

0. 尿検査は最も古い臨床検査

- 1) 古代エジプトでパピルスに多尿症や血尿が記載
- 2) 古代メソポタミアで尿の物理的性状を病気と関連づけた
- 3) Hippocrates が尿検査の重要性を指摘
- 4) 中世の Uroscopy

1. 尿検査の特徴

1) 長所

1. 腎・尿路系の情報が直接得られる。
蛋白(アルブミン)、潜血、亜硝酸塩、低分子タンパク
2. 非侵襲的に採取できる。
尿検査全般(特に小児では重要)
3. 日内変動を平均化できる(蓄尿)。
ホルモンおよびその代謝物
4. 検体量が多量に得られる。
生理活性物質抽出(エリスロポエチン、ウロキナーゼ etc.)
5. 低分子の物質など血中より濃度が高いものがある。
Bence Jones 蛋白、薬物
6. 蛋白など背景となる物質が少ない。
(BJP)
7. 塩分摂取状況など環境を反映する。
ナトリウム(塩分摂取)、尿素窒素(蛋白摂取)

2) 短所

1. 血中成分は生理的意義を持ちホメオスタシスで保たれているものが多い*ので
基準範囲、病的意義が明確→尿では調節された結果をみていることもある。
2. 濃度が水分量によって変化する。
3. 尿路を通過、膀胱に貯留している間に成分の分解されることがある。
4. 食事、服用薬物などによる影響が大きく、またその個体差が非常に大きい。
5. 薬物およびその代謝物は尿に排泄されることが多く、測定へ干渉する原因となる。
6. 尿検査の多様性とその中の生化学検査

2. 尿検査の多様性

検査領域として、多岐にわたる。

- 1) 一般(試験紙検査、沈渣)
- 2) 免疫(蛋白分画、免疫電気泳動、免疫固定法)
- 3) 微生物(細菌塗抹、培養、抗原、抗体(*H. pylori*))
- 4) 病理細胞診
- 5) 遺伝子関連検査(病原体検出: 淋菌、クラミジア)

3. 尿を検体とする生化学検査

- 1) 蛋白、アミノ酸: 総蛋白濃度、各種蛋白定量(微量アルブミン、低分子蛋白、L-FABP、NGAL etc.)、アミノ酸分画
- 2) 糖: ブドウ糖定量
- 3) 酵素: アミラーゼ、NAG
- 4) ホルモン: カテコールアミン(および代謝産物)、hCG
- 5) 非蛋白性窒素化合物: 尿素、クレアチニン、尿酸
- 6) 電解質: Na、K、Ca、IP
- 7) 乱用薬物

4. 尿の産生・排泄過程

尿の産生過程は、材料は血液→腎糸球体で濾過→尿細管での分泌、再吸収→
尿路通過・貯留・排泄(腎盂、尿管を通り膀胱に貯留、尿道を通して排泄)

