

# 尿 $\beta_2$ マイクログロブリンによる先天性腎奇形のスクリーニング

## 小児慢性腎疾患の予防・管理に関する研究 小児期腎疾患の早期発見に関する研究

赤司俊二、村松康男、片山章、山本英明

先天性腎奇形のマススクリーニングには尿  $\beta_2$  マイクログロブリンの測定が最も適当であり、SRID法を用いた同一孔多検体同時測定は尿  $\beta_2$  マイクログロブリン測定の高値検体が発見された。本法を用いた1200検尿検体より8検体の尿  $\beta_2$  マイクログロブリン高値検体が発見された。これらのなかにはウイルス感染症によるものが多く含まれている可能性が示唆された。

### 先天性腎奇形，尿 $\beta_2$ マイクログロブリン

#### (序言)

昭和60年の本会議で先天性腎奇形の早期発見には尿  $\beta_2$  マイクログロブリン ( $\beta_2$ -m) をマススクリーニングに導入するのが適切であることを報告した。すなわち小児期慢性腎不全の基礎疾患として頻度の高い両側性低形成腎、嚢胞腎、先天性水腎症などの先天性腎奇形の臨床所見の特徴としては、腎機能障害が強くなるまで臨床症状が出現しにくく、末期に見られる臨床症状も発育不全、貧血等特徴的なものが少ない。また尿所見も蛋白、血尿は腎機能が保たれている状態では出しにくく、低調尿による多尿夜間尿が目立ってくる場合が多い。我々の施設で診断が確立されている先天性腎奇形の尿所見を見ても病初期には約1/3の症例で蛋白尿、血尿は認められておらず、比較的特徴的とされている低調尿も保たれている症例が多い。一方、尿の低分子蛋白である  $\beta_2$ -m濃度は全例病初期より1000  $\mu\text{g/L}$  以上と正常上限を大幅に上回っており、腎障害を来すような先天性腎奇形をスクリーニングするには蛋白尿、血尿あるいは尿比重を用いるより尿  $\beta_2$ -mを用いることが適していると考えられた(図1)。尿  $\beta_2$ -mの測定は一般的にはRIA、EIAにより行なわれておりマススクリーニングとして多数の検体を測定

するには膨大な費用と労力を必要とする。そこで昭和61年の本研究班の報告で、尿  $\beta_2$ -m測定の高値検体が発見された。本法を用いた1200検尿検体より8検体の尿  $\beta_2$  マイクログロブリン高値検体が発見された。これらのなかにはウイルス感染症によるものが多く含まれている可能性が示唆された。

#### (対象、方法)

本年度はSRID法を用いた同一孔多検体同時測定法を小学校1年生2500名の学校検尿検体に用いて尿  $\beta_2$ -m高値の検体のスクリーニングを行なった。また尿  $\beta_2$ -m高値の病態を明らかにするために、昭和62年の1年間の当センター外来、入院患児でRIAにて尿  $\beta_2$ -mを測定したものの内1000  $\mu\text{g/L}$  以上のもの原疾患について検討した。

#### (成績)

本法での最低検出感度は1000  $\mu\text{g/L}$  であるが、今回スクリーニングした2500検体中8検体に尿  $\beta_2$ -m高値の検体が見られ、そのRIAでの測定値は909~4097  $\mu\text{g/L}$  であった。同時に測定した尿  $\alpha_1$  マイクログロブリン ( $\alpha_1$ -m) も全検体高値であり、尿  $\beta_2$ -m高値の裏づけと

