

# 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53巻5号に掲載されました平成23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250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 \* : コアメンバー

セルフトレーニング問題担当	平和伸仁	長谷川みどり				
委員	猪阪善隆*	石村栄治	伊藤孝史	井上 徹	上園繁弘	内田啓子
	内田俊也*	宇都宮保典	遠藤正之	大澤 勲	岡田一義	小倉 誠
	小原まみ子*	小山雄太	柏木哲也*	片渕律子	要 伸也	鎌田貢壽
	河田哲也	菅野義彦	北川 渡	衣笠えり子	清元秀泰	古波蔵健太郎
	小松康宏	小松田 敦	今田恒夫*	齋藤和英	齋藤知栄	佐々木 環
	重松 隆	篠田俊雄	柴垣有吾*	志水英明	菅 憲広	杉本俊郎
	鈴木祐介	須藤 博	竹本文美*	田中健一	寺田典生	南学正臣*
	西 慎一*	堅村信介	長谷川みどり*	八田和大	林 義満	早野恵子
	平和伸仁*	深川雅史	福本真也	藤垣嘉秀	藤田芳郎	政金生人
	松村正巳	丸山彰一	武曾恵理	森 典子	森田博之	守山敏樹
	門川俊明*	安田 隆*	山縣邦弘	湯澤由紀夫	吉田篤博	頼 建光
	和田隆志*					

## 正解と解説

33歳の女性。25歳でループス腎炎V型と診断され、プレドニゾロン10mg/日による治療を行っている。最近1年間は蛋白尿が0.5g/日で、血圧120～130/80～85mmHg前後と安定していた。今回妊娠6週であることが判明した。

血圧128/84mmHg。尿検査:蛋白尿1.1g/日、潜血(-)。生化学検査: Alb 3.6 g/dL, BUN 9.7mg/dL, Cr 0.49 mg/dL, 尿酸5.3 mg/dL, C3 86 mg/dL, C4 17 mg/dL, CH50 30U/mL。抗DNA抗体9U/mL(基準値: <6)。

問題1 ループス腎炎の腎生検所見に合致しないものはどれか。2つ選べ。

- a. 硝子様血栓
- b. スピクラ形成
- c. 白血球核崩壊
- d. ワイヤーループ
- e. フィブリンキャップ

**正解：b, e**

### 解説

ループス腎炎はISN/RPSにより、I型：微小メサンギウム変化，II型：メサンギウム増殖性ループス腎炎，III型：巣状ループス腎炎：III (A) III (A/C) III (C)，IV型：びまん性ループス腎炎：IV-S(A)IV-G(A)IV-S(A/C)IV-G(A/C)IV-S(C)IV-G(C)，V型：膜性ループス腎炎，VI型：進行した硬化性ループス腎炎に分類される。Aは急性活動性病変，Cは慢性病変を示し，Gは全節性，Sは分節性病変を指している。活動性病変として，内腔狭小化を伴う管内細胞増多，核崩壊，フィブリノイド壊死，糸球体基底膜の断裂，細胞性半月体，線維細胞性半月体，光顕で認識できる内皮下沈着物（ワイヤーループ病変），管腔内の免疫沈着物(硝子様血栓またはヒアリン血栓)がある。

スピクラはアミロイドーシスのときに，アミロイドの沈着が糸球体上皮細胞下に及ぶことによりPAM染色でトゲ状の突起が観察されることを表す。

フィブリンキャップは，PAS染色陽性，PAM染色陰性で，糖蛋白や脂肪などを含む血漿成分が糸球体糸球壁の内皮細胞と基底膜の間に半球状に蓄積したものを表す。糖尿病性腎症にてしばしば認める病変の一つであるが，糖尿病性腎症に特異的ではなく，その他の糸球体疾患でも認める。

(長谷川みどり)

問題2 この患者で追加すべき血清検査はどれか。2つ選べ。

- a. 抗Jo-1抗体
- b. 抗SS-A抗体
- c. 抗U1-RNP抗体
- d. 抗トポイソメラーゼI抗体
- e. ループス・アンチコアグラント

**正解：b, e**

### 解説

SLEの病態が妊娠に与える影響のなかで，特に抗リン脂質抗体の存在が重要である。抗リン脂質抗体を有するSLE患者では妊娠高血圧症候群，流産（20～40％），死産（～10％），胎児発育不全（～37％），新生児死亡（～6％）を合併することがある<sup>1)</sup>。抗リン脂質抗体による各種異常妊娠の発症機序として，抗リン脂質抗体による血栓形成と，抗リン脂質抗体による絨毛組織に対する直接障害が考えられている。抗SS-A抗体陽性の妊婦から心ブロックを有する児が出生するリスクは約1～2％である。52 SS-A抗原ならびに48 SS-B抗原を認識するそれぞれの抗体が存在する場合に心ブロ

ックの発症率が高いことが明らかとなっている<sup>2)</sup>。Ruiz-Irastorzaらは、SLE患者の妊娠における危険因子としてpoor obstetric historyの既往、腎障害、心障害、肺高血圧、間質性肺障害、高疾患活動性、高用量ステロイド投与、抗リン脂質抗体症候群、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体陽性、多胎妊娠の項目をあげている。

