

学校腎臓病検診二次検尿方法の変更検討 —煮沸法からP/C比加試験紙法へ—

竹 中 道 子*

1. 目的

1973年に始められた学校検尿は45年経過し、一次・二次検尿とも、早朝尿を用い、試験紙による蛋白(1+)以上と潜血(1+)以上を陽性とするとしている。

神奈川県予防医学協会では、指針にもかかわらず、学校検尿開始当初より二次検尿の蛋白検査は「スルホ法+煮沸法」で実施している。試験紙法では蛋白陽性率が2倍になるため、学童の早朝尿は比重が高い尿が多く、試験紙の緩衝能を越すことによる。一方で、煮沸法は検査の自動化を妨げ、システム化のネックになっている。

スクリーニング陽性者に対して行う精密検診では、尿蛋白定性検査に加え、定量による蛋白/クレアチニン比(P/C比)が必須項目とされ、0.15以上を有意¹⁾として重視されていて、神奈川県各市の三次検診にも検診項目として取り入れられている。

2013年平塚市二次検尿の際、定量P/C比を加えて試行し、当時の基準であるP/C比0.2以上を蛋白陽性基準とすることはスクリーニングとして優れていることと、煮沸法とよく相関するとの結論を得ている²⁾が、機器運用上の問題があり実行できなかった。

今回は関係各位の承認を得て、横浜市学校腎臓病検診・二次検尿に、現行法に加え、試験紙による蛋白定性、クレアチニン、半定量P/C比、および定量法による蛋白とクレアチニン測定を実施し、現行法との判定比較から試験紙法への変更が可能かを検討することとした。

2. 対象

2017年横浜市学校腎臓病検診(26万4,785人)で一次検尿陽性となった5,804人の中、二次検尿を実施した5,396人とした。

3. 方法

- 1) 現行法での二次検尿(スルホ法と煮沸法による蛋白、試験紙による潜血、沈渣鏡検 図-1左)を行う。
- 2) ウロペーパー α III(栄研化学)による蛋白、クレアチニン、半定量P/C比をUS3100R plusを用いて行う。
- 3) 尿蛋白定量(マイクロTPAR2-ピロガロールレッド：和光純薬)および尿クレアチニン定量(エクディアXL CRE-V：栄研化学)を行う。使用機器はBM 2250(日本電子)とする。

4. 成績

- 1) ウロペーパー α IIIによる半定量P/C比区別に、定量法による蛋白/クレアチニン比を表-1に示した。半定量と定量値に相関はなく、半定量をそのまま用いることは難しい。なお尿量不足のため、6例は定量が、5例は試験紙判定と定量ができなかった。
- 2) 試験紙定性および半定量P/C比区別に、定量値P/C比を層別化して表-2に示した。

P/C比の定量値と半定量の記述の混同を避けるため、半定量P/C比 ≥ 0.50 を(2+)、0.3を(1+)、0.15を($\pm$)、normalは(normal)、diluteを(希釈尿)と表記することとした。

