

〈特集：尿検査と腎機能評価法 update：血尿
診断ガイドライン2013を中心に〉

検査部に必要な血尿診断ガイドライン2013のポイント

油野 友二¹⁾、滝野 豊²⁾、松村 隆弘³⁾

Urine analysis in the 2013 Guideline for the Management of Hematuria

Tomoji Yuno¹⁾, Yutaka Takino²⁾ and Takahiro Matsumura³⁾

Summary Hematuria, defined as the presence of red blood cells in the urine, is an important symptom in the diagnosis and treatment of renal and urologic disease. A diagnosis of hematuria is generally made on the basis of urine color, the use of qualitative and/or semiquantitative urine strips to test for occult blood, and microscopic examination of urine sediment. A urinary examination can be frequently performed because of its non-invasive nature. This new Guideline is very significant in addressing the issues of efficient health economics and the diagnosis and treatment best suited to protecting the health of hematuria patients.

Key words: Urinalysis, Hematuria, Guideline

I. 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、その目的は濃尿・白血球尿・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。

II. 本邦における血尿診断ガイドラインの歩み

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

¹⁾北陸大学新学部設置準備室
〒920-1180 石川県金沢市太陽が丘1-1

²⁾公立松任石川中央病院 医療技術部検査室
〒924-0865 石川県白山市倉光3丁目8

³⁾金沢赤十字病院 検査部
〒921-8131 石川県金沢市三馬2-251

¹⁾New Faculty Establishment and Planning Office.
Hokuriku University,
Taiyogaoka, Kanazawa, Ishikawa 920-1180, Japan

²⁾Department of Clinical Laboratory, Public Central
Hospital of Matto Ishikawa,
Hakusann, Ishikawa 924-0865, Japan

³⁾Department of Clinical Laboratory, Kanazawa Red
Cross Hospital,
Mima, Kanazawa, Ishikawa 921-8131, Japan

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。この血尿診断ガイドライン検討委員会(東原 英二 委員長)は、2002年に第1回委員会が開催され、当初は日本泌尿器科学会、日本腎臓学会、日本小児腎臓学会の3学会による検討が行なわれた。第2回委員会より日本臨床検査医学会から故伊藤機一先生(大東文化大学スポーツ・健康科学部健康科学科)が参画され、同席上で尿検査の現状を周知している臨床検査技師の参画が望ましいとの提案がなされ日本臨床衛生検査技師会が正委員としてそれ以降参画した。その後、4年間で8回の委員会が開催され、その過程で日本臨床検査標準協議会(JCCLS)による尿試験紙標準化²⁾による尿潜血反応(1+)の国内統一の内容、尿沈渣検査による尿中赤血球数算定の課題などが検査の立場から報告された。その結果、血尿診断ガイドライン2006では臨床検査にとって重要な血尿の定義について明確に示された。

2012年、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」³⁾として発表された。この「血尿診断ガイドライン2013」では新たにクリニカルクエスチョン(CQ)方式を採用し、21のCQが取り上げられて尿検査を行うすべての医療者が知るべき内容であるとされている。

Ⅲ. 血尿とは

血尿診断ガイドライン2006では、血尿の定義とそのための検査手順および血尿の原因推定に関する検査法についての指針が示された。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(以下FCM法)

などがあり、この場合はおよそ20個/ μ L以上を血尿とすると明記されている。このガイドラインにより、尿潜血反応陽性時には尿沈渣検査が必須となり、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た。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いての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。

血尿診断ガイドライン2013の改訂では、CQ1に「血尿の基準は年齢や性で異なりますか?」として取り上げ、ステートメントでは年齢、性によって尿中赤血球数の分布は異なるが、血尿の基準をそれぞれに設定する意義は明確でないため、尿中赤血球数20個/ μ L以上、尿沈渣5個/HPF以上を、血尿の定義とするとしている。

