適血圧となっており、本症例ではもう少し降圧剤を追加するなどしてコントロールを図る必要がある。薬物療法の第一選択としてはACE阻害薬、ARB、長時間作用型Ca拮抗薬があり、本例ではARBがすでに投与されていることから、血清クレアチニン値や血清カリウム値の変動に注意しながらACE阻害薬を追加投与するのが望ましい。

c. 糖尿病性腎症は、一般的に

- ・糖尿病の罹病期間が5年以上であること
- ・網膜症・神経症などのほかの合併症が存在すること
- ・尿中蛋白排泄量の持続的増加がみられ、その他の原因疾患が除外されること
- ・顕著な顕微鏡的血尿や肉眼的血尿など、他の尿異常が存在しないこと
- ・初期では、ときにGFRの高値、腎臓の肥大が存在すること

以上の場合に診断される。したがって、この症例において腎肥大はそれ自体では腎生検を施行すべき所見とは言えない。したがってcは誤り。

d. 顕性腎症においても血糖コントロールを厳格に行うことが必要であり、dは正しい。

e. 糖尿病性腎症生活指導基準では、顕性腎症後期の食事について

・総エネルギー30~35 kcal/IBW/日
 ・たんぱく質 0.8~1.0 g/IBW/日
 を推奨している。この患者の標準体重は 69.7 kg なので、総エネルギーは 2,091~2,440 kcal/日、たんぱく質は 55.8~69.7 g/日となる。e では総エネルギーが少なすぎ、かつたんぱく質が多すぎるため誤りである。(小山雄太)

問題 25

正解：a, c

【解説 1】

a. 糖尿病性腎症 4 期(腎不全期)の状態である。腎症 4 期の定義は「腎機能が低下して血清クレアチニン値の上昇を認める時期」とあるのみで明確な基準が示されていないが、おおよそ GFR 30 mL/min/1.73 m²前後から透析導入までと考えられる。そのため、腎症 4 期は CKD ステージ 3 後半からステージ 5 までを含むと考えられる。腎症 5 期は CKD ステージ 5D である。日本腎臓学会による日本人用 MDRD 簡易式によると、GFR は $0.881 \times 186 \times (Cr + 0.2)^{-1.154} \times Age^{-0.203}$ (女性は $\times 0.746$)、または $0.741 \times 175 \times Cr^{-1.154} \times Age^{-0.203}$ (女性は $\times 0.742$) で計算され¹⁾、当患者では 20~23 mL/min/1.73 m² であり CKD ステージ 4 となる。

b, c. この時期でも厳格な血圧コントロールは腎症の進行を抑制するために重要であるが、厳格な血糖コントロールは腎症に対する治療というよりも、他の合併症(網膜症や大血管障害など)の予防の意味で重要となる。血糖コントロールの方法は、4 期(あるいは 3B 期から)以降では基本的にはインスリン療法となる。本題の症例でも経口血糖降下薬をインスリンに変更すべきと考えられる。インスリンの安全性は高く、経口薬と違い遷延性低血糖をきたす可能性は低い。インスリンは腎臓で約 40% が分解されるため、腎不全期にはインスリン必要量が減り血糖が低下する患者をよく経験するが、逆に腎不全に基づくインスリン抵抗性のために血糖コントロールが悪化する症例もある。ほとんどの経口血糖降下薬は排泄経路が腎臓であったり、肝臓で代謝されてもその代謝産物が血糖低下作用を持ち腎排泄であるものがほとんどで、「重篤な腎機能障害で禁忌」となっている。特にビグアナイド薬(メトホルミン)は腎不全で乳酸アシドーシスをきたすリスクが高く、いったん乳酸アシドーシスを発症すると致死率は 50% と高率である。 α グルコシダーゼ阻害薬とミチグリニドだけが「慎重投与」となっているが、 α グルコシダーゼ阻害薬では便通異常や一部の吸収された成分に

