

研究要旨

効率的な乳幼児腎疾患スクリーニング方法を確立するため、3歳児検尿に関する過去の文献・データのレビューを行った。その結果、精密検査に至るまでの検尿回数は2回が適当であり、蛋白尿は(+/-)以上が連続して認められれば精密検査を行うべきと考えられたが、血尿・白血球尿・亜硝酸については、現状では採用する意義が薄いと考えられた。

A. 研究目的

効率的な乳幼児腎疾患スクリーニング方法を確立するため、3歳児検尿に関する以下の項目について現在までの報告を分析する。

1. スクリーニングによって発見される尿異常の頻度を明確化する。
2. どのような尿異常からどのような疾患が発見されるかを明らかにする。
3. 尿異常を指摘された児がどのような経過をたどるかについて明らかにする。
4. 先天性腎尿路奇形(CAKUT)を発見するための手段として、無症候性尿路感染症のスクリーニングについて分析する。

B. 研究方法

コンピューターを用いて検索し得た文献、現在までに行われた厚生省研究班による研究報告、個人的に入手した平成3年度から平成23年度まで21年間の千葉市および平成18年度から平成22年度まで5年間の秋田市のデータを使用した。本研究は、千葉市および秋田市のデータを除き既に論文として報告されているデータであり、倫理的問題は存在しない。本研究に供出された千葉市および秋田市のデータには個人を特定するデータは一切含まれておらず、検尿結果のみが記載されて

いるものを用いた。このため、倫理的問題は生じないと考える。

C. 研究結果

1. 尿異常の頻度

平成19年度に実施された3歳児検尿の結果について、全国各自治体保健センター等担当部署あてにアンケート調査を行った¹⁾。1973自治体のうち1422自治体(73%)より回答を得た。その結果、まず検尿内容は自治体毎に様々で、統一されていなかった。表1は、各検査を施行している自治体の割合を示す。また、71.5%の自治体では検尿を1回のみ施行し、異常があったものに関しては2回目の検尿を行うことなく医療機関での精密検査を勧奨するのみであった。学校検尿においては、1回のみ検尿では偽陽性者が多く、そのまま全員に精密検査を行うことは効率が悪いとされている。そこでまず、3歳児検尿を1次・2次検尿、3次精密検査まで行ったデータが揃いかつ+/-を陽性と判定した4つの論文²⁾⁵⁾と1つのデータ(千葉市)をもとに、検尿陽性率の推移について検討した。結果を表2,3に示す。図1,2は表のデータを箱ひげ図に示したものである。データは全て1次検尿受診者に対する割合で示す。その結果、血尿陽性者数は中央値1次8.16%から2次1.24%へ、蛋白尿は

中央値 1 次 1.20%から 2 次 0.05%へ、白血球尿は中央値 1 次 1.01%から 2 次 0.18%へとのおきなみ 1/6～1/20 に減少が見られた。

3 次精密検査の結果、血尿（微小血尿+血尿）0.48%と蛋白尿 0.02%は従来学校検尿で報告されている小学生のデータとほぼ同じかやや少ない結果であった。血尿・蛋白尿両者陽性は 0.03%で小学生のデータよりやや多い結果であった。また、尿路感染症(UTI)が 0.05%、CAKUT が 0.01%発見されていた。

参考に、前述の全国アンケート調査を施行した際に得られた 1 次検尿陽性率を表 4 に示す。ただし、このデータにはスクリーニングにおける陽性判定を(+/-)としている地域と(+)としている地域が含まれる。このため、血尿については陽性率が大幅に減っている。

2. 尿異常と発見される疾患

血尿

血尿単独陽性例から IgA 腎症などの慢性腎炎が見つかることもあるが、森⁶⁾の報告では血尿群の腎生検組織像は全例微小変化群(MGA)で、また見つかった IgA 腎症も全例 MGA であった。他の報告⁷⁻¹¹⁾をみても、血尿単独陽性者から Alport 症候群以外に直ちに対応が必要な疾患が見つかる可能性は低いものであった。

蛋白尿

3 歳児検尿では、3 次精密検査で蛋白尿を指摘される率は学校検尿に比べて低率(0.02%)ではあるが、陽性であった場合にはネフローゼ症候群や巣状糸球体硬化症などが比較的高率(千葉市 21 年間のデータでは 9/25 人)に発見された。また、CAKUT や尿細管性蛋白尿症も発見されており、注意が必要な一群であった。

血尿・蛋白尿

血尿・蛋白尿両者陽性群からは様々な腎炎が見つかるが、学校検尿で両者陽性者のうち 57%から腎

炎が見つかったのに対し、幼児検尿では 18.5%にすぎなかった¹²⁾。一方、腎炎の他に尿路感染症や CAKUT も見つかることがあり、やはり注意が必要な一群である。

3. 尿異常とその後の経過について

川勝¹³⁾は、10 年間に 3 歳児検尿異常を主訴に京都市立病院を受診した 394 人のうち、6 歳時に尿検査を行えた 131 人について報告している。それによると、初診時診断から増悪した例は 1 例のみで、初診時正常と診断された児童が 6 歳時に血尿と診断されたものであった。その他の児童については、改善ないし不変であった。

中山と森の報告^{14), 6)}では、血尿と診断された児童の 8.9%～13.3%が徐々に増悪して最終的に腎炎(疑いを含む)と診断されたと報告しており、また、沈査にて赤血球の数が多い児童がより多く腎炎に進展したと報告している。

4. 無症候性尿路感染症スクリーニング

無症候性尿路感染症の背景に高度 VUR などの尿停滞があることが指摘¹⁵⁾されており、検尿によるスクリーニングで VUR を初めとする何らかの CAKUT を発見しようとする場合、無症候性尿路感染症をスクリーニング対象とすることは検討に値する。実際に松村等¹⁶⁾は、簡易尿培養による無症候性尿路感染症スクリーニングを施行した際、339 人の陽性者から 24 人の VUR を含む計 39 人(11.5%)の CAKUT を発見したと報告している。その手段として、以前より白血球尿の有用性が複数報告^{17), 18)}されている。千葉市 21 年間のデータから、1 次検尿受診者 1794412 人のうち 3 次精密検査において白血球尿を指摘されたものが 111 人(全体の 0.062%)おり、そのうち 85 人について最終診断が確認できた。その結果、尿培養で尿路感染症と診断されたものが 23 人(27.1%)、亜硝酸陽性者が 16%(14.4%)であった。尿路感染症 23 人のうち 11 人から膀胱尿管逆流(VUR)が見つかり、うち

9人が手術の適応になったと報告された。その他の報告^{17,18)}でも、血尿と蛋白尿によるスクリーニングと比較してVURやCAKUTを高率にスクリーニングできると報告されているが、同時に偽陽性が大変多く、効率の悪さや保護者に与える不安・負担などの弊害が指摘されていた。

一方で、亜硝酸塩を用いた無症候性尿路感染症のスクリーニングについての報告が見られる。米沢等¹⁹⁾は、陽性率は高くはないが亜硝酸で陽性になった児の24/26人が、最勝寺等¹⁸⁾は亜硝酸塩の陽性率は0.1%だが、全例が培養にて尿路感染症と診断されたと報告している。基礎的なデータとして、亜硝酸塩の尿路感染症に対する特異度は87-97%と、感度は39-65%と報告されている。²⁰⁾

D. 考察

結果に示したように、3歳児検尿における1次検尿での尿異常者数は比較的多く、また地域差も非常に大きい。2次検尿を挟むことによって、3次精密検査対象者数を1/6~1/20に減らす事が出来るとともに、地域による陽性率の格差もある程度是正される。特に1次検尿での血尿陽性者数と白血球陽性者数は非常に多く、これらを検尿項目に加えるのであれば2次検尿は必須であろう。また、各報告の3次精密検査の結果において、微小血尿以外の疾患の陽性率に大きな違いを認めないことから、1次検尿の段階で血尿の陽性率を下げ方向にカットオフポイントをあげたとしても、疾患の見落としは少ないと考えられた。

