

研究課題名

乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニングおよび健康診査の効果的実施に関する研究（H25-次世代-一般-003）

分担研究 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見

分担研究者 東京都立小児総合医療センター 副院長 本田雅敬

研究協力者 兵庫県立こども病院 腎臓内科部長 田中亮二郎

A 研究目的

3歳児健診での検尿は、各自治体の方法、健診事後の流れも一定していない。また疫学的には、学校検尿は腎炎の発見を主目的とするが、3歳児健診では、小児期腎不全の原因の約60%を占めるとされる先天性腎尿路奇形の早期発見を目的の一つとすべきだが、現行の3歳児検尿では先天性腎尿路奇形発見に十分に寄与できていない。平成24年度厚生労働省特別研究「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」での乳幼児検尿システムの確立と先天性腎尿路奇形のスクリーニング方法の結果を基に、効率的で効果的な乳幼児腎疾患スクリーニング方法を神戸市において検討し、全国一律に行う方法を構築する。

B 研究方法

図に示すフローチャートに従って検診を行う。具体的には下記の通りである。

1. かかりつけ医での検査

(1) (3歳児健診での結果) 尿潜血、尿蛋白±以上の場合

・持参した尿を、簡易検査で調べるとともに、蛋白、潜血、沈渣、尿蛋白定量、尿中クレアチニン、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン検査、血清Cr、血圧測定を行う。

(すべての尿検査は必須、可能であれば血清Cr、血圧測定も、また血尿のみの場合すべての尿検査のみで可)

(2) (3歳児健診での結果) 尿糖陽性者の場合

・持参した尿の尿糖、尿ケトン体の簡易検査、尿糖定量、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン、血糖、必要な場合はHbA1C検査を行う。

2. 経過観察および専門医への紹介

(1) (かかりつけ医での結果) 蛋白尿あるいは蛋白尿・血尿への対応

・蛋白・クレアチニン比(0.15g/g以上)、 $\beta 2$ MG・クレアチニン比(0.34 μ g/mg以上)、血清クレアチニン0.38mg/dl以上、血圧(110/70mmHg以上)の場合先天性尿路腎奇形や腎炎が疑われるので専門医療機関への紹介を行う。

(2) (かかりつけ医での結果) 血尿への対応

・3+以上の場合及び血尿、腎不全、難聴などの家族歴がある場合は専門医療機関へ紹介する。

- ・ 2+以下であれば各医療機関で経過観察とし、尿所見の悪化があれば専門医療機関へ紹介する。但し、赤血球円柱や破碎赤血球あるいは他のいずれかの検査に異常を認めれば医師の判断で専門医療機関へ紹介する。
- ・ +以上が続けば一度腎エコーを実施するのが好ましい。Wilms 腫瘍も鑑別すべき疾患としてあげられる。

(3) (かかりつけ医での結果) 尿糖陽性者の場合

- ・ 高血糖、尿糖・尿ケトン陽性、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン高値（ファンコニー症候群など）は専門医療機関へ紹介する。

3. 専門医療機関

腎疾患

(1) 小児腎臓専門医がいる神戸大学附属病院小児科と兵庫県立こども病院腎臓内科の2か所を専門医機関として指定する。

(2) 専門医療機関では、かかりつけ医より紹介された患児に対して全例腹部エコー検査を施行する。

糖尿病

小児糖尿病専門医がいる医療機関

神戸大学附属病院小児科と兵庫県立こども病院代謝内分泌内科

C 研究実施期間

平成26年4月1日から平成27年3月31日までとする。

D 研究実施場所

神戸市（東灘区、灘区、中央区、兵庫区、長田区、須磨区、垂水区、西区、北区の区役所）で行われる3歳児検診。

E 倫理面への配慮

本研究はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則を遵守し、個人情報管理に万全を期して実施する。当該医療機関の倫理委員会での審査、研究の公開、個人情報の保護など臨床研究に関する倫理指針を遵守する。患者の人権擁護、個人情報の保護、データベースの機密性等については特に注意を払いこれを保証する。

