

3 歳児検尿と尿異常

柳原 剛

日本医科大学武蔵小杉病院小児科

Urinary Screening and Urinary Abnormalities in 3-year-old Children in Japan

Takeshi Yanagihara

Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital

Abstract

In Japan, urinary screening for 3-year-old children has been obligatory since 1961. The system was reconsidered and has been under review since 2012 by The Japanese Society for Pediatric Nephrology. In the process, the following were analyzed: (i) frequency of urinary abnormalities identified on screening; (ii) diseases identified from urinary abnormalities; (iii) clinical course of children found to have urinary abnormalities; and (iv) screening for asymptomatic urinary tract infection (UTI) as a way of screening for congenital anomalies of the kidney and urinary tract. A computerized literature search was conducted, and study reports issued by the Ministry of Health, Labour and Welfare study group, and data of Akita and Chiba City were reviewed. The prevalence of abnormal results at the first urinalysis was high, but at the second urinalysis the prevalence decreased in the range 1/6~1/20. The prevalence of tentative diagnosis at the third urinalysis was almost identical to the school urinary screening results. Serious illness was not found in children who had hematuria alone. In contrast, diseases requiring immediate attention were found in children with proteinuria, although the prevalence of proteinuria was not high. The dipstick method for leukocyturia was inefficient. The importance of two consecutive urinalyses before detailed examination, the lack of usefulness of screening for hematuria in 3-year-old children, and the importance of proteinuria were confirmed. Screening for asymptomatic UTI using urinary leukocytes was very inefficient.

(日本医科大学医学会雑誌 2016; 12: 86-91)

Key words: congenital anomalies of the kidney and urinary tract, end-stage renal disease, proteinuria, screening, three-year-old children

はじめに

3 歳児検尿は、1961 年に 3 歳児健康診査に取り入れられ、ほぼすべての自治体で施行されているわが国独

自の集団検尿システムである。その目的は、末期腎疾患 (end stage renal disease : ESRD) への進行が予見される児に対し、早期介入により腎機能予後や QOL の改善を図ることにある。小児腎臓病学会がまとめた 15 歳未満の末期腎不全症例に関する報告では、2005

Correspondence to Takeshi Yanagihara, AP, Department of Pediatrics, Nippon Medical School Musashi Kosugi Hospital, 1-396 Kosugi-cho, Nakahara-ku, Kawasaki, Kanagawa 211-8533, Japan

E-mail: yagi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

年の時点で先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract : CAKUT) が末期腎不全の原疾患に占める割合は 40.7% であり, さらに増加傾向を示していた¹. また CAKUT には, 早期介入により根治可能ないしは腎機能障害の進展を遅らせることが可能な疾患が含まれる. このため 3 歳児検尿では, 腎炎のほか, CAKUT の早期発見が非常に重要な課題ととらえられている.

しかし, 現在までそのスクリーニング方法や基準には統一されたものが存在せず, 全国各地で様々な方法で実施されているなど, 多くの問題が指摘されている². そこで, 2012 年に厚生労働省研究班が組織され, 制度の見直し作業が開始された³. その過程で, ①スクリーニングによって発見される尿異常の頻度 ②尿異常から発見される疾患 ③尿異常を指摘された児のその後の経過 ④CAKUT を早期に発見する手段としての無症候性尿路感染症スクリーニング について, 現在までに報告されているデータをもとに分析が行われた.

3 歳児検尿は日本独自のシステムであり, 3 歳児の尿異常に関する大規模なデータはほかに類を見ない. 日本における 3 歳児検尿の実態と課題, 3 歳児に見られる尿異常について概説する.

方 法

3 歳児検尿は, 一般的に検尿テープを用いて行われる. 陽性判定基準は, +/- 以上または + 以上を陽性とする地域が存在し, 統一されていない. また, 1 回の検尿で検尿陽性者を異常と判定し精密検査に進む地域と, 2 回の検尿で続けて陽性となった場合に異常と判定する地域が存在する. このため, 検尿による尿異常の頻度に関する分析 (結果 1.) では, 検尿を 1 次と 2 次の 2 回行い, その結果異常と判定された児に対して 3 次精密検査まで行ったデータが揃いかつ +/- を陽性と判定したデータを対象とした. コンピューターによる検索の結果, そのような論文は 4 編⁴⁷あった. これら文献によるデータの要約を Table 1 に示す. これに 1991 年から 2011 年まで 21 年間の千葉市におけるデータを加えて解析を行った. 千葉市および秋田市のデータを Table 2 に示す. その他の分析 (結果 2. ~ 4.) では, これらデータのほかに, 厚生省研究班による研究報告, 2006 年から 2010 年まで 5 年間の秋田市におけるデータを加えて分析した.

