

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）
分担総合研究報告書（総括）

3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見

研究分担者 本田 雅敬 東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 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 腎臓科 副センター長
高橋 昌里	日本大学医学部 小児科 教授
松山 健	公立福生病院 小児科 副院長
田中 亮二郎	兵庫県立こども病院 腎臓内科 部長
和田 尚弘	静岡県立こども病院 腎臓内科 医長
土田 聡子	秋田赤十字病院 第一小児科 副部長
松村 千恵子	独立行政法人 国立病院機構 千葉東病院 小児科 部長
柳原 剛	日本医科大学武蔵小杉病院 小児科 講師
阿部 勝巳	公益財団法人東京都予防医学協会 部長
岡本 正二郎	東海大学医学部付属八王子病院 小児科 助教
濱田 陸	東京都立小児総合医療センター 腎臓内科 医員
中野 優	名古屋市立大学大学院医学研究科 新生児・小児医学分野 院生

研究要旨

日本小児腎臓病学会の調査で、各自治体の3歳児健康診査の検尿方法や事後の流れも一定していないことが明らかになったとともに、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%を占める先天性腎尿路奇形（congenital anomaly of the kidney and urinary tract, CAKUT）の早期発見を目的の一つとするべきだが、現行の3歳児検尿はCAKUT発見に十分に寄与できていないことが明らかになったためである。

以上から平成24年度に特別研究効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究（H24-特別-指定-016、研究代表者本田雅敬）を行い、3歳検尿の実態、CAKUT発見のための感度も検討した。それらの結果、尿蛋白でのスクリーニング及び蛋白・クレアチニン比（P/C）、尿B2ミクログロブリン/クレアチニン比（BM/C）、超音波による精査によるモデルを考案した。

このシステムの全国標準化の妥当性を検討するために、静岡県、神戸市、秋田市をモデルとして選定し、平成25年に作成した共通マニュアルを利用し運用を開始した。現時点では中間報告であるが、いずれもシステムとしては順調に行えた。ただしどの地域もマニュアルでは同時測定も可とするに留めた潜血検査を行った。また二次検尿の結果要精検者は一次だけの10-30%に減少し、結果的に精査費用も減少する事になる。有効性に関してはなお症例数不足で不明であるが、日本全国で使用でき、検尿の判定方法、CAKUT発見の重要性、腎機能の異常値の判断、超音波検査の必要性などの啓発にも十分役立つことが確認できた。

CAKUT発見のためのその他の手段として1) 試験紙の尿中P/C、尿中アルブミン/クレアチニン比の有用性の検討、2) 4ヶ月健診で全例超音波を行うモデル（千葉県）の有用性、3) 早期に腎機能障害の小児を発見するための、新生児タンデムマス法による新生児の血清クレアチニン値を測定する方法の開発を行った。それぞれの有用性は確認できた。

また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。CAKUTの末期腎不全への進行抑制に、レニン・アンジオテンシン系阻害薬は有効な可能性が考えられた。

3歳の尿検査の基準値を18歳までの各年齢と対比して求めた。結果として尿中P/C比は0.15g/gで変わらないが、BM/Cは0.34から0.5 μ g/gへの変更が必要であった。

A. 研究目的

小児慢性腎臓病(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、腎機能の正常値を作成するなど様々な活動を行ってきた。先天性腎尿路疾患(congenital abnormality of kidney and urinary tract:以下CAKUT)はCKDステージ3以上(腎機能が半分以下)の全国疫学調査では全体の60%以上を占め、最も多い。そのため、早期発見と進行抑制は重要である。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、根本的な治療介入が難しい疾患も多い。しかし、早期介入することで予防可能な合併症(骨障害、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。

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。一方3歳児検尿はCKD3以上の場合、3歳以降発見例73人中9人しか発見できていなかった。

そこで以下の検討を行った。

一つは全国一律の標準化し、3歳検尿の精度を高めるためのモデル的事業であり、今一つはCAKUT発見のための新たな方法論の確立である。

1. 3歳児検尿の標準化モデル

平成24年度特別研究(H24-特別-指定-016、研究代表者本田雅敬)でCAKUT発見のための対策について各地域で様々な方法で行われている3歳児検尿システムの標準化を目指し、モデル的に運用可能かを検討した。

まず研究結果から統一のフローチャートを作成した(別紙)。

次いで静岡県、神戸市、秋田市をモデルとして実施することにし、実施上の問題点を検討した。静岡県と神戸市では平成25年度に3歳児検尿モデル地区の実施上の問題点と実施に向けた準備を行い、平成26年度に実施し、全国一律に行えるかを検討した。秋田市でも平成26年度より開始し、その結果を検討

した。

2. CAKUTの試験紙法の感度の検討

平成24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P/C比が、尿中P/C比に比し尿中BM/C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BMの代替として、試験紙法の存在する尿中P/C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疫学研究を計画した。

3. 尿中BM濾紙法の検討

3歳児健診における検尿で、最も重要な発見対象となるCAKUTのスクリーニングを地域差なく最も効率的に行う方法として、ろ紙法による尿中BM/Cの測定が考えられる。これを裏付けるための実証実験を行う。

4. 4ヶ月健診腎エコーの検討

特別研究(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)、事後処置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、そのスクリーニング基準が示された。

今回、推奨された基準を用い、千葉県のモデル地区において、4ヶ月健診腎エコーを開始し、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、事後処置、マンパワーおよび事後処置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。

5. 新生児濾紙血によるクレアチニン測定

CAKUTを効率良く発見するには画像診断法(特に超音波検査)の導入が最も望ましいが、現時点では全国での実施が難しい。また尿中BM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。

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を検討した。現在新生児のマススクリーニングは濾紙法で行われ、タンデムマス法はより多くの疾患をスクリーニングできる。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。

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。

そのため、濾紙によるクレアチニン測定法が可能かを検討する。

6. CAKUT 早期介入のエビデンス

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。

7. 3歳を含めた小児のBM/C、P/Cの基準値の作成
特別研究(H24-特別-指定-016)において3歳のみでの基準値の作成を行ったが、今回は3歳のみではなく、3歳から18歳までの検尿を同一方法で測定し、3歳のデータを見直す事を考え、各学年100例について学校検尿を利用して検討した。

B. 研究方法

1. 3歳児検尿の標準化モデル

1) 静岡県モデル地区の実施方法

システムの流れは、学校腎臓検診に準じた一次・二次検尿（尿蛋白基準（±）に統一）、かかりつけ医による三次健診（検査項目を指定）、紹介基準を満たした児に対して超音波検査を含めた専門病院受診・診断である。施行モデルとして、専門病院がある県庁所在地A市、人口約15万人で総合病院のあるB市、人口が少なく医師数、病院も少ないC地区の3地区での実施を選定した。どの地区も平成25年秋より、行政、現場との準備・調整を開始し、C地区は平成26年2月、A市、B市は平成26年4月より施行開始した。A市、B市では平成26年4月～9月、C地区は平成26年2月～6月に一次検尿を行った児を対象として、平成27年1月末時点でのフォロー状況も検討した。研究班でのフォローチャートでは、試験紙法での尿蛋白（±）以上のみが有所見基準であるが、3地区とも尿潜血（+）以上、尿糖（+）以上を加えて有所見基準とした。開始までの詳細は本報告書（研究協力者和田尚弘）参照

2) 神戸市のモデル地区の実施方法

平成26年4月1日から平成27年3月31日までに神戸市（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）で行われた3歳児検診で、一次検尿において尿蛋白±以上、潜血±以上いずれかに該当したものは、二次検尿（再検査）を行い再度尿蛋白±以上、潜血±以上を示し

たものを精密検査対象者とした。また二次検尿を受けられなかったものは直接精密検査を受けることとした。具体的な方法は本報告書（研究協力者田中亮二朗）及び研究実施計画書を参考。

神戸市、かかりつけ医、専門医への紹介をフローチャートでわかりやすくし、運用した。またその最終結果を得られるようにするため、実施計画書を作成し、倫理委員会の承認を得て開始した。

3) 秋田市のモデル地区の実施方法

一次二次検尿において尿蛋白±潜血+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。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。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。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」にて説明を行い、拒否が無ければ同意取得とした。

