— 綜 説 —

小・中学生に対する尿路感染症のマス・スクリーニング

村上 睦美*

日本医科大学付属千葉北総病院小児科

Mass screening of urinary tract infection for elementary
and junior high school children

Mutsumi Murakami

Department of Pediatrics, Nippon Medical School Chiba Hokusoh Hospital

はじめに

1973年の学校保健法施行規則の改正により、蛋白尿と血尿の発見を目的とした集団検尿が小・中学校で行われるようになり、腎尿路疾患を有する患児の早期発見が可能になった。これらの集団検尿の利点としては疾患の早期発見、それらによる費用効率の高さなどが指摘されている。これらに加え検査項目を増やすことで多項目の検査を同時に行うことができる点も利点としてあげられる。腎尿路疾患ばかりではなく、尿中の糖を検査することで糖尿病のスクリーニングができ、1992年から小・中学生の定期健康診断に尿糖の検査も含まれることになった。

現在施行されている尿中の蛋白と潜血を検査する検尿方式では、尿路感染症の一部の症例は発見することができるが、多くの症例は見落とされる。

しかし、尿路感染症、特に慢性腎盂腎炎の患者が血液透析に移行する頻度は決して低いものではなく、これらの疾患の早期発見は学校検尿の次の課題として考えられている。

1. 小・中学生における細菌尿の頻度とスクリーニング方式

細菌尿を有している小児の頻度について、飯高は表1のように報告¹⁾している。欧米の報告では、男子の頻度はわが国のそれに近いが、女子の頻度はかなり高率を示している。わが国では、吉川らが簡易定量培養法である Microstix-III (M-III) を用いて男女ともに陽性率は2.0%であったとする報告²⁾の頻度が最も高く、小野川らが亜硝酸反応を利用した Microstix-N (M-N) を用いて0.07%であったとする報告³⁾の頻度が最も低い。

白血球検査用試験紙 (Leukostix: LE, Bayer

表1 小・中学生における細菌尿スクリーニング陽性者の頻度 (文献¹⁾を改変)

発表者	発表年	人数	男子 (%)	女子 (%)	培養方法
Kunin ら	1962	9,878	0.04	1.10	混釈法, 平板法
Dodge ら	1969	8,371	0.05	1.52	混釈法
小林ら	1977	6,275	—	0.19	平板法
吉川ら	1979	4,275	2.00	2.00	M-III
安田ら	1980	77,950	—	0.09	ブドウ糖オキシダーゼ法, 平板法, 混釈法
小野川ら	1981	10,903	—	0.07	M-N
飯高ら	1983	28,202	0.06	0.54	M-N, M-III, ウリカルト, 混釈法
露崎ら	1990	116,966	—	0.17	レプリカ法, 定量培養

*教授

表2 亜硝酸塩試験 (N) と Leukostix (L) による
尿検査成績 (1)

			検査者数	N(+)	N(+)L(+)
61 年 度	小学生	男子	11,901	19(0.16)	6(0.05)
		女子	11,360	48(0.42)	15(0.13)
		計	23,261	67(0.29)	21(0.09)
	中学生	男子	6,991	5(0.07)	2(0.03)
		女子	5,923	19(0.32)	7(0.12)
		計	12,914	24(0.19)	9(0.07)
	総 計		36,175	91(0.25)	30(0.08)
62 年 度	小学生	男子	11,160	30(0.27)	6(0.05)
		女子	10,645	38(0.36)	18(0.17)
		計	21,805	68(0.31)	24(0.11)
	中学生	男子	6,677	10(0.15)	1(0.01)
		女子	5,737	17(0.30)	4(0.07)
		計	12,414	27(0.22)	5(0.04)
	総 計		34,219	95(0.28)	29(0.08)

