

- 11th Pediatric Nephrology Seminar
2013, Seoul, 2013年4月6日
- 9) Shinozuka S, Hataya H, Terano C, Nagatani K, Okuda Y, Nagaoka Y, Hamada R, Sakai T, Ishikura K, Ogata K, Fukuzawa R, Kamimaki I, Honda M. A case of a 3-year-old-boy with ANCA associated glomerulonephritis showing high MPO-ANCA titer beyond measurement limit. KOREA-JAPAN The 11th Pediatric Nephrology Seminar 2013, Seoul, 2013年4月6日
- 10) 松下祥子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 福澤龍二, 緒方謙太郎, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 本田雅敬. 新たな寛解基準による小児期発症 IgA 腎症の長期予後. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013 年 4 月 19 日
- 11) 河口恵美, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 野田英一郎, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群へのステロイド治療に伴う眼圧上昇. 第 116 回日本小児科学会学術集会, 広島, 2013 年 4 月 19 日
- 12) 奥田雄介, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 濱崎祐子, 幡谷浩史, 本田雅敬. 膜性増殖性糸球体腎炎 (MPGN) と C3 glomerulonephritis (C3GN) : 小児における臨床像と予後. 第 56 回日本腎臓学会学術総会, 東京, 2013 年 5 月 12 日
- 13) 松下祥子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 福澤龍二, 緒方謙太郎, 岡本正二郎, 濱崎祐子, 本田雅敬. 新たな寛解基準による小児期発症 IgA 腎症の長期予後. 第 56 回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013 年 5 月 12 日
- 14) 河口恵美, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児特発性ネフローゼ症候群へのステロイド治療に伴う眼圧上昇. 第 56 回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013 年 5 月 12 日
- 15) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 本田雅敬. 血清アルブミン測定法の違いによるネフローゼ症候群の疾患概念への影響. 第 56 回日本腎臓学会学術集会, 東京, 2013 年 5 月 12 日
- 16) Komaki F, Hamasaki Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hataya H, Ogata K, Fukuzawa R, Ando T, Homda M. Nephrotoxicity in children with frequently relapsing nephrotic syndrome (FRNS) receiving long-term administration of cyclosporine (CSA). ERA-EDTA 50th Congress, Isutanbul, 2013 年 5 月 19 日
- 17) 濱田陸, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 尿蛋白クレアチニン (P/C) 比で先天性腎尿路奇形 (CAKUT) が発見可能か. 第 48 回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013 年 6 月 28 日
- 18) 小牧文代, 濱崎祐子, 石倉健司, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 緒方謙太郎,

- 福澤龍二, 安藤高志, 本田雅敬. 3年間以上連続してシクロスポリンを投与された小児頻回再発型ネフローゼ症候群患者における腎障害: 投与期間との関連と重症度. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月28日
- 19) 長岡由修, 石倉健司, 濱田陸, 奥田雄介, 寺野千香子, 篠塚俊介, 長谷幸治, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬, 工藤孝広, 村越孝次, 清水直樹. 重症急性膵炎の1例から学ぶネフローゼ治療関連薬と急性膵炎. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月28日
- 20) 長谷幸治, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 緒方謙太郎. 抗リン脂質抗体症候群の初発症状として発症した膜性腎症. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月28日
- 21) 濱田陸, 松井善一, 坂井智行, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 宍戸清一郎, 本田雅敬. 当院腎移植症例における移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)について: タクロリムス(Tac)導入後の調査. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月28日
- 22) 坂井智行, 幡谷浩史, 寺野千香子, 奥田雄介, 篠塚俊介, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬. 小児期発症慢性腎臓病患者の成人医療への移行状況と問題点. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月29日
- 23) 関根孝司, 三浦健一郎, 元吉八重子, 齊藤宏, 菅原典子, 濱田陸. CPD「電解質異常の鑑別と治療」. 第48回日本小児腎臓病学会, 徳島, 2013年6月29日
- 24) 篠塚俊介, 幡谷浩史, 吉田賢弘, 久保田亘, 奥田雄介, 寺野千香子, 三上直朗, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬. 過去10年間の当院におけるANCA関連血管炎6症例の臨床的検討. 第14回東京腎炎・ネフローゼ研究会, 東京, 2013年7月6日
- 25) Hamada R, Matsui Z, Sakai T, Muramatsu M, Satou H, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Shishido S, Honda M. Risk factors for post-transplant lymphoproliferative disorder(PTLD)in children with kidney transplantation (KTx)-A single center survey since the introduction of tacrolimus(Tac). The sixteenth congress of the International Pediatric Nephrology Association 2013, Shanghai, 2013年8月31日
- 26) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: clinical features and outcome in children. The sixteenth congress of the International Pediatric Nephrology Association 2013, Shanghai, 2013年9月1日
- 27) 濱田陸. 思春期腎移植でも成長速度

- は悪化しない. 第 35 回日本小児腎不全学会, 福島, 2013 年 10 月 24 日
- 28) 吉田賢弘, 奥田雄介, 久保田亘, 寺野千香子, 三上直朗, 篠塚俊介, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 早期のエクリズマブ投与により腎機能が回復した非典型溶血性尿毒症症候群の 1 例. 第 35 回日本小児腎不全学会, 福島, 2013 年 10 月 24 日
- 29) 菊永佳織, 石倉健司, 寺野千香子, 吉田賢弘, 奥田雄介, 濱田陸, 原田涼子, 幡谷浩史, 佐藤裕之, 濱崎祐子, 宍戸清一郎, 三浦大, 寺田正次, 本田雅敬. 腎不全患者の心手術: 腎移植との関連を考慮して. 第 35 回日本小児腎不全学会, 福島, 2013 年 10 月 24 日
- 30) 渥美香奈, 石倉健司, 奥田雄介, 篠塚俊介, 寺野千香子, 長谷幸治, 長岡由修, 濱田陸, 坂井智行, 幡谷浩史, 本田雅敬. 低身長、高血圧、腎機能障害を契機に発見された傍糸球体細胞腫の 1 例. 第 35 回日本小児腎不全学会, 福島, 2013 年 10 月 24 日
- 31) 山村智彦, 高橋香, 松本真輔, 江口広宣, 平本龍吾, 秋草文四郎, 濱田陸. ネフロン癆の組織像を呈し、身体的特徴より Jeune 症候群の診断に至った 1 例. 第 35 回日本小児腎不全学会, 福島, 2013 年 10 月 24 日
- 32) 板橋淑裕, 佐藤裕之, 松井善一, 青木

裕次郎, 環聡, 本田雅敬, 幡谷浩史, 石倉健司, 濱田陸, 宍戸清一郎. 小児における先行的腎移植と一次生体腎移植症例の比較検討. 第 35 回日本小児腎不全学会, 福島, 2013 年 10 月 25 日

