

自治医大附属病院で学生実習を受けた医学生の皆さんへ

夏休みも終わり，食欲の秋 じゃなくて勉強の秋がやってきました．国家試験の勉強は進んでいますか？ 今号も，選りすぐりのセルフトレーニング問題が用意されていますので，是非チャレンジしてください．

自治医大では，4月から仕事を始めたJ1の先生方も，だいぶ仕事に慣れてきました．9月8日の夜には，内科学講座の合同入局説明会&パーティーが開催されました．J2の先生方は，そろそろ各診療科への入局を考え始める時期です．（なお，自治ではシニアになってからもローテーションは可能です） 内科系各部門より，シニアレジデント研修や将来の進路についての説明があり，レジデントの皆さんが熱心に聴いていました．その後，研修や診療内容のほか，留学や産休・子育ての問題まで，質疑応答が行われました．アルコールも入って賑やかなひと時となりました．





質疑応答



近況報告



レジデントの皆さんのプレゼンテーション



来年は **Let's join us !**

内科通信は自治医科大学附属病院で研修をされた医学生の皆さんに配信しています。
ご希望があれば、バックナンバーも含めて、研修されていない医学生の皆さんにもお送りしますので、
下記までお申し込みください。

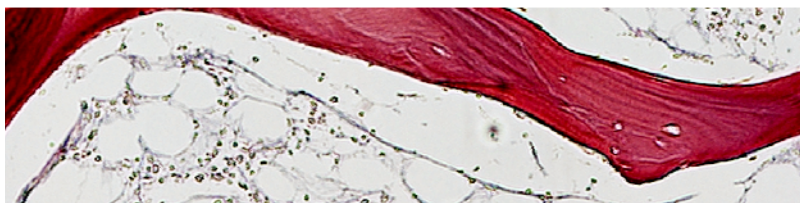
〒329-0498

栃木県下野市薬師寺3311-1

自治医科大学 内科通信編集室 (神経内科医局内)

TEL 0285-58-7352 メールアドレス: naikatsuushin@jichi.ac.jp

◆ 自治医大血液科の紹介 ◆



血液科／内科学講座血液学部門 教授 小澤 敬也

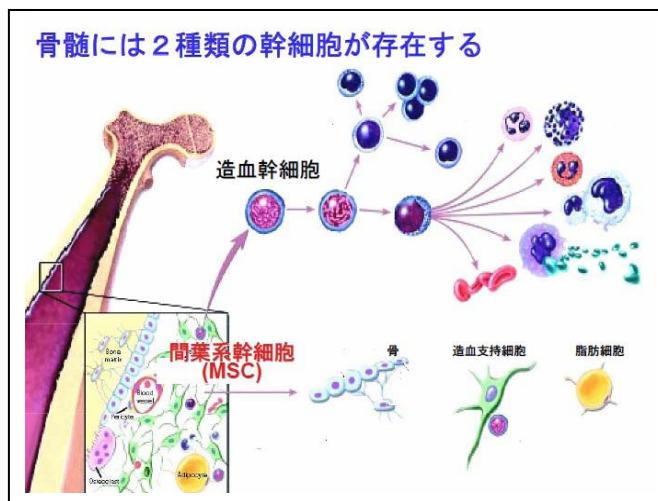
[最近の話題から]

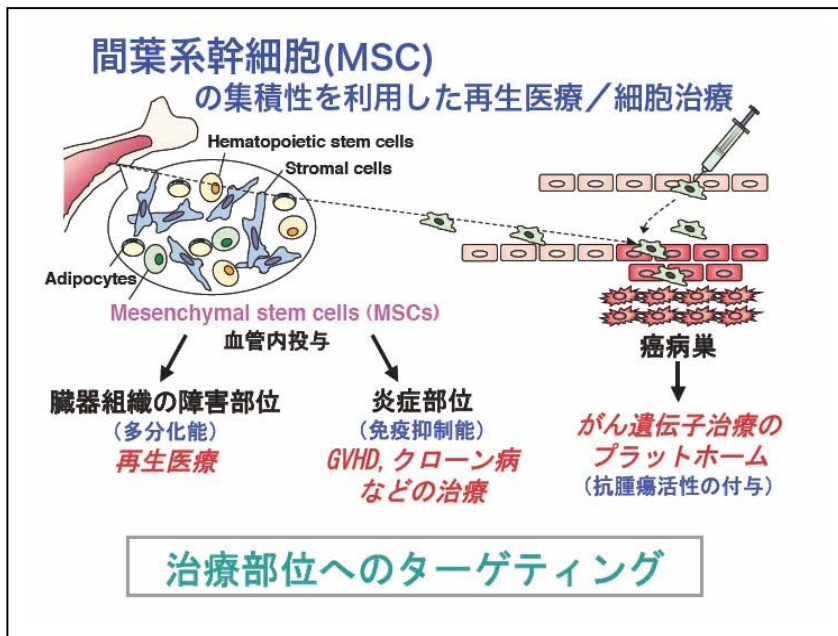
血液科／血液学部門の全般的な状況については、一昨年のもを御覧下さい（自治医科大学内科学講座ホームページ：内科通信 2006 年度 8 月号 No. 5）。

今回は間葉系幹細胞（MSC: mesenchymal stem cell）について紹介することにします。

骨髄の中には造血幹細胞と MSC という 2 つの体性幹細胞が存在し、前者については臨床応用（造血幹細胞移植）が既に日常診療のレベルとなっています。一方、MSC の臨床応用は比較的最近になって試みられるようになり、これからの展開が注目されているところでは、MSC の治療への応用としては、1) その多彩な分化能を利用した再生医療、2) 免疫抑制作用を利用した重症急性 GVHD（移植片対宿主病）の治療、3) 癌遺伝子治療のプラットフォームとしての利用、の 3 つが代表的なものです。それぞれについて、簡単に説明しましょう。

MSC は、筋細胞、骨細胞、軟骨細胞、脂肪細胞など、様々な組織に分化する能力を持っており、また、体内に注入されると、組織障害部位に集積していくことが知られています。このようなことから、再生医療への応用が注目され、心不全患者の治療を目的とした臨床研究などが行われています。再生医療には ES 細胞や iPS 細胞の応用が脚光を浴びていますが、現実的に直ぐに臨床応用を実施できるのは MSC ということになります。米国では、MSC 治療の開発企業とペンタゴンの共同開発も行われているようです。放射線障害を受けた体の修復を目指しているのでしょうか？ きな臭い話ではありますが、---





