

## 解 説

## 日常診療における蛋白尿・血尿の診かた考えかた

松 尾 清 一\*

## はじめに

1994年末における我が国の慢性透析患者数は143,709名に達しており、全国民の約1,000人に一人が透析をうけていることになる。毎年、24,000名程度の患者が新たに透析に導入され、その原疾患の約4割を慢性糸球体腎炎が、また約3割を糖尿病性腎症が占めており、この二つの基礎疾患で腎不全の原因の7割以上を占めていることになる(表1)。特に糖尿病性腎症の占める割合は年々増加の一途をたどり、近い将来原疾患のトップを占めるものと考えられている。また、高血圧や動脈硬化などによる腎硬化症も増加してきており、人口の高齢化や疾病構造の変化などを反映したものとなっている。腎臓は生体にとって生存に不可欠な臓器であることは論を待たないが、一方で他の主要臓器と違いその機能が完全に廃絶しても透析や移植などの治療により生命をかなり維持できるだけでなく、社会復帰でさえ可能になっている点は特筆すべきことであろう。さて、透析患者数はその国の経済状況ともよく相関しており、総患者数では米国がトップであるが、単位人口あたりの患者数は日本が世界で最も多くなっている。逆に経済的に困窮している発展途上国や後進国では透析患者数は少ない。これはしごく当然の帰結であって、透析医療には高額な医療費がかかり、経済的な裏付けなしには継続し得ない治療であることを銘記しておくべきであろう。また、患者にとっては透析にしる移植にしる、肉体的ならびに精神的ストレスは健康人の想像を超えるものがあり、

quality of life という点では腎不全の予防もしくは腎不全にならない治療法の開発が、世界的に腎臓病研究の一つの焦点になっていることももっともなことである。

私達が日常診療で遭遇する患者の訴えのうち、最も頻度の多いものの一つが尿異常であり、この尿異常はまさに腎臓病を診断する手掛かりの第一歩として大変重要なものであるといえる。この尿異常を突破口として、誤りなくかつ無駄なく正しい診断に到達し、適切な治療を早期に開始することが臨床医として求められていることは論を待たない。本稿では、私たち臨床医が日常よく遭遇する尿異常のうち最もポピュラーな蛋白尿/血尿に焦点を当てその診断法につき考えてみることにする。

## 1. 蛋白尿/血尿を主徴とする臨床症候群

腎臓病の分野で蛋白尿/血尿を主体とする症候群は表2のようにまとめられる。以下、これらの症候群を呈する患者の診断につき考えてみることにする。

表1 1994年に透析導入された患者の原疾患

	人数	パーセント
慢性糸球体腎炎	9,745	40.5
糖尿病性腎症	7,376	30.7
腎硬化症	1,474	6.1
嚢胞腎	601	2.5
その他	4,863	20.2
合計	24,059	100.0

\*名古屋大学医学部第三内科腎臓研究室

(日本透析医学会編「わが国の慢性透析療法の実況」より抜粋)

表3 蛋白尿の分類と原因疾患

種類	内容	原因疾患
オーバーフロー蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血液中に増加した低分子量の異常蛋白が糸球体で濾過され、尿細管による再吸収能を超えた場合にみられる蛋白尿。</li> <li>・通常低分子量蛋白が蛋白尿の主体をなし、尿蛋白の解析が必要である。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ monoclonal gammopathy (多発性骨髄腫を含む)</li> <li>・ 血管内溶血 (ヘモグロビン尿)</li> <li>・ 筋肉融解 (ミオグロビン尿) など</li> </ul>
糸球体性蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 糸球体障害により惹起される持続性蛋白尿。少量から大量の蛋白尿まで量は様々であり、微少変化型ネフローゼの様にアルブミン主体の蛋白尿の場合 (選択的蛋白尿) もあるが、多くは非選択的に血漿蛋白が含まれる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一次性及び二次性糸球体疾患 (糸球体腎炎、糖尿病性腎症、ループス腎炎、アミロイドーシス、など)</li> </ul>
尿細管性蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 尿細管障害により惹起される蛋白尿。尿細管における再吸収能の低下と尿細管からの異常分泌による。通常は1.5g/day以下のことが多い。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 腎尿細管間質疾患 (間質性腎炎、腎盂腎炎、急性尿細管壊死、など)</li> </ul>
一過性蛋白尿	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 一時的に起こる尿異常ですぐ正常となるもの</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発熱や体位による尿異常</li> </ul>

