

トピックス

II. 各論 —早期診断に有用な検査とその利用法—

4. 腎・泌尿器疾患

坂爪 実 下条 文武

要 旨

腎疾患の早期診断のためには、尿検査、腎機能を評価する血液検査、血圧測定、腎エコー検査などの画像検査、腎生検が必要である。尿検査、血液検査には、従来法に新しい検査法が加わり、より詳細な病態診断が可能となっている。一方、腎疾患の確定診断のためには腎生検による病理組織診断が必要である。

〔日内会誌 94: 2523~2529, 2005〕

Key words: 腎疾患, 早期診断, 尿検査

1. 尿検査

尿検査は患者への負担が少なく、日常診察には欠かせない検査項目である。また、殆どの検診(学校保険法, 労働安全衛生法, 老人保健法, 母子保健法, 人間ドック)で必須の検査となっている。特に腎・尿路系疾患の早期診断のためには欠かせない検査である。また乏尿・無尿といった尿量の異常は、腎疾患だけではなく一般診療において、腎機能障害を早期に診断するために重要である。

1) 尿蛋白

血中のBence-Jones蛋白(免疫グロブリン軽鎖)などの増加(腎前性), 糸球体障害や尿細管障害(腎性), 尿路感染症(腎後性)などが蛋白尿の原因となる。各蛋白尿の病的意義について表1にまとめた。健常人でも40~100mg/日の尿蛋白が認められることがある。起立性蛋白尿や、激しい運動後、ストレスなどで生理的に尿蛋白は増加し、試験紙法で陽性(30mg/dl以上で陽性)

となる。

腎性尿蛋白のうち、糸球体障害に起因して尿中に出現する血漿蛋白(主にアルブミン)を糸球体性蛋白尿、尿細管障害のために再吸収されない小分子量蛋白(主に β_2 -ミクログロブリン)を尿細管性蛋白尿という。一般に、糸球体基底膜障害の初期あるいはcharge barrierのみの障害(微小変化型ネフローゼ症候群など)では、アルブミン尿が主体の蛋白尿をみる。基底膜のsize barrierが障害されると、高分子量蛋白(IgGなどの γ -グロブリン)が尿に増加し、さらに基底膜が断裂するような障害では赤血球が出現する。その障害の範囲が小さいと、蛋白は尿細管でそのほとんどが再吸収され、尿蛋白は陰性で血尿のみを認める。アルブミンを主体とする選択的蛋白尿が生じるcharge barrierの障害か、あるいは分子量の大きい非選択的蛋白尿を生ずるsize barrierの障害かを鑑別するためには、Selectivity indexを計算する。選択的尿蛋白としてトランスフェリン、非選択的蛋白尿としてIgGの、クリアランスの比(C_{IgG}/C_{Tr})をとる。この値が0.2以上の場合には選択性の低い(Selectivity index値が高い)蛋白尿、0.1以下の場合には選択性の高い蛋白尿と

さかつめ みのる, げじょう ふみたけ: 新潟大学大学院医歯学総合研究科腎膠原病内科

表 1. 尿蛋白の分類と病的意義

I. 腎前性

Bence-Jones 蛋白：多発性骨髄腫，原発性マクログロブリン血症，原発性アミロイドーシス，良性単クローン性免疫グロブリン血症，リンパ性白血病など

ヘモグロビン：溶血性貧血

ミオグロビン：横紋筋融解症

II. 腎性

A) 糸球体性

アルブミンが主体，トランスフェリン， γ -グロブリン：糸球体疾患

B) 尿細管性

α_1 -ミクログロブリン， β_2 -ミクログロブリン，レチノール結合蛋白(RBP)，リゾチーム：腎尿細管・間質障害(再吸収障害)

NAG (n-アセチルグルコサミニダーゼ)：尿細管細胞障害(近位尿細管細胞逸脱酵素)

