

総 説

3歳児検尿の新しいシステムの構築

本 田 雅 敬

現在、わが国では学校検尿と3歳児健診に伴う検尿（以下、3歳児検尿）が毎年全国で行われている。3歳児検尿は1961年に児童福祉法の一部を改正するのに伴い、3歳児健診の実施について厚生省から通知がなされた際、尿中の蛋白検査がモデルとして提示されていたことに端を発する。1965年に母子保健法が制定された際、3歳児健診も同法に移行し現在に至り、ほとんどすべての市町村で実施されている。現在検尿は、3歳児健診の健康診査票（母子保健課長通知）の項目に含まれているが、その方法や事後指導に関する規定等はない。

日本小児腎臓病学会が2008年、その実態について全国調査を行い、この結果を2012年に日本小児科学会誌に報告した¹⁾ところ日刊紙の一面で「3歳の尿検査見直しを」と大きく取り上げられた。これはその報告の中で、全国でさまざまな形で行われているうえ、多くの日本小児腎臓病学会の評議員が先天性腎尿路奇形（Congenital anomalies of kidney and urinary tract：CAKUT）の発見に十分に役立っていないことを問題視したからである。その後2012年度厚生労働科学特別研究、2013年度厚生労働科学研究、成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業で検討し、新たなスクリーニング方法を検討した。今回その研究で考案されてきた3歳児検尿の新たな考え方について紹介する。

I. 3歳児検尿とCAKUT

1. CAKUTの現状

CAKUTは医療の進歩や原疾患の変化に伴い、現在小児の末期腎不全や腎機能が半分以下の小児慢性腎臓病（CKD）（CKDステージ3以上）の最大の原疾患となってきた（表1）²⁾。CAKUTの末期腎不全に至る年齢は中央値が35.1歳と報告され³⁾、早期発見は腎不全になる時期を遅らせ、合併症の防止やQOLの改善にきわめて重要である。乳幼児に明らかな腎機能障害が認められない場合でも、成長の過程で腎機能低下が進行し、腎不全の要因になる。15歳未満のCKD有病率はCKDステージ3以上（腎機能が半分以下）で10万人に3人程度で、その約60%がCAKUTであり⁴⁾、末期腎不全の有病率は20歳未満で10万人に3.5人でその約50%がCAKUTと報告されている⁵⁾。以上から考

表1 末期腎不全原因疾患の変化

期間	症例数	原疾患		
		糸球体疾患	糸球体腎炎	先天性腎尿路疾患
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%

（文献4）より引用）

（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 2006年1月, 中外医学社）

New Concepts of Urinary Mass Screening in Children with 3 Years Old

Masataka HONDA

東京都立小児総合医療センター

別刷請求先：本田雅敬 東京都立小児総合医療センター 〒183-8561 東京都府中市武蔵台2-8-29

Tel：042-300-5111 Fax：042-312-8162

えると小児期にCKD ステージ3以上の患者は10万人に4人程度と考えられる。しかし、上述したように成人になってから末期腎不全になる軽度腎機能障害を入れると、高橋は透析医学会などのデータから1万人に1～2人とし⁶⁾、村上は超音波検査の結果から1万人に5.5人程度と推測している⁷⁾。軽度も入れると上述した程度の人数の発見が必要である。一方、CKD3以上（腎機能が半分以下）のCAKUT278人中、3歳以降発見例73人（26%）であったが、うち3歳児検尿での発見は9人（12%）と少なかった⁸⁾。

3歳児検尿は全国一律に行われる、出生後初めての腎臓病検診であり、その目的は先天性疾患であるCAKUTの発見をいかにすべきかが重要である。毎学年行われる学校検尿は糸球体腎炎を発見すべきものであることと考えるとその目的は異なっている。以上から効率的、効果的な3歳児検尿について検討した。

2. 検尿の現状と陽性率

3歳児検尿の全国の状況および陽性率の現状について検討した。柳原らが行った全国アンケートでは98.5%の市町村で行われていたが、一次検尿のみが行われているのが71.5%と学校検尿と異なり1回のみが多かった。尿試験紙検査では潜血80.3%、蛋白99.9%、糖88.9%、白血球14.7%、亜硝酸2.8%が行われていた。75%の市町村は事後の一定の方法を決めていなかった。以上のように全国での方法は統一されていなかった¹⁾。

