

## 2 血尿の疫学

### 2-1 はじめに

血尿は腎尿路疾患の重要な徴候の一つである(表6)。顕微鏡的血尿が発見される頻度は加齢とともに増加し、男性と比較して女性に多くみられる。Isekiら<sup>1)</sup>が試験紙を用いて18歳から80歳以上の107,192人の健診受診者を対象として検査を行い、尿潜血反応(1+)以上を血尿ありとして解析した結果から、血尿のみ、または血尿と蛋白尿を認めた者は男性では3.5%、女性では12.3%で、その頻度は加齢とともに増加した(図5)。Yamagataら<sup>2)</sup>が男女56,269人の職場健診受診者を対象として解析した結果から血尿の頻度は、男女を合わせた集計であるが、20歳未満で0.65%、20歳代で0.94%、30歳代で1.68%、40歳代で3.95%、50歳代で3.64%、60歳以上で3.94%であり、40歳代に至るまでは加齢に伴って増加した。

肉眼的血尿は尿路性器の良性疾患、悪性疾患を原因とするが、通常は血尿が自覚されるとともに患者が自主的に医療機関を受診する。そのため、顕微鏡的血尿のように特定の集団または人口の中での発現頻度についての報告はされていないが、膀胱腫瘍の85%は無症候性肉眼的血尿を契機として発見されるといわれる<sup>3)</sup>。また腎癌は近年は偶然に発見される症例が増えてきたものの、肉眼的血尿を伴う症例は38%を占めるとの報告がある<sup>4)</sup>。

表6 血尿をきたす疾患

糸球体疾患	糸球体腎炎, IgA腎症, Alport症候群, 菲薄基底膜病(thin basement membrane病)
間質性腎炎	薬物過敏症など
血液凝固異常	凝固線溶異常(DIC, 血友病), 抗凝固療法
尿路感染症	腎盂腎炎, 膀胱炎, 前立腺炎, 尿道炎, 尿路結核
尿路結石症	腎結石, 尿管結石, 膀胱結石
尿路性器腫瘍	腎細胞癌, 腎盂腫瘍, 尿管腫瘍, 膀胱腫瘍, 前立腺癌
尿路外傷	腎外傷, 膀胱外傷
腎血管性病変	腎動静脈血栓, 腎梗塞, 腎動静脈瘤, 腎動脈瘤, ナットクラッカー現象
憩室症	腎杯憩室, 膀胱憩室
その他	壊死性血管炎, 紫斑病, 多発性嚢胞腎, 海綿腎, 腎乳頭壊死, 前立腺肥大症, 放射線性膀胱炎, 間質性膀胱炎

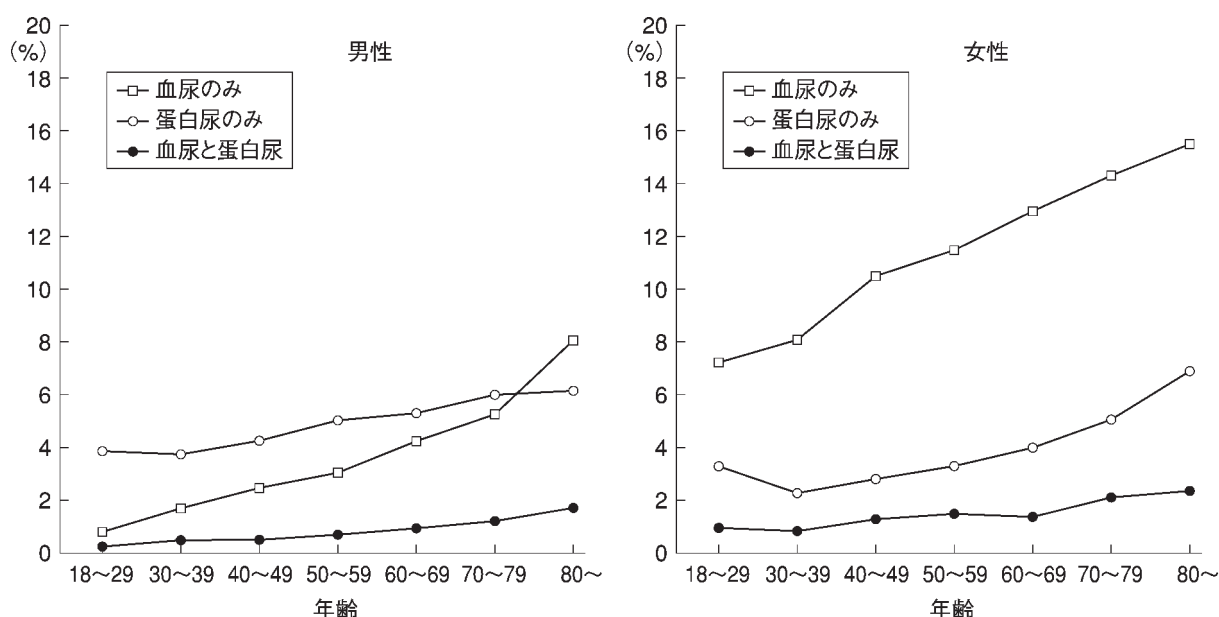


図5 健診受診者に認められた尿潜血反応(1+)以上と蛋白尿の頻度(2-4文献1より改変)

## 2-2 血尿の臨床的意義

肉眼的血尿については積極的な検査が行われることに異論はない。しかし無症候性顕微鏡的血尿については議論の分かれるところである。Grossfeld ら<sup>5)</sup>は顕微鏡的血尿の原因を、生命を脅かすもの(尿路性器腫瘍および腹部大動脈瘤)、治療を要するもの(尿路結石症、尿路感染症、尿路通過障害など)、さしあたり治療を必要としないが経過観察を要するもの、およびこれらに含まれず、意義のない病変に分類し、過去の論文を集計したところ、治療または少なくとも経過観察が必要な病変を有する頻度は3.4%から56%であるが、33%以上の頻度を示した論文はいずれも50歳以上の男性を対象とした分析であり、さらに、56%の頻度を示したものは60歳以上の男性を対象とした分析であった。このように顕微鏡的血尿に一定の意義がとらえられる一方で、Woolhandler ら<sup>6)</sup>がMEDLINEによる文献検索の結果をもとに報告しているように、無症候性顕微鏡的血尿は、中高年者においても、その意義については疑問とする意見もある。顕微鏡的血尿患者691例と肉眼的血尿患者309例の合計1,000例(年齢18~92歳、平均55歳)について原因を解析したMariani ら<sup>7)</sup>の報告によると、悪性腫瘍のごとく生命を脅かす病変、生命を脅かさないが治療を要する病変、または少なくとも経過観察を要する意義ある病変は、顕微鏡的血尿群では20.9%、肉眼的血尿では57.6%であった(表7, 8)。わが国では、職場健診で尿潜血反応が陽性であった750例を対象とした検討で、治療または経過観察を要すると考えられた症例は13.9%であった(表9)<sup>8)</sup>。

## 2-3 血尿の取り扱い

疫学的に示された数値から、日本の人口を1億2千万人として、おおむね3~5%に血尿が発見されるとすればその数は500万人近くになると推測される。しかし、これらの人々を一様に扱うことは経済的評価の面からみても適切ではない。年齢、性、およびその他の危険因子を考慮して、それぞれの個人・集団に特異的、および非特異的な疾患を念頭に置いた2次スクリーニング検査の選択と、それに続く医療行為が行われるべきである。