抗Jo-1抗体は多発性筋炎/皮膚筋炎の疾患標的抗体である。

抗U1-RNP抗体はMCTDの診断基準の必須項目となっている。疾患特異性は低く、重複病態を有さないSLE、強皮症、多発性筋炎、Sjögren症候群においても検出されることがある。

抗トポイソメラーゼI抗体は強皮症に特異的である。(長谷川みどり)

問題3 この患者で妊娠中に十分な注意のもと使用可能な薬剤はどれか。2つ選べ。

- a. メチルドパ
- b. メトトレキサート
- c. 低用量アスピリン
- d. ワルファリンカリウム
- e. HMG-CoA還元酵素阻害薬

**正解：a, c**

## 解説

ワルファリンカリウム、HMG-CoA還元酵素阻害薬、メトトレキサートは催奇形性があり妊婦には禁忌である。低用量アスピリン療法が有効であると報告されている妊娠関連疾患には、抗リン脂質抗体症候群の不育症、易血栓性の不育症、血栓症、妊娠高血圧腎症のハイリスクなどがある。日本では低用量アスピリンの添付文書に「出産予定日12週以内の妊婦への投与は禁忌である」と記載されているので、十分なインフォームドコンセントが必要である。最近のメタアナリシスの検討によると、低用量アスピリン療法によるデメリットは認められなかった<sup>3)</sup>。抗リン脂質抗体症候群の不育症治療として保険適用外使用にはなるが、低用量アスピリンとヘパリンの併用が推奨されている<sup>4)</sup>。

本邦で妊婦有益性投与として認可されている降圧薬は、メチルドパ(中枢性 $\alpha$ 遮断薬)、ヒドララジン(血管拡張薬)、ニカルジピン(Ca拮抗薬)注射薬である。妊娠初期からの長期投与の経口薬の第一選択はメチルドパが推奨される。(長谷川みどり)

## 文献

1. 塩崎有宏, 他. 自己免疫疾患・膠原病合併妊娠. 日産婦誌 2008; 60: N46-N49.
2. 吉田幸洋. 自己免疫性疾患合併妊娠の管理-その問題点と対策. 産婦人科治療 2010; 100: 157-162.
3. Coomarasamy A, et al. Aspirin for prevention of preeclampsia in women with historical risk factors: A systemic review. *Obste Gynecol* 2003; 101: 1319-1332.
4. 杉浦真弓. 抗リン脂質抗体症候群. 周産期医学 2010; 40: 1133-1136.

55歳の女性。40歳時に糖尿病を指摘され、現在まで近医で経口糖尿病薬により治療を受けている。半年前から血清Cr値の上昇とともに、血清Kも上昇してきたため紹介受診となった。診察上、高血圧なく、浮腫も認めなかった。検尿にて、尿蛋白(1+)、尿潜血陰性、BUN 25 mg/dL、血清Cr 1.3 mg/dL、Na 138 mEq/L、K 5.6 mEq/L、Cl 110 mEq/L、尿酸 8.0 mg/dLであった。

問題4 腎機能が低下した患者に投与したときに、乳酸アシドーシスを起こす可能性のある経口糖尿病薬はどれか。1つ選べ。

- ボグリボース
- グリベンクラミド
- メトホルミン塩酸塩
- ピオグリタゾン塩酸塩
- シタグリプチンリン酸塩水和物

**正解：c**

### 解説

腎機能が低下している糖尿病患者に対する経口糖尿病薬の投与に関する問題である。ほとんどの経口糖尿病薬は、腎機能に合わせた薬剤投与量の調節が必要であり、注意すべきである。

ビグアナイド系の薬剤は、乳酸アシドーシスの副作用が有名であるが、近年、メトホルミン塩酸塩の投与量上限が、1日750mgから2,250mgに増え、今後、メトホルミン塩酸塩による乳酸アシドーシスの発症の増加が危惧されることから出題した。(杉本俊郎)

### 参考文献

日本糖尿病学会編. 糖尿病治療ガイド2010, 東京: 文光堂, 2010

問題5 Transtubular K gradient (TTKG)を求める際に必要なデータはどれか。2つ選べ。

- 血清・尿中浸透圧
- 血清・尿中K濃度
- 血清・尿中Cl濃度
- 血清・尿中Na濃度
- 血清・尿中Cr濃度

**正解：a, b**

### 解説

TTKGは、皮質集合管でのカリウムの分泌をみる指標で、 $\{尿中K濃度 \times (尿中浸透圧 \div 血清浸透圧)\} \div 血清カリウム値$ で計算できる。高カリウム血症の時、 $TTKG > 10$ なら、腎臓のカリウム排泄は正常で、 $TTKG < 7$ なら、腎臓でのカリウム分泌の障害があることを示唆する。(杉本俊郎)

## 参考文献

高久史磨・和田攻編. ワシントンマニュアル第12版 日本語版, 東京・メディカルサイエンスインターナショナル, 2011

問題6 この患者での高カリウム血症の治療として最も適切なものはどれか。1つ選べ。

- a. ループ利尿薬
- b. カルシウム拮抗薬
- c. 炭酸水素ナトリウム
- d. 抗アルドステロン薬
- e. アンジオテンシンII受容体拮抗薬

正解：c

## 解説

本例は、Na-Cl=28mEq/Lで、腎機能低下に伴うK排泄障害と、それに伴うIV型RTAが合併していると考えられる。よって、炭酸水素ナトリウムを投与して、腎臓からのK排泄を促進すべきである。

