

総説

尿統合機器を用いた有用な尿検査情報提供のための運用を目指して

— FCM 法による尿中有形成分測定装置の位置づけを中心に —

油野 友二, 松村 隆弘

金沢赤十字病院 検査部：石川県金沢市三馬 2-251 (〒 921-8162)

キーワード

精度保証, 尿検査, 尿沈渣検査, 尿中有形成分測定装置, 全自動尿統合分析装置

はじめに

2011年に改訂されたJCCLS尿沈渣検査法指針提案GP1-P4¹⁾では、尿沈渣検査の自動化機器について、改めてその特性を理解して用いることと明記している(図1)。尿中有形成分情報として、尿沈渣検査の機械的な自動化ではなく別の情報であるという考え方である。そこで、尿中有形成分情報を用いる目的を明確にすることが、運用にあたり大変重要なことであると考え、本稿では、尿沈渣検査の現状、関連ガイドラインとの関係を考えてともに、近年、登場した尿定性測定装置と一体化した測定機器である尿統合機器の運用方法について検証してみたい。

今日の尿検査の自動化機器の現状

尿検査の自動化は尿試験紙法による尿定性検査の自動化機器に代表されるようにスクリーニング検査としてより精度の良い、迅速な情報発信の手段として構築されてきた。また、尿沈渣検査においては尿中有形成分情報という新たな概念に基づく分析装置が登場し、検査室の合理化の一翼を担うようになってきた。尿中有形成分情報の測定原理は大きく2つに分けられる。尿沈渣画像を取り込み画像解析システムによって成分分類する画像処理方式と、サイトメトリー法により成分分析する方式である。また、焦点調整方法によって分類するとフロー方式と

自動化機器による検査について

フローサイトメトリー法などの自動化機器の使用に際して、尿中有形成分(urine formed element)情報として機器の特性を理解して使用することが望ましい。特に赤血球、白血球に関しては正確度、精密度ともに良好な成績を提示することが明らかにされており、また、世界的傾向にある定量的表示(個数/μL)に対応している点に留意する。

自動化機器による検査は尿沈渣検査ではなく尿中有形成分情報である。

図1. JCCLS尿沈渣検査法指針提案GP1-P4 2011(抜粋)

スライド方式に分けることができる。これらの機器を用いることの有用性は、

- ①尿中成分の少ない検体の選別が可能になり、鏡検すべき検体のみを行うという点でのマンパワーの有効利用が可能で、一般検査の省力化や迅速化が図られること
- ②一部の方式では成分の画像を保存しておくことが可能となり、精度管理や経過観察、教育の面での有用性などである。

フローサイトメトリー法（FCM法）による成分分析は、成分の大きさや形、核を蛍光色素などにより染め分けレーザー光に対する散乱光や蛍光を測定する方式である。そして、出現成分をスキュッタグラム上に表示し、自動解析するものである。この方式の特徴は、大別された出現成分（赤血球、白血球、細菌など）の分布が明確に示される点で、それ以外の成分の詳細分類には限度がある。ただし、無遠心尿における成分含有量（個数/μL）が測定可能な点は長所である。しかし、現時点では詳細分類には鏡検が必須であり、従来の尿沈渣検査の単なる自動化

ではなく、「別物の尿中有形成分情報である」との考え方が必要である^{2,3)}。

尿沈渣検査の臨床的意義の変化

尿沈渣検査は形態学的検査であり、尿中の成分である上皮細胞類、血球類、円柱類、結晶・塩類、細菌類についてそれぞれ正確に分類と計測をすることが必要である。尿沈渣検査の臨床的意義は、第一にスクリーニング検査として腎・尿路系での病変の有無、第二にすでに確認された腎・尿路系の病変に対する治療効果や薬剤の副作用の判定についての情報収集が主なものである。しかし、これらの目的は尿沈渣検査のみの結果にて推定されるのではなく、尿蛋白や尿潜血反応に代表される尿定性検査、血液の臨床化学的検査などの検査所見を踏まえて総合的に評価されてきた。さらに今日では、これまで尿沈渣検査によって推定されていた腎・尿路系の病態を、画像診断や免疫学的検査によって病態把握することが可能になり、尿沈渣検査はますますスクリーニング検査としての価値が高まってきている（図2）。

