

表1 3歳児検尿検査成績(1991.4月—2012.3月)

3歳検尿対象数	179,412名
1次検尿受診者	154,456名(実施率86.1%)
1次検尿陽性者	11,905名 7.7% (男3604名, 女8301名) 潜血4.1%(1次検尿受診者比), 蛋白1.3%, うち蛋白+血尿0.07% 白血球1.9%, 亜硝酸塩0.82%, うち白血球+亜硝酸塩0.08%、糖0.03% 男/女比 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
2次検尿受診者	11,346名
2次検尿陽性者	3,129名 2.0% 潜血1.7%(1次検尿受診者比), 蛋白0.03%, うち蛋白+血尿0.006% 白血球0.3%, 亜硝酸塩0.12%, うち白血球+亜硝酸塩0.02%、糖0.003%
精密検査暫定診断陽性者	2,347名 1.5%

表2 精密検査暫定診断陽性者の内訳と確定診断)(n=2347)

【暫定診断名】		【確定診断名】
①血尿群1(RBC $\leq$ 50/F)	1923名(81.9%)	IgA腎症1, 菲薄基底膜病1, glomerular cyst1 微小変化2, VUR5(エコー所見あり4, I-3, II-1, III-1)
②血尿群2(RBC $\geq$ 51/F)*	231名(9.8%)	アルポート症候群5, 微小変化4
③蛋白血尿群	21名(0.9%)	膜性腎症3, IgA腎症2, FSGS1**, 両側低形成腎1 膜性増殖性腎炎1, アルポート症候群1, 微小変化1
④蛋白尿群	17名(0.7%)	FSGS1, 微小変化1
⑤急性腎炎の疑い	8名(0.3%)	
⑥糖尿群	8名(0.3%)	
⑦ネフローゼ症候群	8名(0.3%)	ネフローゼ症候群5(微小変化3), FSGS3
⑧尿路感染症疑(WBC10/F以上) 111名(4.7%)		VUR11(男3女8, エコー所見あり9, 手術9)

FSGS: 巣状分節状糸球体硬化症, \*1996.3まではRBC $\geq$ 10/F, \*\*5年10ヶ月後末期腎不全

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

スクリーニング方法の検討（秋田市）

研究分担者 高橋昌里 駿河台日本大学小児科

研究協力者 土田聡子 秋田大学医学部附属病院小児科

**研究要旨**

小児腎疾患早期発見のための三歳児検尿の有用性と有効な検尿システムを検討するため、秋田市の三歳児検尿の実態について調査し、尿異常検出の頻度および精査結果について検討した。一次検尿陽性であった精査対象者は全受検者の10.7%（尿潜血4.9%、蛋白5.1%、重複0.46%、尿糖0.25%）だった。精査受診者の3割に所見があり、その5%が治療を要した。

CAKUT（先天性腎尿路奇形）は有所見者の1.0%、受検者全体の0.034%、腎炎等は、それぞれ4.8%、0.17%に発見された。健診会場での直接的な保健指導と期限つき医療券の発行などから、受診率の高さが保たれていると考えられた。小児腎疾患早期発見のための三歳児検尿については、一次検尿の精度管理と医療機関での精密検査の同一レベルの保持、結果のフィードバックによる地域での有病率を明らかにすることも必要である。

**A. 研究目的**

腎疾患スクリーニング方法としての三歳児検尿の有用性を検討し、我が国における有効なシステム構築の検討のため、秋田市における三歳児検尿の実態を調査し、検尿の精度、検尿異常と疾患発見率を明らかにする。

**B. 研究方法**

- 1) 過去5年間の検尿受検者について、受検率・健診時の尿所見・精密検査結果を集計する。
- 2) 平成24年に持参尿を検査した119名の一次検尿の試験紙法による結果と他の試験紙法や汎用自動分析機定量法による定量と比較した。

