

破碎赤血球形態標準化案

第 1.0 版

日本検査血液学会

標準化委員会 血球形態標準化小委員会

改訂記録

版数	作成日	作成者	変更内容	変更理由
第 1.0 版		菅原 新吾	新規作成	

目次

1. 検体取り扱い, 鏡検方法	3
1.1 検体取り扱い	3
1.2 鏡検方法	3
2. 破碎赤血球の形態学的特徴と分類	4
2.1 形態学的特徴	4
2.2 破碎赤血球の形状と表現.....	4
2.2.1 カテゴリー-A（典型的な形状）	4
2.2.2 カテゴリー-B（非典型的な形状）	9
3. 報告方法	10
4. 参考文献.....	11

名称：破碎赤血球 schistocyte

はじめに

破碎赤血球は循環血中で外因性の物理的損傷を受けた奇形赤血球であり、その検出は血栓性微小血管症（thrombotic microangiopathy, TMA）の診断において重要である。いくつかの判定基準が示されているが、形態の多彩さや鏡検者の主観が原因で判定にばらつきを生じているのが現状である。国際血液学標準化委員会（International Council for Standardization in Haematology : ICSH）の破碎赤血球ワーキンググループは破碎赤血球の同定、計数および報告を標準化するために具体的な提言を作成して公開した。TMA の診断における破碎赤血球報告の臨床的価値を向上させるため、形態標準化活動の一環として ICSH の提言に準じた破碎赤血球形態標準化案を作成した。

1. 検体取り扱い，鏡検方法

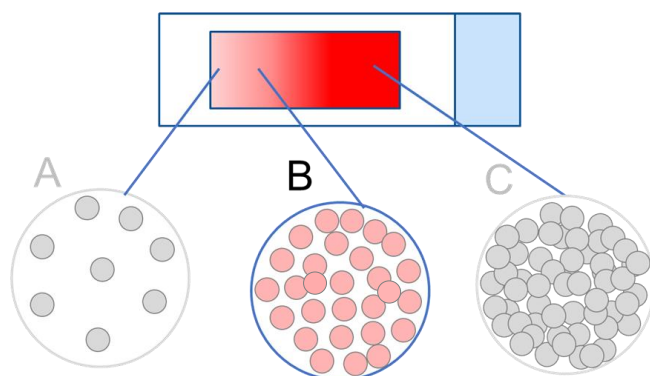
1.1 検体取り扱い

形態変化を避けるため、採血後、室温(18-25℃)で 3 時間以内、4℃保存で 8 時間以内に塗抹標本を作製することが望ましい¹⁾。採血後、室温 1 時間後から赤血球の形態学的変化が生じるリスクがあり、4℃で保存しても 6 時間を超えると平均赤血球容積（MCV）の上昇を含めた赤血球の形態変化がみられるおそれがある²⁾。そのため長時間経過した血液で標本を作製する場合は注意を要し、形態学的変化を考慮する。

1.2 鏡検方法

まずは血液塗抹標本の状態を確認する。血液細胞の全体的な萎縮や壊れがないか確認し、状態が適切でない場合は再度作製する。血液塗抹後は十分に冷風乾燥を行い細胞の萎縮に注意する。

赤血球のカウントは、標本の引き終わり約 1/3 付近で赤血球分布が均一に接近し、赤血球 2 個の重なりが 50%以下の部位（図 B）で行う。1,000 個以上カウントした赤血球数から破碎赤血球比率を算出する。鏡検は中倍率（400 倍）または高倍率（600～1,000 倍）で行い、高倍率を使用する場合は視野が狭くなるため破碎赤血球の分布の偏りに注意する。



100 から 10,000 個カウントしたときの破碎赤血球比率の信頼限界^{3,4)}

破碎赤血球(%)	/100個RBC	/1,000個RBC	/10,000個RBC
0	0.0 – 3.6	0.0 – 0.4	0.0 – 0.1
1	0.0 – 5.4	0.5 – 1.8	0.8 – 1.3
2	0.2 – 7.0	1.2 – 3.1	1.7 – 2.3
3	0.6 – 8.5	2.2 – 4.3	2.6 – 3.4
4	1.1 – 9.9	2.9 – 5.4	3.6 – 4.5
5	1.6 – 11.3	3.7 – 6.5	4.5 – 5.5
6	2.2 – 12.6	4.6 – 7.7	5.5 – 6.5
7	2.9 – 13.9	5.5 – 8.8	6.5 – 7.6
8	3.5 – 15.2	6.4 – 9.9	7.4 – 8.6
9	4.2 – 16.4	7.3 – 10.9	8.4 – 9.6
10	4.9 – 17.6	8.2 – 12.0	9.4 – 10.7
15	8.6 – 23.5	12.8 – 17.4	14.3 – 15.8

