

研 究

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—

油野 友二¹⁾、松村 隆弘¹⁾、山口 俊男¹⁾、塚 千栄美¹⁾¹⁾金沢赤十字病院 検査部

Consideration of normal upper limit of the urine erythrocyte count :Validation of the criterion of the hematuria in the JPN guideline (Hematuria: Definition and screening test methods)

要 旨

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、日本における血尿診断ガイドラインが策定された。このガイドラインでは、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ている。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。

今回、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(男性5,614例、女性4,707例)の随時尿の尿中赤血球数を検討した。19歳以下の男性($n=378$)尿中赤血球数平均 \pm SD($M\pm SD$) $2.82\pm 4.31/\mu\text{L}$ 、ノンパラメトリック法による上限値(UL) $14.9/\mu\text{L}$ 、女性($n=346$) $M\pm SD:4.29\pm 4.47/\mu\text{L}$ 、UL: $16.9/\mu\text{L}$ 、20歳以上男性($n=5,236$) $M\pm SD:2.61\pm 3.79/\mu\text{L}$ 、UL: $11.4/\mu\text{L}$ 、女性($n=4,361$) $M\pm SD:5.11\pm 7.36/\mu\text{L}$ 、UL: $21.4/\mu\text{L}$ であった。各年齢層別に検討すると、20~70歳の間は女性の尿中赤血球数は男性の約2倍であった。これら本邦における血尿診断ガイドラインでの血尿の判定の現状と課題について報告する。

Tomoji YUNO, et al : ISSN 1343-2311 Nisseki Kensa 43(2) : 42—46, 2010(2010.1.28 受理)

KEYWORDS

尿中赤血球、血尿診断ガイドライン、尿潜血反応試験紙法、
フローサイトメトリー法、尿沈渣検査法

【はじめに】

血尿診断ガイドライン¹⁾においては、臨床検査による血尿を決定するためのプロセスと血尿の原因病態が何であるかをどのような手段で調べ情報を提供すべきかを明確に示している。血尿とは何らかの原因で尿に通常以

上の赤血球が混入した状態であり、腎泌尿器疾患の存在を示唆する重要な症候の一つであるから、血尿を認識する最初のステップである臨床検査が重要である。血尿は尿の色調変化から本人が血尿に気付く肉眼的血尿(gross hematuriaまたはmacroscopic

hematuria) と、尿潜血反応陽性で尿沈渣検査により初めて認識される顕微鏡的血尿 (microscopic hematuria) に大別される。さらに、臨床症状の有無により偶然の機会に実施された検尿で発見される無症候性顕微鏡的血尿と、何らかの臨床症状を伴う症候性顕微鏡的血尿に大別される。血尿診断ガイドラインでは血尿の診断は、色調観察による尿の性状、化学的半定量法である尿試験紙法による尿潜血反応によってスクリーニングされ、陽性時は確認試験により赤血球数算定を実施した後決定される。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/ μL 以上を血尿とすると明記されている。(表 1)

今回、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/ μL 以上を血尿とした妥当性について検証した。

表 1 血尿診断ガイドラインでの
血尿スクリーニング検査法

1) 尿試験紙法

尿試験紙法による尿潜血反応は血尿のスクリーニング検査であり、(1+) (ヘモグロビン 0.06 mg/dL) 以上を陽性とする。

2) 尿沈渣検査法

① 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。

② 血尿の尿沈渣検査は、尿中赤血球形態の観察と赤血球円柱や顆粒円柱など円柱の有無を観察する。また、上皮細胞の異型性についても注意を払い、必要がある場合は尿細胞診検査を行ない腫瘍細胞の有無を確認する。

【I.対象と方法】

(対象)

金沢赤十字病院検査部において、尿定性検査 (蛋白、糖、潜血反応、ケトン体、白血球反応、亜硝酸塩) で異常を認めない外来患者 10,321 例 (男性 5,614 例、女性 4,707 例) の随時を対象とした。

(方法)

尿定性検査法は、クリニテックアトラス試薬 PRO12 (シメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社) を用いた。尿中赤血球数測定方法は、尿中有形成成分分析装置 UF-1000i (シスメックス社) による FCM 法で行った。集計は男女別および年齢別に集計した。集計方法はノンパラメトリック法を採用した。

【II.結果】

1) 19 歳以下の男性 (n=378) 尿中赤血球数平均 \pm SD (M \pm SD) 2.82 ± 4.31 個/ μL 、ノンパラメトリック法による上限値 (UL) 14.9 個/ μL 、女性 (n=346) M \pm SD: 4.29 ± 4.47 個/ μL 、UL: 16.9 個/ μL 、20 歳以上男性 (n=5236) M \pm SD: 2.61 ± 3.79 個/ μL 、UL: 11.4 個/ μL 、女性 (n=4361) M \pm SD: 5.11 ± 7.36 個/ μL 、UL: 21.4 個/ μL であった。(表 2)

