

腎臓専門医のためのセルフ・アセスメント・プログラム

平成14年4月から「専門医資格の広告開示」が認められるようになりました。日本腎臓学会も現在、申請準備中であります。このような制度の改革は、国民が望む適切な情報の開示であり、われわれ専門医が、日々の学習の努力を社会と共有することです。

腎臓専門医になるためには、十分な研修の後に専門医試験を受験し合格しなければなりません。毎年百名ほどの医師が腎臓専門医試験を受験しておりますが、今後さらに増えることを期待しております。

これまで、公正を期するために試験問題を非公開としてきましたが、受験する先生方からの問い合わせが多数ありますので、今回から定期的に過去の問題を呈示し、指導医の方々に解説していただくことにしました。

今後受験を予定している方、またすでに腎臓専門医である方も、これらの問題を実際に解いてみてご自分の知識を試されると同時に、問題および解説の妥当性につきましてもご検討をいただき、ご意見をお寄せいただければ、今後のセルフ・アセスメント・プログラムの充実あるいは専門医試験の改訂にも役立つと思います。

このセルフ・アセスメント・プログラムが少しでも皆様のお役に立てば幸いです。

編集担当幹事 守山 敏樹

教育ワーキンググループ担当幹事 今井 裕一

専門医試験問題と解説

問題1 腎循環に関する下記の記載で正しい組み合わせはどれか。

1. 腎臓には安静時、心拍出量の約20%の血液量が供給されている。
2. 運動で心拍出量が増加したとき腎血流量は増加する。
3. 腎髄質部は腎皮質部より血流量が多い。
4. 腎交感神経は afferent arterioles に分布している。
5. 腎血流量は比較的狭い範囲で維持されている。

a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題2 膜性腎症の糸球体組織所見として正しいのはどれか。1つ選べ。

- a 基底膜の断裂
- b 上皮下沈着物
- c 結節性病変
- d mesangial interposition
- e 糸球体係蹄の分葉化

問題3 膜性腎症について誤っているものはどれか。

1. B型肝炎, SLE, 悪性新生物に伴って膜性腎症が発症する。
2. 腎組織学的検査では, 光顕上PAM(periodic acid-methenamine silver)染色にて糸球体基底膜から上皮細胞側に突出する spike 形成がみられる。
3. 腎組織学的検査では, 免疫蛍光抗体法によりIgAの沈着が糸球体係蹄壁に沿ってびまん性に認められる。
4. 一次性膜性腎症では低補体血症(C3の低下)がみられる。
5. 日本人の一次性膜性腎症の予後は欧米人に比べて著しく悪い。
a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題4 微小変化型ネフローゼ症候群について正しいのはどれか。

1. 安静のみにて一定期間の経過観察を行う。
2. 中高年の発生頻度が高い。
3. 尿蛋白の選択性は高い。
4. 頻回再発型では免疫抑制薬の投与が行われる。
5. 悪性腫瘍を合併する頻度が高い。
a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

問題5 ネフローゼ症候群を呈した場合, 予後不良(腎死)の疾患はどれか。

1. 糖尿病性腎症
2. 膜性腎症
3. 微小変化型ネフローゼ症候群
4. アミロイド腎症
5. 巣状糸球体硬化症
a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題6 巣状糸球体硬化症について正しいのはどれか。

1. 低補体血症を伴う。
2. 電顕法にて糸球体硬化部に免疫複合体の沈着を認める。
3. 難治性ネフローゼ症候群の原因となる。
4. 糸球体硬化は傍髄質部から進展する。
5. 移植腎に再発することはまれである。
a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

問題7 IgA腎症について正しいのはどれか。2つ選べ。

- a 紫斑病性腎炎との鑑別は腎生検にて行う。
- b 腎生検の約80%を占める。
- c 約70%が機心性血尿, 蛋白尿で発見される。
- d 予後の良好な疾患である。
- e 尿蛋白量が中等度以上の場合, 抗血小板薬の適応がある。

問題8 紫斑病性腎炎について正しいのはどれか。

1. 20歳をピークとした青年層に発症しやすい。
 2. 腎症発症時に血清補体値が低下する。
 3. 主としてメサンギウム領域にIgAが沈着する。
 4. 皮膚症状は腎症に先行するが多い。
 5. 過半数がネフローゼ症候群を呈する。
- a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

問題9 急速進行性糸球体腎炎(RPGN)をきたす疾患はどれか。

1. ANCA関連腎炎
 2. ループス腎炎
 3. Goodpasture症候群
 4. 糖尿病性腎症
 5. シクロスポリン腎症
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題10 C型肝炎ウイルス関連腎症で頻度の高い特徴的な所見はどれか。

1. クリオグロブリン血症
 2. メサンギウム増殖性糸球体腎炎
 3. 非乏尿性急性腎不全
 4. 低補体血症
 5. リウマトイド因子陽性
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題11 次のなかでAlport(アルポート)症候群において一般的特徴であるものを2つ選べ。

- a 常染色体劣性遺伝
- b 女子で予後不良
- c 糸球体基底膜の肥厚と菲薄化
- d 感音難聴
- e ネフローゼ症候群

問題12 腎障害を合併した高血圧の治療について正しいものはどれか。

1. 蛋白1g/日以上では可能なら125/75 mmHg未満に調節する。
 2. アンジオテンシン変換酵素阻害薬は蛋白尿軽減作用が証明されている。
 3. 血清クレアチニン値が2.0mg/dl以上ではループ利尿薬よりもサイアザイド系利尿薬のほうが降圧効果で優れている。
 4. 食塩感受性が亢進しているので減塩による降圧効果が期待できない。
 5. 両側性腎血管性高血圧症ではアンジオテンシン変換酵素阻害薬が降圧薬の第一選択となる。
- a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

問題13 高血圧で血漿レニン活性 (plasma renin activity: PRA) 値が高値を示す疾患を3つ選べ。

- a 傍糸球体細胞腫
- b 偽性アルドステロン症
- c Liddle症候群
- d 褐色細胞腫
- e 経口避妊薬 (エストロジェンピル) による高血圧

問題14 急性間質性腎炎について適切なのはどれか。

- 1. 著しい間質線維化が特徴的な腎組織所見である。
 - 2. 50%以上の症例でネフローゼ症候群を呈する。
 - 3. 腎の大きさは正常か軽度腫大している。
 - 4. 薬物性が最も高頻度にみられる。
 - 5. Gaシンチグラムでは腎への集積像がみられる。
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題15 Fanconi症候群の検査所見として、正しい組み合わせはどれか。

- 1. 低リン血症
 - 2. 汎アミノ酸尿
 - 3. 代謝性アルカローシス
 - 4. 高尿酸血症
 - 5. 腎性糖尿
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題16 シクロスポリンの副作用として正しいものはどれか。

- 1. thrombotic microangiopathy
 - 2. 低カリウム血症
 - 3. 高マグネシウム血症
 - 4. 多毛症
 - 5. 高血圧
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題17 シクロスポリンの血中濃度を上昇させる薬物はどれか。

- 1. マクロライド系抗生物質
 - 2. リファンピシン
 - 3. プロブコール
 - 4. シメチジン
 - 5. ニカルジピン
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題18 FENa(%)を求めよ。

1日尿量 = 1440ml

尿中Na濃度 = 144mEq/l

尿中クレアチニン濃度 = 90mg/dl

血清Na濃度 = 140mEq/l

血清クレアチニン濃度 = 0.7mg/dl

- a 0.76 b 0.80 c 1.03 d 1.25 e 1.29

問題19 28歳の女性。地震による家屋の倒壊のため下敷きとなり、半日後に救急隊員により救出され入院となった。右下肢に広範な挫滅とうっ血を認めた。血圧114/68mmHg, 脈拍86/分。意識清明。血液検査の結果はまだ不明である。直ちに行う補液として最も適切なものはどれか、1つ選べ。

- a 生理食塩水1リットル/時間
- b 生理食塩水と5%ブドウ糖液(すなわち1/2生理食塩水)1リットル/時間
- c 維持液1リットル/時間
- d 5%ブドウ糖液1リットル/時間
- e 新鮮凍結血漿200ml/時間

問題20 維持透析患者が意識レベルの低下で救急受診した。心電図でT波の増高, QRS幅の増大などを伴う不整脈がみられた。直ちにすべき処置は何か。1つ選べ。

- a 血液透析
- b グルコン酸カルシウムをゆっくり静脈注射する。
- c 7%重炭酸ナトリウムを静脈注射する。
- d グルコース・インスリン療法をする。
- e 陽イオン交換樹脂を注腸する。

問題21 血液透析療法の効率にかかわらないのはどれか。1つ選べ。

- a 患者の体格
- b 透析液温度
- c 透析液流量
- d ダイアライザーの膜面積
- e 血流量

問題22 透析アミロイドーシスの発症頻度と相関するのはどれか。正しいのを1つ選べ。

1. 血清リン値
2. 透析歴年数
3. 透析導入時年齢
4. エリスロポエチン投与量
5. 糖尿病歴

- a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

問題23 腎性骨異常栄養症の治療薬として適切なのはどれか。3つ選べ。

- a 1, 25(OH)₂ ビタミンD₃ 剤
- b 水酸化アルミニウムゲル
- c エリスロポエチン
- d メシル酸ディフェロオキサミン (商品名例: デスフェラル)
- e 沈降炭酸カルシウム

