

## 総説

# 尿検査の新しい展開

## - Flow Cytometry 法による 尿検査情報の効果と将来展望 -

油野 友二

金沢赤十字病院検査部：石川県金沢市三馬 2-251 (〒921-8162)

Key Words 血尿診断，展望，フローサイトメトリー，尿検査

### 尿検査の臨床的意義とは？

尿路感染症の診断情報，糖尿病性腎症のスクリーニング，血尿の原因鑑別，さらには悪性腫瘍の有無まで，いろいろな答えがあると思う。何のために行うか。そのためにはどうするのが，検査精度や信頼性，疾病特異性そして経済性にとって最良か。この視点での考え方は非常に重要であり，今回，この点について尿自動化機器，特に尿中有形成成分分析装置を用いることの有用性を含めて述べてみたい。

### 尿検査の国際的な状況と国内での推移

臨床検査の国際的な標準となっている米国 NCCLS (The National Committee for Clinical Laboratory Standards, 現在は CLSI) による承認ガイドライン GP16-A (2001) は，尿検査と尿検体の採取，搬送および保存についての望ましい方法を示している<sup>1)</sup>。また ECLM (The European Confederation of Laboratory Medicine) 欧州尿検査ガイドライン (2000)<sup>2)</sup> では，尿検査の段階的検査法 (Stepwise strategies in urinalysis) について3つの大きな対象群に分けて記載されている。それは，一般患者集団のための検査，尿路感染の検出，腎疾患の高感度検出である。臨床医によ

りその患者 (検体) がどの群の対象と判断・推定されているかの情報に従い，目的にあった必須の検査が実施される。これにより不要な検査の減少のみならず，技師の能力を集中して活用できる。さらに驚くべき点は，その病院の疾病に対する対応レベルによってその施設で行う検査範囲を規定していることである。

日本における尿検査のガイドラインには，日本臨床検査標準協議会 JCCLS により 2000 年に発表された尿沈渣検査法指針提案 GP1-P3<sup>3)</sup> や昨年改定された尿試験紙検査ガイドライン<sup>4,5)</sup>，尿蛋白定量標準法などがあるが，いずれも検査手法の指針であり診断のためのガイドラインではない。よって尿定性検査や尿沈渣検査などの実施基準は各施設の設定に従っている。

### 尿沈渣の目的と臨床ニーズ

尿沈渣検査は形態学検査として位置づけられ，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することが必要である。では，尿沈渣検査の臨床的意義は何かといえ，第一に腎尿路系に病変があるかどうかのスクリーニング，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の観察や薬剤の副

作用の有無についての情報収集の2点が考えられる。しかし、この2点は決して尿沈渣検査のみに求められていることではなく、尿蛋白、尿潜血反応に代表される尿定性検査も同様の目的のために実施される。臨床医が定性結果と尿沈渣検査の赤血球数や円柱の有無だけしか見ていないという声を耳にすることもあがるが、前述の目的のためには腎専門医以外はこれで充分と考えているのである。つまり、尿沈渣検査の詳細な成分鑑別は、いわば精密検査であってその結果は専門医でないと理解できない部分もあると思われる。また、以前は尿沈渣検査によって推定されていた腎の病態を画像診断や免疫学的検査の進歩によって把握することが可能になり、「尿検査はスクリーニング」という方向性もより強くなっている。

このような流れの中で尿から病態を考え、患者さまに必要な有効な情報を提供できる立場にいるのは臨床検査技師であり、形態学的所見を分かりやすい形で報告するとともに新たな尿中成分情報の臨床的意義の確立を心がける必要がある。

## フローサイトメトリーによる尿中有形成分情報と尿沈渣検査

尿検査は、色調や濁りといった外観所見、各種化学的検査情報と、尿沈渣検査である顕微鏡所見に大別され、これらを総合したものが尿検査情報である。

フローサイトメトリーによる尿中有形成分という新しい情報をどのように尿検査情報のなかで位置づければ良いであろうか。ある人は顕微鏡観察による尿沈渣検査の自動化と位置づけるかもしれないが、フローサイトメトリーによる成分分析の特性を理解して尿中有形成分情報という新たな1枚のカードとの考えに立って尿検査のあり方を描いてみたい。