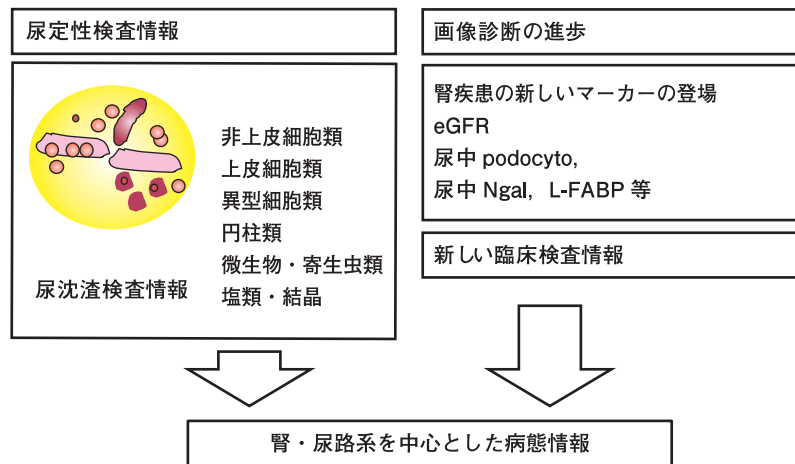


図2. 尿沈渣検査の臨床的意義と取り巻く環境の変化

一方、視点を変えて、「臨床検査の精度保証」という観点から考えると、性能評価として本邦における尿沈渣検査法のマニュアルである JCCLS 尿沈渣検査法指針提案 GP1-P4 との比較評価、外部・内部精度管理や分析前後の信頼性評価などの重要性はよく知られている（図3）。尺度の信頼性評価は馴染みのないと感じるかと思うが、FCM 法による尿中有形成成分情報は従来の尿沈渣検査の単なる自動化ではなく、「別物の尿中有形成成分情報である」との考え方をする上では重要な事項である。尺度の信頼性評価とは、その検査結果が臨床的にどのように判断すべき値であるかの信頼性評価である。簡単に言えば、尿沈渣検査が臨床的に有用とされる根拠として、種々の診断・診療ガイドラインでどのように評価されているかを検証し、その内容について尿中有形成成分情報ではどうかを検証することである。血尿診断ガイドライン⁴⁾（2006年）、CKD 診療ガイド（2009年）、UTI 薬効評価基準^{5,6)}（2009年、「尿路性器感染症に関する臨床試験実施のためのガイドライン」として改定）などがその対象と考えられる。

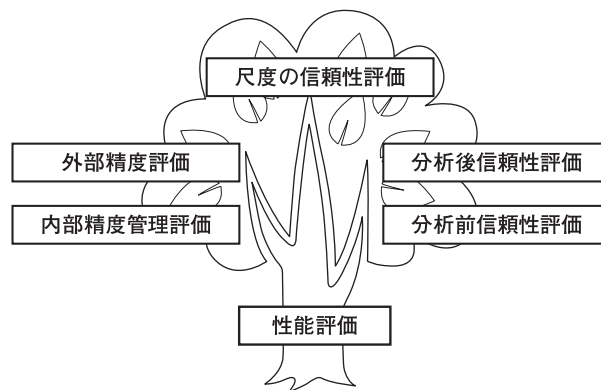
JCCLS 尿沈渣検査法指針提案と自動化機器

日本臨床検査標準協議会 JCCLS による尿沈渣検査法指針提案（JCCLS GPI - P4,2010）では、自動化についての考え方を以下のように記載している。

「機器による測定について：フローサイトメトリー法などの自動化機器の使用に際して、尿中有形成成分情報として機器の特性を理解して使用することが望ましい。特に赤血球、白血球に関しては正確度、精密度ともに良好な成績を提示することが明らかにされており、また、世界的傾向にある定量的表示（個数/μL）に対応している点にも留意する。」

この記載の意味するところは、以下の点と考えられる。

無遠心尿にて測定する自動化法は、遠心操作後に標本作製を行う尿沈渣鏡検法に比較して誤差要因が少なく精度管理上優れている。さらに赤血球、白血球については、フローサイトメトリー法は血液検査の自動化の開発過程により確立された検査法であり、正確度、精密度ともに良好である。



引用改変：細萱茂実：第13回生物試料分析科学会大会

図3. 臨床検査の精度保証の要因

諸外国の検査法では尿沈渣の表示単位として定量的表示（個数/ μL ）が多く用いられているが、この点でも自動化法が便利である。

円柱や上皮の各成分の分類については、現状では、自動化機器では十分とは言えない。詳細分類は尿沈渣鏡検法で行う必要がある。

運用にあたっては尿定性検査所見との判断プロトコル、尿中有形成分量の異常値設定など鏡検すべき検体の判断水準を厳密に設定する。さらにその判断基準は診療科ごとに尿沈渣検査へ期待する要素が異なることを認識して、それに対応した総合プロトコルが必要である。つまりは臨床との尿中有形成分情報に関する意志の統一が必須である。