F 研究結果報告

研究終了後結果を神戸市こども家庭局 こども企画育成部こども家庭支援課 母子保健係に報告する。

G 問合せ先について

研究に関する問い合わせは下記までお願いします。

兵庫県立こども病院腎臓内科

研究責任者：田中亮二郎

先天性腎尿路異常患者における検尿スクリーニングの検討
尿中アルブミン/クレアチニン比ならびに試験紙法の感度について

研究実施計画書

研究代表者 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 濱田 陸

実施計画書 1.1 版 作成

2013 年 10 月 16 日
(研究代表者施設倫理委員会承認日)

最終更新日: 2014 年 1 月 17 日

1 背景

小児慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の主原因は先天性腎尿路異常(congenital anomalies of kidney and urinary tract: CAKUT)であり¹⁾, 乳幼児期から徐々に腎機能が悪化し, 成長発達に大きな影響を及ぼすなど成人 CKD とは大きく異なる。また, 末期腎不全に進行した場合, 一生にわたる透析や複数回の腎移植が必要となり, 早期発見と進行抑制は重要である。しかし CAKUT では希釈尿であることもあり尿試験紙法で尿蛋白や尿潜血を呈することが少ないとされている。

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²⁾, 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, 特に「CAKUT の発見ができていない」事から, 検尿システムの再構築が必要と考えられた。2012 年 6 月 1 日に全国紙(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, 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」で検討を行った³⁾。

その中での検討で, 3 歳児検尿の対象とする疾患が「先天性腎尿路異常 (congenital anomalies of kidney and urinary tract: CAKUT)」であることが再確認された。またそのスクリーニング手段として, 希釈尿の多い同疾患群では, 従来 of 検診で用いられている尿蛋白定性検査での偽陰性が多いことが問題視された。同研究班内での調査結果から, CAKUT による小児 CKD 患者の検尿異常として, 尿蛋白定性法に比し尿中蛋白/クレアチニン比が, 尿中蛋白/クレアチニン比に比し尿中 β 2 マイクログロブリン/クレアチニン比の陽性率が高いことが明らかとなった⁴⁾。

集団検尿の場でのスクリーニング手段としては試験紙法が利用できるものが望ましく, かつて濾紙法を用いた尿 β 2 マイクログロブリン測定による乳児期腎疾患スクリーニングが行われ, その有用性が示唆されたものの実用化には至っていない^{5), 6)}。尿中蛋白/クレアチニン比については試験紙が存在するが, 尿中 β 2 マイクログロブリン/クレアチニン比と比較して異常陽性率が劣る。そのため, 尿中 β 2 マイクログロブリン/クレアチニン比の代替として, 成人 CKD ならびに糖尿病性腎症の早期スクリーニングとして尿中蛋白/クレアチニン比よりも有用であり試験紙が存在する, 尿中アルブミン/クレアチニン比が CAKUT スクリーニングに利用できるか検討する試験を計画した。

2 目的

CAKUT 患児においての検尿異常陽性率を, 尿蛋白定性, 尿中蛋白/クレアチニン比(試験紙法も), 尿中 β 2 マイクログロブリン/クレアチニン比, 尿中アルブミン/クレアチニン比(試験紙法も)について測定し, CAKUT 患児のスクリーニングに尿中アルブミン/クレ

アチン測定が有用か検討する。

3 対象

東京都立小児総合医療センター、あいち小児保健医療総合センター、静岡県立こども病院、国立成育医療研究センターに定期受診中の CKD ステージ 2 以上の CAKUT 患児。

3.1 選択基準

1. 以下の疾患を CAKUT としての対象疾患とする
低形成・異形成腎、片側無形成腎など CKD ステージ 2 以上の CAKUT
(CKD ステージ判定は血清クレアチニン基準値からの CKD ステージ判定表[付録 1]により行う。)
2. 年齢が生後 6 か月以上、18 歳未満 (在胎 32 週未満での出生児は、修正月齢 6 か月以降)

3.2 除外基準

- 1 経過中に明らかな腎炎の既往のあるもの
- 2 保護者から同意の得られなかったもの
- 3 透析あるいは腎移植後
- 4 試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断したもの