III. 腎後性

ホスファターゼなどの逸脱酵素，分泌型 IgA：尿路系の結石，腫瘍，炎症

する。ネフローゼ症候群で尿蛋白の選択性が高い (Selectivity index 値が低い) 場合は，微小変化型ネフローゼ症候群が考えられる。

糸球体障害が進む (size barrier の障害が進む) と尿蛋白の γ -グロブリン/アルブミン比は上昇する。糸球体障害がさらに進むと尿細管障害も加わり，尿細管性蛋白も尿中に増加する (混合型蛋白尿)。薬物，高カルシウム血症，間質性腎炎などで尿細管が選択的に障害された場合には，尿細管性蛋白が優位に尿中出现する。このような尿蛋白成分は，セルロースアセテート膜尿蛋白電気泳動で知ることができる。これまでの蛋白検出システムに替って，高感度のシステムが開発されており¹⁾，ベッドサイドでの腎疾患病態の把握に役立つ。また個別に尿蛋白マーカーを測定するのに比べ (表 1)，相対的障害度を一目のうちに把握することが可能である (図 1)。

糸球体性蛋白尿ではアルブミン，トランスフェリンが，尿細管性蛋白尿では β ， α_1 分画が優位に検出される。また糸球体障害と尿細管障害の両方が存在すると，種々の程度にこれらの尿蛋白が混合する (混合型蛋白尿)。

2) 血尿

血尿は，腎・尿路系のすべての系路の損傷による出血が原因となる。血尿は肉眼的血尿と顕微鏡的血尿に分けられる。肉眼的血尿は赤色～

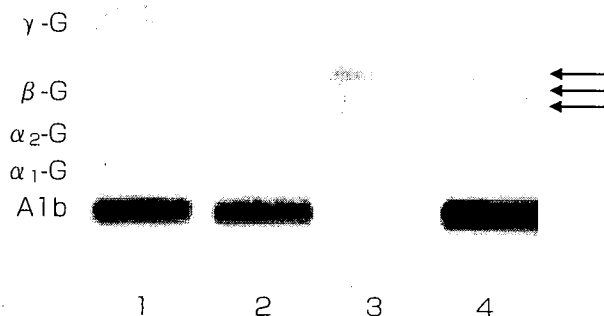
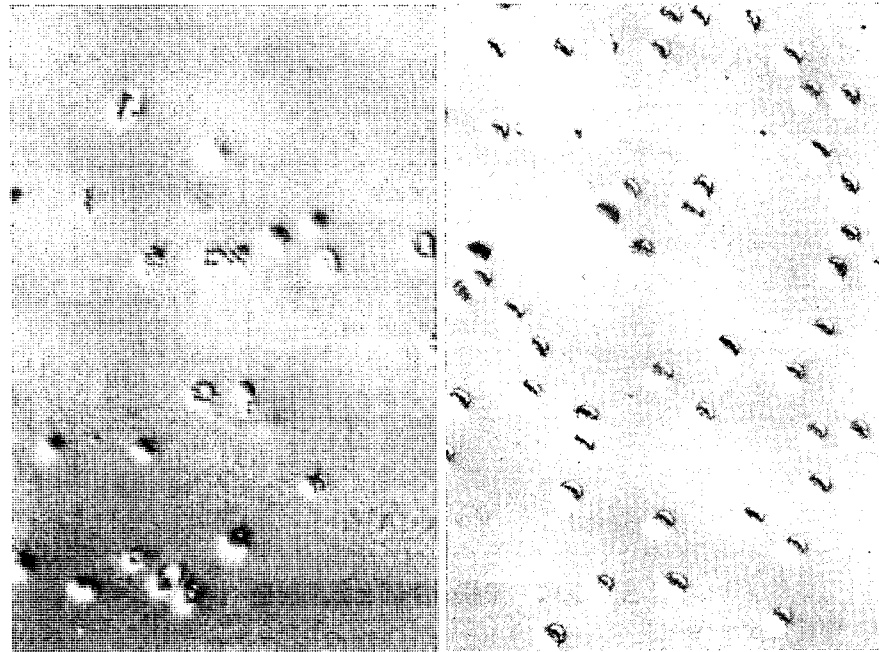