（倫理面への配慮）

検査は、通常廃棄となる残検体を使用し、連結匿名化しデータ管理を行った。父兄に対し依頼書を会場に掲示、了承を得た。

**C. 研究結果**

1. 検尿システムは、三歳児健診会場での一次検尿の結果で、医療機関に精査依頼用紙とともに紹介され、精査結果が返送されるもので、受診率・診断率とも高かった。

2. 検尿受検者数11,894名、受検率97.9%

精査対象者(尿所見±以上)は10.7%

精査受診率96.1%、有所見者-精査受診者の33%、全受検者の3.5%。

発見率:CAKUT 有所見者の1.0%、一次検尿陽性者の0.4%。全体の0.034%

腎炎(疑い含む)有所見者の4.8%、一次検尿陽性者の1.7%。全体の0.17%

**D. 考察**

健診の一環として検尿が組み込まれており、個別に把握され易いよう工夫され、期限付き精査依頼用紙（医療券）は、医療機関から精査結果を記載し返送することで、未受診率は低く、健診結果の

集計が年ごとに行われ、システムは良好に運用されているが、一次検尿陽性者が即精査対象者となるため、医療機関での有所見者が低率となっていた。

CAKUTの発見率は0.034%)と、報告されてきた有病率に比し、少なかった。今後、有病率や発症数と照らし合わせる必要があると考えられた。

#### E. 結論

1.秋田市における三歳児検尿は、一次検尿の方法などの検討を今後も要するが、事後措置は良好に運用されていた。医療機関での情報の共有や対応の標準化が必要と考えられた。

2. 秋田 CAKUT (先天性腎尿路奇形) は受検者全体の0.034%、腎炎(疑いを含む)は、0.17%に発見された。

3. 小児腎疾患早期発見のための三歳児検尿については、一次検尿方法や精度については、本邦の三歳児の正常値や有病率、他地域との比較により、簡便性と確実性、有用性があがると考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 土田聡子、田村啓成、野口篤子、高橋郁子、高橋 勉.秋田県の小児溶血性尿毒症症候群(HUS)および血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の発症状況 第55回日本腎臓病学会 横浜 2012年6月

2) 土田聡子、田村啓成、野口篤子、高橋郁子、高橋 勉、福田浩和、中永士師明.当科における小児血液浄化療法の変遷.第33回日本アフエレーシス学会 長崎 2012年11月

3) 土田聡子、田村啓成、野口篤子、高橋郁子、高橋 勉、中永士師明.小児におけるPDFの現況.第57回日本透析学会総会.札幌 2012年6月

4) Saloka Sviatlana, 山田俊介, 田村啓成, 土田聡子, 高橋勉. 学校検尿の有効性の検討 -当院における腎生検症例の解析から-. 第21回 東北小児腎臓病研究会 山形 2011年2月、

5) Saroka Sviatlana, Tamura H, Tsuchida S, Mikami T, Okada K, Takahashi T. Latent renal dysfunction in long-term survivors in young patients of osteosarcoma. 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, Japan 2011年6月

#### 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

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

3歳児検尿における尿中蛋白クレアチニン比・アルブミンクレアチニン比基準値作成のための疫学研究

研究分担者	松山 健	公立福生病院	副院長
研究協力者	大友義之	順天堂大学医学部付属練馬病院	小児科
	土田聡子	秋田大学医学部機能展開学医学系	小児科学講座
	岡本正二郎	東海大学医学部付属八王子病院	小児科
	森川和彦	東京都立小児総合医療センター	臨床試験科
	友常雅子	東京都立小児総合医療センター	臨床試験科
	金子徹治	東京都立小児総合医療センター	臨床試験科

研究要旨

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease : CKD）において、尿蛋白の評価は従来の尿蛋白定性より尿中蛋白/クレアチニン比に移行している。3歳児検尿においても、尿中蛋白/クレアチニン比は、より効率的かつ効果的なスクリーニング法である事が示唆され、本研究に置いて3歳児での基準値を検討した。尿中蛋白/クレアチニン比の基準値は0.13であることが示唆された。

A,研究目的

日本小児腎臓病学会では3歳児検尿の現状を2008-9年に調査し、2012年5月にその結果をホームページに掲載した。その内容は現状では問題が多く、検査項目、陽性基準、二次スクリーニングの方法などにおける、検尿システムの地域格差が指摘されている。

2012年のCKDガイド改定において、Kidney Disease : Improving Global Outcomes (KDIGO)の勧告を受け、尿蛋白の評価方法が従来の尿試験紙法から尿中蛋白/クレアチニン比定量を基準とするものに変更された。これは従来と異なり濃縮尿・希釈尿の影響を受けない圧倒的優位性があるため、普及が進むことは間違いないと考えられ