4 方法

1. 定期の腎臓外来受診時に、
 - ① 身長、体重、血圧を計測する。
 - ② 血液検査(血清クレアチニン、シスタチン c など)を行う。
 - ③ 早朝尿検査(尿比重、尿蛋白定性、尿中クレアチニン[酵素法]、尿中蛋白定量[ピロガールレッド法]、尿中 β_2 マイクログロブリン[ラテックス凝集免疫法])を行う。
 - ④ 年齢、性別、在胎週数、原疾患診断名の確認、内服薬調査を行う。
 - ⑤ 適格基準を満たし、除外基準を満たさない患者の保護者から説明同意*を得て早朝尿検体の残りを保存用検体として提出する。(* 説明同意に関しては、本研究は非侵襲的な残存検体を使用するため、文章での同意取得を必須としない(12.3)。口頭同意を得て診療録にその旨を記載することで可とする。文章での同意取得を行う場合には付属の説明同意文書を適宜使用する。同意の方法(口頭での説明同意、文書での説明同意)は各施設内で統一する。)
2. 保存用検体は、各施設で -80°C で保存する。その際に、連結番号(施設番号[付録

- 2 参照]-施設毎の連番) により符号化し、匿名化を行う。連結表は各施設で保存する。
3. 全検体収集後、測定の日程が決定し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。
4. 各施設の責任者は研究事務局より通達があった期間中に東京都立小児総合医療センターに、凍結のまま検体を搬送する。
5. 保存用検体を東京都立小児総合医療センターで自然解凍し以下を測定する。
 - ① 試験紙法尿中蛋白/クレアチニン比 (マルチスティック PRO 10LS® SIMENS)
 - ② 試験紙法尿中アルブミン/クレアチニン比(クリニテックミクロナルブ・クレアチニンテスト® SIEMNS)
 - ③ 尿中アルブミン (免疫比濁法 SRL), 尿中クレアチニン (酵素法 SRL), α 1-マイクログロブリン (ラテックス凝集免疫法 SRL)
6. 各検査のカットオフを 尿蛋白定性: \pm 以上, 尿中蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCr 以上, 尿中 β 2 マイクログロブリン/クレアチニン比 0.34 μ g/mgCr 以上, 尿中アルブミン/クレアチニン比 30 mg/gCr とし、各々の検査異常陽性率を算出する。

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、定期外来受診時に採取される検体の残余検体を用いる研究であり、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

本研究は通常の尿検査に用いられる残尿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。

6 観察・検査項目

6.1 患者背景

1. 研究参加についての同意の有無
2. 年齢, 性別, 身長, 体重, 血圧
3. 周産期歴(在胎週数, 出生体重)
4. 原疾患診断名
5. 血清クレアチニン, 血清シスタチン C, (血清 β 2 マイクログロブリン: 任意)
6. 尿検査
早朝尿/随時尿, 尿比重, 尿 pH, 尿蛋白定性, 尿中クレアチニン, 尿中蛋白定

量, 尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン, 尿中微量アルブミン, 試験紙法尿蛋白/クレアチニン比, 試験紙法尿中微量アルブミン/クレアチニン比,

7 評価項目

7.1 主要評価項目

尿中アルブミン/クレアチニン比の異常陽性率.

7.2 副次的評価項目

1. 尿中アルブミン/クレアチニン比の異常陽性率と尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比の異常陽性率の比較.
2. 尿中アルブミン/クレアチニン比の異常陽性率と尿中蛋白/クレアチニン比の異常陽性率の比較.
3. 尿中アルブミン/クレアチニン比の異常陽性率と尿蛋白定性の異常陽性率の比較.
4. 尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比と尿中蛋白/クレアチニン比の異常陽性率の比較.
5. 尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比と尿蛋白定性の異常陽性率の比較.
6. 尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比と尿中 $\alpha 1$ -マイクログロブリンおよび尿中 $\alpha 1$ -マイクログロブリン/クレアチニン比の異常陽性率の比較.
7. 尿中蛋白/クレアチニン比ならびに尿中アルブミン/クレアチニン比の定量法と試験紙法の相関の有無.
8. 腎機能(eGFR)と尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比および尿中アルブミン/クレアチニン比の異常陽性率の相関の有無