図 1. セルロースアセテート膜電気泳動像と腎病変
1. 正常血清 2. 糸球体性蛋白尿 3. 尿細管性蛋白尿 4. 混合型蛋白尿

矢印は β -グロブリン分画に存在するバンドで，免疫固定法により上から β_2 -ミクログロブリン，トランスフェリン，レチノール結合蛋白を含むことが分かっている。セルロースアセテート膜用高感度銀染色キット (常光) を使用。

黒褐色を呈する。1L の尿に 1ml の血液が混入すれば肉眼的血尿となる。尿沈渣の 400 倍の検鏡で，赤血球が毎視野 2～3 個以上を顕微鏡的血尿とするが，希釈尿では偽陰性となる。試験紙法での血尿 (尿潜血反応) は，試験紙上で赤血球を溶血させて，ヘモグロビンのペルオキシダーゼ反応を検出したものである。血尿は，激しい運動後や生理の際にも認める。

出血の部位によって糸球体性血尿と，非糸球



糸球体性血尿

非糸球体性血尿

図2. 尿赤血球形態による血尿の分類
位相差顕微鏡 (×200) で観察.

体性血尿とに分けられる。糸球体性血尿は、70%以上の大小不同の変形赤血球を認める。一方、非糸球体性の血尿は、血液中と同様の均一な赤血球を認める(図2)。位相差顕微鏡あるいは微分干渉フィルターを用いると判定が容易になるが、低比重尿、アルカリ尿や長時間の放置尿では、赤血球は膨化し、高比重尿では金平糖状を呈するので判定が困難なことがある。最近、フローサイトメトリーによる尿有形成成分分析装置が開発され普及しつつある。糸球体性血尿、非糸球体性血尿のスクリーニングに有用である。

3) 尿沈渣

尿沈渣として、扁平上皮や少数の赤血球(毎視野1~2個以下)、白血球(毎視野3~4個以下)、また尿pHに応じて尿酸結晶、リン酸塩などの結晶は生理的に認められる。遠位尿細管から集合管の間で尿流の停滞があると尿円柱が出現する。これは尿細管から分泌されるTamm-Horsfallムコ蛋白と少量の血漿蛋白などを基質として、尿細管が鋳型となって形成される。糸球体障害、尿細管障害があると赤血球、白血球、上皮細胞の

細胞成分が取り込まれることにより種々の円柱が形成される。硝子円柱(hyaline casts)は各種円柱の基質になるもので、細胞成分は認めない。蛋白尿の多いネフローゼ症候群でよくみられる。赤血球円柱(red cell cast)は赤血球が取り込まれた円柱で、これが認められれば血尿が糸球体性であることを示す重要な所見である。白血球円柱(white cell cast)があれば、半月体形成性糸球体腎炎、尿細管間質性腎炎などのネフロンレベルでの炎症の存在を示す。変性尿細管細胞などが顆粒状に変化して取り込まれると顆粒円柱(granular cast)となり、同じくネフロンレベルでの炎症の存在を示す所見として病的意義が大きいとされている。また、急速進行性糸球体腎炎(半月体形成性糸球体腎炎)、IgA腎症、紫斑病性腎炎など、高活動性で腎組織に細胞性半月体や炎症細胞の浸潤を伴う腎炎では、尿沈渣をフローサイトメトリー(FACS: fluorescence activated cell sorter)で解析すると活性型のT細胞と単球・マクロファージが認められる²⁾。

