

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48巻5号に掲載されました平成18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240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。

ご不明な点がございましたら、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 | 井関邦敏 | 井上 徹 | 内田啓子 | 内田俊也 | 遠藤正之 |
| | 大石哲也 | 大野岩男 | 岡田一義 | 小原まみ子 | 小山雄太 | 柏原直樹 |
| | 加藤哲夫 | 鎌田貢壽 | 河田哲也 | 菅野義彦 | 北川 渡 | 小松田 敦 |
| | 佐々木 環 | 重松 隆 | 篠田俊雄 | 柴垣有吾 | 須藤 博 | 竹本文美 |
| | 田村展一 | 南学正臣 | 西 慎一 | 堅村信介 | 八田和大 | 早野恵子 |
| | 平方秀樹 | 平和伸仁 | 深川雅史 | 藤垣嘉秀 | 藤田芳郎 | 福本真也 |
| | 松村正巳 | 宮崎正信 | 武曾恵理 | 守山敏樹 | 門川俊明 | 安田 隆 |
| | 山縣邦弘 | 山田 明 | 吉田篤博 | 頼 健光 | 渡辺 毅 | |

正解と解説

問題1 アニオンギャップについて正しいものを2つ選べ。

- 低アルブミン血症で減少する。
- 正常値は、ほぼ24 mEq/Lである。
- 腎不全では、初期から増加が見られる。
- トルエン中毒では、増加しないことが多い。
- 下痢による代謝性アシドーシスのときには増加している。

正解：a, d

解説1

アニオンギャップ (AG) とは、通常は測定されない陰イオンのことで、 $AG = Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ で計算され、正常は 12 ± 2 mEq/L である。

アルブミンは陰性に荷電している蛋白で、陰イオンのなかでもかなりの分画を占めているので低アルブミン血症ではAGは減少する。アルブミン1.0 g/dLの低下でAGは2.5 mEq/L低下するとされている。

腎不全の初期ではネフロンあたりのアンモニア排泄量が増加して酸排泄は維持される。この際GFRあたりのアンモニア排泄は3～4倍まで増加するとされている。

トルエンは馬尿酸に変換されるが、糸球体濾過とともに近位尿細管ですみやかに分泌される。したがって血液中の陰イオン蓄積は少ないので、トルエン中毒の初期以外ではAGの増加は認められないことが多い。

下痢では主に HCO_3^- が排泄されるため、AG増加のない代謝性アシドーシスとなる。

(遠藤正之)

解説 2

アニオンギャップ(anion gap : AG)

電解質のうち、通常測定されるのはナトリウム(Na^+)、クロール(Cl^-)と重炭酸イオン(HCO_3^-)である。カリウムやカルシウム、マグネシウムなども測定されることはあるが、値が小さいこともあり、便宜上“測定されない陽イオン(unmeasured cation: UC)”として分類される。また、クロール・重炭酸以外の陰イオンは“測定されない陰イオン(unmeasured anion: UA)”となる。通常、UAの合計の濃度はUCのそれよりも $12 \pm 2 \text{ mEq/L}$ 高いことが知られ、これをアニオンギャップ(anion gap: AG)と呼んでいる。

$$\text{陽イオンの総量 [cation]} = \text{陰イオンの総量 [anion]}$$

$$\begin{array}{ccc} \text{測定される [cation]} + \text{測定されない [cation]} & = & \text{測定される [anion]} + \text{測定されない [anion]} \\ & & \text{(UC)} \qquad \qquad \qquad \text{(UA)} \\ & \swarrow \qquad \qquad \searrow & \\ & \text{[Na}^+] + \text{UC} = \text{[Cl}^-] + \text{[HCO}_3^-] + \text{UA} & \end{array}$$

$$\text{AG} = \text{UA} - \text{UC} = \text{[Na}^+] - (\text{[Cl}^-] + \text{[HCO}_3^-]) = 12 \pm 2 \text{ mEq/L}$$

尿毒症（進行した腎不全）・乳酸アシドーシス・ケトアシドーシス・一部の薬物中毒などではそれぞれ表1にあげるようなunmeasured anion (UA)が増加し、アニオンギャップは増加する。この際、AGの上昇と同じ分だけ重炭酸イオンは消費され、減少する。一方、下痢や尿細管性アシドーシスなどによる代謝性アシドーシスではUAの代わりにClイオンが蓄積し、同量の重炭酸イオンが消費される。UAは不変であり、UCも変化がない限り、AGは正常となる。

AGが正常な代謝性アシドーシスは下痢（腸管への重炭酸イオン喪失）と尿細管性アシドーシス（腎不全の早期を含む。腎での酸排泄障害）に頻度的にはほぼ限られるが、AGが上昇する代謝性アシドーシスは多く、表1にまとめる。腎不全の言葉の定義にもよるが、CKDのstage 1～3では、ネフロン当たりのアンモニア産生の増加により、アシドーシスをきたさないことが多いが、stage 3後半～4では、腎での酸排泄障害に伴うAG正常の代謝性アシドーシスをきたすようになり、stage 5で、リン酸、硫酸などの蓄積によるAG上昇の代謝性アシドーシスがAG正常のアシドーシスに合併するようになる。

表1 アニオンギャップの上昇する代謝性アシドーシス

| | 主な病態 | 蓄積するUA |
|-----------|-----------------------------|------------------------|
| L乳酸アシドーシス | 組織低酸素・ショック・肝不全 | L-乳酸 |
| D乳酸アシドーシス | 腸内細菌の異常増殖 | D-乳酸 |
| ケトアシドーシス | インスリン不足・アルコール・絶食 | β ヒドロキシ酪酸 |
| 尿毒症 | 末期腎不全 | 硫酸・リン酸 |
| 中毒 | メタノール エチレングリコール トルエン* | ギ酸 グリコール酸・蔞酸 馬尿酸 |

*トルエン中毒は馬尿酸イオンが尿中にすぐ排泄され、AG正常の代謝性アシドーシスを呈することも多い。

AGの上昇は代謝性アシドーシス以外にも、UCの減少（例えば、低ガンマグロブリン血症）によっても起こる。逆に、AGの減少はUAの減少（例えば、肝硬変などによるアルブミンの低下）やUCの増加（例えば、ミエローマや膠原病での高ガンマグロブリン血症や高Ca血症など）で起こりうる。特に覚えるべきはアルブミン1.0 g/dLの低下に対し、AGは約2.5 mEq/Lの低下をきたすことである。

（柴垣有吾）

.....

問題2 本邦の腎移植に関して誤っている記述を2つ選べ。

- 腎移植術は保険適用医療である。
 - 生体腎移植の割合が70%を占める。
 - 年間の手術数は2,000例程度である。
 - 腹膜透析を受けていた患者は全移植者の15%程度である。
 - ABO血液型不適合者間腎移植は全移植者の10～15%程度を占める。
-

正解：b, c

解説

本邦の腎移植術は年によって増減があるものの、年間約700～900例程度が行われている。そのうち、約80%は生体腎移植である（献腎移植は年間150例前後）。ABO血液型不適合移植および腹膜透析からの移行患者は全移植患者のそれぞれ15%程度を占める。

生体腎移植、献腎移植ともに健康保険が適用されている。また、身体障害者認定を腎機能障害で受けられていた場合、更生医療の申請も可能で、腎移植に係る入院および術後の免疫抑制薬の服用について、自己負担金を公費で負担される。さらに、特定疾病療養費制度によって、移植手術に関する医療費も支給を受けることが可能である。

出題者の意図は明らかではないが、個人的にはこの問題の細かい数字を覚えることは重要でないと思われる。一般の腎臓専門医が特に知っておいて良いことは、腎移植が保険適用であり、種々の医療助成を受けられるということと、年間の移植件数が1,000件に満たず、そのほとんどが生体腎移植であって、年間の献腎移植件数は移植登録患者数の約1/80程度しかないという現実である。また、ABO不適合腎移植もかなりの件数が行われ、周術期および術後管理の進歩により、成績もABO適合に比肩する勢いとなっていることは知っておいて良いと思われる（ABO適合の腎生着率も年々改善してきている）。

（柴垣有吾）

< 症例 1 >

症 例：65歳の男性。生来健康で健診でも異常を指摘されたことはなかった。1カ月前から38℃の発熱が持続し全身倦怠感，食思不振のために来院した。

入院時検査：検尿；蛋白尿 2+，潜血 2+，WBC 15,000/ μ L，Hb 8.2 g/dL，血小板 34万/ μ L，BUN 58 mg/dL，Cr 4.8 mg/dL，CRP 5.8 mg/dL，腎生検では60%の糸球体に細胞性半月体が認められ，蛍光抗体法の結果はIgGが図1のごとくであった。