結 果

1. 3 歳児検尿における尿異常の頻度

3 歳児検尿において, 実際にどの程度の頻度で尿異常が発見されるか, また複数回検尿を行うことによってその頻度がどのように変化するかについて検討した結果を示す (Fig. 1). データはすべて 1 次検尿受診者に対する割合で示した. その結果, 1 回目の検尿での血尿陽性者数は中央値 1 次 8.16%, 蛋白尿は中央値 1 次 1.20%, 白血球尿は中央値 1 次 1.01% であった. これらの陽性率は, 2 回目の検尿では各々 1.24%, 0.05%, 0.18% へと約 1/6 ~ 1/20 に減少が見られた. 3 次精密検査の結果, 血尿 (微小血尿 + 血尿) 0.48% と蛋白尿 0.02% は従来学校検尿で報告されている小学生のデータとほぼ同じかやや少ない結果であった⁸. 血尿・蛋白尿両者陽性は 0.03% で小学生のデータよりやや多い結果であった. また, 尿路感染症 (Urinary Tract Infection : UTI) が 0.05%, CAKUT が 0.01% 発見されていた.

報告されている小学生の検尿陽性率⁸と比較して, 3 歳児の尿異常陽性率は非常に高く, 特に血尿陽性率と白血球陽性率が高かった. また, 地域差も非常に大きいことが分かった. しかし, 繰り返し調べることにより 3 次精密検査の時点では小学生のデータと同程度まで陽性率が減少しており, 実際の有所見率は小学生と同程度であることが分かった. また, 繰り返し検尿を行うことにより, 地域差もある程度是正される結果であった. 以上のように, 3 歳児では単回の尿検査では疑陽性の可能性が高く, 実際に異常があるかどうか判断するためには繰り返し検査を行うことが重要で, 実際の有所見率は小学生と同程度と考えられた.

2. 尿異常と発見される疾患

a. 血尿

血尿単独陽性例から IgA 腎症などの慢性腎炎が見つかることもあるが, 森⁹の報告では血尿群の腎生検組織像は全例微小変化群 (Minor Glomerular Abnormalities : MGA) で, また見つかった IgA 腎症も全例 MGA であった. ほかの報告¹⁰¹¹をみても, 血尿単独陽性者から Alport 症候群以外に直ちに対応が必要な疾患が見つかる可能性は低いものであった. またその Alport 症候群の陽性率も, 千葉市のデータでは 179,412 人中 5 人 (0.0028%) と決しておおい数字ではなかった.

Table 1 Summaries of literatures: Urinalysis in 3-year olds

	Okinawa Prefecture 1984 ~ 1986				Nagasaki City 1982 ~ 1985				
	first		second		first		second		
	urinalysis	N	10,752	765		6,637	340		
	proteinuria	92	0.86%	4	0.04%	12	0.18%	3	0.05%
	hematuria	877	8.16%	117	1.09%	574	8.65%	82	1.24%
	glycosuria	8	0.07%	0	0.00%	N.D.		N.D.	
	nitrite	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
	leukocyturia	6	0.06%	4	0.04%	7	0.11%	574	0.06%
detailed examination	N	70			87				
	microhematuria	27	0.25%		36	0.54%			
	hematuria	14	0.13%		10	0.15%			
	HP	6	0.06%		4	0.06%			
	proteinuria	0	0.00%		1	0.02%			
	UTI	0	0.00%		7	0.11%			
	CAKUT	0	0.00%		0	0.00%			
	Yokohama City 1980 ~ 1985				Hadano and Isehara City 1985 ~ 1987				
	first		second		first		second		
	urinalysis	N	8,779	107		5,834	1,247		
	proteinuria	105	1.20%	11	0.13%	286	3.26%	110	1.25%
	hematuria	162	1.85%	67	0.76%	742	8.45%	269	3.07%
	glycosuria	N.D.		N.D.		N.D.		N.D.	
	nitrite	N.D.		N.D.		4	0.05%	3	0.03%
	leukocyturia	N.D.		N.D.		871	9.92%	108	1.23%
detailed examination	N	31			60				
	microhematuria	10	0.11%		30	0.34%			
	hematuria	8	0.09%		12	0.14%			
	HP	0	0.00%		3	0.03%			
	proteinuria	1	0.01%		3	0.03%			
	UTI	0	0.00%		5	0.05%			
	CAKUT	1	0.01%		2	0.02%			

