日腎会誌 2007；**49**(8)：955-965.

特集：CME

腎臓専門医試験レベル問題の正解と解説

問題 1

正解：e

【解説】：問題 2 の解説参照

問題 2

正解：c，d

【解説】

蛋白尿の出現機序理解のための糸球体係蹄壁構造の基礎知識。

糸球体係蹄壁を構成する内皮細胞，基底膜，上皮細胞の足突起のうち，蛋白質透過のバリアの本体は，従来から基底膜と上皮細胞の 2 説が議論されてきた。近年，フィンランド型の先天性ネフローゼ症候群の責任遺伝子であるネフリンが上皮細胞足突起(間)のスリット膜に局在すること，ネフリンノックアウトマウスがネフローゼ症候群を呈すること，ネフローゼ症候群の腎組織の免疫化学的検討からネフリンの発現低下が証明されたこと，などからスリット膜の役割は確認された。その後，他のスリット膜関連蛋白(ポドシン，α-アクチニン 4，CD2AP)の異常とネフローゼ症候群との関連が証明されてきた。一方，基底膜の構成蛋白であるラミニン β_2 欠損マウスでの検討[1]から，基底膜もバリア必須であることが証明された。現在は，さまざまな証拠を総合的に判断すると，内皮細胞，基底膜，上皮細胞の 3 構成要素の共同作用によってバリアが形成されていると考えられている[2](図 9)。

上皮細胞の糸球体基底膜は，厚さ約 240～370 nm で内透明板，緻密板，外透明板の 3 層構造から成る。基底膜の主成分はIV型コラーゲンで網目構造をなし，分子量 6 万以上の蛋白の透過に対するサイズバリアとなっている。ラミニン，フィブロネクチン，ヘパラン硫酸プロテオグリカン(HSPG)も構成成分で，HSPG は陰性荷電のため，陰性荷電を持つ蛋白(アルブミン)に対するチャージバリアの役割を果たすとされる。

上皮細胞の足突起はインテグリンなどの分子を介して基底膜に結合している。各突起の間には，25～60 nm の間隙があり，基底膜から約 60 nm 離れた部位に，ネフリン(先端の 6 個の Ig-like module の部分で結合して格子状の構造構成)，ポドシン(C 末端，N 末端を細胞質に向けた膜貫通型の分子)が発現したスリット膜が存在する。CD2AP，ZO-1，α-アクチニン 4 などは足突起の細胞質のアクチンフィラメントとの相互作用でスリット膜を安定化しているとされる(図 10)。

注：ポドシンは膜貫通蛋白で，C，N 末端は細胞質に存在する。

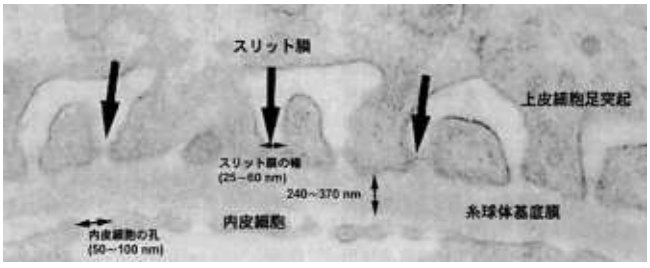

図 9　糸球体係蹄壁の構造

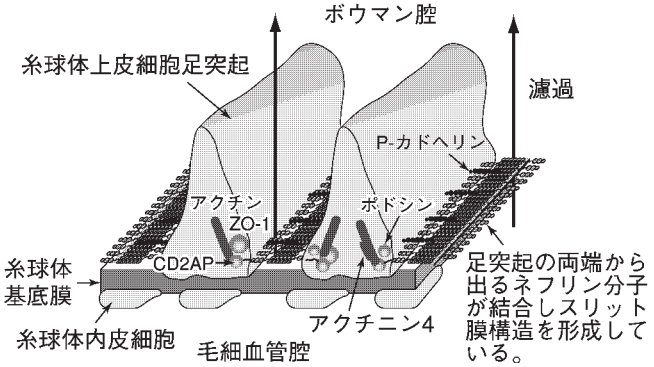

図 10　糸球体上皮細胞スリット膜関連蛋白の局在

【参考文献】

1. Farquhar MG. The glomerular basement membrane：not gone, just forgotten. J Clin Invest 2006；116(8)：2090-2093.

2. Wartiovaara J, Ofverstedt LG, Khoshnoodi J, et al. Nephrin strands contribute to a porous slit diaphragm scaffold as revealed by electron tomography. J Clin Invest 2004；114（10）：1475–1483.

（渡辺　毅）

問題 3

正解：c

【解説】

遺伝性腎疾患の責任因子。

先天性ネフローゼ症候群：問題 1，2 の解説参照

Bartter 症候群：Na，K，2Cl 共輸送体（NKCC2），Cl チャネル（CLCNKB），K チャネル（ROMK）の 3 つが同定され，第 4 の未知の遺伝子異常も報告されている。類縁の Gitelman 症候群は，サイアザイド感受性 Na チャネル（TSC）の異常。

Alport 症候群：Ⅳ型コラーゲン α 鎖（α3，α4 は常染色体優性（第 2 染色体），α4 は X 連鎖優性遺伝）の遺伝的欠失に起因する慢性進行性糸球体腎炎。

常染色体優性多発性嚢胞腎（ADPKD）：*PKD1*，*PKD2* の遺伝子産物であるポリシスチン 1 とポリシスチン 2 は相互作用によって尿細管上皮の電解質輸送に関与する。

Fabry 病：リソゾーム酵素である α-ガラクトシダーゼ A の遺伝子異常により，分解されるべきスフィンゴ糖脂質が腎，心，神経，皮膚に蓄積して臓器障害を発症する。

（渡辺　毅）

問題 4

正解：c

【解説】

スポット尿（随時）の尿蛋白の g クレアチニン補正による 1 日蛋白尿の予測。

スポット尿の蛋白濃度は尿の濃縮・希釈の影響を受け，診断・治療効果の指標となる 1 日尿蛋白量を反映しないことが多い。そこで，尿中クレアチニンを同時測定して，尿中クレアチニン 1 g 当たりの蛋白量を算出して，1 日尿蛋白量の指標とするものであり，外来診療などで便利である。成人の 1 日のクレアチニンの排泄量（＝筋肉での産生量）がほぼ 1 g 程度であることを原理とするので，男女や体格の差によって誤差があることは留意すべきである。