ループ利尿薬でも、一時的にK排泄は増加するが、その後の体液量減少のために、腎臓からK排泄が減少するので、高血圧もなく浮腫もない本例では、まず、炭酸水素ナトリウムの投与が第一選択になる。(杉本俊郎)

問題7 この患者で、尿蛋白量は1.5 g/日であった。血圧管理目標として妥当なものはどれか。1つ選べ。

- a. 115/65 mmHg 未満
- b. 125/75 mmHg 未満
- c. 130/80 mmHg 未満
- d. 130/85 mmHg 未満
- e. 140/90 mmHg 未満

正解：b

## 解説

蛋白尿を有する糖尿病の症例の治療の一つとして厳格な血圧管理がある。糖尿病を有するだけで、130/80mmHg未満の管理、さらに1日1.0g以上の蛋白尿を有する症例は、より厳格な125/75mmHg未満の管理をすることをわが国のガイドラインは提唱している。(杉本俊郎)

## 参考文献

日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2009, 東京：東京医学社, 2009.

51歳の男性。1週間前から発熱あり，3日前から咳嗽，昨日から血痰が出現し入院した。46歳から全身性硬化症（強皮症）として治療されている。

身体所見：体温39℃，脈拍数110/分，呼吸数24/分，血圧112/62mmHg，聴診で両下肺に湿性ラ音を聴取する。

検尿：蛋白(2+)，潜血(3+)，沈渣RBC 100/HPF以上。

血液生化学検査：白血球8,600/ $\mu$ L，Hb 8.6 g/dL，血小板40.2万/ $\mu$ L，BUN 31 mg/dL，Cr 1.9 mg/dL，赤沈 105 mm/時，CRP 12.5 mg/dL。

問題8 この患者でまず追加する検査として妥当なものはどれか。2つ選べ。

- a. 喀痰細胞診
- b. 胸部CT検査
- c. 腹部超音波検査
- d. ツベルクリン反応
- e. ガリウムシンチグラフィ

**正解：b, c**

### 解説

全身性硬化症（強皮症）に伴う腎病変には高血圧を呈する腎クリーゼと正常血圧でMPO-ANCA陽性のMPO-ANCA関連血管炎を呈する2つの病態がある<sup>1,2)</sup>。本症例では血圧正常で，肺出血と急速進行性糸球体腎炎の臨床症状からMPO-ANCA関連血管炎が想定される。

この患者でまず追加する検査としては，腎機能障害が慢性か，急性かを判断するために腹部CTあるいは腹部超音波検査が必要である。また肺出血の程度をみるために胸部CTを検討する。肺癌や結核は臨床症状や急性の病態からは考え難いため，喀痰細胞診やツベルクリン反応はその後の検査となる。ガリウムシンチグラフィはガリウム67(67Ga)が腫瘍や炎症に集まる性質を利用して，全身および各部位の病巣の有無や進行状況が把握できるが，疾患特異性はなく，他の画像診断や組織診断による総合的な診断が必要である。 (小松田 敦)

問題9 この患者の血液検査で認められる可能性が高い検査所見はどれか。1つ選べ。

- a. TSH増加
- b. IgG4値上昇
- c. 血清補体価低下
- d. MPO-ANCA陽性
- e. 血清ハプトグロブリン低下

**正解：d**

### 解説

血液検査ではMPO-ANCAが陽性になることが予想される。通常甲状腺機能は正常で，血清補体は

炎症により上昇する。プロカルシトニンは細菌や真菌感染で陽性になるが、MPO-ANCA関連血管炎では上昇しない<sup>3)</sup>。IgG4関連疾患ではIgG4値が上昇し、本症例はIgG4関連疾患の腎・尿路病変（後腹膜線維症による水腎症や腎盂，尿管など腎実質以外の病変と腎実質病変が生じる。）を示唆する臨床所見は乏しい。 (小松田 敦)

問題10 この患者の治療法として最も妥当なものはどれか。1つ選べ。

- a. 広域抗菌薬
- b. 新鮮凍結血漿輸注
- c. ステロイド・パルス
- d. 経口メトトレキサート
- e. シクロホスファミド・パルス

**正解：c**

### 解説

本症例の重症度は、EUVASによる重症度分類では腎あるいは他の臓器機能に危険を及ぼす病変を伴う病型で腎病変は血清Cr 5.66 mg/dL未満から全身型に、本邦での急速進行性腎炎症候群の重症度分類ではグレードIIである<sup>3)</sup>。したがって、本症例の治療は、年齢が51歳であり、ステロイド・パルス+経口ステロイド+シクロホスファミド(CY)で治療開始することが推奨されている<sup>3)</sup>。最近の報告では、IVCYは経口CYと比較して同等の寛解導入率を保ちつつ感染症死や白血球減少の発生を減少させるとされている。CYパルスは15 mg/kgが標準投与である。経口メトトレキサートは関節リウマチの治療として行われている。また、欧米ではWegener肉芽腫症でも有用性が報告されている。しかし、本例では腎機能低下があり禁忌で、本邦では保険適用もない。 (小松田 敦)

### 文献

1. Endo H, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. J Rheumatol 1994; 21: 864-870.
2. Arad U, et al. Anti-Neutrophil Antibody Associated Vasculitis in Systemic Sclerosis. Semin Arthritis Rheum 2011 Jan 28. [Epub ahead of print]
3. 尾崎承一,他. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン, 2011.