3歳児検尿はスクリーニングであり(すなわち背後に隠れている全ての疾患を見つけることが目的ではない)、血尿単独陽性者から緊急性のある疾患が見つかる頻度は低く、かつ血尿単独陽性者数が比較的多いことを鑑みて、家族歴が明らかではない血尿単独陽性者に対しては専門医への紹介は必ずしも必要ではないと考えられた。もし仮にIgA腎症などの慢性腎炎に起因する血尿であったとしても、一般的には血尿単独陽性者に対する腎

生検の適応がないため、血尿単独陽性者は腎炎の確定診断に至ることはなく経過観察とされる。経過観察中に蛋白尿が出現した時点で初めて腎生検の適応になり、診断が確定され治療が開始される。即ち3歳児検尿において、慢性腎炎を早期に発見する目的で血尿を調べることの意義は少なく、蛋白尿が陽性になった時点でスクリーニングすれば遅きに失することはない。一方肉眼的血尿を認めた児については、腎炎、尿路結石、腫瘍など多くの疾患が鑑別に上がるため、専門医による精密検査が必要である。また、3次精密検査で蛋白尿と診断される率は0.02%と比較的低いが、前述の如く何らかの治療を必要とする率は比較的高いため、2回の検尿で続けて陽性(+/-以上)を示す児については専門医での精密検査が必要である。血尿・蛋白尿両者陽性では更にその頻度が高まるため、専門医への紹介を必要とする。

白血球・亜硝酸塩によるスクリーニングに関して、無症候性尿路感染症の児童からVURを含むCAKUTが少なからず見つかることは間違いない。ただし、これら何の症状も示さない児童が無治療に経過した際のデータが無く、無症候性尿路感染症により見つかるVUR・CAKUTをスクリーニング対象とすべきかどうか、エビデンスをもって明らかにすることはできなかった。白血球尿による1次スクリーニング陽性率は、1~9%以上と幅があるものの比較的高値で、かつ2次検尿で約90%が正常と判定されることを考えると非常に効率の悪いスクリーニング方法であると言える。逆に、亜硝酸塩によるスクリーニングは特異度が高いが感度が低いため、やはりスクリーニングには向かない方法である。無症候性尿路感染症を早期に発見することの重要性については今後の調査が必要であると考えられた。

E. 結論

3歳児検尿について、現在までに報告されているデータを中心に解析を行った。学校検尿のデー

タから、1次検尿における何らかの尿異常陽性率は非常に高く、1次陽性者全員に精密検査を施行することは効率が悪いことが以前より指摘されている。本研究では、3歳児検尿においても同様の傾向にあることが示され、2次検尿を施行することの重要性が明らかになった。検尿における陽性頻度、見つかる疾患の重症度・緊急性を考慮し、3歳児検尿では血尿をスクリーニング項目とする必要性が必ずしもないことが示された。一方蛋白尿陽性者については、陽性頻度は低いが、その中からCAKUTを初めとする直ちに介入を必要とする疾患が比較的高率に発見されており、検尿にてスクリーニングすることの重要性が確認された。白血球尿・亜硝酸塩については、無症候性尿路感染症を早期に発見することの重要性を示すデータがなく、同時に非常に効率の悪いスクリーニング方法であることが明らかとなったため、現時点でスクリーニング項目に追加する意義は薄いと考えられた。

参考文献

1. 日本小児科学会雑誌 116: 97-102, 2012
2. 沖縄の小児保健 15: 16-21, 1988
3. 小児科 27(5): 595-602, 1986
4. 神奈川県公衆衛生学会誌 32: 172-174, 1986
5. 厚生省心身障害研究 昭和 62 年度研究報告書, 237-240
6. 厚生省心身障害研究 昭和 63 年度研究報告書 266-270
7. 重井医報 30: 17-20, 2008
8. 厚生省心身障害研究 昭和 61 年度研究報告書 231-234
9. 厚生省心身障害研究 昭和 62 年度研究報告書 231-236
10. The Kitakanto Medical Journal 52(2): 107-110, 2002
11. 日本小児腎臓病学会雑誌 6(2): 252, 1993
12. 小児内科 35: 873-877, 2003
13. 日本小児腎臓病学会誌 19(2): 78-82, 2006

14. 小児科 27(5): 595-602, 1986
15. 小児泌尿器外来 泌尿器外来シリーズ7 第1版 48-55, 2003
16. 日本小児腎臓病学会雑誌 11: 9-13, 1998
17. 小児科診療 63: 523-529, 2000
18. 神奈川県公衆衛生学会誌 32: 177-178, 1986
19. 日本小児科学会雑誌 93(1) 161-162, 1989
20. 医学と薬学 22: 1583-1590, 1989

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 重盛朋子, 柳原剛. Tubulointerstitial nephritis and uveitis(TINU)症候群の1女子例, 小児リウマチ 3(2): 85-88, 2012
- 2) 土屋正己, 柳原剛. 【腎疾患治療マニュアル 2012-13】 検診 小児(学校検尿と乳幼児腎臓検診), 腎と透析 72 増刊 : 159-165, 2012
- 3) 柳原剛. 乳幼児検尿全国アンケート調査, 日本小児科学会雑誌 116(1): 97-102, 2012
- 4) 土屋正己, 柳原剛. 【血尿を診る】 血尿患者の見方 小児科医の立場から, 腎と透析 72(2): 173-179, 2012

2. 学会発表

- 1) 柳原剛. 免疫抑制療法を行わなかったIgA腎症患者における腎生検所見の推移, 柳原剛, 第47回日本小児腎臓病学会学術集会
- 2) 五十嵐徹, 柳原剛. 溶連菌感染症が関与したと考えられる管内増殖性腎炎を合併した Dense Deposit Disease の一例, 第47回日本小児腎臓病学会学術集会
- 3) 鎌野千佐子, 柳原剛. IgA腎症における糸球体血管極部、癒着部、ボウマン嚢周囲の小血管新生, 第56回日本腎臓学会学術集会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1次検尿スクリーニング項目

表 1

	蛋白	潜血	糖	白血球	亜硝酸	沈査	その他
自治体数	1417	1139	1260	208	40	6	140
割合	99.6%	80.1%	88.6%	14.6%	2.8%	0.4%	9.8%

1次検尿陽性率

表 2

1次検尿	血尿	蛋白尿	白血球尿	亜硝酸	尿糖
中央値	8.16%	1.20%	1.01%	0.44%	0.05%
平均値	6.24%	1.36%	3.00%	0.44%	0.05%
最大値	8.65%	3.26%	9.92%	0.82%	0.07%
最小値	1.85%	0.18%	0.11%	0.05%	0.03%

2次検尿陽性率

表 3

2次検尿	血尿	蛋白尿	白血球尿	亜硝酸	尿糖
中央値	1.24%	0.05%	0.18%	0.08%	0.00%
平均値	1.57%	0.30%	0.41%	0.08%	0.00%
最大値	3.07%	1.25%	1.23%	0.12%	0.00%
最小値	0.76%	0.03%	0.06%	0.03%	0.00%

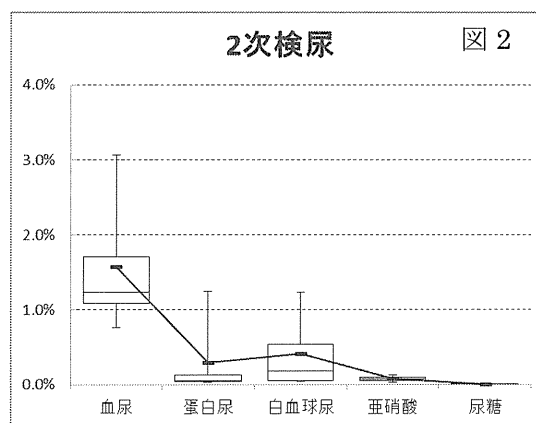
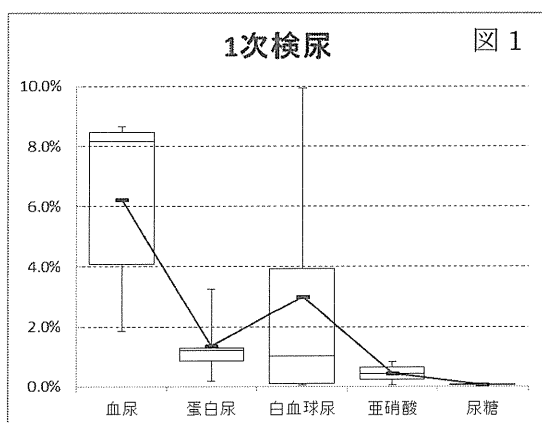