た。しかし、その基準値に関して十分なデータの蓄積があるわけではない。

3歳児検尿では五月雨式に（多くは月に一度）満3歳になった児を地域の保健センターなどに集合させ身体測定、健康診断、歯科健診などともに行われている。尿蛋白クレアチニン比は有用なスクリーニングの手段となり得ると考えられ、検討を行うこととした。

B,研究方法

研究は、東京都西多摩地域（福生市、羽村市）、東京都練馬区、秋田県秋田市において、2012年11月1日より、2012年12月31日の間に、各地域保健センターおよび保健所にて行われた3歳児健診

を受診した3歳児を対象とした。

健診受診時に持参した早朝第一尿を通常どおりの検尿検査（尿蛋白、尿糖定性、および秋田市では尿潜血定性を施行）に加え下記項目について計測を行った。

- ・尿中蛋白：ピロガロールレッド法、
- ・尿中アルブミン：免疫比濁法、
- ・尿中クレアチニン：酵素法
- ・尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン：ラテックス比濁法  
これに加え、
- ・シーメンス社製の尿中蛋白/クレアチニン比の測定試験紙および専用測定器を用いた測定  
以上を行った。

検体は現場検査の後、余剰検体に連結番号（施設番号-検体番号）を添付し符号化した。各地域保健センターでは調査票を作成し、調査票には連結番号および下記項目のみを記載し、匿名化を行った。調査票は、保健地域センター内のみでデータの連結化を可能にして管理を行うこととした。調査票には以下の項目について可能な限り記載した。

- ・検査施行自治体名
- ・患者番号
- ・研究参加の同意の有無
- ・年齢（月数まで記載）
- ・性別
- ・身長、体重
- ・在胎週数、出生体重
- ・内服薬
- ・検診内での尿定性（蛋白尿、尿糖、ただし秋田市は潜血も含む）
- ・精密検査の有無（腎疾患以外のものも含む）

本研究においては児の情報および測定結果は連結表との連結を基本とし、両親が研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを原則とした。文書により説明するが文書により同意を受ける必要はないものとし、研究者等は、説明

の内容及び受けた同意に関する記録を作成することとした。説明に際しては倫理委員会で承認された説明文書を用いて、説明を行い、口頭同意を得、その同意に関する記録を作成した。データセンターに送付される調査票には連結番号のみを用い、個人名やイニシャルなどの個人情報はいないことによりプライバシーの保護に留意をした。

インフォームド・コンセントに際し下記事項に関しては必ず説明を行うこととした。

- ・研究の目的（意義）、対象、方法（利用する情報）
  - ・実施組織名、責任者名、問い合わせ・苦情等の相談窓口（連絡先）
  - ・個人情報の取扱い方法（情報の開示についてを含む）
  - ・利益相反
  - ・研究参加が自由意思であること、不参加でも不利益を被らないこと
  - ・同意撤回が可能であること
- 以上について十分に説明した。

## C.研究結果

各地域検体数は、秋田地区：127例、練馬地区：139例、福生、羽村地区：104例の計370例の検体を採取した。

全例において、尿中クレアチニン、尿中アルブミン、同尿クレアチニン比、尿中蛋白、同尿クレアチニン比、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、同クレアチニン比を測定、評価した。（表1）

尿中Crの平均値は60.9mg/dl、50パーセンタイル値は60.1mg/dl、5パーセンタイル値は13.8mg/dl、95パーセンタイル値は135.7mg/dlであった。

尿中蛋白の50パーセンタイル値は2.6mg/dl、97.5パーセンタイル値は9.7mg/dl、尿中蛋白/クレアチニン比(g/gCr)の50パーセンタイルは0.04、97.5パーセンタイル値は0.13であった。

尿中アルブミンの50パーセンタイル値は0.5mg/dl、97.5パーセンタイル値は2.3mg/dlで、尿中アルブミン/クレアチニン比(mg/gCr)の50

パーセンタイル値は 8.5、97.5 パーセンタイル値は 34.1 であった。

尿中  $\beta 2$  ミクログロブリンの 50 パーセンタイル値は  $65 \mu\text{g/dl}$ 、97.5%パーセンタイル値は  $281.8 \mu\text{g/dl}$  であった。尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン/クレアチニン比 ( $\mu\text{g/mgCr}$ ) の 50 パーセンタイル値は 0.12、97.5 パーセンタイル値は、0.34 であった。