1) 血尿の定義における検査法の問題点

尿沈渣検査法は遠心操作、上清除去など標本作成過程の誤差要因や顕微鏡下での観察における1視野あたりの算定といった多くの精度管理上の問題を有している。特に使用する顕微鏡の視野数(接眼レンズの視野の広さ)によっても大きく変化することはあまり理解されていない⁴⁾。また、尿中有形成分分析装置の導入が進み、FCM法などによる無遠心尿を用いた個数/ μ Lの算定が高精度で可能になっている。国際的な標準となっている米国NCCLS(The National Committee for Clinical Laboratory Standards)による承認ガイドラインGP16-A(2001)⁵⁾では尿沈渣検査は専用の容器などシステムの採用、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/ μ L表示を行うことを推奨している。また、EUのガイドラインであるECLM(The European Confederation of Laboratory Medicine)欧州尿検査ガイドライン(2000)⁶⁾でも尿中赤血球数に関しては無遠心尿で個数/ μ L表示することの有用性を強調している。無遠心尿を推奨する理由として尿沈渣検査における上清の残存赤血球^{8,9)}への対応と、定量化ができる点が大いと考えられる。筆者らの外来血尿患者676例の随時尿における検討では、尿沈渣検査における上清の残存赤血球率は検体による差が大きく、残存率が50%以上の検体も存在している。(図1)このような残存率の高い検体は尿中赤

血球数が50個/ μ L以下の例が多く、赤血球形態情報では変形赤血球型が多い(図2)。500G、5分の遠心条件では、脱ヘモグロビン状態にある軽い赤血球(変形赤血球型)は上清に浮遊する割合が高いためと考えられ、変形赤血球を伴う顕微鏡的血尿では尿沈渣検査による尿中赤血球数は過少評価される危惧がある。

によって尿中赤血球数の分布は異なるとされている。筆者らはFCM法を用いて尿の異常所見のない外来患者10,321例の随時尿における尿中赤血球数を検討し、血尿診断ガイドラインにおける赤血球数20個/ μ L以上を血尿とした妥当性について検証した。その結果、尿中赤血球数平均 \pm SDおよびノンパラメトリック法による上限値(UL)は、19歳以下の男性(n=378)でそれぞれ2.82 \pm 4.31個/ μ L、14.9個/ μ L、女性(n=346)では4.29 \pm 4.47個/ μ L、16.9個/ μ L、20歳以上の