問題24 慢性透析患者に対して以下の薬剤を投与する際に通常の投与量や投与方法を変更する必要のある薬剤はどれか。

- 1. 抗血小板薬: ジピリダモール (商品名例: ペルサンチン)
 - 2. 消化管運動賦活調整薬: シサプリド (商品名例: アセナリン)
 - 3. 抗ウイルス薬: アシクロビル (商品名例: ゴピラックス)
 - 4. 消化性潰瘍薬H₂受容体拮抗薬: ファモチジン (商品名例: ガスター)
 - 5. 狭心症治療薬: ニトログリセリン (商品名例: ニトログリセリン)
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題25 CAPD療法に続発する被嚢性硬化性腹膜炎(encapsulating peritoneal sclerosis:EPS)で見られるのはどれか。

- 1. 腸管ぜん動音亢進
 - 2. 嘔吐
 - 3. 血性腹水
 - 4. 腹膜石灰化
 - 5. 除水過多
- a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問題26 下の尿路結石成分のうち、経口薬剤による溶解療法が有効なものはどれか。

- 1. シュウ酸カルシウム
 - 2. リン酸マグネシウムアンモニウム
 - 3. 尿酸
 - 4. シスチン
 - 5. リン酸カルシウム
- a (1, 2) b (1, 5) c (2, 3) d (3, 4) e (4, 5)

【解答・解説】

問題1 <正解：c>

解説：

腎臓には心拍出量の20%の血液が供給されている。この量は臓器の単位重量当たりになると肝臓や活動筋肉の約4倍、心筋の約8倍にあたる。このように大量に供給されている理由は、腎臓の血液を濾過により体液の性状を維持する機構のために必要であるからと考えられる。そして、血流量が多いことより、腎生検時には止血操作を十分行う必要性が理解される。

流れ込んだ血液のほとんどは輸入細動脈(afferent arterioles)から糸球体に入り、毛細血管となる。ここで約20%が濾過され、残りが輸出細動脈(efferent arterioles)を通り、尿細管の周囲を取り囲む糸球体後毛細血管(すなわち門脈系である)となり、その一部が髄質に分布する。したがって、髄質部の血流量は皮質と比べて少ない。虚血による急性尿細管壊死では血流量が少なく、また門脈形成などにより酸素分圧が低い髄質外層部の近位尿細管に障害が最も多く見られることがこのことより理解される。腎の最も重要な機能は体液恒常性の維持であり、このためには大量の血液が供給され、それを濾過し、再吸収する必要がある。この濾過量は糸球体濾過量(GFR)と呼ばれ、この量は体血圧の変動などにかかわらず一定に保たれている。GFRを一定に保つ主な働きは輸入細動脈の収縮状態である。正常ではほとんどの腎血流が糸球体に流れ込むためGFRの調節により、腎血流量も平行して比較的狭い範囲に維持されている。

GFRを一定に保つ機構、すなわち主として輸入細動脈の収縮状態を調節しているのは、輸入細動脈内圧に反応する筋原性収縮による自動調節、尿細管・糸球体フィードバック、そして神経・体液性因子である。神経・体液性因子としては、アンジオテンシンIIなど種々あるが、交感神経系の刺激は輸入細動脈を直接的に収縮し、またレニン-アンジオテンシンを介して輸出細動脈を収縮することが知られている。そして輸入細動脈周囲には交感神経終末が多く分布している。
(安田 隆)

問題2 <正解：b>

問題3 <正解：e>

解説：

膜性腎症は、病理組織学的診断名である。約70%の患者はネフローゼ症候群で発見されるが、検診で蛋白尿を指摘されることもある。比較的高齢者に多く、40歳以上のネフローゼ症候群患者の約50%は膜性腎症である。原因が不明の場合を一次性と呼び、何らかの疾患を有する場合は二次性として扱っている。高齢者では悪性腫瘍を合併する頻度が高く、中年女性の場合は自己免疫疾患による場合が多い。小児の膜性腎症はまれであるが、肝炎ウイルスが関与していることが多い(問題3, 設問1)。

腎生検を行うと、光顕では、メサングイウムの増殖はなく基底膜の上皮側に免疫グロブリンの沈着(PAS染色で赤色)がみられる。また、銀染色では沈着部分が泡状(バブリング)に抜けてみえる(Stage I)。また、再生した基底膜が、沈着物の間に進展しspike状にみえる(Stage II)(問題3, 設問2)。さらに進行すると再生した基底膜が沈着物を覆うような形になり、ドーム様変化(Stage III)と呼んでいる。最終的には、沈着した免疫グロブリンが吸収され、スイス・チーズ様構造となる(Stage IV)。

蛍光抗体法では、IgGが基底膜に沿って顆粒状に沈着している(問題3, 設問3)。補体の沈着も同時にみられることが多い。IgGが線状に沈着している場合はGoodpasture症候群が最も考えられる。

問題2の「a 基底膜の断裂」は、Alport症候群やIgA腎症などで起こりやすい。「c 結節性病変」は、糖尿病性腎症が典型的であるが、それ以外にアミロイド腎症、軽鎖沈着症、重鎖沈着症などの沈着性疾患で起こりやすい。「d mesangial interposition」と「e 糸球体係蹄の分葉化」は、膜性増殖性腎炎(membranoproliferative glomerulonephritis: MPGN)の特徴である。mesangial interpositionとは、増殖したメサングイウム細胞が、内皮下に進展することであり、そのため膜が二重に見えることを指している。

膜性腎症の成因については、いまだ不明な点が多

いが、血中に存在する免疫複合体が糸球体に沈着する circulating immune complex 型よりは、抗原が先に沈着しその後抗体が反応する *in situ* immune complex 型が有力である。補体の C5b～9b までの複合体である membrane attack complex of complement (MAC) は糸球体に沈着しているが、血中の補体は正常範囲内である(問題3, 設問4)。沈着した IgG のサブクラスを検討すると、補体活性能がほとんどない IgG4 であることも血清補体が正常であることに合致している。

治療に関しては、30～40% は自然経過で蛋白尿が消失するとされている。しかし、無治療の患者の約30% は進行して腎不全に至るか死亡するケースが多い。わが国ではネフローゼ症候群を呈している場合は、ステロイド薬を主体にした治療が行われることが多い。そのため欧米の成績より良好である(問題3, 設問5)。ステロイド薬を主体とした治療では約60% で完全寛解となっている。さらに免疫抑制薬をステロイド薬と併用すると約80% は完全寛解になる。しかし発症年齢、薬剤の副作用を十分考慮して個々の患者に最も相応しい治療法を選択することが重要になる。(今井裕一)

問題4 <正解：d>

解説：

微小変化型ネフローゼ症候群(以下MCNS)は、臨床症候としてネフローゼ症候群を呈し、組織学的には光顕上、正常もしくはごく軽度の変化を示すものである。免疫複合体の沈着もみられず、形態学的な特徴は電顕上の足突起の消失である。これは蛋白尿の原因となっている上皮細胞傷害による。

MCNS は小児では最も多いネフローゼ症候群の病型で、10歳以下では約90% を占めている、小児全体でも70% 以上のネフローゼ症候群がMCNS である。成人においてもMCNS はネフローゼ症候群の10～40% と報告されており、臨床上しばしばみられるが、中高年では膜性腎症が約半数を占めている。

MCNS の原因としてはTリンパ球の異常による上皮細胞傷害と考えられている。MCNS による上皮細胞傷害により主としてヘパラン硫酸などの陰イオン産生の低下を起し、陰性荷電した蛋白中で分子量

の比較的小さいアルブミン(分子量 69,000)などの透過性が高まると考えられている。一方、上皮細胞傷害の程度がひどくないため、分子量のより大きな蛋白の透過性は通常増加しない。Selectivity index は、分子量の大きな2量体であるIgG(分子量 約150,000)とトランスフェリン(分子量 約80,000)のクリアランスを比較(CIgG/CTf)し、これが0.2未満の場合には選択性が良いと判断するものである。

MCNS で治療を行わなかった場合の自然寛解率は15%程度とされ、ネフローゼ症候群による合併症予防や治療反応性の点から通常はステロイド薬による治療を速やかに行う。ステロイド薬により約90% の症例で寛解状態が得られる。再発は成人の場合には30～50% で認められる。そして頻回に再発する場合は、ネフローゼ症候群のコントロールとステロイド薬使用量の減量を目的として免疫抑制薬が使用される。

MCNS はほとんどが原因不明の特発性であり、リンパ腫などの悪性疾患に伴って起こる場合も知られているが、膜性腎症ほど頻度は多くない。したがって、通常、MCNS では悪性疾患の検索は疑わせる所見がある場合のみしか行われぬ。(安田 隆)

問題5 <正解：c>

解説：

原発性糸球体疾患のなかでも、腎死としての予後は、巣状(分節性)糸球体硬化症(FSGS)、膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN)、半月体形成性糸球体腎炎(RPGN)で悪い。予後良好であるのは、微小変化型ネフローゼ症候群(MCNS)、非IgA型メサンギウム増殖性糸球体腎炎(non IgAGN)である。IgA腎症(IgAGN)、膜性腎症(MN)はこれら2群の中間的予後を示す。

