

小児期における逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の 全国調査結果 一 班 研 究 一

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

牧 淳, 山本 隆

小児期の逆流性腎症, 慢性腎盂腎炎, ならびに慢性腎機能低下例についての全国的なアンケート調査を実施した。385 例の逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の報告があり, このうち逆流性腎症と考えられる膀胱尿管逆流 (VUR) に腎癒痕 (scar) を伴った例が 200 例みられた。発見動機では尿路感染症が最も多く, 次いで chance proteinuria and/or hematuria が多くみられ, 発見年齢は 1 歳未満が大多数を占めていた。初回判定時の VUR の grade と scar の程度とは関連がみられたが, 経日的な観察では, 逆流防止術による効果を含めて VUR の grade が改善しても scar の程度には変化はみられず, scar 形成は不可逆的と考えられた。一般検査では scar を認めた症例で, 高血圧と尿中蛋白および β_2 -microglobulin 排泄の高値を示す例が多くみられた。慢性腎機能低下例は 254 例の報告があり, 43 例は基礎疾患が逆流性腎症, 慢性腎盂腎炎・水腎症で, 発見動機では chance proteinuria and/or hematuria が最も多くみられた。従って, 小児期の腎機能低下の原因として逆流性腎症, 慢性腎盂腎炎, 水腎症などの腎・尿路奇形に注目すべきで, これら疾患が一般検尿による発見が困難である点を考慮するとき, 早期の発見のためには検診の乳幼児期への拡充と, 超音波診断法, 菌尿などのスクリーニング法の導入, ならびに疑わしい例の専門施設での検索といった検診方法の整備が必要と考える。

逆流性腎症, 慢性腎盂腎炎, 慢性腎機能低下

はじめに

学校検尿は, 腎疾患の早期発見を目的とする当初の目標をほぼ達せられたと考えられる。しかし, 逆流性腎症や慢性腎盂腎炎は, 尿所見が乏しく, しかもより低年齢層で発病すると考えられるため, 従来 of 集団検尿では早期発見は難しい。さらに, 逆流性腎症は腎癒痕 (scar) の高度化に伴い腎機能低下を来すことが知られており, 今後, 小児期における慢性腎機能低下の原因疾患として重要な位置を占めると推察される。

今回, 小児期の逆流性腎症, 慢性腎盂腎炎, ならびに慢性腎機能低下例につき全国的なアンケート調査を実施し, 発病形式や病態・経過を明らかにする

とともに, より早期の診断法の確立と, より良い管理法についての検討を行った。

対象および方法

対象は全国の大学病院小児科, 日本小児腎臓病学会会員の所属病院小児科, ならびに厚生省の当研究班員が所属する施設 (表 1, 2) に, 過去 5 年間に初診で来院した小児期の逆流性腎症および慢性腎盂腎炎, 慢性腎機能低下例である。

膀胱尿管逆流 (VUR) の grade 表示は国際分類に従い, scar の表示は a. normal: scar がみられない, b. focal: scar が 1 箇所, c. diffuse: scar が 2 箇所以上, d. small kidney の 4 群に分け記載した。また, VUR と scar の

近畿大学医学部小児科学教室

Sunao Maki, Takashi Yamamoto

Dept. of Pediatr. Kinki Univ. School of Medicine

有無に基づき，VURとscarの両者を伴ったもの：VUR(+) and scar(+), scarのみでVURを認めないもの：VUR(-) and scar(+), VURのみでscarを認めないもの：VUR(+) and scar(-), ならびにVURもscarも認めないもの：VUR(-) and scar(-)の4群に分類して比較した。腎機能低下の診断は血清creatinine値が2mg/dl以上を示すものとした。