* 神奈川県学校・腎疾患管理研究会 幹事

図-1 二次検尿方法

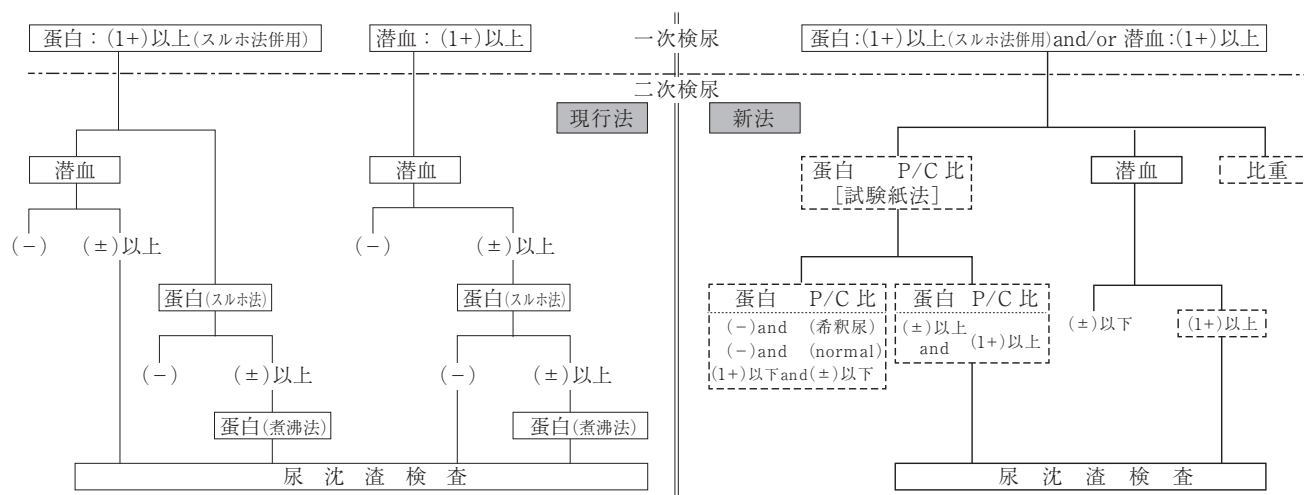


表-1 半定量P/C比の基本統計量

2017年 横浜市二次 5,396人

半定量P/C比			定量P/C比				
メーカー表示	協会表示	n	n	Av	SD	min	max
≥0.50	2+	127	125	0.679	0.992	0.002	8.687
0.30	1+	222	222	0.104	0.157	0	1.772
0.15	±	1058	1057	0.028	0.041	0	0.372
normal	normal	3959	3956	0.008	0.02	0	0.421
dilute	希釈尿	25	25	0.059	0.162	0	0.473
測定不能		5	11				

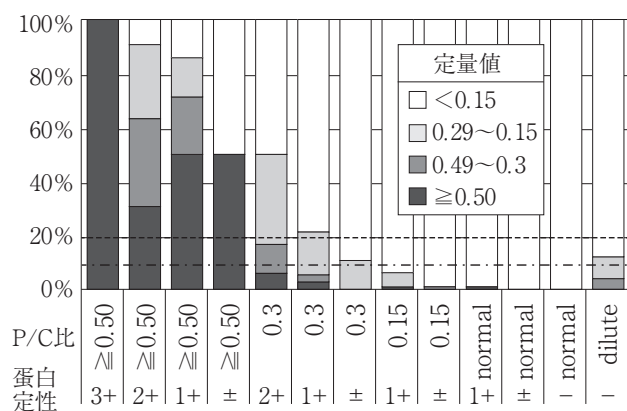
定量値0.15以上を陽性として陽性反応的中率を求めると、蛋白定性(2+)以上でP/C比(2+)では100～91%、P/C比(1+)では50%である。蛋白定性(1+)では、P/C比(2+)で86%、P/C比(1+)で21%、P/C比(±)では6%となる。蛋白定性(±)ではP/C比(2+)は50%、P/C比(1+)は11%、P/C比(±)は1%である。また、P/C比normalでは定量P/C比が0.15以上であるのは蛋白定性(+)、(±)、(-)ともに1%未満であった。