### 1. 尿定性検査と尿沈渣検査の連携 (図1)

尿化学検査は尿試験紙による定性検査が診療の第一段階として必ず実施されている。特に尿蛋白と潜血反応は重要視され、亜硝酸塩反応や白血球反応は尿路感染症スクリーニングの補助情報として活用

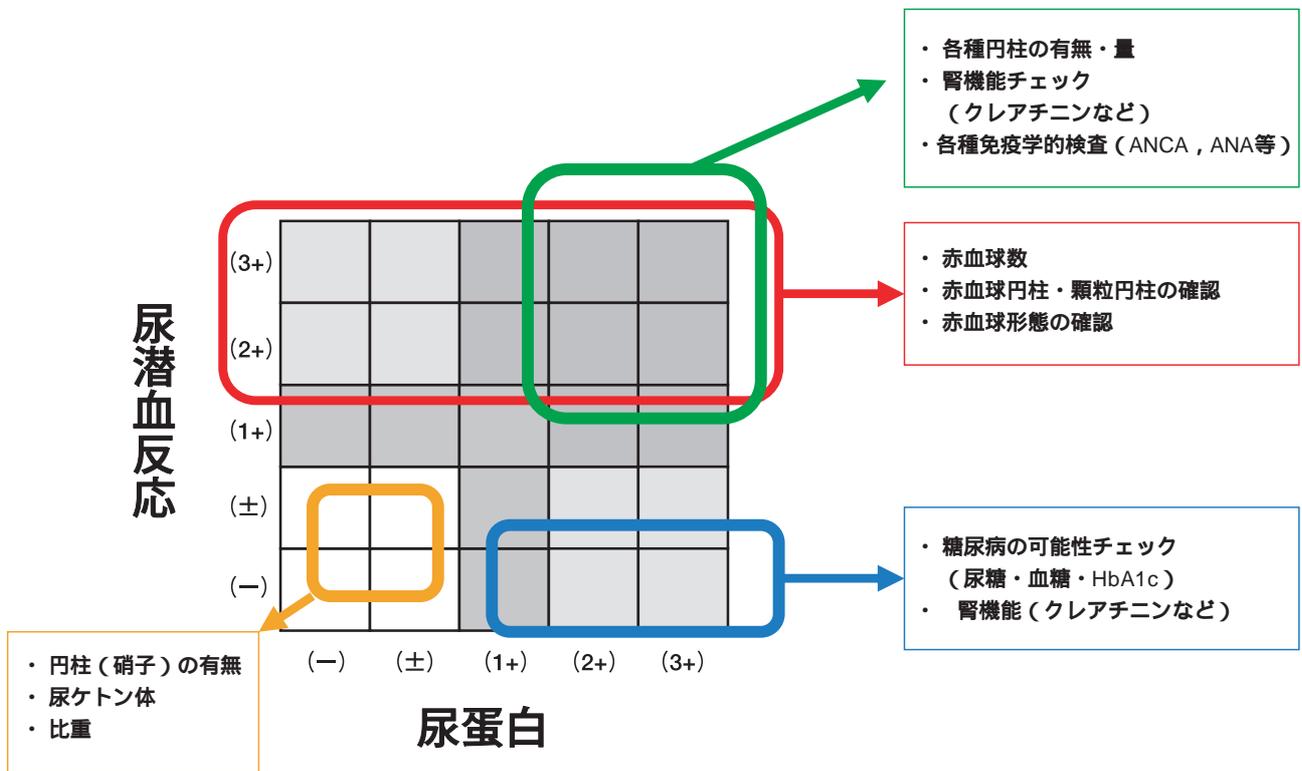


図1. 尿定性検査 (蛋白・潜血反応) と尿沈渣鏡検および他検査所見のチェック項目

されている。大切なことはそれぞれがどのような病態の指標として位置づけられるかを十分に理解して用いることと、尿沈渣検査とどのように連携させ総合的な尿検査情報とするかである。そのために必要な連携の考え方の例を示すと、

- ・尿蛋白：試験紙法による尿蛋白陽性はアルブミン尿を示唆し、腎疾患の有用な指標である。この場合、尿沈渣検査は腎炎の程度を推定する情報として位置づけられ、血尿の存在、円柱の有無・その量および種類、卵円形脂肪体の有無などが重要である。
- ・潜血反応：血尿のスクリーニングを目的としたものであるが、陽性の場合には尿沈渣検査が必須となる。鏡検においてはまず潜血反応に見合う赤血球数があるかの確認が第一で、血尿が確認されればその原因推定の情報検索が求められる。つまり赤血球円柱や顆粒円柱の有無、赤血球形態の観察、異型細胞の有無などが重要で、特に蛋白陰性の血尿単独例では慎重に行う必要がある。また潜血反応陽性で赤血球の認められない乖離例ではヘモグロビン尿やミオグロビン尿の可能性を念頭においた観察や情報収集が求められる。

