

糸球体性血尿*

土田陽平** 成田一衛**

■ はじめに

顕微鏡的血尿の頻度は加齢とともに増加し、男性に比較して女性に多くみられる。日本の人口1億2,000万人から試算すると、その数は500万人前後と推測される。古屋らは、検診で尿潜血陽性とされた200例を対象とした研究で、96%が糸球体性血尿であったと報告している¹⁾。また、89例の血尿単独症例に腎生検を行った報告では、42.7%が基底膜菲薄化症候群、20.2%がIgA腎症、19.1%が微小変化、18%が正常所見であったとされる²⁾。

本稿ではこのように日常診療の場で決して珍しくなく、そしてその多くを占める糸球体性血尿の判別法、およびそのメカニズムについて概説する。

■ 尿検査における糸球体性血尿の特徴

尿検査で糸球体性血尿を示唆する所見として、尿中変形赤血球の存在、赤血球円柱の存在があげられる。後者の赤血球円柱は、尿細管上皮細胞から分泌されるTamm-Horsfallムコ蛋白と血漿蛋白がゲル状に沈澱した鑄型のなかに赤血球が3個以上含まれたものである。その出血源の多くは糸球体由来であり、一部が尿細管由来とされる。

1. 変形赤血球

BirchとFairleyは、位相差顕微鏡を用いて尿沈渣赤血球の形態を評価することで、尿中の赤血球が糸球体由来か、非糸球体由来か区別できるとした^{3,4)}。

すなわち顕微鏡での観察像で、下部尿路出血などによる非糸球体性血尿では、尿中赤血球は金平糖状、円盤状などの形態を示し、形態、大きさがほぼ均一(isomorphic)であるのに対し、糸球体性血尿では尿中赤血球はコブ状、断片状、ねじれ状、標的状などの多彩な形態を示し、大きさは大小不同(dysmorphic)であるというものである(図1)。糸球体性血尿では70%以上のdysmorphicな赤血球を認める。また尿中の赤血球の5%以上が有棘状(図2)である場合は、糸球体性腎炎による糸球体性血尿であることを示唆する(感度52%、特異度98%)という報告もある⁵⁾。しかし位相差顕微鏡を用いて形態を評価する方法は、低比重尿、アルカリ尿や長時間の放置尿では赤血球が膨化し、高比重尿では金平糖状を呈するため判定が困難となること、糸球体性血尿でなくても変形赤血球が出現し得ること⁶⁾や、観察者による感度、特異度の差が大きいこと⁷⁾などが指摘され、より客観性の高い方法として近年では、尿中赤血球の粒度分布を測定する方法として、血球自動計数装置を用いて尿中赤血球容積分布曲線(urinary

* Mechanism of microscopic hematuria

key words: 糸球体性血尿, 変形赤血球, 有棘赤血球

** 新潟大学医学総合病院第二内科 TSUCHIDA Yohei and NARITA Ichiei

(〒951-8510 新潟市中央区旭町通 1-754)

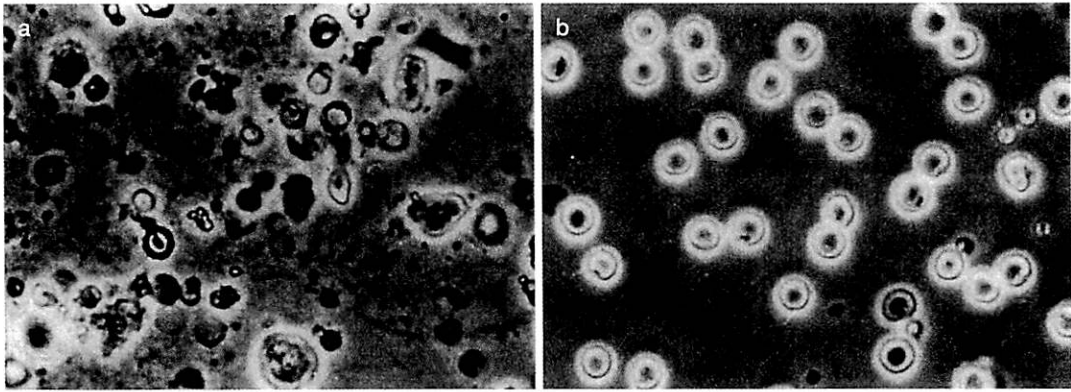


図1 尿赤血球形態による血尿の分類
 a: 糸球体性赤血球 (dysmorphic) b: 非糸球体性赤血球 (isomorphic)
 位相差顕微鏡 (×1,600) で観察。(文献4) より引用

