

〈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〉

尿中赤血球形態変化のメカニズムと血尿診断ガイドライン における尿中赤血球形態情報の重要性

堀田 真希

The mechanism of the appearance of acanthocytes in urinary sediments

Masaki Hotta

Summary Urinary red blood cells in urinary sediments are useful to differentiate hematuria of glomerular origin from that of non-glomerular origin. An acanthocyte in particular is usually considered to be a specific sign for glomerulonephritis. Acanthocytes in urine are observed in two forms; hemoglobin rich acanthocytes (Hb-rich ACs) and hemoglobin poor acanthocytes (Hb-poor ACs). Various studies have been reported that Hb-poor acanthocytes appear when red blood cells are added into a mild acidic solution with a high osmotic pressure containing potassium, phosphorus and urea. Hb-poor ACs are believed to be produced by the change in osmotic pressure between the collecting duct and the distal tubule after the glomerulus, thus they are regarded as a sign of hematuria of glomerular origin.

The mechanism of the appearance of Hb-rich ACs in the urine has not been clarified. In this study, we found Hb-rich ACs appeared when red blood cells were incubated in a mild acidic solution containing potassium, phosphorus and urea at room temperature for a long time without a change in osmotic pressure. Further, when the samples were warmed, Hb-rich ACs appeared earlier and the changes in their form became more evident. These results indicated that Hb-rich ACs are produced when red blood cells are incubated for a long time at a high temperature without a change in osmotic pressure, which suggested Hb-rich ACs are regarded as a sign of hematuria of non-glomerular origin.

Key words: Urinary sediment, Hematuria, Increase in RBCs in urine, Glomerular bleeding, Acanthocytes

I. はじめに

人体の排泄物として血液から生成される「尿」は、血液の状態を反映していると考えられ、

尿を検査することにより腎・尿路系だけでなく、血液の状態、すなわち全身の状態を評価することができると考えられている。また尿は排泄物のため、患者に苦痛を与えることなく、容易に

大阪大学医学部附属病院 医療技術部 検査部門
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-15

Division of Laboratory for Clinical Investigation,
Department of Medical Technology, Osaka University
Hospital
2-15 Yamadaoka, Suita, Osaka 565-0871, Japan

しかも大量にかつ繰り返し採取可能なため、スクリーニング検査に最も適した検体といえる。これらのことより、尿検査は患者の病態を推測するためのスクリーニング検査として¹⁾今では必要不可欠な検査の一つとなっている。

その中でも尿沈渣検査における尿中赤血球は、「血尿」、すなわち、腎・尿路系の出血性病変を示唆する重要な指標として広く認識されている。その血尿の由来を1979年にBirchらの報告により²⁾、尿中赤血球の形態によって糸球体性もしくは非糸球体性の血尿を推測することが可能となり、さらに2006年の「血尿診断ガイドライン」³⁾の刊行により、血尿の由来を推測する指標として、尿中赤血球形態の重要性が記載された³⁾。

これらのことより、尿中赤血球形態は、血尿の由来を推測するための一つの指標として、近年、非常に有用な情報をもたらす検査の一つとして期待されている。

II. 尿中赤血球形態情報

尿中赤血球形態情報は、腎・尿路系の出血性病変を示唆する重要な指標として広く認識されている。1979年にオーストラリアの医師Birchの論文により初めて報告されたことによって、血

尿の由来、すなわち、非糸球体性の血尿もしくは糸球体性の血尿について、非常に簡便に推測することが可能となり、血尿の原因検索のためのスクリーニング検査の一つとされてきた。2006年に血尿診断ガイドラインが刊行されたことにより、その重要性が一層際立ち、2013年の血尿診断ガイドライン改定においては、図1の「顕微鏡的血尿の診察の進め方」に示す通り、血尿ありの場合、赤血球形態情報により患者の診断が左右され、その情報に対する臨床側の期待が非常に強いものと考えられる。よって、尿中赤血球形態情報は血尿の由来を推測するために欠かすことのできない非常に有用な一つの情報として臨床の場では利用されている。しかし、尿沈渣を鏡検する検査技師にとって、形態学的に判定することが多く、非常に経験を有するため、判定に苦慮する場面にも多々遭遇する。そのため、すべての血尿について報告することが非常に難しい検査の一つでもある。尿中赤血球形態情報を報告するためには、個々の形態だけでなく尿沈渣全体のパターンを把握することが大切であり、すべての血尿について分類できるとは限らないことを認識する必要がある⁴⁾。