二次性糸球体疾患のなかでは、尿蛋白が多い糖尿病性腎症とアミロイド腎症の予後は悪いと認識してよいと思われる。1型糖尿病では、約40% が末期腎不全に至る。この問題では、ネフローゼ症候群を呈した場合という条件がついているので進行性の糖尿病性腎症とアミロイド腎症と考えてよいと思われる。

(西 慎一)

問題6 <正解：d>

解説：

巣状(分節性)糸球体硬化症は、ステロイド抵抗性(難治性)のネフローゼ症候群の病理組織学的解析によって発見された疾患概念である。微小変化型ネフローゼ症候群と同様にネフローゼで発症することが多いが、検診で蛋白尿として発見される非ネフローゼ型も存在する。

病理学的には、1個の糸球体のうち一部分に硬化病変(AZAN染色で青色)が認められる分節性硬化が特徴的であるが、そのような病変がまばらにしか存在していないことから、巣状と呼ばれている。分節性硬化病変は、糸球体の血管極に近い部分に生じる場合と尿細管極に生じる場合がある。また、分節性硬化病変は皮髄境界部(傍髄質部の皮質)に起こりやすい。名称についても、これまで巣状糸球体硬化症(FGS)と呼ばれてきたが、重要な所見は分節性病変であることから、巣状分節性糸球体硬化症(FSGS)という呼称に変更されてきている。

蛍光抗体法では、IgMが硬化部分に強く染色される場合とメサンギウム領域にびまん性に細かく沈着する場合がある。他の免疫グロブリンはほとんど沈着していない。血清補体は正常範囲内である。硬化部位に一致してIgMが強く染色される場合は、免疫複合体沈着よりは“滲み込み”現象と考えられている。

電顕では、硬化病変の内皮下腔にelectron dense depositを散見することがある。

膀胱尿管逆流に付随して生じることもある。このような場合を二次性と呼んでいる。

治療としては、微小変化型ネフローゼ症候群に対するステロイド薬の投与量では、ほとんどの場合改善しない。しかし、ステロイド薬を約2年間にわたって使用すると約65%で完全寛解+部分寛解となる。さらに免疫抑制薬を併用すると寛解率は約70%になる。最近では、LDL-apheresisによって寛解率が上昇するという報告もある。

一方で、腎移植を行った後で移植腎に、巣状分節性糸球体硬化症が再発し、進行して腎不全に至りやすいことが明らかになってきている。(今井裕一)

参考文献

小林 豊, 岸 由美子. 巣状糸球体硬化症. 下条文武, 内山聖, 富野康日己(編), 専門医のための腎臓病学, 東京, 医学書院: 2002: pp209-213.

問題7 <正解：c, e>

解説：

IgA腎症は、免疫組織学的に糸球体メサンギウム細胞の増殖とメサンギウム基質の増生、拡大を特徴とし、メサンギウム領域にIgA, C3の顆粒状沈着を認める最も頻度の高い慢性糸球体腎炎である。腎生検での頻度は30~40%とされている。

紫斑病性腎炎においてもメサンギウムにIgAの沈着が認められ、組織学的にはIgA腎症と区別はつかない。

IgA腎症の臨床的な特徴

IgA腎症は機会性血尿、蛋白尿で発見されることが多く約70%を占めている。次いで肉眼的血尿が約10%、急性腎炎症候群が約5%、ネフローゼ様症状が約3%である。肉眼的血尿は上気道感染発症直後に多く、急性糸球体腎炎のような潜伏期がないのが特徴である。

予後と治療法

20年の経過で約40%が腎不全に陥る。食事療法は腎機能低下が進行しつつある予後比較的不良群と予後不良群において必要であり、高エネルギー食、低蛋白食(0.8~0.9g/kg/日)、減塩食が基本である。予後良好群と予後比較的良好群では、特別な食事療法を行わないが減塩に努める。

薬物療法に関して、予後良好群では原則的に薬物療法は行わないが、必要に応じて抗血小板薬を用いる。予後比較的良好群では原則的に薬物療法は行わないが、必要に応じて抗血小板薬やステロイド剤を用いる。予後比較的不良群と予後不良群では、抗血小板薬やステロイド薬、降圧薬、抗凝固薬などを用いる。よって、抗血小板剤の適応は蛋白尿の程度によるものではない。しかしながら、組織障害度が増すと蛋白尿の程度も増えることが多い。また、一方では、IgA腎症の予後判定参考基準では、予後比較

不良群の尿蛋白量で0.5～2.0g/日、予後不良群で2.0g/日以上とあるため、尿蛋白中等度以上の症例は適応があるとも考えられる。(宮崎正信)

問題8 <正解：d>

解説：

紫斑病性腎炎の病態の概要

紫斑病性腎炎(以下HSPN)はアレルギー性紫斑病の約50%に発症し、主に15歳以下の小児にみられ2:1で男性に多い(設問1)。組織学的には、メサンギウム領域にIgA沈着が認められるメサンギウム増殖性糸球体腎炎である(設問3)。蛍光抗体法所見は、IgAのメサンギウム領域への顆粒状沈着を認めるが、しばしば糸球体係蹄壁にも沈着する。また、C3やフィブリノゲンの沈着もみられる。

病態生理に関してはいまだ不明な点が多い。感冒様症状が先行することが多く、IgA腎症と同様に何らかの感染の関与が示唆されるが詳細は不明である。

臨床的な特徴

紫斑病性腎炎は、紫斑、関節痛、腹部症状、腎障害を4徴とするが、腎炎は、紫斑の出現後数日から4週以内に発症することが多い(設問4)。まれに腎症の後には皮膚症状が出現することもある。HSPNの発症様式に関しては約50%の症例は顕微鏡的血尿、蛋白尿で発症し、ネフローゼ症候群での発症は約13%(約1割)である(設問5)。

検査では、特徴的なものはなく、IgA腎症と同様に約半数で血清IgA値の上昇を認める。基本的には血清補体値は低下しない(設問2)。

予後と治療法

予後は、臨床症状により異なっており、血尿のみの場合は予後良好で、検尿異常の場合は軽快することが多い。しかし、急性腎炎症候群を呈する症例や、1g/日以上の蛋白尿を呈する症例の約10%が腎不全へ進展する。

予後を決定する最も重要な因子は病理組織所見であり、びまん性の増殖性変化や50%以上の糸球体における半月体形成、間質の線維化などが予後不良因子である。また、一般的に成人例の腎病変は小児例

に比べ重症化しやすい。

一般的には、ネフローゼ症候群、進行性の腎機能低下を示す例に対し、副腎皮質ステロイド薬が投与され、細胞性または細胞線維性半月体形成や炎症細胞浸潤が認められる際にはステロイドパルス療法も行われる。また、治療抵抗例では免疫抑制薬が投与されることもある。顕微鏡的血尿、軽度の蛋白尿のみの場合は、経過観察されることが多い。

(宮崎正信)

問題9 <正解：a>

解説：

急速進行性糸球体腎炎(以下RPGN)は最も重篤で予後の不良な糸球体腎炎症候群で、『急性あるいは潜在性に発症する肉眼的血尿、蛋白尿、貧血、急速に進行する腎不全症候群』と定義される。病理学的には糸球体内皮細胞や細胞外基質の壊死性病変に始まり、多数の糸球体に細胞性から線維細胞性の半月体の形成を認め、半月体形成性糸球体腎炎(crescentic glomerulonephritis)へと進展するのがRPGNの典型像である。

半月体形成性腎炎の病型分類は、腎生検の蛍光抗体法所見から、①糸球体係蹄壁に免疫グロブリン(多くはIgG)の線状沈着を認める抗糸球体基底膜(GBM)抗体型、②糸球体係蹄壁に免疫グロブリンや免疫複合体の顆粒状の沈着を認める免疫複合体型、③糸球体に免疫グロブリンなどの沈着を認めないpauci-immune型、の3型に分類されてきた。

わが国のRPGNの頻度は、抗GBM抗体型(Goodpasture症候群を含めて)6.3%、一次性pauci-immune型(半月体形成性腎炎(pauci CrGN)や同様の腎組織を呈する顕微鏡的多発動脈炎(MPA)を含めて)約60%、免疫複合体型の多くは他の糸球体腎炎やSLE(ループス腎炎)、膠原病に続発するものであり、原因不明の免疫複合体型RPGNはわずか3.4%である。

検査については、pauci-immune型では血清中に抗好中球細胞質抗体(ANCA)がしばしば陽性となる。ANCAはエタノール固定したヒト好中球の蛍光抗体法間接法所見によりperinuclear ANCA(p-ANCA)とcytoplasmic ANCA(c-ANCA)に分類される。p-ANCA