32歳の男性。20歳から膜性増殖性糸球体腎炎，その後末期腎不全となり，29歳から3年間の腹膜透析を行った。7カ月前に母をドナーとする生体腎移植を受けた。最近1カ月間でGFRが30%低下し，蛋白尿(3.2 g/日)が出現したため，精査目的のため入院となった。

問題11 腎移植のドナーとレシピエントに関して不適当なものはどれか。2つ選べ。

- a. ドナーの血液型AB型：レシピエントの血液型O型
- b. ドナーとレシピエントのリンパ球クロスマッチ陽性
- c. ドナーとレシピエントのHLA遺伝子がすべて不一致
- d. ドナーはレシピエントの兄，OGTTで糖尿病型：レシピエントは糖尿病腎症
- e. ドナーはサイトメガロウイルス(CMV) IgG抗体陽性：レシピエントは同抗体陰性

正解：b, d

### 解説

移植のできるドナーとレシピエントの関係を理解する。血液型不適合移植は現在ではレシピエントの循環血液中に存在するドナーのABO血液型に対する抗体の力価が高い場合に、それを除去する血漿交換(DFPP)と、その抗体の産生を抑制する処置(脾臓摘出・リツキシマブ投与)を行うことで多くが超急性拒絶反応を起こさず、移植できるようになってきている。よって、血液型不適合は移植の禁忌とはならない。リンパ球クロスマッチ陽性は超急性拒絶反応のリスクが高く、(術前の血漿交換やリツキシマブ投与などで陰性化するなどの方策も検討されているが)移植の禁忌である。

HLA遺伝子が完全に不一致(ミスマッチ)でも、移植の成績(移植腎の生着率)の低下は少なく、これも腎移植の禁忌とはならない。

糖尿病性腎症の血縁の家族が糖尿病の場合は腎症発症のリスクが高く、治療の有無によらず腎提供は望ましいとは言えない。

ドナーがCMV IgG抗体陽性、レシピエントが陰性の場合、移植後のCMV感染症の発症率は100%に近く、CMV抗原のチェックなどによる十分な感染のモニタリングが必要であるが、発症しても早期に発見すれば抗ウイルス薬でほとんどが治癒可能であり、移植の禁忌ではない。

(柴垣有吾)

問題12 この患者の腎機能障害、蛋白尿の原因として可能性の高いものはどれか。2つ選べ。

- a. 急性拒絶反応
- b. 自己腎からの尿蛋白漏出
- c. 膜性増殖性糸球体腎炎の再発
- d. カルシニューリン阻害薬による腎毒性
- e. 慢性移植糸球体症(transplant glomerulopathy)

正解：c, e

### 解説

移植後の高度蛋白尿の鑑別診断を問うものである。移植後の高度蛋白尿は腎炎・腎症の再発、慢性移植糸球体症(慢性拒絶反応, allograft nephropathy, transplant glomerulopathy)が多く、まれに、新規発症(*de novo*)腎炎、ドナーからの持ち込み腎炎などが考えられる。急性拒絶反応やカルシニューリン阻害薬の腎毒性では蛋白尿は出ても高度となることはまれである。自己腎からの尿蛋白流出は移植前にネフローゼ域であっても、移植後1カ月前後ではほぼ消失することが知られている(自己腎



への血流が低下することが1つの理由とされている)。

(柴垣有吾)

.....  
問題13 カルシニューリン阻害薬(CNI)との相互作用が少なく、CNIの投与量調節を行う必要のない薬剤はどれか。1つ選べ。

- a. ロサルタン
- b. リファンピシン
- c. ボリコナゾール
- d. バルビツール酸
- e. クラリスロマイシン

.....  
**正解：a**

### 解説

移植患者のほとんどが服用しているCNIに相互作用を起こす薬剤を知ることは移植患者のマネジメントの必須事項の1つである。CNIはチトクロームP450 (CYP 3A4) による代謝を受けるため、この酵素の活性阻害・競合でCNI濃度を上昇させるもの(CNI毒性に繋がる)や、酵素活性を亢進させ、CNI濃度を低下させる(拒絶反応に繋がる)ものは問題となる。前者としてはアゾール系抗真菌薬、マクロライド系抗菌薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミル・ヘルベッサーなど。ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬もCNI濃度を上昇させる可能性があるが、臨床的に問題となることは少ない)などを特に覚えておく必要がある。後者としては、抗結核薬(リファンピシン)、抗けいれん薬(バルビツール酸、フェニトイン、カルバマゼピンなど)が有名である。その他、グレープフルーツや文旦などの一部の柑橘類や、セントジョーンズワートなどのサプリメントがCNI濃度を上昇させるので患者に注意喚起を行う必要がある。(柴垣有吾)

19歳の男性。意識障害のため救急車で搬送された。午後6時頃、公園で意識不明で倒れているところを通行人に発見された。

身体所見：血圧116/58 mmHg, 呼びかけに対して開眼あり, 胸部腹部異常なし, 四肢浮腫なし。

一般臨床検査・尿生化学検査：蛋白尿(-), 尿潜血反応(-), 尿中Na 19 mEq/L, 尿中K 1.9 mEq/L, 尿中Cl 12 mEq/L, 尿浸透圧65 mOsm/kgH<sub>2</sub>O。

血液生化学検査: Na 125 mEq/L, K 2.9 mEq/L, Cl 88 mEq/L, 血漿浸透圧 260 mOsm/kgH<sub>2</sub>O。

.....  
問題14 平均的日本人の1日尿中Na排泄量として妥当なものはどれか。1つ選べ。

- a. 50 mEq/日
  - b. 100 mEq/日
  - c. 200 mEq/日
  - d. 300 mEq/日
  - e. 400 mEq/日
- .....

