

厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等総合研究事業）
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
スクリーニング方法の検討

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 院長
研究協力者 高橋 昌里 日本大学医学部小児科 教授
土田 聡子 秋田赤十字病院小児科 副部長

研究要旨：

秋田県における小児腎不全（慢性腎臓病：CKD グレード3以上）の57.1%が先天性腎尿路奇形：CAKUTで、85%が先天性異常に起因していた。しかし、三歳児健診における検尿において、有効にCAKUTが検出されているか、検出および事後処置については明らかでなかった。とくに秋田市においては、検尿受検率および精査受検率が高いが、精密健診受診表発行数が他項目（精神発達、その他）より多くなっているが、最終的な要医療率は最も低く、スクリーニングの有効性と診断の正確性の検討が必要と考えられた。

秋田市において、検尿陽性基準の統一化と二次検尿以降の検査および診断方法の記入式マニュアルを配布し回収することで、健診受診からかかりつけ医および専門医の診断にいたる経緯と問題点を検討した。

A. 研究目的

スクリーニングの有効性と診断の正確性の検討

- ①検尿陽性率および最終診断、受検率の調査。
- ②記載式マニュアルおよび健診従事者への知識の浸透による最終診断率への影響の検討。
- ③尿蛋白定量やクレアチニン定量をおこない、スクリーニングの正診率を検討。

B. 研究方法

①一次二次検尿において尿蛋白±血+糖±を陽性とし、陽性者において、尿蛋白定量、尿β2ミクログロブリン定量、尿クレアチニン定量、血清クレアチニン値、血圧測定を行った。

②一次検尿から、その後の診断まで記載式マニュアルに保健師、かかりつけ医、専門医（診断医）が記入し、保健センターへ返送し、最終診断までの検査内容および診断過程、最終診断名を調査した。

③二次検尿陽性者について、尿蛋白定量やクレアチニン定量をおこない、試験紙法と対比する。

（倫理面への配慮）

本研究での倫理委員会規定にもとづく。受検者保護者には、「研究協力のお願ひ」にて説明をおこなった。

C. 研究結果

精検対象検項目変更による対象者数変化と精査受検率への影響

①平成25年度 受検者数2,205名、尿有所見者252名（うち、蛋白++1名、+6名、±78名、潜血++6名、+7名、±117名、糖++0名、+0名、±6名）、精検対象者215名（健診医の判断で4名は精査推奨なし）。精査受診率86.5%

平成26年度（3ヶ月） 受検者数721名、有所見者71名（うち、蛋白++0名、+3名、±31名、潜血++3名、+3名、±31名、糖++0名、+0名、±1名）、精検対象者40名。

②一次検尿に対する二次検尿陽性率（蛋白32.3% 潜血53.3% 糖0%）二次検尿に対する精検有所見率（蛋白30%、潜血50%）

CAKUTの診断：左腎盂拡大1名

③尿蛋白/クレアチニン比>0.15 1名（一次～精検、蛋白±）

尿β2ミクログロブリン/クレアチニン値>0.34 0名

D. 考察

精査記入マニュアルの返送率は4.9%で、ほぼ精査受検率に一致していた。精査受診は平均18.2日で行われていた。すべてが小児科医からの返送であり、集団検診から精査、事後処置までが統一さ

れていた。この取り組みを行うことで、かかりつけ医・保健師への小児のCKDやCAKUTの認識が広まったと考えられる。かかりつけ医でも腎尿路エコーによるCAKUT検出方法について学ぶ場が要望された。

試験紙によるスクリーニングと尿蛋白クレアチニン値については必ずしも一致が得られず、CAKUTや腎炎検出への有効性については、さらにデータの集積が必要と考えられる。

E. 結論

精密検査受診票とともに記載式マニュアルを送付し、精検方法と検査の意義が周知された。一次検尿の検査紙によるスクリーニングには、改善の余地がある可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
 2. 学会発表
1. 日本小児科学会総会口演「当科における小児急性血液浄化療法の現況と課題」平成26年4月11日名古屋

2. 日本小児腎臓病学会 ワークショップ“乳幼児腎健診”「地域の三歳児健診における検尿とは」平成26年6月5日秋田市

3. 秋田県腎不全研究会奨励賞受賞講演「秋田県小児検尿の実態および有効性に関する検討」山本翔子、土田聡子、平成26年11月30日、秋田市

4. 日本小児科学会秋田地方会「当院における膀胱尿管逆流症管理の現況と問題点」平成26年12月14日、亀山仁美、土田聡子、秋田市

その他

1. 平成26年度秋田赤十字病院地域連携の会口演「こどものおしっこにまつわるはなし」平成26年8月9日、秋田市

2. 平成26年度秋田市母子保健従事者研修会「乳幼児にみられる腎疾患」平成27年2月2日、秋田市

3. 秋田市小児科医会 小児科談話会「小児の腎膠原病診療のポイントー乳幼児の腎疾患について」平成27年2月17日、秋田市

「G. 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（成育疾患克服等総合研究事業）
分担研究報告書

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関する研究

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 院長
研究協力者 濱田 陸 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科

研究要旨：

3歳児検尿の主たる対象疾患は先天性腎尿路異常(congenital anomalies of the kidney and urinary tract:以下 CAKUT)であり、慢性腎炎の発見を主目的とする学校検尿とは対象疾患が大きく異なる。平成24年度厚生労働科学研究特別研究事業「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)」(研究代表者 本田雅敬)での分担研究で、尿検査を用いての小児慢性腎臓病(chronic kidney disease:以下 CKD)ステージ早期のCAKUT発見には、尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比の感度が良好であることを示した。

しかし、尿中 β 2ミクログロブリンには試験紙が存在せず集団検尿のスクリーニングには適さない。そのため、試験紙の存在する、尿中蛋白/クレアチニン比、尿中アルブミン/クレアチニン比の各定量法がCAKUTスクリーニングに利用できるかを検討する試験を行った。2回に分けて検体収集を行い、1回目の中間結果では、尿中アルブミン/クレアチニン比試験紙法 > 尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比定量法 > 尿中アルブミン/クレアチニン比定量法 > 尿中蛋白/クレアチニン比試験紙法 \approx 尿中蛋白/クレアチニン比定量法 > 蛋白定性法 の順に感度が良好であることが判明した。今後、2回目の解析を合わせた結果ならびに健常集団との比較を行う予定である。

