先天性後部尿道弁の46例 —長期腎機能予後規定因子の検討—

平野 大志^{*1}・藤永周一郎^{*1}・遠藤
大友 義之^{*3}・小林堅一郎^{*4}・多田

周^{*1}・西崎 直人^{*2}・金井 宏明^{*1}
実^{*4}・臼井 信男^{*5}・井田 博幸^{*5}

(受付日：平成22年 8 月13日)

採用日：平成22年 9 月 6 日)

要 旨

【目的】 後部尿道弁（PUV）の長期腎機能予後規定因子を明らかにすること。

【対象・方法】 過去22年間に当院にて PUV と診断された46例（中央値年齢8か月，平均観察期間6.9年間）を後方視的に検討した。予後不良群と予後良好群の2群に分け，予後規定因子の解析を行った。

【結果】 46例のうち5例が予後不良群に，残りの41例が予後良好群に分類された。

単変量解析の結果，初診時腎機能障害（ $p<0.001$ ），両側低/異形成腎の合併（ $p<0.001$ ），nadir sCr $>1.0\text{mg/dl}$ （ $p<0.001$ ）が長期腎機能予後と関連することが判

明した。

【結論】 初診時腎機能障害，両側低/異形成腎の合併，nadir sCr $>1.0\text{mg/dl}$ が PUV 患児における長期腎機能予後規定因子であった。

危険因子を有する児に対して早期の介入を行うことにより，腎後遺症を防ぐことができる可能性がある。

序 言

器質的下部尿路通過障害を引き起こす先天性異常の中で最も頻度が高い後部尿道弁（posterior urethral valves：以下，PUV）は，慢性腎障害（chronic kidney disease：以下，CKD）あるいは末期腎不全（end-stage renal disease：以下，ESRD）の原因疾患としてもいまだに重要である¹⁾。PUV 患児の20～60%が小児期に CKD となり，さらに11～51%が思春期までに ESRD に陥るとされる^{2)～4)}。

PUV 患児における腎機能予後を左右する因子として，両側高度膀胱尿管逆流症（vesicoureteral reflux：以下，VUR）の合併，減圧術後の血清 Cr 値の最下点（以下：nadir sCr 値）の高値などの項目が海外において報告されている^{3)5)～7)}。しかし，本邦における PUV の臨床的特徴や長期予後についてのまとまった報告は少ない⁸⁾。

本検討の目的は，本邦における PUV 患児の臨床経過および腎機能予後を規定する因子を明らかにすることである。

対象・方法

1987年から2009年までの22年間に埼玉県立小児医療セ

Key words：後部尿道弁
末期腎不全
危険因子

^{*1}埼玉県立小児医療センター腎臓科
(〒339-0115 さいたま市岩槻区馬込2100番地)

^{*2}順天堂大学静岡病院新生児科

^{*3}順天堂大学練馬病院小児科

^{*4}埼玉県立小児医療センター泌尿器科

^{*5}東京慈恵会医科大学小児科学講座

Prognostic factors of posterior urethral valves in children

Daishi Hirano^{*1}, Shuichiro Fujinaga^{*1}, Amane Endo^{*1},
Naoto Nishizaki^{*2}, Hiroaki Kanai^{*1}, Yoshiyuki Ohtomo^{*3},
Kenichiro Kobayashi^{*4}, Minoru Tada^{*4}, Nobuo Usui^{*5},
Hiroyuki Ida^{*5}

^{*1}Division of nephrology, Saitama Children's Medical Center

^{*2}Department of Neonatology, Juntendo University Shizuoka Hospital

^{*3}Department of Pediatrics, Juntendo University Nerima Hospital

^{*4}Division of urology, Saitama Children's Medical Center

^{*5}Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

ンター腎臓科および泌尿器科において PUV と診断された48例のうち、経過を追うことが可能であった46例、中央値年齢8か月（0～156か月）、平均観察期間6.9年間を対象とした。なお、PUV の診断はすべて排泄性膀胱尿道造影検査（voiding cystourethrography：以下、VCUG）にて行った。

46例を予後不良群と予後良好群の2群に分けた。予後

表1 PUV 46例の背景

全症例数	46例
平均観察期間 (yrs)	6.9yrs
VUR 合併数	32 (70%)
CKD stage 3 以上	5 (11%)
ESRD	1 (2%)
初期治療	
・尿道弁切開	36 (78%)
・膀胱皮膚瘻	8 (17%)
・無治療	2 (5%)