2) 血尿の定義における基準値の問題点
血尿診断ガイドライン2013のCQ1に年齢、性

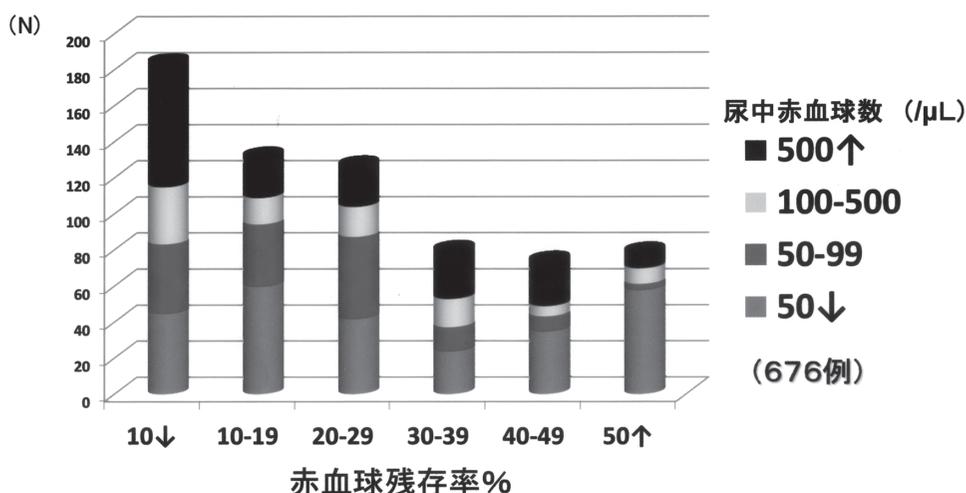


図1 尿沈渣上清の赤血球残存率

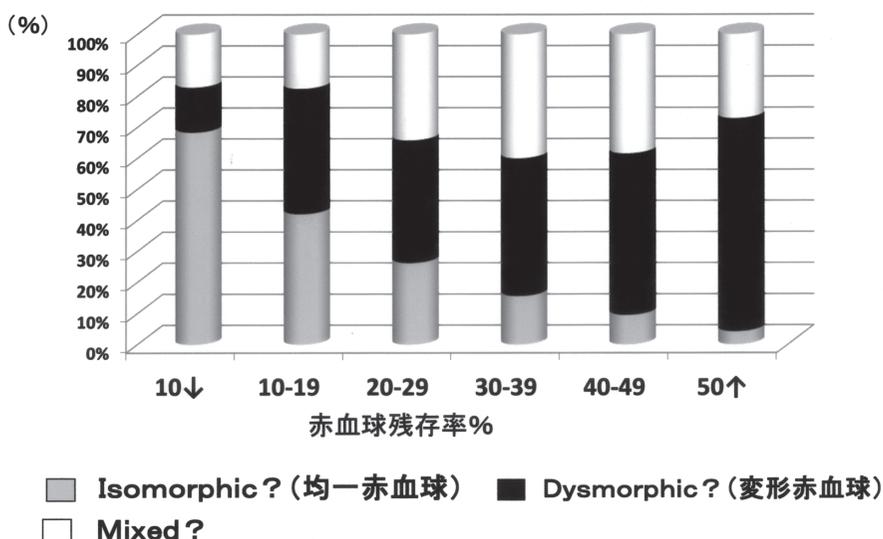


図2 赤血球残存率とFCM法(UF-1000i)による尿中赤血球形態情報の関係

男性 (n=5236) で 2.61 ± 3.79 個/ μ L、11.4個/ μ L、女性 (n=4361) で 5.11 ± 7.36 個/ μ L、21.4個/ μ Lであった¹⁰⁾。各年齢層別に検討すると、20歳以上の女性における尿中赤血球数の上限値が最も高値で、21.4個/ μ Lであったことから、血尿診断ガイドラインが血尿の基準と定めている20個/ μ Lの妥当性が証明された (図3)。一方で、男女差は顕著であり、明らかに女性の尿中赤血球数は多いと言える。生理など生殖器からの混入で採尿の指導によるとも考えられるが、回避することは困難である。注目すべきは男女の差であり、尿中赤血球数の平均で男性が女性の半分である。

ガイドラインのステートメントにあるように血尿の基準を男女それぞれに設定する意義は未だ明確でないが今後の検討が望まれる。

一般に蛋白尿のスクリーニングでは、尿が濃縮・希釈される問題があり、随時尿での一般的な尿蛋白定性検査では正確な尿中の蛋白排泄量の把握が難しいことが指摘されている。このため随時尿での検査では尿蛋白定量と尿中クレアチニン値の測定を同時に行い尿蛋白・クレアチニン (P/C) 比を算出することの有用性が報告されている^{11,12)}。CKD慢性腎臓病診療ガイドでも早朝第一尿による検査や、随時尿でのP/C比

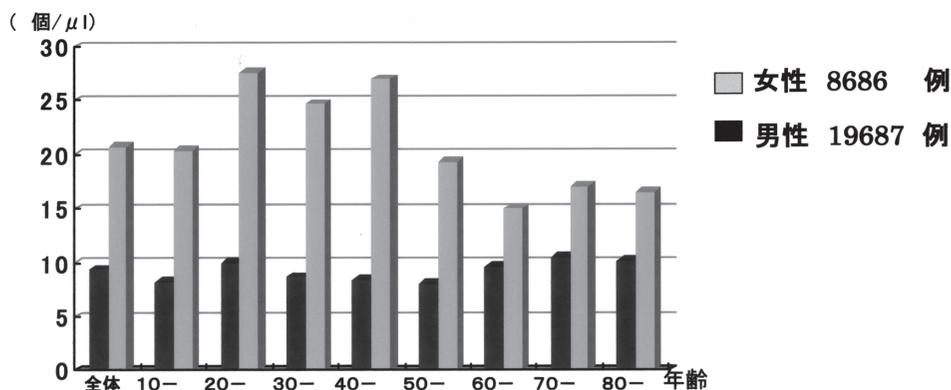


図3 渣血反応陰性群における性別および年齢による尿中赤血球数上限値の変化 (内科外来患者群)