G. 知的財産の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研特別研究事業 岡班
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（試験紙法）
の疫学研究

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 副院長
研究協力者 松山 健 公立福生病院副院長
大友義之 順天堂大学医学部附属練馬病院 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 東海大学医学部附属八王子病院 小児科
森川和彦 都立小児総合医療センター 臨床試験科
友常雅子 都立小児総合医療センター 臨床試験科
金子徹治 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、尿蛋白の評価法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すると同時に、尿中蛋白/クレアチニン比試験紙法、尿中アルブミン/クレアチニン比の有用性を検討した。

尿中蛋白/クレアチニン比の基準値上限は0.12であることが示唆された。尿中アルブミン/クレアチニン比の基準値上限は32.7mg/gCrと成人のものに近似しており、β2ミクログロブリン/クレアチニン比の基準値上限は0.33μg/mgCrであった。尿中蛋白/クレアチニン試験紙法は陰性予測値で良好な結果であることが確認されたが、本研究対象者には基本的に腎疾患患児は含まれないため感度、特異度の評価は困難であった。また尿中アルブミン/クレアチニン試験紙法は偽陰性、偽陽性の可能性が指摘された。

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、尿中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。尿中蛋白/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 β 2ミクログロブリン：ラテックス比濁法
 - ・シーメンス社製の尿中蛋白/クレアチニン比、尿中アルブミン/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、受診時の検査の後、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、地域保健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）

（倫理面への配慮）

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. 結果

各地域検体数は、秋田地区：119例、練馬地区：138例、福生、羽村地区：104例の計361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、同尿中クレアチニン比、尿中蛋白、同尿中クレアチニン比、尿中 β 2ミクログロブリン、同尿中クレアチニン比を測定、評価した。（表1）

尿中クレアチニンの平均値は65.5mg/dl、50パーセンタイル値は60.5mg/dl、97.5パーセンタイル値は132.7mg/dlであった。

尿中蛋白の50パーセンタイル値は2.7mg/dl、97.5パーセンタイル値は9.3mg/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0.12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32.7であった。

尿中 β 2ミクログロブリンの50パーセンタイル値は65 μ g/dl、97.5%パーセンタイル値は268 μ g/dlであった。尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比（ μ g/mgCr）の50パーセンタイル値は0.12、97パーセンタイル値は0.33であった。尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比は10例でカットオフ値（97.5パーセンタイル）を超えていたが、この10例のうち7例は後述する尿中アルブミン/クレアチニン比（試験紙法）で30-300mg/gCrの群に属していた。この7例の実測値の尿中アルブミン/クレアチニン比が30mg/gCrを超えているのは2例のみであった。

尿中蛋白/クレアチニン比（試験紙法）は、300mg/gCr以上が1例のみ、Normal dilute^(註1)の児は10例、30mg/gCr未満が350例であった。実測の蛋白/Cr比

が0.12(97.5パーセントイル)以上であった児は1例を除いて、試験紙法で30mg/gCr未満の群で、その1例の試験紙法はNormal diluteであった。逆に300mg/gCr以上であった児は実測の蛋白/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、30-300mg/gCrの児が65例、30mg/gCr以下の児が286例、Normal diluteの児が10例であった。30-300mg/gCrの児の内実際に30mg/gCr以上の児は5例、30mg/gCr未満の児の内30mg/gCr以上の児は2例、Normal diluteの児の内33mg/gCr(97.5パーセントイル)以上の児は3例であった。

また、各健診施設内での目視による尿蛋白定性検査結果は、361例で報告されており、344例が陰性、17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0.12g/gCr以上の症例は陰性群で11例(3.2%)、(±)群で0例であった。陰性群の3例での尿中Crはいずれも50パーセントイルの60mg/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 Anomalies 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重症度評価の一項目であり、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かったため、低年齢児における正確な基準値は皆無であった。そのため我々は前研究

(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)において、3歳児の尿中蛋白/クレアチニン比の基準

値上限を0.12g/gCrと設定した。

本研究では、尿中蛋白/クレアチニン比の実測よりも簡便でコストパフォーマンスにおいてもスクリーニング検査として適する可能性のある、試験紙法による尿中蛋白/クレアチニン比(試験紙法)を検討した。実測尿中蛋白/クレアチニン比が0.3以下であった361例中、360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、今回の検討では実測の蛋白/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。

併せて検討した尿中アルブミン/クレアチニン比(試験紙法)においては、Normal diluteを除外しても、感度:0.714、特異度0.826、陽性予測値0.077、陰性予測値0.993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β2ミクログロブリンの基準値は成人同様230μg/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268.0μg/lとやや高値であった。β2ミクログロブリン/クレアチニン比のカットオフ値は0.33μg/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、95.3%が陰性であったが、その3.4%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361例中310例(86%)であった。

E. 結論

試験紙法による尿中蛋白/クレアチニン比(試験紙法)を検討した。陰性予測値は高値であることが確認されたが、今回の検討では実測の蛋白/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。

F. 研究発表・文献

1. 論文発表

- 1) 小児科臨床 Vol. 65 No. 4 P647-651, 2012
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 ネフローゼ症候群-特発性ネフローゼ症候群を中心に-
上原朋子, 松山健
- 2) 小児科臨床 Vol. 65 No. 5 P1071-1074, 2012
一般総合病院小児科における医学業績の作成戦略
松山健, 上原朋子, 他
- 3) 日本小児腎臓病学会雑誌 Vol. 25 No. 1 P6-17, 2012
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
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
- 4) 小児科臨床 Vol. 65 No. 6 P1217-1221, 2012
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
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
- 5) CKD 診療ガイド 2012 東京医学社 P36-39, 2012
小児CKDへのアプローチ
松山健
- 6) Eur J Pediatr 20 June, 2012
Is the new Schwartz equation derived from serum creatinine and body length suitable for evaluation of renal function in Japanese children?
Osamu Uemura, Masataka Honda, Takeshi Matsuyama, Keiji Ishikura, Hiroshi Hataya, et al.
- 7) 小児科臨床 Vol. 65 No. 8 P1896-1900, 2012
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
岡本さつき, 遠海重裕, 清水マリ子, 五月女友美子, 松山健
- 8) 東京都医師会雑誌 Vol. 65 No. 6 P32-34, 2012
小児ヘリコバクター・ピロリ感染による鉄欠乏性貧血
岡本さつき, 松岡雄一郎, 遠海重裕, 五月女友美子, 松山健
- 9) 日本小児腎不全学会雑誌 VOL. 32 P188-190, 2012
3歳児検尿を契機に診断された慢性腎不全の1男児例
上原朋子, 松山健, 幡谷浩史, 本田雅敬
- 10) Gene Vol. 504 P75-83, 2012
The IL6 gene polymorphism-634C>G and IL17F gene polymorphism 7488T>C influence bone mineral density in young and elderly Japanese women
Oishi Y, Watanabe Y, Shinoda S, Naka M, Ozawa Y, Matsuyama Y, Morozumi K, Fuke Y
- 11) 最新ガイドライン準拠 -137-小児科診断・治療指針 中山書店 P659-661, 2012
血尿の鑑別
松山健
- 12) CJASN Vol. 17 Oct P1-8, 2012
Two-year follow-up of a prospective clinical trial of cyclosporine for frequently relapsing nephritic syndrome in children
Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Matsuyama T, Honda M, et al
- 13) すぐに使える小児輸液実践ハンドブック 中外医学社 P204-209, 2012
誤った輸液療法を行わないための注意
松山健
- 14) 医学のあゆみ Vol. 243 No. 9 P771-776, 2012
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-
松山健
- 15) 日本腎臓学会誌 Vol. 54, No. 8 P1080-1083, 2012
小児CKDへのアプローチ
松山健
- 16) CJASN 日本語版 Vol. 6 No. 2 P22-23, 2012
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
松山健
- 17) CKD 診療ガイド 2012 ガイド Q&A P76-78, 2012
小児のCKDの原疾患にはどのようなものがありますか?
松山健
- 18) CKD 診療ガイド 2012 ガイド Q&A P94-96, 2012
松山健
- 19) Clin Exp Nephrol 17:99-105, 2013