RBC:red blood cells

2. 破碎赤血球の形態学的特徴と分類

2.1 形態学的特徴

破碎赤血球の判定には以下の特徴を用いて判定する。

大きさ、輪郭（角・棘、直線、弧、円）、色調、セントラルパーラー(CP)など

※特徴は、標本上の奇形のない赤血球と比較してとらえる。

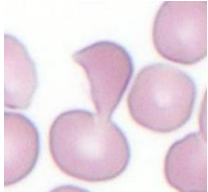
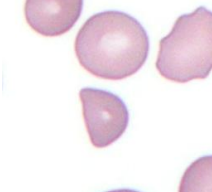
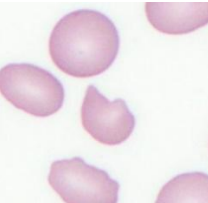
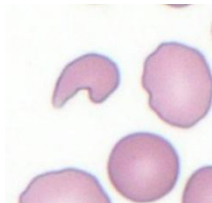
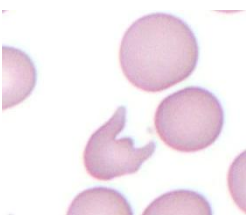
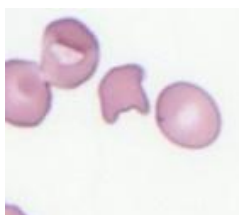
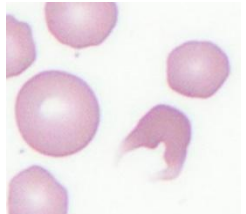
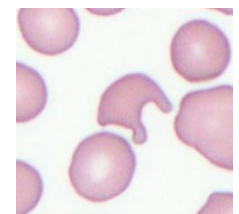
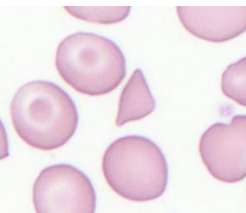
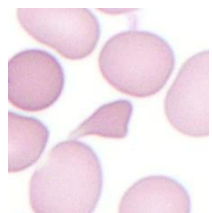
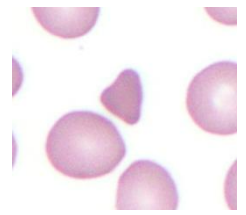
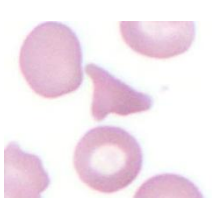
2.2 破碎赤血球の形状と表現

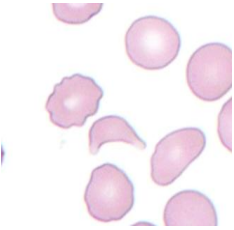
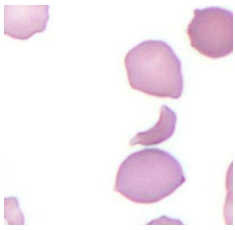
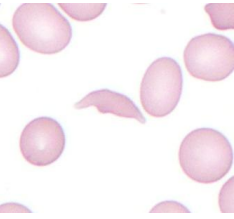
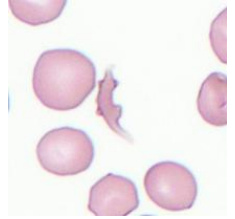
破碎赤血球は TMA で出現する典型的な形状（カテゴリーA）と、TMA 以外の病態でも出現し、必ずしも TMA に典型的とは言えない非典型的な形状（カテゴリーB）の二つに区分できると考えられる。カテゴリーBに関しては、カテゴリーAの出現頻度が十分高い場合に破碎赤血球として注意を要する。以下に形態をカテゴリー分けして記載した。

2.2.1 カテゴリーA（典型的な形状）

- ・奇形のない赤血球よりも小さく、直線や鋭角、2-3 本の角などを有する形状で、三日月型、三角型、ヘルメット型、角型などで表現される。大きさ、直線や鋭角、色調などに着目して判定する。
- ・セントラルパーラー（CP）は見られないことが多い。CP は破碎赤血球を否定する特徴ではないが、正常な赤血球と同等の CP を有する場合は破碎赤血球としない。
- ・色調は周囲の奇形のない赤血球と同等または濃いことが多く、色調が薄い場合は鉄欠乏性貧血などと鑑別するため含めない。

