

# 56巻3号 目次

## 特集：尿検査をどう診るか？

巻頭言 .....	岡田 要 玉置 俊晃 ...	87
尿沈渣検査と得られる情報		
- 臨床検査技師の立場から - .....	畑 美智子 ...	88
学校検診における尿検査 - 小児科の立場から - .....	香 美 祥 二 ...	92
尿検査 - 内科医の立場から - .....	水 口 潤 ...	98
血尿 - 泌尿器科の立場から - .....	橋 本 寛 文 ...	103

## プロシーディング：第4回徳島医学会賞受賞論文

ヒト肺癌細胞による癌性胸水形成における VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) の意義 .....	矢野 聖 二他...	109
---	------------	-----

## 研究報告：第4回徳島医学会賞受賞論文

徳島市の防蚊活動について .....	大久保 新 也 ...	111
--------------------	-------------	-----

投稿規定：

# Vol 56 , No 3 Contents

## Feature articles : How to evaluate abnormalities of urinalysis ?

K. Okada, and T. Tamaki : Foreword .....	87
M. Hata : The information of urinary sediment analysis -points of the laboratory technician's views- .....	88
S. Kagami : School urinary screening system in Tokushima Prefecture .....	92
J. Minakuchi : Urinalysis -from nephrological point of view- .....	98
H. Hashimoto : Hematuria -from a urologic point of view- .....	103

## Proceeding :

S. Yano, et al. : Role of vascular endothelial growth factor in the formation of malignant pleural effusion .....	109
---	-----

## Research report :

S. Okubo : Report on the activities of mosquito control in Tokushima City .....	111
---	-----

---

## 特集：尿検査をどう診るか？

---

### 【巻頭言】

岡田 要 (かなめ小児科・内科クリニック)  
玉置 俊 晃 (徳島大学医学部薬理学講座)

#### はじめに

慢性腎不全患者の生命予後は、血液浄化療法や腎移植の進歩により著しく改善した。しかし、進行性の腎疾患に対する有効な治療法は確立されてなく、慢性透析患者の数は、増加し続け今や20万人に達し、大きな社会的問題になっている。

尿検査は、侵襲性がなく腎・尿路系に関する情報が多く得られ、非常に有用である。このため学校検診・各種健康診断・成人病検診・人間ドッグ等のスクリーニング検査として、尿検査が普及している。尿検査から得られた情報が、国民の健康管理に実際に有効に利用されるためには、幾つかの問題点があげられる。適切に尿検査が行われているのか？ どの様な尿所見を、異常として取り扱うのか？ 尿検査異常患者の検査・管理をどの様に行っていくのか？ どの様な尿検査異常があれば専門医に紹介すべきなのか？ これらの点に関しては、かなり標準化されてきたが、腎疾患の診療向上には統一した基準が必要であろう。

徳島県では、小児科医会、徳島大学医学部小児科腎グループ、県医師会との協議により“学校腎臓検診の精密検査実施ガイドライン”が作

成されて、検尿異常児の適切な事後措置に活用されてきた。全国集計からは、学校検尿を受けた世代の新規透析導入患者の数が減少していると報告され、腎臓病の早期発見・早期治療における尿検査の有用性が評価されている。平成11年に、最近の小児腎疾患診療の進歩を踏まえて、より簡便な検尿異常児の診断・管理の手引き書として“学校腎臓検診のガイドライン”が作成された。これを機会に、“学校腎臓検診のガイドライン”の内容を、徳島医学会会員のどなたにも解りやすく解説していただき、運用上の注意点・問題点を説明していただくことにした。さらに、手軽に又簡単に行える尿検査をより有益なものとするために、尿の取り扱いから尿検査の異常が見つかった場合の適切な取り扱いについて、臨床検査・小児科・内科・泌尿器科の専門家の意見をうかがうことにした。

徳島医学会会員の皆様が正しい尿検査により、腎・尿路疾患を早期に発見し、適切な解釈に基づき早期診断・早期治療と事後管理が行えることを願って、“尿検査をどう診るか？”を企画した。

## 尿沈渣検査と得られる情報 - 臨床検査技師の立場から -

畑 美智子

徳島大学医学部附属病院検査部

(平成12年4月1日受付)

### はじめに

尿検査から得られる情報は、外観の観察から始まり、定性・定量などの化学的検査、免疫学的検査、微生物検査、顕微鏡による形態学検査など多岐にわたっている。このうち、各施設で広く実施されている尿定性検査と尿沈渣検査は全身病態を知る上でのスクリーニング検査としての役割を果たしている。

ここでは、腎・尿路系疾患の診断に有用な尿沈渣について、尿沈渣の標準法に基づき解説し、その課題について報告する。

### 尿沈渣に用いる尿

#### 1. 尿の種類

採尿時と採尿方法により分類される。

##### 1) 採尿時による分類

- ・ 随時尿：外来患者の検体として最も用いられる
- ・ 起床第一尿：最も濃縮され、沈渣成分の保存も良い
- ・ 負荷後尿：安静時と負荷後の尿を比較する  
運動負荷後、前立腺マッサージ後尿など
- ・ 蓄尿：沈渣用としてはほとんど用いない

##### 2) 採尿方法による分類

- ・ 自然尿(全部尿)：自然排尿にて全部を採取した尿
- ・ 自然尿(初尿)：放尿の最初の部分(尿道病変の検査)
- ・ 中間尿：沈渣用として適する。  
女性の場合は膣・外陰部由来の混入に注意  
(上皮細胞・細菌・白血球などが高値となる)

#### ・ 分杯尿：

- 第1杯尿 前半2/3の尿 尿道由来
- 第2杯尿 後半1/3の尿 後部尿道、膀胱、  
上部尿路由来

#### ・ カテーテル尿：細菌検査に用いられることが多い

#### ・ その他

膀胱穿刺液、回腸導管術後尿など

### 2. 放置による尿の変化

尿沈渣検査は新鮮尿で検査を行うのが原則である。採尿後の放置により、検体により様々ではあるが、数時間程度の放置でも細胞成分の変性・溶解(特にアルカリ尿で顕著)が見られる。また、細菌の増殖や塩類・結晶の析出が見られることもあり、採尿後2時間以内に検査を行う。

尿検体は、即提出、即検査が原則ではあるが、短時間であれば、冷暗所で保存する。冷蔵保存においては、沈渣成分の形態的变化、塩類の析出などがあり、やむを得ない場合の保存にとどめ、一晚程度までとする。冷凍保存は、凍結・融解の際に細胞成分が崩壊するため不適である。添加剤による保存には尿の防腐剤としてホルマリンを沈渣の固定目的としてはグルタルアルデヒド液がある。

### 尿沈渣の標準検査法<sup>1,3)</sup>

日本臨床検査標準協議会(JCCLS)は、1995年“JCCLS尿沈渣検査指針 GP1 P2”を勧告法として提示した。これは、1991年に日本臨床検査技師会の標準化事業として発行された“尿沈渣検査法”の技術的内容を一部修正したものである。続く“尿沈渣検査法補遺”の発行や講

習会の開催などにより、一般検査を担当している臨床検査技師に尿沈渣の標準法は広く普及している。

### 1. 尿沈渣標本作製法について

尿沈渣を正しく判定するためには、沈渣成分に関する知識も必要であるが、適切な標本の作製も重要な要素である。標準法による操作手順を示す。

#### 尿沈渣標本作製手順

- ①検体を十分に混和
- ②先端スピッツを用いる
- ③尿量（10ml）
- ④遠心器の種類（懸垂型）
- ⑤遠心条件（500G 5分）
- ⑥沈渣量（約0.2ml）
- ⑦積載量（約15 $\mu$ l）
- ⑧カバーガラス（18mm x 18mm）を真上からかける

なお、平成11年11月時点での我々の調査では、県下の検査施設（N=36）の約8割が標準法に準拠する方法を採用していた。

### 2. 尿沈渣で分類される基本成分

尿沈渣の主要成分は以下のように分類されるが、標準法においては、特に上皮系および円柱系で臨床的意義を重視した鑑別基準を示している。

#### ①血球系（赤血球・白血球）:

出現する細胞の新旧や細胞変性により、形態は多様性に富む。糸球体由来を示唆する変形赤血球の鑑別は重要である。

#### ②上皮系（扁平上皮・移行上皮・尿細管上皮・卵円形脂肪体・細胞質内封入体細胞など）:

可能なかぎり細胞由来を示す分類名称を報告する。卵円形脂肪体については尿細管上皮細胞由来の脂肪含有細胞だけを示す。

#### ③円柱系：（硝子・上皮・顆粒・ロウ様・脂肪・赤血球・白血球円柱など）:

臨床的病態をふまえた新たな基準を設け、分類は簡素化された。

- a. 円柱の基質内に細胞（赤血球、白血球・尿細管上皮細胞）および脂肪成分が3個以上含まれる場合はその成分の円柱とし、2個以下の場合は硝子円柱とする。

- b. 円柱の基質内に顆粒成分が1/3以上含まれる場合は顆粒円柱、以下の場合は硝子円柱とする。

- c. 円柱の幅が60 $\mu$ m以上の場合は broad cast（幅広円柱）とする。

- d. 類円柱は硝子円柱に含める。

#### e. 混合円柱の扱い

- ・それぞれ3個以上の細胞成分を複数種類含む場合は全ての細胞成分の円柱に分ける。
- ・顆粒円柱と細胞成分の混合は細胞成分の円柱が優先する。
- ・ロウ様円柱と細胞成分の混合は、ロウ様円柱と細胞成分の円柱に分ける。
- ・顆粒円柱とロウ様円柱の移行型は多少にかかわらず、ロウ様円柱を優先する。

#### ④微生物系（細菌・真菌・原虫）

#### ⑤結晶・塩類系

### 3. 尿沈渣標準法の課題

以下については、標準化・統一化の検討が期待されている。

#### ①赤血球・白血球数算定の表記単位について

視野数（/HPF）表現から $\mu$ lあたりの定量的表現への移行。

#### ②異型細胞の定義<sup>4</sup>の確立

基本的には悪性または悪性を疑う細胞を異型細胞と報告する。細胞系などはコメントで付記する。

#### ③変形赤血球の取り扱い

用語・分類・判定基準が明確化・統一化されていない。

### 尿沈渣鏡検時の注意点

#### 1. 尿沈渣の肉眼的な観察

遠心残渣の色調も鏡検観察の参考となる。例えば暗赤色であれば赤血球、白～クリーム色では白血球や無晶性リン酸塩、赤褐色で尿酸塩、黄白色では細菌尿などが見られる。

#### 2. 疾患と沈渣成分

主な疾患と関連する沈渣成分を示す。

- ・糸球体腎炎：赤血球（変形）、赤血球円柱、尿細管上皮など
- ・ネフローゼ：卵円形脂肪体、脂肪円柱、コレステロール結晶など

- ・尿路感染：白血球，細菌，酵母，赤血球，移行上皮，封入体細胞，大食細胞など
- ・尿路結石：赤血球，移行上皮，細菌など
- ・腎不全：尿管上皮細胞，幅広円柱，ロウ様円柱，他各種円柱など多彩な所見

### 3. 尿定性データと尿沈渣

年齢・性別など多くの情報を参考に鏡検を進める。

尿試験紙法と血球数のデータは関連するが，様々な要因により乖離<sup>5</sup>が見られることもある。

尿潜血反応と尿沈渣赤血球との関係

#### a. 潜血陰性

- ・赤血球数（-）：異常なし
- ・赤血球数（+）：
  - 誤認（酵母，白血球，脂肪球，精子の頭部など）
  - 試験紙の劣化
  - 高比重尿（高蛋白尿）
  - 尿中還元物質の影響（アスコルビン酸）
  - カプトプリル含有尿
  - 多量の粘液成分の混入

#### b. 潜血陽性

- ・赤血球数（+）：尿中赤血球の病的増加
- ・赤血球数（-）：
  - 見落とし
  - 尿が古い
  - 高アルカリ尿 / 低張尿
  - ヘモグロビン尿
  - ミオグロビン尿
  - 過酸化物の混入
  - 細菌尿（または増殖）によるペルオキシターゼ作用
  - 精液の大量混入（ジアミンオキシダーゼ）