診療ガイドラインと自動化機器

1. 血尿診断ガイドライン

2006年3月、日本泌尿器科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓病学会、日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会などが共同して作成した血尿診断ガイドラインが発表された。このガイドラインでは「尿潜血反応が陽性の場合には尿中赤血球数算定のた

め確認試験が必要である。一般的に顕微鏡による尿沈渣検査によって行われ、およそ5個/HPF（400倍強拡大1視野）以上を血尿とする。その他、無遠心尿でのフローサイトメトリー法（FCM法）などがあり、この場合はおよそ20個/ μL 以上を血尿とする。」と明記されている。この血尿診断ガイドラインの誕生により、

- ①尿潜血反応陽性時には尿沈渣検査が必要
- ②肉眼的血尿を認めたハイリスクグループを中心に尿沈渣検査において異型細胞の有無の確認が必要

など尿沈渣検査の位置づけが明確になった。

尺度の信頼性評価の観点から考えると、FCM法による尿中有形成分情報は血尿において定量的赤血球数の検出が極めて有効であり、同時に付帯情報としての赤血球スキッタグラムの応用により、赤血球の由来推定（糸球体型赤血球、非糸球体型赤血球）の情報が提供できる（図4）。赤血球円柱の有無や異型細胞については鏡検の必要があるが、十分にこの利点を理解することが重要である。

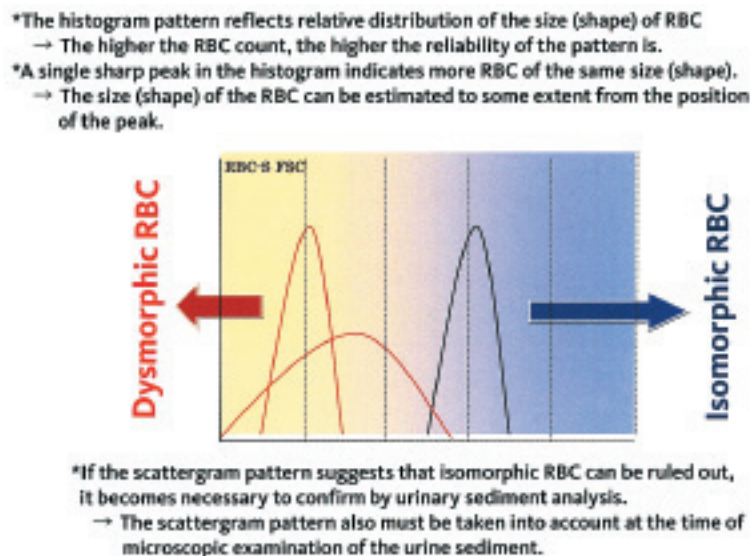


図4. FCM法による尿中赤血球スキッタグラムの利用

2. UTI 薬効評価基準

腎皮質から外尿道口までの感染性病変である尿路感染症 (Urinary tract infection: UTI) は、臨床所見と膿尿、細菌尿の鑑別によって診断される。つまり、尿を用いた一般検査および細菌検査である尿培養検査によって行われ、一般検査では尿試験紙法 (亜硝酸塩および白血球反応) と尿沈渣検査 (白血球数と細菌の有無) が広く実施されている。

尿中白血球は、尿路感染症以外の病態でも増加するので感染症に対する感度は低いとされている。しかし、白血球を認めない場合、感染の不成立、すなわち尿路感染症の否定につながる所見であるため、初期診断の段階では必須の検査といえる。尿沈渣検査では、有意の白血球尿の基準として 5 個 /HPF と一般的にされている。また、無遠心尿では 10 個 / μ L 以上とされている。尿路感染症の診断における細菌尿は定量培養法により判定される。中間尿の場合、菌数が 10^5 CFU/mL 以上を呈するものが有意の細菌尿として取り扱われてきた。しかし、菌数は採尿法、尿保存条件などによって異なるだけでなく、患者の臨床的背景にも影響されるため、 $10^3 \sim 10^4$ CFU/mL レベルの菌数でも起炎菌とすべきであるとする意見がある。UTI 薬効評価基準では 10^4 CFU/mL 以上を有意の細菌尿としている。遠心操作によって得られた尿沈渣は、細菌の定量情報となり得ないとの判断が強いが、無遠心尿による尿中有形成分分析機器による測定では尿中細菌数の定量値になり得ると考える。近年、自動化機器の開発の中でフローサイトメトリ法を用いた機器においては、菌体内核酸成分の特異的染色法を用い、同時に微細粒子を高感度に検出する細菌測定専用の測定部を設けることにより夾雑物の影響を最低限にした特異的な細菌検出が可能になった^{7, 8)}。これは、生菌・死菌の問題はあるが、一般検査における細菌の最も有効な最終鑑別方法との位置づけができよう。