（渡辺　毅）

問題 5

正解：d

【解説】：尿沈渣における円柱の視覚的鑑別。

尿沈渣の鏡検は，血球類，上皮細胞，円柱，微生物，結晶・塩類などの存在や種類から腎での病態把握に役立つ。円柱は，尿細管上皮細胞から分泌された Tamm–Horsfall ムコ蛋白と血漿蛋白がゲル状に沈殿した鋳型に血球，上皮細胞が封入され，さらに変性・崩壊したもので，硝子円柱以外は腎実質障害を意味し，その種類は病態把握に役立つ。

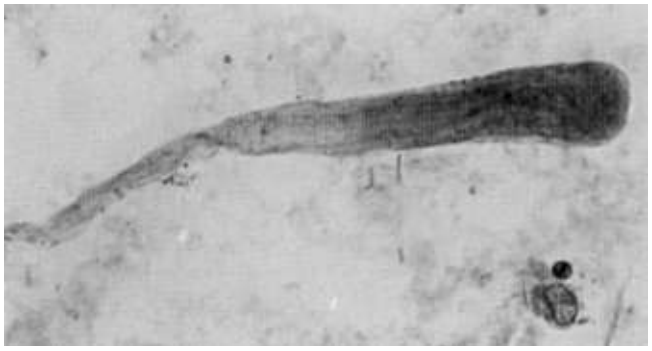

図 11a　硝子円柱

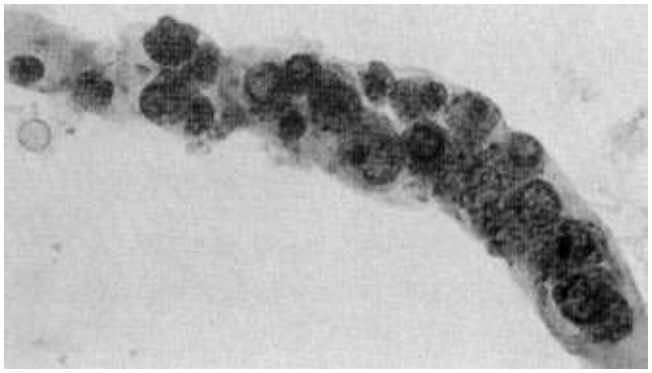

図 11b　上皮円柱

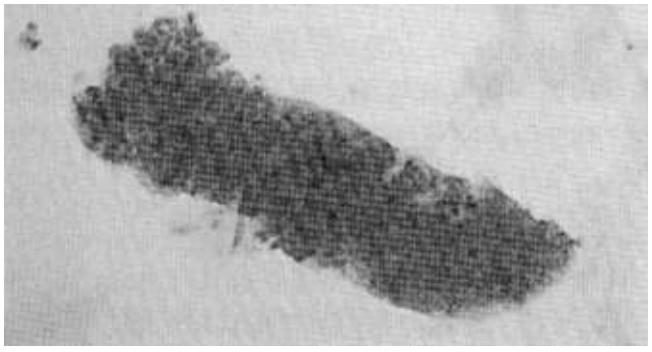

図 11c　顆粒円柱

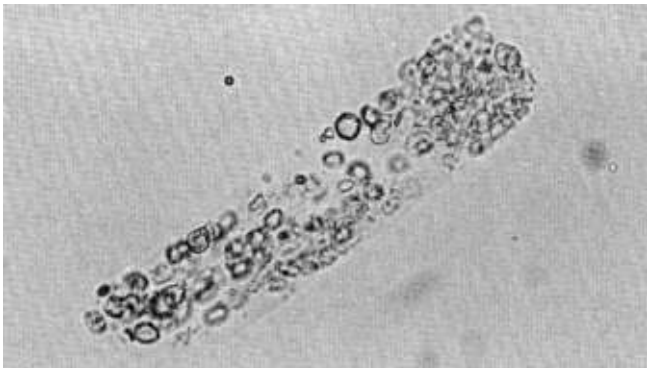

図 11d　赤血球円柱

（図 11a，b，c，d は問題 5 の正解（脂肪円柱）以外の円柱）

（渡辺　毅）

問題 6

正解：b

【解説】

二次性腎疾患の病態または合併症の対応。

Alport 症候群：（問題 3 の解説参照）蛋白尿，血尿が幼少期から持続し，X 連鎖優性遺伝の男性は重症で，30 歳頃までに末期腎不全に至ることが多い。他のタイプは比較的軽症。腎外症状では，両側性感音性難聴の合併率が最も高く（～80 %），円錐水晶体，網膜病変などの眼疾患，食道平滑筋腫などが続く。

肝腎症候群：肝硬変などの重症の肝機能低下時に急性腎不全を合併した病態。腎血流量の低下が原因とされ，レニン・アンジオテンシン系，交感神経，トロンボキサン，エンドセリン，エンドトキシンなどの関与が提唱されているが，結論は出ていない。

紫斑病性腎炎：細小血管炎であるアレルギー性紫斑病に発症する IgA 腎症と同様の IgA1 の沈着を伴うメサンギウム増殖性腎炎で，紫斑以外に 50～60 %に腹部症状（腹痛，消化管出血），約 50 %に関節痛を合併するほか，全身の腎外症状を呈することがある。本症の紫斑は，血小板減少ではなく血管炎が原因である。

原発性アミロイドーシス：β 構造を有する不溶性の線維性蛋白（Congo red 陽性，偏光顕微鏡での重屈折性）が全身に沈着，臓器の機能障害を呈する全身性疾患。アミロイドーシスの分類と沈着蛋白は，原発性（一次性）（AL アミロイドーシス）は免疫グロブリン軽鎖またはそのフラグメント，慢性炎症による二次性アミロイドーシス（AA アミロイドーシス）は AA 蛋白（血清アミロイド A 蛋白由来），透析アミロイドーシスは β_2-ミクログロブリン，常染色体優性遺伝の遺伝性アミロイドーシスはトランスサイレチン，ゲルゾリン，アポリポ蛋白 A1，フィブリノゲンなどの変異蛋白である。アミロイド腎の原因は，主に AL アミロイドーシスと AA アミロイドーシスである。

Sjögren 症候群：自己免疫機序による外分泌腺の系統的障害が主症状であるが，腺外症状として間質性腎炎および尿細管性アシドーシスの合併も比較的高頻度に認められる。