2. CAKUT の試験紙法の感度の検討

4 施設に定期受診中のCKD ステージ2以上のCAKUT 患児の尿を集め、検討した。詳細は本報告書（研究協力者濱田陸）参照。

測定は①試験紙法尿中蛋白/クレアチニン比、②試験紙法尿中アルブミン/クレアチニン比、③尿中アルブミン、④尿中クレアチニン、⑤α1-ミクログロブリンについて測定した。各検査のカットオフを尿蛋白定性：±以上、尿中P/C比0.15g/gCr以上、尿中BM/C比0.34μg/mgCr以上、尿中アルブミン/C比30mg/gCrとし、各々の検査異常陽性率を算出する。

3. 尿中BM濾紙法の検討

測定法はシーメンス製ELISA法B2MG測定キットによる、ろ紙中BMの定量（同時にクレアチニンの定量も行う）。まず測定キットの作成を行う。

実施方法：事業計画書を策定し日本大学板橋病院の院内倫理委員会および東京都予防医学協会の倫理委員会を通す。対象を板橋区の3歳児2000～3000名とする。ろ紙と東京都予防医学協会への返信用封筒ならびに検査主旨の説明文書を準備し、板橋区の保健所に配布し、保健所から3歳児の家庭に検尿用の容器を送る際に同封してもらおう。そしてご家庭で採尿をする際に尿の一部をろ紙に浸してもらい乾燥したものを東京都予防医学協会に返送する。

異常値に対する対応：異常値が出る頻度は3000名に1名程度と予想されるが、異常者には異常値のデータと解説の文書、そして受診医療機関名（日本大学板橋病院、帝京大学病院）を記載し主治医宛ての紹介文書（東京都予防医学協会へ最終診断名を返

信するよう記載)も同封して返信する

4. 4ヶ月健診腎エコーの検討

24年度の厚生労働科学特別研究事業において、4ヶ月健診腎エコーのスクリーニング指標が示された。腹臥位にて、腎長径・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が指標とされた。

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(詳細は本報告書松村研究協力者及び実施計画書)、上記のスクリーニング基準にしたがって、2013年10月8日より腎エコー健診を開始した。

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・P/C、BM/Cを施行、腎長径・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-C 1.26mg/L (97.5パーセンタイル)以上を異常とした。腎長径・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。

5. 新生児濾紙血によるクレアチニン測定

1) 濾紙血と血清クレアチニンの妥当性の検討

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例を対象とし、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、LC MS/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した。

2) 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

愛知県、三重県の産婦人科4施設で男各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。なお研究方法の詳細は本研究報告書(研究協力者上村治)を参照。

6. CAKUT早期介入のエビデンス

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。

7. 尿中P/C比・アルブミンクレアチニン比の基準値

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引き続き余剰献体より、地域別、学年別、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、尿中アルブミン、尿中クレアチニン、尿中β2ミクログロブリン、尿中P/C比、尿中α1ミクログロブリンを測定した。詳細は本報告書(松山健研究協力者)参照

C. 研究結果

1. 3歳児検尿の標準化モデル

1) 静岡県

①各地区での実態

各地区での健診受診者に対する検尿率、一次検尿での尿蛋白(±)以上の陽性率、二次検尿受診率、一次検尿での尿蛋白(±)以上の陽性率、二次検尿施行者の精密検診受診率(かかりつけ医受診率)の一覧を表に示す。

	検診者数	検尿率	一次尿蛋白陽性率	二次検尿受診率	二次蛋白尿陽性率	精密検診受診率
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
A	2791	93	11	73	21	100
B	570	81	4	63	11	100
C	168	94	9	93	11	100

一覧を表に示す。

i) A市における実態(半年間)

検診者数 2791名、検尿者数 2584名(92.6%)
一次検尿有所見者数 311名(検尿者数の12.0%)、尿蛋白(±)以上 286名(検尿者数の11.0%)、尿潜血(+) 25名、尿糖(+) 1名
二次検尿 226名(一次検尿陽性者の72.6%)、有所見者数 50名(二次検尿数の22.1%、全体の1.9%)、尿蛋白(±)以上 47名、尿潜血(+) 5名(尿蛋白と重複あり)
医療機関受診 50名(二次検尿有所見者の100%)
医療機関指定検査実施状況(2回尿蛋白陽性例)
尿試験紙、44名(実施率100%)、尿蛋白定量(UP)、34名(実施率77%)、尿クレアチニン(UC)、35名(実施率79%)、尿β₂ミクログロブリン(BM)、34名(実施率77%)、尿沈渣 37名(実施率84%)、血清クレアチニン(sCr) 13名(実施率30%)、血圧(BP)19名(実施率43%)
フォロー状況、紹介 3名、経過観察 14名、異常なし(フォローなし) 27名
紹介例 3例は超音波などで大きな異常なし
経過観察例 14名、P/C>0.16 2名、BP110/70

以上 2名、尿 BM/C>0.34 0名、s-Cr >0.38 0名、

異常なし例 27名

受診時の検査結果、試験紙尿蛋白(±)3名、(-)24名、UP/uCr>0.16 0名、BP110/70以上2名、尿β2MG/uCr >0.34 1名(0.36)、s-Cr >0.38 0名

ii) B市における実態(半年間)

検診者数 570名、検尿者数 462名(81%)、一次検尿有所見者数 30名(6.5%)。尿蛋白(±)以上18名、尿潜血(+)以上12名

二次検尿 19名(1次検尿陽性者の63.3%、有所見者数6名(二次検尿数の31.6%、全体の1.3%)、尿蛋白(±)以上2名、尿潜血(+)以上5名(1名重複)

医療機関受診 6名、経過観察6名、専門機関紹介0名

iii) C地区における実態(5か月間)

検診者数 168名、検尿者数 158名(94%)

一次検尿有所見者数 15名(9.5%)

尿蛋白(±)14名(検尿者数の8.9%)、尿潜血(+)1名

二次検尿 14名(1次検尿陽性者の93.3%)

有所見者数 1名(二次検尿の7.1%、全体の0.6%)、尿蛋白(±)1名

医療機関受診 1名、異常なし1名

② 尿蛋白陽性率の推移

保健師用マニュアルにおける尿蛋白判定の影響をマニュアル使用前と比較するため、検尿判定を目視で行っているA市とC地区における尿蛋白陽性率、特に(±)の陽性率の推移を見た。

A市では、ここ数年尿蛋白陽性率が徐々に上昇していたが、新システムとなった平成26年度は急上昇した。一方、C地区では逆に陽性率が低下した。

③ 費用

A市において、平成25年度に3歳児検尿異常者で受療券が発行され医療機関受診した児94名の一人当たりの医療費は7310±4980円(870~22650円、中央値5670円)であった。A市では平成25年度3歳児検尿は原則一次検尿のみであり、判定基準も今年度からの新システムとは異なり尿蛋白、尿潜血、尿糖(+)以上である。仮に一次検尿の判定基準を尿蛋白(±)以上として二次検尿を施行しないとすると、昨年度の対象者は408名となり、年間総額は7310円×408名=2,982,480円となる。

新システムを施行した平成26年度で医療機関を受診した児の一人当たり医療費は8860±3340円(1980~18470円、中央値9070円)であり、二次検尿での尿蛋白(±)以上47名(半年間)から計算すると、年間総額は8860円×94名(年間換算)=832,840円となり、平成25年度の28%となる。

④ 施行後の意見

新システムに関して、「家族からの不満・フローチ

ャートの流れなどに大きな混乱はなかった」「かかりつけ医からの精密検診用紙の回収が困難な時があった」、「陽性者のその後のフォローがしっかり把握できるようになった」などの意見がでた。

保健師用に作成配布した尿試験紙判定のマニュアルに関して、「尿蛋白(±)の基準がわかりやすくなった」、「明るい場所である必要性が理解でき、電気スタンドが設置された」と好評であった。

二次検尿の実施に対して、対象児童の多いA市では「検尿実施と陽性者へのその後の説明に時間がとられる」、B市、C地区では「数も多くないため、それほど手間がかからない」と意見が分かれた。

