

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K17371

研究課題名（和文）ろ紙血を用いた新生児腎不全スクリーニング

研究課題名（英文）Tandem mass spectrometry-based creatinine measurement using dried blood spot for newborn mass screening.

研究代表者

中野 優（NAKANO, Masaru）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・助教

研究者番号：10813579

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）：本研究は先天性の腎尿路奇形を早期発見することを目的とした研究である。具体的には新生児の腎機能低下を発見することで、腎尿路奇形の発見を検討した。すでに先行研究として、液体クロマトグラフィーを用いて新生児のろ紙血クレアチニン値が測定できることや手法の安定性、そのカットオフ値になるものを論文化している。今回は実運用に耐えうる検体数を測定し、感度特異度を検証するために計画した。本研究は大量の検体を必要とするために、行政機関の内諾を取りながら進めていた。しかし測定の段階になって、研究に同意いただけないこととなった。他都道府県へも依頼したが実行に至らず、当初の研究計画通りに遂行することができなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は世界で初めて、新生児期の腎機能スクリーニングを目的としたものであった。本手法は簡便かつ安価で、試薬を追加するだけで可能となるようにセッティングするところまでは到達していた。目標の5000検体での測定には至らなかったものの、200検体での測定精度確認はできている。今後は実際に小児腎不全患者が出た際に、その児の新生児マススクリーニング用紙を用いて測定するなどして、陽性者側から精度を確認する方法を検討している。実際に陽性者発見の可能性を示唆することができれば、再度行政とタイアップしたスクリーニング事業への参画を検討できるものと思われる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to detect Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract(CAKUT)

at an early stage. Specifically, we studied the detection of renal urinary tract malformations by detecting decreased renal function in newborns. We have already published a previous study on the ability to measure filter paper blood creatinine levels in newborns using liquid chromatography, the stability of the method, and what would be its cutoff value. This study was planned to measure the number of specimens that could actually withstand screening and to validate the sensitivity and specificity of the method.

Because this study required a large number of specimens, it was conducted with the informal consent of the government agencies. However, at the stage of measurement, they refused to consent to the study. We made a request to other prefectures, but they did not agree to conduct the study, and the study was terminated.

研究分野：小児腎臓

キーワード：小児 腎不全 先天性腎尿路奇形 新生児マススクリーニング ろ紙血

1. 研究開始当初の背景

小児腎不全は海外のデータでは年間死亡率98.8人/1000人となる重篤な疾患である¹。その原因は先天性腎尿路異常(以下CAKUT)が60%をしめるとされている。日本では、CAKUTの発見の目的で3歳児検尿が行われてきたが、3歳児検尿はスクリーニングとしての機能を果たしていないことが報告された²。一方でCAKUTの児では厳格な血圧管理を行うことで、腎不全の進行を抑制できるという報告もあり³、早期発見は腎保護と合併症防止の目的で意義があることが示唆されていた。小児腎不全患者の早期発見は重要な課題であると考えられている。私たちは、新生児マススクリーニングと同様の手法でクレアチニン(以下Cr)を測定できれば腎障害を新生児期に発見できると考えた。我々は、この液体クロマトグラフィーを用いた手法を確立、新生児での測定を行い少数例ではあるが暫定的な基準値を報告した⁴。さらに検体数を増やして基準値を確定すること、この方法がスクリーニングとしてCAKUT発見に役立つことを確認したい。

2. 研究の目的

本研究の第一の目的はCAKUTの発見である。CAKUTの診断に最も有効なスクリーニングは腎エコーである。しかし本邦の新生児すべてにエコーをするのは経済的にも労力的にも難しい。

本邦では平成26年度から国内すべての地域で新生児タンデムマス・スクリーニングが行われている。タンデムマス・スクリーニングとは日齢4-6の新生児からろ紙血を採取し、液体クロマトグラフィーを用いて血中の物質を高感度分析できる方法である。本手法は、測定物に関する試薬を追加するだけで、新たな項目の測定を簡便に導入することができる点で、非常に注目されている。私たちは、このろ紙血を用いた腎機能スクリーニングが可能となれば、CAKUTを新生児マススクリーニングの対象疾患とできるのではないかと考えた。私たちは190例と少数例の検討ではあるが、このろ紙血Crの測定法を確立し、実際に新生児での測定を行い、この手法が実現性の高いことを示した(図1)。私たちの考えた新生児マススクリーニングの手法でのろ紙血Cr測定は、簡便かつ安価な手法であり、一次スクリーニングとして十分に活用できるものとする。

