

検査部に必要な血尿診断ガイドライン 改訂のポイント

油野 友二

金沢赤十字病院 検査部：金沢市三馬 2-251 (〒921-8162)

キーワード 尿検査, 血尿, ガイドライン

はじめに

尿検査の歩みは、尿という生成物から観えざる体内の変化を把握しようとした先人の英知と努力によって築かれてきた。尿検査はスクリーニング検査であるが、その目的は膿尿・細菌尿による尿路感染症の有無、血尿・蛋白尿による腎尿路系疾患の推定、糖尿・ケトン尿などによる代謝性異常の有無、その他として結晶尿や寄生虫他の有無など全身の多くの疾患に直結したものである。

その中で、血尿とは尿に赤血球が混入した状態であり、腎・泌尿器系疾患の診断のための重要な症候である。2006年、血尿の診断に関わる日本泌尿器科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓学会、日本臨床検査医学会、日本臨床衛生検査技師会の5学会により、健康診断などで見いだされる尿潜血反応陽性者の診療ガイドラインとして、血尿診断ガイドライン¹⁾が策定された。この背景には、高齢女性では検診での尿潜血反応陽性の頻度は高く、内科的腎臓疾患を含め種々の疾患の診断契機になる尿潜血反応陽性者に対して、医療経済効率を考慮し、且つ健康を守るためにどのように診断を進めていけばよいのかを提案することは、大切な社会的意義を持っているとの強い意思表示があった。

今回、エビデンスに基づくクリニカルクエストョン(CQ)方式による改訂作業が行われ、2013年5月に発刊された²⁾。本稿ではその概要と尿検査の位置づけについて、尿中有形成分分析情報の活用も含めて解説する。

1. 血尿診断ガイドライン 2006 が もたらしたこと

初版の血尿診断ガイドラインでは、臨床検査に関する事項として、血尿の定義における検査とその原因推定に関する検査について指針が示された。まず、血尿のスクリーニング検査は尿試験紙法の尿潜血反応により行い、(1+)以上を陽性とし、尿潜血反応が陽性の場合には、尿中赤血球数を算定するための確認試験が必要であるとした。確認試験は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。その他の方法として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。このガイドラインの誕生により、尿潜血反応陽性時には尿沈渣検査が必須となったと同時に、血尿の由来鑑別の情報として円柱類(特に赤血球円柱)や尿中赤血球形態情報の報告が求められている。また、肉眼的血尿を認めたハイリスクグループを中心に、尿沈渣検査における異型細胞の確認が求められ、尿沈渣検査の位置づけがより明確になった。

このように尿沈渣検査での円柱類(特に赤血球および顆粒円柱)や尿中赤血球形態情報の必要性が強調される中で、尿中赤血球形態の判定についての課題が多く指摘され、尿日本臨床検査標準協議会(JCCLS)では本件も含めた尿沈渣検査法指針提案の見直しを開始し、2010年GP1-P4(尿沈渣検査法2010)³⁾として発表された。

2. 血尿診断ガイドライン 2013 の新たな考え方

今回、初版から6年を経たことから日本医師会も参画し血尿患者のより適切なマネージメントを主要な目的として、血尿診断ガイドライン編集委員会（堀江重郎委員長）による改訂作業が行われ、2013年5月29日「血尿診断ガイドライン2013」として発表された。

この「血尿診断ガイドライン2013」では新たにCQ方式を採用し、CQを選定し、それに対するステートメントと推奨グレードが決定されている（表1）。臨床検査領域では馴染みの少ない方式であるが、これは診断や治療における特に重要な事項を選び出し、その事

項について「○○○を推奨しますか？」といったクエスチョンで提示し、CQに対する推奨グレードを示すことで、より臨床で活用しやすいものとなっている（図1、表2）。このガイドラインでは21問のCQが取り上げられ、尿検査を行うすべての医療者にぜひ知っていただきたい内容であるとされている。また、このガイドラインでの血尿とは尿潜血から、顕微鏡的血尿、肉眼的血尿を含み、すべての成人と、高校生までの小児の血尿患者を対象としている。

第1項の「血尿の定義とスクリーニングのための検査法」では6問のCQが取り上げられ、前述の2006年のガイドラインでの考え方は踏襲し、採尿方法など臨床医の疑問点や尿中赤血球形態情報など、検査における課題について記載している（表3）。

表1. ガイドラインの構成

- | |
|--------------------|
| ① CQ |
| ② ステートメント (推奨グレード) |
| ③ 解説 |
| ④ 検索式 |
| ⑤ 参考文献 |
| ⑥ 引用文献 |
| ⑦ 構造化抄録 |

