

硝子円柱の臨床的意義

東京女子医科大学東医療センター内科

小 川 哲 也

はじめに

腎臓病の診断において、尿所見は非常に重要な位置を占めている。原尿は全身の臓器を循環している血液が糸球体でろ過されて作られることから、全身の臓器状態を反映していると考えられる。原尿は、尿細管で再吸収・分泌が行われ、尿管・膀胱・尿道を通して排泄される。そのため、尿は全身の臓器および腎臓においては糸球体・尿細管・尿管・膀胱・尿道の疾患の状態をリアルタイムに提供してくれる簡便であるも全身状態および腎臓の状態を把握する非常に有用なマーカーと見ることができる。

尿所見のなかで、蛋白尿、血尿についてはその臨床的意義が大きく腎疾患の鑑別と治療予後判断には無くてはならない検査データとなっている。しかし一方で、尿検査は血尿、蛋白尿以外にも多くの情報を我々臨床医に与えてくれている。

1. 尿の色、pH、比重

尿所見で、色調は疾患特異度としては低いが、病気の診断に非常に有用である。赤色である場合には、通常は血尿を第一に考える。しかし、尿沈渣において赤血球を認めない場合に、ミオグロビン尿を第一に考慮し、その他、表1で示すものを鑑別することとなる。乳白色である場合には、乳び尿か膿尿をまず考えるが、乳び尿の鑑別には色調が非常に重要な所見となる。尿のpH(図1)は、代謝性アシドーシスでpHの低下、感染で尿のpHの上昇を認める。尿の比重(図2)を評価するときには、尿の採取時間が重要である。尿の比重が1.010の場合に、早朝尿だと通常濃縮しているはずが濃

表1 尿の色

色調	原因
無色透明	腎不全、尿崩症、糖尿病
黄褐色	ビリルビン尿、ウロビリノ尿
黄色	ビタミンB2、アドナ投与時、カロチン
赤色	血尿、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿、ポルフィリン尿
	酸性尿で アンチピリン、サルファ剤投与時
	アルカリ尿で センナ、リファンピシン、アロエ投与時
褐～黒色	メトヘモグロビン尿、メラニン尿、L-ドーパ投与時
緑色	ビタミンB2投与時、ICG検査、細菌尿(緑膿菌)
青色	メチレンブルー、イソジゴカルミン投与時
乳白色	脂肪球(乳び尿)、膿尿(尿路感染症)

図1 尿のpH

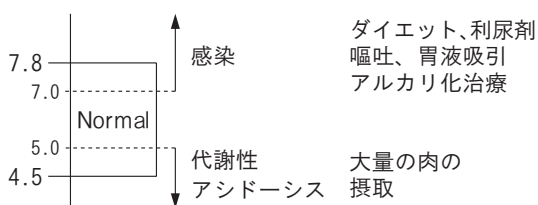
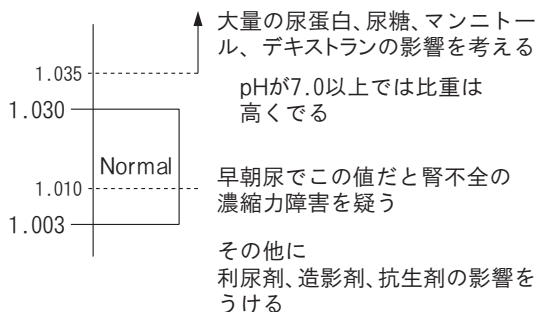


