

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 61 巻 5 号に掲載されました令和元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 488 名の応募がありました。ご協力をいただき誠にありがとうございました。

ご不明な点がありましたら、学会事務局 (office@jsn.or.jp) までご連絡下さい。

尚、手数料 2,000 円はいかなる場合も返金いたしません。

教育・専門医制度委員会

委員長 深川雅史

セルフトレーニング問題担当：藤垣嘉秀，伊藤孝史，長谷川みどり，平和伸仁

出題者（順不同）：土井研人，今田恒夫，西野友哉，風間順一郎，祖父江 理，吉田篤博，古市賢吾，藤田芳郎，西 慎一，石本卓嗣，清水 章，竹田徹朗，杉本俊郎，木村秀樹，小山雄太，坂 早苗，小松康宏，向山政志

正解と解説

問題1 以下の尿検査のうち尿細管上皮細胞障害によって上昇するのはどれか。1 つ選べ。

- 1 *N*-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)
 - 2 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
 - 3 IV型コラーゲン
 - 4 トランスフェリン
 - 5 L-type fatty acid-binding protein (L-FABP)
- a(1, 2, 3) b(1, 2, 5) c(1, 4, 5) d(2, 3, 4) e(3, 4, 5)

正解：b

【解説】

糸球体障害によって尿中に検出される物質と、尿細管障害によって尿中に検出される物質に関する基本的な知識を問う問題である。

- 1 ○ NAG は近位尿細管細胞のリソソームに存在するため、尿細管上皮細胞が傷害されれば、尿中濃度が上昇する。
- 2 ○ NGAL は急性腎障害時に遠位ネフロンに発現し、尿中に放出される。
- 3 × IV型コラーゲンは糸球体基底膜の主要構成成分であり、微量アルブミン尿が出現していない早期の糖尿病性腎症の診断に有用である。
- 4 × トランスフェリンは通常糸球体基底膜を通過しないが、糖尿病性腎症初期に糸球体基底膜の陰性荷電の変化により尿中に出現する。
- 5 ○ L-FABP は近位尿細管の細胞質に存在し、組織障害が進行する前に、尿細管へのストレスによっ

て尿中に排泄されるため、尿細管障害の早期診断マーカーとして有用である。

問題2 腎不全患者で投与量を減らさず投与できる薬剤はどれか。1つ選べ。

- a. ニフェジピン
- b. アシクロビル
- c. バンコマイシン
- d. アロプリノール
- e. メトトレキサート

正解：a

【解説】

腎不全患者への薬剤投与について問う問題である。腎排泄性の薬物は、腎不全患者では血中濃度上昇による有害事象を避けるために、減量して使用する必要がある。

- a. ○ ニフェジピンは肝での初回通過効果により、30～40%が代謝されるため腎機能低下例でも減量の必要はない。
- b. × アシクロビル, c. × バンコマイシン, d. × アロプリノール, e. × メトトレキサートは腎排泄性であり、腎不全患者では減量が必要である。

問題3 外科手術後に血液透析を行ううえで、最も望ましい抗凝固薬はどれか。1つ選べ。

- a. 低分子ヘパリン
- b. 未分画ヘパリン
- c. アルガトロバン
- d. ダナパロイドナトリウム
- e. メシル酸ナファモスタット

正解：e

【解説】

体外循環時に用いる抗凝固薬の特性について問う問題である。

- a. × 低分子ヘパリンは未分画ヘパリンに比して、分子量は4,000～6,000と小さい。未分画ヘパリンに比べ糖鎖が短いため、アンチトロンビンとは結合できるがトロンビンとは結合できず、その抗凝固活性は主に第Xa因子を阻害することによる。半減期は2～4時間とヘパリンより長く、術後の出血のリスクを伴う。
- b. × 未分画ヘパリンの半減期は60分程度あり、術後の出血のリスクを伴う。
- c. × アルガトロバンは、アンチトロンビン非依存性の合成抗トロンビン薬である。メシル酸ナファモスタットにアレルギーを有する場合に用いられることがあるが、半減期が30～40分と長いいため出血のリスクが上昇する。
- d. × ダナパロイドナトリウムは、海外でヘパリン起因性血小板減少症(HIT)発生時のヘパリン代替として使用されているが、本邦ではDICのみが保険適用となっている。平均分子量6,000のヘパリン

ン硫酸を主成分とするブタ小腸粘膜由来のヘパリノイドである。抗第Xa因子/トロンビン活性比が約20:1と非常に高く、血中半減期が20時間と長い。

- e. ○ メシル酸ナファモスタットは、広域なセリン蛋白分解酵素活性阻害作用を示し、抗トロンビン活性発現にはアンチトロンビンを必要としない。常用量では凝固・線溶系の血液検査に及ぼす影響は少なく、半減期が数分であるため、外科手術後でも出血性合併症が少ないことが予想される。

.....