**正解：c****解 説**

平均的日本人の1日尿中Na排泄量は約200 mEq/日である。体液のバランスが定常状態である場合には尿中排泄Naと経口摂取Naは等しくなるため食塩をどれだけ摂取したか推測が可能である。NaClは1g = 17 mEq/Lであるため1日経口摂取食塩 =  $200 \div 17 = 11.8\text{g}$ となる。尿が1L/日と仮定すると、尿中Na 200 mEq/Lとなる。尿中Na 20 mEq/L以下となる場合には有効循環血液量が低下しているか、尿量が大量となる状態すなわち心因性多飲症が考えられる。(志水英明)

問題15 細胞外液量が不変であったときに必要な機能検査はどれか。2つ選べ。

- a. 甲状腺
- b. 心
- c. 肝
- d. 副腎皮質
- e. 腎

**正解：a, d****解 説**

低ナトリウム血症の診断には血漿浸透圧、尿浸透圧、尿中ナトリウム濃度、体液量の評価の組み合わせによりおおよその鑑別診断が可能である。細胞外液量が不変であったときの低浸透圧性低ナトリウム血症をきたす原因はADH不適切分泌症候群(SIADH)、副腎機能低下症、甲状腺機能低下症がある。よって甲状腺機能と副腎皮質の検査が必要となる。(志水英明)

問題16 この患者の低ナトリウム血症に関して正しいものはどれか。1つ選べ。

- a. 心不全
- b. 高蛋白血症
- c. 心因性多飲症
- d. 糖尿病(高血糖)
- e. ADH不適切分泌症候群

**正解：c****解 説**

本例では血漿浸透圧の低い(低浸透圧性)低ナトリウム血症である。選択肢のなかで低浸透圧性低ナトリウム血症をきたすものはSIADHと心因性多飲症と心不全である。糖尿病(高血糖)では高浸透圧となり、高蛋白血症では浸透圧は正常である。尿浸透圧100 mOsm/kgH<sub>2</sub>O未満ではバソプレシンが作用していない状態と考えられ、低浸透圧に対して適切に水の排泄が行われている病態である。尿中ナトリウム20mEq/L以下では有効循環血液量低下と鑑別が必要になるが、尿浸透圧100

mOsm/kgH<sub>2</sub>O未満（尿比重1.003以下）により心因性多飲症と診断できる。

本例は統合失調症により大量の飲水行動を起こし、急性の低ナトリウム血症となった。

（志水英明）

65歳の男性。5年間、維持血液透析を行っている。炭酸カルシウム、ビタミンD服用中で、透析前血清Ca 9.8 mg/dL、血清P 6.4 mg/dLである。

問題17 慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常における副甲状腺の管理と骨代謝に評価のために、定期的に行う検査項目はどれか。2つ選べ。

- a. Kt/V urea
- b. 骨密度検査
- c. 血清アルミニウム
- d. 副甲状腺ホルモン
- e. アルカリホスファターゼ活性

正解：d, e

### 解説

近年、慢性腎臓病に伴う骨ミネラル代謝異常（chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD)）が、骨や血管合併症を介して生命予後に影響することから、注目を集めている。本問はCKD-MBDの評価法に関する問題である。CKD-MBDにおけるルーチン検査項目は、血清カルシウム、血清リン、副甲状腺ホルモン、アルカリホスファターゼ(ALP)活性である。血清カルシウム、血清リン、ALPは月1～2回、副甲状腺ホルモンは3カ月に1回の測定が推奨される。ALPは骨芽細胞膜に存在し、骨形成の際に血中に流出するため、血清ALP(特に骨型ALP, BAP)活性は骨代謝回転の指標となる。日本人透析患者の生命予後の観点から設定された、これらの指標の管理目標値は血清リン 3.5～6.0 mg/dL、血清カルシウム 8.4～10.0 mg/dL、副甲状腺ホルモン (intact PTH) 60～180 pg/mLである。しかし、保存期慢性腎臓病患者における至適管理目標値はいまだ明らかではない。Kt/V ureaは透析量を評価する指標である。血清鉄は鉄欠乏の評価に用いられる。血清アルミニウムは、アルミニウム中毒が疑われる際に測定する。（今田恒夫）