従って、血漿中成分の変化、尿産生・調整過程の変化、流路(尿路系)の変化が尿
に反映される

5. 試験紙による尿化学検査

表1 尿試験紙の原理・臨床的意義・注意点

| 項目 | 反応原理 | 異常値の出るメカニズムと臨床的意義 | 注意点(偽陽性/偽陰性) | 異常を示す疾患・病態 |
|----------|----------------------------------|---|---|--------------------------------|
| 蛋白 | pH 指示薬の蛋白誤差 (主にアルブミンが反応) | 腎前性(糸球体で濾過される低分子蛋白の過剰産生)、腎性(糸球体・尿細管障害)、腎後性(尿路系異常)によって出現 | アルカリ尿で偽陽性となることがある アルブミン以外の蛋白(Bence Jones 蛋白など)は反応性が悪いことが多い | 主に糸球体性の蛋白尿が検出される。 |
| ブドウ糖 | グルコースオキシダーゼによる酸化還元反応 | 高血糖 尿細管での糖再吸収閾値の低下(腎性糖尿) | 尿糖と血糖との対応は個体差が大きい 還元剤による偽陰性あり | 高血糖を来す疾患 腎性糖尿 |
| 潜血 | ヘムのペルオキシダーゼ様作用を用いた酸化還元反応 | 尿中への赤血球(ヘム蛋白)の出現(血尿、ヘモグロビン尿、ミオグロビン尿) | 還元剤による偽陰性あり | 腎・尿路疾患、血管内溶血、横紋筋融解 |
| pH | pH 指示薬 | 健常では弱酸性。体内 pH を維持するために変動する。また、細菌尿でのアンモニア産生によるアルカリ化。 | 持続的に強い酸・アルカリ性を示すときは酸塩基平衡の異常を考える。また、動脈血 pH との関係で判断する。 | 種々の原因のアシドーシス、アルカローシス、尿路感染 |
| ビリルビン | アゾカップリング反応 | 血中抱合型(直接型)ビリルビンの増加 | 薬物による偽陽性が多い また、血清直接ビリルビンがかなり高くとも陰性のこともある | 肝細胞性障害(肝炎、肝硬変)、閉塞性黄疸(胆道系腫瘍、結石) |
| ウロビリノーゲン | アゾカップリング反応(あるいは Ehrlich アルデヒド反応) | 胆汁中ビリルビン排泄増加あるいは肝臓でのウロビリノーゲン処理低下 | 薬物による偽陽性あり 試験紙では胆道閉塞によるウロビリノーゲンの減少は検出できない | 肝前性黄疸(溶血) 肝細胞障害(肝炎、肝硬変) |
| ケトン体 | ニトロプルシッド反応 | 脂質代謝亢進(糖質利用障害、糖質の相対的・絶対的摂取不足)によるケトン体産生 | 薬物による偽陽性あり | 糖尿病性あるいはアルコール性ケトアシドーシス、飢餓、高脂肪食 |
| 白血球 | 白血球(好中球)のエステラーゼ反応 | 尿中好中球増加 | エステラーゼ反応を阻害する物質(セフェム系抗菌薬など)による偽陰性あり | 尿路感染 |
| 亜硝酸塩 | (一部の)細菌による硝酸塩の還元 | 細菌尿 | 尿路感染症の検出という点では偽陰性が多い。尿色による偽陽性が存在する。また、採尿から検査までに時間がかかると細菌増殖による偽陽性となる | 尿路感染、尿放置による細菌増殖 |

※各項目の補足

1) 蛋白

1. 尿蛋白試験紙の原理と偽陽性

もともと pH 指示薬の蛋白誤差を原理としている→アルカリ尿(pH8 以上)になると偽陽性になることがある(それほど頻度は多くないが)。

2. 試験紙特性と臨床的意義(蛋白尿)

尿蛋白が陽性の場合、腎前性(Bence Jones 蛋白などの低分子蛋白の産生過剰)、腎後性(腎盂以下の疾患に伴って出現)および腎性(糸球体性・尿細管性)の蛋白尿を鑑別することになる(表 2)。しかし、試験紙の特性としてアルブミンを比較的特異的に検出することもあり、これらの内で臨床的に最も高頻度に認められるのは腎性(糸球体性)の蛋白尿である。(逆に低分子蛋白を検出したい場合は試験紙では感度がかかなり悪いことに注意。) なお、現在国内で用いられている試験紙では 1+は 30mg/dL に相当する(JCCLS GP3-P1 追補 2004)。

※Bence Jones 蛋白の試験紙への反応性

以前 Bence Jones は尿試験紙に反応しない、という記載がよく見られたが、最近の研究では試験紙で陽性になるものは多いことが示されている*。ただし、陰性のもも少なくなく、また、反応性(半定量性)はアルブミンに比べて悪いものが多い。(* 井本他 臨床化学 43:217-225, 2014)