Establishment of a normal reference value for serum
β2 microglobulin in Japanese
children:reevaluation of its clinical usefulness
Yohei Ikezumi, Masataka Honda, Takeshi Matsuyama
et al

2. 学会発表

1) 第 47 回小児腎臓病学会

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

松山健、上牧勇ほか

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

松山健

3) 第 19 回 小児体液研究会 2012 年 8 月

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

松山健、遠海重裕ほか

4) 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

夜尿症診療の実際

松山健

5) 日本核医学会総会 2012 年 10 月

単一施設小児科における indirect radionuclide
voiding cystography の実際

松山健

6) 日本腎臓学会東部部会 2012 年 10 月 優秀演題 賞受賞

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

松山健、上原朋子、東田耕輔、三浦健一郎、五十嵐隆

7) 東北小児腎臓病研究会 2013 年 3 月

特別講演 Dent 病の基礎

松山健

G. 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（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業） 岡研究班内・本田班
乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康審査の効果的実施に関する研究

4ヶ月児健診における腎エコー・スクリーニングの有用性の検討

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 副院長

研究協力者 松村 千恵子 独立行政法人国立病院機構千葉東病院 診療部長

研究要旨

千葉県山武市をモデル地区として、4ヶ月児乳児健診において、腎長径 42mm 未満、左右差 8mm 以上、SFU3 度以上のスクリーニング基準を用い、先天性腎尿路異常（以下、CAKUT）発見における有用性の検討を行った。同時に、マンパワーおよび医療機関への紹介に不安がある地域への介入をスムーズに行う方策を検討した。

A. 研究目的

我が国の 1998 年から 2005 年の 15 歳未満の末期腎不全の調査において、先天性腎尿路異常(以下、CAKUT)が約 40%を占め、乳幼児においてはさらにその率は増加しており、早期発見は重要な課題である。CAKUT の早期発見における腎エコー検査の有用性は、従来から高く評価されている。現在まで、国内外において、さまざまな年齢の小児において、腎エコーを用いたスクリーニング検査（以下、腎エコー・スクリーニング）が行われてきたが、現時点で、腎エコー検査が乳幼児健診としてルチーンにおこなわれている自治体はきわめて少ない。

腎エコー・スクリーニングの時期、スクリーニング基準、医療機関における精査項目に関し、統一した指標はなかったが、昨年度の厚生労働科学特別研究事業「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（H24-特別-指定-016）」において、国内外の腎エコー・スクリーニングの文献を検索し、腎盂拡張・腎サイズ・その他のスクリーニング基準、スクリーニングの時期（年齢）、医療機関における精査項目等について比較検討し、推奨される基準について検討した。その結果、健診時期としては、CAKUT 早期発見の見地からは、生後 6 ヶ月までの乳児期早期が望ましく、里帰りから戻り、フォロー継続可能で、集団検

診として施行されることも多い 4ヶ月健診が最も推奨されることが明らかとなり、そのスクリーニング基準を示した。

今回、前述のスクリーニング基準を用い、千葉県のモデル地区において、4ヶ月児乳児健診における腎エコーを開始し、スクリーニングの指標の妥当性と CAKUT 発見における有用性、医療機関における精査項目、マンパワーおよび医療機関への紹介に不安がある地域への介入をスムーズに行う方策を検討する。

B. 研究方法

昨年度の厚生労働科学特別研究事業において、1996 年から 2003 年に 2806 名に施行された千葉市 4ヶ月健診腎エコーの検討（日児腎誌 2004; 17: 1-6）などをもとに、4ヶ月健診腎エコーのスクリーニング基準が下記のように提示された：腹臥位にて、腎長径 $\cdot 2.5SD$ 値 42.0mm 未満、左右差 99 パーセンタイル 8mm 以上、水腎症 SFU3 度以上（明らかなあるいは変動する拡張腎杯を有する SFU2 度を含む）、腎エコー輝度の異常、腎盂粘膜肥厚、上部尿管拡張、嚢胞・腫瘍、一側腎欠損、背臥位にて、膀胱形態・壁の異常、膀胱後面の尿管拡張の有無。

千葉県山武市では、すべての 3~4ヶ月児の乳児健診が、毎月 1 回さんむ医療センターを健診会場として

施行されている。同地区をモデル地区として、介入試験による研究計画「山武市乳児健診(3~4ヶ月児)腎エコーの先天性腎尿路異常早期発見における有用性の検討」を作成し、国立病院機構千葉東病院機構千葉東病院倫理審査委員会の承認を得た。同意書による同意が保護者から得られた児に対して、上記のスクリーニング基準にしたがって、腎長径 \cdot 2.5SD値42.0mm未満、左右差99パーセンタイル8mm以上、水腎症SFU3度以上(明らかなあるいは変動する拡張腎杯を有するSFU2度を含む)、腎エコー輝度の異常、腎盂粘膜肥厚、上部尿管拡張、嚢胞・腫瘍、一側腎欠損、背臥位にて、膀胱形態・壁の異常、膀胱後面の尿管拡張を異常とし、2013年10月8日より腎エコー健診を開始した。

