

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受けたものは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、+1 18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、尿蛋白・クレアチニン比(0.15以上)は15名、尿β2MG・クレアチニン比(0.34 μg/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。

D 考察

今回の基準では専門医療機関への受診が必要であったにもかかわらず14名が必要なしとされていた。3歳児では希釈尿が多く、蛋白定量や尿中β2ミクログロブリンの値が正常でも、クレアチニン比では異常となっていることの認識が不十分であった可能性がある。精密医療機関(かかりつけ医)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。また精密検査受診率も低く、保健所での対応についても調査を必要とする。そのうえで下半期のデータを合わせ、今回のスクリーニング法の有効性を検討したい。

E 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。

F 研究発表

- 1) Iijima K, Sako M, Saito Oba M, 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, for the Japanese Study Group of Kidney Disease in Children. Cyclosporine C2 monitoring for the treatment of frequently relapsing nephrotic syndrome in children: A multicenter randomized phase II trial. Clin J Am Soc Nephrol 9:271-278, 2014
- 2) Iijima K, Sako M, Nozu K, Mori R, Kamei K, Miura K, Aya K, Nakanishi K, Ohtomo Y, Takahashi S, Tanaka R, Kaito H, Nakamura H, Ishikura K, Ito S, Ohashi Y, on behalf of the Rituximab for Childhood-onset Refractory Nephrotic Syndrome (RCRNS) Study Group: Rituximab for childhood-onset, complicated, frequently relapsing nephrotic syndrome or steroid-dependent nephrotic syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 384:1273-1281, 2014
- 3) Eura Y, Kokame K, Takafuta T, Tanaka R, Kobayashi H, Ishida F, Hisanaga S, Matsumoto M, Fujimura Y, Miyata T. Candidate gene analysis using genomic quantitative PCR: identification of ADAMTS13 large deletions in two patients with Upshaw-Schulman syndrome. Molecular Genetics & Genomic Medicine 2:240-244, 2014
- 4) 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 29:878-884, 2014
- 5) Morisada N, Sekine T, Ishimori S, Tsuda M, Adachi M, Nozu K, Nakanishi K, Tanaka R, Iijima K. 16q12 microdeletion syndrome in two Japanese boys. Pediatr Int 56:75-78, 2014

G 知的財産権の出願・登録状況

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。

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 助教

研究要旨：

秋田県における小児腎不全（CKD グレード3以上）の57.1%が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

秋田市において、スクリーニングの有効性と診断の正確性の検討を行うため、以下の項目について調査を行った。

- ①検尿陽性率および最終診断名、医療機関受検率。
- 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。
- ③尿蛋白定量やクレアチニン定量による、スクリーニングの正診率。

B. 研究方法

平成26年4月から7月の秋田市三歳児健診受検者721名を対象とした。保健センターで行う一次検尿有所見者のうち、尿蛋白±潜血+糖±以上を二次検尿対象者とし、かかりつけ医での二次検尿を行った。二次検尿で再度異常がみつかった者に対し、医療受領証とともに持参した検査結果記入式マニュアルを参考に、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、血圧測定を行い、異常値をとるものに対し、腎エコーまたは専門医紹介を行う受検方式を統一した。記載式マニュアルには、一次検尿から診断までの結果を、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することとし、集計および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。

（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、「研究協力のお願い」にて説明をおこなった。

C. 研究結果

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、蛋白/クレアチニンでは、(-)群0.109、(±)群0.108と差をみとめなかった。

D. 考察

平成25年度の三歳児検尿受検者数2,205名のうち、尿有所見者252名（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名は医療受診券発行なし）と今年度のデータから、二次検尿以後を要する児は年間約95名減少し、全体の受検者の9.2%→5.5%となる。平成25

年度の医療機関受診率 86.5%であったが、未受診率が減少するかについて、年間での評価を行う予定である。

二次検尿は平均14.3日、精密検査は平均18.2日で行われており、精査記入マニュアル返送率84.9%で、医療機関受診率にほぼ一致していた。すべてが小児科医からの返送であり、集団検診から精査、事後処置までの統一方式が理解されたと考えられた。ただし、健診後の医療費請求書にあわせた返送のため、腎炎などの経時変化の確認を要する疾患での最終診断は未定のものもあり、専門医療機関で把握されているCKDやCAKUT患者数との照らし合わせが必要と考えられた。

本方式を施行する中で、乳幼児の腎疾患に関する勉強会やかかりつけ医での腎尿路エコーの学習機会の要望がみられ、保健師や一般小児科医の小児のCKDやCAKUTの認識が広まったと思われた。現在、試験紙と判定方法を統一して尿蛋白定性を行っているが、蛋白(±)と(-)で、精査時の尿蛋白クレアチニン値に差がみられなかったことから、試験紙法の限界と尿蛋白定量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と検討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、精査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方法については、

さらに検討が必要と考えられた。

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

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

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年度特別研究(H24-特別-指定-016)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 $\beta 2$ マイクログロブリン/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 $\beta 2$ MG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 $\beta 2$ マイクログロブリン/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)の主な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 $\beta 2$ 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。

本研究では、試験紙法の存在しない尿中 $\beta 2$ マイ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

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 $\beta 2$ 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 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)、 $\alpha 1$ -マイクログロブリン (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: \pm 以上、尿中蛋白/クレアチニン比 0.15 g/gCr 以上、尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比 $0.34 \text{ }\mu\text{g/mgCr}$ 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。