() : パーセント

社)を用いて学校検尿を行った札幌市の成績は、表2のような結果であったと報告⁴⁾されている。札幌市では、小・中学生の学校検尿に蛋白、潜血、糖の検査用試験紙にLEを加えたBayer社のLifestixを用い、LE部分については(+)以上を陽性として検尿を行った。LEの陽性率については、小学生では一次検尿で男子0.15%、女子3.25%、合計1.67%、二次検尿で男子0.03%、女子0.97%、合計0.49%で、中学生では一次検尿で男子0.13%、女子0.97%、合計0.54%、二次検尿で男子0.02%、女子0.22%、合計0.11%であった。このように一次検尿の陽性率は、小学生の女子で男子の21倍、中学生の女子で男子の7.5倍であり、二次検尿においてもそれぞれ32倍と11倍であった。

このような傾向は、小学生5,265人を対象に札幌市と同様にLifestixを用いて検尿を行った岡山市西大寺・上道地区においても認められている⁵⁾。岡山市ではLE(+)以上を陽性とし、一次検尿の陽性率は男子で0.19%、女子で4.57%、合計2.34%であり、二次検尿の陽性率は一次検尿受診者の0.42%であったと報告している。札幌と同様に、最も頻度が高かったのは小学校1年生の女子の6.68%で、学年とともに減少し、6年生の女子では1.75%までに減少していた。

これらの検尿で、札幌市では医師の管理下にな
い尿路感染症34例(0.018%)、先天性腎尿路奇形
8例(0.004%)、膀胱尿管逆流6例(0.003%)が
判定委員会経由後かかりつけの病院で診断されて
いる。一方、岡山では二次検尿陽性者は22人
(0.42%)であり、12人(0.23%)は二次検尿の段
階で尿路感染症と診断され、10人(0.19%)が三
次検診の対象になったとされている。これら10人
の診断は、尿路感染症が2例、放置が6例、膀胱
尿管逆流を伴った尿路感染症が1例、不完全重複
腎盂が1例であった。

栖原ら⁶⁾はLEを用いて自己検尿による集団検
尿を行っている。これらはLE部分を含む試験紙
Lifestixを用い各家庭で検尿を行い、自分で判定
する方式で、新しい方式として注目されている。
対象は23,517世帯89,597人で任意の日に早朝第
一尿を用いて自己検尿を行い、各自に判定させて
いる。判定基準はLEについては、(+)以上を陽
性としている。検尿結果の回収率は全対象世帯の
33.6%であり、検尿結果が得られたのは男性
10,457人、女子11,874人で、全対象者の24.9%
であった。結果が得られた対象者の年齢構成は5
歳から19歳と44歳の二つのピークをもつ分布を
示していた。

それらの結果、全体の陽性率は男性1.7%、女性
6.8%、計4.4%であり、圧倒的に女性の陽性率
が高かった。これらの年齢群別の陽性率は図1の
ように、各年齢層において大きな差異が認められ

図1 尿中白血球陽性率 (佐倉市自己検尿システム)

男子では40歳頃から年齢とともに漸増する傾向が認められた。一方、女子では10歳以下に一つのピークがあり、45歳から急増し、それ以上の年齢では陽性率は10%以上を示した。また、LEが陽性であった988人中101人に尿路感染症の既往がみられた。逆に、検尿を行った対象者中尿路感染症の既往を有するものは673人であり、これらの101人が今回の検尿でもLEが陽性を示したことになると報告されている。

欧米では日本のような集団検尿は行われていないが、性感染症のスクリーニングをLEを用いて行った報告がみられる。Sellorsら⁷⁾は、泌尿生殖器の症状の訴えていない16歳から35歳の男子882人を対象に、家庭医と大学の保健室でトラコーマクラミジアと淋菌のスクリーニングをLEを用いて行っている。彼らは早朝第一尿を用い、沈渣検鏡、LEを行い、同時にトラコーマクラミジアについてEIA、PCRを行いLEの有用性について検討している。

