



～ルーチン検査で役立つ予知情報～

☆⑫尿中に不明な結晶成分がみられたときの対処法は？

市立伊勢総合病院 森滝 章代

☆チェックポイント 1 出現する結晶はどのようなものですか？

✓尿中に出現する主な結晶成分を分類すると、
通常結晶、異常結晶、薬剤結晶の3つに大別されます。(表1)



結晶分類	結晶出現の原因	結晶種類
通常結晶	健康人でもみられる	尿酸塩・リン酸塩 シュウ酸カルシウム結晶、尿酸結晶・リン酸カルシウム結晶、炭酸カルシウム結晶 リン酸アンモニウムマグネシウム結晶、尿酸アンモニウム結晶
病的結晶 異常結晶*	感染性胃腸炎や緩下剤の乱用など	酸性尿酸アンモニウム結晶
	重症肝障害など	ビリルビン結晶、コレステロール結晶
	先天性代謝異常など	シスチン結晶、2,8-ジヒドロキシアデニン結晶、チロシン結晶、ロイシン結晶、 キサンチン結晶など
	TLS**の際尿酸血症予防のため 7 ^α リノール（尿酸合成阻害薬）投与時	キサンチン結晶
薬剤結晶	服用・投与された薬剤に由来	バクタ(ST合剤)結晶、トスフロキサシン結晶、 アシクロビル結晶、ホスカルネットナトリウム結晶、インジナビル結晶など
その他の結晶	閉塞した腔内での大量出血後	ヘマトイジン結晶***

*カルシウム代謝異常を伴う副甲状腺機能亢進症や、一部の悪性腫瘍患者ではカルシウム結晶の出現頻度が高いとされます。

** TLS：腫瘍崩壊症候群

***ヘマトイジン結晶：閉塞した腔内での陳旧性大量出血後の赤血球崩壊によるヘモグロビン分解産物とされます。
一般的にヘマトイジン結晶の臨床的意義は低いとされていますが、ビリルビン結晶との鑑別が必要となります。
出現時の尿所見・臨床所見、その他の検査データなどと総合的に判断することで、出血時期を推測するなど有用な診断補助データとなることがあります。

表1) 尿中に出現する主な結晶の分類

☆チェックポイント 2 結晶成分の鑑別はどのように行いますか？

✓尿中に出現する結晶はそれぞれの成分により特有の色調や形態的特徴を示すものから、尿酸結晶のようにさまざまな形態の結晶がみられるものもあります。
尿沈渣検査法 2010 や各種尿沈渣アトラス等、成書にある結晶成分像と形態を比較してみることが大切です。



✓尿のpHにより出現する塩類・結晶の種類もある程度限定されます。尿pH値を参考にした上で、加温や酸性・アルカリ性の試薬を添加して溶解性を確認することは成分同定の重要な情報となります。(図1、表2)