表 2 蛋白尿の分類

| 障害部位 | | 成因 | 主な蛋白 | 疾患 |
|------------------------|---------|-----------------------|--|----------------------------------|
| 腎前性蛋白尿 (オーバーフロー蛋白尿) | | 分子量の小さい蛋白が血液中で病的に増加 | Bence Jones 蛋白,ヘモグロビン, ミオグロビン | 多発性骨髄腫、血管内溶血、横紋筋融解 |
| 腎性蛋白尿 | 糸球体性蛋白尿 | 糸球体の蛋白に対するバリアの破綻 | アルブミンが主体 | 種々の糸球体障害 (糸球体腎炎、糖尿病性腎症、膠原病) |
| | 尿細管性蛋白尿 | 尿細管での低分子蛋白の再吸収障害 | 低分子蛋白(β_2 -, α_1 -マイクログロブリン) | 種々の尿細管障害 (薬剤性腎障害、間質性腎炎、重金属中毒) |
| 腎後性蛋白尿 | | 尿路系(腎盂、尿管、膀胱、尿道)からの漏出 | アルブミンが主体 | 尿路の炎症、結石、腫瘍 |

2) ブドウ糖

現在用いられている試験紙はブドウ糖に特異的であり、他の糖(ガラクトース・乳糖など)は反応しないので、代謝異常などでこれらの糖を検出したいときは他の方法を用いる必要がある。アスコルビン酸などの還元剤が多量に存在すると偽陰性化することがある。現在国内で用いられている試験紙では 1+は 100mg/dL に相当する。血糖と尿糖の関係(尿細管でのブドウ糖再吸収域値)は個体差が大きい。

3) 潜血(ヘモグロビン)

潜血反応は赤血球中のヘモグロビンをそのヘムのペルオキシダーゼ様作用で検出している。血尿以外に、溶血して出現したヘモグロビンそのものや筋肉由来のミオグロビンでも陽性となる。原理上、還元性物質(アスコルビン酸など)の影響を受けて偽陰性化しやすい。

4) pH

尿 pH は症例によってかなり異なるが全体としては弱酸性が多い。持続して酸性/アルカリ性に傾く場合は下記のとおりである。

- ・尿 pH が酸性側で持続する場合

呼吸性アシドーシス

腎臓以外の原因による代謝性アシドーシス

酸性食品の摂取

- ・尿 pH がアルカリ側に傾く(持続する)場合

呼吸性アルカローシス

腎臓以外の原因による代謝性アルカローシス

アルカリ性食品の摂取

細菌尿(尿路感染症および尿の保存)

なお、尿酸結石やシスチン結石に対しては治療・生成防止のために尿 pH をアルカリ化して溶解度を高めることがある。また、メトトレキサート大量療法の場合は、メトトレキサートが尿細管内で析出ことによる腎不全防止のため尿をアルカリ化する。

5) ビリルビン

尿中には抱合型(直接型)ビリルビンのみが出現する。したがって、尿ビリルビンが陽性的場合、閉塞性黄疸など抱合型ビリルビンが増加していることになる。直接ビリルビンが 1.3 mg/dl 程度から尿ビリルビンが陽性となるとする報告もあるが、実際には血清直接ビリルビンで 5 mg/dl 程度になっても尿ビリルビンが陽性にならない場合もあり、試験紙の感度は一定していない。また、薬物による偽陽性もかなり多く、特異度にも問題がある。

6) ウロビリノーゲン

肝疾患のスクリーニング検査として広く行なわれてきたが、薬物などによる偽陽性も多く、血清ビリルビン・酵素などの測定が容易に行なわれる現在ではその意義に乏しいと思われる。

7) ケトン体

ケトン体とはアセトン、アセト酢酸、3-(あるいはβ-)ヒドロキシ酪酸(3-OHBA)の総称である。ケトン体尿試験紙が反応するのはオキシ基(C=O)を持つ、アセトンとアセト酢酸のみであり、ケトアシドーシスの中心となる 3-OHBA は尿試験紙には反応しないことに注意。L-DOPA などの薬物によって偽陽性を生じることがある。