表 7 成人 1,000 人における肉眼的および顕微鏡的血尿の評価(2-4 文献 7 より改変)

発見された病態	病態総数	臨床的意義なし <sup>a</sup>	臨床的意義あり <sup>b</sup>		生命を脅かす <sup>c</sup>
			経過観察を要する	治療を要する	
糸球体腎炎	12	0	10	0	2
腎細胞癌	10	0	0	0	10
腎盂腎炎	7	0	6	1	0
単純性腎嚢胞	6	0	6	0	0
腎尿細管拡張	3	0	3	0	0
乳頭壊死	3	0	3	0	0
萎縮腎	1	0	1	0	0
DIC(胃癌による)	1	0	0	0	1
骨盤腎	1	0	1	0	0
腎動静脈瘤	1	0	1	0	0
腎挫傷	1	0	1	0	0
家族性血尿	1	0	1	0	0
腎/合計(%)	47(4.7)	0	33	1	13
腎結石	34	2	22	10	0
腎盂移行上皮癌	5	0	0	0	5
腎盂尿管移行部狭窄	1	0	1	0	0
腎盂/合計(%)	40(4.0)	2	23	10	5
尿管結石	6	0	4	0	2
尿管移行上皮癌	3	0	0	0	3
尿管/合計(%)	9(0.9)	0	4	0	5
膀胱移行上皮癌	65	0	0	0	65
膀胱炎	43	10	4	29	0
膀胱頸部静脈瘤様拡張	33	30	3	0	0
嚢胞性膀胱炎	30	29	1	0	0
膀胱頸部硬化症	8	0	8	0	0
膀胱結石	6	0	6	0	0
放射線膀胱炎	3	0	3	0	0
間質性膀胱炎	2	0	0	2	0
膀胱腺癌	1	0	0	0	1
膀胱憩室	1	0	1	0	0
陽性尿細胞診	1	0	1	0	0
S 状結腸癌転移	1	0	0	0	1
膀胱/合計(%)	194(19.7)	69	27	31	67
尿道炎/膀胱三角部炎	377	355	20	2	0
前立腺肥大症	143	107	27	9	0
前立腺肥大症再発	22	6	8	8	0
外尿道口狭窄	20	6	0	14	0
カルンクル	19	18	0	1	0
尿道狭窄	10	1	3	6	0
前立腺癌	1	0	0	0	1
尿道/合計(%)	592(59.2)	493	58	40	1
総計(%)	882(88.2)	564(56.4)	145(14.5)	82(8.2)	91(9.1)

<sup>a</sup>: 治療または経過観察を必要としない病変, <sup>b</sup>: 生命を脅かさないが治療または経過観察を必要とする病変, <sup>c</sup>: 生命を脅かす病変

表 8 血尿の程度と診断結果(2-4 文献 7 より改変)

RBCs/hpf	患者数	有意義病変 (%) <sup>*</sup>	生命を脅かす病変 (%)	Chi-Square significant difference : 生命を脅かす病変について
0~3	12	2(16.7)	0(0)	} NS
4~10	69	8(11.6)	2(2.9)	
11~50	507	100(19.7)	16(3.2)	
>50	103	31(30.1)	9(8.7)	} p<0.05
顕微鏡的血尿(合計)	691	141(20.4)	27(3.9)	} p<0.001
肉眼的血尿	309	178(57.6)	64(20.7)	

\*生命を脅かさないう治療または経過観察を要する病変

表 9 無症候性、尿潜血陽性 750 例に発見された原因疾患(2-4 文献 8 より改変)

病変または異常所見	症例数	血尿の程度 <sup>a</sup> と症例数			
		<1	1~9	10~49	≥50
生命に危険をもたらすか手術を要する病変 <sup>b</sup>					
膀胱癌	2		1	1	
前立腺癌	1	1			
腎結石	7		3	2	2
前立腺肥大症	2		2		
保存的治療または観察を要する病変 <sup>b</sup>					
腎結石	12	1	7	3	1
前立腺肥大症	2		2		
多発性嚢胞腎	1			1	
腎血管筋脂肪腫	1		1		
間質性膀胱炎	1		1		
尿路感染症	4		3	1	
膀胱尿管逆流	1		1		
血清 IgA 高値	65	6	44	13	2
海綿腎	2		1	1	
治療または観察を必要としない病変 <sup>b</sup>					
前立腺肥大症	2		1		1
カルンクル	1		1		
萎縮腎	1		1		
腎結石 <sup>c</sup>	150	12	98	31	9
単純性腎嚢胞	124	7	83	29	5

<sup>a</sup>: 2 次スクリーニング検査の尿沈渣、高倍率下での鏡検で観察された 1 視野中の赤血球数。

<sup>b</sup>: Carson ら(Carson CC III, et al. JAMA 1979; 241: 149-150.) の分類に準じて、生命に危険をもたらすか手術を要する病変、保存的治療または観察を要する病変、および以上の病変に含まれない病変に分類した。

<sup>c</sup>: 超音波断層検査により中心部エコー像内に観察された高エコー像で腎盂腎杯系の結石または石灰化と判断されたもの。

## 2-4 文献

1. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 1996; 49: 800-805.
2. Yamagata K, Yamaoka Y, Kobayashi M, Koyama A. A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 1996; 45: 281-288.
3. Messing EM, Catalona W. Urothelial tumors of the urinary tract. In: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) *Campbell's Urology*, Philadelphia: WB Saunders, 1997: 2327-2410.

4. Belldegrun A, deKernion JB. Renal tumors. In : Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ (eds) Campbell's Urology, Philadelphia : WB Saunders, 1997 : 2283-2326.
5. Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS Jr, Hricak H, Shulter CL, Agerter DC, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults : The American Urological Association Best Practice Policy—Part I : Definition, prevalence, and etiology. Urology 2001 ; 57 : 599-603.
6. Woolhandler S, Pels RJ, Bor DH, Himmelstein DU, Lawrence RS. Dipstick urinalysis screening of asymptomatic adults for urinary tract disorders. I. Hematuria and proteinuria. JAMA 1989 ; 262 : 1215-1219.
7. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria : 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol 1989 ; 141 : 350-355.
8. 丸茂 健, 村井 勝. 無症候性顕微鏡的血尿に対する 2 次スクリーニングの意義. 臨泌 1999 ; 53 : 39-43.

