

令和 6 年 6 月 11 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10344

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）：小児末期腎不全の最大原因疾患である先天性腎尿路異常は早期発見による治療介入が重要であり、早期に尿 2ミクログロブリン(BMG)濃度が上昇することが知られることから「学校検尿のすべて令和2年度改訂」の発刊により3次精密検診で必須検査項目となった。本研究では滋賀県教育委員会の協力をえて、実際の学校検尿2次検尿の残余検体を用い尿BMG上昇者の検出状況を調査した。その結果、尿蛋白検出を追求した現在の検尿システムでは尿BMG上昇者の検出には感度が低く、3次精密検診に至る前のスクリーニング段階である2次検尿で尿BMG上昇例が適切に検出されておらず、先天性腎尿路異常が見逃されている可能性が明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

尿蛋白検出を追求した現在の学校検尿システムでは先天性腎尿路異常で高値となることが多い尿BMGが上昇している児童生徒を検出するには感度が極めて低く、かつ3次精密検診に至る前のスクリーニングである2次検尿の段階で尿BMG上昇例が適切に検出されていないことが明らかである。先天性腎尿路異常は小児腎不全の最多原因であるためスクリーニング段階である1次/2次検尿で尿 2MGの上昇例を検出できるよう、安価でスクリーニングの意義が高い新たな検査学校検尿の検査手法を開発する必要がある。

研究成果の概要（英文）：Early detection and early treatment are important in congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT), and it is known that an increase in urinary 2-microglobulin (BMG) levels is observed early in the disease, making it an essential screening item during detailed examinations of school urine screening. In this study, we investigated the detection of children with high urinary 2-microglobulin levels using residual samples from actual school urine screening, with the cooperation of the Shiga Prefectural Board of Education. As a result, it was found that the current school urine screening system, which detects urinary proteins, is not sensitive enough to detect cases of elevated urinary 2-microglobulin levels, and that cases of elevated urinary 2-microglobulin levels are not being properly detected at the secondary school urine test as screening process. These findings suggest that many children with CAKUT may be overlooked at the current school urine screening.

研究分野：小児腎臓病学

キーワード：学校検尿 尿蛋白クレアチニン比 尿 2ミクログロブリン 先天性腎尿路異常

様式 C-19、F-19-1 (共通)

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¹。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²。

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。

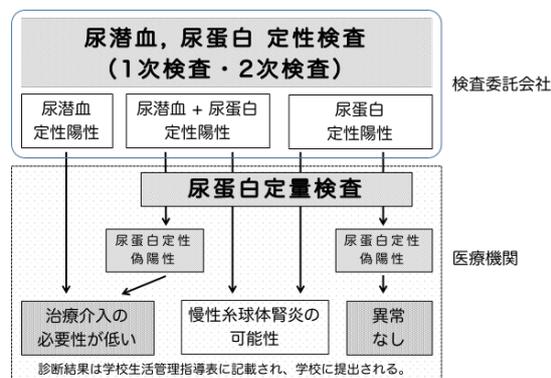
学校検尿での有所見者は医療機関で3次精密検査をうけ、診断名などが学校生活管理指導表に記載される。学校保健の現場ではこの学校生活管理指導表をもとに有所見者の把握が可能であるが、2014年の文部科学省による全国調査ではその利用率が低く、学校検尿で発見された健康管理を有する生徒が所管の教育委員会により把握されている割合が全国的に低いことが判明した³。さらに学校検尿では以前から陽性判定基準や、尿試験紙の感度が全国で統一されておらず³、現状では学校検尿による慢性糸球体腎炎の検出率や費用対効果についての分析は極めて困難な状況である。

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³。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を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.

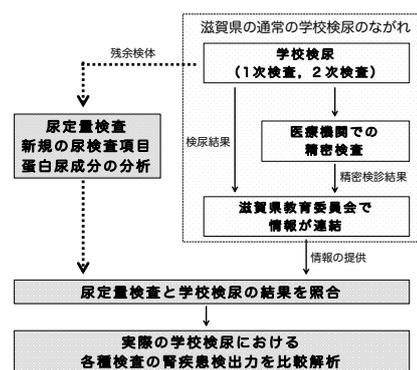


現行の学校検尿システムの問題点：

- 1, 尿潜血定性のみ陽性者は、治療介入の必要性が低いが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。

2. 研究の目的

本研究では平成 29 年度から滋賀県教育委員会の協力のもと構築した、滋賀県全域の約 60%の学校検尿受検者の検尿を委託実施されている検査施設で学校検尿を実施された生徒の残余検体に尿定量検査を追加実施する体制を用い（右図）、”学校検尿のすべて令和 2 年度改訂”により 3 次精密検診で必須検査項目となった尿 β_2 ミクログロブリン（尿 BMG）がスクリーニング段階の 2 次検尿の時点でどのよう検出されているかを調査した。