尿白血球反応と尿沈渣白血球との関係

#### a. 白血球反応陰性

- ・白血球数（-）：異常なし
- ・白血球数（+）：

誤認（小型の上皮細胞，トリコモナス原虫など）  
試験紙劣化  
高比重尿  
着色尿（反応の隠蔽）  
高濃度蛋白・ブドウ糖  
抗生物質（セファロスポリン系，テトラサイクリン系）  
シュウ酸やトリプシンインヒビターの存在  
エステラーゼ活性を持たない白血球の増加

#### b. 白血球反応陽性

- ・白血球数（+）：尿中白血球の増加
- ・白血球数（-）：
  - 見落とし
  - 崩壊した白血球（尿が古い，高アルカリ）

### おわりに

尿沈渣検査を担当している臨床検査技師にとって，質の高いデータを臨床側に提供するために形態に関する知識と鑑別する目を養うために努力することは必須である。

また，いつでも，どこでも，だれでもが統一された報告をするためには，尿の採取・提出・標準作製を適正に行い，各施設間での用語・分類法・判定基準は標準化されるべきである。

### 文献

- 1) 日臨技総合臨床検査精度管理委員会標準化部会：尿沈渣検査法．日本臨床衛生検査技師会，1991
- 2) 日臨技総合臨床検査精度管理委員会標準化部会：尿沈渣検査法補遺．日本臨床衛生検査技師会，1995
- 3) 西国広：尿沈渣検査の進め方 - 「尿沈渣検査法」の標準化に向けて - 近代出版，東京，1996
- 4) 伊藤機一，八木靖二，都竹正文：尿中細胞アトラス．第2版，医歯薬出版，東京，1998，pp. 7-10
- 5) 伊藤機一：尿沈渣検査の実際例．臨床病理，107：70-76，1998

*The information of urinary sediment analysis*  
*- Points of the laboratory technician's views -*

*Michiko Hata*

*Division of Central Laboratory, University Hospital, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Urinalysis gives various information including the external observation, the qualitative and quantitative examinations of chemicals, immunological examinations, microorganism inspections, and the morphological inspection with microscope etc.

Urine examination and urinary sediment analysis are generally used for the screening of the diseases.

The laboratory technician needs both knowledge and ability to keep high-quality data of urinary sediment analysis.

In order to standardize the data, it is necessary to collect urine properly and to handle it in accurate way. The term, the classification, and assessment of the sediment data should be standardized between different facilities.

Then, The useful information of urinary sediment analysis is addressed based on the standard method.

Key words : urinary sediment, standardization, microscopic urinalysis, RBC, WBC

## 学校検診における尿検査 - 小児科の立場から -

香 美 祥 二

徳島大学医学部小児科学講座

(平成12年4月1日受付)

### はじめに

学校検尿は学童の無症候性の腎臓疾患の早期発見，早期治療を目的として，昭和49年より全国規模で開始され今や25年の歴史を有する世界に類のない検診システムである。この事業の発足以来，小児慢性腎疾患についての症例の蓄積とともに本検診システムが腎炎の病態解明，治療法の開発，管理手順，予後などの飛躍的な改善に多大な貢献をしてきたことは周知の事実である。特に，最近の全国集計データより，小児期の腎炎が原因の透析導入患者の減少と学校検尿を受けてきた世代の20歳台，30歳台の新規透析導入患者の数が減少してきていることが

判明してきており<sup>1)</sup>，血尿，蛋白尿を指標とした腎臓病の早期発見，早期治療の試みの正当性を支持するものとなっている(図1)。徳島県でも本年，この学校検尿の意義を考慮して，検尿異常児の適切な取り扱いにつき県小児科医会，徳島大学小児科腎グループ，県医師会との協議により，簡便な検尿異常児の診断や管理の手引き書として「学校腎臓検診のガイドライン」が作成された。そこで本稿では，この新たなガイドラインが学校保健，臨床の場で有効に活用されるように，学校検尿で発見される腎臓疾患とその尿所見について報告し，ガイドラインの内容に沿って本県で行われている学校腎臓検診システム全体について概説する。

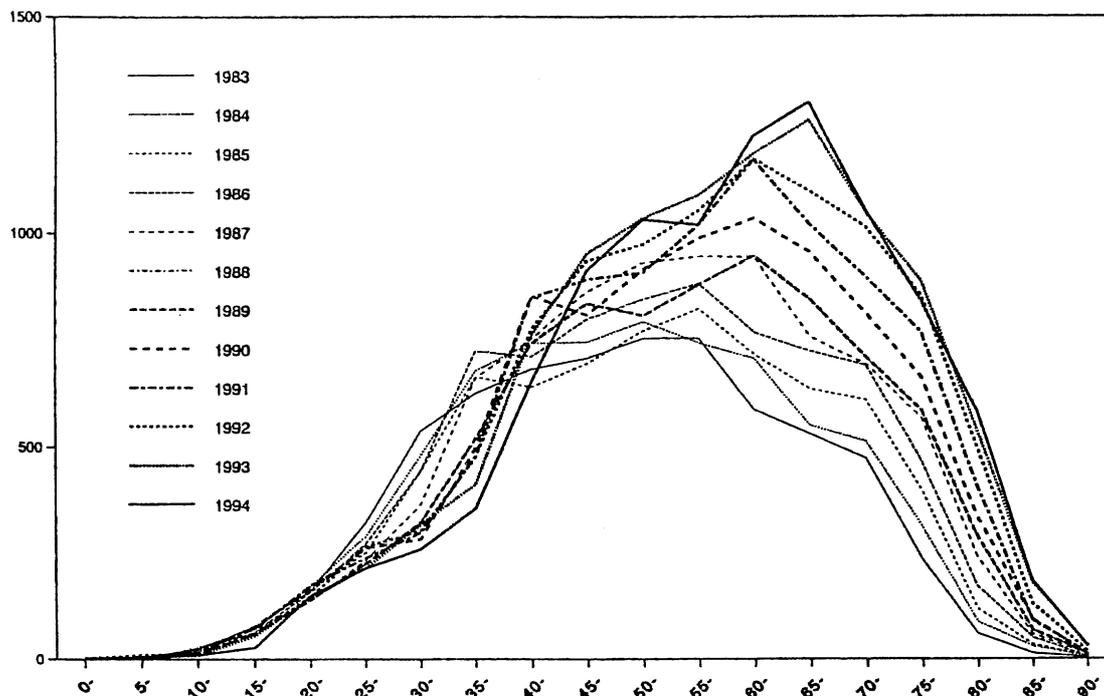


図1 新規透析導入患者の年齢階層別推移(慢性腎炎)  
(文献1より引用)

## 学校検尿で発見される腎系球体疾患

### 1) 糸球体腎炎とは？

種々の原因で糸球体を構成している毛細血管やその支持組織であるメサンギウムに炎症が生じたものが糸球体腎炎（腎炎）である。炎症の結果生ずる糸球体の病理学的変化によりいろいろな病型（WHO分類；表1）に分類されており、この病型により臨床症状（血尿，蛋白尿の程度や腎機能低下の程度，高血圧，浮腫，心不全の有無）や予後も異なることが知られている。現在のところ腎炎の確定診断には腎生検による組織学的検索が不可欠である。

### 2) 学校検尿で発見される慢性腎炎

厚生省研究班の調査結果を見ると，学校での検診で無症状で発見された慢性腎炎は，36%がIgA腎症，45%がnon-IgA腎症，13%が膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN），6%がその他の糸球体疾患であるとされている<sup>2)</sup>。IgA腎症やnon-IgA腎症はメサンギウム増殖性糸球体腎炎の組織像を呈することが多い。IgA腎症は，発症年齢分布を見ると10代前半に発症のピークを有しており学校検尿による早期発見のスクリーニングが有効に働きやすく，小児科医が最も身近かに遭遇し治療しなければならない慢性腎炎である。近年，本腎炎は慢性，進行性の糸球体疾患として临床上重要視されており，小児IgA腎症治療研究班による報告では，びまん性のメサンギウム増殖性病変を持つものでは，以前は診断より11年で36%が腎不全に進行していた<sup>3)</sup>。しかし最近，このようなIgA腎症に対してカクテル療法（抗血小板薬，ステロイド，免疫抑制剤）にて治療を行い長期に経過観察した結果，腎不全への進行を阻止しえることが判明してきた（図2）。

表1 WHO分類

A. 微少糸球体病変	Minor Glomerular Abnormalities
B. 巣状 / 分節性病変	Focal / Segmental Lesions
C. びまん性糸球体腎炎	Diffuse Glomerulonephritis (GN)
1. 膜性糸球体腎炎	Membranous GN
2. 増殖性糸球体腎炎	Proliferative GN
メサンギウム増殖性糸球体腎炎	Mesangial proliferative GN
管内増殖性糸球体腎炎	Endocapillary proliferative GN
膜性増殖性糸球体腎炎	Membranoproliferative GN
半月体形成性糸球体腎炎	Crescentic GN
3. 硬化性糸球体腎炎	Sclerosing Glomerulonephritis

MPGN も以前は患者の約半数が10年の経過で腎不全に進行すると報告されていたが，最近，学校検尿で発見された無症候性の血尿，蛋白尿の本症例に対し大量ステロイドによる早期治療が行われるようになり，腎不全進行は10年で数%と予後は大きく改善しつつある。従って，近年，学校検尿を受けた世代の新規透析導入患者の数が減少してきている背景には，このような小児の腎炎の治療法の進歩が関与している可能性がある。一方，頻度は低いが注意しておかねばならない疾患に巣状糸球体硬化症（FGS）がある。特に学校検尿で偶然，発見され難治性のネフローゼ症候群を呈するFGSの予後は不良で診断後10 - 15年で40%近くが透析に入っている。現在のところ，ステロイド，免疫抑制剤にて効果が一時期見られることがあるが，腎不全までの期間を延ばせるか不明である。今後本疾患に対する治療法の発展が望まれる。

### 3) 検尿所見と腎炎病型との関係

図3に示すように，蛋白尿が陰性で潜血のみの症例は糸球体腎炎の発見率は低く，糸球体にはほとんど異常を認めない微少変化が70 - 80%を占める。また，血尿単独群では腎炎が存在しても軽症のものが多いのも一つの特徴である。一方，蛋白尿が出現してくるとIgA腎症やnon-IgA腎症などのびまん性の増殖性糸球体腎炎の頻度が増し，血尿があり高度蛋白尿（100mg/dl以上）の症例では80%近くに何らかのびまん性の糸球体腎炎が存在することになる<sup>4)</sup>。

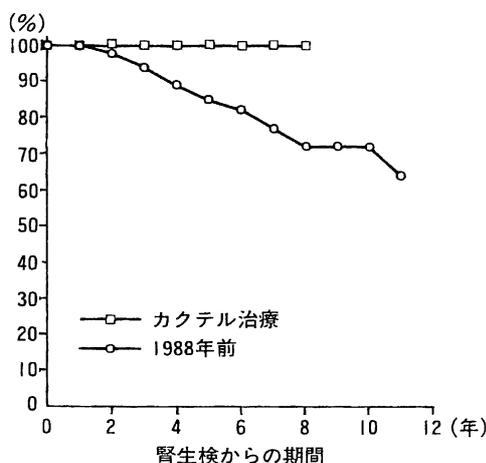


図2 カクテル療法の長期予後への効果（文献3より引用）

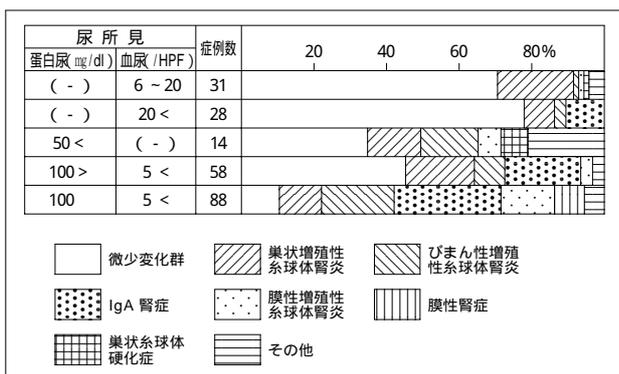


図3 尿所見と腎炎組織病型の関係(文献4より引用)

