腎機能障害をきたした小児膀胱尿管逆流の臨床的検討

小児腎疾患の進行阻止に関する研究
逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の進行阻止に関する研究

生駒文彦, 島田憲次, 田口恵造

小児VUR症例で, 血清Cr 1.0mg／dl, あるいはBUN 20mg／dl以上の腎機能障害を呈した60例（原発性32例, 続発性28例), の臨床経過を検討した。VUR総数からみると原発性VURの3.6％, 続発性VURの14％であった。臨床症状は尿路感染症が53％と最も多かったが, その他では蛋白尿41％, 発育障害13％など腎機能障害による徴候が多くみられた。腎機能は不可逆的に進行し, 外科的治療にもかかわらずESRDに陥る危険性が高い。

小児膀胱尿管逆流, 腎機能障害, 逆流防止術

今回はわれわれが治療を加えている小児VUR症例の内で, 腎機能障害を来した症例をretrospectiveに検討し, 臨床経過およびレ線検査上での特徴的な所見が得られたので報告する。また, 経時的に腎機能の推移を調べ, このような腎機能障害症例に対する外科的治療の意義についても検討を加える。

対　象

1973年7月から1988年12月末までに当科で治療が加えられた小児VUR症例, 約1100例（原発性VUR 900例, 続発性VUR 200例）の内で, 血清クレアチニン 1.0mg／dlあるいはBUN 20mg／dl以上を示した60例（原発性 32例, 続発性 28例）を対象とした。

対象となった60例は全て入院加療されており, その際には24時間貯尿による内因性クレアチニンクリアランス（CCr：ml／min／1.73m²）が測定された。また, 外来通院中の腎機能評価には血清クレアチニン値を身長で補正した推定GFRを一部の症例で用いた。なお, この補正式による算出は患児が2歳以上の場合に適応された。

小児VUR症例のうちで腎機能障害を示した頻度は, 原発性VURの3.6％, 続発性VURの14％であった。性別の頻度をみると, 原発性VURでは男子4.9％（22／450例), 女子2.2％（10／451例）と男子で腎機能障害をきたす頻度が有意に高かった。初診時年齢は生後2ヵ月から14歳までで, 1歳未満が7例（25％）で, 初診時の平均年齢は7.0歳であった。

治療方法は, 当科で逆流防止術が加えられたのが27例であった。対象症例中の10例では排尿時膀胱尿道造影で先天性尿道狭窄（男子の球部尿道狭窄, 女子の遠位部尿道狭窄）が描出されたため, まず尿道狭窄の切開術が加えられたが, 逆流程度が改善した症例はなかった。なお, 膀胱機能検査にて不安定膀胱あるいは利尿筋括約筋協調不全が疑われた症例はなかった。

結　果

1. 臨床症状

原発性VURで, 泌尿器科的精査を受けるきっかけとなった臨床症状は腎盂腎炎による熱発, 膿尿が17例53％と過半数を占めていたが, 原発性VUR症例全体での同症状の頻度（80％）に比較すると少なかった。一方, 蛋白尿を主訴としたのは13例（41％), 発育障害4例（13％）など, 腎機能障害による徴候が前面に

兵庫医科大学泌尿器科

Fumihiko Ikoma, Kenji Shimada, Keizo Taguchi

Department of Urology, Hyogo College of Medicine

現われていた。続発性VURではほぼ全体が熱発，腹部腫瘤などの原疾患固有の症状で発見されていた。

なお，以下のVUR grade，scar，腎成長の各項目は，原発性VUR症例についての検討結果を示す。

2. VUR grade

逆流程度は国際分類[1]を使用し，排尿時膀胱尿道造影（MCU）での腎盂腎杯・尿管の拡張度をもとに判定した。MCUを複数回検査された症例では最も高度のVUR gradeを使用した。

両側性に逆流が認められたのは27例，一側性は5例であった。一側性VUR症例ではすべて反対側腎が無形成・低形成であった。VUR gradeをみると，grade Ⅰ～Ⅱ；2尿管，grade Ⅲ：6尿管，grade Ⅳ；20尿管，grade Ⅴ；27尿管と，中～高度の逆流が85％を占めていた。なお，他院で逆流防止術が施行されていた2例4尿管ではVUR gradeが不明であった。