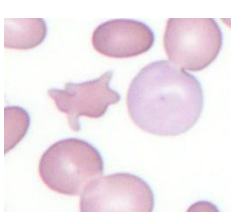
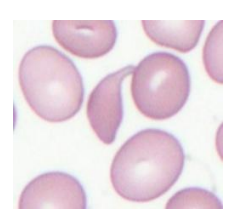
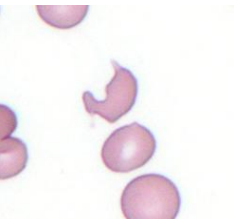
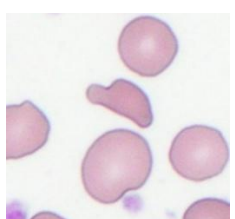
【カテゴリーA（典型的な形状）】

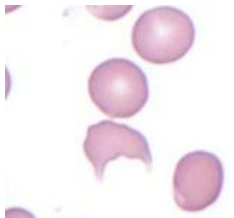
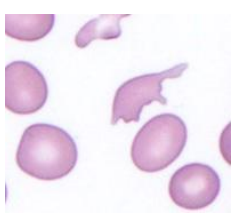
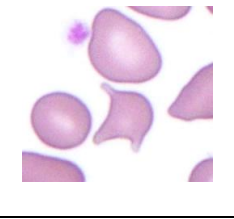
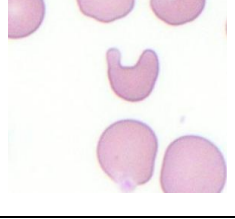
	大きさ小、直線と鋭角を有するヘルメット型の形状。色調は濃い。		大きさ小、直線を有するヘルメット型の形状。色調は濃い。CP は顕著ではない。
	大きさ小、2 段の直線を有するヘルメット型の形状。色調は同等～濃い。CP は顕著ではない。		大きさ小、2 段の直線、鋭角を有するヘルメット型または勾玉様の形状。色調は濃い。
	大きさ小、弧の反対側に角を 3 つ有する角型の形状。色調は同等～濃い。		大きさ小、弧の反対側に角を 1 つ有する角型の形状。色調は濃い。
	大きさ小、弧の反対側に角を 2 つ有する角型の形状。色調は濃い。		大きさ小、弧の反対側に角を 2 つ有する角型の形状。色調は濃い。
	大きさ小、やや湾曲した 3 辺の直線と 2 つの鋭角を有する三角型の形状。色調は濃い。		大きさ小、やや湾曲した 3 辺の直線と 2 つの鋭角を有する三角型の形状。鋭角の 1 つは先端が丸く、色調は濃い。
	大きさ小、やや湾曲した 3 辺の直線を有する三角型の形状。3 つの角の先端は丸く、色調は濃い。		大きさ小、やや湾曲した 3 辺の直線と 3 つの鋭角を有する三角型の形状。色調は濃い。

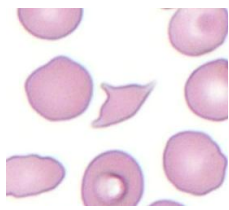
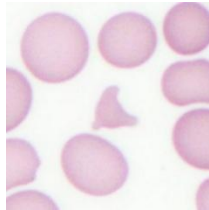
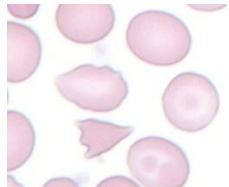
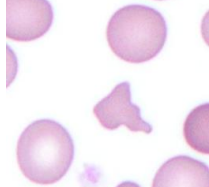
	大きさ小、2 辺の弧、両端に鋭角を有する三日月型の形状。色調は濃い。		大きさ小、2 辺の弧、両端に鋭角を有する三日月型の形状。色調は濃い。
	大きさ小、弧と直線、両端に鋭角を有する三日月様またはヘルメット様の形状。色調は濃く、ヘルメット型より細い。		大きさ小、輪郭がやや不整な弧と両端に鋭角を有する三日月型の形状。色調は濃い。

