

総説

# 「腎・膀胱悪性腫瘍と血尿の関係」 — 診断に必要な尿検査のかかわり —

堀江 重郎

帝京大学医学部泌尿器科学：板橋区加賀 2-11-1 (〒 173-8605)

**キーワード** 血尿, 顕微鏡的血尿, 尿路上皮癌, リスクファクター

血尿は尿路のどこからでも起こりうるため、尿路に關与する悪性腫瘍の症候として重要である。血尿は自覚する肉眼的血尿と、尿検査で発見される顕微鏡的血尿に分類され、さらに何らかの症状も伴わず偶然の機会に検尿で発見される（チャンス血尿ともいう）非症候性血尿と何らかの臨床症状（痛み、発熱、排尿の異常など）を伴う症候性血尿に分かれる。悪性腫瘍では非症候性血尿の場合が多い。健常人では、尿沈渣において1～4個/数視野HPF、無遠心尿で5～10個/ $\mu\text{L}$ （1個/HPF=無遠心尿3個/ $\mu\text{L}$ に相当する）の赤血球が見られることから、日本腎臓

学会、日本泌尿器科学会などの学会が発行した血尿診断ガイドライン<sup>1)</sup>では、顕微鏡的血尿は5個/HPF以上と定めている。尿中のヘモグロビンを測定する尿潜血検査では、ビタミンCを大量摂取した場合は偽陰性に、ヘモグロビンやミオグロビン尿で陽性に出ることから、尿潜血陽性であれば必ず尿沈渣を調べる必要がある。尿中赤血球の形態は、糸球体性と非糸球体性に分かれ、糸球体性では赤血球円柱を伴うことが多く、糸球体腎炎など腎糸球体疾患を疑う（**図1**）。赤血球形態情報は、通常直視下で行うが、全自動尿中有形成成分分析装置により判別可能である（**図2**）。