N: the number of screened children HP: hematuria and proteinuria

N.D.: not done

b. 蛋白尿

3歳児検尿では、3次精密検査で蛋白尿を指摘される率は学校検尿に比べて低率（0.02%）ではあるが、陽性であった場合にはネフローゼ症候群や巣状糸球体硬化症などが比較的高率（千葉市21年間のデータでは9/25人）に発見された。また、CAKUTや尿細管性蛋白尿症も発見されており、注意が必要な一群と考えられた。

c. 血尿・蛋白尿両者陽性

血尿・蛋白尿両者陽性群からは様々な腎炎が見つかるが、学校検尿で両者陽性者のうち61%から腎炎が見つかったのに対し¹²、幼児（1~6歳）検尿では多く（81.5%）が微小変化群で、腎炎は18.5%（全27例中、IgA腎症2人、膜性腎症2人、膜性増殖性糸球体腎炎

1人）にすぎなかった¹³。一方、腎炎のほかに尿路感染症やCAKUTも見つかることがあり、やはり注意が必要な一群である。

3. 尿異常とその後の経過について

川勝¹⁴は、10年間に3歳児検尿異常を主訴に京都市立病院を受診した394人のうち、6歳時に尿検査を行った131人について報告している。それによると、初診時診断から増悪した例は1例のみで、初診時正常と診断された児童が6歳時に血尿と診断されたものであった。その他の児童については、改善ないし不変であった。中山と森の報告⁵⁹では、血尿と診断された児童の8.9%~13.3%が徐々に増悪して最終的に腎炎（疑いを含む）と診断されたと報告しており、また、沈査

Table 2 Chiba and Akita Cities: Urinalysis in 3-year olds

	Chiba City 1991 ~ 2011				Akita City 2006 ~ 2010		
	first		second				
urinalysis	N	154,456		11,346		11,894	
	proteinuria	2,009	1.30%	52	0.03%	662	5.57%
	hematuria	6,300	4.08%	2,649	1.72%	673	5.66%
	glycosuria	52	0.03%	4	0.003%	30	0.25%
	nitrite	1,267	0.82%	188	0.12%	N.D.	
	leukocyturia	2,959	1.92%	471	0.30%	N.D.	
detailed examination	N	2,332				1,220	
	microhematuria	1,923	1.25%			190	1.60%
	hematuria	231	0.15%			114	0.96%
	HP	29	0.02%			20	0.17%
	proteinuria	25	0.02%			71	0.60%
	UTI	111	0.07%			15	0.13%
	CAKUT	13	0.01%			4	0.03%

N: the number of screened children HP: hematuria and proteinuria
N.D.: not done

にて赤血球の数が多き児童がより多く腎炎に進展したと報告している。

4. 無症候性尿路感染症スクリーニング

無症候性尿路感染症の背景に高度な膀胱尿管逆流症 (Vesicoureteral Reflux: VUR) などの尿停滞があることが指摘されており、無症候性尿路感染症に対するスクリーニングが検討されてきた。実際に松村など¹⁵は、簡易尿培養による無症候性尿路感染症スクリーニングを施行した際、339人の陽性者から24人のVURを含む計39人(11.5%)にCAKUTを発見したと報告している。

その手段として、以前より白血球尿の有用性が複数報告^{16,17}されている。千葉市21年間のデータから、1次検尿受診者1,794,412人のうち3次精密検査において白血球尿を指摘されたものが111人(全体の0.062%)おり、そのうち85人について最終診断が確認できた。その結果、尿培養で尿路感染症と診断されたものが23人(27.1%)、亜硝酸陽性者が16人(14.4%)であった。尿路感染症23人のうち11人からVURが見つかり、うち9人が手術の適応になったと報告された。その他の報告^{16,17}でも、血尿と蛋白尿によるスクリーニングと比較してVURやCAKUTを高率にスクリーニングできると報告されている。しかし同時に、偽陽性が大変多く、効率の悪さや保護者に与える不安・負担などの弊害が指摘されていた。