問題3 次に起こりうる病態を1つ選べ。

- a. 脳出血
- b. 肺出血
- c. 心筋梗塞
- d. 下腿の紫斑
- e. 深部静脈血栓症

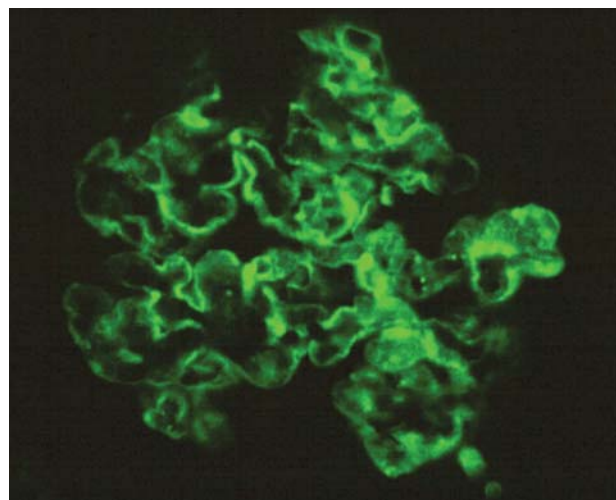


図1 蛍光抗体所見

正解：b

解 説 1

「生来健康」な中年男性が「1カ月前からの発熱」，「全身倦怠感」，「食思不振」を認めており，病状の経過は（比較的）急速であることが伺われる。入院時検査のデータでは，①血尿/蛋白尿，②貧血，③腎不全，④白血球増多/CRP高値が明らかであり，これまでの健診で異常を指摘されていないことから，「急速に病状が進行し，炎症反応を伴った腎機能障害」，すなわち急速進行性糸球体腎炎が起こっていると判断できる。

次に，腎生検所見での特徴として，①細胞性半月体，②IgGの，糸球体係縮壁への線状（linear）沈着をあげることができる。

急速進行性糸球体腎炎の臨床病型を呈する腎疾患は，病因論的に分類すると①抗GBM抗体腎炎，②pauci-immune型糸球体腎炎，③免疫複合体型糸球体腎炎，④類似疾患があり，血清学的にみると，①では抗GBM抗体が，②ではANCAが陽性となる。また蛍光抗体法の所見として，①は免疫グロブリン（以下Ig）とC3が線状に沈着するという特徴をもち，IgとC3は②・④では弱陽性ないしは陰性に，③では顆粒状に沈着する。一般的には急速進行性糸球体腎炎は病理組織診断名である半月体形成性糸球体腎炎とほぼ同義であることから，本症例は抗GBM抗体腎炎と診断できる。抗GBM抗体腎炎は，IV型コラーゲンに対する自己抗体による急速進行性糸球体腎炎と半月体形成性糸球体腎炎を生じる自己免疫疾患である。患者の50～70%に肺出血を認め，抗GBM抗体腎炎と肺出血の臨床的合併例をGoodpasture症候群という。したがって，本症例で次に起こりうる病態は肺出血である。

（小山雄太）

解 説 2

全身性の炎症反応を示す症状と検査所見，腎炎徴候および高度の腎機能障害が認められ，これまでに尿所見異常のないことより，急速進行性腎炎症候群もしくは急性腎炎症候群が考えられる。腎生検所見からは半月体

形成性腎炎の可能性が高く、蛍光染色で糸球体基底膜に沿って線状にIgGが認められることより、抗基底膜抗体腎炎の可能性が最も高い。血中の抗基底膜抗体価の測定が必要である。抗基底膜抗体腎炎では肺出血を合併することがあり、この場合にはGoodpasture症候群と呼ばれる。

(安田 隆)

問題4 治療法として妥当なものを2つ選べ。

- a. 血漿輸注
- b. 血漿交換
- c. ヘパリン投与
- d. ワーファリン投与
- e. ステロイドパルス療法

正解：b, e

解説

抗糸球体基底膜抗体腎炎の治療としては、病因である抗糸球体基底膜抗体の産生を抑制するためにステロイドパルス療法、免疫抑制薬の投与、そして血液中の抗糸球体基底膜抗体の除去のため血漿交換療法が行われる。

抗糸球体基底膜抗体腎炎（Goodpasture症候群）

概念

抗糸球体基底膜抗体腎炎は循環血液中の糸球体基底膜に対する抗体の出現により惹起される腎炎で、多くは急性腎炎や急速進行性腎炎の臨床病型を呈し、組織学的には半月体形成性腎炎を示す疾患である。抗糸球体基底膜抗体は主として糸球体と肺泡に分布するIV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖に対する抗体であることが多い。60～70%で肺泡出血を併発し、肺泡出血を伴う場合にはGoodpasture症候群と呼ばれる。抗基底膜抗体出現の原因は不明であるが、感染や遺伝子による免疫系の異常が示唆されている。

症状

他の多くの急速進行性腎炎症候群を呈する疾患と同様である。すなわち、蛋白尿および活動性尿沈渣を伴う血尿および腎機能の急速な悪化がみられる。腎生検では通常半月体形成性腎炎を呈し、免疫染色法ではIgGの糸球体糸球壁に沿った線状の沈着がみられる。肺泡出血を伴う場合には咳嗽、呼吸困難、咯血がみられる。腎病変および肺病変は軽微な場合もある。血管炎とは異なり、発熱、全身倦怠感などの全身症状はみられない場合も多い。

診断

上記臨床所見がみられた場合には、禁忌でなければ腎生検を行う。特徴的な腎生検所見および血清中の抗糸球体抗体価上昇の確認により診断を確定できる。免疫染色法でのIgGの線状沈着は比較的特異的で、他疾患でみられるのは糖尿病性腎症およびfibrillary glomerulonephritisのみで、鑑別は容易である。また、本疾患が疑われた場合には血管炎合併を除外するためにANCAの測定も必要である。

治療

治療は抗体と炎症惹起物質を除去する血漿交換療法と抗体産生抑制のためのステロイド、免疫抑制薬の組み合わせである。より早期の治療が予後改善と関連することから血漿交換は診断後早期に開始することが一般に勧められており、通常は3者の組み合わせで治療を開始する。ステロイドは3日間のパルス療法（500～1,000 mg）より開始され、その後0.8～1.0 mg/kgのプレドニゾン投与が行われる。免疫抑制薬はシクロホスファミド1～2 mg/kgが使用するが、年齢や重症度を考慮して投与の決定がなされる。肺胞出血を伴う場合には血漿交換療法、ステロイド療法に加えて免疫抑制薬が使用される。

予後

治療しなければ90%以上が死亡もしくは末期腎不全になると報告されている。また、早期に治療を開始するほど予後は良いとされている。

治療開始時の血清Cr値と半月体形成率は直接腎予後と関連し、また発症後72時間以内に透析を必要とした場合には維持透析療法導入は避けられないとの報告がある。

治療に反応した場合の予後は比較的良好で再発は少ない。死亡の原因は肺出血以外では感染症であることが多い。特に免疫抑制薬を用いた場合には感染症を併発する頻度が高い。このため抗体価を減少できる最小限の治療が目標とされる。

ミニコラム：抗糸球体基底膜抗体腎炎の腎移植と移植後の再発

抗糸球体基底膜抗体腎炎で維持透析となった場合の腎移植は抗糸球体基底膜抗体価が12カ月以上にわたり陰性化し、治療終了後6カ月以上病気が落ち着いている場合に行われる。移植後に約50%の移植腎に線状のIgG沈着が認められるが、多くの症例は無症状のままである。血尿・蛋白尿を呈して再発する場合も稀にあるが、治療には反応し、移植腎の機能が廃絶することは稀である。移植後の再発が少ないのは、本疾患が元来治癒する性質の疾患であること、および免疫抑制薬が投与されていることによると考えられている。

一方、Alport症候群などの遺伝性腎炎で移植後に抗糸球体基底膜抗体腎炎を発症する場合がある。これは生来有していなかったIV型コラーゲン α V鎖などを異物と認識するためと考えられている。発症頻度は3～4%程度と低いため、移植は禁忌とはされていない。

(安田 隆)

<症例 2>

症 例：64歳の男性。4月はじめ頃から食欲不振、下腿の浮腫が出現していた。近医受診し、心胸比が64%であり、さらに尿蛋白を指摘され紹介入院になった。

転院時の身体所見：身長 152 cm, 体重 43.4 kg, 脈拍 76/分, 整。血圧170/100 mmHg, 眼瞼結膜は貧血様, 眼球結膜に黄疸はない。頸部リンパ節腫大なし, 心臓特に異常なし, 両側下肺にわずかに乾性ラ音聴取, 腹部に異常なし。握力右30kg, 左28kg, 神経学的に異常はない。下腿, 背部に浮腫がみられ, 圧迫すると陥凹する。

問題5 この患者の浮腫の原因として可能性の高いものを2つ選べ。

- a. Quincke浮腫
- b. うっ血性心不全
- c. 甲状腺機能低下症
- d. ネフローゼ症候群
- e. 好酸球性血管浮腫

正解：b, d

解説

浮腫の鑑別であるが、この患者の心胸比64%と拡大しており、また蛋白尿も認められている。浮腫の性状は圧痕性であり、b, dが最も考えられる。

- a：Quincke浮腫：血管神経性浮腫で、突然皮膚または粘膜に局限した、疼痛や搔痒を伴わない浮腫である。
- c：甲状腺機能低下症：結合組織内に酸性ムコ多糖類が増加し、水保持力が上昇するために浮腫が生じる。圧痕を残さない浮腫である。
- e：好酸球性血管浮腫：好酸球増多に伴う局所性の血管性浮腫である。蕁麻疹や発熱を伴うことがある。

