

令和 3 年 6 月 4 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09107

研究課題名（和文）尿蛋白クレアチニン比を用いた、新たな学校検尿システムの構築

研究課題名（英文）Establishment of a New School Urinalysis System using Urine Protein Creatinine Ratio

研究代表者

坂井 智行（Sakai, Tomoyuki）

滋賀医科大学・医学部・助教

研究者番号：50608784

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では滋賀県教育委員会の協力をえて、学校生活管理指導表に記載された診断名などの情報をもとに検尿有所見生徒の精密検診への受診状況の実態調査を行い、精密検診の未受診率が小学生で5.9%、中学生で23.6%と高値であることを明らかにした。また実際の学校検尿の残余検体をもちいて追加の尿定量検査を実施可能となるシステムを構築し、学校検尿の結果と尿蛋白クレアチニン比などの尿定量検査結果と比較することで腎疾患のスクリーニングとして意義が高い検査項目の探索的検討をおこなった。今後数年間の蓄積された結果をもとに慢性腎炎の検出率が高い学校検尿の検査項目の組み合わせを策定予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2014年の「学校検尿に関する全国調査」では、学校検尿の有用性を検討する疫学調査は現状では実施困難で学校検尿システムを効率的/効果的なものにするために、学校検尿で発見される疾患について正確に把握するシステムの確立が重要であると結論づけられている。

滋賀県は県教育委員会に全県の検尿有所見者の精密検査結果が集約されるシステムがあり、また県教育委員会の協力により学校検尿の残余検体をもちいて尿定量検査を実施できる体制が構築できた。精密検査結果と尿定量検査の結果を比較検討することで有用な学校検尿の検査項目の組み合わせを策定できる。本研究の成果を全国に紹介することで、より良い学校検尿の検査項目を提案できる。

研究成果の概要（英文）：In this study, with the cooperation of the Shiga Prefectural Board of Education, we conducted a survey on the status of students with urinalysis findings who underwent detailed medical examinations based on information such as the name of the diagnosis written on the school life management guidance chart. We found that the percentage of students who did not undergo detailed medical examinations was as high as 5.9% in elementary school and 23.6% in junior high school.

By comparing the results of school urine tests with those of quantitative urine tests such as urine protein-creatinine ratio, we exploratively examined the test items that are significant for screening of renal diseases. Based on the results accumulated over the next few years, we plan to develop a combination of school urine tests with high detection rates for chronic nephritis.

研究分野：小児腎臓病学

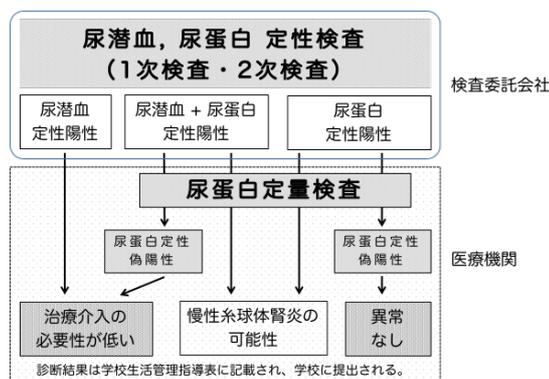
キーワード：学校検尿 尿定量検査 尿蛋白クレアチニン比 尿蛋白偽陽性

## 1. 研究開始当初の背景

1974年に開始された学校検尿制度は慢性糸球体腎炎とくに小児IgA腎症の早期発見に貢献し、有効な治療の進歩に伴い患児の長期予後が改善されてきた。学校検尿を受けた世代では慢性糸球体腎炎による透析導入が減少しており、学校検尿が慢性糸球体腎炎の早期発見・治療により末期腎不全への進行を防ぐことが示唆されている<sup>1</sup>。しかし欧米では費用対効果の面から無症候性の全小児を対象としたスクリーニング検査の実施に対して異論も多い<sup>2</sup>。

現行の学校検尿では、尿試験紙法による尿蛋白と尿潜血の定性検査が実施される。

学校検尿での有所見者は医療機関で3次精密検査をうけ、診断名などが学校生活管理指導表に記載される。学校保健の現場ではこの学校生活管理指導表をもとに有所見者の把握が可能であるが、2014年の文部科学省による全国調査ではその利用率が低く、学校検尿で発見された健康管理を有する生徒が所管の教育委員会により把握されている割合が全国的に低いことが判明した<sup>3</sup>。さらに学校検尿では以前から陽性判定基準や、尿試験紙の感度が全国で統一されておらず<sup>3</sup>、現状では学校検尿に



現行の学校検尿システムの問題点：

- 1, 尿潜血定性のみ陽性者は、治療介入の必要性が低い<sup>4</sup>長期の経過観察がなされることで 不必要な医療費がかかる。
- 2, 尿蛋白定性検査は尿蛋白偽陽性率が高いことによる 不要な受診が多い。
- 3, 陽性判定基準や、尿試験紙の感度が 全国で統一されていない。

