

Standard Textbook
of
Internal Medicine

内科学書 8

Vol.

3

循環器疾患
腎・尿路疾患

●総編集

小川 聡

●部門編集

小川 聡

藤田 敏郎

中山書店

表 78 血栓性微小血管症のまとめ

	播種性血管内凝固 (DIC)	血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)	溶血性尿毒症症候群 (HUS)	抗リン脂質抗体症候群 (APS)
病因	過凝固によるフィブリン血栓と虚血による臓器障害, さらに凝固因子消費による出血傾向	von Willebrand 因子分解酵素 (ADAMTS 13) 活性の低下による血小板血栓	感染症, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患などの原疾患があり, 血管内皮細胞機能障害による腎不全	抗リン脂質抗体によるリン脂質血栓
病理	フィブリン血栓, 末梢組織の虚血・壊死	血小板血栓	メサンギウムの融解, 細動脈のオニオンスキン病変	血管内リン脂質血栓, 血小板血栓
症状	臓器の虚血症状, 出血傾向, 合併しやすい病態: ①悪性腫瘍, ②感染症, ③ショック, ④肝不全, ⑤不適合輸血, ⑥消化管縫合不全, ⑦急性肺炎, ⑧産科的疾患	①発熱, ②動揺する精神・神経症状, ③その他 HUS の症状	①破碎赤血球を伴う溶血性貧血, ②血小板減少と紫斑, ③腎不全	①網状皮斑, ②肺梗塞, ③脳梗塞, ④ Budd-Chiari 症候群, ⑤習慣性流産, その他, 全身性エリテマトーデスに合併
診断	PT 延長, aPTT 延長, フィブリノゲン低下, FDP の高値, DIC スコアチェック	血小板減少, ADAMS 13 活性の低下, ADAMS 13 に対する自己抗体のチェック	溶血 (貧血, ハプトグロビン低下, 破碎赤血球の存在), 腎不全	aPTT の延長, 血小板減少, 梅毒反応偽陽性, 抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 抗 β_2 GPI 抗体)
治療	原因疾患の治療 ヘパリン (低分子), AT III 投与, 合成蛋白分解酵素阻害薬 (ガベキサート, ナファモスタット)	血漿輸注, 血漿交換	輸液, 血漿輸注, 血漿交換, 透析療法	アスピリン, ワルファリン, 副腎皮質ステロイド, シクロホスファミド

3-3 溶血性尿毒症症候群 hemolytic uremic syndrome (HUS)

■ 概念

● HUS は, Shiga toxin などによる内皮細胞機能障害によって, 溶血・血栓が生じ, 末梢循環不全が起こり増悪する。

■ 臨床症状・検査・治療

HUS では, ①破碎赤血球を伴う溶血性貧血, ②血小板減少と紫斑, ③腎不全が特徴的であり, 溶血 (貧血, ハプトグロビン低下, 破碎赤血球の存在), 腎不全を確認する。治療としては, 輸液, 血漿輸注, 血漿交換, 透析療法を行う。小児の場合の約 90% は感染症に起因し, 適切な治療を行えばほとんどは完治する。一方, 成人の場合は, 悪性腫瘍, 抗腫瘍薬, 自己免疫疾患などの基礎病態が存在するため, 治療抵抗性である。

3-4 抗リン脂質抗体症候群 anti-phospholipid antibody syndrome (APS)

■ 概念

● APS では, リン脂質に対する自己抗体によってリン脂質血栓が生じて組織障害を起こす。

■ 臨床症状・治療

APS では, aPTT の延長, 血小板減少, 梅毒反応偽陽性, 抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン抗体, ルー

プスアンチコアグラント, 抗 β_2 GPI 抗体) がみられる。アスピリンを基本的に使用し, ワルファリンを使用することもある。多臓器にほぼ同時に梗塞症状をきたす劇症型では, 副腎皮質ステロイド, シクロホスファミドを投与することもある。

[今井裕一, 鈴木啓介]

●文献

- 1) Markowitz GS: Dysproteinemia and the kidney. *Adv Anat Pathol* 2004; 11: 49.
- 2) Sadler JE: Von Willebrand factor, ADAMTS 13, and thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 11.

