

原因不明の腎性血尿と血清亜鉛に関する臨床的研究

国立療養所宇多野病院泌尿器科（医長：細川進一）

細川 進 一

CLINICAL STUDY OF THE RELATIONSHIP BETWEEN
UNKNOWN ETIOLOGY OF RENAL HEMATURIA
AND SERUM ZINC CONCENTRATIONS

Shinichi Hosokawa

*From the Department of Urology, Utano National Hospital
(Chief: Dr. S. Hosokawa)*

The relationship between red blood cell counts in urine of 165 patients with unknown etiology of renal hematuria and serum zinc levels was examined. There was a significant negative correlation between red blood counts in urine and serum zinc levels. The clinical course and changes of serum zinc levels of 2 cases (case 1: 21 years old female, case 2: 46 years old male) with unknown etiology of renal hematuria are reported.

Serum zinc levels showed the clinical stage of unknown etiology of renal hematuria. Renal biopsy should be done in patients with low serum zinc levels and renal hematuria continuing for a long time. Clinically, serum zinc level could be used as a marker of effect of treatment for unknown etiology of renal hematuria. Serum zinc levels were low in 165 patients with renal hematuria.

Key words: Serum zinc levels, Renal hematuria

緒 言

血尿は泌尿器科領域では、日常診療において最も重要でかつ頻度の高い症状のひとつである。この診断には検尿、レ線検査、超音波検査、内視鏡検査、各種生化学検査などが実施されているが、いずれの検査でも異常なく、はっきりと原因のわからない血尿を有する症例が存在する^{1,2)}。このような原因不明の血尿は単一の疾患ではなく、種々の病態あるいは血管の奇形などを含む異常状態が複合した症候群と考えられている³⁾。

私たちは現在までに亜鉛が腎内の病態を示す marker のひとつであることを報告してきた⁴⁾。今回は血尿と血清亜鉛との関係について、臨床的に検討を行った。

対象および方法

対象は泌尿器科の外来および入院患者で、血尿を主訴とした患者のうち原因不明の腎性血尿と診断された165例である。Table 1 に患者の年齢、性別を示した。

また、この Table 1 には患者の年齢層別の平均血清亜鉛値 (Zn)、平均血清銅値 (Cu)、および平均の総血清蛋白量 (TP) を示した。

腎性血尿の診断については Fig. 1 に図示した。

患者は検査1カ月前より輸血やビタミン剤の投薬は受けていない。また検査当日は朝から絶食とし、午前8時30分から午前10時までに採血した。全症例とも、肝硬変症や癌などの病気にはかかっている。

血清中の Zn や Cu の測定には原子吸光法で測定を行なった。測定方法の詳細はすでに報告した⁵⁾。

統計学的処理は Student t 検定を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

また血尿を有しない、腎機能正常な健康正常人(100人)について血清中の Zn および血清中の Cu を検査した。この結果を血清 Zn および血清 Cu の正常値とした。

血清中の TP および Cu は血清 Zn 値と有意な関係を有しており、血清 Zn 値の測定値が信頼できるかどうかの指標として測定した。

Table 1. Age distribution and serum zinc (Zn) and copper (Cu) levels in 165 patients with benign hematuria.

age	male (number of cases)	female (number of cases)	serum Zn levels ($\mu\text{g/dl}$)	serum Cu levels ($\mu\text{g/dl}$)	T.P (mg/dl)
0~9	3	4	62 $\pm$ 12	112 $\pm$ 14	6.2 $\pm$ 0.5
10~19	10	14	64 $\pm$ 14	116 $\pm$ 12	6.8 $\pm$ 0.5
20~29	14	12	62 $\pm$ 8	120 $\pm$ 8	7.0 $\pm$ 0.2
30~39	15	12	60 $\pm$ 7	118 $\pm$ 11	7.1 $\pm$ 0.2
40~49	14	16	64 $\pm$ 10	118 $\pm$ 13	6.9 $\pm$ 0.6
50~59	12	10	62 $\pm$ 12	114 $\pm$ 6	6.9 $\pm$ 0.4
60~69	8	6	60 $\pm$ 8	116 $\pm$ 8	6.8 $\pm$ 0.5
70~79	6	5	56 $\pm$ 6	108 $\pm$ 10	6.4 $\pm$ 0.6
80~89	2	2	56 $\pm$ 6	104 $\pm$ 8	6.4 $\pm$ 0.6
Total	84	81	Mean $\pm$ SD 60.7 $\pm$ 9.8	114 $\pm$ 10	6.7 $\pm$ 0.4