LE陽性者は55人(5.1%)であり、それら55人中9人においてEIA、あるいはPCRが陽性を示した。しかし、LE陰性者ではEIA、あるいはPCRが陽性を示したものはみられなかった。LE陽性でスクリーニング後に追跡検査を行うことができたのは23人で、それらの内訳はEIAとPCR両者陽性5人、EIA陽性でPCR陰性1人、両者陰性17人であった。これら23人に再度、尿の検査と尿道培養を行った結果、EIAが陽性であった6人では全例、EIA、PCR、LEを含む尿検査は陽性であった。しかし、培養では2人が陽性であったに過ぎなかった。これらの検索におけるLEの妥当性については、(±)以上を陽性とした場合には敏感度は100%、特異度は95.8%、(+)以上を陽性とした場合には敏感度は88.9%、特異度は97.7%、(++)以上を陽性とした場合には敏感度44.4%、特異度99.4%であったと報告している。また、陽性率はそれぞれ5.1%、3.2%、1.0%であった。これらの検討の結果、著者らはこれらの疾患に対するLEを用いたスクリーニングは有効であり、費用便益も高かったとしている。これらの他にも、亜硝酸塩反応とLEの併用と尿の判定

量培養の費用を比較し、前者の方が有利であるとする報告もみられている。

2. 尿路感染症スクリーニングの問題点

簡便法を用いた尿路感染症のスクリーニングテストで陽性率に30倍近い差が生ずる原因として飯高¹⁾は、スティックやスライドを用いた簡易検査法による偽陰性や偽陽性が問題であると述べている。これらの尿路感染症のスクリーニングの結果から、飯高はM-Nに比し、M-IIIやウリカルトによるスライド式判定量培養法は簡便で偽陰性率が低いのでスクリーニングにはより適しているとしている。同時に彼は、これらのスライド式はM-Nの約10倍の費用を要することを指摘している。しかし、亜硝酸反応を利用したスクリーニングテストは細菌の増殖とともに反応が強くなるため、これらを利用した検査は採尿後の時間の経過とともに陽性率が高くなる。新鮮尿、あるいはそれらに準じた尿を用いた場合には偽陰性率は低いが、採尿後検査までの時間が長くなると偽陽性率が高くなる。このように採尿から検尿までの時間が長くなる地区では偽陽性率が高くなるため、亜硝酸塩検査試験紙を単独で用いた検尿を日本全国で施行することは困難であると考えられる。また、尿中白血球の増加はそのまま尿路感染症を表す所見ではなく、多くの病態でみられる非特異的な所見に過ぎない。このように尿中の白血球の数で尿路感染症をスクリーニングしようとする試みは、それ自体に偽陽性率を上昇させる因子が含まれている。このため尿中白血球検査用試験紙を学校検尿などのマス・スクリーニングに用いると陽性率が高くなり、疾患の識別力は低下する。

費用の面から考えるとLEが最も有利であるが、この試験紙では陽性率の高さが問題になっている。現在発売されているLEは、試験紙中のピロールアミノ酸エステルが、尿中の白血球顆粒中のエステラーゼにより分解され、その分解物である3-ヒドロキシ-5-フェニールピロールが試験紙中のジアゾニウム塩と反応して紫色を呈することを利用して尿中の白血球の存在を判定する。このような反応に基づいているため、尿中の白血球が

破壊された場合にも用いることができることも特徴の一つにあげられる。

LE を用いた集団検尿の問題点は、その陽性率の高さにある。特に小学校低学年女子では高率を示し、札幌では表 1 のように 1 年生の一次検尿で 4.59%，二次検尿で 1.44% であった。このため小学校 1 年女子の陽性率は一次検尿で 6.58%，二次検尿で 2.22% と高率を示した。これらは LE を含まない場合の 1.99%，0.79% に比し、それぞれ 3.3 倍、2.8 倍であった。集団検尿で LE 陽性者全員に尿の定量培養を行った報告はみられず、陽性者の何% が尿路感染症であるかは明らかではない。しかし、LE の陽性率は小学校 1 年生が尿路感染症を有している頻度より数倍高いと考えられる。集団検尿では、疑陽性者が増加すると検尿の経済効率が悪くなり、受験者の検尿に対する信頼度を低下させることになる。LE を学校検尿に導入する際には、このような面に対する配慮が必要と思われる。