### 3 顕微鏡的血尿の診断

#### 3-1 顕微鏡的血尿を起こす主な疾患(表 7~9)

- 1) 糸球体疾患：血尿単独の場合は菲薄糸球体基底膜症候群(Thin basement membrane nephropathy：TBMN)の頻度が高く、血尿の家族歴を持ち、人口の1%程度にみられると考えられている。1日0.5g以上の蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿の場合は、糸球体疾患の頻度が高く、腎生検の適応について腎臓内科専門医へのコンサルトが必要である。臨床的にはIgA腎症が重要である。
  - 2) 腎尿路系悪性腫瘍：膀胱癌、腎癌、前立腺癌、尿管癌、腎盂癌などがあるが、膀胱癌は顕微鏡的血尿で診断される悪性腫瘍のなかで最も多い。
  - 3) 尿路結石症：ほとんどの症例で顕微鏡的血尿を伴っている。
  - 4) 膀胱炎：膿尿を伴う。
  - 5) 前立腺肥大症：顕微鏡的血尿を呈することがある。
  - 6) 腎動静脈奇形：腎動静脈奇形は稀な疾患であるが、顕微鏡的血尿を呈する。
  - 7) 腎嚢胞・多発性嚢胞腎：顕微鏡的血尿を呈することがある。
  - 8) 腎下垂(遊走腎)：顕微鏡的血尿を呈することがある。
- など

#### 3-2 顕微鏡的血尿の診断の進め方(図 1)

##### 3-2-1 顕微鏡的血尿のスクリーニング(解説 1-3-1 項参照)

##### 3-2-2 顕微鏡的血尿の確認(解説 1-3-2 項参照)

**3-2-3 変形赤血球(解説 1-3-6 項参照)：**変形赤血球(dysmorphic RBC)あるいは赤血球円柱が認められた場合には腎実質疾患を疑い、血圧測定、腎機能および蛋白尿の精査を定期的に行う。しかし、これらの検査によって糸球体疾患が強く疑われる場合でも、糸球体以外の尿路系疾患が存在する可能性を否定することはできない。蛋白尿を伴わない顕微鏡的血尿で発見される腎実質疾患は予後良好であるために、通常腎生検の適応にはならない<sup>1)</sup>。

**3-2-4 病歴・家族歴聴取：**腎・尿路系疾患の既往、高血圧・糖尿病の有無、血尿の持続期間、家系内腎疾患患者の有無などを詳細に聴取する。女性の場合には、生理、性行為、陰疾患などで陽性を呈している場合が多く、再検で陰性であれば精査は不要とされる<sup>2)</sup>。

**3-2-5 持続性顕微鏡的血尿：**顕微鏡的血尿が確認された場合、複数回の検尿によって持続性血尿か間歇性血尿かを識別することが重要である。また、早朝尿(起床時第一尿)と随時尿(外来尿)の検査も有用で、早朝尿では血尿が認められず、随時尿で血尿が認められる場合は間歇性血尿であり、遊走腎やナットクラッカー症候群(nutcracker syndrome/left renal vein entrapment syndrome)(4-1-3 参照)などの病態が示唆される。一方、早朝尿でも随時尿でも血尿が認められ、複数回の検尿でも血尿が常に認められる場合は持続性顕微鏡的血尿であり、この場合は糸球体性血尿か、あるいは非糸球体性血尿かを識別する必要がある。この識別方法として変形赤血球の割合と赤血球円柱の存在が重要である。

**3-2-6 尿路上皮癌のリスクファクター(危険因子)：**尿路上皮癌の危険因子として、喫煙、化学薬品への曝露、40歳以上の男性、泌尿器科疾患の既往、排尿症状、尿路感染、鎮痛剤多用、骨盤放射線照射既往、シクロフォスファミドの治療歴がある<sup>4)</sup>。これらに該当する場合は、尿路上皮癌の高リスク群とみなされる。

**3-2-7 臨床検査：**標準的な検査法は、尿検査、尿細胞診、腎・膀胱超音波検査である<sup>9)</sup>。女性患者で身体的所見をとる際には、台上診を行い、尿道、膣、子宮に血尿の原因となる病変が存在しないことを確認する。

- 1) 膀胱鏡検査：尿路上皮癌の高リスク群(上記)で血尿があれば膀胱鏡の適応がある。軟性膀胱鏡は硬性膀胱鏡に比べて検査時の疼痛が少ない。また、膀胱頸部の観察に有用である。
- 2) 尿細胞診検査：膀胱癌の感度は40～76%である<sup>6,7)</sup>。膀胱洗浄液での細胞診は尿細胞診よりも感度が高い。高分化癌では陰性となることが多く、偽陰性を生じうる。異型細胞が検出された場合には、15%で尿路上皮癌が診断されるため、低リスク群および高リスク群ともに膀胱鏡検査を実施する<sup>9)</sup>。早朝尿での尿細胞診を3日間行うことで膀胱癌の検出率は高まる<sup>9)</sup>。
- 3) 尿細菌培養：尿路感染症は尿沈渣で診断されるが、尿中白血球を認めた場合には尿細菌培養を行う。尿路感染症と診断された場合には、治療6週間後に再度尿沈渣を行う<sup>9)</sup>。
- 4) 尿中腫瘍マーカー(BTA, NMP22 など)：膀胱癌患者と非膀胱癌患者とを比較した報告が多いが、顕微鏡的血尿に対する標準検査として推奨するには十分な根拠はない。
- 5) 血液検査：血清クレアチンを測定する。糸球体腎炎などが疑われる場合には、ASO, ASK, CH50, C3, C4, IgG, IgA, 抗核抗体などを測定する。50歳を超える男性では前立腺癌のスクリーニングにPSAを調べるのが望ましい。

### 3-2-8 画像検査

- 1) 腹部(腎・膀胱・前立腺部)超音波検査：顕微鏡的血尿をスクリーニングする画像診断として、まず腎臓・膀胱・前立腺の超音波検査を行う。超音波検査は、尿細胞診、尿細菌培養と併せて実施することが望ましい。超音波検査は腎嚢胞の診断に優れているが、小さな腎腫瘍は診断困難なことがある。
- 2) CT検査：顕微鏡的血尿の原因診断に最も優れた画像検査である。小さな腎腫瘍病変は、造影CTの感受性がきわめて高い<sup>10)</sup>。尿路結石の診断では、単純CTは、静脈性腎盂造影検査や超音波検査よりも適している。尿路結石についての感受性は単純CTが94～98%、排泄性腎盂造影は52～59%、超音波検査は19%である<sup>10)</sup>。
- 3) 静脈性(排尿性)尿路造影検査法：3cm以下の小さな腎病変では静脈性尿路造影検査法の感受性は20%程度であるのに対して、CTは80%とされる<sup>10)</sup>。このため、小さな腎病変を検索することには静脈性尿路造影検査法は適していないが、腎盂尿管癌を検出するためには、静脈性尿路造影検査法は腹部超音波検査よりも優れている。顕微鏡的血尿が3カ月以上続いた場合には静脈性尿路造影検査法が有用であると報告されている<sup>9)</sup>。
- 4) MRI検査：造影剤アレルギーなどの理由により造影CTを行うことができないときや、さらに詳細な画像診断が必要な場合に実施する。

### 3-2-9 経過観察

無症候性顕微鏡的血尿では、精査を行っても多くの場合、顕微鏡的血尿の原因疾患は同定されない<sup>11)</sup>。しかし、無症候性顕微鏡的血尿発見後3年以内に悪性腫瘍が1～3%に発見されることがあるため<sup>12)</sup>、尿路上皮癌のリスクファクターがある場合には、悪性度の高い尿路上皮癌のスクリーニングのために、尿沈渣、尿細胞診の定期的な経過観察が必要と考えられる。経過観察の方法として、6カ月ごとの尿検査と尿細胞診、3年ごとの膀胱鏡と静脈性尿路造影検査法が適当としているものや<sup>13)</sup>、新たな症状が生じなければ検査の必要がないとするものもあり<sup>14)</sup>、一定の見解をみない。顕微鏡的血尿が持続する場合は、腎実質疾患を疑い腎臓内科医による精査および経過観察が必要である。経過観察中に肉眼的血尿を生じた場合、尿路感染症を伴