尿試験紙法の結果に連動したこれらのプロトコルをマニュアル化し、周知しておくことが重要である。しかし、臨床的意義のある尿沈渣所見が全て尿定性所見から導かれるわけではない。定性所見が陰性であっても多数の硝子円柱や尿細管上皮細胞さらには異型細胞の出現すら認めることはある。

## 2. 患者情報と尿沈渣検査の連携

患者情報には年齢、性別、診療科といった属性情報やこれまでの時系列の検査情報がある。この情報によって尿定性試験による結果に関わらず尿沈渣検査を行なうというシステムを導入している場合もある。臨床との協議によって腎臓内科や泌尿器外来の検体は全て尿沈渣検査を行なうというような形は多く見られるが、前回の尿所見や血液生化学検査に異常を認めた場合は実施するという方式の導入もある。これは、異常があり、その経過観察を必要とする例においては、積極的に検査情報を発信しようという考えに基づいている。

## 3. フローサイトメトリーによる尿中有形成分情報と尿沈渣検査の位置づけ

尿検査は、以上述べたように体系付けられているが、フローサイトメトリーによる尿中有形成分情報はこの中でどのように位置づけられるであろうか。JCCLS尿沈渣検査法指針提案GP1-P3ではこの新しい技術について、その特性を理解して用いることと明記されている。つまり、これまでの尿沈渣検査の単なる自動化ではなく、新しい尿中有形成分情報であるという立場を明言しているが、その理由を考えてみたい。

- 1) フローサイトメトリーによる尿中有形成分分析では、鏡検による尿沈渣の成分分析を完全に行うことは出来ない。

フローサイトメトリーによる測定では血球成分である赤血球や白血球の鑑別は可能であり、赤血球のサイズ情報を短時間に得られるという大きな利点がある。ただ現状では結晶成分などとの誤認といった問題があり、潜血反応との乖離例では鏡検による確認が必要である。また血球類以外の成分では、基本的測定項目として表示されるECは扁平上皮細胞、CASTは硝子円柱であり、尿細管上皮細胞や移行上皮細胞の鑑別・計数はできない。また、成分を含んだ円柱の同定もできないが、各種のFragによって推定情報が示され、このような例では尿沈渣検査で必ず確認する必要がある。これらの理解なしに機器を使用することは危険である。フローサイトメトリーによる有形成分自動測定のみで尿沈渣検査を終わらせることは、厳に慎むべきである。

では、フローサイトメトリーによる測定の最大の利点は何であろうか。今日の検査部としての経営状況やそれに伴う一般検査室の要員などの労務環境を考えると、尿沈渣検査に要する鏡検時間は効率化の上で大きなウェイトを占めているといえる。日常業務の中で、鏡検時に意義ある成分がほとんどなく終わってしまう検体はどのくらいあるであろうか。少なくとも数十%はあると思う。図2は当院における内科外来患者18,890例の尿蛋白と尿潜血反応の組み合わせの比率を示したものである。尿蛋白と尿潜血