表 4

	血尿 (%)	蛋白尿 (%)	白血球尿 (%)	尿糖 (%)
中央値	2.1	2.28	2.69	0.1
平均値	3.41	4.25	3.94	0.41

3 歳児検尿の検査法の検討

—evidence に基づく CAKUT のスクリーニング目標値の設定と尿中 $\beta 2\text{MG}$ /クレアチニン比の有用性—
に関する研究

分担研究者 高橋昌里 日本大学小児科教授
研究協力者 松村千恵子 国立病院機構千葉東病院小児科部長
田中亮二郎 兵庫県立こども病院腎臓内科部長
和田尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科医長
土田聡子 秋田大学医学部小児科助教

研究要旨

3 歳児検尿は各地域で行われているが標準化されておらず、結果の集計までシステム化は、平成 3 年度から千葉市、平成 24 年度から静岡市、秋田市、神戸市がシステム化を進めている状況である。疫学的には 3 歳児検尿のスクリーニングの対象は CAKUT であるため、その頻度や最適なスクリーニング方法について、文献レビューを行った。

文献レビューの結果、CAKUT による末期腎不全はその年代の 0.013%~0.02%程度と推定され、スクリーニング方法としては尿中 $\beta 2\text{MG}$ /クレアチニン比が感度、特異度、コスト・ベネフィットバランスの上で最も適していると考えられた。過疎地域でも実施可能なろ紙法の尿中 $\beta 2\text{MG}$ /クレアチニン比測定は現在行われていないが、今後 3 歳児検尿を実効性のあるものにするには地域における検尿の標準化・集計システム化と並行して、簡易なスクリーニング法の開発が必要と考えられた。

A.研究目的

3 歳児検尿は昭和 36 年から 3 歳児検診の一環として行われてきたが、その実効性については長い間評価がなされていなかった。しかし学校検尿による慢性腎炎の早期発見が、IgA 腎症や紫斑病性腎炎の治療の進歩とともに予後改善に結びつくと思われるようになった 1990 年ころから、3 歳児検尿の見直しの必要性は小児腎疾患専門医の感じる場所であった。なぜなら、3 歳児では慢性腎炎の発症がほとんどなく、検尿の重要性はむしろ先天性の腎尿路奇形を発見することではないかと考えられるようになったからである。

そのような背景の中で、1989 年~1991 年の厚生省心身障害研究「小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究」の中に乳幼児の腎疾患スクリーニングに関する研究班が誕生した。その班研究の中で、胎児や新生児の腎臓サイズの基準値、腎エコーによる先天性の腎尿路奇形のスクリーニング法と疾患の検出率、ろ紙法による尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン (BMG) のスクリーニング法と疾患の検出率などが報告された。その結果、3 歳児検尿の進め方として 1) 試験紙法のみ、2) 一次検尿から尿中 BMG の導入、3) 一次から試験紙法に加え超音波検査と BMG を検査の 3 案が

検討された。しかし、このうちのどれがスクリーニングとして最適であるかについては結論が出ないまま研究班が終了することとなり、結論は持ち越されたのである。

その理由は、もちろん研究班の終了ということもあったが当時の議論の中でスクリーニングの目的と範囲を明確にするまでに至らなかったからである。もちろん前述のとおり、研究班員の中では慢性腎炎が年齢的に殆ど発症しない3歳児の検尿で、見つけるべき疾患の主体が先天性腎尿路奇形であるという認識は一致していた。しかし、例えばVUR一つにしても、どの程度のものがどれくらいの頻度で見つかるのかについての調査がそこから始まったからであり、リファレンスとなるデータもあまりなかった。β2MGのスクリーニングでは軽度のVURを見つけていることが出来ないとか、エコー技術とハードウェアが全国展開できるかという議論も盛んに行われた。

つまり乳幼児の腎臓疾患スクリーニング検査の最も有効な方法は何かという理想的なソリューションを求める研究課題と、既存の3歳児検尿システムを有効に活用するという現実的方法の間にそれなりのギャップがあったことがスクリーニング法を絞りこめなかった最大の理由である。

これらの過去の実績を踏まえて、本研究の目的を3歳児検尿を用いたCAKUTの早期発見に絞り、どの程度のスクリーニング対象があるかを過去の調査のエビデンスから試算し、その有効なスクリーニング方法とその費用便益性について検討することとした。

柳原らの研究¹⁾が2012年の朝日新聞に大きく取り上げられたことは、前述の研究班会議から20年近い歳月を経て、今一度問題点を整理し、将来の展望をしてみるべき時期に到達したことを意味している。そこで3歳児検尿を軸にして乳幼児の腎疾患スクリーニングに関するこれまでの議論を整理し将来のあり方を考えてみたい。

将来悪化する可能性がある疾患で3歳児に発見

されるべきものとしては先天性腎尿路奇形（CAKUT: congenital anomaly of kidney and urinary tract）が最も重要である。しかし、すべてのCAKUTを見つける必要があるのだろうか、また無症状のVURを見つける必要があるだろうかという疑問も生じる。なぜならすべてのVURが慢性腎不全へと進行するわけではないことが明らかだからである。

B.研究方法

日本透析医学会の統計調査、日本小児腎臓病学会統計調査委員会のデータ¹⁾、静岡県立こども病院のデータ、さらに

European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association registry (ERA-EDTA registry)²⁾

のデータを分析し、スクリーニング目標を「生涯にわたって腎不全になる可能性があるCAKUT」と仮定して、スクリーンアウトされるべき疾患の頻度を試算した。

C.研究結果

1) 成人における頻度について

日本透析医学会によれば2010年度末の時点で、全国の透析患者数は297,126名であり、原疾患としての腎形成不全は67名(透析患者のうち0.2%)、透析導入年齢は平均で37.7歳と報告している(図説わがくに慢性透析療法の現況; 日本透析医学会編)。原疾患の中で、その他と診断された1372名(同3.7%)のすべてが仮に腎形成不全だったとしても、合計で1439名となり日本人の人口を12,500万人として計算すると0.0012%となり人口10万人に一人程度の有病率にしかならない。

2) 小児における頻度(全国調査)

日本小児腎臓病学会統計調査委員会の報告によれば、1998年~2005年までの7年間に15歳未満で末期腎不全に至った患者数は475名であり、年間およそ70名の末期腎不全が発生したことにな

る。そのうちの34.1%が腎低形成なので24名前後が毎年腎低形成による末期腎不全になっていると言える²⁾。各年齢層における100万人あたりの末期腎不全の発生頻度を表1に示す。これで見ると年間100万人当たり3名の新規導入率であるが、CAKUTはその半分なので1.5名/年/100万人(各年齢層)の新規透析導入率である。

3) 小児における頻度(静岡県)

表1に1987年~2006年までの静岡県立こども病院腎臓内科における透析導入患者のリストを示す。静岡県立こども病院は静岡県における小児腎不全のセンター病院であり、恐らく小児の慢性腎不全の80%はカバーしていると考えられるので、地域のセンター病院という観点から末期慢性腎不全に至るCAKUTの頻度を考えてみる。表2に示すように19年間の実績で腎低形成からの透析導入は20例であった。