わない膀胱刺激症状を生じた場合、あるいは尿細胞診に異常があった場合には、膀胱鏡およびCT検査を施行すべきである。ただし、女性の場合には、肉眼的血尿、再発性尿路感染症、排尿障害などがなければ経過観察は不要としている報告が多い。すなわち、女性の場合には、生理、性行為、陰疾患などで陽性を呈している場合が多く、再検で陰性であれば精査は不要とされる<sup>3)</sup>。

### 3-3 文 献

1. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25-1989. A 56-year-old man with hemoptysis and microscopic hematuria. *N Engl J Med* 1989 ; 320(25) : 1677-1686.
2. McGregor DO, et al. Clinical audit of the use of renal biopsy in the management of isolated microscopic hematuria. *Clin Nephrol* 1998 ; 49(6) : 345-348.
3. Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003 ; 348(23) : 2330-2338.
4. Grossfeld GD, et al. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults : the American Urological Association best practice policy—part I : definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology* 2001 ; 57(4) : 599-603.
5. Singh GS, Rigsby DC. Asymptomatic microscopic hematuria in women : case series and brief review. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1999 ; 10(6) : 361-364.
6. Badalament RA, et al. The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder carcinoma. *Cancer* 1987 ; 59(12) : 2078-2085.
7. Badalament RA, et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. *Cancer* 1987 ; 60(7) : 1423-1427.
8. Novicki DE, Stern JA, Nemecek R. Cost-effective evaluation of interminate urinary cytology. *J Urol* 1998 ; 160 : 734-736.
9. Mariani AJ. The evaluation of adult hematuria : a clinical update. *AUA Update Series* 1998. volume XVII, lesson 24. Houston : AUA office of education, 1998 : 185-192.
10. Warshauer DM, McCarthy SM, Stereet L. Detection of renal masses : sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. *Radiology* 1988 ; 169 : 363-365.
11. Davides KC, King LM, Jacobs D. Management of microscopic hematuria : twenty-year experience with 150 cases in a community hospital. *Urology* 1986 ; 28(6) : 453-455.
12. Murakami S, et al. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria : a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 1990 ; 144(1) : 99-101.
13. Winkler HA, Sand PK. The evaluation and management of hematuria in women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 1997 ; 8(3) : 156-160.
14. Howard RS, Golin AL. Long-term follow up of asymptomatic microhematuria. *J Urol* 1991 ; 145(2) : 335-336.



## 4 肉眼的血尿の診断

### 4-1 成人の肉眼的血尿

#### 4-1-1 対象患者

肉眼的血尿のガイドラインは主として成人の無症候性肉眼的血尿を対象とする。症候性肉眼的血尿は血尿以外の症状を加味した精査を進めることにより診断可能と思われるので、本ガイドラインには加えない。

肉眼的血尿は小児や若年者を除くと、大部分が泌尿器疾患によると思われる。血尿が強いほど疾患が多く発見されると報告されている<sup>1)</sup>。

#### 4-1-2 抗凝固薬服用中の肉眼的血尿の評価

抗血小板薬の塩酸チクロピジン、アスピリンに関する血尿の頻度は各社社内資料でも不明であるが、抗凝固薬(ワーファリン)の副作用報告では9,772例中64例(0.64%)に血尿を認めた<sup>2)</sup>。抗凝固薬使用中の血尿の頻度はコントロール群と変わらないと報告されている<sup>3)</sup>。また、抗凝固療法中に肉眼的血尿を認めた患者の中では7~24%に悪性疾患を認めたとする報告もある<sup>4~7)</sup>。その他、尿路結石、前立腺肥大症など治療を要する疾患も多く発見されている。このことは、病歴聴取で抗凝固薬服用の有無の確認は必要であるが、抗凝固薬による治療を受けている患者も通常の肉眼的血尿の精査が必要であることを示している。

#### 4-1-3 肉眼的血尿を起こす主な疾患

##### 1) 尿路上皮癌(膀胱癌, 腎盂尿管癌)

50歳以上の肉眼的血尿患者で最も多い原因は膀胱癌である。膀胱癌患者の80%以上が血尿を主訴としている<sup>8)</sup>。膀胱癌に伴う血尿は間歇的血尿で、検査時に血尿がなくても過去の血尿の有無を詳細に聴取することは重要である<sup>9)</sup>。腎盂尿管癌の初期症状として肉眼的血尿を約60%の患者で認める。また、腎盂尿管癌の患者の20~30%は側腹部痛を伴う<sup>10,11)</sup>。

喫煙習慣、フェナセチン常用者、アリルアミン化合物曝露の既往、シクロフォスファミドなどの服薬歴、骨盤部放射線照射の既往などのある患者の肉眼的血尿では膀胱癌などの尿路上皮癌の可能性を考慮して検査を進める<sup>12~17)</sup>。

##### 2) 腎 癌

以前は側腹部痛、血尿、腹部腫瘍が腎癌の3大症状といわれていたが、現在では健診などで偶然発見される腎癌が大勢を占めている<sup>18)</sup>。しかし、肉眼的血尿を主訴とする患者では常に念頭に置く必要のある疾患である。

##### 3) 前立腺肥大症

前立腺肥大症で手術適応になる患者の12%に肉眼的血尿を認める<sup>19)</sup>。Foleyらは血尿を伴う前立腺肥大症の組織では微細血管密度が著しく高く、血尿発生に重要な役割を果たしていると報告している<sup>20)</sup>。

##### 4) 腎動静脈奇形

腎動静脈奇形は比較的稀な疾患であるが、先天性腎動静脈奇形であるcirroid typeの主訴のほとんどが肉眼的血尿である<sup>21)</sup>。

##### 5) 腎梗塞

腎梗塞は腎動脈あるいはその分枝の閉塞によって腎組織の急激な壊死を起こす疾患で、腎動脈塞栓または腎動脈血栓により発症する。腎梗塞は種々の原因で発症し、主に側腹部痛を伴うが、肉眼的血尿を認める<sup>22,23)</sup>。腎梗塞の原因疾患として悪性腫瘍が隠されていることもある<sup>24)</sup>。

#### 6) 糸球体疾患

肉眼的血尿を呈する糸球体疾患としては、溶連菌感染後急性糸球体腎炎と IgA 腎症が重要である。溶連菌感染後急性糸球体腎炎では扁桃などの感染後 10～14 日の潜伏期後に肉眼的血尿が認められる。一方、慢性糸球体腎炎群の代表的疾患である IgA 腎症の場合は上気道感染後数日で肉眼的血尿を認め、上気道感染のたびに繰り返すことがある。尿中赤血球形態による糸球体性血尿と非糸球体性血尿の鑑別は有用である<sup>25)</sup>。

#### 7) 尿路結石症

尿路結石症の主症状は側腹部痛であるが、ほとんどの患者で血尿を伴っている。時に肉眼的血尿が唯一の主訴であることもある。

#### 8) 出血性膀胱炎

出血性膀胱炎の原因はいろいろ考えられるが、①化学物質による膀胱出血、②特異体質や免疫原性の薬物反応による膀胱出血、③ウイルス感染による膀胱出血、④原因不明の膀胱出血、に分けられる<sup>26)</sup>。喘息の治療薬であるトラニラストやシクロフォスファミドなどの薬物投与の既往、骨盤部の放射線療法の既往がある場合には難治性の出血性膀胱炎を発症する可能性がある。免疫抑制療法を受けている患者の肉眼的血尿の中にはウイルス性膀胱炎の可能性もある<sup>27)</sup>。アデノウイルスによる出血性膀胱炎や BK ウイルスによる出血性膀胱炎も報告されている<sup>27-29)</sup>。

