

人間ドックで間接ビリルビン高値を示した24歳男性

チューター

山田

寺裏

岩津

若松

学生参加者

学生A

学生B

血液検査

RBC ($10^6/\mu\text{L}$)	3.87
Hb (g/dL)	12.7
Ht (%)	34.8
MCV (fL)	89.9
MCH (pg)	32.8
MCHC (g/dL)	36.5
網赤血球 (%)	18.4
PLT ($10^3/\mu\text{L}$)	191
WBC ($10^3/\mu\text{L}$)	12.4

白血球分画 (%)

骨髄球	1.0
桿状核好中球	1.0
分葉核好中球	63.0
好酸球	3.0
好塩基球	1.0
単球	3.0
リンパ球	28.0

尿定性検査

比重	1.020
pH	8.5
蛋白	(-)
糖	(-)
潜血	(-)
ウロビリノゲン	(±)
ビリルビン	(-)
亜硝酸塩	(-)
白血球	(-)

生化学検査

CRP (mg/dL)	0.05
TP (g/dL)	7.3
Alb (g/dL)	4.7
UN (mg/dL)	12
Cr (mg/dL)	0.55
UA (mg/dL)	7.5
TB (mg/dL)	5.6
D.bil (mg/dL)	0.7
AST (U/L)	23
ALT (U/L)	27
LD (U/L)	218
γ GT (U/L)	23
ALP (U/L)	87
Na (mmol/L)	141
K (mmol/L)	4.1
Cl (mmol/L)	107
Glu (mg/dL)	97
TC (mg/dL)	73
HDL-C (mg/dL)	34
TG (mg/dL)	144
HbA1c (%)	2.5

山田▶ 本日の症例は24歳の男性で、人間ドックで異常を指摘され、紹介受診した際のデータです。実はここでみられる異常は今回初めて気づかれたことではないのですが、人間ドック診断医にとっては初見となります。また、人間ドックを受診するくらいですので、全身状態は悪くないと考えてよいでしょう。では、始めましょう。尿定性検査はどうでしょうか？

■ 尿定性検査

学生A▶ pHが8.5で、ちょっとアルカリかと思ったのですが、そのほかの項目については、特に異常所見はなかったです。

山田▶ 尿のpHがアルカリに傾いているときって、どんなときでしょうか？

学生A▶ 食事などの影響も受けますし、血液がアルカローシスという場合もありますが、ここだけでは何とも言えません。

山田▶ そうですね。細菌が増殖するとpHが高くなることもあるけど、そんなデータはないですね。あと、一応アルカリ性に傾きすぎていると、偽陽性になる可能性がある項目があるんだけど、それ、習いましたか？

学生A▶ 蛋白ですかね。

山田▶ そう。試験紙法の蛋白は、強アルカリで偽陽性になる可能性があります。次に、血液検査を。

■ 血液検査

学生A▶ ヘモグロビンが12.7g/dLで、男性なのでちょっと低いかかと。恒数は、MCV89.9、MCH32.8、MCHC36.5で、正球性正色素性です。網赤血球が18.4%ですが、かなり上昇していて、赤血球の産生が亢進しており、たとえば溶血性貧血を疑うデータです。白血球は12,400/ μ Lと上昇していて、分画は好中球優位です。骨髄球が出ていて、感染症の可能性があると思いました。血小板は低めですが、基準範囲内です。

山田▶ 寺裏先生、プライマリ・ケアの場で24歳男性のヘモグロビン12.7g/dLって、どんなイメージですか？

寺裏▶ 低いですね。何かあると考えますね。

学生B▶ 好中球が多いですが、桿状核好中球が多くないので、典型的な左方移動っぽくないと思います。骨髄球が出ていますが、たった1.0%ですので、意味があるかどうかはわかりません。

山田▶ その前の赤血球系はどうですか？

学生B▶ 特にありません。

山田▶ それでは生化学検査を。

豆知識 4

血清尿酸値が低めとは、3.0mg/dL以下を指すことが多く、特に2.0mg/dL以下の場合は鑑別診断を行うべきである(表1)³⁾。腎性低尿酸血症は、腎臓の尿酸再吸収機能異常が原因となって起こる低尿酸血症であり、有病率は男性で0.2%、女性で0.4%と推定されている³⁾。尿中尿酸排泄率(FEUA)または尿酸クリアランスの上昇、表1³⁾にある疾患の原因を除外することにより診断する。また、運動後急性腎障害の発症や尿路結石の合併に留意する必要がある。