尿中赤血球形態情報は血尿の由来を推測する数ある情報の中のたった一つの情報であり、分類不能な場合は尿中赤血球形態情報以外のことによって診断を行うことになる。すべての血尿について報告することが望ましいが、無理に報告することで臨床に混乱を招くようなことがある場合

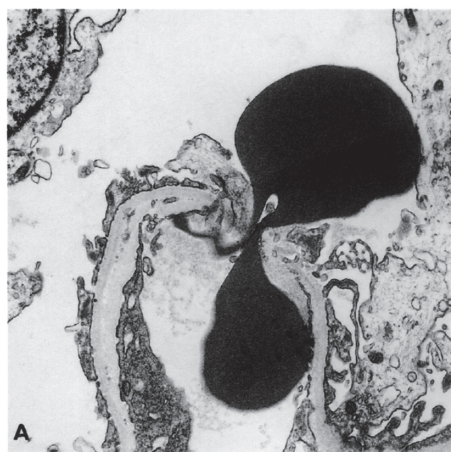


図1 糸球体基底膜を通過する赤血球
(引用文献：Jill E Collar, Suresh Ladva, et al.: Red cell traverse through thin glomerular basement membranes. *Kidney International*, 59: 2069-2072, 2001.)

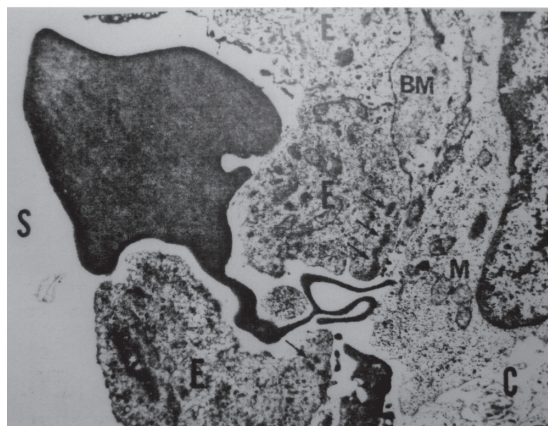


図2 組織中を移動する赤血球

には、報告を控えることが必要な場合もある。次項に示す通り、尿中赤血球が糸球体型赤血球に変形するためには条件が必要である。その条件に合致しない場合、変形が弱くなり判定に苦慮することがある。背景に非糸球体型赤血球を多数認めるのに赤血球円柱が存在する場合などがその典型的な例であろう。円柱で考えると腎炎がありそうだが、赤血球形態と乖離している場合は要注意である。このような場合に遭遇したら、なぜ赤血球形態情報が判定できなかったかについて詳細に臨床側に伝えることにより、腎炎はあるが膀胱癌もあったなど、発信した情報により措置していた以外の疾患を見つける手掛かりになることもある。鏡検することによってさまざまな情報を得ることができるのに、機械的な結果値のみを報告するのは非常に勿体なく思う。できる限りの情報を臨床に提供することによって、検査の価値が上がる場合もあることを我々は知っておく必要があると考える。

