

血 尿

—— 血尿の診断, 意義, 健康診断における血尿, 運動後の血尿 ——

辻岡三南子*

血尿は、腎・泌尿器系疾患の診断において重要な徴候である。尿試験紙法による検査は簡便なため、定期健康診断、人間ドックなどにおいて、広く実施されている。無症候性血尿を示す者の中から、内科的疾患ではIgA腎症に代表される腎炎、泌尿器科的疾患では結石、腫瘍など、様々な重要な疾患が発見される。本稿では、血尿に関して、診断、頻度、意義などに加えて、学校保健の現場で見ることがある運動後の血尿についても解説する。

1. 血尿の診断

1) 定 義

血尿とは、尿に赤血球が混入した状態で、診断は尿色調の観察、定性・半定量検査である試験紙法による尿潜血反応、顕微鏡的検査である尿沈渣検査によって行われる。尿試験紙法で尿潜血反応が(1+)以上、尿沈渣検査で赤血球5個/HPF(400倍強拡大1視野)以上を血尿とする¹⁾。

2) 検査法

尿試験紙法による尿潜血反応は血尿のスクリーニング検査である。2006年に「血尿診断ガイドライン」¹⁾が日本腎臓学会、泌尿器科学会、小児腎臓病学会、臨床検査医学会、臨床衛生検

査技師会と厚生労働省の小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、治療・管理に関する研究班と共同で作成、発表された。これができる大きな目的は、健康診断などで見出される尿潜血反応陽性者の診療ガイドラインの作成ということであった。これに関連して、2005年12月に日本で使用される尿試験紙潜血反応の規格統一の方向性も示された²⁾。尿潜血反応試験紙の(1+) (ヘモグロビン0.06 mg/dL)以上を陽性とする定められている。しかしながら、(2+)、(3+)は、現在7割の試験紙で(2+)は0.15 mg/dL、(3+)は0.75 mg/dLとされているが、完全には統一化されていない。

尿潜血反応が陽性の場合には、尿中赤血球を算定し確認することが必要である。前述のように顕微鏡による尿沈渣検査が5個/HPF(400倍強拡大1視野)以上を血尿としているが、医療機関などで行われている無遠心尿でのフローサイトメトリー法では、20個/ μ L以上を血尿とする。

潜血反応の結果と沈渣の結果が解離することがある。潜血陽性で沈渣の赤血球が陰性の場合には、ヘモグロビン尿やミオグロビン尿あるいは偽陽性などを疑ってさらに検査を行う。尿検体の保管時間が長くなると、溶血が起こりやす

* 慶應義塾大学保健管理センター

いので注意が必要である。また、精液混入、アルカリ性尿、高度の細菌尿などでも同様の結果になることがある。逆に、大量のビタミンCを服用した場合など、沈渣で赤血球を認めるにもかかわらず、潜血反応が偽陰性を示すことがある。このような解離があるので、どちらか一方の検査で判断するのは危険とされている¹⁾。

赤血球の形態³⁾は、糸球体性と非糸球体性の鑑別に役立つ。赤血球は糸球体を通過する際に変形し、糸球体性血尿では小球状、有棘状などの多彩な形態を示す。大小不同など認められる場合を変形赤血球と呼び、糸球体性血尿で多く見られる。非糸球体性では大小不同がなく、円盤状などのような単調な形態の均一赤血球が多く見られる。

2. 血尿をきたすことの多い疾患

1) 血尿をきたす疾患

血尿をきたす疾患には、糸球体腎炎に代表される糸球体疾患、薬物などによる間質性腎炎、尿路結石、尿路性器腫瘍、前立腺肥大症、尿路感染症、外傷などの腎・尿路系疾患や、血液凝固異常を呈する疾患など、様々なものがある。また左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈の間に挟まれ、左腎静脈内圧上昇に伴い出血を起こすナットクラッカー現象はよく知られている。

肉眼的血尿や再検でも持続する顕微鏡性血尿などは精密検査が必要であるが、一般的に、中高年の肉眼的血尿では腎・尿路系の悪性腫瘍に注意を要する。顕微鏡的血尿では、血尿に伴って蛋白尿が存在する場合には糸球体疾患を疑い、赤血球円柱など病的円柱の存在は活動性腎炎を疑う必要がある。再検で陽性の顕微鏡的血尿を持続性微小血尿というが、小児では原因が特定できないものが多く、再検で陰性化するものでは発熱、感染症、運動後、月経血の混入など一過性のものが多い。腎臓疾患で血尿をきた