（渡辺　毅）

問題 7

正解：b，d，e

【解説】

従来の WHO 分類での活動性病変は，糸球体の ① 細胞増殖，② フィブリノイド壊死，③ 核崩壊，④ 細胞性半月体，⑤ 硝子体塞栓，⑥ ワイヤーループ，⑦ 白血球浸潤，⑧ 間質の単核球浸潤であり，慢性病変は ① 線維性半月体，② 糸球体硬化，③ 間質線維化，④ 尿細管萎縮であった。これに対し現行の ISN 分類では，活動性病変は糸球体の ① 白血球を伴うあるいは伴わない，毛細血管腔の狭小化を伴う管内細胞増殖，② 核崩壊，③ フィブリノイド壊死，④ 糸球体基底膜の断裂，⑤ 半月体，細胞性もしくは線維細胞性，⑥ 光顕で同定されうる内皮下沈着物（ワイヤーループ），⑦ 管腔内免疫沈着物（ヒアリン血栓）であり，慢性病変は ① 糸球体硬化（分節状，全節状），② 線維性癒着，③ 線維性半月体となった。現分類ではメサンギウム細胞増殖のみでは活動性とみなされず，「血管腔の狭小化を伴う管内細胞増殖」が存在する必要があることに注意を要する。本題は旧分類時代の出題であるが，b，d，e が正解なのは新分類になっても同様である。　（山田　明）

問題 8

正解：b

【解説】

溶連菌感染症後の急性糸球体腎炎では感染後約 2 週間で血尿から乏尿となり，高血圧，浮腫，さらには腎機能低下もきたす。血管内のナトリウム貯留があるが，水も貯留しており，高ナトリウム血症は稀である。腎生検では，本症例のように糸球体の腫大と好中球を含む著しい管内増殖性病変による管腔閉塞をきたし，蛍光顕微鏡や電子顕微鏡では上皮細胞下に IgG，C3 が陽性の hamp をしばしば認める。食事療法は，急性期と回復期とで区別される。本症例のような急性期には徹底した塩分と蛋白制限が中心となり，乏尿期には水分制限も必要である。蛋白は 0.5 g/kg/日以下とするが，カロリーはむしろ十分に摂ることが必要で，35 kcal/kg/日を目処に炭水化物を中心とした食事の摂取を勧

める。塩分は0〜3 g/日以下に制限する。乏尿期の水分制限は前日の尿量に不感蒸泄分を加えた程度に制限する。カリウム摂取は血中カリウムが5.5 mEq/Lでは制限するがそれ以下では不要である。一方，回復期にはカロリーを同様に十分に摂取し，蛋白摂取制限を1.0/kg/日に上げる。塩分は引き続き制限が必要であるが，3〜5 g/日まで制限を緩める。カリウム，水分の摂取は制限が不要となる。

【参考文献】
1. 日本腎臓学会編．腎疾患患者の生活指導・食事療法に関するガイドライン．日腎会誌 1997；39：1-37.

（武曾恵理）

問題 9

正解：d

【解説】

高齢者が発熱と体重減少を主訴とし，炎症反応陽性で急速な腎機能低下をきたす場合，腎の形態検査(超音波検査が最適)で，腎後性病変がなく，腎萎縮もないことを確認した後，腎生検を施行する。本症例の組織所見では，好中球も交えた壊死性糸球体炎と係蹄壁の破綻および細胞性半月体形成，さらにボウマン嚢の破壊とそれに続く糸球体周囲の間質への炎症細胞浸潤が認められ，顕微鏡的多発性血管炎(microscopic polyangiitis：MPA)にしばしば伴う壊死性半月体形成性糸球体腎炎の所見である。

本疾患の発生機序として，感染や化学物質など何らかの外的刺激により，活性化した好中球から血中に放出された好中球細胞質成分に対する自己抗体(抗好中球細胞質抗体anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody：ANCA)が陽性となり，これが引き金となって血管内皮を障害することが推測されている。免疫複合体腎炎と異なり，糸球体に免疫グロブリンや補体の沈着を認めないことが多くpauci-immuneと称される。しばしば血尿を呈し，血中の補体や血小板は増加する。免疫グロブリンは高値を示すこともあるが，IgA特異的ではなく，抗核抗体も必発ではない。本疾患はChapell Hill分類で，小型の血管に発生する血管炎に属し，ほかにWegener肉芽腫症，アレルギー性肉芽腫性血管炎(Churg-Strauss症候群)があるが，これらはそれぞれ鼻腔，上気道，肺の肉芽腫性病変や，好酸球を伴った喘息の発症など，臨床症状に特徴があり，本症例とは異なる。また，血中のANCAの対応抗原は好中球細胞質成分のうちmyeloperoxidase(MPO)とproteinase 3(PR3)が主で，MPA，CSSでは前者に，WSでは後者に対するANCAが中心となる。わが国の急速進行性糸球体腎炎の70％近くはMPAによるもので，欧米のようにWSによるものは非常に少ないのが特徴で，その発症頻度は一般には100万人に15人程度であるが，65歳以上ではその頻度は3倍になり，高齢者に不明熱，血尿，腎機能低下を認めた場合，必ず本疾患を疑いANCAを測定する。

【参考文献】
1. Jennette JC, et al. Nomenclature of systemic vasculitis. Proposal of an international consensus conference. Arthritis Rheum 1994；37(2)：187-192.
2. Fujimoto S, et al. Incidence of ANCA-associated primary renal vasculitis in the Miyazaki prefecture：The first population-based, retrospective, epidemiologic survey in Japan. Clin J Am Soc Nephrol 2006；1：1016-1022.

（武曾恵理）

問題 10

正解：a，d

【解説】

中高齢者に蛋白尿が徐々に認められ，浮腫も呈してきて外来を受診するケースで，ネフローゼ症候群を呈しているが，腎機能は重度には損なわれていない状態である。組織所見では図4aのPAM染色で認めるごとく，管腔は開いており，メサンギウム細胞増殖，基質の増加や部分硬化はないが，毛細管係蹄壁の全球性の櫛状の突起を伴った(spike formation)肥厚を認める。図4bの電子顕微鏡所見では，上皮細胞下に大小不揃いの顆粒状の高電子密度物質の沈着と，それを取り巻く基底膜の肥厚の立ち上がりを認め，膜性腎症(Churg II〜III型)と考えられる。