表1 低尿酸血症の鑑別疾患

尿酸排泄亢進型	尿酸産生低下型
<ul style="list-style-type: none">・腎性低尿酸血症・Fanconi症候群・Wilson病・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)・悪性腫瘍の一部(肝癌, 胃癌など)・糖尿病・妊娠・難治性下痢・薬物(ベンズプロマロンなど)	<ul style="list-style-type: none">・キサンチン尿症・モリブデンコファクター欠損症・プリンヌクレオチドホスホリラーゼ欠損症・PRPP合成酵素活性低下症・特発性尿酸産生低下型低尿酸血症・重症肝障害・るいそう(低栄養)・薬物(アロプリノールなど)

(文献3より作成)

山田 ▶ では、 γ GTが低いけれどもALPが高いと。これはどうでしょうかね？

学生B ▶ 肝胆道系の問題ではなく、骨や小腸かもしれません。

山田 ▶ アイソザイム検査で確認する必要がありますね。

学生B ▶ はい。

■ 血液ガス検査

山田 ▶ 血液ガスはどうですか？

学生B ▶ 静脈血の血液ガスの見方がわからない……。

山田 ▶ 静脈血、動脈血の大きな違いは、 O_2 だけと考えれば……？

豆知識 5

静脈血液ガス検査は、動脈穿刺の必要がなく、繰り返し採血可能であり、痛みによる呼吸性アルカローシスを誘発しにくい利点がある。酸塩基平衡障害の評価を行う際は、静脈血液ガスのpH、 pCO_2 、 HCO_3^- でも十分に有用である。 pCO_2 は若干高いが報告により様々であり、原疾患によっても異なるため、あえて補正を行う必要はない。

学生A ▶ pHはアシデミアでもアルカレミアでもなくて、CO₂やHCO₃⁻も大きな異常はないと思います。

山田 ▶ 電解質異常との関連で調べていますが、酸塩基平衡は大きな動きはないとみてよいのですかね？

岩津 ▶ ないと思います。

■ 尿生化学検査

山田 ▶ では、メインは低ナトリウム血症だと思いますので、低ナトリウム血症の鑑別のため、なかなか難しいかもしれないですが、尿生化学検査を読んでくれますか？

学生B ▶ 尿浸透圧は507mOsmと、ある程度濃縮されている尿が出ているので、低ナトリウム血症の原因は、めっちゃくちゃ水を飲んでいる水中毒は否定できると思います。

山田 ▶ 計算機が必要でしょうかね？

学生A ▶ 尿Na排泄率(FENa)は1%くらい。

岩津 ▶ 0.4%ですが、腎機能(糸球体濾過量や尿細管機能)により変動するため解釈が難しいです。

学生B ▶ あとは尿のNaに比してClがたくさん出ていっている印象があります。

岩津 ▶ 低ナトリウム血症の鑑別という観点からは、あまり意味がないと思います。

学生B ▶ 難しいな。Kが55。食べた量出るから……。

岩津 ▶ 尿にNaと同程度Kが排泄されているため、その分陽イオン(K)が増え、それに応じて陰イオンであるClが多く出ていると考えたほうがよいと思います。

山田 ▶ あとはどんなことを調べたいですかね？ 低ナトリウム血症と貧血から話を進めてもよいのですが。

学生A ▶ あとGluが低いことがわかっていて、これからやりたい検査はインスリン、Cペプチドとか……。

学生B ▶ 低ナトリウム血症の鑑別として、やはり水がどれだけ血管内にあるか知りたいので、心機能の評価、心不全はないか、脳性Na利尿ペプチド(BNP)を出してみよう。あとは副腎皮質機能低下症や抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)も考えられます。

山田 ▶ それぞれの評価をするということですか？

学生B ▶ そうですね。あとは薬物の影響による尿細管障害で再吸収が阻害されているかもしれません。

山田 ▶ よく話を聞くということですね？

学生B ▶ はい。薬物は聞きたいなと思いました。Gluが低いので、インスリンに加えてインスリン拮抗ホルモンの産生・分泌に異常があるかもしれない。

山田 ▶ インスリンの過剰かインスリン拮抗ホルモンの欠乏があることになりますね。

剤より骨塩量を改善する報告が出てから、すごい勢いで処方されるようになり、私が以前勤めていた病院でも1年で診療した急性腎不全の中の約3割は活性型ビタミンD製剤による高カルシウム血症が原因でした。つまり、原因は違いますが高カルシウム血症による腎障害は稀な病態ではなく、腎機能悪化を認めた際に活性型ビタミンD製剤を内服していれば、原因として高カルシウム血症を考える必要があります。

学生C ▶ では、この人はビタミンD過剰……。

岩津 ▶ 活性型ビタミンD過剰による高カルシウム血症ではPTHが低下しているため、本症例は、先ほど説明した通りPTH上昇により活性型ビタミンD産生が増加している、つまり二次的に増加しているにすぎません。

