

専門医トレーニング問題 I

問1 肺高血圧症について正しいのはどれか。

- 1) 膠原病による肺高血圧症の出現率をもっとも高いのは全身性エリテマトーデスである
- 2) prostaglandin I₂ 製剤は肺血管平滑筋拡張作用のほか、血小板凝集能も抑制する
- 3) 原発性肺高血圧症では家族性の発症がみられる
- 4) 原発性肺高血圧症では warfarin を原則的に用いる
- 5) 閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群よりも中枢型睡眠時無呼吸低呼吸症候群のほうが肺高血圧を合併しやすい

a (1, 2, 3) b (1, 2, 5) c (1, 4, 5) d (2, 3, 4) e (3, 4, 5)

問2 60歳の男性。約1ヵ月前より労作時の息切れが出現し、受診した。心エコー上左室径は正常で左室駆出率は50%であったが、著明な左室肥大（中隔壁厚20 mm，後壁厚17 mm）があり入院した。心臓カテーテル検査にて右室圧曲線は dip and plateau 波形を示し、左室心筋生検にて AL 型のアミロイド蛋白の沈着が認められた。本疾患において正しいものはどれか。

- a. 約80%の症例で血中，尿中に M 蛋白が検出される
 - b. 心電図では左室側の高電位を認める
 - c. 洞結節への障害はない
 - d. ドプラ心エコー図では早期左室流入波の減速時間（deceleration time）が徐々に延長する
 - e. ジギタリスに対する感受性が低下している
-

問題 I 解答と解説

問 1 正解 d

解説 肺動脈性肺高血圧のうち、二次性肺高血圧の原因としては膠原病、Eisenmenger 症候群、門脈圧亢進症、HIV 感染、薬剤などがある。膠原病の中では混合性結合組織病(7%)、重複症候群(5.4%)、全身性強皮症(5.0%)が高頻度に肺高血圧症を合併する。全身性エリテマトーデスの肺高血圧症合併頻度は1.7%である(1998年厚生省特定疾患研究班報告)。

prostaglandin I₂ (PGI₂) 製剤は肺血管平滑筋拡張作用とともに血小板凝集抑制作用も有する。さらには、肺血管平滑筋の増殖抑制作用も認められている。本邦では PGI₂ 製剤は肺動脈性肺高血圧に保険適用があり、NYHA III-IV の状態に使用する。現在、臨床的に使用されている epoprostenol は血中半減期がきわめて短いため、中心静脈からの持続投与が在宅治療を含め実施されている。PGI₂ 製剤の投与により多くの例で肺動脈圧、肺血管抵抗、心拍出量の改善が得られている。

原発性肺高血圧症 (PPH) の約6%に家族発症を認めると報告されているが、2000年に bone morphogenic protein receptor type II (BMPRII) 遺伝子の異常が同定された。BMPRII は TGF-β を発現させる受容体で本遺伝子異常では TGF-β の産生が低下する。

TGF-β は肺血管内膜の異常増殖を抑制する機能を有するため、この低下により肺血管の病理学的異常が進展すると考えられている。BMPRII 遺伝子変異は家族発症例の1/2、非家族発症例の1/4程度で確認されたとの報告がある。

PPH の病態の進行には肺動脈内の微小血栓が関与している可能性が考えられ、生命予後に対する抗凝固療法の有効性の検討から抗凝固療法の禁忌がない症例では原則的に warfarin を投与することが推奨される。

睡眠時無呼吸症候群に代表される睡眠呼吸障害は閉塞型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: OSAHS)、中枢型睡眠時無呼吸低呼吸症候群 (central sleep apnea-hypopnea syndrome: CSAHS)、チェンストークス呼吸症候群 (Cheyne-Stokes breathing syndrome: CSBS)、睡眠時低換気症候群 (sleep hypoventilation syndrome: SHVS) に分類されるが、これらの中では OSAHS と SHVS による肺高血圧症の合併頻度が高い。OSAHS では睡眠時無呼吸による低酸素血症により低酸素性肺血管攣縮が生じることが肺高血圧の成因と考えられているが、昼間も肺高血圧が持続する例が10~40%程度もあることが報告されている。