当科で取り組んでいるのは、2番目のGVHD 治療への応用です。MSCは組織障害部位だけでなく、炎症の場を集積する性質があります。また、興味深いことに、活性化Tリンパ球の増殖を抑える免疫抑制作用を持っています。したがって、急性GVHD患者にMSCを投与すると、GVHDの病変部位に集

積し、そこで暴れているTリンパ球を鎮めることが想定されています。このようなMSC治療の利点は、局所の免疫抑制にとどまることです。一方、現在のGVHD治療では、全身性に強力な免疫抑制をかけることとなりますから、GVHDは改善したものの、日和見感染症で命を落としてしまうことになりかねません。MSC治療が本当に有効であれば、感染症併発のリスクの小さな優れた治療法になると思われます。欧米では、この治療法の臨床研究がかなり進んでおりますが、日本でも漸く臨床試験の準備が整ってきました。自治医大は、その中核的な役割を果たしていますが、MSCの免疫抑制作用の分子メカニズムに関する基礎研究や臨床研究の実施など、メインテーマの一つとなっています。尚、試験が順調に進んだ場合は、我が国で最初の細胞治療製剤となる可能性があります。MSCはco-stimulatory moleculeを発現していないために免疫原性が低いことが知られており、再生医療と違って短期間の作用を期待する細胞治療では、HLAを一致させる必要がないと考えられています。したがって、一人の健康なドナーから採取して増やしたMSCを使って、200人程度の患者の治療ができると考えられています。HLAを合わさずに使えることからユニバーサルMSCとも呼ばれています。患者一人一人に個別にMSCを用意する必要がないわけですから、ビジネスとしても成立しやすいものと思われます。

3番目の癌遺伝子治療のプラットホームとしての利用は、MSCが癌病巣へ集積する性質に着目したものです。一般に、癌病巣には間質系の細胞が存在しますが、後者は癌細胞の増殖をサポートしているものと考えられています。したがって、単にMSCを癌患者に投与するのでは、むしろ癌細胞に勢いを与え、逆効果になりかねません。さらに、MSCは免疫抑制作用もありますから、癌に対する免疫学的監視機構も抑えてしまう可能性があります。したがって、癌の治療に用いる場合は、抗腫瘍性サイトカインを発現させたり、自殺遺伝子搭載ベクターを産生するように遺伝子操作を加えたMSCを投与するストラテジーが考えら

れています。このような癌遺伝子治療の臨床応用の実現は数年先のことになると思いますが、このテーマには分子病態治療研究センターの遺伝子治療研究部で取り組んでいます。転移病巣の治療が必要な場合、抗癌剤の全身投与より、転移病巣に集積した MSC が局所で治療効果を発揮する方が、副作用が少ないものと考えられます。転移した癌細胞を相手に全身を舞台に全面戦争を繰り広げるよりは、局地戦で効率良く癌細胞を追い詰めていく方が賢い戦略でしょう。全身に広がった治療抵抗性悪性リンパ腫などに対しても、この MSC を利用した新規治療法を応用できないものかと、思案中です。

以上、主だったものを簡単に紹介しましたが、まだまだいろいろな応用が考えられます。これからは細胞治療に遺伝子操作を組み合わせる治療法の発展が予想されます。新しい治療法の開発に向けて、皆さんも是非アイデアを出してみてください。今考えて何も思い浮かばなくても構いません。それは当たり前です。実際に診療現場で様々な経験を積み、新しい知識を吸収していくことにより、その中から少しずつ手がかりが見えてくるものです。教科書に書かれていないことに好奇心を持つことが大切です。

【おわりに】

・血液科／血液学部門は、雰囲気が大変良く、レジデントの皆さんの指導も大変熱心です。皆さんが血液科にローテートされてくることを大いに楽しみにしています。

・最新ニュース：好評の「血液内科診療マニュアル」改訂版は、もうすぐ発刊です。

・内科学講座血液学部門のホームページ：<http://www.jichi.ac.jp/usr/hema/index.html>

【資料】平成 19 年度血液科診療実績（内科学講座年報より）

①入院患者総数 489 人（平成 19 年 1 月 1 日～12 月 31 日）

病名別人数

● 急性白血病	160 人
● 慢性骨髄性白血病	3 人
● 成人 T 細胞性白血病	7 人
● 骨髄異形成性症候群	33 人
● 悪性リンパ腫	
➢ 非ホジキンリンパ腫	141 人
➢ ホジキン病	5 人
● 多発性骨髄腫	14 人
● 再生不良性貧血	9 人
● 特発性血小板減少性紫斑病	5 人
● 造血幹細胞移植	30 人
● 移植ドナー	8 人

②主な検査・処置・治療件数

1. 検査・処置

骨髄穿刺	約 1200 件
骨髄生検	約 50 件
表面抗原解析	約 400 件
遺伝子診断	約 100 件

2. 治療

白血病初回寛解導入療法	49 件
リンパ腫初回療法	85 件
多発性骨髄腫 サリドマイド療法	15 件
造血幹細胞移植	22 件
骨髄バンクドナー採取	9 件
再生不良性貧血 ATG 療法	4 件

<参考資料>

	平成 15 年度	平成 16 年度	平成 17 年度	平成 18 年度	平成 19 年度
新入院患者	446	478	477	487	489
在院患者延べ数	13278	14030	15856	14976	14487
病床利用率	91.9	101.2	114.3	108	104.2
平均在院日数	28.8	29.5	33.3	30.5	27.9
病床稼働率	95.2	104.6	117.8	111.5	107.9
新来患者数	514	604	637	875	794
再来患者数	13,122	13,841	16,309	16,431	17636
合計	13,636	14,445	16,946	17,306	18430

