

小児慢性腎臓病の診断と管理

—試験紙を用いた1日尿蛋白排泄量の予測—

金子 一成

関西医科大学 小児科学講座：大阪府枚方市新町 2-3-1 (〒573-1191)

キーワード 小児, 慢性腎臓病, CKD, 早朝第一尿, 尿蛋白/クレアチニン比, 尿検査試験紙

はじめに

尿蛋白排泄量の評価は、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の診断, 治療効果判定, 経過観察において, 小児, 成人を問わず極めて重要である^{1,2)}。最近では, 蛋白尿の有無は心血管疾患, メタボリック症候群の危険因子としても注目されている。

尿蛋白排泄量の評価は通常 24 時間蓄尿で行われるが, 外来患者では実施が難しい, また手技がやや煩雑で, 15~30%もの検体が不完全蓄尿であり, 検査に適さないという報告もある³⁾。特に, 自律排尿の確立していない乳幼児においては, 入院患者でも蓄尿は不完全になりやすい。一方で, 随時尿の尿蛋白濃度による尿蛋白量の予測は, 尿量や尿の濃縮・希釈により, 測定値が大きく左右される。

このような蓄尿や随時尿の尿蛋白濃度測定の欠点を補うものとして, 尿蛋白濃度と尿クレアチニン濃度を測定し, 蛋白/クレアチニン比 (以下, P/C 比) を求め 1 日尿蛋白排泄量を推定する方法が 1980 年代から報告され^{4~6)}, 外来診療において用いられている。これらの報告はいずれも定量法によるものであるが, 近年, P/C 比が半定量的に推定できる尿検査試験紙が開発・販売されており, わが国を含め, 成人においてその有用性が報告されている^{7~9)}。しかし, 小児の腎疾患における有用性の報告は, 筆者らのもの¹⁰⁾を除くとほとんど見あたらない。

そこで, 本稿では小児の CKD の診断と管理における尿検査試験紙を用いた半定量 P/C 比 (以下, 試験紙 P/C 比) の有用性について, 自験成績を交えながら紹介する。

小児の CKD とその診断

近年, 透析や移植を要する末期腎不全患者数が世界的に増加しており, 各国において医療経済上の大きな圧迫要因となっている。CKD は末期腎不全への進行リスクであるばかりでなく, 心血管疾患, 入院および死亡の危険性が高く, 国民の健康を脅かす。わが国でも, 成人における CKD 患者数は約 1,330 万人 (12.9%) にのぼると推定され, 今後も増加が危惧されている¹¹⁾。

CKD は 2002 年に米国で提唱された概念で, 腎臓専門医のためのものではなく, 一般臨床医のための病名である。すなわち, CKD が国境を越えた健康上の脅威であることを認識し, 腎臓専門医のみならず一般臨床医も CKD 対策に取り組むべきである, という意識から, 様々な慢性腎臓病を, おもに蛋白尿と腎機能の面から分かりやすく定義したものが CKD である。わが国でも, 日本腎臓学会が 2004 年に慢性腎臓病対策委員会を設置して, 総合的に CKD 対策が行われてきた。その中の一つの事業として, かかりつけ医と腎臓専門医の連携を深め病診連携を行うためのツールとして, 2007 年 9 月に「CKD 診療ガイド」初版を発行した。さらに, 2009 年には「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」を上梓した。そこで, この「エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2009」の内容を中心に小児 CKD の特徴やその診断法, 特に蛋白尿の評価法について, 以下に紹介する。

1. 小児 CKD の特徴とその診断

15歳以下の成長過程にある小児のCKDにおいても、その治療目的は成人と同様に末期腎不全への進行阻止、心血管障害や生活習慣病の予防であるが、小児では成長障害の予防も大きな目標となる。

小児のCKDの診断も成人と同様に、画像診断や家族歴を参考としながら、血尿・蛋白尿（とくに蛋白尿が重要）の存在と、腎糸球体濾過量（glomerular filtration rate: GFR）で診断される。ただし、以下の点が成人とは異なるので注意が必要である：①表1に