す頻度が高く、問題になるものとしてIgA腎症がある。

2) IgA腎症

IgA腎症は、IgAを主体とする免疫グロブリンが糸球体メサンギウム領域に沈着することを特徴とし、わが国の慢性糸球体腎炎の30~40%を占めている。大部分が学校健診、職場健診などで無症候性血尿・蛋白尿として発見され、健康診断が診断で重要な役割を担っている⁴⁾。IgA腎症は、経過が緩慢であり、予後良好と言われていたが、長期予後が不良であることが明らかになってきた。腎臓の組織所見によって経過は異なるが、発症20年の経過で、約15~40%が慢性腎不全に進行するので、進行性の見きわめと適正な治療が必要である。

3. 血尿の頻度と意義 (成人)

1) 顕微鏡的血尿の頻度

加齢とともに発見頻度は上昇し、男性に比較して女性に多く見られる。Isekiらによれば107,192人(18歳以上)に対して試験紙で検査し、血尿のみ、または血尿と蛋白尿を認めた者は男性3.5%、女性12.3%で女性で頻度が高く、加齢とともに増加した⁵⁾。加齢と血尿の頻度に関しては、Yamagataら⁶⁾が56,269人の職場健診受診者の男女を合わせた集計で、血尿の頻度は20歳未満0.65%、20歳代0.94%、30歳代1.68%、40歳代3.95%、50歳代3.64%、60歳以上3.94%であり、年齢が高いと頻度も高くなる傾向を示した。

2) 尿潜血反応検査の意義

服部ら⁷⁾によれば、健診で、陽性者の約10~15%に治療を必要とする尿路疾患が認められた。Marianiら⁸⁾によれば、生命を脅かす~経過観察が必要な病変の頻度は、顕微鏡的血尿で20.9%、肉眼的血尿で57.6%と報告している。膀胱腫瘍の多くが無症候性血尿を契機として発見されていることから考えても、成人、特に中

高年者や喫煙者などのハイリスク者に関しては尿路系悪性腫瘍を早期発見することが大切であり、そのためにはさらに精密検査を行わせることが必要であると考えられる。ちなみに、わが国において職場健診での顕微鏡的血尿から癌の見つかる頻度は、0.4~3.8%と報告されている⁹⁾。悪性腫瘍のみではなく、前述の IgA 腎症なども重要で、後に腎機能の悪化を来し得る少数の慢性腎炎患者を早く見つけ出して適切な治療を行う必要がある。予後判定により群分けし、それぞれに対して治療方針が示されている¹⁰⁾。

3) 泌尿器科的顕微鏡的血尿患者のフォローアップ (成人)

特に成人の場合には、泌尿器科領域の悪性腫瘍を念頭においたフォローアップが必要となる。尿路上皮癌のリスクが高ければ、画像診断、尿細胞診、膀胱鏡などの精密検査、細胞診などの注意深いフォローアップが必要と考えられている。尿路の癌のリスクファクターとして、喫煙、職業上での発癌化学薬品 (ベンジン、芳香族アミン) の曝露、肉眼的血尿の既往、40歳以上の男性、泌尿器科受診歴、尿路感染症の既往、排尿刺激症状の既往、フェナセチン濫用、骨盤内の放射線照射歴、シクロフォスファミドの治療歴などがあげられている。顕微鏡的血尿の発見後3年以内に、1~3%に悪性腫瘍が発見されることがあるという報告¹¹⁾から考えると、リスクが低い患者でも3年はフォローアップした方がよいと思われる。年齢に関して、膀胱癌は男性40歳以上で頻度が増加する。女性は60歳以上ともいわれるが不明であり、女性の場合は症状がなければ、癌を念頭においたフォローアップ不要とする考えもある¹²⁾。「血尿診断ガイドライン」¹⁾では、尿検査、尿細胞診などによる定期的な経過観察が必要であるとしているが、具体的な方法については一定の見解をみていないようである。