A. 研究目的

小児慢性腎臓病(chronic kidney disease:以下 CKD)の主原因は先天性腎尿路異常(congenital anomalies of the kidney and urinary tract:以下 CAKUT)であり、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。CAKUTはCKDステージ3の全国疫学調査では全体の60%以上を占めている。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は少なく、現行の検尿システムでの発見は困難である。CAKUTの中には根本的な治療介入が難しい疾患も多いが、早期介入することで予防可能な合併症(CKD-MBD, 栄養障害, 成長・発達障害, 心血管系合併症など)や、腎機能保護が可能な場合もあり、その早期発見は有用である。

昨年度の特別研究(H24-特別-指定-016)での分担研究で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ミクログロブリン/クレアチニン比の陽性率が高いことが明らかとなった。

本研究では、試験紙法の存在しない尿中 β 2ミクログロブリンの代替として、試験紙法の存在する尿中蛋白/クレアチニン比、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。

B. 研究方法

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。

1. 選択基準

- 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)

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

方法

上記基準を満たし、説明同意の得られた患者さんに対し

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 $\beta 2$ ミクログロブリン[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 早朝尿検体の残りを保存用検体として提出する。

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、各施設の責任者は研究事務局より通達の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。

4. 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 (クリニテックマイクロアルブ・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)、 $\alpha 1$ -ミクログロブリン (ラテックス凝集免疫法 SRL)

5. 各検査のカットオフを 尿蛋白定性: ±以上、尿中蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCr 以上、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン/クレアチニン比 0.34 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 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。

<倫理的配慮>

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。

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・承認を得た(H25-33)。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。

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。

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。

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、被験者の個人情報に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。(倫理面への配慮)

C. 研究結果

1) 2014年3月14日に1回目の検体回収および検査(53名分)、2014年12月22日に2回目の検体回収を行い現在検査結果待ち中(43名分)、である。

①第1回中間検査結果患者背景

53名の内訳は、男児36名:女児17名、年齢中央値10.5歳(IQR: 7.0-12.9歳)であった。腎機能別の患者人数は、CKDステージ1; 1名、ステージ2; 26名、ステージ3; 22名、ステージ4; 4名、ステージ5 0名であった。

②第1回中間検査結果検査陽性率(感度)

CKDステージ1および4, 5は数も少なく、スクリーニングでの発見対象とするのはCKDステージ2および3であるため、CKDステージ2ならびに3の各検査感度を算出した。

CKDステージ2

尿蛋白定性	31%
尿中蛋白/クレアチニン比定量	40%
尿中蛋白/クレアチニン比試験紙	50%
尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比定量	46%
尿中アルブミン/クレアチニン比定量	56%
尿中アルブミン/クレアチニン比試験紙	88%

CKDステージ3

尿蛋白定性	41%
尿中蛋白/クレアチニン比定量	58%
尿中蛋白/クレアチニン比試験紙	44%
尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比定量	86%
尿中アルブミン/クレアチニン比定量	59%
尿中アルブミン/クレアチニン比試験紙	95%

D. 考察

1) 検査感度の比較

まず、現行のスクリーニング方法である尿蛋白定性との比較では、何れの方法も感度が上まわっており、CAKUTでは定性法の偽陰性の可能性もわかっているため、今回試みた、どの方法も現行法より優れている可能性が示唆された。

平成24年度厚生労働科学研究特別研究事業「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)」(研究代表者 本田雅敬)で優位性が示された尿中 β 2ミクログロブリン/クレアチニン比定量との比較では、尿中アルブミン/クレアチニン比試験紙のみがほぼ同等か上まわる感度を示し、他の尿中蛋白/クレアチニン比定量・試験紙および尿中アルブミン/クレアチニン比定量は感度で劣ることが判明した。

今回の結果からは、定量による検査はスクリーニングには適さないため、集団検診・検尿のスクリーニングの場でCAKUTを発見するためには、現行の蛋白定性よりも、尿中蛋白/クレアチニン/比試験紙 < 尿中アルブミン/クレアチニン/比試験紙 が優れている可能性が示された。

また、尿中アルブミン/クレアチニン比の検査において、定量よりも試験紙の感度が増した理由は、定量が尿中アルブミンを特異的に測定しているのに対し、試験紙は尿中のアルブミン以外の低分子蛋白にも反応するためと考えている。

2) 今後の課題

2回目の測定結果と合わせ、感度の最終評価を行う。検査感度に伴う統計解析を行うとともに、健常集団と比較し特異度を含め、スクリーニング検査としての可能性を考察する。

E. 結論

中間の検査結果では、集団健診・検尿のスクリーニングの場でCAKUTを発見するためには、現行の蛋白定性よりも、尿中蛋白/クレアチニン/比試験紙 < 尿中アルブミン/クレアチニン/比試験紙 が優れている可能性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawaguchi E, Ishikura K, Hamada R, Nagaoka Y, Morikawa Y, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Noda E, Miura M, Ando T, Honda M. Early and frequent development of ocular hypertension in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2014, 29: p 2165-2171
- 2) Okuda Y, Ishikura K, Hamada R, Harada R, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Fukuzawa R, Ogata K, Honda M. Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulonephritis: frequency, clinical features, and outcome in children. *Nephrology (Carlton)*. 2014, Dec 18 ahead of print
- 3) 本田雅敬, 上村治, 高橋昌里, 松山健, 田中亮二郎, 和田尚弘, 土田聡子, 松村千恵子, 坂井清英, 柳原剛, 阿部勝巳, 岡本正二郎, 濱田陸, 中野優. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見. 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) 乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康調査の効果的実施に関する研究 平成25年度 総括・分担研究報告書 岡明. 2014: p33-45
- 4) 本田雅敬, 濱田陸. 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. 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) 乳幼児の疾患疫学を踏まえたスクリーニング及び健康調査の効果的実施に関する研究 平成25年度 総括・分担研究報告書 岡明. 2014: p55-61
- 5) 濱田陸. 思春期腎移植でも成長速度は悪化しない -NAPRTCSがすべてではない- 日本小児腎不全学会雑誌. 2014; 34: p25-29
- 6) 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, 吉田瑤子, 藤村吉博, 池島裕子, 宮田敏行, 山内秀雄, 大竹明, 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 日本小児腎不全学会雑誌. 2014; 34: p57-59