埼玉県小児医療センター 腎臓科

Shunji Akashi, Yasuo Muramatsu, Akira Katayama, Hideaki Yamamoto

Division of nephrology, Saitama Children Medical Center

なっていた。尿比重、尿蛋白、尿潜血にはいずれも異常が見られなかった(表1)。これらの尿 $\beta_2$ -m高値検体の原因疾患については先天性腎尿路奇型ばかりでなく機能的尿細管疾患、薬物性腎障害、腫瘍性疾患を含め、様々なものが考えられる。残念ながら今回スクリーニングされた尿 $\beta_2$ -m高値の症例の病態の詳細は検討出来なかった。そこで尿 $\beta_2$ -m高値の病態を明らかにするために、昭和62年の1年間の当センター外来、入院患児でRIAにて尿中 $\beta_2$ -mを測定した者の内1000 $\mu$ g/L以上の者の原疾患について検討した。尿 $\beta_2$ -mが1000 $\mu$ g/L以上の症例数は82例であり、そのうち56例(68%)は何らかの腎疾患であり、残りの26例(32%)は腎疾患以外のものであった。腎疾患では先天性腎疾患が21例見られ、大部分は低形成腎、嚢胞腎、先天性水腎症などの先天性尿細管機能異常症(ファンコニー症候群、無症候性尿細管蛋白尿症)が存在した。後天性腎疾患では間質性腎炎の頻度が高く、その原因としては薬剤によるものが大部分であった。そのほかでは水腎症を伴った神経因性膀胱、慢性腎炎に起因する末期腎不全、移植腎、膠原病(SLE)急性期の尿路感染症、多量の蛋白尿を伴ったネフローゼ症候群、薬物中毒(パラコート、フェノバル)、腎血管性高血圧、インシュリン依存型糖尿病など臨床的にも明らかに腎障害の存在が推測できるものであった。臨床的に腎障害の存在が考えにくい病態で尿 $\beta_2$ -mが1000 $\mu$ g/L以上のものは26例存在し、そのうち22例はウイルス感染症であり、特に麻疹の頻度が高かった(表2)。ウイルス感染症で尿 $\beta_2$ -mが高値であった症例について血清クレアチニン、 $\beta_2$ -m、 $\alpha_1$ -mおよび尿所見についてみると、EB感染症以外では年令に比して血清クレアチニンの高いものが多く、血清 $\beta_2$ -mもやや高値であるが4.0mg/l越えるものは殆ど見られなかった。尿所見では蛋白は(-)~(±)であり、尿 $\beta_2$ -mの高値とともに尿 $\alpha_1$ -mの高値も存在した(表3)。臨床経過との関連では

症例H.K.(麻疹)に示すように(図2)、急性期(第5病日)に血清クレアチニン、 $\beta_2$ -mの上昇および尿 $\beta_2$ -m、 $\alpha_1$ -mの高値が見られ第11病日にはいずれも正常化しているものが大部分であった。なおこれらの症例については腎障害をきたすような脱水、あるいは抗生剤投与に見られなかった。このウイルス感染時の尿 $\beta_2$ -m排泄増加の原因を明らかにする目的で尿 $\beta_2$ -mと尿 $\alpha_1$ -mとの関連について、ウイルス感染症と腎疾患とについて比較検討してみると、ウイルス感染症では尿 $\beta_2$ -mが比較的低値の時には腎疾患と同程度の尿 $\alpha_1$ -m値の上昇が見られているが、尿 $\beta_2$ -mが高値になると尿 $\alpha_1$ -m値は腎疾患より低い傾向が見られ、ウイルス感染症では同じ低分子蛋白尿でも $\beta_2$ -mの選択性の高いものと考えられた(図3)。

#### (考察)

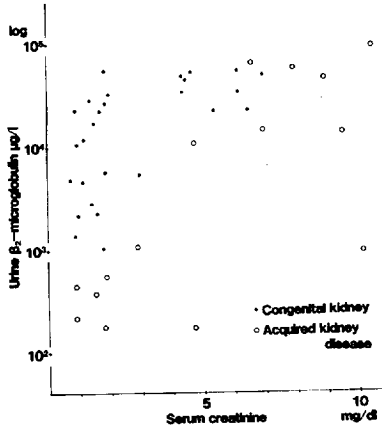
腎炎のスクリーニングのために用いられている蛋白、潜血では乳幼児期に頻度の高い腎尿路奇形ないし尿路感染症はスクリーニングされにくいことは以前より指摘されており、細菌尿、白血球尿、尿比重の検査項目の導入が試みられている。特に試験紙による細菌尿、白血球尿の尿スクリーニングは無症候性尿路感染症の早期発見に有効な手段であることが認められている。しかし小児期慢性腎不全の基礎疾患として頻度の高い両側性低形成腎、嚢胞腎、先天性水腎症などの先天性腎奇形は尿路感染症を併発しにくいものも多く存在する。腎障害の進行が見られる先天性腎奇形の一部のものは新生児期に急性腎不全を発症して発見されるか、乳幼児期の発育障害をきっかけに発見されるが、学童期まで放置され、腎機能障害が進行して蛋白尿が出現してから検尿異常で発見されるものも多い。先天性腎奇形の尿所見の特徴として尿濃縮障害が比較的早期に出現し蛋白尿、血尿は腎障害が進行してから出現するといわれている。このような尿所見の特徴をもつ先天性腎奇形のマススクリーニングには、低調尿をスクリーニングする