以上のように、一般の尿検査の尿蛋白、血尿、

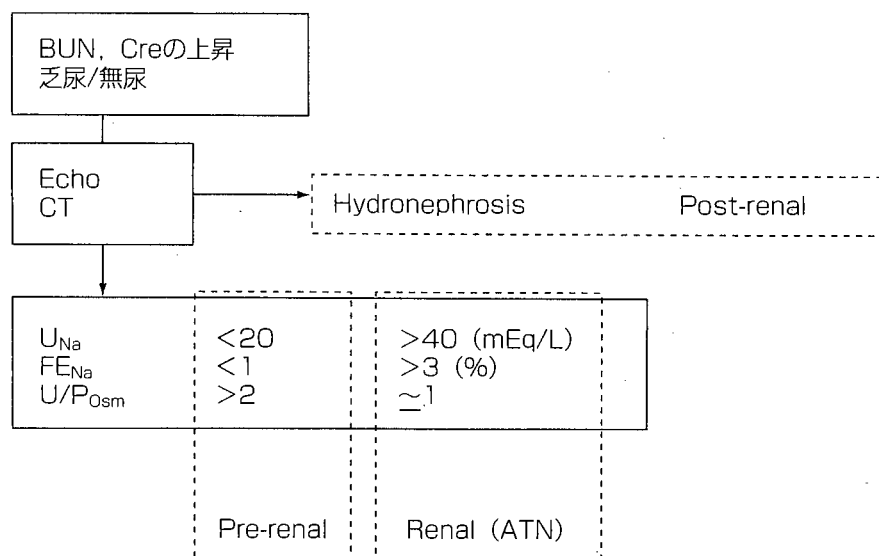


図 3. 乏尿・無尿の原因と鑑別診断

I. 腎前性pre-renal

脱水, 出血など有効循環血漿量の減少

II. 腎性renal

急性尿細管壊死など腎実質性病変

III. 腎後性post-renal

尿路閉塞

FE_{Na}: ナトリウム排泄率 (Fractional excretion of Na)

$$= \frac{\frac{U_{Na}}{P_{Na}}}{\frac{U_{Cre}}{P_{Cre}}} \times 100 (\%)$$

U_{Na}: 尿ナトリウム濃度, P_{Na}: 血漿ナトリウム濃度 (mEq/L)U_{Cre}: 尿クレアチニン濃度, P_{Cre}: 血漿クレアチニン濃度 (mg/dL)U/P_{Osm}: 尿/血漿浸透圧比

尿沈渣の所見から, またここに紹介した一歩進んだ検査を行うことにより, 腎疾患の病態理解のための多くの情報を得ることができる。尿検査は侵襲が少なく, 多数の検体を解析することができ, また, 経過を追って繰り返し検査できるため, 腎・尿路疾患の早期診断のための検査として欠かせない。

4) 尿量・尿比重・尿浸透圧・尿ナトリウム濃度

水分・塩分の摂取量と発汗などの排出量により変化する体液組成・体液量に応じて, 腎により尿が希釈, あるいは濃縮されることによって尿量は決定される。尿量は 400ml~10,000ml, 浸

透圧は 65~1,200mOsm/kg, 比重は 1.002~1.035 の範囲の値をとりうる。通常は, 尿量 1,000~2,000 ml/日である。尿量が 400ml/日以下を乏尿, 100 ml/日以下を無尿と呼ぶ。尿量 400ml/日以下では生体の代謝産物を十分に排出できず, 尿毒症物質が蓄積し, 血清クレアチニン値は上昇する。

乏尿あるいは無尿を確認した場合は, その原因が, 腎前性か, 腎性(尿細管性)か, あるいは腎後性かを鑑別する。腎エコー, 血漿・尿浸透圧, 尿ナトリウム濃度, ナトリウム排泄率(FE_{Na})により原因の鑑別を行う(図3)。腎前性の場合は, 脱水など有効循環血漿量の減少が考えられれば, まず補液を行う。腎後性では尿流