病院では尿沈渣を行うことが容易であるので、病院の外来におけるスクリーニングでは偽陽性率が高くとも偽陰性率が低いことが望ましい。しかし、集団検尿などのスクリーニングテストでは偽陽性が高い場合には、集団検尿の信頼性にかかわる問題になる。このような面から LE を用いた白血球尿のスクリーニングは（±）以上を陽性とした場合には偽陽性が高く、（+）以上を陽性とした場合には疾患を見落とす可能性が高くなる。特に小学校低学年女子、50 歳以上の女子における陽性率の高さは顕著で、LE 単独で尿路感染症のマス・スクリーニングを行うことは困難であると考えられた。

3. 小・中学生に対する尿路感染症のマス・スクリーニングの今後の方向

われわれは外来で尿路感染症のスクリーニングに LE を単独で用いた場合、陽性率が高く、偽陽性者が増加するとした結果を得た⁹⁾。このような経験ののっとりわれわれは東京都予防医学協会が学校検尿を行っている一部の地区で、亜硝酸塩検査、LE の両者を利用して尿路感染症のスクリーニン

表 3 亜硝酸塩試験（N）と Leukostix（L）による尿検査成績（1）

			検査者数	N(+)	N(+)L(+)
61 年 度	小学生	男子	11,901	19(0.16)	6(0.05)
		女子	11,360	48(0.42)	15(0.13)
		計	23,261	67(0.29)	21(0.09)
	中学生	男子	6,991	5(0.07)	2(0.03)
		女子	5,923	19(0.32)	7(0.12)
		計	12,914	24(0.19)	9(0.07)
総計		36,175	91(0.25)	30(0.08)	
62 年 度	小学生	男子	11,160	30(0.27)	6(0.05)
		女子	10,645	38(0.36)	18(0.17)
		計	21,805	68(0.31)	24(0.11)
	中学生	男子	6,677	10(0.15)	1(0.01)
		女子	5,737	17(0.30)	4(0.07)
		計	12,414	27(0.22)	5(0.04)
総計		34,219	95(0.28)	29(0.08)	

() : パーセント

グを行った⁹⁾。スクリーニングは昭和 61 年度、62 年度の 2 年間行い、対象数はそれぞれ 36,175 人、34,219 人であった。検尿は早朝第一尿を亜硝酸塩検査部分を有する多項目試験紙（Multistix-SG）を用いて行った。一次検尿で亜硝酸塩試験が陽性であった検体について LE で検査し、これらが（+）以上を陽性として、これら両者陽性例に尿培養を行った。

これらの結果、陽性者数、陽性率は表 3 のように、亜硝酸塩試験陽性者は昭和 61 年度は 91 人（0.25%）、62 年度は 95 人（0.28%）であり、これら陽性者の中で LE が陽性であったものは昭和 61 年度が 30 人（0.08%）、昭和 62 年度が 29 人（0.08%）であった。陽性者の尿沈渣中の白血球数は半数の症例で強拡大 1 視野多数認められ、尿培養検査では全例に $10^5/\text{ml}$ 以上の細菌尿が認められた。また、昭和 61 年度に陽性であったこどもの 5 人は翌年度も陽性を示していた。

これらに引き続きわれわれは女子の小・中・高等学校の一環教育を行っている学校で LE と亜硝酸塩反応を用いて学校検尿を施行した。対象者数は 3,159 人であり、一次検尿で LE と亜硝酸塩反応の両者が陽性であったのは 4 人（0.13%）で、この 4 人のうち 3 人（0.09%）は二次検尿においてもこの両者が陽性であった。この 3 人に三次検

