

専門医トレーニング問題Ⅰ

以下の文章を読み問いに答えよ。

25歳の男性。胸痛と嘔気を主訴に他院に入院したが、血圧低下と頻脈を認め、全身状態が悪化したため救命センターに転送された。

現病歴：数年前より時々胸部違和感と動悸を自覚していたが、10分ほどで消失するため放置していた。1週間前より感冒様症状あり、2日前より動悸が頻回に起こるようになった。本朝より動悸と胸痛あり嘔気も伴うため他院を受診。

既往歴：10年前に von Recklinghausen 病を指摘されている。

家族歴：特記すべきことはない。

現症：意識は清明。身長167 cm、体重57 kg、体温38.1℃。脈拍140/分、整。血圧は触診で86 mmHg。四肢は冷感強く、全身の発汗著明。

血液所見：赤血球 701万、Hb 21.1 g/dl、Ht 66%、白血球 32,000、血小板 26.4万。

血液生化学所見：総蛋白 8.0 g/dl、尿素窒素 29.6 mg/dl、クレアチニン 1.40 mg/dl、AST 328 IU/l、ALT 146 IU/l、LDH 699 IU/l、CK 12,692 IU/l、CK-MB 177.3 ng/ml、Na 132 mEq/l、K 4.2 mEq/l、Cl 95 mEq/l、CRP 7.28 mg/l。

来院時心電図は心拍数138/分の洞性頻脈の所見のみであり、胸部 X 線写真は CTR45%で肺うっ血は認めない。

問1 今後行う画像診断で不適切なものはどれか？

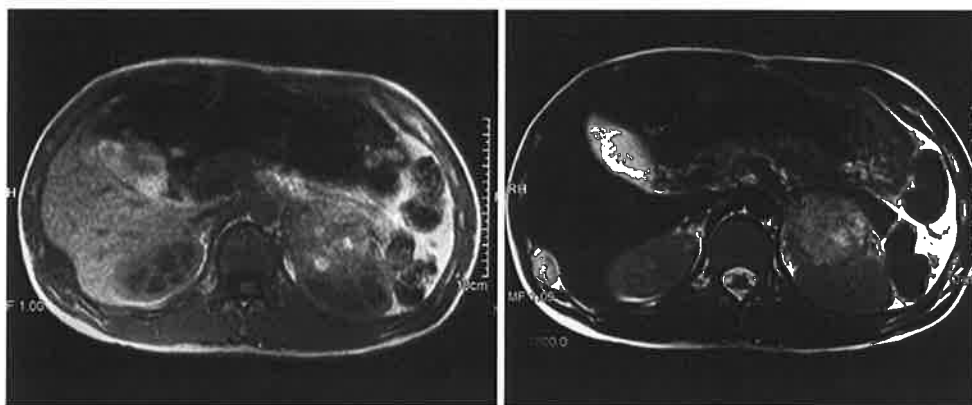
- a. 腹部超音波検査
 - b. 心臓超音波検査
 - c. ^{131}I -MIBG シンチグラフィ
 - d. 胸腹部造影 CT スキャン
 - e. 胸腹部 MRI 検査
-

問2 第3病日の採血データにて、アドレナリン 1,486 pg/ml, ノルアドレナリン 969 pg/ml, ドパミン 20 pg/ml, コルチゾール 15.6 μ g/dl, アルドステロン 144 pg/ml を認めた。蓄尿データでは、アドレナリン 6,365 μ g/day, ノルアドレナリン 5,510 μ g/day, ドパミン 423 μ g/day, VMA 61.1 mg/day, 総メタネフリン 63.2 mg/day であった。CT (図1), MRI (図2), 123 I-MIBG シンチグラフィ像 (whole body 24時間後) (図3) を別に示す。この疾患について正しい記述はどれか？

- a. 高血圧患者の約5%を占め女性に多い。
- b. 腫瘍は副腎外性、両側性、多発性がおのおの約10%に認められる。
- c. 原発性アルドステロン症や Cushing 症候群に比較し悪性腫瘍の割合が高い。
- d. 負荷試験では、クロニジン試験が有用である。
- e. 治療の原則は α_1 遮断薬による内服加療である。