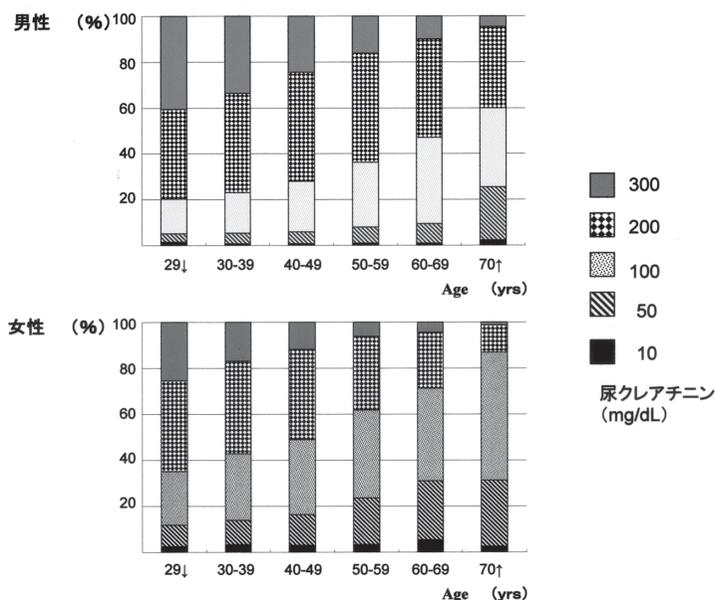


図4 健診受診者における尿クエアチニン濃度の分布

を算出することを推奨している¹³⁾。しかし、同じ尿検査でありながら尿潜血反応など尿蛋白以外の尿一般検査項目では尿の濃縮・希釈の問題意識は無く、クレアチニン補正は全く検討すら行われていない。筆者らの健診受診22,718例の検討では試験紙法による尿クレアチニン値の分布において尿クレアチニン値50 mg/dL以下の希釈尿の割合は、全体で男性6.8%、女性18.3%と女性での割合が高く、男女とも加齢とともにその割合の増加が認められた（図4）。この傾向が尿潜血反応や血尿の定義としている尿中赤血球20個/ μ L以上にどのような影響があるのか今後、検討したい。

Ⅳ. 尿中赤血球数形態の考え方

1) 尿中赤血球形態で糸球体性血尿は鑑別できるか

血尿診断ガイドライン2013のCQ5のステートメントでは、「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。」と記載されている。このCQは尿中赤血球形態情報のあり方を示すものである。重要なことは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とともに、逆に形態的に非糸球体性血尿が疑われる場合でも、糸球体疾患の存在する可能性を否定できないので、ひとつの情報として利用すべきとしている点である^{14,15)}。ひとつの情報ということは、例えば、均一赤血球を認める45歳以上の男性であれば尿路上皮癌を疑った検査計画が、また、蛋白尿と変形赤血球を認める例では内科的腎疾患を疑った検査計画が必要であるというようなひとつのファクターであることを示唆している。また、本邦では尿中赤血球形態情報は光学顕微鏡を用いて尿沈渣検査として形態鑑別により行うことが多いが、この方法には検査を行う者の個人差が認められることから、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）¹⁶⁾に準拠して行うことを奨励している。尿中赤血球形態の表現方法は、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。

2) 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るか

CQ6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特徴を利用し、粒度分布が粒度の小さいほうに偏ったものを変形赤血球型、大きいほう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。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ヤットグラム上に表示し、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度があるが短時間に無遠心尿における含有量（個数/ μ L）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

*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。

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5)。今後、JCCLS尿沈渣検査法指針提案GP1-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法のスクエッタグラムの判別方法のマニュアル化が急務で