- 7) 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. 日本小児腎不全学会雑誌. 2014; 34: p76-78
- 8) 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. 日本小児腎不全学会雑誌. 2014; 34: p101-103
- 9) 濱田陸, 石倉健司. 慢性腎臓病に対する食事療法基準(小児)慢性腎臓病に対する食事療法基準2014年版(編 日本腎臓学会)p14-23, 東京医学社, 2014.
2. 学会発表
- 1) Okuda Y, Ishikura K, Terano C, Kubota W, Yoshida Y, Mikami N, Shinozuka S, Harada R, Hamada R, Hataya H, Fukazawa R, Ogata K, Honda M. Irreversible severe kidney injury and anuria in a child with atypical hemolytic uremic syndrome under administration of eculizumab. The 12th Japan-Korea Pediatric Nephrology Seminar 2014, Kobe, 2014年4月19日~20日, 19日
- 2) 渥美香奈, 濱田陸, 原田涼子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬, 福澤龍二, 河野達夫, 大竹山令奈. 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117回日本小児科学会学術集会, 愛知, 2014年4月11日~13日, 12日.
- 3) 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とC3 glomerulonephritis 小児における臨床像と予後. 第117回日本小児科学会学術集会, 愛知, 2014年4月11日~13日, 12日
- 4) 菊永佳織, 石倉健司, 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, 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117回日本小児科学会学術集会, 愛知, 2014年4月11日~13日, 13日
- 5) 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬. 乳幼児腎臓検診 CAKUT発見のために. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014年6月5日~7日, 5日
- 6) 岡本正二郎, 松山健, 大友義之, 金子徹治, 土田聡子, 友常雅子, 森川和彦, 濱田陸, 北川照男, 上村治, 本田雅敬. 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. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014年6月5日~7日, 6日
- 7) 三上直朗, 河野達夫, 吉田賢弘, 久保田亘, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 腎血管評価におけるBolus Tracking法を用いた造影CTの有用性. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014年6月5日~7日, 6日.
- 8) 原田涼子, 石倉健司, 篠塚俊介, 濱田陸, 幡谷浩史, 金子徹治, 森川和彦, 友常雅子, 内川清次, 大森多恵, 高橋弘剛, 原光彦, 荒木聡, 小保内俊雅, 濱崎祐子, 本田雅敬. 小児腎機能障害患者に対する安全な薬剤投与にむけて: 医師、薬剤師における小児腎機能及び腎毒性・腎排泄性薬剤に対する意識調査. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014年6月5日~7日, 6日
- 9) 三上直朗, 幡谷浩史, 吉田賢弘, 久保田亘, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬. 小児ネフローゼ症候群における血栓症リスク評価法. 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014年6月5日~7日, 6日.
- 10) 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, 緒方謙太郎, 本田雅敬. 血尿を伴う初発ネフローゼ症候群に腎生検は必要か? 第49回日本小児腎臓病学会学術集会, 秋田, 2014年6月5日~7日, 7日
- 11) 濱田陸, 原田涼子, 坂井智行, 濱崎祐子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. 小児生体腎移植における腎提供前後の腎機能について. 第57回日本腎臓学会学術集会, 神奈川, 2014年7月4日~6日, 6日, パシフィコ横浜
- 12) 長岡由修, 幡谷浩史, 濱田陸, 石倉健司, 本田雅敬. 新生児腎静脈血栓症の治療選択~保存的治療か腎代替療法か~ 第59回日本透析医学会学術集会・総会, 兵庫, 2014年6月12日~15日, 13日,
- 13) 濱田陸, 幡谷浩史, 石倉健司, 本田雅敬. 当院でのPD関連腹膜炎の起炎菌調査とempiric therapyの再考. 第59回日本透析医学会学術集会・総会, 兵庫, 2014年6月12日~15日, 13日, 神戸国際会議場
- 14) 石倉健司, 菊永佳織, 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, 本田雅敬. 小児腎不全患者の心手術: 腎移植との関連を考慮して. 第59回日本透析医学会学術集会・総会, 兵庫, 2014年6月12日~15日, 13日, 神戸国際展示場
- 15) 濱田陸. 新生児AKIおよび腎機能の長期予後. 第106回徳島周産期研究会, 徳島, 2014年10月24日
- 16) 吉田賢弘, 濱崎祐子, 原田涼子, 濱田陸, 石倉健司, 幡谷浩史, 長江千愛, 瀧正志, 本田雅敬. 後天性XI因子インヒビターを認めたSLEの1例. 第44回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2014年10月25日
- 17) 久保田亘, 濱田陸, 吉田賢弘, 篠塚俊介, 奥田雄介, 寺野千香子, 三上直朗, 原田涼子, 石倉健司, 幡谷浩史, 本田雅敬. Eculizumabで寛解した百日咳感染後の非典型溶血性尿毒症症候群(aHUS) 乳児例. 第44回日本腎臓学会東部学術大会, 東京, 2014年10月25日
- 18) 濱田陸. 小児期発症難治性ネフローゼ症候

- 群とリツキシマブ. 腎移植領域TVフォーラム, 東京, 2014年10月7日
- 19)濱田陸. 小児AKIの対応と輸液. 輸液セミナー2014, 東京, 2014年8月31日
- 20)濱田陸. aHUSの診断と治療. 東海小児aHUSセミナー, 愛知, 2014年4月19日
- 21)濱田陸. 児生体腎移植における腎提供前後のドナー腎機能. 第47回日本臨床腎移植学会, 奈良, 2014年3月13日
- 22)Terano C, Ishikura K, Yoshida Y, Kubota W, Okuda Y, Shinozuka S, Hashimoto J, Hamada R, Harada R, Hataya H, Iyoda S, Miyata T, Yoshida Y, Fujimura Y, Honda M. When to start and how to stop eculizumab in children with atypical hemolytic uremic syndrome? XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014年12月
- 23)Kubota W, Hamada R, Yoshida Y, Shinoduka S, Okuda Y, Terano C, Minakami N, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M. An infant case atypical hemolytic uremic syndrome following Bordetella pertussis infection treated with Eculizumab. XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014年12月
- 24)Hamada R, Harada R, Ishikura K, Hataya H, Honda M. Can we screen for congenital anomalies of kidney and urinary tract(CAKUT)in urinalysis? XII Asian Congress of Pediatric Nephrology, New Delhi, 2014年12月
- 25)Harada R, Ishikura K, Hataya H, Hamada R, Matsui Z, Satoh H, Hamasaki Y, Nakazato Y, Shishido S, Honda M. ABDOMINAL INFECTION AND SURGERY MAY CAUSE ENCAPSULATING PERITONEAL SCLEROSIS AFTER PEDIATRIC KIDNEY TRANSPLANTATION. 15th Congress of the international Society of Peritoneal Dialysis Madrid, 2014年9月
- 26)原田涼子、石倉健司、篠塚俊介、濱田陸、幡谷浩史、金子徹治、森川和彦、友常雅子、内川清次、大森多恵、高橋弘剛、濱崎祐子、本田雅敬. 小児腎機能障害患者に対する安全な薬剤投与にむけて: 医師、薬剤師における小児腎機能及び腎毒性・腎排泄性薬剤に対する意識調査. 第41回日本小児臨床薬理学会, 大阪, 2014年10月
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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 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