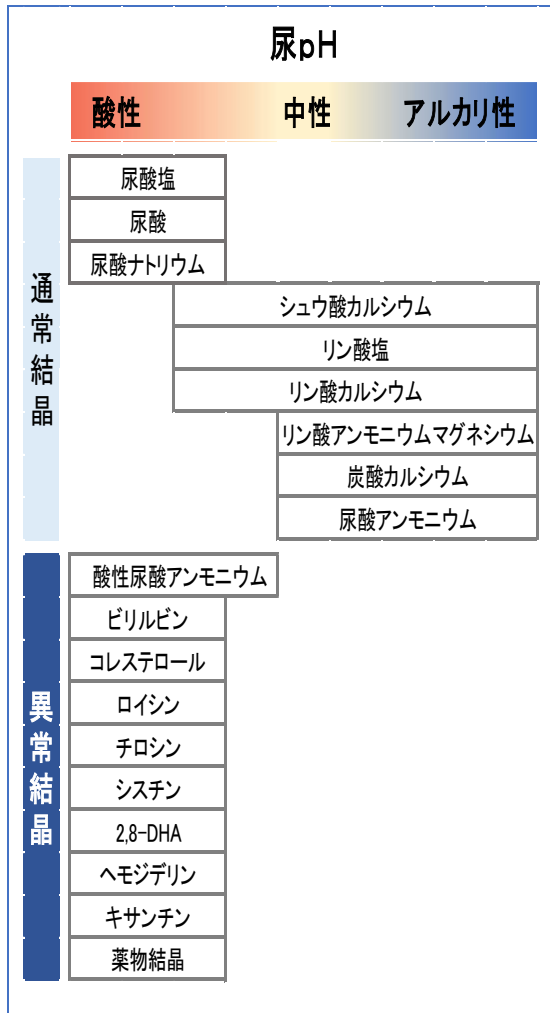


図1) 尿pHと出現する結晶成分

名称	60℃ 加温	30% 酢酸	30% 塩酸	10% KOH
尿酸塩	+	-	-	+
尿酸	-	-	-	+
尿酸ナトリウム	▲	-	+	-
シュウ酸カルシウム	-	-	+	-
リン酸塩	-	+	+	-
リン酸カルシウム	-	+	+	-
リン酸アンモニウムマグネシウム	-	+	+	-
炭酸カルシウム	-	△	△	-
尿酸アンモニウム	+	+	+	+
酸性尿酸アンモニウム	-	-	-	-
ビリルビン	-	-	-	+
コレステロール	-	-	-	+
ロイシン	▲	-	+	+
チロシン	-	-	+	+
シスチン	-	-	+	+
2,8-DHA	-	-	-	+
ヘモジデリン	-	-	-	-
キサントシン	+	-	-	+
薬剤結晶				

※+:可溶、△溶解時気泡あり、▲難溶、-:不溶

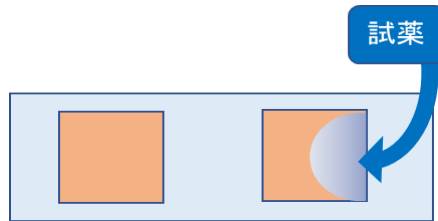
表2) 溶解性確認による結晶・塩類の鑑別法

✓結晶や塩類の溶解性確認のために、あらかじめ調整した試薬(30%酢酸、30%塩酸、10%水酸化カリウム)を少量出せる小さな滴下ポリ容器(蓋のできるもの)に入れて用意しておく、尿沈渣の鏡検中にすぐ確認ができるので便利です。(図2)

【注意】同じ試薬を長期間使用していると、試薬自体の成分が析出することがあります。試薬のみを顕微鏡で観察して結晶成分がみられた場合は、新しい試薬に取り替えましょう。

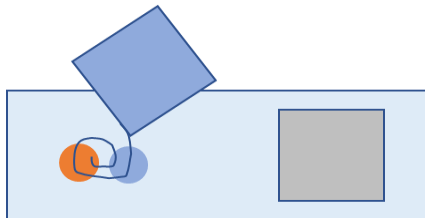


- A. カバーガラスを乗せた無染色の尿沈渣に、カバーガラスの隙間から試薬を毛細管現象を利用して流し込みます。(試薬ボトルのコンタミや接眼レンズの汚染に注意！)



試薬を流したらすぐ顕微鏡に乗せます。
試薬が流れ込んでいくときに、結晶が解ける様子を確認することができます

- B. スライドガラス上で試薬 1 滴と尿沈渣 1 滴を混和してから、カバーガラスを乗せます。



結晶が解けてなくなったか、
結晶が解けずに残っているか
わかりやすいです

注意



☆尿沈渣に試薬を添加すると、結晶・塩類以外の成分も溶解したり変性してしまう他、添加した試薬によって沈渣成分は希釈されますので、
上記溶解確認を行なったあとの成分のカウントはできません。

- ☆ **結晶や無晶性塩類が多量に析出して細胞成分や他の成分の判定が困難な場合は？**
尿沈渣の入ったスピッツに 0.4%EDTA-3K 加生理食塩水（無い場合は生理食塩水でもある程度余分な塩類を消去できます）を加えてスポイトでよく混和し溶解した後、遠心して沈渣を作成し観察すると他の成分の鑑別がしやすくなる場合があります。

図 2) 尿沈渣中結晶・塩類の溶解性確認方法

☆ **チェックポイント 3 それでもわからない結晶成分の場合は？**

- ✓結晶成分同定に際し、形態や色調から検索したり、pHを参考に溶解性を確認することでおよその分類が可能ですが、時には分類不能な結晶成分に遭遇することがあります。見慣れない形状の結晶が多数出現していたり、既知の形状であってもpHや溶解性が通常と異なる場合には、不明結晶成分や薬剤結晶の可能性を疑って確認をすることが重要です。





