

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19226

研究課題名(和文)健康診断における効率的な検尿スクリーニングシステムの開発

研究課題名(英文)Development of the efficient screening system at annual health check up in urinalysis

研究代表者

松崎 慶一(MATSUZAKI, Keiichi)

京都大学・環境安全保健機構・助教

研究者番号：20709315

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本邦は生涯にわたり法律に基づいた検尿が行われる世界でも類をみない検尿システムを備えているが、健診現場における単年のみの検尿異常は解釈に難渋することも多く、適切かつスムーズな2次スクリーニングが求められている。本研究においては京都大学学生健康診断のデータを用い、各尿所見異常の割合及び3年間の尿潜血陽性が当年の血尿の出現を予測することを確認した。今後は、幅広い年齢層を対象とした検討を行い、健診におけるスクリーニングの効率化を図る。

研究成果の概要(英文)：Urinalysis is carried out in annual health check-ups by the School Health and Safety Act in Japan. Although several studies reported findings based on single-year urine test results, few studies focused on the multi-year test results. We conducted to investigate the yearly changes in urine test results among university students. We enrolled all the students who aged 18 to 19 years and underwent four consecutive urinalyses in annual health checkups in Kyoto University during 2011 through 2016. A total of 7335 students were included in this analysis. The average prevalence of isolated proteinuria, isolated hematuria, and hematuria in urinary screenings was 1.4%, 1.7% and 0.1%, respectively. All of the male students who had hematuria in the fourth year had experienced hematuria in the preceding three years. Thus, history of the hematuria in urinary screening might be a key factor for subsequent renal abnormalities among the university students.

研究分野：臨床疫学

キーワード：健康診断 検尿 学校検尿 尿所見異常 慢性腎臓病 早期発見

1. 研究開始当初の背景

本邦における慢性腎臓病患者は成人人口の12.9% (1,330万人)を占め、国民病ともいえる程ほどの頻度に達している。慢性腎臓病による末期腎不全の原因には慢性糸球体腎炎、糖尿病性腎症、腎硬化症、多発性のう胞などがあり、現時点では根本的な治療が無い患者も多い。また、慢性腎臓病は末期腎不全のみならず心血管疾患の発症、冠動脈疾患、心房細動、脳血管障害、死亡などの危険因子とされている。

末期腎不全に至った場合は浮腫、全身倦怠感、貧血といった症状が認められるが、これらは腎機能の大半が損なわれた後に生じるため、健康診断における検尿によって慢性腎臓病に対する早期発見、早期治療を行うことは、本邦において重要な意味をもつ。

本邦は母子保健法・学校保健法・労働安全衛生法・高齢者の医療確保に関する法律などに基づいて生涯にわたり検尿が行われる、世界でも類をみない検尿システムを備えている。しかし、検尿異常には起立性蛋白尿や膀胱炎など慢性腎臓病に由来しない異常も多く、健診現場における検尿結果は解釈に難渋することも多い。

検尿異常を認めた対象者は健診機関における再検査(1.5次スクリーニング)を経て専門医への紹介(2次スクリーニング)が一般的であるが、受検者の時間的負担などの理由で1.5次スクリーニングが行われず、適切な専門医紹介のタイミングを逸し、早期発見・早期治療の機会を失ってしまう場合もある。このため、検尿検査における適切かつスムーズな2次スクリーニングは喫緊の課題である。

我々は、健診現場および基幹病院における腎疾患診断・治療の経験、発症プロセスに対する知見などをもとに、複数年に渡る検尿所見の解析が効率的であるという仮説を生成した。本研究は、健診現場における適切かつ効率的な検尿を目指し、本仮説を検証し効率的なスクリーニングシステムの開発を行う研究である。

2. 研究の目的

健康診断における尿所見の有所見率と継続割合を検討し、効率的なスクリーニングが可能な尿所見パターンを解明する。

3. 研究の方法

本研究においては、京都大学における健康診断データを取得し、下記の計画に沿って解析を行った。

セッティング

京都大学学生・職員定期健康診断

適格基準

学生・職員定期健康診断を受検した者

除外基準

既往歴に腎疾患の記載がある者、研究者が研究に含むことが不適当と考えられた対象者

研究デザイン

過去起点コホート研究

観察項目とスケジュール

京都大学定期健康診断で測定されたデータから年度ごとの年齢、性別、尿所見(尿糖、尿蛋白、尿潜血)、既往歴を取得した。また、健診後の二次スクリーニングとして保健診療所での診療が行われていた場合は診療録から尿定性試験(尿糖、尿蛋白、尿潜血)、尿蛋白量、尿中クレアチニン、尿沈渣、BS、HbA1cなどを取得した。

解析について

主要評価項目を健康診断の尿検査における年毎の有所見率、副次評価項目を尿所見異常の継続割合とし、対象者の背景(年齢、性別、収縮期血圧、血清クレアチニン値、尿蛋白、尿沈渣赤血球数、病理組織所見など)などと合わせて結果を検討した。また、4年間を1タームとし、2011-2014年、2012-2015年、2013-2016年の3タームに分け尿所見の年次推移を検討した。