学校腎臓検診の実際

1) 徳島県における学校検尿システムの全体像(図4)

本県で行われている学校腎臓検診は一次、二次、三次検診に分かれている。一次検診は学校検診で、早朝尿で異常(試験紙法で、蛋白、潜血、糖が±以上)があれば計2回学校で検査し、検尿異常者は学校から保護者へ連絡され二次検診(一線医療機関)を受けるように勧められる。二次検診で医師は「学校腎臓検診のガイドライン」の内容を参考にしながら診察、検査を行い暫定診断や管理区分を決定し学校に報告することとなる。ただし、尿所見の程度や診察所見により腎炎存在の可能性が高く、

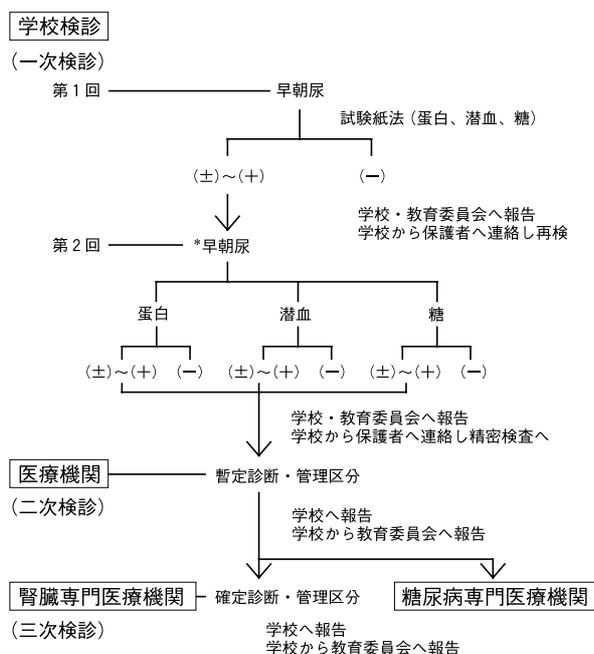


図4 徳島県における学校検尿システム

直ちに精査、入院治療が必要と思われる時は、三次の腎臓専門医療機関への受診を勧める。学校検診で尿糖陽性の場合、再検査は食後尿としこれで連続尿糖陽性者は医療機関への受診を勧められる。この二次検診で糖尿病が疑われる場合、医師は大学病院小児科等の小児の糖尿病専門医療機関への受診を勧める。

2) 二次検診(医療機関)での診察、血液検査上での注意点

検尿異常者の診察を行うにあたって診察医は体位性蛋白尿を除外するために早朝尿を調べることを厳守し、溶連菌感染症後の急性系球体腎炎の存在の可能性も考慮して先行感染の有無を問診しておく。身長に注意し計測が-2SD以下の場合、先天性腎疾患(特に腎尿路奇形)の存在も考慮しておく。家族の血尿および腎疾患、透析、若年性難聴など、遺伝性腎炎(アルポート症候群)や家族性良性血尿を疑わせる家族歴にも注意する。遺伝性腎炎の疑いがある場合は、遺伝子診断が可能な大学病院小児科などの専門医療機関を受診するよう指導する。血液検査では、小児の血清クレアチニン(Cr)値は1mg/dlを超えないことを理解し、特に幼児、学童低学年で1mg/dl以上の時には何らかの原因で腎機能低下状態であると考え精査のために三次の腎臓専門医療機関を受診することを勧める。他にASO高値では溶連菌感染症による急性系球体腎炎を、補体C3の低値は急性系球体腎炎、膜性増殖性腎炎、SLEによるループス腎炎の存在も考慮しなければならない。以上の診察所見、尿所見や血液検査結果に基づいて暫定診断、管理区分(図5A,B)を決定し学校へ提出する検査結果管理表(図6)と腎臓病管理指導表(表2)を作成することとなるが、ただしこれはあくまでも暫定的なものであることを念頭におき、明らかに腎炎の存在が考えられる場合は腎臓専門医療機関にて精査を受け腎生検による組織診断に基づいた正確な患児の治療、管理がなされるように進めてゆく。

3) 検尿異常者を腎臓専門医療機関に紹介するポイント

血尿、蛋白尿が同時に見られる症例では慢性腎炎の可能性が極めて高く、存在する腎炎病型によって予後が大きく異なるために腎生検所見に基づく治療、管理が必要となる。無症候性蛋白尿1+程度でも、陽性所見が1年以上続く場合には腎生検により腎炎の有無を確認し適切な管理を行うようにすべきである。蛋白尿1+でも、組織診断がごく初期のIgA腎症や巣状系球体腎炎などの

尿 所 見	暫 定 診 断
蛋白(+)、30mg/dl以上および潜血(+)以上または血尿(6/HPF以上)の場合	腎炎(急性、慢性)、腎炎の疑い その他
早朝尿で蛋白(3+)が3日以上続き、低蛋白血症がみられる場合	ネフローゼ症候群
蛋白(+)以上のみの場合	無症候性蛋白尿 体位性蛋白尿
潜血(+) 以上 } のみの場合 血尿(21/HPF)以上 }	無症候性血尿
血尿(6~20/HPF)のみの場合	微少血尿
蛋白(+),白血球尿または細菌性尿の場合	尿路感染症の疑い,膾前庭炎の疑い

図5A 暫定診断基準

暫定診断名	蛋白尿	血 尿	管 理 区 分	
			医療面からの区分	生活区分
腎炎・ 腎炎の疑い	100mg/dl以上	(+)	(1)	B~C
	100mg/dl以下	(+)	(1)~(2)	C~D
無症候性蛋白尿	100mg/dl以上	(-)	(1)~(2)	B~C
	100mg/dl以下	(-)	(2)	C~D
無症候性血尿	(-)	21/HPF以上	(1)~(2)	D~E
微少血尿	(-)	6~20/HPF	(2)~(3)	E
尿路感染症の疑い	(- ) ~ ( + )	白血球6/HPF	(1)~(2)	B~C

図5B 暫定診断による管理基準

年 組 ( 才 カ月 )	
身長	cm 体重 kg 血圧 mmHg
尿検査	
月日	蛋白 糖 潜血 沈 澱 赤血球 白血球 円柱・その他
1 /	早朝尿 来院時尿
2 /	早朝尿 来院時尿
3 /	早朝尿 来院時尿
血液検査	
検査名	検査値 判定
尿 素 窒 素 素	正常・異常
クレアチニン	正常・異常
総 蛋 白	正常・異常
A S O	正常・異常
C R P	正常・異常
血清補体成分C3	正常・異常
血 沈	正常・異常
暫定診断名	
判定	
1. 異常なし	
2. 異常あり 1 2 3 管理区分 A B C D	
3. 要専門医的検査(3次検査)	
平成	年 月 日 担当医師 印

図6 検査結果管理表

活動性の低いものと予後不良のFGSとでは今後の腎炎進行に大きな差があり、治療、管理が全く異なることを理解しておかねばならない。蛋白尿2+以上では何らかの腎病変の存在が疑われるために早急に専門医療機関に紹介する。無症候性血尿で発見された症例は腎炎が存在する可能性は低く、定期検尿(3カ月-6カ月に一度)や定期血液検査(一年に一度;BUN,Cr,β2-マイクログロブリン等)を行うことを条件として運動制限は必要なく普通生活として十分である。ただし、肉眼的血尿を繰り返す患児にはIgA腎症やナットクラッカー現象(腎血管性出血)などの可能性があり、腎炎や泌尿器的な精査が必要となる。他に、高血圧、浮腫、腎機能低下(血清Cr値が異常)がある場合や尿異常の存在と共に血清C3値の低値が確認された場合にも専門医療機関に紹介するべきである。

4) 学校検尿における問題点

近年、現行の蛋白尿と血尿を指標とした学校検尿では

表2 腎臓病管理指導表

医療面からの区分	区分	学校生活規正面からの区分	教室内 学習			部 活 動		給 食	教科外の活動
			軽 度	中 等 度	高 度	軽 度	高 度		
			部位運動(上肢運動を主たる内容とする徒手体操) ぶらんこ、すべり台 ボール投げ、鬼遊び 鉄棒・マット運動(小学校低学年) バレーボール(円陣バス)(小・中学生)	部位運動(下肢運動を主たる内容とする徒手体操) 行進、転足、フォークダンス、すもう(小学生) 跳箱、鉄棒・マット運動(小学校高学年) ドッジボール、ハンドボール、サッカーのゴールキーパー、バレーボール(高校) 水泳(水遊び程度)、野球(バッテリーを除く)、卓球、テニス バトミントン	全身運動(走、跳、縄とび、鉄棒・マット運動(中学生以上)) 短距離走、持久走(マラソンなど)、バスケ、バスケットボール、ポロ、サッカー(ゴールキーパーを除く)すもう(中学生以上)柔道、剣道、水泳(水遊び程度を除く) 野球のバッテリー、スキー、スケート、ラグビー、その他激しい運動	ほとんど全ての文化部 (但し、トランペット、バスーン、ホルンの楽器、パト及び激しい動作を伴うものを除く)	左記の除外した文化部及び運動部の全て		
1.要医療	A 登校禁止	禁	禁	禁	禁	禁	禁	I 児童生徒活動 学級委員など ABCで禁止	
	B 要制限	可	可、禁どちらかに○を	禁	禁	禁	可、禁どちらかに○を	II 遠足・見学 AB禁止 C バスで行くことのみ可 登山長距離の徒歩 禁止 D 競歩・登山禁止 E すべて可	
2.要観察	C 要養護	可	可	可、禁どちらかに○を	禁	可	禁	III 林間学校、修学旅行 ABC禁止 C 参加 但し長距離歩行登山禁止 D 長距離登山のみ禁止 E すべて可	
	D 要注意	可	可	可	可、禁どちらかに○を	可	可、禁どちらかに○を	IV 臨海学校 ABC禁止 D 条件付参加 E すべてに参加	
3.普通	E 普通生活	可	可	可	可	可	可	V 朝礼、清掃、その他 AB禁止 CD朝礼、清掃可	

管理区分決定の基準	A	B	C	D	E
	在宅医療または入院治療の必要なもの	(1) 急性腎炎回復期 (2) ネフローゼ(投薬中) (3) 慢性腎炎で登校可能なも腎機能低下あるもの、血尿と蛋白尿が(+)以上あるもの	(1) 急性腎炎で血尿のみわずかに残るもの (2) ネフローゼで投薬中止して寛解にあるもの (3) 慢性に経過する腎炎で血尿と蛋白尿が(+)程度 蛋白尿または血尿が(++)程度	(1) 急性腎炎が治癒し尿所見(-)観察中のもの (2) ネフローゼ(投薬中止後長く寛解にあるもの) (3) 血尿のみ、蛋白尿のみが軽度のみなら運動により尿所見が少し変動するもの	集団検尿で血尿または蛋白尿のみがわずかにみられるもので、運動しても尿所見の変動が少ないもの Eで医療面からの区分が3.(普通生活)であれば、管理解除とする

年 月 日

氏 名 \_\_\_\_\_  
 暫 定 診断名 \_\_\_\_\_  
 担当医師 \_\_\_\_\_

発見が困難な腎疾患や発見された時点で既に腎不全に至っている疾患があることが指摘されている。このような疾患として低形成腎、水腎症、嚢胞性腎疾患、逆流性腎症、慢性腎盂腎炎等が知られている。これらの疾患では糸球体障害よりも尿管障害が前面に立つことより、尿中β2-マイクログロブリン、低比重尿を用いたスクリーニングが有効であることが指摘されている。さらに、学校検尿が被験者自身に与える不利益も明らかとなってきた。つまり、学校検尿(一次検尿)で発見される尿異常者のうち、実際に医師の管理や治療が必要な疾患が見い出されるのは10%ほどにすぎないことが報告されている。要するに、この過剰な検尿陽性率の結果により、不必要な生活管理や心理的ストレスを検尿被験者に課する危険性がある。今後、これらの問題を解決するためには、高い検尿精度を保ち、その結果を正確に評価できる県全体としての体制づくりが必要であろう。