表2 PUV の発見契機

発見契機	症例数	%
胎児超音波	1	2
腹部膨満	1	2
腎機能障害	7	15
尿路感染症	23	50
夜尿・昼間尿失禁	8	17
その他	6	14
	46	100

良好群とは最終観察時に推算糸球体濾過量（estimated glomerular filtration rate：以下、eGFR）が $60\text{m}\ell/\text{分}/1.73\text{m}^2$ 以上であったものとし、予後不良群とは eGFR $<60\text{m}\ell/\text{分}/1.73\text{m}^2$ であったものとした。予後に影響する因子として初診時腎機能障害、両側低/異形成腎の合併（腎の長径が年齢相当値に照らして -2SD 以下のもの⁹⁾）、両側高度 VUR（ $\geq$ Ⅲ度）の合併、nadir sCr $>1.0\text{mg/d}\ell$ 、反復性尿路感染症の有無、初診時年齢を挙げ解析を行った。

結 果

46例の患者背景を図表に示す（表1，2，図1）。発見の契機は尿路感染症が23例（50%）と最も多く、次に夜尿・昼間尿失禁を契機に発見される例が多かった

図1 初診時年齢の分布

⇒1歳未満と5歳以上の2峰性にピークを認めた。

図2 予後不良群の初診時からの臨床経過

⇒予後不良群5例のうち、透析、移植を要したのは1例で、ESRDに至るまでの期間は13.6年であった。

表3 単変量解析結果

	CKD or ESRD		Pvalue※
	Yes	No	
合計	5	41	
初診時腎機能障害	5	3	<0.001
低/異形成腎の合併	5	6	<0.001
両側高度 VUR (≧Ⅲ度) の合併	2	10	0.90
nadir sCr>1.0mg/dℓ	3	0	<0.001
反復性尿路感染症	0	5	0.55
初診時年齢>1 歳	2	16	0.58

※Fisher's exact test

(17%)。それを反映して発見時の年齢には1歳未満および5歳以上の2峰性のピークが見られた。

VURの合併率は70%と高率であった。平均観察期間6.9年間で予後不良群は46例中5例、予後良好群は41例であった。予後不良群5例のうち、透析、移植を要したのは1例で、ESRDに至るまでの期間は13.6年であった(図2)。また、初期治療として内視鏡的尿道弁切開術が施行されたのは36例(78%)で、狭窄が重度もしくは腎障害を合併した8例(17%)には膀胱皮膚瘻が選択された。残りの2例は無治療であった。

表3に予後不良規定因子の単変量解析の結果を示す。46例中5例(11%)が予後不良群となった。これらの解析結果において、初診時腎機能障害、両側低/異形成腎の合併、nadir sCr>1.0mg/dℓは長期腎機能予後規定因子となり得ることが判明した。一方、両側高度 VUR (≧Ⅲ度) の合併、反復性尿路感染症、初診時年齢は危険因子とはなり得なかった。

考 察

PUVは尿路閉塞の程度により出生直後から生命予後にかかわる腎障害や肺低形成を呈する例や、年長になって尿路感染症や排尿異常で発見されるものまで幅広いスペクトラムを有する疾患である。近年の画像診断学の進歩および小児用内視鏡器具の改良により、胎児期あるいは乳児期に診断される症例が飛躍的に増加しており、さらにその死亡率も50%から5%以下にまで低下した¹⁰⁾。しかし、生存例においても胎児期からの高圧蓄尿・高圧排尿のために下部尿路の組織学的、機能的傷害を生じるだけでなく、糸球体・尿管にも恒久的に傷害を残すことが重大な問題となっている。

腎機能予後不良を示唆する指標としては種々の因子が報告されている。すなわち、両側高度 VUR の合併、初診時年齢、減圧術後の nadir sCr 値の持続的な高値 (1

歳児で0.8mg/dℓ以上または1.0mg/dℓ以上)、膀胱機能障害、反復性尿路感染症、診断の遅れ等の項目などである^{3)5)~7)}。

まず治療後の nadir sCr の持続的高値が予後と関連するという報告がもっとも多く見られる。cut off 値は0.8~1.7mg/dℓと報告によりさまざまであるが^{8)11)~13)}、1.0mg/dℓを cut off 値とするものが多い。特に周生期もしくは乳児期に発見された症例に関しては1歳時の血清 Cr 値が腎予後と関連するとされている。われわれの検討においても減圧術後の nadir sCr 値が1.0mg/dℓを超えていた症例はその後全例予後不良群となっていた (p<0.001)。