表2 蛋白尿/血尿を主徴とする主な症候群

- (1) ネフローゼ症候群  
尿蛋白が定量にて3.5g/day以上の高度蛋白尿があり、かつ血清蛋白濃度が総蛋白にて6.0g/dl以下またはアルブミンにて3.0g/dl以下を示すもの。
- (2) 急性腎炎症候群  
肉眼的血尿で突然発症し、軽度から中等度の蛋白尿と尿沈渣中に赤血球円柱や変形赤血球をとめない、典型的な場合では乏尿、糸球体濾過値の低下をきたすもの。
- (3) 慢性腎炎症候群  
蛋白尿/血尿が長期間持続し、浮腫、軽度の腎機能低下、高血圧などの自覚症状や検査異常などを伴うもの。
- (4) 無症候性蛋白尿血尿  
蛋白尿/血尿以外に自覚症状を含めて他に異常を認めないもの。
- (5) 急速進行性腎炎症候群  
数日から数週間の単位で腎機能が急速に低下し蛋白尿および血尿を伴うもの。

表4 ネフローゼをきたす疾患

- (1) 原発性糸球体疾患—微少変化型ネフローゼ、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎
- (2) 二次性糸球体疾患
  - (A) 代謝性疾患—糖尿病 (糖尿病性腎症) など。
  - (B) 免疫学的疾患—全身性エリテマトーデス (SLE) など。
  - (C) 感染症—ウイルス性肝炎、細菌性心内膜炎など。
  - (D) 薬剤—抗リウマチ薬など。
  - (E) 悪性腫瘍
  - (F) その他—アミロイドーシスなど。

1) ネフローゼ症候群

蛋白尿を主徴とする代表的な症候群はネフローゼ症候群で、これは診断基準もシンプルであり、比較的診断は容易である。本症候群では患者の多

くは浮腫を呈しており、また血清総コレステロール値は上昇しているが、これらは診断に必須な項目ではない。蛋白尿には大きく分けて以下のようなものが含まれていると考えられる。即ち、オーバーフロー蛋白尿、糸球体性蛋白尿、尿細管性蛋白尿、一過性蛋白尿である (表3)。このうち、ネフローゼを呈するような大量の蛋白尿はまず糸球体性蛋白尿と考えてよく、診断はまず二次性糸球体疾患の有無を検索するところから始める。表4

表5 ネフローゼをきたしやすい原発性糸球体疾患

病型 項目	微小変化型ネフローゼ (minimal change nephrotic syndrome : MCNS)	嚙状糸球体硬化症 (focal glomerular sclerosis : FGS)	膜性腎症 (membranous nephropathy)	膜性増殖性糸球体腎炎 (membranoproliferative glomerulonephritis : MPGN)
年齢及び頻度	子供に多い (小児ネフローゼの3/4)	全年齢にわたり頻度は少ない	中年成人に多い (成人ネフローゼの1/3)	全年齢にわたり頻度は少 ない
血尿の有無	なし	あり	ほとんどなし	あり
高血圧の合併	なし	合併することが多い	ほとんどなし	合併することが多い
蛋白尿の選択性	あり (アルブミンなどの小分子量 蛋白が中心)	なし	なし	なし
ステロイドに 対する反応性	良好 ただし再発あり	よくない	初期のものでは良好 腎機能の予後に対する効果 は不明	よくない
腎機能の予後	良好 腎不全に至ることはない	蛋白尿の多いものほど不良	1/3が10年以上の経過で末期 腎不全に至る 1/3で自然治癒あり 1/3で蛋白尿が持続する	10年から15年の経過で末期 腎不全に至る

にネフローゼを合併する疾患のうち代表的なものを掲げた。二次性糸球体疾患は病歴や症状、検査所見などから診断をするが、後に述べる腎生検にて確定診断することも多い。二次性の可能性が否定できたら、原発性糸球体疾患の病型を確定する。このためには腎生検による組織検査が必要であるが、表5に掲げた様に他の情報から病型を類推することも可能な場合がある。