本疾患の原因抗原はしばしば不明であるが，ときに癌抗原がその引き金となることが知られており，特に消化器癌が多く，癌の外科的除去後にネフローゼ症候群の寛解が得られた報告例もある。その組織病型は，基底膜の免疫複合体に対する立ち上がりの程度によりChurg I〜IVまで分類されており，本例はそのII型と考えられ，病期としては比較的早期が予想される。Churg IV型の治療反応性は悪いとされているが，II型の予後不良のエビデンスはない。血尿は比較的稀であるが，皆無ではなく予後との関連はいわれていない。副腎皮質ステロイド薬治療が第一選択であるが，ときとして自然寛解も皆無ではなく，副腎皮質ステロイド薬への反応性も単独での寛解導入は約40％前後であり，不応例にはさらに免疫抑制薬の追加を行って治療する。完全寛解，不完全寛解I型までの治癒率は約90％で，

予後は比較的良好な疾患である。（武曾恵理）

問題 11

正解：b

【解説】

HCV 抗体陽性で肝機能障害のある患者に，血尿も伴うネフローゼ症候群が発生した症例である。腎生検所見は糸球体の腫大が著明で，メサンギウム細胞，内皮細胞の増殖と全糸球体性の係蹄壁の二重化を伴う肥厚と分葉化，および管外性に一部上皮細胞の増殖も認める。これらは膜性増殖性糸球体腎炎の所見であり，クリオグロブリン腎症に合致する。クリオグロブリン血症は単クローン型，IgM 型 RF による多クローン型，混合型に分かれるが，腎症を呈する場合，補体 C3 を伴って糸球体内皮下に沈着するため，血中の補体は低値となる。HCV の排除でクリオグロブリンも低下することが知られており，インターフェロンによる治療が奏効する場合もあり，試みられるべきである。近年，インターフェロン α とリバビリンの併用療法でウイルスの陰性化率が向上している。しかし，治療による一時的なメサンギウム増殖や管腔閉塞性病変も起こり，腎機能が低下することもあり，経過を慎重に観察する。HCV 腎症で感音声難聴を呈することはなく，また，腎生検所見にはアミロイド沈着を思わせる，エオジン淡染性の無構造物も認められない。

【参考文献】

1. Rosenstock JL, et al. Fludarabine treatment of cryoglobulinemic gromerulonephritis Am J Kidney Dis 2002；40：644–648.

（武曾恵理）

問題 12

正解：b

【解説】

生検所見ではメサンギウム領域の軽度の拡大と基質の増加，および PAS 陽性の半円形（hemispherical）沈着物を同部位に特異的に認める。結節性病変や浸潤性病変もなく，PAS 淡染性の無構造物質もない。管腔はほぼ開いており，管内に細胞増殖はなく，係蹄壁の肥厚や二重化も認めない。管外の癒着や上皮細胞の増殖もない。したがって，正解は b と考えられる。IgA 腎症ではしばしば本症例のようにはっきりと，光学顕微鏡レベルでメサンギウムに PAS 陽性の沈着物が認められることもあるが，必ずしも明確でない場合もあり，確定診断は蛍光顕微鏡所見による。血尿，蛋白尿がともに軽度に認められており，無症状であることが多く，しばしば健康診断で無症候性血尿，蛋白尿として発見される。本症例のような糸球体が大半を占める場合，その予後は良好であると考えられる。（武曾恵理）

問題 13

正解：d

【解説】

心臓カテーテル後の足指先の紫色変化というだけでコレステロール塞栓が疑われるが，他の選択肢を見てみよう。a：抗生物質を使用しており，好酸球増多もあるが，急性アレルギー性尿細管間質性腎炎は発熱や関節痛など炎症症状を伴うことが多い。b：アレルギー性紫斑病では網状皮斑ではなく紫斑である。c：Churg–Strauss 症候群では喘息の既往と C–ANCA 陽性があるはずである。e：抗核抗体のデータがないのでループス腎炎を完全に否定することはできないが，それを疑わせる症状も血液異常もない（例えば白血球減少など）。（山田　明）

問題 14

正解：d

【解説】

乳癌術後，5FU と複数の漢方薬服用中に，術後 1 年頃から比較的急速に進行した 46 歳女性の腎不全症例。全身症状はなく，尿所見は蛋白（1＋）と軽微であり，腎萎縮，貧血を伴う。腎組織所見は，間質病変は，間質線維化，尿細管萎縮などの慢性病変が顕著で，細胞浸潤などの急性病変はほとんど認めない。糸球体は，ボウマン嚢の肥厚，基底膜の shrinking 萎縮などを部分的に認めるが軽微である。すなわち，慢性間質性腎炎に合致する病理所見である。慢性間質性腎炎の発症の原因は，感染症，薬剤，膠原病などの自己免疫機序，閉塞性腎症，重金属，代謝異常，血液系を主体とする腫瘍，遺伝性，放射線など多彩である。本症例では，薬剤，特にわが国でも報告がある漢方薬が病因（漢方薬腎症：Chinese herb nephropathy）である可能性が高い。本疾患は，アリストロキア酸が原因物質であることは，動物実験でも確認されている。（渡辺　毅）

問題 15

正解：c

【解説】

2 週間前の感冒様症状に総合感冒薬（NSAIDs），抗生物質

を服用後，3 日前から発疹と浮腫を伴う腎不全で受診した 64 歳の女性。尿所見は軽度の蛋白尿。腎組織所見は，間質への単核球を主体とし，一部好酸球とも思われる血球も混在する高度な細胞浸潤と浮腫が主体で，一部に肉芽の形成，尿細管上皮の壊死，消失などを認める，などは，急性間質性腎炎の病理所見である。糸球体の病変は軽微であるが，軽度の腫大，メサンギウム領域の拡大を認める。臨床症状を総合すると，腎原発性アミロイドーシス(M 蛋白)，閉塞性・逆流性腎症(両側腎盂拡大)，ループス腎炎・急性糸球体腎炎(低補体血症)，顕微鏡的血管炎(MPO-ANCA)は考え難く，NSAIDs または抗生物質による急性間質性腎炎による腎不全で，発疹は全身過敏性反応と考えられる。急性糸球体腎炎では，67 ガリウムシンチで腎への集積を認めることが知られている。 (渡辺　毅)

問題 16

正解：d

【解説】

1．アリストロキア酸は漢方薬腎症(Chinese herb nephropathy)の原因薬物である。2．NSAID 腎症は微小変化型ネフローゼ症候群と急性アレルギー性尿細管間質性腎炎が併存する。ただし，抗生物質による急性アレルギー性尿細管間質性腎炎のときのような，発熱や関節痛など炎症症状を伴わないのが普通である。3，4 は正解。5．抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルは ANCA 関連半月体形成性腎炎を引き起こす。 (山田　明)

問題 17

正解：e

【解説】

1，2，3 の腎炎の記載はそれぞれ C 型，A 型，B 型肝炎に相当する。4，5 は正しい記載である。 (山田　明)