Fabry 病

■ 概念

● リソソーム (lysosome) 加水分解酵素の一つ, α ガラクトシダーゼ (α -galactosidase A: α GAL, EC 3.2.1.22) の欠損あるいは活性低下により, 正常ではこの酵素で分解される糖複合体が, 全身に蓄積する疾患。

● α GAL の主な基質は globotriaosylceramide (GL-3) などのスフィンゴ糖脂質で, 細胞膜の構成成分として生体内に広く存在し, 責任遺伝子 *GLA* は, 正常

ではほとんどの臓器に高発現している。したがって Fabry 病では、多くの細胞・組織において GL-3 の蓄積が起こる。

疫学

X 染色体性遺伝で、男性 4 万～5 万人に 1 人とされているが、左室肥大患者の約 3%、腎不全患者の約 1% が Fabry 病の亜型という報告もある。また、イタリアでの新生男児のスクリーニングでは、3,500～4,000 人に 1 人が Fabry 病と確定診断された。従来考えられていた頻度の、少なくとも 10 倍以上ということになる。

しかも、女性ヘテロ接合体患者でも臓器不全を呈することも認識され、酵素補充療法の適応となる症例の数は当初の予想をはるかに上回る可能性が高い。

臨床症状

初発症状は小児期の四肢末端の灼熱痛が多い。皮膚の血管角被腫、角膜の渦状混濁が特徴的である。心臓では冠動脈疾患のほか、心筋細胞、心臓弁膜の線維芽細胞や刺激伝導系の細胞の障害により、左室肥大、僧帽弁閉鎖不全や種々の不整脈を生じ、心不全や冠不全に至る。腎では糸球体上皮細胞、メサンギウム細胞、

および近位尿細管細胞の障害により、蛋白尿と近位尿細管機能異常が生じ、腎不全に至る。透析や腎移植がない時代では、Fabry 病の主な死因は腎不全であった。また、比較的若年発症の脳血管疾患の原因としても、近年注目されている。いわゆる古典型男性ヘミ接合体患者では、欠損した酵素を補充しないかぎり、心不全、腎不全、脳血管疾患などの致死的な病態が若年発症する。

Fabry 病の典型的な症状と臓器不全を呈する古典型以外に、腎型あるいは心型と呼ばれる亜型が報告され、本疾患の頻度は決してまれではないということが認識され、注目を浴びている。

検査

詳細な家族歴の聴取、血漿や白血球中 α GAL 活性測定を行い、疑わしい場合は遺伝子解析も試みる。ただし、 α GAL の活性レベルと臨床所見に相関はない。その原因は、血漿レベルと組織内での α GAL 活性との乖離、女性ヘテロ接合体では細胞ごとに不活性化される X 染色体が異なること（ライオニゼーション）、さらに GL-3 蓄積に対する反応の個体差などである。