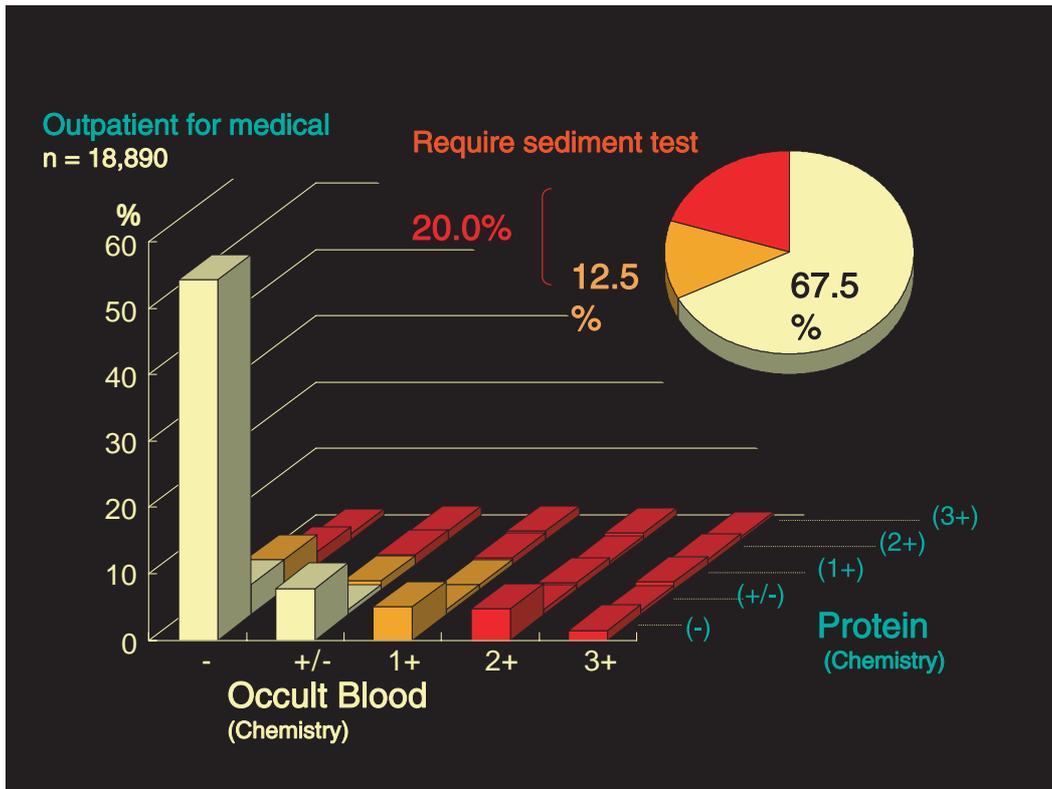


図2 . 尿蛋白定性・尿潜血反応結果から推定される尿沈渣検査の実施率

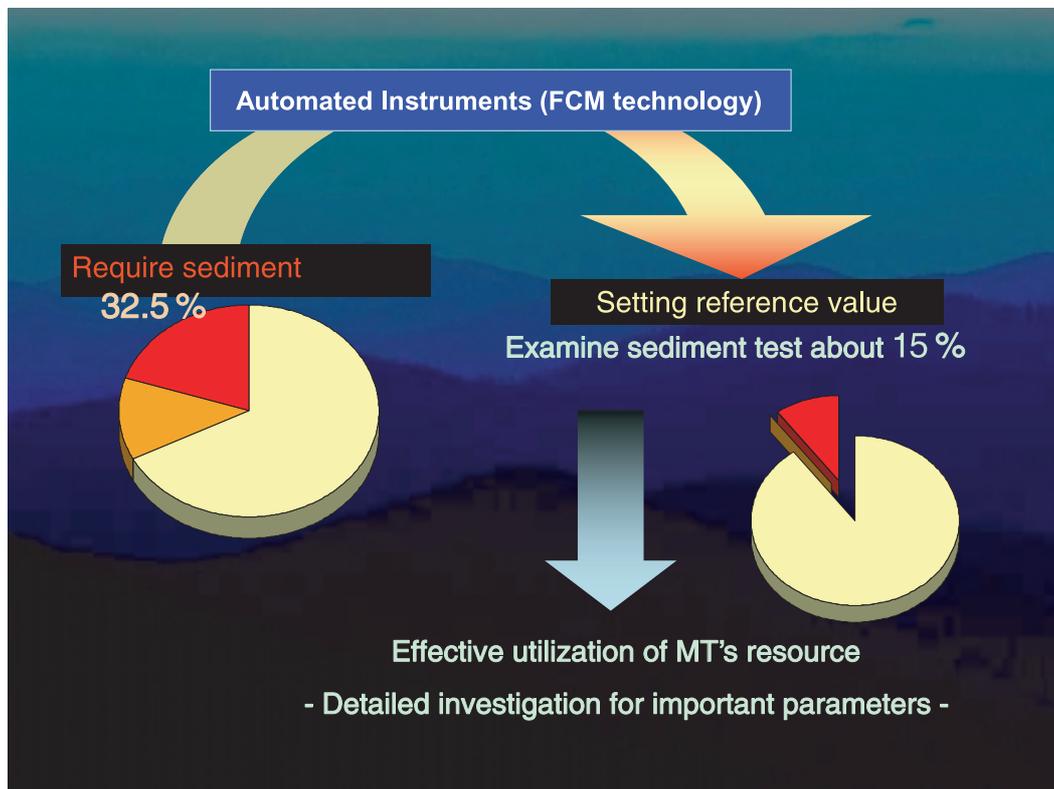


図3 . フローサイトメトリー法の導入により推定される尿沈渣検査の実施率

反応のいずれかが(1+)以上の陽性のとき尿沈渣を行うと規定すると全体の約32.5%に尿沈渣検査が必要となり、(2+)以上の群は20%あることが分かった。そこで、この尿沈渣検査を実施すべき32.5%の検体を検査するわけであるが、顕微鏡検査の前にフローサイトメトリーによる検査を行うと約半数が一定の基準以下の成分であり、尿沈渣検査を省略することが可能である(図3)。ただし、顕微鏡による検査をどこから実施するかという基準にはそれぞれの施設の考えがあり、尿沈渣実施率にも違いが生じる。

このような検体を選別し、鏡検することなくフローサイトメトリーによる尿中有形成分情報にて完了させる。これが現状での最大の利点である。さらに鏡検すべき検体においては尿中有形成分情報を参照しながら観察することで、技師の目とハイテクの目の両方で見ることが可能となる。つまり、尿沈渣検査と尿中有形成分情報をそれぞれ独立したものと位置づけることがポイントと考える。

## 2) フローサイトメトリーによる尿中有形成分分析は無遠心尿で実施している。

尿沈渣検査法指針提案GP1-P3によって、わが国の多くの検査室では標準化が進み、成分を分類・鑑別する形態学的情報としての価値は著しく向上した。しかし、尿沈渣検査の半定量的な評価には遠心操作、上清除去など標本作製過程における多くの誤差要因が存在し、使用する顕微鏡の視野数によっても大きく変化するため、精度管理上、今後さらに解決すべき問題を有している。また、NCCLS承認ガイドラインGP16-A(2001)では、尿沈渣検査は専用容器などのシステムの採用、すなわち算定区分付き計算盤を持つスライドグラスを使用して個数/ $\mu\text{L}$ 表示を行うことを推奨し、欧州尿検査ガイドライン(2000)でも、尿中血球数に関しては無遠心尿で個数/ $\mu\text{L}$ 表示することの有用性を強調している。