4. 学校検尿

1) 学校検尿とその意義

学校検尿は、ほとんどの自治体が1次、2次と2段階の尿検査を実施し、1次検尿陽性者が2次検尿の対象となり、連続陽性者が3次精密検査の対象となる。3次検診については自治体によって方法が異なっているが、一般的には問診、診察 (血圧、視診、打聴診、触診など)、検尿、血液検査 (末梢血、ASO、CRP、補体、IgA、総蛋白、総コレステロール、クレアチニン、BUN など) が含まれる。

学校検尿で、糸球体腎炎は蛋白尿・血尿両者陽性例から約60%、蛋白尿単独陽性例から約1%、血尿単独陽性例から約2%の割合で発見される¹³⁾。学校検尿で早期に発見された糸球体腎炎は、その後の適切な治療と管理によって、慢性腎不全への進行が阻止されることが明らかになっている。学校検尿は、1974年から全国的に実施され、1979年から毎年実施されるようになった。1987年から20歳代の新規透析導入者が減少し、さらに1994年から30代も減少したことから、検尿による腎疾患の早期発見が寄与したと考えられている。

2) 学校検尿における顕微鏡的血尿

小中学生の健康診断の尿潜血の陽性者は、小学生で1次検尿1.73%、2次検尿0.52%、中学生でそれぞれ4.93%、1.93%と報告されている¹⁴⁾。小中学生の男女差をみると、1次検尿で潜血陽性者が男子1%、女子3~7%と女子が多いという報告¹⁵⁾がある。ただし、以前の報告では、カットオフが(±)、(+)の地域が混在していたり、試験紙の規格の不統一もあり、正確な頻度の把握は難しい¹⁾。わが校では、小学生男子3.3%、女子4.7%、中学生男子0.8~3.2%、女子1.2~6.0%、大学生男性1.2%、女性2.6%という結果であった¹⁶⁾。

学校検尿スクリーニング検査で指摘される異常の大半は血尿単独で, 1年で約30%, 5年で約50%, 10年で約80%が正常化するという¹⁷⁾。一方, 千葉市の学校検尿では, 各年度に3~11人がIgA腎症と診断されており, 早期発見・早期治療の効果をあげているということである¹⁸⁾。蛋白尿・血尿両者陽性例は糸球体腎炎の可能性が高いので, 早急に腎臓専門医へ紹介し, 精密検査が必要である。

5. 運動後の血尿

1) 頻度

スポーツ活動の後に血尿が出現する場合がある。尿の色調で本人が気づく肉眼的血尿の場合もあるが, 尿検査を行って初めて見つかる顕微鏡的血尿もあり, 頻度が高く, 運動性血尿(sports hematuria)と称されている。頻度については, 約15%から80%とばらつきがあるが, 頻度が非常に高いことは事実である¹⁹⁾⁻²²⁾。長距離走に関しては, 20~40%程度の頻度であるようで, 日本でも, 5 km ランニング後に36%が顕微鏡的血尿を認めたという報告がある²³⁾。

2) スポーツの種類と血尿

運動の種類は様々で, コンタクトスポーツ(ボクシング, フットボール, ホッケーなど)も, 非コンタクトスポーツ(長距離走, ポート, 水泳, マウンテンバイクなど)もある。出現率は, コンタクトの有無によって有意差がないといわれているが, 肉眼的血尿では, コンタクトスポーツで物理的な外力が加わると多いともいわれている。ただし, 肉眼的血尿, 顕微鏡的血尿のいずれも, ボクシングで腎臓付近を打たれることよりも, 試合時間の長さとの関係が深く²²⁾, 見解は一定していない。非コンタクトスポーツでは, 運動の持続時間と強度が頻度に影響する。例えば, 長距離走では運動強度, 速度, 走行距離と頻度に関係があるといわれている。

3) 運動性血尿が起こるメカニズム

運動性血尿が起こるメカニズムは, 大きく分けて, a) 外傷性機序 b) 非外傷性機序があり, 様々な説が示されている¹⁹⁾⁻²²⁾。

a) 外傷性機序

腎臓に対する振動刺激, 腎臓, 膀胱, 尿道などの臓器に物理的外力が直接加わることで起こる。運動は, コンタクトスポーツ, 長距離走でよくみられる。尿沈渣で赤血球の形態をみると, 長距離走などでは, 腎臓由来の赤血球をしばしば認める。

