

あなたも名医!

ジェイメド
jmed 92

監修

鈴木利彦

東京ベイ・浦安市川医療センター 腎臓・内分泌・糖尿病内科部長

編集

坂井正弘

浦安ツバメクリニック 院長

腎・泌尿器疾患の解像度を高める

ケースで
身につく

蛋白尿・血尿の

診かた・考えかた

HOW TO DIAGNOSE AND THINK ABOUT PROTEINURIA AND HEMATURIA

蛋白尿・血尿へのアプローチの基本

蛋白尿・血尿は、その多くが健診での検尿や、定期外来や入院中の尿検査で見つかります。その原因は様々であり、運動や発熱など生理的なものもあれば、膀胱炎や尿管結石によるものもしばしば経験します。長年の高血圧や糖尿病が影響して検尿異常につながることもありますし、腎炎や泌尿器系の悪性腫瘍を引っ掛けるきっかけにもなりえます。

腎臓を専門としない一般医家の方々にとっての蛋白尿・血尿へのアプローチの基本は、経過を診てもよい(まずは自分で診てもよい)蛋白尿・血尿(生理的なものや、膀胱炎など良性疾患に伴うもの、そして高血圧性の腎硬化症や糖尿病関連腎臓病など)と、見逃してはならない腎・泌尿器疾患(腎炎や泌尿器系悪性腫瘍など)を区別し、適切なタイミングで専門医療機関へ相談することです。

■蛋白尿・血尿患者への問診・身体診察

問診・身体診察の型	対応する事象	問診・身体診察の型	対応する事象
主訴・症状		薬歴	
		飲酒・喫煙	
		アレルギー	
検査歴(腎機能や尿検査)		職業	
		腎疾患の家族歴	
疼痛		バイタルサイン	
最近の上気道症状		浮腫	
半年間の体重増減		紫斑・点状出血	
既往歴		その他	

蛋白尿・血尿患者の多くは無症状であり、行うべき問診・身体診察は、通常の内科診察とほぼ変わりありません。本書では、早めの病診連携を要する急速進行性糸球体腎炎(rapidly progressive glomerulonephritis; RPGN)やネフローゼ症候群を拾い上げ、泌尿器系悪性腫瘍のリスクを見積もるために、いくつかの項目を追加した上の問診・身体診察の「型」を使用しています。

■蛋白尿へのアプローチ

病診連携を要する蛋白尿を見出すために、[図1](#)のフローチャートを用います¹⁾。若

年者などで起立性蛋白尿を疑う場合は、早朝第一尿を提出し評価します。

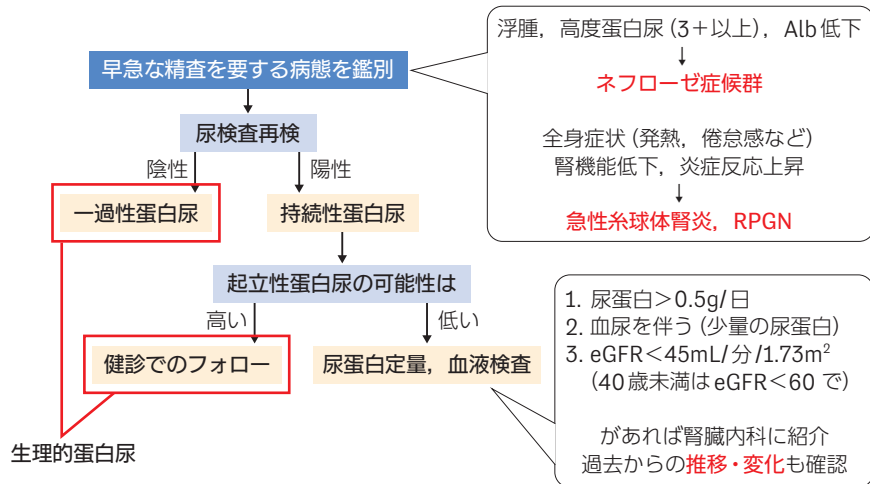


図1 蛋白尿の鑑別フローチャート

(文献1より改変)

