

特集: CME

NephSAP[®] からの問題の正解と解説

「NephSAP[®] からの問題」5問は、American Society of Nephrology (アメリカ腎臓学会), および William L. Henrich, MD, Paul M. Palevsky, MD, Richard J. Glasscock, MD, George L. Bakris, MD, Stephan C. Textor, MD, Gerald M. Appel, MD, Richard H. Sterns, MD, Biff F. Palmer, MD, Chi-yuan Hsu, MD, Arrigo Schieppati, MDのご厚意により、掲載しています。

さらに多くの NephSAP[®] からの問題の翻訳問題集について、出版のご希望・ご意見がありましたら、日本腎臓学会卒前卒後教育委員会までお知らせ下さい。

問題 1

正解: b

【解説】

この症例の臨床状況は、皮疹と好酸球血症を伴った急性腎不全であり、シメチジンによって急性間質性腎炎をきたしていると考えることが最もあてはまる。腎不全の時間的経過はまた、造影検査に遅れて続発したアテローム塞栓症にあてはまる。アテローム塞栓症は、皮膚に発現した場合、通常は痒痒を伴わない。好酸球増加症は、間質性腎炎にもアテローム塞栓症にもともに認められうる。血清補体値はアテローム血栓症では低下するかもしれないが、最近のケースシリーズでは低補体血症はわずか15%の症例にしか認められていなかったと報告されている。造影剤腎症もまた鑑別診断の一つにあげられるが、時間的な経過はそぐわない。もし造影剤腎症であれば、造影剤投与の直後に発症し、Cr値の上昇が48時間以内に明らかになるであろう。

薬剤性の間質性腎炎の基本的な治療は原因薬剤の中止である(b)。副腎皮質ステロイド薬治療の効果については議論が分かれるところであるが、前向き対照比較試験で証明されていない(cは不正解)。シメチジン服用を継続し改善を見込んで観察することやヘパリン静注による抗凝固療法は望ましくない(aとdは不正解)。スタチンによる脂質降下療法はアテローム塞栓症の補助療法としては提唱されているが、間質性腎炎の治療としては効果が認められていな

い(eは不正解)。

【参考文献】

1. Rossert J. Drug-induced interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-817.
2. Michel DM, Kelly CJ. Acute interstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 506-515.

【補足】

アテローム塞栓症の誘因には、血管造影検査などの血管内カテーテル操作、血管手術(冠動脈手術、大動脈瘤置換術、下肢バイパス術)、ワーファリン、ヘパリンなどの抗凝固療法、血栓溶解療法があげられる。皮膚病変としては網状皮斑、紫斑、点状出血およびblue toeがある。

(今井圓裕, 小原まみ子)

問題 2

正解: c

【解説】

脳血管障害発作の患者の降圧目標を厳密にどこにするかは確定していないが、大脳の盗血(steal)現象を避けるために、最初の3~4日以内に血圧を140/90 mmHg未満にしないということは明らかになってきている。この時期に、血圧140/90 mmHg未満に下げるとは、脳卒中病変を拡大し病的な状況を増長するかもしれない。

【参考文献】

1. Kase CS. Hypertensive vascular disease and cerebral microcirculation. *Neurologia* 1999; 14(Suppl 2): 22-30.
2. Zavarella MS. 190/102 & rising. Understanding & managing hypertensive emergencies. *JEMS* 2000; 25: 50-61.
3. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ, Sandercock PA. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* 2002; 33: 1315-1320.

【補足】

わが国の「脳卒中治療ガイドライン 2004」では、超急性期の血圧管理として、高血圧性脳症、くも膜下出血が強く疑われる場合以外、病型診断が確定してから行ってよい、とされている。脳梗塞急性期 1~2 週間には、脳内出血、梗塞の病型にかかわらず、ストレスによる交感神経系の亢進や頭蓋内圧亢進により血圧が高値を示すことが多い。脳梗塞においては、収縮期血圧 220 mmHg 以上、拡張期血圧 120 mmHg 以上が持続する場合や、平均血圧 130 mmHg 以上の高度の高血圧を示さない限り、積極的な降圧を行わないのが原則である。その理由として、脳梗塞急性期には脳血流自動調節能が消失して、降圧により梗塞巣およびその周辺のペナンプラ(血流の回復により機能の回復が期待できる可逆的領域)の血流が低下する危険性があるためである。ただし、大動脈解離、急性心筋梗塞、心不全、腎不全など降圧しなければ危険な疾患を合併している場合に限り、慎重かつ緩やかな降圧が推奨される。血栓溶解療法を予定する患者では、収縮期血圧 180 mmHg 以上、拡張期血圧 105 mmHg 以上の場合、静脈投与による降圧療法が推奨されている。