陽性率は一次検尿で潜血2.1%、蛋白2.3%、白血球2.7%、計7%程度が陽性であり、二次では潜血1.1%、蛋白0.6%、白血球0.5%であった¹⁾。一次のみでは陽性率が高く、精密検査が行われる幼児が多いことが問題と思われた。さらに精密検査までのデータを持って

いる5市の成績の方が正確なことから検討した。5市はいずれも（±）を異常としており、一次潜血8.2%、蛋白1.1%、白血球1.0%であり、二次はそれぞれ1.2%、0.05%、0.2%であり、二次まで行えば、陽性率はかなり減少していた。特に蛋白陽性率は決して高くなかった。また5市の精密検査後の最終診断（暫定診断を含む）では血尿が0.6%で最も多く、腎炎疑いが1万人に3人、蛋白尿が1万人に1人、尿路感染症が1万人に5人、尿路奇形が1万人に1人程度であった⁸⁾。尿路感染症を除くと小学生のデータと大差はない。

以上から一次検尿のみでは精密検査に回る患者は7～10%と多く、偽陽性率が著しく高いことが考えられ、学校検尿と比べても多いことから二次検尿は必要と考えられる。

3. CAKUT 発見の感度⁸⁾

CAKUTにおける尿試験紙検査の感度について検討した（表2）。CKD3（腎機能が1/2～1/4）で見ると尿蛋白の試験紙では±以上は約50%が陽性、+以上では約1/3となり、一方尿蛋白・クレアチニン比（蛋白/Cr）では約75%が陽性、 β_2 ミクログロブリン/クレアチニン比（ β_2 MG/Cr）では96%が陽性であり、腎機能障害を有するCAKUTでも試験紙での発見は難しいことがわかった。この理由としてはCAKUTは希釈尿（尿中クレアチニン100mg未満が83%）が多いことが問題であった。しかし、3歳児検尿の現場は保健師が行っていることが多く、毎月行うことから一度にまとめて定量の検査会社への委託は難しいことから、現時点では尿蛋白の試験紙で（±）で見るとかできないことが考えられた。

4. 3歳の正常値とスクリーニング方法⁸⁾

次いで3歳の正常値についても検討した（表3）。また、スクリーニングに有用な尿蛋白・クレアチニン比（蛋白/Cr）の小児の基準値の設定を行った。この結果から3歳の蛋白/Crは0.15g/g、 β_2 MG/Cr比は0.34 μ g/mg以上を異常とした¹²⁾。3歳の尿も尿中クレアチニンは60mg/dlが中央値であり、100mg未満が86%を占め、感度、特異度から考えると3歳の尿蛋白定性は+（30mg/dl）より±（15mg/dl）が妥当と考えられる。なおこの検討では蛋白濃度は97.5パーセントイル値が9.7mg/dlであり、多くは（±）でも陰性であることがみられた。

表2 CAKUTの尿試験紙陽性率

CKD分類	試験紙		蛋白/クレアチニン	β_2 ミクログロブリン/クレアチニン
	(±)以上	(+)以上	<0.15(g/g)	<0.3 μ g/mg
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

((文献8)より引用)

* CKDStage2は都立小児総合医療センター、それ以外は全国データを使用。
尿中クレアチニン100mg/dl未満は全国222例中185例(83%)、都立小児117件中104例(89%)。

表 3 3 歳児検尿の基準値

	N	平均	標準偏差	50% 値	97.5% 値	最大値
尿蛋白 mg/dl	370	3.1	2.7	2.6	9.7	16.2
アルブミン mg/dl	370	0.6	0.6	0.5	2.3	4.8
Cr mg/dl	370	64.9	30.7	60.1	132.7	177.2
Alb/Cr mg/gCr	370	10.46	9.35	8.45	34.09	102.24
蛋白 /Cr g/gCr	370	0.05	0.04	0.04	0.13	0.18
β_2 MG μ g/l	370	92.1	150.0	65.0	281.8	1884.0
β_2 MG/Cr μ g/mgCr	370	0.14	0.20	0.12	0.34	3.35