山田 ▶ 25のビタミンDが最近測れるようになったから、それを見ればよいわけですね。

岩津 ▶ 天然型(非活性型)ビタミンDは医療用としては使用できないので、市販のサプリメントの過剰摂取では起こる可能性があります。ただ、非活性型ビタミンDの活性は低いので相当量摂取しないと生じないと思います。

本症例は副甲状腺摘出術を行い、血清Caは基準値内に低下しましたが、腎機能はあまり良くならなかったですね。

なぜ14カ月前の血清クレアチニン値を使用したかということ、13カ月前から既に上昇していて、その後徐々に増加していました。早めに対処すれば可逆性のことが多いですが、1年くらい持続したため、本症例は不可逆性でCr 1.0~1.1の間くらいで横ばいになってしまいました。Crが0.8と1.0は大した変化ではないと考える先生が多いのが現実で、でも推算GFRから見るとかなり低下していることが理解しやすく、今後は推算GFRで腎機能を考えるべきだと思います。

山田 ▶ 実際、Caは測っていないのですか？

岩津 ▶ 測っていませんでした。

山田 ▶ Caは基本検査の中に入っていないね。

岩津 ▶ ほとんどの科は入っていないと思います。

山田 ▶ これはやっぱり問題だね。

岩津 ▶ そうですね。活性型ビタミンD製剤を服用している方が増加しており、いろいろな医療機関を受診しているため本人や家族も何を服用しているか把握していないことが多いので、問診だけではなく、お薬手帳を確認することも重要だと思います。

山田 ▶ では、どうもありがとうございました。

臨床経過

糖尿病のため通院中、血清クレアチニン1.19mg/dLまで上昇したため、腎臓内科初診となった。検査値より副甲状腺機能亢進症が疑われ、精査加療目的に入院となった。画像上、腫大した副甲状腺は特定できなかったが、超音波上で認めた甲状腺左葉の充実性病変にMIBIシンチグラフィーにて集積を認めた。副甲状腺過形成では1割程度、甲状腺内に副甲状腺を認める症例もあり、甲状腺左葉切除術を施行した。病理学的に副甲状腺腫であり、施行後、血清Caは速やかに基準範囲内に低下し、その後、再上昇を認めていない。

本例から学ぶ臨床検査のポイント

まず選択すべき臨床検査項目

腎機能低下を認めた場合、必ず血清Caと血清IPを確認する。血清Ca補正のため、血清アルブミン測定を忘れないようにする。血清アルブミンが4.0g/dL未満のときのみ、Payneの補正式{補正Ca (mg/dL) = Ca測定値 (mg/dL) + [4 - Alb (g/dL)]}で補正する。随時尿で尿クレアチニンとカルシウムを測定し、Ca排泄率(%) = {尿中Ca (mg/dL) × 血清クレアチニン (mg/dL)} ÷ {補正血清Ca (mg/dL) × 尿中クレアチニン (mg/dL)} × 100を計算する。

異常値に対する初期対応(追加すべき臨床検査項目)

尿定性(試験紙法)を行い、尿潜血を認めた場合、腎結石・尿管結石を疑う必要がある。超音波検査やCTなどの画像評価を行う必要があり、専門機関への紹介が望ましい。尿蛋白や尿潜血が尿定性検査で陰性の場合、高カルシウム血症による腎障害の可能性が高いと考えられる。血清クレアチニン濃度で判断せず、推算GFRに換算する。以前に測定した値があれば、その値より低下している場合、あるいはしていない場合でも60mL/min/1.73m²未満であれば、速やかに専門機関に紹介すべきである。

専門機関に紹介する前に行ったほうがよい臨床検査

血清IPが基準下限～低下を認めた場合、表2のように副甲状腺機能亢進症やHHMが疑われる。そのため、intact PTHやPTHrPを測定する。多発性骨髄腫も高齢化とともに増加しており、M蛋白の有無を確認するため、免疫固定法(血清および尿)によるM蛋白同定検査も高齢者では念頭に置く必要がある。

