

「赤血球円柱の表記法が診断に与える影響 (JCCLS法)」

神奈川県立こども医療センター 腎臓内科

高 橋 英 彦

「尿中赤血球円柱」から我々臨床医が思い描くイメージは、「活動性の糸球体腎炎の存在」である。今回は、まず赤血球円柱を伴う腎炎の実例と伴わない腎疾患の実例を呈示し、赤血球円柱の持つ臨床的意義を再確認する。続いて、次第に変化してきた赤血球円柱の判定基準について触れる。JCCLS (日本臨床検査標準協議会) による分類法は、ここ数十年ですっかり行き渡った感があるが、その導入当時において、従来のLippmann分類からJCCLS分類へ変更したことによって何が起きたかを述べる。またこの時に判明した、副次的な観察事実についても触れる。

まず当院において、私が「慢性糸球体腎炎/慢性糸球体腎炎の疑い」と診断する際の基準を示すと、

- ・持続する血尿 + 持続する蛋白尿
- ・持続する血尿 + 肉眼的血尿のエピソード / 紫斑の既往
- ・持続する血尿 + 赤血球円柱 / 変形赤血球
- ・早朝尿で100mg/dlを超える蛋白尿
- ・血尿 and/or 蛋白尿 + 低補体血症 / ASO高値 / 血球減少
- ・血尿 and/or 蛋白尿 + 胆道閉鎖症 / V-Aシャント / チアノーゼ性先天性心疾患

であり、特殊症候群・尿路結石の家族歴・尿路手術後・バルプロ酸内服・イホマイド投与歴などがある時は慎重に判断している。赤血球円柱があれば、単なる無症候性血尿からすぐに糸球体腎炎に格上げ(?)になる訳で、赤血球円柱を重要視していることがお分かりいただけると思う。

続いて赤血球円柱の持つイメージを確認するため、尿中赤血球円柱陽性例を供覧する。症例1 (陽

表1 尿中赤血球円柱陽性例 1; 19歳 男児

中学1年生(2002年)時、血管性紫斑病罹患。3週後より血尿蛋白尿あり。血尿3+、蛋白尿3+(476-1462mg/dl)が持続し当院紹介。家族歴・身体所見に異常ない。

年度	02	03	04	05	06	07
尿蛋白	3+	2+	+	+	+	±
尿潜血	3+	2+	±	—	—	—
RBC 円柱	>100 RBC 1-4	5-9 RBC	1/2-3 —	1-2 —	1/2-3 —	1/2-3 —

組織像：HSPN 半月体40% mPSL pulse+カクテル療法2年

性例1 (表1) は、現在21歳の男児である。中学1年生(2002年)で血管性紫斑病に罹患。3週後より血尿・蛋白尿が見られた。血尿3+、蛋白尿3+(476-1462mg/dl)が持続したため当院に紹介となった。初診時から尿に赤血球円柱が見られた。家族歴・身体所見に異常はない。病歴・血液検査所見から急性腎炎は考えにくく、紫斑病性腎炎であり、しかも蛋白尿が多かったため、すぐに腎生検を施行した。糸球体の40%に半月体が見られ、メチルプレドニソロンのパルス療法に引き続き、ステロイド・抗血小板剤・抗凝固剤・免疫抑制剤による強力なカクテル療法を2年間行った。治療開始直後はまだ赤血球円柱が見られたが、尿所見が落ち着くにつれ、見られなくなっていった。

症例2 (陽性例2 表2) は現在15歳の女児。2002年(小学2年生)に、肉眼的血尿に気づかれた(発熱、感冒症状は見られていない)。近医で血尿3+、蛋白尿2+を指摘され、3ヶ月間尿所見に変化がないため当院を紹介された。蛋白血尿に

表2 尿中赤血球円柱陽性例2；14歳 女兒

小学校2年生(2002年)時肉眼的血尿(赤)に気づかれる。近医で血尿3+、蛋白尿2+、低補体(C3 33)を指摘されるが、乏尿・高血圧無く、3ヶ月間尿所見に変化無いため紹介。家族歴・身体所見に異常ない。