((文献 8) より引用)

3 歳の尿中クレアチニン100mg 未満は370例中319例 (86%)。

表 4 3 歳児検尿が蛋白±で判定する理由

		希釈尿	普通尿	濃縮尿
蛋白定性	クレアチニン	50mg/dl	100mg	200mg
+	(30~100mg)	0.60~2.0	0.30~1.0	0.15~0.5
±	(15~30mg)	0.3~0.6	0.15~0.3	0.075~0.15**
-	(8~15mg/dl)	0.16~0.3*	0.08	0.04

*: 偽陰性, **: 偽陽性 ((文献 8) より引用)

尿蛋白定性と蛋白・クレアチニン比: 蛋白・クレアチニン比 (0.15以上が異常)

表 4 のように尿蛋白 /Cr 0.15で判断した場合, 尿中クレアチニンが50mg/dl では蛋白濃度が 8 mg でも尿蛋白 /Cr は0.15以上であり, 偽陰性になる可能性がある。一方年長児にみられるような濃縮尿で尿中クレアチニンが200mg/dl では蛋白 /Cr が0.15未満でも尿定性±では偽陽性になる。このことから学校検尿では

+以上を異常としたが, 3 歳児検尿では±を異常とすることとした。ただし, 尿蛋白の測定法は(±)はメーカーによっても異なり, また定性の判断に注意が必要のためそれらも考慮することにした。一つの県の市町村で 0~39.5%まで陽性率に差があり, 陽性の判断の方法も大きな問題である。以上から尿の見方を呈示することとした。

5. 超音波検査と CAKUT の発見⁹⁾

超音波検査が CAKUT の発見に最も優れているのは明らかである。超音波検査の過去のマスキングを検討すると, 新生児から 3 歳までの報告があり, その陽性率もさまざまである (表 5)。一次スクリーニングでの陽性は 1~7 %まで差があり, その中での精査の陽性率も0.2~1.2%まで幅があった。手術が行われたのは0.1~0.5%で, 膀胱尿管逆流 (VUR) の発見は0.1~0.2%前後であった。村上らは新生児超音波で発見された異常は VUR100人に 1 人, 腎低形成600人に 1 人, 無形成 (含む MCDK) 1,000人に 1 人, 腎不全に至る可能性のある症例は 1 万人に5.5人と報告している⁷⁾。

超音波スクリーニングで上述したような陽性率の差異は腎盂拡張のとらえ方, 腎サイズの考え方に左右される。一方 VUR の手術適応や水腎症の手術適応も変化してきており, また将来腎不全や高血圧などの合併症を減じるためのスクリーニングである必要性もある。すなわちすべての VUR や軽度腎盂拡張を見つけて精査する目的にする必要はないと思われる。

腎盂拡張の基準として, SFU (The Society of Fe-

表 5 超音波スクリーニング報告

			一次	精査	手術	VUR	VUR手術
			陽性率	陽性率	有所見率	有所見率	有所見率
村上	新生児	1,189名	3.00%	0.67%	n.d	n.d	n.d.
松井	新生児	3,697名	1.19%	0.35%	0.54%	0.24%	n.d.
Yoshida	1 か月	2,700名	4.15%	0.67%	0.22%	0.22%	n.d.
Tsuchiya	1 か月	5,700名	3.50%	0.60%	0.16%	0.23%	0.02%
Caiulo	2 か月	17,783名	0.96%	0.24%	0.22%	n.d.	n.d.
佐久間	3 か月	3,799名	3.70%	0.90%	0.16%	0.45%	0.11%
松村	4 か月	1,835名	2.90%	0.65%	0.16%	0.11%	0.05%
松村	4 か月	2,806名	2.70%	0.64%	0.11%	0.14%	0.04%
岩室	4 か月	46,257名	1.80%	0.25%	0.06%	0.08%	0.02%
西田	3 歳	1,185名	7.20%	1.20%	0.08%	0.17%	0.08%
松村	3 歳	11,346名	6.30%	0.81%	0.15%	0.21%	0.12%