問題 18

正解：d

【解説】

尿蛋白が定性で(1＋)しかないのに定量では 1 日 1.6 g。少し多いのではないか，アルブミン以外の蛋白，もしやベンスジョーンズ蛋白が出ているのではないか，と気づけば 2，3，4 という解答になるのであろう。1 日 1.6 g のアルブミン尿でも随時尿が希釈されていれば定性で(1＋)ということはありうると思われるので，やや情報量が不足している。 (山田　明)

問題 19

正解：

【解説】

妊娠中毒症の名称，定義，分類は 2005 年 4 月に改訂され，妊娠高血圧症候群という病名になった。定義も高血圧が主徴となり，浮腫が削除され，蛋白尿だけでは分類に含めないことになった。よってこの問題は削除したほうがよいと考えるが，一応解説する。

1．20 週以前の妊娠高血圧合併は稀である。2．重症度の分類には浮腫は入っていない(表 1 参照)。3．食塩は 7～8 g/日に制限するが，極端な制限は勧めない。4．発症の危険因子として，高齢，肥満，多胎妊娠，高血圧や糖尿病の遺伝的素因，高血圧，腎疾患，抗リン脂質抗体陽性などがある。5．アンジオテンシンⅡの少量投与で昇圧反応を示す妊婦はその後高血圧を示しやすい。

表 1　妊娠高血圧症候群における軽症，重症の分類

軽症	
高血圧	血圧がいずれかに該当する場合 ・収縮期血圧が 140 mmHg 以上で 160 mmHg 未満 ・拡張期血圧が 90 mmHg 以上で 110 mmHg 未満
蛋白尿	原則として 24 時間尿を用いた定量法で判定し，300 mg/日以上で 2 g/日未満の場合
重症	
高血圧	血圧がいずれかに該当する場合 ・収縮期血圧が 160 mmHg 以上の場合 ・拡張期血圧が 110 mmHg 以上の場合
蛋白尿	蛋白尿が 2 g/日以上の場合。なお，随時尿を用いた試験紙法による尿中蛋白の半定量は 24 時間蓄尿検体を用いた定量法との相関性が悪いため，蛋白尿の重症度の判定は 24 時間尿を用いた定量によることを原則とする。随時尿を用いた試験紙法による成績しか得られない場合は，複数回の新鮮尿検体で，連続して 3＋以上(300 mg/dL 以上)の陽性と判定されたときに蛋白尿重症とみなす。

(山田　明)

問題 20

正解：a

【解説】

1．正しい。2．小児では水分管理と腸の安静により 85～95 %の患者が自然寛解する。

3．糸球体病変は内皮細胞傷害が主体である。4．重篤化因子には，白血球数増加，低ナトリウム血症，低蛋白血症，ALT の上昇がある(日本小児腎臓病学会による重症度判定)。5．血栓性血小板減少性紫斑病のほうが予後は悪い。血漿交換や血漿輸注を要する。 (山田　明)

問題 21

正解：b

【解説】

1．リンは細胞内ではATP，AMP，2,3-DPG(2,3-diphosphoglycerate：後述)のような有機リン酸として細胞外液より多量に存在している。2．蛋白質はリンを多く含むので蛋白制限はリン制限にもなる。3．過換気により呼吸性アルカローシスになると血清中リン酸が細胞内に取り込まれ，低リン血症になるので，この記述は誤り。4．副甲状腺ホルモンは尿中リン排泄を促進するので，誤り。5．デオキシヘモグロビンに選択的に結合し，ヘモグロビンの酸素親和性を下げる働きを持つ2,3-DPGが減少すると，末梢組織で低酸素状態を引き起こし，乳酸アシドーシスを起こす。　(山田　明)

問題 22

正解：b

【解説】

強皮症腎クリーゼと呼ばれる病態で，悪性高血圧，急速進行性腎障害，血栓性微小血管症thrombotic microangiopathyを呈する。レニン高値になるのが特徴で，アンジオテンシン変換酵素阻害薬の登場によって予後が改善した。1，5は血栓性微小血管症によりmicroangiopathic hemolytic anemiaをきたした結果である。4．白血球数の異常は通常認められない。　(山田　明)

問題 23

正解：d

【解説】

血中(1-3)β-Dグルカンは，カンジダ，アスペルギルス，*Pneumocystis carinii*などの細胞壁の主要構成成分で，それらの組織侵襲性の感染症では特異的に感度が高く，診断や治療効果の判定に有効である。細菌，リケッチアなどの他の微生物にみられず，ヒトを含む動物の体内で合成されることもないので，これを血液や髄液中に証明できれば深在性真菌症を疑う一つの強力な証拠になる。クリプトコッカスやムコールの細胞壁には含まれていないので陽性にならない。

透析膜にセルロース膜を使用すると血中β-Dグルカンが上昇することが知られている。セルロース膜の構造式中に(1-3)β-Dグルカンが存在し，それが血液中に溶出されることによると考えられている。(1-3)β-Dグルカンは腎排泄性であり，使用期間が長くなるほど高値となる。同じセルロース膜であるセルローストリアセテート膜は水酸基がすべて酢酸基に置換され，(1-3)β-Dグルカンと異なる構造であるために影響しない。そのほか広範熱傷などで大量のガーゼ使用時やアルブミン，グロブリン製剤の使用時に偽陽性がみられることが報告されている。

【参考文献】

1. 藤方史朗，他．血液透析患者の透析膜が1-3-b-D-glucanに及ぼす影響について．透析会誌 2006；39：269-273.
2. 大石哲也，他．血液透析患者の血清(1→3)bDグルカン値の信頼性について．ICU と CCU 2004；28：S182-183.
3. 大林民典．深在性真菌症の血清診断．感染症学誌 1999；43：157-162.