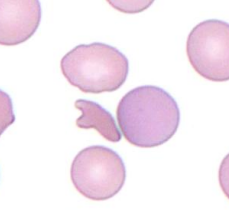
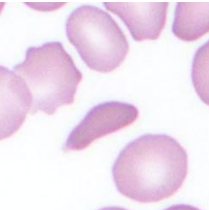
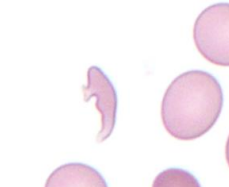
【カテゴリーA（典型的な形状）のバリエーション】

※カテゴリーA に準じ、特徴にバリエーションを認める形状

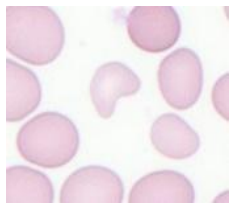
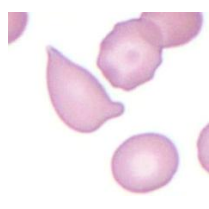
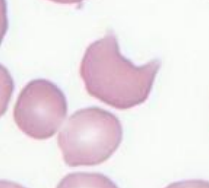
	大きさ小、やや湾曲した直線の反対側の部分に角を有するヘルメット型または兜様の形状。色調は濃い。		大きさ小、直線部分がやや湾曲し、片側に角を有するヘルメット型の形状。色調は濃い。
	大きさ小、直線と角を有し、片方の角は幅広く先端が丸いヘルメット型または角型の形状。色調は濃い。		大きさ小、直線と片側に幅広く先端が丸い角を有するヘルメット型の形状。色調は濃い。

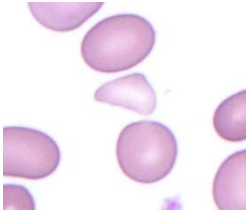
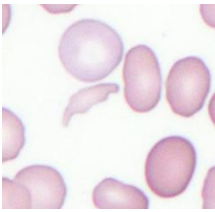
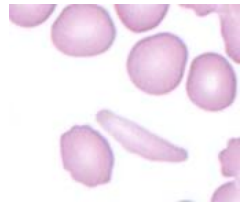
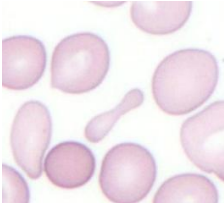
	大きさ小、弧の反対側に角を 2 つ有する角型の形状。輪郭がやや不整で、色調は濃い。		大きさ小、弧の反対側に鋸歯状の角を有する角型の形状。色調は濃い。
	大きさ小、弧の反対側に角を 1 つ、両端に 2 つ有する角型の形状。色調は濃い。		大きさ小、弧の反対側に幅広く先端が丸い角を 2 つ有する角型の形状。色調は濃い。

	大きさ小、やや湾曲した直線と弧、3つの鋭角を有する三角様または角型の形状。色調は濃い。		大きさ小、3つの鋭角を有する三角様の形状。色調は濃い。
	大きさ小、やや湾曲した2辺の直線と鋸歯様の辺、鋭角を1つ有する三角様の形状。色調は濃い。		大きさ小、湾曲した直線と2つの鋭角を有する三角様の形状。色調は濃い。

	大きさ小、2辺の弧のうち片方に先端が丸い角を有する三日月様の形状。色調は濃い。		大きさ小、弧と直線、両端の角が丸い三日月様またはヘルメット様の形状。色調は濃く、ヘルメット型より細い。
	大きさ小、1辺の弧が鋸歯状の三日月型の形状。色調は濃い。		大きさ小、2辺の弧、両端の角が丸い三日月型の形状。色調は濃い。

【類似しているが破碎赤血球としない形状】

	大きさ小、ヘルメット型の形状だが、色調が薄いため破碎赤血球としない。		色調が同等～濃く、C P 不明瞭なヘルメット型の形状だが、周囲と比較し大きいため破碎赤血球としない。
	大きさ小、ヘルメット型または角型の形状だが、色調が薄いため破碎赤血球としない。		色調が濃く、角型の形状だが、周囲と比較し大きいため破碎赤血球としない。