図1. 尿中赤血球の形態

肉眼的血尿では、悪性腫瘍や尿路結石、前立腺肥大症、尿路感染症など治療を必要とする疾患の頻度が高いため、画像診断（腹部超音波検査、CT、MRI

など）、尿細胞診、膀胱内視鏡などを用いて積極的に原因疾患を検索する。肉眼的血尿の初期診察を図3に、経過観察を図4に示した。

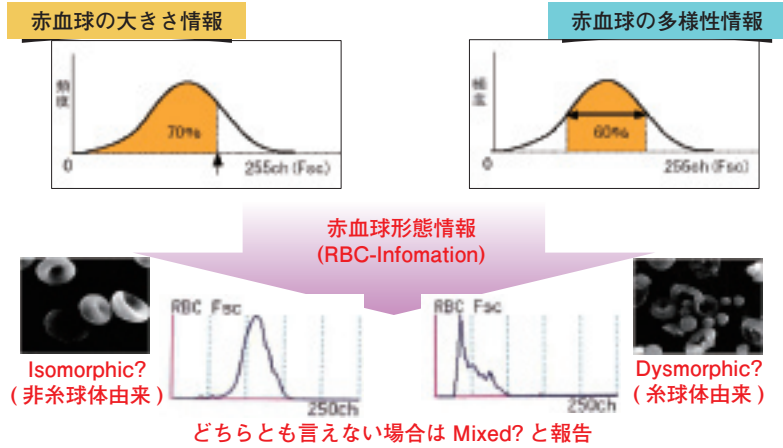


図2. 赤血球形態情報

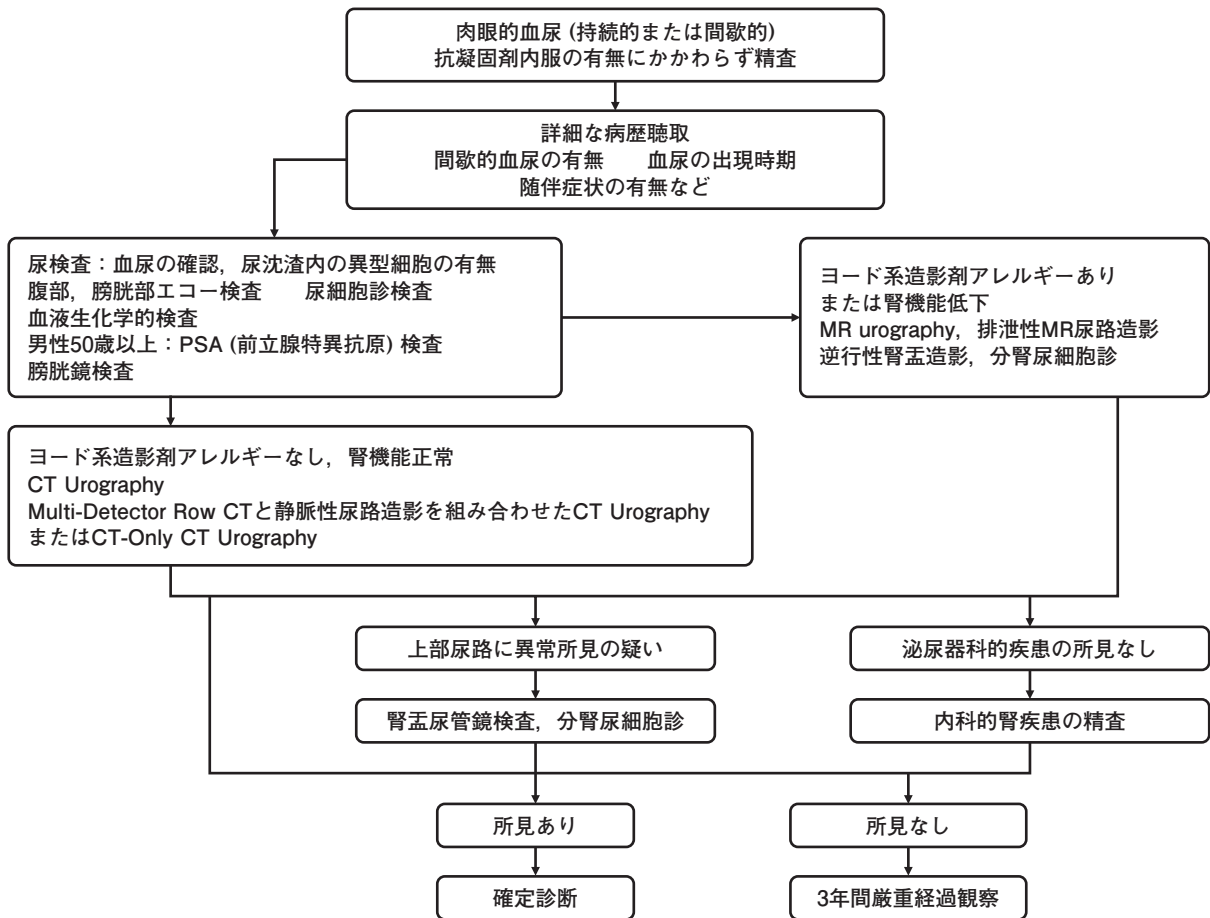


図3. 肉眼的血尿の初期診察の進め方

顕微鏡的血尿の患者で、腎・尿路疾患を呈するものは2.3%、更に尿路悪性腫瘍の割合は0.5%程度であると報告されている。悪性腫瘍として発見頻度の高いものは、腎盂尿管癌、膀胱癌、尿道癌を含む尿路上皮癌であるが、腎癌、前立腺癌も顕微鏡的血尿

から発見されることがある。また女性の外陰癌や直腸癌、卵巣癌、子宮癌が尿管を巻き込んでいるときには閉塞尿管から出血が起こることがある。膀胱癌、腎癌罹患率は50歳以上で増加していくが(図5, 6)、尿潜血の頻度<sup>1)</sup>も高齢になるほど男女とも増加して