問題4 透析患者の骨代謝について正しいのはどれか。1つ選べ。

- a. 骨折リスクの決定的規定因子は副甲状腺機能である。
 b. 無形成骨症は骨生検を施行しなければ診断できない。
 c. 腎移植を施行すると骨折リスクはただちに低下する。
 d. 糖尿病の合併症の有無で骨折リスクに違いはない。
 e. わが国の透析患者の大腿骨近位部骨折リスクは増加傾向にある。
-

正解：b

【解説】

- a. × 透析患者の骨折リスクは一般人口の数倍以上であるが、2000年代以降の臨床研究では副甲状腺機能と骨折リスクとの間に一定の傾向は示されておらず、少なくとも決定的規定因子であることは否定的である。
- b. ○ 無形成骨症は形態概念である Renal Osteodystrophy の一型であり、組織検査以外に診断する方法はない。
- c. × 少なくとも腎移植施行後1年以内は一過性に骨折リスクが上昇する。
- d. × 透析患者群内においても糖尿病の合併は骨折リスクを増加させる。
- e. × わが国の透析患者において2008年以降、女性では大腿骨近位部骨折リスクが減少中、男性では横ばいである。(Wakasugi M, et al. Am J Kidney Dis 2018 ; 71 : 173-181.)

問題5 42歳の男性。多発性嚢胞腎を原疾患とする末期腎不全に対して、5年前に当時68歳の父をドナーとする生体腎移植を行った。腎移植前のクロスマッチ検査では抗ドナー特異的抗体を認めなかった。免疫抑制薬はタクロリムス徐放薬5mg、ミコフェノール酸モフェチル1,000mg、メチルプレドニゾロン2mg。移植後Crは1.2~1.4mg/dLで安定し、検尿異常を認めなかったが、徐々にCr値の上昇を認めたため、移植腎生検を行った。タクロリムス血中濃度はトラフ値で7.8ng/mLで、これまでの1年間も同等の濃度である。

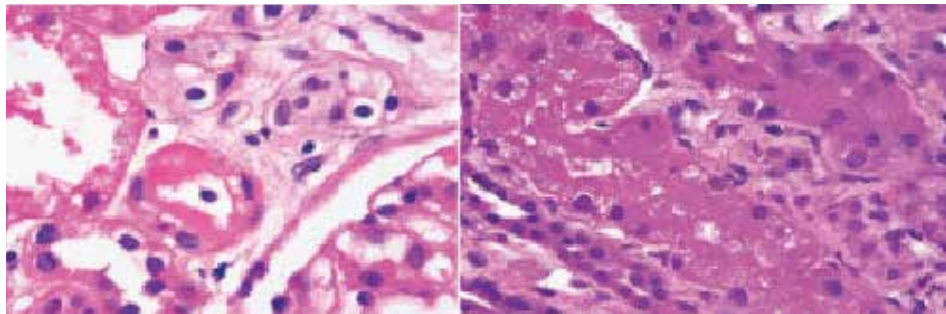
身体所見：身長166cm，体重62kg。血圧122/76mmHg。下肢浮腫なし。

血液生化学所見：アルブミン3.6g/dL，Cr1.52mg/dL，eGFR41.2mL/分/1.73m²。

尿所見：潜血(-)，尿蛋白1+，蛋白尿0.6g/日。

移植腎生検の組織所見を図に示す。行うべき治療はどれか。1つ選べ。

- 血漿交換
- ARBの追加
- 尿管膀胱再吻合
- タクロリムス徐放薬の減量
- 副腎皮質ステロイド薬の増量



正解：d

【解説】

生体腎移植後の腎機能悪化時の腎生検にて、その原因を問う問題である。移植腎生検の結果、尿細管の微細空胞変性と輸入細動脈の硝子化を認める。この像は、タクロリムスによる腎障害でみられる特徴的な所見である。腎移植3か月後以降は5ng/mL未満で管理する必要があるが、本症例ではタクロリムス血中濃度が非常に高く、タクロリムスによる腎毒性が移植腎機能低下の主要因と考えられる。よって、治療はタクロリムス徐放薬の減量となる。そのほか、タクロリムスでは、慢性の細動脈病変や、稀に血栓性微小血管症を呈することもある。

問題6 再発による移植腎喪失率が最も高いのはどれか。1つ選べ。

- a. IgA 腎症
- b. 膜性腎症
- c. ループス腎炎
- d. 抗 GBM 腎炎
- e. 一次性巣状分節性糸球体硬化症

正解：e

【解説】

死亡を移植腎喪失とせず打ち切りとする糸球体腎炎の再発によるグラフト喪失率は、全糸球体腎炎でハザード比 2.59(1.85-3.63)，膜性増殖性糸球体腎炎 6.79(2.69-17.2)，巣状分節性糸球体硬化症 4.97(2.45-10.1)，IgA 腎症 3.44(1.22-9.71)，膜性腎症 1.36(0.27-6.76)の報告がある(Kidney Int 2017；91：304-314.)