よる重篤な肝障害が報告されていたり、ミチグリニドの半減期が腎不全では 12 倍に延長していることも報告されており、特別な理由がなければ腎不全患者にあえて使用する必要性はない。

d. CKD に合併する腎性貧血は、体力、認知能力、運動能力、および QOL(生活の質)の低下をきたすだけでなく、心不全や CVD 発症の独立した危険因子であることが知られている。また同時に、貧血は CKD 進行の危険因子であることも知られ、その治療は ESRD や CVD の発症を抑制するために重要である。貧血治療の目標値については、K/DOQI のガイドラインで「CKD 患者において Hb 値は 11.0 g/dL 以上に維持すべきである」とし、わが国の保険診療では Hb 値の目標値は 10.0 g/dL 前後とされており、12.0 g/dL 以上にはならないように十分注意することが求められている。目標上限値については、2007 年 2 月にランダム化対照試験 9 件の 5,000 例を超える患者(透析、非透析患者を含む)を対象に行われたメタアナリシスが報告され、Hb 目標濃度 12.0~16.0 g/dL を達成したときに、あらゆる原因による死亡や難治性高血圧の発症に有意な上昇が認められることが示された²⁾。これを受けて FDA は、CKD 患者における rHuEPO 治療において、Hb 値で 12.0 g/dL 以上にすることに対して 2007 年 3 月に注意を喚起している。

e. 腎症 4 期(保存期腎不全)では総エネルギー 30~35 kcal/IBW/日、たんぱく質 0.6~0.8/IBW/日が目標。減塩 5~7 g/日とカリウム制限 1.5 g/日の指導も併せて行う。たんぱく質 50 g は 0.72 g/IBW で適正であるが、2,600 kcal は 37.3 kcal/IBW であり明らかに過剰である。

【参考文献】

1. 今井圓裕, 堀尾 勝, 日本人における慢性腎臓病(CKD)の現状—疫学調査より—。日腎会誌 2006; 48: 703-710.
2. Phrommintikul A, Haas SJ, Elvik M, et al. Mortality and target haemoglobin concentrations in anaemic patients with chronic kidney disease treated with erythropoietin: a meta-analysis. Lancet 2007; 369: 381-388.

(福本真也)

【解説 2】

a. この時点で、この患者の MDRD 簡易式による eGFR は 20.0 mL/min/1.73 m² にまで低下している。CKD のステージでは eGFR 15~29 のステージ 4 に相当するので、a は正しい。

b. 糖尿病の薬物療法で広く用いられているメトホルミ

ンはビグアナイド薬の一種であるが、肝で代謝されず大部分が腎から未変化体のまま排泄されるため、腎機能障害の患者ではメトホルミンが体内に蓄積する可能性がある。このため、肝での乳酸の代謝能以上に乳酸が増加し、乳酸アシドーシスにつながる恐れがある。本症例に対してメトホルミンを用いるのは避けるべきで、CKD 診療ガイドでも CKD ステージ 3~5 では使用しないように推奨している。したがって b は誤り。

c. 本症例は糖尿病性腎症病期分類では第 4 期に相当し、この段階でも厳格な血圧コントロールが望まれる。したがって c は正しい。

d. 日本腎臓学会の CKD 診療ガイドでは、腎性貧血での Hb は 10~12 g/dL を推奨している。また K/DOQI においても、エリスロポエチン製剤を用いて日常的に Hb を 13 g/dL 以上にするのを推奨するにはエビデンスが不足しているとしている。したがって d での 13.5 g/dL は高すぎるため誤りである。

e. 糖尿病性腎症生活指導基準では、腎不全期の食事について

- ・総エネルギー 30~35 kcal/IBW/日
- ・たんぱく質 0.6~0.8 g/IBW/日

を推奨している。この患者の標準体重は 69.7 kg なので、総エネルギーは 2,091~2,440 kcal/日、たんぱく質は 41.8~55.8 g/日となる。e ではたんぱく質は適当であるが総エネルギーが多すぎるため誤りである。 (小山雄太)

問題 26

正解：なし 不適當問題

【解説 1】

糖尿病性腎症 5 期(透析療法期)の状態である。

a, d. 糖尿病性腎症は 1998 年にわが国における透析導入患者の原腎疾患の第 1 位となり、以後も増加し 2004 年には 41.3% を占める。慢性糸球体腎炎を基礎疾患とする患者の 5 年間の死亡リスクを 1 としたときの糖尿病性腎症患者の死亡リスクは 1.776 (95% 信頼区間 1.747~1.860) であり、糖尿病性腎症患者の予後は慢性糸球体腎炎患者に比べて明らかに不良である。しかし、透析患者での血糖管理がその予後や心血管イベントに及ぼす影響について検討した論文は 2007 年 7 月時点で 10 余り(すべてが観察研究であり介入試験の報告はない)と少なく、しかも Morioka ら¹⁾のように HbA_{1c} が 7.5% 以上の血糖コントロール不良群では生命予後が不良であるとするものもあれば、Williams ら²⁾のように 24,875 例の糖尿病透析患者