治療についてはスペースの関係で詳述できないが、二次性糸球体疾患は原疾患の治療を第一とし、原発性糸球体疾患のうち微小変化型ネフローゼおよび膜性腎症の初期のものはステロイドが有効である。これ以外のものについては有効な原因療法はないのが現状であり、腎障害進行のリスクファクターに対する対策(高血圧や高脂血症の是正、蛋白尿の軽減と蛋白摂取の制限、糸球体における過剰濾過の是正、など)を行うことが治療の中心となる。

## 2) 急性腎炎症候群

突然の肉眼的血尿を主徴として発症する症候群で、中等度以上の蛋白尿、尿沈渣中の赤血球円柱、変形赤血球の存在があれば腎実質性の血尿、とくに糸球体性の血尿が強く示唆される。また、尿の色が鮮紅色ではなくコーヒーまたは濃い紅茶様を呈することも急性腎炎を強く示唆している。もし、尿の色が鮮紅色で尿沈渣中の赤血球の形状が正常であれば糸球体以外の部位からの出血を考慮しなければならない(無症候性血尿の項参照)。急性腎炎症候群を呈し得る疾患を表6にまとめた。典型的な溶連菌感染後急性糸球体腎炎では1から数か月前に上気道を中心とした感染歴があり、肉眼的血尿を発症すると血中の補体価が一過性に減少するなどの特徴的な所見が得られることが多いことは有名である。しかし近年日本においては抗生物質が多用されているためか典型的な溶連菌感染後急性糸球体腎炎を見る機会は激減しており、溶

表6 急性腎炎症候群を呈しやすい疾患

- (1) 感染後急性糸球体腎炎  
(post infectious acute glomerulonephritis)
  - (A) 溶連菌感染後急性糸球体腎炎
  - (B) その他の病原菌感染後急性糸球体腎炎
- (2) 原発性糸球体腎炎
  - (A) IgA腎炎(腎症)
  - (B) 膜性増殖性糸球体腎炎
  - (C) 半月体形成性糸球体腎炎
- (3) 免疫学的異常に基づく腎炎
  - (A) 紫斑病性腎炎(アレルギー性紫斑病に伴う腎炎)
  - (B) 全身性血管炎に伴う腎障害
  - (C) グッドパスチャー症候群

連菌以外の感染やIgA腎炎(症)などによって急性腎炎症候群を呈する患者を見ることが圧倒的に多くなっている。とくに、IgA腎炎(症)は日本において大変頻度が高く、その増悪期に急性腎炎症候群様の症状を呈することがしばしば見られるので鑑別すべき疾患として重要である。典型的な溶連菌感染後急性糸球体腎炎では安静と対照療法により経過観察すれば病状は急速に改善するのでかならずしも腎生検を行う必要はないが、尿所見を含め症状が遷延する場合には原因の確定のため腎生検が必要である。

### 3) 慢性腎炎症候群

蛋白尿/血尿が持続し、かつ浮腫・高血圧・軽度の腎機能低下などを認める場合進行性の腎障害を念頭において精査を行い、早めに治療を開始すべきである。慢性腎炎症候群を呈し得る疾患は事実上すべての糸球体疾患・間質尿細管疾患を含んでおり、診断にはまず、二次性腎障害の鑑別を臨床症状や検査所見から行っていく。つぎに、二次性の疾患が否定されたら、腎生検によって病型を確定診断し、適切な治療法を選択する。原発性糸球体疾患の治療法としては表7に掲げたような方法が考えられており、疾患によってこれらを組み合わせる治療を行う。腎障害の進行が予想されるような症例では早期から厳格な食事療法を開始すると効果的である。

表7 原発性糸球体腎炎の治療法

- (1) 原因療法
  - 副腎皮質ステロイド、免疫抑制剤
- (2) 腎障害のリスクファクターに対する治療
  - (A) 高血圧のコントロール
  - (B) 高脂血症のコントロール
  - (C) 糸球体過剰濾過の是正  
ACE阻害剤の使用  
蛋白摂取制限(病状に応じて0.6-1.0g/kg/dayの範囲で)
  - (D) その他  
抗血小板剤/抗凝固剤の投与など

