

血尿診断ガイドライン 2023

1	I 顕微鏡的血尿の定義と臨床検査	2
2	BQ 臨-1 血尿の定義はどのようにすべきか？	2
3	BQ 臨-2 尿中赤血球形態で糸球体性血尿は鑑別できるか？	3
4	BQ 臨-3 血尿を診断するための採尿方法はどのようにすべきか？	7
5	BQ 臨-4 尿潜血試験紙間で感度の差があるか？	8
6	BQ 臨-5 尿潜血試験紙で血尿をスクリーニングした場合の臨床的感度・特異度はどの程度か？	10
7	II 顕微鏡的血尿の臨床	11
8	血尿診断アルゴリズム	11
9	内科領域における顕微鏡的血尿	
10	BQ 内-1 顕微鏡的血尿の患者に対する初期対応として一般医家が行うべき検査は何か？	15
11	BQ 内-2 顕微鏡的血尿の患者に対して一般医家が腎臓内科医に紹介するのはどのような場合か？	17
12	BQ 内-3 腎臓内科専門医として内科的腎疾患を鑑別する検査は何か？	20
13	CQ 内-1 成人の蛋白尿を合併しない顕微鏡的血尿例において腎生検で同定される病態は？	22
14	泌尿器科領域における顕微鏡的血尿	
15	BQ 泌-1 顕微鏡的血尿の患者で鑑別にあがる泌尿器科疾患は何か？	25
16	BQ 泌-2 顕微鏡的血尿の患者に対して一般医家が泌尿器科医に紹介するのはどのような場合か？	26
17	BQ 泌-3 泌尿器科専門医として悪性腫瘍の検索目的に行う検査は何か？	30
18	BQ 泌-4 抗血小板薬、抗凝固薬を服用している顕微鏡的血尿患者に対して通常の前検査は必要か？	33
19	BQ 泌-5 初回顕微鏡的血尿精査で異常を指摘されなかった患者に対して定期的経過観察は必要か？	35
20	CQ 泌-1 顕微鏡的血尿を呈する尿路上皮癌中リスク集団に対して尿路上皮癌のスクリーニング検査として膀胱鏡検査を施行することは推奨されるか？	37
21		
22	CQ 画-1 成人の尿路上皮癌の高リスク症例の診断において CT urography は推奨されるか？	39
23	GPS 肉眼的血尿に関する Good Practice Statement	42
24	小児科領域における顕微鏡的血尿	
25	BQ 小-1 小児の血尿の発見契機、頻度、原因疾患はどのようなものか？	46
26	BQ 小-2 血尿の患者に対する初期対応として一般小児科医が行うべき検査は何か？	48
27	BQ 小-3 血尿の患者に対して一般小児科医が小児腎臓専門医に紹介するのはどのような場合か？	53
28	BQ 小-4 小児腎臓専門医として腎疾患を鑑別する検査は何か？	56
29	BQ 小-5 小児の蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿に対し、腎生検で同定される病態とそれらの頻度は？	61
30	III 血尿マスキングの妥当性	63
31	BQ 検-1 健診・検診における血尿スクリーニングは妥当か？	63
32	IV 新型コロナウイルスワクチンと血尿	65
33		

I 顕微鏡的血尿の定義と臨床検査

BQ 臨-1 血尿の定義はどのようにすべきか？

【要 約】

「肉眼的血尿」は、尿が鮮紅色～暗赤褐色を呈し、尿 1 L 中に血液 1 mL 以上を含むものをいう。肉眼的血尿では、手技上の問題などで溶血がない場合は、遠心すれば上清は透明となり、沈渣に赤血球を認めることが一般的である。ただし、臨床実地では全ての患者に対して遠心を行うことは困難であるため、肉眼的に尿が鮮紅色～暗赤褐色を呈するものを便宜的に肉眼的血尿と判断することもありうる。

「顕微鏡的血尿」は、肉眼では血尿を認めないが、尿沈渣検査法にて尿中赤血球 5 個/HPF 以上、無遠心尿での測定では尿中赤血球 20 個/ μ L 以上認めるものをいう。

【解 説】

血尿（顕微鏡的血尿）の基準は従来、本邦では日本臨床検査標準協議会（JCCLS）尿沈渣検査法指針提案 GP1-P4¹⁾ による尿中赤血球数の基準値が 4 個/HPF 以下であることから、尿沈渣検査法にて尿中赤血球 5 個/HPF 以上と定義されている。一方、AUA/SUFU ガイドラインなど諸外国では 3 個/HPF 以上とする指針²⁻⁵⁾も散見されるが、標本作成法が異なり、特に遠心力と遠心時間^{6,7)}の違いが原因と考えられる⁸⁾。尿沈渣標本の作製や鏡検自体の有する精度上の問題の根本的な解決策は難しく、無遠心尿における赤血球数の算定がより合理的であることから、尿中赤血球 20 個/ μ L 以上が血尿（顕微鏡的血尿）と考えられている。

【参考文献】

文献はすべて、別途データベース化して整理中です。

- 1) 日本臨床衛生検査技師会 JCCLS 尿沈渣検査法編集委員会（編）：「尿沈渣検査法 GP1-P4」，尿沈渣検査法 2010，社団法人日本臨床衛生検査技師会，東京，2011.
- 2) B. J. Linder, E. J. Bass, H. Mostafid and S. A. Boorjian, Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. BJU Int 2018 Vol. 121 Issue 2 Pages 176-183
- 3) Davis R, Jones JS, Barocas DA et al. Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. J Urol 2012; 188(6 Suppl): 2473-81
- 4) Nielsen M, Qaseem A. Hematuria as a marker of occult urinary tract cancer: advice for high-value care from the american college of physicians. Ann Intern Med 2016; 165: 602
- 5) Kassouf W, Aprikian A, Black P et al. Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: A consensus document reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), and Canadian Urological Association (CUA), December 2015. Can Urol Assoc J 2016; 10: E46-80
- 6) NCCLS. Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens; Approved Guideline-Second Edition. NCCLS document GP16-A2 (ISBN 1-56238-448-1). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA 2001.
- 7) European Confederation of Laboratory Medicine. European urinalysis guidelines. Scand. J. Clin. Lab. Invest. suppl. 2000; 231:1-86
- 8) 油野友二、神田七瀬、澤井咲月 他、標本の精度管理から考える尿沈渣検査の課題－標本作製における相対的遠心力の影響－. 北陸大学紀要. 51:135-141,2021

BQ 臨-2 尿中赤血球形態で糸球体性血尿は鑑別できるか？

【要 約】

糸球体性血尿では尿中赤血球の形と大きさが多彩であり、尿中赤血球形態情報は血尿の由来を考えるために有用である。ただし、形態的に糸球体性血尿が疑われる場合でも、糸球体以外の尿路系疾患の存在する可能性を否定できない。また、すべての血尿について分類できるとは限らない。

【解 説】

尿中赤血球は一般に大きさが6~8μmの中央がくぼんだ円盤状で、ヘモグロビンの含有により淡い黄色調を呈している。しかし、浸透圧やpHなど尿の性状によってさまざまな形態を示し、高浸透圧尿または低pH尿では萎縮状を、低浸透圧尿または高pH尿では膨化状や脱ヘモグロビン状（ゴースト状）を呈する。このような尿の性状によって起こる尿中赤血球の形態変化は、同一標本においては均一で単調であることが多い。一方、赤血球がコブ・ドーナツ状、標的状など同一標本において多彩な形態を呈し、大きさが大小不同または小球性を示していることがあり、赤血球円柱やその他の円柱と混在して出現することがある。

尿中赤血球の形態学的特徴と腎生検所見などの比較は、1979年のBirch & Fairley¹⁾以来数多く報告されている。非糸球体性血尿（下部尿路出血など）では萎縮状、円盤状などの形態を示し、多少の大小不同はあるが形態はほぼ均一である。またヘモグロビン色素に富むことも多く、このような赤血球を均一赤血球（isomorphic RBC、非糸球体型赤血球*）と呼ぶ。これに対して糸球体性血尿では、赤血球円柱など種々の円柱や蛋白尿を伴うことが多く、赤血球は前述のようなコブ・ドーナツ状、標的状など多彩な形態を示すことが多い。このような赤血球を変形赤血球（dysmorphic RBC、糸球体型赤血球*）と呼ぶ。特にコブ状、有棘状、出芽状などと表現されている形態（acanthocytes）を示す赤血球の出現は、数量が少なくても糸球体性血尿の診断的価値が高いことが1991年Kohlerら²⁾により報告され、以降、一般的な承認事項となっている^{3,4)}。

変形赤血球の正確な発生機序は不明だが、異常糸球体基底膜を通過した後、浸透圧とpHが常に変化し上皮が破壊されている尿細管を通ることで、赤血球表面蛋白や基底膜蛋白が消失または融解、分解されて形成され则认为られている。

赤血球形態の観察方法とその評価は、諸外国では位相差顕微鏡を用いての報告が多いが、本邦では光学顕微鏡を用いて尿沈渣検査と同時に行うのが一般的である。また、フローサイトメトリー法を用いた尿中有形成分分析装置による測定が可能な施設も増えている。いずれの方法でもすべての血尿について分類できるとは限らず、形態的に糸球体性血尿が疑われる場合でも非糸球体性血尿を否定できない^{5,6)}。

*日本臨床検査標準協議会（Japanese Committee for Clinical Laboratory Standards: JCCLS）。「尿沈渣検査法指針提案 GP1-P4（2010）」の「尿中赤血球形態の判定基準」にて推奨している表現

【参考文献】

- 1) Birch DF, et al. Hematuria: Glomerular or non-Glomerular? Lancet 2: 845-6, 1979
- 2) Kohler H, et al. Acanthocyturia-acharacterisitic marker for glomerular bleeding. Kidny Int 40: 115-20, 1991
- 3) Offrunga M, et al. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular hematuria. A meta-analysis, Postgrad Med J 68: 648-54, 1992
- 4) Saito T, et al. Microscopic examination of urinary red blood cells for a diagnosis of the source of hematuria: a reappraisal, Eur J Lab Med 7: 55-60, 1999
- 5) Crop MJ, et al. Diagnostic value of urinary dysmorphic erythrocytes in clinical practice. Nephron Clin Pract 115: c203-12, 2010
- 6) Offrunga M, et al. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. Postgrad Med J 68: 648-54, 1992

尿中赤血球形態の判定基準

尿沈渣検査法 2010：日本臨床検査標準協議会（JCCLS）.
尿沈渣検査法 GP1-P4 より許可を得て転載

1. 尿中赤血球形態

赤血球形態情報は血尿の由来を考えるための情報の一つである。本指針では赤血球形態の用語と判定基準を示す。報告にあたっては個々の形態だけではなく尿沈渣全体のパターンを把握することが大切であり、すべての血尿について分類できるとは限らないことを認識する必要がある。また、赤血球形態情報は臨床側との協議に応じて記載する。

2. 尿中赤血球形態の表現

尿中赤血球形態の表現は、非糸球体型赤血球（均一赤血球）と糸球体型赤血球（変形赤血球）とする。

3. 尿中赤血球の分類

尿中赤血球の形態の特徴を明確に把握するために、非糸球体型赤血球を 4 分類、糸球体型赤血球を 3 分類に大別する。しかし、日常検査では非糸球体型赤血球、糸球体型赤血球の各小分類に分ける必要はない。

●非糸球体型赤血球

・円盤状赤血球

典型・円盤状赤血球



膨化・円盤状赤血球（※）



※膨化・円盤状赤血球のなかには辺縁が厚くドーナツ状を示すものも認められる。
しかし、糸球体型赤血球のドーナツ状不均一赤血球と異なり、ドーナツ状の辺縁は均一である。

萎縮・円盤状赤血球（※）

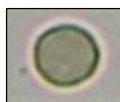


※ここでの萎縮とは、小型になった形状の意味ではない。したがって、低浸透圧下で円盤状に大きく広がった赤血球が、その後、高浸透圧下で萎縮することにより辺縁がギザギザした形状である。

※従来、金平糖状といわれている辺縁がギザギザした赤血球の形態も萎縮とする。

・球状赤血球

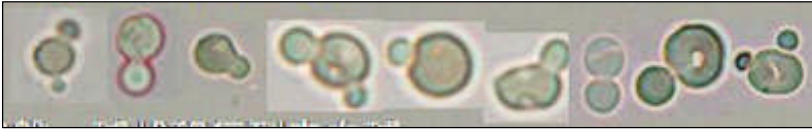
球状赤血球



1 萎縮・球状赤血球

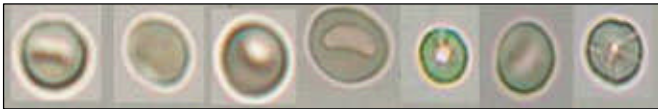


2 コブ・球状赤血球（※）



3 ※コブ・球状赤血球が検出された場合は、背景にコブ部分の分離した赤血球の断片
4 が同時に出現していることが一般的である。これら赤血球の断片は赤血球として
5 カウントしない。

6 ・円盤・球状移行型赤血球



7 ・膜部顆粒成分凝集状脱ヘモグロビン赤血球（※）



8 ※前立腺生検実施後の尿や多発性嚢胞腎患者尿では、前立腺液や嚢胞液の影響を受
9 けて通常の脱ヘモグロビン状の赤血球形態とは異なり、脱ヘモグロビン状の赤血
10 球の膜部に凝集状の顆粒成分が認められる。

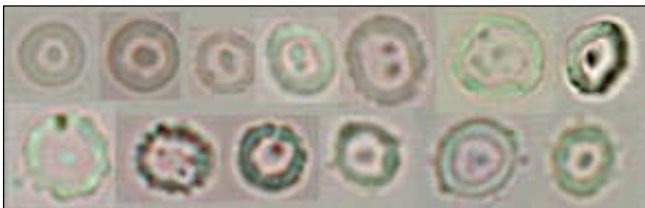
12 ●糸球体型赤血球

13 ・ドーナツ状不均一赤血球

14 ドーナツ状不均一赤血球



15 標的・ドーナツ状不均一赤血球



16 コブ・ドーナツ状不均一赤血球（※）



17 ※コブ・ドーナツ状不均一赤血球が検出された場合は、コブ・球状赤血球と同様、
18 背景にコブ部分の分離した赤血球の断片が同時に出現していることがある。これ
19 ら赤血球の断片は赤血球としてカウントしない。

20 ・有棘状不均一赤血球



・ドーナツ・有棘状不均一混合型赤血球



《注意事項》

- ①分類に用いている膨化や萎縮の用語は大きさを表しているのではなく、最終的な赤血球の状態を意味するものであり、膨化は広がった状態、萎縮は萎んだ状態である。
- ②糸球体型赤血球が小球状を示す要因は、糸球体・尿細管通過の際に生じる赤血球の断片化が第一に考えられる。

4. 尿中赤血球形態の判定基準

光学顕微鏡による無染色観察を前提として、赤血球の形態から判断する。糸球体型赤血球と判定する場合は、400倍1視野に認められる赤血球の中で、糸球体型赤血球と判定できる赤血球が5～9個/HPF以上認められた場合から判定する。

判定にあたっては、「糸球体型赤血球・大部分」、「糸球体型赤血球・中等度混在」、「糸球体型赤血球・少数混在」の3段階に分類する。分類基準は、全体の赤血球数に対する糸球体型赤血球数のランクにより分類する。

表 糸球体型赤血球形態の3段階分類基準表

糸球体型赤血球数 \ 全体の赤血球数	5～9 個 /HPF	10～19 個 /HPF	20～29 個 /HPF	30～49 個 /HPF	50～99 個 /HPF	100～個 /HPF
5～9 個/HPF	大部分	中等度	中等度	少数	少数	少数
10～19 個/HPF		大部分	中等度	中等度	少数	少数
20～29 個/HPF			大部分	中等度	中等度	少数
30～49 個/HPF				大部分	中等度	中等度
50～99 個/HPF					大部分	中等度
100～個/HPF						大部分

《注意事項》

- ①糸球体型赤血球の出現パターンには多彩性がなく、大部分が直径2～4μmと小球状を呈することがある。このような場合は小さくてもこれらを赤血球としてカウントする。
- ②これらは小さくても詳細に観察すると糸球体型赤血球の特徴が一部にみられる。少数ながらコブ・ドーナツ状不均一赤血球も確認することができる。
- ③各施設において赤血球形態の判定基準の運用は臨床医との協議の下で進める。

BQ 臨-3 血尿を診断するための採尿方法はどのようにすべきか？

【要 約】

血尿を診断するための採尿法としては中間尿採取を原則とする。採尿には清潔な容器を用い、採尿時間、採尿方法を明記する。採尿後は速やかに検査を行う。

【解 説】

血尿を診断する際の採尿方法が重要であることは、女性においては適切な採尿が行われないとコンタミネーションによって尿沈渣中の赤血球数が増加して血尿と診断される頻度が増える、という研究からも示されている¹⁾。血尿に関する最近のガイドラインで採尿方法について記載されているものとしてはAUA/SUFUのガイドラインがある。このガイドラインでは男女別に記載があるが、まとめとしては「ほとんどの場合、中間尿採取でよく、検体中に扁平上皮細胞が多い場合はコンタミネーションの可能性があるため、再採尿またはカテーテル採尿を考慮すべき」とされている²⁾。尿検査に関するガイドラインとしてEuropean Urinalysis Guidelines³⁾、国内の尿検査の標準化指針としては、尿試験紙に関するもの⁴⁾、尿沈渣に関するもの⁵⁾があり、これらに記載されている採尿方法についての注意から血尿と関連する部分をまとめると以下ようになる。

1. 採尿前

- ① 健診など尿試験紙でのスクリーニングでは偽陰性となることがあるため、アスコルビン酸（ビタミンC）を多く含むものの摂取を控える。
- ② 清潔な容器を準備する（ディスポーザブル紙製、プラスチック製など）。
- ③ 女性で月経時は原則として避ける。

2. 採尿時

- ① 中間尿採取を原則とする。
- ② 女性の場合、外尿道口を清拭後に採尿することが望ましい。

3. 採尿後

- ① 被検者の患者属性（氏名、年齢、性別、患者ID、診療科など）を適切に記載する。
- ② 尿の種類と採尿方法（自然採尿、カテーテル採尿；全部尿、初尿、中間尿、尿路変更術後尿など）、採尿時刻を明記する。
- ③ 服用薬物、月経時採尿、造影剤の使用などを明記する。
- ④ 時間の経過によって赤血球が崩壊するので、採尿後は速やかに（原則4時間以内に）検査を実施する。

【参考文献】

1. Chen A, Caron A, Jackson NJ, et al. Defining Properly Collected Urine: Thresholds to Improve the Accuracy of Urinalysis for Microscopic Hematuria Evaluation in Women. J Urol 2022; 207: 385-91.
2. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol 2020; 204: 778-86.
3. Medicine ECoL. European urinalysis guidelines. Scand J Clin Lab Invest Suppl 2000; 231: 1-86.
4. 日本臨床検査標準協議会尿検査標準化委員会尿試験紙検討作業部会.「尿試験紙検査法」JCCLS 提案指針.日本臨床検査標準協議会会誌 2001; 16: 33-55.
5. 日本臨床検査標準協議会.尿沈渣検査法 2010.日本臨床衛生検査技師会; 2011,1p-11

BQ 臨-4 尿潜血試験紙間で感度の差があるか？

【要 約】

尿試験紙添付文書のうえでは感度に大きな差はないが、精度管理調査結果などからは差が認められており、感度が異なると考えられる。

【解 説】

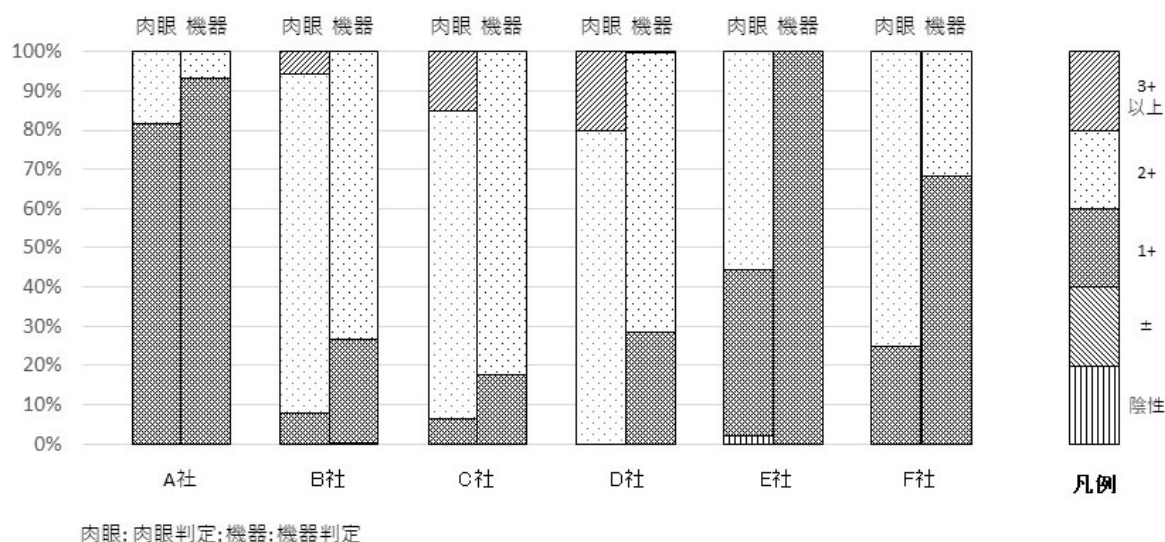
健診では血尿のスクリーニングとして一般的に尿試験紙が用いられる。現在医療用に用いられている尿試験紙（体外診断薬）の添付文書では、「感度」または「測定範囲」と表記が異なっているものの、ほとんどのもので、ヘモグロビンで 0.06 mg/dL、赤血球で 10 個/ μ L とされている（ヘモグロビンで 0.03 mg/dL、赤血球で 5 個/ μ L としているものもある）¹⁻⁸⁾。また、日本臨床検査標準協議会（JCCLS）尿試験紙検査法提案指針 GP3-P1 追補では⁹⁾、「潜血 1+に相当するヘモグロビン濃度は 0.06 mg/dL とし、赤血球に換算すると約 20 個/ μ L となる」とされており、国内の試験紙はすべてこれに従っている。しかしながら、1+に相当するヘモグロビン濃度の上下限、また 1+以外のランク値については定められていないため、試験紙間の差が大きいのが現状である。

「血尿診断ガイドライン 2013」には JCCLS でメーカーの協力の下、2005 年にプール尿にヘモグロビンを添加して作製した試料を用いて試験紙を機器判定で検討した結果を示しているが¹⁰⁾、その後も状況は変わらず、最近の日本医師会などの精度管理調査結果でも試験紙間差があることが認められる。

令和 2 年度（2020 年度）に潜血 1+～2+ の試料で行った精度管理調査結果を図 1 に示す。A 社試験紙ではほとんどが 1+と報告しているが、B～D 社試験紙では大部分が 2+、一部 3+と報告していた¹¹⁾。なお、図 1 からわかるように肉眼判定と機器判定でも感度差があり、肉眼判定の方が感度が高い（高めに判定している）。他年度では異なる濃度での精度管理調査を行っているが、それらにおいても試験紙間差が認められている。

これらは精度管理調査の結果であり、試料として凍結乾燥ヘモグロビンを溶解して測定することによる施設間差も含まれていることになるが、多数施設の結果を集計したものであるため、実検体においても試験紙間差があると考えべきである。ただし、ある試験紙で 1+であるものが他の試験紙で陰性と判定されることはほとんどないので、スクリーニングとしては大きな問題となることはないと考えられる。

図 1 尿潜血（試料 19）試験紙別半定量値分布（10 施設以上参加試験紙）



【参考文献】

1. 栄研化学株式会社 ウロベーパーIII'栄研'添付文書
2. 株式会社アークレイファクトリー オーションスティックス添付文書
3. シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社エームス尿検査試験紙添付文書
4. 富士フイルム和光純薬株式会社プレテスト添付文書
5. 東洋濾紙株式会社ウロピース S 添付文書
6. テルモ株式会社ウリエース添付文書
7. ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社 Combur テスト添付文書
8. 株式会社テクノメディカ UA テスト 1000AD 添付文書
9. JCCLS 尿検査標準化委員会.「尿試験紙検査法」JCCLS 提案指針（追補版）. 尿蛋白, 尿ブドウ糖, 尿潜血試験部分表示の統一化. 日臨検標準会誌. 2004; 19: 53-65.
10. 高橋勝幸. 尿検査・腎泌尿器系疾患尿定性検査の現状. 臨病理レビュー. 2007; 140: 25-33
11. 日本医師会 令和 2 年度 第 54 回日本医師会精度管理調査報告書 日本医師会 2021 p. 194

BQ 臨-5 尿潜血試験紙で血尿をスクリーニングした場合の臨床的感度・特異度はどの程度か？

【要 約】

試験紙によっても異なるが、尿沈渣を基準として感度 60～80%、特異度 78～97%である。

【解 説】

現在国内の尿試験紙では尿中赤血球 20 個/ μ L を 1+とすることになっているので¹⁾、1+以上が血尿ということになるが、BQ 臨-4 で示すように試験紙間で検出感度に差があるので、実際には尿中赤血球数を基準とした血尿を正診する感度も異なっていることになる。実検体において尿沈渣赤血球数と試験紙潜血との相関を検討した報告²⁻⁴⁾によると、尿沈渣赤血球 5 個/ μ L 以上を血尿とした場合、A 社試験紙・装置では感度 80%、特異度 78%、B 試験紙・装置では感度 80%、特異度 87%、C 社試験紙・装置では感度 60%、特異度 97%となっていた。