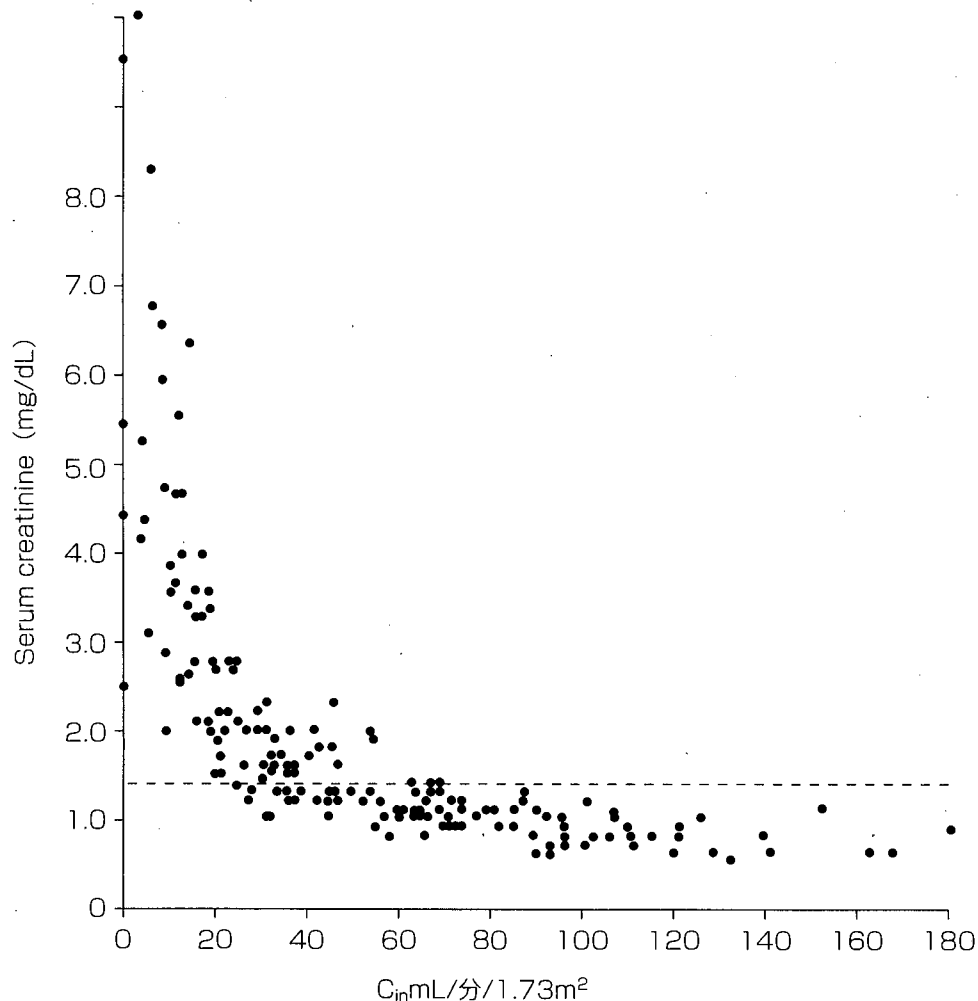


図4. 血清クレアチニン値とイヌリンクリアランス ($C_{in}=GFR$) の関係 (文献2より改変)

閉塞の原因除去,あるいは導尿を行う。腎性,あるいは腎前性から急性腎不全(腎性)が発症した場合は血液透析が必要なことがある。なお,血尿と腎前性の検査所見を示す乏尿の場合には,急性糸球体腎炎も鑑別診断にあげる。糸球体血管内の炎症細胞の集簇(管内増殖)により糸球体濾過量が低下し,腎前性乏尿所見を呈することがある。ネフローゼ症候群でみられる乏尿・無尿でも糸球体濾過量が低下する(膠質浸透圧の低下による有効循環血漿量の減少や,濾過係数[Kf値]の低下による)ため腎前性所見を示す。乏尿・無尿の症例では,このように尿所見を参考にして病態を早期に診断し,適切な治療を行う必要がある。

2. 血液生化学検査

腎機能を知るために,血液中の尿毒素蓄積の指標として血清クレアチニン値を測定する。但し,いくつか注意しなければならない点がある。

血清クレアチニン値は通常 $0.6\text{mg/dl} \sim 1.3\text{mg/dl}$ が正常範囲であるが,個人差があることに注意する。クレアチニンは筋肉の代謝産物であり,筋肉量に比例して血清クレアチニン値は高値となる。一見すると正常範囲の血清クレアチニン値 1.1mg/dl でも,体格が小さく普段は 0.6mg/dl である人にとっては異常である。また,図4に示すように,糸球体濾過値(GFR,あるいはクレアチニんクリアランス C_{cr} : 正常値は 100ml/分

表 2.