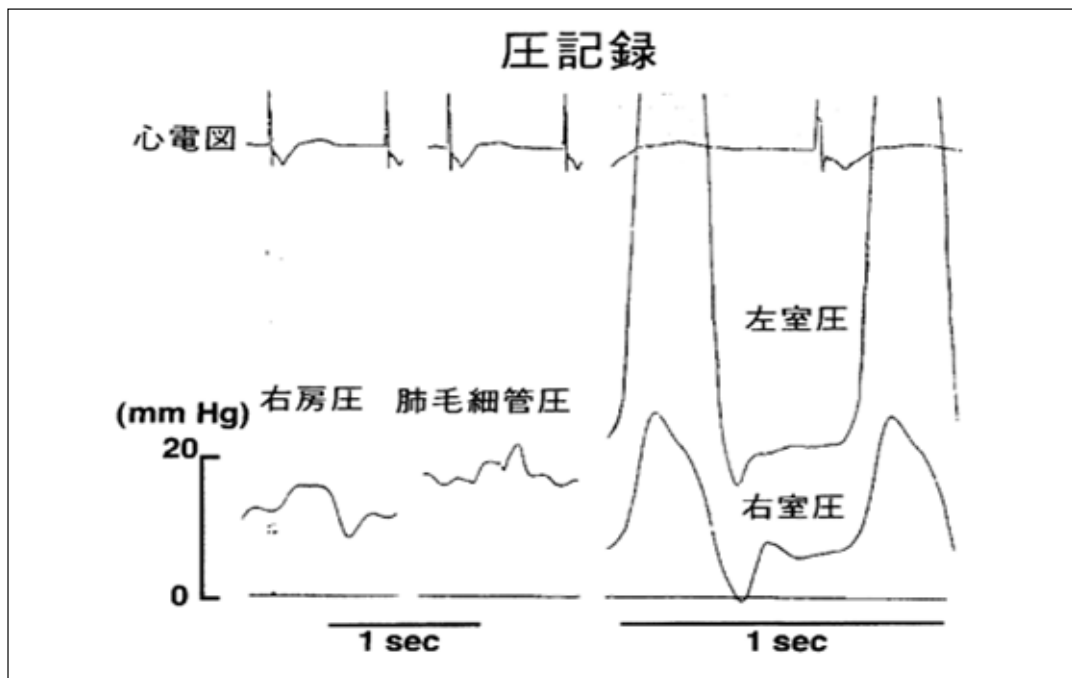
自治医科大学内科学講座によるセルフトレーニング問題とその解説

問題1 循環器内科学問題 **

問1. 70歳の男性。半年前から坂道をおくると息切れを自覚するようになり受診した。身長160cm、体重65kg、血圧110/50mmHg、脈拍84/分 整、頸静脈怒張を認めた。胸部聴診上、下肺野に湿性ラ音を聴取した。心音：I音、II音正常、III音およびIV音を聴取した。下肢に浮腫を認めた。胸骨左縁第2肋間に収縮期雑音を聴取した。血液検査所見：WBC:6,000/ μ l、Hb:13.7g/dL、CRP:0.08mg/dL、BUN:18mg/dL、Cr:1.05mg/dL、AST(GOT):40IU/L、ALT(GPT):45IU/L、LDH:361IU/L、CPK:74IU/L(正常値190以下)。

図1に心臓カテーテル検査による圧波形を示す。この症例について正しいものはどれか。

図1



- a 右房圧は正常である。
- b 心室圧は dip & plateau パターンを示す。
- c 肺動脈楔入圧（肺毛細管圧）は正常である。
- d 左室拡張末期圧は正常である。
- e 右室収縮期圧は上昇している。

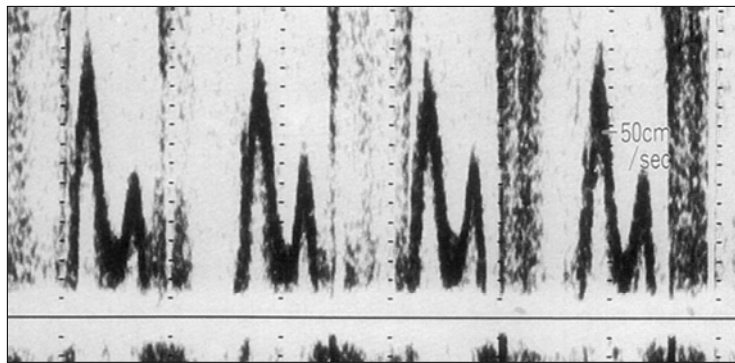
問 2.

問 1 の症例の 2D 心エコー図（傍胸骨長軸像）およびパルスドップラー法による左室流入波形を示す。この症例について正しいものはどれか。

図 2

2-D

パルスドップラー法(左室流入部)



- a ジギタリスが治療に有効である。
- b 心膜切開術が治療に有効である。
- c 左室のコンプライアンスが上昇している。
- d 左室流入部におけるパルスドップラー波形で E 波の減衰時間が延長している。
- e 左室流入部におけるパルスドップラー波形には呼吸性変動が認められない。

問題 2 消化器内科学問題 **

65 歳の男性。心窩部不快感を主訴に来院した。インジゴカルミン散布前後の上部消化管内視鏡写真（図 1、2）と病変部の生検組織写真（HE 染色）（図 3）を示す。

診断はどれか。

图 1

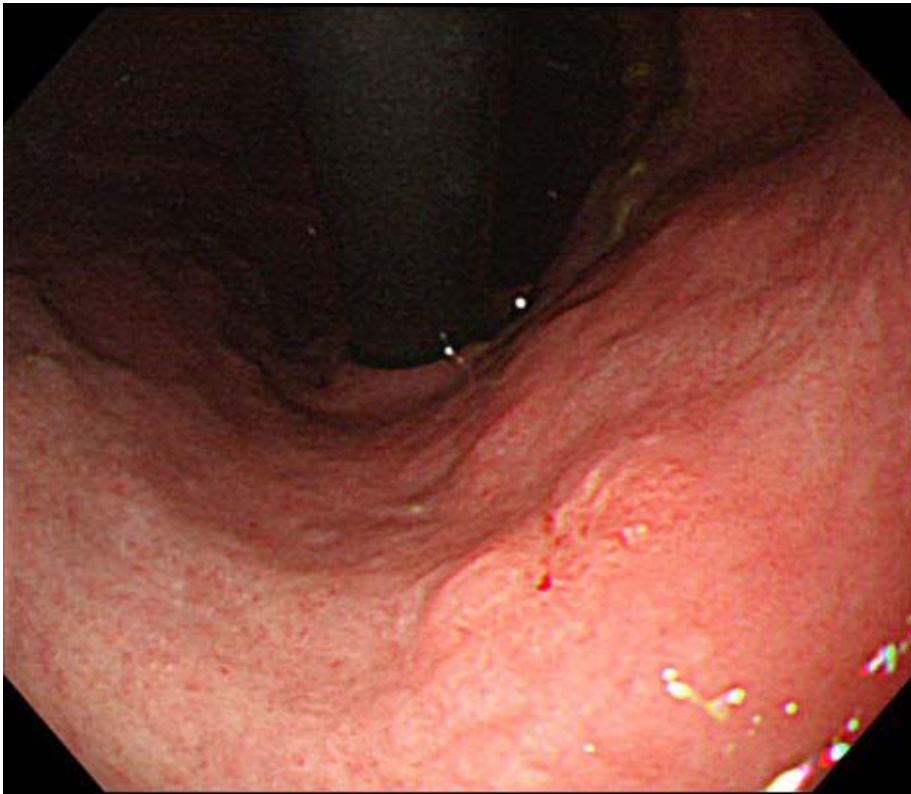
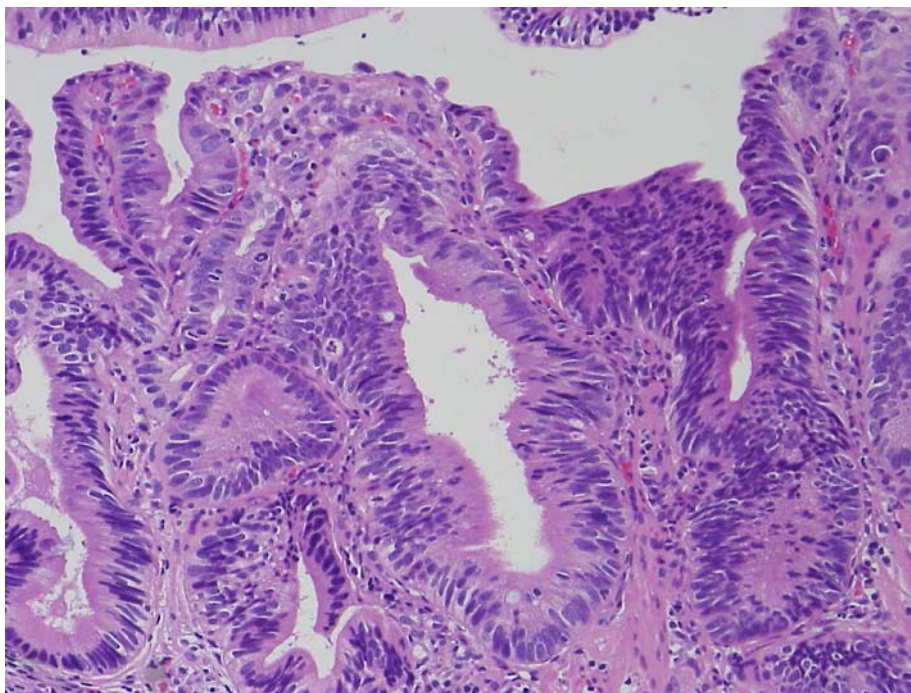