この調査期間、静岡県の出生数は人口1000人に対して9.5前後で推移、人口は370万人程度で推移した。したがって出生数は平均で約35000人/年であり、15歳までの人口は525000人である。そして静岡県立こども病院における透析導入は2.5人/年で推移した。仮に静岡県立こども病院で県全体の小児透析導入の80%をカバーしたとすると、小児期15年間に末期腎不全となり透析に移行する頻度は年間およそ小児100万人に6名となる。CAKUTはそのうち42%を占めるので2.5名と推計される。これは前述の日本小児腎臓病学会の全国調査よりやや多い。

表1)

新規症例 15歳未満 1998~2005年						
年齢(才)	頻 度					
	年 間 頻 度			頻度/100万人		
	男	女	計	男	女	計
0~4	105(6) ^{*1}	74(2) ^{*2}	179(8) ^{*3}	5	5	4
5~9	48(6)	35(4) ^{*1}	83(10) ^{*1}	3	2	2
10~14	114(15)	99(13) ^{*1}	213(28) ^{*1}	5	4	4
0~14	267(27) ^{*1}	208(19) ^{*4}	475(46) ^{*5}	4	3	3

(): 先行的腎移植
 *: 透析せず尿毒症にて死亡

表2)

静岡県立こども病院腎臓内科における透析導入の原疾患(1987-2006)	
腎低形成、腎形成	20
先天性若年性マロン病	5
先天性フロ-セ酸塩尿	2
近位性腎症	3
Alport症候群	2
後傾尿遺尿	1
Dandy-Walker症候群	1
乳児型多量糖質腎病変候群	2
悪性性骨髄腫に伴う腎症	1
MELAS	1
Oxalosis	1
IgA腎症	1
MCPCN	1
機軸糸球体硬化症	5
診断確定できず	2
合計	48例

先天性腎疾患
後天性

IgA腎症や紫斑病性腎炎などの慢性腎炎からの慢性腎不全は激減

4) : ヨーロッパにおける頻度 : European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association registry (ERA-EDTA registry)によるCAKUTの検討と日本での有病率の推測

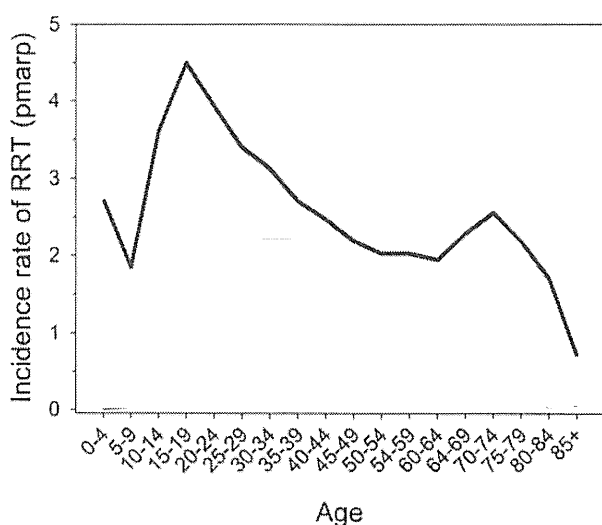
ERA-EDTAの腎代替療法(Renal Replacement Therapy; RRT)レジストリーの調査結果³⁾によるとCAKUTによる慢性腎不全は小児期よりも成人期においてより多く認められている。それによると1990年~2009年までの19年間に登録された末期腎不全212,930名のうち4,765名(2.2%)がCAKUTによるものであった。図1にERA-EDTAによるCAKUTの各年齢層における100万人当たりの透析導入発生頻度を示す。

RRT導入の平均年齢は35.1歳で日本透析医学会の調査と近似していた。またCAKUTによるRRT

の頻度は乳児期から次第に減少し 15～19 歳に増加した後、成人期を通して徐々に減少することが明らかとなっているが、これは日本小児腎臓病学会の調査結果と同様である。

具体的には 100 万人当たりの新規透析導入頻度は乳児期に 2.7 名、その後いったん 1.7 名に低下し 15 歳から再び増加して 4.5 となるが、その後は再び低下し 2～3 間で推移する。その結果、CAKUT の人口 100 万人当たりの頻度は 44.9 名と計算されている。これを日本の人口に当てはめると 5613 名ということになる。

図 1)



ERA-EDTA における CAKUT からの腎代替療法の導入年齢と 100 万人当たりの頻度 (文献 2) より一部改編)

D. 考察

1) 研究結果の総括と CAKUT のスクリーニング目標設定の根拠

日本では正確なレジストリーがないのであくまでも推測の域を出ないが、日本小児腎臓病学会の報告通り毎年 100 万人当たり 1.5 名の CAKUT による新規の末期腎不全が発生し 86 歳まで生存するとした場合、86 歳までに CAKUT による末期腎不全を発症する者の総数は $1.5 \times 86 \times 43 = 5547$ 名 / 8600 万人となり ERA-EDTA の有病率に近い。

これに基づいて考えた場合、3 歳児検尿は単一の年齢を対象とするため、単一年齢層 (100 万人として計算) で 86 歳まで毎年同率に発生と仮定した CAKUT による末期腎不全は $1.5 \times 86 = 129$ 名 (0.0129%) である。次いで静岡のデータから計算すると $2.5 \times 86 = 215$ 名で 0.0215% となる。もちろん末期腎不全にならなくとも eGFR の低下に伴って高血圧や心筋梗塞など CKD に関連する心血管合併症が増加することが知られているので、将来的にはもう少し軽症の CAKUT もスクリーニング対象とすべきかもしれない。

2) 尿中 $\beta 2$ MG/クレアチニン比の対費用効果の試算

仮に CAKUT による末期腎不全 129 名の透析導入を 1 年遅らせると、一人当たりの人工透析費用を約 500 万円として 6 億 4500 万円、5 年間遅らせると 32 億 2500 万円の医療費支出を抑えることが出来る。透析をしない代わりにかかる医療費は ACEI あるいは ARB の使用を考えても年間のコストが 129 名で 340 万円程度 (ARB であるプロプレス 4 mg : 薬価 72.3 円を日 1 回で 365 日服用として計算) であり、検査費用を入れても透析にかかる費用の 1 名分程度にとどまると考えられる。スクリーニングの特異度が高ければこれまで特異度の低いスクリーニングの結果、診断までにかかったコストも大幅に削減できるため、その意味でも対費用効果は高い。そして、もちろん透析を遅らせることにより患者の不便を避けることが出来ることが最も大きい効果である。

これらより、CAKUT による末期腎不全に至る 0.013～0.02% (1 万人に対し 1～2 名) を早期発見するのが 3 歳児検尿における CAKUT のスクリーニング対象ということになる。

分担研究者の石倉らのデータからは、尿中 $\beta 2$ MG/クレアチニン比の有用性を指摘している。

その他の検査法については、以下のような状況である。腎エコースクリーニングで発見される水腎症の頻度は 1% 前後であり、末期腎不全をター

ゲットとすると特異度は極めて低い。ろ紙法を用いた尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンは陽性率 0.02%だが、20 年近く前の方法であり、現在は実施できる状況にない。そのほか、CAKUT における腎機能低下を腎低形成に伴う hyper-filtration の負荷の結果と考えれば不顕性糖尿病性腎症と同様に尿中アルブミン/クレアチニン比が有用である可能性があるが、これまで検討されてこなかったためデータがない。尿の酸度によって劣化しやすく、感染によって増加することがある尿中 $\beta 2$ MG と比較し、安定した性質を持つ尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンは論理的には十分に有用と考えられるがスクリーニングとしての基礎データがない。

したがって将来的に末期腎不全に至る可能性にある CAKUT による早期発見するために有効なスクリーニング法は、現在のところ、尿中 $\beta 2$ MG/クレアチニン比ということになる。過疎地域でも実施可能なろ紙法の尿中 $\beta 2$ MG/クレアチニン比測定は現在行われていないが、今後 3 歳児検尿を実効性のあるものにするには、簡易なスクリーニング法の開発が必要と考えられた。