#### 9) いわゆる特発性腎出血

通常泌尿器科的検査を行っても、その原因がつかめないものを総称して特発性腎出血と呼んでおり、症候群である。原因として、自律神経異常、腎低酸素症、腎杯静脈交通による出血、腎炎、腎盂腎炎による出血、アレルギー、病巣感染性腎出血、検査で発見できない小病巣からの出血、線溶系異常による出血、などが推定されている<sup>30)</sup>。この中に、左腎静脈が腹部大動脈とその腹側を走る上腸間膜動脈の間に挟まれ、左腎静脈の還流障害による左腎静脈内圧の上昇に伴い、左腎出血が起こる現象が認められる。この現象を左腎静脈造影所見の特徴からナットクラッカー(クルミ割り)現象またはナットクラッカー症候群(nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome)と呼ぶ<sup>31-35)</sup>。以前は左腎静脈造影ならびに上腸間膜動脈を境に起こる左腎静脈内圧の変化から診断していたが、現在は CT 検査による上腸間膜動脈の左右での左腎静脈径の差、造影早期相(皮質造影相)の左腎静脈からの側副血行路への逆流像から診断できる<sup>36)</sup>。CT 検査や腹部超音波検査から得られる上腸間膜動脈の左右での左腎静脈径の差だけによるナットクラッカー症候群の診断は疾患特異性がない<sup>37)</sup>。通常は副血行路の構築とともに血尿は改善するので治療の必要はない。特発性腎出血が左側に多く認められることは、ナットクラッカー症候群による特発性腎出血が多いことによるのかもしれない<sup>30,35)</sup>。

### 4-2 小児の肉眼的血尿

肉眼的血尿が出現した場合、通常は早急に医療機関を受診するため、学校検尿などでスクリーニングされる肉眼的血尿の症例は少ない。しかし一方、尿沈渣で赤血球が毎視野多数であっても肉眼的血尿というほど尿色に変化がなければ、学校検尿で初めて判明するという状況もありうる。肉眼的血尿およびそれに近い程度の血尿を呈する場合、まず腎尿路の超音波検査、尿生化学検査(カルシウム・尿酸・クレアチニン)の測定、肉体的負担のない尿中細胞診(必ずしも感度の高い検査手段ではないが)は行うべきであろう。しかし、有病率の観点からは患児に肉体的・心理的負担を強いる膀胱鏡検査や被曝線量が多くなりがちな thin slice CT scan を直ちに行うことは推奨しない。一般に肉眼的血尿を呈した小児に成人と同様の検査を行っても、確定診断に至らず原因不明とされる場合が成人に比し多いのは臨床的事実である。

#### 1) ナットクラッカー(クルミ割り)現象またはナットクラッカー症候群(nutcracker phenomenon or nutcracker syndrome)

血管の走行の問題から血尿が出現するという Chait らや De Schepper により提唱された疾患概念である<sup>31,32)</sup>。本症は内臓脂肪が少ないやせ型の思春期の男児に多いとされ、左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈の間で圧迫され左腎自体と周囲が鬱血をきたし、腎杯または尿管に周囲の血管から穿破出血が起こり血尿を呈するとされる。この血管相互の位置関係をクルミ割りに見立てた名称となっている。臨床的に典型的な場合は反復性肉眼的血尿を呈し、しばしば左側の腰痛や精巣静脈瘤(左腎静脈の狭窄により同静脈に流入する左精巣静脈の還流が妨げられることによる)を伴う。しかし、小児における本サインは尿異常を呈する患児のみならず、検尿が正常な健常小児でも観察される全く非特異的なものである。したがって、安易に確定診断し、他の可能性の検討がおろそかになってはならない<sup>37)</sup>。

#### 2) 尿路結石症

成人で頻度の高い腎尿路結石は小児においても決して稀ではなく、乳児でもありうる。成人と最も異なる点は代謝性疾患などの基礎疾患を伴う場合が多いこと、および臨床的に腹痛・腰痛が軽度なことである。

#### 3) 慢性腎炎の急性増悪

感冒の際、特に発熱時における肉眼的血尿は慢性腎炎も示唆し、尿を実際に持参することを家族に勧めろ。その際、必ずしも尿中赤血球形態の評価はあてにならず isomorphic type を呈する場合がある。

#### 4) 出血性膀胱炎

小児では主としてアデノウイルスによる(他のウイルスや薬剤性の場合もあるが)出血性膀胱炎も稀でなく、排尿時痛や頻尿などの膀胱刺激症状とともに肉眼的血尿が出現する。細菌培養はもちろん陰性で、多くは数日で自然軽快する予後良好な疾患である。

#### 5) 悪性腫瘍

肉眼的血尿患児のなかには Wilms 腫瘍や膀胱横紋筋肉腫を中心とする悪性腫瘍の症例が含まれる可能性がある。しかし現実的には、Wilms 腫瘍は大きな腹部腫瘤に家族が気づき医療機関を受診し診断される場合が圧倒的に多く、通常は好発年齢が学校検尿対象年齢より低い。ただし、Wilms 腫瘍を合併する頻度が高いことが知られている以下の先天性 7 疾患(Beckwith-Wiedemann 症候群・半側肥大・Sotos 症候群・von Recklinghausen 病・無虹彩症・Drash 症候群・馬蹄腎)の場合はさらに慎重に経過を観察する必要がある。

### 4-3 成人の肉眼的血尿の診断の進め方(図 2)

#### 1) 血尿の確認

血尿を精査するうえで大切なことは、まず血尿を確認することである。

#### 2) 病歴

膀胱癌などの泌尿器科癌に認められる肉眼的血尿は間歇的に出現することも多い。現在肉眼的血尿が認められなくても、過去の肉眼的血尿の発現などの病歴聴取は重要である。肉眼的血尿はその出現時期によって、排尿のはじめにだけみられる初期血尿、排尿の最後にみられる終末時血尿、排尿のはじめから終わりまで続く全血尿に分けられる。初期血尿は前部尿道からの出血、終末時血尿は膀胱頸部あるいは後部尿道からの出血、全血尿は膀胱および上部尿路からの出血である。また、肉眼的血尿に何か症状が伴っていないか十分に病歴を聴取する。

### 3) 臨床検査

#### ① 尿検査

尿検査では尿中赤血球数とその形態の確認，尿蛋白の有無の確認，尿中白血球数の確認，異型細胞混入の有無の確認，円柱の有無の確認を行う。

#### ② 尿細胞診

尿細胞診は尿路上皮癌のスクリーニング検査として重要な検査である<sup>38)</sup>。尿路上皮癌の可能性を考慮して，複数回の尿細胞診検査を行う。尿細胞診の特異度は100%に近いが，低悪性度の尿路上皮癌に対する感度が低いことを念頭に置いて検査結果を解釈する必要がある<sup>39)</sup>。また，低悪性度の尿路上皮癌は尿細胞診の検体処理方法によって陰性に出ることがあり注意が必要である<sup>40)</sup>。