图 2



図 3



- a 胃潰瘍 H₁ stage
- b 胃腺腫
- c 0-IIa+IIc 型管状腺癌
- d 0-IIa+IIc 型低分化腺癌
- e 悪性リンパ腫

問題 3 呼吸器内科学問題 *

62 歳の男性. 2 か月前から労作時の息切れを自覚するようになり来院した. 喫煙歴はない. 安静時の動脈血ガス分析 (room air) : pH 7.37, PaO₂ 60.8 Torr, PaCO₂ 62.0 Torr, HCO₃⁻ 37.8 mEq/L.

最も考えられる疾患はどれか.

- a 肺気腫
- b 肺結核後遺症
- c 特発性肺線維症
- d 慢性肺血拴塞栓症
- e 筋萎縮性側索硬化症

問題4 神経内科学問題 **

50歳の男性。1年前より徐々に進行する歩行障害を主訴に来院した。体幹に認められた多数の柔らかい腫瘤（写真）を示す。



最も可能性の高い障害部位はどこか。

- a 末梢神経
- b 大脳皮質
- c 小脳
- d 脊髄
- e 橋

問題5 血液内科学問題 **

(1) 次のうち、造血幹細胞移植後の急性移植片対宿主病 (GVHD) の主な標的臓器はどれか。正しいものを全て選べ。

- a 肺
- b 肝臓
- c 腎臓
- d 皮膚
- e 消化管

(2) 次のうち、移植後慢性 GVHD の標的臓器となりにくいのはどれか。1つ選べ。

- a 肺
- b 眼
- c 肝臓
- d 腎臓
- e 唾液腺

問題6 アレルギー・膠原病学問題

一般問題 **

Wegener 肉芽腫症にみられるのはどれか。すべて選べ。

- (1) 鞍鼻
- (2) 耳下腺腫脹
- (3) 甲状腺腫
- (4) 眼球突出
- (5) 肺内空洞性病変

症例問題

次の文を読み、1～3の問いに答えよ。

50歳の男性。微熱，嚥下困難，筋力低下を主訴として来院した。

現病歴：1か月前より四肢の筋痛・脱力が下肢優位に出現，徐々に症状進行あり，階段昇降も困難になった。近医整形外科受診し湿布剤・鎮痛薬処方されるが，効果認められなかった。その後シャワー浴が困難となり，嚥下困難感を自覚するようになった。その後も症状の進行を認め，飲水困難になったため当院受診した。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現 症：身長 162.5cm，体重 70.3kg。体温 37.2℃。脈拍 78/分，整。呼吸数 18 回/分。血圧 126/86mmHg。意識は清明。頭頸部に所見なし。心音は正常，心雑音なし。肺部長新にて両側下肺野に fine crackles(捻髪音)が聴取される。腹部は平坦。四肢筋力は低下し，上肢はかろうじてペンが握れる程度。下肢は，膝立ては出来るが脚挙上は困難。四肢近位筋把握痛あり。感覚および深部腱反射は正常。両側肘関節・膝関節伸側に鱗屑を伴う紅斑あり(写真)。頸部～前胸部に紅斑あり。

検査所見：尿所見：蛋白(+)，糖 (-)。血液所見：赤沈 58 mm/1時間，白血球 10400 / μ l，Hb 12.6 g/dl，血小板 21.5 万/ μ l。血清生化学所見：総蛋白 5.2 g/dl，アルブミン 2.1g/dl，尿素窒素 24 mg/dl，クレアチニン 0.72 mg/dl，AST 270 IU/l，ALT 92 IU/l，LDH 680 IU/l，CPK 6669 IU/l (基準 20~180)，Na 133 mEq/l，K 3.7 mEq/l，Cl 98 mEq/l，CRP 3.01 mg/dl，IgG 2402mg/dl (基準 870~1700)，IgA 143 mg/dl (基準 110~410)，IgM 147 mg/dl (基準 33~190)，抗核抗体 320 倍 (基準 40 倍未満)。



- この患者に今後行う検査として最も適切なものはどれか。2つ選べ。(*)
 - 呼吸機能検査(スパイロメトリ)
 - 頭部MRI
 - 関節穿刺
 - 髄液検査
 - 針筋電図
- この疾患と最も関連のある自己抗体はどれか。1つ選べ。(*)
 - 抗 Jo-1 抗体
 - 抗 ds-DNA 抗体
 - 抗 Scl-70 抗体
 - 抗 SS-A 抗体
 - 抗 Sm 抗体
- この疾患について正しい文章はどれか。1つ選べ。(**)
 - 高齢の男性に多くみられる。
 - 悪性腫瘍の合併率が高いため，診断時には癌検診を含めた全身精査が勧められる。
 - 急速進行性糸球体腎炎を合併し透析に至る症例が多い。
 - 治療としては抗菌薬が第1選択である。
 - 適切な治療をしても5年生存率は40%未満と予後の悪い疾患である。