### 4) 無症候性蛋白尿/血尿

我々が日常診療で遭遇する患者のうちで最も多いものの一つが、自分では全く異常に気づかず健診などで尿異常を指摘され、精査を求めて来院する患者であろう。尿異常のうち最も多いのが血尿、ついで蛋白尿であると考えられる。検尿異常を便宜的に血尿主体の尿異常と蛋白尿主体の尿異常に分けてみることにする。蛋白尿主体の尿異常とは基本的に尿蛋白が1.5 g/day以上出ているものをさし、この場合は糸球体性蛋白尿即ち糸球体病変の存在を強く示唆するので、先のネフローゼ症候群の項で述べたような方法で鑑別診断を行う。血尿主体の尿異常とは蛋白尿を伴わないか、あっても1.0 g/day以下の軽度の蛋白尿でかつ有意の血尿を呈するものをいう。この場合は出血部位が糸球体とは限らず生殖系を含めた尿路系全般を系統的に検索する必要があるので注意を要する。まず、上述の急性腎炎症候群の項で述べたような血尿の性状により、糸球体性血尿か否かの鑑別を行う。赤血球円柱や変形赤血球がなければ以下の順序で検索を進める。まず沈渣に白血球が多く存在する場合は尿路感染症を疑い、尿培養を行う。細菌が検出されないのに白血球尿が続く(aseptic pyuria: 無菌性膿尿)場合は必ず尿の結核菌の培養も行うようにしたほうがよい。また、尿の細胞診も同時に行っておくと尿路系腫瘍のスクリーニングにもなる。これらの検査で異常が見つからない場合は、