✓成分によっては化学的性状に加え、鑑別に特殊染色が非常に有用な場合があります。
例えばヘモジドリンを染色するベルリン青染色や、時に結晶成分と誤認しやすい成分としてレシチン顆粒や細菌、酵母様真菌、脂肪球などがありますが、レシチン顆粒はステルンハイマー染色にて無構造でべったりした濃桃色～濃青紫調の染色態度を示し、細菌や酵母様真菌はグラム染色で、脂肪球はズダンⅢ染色などで鑑別することが可能です。

✓簡易偏光装置や鋭敏色偏光装置の利用も結晶成分の鑑別に有用な場合があります。
例えばシスチン結晶は偏光像がみられないことから尿酸結晶と鑑別されます。また、穿刺液中の結晶成分鑑別時と同様に、鋭敏色偏光装置で結晶成分の複屈折性が正または負なのかを確認することで、カルシウム系結晶か尿酸系結晶かを推測することができます。

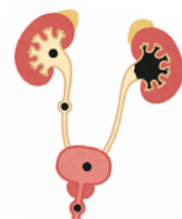


✓不明結晶がみられた場合はまず、患者の病歴や投薬情報などを確認します。
同様な形態の不明結晶が複数の患者尿に認められ、さらにその患者らに共通した薬剤を使用している場合は、その薬剤に関連した結晶成分である可能性が強く疑われます。不明結晶を認めた場合には、データと共にその成分の写真を撮って情報を残し、あとから何件かで照らし合せて確認できるようにしておくことも大切です。

☆ チェックポイント4 「不明な結晶」の報告はどうしますか？

✓通常、結晶成分に関してはある程度文献等で調べることも可能ですが、尿はその時々で体内のいろいろな代謝産物が排出されているため結晶成分はさまざまな形態をとることがあります。さらに現在の医療においては日々新たな薬剤が出現し続けており、投与薬物によって結石形成や結晶化による腎不全を引き起こし、重篤な障害に至るものもあるため、通常結晶と薬剤結晶を鑑別することはとても重要です。

✓もし薬剤結晶が疑われる鑑別不能な結晶に遭遇した場合は、「不明結晶 (+)」や「鑑別不能な結晶成分 (+)」「不明結晶 (薬剤結晶疑い) あり」などの報告と合せて、何の試薬 (酸またはアルカリ) で溶解するかという情報も主治医に報告することで、特に尿 pH 依存性の結晶の場合はその情報が治療に反映される場合もあることを認識しておく必要があります。



☆薬剤結晶が疑われ主治医に報告する際は必ず上司に相談の上、事前に施設内で協議した方法で報告を行なうようにしましょう。
薬剤結晶の正確な同定には結石分析が必要です。そのため日常業務においては、あくまで「薬剤結晶を疑う」としての報告となります。



☆チェックポイント5 近年、話題になった薬剤関連の結晶は？

✓**トスフロキサシン (Tosufloxacin; TFLX) 結晶**：ニューキノロン系経口抗菌薬で、2009年に肺炎、中耳炎に対して小児適用となりました。長期使用例における結晶形成を伴う慢性間質性腎炎の報告もされており、近年、結晶円柱を伴う腎症の小児例が報告されています。

尿沈渣でのトスフロキサシン結晶の形状は、褐色の細長い針状結晶がウニ様または束状の結晶成分で、同時に沈渣に針状結晶が入り込んだ結晶円柱（その多くは上皮円柱）が認められることがあり、その円柱はネフロン再疎通時間との関連が示唆されるような、基質が緩く並行部分が少ない特徴を認めるものが多いとの報告もあります。

TFLXによる腎障害は尿細管内の結晶形成による閉塞性腎障害の他、薬剤アレルギーによる尿細管間質性腎炎などの機序が想定されており、検査室から臨床への注意喚起が必要との報告もあります。

✓**インジナビル (indinavir; IDV) 結晶**：HIV患者に投与するプロテアーゼ阻害薬です。水に難溶なインジナビルが尿細管・集合管に結晶として析出するため、クリスタル腎症、腎結石、結晶性急速腎不全の危険性が報告されています。