Ⅲ. 尿中赤血球が変形する条件

1) 糸球体型赤血球の成因

糸球体型赤血球の成因として次の3つが考えられる。

- ① 損傷糸球体基底膜を通過する際の機械的なダメージ
- ② ネフロン通過の際の浸透圧などによる急激な環境の変化
- ③ 両者の混合による変化

①の「損傷糸球体基底膜を通過する際の機械的なダメージ」によるものは、図1のような様々な電顕写真などで報告されている。しかし、心臓から送り出された血液が心臓に戻るまでの過程を簡略的に示すと、心臓→動脈→毛細血管→組織→静脈→心臓となる。赤血球は毛細血管から組織、そして静脈まで戻ってくるまでに、赤血球自身が図2のように形態変化して糸球体基底膜よりも細い道なき道を進んでいく。このような状態が一日に何度も起こり、しかも赤血球の寿命、120日間も繰り返されることになる。よって、損傷糸球体基底膜を通過することにより、糸球体型赤血球が生成することは考えにくい、否定はできない。

しかし、②の「ネフロン通過の際の浸透圧などによる急激な環境の変化」は実験によって証明されている。ネフロンは図3のように、浸透圧が大きく変化する。その浸透圧変化により赤血球の膜に変化がおき、様々な形態を示すこと

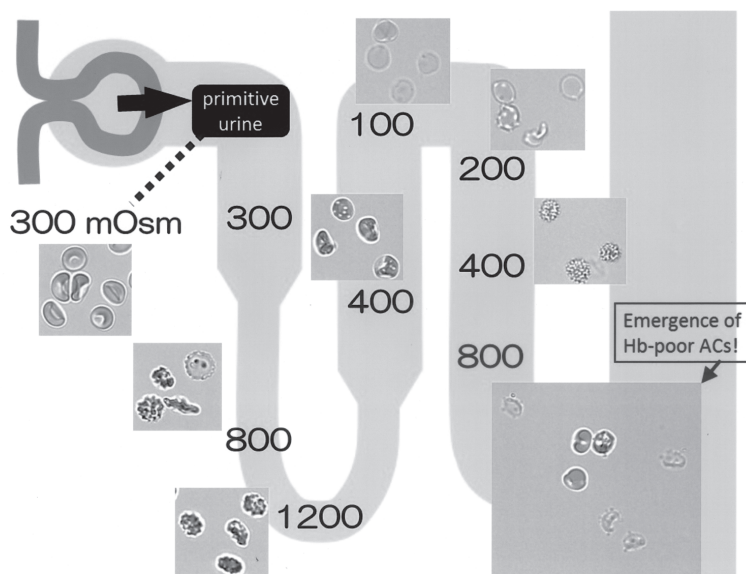


図3 ネフロンにおける浸透圧変化と赤血球形態

が判明している。特に低浸透圧（100 mOsm付近）から高浸透圧（800 mOsm付近）へと変化する際に糸球体型赤血球が生成される⁵⁾（図3）。

2) 赤血球が変形するための条件

上記のように糸球体由来の赤血球はネフロンを通過する際の浸透圧の変化によって変形する。しかし、浸透圧の変化だけで赤血球は変形することはなく、溶媒（尿）に含まれる成分にも必要な条件がある。

さまざまな溶液を用いて赤血球の変化について実験を行った結果、糸球体型赤血球を生成するために必要な成分と条件は次の通りであることがわかった。

- ① K_2HPO_4
- ② 尿素
- ③ pHが酸性

上記①、②を含んだ溶液を作成し、塩酸でpHを6.0付近に調整した溶液を用い、精製水で浸透圧を調製し、図4のような実験を行った結果、

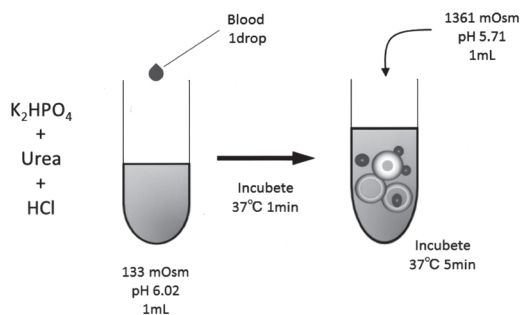


図4 糸球体型赤血球の生成条件

図5のような糸球体型赤血球を得ることができた。この条件以外ではこのような形態を示すことはなかった。また、pHに関しては、7.0以上では糸球体型赤血球に特徴的なコブ・ドーナツ状不均一赤血球を生成することができなかった。