結果

逆流性腎症および慢性腎盂腎炎は、96施設から385例(男子212例、女子173例、年齢2カ月-24歳、平均8.4歳)の報告を得た。これらの分類は、VUR(+) and scar(+)群が200例(男子120例、女児80例)、VUR(-) and scar(+)群が6例(男児3例、女児3例)、VUR(+) and scar(-)群が167例(男児83例、女児84例)、VUR(-) and scar(-)群が12例(男児6例、女児6例)であった。

1. 発病あるいは発見時の年齢と発病形式および発見動機

発病あるいは発見時の年齢は不明を除く367例中1歳未満が119例(男児87例、女児32例)と最も多く、発病形式および発見動機では尿路感染症が234例と大多数を占めていた。次いで多い発見動機は46例のchance proteinuria and/or hematuriaで、年齢不明を除く36/43例(84%)が6歳以上での発見であった(図1)。

2. 合併奇形および腎疾患の家族歴

68/385例(18%)に鎖肛や尿管奇形などの様々な奇形がみられた。家族歴で三等親内に糸球体腎炎患者を認めた症例は、VUR(+) and scar(+)群とVUR(+) and scar(-)群に各6例あり、家族内のVUR患者は、VUR(+)

and scar(+)群に2例、VUR(+) and scar(-)群に6例みられた。

3. 初回判定時のVURのgradeとscarの程度

初回判定で367例にVURを認めた。VURのgrade別頻度では、左右腎の何れかがgradeⅢを示した症例が136例(男児69例、女児67例)と男女ともに最も多くみられた。他方、gradeⅤを示す症例は女児の9例に比較して男児が50例と多く、性差が明らかであった。VURの年齢別頻度では、男児では1歳未満に65例と多くみられ、女児では1歳未満は22例と比較的少数であった(図2)。

scarは206例に認め、男児では左右腎の何れかがsmall kidneyであった症例が65例と最も多く、女児ではfocal scarの症例が最も多く41例みられた。また、small kidneyを示した症例が、女児で右腎が左腎の約2倍の頻度であった。年齢分布ではscarはすでに1歳未満児からみられ、small kidneyが多くみられた年齢は、男児では1歳未満と8、9歳に計24例、女児では7歳と11歳に計10例であった(図3)。

VURのgradeとscarとの程度の比較では、判定不能例を除いた右腎327例、左腎315例の検討で、両腎ともに関連がみられた(表3)。

4. VURとscarの経日的変化

経日的にpairで観察し得た、VUR(+) and scar(+)群の右腎92例と左腎91例、VUR(+) and scar(-)群の右腎108例と左腎107例のVURのgradeの変化を表4に示した。19.2±13.2カ月の観察で、初回に比較して最終観察時のgradeは有意に改善されていた(Wilcoxon検定で $p < 0.01$)。しかし、scarの変化は、VUR(+) and scar

(+) 群の右腎 89 例と左腎 85 例、および VUR (-) and scar (+) 群の左右腎 3 例の 23.8 ± 17.4 カ月の観察では、初回と最終観察で有意差はみられなかった (表 5)。

5. 一般検査所見

収縮期血圧が 140 mmHg 以上は VUR (+) and scar (+) 群で 7 例、VUR (+) and scar (-) 群で 2 例あり、拡張期血圧が 90 mmHg 以上は VUR (+) and scar (+) 群の 5 例にみられた。

5/HPF 以上の血尿は 60 例に、5/HPF 以上の膿尿は 196 例に認められた。さらに、尿中蛋白半定量で (1+) 以上は 122 例に認め、VUR (+) and scar (+) 群で 40%、VUR (-) and scar (+) 群では 67% と VUR (+) and scar (-) 群の 28%、VUR (-) and scar (-) 群の 27% に比較して scar (+) 群で陽性率が高かった。