尿統合分析装置 UX-2000 の検証と運用提案

今回、尿統合分析装置として尿定性検査と尿中有形成分情報を全自動で行う全自動尿統合分析装置 UX-2000 (UX-2000; シスメックス社) が登場した。この尿統合分析装置の登場は、各尿検査の位置づけを明確にする上でも意義があると考えられる。尿定性検査と尿中有形成分情報の各項目を任意にクロスチェックし、あるいは尿定性検査の結果により尿中有形成分情報の実施可否を制御するリフレクステスト機能が自在に使用できることにより、尿中有形成分情報を付加した尿定性検査と考えることで、尿沈渣検査との明らかな区分が可能と考える。

1. 運用結果

- 1) 尿中有形成分情報は従来の運用機器 (UF-1000i) と基本 5 項目で良好な相関性を得た。詳細な相関に関する検討は、機器自体が同一であるので省略する。
- 2) 測定時間: 2 つの測定系を合体させることで、測定の遅延が懸念されたので、5 日間無作為に選んだ試料にて測定時間を計測した。全例とも尿定性検査と尿中有形成分情報の 2 測定を実施することとして測定した結果、細菌尿、膿尿や結晶尿のような混濁の強い検体測定後は洗浄時間が長くなるが、測定時間は 0.66 ~ 0.98 分 / 試料 (平均 \pm SD) であった (図 5)。

2. 運用提案

尿統合分析装置の登場を機会に臨床検査情報としての尿定性・尿沈渣・尿中有形成分情報のあるべき位置づけについて考えてみたい (図 6)。一般的な運用では定性検査と尿沈渣検査の間に尿中有形成分分析があり、定性検査の結果および依頼により尿沈渣検査が必要な検体についてまず尿中有形成分分析を行い、さらに必要に応じて尿沈渣検査を行う方法であろう。したがって、尿沈渣検査を行う割合を再検率と呼んでいると思われる。しかし、尿統合分析装置では定性検査と尿中有形成分分析を連動して実施することか

ら、1台の機器により定性検査所見の提供と尿沈渣検査を必要とする検体の選別が可能となった。前述と同じであると思われるかもしれないが、尿統合分析装置内において定性所見から判断して尿中有形成分析を実施する判定を自動化（任意の設定ロジックによる）することが可能になったことは、初心者や夜間休日に使用する者にとっても分かりやすい運用ができ、結果として尿中有形成分析情報で完了とするものと尿沈渣検査を必要とするものの選別をしていると言える。尿中有形成分析情報で完了とするものを尿沈渣結果ではなく尿中有形成分析情報の結果として報告することで、尿定性・尿沈渣・尿中有形

成分情報のあるべき位置づけが明確になると確信している。

また、尿潜血反応と尿中赤血球数の大きな乖離についてフラグを示すことで、誰もが横紋筋融解症、HUSやAIHAの可能性について気付くことができ、極めて有効と考える。さらに、今後の期待として、異常フラグとして、定性検査間のチェックや定性検査と尿中有形成分析情報での乖離などのチェックが可能になればより有用となる。例えば、尿ケトン体と尿糖陽性時で判定が可能となれば、糖尿病ケトアシドーシスや劇症1型糖尿病を推測する契機となると思われる。