の主な標的抗原は myeloperoxidase (MPO) であり、c-ANCA の標的抗原は主として proteinase-3 (以下 PR3) である。MPO-ANCA は MPA や pauci-immune 型半月体形成性腎炎でしばしば陽性となる。一方、PR3-ANCA は Wegener 肉芽腫症の疾患マーカーになっている。これら ANCA 関連の急速進行性糸球体腎炎では先行感染や何らかの刺激により、MPO や PR3 が好中球や単球の表面に発現され、ANCA と反応して好中球・単球の脱顆粒や活性酸素の放出をきたし、血管内皮細胞を傷害し、糸球体基底膜の破綻から半月体形成をきたすと考えられている。これら血液中の ANCA が陽性となる腎炎を ANCA 関連腎炎と呼んでいる。

本疾患の治療方法としては、副腎皮質ホルモン製剤と免疫抑制薬、抗血小板薬、抗凝固薬による多剤併用療法が基本となる。症例に応じ血漿交換療法などが行われることがある。高齢者の RPGN では、高用量の副腎皮質ホルモン製剤と免疫抑制薬の初期からの併用は感染症併発を引き起こしやすく、初期投与内容や投与量の調節が必要となることが多い。また初期治療により腎機能、炎症所見などの活動性の指標が安定した時期において、ANCA 値や抗 GBM 抗体が陰性化しない場合には、再発予防のために免疫抑制薬の投与を考慮する。

本疾患の予後は、約 32.6% の患者が経過中に腎死に至り維持透析療法を施行、さらに維持透析例も含め 26.9% の患者が個体死に陥る。死亡原因としては 50.0% の患者が感染症によるもので、肺感染症を含む肺合併症による死亡が 59.4% を占めている。

(山縣邦弘)

問題 10 <正解：c>

解説：

C 型肝炎ウイルス感染に関連して生じた免疫複合体によって惹起される腎障害を C 型肝炎ウイルス関連腎症という。検査所見では血中に HCV 抗体ならびに HCV-RNA が検出され、本症の 30～70% にクリオグロブリン血症が認められる。補体 CH50, C3, C4 の低下を伴うことが多い。本症にしばしば認められる

クリオグロブリン血症は、単クローン性のリウマチ因子と IgG による免疫複合体により生成される II 型クリオグロブリンを呈することが多い。

病理組織学的にはメサングウム細胞の増生、メサングウム基質の増加、毛細血管壁の二重化、分葉化などの膜性増殖性糸球体腎炎(MPGN) I 型を呈することが最も多い。その他、膜性腎症、メサングウム増殖性糸球体腎炎などの組織型をとることが知られている。腎組織中の HCV 関連抗原の検出あるいは *in situ* hybridization や *in situ* PCR により HCV が証明されたとの報告がある。

治療としては C 型肝炎ウイルスの排除を目的にインターフェロン α の投与が行われ、ウイルス量の減少と並行した蛋白尿の減少が期待される。またネフローゼ症候群を伴う MPGN 症例に対して、ステロイドや免疫抑制薬による治療も行われる。本症に対する免疫抑制療法では B 型肝炎関連腎症と異なり、ウイルス量増加に伴う肝機能の悪化は少ないとされている。

(山縣邦弘)

問題 11 <正解：c, d>

解説：

Alport(アルポート)症候群患者の 8 割は伴性遺伝である。常染色体劣性遺伝型は 10～15% である。常染色体優性遺伝型の患者もまれながら存在する。遺伝性・家族性を証明できない患者も少なからず存在する(約 5% 程度)。

伴性遺伝型が大多数を占めるため、男性は 40 歳までにほとんどが末期腎不全に進行するが、女性の予後は一般には良好である。常染色体劣性遺伝型では性差なく重症である。常染色体優性遺伝型は軽症である。

本症の診断には、電顕で糸球体基底膜に特徴的所見を認めることと、免疫組織学的に IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の欠損を証明することが必要である。特に、電顕でしか確認できない糸球体基底膜の不規則な肥厚と菲薄化、ならびに断裂像は本症に最も特徴的な変化である。糸球体基底膜の主要構成成分である IV 型コラーゲン α 鎖が遺伝的に欠損した結果、そのよう

な変化を呈すると考えられている。 $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 鎖の6種類の isoform が存在するが、糸球体基底膜に特異的なものは $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ 鎖である。 $\alpha 3$, $\alpha 4$ 鎖遺伝子 (COL4A3, COL4A4) は第2番染色体に存在し常染色体劣性ならびに優性遺伝型の原因である。 $\alpha 5$ 鎖 (COL4A5) はX染色体に存在し、伴性遺伝型の原因である。腎生検組織で α 鎖の欠損を確認した場合、臨床的には $\alpha 5$ 鎖を観察するのがよい。伴性遺伝型男性では完全欠損、女性ではモザイク変化 (連続性が消失) する。常染色体劣性型ではGBMで欠損するが、ボウマン嚢基底膜には α 鎖が残存する。

本症は1900年代前半にAlportが遺伝性糸球体疾患を呈する家族を報告したことに始まる。彼は、その家族の男性患者ほど腎機能障害や感音難聴が顕著であると報告している。どのタイプのAlport症候群でも感音難聴を合併する可能性があり、その頻度は約80%といわれる。

本症は糸球体基底膜の疾患であり、進行すると糸球体はメサンギウム増殖を呈するが、蛋白尿はさほど多くない。高度蛋白尿を伴うことはしばしばあるが、微小変化型ネフローゼ症候群のような浮腫に難渋するネフローゼ症候群を呈することはまれである。
(堅村信介)

問題12 <正解：a>

解説：

降圧の目標値および降圧薬は腎機能に応じて決定することが望ましい。日本高血圧学会のガイドラインでは、腎障害を伴う患者の治療方針は以下のようになっている。

腎機能正常群～軽度低下群

(血清クレアチニン値：1.5mg/dl未満(Jaffé法), 1.3mg/dl未満(酵素法))

降圧目標：130/85mmHg (尿蛋白；1g/日以下)

125/75mmHg (尿蛋白；1g/日以上)

降圧薬：第一選択 ACE阻害薬

カルシウム拮抗薬, β 遮断薬, α 遮断薬, 降圧利尿薬の併用

腎機能軽度低下群～腎不全群

(血清クレアチニン値：1.5～3.0mg/dl (Jaffé法), 1.3～3.0mg/dl(酵素法))

降圧目標：130/85mmHg (尿蛋白；1g/日以下)

125/75mmHg (尿蛋白；1g/日以上)

降圧薬：第一選択 ACE阻害薬

カルシウム拮抗薬, α 遮断薬, ループ利尿薬の併用

サイアザイド系降圧利尿薬は有効でないことが多く、 β 遮断薬は腎血流量を減少させるため、腎機能を悪化させる可能性があり注意が必要である。

(よって、利尿薬としてはループ利尿薬を用いる)

腎不全群

(血清クレアチニン値：3.0mg/dl以上)

降圧目標：130/85mmHg

降圧薬：第一選択 ACE阻害薬, カルシウム拮抗薬

水分貯留を伴う場合はループ利尿薬を併用

ACE阻害薬を使用できない場合—カルシウム拮抗薬にループ利尿薬

α 遮断薬の併用

アンジオテンシンIIは糸球体の輸出細動脈側をより強く収縮させるため、糸球体の内圧を上昇させる。糸球体内圧が高まると尿蛋白の漏出量は増加し、糸球体硬化は促進される。ACE阻害薬はこのアンジオテンシンIIの産生を低下させ、糸球体内圧を下げ、さらにはアンジオテンシンIIが持つ細胞増殖、炎症細胞浸潤や細胞外基質産生の促進作用をブロックすることにより尿蛋白を減少させ、腎機能低下を抑制するといわれている。これらは血圧低下と無関係であることが証明されている。現在、ACE阻害薬は腎疾患合併高血圧の治療の中心になっている。以前は腎不全例では使用しないとされていたが、近年では腎不全例でも十分量を用いたほうが腎保護作用があるという報告が散見されるようになってきた。しかし、腎不全の急性増悪やアルドステロン分泌が抑制

され、高カリウム血症、代謝性アシドーシスを呈することもあり、血清クレアチニン値3mg/dl以上では十分注意する必要がある。血清クレアチニン値が使用前の30%以上増加した際には中止する。

食塩感受性に関しては、集団としてみた場合、食塩摂取量が血圧上昇に作用することは知られているが、本態性高血圧患者各個人では食塩感受性を示す者とそうでない者がいる。しかし、長年にわたる食塩の過剰摂取が大部分の高血圧患者で高血圧の発症に関与していると考えられている。食塩感受性は肥満患者や腎障害患者で亢進しており、食塩貯留傾向が血圧上昇に働くと考えられ、これらの患者では減塩による高血圧効果は期待できると考えられる。

腎血管性高血圧は腎動脈の狭窄により生じた腎の虚血性障害が原因となった高血圧で、動脈狭窄部に経皮的拡張術やステント留置を行ったり、片側の場合は障害腎を摘出したりすることにより血圧を改善できる。薬物療法では、片側の腎動脈狭窄の場合はACE阻害薬が使用されるが、両側の腎動脈が狭窄している場合にACE阻害薬を使用すると、急激な腎血流低下により腎機能が低下するため、使用は一般に禁忌であり、 β 遮断薬やCa拮抗薬を用いてコントロールする。
(宮崎正信)

