

第57回日本小児保健学会 新潟県小児保健研究会との合同シンポジウム

未来に活かそう学校健診

腎臓検診をもっと活かすために

疫学調査の試み

池 住 洋 平 (新潟大学医歯学総合病院小児科)

I. はじめに

わが国では昭和48年(1973年)に学校保健法施行規則の改正により尿検査が学校健康診断の必須項目となり, さらに昭和53年(1978年)からは検尿が毎学年で実施されるようになった。すなわち, 法制度のもとで全国規模の学校腎臓病検診が実施されるようになってすでに35年が経過している。一方, わが国の透析患者数は依然として増加傾向にあり, 2009年現在, 年間27,729人が新規に透析導入され, 透析患者の延べ人数は290,675人に達している。この要因として, 糖尿病性腎症患者の増加が大きな問題として挙げられるが, 学校腎臓病検診で発見されることの多い慢性糸球体腎炎についても, その病態が未だに明らかになっていないことや, 治療法が確立していないことも重要な要因の一つとなっている。本項では, わが国の学校腎臓病検診制度における問題点をとり上げ, 本制度を有効に活用する方法として, 新潟市の取り組みの一部を紹介する。

II. 学校腎臓検診の問題点

唯一わが国でのみ法制度のもとに実施されている学校腎臓検診が, 小児腎疾患の早期発見および治療成績の向上に貢献してきたことを示すデータとして, 本制度が全国的に定着した1984年以降は末期腎不全に至る小児患者数の増加に歯止めがかかっていることや, 透析導入患者の高齢化, すなわち学校腎臓検診世代における透析導入患者数の減少などが挙げられる。特に, 慢性糸球体腎炎に起因する末期腎不全患者数は, 学校

腎臓検診制度の開始後に減少している。一方, 糖尿病性腎症に起因する腎不全患者数は年々増加し, 1998年を境に慢性糸球体腎炎を抜いて, 透析導入患者の原疾患の第1位となっている(図1)。また, 小児末期腎不全患者数は, 本制度が開始されて35年が経過した現在も毎年70~80名発生しており, 一定した水準で推移している。これは, 小児末期腎不全患者の原疾患が先天性, 遺伝性の腎・尿路障害に起因するものが多いことが原因となっている(図2)。このような先天的要素に基づく疾患は学校腎臓検診で発見される頻度は少なく, 対象年齢に至る頃にはすでに進行した腎機能障害を呈している場合が多い。これは本制度に基づく診断の一つの限界といえる。

学校腎臓検診制度のもう一つの重要な問題点として, 集団検尿データに基づく全国規模の疫学調査が行われていないことが指摘されている。その原因として, 学校腎臓検診の具体的な実施法が各都道府県市町村に委ねられていることや, 対象児童数や対応する専