よる慢性糸球体腎炎の検出率や費用対効果についての分析は極めて困難な状況である。

滋賀県は他都道府県と異なり学校生活管理指導表が一元的に県教育委員会に集約されるシステムが確立されており、学校検尿で発見された健康管理を有する生徒が所管の教育委員会により把握されている割合が全国的一位である<sup>3</sup>。これらの情報を用いて滋賀県では精度が実際の学校検尿事業の現況調査が精度高く実施可能である。

また近年では血尿のみを呈する子どもが重大な基礎疾患を持つことが極めて少ないこと、蛋白尿やアルブミン尿が腎機能低下や末期腎不全の危険因子であることは小児腎臓病専門医のコンセンサスとなっている。正確かつ鋭敏に蛋白尿やアルブミン尿の評価ができる尿定量検査は年長児において頻度の高い濃縮尿に伴う尿蛋白偽陽性が正確に除外できるため、精密検査実施医療機関への受診者数を大幅に低減でき、不必要な医療費の削減に寄与する可能性がある。しかし尿定量検査は現行の尿定性検査と比べ高価であることから、学校検尿システムの検査項目として採用するには、費用対効果についての検討が必要である。もし実際の学校検尿の残余検体ももちいて尿定性検査と尿定量検査の結果を比較検討することができれば、よりよい学校検尿システムの検査項目を精査可能である。

## 引用文献

- 1, 日本学校保健会. 学校検尿のすべて令和2年度改訂. 2021.
- 2, Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4: 509-15.
- 3, Gotoh Y, Honda M, Murakami M. A National Survey of the System in School Urinary Mass Screening. The First Report. *The Journal of Child Health.* 2016; 75: 609-15.

## 2. 研究の目的

本研究は滋賀県の学校検尿で有所見となった生徒が精密検診を受診している状況を調査し、現在の学校検尿システムが機能しているかを評価する。

また学校検尿の残余検体を用いて尿定量検査を追加実施できるシステムを構築し、現行の学校検尿の有所見者が3次精密検査を受診した結果と、学校検尿の残余検体を用いた尿定量検査の結果を比較することにより、腎疾患の検出率と費用対効果の高い検査項目を確立することである。

## 3. 研究の方法

(i) 滋賀県教育委員会から提供をうける学校生活管理指導表に記載されている精密検診結果の情報を集約し、実際の受診率などの現行の学校検尿システムが機能しているかを評価する。

(ii) 滋賀県教育委員会および各市町教育委員会と検尿委託検査会社と本学との間で、学校検尿の残余検体を追加検査できるようなシステムを構築できるよう契約をおこない、現行の学校検尿システム自体の評価をおこなう。

本研究では具体的に以下の4つのサブテーマを設定し、研究を実行する。

- (a) 学校検尿で有所見となった生徒が3次精密検査を受診しているかの調査
- (b) 学校検尿の残余検体を追加検査できるようなシステムの構築
- (c) 学校検尿での有所見者の未受診率尿蛋白定性の陽性者を対象として、尿蛋白の正確な検査法である尿蛋白・クレアチニン比を追加測定することで、尿蛋白定性の陽性者の偽陽性率を検討する。
- (d) 腎疾患のスクリーニングとして意義が高い検査項目の探索的検討  
(試験紙による尿蛋白クレアチニン比、尿アルブミン、尿 $\beta_2$ ミクログロブリン等)

## 4. 研究成果

- (a) 学校検尿で有所見となった生徒が3次精密検査を受診しているかの調査

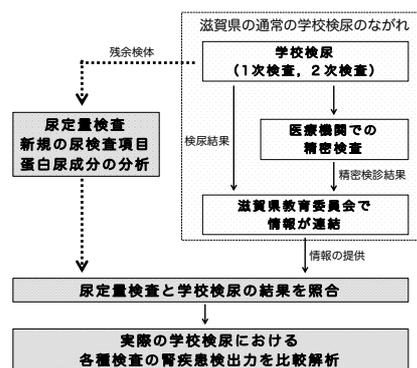
滋賀県教育委員会から提供をうけた2012年から2017年の間の学校生活管理指導表に記載されている精密検診結果を調査した。小学生では年間83,749人(中央値)が学校検尿を受検し、206人(中央値)が3次精密検診の受診対象であった。このうち107人(中央値)が新規に尿所見異常を指摘され3次精密検診の受診対象となっていた。また中学生では年間42,870人(中央値)が学校検尿を受検し、308人(中央値)が3次精密検診の受診対象であった。このうち215人(中央値)が新規に尿所見異常を指摘され3次精密検診の受診対象となっていた。尿所見異常があった人のうち、糸球体腎炎の疑いがあると初めて診断された人は、小学生で平均4.2%、中学生で平均1.8%であった。