一方で、亜硝酸塩を用いた無症候性尿路感染症のス

クリーニングについての報告が見られる。米沢など¹⁸は、陽性率は高くはないが亜硝酸で陽性になった児の24/26人が、最勝寺など¹⁷は亜硝酸塩の陽性率は0.1%だが、全例が培養にて尿路感染症と診断されたと報告している。基礎的なデータとして、亜硝酸塩の尿路感染症に対する特異度は87~97%、感度は39~65%と報告されている¹⁹。このように、亜硝酸塩単独でのスクリーニングでは見逃しが大変多くなることが危惧される。

考 察

以上述べたように、3歳児の検尿では偽陽性者が非常に多い。しかし、2回続けて検尿を行うことによって検尿異常者数は1/6~1/20に減少する。学校検尿のデータから、1次検尿における何らかの尿異常陽性率は非常に高く、1次陽性者全員に精密検査を施行することは効率が悪いことが以前より指摘されている²⁰。今回の検討で、3歳児検尿においても同様の傾向にあることが示され、検尿を2回施行することの重要性が明らかになった。実際の臨床の場合でも、1回の検尿結果で判断することなく、2回続けて尿異常を示した児に精密検査を進めていくなどの配慮が必要であろう。特に血尿と白血球(特に女児)の疑陽性者が非常に多い。これは、3歳児では陰部が不潔になりやすく、外陰炎などの軽微な炎症が影響している可能性が考えられる。

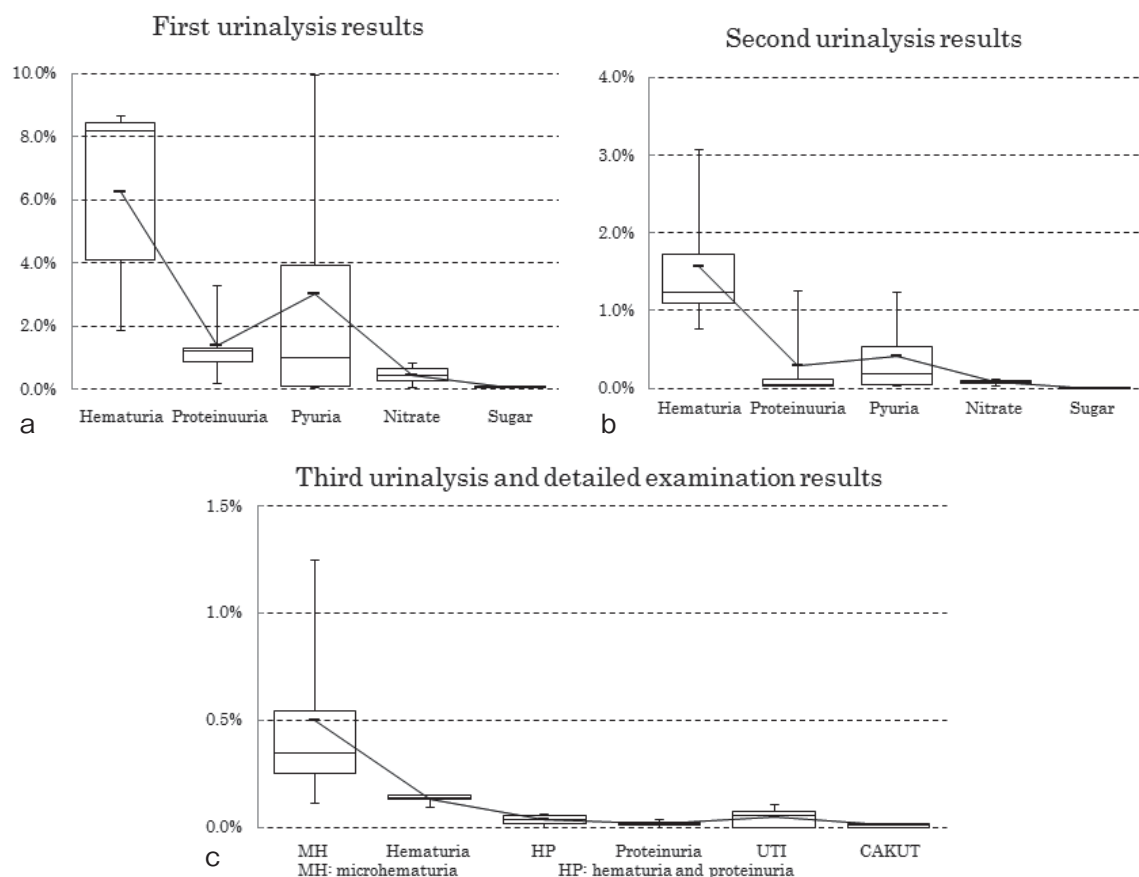


Fig. 1 (a) First, (b) second, and (c) third urinalyses done in Chiba, Okinawa, Nagasaki, Yokohama, and Kanagawa.