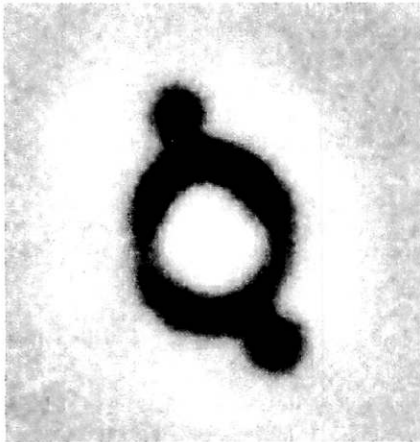


図2 有棘赤血球
 位相差顕微鏡 (×4,000) で観察。
 (文献4) より引用

一様性が示されている (図3)⁹⁾。

2. 変形赤血球のメカニズム

前記のような変形赤血球が形成される原因は完全には解明されていないが、基底膜を通過する際の変形や nephron の各 part で異なる浸透圧の変化に曝されること、炎症性細胞からの酵素による損傷などが考えられている¹⁰⁾。Schramek らは、ヒト赤血球を用いた *vitro* の実験で nephron の part 間で異なる浸透圧を通過してきた赤血球が、溶血成分に曝されることで変形赤血球が形成されることを示している¹¹⁾。

赤血球の通常の径は 6~8 μ m と比較的大きく、基底膜を通過しない。IgA 腎症をはじめとした基底膜断裂を伴うような炎症性疾患で、糸球体毛細血管内の赤血球が Bowman 腔内へ漏れ出るとは容易に想像できるが、大多数を占める基底膜菲薄化症候群などでは赤血球はどのようにして毛細血管外へ漏れ出するのか。

実験的に、毛細血管壁の一部欠損は血管内皮細胞増殖因子¹²⁾や血管内圧の上昇で生じ、圧の上昇の場合は除圧後 10 分以内に閉じるということが示されている¹³⁾。実際に基底膜菲薄化症候群や混合性結合組織病に合併した膜性糸球体腎炎の症例で赤血球が基底膜を通過している電子顕微鏡像を示す報告もあり (図4)^{14,15)}、何らかの原因で生じ

red blood cell volume distribution curve) を測定する方法⁸⁾や、自動尿中有形成成分分析装置を用いたフローサイトメトリー法も用いられている。われわれの施設では Sysmex UF-50 を用いて、尿赤血球の形態判定、すなわち dysmorphic, isomorphic, 両者が混在した mixed のいずれに属するかを評価している。アルゴンレーザーを光源に用いたフローサイトメトリー法を測定原理に採用し、尿赤血球のレーザーの前方散乱光の強度 (尿赤血球の大きさ) から糸球体性と非糸球体性を鑑別するもので、組織学的腎疾患診断を含めた臨床診断との

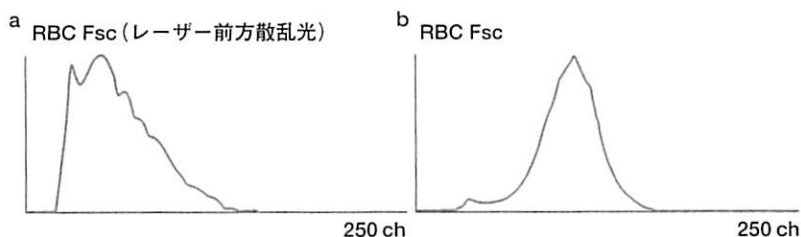


図3 尿有形細胞分析装置による血尿の鑑別

a: 糸球体性赤血球 (dysmorphic) b: 非糸球体性赤血球 (isomorphic) (文献9) より引用

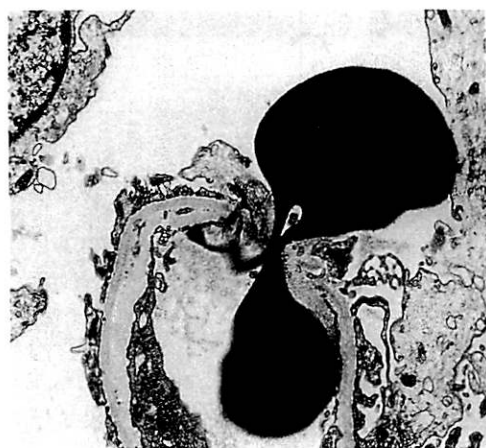


図4 基底膜を通過する赤血球

電子顕微鏡 (×8,000) で観察。(文献14) より引用

た糸球体毛細血管の欠損部位から赤血球が漏れ出ていると考えられる。

■ おわりに

本稿では糸球体性血尿のメカニズムについて述べた。血尿単独の症例に対する腎生検はその後の治療方針を変えなかったとする報告¹⁶⁾もあるように、現在は血尿単独では腎生検の適応とはされず、尿蛋白に比べ、軽視されがち傾向にある。しかしながらわが国で頻度の高いIgA腎症は血尿単独から始まり、早期の治療介入で予後を変える可能性が指摘されている。そのため、血尿単独の段階からいかにIgA腎症をはじめとした早期治療が必要な腎炎患者を見分けるかが、今後の課題であると考えられる。