結果および成績

腎性血尿を有する165例の血清 Zn 値は $60.7 \pm 9.8 \mu\text{g/dl}$: 正常値 ($84 \pm 2 \mu\text{g/dl}$) で血清 Cu は $114 \pm 10 \mu\text{g/dl}$: 正常値 ($110 \pm 18 \mu\text{g/dl}$) であった。また、TP は $6.7 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$ であった。

血尿の程度であるが、400倍で1視野に平均 50 ± 48 個の赤血球数であった。すべての年代で同様の傾向であった。Fig. 2 にこれを示した。

光顕400倍で1視野に尿中赤血球数が5~20個の症例は19例であり、その血清 Zn 値は $66 \pm 5 (\mu\text{g/dl})$ であった。尿中赤血球数が20~50個の症例は71例で、その血清 Zn 値は $61 \pm 4 (\mu\text{g/dl})$ であった。赤血球数が50から100個までのものは40症例で、その血清中の Zn 値は $54 \pm 3 (\mu\text{g/dl})$ であった。尿中赤血球数100以上のもの25例でその血清 Zn 値は $50 \pm 4 (\mu\text{g/dl})$ であった。これらのことは Fig. 3 に示した。

尿中赤血球が上昇するにつれて有意に血清中の亜鉛が低下することが示された (Fig. 3)。

また血清 Cu 値であるが、尿中赤血球数5~20の19例では $108 \pm 8 \mu\text{g/dl}$ 、尿中赤血球数20~50の71例では $114 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ 、尿中赤血球数50~100の40症例では $120 \pm 4 \mu\text{g/dl}$ 、尿中赤血球数100以上の25例では $124 \pm 3 \mu\text{g/dl}$ であった。

尿中赤血球数の増加とともに血清中の Cu の値は有意に上昇した。

症例1:

21歳の女性で15歳頃より血尿の指摘を受けていた。初診時の一般腎機能検査および生化学所見は正常であった。尿中では400倍で1視野に150~200個の赤血球を認めた。DIP、腎および腹部エコー、腎-CT、RP、

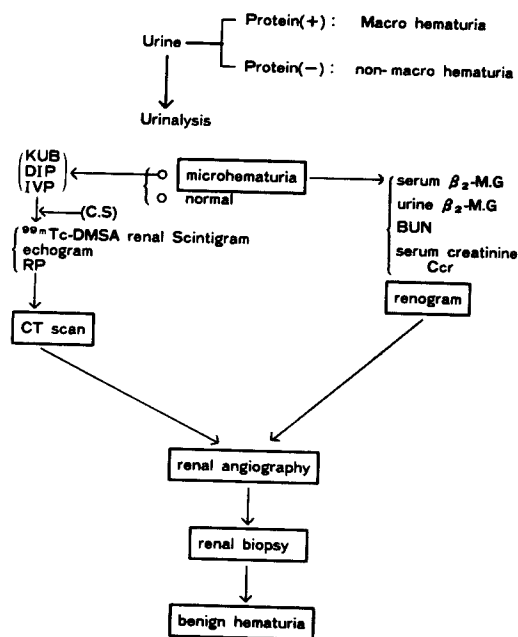


Fig. 1. Examination for benign hematuria.

