

## 3歳児検尿の現状と課題 ～蛋白/クレアチニン比の検討を含めて

東海大学医学部附属八王子病院小児科

岡 本 正 二 郎

### はじめに

小児領域において行われる腎臓検診は一般に乳幼児検尿と学校検尿に大別される。乳幼児検尿は主に3歳時健診内で行われる3歳時検尿を指すことが多く、学校検尿は年度の初めに各学校単位で行われるものを意味する。前者は各自治体での施行が義務付けられていること、後者は各学校での施行が義務付けられていることから、各年代ほぼ全員が受診するためその意義は大きい。特に学校検尿はその施行開始後より目的疾患である腎炎による腎不全患者が減るなどある程度の成果が得られているが、一方で3歳児検尿その施行方法、検査項目、二次スクリーニングの方法などにおいて定まったものがなく、多くの問題点を孕むことが指摘されている。

3歳児検尿の現状と尿中蛋白/クレアチニン比の位置づけについて概説する。

### 3歳児検尿とは

3歳児健診は、母子保健法に基づき各地域自治体にて随時施行されており、一般には各自治体内の保健センター、保健所などで集団健診の形で行われている。乳幼児検尿は同じく母子保健法により施行が義務付けられているが、3歳児では排尿が自律している事が多く、採尿が容易であり、ほとんどの自治体が3歳児検尿の形でこの3歳児健診内で行っている。3歳児検尿は小学校就学前に行われる最後の健康診査であり重要である。検査方法には地域差があるが、一般には健診において採取された尿を自動測定機または、保健師あるいは検査技師の目視にて計測している。検査項目、陽性基準、その後の二次、三次スクリーニングの方法には明確なものはない。

柳原らが中心となって行った日本小児腎臓病学会の全国調査では、蛋白は99.9%とほとんどの施設で行われており、潜血は80.3%、糖は88.9%の施設で行われている事が明らかとなっている。<sup>1)</sup>陽性基準に関しては実際には明確なものはないが、(+)、あるいは(±)を陽性とする施設が多いと考えられる。検査項目、陽性基準を考える上でもっとも重要な点はその目的である。

表1に学校検尿と3歳児検尿の比較を示すが、学校検尿は“急性、慢性腎炎などの慢性腎不全に至る可能性のある慢性腎臓病 (chronic kidney disease: CKD)”のスクリーニングを行う事であるのに対し、3歳児検尿は“先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of kidney and urinary tract: CAKUT) などの慢性腎不全に至る可能性のあるCKD”のスクリーニングにある。検査項目、陽性基準はこれらの疾患概念を理解したうえで決定する必要があると考える。

### CKDとは

CKDは2002年に米国腎臓財団 (National kidney foundation: NKF) から提唱された疾患概念で、その目的は腎不全に進行する可能性のある病態を、末期腎不全に至る前段階から病期分類する事により、早期に発見し、適切な対応を図る事を目的としている。以前には腎機能 (≒糸球体濾過率; Glomerular filtration rate: GFR) のみをその病期の分類に適用していたが、近年では原疾患、蛋白尿の有無などがその進行に寄与する事が明らかとなっており、成人領域ではそれらを併記しての病期分類がなされている。

具体的には、GFR60ml/min/1.73m<sup>2</sup>が3ヶ月以上持続するか、あるいは病理組織学的な異常や、血液

検査、尿検査、画像診断などの腎障害マーカーの異常が3ヶ月以上持続する状態を指すこととしている。

その病期分類方法は成人と小児では若干異なり、成人では糖尿病性腎障害が多い事からこれによるCKD患者ではアルブミン尿を用い、その他の疾患では蛋白尿を用いてそのリスク分類をしている。これに対し小児では蛋白尿の程度による厳密な分類は用いていないが、腎障害の定義のなかで腎の形態異常、病理異常に加え、蛋白尿を明確に記載している。(表2)

### 小児腎機能評価

小児のCKDを評価する上で、成人との違いを知ることが非常に重要である。

小児においてクレアチニン (Cr) の正常値はその筋肉量を反映し年齢ごとに異なる。3歳児におけるCrの正常値、異常値 (50% tile、97.5% tile) はそれぞれ、0.27mgと0.37mg/dlであり成人のそれとの違いに十分注意する必要がある。50% tile値は“身長(m)×0.3”で概ね算出されることが上村らによって報告されている。