急速進行性腎炎症候群早期発見のための診断指針

- 1) 尿所見異常 (主として血尿や蛋白尿, 円柱尿)
- 2) 血清クレアチニンが正常値よりも上昇
- 3) CRP 高値や赤沈促進

上記の 1) ~ 3) を認める場合, 「RPGN の疑い」として, 腎専門病院への受診を勧める.

ただし, 腎臓超音波検査が実施可能な施設では, 骨皮質の萎縮がないことを確認する.

なお, 急性感染症の合併, 慢性腎炎に伴う緩徐な腎機能障害が疑われる場合には, 1 ~ 2 週間以内に血清クレアチニン値を再検する.

急速進行性腎炎症候群確定診断指針

- 1) 数週~数ヵ月の経過で急速に腎不全が進行する. (病歴の聴取, 過去の検診, その他の腎機能データを確認する)
- 2) 血尿 (多くは顕微鏡的血尿, まれに肉眼的血尿), 蛋白尿, 赤血球円柱, 顆粒円柱などの腎炎性尿所見を認める.
- 3) 過去の検査歴などが無い場合や来院時無尿状態で尿所見が得られない場合は臨床症候や腎臓超音波検査, CT などにより, 腎のサイズ, 腎皮質の厚さ, 皮髄境界, 尿路閉塞などのチェックにより, 慢性腎不全との鑑別を含めて, 総合的に判断する.

(文献 5 より引用)

前後)が約 50ml/分以下に低下しないと血清クレアチニン値は異常値を示さないことに注意する³⁾. クレアチニン値が正常範囲内であっても, 体格に見合わず高めである場合や, 以前のデータと比較して上昇している場合, 特に蛋白尿・血尿を伴う場合は, クレアチニンクリアランス (Ccr) を測定するなどして腎機能検査を行う必要がある.

例えば, 関節リウマチによる二次性アミロイドーシス (腎アミロイドーシス) では, リウマチの関節痛による体動制限のため筋肉量が減少しており, 腎機能が低下しても (GFR, Ccr が低下しても) 血清クレアチニン値は高値を示さず, 腎機能低下の早期診断がなされないことがある. また, アミロイドによる血管障害により浮腫が生じやすく, 肺水腫など重篤な病態を発症しやすい. いったん肺水腫を合併すると難治性となることが多いので, 関節リウマチで尿蛋白があり二次性アミロイドーシスによる腎障害を疑った場合には, Ccr を測定して水分コントロールに気を配り, 早期に透析療法への導入が必要である.

Ccr の測定は蓄尿を要するため, 一般外来診療では実施が難しいことがある. それに代わる方法

がいくつかあるが, 軽度の腎機能低下は検出できない. 血清 β_2 -ミクログロブリン値と GFR は逆相関することがわかっていて, GFR を推定することができる. 但し, 加齢, 悪性腫瘍, 自己免疫疾患などで高値となるので注意を要する. また最近, 同様にして血清シスタチン C 値から Ccr (GFR) を推定する方法も利用されている. シスタチン C は全有核細胞から産生される内因性ジペプチダーゼインヒビターで, すべて尿中へ排泄される. クレアチニン濃度は筋肉量の影響を受けるが, シスタチン C は個体差・性差が無いと言われる. 血清 β_2 -ミクログロブリン値, 血清シスタチン C 値ともに, GFR が 50~70ml/分から異常値を示すので, 中等度以上の腎機能低下を検出できる⁴⁾.