■血尿へのアプローチ

・尿潜血陽性時のアルゴリズム (図2)²⁾

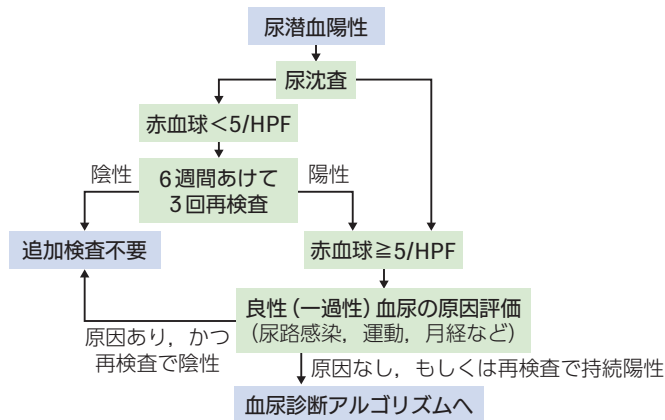


図2 尿潜血陽性時のアルゴリズム

(文献2より改変)

尿定性検査で尿潜血陽性を認めた場合は、必ず尿沈渣を提出して血尿であることを確認します。

・成人の血尿診断アルゴリズム (肉眼的血尿を含む) (図3)³⁾

泌尿器系悪性腫瘍を想定し泌尿器科へ紹介する際に有用であるため、尿路上皮癌のリスク分類について知っておくことが望ましいです。

蛋白尿・血尿へのアプローチの詳細は各種ガイドラインや『「型」が身につく 蛋白尿・血尿の診かた・考えかた』をご参照下さい。

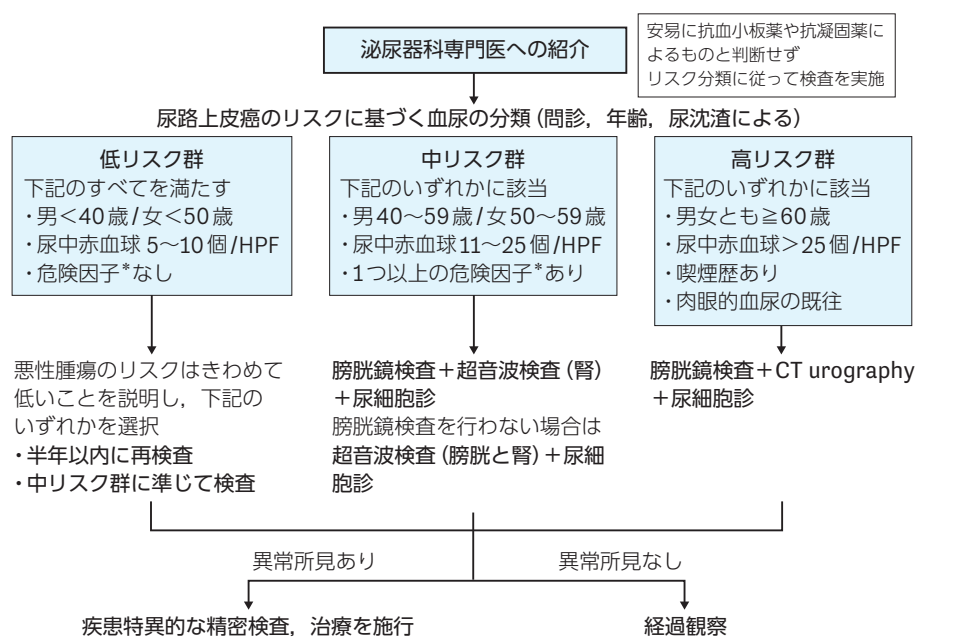
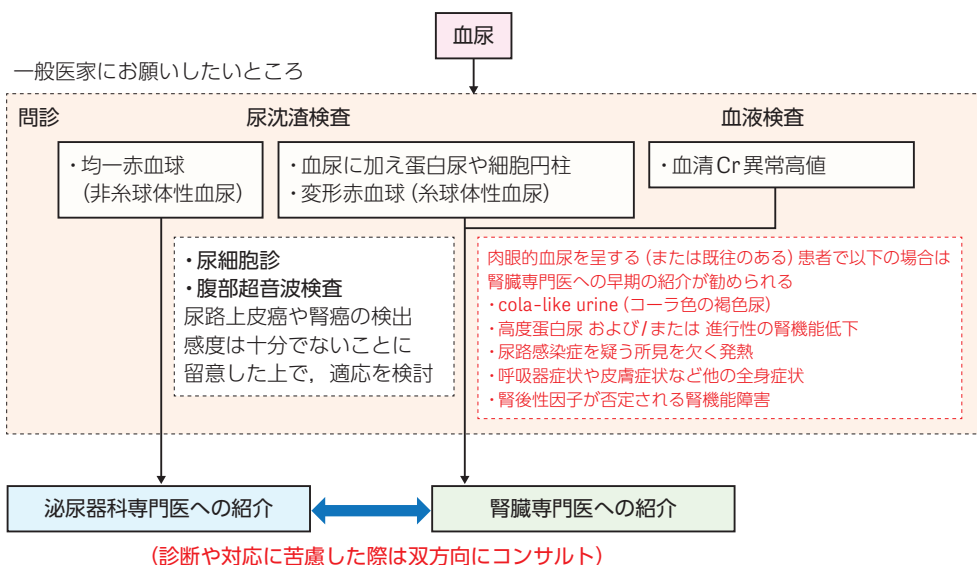