3) コブ・球状赤血球の成因

よく糸球体型赤血球の対比としてコブ・球状赤血球がフォトサーベイなどで取り上げられることがある。一見するとコブ・ドーナツ状不均一赤血球と見間違えることがあるが、赤血球の大小不同だけでなく、ヘモグロビン色素に富んでいるかが鑑別のポイントとなる（図6）。また、全体的に見ても形が揃っているため、均一の形態を示しており、これらのことを総合的に判断すると非糸球体型赤血球と容易に判定できる。

コブ・球状赤血球は、糸球体型赤血球の必要条件である浸透圧の変化なしにこのような形に変形することが実験により判明している。実験内容は糸球体型赤血球の溶液（ K_2HPO_4 +尿素+pHが酸性）に赤血球を添加し、39~41℃で

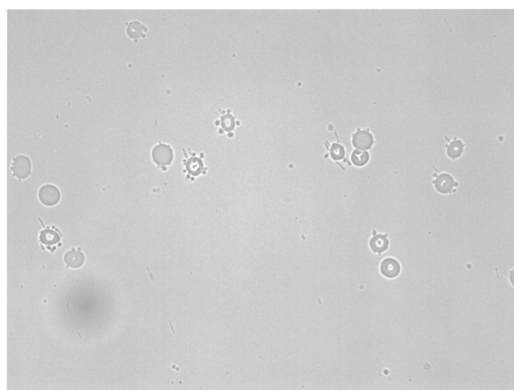


図5 実験で得られた糸球体型赤血球

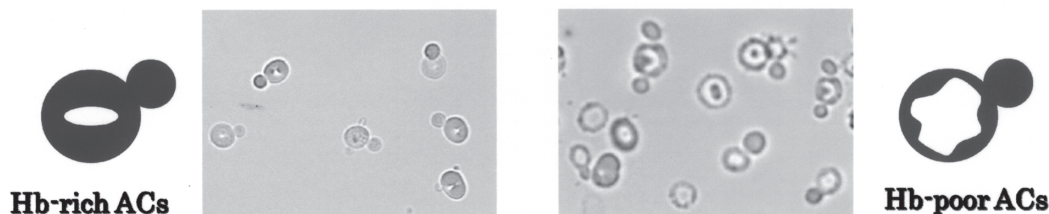


図6 コブ・球状赤血球（左）とコブ・ドーナツ状不均一赤血球

20分間インキュベートするとコブ・球状赤血球が生成される(図7、8)。また、浸透圧の変化により図9のような形態変化を示し、温度では図10、経過時間では図11のように変化する。