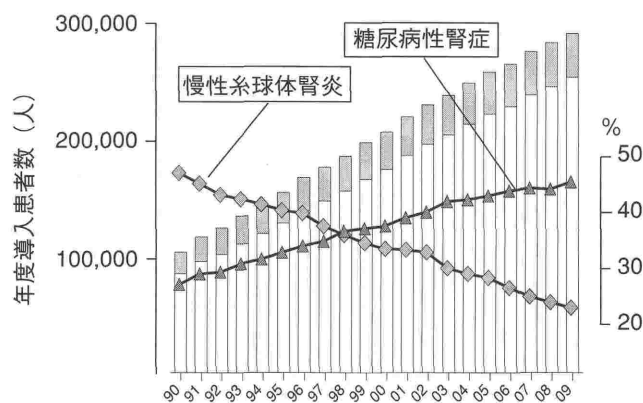


図1 わが国の透析患者数の推移

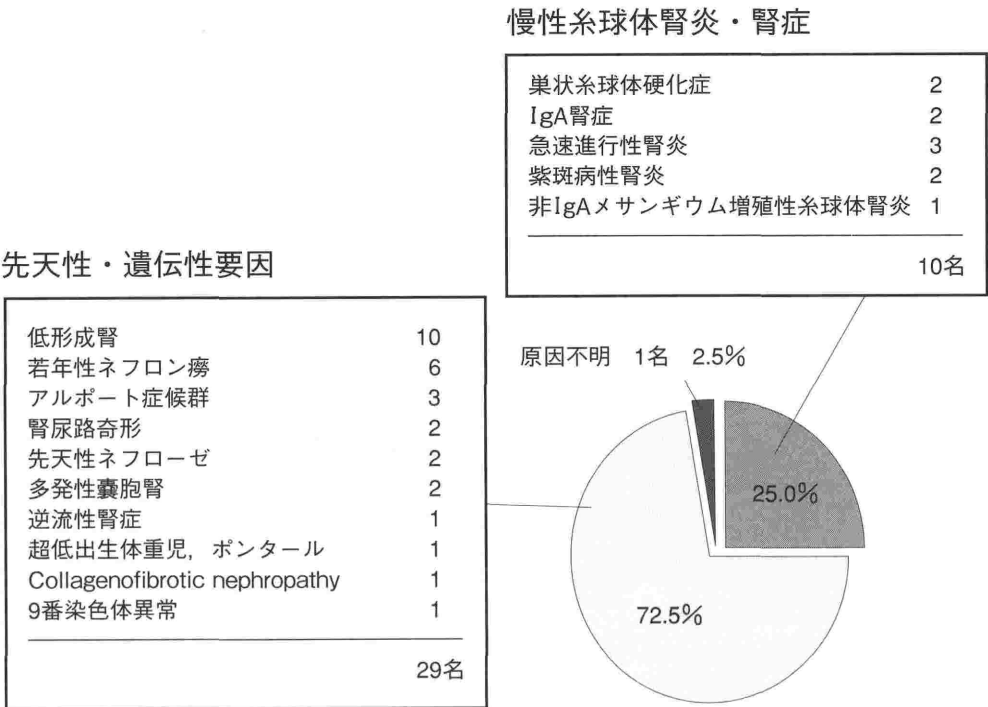


図2 小児腎移植患者の原疾患内訳（新潟大学）
小児の末期腎不全患者の原疾患は、約75%を先天性要因が占める。

門診療機関の数に大きな差があることから画一化した統計管理や診療体制の整備が困難であることが挙げられる。

学校腎臓検診で行われる集団検尿システムには、1次検尿、2次検尿の後にさらに3次集団精密検査を検査実施機関で行い、その結果を専門医による判定委員会で暫定診断、管理指導区分を決定するA方式と、2次検尿後の結果をもって本人が直接医療機関を受診し、そこで暫定診断・管理区分が決定されるB方式の二つのシステムがあり、どちらを採用するかについて

では各地域の方針に委ねられている（図3）。一般的にA方式による診断、管理の方が優れていると考えられているが、より多くの費用がかかること、小児腎臓専門医を確保する必要があるなどの問題もある。

新潟市は現在A方式による検診システムを採用しており、さらに腎生検を含めた精密検査、管理方針の決定、診療を市内の主に3つの病院で行っているため、データ管理および追跡調査が比較的容易である。平成21年度まで過去10年間を振り返った新潟市の学校検尿の結果を表に示した。1次、2次検査で異常を指摘さ

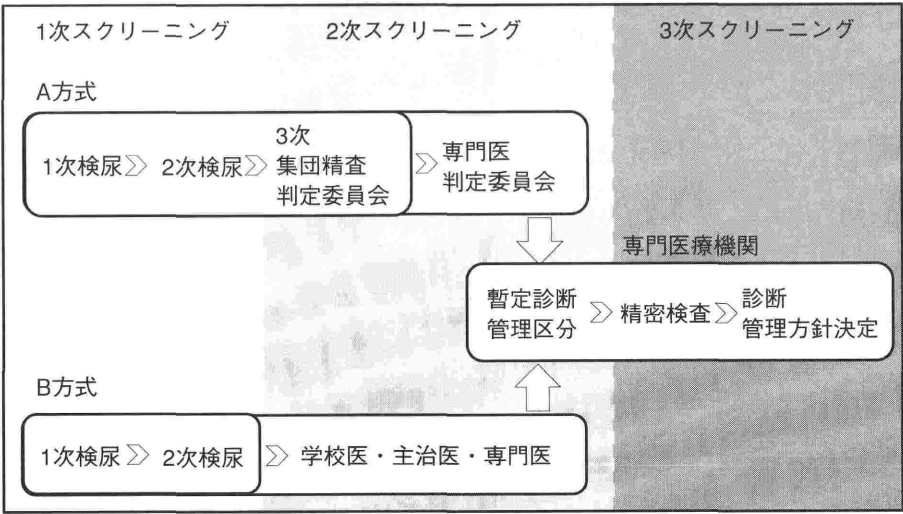


図3 学校腎臓検診システム

れる例は全対象のそれぞれ約3%, 0.6%であり, 2次検査異常例の多くが異常を指摘される結果, 一次精査にて異常を指摘される例は0.5%, 最終的に何らかの腎疾患と診断されるのは約0.1%となっている。すなわち, 新潟市では約1,000人に一人の学童が, 学校腎臓検診によって腎疾患を発見されていることになる。1次, 2次および一次精査に係る検査料と新潟市の学童数から試算した検査料は毎年約2千万円に上る。さらに, A方式で全国の学童が検査を実施した場合には, 約40億円を要すると試算される。一人の患者が透析導入された場合に要する費用は年間約500万円であることを鑑みると, これだけの費用を掛けて一人でも多くの末期腎不全患者を減らすことの意義は依然として高いと考えられるが, 費用に見合ったさらなる有効活用を迫られているのが現状である。