図3 成人の血尿診断アルゴリズム
 *危険因子: 有害物質への曝露, 膀胱刺激症状, フェナセチンなどの鎮痛薬多用, 骨盤放射線照射の既往, シクロホスファミドの投与歴, 尿路への異物の長期留置など (文献3より改変)

◀文献▶

1) 日本腎臓学会, 編: エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2023. 東京医学社, 2023.
 2) Sharp VJ, et al: Am Fam Physician. 2013; 88(11): 747-54.
 3) 血尿診断ガイドライン改訂委員会, 編: 血尿診断ガイドライン2023. ライフサイエンス出版, 2023.

執筆: 坂井正弘

2 高齢患者の緩徐に進行した腎機能低下と蛋白尿

■症例提示 70歳, 男性

問診・身体診察の型	対応する事象	問診・身体診察の型	対応する事象
主訴・症状	数年前からの検尿異常（尿蛋白±，尿潜血-，Cr 1.2mg/dL，eGFR 47mL/分/1.73m ² ）	既往歴	20年来の高血圧
		薬歴	アムロジピン5mg
		職業	無職
検査歴（腎機能や尿検査）	10年前からときどき蛋白尿陽性の指摘を受けている	バイタルサイン	体温36.5℃，血圧145/90mmHg，脈拍数70回/分

Q uestion

正しい診断に近づくために追加する病歴や検査として、有用な可能性が低いのは何か？

- a. 高血圧についての詳細な病歴聴取
- b. 腎臓超音波検査
- c. 抗核抗体
- d. 過去の検査結果の確認

A nswer

c. 抗核抗体

想定する疾患：高血圧性腎硬化症

- 長年の高血圧罹患歴がある高齢者の、慢性経過の腎障害と軽度の蛋白尿では、高血圧性腎硬化症を第一に疑う

慢性経過の腎障害があり、尿検査では血尿がなく蛋白尿のみであることから、高血圧性腎硬化症（以下、腎硬化症）がまず想起されます¹⁾。

診断において、高血圧の罹患歴の詳細を確認することが重要です。具体的には診断契機、内服している薬剤、普段の血圧コントロールを確認します。診断契機が重要な理由は、高血圧の正確な発症時期が推測できるためです。たとえば、「毎年健診を受け、2000年に初めて指摘された高血圧」であれば、発症時期はおおむね2000年だと推測できます。一方で、「健診歴がなく、他の病気で医療機関を受診した2000年に、初めて指摘された高血圧」の場合、発症時期はもっと前の可能性があります。このように高血圧の罹患歴を推定し、その期間が長いほど、腎硬化症らしいと言える

でしょう。また、内服している薬剤が3剤以上であっても目標血圧に達していない場合には、服薬アドヒアランス不良や二次性高血圧を考慮します。血圧が高い(つまり血圧コントロールが不良である)ほど、腎硬化症である可能性が高くなります²⁾。

腎臓超音波検査を行う意義は、他疾患の除外と腎硬化症らしさの確認です。水腎症などの腎後性腎障害がないか、多発性嚢胞腎や腎腫瘍など腎実質の異常がないかの確認を行います。また、典型的な腎硬化症は、進行すると両側の腎萎縮を認めます。

● 腎硬化症は除外診断である

血尿や高度の蛋白尿があると、慢性腎炎症候群や原発性ネフローゼ症候群の軽微な状態をみている可能性などが鑑別になります。この鑑別には、腎生検をはじめとした専門医療を要する可能性があるため、病診連携を考慮します。

抗核抗体は、ループス腎炎を鑑別する際の検査ですが、ループス腎炎は若年女性に多く、血尿を伴う点が多いことから、今回その可能性は乏しく、現時点でこの検査が治療方針に影響を与える可能性は低いでしょう。

Illness scriptのここだけは：高血圧性腎硬化症

高血圧性腎硬化症は、透析導入原因の約15%を占め、超高齢化が進むわが国において増加している疾患です。

わが国の腎生検レジストリーによると、平均年齢58.6歳、男性68%、63%が降圧薬内服中、GFR 43.8mL/分/1.73m²(中央値)、蛋白尿0.5g/日(中央値)となっていますが³⁾、実際は腎生検を行わずに臨床診断を行うことが多いため、より軽症例が多い可能性があります。