((文献 9) より引用)

tal Urology) Grade のスクリーニングでは2度以上2.3～2.4%, 精査陽性率0.6～0.7%であった。APD(anterior posterior diameter) 4～7 mm 以上では, 腎盂拡張陽性率は3～5%, 精査陽性率は0.8～1.2%であり, 腎盂拡張陽性率が高かった。一方SFU 3度以上の比率は0.15～0.6%と低かった。腎盂拡張はVURの発見に役立つが, 腎盂拡張とVURのグレードや発見率は相関せず, 手術適応も有熱性以外は軽度VURでは考えない。水腎症ではSFU 3度以上を手術適応としていることからSFU 3度以上をスクリーニング基準とした。

腎長径での一次陽性率は1.8～3.5%で, 精査有所見率は0.25～0.96%, 手術施行率0.06～0.24%, 膀胱尿管逆流(VUR)発見率0.08～0.23%であった。グレードの高いVURの多くはサイズの小さいことで発見されており, その他, 対側に異常があり, 将来腎不全や高血圧になりうる疾患もみられることから腎サイズのスクリーニングは重要と考えられる。松村らは千葉市の3歳児検尿のデータから11,346人を検査し, 79例の低・異形成腎や高度VURを発見したと報告している¹⁰⁾。

今回千葉市のデータから1%を異常値として, サイズは-2.5 SD, 左右差は99パーセンタイル値とした。以上から3歳は57mm未満(左平均±SD: 70.2±5.6mm, 右69.4±5.0mm), 左右差は11mm以上(3.2

±2.7mm)とした。

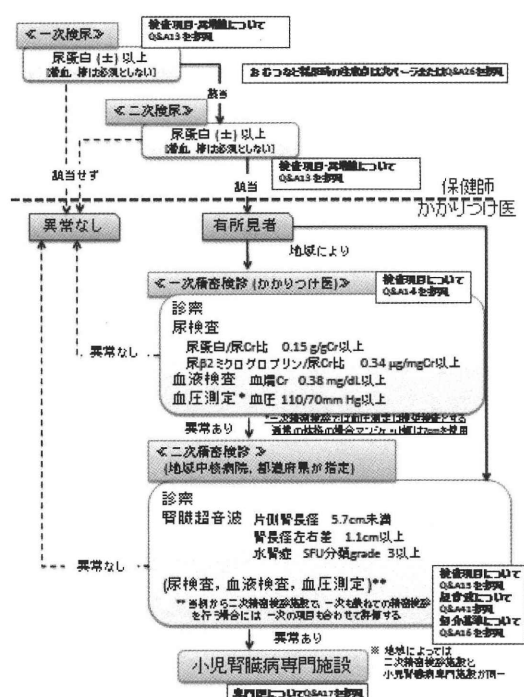
すべての小児にスクリーニングとして用いるには検査の容易さや集団検診が可能な3か月児健診が良いが, 現時点では全市町村で全例を行うには技術的, 経済的な問題があり, 可能なところでモデル的運用により勧めることとした。

以上から3歳児健診での検尿異常者は全例超音波検査をすることとし, また3歳児の超音波の異常値をSFU 3度以上, 腎サイズ長径-2.5SD値57mm未満, 左右差99パーセンタイル値11mm以上とし, その他腎の輝度, 尿管の拡張, 異常, 膀胱の異常を確認することとした。全例スクリーニングとして行う場合には膀胱の検査は時間の関係などで可能なら検査することとした。

6. 3歳児検尿の現時点での案⁸⁾

3歳児検尿のスクリーニングとしてCAKUTの発見を考慮に入れる必要がある。まず蛋白土の尿異常を二次検尿まで行い, その異常者を精査する。その後かかりつけ医あるいは専門医で蛋白/Cr, β_2 MG/Cr, 血清クレアチニン, 血圧測定を行い, 異常があれば地域の病院で超音波検査を行う。専門医で精査と超音波を同時に行ってもよいこととした。そのためには各都道府県で超音波検査やCAKUTの診断を適切に行え