図1 CT



T1 強調画像

T2 強調画像

図 2 MRI

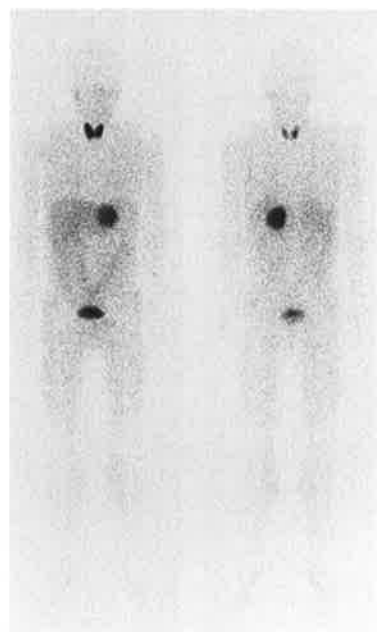


図 3 ^{123}I -MIBG シンチグラフィ
whole body 24時間後

問題Ⅰ 解答と解説

問題1 正解 d

解説 既往歴に von Recklinghausen 病（神経線維腫症）を指摘されていることが診断への手掛かりである。褐色細胞腫の約10%は多発性内分泌腫瘍症、von Hippel-Lindau 病、von Recklinghausen 病の一症候として発症することが知られている¹⁾。この既往歴と現症を考慮し褐色細胞腫の存在を念頭に置くべきである。

今後施行する画像診断としては、感染性心内膜炎や心臓心筋炎等の心疾患の除外と心機能チェックの目的で心エコーは必須である。褐色細胞腫の画像診断ではCT、MRI、¹³¹I-MIBG シンチグラフィが有用である。また径が3 cm 以上の腫瘍が多いため、腹部エ

コーでのスクリーニング検査も有効である。CT 検査はもっとも簡便で腫瘍の局在診断も可能である。しかし、造影剤の使用はクリーゼ誘発の可能性があるため原則禁忌である。MRI 検査では T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号が特徴である。¹³¹I-MIBG は交感神経終末や副腎髄質の貯蔵顆粒に集積する。そのため副腎外病変や悪性例での転位巣検出に有用であるが、小病変や低機能例では偽陰性を示すこともあり注意が必要である。造影剤の使用は原則禁忌²⁾であり、正解は胸部腹部造影 CT の d である。やむをえず造影剤を使用する際には必ず phentolamine, propranolol を準備する。

問題2 正解 b, c, d

解説 血中カテコールアミン、24時間尿中カテコールアミン排泄量、代謝産物メタネフリンの尿中排泄量の著明な増加と画像所見より、この疾患が褐色細胞腫であると診断できる。提示した CT 画像（図1）では左副腎に径約6 cm の辺縁平滑な低濃度の腫瘍を認めている。MRI 画像（図2）は CT と一致した部位に腫瘍を認め、T2 強調画像にて腫瘍内部は不均一な信号を呈している。¹²³I-MIBG シンチグラフィ画像（図3）は CT、MRI と一致した部位に RI の集積増加を認めている。また心筋への RI 集積が明らかに低下しており心筋交感神経障害（糖尿病やカテコールアミン心筋障害など）の存在が疑われる。副腎髄質シンチグラフィでは本来保険適応である ¹³¹I-MIBG を使用すべきであるが、今回は空間分解能が高く、SPECT 撮像が可能である ¹²³I-MIBG を使用した。

褐色細胞腫は高血圧症例の約0.5%の頻度で男女差はない³⁾。あらゆる年齢で経験され、高齢者での報告も少なくない。副腎外性、両側性、多発性、悪性例がそれぞれ約10%を占めることから、10%病とも呼ばれている。副腎ホルモン産生異常症調査研究班の報告では、悪性腫瘍の割合は褐色細胞腫10.6%、原発性アルドステロン症0.2%、Cushing 症候群1.2%と報告されており、内分泌性高血圧症の中で褐色細胞腫がもっとも悪性腫瘍の頻度が高い。

褐色細胞腫診断の負荷試験として clonidine 試験がある。clonidine は中枢神経の α_2 受容体を刺激し交感神経を抑制する。健常者や本態性高血圧例では降圧効果が認められるが、褐色細胞腫では降圧効果が認めら

れず、比較的安全に施行可能な検査である。glucagon や metoclopramide の誘発試験やレジチン試験（分泌刺激試験）は特異性、安全性に問題があり推奨されていない。

褐色細胞腫の治療は外科的腫瘍摘出術が原則である。局在診断がつけば速やかに施行すべきであるが、術前の血圧管理と循環血漿量補正および術中のクリーゼ防止のため doxazosin などの α 遮断薬を十分に投与する必要がある。 β 遮断薬は頻脈、不整脈治療目的で併用するが、単独投与は α 作用が増強されるため禁忌である。病理組織での良性、悪性の鑑別が困難なため、定期的な長期の経過観察が推奨されている。