問題13 <正解：a, d, e>

解説：

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA)系は重要な血圧・水電解質・酸塩基平衡の調節系として知られている。RAA系はさまざまな刺激により腎臓の傍糸球体細胞から産生・分泌されたレニンが、肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンによりアンジオテンシンI(Ang I)となる。Ang Iは肺血管内皮細胞に存在するアンジオテンシン変換酵素(ACE)によりアンジオテンシンII(Ang II)に変換され、心臓、腎臓、血管、副腎などに存在する特異的Ang II受容体に結合する。Ang IIは受容体に結合することで、血管平滑筋の収縮作用、副腎からのアルドステロン分泌作用、近位尿細管におけるNa・水の再吸収促進作用などを発揮する。アルドステロンは主として遠位

尿細管に作用し、Naの再吸収と同時にK、Hの排泄を促進し、RAA系は血行動態の変化に対して短期的にフィードバック機構のもとで働き、強力な昇圧作用を呈する。

血漿レニン活性値の上昇：血漿レニン活性は性(男性>女性)、年齢(若年>老年)、食塩摂取量(低摂取時>高摂取時)、体位(立位>臥位)、時間(早朝>深夜)、性周期(黄体期・妊娠時>卵胞期)や薬剤、腎灌流圧の低下、血中Ang II濃度の低下、交感神経活性などの刺激によって亢進する。

設問aの傍糸球体細胞腫 (juxtaglomerular cell tumor: JGCT) はレニンを分泌する良性腫瘍で、レニンの著明な高値と腫瘍から多量に分泌されたレニンによる二次性アルドステロン症、高血圧、低カリウム血症を呈する。

設問bの偽性アルドステロン症(pseudoaldosteronism)は甘草(licorice)の服用により原発性アルドステロン症と類似の病態を示す症候群である。甘草は植物の根より抽出される物質で種々の食品に甘味料として、また、肝疾患やアレルギー性疾患の治療薬や抗潰瘍薬など医薬品の成分として広く使用されている。甘草の主成分が生体内で活性型となり、腎臓などで11 β -hydroxysteroid dehydrogenase(11 β -OHSD)を抑制し、コルチゾールの産生を過剰にすることが原因とされている。特徴として過剰なミネラルコルチコイドによる高血圧、低カリウム血症と、(ネガティブフィードバックによる)レニン抑制とアルドステロンの低下が認められる。

設問cのLiddle症候群は、原発性アルドステロン症と類似の臨床症状を示すが、腎臓におけるNaチャンネルの遺伝子異常によるチャンネル分子の異常が原因で、Naの再吸収の亢進をきたしている。ネガティブフィードバックにより、レニン-アルドステロン自体は抑制された症候群である。特徴として家族性(常染色体優性遺伝)の高血圧、排泄亢進による低カリウム血症、代謝性アルカローシスと、レニン-アルドステロンの低値が認められる。なお、同様に低カリウム血症、代謝性アルカローシスが特徴的なBartter症候群とGitelman症候群では、レニン-アルドステロン

系は亢進されている。

設問dの褐色細胞腫(pheochromocytoma)はアドレナリン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミンを産生・放出する腫瘍で、交感神経の賦活化によりレニン活性の亢進を起こしている。頭痛、高血圧、発汗、代謝亢進、過血糖などをはじめ種々の臨床症状を呈する。30～50歳代に好発し、両側副腎発生、副腎外発生、悪性例、小児例や家族内発生が約10%に認められる。

設問eの経口避妊薬(エストロジェンピル)は一般にエストロゲンとプロゲステロンの合剤から成り、昇圧の主な機序はエストロゲンが濃度依存性に肝臓でのアンジオテンシノーゲン産生を亢進させるためと考えられている。また、これに伴いレニン活性の亢進が認められる。経口避妊薬による高血圧の発症頻度は4～18%と報告されており、通常、高血圧は軽度で、妊娠中に高血圧の既往がある患者、家族歴に高血圧がある患者、糖尿病や腎疾患のある患者に発症しやすいとされている。(宮崎正信)

問題14 <正解：e>

解説：

急性間質性腎炎の臨床症候としては、糸球体病変を合併していなければ尿蛋白は軽度であり、通常1g/日以下の低分子蛋白を主体とする尿細管性蛋白尿がみられる。ただし、非ステロイド性抗炎症薬による薬剤性腎障害の場合は3g/日以上蛋白尿を認めることがある。腎の大きさは正常かむしろ間質の浮腫により軽度腫大している。

病理組織所見としては、糸球体には著明な変化を認めず、腎間質の浮腫、リンパ球および形質細胞ときに好中球や好酸球の浸潤を認める。間質の線維化は著しくない。尿細管基底膜の構造は不明瞭あるいは断裂し、尿細管上皮下や尿細管腔内へリンパ球が浸潤することがあり、これを尿細管炎(tubulitis)とよび、急性間質性腎炎の有力な所見である。また尿細管周囲の毛細血管にリンパ球、形質細胞などが多数認められることがある。

検査所見として、Gaシンチグラムでは腎へのびま

ん性の集積像がみられる。Gaシンチグラムは、ほかに、急性腎盂腎炎、急性糸球体腎炎、微小変化型ネフローゼ症候群などの一部症例でも集積することがあり、特異的なものではない。

1. 原因

急性間質性腎炎の誘因、基礎疾患は多岐にわたるが、大きく分けて、

- 1) 感染症に起因するもの
- 2) 薬剤性に起因するもの
- 3) 自己免疫疾患に伴うもの

がある。これ以外にも抗尿細管基底膜(TBM)抗体陽性の特発性急性間質性腎炎があり、そのうちの特殊型としてぶどう膜炎を伴う(tubulointerstitial nephritis with uveitis: TINU)が知られている。

1) 感染症に起因するものの病態には、腎実質への直接感染によるもの(急性腎盂腎炎)と、微生物への免疫反応が腎実質と交叉免疫となり腎炎を発症するものがある。前者は一般細菌、真菌、結核菌に加え各種のウイルスも原因となる。後者では猩紅熱、ジフテリア、ウイルスの関与が知られている。

2) 薬剤の関与としては、抗菌薬や非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)が原因の場合が多いが、それ以外にもアロプリノール、シメチジン、カプトプリルなども比較的報告が多い。

3) 自己免疫疾患としてはSjögren症候群に伴う急性間質性腎炎が多いが、ループス腎炎に急性間質性腎炎を伴うこともある。

2. 診断

約1/3の症例では発熱、皮疹、関節痛、腰背部痛などの全身症状を伴い、血清IgE値や好酸球の増加を伴う。残る症例では無症状または全身倦怠感程度であり、症状から診断するのは困難である。上記症状を認める場合、または既存の腎疾患を疑わせる病歴がないにもかかわらず腎機能障害を認める場合には本症を疑う。尿細管性蛋白尿(α_1 ミクログロブリン、 β_2 ミクログロブリン)や尿細管障害マーカー(NAG)の尿中増加および尿沈渣上血尿、白血球尿を認めれば本症が強く疑われるが、確定診断には腎生検による特徴的組織所見の確認が必要である。

薬剤性急性間質性腎炎の起因薬剤同定にはリンパ球刺激試験が用いられ、陽性の場合には診断の参考になるが、陰性でも当該薬剤の関与を否定できない点に注意する。詳細な薬歴、病歴の聴取が最も重要である。

3. 治療

感染症に起因する急性間質性腎炎では抗菌剤投与による感染の鎮静化が最も重要である。薬剤性急性間質性腎炎では、原因薬剤の中止が第一であるが、原因薬剤不明の場合や関与の疑われる薬剤中止によっても腎機能改善が得られない場合には副腎皮質ステロイド剤が投与される。治療開始が早いほど治療効果も得られやすい。抗TBM抗体陽性例や急性間質性腎炎を伴ったループス腎炎では血漿交換も試みる価値がある。(守山敏樹)

問題15 <正解：b>

解説：

Fanconi症候群は、原発性の糸球体異常なしに全般的に近位尿細管機能障害が生じた状態といえる。「The renal Fanconi syndrome is a generalized dysfunction of the proximal tubule with no primary glomerular involvement」(Brennerのtextbookより)

特徴として、本来近位尿細管で再吸収されるリン、ブドウ糖、アミノ酸、重炭酸イオンなどが尿中にさまざまな程度で喪失する。その結果、低リン血症、腎性糖尿、汎アミノ酸尿、近位尿細管性アシドーシスを呈し、これらすべてが揃う場合を完全型Fanconi症候群、そうでない場合を不完全型Fanconi症候群と呼ぶこともある。いずれにせよ、尿細管細胞の広範な機能を障害する原因があつて(エネルギー産生異常、毒性物質の作用など)、単独のトランスポーターの異常(シスチン尿症など)とは区別される。

近位尿細管機能障害によって、以下の症状が出現しうる。

- 1) 高リン尿症：低リン血症をきたし、近位尿細管細胞における25-OH-Vit.D₃の1α-OH化の障害と相まってクル病・骨軟化症の原因となる。
- 2) 腎性糖尿：血漿ブドウ糖値は正常であっても尿