診で尿の定量培養を行い、全例に *E. Coli*, *Staphylococcus sp.* が $10^5/\text{ml}$ 以上認められた。

これら二つの検索は、亜硝酸塩反応と LE の両者を使用することで、採尿から検尿までの時間に関係なく、尿路感染症を有するものを明確に識別できることを示していた。日本全国には採尿から検査までに半日近くかかる地区もあり、亜硝酸塩反応を単独で用いると偽陽性率が高くなる恐れがあり、このような地区ではこれら両者を組み合わせて用いることが最も合理的であると考え。

蛋白尿と血尿などの症候を見出すことで腎尿路系の疾患を発見しようとする現在の学校検尿に比べ、尿路感染症のスクリーニングテストは疾患の発見を目的としたものである。このため三次検診において尿の定量培養を行うことで、スクリーニングの段階で確定診断が可能になる。このように尿路感染症のスクリーニングを学校検尿に導入する際には、尿の定量培養を加えるなど今までの三次検診とは異なった検査項目が必要になる。当然、それらによる経費の増加も考慮に入れておかねばならない。また、これらで発見された尿路感染症は発症時に自覚症状を有しておらず、再発を起こした際にも自覚症状を示さない症例が多い。このため経過観察も急性発症の症例と異なり、長期にわたる丹念な尿所見の追跡が必要になる。

おわりに

尿路感染症のスクリーニングは学校検尿の次の課題であり、効率のよい方法の確立が待たれている。LE は安価で判定も容易であり、集団検尿において費用効率を考えた場合、非常に有利な検査法といえる。しかし、これらを単独で用いた場合、

疑陽性の頻度が高く、集団検尿の効率が低下する。一方、亜硝酸塩反応は採尿から検査までの時間によって陽性率が変化し、検査までに時間を要する場合に陽性率が高くなる。

われわれはこの両者を併用することで敏感度、特異度ともに高い尿路感染症のスクリーニングを行うことが可能であると考えている。

文 献

- 1) 飯高喜久雄：細菌尿。小児内科, 19, 987~992, 1987.
- 2) 吉川俊夫, 森野正明, 甲能深雪：尿路感染症：学校検尿の立場から。小児科 Mook, 9, 143~154, 1970.
- 3) 小野川尊, 土屋康雄, 三瓶孝明, 他：Microstix-N による細菌尿スクリーニングの試み。予防医学ジャーナル, 155, 24~32, 1981.
- 4) 田原伸一, 狩谷良孝：平成 5 年度学校検尿の実施報告。札学薬 (札幌学校薬剤師会), 29, 40~55, 1994.
- 5) 大西武生, 十川重次郎, 清野佳紀：学校検尿における尿中白血球検査について。平成 5 年度第 24 回全国学校保健・学校医大会抄録, p. 1~20, 1993.
- 6) 栖原 優, 土田弘基, 稲毛善四郎：成人の自己検尿システムに関する研究 (佐倉市自己検尿システムの試み)。平成 3 年度厚生科学研究「腎不全医療研究事業研究報告書」総合班長：三村信英, p. 263~269, 1992.
- 7) Sellors, J.W., Mahony, J.B., Pickard, L., et al.: Screening urine with a leukocyte esterase strip and subsequent Chlamydial testing of asymptomatic men attending primary care practitioners. Sex. Transm. Dis., 20, 152~157, 1993.
- 8) 宗像恵美子, 上田加壽子, 安保和俊, 土屋正己, 村上睦美, 山本博章, 植田 稷：尿中白血球検査試験紙 (Leukostix) の臨床使用経験。腎と透析, 20, 919~925, 1986.
- 9) 村上睦美, 宗像恵美子, 土屋正己, 芦田光則：尿中白血球検査試験紙を用いた小・中学生に対する尿路感染症の mass screening の現況とその問題点。小児科, 35, 1601~1607, 1994.

(受付：1996年6月10日)