このように国際的には尿沈渣検査は個数/ $\mu\text{L}$ 表示が標準となっているが、本邦においては視野あたりの個数表示が主体であり、精度向上と国際標準化といった面での課題を抱き続けていた。

しかし、フローサイトメトリーによる尿中有形成

分分析は無遠心尿で実施され、個数/ $\mu\text{L}$ 表示をしている。現機種の成分解析の評価についての問題はあるにせよ、血球類を中心とした個数/ $\mu\text{L}$ 表示は血尿や尿路感染症の病態情報として有用であり、そのまま活用すべきと考える。

## 3) 尿中有形成分情報と尿沈渣検査の具体的な連携

当院においては以下のような考え方でシステムを構成している。

- (1) フローサイトメトリーによる尿中有形成分情報と鏡検による尿沈渣検査情報をそれぞれ独立したものと認識する(図4)。

尿定性試験に付随した情報として、すべての尿定性試験検体についてフローサイトメトリーによる尿中有形成分測定を行い、5項目について個数/ $\mu\text{L}$ 表示でそのまま報告している。尿定性結果や尿沈渣結果と乖離する場合も同様に報告し、鏡検による尿沈渣検査結果を優先することになっている。臨床との混乱を招くとの指摘もあるが、無遠心尿での個数/ $\mu\text{L}$ 表示を生かして、個数/HPFへの変換で更なる誤差を生むことを避け、同時にフローサイトメトリーによる測定での限界も理解して用いることで尿中有形成分測定の位置づけが明確になる。

- (2) 尿検査全体のプロトコルを明確にする(図5)。検査目的を明確にして、定性所見や属性情報などによって尿沈渣検査や尿化学検査の実施すべき段階を設定している。表1に当院の尿定性結果・尿中有形成分結果から尿沈渣検査を実施する基準を示す。これは各施設によって定められるべきものであり、それによって尿沈渣検査の実施率も変化する。