示した小児CKDのステージ分類は、腎機能が成人とほぼ同等になる2歳以降を対象とする、②表2や表3に示したように、小児の血清クレアチニン値（Cr）やGFRの正常値は年齢や性別によって異なるため、推定GFR（eGFR）の算出には、成人用の推算式（ $eGFR [mL/分/1.73 m^2] = 194 \times \text{血清Cr} - 1.094 \times \text{Age} - 0.287$ ；女性は $\times 0.739$ ）ではなく、Schwartzの式（表4）を用いる。

また、わが国の小児CKDの特徴として、①成人と比較して頻度が少ない、②ステージ1（軽症）の原

表1. 小児慢性腎臓病 (CKD) のステージ分類

病期ステージ	重症度の説明	進行度による分類 (GFR ¹⁾ : mL/分/1.73 m ²)
1	腎障害は存在するがGFRは正常または亢進 ²⁾	≥90
2	腎障害が存在し、GFR軽度低下	60~89
3	GFR中等度低下	30~59
4	GFR高度低下	15~29
5	末期腎不全	<15

- 1) 腎糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, GFR)
- 2) 腎障害とは、蛋白尿をはじめとする尿異常や画像検査での腎形態異常、病理の異常所見などを意味する
- 3) どのステージでも透析はD、移植はTの頭文字をつける

(文献¹⁾より一部改変して引用)

表2. 小児の正常血清クレアチニン値 (Jaffé法, 単位: mg/dL)

年齢 (歳)	男児	女児
1	0.4 (0.3~0.6)	0.4 (0.3~0.6)
2	0.4 (0.3~0.6)	0.4 (0.3~0.6)
3	0.5 (0.3~0.7)	0.4 (0.4~0.7)
4	0.5 (0.3~0.7)	0.5 (0.4~0.7)
5	0.5 (0.3~0.7)	0.5 (0.4~0.8)
6	0.5 (0.4~0.7)	0.5 (0.4~0.8)
7	0.6 (0.4~0.7)	0.5 (0.4~0.8)
8	0.6 (0.4~0.7)	0.6 (0.4~0.8)
9	0.6 (0.4~0.8)	0.6 (0.4~0.8)
10	0.6 (0.4~0.8)	0.6 (0.4~0.8)
11	0.6 (0.4~0.8)	0.6 (0.4~0.8)
12	0.7 (0.5~0.8)	0.6 (0.4~0.9)
13	0.7 (0.5~0.9)	0.6 (0.4~0.9)
14	0.8 (0.6~0.9)	0.7 (0.4~0.9)
15	0.8 (0.6~1.0)	0.7 (0.5~1.0)
16	0.9 (0.7~1.0)	0.7 (0.5~1.0)
17	0.9 (0.7~1.1)	0.8 (0.5~1.1)
成人	1.05 (0.8~1.3)	0.8 (0.6~1.0)

*Jaffé法から酵素法への換算は、酵素法=Jaffé法-0.2で計算する。

(文献¹⁾より一部改変して引用)

因疾患は後天性腎臓病が多いが、CKD ステージ 2～5 (中等症～重症)は先天性腎尿路疾患を基礎疾患とする患者が多い、③成人と異なり生活習慣病によるものはきわめてまれである、④糸球体疾患の多くは3歳児検尿や学校検尿によってステージ1 (軽症)の段階で発見されており、欧米では実施されていない3歳児検尿や学校検尿が小児CKDの予後改善に貢献している、などの点があげられる。

2. 小児のCKDにおける蛋白尿の評価

前述のように、小児においても蛋白尿の存在は、CKDの診断において重要である。成人のCKD診断における明らかな蛋白尿 (顕性蛋白尿)の定義は、尿蛋白排泄量 0.5g/日以上 (P/C比で 0.5g/gCr以上)、尿中アルブミン 300mg/日以上、200 μ g/分以上、あるいは 300mg/gCr以上であるが、小児では蓄尿が困難であり、また尿中アルブミンを測定することは一般的ではないため、尿P/C比を用いて評価することが多い。