ブドウ糖が出現する。程度は0.5～10g/日とさまざまである。

3) 汎アミノ酸尿：すべてのアミノ酸が正常より多く尿中に出るが、多くの場合補充が必要なほどではない。

4) 近位尿細管性アシドーシス：重炭酸イオンの再吸収の低下による、アニオンギャップ正常の高Cl性アシドーシスを示す。重炭酸を負荷して血漿重炭酸イオン濃度を正常化したときにFE[HCO₃⁻]が10～15%以上になる。

5) Na喪失：低血圧、低ナトリウム血症をきたしうる。遠位尿細管におけるNa再吸収亢進、レニン-アルドステロン系亢進から低カリウム血症、代謝性アルカローシスをきたすこともある。(したがって選択肢3もあながち間違いではない)

6) 低分子蛋白尿：ほぼ全例で認められるが、普通は少量(1g/日以下)である。

7) 多尿：尿濃縮能の低下を伴い、おそらく低カリウム血症による遠位尿細管、集合管障害によると考えられている。そのほか、高カルシウム尿症、高尿酸尿症、低尿酸血症なども生じうる。

診断は、多彩な症状から容易であると思われるが、Fanconi症候群を生じた原因の追求が重要である。

原因には以下のようなものがある

1. 原発性：遺伝性、孤発性、先天性

シスチン血症(細胞内にシスチンが蓄積)、チロシン血症I型(サクシニルアセトンの毒性による)、糖原病Ia型(von Gierke病、グリコーゲン蓄積、本症の成人ではしばしば高尿酸血症となる)、ガラクトース血症、Lowe症候群、Wilson病、フルクトース不耐症、Dent病、ミトコンドリア異常症。

2. 二次性

a 後天性：多発性骨髄腫(再吸収された軽鎖による毒性)、アミロイドーシス、ネフローゼ症候群、間質性腎炎、移植腎、悪性腫瘍。

b. 外因：重金属(カドミウム [イタイイタイ病は慢性カドミウム中毒による近位尿細管障害、骨軟化症から多発骨折をきたしたと考えられている]、水銀、鉛、ウラン、白金)、薬剤(シスプラチン、アミノグ

リコシド, 6-MP, バルプロ酸, アザチオプリン, 期限切れのテトラサイクリンなど), 化学薬品(トルエン, マレイン酸, パラコートなど)。

治療法

- 1) 原疾患の治療(各疾患に応じて)。
- 2) 対症療法としては, 必要に応じて喪失物質の補充を行う。リン酸塩, 重炭酸ナトリウム, NaCl(Na負荷は遠位尿細管に至るナトリウムを増やし, 同部位でのNa-K交換を促進して低カリウム血症が悪化するため, カリウム塩も投与する)を用いる。近位尿細管での重炭酸イオン再吸収閾値を上げることを目的にサイアザイド系利尿薬を用いることもある。クル病を呈しているときは活性型ビタミンD剤を用いる。(守山敏樹)

問題16 <正解:c>

解説:

シクロスポリンの腎臓関連の重大な副作用

- 1) 腎障害: 主な発現機序は用量依存的な腎血管収縮作用による。尿細管機能への影響としてカリウム排泄減少による高カリウム血症, 尿酸排泄低下による高尿酸血症, マグネシウム再吸収低下による低マグネシウム血症がみられる。器質的な腎障害(尿細管萎縮, 細動脈病変, 間質の線維化など)がある。
- 2) 血栓性微小血管障害: 溶血性尿毒症症候群(HUS:血小板減少, 溶血性貧血, 腎不全を主徴とする)(頻度:0.1%未満), 血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)様症状(血小板減少, 微小血管性溶血性貧血, 腎機能障害, 精神神経症状を主徴とする)(頻度不明)などの血栓性微小血管障害が起こる。

その他の重大な副作用

- 1) 肝障害: AST(GOT), ALT(GPT), Alp, LDH, ビリルビン値の上昇, 黄疸を認める。
- 2) 中枢神経系障害: 全身痙攣, 意識障害, 失見当識, 錯乱, 運動麻痺, 小脳性運動失調, 視覚障害, 視神経乳頭浮腫, 不眠などの脳症の徴候を呈することがある。低マグネシウム血症による神経学的症状の発現が知られている(頻度不明)。
- 3) 神経Behçet病症状: Behçet病患者において神経

Behçet病症状を誘発または悪化させることがある。

- 4) 感染症: 細菌, 真菌あるいはウイルスによる重篤な感染症を併発する(頻度不明)。
 - 5) 急性膵炎: 急性膵炎(初期症状:上腹部の激痛, 発熱, 血糖上昇, アミラーゼ上昇など)が現れる。(頻度:0.2~5%未満)。
 - 6) 溶血性貧血(頻度不明), 血小板減少。
 - 7) 横紋筋融解症: 筋肉痛, 脱力感, CK(CPK)上昇, 血中および尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症を認める(頻度不明)。
 - 8) リンパ腫, リンパ増殖性疾患, 悪性腫瘍(特に皮膚)の発症。
- その他の副作用として, 血圧上昇, 多毛, 末梢神経障害, 筋痙攣, 振戦, 歯肉腫脹がある。

(佐々木 環)

問題17 <正解:c>

解説:

シクロスポリンの代謝にかかわる酵素(チトクロームP-450)は, 他の多くの薬物の代謝も触媒する。チトクロームP-450との反応を共有するような薬物を併用すると, 代謝速度は低下し, シクロスポリンの最低血中濃度(トラフレベル)が上昇する恐れがある。これらの酵素を阻害する薬物もシクロスポリンの代謝速度を低下させる。逆に, チトクロームP-450アイソザイムを誘導する薬物もあり, このような薬物はシクロスポリンの代謝を促進し濃度を低下させる。

抗痙攣薬はシクロスポリンと相互作用し, シクロスポリンの血中濃度を低下させる。エリスロマイシンやケトコナゾールの併用投与はシクロスポリンの血中濃度を上昇させることが知られている。リファンピシンや, おそらく一部のサルファ剤およびイソニアジドは, シクロスポリンの血中濃度を低下させる。アムホテリシンB, ゲンタマイシン, トブラマイシン, トリメトプリムはシクロスポリンの腎障害を増強する。カルシウム拮抗薬(ジルチアゼム, ニカルジピンおよびベラパミルなど)は, シクロスポリンの血中濃度を上昇させる(カルシウム拮抗薬をシクロスポリンと併用すると腎保護作用を発揮することも

報告されている)。シクロスポリンとニフェジピンの併用は歯肉肥厚を増加させる。ステロイド薬(メチルプレドニゾロンおよびプレドニゾロンなど)はシクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。H₂受容体拮抗薬(シメチジン,ラニチジンなど),抗凝固薬ワーファリン,性ホルモン薬は,シクロスポリンの血中濃度を上昇させることがある。

果実のグレープフルーツもシクロスポリンの濃度を上昇させる。(佐々木 環)

問題18 <正解：b>

解説：

FENaすなわちナトリウム排泄分画(fractional excretion of sodium)とは,糸球体で濾過されたNaのなかで,再吸収を受けずに排泄されたものの割合である。

糸球体で濾過されるNa量は,血清Na濃度×糸球体濾過量より求められる。これは,糸球体では限外濾過が行われ,濾液中のNa濃度は血清と等しいためにこのように求められるのである。通常,糸球体濾過量はクレアチンクリアランス(Ccr)より求められる。Ccrは,

尿中クレアチニン濃度×1日尿量÷血清クレアチニン値
より求められるため,

$$\begin{aligned} Ccr &= 90 \text{ (mg/dl)} \times 1.440 \text{ (l/日)} \div 0.7 \text{ (mg/dl)} \\ &= 185.1 \text{ (l/日)} \end{aligned}$$

となる。

このCcrより,1日に濾過されるNa量=185.1 (l/日)×140 (mEq/l)=25,920 mEqとなる。尿中に1日で排泄されたNa量は,尿中Na濃度×1日尿量であるので,1日で排泄されたNa量=144 (mEq/l)×1.440 (l/日)=207.4 mEq/日となる。すなわち,1日に糸球体で濾過されたNa量25,920 mEqのなかで,わずか207.4 mEq,すなわち0.8%のみが排泄され,残りの99%以上は尿細管で再吸収されている。FENaはこの排泄された割合,すなわち,ここでは0.8%をいう。正常では濾過された水分やNaのおよそ99%が再吸収されている事実を知っていれば,正常時のFENaはお

およそ1%前後となるのは推測できる。

以上をまとめると,FENaは次式より求められる。

$$\begin{aligned} FENa &= (\text{尿中Na濃度} \times \text{1日尿量}) / (\text{血清Na濃度} \times \text{尿中クレアチニン濃度} \times \text{1日尿量} \div \text{血清クレアチニン濃度}) \\ &= (\text{尿中Na濃度} / \text{血清Na濃度}) \times (\text{血清クレアチニン濃度} / \text{尿中クレアチニン濃度}) \end{aligned}$$