在胎週数、出生体重、健診時体重、健診時身長データを患者背景として収集した。

スクリーニング陽性者をさんむ医療センター小児外科に紹介した。スクリーニング陽性者における推奨する精査項目として、全例に尿一般沈渣・蛋白/Cr, BMG/Crを施行し、腎長径 \cdot 2.5SD未満、左右差99パーセンタイル以上、水腎症SFU3度以上、一側腎欠損症例に血液検査施行し、血清Cr 0.27mg/dl(97.5パーセンタイル)・cys-C1.26mg/L(97.5パーセンタイル)以上を異常とした。腎長径 \cdot 2.5SD未満、左右差99パーセンタイル以上、水腎症SFU3度以上、一側腎欠損症例等に膀胱造影の適応、腎シンチの適宜施行を推奨した。

C. 結果

2013年10月より2014年1月にかけて、4ヶ月健診児84名(男45,女39)(4.0 ± 0.4 ヶ月)に腎エコーを施行した。

在胎週数(34w4d~41w3d)、出生体重(3008 ± 416 g, 1715~3985g、2500g未満9名)、健診時体重(6831 ± 876 g, 4630~9050g)、健診時身長(62.5 ± 2.6 cm, 55.6~68.8cm)であった。

84名の腎エコー計測データは左腎長径 52.9 ± 4.7 mm(39.7~64.4mm)、 \cdot 2.5SD 41.2mm、右腎長径 52.4 ± 4.6 mm(40.2~64.2mm)、 \cdot 2.5SD 41.0mm、左右差99%タイル7.6mmであった。84名168腎のSFU gradeは0度(右77,左76)、1度(右7,左5)、2度(右0,左3)、3度0、4度0であった。

スクリーニング基準陽性者は、腎長径 \cdot 2.5SD(42mm)未満1名(1.2%)2腎(右40.2mm,左39.7mm)で、左右差99%タイル(8mm)以上1名(1.2%)8.3mm(左58.4,右50.1)であった。水腎症は明らかな腎杯拡張伴うSFU2度1例であった。左腎孤立性嚢胞(2cm)が1例あった。スクリーニング基準を満たしたものは、84名中4名4.8%であったが、左右差の1名はフォローされなかった。

左右腎長径 \cdot 2.5SD未満の例は両側低形成腎が疑われ、血液検査を施行したが、血清Cr0.25mg/dlと今のところ、97.5パーセンタイル内であり、今後、VCG等を施行し、経過観察予定である。腎嚢胞の一例は嚢胞がやや増大傾向で、今後経過によって画像検査予定である。水腎症の一例は経過観察中である。

D. 考察

両側低形成腎は小児の腎不全の原因疾患の最多を占めており、CAKUTの中でも最も重要な標的疾患の1つでありその早期発見は重要である。蛋白尿は早期から出現するとは限らず、一方、血清Cr上昇と腎エコーにおける腎サイズ小は早期から見られ、腎エコーは早期発見に重要である。

一般に、VURの腎エコーによる診断率は高くないとされ、軽度のVURを早期発見する意義も少ない。一方、腎エコーにおける左右差・腎サイズ小の所見は腎シンチと同様、多発腎瘢痕を有する高度VURの検出に優れているとされ、高度VUR発見における腎サイズ異常の所見は重要である。

一側腎無形成において、VUR合併の頻度は高いとされる。また、一側腎無形成にもかかわらず代償性肥大に乏しい場合、低形成腎を合併し、末期腎不全に早期に至る例がみられる。健側正常の一側腎無形成において、将来、糸球体肥大からFGS病変へ進展する例もみられることはよく知られている。したがって、一側腎無形成を腎エコーで発見し、精査・経過観察することは重要である。

閉塞性腎症の手術適応例の発見にSFU分類3度以上のスクリーニングが適当である点には異論がない。

VUR発見の可能性を加味し、腎盂拡張のスクリーニング基準を、「基本SFU3度以上とするが、1-2個でも明らかなあるいは変動する腎杯拡張が認められる場合は適宜、スクリーニングする」とした。今回の検

討において、腎盂拡張のスクリーニング基準の妥当性についても検討したい。

今回のモデル地区での施行において、腎エコーに対する保護者の受け入れは良好であった。腎エコー施行1人に要する時間はTsuchiyaら(1ヶ月)(*Pediatrics International* 2003;45:617-623)は、背臥位での腎臓観察も加え約5分、松村ら(4ヶ月)(*日児腎誌* 2004;17:1-6)は腹臥位のみでの観察で平均1分38秒であったと報告しており、今回の健診においても平均4分30秒と短時間で施行できており、小児科医の健診終了後に腎エコーを施行するという流れに支障は生じなかった。スクリーニング陽性者の事後処置も、居住地が里帰りから戻り定着していること、保健師からの適切な助言がなされたこと、同じ医療機関であったこと等より、支障はなかった。

胎児エコーはどの妊婦においてもかならず施行されている点から、CAKUT早期発見へのつながりとなることが期待される。しかし、胎児腎エコーのスクリーニングがほとんど水腎症に向けられており、出生前には腎サイズの正確な評価が相当難しいこと、産婦人科医のマンパワーが不足していること、また、低形成腎と健側腎とのサイズ差は成長とともに明瞭になるため胎児エコーでは診断し辛い可能性があることなどから、低形成腎の早期発見を胎児エコーに期待することにはむずかしい点があると考えられる。

村上ら(平成12年度厚生科学研究(子供家庭総合研究事業)報告書.234-240.)、岩室ら(平成23年度秦野市・伊勢原市4ヶ月児腎エコー検診追跡調査・評価事業報告書)は腎エコー・スクリーニングの費用便益は、十分満たされており、疾患の早期発見・早期治療によるこどもたちのQOLの向上にも貢献していると述べている。

問題とされているマンパワー(腎エコー検査の力量を備えた医師・技師)に関しては、スクリーニング基準を明確に設定することにより、検査技師による施行も選択肢の1つとして考え得る。また、紹介する医療機関に対して、血清Cr・cys-Cカットオフ値・画像検査の施行を推奨する基準の明確化などの具体的指針の設定、必要な腎エコー観察項目、精査項目を簡単に記入できる症例記録票の作成などの工夫が、スムーズな受け入れの一助になると考えられる。マンパワーおよび医療機関への紹介に不安がある地域への介入を

スムーズに行う方策を念頭において、モデル地区で4ヶ月児腎エコー検診を着実に実施していくことが、全国への普及の手がかりになると考えられる。

E. 結論

山武市4ヶ月児乳児健診において、腎エコー・スクリーニングを開始した。腎臓のサイズ(腎サイズ小・左右差)に重点をおいたスクリーニング指標のCAKUT発見における有用性を検討する。同時に、マンパワーおよび医療機関への紹介に不安がある地域への積極的介入をスムーズに行う方策を検討し、全国へ普及する手がかりをさぐりたい。

