

蛋白尿・血尿

Proteinuria and Hematuria

[要 旨] 蛋白尿は1日150mgまでの微量は健常者でも認められ、それ以上の量が持続性に認められる場合に病的意義がある。病的蛋白尿が腎性と診断されたら、糸球体性か尿細管性かを判別する。最も高頻度の腎性蛋白尿はアルブミン尿が主の糸球体障害であり、その診断は慢性糸球体腎炎やネフローゼ症候群と続発性糸球体障害である糖尿病性腎症、高血圧性腎硬化症およびループス腎炎などを鑑別することである。診断とフォローアップには1日蛋白尿の定量とクレアチニン・クリアランスの測定が大切である。血尿の診断は、糸球体性血尿か、尿路性血尿かの鑑別からはじまる。その際、尿沈渣の検鏡が決め手になる。糸球体性血尿の場合の診断の進め方は、合併する蛋白尿の程度により決まる。尿路性血尿の場合には、泌尿器科に紹介して膀胱鏡等の検査を受けさせる。診断の確定しない尿路性血尿の場合でも放置せず、泌尿器科での長期観察を受けさせることが重要である。

[キーワード] 1日尿蛋白，糸球体性血尿，尿路性血尿，クレアチニン・クリアランス(Ccr)，尿沈渣，抗好中球細胞質抗体(ANCA)

【蛋白尿】

外来で蛋白尿を認めたとき

蛋白尿は、血尿と同様に健康診断で指摘されるか、基本的スクリーニング検査で偶然発見されることが多い。蛋白尿を指摘されて精査のために来院した患者については、医療面接、診察に続いて尿検査を含めた全身的基本的検査を施行し蛋白尿の診断を進める(図1)。蛋白尿は持続性に認められる場合に病的意義があるので、日を変えて複数回検尿する必要がある。初回の健診時に陽性あるいは擬陽性で以後は陰性である一過性蛋白尿は、過激な運動、発熱、ストレスなどにより引き起こされるが、予後は良好である。一時的な蛋白尿をくり返す間歇性蛋白尿は、大部分は予後良好といわれているが、軽度の糸球体腎炎で持続性蛋白尿に移行することもあるので長期的観察が必要である(図2-1)。複数回の検尿で常に陽性である持続性蛋白尿を認める場合は、病的なものとして腎性蛋白尿を血中の異常蛋白の漏出による腎前性蛋白

尿と腎盂以下の尿路病変による腎後性蛋白尿から鑑別する(図2-2)。外来時尿で陽性で、早朝第一尿で陰性の持続性蛋白尿では体位性蛋白尿の疑いがある。この際、X線検査で遊走腎が認められる場合は、一般に予後良好であるが、そうでない時は、軽度の糸球体腎炎のことがあるので、年に数回の尿検査とクレアチニン・クリアランス(Ccr)および血圧測定を行う。外来時尿、早朝尿のいずれでも陽性の持続性蛋白尿を認める場合は、多くは漏出アルブミンを主とする糸球体性であるがNAGや β_2 ミクログロブリンなどの尿細管性蛋白も疑ってみる必要がある。糸球体障害の鑑別診断では、全身性疾患の可能性を検討する。糖尿病性腎症では、5年以上の長期の罹患期間と網膜症の存在が診断の参考になる。高血圧がある中高年者で治療不十分な期間が続いた後に出現した蛋白尿なら腎硬化症を疑う。SLEや関節リウマチ、シェグレン症候群などの膠原病は腎障害を合併しやすい。原発性糸球体腎炎あるいはネフローゼ症候群の診断確定には、腎生検が必要であり、専門医に相談する。