### 参考文献

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

問題18 骨代謝回転が遅い場合に起こりやすい異常はどれか。2つ選べ。

- a. 骨折
- b. 骨痛
- c. 関節痛
- d. 異所性石灰化
- e. 高カルシウム血症

**正解：d, e****解 説**

CKD-MBDによる骨病変に関する問題である。正常の骨では、破骨細胞による骨吸収と骨芽細胞による骨形成のバランスがとれているが、慢性腎臓病によりこのバランスがくずれると骨病変が発生する。骨病変は骨代謝が高回転タイプと低回転タイプに分類され、主に副甲状腺ホルモンが骨代謝回転を促進している。骨病変評価には骨生検が最も信頼性が高いが、侵襲的な検査であるため、代わりに骨代謝の指標を用いることが多い。骨形成の指標としては骨性ALP (BAP) やオステオカルシンが、骨吸収の指標としては、酒石酸抵抗性ホスファターゼ (TRACP-5b) やI型コラーゲンN末端 (NTx) などがある。二次性副甲状腺機能亢進症でみられる高回転タイプでは、骨がどんどん吸収され骨形成が間に合わないため、骨吸収部位は線維組織となる (線維性骨炎)。X線写真では手指骨の骨膜下骨吸収像、頭蓋骨側面のsalt and pepper像がみられ、症状としては、骨痛・関節痛、高度の骨吸収による骨折などがある。一方、低回転タイプでは、副甲状腺ホルモンの絶対的・相対的不足により骨吸収、骨形成ともに低下しており、カルシウムが正常に利用されないため、高カルシウム血症や異所性石灰化をきたす。異所性石灰化では、正常では石灰化しない関節や血管壁に炭酸カルシウムやリン酸カルシウムなどの結晶が沈着し、血管壁への沈着が高度の場合では血管内狭窄となる。(今田恒夫)

問題19 赤血球造血刺激因子製剤(ESA)療法への低反応性の原因として、最も頻度が高いのはどれか。

- 悪性腫瘍
- 鉄欠乏状態
- 脾機能亢進症
- 副甲状腺機能亢進症
- 抗エリスロポエチン抗体

**正解：b****解 説**

本問題は赤血球造血刺激因子製剤(ESA)療法低反応性について問うものである。血液透析患者におけるESA治療目標値はHb 10～11 g/dLで、ESAの投与開始基準は複数回の検査でHb 10 g/dL未満となった時点、ESAを減量・休薬する基準はHb 12 g/dL超である。活動性の高い比較的若年の血液透析患者、腹膜透析患者、保存期慢性腎臓病患者での目標値は血液透析患者よりやや高く、Hb 11～13 g/dLとされる。ただし、重篤な心・血管系疾患の合併がある場合には少し低いHb値でのコントロールを考慮する。臨床的には、ESA投与量は十分と思われるにもかかわらず、目標値に達しないESA療法低反応性もしばしば経験する。原因として最も多いのは、絶対的あるいは機能的鉄欠乏状態である。よって、ESA療法低反応性がある場合は、まず鉄欠乏の有無をトランスフェリン飽和度(TSAT = [血清鉄( $\mu$  g/dL)/総鉄結合能(TIBC)( $\mu$  g/dL)]  $\times$  100) や血清フェリチン濃度で確認する。TSAT(%) <20%, 血清フェリチン <100 ng /mLでは鉄欠乏を考え鉄剤補充を開始するが、鉄剤アレルギーなどに注意する必要がある。TSATや血清フェリチンは3カ月毎の測定が勧められる。鉄欠乏が

否定されれば他の原因（出血，造血障害，悪性腫瘍，脾機能亢進，抗EPO抗体）を鑑別する。

（今田恒夫）

#### 参考文献

日本透析医学会，2008年度版，慢性腎臓病患者における腎性貧血治療のガイドライン，透析会誌 2008;41:661-716.

20歳の男性。1週間前友人たちと一緒に焼肉屋に行った後から腹痛，下痢が出現したため，市販の下痢止めを服用していた。2日前から血便が出現し，近医を受診した。本日から尿量減少，褐色尿が出現したため，当院へ紹介された。

問題20 急性腎障害(acute kidney injury: AKI)の基準に用いられる指標はどれか。2つ選べ。

- a. 乏尿
- b. 体液過剰
- c. BUN高値
- d. 血清Cr上昇
- e. 代謝性アシドーシス

**正解：a, d**

#### 解説

急性腎不全は原疾患によらず腎機能が日～週単位で急激に低下し，高窒素血症，水・電解質・酸塩基平衡の異常をきたす病態と定義され，原則的に原因除去により可逆的である疾患とされてきた。2005年に創られたAKIという疾患概念は，軽度の腎機能低下でもその症例の予後を極めて悪くするため，早期から注意を払うべく診断の期間を48時間以内とした。さらに従来 of 急性腎不全で必須条件であった高窒素血症，水・電解質・酸塩基平衡の異常を待つことなく，尿量減少にも注目している。これは腎機能障害によりクレアチニンをはじめとする窒素代謝産物の蓄積を待っているのは遅いからである。

たとえば，RIFLE分類では，

Risk: 血清クレアチニン (s-Cr) の1.5倍以上の上昇，GFRの25%以上の低下，尿量の減少 (0.5mL/kg/hr未満が6時間持続)

Injury: s-Crの2.0倍以上の上昇，GFRの50%以上の低下，尿量の減少 (0.5mL/kg/hr未満が12時間持続)