Cystoscopic examination は正常であった。また一般検血、各種機能検査、ASLO、CRP、RA とともに正常であった。Fig. 4 にその臨床経過を示した。現在でも尿中赤血球数が、400倍強拡大で1視野70~100個もあり、血清亜鉛値は $60 \sim 64 \mu\text{g/dl}$ で低値である。この症例は1985年8月に腎生検を施行し、IgA 腎症と診断された。現在抗凝固薬を投薬し、経過を観察中である。

症例2:

46歳の男性で会社の健康診断で血尿を指摘され、当科外来を受診した。初診時、尿中赤血球数が100~120

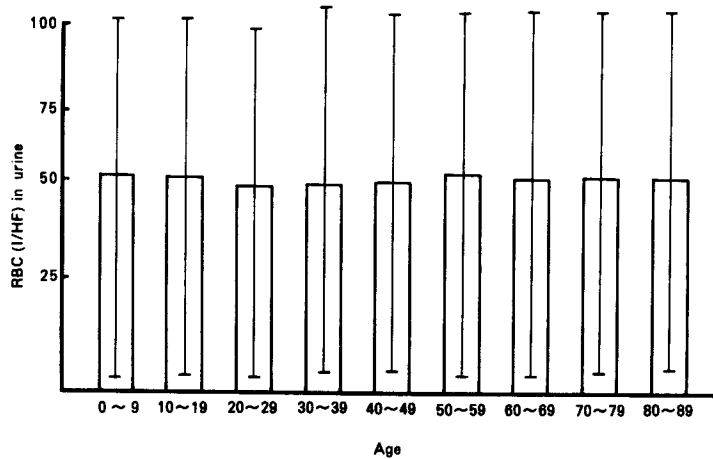


Fig. 2. Red blood cell counts in urine and age distribution.

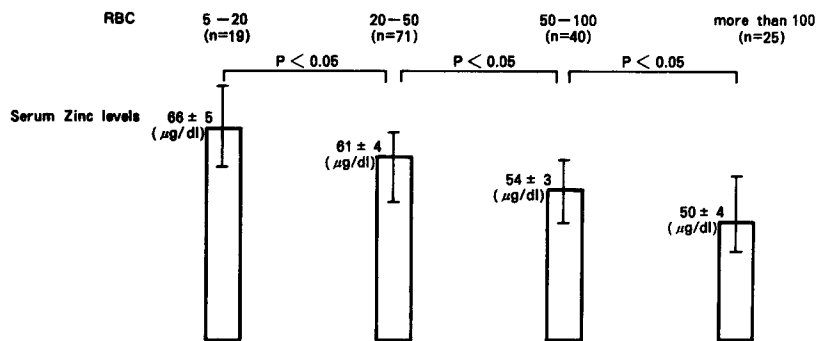


Fig. 3. RBC (1/400 HF) in urine and serum zinc levels in patients with benign hematuria.

個（400倍，1視野）あり，血清亜鉛値も $58 \mu\text{g/dl}$ と低値であった．IVP，腎のCT，腎の超音波，Cystoscopic examination とともに正常であり，生化学検査，各種腎機能検査もすべて正常であった．以上から原因不明の良性血尿と診断し，アドナ，トランサミン，グリチロンの三者による治療を開始した．Fig. 5に示すように時間とともに効果をあげ，治療開始後，約1年半で血尿は改善した．これとともに血清中亜鉛値も $84 \mu\text{g/dl}$ と正常に回復した．

考 察

原因不明の腎性血尿は従来からいわゆる“特発性腎出血”と呼ばれており，その原因としては古くから，線溶活性の亢進，腎盂内圧の低下，神経性素因によるもの，アレルギー説，血管透過性亢進説，脳障害，腎内の動脈瘤あるいは腎内の血管の奇形，自己免疫異常などの説明があるが，いまだに定説はない．

Carson⁶⁾ は，あらゆる泌尿器科学的検査で異常を

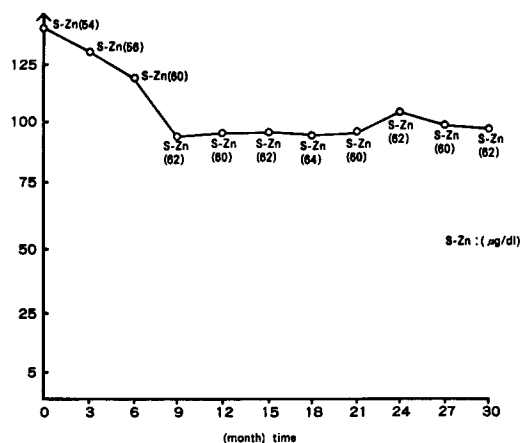


Fig. 4. Case: 21 female Clinical course: RBC in urine and serum zinc levels with time.