本例は血圧低下と四肢の冷感と発汗を認めプレショック状態で、他の採血データから判断し褐色細胞腫クリーゼの状態である。

●文 献

- 1) Neumann HP et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; **346**: 1459-1466
- 2) 日本高血圧学会：高血圧治療ガイドライン 2009, p102-106
- 3) Omura M et al: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; **27**: 193-202

〔出題と解説 東京医科大学八王子医療センター循環器内科
小林 裕，高沢謙二〕

専門医トレーニング問題Ⅱ

問1 37歳、女性。今まで大きな病気はしたことがない。20歳のころより1日30本ほどの喫煙習慣があり、また飲酒はまれである。ここ1年ほど歩行すると足の裏に痛みを感じていたが、最近、左第3足趾に傷ができ、痛みが出現してきたため受診した。入院後の血管撮影像(図1)を示す。この疾患について誤っている選択肢はどれか。

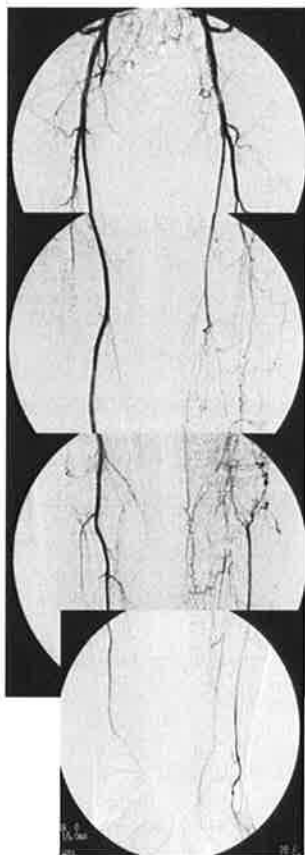


図1

- a. 動脈硬化のリスクファクターは喫煙以外にはない
- b. 近年、罹患患者数は減少している。
- c. 大腿動脈-後脛骨動脈バイパス術の適応である。
- d. 血管新生療法が有効な症例もある。
- e. 腰部交感神経切除術も治療法の一つである。

問2 ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)について正しいものはどれか

- a. HITはヘパリンと血小板第4因子の複合体を抗原とする。自己抗体(IgM)が原因となる。
- b. ヘパリン投与後2週間以降に発症しやすい。
- c. 未分画ヘパリン投与時より低分子ヘパリン投与時に起こりやすい。
- d. 血小板減少に伴い動静脈血栓症より出血が起こることが多い。
- e. 治療には argatroban 投与が有効である。

問題Ⅱ 解答と解説

問1 正解 c

解説 1878年に Winiwarter が右下腿壊死を生じた57歳の男性で、下肢血管の詳細な病理学的所見を報告したが、それがバージャー病の最初の報告といわれている。その報告によると動脈硬化像がなく、内膜の増殖性病変を主体にして内腔の狭窄・閉塞を動静脈に生じていた。さらに1908年に Leo Buerger が特発性壊疽、つまりバージャー病の報告を Association of American Physicians において行った。Leo Buerger の母国である米国ではその発生頻度が低いことなどにより、その存在自体に否定的な意見もあったが、日本をはじめとするアジア諸国ではその研究が続けられ、バージャー病は青壮年期の喫煙男性に好発する、四肢末梢動脈・静脈の閉塞性血管炎として再認識されてきた。原因については、唯一、喫煙との因果関係が示唆されているが、明らかではなく、いまだ原因不明の血管炎であるといえる。

したがってその診断基準は研究者によってまちまちであったが、われわれの施設では、1) 喫煙歴があること、2) 50歳未満で初発症状があること、3) 下腿動脈の閉塞があること、4) 上肢動脈の罹患あるいは遊走性静脈炎のあること、5) 喫煙以外の動脈硬化促進因子の欠如、の5項目を満たすことを、バージャー病としている。1980年前半までは閉塞性動脈硬化症とバージャー病の新規患者数は同じぐらいであったが、それ以降はバージャー病の新規患者数は激減してきており、2000年代に入ってから当施設においても年間1~2人となっており、ほとんどが閉塞性動脈硬化症患者になっている。その治療法であるが、増悪因子を取り除くこと、すなわち禁煙につきるといえよう。この禁煙のうえにそれぞれの症状にあった治療を組み立てていく必要があるが、バイパス術や血管内治療による血行再建が可能な症例は少なく、薬物療法、交感神経切除術に頼らざるをえないことが多く、血管新生療法の効果が期待されるところである。