- a. × IgA 腎症再発率は9～61%で報告によりさまざまである(Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：2363-2372.)。
- b. × 膜性腎症の再発率は30～44%と報告されている(Clin J Am Soc Nephrol 2010；5：2363-2372. Transplantation 2016；100：2710-2716.)。
- c. × ループス腎炎の移植後再発率は2～9%と報告されている(Nephrology 2014；19 Suppl 3：6-10.)。
- d. × 抗 GBM 腎炎の移植後再発率は～10%と報告されている(Nephrology 2014；19 Suppl 3：6-10.)。
- e. ○ 一次性巣状分節性糸球体硬化症の約30%が再発する。若年発症，診断後3年以内の末期腎不全への進行，移植前の大量蛋白尿，初回移植後は，再発のリスクが高い(Kidney Int 2017；91：304-314.)。

問題7 糖尿病治療薬として用いられる SGLT (sodium glucose cotransporter) 2 阻害薬について正しいのはどれか。2つ選べ。

- a. 尿中ナトリウム排泄量は低下する。
- b. 薬の作用部位は主に遠位尿細管である。
- c. 心血管イベントの抑制効果が示されている。
- d. 顕性アルブミン尿への進展は軽減できない。
- e. 尿細管糸球体フィードバック機構の亢進を改善する。

正解：c, e

【解説】

- a. × SGLT2 阻害薬は，腎への直接作用としてブドウ糖とともにナトリウムの再吸収を阻害する。
- b. × SGLT2 は，主に腎臓の近位尿細管 S1 および S2 セグメントに局在し，糸球体から濾過されたグルコースの再吸収に主要な役割を果たす。
- c. ○ 2015 年 empagliflozin を用いた EMPAREG OUTCOME study において，心血管の複合エンドポイント(心血管死，心筋梗塞，脳卒中)が有意に低下し，心不全による入院率も有意に低下したことが報告された。2017 年 CANVAS study もほぼ同様の心血管アウトカムに対する効果が認められ

た。

- d. × 2型糖尿病 4,124 例に対して、empagliflozin を投与することにより、顕性アルブミン尿への進展、血清 Cr 値 2 倍化、腎代替療法、腎障害による死亡の複合エンドポイントは 39 % 軽減されることが示されている。
- e. ○ 持続高血糖症例では濾過される尿グルコースの増加に伴い、近位尿細管における SGLT2 を介した Na^+ /グルコース共輸送が亢進し、マクラデンサに到達する NaCl 量が低下する。つまり GFR は増加しているにもかかわらず、マクラデンサは GFR が低下しているといった誤ったシグナルを伝える (尿細管糸球体フィードバック TGF 機構の破綻)。SGLT2 阻害薬を用いることにより① Na^+ /グルコース共輸送抑制、②マクラデンサへの NaCl 供給増加、③TGF 破綻是正を介して④輸入細動脈収縮の結果、抵抗が増加し、⑤GFR 維持機構正常化が得られる。

問題8 リツキシマブ投与による有害事象として該当しないのはどれか。1 つ選べ。

- a. 白血球減少症
b. 出血性膀胱炎
c. ニューモシスチス肺炎
d. 進行性多巣性白質脳症
e. B 型肝炎ウイルス再活性化

正解：b

【解説】

生物学的製剤のなかで腎臓内科医が最もよく使うものはリツキシマブである。

投与の際には必ず考えなければならない基本事項である。

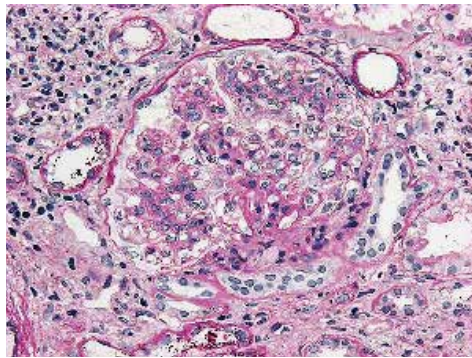
- a. × 添付文書に記載されている難治性のネフローゼ症候群国内臨床試験成績では、白血球減少 16.7 % で記されている。
- b. ○ 出血性膀胱炎はシクロホスファミドによる代表的な有害事象である。
- c. × 悪性リンパ腫においてリツキシマブを含むレジメはリツキシマブを含まないレジメに比してニューモシスチス肺炎の頻度が高いとのメタ解析結果が報告されている (PLoS One 2015 ; 10 : e0122171.)。
- d. × 頻度不明だが進行性多巣性白質脳症 (PML) が現われることがある。
- e. × リツキシマブの投与を計画した時に、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体のいずれかが陽性であれば、肝臓専門医と連携して抗ウイルス薬の投与の検討を行い、HBVDNA の検査を定期的に行い、再活性化に注意を要する。

問題9 32歳の女性。浮腫を主訴に来院した。昨年から時々、手首、膝などの関節痛を自覚することがあった。1か月前から突然下腿浮腫が出現している。入院後施行した腎生検のPAS染色とPAM染色を示す。

この症例の臨床経過と組織所見から推測される検査異常として適切なのはどれか。2つ選べ。

- a. C3 低下
- b. IgA 上昇
- c. ASO 上昇
- d. 抗核抗体陽性
- e. MPO-ANCA 陽性

糸球体 PAS 染色像



糸球体 PAM 染色像



正解：a, d

【解説】

PAS染色標本を見ると、メサンギウム細胞と基質の増加が見られる。また、糸球体糸球体の分葉化と管内細胞増多も観察される。一方、PAM染色を見ると、糸球体糸球体の二重化があり、線維性半月体も認められる。以上の所見から、原発性糸球体腎炎であれば膜性増殖性糸球体腎炎、続発性糸球体腎炎であればループス腎炎が候補としてあげられる。