見つけ出せなかった200例の microscopic hematuria の症例を2年間にわたり follow-up した結果，20％に尿路の異常に基づく血尿であることが証明され，

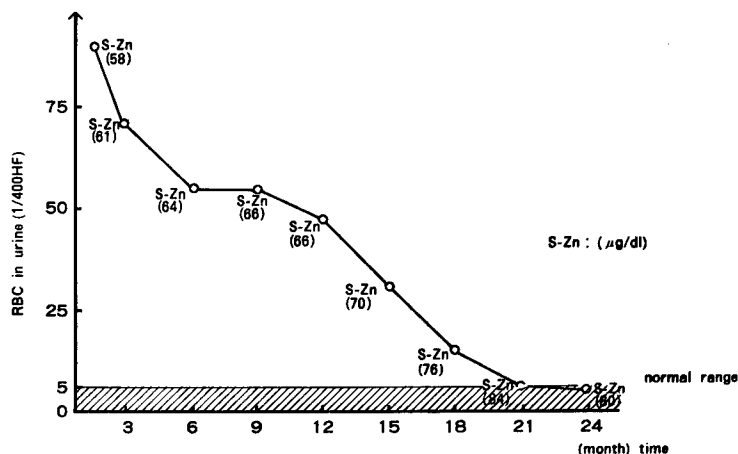


Fig. 5. Case: 46 male Clinical course: RBC in urine and serum zinc levels with time.

このうち5例に尿路の悪性腫瘍を発見したと報告しており、この腎性血尿には泌尿器科医の根強い観察が必要であると強調している。私もまったく同感であり、ともすれば本邦の泌尿器科医は、この腎性血尿の患者を安易に内科医や小児化医にまかせる傾向があるが、今後は本邦の泌尿器科医もこの腎性血尿に、もっと根気強く臨床的に取り組むべきであると考え。

伊藤²⁾は、いわゆる特発性腎出血と診断された358例のうち177例に腎生検を施行し、約55.4%に糸球体腎炎を認めている。林³⁾は452例の本症のうち13例に腎生検を施行し、6例に腎炎を認めている。

Pardo⁷⁾は、65例の本症例を有する患者全例に腎生検をし30例に糸球体の異常を認めており、また免疫系の異常を示す症例が多数存在したことを報告し、本症に免疫異常が関与しているだろうと述べている。私たちもすでに本症が免疫異常と関係があることをすでに報告した⁸⁾。

本症と血清中のZnとの関係についての報告は、私が調べた範囲では本論文が最初である。

亜鉛は生体内の必須微量元素で、補酵素として蛋白合成、DNA、RNAの生合成をはじめとして多くの生理作用に関係している。その欠乏は食欲不振、創部治癒遅延、精巣の萎縮などをきたす。

腎不全や血液透析症例では血清中の亜鉛は一般に低く⁹⁻¹²⁾これが腎性貧血と関係があることを著者はすでに報告した¹³⁻¹⁶⁾。

著者のウイスター系ratを使用した実験で、正常ratの血清中のZnの量は $133 \pm 30 \mu\text{g/dl}$ 、uremic ratでは $69 \pm 21 \mu\text{g/dl}$ と有意($p < 0.01$)に低値を示した。しかし腎組織内のZnの量は、正常ratで

は $6.9 \pm 2.1 \mu\text{g/g}$ でuremic ratのそれは $13.8 \pm 2.7 \mu\text{g/dl}$ と有意($p < 0.01$)に高値を示した。この研究結果は血清Zn値あるいは腎組織内Zn値の異常には、腎における何らかの障害が存在することを示唆している。(ただし、貧血、悪性腫瘍、高齢者などの亜鉛欠乏を有している症例は、除外して考えるべきである)