問 2 正解 a

解説 アミロイドーシスとは、アミロイドという線維状の異常蛋白が全身の臓器や組織に沈着し、機能障害を起こす疾患群である。現在まで十数種類のアミロイド蛋白が同定されているが、その種類により組織との親和性は異なる。心アミロイドーシスはほとんどが AL 型であり、約80%の症例で血中または尿中に M 蛋白が検出される。

心電図所見は大きく2つに分けられる。1つは心筋が電氣的に不活なアミロイドに置き換えられていくため、肥大心であるが高電位とならずむしろ低電位となったり、冠動脈に有意狭窄はないが異常 Q 波や胸部誘導の R 波減高がみられる。もう1つはアミロイドは刺激伝導系へ沈着しやすいため、左軸偏位、脚ブロックを呈したり、洞停止や完全房室ブロックにいたる例も存在する。

心エコー図は左室壁の著明な肥厚と内腔の狭小化が

主要所見であり、時には収縮不全も伴う。その結果、左室拡張能が低下し、拘束型心筋症と同様の血行動態を呈する。さらに本症に特徴的な所見として、心筋に不均一に顆粒状の高輝度エコー (granular sparkling pattern) がみられることがある。ドブラ心エコー図では早期左室流入波 (E 波) の減速時間 (deceleration time) は心室の拡張障害の進行とともに徐々に短縮し、ついには拘束障害パターンを呈する。心不全症状が出現すれば一般的な心不全の加療がなされるが、ジギタリス製剤と nifedipine をはじめとする Ca 拮抗薬はアミロイド蛋白と結合するため薬剤の感受性が亢進し、通常の使用量にて致死性不整脈や心機能の悪化をきたす可能性があり、投与量には注意が必要である。

[出題と解説] 福島県立医科大学第一内科

丸山幸夫、石川和信、鈴木 均]

専門医トレーニング問題Ⅱ

問1 70歳，女性．44歳時に健診にて高血圧を指摘された．降圧薬投与されるもコンプライアンス不良のため血圧のコントロール不良であった．59歳で心筋梗塞にて入院した．その後は，血圧は130/90 mmHg 前後にコントロールされていた．今回，血圧が190/110 mmHg 以上と急激に上昇し，血清クレアチニンも上昇（0.76 mg/dl→2.05 mg/dl）を認めたため，高血圧精査加療目的にて当科に入院した．MR アンジオグラフィにて図のような所見を認めた．本症例について正しいのはどれか．



- a. 本症例は女性であるので，腎血管の線維筋性異形成に基づく可能性がもっとも高い
- b. 本症例では血漿レニン活性が高値である
- c. 本症例では ACE 阻害薬またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与により，急激に生じた高血圧ならびに血清クレアチニン上昇が改善することが予測される
- d. 本症例では腎血管造影は造影剤による腎機能悪化の危険性があるので慎重を要するが，経皮的腎血管拡張術実施が前提の場合には必須である
- e. 本症例では血清クレアチニンがすでに2.0 mg/dl を超えているので，腎機能の回復は期待できず，経皮的腎血管拡張術（ステント挿入）の適応はない

問2 原発性アルドステロン症について正しいのはどれか。

- a. 心血管合併症を生じやすく、決して予後良好ではない
 - b. 血清カリウムが正常の場合には可能性は少ない
 - c. 従来高血圧の原因疾患としての頻度は0.1~0.3%前後とされていたが、最近の報告ではもっと頻度は少ないといわれるようになってきた
 - d. 降圧薬はホルモン検査成績に影響を与えるものがほとんどで、 β 遮断薬に切り替えて評価を行うことが推奨される
 - e. 腫瘍のサイズは大きく5 cm以上あることがほとんどで、CTなどの画像診断で部位の特定は容易である
-

問題Ⅱ 解答と解説

問1 正解 d

解説 本疾患は腎血管性高血圧である。

a: 腎血管高血圧の原因として動脈硬化性疾患がもっとも多く、70~80%、次いで線維筋性異形成の15~20%とされている。線維筋性異形成は確かに女性に多いとされているが、20歳以下の若年でみつかると多い。本症例のように長期のコントロール不良の高血圧がある高齢者で、しかも心血管合併症を伴うものは動脈硬化性疾患を考える。また、線維筋性異形成の場合には片側性のことがほとんどで、本症例のように両側性の腎血管高血圧は動脈硬化性疾患の存在を示唆する。MRアンジオグラフィで認められる腹部大動脈の変形もこの診断に合致する。