とされている。

（吉田篤博）

問題21 この患者の血液検査で出現する異常はどれか。1つ選べ。

- a. 網状赤血球減少
- b. 血清補体値上昇
- c. Coombs試験陽性
- d. ミオグロビン上昇
- e. ハプトグロビン低下

**正解：e****解説**

腸管出血性大腸菌(EHEC)はベロ毒素を産生するので、ベロ毒素産生性大腸菌 (Verotoxin producing *E. coli* ; VTEC) とも呼ばれる。腸管出血性大腸菌の特徴は、通常の食中毒と異なり、感染に必要な菌数が少ないこと、二次感染を起こしやすいこと、潜伏期間が4～9日と長いこと、一部に溶血性尿毒症症候群 (Hemolytic Uremic Syndrome : HUS) を起こすことなどがあげられる。下痢出現からHUS発症まで7日程度で、特に10歳以下の小児の場合、大腸菌O157 : H7感染症症例の10%程度がHUSに移行するといわれているので注意が必要である。

この症例では、出血性腸炎発症後に、褐色尿が出現したことから、HUSを発症したと考えるべきである。

HUSは、①非免疫的、機械的溶血による貧血、②血小板血栓形成による血小板減少、③腎障害、④中枢神経障害を主症状とする疾患である。

非免疫学的・機械的溶血のため、Coombs試験は陰性で、補体の消耗は認めず、網状赤血球の上昇、LDHの上昇を認める。溶血により生じた遊離ヘモグロビンは毒性が強いため、血中のハプトグロビンと結合して網内系で処理されるため、パプトグロビンが低下する。

溶血性疾患と同様に、尿沈渣に赤血球のない尿潜血反応陽性疾患としてはミオグロビン尿症があげられる。ミオグロビンはハプトグロビンとは結合しないので、少量でも尿中に漏れてくる。

(吉田篤博)

問題22 外来受診時の便培養検査でO-157陽性出血性大腸菌が検出された。

この患者に対して行うと病状が急激に悪化する可能性の高い治療法はどれか。

- a. 輸血
- b. 止瀉薬
- c. 抗菌薬
- d. ステロイド
- e. 乳酸菌製剤

**正解：c****解説**

大腸菌は細胞壁に存在する lipopolysaccharide : LPS の O 抗原 (173 種) と、 flagellin 蛋白質により形成された鞭毛の H 抗原 (57 種) でも区別され、この O と H を組み合わせたものを血清型と言う。有名な“大腸菌 O157” は 1982 年に米国で出血性大腸炎が集団発生した際に原因菌として分離された。

出血性大腸菌感染に対する治療としては、まずは腸炎に対して安静と水分の補給が重要である。HUS への移行を予防する基本的な手立てはなく、早めの抗菌薬投与を行うしかない。現在、小児には、ホスホマイシン、ノルフロキサシン、カナマイシンが、成人には、ニューキノロン、ホスホマイシンが薦められているが、ST 合剤などは使用しないほうがよいとされている。抗菌薬投与の原則は腸管内への移行を考え、経口が望ましい。しかし、抗菌薬投与群では HUS の発症頻度が高まったとの報告もあり、漫然とした投与は腸管内で増殖した菌を破壊し、ベロ毒素を放出させるとの懸念

もあり、避けるべきである。

蠕動抑制性の止痢剤は細菌とペロ毒素を長期間腸管内にとどめることになるので使用しない。

また、二次感染予防が重要で、患者や保菌者の便から経口感染を予防するため、便で汚染した衣類、寝具類の消毒、排便後の消毒をきちんと行う必要がある。

#### 出題の意図

1982年、米国で初めて発生して以来、肉料理を原因としたVTECによる集団発症事件は世界各地に起こっている。わが国では1990年に浦和市で井戸水汚染によって2人の死者を出したのが最初で、1996年には堺市で学校給食を原因とした1万人を超す大規模集団発生が起こり、溶血性尿毒症症候群で死者が出たことから世間に注目されるようになった。最近では富山、横浜で集団発生したことが話題となっている。  
(吉田篤博)

55歳の男性。全身性浮腫のため受診した。1週間で体重が7 kg増えたという。身長 160 cm。体重 70 kg。血圧 138/82 mmHg。尿所見：蛋白(3+)、潜血(-)、沈渣に卵円形脂肪体を認める。尿蛋白 5.2 g/日。血清生化学所見：TP 5.2 g/dL, Alb 2.1 g/dL, BUN 10 mg/dL, Cr 0.64 mg/dL, T-Chol 330 mg/dL。

問題23 この患者の糸球体病変を推測するうえで有用な検査はどれか。1つ選べ。

- a. ANCA
- b. 血清補体価
- c. 血清IgA値
- d. 抗GBM抗体
- e. 選択指数 (selectivity index)

**正解：e**

#### 解説

急激な発症や血尿を欠くことは微小変化型ネフローゼ症候群に典型的な症候である。一次性ネフローゼ症候群の原疾患としては膜性腎症のほうがより頻度が高い年齢であるが、微小変化型ネフローゼ症候群もけっして稀ではない。原則として腎生検を行って診断を確定させるべきではあるが、もし微小変化型ネフローゼ症候群であれば尿蛋白は高選択性、つまりアルブミンやトランスフェリンなどの比較的分子量の小さい蛋白が選択的に尿に漏出し、いっぽうガンマグロブリンなどの高分子蛋白の漏出は少ないと予想される。そこで血中・尿中のIgG (分子量150,000) とトランスフェリン (分子量88,000) を測定し、両者のクリアランスの比をとることで蛋白尿の選択性をみる。これを選択指数と呼ぶ。比をとるためFENaなどと同じく計算に尿量は不要、すなわち随時尿で事足りる。一般には0.20未満 (すなわちIgGの漏出が少ない) を高選択性とする。膜性腎症、巣状糸球体硬化症など糸球体基底膜のサイズバリアが障害されるタイプのネフローゼでは低選択性つまり選択指数が0.20以上となるので鑑別の一助となる。