尿中蛋白/クレアチニン比 (試験紙法) は、 $300\text{mg/gCr}$  以上が 2 例のみ、Normal dilute<sup>(注1)</sup> の児は 10 例、 $30\text{mg/gCr}$  未満が 358 例であった。実測の蛋白/Cr 比が 0.13(97.5 パーセンタイル)以上であった児はいずれも試験紙法で  $30\text{mg/gCr}$  未満の群であった。逆に  $300\text{mg/gCr}$  以上であった児はいずれも実測の蛋白/Cr 比は 0.13 未満であった。

(注 1: 蛋白が陰性でクレアチニンが低値の場合で、この状態では希釈尿のため正確な P/C 比が求められない)

尿中アルブミン/クレアチニン比 (試験紙法) は、 $30\text{-}300\text{mg/gCr}$  の児が 67 例、 $30\text{mg/gCr}$  の以下の児が 293 例、Normal dilute の児が 10 例であった。 $30\text{-}30\text{mg/gCr}$  の児の内実際に  $30\text{mg/gCr}$  以上の児は 5 例、 $30\text{mg/gCr}$  未満の児の内  $30\text{mg/gCr}$  以上の児は 2 例、Normal dilute の児の内  $34\text{mg/gCr}$  (97.5 パーセンタイル) 以上の児は 4 例であった。

また、各健診施設内での尿蛋白定性検査結果は、230 例で報告されており、216 例が陰性、14 例が (±) であった。これらの各群のうち、尿中蛋白/クレアチニン比が  $0.127\text{g/gCr}$  以上の症例は陰性群で 3 例 (1.4%)、(±) 群で 1 例 (7.1%) であった。陰性群の 3 例での尿中 Cr はいずれも 50 パーセンタイルの  $60\text{mg/dl}$  未満であった。

#### D, 考察

本邦における 3 歳児検尿の現況は 2012 年に日本小児腎臓病学会のホームページに掲載されたように、検査内容もさまざまに統一されていない。また異常を指摘された際の二次スクリーニングへの移行方法が確立されていないなどの問題点も指摘

され、改善の必要性が指摘されている。

小児 CKD において先天性腎尿路奇形 (Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract: CAKUT) は最も重要な原因疾患の一つであり、3 歳児検尿の最大の目的はその CAKUT の発見にある。尿蛋白は重要な CKD 重症度評価の項目であり、2012 年の CKD ガイドの中で、尿蛋白の評価法は尿定性から尿中蛋白/クレアチニン比に移行している。しかしながら、本邦小児、特に低年齢における尿中蛋白/クレアチニン比に関する報告は乏しく、低年齢児における正確な基準値は皆無であった。

CKD ガイドでは成人では 0.15 をカットオフとし、小児では National Kidney Foundation Kidney Disease Outcome Quality Initiative (NKF K/DOQI) ガイドで使用されている 0.2 としている。また小児科教科書のネルソンでは 0.15 を使用している。大阪府では実際に学校検尿における尿評価に尿中蛋白/クレアチニン比の導入がなされているが、そのカットオフポイントは 0.2 としており自らの基準値を設定しているわけではない。

今回我々は、より感度の高い 3 歳児検尿検査方法の決定を目的とする本研究班の一分担研究として、3 歳児における蛋白/クレアチニン比の基準値の設定を目的とし、併せて尿中  $\beta 2$  ミクログロブリン、尿中アルブミンについても検討した。

尿中蛋白/クレアチニン比のカットオフ値は NKF K/DOQI のガイドラインで指摘されている値よりもより低値の 0.13 でより成人の値に近いものであった。

試験紙法による尿中蛋白/クレアチニン比 (試験紙法) を検討し、実測尿中蛋白/クレアチニン比が 0.3 以下であった 370 例中、368 例で試験紙法でも 0.3 未満あるいは Normal dilute と判定されており陰性予測値は高値であった。しかし、今回の検診では実測の蛋白/クレアチニン比が高値である児が皆無であり、感度、特異度、陽性予測値の評価は困難であった。