b: 片側性腎血管性高血圧では健側腎からNaが十分に排泄されるが、両側性の場合にはNa排泄の障害を生じ、体液貯留をきたすので、この結果生じる全身のレニン-アンジオテンシン系抑制が、腎灌流圧低下に基づくレニン-アンジオテンシン系に拮抗して血漿レニン活性が正常値を示すことが少なくない。また、腎障害を伴っていることも体液貯留によるレニン-アンジオテンシン系抑制につながるため、本症例で血漿レニン活性が高値を示す可能性は低い。

c: ACE阻害薬またはアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬投与によりレニン-アンジオテンシン系を抑制すれば血圧は下がることが期待される。しかし、患側腎における腎機能はレニン-アンジオテンシン系の亢進

による腎灌流圧上昇によって保たれているので、健側腎のない本症例では血清クレアチニンは上昇するものと思われる。

d: 腎動脈の分枝にいたるまで詳細な情報を得るためには腎血管造影に勝るものではなく、インターベンションのためには必須である。本症例のように腎機能障害をきたしている患者では、腎血管造影を行ってただちに経皮的腎血管拡張術(PTRA)を行うという方針をとる場合もある。

e: 血清クレアチニンが1.5~2.0 mg/dl以上の患者におけるPTRA(ステント挿入)の効果については確定していないのは事実であるが、個々の症例によって効果は大きく異なり、本症例のような血清クレアチニン値でも腎機能を回復する例もあるので適応については、慎重に検討すべきである。適応例としては、腎動脈の分岐部近くの狭窄、最近の急激な腎機能障害進展、両側性の腎血管狭窄、糸球体濾過率(GFR)が保たれておりカプトリル負荷レノグラムでGFRが低下する腎血管性高血圧パターンを呈する例、明らかな大動脈瘤など解剖学的にカテーテルの挿入を困難にする条件がないことなどがあげられる。本症例で、これと合致する点がいくつかあり、とくに腎機能障害が最近急にわるくなっているため、早期のPTRA(ステント挿入)による腎血管拡張が成功すれば腎機能の改善も期待しうる。

問2 正解 a

解説 原発性アルドステロン症の古典的な概念のいくつかは修正されようとしている。

a: 従来、高レニン性高血圧は臓器障害が強いと考えられていたことから、低レニン性の原発性アルドステロン症は臓器障害が比較的軽微であるとの立場をとる高血圧専門家が少なかった。しかし、症例数が蓄積したことにより正確な検討が可能になり、他の高血圧と比較して、左室肥大・微量アルブミン尿・脳卒中などの頻度が有意に高いことが明らかになってきた。たとえば、年齢・性別をマッチさせた原発性アルドステロン症患者と本態性高血圧患者を比較すると、血圧値や罹病期間に差がないにもかかわらず、原発性アルドステロン症患者で左室肥大ならびに左室リモデリングの頻度や程度が明らかに著明であったという報告などが出てきている。すなわち、原発性アルドステロン症

はむしろ臓器障害を生じやすい二次性高血圧だったことが明らかになってきた。

b: さらに、症例数の蓄積により、従来は、本症は低カリウム血症が特徴的であるとされていたが、血清カリウム正常の症例も多いことがわかってきた。

c: 1994年オーストラリアのGordonらが高血圧専門外来に紹介された難治性高血圧の約10%に原発性アルドステロン症が存在すると報告し、その後、欧米諸国を中心に6~14%の頻度であるという報告がなされ、決して頻度の少ない疾患ではないと考えられるようになってきた。

d: 降圧薬は血漿レニン活性やアルドステロン濃度に影響を与えるものがほとんどである。これらに影響のないものとしては α 遮断薬であるとされている。なお、 β 遮断薬はレニン-アンジオテンシン系を抑制するので、可能であれば中止してホルモン検査を行う

べきである。

e：原発性アルドステロン症の腫瘍サイズは決して大きくなく，CTなどの画像診断で見つからなくとも副腎静脈サンプリングでアルドステロン濃度の左右差があることから発見される場合もある。左右副腎静脈血サンプリングはカテーテルが正確に入れば，診断的

価値が高い。しかし，侵襲が強く，術者の技術に左右され，診断基準が一定でないなどの問題点がある。

[出題と解説]

東京大学大学院医学系研究科腎臓・内分泌内科 藤田敏郎
東京大学保健センター 安東克之]