以上のことより、赤血球の膜を変化させるた

めには、 K_2HPO_4 と尿素、pHが酸性という条件が必要であると考え⁹⁾。

IV. 糸球体型赤血球生成の為に必要な条件

これらのことから、糸球体型赤血球の生成に

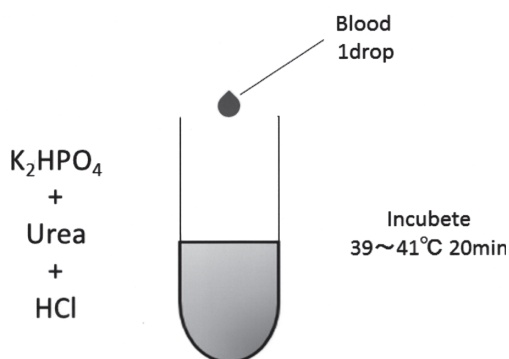


図7 コブ球状赤血球の生成条件

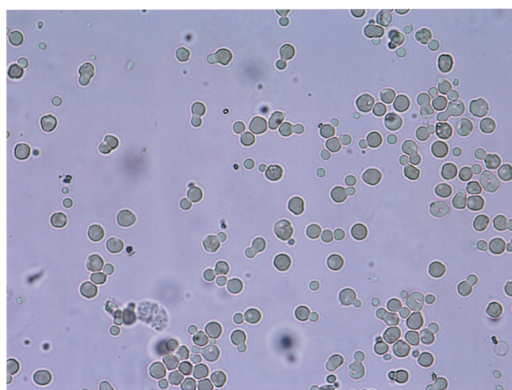


図8 生成したコブ球状赤血球

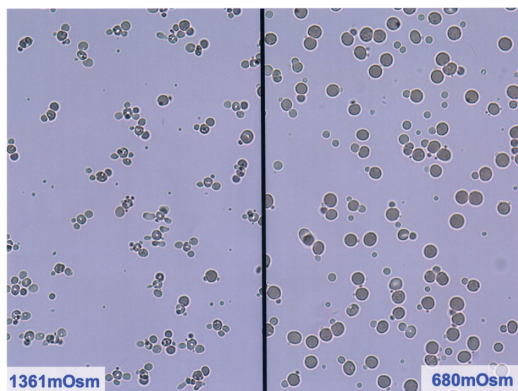


図9 浸透圧の条件による形態変化

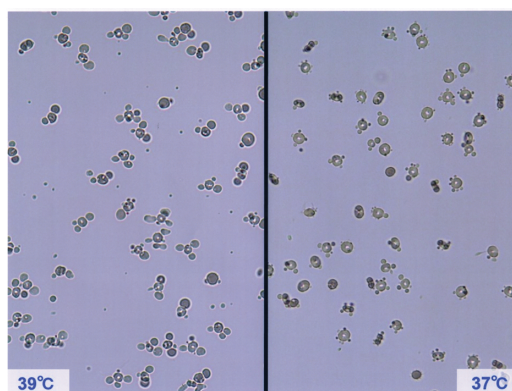


図10 温度条件による形態変化

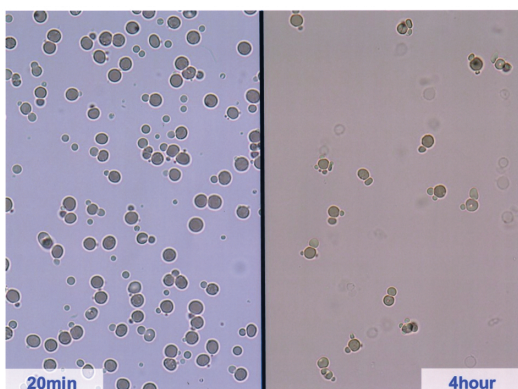


図11 時間経過による形態変化

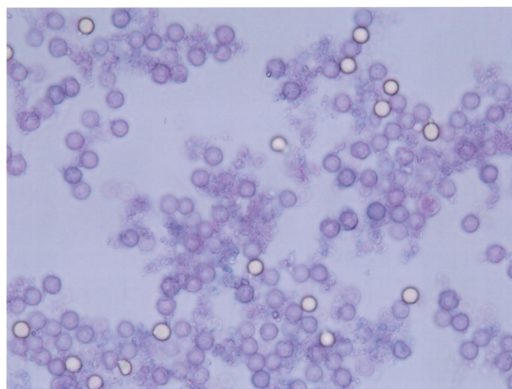


図12 赤血球膜の強い黄色調の赤血球

おけるメカニズムは、尿にカリウム、リン、尿素が含まれていること、尿pHが弱酸性、低浸透圧から高浸透圧への変化が必要と考えられた。

糸球体型赤血球が多彩になる理由として、老化傾向にある赤血球ほど浸透圧や機械的刺激に対する脆弱性が増加するため、これらの赤血球が影響を受け、多彩な赤血球形態を示すと考えられている。