問題7 内分泌代謝学問題 **

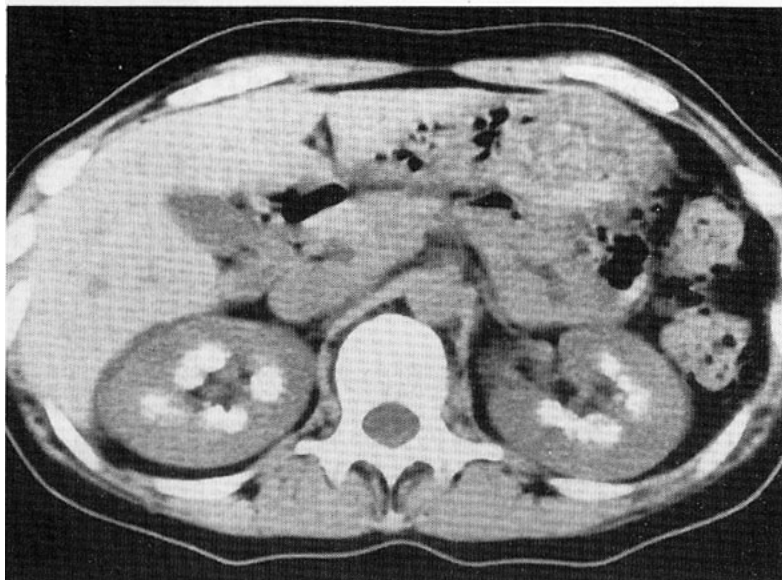
- 副腎原発の褐色細胞腫で正しいのはどれか。1つ選べ。
 - 血漿レニン活性ー抑制
 - インスリン分泌ー亢進
 - MRI T₂強調画像ー高信号
 - 血漿ノルアドレナリンー著増
 - ¹³¹I-アドステロールシンチー集積

2. Sipple 症候群で上昇するのはどれか。2つ選べ。

- a PTH
- b TSH
- c コルチゾール
- d カルシトニン
- e 抗利尿ホルモン

問題8 腎臓内科学問題 ***

40歳の女性。6年前から眼の異物感を自覚していた。4か月前から眼の乾燥感、羞明および四肢の脱力感が出現したため来院した。下痢の既往はない。血圧122/68 mmHg。四肢に左右対称性の筋力低下を認める。意識障害、運動障害および知覚障害はない。深部腱反射は正常で病的反射はない。尿所見：尿量3.3 l/日、pH 7.1、蛋白+、糖-。沈渣：赤血球4-5/視野。血液生化学所見：尿素窒素15 mg/dl、クレアチニン0.9 mg/dl、Na 142 mEq/l、Cl 115 mEq/l、Ca 9.1 mg/dl、P 2.9 mg/dl。動脈血ガス分析（自発呼吸、室内気吸入下）：pH 7.33、PCO₂ 30 Torr、PO₂ 98 Torr、HCO₃⁻ 16 mEq/l。腹部単純CTを以下に示す。



この患者でみられる所見はどれか。2つ選べ。

- a 血漿カリウムイオン濃度の増加
- b 尿中カルシウムイオン排泄の増加
- c 血漿アニオンギャップの増加
- d 血漿アルドステロン濃度の低下
- e 尿中アンモニウムイオン排泄の低下

問題の解答と解説です。

問題1 循環器内科学問題の解答

問1 : b

病歴身体所見から、左心不全（労作時の呼吸困難、III音、IV音）および右心不全（頸静脈怒張、トランスアミナーゼの上昇、下腿浮腫）が考えられる。心臓カテーテル所見による圧データであるが、正常値を知っている必要がある。

- a 右房圧は上昇している（正常値：1~5 mmHg）。
- b 正解。拡張早期の陥凹とそれに続く平坦波形が特徴である。Square root sign ともいう。
- c 肺動脈楔入圧（肺毛細管圧）は上昇している正常値：3~10 mmHg）。
- d 左室拡張末期圧は上昇している（正常値：5~12 mmHg）。
- e 右室収縮期圧は正常である（正常値：25 mmHg 以下）。拡張期圧は上昇している。

問 2: e

2-D 心エコー画像から左室壁の肥厚と油滴状の輝き (granular sparkling) が見られる。心アミロイドーシスに特徴的な所見である。パルスドップラーでは一番目の波 (E 波) の増高と 2 番目の波 (A 波) の低下が見られる。通常 60 歳前後を境に A 波が増高する拡張障害パターンを呈するが、アミロイドーシスのような拘束型心筋症では E/A の偽正常化 (E 波の増高、E 波の減衰時間の短縮) が見られる。心臓カテーテル検査の所見からも拘束型心筋症が考えられる。拘束型心筋症とは心筋コンプライアンスが低下した“硬い心筋”を特徴とする。心アミロイドーシスのほか心サルコイドーシス、心ヘモクロマトーシス、心内膜弾性繊維症、Löffler 好酸球性心内膜炎でも同様の病態を呈する。利尿薬、血管拡張薬が治療の主体である。利尿薬の使いすぎは心拍出量の低下をもたらす、低心拍出状態となるので注意が必要である。β 遮断薬や Ca 拮抗薬の効果は不明である。心アミロイドーシスの場合、ジギタリスに対する感受性が亢進しており不整脈を誘発することがあるので注意を要する。

- a ジギタリスは不整脈を誘発する可能性がある。
- b 心膜切開術は収縮性心膜炎の治療法である。
- c 左室のコンプライアンスは低下する。
- d 左室流入部におけるパルスドップラー波形で E 波の減衰時間が短縮している。
- e 拘束型心筋症では左室流入部におけるパルスドップラー波形には呼吸性変動が認められない。収縮性心膜炎との鑑別に重要である。

出題者 講師 北條行弘

問題 2 消化器内科学問題の解答 C

解説

胃体下部小弯に 1～1.5 cm 大の中央が陥凹した環状の低い隆起性病変が認められる。隆起は大小不ぞろいの顆粒状、中央の陥凹面は発赤が強く不整である。0-IIa+IIc 型の所見である。生検組織は、管状腺癌 (tub 1) である。