2) 神戸市

上半期の結果では、同期間中の対象者は、6094名で、一次検尿を受けたものは5922名であった。一次検尿で異常を指摘されたものが566名、二次検尿でも異常を指摘されたものが182名であった。このうち実際精密検査をうけたものは129名(71%)であった。精密検査を受けた129名の2次検尿での蛋白尿の程度は、±47名、+118名、2+3名、3+1名、計69名、また潜血のみは56名であった。5名は2次検尿を受けず精密検査を受けた。129名中5名は、精密医療機関においてテープ法で蛋白-、潜血-のため異常なしとされた。2名は検査中との回答であった。122名に対して、尿P/C比(0.15以上)は15名、尿BM/C比(0.34μg/mg以上)15名であった。共に異常値を示したものは6名であった。血清Crは46名が測定され、全例正常範囲であった。血圧測定は97名で行われ、110/70mmHg以上(どちらか)であったものが12名であった。専門医療機関への紹介対象は29名あった。しかし8名は、異常なし。6名は経過観察とされ、15名が要精検とされていた。15名のうち12名は専門医療機関を受診し、全例腹部エコーが施行され、2名が片側水腎症(I°)を指摘され、そのうち1名は両側膀胱尿管逆流(III°)が判明した。また1名はネフローゼ症候群と診断された。血圧異常単独(5名)での専門医療機関受診者はなかった。一方7名は、異常がないにもかかわらず要精検とされ、3名が専門医療機関を受診し、異常なしとされた。

3) 秋田市

1) 精検対象検尿項目変更による対象者数変化と精査受診率への影響

① 平成26年度(4~7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名であった。一次検尿陽性者のうち、蛋白32.3% 潜血53.3% 糖0%が二次検尿でも陽性であり、さらに精検には、蛋白30%、潜血50%で、CAKUTの診断：片側腎盂拡大1名(尿蛋白±陽性者)であったが、腎機能に異常を認めなかった。また、左腎盂拡大が以前より指摘されている児では、検尿での異常を認めなかった。

② 精査施行例において、尿蛋白定量値は尿蛋白(-)群で8.25mg/dlに対し(±)群で11.5mg/dlであったが、P/Cでは、(-)群0.109、(±)群0.108と差をみとめなかった。

2. CAKUT の試験紙法の感度の検討

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。

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。

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P/C比定量	40%
尿中P/C比試験紙	50%
尿中BM/C比定量	46%
尿中アルブミン/C比定量	56%
尿中アルブミン/C比試験紙	88%

CKDステージ3

尿蛋白定性	41%
尿中P/C比定量	58%
尿中P/C比試験紙	44%
尿中BM/C比定量	86%
尿中アルブミン/C比定量	59%
尿中アルブミン/C比試験紙	95%

4. 4ヶ月健診腎エコーの検討

2013年10月より2014年12月にかけて、305名に腎エコーを施行した。うち月齢7ヶ月以上の14名および他院にてフォロー中の女児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±4.5mm(39.7~66.0mm)、-2.5SD 41.2mm、右腎長径52.7±4.4mm(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、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。精査有所見者は3名(1.0%)で、③より膀胱尿管逆流(VUR)左III右V・右萎縮腎1(手術)、左尿管膀胱移行部狭窄1、⑥より左孤立腎嚢胞1が発見された。

VUR症例は腎長径左右差9.3mm(右52.9mm、左61.2mm)は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。この症例の6ヶ月時血清Cr0.27、cys-C1.27と高値であった。

両腎42mm未満の1例は、健診時右39.7mm(-2.8SD)、左40.2mm(-2.8SD)であったが、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)、経過観察中である。

尿BM/Crは3.9~7.8ヶ月時に7名に9回測定し、1.05±0.93μg/mgCr(0.13-3.3、中央値1.0)であった。2-3ヶ月の間隔で2回測定した2名の児では、2回目の方が低値であった。尿蛋白/Crは5名に6回測定し、0.03-0.19g/gCr(中央値0.12)であった。

5. 新生児濾紙血クレアチニン

1) 今回の検討は新生児の濾紙血法によるマスキングに合わせて、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、マスキングの際の抽出方法と同一で行うこととした。具体的には本研究報告書(上村治研究協力者)参照

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(クレアチニン2.0mg/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1に示す。

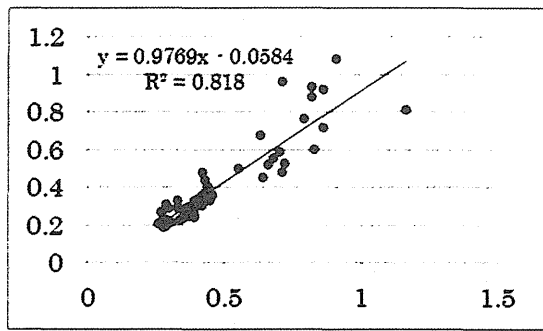


図1 酵素法 (x 軸) と濾紙法 (y 軸) の比較

2) 研究方法 1) 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 検体が集まっており、この濾紙血クレアチニンの分布を図 2 に示す。

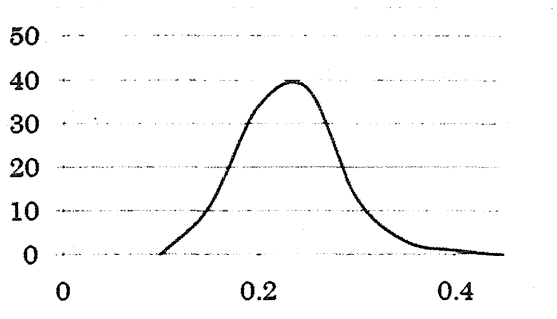


図2 濾紙血クレアチニン値 (x 軸) と人数 (y 軸) のヒストグラム

6. CAKUT 早期介入のエビデンス

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。

ACEI・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。

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。一方有熱性尿路感染症(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。

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の発症を抑えたとする報

告が優勢であった。

膀胱機能障害を伴う VUR に対しては膀胱拡大も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。

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すること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、ESRD に至るケースは少ない。

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。

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。

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。

7. 尿中 P/C 比・アルブミン/C 比の基準値作成

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。1817 例全例での、尿中 P/C 比、尿中アルブミン/C 比、BM/C 比、 $\alpha 1$ ミクログロブリン/C 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。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 1 に各学年での、尿中 P/C 比、アルブミン/C 比、BM/C 比、 $\alpha 1$ ミクログロブリン/C 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表 1 に示す。

検査項目	年齢、学年群	実測値から算出した 97.5%tile	LMS 法から算出した 97.5%tile	LMS 法に基づいた 実例例での陽性率
蛋白・クレアチニン比 (g/gCr)	3歳	0.148	0.166	2.20%
	4歳	0.128	0.143	2.40%
	5歳	0.103	0.105	2.86%
	小学校1年生	0.146	0.143	3.81%
	小学校2年生	0.111	0.119	2.50%
	小学校3年生	0.093	0.099	0.92%
	小学校4年生	0.081	0.094	0.80%
	小学校5年生	0.131	0.135	2.73%
	小学校6年生	0.087	0.085	4.39%
	中学校1年生	0.089	0.1	0.94%
	中学校2年生	0.125	0.115	3.64%
	中学校3年生	0.121	0.093	3.36%
	高校1年生	0.095	0.108	1.92%
	高校2年生	0.061	0.061	2.73%
	高校3年生	0.256	0.139	3.42%
	アルブミン・クレアチニン比 (mg/gCr)	3歳	37.5	38.8
4歳		36.5	48.4	1.61%
5歳		25.7	30.6	1.92%
小学校1年生		42.8	38.2	2.86%
小学校2年生		36.3	35.2	4.17%
小学校3年生		24.5	24	2.75%
小学校4年生		34.1	34	3.20%
小学校5年生		38.9	50.9	1.82%
小学校6年生		26.3	23.3	4.39%
中学校1年生		30.6	27.2	3.77%
中学校2年生		51.5	46.4	4.55%
中学校3年生		31.6	23.2	3.36%
高校1年生		34.2	35.4	2.88%
高校2年生		20	20.6	2.73%
高校3年生		26.1	31.5	2.56%
β2ミクログロブリン・クレアチニン比 (μg/mgCr)		3歳	0.605	0.532
	4歳	0.361	0.375	2.42%
	5歳	0.342	0.359	1.92%
	小学校1年生	0.28	0.307	2.86%
	小学校2年生	0.401	0.361	3.33%
	小学校3年生	0.288	0.306	1.83%
	小学校4年生	0.276	0.262	4.00%
	小学校5年生	0.366	0.278	5.45%
	小学校6年生	0.373	0.415	2.63%
	中学校1年生	0.385	0.353	4.72%
	中学校2年生	0.382	0.295	4.55%
	中学校3年生	0.279	0.253	3.36%
	高校1年生	0.217	0.204	3.85%
	高校2年生	0.181	0.172	3.64%
	高校3年生	0.184	0.157	4.27%
	α1ミクログロブリン・クレアチニン比 (μg/mgCr)	3歳	6.08	6.22
4歳		4.15	4.7	2.42%
5歳		4.54	5.26	1.92%
小学校1年生		3.57	3.51	3.81%
小学校2年生		4.07	4.37	2.50%
小学校3年生		3.35	3.76	1.83%
小学校4年生		2.97	3.15	0.80%
小学校5年生		3.78	3.88	1.82%
小学校6年生		4.38	4.5	2.63%
中学校1年生		3.85	4.71	0.94%
中学校2年生		3.85	4.05	2.73%
中学校3年生		2.98	3.53	1.68%
高校1年生		4.2	3.68	3.85%
高校2年生		2.7	3.15	0.91%
高校3年生		2.68	2.87	1.71%