小児の尿P/C比の正常値は、2歳以上で0.2g/gCr

表3. 小児の正常腎糸球体濾過量 (GFR)

年齢	平均GFR* (mL/分/1.73 m ²)
1日～3日 (男児・女児)	20 ± 5
4日～14日 (男児・女児)	37 ± 7
2週～8週 (男児・女児)	66 ± 25
8週～2歳 (男児・女児)	96 ± 22
2歳～12歳 (男児・女児)	133 ± 27
13歳～21歳 (男児)	140 ± 30
13歳～21歳 (女児)	126 ± 22

*GFR : glomerular filtration rate (腎糸球体濾過量)

(文献¹¹⁾より一部改変して引用)

表4. Schwart法による小児の推定腎糸球体濾過量 (eGFR) 計算式

小児のeGFR (mL/分/1.73 m²) = k (係数)¹⁾ × 身長 (cm) / 血清Cr²⁾ (mg/dL)

¹⁾係数 (k)は以下に従う。

年齢	k
低出生体重時 (1歳未満)	0.33
正常出生体重児 (1歳未満)	0.45
2～12歳	0.55
女児 (13～21歳)	0.55
男児 (13～21歳)	0.7

²⁾計算式の血清クレアチニン値 (Cr)はJaffé法を使用する。

血清クレアチニン値 (Cr)を酵素法で測定した場合、

Jaffé法への換算は、Jaffé法 = 酵素法 + 0.2とする。

(文献¹¹⁾より一部改変して引用)

未満，2歳未満で0.5g/gCr未満とされている。これは2才未満の乳幼児においてはクレアチニンの尿中排泄量が少ないためである。尿P/C比の算出の際に，学童期の小児においては，起立性（体位性）蛋白尿が多く見られるため，早朝第一尿を用いることが重要である。すなわち，予後良好で一般にCKDとは判断されない起立性蛋白尿においては，随時尿では尿蛋白が陽性となるものの，早朝第一尿では陰性となるため，随時尿で尿P/C比を評価すると，尿蛋白が偽陽性となるからである。また，早朝第一尿の採取に際しては，中間尿の採取を心がけることはもちろんであるが，就寝直前に排尿し，起床直後に採尿することも重要である。さらに，軽度蛋白尿が持続する場合，小児の場合には，先天性腎尿管疾患の鑑別も念頭において，尿中 β_2 ミクログロブリンなどを定量して尿管性蛋白尿（低分子蛋白尿）の有無も評価する。

小児腎臓病患者における尿検査試験紙を用いたP/C比の信頼性

前述のように，近年，尿P/C比が半定量的に推定できる尿検査試験紙が開発・販売されており（表5），それらを用いた試験紙P/C比の有用性が成人患者において報告されている⁷⁻⁹⁾が，小児での検討は少ない¹⁰⁾。

そこで，筆者らは当科（関西医科大学附属枚方病院小児科）に外来受診または入院した腎臓病患者を対象に，小児における試験紙P/C比の意義を検討した。具体的には，試験紙P/C比によって1日尿蛋白排泄量を推定できるか否かを明らかにするために2つの検討を行った。すなわち，まず既存の方法で尿蛋白濃度と尿クレアチニン濃度を測定し，それらの定量値から算出したP/C比（以下，定量P/C比）と試験紙P/C比の相関が良好であることを確認したうえで，定量P/C比と蓄尿によって求めた正確な1日尿蛋白排泄量の間の相関を確認した。以下にその検討結果を紹介する。

表5. 尿アルブミン/クレアチニン比，P/C比を半定量的に推定できる尿検査試験紙

製品名	メーカー名
オーションスティックス	アークレイ社
オーションスクリーン・マイクロアルブミン/クレアチニン	アークレイ社
クリニテック ミクロアルブ・クレアチニンテスト	シーメンスヘルスケア社
マルチスティックスPRO	シーメンスヘルスケア社
メディテープ II 10U（全自動尿統合分析装置用試験紙）	シスメックス社