(小松田 敦)

検査所見：尿比重：1.015, pH 7.0, 尿蛋白 1+, 定量 3.3 g/日, 潜血反応 4+, 硝子円柱あり。白血球数 8,200/ μ L (band 6%, seg 71%, eosino 0%, baso 0%, mono 3%, Lympho 20%), 赤血球数 232万/ μ L, Hb 7.6 g/dL, Ht 22.3%, 血小板数 22.4万/ μ L, AST 19 U/L, ALT 23 U/L, LDH 241 U/L, TP 4.9 g/dL, Alb 2.8 g/dL, T. Chole 193 mg/dL, BUN 26 mg/dL, Cr 1.8 mg/dL, UA 5.6 mg/dL, Ca 9.3 mg/dL, iP 4.5 mg/dL, Na 148 mEq/L, K 3.3 mEq/L, Cl 113 mEq/L, 血糖 94 mg/dL, Hb A1C 6.0%

問題6 光顕像(図2)を提示する。

可能性の高い疾患を2つ選べ。

- a. 糖尿病
- b. Fabry病
- c. 膜性腎症
- d. 軽鎖沈着病
- e. アミロイドーシス



図2 光顕所見

正解：d, e

解説

検査所見から、腎機能障害を伴うネフローゼ症候群である。空腹時血糖は正常であるがHbA1cは軽度上昇している。腎組織では、結節性病変がある。結節性病変をきたす腎疾患には、糖尿病、膜性増殖性糸球体腎炎の結節型、アミロイド腎症、軽鎖、重鎖および重軽鎖が糸球体に沈着する単クローン性免疫グロブリン沈着症、fibronectin腎症、fibrillary-immunotactoid腎症、collagenofibrotic腎症などがある。設問中、糖尿病歴が明らかでなく、潜血反応も4+であり、d, eを正解とした。腎生検標本で、重鎖、軽鎖の免疫染色とアミロイド染色、および電子顕微鏡での検討が必要である。

軽鎖沈着病・アミロイドーシス

主にkappa鎖が腎臓をはじめ各臓器に沈着して臓器障害をきたす。アミロイドーシスも同様に、アミロイドが腎臓をはじめ各臓器に沈着して臓器障害をきたす。両疾患ともに、腎臓が侵されると蛋白尿や腎機能障害が出現する。心筋に沈着することにより、心不全や伝導障害をきたす。血清、尿中に単クローン性の軽鎖や重鎖が見られることが多い。診断は腎生検で単クローン性の免疫グロブリンやアミロイドの沈着を証明する。治療法は多発性骨髄腫に準じる。最近では、自己末梢血幹細胞移植など積極的な治療が試みられてきている。

Fabry病

α ガラクトシダーゼAの欠損または低下により、糖脂質のglobotriaosylceramideが全身の血管内皮細胞や血管平滑筋内に蓄積するX染色体優性の先天性疾患である。腎生検光顕所見では、糸球体上皮細胞の空胞化がみられる。

膜性腎症

基底膜上皮下にIgGが沈着し、腎生検光顕PAM染色でスパイク像や泡状の所見がみられる。メサンギウム細胞の増殖はあっても軽度である。

(小松田 敦)

<症例 3>

症 例：16歳の女性。脱力発作を訴えて受診した。2年前から下肢の脱力発作が出現し数日間で元に戻った。近医を受診し、高血圧を指摘された。同様の発作を繰り返すようになり、精査のため入院した。家族歴、既往歴に特記すべきことはない。

身体所見：血圧 160/110 mmHg, 脈拍 70/分, 身体所見で特に異常を認めない。眼底Scheie I度であった。

検査所見：TP 7.5 g/dL, BUN 9.2 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, UA 4.3 mg/dL, Na 143 mEq/L, K 2.6 mEq/L, Cl 100 mEq/L, Ca 9.2 mg/dL, P 3.6 mg/dL, 血液ガス: pH 7.451, PaO₂ 89.2 Torr, PaCO₂ 41.7 Torr, HCO₃⁻ 27 mEq/L, 内分泌学的検査: PRA 0.1 ng/mL/h (normal 0.6~1.2 ng/mL/h), PAC 2 pg/mL (normal 46~126 pg/mL), cortisol: 9 am: 13.5, 5 pm: 12.3, 9 pm: 3.8 μ g/dL, 血漿DOC 10 ng/mL (基準値内)。

.....

問題7 可能性の高い疾患を1つ選べ。

- a. Liddle症候群
 - b. Cushing症候群
 - c. 腎血管性高血圧
 - d. 異所性ACTH症候群
 - e. 原発性アルドステロン症
-

正解：a

解 説

繰り返す脱力発作と若年発症の高血圧症例である。身体所見に高血圧と高血圧性眼底所見を認めるのみで、Cushing症候群や腎血管性高血圧（腹部血管雑音）などを疑わせる所見はない。検査所見上、腎機能は正常、低K血症、代謝性アルカローシス、血漿レニン活性低値、血漿アルドステロン濃度低下を認める。これらより、繰り返す脱力発作は低K血症が原因と考えられ。また、高血圧の原因として血漿レニン活性の低値、血漿アルドステロン濃度の低値で高血圧をきたす、Cushing症候群、DOCおよびコルチコステロン産生腫瘍、偽性アルドステロン症（グリチルリチン摂取など）、apparent mineralocorticoid excess（AME）症候群、副腎性器症候群、Liddle症候群が鑑別としてあがる。設問ではcortisol、DOCに異常なくLiddle症候群の可能性が高い。

（藤垣嘉秀）

.....

問題8 適切な治療法を2つ選べ。

- a. 塩分制限
 - b. デキサメサゾン
 - c. トリアムテレン
 - d. 経口カリウム製剤
 - e. スピロノラクトン
-

正解：a, c

解 説

Liddle症候群

病 態

遠位尿細管の上皮型アミロライド感受性Naチャンネル（ENaC）の遺伝子異常（一般に常染色体優性遺伝）によりNa再吸収過剰をきたす。これに伴い尿中Na排泄低下、K排泄亢進、血漿Na増加、血漿K低下をきたす。また、代謝性アルカローシスと体液量増加による高血圧をきたす。これらは原発性アルドステロン症と類似するが、アルドステロン濃度が低下する偽性アルドステロン症患者で本症候群を疑う。確定診断：遺伝子診断による。

治 療

ENaC活性亢進によるNa再吸収増加が原因であるため、塩分制限とENaC阻害作用のあるトリアムテレン

(レニン・アンジオテンシン系とは無関係にNaチャンネルを阻害し、Na再吸収の抑制とK保持をする)が有効である。スピロノラクトン(アルドステロン拮抗薬)は無効である。

(藤垣嘉秀)

コメント

ユビキチン化の障害

蛋白質は細胞内で消化され、再びアミノ酸に分解されて、他の蛋白質の材料になる。この代謝のメカニズムには、蛋白質のC末端部分にユビキチンが結合して処理が必要な蛋白質の目じるしになっている。Liddle症候群では上皮性NaチャンネルのC末端部分に変異が生じたために、ユビキチンとの結合が障害されるために尿細管膜表面にチャンネルが増加しNa再吸収が持続していることが原因であることがわかった。

(今井裕一)

<症例 4>

症 例：64歳の男性。夕食時に痙攣と意識障害が出現し、救急車で来院。来院時は刺激でわずかに反応する状態であった。血圧：124/84mmHg，脈拍：82回/分，整，呼吸数：15回/分，体温：36.3℃。

緊急の検査所見は以下のようであった。

尿検査：異常なし，WBC 5,400/ μ L，RBC 430万/ μ L，Hb 12.8 g/dL，Ht 40%，血小板 23万/ μ L，TP 6.8 g/dL，Alb 3.5 g/dL，BUN 6 mg/dL，Cr 0.6 mg/dL，Na 120 mEq/L，K 4.6 mEq/L，Cl 85 mEq/L，血糖 94 mg/dL。

家人が到着し，話しを聞いたところ，これまで大きな病気はなく，病院にもかかっていなかったとのことであった。追加で行った検査成績は次の通りであった。血漿浸透圧 249 mOsm/kg H₂O，尿中Na濃度 80 mEq/L。

.....