これらのことより、亜鉛と本症の関係を著者は下記のように解釈し、臨床的に応用している。

本症で長期血尿が続く、かつ長期間血清Zn値の低い症例では、(症例1のような場合)腎生検を必ず実施すべきである。

本症で血尿が続いても血清亜鉛値が改善してくる症例では、必ずしも腎生検の必要はなく、薬物などの治療で軽快すると考えられる(症例2のような場合)。

本症における血清亜鉛値は、このように本症の病状の程度や進行状態を、また改善状態を表わす。また腎生検の必要の有無の指標としても有用であることがわかった。

結 論

1) 165例の腎性血尿を有する症例の血清Zn値を調べた。有意にその血清Zn値は低値を示した。

2) 血尿の程度が強くなるにつれて、血清Zn値は低下することがわかった。

3) 血清Zn値は本症の病状の進行の程度を示すものと考えられる。

4) 本症で継続的に長期にわたり、血清Zn値が低値を示す症例は、腎生検をすべきである。

5) 本症では血清Zn値は治療効果を検討する、ひとつのmarkerとしても使用できる。

文 献

- 1) 細川進一・川村寿一・吉田 修：腎血行動態からみた原因不明の一側性。腎出血に関する考察。泌尿紀要 24：849～855, 1978
- 2) 伊藤晴夫・村上光右・宮内大成・丸岡正幸・山口邦雄・五十嵐辰夫・岡野達弥・安田耕作・島崎淳・土田弘基・倉山英昭：血尿の原因と予後。日泌尿会誌 77：896～900, 1986
- 3) 林 睦雄：原因不明の腎性血尿に関する臨床的研究。日泌尿会誌 76：1633～1634, 1985
- 4) 細川進一・脇村浩美：各種腎疾患における血清亜鉛および血清銅について。微量金属代謝 13：129～136, 1985
- 5) Hosokawa S, Nishitani H, Umemura K, Nishio T, Tomoyoshi T, Sawanishi K and Yoshida O: Relationship between hemodialysis anemia and copper and zinc. Int Urol Nephrol 17: 365～371, 1985
- 6) Carson CC, Segura JW and Greene JF: Clinical importance of microhematuria. JAMA 241: 149～150, 1979
- 7) Pardo V, Berion MG, Levi DF and Strauss J: Benign Primary Hematuria. Clinicopathologic Study of 65 patients
- 8) 細川進一・友吉唯夫：いわゆる特発性腎出血に関する免疫学的研究。泌尿紀要 26：1379～1382, 1980
- 9) Hosokawa S, Kohira S, Imai T, Tomoyoshi T, Nishio T and Sawanishi K: Zinc transfer during hemodialysis in chronic renal failure patients. Blood Purification Vol. 1, No. 4, 225～230, 1983
- 10) Hosokawa S, Nishitani H, Imai T, Nishio T, Tomoyoshi T and Sawanishi K: Changes in copper and zinc in chronic hemodialysis patients. Proc EDTA-ERA Vol. 21: 247～250, 1984
- 11) Hosokawa S, Nishitani H, Tomoyoshi T, Imai T, Nishio T and Yoshida O: Serum zinc concentration changes in chronic hemodialysis Patients. Dilysis & Transplantation, Vol. 15: 83～85, 1986
- 12) Hosokawa S, Koike T, Kawaji A, Nishitani H, Nishio T, Tomoyoshi T, Sawanishi K and Yoshida O: Zinc transport during hemodialysis. Artif Organs 10 (1): 30～36, 1986
- 13) Hosokawa S, Nishitani H, Umemura K, Tomoyoshi T and Yoshida O: Trace metals and dialysis anemia. Life Support Systems Vol. 4 Supplement 2: 240～242, 1986
- 14) Hosokawa S, Nishitani H, Tomoyoshi T and Yoshida O: Trace metals and anemia in chronic hemodialysis patients. Vol. XXXII Trans Am Soc Artif Intern Organs 305～308, 1986
- 15) Hosokawa S, Nishitani H, Sawanishi K, Yoshida O, Umemura K, Nishio T and Tomoyoshi T: Relationship between anemia and serum nickel and zinc in chronic hemodialysis patients. Progress in Artificial Organs-1985 edited by Nose Kjellstrand MC and Ivanovich MP. ISAO Press, Cleveland 170～173, 1986

(1987年3月10日迅速掲載受付)