なお、尿試験紙潜血はアスコルビン酸(ビタミン C)などの還元剤が存在すると偽陰性を呈するので、アスコルビン酸服用時は感度が下がることに注意すべきである。

【参考文献】

- 1) JCCLS 尿検査標準化委員会.「尿試験紙検査法」JCCLS 提案指針(追補版). 尿蛋白, 尿ブドウ糖, 尿潜血試験部分表示の統一化. 日臨検標準会誌. 2004; 19: 53-65
- 2) 島袋宏明, 橋都隆子, 佐藤晃 他. 潜血試験紙部分を改良した N-マルティスティックス SG-L の検討(第 2 報)機器の改良ならびに試験紙ロット変更前後の比較. 医学と薬学 28: 138-47, 1992
- 3) 丹羽厚子, 渡邊孝子, 池田勇一 他. 全自動尿分析装置オーションマックス AX-4060 の基礎的検討. 医療と検査機器・試薬 36: 367-75, 2013
- 4) 渡部百合子, 本江美香, 浅井信治 他. 全自動尿分析装置「US-3100R」の基礎的検討. 医療と検査機器・試薬 30: 103-11, 2007

Ⅱ 顕微鏡的血尿の臨床

血尿診断アルゴリズム

成人

顕微鏡的血尿は、肉眼では血尿を認めないが、尿沈渣検査法にて尿中赤血球 5 個/HPF 以上、無遠心尿での測定では尿中赤血球 20 個/ μ L 以上認めるものをいう（BQ 臨-1）。

一般医家では問診、理学所見、血液検査、尿沈渣、肉眼的血尿の有無などから鑑別すべき疾患を想定したうえで、診療を開始する。尿細胞診や腹部超音波検査は、尿路上皮癌や腎癌の検出の感度が十分でないことに留意したうえで、適応を検討する。

早期に腎臓内科専門医への受診が勧められる状態として、顕微鏡的血尿の既往を有する場合、肉眼的血尿であっても coke-like urine（コーラ色の褐色尿）が認められる場合、高度蛋白尿および/または進行性の腎機能低下を呈する場合が該当する。また、尿路感染症を疑う所見を欠く発熱の場合、呼吸器症状や皮膚症状など他の全身症状を伴う場合、腎後性因子が否定される腎機能障害の場合にも注意を要する（GPS：内科として注意すべき肉眼的血尿）。その他の肉眼的血尿が認められた場合には、泌尿器科領域の良性腫瘍または悪性腫瘍に留意して、泌尿器科専門医への紹介が勧められる（GPS：泌尿器科として注意すべき肉眼的血尿）。顕微鏡的血尿と診断された場合、血液検査による血清クレアチニン値の測定、蛋白尿の確認、および尿沈渣により糸球体性血尿の有無（すなわち、赤血球の形状が均一赤血球〔非糸球体性血尿〕なのか、または変形赤血球〔糸球体性血尿〕なのか）、細胞円柱の有無を確認する（BQ 内-1）。検査で糸球体性血尿、蛋白尿や細胞円柱が認められたら、腎臓内科への紹介が勧められる（BQ 内-2）。腎臓内科では尿蛋白定量、血液検査^{*1}、画像検査（腎臓超音波、CT）を行い（BQ 内-3）、異常所見が認められたら、泌尿器科疾患を除外したうえで腎生検などにより確定診断を行い、内科的腎疾患の治療を開始する。一方、異常所見が認められなかった場合は経過観察となる。

尿沈渣において非糸球体性血尿が認められた場合は、尿路悪性腫瘍や結石などの泌尿器科疾患を念頭に、泌尿器科への紹介が勧められる（BQ 泌-2）。顕微鏡的血尿を呈する泌尿器科疾患（BQ 泌-1）の中で最も注意すべきは尿路上皮癌であり、本アルゴリズムでは尿路上皮癌のリスク別に行うべき検査について提示した。なお、尿路上皮癌のリスク分類は、AUA のリスク分類に基づいて作成した（BQ 泌-2）（ただし、米国とわが国では血尿の基準が異なるため、本ガイドラインではわが国の血尿の定義を用いた）。すなわち、低リスク群（男<40 歳/女<50 歳、尿中赤血球 5~10 個/HPF、リスク因子^{*2}なし、の全てを満たす場合）、中リスク群（男 40~59 歳/女 50~59 歳、尿中赤血球 11~25 個/HPF、1 つ以上のリスク因子^{*2}を有する、のいずれかに該当する場合）、および高リスク群（男女とも>60 歳、尿中赤血球>25 個/HPF、喫煙歴あり、肉眼的血尿の既往のいずれかに該当する場合）に分類し、それぞれに対して行うべき検査を提示した。具体的には、低リスク群には悪性腫瘍のリスクはきわめて低いことを説明したうえで、半年以内に再検、または中リスク群に準じて検査を行う。中リスク群には膀胱鏡検査、腎臓の超音波検査、尿細胞診を行う。ただし、膀胱鏡の実施が困難な場合は膀胱と腎臓の超音波検査、尿細胞診により代用する。高リスク群には、膀胱鏡検査と CT urography（CQ 画-1）、尿細胞診を行う。これらの検査で異常所見が認められた場合は、疾患特異的な work up と治療が行われ、異常所見が認められなかった場合は定期的な経過観察を行う。（BQ 泌-5）

なお、本アルゴリズムでは、泌尿器科専門医または腎臓内科専門医が診断や対応に苦慮した場合は双方向にコンサルトを行い、対応することが推奨される。

^{*1} 臨床症状、身体所見、尿検査所見により、血球検査、臨床化学検査（総蛋白、アルブミン、蛋白分画、CRP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、脂質、電解質異常）、免疫血清検査（IgG、IgA、IgM、C3、

1 C4、CH50、自己抗体等）を考慮する。

2 *2 有害物質への曝露，排尿刺激症状，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
3 ホスファミドの投与歴、尿路への異物の長期留置
4

5 小 児

6 問診、理学所見、肉眼的血尿の有無などから鑑別すべき疾患を想定する。糸球体性血尿か非糸球体性
7 血尿かで想定される疾患が異なる（BQ 小-1 の表 6）。

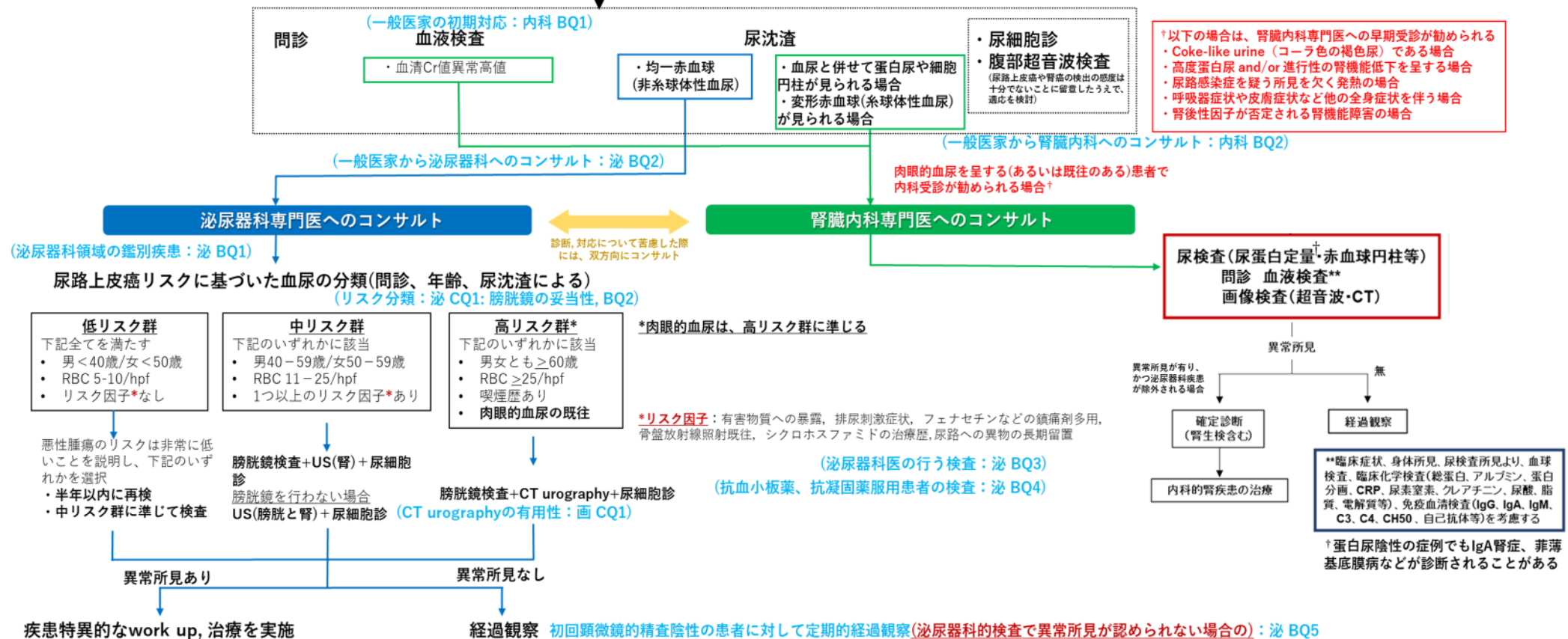
8 初期対応として行う検査には血清アルブミン、血清クレアチニン、血清補体（C3）、尿蛋白/クレアチ
9 ニン比などが含まれる（BQ 小-2）。

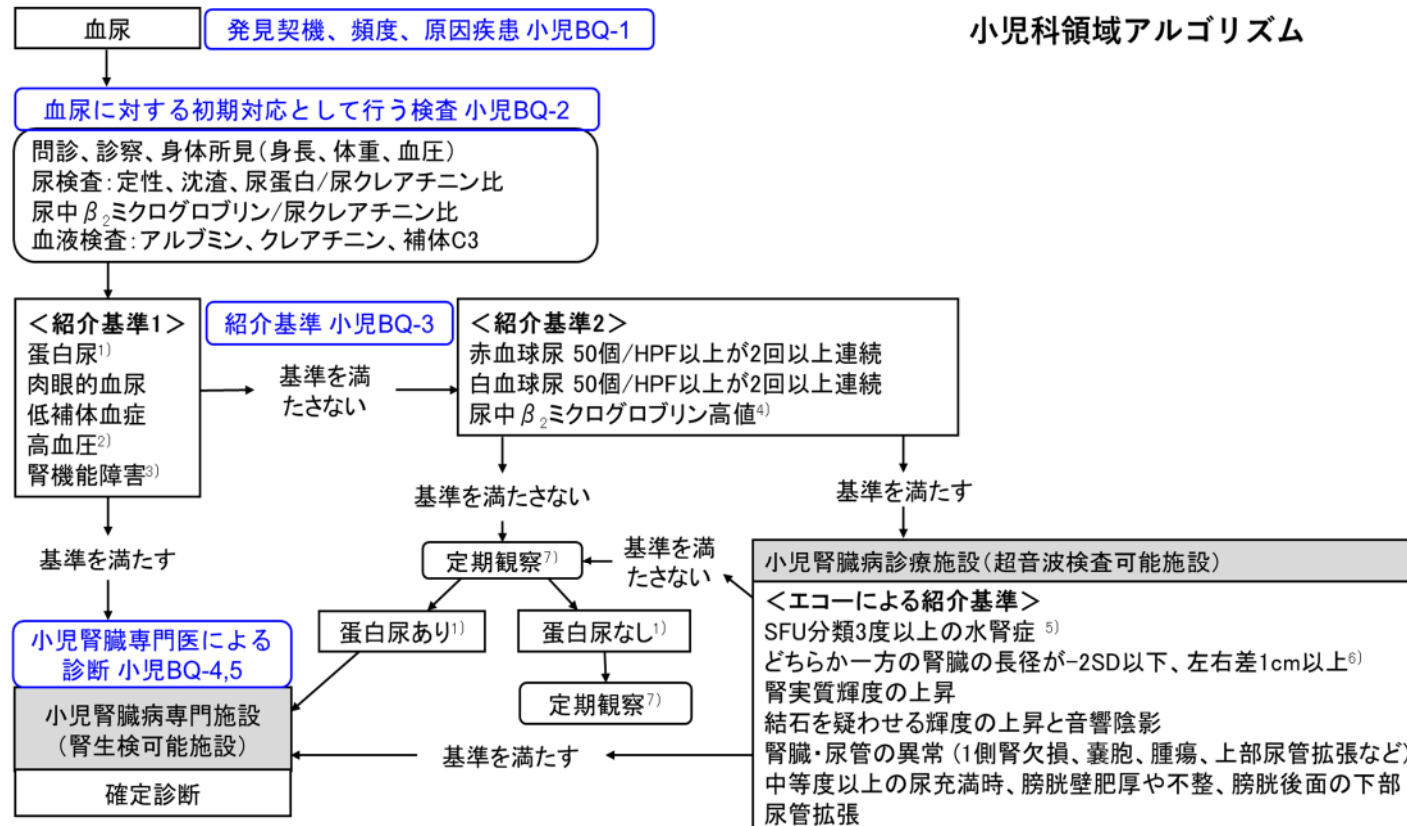
10 蛋白尿、低補体血症、腎機能障害などを伴う場合は小児腎臓病専門施設（腎生検可能施設）に紹介す
11 る。また、尿中赤血球 50 個/HPF 以上または尿中白血球 50 個/HPF 以上を認める場合は、小児腎臓病
12 診療施設（超音波検査可能施設）で腹部超音波検査による評価を行う（BQ 小-3）。紹介基準を満たさな
13 い場合も、蛋白尿の出現に注意しながら、定期的に経過観察を行う必要がある。

14 小児腎臓病専門施設では、腎機能の詳細な評価を行うとともに、腹部超音波検査によって器質的疾患
15 の除外を行う。また、核医学検査や排尿時膀胱尿道造影なども必要に応じて施行する。糸球体性疾患が
16 疑われた場合には適応を見極めて腎生検を行う（BQ 小-4,5）。
17

成人の場合 本ガイドラインは、一般的に中学、高校生の間に小児と成人の境界をおく

血尿 (血尿の定義：臨床検査 BQ1) (血尿スクリーニングの妥当性：検診 BQ1)





¹⁾ BQ 小-2 の表 10 参照

²⁾ BQ 小-2 の表 8 参照

³⁾ BQ 小-2 の表 13 参照

⁴⁾ BQ 小-2 の表 12 参照

⁵⁾ BQ 小-3 の図 7 参照

⁶⁾ BQ 小-3 の表 14 参照

⁷⁾ 尿沈渣 (赤血球円柱、顆粒円柱等)、蛋白尿に注意し、初めの1年間は3ヵ月ごと、
その後は1年に1~2回の経過観察が望ましい

BQ 内-1 顕微鏡的血尿の患者に対する初期対応として一般医家が行 うべき検査は何か？

【要 約】

尿試験紙法で潜血陽性となった場合、まずは尿沈渣法で赤血球の有無を確認する。血尿と併せて蛋白尿や細胞円柱がみられる場合、血清クレアチニン値に異常がみられる場合などは腎炎/腎症を疑う。腹部超音波検査は患者侵襲が少なく、尿路結石の検出、腎癌や膀胱腫瘍のスクリーニングとして有用と思われる。尿路上皮癌のリスクファクターがある場合は、膀胱鏡検査や CT urography も考慮し、泌尿器科専門医への紹介を検討する。

【解 説】

一般的に顕微鏡的血尿は自覚症状がないため、ほとんどが検診や外来受診時に偶然発見される。顕微鏡的血尿の定義は BQ 臨-1 に示すとおりである。しかしながら、尿沈渣における赤血球数に明確な「正常」下限値はなく、カットオフ値以下でも悪性疾患の可能性は完全には否定できない⁶⁾。一方、顕微鏡的血尿単独陽性症例の 32～85%において、10 年前後の経過で自然に尿所見が消失することが確認されており^{7,8)}、さらなる検査を行うにあたっては尿路上皮癌のリスクファクターの有無、検査にかかるコスト、患者侵襲などのバランスを考えた対応が必要である。なお、尿試験紙法でのみ陽性である場合、精子の混入⁹⁾、ポピドンヨードなどの酸化剤の混入¹⁰⁾、pH>9 のアルカリ尿、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿などの可能性を考慮する。

尿沈渣法で顕微鏡的血尿が確認された場合、まずは尿路感染、月経、激しい運動、外傷、直近の泌尿器科的処置の有無など、良性疾患に伴う血尿を病歴・身体所見・血液検査結果などから鑑別する。上記が疑われた場合は原因に応じた治療を行い、適切な期間を置いた後に尿検査を再度実施する。良性疾患による血尿が否定された場合、腎臓内科・泌尿器科的疾患の鑑別を行っていく。

問診で、長年にわたる検尿異常歴、高血圧や糖尿病、検尿異常や腎疾患の家族歴、浮腫、難聴を認める場合、尿蛋白/クレアチニン比で蛋白尿が確認される場合、尿沈渣法で変形赤血球や細胞円柱、顆粒円柱、ろう様円柱を認める場合、血液検査でクレアチニン値や尿素窒素値の上昇、アルブミン値の低下を認める場合などは、腎炎・腎症を積極的に疑う。検尿異常に加え、持続する発熱、関節痛、体重減少、発疹、血清 CRP 陽性などの炎症所見を呈する場合には、血管炎からの急速進行性糸球体腎炎の可能性もある。腎炎・腎症の確定診断には腎生検が必要であり、腎臓内科専門医へ紹介する。

泌尿器科的疾患としては尿路結石、悪性腫瘍などが挙げられ、背部痛などの症状や、尿路上皮癌のリスクファクターとして、中高年以上の男性、喫煙歴、ベンゼンや芳香族アミンへの曝露、肉眼的血尿、膀胱刺激症状、鎮痛薬の多用、骨盤放射線照射歴、シクロホスファミド投与歴などの確認を行う^{11,12)}。無症候性血尿の出現後 3 年以内に尿路上皮癌と診断される陽性的中率 (PPV) は、男性は 45 歳未満で 0.99% (95%CI 0.53～1.69%)、女性は 45 歳未満で 0.22% (95%CI 0.05～0.64%)、45～54 歳で 1.34% (95%CI 0.65～2.45%) であり、いずれもそれ以上の年齢では PPV が上昇した¹³⁾。また、本邦の 2008 年における国立がんセンターがん対策情報センターによる報告では、膀胱癌では 99%、その他の泌尿器科的臓器癌の 97%以上が 35 歳以上で罹患していた¹⁴⁾。こうしたリスクファクターを総合的に勘案し、膀胱鏡検査や CT urography などを行う必要がある症例は、泌尿器科専門医への紹介が望ましい (BQ 泌-2 参照)。尿細胞診は尿路上皮癌に対し特に感度が十分でなく、スクリーニングとしてルーチンに施行されるべきではないが、侵襲的検査を望まない患者や上皮内癌が疑われるような患者に対しては検査の意義がある^{1,3,15)}。尿中腫瘍マーカー (核マトリックスプロテイン 22 [NMP22]、膀胱腫瘍抗原 [BTA] など) はその感度/特異度の低さから海外の主要なガイドラインではルーチンには推奨されていない¹⁾。

16)。腹部超音波検査は簡便に施行できて患者侵襲も低く、尿路結石の診断などにも有用であるが、小さな腎癌や尿路上皮癌は診断が困難なことがあることには留意が必要である¹⁷⁾。

【参考文献】

1. Linder, B.J., et al., Guideline of guidelines: asymptomatic microscopic haematuria. *BJU Int*, 2018. **121**(2): p. 176-183.
2. van der Molen, A.J. and M.C. Hovius, Hematuria: a problem-based imaging algorithm illustrating the recent Dutch guidelines on hematuria. *AJR Am J Roentgenol*, 2012. **198**(6): p. 1256-65.
3. Davis, R., et al., Diagnosis, evaluation and follow-up of asymptomatic microhematuria (AMH) in adults: AUA guideline. *J Urol*, 2012. **188**(6 Suppl): p. 2473-81.
4. Wollin, T., B. Laroche, and K. Psooy, Canadian guidelines for the management of asymptomatic microscopic hematuria in adults. *Can Urol Assoc J*, 2009. **3**(1): p. 77-80.
5. Horie, S., et al., Japanese guidelines of the management of hematuria 2013. *Clin Exp Nephrol*, 2014. **18**(5): p. 679-89.
6. Mariani, A.J., et al., The significance of adult hematuria: 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. *J Urol*, 1989. **141**(2): p. 350-5.
7. Mishriki, S.F., G. Nabi, and N.P. Cohen, Diagnosis of urologic malignancies in patients with asymptomatic dipstick hematuria: prospective study with 13 years' follow-up. *Urology*, 2008. **71**(1): p. 13-6.
8. Kovacević, Z., et al., Asymptomatic microscopic haematuria in young males. *Int J Clin Pract*, 2008. **62**(3): p. 406-12.
9. Mazouz, B. and M. Almagor, False-positive microhematuria in dipsticks urinalysis caused by the presence of semen in urine. *Clin Biochem*, 2003. **36**(3): p. 229-31.
10. Corwin, H.L. and M.D. Silverstein, Microscopic hematuria. *Clin Lab Med*, 1988. **8**(3): p. 601-10.
11. Grossfeld, G.D., et al., Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy--part II: patient evaluation, cytology, voided markers, imaging, cystoscopy, nephrology evaluation, and follow-up. *Urology*, 2001. **57**(4): p. 604-10.
12. Loo, R.K., et al., Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. *Mayo Clin Proc*, 2013. **88**(2): p. 129-38.
13. Jones, R., et al., Alarm symptoms in early diagnosis of cancer in primary care: cohort study using General Practice Research Database. *Bmj*, 2007. **334**(7602): p. 1040.
14. 国立がんセンターがん対策情報センター, がんの統計'13. 部位別年齢階級別がん罹患率 (2008) (1975 年～2008 年) . Available at : https://ganjoho.jp/data/reg_stat/statistics/brochure/2013/data05.pdf : accessed on October 25, 2013.
15. Turco, P., et al., Is conventional urinary cytology still reliable for diagnosis of primary bladder carcinoma? Accuracy based on data linkage of a consecutive clinical series and cancer registry. *Acta Cytol*, 2011. **55**(2): p. 193-6.
16. Chou, R., et al., Urinary Biomarkers for Diagnosis of Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2015. **163**(12): p. 922-31.
17. Fowler, K.A., et al., US for detecting renal calculi with nonenhanced CT as a reference standard. *Radiology*, 2002. **222**(1): p. 109-13.

BQ 内-2 顕微鏡的血尿の患者に対して一般医家が腎臓内科医に紹介するのはどのような場合か？

【要 約】

尿沈渣で変形を呈する赤血球（変形赤血球、dysmorphic RBC）や赤血球円柱を認める場合は糸球体疾患が疑われるため、腎臓内科医（腎臓専門医）に紹介する。

上記に蛋白尿や腎機能低下を併発している場合には、進行性の腎臓病の可能性が強く示唆されるため、早急に腎臓内科医（腎臓専門医）に紹介する。

蛋白尿などの糸球体疾患の臨床所見に乏しい場合は、同時に泌尿器科と双方向性の紹介も考慮する。

【解 説】

顕微鏡的血尿は、肉眼では血尿を認めないが、尿沈渣検査法にて尿中赤血球 5 個/HPF 以上、無遠心尿での測定では尿中赤血球 20 個/ μ L 以上認めるものをいう。尿中赤血球の形態が変形（変形赤血球、dysmorphic RBC）を呈する場合、糸球体性血尿という。また、糸球体性血尿では赤血球円柱を認めることもある。赤血球円柱はネフロンにおける出血を意味し、活動性の高い糸球体疾患の存在が疑われる。ただし、糸球体基底膜が破綻するような疾患や大量の尿中赤血球を伴う場合は、変形赤血球が認められないこともあり、すべての血尿事例において糸球体性と非糸球体性の分類ができるわけではないことには注意を要する（BQ 臨-2）。

尿潜血反応陽性例で尿沈渣検査を実施できない場合には、尿中赤血球の存在を証明できないため、糸球体性血尿かどうか（変形赤血球の有無）の鑑別もできない。したがって、尿試験紙で潜血反応を認めた場合には、可能な限り尿沈渣検査を実施し、採尿から遅くとも 4 時間以内に尿中赤血球の有無を確認する¹⁾。尿中赤血球は経時変化により膨化状・脱ヘモグロビン状（ゴースト状）となるため、糸球体性血尿か否かの鑑別が困難になる。さらに時間が経つと尿中赤血球は崩壊し、偽陰性につながるため、検体の扱いに注意する。

以上を踏まえ、顕微鏡的血尿が確認され、変形赤血球や赤血球円柱が認められる場合には、糸球体性血尿を疑い、腎臓内科医（腎臓専門医）に紹介する。蛋白尿などの糸球体疾患の臨床所見に乏しい場合は、同時に泌尿器科と双方向性の紹介も考慮する。

顕微鏡的血尿例はその経過中に約 10% が尿蛋白陽性となることが知られている²⁾。特に糸球体性血尿に蛋白尿（尿蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCr 以上）を合併している際には糸球体疾患がより強く疑われる³⁾。また、血尿または蛋白尿だけでなく腎機能低下まで併発している場合には、進行性の腎臓病の可能性が強く示唆される。このような場合、診断治療の時機を逸することのないよう早急に腎臓内科医（腎臓専門医）に紹介する。具体的な紹介基準としては、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」の「表 4 かかりつけ医から腎臓専門医・専門医療機関への紹介基準」にも照らし合わせ、慢性腎臓病（CKD）の重症度分類で G1A2 や G2A2（ヒートマップで黄に相当）であっても、血尿があれば紹介する⁴⁾。ただし、年齢、性別、喫煙歴、尿沈渣中の赤血球数または肉眼的血尿の既往の有無に基づく、尿路悪性腫瘍リスクに応じた泌尿器科学的評価も忘れてはならず（BQ 泌-2）、専門医において同時並行でなされるべきである⁵⁾。

腎臓内科医（腎臓専門医）が精査に当たる「血尿を伴う糸球体疾患」の具体例を表 1 に示す⁶⁾。ただし、スペインの腎生検レジストリーの報告では、微小変化群や膜性腎症など伝統的には血尿を伴わない腎臓病と考えられていた患者の血尿合併率が予想外に高く、腎生検で微小変化群と診断された患者の 45.5% に、膜性腎症と診断された患者の 55.4% に血尿が認められた⁷⁾。また、以前から「良性家族性血尿」として知られた病態を、最近の遺伝子検査の進歩により、アルポート症候群や菲薄基底膜病などいくつかの疾患に分割することが可能になった⁸⁾。これらの疾患は、初期段階で持続的な顕微鏡的血尿を