脳出血急性期の血圧に関しては、収縮期血圧 180 mmHg 以上、拡張期血圧 105 mmHg 以上、または平均血圧 130 mmHg 以上のいずれかの状態が 20 分以上続いたら降圧を開始すべきである、と推奨されている。収縮期血圧 180 mmHg 未満かつ拡張期血圧 105 mmHg 未満では、降圧薬をすぐに始める必要はない。ただし、外科治療を考慮する際には、より積極的な降圧が推奨される。

使用薬剤は、速効性で投与量の調整が容易であるものが望ましい。わが国では、Ca 拮抗薬であるニカルジピン、ジルチアゼム、あるいは従来からのニトログリセリンやニトロプルシドの微量点滴静注を行う。ただし、わが国では、頭蓋内圧を上昇させる危険性があり、ニカルジピン、ニルバジピンなどの Ca 拮抗薬は「頭蓋内出血で止血が完成していない患者、脳卒中急性期で頭蓋内圧亢進」の患者では使用禁忌とされている。また、ニフェジピンカプセルの舌

下投与は急激な降圧を引き起こす危険があるので用いない。

(小松田 敦, 小原まみ子)

問題 3

正解: b

【解説】

この患者は血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)の特徴をすべて示している。すなわち、紫斑、神経学的異常、発熱、血小板減少、貧血、破碎赤血球(schistocytes)、血尿と蛋白尿を認めており、加えて抗核抗体陽性、レイノー現象と関節痛を伴っている。この病態は、自己抗体形成による ADAMTS-13 切断酵素の後天的欠損によるものが最も考えられる。この症例では、腎病変を伴った全身性エリテマトーデス(SLE)に関連して、自己抗体が形成されたものと考えられる。低補体血症がないことは、免疫複合体が病態に関与していないことを示唆している。レイノー現象以外に皮膚硬化症を示唆する所見はない。(脳塞栓を伴った)感染性心内膜炎は可能性はあるものの、補体が正常、破碎赤血球、血小板減少があることはあてはまらない。下痢を伴う(Shiga 毒素が関与している)溶血性尿毒症症候群の可能性もあるものの、抗核抗体陽性や関節痛は当てはまらない。

【参考文献】

1. Coppo R, Bengoufa D, Veyradier A, et al. Severe ADAMTS-13 deficiency in adult idiopathic thrombotic microangiopathies defines a subset of patients characterized by various auto-immune manifestations, lower platelet counts and mild renal impairment. *Medicine(Baltimore)* 2004; 83: 233-244.

【補足】

血栓性血小板減少性紫斑病(thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP)は溶血性尿毒症症候群(hemolytic uremic syndrome: HUS)とともに血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)に属する疾患である。鑑別として DIC もあがるが、PT, aPTT が正常のため否定される。本症の精神症状は動揺性であることが特徴的である。

その病因として、2001 年、止血因子である von Willebrand 因子(vWF)を特異的に切断する酵素(vWF-cleaving protease: VWF-CP)の存在と、その構造、機能相関が明らかになった。すなわち、VWF-CP が a disintegrin and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1

motif 13(ADAMTS-13)という血漿メタロプロテアーゼであることが同定された。ADAMTS-13の遺伝子異常はVWF-CP活性の著減を引き起こし、先天性TTPであるUpshaw-Schulman症候群の原因となる。また、特発性や続発性(薬剤、細菌感染、ウイルス感染、骨髄移植、悪性腫瘍、自己免疫疾患、妊娠など)のTTP患者では、ADAMTS-13に対するIgG型自己抗体(インヒビター)が生じ、VWF-CP活性の著減によりTTP症状が引き起こされることが明らかとなってきた。HUSではVWF-CP活性はほぼ正常であり、VWF-CP活性の測定がTTPとHUSの鑑別に必須とされてきている。診断と治療が遅れると致死率9割以上の重篤な疾患であったが、血漿交換によるADAMTS-13に対するIgG型自己抗体の除去および置換血漿からのVWF-CP補充による治療効果が知られて以来、致死率は減少している。また、ADAMTS-13の活性が低下している場合には血小板輸血は禁忌であり、血漿交換を早期に行うことが重要である。感染に関連するHUSでは血漿交換、血漿輸注は意味がないとされている。わが国においてADAMTS-13測定は、保険収載となっていない。奈良県立医科大学輸血部にて計測可能である。