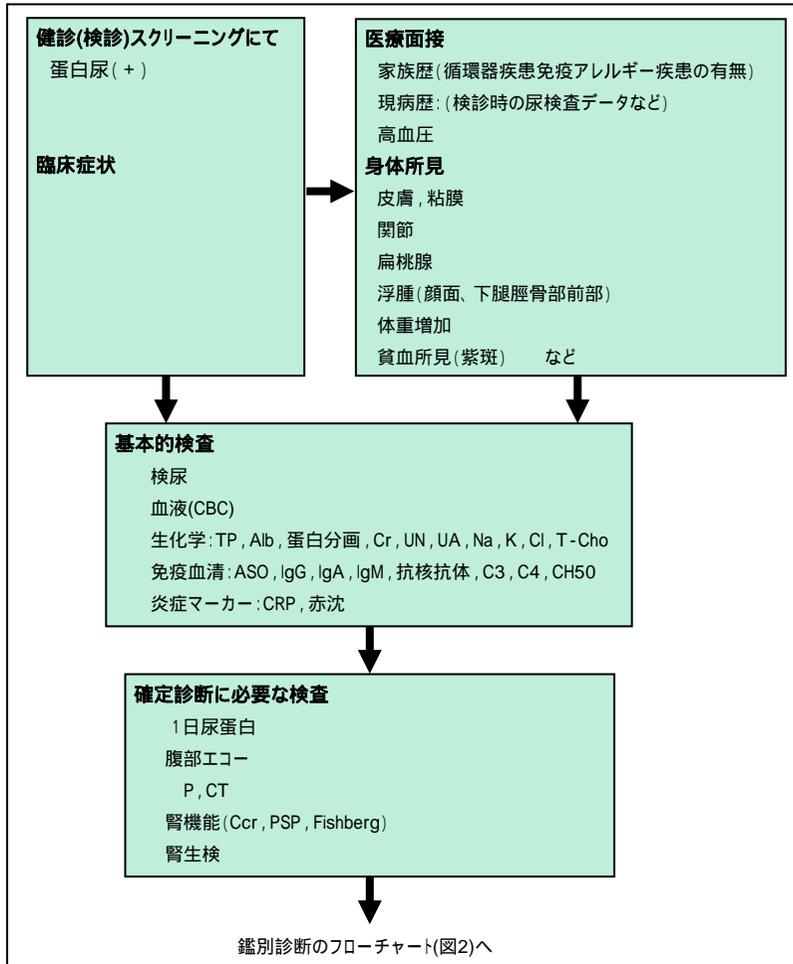


図1 蛋白尿が認められた場合の検査のフローチャート

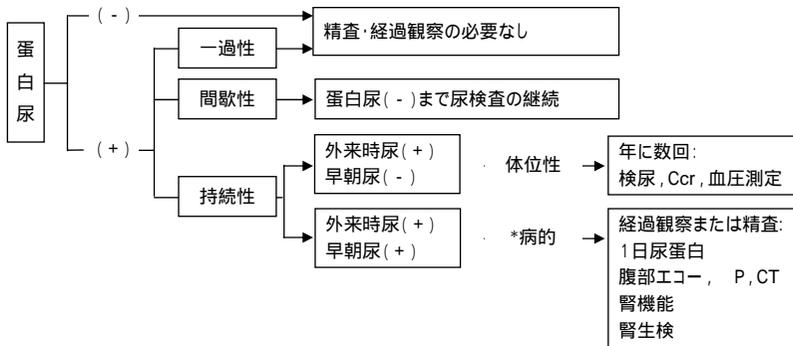


図2-1 蛋白尿の診断の進め方

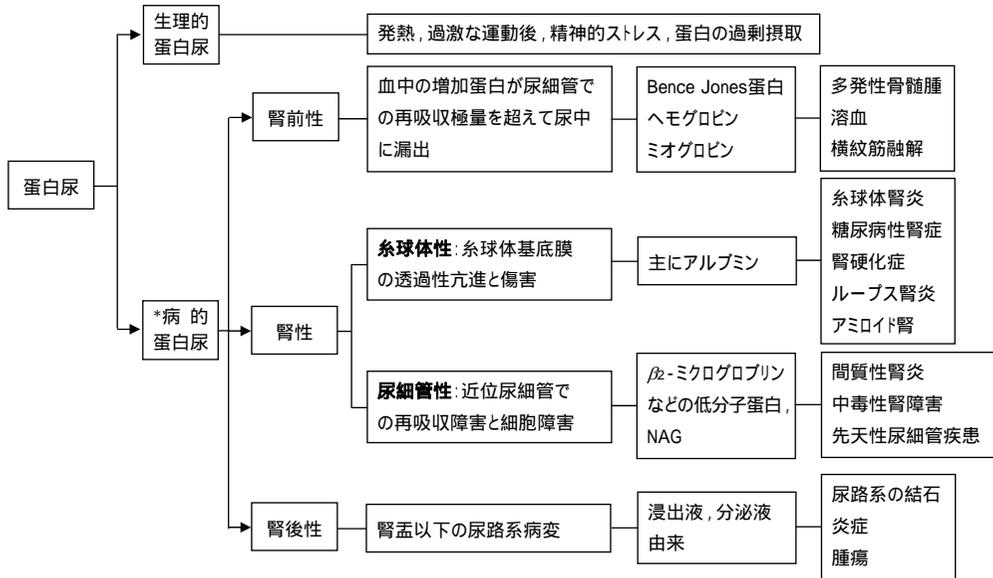


図2-2 蛋白尿の確定診断の進め方

A. 臨床症状

原発性糸球体腎炎では、急性腎炎症候群、慢性腎炎症候群、急速進行性糸球体腎炎あるいはこれらの進行した慢性腎不全の場合には、浮腫と高血圧性症状を、さらに貧血症を合併することが多い。また、軽症の腎炎では蛋白尿のみあるいは尿潜血を伴うのみで、臨床症状がない例も多い。続発性の腎疾患を疑う際には、糖尿病、本態性高血圧、血液疾患や膠原病に留意して、皮膚、粘膜、関節等の症状に気をつける。

B. 医療面接のポイント

家族歴では、腎疾患、高血圧などの循環器疾患や免疫アレルギー疾患の有無について問診する。現病歴では小学校から勤務先までの健診時の尿検査のデータや他の疾患で受診した時の検尿所見および過去の妊娠時の検尿について問診する。また高血圧があれば、慢性腎炎による高血圧か高血圧性腎硬化症かの鑑別のために、尿蛋白と比べてどちらが早くからでているのかを尋ねる。

C. 身体診察のポイント

咽頭や扁桃腺等の上気道感染は糸球体腎炎の誘因になり得るのでよく観察する。大量の蛋白尿はネフローゼ症候群を呈するので、顔面および下腿

脛骨部前部に浮腫があるかどうかを調べる。また、急な体重の増加にも気をつける。蛋白尿は全身性疾患に合併することが多いので、四肢や体幹部の紫斑、顔面の紅斑、下眼瞼の貧血所見などについてよく観察する。高血圧は腎疾患の主要症状でありまた原因でもあるので血圧測定は必須である。

蛋白尿の診断の進め方

A. 蛋白尿の基本的検査