尿中細菌検査では、176 例に菌を検出し、菌種では E. coli が約 52% と最も多く、次いで腸球菌が 9.5%、緑膿菌が 6.3% であった。

血液および尿化学検査を表 6 に示した。初回検査では、VUR (+) and scar (+) 群の血清 BUN の平均値が VUR (-) and scar (-) 群に比較して高値で、血清 UA、creatinine、 β_2 -microglobulin は VUR (+) and scar (-) 群に比較して高値であった。24 時間尿中蛋白排泄量は scar (+) 群の平均値がやや高い傾向がみられた。尿中 NAG の平均値は群間に有意差を認めないが、尿中 β_2 -microglobulin の平均値は VUR (+) and scar (+) が最も高値であった。さらに、最終検査では、血清 BUN、UA の平均値は VUR (+) and scar (+) 群が VUR (+) and scar (-) 群に比較して高値で、尿中 β_2 -

microglobulin の平均値も、VUR (+) and scar (+) 群が VUR (+) and scar (-) 群に比較して高値であった。

腎組織検査は 47 例に実施され、focal segmental hyalinosis and/or sclerosis 像が VUR (+) and scar (+) 群の 14 例、VUR (+) and scar (-) 群と VUR (-) and scar (+) 群の各 1 例の計 16 例に認められた。

6. 治療および予後

外科的治療は 186 例に実施された。術後の尿路感染再発は、VUR (+) and scar (+) 群で 27/129 例 (20.9%) にみられ、VUR (+) and scar (-) 群では 8/41 例 (19.5%) にみられた。抗生剤の予防投与は 186 例になされ、このうち 82.1% が有効で、ST 合剤は 158 例に投与され、85.6% が有効と判定された。予後では、9 例が透析療法を、1 例が腎移植を受けており、死亡が 2 例にみられた。

7. 慢性腎機能低下例の実態

小児期の慢性腎機能低下は 254 例 (男子 160 例、女子 94 例) の報告を得た。このうち基礎疾患が記入されていた 246 例中に逆流性腎症を 28 例認め、さらに、慢性腎盂腎炎・水腎症例が 15 例みられた (図 4)。慢性腎機能低下の発見動機は、定期検診などの chance proteinuria and/or hematuria が 108 例と最も多く、発見年齢は 6 歳以降に多くみられた (図 5)。

考察

今回の調査結果で最も注目すべきは、尿路感染を主とする発病時の年齢頻度が圧倒的に 1 歳未満に多く、しかも、これら乳児期にすでに scar が形成されているという点である。発見動機として尿路感染症に次いで chance proteinuria and/or hematuria 例が多く、

特に6歳以上の年齢で多く発見されたことは、発見の機会としての学校検尿の意義が示されてたものと考えるが、患者の最多発生の年齢を考慮するとき、乳児期への集団検尿の拡充が望まれる。

初回検査時のVURのgradeとscarの程度との関連性に基づき、gradeのより高度なrefluxがより高度なscarの形成に関与することが証明され、しかも、経日的なVURとscarの検討で、VURの改善は必ずしもscarの改善に結びつかないことが判明した。すなわち、scarは一度形成されると不可逆的に進行すると推察され、治療に際しては可能なかぎりscar形成の初期に発見することが肝要と考えられた。

逆流性腎症は現在もなお発症因子や進展機序は不明で、慢性腎盂腎炎との本態の異同も解明されていないが、本来の定義に基づく逆流性腎症はVURにscarが伴った例に限定される。しかし、今回の検討で、少数ではあるが、scarは認めるがVUR(-)の症例があ

り、しかもそのうちの1例は組織学的にfocal segmental hyalinosis and/or sclerosis像が認められる。refluxを伴わないscar形成の報告はこれまでも散見されており、refluxがscarの形成のどの過程に関与するのか、さらに、本病態が逆流性腎症と同一か否かは不明である。何れにせよscarの有無の診断は臨床上重要であり、scar(+)群で高血圧と尿中蛋白および尿中 β_2 -microglobulinの高値を示す例が多くみられたことは、スクリーニング検査時に注目すべき所見と考えられた。