3. 腎実質の瘢痕形成

腎の瘢痕（scar）の有無は主として静注性腎盂レ線像（IVP）での腎杯変形とそれに対応する腎実質の菲薄化をもって判定した[2]。

IVPで判定が可能であった28例の内で初診時および経過中を通して両側腎にscarがみられたのは20例，一側腎にscarがみられたのは5例で，うち4例では反対側腎が低形成・無形成であった。いずれかの腎にscarが認められた25例中，経過中に新しいscarが形成されたのは2例2腎，scarの進行は2例3腎であった。残りの3例ではscarは認められなかったが，3例ともに両側低形成腎症例であった。

4. 腎の成長

IVPでの腎長と椎体$L_{1\sim4}$の長さの比を測定し，その値（腎長比）が正常腎の平均値－2SD以下の場合をsmall kidneyとした[3]。

両側腎がともにsmall kidneyであったのが10例みられた。一側腎がsmall kidneyであったのは13例で，その内の12例では反対側腎にscarを伴っていた。残りの5例では腎長比は正常範囲内であったが，5例とも両腎にscarが認められた。

5. 腎機能の推移

1）原発性VUR症例

（1）血清クレアチニン値（Cr）の推移：1年以上の間隔をあけて2回以上血清Crを測定できた23例で，血清Crの経時的な変化を図1に示した。これによると，既に8～10歳で末期腎不全（ESRF）に陥る症例では全例が初診時の2～5歳あるいはそれ以前から血清Crが1.2～1.3mg／dl以上を示していた。一方，11～12歳頃の血清Crは1.5mg／dl前後であったが，14～15歳を過ぎてから腎機能が急激に低下し，血液透析まで進行した症例もみられた。このグループでも初診時には既に全例で腎機能障害は明らかとなっていた。以上の2群とは別に，初診時のCrが0.8～1.0mg／dlで，その後もCrの生理的上昇と平行に値が漸増している症例があった。

（2）クレアチニンクリアランス（CCr）：早期から血清Crが上昇したグループでは初診時のCCrが20～40mm／m／1.73m²で，年齢とともに漸減していた（図2）。一方，10歳頃にはCCrが50ml前後あった症例中には，思春期になってもCCrが低下せずに腎機能が保たれているグループと，その時期にCCrが急激に低下するグループがみられた。

腎のレ線学的形態を調べたところ，早期にESRFに陥った症例のほとんどが，両側の低形成腎[2]であった。

6. 外科的治療の効果

今回対象とした腎機能障害症例において，逆流防止術が腎機能の改善に繋るか否かを調べた。当科および他院で逆流防止術が施行された26例中，術後1年以上腎機能が検査され術前値との比較が可能であった21例の経過をみると，術後に腎機能（血清Cr，CCr）が一時的に改善されたのは3例のみであった。また，この3例ではいずれも血清Crの改善は0.1～

0.2mg／dlまでで，術後半年～1年後から再び腎機能が低下し始めていた。

逆流防止術の効果がこれらの症例で認められたか否かを統計学的に調べた。最小二乗法による回帰分析を加えたところ，次のような関係式が得られた。

$$R\,CCr = 0.018 - 0.13\,R\,Age + 0.046\,Ope$$
$$(t = -3.636) \quad (t = 0.310)$$

ここで，R CCr；手術時のCCRを基準とした逆流防止術後のCCr（%），R Age；手術時の年齢を0とし，術前を－，術後を＋で表わした。この関係式によると，手術後の年齢がたつとともに腎機能は低下している（－0.13）が，逆流防止術（Ope）は僅かではあるが多少とも腎機能を回復させる役割を果たしている（0.046），ただし，この係数のt値は0.310と低いので，逆流防止術による効果はほとんど無視されるものと考えられる。

2）続発性VUR症例

基礎疾患別に腎機能の推移をみると，先天性後部尿道弁では腎機能障害は非可逆的に進行し，10歳以下と早期にESRDに陥る症例が多く，本疾患においては逆流による影響とともに先天的な腎形成不全（異形成腎）が腎機能障害に関与していることをうかがわせていた。一方，神経因性膀胱症例では，腎機能低下がみられた後に間歇導尿などの適切な治療が加えられれば腎機能の回復が得られる場合もあった。