出題者 講師 佐藤貴一

問題 3 呼吸器内科学問題の解答 e

解説

高炭酸ガス血症を伴う呼吸不全 (II 型呼吸不全) を示唆する動脈血ガス分析データである。A-aDO₂ を計算すると 15 Torr 以下であり正常であることから、純粋な肺胞低換気が II 型呼吸不全の原因と考えられ、筋萎縮性側索硬化症の所見に一致する。肺気腫、肺結核後遺症、特発性肺線維症、肺血栓塞栓症では換気/血流不均等により A-aDO₂ は開大する。肺気腫や肺結核後遺症では高炭酸ガス血症を伴う頻度が高いが、特発性肺線維症や肺血栓塞栓症ではむしろ低炭酸ガス血症 (I 型呼吸不全) を呈することが多い。

出題者 講師 山沢英明

問題 4 神経内科学問題の解答 d

解説

写真には多数の腫瘤と小色素斑が写っている。典型的なカフェオレスポットは認めないが、Neurofibromatosis type 1 (von Recklinghausen 病) と考えられる。この疾患では、神経症状のある患者の 90%以上に脊髄腫瘍の存在が報告されている。歩行障害は腫瘍による脊髄圧迫が原因と考えられる。

出題者 准教授 藤本健一

問題 5 血液内科学問題の解答 (1) b, d, e (2) d

解説

造血幹細胞移植後の主な同種免疫反応としては、

1. 拒絶：レシピエント由来のリンパ球がドナー細胞を異物と認識して攻撃
2. 移植片対宿主病 (GVHD)：ドナー由来のリンパ球がレシピエント組織を異物と認識して攻撃
3. 移植片対白血病 (GVL) 効果又は移植片対腫瘍 (GVT) 効果：ドナー由来のリンパ球がレシピエント由来の腫瘍細胞を異物と認識して攻撃

の3種類がある。

このうち、GVT/GVL 効果については移植成績向上につながるが、拒絶や GVHD は移植成績低下をもたらす危険な合併症となりうる。そのため、ドナー選択にあたり HLA を適合させること、移植後に免疫抑制剤を併用することが必要となる。

GVHD は大きく分けて、生着後から移植後 100 日前後までに発症することの多い急性 GVHD と、移植後 100 日以降に発症することの多い慢性 GVHD に分けられる。

移植後急性 GVHD は、ドナー由来の成熟 T 細胞流入により同種免疫反応が生ずるもので輸血後 GVHD と類似している。そのため、主要標的臓器は皮膚・肝臓・消化管で、輸血

後 GVHD の主要標的臓器である皮膚・肝臓・消化管・骨髄とほぼ重なる。但し、一般に移植後骨髄はドナー由来細胞に置き換わるため、骨髄は輸血後 GVHD の標的臓器となっても、移植後急性 GVHD の主要標的臓器とはなりにくい。移植後急性 GVHD の重症度も、主要標的臓器である皮膚・肝臓・消化管の障害の程度で表される。

一方、慢性 GVHD については、胸腺の機能が移植後低下することにより、ドナー由来の自己反応性リンパ球が排除されずに全身に流出し、自己免疫疾患に類似した病態を呈するものと考えられている。実際の所見については、皮膚症状（扁平苔癬様あるいは強皮症様）・口腔乾燥症状（シェーグレン症候群類似）・眼症状（シェーグレン症候群類似の涙液分泌低下など）・肝臓症状（原発性胆汁性肝硬変類似の胆汁うっ滞など）・消化器症状（主に食道病変による嚥下障害や体重減少など）・呼吸器症状（非感染性の閉塞性細気管支炎など）・血球減少・自己抗体出現などが挙げられ、これら症状に基づいた重症度分類も提唱されている。

GVHD の主要標的臓器については最近の医師国家試験でも取り上げられており、頭に入れていただければ幸いである。

出題者 助教 松山智洋

問題6 アレルギー・膠原病学問題の解答

一般問題 (1)、(4)、(5)

解説

Wegener 肉芽腫症は壊死性血管炎の 1 つであり、全身の様々な症状を呈するが、上気道病変から下気道病変、腎病変へと進展するのが大きな特徴である。PR3-ANCA (C-ANCA) がマーカーとして重要である。

- (1) 鼻中隔に病変を生じ、骨・軟骨が破壊されると鞍鼻になる。
- (2) リウマチ性疾患ではシェーグレン症候群で見られる症状である。
- (3) Wegener 肉芽腫症では通常、認めない症状である。
- (4) 副鼻腔の肉芽腫性病変が眼球を圧迫することにより眼球突出をみる。
- (5) 下気道病変として、肺に肉芽腫による多発性結節性陰影を認めることが多い。中心が壊死すると空洞を形成する。

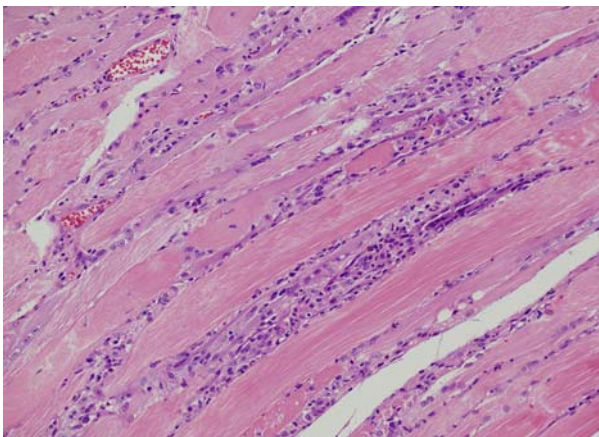
出題者 病院助教 青木葉子

症例問題 1. a, e 2. a 3. b

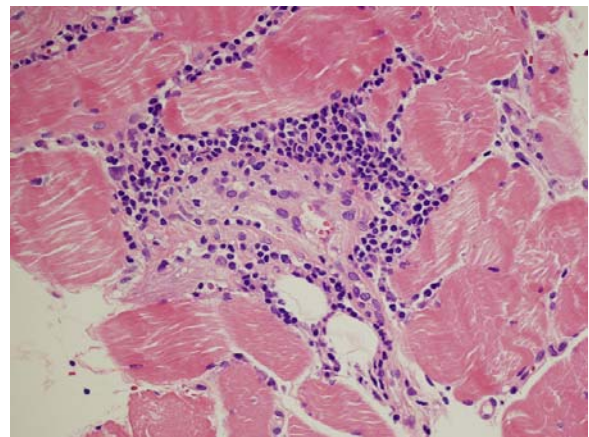
解説

- ①階段昇降困難，近位筋の筋把握痛
 - ②嚥下困難感→嚥下筋の筋力低下
 - ③四肢伸側の皮疹
 - ④胸部捻髪音聴取→間質性肺炎の存在を示唆
 - ⑤AST，LDH，CPKの高値→筋原性酵素
 - ⑥抗核抗体陽性→自己免疫疾患を示唆
- 以上より本症例は皮膚筋炎が最も疑われる。