1. 尿試験紙による半定量 P/C 比 (試験紙 P/C 比) と定量 P/C 比の相関

対象は、2006年6月から8月までに当科外来を受診した小児腎臓病患者131名(男63名,女69名)の尿262検体である。これらの尿において、試験紙P/C比(単位:mg/gCr)を算出した。尿検査試験紙は、蛋白濃度とクレアチニン濃度の半定量が可能なオーションスティックス10PA(アークレイ社)を用いた。同時に、尿中蛋白濃度、尿中クレアチニン濃度も測定し、定量P/C比(単位:mg/gCr)も算出した。尿蛋白濃度の測定はピロガロールレッド色素結合法で、尿クレアチニン濃度の測定は酵素法で行った。得られた試験紙P/C比と定量P/C比の間の相関を検討したところ、**図1**に示したように、試験紙P/C比と定量P/C比の間には相関係数0.85(スピアマンの順位相関検定)の有意な相関($p < 0.0001$)が見られた(定量P/C比が1,200mg/gCr未満の206検体)。

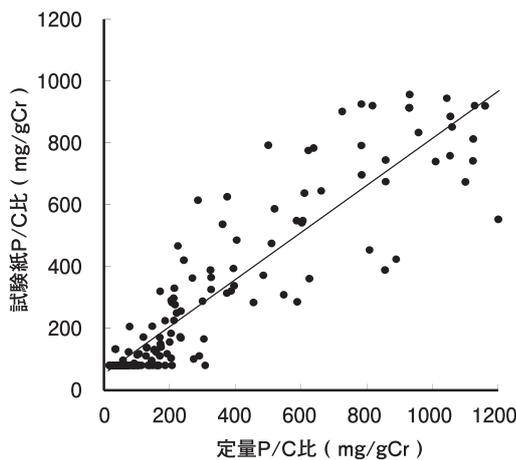


図1. 定量値 P/C 比と試験紙による P/C 比の相関

2. 1日尿蛋白排泄量と P/C 比の相関の確認

次に、定量P/C比が小児においても1日尿蛋白排泄量を反映するか否かを明らかにするために、2008年から2011年に当科に入院した6名の腎臓病の小児を対象として、1日尿蛋白排泄量と定量P/C比の相関を検討した。腎臓病の内訳は急性腎炎、慢性腎炎、IgA腎症、紫斑病性腎炎および特発性ネフローゼ症候群である。これらの患者において、1日尿蛋白排泄量の測定を24時間蓄尿によって行うとともに、定量P/C比の測定を実施した。尿中蛋白濃度の測定はピロガロールレッド色素結合法で、尿中クレアチニン濃度の測定は酵素法で行った。合計48回のデータにおいて、1日尿蛋白排泄量(単位:g/日)と定量P/C比(単位:g/gCr)の間の相関を検討した結果、**図2**に示すように、両者の間には相関係数0.86(スピアマンの順位相関検定)の有意な相関($p < 0.001$)が見られた。