(平方秀樹)

問題 24

正解：a

【解説】

塩酸バンコマイシン(VCM)は細胞壁の主要成分であるペプチドグリカンに水素結合し，細胞壁の合成を阻止して殺菌作用を示す。時間依存性の抗生物質であるため，メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対する最小発育阻止濃度(MIC)を超えた一定以上の濃度をできるだけ長く維持すれば十分で(時間依存性)，ピーク値を高濃度にする必要はない。

VCMは腎機能正常者ではほとんど未変化体で糸球体から濾過される。腎不全患者の半減期は著明に延長するため減量が必要である。ピーク値が50〜80μg/mL以上になると聴器毒性が，トラフ値が30μg/mLを超えると腎障害の発症例が多くなることから，治療濃度はピーク値で25〜40μg/mL，次回投与直前のトラフ値10μg/mL以下にするよう推奨されている。

透析患者で気をつけなければならないことは，透析2〜5時間後にリバウンドが起こること，透析膜によって除去率が異なることである。リバウンドは細胞内液中のバンコマイシンが透析後に血中に再分布するために生じる。透析での除去率は，再生セルロース膜で約10％であるのに対し，ハイパフォーマンス膜では40〜50％と明らかに高い。透析膜面積の大きさにも影響される。CAPDではほとんど除去されない。

クラリスロマイシンは，高度腎不全患者では半減期が約3倍に延長し，透析患者では50〜70％に減量したほうが望ましいと考えられているが，VCMほど顕著ではない。

プレドニゾロン，ニフェジピン，オメプラゾールは腎不全

患者でも半減期の延長がなく，減量の必要はない。

【参考文献】

1. 平田純生(編)．腎不全と薬の使い方Q＆A．東京：じほう，2005.
2. 深川雅史，深津敦司(編)．腎機能を考えた安全な処方．東京：医薬ジャーナル社，2007.
3. 二瓶　宏(監)，小山哲夫，他(編)．腎疾患治療薬マニュアル 2002-2003．腎と透析 2002；53 増刊号，東京：東京医学社
4. 臨床透析編集委員会．腎不全時の薬物使用．臨牀透析 2000；16 増刊号，東京：日本メディカルセンター．

（平方秀樹）

問題 25

正解：e

【解説】

アミロイド骨関節症は，骨や関節へのアミロイド沈着による骨関節疾患で，病態の特徴は，① 腱・滑膜へのアミロイド沈着と同時に，滑膜炎による手根管症候群，弾発指，肩・膝・股関節痛，関節可動域制限，② 軟骨や骨内部へのアミロイド沈着による骨嚢胞や病的骨折，③ 脊椎および周囲靱帯，椎間板へのアミロイド沈着による破壊性脊椎関節症(DSA)などである。原因蛋白(アミロイド前駆蛋白)は β_2-ミクログロブリン(BMG：分子量 11,800)であることが Gejyo らにより明らかにされた。この BMG がグルコースや反応性の高いカルボニル化合物によってメイラード反応を受けて終末糖化産物(AGE)と総称される蛋白修飾物質が形成され，AGE 化した BMG が沈着アミロイドに存在することが明らかにされ，アミロイド骨関節症の発症に関わっていることが報告されている。

根治的治療法はまだ確立されておらず，原因蛋白である BMG を透析時に可能な限り除去する治療が行われている。最近では，従来のセルロース系の透析膜に比べ溶質除去能・透水性能が高く，生体適合性の優れたハイパフォーマンス膜(合成高分子膜)を使用し，BMG 選択的吸着カラム(リクセル)を用いた血液吸着や HDF，HF，透析量増量(長時間透析，連日透析)などで積極的に BMG を除去する対策が試みられている。

薬物療法としては，関節痛に対し非ステロイド系消炎鎮痛薬，副腎皮質ステロイド薬などが比較的有効であるが，根治的な治療法はない。外科的治療には手根管症候群に対する手根管開放術，破壊性脊椎関節症(DSA)に対する前方固定術や除圧固定術，椎弓形成術が施行される。骨頭の骨嚢胞に対して掻破，骨移植術が選択されるが，骨折合併例では人工骨頭置換術が適応となる。

骨嚢胞の発生機序は，関節周囲軟部組織へのアミロイド沈着に続発するものと考えられ，好発部位は大腿骨頸部，臼蓋，上腕骨頭，手根骨などである。手根骨にみられる骨嚢胞は比較的早期より出現し，大腿骨，上腕骨頭などに出現した骨嚢胞は増大すると骨折の原因となる。診断は単純 X 線，断層，CT，MRI などの画像診断による。鑑別疾患としては骨嚢腫，骨髄炎，brown tumor があげられる。

DSA は，BMG が靱帯付着部に沈着し炎症から骨侵食が惹起され，椎間板，椎間関節が不安定となり，椎体，関節突起，靱帯の脆弱化，椎間板変性が起こる病態である。無症状のものから脊髄，神経根の圧迫症状を呈するものまでさまざまで，進行例では亜脱臼や脱臼の原因となる。好発部位は頸椎(C5/6，C6/7)で，続いて腰椎，胸椎の順である。X 線で椎体の変形，後方移動，椎間の狭小化などが認められる。鑑別疾患としては，化膿性脊椎炎，椎間板変性症などがあげられる。

【参考文献】

1. 本間則行，下条文武，他．長期透析と骨関節症．治療 1993；75：457-460.
2. 小岩文彦，広瀬　真．透析治療に伴う合併症とその対策―骨・関節病変とその対策．透析療法と合併症対策ハンドブック．秋澤忠男(編)，東京：先端医学社，2005：255-271.
3. 山田晴生，今井裕一．透析アミロイドーシスの病態と診断．腎と透析 2007；62：209-212.
4. 三上凱久．骨関節アミロイドの診断と治療．腎と透析 2007；62：252-259.

（平方秀樹）

問題 26

正解：e

【解説】

塩酸ピオグリタゾンは，脂肪組織などの脂肪蓄積臓器に分布する核内受容体 PPARγ に結合するチアゾリジン誘導体の一つで，活性化した PPARγ は小型脂肪細胞を増加させることで，インスリン抵抗性を改善する。蛋白結合率は 99 %と高いが，29.6 %が 48 時間で尿中に排泄されるため，腎機能低下患者では注意を要する。代謝産物も未変化体の約 50 %の血糖降下作用を有する。循環血漿量の増加に伴う浮腫・心不全などの重篤な副作用が報告されており，わが国では高度腎障害のある患者では禁忌となっている。

ビグアナイド薬(塩酸メトホルミン)は，主に肝における乳

酸からの糖新生を抑制することにより血糖を下げるため，ビグアナイド薬投与により乳酸が増加する。通常は乳酸の代謝が増加し乳酸値のバランスは保たれるが，肝での代謝能以上に乳酸が増加した場合や，肝での乳酸代謝能が低下している場合には，乳酸アシドーシスが発現するおそれがある。代謝されずに未変化体のまま尿中に排泄されるため，腎不全患者では薬剤が蓄積し，重篤かつ遷延性の低血糖や乳酸アシドーシスを生じる可能性がある。軽症を含め腎機能障害例では投与禁忌になっている。