#### ③ 尿中腫瘍マーカー

BTA 関連，NMP22 などの尿中腫瘍マーカーが種々報告されているが，その有用性に関しては確立されておらず，膀胱鏡検査以上の有用性は認められていない<sup>41)</sup>。

#### ④ 血液検査

##### ④-1 血液，生化学検査

凝固系の異常などが血尿の背景因子になっている場合もある。腎機能低下の有無などの確認を行う。

##### ④-2 前立腺特異抗原(PSA)検査

50歳以上の男性はPSA検査を行うことにより，前立腺癌の早期発見につながる。

##### ④-3 内科的腎疾患の精査

原因となる感染因子に対する抗体力価(抗ストレプトリジンO(ASO)，ASK)，C3およびC4などの補体レベル，抗好中球細胞質抗体(ANCA)，クリオグロブリン，IgAなどを内科疾患のスクリーニングとして行う。

### 4) 画像診断

#### ① 超音波検査

腹部(腎・膀胱部)超音波検査を行い，尿路の異常の有無を確認する。腎部超音波検査では，結石の有無，腫瘤性病変の有無，水腎症の有無，血管病変の有無などに注意する。蓄尿時の膀胱部超音波検査で膀胱内の異常の有無を確認する。尿管口近傍の尿管結石の診断にも有用である。

#### ② 静脈性尿路造影検査法

上部尿路異常のスクリーニング検査として静脈性尿路造影が頻用されてきたが，その情報量から単独で施行されることは少なくなっている。

#### ③ CT Urography

##### ③-1 Multi-Detector Row CT と静脈性尿路造影を組み合わせた CT Urography

最近，CT撮影装置の進歩，特にMulti-Detector Row CTの登場により尿路系の腎動脈相，腎実質相，排泄相と詳細な撮影が可能となった。一度の検査で従来のCT検査の情報と排泄性尿路造影検査の情報を得ることができ，従来のようにCT検査と排泄性尿路造影検査を別々に行う必要はない<sup>42)</sup>。患者にとっても有用性は高い。

##### ③-2 CT-Only CT Urography

CT撮影装置の進歩により，尿路系の精査目的にMulti-Detector Row CTを用いたCT-Only CT Urographyも普及してくると思われる<sup>43,44)</sup>。

## ④ MRI 検査

MR Urography はヨード系造影剤を使用することなく、主として閉塞性尿路病変の診断に有用である。また、排泄性 MR 尿路造影は非拡張性の尿路病変診断にも有用である。膀胱、前立腺疾患に対しては MRI 検査が CT 検査より有用性が高い。

## ⑤ 逆行性尿路造影，分腎尿細胞診

ヨード系造影剤アレルギーのある患者や腎機能の低下している患者での上部尿路の形態検査として有用である。また、分腎尿細胞診は上部尿路上皮内癌の診断に有用である。

## ⑥ 血管造影

以前は血管性病変の精査に有用であったが、侵襲的であり、Multi-Detector Row CT の 3D 再構築が比較的容易に行われるようになり、現在では検査目的のみの血管造影はほとんど行われず、塞栓術などの治療目的で行われる。

## 5) 内視鏡検査

## ① 膀胱鏡検査

患者に苦痛を伴うが、膀胱癌の診断、上部尿路の出血側の診断には非常に有用である。軟性膀胱鏡により男性患者でも比較的苦痛なく施行でき、膀胱内も死角なく観察できるようになった。成人の無症候性肉眼的血尿では必須の検査である。膀胱内に異常がなくても、尿管口の観察から上部尿路の出血側の確認ができる。

## ② 腎盂尿管鏡検査

内視鏡装置の発達で、尿管から腎盂腎杯までの観察は比較的容易である。尿路造影検査で腎盂・尿管に陰影欠損を認める病変の多くは尿路上皮癌である。腎盂・尿管に陰影欠損を認めた場合は尿路上皮癌をまず念頭に置き、積極的に腎盂・尿管鏡検査を行い、必要があれば生検を行う。

## 6) 経過観察(図 3)

顕微鏡的血尿で初期診断時に重要でない病変の患者と異常がないが血尿の説明のつかない患者 809 名の経過観察中に 22 名の異常を認めたが、すべて 3 年以内に認めた<sup>45)</sup>。顕微鏡的血尿の長期経過観察(10~20 年)例では、78%の患者が依然顕微鏡的血尿を認めたが、泌尿器科癌に発展した症例はなかったと報告している<sup>46)</sup>。肉眼的血尿でも 3 年間の泌尿器科学的経過観察で泌尿器科疾患に発展しなかった患者のその後の経過観察は、年 1~2 回の尿沈渣検査、尿細胞診検査、超音波検査で行う。

## 4-4 文 献

1. Mariani AJ, Mariani MC, Macchioni C, Stams UK, Hariharan A, Moriera A. The significance of adult hematuria : 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol 1989 ; 141 : 350-355.
2. エーザイ株式会社 ワーファリン錠 1 mg, 5 mg. p 20. 2003 年 6 月改定.
3. Culclasure TF, Bray VJ, Hasbargen JA. The significance of hematuria in the anticoagulated patient. Arch Intern Med 1994 ; 154 : 649-652.
4. Schuster GA, Lewis GA. Clinical significance of hematuria in patients on anticoagulant therapy. J Urol 1987 ; 137 : 923-925.
5. Cuttino JT Jr, Clark RL, Feaster SH, Zwicke DL. The evaluation of gross hematuria in anticoagulated patients : efficacy of i. v. urography and cystoscopy. AJR Am J Roentgenol 1987 ; 149 : 527-528.
6. Van Savage JG, Fried FA. Anticoagulant associated hematuria : a prospective study. J Urol 1995 ; 153 : 1594-1596.
7. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. Urology 2000 ; 55 : 22-24.
8. 全国膀胱癌患者登録調査報告 第 17 号 平成 10 年症例. 日本泌尿器科学会, 2002.