他方、千葉市のように 3 歳児検尿のデータをシステム化し最終診断までフォローし管理している自治体ではスクリーニング対象の 0.05% に CAKUT を発見できている。また、神戸市や静岡市、秋田市では平成 24 年度から 3 歳児検尿のシステム化が始まっている。これらのシステムがどの程度徹底して行われるのか、結果がでるのは次年度以降となるが成果を期待したい。

E. 結論

3 歳児検尿の CAKUT スクリーニング方法としては尿中 $\beta 2$ MG/クレアチニン比が最適と考えられた。今後 3 歳児検尿を実効性のあるものにするには地域における検尿の標準化・集計システム化と並行して、簡易なスクリーニング法の開発が必要と考えられた。

参考文献

- 1) 柳原剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 高橋昌里, 服部元史, 松山健, 大友義之, 土屋正巳. 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日本小児科学会雑誌. (116) 97-102-2012
- 2) 日本小児腎臓病学会ホームページ: 末期腎不全調査報告書 (1998 年-2005 年)
- 3) EikeWuhl et al. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. CJASN, 8: 1-8, 2013

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) Nagano N, Urakami T, Mine Y, Watanabe H, Yoshida A, Suzuki J, Saito H, Ishige M, Takahashi S, Mugishima H, Yorifuji T. Diabetes caused by Kir6.2 mutation: Successful treatment with oral glibenclamide switched from continuous subcutaneous insulin infusion in the early phase of the disease. *Pediatr Int*59:465-471,2012
- 2) Suzuki J, Takahashi S. Subcutaneous Emphysema and Pneumomediastinum due to Carbon Dioxide Laser Therapy. *The Journal of Pediatrics*(161)pp167, 2012
- 3) Ogawa E, Urakami T, Suzuki J, Yoshida A, Takahashi S, Mugishima H. Usefulness of HbA1c to diagnose diabetes among Japanese children detected by a urine glucose screening program in the Tokyo Metropolitan Area. *Endocr J*(59)465-471,2012
- 4) Urakami T, Kuwabara R, Habu M, Komiya K, Nagano N, Suzuki J, Takahashi S, Mugishima H. Insulin resistance at diagnosis in Japanese children with type 2 diabetes mellitus.

Pediatr Int(54)516-519 2012

5) 吉田彩子、石毛美夏、鈴木潤一、齋藤 宏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄. 有機酸代謝異常症 2 例における栄養管理の重要性についての検討. 日大医誌(71)123-128,2012

6) 柳原剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 高橋昌里, 服部元史, 松山健, 大友義之, 土屋正己. 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日本小児科学会雑誌 (116)97-102, 2012

7) 柳原剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 高橋昌里, 服部元史, 松山健, 大友義之, 土屋正己. 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日本小児科学会雑誌 (116)97-102, 2012

8) Urakami T, Kuwabara Rm Habu M, Yoshida A, Okuno M, Suzuki J, Takahashi s, Mugishima H. Pharmacologic Treatment Strategies in Children with Type 2 Diabetes Melitus. Clin Pediatr Endocrinol 22:1-8, 2013
講演

1) 高橋昌里. 腎炎・ネフローゼの病態解析と治療 (特別講演) 平成 24 年茨城県小児科医会学術講演会 つくば市 2012.7

2) 高橋昌里. 蛋白尿って何? (特別講演) 第 13 回神戸大学若葉小児科臨床研究会 2012.7

3) T.Urakami,R.Kuabara,M.Okuno,A.Yoshida, J.Suzuki,S.Takahashi,H.Mugishima.

Effectiveness of GLP-1 Receptor Agonist MODY3 and Mitochondrial Diabetes. 38th Annual Meeting International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes October10th-13th Istanbul,Turkey(教育講演)

4) 高橋昌里. 大学病院における医療 B S C 展開の試み. 第 10 回日本医療バランスト・スコアカード研究学会学術総会 (会長講演) 東京, 2012.10

5) 高橋昌里. 病院のガバナンスについて 第 10 回日本医療バランスト・スコアカード研究学会学術総会 (シンポジウム基調講演)、東京, 2012.10
学会発表

1) 中島園子、片渕悠乃、小宮 圭、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、石毛美夏、森本哲司、浦上達彦、高橋昌里、門脇弘子. 学校検尿で糖尿病が発見され、高インスリン血症を示した 1 例. 第 49 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会. 東京、2012.1

2) 加藤理佐、土方みどり、西村光司、小宮 圭、奥野美佐子、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、森本哲司、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里. 偶然に肝機能障害を指摘され Wilson 病と診断された女兒の 1 例. 第 8 回ちよだ小児疾患検討会. 東京 2012. 3

3) 西村光司、加藤理佐、土方みどり、小宮 圭、奥野美佐子、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、森本哲司、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里. 診断に苦慮した低ナトリウム血症の 5 歳男児例. 第 8 回ちよだ小児疾患検討会. 東京、2012. 3

4) 土方みどり、加藤理佐、西村光司、小宮 圭、奥野美佐子、吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、森本哲司、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里. GH 療法を施行した Prader-Willi 症候群における 2 乳児例. 第 8 回ちよだ小児疾患検討会. 東京、2012. 3

5) 浦上達彦、桑原怜未、古宮 圭、長野伸彦、吉田彩子、鈴木潤一、高橋昌里、麦島秀雄. 小児 2 型糖尿病の薬物療法の多様性について 第 115 回日本小児科学会学術集会 福岡、2012.4

6) 吉田彩子、鈴木潤一、齋藤 宏、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄. MODY 2 に対する DPP-4 阻害薬の有用性に関する検討. 第 115 回日本小児科学会学術集会, 福岡、2012.4

7) 古宮 圭、桑原怜未、長野伸彦、吉田彩子、鈴木潤一、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄. 知的障害を有する糖尿病に対する薬物療法の有用性について. 第 115 回日本小児科学会学術集会、福岡、2012.4

8) 浦上達彦、桑原怜未、古宮 圭、小川えりか、吉田彩子、鈴木潤一、高橋昌里、麦島秀雄. MODY 3 小児 3 症例に対する GLP-1 受容体作動薬の有用性に関する検討. 第 55 回日本糖尿病学会年次学術集会、横浜、2012.5

9) 鈴木潤一、古宮 圭、吉田彩子、齊藤 宏、石毛美夏、浦上達彦、高橋昌里、麦島秀雄. 学校検尿で発見されたインスリン受容体異常を疑われた糖尿病の1例第55回日本糖尿病学会年次学術集会、

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
 分担研究報告書

効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究
 静岡県における3歳児検尿の陽性率の各市町での地域差

研究分担者 高橋昌里 駿河台日本大学小児科
 研究協力者 和田尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科

研究要旨

静岡県での過去5年間の3歳児検尿の各市町における陽性率の差を、蛋白尿を中心に検討した。尿蛋白（土）以上陽性とする、県全体では約8～10%前後であるが、市町別では約0～30%の地域差が認められた。尿蛋白（+）以上陽性とする、全体では0.8～1.8%であったが、市町別では0～3.8%の差がみられた。都市部、過疎地域での差はなく、陽性率の地域差は年度毎であり変動がないことから、試験紙の種類や3歳児検診の現場での看護師・保健師の判定が影響している事が推測された。

A. 研究目的

静岡県では、毎年こども家庭課母子班が政令指定都市を除く各市町からの3歳児検尿の結果を集計している。今回その集計結果から陽性率の地域差について検討した。

表1：過去5年間の推移

	平成19年度	平成20年度	平成21年度	平成22年度	平成23年度
対象者数	20776	20028	20337	20568	20066
実施者数	17831	17210	17540	17624	16806
尿蛋白±以上	8.38%	10.23%	8.83%	10.37%	10.59%
尿蛋白+以上	0.76%	0.92%	1.21%	1.75%	1.24%
尿潜血±以上	7.59%	7.24%	7.70%	7.22%	8.33%
尿潜血+以上	2.30%	2.21%	2.61%	2.30%	2.49%