- a. ○ 膜性増殖性糸球体腎炎やループス腎炎ではC3低下を認める。
- b. × 臨床経過はIgA腎症、IgA血管炎を支持する所見に乏しい。
- c. × 臨床経過として溶連菌感染を支持する所見に乏しい。
- d. ○ ループス腎炎では抗核抗体陽性になる。
- e. × ANCA関連腎炎であれば、メサンギウム細胞・基質の増加などは通常ない。

問題10 一次性膜性腎症の責任抗原として報告されているものはどれか。2つ選べ。

- a. CD2AP
- b. Nephtrin
- c. PLA2R (phospholipase A2 receptor)
- d. Podocin
- e. THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A)

正解：c, e

【解説】

本問題は、検出率の高い自己抗体の責任抗原、PLA2R, THSD7A についての知識を問う問題である。

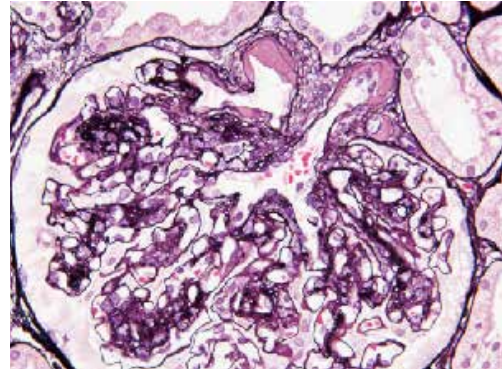
- a. × CD2-associated protein (CD2AP) は nephrin のアダプター蛋白であり、ポドサイト障害時に発現が低下することが知られている。ヒト巣状糸球体硬化症に CD2AP をコードする遺伝子異常が報告されている。
- b. × nephrin はフィンランド型先天性ネフローゼ症候群の責任遺伝子 *NPHS1* の遺伝子産物として同定された。1,241 個のアミノ酸残基から成る約 180 kd の糖蛋白で、上皮細胞足突起のスリット膜部に局在し、サイズバリアの形成およびシグナリング分子として機能している。
- c. ○ 一次性膜性腎症の原因抗原として、2009 年に PLA2R (phospholipase A2 receptor) が報告され、PLA2R に対する自己抗体(主に IgG4)が一次性膜性腎症患者の約 70 % に陽性となることが示された。本邦の成績では、日本人の膜性腎症における血中の抗体陽性率は約 50 % であることが報告されている。
- d. × podocin 常染色体劣性遺伝形式をとる家族性ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子 *NPHS2* の遺伝子産物として同定された。podocin はスリット膜近傍に限局し、スリット膜を維持している。
- e. ○ 2014 年には THSD7A (thrombospondin type-1 domain-containing 7A) も一次性膜性腎症の原因抗原であり、自己抗体が一次性膜性腎症患者の約 5 % に陽性となることことが報告された。ほかにも α -enolase (ENO), neutral peptidase (NEP), aldose reductase (AR), manganese superoxide dismutase (SOD2) などの足細胞蛋白質に対する自己抗体が報告されている。

症例：問題 11，問題 12[連問]

59歳の男性。1か月前からの浮腫を主訴に来院した。自営業で健康診断を10年ほど受けていない。下腿に圧痕性浮腫を認める。検査所見：尿蛋白3+，尿潜血+，血清アルブミン3.4 mg/dL，血清クレアチニン1.2 mg/dL。入院後実施した腎生検の糸球体所見(PAM染色，×600)を図に示す。

問題11 認められる所見はどれか。2つ選べ。

- a. fibrin cap
- b. びまん性病変
- c. 係蹄壁の二重化
- d. 輸出入細動脈の硝子化
- e. メサンギウム増殖性病変



正解：b, d

【解説】

古典的な糖尿病性腎症の光顕所見の理解を問う問題である。

- a. × 糖尿病性腎症の滲出性病変として fibrin cap, capsular drop と輸出入細動脈の硝子化がある。fibrin cap はメサンギウム融解部や結節性病変の係蹄基底膜下に，capsular drop はボウマン囊の一部にエオジン好性の小滴像が認められる。この図では血管門部に新生した微小血管(polar vasculosis)にも硝子化を認めている。
- b. ○ びまん性病変とは，びまん性のメサンギウム基質の増加と係蹄壁の肥厚を伴う糖尿病性腎症での病変をいう。図では，メサンギウム増殖性病変との鑑別がやや難しいが，輸出入細動脈の硝子化病変を伴うことから糖尿病性腎症のびまん性病変が考えられる。
- c. × 係蹄壁の二重化は糖尿病性腎症に伴ってもよいが，明らかな係蹄壁の二重化は認めない。
- d. ○ 12時から1時の方向に糖尿病性腎症で認める輸出入細動脈を認め，硝子化を伴っている。
- e. × 明らかなメサンギウム領域の細胞増多は認めない。