あろう。

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¹⁷⁾。尿

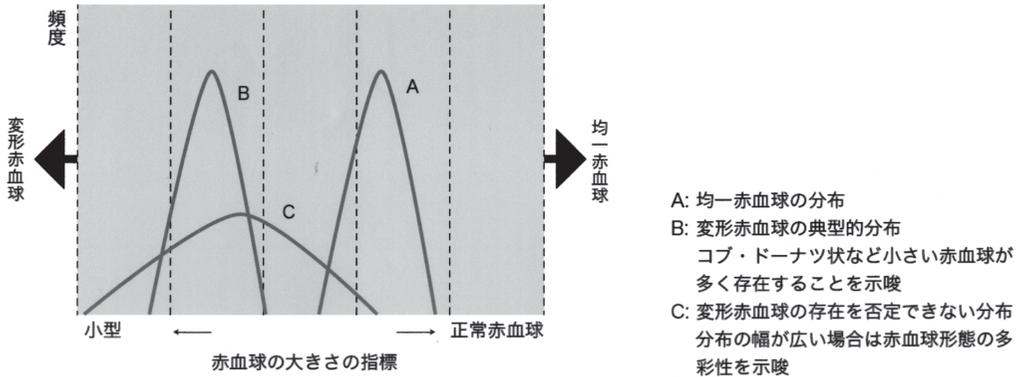
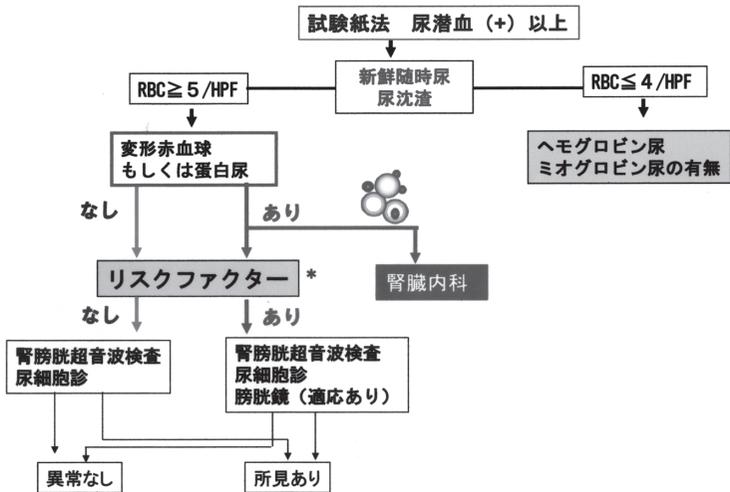


図5 粒度分布パターンによる尿中赤血球形態情報の基本的考え方
 粒度分布パターンは赤血球の大きさ(形)の相対的分布を示す。赤血球数が多いほどのパターンの信頼性は高い。パターンピークが単一で、鋭いほど同一の大きさ(形)の分布を示す。そのピーク的位置により、ある程度の赤血球の大きさ(形)の推定が可能である。均一赤血球を否定できうるスクエッタグラムパターンを示すときは、粒度分布パターンを参考に尿沈渣検査により確認することが望ましい。(血尿診断ガイドライン2013、CQ6より引用)



*高リスクを示すリスクファクター
 40歳以上の男性/喫煙歴/化学薬品暴露/肉眼的血尿/泌尿器科系疾患/
 排尿刺激症状/尿路感染の既往/鎮痛剤(フェナセチン)多用/
 骨盤放射線照射歴/シクロホスファミド治療歴

図6 顕微鏡的血尿の診断の進め方(血尿診断ガイドライン2012「顕微鏡的血尿の診断の進め方」より引用・改変)

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。

V. 血尿診断ガイドライン2013を読み込む

血尿診断ガイドライン2013では無症候性顕微鏡的血尿と診断された場合には、尿蛋白陽性か尿沈渣に変形赤血球（糸球体型赤血球）を認める場合に腎臓専門医への紹介を推奨している。この場合の検尿検査での注意点として早朝尿と随時尿で検尿検査を繰り返し、顕微鏡的血尿が持続的か、間欠的かの判断をする。一般に蛋白尿を随伴する場合には腎炎性と考えられる。蛋白尿陰性の場合には尿沈渣所見が参考になり、変形赤血球、赤血球円柱を認めた場合は糸球体からの出血と考えられ腎炎性の可能性が高いとしている。

また、無症候性顕微鏡的血尿の全例に尿路上皮癌などを除外するための泌尿器科的なスクリーニング検査も奨めている。しかし、再検で尿沈渣中に赤血球が存在しない例には、精密検査は推奨しないと、それ以上の受診は勧めなくてよいと明示した。尿路上皮癌のスクリーニング検査としては、腎膀胱超音波検査と尿細胞診を推奨し、リスクファクター（40歳以上の男性、喫煙歴、化学薬品曝露、肉眼的血尿、泌尿器科系疾患、排尿刺激症状、尿路感染の既往、鎮痛剤（フェナセチン）多用、骨盤放射線照射既歴、シクロホスファミド治療歴）のある高リスク例には、加えて膀胱鏡によるスクリーニングも行うようCQ9で推奨している。超音波検査と尿細胞診は非侵襲的検査だが、膀胱癌の確定診断に必須とされる膀胱鏡検査は侵襲性の高い検査で、血尿、尿路感染や尿道狭窄などの合併症も少なくない。このため、可能なかぎり不必要な膀胱鏡検査を減らすことが重要である(図6)。