1. この患者に今後行う検査として最も適切なものはどれか。2つ選べ。正解 a, e (*)
- a 呼吸機能検査(スパイロメトリ)・・・皮膚筋炎は間質性肺炎の合併が多く，本症例でも背部に捻髪音を聴取し間質性肺炎合併が疑われる。スパイロメトリでは拡散能の低下を認め，進行すると肺活量が低下する。その他，胸部単純X線，胸部CTなどの画像診断，動脈血ガス分析も重要。
 - b 頭部MRI・・・本症例の歩行困難の原因は，中枢神経症状よりは筋力低下によるものを第一に疑う。優先度は低い。
 - c 関節穿刺・・・関節腫脹を認める場合(関節リウマチや偽通風)に施行。本例では適応なし。
 - d 髄液検査・・・中枢神経症状を認めず，本例では必要ない。
 - e 針筋電図・・・筋疾患では **short duration, low amplitude** が特徴的である。その他，MRIではT1強調画像で筋萎縮，脂肪織への置換(ほぼ正常)を認め，**T2強調画像**および脂肪抑制画像で筋炎の炎症部位を**高信号域**として認める。また，筋生検ではリンパ球を主体とする筋組織への細胞浸潤，筋線維の大小不同，小円形化，変性，壊死などがみられる。多発性筋炎ではCD8陽性細胞が筋内膜付近に，皮膚筋炎ではB細胞およびCD4陽性細胞が血管周囲に多いとされる。



多発性筋炎 筋内膜付近へのリンパ球浸潤



皮膚筋炎 血管周囲へのリンパ球浸潤

2. この疾患と最も関連のある自己抗体はどれか。1つ選べ。 正解 a (*)

- a 抗 Jo-1 抗体 b 抗 ds-DNA 抗体 c 抗 Scl-70 抗体 d 抗 SS-A 抗体 e 抗 Sm 抗体

皮膚筋炎では抗 Jo-1 抗体をはじめとする抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は 20～30%にみられる。

b 抗 ds-DNA 抗体, e 抗 Sm 抗体は全身性エリテマトーデス, c 抗 Scl-70 抗体は強皮症, d 抗 SS-A 抗体はシェーグレン症候群で陽性となることが多い。妊婦が抗 SS-A 抗体陽性であった場合は注意! →胎児に移行し新生児ループス(頬部紅斑), 胎児心ブロックとなることがある。

3. この疾患について正しい文章はどれか。1つ選べ。 正解 b (**)

- a 高齢の男性に多くみられる。
b 悪性腫瘍の合併率が高いため, 診断時には癌検診を含めた全身精査が勧められる。
c 急速進行性糸球体腎炎を合併し透析に至る症例が多い。
d 治療としては抗菌薬が第1選択である。
e 適切な治療をしても5年生存率は40%未満と予後の悪い疾患である。

- a 子供～成人に多く, 女性に多い。
b 皮膚筋炎初発後3年以内に, 約10%に悪性腫瘍の合併がみられる。腫瘍は胃, 肺, 腸, 卵巣, 子宮, 乳房, 悪性リンパ腫などである。
c 腎炎の合併はまれ。合併症として重要なのは間質性肺炎, 悪性腫瘍, 関節炎, レイノー現象, 心症状。
d 副腎皮質ステロイドが第一選択。無効例には免疫抑制剤の併用や大量ガンマグロブリン投与を行う。
e 大多数(75～85%)例で筋炎症状に対する副腎皮質ステロイド療法の効果を認め, 日常生活が可能となる。悪性腫瘍の合併のないものは生命予後は比較的良好であり, 現在の5年生存率は90%である。予後を左右する因子としては, 悪性腫瘍, 間質性肺炎, 心病変, 感染症が報告されている。

出題者 臨床助教 大西佐知子

問題7 内分泌代謝学の解答

1. (c)
2. (a) (d)

解説

褐色細胞腫は副腎髄質や傍神経節のクロマフィン細胞に由来する腫瘍でカテコラミンを分泌する。症状は、交感神経系の過剰緊張による高血圧、頭痛、動悸、発汗過多、めまい、顔面蒼白、手指振戦、悪心嘔吐、耳鳴、口渇、便秘、排尿障害などがみられる。高血圧は持続型と発作型がある。2/3 を持続型が 1/3 を発作型が占める。高血圧にもかかわらず著明な起立性低血圧を認めることがある。 α_1 受容体刺激による末梢血管収縮により循環血液量が低下しているためである。カテコラミンは α_2 受容体を介して膵臓からのインスリン分泌を抑制し、 β と α_1 受容体を介して肝臓でのグリコーゲン分解と糖新生を促進させ耐糖能異常を惹起させる。 β_1 受容体作用による脂肪分解亢進のため高脂血症も引き起こされる。一方、カテコラミンは傍糸球体装置の β_1 受容体を刺激して血漿レニン活性を亢進させる。以上により、臨床症状と検査所見は 5H[hypertension(高血圧)、hyperhydrosis(発汗過多)、headache(頭痛)、hypermetabolism(代謝亢進—体重減少)、hyperglycemia(高血糖)]と動悸(palpitation)の 5H+P が有名である。血中と尿中のカテコラミンとその代謝産物を測定して診断する。特に尿中アドレナリン、ノルアドレナリンそして VMA 排泄量の測定が有意義である。画像診断では、腹部超音波、腹部 CT と MRI 検査そして ^{131}I -MIBG シンチグラフィーなどがある。腹部 MRI 検査では T1 強調画像で低信号を T2 強調画像で高信号を呈するのが特徴的な所見である。 ^{131}I -MIBG シンチグラフィーは、腹部 CT と MRI 検査と比較して感度で劣るが特異度では勝っている。画像検査を以下に示す。血圧の管理は α 遮断薬や $\alpha\beta$ 遮断薬を用いる。 α 遮断薬投与後でも頻脈、不整脈、狭心症などが認められる場合に β 遮断薬を追加投与する。 β 遮断薬の単独投与は、 β_2 受容体による血管拡張作用が抑制され昇圧を招き禁忌である。