問題12 最も考えられる疾患はどれか。1つ選べ。

- a. IgA 腎症
- b. 膜性腎症
- c. ループス腎炎
- d. 糖尿病性腎症
- e. アミロイドーシス

正解：d

【解説】

臨床所見を理解し、光顕所見から糖尿病性腎症であることを理解する。いずれの選択肢も臨床所見のみでは否定できない。

- a. × 明らかなメサンギウム増殖性病変を認めないため可能性は低い。
- b. × びまん性のメサンギウム基質の増加を認め、糸球壁の肥厚にはスパイクや虫食い像を伴っていない。
- c. × ループス腎炎はすべての組織型を取りうるが、免疫複合体の沈着を示唆する積極的な所見がなく、細胞増多を伴わずにメサンギウム基質の増加を認めている。最も考えられる疾患ではない。
- d. ○ 糖尿病性腎症の光顕糸球体所見には、びまん性病変、滲出性病変に加え結節性病変(Kimmelstiel-Wilson lesion：びまん性病変の進展によりメサンギウム領域が拡大し結節を生じる場合とメサンギウム融解(メサンギオリシス)後の修復過程で生じる場合がある)が特異的に認められる。本症例は糖尿病の検査所見が提示されていないが、光顕所見から輸出入細動脈の硝子化やびまん性病変が確認され、糖尿病性腎症が強く疑われる。最近の研究では蛋白尿を有する糖尿病性腎臓病で3%近くに顕微鏡的血尿を認めており(Diabetes Care 2019；42：891-902.)、血尿の存在が糖尿病性腎症を否定することにはならない。
- e. × PAM 染色陰性の無構造物として確認されるアミロイド沈着を疑わせる所見を認めない。

問題13 36歳の女性。【主訴】歩けない、動けない【既往歴】尿管結石、齶歯多数【家族歴】特記事項なし【内服薬】なし【生活歴】飲酒なし、喫煙なし

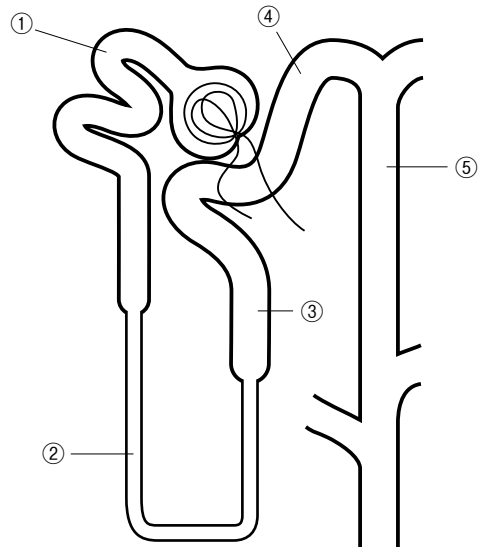
【現病歴】手の甲の違和感と両下肢の脱力を自覚し、徐々に手の指が開けづらくなった。2日後には両上肢の掌上困難と右下肢の動かしにくさが出現した。近医でギラン・バレー症候群を疑われ来院した。【現症】身長 156 cm, 体重 40.8 kg。血圧 115/64 mmHg, 脈拍 76 回/分。体温 37.2℃。SpO₂ 98 % (room)。胸部：心音, 呼吸音に異常を認めない。腹部：平坦, 軟, 圧痛なし。下腿浮腫なし。関節痛なし。皮疹なし。脳神経：異常なし。感覚系：異常なし。徒手筋力検査：三角筋 2/2, 上腕二頭筋 5/4, 手関節背屈 3/3, 腸腰筋 2/2, 大腿四頭筋 5/5, 前脛骨筋 2/2。自律神経系：膀胱直腸障害なし。

【検査】尿所見：蛋白(-), 潜血(-), 糖(-), Bence Jones 蛋白(-)。尿生化学所見：Na 129 mEq/L, K 23 mEq/L, Cl 117 mEq/L。

血液検査所見：血算異常なし。肝機能異常なし。TP 9.8 g/dL, Alb 4.8 g/dL, BUN 13 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, Na 139 mEq/L, K 1.8 mEq/L, Cl 108 mEq/L, Ca 9.7 mg/dL, P 2.2 mg/dL, 甲状腺機能異常なし。免疫学的検査：CRP 0.23 mg/dL, IgG 3,465 mg/dL, IgA 380 mg/dL, IgM 134 mg/dL, ANA ×320, 抗 ds-DNA 1.2 U/mL, 抗 SS-A 1,172 U/mL, 抗 SS-B 12.8 U/mL。動脈血液ガス分析 (room air)：pH 7.346, PaO₂ 101.4 mmHg, PaCO₂ 31.5 mmHg, HCO₃⁻ 16.5 mEq/L。

障害を受けている主な尿細管部位(図)はどれか。1つ選べ。

- a. ①
- b. ②
- c. ③
- d. ④
- e. ⑤



正解：e

【解説】

シェーグレン症候群に合併した遠位型(I型)尿細管性アシドーシスの症例である。

低カリウム血症(K 1.8 mEq/L)を認め、これが筋力低下による歩けない、動けない、の原因と考えられる。尿 K 23 mEq/L(20 mmEq/L 以上)であり尿中 K 排泄増加を認める。また、アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスを認め、尿アニオンギャップは $uNa + uK - uCl = 35$ である。尿アニオンギャップは、