B. 研究方法

平成19年度から平成23年度までの5年間の3歳児検尿の対象者数、実施数、尿試験紙による尿糖、尿蛋白、尿潜血それぞれ（-）、（土）（+）（2+）（3+）の陽性数のデータを県内33市町別に集め、特に蛋白尿を中心にその陽性率を計算し検討した。

尿蛋白の陽性率は年度により多少変動がみられ、尿蛋白（土）以上を陽性とする8.38%～10.59%、尿蛋白（+）以上を陽性とする0.78%～1.75%であった。また、尿蛋白（土）以上陽性率の高い年度で必ずしも尿蛋白（+）以上陽性率が高いわけではなく、蛋白尿陽性の判定の不確定が原因と考えられる。一方、尿潜血の陽性率は年度による変動が少なかった。

C. 研究結果

1) 5年間の県全体の陽性率の推移（表1）

静岡県全体（政令指定都市を除く）の3歳児対象数は例年約2万人でほとんど変化なく、その中で3歳児検尿実施者数も17000人（対象者数の85%前後）とほぼ一定であった。

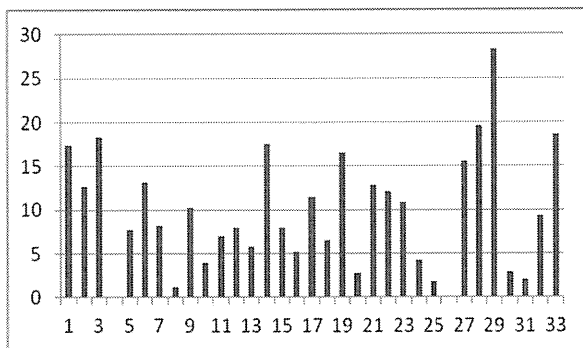
2) 市町別の解析

平成23年度各市町別3歳児検尿陽性者数のデータを表2に示す（平成19年度～22年度も同様のデータあり）

平成23年度の尿蛋白陽性率は（土）以上を陽性とした場合、0～28.3%と大きなばらつきが認められた（図1）。実施者数が50人にも満たない小さ

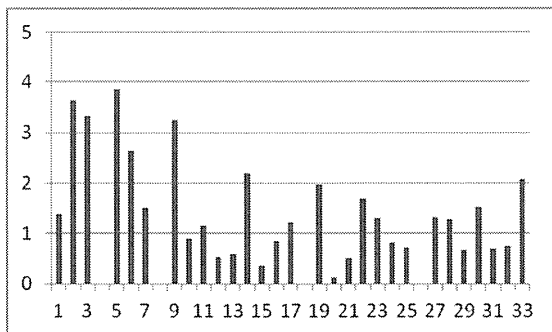
な町では、%にするとばらつきが見られる可能性があり、実際に陽性者数0の市町番号4、26は実施者数が49名、31名と少ない。しかしながら、100人以上実施数のある市町においてもやはりばらつきが大きく、陽性率28.3%の市町番号29は実施者数794名であり、隣同士の中堅市である市町番号19、20、実施者数はそれぞれ867名、1610名であるが、陽性率は16.6%、2.7%と大きな隔たりがあった。

図1:平成23年度 尿蛋白(土)以上陽性率
(縦軸は陽性率%、横軸は表2の各市町番号)



尿蛋白(+)以上陽性とする、図2に示すように0~3.8%であった。特に尿蛋白(土)以上陽性率で28.3%だった市町番号29は尿蛋白(+)以上陽性とする、0.67%と著減しており、尿蛋白(土)と判定された児が非常に多いことがわかる。

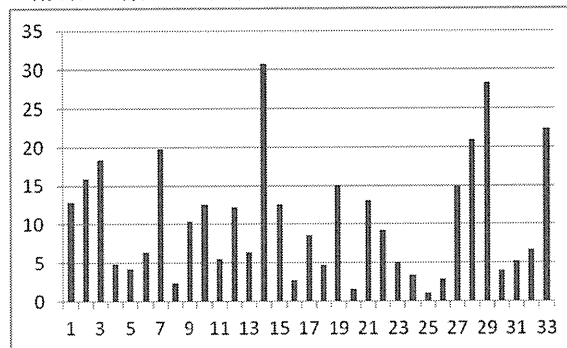
図2:平成23年度 尿蛋白(+)以上陽性率
(縦軸は陽性率%、横軸は表2の各市町番号)



平成22年度の各市町の尿蛋白(土)以上陽性率を同様に示す(図3)。県全体での尿蛋白(土)以上

陽性率は、平成23年度とほとんど変わらず約10%である。しかしやはり各市町でのばらつきは1.0~30.8%と大きな差が見られた。平成23年度の図1と比較すると、概ね陽性率の高い市町は高く、低い地域は低い傾向にあった。しかし市町番号14の様に、平成23年度は17.5%であったが、平成22年度は30.8%となる地域も見られた。

図3:平成22年度 尿蛋白(土)以上陽性率
(縦軸は陽性率%、横軸は表2の各市町番号)



D. 考察 および E. 結論

静岡県での過去5年間の3歳児検尿では、市町村により陽性率に大きな差が見られた。そしてその陽性率の地域差は年度毎であまり変動がなかった。

陽性率の違いは、実施者数・地理的推測から、都市部・過疎地域とは関連がなさそうである。各市町の検査方法などの調査はなされていないが、多くが試験紙法で、健診の際に持参した尿を看護師・保健師が検査してその場で判断記入しているものと思われる。陽性率の地域差は、試験紙の種類による(土)の値の基準が異なることも一因である。しかし最大の要因は、目視による判断で(土)レベルのわずかな量の判断であり、地域により看護師・保健師間で申し送られてきた方法での判断で行われていることから、尿蛋白(土)陽性率が高い地域はずっと高く、低い地域はずっと低い可能性が考えられた。

先天性腎疾患の多くは低比重であり、試験紙法では尿蛋白(土)となってしまうことから、早期

発見のためには、低比重尿も考慮した尿蛋白(土)以上が望ましいが、現実には判定に大きな地域差があり、各地区での精度管理も現実には困難であろう。別の項目の導入なども、今後の検討として必要である。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