図2 尿の比重



縮できていないと考え濃縮障害の可能性を考える。濃縮障害の最も一般的な疾患が腎不全であるため、腎不全の濃縮障害をまず疑うこととなる。

2. 血尿、蛋白尿（表2）

血尿、蛋白尿は、慢性腎臓病（CKD）の早期発見にとって簡便で有効な方法である。さらに、蛋白尿あるいはアルブミン尿は腎機能の予後悪化因子であるばかりでなく心血管疾患のハイリスク群としてのマーカーでもある。図に示す通り、eGFRが低い場合に特に尿アルブミンが心血管疾患リスクを大きく上昇させる（図4）。血尿と比較して蛋白尿の程度が腎臓病の悪化因子としては重要である（図3）が、Yamagataらの報告（表3）では肉眼的血尿の場合には有意義病変が57.6%存在すると報告しており肉眼的血尿の臨床的意義は大きいと考えられる。蛋白尿は、2+以上で腎機能悪化の大きな因子となっている。尿蛋白2+とは、100mg/dlの濃度であり定量だと1g/day程度を示すため1g/day以上の蛋白尿は腎機能悪化因子となりうる。

3. 尿沈渣

尿所見のなかで、尿沈渣は腎臓内の情報をより多く我々に教えてくれる。たとえば、尿管管上皮細胞が尿沈渣で認められる場合に腎機能悪化を示

表2 検尿の意義

- CKDの早期発見に、検尿（蛋白尿、血尿）は簡便で有効な方法
- 蛋白尿患者はESRDおよびCVDのハイリスク群
- 蛋白尿、血尿がともに陽性あるいは蛋白尿が多いほどESRDへの危険が高い
- 糖尿病性腎症の早期発見には微量アルブミン尿の検査が重要
- CVD患者の蛋白尿陽性は予後悪化因子であり、CVD患者では検尿が必須

（日本腎臓学会編 CKD診療ガイドライン2009）

表3 検尿の程度と診断結果

RBCs/hpf	患者数	有意義病変(%)	生命を脅かす病変(%)
0~3	12	2(16.7)	0 (0)
4~9	69	8(11.6)	2 (2.9)
10~14	507	100(19.7)	16 (3.2)
>15	103	31(30.1)	9 (8.7)
顕微鏡的血尿 (合計)	691	141(20.4)	27 (3.9)
肉眼的血尿	309	178(57.6)	64(20.7)