問題9 さらに追加すべき検査として不適切なものを1つ選べ。

- a. TSH測定
 - b. コーチゾール測定
 - c. ADH測定
 - d. 胸部X線撮影
 - e. Fishberg濃縮試験
-

正解：e

解 説 1

痙攣と意識障害の原因となる可能性がある異常検査所見は，Na 120mEq/Lと考えられる。低Na血症へのアプローチとしては，まず，高張性低Na血症（高血糖など），偽性低Na血症（中性脂肪高値など）を除外する。次に，身体所見から細胞外液量を評価することになる。本文中に身体所見に関する記載はないが，細胞外液量を評価するために，胸部X線写真は必要と考えられる。

血圧低下などの脱水所見などがあれば，細胞外液量の低下と考え，浮腫や腹胸水が存在するようであれば，細胞外液量の増加と考える。細胞外液量正常の低Na血症では，SIADH，甲状腺機能低下症，糖質ステロイド

欠乏、多飲などが考えられる。このことから、ADH、TSH、コーチゾール測定は必要である。ただし、SIADHは、本来ADHが抑制されるような低Na血症であっても、不適切にADHが存在するという症候群であるから、SIADHであっても必ずしも、ADHは高値を示さない。逆に、低Na血症にもかかわらずADHが正常範囲内であれば、SIADHの可能性が高い。Fishberg濃縮試験は飲水制限後に採尿し、尿の濃縮の程度を調べる検査であり、ADHの分泌異常である尿崩症、ADHの反応低下をきたすSjögren症候群、間質性腎炎などの尿細管髄質の機能障害を診断するための検査であり、本症例では不適切である。したがって、問題9の解答は(e)となる。

(門川俊明)

解 説 2

血清浸透圧249mOsm/kg H₂Oで高血糖、高中性脂肪血症、パラプロテイン血症、マニトールなどの服用もなく低張性低Na血症といえる。さらに低Na血症によると考えられる痙攣、意識障害が急速に出現したことより急性症候性低Na血症といえる。細胞外液の評価をすると血圧正常、脈拍正常、ヘマトクリット、血小板、尿素窒素をみる限り血液に濃縮所見はなくまたアルブミンが少し低いのが気になるが明らかな希釈所見はないと考える。以上より細胞外液量は正常と考えた。そのためSIADH、甲状腺機能低下症、糖質ステロイド欠乏、下垂体・副腎機能低下症などが鑑別にあげられる。

そのためa,b,cはいずれも適切である。またdの胸部X線撮影はSIADHを起こす肺癌、肺炎、結核などの検索のため適当といえる。一方Fishberg濃縮試験は被験者を脱水状態にしその際分泌されるADHの集合管における作用、すなわち濃縮力をみる検査であり、濃縮力障害を起こす尿崩症などで異常値となる。低Na血症ではむしろFishberg希釈試験で異常値となる。

(竹本文美)

問題10 治療法として不適切なものはどれか。2つ選べ。

- a. 利尿薬の投与
- b. 生理食塩水の投与
- c. 高張食塩水の投与
- d. DDAVPの経鼻的投与
- e. 飲水制限

正解：なし 不適当問題

解 説 1

低Na血症の治療においては、①低Na血症に伴う症状があるか？ ②発症してどれくらい経過しているか？を念頭に入れて、治療法を考える。

本症例は意識障害、痙攣を伴う症候性低Na血症である。本症例は血清Na 120 mEq/Lで症候性となっているので急性であると推測されるが、経過が不明な場合には、あまりaggressiveな治療をして橋中心脱髄症候群(CPM)を起こさぬように、補正速度を1時間あたり1～1.5 mEq/L、1日のNa補正を10 mEq/Lまでにする。水制限はいずれにおいても必要であるが、症候性であることを考えると、高張食塩水または0.9% NaCl + フロセミドを用いる必要がある。輸液の選択においては尿中のNa + Kが参考になる。選択肢を眺めてみると、尿崩症の治療薬であるDDAVPの経鼻的投与は明らかに不適切である。利尿剤はhalf salineの尿を出し、自由水の排泄に役立つので、これも適切である。高張食塩水と生理食塩水のどちらを選択するかは、迷うところである。飲

水制限は必要であるが、この意識障害の患者では、飲水制限を行うことより治療が優先される。

1項目は簡単に選択できるが、他の1項目の判断に迷う問題である。良問とはいえない。

(門川俊明)

解 説 2

dが不適当なのは明らかである。不適当なものをもう一つ選ぶのは出題者の意図をどこに置いて考えるかで異なり判断に悩むところである。

不適当なのをbとした場合

もし出題者の意図が生理食塩水投与にて低Na血症が悪化することもあるということであるなら、本症例のように尿浸透圧が不明な場合はその危険性を回避するため生理食塩水を不適とする考えもできる。しかしながら尿のNa濃度が80mEq/Lでありもし尿の浸透圧が300mOsm/kg H₂O以下（生理食塩水より低張）であるなら生理食塩水も効果があると考えられ必ずしも不適当ともいえない。実際本症例では効果がありそうに思われる。意識障害のある急性症候性低Na血症であるため生理食塩水ではなく高張食塩水ですみやかにあるレベルまでNa濃度をあげることが適当という意図があるのかもしれない。

不適当なのをe飲水制限とした場合

例えば意識障害のある患者さんに飲水制限は意識障害のためできないのでナンセンスと考えることもできる。

以上のことより混乱を生じないように例えば尿の浸透圧を示すか、代りに尿K濃度を付け加えていただくと混乱が起きにくいと思われる。

さらに高張食塩水の場合も橋中心脱髄症候群（CPM：central pontine myelinolysis）を想定しあまり高張だとやはりこれを不適当と考えることもありうるので3%食塩水と書いたほうがいいかもしれない。また利尿薬という表示もサイアザイド系利尿薬はむしろ低Na血症を起こすことがあるのでまぎらわしいため、ループ利尿薬と明示した方が親切と思われる。

(竹本文美)

<症例 5>

症 例：70歳の女性。

現病歴：10年前に乳がんを指摘され左乳房を切除した。2年前に胸椎に転移が認められ、放射線治療とパミドロネート90mg/4週の投与が開始となった。1カ月前より浮腫を自覚していた。1週間前に上気道炎の診断で、抗菌薬を近医で処方されている。今回、定期受診時に、蛋白尿と腎機能の悪化を認めたため腎臓内科に紹介された。約15年前から高血圧症の内服治療を受けている。入院後、腎機能障害を伴うネフローゼ症候群にて、鑑別診断目的で腎生検を施行した。腎生検にて巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)と診断した(図3)。

.....
問題11 巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)の組織病型のうち最も妥当なものを1つ選べ。

- a. Tip variant
 - b. Cellular variant
 - c. Peri-hilar variant
 - d. Collapsing variant
 - e. NOS (not otherwise specified) variant
-

正解：d

解説1

組織は巣状分節状糸球体硬化症(FSGS)の組織病型のうち、(少なくとも1つ以上の)糸球体毛細血管内腔の喪失・虚脱を呈し足細胞の増殖を認める collapsing variant (虚脱型型)である。一次性FSGSにみられるほか、二次性のもものではHIV感染、Parvovirus 19感染、pamidronate中毒、慢性移植拒絶腎、アテローム塞栓症、急性血管塞栓性疾患などでみられる。

(八田和大)

解説2

来院時にはネフローゼ症候群に加え腎機能悪化が認められている。

最近、D'Agatiは巣状糸球体硬化症の新しい組織分類を提唱している。今回の組織は糸球体の係蹄虚脱と上皮細胞の肥大、増殖を伴っていることから巣状分節状糸球体硬化症の collapsing variant と診断される。

collapsing variantは本症例のようにネフローゼ症候群とともに腎機能障害が進行し巣状分節状糸球体硬化症のなかでも特に予後不良とされる。

(佐々木 環)

.....
問題12 原因として最も考えられるものは何か1つ選べ。

- a. 乳がん
 - b. 抗菌薬
 - c. 高血圧
 - d. Pamidronate
 - e. 放射線治療
-

正解：d

解説1

原因として、本症例ではまるものは乳がんの転移性骨腫瘍の治療に用いられた pamidronate があげられる。

(八田和大)

参考文献

D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC: Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kid Dis 43: 368-382, 2004.

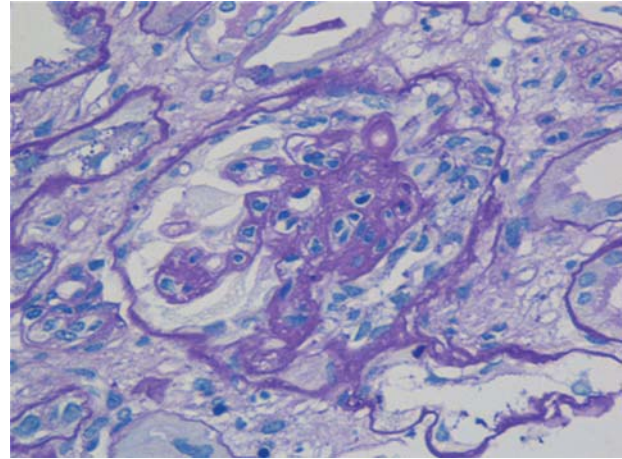


図3 腎生検組織所見

解 説 2

collapsing variantは、米国において黒人のHIV関連腎症としてしばしば認められる。collapsing variantと診断した時点で特殊な病態を考える必要がある。米国ではpamidronateによるcollapsing variantが20数例報告されている。日本でも乳がんにおいてpamidronateの1回投与量が90mgまで認可された。今後欧米なみの投与量となり、このようなpamidronateによる腎障害が増加することが推測され、腎臓専門医は注意すべきと考える。

(佐々木 環)