2) 20 歳以上の群について 10 歳毎に統計的に得られた尿中赤血球数上限値の変化を図 1 に示す。40 歳代まで女性が男性より約 2 倍高い値を示し、20~49 歳までは上限値が 25 個/ μL を超えていた。80 歳代では男女に差を認めなかった。(図 1)

【III.考察】

通常、生理的に尿中に排出される赤血球の数はどの程度であろうか。Addis 法により測定すると普通の生活を行っている健常成人では 100 万個/24 時間以下とされている。しかし Addis 法では蓄尿にて行うことから保存中に赤血球が崩壊することが知られており、現在ではほとんど行なわれていない。学会としての指針では 2000 年に日本臨床検査標準協議会 (JCCLS) により策定された尿沈渣検査法指針提案 GP1-P3²⁾ の中で、定められた方法に従った尿沈渣検査における尿中赤血球数は「健常人は男女とも強拡大 1 視野 4 個以下」とされている。しかし、尿沈渣検査法は遠心操作や上清除去など標本作成過程の誤差要因

表 2：年齢別尿中赤血球数の推移

The average and normal upper limit of the urine erythrocyte count by FCM method.

-An evaluation according to the age-

		Age.	0-5	6-10	11-15	16-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-
MALE	n		143	84	89	65	308	404	450	1058	1289	1128	288
	Mean		3.3	2.8	2.6	2.1	2.5	2.7	2.4	2.2	2.5	3.1	3.5
	SD		5.4	4.6	2.8	2.8	3.5	5.6	3.8	3.2	2.9	4.2	4.8
	UL		21.8	16.1	10.8	11.1	14.0	13.1	15.9	10.3	9.9	12.2	14.6
FEMALE	n		87	142	63	54	243	349	291	682	1289	879	232
	MEAN		4.5	4.2	4.5	4.0	7.0	7.0	5.8	5.1	4.3	4.9	4.8
	SD		5.9	4.0	3.8	3.8	7.5	15.9	9.1	6.2	5.0	5.6	4.0
	UL		21.9	14.3	14.8	12.7	27.3	34.1	27.4	21.7	16.6	20.9	13.6

(/ μ L)

Normal upper limit of the urine erythrocyte count by FCM method.

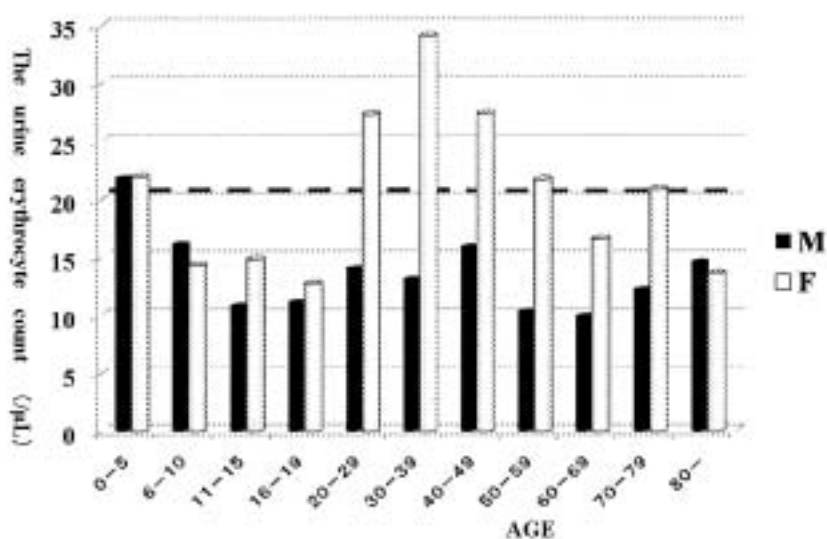


図 1：性別および年齢別尿中赤血球数の上限値

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未だ有している。

一方、近年 FCM 法などによる尿沈渣検査の自動化が検討される中で、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た。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)³⁾ では尿検査と尿検体の採取、搬送および保存についてのあるべき姿を示し、尿沈

渣検査は専用の容器などの採用、すなわち算定区分付き計算盤を持つスライドガ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)⁴⁾ でも尿検体の採取、搬送および保存について示すとともに検査目的にあった検査プロトコルを示し、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。しかし、自動化機器による場合は機