また蛋白尿陽性の小学生では5.9%(95%信頼区間 4.1, 7.7)、中学生では23.6%(95%信頼区間 21.3, 25.9)が3次精密検診を受診していないことが判明した。また、生徒が精密検査を受診する割合は、地域の医療給付の有無に影響されなかった。

本研究から現行の学校検尿では、特に中学生において有所見者でも精密検診を受診していない割合が高いことが判明した。若年での腎疾患の進行を防ぐために、精密検診を受診しない生徒/保護者に対して適切な受診勧奨の実施や腎疾患の啓発活動が必要であることが示唆される。

(b) 学校検尿の残余検体を追加検査可能となるシステムの構築

平成 29 年度から滋賀県教育委員会の協力のもと、滋賀県全域の約 60%の学校検尿受検者(小学校 年間約 48,000 人, 中学校 年間約 24,000 人)の検尿を委託実施されている検査施設に、同施設で学校検尿を実施された生徒の残余検体を用いて尿定量検査を追加実施する体制を構築した(右図)。これにより実際の学校検尿システムには影響を与えずに、尿蛋白検出力に優れる最適な学校検尿の検査項目を比較検討することが他に類をみない規模で可能となった。



平成 29 年度から構築した研究体制

(c) 学校検尿での尿蛋白定性の陽性者の偽陽性率の検討

平成 30 年度には、上記の研究体制をもちいて、小学校と中学校の 1 次検尿と 2 次検尿で尿蛋白陽性となった生徒の残余検体をもちいて、尿定量検査との比較をおこなった。本研究の協力検査施設に学校検尿を委託実施している生徒は小学校 49,061 名(全県の 59.5%)、中学校 24,288 名(全県の 58.8%)で、このうち 1 次検尿における尿蛋白陽性者は小学生 229 名、中学生 620 名であった。また 2 次検尿での尿蛋白陽性者は小学生 21 名、中学生 70 名であった。残余検体をもちいて尿定量検査による尿蛋白/クレアチニン比(uTP/Cr)を実施し、uTP/Cr 0.15g/gCr 以上を真の尿蛋白陽性者とした場合に、1 次検尿では小学生 35.4%、中学生 57.3%が、2 次検尿では小学生 19.0%、中学生 30.0%が偽陽性と判明した。これらの事から、現行の学校システムで用いられる尿試験紙法では尿蛋白偽陽性率が高いことが明らかになった。学校検尿における検査偽陽性による精密検診対象者を低減し医療費の増大をおさえるために、現行の尿試験紙法にかわる尿蛋白偽陽性率の低い検査手法を確立することが重要であることが示唆された。

(d) 腎疾患のスクリーニングとして意義が高い検査項目の探索的検討

**小学生学校検尿の残余検体を用いた 尿試験紙 蛋白 Cr 比の尿蛋白検出力の評価**

平成 30 年度に小学生学校検尿で 2 次検尿の対象となった生徒のすべての残余検体をもちいて、各検査の陽性判定基準を変更した場合の”蛋白尿検出における感度/特異度”を調査した。

本研究の協力検査施設に学校検尿を委託実施している生徒は全 48,211 名(全県の 57.4%)。このうち 2 次検尿の対象者は 455 名であった。

すべての 2 次検尿の対象者の残余検体をもちいて尿定量検査による尿蛋白/クレアチニン比(uTP/Cr)を実施し、uTP/Cr 0.15g/gCr 以上を真の尿蛋白陽性者とした。

尿試験紙による尿定性法と尿試験紙による尿蛋白/クレアチニン比(P/C 比)で陽性カットオフを(1+), (2+)と変化させたところ、下記の感度特異度となった。

また精密検診の結果と照合し、新規に腎炎と診断された生徒の検出状況の変化について調査した。この調査の結果から、従来の尿定性法(1+)以上が陽性判定基準よりも、尿試験紙による

尿蛋白/クレアチニン比(1+)以上が尿蛋白検出力および腎炎患者検出力に優れていることを明らかにした。ただし単年の検査のみであり Population bias があり得るため、結論をだすには数年のデータの蓄積が必要である。

#### 尿試験紙による尿定性法と尿定量検査による尿蛋白/クレアチニン比 (uTP/Cr) との比較

	uTP/Cr 0.15 以上	uTP/Cr 0.15 未満	合計
尿蛋白定性 (1+) 以上	31 名 (腎炎疑い 3 名)	29 名	60 名
尿蛋白定性 (1+) 未満	18 名 (腎炎疑い 2 名)	377 名	395 名