腎硬化症の明確な診断基準はありませんが、典型的な臨床像は以下の3つです¹⁾。

- ① 高血圧歴がある
- ② 間欠的もしくは持続的な軽度の蛋白尿(通常1g/日以下) + 緩徐な腎機能低下 + 血尿を認めない
- ③ 糖尿病、原発性あるいは二次性の糸球体腎炎の合併を認めない

実際、近年の報告では「高血圧(>140/90mmHg)、蛋白尿<0.5g/日、血尿なし、糖尿病なし」の4つを満たすことは、腎生検による腎硬化症の診断において、感度は17%、特異度は94%であることが示されました⁴⁾。

■ 症例経過

追加の問診・病歴

毎年受けていた健診で50歳時に初めて140/90mmHgを超えて高血圧と診断され、その2年後から内服加療を開始していることがわかりました。また、アムロジピン5mg/日の内服のみで平時の血圧は145/90mmHg程度とやや高めで推移していたようです。

また、過去の健診データから、10年前から緩徐に腎障害が増悪し、尿蛋白は間欠的に±となっていることがわかりました(表1)。身体所見では、心雑音、腹部の血管雑音はなく、下腿浮腫も認めませんでした。

表1 健診データ

項目	10年前	5年前	今年(2カ月前)
血圧(mmHg)	130/80	145/90	145/90
Cr(mg/dL)	1.0	1.1	1.2
尿蛋白	±	－	±
尿潜血	－	－	－

検査所見

血液検査, 尿検査の結果は表2の通りです。

表2 検査結果

項目	測定値	基準値	項目	測定値	基準値
Cr(mg/dL)	1.2	0.65~1.07	K(mEq/L)	4.2	3.6~4.8
eGFR (mL/分/1.73m ²)	47	≥60	Cl(mEq/L)	105	101~108
血清総蛋白(g/dL)	7.0	6.6~8.1	HDL-C(U/L)	45	38~90
血清Alb(g/dL)	4.0	4.1~5.1	LDL-C(U/L)	130	65~163
Hb(g/dL)	14.0	13.7~16.8	中性脂肪(mg/dL)	100	40~234
HbA1c(%)	5.4	4.9~6.0	尿中赤血球(個/HPF)	1~4	≤4
Na(mEq/L)	141	138~145	尿蛋白	±	－
			尿蛋白/Cr(g/gCr)	0.10	<0.15

腎臓超音波検査では, 両側腎臓の軽度の萎縮(長径8cm)を認めてサイズの左右差はなく, 腎腫瘍や水腎症は認めませんでした。

Question

経過をみてもよいか？ それとも病診連携を考慮するか？

Answer

経過をみてもよいです。

本症例は20年来の高血圧歴があり, 血尿や蛋白尿を伴わず, 緩徐進行の腎障害であり, 糖尿病やその他の腎炎を疑う所見に乏しいことから, 臨床的に腎硬化症と診断されます。治療の中心は血圧管理であり, 専門加療を要さないことが多いため, 現時点で病診連携は必須ではありません。

ただし, 3カ月で30%以上腎機能の悪化を認める場合には, 他の病態の新規発症を考慮するため, 速やかに病診連携を考慮します¹⁾。

蛋白尿・血尿いずれも呈する症例はどれくらい糸球体疾患の可能性を上げるのか

尿検査は簡便かつ非侵襲的で、尿蛋白や血尿等は腎臓に端を発する異常を考える上で非常に重要な検査です。

臨床的に、尿蛋白や血尿を見た場合はその所見によって様々な疾患を想定するわけですが、そもそも、血尿や尿蛋白はなぜ出るのでしょうか？

それぞれのメカニズムに立ち戻って考えてみましょう。

原則として、

- ①尿蛋白は糸球体の濾過バリア（特にポドサイト）の障害によって出現します。
- ②血尿は糸球体の基底膜の部分的（あるいは広い範囲の）破綻によって生じます。

■蛋白尿が出るメカニズム

糸球体の毛細血管壁は、血液を濾すフィルターとしてのきわめて精巧な構造を有していて、血管内腔の内側から、血管内皮細胞、基底膜、糸球体上皮細胞（ポドサイト）の順番で並んでいます（図1）¹⁾。