尿中ケトン体は血中ケトン体に由来し、その増加は糖質の利用障害あるいは絶対的・相対的不足を示す。

8) 白血球

白血球(好中球)のエステラーゼ反応を利用しており、破壊白血球でも検出される。感度としては沈渣(での白血球増多)よりも少し低い。

9) 亜硝酸塩

一部の細菌(大腸菌、クレブシエラ、一部のブドウ球菌、腸球菌、緑膿菌など)の硝酸塩還元能を用いているため菌種によっては検出できない。また、産生能のある菌種でも膀胱内に尿がある程度貯留していること、尿中に硝酸塩が十分に存在することなどの条件があり、感度はあまりよくない。また、尿の色の影響での偽陽性も存在する。

10) 試験紙の妨害反応 先に述べた還元剤(アスコルビン酸)以外にも偽陽性・偽陰性となる物質(状態)は多い。各試験紙の添付文書などで確認が必要。

11) 比較的新しい尿試験紙項目(機器判定)

1. アルブミン

アルブミンの低濃度域を半定量化

2. クレアチニン

クレアチニンを半定量

→尿の濃さを補正する: P/C(蛋白/クレアチニン)比, A/C(アルブミン/クレアチニン)比

6. 蛋白定量、アルブミン他の微量蛋白、酵素などの糸球体・尿細管障害(傷害)マーカー

1) 尿蛋白定量

1. 蓄尿の問題点

1. 煩雑である(特に外来患者)、2. 適切に行うのは難しい(特に残尿がある場合)、3. 感染源となりうる(入院患者)

2. 1日量とクレアチニン(Cre)補正

1日蛋白排泄量を知るのには蓄尿が必要だが、スポット尿でもある程度1日量推定できる。

一日尿蛋白量(g/日)=クレアチニン補正蛋白濃度(g/gCr)

=尿蛋白濃度(mg/dL)/尿 Cr 濃度(mg/dL)

ただし、筋肉量が非常に少ないあるいは多い場合は外れてしまうので注意。

3. 臨床判断値(糸球体傷害(バリア破綻)の重要な指標)

i. 顕性蛋白 尿糖尿病性腎症の診断基準

尿蛋白 0.5 g/日以上, 尿中アルブミン 300 mg/日以上, 200 μ g/分以上あるいは 300 mg/gCr 以上を顕性蛋白尿と定義。

ii. 腎生検の適応 腎臓学会による腎生検ガイドブック 2020

a. 蛋白尿 1 g/日以上 (または尿蛋白/クレアチニン比 1.0 g/gCre 以上) を呈する場合には、腎生検を検討する。

- b. 蛋白尿 1 g/日未満（または尿蛋白/クレアチニン比 1.0 g/gCre 未満）0.5 g/ 日以上（または尿蛋白/クレアチニン比 0.5 g/gCre 以上）の場合には、良性蛋白尿（一過性蛋白尿や起立性蛋白尿）を除外する。特に CKD G1～3 に対して、病態の把握，腎予後，治療介入のため腎生検を検討する。
 - c. 蛋白尿と血尿の両方を認める場合は腎生検を検討する。
 - iii. 専門医への紹介 日本腎臓学会 CKD 診療ガイド 2012
 - a. 高度の蛋白尿（尿蛋白/Cr 比 0.50 g/gCr 以上，または 2+以上）
 - b. 蛋白尿と血尿がともに陽性（1+以上）
- 2) 早期糖尿病性腎症マーカー(糸球体傷害マーカー)微量(マイクロ)アルブミン主に糖尿病性腎症の早期診断のために用いられる。(試験紙陽性の顕性蛋白尿では腎障害が不可逆的)
1. 微量アルブミン(マイクロアルブミン)
- 以前より糖尿病性腎症のマーカーとして用いられており、日本糖尿病学会 糖尿病診療ガイドライン 2019 の糖尿病性腎症では検査項目としては尿中アルブミンのみが記載(「尿中アルブミンに優る指標の確立にはいたっていない。」)