F. 研究発表・文献

1. 論文発表

- 1) 松村千恵子、倉山英昭、金本勝義、安齋未知子
千葉市学校検尿 小児科臨床 2013 ; 66: 71-77
- 2) 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：千葉市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*. 2013; 26: 18-27.
- 3) 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; 26: 306-14

2. 学会発表

- 1) 松村千恵子、金本勝義、安齋未知子、高橋幸子、倉山英昭、本間澄江、山口 淳一：千葉市3歳児検尿で発見された無症候性細菌尿を伴う膀胱尿管逆流(VUR)症例の検討。第48回日本小児腎臓病学会学術集会 2013/6/28-29 徳島

G. 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

厚生省労働科学研究費補助金（特別研究事業）
分担研究報告書

濾紙血によるクレアチニン測定信頼性の検討
「濾紙血を用いた新生児のクレアチニンスクリーニング検査研究」の予備研究

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 副院長
研究協力者 上村 治 あいち小児保健医療総合センター副センター長
中野 優 名古屋市立大学医学部新生児・小児科学分野大学院
伊藤哲哉 名古屋市立大学医学部新生児・小児科学分野准教授

研究要旨 3歳児検尿も含めた乳幼児腎臓病検診の質の向上が求められている。この時期の腎臓病検診の対象疾患は先天性腎尿路疾患(*congenital abnormality of kidney and urinary tract*: 以下 CAKUT)であり、慢性糸球体腎炎が主な対象疾患である腎臓病学校検診とは大きく異なる。CAKUTの中でも早期に介入することで患者の合併症予後が変わる可能性の高いCKDステージ3の子どもたちを早期発見するための手段として、新生児マススクリーニングとしてクレアチニンを測定することを想定している。新生児マススクリーニングが、ガスリー法からタンデムマス法に移行しつつあり、この方法によって新生児の血清クレアチニン値を測定することを目的としており、この方法での新生児の基準値を求めたいと考えているが、その予備研究として濾紙血によるクレアチニン測定信頼性について検討した。今回は検討の途中であるが、非常に実現性のあるものであると考えており、小児CKDの早期発見に将来的に役立つ可能性が高いと考えられた。

A. 研究目的

小児CKDは、成人CKDに比較して若年期に末期腎不全に至り、一生にわたる透析療法あるいは複数回の腎移植が必要となる場合があり、小児独自の対策が必要である。2006年に日本CKD対策協議会が立ちあげられたのを機に、日本小児腎臓病学会でも小児CKD対策委員会が発足された。

先天性腎尿路疾患(*congenital abnormality of kidney and urinary tract*:以下CAKUT)は全出生妊娠の0.5%に認められ、小児慢性腎臓病の原因として最も多い。例えば、全国疫学調査では小児CKDステージ3全体の60%以上をCAKUTが占めた。しかしCAKUTでは尿蛋白、尿潜血を呈するケースは少なく、CAKUTの発見につながりにくい。CAKUTの中には下部尿路疾患で早期に泌尿器科的対応をすることにより、末期腎不全への進行を防ぐことができる疾患もあるが、CAKUTの中には治療介入できない疾患も多い。しかし早期介入することで合併症予防や腎機能温存が可能な場合や、先行的腎移植の選択ができるようになるケースも存在し、CAKUTを早期に発見することは有用である。

CAKUTを効率良く発見するには画像

診断法の導入が最も望ましいが、これは施行者の技術の問題や対象が全出生児に及ぶことを考えるとマンパワー的にも現実的ではない。また尿中 β_2 ミクログロブリンの検査は他の尿検査に比較すると、感度・特異度ともに満足できるものとなりうるが、現在の3歳児検尿のシステムを変更しなければ難しく、またコスト的にも問題がある。

そこで、我々は新生児の血清クレアチニンを測定し、その基準値をもとにCAKUTの発見ができないか検討することとした。新生児期にはガスリー検査がすでに施行されているので、この濾紙法を利用した検査を行うこととした。現在新生児のマススクリーニングは従来ガスリー法が行われていたが、タンデムマス法の方がより多くの疾患をスクリーニングできるため変更されている。このタンデムマス法を用いればクレアチニンの測定も可能である。

今後この方法での新生児のクレアチニンの基準値を作成し、これから有意に逸脱するものに対象を絞って、精査を行うことでCKDの早期発見につなげたいと考える。

今回は、従来の血清クレアチニン測定法と濾紙によるクレアチニン測定法のデー

タを比較し、十分な精度で相関があることを確認するのが目的として研究をスタートした。

B. 研究方法

対象

あいち小児保健医療総合センター腎臓科に入院した児 100 例。年齢、性別、基礎疾患は問わない。

方法

対象者の採血時に 0.1mL 追加採取し、タンデムマスと同様の手法でクレアチニンを抽出し、LCMS/MS で定量する。年齢、性別、身長、体重、血清クレアチニン値、ヘマトクリットを登録票に記載する。男女、年齢、疾患問わず計 100 検体を採取し、血清クレアチニン値と濾紙クレアチニン値の相関を評価する。

C. 研究結果

今回の検討は新生児の濾紙血法によるマススクリーニングに合わせて、クレアチニンを測定することにある。従って検体の抽出方法については、マススクリーニングの際の抽出方法と同一で行うこととした。

具体的には濾紙を 1/8inch 径にパンチし、固定液を 10 μ L しみ込ませて 30 分乾燥 (37 度) →抽出液 100 μ L を加え室温で 30 分震盪→MS/MS flow injection、という手順で行った。

固定液は上述の通りマススクリーニングと同様のものを作成。100%メタノール 7mL+100%アセトン 7mL+水 2mL で作成した。抽出液は今回標準品として D-3 同位体のついたクレアチニンを用いることとした。これによって、クレアチニンと少しずれたピークを作り、このピークのカウント数から抽出率を算定し、これをもとに血清クレアチニンを計算することとした。移動相についてはアセトニトリル 250mL とメタノール 250mL、水 125mL で作成することとした。揮発させやすくするために蟻酸を 0.05%加えた。これもマススクリーニングと同様の手順である。

実際の測定

測定には島津製作所 LCMS-8030 を使用

した。

あいち小児保健医療総合センターの倫理委員会の承認を受け、あいち小児腎臓科に入院した児の採血時に合わせて濾紙検体も採取し、この血清クレアチニンの酵素法での実測値と濾紙からタンデムマスで測定した値を比較した。

検体は男女問わず 100 検体を採取し、このうちクレアチニンが著しく高値 (Cr2.0mg/dL 以上) の児 (7 人) を外して、血清クレアチニン値 (酵素法) と濾紙法による全血クレアチニン値の相関を比較した。

