

泌尿器科外来診療における光学顕微鏡下尿中 赤血球形態観察の有用性

大阪赤十字病院泌尿器科（部長：高橋陽一）

西村 一男，徳地 弘，西山 博之

西村 昌則，高橋 陽一

URINARY ERYTHROCYTE MORPHOLOGY UNDER OPTICAL MICROSCOPY: VALUE IN THE UROLOGICAL OUTPATIENT CLINIC

Kazuo Nishimura, Hiroshi Tokuchi, Hiroyuki Nishiyama,
Masanori Nishimura and Yoichi Takahashi

From the Department of Urology, Osaka Red Cross Hospital

Urinary erythrocyte morphology was examined by optical microscopy 1,256 urological patients with hematuria, between 1990 and 1993. The patients were grouped according to whether their urinary red cells were glomerular origin or non-glomerular in origin or mixed form, or others.

Of the 740 patients in the glomerular group 537 were examined urologically, and some urological disease was found in 78 (15%) patients. Urological disease was found in only 7 (2%) of the 316 patients in the glomerular group whose complaint was only asymptomatic microscopic hematuria.

Examination of urinary erythrocyte morphology under optical microscopy is inexpensive and valuable in the urological outpatient clinic.

(Acta Urol. Jpn. 41: 9-13, 1995)

Key words: Urinary erythrocyte morphology, Glomerular origin, Non-glomerular origin, Optical microscopy

緒 言

1979年に Birch と Fairley が異型赤血球が腎炎に特徴的であることを報告¹⁾して以来，位相差顕微鏡^{2,3)}電子顕微鏡による赤血球形態観察の報告⁴⁾はあるが，光学顕微鏡による形態観察の報告⁵⁾は比較的少ない。今回光学顕微鏡による赤血球形態観察を行い，外来診療におけるその有用性について検討した。

尿潜血を主訴として泌尿器科外来を受診する患者の数は多く，そのほとんどに対し DIP，さらに場合によっては膀胱鏡などの侵襲的な検査が行われているが，泌尿器科的疾患を指摘できないことが多くある。赤血球形態観察によって，不必要な，場合によっては患者に肉体的に負担となる検査を省くことができるかをを中心に検討したので，報告する。

対象および方法

1990年以降，当院検査室にて光学顕微鏡による尿中赤血球形態の観察を行い，糸球体性，非糸球体性，両者の混合する群，両者が時期によって交代する群に分けた。方法は光学顕微鏡にて通常の尿沈渣と同様に新鮮尿の無染色標本を使用し，尿中赤血球は100個以上観察した。すなわち一視野100個以上認める症例は数視野を観察し，一視野に数個の赤血球しか認めない症例では50視野程度を観察した。

形態観察の判定基準は全体に小型であり，なおかつ Fig. 1 に示す異型赤血球を含むものを糸球体性と判定した (Fig. 2~4) (糸球体由来の異型赤血球の厳密なクライテリアは確立されていないが，非糸球体由来の変形赤血球と，糸球体由来の異型赤血球は経験的にある程度の鑑別が可能である⁶⁻⁸⁾。)

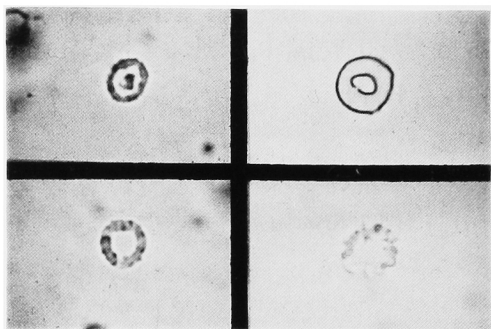


Fig. 1. Four typical erythrocytes of glomerular pattern upper left: target like erythrocyte upper right: double ring like erythrocyte lower left: doughnut-like erythrocyte lower right: cell membrane rupture with loss of cytoplasm



Fig. 3. Erythrocyte of glomerular origin Many typical erythrocyte of glomerular origin are seen, and demonstrate heterogeneity in cell size.

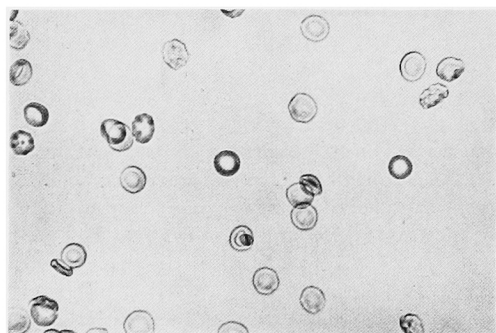


Fig. 2. Erythrocyte of nonglomerular origin All erythrocytes are uniform in size and resemble normal circulating red blood cells.