コメント

collapsing nephropathyとは、糸球体係蹄が虚脱し(collapse)かつ臓側糸球体上皮細胞の増殖と肥大が認められる病態である。虚脱はPAM染色でわかりやすい。本症例の写真では、6時と8時方向にsegmentalな虚脱が認められ、同部位の臓側上皮細胞に空胞変成、膨化が認められ、また12時から4時方向に細胞増殖が認められることから、collapsing nephropathyと診断される。一般にポドサイトが傷害されると、即座にメサンギウム基質の増大が起こり、糸球体硬化症を形成する。collapsing nephropathyでは、なぜこのような反応が起こらず、collapseが起こるのか、その機序は知られていない。1つの可能性として、HIV-1のtat遺伝子産物によるVEGF産生亢進の関与が示唆されている。

この病態に認められる管外性の増殖は、半月体形成性腎炎と異なり、ボーマン 側でなく、糸球体係蹄側で起こっている（症例の写真では明らかでない）、pseudocrescentsと呼ばれる。一般には、ポドサイトが脱分化して、増殖能力を獲得して、pseudocrescentsを形成するものと理解されている。しかしながら、増殖している細胞がポドサイト由来であるという証拠はない。また、動物実験では、ボーマン 上皮の由来細胞が、糸球体係蹄側に移動し、そこで増殖し、あたかもポドサイトが増えたかのような像を呈することがある。一方では、実験的半月体形成性腎炎の半月体に、ポドサイト由来細胞が存在することが示され、またポドサイトでvon Hippel Lindau 蛋白を欠損させると、ポドサイトが増殖し、半月体様病変を示すことが報告されている。これらのことは、ボーマン 上皮細胞増殖がcrescentを形成し、ポドサイトの増殖がpseudocrescentsを形成するという現在の理解が、一部変更される可能性を示唆している。

(松阪泰二)

< 症例 6 >

症 例：70歳の女性。数カ月前から腰痛が出現し、解熱鎮痛剤を多用していた。今月の採血で腎機能障害、貧血の指摘を受けて受診した。

尿所見：蛋白(-)，潜血(-)，糖(-)，1日尿蛋白 3g/日

血液生化学所見：Ht 25%，TP 7.2 g/dL，Alb 2.0 g/dL，BUN 40 mg/dL，Cr 2.2 mg/dL

.....
 問題13 まず行うべき検査はどれか。1つ選べ。

- a. 抗核抗体
 - b. 血清補体価
 - c. 血清蛋白分画
 - d. Coombs テスト
 - e. ハプトグロビン
-

正解：c

解説1

本症例は、高齢で発症したネフローゼ症候群に近いレベルの蛋白尿を呈する腎不全症例で、長期にわたる腰痛の既往、貧血も認めている。本症例は解熱鎮痛剤を常用していたことから、この関連も鑑別する必要がある。

高齢で初発の高度蛋白尿を呈する疾患として、原発性の糸球体腎炎としては、微小変化群、巣状糸球体硬化症、膜性腎症などが代表的に鑑別にあがる。一方、二次性の腎障害では、悪性腫瘍などに伴う腎障害やアミロイドーシスなど慢性炎症に関連するもの、血管炎、感染症関連の腎症、さらに薬剤性の腎障害などがある。

血液所見では、蛋白尿がスポット尿では陰性であるが、蓄尿では蛋白尿が3g/日認められている。このような結果の乖離は、dipstick法による蛋白尿の測定がアルブミンを測定していることにより生ずる。よって、本症例では、尿中にアルブミンではなくその他の蛋白（Bence-Jones蛋白、免疫グロブリンなど）が過剰に排泄されていることが推察される。さらに血液生化学所見をみると血清アルブミンが2g/dLと低下しているにもかかわらず総蛋白濃度は正常である。血液生化学検査からも免疫グロブリンなどの過剰な存在が示唆される。貧血の存在は、骨髄病変の存在を示唆すると思われる。

本症例が、高齢、腰痛、貧血に加え、急速に進行する腎障害、免疫グロブリンの過剰産生状態が考えられる状態であることから、その原因として多発性骨髄腫が最も疑われる病態と考えられる。

多発性骨髄腫の鑑別に有用な検査は、異常な免疫グロブリンの存在を明らかにすることである（M蛋白）。よって、血清蛋白分画測定が最も簡易でかつ鑑別に役立つことになる。その他の検査（a,b,d,e）は、すべて陰性であることが予測される。

（平和伸仁）

解説2

高齢者の蛋白尿の原因として、糖尿病性腎症や膜性腎症がまず考えられるが、それ以外のものとして多発性骨髄腫による腎障害（軽鎖沈着症、円柱腎症）やアミロイドーシスは生命予後に関わる重要な鑑別疾患となる。本例は70歳であり、糖尿病はなさそうである。腰痛の増悪は骨痛を示唆する。検査所見で目を引くのは高度の貧血と腎機能障害であるが、特に定量検査で明確な蛋白尿にもかかわらず、尿蛋白定性反応が陰性を示す点である。通常の尿蛋白試験紙法は陰性電荷をもつアルブミンによるpH指示薬の発色のずれを利用している。したがって、この尿蛋白はアルブミン以外の蛋白であることを示す。多発性骨髄腫では過剰産生された単クローン免疫グロブリンの軽鎖が溢流して尿中に出現するが、定性反応の陽性が出にくい。鑑別診断は、まず血清蛋白分画にて異常ピークを検索し、さらに血清と尿中蛋白の免疫電気泳動にて単クローン蛋白を同定する。

（河田哲也）

.....
問題14 追加の検査で Ca 9.5 mg/dL, iP 4.0 mg/dLの結果を得た。異常となる可能性が高いものはどれか1つ選べ。

- a. PTH
 - b. PTHrP
 - c. カルシトニン
 - d. 免疫電気泳動
 - e. 活性型ビタミンD
-

正解：d

解説1

本症例は、血清アルブミン濃度が2g/dLと低値であったため、補正Ca²⁺濃度は11.5 mg/dLとなり、軽度の高カルシウム血症を認めることとなる。よって、副甲状腺機能亢進症も鑑別となるが、本症例は多発性骨髄腫が疑われるため、そのための二次性の高Ca血症が考えられ、原因疾患の特定に有用な免疫電気泳動の測定が最も追加すべき検査と思われる。

(平和伸仁)

解説2

血中Caは約半分が主にアルブミンなどの蛋白と結合し、残りが生物活性のある遊離Caである。本例の(総)Ca 9.5mg/dLはアルブミン濃度を4g/dLとした場合の補正式(補正Ca = 実測Ca + (4 - Alb))より11.5mg/dLとなり、高Ca血症と判断される。血清Pの上昇なく、腎不全による二次性副甲状腺機能亢進とは言いがたい。腰痛あり腫瘍による骨融解による高Ca血症が疑われるが、異常蛋白の尿への溢流から、骨髄腫が最も疑われる。X線写真で打ち抜き像が腸骨や椎骨に認められるかもしれない。血清の免疫電気泳動でM蛋白を証明できれば単クローン性異常蛋白腎症と診断でき、さらに骨髄穿刺にて骨髄腫の確定診断に進む。転移性腫瘍や非ホジキンリンパ腫による高Ca血症の多くはPTHrPによるが、骨髄腫による骨融解はIL6などのサイトカインによる破骨細胞の活性化による。

(河田哲也)

参考文献

Croucher PJ, Apperley JF. Bone disease in multiple myeloma. Br J Haematol 1998 Dec;103(4):902-910.

.....

問題15 この症例の腎生検で予想される組織像はどれか。1つ選べ。

- a. nodular lesion
 - b. mesangiolysis
 - c. spike formation
 - d. wire loop lesion
 - e. cast nephropathy
-

正解：e

解説1

本症例に腎生検を施行することが必要かどうかは議論されるべき点ではあるが、多発性骨髄腫における腎障害の機序の一部として、排泄された免疫グロブリンが尿細管腔に沈殿・充満して腎不全になることが知られている。よって、腎生検所見はeのcast nephropathyであることが予想される。

(平和伸仁)

解説2

骨髄腫でみられる腎疾患は、以下の4病型に分類される。

1. 骨髄腫腎 (cast nephropathy)
2. AL アミロイドーシス
3. 軽鎖沈着症

4. 尿細管機能障害

これらの病型は主に過剰産生された免疫グロブリン軽鎖の沈着形式による。血中の軽鎖は糸球体で濾過されて尿中に出現し、軽度～中程度の蛋白尿となって、円柱形成で尿細管の閉塞や機能障害をもたらす。この病型（cast nephropathy）が最多で、腎不全を呈することが多い。病理組織では、糸球体に特異病変なく尿細管の拡張と間質への細胞浸潤、管腔内に無構造のヒアリン円柱形成をみる。本例の腎組織もこの病型が予想される。

さらに大量の異常蛋白産生が続くと、マクロファージで処理された蛋白が β シート構造をとって糸球体系蹄壁や血管さらに全身組織に沈着する（ALアミロイドーシス）。また、大量の軽鎖が直接糸球体に沈着しネフローゼとなる軽鎖沈着病をみる。前者は沈着物のコンゴレッド染色やアミロイド染色が陽性で、電顕でアミロイド繊維構造をみるが、後者はいずれも陰性である。