【3歳児検尿フローチャート】



参考文献

① 正しい尿の取り方

② 試験紙による尿蛋白判定の注意点

- ・ 早朝尿が採れない場合は随時尿でもよい。
- ・ 試験紙の中央側の色で判定する。

③ 腎臓超音波検査の異常所見

- ・ 片側腎長径 5.7 cm未満
- ・ 腎長径左右差 1.1 cm以上
- ・ 水腎症 SFU分類grade 3以上

(腎盂拡張+腎杯の拡張所見あり, 皮質非薄化なし)

図 3歳児検尿フローチャート (文献11) より引用)

る施設を明確化する必要がある。なお慢性腎炎なども考えられるため、腎生検もできる施設の選択も必要である。基準値は尿検査は蛋白/Cr 比0.15 g/g 以上、 β_2 MG/Cr 比0.34 μ g/mg 以上¹³⁾、血清Cr 0.38 mg/dl 以上、血圧 110/70mm Hg 以上とした。

可能であればスクリーニングに β_2 MG/Cr、蛋白/Cr を委託検査として導入し、初回からスクリーニングに使用することが望ましく、この場合は試験紙による定性検査を省いても可能である。市町村によっては3～4 か月児健診で全例の超音波検査を行うことを推奨する。

これらをフローチャート化して現在人口の多い都市部と遠隔地など5市町でモデル的運用を行っており、この新たな3歳児検尿モデル案を検証している¹¹⁾。一方、現在3歳児検尿の方法を検討している地域も多いため、同時に各都道府県の専門医、医師会、母子保健担当に配布した(図)。

II. CAKUT 発見のためのさらなる研究

なお先天性腎尿路奇形の早期発見は今回のわれわれの方法ではCKD ステージ3以上の約60%しか発見できない。そこで、①3 か月児健診時の全例超音波、②尿中 β_2 MGの濾紙法の検討、尿中アルブミン/クレアチニン比の試験紙の有用性、③タンデムマス法による新生児期血清クレアチニンの検討を行っている¹¹⁾。これらはすべて現在いずれも結果が出つつあり、今年度の厚労科研の報告書に記載する予定であり、今後推奨すべき検査になり得る。

またCAKUT 早期発見による腎保護のエビデンスが不十分であり、これも手術による効果や医薬品での効果を検討する必要がある、現在ARBの腎保護効果は臨床試験を実施中である¹²⁾。

III. 3歳児検尿の全国への普及対策

学校検尿の方法は、一次検尿方式、二次検尿方式、暫定診断、精密検査など、ある程度システム化されているが、始まって40年を経過した今でも各市町村や学校でのシステムはさまざまである¹³⁾。学校検尿のマニュアルを作成している九州や愛知、静岡など10以上の県や市では、検尿への異常者への対応が優れているが、多くの市町村はマニュアルを有していない。これらは治療が必要な児童・生徒が見逃されている、あるいは過剰な検査や管理を強いられている可能性もあ

り、各都道府県、市町村、学校での一定のシステムの確立が必要である。一方、3歳児検尿では学校検尿のようなシステムも存在せず、各市町村での検尿後の精密検査の方法も明確でないまま行われており、前述したようにCAKUTも見逃されている可能性がある。さらに学校検尿や3歳児検尿により、どのような疾患が発見されているかなどの調査も十分できないため、その有用性も検証できない状態である。「学校検尿のすべて」¹⁴⁾には、「尿異常児の受診状況のチェック、発見される疾患の種類と頻度などの調査ができる体制を整備する必要があります。今後、各都道府県単位で学校医や教育委員会、小児腎臓病専門医などによる腎疾患対策委員会を設立し、各市町村と一体となって活動することが望ましいと考えています」と記載されている。

学校検尿と3歳児検尿は厚生労働省、文部科学省、学校保健、母子保健と異なるが、いずれも全国1,741市町村(813市、745町、183村)の教育委員会や母子保健担当と各市町村医師会が話し合っていて決めており、学校や保健センターの場で検診が行われている。一方小児腎臓の専門医は200人程度、学会員は1,200人程度であり、すべての市町村と話し合うことは困難である。以上から日本小児腎臓病学会としては各都道府県にCKD対策委員都道府県代表を指定し、両検尿ともに各都道府県単位で腎臓病対策委員会の設立をお願いし、都道府県と市町村が連携する方法を考えている。学校検尿ではすでに2014年3月に日本医師会、文部科学省を通じて各都道府県に委員会設立の要望書を提出した。また3歳児検尿も2014年6月にフローチャート配布とともに各都道府県代表と話し合うようお願いしている。さらに学校および3歳児検尿の両方で使用できる「検尿マニュアル」を学会主導で作成中で、2015年3月には出版予定である。