こと妥当であるとする考え方で尿比重の試験紙が開発され試みられている。しかし尿比重の判定には水分摂取時間を正確に把握する煩雑さがあり、また小児自体が摂取水分量が多く一定の水分制限が守れたとしても正常児でも尿比重の比較的低い者が存在し、異常児との基準値の設定が難しい<sup>2)</sup>。そこで我々は先天性腎奇形では腎機能障害の程度が軽度のうちより大量の低分子蛋白尿が出現することに注目し、低分子蛋白でも変化量の多い $\beta_2$ -mによる先天性腎奇形のマススクリーニングの可能性について検討を加えてきた。尿 $\beta_2$ -mの半定量的測定法としてSRID法を用いた同一孔多検体同時測定を用いることにより尿 $\beta_2$ -m測定での作業の簡素化と低コスト化が測られマススクリーニングに十分対応できることを昨年度の本研究班で報告した。本法を小学校1年生2500名の学校検尿早朝尿検体に用いて尿 $\beta_2$ -m高値検体スクリーニングを行なったところ、1000 $\mu$ g/L以上のものが8検体(0.32%)の高頻度に認められた。この $\beta_2$ -m高値検体の詳細は現在のところ不明であるが、慢性腎疾患ないし先天性腎奇形の発生頻度を大幅に上回るものであり腎疾患以外の病態が含まれている可能性が考えられる。当センター外来、入院患児で診断がはっきりしている尿 $\beta_2$ -m高値症例の検討より、明らかな腎疾患以外ではウイルス感染症の急性期に著しい尿 $\beta_2$ -m高値が見られることが明かとなった。ウイルス感染症で見られる尿 $\beta_2$ -mの高値は腎障害によるものか、 $\beta_2$ -m産生増加によるものか不明であるが、尿 $\beta_2$ -mの高値を見た場合には小児に頻度の高いウイルス感染症(麻疹、風疹、水痘、EB感染症)の存在を考える必要があり、今回のマススクリーニングで発見された $\beta_2$ -m高値検体にもウイルス感染症によるものも含まれている可能性が示唆された。尿 $\beta_2$ -mを用いて先天性腎奇形をスクリーニングするには尿 $\beta_2$ -m高値の病態等についてさらに詳細な検討をする必要があるが、尿1次スクリーニングに尿 $\beta_2$ -mを導入することにより、現在行なってい

る蛋白尿、血尿では見逃されやすい先天性腎奇形の早期スクリーニングを可能とすることができると思われる。小児期の腎不全児には何らかの合併症を持ったものが多く、その合併症が腎不全児の生活により多くの負担を掛けているものも少なくない。腎障害の進行が見られる先天性腎奇形は根治的な治療の望めないものが大部分であるが、早期発見により腎不全による合併症の予防ないし治療を行なうことにより後遺症の発生を防止し、さらには適正な医療管理化に早期におくことは腎障害の進行そのものを遷延させ、透析療法への導入を遅らせることも可能となる。先天性腎奇形の早期スクリーニングは本人の身体面、生活面ばかりでなく医療面経済面においても有用であり、今後積極的に取り組むべき課題と考える。

#### (文献)

- 1) 赤司俊二, 太原博史, 片山章, 山本英明  
:SRID法を用いた同一孔多検体同時測定による尿中 $\beta_2$ マイクログロブリンのマススクリーニングについて. 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」昭和61年度研究業績報告書.  
pp. 245-249, 1987
- 2) 村上陸美, 伊藤加寿子, 宗像恵美子, 安保和俊, 土屋正己, 山本博章, 植田穰.  
:先天性腎尿路疾患 Screeningのための検査項目の検討. 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」昭和61年度研究業績報告書. pp. 241-244, 1987



(図1) 先天性腎奇形における血清クレアチニンと尿β<sub>2</sub>-m濃度

(表1) 小学校1年生を対象とした尿β<sub>2</sub>-mスクリーニング

Total number of screening : 2500  
 ↓  
 β<sub>2</sub>-m. positive samples : 8 (0.32%)