尿検査紙における判定基準を表1に示す。尿蛋白、尿潜血、尿糖のいずれも(+)以上を陽性とした。

表1: 判定基準

	陰性		陽性		
	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)
尿蛋白 (mg/dl)	(-)	15	30	100	250
尿潜血 (個/μl)	(-)	10	20	50	250
尿糖 (mg/dl)	(-)	50	100	250	500

さらに、得られた結果から(1)陽性割合、(2)過去3年間の尿所見の判定に基づく4年目陽性の可能性、(3)尿潜血と尿蛋白の関連の3項目について男女および尿所見ごとに検討を行った。詳細は下記に示す。

(1) 陽性割合

6年間全体と年度ごとの陽性割合(%)とその95%信頼区間を計算した。信頼区間の計算にはClopper-Pearson法を用いた。さらに、陽性割合が6年間で一定であるかをカイ二乗検定で検討した。検定の有意水準は両側5%とした。

(2) 過去3年間の尿所見の判定に基づく4年目陽性の可能性

過去3年間の尿所見と4年目の尿所見との

関係を調べた。過去 3 年間の判定が 1 回以上陽性で 4 年目の判定が陽性である割合 (p1) と、過去 3 年間の判定がすべて陰性で 4 年目の判定が陽性である割合 (p2) を計算した。結果の安定性の観点から、p1 の分母が 10 人以上の場合を検討対象とした。

### (3) 尿潜血と尿蛋白の関連

慢性糸球体腎炎が背景にある場合、尿潜血と尿蛋白の合併がみられる。この可能性を過去 3 年間の検尿結果から検討するため、4 年目の尿潜血が陽性である対象者の人数と、その中で 4 年目の尿蛋白が陽性である対象者の割合を計算した。

### 倫理的配慮

本研究は京都大学医の倫理委員会における審査および承認を経て行った (R1041)。

### 4. 研究成果

#### 解析対象者

2011 年から 2016 年までの各年における健診受検者を表 2 に示す。

表 2：各年における受検者数

年	人数
2011	29,949
2012	31,008
2013	30,058
2014	30,893
2015	29,985
2016	29,644

また、各年ごとの観察可能者 (2011 年～2013 年) と、重複を除いた人数を表 3 に示す。

表 3：解析対象者

	男性(人)	女性(人)	合計(人)
2011 年より観察	2,606	488	3,094
2012 年より観察	2,634	468	3102
2013 年より観察	2,575	453	3,028
2011 年-2013 年全体	6,163	1,172	7,335

本研究においては 2011 年から 2016 年までの計 6 年間のうち、連続した 4 年間を追跡可能かつ初年度に 18, 19 歳であった 7,335 人 (男性 6,163 人、女性 1,172 人) を対象とした。

### 全体における陽性割合

6 年間全体における陽性割合の結果を表 4 に示す。男性においては尿蛋白の陽性割合が、女性においては尿潜血の陽性割合がそれぞれ高かった。尿蛋白と尿潜血がともに陽性と判定された割合は男性 0.1%, 女性 0.3% であった。

表 4：陽性割合 (%)

	尿蛋白	尿潜血	尿糖
男性 (6,163 人)	1.9	0.6	0.5
女性 (1,172 人)	1.6	6.5	0.3

年度ごとの陽性割合の結果を表 5 に示す。男性の尿蛋白の 2014 年における陽性割合が 2.56% と他の年度の値より高かった。

表 5：年度ごとの陽性割合 (%)

		2011	2012	2013
男性	尿蛋白	1.07	1.84	1.95
	尿潜血	0.50	0.66	0.84
	尿糖	0.38	0.66	0.84
女性	尿蛋白	0.41	1.92	1.79
	尿潜血	6.15	6.95	6.83
	尿糖	0.00	0.24	0.51

		2014	2015	2016
男性	尿蛋白	2.56	1.41	0.93
	尿潜血	0.49	0.46	0.35
	尿糖	0.49	0.46	0.35
女性	尿蛋白	2.22	1.36	0.88
	尿潜血	6.06	5.33	7.73
	尿糖	0.34	0.12	0.22

### 過去 3 年間の尿所見と 4 年目の尿所見

過去 3 年間の尿所見と 4 年目の尿所見についての関連を表 6 に示す。過去 3 年間の各尿所見の判定が 1 回以上陽性である男性の対象者は、過去 3 年間の各尿所見の判定が全て陰性である男性の対象者と比べて 4 年目に陽性となる可能性はいずれも高く、特に尿糖と尿潜血が高かった。

表 6：過去 3 年間の尿所見と 4 年目の尿所見

対象者		過去3年間に1回でも陽性		
4年目に陽性		人数	全体	割合(%)
男性	尿蛋白	18	339	5.3
	尿潜血	13	88	14.8
女性	尿蛋白	1	64	1.6
	尿潜血	19	192	9.9