試験紙法で蛋白、潜血を調べる。試験紙法で蛋白(±)はほぼ15mg/dlに、(1+)は30mg/dlに、(2+)は100mg/dlに相当する。(1+)以上を陽性と判定する。ベンスジョーンズ蛋白は、試験紙法では陰性になるので、疑があればスルホサリチル酸法を行う。尿沈渣法では、新鮮尿を10mlスピッツにとり、1000回転、5分間遠心分離したのち沈渣をよく攪拌して、スライドガラスにとり400倍で検鏡する。赤血球と白血球は数視野をみて平均5個以上あれば異常である。尿細管障害の指標には尿中NAG濃度を測定する。変形赤血球は後に述べる糸球体性血尿の診断に重要である。硝子円柱、顆粒円柱、赤血球円柱などの種々の円柱と細菌の有無を調べる。基礎疾患および腎障害

の程度を検索するために、血液生化学検査ではCBC、血清総蛋白とその分画、腎機能、電解質、脂質、糖を、また免疫血清検査では、ASO、免疫グロブリン(IgG, IgA, IgM)、抗核抗体および補体(C3, C4, CH50)の検査を行う。炎症マーカーとしてCRPと赤沈を調べる。

B．蛋白尿の鑑別診断の進め方

持続性蛋白尿が確定したら、腎前性、腎性、腎後性から診断を進め、また重症度を評価する。1日尿蛋白量の測定では、プラスチック容器などに24時間尿を蓄尿し、0.2g/日以上を陽性とする。1.0g/日以下は概して軽度で、2.0g/dl以上は重度であり、3.5g/日以上は浮腫と低蛋白血症(TP 6.0g/dl以下あるいはAlb 3.0g/dl以下)を伴うネフローゼ症候群に相当する。尿細管性蛋白尿は概して蛋白尿は軽度であり尿中NAGは増加していることが多い。一方、1.0g/日以上の持続性蛋白尿なら、糸球体性のことが多い。腹部エコーを行い腎の形態を萎縮、腫大、腫瘍性病変、左右差などについて評価する。慢性腎不全では皮質の萎縮を、急性腎炎やネフローゼ症候群では腎腫大を認める。腎機能の評価には、クレアチニン・クリアランス(Ccr)を行う。弱齢者から壮年者で、血中クレアチニンが1.3mg/dl以上なら腎機能低下であり、2.0mg/dl以上なら腎不全である。また、血中クレアチニンがたとえ基準値内(1.0mg/dl以下)でも、Ccrが70ml/分以下であれば、腎機能低下と考える。