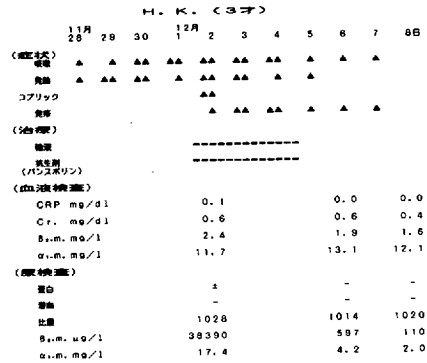
n	β <sub>2</sub> -m (μg/L)	α <sub>1</sub> -m (mg/L)	S.g.	Prot.	Occult.
1	2700	3.8	1.032	-	-
2	3270	4.4	1.031	-	-
3	3137	3.7	1.025	-	-
4	1624	6.7	1.021	-	-
5	2370	10.4	1.022	-	-
6	1680	3.5	1.020	-	-
7	4097	9.7	1.020	-	-
8	909	6.4	1.034	-	-

(表2) 尿β<sub>2</sub>-m高値症例の内訳 (1000 μg/L以上)

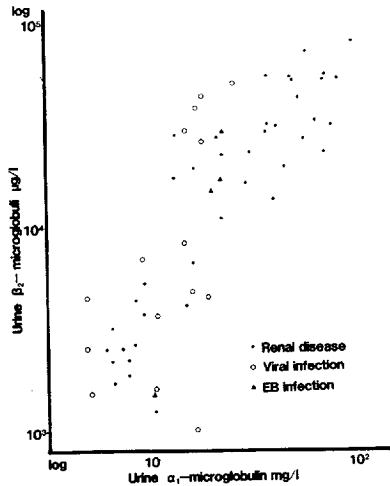
腎疾患	症例数
先天性腎疾患	
低形成腎	1
囊胞腎	1
水腎症	4
尿路管機能異常症	2
後天性腎疾患	
間質性腎炎 急性	6
慢性	4
神経因性膀胱	4
慢性腎不全(慢性腎炎)	4
移植腎	3
糖尿病	3
尿路感染症	2
ネフローゼ	3
薬物中毒	1
腎血管性高血圧	1
糖尿病	1
	35
その他の疾患	
ウイルス感染症	
麻疹	6
風疹	3
水痘	3
E.B.	2
不明	6
細菌感染症	
てんかん(癲癇)	2
	26

(表3) ウイルス感染症の尿β<sub>2</sub>-m濃度

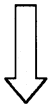
性別	年齢	病	血液検査			尿検査			
			Cr, mg/dl	β <sub>2</sub> -m, μg/l	α <sub>1</sub> -m, mg/l	蛋白	糖	β <sub>2</sub> -m, μg/l	α <sub>1</sub> -m, mg/l
(正常値) <0.7 <1.6 <2.0 - - <250 <3									
(麻疹)									
WH	3才	5日	0.7	2.7	10.7	±	-	4511	19.3
KH	3才	11日	0.6	2.5	18.0	-	-	2591	5.0
EK	3才	6日	0.4	2.4	18.3	-	-	1676	10.7
IN	2才	8日	0.7	2.2	16.2	±	-	8316	15.3
HK	3才	5日	0.6	2.4	10.7	±	-	38390	17.4
KI	3才	6日	0.6	3.3	6.2	±	±	43848	16.5
KY	1才	7日	0.4	2.2	13.2	-	-	4503	5.0
KS	1才	6日	0.4	2.3	-	-	-	1610	-
(風疹)									
TO	6才	2日	0.7	2.9	15.7	-	+	3849	11.1
RE	11才	6日	1.0	1.7	14.9	±	±	4780	16.2
TK	5才	2日	0.6	2.6	12.8	±	++	1490	5.1
(水痘)									
SK	8才	7日	0.7	4.0	12.1	±	+	29368	15.4
(E.B.感染症)									
KK	15才	-	0.9	7.8	30.3	±	+	29566	23.4
NS	16才	-	0.7	5.1	-	±	-	24110	-



(図2) 麻疹の経過



(図3) ウイルス感染症の尿β<sub>2</sub>-m濃度と尿α<sub>1</sub>-m濃度



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



先天性腎奇形のマスクリーニングには尿 2 マイクログロブリンの測定が最も適当であり、SRID 法を用いた同一孔多検体同時測定は尿 2 マイクログロブリン測定の簡素化と低コスト化が測られた。本法を用いた 1200 検尿検体より 8 検体の尿 2 マイクログロブリン高値検体が発見された。これらのなかにはウイルス感染症によるものが多く含まれている可能性が示唆された。