（河田哲也）

.....
問題16 治療で好ましくないものはどれか1つ選べ。

- a. 重曹
 - b. 水分負荷
 - c. カルシトニン
 - d. 副腎皮質ステロイド
 - e. 活性型ビタミンD
-

正解：e

解説1

本例は骨髄腫腎であり、すでに腎不全と高Ca血症をみる。尿中の軽鎖蛋白の円柱形成と腎障害を強めるものとして、脱水、アシドーシス、高Ca血症がある。したがって、ビタミンDの投与は好ましくない。副腎皮質ステロイドは骨髄腫の治療として使用される。さらに造影剤やNSAIDsの使用も容易に急性腎不全を引き起こすため、注意が必要である。

（河田哲也）

解説2

必要に応じて、急性・慢性腎不全に対する重曹の投与によりアシデミアを補正する。心不全を認めずに、尿量が維持されていれば、cast nephropathyに対して水分負荷は最も有効と思われる（尿細管内でのL鎖の濃縮、NaCl濃度の亢進、流量低下は、cast formationを助長することが示唆されている）。また、高カルシウム血症や骨痛に対してカルシトニンが有効である可能性がある。多発性骨髄腫の治療および食欲低下などの悪液質状態にステロイドは有用であろう。高Ca血症を認める現時点での活性型ビタミンD処方、高カルシウム血症を助長する可能性があり、好ましい治療ではない。

多発性骨髄腫

症状

主に高齢者（平均65歳）に認められる疾患で、自覚症状として腰背痛、関節痛、全身倦怠感を主訴として、

整形外科を初診される方も多い。

診断基準

多発性骨髄腫の診断基準は、本邦では必ずしも一定ではないようであるが、最も利用されているアメリカグループの基準を記載する。

大基準

1. 組織生検で形質細胞腫を認める
2. 骨髄中に形質細胞 > 30%
3. 血清中に多量のM蛋白を認める
IgG型 > 3.5g/dL, IgA型 > 2.0g/dL
尿中L鎖蛋白 > 1g/24時間^{※)} (アミロイドーシスを伴っていないこと)

小基準

1. 骨髄中に形質細胞 10～30%
2. M蛋白は存在するが大基準3の値以下
3. 骨融解病変
4. 血清正常免疫グロブリン量の抑制を認める
IgM < 50mg/dL
IgA < 100mg/dL
IgG < 600mg/dL

骨髄腫の診断 (1または2)

- 1: 大基準1項目+小基準1項目(ただし大基準1+小基準1の組み合わせは除く)以上
- 2: 小基準1+2を含む3項目以上

^{※)} 日本の基準では、尿中 Bence-Jones 蛋白 2g/日以上を1項目としている。

Bence-Jones 蛋白とは、免疫グロブリンL鎖のκ鎖あるいはλ鎖で、尿を加熱し56℃で白濁し、100℃で再溶解することが知られている。

治療法

- 1) Merphalan + Prednisolone 内服 (MP療法)
- 2) 1) に加えてサリドマイド
- 3) インターフェロン療法
- 4) 多剤併用療法
VAD療法: vincristine, doxorubicin, dexamethasone3
VBMCP療法: vincristine, carmustine, cyclophosphamide, +MP療法
- 5) 自己末梢血肝細胞移植 (ABSCT)

補助療法

- 1) 水分付加 (3L/日)

- 2) 尿のアルカリ化
- 3) 血漿交換
- 4) 血液透析（腎不全に対して）
- 5) 高Ca血症がなければ、ループ利尿薬も使わない（尿細管腔内のNaCl濃度を上げないため）
- 6) 酸性抗炎症薬や造影剤を使用しない

予 後

診断後の平均生存期間は2から4年とされているが、腎障害を認める場合は予後不良として知られている。透析導入後、2カ月生存可能であればその後の予後は良くなるとする報告もある。

(平和伸仁)

< R形式問題 > (問題17～20)

.....
以下の症例で最も考えやすい腎生検組織診断はどれか。

- a. IgA腎症
 - b. 巣状糸球体硬化症
 - c. 微小変化型ネフローゼ症候群
 - d. 膜性腎症
 - e. 膜性増殖性糸球体腎炎
-

問題17

症 例：8歳の男児。数日前から急に尿量が減少，顔面浮腫，体重増加が出現した。

尿検査：蛋白（4+），潜血（-）

血液検査：TP 4.5 g/dL，Alb 2.0 g/dL，Cr 0.5 mg/dL

.....

正解：c 微小変化型ネフローゼ症候群

解 説

小児では、ネフローゼ症候群の90%が特発性ネフローゼ症候群で、そのうち、組織学的に明らかな異常のない微小変化型ネフローゼ症候群が80%を占めている。本症例も、血尿を伴わないネフローゼ症候群レベルの蛋白尿と浮腫の小児症例で、微小変化型ネフローゼ症候群が最も考えられる。

小児で、微小変化型ネフローゼ症候群の最も頻度の高い好発年齢は3～6歳で、約80%が6歳未満に発症している。微小変化型ネフローゼ症候群ではアルブミンなどの低分子蛋白の尿中漏出の割合が高分子蛋白に比し高い：尿蛋白選択性が高いことが多い。ステロイド感受性であることが大半であるが、2005年に日本小児腎臓病学会から小児特発性ネフローゼ症候群薬物治療ガイドライン1.0版(<http://www.jspn.jp/0505guideline.pdf>)が出されている。寛解再発を繰り返すことも多いが、年齢とともに再発が減少し、大半は成人期までに治癒する予後としては良好な疾患である。

(小原まみ子)

問題18

症 例：50歳の男性。数年前から尿蛋白の指摘を受けていたが、症状もないため放置。

数カ月前から浮腫，体重増加が出現，尿蛋白が増加したため，受診。

尿検査：蛋白（3+），潜血（-）

血液検査：TP 5.5 g/dL，Alb 2.5 g/dL，Cr 0.8 mg/dL

正解：d 膜性腎症

解 説

数年来の蛋白尿が腎機能の低下は認めないままネフローゼ症候群レベルに増加してきた中年男性の症例である。患者の年齢・性別，数年来という緩徐な発症様式，血尿を伴わない高度な蛋白尿ということから膜性腎症が最も考えられる。膜性腎症は糸球体基底膜上皮への免疫複合体の沈着とそれに起因する糸球体基底膜の肥厚を主病変とする疾患であるが，70～80%はネフローゼ症候群を呈する。非ネフローゼ症候群症例の予後は良好であるが，ネフローゼ症候群症例の腎長期予後は良好とはいえず（腎生存率10年89%，20年59%：土肥和紘厚生省特定疾患進行性腎障害調査研究班平成10年度研究），ステロイド療法に加えてシクロホスファミド，シクロスポリンなどの免疫抑制薬，抗血小板薬，アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンII受容体拮抗薬，さらに高脂血症治療薬（スタチン系）などの併用療法が行われている。

（小原まみ子）

参考文献

難治性ネフローゼ症候群(成人例)の診療指針：日腎会誌 2002;44(8):751-761

問題19

症 例：20歳の女性。職場検診で検尿異常の指摘を受けた。徐々に検尿異常が増悪，浮腫が出現したため受診。

尿検査：蛋白（3+），潜血（3+）。

血液検査：TP 5.5 g/dL，Alb 2.5 g/dL，血清補体価 15 U/mL (30-49)。

正解：e 膜性増殖性糸球体腎炎

解 説

蛋白尿（ネフローゼ症候群レベル）と血尿とともに，低補体血症を伴った症例。蛋白尿，血尿，特徴的な補体低下から膜性増殖性糸球体腎炎が最も考えられる。膜性増殖性糸球体腎炎は無症候性蛋白尿血尿（20～30%），急性腎炎症候群やネフローゼ症候群急性発症（20～30%），肉眼的血尿（10～20%）と多彩な様式で発症し，半数以上の症例でネフローゼ症候群を呈すると報告されている。病理学的にびまん性糸球体メサンギウム細胞増殖ならびに基質の増加と係蹄壁の肥厚を伴う病理形態学的疾患であるが，主に電子顕微鏡上のelectron dense depositの局在部位で，electron dense depositが糸球体基底膜内皮下に認められるものがtype I，type Iの特徴に加えelectron dense depositを上皮下にも認められるものがtype III（type Iの亜型であるか否か議論がある），electron dense depositが基底膜緻密層内に認められる場合がdense deposit disease（type II）と分類され，type Iとdense deposit diseaseは異なった病態であると考えられている。ステロイド療法は成人例に比して小児例では改善例が

多い。また、免疫抑制薬の有効性については明確となっていない。従来、腎予後の悪い疾患であったが、日本を含めた先進諸国での膜性増殖生糸球体腎炎の発生頻度は著明に減少しており、公衆衛生の改善や感染コントロールなどが関与している可能性があると考えられている。

(小原まみ子)

.....
問題20

症 例：20歳の男性。高度の肥満あり (BMI 28)。以前から尿蛋白の指摘があったが、最近増加したため受診。

尿検査：蛋白 (3+)，潜血 (-)