先天性腎尿路奇形早期発見を目的に、山武市4ヶ月児乳児健康診査（以下、健診）において、腎長径42mm未満、左右差8mm以上、SFU3度以上の基準を用い、腎エコーを施行した。スクリーニング陽性者は9名(3.1%)、精査有所見者は3名(1.0%)でVUR左III右V・右萎縮腎（手術）、左尿管膀胱移行部狭窄と左孤立腎嚢胞であった。スクリーニング基準の明確化により臨床検査技師等による施行の可能性が示唆され、スクリーニング陽性率を低くおさえ、患者家族への不要な心配を減らす効果がある。

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、先天性腎尿路奇形(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。しかし、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などに関し、統一した指標はなかったが、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した。

B,研究方法

平成24年度厚生労働科学特別研究(H24-特別・指定-0-16)において、4ヶ月児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、1)腎長径 $-2.5SD$ 値42.0mm未満、2)左右差99パーセントایل8mm以上、3)水腎症SFU3度以上（明らかあるいは変動する拡張腎杯を有するSFU2度を含む）、4)一側腎欠損、5)腎エコー輝度の異常、腎盂粘膜肥厚、上部尿管拡張、嚢胞・腫瘍など、背臥位にて、6)膀胱形態・壁の異常、膀胱後面の尿管拡張。

対象となるすべての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千葉県山武市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 1)~6)をスクリーニング基準として、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・尿蛋白/Cr (g/gCr)、尿β2ミクログロブリン(BMG)/Cr(μg/mgCr)、1),2),3),4)に血液検査を推奨し、異常値の目安として血清Cr 0.27mg/dl (97.5パーセントイル)・cys-C1.26mg/L (97.5パーセントイル)を提示した。また、画像検査に関しては、主治医の判断によるが、1),2),3),4),6)の全例・5)の必要例に排泄性膀胱尿道造影(VCG)、1),2),4)の全例・3),5),6)の必要例に腎シンチを推奨、レノグラム・IVP等適宜施行とした。腎エコー計測値と共に、推奨検査項目の結果を経時的に記入できる経過記録票を添えた。

C,結果

2013年10月より2014年12月にかけて、4ヶ月児健診を受診し、腎エコー検査に同意した305名に腎エコーを施行した。うち月齢7ヶ月以上の14名(7ヶ月3, 8ヶ月4, 9ヶ月3, 10ヶ月2, 12ヶ月2、男5, 女9)および多嚢性異形成腎で他院にてフォロー中の女兒1名を除く290名(男157, 女133)を対象とした。健診時月齢 3.5 ± 0.1 ヶ月(3.2~6.4ヶ月)、在胎週数(31w6d~42w、中央値39w2d)、出生体重(3020±397g, 1480~4245g、2500g未満22名)、健診時体重(6744±890g, 4590~9710g)、健診時身長(62.4±3.3cm, 55.6~69.8cm)であった。

290名の腎エコー計測データは左腎長径 52.4 ± 4.5 mm (39.7~66.0mm), -2.5SD 41.2mm、右腎長径 52.7 ± 4.4 mm (40.2~64.2mm), -2.5SD 41.8mm、左右差99%タイル8.0mm(0~9.3mm)であり、平成24年度厚生労働科学特別研究における基準値設定と合致していた。290名580腎のSFU gradeは0度(右265, 左252)、1度(右24, 左30)、2度(右0, 左5)、3度(右1, 左3)、4度0であった。

スクリーニング陽性者は、9名(3.1%)であり、内訳は、①両腎長径42mm未満1名(0.3%)、②SFU3度1名、③SFU3度+左右差3名、④左右差1名、⑤SFU2度+著

明な腎杯拡張または上部尿管拡張2名、⑥左腎嚢胞1名であった。

以下に、スクリーニング陽性者の詳細を示す。

① 両腎42mm未満の1例は、健診時右39.7mm(-2.8SD)、左40.2mm(-2.8SD)であり、両側低形成腎が疑われたが、血清Crは0.25mg/dlと正常範囲であった。4ヶ月時尿BMG/Cr3.3、尿蛋白/Cr0.16、7ヶ月時尿BMG/Cr1.27、尿蛋白/Cr0.19であった。その後、両腎サイズの増加を認め、1歳2ヶ月時、右52.3mm、左53mmまで腎サイズ成長し、経過観察中である。

② 左SFU3度の1例は、5ヶ月時SFU3度、血清Cr0.2mg/dl, cys-C1.05, 尿蛋白陰性, 尿BMG/Cr0.79、7ヶ月時SFU3度、今後画像検査予定

③ SFU3度+左右差3名

a) 膀胱尿管逆流(VUR)左III右V・右萎縮腎(手術)
エコー検査開始時、右SFU1度であったが、偶然検査終了前に排尿し、右SFU3度となった。腎長径左右差9.3mm(右52.9mm, 左61.2mm)は排尿の有無に関わらず、一貫した異常所見であった。腎シンチにおいて右分腎機能23.8%の萎縮腎であったが、右腎サイズは52.9mm(+0.05SD)と正常範囲であり、左右差8mm以上の所見の重要性が示唆された。

6ヶ月時血清Cr0.27, cys-C1.27, 尿蛋白/Cr0.10, BMG/Cr0.54

1歳時、VUR改善なく、逆流防止術施行

b) 左尿管膀胱移行部狭窄

左SFU3度、左右差8.3mm(左61.2mm, 右52.9mm)

利尿レノグラム拡張非閉塞型、腎シンチ分腎機能正常

5ヶ月時血清Cr0.2, cys-C1.14, 尿BMG/Cr1.0

7ヶ月時尿蛋白/Cr0.13, 尿BMG/Cr0.28

c) 左水腎症

左SFU3度(前後径10.7mm)

左右差8.0mm(左58.9mm, 右50.9mm)

5ヶ月時左SFU3度, BMG/Cr1.06, 今後画像検査予定

④ 左右差の1例

左右差8.3mm(左58.4mm, 右50.1mm)

エコー検査フォローされず

⑤

a) SFU2 度+尿管拡張

9ヶ月後 SFU3 度、経過観察中

b) SFU2 度+著明な腎杯拡張

5ヶ月時 SFU2 度、尿蛋白/Cr0.03, BMG/Cr0.13

経過観察中

⑥ 左腎嚢胞

左腎孤立性嚢胞 20×17mm→14ヶ月後 23×8

7ヶ月時尿蛋白/Cr0.10, BMG/Cr1.07

精査有所見者は、上記下線の3名(1.0%)であった。

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、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。今回の検討で、腎長径 42mm 未満を呈したのは、290 名中 1 名のみであったが、本例の血清 Cr は正常範囲で、経時的観察で腎長径の増加が見られ、現段階では、低形成腎とは診断できない。また、本例において、4ヶ月時尿 BMG/Cr 3.3 と高値を認めたが、乳児における尿 BMG/Cr の正常値は不明であり、今後の課題である。