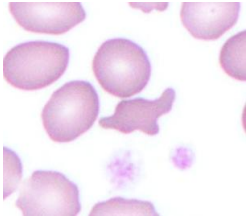
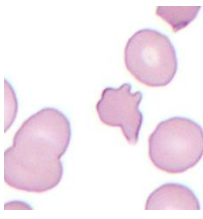
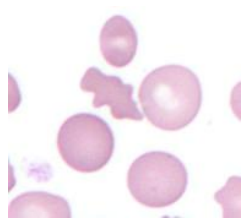
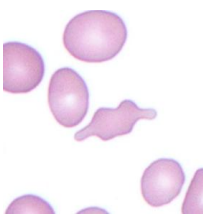
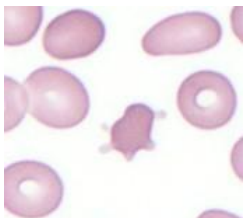
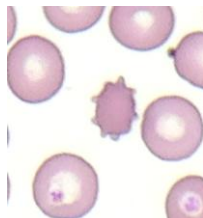
	大きさ小、ヘルメット型または三角型の形状だが、色調が薄いため破砕赤血球としない。		大きさ小、1 辺が鋸歯状、両端に鋭角がある三日月型だが、色調が薄いため破砕赤血球としない。
	三日月様の形状だが、色調は同等～薄く、周囲と比較し大きいため破砕赤血球としない。		大きさ小、こん棒用の形状。色調が薄いため破砕赤血球としない。

2.2.2 カテゴリーB（非典型的な形状）

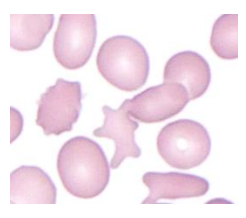
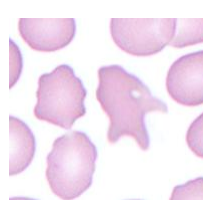
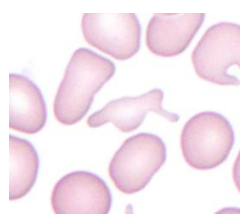
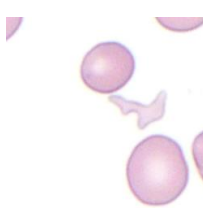
・不規則変形型

周囲の奇形がない赤血球より小さくカテゴリーA に該当しない不規則な形状で、小球状に棘を有するいがり様の形状も含む。CPを有するもの、周囲の赤血球と同等の大きさ、薄い色調のものは含まない。類似する有棘赤血球などとの鑑別に注意する。

【カテゴリーB（非典型的な形状）】

	大きさ小、角を有する不規則な形状。色調は濃い。		大きさ小、角を有する不規則な形状。色調は濃い。やや丸みある。
	大きさ小、楕円形の全周性に角を有する不規則な形状。色調は濃い。		大きさ小、両端に 2 つの角を有する不規則な形状。色調は濃い。
	大きさ小、輪郭が不整な小球状で棘を有する形状。色調は濃い。		大きさ小、小球状で全周性に短い棘を有するいがり様の形状。色調は濃い。

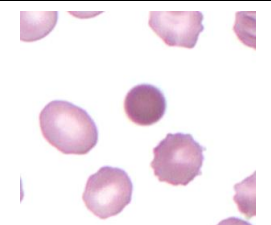
【類似しているが破碎赤血球としない形状】

	大きさ小、角がある不規則な形状。色調は同等～薄いため破碎赤血球としない。		色調が濃く角がある不規則な形状。周囲と比較し大きいため破碎赤血球としない。
	大きさ小、角がある不規則な形状。色調が薄いため破碎赤血球としない。		大きさ小、角と直線がある断片のような不規則な形状。色調が薄いため破碎赤血球としない。

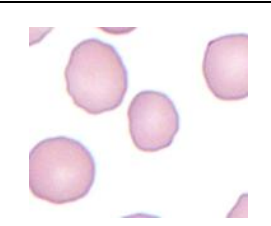
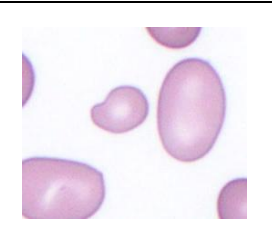
・小球状型

周囲の奇形がない赤血球より小さく、濃染した球状の赤血球。CP を有するもの、周囲の赤血球と同等の大きさ、色調が薄いものから同等のものは含まない。

【小球状型】

	大きさ小、色調が濃い、小球状型。		大きさ小、色調が濃い、小球状型。
---	------------------	--	------------------

【類似しているが破碎赤血球としない形状】

	大きさ小、CP が不明瞭で小球状に類似した形状だが、色調が濃くないため破碎赤血球としない。		大きさ小、小球状に類似した形状だが、色調は濃くなく、明瞭な CP を有するため破碎赤血球としない。
--	---	---	---