表1 各尿検査の97.5パーセントイル値

上述した値では、LMS法においても各年齢ごとにばらつきが多く、特に思春期を中心として高値を示す一団があり、年齢ごとの基準値を作るのは困難である。

以上から尿中 P/C 比 : 0.15g/gCr、アルブミン/C

比 : 30mg/gCr、BM/C 比 : 0.35 μg/mgCr および 3歳は 0.50 μg/mgCr、α1 ミクログロブリン/C 比 : 35 μg/mgCr 及び 3-5 歳は 45 μg/mgCr とした。前2者はCKD診療ガイドラインで示されたもので、後2者は今回新たに設定したものである。この場合の、その陽性率を表2に示す。

	尿蛋白クレアチニン比 カットオフ値: 0.15	尿アルブミンクレアチニン比 カットオフ値: 0.30	尿β2ミクログロブリンクレアチニン比 カットオフ値: 0.5(3歳), 0.35(4歳~高3)	尿α1ミクログロブリンクレアチニン比 カットオフ値: 4.5(3~5歳), 3.5(6歳~高3)
3歳	2.96	7.41	5.93	2.36
4歳	2.42	7.26	3.23	1.61
5歳	0.96	1.92	2.88	2.88
小1	2.10	4.76	1.90	6.67
小2	0.60	5.00	3.33	5.00
小3	0.80	0.92	1.83	2.75
小4	0.80	3.20	0.80	0.80
小5	1.82	7.27	3.64	3.60
小6	0.00	1.75	3.51	8.77
中1	0.94	3.77	4.72	7.55
中2	0.91	6.36	4.55	5.45
中3	1.68	3.36	1.68	1.68
高1	0.96	0.00	0.96	3.85
高2	0.00	0.91	0.91	0.91
高3	3.42	2.56	0.00	0.00

表2 新たな基準値における陽性率

尿 P/C 比は基準値が高値で、異常者が減少するが、成績が対数に依存する分布であること、成人及び教科書などで 0.15 を使用されている事から 0.15 とした。一方アルブミン/C 比は基準値より高いことが考えられるが上記と同様に考えた。BM/C 比は 3 歳だけ突出して高値群が多く、3 歳のみ 0.5 を採用した。

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。表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3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 15mg で評価すると偽陰性と評価され、4 例が偽陽性、(+) をカットオフとした場合 30mg で評価すると 3 例が偽陰性、13 例が偽陽性で評価されていた。

蛋白 試験紙 定性	陰性 Low (+) (2+) (3+)	尿蛋白定量(mg/dl)					1761
		15未満	15-30	30-100	100-300	300以上	
		1707	51	3	0	0	1761
		3	21	0	0	0	24
		1	12	13	0	0	26
		0	0	1	3	0	4
		0	0	0	0	0	0
		1711	84	17	3	0	1815

表3 蛋白定性と定量の関係

蛋白定性と尿中 P/C 比実測を比較すると。蛋白定性のカットオフを (+)、尿中 P/C 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 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。

		蛋白/クレアチニン比定量				
		0.122未満	0.122~0.5	0.5~1	1以上	
蛋白	陰性	1733	28	0	0	1761
試験紙	Low	21	3	0	0	24
定性	(+)	16	9	1	0	26
	(2+)	0	3	0	1	4
	(3+)	0	0	0	0	0
		1770	43	1	1	1815

表4 蛋白定性と、蛋白クレアチニン比実測の比較

蛋白定性のカットオフを(±)、尿中P/C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P/C比試験紙法の結果では、0.15g/gCrを陽性とした場合、尿中P/C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P/C比0.3未満であった。

D. 考察

1. 3歳児検尿の標準化モデル

今回神戸市、静岡県、秋田市で統一されたフローチャートに従ってモデル的に運用を開始した。

全体としてシステムの運用は順調であった。学校検尿と同様な二次検尿後の精密検査なので、今まで1回しか検尿をしていない地域でも医師会側の理解は得られやすかった。ただし行政側の予算の問題や保健師側の2回行う事に対する負担などが問題になった地域もあったが、これらは実施後問題にならなかった。今回のスクリーニングはCAKUTの発見を目的で尿蛋白を必須とし、潜血は各自自治体に任せたが、結果的に尿潜血をすべての地域で入れていた。潜血の判定基準は+・と+の両方が見られた。

一次検尿陽性率は静岡では6.5-12.0%(3地区)神戸市では9.3%、秋田では9.8%であった。尿蛋白だけに限ると静岡では4-11%、4.7%で有った。二次検尿受診率は静岡では63-93%、神戸では71%であり、この後要精検者はでは全体の1.9%、1.3%、0.6%で、神戸では2.9%であった。精密検査に回った率は静岡では100%、神戸市では71%であった。ただし、二次検尿陽性者が多い、神戸市では129名中潜血のみの陽性者が56名おり、他地域に比べて多いことから、潜血の判定が+・だと増加する事が考えられた。以前の我々の検討では二回測定による蛋白陽性率は0.05-0.6%(平成24年度特別研究、H24-特別-指定-016)と推測していたが、今回の結果では

0.5-1.0%程度と推測できる。

静岡でも神戸でも精密検査異常者が必ずしも異常として専門医療機関を受診しておらず、その点の今後の対策が必要と思われる。さらにCAKUTによる将来に腎不全が危惧される疾患は1万人に1-2人程度(平成24年度特別研究、H24-特別-指定-016)と思われ、それから考えると今回のモデル地域での活動による有効性の検証は長期間見ないと不明と考えられる。

今回モデル地域事業では蛋白尿の試験紙の見方などを統一し、またかかりつけ医での検査も統一したので、保健師からも好評であったし、かかりつけ医にもCAKUT発見の重要性の理解が進むなど一定の効果は得られた。

また静岡県では費用を検討し、平成25年度の一人当たりの医療費は7310±4980円で、新システムを導入した一人当たり医療費は8860±3340円(1980~18470円、中央値9070円)であり、二次検尿で精査に回る人数を減らした結果、平成25年度の28%と計算している。

2. CAKUTの早期発見

1) CAKUTにおける試験紙法の感度

平成24年度の特別研究(H24-特別-指定-016)班で優位性が示された尿中BM/C比との比較では、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P/C比定量及び試験紙法、尿中アルブミン/C比定量は感度で劣ることが判明した。

今回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P/C比試験紙や他の定量検査と比べても、尿中アルブミン/C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/C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。

今後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。

2) 4ヶ月健診腎エコーの検討

腎エコーはCAKUTの発見に最も優れているのは異論がない。今回一定のスクリーニング基準を設け、両側低形成腎や両側高度VURなどを発見できた。これらは将来末期腎不全になる可能性があり、今後さらにスクリーニング基準の妥当性を検討していく予定である。今回の検討で、両側腎長径42mm未満を呈したのは、290名中1名のみであった。また左III右VのVUR症例で腎機能低下を認めた症例が1