年度	02	03	04	05	06	07	08
尿蛋白	++	+	-	±	±	-	++
尿潜血	+++	+++	±	+	±	+	+
RBC 円柱	2-5 -	16-30 RBC	-	1-2 gr	1-4 gr	1-4 -	5-9 gr
		1-4		1-4	1-4		1-4

RBC；赤血球円柱 gr；顆粒円柱

表3 尿中赤血球円柱陰性例1；16歳 男児

中学校2年生(2006年)の学校検尿で血尿3+、蛋白尿+を指摘される。数ヶ月前から茶色い尿が続いている。骨折3回あるが家族歴・身体所見に異常ない。排尿痛なし、血清補体価正常下限、血圧150/60。エコー問題なし。

年/月	06-7	06-8	07-1	07-3	07-5	07-8	08-1
尿蛋白	++	++	+	++	-	+	+++
尿潜血	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
RBC 円柱	>100 -	>100 -	>100 -	>100 -	>100 -	>100 -	>100 -

腎組織；正常

加えて赤血球円柱も見られており、腎生検を行ってIgA腎症が確定した。カクテル療法を行い、尿所見が改善して来ると赤血球円柱も見られなくなった。

赤血球円柱の見られなかった症例も呈示しておこう。症例3(陰性例1一表3)は現在18歳の男児例である。2006年(中学2年生)の学校検尿で蛋白尿・血尿を指摘され、肉眼的血尿がずっと持続していた。尿沈渣に赤血球円柱は見られていない。血圧が150/60と高めであったため、腎生検を行ったが、組織的には正常であった。後に尿管に血管腫があることが判明した。

症例4(陰性例2一表4)は発症時7歳の男児である。2歳で川崎病に罹患し、巨大冠動脈瘤を残したため、ワーファリンなどの強力な抗凝固療法を受けている。2003年(7歳)強い腹痛を訴え

表4 尿中赤血球円柱陰性例2；7歳 男児

2歳で川崎病に罹患し、巨大冠動脈瘤を残す。心筋梗塞予防のためワーファリン、アスピリン、パナルジン内服中。7歳(2003年10月)時強い腹痛を訴えて3日後、赤紫色肉眼的血尿あり、受診。四肢に紫斑なし。関節痛なし。血圧70/40。

年/月	10/9	10/13
尿蛋白	+++	-
尿潜血	+++	-
RBC 円柱	>100 -	- -

4日で尿異常消失

たあとで、赤紫色の肉眼的血尿が続き、循環器科を受診。肉眼的血尿に加えて高度蛋白尿と血尿が見られ、腎内科コンサルトとなった。赤血球円柱は見られず、ワーファリンを一時中止したのみで4日間で尿所見が完全に正常化したため、ワーファリンが効きすぎたために出血したことによる血尿であり、腎炎の合併とは考えられなかった。

このように、尿所見が顕著なのに赤血球円柱が存在しない場合は腎炎ではない場合も考慮すべきである(赤血球円柱が存在しないからと言って、腎炎がないとは必ずしも言えない)。だが、存在すれば活動性腎炎を強く疑わせるものである。では、その定義はどうなっているであろうか？1975年に出版された藤林敏宏著「尿沈渣の見方と考え方」(永井書店)によれば、「赤血球円柱は赤血球が凝結して、血球間に硝子基質が認められない程つまっている円柱で、糸球体からポーマン氏嚢内への出血を意味し、急性糸球体腎炎、慢性腎炎の急性増悪期、ループス腎炎、結節性動脈周囲炎および急性細菌性心内膜炎などにみられる」と記されている。この厳しい判定基準を用いている施設はわずかであろうと思われる(福島県立医大小児科など)が、実際に用いて判定している方(小児科医が自分で検鏡されているそうである!)に話を聞くと、陽性例は活動性腎炎のみであり、偽陽性例は見られないとのことである。1975年に出版された奥田清著「尿沈渣」(医歯薬出版)によれば、その定義は「円柱基質の2/3以上赤血球を封入したものである」となっており、若干の違いがある。さらに、以前によく使われていたLippmann(1960年)によ