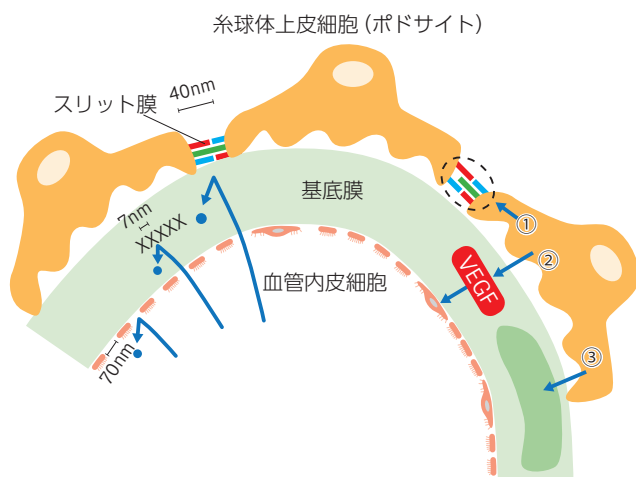


図1 糸球体の濾過システム
(文献1より改変)

糸球体の血管内皮細胞は人体の血管内皮細胞の中で唯一、有窓性の細胞でこの孔のことをfenestraと呼んでいます。fenestraの直径は70~100nm前後とされ、これよりストークス半径の小さい尿毒素はここを通過して原尿中に濾されていきます。

基底膜は4型コラーゲンやラミニン、メガリンといった基質で構成されていて、直径7nm前後の非常に細かい網目状の構造を作り、物理的なフィルターになっています²⁾。

血管内皮細胞の表面や基底膜の構成成分にはプロテオグリカンという陰性帯電をした糖鎖が無数に存在しており、同じくしている血中のアルブミンなどをはじくチ

ヤージバリアとしての機能も持っています。

そして濾過バリアの一番外側に位置しているのが、ポドサイトです。まず、足細胞の足突起と呼ばれる構造の隙間は40nmほどですが、この隙間にはスリット膜と呼ばれる、ネフリンやポドシンといった複数の蛋白で複雑に構成されるきわめて精巧な膜構造が存在します。ここは直径約4nmとも言われる最も細かいサイズバリアをつくっており、低分子量の尿毒素や電解質以外の物質はここを通ることができません³⁾(**図1左**)。

尿蛋白の代表格である分子量6万6500のアルブミンは、通常ならばこの濾過バリアを通過することはできません。

理論的にはこの3つの構成要素のうちいずれかが傷害されても蛋白尿が出ますが、濾過バリアの構成要素の中でも最も重要な役割を担っているのがポドサイトです。ポドサイトは、先述のとおり濾過バリアの尿腔側でスリット膜という最も細かいサイズバリアを敷いて、蛋白尿の最後の砦としての機能を持っています(**図1①**)。

さらに、血管内皮細胞の形態や機能の維持に必要な血管内皮細胞増殖因子(vascular endothelial growth factor; VEGF)を産生して内皮細胞に供給しています(**図1②**)。また、基底膜の構成成分のIV型コラーゲンなどの基質の大部分を産生している(**図1③**)、非常に多彩な機能を単独で担っています。

もちろん、血管内皮細胞も基底膜も濾過バリアの構成要素として重要ですが、これらの機能を維持する上でもポドサイトの存在が必要であり、日常的に経験される蛋白尿の要因の大半がポドサイト障害に起因します。

ポドサイトを障害する原因としては、高血圧(糸球体流入圧上昇)、高血糖、脂質異常症、全身の慢性炎症、免疫複合体沈着、肥満、薬剤性、感染症、血液疾患、先天異常など、多岐にわたります(**表1**)³⁾。

表1 ポドサイト障害の原因

一次性(特発性)	原因不明(何らかの血管透過性因子が関与する可能性)	
二次性	家族性・遺伝性	ポドサイト関連遺伝子異常(ネフリン、ポドシンなど)
	ウイルス関連	後天性ヒト免疫不全ウイルス(HIV)、パルボウイルスB19、サイトメガロウイルス、EBウイルス、simian virus 40
	薬剤性	ヘロイン、インターフェロン($\alpha/\beta/\gamma$)、リチウム、パミドロネート、シロリムス、カルシニューリン阻害薬、蛋白同化ステロイド
	適応性	腎容積低下 ネフロン数減少、低出生体重児、尿路奇形、低形成腎、逆流性腎症、皮質壊死、外科的腎損傷、移植腎、加齢腎 腎容積正常 高血圧症、急性・慢性動脈閉塞(血栓性微小血管症、腎動脈狭窄、腎動脈血栓)、肥満、sickle cell anemia、先天性心疾患

(文献3より改変)