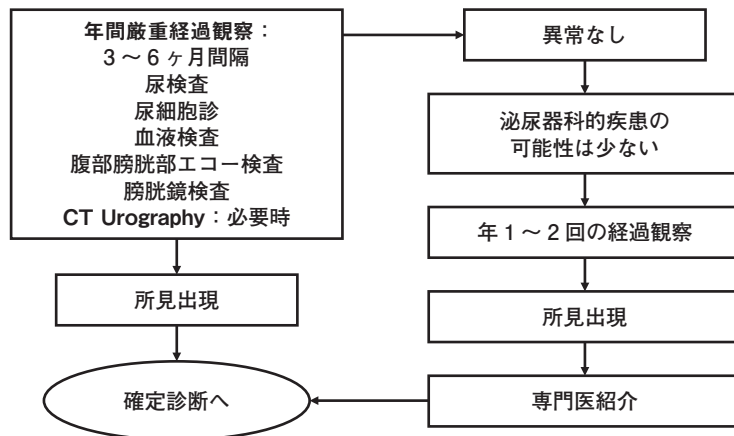


図4. 肉眼的血尿の経過観察の進め方

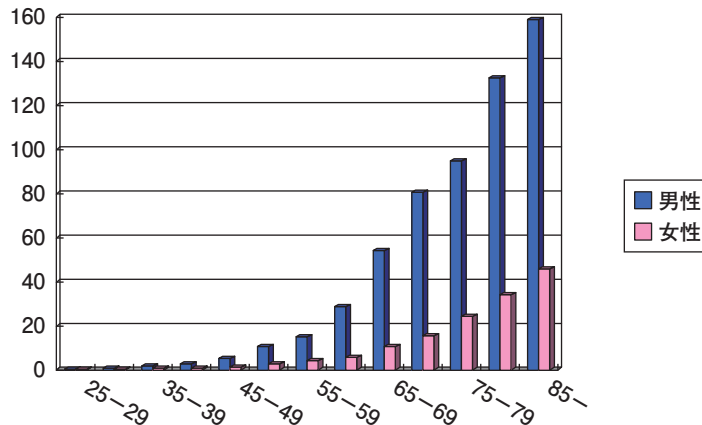


図5. 膀胱癌の年齢特異的罹患率 (1998)

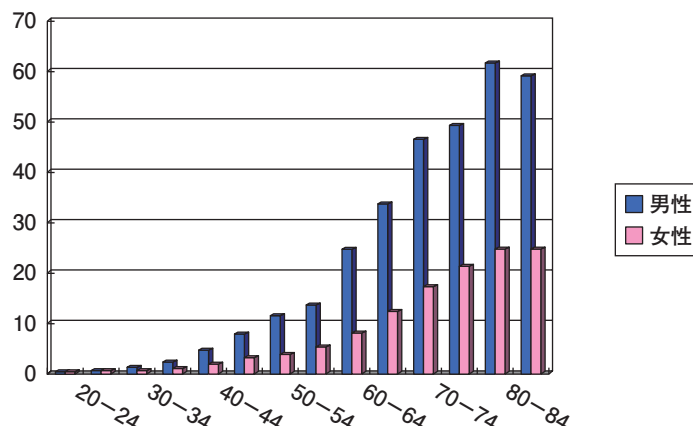
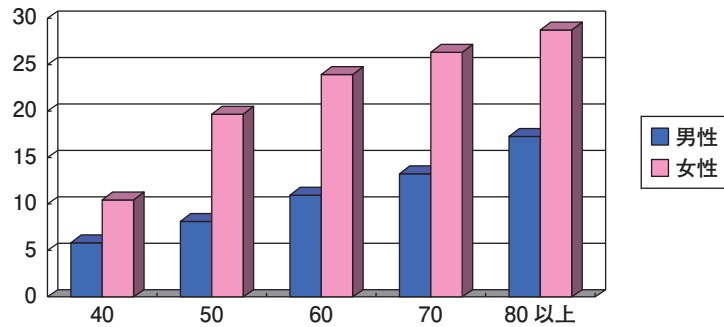


図6. 腎癌の年齢特異的罹患率 (1998)

いくため(図7), 顕微鏡的血尿のすべての患者に悪性腫瘍の精査を行うことは現実的ではない. 一方血尿患者の有病頻度<sup>2)</sup>については, 肉眼的血尿では悪性腫瘍などの生命を脅かす疾患の頻度があきらかに多くなるが, +あるいは++にかかわらず, 悪性腫瘍が発見されることも事実である(図8).