スルホニル尿素(SU)薬は，肝臓で代謝された後，23～72%が腎臓より排泄される。透析による除去も少ないか，ほとんどない。また，代謝産物に活性を有するものもあり，腎機能障害例では遷延性の低血糖を誘発する可能性があり，投与を控えるべきである。グリクラジドは腎排泄率が高いが，代謝産物に薬理学的活性が低いため，腎不全例にも比較的使用しやすい薬剤である。一方，グリベンクラミドは代謝産物に活性があるため，腎不全例への投与は慎重に行うべきである。

アカルボース(α グリコシダーゼ阻害薬)は炭水化物の腸管内消化を遅延させ，食後の急激な血糖上昇を抑える作用を持つ薬剤である。吸収されにくく，単独で低血糖をきたす可能性が低いため，腎不全例でも用量調節は不要である。食後の過血糖を示す症例には良い適応となるが，放屁，腹部膨満，鼓腸などの消化器症状を惹起するため，自律神経障害による糖尿病性胃腸障害がある場合には使用しにくい。低血糖時には，二糖類であるショ糖では回復が遅く，単糖類のブドウ糖を服用する。

【参考文献】
1. 松本　博，中尾俊之．代謝異常に対する薬剤．薬局 2003；54：51-58.
2. 平田純生(編)．腎不全と薬の使い方 Q & A．東京：じほう，2005.
3. 深川雅史，深津敦司(編)．腎機能を考えた安全な処方．東京：医薬ジャーナル社，2007.
4. 二瓶　宏(監)，小山哲夫，他(編)．腎疾患治療薬マニュアル 2002-2003．腎と透析 2002；53 増刊号，東京：東京医学社，
5. 臨床透析編集委員会．腎不全時の薬物使用．臨牀透析 2000；16 増刊号，東京：日本メディカルセンター．

（平方秀樹）

問題 27

正解：b

【解説】

シクロスポリン腎障害の主体は，血管収縮による腎血流量の減少で，形態学的には，急性尿細管障害と慢性間質性血管障害に分類できる。用量依存的に輸入細動脈の収縮をきたし，腎血流量，糸球体濾過値を低下させる。シクロスポリン投与により，レニン・アンジオテンシン系，プロスタグランジン系，交感神経系，エンドセリンなど，すべての血管収縮作動性刺激に対する血管収縮反応が増強することが知られ，カルシニューリンが関与していると考えられている。

一般的にはトラフ値が 200 ng/mL 以上で腎障害の可能性があり，400 ng/mL では急性の腎障害が起こりやすくなるといわれている。シクロスポリン臨床応用の初期には大量使用され，激しい急性毒性(急性血管毒性＋急性中毒性尿細管障害)や溶血性尿毒症性症候群による著しい移植腎機能低下例もみられたが，シクロスポリン体内動態が明らかになり中等量～低用量の使用が主流となり，血中濃度がモニタリングされるようになってからは高度な急性腎毒性はほとんどみられなくなった。しかし，現在でも慢性腎障害はみられ，移植腎の長期予後に影響する大きな因子である。慢性腎毒性の病態は，長期間の反復持続する腎内細小動脈の収縮の影響と血管内皮細胞傷害および間質線維化促進状態が重要と考えられている。血管収縮に伴って出現する間質線維化の進展には，オステオポンチン，各種ケモカイン，TGF-β の過剰発現が関与し，特に TGF-β は局所でのアンジオテンシンII濃度を上昇させ，NO の産生を低下させる。慢性腎障害は累積使用量と相関する。代謝物にも腎毒性があるため，重症肝障害患者では代謝物起因性の腎障害が起こりうる。

シクロスポリン腎障害の危険因子としては，シクロスポリン血中濃度上昇，腎の虚血性障害，高齢者，脱水，高血圧症，既存の腎障害，腎への放射線照射，腎毒性薬剤(アミノグリコシド，アムホテリシン B，非ステロイド系消炎鎮痛薬，ST 合剤)の併用などが重要である。

タクロリムスはシクロスポリンと全く異なった化学構造をもつマクロライド系薬剤であるが，免疫抑制機序や副作用はシクロスポリンと類似点が多く，腎障害も，病態機序，臨床像，病理形態学的特徴ともにシクロスポリン腎障害ときわめて酷似する。

アザチオプリン(イムラン®)は代謝拮抗型の化学療法薬として開発されたプリン類似体で，免疫抑制効果に優れ，臓

器移植後の拒絶反応抑制のために広く用いられてきた。副作用は骨髄抑制，肝障害，膵炎，消化器症状，心悸亢進，間質性肺炎，発癌などがあり，特に骨髄抑制は，尿酸産生阻害薬であるアロプリノールと併用すると過剰な骨髄抑制を引き起こすため，併用は禁忌である。

エンドキサン® は，細胞核の DNA 鎖の破壊や合成障害により細胞障害を惹起するとともに，強力な免疫抑制作用を有する代表的なアルキル化薬で，副作用は骨髄抑制，性腺抑制，汎血球減少，出血性膀胱炎，間質性肺炎，発癌などがある。骨髄抑制は用量依存的で減量や休薬で対処し，出血性膀胱炎は代謝産物が原因と考えられており，投与時には水分負荷と頻回排尿を促す。 （平方秀樹）

問題 28

正解：a

【解説】

シクロスポリンは，消化管での吸収や薬物体内動態の個体差に加え，肝でのチトクローム P450 ⅢA 酵素の代謝を受けるため，同酵素の代謝を受ける多くの薬剤と相互作用を有している。治療濃度域が狭く，血中濃度と免疫抑制効果，副作用の発現に相関がみられることより，血中濃度モニタリングが必須となる。

表 2

1．シクロスポリンの血中濃度が上昇する薬剤・食品 アミオダロン，カルシウム拮抗薬(ジルチアゼム，ニカルジピン，ベラパミル)，マクロライド系抗生物質(エリスロマイシン，ジョサマイシンなど)，キヌプリスチン・ダルホプリスチン，クロラムフェニコール，アゾール系抗真菌剤(フルコナゾール，イトラコナゾールなど)，ノルフロキサシン，HIV プロテアーゼ阻害薬(リトナビル，サキナビルなど)，卵胞･黄体ホルモン剤，ダナゾール，ブロモクリプチン，アロプリノール，フルボキサミン，イマチニブ，メトクロプラミド，アセタゾラミド，グレープフルーツジュース
2．シクロスポリンまたは併用薬の血中濃度が上昇する薬剤 副腎皮質ホルモン薬，ドセタキセル，パクリタクセル
3．シクロスポリンの血中濃度が低下する薬剤・食品 リファンピシン，チクロピジン，トログリタゾン，抗てんかん薬(フェノバルビタール，フェニトイン，カルバマゼピン)，西洋オトギリ草含有食品，オクトレオチド，プロブコール