において血糖コントロールと生命予後との間に関連がみられなかったとする報告²⁾もあり、糖尿病透析患者での血糖管理目標を設定するにはエビデンスがあまりにも不足している現状がある。しかしそれでも、2007 年 K/DOQI のガイドラインでは、他の糖尿病合併症である網膜症や神経障害、そしておそらくは動脈硬化症に対しても、血糖の良好な管理がその進行を抑制するとの考えから、推奨レベル A をもって「CKD での血糖コントロール目標は透析・非透析に関わらず HbA_{1c} < 7.0% の厳格な血糖管理をすべき」としている³⁾。透析患者の血糖コントロールはインスリンで行うが、透析液のブドウ糖濃度は 100 mg/dL のものがほとんどであるため、透析日のインスリンを減量または中止することが多い。

b. 透析患者の血圧コントロール目標および適切な降圧薬の選択に関して、現在のところ具体的には定められていない。K/DOQI から発表された透析患者における心血管病ガイドラインでは「透析前および透析後の血圧目標は、それぞれ 140/90 mmHg 未満および 130/80 mmHg 未満とすべき」とされているが、エビデンスが少なく今後の検討が必要である。生命予後は、血圧が低値であるほど不良で、むしろ血圧が高値であるほうが良好である。1 年間の予後追跡では、透析開始時収縮期血圧、透析中最低収縮期血圧ともに 120 mmHg 未満で、また、透析終了時収縮期血圧では 100 mmHg 未満で死亡リスクが 1.5 倍以上となり、低血圧は死亡の危険因子である⁴⁾。透析中の血圧低下に対して施行される昇圧療法が患者の死亡リスクを高めるとされる。

c. 近年の Ca・P 代謝に関するガイドラインの大きな特徴は、CKD での Ca・P 代謝異常を骨病変との関連のみで捉えるのではなく、むしろ動脈硬化や生命予後と関連した病態として捉えていることにある。生命予後をアウトカムとした場合、血清 P、血清 Ca、血清 PTH の順で寄与度が高く、コントロールの優先度もこの順となる。K/DOQI のガイドラインでの推奨血清 Ca 値は 8.4~9.5 mg/dL、血清 P 値は 3.5~5.5 mg/dL、Ca×P 積 < 55 mg²/dL² である。日本透析医学会では 2006 年にガイドラインが作成され、血清補正 Ca 目標値は 8.4~10.0 mg/dL、血清 P 目標値は 3.5~6.0 mg/dL となる。K/DOQI とは多少数値が違うようであるが、わが国では週初めの採血を参考としているため、K/DOQI の血清 P 値 5.5 mg/dL 以上がわが国での 6.0 mg/dL 以上に相当するとの考えから、わが国の目標値が決められている。

e. 腎症 5 期の透析患者では 35~40 kcal/IBW/日、たん

たんぱく質は1.0~1.2/IBW/日が目標。減塩0.15 g/dry weight/日(残腎機能に応じて増量可)とK制限1.5 g/日未満の指導も併せて行う。2,400 kcalは34.4 kg/IBW, たんぱく質80 gは1.15 g/IBWであり, エネルギーが少なく不適正である。

透析患者の食事療法に関して:

日本腎臓学会と日本透析医学会は, 日本腎臓学会誌1997; 39: 18-28. 記載のエネルギー: 30~35 kcal/IBW/日を採用しており, この場合本選択肢は正解となる。一方, 日本糖尿病学会の指導表には, 透析患者に対して1992年厚生省糖尿病調査研究班報告による35~40 kcal/IBW/日を採用して記載していることが多く, その場合本選択肢のエネルギー量は不正解となる。しかし, どちらも目標は「35 kcal/IBW/日を維持すること」で一致しているようである。実際の臨床の場でどうかというと, 実は腎臓病と糖尿病では栄養指導の方法が異なっている。腎臓病食の指導はたんぱく質3 gを含む食材量を1単位としてたんぱく質量を基に食事を組み立てるため, エネルギーは30~35 kcal/IBW/日のほうが食事を組み立て安くなる。糖尿病食や糖尿病腎臓食は80 kcalを1単位としてエネルギー量を基に食事を組み立てるため, たんぱく質の量は多少合わせにくい, 確実に35~40 kcal/IBW/日の食事を組み立てることができる。たんぱく質制限を主に考えるか, エネルギー量を主に考えるかのそれぞれの疾患の違いが出ていられる。学会が何年もこのような基準の食い違いを放置している実際の理由は明らかではないが, それほど食事療法は重要視されていないということなのだろうか。本問の解答であるが, 筆者は糖尿病腎臓食の流れで患者を指導するので, 35~40 kcal/IBW/日を取るが, 日本腎臓学会誌の読者は当然30~35 kcal/IBW/日に馴染んだ人のほうが多いと思われるので, eを正解にする人が多いのではないだろうか。以上の理由から透析患者に関する最終問は正解が2つの場合と3つの場合が生じるため, 不適切問題である。