血液検査：TP 6.5 g/dL，Alb 3.5 g/dL，T.Chole 250 mg/dL

正解：b **巣状糸球体硬化症**

解 説

高度肥満，高脂血症のある成人男性で，以前からの蛋白尿が増加してきている症例である。

最近，肥満そのものが引き起こす肥満関連腎症(Obesity-related nephropathy)といわれる腎障害の存在が注目されるようになってきており，WHO分類第2版でも取り上げられている。それによると，全身性障害を伴わない著しい肥満においてネフローゼ症候群に匹敵する蛋白尿を引き起こす病態と定義されているが，実際には血清アルブミン値はネフローゼ症候群のレベルまで低下しないことも多い。原因としては，肥満における心拍出量や循環血液量の増加が，糸球体高血圧や糸球体血液量の増加を導き，hyperfiltrationを生じることが考えられている。また，肥満に合併しやすい高血圧，高脂血症，耐糖能異常などが増悪因子となり，またインスリンやレプチンなどの代謝性因子が関与していることが考えられ，メタボリック症候群腎症 (metabolic syndrome nephropathy)という概念が提唱されてきている。病理学的には，糸球体腫大と巣状分節性硬化を示し，二次性巣状糸球体硬化症の原因の一つにあげられている。現在のところRCTで証明された治療法はないが，体重減少，高血圧 (アンジオテンシン変換酵素阻害薬，アンジオテンシンII受容体拮抗薬)，高脂血症 (スタチン系)，耐糖能異常の治療は重要である。また，重症例にステロイド療法が有効であった報告も出されている。現在，予後は特発性巣状糸球体硬化症より良好で経過は緩徐であると考えられている。

(小原まみ子)

症 例：62歳の男性。激しい胸痛と特徴的なECG所見があり，急性心筋梗塞と診断された。CCU入院後まもなく，呼吸困難，チアノーゼ，喘鳴，両肺野にラ音が出現した。脈拍120/分，整。血圧90/60 mmHg。

動脈血ガス分析 (room air) pH 7.10，PaO₂ 41 Torr，PaCO₂ 63 Torr，HCO₃ 21 mEq/L

問題21 この患者の酸塩基平衡で妥当なものを選び。

- 代謝性代償を伴わない呼吸性アシドーシス
- 代謝性代償を伴う呼吸性アシドーシス
- 呼吸性アシドーシスと代謝性アルカローシス
- 呼吸性アシドーシスと代謝性アシドーシス
- 部分的な呼吸性代償を伴った代謝性アシドーシス

正解：d

解説

酸塩基平衡異常で pH が 7.2 以下あるいは 7.6 以上の時には、代償機構が不十分で代謝性と呼吸性 2 つの同方向への異常が存在する可能性が高い。すなわち本問題の pH 7.10 ではまず代謝性および呼吸性 2 つのアシドーシスの合併が考えられる。

次にスタンダードな酸塩基平衡解析のステップを踏んでみる。

- pH 7.10 はアシデミアである。
- その一次的原因は PaCO_2 上昇と HCO_3^- 低下があるので、呼吸性アシドーシスと代謝性アシドーシスが存在する。
- それぞれの代償機構を考えてみる。急性の PaCO_2 上昇では PaCO_2 10 Torr につき代償性に HCO_3^- が 1 mEq/L 増加する。したがって本症例では代謝性代償があれば HCO_3^- は 26 mEq/L であるはずであるが代謝性代償が不十分で代謝性アシドーシスが存在する。一方、 HCO_3^- が 1 mEq/L 低下すると代償性に PaCO_2 が 1～1.3 Torr 低下する。本症例では PaCO_2 は 36～37 Torr への呼吸性代償が要求されるが代償は行われていない。
- 血清 Na 値と血清 Cl 値があればアニオンギャップ (AG) を計算する。AG 増加があれば、AG が増加するタイプの代謝性アシドーシスが存在する。
- AG 増加があれば corrected HCO_3^- を計算して、AG 増加がない場合の HCO_3^- を予測する。
- 解析結果が患者の病態と一致しているか、説明可能か検証する。

本症例は AMI による急性呼吸不全で著明な低酸素血症と肺泡低換気が存在する。呼吸性アシドーシスはこのためと考えられる。代謝性アシドーシスは低酸素血症による乳酸アシドーシス、タイプ A が考えられる。AG 値が知りたいところである。

(遠藤正之)

問題22 慢性透析患者で減量する必要のある薬剤を 2 つ選び。

- 抗血小板薬：ジピリダモール (商品名例：ペルサンチン®)
- 抗ウイルス薬：アシクロビル (商品名例：ゾビラックス®)
- 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®)
- 脳梗塞治療薬：オザグレルナトリウム (商品名例：カタクロット®)
- 抗菌薬：マクロライド系：クラリスロマイシン (商品名例：クラリシッド®)

正解：b, e

解説

腎排泄性の薬物は投与量を減量するか，投与間隔を延長する。

a：特に減量の必要はない。

b：アシクロビルは腎機能低下に伴い精神神経系の副作用が発現しやすくなるので，投与間隔を延長する。

Ccr (mL/min/1.73m²)>50, 25～50, 10～25, <10の順に投与間隔を，8, 12, 24時間および半量にして24時間ごとに使用する。

c：特に減量の必要はない。

d：腎障害の報告はあるが投与量の減量についての記載はない。

e：クラリスロマイシンは血液透析の際には，透析による除去を考慮して透析後に投与する。投与量は正常者の50%程度とする。

(井関邦敏)

問題23 正しいものはどれか。

1. 敗血症とは微生物が病因に証明されたか，または疑われた全身性炎症反応症候群(SIRS)と定義される。
2. 過呼吸は，敗血症の初期症状としてしばしば認められる。
3. 敗血症の発生に関し，血流中への微生物の侵入は必ずしも必要ではない。
4. 敗血症では，見当識障害や錯乱といった精神症状はまれである。
5. エンドトキシンとはグラム陽性球菌の膜構成成分で，リポ多糖(LPS)のことである。

A. 1, 2, 3 B. 1, 2, 5 C. 1, 4, 5 D. 2, 3, 4 E. 3, 4, 5

正解：A (1, 2, 3)

解説1

敗血症とは，重症の感染症に伴う（菌血症とは違い，微生物の血流中への侵入は必ずしも必要ではない）全身の炎症と広範囲な組織障害に特徴づけられる症候群。一方，全身性炎症性反応症候群(SIRS)は，さまざまな重篤な臨床的侵襲に対する広範な炎症性反応のことで，敗血症はその原因の一つである（他の原因としては，熱傷，外傷など）。次のうちの2つまたは3つの存在により認識される。

- 1) 体温>38℃または<36℃
- 2) 心拍数>90/分
- 3) 呼吸数>20/分またはPaCO₂<32 mmHg
- 4) 白血球数>12,000/mm³または<4,000/mm³または幼弱な桿状核白血球が10%以上

過呼吸は敗血症の初期症状として出現し，呼吸数はSIRSの診断基準にも含まれる。また精神症状もしばしば，病初期から認められる。

敗血症の全身炎症性反応の原因物質であるエンドトキシンはグラム陽性ではなくグラム陰性菌の細胞膜構成成分のことである。化学的にはリポ多糖類（LPS）のことで，その脂質部がエンドトキシン活性の大部分を担う

活性中心であり、多彩な生体反応（含むSIRS）を引き起こす。

（内田啓子）

解 説 2

敗血症や全身性炎症反応症候群（SIRS）の定義（表2）には、これまでさまざまな混乱もあったが、2005年10月の日本感染症学会、日本化学療法学会による抗菌薬使用のガイドラインでは「感染が原因のSIRS」を敗血症（sepsis）と呼ぶというACCP/SCCM (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine)の1992年の合意事項にもとづく定義がなされている（選択肢1－○）。従来わが国の専門家のなかには「敗血症は血中から病原菌を分離した重症感染症」とする考え方もあったが、同ガイドラインでは同時に感染とは「微生物の正常組織への侵入」と定義されているため、血液以外への組織への侵入のみによるSIRSも敗血症となる（選択肢3－○）。実際、血液培養での陽性率は重症敗血症で20～40％、敗血症性ショックで40～70％といわれており、必ずしも微生物の存在が証明されるとは限らないため、陰性例では局所感染巣の培養で原因微生物を推定する。発熱または低体温、白血球増多または減少、頻呼吸、頻脈はSIRSの炎症性反応の徴候である（選択肢2－○）。また、高齢者や神経疾患の患者で見当識障害、意識混濁などの新たに出現した脳神経症状は、敗血症の徴候である可能性がある（選択肢4－×）。エンドトキシンとはグラム陰性桿菌の細胞壁中のリポ多糖（LPS）である（選択肢5－×）。