細胞外液量や腎への血流が減少するような状態では,体液量の保持のため尿細管でのNa再吸収が盛んとなり,尿中Na濃度は低下し,そしてFENaは低値となる。腎前性の急性腎不全ではNa再吸収の増加のために,尿中Na濃度は通常20 mEq/l以下となり,FENaも1%以下となる。一方,急性尿細管壊死の場合には,尿細管でのNaの再吸収も障害されるため,尿中Na濃度は通常40 mEq/l以上となり,FENaも2%以上となる。このように,尿中Na濃度およびFENaは,ともに急性腎不全の際の腎前性と急性尿細管壊死の鑑別に有用である。しかし,尿中Na濃度は同時に起こる尿細管での水の再吸収量により濃度が変化するため,水排泄量と関係しないFENaの値がより信頼性が高い。FENaが1~2%の場合にはいずれの可能性もある。FENaの注意点は,腎機能が正常の場合にはあまり役に立たないことである。Na排泄量はGFRに依存するため,正常でもこの問題のように1%以下の値をとる場合があり,細胞外液量減少時にはさらに低下し0.1%以下となる。また,慢性腎不全がある場合には,腎前性であってもFENaは低値とならないことに注意する必要がある。(安田 隆)

問題19 <正解：a>

解説：

横紋筋融解症は,本例のような力学的な筋肉傷害だけでなく,虚血,過度の筋肉運動,低カリウム血症,薬物(HMG CoA reductase inhibitorなど),アルコール中毒,熱射病,多発性筋炎などによることもある。長時間にわたって家屋などの下敷きになった結果,横紋筋融解症を起こす。横紋筋融解によって遊離した大量のミオグロビンは強い腎障害作用を有する。ミオグロビンによる円柱形成と,NOを介した微小血管収縮がその主因であるとされている。さら

に、腎前性因子が加わり(炎症による水のthird spaceへの移動が循環血液量を低下させる)、急性腎不全を惹起する。特に、外傷による横紋筋融解症が急性腎不全を生じる場合、挫滅症候群 (crush syndrome) とも呼ばれている。

この症例では、半日間下敷きになっていたので、飲食できていた可能性は低い、すでに視診にて下肢に広範な挫滅とうっ血が認められることから、横紋筋融解症を念頭に置き、直ちに循環血液量を確保することが重要である。それには生理食塩水が最も効果的である。

また、ミオグロビンの円柱形成は酸性尿中で促進されるので、尿のアルカリ化にも努める必要がある。
(堅村信介)

問題20 <正解：b>

解説：

T波の増高や先鋭化は心電図診断で見逃してはならない基本中の基本である。心電図によって診断可能な代表的な電解質異常として、高カリウム血症、低カリウム血症、高カルシウム血症、低カルシウム血症がある。高カリウム血症では、T波増高・先鋭化で始まり、PQ幅の増大、P波消失や幅広QRSを認めるようになる。さらに進行すると、ブロックなどの致死的な不整脈が出現する。

本症例では、高カリウム血症は慢性腎不全が原因であろう。また、意識障害は不整脈に伴う心拍出量の低下と考えられる。高カリウム血症は、心筋易刺激性が高まり致死的な不整脈の原因となるため、QRS幅の延長を認める本例では、まず心筋細胞膜の興奮性を低下させる必要がある。それにはグルコン酸カルシウムが最適である。心電図をモニターしながら20 mlを数分間かけてゆっくり静注する必要がある。効果は数分で現れ、持続時間は30～60分間程度であるため、他の方法でカリウム濃度を下げる必要がある。
(堅村信介)

問題21 <正解：b>

解説：

血液透析は、血液と透析液間に透析膜を介して、各物質の濃度較差による拡散と限外濾過による除水が行われる。尿毒症毒素の除去効率(透析量)を上げるには、血液と透析液との濃度較差を大きく保つために、血流量と透析液流量を上げること、および血液・透析液間の接触面積(すなわちダイアライザーの膜面積)を大きくすることが効果的である。また同条件で透析を行っても、身体の大きな患者では、体内で産生・蓄積する尿毒症毒素の総量が多くなり、透析後でも血液中の濃度の低下が小さい。一般的に透析量の評価としては、主に尿素の動態を用いたKt/Vが広く受け入れられている。Kt/V(UN)とはダイアライザーの尿素クリアランス(K)と透析時間(t)の積を体内水分量(V)で除したものである。ダイアライザーのクリアランスはダイアライザーの膜の性質、膜面積、透析液流量、血流量に規定される。また、体内水分量は除脂肪体重の男性で55～60%、女性で45～50%とされる。しかし日常臨床においてはこれらの指標を実測するのは現実的ではない。そこで尿素の分布を細胞内、細胞外、血管内などをすべて一様に分布すると仮定したsingle compartment modelを想定し、透析前後の血液中の尿素濃度、透析時間、除水量を基にKt/Vを近似した計算式が利用されている。透析量の評価としてのKt/Vは透析患者の生命予後と相関することが明らかとなっている。すなわちKt/Vが1.8未満では、Kt/Vが低いほど死亡のリスク、特に心不全・心筋梗塞による死亡のリスクが上昇する。また透析時間と生命予後との関係をKt/Vで補正すると、透析時間が5時間未満では透析時間が短いほど生命予後は不良であるとされている。
(山縣邦弘)

問題22 <正解：c>

解説：

発症頻度に関連する臨床的要因は、透析年数、透析導入時年齢である。透析歴10年以上、かつ高齢の症例ほど発症頻度が高い。このほかに、生体適合性の乏しいダイアライザーの使用、清浄化レベルの低

い透析液の使用などが発症頻度と相関するといわれている。血清カルシウム、血清リン値などの電解質データとの相関はない。エリスロポエチン投与量との直接的な関連はないと思われる。糖尿病と非糖尿病患者の間では、透析アミロイドーシスの発症頻度に差はないといわれている。

透析アミロイドーシスは、前駆蛋白 β_2 ミクログロブリン(MG)がアミロイド線維化して、骨関節組織を主体として全身諸臓器に沈着する長期透析合併症の一つである。骨関節症状としては、手根管症候群、破壊脊椎関節症、バネ指、骨嚢胞などが代表的所見である。

アミロイド線維化の機序は完全には解明されていないが、 β_2 MGの血清中への蓄積が背景にあり、これに加え、蛋白分解酵素あるいは非酵素的糖化、酸化ストレスなどによる β_2 MG蛋白分子の修飾、透析膜との生体適合性から生じるサイトイン血症、アミロイドP蛋白、アポE、グリコサミノグリカンなどのアミロイドシャペロン成分の同時沈着などが関与していると考えられている。

治療法としては、生体適合性の高いハイフラックス膜の使用、血液透析濾過あるいは血液濾過、あるいは血液吸着器を使用した β_2 MGの血中からの除去などが透析療法における治療法として利用されている。薬物療法としては、少量の副腎皮質ステロイド薬が用いられる。骨関節症状が強い場合は、整形外科的治療も行われる。(西 慎一)

問題23 <正解：a, d, e>

解説：

腎性骨異常栄養症(renal osteodystrophy: ROD)は、これまでは腎不全によるリン蓄積、1, 25(OH) $_2$ VitD $_3$ 血中レベル低下、低カルシウム血症、これらの結果による副甲状腺機能亢進症などが関与して生じる骨代謝異常と考えられてきた。すなわち古典的概念のRODは、PTH上昇によるhigh turnover bone diseaseの線維性骨炎、VitD $_3$ 不足によるlow turnover diseaseの骨軟化症がRODと認識されてきた。しかし、近年その概念が徐々に変わりつつある。high turnover bone disease

には、両者の混合型、軽度変化型が加わり、low turnover diseaseにはAl沈着による骨軟化症、無形成骨、骨粗鬆症(high turnover bone diseaseとも考えられる)が加わってきた。さらに透析アミロイドーシスによる骨関節症も広義にはRODと考えられるようになってきた。

PTH上昇抑制、VitD $_3$ 不足解消のためには、内服薬あるいは注射薬による活性型VitD (1, 25(OH) $_2$ VitD $_3$)の補充が必要である。Al沈着による骨軟化症の治療としては、キレート薬であるメシル酸ディフェロオキサミンを使用して、骨からのAlの除去を図る。高リン血症の予防には、消化管内で陰イオンであるリンを陽イオンで結合して吸収を阻害する薬剤が利用される。なかでも陽イオン型のリン吸着薬である沈降炭酸カルシウムが幅広く用いられる。そのほか、乳酸カルシウム、酢酸カルシウムも利用される。かつてリン吸着薬として水酸化アルミニウムゲルが汎用されたが、副作用としてAl骨症、脳症などを起こしたため禁忌となった。しかし、いわゆる制酸薬、胃腸薬のなかにもAlが含有されており、長期使用によりAl蓄積を招くこともある。新しいリン吸着薬として、ポリカチオンポリマー、陰イオン交換樹脂なども登場する予定である。また、胆汁酸吸着作用をもつ高コレステロール血症治療薬であるコレステミドもリン吸着薬として有効とされている。(西 慎一)

問題24 <正解：d>

解説：

腎不全状態での薬剤投与では腎機能低下の程度と、薬剤の吸収率の変化、体内での代謝、体内分布、排泄について考慮する。さらに、透析患者への薬剤使用においては、透析による薬物除去が問題となる。透析による薬物除去は、1) 血漿蛋白との結合率、2) 体内分布容積、3) 薬剤分子の大きさ、4) ダイアライザーの膜面積、孔の大きさ、荷電、厚さ、5) 透析液流量、限外濾過圧、血流量などの透析条件の違いにより異なる。脂溶性の高い薬物は組織に移行しやすく、分布容積(volume of distribution: Vd)が大きく、一般に透析性が低い。