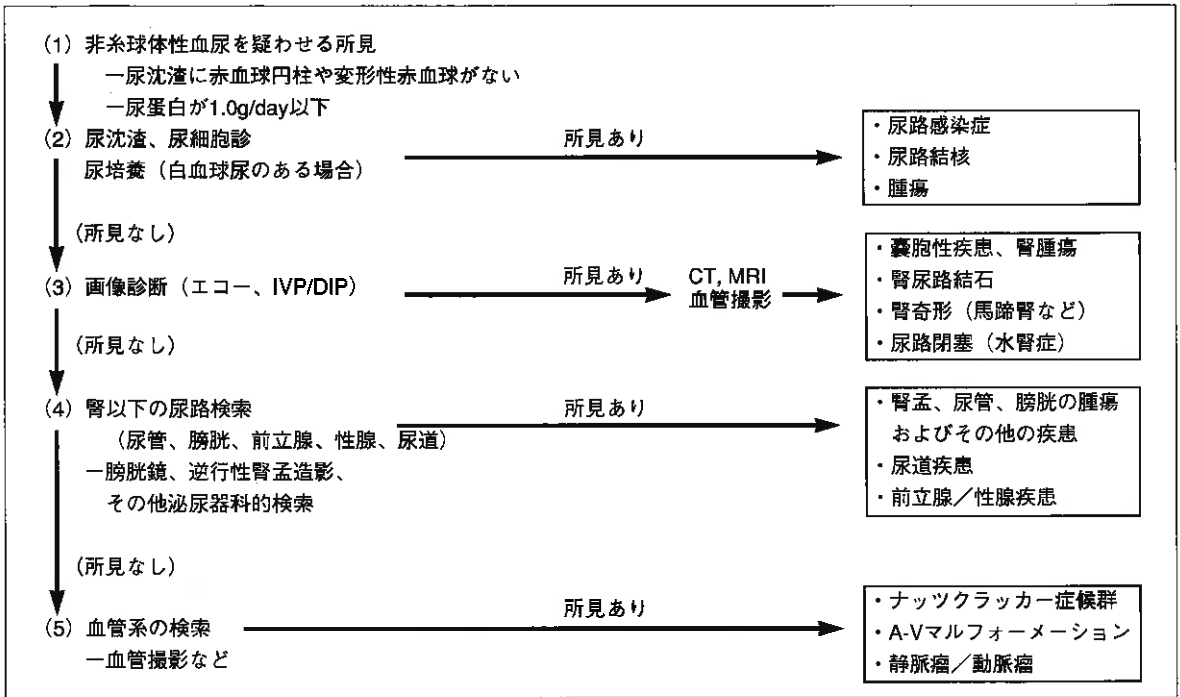


図1 非糸球体性血尿の診断順序

画像診断を行う。KUB（腎尿路単純撮影—必ず立位と臥位の両方をとるようにする）、腹部エコー、排泄性腎盂造影（IVP または DIP）を行い、異常が発見されたら適宜CT やMRI などさらに精密に検査を行う。これらにより、腎（尿管）の占拠性病変や形態異常を伴う疾患を鑑別できる。これらでも異常が発見できない場合はさらに検索の範囲を下部尿路（膀胱、尿道、性腺）に広げる必要がある場合がある。この場合は膀胱鏡や逆行性腎盂造影など泌尿器科医の協力を必要とすることが多い。これでも異常が発見できない場合は、最後に血管系の検索を行う。これにより、血尿（多くは肉眼的血尿）の原因となる、血管異常を発見できる場合がある。実際の日常診療においては、これらの検索をすべての血尿患者に行うことは現実的ではなく、診断しても治療にむすびつかない場合やケースがある。したがって、血尿患者の診断の際に最も重点を置くべきは腎尿路系の悪性腫瘍の

有無であり、これだけは見逃すわけにはいかないので、とくに上記で述べた診断手続きのうち最低の画像診断は行っておくべきであると考えられる。非糸球体性血尿の診断手続きを図1にまとめた。

5) 急速進行性腎炎症候群

腎炎のうちでも最も激烈で進行が早く、迅速に正確な診断と治療の開始が求められる症候群である。脱水や薬剤による急性腎不全とは原則的には尿所見により鑑別可能である。急速進行性糸球体腎炎は、組織学的には大半の糸球体に半月体を形成する半月体形成性糸球体腎炎と対応する。原因となる疾患は基本的には表6にあげた疾患とはほぼ同一である。血管炎（結節性動脈周囲炎、ウエゲナー肉芽腫症、壊死性半月体形成性糸球体腎炎）によるものは最近では血清中の抗好中球細胞質抗体（ANCA：anti-neutrophil cytoplasmic antibody）を検出することにより、以前よりはるかに正確に

表8 腎生検法について

- (1) 適 応  
びまん性腎実質疾患が疑われ、組織学的診断を必要とし、他の方法では治療法の決定や予後の判定に困難をきたす場合に腎生検による腎実質の組織学的診断の適応となる。
- (2) 禁 忌  
腎生検には行ってはならない絶対的禁忌と、通常の経皮的腎生検はできないが手技などを工夫することにより腎生検を行ってもよい相対的禁忌がある。
- (A) 絶対的禁忌—出血傾向のある患者、多発性嚢胞腎、腫瘍、腎血管奇形  
(B) 相対的禁忌—片腎、指示の守れない患者、腎機能低下症例、その他の腎奇形
- (3) 手 技  
(A) 経皮的腎生検法—中空の生検針を用いて背部から経皮的に腎組織を採取する  
a. エコーガイド下腎生検  
b. X線透視下腎生検  
(B) 開放腎生検—全身麻酔にて皮膚切開後、腎表面を露出して直視下で腎組織を得る  
a. 生検針を用いて直視下で腎組織を採取する  
b. 直視下で腎組織（皮質）を少量切除して採取する

診断できるようになっている。しかしながら、本症候群を呈している患者では診断と平行してただちに副腎皮質ステロイド（パルス療法を含む）、免疫抑制剤、抗凝固剤、血漿交換などを用いた積極的な治療を開始しなかなければならないことが多く、またどうしても診断に難渋して治療法の選択が困難な場合は腎生検を行うこともしばしばである。

## 2. 腎生検—適応と禁忌—

これまで述べてきたように日常遭遇する蛋白尿／血尿の診断は細かく見ると、その原因疾患は多岐にわたるが、患者の症状や検査所見をいくつかの症候群として捉え、診断を進めてゆくと無駄なく、かつ見落としなく正しい診断にたどり着けると考えられる。腎実質疾患とくに糸球体疾患の確定診断にはたびたび述べてきたように、腎生検

による組織診断が必須である。腎生検法は現在では生検針も改良され、エコーまたはIVPガイド下で行われ、検査による合併症の起こる確立は少なくなっている。しかし、腎臓を直接穿刺する観血的検査であることには変わりなく、大量出血や動静脈瘻などの重大な合併症が起こり得る可能性を常に念頭に置くべきである。腎生検の適応と禁忌を十分理解し、手技に十分習熟したうえで検査を行うならば、内科的腎疾患の診療上極めて有用な検査であることは論を待たない。表8に簡単にこれらの点をまとめたので参照されたい。

### 【文 献】

- 1) Manual of Nephrology (第4版) Robert W. Schrier 編, Little, Brown and Company, ボストン, 1995.