セントジョーンズワート(西洋オトギリ草)はハーブティーやダイエット用の錠剤として販売されている健康食品である。抗うつ作用を有し，その抽出成分は欧米で広く用いられている。この薬草は肝臓における薬物代謝酵素を誘導するため，多くの薬剤と相互作用があり，2000 年に厚生省から「医薬品・医療用具など安全性情報」のなかで注意が喚起された。HIV プロテアーゼ阻害薬(インジナビル，ネルフィナビル，サキナビル)，非核酸性 HIV 逆転写酵素阻害薬，抗てんかん薬(カルバマゼピン，フェノバルビタール，フェニトイン)，ジゴキシン，テオフィリン，シクロスポリンなどの血中濃度が低下することやワーファリンの凝血作用が減弱することが知られている。

【参考文献】

1. 両角國男，武田朝美．免疫抑制薬による薬物性腎障害．医学のあゆみ 2005；215：533-539.
2. 武田朝美，両角國男．免疫抑制薬による腎障害．ICU と CCU 2006；30：1029-1036.
3. 平井みどり．サプリメントと医薬品の相互作用．治療 2005；87：2740-2748.

（平方秀樹）

問題 29

正解：b

【解説】

臓器の移植に関する法律(平成 9 年 7 月 16 日交付，法律第 104 号)では，臓器の摘出の項(第六条)で「医師は，死亡した者が生存中に臓器を移植術に使用されるために提供する意思を書面により表示している場合であって，その旨の告知を受けた遺族が当該臓器の摘出を拒まないとき又は遺族がないときは，この法律に基づき，移植術に使用されるための臓器を，死体(脳死した者の身体を含む。以下同じ。)から摘出することができる。」と制定され，附則の第四条で「医師は，当分の間，第六条第一項に規定する場合のほか，死亡した者が生存中に眼球又は腎臓を移植術に使用されるために提供する意思を書面により表示している場合及び当該意思がないことを表示している場合以外の場合であって，遺族が当該眼球又は腎臓の摘出について書面により承諾しているときにおいても，移植術に使用されるための眼球又は腎臓を，同条第二項の脳死した者の身体以外の死体から摘出することができる。」と制定されている。

また，臓器の摘出の制限に関しては，第七条で「医師は，前条の規定により死体から臓器を摘出しようとする場合において，当該死体について刑事訴訟法(昭和 23 年法律第 131 号)第 229 条第一項の検視その他の犯罪捜査に関する手続きが行なわれるときは，当該手続きが終了した後でなければ，当該死体から臓器を摘出してはならない。」ことが規定されている。

以上より，ドナーカードによる明らかなリビング・ウイルがなくても，生前に明らかな拒否の姿勢や家族の拒否がなければ，献腎移植は可能である。また，脳死移植ではないので年齢制限はない。犯罪の犠牲者の疑いがある場合は当該手続きが優先され，ドナーとなるのは困難である。

（平方秀樹）

問題 30

正解：b

【解説】

移植後の再発が認められる腎炎の上位は第一に巣状糸球体硬化症で，特に移植直後に約 30 %に発症するとされている。その液性因子の性質が一部解明されつつあるが，必ずしもすべてに発症するわけではなく，未解決の分野である。対症療法として，血漿交換療法や LDL アフェレシス療法が施行され，著効を示す場合もある。次に頻度の高いのは，膜性増殖性糸球体腎炎のなかのII型とされる Dense deposit 病で，80 %以上に発症するとされている。巣状糸球体硬化症と異なり，移植後数カ月経って発症するケースが多く，発症初期には軽度の補体 C3 の沈着のみのこともあり，典型的な病像を呈するのに時間がかかる。これらはすべて，graft loss につながる重篤な再発性腎炎である。一方，糖尿病性腎症は組織学的にはほぼすべて発症してくるが，その進行は緩徐で graft loss につながるものは稀である。また，SLE に対する移植はほぼ非活動性の状態で施行されるべきで，その後もプレドニン® の中止をするのに慎重でなくてはならないが，これらを守れば再発は稀である。嚢胞腎による腎不全は中年以後に起こり，これは腎実質構成細胞の分子異常であり，持ち込まれる腎に再発することは考えられにくい。

【参考文献】

1. Savin VJ, et al. Permeability factors in focal segmental glomerulosclerosis. Semin Nephrol 2003；23(2)：147–160. Review.

（武曾恵理）

問題 31

正解：b

【解説】

レシピエントが血液型 A 型でドナーである夫が B 型の場合，血液型不適合移植となる。この場合，術前にレシピエントの抗 B 抗体を除去しておくため，血漿交換を数回行うことで，抗体による液性拒絶反応を予防する処置は効果がある。移植後再発する腎炎で最も頻度が高く問題となるのは巣状糸球体硬化症で，ループス腎炎の再発は SLE の活動性が低い状態での移植がなされるべきであり，再発は稀である。また，移植前の透析療法下では，SLE の活動性は著しく低下するのが普通で，さらに移植後は免疫抑制薬の多量使用がなされ，その活動性が再燃することは稀である。

移植患者の妊娠の経過は，移植腎の機能がよければ，非常に良好で，妊娠可能な女性の透析症例では，妊娠を希望して移植を決意する場合もある。移植後の良好な妊娠経過を望むには，移植 1〜2 年後で，血清 Cr 値の上昇が 1.5 mg/dL 以下，最近の拒絶がなく，血圧正常，蛋白尿陰性などのほかに，プレドニン® 15 mg/日以下，イムラン® 2 mg/kg/日未満，シクロスポリンも治療レベル以下などの薬剤使用下で行われるべきで，むしろ安定した移植腎機能を得るためには，適切な薬剤の使用が必要とされている。わが国では慢性腎不全で透析施行中の患者はすべて身体障害者 1 級または 3 級であり，基本的に移植後も移植腎機能が安定することは保証の限りではなく，身体障害者手帳の返却は義務づけられていない。

【参考文献】

1. 日本腎臓学会渉外•企画委員会/腎移植推進委員会(編)．腎移植の進歩　我が国の現状と今後の展望　東京：東京医学社，2006.
2. Donavitch GM ed. Handbook of kidney transplantation. Little Brown and Company.

（武曾恵理）