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

9 研究の変更、中止・中断、終了

9.1 研究の変更

本研究の進行中に計画書の変更を余儀なくされた場合、研究総括医師は研究担当医師と協議をし、研究担当医師に対し必要な指示を与える。また、研究担当医師は計画書の変更について、各施設の倫理委員会の承認を得るものとする。

9.2 研究の中止、中断

研究担当者は、以下の事項に該当する場合は、研究実施継続の可否を検討する。

- ① 予定症例数に達することが極めて困難であると判断されたとき。
- ② 予定症例数または予定期間に達する前に、研究の目的が達成されたとき。
- ③ 倫理審査委員会により、実施計画等の変更の指示があり、これを受入れることが困難と判断されたとき。
- ④ 研究責任者は、倫理審査委員会により中止の勧告あるいは指示があった場合は、研究を中止する。
- ⑤ 本研究の途中で研究全体を中止せざるを得ない理由が生じた場合、研究総括医師は研究担当医師に速やかに中止理由を連絡する。また、研究担当医師は速やかに中止理由とともに倫理委員会および医療機関の長に連絡する。

9.3 研究の終了

研究の終了時には、研究責任者は速やかに研究終了報告書を病院長に提出する。

10 研究実施期間

登録期間 2013 年 10 月 ～ 2014 年 9 月

研究実施期間 2013 年 10 月 ～ 2014 年 9 月

11 目標症例数とその設定根拠および統計解析方法

11.1 予定登録症例数

現在、東京都立小児総合医療センター、あいち小児保健医療総合センター、静岡県立こども病院、国立成育医療研究センターで保存期管理を行われている CKD ステージ 2 以上の患児が約 140 名おり、そのうちの CAKUT 患児の割合ならびに同意取得率を考慮し 100 例とする。

11.2 統計解析方法

各検査法の異常陽性率及び 95%信頼区間を算出する。

対応のある比率の差の検定の p 値を算出するなど検査法間の性能比較を行う。

検定における多重性の調整は行わないこととする。

年齢、性別、重症度の影響を適宜評価・検討する。

定量法と試験紙法の関連をヒストグラム、散布図を用いて記述・検討する。

11.3 症例の取り扱い

研究代表者は調査終了後、解析前に研究規約違反例などの症例について、その取扱いを検討する。

12 倫理的事項

12.1 遵守する倫理原則

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言（2008 年 10 月修正）」および「疫学研究に関する倫理指針（平成 20 年 12 月 1 日一部改正）」を遵守して実施する。

12.2 倫理委員会による試験実施の審査・承認

本試験の実施に先立ち、研究代表者の施設である東京都立小児総合医療センターの倫理審査委員会の審査・承認を得る。本研究は非侵襲的な残存検体を収集し使用する観察研究であり、介入を行わないため、各施設の倫理審査委員会での審査・承認は必須とせず、研究代表者施設での審査・承認で包括する。試験期間を通じ、倫理委員会の審査の対象となる文書が変更または改訂された場合(軽微な変更または改訂は除く)には、再度審議し、承認を受けた上で本試験を実施する。

12.3 インフォームド・コンセント

本研究は人体から採取された試料を用いる研究であるが、試料の採取に侵襲性を有さ

ないため、疫学研究の倫理指針・第 3 インフォームド・コンセント等—1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等— (2) 観察研究を行う場合—① 人体から採取された試料を用いる場合—イ 試料の採取が侵襲性を有しない場合に基づく。したがって、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するが、文書により説明し文書により同意を受ける必要はないが、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。

文書で説明同意を得る場合には、倫理委員会で承認された説明同意文書を用いて、説明を行い、その同意に関する記録を作成する。

- ① 研究の目的（意義）、対象、方法（利用する情報）
- ② 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）
- ③ 個人情報の取扱い方法（情報の開示についてを含む）
- ④ 利益相反
- ⑤ 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
- ⑥ 同意撤回が可能であること