典型的な四肢末端の疼痛や上記の皮膚、角膜所見が

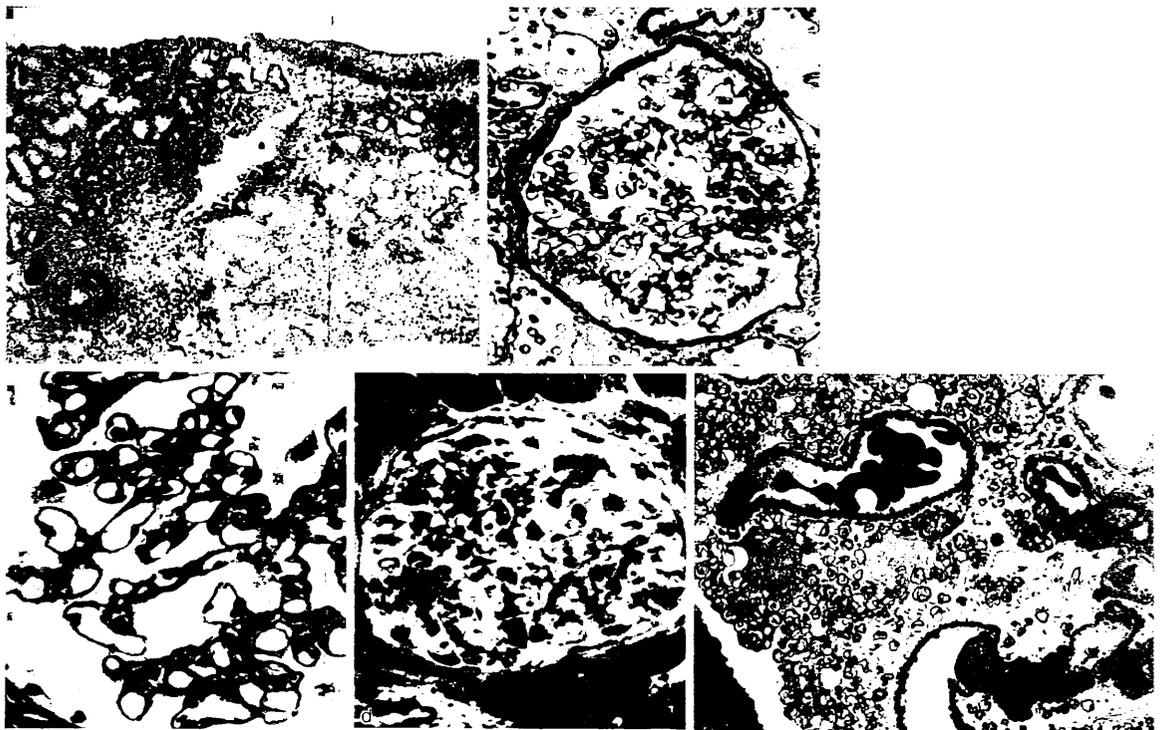


図 116 Fabry 病患者 (50 歳, 男性) の腎生検光顕組織像

- a: 広汎に尿細管萎縮・間質の線維化を認める。(PAS 染色)
- b: 糸球体は軽度の細胞増殖とたこ足細胞の腫大を認める。(PAS 染色)
- c: 拡大すると、糸球体たこ足細胞の著しい空胞化を認める。(PAS 染色)
- d: 空胞に相当する場所にトルイジンブルーに染まる物質の沈着が観察される。(トルイジンブルー染色)
- e: 腎生検電子顕微鏡所見。糸球体たこ足細胞の著しい腫大とその細胞内に多数のミエリン状封入体を認める。

参考になるが、必発ではない。蛋白尿が出現し、腎生検で糸球体上皮細胞、メサングウム細胞、尿管上皮細胞および血管内皮細胞に空胞を認め、脂肪染色で脂質 (GL-3) の沈着を確認できる (図 116)。

治療

Fabry 病は厚生労働省特定疾患に指定されている。診断基準を満たす場合は、臨床個人調査票を各地方自治体に提出し、認定を受ければ医療費の公費助成を受けることができる。

治療法は対症療法と酵素補充療法 (enzyme replacement therapy: ERT) に分けられる。

a 対症療法

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効である。腎障害に対しては ACE (アンジオテンシン変換酵素) 阻害薬、ARB (アンジオテンシン II 受容体拮抗薬) が用いられる。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、対症的に薬物療法を行う。

末期腎不全に対しては腎移植、血液透析を行う。

b 酵素補充療法 (ERT)

ERT は、一般臨床では 2004 年からわが国で可能となっている。組織中の GL-3 の低下、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、安全性も問題がないことがわかっている。ERT の標