結果を図に示す。

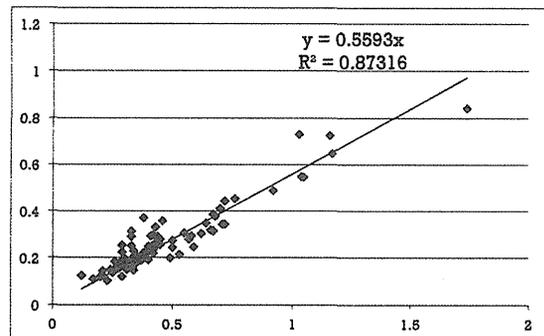


図 酵素法 (x 軸) と濾紙法 (y 軸) の比較

D. 考察

今回のボランティア検体の検討では、酵素法と濾紙法にかなりの誤差 (約 44%) があった。これは酵素法が血清で測定しているのに対し濾紙法が全血で測定しており、クレアチニンの分布容積が成人では 0.5 と考えられているように細胞内濃度が低いためと考えられる。クレアチニンスクリーニングにおいては正常児と異常児の値の差が小さいため、精度の高いスクリーニングが必要であるが、今回の結果はこれに耐えうるものであると考える。また今回の手法は濾紙の抽出から結果の測定に至るまで、現在行われているタンデムマスによる新生児マススクリーニングと同様の手法で行っており、現在のスクリーニングに今回のクレアチニンスクリーニングを加えた場合も、新たなコストはほとんど必要ないという利点がある。

本研究の今後の予定として、まずタンデムマスを実際に行う時期である日齢 4-6 の成熟正常新生児の濾紙検体からクレアチニンを測定し基準値を作成する。この研究は名古屋市立大学の倫理審査委員会の承認を既に受けている。この測定値からタンデムマスクリーニングにおける濾紙血クレアチニンのカットオフ値を作成し、実際の運用につなげていきたいと考える。

E. 研究発表

1.論文発表

- 1) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 2) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Cystatin C-based equation to estimate glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2013. [accept]
- 3) Nagai T, Uemura O, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Creatinine-based equations to estimate glomerular filtration rate in Japanese children aged between 2 and 11 years old with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Apr 6. [Epub ahead of print]
- 4) Hibino S, Hoshino A, Fujii T, Abe Y, Watanabe S, Uemura O, Itabashi K. Post-streptococcal acute glomerulonephritis associated with pneumococcal infection. *Pediatr Int.* 2013; 55: e136-8.
- 5) Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Kaneko T, Kitagawa T. Reference ranges for serum cystatin C measurements in Japanese children by using 4 automated assays. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Feb 28. [Epub ahead of print]
- 6) Ishikura K, Uemura O, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Hamasaki Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 2345-55.
- 7) Hattori M, Uemura O, Hataya H, Ito S, Hisano M, Ohta T, Fujinaga S, Kise T, Gotoh Y, Matsunaga A, Ito N, Akizawa T; The KRN321 Pediatric Study Group. Efficacy and safety of darbepoetin alfa for anemia in children with chronic kidney disease: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2013 Sep 7. [Epub ahead of print]
- 8) Ishida K, Fukao M, Watanabe H, Taguchi M, Miyawaki T, Matsukura H, Uemura O, Zhang Z, Unadkat JD, Hashimoto Y. Effect of salt intake on bioavailability of mizoribine in healthy Japanese males. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013; 28: 75-80.
- 9) Hattori M, Matsunaga A, Akioka Y, Fujinaga S, Nagai T, Uemura O, Nakakura H, Ashida A, Kamei K, Ito S, Yamada T, Goto Y, Ohta T, Hisano M, Komatsu Y, Itami N. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in children undergoing peritoneal dialysis: a multicenter prospective study in Japan. *Clin Exp Nephrol.* 2013; 17: 582-8.
- 10) Ikezumi Y, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Yata N, Nagai T, Fujita N, Ito S, Iijima K, Kaneko T, Uemura O. Establishment of a normal reference value for serum β_2 microglobulin in Japanese children: Reevaluation of its clinical usefulness. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17:99-105.
- 11) Fan X, Yoshida Y, Honda S, Matsumoto M, Sawada Y, Hattori M, Hisanaga S, Hiwa R, Nakamura F, Tomomori M, Miyagawa S, Fujimaru R, Yamada H, Sawai T, Ikeda Y, Iwata N, Uemura O, Matsukuma E, Aizawa Y, Harada H, Wada H, Ishikawa E, Ashida A, Nangaku M, Miyata T, Fujimura Y. Analysis of genetic and predisposing factors in Japanese patients with atypical hemolytic uremic syndrome. *Mol Immunol.* 2013; 54: 238-46.
- 12) 永井 琢人, 上村 治, 山川 聡, 中野 優, 岩田 直之, 日比野 聡, 田中 一樹. シクロスポリンおよびステロイ

- ドパルスに抵抗性の難治性ネフローゼ症候群に対するミコフェノレート酸モフェチル併用療法の有効性に関する検討. 日本小児腎不全学会雑誌. 2013 ; 33 : 70-71
- 1 3) 山川 聡, 上村 治, 永井 琢人, 岩田 直之, 中野 優, 日比野 聡, 田中 一樹, 武田 朝美. ネフローゼ症候群に伴う特発性急性腎不全(NSARF)が半年間遷延したが可逆的であった巣状分節状糸球体硬化症の1例. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 63-66.
- 1 4) 岩田 直之, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 日比野 聡, 中野 優, 田中 一樹. 橋本病に腎機能低下を合併した1女児例. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 178-180.
- 1 5) 中野 優, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 日比野 聡, 田中 一樹. ネオーラル内服で吸収遷延を示したネフローゼ症候群患児へのサンディイミューン経静脈投与の有効性. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 78-81.
- 1 6) 日比野 聡, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 中野 優, 田中 一樹, 濱島 崇, 井澤 雅子, 多田 英倫, 成瀬 裕紀. 腹膜透析および経管栄養管理中に甲状腺機能低下を認めた重症心身障害児の1例. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 67-9
- 1 7) 田中 一樹, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡, 岩田 直之, 日比野 聡, 中野 優, 藤村 吉博, 吉田 瑤子, 範 新萍, 宮田 敏行. インフルエンザ感染を契機に発症し MCP 遺伝子異常を認めた atypical HUS の1例. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 88-90.
- 1 8) 石倉 健司, 上村 治, 伊藤 秀一, 和田 尚弘, 服部 元史, 大橋 靖雄, 濱崎 祐子, 田中 亮二郎, 中西 浩一, 本田 雅敬. 小児保存期 CKD 患者の末期腎不全への進行の解明 小児 CKD 患者を対象とした患者登録システムの確立と長期予後の解明のための調査研究の結果. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 82.
- 1 9) 森 千春, 田崎 あゆみ, 亀島 里美, 山川 聡, 永井 琢人, 上村 治. 小児期発症慢性疾患患者の成人移行に関する医師・看護師の意識調査. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 114-116.
- 2 0) 檜垣 奈央美, 野杵 直美, 福本 智恵美, 上村 治, 永井 琢人, 山川 聡. 小児腹膜透析患児における水分管理が困難となる要因の検討. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 111-113.