同意の方法(口頭での説明同意、文書での説明同意)は各施設内で統一する。

12.4 プロトコールの遵守

本試験に参加する研究者は、患者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

12.5 個人情報保護について

研究実施に係る試料等を取扱う際は、被験者の個人情報が院外に漏れないよう十分配慮する。また、研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

13 被験者の健康被害に対する補償

本研究は日常診療で発生する残余検体を用いる研究であり、被験者への健康被害は発生しないと考えられるため、補償は準備しない。

14 被験者の費用負担

本研究は厚労科学研究費で賄う。研究に参加することによる被験者の費用負担は発生しない。

15 記録の保存と研究結果の公表

15.1 記録の保存

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書（申請書類の控え、病院長からの通知文書、各種申請書・報告書の控え、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等）を、研究の中止または終了後 3 年が経過した日までの間保存し、その後は個人情報に注意して廃棄する。

15.2 研究結果の公表

主たる公表論文は試験終了後に専門誌に投稿する。ただし、研究のエンドポイントの解析結果を含まない、研究の紹介目的の学会・論文（総説）発表は行うことができる。公表する場合は、すべての共著者が投稿前に公表内容を review し、内容に合意した者のみを掲載する。内容に関して議論にても合意が得られない場合、合意しない研究者を共著者に含めないことができる。

16 研究資金および利益相反

16.1 本研究が助成を受ける助成金

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)

16.2 利益相反

尿試験紙はシーメンス社からの無償提供を受け、東京都立小児総合医療センターの検査技師により測定する。

アルブミン/クレアチニン比および α 1-マイクログロブリンの測定は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)を使用する。

17 研究実施体制

17.1 研究実施責任者

濱田 陸

東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

17.2 事務局

濱田 陸

東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

17.3 研究実施施設および研究担当医師

あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

上村 治

静岡県立こども病院 腎臓内科

和田 尚弘

国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

亀井 宏一

東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

濱田 陸

臨床統計家

東京都立小児総合医療センター 臨床試験科

金子 徹治

17.4 プロトコール委員

東京都立小児総合医療センター 副院長

本田 雅敬

あいち小児保健医療総合センター 腎臓科

上村 治

静岡県立こども病院 腎臓内科

和田 尚弘

国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科

亀井 宏一

東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

濱田 陸

17.5 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 吉田 眞紀子

18 参考文献

- 1) Ishikura K, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children: results of a nationwide survey in Japan. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 [Epub ahead of print]
- 2) 柳原剛, 他. 乳幼児検尿全国アンケート調査. *日児誌*. 2012; 116: 97-102
- 3) 本田雅敬: 厚生労働科学研究費補助金(厚生労働科学特別研究事業) 総括研究報告書 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
- 4) 濱田陸, 他. 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(会議録). *日児腎誌*. 2013; 26: 173
- 5) 松谷秀明. 先天性腎疾患マススクリーニングと尿 $\beta 2$ ミクログロブリン. *小児科*. 1990; 31: 675-680
- 6) 新村文男, 他. 濾紙尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンの測定による乳児期腎疾患マススクリーニングの試み(会議録). *日児誌*. 1991; 95: 423
- 7) Uemura O, et al. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol*. 2011; 15: 694-699

19 付録

付録 1：血清クレアチニンからの CKD ステージ判定表 (文献 1), 7)から改変)

(1) 6 か月以上 12 歳未満(男女ともに)

年齢	50.0 percentile	ステージ 2	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR	120	90 未満 60 以上	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
6-8 か月	0.22	0.29~0.44	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~
9-11 か月	0.22	0.29~0.44	0.45~0.88	0.89~1.76	1.77~
1 歳	0.23	0.31~0.46	0.47~0.92	0.93~1.84	1.85~
2 歳	0.24	0.32~0.48	0.49~0.96	0.97~1.92	1.93~
3 歳	0.27	0.36~0.54	0.55~1.08	1.09~2.16	2.17~
4 歳	0.30	0.40~0.60	0.61~1.20	1.21~2.40	2.41~
5 歳	0.34	0.45~0.68	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
6 歳	0.34	0.45~0.68	0.69~1.36	1.37~2.72	2.73~
7 歳	0.37	0.49~0.74	0.75~1.48	1.49~2.96	2.97~
8 歳	0.40	0.53~0.80	0.81~1.60	1.61~3.20	3.21~
9 歳	0.41	0.55~0.82	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
10 歳	0.41	0.55~0.82	0.83~1.64	1.65~3.28	3.29~
11 歳	0.45	0.60~0.90	0.91~1.80	1.81~3.60	3.61~