さて本件では、比較的めずらしい女性バージャー病患者の症例であるが、入院時、血管撮影では左浅大腿動脈途中より膝下膝窩動脈まで閉塞していることがわ

かる。末梢は側副血行路を介して、前脛骨動脈がよく造影されていることに比べ後脛骨動脈は造影されるものの、足関節以下は閉塞していることがわかる。この症例ではバイパス術が可能であれば第一選択になるものと思われる。

選択肢 a：塩野谷の診断基準では喫煙以外のリスクファクターのないことになっている。したがって正解。

選択肢 b：1980年ごろより ASO（閉塞性動脈硬化症）が増加し、1990年代に入るとその患者数は減少し、以降、患者数は減少の一途をたどっている。正解。

選択肢 c：血管撮影から判断すると前脛骨動脈にバイパスするほうが妥当と思われる。したがって誤りである。

選択肢 d：最近の報告によればバージャー病に対する骨髄細胞移植による血管新生療法が有効といわれてきている。正解。

選択肢 e：交感神経を切除することにより皮膚血流を増加させる目的で行われる。正解である。

●文 献

- 1) Winiwarter F: Über eine eigenthümliche Form von Endarteritis und Endophlebitis mit Gangen des Fußes. Arch Klin Chir 1878; **23**: 202-226
- 2) Buerger L: Thromboangiitis obliterans: a study of the vascular lesions leading to presenile spontaneous gangrene. Am J Med Sci 1908; **136**: 576-580
- 3) Shionoya S: Buerger's disease, The University of Nagoya Press, Nagoya, 1990, pp 57-79
- 4) Matsushita M, Nishikimi N, Sakurai T et al: Decrease in prevalence of Buerger's disease in Japan. Surgery 1998; **124**: 498-502
- 5) Kobayashi M, Ito M, Nakagawa A et al: Immunohistochemical analysis of arterial wall cellular infiltration in Buerger's disease (endarteritis obliterans). J Vasc Surg 1999; **29**: 451-458

問2 正解 e

解説 欧米の文献によると、ヘパリン投与患者の2~5%で HIT がみられるという。この病態は血小板第4因子とヘパリン複合体を抗原とする自己抗体

(IgG) が抗原として作用し、そのFc部分が血小板膜上のFcレセプターと結合することにより、血小板が活性化され血小板凝集が起こる。血管内皮に対しては、内皮細胞に存在するヘパラン硫酸とPF4の複合

体を抗原として認識し、HIT抗体が結合し、内皮細胞の活性化が起こる。血小板活性化（マイクロパーティクルの放出）と内皮細胞の活性化（組織因子の発現）は、血液凝固反応を引き起こし、トロンビンが産生される。このためHITではヘパリンの投与により、強い凝固亢進状態が起こり、動静脈に血栓が合併する^{1,2)}。

HITは免疫機序に関係するI型と上記の免疫機序に関係するHITはII型に分類されるが、I型はヘパリン投与後2～3日後に発症し、20～30%ほどの血小板減少がみられるが、臨床症状や血栓症の合併はまったくなく血小板は自然回復する。これに対して、免疫機序で発症するII型の特徴は、ヘパリン投与後5～14日後（平均10日後）に発症することが多くヘパリンを継続する限り血小板減少は進行し、血小板減少に伴い、出血ではなく動静脈血栓症が合併する。また一般的にHITは低分子ヘパリン使用時より未分画ヘパリン使用時に多く発症することがいわれている³⁾。

HITの発症を認めたらヘパリンは中止し、動静脈

血栓症予防のためヘパリンに替わる抗凝固薬を使用する。海外では、lepirudin, danaparoid, argatrobanの3種類がHITに対して推奨されているが、lepirudinは本邦では薬事承認されていないこと、danaparoidはHITでは禁忌とされているためargatrobanが第一選択薬として評価されている。

●文 献

- 1) Warkentin TE: Heparin-induced thrombocytopenia: a ten-year retrospective. *Ann Rev Med* 1999; **50**: 129
- 2) Magnani HN: Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; **70**: 554
- 3) Warkentin TE, Levine MN, Hirsh J et al: Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 1995; **332**: 1330-1335

[出題と解説 名古屋大学大学院医学系研究科

血管外科 古森公浩]