以上の2つの検討結果から、小児の腎臓病患者においても、試験紙P/C比によって1日尿蛋白量の推定は十分に可能であると考えた。

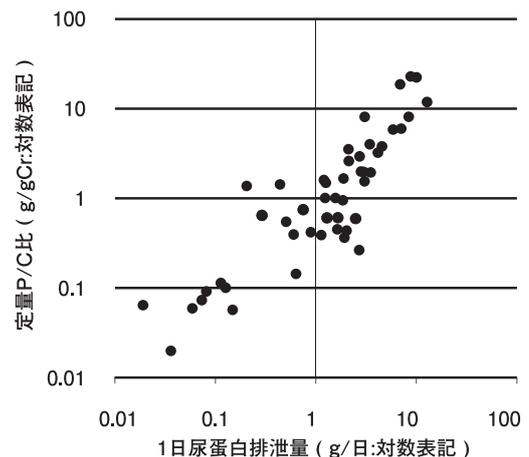


図2. 小児における1日尿蛋白排泄量と随時尿P/C比の相関

小児 CKD 患者の管理における 試験紙 P/C 比の有用性

ヘノッホ・シェーンライン紫斑病 (Henoch-Schönlein purpur: HSP) は、全身性の小血管の炎症を本態とする“症候群”で、年間 10 万人当たり約 20 人が発症する比較的頻度の高い小児疾患である¹²⁾。好発年齢は 3 才から 7 才で、臨床的には皮膚症状 (出血斑や局在性浮腫)、関節症状 (腫脹、疼痛)、腹部症状 (腹痛、下血) を三主徴とする非血小板減少性の紫斑病で、重要な合併症として腎炎がある (紫斑病性腎炎)。紫斑病性腎炎は小児腎臓病の約 15% を占め、わが国での 18 歳未満の透析患者の約 7% が本症を原疾患としている。腎炎は他の症状よりも遅れて出現するが、約半数は発症から 1 週間以内、80% は 1 ヶ月以内、そして 10% は 2 ヶ月以上経過してから出現する。一般に検尿での顕微鏡的血尿や蛋白尿で発見されるが、時に肉眼的血尿、高血圧、腎機能低下やネフローゼ症候群を呈することもある。紫斑病性腎炎を合併した症例の腎不全移行率について、血尿単独あるいは血尿と軽度蛋白尿のみで臨床症状を認めない場合は 5% 未満であるが、血尿と高度蛋白尿が持続する場合や急性腎炎症候群を呈する場合には 15%、ネフローゼ症候群を呈する場合には 40% とされ、さらに急性腎炎症状でなおかつネフローゼ症候群を呈したものでは尿異常が持続し、50% 以上が腎不全に進展する¹²⁾。したがって、明らかな蛋白尿 (定量 P/C 比が 0.5g/gCr 以上) の持続 (3 ヶ月以上) を認める場合には、薬物治療 (アンギオテニン変換酵素阻害薬、アンジオ

テニン変換酵素阻害薬、ブレジニン、ステロイド、ウロキナーゼなど) が行われる¹³⁾。

図 3 にアンジオテニン変換酵素阻害薬であるエナラプリル (レニベース R, 2.5mg/日) が著効した紫斑病性腎炎の自験例における尿蛋白の推移を示したが、定量 P/C 比と試験紙 P/C 比はきわめて良い相関を示している。したがって、小児の CKD の管理 (治療効果の判定や病勢の評価) においても、試験紙 P/C 比は十分に利用できるものと思われた。

おわりに

成人、小児を問わず、腎臓病の予後予測や治療反応性の判定において 1 日尿蛋白排泄量の評価はきわめて重要である。しかしながら、小児、特に排尿確立前でおむつをしているような乳幼児において蓄尿は困難であり、近年成人領域を中心に報告された随時尿の定量 P/C 比を用いて 1 日尿蛋白排泄量を推測する方法が小児腎臓病患者においても広く利用されてきている¹⁴⁾。

しかし、外来診療において定量 P/C 比の結果をリアルタイムに活かすためには随時尿の蛋白濃度とクレアチニン濃度の定量結果を得るまで、長時間、患者を待たせることになる。また検査室を持たない一般臨床医で経過を観察されている患者の場合には、蛋白濃度とクレアチニン濃度が検査業者に委託されることが多く、受診当日に結果を得ることは難しい。これらのことから、尿検査試験紙による試験紙 P/C 比の実用化が待たれていた。

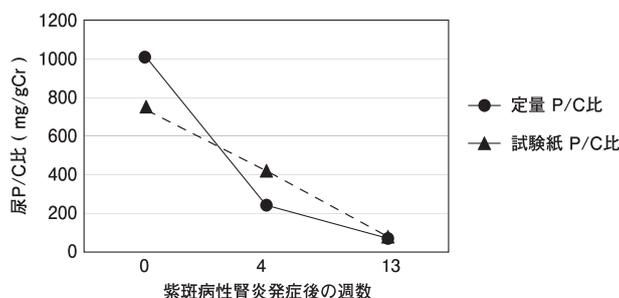


図 3. エナラプリルが著効した紫斑病性腎炎症例 (7 歳女児)