示し、個々の遺伝的背景に応じて年余の単位で蛋白尿と腎機能低下が進行するため、積極的に想起・診断し、CKDの進展予防に努めることが大切となる。

顕微鏡的血尿は各種ケモカインの誘導⁹⁾、インフラマソームの活性化¹⁰⁾、一酸化窒素の利用障害¹¹⁾、赤血球破壊産物による酸化ストレス¹²⁾、マイクロRNAを含む微小胞の関与¹³⁾などを介して、それ自体が腎障害進展機序に関わる可能性が指摘されている。また、赤血球が正常の糸球体基底膜を通過するのはきわめてまれと考えられるため¹⁴⁾、糸球体性血尿は糸球体濾過障壁 (glomerular filtration barrier) の機能不全または損傷のマーカーとして監視の対象となる¹⁵⁾。

実地臨床においては、一連の腎疾患の治療後に病態が安定し、一般医家に逆紹介されるケースもありうる。血尿は例えば抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連腎炎、ループス腎炎、またはIgA腎症の活動性のマーカーとみなされており^{16,17,18)}、顕微鏡的血尿の再出現が原疾患の再発や新規病態の早期発見につながる場合があるので、そのような場合は腎臓内科医 (腎臓専門医) への再紹介を検討する。

表1 血尿を伴う糸球体疾患 (文献6より改変)

1) 糸球体内皮細胞と表層の損傷 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連腎炎 管内増殖性糸球体腎炎 感染症関連腎症
2) 糸球体基底膜障害 一次性 アルポート症候群 菲薄基底膜病 腰痛血尿症候群 (loin pain hematuria syndrome: LPHS) HANAC (hereditary angiopathy, nephropathy, aneurysms, and muscle cramps) 症候群 (まれ) 二次性 抗糸球体基底膜 (glomerular basement membrane: GBM) 病 抗体型腎炎 C3 腎症 デンスデポジット病 (dense deposit disease: DDD) C3 腎炎*
3) メサングウム沈着を伴う疾患 IgA 腎症 IgA 血管炎
4) 内皮下・上皮下沈着を伴う疾患 膜性増殖性糸球体腎炎 管内増殖性糸球体腎炎 半月体形成性糸球体腎炎 ループス腎炎 クリオグロブリン腎症 フィブロネクチン腎症 細線維性腎炎 イムノタクトイド糸球体症
5) ボドサイト関連障害 家族性ネフローゼ症候群 (MYH9 関連腎疾患) ファブリー病
6) その他 ワルファリン関連腎症 鎌状赤血球症

*: 内皮下、上皮下、およびメサングウムへの沈着も認めうる。

【参考文献】

1. 日本臨床衛生検査技師会尿沈渣特集号編集部会. 尿沈渣特集. 医学検査. 66 (J-STAGE-1 号); 2017.
2. 血尿診断ガイドライン編集委員会 (日本腎臓学会, 日本泌尿器科学会, 日本小児腎臓病学会, 日本臨床検査医
3. 学会, 日本臨床衛生検査技師会) 編. 血尿診断ガイドライン 2013. ライフサイエンス出版株式会社, 東京.
4. Ingelfinger JR. Hematuria in Adults. *N Engl J Med*. 2021;385:153-163.
5. CKD 診療ガイド・ガイドライン改訂委員会 (日本腎臓学会) 編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドラ
6. イン 2018. 株式会社東京医学社, 東京.
7. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR,
8. Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria:
9. AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2020;204:778-786.
10. Yuste C, Gutierrez E, Sevillano AM, Rubio-Navarro A, Amaro-Villalobos JM, Ortiz A, Egido J, Praga M,
11. Moreno JA. Pathogenesis of glomerular haematuria. *World J Nephrol*. 2015;4:185-195.
12. Yuste C, Rivera F, Moreno JA, López-Gómez JM. Haematuria on the Spanish Registry of
13. Glomerulonephritis. *Sci Rep*. 2016; 6:19732.
14. Deltas C, Pierides A, Voskarides K. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s).
15. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27:1221-1231.
16. Nath KA. Heme oxygenase-1 and acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014; 23:17-24.
17. Komada T, Usui F, Kawashima A, Kimura H, Karasawa T, Inoue Y, Kobayashi M, Mizushima Y, Kasahara T,
18. Taniguchi S, Muto S, Nagata D, Takahashi M. Role of NLRP3 Inflammasomes for Rhabdomyolysis-induced
19. Acute Kidney Injury. *Sci. Rep*. 2015;5:10901.
20. Heyman SN, Brezis M. Acute renal failure in glomerular bleeding: a puzzling phenomenon. *Nephrol Dial*
21. *Transplant*. 1995; 10:591-593.
22. Sheerin NS, Sacks SH, Fogazzi GB. In vitro erythrophagocytosis by renal tubular cells and tubular toxicity by
23. haemoglobin and iron. *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:1391-1397.
24. Duan ZY, Cai GY, Li JJ, Bu R, Chen XM. Urinary Erythrocyte-Derived miRNAs: Emerging Role in IgA
25. Nephropathy. *Kidney Blood Press Res*. 2017; 42:738-748.
26. Makino H, Nishimura S, Takaoka M, Ota Z. Mechanism of hematuria. II. A scanning electron microscopic
27. demonstration of the passage of blood cells through a glomerular capillary wall in rabbit Masugi nephritis.
28. *Nephron*.1988;50:142-150.
29. Moreno JA, Martín-Cleary C, Gutiérrez E, Rubio-Navarro A, Ortiz A, Praga M, Egido J. Haematuria: the
30. forgotten CKD factor? *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27:28-34.
31. Rhee RL, Davis JC, Ding L, Fervenza FC, Hoffman GS, Kallenberg CGM, Langford CA, McCune WJ,
32. Monach PA, Seo P, Spiera R, St Clair EW, Specks U, Stone JH, Merkel PA. The Utility of Urinalysis in
33. Determining the Risk of Renal Relapse in ANCA-Associated Vasculitis. *Clin J Am Soc Nephrol*.
34. 2018;13:251-257.
35. Ding JYC, Ibañez D, Gladman DD, Urowitz MB. Isolated Hematuria and Sterile Pyuria May Indicate
36. Systemic Lupus Erythematosus Activity. *J Rheumatol*. 2015;42:437-440.
37. Berthouix F, Mohey H, Laurent B, Mariat C, Afiani A, Thibaudin L. Predicting the risk for dialysis or death
38. in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011; 22:752-761.
- 39.
- 40.

BQ 内-3 腎臓内科専門医として内科的腎疾患を鑑別する検査は何か？

【要 約】

顕微鏡的血尿例における内科的腎疾患の鑑別診断と腎生検実施の意思決定には、顕微鏡的血尿に関わる病歴と随伴症状の情報に加えて、尿沈渣赤血球の形態学的評価（糸球体性血尿の有無）、蛋白尿またはネフローゼ症候群の有無、医療介入時までの腎機能の推移が重要である。各種免疫学的血液生化学検査は腎生検の適応決定と病型診断に有用であることが多い。臨床的検査所見と腎生検病理組織学的所見を併せて相補的に原因疾患の診断を行う。

【解 説】

顕微鏡的血尿例における内科的腎疾患の鑑別診断に必要な情報として、顕微鏡的血尿の発症時期と持続期間、上気道感染に伴う肉眼的血尿発作の有無、持続性蛋白尿またはネフローゼ症候群の有無、検尿での異常指摘または腎疾患の家族歴が重要である。顕微鏡的血尿の鑑別診断には尿沈渣赤血球の形態学的評価が有用であり、尿中赤血球の多彩な変形と大小不同は糸球体疾患由来の血尿（糸球体性血尿）を示唆する^{1,2)}。尿沈渣中の赤血球円柱、白血球円柱、顆粒円柱は糸球体腎炎を示唆する所見である³⁾。顕微鏡的血尿に持続性蛋白尿を伴う例では、顕微鏡的血尿単独例と比較して長期経過における末期腎不全の発症リスクが高いことが示されており^{4,5)}、病型診断に基づいた治療介入を検討するために腎生検の実施を考慮する。顕微鏡的血尿単独例の長期腎予後は良好であり、経過観察中に持続性蛋白尿を伴う場合に腎生検の実施を考慮するのが一般的となっている^{6,7)}。

内科的腎疾患の鑑別診断には年齢、性別、体格、基礎疾患の有無、家族歴などの基本属性の他に、感染性疾患、自己免疫性疾患や生活習慣病と関連する身体所見や検査異常の有無、薬物服用歴が有用である。難聴では Alport/MYH9 異常症を、発熱、皮疹や関節炎ではループス腎炎などの自己免疫性疾患を、副鼻腔炎や呼吸器症状では抗好中球抗体関連糸球体腎炎を、扁桃腺腫大では溶連菌感染後急性糸球体腎炎や IgA 腎症を、紫斑では IgA 血管炎を、それぞれ鑑別疾患として考慮する。血清クレアチニン値と推定糸球体濾過量（eGFR）による腎機能評価はファーストライン検査として欠かせない。医療介入時の腎機能に加えて、過去の定期検診・健診などの結果との比較による腎機能の経時推移は、症候分類に基づく原因腎疾患の鑑別に有用な情報となる。

超音波検査や CT 検査などの画像検査による腎全体の形態評価は、腎生検実施の意思決定と原因腎疾患の病態把握に有用である。腎全体の腫大は急性腎障害を呈する病態を、年齢に見合わない腎萎縮は慢性腎障害を呈する病態を、それぞれ示唆する。

免疫学的血清生化学検査が顕微鏡的血尿を呈する内科的腎疾患の診断の手がかりとなることがあり、腎生検実施の意思決定に有用である^{8,9)}。血清中の抗好中球細胞質抗体（ANCA）や抗糸球体基底膜抗体の上昇は急速進行性糸球体腎炎、抗核抗体や抗 DNA 抗体の上昇はループス腎炎、抗ストレプトリジン O 抗体や抗ストレプトキナーゼ抗体の上昇は溶連菌感染後急性糸球体腎炎をそれぞれ示唆する。B 型肝炎ウイルスと C 型肝炎ウイルス関連検査は肝炎ウイルス関連腎症の、血清免疫グロブリン（IgG、IgA、IgM）、血清免疫グロブリン遊離軽鎖（ κ 鎖、 λ 鎖）および血清・尿蛋白電気泳動はパラプロテイン関連腎症、骨髄腫腎、単クローン性ガンマグロブリン血症の M 蛋白が病態に強く関与する腎障害（monoclonal gammopathy of renal significance: MGRS）などの疾患の鑑別診断に、それぞれ有用である^{10,11)}。IgA 腎症では血清 IgA 高値を約 3～5 割程度に認めるが、血清 IgA 値正常例も多い。尿 Bence Jones 蛋白が疑われる場合は、血液検査では検出しにくいので尿蛋白分画を実施する。血清補体因子（CH50、C3、C4）は、特発性膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症、ループス腎炎、溶連菌感染後急性糸球体腎炎などの血清補体因子の低下を特徴とする腎疾患の診断に有用である。

血液・尿生化学検査の検査項目の選定については、臨床的症候に基づいて症例ごとに決定する必要がある。臨床的検査所見または腎生検病理組織学的所見のみで原因疾患を確定することは難しいことも多く、両者の所見を併せて相補的に診断することが重要である。

【参考文献】

1. Köhler H, Wandel E, Brunck B. Acanthocyturia-A characteristic marker for glomerular bleeding. *Kidney Int.* 1991;40(1):115-20.
2. Kitamoto Y, Tomita M, Akamine M, Inoue T, Itoh J, Takamori H, Sato T. Differentiation of hematuria using a uniquely shaped red cell. *Nephron.* 1993;64(1):32-6.
3. 日本臨床衛生検査技師会：尿沈渣検査法 2010，東京，2011.
4. Iseki K. The okinawa screening program. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7 Suppl 2):S127-30.
5. Sevillano AM, Gutiérrez E, Yuste C, Caverio T, Mérida E, Rodríguez P, García A, Morales E, Fernández C, Martínez MA, Moreno JA, Praga M. Remission of Hematuria Improves Renal Survival in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(10):3089-3099.
6. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, Chaiter Y, Shohat T, Skorecki K, Calderon-Margalit R. Persistent asymptomatic isolated microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. *JAMA.* 2011;306(7):729-36.
7. 腎生検ガイドブック 2020. 日本腎臓学会 腎生検ガイドブック改訂委員会編.
8. Rovin BH, Adler SG, Barratt J, Bridoux F, Burdge KA, Chan TM, Cook HT, Fervenza FC, Gibson KL, Glassock RJ, Jayne DRW, Jha V, Liew A, Liu ZH, Mejía-Vilet JM, Nester CM, Radhakrishnan J, Rave EM, Reich HN, Ronco P, Sanders JF, Sethi S, Suzuki Y, Tang SCW, Tesar V, Vivarelli M, Wetzels JFM, Lytvyn L, Craig JC, Tunncliffe DJ, Howell M, Tonelli MA, Cheung M, Earley A, Floege J. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.* 2021;100(4):753-779.
9. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, Gibson KL, Hogan JJ, Moeller MJ, Roccattello D, Cheung M, Wheeler DC, Winkelmayer WC, Floege J; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95(2):281-295.
10. Motwani SS, Herlitz L, Monga D, Jhaveri KD, Lam AQ; American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-Related Kidney Disease: Glomerular Diseases Associated with Paraproteinemias. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(12):2260-2272.
11. Sethi S, Nast CC, D'Agati VD, Fervenza FC, Glassock RJ, Stokes MB, De Vriese AS, Appel GB, Chang A, Cosio F, Herrera Hernandez L, Markowitz GS, Kumar SK, Alexander MP, Amer H, Murray D, Nasr SH, Leung N, Pani A, Picken MM, Ravindran A, Roccattello D, Ronco P, Royal V, Smith KD, Wechalekar AD, Wetzels J, Zand L, Zhang P, Haas M. Standardized reporting of monoclonal immunoglobulin-associated renal diseases: recommendations from a Mayo Clinic/Renal Pathology Society Working Group. *Kidney Int.* 2020;98(2):310-313.

CQ 内-1 成人の蛋白尿を合併しない顕微鏡的血尿例において腎生検で同定される病態は？

【Answer】

成人の蛋白尿を合併しない顕微鏡的血尿例の腎生検では、約 33%*が IgA 腎症、約 22%*が菲薄基底膜病と診断される。(推奨の強さ：該当せず、エビデンスレベル：C)

【要 約】

成人の蛋白尿を合併しない顕微鏡的血尿例の腎生検では、IgA 腎症、菲薄基底膜病の割合が高い。システマティックレビューの結果、それぞれ約 33%、約 22%であった。Alport 症候群など末期腎不全に至る疾患と診断される例もある。近年では菲薄基底膜病と診断される割合は減少しており、精査方針などの時代的变化を反映したものと推測される。なお、一般的に血尿単独例への腎生検は慎重を要する。

【解 説】

血尿単独症例はプライマリケア医で受診し、腎生検が可能な施設へ紹介されることが多い。血尿単独症例に対する腎生検の施行は慎重さを要するとされ¹⁾、「血尿診断ガイドライン 2013」では腎生検は推奨していない²⁾。一方で、検査所見や臨床経過などから IgA 腎症などを疑い、適切なタイミングでの治療開始を行うなどの目的で腎生検を検討することがある。日本腎臓学会の研修施設を対象としたアンケートによると、血尿単独症例で腎生検を検討する指標としては IgA 腎症の疑い (75%の施設)、変形赤血球あり (61%の施設) などが挙げられている¹⁾。

蛋白尿を合併しない顕微鏡的血尿で、その他の泌尿器科的疾患を合併しない症例 (以下、血尿単独症例) において、腎生検で同定される病態の割合についてシステマティックレビューを行った。アブストラクトレビューとフルテキストレビューを行った結果、555 編のうち 21 編の論文を解析対象とした。

研究デザインはいずれも観察研究であった。論文中で報告された病態のうち、IgA 腎症、菲薄基底膜病の割合について結果を統合した。メサンギウム増殖性糸球体腎炎 (IgA 腎症を除く)、微小糸球体病変 (minor glomerular abnormalities)、正常腎については診断基準が定義されていない研究が多いため、解析から除外した。Alport 症候群については報告例が少ないことから解析から除外した。

研究の質については Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale (NOS) for cohort studies³⁾を用い、①サンプルの代表性、②血尿単独症例の定義 (蛋白尿陰性の定義、泌尿器科疾患の除外が記載されているか)、③診断方法 (独立した 2 名以上での診断が行われているか)、についてスコア 0 (要件を満たさない) か 1 (要件を満たす) で評価し、合計点を NOS スコアとした (最大 3 点)。

IgA 腎症の割合について報告した研究は 21 編であった。統合の結果、血尿単独症例に腎生検を行い IgA 腎症と診断する割合は 33.3% (95%CI 27.7~38.9%) であった。 $I^2=91.5\%$ と高い異質性を認めた (図 2)。サブグループ解析で異質性の原因について検討を行ったが、研究発表年、サンプルサイズ、発表地域ではその原因は明らかではなかった。高い異質性の背景として、紹介基準や施設での精査方針などでその割合が変化すると推測される。IgA 腎症の組織学的評価を報告した研究は 1 件のみであり、IgA 腎症の組織学的重症度分類⁴⁾について H-grade I が 90%であった⁵⁾。Oxford 分類⁶⁾について報告した研究は認めなかった。組織学的検討を含む質の高い観察研究が求められる。

菲薄基底膜病の割合について報告した研究は 19 編であった。統合の結果、血尿単独症例に腎生検を行い菲薄基底膜病と診断する割合は 21.8% (95%CI 16.9~26.7%) であった。 $I^2=97.0\%$ と高い異質性を認めた (図 3)。報告年別のサブグループ解析では 2010 年以降の報告で菲薄基底膜病の割合は 6.7%と、2010 年より以前の報告 (28.6%) より低かった (p 異質性=0.001) (図 4)。精査方針などの時代的变化が存在することが推測される。

NOS スコアの中央値は 1 点であり、最も質が高い 3 点の研究は認めなかった。質の高い研究は限られており、腎生検症例の選択バイアスや医師間での腎病理診断の違いの影響を否定できない。研究の限界として、病理診断基準について定義している論文が限られること、前向きの研究が 1 件のみであること、複数の腎臓内科医または病理医が診断した研究が 1 件のみであることなどが挙げられた。

蛋白尿を伴わない顕微鏡的血尿は、わずかであるが末期腎不全のリスク因子であるとされる^{7,8)}。血尿単独症例には、IgA 腎症や菲薄基底膜病のほかに、Alport 症候群など末期腎不全に至る疾患が合併する可能性がある。頻度はより少ないが、適切な診断・治療を行うためにもさまざまな角度から検討し、腎生検の施行を決定することが求められる。また、経過中に血尿が消失する例や、蛋白尿を発症する例などさまざまな臨床経過が存在する。そのため、顕微鏡的血尿を合併する例で腎生検を行わない場合は、定期的な経過観察が重要と考えられる。

図 2 腎生検で IgA 腎症が同定される割合

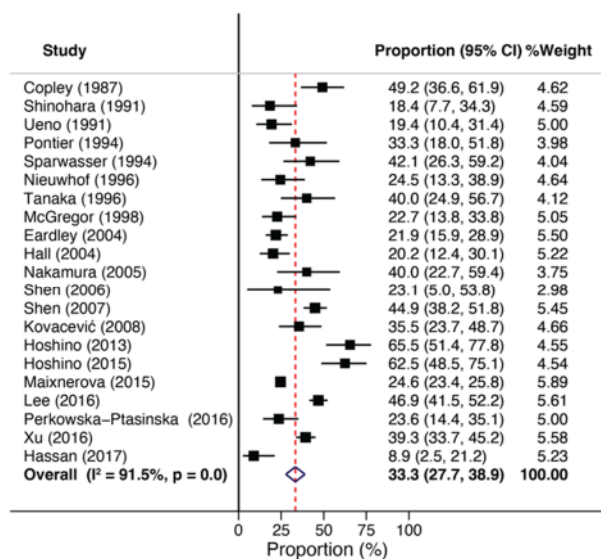


図 3 腎生検で菲薄基底膜病が同定される割合

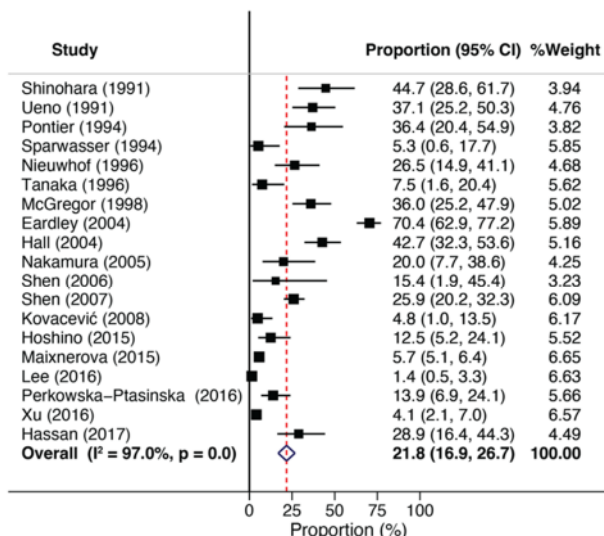
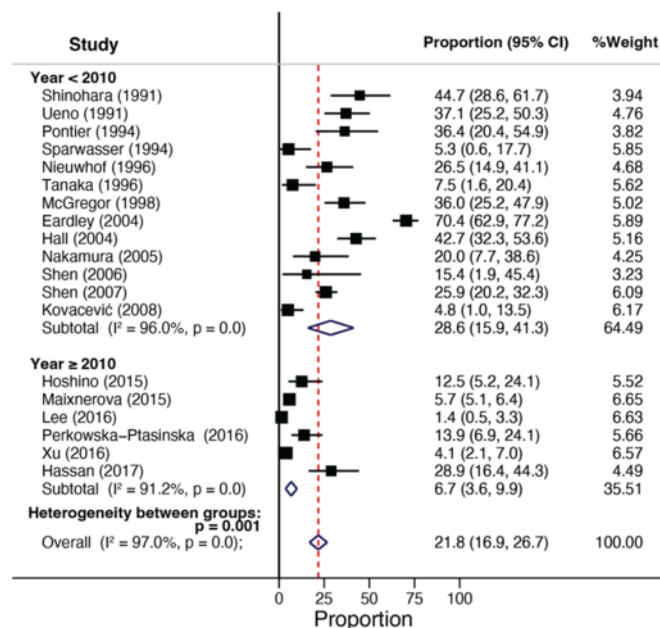


図 4 腎生検で菲薄基底膜病が同定される割合のサブグループ解析



【参考文献】

- 一般社団法人日本腎臓学会. 腎生検ガイドブック 2020: 東京医学社; 2020.
- 日本腎臓学会, 日本泌尿器科学会, 日本小児腎臓病学会, 日本臨床検査医学会, 日本臨床衛生検査技師会. 血尿

- 1 診断ガイドライン 2013. 血尿診断ガイドライン編集委員会, editor2013.
- 2 3. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for
- 3 assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.
- 4 4. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎障害に関する調
- 5 査研究」班. エビデンスに基づく IgA 腎症診療ガイドライン 2020. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等
- 6 政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「難治性腎障害に関する調査研究」班, editor: 東京医学社; 2020.
- 7 5. Hoshino Y, Kaga T, Abe Y, Endo M, Wakai S, Tsuchiya K, et al. Renal biopsy findings and clinical indicators of
- 8 patients with hematuria without overt proteinuria. Clin Exp Nephrol. 2015;19(5):918-24.
- 9 6. Trimarchi H, Barratt J, Cattran DC, Cook HT, Coppo R, Haas M, et al. Oxford Classification of IgA
- 10 nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. Kidney Int.
- 11 2017;91(5):1014-21.
- 12 7. Vivante A, Afek A, Frenkel-Nir Y, Tzur D, Farfel A, Golan E, et al. Persistent asymptomatic isolated
- 13 microscopic hematuria in Israeli adolescents and young adults and risk for end-stage renal disease. JAMA.
- 14 2011;306(7):729-36.
- 15 8. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. Kidney
- 16 Int. 2003;63(4):1468-74.
- 17

BQ 泌-1 顕微鏡的血尿の患者で鑑別にあがる泌尿器科疾患は何か？

【要 約】

顕微鏡的血尿の患者においては、非糸球体性の出血ではないことを確認してから泌尿器科疾患を疑う。尿路結石や前立腺肥大症など有病率の高い疾患、生命にかかわる悪性腫瘍など、腎・尿管・膀胱・前立腺・尿道に生じる疾患を念頭に置き、各種検査を計画することが重要である。

【解 説】

血尿は腎・尿路のすべての部位から生じうるが、泌尿器科で扱うものは非糸球体性血尿である。そのため、まず尿蛋白、病的円柱の有無や尿中赤血球の形態などを調べ、糸球体性血尿か非糸球体性血尿かを鑑別することが重要である。非糸球体性血尿は腎・尿管・膀胱・前立腺・尿道とつながる尿路の血管が破綻して生じる。泌尿器科疾患の出血は肉眼的血尿となることも多いが、中には顕微鏡的血尿を呈する疾患もある。

顕微鏡的血尿をきたす主な泌尿器科疾患として、尿路結石症、感染症（膀胱炎、腎盂腎炎）、悪性腫瘍（尿路上皮癌、腎癌、前立腺癌）、前立腺肥大症、神経因性膀胱、放射線性膀胱炎、薬剤性膀胱炎、腎動静脈奇形、特発性腎出血などがあげられる（表2）。血尿以外の他の症状によって、ある程度の鑑別診断は可能である。尿路上皮癌については、喫煙、職業歴などリスクファクターの聴取も重要である（血尿診断アルゴリズム、CQ 泌-1 参照）。

疾患の頻度は、尿路結石、感染症、解剖学的異常、特発性腎出血などが高いが、悪性腫瘍についても見逃すことはできない。悪性腫瘍で顕微鏡的血尿をきたすものは尿路上皮癌が多い。腎癌や前立腺癌も進行すると顕微鏡的血尿を認めることがある。