遠位尿細管酸排泄能の評価方法で代謝性アシドーシスの鑑別の手段となる。代謝性アシドーシスの場合、尿アニオンギャップは0以下となるが、尿中 NH_4^+ の排泄低下がある遠位尿細管性アシドーシスでは正になる。遠位尿細管性アシドーシスの主な障害部位は皮質集合管の α 間在(介在)細胞で図⑤である。「遠位型」であるが、遠位曲尿細管の障害ではないことに注意が必要である。遠位尿細管性アシドーシスは、齶歯多数、IgG 3,465 mg/dL、抗SS-A 1,172 U/mLなどによりシェーグレン症候群に伴う尿細管間質障害が原因と考えられる。低カリウム血症以外に腎石灰化、尿路結石の合併の頻度が高い。腎石灰化、尿路結石の成因に関しては、代謝性アシドーシスによる骨吸収亢進と遠位尿細管でのカルシウム再吸収低下のため尿中カルシウム排泄増加をきたし、アルカリ尿によるCa/P塩の溶解度の低下と、カルシウムのキレート剤であるクエン酸塩の尿中排泄の低下のため、カルシウムがリン酸やシュウ酸と結合することによるとされている。

問題14 30歳代の女性。菜食主義者で蛋白摂取を極端に制限していた。水分制限時の尿の浸透圧が300 mOsm/kgであった。

尿浸透圧 300 mOsm/kg をきたした成因はどれか。1つ選べ。

- ADHの生成・分泌の低下
- 髄質尿細管の尿素輸送体(UT-A1)機能の低下
- ヘンレの上行脚のNKCC2機能の低下
- 集合管のAQP2の機能の低下
- 尿素合成量の低下

正解：e

【解説】

尿濃縮機能の知識を問う問題。水制限時に、おおよそ750 mOsm/kg以下の場合には尿濃縮能低下が存在するため、本症例は尿濃縮能低下を示している。

尿細管上皮には、ナトリウム-カリウムポンプが基底側細胞膜にあり尿を希釈する方向にナトリウムを輸送する。逆に尿を濃縮するために髄質が発達し、髄質間質では乳頭先端に向かい高い浸透圧勾配を形成している。尿は髄質集合管を通過する間に、間質の高浸透圧により尿細管外へ水が移動し濃縮される。髄質の浸透圧勾配は、ヘンレループの作る対向流増幅系による。ループの下行脚では尿は徐々に濃縮され、上行脚では希釈される。ループの両脚の希釈/濃縮能は、能動輸送ではなく水とナトリウムと尿素に対する透過性の差異に基づく受動的なものであるとされ、髄質間質に蓄積した尿素が、ループ上行脚に移行し集合管に流入し、そこから再び髄質間質に移行するという、尿素の再循環が重要視されている。

- × ADH分泌不全がなければ尿濃縮能の低下は、ADHに対する集合管の反応性低下(腎性尿崩症)か腎実質障害と考えられるが、蛋白制限でADHは変化しない。
- × b, c, d. × いずれも、蛋白制限で機能変化はしない。
- e. ○ 尿素は腎髄質の浸透圧勾配維持に必要な物質である。本症例は蛋白摂取量制限による尿素産生量の低下が、髄質間質の尿素による浸透圧勾配形成を妨げ、尿濃縮能低下の要因となっていると考えられる。

問題15 79歳の女性。3日前から1日数回の嘔吐を繰り返し、水分以外の食事がほとんど摂れない状態となり来院した。尿所見：比重 1.030，蛋白(-)。血液所見：赤血球 530 万，Hb 14.6 g/dL，Ht 47%，白血球 10,800。血液生化学所見：総蛋白 8.0 g/dL，尿素窒素 36 mg/dL，Cr 0.9 mg/dL，Na 120 mEq/L，K 3.5 mEq/L，Cl 80 mEq/L。脱水と低ナトリウム血症と診断され、生理食塩液の点滴を 100 mL/時間で行った。6時間後に血清 Na 値の補正状態を確認するため検査を実施した。この時点で低ナトリウム血症の動向をみるために有用な尿検査はどれか。1つ選べ。

- a. Na
- b. Na と K
- c. Na と Cl
- d. Na と Cr
- e. Na と尿素窒素

正解：b

【解説】

細胞外液と細胞内液の張度は等しく保たれている。細胞外液の張度成分は、概ね Na であり、細胞内液は K である。体液全体の張度成分である Na と K の総量を総体液量で割ったものが、細胞外液の張度成分である血清 Na とほぼ等しいと考えられる。

また、尿中 K 排泄量の基準範囲は 60~120 mEq/日であり、Na だけでなく K も有意な尿中の張度成分である。したがって、尿中への Na と K の排泄量が体液の張度の変化に影響している。そのため、低ナトリウム血症の治療中の血清 Na 値の動きは、血清 Na と尿中 Na+K のバランスで推測できる。血清 Na > 尿中 Na+K では自由水排泄があり低ナトリウム血症は改善し、血清 Na < 尿中 Na+K では自由水排泄障害があり低ナトリウム血症は進行すると推測できる。

一方、尿素は細胞膜を自由に通過できるので張度に関与しない。Cl は Na の張度に包含されているため、Na の測定で十分となる。Cr は腎機能の評価につながるが、張度には反映されない。

- a. × Na のみでは不十分。
- b. ○ Na と K は、体液中の張度の主成分である。
- c. × Cl は張度成分としては Na で代用される。
- d. × Cr は体液の張度成分ではない。
- e. × 尿素窒素は体液の張度成分ではない。