平成 29 年度から構築した研究体制

3. 研究の方法

- (i) 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する契約をおこない、現行の学校検尿システム自体の評価をおこなう。
- (ii) 小児末期腎不全の最大の原因疾患として知られている先天性腎尿路異常は若年であるほど腎機能障害による成長発達障害が問題となるため、可能な限り若年のうちに発見されることが望ましい。”学校検尿のすべて令和 2 年度改訂”により 3 次精密検診で必須検査項目となった尿 β_2 ミクログロブリン・クレアチニン比(尿 BMG/Cr 比)がスクリーニング段階の小学校 2 次検尿の時点でどのように検出されているかを調査する。

本研究では具体的に以下の 2 つのサブテーマを設定し、研究を実行する。

- (a) 尿蛋白の正確な検査法である尿蛋白・クレアチニン比(尿蛋白/Cr 比)の結果と尿 BMG/Cr 比の結果を比較し、蛋白尿の検出が小学校 2 次検尿の時点で尿 BMG が高値な児童を検出できているかを調査する。
- (b) 現行の尿定性検査の結果と尿 BMG/Cr 比の結果を比較し小学校 2 次検尿の時点で、尿 BMG が高値な児童を検出できているかを検討する。

4. 研究成果

<小学生>

- (a) 尿蛋白/Cr 比の結果と尿 BMG/Cr 比の関連

尿蛋白/Cr 比 0.15g/gCr 以上を真の尿蛋白陽性、尿蛋白(1+)以上を尿蛋白陽性、尿 BMG/Cr 比 0.35 μ g/mgCr 以上を尿 BMG 上昇例とした。

	2 次検尿の対象となり 追加検査を実施した検体数	感度	特異度	尿 BMG 上昇例を 検出できていない割合
2019 年度	576 検体	7.1%	91.3%	2.4%
2020 年度	530 検体	0.0%	90.6%	2.1%
2021 年度	498 検体	0.0%	90.3%	0.8%

2022 年度	513 検体	14.3%	90.5%	1.4%
2023 年度	283 検体	0.0%	89.6%	1.4%

上記の結果から測定した真の蛋白尿陽性が尿 BMG 上昇例を検出する精度を以下の表に示す。

感度	平均 4.28%	95%信頼区間 -3.7% - 12.2%
特異度	平均 90.5%	95%信頼区間 89.7% - 91.2%
陽性尤度比	平均 4.9%	95%信頼区間 -4.3% - 14.1%
陰性尤度比	平均 105.8%	95%信頼区間 96.6% - 115.0%

また尿蛋白/Cr 比で尿 BMG 上昇例を検出できていない割合は、平均 1.6% (95%信頼区間(CI) 0.8% - 2.4%)であった。検出できなかった児童の尿 BMG/Cr 比の分布は中央値 0.52 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ (四分位範囲 0.39 - 0.76)であった。

(b) 尿定性検査の結果と尿 BMG/Cr 比の関連

尿蛋白(1+)以上を尿蛋白陽性、尿潜血(1+)以上を尿潜血陽性とした。

また尿 BMG/Cr 比 0.35 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 以上を尿 BMG 上昇例とした。

	2 次検尿の対象となり 追加検査を実施した検体数	感度	特異度	尿 BMG 上昇例を 検出できていない割合
2019 年度	576 検体	14.3%	80.6%	2.6%
2020 年度	530 検体	27.3%	77.3%	2.0%
2021 年度	498 検体	50.0%	77.5%	0.5%
2022 年度	513 検体	0.0%	75.3%	1.8%
2023 年度	283 検体	50.0%	77.5%	0.9%

2019 年度から 2023 年度の結果から尿定性検査陽性（尿蛋白 and/or 尿潜血）が尿 BMG 上昇例を検出する精度を以下の表に示す。

感度	平均 28.3%	95%信頼区間 1.0% - 55.7%
特異度	平均 77.6%	95%信頼区間 75.2% - 79.9%
陽性尤度比	平均 50.8%	95%信頼区間 -7.3% - 109.0%
陰性尤度比	平均 92.5%	95%信頼区間 56.5% - 128.5%

また尿定性検査陽性で尿 BMG 上昇例を検出できていない割合は、平均 1.6% (95%CI 0.5% - 2.6%)であった。なお検出できなかった児童の尿 BMG/Cr 比の分布は中央値 0.55 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ (四分位範囲 0.39 - 0.79)であった。