血尿診断ガイドライン2013

○○○を推奨しますか？



図1. クリニカルクエスチョン (CQ) とは

表2. 推奨グレード

グレードA	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる
グレードB	科学的根拠があり，行うよう勧められる
グレードC1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる
グレードC2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる
グレードD	無効性あるいは害を科学的根拠があり，行わないよう勧められる

表3. I 血尿の定義とスクリーニングのための検査法

CQ1	血尿の基準は年齢や性で異なりますか？
CQ2	血尿の有無を判定する際にどのような尿採取法を推奨しますか？
CQ3	スクリーニングに使われる尿検査紙にメーカーによる感度の違いはありますか？
CQ4	健診での血尿検査はどのような採尿条件を推奨しますか？
CQ5	尿中赤血球形態で糸球体性血尿は鑑別できますか？
CQ6	自動分析装置を用いての尿中赤血球形態情報における変形赤血球型は，均一赤血球型と比較して何が異なりますか？

3. 尿中赤血球数形態の考え方

CQ5：尿中赤血球形態で糸球体性血尿は鑑別できますか？

ステートメントとして以下のように記載されている。

血尿では尿中赤血球の形および大きさが多彩であり，尿中赤血球形態情報は血尿の由来を考えるためのひとつの情報として有用である。形態的に糸球体性血尿が疑われる場合でも，糸球体以外の尿路系疾患の存在する可能性を否定できない。また，すべての血尿について分類できるとは限らない^{4,5)}。形態鑑別方法には検査を行う者の個人差が認められることから，本邦の標準検査法である尿沈渣検査法指針提案 GP1-P4（日本臨床検査標準協議会 2011）に準拠して行うことが勧められる。

また，尿中赤血球形態の表現は，尿沈渣検査法指針提案 GP1-P4 では非糸球体型赤血球（均一赤血球）と糸球体型赤血球（変形赤血球）としているが，血尿診断ガイドライン 2013 では均一赤血球（非糸球体型赤血球）と変形赤血球（糸球体型赤血球）と表現が異なっている。日本腎臓学会用語集に採択されている変形赤血球を重視したものであり，各施設における協議と合意による運用が必要である。

CQ6：自動分析装置を用いての尿中赤血球形態情報における変形赤血球型*は，均一赤血球型と比較して何が異なりますか？

*変形赤血球および均一赤血球は，尿沈渣における赤血球形態の表現であり，サイトメトリー法を用いた尿中有形成成分分析装置における赤血球形態判定においては混乱を避けるため，便宜上変形赤血球型，均一赤血球型と表現する。

ステートメントとして以下のように記載されている。

わが国においては，自動化機器による尿中成分測定を尿中有形成成分情報として，尿沈渣とは区別している。糸球体性の赤血球が，非糸球体性のものに比べて一般的に粒度が小さいという特徴を利用し，粒度分布が粒度の小さい方に偏ったものを変形赤血球型，大きい方に偏ったものを均一赤血球型と分類することが可能である⁶⁾。尿中赤血球数が少ない血尿や，尿の性状（高度の酸性尿や低張尿）や採尿後の保存状態により，必ずしも明確に分類できない場合がある。また，両型の混合型もある。

尿中赤血球形態情報は，顕微鏡下での技師の鑑別能力の統一が必要である。一方で，将来的には可能な限り機器による客観的な判別が主流となると考える。現時点で最も有用性の高い方法は，FCM 法によ

る尿中赤血球粒度分布による方法と考える。FCM法は成分の大きさや形、核を中心とした特徴を蛍光色素により染め分け、レーザー光に対する散乱光や蛍光を測定することで成分をスキャッタグラム上に表示し、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の種類が明確に示される点で、赤血球や白血球以外の成分の詳細分類には限界があるが、短時間に無遠心尿における含有量(個数/μL)が測定可能である。さらに、糸球体性血尿の場合に多いコブ・ドーナツ状、標的状など多彩な形態を示す変形赤血球(非糸球体型赤血球)は脱ヘモグロビン状態で体積が小さくなっているため、粒度分布では粒度の小さい方に偏ったパターンを示すことから、その判別に応用されている(図2)。

今後、JCCLS尿沈渣検査法指針提案GPI-P4(尿沈渣検査法2010)が示す、赤血球形態の鑑別方法に合わせたFCM法のスキャッタグラムの判別方法のマニュアル化が急務であろう(図3)。

また、尿遠心分離後に鏡検する尿沈渣法では、遠心分離の際の細胞成分の破壊、尿上清への赤血球の残留、低比重尿での見かけ上の低値などにより誤差が大きいことが知られている⁷⁾。尿上清への赤血球の残留は、ヘモグロビン含有量の少ない変形赤血球(非糸球体型赤血球)の場合により多く存在し、このことは尿沈渣のための遠心操作後の上清をFCM法にて赤血球粒度分布を測定することにより、変形赤血球(非糸球体型赤血球)の新たな確認法としての可能性を有していると考えられる(図4)。