3. 血圧

血圧の異常は腎疾患の早期診断に重要である. 腎はレニンを産生し, またナトリウムの排泄・吸収を行い, 血圧の調節に関わる主要な臓器である. 腎疾患には高血圧を伴うことが多く, 病態悪化の際には血圧が上昇することが多い. 欧米では高血圧性腎症 (腎硬化症) が主な腎不全

の原因疾患となっており、本邦でも同疾患による透析療法導入の頻度が増加している。また高血圧は腎疾患の予後不良因子の1つであることから、血圧値は腎疾患の早期診断に重要な意味を持つ。

4. 画像検査

腎エコーあるいはCT検査により、水腎症の有無(図3)を検査して乏尿・無尿を鑑別する。また腎実質の萎縮があるのか腫大があるのかを判定して、慢性の腎疾患・腎不全か、あるいは急性の腎疾患・腎不全かを鑑別する(6. 利用例を参照)。

なお、乏尿、無尿の際には、造影剤により尿細管障害が発生、あるいは悪化するので、造影剤を用いた画像検査(造影CTなど)は避けることが重要である。

5. 腎生検

発症経過や尿検査所見、血清学的検査により腎疾患の病態分類あるいは組織診断はある程度まで可能であるが、確定診断は腎生検によってなされる。上記の各種検査により、尿路疾患、生理的蛋白尿(起立性、運動性)を否定して、腎に病変の存在を予測し、腎生検により組織診断が得られた際に治療方針が決定できる場合に腎生検を行う。腎生検の適応疾患としては、各種の原発性および二次性糸球体疾患、尿細管間質性腎炎、遺伝性腎炎、高血圧性腎疾患、移植腎などである⁵⁾。これらの疾患を鑑別するために、そして治療を決定するために腎生検を行うことになる。

手技としては、腹臥位として背部から経皮的に針生検を行う経皮針腎生検法が一般的であるが、開放腎生検法、腹腔鏡下腎生検法、経静脈的腎生検法も行われる。腎は循環血液量の20～

25%の血流を受けるため、止血が困難な症例では出血の合併症を伴うことがあり危険である。例えば精神疾患や関節リウマチ、脊椎・神経疾患など生検時、生検後に一定の体位を持続してとることができない症例、血液凝固系や血小板機能に異常がある症例では施行禁忌か、あるいは施行には十分な注意が必要である。ほかに高度の萎縮腎、片側腎、多発嚢胞腎、水腎症、馬蹄腎などの腎奇形、急性腎盂腎炎などでは腎生検は禁忌である⁴⁾。

6. 実際の利用例

最近、60歳以上の高齢者に急速進行性糸球体腎炎(RPGN)の発症が増えている。そのほとんどはMPO-ANCA陽性のいわゆるANCA関連腎炎である。この疾患は早期治療が予後に大きく影響することから、厚生労働省の調査研究班と日本腎臓学会の合同委員会は「RPGN早期発見のための診断指針」、また腎専門医療機関向けには「RPGN確定診断指針」(表2)を提唱している⁵⁾。この指針に示されているように、血清クレチアニン値、一般尿検査所見、腎エコー所見が早期発見、早期診断に重要な意味を持つ。

文 献

- 1) 芝紀代子：新しい尿蛋白分析技術。Jpn J Electroph 45: 51-53, 2001.
- 2) Sakatsume M, et al: Human glomerulonephritis accompanied by active cellular infiltrates shows effector T cells in urine. J Am Soc Nephrol 12 (12): 2636-2644, 2001.
- 3) 折田義正, 他：腎機能(GFR)・尿蛋白測定ガイドライン。日本腎学会編。東京医学社, 2002, 57-65.
- 4) 坂爪 実, 下条文武：糸球体機能検査, 医学のあゆみ 腎疾患 state of arts 2003-2005. 2003, 122-124.
- 5) 西 慎一, 下条文武：経皮的・経静脈的腎生検法, 医学のあゆみ 腎疾患 state of arts 2003-2005. 2003, 125-128.
- 6) 小山 哲, 他 急速進行性糸球体腎炎診療指針作成合同委員会：急速進行性腎炎症候群の診療指針。日腎会誌 44: 55-82, 2002.