（Yamagata K et al. Clin Nephrol 45:281-288,1996）

唆している可能性がある。図5に示す通り、我々の検討では外来CKD患者をeGFR60ml/minで分けた2群において60ml/min未満では尿管管上皮細胞

図4 GFR、微量アルブミン尿別の心血管疾患危険度

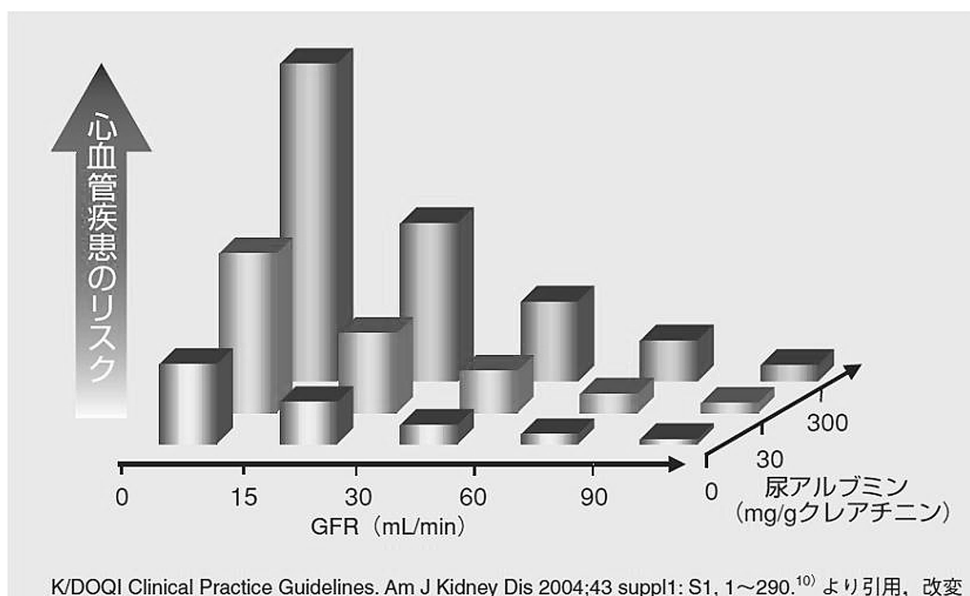


図3 尿蛋白の程度別の腎不全発症率

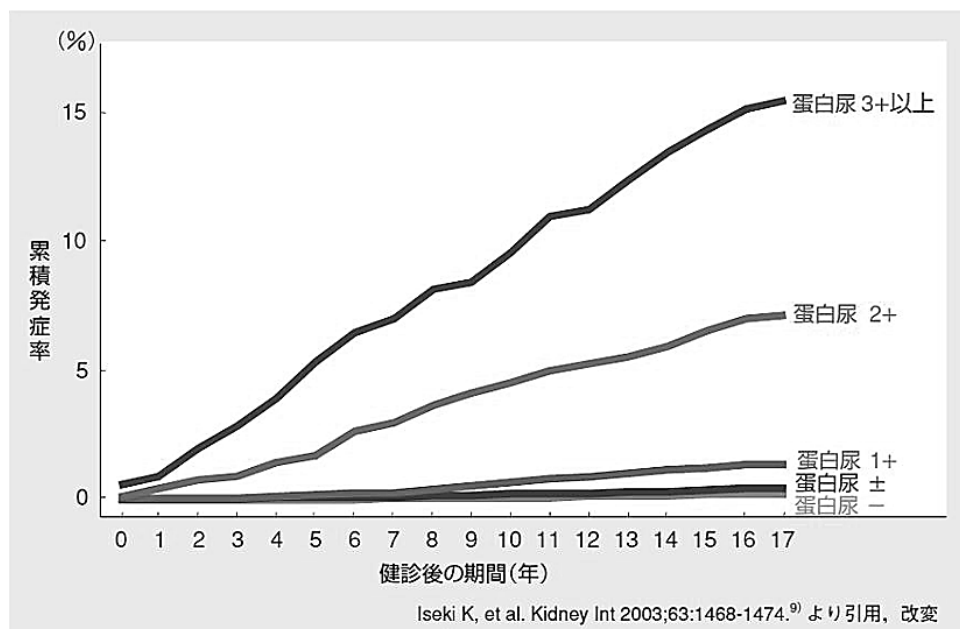


図5. eGFR60mL/min以上群と未満群における尿細管上皮細胞数の比較

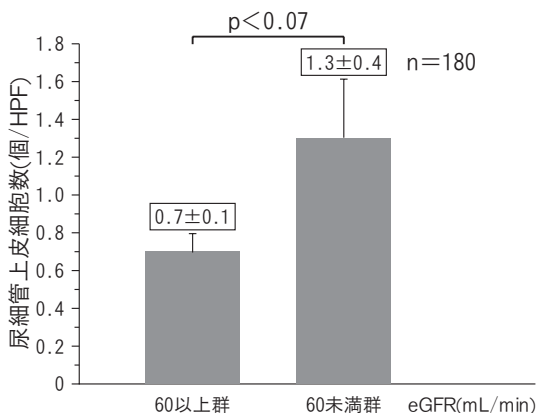


表4-1 円柱の組成と臨床的意義

Tamm-Horsfall 蛋白のみで構成	硝子円柱 (ヒアリン円柱)
Tamm-Horsfall 蛋白+血球成分	赤血球円柱 赤血球が凝集しつまっている円柱
	尿細管内に出血があったことを意味する急性腎不全、急性腎炎の極期、慢性腎不全の急性増悪期
	白血球円柱 白血球がつまっている円柱
	腎盂腎炎、ループス腎炎の非感染性時

数が尿中に有意に高かった。尿沈渣のなかで硝子円柱の構成成分であるTamm-Horsfall蛋白と血球成分で構成される赤血球円柱、白血球円柱、上皮円柱、顆粒円柱、ろう様円柱、脂肪円柱は、表4-1、4-2で示す通り臨床的意義が非常に大きく、これらの円柱の存在により腎臓内での情報を我々が容易に知ることが可能となる。