近年、このようなニーズに応じて、オーシオンスクリーン・マイクロアルブミン/クレアチニン(アークレイ社)やマルチスティックス PRO(バイエルメディカル社)といった半定量的にP/C比が測定できる尿検査試験紙が発売された。これらによって、従来の尿検査試験紙では測定できなかったクレアチニン濃度や低濃度域の蛋白濃度の測定が可能となった。最低測定感度は前者の場合、クレアチニンが10mg/dL、蛋白がアルブミンとして10mg/L、後者の場合、クレアチニンが10mg/dL、アルブミン15mg/dL、と十分な感度を有し、判定時間もいずれも60秒と迅速である。実際にこれらの尿検査試験紙を用いて定量値のP/C比と比較した検討では、完全一致率80%以上と十分に定量値のP/C比の代用となりうる事が報告されている⁹⁾。前述したように筆者らの小児における検討でも、試験紙P/C比が定量P/C比の代用となりうるだけでなく、1日尿蛋白排泄量と高い相関を示すことも再確認できた。

このような尿検査試験紙を用いれば検査時間の短縮のみならず、検査室を持たない一般臨床医(かかりつけ医)における外来においても、蓄尿の困難な小児慢性腎臓病患者のより正確な診断、病勢把握が可能となるであろう。

参考文献

- 1) Hattori S et al. Clinicopathological correlation of IgA nephropathy in children. *Am J Nephrol.* 1985 ; 5 (3) : 182-189
- 2) Alamartine E et al. Prognostic factors in mesangial IgA glomerulonephritis : an extensive study with univariate and multivariate analyses. *Am J Kidney Dis.* 1991 ; 18 (1) : 12-19
- 3) Shaw AB, Risdon P, Lewis-Jackson JD. Protein creatinine index and Albustix in assessment of proteinuria. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1983 ; 287 (6397) : 929-932
- 4) Ginsberg JM et al. Use of single voided urine samples to estimate quantitative proteinuria. *N Engl J Med.* 1983 ; 309 (25) : 1543-1546
- 5) Houser M. Assessment of proteinuria using random urine samples. *J Pediatr.* 1984 ; 104 (6) : 845-848
- 6) Elises JS et al. Simplified quantification of urinary protein excretion in children. *Clin Nephrol.* 1988 ; 30 (4) : 225-229
- 7) Pugia MJ. Albuminuria and proteinuria in hospitalized patients as measured by quantitative and dipstick methods. *J Clin Lab Anal.* 2001 ; 15 (5) : 295-300
- 8) 森下義幸 他. 新しい尿検査試験紙を用いた蛋白/クレアチニン比の臨床的有用性の検討. *日腎会誌.* 2004 ; 46 : 59-65
- 9) 河合忠 他. 新しい尿検査試験紙の基礎的および臨床的検討. *医学と薬学.* 2002 ; 47 : 775-786
- 10) Kaneko K et al. Simplified quantification of urinary protein excretion using a novel dipstick in children. *Pediatr Nephrol.* 2005 ; 20 (6) : 834-836
- 11) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2009. 東京: 東京医学社; 2009年3月15日. 284p. ISBN-10 : 4885631866. ISBN-13 : 978-4885631863.
- 12) 金子一成. Henoch-Schönlein 紫斑病. *日本臨床.* 2005 ; 63 (増刊 5) : 346-351
- 13) Ninchoji T et al. Treatment strategies for Henoch-Schönlein purpura nephritis by histological and clinical severity. *Pediatr Nephrol.* 2011 ; 26 (4) : 563-539
- 14) 津留徳. 特集 腎炎・ネフローゼ: そこが知りたい: [検査]: 一日蓄尿ができないときの, 早朝尿の尿蛋白の定量とクレアチニン補正の意義について教えてください. *小児内科.* 2003 ; 36 : 288-289

Estimated Daily Urinary Protein Excretion by Dipstick: its Usefulness for Management of Children with Renal Diseases

Kazunari KANEKO, M. D., Ph. D.

Department of Pediatrics, Kansai Medical University
2-3-1 Shin-machi, Hirakata-shi, Osaka 573-1191

Key Words

Children, Chronic Kidney Disease, Proteinuria, Dipstick, Random Urine Protein/Creatinine Ratio