3)表-2の内容を半定量P/C比順に並べ替えて、図-2に示した。

4)半定量P/C比と蛋白定性および潜血反応で区分し、判定委員会での暫定診断を表-3に示した。

①P/C比(2+)では蛋白定性と潜血の結果にかかわらず、新規にネフローゼ症候群4人、紫斑病性腎炎

図-2 P/C比 試験紙法と定量値



(HSPN) 3人、IgA腎症3人、膜性腎症1人、嚢胞腎(ADPKD)1人、尿路感染症1人がみつきり、他

表-2 試験紙〔蛋白定性＋半定量P/C比〕と定量値

2017年 横浜市二次 5,396人

蛋白定性	P/C比		現行二次判定			計	≥0.5 定量/半定量	陽性反応 的中率
	半定量	定量	要受診	要観察	異常なし			
4+	≥0.5(2+)	量不足	1			1	—	—
3+	≥0.5(2+)	≥0.5	10	1		11	11/11	100%
2+	≥0.5 (2+)	量不足	1			1	89/98	91%
		≥0.5	23	5	2	30		
		0.49～0.30	21	11		32		
		0.29～0.20	8	12		20		
		0.19～0.15	3	4		7		
		<0.15	5	3	1	9		
	0.3 (1+)	≥0.5	1			1	9/18	50%
		0.49～0.30	1	1		2		
		0.29～0.20	3	2		5		
		0.19～0.15	1			1		
1+	≥0.5 (2+)	≥0.5	3	3	1	7	12/14	86%
		0.49～0.30	1	2		3		
		0.29～0.20		1		1		
		0.19～0.15		1		1		
		<0.15			2	2		
	0.3 (1+)	≥0.5	1	2	1	4	35/166	21%
		0.49～0.30		4	1	5		
		0.29～0.20	6	4	4	14		
		0.19～0.15	5	4	3	12		
		<0.15	24	29	78	131		
	0.15 (±)	≥0.5				0	20/315	6%
		0.49～0.30	1	1		2		
		0.29～0.20	1	3	3	7		
		0.19～0.15	2	3	6	11		
		<0.15	29	58	208	295		
	normal (normal)	≥0.5				0	1/135	1%
		0.49～0.30			1	1		
		0.29～0.20				0		
		0.19～0.15				0		
		<0.15	5	16	113	134		
±	≥0.5 (2+)	≥0.5		1		1	1/2	50%
		0.49～0.30				0		
		0.29～0.20				0		
		0.19～0.15				0		
		<0.15			1	1		
	0.3 (1+)	≥0.5				0	4/38	11%
		0.49～0.30				0		
		0.29～0.20		1	1	2		
		0.19～0.15			2	2		
		<0.15	7	5	22	34		
	0.15 (±)	量不足			1	1	6/742	1%
		≥0.5				0		
		0.49～0.30				0		
		0.29～0.20	1		1	2		
		0.19～0.15	1	3		4		
	normal (normal)	<0.15	59	33	644	736	0/1672	0%
		量不足	1		1	2		
		≥0.5				0		
		0.49～0.30				0		
		0.29～0.20				0		
—	normal (normal)	0.19～0.15				0	4/2149	0.2%
		<0.15	63	50	2032	2145		
		量不足				1		
		≥0.5				0		
		0.49～0.30			1	1		
	dilute (希釈尿)	0.29～0.20		1		1	3/25	12%
		0.19～0.15			2	1		
		<0.15			1	1		
		量不足			22	22		
		≥0.5				0		
測定不能	量不足のため用手法にて定性測定				5	5		

表-3 試験紙法区分別暫定診断

2017年 横浜市

半定量 P/C比	蛋白 定性	潜血	ネフローゼ症候群	急性腎炎	IgA腎症	紫斑病性腎炎	膜性増殖性腎炎	膜性腎症	慢性腎炎	低補体制腎炎	アルポート症候群	菲薄規定膜病	腎炎の疑い	慢性腎炎の疑い	HUS後	のう胞腎	水腎症	腎移植後	尿路感染症	膿尿	体位性蛋白尿	無症候性蛋白尿	無症候性血尿・BFH	左腎静脈還流異常	他の疾患	異常なし	未受診	計
≥0.50 (2+)	4+	-/±																			1							1
	3+	-/±	2																		3					3	2	10
		1+																								1	1	
	2+	-/±	2												1						15	11				35	18	82
		1+			1	1															2	1						5
		≥2+			2	2		1										1					2		1	1	2	12
	1+	-/±	1														1	1								7	4	14
0.3 (1+)	2+	-/±																				5				7	2	14
		1+																			1							1
		≥2+							1																	1	1	3
	1+	-/±											1						1	1	1	3	1			115	14	137
		1+			1				1														2			1	1	6
		≥2+		2	1		1											1		1			4	1		8	4	23
	±	-/±																								27	1	28
		1+												1												1		1
		≥2+																					2				6	9
0.15 (±)	1+	-/±																			1					246	11	258
		1+																					2			2	14	18
		≥2+											1										7	1		18	12	39
	±	-/±												1							1					621	9	632
		1+								1													9			45	1	56
		≥2+			1						1		2		1								23	1		17	9	55
normal (normal)	1+	-/±																			1					118	5	124
		1+																								4		4
		≥2+								1													1			3	2	7
	±	-/±																	1		1	1				1556	2	1561
		1+																				2	1			37	1	41
		≥2+																				18				35	19	72
	-	-/±																		1		2				1954		1957
		1+																					8			88	2	98
		≥2+				2						1		2									31	1		40	18	95
dilute (希釈尿)	-	-/±																								24		24
		1+																								1		1
US測定不能																												5
計			5	2	6	5	1	1	2	2	1	1	4	4	1	1	1	1	4	2	31	18	114	5	1	5016	162	5396