考　察

今回対象となった症例をみると，発見された時点ですでに腎機能障害に陥っていた症例もあれば，幼少時に逆流防止術が成功し尿路感染が除去されたものでも，思春期近くとなり身長体重が増加した頃に徐々に総腎機能が低下し始める症例もみられた。逆流症例では急性腎盂腎炎の際の腎機能障害を除けば，一般に腎機能は不可逆的に漸次増悪し，腎血流量，GFRの減少という糸球体機能障害（glomerulopathy）が進行する。逆流性腎症にみられるこのような糸球体機能障害進展の機序としては，すでに多数の報告でも述べられているごとく，腎糸球体へのIgMやC_3などのmacromoleculeの沈着[4]や，腎間質のTamm-Horsfall protein（THP）などの免疫複合体の浸潤[5]，あるいは血液動態反応（いわゆるhyperfiltration）[6]などが考えられている。レ線形態的に患児の総腎機能の低下を疑わせる所見には両側腎がともにsmall kidneyの場合，一側がsmall kidneyで反対側腎にscarを伴う場合，あるいは両側腎ともに強いscarを有する場合の三通りがあった。このような所見はいずれも患児のもつ機能的ネフロン数が著しく減少している場合であり，相対的な過負荷に対して単位ネフロン当りの機能が追いつかなくなったためと考えられる。とくに今回のレ線学的検討で注目されるのは，逆流腎に合併する先天的な低形成・異形成が腎機能障害の原因と考えられる症例が少なくなかったことである。

すでに腎機能障害を示している逆流症例に対しては，どのような治療法を選択すべきかについては意見が分かれている。われわれの検討でもCCrがすでに30～40ml／m以下の症例では，腎機能障害の進行を阻止するための逆流防止術の効果は，統計学的には一応プラスに出ているが，その意義はほとんど無視し得るとの結果であった。つまり，これまでの報告に比べCCrの値が良くても腎機能障害は不可逆的な状態に陥っており，逆流防止術のみでは腎機能障害の進行を阻止することは困難であるとの結論が得られた。

後天的に腎機能障害を引起こす原因としては腎の成長障害と腎瘢痕の進展が考えられ，いずれの場合にも高度の逆流と頻回の尿路感染症，そして高い膀胱内圧がrisk factorとなっている。最近ではVURが発見される年齢が低くなる傾向にあり，このような幼少児でrisk factorをいかに早期に的確にとらえ，逆流防止術を含む治療を加えることができるかが，

VURによる腎機能障害を防止する最良の方法と考える。

参考文献

1) International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: A prospective international reflux study in children. J. Urol., 125, 277 – 283, 1981.
2) 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏之, 細川尚三, 有馬正明, 森　義則, 生駒文彦：小児原発性VURにおける腎瘢痕進展例の検討.日泌尿会誌, 79, 501 – 506, 1988.
3) 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏之, 細川尚三, 鹿子木基二, 有馬正明, 森　義則, 生駒文彦：VURを伴うsmall kidneyの検討. 日泌尿会誌, 78, 1051.
4) Bhathena,D.B., Weiss,J.H., Holland,N.H., McMorrow,R.G., Curtis,J.J., Lucas, B.A. and Luke,R.G.: Focal and segmental glomerular sclerosis in reflux nephropathy. Am. J. Med., 68, 886 – 892, 1980.
5) Cotrran,R.S., and Hodson,C.J.: Extratubular localization of Tamm-Horsfall protein in experimental reflux nephropathy in the pig. In Reflux Nephropathy. ed. by Hodson, C.J. and Kincaid-Smith,P., p.213 – 219, Masson Publication Inc., New York, 1979.
6) Brenner,D.M., Meyer,T.W. and Hostetter,T.H.: Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically medaited glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. New Engl. J. Med., 307, 652 – 659, 1982.

Abstract

We made a retrospective study of 60 children with vesicoureteral reflux (32 with primary reflux and 28 with secondary reflux) who showed impaired renal function, as defined by either the serum creatinine of more than 1.0mg／dl or BUN of more than 20mg／dl. The incidence of renal dysfunction was 3.6 % in primary group and 14 % in secondary group. Temporary improvement of renal function was observed in only 3 children among the primary group. Deterioration of renal function was irreversible and antireflux surgery had only little influence on the improvement of renal function in our series.

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

小児 VUR 症例で,血清 Cr 1.0mg/d1,あるいは BUN 20mg/d1 以上の腎機能障害を呈した 60 例(原発性 32 例,続発性 28 例),の臨床経過を検討した。VUR 総数からみると原発性 VUR の 3.6%,続発性 VUR の 14%であった。臨床症状は尿路感染症が 53%と最も多かったが,その他では蛋白尿 41%,発育障害 13%など腎機能障害による徴候が多くみられた。腎機能は不可逆的に進行し,外科的治療にもかかわらず ESRD に陥る危険性が高い。