ジピリダモール(ペルサンチン®)とニトログリセリン(ニトログリセリン®)は、肝臓で排泄され、脂溶性が高くVdも大きいため透析で除去されにくい減量の必要性はない。

シサプリド(アセナリン®)は、心血管系副作用(QT延長)のため平成12年10月より出荷が行われていない。蛋白結合能が高く脂溶性が高くVdも大きいため透析で除去されにくい。

アシクロビル(ゾビラックス®)の尿中未変化体排泄率は80%であり、主な排泄経路は腎臓である。透析症例では蓄積して意識障害(せん妄、昏睡、幻覚、見当識障害、錯乱)不随意運動、振戦、言語障害、痙攣などの中枢神経症状が出現しやすい。アシクロビルの投与量は体重50kgの正常腎機能者で750mg/日に対して、透析患者では1回125mgを週3回、透析後あるいは毎日投与で十分である。アシクロビルは蛋白結合率も20%以下と低いため容易に透析で除去される。

ファモチジン(ガスター®)は、透析による除去率は高い。ファモチジンの場合、透析による除去率は40%といわれている。通常投与量は40mg分2であるが、透析患者では半減期が延長するため10mg/日あるいは透析後20mg/日のみ投与で治療濃度を維持できる。中毒症状として、意識障害、傾眠、昏迷、幻覚、痙攣があり、まれに骨髄抑制を起こすことがある。

(佐々木 環)

参考文献

飯田喜俊。薬物の使用。新標準透析療法，東京：中外医学社，2001。

岸本武利監修。透析患者への投薬ガイドブック，東京：薬業時報社，1999。

問題25 <正解：d>

解説：

EPSはびまん性に肥厚した腹膜の広範な癒着により、持続的・間欠的あるいは反復性にイレウス症状を呈する症候群である。CAPD療法に続発するEPSの発症因子としては、長期間のCAPDの継続、頻回の腹膜炎の罹患、酢酸含有透析液の使用、消毒薬としてのグルコン酸クロルヘキシジンの腹膜への曝露、高張・高濃度ブドウ糖含有透析液の使用などの関与

が指摘されているが、その発症原因の詳細はいまだ明らかになっていない。本症はCAPD患者全体の0.6～2.8%に発症し、5年以上の長期CAPD症例に限れば、発症率は8.0%に達するとされる。

EPSの診断は、臨床症状、腹膜機能、画像検査、病理学的検査によりなされる。臨床症状としては、腹膜の被包化に伴う腸管運動の障害により、嘔気・嘔吐、腹満感、腸管ぜん動音の消失、腹痛、腹部腫瘤などの腹部症状をきたす。また、しばしば間欠的あるいは持続的な血性排液(血性腹水)を認める。

腹膜機能では除水不良(1日除水量500ml以下)と、高透過性の腹膜(腹膜平衡試験：PETで透析液/血清クレアチニン比>0.82)を呈する。

画像所見では腹部単純X線像でのニボー像の出現と腸管ガス像の移動性の消失、腹部CT像では腹膜の肥厚、広範な腸管の癒着、限局性の腹水、腹膜の石灰化像が認められる。

病理学的には腹膜中皮細胞の脱落・消失、間質の線維性肥厚、間質の乏細胞化、細小動脈の内腔狭窄あるいは閉塞などがある。

本症の治療はCAPDの中止と血液透析への移行、腸管の安静を保つため十分なTPN(total parental nutrition)が基本となる。腹膜の癒着予防や析出したフィブリンの除去、貯留腹水の排泄のために、CAPD中止後も腹膜カテーテルを留置したまま、定期的な腹腔内の洗浄を行うべきとの意見もある。副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与により初期の炎症を抑えた後に、外科的な癒着 離術が効を奏したとの報告がある。

(山縣邦弘)

問題26 <正解：d>

解説：

尿の流れる道にできる結石の総称を尿路結石という。腎臓にあれば腎結石、尿管にあれば尿管結石、膀胱にあれば膀胱結石、尿道にあれば尿道結石といい、腎結石と尿管結石を上部尿路結石、膀胱結石と尿道結石を下部尿路結石という。日本では95%が上部尿路結石である。上部尿路結石は腎で発生し、尿管に下降して、尿管結石となる。腎結石の場合、重

力の関係で下腎杯や腎盂に多く、また尿管結石では、生理的狭窄部(腎盂尿管移行部、腸骨動脈交差部、尿管膀胱移行部)に停滞しやすい。上部尿路結石の症状としては、疼痛、血尿、結石排出の症状が3大症状である。尿管結石の約70%が痙痛発作で来院するが、腎内にあるときは無症状のことが多い。結石が腎杯頸部や腎盂尿管移行部に嵌頓すると、第12肋骨下方より臍部に向かって拡がる疼痛が起こる。結石が尿管に下降して尿管結石となると、痛みは側腹部より下腹部に放散する。血尿は、肉眼的血尿が特に痙痛発作時にみられ、体動で再発増悪する。顕微鏡的血尿はほとんど常に認められる。発熱を伴えば急性腎盂腎炎に進展していることが考えられる。また、無尿、乏尿などの腎不全症状を呈することもある。膀胱・尿道結石などの下部尿路結石は、上部尿路結石が膀胱に下降した場合、留置カテーテルなどにより膀胱内で発生したものがある。症状としては、頻尿、排尿時痛、血尿などの膀胱刺激症状や、結石が内尿道口を塞ぎ尿流を遮断すると排尿困難、尿閉などの尿流通過障害や膀胱炎の併発を起こす。検査としては、問診(疼痛の部位や程度、結石症の既往歴、家族歴、他疾患の有無、内服薬について)、検尿(血尿・膿尿・細菌尿の有無・尿pH・結晶成分)、KUB(尿酸結石やシスチン結石を除く多くの尿路結石が診断可能)、DIP(腎の形態や機能、尿流の状態)、RP(X線透過性結石や尿管結石の確定診断)、超音波検査(腎内の小結石やX線透過性結石、膀胱結石などの診断に有効)その他(CT、腎レノグラム)が有益である。

結石の成分分析では、シュウ酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸マグネシウムアンモニウム、尿酸、シスチンなどがあり、80%の結石はシュウ酸カルシウム、リン酸カルシウムでできている。結石の原因は、不明のことが多いが、原発性上皮小体機能亢進症、尿路感染症、尿酸代謝異常、シュウ酸代謝異常、カルシウム代謝異常、泌尿器奇形、長期臥床などがあげられる。

治療は、自然排石が基本で、尿管結石のうち自然排石が十分期待できる大きさ(長径9mm以下、短径6mm以下)で水腎症が比較的軽度であれば、まず内科

的に治療を行う。疼痛に対する対症療法として、鎮痛薬、鎮痙薬を用い、水分の多量摂取、点滴静注で、1日2,000~3,000ml以上の尿量を確保し、鎮痙薬などで、尿管を弛緩させる。またワゴスチグミンやビタミンB₁により尿管運動を促進させる。結石成分別の治療において結石の溶解療法は、尿酸結石とシスチン結石のみ可能である。シスチン結石では、重曹やクエン酸を用いて尿pHを7.0~7.5に維持することによって、シスチンの溶解度が上昇することより可能である。その際に、D-ペニシラミンやチオプロニンなどの溶解剤を併用する。尿酸結石では、重曹やクエン酸を用いて尿pHを6.5以上に維持し、アロプリノールにより尿酸の合成を抑制する。ほかに、シュウ酸カルシウム結石では、サイアザイド系利尿薬は尿中カルシウムを減少させ、結石抑制因子であるマグネシウムを増加させるが、高尿酸血症をきたす恐れがあり注意が必要である。またマグネシウムはシュウ酸カルシウムの溶解度を高める。ビタミンB₆はシュウ酸生成を減少させる。手術療法には、開腹手術、内視鏡手術、体外衝撃波結石破碎術(extracorporeal shock-wave lithotripsy: ESWL)があるが、現在では、ほとんどがESWLで治療されており、一部大きな結石などが内視鏡手術となっている。開腹手術は治療としては行われることは少ない。ESWLは、体外からの衝撃波を照射して結石を碎石し、碎石片の排石を待つ治療法であり、大部分の腎・尿管結石がESWLの対象となる。多量の碎石片が発生する大結石や、ESWLでは碎石が不良なことの多い長期嵌頓結石の場合は、ESWL単独では治療が困難で内視鏡手術が必要となる。内視鏡手術は、経尿道的に尿管内へ挿入した内視鏡下に結石を碎石する経尿道的腎尿管結石碎石術(transurethral nephrolithotripsy: TUL)と、背部から経皮的に腎内に内視鏡を挿入して碎石する経皮的腎尿管結石碎石術(percutaneous nephrolithotripsy: PNL)がある。碎石手段は超音波やレーザーが主流である。難治性結石の場合、内視鏡手術を第一選択とすることもあるが、通常はESWL治療の際の補助療法もしくは併用療法として行う。

(守山敏樹)