（菅野義彦）

表2 敗血症・菌血症周辺の用語

| | |
|---|---|
| 感染（infection） | 微生物の正常組織への侵入 |
| 菌血症（bacteremia） | 血中に菌が存在する状態。血液培養で検出されるが、多くの場合、一過性である。 |
| 全身性炎症反応症候群（systemic inflammatory response syndromes:SIRS） | 感染だけでなく、熱傷、急性肺炎、組織の虚血、出血性ショック、反応性組織障害などの非感染性疾患を含む多くのストレスに対する全身性反応のこと。 以下の4項目中2項目以上を満たすもの ①体温：>38℃または<36℃ ②心拍数：>90回/分 ③呼吸数：>20回/分、または<PaCO ₂ 32torr ④WBC：>12,000/ μ Lまたは<4,000 μ L、あるいは未熟白血球>10% |
| 敗血症（sepsis） | 原因が微生物によると考えられるSIRSをいう。ただし、白血球減少や低体温の場合は、感染がなくともこのような反応がみられることがあり、必ずしも予後不良と示すものではない。 |
| 重症敗血症（severe sepsis） | 敗血症に加え、感染巣とは異なる臓器の障害、低血圧、乏尿、急性肺障害、血小板減少（<80,000/ μ L）、乳酸アシドーシス、意識障害などを伴っているもの。この場合の低血圧は、輸液負荷により改善する。 |
| 敗血症性ショック（septic shock） | 1時間以上の適切な輸液負荷にもかかわらず、血圧低下が持続する敗血症（血圧：<90mmHgまたは通常血圧より40mmHg以上の低下）。乳酸アシドーシス、乏尿、意識障害、急性肺障害もみられる。 |
| 治療抵抗性難治性敗血症性ショック（refractory septic shock） | 1時間以上の適切な輸液や昇圧薬投与にもかかわらず、敗血症性ショックが1時間以上持続しているもの。2つ以上の臓器障害があり、生体機能の維持に人工臓器を必要とする。 |

日本感染症学会、日本化学療法学会「抗菌薬使用のガイドライン」

.....

問題24 次の記述の中で、正しいものを選び。

1. 糖尿病性腎症が本邦で透析導入原因疾患の第1位となったのは、糸球体腎炎の治療が進歩し激減しているためである
2. 糖尿病性の患者で網膜症がないにもかかわらず蛋白尿や腎機能低下がある場合、糖尿病性腎症ではない
3. 高尿酸血症の患者で、痛風の既往も尿路結石の既往もない場合、治療する必要はない
4. ループス腎炎では、蛋白尿、血尿、顆粒円柱、細胞性円柱などの、多彩な尿沈渣所見を呈する
5. アミロイドーシスは、糖尿病性腎症とともに、末期腎不全になっても腎臓のサイズが保たれることが多い

A. 1, 2, 3 B. 1, 2, 5 C. 1, 4, 5 D. 2, 3, 4 E. 3, 4, 5

.....

正解：なし

解説1

透析導入原因疾患の比率で糖尿病性腎症が1位になったのは糖尿病性腎症患者の絶対数増加による比率上昇の結果である。慢性糸球体腎炎の比率は低下しているものの、その患者絶対数はあまり変わっていない。糖尿病性腎症と網膜症の程度は必ずしも並行しないが、顕性腎症の時期になれば軽い場合でも単純性網膜症は認められる。全く網膜症の所見がない場合には、腎硬化症や慢性糸球体腎炎などの合併を疑う必要がある。痛風や尿路結石の既往のない高尿酸血症患者は経過観察も選択肢に含まれる。通常は食事療法や飲酒制限の指導の下、経過観察される。ループス腎炎の尿沈渣は問題文のように多彩な所見を呈するため、telescoped sedimentsと呼ばれる。アミロイドーシスや糖尿病性腎症では腎不全初期には同程度の慢性糸球体腎炎の場合にくらべ腎サイズが相対的に大きい特徴があるが、末期腎不全に至れば腎は萎縮してくる。

(篠田俊雄)

解説2

1. 透析導入患者の第1位は糖尿病性腎症である。糸球体腎炎による透析導入患者数は、徐々にではあるが減少傾向にある。特に40歳未満の減少は明らかである。しかし、全体として激減したといえるほどではない。よって誤り。
2. 糖尿病患者で網膜症があれば、糖尿病性腎症である可能性はきわめて高いが、網膜症がないからといって糖尿病性腎症を完全に否定することはできない。よって誤り。文章自体が不正確です。
3. 高尿酸血症とは、血清尿酸値が7.0 mg/dL以上と定義されている。

無症候性高尿酸血症の治療については、

- 1) 血清尿酸値 8.0 mg/dL 以上
- 2) 1日尿酸排泄量 800 mg/日以上の高尿酸血症
- 3) 原因不明の尿濃縮力障害のある高尿酸血症
- 4) 尿路結石を繰り返す高尿酸血症
- 5) 家族性高尿酸血症または痛風の家族歴のある高尿酸血症

原則的には、痛風発作と尿路結石の既往がない場合は、薬物治療は慎重に行う必要がある。血清尿酸値

8.0 mg/dL以上では、結晶化しやすいために注意が必要であるが、症状がなければ生活指導のみで様子を見る。ただし、血清尿酸値 9.0 mg/dL以上では、薬物治療の対象になる。すなわち、血清尿酸値 9.0 mg/dL未満の高尿酸血症患者という言葉があれば、文章は正しいことになる。簡単には7.0, 8.0, 9.0mg/dLを基準に覚えておくとよい。

誤解をまねく表現です（後述）。

4. ループス腎炎では、多彩な尿沈渣所見を呈することが多いので、正しい。
5. アミロイドーシスでは、腎臓は大きいことが多いので、正しいように思えるが、透析療法が必要になる時点で腎臓のサイズが縮小しているのか同じなのか明確なデータはない。

（今井裕一）

参考文献

高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第1版, 治療ガイドライン作成委員会, 日本痛風・核酸代謝学会

コメント

最近の医師国家試験, 認定内科医試験腎臓専門試験などでも, 問題作成には一定のルールがあります。

1. 3項目組み合わせ(K3)問題は, 知識量と関係なく回答可能となりますので, 使用されないようになっていきます。多くは, A問題とX2 (2つ選べ) 問題になっています。
2. 問題文の長いものは, 意味不明になるかあるいは正解になるか, そのいずれかの場合が多く, 不適當問題になりやすいので避ける。
3. 問題文に論理構成を入れない。たとえば, 「アミロイドーシスでは, 糖尿病腎症とともに, 末期腎不全になっても腎臓のサイズが保たれることが多い」

この文章では, 「糖尿病性腎症とともに」が問われているのか? 「末期腎不全」が問われているのか? 「腎臓のサイズが保たれる」ことが問われているのか? 「多い」ことが問われているのか? あいまいになります。

改訂するとすれば

腎障害について正しいものはどれか。2つ選べ

- a. 現在, 新規透析導入の第1位は, 慢性糸球体腎炎である。
- b. 糖尿病性腎症では, 網膜症は合併しない。
- c. 臨床症状のない高尿酸血症は治療の対象にならない。
- d. IV型ループス腎炎では, 多彩な尿沈渣所見がある。
- e. アミロイドーシスによる腎不全では, 萎縮腎にはなりにくい。

（今井裕一）

.....

問題25

これまでの情報が全くないとびこみの腎不全の患者が来た。血液透析が必要で、ダブルルーメンカテーテルを挿入し透析を行ったが、内シャントを作製するかどうか決断しなければならない。この場合、慢性腎不全と急性腎不全の鑑別に役立つ検査項目を選べ。

1. 腎エコー
2. 血算
3. 造影CT
4. 尿中ナトリウム排泄濃度
5. カプトリル負荷レノグラム

A. 1,2 B. 1,5 C. 2,3 D. 3,4 E. 4,5

.....

正解：A (1, 2)

解説1

慢性腎不全の場合、透析導入が必要な末期に至れば、腎エコー所見で腎の萎縮所見と高度の腎性貧血を認める。急性腎不全の場合には、腎サイズは正常ないし腫大し、出血合併症のない例では貧血はあっても軽度である。造影CTは造影剤による腎機能増悪の危険があり原則禁忌である。尿中ナトリウム排泄濃度は慢性腎不全の場合、ナトリウム摂取量の影響で増減する。このため、ナトリウム濃度が高くても必ずしも急性尿細管壊死とはいえない。カプトリル負荷レノグラムは片側性腎動脈狭窄による腎血管性高血圧の鑑別診断で有効な検査である。

(篠田俊雄)

解説2

慢性糸球体腎炎由来の慢性腎不全では、腎臓のサイズが縮小していることがほとんどである。急性腎不全の場合には、腎臓のサイズは保たれている。(1は○)。慢性腎不全では、血清クレアチニン値が、8.0 mg/dLで透析導入が必要な時点で、ヘモグロビン値が8.0 g/dL前後のことが多い。一方失血、溶血を伴わない急性腎不全では、ヘモグロビンの低下は軽度である(2は○)。

造影CTで急性腎不全と慢性腎不全を区別する情報を得ることは少ない(3は×)。尿中ナトリウム排泄濃度は、急性腎不全の腎前性、腎性を鑑別する際に有用である(4は×)。カプトリル負荷レノグラムは、腎血管性高血圧の診断に有用である(5は×)。

(今井裕一)