器の赤血球誤判定要因について注意が必要である。一般的に誤判定要因としては酵母様真菌、脂肪滴、蔞酸カルシウム、細菌などが知られている。

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。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。また、その定義において血尿とする尿中赤血球数が明確になった。

このような現状を踏まえて、今回、FCM法を用いて尿定性検査（蛋白、糖、潜血反応、ケトン体、白血球反応、亜硝酸塩）で異常を認めない外来受診者を対象に尿中赤血球数の動向を性および年齢に分けて検討してみた。その結果、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/ μL 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して定めている20個/ μL の妥当性が証明されたといえる。

しかし、顕著な男女差は大きな課題といえる。今回、尿潜血反応陰性群における尿中赤血球数を検討した結果、男女とも加齢による明確な変化は認めなかったが、20歳から70歳台の女性は、同年齢の男性に比べ尿中赤血球数が約2倍以上多い傾向が認められた。一方、20歳未満および80歳台以上では、男女差は認められなかった。周知のように血中ヘモグロビン濃度に男女差はあるが2倍という差ではないことから、本来、20歳から70歳台の女性は生理的に尿中赤血球数が多いといえよう。このことは試験紙法による尿潜血反応というスクリーニングにおいて男女同一の

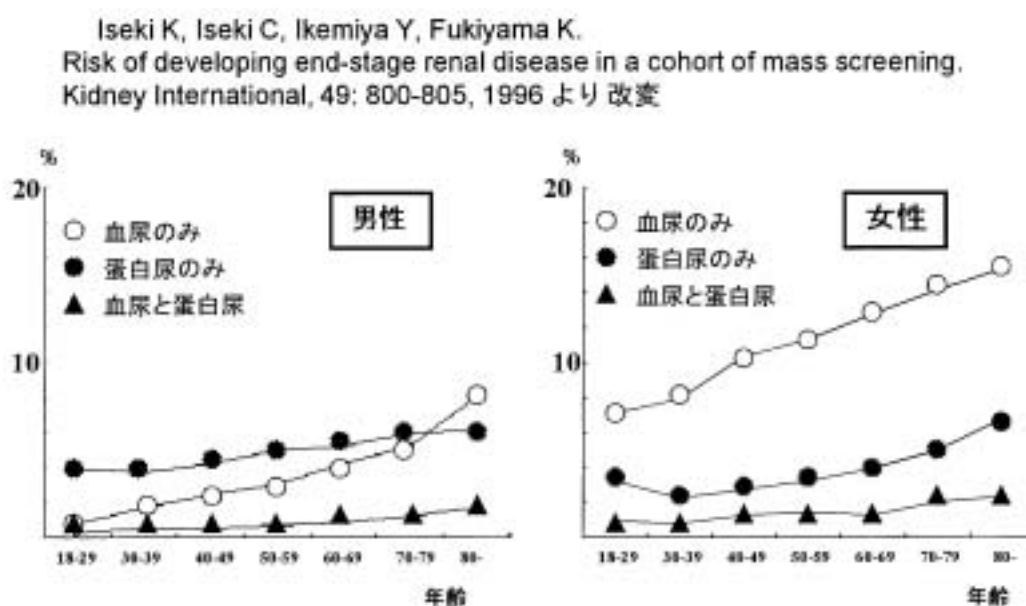


図2：性健診受診者に認められた尿潜血反応（1+）以上と蛋白尿の頻度

感度で検出してよいのかという新たな課題も提示しているとも考えられる。

これまで尿潜血反応における陽性率の男女差および年齢別推移については多くの報告⁵⁾がなされ、加齢に従い尿潜血反応陽性率が上昇し、特に女性での陽性率が高いことが知られている。(図2) 今回の検討で、尿所見正常群における尿中赤血球数が加齢に伴う変化を認めないことから、加齢に伴う尿潜血反応の陽性率の上昇が単に加齢に従い尿中赤血球数が増加することによるものとは言えないと考えられた。

【IV.結語】

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た結果、年齢や性別による差は認められるが血尿診断ガイドラインにおける赤血球数 20 個/ μ L 以上を血尿とした点の妥当性について検証できた。

【参考文献】

- 1) 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、48 巻 Suppl. Page1-34、2006
- 2) (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
- 3) NCCLS. Urinalysis and Collection, Transportation, and Preservation of Urine Specimens. Approved Guideline. NCCLS Document GP16-A, 2001
- 4) Kouri T, et al: European Urinalysis Guideline. Scand J Clin Lab Invest 60 (supplment 231) 1-96, 2000
- 5) Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. : Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. Kidney International, 49: 800-805, 1996