- 岩津**▶ 酸を出すとpHは？
- 学生B**▶ 下がります。
- 岩津**▶ では、本症例の尿pHはどう考えますか？
- 学生B**▶ 測定上限くらいです (pH5.0～9.0が測定範囲)。
- 岩津**▶ そうですね。上限くらいにあるから、酸を一生懸命出しているふうには見えないですね。
- 学生B**▶ はい。
- 岩津**▶ 尿所見から、腎臓に何か障害があると思いますか？
- 学生B**▶ 尿pHを見ると、ありそうだなと思いました。
- 岩津**▶ そのほか、何か腎臓が悪そうだなと思う異常はありますか？
- 学生B**▶ 白血球ですか？
- 岩津**▶ 確かに。ただ、土で沈渣でも少数で、しかも女性なので、この段階で明らかな異常だととらえるのは難しいかもしれません。
- 学生B**▶ はい。
- 岩津**▶ 酸塩基平衡や電解質に異常を認める原因が腎臓の場合、腎臓のどの部分がやられていますか？
- 学生B**▶ 尿細管。
- 岩津**▶ そうですね。尿細管障害の場合、尿定性ではどのような異常が認められますか？
- 学生B**▶ 尿pHとかですか？
- 岩津**▶ それは、アシドーシスがあるとわかっているのでそう読めますが、繰り返しにはなりますが (☞CASE11参照)、明らかな異常を認めないことが多いのが尿細管障害の特徴だと思います。一般的には、尿潜血や尿蛋白が出ると腎臓に病気があると考えられると思いますが、明らかな異常がなくても腎疾患を否定してはいけません。つまり、代謝性アシドーシスがありそうなのに尿pHが8.0であり、先ほど挙げてもらったKが下がる原因の中で、何が一番考えやすいですか？
- 学生A**▶ 尿細管性アシドーシスとか。
- 岩津**▶ 尿細管性アシドーシスはどんな病気に合併するか、知っていますか？
- 学生A**▶ シェーグレン症候群とか。
- 岩津**▶ よく知っていますね。シェーグレン症候群による尿細管間質性腎炎の可能性を考える必要があります。そういう目で尿所見を見直すと、本症例は膿尿ではありませんが (膿尿の定義は尿沈渣で尿中白血球5/HPF以上)、尿WBC ±も尿細管間質性腎炎の影響である可能性も見えてきます。

豆知識 ② 無菌性(非感染性)膿尿の原因¹⁾

無菌性膿尿は、培養にて一般細菌が検出されない膿尿を指す。原因として尿道カテーテル留置、直近の尿道カテーテル使用や膀胱鏡・尿路内視鏡検査、尿路ステントなどの人工物留置、尿路結石、多発性嚢胞腎、尿路の瘻孔形成、尿路腫瘍、間質性膀胱炎、尿路への治療放射線曝露、移植腎の拒絶反応、腎静脈血栓症、尿細管間質性腎炎、薬剤性腎症(NSAIDsなど)、腎乳頭壊死、全身性エリテマトーデスや川崎病などの炎症性疾患などが挙げられる。そのほか、肺炎や腸炎など尿路感染症以外の感染症でも無菌性膿尿を認めることがある。

岩津▶ そのほかに、シェーグレン症候群を示唆する検査異常はありますか？ 血算で異常を認めましたよね？

学生B▶ 白血球が下がっています。

岩津▶ そうですね。血球減少は、全身性エリテマトーデスが有名ですが、シェーグレン症候群でも貧血や白血球減少(リンパ球減少)、血小板減少をきたすことが知られています。先ほど、血算でも少し考えましたが、改めて異型リンパ球はどう考えますか？

学生A▶ 膠原病でもみられると思います。

岩津▶ 最近、反応性リンパ球と改称となったように、様々な状態や疾患で出現します。これだけで疾患を特定することは難しいですが、自己免疫性疾患がある可能性が高いと考えることができます。つまり、追加すべき検査は何だと思えますか？

学生A▶ 抗核抗体、SS-AやSS-Bなどですか？ あとは何だろう……。

岩津▶ 最近、シェーグレン症候群の中で一部違う病気だったという……。

学生A▶ IgG4。

岩津▶ そうですね。IgG4関連疾患も尿細管間質腎炎を起こしますが、尿細管性アシドーシスの原因になるという報告は、今のところほとんどないです。

代謝性アシドーシスがあるという前提で話が進みましたが、本来は血液ガスで評価して確定する必要があります。そのほか、周期性四肢麻痺の原因として甲状腺ホルモンを、低カリウム血症の鑑別のため、副腎皮質ホルモンやアルドステロンに関連したホルモン検査も必要になると思います。

尿細管障害を評価するにはどうしたらよいですか？

学生A▶ 名前が出てこない……。β₂ミクログロブリンとかですか？

岩津▶ そのほかに、もう1つくらい思いつきますか？ 以前(☞CASE11参照)やりましたよね。

学生A▶ 喉まで出かかっているんですが……、何だっけ？

学生B▶ 出てきません。

岩津▶ NAG、L-FABPやNGALがあります。尿細管障害マーカーは、一般的にはほ