表2 顕微鏡的血尿を呈する泌尿器科疾患

	感染症	異物	腫瘍	外傷	解剖学的異常	その他
腎	腎盂腎炎	腎結石	腎癌、腎盂癌	腎外傷	腎動静脈奇形（腎動静脈瘻、腎動脈瘤、ナットクラッカー現象）	
尿管		尿管結石	尿管癌			
膀胱	膀胱炎	膀胱結石、膀胱異物	膀胱癌	膀胱破裂	膀胱憩室	放射線膀胱炎、間質性膀胱炎、薬剤性膀胱炎
前立腺	前立腺炎		前立腺癌			
尿道	尿道炎	尿道結石、尿道異物	尿道癌	尿道損傷		
全身	尿路結核					抗血小板薬・抗凝固薬内服、など

BQ 泌-2 顕微鏡的血尿の患者に対して一般医家が泌尿器科医に紹介するのはどのような場合か？

【要 約】

尿沈渣で非糸球体型赤血球（均一赤血球）を認める場合は泌尿器科的疾患の可能性があり、泌尿器科専門医に紹介する。

顕微鏡的血尿を呈する者の内、0.2～5.2%に尿路悪性腫瘍が同定され、その多くは膀胱癌（尿路上皮癌）である。尿路悪性腫瘍リスクは年齢、性別、喫煙歴、沈査中の赤血球数または肉眼的血尿の既往の有無に基づいて低・中・高に分類される。特にリスクが高い場合は早急に泌尿器科医に紹介する。

【解 説】

尿沈渣法で顕微鏡的血尿が確認された場合、まずは病歴や身体所見などから、尿路感染、月経、激しい運動、外傷、直近の泌尿器科的処置の有無などに伴う血尿を鑑別する。上記の可能性が十分考慮される場合は、適切な処置または期間の後に再検査を実施する。上記の原因が考えにくい場合や、再検査でも顕微鏡的血尿が持続する場合は、さらに精査を行う（BQ 内-1）。

尿沈渣で変形赤血球や赤血球円柱を認めず、非糸球体性血尿と判断された患者に対しては、泌尿器科疾患を考慮して泌尿器科専門医に紹介する。血尿の原因となる泌尿器科疾患は、悪性腫瘍、尿路結石、感染症など多岐にわたる（BQ 泌-1）。中でも見落としを避けるべきは尿路悪性腫瘍である。

顕微鏡的血尿を呈する者における尿路悪性腫瘍の有病率は0.2～5.2%と報告されている¹⁻¹⁴⁾。検出される悪性腫瘍としては膀胱癌が最も多く、ほかに腎盂・尿管癌、腎細胞癌、前立腺癌が挙げられる。ただし、報告された有病率は、顕微鏡的血尿を呈する患者のうち実際に精密検査を受けた患者数を分母とした数値であることに注意が必要である。すなわち、顕微鏡的血尿を指摘された患者の中で、年齢や喫煙歴をもとに精密検査を強く勧められた患者を多く含んでおり、真の有病率はより低い可能性がある。また、報告ごとに対象患者群の背景は異なっており、特にいくつかの研究では顕微鏡的血尿のみではなく、肉眼的血尿の既往のある患者を含んでいる。

顕微鏡的血尿を呈する者における尿路悪性腫瘍の存在を予測する因子としては、年齢、性別、喫煙歴、尿沈査中の赤血球数または肉眼的血尿の既往の有無が複数の研究で挙げられている^{2, 4-7, 10-14)}。

顕微鏡的血尿を呈する者において、年齢は尿路悪性腫瘍の存在と関連する重要な因子である。いずれの尿路悪性腫瘍も罹患率は年齢依存的に上昇する。本邦の統計によると、男性では40歳代、女性では50歳代付近から膀胱癌の罹患率の上昇が明瞭となる¹⁵⁾。そのため、顕微鏡的血尿を呈する者の中でも特に高齢者では精査が推奨される。一方、精査を勧める年齢基準の設定は困難である。若年でも膀胱癌の発生はみられ、本邦では40歳以下の男性・50歳以下の女性において、それぞれ年間100人前後の新規膀胱癌患者が報告されていることには注意を要する¹⁵⁾。

性別も尿路悪性腫瘍と関連する重要な因子である。顕微鏡的血尿を呈する患者の中でも、男性は女性と比べて悪性腫瘍が発見される率が高い^{4, 5, 7, 11, 12)}。これには2つの要因が考えられる。第1に悪性腫瘍の罹患率は男性の方が高いこと、第2に女性では顕微鏡的血尿を生じやすい可能性、である。一般に男性の膀胱癌罹患率は女性の約4倍であり、腎盂尿管癌や腎細胞癌の罹患率も男性は女性と比べて約2倍高い¹⁵⁾。女性が顕微鏡的血尿を生じやすい原因として、萎縮性膀胱炎や感染が考えられる。

喫煙は尿路悪性腫瘍とくに膀胱癌の最大の原因である。顕微鏡的血尿の精査において喫煙歴のある者は尿路悪性腫瘍の有病率が高いことが報告されており^{6, 10-15)}、喫煙歴を有する患者ではより強く精査を勧めるべきである。

顕微鏡的血尿の患者において、沈査中の赤血球数が多いほど尿路悪性腫瘍が存在する可能性が高いとする報告がある⁵⁾。また、顕微鏡的血尿を主訴として来院した患者の中で、肉眼的血尿の既往を有する

者は悪性腫瘍の有病率が高い^{6, 7, 10, 12)}。

米国泌尿器科学会と Society of Urodynamics, Female Pelvic Medicine & Urogenital Reconstruction (AUA/SUFU) は、顕微鏡的血尿に対するガイドラインを公表し、リスク分類を提示している (表 3)¹⁶⁾。

この AUA/SUFU ガイドラインで示されたリスク分類はすでに複数の独立した研究により検証されている¹⁷⁻¹⁹⁾。一方、本邦において顕微鏡的血尿患者における尿路悪性腫瘍の有病率を検討した大規模な研究は少なく^{1, 3)}、欧米の研究結果をある程度流用せざるをえない。そのため、本邦独自のあらたなリスク分類を提案するよりは、AUA/SUFU ガイドラインのリスク分類をおおむねそのまま採用することが適切と考えた (血尿診断アルゴリズムを参照)。

AUA/SUFU ガイドラインのリスク分類を採用するにあたり、以下の事項を考慮する必要がある。第 1 に、尿沈渣での顕微鏡的血尿の定義として、AUA/SUFU ガイドラインでは尿中赤血球 3 個/HPF 以上としているが、本邦では 5 個/HPF 以上としていることが多い (BQ 臨-1 を参照)。第 2 に、尿路悪性腫瘍の罹患率の人種差である。ただし、膀胱癌の罹患率を本邦と米国で比較した場合、特に女性において米国の方がやや高いものの、リスク分類に影響を及ぼすほどではないと考えられた²⁰⁾。第 3 は、各因子の閾値の設定である。AUA/SUFU ガイドラインでは年齢、喫煙の程度、沈査中の赤血球数の閾値を詳細に設定してはいるものの、これらは厳密な根拠に基づき決定されたものではない。例えば年齢については他のガイドラインでは異なる閾値が用いられており、その結果、特に中リスク相当群の定義はガイドラインによって相違がある²¹⁻²³⁾。

第 4 は、下部尿路の検査法についてである。顕微鏡的血尿患者を対象とした疫学研究の多くは、膀胱癌の検出に膀胱鏡検査を用いている。AUA/SUFU ガイドラインでも、中リスク群・高リスク群のすべての患者と、低リスク群でも shared decision making を経て希望する患者に対しては、下部尿路の検索に膀胱鏡検査を推奨している¹⁶⁾。しかし、本邦の実臨床では下部尿路の初期検査として、膀胱鏡よりも超音波断層法が多く用いられているのが実情と思われる。リスク分類の作成に際しては、リスク群ごとに推奨する対応 (検査法) を決めておくことが適切と考えるが、中・高リスク群のすべての患者に膀胱鏡を実施することは現実的ではない。AUA/SUFU ガイドラインを本邦に当てはめる際に、各リスク群で実施する検査法についてはそれぞれ個別の BQ/CQ を参照されたい。

以上の考えに基づき、本ガイドラインでは「尿路上皮癌リスクに基づいた血尿の分類」を提唱する (血尿診断アルゴリズムを参照)。一般医家において、均一赤血球 (非糸球体性血尿) による顕微鏡的血尿を認めた場合は泌尿器科専門医へコンサルトする。泌尿器科専門医においては尿路上皮癌のリスクに応じて精査を行う。ただし、低リスク群では、一般医家において、悪性腫瘍のリスクは非常に低いことを説明し、同意が得られたら、即座に精査を行わず半年以内に再検とすることも可能である。

表 3 AUA/SUFU ガイドラインが提唱する顕微鏡的血尿における尿路悪性腫瘍のリスク分類とリスク因子
[文献 16 より引用]

低リスク	中リスク	高リスク
下記のすべてに該当 男性 40 歳未満、女性 50 歳未満 喫煙歴なし、あるいは 10 箱年未満 尿沈査尿中赤血球 3～10 個/HPF 尿路上皮癌リスク因子*がない 顕微鏡的血尿の既往がない	下記のいずれかに該当 男性 40～59 歳、女性 50～59 歳 喫煙歴 10～30 箱年 尿沈査尿中赤血球 11～25 個/HPF 尿路上皮癌リスク因子*が 1 つ以上ある 低リスクと判断されたことがあるが未精査で、再検査の尿沈査で尿中赤血球 3～25 個/HPF	下記のいずれかに該当 男女とも 60 歳以上 喫煙歴 30 箱年以上 尿沈査尿中赤血球 >25 個/HPF 肉眼的血尿の既往 低リスクと判断されたことがあるが未精査で、再検査の尿沈査で尿中赤血球 >25 個/HPF
*尿路上皮癌リスク因子 ・下部尿路刺激症状 ・骨盤臓器への放射線照射の既往 ・シクロホスファミドまたはイフォスファミドを用いた化学療法歴 ・尿路上皮癌の家族歴あるいはリンチ症候群 ・ベンゼン化合物や芳香族アミンへの職業的曝露（ゴム、石油化学製品、染料） ・尿路の慢性的な異物留置		

【参考文献】

1. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria: a prospective study of 1,034 patients. Murakami S, Igarashi T, Hara S, Shimazaki J. J Urol. 1990 Jul;144(1):99-101. doi: 10.1016/s0022-5347(17)39379-5.PMID: 2193173
2. A prospective analysis of 1,930 patients with hematuria to evaluate current diagnostic practice. Khadra MH, Pickard RS, Charlton M, Powell PH, Neal DE. J Urol. 2000 Feb;163(2):524-7.PMID: 10647670
3. Microscopic hematuria as a screening marker for urinary tract malignancies. Sugimura K, Ikemoto SI, Kawashima H, Nishisaka N, Kishimoto T. Int J Urol. 2001 Jan;8(1):1-5. doi: 10.1046/j.1442-2042.2001.00235.x.PMID: 11168689
4. A prospective analysis of the diagnostic yield resulting from the attendance of 4020 patients at a protocol-driven haematuria clinic. Edwards TJ, Dickinson AJ, Natale S, Gosling J, McGrath JS. BJU Int. 2006 Feb;97(2):301-5; discussion 305. doi: 10.1111/j.1464-410X.2006.05976.x.PMID: 16430634
5. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. J Urol. 2011 May;185(5):1698-703. doi: 10.1016/j.juro.2010.12.093. Epub 2011 Mar 21.PMID: 21419446
6. Accurate risk assessment of patients with asymptomatic hematuria for the presence of bladder cancer. Cha EK, Tirsar LA, Schwentner C, Hennenlotter J, Christos PJ, Stenzl A, Mian C, Martini T, Pycha A, Shariat SF, Schmitz-Dräger BJ. World J Urol. 2012 Dec;30(6):847-52. doi: 10.1007/s00345-012-0979-x. Epub 2012 Nov 5.PMID: 23124847
7. Stratifying risk of urinary tract malignant tumors in patients with asymptomatic microscopic hematuria. Loo RK, Lieberman SF, Slezak JM, Landa HM, Mariani AJ, Nicolaisen G, Aspera AM, Jacobsen SJ. Mayo Clin Proc. 2013 Feb;88(2):129-38. doi: 10.1016/j.mayocp.2012.10.004. Epub 2013 Jan 9.PMID: 23312369
8. Characteristics and significant predictors of detecting underlying diseases in adults with asymptomatic microscopic hematuria: a large case series of a Korean population. Kang M, Lee S, Jeong SJ, Hong SK, Byun SS, Lee SE, Jeong CW. Int J Urol. 2015 Apr;22(4):389-93. doi: 10.1111/iju.12697. Epub 2015 Jan 12.PMID: 25581719
9. Asymptomatic microscopic hematuria as a predictor of neoplasia in the urinary tract. Ordell Sundelin M, Jensen JB. Scand J Urol. 2017 Oct;51(5):373-375. doi: 10.1080/21681805.2017.1334699. Epub 2017 Jun 23.PMID: 28644736
10. Evaluation of microscopic hematuria and risk of urologic cancer in female patients. Lippmann QK, Slezak JM, Menefee SA, Ng CK, Whitcomb EL, Loo RK. Am J Obstet Gynecol. 2017 Feb;216(2):146.e1-146.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.10.008. Epub 2016 Oct 14.PMID: 27751797
11. Predictors of genitourinary malignancy in patients with asymptomatic microscopic hematuria. Samson P,

- 1 Waingankar N, Shah P, Friedman D, Kavoussi L, Han J. Urol Oncol. 2018 Jan;36(1):10.e1-10.e6. doi:
2 10.1016/j.urolonc.2017.09.011. Epub 2017 Oct 5.PMID: 28988782
- 3 12. Development and validation of a haematuria cancer risk score to identify patients at risk of harbouring cancer.
4 Tan WS, Ahmad A, Feber A, Mostafid H, Cresswell J, Fankhauser CD, Waissbrod S, Hermanns T, Sasieni P,
5 Kelly JD; DETECT I trial collaborators. J Intern Med. 2019 Apr;285(4):436-445. doi: 10.1111/joim.12868.
6 Epub 2019 Jan 4.PMID: 30521125
- 7 13. The Prevalence of Bladder Cancer During Cystoscopy for Asymptomatic Microscopic Hematuria. Gonzalez
8 AN, Lipsky MJ, Li G, Rutman MP, Cooper KL, Weiner DM, Badalato G, Decastro GJ, Wenske S, McKiernan
9 JM, Anderson CB. Urology. 2019 Apr;126:34-38. doi: 10.1016/j.urology.2019.01.011. Epub 2019 Jan
10 22.PMID: 30677457
- 11 14. A simplified nomogram to assess risk of bladder cancer in patients with a new diagnosis of
12 microscopic hematuria. Matulewicz RS, Rademaker A, Meeks JJ. Urol Oncol. 2020 Apr;38(4):240-246. doi:
13 10.1016/j.urolonc.2019.12.010. Epub 2020 Jan 14.PMID: 31952999
- 14 15. 国立がん研究センター. がん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html>
- 15 16. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP,
16 Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng CK, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-
17 Bindman R, Souter LH. J Urol. 2020 Oct;204(4):778-786. doi: 10.1097/JU.0000000000001297. Epub 2020 Jul
18 23.PMID: 32698717
- 19 17. Evaluation of the New American Urological Association Guidelines Risk Classification for Hematuria. Woldu
20 SL, Ng CK, Loo RK, Slezak JM, Jacobsen SJ, Tan WS, Kelly JD, Lough T, Darling D, van Kessel KEM, de Jong
21 JJ, van Criekinge W, Shariat SF, Hiar A, Brown S, Boorjian SA, Barocas DA, Svatek RS, Lotan Y. J Urol. 2021
22 May;205(5):1387-1393. doi: 10.1097/JU.0000000000001550. Epub 2020 Dec 24.PMID: 33356483
- 23 18. Comparison of Microscopic Hematuria Guidelines as Applied in 1018 Patients With Microscopic Hematuria.
24 Sancı A, Oktar A, Gokce MI, Süer E, Gülpınar O, Gögüs C, Baltacı S, Turkolmez K. Urology. 2021
25 Aug;154:28-32. doi: 10.1016/j.urology.2021.04.031. Epub 2021 May 8.PMID: 33971192
- 26 19. Diagnostic and Cost Implications of the 2020 AUA Microhematuria Guidelines: Modeling Impact in a Large
27 Public Health Care System. Gold SA, Kenigsberg AP, Lotan Y. J Urol. 2022 Jan;207(1):52-60. doi:
28 10.1097/JU.0000000000002175. Epub 2021 Aug 25.PMID: 34428924
- 29 20. World Health Organization International Agency for Research on Cancer Global Cancer Observatory
30 <https://gco.iarc.fr/>
- 31 21. Hematuria: a problem-based imaging algorithm illustrating the recent Dutch guidelines on hematuria. van der
32 Molen AJ, Hovius MC. AJR Am J Roentgenol. 2012 Jun;198(6):1256-65. doi:
33 10.2214/AJR.11.8255.PMID: 22623537
- 34 22. Recommendations for the improvement of bladder cancer quality of care in Canada: A consensus document
35 reviewed and endorsed by Bladder Cancer Canada (BCC), Canadian Urologic Oncology Group (CUOG), and
36 Canadian Urological Association (CUA), December 2015. Kassouf W, Aprikian A, Black P, Kulkarni G, Izawa
37 J, Eapen L, Fairey A, So A, North S, Rendon R, Sridhar SS, Alam T, Brimo F, Blais N, Booth C, Chin J, Chung
38 P, Drachenberg D, Fradet Y, Jewett M, Moore R, Morash C, Shayegan B, Gotto G, Fleshner N, Saad F,
39 Siemens DR. Can Urol Assoc J. 2016 Jan-Feb;10(1-2):E46-80. doi: 10.5489/cuaj.3583. Epub 2016 Feb
40 8.PMID: 26977213
- 41 23. Suspected cancer: recognition and referral NICE guideline [NG12]Published: 23 June 2015 Last updated: 15
42 December 2021 [https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-](https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-and-findings-of-primary-care-investigations#urological-symptoms)
43 [and-findings-of-primary-care-investigations#urological-symptoms](https://www.nice.org.uk/guidance/ng12/chapter/Recommendations-organised-by-symptom-and-findings-of-primary-care-investigations#urological-symptoms)
44

BQ 泌-3 泌尿器科専門医として悪性腫瘍の検索目的に行う検査は何か？

【要 約】

泌尿器科専門医が顕微鏡的血尿の精査として用いる初期検査には、尿細胞診、膀胱鏡検査、超音波検査、CT urography、MRI などがある。これらの検査はリスク分類（血尿診断アルゴリズム：成人を参照）に基づいて選択される。尿細胞診は侵襲度が低く簡便に施行可能な検査であるが、膀胱鏡検査や CT urography が施行される場合には、その診断的意義は低い。一方で上皮内癌（carcinoma in situ: CIS）の存在が疑われる患者には尿細胞診の施行が望ましい。

【解 説】

1. 尿細胞診

尿細胞診は尿中に排出される尿路上皮剥離細胞の異型度を評価する診断法である。顕微鏡的血尿の一次スクリーニングでは、患者自身が自然に排出した尿である自然尿を用いて尿細胞診（または自然尿細胞診）が行われる。最近のメタ解析の結果から尿細胞診の感度は 0～59%、特異度は 97～100%と報告されている¹⁾。尿細胞診の判定法としてクラス分類が長く使用されてきたが、2021 年に刊行された腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約（第 2 版）^{a)}では、尿細胞診の報告様式として高悪性度尿路上皮癌の評価に重きを置いたパリ・システム（Paris System for Reporting Urinary Cytology）を基本的に採用している。パリ・システムによる尿細胞診判定が顕微鏡的血尿の診断にどのような意義をもつのか、その検証は今後の課題である。

AUA の microhematuria ガイドライン²⁾には尿細胞診（尿中腫瘍マーカーを含む）を「顕微鏡的血尿患者に対する一次評価として用いるべきではない」と記載されている。AUA ガイドラインでは膀胱鏡検査に加え、尿路上皮癌の疑いが中程度の群に腎臓超音波検査を、高い群に CT urography を推奨している。これらの検査を施行した上で尿細胞診を新たに追加しても尿路上皮癌の検出率は向上しないとの報告に基づいている³⁾。ただし、CIS が疑わしい症例に対する尿細胞診の診断的意義は否定していない。

尿管カテーテル法を用いた上部尿路尿細胞診採取は泌尿器科専門医として行う検査の一つとしてあげられる。膀胱鏡を用いて尿管にカテーテルを挿入し、上部尿路尿を採取し、同時に逆行腎盂尿管造影検査を行い、陰影欠損の有無などを評価する。尿管鏡を用いた上部尿路の観察や粘膜・腫瘍生検はさらなる精査として行われ、この際に尿管鏡より上部尿路尿を採取することも可能である。「腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版」^{b)}では、画像で上部尿路に所見を認めるが自然尿細胞診が陰性の症例や、画像上で上部尿路に所見を認めないが自然尿細胞診が陽性で膀胱癌の存在が否定された症例に、これらの精査を進めることを指示している。

膀胱鏡検査や CT urography が施行される場合、顕微鏡的血尿に対する尿細胞診の診断的意義は低い。しかしこれら侵襲のある検査を速やかに施行できない⁴⁾、または患者が希望しない場合や、CIS の存在が疑われる患者には、尿細胞診の施行が望ましい。

2. 膀胱鏡検査

膀胱鏡検査が膀胱癌の検出に最も有用であることは周知の事実である⁵⁾。しかしながら、特に男性にとっては侵襲のある検査でもある。欧州泌尿器科学会（EAU）の 2021 年版の「筋層非浸潤性膀胱癌（non-muscle invasive bladder cancer）ガイドライン」⁵⁾では、術後の経過観察ツールの第一選択を膀胱鏡検査としながらも、低リスク群にかぎり拒否する患者には超音波検査を代替として指示している。一方、AUA の microhematuria ガイドライン²⁾では、基本的に全例に対して膀胱鏡検査の施行が推奨されている。

本邦においては、侵襲度合いを鑑み、患者が強く膀胱鏡検査を希望しない場合や悪性疾患のリスクが

低い場合、または患者の状態が不良な場合には、超音波検査など他の検査法での代用も検討する余地がある⁶⁾と考える。

3. 超音波検査

超音波検査の最大の利点は侵襲度の低さである。また他の画像検査に比して簡便で低コストでもある。一方、被検者の体型や検査施行者の技量などに影響され、検査の質が安定しないという欠点も存在する。

AUA の microhematuria ガイドライン²⁾では悪性腫瘍の疑いが低・中程度のリスク群には超音波検査が推奨されている。しかしながら、注目すべきは超音波検査があくまで腎臓の悪性所見の検出を目的としたものであり、膀胱の評価に対しては膀胱鏡検査を推奨している点である。これは、超音波検査を含めた画像検査の膀胱癌検出能が膀胱鏡検査に比して低いという報告に基づいている⁶⁾。しかしながら、肥満被検者の多い欧米での結果をそのまま本邦に当てはめることには疑問が残る。各種画像検査において肥満被検者の増加に相関して「体型による限界」という記載のある読影レポートが増加し、さらにその記載が最も顕著なのは腹部超音波検査であったという報告もある⁷⁾。

一方、超音波検査の性質上、診断が困難なものもある。まず膀胱癌に関しては、「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版」⁴⁾において、腫瘍径が 5 mm 以下や CIS のような平坦型の腫瘍の検出は困難とされている。また腎盂・尿管癌の検出にも適していない。腎盂・尿管癌の画像検査は、「腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版」⁵⁾においてそれまでの超音波検査+排泄性尿路造影から CT urography に第一選択が変更された。AUA の microhematuria ガイドライン²⁾においても、悪性腫瘍の疑いが高いリスク群においては膀胱鏡検査と CT urography が推奨されている。

膀胱鏡検査や CT urography は侵襲度の高い検査である。最初のスクリーニング検査として超音波検査は有用と思われるが、より適切な症例選択のためにも、本邦独自に顕微鏡血尿患者を対象とした超音波検査における尿路悪性腫瘍の検出能を検証することが望まれる。

4. CT urography

CT urography とは、腎盂・尿管が造影剤で満たされる排泄相の像（造影剤投与後 8～10 分）を含めて、造影前後の薄いスライス厚で尿路を評価する CT 検査である⁸⁾。「腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2014 年版」⁵⁾や「画像診断ガイドライン 2021 年版」⁹⁾においても第一選択の検査と位置付けられている。一方、膀胱癌の検出においてはやはり膀胱鏡が最も有用となる⁶⁾。AUA の microhematuria ガイドライン²⁾では、腎盂・尿管癌の可能性が高いリスク症例に対して CT urography の施行が推奨されている。

5. MRI/MR urography

MRI には被曝がないという利点があるが、強力な磁場による体内金属の問題、検査中の患者観察が難しい、閉所恐怖症など避けがたい問題がある。MR urography は CT urography に比べて空間分解能で劣る点や石灰化を検出できない点から、単純に CT urography の代替となるものではない。AUA の microhematuria ガイドライン²⁾では、腎機能障害やヨードアレルギーなどで CT urography が施行できない症例において MR urography が推奨されているが、検出できるのは尿路狭窄や閉塞の部位であり、その原因（結石、腫瘍など）を調べるには拡散強調像やダイナミック造影検査などの MRI 撮影の追加が必要となる。MRI を追加したとしても小さな結石・腫瘍の検出において十分な能力を有しているとはいえず、「膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版」⁴⁾や「画像診断ガイドライン 2021 年版」⁹⁾で示されるように、MRI 検査はあくまで局所における腫瘍深達度評価の位置づけである。

【引用文献】

1. Jubber I, Shariat SF, Conroy S, et al: Non-visible haematuria for the Detection of Bladder, Upper Tract, and Kidney Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* **77**: 583-598, 2020
2. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al: Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol* **204**: 778-786, 2020
3. Tan WS, Sarpong R, Khetrpal P, et al: Does urinary cytology have a role in haematuria investigations? *BJU Int* **123**: 74-81, 2019