る分類では、赤血球円柱の定義は「全長の1/3以上赤血球が詰まっている」ことであり、当院でも長くこの判定基準を採用していた。ところが、JCCLSによる「尿沈渣検査法」(1991)によれば、「赤血球が3個以上含まれる場合を赤血球円柱とし、2個以下のものは硝子円柱とする」と定義されており、時代とともに判定基準がかなり緩和されていることがわかる。

表5 尿中赤血球円柱偽陽性例1；13歳 女児

小学校1年生(1993年)の学校検尿で血尿を指摘される。家族歴・身体所見に異常なく、無症候性血尿としてフォローされる。(尿Ca/Cr=0.2~0.3)

年	93	94	95	96	97	98	99
尿蛋白	—	—	—	—	—	—	—
尿潜血	+++	++	++	+++	++	++	++
RBC	6-8	5-9	5-9	10-15	5-9	5-9	5-9
円柱	epi 2	—	—	f.gr.2	—	gr1-4	rbcl-4

Epi；上皮円柱 RBC；赤血球円柱
f.gr.；微細顆粒円柱 gr；顆粒円柱

表6 尿中赤血球円柱偽陽性例2；11歳 女児

1歳(1989年)の保育園検尿で血尿を指摘される。母・弟・妹に血尿あり、身体所見に異常なく、無症候性血尿/家族性血尿として9年間経過観察されていた。

年	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99
蛋白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
潜血	+++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
RBC	40-50	多数	多数	多数	51-99	5-9	16-30	31-50	16-30	16-30
円柱	epi 1	hy.g4	—	f.g1	epi 1	—	hy.g2	—	—	gr1-4

Epi；上皮円柱 RBC；赤血球円柱
f.gr.；微細顆粒円柱 gr；顆粒円柱

表7 尿中赤血球円柱の陽性率

例年の3次検診患者全員における赤血球円柱陽性率

年度	95	96	97	98	99	00	01	02
陽性率 (%)	31	33	27	9	36	13	17	6

例年の一般紹介初診患者の赤血球円柱陽性率

年度	95	96	97	98	99	00	01	02
陽性率 (%)	7	19	14	13	12	18	24	12

判定基準が変化することで危惧されるのが偽陽性の増加であり、該当すると思われる当院の事例を呈示する。症例5(偽陽性例1—表5)は、1999年当時13歳の女児。1993年の学校検尿で血尿を指摘され、以後無症候性血尿(ないし高Ca尿症)でフォローしてきたが、1999年だけ突然赤血球円柱が陽性化した。症例6(偽陽性例2—表6)は1999年当時11歳の女児。1989年の保育園検尿で血尿発見。家族内に無症候性の血尿を有するものが多く、家族性血尿としてフォロー。9年間特に問題は見られなかったが、1999年に突然赤血球円柱が陽性化した。これを奇異に感じた著者は、その原因を検査科に尋ねた。そこで判明したのは、当院では1998年9月から尿沈渣の判定基準をJCCLSに準拠するようになったことであり、ちょうどその頃から赤血球円柱陽性例が増えていた。

そこで赤血球円柱の判定基準変更がどういう影響を及ぼしたのかを調べるため、後方視的全数調査を試みた。しかし再診患者については名簿が失われていて全員を把握しきれなかったため、正確

な登録がなされていた初診患者(学校検尿の3次検診と一般紹介)に絞って検討した。このため、上記の症例1~6は含まれないこととなった。

最初に赤血球円柱の陽性率について見てみたが(表7)意外にも特に98年・99年に増加したわけではなかった(ただし、その後の横浜市の学校検尿では、陽性率が3倍程度になることが分かっている)。

続いて、年度別・疾患別の赤血球円柱陽性患者数を示す(表8)。ここで3段め以下は赤血球円柱が見られて当然の疾患群であり、「その他の腎疾患」には巣状糸球体硬化症、Dense Deposit Disease、膜性増殖性腎炎、ANCA関連腎炎、チアノーゼ腎症、ループス腎炎などが含まれている。2段めの家族性血尿または遺伝