おわりに

学校検尿で発見される腎疾患ならびに本県で行われている学校検尿システム全般とその実施上でのポイント、検尿異常者の管理上における問題点等を概説した。学校検尿システムが無症候性の糸球体疾患の早期発見、早期治療に大きく寄与したことは明らかである。最近、腎炎で小児期に腎不全に至る症例の減少や透析導入年齢の高齢へのシフトから見てもこの検尿システムの社会経済的貢献度は大きいと考えられる。今後、本システムの県下の統一化が計られ検尿異常者がより良い管理、治療を受け、この世界に類を見ない学校検尿事業の意義が達成されることを望みたい。

文 献

- 1) 小山哲夫：どうする尿潜血，尿蛋白，成人保険の立場から．健康管理 507：4 12,1996

- 2) 北川照男, 酒井糾: 小児期発症腎疾患患者の疫学調査, 厚生省心身障害研究。小児慢性腎疾患の予防, 管理, 治療に関する研究。昭和61年度研究業績報告書 314-318
- 3) 吉川徳茂, 伊藤拓: 小児期 IgA 腎症の治療 - 最近の知見 - 腎と透析 46: 77-80, 1999
- 4) 村上睦美: 検尿養成者の事後管理と問題点 健康診断における尿検査, 第36回日本小児保健学会抄録: 35-45, 1989

## *School urinary screening system in Tokushima Prefecture*

*Shoji Kagami*

*Department of Pediatrics, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Since 1974, the school urinary screening system in Japan has been established to detect and treat earlier the pediatric patients with asymptomatic glomerular diseases. It is well known that this project has contributed to improve not only the understanding of pathophysiology in glomerular diseases, but the diagnosis, treatment and prognosis of glomerular diseases in children. Of note, the recent data showed the decrease in the number of pediatric patients and adults patients from age 20 to 40, who have been treated with dialysis, supporting the substantial merit of this screening system. This review summarized the details of renal diseases detected by school urinary screening and then explained the practical use of a revised manual of school urinary screening system performed in Tokushima prefecture for better management and treatment in children with abnormal urinary findings.

Key words: school urinary screening, glomerulonephritis, abnormal urinary finding, hematuria, proteinuria

## 尿検査 - 内科医の立場から -

水 口 潤

川島病院

(平成12年4月20日受付)

### 1. はじめに

尿検査は侵襲なく行えきわめて多くの情報が得られるため、集団検診や人間ドックでは必ず実施されている。尿は腎で産生され尿路を経て排泄されるため、腎尿路系のスクリーニング検査としてきわめて有用であることはもちろんであるが、糖尿病や肝障害などより全身的な疾患のスクリーニングとしても用いられている。腎臓内科医の立場からは蛋白尿が最も重要である。いっぽう血尿、特に高齢者での肉眼的血尿症例では泌尿器科的疾患を考慮し泌尿器専門医へ紹介することが大切である。

### 2. 蛋白尿

蛋白尿は日常診療の上でよく見られる所見の一つである。蛋白尿は試験紙法でスクリーニングされるが、この方法ではアルブミンしか検出されないことに注意する必

要がある。またアルカリ尿では擬陽性となるため、尿のpHにも注意しなければならない。正常尿の中にも微量の蛋白が含まれており、一般に一日150mg/dl程度を越える蛋白尿が認められる場合に、臨床的に蛋白尿と呼ぶ。蛋白尿陽性と診断した場合、それが一過性で病的意義を持たない良性的生理的蛋白尿であるか、持続性の病的蛋白尿であるかをまず鑑別する必要がある。頻回の検尿で絶えず蛋白尿がみられ、体位性蛋白尿や運動性蛋白尿などの生理的蛋白尿が除外できれば病的蛋白尿と考えられる(表1)。

#### 1) 生理的蛋白尿

蛋白尿がすべて病的であるとは限らない。若年者の起立性蛋白尿は間歇性に持続する蛋白尿であるが、早朝第一尿が陰性で外来受診時の尿が陽性であることや起立位、腰椎前弯位で増強することで確認できる。さらに運動、精神感動、ストレス、発熱、痙攣、心不全時などにみら

表1 蛋白尿の分類と成因

生理的蛋白尿	起立性蛋白尿 触診性蛋白尿 狭義生理的蛋白尿：激しい運動後、精神感動、ストレス、妊娠、月経前、発熱時、多食など
病的蛋白尿	1. 腎前性蛋白尿 Bence Jones 蛋白尿：骨肉腫(ときにリンパ性白血病、緑色腫、骨肉腫) ヘモグロビン尿：薬物、植物、不適合輸血、悪性貧血、溶血性貧血、血色素尿症 ミオグロブリン尿：クラッシュ症候群、行軍ミオグロブリン尿症
	2. 腎性蛋白尿 a. 糸球体性蛋白尿 実質本来の疾患：糸球体腎炎、腎盂腎炎、ネフローゼ、腎硬化症、妊娠腎(中毒症を除く) 循環障害：うっ血腎、ショック腎 その他：黄疸、急性伝染病有熱期、脳出血、脳震盪、重症貧血、多血症、糖尿病、胃炎、腸閉塞、熱射病、甲状腺機能亢進症 b. 尿細管性蛋白尿 Fanconi 症候群、水銀、カドミウム中毒など
	3. 腎後性(尿路性)蛋白尿 腎盂以下の炎症、結石、腫瘍、潰瘍

れる蛋白尿は一過性であるため、病歴や持続性から確認が可能である。

## 2) 病的蛋白尿

病的蛋白尿は腎前性蛋白尿、腎性蛋白尿、腎後性蛋白尿に分類される。

### ①腎前性蛋白尿

比較的分子量の小さい蛋白が血液中に増加した場合、尿細管で再吸収されずに尿中に排泄される。

Bence jones 蛋白尿：骨髄腫やアミロイドーシスの場合に認められる。試験紙法では検出されないことに注意する。

ヘモグロビン尿：溶血性貧血、不適合輸血、血色素尿などで認められる。

ミオグロビン尿：クラッシュ症候群、横紋筋融解症などで認められる。

### ②腎性蛋白尿

糸球体性蛋白尿：糸球体毛細管係蹄壁は、内皮細胞、基底膜、上皮細胞の3層よりなり通常はアルブミン以上の分子量の蛋白は通過させない。しかし糸球体腎炎、糖尿病性腎症、ループス腎炎などの糸球体疾患やうっ血腎などの循環障害時には糸球体毛細管係蹄壁より蛋白が漏出する。係蹄壁より蛋白を漏出させないメカニズムとして size barrier と charge barrier の二つの barrier が考えられている。size barrier はある程度以上の大きさの物質を通過させないという barrier であり、糸球体基底膜が大きな役割を持っていると考えられている。charge barrier は同じ荷電を持つ物質を反発し通過を妨げるものであり、糸球体基底膜の緻密層に存在する陰性荷電したヘパラン硫酸が大きな役割を持っている。多くの糸球体障害ではこの二つの barrier が同時に障害されることにより蛋白尿を来すが、微小変化群によるネフローゼ症候群の場合には charge barrier の障害が主体となる。

尿細管性蛋白尿：中毒性腎障害（重金属、抗生剤）、間質性腎炎、Wilson 病、Fanconi 症候群など尿細管での低分子量蛋白の再吸収障害による蛋白尿である。したがって糸球体性蛋白尿とは組成が異なり、 $\beta_2$  ミクログロブリン、リゾチーム、レチノール結合蛋白などの低分子量蛋白が主体となり、糸球体性蛋白尿では主体となるアルブミンは約30%を占めるにすぎない。

### ③腎後性蛋白尿

腎盂以下の炎症、結石、腫瘍など泌尿器科領域の疾患によるものである。血尿、白血球尿などを伴い、尿蛋白の量は通常 1 g / 日以下である。

## 3) 1日尿蛋白量と腎疾患（表2）

蛋白尿をみたときには、まずそれが間欠性であるか持続性であるかの判断を行うことが重要である。病歴や検査で持続性蛋白尿であると判断した場合には、24時間の蓄尿を行い、1日尿蛋白排泄量を算定する必要がある。尿中蛋白排泄量は腎疾患の重症度と相関することが多いため、持続的尿蛋白陽性例のうちでもとくに随時尿で（2+）以上を示す症例では、1日尿中蛋白排泄量の測定が必要である。簡易的には、成人の1日尿中クレアチニン排泄量がほぼ 1 g であるという事実から、随時尿を利用し尿中蛋白濃度 ÷ 尿中クレアチニン濃度でおおよその1日尿蛋白排泄量が求められる。一般的に1日尿蛋白排泄量が 1.0 g を越えるような症例では、糸球体性蛋白尿を疑い専門医への紹介が必要となる。

表2 1日尿蛋白量と腎疾患

分類	尿蛋白 / 日	示唆される疾患
陰性 / 間欠性	0 ~ 0.2 g	腎腫瘍、腎結石、慢性腎盂炎
微小 / 間欠性	1.0 g 以下	尿細管疾患、良性腎硬化症、潜在性糸球体腎炎
中程度 / 持続性	1 ~ 3 g	ほとんどの糸球体疾患、著しい高血圧を伴う慢性腎盂腎炎や良性腎硬化症
大量 / 持続性	3 g 以上	急性・慢性糸球体腎炎、リポイドネフローシス、続発性ネフローゼ症候群

## 3. 血尿

血尿にはネフロン由来の内科的血尿と、腎盂腎杯以下の尿路に由来する外科的血尿がある（表3）。内科的血尿ではその色調は黒褐色であり、尿沈渣で変形赤血球や赤血球円柱が認められる<sup>1)</sup>。いっぽう凝血塊を含む鮮紅色の血尿では外科的疾患を考慮し、泌尿器科専門医への紹介を必要とする。

表3 血尿の鑑別

		内科的血尿	外科的血尿
混入部位		糸球体・尿管（ネフロン由来）	腎盂・腎杯・尿管・膀胱・前立腺・尿道
鑑別点	確定	①赤血球円柱，混合細胞性円柱，ろう様円柱と共存	①尿中に凝血塊を認める
	疑診	②黒褐色血尿 ③変形の強い赤血球 ④病歴（先行感染など）	②鮮紅色血尿 ③黄色，変形のない赤血球 ④病歴（疼痛など）
疾患別		糸球体腎炎 腎盂腎炎 悪性高血圧 急性尿管壊死	各部位の腫瘍・腎外傷・尿路結石・水腎症・多発性 嚢胞腎・尿路結核・膀胱炎・異物・憩室・腎梗塞

内科的血尿でまず挙げなければならないのは糸球体腎炎である。歴史的には、血尿は糸球体腎炎の活動性や進行性を示すものであると考えられた時期があった。しかし現在では、血尿の程度と組織障害の程度には相関はみられないことが明らかとなっている。肉眼的血尿の多くみられる腎炎のタイプとしてIgA腎症が知られている。IgA腎症では、上気道感染症に伴って肉眼的血尿などの急性腎炎症候群を呈することが多く、急性糸球体腎炎との鑑別が重要となる。多くの場合、IgA腎症では感染症と血尿の発症との間に潜伏期間がなく、急性糸球体腎炎と鑑別する上で重要な点である。またIgA腎症では血清補体価の低下はみられないが、急性糸球体腎炎では発症早期での低下がみられる。しかし急性糸球体腎炎での血清補体価の低下は、発症2ヵ月後にはほとんどの症例でみられなくなり、発症後時間を経た場合の鑑別は困難となる。いっぽう血清補体価の低下が2ヵ月以上続く場合には、膜性増殖性糸球体腎炎を疑わなければならない。これらの疾患は治療法も予後も異なるため、鑑別が困難な場合には腎生検が必要となる。

#### 4. 腎炎治療の動向

##### 1) 病型診断と病態の把握

糸球体疾患の治療対策としては、まず正確な病型診断と病態の把握することが必要であり、ついでその病状に対応した治療方針を立てることが重要である。病型に関しては腎生検なくしては糸球体疾患の正確な診断は不可能であり、ネフローゼ症候群、1日尿蛋白排泄量1.0g