要受診

沈渣により要受診または要観察

異常なしとされる症例

に主治医がすでに把握しているネフローゼ症候群、
水腎症術後、腎移植後が各1人ある。127人中16人
が腎・尿路疾患と診断された。

②P/C比(1+)は蛋白定性と潜血により違いが見られ

る。

蛋白(2+)は18人中1人が慢性腎炎である。

蛋白(+), 潜血(+以上)では29人中急性腎炎2
人、慢性腎炎1人、IgA腎症2人、膜性増殖性腎炎

(MPGN) 1 人、尿路感染症 1 人である。

蛋白(+)以上でも潜血(-/±)は、腎炎の疑い 1 人、尿路感染症 1 人、膿尿 1 人、ほかは体位性蛋白尿、無症候性蛋白尿である。

蛋白定性(±)・潜血(-/±)の28人は問題になる例はないが、潜血(+)以上の10人の中には慢性腎炎の疑い 1 人がある。

④P/C比(±)・潜血(-/±)では890人中、慢性腎炎の疑い 1 人のほかは問題ない。しかし、潜血(+)以上では168人中腎炎の疑い 3 人、IgA腎症 1 人、低補体性腎炎 1 人、Alport症候群 1 人、HUS後の血尿 1 人がみつまっている。

⑤P/C比(normal)では蛋白定性による差はなく、潜血(+)以上で慢性腎炎の疑い 2 人、HSPN 2 人、低補体性腎炎 1 人、菲薄基底膜病 1 人がある。潜血(-/±)は3,642人で二次検尿の67.5%を占め、定性検査としては異常と判定できないが、現行のスルホ・煮沸法で陽性になった膀胱炎 1 人、膿尿 1 人がある。

⑥diluteと判定される25人は、現行判定で二次異常なしとなるため、詳細不明である。

5. 考察

(1) 半定量P/C比のカットオフ値

一・二次検尿の蛋白陽性基準は(+)が標準とされる。半定量P/C比は表-6のように半定量による蛋白とクレアチニンによって判定されるため、定量値のP/C比とは必ずしも一致しない。

陽性基準を定量値P/C比0.15以上とすると、今回使用したウロペーパー α III (栄研化学)では陽性反応の的中率10%以上のP/C比(2+)と(1+)が相当すると考え、P/C比(1+)以上を陽性とした(表-2、図-2)。

Diluteについて、今回の検討ではデータがない。これまで異常なしとしてきたが、登校尿の中に比重1.010未満の尿があること、採尿後水を加えて提出することを経験していて、これらがdiluteに相当すると考えていた。しかしdilute例に低形成腎などで尿が濃縮されず尿比重1.010未満の例があると小児腎臓病専門医から指摘された。従来のシステムで発見された低形成腎などの尿比重は1.010から1.016付近であったので、低比重は蛋白(-)として二次検尿ですくい上げていなかった可能性があり、またdilute例にはP/C比定

量値0.15以上が12%あることから、二次陽性として検討していくこととする。

(2) 蛋白定性のカットオフ値

P/C比(1+)のうち蛋白定性(1+)は潜血(-/±)でも137人中3人に腎炎の疑いやUTI、膿尿など先天性腎尿路奇形(CAKUT)につながる可能性のある診断がつく。潜血(+)以上では腎疾患の診断が20%ある。蛋白定性(+)P/C比(1+)は二次陽性とする。

P/C比(1+)でも蛋白定性(±)は潜血(-/±)では未受診1人を除いて全員異常なしとなった。この結果からは二次陰性とするとの結論を出したいが、小児腎臓病専門医から、P/C比を優先することと、軽度の蛋白尿からCAKUT発見につながる可能性を指摘され、二次陽性とすることとした。

蛋白定性(+)P/C比(±)の315人のうち、定量値P/C比が0.15以上となるのは20人で、陽性反応の的中率は6%となり、スクリーニングとしては陽性と考えてもいい頻度であるが、潜血(-/±)では三次検診で体位性蛋白尿の診断1人以外は異常なしであったことから、二次陽性基準からはずしたい。同様に蛋白定性(±)P/C比(±)に慢性腎炎の疑い 1 人がある。この例は二次検尿の定量値P/C比は0.17、半年後のP/C比は上り、0.3前後で経緯している。検尿のタイミングということもある。二次陽性として三次精密検診につなぐことは望ましいが、632人中1人の腎疾患をピックアップすることは効率も考えなければならない。

(3) 潜血のカットオフ値

潜血は現行の試験紙と変わらないため、判定基準の確認をする。

現行基準では潜血(2+)以上は要受診、潜血(±)以上は沈渣鏡検し、高度異常があれば(例えば赤血球20以上/HPF)要受診としている。

P/C比(±)でも潜血(+)～(3+)では低補体性腎炎やAlport症候群、HSPNと診断される例があるのに対し、潜血(±)では慢性腎炎の疑い 1 人である(この例は先の蛋白定性のカットオフの項で述べた例であり、蛋白に主体があると考えられる)。今回の検討から潜血(±)は異常なしとし、沈渣鏡検は潜血(+)以上としたい。