他の選択肢もANCA関連腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎、IgA腎症、抗GBM抗体腎炎のそれぞれ診断に有用ではあるが、血尿を伴わないネフローゼ症候群の本症ではそれらの可能性は低く有用とは言えない。(井上 徹)

問題24 糸球体濾過量の推定法について正しいのはどれか。1つ選べ。

- a. 筋肉量が減少すると血清Cr濃度は上昇する。
- b. 血清シスタチンC濃度には性差が存在しない。
- c. 糖尿病症例では血清シスタチンC濃度が低値となる。
- d. イヌリンクリアランス簡易法では採血は1回のみでよい。
- e. クレアチンクリアランスはイヌリンクリアランスより高値となる。

**正解：e**

### 解説

血清シスタチンCは筋肉量に左右されず軽度腎機能低下の検出能に優れている。しかし血清クレアチニンより少ないとはいえ性差(男>女)がやはり存在する。また血清クレアチニン値が3mg/dL以上となるような高度腎機能低下例では腎機能の悪化の割に上昇が緩やかとなるため腎機能の評価には適さない<sup>1)</sup>。糖尿病症例では8.5%高値となるとの報告<sup>2)</sup>もあるほか、ステロイド使用時や甲状腺機能亢進症で増加するなど評価には若干注意が必要である。

クレアチニンは筋肉で産生される代謝産物なので筋肉量が減少すると腎機能に変化がなくても血中濃度は低値となる。そのため女性、高齢者では糸球体濾過量を過大評価する原因となる。推定糸球体濾過量計算式はこの点が補正されている。

イヌリンクリアランスは簡易法であっても採血を2回行って平均値を使用する必要がある。イヌリンを点滴静注しつつ採尿するが、この間イヌリンの血中濃度が必ずしも定常状態とならないからである。

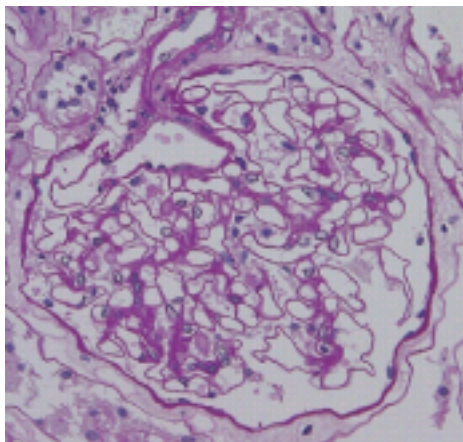
クレアチニンは尿細管から分泌されるため、クレアチンクリアランスは糸球体濾過量を過大評価することが多くイヌリンクリアランスより約30%高値となる。(井上 徹)

### 文献

1. 日医誌 2009; 138: 1538.
2. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Factors other than glomerular filtration rate affect serum cystatin C levels. *Kidney Int* 2009; 75: 652-660.



腎生検PAS染色標本を示す。



問題25 治療法として正しいものはどれか。1つ選べ。

- プレドニゾロン45mg/日で治療開始する。
- 抗凝固療法は腎生検後4週以降に開始する。
- 寛解後は、1～2日後にステロイドを減量する。
- 急激に尿量が減量したらRAS系阻害薬を投与する。

**正解：a**

### 解説

糸球体は1個しか提示されていないが、大きな異常はない（輸入or輸出細動脈壁が軽度肥厚している）ため、まずは微小変化型ネフローゼ症候群と考慮して治療していくべきである。初期治療としてプレドニゾロン0.8～1mg/kg体重/日が推奨される。この場合、体重は標準体重を使用するので45～56mg/日となる。

ネフローゼ症候群は血栓症の高リスク状態である。すべての症例で抗凝固療法が必須とまでは言えないが、低アルブミン血症が著明な例や難治例ではリスクがより高く、またステロイドの使用も凝固を亢進させる。腎生検後、安全に抗凝固療法が行える時期についてのエビデンスはないが、リスクが高いと判断すれば1週間後には開始可能と考えられている。

高血圧合併例では腎保護のためRAS系阻害薬を積極的に使用する。しかし急激に尿量が低下する場合、循環血漿量の減少による腎前性急性腎不全の危険があるので、このようなときにはRAS系阻害薬を一旦中止することが望ましいとされる。

ステロイド抵抗性と判断すればシクロスポリンやステロイドパルス療法を考慮するが2週間での判断は早すぎる。微小変化型ネフローゼ症候群であれば2週間で完全寛解に至ることが多いが、それ以上かかる場合も少なくない。完全寛解となれば初期投与量を1～2週間継続したのち減量を開始する。  
(井上 徹)

### 参考文献

難治性ネフローゼ症候群分科会. ネフローゼ症候群診療指針. 日腎会誌 2011; 53: 78-122.