以上で血尿を伴う軽度腎機能障害症例、腎機能障害が進行する症例などに対しては積極的に行うことが望まれる。いっぽう病態の把握のためには血液生化学検査や免疫学的検査に加え、クリアランステストをはじめとする腎機能検査が必要である（表4）。

##### 2) 糸球体疾患治療の現状

糸球体疾患の治療目標はまず障害を受けた腎組織の修復改善をこころみ、腎機能の改善あるいは保持をはかることである。それが得られない場合には第二段階として、尿所見や腎障害による代謝異常の改善を計ることである。糸球体腎炎の発症、進行には免疫機序に加え多くの非免疫機序も複雑に関与している。従ってその治療は従来から行われている低蛋白食や高血圧治療を基本とし、抗体産生の抑制、抗原や抗体あるいは免疫複合体の除去など免疫応答に関与する因子の抑制にに加え、糸球体障害を進行させるサイトカインや成長因子を抑制することも重要である。

糸球体疾患に対する薬物療法は、腎機能の維持と高度の尿蛋白の減少を目的として行われる（表5）。ネフローゼ症候群や活動性腎炎に対する免疫抑制療法として従来より副腎皮質ステロイド剤 azathioprine cyclophosphamide などが使用されてきた。また抗血小板剤や抗凝固剤も補助療法として使用され、短期的には治療効果が明らかとなっているものが多い。

近年では臓器移植時の拒絶反応治療薬である ciclosporin A や mizoribine が、ネフローゼ症候群に対して臨症使用可能となった。特に ciclosporin A はステ

表4 主な検査法

1. 検尿 2. 細菌培養 3. 24時間蓄尿 4. 末梢血 5. 血液生化学 6. 赤血球 7. 血清学 8. 胸部X線検査, 腹部X線検査, 経静脈性腎盂造影, 腹部超音波検査 9. 心電図 10. 眼底検査 11. 腎機能検査	ph, 比重, 糖, ウロビリノーゲン, Bence Jones タンパク, 尿沈渣 中間尿培養, 咽頭培養 尿タンパク定量, 尿素窒素, 尿酸, 電解質, $\beta_2$ ミクログロブリン, NAG 白血球 (白血球分画), 赤血球数, Hb, Ht, 血小板 総タンパク (タンパク分画), 尿素窒素, クレアチニン, 尿酸, 電解質, 総コレステロール CRP, ASO, ANA, 免疫グロブリン, 穂体, 免疫複合体 GFR (クレアチニン, イヌリン, チオ硫酸ソーダのクリアランス) RPF (パラアミノ馬尿酸のクリアランス), PSP 試験, Fishberg 濃縮試験
---	--

表5 腎炎における糸球体を障害する因子と治療法

障害因子	対策	治療法
抗原	進入防止 除去 耐性の強化	起炎菌に対する抗生物質 病巣および腫瘍の摘出
抗体	産生抑制	副腎皮質ホルモン剤 (含パルス療法) 免疫抑制療法
免疫複合体 血中抗体	血中からの除去	血漿交換療法
糸球体内の凝固系亢進	炎症反応抑制 血小板活性化抑制 フィブリン形成阻止 沈着フィブリン溶解	副腎皮質ホルモン剤 非ステロイド抗炎症薬 抗血小板薬 抗凝固療法 線溶療法
糸球体の過剰濾過	糸球体濾過圧の低下 糸球体過剰血流の阻止	低蛋白食 アンジオテンシン変換酵素阻害薬

ロイド抵抗性症例に対しても、頻回再発症例に対しても極めて高い有効性を示すが<sup>2,3)</sup>、薬剤投与中止後の再発や腎障害、高血圧などの副作用がみられ問題点も多い。いっぽう糸球体疾患の進行に関与する活性物質に対する薬剤の開発も進んでいる。これらの中では特に ACE 阻害剤が尿蛋白減少効果や腎保護作用を有する薬剤として注目されている<sup>4,5)</sup>。

#### 4. おわりに

検尿は腎尿路系のスクリーニング検査としてきわめて有用である。腎臓内科医の立場からは蛋白尿が最も重要であり、持続性蛋白尿であると判断した場合には1日尿蛋白排泄量を測定する必要がある。尿中蛋白排泄量は腎疾患の重症度と相関することが多いため、持続的尿蛋白陽性例のうちでもとくに随時尿で(2+)以上を示す症例では、1日尿中蛋白排泄量の測定が必要である。一般的に1日尿蛋白排泄量が1.0gを越えるような症例では、

糸球体性蛋白尿を疑い，専門医への紹介が必要となる。いっぽう血尿，特に高齢者での肉眼的血尿症例では泌尿器科的疾患を考慮し泌尿器専門医へ紹介することが大切である。

## 文 献

- 1 ) Sayer, J., McCarthy, M.P., and Schmidt, J.D. : Identification and significance of dysmorphic versus isomorphic hematuria. J.Urol., 143 : 545 ,1990
- 2 ) Hoyer, P.F., Krull, F., and Brodehl, J. : Cyclosporin in frequently relapsing minimal change nephrotic syndrome. Lancet ,2 : 335 ,1986
- 3 ) Melocoton, T.L., Salusky, I.B., Hall, T.R., Cohen, A.H., et al. : Long-term cyclosporine A treatment of steroid-resistant and steroid-dependent nephrotic syndrome. Am. J. Kidney Dis., 18 : 583 ,1991
- 4 ) Anderson, S., and Brenner B.M. : Therapeutic implication of converting enzyme inhibitors in renal disease. Am. J. Kidney Dis., 10 : 81 ,1987
- 5 ) Cattran, D.C., Greenwood, C., and Ritchie, S. : Long-term benefit of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with severe immunoglobulin A nephropathy -a comparison to patients receiving treatment with other antihypertensive agents and to patients receiving no therapy-. Am. J. Kidney Dis., 23 : 247 ,1994

## *Urinalysis -from nephrological point of view-*

*Jun Minakuchi*

*Department of Medicine, Kawashima Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Urinalysis is one of common examination as a clinical screening test and primary health care. Screening urinalysis gives us useful pieces of information to detect renal and urinary tract diseases. Urinary examination is also essential for the patients of hypertension, diabetes mellitus, and other systemic diseases. From nephrological point of view evaluation of proteinuria is most important. A patient with continuous 2+ or more positive dipstick evaluation for proteinuria was recommended to consult a nephrologist. On the other hand, once asymptomatic macrohematuria is discovered, a patient should be examined by urologist.

Key words : nephrologist, proteinuria, macrohematuria, urologist

## 血尿 - 泌尿器科の立場から -

橋本寛文

麻植協同病院泌尿器科

(平成12年4月20日受付)

### はじめに

最近の検診制度の普及とともに、偶然発見される無症候性血尿の精査を求めて受診する患者は年々増加している。血尿を来す泌尿器科疾患は多岐にわたり、悪性腫瘍、尿路結石症、尿路感染症などさまざまである。しかし、画像診断や内視鏡検査が進歩普及した現在でも、血尿の原因疾患の診断がつかない例は少なくなく、このような患者を「異常なし」として放置するのは、泌尿器科医として不安が残るものである。すなわち、後に見落としした重篤な疾患が進展する危険性があるからである。そこで、原因不明の血尿患者には定期的な経過観察を行い、重篤な疾患の見落としを避ける必要がある。本稿では、血尿の原因となる泌尿器科疾患について概説し、原因不明の無症候性血尿患者に対する経過観察の方法について私見を述べる。

### I. 血尿の原因となる泌尿器科疾患

#### 1. 尿路悪性腫瘍

##### a) 尿路上皮癌(膀胱癌, 腎盂尿管癌)

膀胱癌における主徴候は無症候性肉眼的血尿で約85%にみられるが、9.6%の症例では初発症状が無症候性顕微鏡的血尿のみであったという報告もある<sup>1)</sup>。また、腎盂尿管癌でも、最も頻度の高い徴候は肉眼的血尿で73%の症例でみられる<sup>2)</sup>。

#### 診断

- 1) 尿細胞診: 尿沈渣中に悪性移行上皮細胞を検索する。Gradeの高い腫瘍ほど陽性率が高い。
- 2) 排泄性尿路造影(IVP: Intravenous Pyelography, DIP: Drip Infusion Pyelography): 尿路上皮癌を疑わせる場合はすべて適応となる。上部尿路の異常を検索するには適しており、反対側の腎の病

変や機能についても評価できる。ある程度以上の大きさの膀胱癌では、膀胱部に陰影欠損を認める。

- 3) 逆行性腎盂造影(RP: Retrograde Pyelography): IVPやDIPでは造影力が弱く、情報量が少ない場合、尿管カテーテル法により直接腎盂尿管を造影すれば、確定診断が得られることが多い。
- 4) 超音波ガイド下直接腎盂造影: 経皮的に腎盂を穿刺造影すれば、RPと同様の所見が得られる。
- 5) 内視鏡検査(膀胱鏡, 腎盂尿管鏡): 膀胱鏡は膀胱癌が疑われるすべての症例に施行され、同時に生検を行うこともできる。腎盂尿管癌が疑われる症例では硬性および軟性尿管鏡により直接観察することが可能である。
- 6) 超音波検査: 経腹的あるいは経尿道的に行う。苦痛なく施行できる利点がある。
- 7) CT, MRI: 腫瘍の深達度や他臓器への転移を検索するのに有用である。
- 8) 尿中癌抗原の検出: 最近保険適用となり、侵襲なく検査できることから利用されるようになってきた。

#### 治療

表在性膀胱癌の多くは経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-Bt: Transurethral Resection of Bladder tumor)が行われ、浸潤性膀胱癌では膀胱全摘術兼尿路変更術が行われる。腎盂癌, 尿管癌の標準術式は腎尿管全摘術兼膀胱部分切除術である。また、抗癌剤の膀胱内注入や動注療法も行われる。膀胱上皮内癌ではBCG(Bacillus Calmette Guerin)の膀胱内注入が行われることが多い。

#### 経過観察

TUR-Btを施行した患者では膀胱鏡による定期検査が重要であり、血尿の有無の観察は尿細胞診とともに再発の発見に有力な方法である。

## b) 腎細胞癌

古典的な三主徴は、疼痛、血尿、腹部腫瘍であるが、最近では検診における腹部超音波検査で発見される偶発癌が多くなっている。

## 診断

- 1) 排泄性尿路造影 (IVP, DIP): 他の原因を否定するために必ず施行すべき検査である。腎細胞癌は腎実質の異常陰影や腎盂腎杯の変形としてとらえられる。
- 2) 超音波検査: 腎実質の充実性腫瘍や嚢胞性腫瘍を鑑別するのに有用である。超音波ガイド下に腫瘍を生検することもある。
- 3) CT, MRI: 超音波検査などにより充実性腫瘍が疑われた場合、必ず施行すべき検査である。周囲への浸潤や静脈内腫瘍血栓、他臓器への転移などが診断できる。
- 4) 腎動脈造影: 他の検査法の進歩により重要性は低くなっているが、単腎に発生した腎細胞癌では術前に血管支配を知るために是非必要である。

## 治療

可能な限り、根治的腎摘除術を施行する。転移巣に対してはインターフェロン療法も行われるが、有効性は十分とはいえず、しばしば外科的切除が行われる。

## c) 前立腺癌

早期癌では無症状であることが多いが、局所において進行してくると尿路閉塞症状や血尿が出現する。近年、日本人でも増加傾向にあり、スクリーニング検査としての PSA: Prostate Specific Antigen (前立腺特異抗原) により、早期癌が発見されるようになった。

## 診断

- 1) 直腸内指診: 前立腺癌の多くは直腸内指診により病変を触知することができ、大きさや被膜外への浸潤もある程度は判定可能である。
- 2) 経直腸的超音波検査 (TRUS: Trans Rectal Ultra Sonography): 病巣のほとんどは低エコー領域としてとらえられる。また、針生検は TRUS 下に施行すれば正確に行える。
- 3) PSA: 前立腺癌の腫瘍マーカーとして有用である。最近では、検診の項目に取入れられることが多く、前立腺癌の早期発見に役立っている。また、癌の再燃に際して再上昇するため治療中、治療後