3. 報告方法

破碎赤血球の半定量的判定による検鏡者間の差が最小限となり、形態学的診断の一致率向上を期待して、TMA に典型的なカテゴリー A の形状の出現率を重視した報告方法とした。

カテゴリー A の形状の出現率が 1% 以上のとき、カテゴリー B の形状もカウントに含む。

出現率により以下の基準で報告することを推奨する。

0～1%未満「－」、1%以上～3%未満「1+」、3%以上～10%未満「2+」、10%以上「3+」

※「破碎赤血球の報告についての留意点」

破碎赤血球は、TMA の他さまざまな条件で出現する。重度のビタミン B12 欠乏症でも見られ、発症時に血小板減少症と組み合わせた場合、これは偽血栓性細小血管障害と呼ばれる^{5,6,7)}。その他、感染症^{8,9)}、自己免疫性萎縮性胃炎¹⁰⁾、骨髓異形成腫瘍¹¹⁾、播種性血管内凝固¹²⁾、脾臓血管肉腫¹³⁾、重度の熱傷¹⁴⁾などの報告がある。

鑑別のため LD、ビリルビン、ハプトグロビンなどの血清レベル、網赤血球数などを確認する必要がある。

4. 参考文献

1. Zini G, d'Onofrio G, Erber WN, Lee SH, Nagai Y, Basak GW et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions. *Int J Lab Hematol.* 2021;43(6):1264-71. doi:10.1111/ijlh.13682.
2. Zini G. International Council for Standardization in H. Stability of complete blood count parameters with storage: toward defined specifications for different diagnostic applications. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(2):111-3.
3. Zini G, d'Onofrio G, Briggs C, Erber W, Jou JM, Lee SH et al. ICSH recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes. *Int J Lab Hematol.* 2012;34(2):107-16. doi:10.1111/j.1751-553X.2011.01380.x.
4. Rumke CL, Statistically expected variability in differential leukocyte counting. In Koepke JA (ed): *Differential Leukocyte Counting*. Skokie, Illinois, College of American Pathologists, 1978, pp 39-45
5. Nafil H, Tazi I, Mahmal L. [The pseudo-thrombotic microangiopathy: a diagnostic pitfall]. *Presse Med.* 2012;41(7-8):761-3. doi:10.1016/j.lpm.2011.10.011.
6. Noel N, Maigne G, Tertian G, Anguel N, Monnet X, Michot JM et al. Hemolysis and schistocytosis in the emergency department: consider pseudothrombotic microangiopathy related to vitamin B12 deficiency. *QJM.* 2013;106(11):1017-22. doi:10.1093/qjmed/hct142.
7. Bailey M, Maestas T, Betancourt R, Mikhael D, Babiker HM. A rare cause of Thrombotic Thrombocytopenia Purpura-(TTP-) like syndrome, vitamin B12 deficiency: Interpretation of significant pathological findings. *Case Reports in Hematology.* 2019;2019.
8. Modi KS, Dahl DC, Berkseth RO, Schut R, Greeno E. Human granulocytic ehrlichiosis presenting with acute renal failure and mimicking thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Nephrol.* 1999;19:677-681.

9. De Franceschia L, Costa E, Dima F, Morandia M, Oliviera O. Acute hemolysis by hydroxycloquine was observed in G6PD-deficient patient with severe COVID-19 related lung injury. *Eur J Int Med.* 2020;77:136-137.
- 10 . Malek A, Nasnas R. An unusual presentation of pseudothrombotic microangiopathy in a patient with autoimmune atrophic gastritis. *Case Rep Hematol.* 2016;2016:1-4.
11. Moscoso Martínez SF, Polanco Jácome EC, Guevara E, Mattoo V. Myelodysplastic syndrome clinically presenting with the “classic TTP pentad”. *Case Rep Hematol.* 2017;2017:4619406.
- 12 . Lesesve JF, Martin M, Banasiak C, et al. Schistocytes in disseminated intravascular coagulation. *Int J Lab Hematol.* 2014;36:439-443.
- 13 . Rosenblatt P, Koka R, Chen Q, Papadimitriou JC, Sausville EA, Emadi A. Schistocytes, echinocytes, iron deficiency anemia and thrombocytopenia - Hematologic Manifestations of splenic angiosarcoma. *Arch Iran Med.* 2013;16:602-605.
14. Lawrence C. & Atac B. (1992) Hematologic changes in massive burn injury. *Critical Care Medicine* 20, 1284– 1288.