GFRの計測は、特に幼児ではその蓄尿が困難である事もあり一般には $GFR=0.35 \times \text{身長(cm)}/Cr$ の推定GFR式が用いられている。<sup>2)</sup>

### 小児CKDの原因疾患

成人におけるCKDの原因疾患は糖尿病性のものが多いが小児領域では若干異なる。CKDガイド

表1 3歳児検尿と学校検尿の比較

	3歳児検尿	学校検尿
法的根拠	母子保健法	学校保健法
いつ	3歳児健診時	年1回
	3歳以上、4歳未満	一般的には年度初め
だれが	各市町村	市町村の教育委員会だが実際、採尿は学校、検査は予防医学協会などの検査機関で
どこで	保健所、保健センター、母子保健センターなど	学校
どうやって	健診内で試験紙法を施行	検査機関にて試験紙法 (施設によって沈渣、スルホ・・・、煮沸)
検査項目	一定の決まりはないが蛋白尿、尿糖が一般的	蛋白尿、尿糖、+潜血施行が望ましい
陽性者の扱い	健診内で医療機関受診を勧める	二次検尿、三次検尿をへて暫定診断、確定診断
	市町村、本人任せ	ある程度システムが来ている
目的とする疾患	CAKUT (先天性腎尿路奇形) などの、慢性腎不全に進行する恐れのある慢性腎障害 (CKD)	急性、慢性腎炎などの、慢性腎不全に進行する恐れのある慢性腎障害 (CKD)

表2 小児CKDのステージ分類 (2歳以上)

病期ステージ	重症度の説明	GFR (ml/min/1.73m <sup>2</sup> )	治療
1	腎障害*は存在するが GFRは正常、または亢進	≥90	
2	腎症が存在しGFR軽度低下	60～89	移植治療が行われている場合は1-5T
3	GFR中等度低下	30～59	
4	GFR高度低下	15～29	
5	末期腎不全	<15 (または透析)	透析治療が行われている場合は5D

\*腎障害：蛋白尿、形態異常 (画像診断)、病理の異常所見などを意味する

2012より抜粋した小児領域におけるCKDの原因疾患を表3に記載する。<sup>3)</sup>大きく分けてIgA腎症、紫斑病性腎炎などを代表とする糸球体性疾患と、低異形成腎などの先天性腎尿路奇形 (Congenital anomalies of kidney and urinary tract : CAKUT) を含む、尿細管、間質ならびに尿路疾患に大別される。

学校検尿の目的はこの糸球体性疾患の発見を主な目的としているのに対し、3歳児検尿の目的はこのCAKUTの発見にある事は表1にも示した通りである。表4に小児における末期腎不全患者の変遷を示すが、1973年の学校検尿の導入以降、糸球体性疾患、腎炎に伴う慢性腎不全患者の割合が減少しているのに対し、CAKUTによる慢性腎不全患者は減少していないことが分かる。これは学校検尿の効果を示すものではあるが、一方でCAKUTの早期発見ができていないか、あるいはその介入が奏功していない可能性も示唆される。CAKUTの早期発見には、その疾患概念臨床的特徴を理解し、より有効なスク

リーニングが必要である。

### CAKUTとは

CAKUTは腎尿路の形態的な先天異常を伴う疾患群の総称で、腎形成異常、尿路通過障害、膀胱尿管逆流 (Vesicoureteral reflux:VUR)、多発嚢胞腎、重複尿管などを含む。特に低異形成腎などの腎形成異常は小児の慢性腎不全の原因疾患としては最多であり重要である。

この腎形成異常の中心となるのが低異形成腎である。これらはネフロン数の減少が基本病態となる。これらの病態では、当初は腎機能の低下は残存ネフロンの機能が亢進するため顕著とはならないが、残存ネフロンの機能低下が進行し腎機能が半分程度になると各種サイトカインや血管作動因子が分泌亢進した状態になるといわれている。これらの反応により残存性ネフロンの代償性変化が強くなるとともに、高血圧や糸球体濾過圧の亢進を引き起こし、蛋