(a) Median prevalences of hematuria, proteinuria, and leukocyturia are 8.16%, 1.20%, and 1.01%, respectively. The prevalence of abnormal results was high, especially for hematuria and leukocyturia, which have prevalences that vary in the published literature.

(b) The prevalences of hematuria, proteinuria, and leukocyturia decrease to 1.24%, 0.05% and 0.18%, respectively, with decrements of 1/6 to 1/20.

(c) The prevalences of hematuria and proteinuria are 0.48% and 0.02%, respectively, equal to or slightly lower than previously reported results in elementary school children on school urinary screening. On the other hand, the prevalence of hematuria and proteinuria was 0.03%, which was slightly higher than that of elementary school children. Urinary tract infection and CAKUT were found in 0.05% and 0.01%, respectively.

3歳児検尿においては血尿単独陽性者が比較的多いことが示されたが、同時に血尿単独陽性者から緊急性のある疾患が見つかる頻度は低かった。もし仮にIgA腎症などの慢性腎炎に起因する血尿であったとしても、一般的には血尿単独陽性者に対する腎生検の適応がないため、血尿単独陽性者は腎炎の確定診断に至ることはなく経過観察とされる。経過観察中に蛋白尿が出現した時点で初めて腎生検の適応になり、診断が確定され治療が開始される。このため、効率も考慮されなければならない集団スクリーニングの場合は、Alport症候群などを示唆する家族歴が明らかではない血尿単独陽性者に対しては、直ちに精密検査をする必要はなく、経過観察すべきと考えられた。ただし

れと思われるが、血尿単独症例からWilms腫瘍や片腎症例を経験した。可能であれば侵襲性の少ない超音波検査は考慮されるべきと考える。一方肉眼的血尿を認めた児については、腎炎、尿路結石、腫瘍など多くの疾患が鑑別に上がるため、専門医による精密検査が必要である。

また、3次精密検査で蛋白尿と診断される率は0.02%と比較的低いが、前述のごとく何らかの治療を必要とする率は比較的高いため、2回の検尿で続けて陽性を示す児については専門医での精密検査が必要である。血尿・蛋白尿両者陽性ではさらにその頻度が高まるため、専門医への紹介を必要とする。3歳頃の尿はクレアチニン濃度が低く、蛋白尿は+/-以上を陽性とす

ることが妥当と考えているが、データの集積を待って再検討する必要がある。現在小児腎臓病学会では、尿中蛋白/クレアチニンは、0.15 g/gCrを正常上限としている。

白血球・亜硝酸塩によるスクリーニングに関して、無症候性尿路感染症の児童からVURを含むCAKUTが少なからず見つかることは間違いない。ただし、これら何の症状も示さない児童が無治療に経過した際のデータがなく、無症候性尿路感染症により見つかるVUR・CAKUTをスクリーニング対象とすべきかどうか、エビデンスをもって明らかにすることはできなかった。白血球尿による1次スクリーニング陽性率は、1~9%以上と幅があるものの比較的高値で、かつ2次検尿で約90%が正常と判定されることを考えると非常に効率の悪いスクリーニング方法であると言える。逆に、亜硝酸塩によるスクリーニングは特異度が高いが感度が低いため、やはりスクリーニングには向かない方法である。無症候性尿路感染症を早期に見つけることの重要性については今後の調査が必要である。

おわりに

3歳児検尿について、現在までに報告されているデータを中心に解析を行った。3歳児の検尿では偽陽性者が非常に多いため、1回の検尿結果で判断することなく、2回続けて尿異常を示した児に精密検査を進めていくなどの配慮が必要である。

血尿単独陽性の児から直ちに介入を必要とする疾患が見つかる可能性は低く、スクリーニングとして施行する意義は少ない。ただし、まれではあるがWilms腫瘍なども見つかることがあるため、可能であれば超音波検査は施行したい。一方蛋白尿陽性者については、陽性頻度は低いが、その中からCAKUTを初めとする直ちに介入を必要とする疾患が比較的高率に見られており、検尿にてスクリーニングすることの重要性が確認された。白血球尿・亜硝酸塩については、非常に効率が悪く、スクリーニング方法としては意義が薄い。