受付番号	1200205100076	12002060700057	12002070500075	12002080200075
採取日付	2002/05/10	2002/06/07	2002/07/05	2002/08/02
依頼コメント	至急	至急	至急	至急
材料	血清	血清	血清	血清
尿色調	YELLOW	YELLOW	YELLOW	YELLOW
尿混濁	(-)	(-)	(-)	(-)
尿比重	1.012	1.010	1.016	1.010
尿pH	6.5	7.0	6.5	7.5
尿蛋白定性	(-)	(-)	(-)	(-)
尿糖定性	(3+)	(1+)	(2+)	(+)
ケトン定性	(-)	(-)	(-)	(-)
ウロビリノーゲン	0.1	0.1	0.1	0.1
ビリルビン	(-)	(-)	(-)	(-)
白血球反応	(-)	(-)	(-)	(+)
至精髄塩試験	(-)	(-)	(-)	(-)
尿潜血	(-)	(-)	(-)	(-)
尿中成分				
尿中赤血球	0.5	1.9	3.4	1.1
尿中白血球	0.7	0.5	3.6	13.5
尿中上皮数	0.3	2.2	2.2	5.0
尿中円柱数	0.0	0.0	0.0	0.0
尿中細菌数	341.7	402.1	1374.2	673.1
赤血球形態	IS	IS	IS	IS
沈渣1	LYED	LYED	LYED	LYED
沈渣2				
沈渣3				

Chem. results

UF results

Microscope results

図4 . 本院における尿検査の時系列別表示画面例  
(フローサイトメトリー法と尿沈渣検査の結果が独立している)

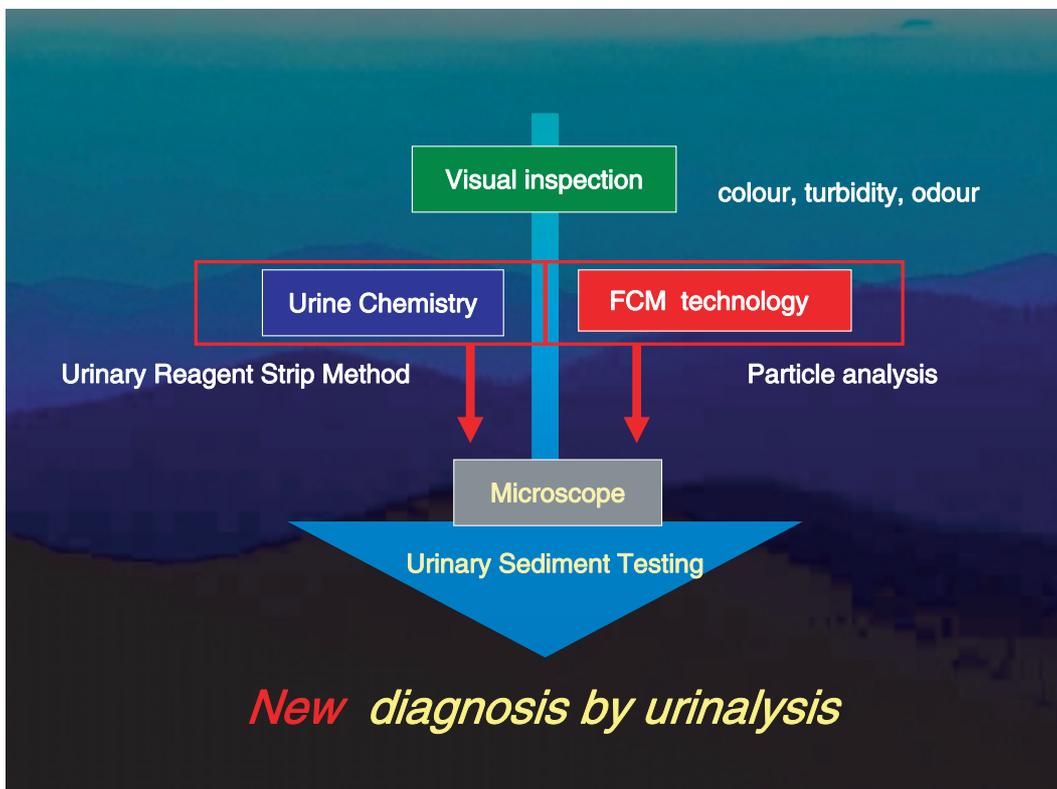


図5 . 本院が考える尿検査の各項目の位置づけ

表1 . 尿中成分自動分析装置UF-100スクリーニング基準

尿沈渣検査の依頼があっても

- 1) FCM 赤血球・白血球・上皮細胞が  $15/\mu\text{L}$  以下
- 2) FCM 円柱が  $5/\mu\text{L}$  以下
- 3) FCM 細菌が 10,000/以下
- 4) UF-100 異常フラグなし