尿中アルブミン/クレアチニン比は2012年CKDガイドで成人の正常値として指摘されている30mg/gCr未満に近似した値であった。

尿中アルブミン/クレアチニン比(試験紙法)も併せて検討した。Normal diluteを除外しても、感度:0.714、特異度0.824、陽性予測値0.074、陰性予測値0.973であり、偽陽性が多くかつ偽陰性の可能性も指摘された。

尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの基準値は成人同様 $230\mu\text{l}$ 以下が一般的に用いられているが、低年齢での高値が指摘されている。本研究でもそのカットオフ値は $281.1\mu\text{g/l}$ とやや高値であった。 $\beta 2$ ミクログロブリン/クレアチニン比のカットオフ値は $0.34\mu\text{g/mgCr}$ であった。

各地域3歳児健診内にて従来通り行った尿蛋白定性は、93.9%が陰性であったが、その1.4%で尿中蛋白/クレアチニン比が基準値以上であった。この原因として、希釈尿が疑われたが、現場における目視判定の信頼度も考慮する必要があると考えられた。

なおクレアチニンで割らない場合は3歳児やCAKUTは希釈尿が多いため、偽陰性が多くなる。3歳の尿中クレアチニン100mg未満は370例中319例(86%)であった。

今後は性別、地域差を中心としたサブ解析を行いより詳細な評価を行う。またシーメンス試験紙法との整合性の検討を行う。

## E,結論

3歳児における尿中蛋白クレアチニン比の基準値は0.13以下であることが判明した。

## F,健康危険情報

なし

## G,研究発表

### 1. 論文発表

1) 上原朋子, 松山健. 特集 小児慢性疾患の生活

指導-最近の知見から-慢性腎疾患 小児科臨床 65 (4) 647-651, 2012

2) 松山健, 上原朋子, 他. 一般総合病院小児科における医学業績の作成戦略. 小児科臨床 65 (5) 1071-1074, 2012

3) 後藤美和, 二宮誠, 上村治, 松山健, 伊藤雄平, 幡谷浩史, 伊藤秀一, 山川聡, 石川智朗, 本田雅敬. 小児腎疾患患者に対する運動制限についてのアンケート調査. 日本小児腎臓病学会雑誌 25 (1) 6-17, 2012

4) 上原朋子, 瀧浦俊彦, 岡本さつき, 遠海重裕, 五月女友美子, 松山健. Vero 毒素産生大腸菌 O-157 感染性胃腸炎後に一過性蛋白尿を呈した一男児例. 小児科臨床 65 (6) 1217-1221, 2012

5) 松山健. 小児CKDへのアプローチ. CKD診療ガイド2012 東京医学社 36-39, 2012

6) Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, et al. Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children? Eur J Pediatr 20 June, 2012

7) 岡本さつき, 遠海重裕, 清水マリ子, 五月女友美子, 松山健. ヘリコバクター・ピロリ除菌により改善した鉄欠乏性貧血の小児5例. 小児科臨床 65 (8) 1896-1900, 2012

8) 岡本さつき, 松岡雄一郎, 遠海重裕, 五月女友美子, 松山. 小児ヘリコバクター・ピロリ感染による鉄欠乏性貧血. 健東京都医師会雑誌 65(6) 32-34, 2012

9) 上原朋子, 松山健, 幡谷浩史, 本田雅敬. 3歳児検尿を契機に診断された慢性腎不全の1男児例. 日本小児腎不全学会雑誌 32 188-190, 2012

10) Oishi Y, Watanabe Y, Shinoda S, Naka M, Ozawa Y, Matsuyama Y, Morozumi K, Fuke Y. The IL6 gene polymorphism-634C>G and IL17F gene polymorphism 7488T>C influence bone mineral density in young and elderly Japanese women. Gene 504 75-83, 2012

11) 松山健 . 血尿の鑑別. 最新ガイドライン準拠  
-137-小児科診断・治療指針 中山書店 659-661,  
2012

12) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki  
S, Matsuyama T, Honda M, et al. Two-year  
follow-up of a prospective clinical trial of  
cyclosporine for frequently relapsing nephritic  
syndrome in children. CJASN 17 Oct 1-8, 2012