【参考文献】

1. Morioka T, Emoto M, Tabata T, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909-913.
2. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, et al. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70: 1503-1509.
3. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice

recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S62-S73.

4. Zager PG, Nikolic J, Brown RH, et al. "U" curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients. *Medical Directors of Dialysis Clinic, Inc. Kidney Int* 1998; 54: 561-569.

(福本真也)

【解説2】

a. 糖尿病性腎症3A期までは, 厳格な血糖コントロールが腎症の進展抑制に効果的であるとされるが, それ以降では特に「厳格な」コントロールは要求されないことが多い。また, インスリン治療を行っている糖尿病透析患者では, インスリン分解遅延の影響がインスリン抵抗性を上回り, 外因性に投与されたインスリン効果が増強され, 遷延することがある。したがってインスリン必要量は少量のことが多く, また, それに伴って低血糖のリスクも増すことから, 治療については注意が必要である。

b. 日本透析医学会統計調査委員会が2002年に報告した「わが国の慢性透析療法の現況」では, 透析前平均血圧が低値の症例では1年生存率が有意に不良であるとしている(透析前平均血圧100~100 mmHgを対照として, 90~100 mmHgが相対危険度1.10(p=0.0400), 80~90 mmHgでは1.31(p=0.0001), 80 mmHg未満では1.64(p=0.0001))。中之島スタディと呼ばれる透析患者を対象とした多施設前向き共同研究でも, 透析中の低血圧と透析後の起立性低血圧が透析患者の2年生存に対してそれぞれ独立した危険因子であると報告しており⁹⁾, この選択肢は正しい。

c. この患者は血液透析を受けている腎不全患者なのでCKDステージ5Dであるが, わが国の維持透析患者でのCa・Pの管理目標は,

補正Ca 8.4~10.0 mg/dL, P3.5~6.0 mg/dL, iPTH 60~180 pg/mL

となっており, この選択肢は正しいとは言えない。

d. 上記aで述べたように, 糖尿病透析患者ではインスリン必要量は少量でよいとされるが, 透析日・非透析日での投与量変更は通常行わない。

e. 糖尿病性腎症生活指導基準では, 第5期(透析療法期)の血液透析患者の食事について

- ・総エネルギー35~40 kcal/IBW/日

- ・たんぱく質1.0~1.2 g/IBW/日

を推奨している。この患者の標準体重は69.7 kgなので, 総エネルギーは2,440~2,788 kcal/日, たんぱく質は69.7~83.6 g/日となる。この選択肢ではほぼ必要量となつて

おり，正しい。

以上，問題 23～26 まで，参考文献：

1. 日本腎臓学会編. CKD 診療ガイド，東京：東京医学社，2007.
2. 日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド 2006-2007. 東京：文光堂，2006.
3. 富野康日己. 糖尿病性腎症. 日本腎臓学会編集委員会・編集，初学者から専門医までの腎臓学入門. 東京：東京医学社，2005：132-141.
4. Tzamaloukas AH, Friedman EA. 糖尿病. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS 著，飯田喜俊，今田聰雄監訳，臨床透析ハンドブック第3版. 東京：メディカル・サイエンス・インターナショナル，2002：351-360.
5. 猪股茂樹. 糖尿病性腎症早期診断の重要性. 日腎会誌 2007；49(5)：481-484.
6. 勝二達也，椿原美治. 透析低血圧と生命予後—多施設前向き共同研究. 日本透析医会誌 2003；36：1181-1182.
(小山雄太)