腎盂尿管, 膀胱, 尿道には共通した分子病理学的な特徴を持つ尿路上皮癌が多く発生する. 50歳以上の1,340人を対象に2週間毎日試験紙で尿潜血をチェックした研究<sup>3)</sup>では, このうち21%に1回以上尿潜血(+)が見られ, 192人(14%)が泌尿器科的診断を受けたところ16人(1.2%)に悪性腫瘍(膀胱癌9人, 腎癌1人, 前立腺癌6人)が発見された. したがって, 尿潜血検査の膀胱癌発見の陽性予測率

(positive predictive value : PPV)は4.7%となる. また60歳以上の3,152人を対象に10週間毎日試験紙で尿潜血をチェックした研究<sup>4)</sup>では20%に1回以上尿潜血陽性が見られ, 319人(10%)が泌尿器科的診断を受けたところ22人(0.7%)に悪性腫瘍(膀胱癌17人, 前立腺癌5人)が発見されている. したがって膀胱癌のPPVは5.3%であり, 先の研究と近い値が得られている. また膀胱癌が発見された17人のうち13人(76%)は喫煙の既往があった. これらの報告から中高年以上では顕微鏡的血尿の5%に膀胱癌が発見されること, 一方膀胱癌には罹患のリスクがすでにある程度確立していることから, リスクファクターのある患者により詳しい尿路上皮癌のスクリーニングを行うことが妥当と考えられる.



日内会誌 90 : 1200, 2001

図7. 年代別潜血陽性率

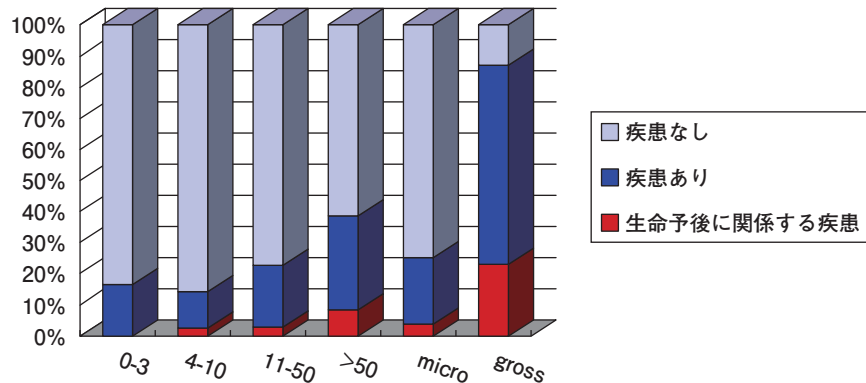


図8. 血尿患者の有病頻度

Mariani AJ et al. J Urol. 141:350.

尿路上皮癌の危険因子として、喫煙、有害物質への暴露、年齢40歳以上、泌尿器科疾患の既往、排尿症状、尿路感染、鎮痛剤多用、骨盤放射線照射既往、シクロフォスファミドの治療歴があげられている。これらに該当するものがある場合は尿路上皮癌の高リスク群とみなされる(表1)。ただし女性は男性よりも尿路上皮癌の罹患頻度は少ないため、今回の血尿ガイドラインでは女性は便宜的に60歳以上とした。

## 画像診断

これらのリスクファクターのない群での顕微鏡的血尿患者の取り扱いについては、血尿ガイドラインは図9のフローチャートを提唱している。泌尿器癌

の診断には画像診断と尿細胞診がKeyとなる。顕微鏡的血尿をスクリーニングする画像診断として、まず腎臓・膀胱・前立腺の超音波検査を行う。CT検査は顕微鏡的血尿の原因診断に最も優れた画像検査である。特に小さな腎腫瘍病変は、造影CTの感受性が極めて高い<sup>5)</sup>。尿細胞診の膀胱癌診断の感度は40~76%である<sup>6,7)</sup>。膀胱洗浄液での細胞診は尿細胞診よりも感度が高い。高分化癌では陰性となることが多く、偽陰性を生じうる。異型細胞が検出された場合には、15%で尿路上皮癌が診断されるため、低リスク群および高リスク群ともに膀胱鏡検査を実施する<sup>5)</sup>。早朝尿での尿細胞診は3日間行うことで膀胱癌の検出率は高まる<sup>5)</sup>。BTA、NMP22などの尿中腫瘍マーカーは膀胱癌が診断された患者のフォローアップに保険適応がされている。顕微鏡的血尿