13) 松山健 . 誤った輸液療法を行わないための注  
意. すぐに使える小児輸液実践ハンドブック 中  
外医学社 204-209, 2012

14) 松山健. CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック  
小児 CKD へのアプローチ-学校検尿および各種画  
像診断-.医学のあゆみ 243(9) 771-776, 2012

15) 松山健. 小児 CKD へのアプローチ. 日本腎臓  
学会誌. 54(8) 1080-1083, 2012

16) 松山健. 出生前に腎尿路疾患と診断された小  
児 822 例の臨床経過 : コメント. CJASN 日本語版  
6(2)22-23,, 2012

17) 松山健. 小児の CKD の原疾患にはどのよう  
なものがありますか? CKD 診療ガイド 2012 ガイド  
Q&A P76-78, 2012

18) 松山健.. 冊子 “学校検尿のすすめ” に基づく  
腎臓専門医への紹介はどのようになっています  
か? CKD 診療ガイド 2012 ガイド Q&A  
94-96, 2012

19) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T et al.  
Clin Exp Nephrol . Establishment of a normal  
reference value for serum  $\beta$ 2 microglobulin in  
Japanese children:reevaluation of its clinical  
usefulness. 17:99-105, 2013

## 2. 学会発表

1) 松山健、上牧勇ほか:蛋白尿を呈する男児から  
Fabry 病をスクリーニングする試み : 第 1 報. 第  
47 回小児腎臓病学会

2) 第 48 回日本小児放射線学会・第 12 回小児核医  
学研究会合同ランチョンセミナー

小児腎臓核医学検査の適正利用の実際

3) 松山健、遠海重裕ほか: 急性胃腸炎・脱水の 1  
歳男児に対する持続的経口補水療法の試行. 第 19  
回 小児体液研究会 2012 年 8 月

4) 松山健: 夜尿症診療の実際. 第 22 回 日本外来  
小児科学会年次集会ランチョンセミナー  
2012 年 8 月

5) 松山健: 単一施設小児科における indirect  
radionuclide voiding cystography の実際. 日本  
核医学会総会 2012 年 10 月

6) 松山健, 上原朋子, 東田耕輔, 三浦健一郎, 五  
十嵐隆: 非典型的な経過を呈した Dent-1 の 4 歳男  
児 (2 歳時に不全型 Fanconi 症候群) および Dent-2  
の 1 歳男児 (6 ヶ月時に多発性腎結石による肉眼  
的血尿) 例. 日本腎臓学会東部部会 2012 年 10  
月 優秀演題賞受賞

7) 松山健: 特別講演 Dent 病の基礎. 東北小児  
腎臓病研究会. 2013 年 3 月

## H, 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 : なし

実用新案登録 : なし



表 1

	N	平均	標準偏差	2.5%点	50%値	97.5%値	最大値
TP mg/d l	370	3.1	2.7	-0.61	2.6	9.7	16.2
ALB mg/d l	370	0.6	0.6	0.08	0.5	2.3	4.8
Cr mg/d l	370	64.9	30.7	13.75	60.1	132.7	177.2
Alb/Cr mg/gCr	370	10.46	9.35	1.79	8.45	34.09	102.24
TP/Cr g/gCr	370	0.05	0.04	-0.01	0.04	0.13	0.18
$\beta$ 2MG $\mu$ g/L	370	92.11	149.98	0.00	65.00	281.78	1884.00
尿中 $\beta$ 2MG/Cr $\mu$ g/mgCr	370	0.14	0.20	0.00	0.12	0.34	3.35

3歳児検尿における尿中蛋白クレアチニン比・アルブミンクレアチニン比  
基準値作成のための疫学研究

実施計画書

研究代表者 公立福生病院 小児科 松山健  
研究事務局 東海大学医学部附属八王子病院小児科 岡本正二郎

実施計画書 1.1 版 作成

2012年10月23日  
(研究代表者施設倫理委員会承認日)