(2) 12 歳以上 16 歳未満(男)

年齢	50.0 percentile	ステージ 2	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR	120	90 未満 60 以上	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.53	0.70~1.06	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
13 歳	0.59	0.78~1.18	1.19~2.36	2.37~4.72	4.73~
14 歳	0.65	0.86~1.30	1.31~2.60	2.61~5.20	5.21~
15 歳	0.68	0.90~1.36	1.37~2.72	2.73~5.44	5.45~

先天性腎尿路異常患者における検尿スクリーニングの検討
 尿中アルブミン/クレアチニン比ならびに試験紙法の感度について
 実施計画書案 第 1.1 版 2014 年 1 月 17 日

16 歳	0.73	0.97~1.46	1.47~2.92	2.93~5.84	5.85~
17 歳	0.70	0.93~1.40	1.41~2.80	2.81~5.60	5.61~

(3) 12 歳以上 16 歳未満(女)

年齢	50.0 percentile	ステージ 2	ステージ 3	ステージ 4	ステージ 5
GFR	120	90 未満 60 以上	60 未満 30 以上	30 未満 15 以上	15 未満
12 歳	0.52	0.69~1.04	1.05~2.08	2.09~4.16	4.17~
13 歳	0.53	0.70~1.06	1.07~2.12	2.13~4.24	4.25~
14 歳	0.58	0.77~1.16	1.17~2.32	2.33~4.64	4.65~
15 歳	0.56	0.74~1.12	1.13~2.24	2.25~4.48	4.49~
16 歳	0.59	0.78~1.18	1.19~2.36	2.37~4.72	4.73~
17 歳	0.55	0.73~1.10	1.11~2.20	2.21~4.40	4.41~

付録 2：施設毎の匿名化番号

あいち小児保健医療総合センター 腎臓科	1-
静岡県立こども病院 腎臓内科	2-
国立成育医療研究センター 腎臓・リウマチ・膠原病科	3-
東京都立小児総合医療センター 腎臓内科	4-

研究計画書

1. 研究課題名

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

2. 研究責任者

国立病院機構千葉東病院小児科 診療部長 松村千恵子

3. 研究協力者

小児科医長 金本勝義

小児科医師 安齋未知子

4. 研究の背景

近年、学校検尿の普及により、小児期の慢性腎不全の原因疾患として、慢性糸球体腎炎の率は低下し、先天性腎尿路異常(CAKUT)の占める率が50%前後と高くなっている。しかし、CAKUTの早期発見に対する方策がまだ整っていないのが現状である。平成24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(研究代表者 本田雅敬)」において、先天性腎尿路奇形の早期発見の方策の1つとして、腎エコー健診についての検討がおこなわれ、時期としては、里帰り出産から戻り、その後のフォローもきちんとできる4ヶ月健診が適当であるとされ、腎エコーのスクリーニングの指標についての検討が行われた。平成25年度の厚生労働科学特別研究事業「岡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(研究代表者 岡 明)」3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見(分担研究者本田雅敬)において、モデル地区を選定して、4ヶ月腎エコー健診を実施することが検討された。