IV. おわりに

3歳児検尿をCAKUTの発見を中心に見直してきた。現在図のようなフローチャートを作成し配布中である。3歳児検尿は全国一律で行われており、その点ではCAKUT発見の最も重要な検診であるが、毎月保健センターで保健師が行う現在の方法では試験紙による蛋白尿を重視するしかないが、この方法では発見に限度があり、前述したように現在新たな方法も検討している。一方、3歳児検尿のシステムを確立しても

異常者に対しての精密検査や適切に専門医にかかるシステムが重要であり、今後の各都道府県、市町村での母子保健担当者、医師会、腎臓専門医の連携がきわめて重要である。

謝 辞

稿を終えるに当たり前述した厚労科学研究の研究協力者に深謝いたします。

注) 尿 β_2 MG/Cr の基準値は現在作成中の検尿マニュアルでは、その後の検討で0.34から0.5 μ g/mg へ変更することになった。

文 献

- 1) 柳原 剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 他. 乳幼児検尿全国アンケート調査. 日児誌 2012 ; 116 : 97-102.
- 2) 服部新三郎. 小児慢性腎不全患者の経年変化. Annual Review 腎臓2006. 御手洗哲也, 東原英二, 秋澤忠男, 五十嵐隆, 金井好克編. 中外医学社, 2006 : 136-141p.
- 3) Wühl E, van Stralen KJ, Verrina E, et al. Timing and Outcome of Renal Replacement Therapy in Patients with Congenital Malformations of the Kidney and Urinary Tract. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8: 67-74.
- 4) Ishikura K, Uemura O, Honda M, et al. Pre-dialysis chronic kidney disease in children : results of a nationwide survey in Japan. Nephrol Dial Transplant 2013 ; 28 : 2345-2355.
- 5) 服部元史, 佐古まゆみ, 金子徹治, 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. 日児腎誌 2013 ; 26 : 1-11.
- 6) 高橋昌里. 3歳児検尿の検査法の検討—evidenceに基づくCAKUTのスクリーニング目標値の設定と尿中 β_2 MG/クレアチニン比の有用性—に関する研究. 平成24年厚生労働科学特別研究事業研究報告書 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 (主任研究者 本田雅敬). (厚生労働省研究成果データベース <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201205032A>)
- 7) 村上睦美. 先天性腎尿路異常の超音波を用いたスクリーニングに関する研究. 小児難治性腎尿路疾患の病因, 病態の解明, 早期発見, 管理・治療に関する研究. (主任研究者 伊藤 拓) 平成12年度厚生科学研究報告書227-266.)
- 8) 本田雅敬. 平成24年厚生労働科学特別研究事業 総括研究報告書 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 (H24-特別-指定-016) 総括研究報告書.
- 9) 松山 健, 松村千恵子. CAKUTの超音波の検討. 平成24年厚生労働科学特別研究事業 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 (主任研究者 本田雅敬).
- 10) 松村千恵子, 倉山英昭, 安齋未知子, 他. 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.
- 11) 本田雅敬. 3歳児検尿の効果的方法と腎尿路奇形の早期発見. 厚生労働科学研究成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業. 2013年度研究報告書 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实施に関する研究 (主任研究者 岡 明).
- 12) 石倉健司, 上村 治, 伊藤秀一, 他. 本邦小児の新たな診断基準による小児慢性腎臓病 (CKD) の実態把握のための研究調査. 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 平成22年度総括・分担研究報告書.
- 13) 日本学校保健会編. 平成25年度学校生活における健康管理に関する調査事業報告書. 学校保健ポータルサイト (<http://www.gakkohoken.jp/modules/books/#>) 2014年8月1日ダウンロード)
- 14) 日本学校保健会. 学校検尿のすべて 平成23年度改訂. 日本学校保健会, 2012年3月.