また、糸球体性の血尿にも関わらず、少数の非糸球体型赤血球が混在する原因として、腎盂以降からの泌尿器や生殖系からの赤血球の混入を除き、老化した赤血球に比べ、比較的新しい赤血球は膜が強いため、ネフロンを通過するにもかかわらず、変形しないものと考えられる。実際の実験においても、100%変形することはなく、非糸球体型の赤血球は混在していた。さらに、赤血球浮遊液に染色液を添加してしばらく放置した結果、大部分の赤血球は染色液に染まるのに対し、ピントを変えると変化のない赤血球をよく観察することができる(図12)。

おそらく、これらの赤血球はネフロンの浸透圧変化に耐えるものと考えられ、非糸球体型赤血球として尿中に出現するものと考えられる。

尿細管が強く傷害され、ネフロン自体の機能が低下した状態(等張尿などの腎不全)では、糸球体からの出血があるにもかかわらず、腎機能が廃絶しているため、尿細管での浸透圧変化ができず、赤血球形態に変化を示さないことがある。このような場合には特に注意が必要である。

V. 臨床における尿中赤血球形態情報の有用性

尿中赤血球形態情報が診断に有用となる場合は、大きく次の3つのことが考えられる⁹⁾。

①血尿のスクリーニング

血尿が主訴で受診した患者にとって、その血尿の由来を推測するために、今後の検査の方向性を決める所見の一つとなる。このような場合、患者が最初に受診する施設(血尿疾患の初診時)においてとても有用な検査となる。患者が病院を受診する心理として、患者自身に血尿などの症状があり、疾患を検索してもらいたいため検査ができる病院を受診する。そのため、このような場合には、大学病院より、患者が初めに受診しやすい施設、すなわち各地域の拠点と

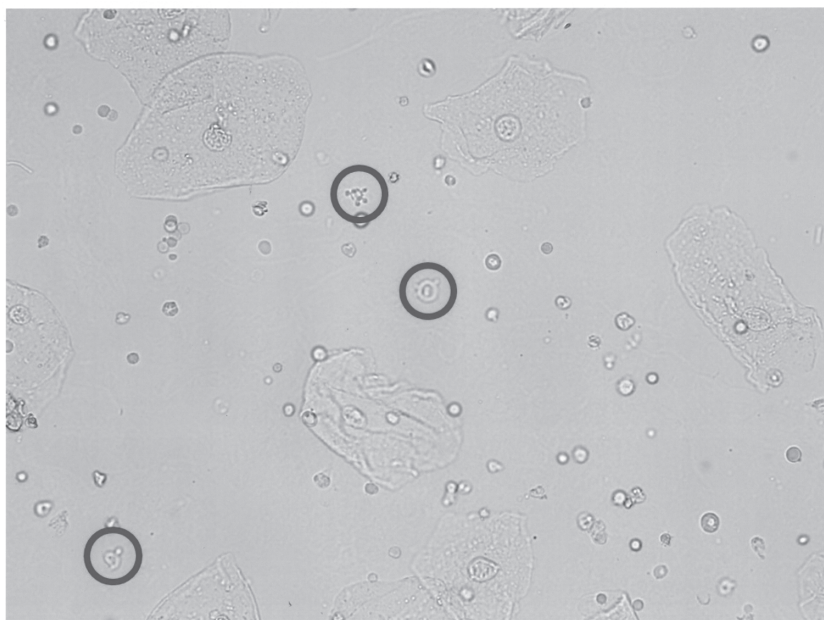


図13 糸球体型赤血球鑑別のために指標となる赤血球

なる病院や病床数の200床未満の中、小規模病院などにおいて非常に重要な情報となる。

②治療の効果

出血性腎疾患において、治療の効果を検討するために必要となる場合がある。特に月経のある成人女性の場合、無症候性血尿の頻度が高いため、治療の効果を推測するためにも血尿の由来が糸球体性なのか非糸球体性なのか重要になることがある。

③腎生検が困難なとき

腎生検とは腎臓に直接針を刺して腎組織を採取し、糸球体などの病変を直接観察して腎疾患を特定するとともに有用な病理学的診断である。腎臓は血管の塊であるため、また、生検した臓器を直接圧迫して止血することができないため、術後の安静が必要である。また腎生検によるリスクもあるため不適応になることもある。このような場合に腎臓からの出血を推定するための所見として重要となることがある。