の経過観察においても役立つ。なお、前立腺肥大症の腺腫が大きい場合や急性前立腺炎においても上昇する。

- 4) 針生検: 前立腺癌の確定診断となる。TRUS 下に施行する。
- 5) CT, MRI: stage 診断には欠かせない。すなわち、リンパ節や他臓器への転移を確認するのに適している。
- 6) 骨シンチグラフィ: 前立腺癌は骨転移をきたしやすいため必ず施行すべき検査である。

## 治療

病変が前立腺にとどまっていれば、根治的前立腺全摘術を施行する。ホルモン療法は効果が高く、最近では TAB (Total Androgen Blockade) 療法が主流である。放射線療法、化学療法も行われる。

## 2. 尿路結石症

多くの場合顕微鏡的あるいは肉眼的血尿を認める。また、尿沈渣において明らかな尿路感染症を合併していなくとも膿尿を認めることが多い。以下に診断治療における要点を挙げる。

- 1) 血膿尿をみることが多い。
- 2) 腎膀胱部単純写真 (KUB: Kidney Ureter and Bladder) ではレ線陰性結石 (尿酸結石、シスチン結石等) は撮影されない。
- 3) 仙痛発作時に排泄性尿路造影を行っても、腎盂尿管の描出が得られないが、これをもって急性腹症の原因を尿管結石と診断することもできる。この場合、数時間後の Delayed DIP にて尿管結石による閉塞部位を知ることがある。
- 4) 結石介在部位が不明な場合、単純 CT により判明することがある。
- 5) 閉塞が高度で高熱のある場合は、経皮的腎瘻造設術を行う。
- 6) 結石の治療は ESWL (Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy, 体外衝撃波結石破碎術) が第一選択であるが、尿管鏡による結石破碎もあわせて行うことができる。膀胱結石では経尿道的に手術を行うことが多い。

## 3. 尿路感染症

尿沈渣では膿尿が主体であるが、肉眼的血尿を伴うことも珍しくない。急性期には抗生物質による治療を行い、

難治性，再発性であるなど複雑性尿路感染症が疑われる場合には排泄性尿路造影や超音波検査などを施行し，原因疾患があれば，その治療を行う。

#### 4．尿路外傷

泌尿器科医が扱う血尿の中では，緊急性の高いものであり，迅速な診断と治療が必要である。

- 1) 腎外傷：尿路外傷の中でも最も頻度が高いが，その85%は開腹術の必要はなく，保存的治療が可能なが多い。残りの15%は腎周囲や後腹膜に大きな血腫を形成したり尿漏を形成し，外科的処置の対象となる<sup>3)</sup>。特に，腎血管の損傷を起している場合には，緊急性が高い。
- 2) 尿管外傷：骨盤腔内の手術や尿管カテーテル，尿管鏡など医原性に起こりうる。尿管ステントを挿入したり，外科的に吻合を行う。
- 3) 膀胱外傷：多くは，骨盤骨折に合併して起こるが，放射線性膀胱炎の晩期合併症としての膀胱自然破裂もしばしば経験する。膀胱造影により，腹腔内破裂か後腹膜腔破裂かを鑑別し，修復手術を施行し，膀胱瘻を造設する。
- 4) 尿道外傷：骨盤骨折に合併することが多く，外尿道口よりの出血は最も重要な所見である。留置カテーテルを挿入できなければ，膀胱瘻を造設し，数日から数週後に尿道再建術を行うが，可能であれば，直ちに再建することもある。

#### 5．その他の腎出血

- 1) 腎動静脈瘻：多くは後天性で，腫瘍，外傷，腎実質手術，腎生検などにより起こり，血尿は約30%程度にみられるとされる。高血圧を合併することが多く，その原因は動静脈瘻より末梢の乏血によるレニン分泌過剰とvenous returnの増大による心拍出量の増加とされる。
- 2) 腎動脈塞栓症：側腹部の仙痛発作と血尿を伴う。排泄性尿路造影で患腎は描出されないが，腎動脈造影により確定診断される。

## II．比較的稀だが注意すべき泌尿器科疾患

### 1．嚢胞性腎疾患（嚢胞腎，腎嚢胞）

血尿の機序として，嚢胞の尿路への破裂，嚢胞による腎組織の圧迫，阻血，うっ血が想定される。肉眼的血尿

を初発症状とする嚢胞腎症例もある。

### 2．前立腺肥大症

血尿を主訴とする前立腺肥大症は稀であるが，腫大した腺腫が膀胱粘膜を圧迫，伸展させて血管を脆弱化し，努責排尿時には出血しやすい。

### 3．Nutcracker phenomenon

左腎静脈が，腹部大動脈とその腹側を走る上腸間膜動脈に挟まれて圧迫され，左腎静脈内圧の上昇により肉眼的血尿を呈する（図1）。

診断

- 1) 膀胱鏡による左尿管口よりの出血の確認（左腎出血）
- 2) 超音波検査（図2），CT

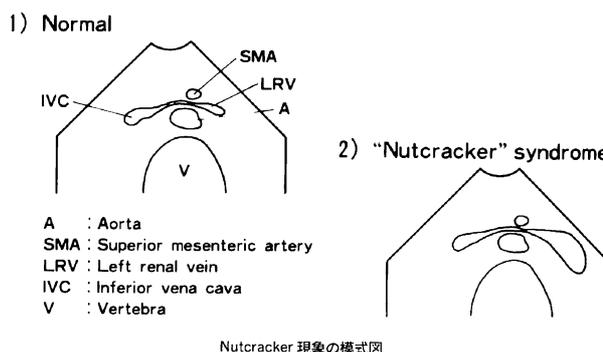


図1 Nutcracker phenomenon のシエーマ



図2 超音波検査：左腎静脈（RV）は腹部大動脈（A）と上腸間膜動脈（MS）の間で著名に左圧されている。

3) 腎静脈造影にて左腎静脈の拡張と側副路の形成をみる(図3)

4) DSA (Digital Subtraction Angiography) による静脈系の観察治療

腎盂内硝酸銀焼灼, 下大静脈・左腎静脈新吻合術を施行することもあるが, 一般的には経過観察することが多い。

#### 4. 薬剤性膀胱炎

1) シクロホスファミド(エンドキサン)イホスファミド(イフォマイド)による出血性膀胱炎

これらの尿中代謝物であるアクロレインが膀胱粘膜と接触して膀胱の局所障害(出血性膀胱炎)をきたす。メスナ(ウロミテキサン)はこの膀胱障害を抑制するため, これらの薬剤を使用する際にはメスナの併用が望ましい。

2) トラニラスト(リザベン)による好酸球性膀胱炎  
気管支喘息の治療薬のトラニラストがアレルギー

による無菌性膀胱炎をきたすことがある。

#### 5. 放射線性膀胱炎

放射線治療(コバルト照射)後, 10年から20年を経て硝子様変性, 線維化による萎縮, 潰瘍化をきたす。膀胱腔瘻などの瘻孔形成や膀胱自然破裂などをきたしやすい。

### Ⅲ. 無症候性血尿患者の経過観察の方法と期間

血尿患者の外来診療において初診を含め2, 3回の受診により診断のつかないことはよく経験されることである。この場合血尿が肉眼的か顕微鏡的かにより経過観察の方法と期間は当然変わってくる。すなわち, 肉眼的血尿では後に悪性腫瘍と診断される頻度が顕微鏡的血尿に比し高いことからより厳重な経過観察が必要となる。顕微鏡的血尿では糸球体疾患が多く含まれることが予想されるが悪性腫瘍の存在することも否めない。そこで, 経過観察の方法や期間を考える前に, 血尿とはどういうものなのかを考えてみる。

血尿とは文字通り「尿中に赤血球が混じた状態」と定義される。肉眼的血尿は尿1リットル中に1cc以上の血液が混入した時にみられ, 顕微鏡的血尿とは400倍鏡検で1視野3個以上の赤血球が存在することをいう。我々は外来診療において尿沈渣を見る時, 血尿の原因疾患が泌尿器科疾患なのか内科的疾患(糸球体疾患)なのかをまず考えるものである。このような時, 尿中赤血球形態の観察は血尿が尿路由来なのか糸球体由来なのかを鑑別するのに有用である。すなわち変形赤血球(特にドーナツ状)は糸球体由来, 円状赤血球は尿路由来とされる。糸球体性血尿は糸球体基底膜の種々の大きさの断裂部位からすりぬけるため, 種々の程度の変形赤血球が尿腔へ出ると考えられている。その方法は位相差顕微鏡や走査電顕による観察が確実とされているが, 判定に時間がかかったり, 高価であったりと一般的でない。そこで, 私は血尿患者を診る場合, 通常的光学顕微鏡により赤血球形態を観察しているが, 十分に評価可能である。この方法は, 画像診断や内視鏡検査で泌尿器科疾患の診断がつかない場合, ある程度糸球体疾患を念頭に置き経過観察ができる利点がある。

次に, 無症候性血尿の原因疾患を考える時, どのような注意点があるのか諸家の報告を参考に述べてみる。経験的に, 肉眼的血尿が顕微鏡的血尿に比し悪性腫瘍を始



図3 左腎静脈造影: 左腎静脈には上腸間膜動脈の圧痕が見られる( )。腎静脈本幹から下大静脈への還流不良を認め, 腎門部からの側副血行路を見る。

めとする重篤な疾患を含んでいることが多いが、村上らは無症候性肉眼的血尿の25.5%が悪性腫瘍であったとしている<sup>4)</sup>。このことは肉眼的血尿患者では、最初の検査で原因が不明であったとしても、厳重な経過観察の必要性のあることを物語るといえよう。一方、顕微鏡的血尿患者では、原因不明のことが多く、約半数で診断がつかないとの報告が多い。しかし、顕微鏡群でも悪性腫瘍と診断される患者が2.3%<sup>5)</sup>から8.3%<sup>6)</sup>と決して少なくない頻度の報告がされていることは経過観察の重要性を物語っており、われわれへの警鐘と考えなければならない。また、無症候性顕微鏡的血尿の診断において原因不明がなかったという報告があるが、この報告では内科的疾患が非常に多く、われわれが原因不明としている患者群には多数の糸球体疾患が含まれている可能性を示している。実際、泌尿器科的検査で異常の認められなかった65人の無症候性顕微鏡的血尿患者に腎生検を行い51人(78%)にIgA腎症などの糸球体疾患を診断したとする報告<sup>7)</sup>もある。しかし、侵襲の大きい腎生検を全例に行うことは不可能である。そこで、前述の赤血球形態の観察が有用となってくる。いずれにせよ、無症候性血尿では悪性腫瘍のような重篤な疾患を念頭に置きながら検査を進めることが重要である。

次に、経過観察の方法とその期間について考えてみる。泌尿器科的諸検査を行っても確定診断がつかなかった場合、3ないし6ヵ月毎の定期的検査により、初回の検査で見落としした可能性のある疾患の発見に努めなければならない。諸家の報告をまとめると、検査法については、検尿は3ないし6ヵ月毎、尿細胞診は3ヵ月ないし1年毎というのが一般的で、内視鏡検査、超音波検査、IVP、DIPなどは1年毎に行うとする報告が多い<sup>8,9)</sup>。しかし、経過観察中に確定診断が得られる頻度は非常に低いと考えられ、Murakamiら<sup>5)</sup>は、1034名の無症候性顕微鏡的血尿患者のうち、確定診断の得られなかった563名と、前立腺肥大症や腎嚢胞などの低意義疾患と診断された246名の計809名のうち、1年以上経過観察し得た421名中、22名が後に確定診断を得たとし、この中で4名が、悪性腫瘍(膀胱癌3名、前立腺癌1名)であり、経過観察の必要性を説いている。また、3年以上経て新たに診断がついた例はなかったことより、経過観察すべき期間は3年で十分としている。著者は、肉眼的血尿の場合には、月1回の受診時に検尿、尿細胞診を3ないし4回行い、以後は3ヵ月に1回の受診を指導している。画像診断は必要に応じて行っているが、膀胱鏡検査は年齢を考