文 献

- 1) 古屋聖児, 小椋 啓, 島村昭吾: 集団検診で検出された尿潜血陽性者に対する尿中赤血球容積分布曲線の有用性. 日泌尿会誌 93 (4): 525-531, 2002
- 2) Hall CL, Bradley R, Kerr A, et al: Clinical value of renal biopsy in patients with asymptomatic microscopic hematuria with and without low-grade proteinuria. Clin Nephrol 62: 267-272, 2004
- 3) Birch DF, Fairley KF: Haematuria: Glomerular or non-glomerular? Lancet 2: 845-846, 1979
- 4) Fairley KF, Birch DF: Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. Kidney Int 21: 105-108, 1982
- 5) Kohler H, Wandel E, Brunck B: Acanthocyturia-A characteristic marker for glomerular bleeding. Kidney Int 40: 115-120, 1991
- 6) Pollock C, Liu PL, Györy AZ, et al: Dysmorphism of urinary red blood cells-Value in diagnosis. Kidney Int 36: 1045-1049, 1989
- 7) Venkat Raman G, Pead L, Lee HA, et al: A blind controlled trial of phase-contrast microscopy by two observers for evaluating the source of haematuria. Nephron 44: 304-308, 1986
- 8) Shichiri M, Hosoda K, Nishio Y, et al: Red-cell-volume distribution curves in diagnosis of glomerular and non-glomerular haematuria. Lancet 23: 908-911, 1988
- 9) 坂爪 実: 病態形成機序に基づいた腎疾患の非侵襲的診断法の確立. 新潟県医師会報 650: 1-3, 2004
- 10) Roth S, Renner E, Rathert P: Microscopic hematuria: advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes. J Urol 146: 680-684, 1991
- 11) Schramek P, Moritsch A, Haschkowitz H, et al: In vitro generation of dysmorphic erythrocytes. Kidney Int 36: 72-77, 1989
- 12) Feng D, Nagy JA, Hipp J, et al: Reinterpretation of endothelial cell gaps induced by vasoactive mediators in guinea-pig, mouse and rat: many are transcellular pores. J Physiol 1: 747-761, 1997
- 13) Neal CR, Michel CC: Openings in frog microvascular endothelium induced by high intravascular pressures. J Physiol 1: 39-52, 1996

- 14) Collar JE, Ladva S, Cairns TD, et al : Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney Int* 59 : 2069-2072, 2001
- 15) Makino H, Kumagai I, Hironaka K, et al : Escape of red blood cells through gaps in glomerular basement mem-

- brane in a patient with mixed connective tissue disease. *Am J Nephrol* 15 : 168-171, 1995
- 16) Richards NT, Darby S, Howie AJ, et al : Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol Dial Transplant* 9 : 1255-1259, 1994

* * *

告知板

(2)

■第18回第1種ME技術実力検定試験および

講習会のお知らせ

講習会実施要領

東京会場：2012年4月8日(日) 9:00～18:00
 帝京平成大学池袋キャンパス(予定)

大阪会場：2012年4月15日(日) 9:00～18:00
 新梅田研修センター(予定)

受講料：15,000円(テキスト1冊, 問題解説集3冊含む)

申込締切：2012年3月2日(金)

検定試験実施要領

期日：2012年6月17日(日) 9:00～17:00

試験会場：

札幌会場：北海道大学(予定)

東京会場：帝京平成大学池袋キャンパス(予定)

大阪会場：新梅田研修センター(予定)

受験料：20,000円(初回受験者)
 12,000円(科目合格者および再受験者)

受験資格：次のいずれかを満たしていること

- ・第2種ME技術実力検定試験合格者
- ・臨床工学技師免許所有者

資料請求：

講習会資料：2012年2月1日より受付

検定試験資料：2012年4月1日より受付

問合先：ME技術実力検定試験事務局
 〒113-0033 東京都文京区本郷2-39-5
 片岡ビル3F ME技術教育委員会内
 TEL/FAX：03-3813-5521
 E-mail：jimu@megijutu.jp
 URL：http://megijutu.jp

■第2回腎臓・透析医のための臨床研究

てらこ屋セミナー

日程：2012年5月19日(土) 9:30～17:00
 5月20日(日) 9:30～15:00

開催地：京都知恩院 和順会館 和順ホール

定員：100名程度

対象：腎臓・透析領域の診療と研究に従事し、以下の条件を満たす医師を対象とします。

- ・医学部卒業後5年以上、臨床経験のある方
- ・医学部卒業後これまでに疫学、統計学、臨床研究手法などの教育・研修を受けたことのない方
- ・2日間全日程に参加可能な方

※「第9回腎臓・透析医のための臨床研究デザイン塾」に参加ご希望の方は、「第1回腎臓・透析・泌尿器科医のための臨床研究てらこ屋セミナー」、もしくは本セミナーのいずれかに、全日程参加していることが応募要件となりました。

「第9回腎臓・透析医のための臨床研究デザイン塾」は2012年8月23日(木)～27日(月)開催予定です。詳細はホームページ(<http://www.i-hope.jp/>)をご覧ください。

参加費：25,000円(教材費込み)

応募期間：2012年2月1日(水)～3月31日(土)

申込方法：上記応募期間にホームページ上「イベント・セミナーご案内」よりお申込下さい(<http://www.i-hope.jp/>)。参加費のお支払い方法は仮登録いただいた方にお知らせいたします。

問合先：認定NPO法人健康医療評価研究機構(iHope International) iHope イベント事務局
 〒604-0847 京都市中京区烏丸通二条下ル秋野々町
 513 京都第一生命泉屋ビル7階
 E-mail: pr@i-hope.jp FAX: 075-211-4762