尿中赤血球形態を判定するにあたり、その検体がどのような状況で提出されているのか、依頼した意図を理解することは非常に難しいが、それらのことを考えながら、また、臨床側と直接会話することによって、臨床側にとっても有用な情報を提供することが可能となる。

VI. 尿中赤血球形態の鑑別法

尿中赤血球形態を報告するにあたり留意する

ことだが、個々の形態で判断するのではなく、沈渣全体のパターンを把握することが大事である。また、確実に鑑別できるものについては必ず報告しなければならない。非糸球体型赤血球より糸球体型赤血球のほうが一般的に判定は難しい。しかし、糸球体型赤血球の場合、血尿を主訴に受診した初診時において、未治療のため典型的な形態を示すことが多く、このような場合には判定が容易なことが多い。しかし、治療が開始されると、赤血球形態の判定に苦慮する場面も多々遭遇する。そのような場合は特徴となる糸球体型赤血球、すなわち、コブ・ドーナツ状不均一赤血球や標的・ドーナツ状不均一赤血球などを探し出し（図13）、そこから赤血球円柱などを関連付けることが赤血球形態を鑑別するための一つのテクニックである。

赤血球の観察に染色液を使用する場合、染色液によっては溶血作用の強いものもあるため、糸球体型赤血球の判定が困難な場合がある。原則として無染色で鏡検する。

尿中赤血球形態の判定基準（2010）では糸球体型赤血球形態の3段階分類基準表が記載されている。判定にあたっては、「糸球体型赤血球・大部分」、「糸球体型赤血球・中等度混在」、「糸球体型赤血球・少数混在」の3段階に分類し、分類基準は全体の赤血球数に対する糸球体型赤血球数のランクにより分類することになっている。

表1 血尿をきたす主な疾病・原因（文献7より引用）

腎疾患	糸球体疾患	一次性・二次性糸球体腎炎 (管内増殖性糸球体腎炎, メサングウム増殖性糸球体腎炎 膜性増殖性糸球体腎炎, 半月体形成糸球体腎炎など), 遺伝性腎炎, 菲薄基底膜症候群
	感染症	腎盂腎炎, 腎乳頭壊死, 腎結核
	循環障害	腎梗塞, 腎皮質壊死, 腎静脈血栓症, Nutcracker現象
	結石症	腎石灰化症, 痛風腎, オキサローシス, 高Ca尿症
	その他	腎嚢胞, 腫瘍, 遊走腎, 腎血管腫, 腎奇形, 外傷
尿路疾患	感染症	膀胱炎, 尿道炎, 尿路結核, 出血性膀胱炎
	その他	尿路結石, 腫瘍, 尿路奇形, 膀胱内異物, 外傷
その他	出血性疾患	紫斑病, 血友病などの血液凝固障害, 血小板減少症, DIC
	薬剤	抗菌薬, NSAID, シクロフォスファミド, コルヒチン, 抗凝固薬など
	その他	激しい運動, 月経

松村 治: 腎炎・ネフローゼ症候群(産科と婦人科, 69(2): 214, 2002)より引用

VII. 尿中赤血球形態情報の考えかた

血尿は尿路系疾患の重要な症状の一つで、腎、腎盂、尿管、膀胱および尿道からの出血が原因である。ゆえに、血尿の原因を迅速に診断するためには、出血部位が糸球体か非糸球体かを鑑別することが重要となる。よって、尿沈渣中の尿中赤血球形態の報告は、臨床側にとって必要不可欠な情報である。

一般的に血尿をきたす主な疾病、原因として、大きく腎疾患、尿路系疾患、その他の3つに分類される⁷⁾ (表1)。

また、血尿は、顕微鏡的血尿と肉眼的血尿に分類され、顕微鏡的血尿は、肉眼的に血尿は認められず、尿沈渣を観察し強拡大(400倍)一視野に赤血球が5個以上(無遠心尿でのフローサイトメトリー法では20個/ μ L以上)認めた場合を呼ぶ。