入院か外来かの判断

軽度の蛋白尿のみで身体所見がなく、腎機能が正常の患者は外来で経過観察としてもよいが、1日尿蛋白量0.5g以上が1年以上続くなら、腎生検の適応と考える。中等度以上の蛋白尿や腎機能の低下を認めた場合には、経静脈的腎盂造影法(IVP)やCT等の画像診断、PSP検査、Fishberg濃縮試験などを行い、入院の上で腎生検法を行い、診断を確定させ治療を行う。なお、腎不全の場合には造影剤の注射は極力避け、水制限を伴うFishberg濃縮試験は行わない。

専門医にコンサルテーションするポイント

蛋白尿を発見され外来を受診した患者を腎専門医へ紹介する時期は、病診連携システムの利便性や診療医の腎疾患に対する知識と経験により異なる。慢性腎炎は緩慢な経過で無症状のまま腎機能が低下することが多いので、治療方針が立てにくい場合は専門医への紹介の時期と考えるべきである。

蛋白尿の経過観察に必要な検査

尿蛋白量の増減や腎機能の変化に迅速に対応して検査回数を決める。軽度の蛋白尿の場合には、試験紙法による尿蛋白、潜血の評価と尿沈渣は月1回、24時間蓄尿による1日尿蛋白の定量とCcrは1~3カ月に1回を基準とする。中等度以上の蛋白尿の場合には、より短い期間で経過観察し、血液生化学検査(CBC, TP, Alb, Cr, UN, UA, Na, K, Cl, T-cho等)と免疫血清検査(IgG, IgA, IgM, C3, C4, CH50など)を必要に応じて合わせて実施する。

【血 尿】

外来で血尿を認めた時

健常人でも尿中にはわずかに赤血球が排泄されるため、尿沈渣法で400倍で検鏡し1視野当たり3~5個以上の赤血球を認める場合を血尿と定義する。肉眼的血尿は、1lの尿に約1ml以上の血液が混じることによる赤色調の変化により自覚される。健診時の尿潜血陽性は、より少量の血液が混じることにより試験紙法によってはじめて検出されるもので、微小血尿に相当する。しかし、赤色尿あるいは試験紙法による尿潜血陽性は必ずしも血尿を意味しないので、図3に示すように、尿沈渣法を必ず併用して、顕微鏡的血尿として確認することが重要である。潜血反応陽性で、沈渣の赤血球が陰性の場合には、ミオグロビン尿やヘモグロビン尿、低張尿、新鮮でない尿、過酸化物の混入などを疑う。また、沈渣の赤血球を認めるが潜血反応が陰性の場合には、アスコルビン酸含有尿や試験紙の劣化を疑い、顕微鏡的血尿として診

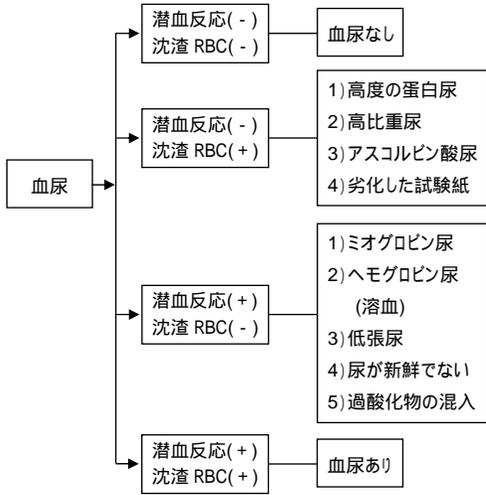


図3 血尿の評価法

断を進める。

糸球体性血尿においては、腎機能により、また遺伝性の有無や蛋白尿の程度などにより入院精査の適応が判断される。尿路性血尿の原因疾患は多彩であり、しばしば同定できないことがある。左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈とにより挟まれることにより左腎静脈の内圧の上昇を惹起して、血管内から外へ赤血球が漏出するナットクラッカー現象でも、腎静脈血栓症、尿路結石や腎尿路系腫瘍でも血尿の原因となるので泌尿器科的精査を進める。特に、尿路の悪性腫瘍では、無症候性で一時的な肉眼的血尿をきたすことが多いので、40歳以上で一度でも無症候性の肉眼的血尿があれば、膀胱鏡などの泌尿器科的検査を受けさせる必要がある。