Ⅲ. 学校腎臓検診を用いた疫学調査の試み

先に記載したように, 新潟市はA方式の学校腎臓検診システムを採用しており, また, 確定診断に要する腎生検を含めた精密検査は, 新潟大学をふくめて市内の3つの病院でのみ行われている。これにより, 1次, 2次検査結果のみならず, 最終的な診断名, ひいては診療経過や予後に関する把握もB方式を採用する自治体と比べて容易となっている。

筆者らは, 最も頻度の高い慢性糸球体腎炎であるIgA腎症について, 学校腎臓検診システムに基づく疫

学調査を試みた。IgA腎症は, 本邦のみならず, 世界的にも最も頻度が高く, 10代に発症のピークがあるとされるが, 就学前の幼児から高齢者まですべての年齢で発症しうる進行性腎疾患である。その予後は従来考えられていた以上に不良であり, 小児, 成人を問わず, 発症後20年で約3割の患者が末期腎不全へと進行すると考えられている。近年, 特に本邦では日本小児腎臓病学会などが積極的に臨床研究を行い, エビデンスに基づく治療プロトコルを確立している。これにより, 小児IgA腎症の予後は改善していると考えられるが, 全国規模の予後調査は行われておらず, 発症頻度や学校腎臓検診による発見率なども明らかになっていないのが現状である。

1998年から2009年までの12年間に腎生検にて診断された小児IgA腎症例について調査を行ったところ, 新潟市の学校腎臓検診によって発見された症例は, 総対象数の約0.005%, すなわち毎年約20,000人に一人の割合で発見されていることが明らかになった(表1)。実際は, 学校腎臓検診で尿所見の異常が発見されてから, 腎生検によって診断が確定するまでに平均1.1年を要しており, 必ずしも発見年(発症年)と診断年は一致しないが, 前述したように, 新潟市では腎生検を行う施設が限られているため, 診断確定日から振り返って尿所見異常が発見された年度を抽出することが可能である。日本腎臓学会の調査によれば, 学校検診年齢を過ぎた青年や成人例については, 尿所見

表1 新潟市の年度別学校腎臓検診結果

年度	対象数 (人)	1次異常	(%)	2次異常	(%)	精査異常	(%)	IgA腎症	(%)
1998	44,732	1,559	3.5	348	0.78	268	0.60	5	0.0112
1999	43,524	1,358	3.1	318	0.73	207	0.48	3	0.0069
2000	42,583	1,467	3.4	294	0.69	224	0.53	1	0.0023
2001	44,169	1,129	2.6	198	0.45	162	0.37	1	0.0023
2002	43,237	1,419	3.3	231	0.53	176	0.41	3	0.0069
2003	42,761	1,252	2.9	240	0.56	182	0.43	2	0.0047
2004	42,332	1,221	2.9	238	0.56	174	0.41	2	0.0047
2005	65,221*	1,741	2.7	355	0.54	272	0.42	2	0.0031
2006	67,280	1,882	2.8	409	0.61	312	0.46	4	0.0059
2007	66,524	1,945	2.9	470	0.71	309	0.46	3	0.0045
2008	65,870	1,986	3.0	530	0.80	385	0.58	2	0.003
2009	64,863	2,079	3.2	444	0.68	342	0.53	2	0.0031
平均			3.0		0.6		0.5	2.5	0.005

*2005年度分から市町村合併により, 対象数が増加している。

異常の発見から診断確定までに4～5年を要している
と報告されている¹⁾。さらに、特に家庭に入った女性
など、定期健診の機会が少ない場合には、尿所見の異
常がいつからみられているのか不明な場合が多い。筆
者らが行った調査では、小児のIgA腎症例は約75%
が検診で発見されており、これらの症例を含むほぼ
100%の症例が尿所見異常の出現時期が特定できてい
た。これに対して、成人例では、定期健診を受けてい
る例を除く約57%は尿所見異常の出現時期が不明で
あった。このようなことから、成人例を含めた本邦に
おけるIgA腎症の正確な発症年齢は把握できていな
い。また、IgA腎症の小児例と成人例の組織学的相違
に関する検討から、成人例では病初期から小児に比べ
すでに有意に高度な慢性病変が見られることを明らか
にしている²⁾。すなわち、成人例では、小児より一層
早期の診断と治療開始が必要なことを示唆する。