逆流性腎症や慢性腎盂腎炎・水腎症は小児期の慢性腎機能低下例の17.5%を占めており、逆流性腎症の概念が一般に普及するにつれて、その数は今後増加こそすれ減少はしないと考えられ、さらなる検診の充実が望まれる。

最後に調査にご協力頂いた諸施設(表1, 2)に対し、心からお礼申し上げる。

表1・2. 調査対象の所属施設名

「小児期における逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の全国調査」に御協力いただいた施設 (その1)

済生会宇都宮病院小児科
浜松赤十字病院小児科
国立療養所中部病院小児科
久留米大学小児科
姫路赤十字病院小児科
国立療養所西別府病院小児科
山梨医科大学小児科
福岡大学筑紫病院小児科
熊本大学小児科
新潟県立吉田病院小児科
神奈川県立こども医療センター
日本大学駿河台病院小児科
産業医科大学小児科
慈恵医科大学第三病院小児科
大阪市立小児保健センター第二内科
国立佐倉病院小児科
日本医科大学小児科
前橋赤十字病院小児科
群馬大学小児科
高知医科大学小児科
山形大学小児科
虎ノ門病院小児科
国立療養所新潟病院小児科
大阪大学小児科

都立清瀬小児病院
鳥取大学小児科
山口大学小児科
埼玉医科大学総合医療センター小児科
国立療養所岩本病院小児科
兵庫医科大学小児科
国立療養所香川小児病院
順天堂伊豆長岡病院小児科
東京造形病院小児科
長崎大学小児科
東京医科大学八王子医療センター小児科
石川県立中央病院小児科
国立病院医療センター小児科
春日部秀和病院小児科
浦協医科大学第二小児科
慶応義塾大学小児科
神戸造形病院小児科
広島造形病院小児科
愛知医科大学小児科
神戸大学小児科
京林病院小児科
京都府立医科大学小児科
東海大学内科(7)
秋田大学第三内科

「小児期における逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の全国調査」に御協力いただいた施設 (その2)

尾道総合病院小児科
群馬大学小児科
鹿児島大学小児科
東京都立病院小児科
仙台社会保険病院小児科
関西医科大学小児科
福島県立医科大学小児科
筑前市立病院小児科
国立療養所千歳東病院小児科
富山医科大学小児科
佐賀医科大学小児科
大分医科大学小児科
福井医科大学小児科
横浜市立大学小児科
マリアンナ医科大学小児科
藤田学園保健衛生大学小児科
徳島大学小児科
東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科
千葉県立こども病院
兵庫県立こども病院
岩手県立中央病院小児科
倉敷中央病院小児科
川崎協同病院小児科
九州大学小児科

国立療養所西札幌病院小児科
奈良県立医科大学小児科
香川医科大学小児科
東邦大学大森病院小児科
愛媛大学小児科
昭和大学藤が丘病院小児科
青森県立中央病院小児科
国立小児病院腎臓透析科
北里大学小児科
八尾市立病院小児科
日本大学第二内科
岡山赤十字病院小児科
東海大学小児科
重井医学研究所附属病院
筑波大学小児科
名古屋大学小児科
島根医科大学小児科
国立療養所東高知病院小児科
山口赤十字病院小児科
大阪大学第一内科
兵庫医科大学造形科
帝京大学小児科
済生会船橋済生会病院小児科
近畿大学小児科