表3 小児でみられる腎疾患

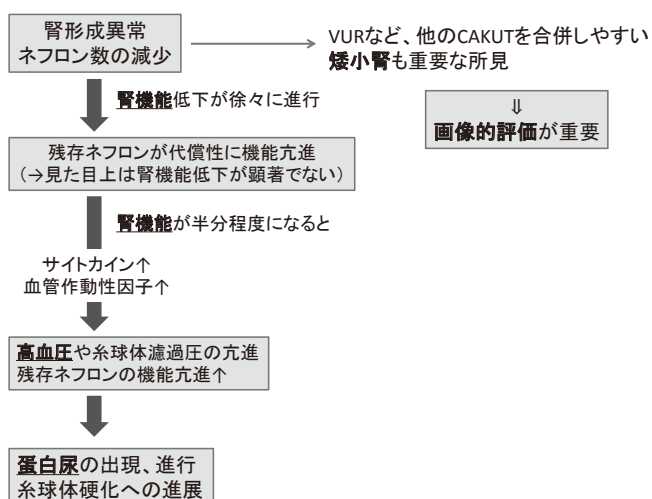
	一次性	二次性	遺伝性・先天性	
糸球体疾患	微小変化型ネフローゼ症候群	紫斑病性腎炎	良性家族性性血尿	
	IgA腎症	ループス腎炎	Alport症候群	
	巣状分節性糸球体硬化症		(そのほかの) 遺伝性腎炎	
	急性糸球体腎炎		先天性ネフローゼ症候群	
	膜性増殖性糸球体腎炎			
尿細管・間質 ならびに 尿路系疾患		Fanconi症候群 (一次性も)	CAKUT	先天性水腎症
				膀胱尿管逆流症
				低・異形成腎
				多発嚢胞腎
			Dent病	
ネフロン癆				

表4 小児における末期腎不全原因の変遷

基間	症例数	原疾患		
		糸球体疾患	糸球体腎炎	先天性腎尿路疾患 (CAKUT)
1968-1979	720	81.6%	49.5%	7.5%
1980-1986	710	60.6%	33.1%	14.7%
1998-2003	347	29.1%	2.3%	50.4%

白尿の出現、糸球体硬化への進展、更なる腎機能低下につながるといわれている。<sup>5)</sup>また、この低異形成腎などの腎形成異常は、VURなどの器質的な疾患を伴うことが多く、また画像検査上でも矮小腎などの所見を認めることが多い。(表5)

表5 低異形成腎の腎不全の進行機序



以上の点から考えると、CAKUTの早期発見には、矮小腎などの形態学的異常、腎機能低下、高血圧、蛋白尿が極めて重要な所見であると考えられ、したがってスクリーニング検査は、これらを社会背景なども踏まえてシステム化していくことが望まれる。

その中で3歳児検尿は前述の通り、幼児期においてほぼ全員が採尿され、蛋白尿が評価可能な数少ない機会であり有効な利用が望まれる。

### 蛋白尿の評価法

蛋白尿は前述の通りCAKUT患者発見にとって重要な尿所見となるが、3歳児検尿では一般的には尿定性による評価がされている。陽性の基準は(+)あるいは(±)としている地域が大半である。しかしながらこの定性による蛋白尿の評価法は尿の希釈濃縮による影響を多大に受けるため、鋭敏な評価法として早朝尿での蛋白/クレアチン比がより重要視されている。CKD患児の予後には一日の尿中総蛋白量が重要だが、この早朝蛋白/クレアチン比は一日の尿中総蛋白量に相当し、この方法が尿定性によ

る評価に勝る事は明白である。

しかしながら、この尿中蛋白/クレアチニン比は、3歳児での明確な基準値が存在しない、尿定性試験紙法のように簡易的な検査がないか、あってもいまだ有用性が証明されていない、等の問題を孕んでいる。

今回われわれは、“厚生労働科学研究特別研究事業(本田班) 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究”のなかで、3歳児検尿を行った361人の検体より基準値を作成し、尿中蛋白/クレアチニン比の基準値を0.12g/gCr以下と設定した。あわせてこの研究の中でわれわれは、3歳児検尿において提出された尿のCr値の中央値が60mg/dlである事を報告した。

表6に、尿蛋白定性試験紙法における実際の蛋白量を記載するが、この報告から考察すると、例えば尿中蛋白定量が17mg/dl、尿中Cr定量が60mg/dlの児がいたとすると、この児の尿中蛋白/クレアチニン比は0.28g/gCrであり、明らかに高値であることが分かるが、しかしながらこの児では、蛋白定性は(±)となるため、カットオフを(+)としている地域では精査の対象とはならない偽陰性となってしまう事がわかる。さらにCAKUTの児は通常より希釈尿である事が指摘されており、つまり尿中のCr定量はより低値である可能性がある。