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。今回の検討においても、左 III 右 V の VUR 症例における右萎縮腎の検出において腎長径左右差は重要な所見であることが、再確認できた。

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、水腎症のスクリーニング基準を、「基本 SFU3 度以上とするが、1・2 個でも明らかあるいは変動する腎杯拡張が認められる場合は 2 度も適宜、スクリーニングする」とした。今回の

検討において、水腎症によるスクリーニング陽性者は 290 名中 6 名(2.1%)(うち SFU2 度 2 名)であったが、現時点での精査陽性者は 2 名で、いずれも SFU3 度であった。水腎症のスクリーニング基準の妥当性については今後さらに検討したい。

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、一般小児科医・臨床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、スクリーニング基準の明確化は、スクリーニング陽性率・医療機関への紹介者を低くおさえ、医療機関への負担・医療費を減らすとともに、患者家族への不要な心配を減らす効果がある。今後、さらにスクリーニング基準の確立に向けて検討を続けて行く予定である。

E, 結論

腎長径 42mm 未満、左右差 8mm 以上、SFU3 度以上等のスクリーニング基準を用い山武市 4 ヶ月児健診腎エコーを 290 名におこなった。スクリーニング陽性者は、9 名(3.1%)、精査有所見者は 3 名(1.0%)で VUR 左 III 右 V・右萎縮腎(手術)、左尿管膀胱移行部狭窄(UVJS)と左孤立腎嚢胞であった。

スクリーニング基準の明確化により、一般小児科医・臨床検査技師による腎エコー施行の可能性が示唆され、スクリーニング陽性率・医療機関紹介者を低くおさえることも可能となる。

F, 研究発表・文献

1. 論文発表

1) Kanemoto K, Matsumura R, Anzai M, Matsumura C, Kurayama H: Urinary excretion of interleukin-6 in pediatric IgA nephropathy patients. J Nephrol Therapeutic 2014,S11. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-0959.S11-004>

2. 学会発表

1) 松村千恵子, 金本勝義, 安齋未知子, 飯田由起子, 小林雅代, 倉山英昭, 北村博司: 3 歳児検尿・腎エコー、学校検尿契機に発見された低形成腎症例における早期発見に有用な指標の検討. 第 49 回日本小児腎臓病学会学術集会 2014/6/5-7 秋田

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（成育疾患克服等総合研究事業）
分担研究報告書

濾紙血によるクレアチニン測定の信頼性の検討
「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」

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 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 藤田保健衛生大学小児科教授

研究要旨：3歳時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慢性腎臓病 (CKD) のステージ 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。平成 25 年度の本分担研究において予備研究として濾紙血によるクレアチニン測定の信頼性について検討した。濾紙血によるクレアチニン値と血清クレアチニン値は相関が良い相関があったため、本年度は実際の新生児検体で濾紙血クレアチニンの基準値作成を行っている。今回は検討の途中であるが、この手法が確立した場合は、理論上約 300 検体/円のコスト増で測定が可能になり、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 $\beta 2$ 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。

平成 25 年度の検討で、液体クロマトグラフィタンデムマススクリーニング法による濾紙血

クレアチニンを測定する方法が確立できたため、平成 26 年度は実際に新生児の実検体を測定して、その基準値作成を行うこととした。

B. 研究方法

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

対象

愛知県、三重県の産婦人科 4 施設で男女各 25 検体。腎機能に影響しそうな要素がある場合は除外した。

方法

タンデムマススクリーニング採血時に、濾紙 2 スポット分だけ検体を余分に採取し、これを用いてクレアチニンを抽出し、液体クロマトグラフィ質量分析法 (LC MS/MS) で定量する。性別、出生体重、Apgar score (5 分)、採血日齢を登録票に記載する。男女各 100 検体ずつ採取し、濾紙血クレアチニンの基準値を作成する。

(倫理面への配慮)

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

審査機関：名古屋市立大学大学院倫理委員会
受付番号：859-2

C. 研究結果

平成25年度の予備研究で確立した濾紙血クレアチニン測定を実際に新生児で行うこととした。スクリーニングの対象は愛知、三重の産婦人科 4 施設 (地域周産期母子医療センター1施設、開業産婦人科3施設) で正常新生児男女各25検体の計200検体を測定することとしている。現段階で男女各50検体を採取、測定しておりこの濾紙血クレアチニンの分布を図に示す。

D. 考察

濾紙血クレアチニン測定の手法が確立できたため、濾紙血クレアチニン値の中央値は 0.204 (0.179-0.229) であり、これは Boer らが過去に報告している同日齢の血清クレアチニン基準 0.45mg/dL の約半分であった。これは濾紙血が全血であるため、血清で測定する過去の報告と差が出ているものと考えた。

実際に平成 25 年度に行った予備実験の結果では、酵素法と濾紙法にかなりの誤差 (約 44%) があつたが、十分な相関は得られていた。したがって、今回も検討の前に予想されていたのは過去の報告にある血清クレアチニンの半分程度を予測していた。今回の結果は予想されたものとほぼ同値であった。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、この結果はこれに耐えうるものであると考えた。

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いる。そのため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、タンデムマススペクトロメトリーの設定を変更することとクレアチニン同位体の試薬のみで測定が可能になる。コストとしては理論上 1 円あたり 300 検体の測定が可能である。このように新たなコストはほとんど必要ないという利点がある。

E. 結論

今回の検討で、濾紙血のクレアチニンスクリーニングは新生児期にCAKUTを発見するスクリーニング方法として使用可能であると考えた。既存のタンデムマススクリーニングの方法を用いているため、容易に全国規模での運用が可能になるという点でも現実的なスクリーニング方法であると言える。カットオフ値は今回作成する基準値の中央値の2倍を考えている。腎機能としては50%にあたり、CKDステージ3以上をスクリーニングすることになる。そのためにCKDステージ1,2のCAKUTは、このスクリーニングでは見つけることはできないという弱点はある。しかし、早急に対応が必要な中等症以上のCAKUTを発見できるという点で意義深いスクリーニングとなると考えている。検体数を重ねて基準値を固定し、モデル地区を設定してスクリーニングとしての信頼性・妥当性を検討し、全国展開していきたい。