4. Lavallee LT, Fergusson D, Dahm P, et al: Diagnostic tests in urology: urine cytology. BJU Int **110**: E789-791, 2012
5. Babjuk M, Burger M, Capoun O, et al: European Association of Urology Guidelines on Non-muscle-invasive Bladder Cancer (Ta, T1, and Carcinoma in Situ). Eur Urol **81**: 75-94, 2022
6. Tan WS, Sarpong R, Khetrpal P, et al: Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? J Urol **200**: 973-980, 2018
7. Uppot RN, Sahani DV, Hahn PF, et al: Effect of obesity on image quality: fifteen-year longitudinal study for evaluation of dictated radiology reports. Radiology **240**: 435-439, 2006
8. Roupret M, Babjuk M, Burger M, et al: European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2020 Update. Eur Urol **79**: 62-79, 2021
9. Zeikus E, Sura G, Hindman N, et al: Tumors of Renal Collecting Systems, Renal Pelvis, and Ureters: Role of MR Imaging and MR Urography Versus Computed Tomography Urography. Magn Reson Imaging Clin N Am **27**: 15-32, 2019

【参考文献】

- a) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会編: 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 (第2版). 医学図書出版株式会社, 東京, 2021
- b) 日本泌尿器科学会編: 腎盂・尿管癌診療ガイドライン. メディカルビュー社, 大阪, 2014
- c) 日本医学放射線学会編: 画像診断ガイドライン 2021年版. 金原出版, 東京, 2021
- d) 日本泌尿器科学会編: 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. 医学図書出版株式会社, 東京, 2019

BQ 泌-4 抗血小板薬、抗凝固薬を服用している顕微鏡的血尿患者に 対して通常の精査は必要か？

【要 約】

抗血小板薬または抗凝固薬を服用している患者において顕微鏡的血尿が認められた際に、服用が原因であると判断することは困難であるため、これらの薬を服用していない患者と同様に評価を行う必要があり、リスク分類に基づく精査が考慮される。【解 説】

抗血栓療法には抗血小板薬と抗凝固薬が用いられる。心筋梗塞や脳梗塞は血流の速い環境下での血小板の活性化による動脈血栓が主な病態であり、予防には抗血小板薬が有効となる。抗血小板薬にはトロンボキサン A₂ の合成を阻害するアスピリン、P2Y₁₂ 受容体を阻害することによって抗血小板作用を発揮するチエノピリジン系のチクロピジン、クロピドグレルなどがある。一方、深部静脈血栓症、肺塞栓、心原性脳塞栓症は、血流の滞留した環境下での凝固因子の活性化による静脈血栓が主な病態であると考えられ、予防には抗凝固薬が用いられる。血液凝固因子 (II、VII、IX、X) を抑制することで抗凝固作用を示すワルファリンは、心房細動に伴う脳塞栓症予防をはじめ深部静脈血栓症による肺塞栓の予防などに広く使用されている。また、直接経口抗凝固薬 (direct oral anticoagulant: DOAC) はトロンビンまたは第 X 因子を直接阻害することで効果を発揮し、広く投与されている。

しかしながら、これらの薬物による抗血栓療法は、治療中に非特異的な出血を助長する副作用を有しており、血尿との関連について検討される場合は抗血栓療法中の副作用としてまとめて検討されることも多い。

抗血栓療法により肉眼的血尿が増加するとの報告がなされている。カナダ・オンタリオ州における人口ベースの 252 万人のコホート研究では、81 万人が抗血栓療法を受け、救急外来受診や入院・泌尿器科学的精査や処置といった血尿関連イベントの発生率は、抗血栓薬投与中の患者では 1,000 人年あたり 123.95 イベントであったのに対して、投与されていない患者では 1,000 人年あたり 80.17 イベントであった ($P<0.001$)¹⁾。抗血栓薬が投与されていない患者と比較して、血尿関連合併症の発生率は、抗凝固薬と抗血小板薬の両方を投与された患者で 1,000 人年あたり 191.61 イベント、抗凝固薬で 140.92 イベント、抗血小板で 110.72 イベントであった。

一方で、抗血栓療法と顕微鏡的血尿の関係について検討した大規模な疫学的研究の報告は限られている。使用される薬物や投与量によっても差異がある可能性に留意する必要があるが、ここでアスピリン投与に関する報告を紹介する。56,632 人の健康成人を対象に前方視的にデータを収集した報告では、顕微鏡的血尿は 3,517 人 (6.2%) で確認された²⁾。低用量アスピリンを使用したのは 4,254 人 (7.5%) であり、顕微鏡的血尿はアスピリン使用者で 6.1% (258/4,254)、非使用者で 6.2% (3,259/52,378) であった。多変量解析では、アスピリンの使用は顕微鏡的血尿のリスクを増加させなかったと結論づけた (オッズ比 1.0、95%CI : 0.9~1.2、 $P=0.79$)。また、ベースラインで血尿がなかった者のうち、9,199 人 (17.3%) がフォローアップスクリーニングを受け、顕微鏡的血尿の発生率は、アスピリン使用者で 4.4% (27/614)、非使用者で 4.1% (348/8,585) であった ($P=0.67$)。一方で、ベースラインで顕微鏡的血尿があった 1,619 人のうち、911 (56.3%) は持続的な顕微鏡的血尿を示し、アスピリン使用者 (60.6%、57/94) と非使用者 (56.0%、854/1,525、 $P=0.39$) の間で差は認めなかった。アスピリンの内服が顕微鏡的血尿の増加に寄与する可能性は数パーセント程度であり、顕微鏡的血尿の著明な増加には寄与しないことが推察される。

さらに、抗血栓療法中の肉眼的血尿は尿路上皮癌の発見が多いという報告もされている。前述のオンタリオ州のコホート研究において、抗血栓薬が投与された患者はこれらの薬が投与されなかった患者と比較して、6 ヶ月以内に膀胱癌と診断された割合が高かった (0.38%対 0.70%)¹⁾。この知見について

1 は、抗血栓薬の使用が尿路上皮癌の発生に直接関係するとは考えにくく、血尿を契機として精査の機会
2 が増えたことが一因として推測される。一般に、抗血栓療法中の患者で肉眼的血尿または顕微鏡的血尿
3 があった場合に、それらが抗血栓薬に起因する血尿であると判断することは困難であり、一般の患者と
4 同程度の悪性腫瘍のリスクを有するという前提で対処することが望ましいと推測される。抗血栓療法の
5 種類や投与量にかかわらず、抗血栓療法中の患者も抗血栓薬を使用していない患者と同じ方法で、リス
6 ク分類に基づいた評価を施行することが適切であると考えられる。これらの指針は AUA の顕微鏡的血
7 尿に対するガイドラインでも同様に推奨されている（強く推奨、エビデンスレベル C）³⁾。

8 【参考文献】

- 9 [1] Wallis CJD, Juvet T, Lee Y et al. Association Between Use of Antithrombotic Medication and Hematuria-
10 Related Complications. JAMA. 2017; 318: 1260-71.
11 [2] Jeong CW, Lee S, Byun SS, Lee DH, Lee SE. No increase in risk of microscopic hematuria with aspirin use by
12 asymptomatic healthy people. JAMA Intern Med. 2013; 173: 1145-6.
13 [3] Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol. 2020; 204: 778-
14 86.
15

BQ 泌-5 初回顕微鏡的血尿精査で異常を指摘されなかった患者に対して定期的経過観察は必要か？

【要 約】

顕微鏡的血尿に対する初回精査で異常を指摘されなかった患者で、その後に尿路悪性腫瘍が検出される確率は、0～数%程度と報告されており、少数ながら悪性腫瘍が検出されることから、初回精査で異常を指摘されなくても未確認の悪性腫瘍が存在する可能性がある。悪性腫瘍の発見遅延を回避するため、初回精査から12ヵ月以内に尿検査によって再度評価することが考慮される。

【解 説】

無症候性顕微鏡的血尿の1,332人を対象とした米国の後方視的研究では、初回精査にて尿路上皮癌を21人、腎腫瘍を7人に認めた¹⁾。異常を認めなかった残りの患者のうち、経過観察が可能で、観察期間中央値20ヵ月において中央値4回の尿検査を施行した843人のうち、637人(76%)において顕微鏡的血尿が持続または再燃していた。つまり、初回精査で異常を認めなかった患者において、高い頻度で顕微鏡的血尿が継続または再燃し、経過観察の必要性を検討すべき対象となりうることが推測される。

初回精査で異常を指摘されなかった無症候性顕微鏡的血尿患者において、その後に泌尿器悪性腫瘍が検出される確率は0～数%程度と報告されている。本邦でのコホート研究において、初回精査で異常を指摘されなかった無症候性顕微鏡的血尿患者421人のうち3例(0.7%)が、初回精査から3年以内に膀胱癌と診断されたと報告されている²⁾。無症候性顕微鏡的血尿があり、初回精査で異常を認めなかった50歳以上の男性234人を長期に経過観察した研究では、喫煙歴のある2人(0.85%)が、最初の陰性評価からそれぞれ6.7年後と11.4年後に膀胱癌を発症した³⁾。また、前述の1,332人を対象とした米国での研究では、初回精査で異常を認めず持続性/再燃性の顕微鏡的血尿を示した637人において、膀胱鏡検査による再検が161人に施行され、2人(1.2%)で膀胱癌が明らかとなり、上部尿路画像検査による再検は317人に施行され、4人(1.3%)で新規に腎細胞癌が疑われる腎腫瘍が明らかとなった(腎細胞癌1人、経過観察3人)¹⁾。タバコを含む既知の癌誘発因子の曝露がない、無症候性顕微鏡的血尿患者87人を対象としたコホートでは、3年間の追跡で診断された唯一の悪性腫瘍は前立腺癌1例のみであったと報告されている⁴⁾。

精査方法のばらつき、追跡期間、顕微鏡的血尿の診断方法等の違いがあるものの、再評価での泌尿器悪性腫瘍の発生率は一貫して低いという印象であるが、一部の患者において経過観察により悪性腫瘍が発見される可能性があることを提示している。未確認の悪性腫瘍が存在する場合の発見遅延を回避するため、AUAのガイドラインでは、初回精査で異常を認めなかった顕微鏡的血尿患者のその後の経過観察について、初回精査から12ヵ月以内に再度の尿検査を施行することを推奨している(Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C)⁵⁾。一方で、初回血尿の評価が陰性であり、その後の尿検査が陰性の場合、悪性腫瘍のリスクが非常に低く、追加尿路精査を中止することも検討されるとしている(Conditional Recommendation; Evidence Level: Grade C)⁵⁾。

また、肉眼的血尿⁶⁾、高度な顕微鏡的血尿⁷⁾、排尿症状を有する状況⁸⁾において悪性腫瘍を有する頻度が上昇することが報告されている。AUAのガイドラインでは、経過観察中にこれら症状の新規出現があった場合に追加の精査を施行することが望ましいとしている(Moderate Recommendation; Evidence Level: Grade C)⁵⁾。さらに、さまざまな病態により持続性顕微鏡的血尿となりうるが、前立腺肥大や閉塞のない尿路結石、尿路表面の脆弱な血管の存在などの、医学的介入を必要としない場合には、悪性病変がマスクされてしまう可能性があることを認識し、個々の患者に対して適切に対応することが望まれる。

顕微鏡的血尿に対する初回精査で異常を認めず、その後に尿路悪性腫瘍が検出される症例が存在する

ことが報告されているが、定期的に経過観察することで臨床上重篤な癌の早期発見や予後の改善が得られるかどうかは明らかではない。また、本ガイドラインにおいては顕微鏡的血尿患者における悪性腫瘍に関するリスク分類を提唱し、リスク分類に基づいて推奨すべき検査を提示している（血尿診断アルゴリズム：成人を参照）。初回顕微鏡的血尿患者に対する対応を、持続性または再燃性の顕微鏡的血尿患者に対しても適用できるかどうかについては、検討を要する。

【参考文献】

- [1] Pak JS, Wang EY, Lee K, Pina LA, McKiernan JM, Anderson CB. Diagnostic yield of repeat evaluation for asymptomatic microscopic hematuria after negative initial workup. *Urol Oncol*. 2021; 39: 300.e1-.e6.
- [2] 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.
- [3] Madeb R, Golijanin D, Knopf J et al. Long-term outcome of patients with a negative work-up for asymptomatic microhematuria. *Urology*. 2010; 75: 20-5.
- [4] Pichler R, Heidegger I, Leonhartsberger N et al. The need for repeated urological evaluation in low-risk patients with microscopic hematuria after negative diagnostic work-up. *Anticancer Res*. 2013; 33: 5525-30.
- [5] Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2020; 204: 778-86.
- [6] Tan WS, Sarpong R, Khetrapal P et al. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? *J Urol*. 2018; 200: 973-80.
- [7] Jung H, Gleason JM, Loo RK, Patel HS, Slezak JM, Jacobsen SJ. Association of hematuria on microscopic urinalysis and risk of urinary tract cancer. *J Urol*. 2011; 185: 1698-703.
- [8] Elmussareh M, Young M, Ordell Sundelin M, Bak-Ipsen CB, Graumann O, Jensen JB. Outcomes of haematuria referrals: two-year data from a single large university hospital in Denmark. *Scand J Urol*. 2017; 51: 282-9.

CQ 泌-1 顕微鏡的血尿を呈する尿路上皮癌中リスク集団に対して尿路上皮癌のスクリーニング検査として膀胱鏡検査を施行することは推奨されるか？

【Answer】

顕微鏡的血尿を呈する 40 歳以上の男性、または 50 歳以上の女性（尿路上皮癌のリスク分類で中リスク・高リスク）では膀胱鏡検査を考慮することが推奨される。（推奨の強さ：弱い、エビデンスレベル：C）

【要 約】

尿路上皮癌の中リスク集団とは、①女性 50～59 歳/男性 40～59 歳、喫煙本数 10～30 箱年、尿中赤血球数 11～25 個/HPF の因子のうち 1 つ以上を有するまたは、②以前に尿中赤血球数 3～10 個/HPF ながら再検査で 3～25 個以上に増加した集団を指す。これらの集団には high grade UC が含まれている可能性があるため、腎膀胱超音波検査と膀胱鏡検査を考慮すべきで、腎膀胱超音波検査に関しては、併用が有用である。

【解 説】

尿路上皮癌は男性では全悪性腫瘍のうちの約 6.8%、女性では約 3.6%を占める（国立がんセンターがん情報サービス全国がん登録罹患データ、2018 年より）⁸⁾。尿路上皮癌罹患率は男女とも 45 歳ころから上昇し始め、60 歳以上で急上昇する。尿路上皮癌の危険因子として、40 歳以上の男性、喫煙、芳香族アミンなど有害物質への曝露、肉眼的血尿、泌尿器科疾患の既往、排尿刺激症状、尿路感染の既往、フェナセチンなどの鎮痛薬の多用、骨盤放射線照射の既往、シクロホスファミドの投与歴があげられる¹⁾。

無症候性の顕微鏡的血尿に対しても悪性疾患を見逃さないことが重要で、そのうち尿路上皮癌のスクリーニングが最も重要と考えられる。欧米でのガイドライン、システマティックレビューではリスク因子別に低リスク、中リスク、高リスクに分類され²⁾、その検証がいくつかなされている。AUA/SUFU ガイドラインのリスク分類（BQ 泌-2 の表 3）では、リスク別に各検査のアルゴリズムが提示されており、リスクに応じて膀胱鏡検査、超音波検査、CT urography などの施行が推奨されている。中リスクにおいて膀胱癌の検出率は 1～2%であり、画像検査の感度は低い、膀胱鏡検査の感度は 98%とされ、膀胱鏡と腎臓超音波検査を併せたスクリーニングが推奨されている²⁾。

2020 年の AUA/SUFU ガイドラインの検証として 1,018 名の顕微鏡的血尿患者について調査したところ、尿路悪性腫瘍の検出率は 3.3%（34/1,018 例）であった。悪性腫瘍を認めた 34 例はすべて中リスク群または高リスク群であり、経尿道的膀胱腫瘍切除術を施行後の病理所見は、low grade Ta が 32 例（94%）、high grade T1 が 2 例（6%）であった³⁾。もう 1 つの検証論文として多国籍コホート研究では 15,779 人の患者が解析され、727 人（4.6%）が低リスク、1,863 人（11.8%）が中リスク、13,189 人（83.6%）が高リスクと分類された。全体で合計 857 人の膀胱癌が診断され、膀胱癌の発生率は 5.4%であった。膀胱癌は、男性、喫煙者、高齢者、肉眼的血尿のある患者でより多くみられた。低リスク群、中リスク群、高リスク群のがん発生率は、それぞれ 0.4%（3 人）、1.0%（18 人）、6.3%（836 人）と報告されている⁴⁾。

また別のシステマティックレビューとメタ解析では顕微鏡的血尿を評価した 24,366 人の患者を含む合計 30 件の研究が統合解析され、診断率は膀胱癌 2.00%（95%CI 1.30～3.09%）、上部尿路上皮癌 0.02%（95%CI 0.0～0.15%）、腎細胞癌 0.18%（95%CI 0.09～0.36%）であった。コホートの 95%以上に膀胱鏡検査および/または CT urography を施行したグループの層別化解析では、診断率は膀胱癌 2.74%

(95%CI 1.81~4.12%)、上部尿路上皮癌 0.09% (95%CI 0.01%~0.75%)、腎細胞癌 0.10% (95%CI 0.04~0.23%) であったが、高リスクコホートでは、診断率は膀胱癌で 4.61% (95%CI 2.34~8.90%)、上部尿路上皮癌で 0.45% (95%CI: 0.22~0.95%) に増加した⁵⁾。

以上より、高リスクの尿路上皮癌スクリーニングにおける膀胱鏡の有用性は明らかである。しかし、中リスク集団は実数として少なく、かつ尿路上皮癌の検出率も 1~3%程度であることを考慮すると、検査の侵襲性と医療費は無視できない問題である。Gold らは 2020 年の AUA/SUFU ガイドラインにおけるリスク群ごとの適用検査とその全医療費について調査し、2012 年の AUA ガイドラインと比較しても医療費は低減されており、リスク別の検査アルゴリズムは医療費適正化にとっても有益であると報告している。また中リスク群で発見された膀胱癌 3 例中 1 例は high grade 腫瘍であったと報告している⁶⁾。

AUA/SUFU ガイドラインでは尿細胞診/尿マーカー (膀胱腫瘍抗原 [BTA] 検査、核マトリックスポロテイン 22 [NMP22]、ウロビジョンなど) 検査をスクリーニング目的では行うべきでない (強く推奨、エビデンスレベル C) とする一方、持続する顕微鏡的血尿や膀胱刺激症状を合併する場合は施行を考慮してもよいとも述べている²⁾。現在の尿細胞診は、2016 年に発表された国際標準の尿細胞診報告様式 (Paris System)⁷⁾ に従って、high grade 腫瘍の検出に重点をおいて診断することが世界的な合意となっている。したがって、中リスク症例にも致死的な high grade 腫瘍が含まれることを考慮すれば、中リスク群に対して尿細胞診をスクリーニング検査で行うことは考慮してよいと思われる。

また、本邦では明確なエビデンスはないものの、顕微鏡的血尿患者に対して腎尿路超音波検査 (おもに水腎症と膀胱内隆起性病変の有無確認) と尿細胞診 (尿路系平坦病変の有無確認) が日常臨床で行われることが多い。以上のエビデンスと本邦での実情を踏まえ、リスク分類とリスク別の検査については、血尿診断アルゴリズムに示す。中リスクでは膀胱鏡検査および腎膀胱超音波検査を考慮すること、男性では苦痛の少ない軟性膀胱鏡を用いることが推奨される。また患者側要因により膀胱鏡検査施行が困難な場合は、代替として膀胱部・腎超音波検査と尿細胞診を行い、尿の再検査を必ず行う。

【引用文献】

- 1) Grossfeld GD, Litwin MS, Wolf JS, Hricak H, Shuler CL, Agerter DC, Carroll PR. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association best practice policy—part I: Definition, detection, prevalence, and etiology. *Urology*. 2001; 57: 599–603.
- 2) Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, Downs TM, Gross CP, Hamilton BD, Kobashi KC, Lipman RR, Lotan Y, Ng YC, Nielsen ME, Peterson AC, Raman JD, Smith-Bindman R, Souter LH. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol*. 2020; 204: 778–786.
- 3) Sancı A, Oktar A, Gokce MI, Süer E, Gülpınar O, Gögüs C, Baltacı S, Turkolmez K. Comparison of microscopic hematuria guidelines as applied in 1018 patients with microscopic hematuria. *Urology*. 2021; 154: 28–32.
- 4) Woldu SL, Ng CK, Loo RK, Slezak JM, Jacobsen SJ, Tan WS, Kelly JD, Lough T, Darling D, van Kessel KEM, de Jong JJ, van Criekinge W, Shariat SF, Hiar A, Brown S, Boorjian SA, Barocas DA, Svatek RS, Lotan Y. Evaluation of the New American Urological Association Guidelines Risk Classification for Hematuria. *J Urol*. 2021; 205: 1387–1393.
- 5) Waisbrod S, Natsos A, Wettstein MS, Saba K, Hermanns T, Fankhauser CD, Müller A. Assessment of diagnostic yield of cystoscopy and computed tomographic urography for urinary tract cancers in patients evaluated for microhematuria. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(5): e218409.
- 6) Gold SA, Kenigsberg AP, Lotan Y. Diagnostic and Cost Implications of the 2020 AUA Microhematuria Guidelines: Modeling Impact in a Large Public Health Care System. *J Urol*. 2022; 207: 52–60.
- 7) Rosenthal DL, Wojcik EM and Kurtycz DFI : The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Springer, New York, 2016.
- 8) 国立がん研究センター. がん情報サービス. <https://ganjoho.jp/public/index.html>

CQ 画-1 成人の尿路上皮癌の高リスク症例の診断において CT urography は推奨されるか？

【Answer】

肉眼的血尿を呈する症例（ただし、内科的に注意すべき肉眼的血尿の可能性が低い場合）に対して CT urography を行うことを推奨する。（推奨の強さ：強い、エビデンスの確実性：B）

顕微鏡的血尿を呈する尿路上皮癌高リスク集団に対して CT urography を行うことを提案する。（推奨の強さ：弱い、エビデンスの確実性：C）

【要 約】

CT urography は上部尿路上皮癌検出における診断能が高く、メタアナリシスにて感度 96%、特異度 99%と報告されている。尿路上皮癌のリスクが高い肉眼的血尿では CT urography による上部尿路上皮癌の検索が推奨されるが、顕微鏡的血尿では CT urography による被曝や造影剤による副作用のリスクを勘案し、高リスク集団に対して CT urography を行うことを提案する。

【解 説】

尿路上皮癌診断における CT urography の有用性について定性的システマティックレビューを行った。日本医学図書館協会が作成した検索式を用いて 1970～2021 年の期間で PubMed、医中誌、Cochrane Library で文献検索を行い、252 編のアブストラクトを抽出した。これらにつき 2 名の評価者が独立して評価を行い、一次スクリーニングで 208 編が除外された。抽出された 44 編に対して二次スクリーニングを行い、最終的に 22 編を解析対象とした。

尿路上皮癌検出における CT urography の診断能を検討した研究は 19 編で、このうち上部尿路上皮癌の診断能についての検討を含む報告は 11 編であった¹⁻¹¹⁾。これらの報告において CT urography による尿路上皮癌診断の感度は 66.7～100%、特異度は 51～100%であり、感度・特異度が明確に記載されていた 9 編のうち 6 編では感度・特異度ともに 90%以上であった^{2,5,7,8,10,11)}。メタアナリシスは 1 編あり、プール解析にて感度 96%、特異度 99%と報告されている¹²⁾。

他のモダリティと診断能を比較した文献は排泄性尿路造影(IVU)との比較が 3 編^{1,5,11)}、MR urography との比較が 1 編⁷⁾、逆行性尿路造影 (RP) との比較が 1 編²⁾あり、これら複数のモダリティのいずれかと CT urography を比較した文献も 1 編⁴⁾認められた。IVU との比較ではいずれも CT urography は有意に高い診断能を示したと報告されている。MR urography との比較でも CT urography の診断能が有意に高く、RP との比較では診断能はほぼ同等と報告されている。超音波検査 (US) と診断能を直接比較した文献は認められなかったが、US による上部尿路上皮癌の感度は 14.3%との報告が認められた⁹⁾。したがって、CT urography は侵襲性が比較的低い画像診断法 (CT urography、MR urography、IVU、US) のの中では上部尿路上皮癌の検出における診断能が最も高い診断法と考えられる。

また、膀胱癌検出における CT urography の診断能を報告した研究は 11 編あり^{1,7,9,10,13-19)}、感度は 40～100%、特異度は 87～99%であった。US と比較した 2 編の論文ではいずれも CT urography の診断能が高いという結果であった^{9,15)}。軟性膀胱鏡と比較した 2 編の論文のうち、1 編では膀胱鏡と比較して CT urography の感度は低いという結果であったが¹⁷⁾、もう 1 編では膀胱鏡と遜色ないという結果であった¹⁴⁾。

以上より、CT urography は上部尿路上皮癌の検索において高い診断能を示し、膀胱癌の診断においても US と比較して高い診断能をもつ画像診断法であり、膀胱鏡と相補的な役割を果たしうることが期待される。

一方で、CT urography の被曝による二次性発癌のリスクを検討した研究が 3 編ある²⁰⁻²²⁾。いずれも

過去のデータを基にしたシミュレーションであるが、CT urography を用いることで US と比較して尿路上皮癌の検出率が向上する一方、二次性発癌のリスクが上昇することを示している。このうち 1 編では CT urography の被曝に伴う二次性発癌による余命短縮と US で見逃される癌による余命短縮を試算しており、尿路上皮癌のリスクが低い 50 歳未満の肉眼的血尿症例では CT urography ではなく US の精査を考慮するべきであると報告している²²⁾。近年では逐次近似画像再構成法や deep learning を応用した画像再構成法などの活用により、CT urography での被曝が従来と比較して低減可能になっていることや^{23,24)}、シミュレーションで用いられた二次性発癌のリスクが直線閾値なし仮説に基づいて計算されている点を考慮すると、実際には上記の試算よりもリスクは小さいことが予想される。しかしながら、被曝の影響は最小限に抑える必要があり、造影剤による副作用のリスクもあることから、CT urography の適応は十分に考慮する必要がある。