慮して行うことにしている。ただし、経過中、肉眼的血尿が出現した場合には精査する必要があると考えている。経験的に、悪性腫瘍の場合は1年以内に診断がつくことが多いと思われるので3年経過をみれば問題はないと考えられる。顕微鏡的血尿の場合には、前述の他の報告者と同様の経過観察の方法をとっている。最後に、患者が定期的に受診するように指導することの重要性を付け加えておく。

## おわりに

精査をしても診断のつかない無症候性血尿の患者に対する経過観察の重要性は言を待たない。しかし、どの方法で、どのくらいの間隔で、いつまで経過観察をすればよいかについてはさまざまな意見があると思われる。本稿では私見を述べたが、今後、泌尿器科医のみならず内科医にとっても、血尿患者に対するより一般的な指標が示されるべきであろう。なぜならば、今後ますます検診制度が普及し、精査を求める無症候性血尿患者の増加が予想されるからである。

## 文 献

- 1) 服部良平, 松浦治, 竹内宣久, 他: 膀胱腫瘍における顕微鏡的血尿の意味, 日泌尿会誌 81: 414-419, 1990
- 2) Murphy, D.M., Zincke, H., and Furlow, W.L.: Management of high grade transitional cell Cancer of the upper urinary tract. J. Urol., 135: 25-29, 1981
- 3) McAninch, J.W.: Injuries to the genitourinary tract. Smith's General Urology: 308-326, 1992
- 4) 村上信乃, 五十嵐辰男: 泌尿器科における無症候性血尿患者の経過観察の方法と期間は? . 腎と透析 34: 401-403, 1993
- 5) Murakami, S., Igarashi, T., Hara, S., and Shimazaki, J.: Strategies for asymptomatic Microscopic hematuria: A prospective study of 1034 patients. J. Urol., 144: 99-103, 1990
- 6) Messing, E.M., Young, T.B., Hunt, V.B., and Roecker, E.B.: Home screening for hematuria.: Results of a multiclinic study. J. Urol., 148: 289-294, 1992
- 7) Copley, J.B., and Haasbargen, J.A.: Idiopathic hematuria: A prospective evaluation. Arch. Intern. Med., 147:

- 434-438, 1987
- 8) 相模浩二：泌尿器科領域における血尿の臨床的検討  
- 無症候性顕微鏡的血尿を中心に - 西日泌尿 54 :  
1243-1248, 1992
- 9) 寿美周平：無症候性顕微鏡的血尿232例の臨床的検討 . 臨泌 41 : 143-148, 1979

## *Hematuria -from a urologic point of view-*

*Hirofumi Hashimoto*

*Department of Urology, Oe Kyodo Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

In patients without significant urologic symptoms, microscopic hematuria is occasionally detected on routine urinalysis. Patients with microscopic hematuria detected at a health examination or screening urinalysis, who were advised by a consulted urologist, were increased recently. In spite of undergoing a full urological evaluation, there are many patients that urologists can not detect the origin of microscopic hematuria. Once asymptomatic microscopic hematuria is established and no etiological cause is identified, we must follow the patient. In this short review, I explained the several urologic diseases that cause microscopic hematuria and mentioned how to do follow-up patients with microscopic hematuria.

Key words : microscopic hematuria, malignant tumor, urinary tract infection, urolithiasis, nutcracker phenomenon

---

## プロシーディング (第4回徳島医学会賞受賞論文)

---

### ヒト肺癌細胞による癌性胸水形成における VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) の意義

矢野 聖二<sup>1</sup>, 軒原 浩<sup>1</sup>, 三木 豊和<sup>1</sup>, 西岡 安彦<sup>1</sup>,  
Isaiah J. Fidler<sup>2</sup>, 曾根 三郎<sup>1</sup>

<sup>1</sup>徳島大学医学部第三内科

<sup>2</sup>MD アンダーソン癌センター癌生物学教室

(平成12年4月25日受付)

癌性胸水は進行癌に見られる重篤な病態であるが、その機序は解明されていない。VEGF/VPF (Vascular Permeability Factor) は腹水発症の重要な役割を担っている。今回、肺癌細胞の癌性胸水モデルにおいて VEGF の関与を検討し、さらに VEGF を分子標的とした新規治療法の効果を検討した。

#### 方法と結果

VEGF 高発現性のヒト肺腺癌株 PC14PE 6 と低発現性の扁平上皮癌株 H226 をヌードマウスの尾静脈 (i.v.) または胸腔内 (i.t.) に接種した。投与経路に関わらず両株は肺または胸腔内に多数結節を形成したが、PC14PE 6 を接種したマウス (i.v. 及び i.t.) にのみ大量の血性癌性胸水が形成された。その胸水中には高濃度の VEGF が検出され横隔膜血管透過性亢進も認められた。胸水形成

における VEGF の関与を直接示すため H226 に VEGF 遺伝子導入を行い、生物活性を有する VEGF 蛋白を強発現する H226/V165 を得た。H226, Neo コントロール, H226/V165 を it した場合、胸腔内の結節形成に差はなかったが、H226/V165 を接種したマウスにのみ大量の血性胸水が形成された。PC14PE 6 を用いた (i.v.) 胸水モデルにおいて、VEGF 受容体チロシンキナーゼリン酸化阻害剤 (PTK787; Novartis) 治療は肺転移形成を抑制しなかったが、血管透過性抑制を介して胸水発症を有意に抑制した。

#### 結 語

VEGF は血管透過性亢進を介し癌性胸水発症を制御しており、癌性胸水コントロールに VEGF/VPF 及びその受容体を標的とした治療の有用性が示唆された。

## *Role of vascular endothelial growth factor in the formation of malignant pleural effusion*

*Seiji Yano*<sup>1</sup>, *Hiroshi Nokihara*<sup>1</sup>, *Toyokazu Miki*<sup>1</sup>, *Yasuhiko Nishioka*<sup>1</sup>, *Isaiah J. Fidler*<sup>2</sup>,  
and *Saburo Sone*<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Third Department of Internal Medicine, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima, Japan ; and* <sup>2</sup> *Department of Cancer Biology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, U.S.A.*

### SUMMARY

The purpose of this study was to determine the molecular mechanisms that regulate the pathogenesis of malignant pleural effusion (PE) associated with advanced stage human non-small cell lung cancer. Intravenous injection of human PC14PE6 (adenocarcinoma) or H226 (squamous cell carcinoma) cells into nude mice yielded numerous lung lesions. PC14 PE6 lung lesions invaded the pleura and produced PE containing a high level of vascular endothelial growth factor (VEGF)/vascular permeability factor (VPF), resulting in vascular hyperpermeability in the thoracic cavity. Lung lesions produced by H226 cells were confined to the lung parenchyma and did not induce PE. The expression of VEGF/VPF mRNA and protein by the cell lines directly correlated with PE formation. Transfection of H226 cells with either sense-VEGF 165 or sense-VEGF 121 genes did not increase cell invasion into the pleura nor induce formation of PE. However, the injection of the VEGF/VPF-transfected H226 cells into the pleural space resulted in induction of vascular hyperpermeability and PE, indicating that the production of malignant PE requires tumor cells to invade the pleura and express high levels of VEGF/VPF. Therefore, targeting these steps may control malignant PE in lung cancer patients. PTK787, an inhibitor of VEGF/VPF receptor tyrosine kinase phosphorylation, does not affect the *in vitro* proliferation of PC14PE6 cells. Oral feeding with PTK787 significantly reduced the formation of PE, but not the number of lung lesions of PC14PE6 cells. Furthermore, treatment with PTK787 significantly suppressed vascular hyperpermeability of PE-bearing mice, suggesting that PTK787 reduced PE formation mainly by inhibition of vascular permeability. Therefore, the VEGF/VPF receptor tyrosine kinase inhibitor PTK787 could be useful clinically for the control of malignant PE in lung cancer patients.

Key words : VEGF, pleural effusion, angiogenesis, permeability, tyrosine kinase phosphorylation inhibitor

備考：受賞対象となった研究内容は現在，他誌に投稿中のため，本誌編集委員会は徳島医学会賞贈与規程第2条「本賞は本会において優れた研究を発表し，かつ受賞後速やかに四国医学雑誌にその研究成果を原著，総説，プロシーディング等論文として発表する本会会員に授与する」にのっとりプロシーディングとして受理しました。

## 研究報告 (第4回徳島医学会賞受賞論文)

### 徳島市の防蚊活動について

大久保 新也<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup>徳島市医師会衛生害虫研究所

<sup>†</sup>大久保病院

(平成12年4月25日受付)

徳島市は吉野川のデルタ地帯に発展した街で地盤が低く海拔0 m或はそれ以下の所も多く流れない川もあり湿地帯や水溜りの多い所で30年前迄は日本脳炎の多発地として蚊の多い街であった。30年前東京大学医科学研究所(東大医科研)の佐々学教授が羽田空港の溝でタップミノ(カダヤシ, *Gambusia affinis*)を日本で再発見されたのを聞き、カダヤシの分与と御協力をお願いに行き日本で初めて自治体として徳島でカダヤシを放流し蚊の撲滅を始めた。医科研からも専属の研究員を送ってもらい全市くまなく周って現在まで毎年春に放流をつづけている。カダヤシは4月中旬から6ヵ月間に4~5回の出産があり1回に100~200匹の稚魚を出産し出産された稚魚はその年に1~2回の出産を行う。このままでは膨大な数になる筈であるが食用蛙, ザリガニ, カメその他大きい魚に食べられてしまうので毎年放流をつづけなければならぬ。1956年~1981年は有機リン剤の黄金時代が到来し一般の家庭用や防疫用にさかんに用いられていたが標的外動物への毒性や薬剤抵抗性, さらに人に対する安全性などのため使用されなくなった。1972年に米国で合成されたmethopreneは蚊, ユスリカ, チョウバエ, ヌカカ, イエバエ, アブ, ブユにのみ作用し哺乳類甲殻類, 節足動物, 魚類に極めて毒性が低い防疫用薬剤として登場し1975年徳島市でも採用され従来の有機リン剤に代って用いられる様になった。(1)カダヤシ (2)昆虫幼若ホルモン (3)液体蚊トリキ(アースノーマット, エトック)にて山に発生するヤブカを除いて一般の蚊ユスリカはほぼ撲滅できた。

#### 防蚊活動の背景

私は昭和23年から31年迄東京大学細菌学教室にて日本脳炎の研究を, 又, 昭和27年から31年迄出向で国立東京

第一病院内科にて真菌症の研究に従事していた。昭和31年大久保病院開設のため徳島へ帰ることとなった。当時の徳島は想像を絶するほど蚊の多い所で又, 日本でも有数の日本脳炎多発地として有名であった。徳島市は地盤が低い所で, 加えて南海大地震により地盤が沈下し海岸では海拔0 mの所も多く湿地帯や池などの水溜りが多い所であった。病院でも入院患者の1ベット毎の蚊帳を吊っていた。又, 阿波踊りの棧敷ではほとんどの観客が団扇を持っていたが, これは涼をとるためではなく夥しい蚊を追い払うためであった。医師会館での夜の会議ではズボンの上から多くの蚊に刺される程であった。

#### 防蚊活動の着手

昭和36年, 私が徳島市医師会の会長になり医師会館の移築をする際その一画を防蚊対策研究室(後の衛生害虫研究所)にするため東大医科研の佐々学教授を訪ね, 色々お願いしたところ医科研より数名の研究員を派遣してもらい徳島市をくまなく調べて頂いた。又その時, 佐々教授から羽田空港内の側溝で日本で再発見したカダヤシ *Gambusia affinis* (タップミノ)をゆずって頂き自治体として初めて徳島市でボウフラ退治のため放流を始めた。しかしカダヤシはもともと弱い魚で特に寒さに弱いので毎年春には放流をくりかえすことになった。また, カダヤシには多くの天敵, 食用蛙, カメ, ザリガニ, 巨大淡水魚(コイ, フナなど), ヘビ, 海釣り(特にメバルの一本釣りをする人)等があるため, 放流を続けなければならぬ。