さらに今回の検討の結果、初診時の腎機能障害および両側低/異形成腎の合併が長期腎機能予後と非常に深い関係があることがわかった。初診時の Cr 値に関しては過去の報告では評価がわかれている⁴⁾⁷⁾。本検討においては腎機能予後と強い相関が認められたが、初診時に腎機能障害があったとしても、その後腎機能が改善する症例も存在することも事実である。両側低/異形成腎の合併も同様の結果であった。しかし、初診時に両者をともに有していた場合は100%予後不良群へと進展しており、このような症例に対しては初期からの積極的なアプローチが必要と考えられる。また、本検討では初診時年齢、両側高度 VUR の合併、反復性尿路感染症の合併についてはいずれも腎予後との相関は認められなかった。

高度 PUV の場合には初診時にすでに尿路の荒廃を来していることが少なくない。こうした症例では弁の切開によって尿流は改善されても膀胱壁の不可逆的变化によって膀胱機能障害(以下、valve bladder)は改善がないため、腎機能障害が進行することがある。従って腎機能障害が重症化する前に早期の治療が必要ということになるが、そのためには出生前からの産科、新生児科など関連各科の総合的な対応と適切な治療が必要である。出生前からの介入については胎児治療が挙げられる。胎児治療には1980年代より行われている膀胱羊水腔シャントがよく知られているが¹⁴⁾、最近では内視鏡を用いて胎児に膀胱瘻を作成し、順行性に弁を切開する方法も考案されている¹⁵⁾。しかし、胎児治療はその有用性を示す報告がいくつかあるものの¹⁴⁾¹⁶⁾、現在のところ母子ともに高いリスクを負うこと、手術適応・時期・方法が確立されていないことなどから広く行われるまでに至っていないのが現状である。また、腎機能障害の進行を防ぐ目的で薬物療法が考えられている。16人のアルブミン尿が出ている重症逆流性腎症の児に対してアンギオテンシン変換酵素阻害薬 (angiotensin-converting enzyme inhibitor :

以下、ACE-I)を2年間投与した結果、全例アルブミン尿が減少し腎機能障害の進展を緩徐にすることができたとする報告や¹⁷⁾、PUV症例で尿中のTGF- β を測定した結果、腎機能が悪いほど尿中排泄量が多かったが、ACE-Iを内服していた症例では排泄量が低値であったという報告もあり¹⁸⁾、ACE-IおよびアンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blocker:以下、ARB)に期待が持たれる。しかし、長期的な効果や副作用についてはまだわかっておらず今後の前方視的な検討が望まれる。

結 語

- ①PUV患児における長期腎機能予後に影響を及ぼす因子は、初診時腎機能障害、両側低/異形成腎の合併、nadir sCr>1.0mg/dℓであり、特に前2者とともに合併していた場合は100%腎機能障害を残すと考えられる。
- ②PUVの腎機能障害は不可逆的で、早期に適切な治療を行っても進行を防げない症例が存在する。しかし、危険因子を有する児に対しては出生前からの関連各科の総合的な対応と、さらに生後の嚴重な尿路管理に加えて先を見越した適切な治療が必要である。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。」