5. 研究の目的

4ヶ月児腎エコー健診におけるスクリーニングの指標の妥当性・CAKUT発見における有用性と全国に普及する上での問題点を検討する

6. 研究の対象

山武市乳児健診(3～4ヶ月児)(健診会場:さんむ医療センター)受診者で、腎エコー健診の同意が得られた児

7. 研究の方法

超音波診断装置(3.5-5MHz コンベックス型探触子)を用い、腹臥位で、左右の腎臓の観察・腎長径の計測・腎盂前後径とSFU Gradeの判定を行い、写真に記録。次いで、背臥位で、膀胱・尿管を観察する。腎エコーの結果は、その場で保護者に伝える。医療機関受診を要する異常が発見され、医療機関への紹介を保護者が希望する場合は、紹介状を記入し、控えを千葉東病院で保存する。医療機関に対して、受診の結果の問い合わせをおこなう。身長・性別・腎エコー計測データに関し、統計的解析を千葉東病院でおこなう。

8. 研究の実施期間

開始：承認日より

終了：平成27年3月31日まで

9. 予定症例数

年間300-400名

10. 予測される成果

CAKUTが早期発見された場合、手術・適切な内科的管理等により、末期腎不全への進行防止もしくは透析に至る期間の延長が行える可能性がある。4ヶ月腎エコー健診におけるスクリーニングの指標の妥当性・CAKUT発見における4ヶ月児腎エコー健診の有用性を検証できる

11. 予測される危険・不利益

本研究では数分間の腎エコーを施行するのみであり、痛みや副作用などの危険性はない。

12. 被験者の人権に対する配慮

本研究のすべての担当者は、「ヘルシンキ宣言」、「臨床に関する倫理指針(平成20年7月31日改正)」を遵守して実施する。生年月日、性別、健診時の身長、体重、超音波の計測データ等はネットに接続されないPCに保存され、解析されるが、PC上のデータ・エコー写真が、千葉東病院外に持ち出されることはない。個人番号を付与し、連結可能匿名化し、連結表は個人情報管理者(院長)により、保管される。医療機関への受診結果問い合わせの際も、個人情報の保護には十分に配慮する。また、研究の結果の公表の際には、被験者を特定できる情報を含まないようにする。

13. インフォームドコンセントの取得について

別添えの説明文書を持ちいて、インフォームド・コンセントを代諾者(主に親権者、両親)より得る。別添えの同意書に署名していただき、1部を代諾者に渡し、1部を山武市健康支援課母子保健係、1部を部長室に保存する。

14.研究の変更、中止・中断、終了

1) 研究の変更

研究実施計画書の変更を行う際は、あらかじめ倫理審査委員会の承認を必要とする。

2) 研究の中止、中断

研究責任者は、倫理審査委員会により、中止の勧告あるいは指示を受けた際は、研究を中止する。また、研究の中止または中断を決定した際は、速やかに病院長にその理由とともに文書で報告する。

3) 研究の終了

研究の終了時には、速やかに試験終了報告書を病院長に提出する。

15. 患者の費用負担

研究にかかる費用の負担はない

16.研究終了後の臨床・検査データの取り扱い

エコー計測データ・その他の臨床データ・文書類は、研究の中止または終了後5年を経過した日まで保存し、その後廃棄する。これらのデータが本研究目的以外に使用されることはない。

17.研究結果の公表

厚生労働科学特別研究事業への報告・関連学会での発表、関連学会雑誌への投稿をおこなう。

18.研究資金および利益相反

本研究における必要な費用は、厚生労働科学研究費より、支出される。利益相反は特にな

19.参考文献

- 1) 松村千恵子, 倉山英昭, 宇田川淳子, 長 雄一, 池上 宏, 小倉敬一: 千葉市4ヶ月健診腎エコーにおけるスクリーニング基準の設定—乳児腎エコーの普及に向けて—. 日児腎誌 2004;17:1-6.
- 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 日児腎誌掲載予定

- 3) Caiulo VA et al. Ultrasound mass screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol* 2012;27:949-953.
- 4) 佐久間孝雄他. 先天性腎尿路疾患のスクリーニングとしての3ヶ月児腎臓超音波検診の意義と問題点. *日泌尿会誌* 1998;89:468-476.
- 5) 岩室紳也. 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(平成 2 ~22 年度のまとめ)
- 6) Tsuchiya M, et al: Ultrasound screening for renal and urinary tract abnormalities in healthy infants. *Pediatrics International* 2003;45:617-623