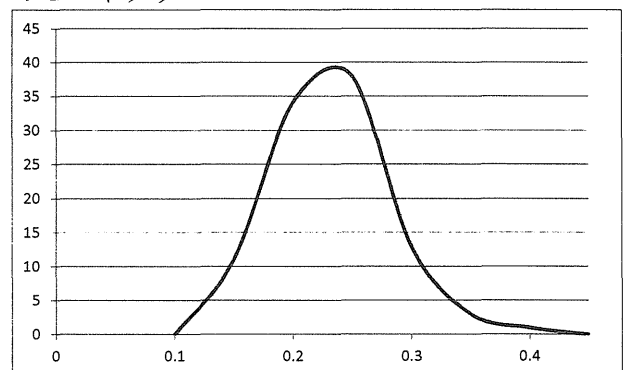
F. 研究発表

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. Reference glomerular filtration rate levels in Japanese children: using the creatinine and cystatin C based estimated glomerular filtration rate. Clin Exp Nephrol. 2014 [Epub ahead of print]
2. Hibino S, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Iwata N, Ito H, Nakano M, Tanaka K. Three-year outcome of children with idiopathic nephrotic syndrome under a unified immunosuppressive protocol. Pediatr Int. 2014. [Epub ahead of print]
3. Hibi Y, Uemura O, Nagai T, Yamakawa S, Yamasaki Y, Yamamoto M, Nakano M, Kasahara K. The ratios of urinary β 2-microglobulin and NAG to creatinine vary with age in children. Pediatr Int. 2014. [Epub ahead of print]

4. Yamada T, Ushijima K, Uemura O. A hospital-acquired outbreak of catheter-related nontuberculous mycobacterial infection in children on peritoneal dialysis. *CEN Case Reports*. 2014. [Epub ahead of print]
 5. Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol*. 2014. [Epub ahead of print]
 6. Uemura O, Hattori M, Hataya H, Ito S, Ito N, Akizawa T. Pharmacokinetics of darbepoetin alfa after single, intravenous or subcutaneous administration in Japanese pediatric patients with chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol* 2014 [Epub ahead of print].
 7. Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, *et al*. Progression to end-stage kidney disease in Japanese children with chronic kidney disease: results of a nationwide prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 878-884.
 8. Funato M, Uemura O, Ushijima K, Ohnishi H, Orii K, Kato Z, *et al*. A Complement Factor B Mutation in a Large Kindred with Atypical Hemolytic Uremic Syndrome. *J Clin Immunol* 2014; 34: 691-5.
 9. 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 the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol*. 2014; 18: 718-25.
 10. 中野優, 上村治. 小児腹膜透析とカルニチン. 透析療法ネクストXVII. 2014; 99-107.
 11. 上村治. 誰でもわかる GFR. *日児腎誌*. 2014; 27: 76-80.
 12. 上村治. 小児 CKD および合併症の治療. *日本医事新報*. 2014; 4717: 25-33.
 13. 伊藤秀和, 日比野聡, 田中一樹, 山川聡, 永井琢人, 上村治, 牛嶋克実. Typical HUS として紹介された血栓性血小板減少性紫斑病の6歳女児例. *日児腎不全誌*. 2014; 34: 164-166.
 14. 日比野聡, 上村治, 永井琢人, 山川聡, 伊藤秀和, 田中一樹. 当センターで治療した典型的 HUS 10 例の予後. *日児腎不全誌*. 2014; 34: 160-163.
 15. 山川聡, 上村治, 永井琢人, 日比野聡, 伊藤秀和, 田中一樹. 小児腹膜透析患者に対するシナカルセト塩酸塩の投与方法について. *日本小児腎不全学会雑誌*. 2014; 34: 95-97.
 16. 上村治. 診療ガイドラインの有用性と問題点「CDK 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」. *日本小児腎不全学会雑誌*. 2014; 34: 21-22.
 17. 上村治. 小児慢性腎臓病患者のトランジション(移行). *腎と透析*. 2014; 76: 469-473.
 18. 上村治. 体液量を見極める. *小児科学レクチャー*. 2014; 4: 516-524.
 19. 上村治. 小児の腎機能評価. *日本医師会雑誌*. 2014; 143: 592-594.
 20. 上村治. 小児の新しい糸球体濾過量推算式 (eGFR). *小児科診療*. 2014; 77: 717-722.
2. 学会発表
1. 上村治. 教育講演「誰でもわかるGFR」. 第49回日本小児腎臓病学会. 2014.6.5. 秋田
 2. 上村治. シンポジウム「思春期の移行支援としての患者教育」. 第36回日本小児腎不全学会. 2014.10.31. 松江
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

図：濾紙血クレアチニン値 (x 軸) と人数 (y 軸) のヒストグラム



「成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業」 岡班 (H25-次世代 - 一般 - 003)
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

3 歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見

3 歳児における尿中蛋白・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 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 院長
研究協力者 松山 健 公立福生病院副院長
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

2012 年の CKD (chronic kidney disease:慢性腎障害) ガイド改定においても Kidney disease improving global outcomes (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。小児領域においても今後尿中蛋白・クレアチニン比での評価が普及することが想定されるが、尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン・クレアチニン比、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン・クレアチニン比を含め、その有用性の指摘にもかかわらず多数の日本人小児を用いての基準値は皆無のため、本研究において基準値を作成し昨年度報告した 3 歳児における各基準値の適切性について検討した。1817 例全例での、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、 $\beta 2$ ミクログロブリン・クレアチニン比、 $\alpha 1$ ミクログロブリン・クレアチニン比の 97.5%はそれぞれ、0.122g/gCr、34.9mg/gCr、0.383 μ g/mgCr、4.30 μ g/mgCr であった。3 歳児における基準値は、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、 $\beta 2$ ミクログロブリン・クレアチニン比はそれぞれ、0.150g/gCr、30.0mg/gCr、0.50 μ g/mgCr と設定した場合、実測と鑑みても相違ないことが想定された。また従来の尿蛋白試験紙法による評価は必ずしも正確ではないことも改めて明らかになった。

A. 研究目的および背景

学校検尿は 1973 年の学校保健法 (2009 年に学校保健安全法に改正) の改訂に基づ

き、1974 年に全国で開始され、1979 年以降は全国小中学校の毎学年に対し毎年行われている。その事業の中で、1 次、2 次検

尿は主に試験紙法で行われており、蛋白、潜血、糖、pH の測定が勧められている。2011 年に財団法人日本学校保健会発行の学校検尿のすべてでは、暫定診断の基準の中で、蛋白尿 (+) 以上は、蛋白・クレアチニン比 0.2 以上として判定できるとしているが、これは暫定診断のための参考事項であり、尿定性は濃縮尿・希釈尿の要素を加味していない検査である事は理解されなくてはならない。