参 考 文 献

- 1) Ardissino G, Daccò V, Testa S, Bonaudo R, Claris-Appiani A, Taioli E, Marra G, Edefonti A, Sereni F; ItalKid Project: Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics*. 111: e382-387, 2003.
- 2) Smith GH, Canning DA, Schulman SL, Snyder HM 3rd, Duckett JW: The long-term outcome of posterior urethral valves treated with primary valve ablation and observation. *J Urol* 155: 1730-1734, 1996.
- 3) Ylinen E, Ala-Houhala M, Wikström S: Prognostic factors of posterior urethral valves and the role of antenatal detection. *Pediatr Nephrol*. 19: 874-879, 2004.
- 4) Tejani A, Butt K, Glassberg K, Price A, Gurumurthy K: Predictors of eventual end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol*. 136: 857-860, 1986.
- 5) DeFoor W, Clark C, Jackson E, Reddy P, Minevich E, Sheldon C: Risk factors for end stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Urol*. 180: 1705-1708, 2008.
- 6) Ansari MS, Gulia A, Srivastava A, Kapoor R: Risk factors for progression to end-stage renal disease in children with posterior urethral valves. *J Pediatr Urol*. 6: 261-264, 2010.
- 7) Sarhan O, El-Dahshan K, Sarhan M: Prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves treated by primary valve ablation. *J Pediatr Urol*. 6: 11-14, 2010.
- 8) 後藤敏明, 浅野嘉文, 野々村克也, 富樫正樹, 小柳知彦: 後部尿道弁21症例の治療経験. *日泌尿会誌* 82: 1097-1104, 1991.
- 9) 土屋正己, 村上睦美: 先天性腎尿路奇形のスクリーニングと超音波所見. *日児誌* 107: 446-458, 2003.
- 10) Agarwal SK, Fisk NM: In utero therapy for lower urinary tract obstruction. *Prenat Diagn*. 21: 970-976, 2001.
- 11) Connor JP, Burbige KA: Long-term urinary continence and renal function in neonates with posterior urethral valves. *J Urol*. 144: 1209-1211, 1990.
- 12) Denes ED, Barthold JS, González R: Early prognostic value of serum creatinine levels in children with posterior urethral valves. *J Urol*. 157: 1441-1443, 1997.
- 13) Haw BL, Hymes LC, Trulock TS, Woodard JR: Prognostic features in infants with obstructive uropathy due to posterior urethral valves. 133: 240-243, 1985.
- 14) Freedman AL, Johnson MP, Smith CA, Gonzalez R, Evans MI: Long-term outcome in children after antenatal intervention for obstructive uropathies. *Lancet* 354: 374-377, 1999.
- 15) Quintero RA, Shukla AR, Homsy YL, Bukkapatnam R: Successful in utero endoscopic ablation of posterior urethral valves: a new dimension in fetal urology. *Urology*. 55: 774, 2000.
- 16) Ruano R, Duarte S, Bunduki V, Giron AM, Srougi M, Zugaib M: Fetal cystoscopy for severe lower urinary tract obstruction--initial experience of a single center. *Prenat Diagn*. 30: 30-39, 2010.
- 17) Lama G, Salsano ME, Pedulla M, Grassia C, Ruocco G: Angiotensin converting enzyme inhibitors and reflux nephropathy: 2-year follow-up. *Pediatr Nephrol*. 11: 714-718, 1997.
- 18) MacRae Dell K, Hoffman BB, Leonard MB, Ziyadeh FN, Schulman SL: Increased urinary transforming growth factor-beta (1) excretion in children with posterior urethral valves. *Urology*. 56: 311-314, 2000.

Prognostic factors of posterior urethral valves in children

*¹Division of nephrology, Saitama Children's Medical Center

*²Department of Neonatology, Juntendo University Shizuoka Hospital

*³Department of Pediatrics, Juntendo University Nerima Hospital

*⁴Division of urology, Saitama Children's Medical Center

*⁵Department of Pediatrics, The Jikei University School of Medicine

Daishi Hirano*¹, Shuichiro Fujinaga*¹, Amane Endo*¹, Naoto Nishizaki*²,
Hiroaki Kanai*¹, Yoshiyuki Ohtomo*³, Kenichiro Kobayashi*⁴, Minoru Tada*⁴,
Nobuo Usui*⁵, Hiroyuki Ida*⁵

Objective : To aim of the study was to identify the variables which affect long-term renal outcome in children with posterior urethral valves (PUV).

Materials and methods : A retrospective analysis was performed of 46 children presenting our institution with a diagnosis of PUV from 1987 to 2009. The following risk factors for progression to chronic kidney disease (CKD) or end-stage renal disease (ESRD) were analyzed : serum creatinine (sCr) at presentation, hypo/dysplastic kidney at diagnosis, bilateral grade 3 or higher vesicoureteral reflux (VUR) at diagnosis, nadir sCr greater than 1.0mg/dl, recurrent febrile urinary tract infection (UTI), and age at presentation. Patients were divided into two groups : favorable group and poor group.

Result : The outcome was poor in 5 patients (11%) and was associated with a significantly higher sCr at presentation ($P<0.001$), with hypo/dysplastic kidney ($P<0.001$) and higher nadir sCr ($P<0.001$).

Conclusions : Poor long-term renal outcome among patients with PUV is associated with initial sCr concentration, presence of hypo/dysplastic kidney, and nadir sCr concentration after relief of valvular obstruction.

Key words : posterior urethral valves, end-stage renal disease, risk factor