例あり、逆流防止術を行った。水腎症によるスクリーニング陽性者は290名中6名(2.1%)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。これらの症例は尿蛋白では異常を指摘されないため、腎エコーはCAKUTの発見には有用であった。

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。1名の腎エコー施行に要する時間は、小児科医の健診終了後に腎エコーを施行しているため、その待ち時間も合わせて平均4分30秒であり、実際にはさらに短時間で施行できると考えられる。

マンパワーに関しては、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可能である。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。医療機関に対して、血清Cr・cys-Cカットオフ値の提示、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提供などの工夫が、スムーズな受け入れ・精査精度向上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。

3) 新生児濾紙血クレアチニン

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。濾紙血クレアチニン測定の手法が確立し、正常新生児で測定したが、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。新生児のヘマトクリットが約50%程度と仮定すると、今回の測定結果は合理的であると考えた。今後CAKUTやその他のCKDの発見に有用かの検討を行うつもりである。

4) 尿中BM濾紙法の検討

今回キットを開発して、有効性を確認する予定だったが、現時点では適切なキットが見つかっていない。

2002年4月に出された成績では松谷らは厚生省心身障害科学研究「小児腎疾患の進行阻止と管理のシステム化に関する研究(1989-91年)」で出版された

乳幼児腎臓検診マニュアルでは60,508例について6ヶ月児に検討し、カットオフ:1.0mg/gCr(+3SD)で初回:異常者138(0.3%)、第二回:25(0.04%)例で、CAKUT:12(VUR5、矮小腎3、水腎症2、巨大膀胱+Fファンコニ1)、尿細管アシドーシス:4(遠位3、近位1)、高カルシウム尿症:5(CAKUT3、尿細管異常4)、特発性(デント病を含む):3、一過性:4と調べた患者の半数の高頻度でCAKUTを発見しており、有用と思われる。今後再び測定可能なキットを開発する予定である。

3. CAKUT早期介入のエビデンス

CAKUTの早期介入のエビデンスに関しては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後部尿道弁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た。また、有熱性の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もあり、スクリーニングで発見されれば進行を阻止できることは十分考えられる。いずれにしても腎機能低下をすでに起こしているあるいは起こしそうな患者は手術をするため、その効果のエビデンスは存在しない。

一方、手術ではなくACEI・ARBの投与により末期腎不全への進行は阻止することはできないが、遅らせることはできると考えられる。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、蛋白尿の減少が得られることはエビデンスとして見られ、長期の予後を解析した論文はないが、将来の腎不全の進行を遅らせる可能性は考えられる。

7. 検尿の基準値の検討

基準値は各年齢の97.5パーセンタイルでのLMS法での測定でも、一定の基準値を得ることは困難な事から尿P/C比は成人と同様に0.15(g/gCr)を採用し、尿アルブミン/C比はKDIGOのガイドラインや日本の成人のCKDガイドラインの30mg/gCr、BM/Cは3歳は0.5 μ g/mgCr、それ以外は0.3 μ g/mgCrを基準値とした。今回の検討で以前の3歳の検討より尿BM/C比の基準を0.34から0.50 μ g/mgCrとした。今回の測定は特別研究で行った方法と異なり、すべて同一の方法で計測しており、また新鮮尿を使用し、即日測定していることから今回の成績の方が正しいと考えられる。フローチャートでは0.34と記載したことから0.5への変更を行う必要が出てきた。

今回の定性の検査で分かったことは尿蛋白+/-でも実測の15-30mg/dl(84例中51例)で、陰性になる事が多く、これは機械で判定しているが、機械の精度

などの検討も今後必要である。

E. 結論

モデル地区での運用は比較的順調であり、また要精検者を減らすことから結果的に費用も抑えることは可能である。2回検尿法は尿蛋白の試験紙は1枚販売価格で32円であり、精密検査者を半分に減らせれば、静岡の検討では一人当たり8千円で約4分の1に削減されており、1%以上の減少が精密検査で見られるので、導入以前より削減が可能である。なお効果に関してはなお長期の経過観察が必要である。

CAKUTの早期発見に関しては3歳でのアルブミン/Cの試験紙法の有用性は今回得られたが、疑陽性の患者がどの程度みられるかの検討が必要である。4ヶ月児の超音波スクリーニングはかなり可能性の高い方法で、またCAKUTの発見にも優れており有用である。委託した場合に半日で10万円程度必要との考えもあり、松村は本研究報告書では1時間に10人以上測定可能としていることから、一人当たり、数千円程度で可能と考えられ、今後他地域での導入が可能かも検討が必要である。また千葉県3歳児腎エコー(1次検尿陽性者)で計算すると年間の費用は156万円で1回辺り6.5万円(計24回)、一人当たり2400円であった。新生児血中クレアチニンのタンデムマスによるマススクリーニングも実現性が高いと思われる。費用はほとんどかからないことから実現可能性とCAKUT発見の有用性の検討が必要である。

今回早期介入のエビデンスも検討したが、手術がしないと腎不全になる患者は手術をしており、しない場合の比較や成人まで追うような長期の効果の論文は乏しく、短期的には腎保護のエビデンスは存在する事から腎不全に成る時期を送らせることは想像できる。

最後にすでに全都道府県担当部署や医師会にフローチャートを配布したが、その効果は様々な問い合わせからも見られている。ただし、尿中BM/Cのデータの変更が必要であり、今後その対策が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 本田雅敬, 三上直朗, 石倉健司. 小児CKDの診断と治療 日本医師会雑誌. 2015; 143(11): p 2355-2359
- 2) 新井田麻美, 幡谷浩史, 本田雅敬 自動血圧計を用いた小児高血圧治療の基準値に関する検討 日本腎臓学会誌. 2015; 57(1): p262-269
- 3) 本田雅敬 3歳児検尿の新しいシステムの構築 小児保健研究. 2015; 74(1): p6-114 服部元史, 本田雅敬, 他 日本小児腎臓病学会統計調査委員会 本邦小児末期腎不全患者の疫学調査報告 と

くに透析療法に関して 透析会誌.2014; 47(2): 167-174

- 5) 本田雅敬, 他 小児期心疾患における薬物療法ガイドライン V降圧薬 循環器病の診療と治療に関するガイドライン 2012. 2013; 167-188
- 6) 本田雅敬 小児CKD患者の移行医療 日小児腎不全会誌. 2013; 33: 5-9
- 7) 本田雅敬 [学校検尿 2013]学校検尿システム堅持に向けて 学校保健との関連から 小児科臨床. 2013; 66(4): 797-804
- 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. 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 82
- 9) 濱崎祐子, 上村治, 伊藤秀一, 和田尚弘, 服部元史, 大橋靖雄, 石倉健司, 本田雅敬, 田中亮二郎, 中西浩一. 本邦小児保存期慢性腎臓病患者における成長の実態(2011年度調査の結果) 日小児腎不全会誌, 2013; 33: 92
- 10) 服部元史, 本田雅敬他 2006年~2011年末までの期間中に新規発生した20歳未満の小児末期腎不全患者の実態調査報告 日小児腎不全会誌, 2013, 26(2): 154-164
- 11) Ishikura K, Uemura O, Hamasaki Y, Ito S, Wada N, Hattori M, Ohashi Y, Tanaka R, Nakanishi K, Kaneko T, Honda M. 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
- 12) Honda M, Iijima K, Ishikura K, Kaneko K. The problem of transition from pediatric to adult healthcare in patients with steroid-sensitive nephrotic syndrome (SSNS): a survey of the experts. Clin Exp Nephrol, 2014, Feb; 18: 939-943
- 13) CS Joint working Group, Saji T, Echizen H, Fukushima N, Hamaoka K, Hayashi M, Honda M, Ishikawa S, Matsuura H, Murakami T, Nakagawa M, Nakanishi T, Niwa K, Ogawa S, Okada T, Sumitomo N, Suzuki Y, Taki M, Yoda H. Guideline for drug therapy in pediatric patients with cardiovascular diseases(JCS 2012)-Digest Version-Circulation Journal. 2014, 78(2): 507-533
- 14) 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