の条件をみたま場合は FCM 検査値をもって尿沈渣検査完了とする。

ただし、尿沈渣検査の依頼の有無に関わらず

- 1) FCM 赤血球が  $140/\mu\text{L}$  以上(25/HPF 以上)
- 2) FCM 白血球が  $140/\mu\text{L}$  以上(25/HPF 以上)
- 3) FCM 上皮細胞が  $55/\mu\text{L}$  以上(10/HPF 以上)
- 4) FCM 円柱が  $5.25/\mu\text{L}$  以上(15/LPF 以上)
- 5) 定性試験にて、蛋白および潜血(2+)以上

のいずれかが該当する場合は尿沈渣検査(顕微鏡目視)を実施します。

## まとめ

これまで、日本には診断のための尿検査の指針が存在しないと冒頭に述べたが、近く日本泌尿器科学会、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、厚生労働省：小児難治性腎尿路疾患の早期発見、診断、治療・管理に関する研究班が共同で作成した血尿のガイドラインが報告される。これは、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であり内科的腎臓疾患を含め種々の疾患の診断契機となる尿潜血反応陽性者に対して、医療経済効率を考慮し、かつ健康を守るためにどのように診断を進めてゆけばよいかを提案している。これは尿試験紙潜血反応の規格統一の方向性と臨床的に意味を持つ顕微鏡的血尿の程度の議論もふまえたもので、このようなガイドラインの中でフローサイトメトリーによる尿中有形成分情報をどのように考えるかも重要と考える。

## 参考文献

- 1) Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens, Approved Guideline, NCCLS Document. GP16-A : 2001.
- 2) Kouri T, et al.: European Urinalysis Guideline, Scand J Clin Lab Invest. 60 (supplement 231) : 1 ~ 96, 2000.
- 3) (社)日本臨床衛生検査技師会編：尿沈渣検査法2000, 日本臨床衛生検査技師会2000.
- 4) JCCLS尿試験紙検討委員会：「尿試験紙検査法」JCCLS提案指針GP1P-1, 日本臨床検査標準協議会会誌16(2) : 33 ~ 55, 2001.
- 5) JCCLS尿試験紙検討委員会：「尿試験紙検査法」JCCLS提案指針(追補版)尿蛋白, 尿ブドウ糖, 尿潜血試験紙部分表示の統一化, 日本臨床検査標準協議会会誌19(1) : 53 ~ 65, 2004.

# **New Development of Urinalysis - Perspective and Utility of Urinary Information Using Flow Cytometry -**

Tomoji YUNO

Kanazawa Red Cross Hospital  
2-251, Minma, Kanazawa, Ishikawa 921-8162.

---

## **SUMMARY**

What are the clinical needs of urinalysis? There can be various answers, for instance, provision of clinical information of urinary tract infection, screening of diabetic kidney disease, differential analysis of causes of hematuria, and identification of malignant tumor.

What is the purpose of urinalysis? What is the best way to do for accuracy, reliability, disease specificity and economical efficiency of urinalysis?

This viewpoint is extremely important and I would like to discuss about this subject here. I will also refer to the usefulness of using automated analyzers.

Urinalysis consists of two major assays: physicochemical analysis of appearance, such as color, turbidity, and other chemical parameters, and urine sediment analysis or microscopic observation. Results of these analyses are assessed comprehensively and integrated into urinalysis data.

This subject is urine particle analysis by flow cytometry, which provides new information. How should the new information integrated to the new information in urinalysis data then? Some may regard urine particle analysis as automated microscopic urine sediment analysis. Considering its characteristics, flow cytometry-based urine particle analysis can be a new tool providing information on urinary particles, which can be interpreted by the latest IT technologies.

**Key Words** Hematuria Diagnosis, Perspective, Flow Cytometry, Urine Testing

---