表4-2 円柱の組成と臨床的意義

Tamm-Horsfall 蛋白+尿細管上皮の破壊と剥離	上皮円柱 急性尿細管壊死、糸球体腎炎
顆粒円柱	封入される細胞質が消失し、核質が分散し顆粒状になったもの
	慢性糸球体腎炎および腎不全などの腎実質障害時
ろう様円柱	崩壊がすすむと顆粒がなくなり、硝子基質とは異なった光をよく屈折し太く短いう様になる
	長期間ネフロンに局所的乏尿・無尿であったことを示す腎不全、腎炎進行・増悪期に認め、予後不良の因子
脂肪円柱	尿細管上皮細胞が脂肪変性に陥り、脂肪滴を含んだ上皮細胞を含有する円柱
	ネフローゼ症候群で認められる

4. Tamm-Horsfall 蛋白と硝子円柱

これまで、硝子円柱は健常人でも認められ臨床的意義は特になく考えられていた。近年の報告では、Tamm-Horsfall蛋白は、尿路結石、尿細管間質性腎炎、cast nephropathyおよび尿細管での感染防御に働くことが報告されている。さらに、2009年のNature Geneticsにおいて慢性腎臓病において硝子円柱の構成成分のTamm-Horsfall蛋白がSNPs解析において腎機能に関連する重要な因子であると報告された。さらに、Tamm-Horsfall蛋白が虚血腎の機能障害を軽減させる働きを有している可能性も動物実験で示唆されている。

5. 硝子円柱 の臨床的意義の検討

硝子円柱の心臓・腎臓の機能への影響および臨床的意義を調べるために腎機能、心機能との関連（心腎連関）について検討した。

【対象・方法】 2006年から2008年に東京女子医科大学外来受診しeGFR、心臓エコー検査、尿一般、血液、生化学検査を施行されたなかで、尿蛋白陰性であった358名を対象とした。eGFRは $194 \times \text{Cr}^{-1.094} \times \text{Ag}^{-0.287}$ （女性 $\times 0.739$ ）の計算式により算出した。全視野の硝子円柱と年齢、収縮期血圧、拡張期血圧、尿酸、総コレステロール、HDL、中性脂肪、eGFR、心収縮率（FS）の単回帰分析を行い、その後、相関を認めた因子を説明変数とし全視野の硝子円柱を目的変数として重回帰分析を行った。

【結果】 硝子円柱と単相関を認めた因子は、年齢、UA、中性脂肪、HDL、Hb、FS、eGFRであった。重回帰分析では硝子円柱の関連する因子として、eGFR（ $\beta = -0.210$, $p = 0.0235$ ）、FS（ $\beta = -0.181$, $p = 0.0160$ ）、TG（ $\beta = 0.175$, $p = 0.0412$ ）が抽出された。

【考察】 硝子円柱の独立した因子としてeGFRおよびFSが抽出された。このことから硝子円柱が蛋白尿陰性患者においては、腎機能悪化のマーカーだけでなく、心機能悪化のマーカーとして有用である可能性を示唆している。また、別の視点から考えると、心機能悪化および腎機能悪化時に硝子円柱が増加していることは、心機能および腎機能保護のために硝子円柱、すなわち硝子円柱の構成成分であるTamm-Horsfall蛋白が腎機能および心機能に保護的に働くことを意味しているのかもしれない。

まとめ

尿所見は、腎臓病において多くの情報を我々に与えてくれる。血尿、蛋白尿だけでなく尿沈渣は現在の腎臓内の情報をよりの確に我々に教えてくれる。さらに、アルブミン尿が心血管疾患のマーカーとなることは数々の報告があるが、硝子円柱もまた心機能および腎機能のマーカーになり得る可能性があり、今後のさらなる尿検査の研究が新たな心腎連関の病態の解明に寄与する可能性があり今後の研究に期待したい。