一方で 2012 年の CKD ガイド改定においても Kidney disease improving outcomes (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。学校検尿においても希釈尿による偽陰性は慢性腎不全に進行しうる疾患の見逃しの可能性があり、また濃縮尿による偽陽性は、不必要に児への検査を課するのみならず、本人及び家族に対する精神的、時間的な負担を与える可能性がある。

尿中蛋白・クレアチニン比は、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基準値は存在しない。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。

一方尿中 $\beta 2$ ミクログロブリン・クレアチニン比は CKD3 の患者に置いて 96.2% で 0.34 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 以上である事が報告されておりそのマーカーとして意義は高いが、日本人における各年齢の正常値は明らかではない。

また尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリンは $\beta 2$ ミクログロブリンに比べ尿低 pH 域における安定性が高い事が指摘されているが、小児領域における正常値に関する報告でさえ皆無である。

また、2012 年改訂の CKD ガイドの中で、糖尿病を原因とした CKD の重症度分類の中で尿中アルブミン・クレアチニン比をそのリスク因子として登用しており、正常値を 30 mg/mgCr と設定している。一方で、小児領域では尿中アルブミン・クレアチニン比の CKD 患者における有用性は明らかではなく、基準値の設定に関する報告でさえ皆無である。

これらの尿検査項目に関し、今後有用なスクリーニングとなりうると考えられ検討した。

B、対象

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。対象地域は東京都予防医学協会が学校検尿事業検査を行った地域において各学年 100 名を超える学童を対象とし属する学年は 3 歳児～高校 3 年生までの計 15 学年を対象とした。

なお本研究は、3 歳検尿における尿を用いた、尿蛋白・クレアチニン比、アルブミン・クレアチニン比、 $\beta 2$ ミクログロブリン

ン・クレアチニン比を検討した前研究からの継続にて行っており、3歳児の連続、整合性を確認するため研究であり、3歳~5歳児についても検討することとした。

C、方法

①学校検尿事業において定められた容器で持参した早朝第一尿を通常通り東京都予防医学協会に学校検診として検体を搬送、ルーチンの尿試験紙による評価を行う。

②引き続き余剰検体より、地域別、学年別、可能ならば男女別の各グループから可能な限りランダムに選択をおこない、それらの検体について以下の検査を同日中に行った。

- ・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・オートアナライザーを利用)
- ・尿中β2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、シーメンス製旧式法)
- ・尿中α1ミクログロブリン(ラテックス比濁法、栄研化学製)

なお、検体番号については、ルーチンの尿試験紙法での番号と別番号を設定し、匿名化を行った。測定結果についてのみ東京都立小児総合医療センター内データセンターへ同日送付した。検査終了後の残検体は、同データセンターにおけるデータの確認の後、廃棄した。

(倫理面への配慮)

本研究では、悉皆性が重要とし、匿名化を図ったうえで、研究代表施設における情報公開、拒否をする機会の供与などを明ら

かにした。また実施組織である各小学校校長および公立小学校であれば各自治体教育委員会の許可を受けたうえで実施した。なお公立福生病院内および東京都予防医学協会内の倫理委員会に申請し、了承を受けた後本研究を行った。

D、結果

全体で1817症例の尿が採取、計測された。その内訳は男児：918例、女児899例であった。各年次の症例数は表1に示す。1817例全例での、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、β2ミクログロブリン・クレアチニン比、α1ミクログロブリン・クレアチニン比の97.5%はそれぞれ、0.122g/gCr、34.9mg/gCr、0.383μg/mgCr、4.30μg/mgCrであった。それぞれの50%tileは0.049g/gCr、9.7mg/gCr、0.122μg/mgCr、1.51μg/mgCrであった。年代(3歳児~5歳児、小学校、中高生)毎のそれぞれの項目の97.5%tile、50%tileを表2に示す。いずれの項目も低年齢において、高値となる傾向が認められた。

各項目について、度数分布にばらつきがあるため、各項目、各学年についてLMS法を用いて検討した。なお、この検討において中学校2年生は1回目検査データのばらつきが大きかったため、全く別のグループを再度選択しその2回目の検査データを使用した。表3に各学年での、尿中蛋白・クレアチニン比、アルブミン・クレアチニン比、β2ミクログロブリン・クレアチニン比、α1ミクログロブリン・クレアチニン比の、実測での97.5%tile、LMS法を用いた97.5%tile、およびLMS法で用いた実

際の陽性率を示す。

この基準値より、任意の尿中蛋白・クレアチニン比：0.15g/gCr、アルブミン・クレアチニン比：30mg/gCr、 $\beta 2$ ミクログロブリン・クレアチニン比：0.35 μ g/mgCr および 0.45 μ g/mgCr、 $\alpha 1$ ミクログロブリン・クレアチニン比：45 μ g/mgCr および 35 μ g/mgCr として設定した場合の、その陽性率を表 4 に示す。

本研究では従来の尿蛋白定性試験紙成績との関連も評価した。尿蛋白定性の基準値を表 5 にしめす。実測の尿蛋白定量との比較を表 6 に示すが、1815 例中、1744 例で正確な評価がなされていたが、(±) をカットオフとした場合 54 例が偽陰性と評価され、4 例が偽陽性、(+) をカットオフとした場合 3 例が偽陰性、13 例が偽陽性で評価されていた。蛋白定性と尿中蛋白クレアチニン比実測を比較したものを表 7 に示す。蛋白定性のカットオフを (+)、尿中蛋白・クレアチニン比のカットオフを 0.122 (g/gCr) とした場合の感度は 31.1% (14 例/45 例)、特異度 99.1% (1754 例/1770 例)、陰性的中率 98.2% (1754 例/1785 例)、陽性的中率 46.7% (14 例/30 例) であった。偽陰性の患者 28 例の尿中 Cr 値は 91.5mg/dl で全体の中央値 116.2mg/dl (尿中クレアチニン値は表 8 を参照) と比して若干低値であり、希釈による尿中 Cr 低値も原因として考えられた。しかしこの尿定性検査は蛋白定性陰性を 150mg/dl 以下とした場合でも、蛋白定性陰性全 1761 例の中で 54 例 (3.0%) が偽陰性であった。

蛋白定性のカットオフを (±)、尿中蛋白・クレアチニン比のカットオフを 0.122 (g/gCr) とした場合、偽陰性は 28 例に、

疑陽性は 37 例に認められ、感度は 37.8% (17 例/45 例)、特異度 97.9% (1733 例/1770 例)、陰性的中率 98.4% (1733 例/1761 例)、陽性的中率 31.5% (17 例/54 例) であった。