肉眼的血尿は、尿1Lあたり1~2mL程度の血液が混入した場合を呼び、一般に泌尿器科的疾患(結石、炎症、腫瘍、外傷など)に多く認められ、同時に臨床症状を伴うことが多い。

肉眼的血尿を伴う糸球体疾患は、急性糸球体腎炎、IgA腎症、ループス腎炎、出血性素因などと少ない。ゆえに、糸球体疾患における肉眼的血尿の有無は、臨床的に腎組織病型を推測するための極めて必要な所見である。また、この場合の血尿は、数日で消失し凝血塊を認めることはなく、混入する血液量が少ないため貧血をきたすことはない。

糸球体疾患における血尿の程度は、必ずしも糸球体疾患の長期予後との関連性は認めないが、急速進行性腎炎などでは活動性の指標となる。また、尿沈渣では、多数のdysmorphic RBCを伴った顕微鏡的血尿や細胞(顆粒・赤血球・白血球)円柱がみられる場合には、病変が進行的で活動的であると考えられる。

尿中赤血球形態を判定するにあたり、どのような病態でどのタイプの赤血球が出現するか、また、沈渣中の他の成分や尿定性所見との比較、さらに、年齢や性別など、さまざまな情報を考慮し尿中赤血球形態情報についてより深く考えていかなければならない。また、血尿診断ガイドラインには、糸球体疾患が強く疑われる場合

でも、糸球体以外の尿路系疾患が存在する可能性を否定することはできないこと、蛋白尿を伴わない顕微鏡的血尿で発見される腎実質疾患は予後良好であるために通常腎生検の適応にならないこと、などが明記されている。時には尿中赤血球形態の判定が難しい検体に遭遇する場合もあるが、無理に判定するのではなく、判定できない理由をコメントに付記し、判定保留と報告することも時には必要と思われる。迷った場合は尿定性所見などにもう一度目を通すことも大事である。

VIII. 尿中赤血球形態の鑑別に必要な知識

尿中の赤血球の形態変化は糸球体性の血尿と非糸球体性の血尿とでは大きく異なる。よって尿中の赤血球形態の鑑別は、血尿の由来を推測するための最も簡便でとても優れた方法である。しかし、急速進行性糸球体腎炎のように腎機能廃絶によりネフロンでの浸透圧勾配が保てない状況では、糸球体性の血尿にもかかわらず非糸球体型赤血球が出現することもある。赤血球形態の鑑別には、赤血球が変形する理由をしっかりと理解し、患者の状態や検体の提出状況(検査までの時間や保存温度など)を考慮し、形態学的、生理学的など、できる限りの情報から全体的に考える必要がある。

参考文献

- 1) 三村邦裕, 鈴木敏恵, 宿谷賢一, 星和夫: 臨床検査総論 第3版. 医歯薬出版株式会社, 2010.
- 2) Birch DF, Fairley KF: Haematuria: glomerular or non-glomerular?. *Lancet*, 2: 845-846, 1979.
- 3) 血尿診断ガイドライン検討委員会(東原英二, 他): 血尿診断ガイドライン. 日本泌尿器科学会, 2006.
- 4) 日本臨床衛生検査技師会 尿沈渣検査法編集委員会(伊藤機一監修): 尿沈渣検査法2010, 日本臨床衛生検査技師会, 2011.
- 5) 三浦秀人: 尿中変形赤血球形態とその出現機序. *医学検査*, 47(2): 188-192, 1998.
- 6) 堀田真希: (3)-2 尿中赤血球形態変化のメカニズムと血尿診断ガイドラインにおける尿中赤血球形態情報の重要性. *生物試料分析*, 37(1): 31-32, 2014.
- 7) 松村治: 腎炎・ネフローゼ症候群. *産科と婦人科*, 69(2): 214, 2002.