表1. 尿路上皮癌のリスクファクター

- ・喫煙
- ・職業上での発癌化学薬品(ベンゼン, 芳香族アミン)の曝露
- ・肉眼的血尿の既往
- ・40歳以上
- ・泌尿器科受診歴
- ・尿路感染症の既往
- ・排尿刺激症状の既往
- ・フェナセチン濫用
- ・骨盤内の放射線照射歴
- ・シクロフォスファミドの治療歴

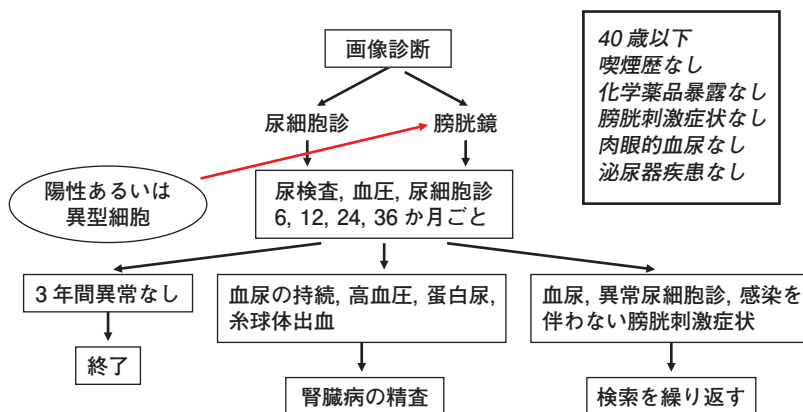


図9. 低リスク群

に対する標準検査として推奨するには十分な根拠はない。低リスク群では膀胱鏡を行う意義は少ない。たとえば40歳以下の顕微鏡的血尿の男性100人に膀胱鏡を施行したが、膀胱癌が発見されたのは0人であった<sup>5)</sup>、あるいは平均年齢57歳の顕微鏡的血尿のある女性177人に膀胱鏡を行ったが、膀胱癌は発見されなかった<sup>5)</sup>など膀胱鏡の意義に否定的な報告がされている。

一方、リスクファクターを持つ高リスク群では膀胱鏡の施行が望ましい(図10)。膀胱鏡はファイバースコープあるいは電子スコープを備えた施設が多くなり、痛みを伴わずに行うことができる。また超音波検査での腎盂の拡張所見も腎盂尿管癌の可能性を示唆するため、さらに腎盂尿管の情報をCTで得ておきたい。静脈性尿路造影検査法は施行頻度が減少しているが、尿路上皮癌が疑われる場合には、腎盂尿管の情報を得るのに安価でよい方法である。

また、リスクにかかわらず顕微鏡的血尿患者のフォローアップを3年間は行いたい。

無症候性顕微鏡的血尿発見後3年以内に悪性腫瘍が1～3%発見されることがあるため<sup>5)</sup>尿路上皮癌のリスクファクターがある場合には、悪性度の高い尿路上皮癌のスクリーニングのために、尿沈渣、尿細胞診の定期的な経過観察が必要と考えられる。た

だし経過観察の方法として、6ヶ月毎の尿検査と尿細胞診、3年毎の膀胱鏡と静脈性尿路造影検査法が適当としているものや<sup>5)</sup>、新たな症状が生じなければ検査の必要がないとするものもあり<sup>5)</sup>、一定の見解をみない。経過観察中に肉眼的血尿を生じた場合、尿路感染症を伴わない膀胱刺激症状を生じた場合、あるいは尿細胞診に異常があった場合には、膀胱鏡およびCT検査を施行すべきである。ただし、女性の場合には、肉眼的血尿、再発性尿路感染症、排尿障害等がなければ、経過観察は不要としている報告も多い。すなわち、女性の場合には、生理、性行為、膣疾患などで尿潜血陽性を呈している場合が多く、再検で陰性であれば精査は不要とされる<sup>5)</sup>。ガイドラインでは尿検査、血圧、尿細胞診を6、12、24、36か月ごとに行うことを提唱している。

## まとめ

肉眼的血尿は、悪性腫瘍の頻度が高く、ただちに泌尿器科医での精査が必要である。顕微鏡的血尿は膀胱がんのリスクの有無で、精密検査の必要性が異なる。尿中赤血球形態が糸球体性の場合には高血圧、糖尿病、腎機能、蛋白尿の有無も併せてチェックし、異常があれば腎臓内科医での精査が必要である。