9. Messing EM, Vaillancourt A. Hematuria screening for bladder cancer. *J Occup Med* 1990 ; 32 : 838-845.
10. Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Primary grade 1 transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter. *J Urol* 1980 ; 123 : 629-631.
11. Murphy DM, Zincke H, Furlow WL. Management of high grade transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 1981 ; 125 : 25-29.
12. Silverman DT, Hartge P, Morrison AS, Devesa SS. Epidemiology of bladder cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992 ; 6 : 1-30.
13. Clavel J, Cordier S, Boccon-Gibod L, Hemon D. Tobacco and bladder cancer in males : increased risk for inhalers and smokers of black tobacco. *Int J Cancer* 1989 ; 44 : 605-610.
14. Gan J, Skipper PL, Gago-Dominguez M, Arakawa K, Ross RK, Yu MC, Tannenbaum SR. Alkylaniline-hemoglobin adducts and risk of non-smoking-related bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1425-1431.
15. Travis LB, Curtis RE, Boice JD Jr, Fraumeni JF Jr. Bladder cancer after chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1989 ; 321 : 544-545.
16. Boice JD Jr, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Moloney WC, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, et al. Radiation dose and secondcancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988 ; 116 : 3-55.
17. Johnstone PA, Powell CR, Riffenburgh R, Rohde DC, Kane CJ. Second primary malignancies in T1-3N0 prostate cancer patients treated with radiation therapy with 10-year follow-up. *J Urol* 1998 ; 159 : 946-949.
18. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* 1998 ; 51 : 203-205.
19. Mebust WK, Holtgrewe HL, Cockett AT, Peters PC. Transurethral prostatectomy : immediate and postoperative complications. A cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients. *J Urol* 1989 ; 141 : 243-247.
20. Foley SJ, Bailey DM. Microvessel density in prostatic hyperplasia. *BJU Int* 2000 ; 85 : 70-73.
21. Crotty KL, Orihuela E, Warren MM. Recent advances in the diagnosis and treatment of renal arteriovenous malformations and fistulas. *J Urol* 1993 ; 150(5 Pt 1) : 1355-1359.
22. Takaha M, Matsumoto A, Ochi K, Takeuchi M, Takemoto M, Sonoda T. Intrarenal arteriovenous malformation. *J Urol* 1980 ; 124 : 315-318.
23. Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, Tamm EP, Goldman SM, Fishman EK. CT Evaluation of Renovascular Disease. *Radiographics* 2000 ; 20 : 1321-1340.
24. Naschitz JE, Yeshurun D, Eldar S, Lev LM. Diagnosis of cancer-associated vascular disorders. *Cancer* 1996 ; 77 : 1759-1767.
25. Cohen RA, Brown RS. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 2330-2338.
26. deVries CR, Freiha FS. Hemorrhagic cystitis : a review. *J Urol* 1990 ; 143 : 1-9.
27. Koga S, Shindo K, Matsuya F, Hori T, Kanda S, Kanetake H. Acute hemorrhagic cystitis caused by adenovirus following renal transplantation : review of the literature. *J Urol* 1993 ; 149 : 838-839.
28. Arthur RR, Shah KV, Baust SJ, Santos GW, Saral R. Association of BK viruria with hemorrhagic cystitis in recipients of bone marrow transplants. *N Engl J Med* 1986 ; 315 : 230-234.
29. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafı A, Kriaa F, Charpentier B. Post-transplantation polyomavirus infections. *J Nephrol* 1999 ; 12 : 24-29.
30. 栗山忠央. 所謂特発性腎出血に関する研究. *日泌尿会誌* 1964 ; 55 : 1099-1164.
31. Chait A, Matasar KW, Fabian CE, Mellins HZ. Vascular impressions on the ureters. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1971 ; 111 : 729-749.
32. De Schepper A. "Nutcracker" phenomenon of the renal vein and venous pathology of the left kidney. *J Belge Radiol* 1972 ; 55 : 507-511.
33. Nishimura Y, Fushiki M, Yoshida M, Nakamura K, Imai M, Ono T, Morikawa S, Hatayama T, Komatz Y. Left renal vein hypertension in patients with left renal bleeding of unknown origin. *Radiology* 1986 ; 160 : 663-667.
34. Hohenfellner M, Steinbach F, Schultz-Lampel D, Schantzen W, Walter K, Cramer BM, Thuroff JW, Hohenfellner R. The nutcracker syndrome : new aspects of pathophysiology, diagnosis and treatment. *J Urol* 1991 ; 146 : 685-688.
35. 中村健治, 山田龍作. 特発性上部尿路出血の成因に関する臨床的ならびに実験的研究. *日泌尿会誌* 1981 ; 72 : 530-543.

36. Igari H. Diagnosis of nutcracker syndrome of the left renal vein : Value of the corticomedullary phase of helical CT. 日医放会誌 2001 ; 61 : 292-297.
37. 松山 健, 五月女友美子, 清水マリ子, 幡谷浩史, 池田昌弘, 本田雅敬, 伊藤 拓. 超音波断層法における左腎静脈狭窄像の出現頻度に関する検討. 日児誌 2000 ; 104 : 30-35.
38. Brown FM. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? Urol Clin North Am 2000 ; 27 : 25-37.
39. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology : results of a comprehensive literature review and meta-analyses. Urology 2003 ; 61 : 109-118.
40. 細胞検査士会編, 細胞診標本作製マニュアル・泌尿器科, 2005.
41. Wiener HG, Mian C, Haitel A, Pycha A, Schatzl G, Marberger M. Can urine bound diagnostic tests replace cystoscopy in the management of bladder cancer? J Urol 1998 ; 159 : 1876-1880.
42. Kawashima A, Vrtiska TJ, LeRoy AJ, Hartman RP, McCollough CH, King BF Jr. CT urography. Radiographics 2004 ; 24 : S35-54.
43. Joffe SA, Servaes S, Okon S, Horowitz M. Multi-detector row CT urography in the evaluation of hematuria. Radiographics 2003 ; 23 : 1441-1455.
44. McNicholas MM, Raptopoulos VD, Schwartz RK, Sheiman RG, Zormpala A, Prassopoulos PK, Ernst RD, Pearlman JD. Excretory phase CT urography for opacification of the urinary collecting system. AJR Am J Roentgenol 1998 ; 170 : 1261-1267.
45. Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria : a prospective study of 1,034 patients. J Urol 1990 ; 144 : 99-101.
46. Howard RS, Golin AL. Long-term follow up of asymptomatic microhematuria. J Urol 1991 ; 145 : 335-336.

## 5 学校検尿における顕微鏡的血尿患児の診断

### 5-1 はじめに

わが国が世界に先駆けて全国規模の学校検尿を施行してからほぼ30年を経て、その間に諸外国では決して得られない医療情報の蓄積がなされた<sup>1-7)</sup>。実際に小中学生の約1%に顕微鏡的血尿を認めるが小学生の約半数では発見後1年以内に血尿は消失するという報告もあり<sup>8)</sup>、長期予後がほとんど良好であることが判明した。血尿の定義および血尿を呈する基礎疾患の種類に関しては成人の項を参考にさせていただきたい。最近、尿潜血反応の感度がメーカー間で統一されたばかりで、学校検尿を行っている自治体が用いる尿潜血反応試験紙も統一されておらず、また、カットオフ値も(±)の地域と(+)の地域がおよそ半々であるなど、問題点も存在する。また、腎尿路系の悪性腫瘍の有病率は小児(特に学童期)では成人に比し著しく低く、その点も勘案し診断ガイドラインは作成されるべきである。

なお今回の対象は主として血尿単独群としており、初期から腎炎を強く示唆する症例や膿尿および細菌尿を合併する症例は原則的に含まれない。なお、全員を対象とする尿スクリーニング(いわゆる学校検尿)を国家的規模で行っている国々は2005年現在まだきわめて少ないため、参考文献としては本邦からのものが多数を占める。

### 5-2 最初の診断の進め方

現在、学校検尿でスクリーニングされた場合のA方式(東京都方式)三次精密検査における採血検査項目として末梢血血算、生化学(総蛋白、アルブミン、A/G比、BUN、クレアチニン、総コレステロール、CRP)が定められている。この諸項目に関しては、若干地域・時期により異なるがおおむね共通しており、血尿・蛋白尿・膿尿のいずれの患児でも検査項目自体は共通で行われている地域が多い。なお、補体および免疫グロブリンの測定は現在のA方式の中には含まれていない地域が多い。一方、直接の医療機関受診を三次精密検査とする地域(B方式：非東京都方式)においては、補体および免疫グロブリンの測定を受診時検査項目に含む場合が圧倒的多数であると思われる。実際に、顕微鏡的血尿単独群において補体および免疫グロブリン検査で異常値を示す頻度はかなり低いと思われるが、一度は行うべき検査項目である。また、全く無症状で家族歴がなければB型・C型肝炎および抗核抗体検査は血尿患児全例に行う必要はないと考えられる。実際に顕微鏡的血尿単独であれば通常は腎生検の適応ではないが、持続的な低補体を伴う場合には膜性増殖性腎炎、また腎不全の家族歴が複数あれば、Alport症候群の可能性があるため腎生検の適応としている医療機関が多い。