多くの腎疾患がよほど進行するまで全く無症状であ
ることから、発見の遅れは治療開始の遅れや予後不良
の重要な要因となる。今後、高校生以上の青年層や成
人にも学校腎臓検診に準じた検尿システムの確立が望
まれ、このことは小児保健に携わる筆者ら関係者が中
心となって提言してゆくべき課題と言える。

IV. 腎疾患の病態解明に向けた新しい試み

小児の難治性進行性腎疾患として挙げられる代表
的な疾患として巣状糸球体硬化症（Focal glomerulo-
sclerosis：以下FGS）がある。本症はステロイド抵抗

性ネフローゼ症候群を呈する疾患であり、原因は多岐
に渡るが、小児に多くみられるステロイド感受性の微
少変化型ネフローゼと比較し、高頻度に腎不全へと進
行する。原因は明らかではないが、近年、先進国に
おけるFGSの患者数は増加傾向にあると言われている^{3,4)}。

一方、本邦における2,500g未満の低出生体重児も
徐々に増加しており、現在全出生の約10%を占めてい
る。この要因は明らかにはなっていないが、胎児期の
低栄養などのストレスが影響している可能性が示唆さ
れている。動物実験的には、胎児期の低栄養などのス
トレスは、出生体重を低下させるばかりでなく、さま
ざまな臓器の発達にも影響を及ぼすことが明らかにさ
れている。腎臓に対しては、尿を生成する原基となる
糸球体の数の減少や、糸球体を構成する細胞成分の減
少あるいは機能障害などが出現することが報告されて
いる。

筆者らは、FGSの発症に低出生体重の影響がある
可能性を考え、いくつかの調査を試みている。2003
年以降に当科で入院のうえ腎生検を行った腎疾患患者
206名について検討したところ、FGSと診断された15
例のうち5例（33.3%）が低出生体重であることが明
らかとなった（表2）。一方、IgA腎症や紫斑病性腎
炎など、小児に頻度の高い慢性糸球体腎炎で低出生体
重児の占める割合はそれぞれ5.2%、4.4%であった。
すなわち、FGS患児は、本邦の全出生に占める現在
の平均的な低出生児の出生率よりもはるかに高い割合

表2 低出生体重児の出生割合の推移（全国）と腎疾患（新潟大学）

年度	低出生体重児（%）	診断	n	低出生体重児	%
1980	5.18	IgA腎症	77	4	5.2
1985	5.46	紫斑病性腎炎	25	1	4.0
1990	6.33	メサングウム増殖性腎炎	9	0	0.0
1995	7.51	巣状糸球体硬化症	15	5	33.3
2000	8.64	微少変化型ネフローゼ	33	4	12.1
2001	8.79	先天性ネフローゼ	4	1	25.0
2002	9.04	ループス腎炎	11	1	9.1
2003	9.11	アルポート症候群	6	0	0.0
2004	9.44	膜性増殖性糸球体腎炎	6	0	0.0
2005	9.53	膜性腎症	4	0	0.0
2006	9.57	急性糸球体腎炎	4	0	0.0
2007	9.65	その他	12	1	8.3
2008	9.58	合計	206	17	8.3