準的な方法では、2 週間に 1 度、1 回あたり 4~5 時間をかけて、1 mg/kg・体重を点滴静注する (経過により 2 時間程度に短縮可能)。血液透析症例に対しては、透析治療中にダイアライザー静脈側に持続静注することができる。

[成田一衛, 下条文武]

文献

- 1) Nakao S, et al: An atypical variant of Fabry's disease in men with left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med* 1995; 333: 288.
- 2) Eng CM, et al: Safety and efficacy of recombinant human alpha-galactosidase A: Replacement therapy in Fabry's disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 9.
- 3) Branton M, Schiffmann R, Kopp JB: Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 2): S139.
- 4) Schiffmann R, Ries M: Fabry's disease: An important risk factor for stroke. *Lancet* 2005; 366: 1754.
- 5) Eng CM, et al: Fabry disease: Guidelines for the evaluation and management of multi-organ system involvement. *Genet Med* 2006; 8: 539.
- 6) Wilcox WR, et al: Females with Fabry disease frequently have major organ involvement: Lessons from the Fabry Registry. *Mol Genet Metab* 2008; 93: 112.

妊娠と腎

正常妊娠時の腎・尿路系の形態と機能

正常妊娠時においても腎・尿路系の形態、機能は著しく変化する。

1●全身的变化

従来は、妊娠初期からプロゲステロンやプロスタグランジン₂のために全身血管のトーンスが低下し、末梢血管抵抗が低下し、母体中の血管内皮細胞由来の一酸化窒素 (nitric oxide: NO) は上昇し、その血管弛緩作用などもあり、母体の血圧は低下すると考えられてきた。ところが最近、初期胎盤形成過程において、絨毛細胞 (トロホプラスト trophoblast) の重要性が明らかになっている。絨毛細胞は、胎盤の絨毛を覆い、母体胎児間の輸送を司るが、絨毛外栄養膜細胞 (extravillous trophoblast) は子宮内膜を越え、母体の子宮筋層 1/3 まで浸潤し、一部がらせん動脈の血管内皮と置き換わることで動脈拡張をきたし、母体から

胎児への血流を増やすとともに、胎盤から分泌される vascular endothelial growth factor (VEGF), placental growth factor (PlGF), transforming growth factor β 1 (TGF β 1) などの血管新生、拡張因子がらせん動脈、腎動脈など全身性の動脈拡張をきたし、母体では血圧低下を引き起こす。循環血液量は 30~50% 増加し、ヘマトクリット値は低下する。有効循環血漿量の増加により、妊娠後期には 6~8 L の水分貯留がみられる。

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系は妊娠初期から亢進し、特に仰臥位では腫大した子宮の圧迫により心への静脈還流が減少するため、RAA 系はさらに亢進する。

2●腎の形態

妊娠に伴って腎は腫大し、尿路系は拡張する (図 117)。主に腎血流増加による血管系の増大や、尿細

ないか がくしょ
内科学書 改訂第8版 (全7冊)

初版	1971年4月15日	第1刷	[検印省略]
第2版	1982年2月5日	第1刷	
第3版	1987年9月5日	第1刷	
第4版	1995年4月28日	第1刷	
第5版	1999年3月1日	第1刷	
第6版	2002年10月10日	第1刷	
第7版	2009年11月10日	第1刷	
	2012年4月20日	第2刷	
第8版	2013年10月31日	第1刷	©

総編集 おがわ さとし
 小川 聡

発行者 平田 直

発行所 株式会社 中山書店
 〒113-8666 東京都文京区白山 1-25-14
 TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン・装丁 ... 臼井弘志 (公和図書デザイン室)

印刷・製本 三松堂株式会社

Published by Nakayama Shoten Co.,Ltd. Printed in Japan
 ISBN 978-4-521-73775-1 (分売不可)
 落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします。

本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

JCOPY (社) 出版者著作権管理機構委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。