最終更新日: 2012/10/26

## 目次

1	背景	3
2	目的	4
3	対象	5
3.1	選択基準	5
3.2	除外基準	5
4	方法	5
5	予想される利益および不利益	7
5.1	予想される利益	7
5.2	予想される不利益	7
6	観察・検査項目	8
6.1	患者背景	8
7	評価項目	9
7.1	主要評価項目	9
7.2	副次的評価項目	9
8	個々の被験者における中止基準	10
8.1	研究中止時の対応	10
8.2	中止基準	10
9	研究の変更、中止・中断、終了	11
9.1	研究の変更	11
9.2	研究の中止、中断	11
9.3	研究の終了	11
10	研究実施期間	12
11	目標症例数とその設定根拠および統計解析方法	13
11.1	目標症例数とその設定根拠	13
11.2	統計解析方法	14
11.3	症例の取り扱い	14
12	倫理的事項	15
12.1	遵守する倫理原則	15
12.2	倫理委員会による試験実施の審査・承認	15
12.3	インフォームド・コンセント	15
12.4	プロトコルの遵守	15
12.5	個人情報保護について	15
13	被験者の健康被害に対する補償	17
14	被験者の費用負担	18

15	記録の保存と研究結果の公表 .....	19
15.1	記録の保存 .....	19
15.2	研究結果の公表 .....	19
16	研究資金および利益相反.....	20
16.1	本研究が助成を受ける助成金.....	20
16.2	利益相反 .....	20
17	研究実施体制 .....	21
17.1	研究実施責任者 .....	21
17.2	事務局.....	21
17.3	研究実施施設および研究担当医師.....	21
17.4	データセンター .....	22
18	参考文献.....	23

## 1 背景

- ① 日本小児腎臓病学会では3歳児検尿の現状を2008-9年に調査し、2012年5月にその結果をホームページに掲載した。その結果は現状では問題が多く、検尿システムの再構築が必要と考えられた。2012年6月1日、全国紙（朝日新聞）がこの調査報告を第一面で報道し、日本小児腎臓病学会は早急に改善策を考える事とし、3歳児検尿対策委員会を立ち上げた。
- ② その中で尿蛋白・クレアチニン比は有用なスクリーニングの手段となり得ると考えられ、検討する事とした。2012年のCKDガイド改定においてもKDIGOの勧告を受けてヒートマップとして尿蛋白の評価法が従来の尿試験紙法から尿中蛋白クレアチニン比に変更された。これは従来と異なり濃縮尿・希釈尿の影響を受けない圧倒的優位性があるため普及が進むことは間違いない。しかし一方その基準値に関して十分なデータの蓄積があるわけではなく、特に本邦小児における各年齢における多数例の報告は乏しく、低年齢児における報告はない。CKDガイドでは成人では0.15をカットオフとし、小児ではK/DOQIガイドラインで使用されている0.2としている。また小児科教科書のネルソンでは0.15を使用している。大阪府では実際に学校検尿における尿評価に尿中蛋白クレアチニン比の導入がなされているが、そのカットオフポイントは0.2としており自らの基準値を設定しているわけではない。
- ③ 学校検尿は基本的に年一度の地域では春期、二度の地域では春秋期とほぼ定められている。一方3歳児検尿では五月雨式に（多くは月に一度）満3歳になった児を地域の保健センターなどに集合させ身体測定、健康診断、歯科健診などとともに3歳児健診の一環として原則的に早朝第一尿を用いた検尿を行っている。

## 2 目的

3歳児検尿において尿中蛋白クレアチニン比・アルブミンクレアチニン比の基準値の検討を多数例で行うことが本研究の目的である。

### 3 対象

今回は小児に多く認められる体位性蛋白尿を除外する必要があるため早朝第一尿のみを測定対象とした。対象地域は東京都西多摩地域（福生市・羽村市）、東京都練馬区、秋田県秋田市などにおいて計 300 名程度の 3 歳児を対象とする予定である。