(今井圓裕, 小松田 敦, 宮崎正信)

問題 4

正解：a

【解説】

患者はアニオンギャップ(AG)正常の代謝性アシドーシスで低カリウム血症を伴っている。尿細管性アシドーシスの診断を支持する所見として以下があげられる。

- 1) 低カリウム血症にもかかわらず尿カリウム濃度が32 mmol/Lと高値であり、尿中へのカリウム喪失がある、
- 2) アシデミア(acidemia)があるにもかかわらず尿のpHが5.5を超えている、
- 3) 尿AGが正であることは、尿アンモニウムイオン濃度が高くないことを示唆しており、(下痢などで認められる)尿のアンモニウム濃度が高い状態とは合わない^{1,2)}。

酸負荷試験(選択肢c)は血清重炭酸イオン濃度が正常の不完全尿細管性アシドーシス(RTA)の鑑別には必要であるが、本例のようにアシデミアのある患者では不要である。重炭酸負荷は近位型RTAと遠位型RTAの鑑別に用いられるが、RTA自体の診断には不要であり(さらに、本症例のように低カリウム血症の患者では禁忌である)、選択肢dは間違いである。

尿pCO₂測定(選択肢e)は、尿pHが低い場合に、潜在性

の酸分泌能低下やRTAの発症機序を同定するのに役立つ可能性がある。しかし、本症例では典型的な遠位型RTAの特徴を有するので不要である^{3,4)}。

【参考文献】

1. Batlle DC, Hizon M, Cohen E, Gutterman C, Gupta R. The use of urinary anion gap in the diagnosis of hyperchloremic metabolic acidosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 594-599.
2. Nicoletta JA, Schewartz GJ. Distal renal tubular acidosis. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 194.
3. Kim S, Lee JW, Park J, et al. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H(+)-ATPase defect distal renal tubular acidosis. *Kidney Int* 2004; 66: 761.
4. Kaitwatcharachai C, Vasuvattakul S, Yenchitsomanus P, et al. Distal renal tubular acidosis and high urine carbon dioxide tension in a patient with southeast Asian ovalocytosis. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1147.

【補足】

近位型(2型)RTA：近位尿細管によるHCO₃⁻の再吸収(正常では85~95%)低下により起こる。遠位尿細管での尿酸性化能は保たれているので、尿pHは5.5以下に低下する。K分泌亢進のため低カリウム血症を生じる。

遠位型(1型)RTA：尿酸性化障害のために尿pHは高い。Na喪失(体液量減少)、二次性アルドステロン症による低カリウム血症を生じる。

4型RTA：遠位尿細管におけるアルドステロン作用の低下による高カリウム血症、腎機能障害を特徴とする。糖尿病性腎症などで認められる。腎機能障害が軽度であればアシドーシスは生じない。

ここで、特にDM患者、SLE、薬剤性(シクロスポリンなど)による4型RTAを除き、成人領域における1型/遠位型、2型/近位型RTAは稀である。成人において遠位型RTAは主にSjögren症候群などの自己免疫性疾患や高カルシウム尿症によるものが、近位型RTAは主に多発性骨髄腫やアセタゾラミド使用などによるものがほとんどである。

RTAはAG正常の代謝性アシドーシス患者で常に疑うべきであるが、この場合、検査項目では以下のものが鑑別に有用である。

(1) 尿AG

目的：RTAと腎外性AG正常代謝性アシドーシス(下痢など)の鑑別

理論的背景：

尿AGは尿[Na]+尿[K]-尿[Cl]で表わされる。

尿では $[Na] + [K] + [NH_4] = 80 + [Cl]$ の関係が成り立つので、尿AG $=80 - [NH_4]$ となる。アシデミアでは通常アンモニウムイオンが増加するので、尿AGは負の値を取るが、RTAではアンモニウムイオン排泄が低下するため、尿AGは正となることを利用し、下痢などのAG正常の代謝性アシドーシスのほかの原因を除外することが可能である。