- 15) 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, Oct 19 ahead of print
- 16) Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2014, Oct 3 ahead of print
- 17) Yoshino A, Honda M, Sasaki N, Hataya H, Ishikura K, Sakazume S, Tanaka Y, Nagai T. Selection of infants who potentially have congenital anomalies of the kidney and urinary tract from a large cohort for a more thorough examination. *Clin Exp Nephrol.* 2014, Sep 26 ahead of print
- 18) Ikezumi Y, Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Fujita N, Akioka Y, Iijima K, Honda M. Beta-2 microglobulin-based equation for estimating glomerular filtration rates in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2014, Aug 1 ahead of print
- 19) Yoshikawa N, Nakanishi K, Sako M, Oba MS, Mori R, Ota E, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Ito S, Shima Y, Kaito H, Nozu K, Nakamura H, Igarashi T, Ohashi Y, Iijima K. A multicenter randomized trial indicates initial prednisolone treatment for childhood nephrotic syndrome for two months is not inferior to six-month treatment. *Kidney Int.* 2014, Jul 23 ahead of print
- 20) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Tuchida N, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y. Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicentre, double blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2014; 384(9950):1273-81
- 21) Iijima K, Sako M, Oba MS, Ito S, Hataya H, Tanaka R, Ohwada Y, Kamei K, Ishikura K, Yata N, Nozu K, Honda M, Nakamura H, Nagata M, Ohashi Y, Nakanishi K, Yoshikawa N. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: a multicenter randomized phase II trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014; 9(2):271-8
- 22) Uemura O, Nagai T, Ishikura K, Ito S, Hataya H, Gotoh Y, Fujita N, Akioka Y, Kaneko T, Honda M. Cystatin C-based equation for estimating glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. *Clin Exp Nephrol.* 2014; 18(5):718-25
- 23) 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.* 2014; 18(4):626-33.
- 24) Ishikura K, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Nakanishi K, Matsuyama T, Ito S, Hamasaki Y, Yata N, Ando T, Iijima K, Honda M. Morbidity in children with frequently relapsing nephrosis: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pediatr Nephrol.* 2014, Oct 3 ahead of print
- 25) 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
- 26) Kamei K, Nakanishi K, Ito S, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Nozu K, Iijima K, Shima Y, Yoshikawa N for the Japanese Pediatric IgA Nephropathy Treatment Group. Risk factors for persistent proteinuria after a 2-year combination therapy for severe childhood IgA nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2014, Dec 10 ahead of print
- 27) Shishido S, Satou H, Muramatsu M, Hamasaki Y, Ishikura K, Hataya H, Honda M, Asanuma H, Aikawa A. Combination of pulse methylprednisolone infusions with cyclosporine-based immunosuppression is safe and effective to treat recurrent focal segmental glomerulosclerosis after pediatric kidney transplantation. *Clin Transplant.* 2013 Feb 6; 2. [Epub ahead of print]
- 28) 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; 17: 872-876
- 29) 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; 17: 877-881
- 30) 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 beta2 microglobulin in Japanese children: reevaluation of its clinical usefulness. Clin Exp Nephrol. 2013; 17:99-105
- 31) 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. 2. [Epub ahead of print]
- 32) Nakanishi K, Iijima K, Ishikura K, Hataya H, Nakazato H, Sasaki S, Honda M, Yoshikawa N Two-Year Outcome of the ISKDC Regimen and Frequent-Relapsing Risk in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. Clin J Am Soc Nephrol.2013; 8: 756-762
- 33) Hamasaki Y, Yoshikawa N, Nakazato H, Sasaki S, Iijima K, Nakanishi K, Matsuyama T, Ishikura K, Ito S, Kaneko T, Honda M Prospective 5-year follow-up of cyclosporine treatment in children with steroid-resistant nephrosis. Pediatr Nephrol. 2013; 28:765-771
- 34) 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: 2345-2355
- 35) Nagaoka Y, Ishikura K, Hamada R, Miyagawa T, Kono T, Sakai T, Hamasaki Y, Hataya H, Honda M, Severe posterior reversible encephalopathy syndrome resolved with craniectomy. Pediatr Int . 2013; 55: 644-646

2. 学会発表

- 1) 本田雅敬. 学校検尿の現状と問題点 第30回学校保健検診懇談会, 愛知, 2015年1月12日
- 2) 本田雅敬. 検尿の新しい考え方~CKDの早期発見のために~ 第51回大阪小児腎研究会, 大阪, 2015年2月12日
- 3) 本田雅敬. 学校検尿及び3歳児検尿の新たな考え方. 第117回日本小児科学会学術集会, 愛知, 2014年4月13日
- 4) 本田雅敬. 学校検尿および3歳児検尿の新たな考え方. 第10回京滋小児腎疾患症例検討会, 京都, 2014年11月29日
- 5) Honda M. To make new concepts of urinary screening in young and school-age children. The 64th the Korean Pediatric Society, Seoul, 2014年10月24日

H. 知的財産の出願・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）
分担総合研究報告書

効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究

静岡県における3歳児検尿モデル地区の実施までの過程と実施後の現況について

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 和田 尚弘 静岡県立こども病院腎臓内科 医長

研究要旨：班研究で検討された3歳児検尿システム運用モデル地区として、平成25年秋より静岡県内で医療環境の異なる3地区を選定した。各地区とも4回/半年ほど地域医師会、保健センター、行政と検討を重ね、概ね同一の方法で運用することとなった。3歳児健診の検尿実施率は81～94%(3地区とも3歳0カ月で健診)であったが、人口の多い地区での一次検尿陽性者に対する二次検尿実施率が低く、その原因の検討が必要である。かかりつけ医・専門医への受診、検査施行の状況は問題なかった。半年間の運用でまだCAKUT(congenital anomalies of kidney and urinary tract)の発見には至っていないが、検尿者も約3500名と少ないことから、しばらく継続が必要と思われる。

A. 研究目的

平成25年度に検討されたシステムを実際の現場にて運用し、以前のシステムとの比較検討、今後に向けての問題点を挙げる。

B. 研究方法

静岡県内で、人口、実施場所、尿試験紙判定法、医療環境などの異なる3地区を選定した(表1)。研究班でのフローチャート、マニュアルの作成後、どの地区も平成25年秋より、行政、現場との準備・調整を開始し、C地区は平成26年2月、A市、B市は平成26年4月より施行開始した。A市、B市では平成26年4月～9月、C地区は平成26年2月～6月に一次検尿を行った児を対象として、平成27年1月末時点でのフォロー状況も検討した。

研究班でのフォローチャートでは、試験紙法での尿蛋白(±)以上のみが有所見基準であるが、3地区とも尿潜血(+)以上、尿糖(+)以上を加えて有所見基準とした。

表1：静岡県内3地区の特徴

A市

人口約70万人
小児腎専門病院+総合病院小児科5病院
実施保健センター9か所
検尿判定は目視

B市

人口約14万人

総合病院小児科 1病院
実施保健センター 1か所
検尿判定は機械判定

C地区(1市5町)

人口約68000人
総合病院小児科なし
保健センター各市町1(計6)
検尿判定は目視

C. 研究結果

1. 開始までの経過

各地域での検尿システム開始までの協議等の経過を以下にまとめる。

a) A市

平成25年9月 健康づくり推進課へ協力のお願
同年10月 市医師会担当と協議
同年11月 定例の乳幼児健診意見交換会(医師会、保健センター、行政)での説明
平成26年2月 市の各課予算案通過
同年3月 具体案作成、医師会理事会説明、関係部署への通達。
同年4月 運用開始

b) B市

平成25年11月 医師会乳幼児健診担当医へ協力のお願。
同年12 市母子保健担当部署への説明。
平成26年2月 市医師会、行政で具体案作成。
同年3月 医師会、保健センターへの通達。市総合病院小児科へ説明。