(4) 半定量P/C比、蛋白定性、潜血の組み合わせによるカットオフ

3項目によるカットオフを図-3のように設定した。三次検診による暫定診断で、腎疾患および腎尿路疾患とされた例はほぼ受診対象になるが、先に述べた慢性腎炎の疑い、試験紙では異常なしとなる尿路感染症、膿尿各1例を見落とすことになる。

図-3 試験紙による判定基準

P/C	蛋白	潜 血						
		－	±	1＋	2＋	3＋		
≥0.50 (2＋)	4＋	要受診						
	3＋							
	2＋							
	1＋							
	±							
0.3 (1＋)	2＋	要観察						
	1＋							
	±							
0.15 (±)	1＋	異常なし	沈渣成績により 判定	要受診				
	±							
normal (normal)	1＋	異常なし				沈渣成績により 判定	要受診	
	±							
	－							
dilute (希釈尿)	－		沈渣成績により 判定	要受診				

(5) 横浜市の判定・要観察の基準

対象児童生徒数が26万人に上るため、三次精密検診を15医療機関が担当するが、一過性蛋白尿や体位性蛋白尿、月経血混入による潜血陽性などの精査・管理を必要としない例が約300件あり、これらを除くため、7・8・9月に尿検査(早朝尿と登校尿)のみを行い委員会で判定している。

現行法での対象者は「蛋白煮沸 1+」と「月経中との申告のある潜血あるいは沈渣赤血球のみの陽性者」である。

蛋白定性のカットオフ部分で検討したP/C比(1+)で蛋白(1+)と(±)は多くは現行の要観察に該当するため、沈渣鏡検所見がなければ要観察にしたい。月経中と申告のある潜血・沈渣赤血球に関しては変更しない。

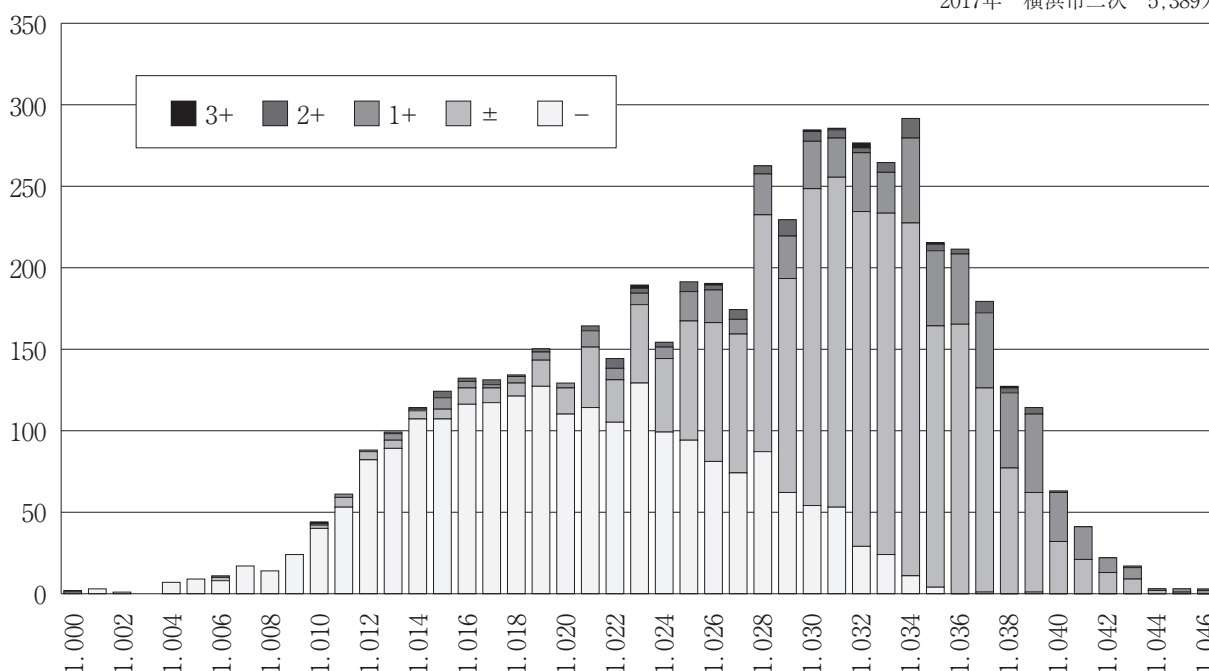
(6) 検査法と基準の変更による判定数の変化

現行基準での2017年度二次検尿の判定は要受診336人、要観察321人、異常なし4,737人である。同じ検尿結果を新基準で判定すると、要受診365人、要観察316人、異常なし4,715人となる。