糖尿病性腎症病期分類(2013 年 12 月 糖尿病性腎症合同委員会)

| 病期 | 尿アルブミン値(mg/gCr) あるいは尿蛋白値(g/gCr) | GFR(eGFR) (ml/分/1.73m ²) |
|--------------|--|---|
| 第 1 期(腎症前期) | 正常アルブミン尿(30 未満) | 30 以上 |
| 第 2 期(早期腎症期) | 微量アルブミン尿(30～299) | 30 以上 |
| 第 3 期(顕性腎症期) | 顕性アルブミン尿(300 以上) あるいは持続性蛋白尿(0.5 以上) | 30 以上 |
| 第 4 期(腎不全期) | 問わない | 30 未満 |
| 第 5 期(透析療法期) | 透析療法中 | |

2. その他の糖尿病性腎症マーカー

i. (マイクロ)トランスフェリン

糸球体障害でアルブミンより早期に尿中に出現する場合があるとされている。

ii. V 型コラーゲン

腎糸球体基底膜およびメサンギウムの主要な構成成分。糖尿病腎症ではこれらの部分の障害によって微量アルブミンが検出されない早期の段階より、IV 型コラーゲンが尿中に増加するとされている。

※いずれも糖尿病以外の腎・尿路系疾患で蛋白尿を来しうるものでは異常値となるので注意

3) 尿細管障害(傷害)マーカー

NAG(N-acetylglucosaminidase)、低分子蛋白(α_1 -マイクログロブリン(α_1 -m)、 β_2 -マイクログロブリン(β_2 -m))および最近保険収載された L-FABP(肝臓型脂肪酸結合蛋白)などが用いられている。糸球体腎炎などの腎糸球体障害によっても、二次的に尿中活性・濃度が増加する。

1. 尿中 NAG

尿細管(特に近位尿細管)の細胞内に存在する酵素。尿細管に障害があると尿中に逸脱する、尿細管の器質的な障害を把握。

2. β_2 -m、 α_1 -m

分子量がそれぞれ 11,800、30,000 と低分子の蛋白であるため糸球体で濾過されるが、腎尿細管上皮で再吸収され排尿時には尿中にほとんど認められない。尿細管の機能障害があると再吸収能が低下して尿中に増加するので、尿細管の機能的な障害を把握。

β_2 -m は酸性尿で安定性が悪いことと、炎症や腫瘍によって産生が亢進して血中濃度が増加することでも尿中濃度が増加するため、現在は α_1 -m の方が推奨されている。

3. L-FABP(L 型脂肪酸結合蛋白)

近位尿細管の細胞質に局在し、虚血などの尿細管の障害で尿中に出現する。腎機能が正常または軽度低下の糖尿病患者に対して、糖尿病性腎症を糸球体障害とは別の局面から把握することができ、予後推定に有用とされている。また、薬物・造影剤あるいは敗血症などによる急性腎障害(AKI: acute kidney injury)を早期に把握できる。

4. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; 好中球ゼラチナーゼ結合性リポカリン)

腎虚血後に腎臓内で急激に発現量が増加するため、早期の ATN の診断および腎前性疾患との鑑別に有用)。ただし、尿路感染でも増加するので特異性がやや低い。

※急性腎障害(AKI)マーカー (日本腎臓学会 AKI(急性腎障害)診療ガイドライン 2016 より)

CQ5-1 AKI の早期診断として尿中バイオマーカーを用いるべきか?