腎臓以外の出血に関しては, 膀胱からの出血も多い。長距離走やマウンテンバイクにより, 膀胱鏡検査で膀胱の出血性病変を確認したという報告もある。膀胱からの出血は, 膀胱に物理的な力が加わることで起こるので, 空の状態では外力の影響を受けやすく, 適度に尿で満たされた状態の方が起こりにくいといわれている。他の部位では, 自転車などで直接外力が加わることが原因で, 前立腺, 尿道などからの出血, PSA 上昇などを認めることもある²⁴⁾。肉眼的血尿の場合には, 腫瘍, 結石などの鑑別が必要になる。

b) 非外傷性機序

i) 血流の再分布により起こる虚血

運動中には, 使っている筋肉などの部位に血流が多く流れるために, 腎臓が虚血, 低酸素になる。腎臓は血流の多い臓器であり, 腎血漿流量は中等度の強度の運動でも安静時と比較して30%程度, 激しい運動では75%程度も低下することがある¹⁹⁾⁻²¹⁾。このような血流の減少による腎臓の虚血から糸球体の透過性が亢進し, 赤血球やアルブミンが尿中にもれ出る。

ii) 腎糸球体の輸出細動脈収縮による腎の濾過圧の上昇

運動によって血管収縮がおこり, 特に腎臓

の輸出細動脈の収縮が強く起こることにより濾過圧が上昇し、赤血球や蛋白が尿にもれ出る。

6. ヘモグロビン尿, ミオグロビン尿

肉眼的に赤色尿を呈し、尿潜血反応が陽性にもかかわらず尿沈渣で赤血球を認めない場合には、ヘモグロビン尿 (血色素尿)、ミオグロビン尿の可能性を疑って検査を行う。

1) 行軍性血色素尿症 (march hemoglobinuria)

長距離走, 行軍, 剣道のように足底に外力が加わる運動, 踏み込む動作を繰り返し行った後などに赤色尿が出現する。赤血球破碎症候群の一型で、硬い地面などでの長距離走, 行軍は、足底部に物理的な力が加わることによって、足底で赤血球が壊れ、溶血を起こす。壊れた赤血球から放出されたヘモグロビンは、ハプトグロビンと結合するが、過剰なヘモグロビンは結合しないまま尿に排泄され、赤色尿を呈する。

検査所見としては、赤血球の形態変化と血管内溶血、間接ビリルビン、LDH などの上昇などがある。尿細管壊死から腎不全を生じることがあり、注意を要する。

2) ミオグロビン尿

激しい運動後 1—2 日で起こる。筋線維が壊れて、血中に放出されたミオグロビンが尿に排泄され、赤色尿を呈する。ミオグロビン尿では、急性腎不全を起こす可能性がある。例えば、高温下での激しい長時間の運動は、腎血漿流量をさらに減少させ腎虚血を起こす。加えて筋線維の崩壊により、横紋筋融解、ミオグロビン尿が起こり、腎不全を起こすことがある。

7. 運動性血尿の管理

まず、血尿、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿などを診断し、状況により腎機能障害の有無を確認することも大切になる。早目に検査を受

けることが重要であり、外傷の可能性がある場合には、通常の検査に加えて外傷を考慮した検査が必要になる。

スポーツに伴う血尿は、一過性で良性のものであるという考えは危険であり、まず他の診断を除外するべきである。尿路系の腫瘍、尿路結石、IgA 腎症などの初期症状としての血尿を見逃さないようにすることが大切である。運動のパフォーマンス向上を期待して使用されるサプリメント (クレアチン) の大量摂取で、間質性腎炎による血尿、腎機能増悪例の報告もある。腎疾患では使用を控えることと、健常者でも使用にあたり水分を十分にとることが、アメリカスポーツ医学会のガイドラインでも指示されている²⁵⁾。

肉眼的血尿を認めた場合の運動の可否に関して、明確なガイドラインはない。血尿が完全に消失するまで安静にすべきだとする意見もあるが、多くは肉眼的血尿が消失するまで運動を禁止し、顕微鏡的血尿で再開する。1—3 日の間に顕微鏡的血尿に移行するようなら、運動を再開しても合併症、後遺症を残さないといわれている²⁰⁾。血尿の初期は、脱水があれば補正し、検尿所見の経過を注意して観察する。顕微鏡的血尿であれば、運動を続けながら経過観察し、肉眼的血尿が消失しなければ、さらに精査が必要となる。