#### 3.1 選択基準

1. 3 歳児検診を受けにきたもの
2. 年齢が満 3 歳のもの

※性別は問わない

#### 3.2 除外基準

- 1 保護者より同意の得られなかったもの
- 2 試験責任(分担)医師が被験者として不相当と判断したもの

### 4 方法

- ① 3 歳児検診において定められた容器で持参した早朝第一尿でルーチンの尿試験紙による評価を行う。
- ② 適格基準を満たし、除外基準に適合しないものの保護者に対して、文書を用いた説明を行い口頭同意を得、その旨の記録を残す。
- ③ その検体の測定終了後、余剰検体を連結番号(施設番号-検体番号)により符号化し、匿名化を行う。連結表は各地域保健センターにおいて管理を行う。
- ④ 符号化された検体は可能な限り速やかに 3 歳児検診の現場で freezer 内に保存する。Freezer 温度は基本的に $-20$  度とする。凍結保存検体を採取して 3 日以内に各地域の担当病院<sup>\*1</sup> にドライアイスによる冷却のまま搬送し施設内の $-80$  度の deep freezer に保存する。  
なお、3 歳児検診の現場において freezer が手配できない場合には測定終了後速やかに各地域の担当病院に搬送し施設内の $-80$  度の deep freezer に保存する。  
試薬を効率的に使用するため原則的にまとめて測定する予定でその日程が判明するまでは各担当施設で検体をそのまま凍結保存する。
- ⑤ 測定は公益財団法人東京都予防医学協会ですべて行うが、日程が決まり次第速やかに検体保存施設の責任者に対して、研究事務局からメールにより通知を行う。
- ⑥ 各施設の責任者は研究事務局より通達のあった検体搬送の期間中に下記の公益財団法人東京都予防医学協会に、検体が凍結されたまま郵送されるように、搬送を行う。

公益財団法人 東京都予防医学協会 担当：学校保健部 阿部勝己  
〒162-8402 東京都新宿区市谷砂土原町 1-2

問い合わせ先：電話 03-3269-1131

公益財団法人東京都予防医学協会に搬送された凍結尿検体は自然解凍した後、尿中蛋白はピロガロールレッド法、尿中アルブミンは免疫比濁法、尿中クレアチニンは酵素法により、オートアナライザーを用いて測定する。尿中 $\beta$ 2ミクログロブリンはラテックス比濁法により測定する。また今回はその他にシーメンス社製の尿中蛋白クレアチニン比の測定試験紙および専用測定器を用い同一検体を同時測定し記録する。測定結果は事務局へ送付を行う。なお、検体は各施設より送付された連結番号を用いて扱う。

- ⑦ 各施設は検診の結果および精密検査を行った場合にはその結果を含めて調査票に結果を記載し、都立小児総合医療センター データセンターへ送付を行う。この時、調査票には連結番号を用い、個人名やイニシャルなどの個人情報はいないことに留意をする。

データセンター：

東京都立小児総合医療センター データセンター 3歳児検尿係

〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

電話：042-300-5111(代表)

FAX：042-312-8159



## 5 予想される利益および不利益

### 5.1 予想される利益

本研究は 3 歳児検診で採取される検体の残余検体の提供を受ける研究であり、被験者に直接の利益は生じない。研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

### 5.2 予想される不利益

本研究は既に保管された検体を用いて行う研究である。そのため、被験者には特に不利益は発生しないと考えられる。

## 6 観察・検査項目

### 6.1 患者背景

研究参加についての同意の有無、年齢、性別、尿定性(タンパク、糖)、3歳児検診による精密検査の有無と、ありの場合その結果、既往歴、使用薬剤、身長、体重、在胎週数、出生時体重

尿検査

尿中蛋白(ピロガロールレッド法)

尿中アルブミン(免疫比濁法)

尿中クレアチニン(酵素法)

尿中 $\beta$ 2ミクログロブリン(ラテックス比濁法)

尿中蛋白クレアチニン比(試験紙法)

## 7 評価項目

### 7.1 主要評価項目

性で層別化した尿中蛋白クレアチニン比・アルブミンクレアチニン比

### 7.2 副次的評価項目

性で層別化した尿中 $\beta$ 2ミクログロブリン

## 8 個々の被験者における中止基準

### 8.1 研究中止時の対応

研究責任者または研究分担者（以下、研究担当者）は、次に挙げる理由で個々の被験者について研究継続が不可能と判断した場合には、当該被験者についての研究を中止する。その際は、必要に応じて中止の理由を被験者に説明する。また、中止後の被験者の治療については、被験者の不利益とならないよう、誠意を持って対応する。

### 8.2 中止基準

- ① 被験者から研究参加の辞退の申し出や同意の撤回があった場合
- ② 本研究全体が中止された場合
- ③ その他の理由により、研究担当者が研究の中止が適当と判断した場合