A. 臨床症状

発熱、咽頭痛、出血傾向、浮腫などに注意する。内科医でも膀胱炎、尿路結石、尿路腫瘍などの泌尿器科的疾患にも配慮し、排尿時の症状、腹痛、腰痛などにも注意をばらう。とくに間欠的な肉眼的血尿発作の場合には、腎癌などの尿路腫瘍を疑うことが重要である(図4)。

B. 医療面接のポイント

高血圧、動脈硬化、単純性嚢胞などをもっている高齢者の場合には、尿潜血が陽性を来すことが

あるので、医療面接では、過去の健診時のデータや治療歴などをよく聞く。膀胱癌を疑うときは、化学物質への暴露を考慮して職業歴にも注意する。

C. 身体診察のポイント

糸球体性血尿では、扁桃腺炎について、また血管炎を疑うときには、紫斑について注意する。泌尿器科的疾患を疑うときは、ためらわずに泌尿器科での診察を依頼する。

血尿の診断の進め方

血尿の原因には、表1のように非常に多くの内科的、泌尿器科的疾患があり、図5に従って血尿の鑑別診断を進める。肉眼的血尿の場合、Thompsonの二杯分尿法を実施して、排尿初期の血尿は前部尿道、排尿後期の血尿は後部尿道から膀胱頸部、また全血尿は膀胱から上部尿路が出血部位と診断できる。上部尿路からの出血と診断される肉眼的血尿および顕微鏡的血尿の場合、糸球体性血尿あるいは非糸球体性血尿(尿路性血尿)かの鑑別をする。糸球体性血尿では、尿沈渣にて赤血球の変形率が70%以上、有棘赤血球が5%以上あるいは赤血球円柱の出現が認められる。糸球体性血尿なら、持続性蛋白尿の場合と同じ検査を進める。血管炎を疑う時は抗好中球細胞質抗体(ANCA)も調べる。24時間蓄尿法を行い、尿蛋白量が0.5g/日以下で、Ccrが80ml/分以上なら経過観察でよいが、それ以外なら、腎不全でない限り腎生検の適応を検討する。

入院か外来かの判断

合併する蛋白尿の程度と腎機能により、判断する。上気道炎に続いておこる肉眼的血尿の場合には、糸球体腎炎の急性発症または再燃を疑い入院させ腎生検の適応を検討する。発熱、肉眼的血尿に血中クレアチニンの増加を伴っている場合は血管炎を疑い入院が必須である。