#### カダヤシを用いた防蚊活動

カダヤシを用いた防蚊活動としては, 以下の3つが挙

げられる。

### 1. セスジヤブカの大量発生への阻止

吉野川河口に近い大湿地は海水の混った見渡すかぎりの広い葦の群生した所で毎年夏の大雨のあとで大発生するセスジヤブカの大群に地元の住民は悩まされていた。ヤブカは水中には産卵せず全て葦の茎の高い所に産卵する。大雨のあと水位があがると一斉に茎の卵が孵化して夥しいセスジヤブカの群れが発生し雲か霞のごとく白い大群が人を刺す。根気よくその大湿地帯の水域にカダヤシの放流を続けたところ約3年で湿地帯いっばいにカダヤシが増え、それきりセスジヤブカの大発生はなくなった。

### 2. 廃田の防蚊活動

当時市内の至る所に廃田あとがあり、水が溜っていてポウフラが大発生し附近の住民から蚊が多くて何とかしてくれと苦情が殺到した。そこで、その廃田あとにカダヤシを放流するとポウフラはドラマティックにいなくなった。

ところがカダヤシを食べるため食用蛙がいっばい集って今度は住民からブーブーとうるさくて眠れないから食用蛙を退治してくれと苦情がでて困ってしまった。

### 3. 水路の防蚊活動

各水路へ放流したところ市内の数ヶ所では無事越冬し繁殖しているのが認められた。

そのうち日本脳炎の発生がみられなくなった。その理由は、1. 日本脳炎ワクチンの普及 2. 蚊、特にコガタアカイエカの減少 3. 水田の水管理の変革 4. 除草剤の変革 5. 豚舎の整備改良などである。

私どもの防蚊活動もその効果があったものとする。

### 防疫用薬剤メトプレンの開発

私は最初から有機燐剤の殺虫剤は副作用のみ多く効果がないと判断し使用しなかった。1967年昆虫幼若ホルモンの分離同定がなされ1970年メトペン(methoprene)が合成された。しかしメトペンは不安定で薬剤として問題を生じた。この問題に対して、アースバイオケミカル(大塚製薬)はメトプレンの化学構造にカーボンを加えることによって安定した薬剤とすることができた。1979年、徳島市、徳島市医師会、アースバイオケミカル

(大塚製薬)の三者で野外大実験を行い大成功しアルトシッド10Fが承認され、発売された。

### アルトシッド10F(メトペン)を用いた防蚊活動

その後、徳島市内のあちこちの水域でカダヤシが棲息しない所が見つかり、よく調べてみると汚染のため溶存酸素が0であることが判明した。その水域では、ポウフラのみが水面に出て呼吸するので、他の水中生物はいないことがわかった。そんな水域で効力を発揮したのがアルトシッド10Fであった。

昆虫幼若ホルモン、メトプレンの作用する昆虫は、蚊、ユスリカ、ハエ、チョウバエ、アブ、ブユで他の昆虫には作用しない。

### 徳島大学医学部附属病院に大量発生するチカイエカについて

1998年来アルトシッド10Fを1年中使用し、昨年、特に発生が多い7、8、9月は月2回処理することによりほぼ発生をくい止めることができた。

又、成虫に対してはアース液体蚊取り器(アースノーマット)を1999年来使用している。

### 尿尿貯溜所防蚊対策

ある時、あまりにも蚊が多いので調べてほしいと依頼されてその附近をくまなく調べたところ藪の中の雑草の下に大きな昔の尿尿の貯溜所に雨水が溜り無数のポウフラが溢れていた。直ちに処理をすると共に市役所に申し入れて各農家が昭和35年位迄使用していた尿尿の貯溜所を全て壊すか埋めたててもらった。自治体としては、初めてのことと思われる。化学肥料が出るまでは全ての農家は市内の民家の尿尿を取ってそれぞれの貯溜所に蓄えていたのである。

### ヒトスジシマカについて

もともと熱帯に多くデング熱ウイルスの媒介蚊として知られている。北限は日本では仙台、又ソウル、北京にもみられる。屋外吸血性で庭などに出ると小さいヒトスジシマカが群がってくる。行動範囲は150m位で必ずその中に発生源がある。古タイヤの中によく幼虫がいる。

私は小学校や幼稚園で遊具に使われている古タイヤ全てに穴をあけて水が溜らぬ様に指示してある。又、日本から輸出された古タイヤの中にヒトスジシマカの幼虫があり、ハワイなどヒトスジシマカがいなかった所で増えて困っている。

#### 徳島市衛生組合による防蚊活動について

毎年アースバイオケミカル（大塚製薬）よりメトプレ（アルトシッド10F，アルトシッドSF）を各会員に配付しているが家の周囲に水溜りがないとってそのまま放置している家が多い次第であった。

ところが下水道の発展により街路の両側又は片側には下水道の側溝があり，場所によってまちまちであるが，この側溝には大体5 m毎にへっこんだ所と金属性の蓋（グレーティング）があり底は大体水溜りができている。ところがその水溜りを調べてみると5～10匹のボウフラが発見される。それで各家がその水溜りに夏の間メトプレを入れておくと蚊の発生は随分抑えられる。

#### おわりに

徳島は今でも蚊の発生が多いところである。以上，私の防蚊活動・研究の概要を報告させていただいた。

これらの内容が今後の防蚊活動・研究に役立つことができれば幸甚である。

#### 文 献

- (1) 佐々 学：蚊の科学．北隆館，東京，1976
- (2) 池庄司敏明：蚊．東京大学出版会，東京，1993
- (3) 佐々 学監修：舶来メダカによる蚊の駆除．大久保新也（編），新宿書房，東京，1979
- (4) 亀井正治：昆虫の幼若ホルモン類似化合物 methoprene の防蚊用薬剤としての実用化に関する研究，1993
- (5) 広瀬吉則，大久保新也：徳島市内でのカダヤシ *Gambusia affinis* による蚊の駆除の効果．衛生動物，1978
- (6) 佐藤英毅，大久保新也，佐々 学：徳島市に蚊の天敵として移植したカダヤシに関する観察，衛生動物，1972

## *Report on the activities of mosquito control in Tokushima City*

*Shinya Okubo*<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup> *Insect Pest Research Institute of Tokushima City Medical Association, Tokushima, Japan*

<sup>†</sup> *Okubo Hospital, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

The city of Tokushima, standing at the mouth of the river Yoshino in Shikoku Island, is lowland barely at the sea level. The city has long been the site of massive occurrence of mosquitoes (*Aedes dorsalis*, *Culex tritaenorrhynchus*, *Pipiens molestus*, *Aedes albopictus*, and *Culex pipiens pallens* Coquillett) and the epidemic of Japanese encephalitis was prevalent. Some 30 years ago, Tokushima City Medical Association established Insect Pest Research Institute (Shinya Okubo, M. D., Director) to combat mosquitoes.

Three measures have been employed against the occurrence of mosquitoes.

1 ) Mosquito fish (topminnow, *Gambusia affinis*)

Upon the suggestion of Professor Manabu Sassa (Medical Science Research Institute, The University of Tokyo), mosquito fish was brought from Tokyo and discharged into rivers, paddy fields and ditches of Tokushima area. Mosquito fish, preying upon wiggler, has very effectively reduced the occurrence of mosquitoes. Since the fish is rather frail to low temperature and has many natural enemies, annual discharges are necessary.

2 ) Juvenile hormone (methoprene ; Altosid 10F, Earth Biochemical-Otsuka)

Some ditches are not suitable for mosquito fish discharge because of low oxygen concentration in polluted water. Application of juvenile hormone (methoprene) is a very effective means to inhibit transformation of wigglers into mosquitoes.

3 ) Mosquitocidal liquid (Earth Biochemical-Otsuka)

For the control of imaginal mosquitoes, a newly developed mosquitocidal liquid is being applied.

With the application of these measures, either individually or in combinations, for the past 30 years, we have succeeded in controlling mosquitoes in Tokushima area. Together with other public health activities, our mosquito control program has significantly contributed toward the virtual eradication of Japanese encephalitis in the area.

Key words : mosquito control, mosquito fish, juvenile hormone, mosquitocidal liquid

## 四国医学雑誌投稿規定

(1997年5月12日改訂)

本誌では会員および非会員からの原稿を歓迎いたします。なお、原稿は編集委員によって掲載前にレビューされることをご了承ください。原稿の種類として次のものを受け付けています。

1. 原著, 症例報告
2. 総説
3. その他

### 原稿の送付先

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15

徳島大学医学部内

四国医学雑誌編集部

(電話) 088-633-7104 (内線2617); (FAX) 088-633-7115 (内線2618)

e-mail: shikoku@basic.med.tokushima-u.ac.jp

### 原稿記載の順序

- ・第1ページ目は表紙とし、原著、症例報告、総説の別を明記し、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、ランニングタイトル(30字以内)、連絡責任者の住所、氏名、電話、FAX、必要別刷部数を記載してください。
- ・第2ページ目以降は、以下の順に配列してください。
  1. 本文(400字以内の要旨、緒言、方法、結果、考察、謝辞等、文献)
  2. 最終ページには英文で、表題、著者全員の氏名とその所属、主任又は指導者氏名、要旨(300語以内)、キーワード(5個以内)を記載してください。
- ・表紙を第1ページとして、最終ページまでに通し番号を記入してください。
- ・表(説明文を含む)、図、図の説明は別々に添付してください。

### 原稿作成上の注意

- ・原稿は原則として2部作成し、次ページの投稿要領に従ってフロッピーディスクも付けてください。
- ・図(写真)はすぐ製版に移せるよう丁寧に白紙または青色方眼紙にトレースするか、写真版としてください。図の大きさは原則として横幅が10cm(半ページ幅)または21cm(1ページ幅)になるように作成してください。
- ・文献の記載は引用順とし、末尾に一括して通し番号を付けてください。
- ・文献番号[1), 1, 2), 1, 3) ...]を上付き・肩付とし、本文中に番号で記載してください。
- ・著者が5名以上のときは、4名を記載し、残りを[他(et al.)]としてください。

### 《文献記載例》

1. 栗山勇, 幸地佑: 特発性尿崩症の3例. 四国医誌, 52: 323-329, 1996
- 著者多数
2. Watanabe, T., Taguchi, Y., Shiosaka, S., Tanaka, J., et al.: Regulation of food intake and obesity. Science, 156: 328-337, 1984
  3. 加藤延幸, 新野徳, 松岡一元, 黒田昭 他: 大腿骨骨折の統計的観察並びに遠隔成績について. 四国医誌, 46: 330-343, 1980
- 単行本(一部)
4. 佐竹一夫: クロマトグラフィー. 化学実験操作法(緒方章, 野崎泰彦 編), 続1, 6版, 南江堂, 東京, 1975, pp. 123-214



# 四国医学雑誌

編集委員長： 久 保 真 一

編集委員：	泉 啓 介	伊 東 進
	齋 藤 晴比古	武 田 英 二
	田 代 征 記	福 井 義 浩
	馬 原 文 彦	門 田 康 正

発 行 元： 徳島大学医学部内 徳島医学会

## SHIKOKU ACTA MEDICA

Editorial Board

*Editor-in-Chief* : Shin-ichi KUBO

<i>Editors</i> :	Keisuke IZUMI	Susumu ITO
	Haruhiko SAITO	Eiji TAKEDA
	Seiki TASHIRO	Yoshihiro FUKUI
	Fumihiko MAHARA	Yasumasa MONDEN

*Published by Tokushima Medical Association*  
*in The University of Tokushima School of Medicine,*  
Tokushima 770 8503, Japan

表紙写真：畑 美智子（臨床検査部）  
A：燐酸アンモニウムマグネシウム結晶  
B：上皮円柱

四国医学雑誌 第56巻 第3号

年間購読料 3,000円（郵送料共）

平成12年6月15日 印刷

平成12年6月25日 発行

発行者：大西克成

編集者：久保真一

発行所：徳島医学会

〒770 8503 徳島市蔵本町3丁目18-15 徳島大学医学部内

電話：088 633 7104

FAX：088 633 7115

振込銀行：四国銀行徳島西支店

口座番号：普通預金 44467 四国医学雑誌編集部

印刷人：乾孝康

印刷所：教育出版センター

〒771 0138 徳島市川内町平石徳島流通団地27番地

電話：088 665 6060

FAX：088 665 6080