本ガイドラインではコラムとして尿路上皮癌スクリーニングにおける赤血球形態情報への期待が記載されている。これまで赤血球形態情報は糸球体性の変形赤血球型に多くの注目が集ま

り詳細な検討が加えられているが、非糸球体性の均一赤血球型がはたして尿路上皮癌の鑑別にどのくらい有用であるかの詳細な検討は少なく、唯一2000年に報告があるのみである¹⁸⁾。その報告では、20-79歳の成人21,372人中尿潜血陽性であった907人を対象とし、均一赤血球型38人中膀胱癌は1人であったが、変形赤血球型869人に検査3年後に確認したところ尿路上皮癌を認めなかった。糸球体疾患の場合、尿中赤血球は糸球体型の多彩な形態を示すのに対して、尿路上皮癌腫瘍は非糸球体型であることがほとんどなため鑑別診断の根拠となると考えられるとしている。今日、赤血球形態情報を得ることができ新しい自動化機器も登場しており、さらなる検討が望まれるものである。

また、肉眼的血尿においては尿路上皮癌診断のため尿細胞診を推奨するとしている。尿細胞診の特異度は高く、癌の精査に有用性があり、尿細胞診を繰り返すことにより癌の検出度が高まる。しかし、尿細胞診の感度は低く、尿細胞診陰性でも癌を否定できないが、侵襲がほとんどない検査であり、尿路上皮内癌などの扁平癌の診断や尿路上皮癌の経過観察に組織学的診断の補助的側面をもつとしている。今回、尿沈渣検査における異型細胞の検出について言及していない点が課題であるが、血尿診断ガイドライン編集委員会は改訂の影響については、数年後に検証する予定であるとしているので多くの検査部からのエビデンスに基づいた報告を期待したい。

VI. 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り、臨床検査技師の責務である。

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. 日本腎臓学会誌,

- 48(Suppl.): 1-34, 2006.
- 2) JCCLS尿試験紙検討委員会: 「尿試験紙検査法」JCCLS指針提案(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.
 - 3) 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. ライフサイエンス出版, 東京, 2013.
 - 4) 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, 30(4): 291-296, 2007.
 - 5) 一柳 好江: 尿沈渣の視野容量について 理論値と実際値. *Systemex Journal*, 30: 104-110, 2007.
 - 6) NCCLS: Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens. Approved Guideline. NCCLS Document, GP16-A, 2001.
 - 7) Kouri T, et al: European Urinalysis Guideline. *Scand J Clin Lab Invest*, 60(suppl. 231): 1-96, 2000.
 - 8) 中野 幸弘: 尿沈渣上清に残存する赤血球成分. 生物試料分析. 33(3): 255-259, 2010.
 - 9) 長谷部 友香: 尿中赤血球形態別にみた遠心上清中残存率の比較検討. *医学検査*, 58(12): 1317-1321, 2009.
 - 10) 油野 友二, 松村 隆弘, 山口 俊男, 塚 千栄美: 尿中赤血球数の正常上限値についての検討 血尿診断ガイドラインにおける血尿基準の検証. *日赤検査*, 43(2): 42-46, 2010.
 - 11) 日本腎臓学会編: CKD診療ガイド2012. 東京: 東京医学社, 2012.
 - 12) Ginsberg JM, Chang BS, Matarese RA, Garella S: Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med*, 309: 1543-1546, 1983.
 - 13) 油野 友二, 久田 幸正, 西村 泰行: 尿蛋白測定のプロットフォール: 尿蛋白/クレアチニン比に及ぼす加齢による尿中クレアチニン排泄量の変動. *臨床病理*, 59: 172-178, 2011.
 - 14) 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*, 68(802): 648-654, 1992.
 - 15) Nagahama D, Yoshiko K, Watanabe M, Morita Y, Iwatani Y, Matsuo S: A useful new classification of dysmorphic urinary erythrocytes. *Clin Exp Nephrol*, 9: 304-309, 2005.
 - 16) (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
 - 17) 藤永 周一郎, 金子 一成, 山城 雄一郎, 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*, 13: 39-42, 2000.
 - 18) Wakui M, Shiigai T: Urinary tract cancer screening through analysis of urinary red blood cell volume distribution. *Int J Urol*, 7: 248-253, 2000.