実際にマススクリーニングに耐えうる基準値作成には10000検体程度の測定値が必要とされている。今回の研究で新生児マススクリーニングにおけるろ紙血Crの基準値を確定する。その後、実際に運用した場合にCAKUTを発見することにつながることを証明したい。

3. 研究の方法

新生児腎障害発見の実現性について検討する。CAKUTで腎不全になる症例は100,000人あたり3人程度である。したがってマススクリーニングとしての実現可能性を示すには本研究でCAKUTを発見できることを実際に示す必要があることを考えると、今回の研究では100,000検体の測定が必要ではないかと考えた。

研究 で作成したカットオフ値を用いてスクリーニングを行う。陽性症例が発見された際は、通常的新生児マススクリーニングと同様に二次精査に案内する。CAKUT の診断におけるゴールドスタンダードはエコーであるので、小児腎臓病専門施設のエコーで CAKUT と診断を行うこととした。CAKUT と診断された場合は、その後もフォローを継続し症例対応表を準備して個人情報に配慮して報告するシステムを作成することとした。その後は詳細な経過観察とともに、状況に応じて適切な治療介入を検討することとした。

4 . 研究成果

本研究は大量の検体を必要とするために、愛知県や名古屋市など行政機関の内諾を取りながら進めていた。しかし測定段階になって、新規性の高い研究に対して県民の検体を使用することについての異論があり、最終的に研究に同意いただけないこととなった。その後の期間は他都道府県へ依頼を行うなどしたが実行に至らず、当初の研究計画通りに遂行することができなかった。

本研究法自体は非常に簡便であり、新規 CAKUT 患者が発見された際に、新生児期に遡ってろ紙血 Cr を測定することで、検査の意義を検討することはできると思われる。

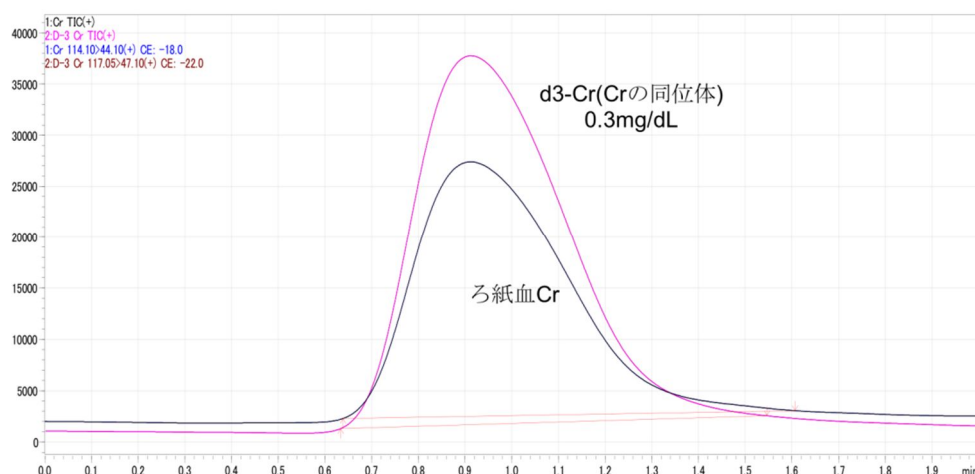


図 1 : d3-Cr とろ紙血 Cr のクロマトグラム

内部標準法を用いて d3-Cr (Cr の同位体であらかじめ濃度調整をしたもの) とろ紙血 Cr の面積比を計算。ろ紙血 Cr を定量する。

1. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. JAMA 2013;309:1921-9.
2. Yanagihara T, Hamada R, Ishikura K, et al. Urinary screening and urinary abnormalities in 3-year-old children in Japan. Pediatr Int 2015;57:354-8.
3. Wühl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. N Engl J Med 2009;361:1639-50.
4. Nakano M, Uemura O, Honda M, Ito T, Nakajima Y, Saitoh S. Development of tandem mass spectrometry-based creatinine measurement using dried blood spot for newborn mass screening. Pediatr Res 2017;82:237-43.

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 1件）

1. 著者名 Uemura Osamu, Ishikura Kenji, Kaneko Tetsuji, Hirano Daishi, Hamasaki Yuko, Ogura Masao, Mikami Naoaki, Gotoh Yoshimitsu, Sahashi Takeshi, Fujita Naoya, Yamamoto Masaki, Hibino Satoshi, Nakano Masaru, Wakano Yasuhiro, Honda Masataka	4. 巻 36
2. 論文標題 Perinatal factors contributing to chronic kidney disease in a cohort of Japanese children with very low birth weight	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Pediatric Nephrology	6. 最初と最後の頁 953 ~ 960
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00467-020-04791-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------