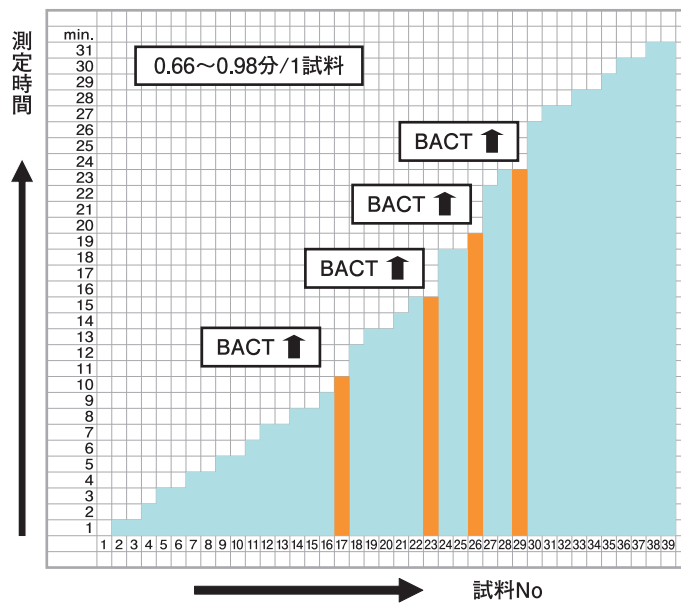
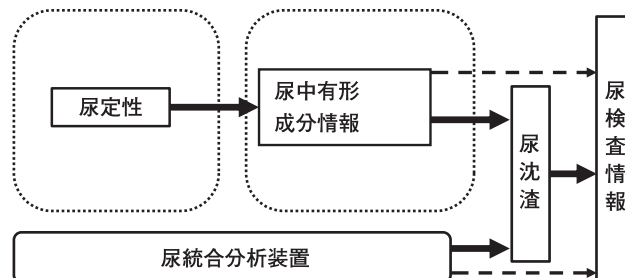


図5. UX-2000での検体性状による測定時間の変化



- ・ 別途システムを必要とせず連携測定が可能
 (例) 尿潜血反応陽性→尿中赤血球数・尿中赤血球形態情報
 白血球・亜硝酸塩反応陽性→尿中白血球数、細菌数
- ・ 種々の連携(クロスチェック)が簡単にできる
 (例) 初心者や専門としない技師でも異常値の把握が可能

図6. 尿統合分析装置の導入効果

まとめ

尿中有形成分分析を用いる有用性については、一般検査業務の省力化や迅速化への貢献や一部の方式での成分画像の保存による臨床への情報提供や教育の面で有用性が指摘されている。しかし、少数成分検出の精度、詳細分類の限界など尿沈渣検査と異なる特性を有していることを運用時は十分に理解する必要がある。そのため、尿定性検査結果や前回値などとの検証をシステム化するとともに、運用前に各診療科が尿沈渣検査へ求めるものと尿中有形成分情報の特性について臨床医と協議し理解を得る必要がある。

なお、本稿内容の一部は第60回日本医学検査学会(2011年6月、東京都)にて発表した。

参考文献

- 1) 社団法人日本臨床衛生検査技師会 尿沈渣検査法編集委員会 編. 尿沈渣検査法 2010. 東京: 2011. 110p.
- 2) 一柳好江 他. 知っておきたい! 自動化時代の落とし穴: 全自動尿中有形成分分析装置. Medical Technology. 2011; 39: 2146-2150
- 3) 油野友二. 形態検査における自動化機器の有用性と限界-特に尿沈渣検査における尿中有形成分測定装置の位置づけ-. 生物試料分析. 2007; 30(4): 291-296
- 4) 血尿診断ガイドライン検討委員会. 血尿診断ガイドライン. 日本腎臓学会誌. 2006; 48 Suppl. 1-34
- 5) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会 泌尿器系委員会. UTI 薬効評価基準(第4版暫定案) 日化療会誌. 1997; 45: 203-247
- 6) 日本化学療法学会臨床評価法制定委員会 泌尿器系委員会. UTI 薬効評価基準(第4版暫定案) 追補 日化療会誌. 1999; 47: 566-592
- 7) 中川弘子, 立矢裕子, 油野友二. 尿中細菌検出におけるフローサイトメトリー法による尿中有形成分情報の有用性について. 日本臨床微生物学雑誌. 2006; 16(4): 68
- 8) 梶栗由美子 他. 尿中有形成分分析装置 UF-1000i の基礎的検討. Sysmex J. 2006; 29: 54-64

Aiming at Use for Useful Urinalysis Reporting Using Fully Automated Integrated Urine Analyzer

Tomoji YUNO and Takahiro MATSUMURA

Department of Clinical Laboratory, Kanazawa Red Cross Hospital, 2-251 minma Kanazawa, Ishikawa 921-8162

Key Words

Quality Assurance, Urinalysis, Urine Sediment Analysis, Urine Particle Analyzer, Fully Automated Integrated Urine Analyzer