<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

2013年10月16日に研究代表者施設(東京都立小児総合医療センター)の倫理審査委員会の承認を得た。

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マイクログロブリン/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マイクログロブリン/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、何れの方法もが感度で上まわっており、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年度の特別研究(H24-特別-指定-016)班事業で優位性が示された尿中 β 2マイクログロブリン/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。

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aH

US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, Ha-

mada 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

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審査の効果的実施に関する研究
分担総合報告書

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

先天性腎尿路奇形の早期発見を目的に、山武市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度以上の基準を用い、腎エコー健診を施行した。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、推奨精査項目の提示は、医療機関の精検精度向上へつながることが期待された。

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-016)において、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、1)腎長径 $\cdot 2.5SD$ 値42.0mm未満、2)左右差99パーセントイル8mm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

一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、尿BMG/Cr、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・経静脈的腎盂造影等適宜施行とした。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 ± 397 g、1480~4245g、2500g未満22名)、健診時体重(6744 ± 890 g、4590~9710g)、健診時身長(62.4 ± 3.3 cm、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)、 -2.5 SD 41.2mm、右腎長径 52.7 ± 4.4 mm(40.2~64.2mm)、 -2.5 SD 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、

③SFU2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、エコー検査開始時、右SFU1度であったが、偶然検査の終了前に排尿し、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。

両腎42mm未満の1例は、健診時右39.7mm(-2.8 SD)、左40.2mm(-2.8 SD)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 $\beta 2$ ミクログロブリン/Crは3.9~7.8ヶ月時に7名に9回測定し、 $1.05 \pm 0.93 \mu\text{g}/\text{mgCr}$ (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。

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、3.9ヶ月時尿BMG/Cr3.3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。

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。

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、エコー所見別の推奨精査項目や血清 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。

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。また、医療機関への推奨精査項目の提示は精査精度向上の一助になると考えられる。

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
- 4) 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, 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
- 2) 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）
分担総合研究報告書

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」

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 藤田保健衛生大学小児科教授

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。まず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。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、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 1 円あたり約 300 検体のコスト増で測定が可能になる。本手法は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

1) 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 対策協議会が立ち上げられたのを機に、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。

今回は、まず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こととした。測定法が確立できた後、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

1) 濾紙血クレアチニンと血清クレアチニンの相関を見る予備実験

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。

(倫理面への配慮)

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—

審査機関および審査番号

あいち小児保健医療総合センター、201317

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

対象

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。

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、LCMS/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

研究方法1)

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(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。

研究方法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。

D. 考察

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。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 の約半分であつた。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。

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する事で、精度の高いカットオフ値を作成して、スクリーニング導入を目指していきたい。考える。さらに検体数を重ね統計学的検討を行う予定である。

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.
21. 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]
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 to estimate glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents. Clin Exp Nephrol. 2013. [accept]
23. 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]
24. 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.
25. Yata N, Uemura O, Honda M, Matsuyama T, Ishikura K, Hataya H, Nagai T, Ikezumi Y, Fujita N, Ito S, Iijima K, Saito M, Keneko 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]
26. 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.
27. 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]
28. 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.
29. 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.
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 β 2 microglobulin in Japanese children: Reevaluation of its clinical usefulness. Clin Exp Nephrol. 2013; 17: 99-105.
31. 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.
32. 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
33. 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.
34. 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.
35. 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ミュン経静脈投与の有効性. 日本小児腎不全学会誌. 2013 ; 33 : 78-81.
36. 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
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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. 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. 秋田. 2014.6.5.
 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. 松江. 2014.10.31.
 3. Osamu Uemura. "Issues in the treatment of pediatric chronic kidney disease in Japan" Japan-Korea The 11th Pediatric Nephrology Seminar. Seoul 2013.4.7
 4. 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
 5. 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
 6. 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
7. 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
- 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

図1 酵素法 (x 軸) と濾紙法 (y 軸) の比較

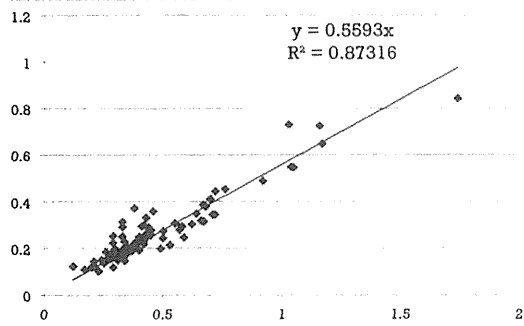
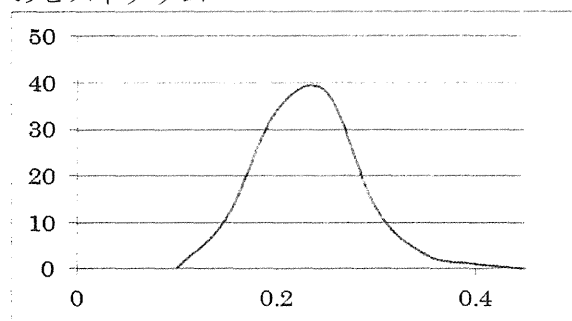


図2 濾紙血クレアチニン値 (x 軸) と人数 (y 軸) のヒストグラム



「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

小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

および

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

総括検討

分担研究者	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	東海大学医学部附属八王子病院	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。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Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (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。

なお本研究は2013年度に施行した、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・クレアチニン比を検討した前研究から継続して行ったものである。したがって、3歳児の連続、整合性を確認するための研究であり、2014年度の研究に置いては学校検尿に加え3歳~5歳児についても検討することとした。

B、対象

小児に多く認められる体位性蛋白尿を除