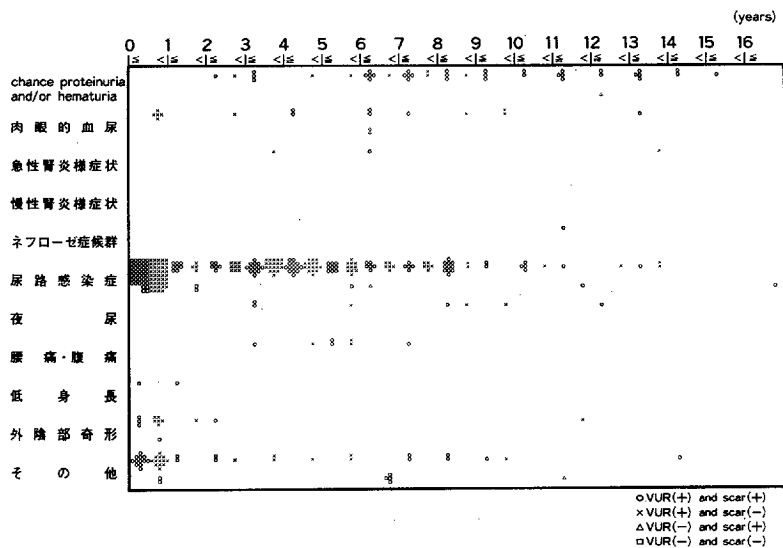


図1. 発病形式あるいは発見動機と年齢との関係

図2. 初回判定時における VUR の grade の男女別頻度

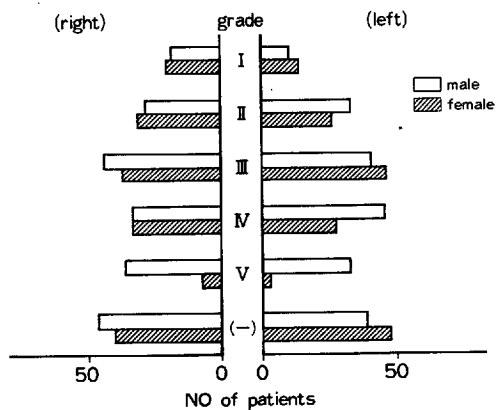


図3. 初回判定時における scar の程度 of 男女別頻度

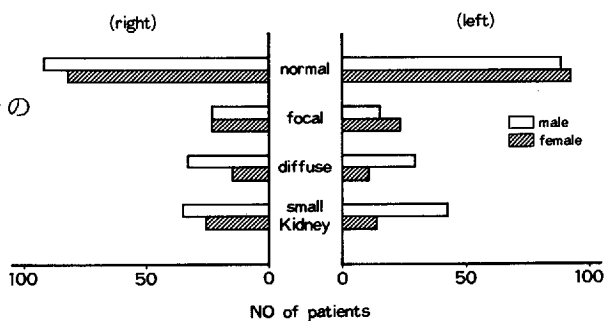


表 3. 初回検討時の VUR の grade と scar の程度との関係

		右腎						小計
		(VUR)						
		(-)	I	II	III	IV	V	
(scar)	normal	56	22	37	34	18	5	172
	focal	6	3	3	11	14	9	46
	diffuse	5	4	3	8	17	11	48
	small kidney	9	7	5	14	15	11	61
小計		76	36	48	67	64	36	327

$\chi^2: P < 0.01$

		左腎						小計
		(VUR)						
		(-)	I	II	III	IV	V	
(scar)	normal	59	17	43	37	23	3	182
	focal	3	2	2	12	14	7	40
	diffuse	4	1	3	12	12	5	37
	small kidney	5	1	5	19	15	11	56
小計		71	21	53	80	64	26	315

$\chi^2: P < 0.01$

表 4. VUR の grade の経日的変化

VUR grade	VUR(+) and scar(+)		VUR(+) and scar(-)	
	初回	最終	初回	最終
(-)	16(8)	65(50)	26(6)	67(30)
I	10(6)	6(3)	10(5)	8(1)
II	11(9)	5(2)	27(5)	15(3)
III	26(18)	8(5)	28(10)	13(3)
IV	20(13)	5(0)	11(6)	3(0)
V	9(6)	3(0)	6(5)	2(0)
(-)	14(6)	69(52)	25(7)	65(28)
I	4(1)	6(1)	8(1)	6(1)
II	10(4)	5(1)	28(7)	17(3)
III	29(21)	7(4)	23(10)	15(3)
IV	25(20)	2(0)	19(6)	4(0)
V	9(6)	2(0)	4(4)	0(0)