推奨：尿中 NGAL, L-FABP は AKI の早期診断に有用な可能性があり測定することを提案する。尿中シスタチン C の有用性は限定的で明確な推奨はできない。

CQ5-2 AKI 重症度や生命予後の予測に尿中バイオマーカーを用いるべきか?

推奨：AKI 重症度や生命予後の予測において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C の有用性は不明である。

CQ5-3 腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別に尿中バイオマーカーを用いるべきか?

推奨：腎前性 AKI と腎性 AKI の鑑別において尿中 NGAL の有用性は限定的であるが測定することを提案する。尿中 NAG, L-FABP, シスタチン C の有用性は不明である。

7. 骨代謝マーカー(NTX(I型コラーゲン架橋 N 末端テロペプチド)、CTX(I型コラーゲン架橋 C 末端テロペプチド;β クロスラプス、DPD(デオキシピリジノリン))

日本骨粗鬆症学会、日本骨代謝学会、骨粗鬆症財団による骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 に記載されている尿中骨代謝マーカーはこの3つ(これらの優劣についてはさまざまな意見がある、とされている)。いずれも骨基質である I 型コラーゲンの断片である。骨吸収によって血中に出現、分子量が小さいため糸球体で濾過されて尿中の方が濃度が高くなりやすい。早朝第二尿を用いて検査を行うのが一般的である。悪性腫瘍の骨転移マーカーとしても用いられている。

8. 乱用薬物検査

1) 乱用薬物検査

1. 目的

i. 臨床的に薬物中毒が疑われる場合

トキシドローム(薬物中毒のときの症状をまとめたもの)が参考となる

ii. 就業上の要求(旅客業、運送業など安全上の観点から)

2. 尿が検体としてもちいられる(尿の特性)

3. スクリーニング方法としては EIA, EMIT などがあるが、臨床現場で使用可能なもの(POCT 対応試薬)としてシグニファイ™ ER がある

4. 確認法は LC-MS/MS

2) シグニファイ™ ER

1. イムノクロマトグラフィーにより尿中の 11 種の乱用薬物及びそれらの代謝産物を検出

i. アンフェタミン類(AMP)、バルビツール酸類(BAR)、ベンゾジアゼピン類(BZO)、コカイン系麻薬(COC)、大麻(THC)、メチレンジオキシメタンフェタミン類(MDMA)、モルヒネ系麻薬(OPI)、オキシコドン類(OXY)、フェンシクリジン類(PCP)、プロポキシフェン類(PPX)、三環系抗うつ剤(TCA)

2. 尿中に存在する薬物と、テストデバイスのメンブレン上に固相化された薬物-タンパク質複合物とが、テストデバイス中に含まれる金コロイド標識抗薬物マウスモノクローナル抗体の結合部位を奪い合う競合的免疫測定法を測定原理

3. 4 つの検体添加部(添加孔)に 100μL(付属スポイトで 3 滴)尿検体を滴下→5 分後に判定

4. ラインが表示されていない薬物が陽性

9. 産業衛生関連尿検査(特殊健康診断)

- 1) 管理を要する化学物質を扱う場合、曝露程度の把握のため
特殊健康診断として尿中濃度、尿中代謝物濃度が測定されることが多い

有機溶剤

| 対象物質 | 測定項目 |
|------------------|--------------------------|
| キシレン | 尿中メチル馬尿酸 |
| N. N-ジメチルホルムアミド | 尿中N-メチルホルムアミド |
| スチレン | 尿中マンデル酸 |
| テトラクロルエチレン | 尿中トリクロル酢酸 または 尿中総三塩化物 |
| 1. 1. 1-トリクロルエタン | 尿中トリクロル酢酸 または 尿中総三塩化物 |
| トリクロルエチレン | 尿中トリクロル酢酸 または 尿中総三塩化物 |
| トルエン | 尿中馬尿酸 |
| ノルマルヘキサン | 尿中2. 5-ヘキサンジオン |

その他

鉛(δ -アミノレブロン酸)

クロムなど(その金属)