参考文献

深川雅史，柴垣有吾．より理解を深める！体液電解質異常と輸液 第2章 水代謝・ナトリウム代謝異常の診断と治療，中外医学社 2007．

問題16 hypokalemic nephropathy に関する以下の記述で正しいものはどれか。1つ選べ。

- 1 腎障害に関与するサイトカインとしては TNF- α がある。
 - 2 長期的な K 欠乏があっても、K 補充により腎障害は改善する。
 - 3 局所の虚血や血管収縮も病態の進行に関与している。
 - 4 近位尿細管を主体に空胞化をきたすことが多い。
 - 5 間質で増加したアンモニアによる補体活性化が尿細管上皮細胞を障害する。
- a(1, 2, 3) b(1, 2, 5) c(1, 4, 5) d(2, 3, 4) e(3, 4, 5)

正解：e

【解説】

特に長期的なカリウム欠乏によって惹起される腎障害を hypokalemic nephropathy と呼ぶ。

- 1 × VEGF や IGF-I, アンジオテンシン II, TGF- β などの成長因子やサイトカインが病態や進行にかかわっているといわれている。
- 2 × 遷延した低カリウム血症では、尿細管間質の線維化、尿細管の萎縮に加え、腎髄質に嚢胞形成も惹起され腎障害が進行する。このため K を補正しても腎機能は完全には回復しない。
- 3 ○ 腎内で生成されるアンジオテンシン II やエンドセリン I が関与する腎での血管収縮による髄質血流の低下や腎内局所の虚血も腎障害を助長するとされる。
- 4 ○ 主に近位尿細管で、時に遠位尿細管で上皮細胞の空胞化をきたす。
- 5 ○ 低カリウム血症により腎で産生亢進したアンモニアが間質に増加し、補体活性化に引き続き尿細管上皮細胞を障害する。

問題17 常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対するバソプレシン V₂受容体拮抗薬について、正しいものはどれか。1つ選べ。

- 1 両腎容積(total kidney volume : TKV)が 750 mL 以上であれば使用可能である。
 - 2 eGFR 15 mL/分/1.73 m²未満は禁忌である。
 - 3 副作用に肝障害がある。
 - 4 外来で導入する場合は連日採血が望ましい。
 - 5 肝嚢胞増大速度が低下する。
- a(1, 2) b(1, 5) c(2, 3) d(3, 4) e(4, 5)

正解：c

【解説】

2014年3月に世界で初めて本邦で、バソプレシン V₂受容体拮抗薬のトルバプタンが進行性の常染色体優性多発性嚢胞腎(ADPKD)に対して保険適用となった。その条件は、1)TKV:750 mL 以上、かつ2)腎容積増大速度(Δ TKV):概ね5%/年以上、である。主な禁忌は、eGFR 15 mL/分/1.73 m²未満、妊婦、妊娠している可能性のある女性である。また、入院下での投与開始が義務づけられている。トルバプタン投与群ではプラセボ群に対してTKVの増加を約50%抑制し腎機能悪化を約35%抑制、その他腎臓痛の低下などADPKDに関連する副次的イベントは少なかったが、ADPKDに関連しない水利尿や肝機能障害のイベ

ントが多く、そのために継続不可となる割合が多かった。特に肝障害や高ナトリウム血症に注意が必要である。本薬剤は非常に高価であるが、2015年1月から難病新法が制定され、多発性嚢胞腎(ARPKDならびにADPKD)が難病に指定され、経済的な支援がなされるようになった。

- 1 × 保険適用は、TKVのサイズのみならず、腎容積増大速度が年5%以上であることが必要である。
- 2 ○ 正しい。
- 3 ○ 肝障害は散見され、投与中止が必要となる場合がある。
- 4 × トルバプタンの添付文書において「警告」として、「投与開始時又は漸増期において、過剰な水利尿に伴う脱水症状、高ナトリウム血症などの副作用があらわれるおそれがあるので、少なくとも投与開始は入院下で行い、適切な水分補給の必要性について指導すること」の記載があり、外来で開始することはできない。
- 5 × 肝細胞にはバソプレシン受容体がないので、基本的にはトルバプタン治療では肝嚢胞減少効果がないと考えられている。

問題18 32歳の男性。尿検査異常の精査目的で受診した。

現病歴：学校健診で尿検査異常を指摘されたことはなかったが、幼少時より四肢末端の疼痛を認め原因は不明であった。会社の健診で尿検査異常を指摘され、精査目的で受診。

家族歴：弟、甥に腎疾患あり。

初診時検査所見：尿蛋白/尿Cr 0.64 g/gCr, 尿潜血(-), 尿沈渣では、卵円形脂肪体と脂肪円柱が陽性、血清Cr 1.19 mg/dL, eGFR 57.3 mL/分/1.73 m²。

この症例について正しいのはどれか。1つ選べ。

- a. 50歳までに10%の患者が末期腎不全に至る。
- b. 円錐水晶体や水晶体脱臼を合併しやすい。
- c. この患者の子供のうち男児は患者とならない。
- d. 疼痛への対症療法でジフェニルヒダントインやカルバマゼピンは無効である。
- e. 酵素補充療法(enzyme replace therapy: EVT)はアルグルコシダーゼアルファを用いる。