(): 外科的治療例

表 5. scar の程度の経日的変化

scarring		VUR(+) and scar(+)		VUR(-) and scar(+)	
		初回	最終	初回	最終
right	normal	32(18)	30(17)	0(0)	2(0)
	focal	15(12)	14(11)	2(0)	0(0)
	diffuse	15(10)	14(10)	0(0)	0(0)
	small kidney	27(21)	31(23)	1(0)	1(0)
left	normal	26(14)	24(14)	3(0)	3(0)
	focal	19(16)	17(14)	0(0)	0(0)
	diffuse	15(9)	13(9)	0(0)	0(0)
	small kidney	25(20)	31(22)	0(0)	0(0)

(): 外科的治療例

表 6. 血液・尿一般検査所見

	(初回)				(最終)			
	VUR(+) and scar(+)	VUR(+) and scar(-)	VUR(-) and scar(+)	VUR(-) and scar(-)	VUR(+) and scar(+)	VUR(+) and scar(-)	VUR(-) and scar(+)	VUR(-) and scar(-)
ESR (mm/hr)	33±33 (n=59)	36±33 (n=67)	8.7±5.9 (n=3)	24±20 (n=9)	18±24 (n=44)	13±9.1 (n=25)	7.7±4.0 (n=6)	7.7±4.0 (n=8)
serum - BUN (mg/dl)	21.1±19.5 (n=188)	16.8±19.9 (n=158)	20.7±18.2 (n=6)	12.5±6.1 (n=10)	21.2±18.9 (n=122)	16.3±14.9 (n=70)	11.3±4.2 (n=3)	27.1±28.4 (n=8)
serum - UA (mg/dl)	5.4±2.4 (n=116)	4.6±1.7 (n=75)	7.0±1.9 (n=4)	3.6±1.2 (n=9)	5.5±2.4 (n=106)	4.2±1.4 (n=47)	5.7 (n=1)	5.3±3.3 (n=5)
serum - Creat (mg/dl)	1.1±1.2 (n=169)	0.7±1.2 (n=127)	1.0±0.6 (n=6)	0.7±1.1 (n=9)	1.1±1.3 (n=125)	1.0±2.2 (n=69)	0.87±0.55 (n=3)	2.1±4.0 (n=6)
serum - β_2 -m (μ g/dl)	4.5±9.3 (n=85)	2.0±1.8 (n=27)	5.8 (n=1)	3.1±2.3 (n=2)	2.5±2.0 (n=50)	3.7±7.4 (n=24)	(n=6)	31.8 (n=1)
urine - Protein (mg/day)	640±1,300 (n=44)	300±730 (n=21)	600±570 (n=2)	0±0 (n=2)	441±501 (n=32)	195±367 (n=21)	200 (n=1)	0 (n=1)
urine - Creat (mg/dl)	62.9±52.6 (n=47)	66.0±42.6 (n=20)	83.7±14.7 (n=2)	26.1±28.5 (n=3)	63.5±41.1 (n=44)	99.7±65.5 (n=20)	(n=6)	20.0±17.0 (n=2)
urine - β_2 -m (μ g/l)	4,550±13,700 (n=87)	894±2,040 (n=54)	351±241 (n=2)	161±55.2 (n=3)	3,780±9,590 (n=89)	132±120 (n=29)	(n=6)	100 (n=1)
urine - NAG (U/g)	9.5±17.0 (n=88)	9.1±15.0 (n=75)	12.4 (n=1)	5.8±5.1 (n=3)	4.2±3.0 (n=51)	3.9±2.1 (n=65)	2.4 (n=1)	3.3±1.9 (n=2)