10%病と呼ばれ、副腎外発生、両側性、家族性そして悪性がそれぞれ約 10%認められる。ノルアドレナリンからアドレナリンに変換する酵素が副腎のみに存在するため、副腎以外の褐色細胞腫ではアドレナリンに比較してノルアドレナリンの増加が著しい。褐色細胞腫の症例では、多発性内分泌腺腫症 2A 型(multiple endocrine neoplasia type 2A: MEN 2A) (Sipple 症候群) (褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、副甲状腺腫)や MEN2B(褐色細胞腫、甲状腺髄様癌、多発性粘膜神経腫)の合併有無を検索しなければならない。甲状腺髄様癌の腫瘍マーカーとしては血中カルシトニンの測定が必須である。Sipple 症候群は第 10 染色体の RET 遺伝子の変異によって発症する。MEN 2A では 50%に褐色細胞腫が 10~20%に副甲状腺機能亢進症が合併する。MEN 2A の 10~20%が褐色細胞腫を端緒に発見される。症例の 50~80%で同時か時期を違えて両側副腎に褐色細胞腫が発症する。MEN 2A と診断された場合には、家族の遺伝子検査を実施し、RET 遺伝子変異の保因者には予防的甲状腺全摘術を施行する。

出題者 准教授 岡田耕治

問題 8 腎臓内科学問題の解答 b、e

解説

中年女性、眼の異物感と乾燥感、羞明が存在することより、Sjögren 症候群が推測される。代謝性アシドーシスが存在するにもかかわらず尿 pH が高いこと、高 Cl^- 血症が存在すること、下痢がないこと、腹部単純 CT で両側腎髓質に石灰化陰影を認めることより、Sjögren 症候群に伴った遠位型 (I 型) 尿細管性アシドーシス (RTA) が考えられる。多尿と、四肢の脱力および左右対称性の筋力低下は低 K^+ 血症の症状である。

I 型 RTA は遠位側ネフロン (髓質集合管を中心に) からの H^+ 分泌障害によって生じ、低 K^+ 血症を伴う。高 K^+ 血症を伴う遠位型 (IV 型) RTA は、遠位側ネフロンでの H^+ と K^+ の分泌障害によって生じる。一方、近位尿細管からの HCO_3^- 再吸収 (H^+ 分泌) 障害によって生じるのが近位型 (II 型) RTA である。この 3 つの型の RTA の鑑別は国試によく出題されるので、十分に理解しておくことが大切である。

RTA では、どの型でも、腎臓における H^+ 分泌障害が原因で代謝性アシドーシスが生じるので、不揮発性酸の体内への蓄積はなく、血中アニオンギャップは正常である。この症例の血中アニオンギャップは $\text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-) = 142 - (115 + 16) = 11 \text{ mEq/l}$ で正常範囲内 (正常値: $12 \pm 2 \text{ mEq/l}$) にある。

尿 pH は遠位型 (I 型、IV 型) と近位型 (II 型) の鑑別に用いる。 NH_4Cl (0.1 g/kg 体重の経口投与) の形で、生体に酸を負荷しても尿 pH が 5.5 以下に低下しなければ遠位型、低下すれば近位型を考える。尿 pH は主に遠位側ネフロンでの H^+ 分泌能に左右され、近位型ではその機能は保持されているので、アシドーシスがあり尿中に HCO_3^- の漏出がない時には尿 pH は低くなる。アシドーシスを補正すると近位型では尿中に HCO_3^- が漏出するため尿 pH は高くなる。一方、遠位型では尿中への HCO_3^- の漏出はわずかしかないが、遠位側ネフロンでの H^+ 分泌低下を反映してアシドーシスの有無にかかわらず尿 pH は高くなる。

I 型と II 型では尿中への K^+ 排泄量増加が原因で低 K^+ 血症が起こるが、逆に IV 型では尿中 K^+ 排泄量減少により高 K^+ 血症を示す。I 型では、尿中への Na^+ 漏出による細胞外液量低下がレニン分泌を刺激し、二次的にアルドステロン濃度は増加し、これによって低 K^+ 血症が起こる。近位尿細管での HCO_3^- 再吸収は Na^+ 再吸収と連動しているため、II 型では HCO_3^- 再吸収障害に伴い Na^+ 再吸収も障害され、集合管管腔内への Na^+ 到達量の増加を招き、これが K^+ 分泌を増加させ低 K^+ 血症を引き起こす。また、 Na^+ の尿中排泄が増加し、細胞外液量低下による二次性高アルドステロン症も低 K^+ 血症の原因となる。一方、IV 型で広汎な腎障害を伴う場合には血中アルドステロン濃度は正常のことが多く、アルドステロン欠乏を伴う場合には文字通り低アルドステロン血症を示す。いずれの場合も、腎臓からの K^+ 分泌が抑制され高 K^+ 血症となる。

アンモニア (NH_3) は近位尿細管で産生され、髓質の間質に蓄積し、集合管管腔内に分泌された H^+ と結合してアンモニウムイオン (NH_4^+) となり尿中に排泄される。I 型では集合管での H^+ 分泌が障害されており NH_4^+ の尿中排泄も低下する。IV 型では I 型の機序に

加え、高 K^+ 血症による NH_3 産生の抑制も尿中 NH_4^+ 排泄低下に関与している。一方、II 型では NH_3 産生能は障害されないため尿中 NH_4^+ 量は正常である。

I 型ではアシドーシスの進行に伴って、骨からリン酸 Ca が融解し、緩衝塩として作用する。尿中 Ca^{2+} は、クエン酸とキレートすることによってその溶解度を維持しているが、I 型では尿中クエン酸排泄が低下するため、尿中に大量に排泄された Ca^{2+} はリン酸 Ca を主体とする腎結石症または腎石灰化症を生じ、それぞれ腎盂・尿管または尿細管内に沈着する。骨形成は、類骨の形成とその石灰化(リン酸 Ca の形で)より成るが、上記の機序で、I 型では類骨の石灰化が障害され、小児でくる病、成人で骨軟化症を示す。II 型や IV 型では尿中クエン酸排泄低下は起こらないので、腎結石症や腎石灰化症はみられない。一方、II 型で Fanconi 症候群を伴う場合には近位尿細管でのリン再吸収障害により類骨の石灰化が抑制され、I 型と同様の骨所見を示す。IV 型ではくる病や骨軟化症は出現しない。

II 型では、近位尿細管での HCO_3^- の最大再吸収閾値が低下し、尿中へ漏出する。従って、重曹 (7% $NaHCO_3$ の点滴静注) 負荷で、血中 HCO_3^- 濃度を正常化した時の分画 HCO_3^- 排泄率 ($FEHCO_3 = \text{尿 } HCO_3^- \text{濃度} / \text{血液 } HCO_3^- \text{濃度} \times \text{血液クレアチニン濃度} / \text{尿クレアチニン濃度} \times 100$) は増加(15%を超える)する。一方、I 型や IV 型では近位尿細管機能は障害されていないので分画 HCO_3^- 排泄率は正常 (5%以下) となる。

出題者 教授 武藤重明