文 献

1. 服部元史, 松永 明, 五十嵐徹ほか: 1998~2005年未までの期間に発生した15歳未満の末期腎不全症例の2007年末の状態に関する追跡調査: 集計結果の報告. 日本小児腎臓病学会雑誌 2010; 22: 136-138.
2. 柳原 剛, 多田奈緒, 伊藤雄平ほか: 乳幼児検尿全国

アンケート調査. 日本小児科学会雑誌 2012; 116: 97-102.

3. 本田雅敬: 効率的・効果的な乳幼児腎疾患スクリーニングに関する研究. 平成24年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業. 2013; pp 25-29.
4. 上原真理子: 中央保健所管内における3歳児検尿の成績と今後の課題. 沖縄の小児保健 1988; 15: 16-21.
5. 中山紀男, 永野清昭, 柳島正博, 長末俊郎, 辻 芳郎: 3歳児検尿の成績とその意義. 小児科 1986; 27: 595-602.
6. 田中博章, 山田卓男, 田中克子ほか: 潜血反応を追加した3歳児検尿の有効性 (南区の6年間8,779人の結果から). 神奈川県公衆衛生学会誌 1986; 32: 172-174.
7. 榊原達郎: 神奈川県 (秦野・伊勢原市) における3歳児検尿のまとめ. 昭和62年度研究報告書, 厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究. 1987; pp 237-240.
8. Yanagihara T, Kuroda N, Hayakawa M, et al: Epidemiology of school urinary screening over a 30 year period in Tokyo. *Pediatr Int* 2007; 49: 570-576.
9. 森 和夫: 千葉市幼児検尿15年の成績と追跡. 昭和63年度研究報告書, 厚生省心身障害研究, 小児腎疾患の進行阻止と長期管理のシステム化に関する研究. 1988; pp 266-270.
10. 花田拓也, 吉岡春菜, 高橋康太, 小川 誠, 瀧 正史: 幼児期検尿で見られる血尿単独陽性症例の臨床的意義. 重井医報 2008; 30: 17-20.
11. 藤原芳人: 神奈川県3歳児検尿のまとめ. 昭和62年度研究報告書, 厚生省心身障害研究, 小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究. 1987; pp 231-236.
12. Mutsumi M, Hayakawa M, Yanagihara T, et al: Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl* 2005; 94: S23-27.
13. 土屋正己, 村上睦美: 発現年齢でみた尿所見陽性者の予後の概要と対応 血尿・蛋白尿陽性群. 小児内科 2003; 35: 873-877.
14. 川勝秀一, 天谷英理子, 前田洋佐, 中瀬葉子, 松下浩子: 京都市南西部における3歳児検尿の実態と6歳児の予後. 小児腎臓病学会誌 2006; 19: 78-82.
15. 松村千恵子, 倉山英昭, 宇田川淳子ほか: 膀胱尿管逆流 (VUR) 発見における学童細菌尿検尿の有用性について. 日本小児腎臓病学会雑誌 1998; 11: 9-13.
16. 津留 徳: 尿路感染症のマス・スクリーニング—集団検尿の立場から—. 小児科診療 2000; 63: 523-529.
17. 最勝寺裕子, 湯川利恵, 小野 彰, 折原直美, 片平節子, 藤森由香: 尿中白血球の問題点および有用性と亜硝酸塩の有用性 3歳児健診の検尿結果より. 神奈川県公衆衛生学会誌 1986; 32: 177-178.
18. 米沢澄子, 酒井可夫, 板金康子, 平山 謙, 鄭 城子, 山田 浩: 学校検尿における亜硝酸塩の検討. 日本小児科学会雑誌 1989; 93: 161-162.
19. 伊東秀夫, 永沢善三, 只野壽太郎ほか: 尿路感染症スクリーニングにおける尿試験紙の臨床的有用性に関する検討. 医学と薬学 1989; 22: 1583-1590.
20. Murakami M, Yamamoto H, Ueda Y, Murakami K, Yamauchi K: Urinary screening of elementary and junior high-school children over a 13-year period in Tokyo. *Pediatr Nephrol* 1991; 5: 50-53.

(受付: 2016年2月29日)

(受理: 2016年5月12日)