同年4月 運用開始

c) C地区

平成25年10月 保健所長、保健センター代表者への協力をお願い。

同年11月 郡市医師会理事会への説明、質疑応答。

同年12月 各地区保健センター責任者の合同会議での講演、説明・質疑応答。実施に向けた具体案作成。

平成26年1月 郡市医師会での承認。関係部署への通達。

平成26年2月 運用開始。精密検診先が予想される総合病院小児科への超音波検査依頼の通知。

2. 運用開始までの各地区での討議内容

各地区とも反対意見はなかった。保健センター保健師・看護師より、「有所見者のフォローは、重要であり把握したい」、「二次検尿に対する現場の労力・対応の負担増が発生する可能性がある」、医師会からは「学校検尿と同様の流れなので、あまり問題はなし」、「尿潜血、尿糖も重要」、行政から、「医療費として増大する懸念がある」、「保険診療・受給者証・無料受診券等いずれにしても最終的に市町負担となるが、その担当部署が異なりそれぞれ予算配分が決まっているため、担当部署内での予算概算と調節が必要になる」「文書料の発生に伴う問い合わせの可能性はある」などの意見があった。

3. 実施の現況

a) 各地区での実態

各地区での健診受診者に対する検尿率、一次検尿での尿蛋白(±)以上の陽性率、二次検尿受診率、一次検尿での尿蛋白(±)以上の陽性率、二次検尿施行者の精密検診受診率(かかりつけ医受診率)一覧を図1に示す。さらに各地区での詳細な内訳を表2～4に示す。

図1

	検診者数	検尿率	一次尿蛋白陽性率	二次検尿受診率	二次蛋白尿陽性率	精密検診受診率
		(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
A	2791	93	11	73	21	100
B	570	81	4	63	11	100
C	168	94	9	93	7	100

表2 A市における実態(半年間)

検診者数 2791名
 検尿者数 2584名(92.6%)

一次検尿有所見者数 311名(検尿者数の12.0%)

尿蛋白(±) 249名
 尿蛋白(+) 36名 } 尿蛋白(±)以上 286名
 尿蛋白(2+) 1名 } (検尿者数の11.0%)
 尿潜血(+) 18名
 尿潜血(2+) 5名(尿蛋白と重複あり)
 尿潜血(3+) 2名
 尿糖(+) 1名

二次検尿 226名(一次検尿陽性者の72.6%)

有所見者数 50名
 (二次検尿数の22.1%、全体の1.9%)
 尿蛋白(±) 42名 } 尿蛋白(±)以上 47名
 尿蛋白(+) 5名 } (二次検尿数の20.8%)
 尿潜血(+) 5名(尿蛋白と重複あり)

医療機関受診 50名(二次検尿有所見者の100%)

一次二次2回とも尿蛋白(±)以上 44名

医療機関指定検査実施状況(2回尿蛋白陽性例)

尿試験紙 44名(実施率100%)
 尿蛋白定量(UP) 34名(実施率77%)
 尿クレアチニン(uCr) 35名(実施率79%)
 尿β₂ミクログロブリン 34名(実施率77%)
 (β₂MG)
 尿沈渣 37名(実施率84%)
 血清クレアチニン(sCr) 13名(実施率30%)
 血圧(BP) 19名(実施率43%)

医療機関での検査結果(2回尿蛋白陽性者例)

UP 7.9±5.6 mg/dl (2~32:中央値7.0)
 uCr 94.9±37.1 mg/dl (28.8~206.1:中央値89.0)
 UP/uCr 0.08±0.04 (0.03~0.21:中央値0.07)
 尿β₂MG 0.19±0.11 μg/L (0.06~0.44:中央0.17)
 尿β₂MG/uCr 0.21±0.09
 (0.04~0.45:中央値0.21)
 sCr 0.29±0.05 mg/dl (0.20~0.40:中央値0.28)

フォロー状況

紹介 3名
 経過観察 14名
 異常なし(フォローなし) 27名

紹介例 3例

1) 紹介理由:s-Cr 0.4
 UP/Cr 0.04, sCr 0.32, CysC 0.64,
 BP 94/56, 右腎 7.0*3.4cm, 左腎 7.4*3.1cm
 2) 紹介理由:UP/Cr=0.16
 UP/Cr 0.10, sCr 0.27, CysC 0.74, 尿β₂MG/uCr 98
 BP 94/59, 右腎 6.7*2.8cm, 左 7.0*2.2cm
 3) 紹介理由:尿β₂MG/uCr 0.44

UP/Cr 0.03, sCr 0.21, CysC 0.64, 尿 β2MG/uCr 61
BP 84/68, 右腎 6.4cm, 左腎 6.7cm

経過観察例 14名

次回受診日

1ヶ月後5名、2カ月後1名、3カ月後8名

受診時の検査結果

試験紙尿蛋白 (+)1名、(±)7名、(-)6名

UP/uCr>0.16 2名 (0.16, 0.21)

BP110/70以上 2名 (104/71, 105/71)

尿 β2MG/uCr >0.34 0名

s-Cr >0.38 0名

異常なし例 27名

受診時の検査結果

試験紙尿蛋白 (±)3名、(-)24名

UP/uCr>0.16 0名

BP110/70以上 2名 (108/77, 109/78)

尿 β2MG/uCr >0.34 1名(0.36)

s-Cr >0.38 0名

表3 B市における実態(半年間)

検診者数 570名

検尿者数 462名 (81%)

一次検尿有所見者数 30名 (6.5%)

尿蛋白(±) 14名

尿蛋白(+) 3名 } 尿蛋白(±)以上 18名

尿蛋白(3+) 1名 } (検尿者数の3.9%)

尿潜血(+) 8名

尿潜血(2+) 4名

二次検尿 19名 (1次検尿陽性者の63.3%)

有所見者数 6名

(二次検尿数の31.6%、全体の1.3%)

尿蛋白(±) 2名 } 尿蛋白(±)以上 2名

} (二次検尿数の10.5%)

尿潜血(+) 2名

尿潜血(2+) 3名 (1名UPと重複)

医療機関受診 6名

経過観察 6名

専門機関紹介 0名

表4 C地区における実態(5か月間)

検診者数 168名

検尿者数 158名 (94%)

一次検尿有所見者数 15名 (9.5%)

尿蛋白(±) 14名 (検尿者数の8.9%)

尿潜血(+) 1名

二次検尿 14名 (1次検尿陽性者の93.3%)

有所見者数 1名

(二次検尿の7.1%、全体の0.6%)

尿蛋白(±) 1名

医療機関受診 1名

異常なし 1名

試験紙尿蛋白(±), UP/uCr 0.05, BP84/36

尿 β2MG/uCr 128, s-Cr 0.24

専門機関紹介 0名

b) 尿蛋白陽性率の推移

保健師用マニュアルにおける尿蛋白判定の影響をマニュアル使用前と比較するため、検尿判定を目視で行っているA市とC地区における尿蛋白陽性率、特に(±)の陽性率の推移を図2, 3に示す。

A市では、ここ数年尿蛋白陽性率が徐々に上昇していたが、新システムとなった平成26年度は急上昇した。一方、C地区では逆に陽性率が低下した。

図2: A地区における尿蛋白量性率の推移

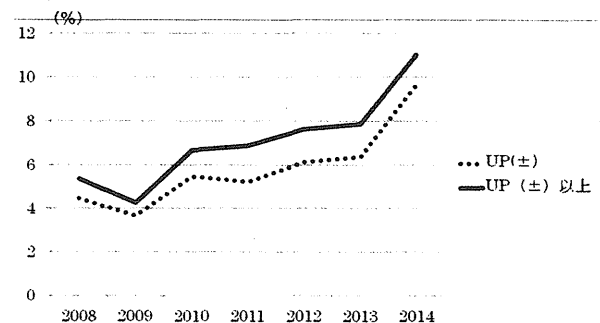
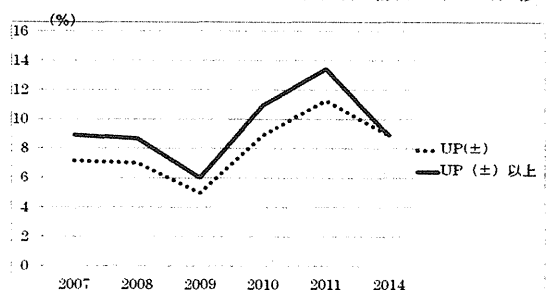


図3: C地区における尿蛋白陽性率の推移



c) 費用

A市において、平成25年度に3歳児検尿異常者で受療券が発行され医療機関受診した児94名の一人当たりの医療費は7310±4980円(870~22650円、中央値5670円)であった。A市では平