表6 尿蛋白定性と蛋白実測値

尿蛋白定性 (mg/dl)				
+/-	1+	2+	3+	4+
15	30	100	300	1000

### CAKUTの児における尿蛋白

表7にCAKUT患児でのCKD各ステージにおける各尿検査結果を示す。GFR30~59ml/min/1.73m<sup>2</sup>に相当する、CKD3の児は75.6%が蛋白/クレアチニン比が0.15g/gCr以上であるのに対し、蛋白定性試験紙で、(+)以上である児が34.7%しかおらず、(±)でも51.3%程度である事がわかる。つまり、CKD3の児を尿検査にてスクリーニングするためには、蛋白/クレアチニン比がより有用であり、定性のみで行うのであれば蛋白は少なくとも(±)以上で陽性と取らなければ感度はより低下する事がわ

表7 CAKUTの尿試験紙、尿定量検査陽性率

CKD分類	試験紙		蛋白/クレアチニン	$\beta$ 2ミクログロブリン/クレアチニン
	(±) 以上	(+) 以上	<0.5g/gCr	<0.3 $\mu$ g/mgCr
2 (27)	37.0%	33.3%	44.4%	73.9%
3 (315)	51.3%	34.7%	75.6%	96.2%
4 (107)	71.7%	58.3%	96.1%	97.6%
5 (25)	85.7%	85.7%	86.0%	100%

かる。

一方で、注目すべきは $\beta$ 2ミクログロブリンである。 $\beta$ 2ミクログロブリンは糸球体で濾過された後ほとんどが尿細管で再吸収される微量蛋白であるが、CAKUTでは高値となることが多い。CKD3の児では96.2%が $\beta$ 2ミクログロブリン/クレアチニン比が高値となるため、スクリーニング検査としての有用性が指摘されるが、残念ながら簡易検査がなく現時点では一次スクリーニング検査には適さないと考えられる。

今後はこれらの尿検査を、その特徴を踏まえ、一次検査、二次検査、三次検査においていかにシステム化していくかが課題である。

### その他のCAKUTスクリーニング検査

前述の通りCAKUTスクリーニングのためには、画像評価による形態異常、腎機能の評価、高血圧も重要、な所見である。以下にその正常値を記載する。

#### i)、画像評価による形態異常

特に矮小腎はCAKUTに伴うCKD発見に重要な所見であり超音波検査での正常値を示す。

[基準値：長径は-2.5SD値、左右差は99パーセントイルとした]

#### 腎長径

新生児・1ヶ月児：36.0mm未満

4ヶ月児：42.0mm未満

3歳児：57.0mm未満

#### 左右差

新生児、1ヶ月、4ヶ月：8mm以上、

3歳：11mm以上

#### ii) 腎機能

3歳児血清Cr

中央値：0.27mg/dl

97.5% tile (正常上限)：0.37mg/dl

正常血清Cr中央値：0.3×身長(m) mg/dl

eGFR(ml/min/1.73m<sup>2</sup>)：0.35×身長(cm)/Cr(mg/dl)

#### iii) 血圧

90パーセントイル

男児：105/61mmHg 女児：103/63mmHg

95パーセントイル

男児：109/65mmHg 女児：107/67mmHg

97.5パーセントイル

男児：116/73mmHg 女児：114/74mmHg

#### まとめに

3歳児検尿の目的はCAKUT(先天性腎尿路奇形)に伴うCKDの発見にある。CAKUTに伴うCKDの発見には、蛋白尿、画像所見、腎機能、高血圧が重要であるが、より適切なスクリーニング検査のためには、各検査のシステム化が望まれる。蛋白尿は一次スクリーニングとしては経済性、簡便性から考えても重要であり、検査方法、陽性基準の統一が必要である。一次スクリーニングは尿蛋白定性だけでは不十分な可能性もあり、検査方法には今後も検討が必要である。

#### [参考文献]

- 1) 柳原剛. 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日本小児科学会雑誌2012; 116; 97-102
- 2) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013 日本腎臓学会
- 3) CKD診療ガイド2012 日本腎臓学会
- 4) 服部新三郎 小児慢性腎不全患者の経年変化. Annual Review 腎臓2006. 136-141
- 5) 平岡政弘 先天性腎尿路奇形(CAKUT). 日本小児科学会誌2003; 107; 1455-1468