正解：c

【解説】

古典的ファブリー病患者の腎症状として、一般的に、10歳代で尿細管間質障害による尿濃縮力の低下が出現するといわれている。症状としては多飲・多尿であるが、これを臨床的に検出することは困難なことが多い。20歳前後で尿蛋白が陽性となるが、ネフローゼ症候群を呈することはまれである。その後、徐々に腎機能低下が進行し、53歳以前に50%が末期腎不全に至るとされている。

ファブリー病はX連鎖劣性遺伝形式であるため、ヘミ接合体(男性患者)の児は、男児では患者とはならず、女児では50%の確立でヘテロ接合体(女性保因者)となる。女性保因者の児は、男児では50%の確率でヘミ接合体となり、女児では50%がヘテロ接合体となる。

治療としては、対症療法として疼痛に対しては、ジフェニルヒダントイン(フェニトイン)およびカルバマゼピンが有用である、伝導障害に対する抗不整脈薬のほか、消化器症状、中枢神経症状に対して、症状に合わせて薬物療法が行われる。酵素補充療法は、臨床症状の改善効果(疼痛および臓器障害の進行抑制)

が証明されており、適切な時期(早期)に開始することが重要である。

- a. × 50歳では、半数近くの患者が末期腎不全に至る。
- b. × 角膜に渦巻き状の混濁を認めることが特徴的である。円錐水晶体や水晶体脱臼は、Alport 症候群で認められやすい。
- c. ○ X染色体遺伝なので、父親(患者)からX染色体を受け取らない男児には、ファブリー病は遺伝しない。
- d. × 対症療法として疼痛に対してジフェニルヒダントインやカルバマゼピンを用いる。
- e. × 酵素補充療法としては、 α -ガラクトシダーゼを用いる。アルグルコシダーゼアルファはポンペ病の治療薬である。

.....

問題19 血清 Na 濃度 120 mEq/L の患者に 1 L の生理食塩液を投与した。

6 時間後の血清 Na 濃度を予測せよ。ただし 6 時間の尿 Na 濃度 25 mEq/L, 尿 K 濃度 15 mEq/L, 尿量 1 L で、体重 50 kg, 体水分量 30 L とする。この間の不感蒸泄量は無視できるとする。

- a. 117
 - b. 121
 - c. 124
 - d. 130
 - e. 135
-

正解：c

【解説】

血清 Na 濃度を規定するものは、体内の交換可能な陽イオンの総量と体水分量の比率であることを理解しているかを問う問題である。Adrogue-Madias 式を単に記憶しているだけでは正解に至らない。Adrogue-Madias 式では血漿 Na 濃度の上昇は

$$(154 - 120) / 31 = 1.096$$

となるが、この式が成立するのは無尿の場合である。

本症例では 1 L の尿に 25 mEq の Na と 15 mEq の K が喪失しているので

$$\text{生食投与前の体内総 Na 量} = 120 \times 30 = 3,600$$

生食投与後の変化は、 $\text{Na} = (3,600 + 154 - 40) \div 30 = 123.8$ となる。実際の輸液療法後の血清 Na 濃度の変化は Adrogue-Madias 式の予測よりも大きくなることは、すでに複数の報告がある。

- c. ○ 計算上は、123.8 となり、四捨五入して 124 は正解である。

問題20 53歳の女性。2年前に高血圧を指摘され、カルシウム拮抗薬による治療が開始された。しばらく安定していたが、半年前から血圧上昇傾向となり、同薬剤を最大量に増量しても高値が持続した。高血圧の原因精査のために来院した。

現症：身長 159 cm，体重 49.5 kg，脈拍 69 回/分・整，血圧 152/96 mmHg。尿所見：蛋白+，潜血(-)。血液生化学所見：尿素窒素 15.0 mg/dL，クレアチニン 0.57 mg/dL，尿酸 4.2 mg/dL，Na 144 mEq/L，K 3.9 mEq/L，Cl 104 mEq/L。内分泌学検査(朝 9 時の空腹時採血)：血漿レニン活性 0.5 ng/mL/hr (基準 1.2~2.5)，血漿アルドステロン濃度 240 pg/mL (基準 50~100)，ACTH 16.4 pg/mL (基準 60 以下)，コルチゾール 9.5 μg/dL (基準 5.2~12.6)。

本症例の治療法として推奨されるのはどれか。2つ選べ。

- a. β遮断薬
- b. 鉱質コルチコイド受容体拮抗薬
- c. アンジオテンシンII受容体拮抗薬
- d. 経皮的腎動脈形成術
- e. 腹腔鏡下副腎摘除術

正解：b, e

【解説】

本症例は、安定していた血圧が、徐々に上昇するとともに血清K濃度が低下傾向を示している。そのため、二次性高血圧が疑われ、ホルモン検査を行っている。血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比(aldoosterone/renin ratio: ARR)が200を超えており、原発性アルドステロン症が疑われる。

- a. × 降圧薬として第一選択薬とはならない。
- b. ○ 手術を希望しない場合や、両側性の病変が疑われる場合は、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬(アルドステロン拮抗薬)の適用となる。
- c. × 原発性アルドステロン症ではレニン・アンジオテンシン系が抑制されており、ARBによる病態改善効果は期待できない。
- d. × 腎動脈狭窄(片側性)による腎血管性高血圧の治療法である。
- e. ○ 原発性アルドステロン症の根本治療は腺腫摘出である。