成 25 年度 3 歳児検尿は原則一次検尿のみであり、判定基準も今年度からの新システムとは異なり尿蛋白、尿潜血、尿糖（+）以上である。仮に一次検尿の判定基準を尿蛋白（±）以上として二次検尿を施行しないとすると、昨年度の対象者は 408 名となり、年間総額は 7310 円×408 名＝2,982,480 円となる。

新システムを施行した平成 26 年度で医療機関を受診した児の一人当たり医療費は 8860±3340 円（1980～18470 円、中央値 9070 円）であり、二次検尿での尿蛋白（±）以上 47 名（半年間）から計算すると、年間総額は 8860 円×94 名（年間換算）＝832,840 円となり、平成 25 年度の 28%となる。

d) 施行後の意見

新システムに関して、「家族からの不満・フローチャートの流れなどに大きな混乱はなかった」「かかりつけ医からの精密検診用紙の回収が困難な時があった」、「陽性者のその後のフォローがしっかり把握できるようになった」などの意見がでた。

保健師用に作成配布した尿試験紙判定のマニュアルに関して、「尿蛋白（±）の基準がわかりやすくなった」、「明るい場所である必要性が理解でき、電気スタンドが設置された」と好評であった。

二次検尿の実施に対して、対象児童の多い A 市では「検尿実施と陽性者へのその後の説明に時間がとられる」、B 市、C 地区では「数も多くないため、それほど手間がかからない」と意見が分かれた。

D. 考察

新しいシステム開始に際して、医師側は B 方式学校腎臓検診に慣れており、受入れはスムーズであった。一方で尿潜血も重要である意見が根強く、尿蛋白のみでのフローチャートには抵抗感が強いため、尿潜血、尿糖も加えた陽性基準での開始となった。保健師、看護師などの保健センターの現場からも、労力の増加が懸念されたが、フォロー体制の充実に理解が得られた。行政に対して、当初は学校腎臓検診に準ずることから受入れが比較的容易と考えられたが、三歳児健診は厚生労働省の管轄であり、学校腎臓検診を行う教育委員会・文部科学省ではないため、静岡県内で長年培われた検尿の必要性、二次検尿、精密検診への流れなどが理解されず、最初から説明をしなければならなかった。他の地区での開始にあたっては困難が予想される。

どの地区も 3 歳 0 カ月時で健診と同時に検尿を

行っており、検尿実施率は 81～94%であった。スクリーニングの観点からは実施率が低く、採尿できない場合の対処法の周知や健診時期変更などが検尿率増加のための対策となる。

目視の際の検尿判定マニュアルが配布され、どの保健センターでも利用されていた。検尿率のばらつきは、機械判定の B 地区を標準とすると、A 市、C 地区とも高く、他の報告と比較しても蛋白尿の陽性率が高い。まだ半年間の結果ではあるので、今後の推移をみて、高値持続の場合は、その原因を追究する必要がある。

フローチャートの中で今回最大の問題点は、二次検尿受診率の低さである。どの地区も特に二次検尿日は指定せず家族の都合のよい時に持参していただき、またセンターより催促連絡を行っていたが、やはり当初予想されたとおりの低い結果であった。児童家族と保健センター双方が施行しやすい方法、家族への二次検尿の必要性の周知の検討が必要である。

二次検尿陽性者の医療機関への受診は非常に良好であった。また A 市での検討では、かかりつけ医での指定検査実施率も高かった。精密健診用紙の記載で少し誤解を招き、一部の実施率が低かったが、平成 27 年度はその記載事項を変更するため実施率が上昇すると思われる。静岡県は学校腎臓検診でかかりつけ医への県内統一の用紙・検査・フォロー体制を実施しており、かかりつけ医への周知・検査等にも問題なかったと考えるが、学校腎臓検診に不慣れな地域では周知に時間を要するかもしれない。

紹介基準を満たしているにもかかわらず、経過観察例、異常なしと判例された例がみられたが、いずれも基準値をわずかに上回る程度であることが一因と思われる。また三次健診用紙が保健センターに回収され、小児腎専門医がチェックして必要あれば再受診を促すことで、見落としは避けられると考えられる。

専門病院紹介例は非常に少なく、特に病院、専門医療機関が遠方となる C 地区での紹介例はなかったため、そのような地域でのフォロー体制の問題点などは検討できなかった。3 歳児の少ない地域では継続して検討する必要がある。

E. 結論

平成 25 年度に検討し、平成 26 年度から開始したシステムについて検証した。システムそのものの大きな問題がみられず、費用増大には至っていないことから、3 地区とも継続を予定している。また、周知方法や検討課題が地域により異なり、場合により地域によっては時間を要する可能性があるが、全国的に統一して施行は可能と考えられる。

現在のところ CAKUT の発見には至っておらず、3

歳児検尿の母数が少ないのか、あるいはこのシステムでの発見にはやはり限界があるのかは不明である。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

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）
分担総合研究報告書

3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見に関する研究
神戸市における3歳児検尿による先天性腎尿路奇形早期発見の試み—中間報告—

研究分担者 本田雅敬 東京都立小児総合医療センター
研究協力者 田中亮二郎 兵庫県立こども病院腎臓内科

研究要旨

本研究の目的は、効率的で効果的な3歳児検尿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ことである。方法：平成26年度に神戸市で行われた3歳児検診で、一次検尿で尿蛋白±以上、潜血±以上いずれかに該当し、二次検尿でも再度異常を示した者を精密検診対象者とした。精密検査では、蛋白、潜血、沈渣、尿蛋白定量、尿Cr、尿β2MG測定を行い、可能であれば血清Cr、血圧測定を行う。尿蛋白・Cr比（0.15以上）、尿β2MG・Cr比（0.34 μg/mg以上）、血清Cr 0.38mg/dl以上、血圧（いずれかが110/70mmHg以上）の場合、専門医療機関への紹介を行う。結果：平成26年度上半期間中に、一次検尿を受けた者は5922名、異常者が566名、二次検尿異常者が182名であった。このうち精密検診受診者は129名で、122名に対して実際精密検査が施行され、尿蛋白/Cr異常、尿β2MG/Cr異常はともに15名であった。血清Crは46名が測定され、全例異常なかった。血圧測定は97名で行われ、12名が異常であった。専門医療機関への紹介対象者は29名あった。しかし14名は必要なしとされ、15名が要精検とされていた。12名は専門医療機関を受診し、全例腹部エコーが施行され、2名が片側水腎症Ⅰ°を指摘され、うち1名は両側膀胱尿管逆流Ⅲ°が判明した。また1名はネフローゼ症候群と診断された。結論：精密医療機関での正しい判定の徹底、さらに3歳児検尿判定委員会を設立しその判定をフィードバックする必要性が生じた。また保健所での検尿異常者へ対応についても調査を必要とする。これらを改善し、下半期のデータと合わせスクリーニング法の有効性を検討したい。

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歳児検診では、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

平成26年4月1日から平成27年3月31日までに神戸市（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）で行われた3歳児検診で、一次検尿において尿蛋白±以上、潜血±以上いずれかに該当したものは、二次検尿（再検査）を行い再度尿蛋白±以上、潜

血±以上を示したものを精密検査対象者とした。また二次検尿を受けられなかったものは直接精密検査を受けることとした。かかりつけ医での精密検査は、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β2ミクログロブリン検査、血清Cr、血圧測定を行うこととした。またすべての尿検査は必須で、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とした。蛋白・クレアチニン比（0.15以上）、β2MG・クレアチニン比（0.34 μg/mg以上）、血清クレアチニン0.38mg/dl以上、血圧（110/70mmHg以上）の場合先天性腎尿路奇形や腎炎が疑われるので専門医療機関（兵庫県立こども病院腎臓内科、神戸大学附属病院小児科）への紹介を行う。本研究は、平成25年12月9日兵庫県立こども病院倫理委員会にて承認された（承認番号25-18）。

C 研究結果

今回は、平成26年4月1日から9月30日までの上半期の結果を示す。同期間中の対象者は、6094名で、一次検尿を受けたものは5922名であった。一次検尿で異常を指摘されたものが566名、