2010年から2017年の要受診者数は300~387人、要観察者は200~350人、計600~700人で推移しているので、新基準判定は変動の範囲内にはいると推測される。

図-4 比重別尿蛋白成績

2017年 横浜市二次 5,389人



(7) 尿比重

尿比重は測定しているものの成績として記載せず、判定基準にも用いていなかった。比重別蛋白試験紙の成績を図-4にまとめた。P/C比を用いることで、濃縮による蛋白陽性は軽減できるが、高比重により蛋白定性が偽陽性になることは残り、比重1.035以上の尿はP/C比(+)以上であっても全例定量P/C比は0.15未満であることなど、今後も検討が必要な課題と考える。

また、CAKUT症例に対応するために、比重のデータを活用できると考えるので、尿比重を参照成績として記載することにする。

おわりに

検査の自動化・オンライン化は永年の課題であったが、学校検尿では高比重による試験紙蛋白偽陽性がネックになり、煮沸法を変更できなかった。試験紙による半定量P/C比は、定量P/C比と同等ではないものの、蛋白定性と組み合わせることで現行法と同様の疾患を検出できることがわかった。

さらにP/C比(1+)蛋白(±)を要観察に加えることで、現行法では困難なCAKUT発見につながる可能性がある。そのためのガイドラインも望まれる。

2019年度から図-1右と表-4、5により二次検尿を実

表-4 二次検尿判定基準

判 定	現 行 法	新 法
要受診	蛋白煮沸(2+)以上 蛋白煮沸(1+) 沈渣軽度異常 沈渣高度異常 潜血(2+)以上	蛋白試験紙(2+)以上または試験紙P/C(2+)以上 蛋白試験紙(1+)以下で試験紙P/C(1+)かつ沈渣軽度異常 沈渣高度異常 潜血(2+)以上
要観察	蛋白煮沸(1+) 沈渣異常なし	蛋白試験紙(1+)以下で試験紙P/C(1+)かつ沈渣異常なし 試験紙P/C(希釈尿)

表-5 尿沈渣基準

		高度異常	軽度異常
赤血球	個／HPF	≥20	10～19
白血球	個／HPF	≥10	5～9
硝子円柱	個／WF	≥10	5～9
顆粒円柱	個／WF	≥5	3～4
赤血球円柱	個／WF	≥1	0

表-6 試験紙による半定量P/C比

半定量P/C比(g/gCre)			クレアチニン試験紙				
			10mg/dL	50mg/dL	100mg/dL	200mg/dL	300mg/dL
蛋白試験紙	－		dilute	normal	normal	normal	normal
	±	15mg/dL	≥0.50	0.30	0.15	normal	normal
	+	30mg/dL	≥0.50	≥0.50	0.30	0.15	normal
	2+	100mg/dL	≥0.50	≥0.50	≥0.50	≥0.50	0.30
	3+	300mg/dL	≥0.50	≥0.50	≥0.50	≥0.50	≥0.50
	4+	1000mg/dL	≥0.50	≥0.50	≥0.50	≥0.50	≥0.50

施・判定する。試験紙は機器による自動判定で一步前進であり、今後沈渣データとともにオンライン化を進めていくことが必要である。

謝辞

この報告は、検査担当の神奈川県予防医学協会臨床検査部 渡邊由美、小泉眞弓、栗原美千代、工藤智子、中井幸子、坂牧真盛の諸氏、三次検診担当の横浜市腎臓病検診判定委員の先生方(委員長藤原芳人先生)、全体の進行とカットオフにアドバイスをいただいた神奈川県学校・腎疾患管理研究会会長新村文男先生および会員の先生方の共同研究によるものです。記して謝意を表します。

〔参考文献〕

- 1) 日本小児腎臓病学会編：小児の検尿マニュアル p.5-6 診断と治療社 2015
- 2) 新村文男ほか：学校検尿における尿蛋白／クレアチニン比の有用性—H市における試験的導入の検討 第49回日本小児腎臓病学会学術集会抄録集 p.161 2014