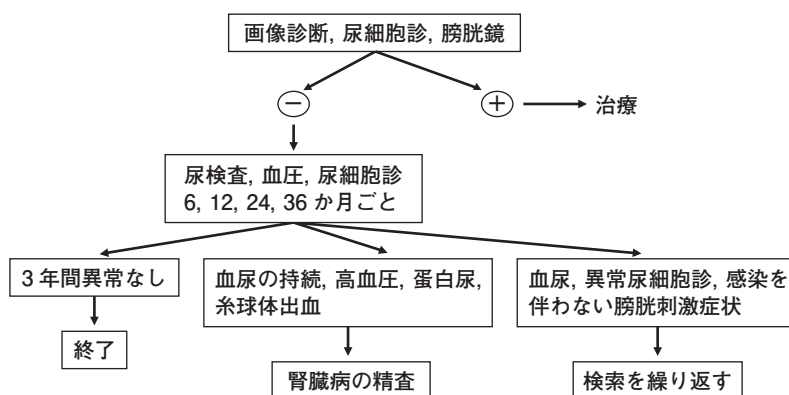


図10. 高リスク群



## 参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本腎臓学会, 日本小児腎臓病学会. 血尿診断ガイドライン 2006. 日本腎臓学会誌. 2006 ; 48 ( Suppl ) : 5-34
- 2) Mariani AJ et al. The significance of adult hematuria : 1,000 hematuria evaluations including a risk-benefit and cost-effectiveness analysis. J Urol. 1989 ; 141 ( 2 ) : 350-355
- 3) Messing EM et al. Home screening for hematuria : results of a multiclinic study. J Urol. 1992 ; 148 ( 2 Pt 1 ) : 289-292
- 4) Britton PJ et al. A community study of bladder cancer screening by the detection of occult urinary bleeding. J Urol. 1992 ; 148 ( 3 ) : 788-790
- 5) Warshauer DM et al. Detection of renal masses : sensitivities and specificities of excretory urography/linear tomography, US, and CT. Radiology. 1988 ; 169 ( 2 ) : 363-365
- 6) Badalament RA et al. The sensitivity of flow cytometry compared with conventional cytology in the detection of superficial bladder carcinoma. Cancer. 1987 ; 59 ( 12 ) : 2078-2085
- 7) Badalament RA et al. The sensitivity of bladder wash flow cytometry, bladder wash cytology, and voided cytology in the detection of bladder carcinoma. Cancer. 1987 ; 60 ( 7 ) : 1423-1427
- 8) Novicki DE et al. Cost-effective evaluation of interminate urinary cytology. J Urol. 1998 ; 160 ( 3 Pt 1 ) : 734-736
- 9) Mariani AJ. The evaluation of adult hematuria : a clinical update. AUA Update Series. J Urol. 1998 ; 17 : 186-191
- 10) Jones DJ et al. The value of cystourethroscopy in the investigation of microscopic haematuria in adult males under 40 years. A prospective study of 100 patients. Br J Urol. 1988 ; 62 ( 6 ) : 541-545
- 11) Bard RH. The significance of asymptomatic microhematuria in women and its economic implications. A ten-year study. Arch Intern Med. 1988 ; 148 ( 12 ) : 2629-2632
- 12) Murakami S et al. Strategies for asymptomatic microscopic hematuria : a prospective study of 1, 034 patients. J Urol. 1990 ; 144 ( 1 ) : 99-101
- 13) Winkler HA, Sand PK. The evaluation and management of hematuria in women. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct. 1997 ; 8 ( 3 ) : 156-160
- 14) Howard RS, Golin AL. Long-term followup of asymptomatic microhematuria. J Urol. 1991 ; 145 ( 2 ) : 335-336
- 15) Cohen RA, Brown RS. Clinical practice. Microscopic hematuria. N Engl J Med. 2003 ; 348 ( 23 ) : 2330-2338

# Management of Hematuria to Detect Urinary Tract Malignancies

Shigeo HORIE, M. D.

Department of Urology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1, Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605

### Key Words

Hematuria, Microhematuria, Urothelial Cancer, Risk Factor