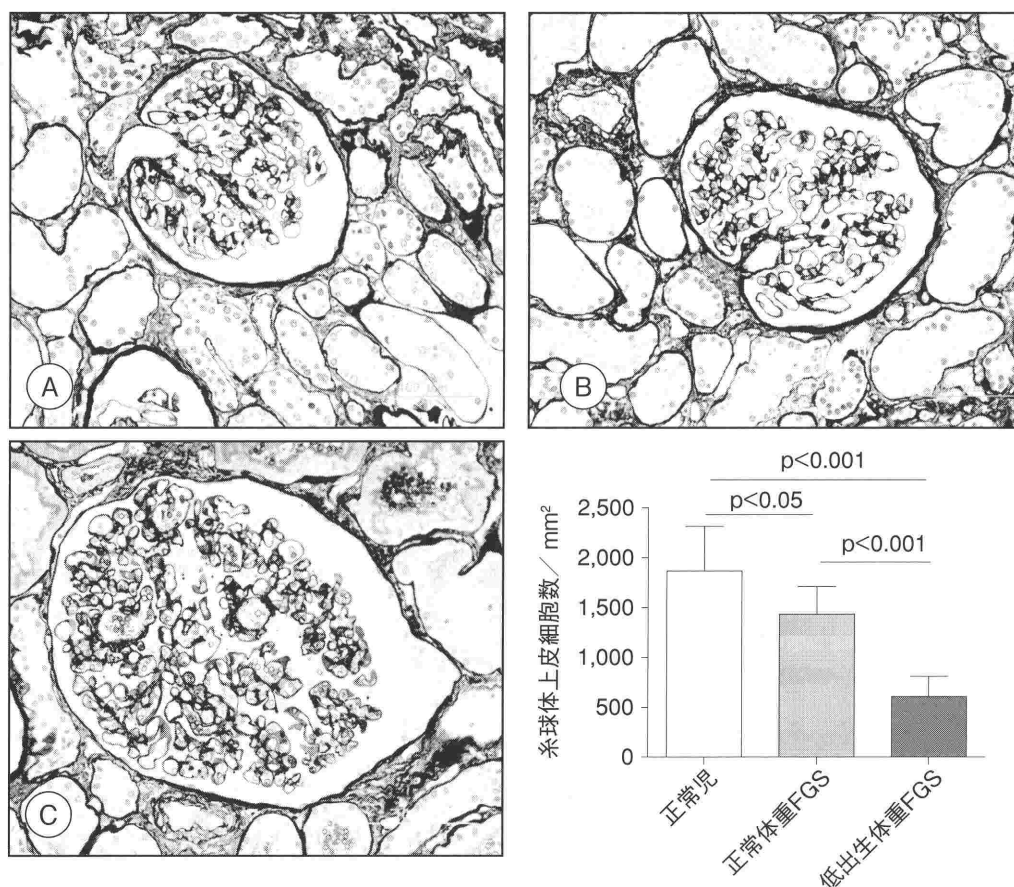


図4 巣状糸球体硬化症の糸球体像 (A, B, C) および糸球体上皮細胞数の比較

- A: 正常糸球体
B: 巣状糸球体硬化症 (正常体重児)
C: 巣状糸球体硬化症 (低出生体重児)

で低出生体重児が占めることが明らかになった。さらに、組織所見について検討を行った結果、低出生のFGS例は正常出生体重例の症例に比べて、糸球体径が増大すること、さらに糸球体を構成する上皮細胞の数が有意に少ないことも判明した (図4)。糸球体上皮細胞は、正常糸球体の重要な機能である蛋白透過性の制御に関わっていることが知られており、さらに、糸球体上皮細胞の脱落は糸球体硬化の重要な要因となることも知られている。これらのことから、低出生体重は糸球体形成を含む腎機能の発達に影響し、低出生体重児の増加がFGS患者の増加に関与している可能性が示唆される。本症ばかりでなく、他の腎疾患発症に胎児期のストレスなどの胎内要因が関与している可能性があるが、これまでのところ明らかになっていない。

このような調査結果に基づき、出生体重と腎疾患発症の関連を調査する方法の一環として、新潟市では平成22年度より学校腎臓検診における調査項目として、「出生体重」の記載欄を設けた。今後、尿所見異常の

頻度と低出生体重との関連、ひいては進行性腎疾患の進展機序を明らかにするための重要な手掛かりとなることを期待している。

V. おわりに

本邦で世界に先駆けて始まった学校腎臓検診は、この35年間の間に確実に成果を挙げており、特に慢性糸球体腎炎の早期発見・早期治療には大きく貢献してきた。しかしながら、システムが十分に活用されているとは言えず、腎不全患者を減らすために、さらに慢性腎炎患者の診断精度を高めることや、疫学調査の手段あるいは腎疾患の発症・進展機序の解明にむけた有効な活用手段を検討していく必要がある。

文 献

- 1) 遠藤正之. IgA 腎症の疫学・症候・予後. 日腎会誌 2008; 50: 442-447.
- 2) Ikezumi Y, Suzuki T, Imai N, et al. Histological differences in new-onset IgA nephropathy between

- children and adults. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 ; 21 : 3466-3474.
- 3) Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis* 2004 ; 44 : 815-825.
- 4) Filler G, Young E, Geier P, et al. Is there really an increase in non-minimal change nephrotic syndrome in children? *Am J Kidney Dis*. 2003 ; 42 : 1107-1113.