強度の高い運動、持続時間の長い運動、競技などで起こることが多いが、繰り返す尿への出血は貧血の原因となるので、注意を要する²⁰⁾。

ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿などは、腎不全などの合併症が起こる可能性がある。脱水、アシドーシスなどがあると腎不全を起こしやすいといわれているので、十分な水分補給により尿量を維持することは、腎不全の予防の面からも必要である。

おわりに

健康診断で見られる顕微鏡的血尿は, 蛋白尿より軽く見られることが多いように思われる。しかしながら, 重要な疾患の徴候である可能性があるため, 経過や他の検査所見などを考慮に入れて, 個人に合わせた的確な対応がなされるべきである。

運動後の血尿については, 一部のスポーツ競技者や指導者の間では, 血尿が出ることに慣れていて, あまり気にしないことがある。重大な疾患や合併症の頻度は多くないものの, 経過に注意して管理することが必要である。

文 献

- 1) 血尿診断ガイドライン検討委員会: 血尿診断ガイドライン. 日本腎臓学会誌 48: 1-34, 2006
- 2) JCCLS 尿試験紙検討委員会: 「尿試験紙検査法」JCCLS 提案指針 (追補版) 尿蛋白, 尿ブドウ糖, 尿潜血試験紙部分表示の統一化. 日本臨床検査標準協議会誌 19: 53-65, 2004
- 3) 伊藤機一: 尿検査標準化委員会活動報告. 日本臨床検査標準協議会誌 20: 18-20, 2005
- 4) 日本腎臓学会: 腎機能 (GFR)・尿蛋白測定ガイドライン. 東京医学社, p.11-14, 2003
- 5) Iseki K, et al: Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int* 49: 800-805, 1996
- 6) Yamagata K, et al: A long-term follow-up study of asymptomatic hematuria and/or proteinuria in adults. *Clin Nephrol* 45: 281-288, 1996
- 7) 服部良平, 他: 無症候性顕微鏡的血尿の臨床的意味. 日泌尿会誌 78: 1045-1050, 1987
- 8) Mariani AJ, et al: The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost effectiveness analysis. *J Urol* 141: 350-355, 1989
- 9) 丸茂健, 畠憲一: 職場健診・学校検尿と尿路疾患への対応. 日医雑誌 135: 2339-2343, 2007
- 10) 富野康日己: IgA 腎症診療指針—第2版—. 日腎会誌 44: 487-493, 2002
- 11) Murakami S, et al: Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. *J Urol* 144: 99-101, 1990
- 12) Cohen RA, Brown RS: Clinical practice. Microscopic hematuria. *N Engl J Med* 348: 2330-2338, 2003
- 13) 服部元史: 小児の腎臓病. からだの科学 255: 90-94, 2007
- 14) 村上睦美: 学校検尿. 小児科学第二版. 医学書院, p.1295-1298, 2002
- 15) 山口裕: 第8回東京腎疾患研究会記録1. 病理から見た血尿. 泌尿器外科 20: 1192-1194, 2007
- 16) 慶應義塾大学保健管理センター: 慶應義塾大学保健管理センター年報2006. p.12, P.60-61, 2007
- 17) 倉山英昭, 他: 血尿, 蛋白尿. 小児科 47: 891-896, 2006
- 18) 宇田川淳子, 他: 学校検尿で発見されたIgA腎症の予後と治療について. 日本小児科学会雑誌 98: 1241-1246, 1994
- 19) 辻岡三南子: 運動性血尿. 臨床スポーツ医学 24: 227-229, 2007
- 20) Abarbanel J, et al: Sports hematuria. *J Urol* 143: 887-890, 1990
- 21) Jones GR, Newhouse I: Sport-related hematuria: a review. *Clin J Spors Med* 7: 119-125, 1997
- 22) Amelar RD, Solomon C: Acute renal trauma in boxers. *J Urol* 72: 145-148, 1954
- 23) 太田匡彦, 他: 夏季におけるランニング後の運動性血尿の検討. 日泌尿学誌 95: 705-710, 2004
- 24) Leibovitch I, Mor Y: The vicious cycling: bicycling related urogenital disorders. *Eur Urol* 47: 277-287, 2005
- 25) American College of Sports Medicine: The physiologic and health effects of oral creatine supplementation. *Med Sci Sports Exerc* 32: 706-717, 2000