- 1) 和田尚弘. 第43回全国学校保健・学校医大会, 2012

H. 知的所有権の出現登録状況

なし

表 2 : 平成 23 年度各市町別 3 歳児検尿陽性者数

市町名	対象者 (人)	尿検査結果																		
		実施 者数	糖						蛋白						潜血					
			-	±	+	++	+++	計	-	±	+	++	+++	計	-	±	+	++	+++	計
1	167	144	143	0	1	0	0	144	119	23	2	0	0	144	142	2	0	0	0	144
2	73	55	55	0	0	0	0	55	48	5	2	0	0	55	53	2	0	0	0	55
3	67	60	60	0	0	0	0	60	49	9	2	0	0	60	52	6	1	1	0	60
4	54	49	49	0	0	0	0	49	49	0	0	0	0	49	49	0	0	0	0	49
5	37	26	26	0	0	0	0	26	24	1	1	0	0	26	24	2	0	0	0	26
6	44	38	38	0	0	0	0	38	33	4	1	0	0	38	33	5	0	0	0	38
7	189	133	133	0	0	0	0	133	122	9	2	0	0	133	112	20	1	0	0	133
8	460	403	401	2	0	0	0	403	398	5	0	0	0	403	395	6	2	0	0	403
9	1,659	1,575	1,574	1	0	0	0	1,575	1,413	111	51	0	0	1,575	1,401	141	26	7	0	1,575
10	945	791	789	2	0	0	0	791	759	25	7	0	0	791	765	21	4	1	0	791
11	578	515	512	1	2	0	0	515	479	30	6	0	0	515	468	33	7	6	1	515
12	222	188	188	0	0	0	0	188	173	14	1	0	0	188	164	23	0	0	1	188
13	382	342	341	0	1	0	0	342	322	18	2	0	0	342	325	16	1	0	0	342
14	322	274	263	11	0	0	0	274	226	42	5	1	0	274	259	8	5	1	1	274
15	336	276	273	0	3	0	0	276	254	21	1	0	0	276	251	17	7	1	0	276
16	523	464	464	0	0	0	0	464	440	20	4	0	0	464	424	15	21	3	1	464
17	973	820	817	2	1	0	0	820	726	84	9	1	0	820	783	22	13	2	0	820
18	206	184	184	0	0	0	0	184	172	12	0	0	0	184	159	18	6	1	0	184
19	1,201	867	860	5		2		867	723	127	17			867	770	85	8	4		867
20	2,400	1,610	1,608	2	0	0	0	1,610	1,566	42	2	0	0	1,610	1,502	83	20	3	2	1,610
21	863	777	774	3	0	0	0	777	677	96	2	2	0	777	720	53	2	2	0	777
22	1,233	1,124	1,011	0	1	0	0	1,012	876	117	19	0	0	1,012	885	92	28	6	1	1,012
23	1,211	1,007	1,006	1	0	0	0	1,007	897	97	12	1	0	1,007	965	38	3	1	0	1,007
24	383	373	369	3	1	0	0	373	357	13	3	0	0	373	357	8	7	1	0	373
25	302	277	277	0	0	0	0	277	272	3	2	0	0	277	276	0	1	0	0	277
26	28	31	31	0	0	0	0	31	31	0	0	0	0	31	31	0	0	0	0	31
27	1,578	1,360	1,356	3	0	0	1	1,360	1,148	194	18	0	0	1,360	1,303	25	18	13	1	1,360
28	1,153	937	928	8	1	0	0	937	753	172	12	0	0	937	756	81	66	34	0	937
29	938	749	746	2	1	0	0	749	537	207	5	0	0	749	623	68	40	17	1	749
30	562	525	523	1	1	0	0	525	510	7	8	0	0	525	507	16	2	0	0	525
31	343	291	289	2	0	0	0	291	285	4	2	0	0	291	241	36	11	2	1	291
32	474	395	392	3	0	0	0	395	358	34	2	1	0	395	354	39	2	0	0	395
33	160	145	145	0	0	0	0	145	118	24	3	0	0	145	143	1	1	0	0	145
合計	20,066	16,805	16,625	52	13	2	1	16,690	14,914	1,570	203	6	0	16,687	15,292	982	303	106	10	16,577

スクリーニング方法の検討（千葉市）

研究分担者 高橋昌里 駿河台日本大学小児科

研究協力者 松村千恵子 国立病院機構千葉東病院小児科

研究要旨

千葉市3歳児検尿のCAKUT発見における有用性を検討した。蛋白・潜血±以上、糖・白血球・亜硝酸塩+以上の1次検尿陽性者に、2次検尿と腎エコーを施行。細菌尿を有するVURは有しないVURより高度VURの率が高く、腎エコーにおける腎サイズ異常は高度VUR検出に優れていた。千葉市3歳児検

A,研究目的

3歳児検尿は法制化された生涯初の検尿であるが、検尿内容・フォローの方式が自治体ごとに異なる、検尿内容が3歳児検尿の標的疾患に見合っていないなどの問題点が近年クローズアップされている。千葉市では、3歳児検尿の標的疾患として先天性腎尿路異常(Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract:CAKUT)も重要であるという認識のもと、1991年から、1次・2次検尿に白血球・亜硝酸塩検査、1次検尿陽性者に腎エコーを開始した。

今回は、1991年4月から2012年3月までの21年間の千葉市3歳児検尿の成績とCAKUT発見における有用性について検討した。

B,研究方法

1991年4月から2012年3月までの21年間の千葉市3歳児検尿・腎エコーの成績を検討した。

<千葉市の3歳児検尿・腎エコーの流れ>

千葉市の3歳児検尿は、1次検尿を、早朝尿で採取し、蛋白・潜血±以上、糖・白血球・亜硝酸塩+以上を1次検尿陽性者として、尿沈渣を含む2次検尿と腎エコーを施行した。

2次検尿では、蛋白・潜血・糖・亜硝酸塩+以上、

赤血球 5/F・白血球 10/F以上を2次検尿陽性者とした。

腎エコー検診は、1次検尿陽性者を対象に施行し、腎盂拡張5-7mm以上（近年は6-7mm以上）またはSFU2度以上、腎長径60mm未満、腎長径左右差1cm以上、その他（嚢胞、腫瘍、エコー輝度上昇など）、白血球試験紙2+以上の例には膀胱エコーを実施した。

2次検尿陽性者は市内の指定5病院を受診し、検尿、血液検査、必要に応じ、尿培養、腎エコーを施行。腎エコー所見陽性者は、所見の程度により、保健所経過観察または指定病院受診とした。指定病院は検査結果・暫定診断を記入した精密診断票を保健所に提出。毎年7月に千葉市幼児腎疾患対策協議会にて前年度の結果が討議された。

C,研究結果

表1に示すように、1991年4月から2012年3月までの21年間の千葉市の3歳児の1次検尿対象者は179,412名、1次検尿実施154,456名で、実施率86.1%であった。1次検尿有所見者数11,905名(7.7%)(男3604名,女8301名)であり、潜血6300名(1次受診者比4.1%)(うち±3498名),蛋白2009名(1.3%)(うち±1656名),うち蛋白血尿103名(0.07%)、白血球2959名(1.9%),亜硝酸塩1267名

(0.82%), うち白血球+亜硝酸塩 120 名(0.08%)、糖 52 名(0.03%) であった。男/女比は、潜血 1/1.9, 蛋白 1/1.2, 白血球 1/37, 亜硝酸塩 1/1.5, 糖 1/0.7 であり、白血球は女兒に著しく多かった。2 次検尿実施数は 11,346 名で、2 次検尿有所見者数 3,129 名(2.0%)、潜血 2649 名 (1 次受診者比 1.7%)、蛋白 52 名(0.03%)、うち蛋白+血尿 9 名(0.006%)、白血球 471 名(0.30%)、亜硝酸塩 188 名(0.12%)、うち白血球+亜硝酸塩 25 名(0.02%)、糖 4 名(0.003%) であった。

精密有所見者は 2,347 名(1.5%)であった。暫定診断別の確定診断を表 2 に示した。血尿群 1 (RBC \leq 49/F) は 1923 名(81.9%) で、IgA 腎症 1, 菲薄基底膜病 1, glomerular cyst1, 膀胱尿管逆流 (VUR)5 名 (エコー有所見 4, I-3, II-1, III-1)、血尿群 2 (RBC \geq 50/F)は 231 名 (9.8%) で、アルポート症候群 5 名が診断された。それ以外の血尿群の大半は、無症候性血尿と診断された。蛋白尿群は 17 名 (0.7%) で、巣状糸球体硬化症(FSGS) 1 名が診断された。蛋白血尿群は 21 名 (0.9%)で、膜性腎症 3 名, IgA 腎症 2 名, FSGS 1 名, 膜性増殖性腎炎 (MPGN)1名,アルポート症候群 1名, 両側腎低形成 1 名が診断された。MPGN の症例は 2 次性で、門脈大循環シャントが 3 歳検尿を契機に発見され、肝移植が施行された。急性腎炎の疑い 8 名 (0.3%)、糖尿群 8 名 (0.3%)であった。ネフローゼ症候群は 8 名(0.3%)で、ネフローゼ症候群 5 名 (微小変化 3), FSGS 3 名であった。尿路感染症 (WBC10/F 以上) は 111 名(4.7%) で、追跡できた 85 名中、亜硝酸塩陽性 15 名、尿培養 $>10^5$ /ml の有意な細菌尿を呈するものが 23 名で、23 名中に VUR 11 名が発見された。11 名中、既往歴として、反復する発熱・不明熱・敗血症を有するものが各々 2 名, 1 名, 1 名に認められたが、健診時に発熱・膀胱刺激症状などを有する者はいなかった。VUR11 名 20 尿管の Grade は I-1, II-1, III-2, IV-10, V-6 であり、III 度以上が 10 名、手術が 9 名に施行された。11 名中 2 名がエコー所見なしであり、うち 1 名は左 IV 度, 右 V