<中学生>

(a) 尿蛋白/Cr 比の結果と尿 BMG/Cr 比の関連

尿蛋白/Cr 比 0.15g/gCr 以上を真の尿蛋白陽性、尿蛋白(1+)以上を尿蛋白陽性、尿 BMG/Cr 比 0.30 $\mu\text{g}/\text{mgCr}$ 以上を尿 BMG 上昇例とした。

	2 次検尿の対象となり 追加検査を実施した検体数	感度	特異度	尿 BMG 上昇例を 検出できていない割合
--	-----------------------------	----	-----	--------------------------

2019 年度	1,582 検体	24.6%	94.2%	2.9%
2020 年度	1,661 検体	23.9%	93.6%	3.3%
2021 年度	1,384 検体	21.4%	96.2%	0.8%
2022 年度	1,324 検体	18.2%	94.5%	1.4%
2023 年度	799 検体	50.0%	95.1%	0.4%

上記の結果から測定した真の蛋白尿陽性が尿 BMG 上昇例を検出する精度を以下の表に示す。

感度	平均 27.6%	95%信頼区間 11.8% - 43.5%
特異度	平均 94.7%	95%信頼区間 93.5% - 96.0%
陽性尤度比	平均 42.7%	95%信頼区間 2.6% - 82.8%
陰性尤度比	平均 76.5%	95%信頼区間 59.6% - 93.3%

また尿蛋白/Cr 比 0.15g/gCr 未満（真の尿蛋白陰性）の中で尿 BMG 上昇例を検出できていない割合は、平均 1.8%（95%CI 0.17% - 3.4%）であった。検出できなかった生徒の尿 BMG/Cr 比の分布は中央値 0.44 μ g/mgCr（四分位範囲 0.34 - 0.65）であった。

(b) 尿定性検査の結果と尿 BMG/Cr 比の関連

尿蛋白(1+)以上を尿蛋白陽性、尿潜血(1+)以上を尿潜血陽性とした。

また尿 BMG/Cr 比 0.30 μ g/mgCr 以上を尿 BMG 上昇例とした。

	2 次検尿の対象となり 追加検査を実施した検体数	感度	特異度	尿 β_2 MG 上昇例を 検出できていない割合
2019 年度	1,582 検体	35.1%	85.0%	2.8%
2020 年度	1,661 検体	41.8%	84.6%	2.8%
2021 年度	1,384 検体	50.0%	89.8%	0.6%
2022 年度	1,324 検体	45.5%	87.3%	1.0%
2023 年度	799 検体	50.0%	91.4%	0.4%

2019 年度から 2023 年度の結果から尿定性検査陽性（尿蛋白 and/or 尿潜血）が尿 BMG 上昇例を検出する精度を以下の表に示す。

感度	平均 44.5%	95%信頼区間 36.7% - 52.3%
特異度	平均 87.6%	95%信頼区間 83.9% - 91.3%
陽性尤度比	平均 79.0%	95%信頼区間 57.7% - 100.3%
陰性尤度比	平均 65.4%	95%信頼区間 55.5% - 75.3%

また尿定性検査陽性で尿 BMG 上昇例を検出できていない割合は、平均 1.5%（95%CI 0.04% - 3.0%）であった。なお検出できなかった児童の尿 BMG/Cr 比の分布は中央値 0.45 μ g/mgCr（四分位範囲 0.34 - 0.69）であった。

以上の事から、尿蛋白検出を追求した現行の学校検尿システムでは尿 BMG 上昇例を検出するには感度が極めて低く、かつ 3 次精密検診に至る前の 2 次検尿の段階で尿 BMG 上昇例が適切に検出されていないことが明らかである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 坂井 智行	4. 巻 55
2. 論文標題 特集 腎・泌尿器疾患-血尿から移植まで 腎疾患診療に役立つ知識 検尿の診かた-尿の採取法, 蛋白尿・血尿・ 糖尿の評価方法	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 小児内科	6. 最初と最後の頁 1070 ~ 1074
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.24479/pm.0000000993	査読の有無 無
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4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 現行の学校検尿では尿 2microglobulin上昇例を適切に検出できない
3. 学会等名 第66回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 坂井智行
2. 発表標題 小学校学校検尿では尿ベータ2ミクログロブリン上昇例を適切に検出できない
3. 学会等名 第65回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井智行
2. 発表標題 COVID19流行による学校検尿の3次精密検診受診(B方式)への影響
3. 学会等名 第64回日本腎臓学会学術総会
4. 発表年 2021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 日本小児腎臓病学会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 診断と治療社	5. 総ページ数 120
3. 書名 小児の検尿マニュアル 改訂第2版	

〔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
---------	---------