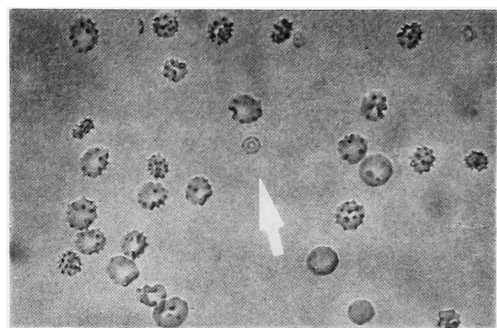


Fig. 4. Mixed group of glomerular and nonglomerular origin Almost all erythrocytes are nonglomerular in origin but double ring like erythrocyte (glomerular origin) is seen (arrow).

検査室には泌尿器科的な主訴，診断は知らせずに判定して貰った。

なお本検査のわれわれ泌尿器科医にとっての目的は泌尿器科疾患に起因しない血尿を除外することであるとの考え方から，特に非糸球体性の赤血球を見落とさないように注意して判定して貰った。

形態観察を行った症例は1993年11月までの時点で1,256例であった。

結 果

糸球体性と判断された症例740例，非糸球体性423例，糸球体性，非糸球体性が混在する症例30例，時期によって糸球体性，非糸球体性，混合型が交代した症例56例，判定不能7例であった。

1. 糸球体性と診断され，DIP，膀胱鏡などの泌尿器科的検索がなされた症例は537例でその最終診断を

示す。78例（15％）に泌尿器科的疾患が発見された（Table 1）。

2. 非糸球体性と診断された423症例には全例泌尿器科的検索が行われ，その最終診断を示す。322例（76％）に泌尿器科的疾患が発見された（Table 2）。

3. 糸球体性，非糸球体性の混合する症例30例には全例泌尿器科的検索が行われ，その最終診断を示す。17例（57％）に泌尿器科的疾患が発見された（Table 3）。

4. 糸球体性，非糸球体性，混合型が日によって変わった症例56例にも泌尿器科的検索が行われ，その最終診断を示す。32例（57％）に泌尿器科的疾患が発見された（Table 4）。

5. 尿潜血のみを主訴とし，非糸球体性と診断された症例64例全例に泌尿器科的検索がなされ，35例（55％）に泌尿器科的疾患が見つかった（Table 5）。

Table 1. Causes of glomerular hematuria (urological examinations were done).

cases	537
diagnosis unknown	459
urolithiasis	20 (kidney 8, ureter 12, after spontaneous discharge 2)
tumor	5 (AML 1, BT 1, PC 1, urethral cancer 1, metastatic renal tumor from lung cancer 1)
BPH	28
cystitis	6
renal cyst	12
others	7

Table 2. Causes of non-glomerular hematuria

cases	423
diagnosis unknown	101
urolithiasis	178 (kidney 54, ureter 117, bladder 6, combined 1 bladder cancer)
tumor	42 (kidney 2, renal pelvis and ureter 8, BT 22, PC 5, cancer invasion from GI tract 5)
BPH	13
cystitis	49 (hemorrhagic cystitis 9, radiation cystitis 4)
renal bleeding	12
renal cyst	1
others	28

Table 3. Causes of mixed group

cases	30
diagnosis unknown	13
urolithiasis	8 (kidney 4, ureter 4)
tumor	2 (BT 2, PC 1)
BPH	1
cystitis	2
others	4

6. 尿潜血のみを主訴とし, 糸球体性と診断され, 泌尿器科的検索がなされた 316 例中, 7 例 (2%) のみに泌尿器科的疾患が発見された (Table 6).

7. 尿潜血のみを主訴とし, 混合型と診断された 7 例に泌尿器科的検索がなされ, 1 例に結石が発見され, 他の 6 例は診断がつかなかった.

8. 尿潜血のみを主訴とし, 赤血球形態が日によって交代した 19 症例に泌尿器科的検索がなされ, 6 例に結石, 膀胱腫瘍 1 例, 腎 AML 1 例, 腎嚢胞 7 例が発見された.