顕微鏡的血尿患者において上部尿路上皮癌が検出される頻度は、30 文献 24,366 症例を対象としたメタアナリシスによると 0.02% で、高リスク集団（この文献の定義では患者年齢の中央値が 60 歳以上、患者の 50% 以上が男性および/または患者の 50% 以上に喫煙歴がある集団）に限定すると 0.45% とされる²⁵⁾。また、CT urography を施行した 1,046 症例を検討した報告では肉眼的血尿患者の 1% で上部尿路上皮癌が検出されたのに対し、顕微鏡的血尿患者では上部尿路上皮癌は検出されなかった²⁶⁾。以上より、尿路上皮癌のリスクが比較的高い肉眼的血尿においては CT urography による上部尿路上皮癌の検索が推奨されるが、顕微鏡的血尿においては上部尿路上皮癌の頻度が低いため、その適応はリスクの高い症例に限られる。2020 年の AUA/SUFU ガイドラインにおいて顕微鏡的血尿は高リスク群に対して CT urography を推奨しており²⁷⁾、明確なエビデンスはないものの、高リスクの顕微鏡的血尿（BQ 泌-2 の表 3 参照）においては CT urography で上部尿路上皮癌の検索を行うことを考慮してもよいと思われる。なお、内科的に注意すべき肉眼的血尿（血尿診断アルゴリズムを参照）を認める場合には腎臓内科専門医での早期受診が勧められる。

【文 献】

1. Albani JM, Ciaschini MW, Streem SB, Herts BR, Angermeier KW. The role of computerized tomographic urography in the initial evaluation of hematuria. J Urol 2007;177:644-8.
2. Cowan NC, Turney BW, Taylor NJ, McCarthy CL, Crew JP. Multidetector computed tomography urography for diagnosing upper urinary tract urothelial tumour. BJU Int 2007;99:1363-70.
3. Gallioli A, Territo A, Mercadé A, et al. The Impact of Ureteroscopy following Computerized Tomography Urography in the Management of Upper Tract Urothelial Carcinoma. J Urol 2021;205:392-9.
4. Grahm A, Melle-Hannah M, Malm C, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography urography and visual assessment during ureterorenoscopy in upper tract urothelial carcinoma. BJU Int 2017;119:289-97.
5. Jinzaki M, Matsumoto K, Kikuchi E, et al. Comparison of CT urography and excretory urography in the detection and localization of urothelial carcinoma of the upper urinary tract. AJR Am J Roentgenol 2011;196:1102-9.
6. Kravchick S, Cherniavsky E, Verchovsky G, Peled R. Multidetector Computed Tomographic Urography (MDCTU): Its Practical Role in Diagnosis of Upper Tract Urothelial Cancer in Patients 50 years and Older with Different Types of Hematuria. Pathol Oncol Res 2019;25:249-54.
7. Martingano P, Cavallaro MF, Bertolotto M, Stacul F, Ukmar M, Cova MA. Magnetic resonance urography vs computed tomography urography in the evaluation of patients with haematuria. Radiol Med 2013;118:1184-98.
8. Rud E, Galtung KF, Lauritzen PM, Baco E, Flatabø T, Sandbæk G. Examining the upper urinary tract in patients with hematuria-time to revise the CT urography protocol? Eur Radiol 2020;30:1664-70.
9. Tan WS, Sarpong R, Khetrpal P, et al. Can Renal and Bladder Ultrasound Replace Computerized Tomography Urogram in Patients Investigated for Microscopic Hematuria? J Urol 2018;200:973-80.
10. Wang LJ, Wong YC, Chuang CK, Huang CC, Pang ST. Diagnostic accuracy of transitional cell carcinoma on multidetector computerized tomography urography in patients with gross hematuria. J Urol 2009;181:524-31; discussion 31.
11. Wang LJ, Wong YC, Huang CC, Wu CH, Hung SC, Chen HW. Multidetector computerized tomography urography is more accurate than excretory urography for diagnosing transitional cell carcinoma of the upper

- urinary tract in adults with hematuria. *J Urol* 2010;183:48-55.
12. Chlapoutakis K, Theocharopoulos N, Yarmenitis S, Damlakis J. Performance of computed tomographic urography in diagnosis of upper urinary tract urothelial carcinoma, in patients presenting with hematuria: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol* 2010;73:334-8.
13. Gandrup KL, Løgager VB, Bretlau T, Nordling J, Thomsen HS. Diagnosis of bladder tumours in patients with macroscopic haematuria: a prospective comparison of split-bolus computed tomography urography, magnetic resonance urography and flexible cystoscopy. *Scand J Urol* 2015;49:224-9.
14. Helenius M, Brekke E, Dahlman P, Lönnemark M, Magnusson A. Bladder cancer detection in patients with gross haematuria: Computed tomography urography with enhancement-triggered scan versus flexible cystoscopy. *Scand J Urol* 2015;49:377-81.
15. Knox MK, Cowan NC, Rivers-Bowerman MD, Turney BW. Evaluation of multidetector computed tomography urography and ultrasonography for diagnosing bladder cancer. *Clin Radiol* 2008;63:1317-25.
16. O'Malley ME, Hahn PF, Yoder IC, Gazelle GS, McGovern FJ, Mueller PR. Comparison of excretory phase, helical computed tomography with intravenous urography in patients with painless haematuria. *Clin Radiol* 2003;58:294-300.
17. Sadow CA, Silverman SG, O'Leary MP, Signorovitch JE. Bladder cancer detection with CT urography in an Academic Medical Center. *Radiology* 2008;249:195-202.
18. Trinh TW, Glazer DI, Sadow CA, Sahni VA, Geller NL, Silverman SG. Bladder cancer diagnosis with CT urography: test characteristics and reasons for false-positive and false-negative results. *Abdom Radiol* 2018;43:663-71.
19. Turney BW, Willatt JM, Nixon D, Crew JP, Cowan NC. Computed tomography urography for diagnosing bladder cancer. *BJU Int* 2006;98:345-8.
20. Georgieva MV, Wheeler SB, Erim D, et al. Comparison of the Harms, Advantages, and Costs Associated With Alternative Guidelines for the Evaluation of Hematuria. *JAMA Intern Med* 2019;179:1352-62.
21. Yecies T, Bandari J, Fam M, Macleod L, Jacobs B, Davies B. Risk of Radiation from Computerized Tomography Urography in the Evaluation of Asymptomatic Microscopic Hematuria. *J Urol* 2018;200:967-72.
22. Yecies T, Bandari J, Macleod L, Fam M, Davies BJ, Jacobs BL. Evaluation of the Risks and Benefits of Computed Tomography Urography for Assessment of Gross Hematuria. *Urology* 2019;133:40-5.
23. Cheng Y, Han Y, Li J, et al. Low-dose CT urography using deep learning image reconstruction: a prospective study for comparison with conventional CT urography. *Br J Radiol* 2021;94:20201291.
24. Juri H, Matsuki M, Inada Y, et al. Low-dose computed tomographic urography using adaptive iterative dose reduction 3-dimensional: comparison with routine-dose computed tomography with filtered back projection. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37:426-31.
25. Waisbrod S, Natsos A, Wettstein MS, et al. Assessment of Diagnostic Yield of Cystoscopy and Computed Tomographic Urography for Urinary Tract Cancers in Patients Evaluated for Microhematuria: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2021;4:e218409.
26. Fenwick AKC, Sala E, Canales DD. Prevalence of Urologic Disease Among Patients Investigated for Hematuria With CT Urography. *Can Assoc Radiol J* 2021;72:228-33.
27. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al. Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. *J Urol* 2020;204:778-86.

GPS 肉眼的血尿に関する Good Practice Statement

本改訂版ガイドラインの診断対象は顕微鏡的血尿である。一方、AUA/SUFU の「顕微鏡的血尿診断ガイドライン」¹⁾では、肉眼的血尿を尿路上皮癌のリスク因子の一つとしており、特に肉眼的血尿を呈した症例では膀胱鏡と CT urography が推奨されている。このため、本ガイドラインでは肉眼的血尿を呈する疾患について、「内科として注意すべき肉眼的血尿」「泌尿器科として注意すべき肉眼的血尿」として、Good Practice Statement (GPS) を記載するに至った。

GPS とは、「診療上の重要度の高い医療行為について、新たにシステマティックレビューを行わなくとも、明確な理論的根拠や大きな正味の利益があると、診療ガイドライン作成グループが判断した医療行為を提示するもの」と定義される²⁾ものである。肉眼的血尿を呈する患者を診療する際の参考になれば幸いと考える。

【文 献】

1. Barocas DA, Boorjian SA, Alvarez RD, et al: Microhematuria: AUA/SUFU Guideline. J Urol 204:778-786, 2020
2. 第3章 スコープ: Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0: 48-94, 2020

内科として注意すべき肉眼的血尿

【ステートメント】 -----

肉眼的血尿を呈する症例では coke-like urine、蛋白尿、腎機能障害の有無の確認が重要である。尿路感染症や腎後性因子が否定的で、全身症状を伴う腎機能障害では、内科的に緊急を要する可能性がある。

内科領域で緊急性を要する肉眼的血尿を呈する疾患としては腎疾患や腎臓を含む全身疾患がある。顕微鏡的血尿と同様、肉眼的血尿を呈する症例においても病歴聴取、身体検査、画像検査が重要である。顕微鏡的血尿を呈する症例については、BQ 内-1 を参照されたい。

内科的に重要な肉眼的血尿として、褐色（コーラ色）を呈し、coke-like urine と呼ばれる所見があり、糸球体性の肉眼的血尿を意味する。鑑別疾患としては、IgA 腎症、紫斑病性腎炎、急性糸球体腎炎などがあり¹⁻³⁾、これらの疾患では蛋白尿を伴うことが多い。内科専門医への紹介を考慮し、可能であれば尿沈渣で変形赤血球、赤血球円柱などを確認する。

進行性の腎機能障害を有する場合も内科的緊急を要する。臨床的に急速進行性糸球体腎炎を呈する疾患では腎機能の低下速度が速く、数日で透析療法を要する状態となることもある。これまでの腎機能の推移との比較により内科的緊急性を判断する。

肉眼的血尿は膀胱炎などの尿路感染を原因とすることが多い。一方、発熱などの全身症状を呈するにもかかわらず、尿中に細菌を認めないなど尿路感染症を疑う所見に乏しい場合は、内科的な全身疾患の検索を行う。例えば、Goodpasture 症候群は発熱や進行性の腎機能障害と肺泡出血を合併し、肉眼的血尿を呈することがある。

腎機能障害の原因として腎後性因子が存在する場合、尿管結石など泌尿器科的緊急を要する疾患であることが多い。治療により速やかに腎機能が改善される可能性があり、腹部超音波検査などによる初期段階のスクリーニングが有用である。肉眼的血尿における悪性腫瘍の鑑別は重要であり、内科的緊急を要する疾患の精査（表 4）と並行して、尿細胞診の実施や泌尿器科への紹介を検討する²⁾。泌尿器科的方針の詳細は次項「泌尿器科として注意すべき肉眼的血尿」を参照されたい。

表 4 肉眼的血尿に伴い内科的緊急を要する所見

- coke-like urine（コーラ色の褐色尿）
- 高度蛋白尿 および/または 進行性の腎機能障害
- 尿路感染症を疑う所見を欠く発熱がある、呼吸器症状や皮膚症状など他の全身症状を伴う、腹部超音波検査などにより腎後性因子が否定される腎機能障害がある

【参考文献】

1. Praga M, Gutierrez-Millet V, Navas JJ, Ruilope LM, Morales JM, Alcazar JM, et al. Acute worsening of renal function during episodes of macroscopic hematuria in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1985;28(1):69-74.
2. Ingelfinger JR. Hematuria in Adults. *N Engl J Med.* 2021;385(2):153-63.
3. Rai A, Nast C, Adler S. Henoch-Schonlein purpura nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(12):2637-44.

泌尿器科として注意すべき肉眼的血尿

【ステートメント】 -----

泌尿器科で診療する肉眼的血尿を呈する主な悪性腫瘍として、尿路上皮癌、腎細胞癌、前立腺癌がある。特に尿路上皮癌のリスク因子（BQ 泌-2）を有する場合は、早期に泌尿器科専門医への紹介が勧められる。

泌尿器科で診療する肉眼的血尿を呈する主な良性疾患として、尿路結石症、腎動静脈奇形、尿路感染症、特発性腎出血、放射線性膀胱炎、間質性膀胱炎、運動後の血尿などがある。

泌尿器科が診療する肉眼的血尿を呈する疾患は、上部尿路（腎臓、尿管）から下部尿路（膀胱、前立腺、尿道）に生じる疾患のうち、非糸球体性血尿（均一赤血球）を生じる疾患が該当する¹⁻⁶⁾（表 5）。

悪性腫瘍として最も注意すべき疾患は、尿路上皮癌（腎盂癌、尿管癌、膀胱癌、尿道癌）である。他疾患による肉眼的血尿の可能性が低く、特に芳香族アミンなど有害物質への曝露、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の既往がある場合は CT urography、膀胱鏡、尿細胞診による検査が行われる。

腎細胞癌は近年、健康診断などで実施される腹部超音波検査において偶発的に発見されることが多い。しかし、かつては古典的三徴として、肉眼的血尿、腫瘤触知、疼痛が代表的な症状とされたように、現在でも肉眼的血尿を主訴に診断されることもある。

前立腺癌と前立腺肥大症では前立腺部尿道からの出血により肉眼的血尿を呈する。膀胱より下部尿路に原因があるため、排尿開始時の肉眼的血尿を呈することが多い。

腎動静脈奇形は cirroid type と aneurysmal type に分類され、肉眼的血尿は前者の約 70%に認めるとされる一方、後者は一般的に無症状である²⁾。診断には、超音波検査（カラードプラ）、腎ダイナミック CT とその血管再構成、MRI による nudis（異常な血管の塊）の同定が有効である²⁾。

尿路感染症の一般的な症状として、膀胱炎や急性前立腺炎では排尿時痛、腎盂腎炎では発熱や腰背部叩打痛が認められる。診断は症状と尿中白血球の確認により行われる。

尿路結石症は結石が存在する部位により腎結石、尿管結石、膀胱結石に分類される。肥満、糖尿病、高血圧、高尿酸血症などの生活習慣病が尿路結石症と関与していることが報告されている³⁾。また、シスチン尿症、キサンチン尿症、原発性高尿酸尿症、遠位尿管管性アシドーシスなどの患者の一部では遺伝的素因が報告されている³⁾。急性腹症で尿路結石が疑われた場合は、まず腹部超音波検査が勧められる³⁾。また、確定診断には低線量腹部単純 CT が推奨されている³⁾。

特発性腎出血は CT urography、膀胱鏡、尿細胞診によって診断がつかない場合に考慮される疾患である。原因としてナットクラッカー症候群、腎盂内の微小血管、乳頭血管腫、静脈瘤の破綻などがある⁴⁾。CT により左腎静脈が腹部大動脈と上腸間膜動脈の間に挟まれている所見が得られた場合（ナットクラッカー症候群）、尿管鏡により腎盂内の微小血管・乳頭血管腫・静脈瘤の破綻が確認された場合に診断される⁴⁾。

放射線性膀胱炎は骨盤内への放射線治療に起因する出血性膀胱炎で、骨盤内への放射線照射後 6 ヶ月～10 年で発症するとされている⁵⁾。原因は放射線照射により血管内皮細胞に生じる進行性の閉塞性動脈内膜炎とされる。膀胱鏡により膀胱粘膜面に異常に拡張した網目状の血管を認めることが多い⁵⁾。

間質性膀胱炎は頻尿、尿意亢進、尿意切迫感、膀胱不快感、膀胱痛などの症状を呈する。膀胱鏡によりハンナ病変（正常の毛細血管構造を欠く特有の発赤粘膜）（ハンナ型）、または膀胱拡張術後の点状出血（非ハンナ型）が確認され、症状や膀胱鏡所見を説明できる他疾患や状態がない場合に診断される⁶⁾。

運動後の血尿（運動性血尿：sport hematuria）は、運動中の腎血流量低下にともなうネフロンでの低酸素状態により糸球体の透過性が変化して尿中に赤血球が透過する場合（非外傷性）と、長距離走などによる腎臓・膀胱の振動、ボクシングやアメリカンフットボールにおける腎外傷、自転車に乗ったことによる前立腺部尿道からの出血など（外傷性）に分類される⁷⁾。

表 5 泌尿器科が診療する肉眼的血尿を生じる疾患

肉眼的血尿の原因部位	疾 患
上部尿路 (腎臓、尿管)	腎盂癌、尿管癌（尿路上皮癌） 腎腫瘍（腎細胞癌、他の腎悪性腫瘍、良性腎腫瘍） 腎、尿管結石 腎盂腎炎 腎動静脈奇形 尿路閉塞（腎盂尿管移行部狭窄症、尿管狭窄症） 特発性腎出血（ナットクラッカー症候群、腎盂内の微小血管、乳頭血管腫、静脈瘤の破綻など） 外傷 運動後の血尿（運動性血尿：sport hematuria）
下部尿路 (膀胱、前立腺、尿道)	膀胱癌、尿道癌（尿路上皮癌） 前立腺癌 膀胱炎 前立腺炎 前立腺肥大症 放射線性膀胱炎 間質性膀胱炎 膀胱結石、尿道結石 運動後の血尿（運動性血尿：sport hematuria） 異物 外傷

【参考文献】

1. Yeoh M, Lai NK, Anderson D, et al: Macroscopic haematuria---a urological approach. Aust Fam Physician 42:123-6, 2013
2. Choi SK, Min GE, Lee DG: Congenital Renal Arteriovenous Malformation: Diagnostic Clues and Methods. Medicina (Kaunas) 57, 2021
3. 尿路結石症診療ガイドライン 2013 年版. 日本泌尿器科学会, 日本泌尿器内視鏡学会, 日本尿路結石症学会編. 金原出版, 2013
4. 浅野 篤, 丸 晋太郎, 豊田 裕, 作田 剛規, 前野 七門, 松村 欣也, 小柳 知彦: ビデオスコープ軟性尿管鏡における特

- 1 発性腎出血の診断と治療成績. 日本泌尿器科学会雑誌 111: 16-21, 2020
- 2 5. Smit SG, Heyns CF: Management of radiation cystitis. *Nat Rev Urol* 7:206-14, 2010
- 3 6. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, et al: Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder
- 4 pain syndrome. *Int J Urol* 26 Suppl 1:26-34, 2019
- 5 7. Akiboye RD, Sharma DM: Haematuria in Sport: A Review. *Eur Urol Focus* 5:912-916, 2019
- 6

BQ 小-1 小児の血尿の発見契機、頻度、原因疾患はどのようなものか？

【要 約】

小児の血尿は学校検尿で発見されることが多い。持続性の血尿は 0.3～0.5%程度にみられる。原因疾患として、糸球体性血尿では菲薄基底膜病、IgA 腎症が多く、非糸球体性血尿には高カルシウム尿症やナットクラッカー現象が含まれる。しかし、原因が特定できない場合も多い。小児では血尿の原因として悪性腫瘍はまれである。

【解 説】

1. 発見契機

わが国では 1974 年に学校検尿が開始され、小児腎疾患の早期発見に貢献している。このため、血尿の発見契機の大半が学校検尿と考えられる。小児で最も多い腎炎である IgA 腎症では、発見契機の 73% が学校検尿、9% が機会検尿、17% が肉眼的血尿と報告されている¹⁾。学校検尿は「学校検尿のすべて 令和 2 年度改訂」に準拠して実施される²⁾。

2. 頻度

1 回の尿検査による尿潜血陽性は 4～8%の小児にみられるとされるが^{3, 4)}、この中には運動や発熱などさまざまな要因による一過性の血尿が含まれる。そのため、繰り返しの検査で評価する必要があり、実際に持続性の血尿が認められるのは 0.3%前後と報告されている^{3, 5)}。東京都予防医学協会の 2019 年度の集計では、学校検尿の三次精密検診における血尿（暫定診断の「血尿」と「微少血尿」を合わせたもの）は小学生で 0.42%、中学生で 0.43%であり、尿潜血・蛋白ともに陽性の「腎炎疑い」は小学生、中学生とも 0.01%と報告されている⁶⁾。

3. 原因疾患

小児の持続する血尿の原因疾患を表 6 に示す。糸球体性と非糸球体性に大別されるが、各種検査を行っても原因を特定できない無症候性血尿が多い。

良性家族性血尿は糸球体基底膜が薄いことが原因と考えられている（菲薄基底膜病）。血尿のみを理由に腎生検を行うことは現在ではほとんどないが、持続する血尿に対して腎生検を行った過去の報告では、所見なしが 44%、菲薄基底膜病が 22%、Alport 症候群が 12%、IgA 腎症が 11%であった⁷⁾。

高カルシウム尿症は一般小児人口の 3～10%にみられ、血尿の原因として最も多いものの一つである^{8, 9)}。また、尿路結石は小児では比較的まれであるものの、近年増加傾向にあるといわれている¹⁰⁾。尿路結石のリスク因子には高カルシウム尿症、薬物（利尿薬、抗菌薬）服用、尿路感染症、泌尿生殖器の形態異常などがある¹¹⁾。

肉眼的血尿の原因は尿路感染症、外傷、泌尿生殖器の形態異常（膀胱尿管逆流、後部尿道弁、腎盂尿管移行部狭窄、尿管膀胱移行部狭窄、尿管瘤、尿道下裂など）が多いと報告されている¹²⁾。その他、IgA 腎症や Alport 症候群の感冒罹患時、溶血性尿毒症症候群、ナットクラッカー現象、尿路結石、悪性腫瘍なども原因となる。悪性腫瘍はまれであるが、肉眼的血尿では留意する必要がある¹²⁾。

1 表 6 小児の血尿の原因疾患

糸球体性 無症候性血尿（良性家族性血尿、菲薄基底膜病を含む） 感染後急性糸球体腎炎（溶連菌感染後急性糸球体腎炎を含む）＊ 一次性慢性糸球体腎炎（IgA 腎症**、膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症、膜性腎症など） 二次性慢性糸球体腎炎（ループス腎炎、紫斑病性腎炎（IgA 血管炎関連腎炎）、抗好中球細胞質抗体〔ANCA〕関連血管炎など） 遺伝性腎炎（Alport 症候群**など） 溶血性尿毒症症候群＊
非糸球体性 無症候性血尿 尿路感染症 高カルシウム尿症 ナットクラッカー現象＊ 尿路結石＊ 出血性膀胱炎（アデノウイルス、BK ウイルス、薬剤性など）＊ 外傷（尿道カテーテル挿入や腎生検を含む）＊ 先天性腎尿路異常（水腎症、嚢胞性腎疾患） 腎梗塞＊ 腎動脈/静脈血栓＊ 血管走行異常＊ 悪性腫瘍（Wilms 腫瘍、腎細胞癌、横紋筋肉腫）＊ 出血傾向（特発性血小板減少性紫斑病、血友病、薬剤性など）＊ 月経血混入＊

2 ＊肉眼的血尿を来しやすいもの

3 **感冒罹患時に肉眼的血尿を来しやすいもの

4 **【文 献】**

5 1. Shima Y, Nakanishi K, Kaku Y, et al. Combination therapy with or without warfarin and dipyridamole for

6 severe childhood IgA nephropathy: an RCT. *Pediatr Nephrol* 2018;33:2103-2112.

7 2. 学校検尿のすべて 令和 2 年度改訂. 日本学校保健会, 東京, 2021

8 3. Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, et al. Microscopic hematuria in school children: Epidemiology and

9 clinicopathologic evaluation. *J Pediatr* 1979;95:676-684.

10 4. Yanagihara T, Hamada R, Uemura O, et al. Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old

11 children in Japan. *Pediatr Int* 2015;57:354-358.

12 5. Viteri B, Reid-Adam J. Hematuria and proteinuria in children. *Pediatr Rev* 2018;39:573-587.

13 6. 村上睦美. 腎臓病検診の実施成績. 小野良樹編, 東京都予防医学協会年報 2021 年版, 東京, 東京都予防医

14 学協会, 2021, pp.18-27.

15 7. Trachtman H, Weiss RA, Bennett B, Greifer I. Isolated hematuria in children: Indications for a renal biopsy.

16 *Kidney Int* 1984;25:94-99.

17 8. Moore ES, Coe FL, McMann BJ, Favus MJ. Idiopathic hypercalciuria in children: Prevalence and metabolic

18 characteristics. *J Pediatr* 1978;92:906-910.

19 9. Escribano J, Balaguer A, Martin R, et al. Childhood idiopathic hypercalciuria-clinical significance of renal

20 calyceal microlithiasis and risk of calcium nephrolithiasis. *Scand J Urol Nephrol* 2004;18:422-426.

21 10. Ward JB, Feinstein L, Pierce C, et al. NIDDK Urologic Diseases in America Project: Pediatric urinary stone

22 disease in the United States: The urologic diseases in America Project. *Urology* 2019;129:180-187.

23 11. Brown DD, Reidy KJ. Approach to the child with hematuria. *Pediatr Clin N Am* 2019;66:15-30.

24 12. Greenfield SP, Williot P, Kaplan D. Gross hematuria in children: A ten-year review. *Pediatr Urol*

25 2007;69:166-169.