度の VUR で手術が施行された。

腎エコー実施数 (1 次検尿陽性者) は 11346 名で、腎エコー有所見者 714 名(6.3%)であり、内訳は、腎盂前後径 5-7mm 以上 448 名(3.9%)、腎長径左右差 10mm 以上 146 名(1.3%)、腎長径 60 mm (-2.0 SD) 未満 110 名(0.97%)、嚢胞 23 名、1 側腎欠損 11 名、その他 12 名 であった。精査有所見者 92 名(0.81%)、手術 17 名(0.15%)であった。確定診断は、VUR 24 名(2 次検尿有所見 13)(0.22%) 35 尿管 (I-6, II-4, III-6, IV-13, V-6) (手術 14)、重複腎盂尿管 25(VUR 合併 5)、腎盂尿管移行部狭窄 14(手術 1)、1 側腎低形成 13(VUR 合併 5)、1 側腎無形成 11 (VUR 合併 3)、馬蹄腎 7、腎嚢胞 6、両側腎低形成 2、尿管瘤 2 (VUR 合併 1)、多発性嚢胞腎 1、多嚢性異形成腎 1、尿管狭窄 1(手術 1)、巨大尿管症 1、神経節芽細胞腫 1(手術 1)であった。

VUR は検尿・腎エコー全体で 27 名(男 7 女 20) 発見され、内訳は、尿単独 3 名 (血尿 1, 白血球かつまたは亜硝酸塩 2)、尿 (血尿 4, 白血球かつまたは亜硝酸塩 9) +腎エコー 13 名、腎エコー単独 (2 次検尿異常なし) 11 名であった。2 次検尿で白血球かつまたは亜硝酸塩を有する 11 名は全例が 10^5 /ml 以上の細菌尿を有する尿路感染症例であった。VUR III 度以上は、尿路感染症を伴う VUR 11 名中 10 名、尿路感染症を伴わない VUR 16 名中 7 名に認められ、尿路感染症例に有意に多かった ($p < 0.05$)。多発癒痕腎 11 腎 10 名は全例両側 VUR を有し (7 名は両側 IV 度以上)、7 名にエコー上腎サイズ異常を認めたが、幸い両側多発癒痕を呈したものは 1 名のみであった。

両側腎低形成は 2 例で、2 例とも腎エコーで両側矮小腎、尿所見は、1 例は蛋白血尿群、他は 1 次検尿潜血±、2 次検尿異常なしであり、本例で血清 Cr0.57mg/dl と軽度上昇を認めた。

3 歳児健診尿検査費用 (1 次、2 次) は年間約 171 万、腎エコー費用 (2 次) は年間 156 万、合計年間 327 万、21 年間で 6867 万であり、1 人あたりの検査費用は 445 円であった。1 人の年間透析費用

を800万とすると、21年間で1人の透析移行を9年遅らせることができれば、費用便益ありと考えられる。末期腎不全例は、蛋白尿群から発見されたFSGSの1例のみで、発見から5年10ヶ月後に末期腎不全に至った。

D, 考察

CAKUTの早期発見において、尿路感染症のスクリーニングを検尿項目に取り入れることは重要である。千葉市学校検尿では、秋に、尿培養が施行され(小1男女、小3・小5女子)、著者らは、無症候性細菌尿($10^5/\text{ml}$ 以上)の頻度0.13%、VURの発見頻度0.0092%を報告した。3歳児検尿においても尿培養が施行されることが望ましいが、実施はむずかしい。

20

白血球試験紙は、細菌尿予測の感度は高いが、特異度は低いとされ、女児の外陰部の汚染による偽陽性が多いことは、以前から指摘されている。一方、亜硝酸塩試験紙は採尿から検査までの時間が長くなることによる偽陽性、菌量 10^5 - $10^6/\text{ml}$ ・膀胱内滞留時間4時間以内や菌種による偽陰性が報告され、細菌尿予測の感度は低いとされ、今回のわれわれの結果も一致している。学校検尿においても、かつて、CAKUT早期発見の見地から白血球試験紙の導入が検討されたが、偽陽性者が多く、学校検尿の信頼性が低下するとして、見送られた。

今回の検討で、23人の無症候性細菌尿を有する児から発見されたVUR11名において、VURIII度以上は10名であり、尿路感染症を伴わないVUR16名における7名より有意に高く、尿路感染症のスクリーニングの意義は大きいと考えられる。今回の検討では、11名のVUR児のうち、8名が女児であった。一般に、VURの性差に関しては、男子は1歳以下に多く、1-2歳以降では女子に多いとされており、3歳検尿においても、無症候性細菌尿を呈するVURは女児に多いと考えられる。尿培養をスクリーニング項目に入れることが現状困難であること、3歳児検尿においては、標的疾患として

CAKUTの占める位置が学校検尿より高いことを考慮すると、白血球・亜硝酸塩を1次検尿項目に入れることは、妥当と考えられる。

本来は全員の腎エコー検診が望ましいが、千葉市では年間8000名前後が対象となり、マンパワー的に困難な現状から、白血球・亜硝酸塩検査を含む1次検尿陽性者に腎エコーが施行されている。この方式は、無症候性尿路感染症を含むハイリスク群に腎エコーを施行するという点で、VUR発見の見地からは低コストで効率的な方法ともいえる。精密検診で細菌尿が判明し反復が認められる例、腎エコー検査において腎サイズ異常が認められた例に、積極的にVCGを施行することが、高度VUR発見の上で重要と考えられる。

E, 結論

尿路感染症を有するVURは有しないVURより、高度VURを有する率が有意に高く、また、腎エコーにおいて左右差がある・腎サイズが小さいという所見は多発腎瘢痕を有する高度VURの検出に優れていた。3歳児検尿において、1次検尿より白血球・亜硝酸塩試験紙項目を取り入れ、1次検尿陽性者に腎サイズスクリーニングを重視した腎エコーを施行している千葉市3歳児検尿は、3歳児検尿の主な標的疾患であるCAKUTとりわけVURの発見に有用と考えられた。

F, 健康危険情報

なし

G, 研究発表

1. 論文発表

- 1) Anzai M, Kenmochi T, Kitamura H, Kurayama H, Takiguchi Y, Matsumura C, Kanemoto K. A case report of mediastinal seminoma arising after renal transplantation. CEN Case Rep 1:90-95, 2012
- 2) Kanemoto K, Ito H, Anzai M, Matsumura C, Kurayama H. Clinical significance of IgM and

C1q deposition in the mesangium in pediatric idiopathic nephrotic syndrome. J Nephrol 2012 (in press)

3) 松村千恵子, 倉山英昭, 安齋未知子, 金本勝義, 伊藤秀和, 久野正貴, 長 雄一, 本間澄恵, 石川信泰, 金澤正樹, 重田みどり, 窪田和子, 山口 淳一, 池上 宏. 千葉県3歳児検尿・腎エコーの先天性腎尿路異常発見における有用性 日児腎誌投稿中

2. 学会発表

1) 松村千恵子, 倉山英昭, 北村博司, 金本勝義, 安齋未知子, 伊藤秀和. 小児膜性増殖性腎炎(MPGN)Type I症例における免疫染色IgG沈着の有無による臨床病理学的差異の検討. 第47回日本小児腎臓病学会学術集会 2012/6/29-30 東京

2) 松村千恵子, 北村博司, 金本勝義, 安齋未知子, 倉山英昭, 高橋幸子: 著明なボウマン嚢沈着を伴うdense deposit diseaseの1例. 第42回日本腎臓学会東部学術大会 2012/10/13-14 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 1、特許取得：なし
- 2、実用新案登録：なし