2.学会発表

1. Osamu Uemura . "Issues in the treatment of pediatric chronic kidney disease in Japan" Japan-Korea The 11th Pediatric Nephrology Seminar. Seoul 2013.4.7
 2. 上村治. 特別講演「本当の意味で生きるとは—腎臓小児科医の役割」第61回東海小児腎臓病談話会. 名古屋 2013.3.16
 3. 上村治. シンポジウム 「慢性腎臓病の思春期・成人期課題」第116回日本小児科学会. 広島 2013.4.20
 4. 上村治. シンポジウム 「「CKD 診療ガイド 2012」と「エビデンスに基づいた CKD 診療ガイドライン 2013」」第35回日本小児腎不全学会. 福島 2013.10.25
 5. 上村治. 会長講演 「腎臓小児科医・腎不全小児科医の役割」第27回日本小児 PD・HD 研究会. 犬山 2013.11.8
- F. 知的財産権の取得状況
なし

厚生省労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

分担研究報告書

CAKUT への早期介入の必要性のエビデンスの分析

分担研究者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 副院長

研究協力者 柳原 剛 日本医科大学武蔵小杉病院 小児科 講師

坂井 清英 地方独立行政法人 宮城県立こども病院 泌尿器科 部長

研究要旨

先天性腎尿路奇形(CAKUT)に対し、早期介入することによって末期腎不全(ESRD)への進行を阻止できる、ないしは遅らせることができるか文献的な考察を行った。下部尿路閉塞性疾患や一部の水腎症に対しては早期の治療介入が重要であった。膀胱尿管逆流症に対する手術ないし内視鏡治療の意義は尿路感染症を防ぐことにある。有熱性の尿路感染症を繰り返す症例には早期の治療介入が必要である。CAKUT の末期腎不全への進行抑制に、レニン・アンギオテンシン系阻害薬は有効である。

A. 目的

CAKUT に対し、早期に介入することによって ESRD への進行を阻止できる、ないしは遅らせることができるとするエビデンスを検索する。

B. 方法

文献検索システム (PubMed および医中誌 Web) を用いて検索を行った。

C. 結果

1) CAKUT 全般について

・無治療や内科的治療で膀胱尿管逆流症 (VUR) や水腎症を経過観察した報告は複数あった^{1,2}が、腎機能が低下し始めるとみな外科的治療を行うため、ESRD を endpoint とした外科的治療群と無治療/内科的治療の比較研究は見つからなかった。

・有熱性尿路感染症 (UTI) を繰り返すことと尿蛋白が多い症例、初診時腎機能が低下している患者は予後が悪かった^{3,5}。

・アンギオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI)・アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) は ESRD への進行を阻止することはできないが、進行を遅らせることはできた^{6,7}。

2) VUR について

・男児は幼児期後期以降 VUR も自然治癒し、無治療でも予後良好なことが多い⁵。一方、UTI を繰り返す場合は ESRD にいたる危険性が高く、感染をコントロールが重要であった^{8,9}。

・VUR の内視鏡治療・手術に関しては、高度 VUR は早期治療によって予後改善とするものから VUR の治療は意味がないとするものまであったが、一般的には腎機能予後に与える影響には有意差は

ないが、手術することによって UTI の発症を抑えるとする報告が優勢であった¹⁰⁻¹⁴。

・膀胱機能障害を伴う VUR に対しては膀胱拡大を併用した術式が必要になるが、膀胱機能を改善させることによって腎機能予後は良好となった^{15, 16}。

3) 先天性水腎症、巨大尿管症について

・分腎機能が低下している場合には手術によって機能の回復が期待できる。ただし、多くの場合、片側性であるため、ESRD に至るケースは少ない^{17, 18}。

・両側性あるいは単腎に発生した場合、急激に腎不全を来すことがあり、緊急手術の適応となる¹⁹。

・胎児エコーで見逃される水腎症が存在（間欠性水腎症）し、経過中に腎機能低下を来すことがあるため手術の適応がある。健診で発見されることが期待される^{20, 21}。

4) 後部尿道弁(PUV)、下部尿路通過障害について

・重症例では母体内で既に腎機能障害が生じており、早期に手術介入を行っても予後不良な一群が存在することは間違いないが、出生後に診断された場合は早期に手術することが大事とする論文が多かった²²⁻²⁴。

D. 考察

CAKUT には上述の様に、様々な疾患が含まれており、それぞれに対応が異なる。スクリーニングで早期に発見され、早期介入・早期治療が必要となる疾患としては PUV を初めとした下部尿路閉塞性疾患と分腎機能が低下している水腎症、間欠性水

腎症があげられる。また、UTI を繰り返す VUR や閉塞性尿路疾患も手術や内視鏡治療の適応となる。本来、発熱を主訴とした児に対し UTI の診断が的確に行われていればスクリーニングの対象とはならない疾患群であるが、実際の医療現場では UTI が見逃されていて、発見されたときには既に腎機能障害が進行している症例を少なからず経験する。現状では、スクリーニング対象に加えられべき疾患群と考える。

CAKUT に対して、ACEI・ARB は ESRD への進行を阻止することはできないが、遅らせることはできると報告されている。尿蛋白が多い症例、初診時腎機能が低下している患者は予後が悪いとされており、これらの症例に ACEI・ARB を早期から投与することにより、ESRD への進展を遅らせることが期待される。

E. 結論

早期治療にかかわらず ESRD へ進行する一群がいることは間違いないが、特に PUV では、早期治療によって膀胱機能を保つなどすれば腎予後も改善されうる。また、間欠性水腎症は、気づかれないうちに進行する可能性があり、早期に発見する必要がある。早期介入によって UTI を防ぐことは ESRD への進行を抑える意味で重要で、更に ACEI・ARB の使用は、ESRD への進行を止めることはできないが、進行を遅くすることができるため、早期介入が有効である。UTI を繰り返す症例では外科的・内視鏡的治療が有効である。