26

BQ 小-2 血尿の患者に対する初期対応として一般小児科医が行うべき検査は何か？

【要 約】

問診、理学所見、肉眼的血尿の有無などから鑑別すべき疾患を想定する。

尿沈渣で糸球体性血尿か非糸球体性血尿かを鑑別し、尿生化学では尿蛋白/尿クレアチニン比を測定する。血液検査では腎機能評価や腎炎の抽出のため、アルブミン、クレアチニン、血清補体（C3）を測定する。尿中赤血球 50 個/HPF 以上を認める場合、腹部超音波検査を行う。

【解 説】

発見契機、理学所見、肉眼的血尿の有無などにより鑑別すべき疾患が異なり（BQ-小 1 の表 6 参照）、それらを念頭に置きながら問診、身長・体重測定、血圧測定、検査を進める。

1. 問 診

問診項目と鑑別疾患を表 7 に示す。糸球体性血尿か非糸球体性血尿か（後述）で想定される疾患が異なるので、問診の参考とする。糸球体性血尿で肉眼的血尿を呈する場合、上気道感染症の罹患の有無とタイミングを聴取することがきわめて有用である。溶連菌感染後急性糸球体腎炎（APSGN）は A 群溶連菌による急性咽頭炎から 2 週間程度で発症するが、IgA 腎症や Alport 症候群で肉眼的血尿を呈するのは感染症罹患時である。

家族歴はきわめて重要で、良性家族性血尿は常染色体顕性（優性）遺伝形式をとる。Alport 症候群は 80% が X 連鎖遺伝であり、男性は 10 歳代後半から 30 歳代で末期腎不全に至ることが多いのに対し、女性は比較的軽症である¹⁾。

既往歴の聴取や腎外症状も診断に有用である。膀胱刺激症状や血尿出現時の疼痛の有無も聴取する。小学校高学年以上の女兒では月経と重なっていないかを確認する。

2. 理学所見

身長・体重測定、血圧測定を行う。また、浮腫や尿量減少、皮疹の有無などを確認する。特に蛋白尿や肉眼的血尿を認める場合はこれらの所見の確認が重要である。高血圧や浮腫、尿量減少を認める場合は緊急性が高い。小児における高血圧の基準値を表 8 に示す²⁾。

3. 尿検査

①尿沈渣

肉眼では血尿を認めないが、尿沈渣検査法にて尿中赤血球 5 個/HPF 以上、無遠心尿での測定では尿中赤血球 20 個/ μ L 以上認めるものを顕微鏡的血尿という^{3,4)}。

血尿と診断したら、糸球体性血尿か非糸球体性血尿かを鑑別する。統一された基準はないが、尿沈渣で変形赤血球（糸球体型赤血球）が 40% 以上または有棘状赤血球が 5% 以上を占める場合は糸球体性血尿と考えられる⁵⁾。また、赤血球円柱や顆粒円柱の存在は糸球体性血尿を示唆する。その他、糸球体性血尿と非糸球体性血尿の鑑別点を表 9 と図 5、6 に示す。

②尿比重、蛋白（尿蛋白/尿クレアチニン比）、尿カルシウム/尿クレアチニン比、尿 β_2 ミクログロブリン

尿比重、蛋白尿の定性と定量（尿蛋白/尿クレアチニン比、基準値は表 10 参照⁴⁾）、尿カルシウム/尿クレアチニン比（基準値は表 11 参照⁴⁾）を測定する。尿比重が継続して低い（1.010 以下）場合は先天性腎尿路異常や間質性腎疾患などを考慮する必要がある。尿 β_2 ミクログロブリンもこれらの疾患の抽出に有用であり（基準値は表 12 参照⁴⁾）、異常がある場合は腎臓超音波検査が必須である。

4. 血液検査

①総蛋白、アルブミン、クレアチニン、尿素窒素、血清補体（C3）

蛋白尿を伴う場合は腎炎の可能性があります。また、尿異常が軽微であっても、先天性腎尿路異常や嚢胞性腎疾患などで腎機能障害が進行していることもあるため、クレアチニン、尿素窒素の測定は必ず行う。小児の血清クレアチニンの基準値を表 13 に示す⁶⁾。蛋白尿の量が多い場合、低蛋白血症、低アルブミン血症の有無を確認する。また、補体 C3 の低下は腎炎に関係している可能性が高い。

②血算

白血球減少、貧血、血小板減少は全身性エリテマトーデスで認められる所見である。また、貧血は慢性腎臓病の症候の場合がある。

③抗ストレプトリジン O

APSGN において抗ストレプトリジン O（ASO）高値は診断に欠かせない項目である。しかし、浮腫や高血圧を伴わない患者では、C3 低値と ASO 高値を認めても軽症 APSGN と確定診断することはできない。全身性エリテマトーデスや膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症などの可能性を考慮して尿所見や血清 C3 値をフォローする必要がある。

④抗核抗体、免疫グロブリン（IgG、IgA）、抗好中球細胞質抗体

蛋白尿や赤血球円柱を伴う場合は腎炎の可能性があります。抗核抗体、免疫グロブリン（IgG、IgA）、抗好中球細胞質抗体（MPO-ANCA、PR3-ANCA）を測定する。ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎などで急速に腎機能低下が進行することがあるため、軽微でも蛋白尿をとまなう場合は早期に小児腎臓病専門施設へ紹介することが望ましい（蛋白尿の基準値は表 10 を参照）。

5. 腹部超音波検査

尿沈渣で非糸球体型赤血球（均一赤血球）が 50 個/HPF 以上の場合、尿路結石、先天性腎尿路異常、ナットクラッカー現象、腫瘍などが鑑別にあがる。また、白血球が 50 個/HPF 以上で持続する場合は尿路感染症や尿路結石の存在が疑われ、先天性腎尿路異常の有無を確認する必要がある。尿 β_2 ミクログロブリン高値の場合も先天性腎尿路異常を鑑別しなければならない。したがって、これらの所見が持続する場合、腹部超音波検査を行うか、施行可能な施設に紹介する^{3, 4)}。

1 表 7 小児の血尿患者に対する問診項目と鑑別すべき疾患

問診項目	鑑別すべき疾患
糸球体性血尿	
過去 1 ヶ月以内の溶連菌感染症の既往（咽頭・扁桃炎、膿痂疹）	溶連菌感染後急性糸球体腎炎
上気道感染症に伴う肉眼的血尿の有無	IgA 腎症、Alport 症候群
家族歴（血尿、蛋白尿、腎不全、難聴）	良性家族性血尿*、Alport 症候群
皮疹、関節痛	紫斑病性腎炎（IgA 血管炎関連腎炎）、全身性エリテマトーデス、ANCA 関連血管炎
消化器症状	紫斑病性腎炎（IgA 血管炎関連腎炎）、溶血性尿毒症症候群
激しい運動の有無	運動に伴う血尿（行軍性血尿）
非糸球体性血尿	
尿路感染症状（頻尿、排尿時痛、残尿感など）	尿路感染症
血尿出現時の疼痛の有無	尿路感染症、尿路結石、水腎症、ナットクラッカー現象、腎梗塞、腎静脈血栓など
尿路結石の既往歴、家族歴	尿路結石
外傷（腎、膀胱、尿道）の有無	外傷性出血（尿道カテーテルなどを含む）
血尿をきたす薬物の使用歴（シクロホスファミド、ビタミン D 製剤、抗凝固薬）	薬剤性出血性膀胱炎、高 Ca 尿症、易出血性
出血傾向を呈する疾患の既往	血小板の異常、血友病など
月経周期	月経血混入

*菲薄基底膜症候群と考えられる

2
3
4
5

表 8 小児の年代別性別高血圧基準（文献 2 より引用）

	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)
幼児	≧120	≧70
小学校 低学年	≧130	≧80
高学年	≧135	≧80
中学校 男子	≧140	≧85
女子	≧135	≧80
高等学校	≧140	≧85

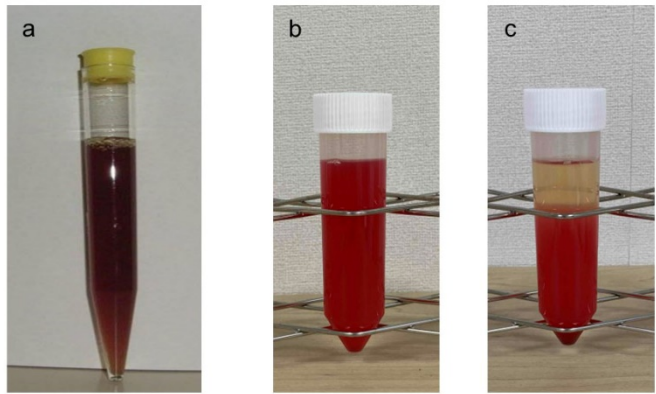
6
7
8

表 9 糸球体性血尿と非糸球体性血尿の鑑別

	糸球体性血尿	非糸球体性血尿
肉眼的血尿の色調	赤褐色、緑褐色	ピンク、赤色
凝血塊	なし	ときにあり
変形赤血球	あり	なし
赤血球円柱	ときにあり	なし
疼痛	なし	ときにあり

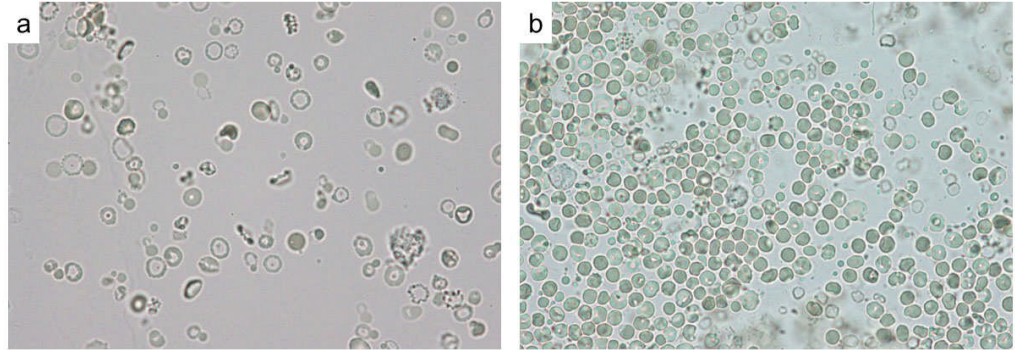
9

図 5 肉眼的血尿の外観



a：糸球体性血尿。コーラ色またはウーロン茶色を呈することが多い。
b および c：非糸球体性血尿。採尿直後は鮮紅色である (b)。静置すれば上清は透明になる (c)。

図 6 糸球体性血尿と非糸球体性血尿の尿沈渣所見（東京女子医科大学臨床検査技師主任 横山貴先生より提供）



a：糸球体性血尿。不均一かつ大小不同のドーナツ状・標的状・コブ状の赤血球を認める。
b：非糸球体性血尿。ほとんどが均一な円盤状の赤血球で、一部にコブ状・球状赤血球も認める。

表 10 尿蛋白/クレアチニン比の基準値上限（文献 4 より引用）

年 齢	尿蛋白/クレアチニン比の 基準値上限 (g/gCr)
0.1～0.5 歳	0.7
0.5～1 歳	0.55
1～2 歳	0.4
2～3 歳	0.3
3 歳以上	0.15

表 11 尿カルシウム/クレアチニン比の年齢別基準値（文献 4 より引用）

年 齢	尿カルシウム/クレアチニン比 の基準値 (mg/mgCr)
0.5～1 歳	<0.81
1～2 歳	<0.56
2～3 歳	<0.5
3～5 歳	<0.41
5～7 歳	<0.3
7～17 歳	<0.25

1 表 12 尿 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比の基準値（文献 4 より引用）

年 代	尿 β_2 ミクログロブリン/ クレアチニン比の基準値 ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$)
幼稚園	<0.5
小学生	<0.35
中学生	<0.30

2
3
4

表 13 日本人小児の血清クレアチニン値の基準値（文献 6 より引用改変）

年齢	血清クレアチニン値 (mg/dL)					
	2.5 パーセンタイル		50 パーセンタイル		97.5 パーセンタイル	
3～5 ヲ月	0.14		0.20		0.26	
6～8 ヲ月	0.14		0.22		0.31	
9～11 ヲ月	0.14		0.22		0.34	
1 歳	0.16		0.23		0.32	
2 歳	0.17		0.24		0.37	
3 歳	0.21		0.27		0.37	
4 歳	0.20		0.30		0.40	
5 歳	0.25		0.34		0.45	
6 歳	0.25		0.34		0.48	
7 歳	0.28		0.37		0.49	
8 歳	0.29		0.40		0.53	
9 歳	0.34		0.41		0.51	
10 歳	0.30		0.41		0.57	
11 歳	0.35		0.45		0.58	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12 歳	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13 歳	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14 歳	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15 歳	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16 歳	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

5

6 **【文 献】**

- 7
- 8
- 9
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14
- 15
- 16
- 17
- 18
1. 日本小児腎臓病学会編. アルポート症候群診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 東京, 2017
 2. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2019、ライフサイエンス出版、東京、2019
 3. 日本小児腎臓病学会編. 小児の検尿マニュアル改訂第 2 版 検尿にかかわるすべての人のために. 診断と治療社, 東京, 2022
 4. 学校検尿のすべて 令和 2 年度改訂. 日本学校保健会, 東京, 2021
 5. Fogazzi GB, Edefonti A, Garigali G, et al. Urine erythrocyte morphology in patients with microscopic haematuria caused by a glomerulopathy. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1093-1100.
 6. Uemura O, Honda M, Matsuyama T, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2015;15:694-699.

BQ 小-3 血尿の患者に対して一般小児科医が小児腎臓専門医に紹介するのはどのような場合か？

【要 約】

血尿を有する小児患者に対しては血尿診断アルゴリズムに則って問診、身体診察、血液・尿検査を行い、その結果を紹介基準に照らし合わせて適切な施設へ紹介する。アルゴリズムの「紹介基準 1」は腎生検が可能な小児腎臓病専門施設に紹介する際の、「紹介基準 2」は小児の腎・泌尿器の超音波検査が可能な施設（小児腎臓病診療施設）への紹介基準である。双方の基準ともに当てはまる場合には「紹介基準 1」を優先する。なお、「エコーによる紹介基準」とは、超音波検査を行った結果、有所見として小児腎臓病専門施設に紹介する際の基準である。

【解 説】

1. 血尿診断アルゴリズムの紹介基準 1

腎生検が可能な小児腎臓病専門施設への紹介基準である。以下のうち、1 つ以上当てはまる場合に紹介となる^{1,2)}。ただし、典型的な溶連菌感染後急性糸球体腎炎を除く。

- ① 早朝第一尿の尿蛋白/クレアチン比 (g/gCr) が基準値以上 (BQ 小-2 の表 10 参照)
- ② 肉眼的血尿
- ③ 低補体血症 (測定施設の基準値以下)
- ④ 高血圧 (BQ 小-2 の表 8 参照)
- ⑤ 腎機能障害 (BQ 小-2 の表 13 参照)

血尿・蛋白尿合併例の最終診断は 60% 以上が慢性糸球体腎炎であり、腎生検が可能な施設への紹介が必要である。

肉眼的血尿は、小児においては糸球体性の場合に特に注意が必要で、緊急を要することもある。特に感冒様症状と同時に認める肉眼的血尿は、IgA 腎症、Alport 症候群などに特徴的な所見である。

低補体血症は一部の糸球体腎炎の疾患活動性を示唆する。

高血圧や腎機能低下を伴い、腎実質障害が疑われる場合には、急速進行性糸球体腎炎や急性尿細管間質性腎炎などの急性腎障害の原因検索として腎生検が必要となる。

2. 紹介基準 2

小児の腎・泌尿器の超音波検査可能施設（小児腎臓病診療施設）への紹介基準である。以下のうち、1 つ以上当てはまる場合に紹介となる^{1,2)}。

- ① 尿中赤血球 50 個/HPF 以上が 2 回以上連続する場合
- ② 尿中白血球 50 個/HPF 以上が 2 回以上連続する場合
- ③ 尿 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比 ($\mu\text{g}/\text{mgCr}$) が基準値上限以上の場合 (BQ 小-2 の表 12 参照)

尿中赤血球および白血球のそれぞれ 50 個/HPF 以上が 2 回以上連続して続く場合には先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT) や腎尿路結石を含む泌尿器系の疾患が示唆される。

尿 β_2 ミクログロブリンは近位尿細管機能障害を反映しており、Dent 病の他、CAKUT 発見のためにも有用である。

3. エコーによる紹介基準

「紹介基準 2」に合致した有所見例に対して超音波検査を行う。以下のうち、一つ以上当てはまった場合には小児腎臓病専門施設へ紹介する。また、経過中に前述した「紹介基準 1」を満たした場合にも速

やかに小児腎臓病専門施設へ紹介する。

① SFU (Society for Fetal Urology) 分類 3 度以上の水腎症 (図 7) ³⁾

② どちらか一方の腎長径が -2.0 SD 以下、または腎長径の左右差が 1 cm 以上 (表 14) ⁴⁾

③ 腎実質輝度の上昇

④ 結石を疑わせる輝度の上昇と音響陰影

⑤ 腎臓・尿管の異常 (一側腎欠損、嚢胞、腫瘍、上部尿管拡張など)

⑥ 中等度以上の尿充満時、膀胱壁肥厚や不整、膀胱後面の下部尿管拡張

腎長径の推定式について ⁴⁾: 低形成・異形成腎患者の診断のためには腎長径の基準値が必要であり、詳細は表 14 を参照して判断するが、Fujita らが作成した下記の簡易式も簡便かつ実用的である。

・ 18 歳未満の小児における腎長径の平均値

$$\text{推定腎長径平均値[cm]} = \text{身長[m]} \times 5 + 2$$

・ 腎長径の下限值 (身長 130 cm 未満の小児のみ適用)

$$\text{腎長径の推定下限値} = (\text{身長[m]} \times 5 + 2) \times 0.85[\text{cm}]$$

なお、ナットクラッカー現象について (図 8)、以下に詳述する。

非糸球体性血尿の原因疾患の中でナットクラッカー現象はよく認められる。思春期の内臓脂肪の少ないやせ型の児に多いとされる。解剖学的に左腎静脈は、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ている。左腎静脈周囲のクッションとなる内臓脂肪の少ないやせ型の児では、左腎静脈が 2 つの動脈により圧排され灌流障害と左腎のうっ血を生じ、左腎杯や尿管からの穿破出血により血尿を呈する。典型的臨床像は反復性の肉眼的血尿で、それに伴う左側の腰痛、まれに精巣静脈瘤 (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障害による; 男性不妊の原因ともなる) や、高レニン性高血圧を伴うこともある ⁵⁾。通常は腹部超音波検査で左腎静脈の圧排像を確認するが、確定診断には血管造影や CT angiography などが必要となることもある。なお、ナットクラッカー現象を呈するやせ型の思春期の児童は体位性 (起立性) 蛋白尿を合併することも多く ⁶⁾、無症候性の血尿・蛋白尿を呈し、糸球体腎炎との鑑別が難しいことがある。

4. 紹介基準を満たさなかった場合の対応

紹介基準を満たさなかった場合にも、その後尿所見が悪化する場合があるため、引き続き定期観察を行う。具体的には、尿沈渣 (赤血球円柱、顆粒円柱など)、蛋白尿に注意して、発見後 1 年間は 3 ヶ月ごと、その後は 1 年に 1~2 回の経過観察が望ましい ^{1, 2)}。

図 7 水腎症の重症度分類 (文献 3 より引用)



0度: 腎盂の拡張を認めない

1度: 腎盂のみ観察される

2度: 腎盂と数個の腎杯が観察される

3度: 腎盂の拡張とすべての腎杯の拡張を認める

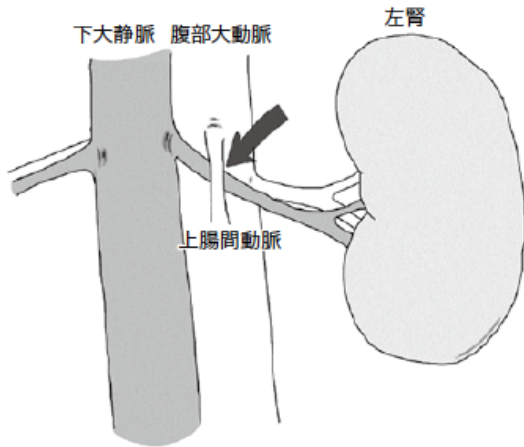
4度: 腎盂・腎杯の拡張とともに腎実質の菲薄化を認める

表 14 超音波検査による小児の腎長径の身長別基準値（文献 4 より引用）

身長 (cm)	腎長径 (cm)													
	男 児							女 児						
	n	右 腎			左 腎			n	右 腎			左 腎		
		平均	+2 SD	-2 SD	平均	+2 SD	-2 SD		平均	+2 SD	-2 SD	平均	+2 SD	-2 SD
50～59.9	12	5.0	6.4	3.5	5.0	5.9	4.2	6	4.6	5.4	3.9	4.9	5.3	4.6
60～69.9	20	5.3	6.4	4.3	5.5	6.5	4.5	11	5.3	6.9	3.6	5.4	6.2	4.5
70～79.9	27	5.7	6.9	4.6	5.9	7.0	4.7	18	5.9	6.9	4.9	6.2	7.0	5.4
80～89.9	25	6.3	7.5	5.2	6.6	7.5	5.7	40	6.4	7.5	5.2	6.5	7.3	5.6
90～99.9	90	6.6	7.7	5.5	6.9	7.9	5.8	170	6.7	7.7	5.8	6.9	8.0	5.8
100～109.9	64	7.2	8.2	6.1	7.4	8.7	6.0	80	7.3	8.5	6.1	7.4	8.8	6.1
110～119.9	93	7.7	9.0	6.5	7.8	9.1	6.5	116	7.8	8.9	6.7	7.8	9.2	6.5
120～129.9	85	8.1	9.3	6.9	8.2	9.5	6.9	128	8.2	9.2	7.1	8.3	9.4	7.2
130～139.9	77	8.5	9.7	7.2	8.8	10.1	7.5	98	8.6	10.2	7.1	8.7	10.3	7.1
140～149.9	46	9.2	10.7	7.7	9.3	10.8	7.8	130	9.3	10.4	8.1	9.4	10.9	7.9
150～159.9	71	9.5	11.1	8.0	9.8	11.5	8.1	166	9.9	11.1	8.6	10.0	11.3	8.7
160～169.9	93	10.1	11.4	8.7	10.3	11.7	8.9	58	10.2	11.9	8.6	10.3	12.0	8.6
170～179.9	40	10.6	11.9	9.3	10.6	11.9	9.3							
180～189.9	5	11.4	14.3	8.4	11.4	12.8	10.1							

SD：標準偏差

図 8 腹側から見たナットクラッカー現象の位置関係（矢印部分）



【文 献】

1. 学校検尿のすべて 令和 2 年度改訂. 日本学校保健会, 東京, 2021
2. 日本小児腎臓病学会編. 小児の検尿マニュアル 改訂第 2 版. 診断と治療社, 東京, 2022
3. 日本小児泌尿器科学会学術委員会編. 小児膀胱尿管逆流(VUR)診療手引き 2016. 日小泌尿会誌 2016; 25: 47-94.
4. Fujita N, et al.: Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. Clin Exp Nephrol 2022; 26: 808-18.
5. Wang RF, et al. Nutcracker syndrome accompanied by hypertension: a case report and literature review. J Int Med Res 2021; 49: 300060520985733.
6. Mazzoni MB, et al. Renal vein obstruction and orthostatic proteinuria: a review. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 562-5.