9. 尿潜血のみを主訴とし, 糸球体性と診断された症例の内, 122 例は尿細胞診以外の検査を行わず, 3 カ月に一度程度の尿中赤血球形態観察で経過観察中であ

Table 4. Causes of changing group

cases	56
diagnosis unknown	24
urolithiasis	17 (kidney 11, ureter 5, prostatic stone)
tumor	7 (AML 1, renal pelvis and ureter 3, BT 3)
BPH	4
cystitis	2
renal bleeding	1
renal cyst	1

Table 5. Causes of asymptomatic non-glomerular hematuria

cases	64
diagnosis unknown	29
urolithiasis	21 (kidney 13, ureter 8)
tumor	5 (renal pelvis, BT 5)
BPH	3
cystitis	3 (including 1 hemorrhagic cystitis)
renal bleeding	1
renal cyst	1
others	1 (PKD)

Table 6. Causes of asymptomatic glomerular hematuria: urological examinations were done.

cases	316
diagnosis unknown	309
BPH	1
cystitis	1
renal cyst	4
others	1 (ureterocele)

る. その内一年以上の経過観察できた症例は 34 例であり, いずれも最終時点で著変を認めていない.

考 察

位相顕微鏡, 電子顕微鏡による尿中赤血球形態観察の報告は多く¹⁻⁴⁾, 内科, 小児科領域では腎炎の診断に利用され, その正診率も高い^{7,9,10)}.

異型赤血球が出現する原因としては赤血球が糸球体基底膜を通過する際の機械的刺激による赤血球膜の破壊や, 尿細管通過の際の浸透圧の変化による赤血球膜の破壊や変形があげられており²⁾, Schramek ら¹¹⁾ は浸透圧変化を受けた赤血球が溶血性の環境に曝されたときに異型赤血球が出現することを in vitro の実験で証明した.

しかし従来の尿中赤血球形態観察のためには高価な

機械を使用せねばならず、一般病院の外來診療に導入することは難しい。また光学顕微鏡を使用し、染色標本を観察する報告^{12,13)}や、自動血球計数装置を用いた粘度分布パターン判定によって糸球体性・非糸球体性に区別する報告¹⁴⁾などもあるが、やはり多忙な病院の検査室には適さない。

われわれは通常の尿沈渣同様に、無染色標本を、光学顕微鏡により観察し、糸球体由来か否かの鑑別を試み、sensitivity, specificityとも満足できる結果を報告した¹⁵⁾。

ところで過去の報告は強拡大で一視野100以上の多数の赤血球を呈する症例に対し腎炎による血尿か(糸球体性)、否かを検討しているものがほとんどである。しかし正常人に認められる血尿の由来は糸球体性であるとの報告¹⁶⁻¹⁸⁾があり、今回われわれは逆に泌尿器科医の立場から赤血球数の少ない症例も含め、泌尿器科的検索が必要かどうかというスクリーニングに利用できるかどうかという観点で検討を加えた。すなわち異型、変形赤血球の出現の比率には意味を持たず、従って糸球体性以外の群、すなわち非糸球体性、混合型、交代群には大きな意味の違いはないと考えた。

結果は上述の通りである。すなわち尿潜血のみを主訴とする症例では、尿中赤血球形態観察の結果糸球体性であれば、泌尿器科的疾患の存在する可能性は非常に低く、DIP、膀胱鏡などの泌尿器科的検索はまず不要と考えられた。その場合は定期的に形態観察を行い、混合型、あるいは糸球体性から非糸球体性に交代した時点で泌尿器科的検索を行えば良いと思われた。

ただし尿潜血以外の主訴(腹痛、膀胱刺激症状、肉眼的血尿など)を訴える場合は糸球体性であっても積極的に検査を進めることが必要と思われた。

Schramekら¹⁹⁾は、prospective studyで尿中赤血球形態を異型性、混合型、正常型に分類し、異型性、混合型では精査を行い、正常型では定期的形態観察のみとし、形態の変化が出現した時点で侵襲的な検査をすれば良いとしており、われわれの意見と一致する。

ちなみに検査技師が形態観察を習得するのに必要な期間は当院程度の検査件数(検尿検査に携わる技師5人、1日検査件数約200件)で新人でも3~6カ月で十分である。また尿沈渣観察に要する時間は形態観察をしなければ1件30~60秒程度、形態観察のためには平均2~3分を要するのみである。(典型的な症例では1分程度で判断がつくが、難しい症例では2~3人の技師が検討して、最終判断を下している。)