✓**キサンチン (Xanthine) 結晶**：尿中に出現するキサンチンは薬剤ではなく、プリン体代謝経路における中間物質です。通常では、前駆物質であるヒポキサンチンからキサンチンオキシターゼ (XDH) の作用により生成され、さらに XDH の作用をうけて尿酸へと変換し尿中に排出されます。

しかし、先天性の XDH 欠損症や、薬剤（尿酸合成阻害剤）により尿酸に代謝できない場合には、尿中にキサンチンとして排出されます。（図3）

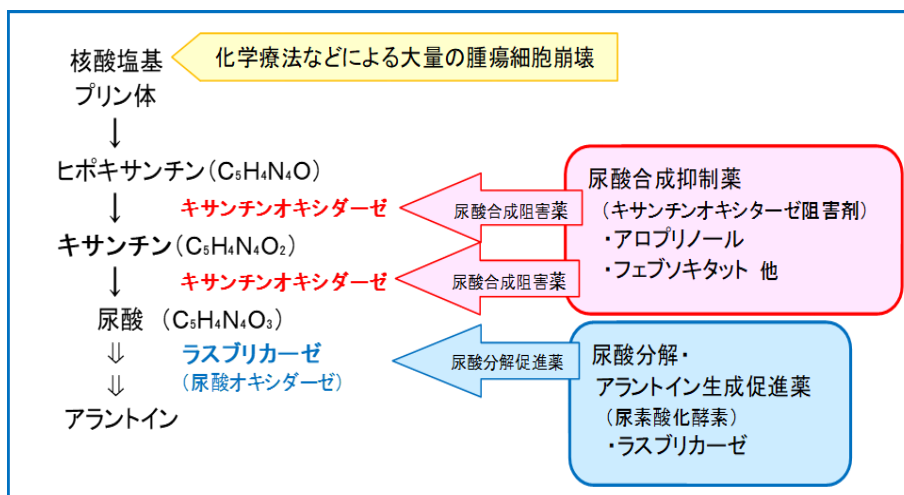


図3) 腫瘍崩壊症候群 (TLS) におけるプリン体代謝経路生成物と治療薬剤の関係



高濃度のキサンチン尿は、白血病やガンの化学療法時に問題となります。投薬開始直後に腫瘍細胞が急速に崩壊し、高尿酸血症、高カリウム血症、高リン血症を生じます。この高尿酸血症の予防として使用される**尿酸合成抑制薬の投与**により尿酸に酸化されず、**前駆物質のキサンチンが尿路系で高濃度化して析出し**、黄褐色～褐色の不整な板状結晶や、顆粒状の析出物としてキサンチン結晶が尿中に出現することがあります。そのため尿中にキサンチン様結晶を高頻度に認めた急性腎不全の場合には、高キサンチン尿症が原因となり、腫瘍崩壊症候群（TLS）を引き起こしている可能性もあるので注意が必要です。（図3）

☆腫瘍崩壊症候群・腫瘍融解症候群（tumor lysis syndrome : TLS）

oncologic emergency の一つで造血器腫瘍や固形がんでも腫瘍量が多い、あるいは化学療法や放射線療法に対する感受性が高い場合に発症頻度が高いとされます。（酷いリウマチや腫瘍の自然崩壊によって発症した例もあります）

主に治療による腫瘍細胞の急速かつ大量崩壊により、核酸、蛋白、リン、カリウムなどが大量に血液中に放出されることが原因となり、腎尿細管に尿酸やリン酸カルシウムなどが沈着して結晶化することにより**急性腎不全を引き起し、重篤な場合は血液透析が必要となることもあります。**

他に痙攣、不整脈、多臓器不全などの病態が引き起こされるため、適切な予防処置と緊急疾患としての全身管理が必要となります。

☆チェックポイント6 尿中の主な結晶の形態と臨床的意義は？

- ✓尿中に認められる主な結晶成分の形態（尿沈渣写真）や解説は、三重県臨床検査技師会一般検査部門の勉強会、尿沈渣実習の際に使用している『M I Eる！尿沈渣ハンドブック』にわかりやすく紹介されています。ぜひそちらをご参照ください。