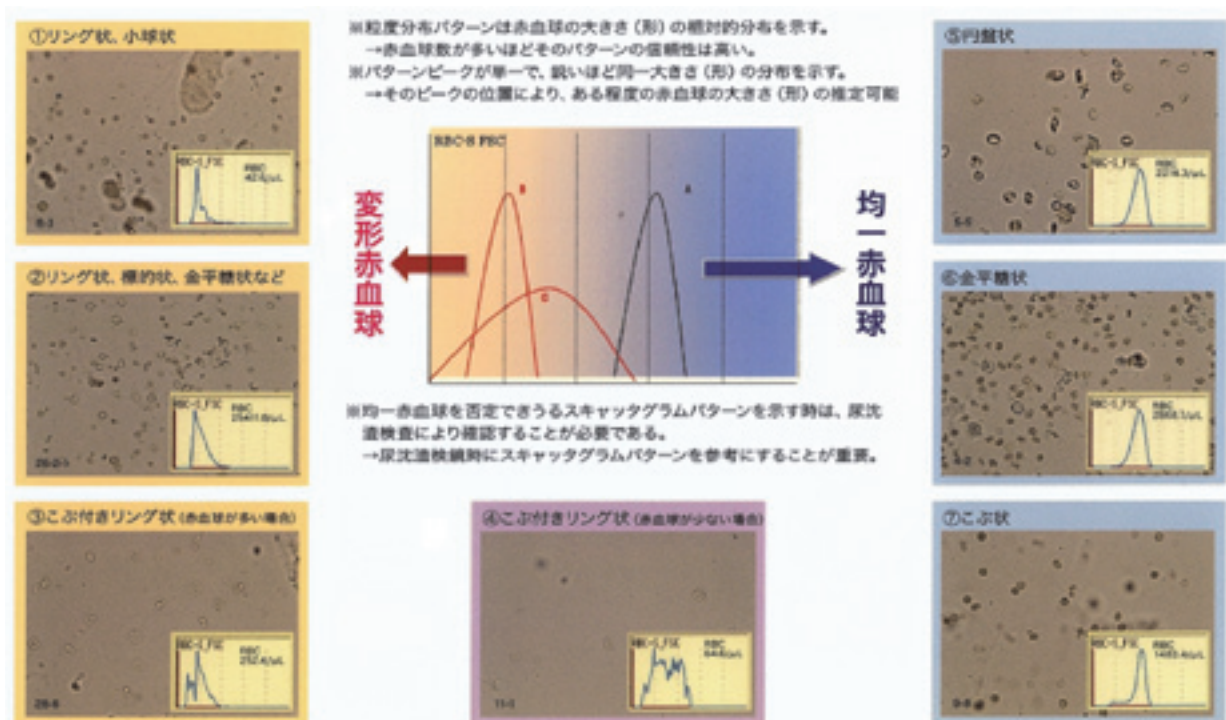


図2. RBC 粒度分布パターンによる尿中赤血球携帯情報の考え方

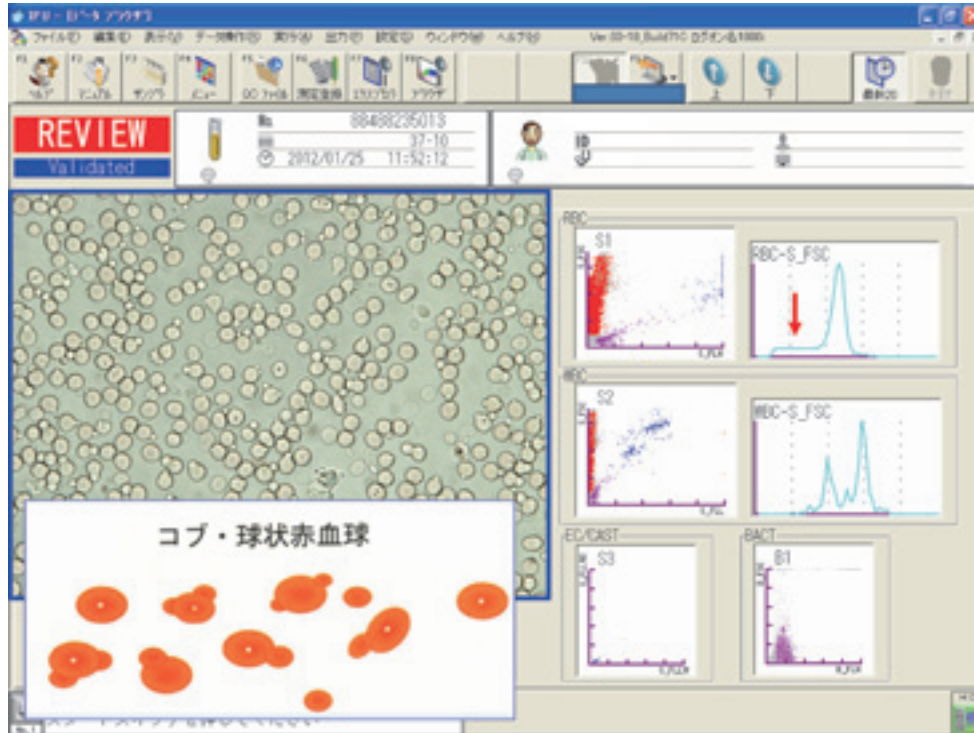
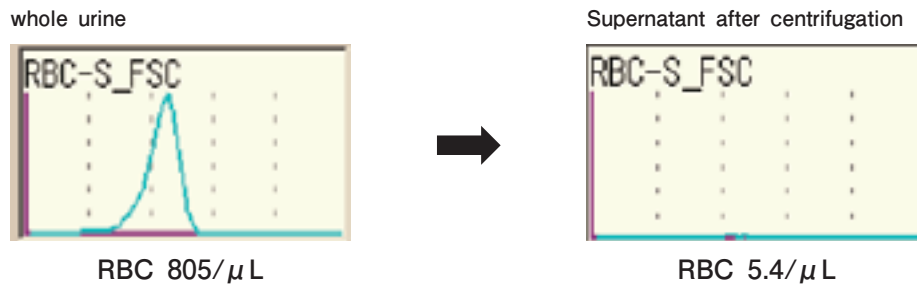


図3. FCM 法のスカッターグラムと尿中赤血球形態の関係 (1 例)

Isomorphic type RBC



Dysmorphic type RBC

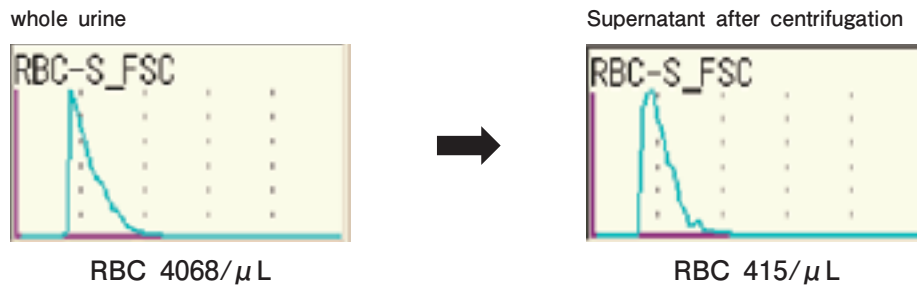


図4. Changes in the before and after centrifugation of red blood cells in urine particle size distribution

結 語

尿検査は、非侵襲的で頻繁に検査を行うことが可能である。血尿の診断と要因鑑別および経過観察において尿からの情報というこの大きな利点を生かすには、化学的および形態学的な成分の解析のみではなく、その成分が尿中に出現するに至った要因を総合的に解析し、分かり易い形で臨床医に伝えることが重要であるとも考える。

参考文献

- 1) 血尿診断ガイドライン検討委員会（東原英二 委員長）編．血尿診断ガイドライン．2006
- 2) 血尿診断ガイドライン検討委員会（堀江重朗 委員長）編．血尿診断ガイドライン 2013．東京：ライフサイエンス出版．2013
- 3) (社)日本臨床衛生検査技師会編：尿沈渣検査法 2010, 日本臨床衛生検査技師会 2010
- 4) Offringa M, Benbassat J. The value of urinary red cell shape in the diagnosis of glomerular and post-glomerular haematuria. A meta-analysis. *Postgrad Med J.* 1992; **68** (802): 648-654
- 5) Nagahama D et al. A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol.* 2005; **9**: 304-309
- 6) 兵藤 透 他．全自動尿中有形成分分析装置（UF-100）搭載血尿由来鑑別診断基準の妥当性の評価．*泌尿器外科* 1996; **9**: 767-770
- 7) 藤永周一郎 他．尿沈渣鏡検法による血尿評価の問題点 全自動尿中有形成分分析器・UF-100 との比較を加えて．*日本小児腎臓病学会雑誌*．2000; **13**: 39-42

The Issue of Urine Analysis in the Guideline for the Management of Hematuria.

Tomoji YUNO

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

Key Words

Urinalysis, Hematuria, Guideline