結 語

光学顕微鏡下尿中赤血球形態観察は安価で、簡便であり、一般病院泌尿器科外来で十分活用できる検査と考えられた。

最後にご協力頂いた大阪赤十字病院一般臨床検査係の皆様へ感謝します。

文 献

- 1) Birch DF and Fairley KF: Haematuria: glomerular or non-glomerular? *Lancet* 8147: 845-846, 1979
- 2) Fairley KF and Birch DF: Hematuria: a simple method for identifying glomerular bleeding. *Kidney Int* 21: 105-108, 1982
- 3) Visweswaren RK and Dinakaran KG: Erythrocyte morphology under phase contrast microscopy in haematuria. *JAPI* 37: 516-518, 1989
- 4) Fassett RG, Horgan BA, Gove D, et al.: Scanning electron microscopy of glomerular red blood cells. *Clin Nephrol* 20: 11-16, 1983
- 5) 谷亀光則, 富野康日己, 三浦正彦, ほか: 各種腎疾患における尿沈渣中赤血球形態の観察(第2報) —赤血球形態と腎組織障害度の一致率について—, *腎と透析* 19: 473-476, 1985
- 6) Stapleton FB: Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of hematuria. *Pediatr Clin of N America* 34: 561-569, 1987
- 7) Tomita M, Kitamoto M, Nakayama M, et al.: A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 37: 84-89, 1992
- 8) 水野秋夫, 佐久間三起子: ノマルスキー型微分干涉顕微鏡による由来別(糸球体性か非糸球体性出血)尿中赤血球形態の分類, *衛生検査* 34: 1196-1199, 1985
- 9) Fassett RG, Horgan BA and Mathew TH: Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy. *Lancet* 8247: 1432-1434, 1982
- 10) 金子良孝, 池田とみ子, 富野康日己, ほか: 各種腎疾患における尿沈渣中赤血球形態の観察, *臨床病理* 33: 319-322, 1985
- 11) Schramek P, Moritsch A, Haschkowitz H, et al.: In vitro generation of dysmorphic erythrocyte. *Kidney Int* 36: 72-77, 1989
- 12) Chang BS: Red cell morphology as a diagnostic aid in hematuria. *JAMA* 252: 1747-1749, 1984
- 13) 橋本 淳: 尿中赤血球形態による腎尿路障害の鑑

- 別診断に関する研究 第2報 尿中赤血球形態診断における Wright 染色法の有用性. 川崎医学会誌 15: 94-101, 1989
- 14) Schichiri M, Hosoda K, Nishio Y, et al.: Red-cell-volume distribution curves in diagnosis of glomerular and non glomerular haematuria. *Lancet* 8591: 908-911, 1988
- 15) 田中陽子, 中山さよ子, 遠山峰子, ほか 尿沈渣でみる糸球体性血尿と非糸球体性血尿の分類方法. 日赤医 42: 265-268, 1990
- 16) Fassett RG, Owen JE, Fairley J, et al.: Urinary red-cell morphology during exercise. *Br Med J* 285: 1455-1457, 1982
- 17) Birch DF, Fairley KF, Whitworth JA, et al.: Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular hematuria. *Clin Nephrol* 20: 78-84, 1983
- 18) Loh EH, Keng VW and Ward PB: Blood cells and red cell morphology in the urine of healthy children. *Clin Nephrol* 34: 185-187, 1990
- 19) Schramek P, Schuster FX, Georgopoulos M, et al.: Value of urinary erythrocyte morphology in assessment of symptomless microhematuria. *Lancet* 8675: 1316-1318, 1989

(Received on August 3, 1994)

(Accepted on October 31, 1994)

(迅速掲載)

Editorial Comment

多忙な外来における診療に資する論文と考えますが, 以下の点を今後の検討事項として下さい.

- 1) 光学顕微鏡下で赤血球の検討について
 - a) 赤血球は新鮮尿では小円板状で homogenous ですが尿の osmolarity, pH, 放置時間などで変形します. 濃縮尿では金平糖状, 希釈尿では膨化, 無色球状, 酸性では変形はないがアルカリ性では金平糖状に変化します. 外来患者の尿は種々の条件下でとられているのでこの様な状態の background で論ずるべきでしょう.
 - b) glomerular, non-glomerular の判定について 赤血球100ヶ以上の観察で上記の判定をしている様ですが dysmorphic Red Blood Cell (DR-BC) 80%以上をもって glomerular とする研究者 (Fasset F. et al, *Lancet* 1: 1432, 1982), ま

た10%以上でもよい研究者 (Phillingsworth F. B., *Pediatr. Clin. North Amer.* 34: 561, 1987) があり, 決まっています. 今後の問題として検討が必要でしょう.

- c) 光顕レベルの形態診断の妥当性について

光顕レベルで十分判定出来るということです, それには他の診断法 (位相差, 電顕) との比較が必要かと存じます.

- 2) 結論について

“…外来診療に有用である”との結論ですが, それには著者らの本論文で用いている data で specificity, sensitivity, positive prevalence value (PPV), negative prevalence value (NPV), および正診率を出す必要があると考えます.

筑波大学臨床医学系泌尿器科

小 磯 謙 吉