参考文献

1. Koff SA. The nonoperative

- management of unilateral neonatal hydronephrosis: natural history of poorly functioning kidneys. *J Urol* 1994 p593
2. Vachvanichsanong P. Outcome of conservative treatment of primary vesicoureteral reflux in 87 Thai children in a single center. *Int J Urol* 2006 p1393
 3. Ardissino G, Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the Italkid Project. *J Urol* 2004 p305
 4. Gonzalez Celedon C, Progression of chronic renal failure in children with dysplastic kidneys. *Pediatr Nephrol* 2007 p1014
 5. Brandstrom P, The Swedish reflux trial in children: IV. Renal damage. *J Urol* 2010 292
 6. Wuhl E, Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004 p768
 7. 佐々木 ひと美, アンジオテンシン II 受容体拮抗剤投与が有用であった膀胱尿管逆流 7 例の報告 日本小児泌尿器科学会雑誌 2013 p100
 8. Sjostrom S, Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol* 2009 p2277
 9. Novak TE, Progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux: the North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. *J Urol* 2009 p1678
 10. Salvatierra O, Primary vesicoureteral reflux and end-stage renal disease. *Jama* 1973 p1454
 11. Torres VE, The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med* 1980 p776
 12. Venhola M, Vesicoureteral reflux, a benign condition. *Pediatr Nephrol* 2009 p223
 13. Birmingham Reflux Study Group, Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J* 1987 p237
 14. Smellie JM, Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001 p1329
 15. 松本 真輔, 潜在性二分脊椎による神経因性膀胱が放置され、両側高度膀胱尿管逆流症・逆流性腎症となった 8 歳女児例. 日本小児腎不全学会雑誌 2009 p128
 16. 林 豊, 高度膀胱尿管逆流症を有する神経因性膀胱に対する、逆流防止術併用膀胱拡大術の有用性について 長期的観察を含めて. 日本小児泌尿器科学会雑誌 2008 p124
 17. 島田 憲次, EBM に基づく先天性腎盂尿管移行部通過障害(先天性水腎症)治療. 臨床泌尿器科 2008 p757
 18. 坂井 清英, 巨大尿管症の臨床的検討 分腎機能より見た手術の効果. 日本小児泌尿器科学会雑誌 2007 p129
 19. Shimada K, Urological emergency in

neonates with congenital hydronephrosis. International Journal of Urology 2007 p388

20. 芦田 明, 間歇的腹痛を呈した水腎症の 5 例. 日本小児腎臓病学会雑誌 2007 p117

21. 下澤 克宜, 右腎破裂をきたした間欠性水腎症の 1 例. 日本小児腎不全学会雑誌 2011 p115

22. Ansari MS, Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. J Pediatr Urol 2010 p261

23. Kousidis G, The long-term outcome of prenatally detected posterior urethral valves: a 10 to 23-year follow-up study. BJU Int 2008 p1020

24. Ansari MS, Delayed presentation in posterior urethral valve: long-term implications and outcome. Urology 2008 p230

他多数

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 柳原 剛【学校検尿 2013】 学校検尿システムにリンクしてくる話題 3 歳児検尿の位置づけと今後の展望

2. 学会発表

1) 大塚 雅美、柳原 剛. 幼児検尿で発見された Alport 症候群の一女兒例、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会

2) 五十嵐 徹、柳原 剛. 扁桃腺摘出とステロイドパルス療法が有効であった IgA 腎症の 5 歳女兒例、第 48 回日本小児腎臓病学会学術集会

3) 鎌野 千佐子、柳原 剛. IgA 腎症で糸球体周囲に観察された新生小血管の特徴、第 57 回日本腎臓学会

4) 山西 未穂、柳原 剛. 育児過誤によりビタミン D 欠乏性くる病を発症した 8 ヶ月男児、第 116 回日本小児科学会

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）
分担研究報告書

乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康診査の効果的実施に関する研究
10ヶ月健診での効果的な聴覚スクリーニング法の検討

研究分担者：坂田英明 目白大学保健医療学部言語聴覚学科

研究要旨：我が国は2000年新生児聴覚スクリーニング(NHS)が開始されたことにより、先天性難聴の早期発見が可能となった。その結果早期療育がなされ重度難聴でも補聴器や人工内耳を装着し普通小学校への通学が可能となりコミュニケーションの幅が飛躍的に広がった。

一方2013年現在検査普及率は全国で約70%であり全新生児への普及とはなっていない。近年の受診率が約70%と横ばい状態であるのはなぜなのかの検討はきわめて重要である。現在でも先天性難聴の発見が遅れ3歳以降で初めて医療機関を訪れる場合も少なくない。難聴は発見が遅ればことばだけでなく人格形成に影響を及ぼすこともある。またコミュニケーションツールが制限されれば行動範囲にも支障を来す事となる。

現在行われている乳幼児健康診査（以下、乳幼児健診）は1歳6ヶ月、3歳を中心に4ヶ月、10ヶ月健診等がある。3歳時健診は法制化されているが他は自治体で異なる。言語の臨界期はおおよそ1歳であることを考慮すると1歳6ヶ月、3歳時の健診では遅い。4ヶ月健診では原始反射が残存していることにより音への条件付け反応を見る検査は困難である。したがって10ヶ月健診が重要となることは言うまでもない。

本研究では10ヶ月健診に的を絞り、さいたま市（年間約10000人出生、10ヶ月健診受診率93%）で10ヶ月健診を受診した児を対象とする。産科で実施されている新生児聴覚スクリーニング検査の受診の有無、その後の経過、意識調査、有効な問診の検討、誰でも実施可能な簡易聴力検査の検討を目的とする。

A. 研究目的

乳幼児健康診査（以下、乳幼児健診）は1歳6ヶ月、3歳を中心に4ヶ月、10ヶ月健診等が実施されている。1998年のYoshinaga Itanoの報告は、難聴の発見時期が後の言語に大きな影響を及ぼすとした。難聴発見を生後6ヶ月以内と6ヶ月以降で比較し、3歳時点での言語指数（語彙、コミュニケーション能力等）を比較した結果、明らかに違いが生じた。この報告は世界に衝撃を与え我が国でも追試し先天性難聴を早期に発見し早期療育につなげるためには遅くとも1歳までに聴覚補償を開始することが望ましいとなっている。

以上の知見からも10ヶ月健診が重要となる。

本研究では10ヶ月健診時に、新生児聴覚スクリーニング検査の受診の有無、その後の経過、意識調査、有効な問診の検討、誰でも実施可能な簡易聴力検査の検討を目的とする。

B. 研究方法

対象はさいたま市（年間約10000人出生、10ヶ月健診受診率93%）で10ヶ月健診を受診した児とする。生後10カ月の月齢における聴覚認知・行動発達を質問紙項目からみることは可能であろうが、質問紙による方法は、両側難聴発見のための健診スクリーニングとしては必ずしも十分とはいえない。

また月齢における聴覚認知・行動発達の特徴として、音源と事象の関連づけが進み、音源に対する空間的な詮索反応の定着が挙げられる。

現在の母子健康手帳では、聴覚に関する9～10カ月の保護者の記録に「そっと近づいて、ささやき声で呼びかけると振り向きますか(はい、いいえ)」などの項目があるのみで、両側難聴のための健診スクリーニングとしては十分な内容とはいえない。

このため、項目数を増やして、音源への詮索反応を含めてどのような質問が適切かを検討した。