いずれの方式でも該当医療機関を受診した際の診断の進め方としては、まず血尿の原因が小児内科的疾患か泌尿器科的疾患かを鑑別することが第一になる。そのためにはアレルギー性紫斑病や溶血連鎖球菌感染の既往歴、および親兄弟の血尿の有無や親族における腎不全の有無など、家族歴の詳細な聴取が必要である。また、現在のところ検査としては尿中赤血球形態の観察が最も簡便で、相応の精度も併せ持つ。

実際の診断法としては、そのまま新鮮な尿沈渣またはグルタルアルデヒド固定後の尿沈渣の光学顕微鏡による観察や、位相差顕微鏡・微分干渉顕微鏡・走査型電子顕微鏡の利用など数種類の方法がある<sup>8-10)</sup>。また、専用の検査機器でフローサイトメトリー法を用いて評価する方法も次第に普及しつつある。各施設で最も日常的に用いやすい方法を選択すればよいが、いずれの方法でも基礎疾患(IgA腎症では必ずしもdysmorphic type—いわゆる腎炎タイプではないなど)、尿の保存状況、検者の習熟度などに影響され、絶対的な精度を持つものではないことに留意すべきである。したがって、血尿患児に負担を強いることのない簡便な検査(例えば超音波検査や尿生化学検査)を初期に行うことは現実的対応であり全く差し支えない。外来受診患児への検査が保護者へ直接経済的影響を及ぼさない地域の医療機関ではなおさらである。



### 5-3 顕微鏡的血尿単独群

何らかの画像診断法を行う必要がある症例か否かという判断に関しては、上記の尿中赤血球形態の観察結果が最も参考になるが、実際に行う初期画像検査手段としては腹部(腎・膀胱部)超音波検査または腹部単純 X 線検査のいずれかしか選択肢はない。放射線被曝の問題や発見される基礎疾患の種類から、もちろん超音波検査のほうが効率がよいと考えられるが、超音波検査を行う側の習熟度も重要である<sup>11)</sup>。

実際に発見される疾患は、腎尿路結石や水腎症(結石による場合も含む)が多い。成人の顕微鏡的血尿では血尿の程度と悪性疾患の頻度とは関連が薄いと報告が多いが、小児では重篤な疾患が含まれる頻度は低いため、検査を行うにしてもその緊急度は高くない。もちろん、尿中赤血球形態が典型的な *dysmorphic type* の場合には原則的に各種画像検査の適応にはならない。また、尿生化学検査でカルシウム・尿酸・クレアチニンの測定(高カルシウム尿・高尿酸尿の評価)が参考になる場合がある。小児の場合、具体的には尿中カルシウム/クレアチニン比で 0.25 以上が持続する場合に高カルシウム尿症、%尿酸クリアランス(尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス)で 15%以上が持続する場合に高尿酸尿症と評価してよい。ただし、この値は未熟児、新生児、乳児早期にも同様に該当するとは限らない。なお、尿中クレアチニン値は Jaffe 法でも酵素法でもほぼ一致するが、血中クレアチニン値は Jaffe 法相当値を用いるため、通常酵素法測定値に 0.2 mg/dL 加算した値を計算式には用いる。

### 5-4 蛋白尿合併群

小児では起立性(体位性)蛋白尿を呈する 경우가よくあるため、検体が早朝第一尿か来院時尿かという点が、蛋白尿を評価する際に最も重要である。来院時尿で蛋白陽性であれば、まず早朝第一尿で確認する必要がある。また、血尿と蛋白尿が合併している場合に重要な点は、尿中への血液混入で解釈可能な程度の蛋白尿か否かである。しかし実際に純粋な血尿蛋白尿合併例であってもすべて腎炎というわけではなく、例えば多発性嚢胞腎などの先天性腎尿路異常でも、同様の尿異常を呈する場合があります。したがって、血尿蛋白尿合併例は腎炎の可能性が高いが、一度は何らかの画像診断法や尿中赤血球形態の評価を試みるべきである。また、尿沈渣における赤血球円柱の出現例は血尿単独であっても腎炎の可能性が高いが、腎炎の場合に常に赤血球円柱が出現するとは限らない。もちろん血尿蛋白尿合併例で低蛋白血症、浮腫、高血圧、腎糸球体機能障害など何らかの臨床症状を伴えば腎炎が強く示唆される。全く無症候性であっても通常は 0.5~1.0 g/m<sup>2</sup>/day 以上の蛋白尿(おおむね早朝第一尿で尿蛋白 100mg/dL 以上に相当)が 3 カ月以上持続した場合には腎生検の対象としている医療機関が多い。

### 5-5 肉眼的血尿およびナットクラッカー(クルミ割り)現象(4-2 項参照)

肉眼的血尿およびナットクラッカー(クルミ割り)現象は成人の肉眼的血尿の項に総合して記載する。ナットクラッカー(クルミ割り)現象は特異的な所見ではないことに留意する必要がある<sup>12)</sup>。

### 5-6 文献

1. 平田ひろ子. 小児の集団検尿によって発見された微少血尿についての研究. 日児会誌 1983; 87: 808-816.
2. 村上睦美. 血尿の予後—検診潜血尿陽性(小児). 腎と透析 2003; 54: 94-99.
3. 心臓・腎臓等管理指導小委員会. 新・学校検尿のすべて, 日本学校保健会, 2003.
4. Tsuchiya M, Hayashida M, Yanagihara T, et al. Ultrasound screening for renal and urinary tract anomalies in healthy infants. *Pediatr Int* 2003; 45: 617-623.
5. Yamagata K, Takahashi H, Suzuki S, et al. Age distribution and yearly changes in the incidence of ESRD in Japan. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 433-443.

6. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, et al. Proteinuria screening for children. *Kidney Int* 2005 ; 67 : S23-27.
7. 村上睦美. 腎臓病検診の実施成績と分析, 東京都予防医学協会年報, 2005 ; 22-30.
8. Birch DF, Fairley KF. Haematuria : Glomerular or non-glomerular? *Lancet* 1979 ; ii : 845-846.
9. Fasset RG, Horgan B, Gove D, et al. Scanning electron microscopy of glomerular and non-glomerular red blood cells. *Clin Nephrol* 1983 ; 33 : 11-16.
10. Matsuyama T, Morita M, Ikeda M, et al. Evaluation of preserved urinary red blood cells by light microscopy. *Clin Nephrol* 1997 ; 47 : 271-272.
11. 松山 健, 五月女友美子, 中村ちなみ, 他. 検尿異常児の超音波所見—1,306 症例の検討—. *小児科臨床* 1996 ; 49 : 21-26.
12. 松山 健, 相原敏則, 福嶋義光, 他. Wilms 腫瘍の合併頻度が高い疾患群の超音波によるフォローアップ第 2 報. *日児会誌* 2000 ; 104 : 961-967.