表8 赤血球円柱陽性となった疾患と患者数 ('95~'02)
(3次検診+一般紹介初診・最終診断)

年度	95	96	97	98	99	00	01	02	計
無症候性血尿	0	1	0	1	2	0	0	0	4
家族性血尿/Alport	3	1	1	0	0	3	4	2	14
急性糸球体腎炎	2	3	7	1	3	0	2	0	18
IgA腎症/慢性腎炎	2	5	1	5	4	5	4	3	29
紫斑病性腎炎	1	2	0	0	1	0	0	2	6
その他の腎疾患	1	2	1	0	1	1	2	0	8
小計	9	14	10	7	11	9	12	7	79

性腎炎と思われる患者での陽性率は非常に高く、注目に値する。今のところ「家族性血尿で赤血球円柱が見られる」という記載はほとんどなく、Lippmann分類でも陽性と考えられる群であることから、今後の鑑別診断では「赤血球円柱が見られれば糸球体腎炎か家族性血尿」と考える事になり、有用な所見と思われる。1段めの無症候性血尿が最も問題になるところで、三次検診症例で1例、一般紹介患者で3例が赤血球円柱陽性であった。

無症候性血尿における赤血球円柱の出現は、やはりJCCLS基準施行期の98年と99年に多かったが、96年にも1例見られている。この症例は父子家庭であり、母方の病歴が得られなかった上に、初診後すぐに来院しなくなったため、正確な診断が不明なのが残念である。この1例があるために、Lippmann分類施行期でも偽陽性1例と数えざるを得ない。

さて、ここで「偽陽性」がもたらす災厄について一般論を考えてみる。腎炎の新規発症率が人口の0.01%であると仮定し、腎炎患者の40%で陽性に出るが、偽陽性が出ない検査Aと、腎炎患者の80%で陽性に出るが、偽陽性が0.1%出る検査Bがあるとする。AとBのどちらが有用だろうか？横浜の小中学生が25万人とすると、腎炎患者は毎年25人発症し(あくまで仮定の数字)非腎炎患者は24万9975人である。検査Aは25人の腎炎患者の中から10人しか診定できないが、全員が腎炎となり、検査陽性の場合の「当り」は100%となる。検査Bは25人の腎炎患者のうち20人を診定できるが、非腎炎患者の中からの偽陽性が250人も出てしまうので、「当り」は7.4%に落ちてしまう。検査Bの偽陽性発生率が0.01%しかなくても偽陽性が25人出てしま

うので、「当り」は44%になってしまう。つまり腎炎患者の存在確率(ベイズ確率論の事前確率)と偽陽性の多寡によって、検査への信頼度は全く異なってくるということが言える。1999年の検尿に関して、著者が赤血球円柱に関して感じた違和感(赤血球円柱に対する信頼感の低下)は、ここに原因があったものと考えている。今後、対象患者数を大きく増やすことで、赤血球円柱の定義による偽陽性発生率を正確に評価できれば、上記のような理論に当てはまるのではないかと考えている。

最後になるが、当院では2000年4月以降はLippmann分類に戻して、全長の1/3以上にわたって赤血球が見られるものを赤血球円柱と判定しており、JCCLS基準を満たすがLippmann基準を満たさないものを「硝子赤血球円柱」と定義・区別してきた(症例5,6は2000年以後赤血球円柱は陰性である)。今回の講演にあたり、症例数も積み重なったものと考え、赤血球円柱/硝子赤血球円柱に関する前方視的な研究を発表するつもりであったが、かなわなかった。その主因は、数年前から尿検査に携わる技師の入れ替わりが進み、その際上記の円柱の区別を全員に徹底できていなかったことにあった。再度「硝子赤血球円柱」の区別・判定をしてもらうよう依頼したが、残念ながらこの数年のデータは研究に使用できないことがわかった。判定基準というのはことほどさように重要であり、臨床的診断・研究をも左右するものであるということを強調しておきたい。そして検査に携わる方々には、検査結果にはそういった大きな期待と役割があることを知って、誇りを持って仕事をして頂きたいと考えるものである。