対象者		過去3年間全て陰性		
4年目陽性		人数	全体	割合(%)
男性	尿蛋白	87	5824	1.5
	尿潜血	13	6075	0.21
女性	尿蛋白	11	1108	0.99
	尿潜血	63	980	6.4

#### 尿蛋白と尿潜血の関連の検討

尿蛋白と尿潜血の関連を表7に示す。4年目の尿潜血が陽性である対象者は男性26人、女性82人で、このうち4年目の尿蛋白が陽性である対象者は男性2人(7.7%)、女性6人(7.3%)であった。過去3年間の尿潜血が1回以上陽性である対象者において、4年目の尿潜血が陽性である対象者は男性13人、女性19人で、このうち4年目の尿蛋白が陽性である対象者は男性2人(15.4%)、女性2人(10.5%)であった。4年目に糸球体腎炎の疑いのある尿潜血と尿蛋白がともに陽性である全ての対象者は、過去3年間の尿潜血の判定が1回以上陽性であった。

表7：尿蛋白と尿潜血の関連

	4年目に尿潜血陽性かつ尿蛋白陽性(人)	4年目の尿潜血が陽性(人)	割合(%)
男性	2	26	7.7
女性	6	82	7.3

	尿潜血陽性か	過去3年間の	割合(%)

	尿蛋白陽性(人)	いずれかに尿潜血が陽性かつ4年目が陰性(人)	
男性	2	13	15.4
女性	2	19	10.5

#### 結果の解釈及び考察

解析対象者(7,335人)において、男性では尿蛋白の陽性割合が、女性においては尿潜血の陽性割合が高かった。この結果の解釈には、女性特有の月経血混入を考慮する必要がある。

男性の尿潜血において、過去3年間の判定が1回以上陽性であった場合、4年目に陽性となる可能性が高かった。一方、女性においては信頼区間から陽性割合が高いとは結論づけられなかった。この結果から、男性の場合は3年間の尿検査を確認し1回でも陽性であった方を対象に積極的な受検勧奨をする、女性の場合は月経血の混入による偽陽性を考慮した上で受診勧奨であると考えられた。

4年目に尿潜血と尿蛋白がともに陽性である全ての対象者は、過去3年間の尿潜血が1回以上陽性であった。尿潜血と尿蛋白の陽性は慢性糸球体腎炎の存在が示唆され、これらの患者の全てが過去3年間に尿検査異常を生じていたことはスクリーニング対象者を決定する上で興味深い。

本結果から、健康診断における検尿において、特に男性においては過去3年間の尿潜血の判定が1回でも陽性であった場合は4年目の尿潜血が陽性となる可能性が高く、糸球体腎炎の合併が示唆された。このため、精査などを含めた具体的な対応を対象者に促す必要があると考えた。

本研究の推定精度については、下記の式で検討した。

$$N = \frac{2 \cdot p(1-p)}{\text{precision}^2}$$

N：サンプルサイズ

<sup>2</sup> 信頼水準に応じた定数

Precision 精度(許容誤差)

P 期待される転帰事象の発生割合

本研究の転帰事象の発生割合を2%、信頼水準95%とした場合、本研究の対象者(7,335人)から精度は0.32%と推定される。この結果から、結論の信頼性は十分担保されていると考えた。

まとめ

学生定期健康診断における尿検査に対し、年次変化を考慮した解析を行った。本研究は受診時の年齢が 18 歳または 19 歳の学生のみを対象としていること、4 年目の尿所見を予測する変数として性別と 1 年目から 3 年目の尿所見しか考慮できていないことなどいくつかの限界はあるものの、健康診断における慢性糸球体腎炎のハイリスク群および効率的なスクリーニングが可能となる群の特徴が示唆された。

本研究で収集されたデータは約 18 万件あり、現在まで行った解析は初年度に 18,19 歳かつ連続する 4 年間に観測し得た方に限定されている。現段階では全体の一部を解析したに過ぎず、今後は幅広い年齢層を対象とした同様の解析を行い、健診におけるスクリーニングの効率化に向けた検討を行う予定である。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表](計 1 件)

1. Matsuzaki K, Sozu T, Murata Y, Ohigashi T, Kobayashi D, Suzuki Y, Iwami T, Kawamura T. History of the hematuria is a key factor for the urinary screening among university students in Japan. The 16th Asia Pacific Congress of Nephrology& 2018 Annual Congress of Chinese Society of Nephrology (APCN&CSN 2018) March 27-31, 2018, Beijing, China

[その他]

「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み(計 1 件)

1. 「効率的な検尿スクリーニングを目指して」

松崎慶一

京都大学アカデミックデイ 2017  
2017/9/30

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

松崎 慶一 (MATSUZAKI, Keiichi)

京都大学 環境安全保健機構 健康科学センター・助教

研究者番号: 20709315

(2)研究協力者

川村 孝 (KAWAMURA, Takashi)