以下今回の研究において検討したシーメンス社製尿中蛋白・クレアチニン比試験紙法の結果を表 9 に示す。0.15g/gCr を陽性とした場合、尿中蛋白クレアチニン比試験紙法の感度は 34.6% (9 例/26 例)、特異度は 99.4% (1781 例/1789 例)、陰性的中率は 99.1% (1781 例/1798 例)、陽性的中率は 52.9% (9 例/17 例) であった。

しかし実測値で 0.5 以上であった症例の中で、試験紙法で陰性であった症例はなかった (2 例中 0 例)。試験紙法で偽陰性だった症例のうち 13 例は実測尿中蛋白クレアチニン比 0.3 未満であった。

5、考察

2012 年の CKD (chronic kidney disease: 慢性腎障害) ガイド改定において KDIGO の勧告を受け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。成人領域では基準値を 0.15g/gCr と明確に設けている。小児領域における基準値はこれまで 0.2g/gCr とされて来たが、2011 年に財団法人日本学校保健会発行の学校検尿のすべてにおいて、その暫定診断の基準の中で、蛋白尿 (+) 以上は、蛋白・クレアチニン比 0.2 以上に相当するとしている。また 2002 年の NKF-K/DOQI の中でも 0.2g/gCr 以上を基準としている。しかし、小児領域特に日本人での基準値の報告に明確なものはない。

尿中 $\beta 2$ ミクログロブリンは CKD 患者において尿中蛋白よりも早期に上昇する率が

高いことが報告されており、その基準値の設定は重要である。

また、尿中 $\alpha 1$ ミクログロブリン測定は欧米においては $\beta 2$ ミクログロブリン測定よりも普及しているが、国内ではあまり一般的ではなく日本人小児における基準値は3歳児を含め皆無である。しかし $\alpha 1$ ミクログロブリンは低 pH における安定性において $\beta 2$ ミクログロブリンより優れており検査の有用性が指摘される。

今回我々は、東京都予防医学協会の協力のもと、健常児 1818 人の早朝尿を用いこれらの検討を行った。まだ年齢別サブ解析の成績の詳細な評価はできていないが、症例数は各学年 100 人以上での検討であり、今回おおむねの評価が一般臨床上可能な基準値を得ることができた。また従来の尿蛋白試験紙法による評価は必ずしも正確ではないことも改めて明らかになった。なお新しい尿中蛋白クレアチニン比測定試験紙法は今回の対象が原則的にスクリーニングにおける母集団であるためその利用価値につき十分な評価ができなかった。

E. 結語

本研究において、3歳児～高校3年生まで 1817 症例の尿が採取、計測された。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、 $\beta 2$ ミクログロブリン・クレアチニン比、 $\alpha 1$ ミクログロブリン・クレアチニン比の 97.5% はそれぞれ、0.122g/gCr、34.9mg/gCr、0.383 μ g/mgCr、4.30 μ g/mgCr であった。それぞれの 50% tile は 0.049g/gCr、9.7mg/gCr、0.122 μ g/mgCr、1.51 μ g/mgCr であった。

F. 研究発表

1.論文発表

- 1) Clin Exp Nephrol 17:99-105,2013
Establishment of a normal reference value for serum $\beta 2$ microglobulin in Japanese children:reevaluation of its clinical usefulness
Yohei Ikezumi, Masataka Honda, Takeshi Matsuyama et al
- 2) 小児科臨床 66 :553-555, 2013
序：学校検尿 2013 の企画にあたり
松山健
- 3) 臨床病理レビュー 149:67-69, 2013
尿検査教本 From 2013
小児の Dent 病の基礎：特に診断契機に関して
松山健
- 4) 小児科学レクチャー3 :690-695,2013
腎臓検診
岡本正二郎、松山健
- 5) 腎臓 36:29-32, 2013
特集：最近の腎尿路画像検査
核医学検査:シンチグラフィ・レノグラフィ
松山健
- 6) 日本小児体液研究会誌 5:27-30, 2013
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、武田良淳、羽田伊知郎、岡本さつき、遠海重裕、五月女友美子
- 7) 日本小児腎不全学会雑誌 33:165-167, 2013
学校検尿における顕微鏡的血尿を契機に両側低形成腎と診断された超低出生体重児の 1 例
上原朋子、松山健
- 8) 小児内科 45:1533-1536, 2013

クローズアップ 症例でみる水電解質異常
〈小児の水・電解質:基本編〉

小児の体液組成,水・電解質代謝,酸塩基平衡
の特徴

上原朋子, 松山健

9) 小児科臨床 66:2241-2244, 2013

特発性ネフローゼ症候群初発症例とヒトパ
ルボウイルスB19 およびEBウイルス感
染の関連性の検討

岡本さつき, 松岡雄一郎, 遠海重裕, 五月
女友美子, 松山健

10) CKD 診療ガイド 2012 ガイドブック
医歯薬出版, P55-60,2013

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

11) Nephrol Dial Transplant September
29,2013

Japanese Dent disease has a wider
clinical spectrum than Dent disease in
Europe/USA:genetic and clinical studies
of 86 unrelated patients with low-
molecular-weight proteinuria

Takashi Sekine, Fusako Komoda,
Kenichiro Miura, Junko Takita,
Mitsunobu Shimadzu, Takeshi
Matsuyama, Akira Ashida, Takashi
Igarashi

12) 小児科コミュニケーションスキル
中山書店 P104-111,2014

真似たい対応と言葉 夜尿症

松山健

13) Pediatr Nephrol August 29-Epub
,2014

Morbidity in children with frequently
relapsing nephrosis:10-year follow-up of a

randomized controlled trial

Ishikura K, Yoshikawa N, Sasaki S,
Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T,
Yata N, Honda M

2.学会発表

1) 第23回東北小児腎臓病研究会

特別講演 Dent病の基礎

松山健

2) 第116回日本小児科学会

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

6年間の成績

松山健, 岡本さつき, 松岡雄一郎, 遠海重
裕, 五月女友美子

3) 第10回USC研究会

小児科医からみた尿検査

松山健

4) 第2回小児科診療連携セミナー

夜尿症の診断と治療 2013

松山健

5) 第48回小児腎臓病学会

Dent-2患児の^{99m}Tc-DMSA%uptake値は
Dent-1患児より低値である

松山健, 関根孝司, 五十嵐隆ほか

6) 第16回東京大学小児医学研究会

特別講演

学校検尿の現状と課題

松山健

7) 2nd joint meeting of the international
bone and mineral society and the
Japanese society for bone and mineral
research 28 Mar-1 June,2013 (Japan)

Analysis of correlation between mineral
density and polymorphic variants of
immune cytokines in young and elderly