(2) 尿浸透圧ギャップ

目的：尿AGでは鑑別が難しいトルエン中毒や糖尿病性ケトアシドーシス回復期におけるAG正常代謝性アシドーシスとRTAの鑑別。

理論的背景：

尿浸透圧ギャップは測定される尿浸透圧と計算上の尿浸透圧の差を指す。

ここで、計算上の尿浸透圧は $2 \times (\text{尿}[Na] + \text{尿}[K]) + \text{尿}[UN] \div 2.8 + \text{尿}[glucose] \div 18$ で表わされる。トルエン中毒やDMケトアシドーシスの回復期では、それぞれ馬尿酸イオン、 β -ヒドロキシ酪酸などのアルカリ源となる陰イオンの尿排泄亢進により、代謝性アシドーシスを生じるが、測定されない陰イオンに増加により尿AGは正となり、RTAとの鑑別が困難になる。しかし、これらの陰イオンの増加は尿浸透圧を増加させ、RTAでは認めない尿浸透圧ギャップの増加をもたらす。

(3) 尿pH

遠位型RTAではアシデミアにもかかわらず、常に尿pHは5.5以上となる。近位型RTAではpHによりまちまちである。

(4) 血清カリウム値

遠位型および近位型RTAでは血清カリウムは腎性喪失により、低値をとりやすい。

以上により、多くのRTAは臨床的に診断が可能である。遠位型RTAと近位型RTAの鑑別も重炭酸負荷以前に臨床的状況(原疾患やアシドーシスの程度・進行性)などで鑑別可能なことが多い。酸負荷試験や重炭酸負荷時の尿二酸化炭素分圧測定が有用なのは、原因不明のリン酸カルシウム結石や腎カルシウム沈着症、骨粗鬆症などにおける潜在的な(pHは正常)酸分泌障害を証明する場合である。

(井関邦敏, 柴垣有吾)

問題5

正解：a

【解説】

アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬やアンジオテンシンIIタイプI受容体遮断薬(ARB)による治療が有用な患者における高カリウム血症のリスクは、利尿薬の適切な使用、低カリウム食、カリウム吸着薬の少量投与により最小限に抑えることが可能である。代謝性アシドーシスが認められる場合は炭酸水素ナトリウムの投与も行われるべきである。

〔補足〕

本症例において血清クレアチニン値が3.1 mg/dLであれば、年齢、性、体格にもよるがCKDのステージ4(eGFR 15~29 mL/min/1.73 m²)、ステージ5(eGFR < 15 mL/min/1.73 m²)が考えられる。高度の蛋白尿を伴っているため、腎機能の低下速度も速い。ACE阻害薬およびARBの使用、または併用により十分な降圧および蛋白尿減少を目標に治療する。しばしば血清カリウム値の上昇、腎機能の低下をきたすので、専門的な治療が必要である。ほかに食欲低下、下痢、嘔吐、感染症、発熱などを鑑別する必要がある。

腎機能低下が進行した症例において、腎保護のためにACE阻害薬やARBによりレニン・アンジオテンシン系の抑制を行うことは、最近では積極的に行われるようになった。そして、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系抑制薬の腎保護効果、いわゆるBeyond Blood Pressure Effectに関しては議論のあるものの、コンセンサスが得られていると言っても過言ではないと思われる。特にその効果は、腎機能が悪くても、また、非糖尿病性腎症、糖尿病性腎症のいずれでも認められることが知られている(Lewis EJ, et al. N Engl J Med 1993; 329: 1456-1462. Ruggenti P, et al. J Am Soc Nephrol 2001; 12: 2832-2837. Hou FF, et al. N Engl J Med 2006; 354: 131-140.)。よって、c、dは誤りである。しかし、CKD患者でのACE阻害薬の使用は高カリウム血症や腎機能の高度悪化のリスクが高く、慎重な対応が必要である。その他、NSAIDsの使用も血清クレアチニン値の上昇、高カリウム血症に関与しているため、極力投与は控える必要がある。具体的には、日本腎臓学会のCKD診療ガイドや日本高血圧学会の高血圧ガイドラインにも示されているように、投与開始2週間以内(可能なら1週間以内)に血清カリウム値、クレアチニン値をチェックし、カリウム値が5.5

mEq/L を超えた場合やクレアチニン値が 30% (あるいは 1 mg/dL) を超える増加があれば、減量あるいは中止のうえ、腎専門医のもとで原因(特に、腎血管狭窄など)の検索を行うのが望ましい。血清カリウム値の上昇の予防にはループ利尿薬の併用が有効であることも知られ、食事によるカリウム制限やカリウム吸着薬との併用を検討すべきである。

【参考文献】

1. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine : is this a cause for concern ? Arch Intern Med 2000 ; 160 : 685-693.
(柴垣有吾, 井関邦敏, 宮崎正信)