専門医にコンサルテーションするポイント

尿路性血尿と診断されれば、出血凝固検査を行う一方、泌尿器科を受診させ画像診断、尿細胞診、膀胱鏡検査などを受けさせる。糸球体性血尿なら、

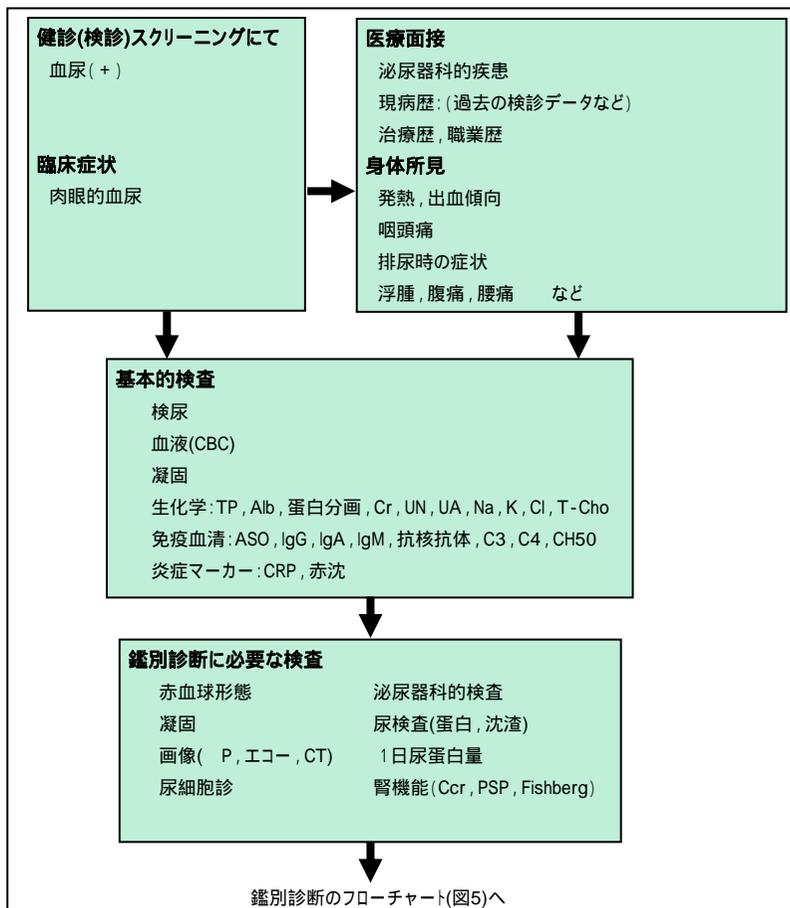


図4 血尿が認められた場合の検査のフローチャート

表1 血尿の原因疾患

- 1)系球体性血尿
 1. 一次性系球体疾患: IgA 腎症, 急性系球体腎炎, 膜性増殖性系球体腎炎, 巣状系球体硬化症, 半月体形成性系球体腎炎
 2. 二次性系球体疾患: ANCA 関連血管炎, Goodpasture 症候群, ループス腎炎, 紫斑病性腎炎
 3. 遺伝性系球体疾患: 菲薄基底膜病, Alport 症候群
- 2)非系球体性(尿路性)血尿
 1. 炎症(感染症): 腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺炎, 腎結核
 2. 微小結石による尿細管障害: 高カルシウム尿症, 高尿酸尿症
 3. 尿路結石: 腎結石, 尿管結石, 膀胱結石
 4. 腫瘍: 腎腫瘍, 尿管腫瘍, 膀胱腫瘍, 前立腺癌
 5. 血管病変: ナットクラッカー現象, 腎梗塞, 腎動静脈血栓症, 腎動静脈奇形
 6. その他: 嚢胞腎, 腎外傷, 水腎症
- 3)いずれの場合もあり得るもの
 1. 尿細管・間質性腎炎
 2. 凝固異常: 過剰な抗凝固療法, 凝固異常症, 血友病

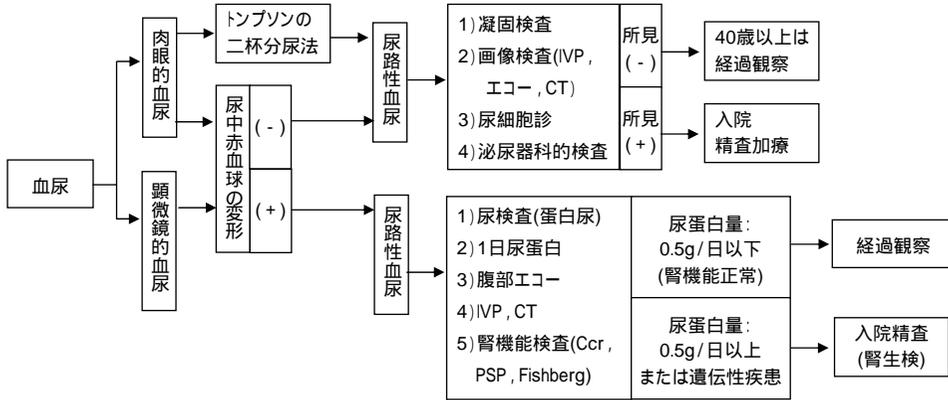


図5 血尿の鑑別診断の進め方

蛋白尿に準じて専門医に相談する。特に変形赤血球の多い糸球体血尿と蛋白尿を伴っている症例は、専門医に相談することを勧める。

血尿の経過観察に必要な検査

尿路性血尿で原因不明の場合、特に40歳以上の症例では悪性腫瘍を疑い尿細胞診を半年毎に1回、泌尿器科的検査を毎年1回行って3年間フォローアップすることが重要である。糸球体性血尿では、蛋白尿の項に準じる。

保険診療上の注意

尿細管障害のマーカーである尿中 NAG や血管炎を疑う場合の血中 ANCA(MPO-ANCAとPR3-

ANCA)の測定は検査回数が多いと、保険診療の範囲をこえるので注意する。

参考文献

- 1) 金井正光 編：尿検査. 臨床検査法提要(第30版), 金原出版, 1993
- 2) 黒川 清, 他編：診断・検査. 臨床腎臓病学, 朝倉書店, 1990
- 3) 第38回日本腎臓学会学術総会：腎臓病学の診断アプローチ. 日本腎臓学会, 1995
- 4) 鈴木 亨, 他：腎生検. 別冊・医学のあゆみ“腎疾患 state of arts”, 医歯薬出版, 1992
- 5) 坂詰 実, 他：検尿実施の現状と問題点. 腎と透析 52: 153~159, 2002