※ 感度 63.3%, 特異度 92.9%

#### 尿試験紙による尿蛋白/クレアチニン比(P/C 比)と尿定量検査による尿蛋白/クレアチニン比 (uTP/Cr) との比較

	uTP/Cr 0.15 以上	uTP/Cr 0.15 未満	合計
P/C 比 (1+) 以上	43 名 (腎炎疑い 3 名, 腎炎管理中 1 名)	144 名	187 名
P/C 比 (1+) 未満	6 名 (腎炎管理中 1 名)	262 名	268 名

※ 感度 87.8%, 特異度 64.5%

#### 小学校学校検尿の残余検体を用いた尿 $\beta_2$ ミクログロブリン上昇例の検出状況の調査

先天性腎尿路異常は、小児期慢性腎臓病の最大の原因疾患で、尿蛋白よりも早期に尿 $\beta_2$ ミクログロブリンが上昇することが多い。3歳児検尿では先天性腎尿路異常の早期発見を目的として尿 $\beta_2$ ミクログロブリン測定が推奨されるが、学校検尿での尿 $\beta_2$ ミクログロブリン測定の有用性や妥当性の検討は乏しい。このため本研究では、令和元年に小学生学校検尿で2次検尿の対象となった生徒のすべての残余検体を持ちいて、現行の学校検尿の2次検尿における尿 $\beta_2$ ミクログロブリン上昇例の検出状況を調査した。

本研究の協力検査施設に学校検尿を委託実施している生徒は全 48,453 名 (全県の 59%)。

このうち 2 次検尿の対象者は 581 名であった。尿定量検査による尿蛋白/クレアチニン比 0.15g/gCr 以上を真の尿蛋白陽性者、尿定量検査による尿アルブミン/クレアチニン比 30 mg/gCr 以上を真の尿アルブミン陽性者、尿定量検査による尿 $\beta_2$ ミクログロブリン/クレアチニン比 0.34 $\mu$ g/mgCr 以上を尿 $\beta_2$ ミクログロブリン上昇例とした。

結果は対象 581 名のうち、尿 $\beta_2$ ミクログロブリン上昇例は 15 名(全体の 2.6%)で、

このうち 14 名(尿 $\beta_2$ ミクログロブリン/クレアチニン比 0.64 $\mu$ g/mgCr, 95%信頼区間 0.49-0.85)で、1 名 (u $\beta$  2MG/Cr 8.23 $\mu$ g/mgCr, uTP/Cr 0.25g/gCr)は Dent 病で経過観察中であった。なお全例 uAlb/Cr<30 mg/gCr であった。

この調査の結果から、現行の尿蛋白と尿アルブミンの検出を目的とした検尿手法では尿 $\beta_2$ ミクログロブリン上昇例を検出できない例が多いことが示唆された。ただし単年の検査のみであり Population bias があり得るため、結論をだすには数年のデータの蓄積が必要である。

より若年であるほど、成長発達などの慢性腎臓病の影響が強いため、少なくとも小学生では先天性腎尿路異常の早期発見として尿 $\beta_2$ ミクログロブリン測定を行う重要性が示唆される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sakai Tomoyuki, Nomura Yasuyuki, Sawai Toshihiro, Hamada Riku, Gotoh Yoshimitsu, Yamamoto Kazuna, Ichioka Satoko, Masuda Toshiki, Maruo Yoshihiro, Honda Masataka	4. 巻 25
2. 論文標題 Uptake of further investigations following universal urinary screening among elementary and junior high school students in Shiga prefecture, Japan: A retrospective cohort study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Nephrology	6. 最初と最後の頁 599-606
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/nep.13710	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂井 智行
2. 発表標題 学校検尿における尿蛋白偽陽性率の現状
3. 学会等名 第61回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 坂井 智行
2. 発表標題 小学生学校検尿の残余検体を用いた尿試験紙蛋白Cr比の尿蛋白検出力の評価
3. 学会等名 第62回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 坂井 智行
2. 発表標題 小学校学校検尿の残余検体を用いた尿 2ミクログロブリン上昇例の検出状況の調査
3. 学会等名 第63回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 学校検尿のすべて改訂委員会	4. 発行年 2021年
2. 出版社 公益財団法人 日本学校保健会	5. 総ページ数 125
3. 書名 学校検尿のすべて令和2年度改訂	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	奥田 雄介 (Okuda Yuusuke)  (30751127)	滋賀医科大学・医学部・医員  (14202)	
研究分担者	澤井 俊宏 (Sawai Toshihiro)  (90452234)	滋賀医科大学・医学部・講師  (14202)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	野村 康之 (Nomura Yasuyuki)		本研究の臨床的有用性・妥当性の評価。
研究協力者	本田 雅敬 (Honda Masataka)		研究計画立案の助言、臨床的有用性の評価。
研究協力者	横崎 典哉 (Yokozaki Michiya)		尿の電気泳動検査の実施。

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------