** P < 0.01
* P < 0.05

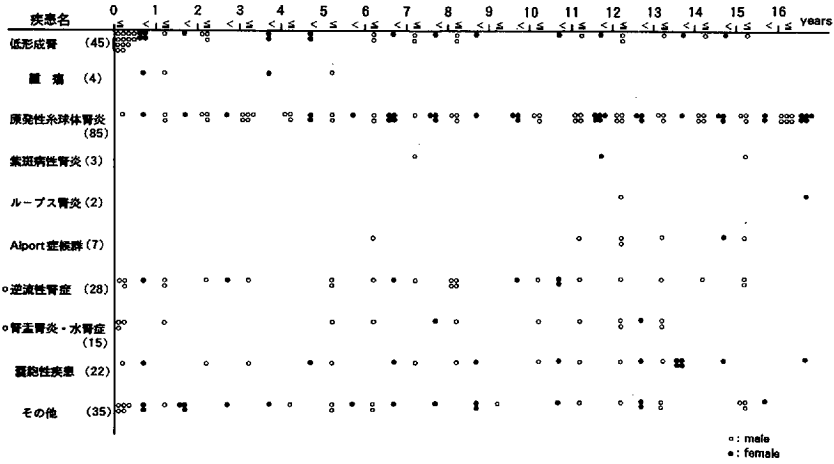


図 4. 慢性腎機能低下例の疾患名と発見時年齢

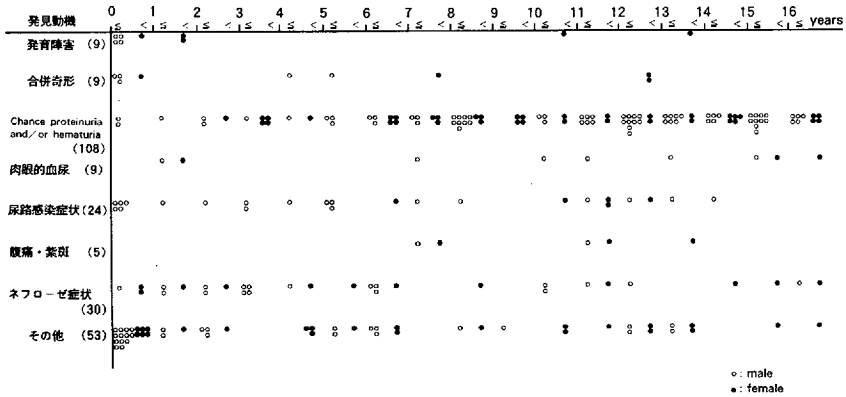
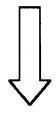


図 5. 慢性腎機能低下例の発見時動機と発見時年齢



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



小児期の逆流性腎症,慢性腎盂腎炎,ならびに慢性腎機能低下例についての全国的なアンケート調査を実施した。385例の逆流性腎症と慢性腎盂腎炎の報告があり,このうち逆流性腎症と考えられる膀胱尿管逆流(VUR)に腎瘢痕(scar)を伴った例が200例みられた。発見動機では尿路感染症が最も多く,次いで chance proteinuria and/or hematuria が多くみられ,発見年齢は1歳未満が大多数を占めていた。初回判定時のVURのgradeとscarの程度とは関連がみられたが,経日的な観察では,逆流防止術による効果を含めてVURのgradeが改善してもscarの程度には変化はみられず,scar形成は不可逆的と考えられた。一般検査ではscarを認めた症例で,高血圧と尿中蛋白および2-microglobulin排泄の高値を示す例が多くみられた。慢性腎機能低下例は254例の報告があり,43例は基礎疾患が逆流性腎症,慢性腎盂腎炎・水腎症で,発見動機では chance proteinuria and/or hematuria が最も多くみられた。従って,小児期の腎機能低下の原因として逆流性腎症,慢性腎盂腎炎,水腎症などの腎・尿路奇形に注目すべきで,これら疾患が一般検尿による発見が困難である点を考慮するとき,早期の発見のためには検診の乳幼児期への拡充と,超音波診断法,菌尿などのスクリーニング法の導入,ならびに疑わしい例の専門施設での検索といった検診方法の整備が必要と考える。