BQ 小-4 小児腎臓専門医として腎疾患を鑑別する検査は何か？

【要 約】

腎疾患が疑われて紹介となった場合には、腎機能の詳細な評価を行いつつ鑑別を行っていく。まずは非侵襲的な腹部超音波検査によって器質的疾患の除外を行う。また、核医学検査や排尿時膀胱尿道造影なども必要に応じて施行する。糸球体性疾患が疑われた場合には適応を見極めて腎生検を行うことを推奨する。

【解 説】

1. 血液検査

①腎機能の詳細な評価

小児 CKD（慢性腎臓病）対策委員会では日本人小児の血清クレアチニン、シスタチン C、 β_2 ミクログロブリンの基準値を作成している（表 15、16、BQ 小-2 の表 13）¹⁻³⁾。これらの表を参考にして推定糸球体濾過量（eGFR）を求めることが可能である。

各パラメーターを用いた eGFR の解釈での注意点を以下に述べる。

・クレアチニン値

低出生体重児、重症心身障害児など、年齢相当の体格（筋肉量）でない場合には血清クレアチニン値が低くなってしまうため、eGFR を過大評価してしまう可能性がある。また、クレアチニンは、少量であるが尿細管からの分泌がある。特に、腎機能が低下している時には、尿細管からの分泌が増加することが知られている。したがって、軽度の腎機能低下では血清クレアチニン値は上昇しないこともあり、初期の腎機能低下を見逃す恐れがある⁴⁾。

・シスタチン C 値

甲状腺機能亢進症、ステロイド薬使用時には上昇し、甲状腺機能低下症、HIV 感染症、シクロスポリン使用時には低下する。

・ β_2 ミクログロブリン値

感染症などの炎症性疾患、悪性腫瘍、自己免疫疾患、甲状腺機能亢進症の場合には上昇し、甲状腺機能低下症の場合には低下する。

②その他の血液検査

・総蛋白、アルブミン値

蛋白尿を認める患者で、低アルブミン血症を認める場合には、蛋白漏出に伴い低タンパク血症を起こしている可能性が高く重要である。ネフローゼ症候群や、慢性糸球体腎炎において疾患がより進行した際に見られることがある。

・総コレステロール値

ネフローゼ症候群の時には、肝臓でアルブミン合成の亢進に伴い脂質や脂質関連タンパク質の合成にも変化が生じることで血清コレステロール値は高値を示す。

・補体価（C3、C4）

補体の関連する疾患では、疾患の活動性が上昇するときに補体の消費が亢進し低値となるため、疾患活動性評価として重要である。C3 は補体第二経路、C4 は古典またはレクチン経路の活性化により低値となる。血清補体価の低下を認める場合には、溶連菌感染後急性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、C3 腎症、ループス腎炎などを念頭に置く。

・抗核抗体、抗 ds-DNA 抗体

抗核抗体は全身性エリテマトーデス（SLE）などの自己免疫疾患がある場合に陽性となる。血尿や蛋白尿が陽性で、抗核抗体が陽性の際には、自己免疫疾患に続発した腎臓病を考慮する必要がある。抗 ds-

DNA 抗体は抗核抗体に含まれる自己抗体の一つで、SLE 患者血清中に多く検出され、疾患活動性も反映するため、SLE の診断とモニタリングに用いられる。

・抗好中球細胞質抗体

抗好中球細胞質抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA）は好中球細胞質に対する抗体を持つ疾患の総称である。ANCA 関連血管炎には、顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の 3 つが含まれる。特に、顕微鏡的多発血管炎は腎障害を発症し、腎不全に陥りやすいが、病初期には顕微鏡的血尿のみしか示さないこともあり、注意が必要である。

・HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗体

肝炎ウイルスと HIV による腎症が知られている。B 型または C 型肝炎ウイルス（HBV、HCV）による腎症では、組織学的に膜性増殖性糸球体腎炎や膜性腎症が多いとされる。HIV 腎症は HIV 感染後どの段階でも起こりうるとされる。また、AIDS 未発症で強力な多剤併用療法により HIV-RNA が消失した状態であっても腎症を認めることがあるため、注意が必要である。

2. 画像検査

①腹部超音波検査

腹部超音波検査は放射線被曝がなく非侵襲的であるため、画像検査の第一選択となる。エコープローブは 5 MHz 以上のコンベックス型、またはリニア型を用いる。新生児、乳児に対して検査を行う場合には、リニア型プローブの併用が望ましい。腎臓では、腎の形態について左右差や萎縮、腫大、実質輝度の上昇、腎髄質への石灰沈着や結石、嚢胞や腫瘤性病変、腎盂・腎杯の拡張、腎内血管の異常拡張などについて観察する。小児の腎臓は成長過程にあるため、年齢によって腎の大きさや輝度が変化することに注意する。腎長径は身長と有意な正の相関関係にあり⁵⁾、腎長径が基準の -2.0 SD 以下、または左右差が 1 cm 以上ある場合には低形成腎または腎腫大が疑われる（BQ 小-3 の表 14）⁶⁾。また腎実質の輝度に関しては、出生直後の腎皮質の輝度は高めで髄質が目立つ。しかし、通常 1 歳時には腎皮質の輝度は低エコー化し、成人とほぼ同程度に変化しているためこの時期に輝度が高いようであれば、腎実質障害を疑う。

腎盂・腎杯の拡張が見られる場合には、尿路の通過障害に伴って腎盂内圧が高くなっているのか、緊満感なく腎盂が引き伸ばされているだけなのかを区別する必要がある。小児では、先天的な腎盂尿管移行部狭窄による水腎症の頻度が高いが、腎盂から連続して尿管まで拡張が及んでいる場合には、膀胱尿管逆流症や尿管膀胱移行部狭窄が疑われる。また腎盂の拡大が高度で SFU（Society for Fetal Urology）分類グレード 3 度以上の場合には、尿路通過障害の程度を評価するために、後述する核医学検査を考慮する。

膀胱では、壁肥厚や腫瘤性病変、結石の有無をチェックする。

②腹部単純 X 線写真

血尿に加えて側腹部痛などを伴い腎・尿路結石症を疑った場合には腹部単純 X 線写真（kidney, ureter and bladder: KUB）撮影を考慮する。尿路結石の診断率は、成人の報告において感度 44~77%、特異度 80~87%と高くはないものの⁷⁾、結石の成分について X 線透過性の鑑別が可能であり、また、尿路結石の経過観察にも有用である^{8,9)}。

③核医学検査

腎尿路疾患に対する核医学検査には、腎静態シンチグラフィーと腎動態シンチグラフィーの 2 種類がある。

・腎静態シンチグラフィー

用いられる核種は、^{99m}Tc-dimercaptosuccinic acid（DMSA）である。腎皮質の描出に優れており、腎形態、腎瘢痕、腎皮質機能を評価することが可能である。

・腎動態シンチグラフィー

用いられる核種は ^{99m}Tc -diethylenetriamine pentaacetic acid (DTPA)、 ^{99m}Tc -mercaptoacetyltri-glycine (MAG3) である。DTPA は糸球体濾過物質であり、糸球体濾過率、分腎機能の評価に優れている。一方、MAG3 は近位尿管分泌物質で有効腎血漿流量を測定できる。また、MAG3 は DTPA に比して鮮明な画像を得ることができるため、小児に有用である。分腎機能評価や水腎症などの尿路通過障害の程度を評価する目的で行う。

④排尿時膀胱尿道造影

排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography: VCUG) は、透視装置を用いて行う検査で、膀胱尿管逆流症、膀胱形態、尿道形態を評価する際に使用する。繰り返す尿路感染症のために膀胱尿管逆流症、神経因性膀胱、後部尿道弁などが疑われる場合に施行する。

3. 腎生検

表 17 を参考に腎生検の適応を決定する¹⁰⁾。基本的に血尿単独では適応とならない。特に、非糸球体性血尿であれば、腫瘍や結石がないかを画像検索することが重要である。一方、血尿・蛋白尿両者陽性の場合には、糸球体性疾患で治療対象となる可能性が高くなるため、積極的な腎生検の適応となる。高血圧合併例では血圧をコントロール後に、腎機能低下例では早めに施行する。腎生検は通常、超音波ガイドのもとで経皮的に行う。ただし、**表 18** のような病態ではハイリスクと考えられており⁶⁾、治療方針を決定する上で生検が必要と判断した場合には、開放腎生検を考慮する。4. 遺伝学的検査

腎不全の家族歴に加え、持続性の顕微鏡的血尿が認められる場合には Alport 症候群が鑑別疾患となる。発熱時などに肉眼的血尿を伴うことがある。さらに難聴や眼病変が見られれば診断上有用である。Alport 症候群が疑われる患者においては遺伝学的検査が考慮される¹¹⁾。2020 年 3 月 5 日から Alport 症候群に対する遺伝学的検査が保険適用となった¹²⁾。

表 15 血清シスタチン C の基準値 (文献 1 より引用)

年齢	血清シスタチン C 値 (mg/L)					
	2.5 パーセンタイル		50 パーセンタイル		97.5 パーセンタイル	
3～5 ヶ月	0.88		1.06		1.26	
6～11 ヶ月	0.72		0.98		1.25	
12～17 ヶ月	0.72		0.91		1.14	
18～23 ヶ月	0.71		0.85		1.04	
2～11 歳	0.61		0.78		0.95	
	男児	女児	男児	女児	男児	女児
12～14 歳	0.71	0.61	0.86	0.74	1.04	0.91
15～16 歳	0.53	0.46	0.75	0.61	0.92	0.85

1 表 16 血清 β_2 ミクログロブリンの基準値（文献 2 より引用）

年齢	血清 β_2 ミクログロブリン値 (mg/L)		
	2.5 パーセンタイル	50 パーセンタイル	97.5 パーセンタイル
3～5 ヲ月	1.5	1.8	3.2
6～8 ヲ月	1.4	1.8	2.6
9～11 ヲ月	1.3	1.7	3.3
1 歳	1.4	1.7	3.1
2 歳	1.0	1.5	2.5
3 歳	1.0	1.5	2.3
4 歳	1.1	1.4	2.5
5 歳	1.1	1.4	2.3
6 歳	1.1	1.4	2.3
7 歳	1.0	1.4	2.1
8 歳	1.0	1.4	2.5
9 歳	1.0	1.4	2.1
10 歳	0.9	1.3	1.9
11 歳	1.0	1.3	2.3
12 歳	1.0	1.3	1.8
13 歳	1.0	1.3	1.8
14 歳	0.9	1.3	2.0
15 歳	0.8	1.2	1.8
16 歳	0.8	1.2	1.8
全年齡	1.0	1.4	2.3

2
3
4 表 17 腎生検の適応（文献 6 より引用、一部改変）

1. 検尿異常（無症候性血尿、蛋白尿）
1) 血尿単独陽性例：原則不要、腎不全の家族歴がある場合に考慮
2) 蛋白尿単独陽性例：早朝第一尿の尿蛋白/クレアチニン比 0.5 g/gCr 以上が持続する場合など
3) 血尿・蛋白尿両者陽性例：原則適応
2. ネフローゼ症候群
1) 血尿、高血圧、低補体血症、腎機能低下例
2) ステロイド薬抵抗性
3) 先天性ネフローゼ症候群疑い例
3. 急性腎障害
1) 原因不明の腎実質障害が対象。手術やショックなどの二次性は除く
4. 全身性疾患に伴う腎病変
1) 全身性エリテマトーデス（SLE）：原則全例適応
2) 紫斑病性腎炎（IgA 血管炎関連腎炎）、高血圧、腎機能低下、ネフローゼ症候群など
3) その他、腎合併症を有する膠原病や血管炎症候群など
5. その他

表 18 経皮的腎生検におけるハイリスク病態（文献 6 より引用、一部改変）

1. 管理困難な出血傾向
2. 片腎（移植腎は除く）、馬蹄腎
3. 嚢胞腎（大きな単嚢胞、多発性腎嚢胞）
4. 水腎症
5. 管理困難な全身合併症（重度高血圧症、敗血症など）
6. 腎実質内感染症（急性腎盂腎炎、腎膿瘍）を合併している場合
7. 腎動脈瘤を合併している場合
8. 高度の萎縮腎
9. 生検部位の皮膚感染症

【文 献】

1. 日本小児 CKD 研究グループ. 小児慢性腎臓病（小児 CKD）診断時の腎機能評価の手引き. 診断と治療社, 東京, 2014
2. Ikezumi Y, et al. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol 2015; 19: 450-457.
3. Uemura O, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. Clin Exp Nephrol 2015; 15: 694-699.
4. Shemesh O, et al. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. Kidney Int 1985; 28: 830-838.
5. Dinkel E, et al. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. Pediatr Radiol 1985; 15: 38-43
6. Fujita N, et al.: Ultrasonographic reference values and a simple yet practical formula for estimating average kidney length in Japanese children. Clin Exp Nephrol 2022; 26: 808-18.
7. Heidenreich A, et al. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain : review of all imaging modalities. Eur Urol 2002; 41: 351-62.
8. Kennish SJ, et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? Clin Radiol 2008; 63: 1131-5.
9. Sourtzis S, et al. Radiologic investigation of renal colic: unenhanced helical CT compared with excretory urography. AJR Am J Roentgenol 1999; 172: 1491-4.
10. 日本腎臓学会 腎生検ガイドブック改訂委員会編. 腎生検ガイドブック 2020. 東京医学社, 東京, 2020
11. 日本小児腎臓病学会編. アルポート症候群診療ガイドライン 2017. 診断と治療社, 東京, 2017
12. 公益財団法人かずさ DNA 研究所(https://www.kazusa.or.jp/genetest/test_insured.html)

BQ 小-5 小児の蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿に対して腎生検で同定される病態とそれらの頻度は？

【要 約】

IgA 腎症の頻度が高く、以下、紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎関連腎炎)、Alport 症候群、非 IgA 沈着型メサンギウム増殖性腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎などが続く。ネフローゼレベルの蛋白尿を伴う場合は、巣状分節性糸球体硬化症、膜性腎症、微小変化群と診断されることもある。

【解 説】

小児の蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿例の腎生検結果は 8 編の論文で報告されている¹⁻⁸⁾。韓国の 10 年間の学校検尿の報告では、血尿と蛋白尿を呈した小児 429 人の腎生検結果は IgA 腎症 45%、非 IgA 沈着型メサンギウム増殖性腎炎 20%、紫斑病性腎炎 (IgA 血管炎関連腎炎 IgA vasculitis with nephritis: IgAVN) 5%、膜性増殖性糸球体腎炎 4% の順であった¹⁾。英国の小児病院の報告では、血尿と蛋白尿を呈した小児 115 人の腎生検結果は Alport 症候群 55 人 (48%)、IgA 腎症 38 人 (33%) であった²⁾。他の報告でも、IgA 腎症、非 IgA 沈着型メサンギウム増殖性腎炎、Alport 症候群のほか、微小糸球体変化も報告されている³⁻⁸⁾。日本腎臓学会の腎生検レジストリー (J-RBR) のデータでは、2007～2017 年における 15 歳未満の小児の腎生検は 3,463 件で、固有腎では一次性糸球体疾患 (IgA 腎症以外)、IgA 腎症、IgAVN、ループス腎炎の順に多かった⁹⁾。これは血尿のない患者を含むデータであり、血尿と蛋白尿を呈する小児の腎生検結果としては IgA 腎症以下の疾患が該当すると考えられる。以上より、小児の蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿では IgA 腎症、非 IgA 沈着型メサンギウム増殖性腎炎、IgAVN などが多く、膜性増殖性糸球体腎炎、ループス腎炎、Alport 症候群などもまれではない。

ネフローゼレベルの蛋白尿をとまなう顕微鏡的血尿例における腎生検結果は 3 編の論文で報告されている¹⁻³⁾。上述の韓国の学校検尿の報告のうち、121 人がネフローゼレベルの蛋白尿と血尿を呈し、腎生検結果は IgA 腎症 42%、非 IgA 沈着型メサンギウム増殖性腎炎 13%、巣状分節性糸球体硬化症 (FSGS) 10%、IgAVN 7%、微小変化群 3% であった¹⁾。また、上述の英国の報告では、ネフローゼレベルの蛋白尿と血尿を呈したのは 27 人で、腎生検結果は Alport 症候群 13 人、IgA 腎症 10 人であった²⁾。クロアチアの 10 年間のレジストリーでは 10 人中 5 人が IgAVN で、IgA 腎症、膜性腎症が 2 人ずつ、Alport 症候群が 1 人であった³⁾。これらの報告における病理診断の頻度の差異は、検尿異常の発見契機の違いも一部影響していることが考えられる。以上をまとめると、小児のネフローゼレベルの蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿の病理診断には IgA 腎症、非 IgA 沈着型メサンギウム増殖性腎炎、Alport 症候群のほか、FSGS、膜性腎症、微小変化群などが含まれる。

今後の課題として、腎生検でこれらの疾患が診断されることを踏まえ、蛋白尿を伴う顕微鏡的血尿に対する腎生検の具体的な適応基準を検討することが望まれる。そのためには、腎生検診断による腎予後の改善 (益) と腎生検に伴う合併症 (害) の検討が必要である。一般的には糸球体性血尿と蛋白尿の両方を認める場合は腎生検の適応とされているが¹⁰⁾、どの程度の蛋白尿がどの程度の期間持続すれば腎生検による診断に基づいた治療介入により腎予後が改善するのかについての知見は乏しい。小児の腎生検に伴う合併症については、本邦の小児腎疾患診療施設に対するアンケート調査 (2015～2017 年) で肉眼的血尿が 5.5% にみられ、膀胱洗浄を要したものが 0.5%、塞栓術を要したものが 0.03% で、腎摘例や死亡例はなかったと報告されている¹¹⁾。これらの益と害のバランスを考慮し、また、合併症については、その危険因子も明らかにすることにより、より精緻で安全な腎生検の適応基準の策定が望まれる。

【参考文献】

1. Cho BS, Hahn WH, Cheong HI, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. Clin Exp Nephrol. 2013; 17(2): 205-10.

- 1 2. Piqueras AI, White RH, Raafat F, et al. Renal biopsy diagnosis in children presenting with haematuria.
2 *Pediatr Nephrol.* 1998; 12(5): 386-91.
- 3 3. Arapović A, Vukojević K, Filipović N, et al. Epidemiology of 10-year paediatric renal biopsies in the region of
4 southern Croatia. *BMC Nephrol.* 2020; 21(1): 65.
- 5 4. Túri S, Visy M, Vissy A, et al. Long-term follow-up of patients with persistent/recurrent, isolated
6 haematuria: a Hungarian multicentre study. *Pediatr Nephrol.* 1989; 3(3): 235-9.
- 7 5. Zhai Y, Xu H, She Q, et al. Renal histological features of school-age children with asymptomatic haematuria
8 and/or proteinuria: a multicenter study. *Nephrology (Carlton).* 2014; 19(7): 426-31.
- 9 6. Lee JH, Choi HW, Lee YJ, et al. Causes and outcomes of asymptomatic gross haematuria in children.
10 *Nephrology (Carlton).* 2014; 19(2): 101-6.
- 11 7. Park YH, Choi JY, Chung HS, et al. Hematuria and proteinuria in a mass school urine screening test. *Pediatr*
12 *Nephrol.* 2005; 20(8): 1126-30.
- 13 8. Nie S, He W, Huang T, et al. The Spectrum of Biopsy-Proven Glomerular Diseases among Children in
14 China: A National, Cross-Sectional Survey. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018; 13(7): 1047-54.
- 15 9. Urushihara M, Sato H, Shimizu A, et al. Clinical and histological features in pediatric and adolescent/young
16 adult patients with renal disease: a cross-sectional analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). *Clin*
17 *Exp Nephrol.* 2021; 25(9): 1018-1026.
- 18 10. 平本 龍吾: 腎生検の実際. 日本小児腎臓病学会(編), 小児腎臓病学. 改訂第 2 版, 診断と治療社, 2017: 122-7.
- 19 11. 松本 真輔: 腎生検の合併症. 日本腎臓学会腎生検ガイドブック改訂委員会(編), 腎生検ガイドブック 2020, 東
20 京医学社, 2020: 90.
- 21

Ⅲ 血尿マスキングの妥当性

BQ 検-1 健診・検診における血尿スクリーニングは妥当か？

【ステートメント】

特定健診において尿潜血による血尿スクリーニングを実施することには、男性において陽性者の死亡リスクが高いことや、費用対効果にきわめて優れることが示されていることなどから、その妥当性が示唆されている。

予防対策として公的に行われる対策型検診として尿潜血による血尿スクリーニングを実施することは、主たる対象疾患である膀胱癌や IgA 腎症について、集団の死亡率減少効果を示す報告がなく、現時点では妥当ではない。

【解 説】

本項では成人を対象とした健診・検診について解説する。

血尿は尿の色調変化で気付かれる肉眼的血尿と、尿試験紙法による尿潜血反応で疑われ、尿沈渣で診断される顕微鏡的血尿とに分類される。健診では尿試験紙法により血尿スクリーニングが行われる。健診における尿検査は、1972 年から労働安全衛生法による職域健診、1983 年から老人保健法による健康診査で、年 1 回の定期検査の実施項目として義務づけられてきているが、尿潜血については老人保健法の健康診査で必須項目とされていた。しかし 2008 年における老人保健法の高齢者医療確保法への改正で開始された特定健診では、尿蛋白と尿糖のみが必須項目とされ、尿潜血は必須項目から除外された。一方で、一部の保険者（特定健診実施主体）によって自主的に実施されている実態がある（尿潜血実施率 38%）¹⁾。

健診受診者のうち血尿の頻度は、男性で 3.5%、女性で 12.3%であり、加齢とともに増加しているという報告がある^{2,3)}。また、男性の尿潜血陽性者は全死因による死亡率や心血管病による死亡率が高いという報告^{1,4)}があり、早期診断・早期治療による死亡リスク減少の余地がある。

顕微鏡的血尿は自覚症状がなく、健診や外来・入院の検査で偶然発見されることが多い。その多くは特別な治療を必要としない無症候性血尿であるが、一部の患者には IgA 腎症や膀胱癌などの重篤な疾患が発見されることもある。尿試験紙法は簡便かつ安価であり、無症状の患者を早期発見し適切な治療へつなげることに寄与できる可能性があることから、これらの疾患を対象としたスクリーニングは、その実施の原則^{a)}：①健康問題としての重要性、②適切な治療法の存在、③診断治療施設の存在、④潜伏・無症候期の存在、⑤スクリーニング検査法の存在、⑥スクリーニング検査法の社会的受容、⑦疾病の自然史の理解、⑧治療開始基準の存在、⑨費用対効果、⑩事業の継続性、から大きく外れないと考えられる。

健常人を対象とするスクリーニングでは過剰診断や検査治療費用などが不利益として指摘されることがある。わが国の医療保険制度に系統的な医療経済評価が導入されたという背景もあり、最近では診療ガイドラインにおいても費用対効果分析を含む医療経済評価についての方針を示すことが求められている^{b)}。特定健診における腎機能検査項目については、早い段階から医療経済評価^{5,6)}が加味され、必須項目から除外されていた血清クレアチニン検査が、医師の判断に基づき選択的に実施する項目となった経緯がある。

特定健診において尿潜血を追加的に実施することに関しては、医療経済評価の報告がある⁷⁾。この報告では現行の特定健診において、①尿検査に尿潜血検査を追加する場合（尿潜血実施率 100%）と、②現状維持の場合（尿潜血実施率 38%）の 2 つの選択肢について費用対効果分析を行っている。尿潜血検

査追加のメリットとして、現行の尿蛋白検査では発見されない無症状の IgA 腎症と膀胱癌の患者を早期にかつ早期ステージの段階で発見が可能という仮定の下で、特定健診における尿潜血検査の必須項目化は、質調整生存年（quality-adjusted life-year: QALY）でみた正の増分効果（健康寿命の延伸）と、両疾患の診断から治療にかかる費用の現在価値換算でみた負の増分費用が得られ、「費用節約的」という費用対効果にきわめて優れる結果が示されている。これは特定健診において尿潜血検査を必須項目化することが、限りある資源の配分という観点から正当化できることを示唆している。

特定健診を含む健診は、健康状態や危険因子の把握を通じた疾患の予防と早期発見早期治療へつなげることを目的とするものであるが、検診、特に対策型検診は対象集団全体の死亡率の減少を目的として行われるもので、わが国では5種類のがん検診が実施されている。膀胱癌を対象疾患とする尿潜血による血尿スクリーニングについては、集団の死亡率減少効果を示す報告は、国内外のいずれからもない。また、IgA 腎症を対象疾患にした場合も同様で、集団の死亡率減少効果を示す報告はない。

以上から、健診・検診における血尿スクリーニングの実施については、対策型検診としての実施の妥当性を示唆する知見はない一方で、特定健診において尿潜血を追加的に実施することや、さらに尿潜血を必須項目化することに関しては、その妥当性を示唆する知見がある。ただし、これらの知見は主にコホート研究や経済モデリングによるものであり、妥当性を確立するためにはさらなる研究成果の蓄積が必要である。

【検索式】

PubMed と医中誌で 1990 年から 2021 年の期間で検索した（キーワード：hematuria, or dipstick hematuria test, or mass screening）。

【引用文献】

- 1) Iseki K, Konta T, Asahi K, et al. Association of dipstick hematuria with all-cause mortality in the general population: Results from the specific health check and guidance program in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:825–32.
- 2) Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, et al. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. 1996;49:800–5.
- 3) Iseki K. Evidence for asymptomatic microhematuria as a risk factor for the development of ESRD. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:12–4.
- 4) Iseki K, Konta T, Asahi K, et al. Higher cardiovascular mortality in men with persistent dipstick hematuria. *Clin Exp Nephrol*. 2021;25:150-156.
- 5) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2012;16:279-291.
- 6) Kondo M, Yamagata K, Hoshi SL, et al. Budget impact analysis of chronic kidney disease mass screening test in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18:885-891.
- 7) Okubo R, Hoshi S, Kimura T, et al. Cost-effectiveness of mass screening for dipstick hematuria in Japan. *Clin Exp Nephrol*. 2022;26:398-412.

【参考文献】

- a) Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; 1968. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/86/4/07-050112BP.pdf>
- b) Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020ver.3.0

IV 新型コロナウイルスワクチンと血尿

2020 年より世界的に感染拡大している重症急性呼吸器症候群コロナウイルス-2（新型コロナウイルス）に対して、本邦ではワクチン接種が急速に進んでいる。このワクチン接種は新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の発症および重症化の予防に高い有効性を示してきた。一方で、ワクチン接種による副反応の報告が蓄積されるようになり、ワクチン接種後に腎炎が再発・再燃する症例があることも明らかになってきている¹⁾。その中でも、IgA 腎症に関する報告が多く、ワクチン接種後に尿が赤くなる（コーラ色や紅茶色）、いわゆる「肉眼的血尿」症例の報告が世界的に散見されている²⁾。

日本腎臓学会・厚生労働省「難治性腎障害に関する調査研究」IgA 腎症ワーキンググループ合同研究班は 2021 年 6 月にワクチン接種後の肉眼的血尿の頻度と臨床経過を明らかにするために、日本腎臓学会評議員を対象にアンケート調査を実施し、27 症例の肉眼的血尿出現例を確認した³⁾。この調査により、①血尿を呈した症例は全て mRNA ワクチン接種後であること、②症状出現には性差があり女性に多いこと、③遷延する腎機能障害を認める症例はごく一部であり、大部分の症例は一過性の尿所見増悪に留まること、などが明らかになった。また、血尿を呈した 27 症例の約 7 割は IgA 腎症の既診断の症例である一方、残りの約 3 割ではこれまでは軽微な尿所見（尿潜血±）程度で経過していた症例であった。

ワクチン接種後に肉眼的血尿を呈する詳細な機序や経過は不明であるため、現在ワクチン接種後に肉眼的血尿を呈した患者の腎予後に関する前向き観察研究が上記ワーキンググループにより進行中である。順天堂医院と順天堂大学附属浦安病院で COVID-19 ワクチン接種後に肉眼的血尿を認めた症例の中間解析では、mRNA ワクチン接種後の症例のみで認めたことや、女性優位に認めることなど、先行調査で認められた特徴と違いはなかった。また 2 回目のワクチン接種後に肉眼的血尿の出現が多く、血尿を複数回認める症例が存在することもわかった。さらに、約半数の症例で新規に腎生検を行ったが、全例で IgA 腎症と診断された。今回の研究対象者では約 7 割が未診断の症例であったが、そのうちの 75% の症例で尿所見異常の既往があり、大部分の症例で肉眼的血尿は数日以内に消失し、深刻な進行性の腎機能障害に至った症例は存在しなかったことから、今回の COVID-19 ワクチンによる変化は一過性であり、これまで未診断の症例や sub-clinical の状態にあった症例が今回のエピソードにより顕在化した可能性が考えられた（現在論文投稿中）。現在も前向き観察研究は進行中であり、結果が待たれる。

一般的に、肉眼的血尿を認めた場合は泌尿器科で受診することが多いと考えられるが、COVID-19 ワクチン接種後に肉眼的血尿を認めた場合、腎炎である可能性が高いため、腎臓内科で受診し、専門医の判断をおおぐ必要がある。また、腎臓内科医がワクチン接種後の肉眼的血尿を経験した際には、IgA 腎症の存在を考え、診断・治療に臨む必要がある。

【参考文献】

- 1) Li NL, Coates PT, Rovin BH. COVID-19 vaccination followed by activation of glomerular diseases: does association equal causation? *Kidney Int.*2021; 100: 959-965.
- 2) Wu HHL, Kalra PA, Chinnadurai R. New-onset and relapsed kidney histopathology following COVID-19 vaccination. *Vaccines.* 2021; 9: 1252.
- 3) Matsuzaki K, Aoki R, Nihei Y, et al. Gross hematuria after SARS-CoV-2