1歳未満で発見された VUR106症例における逆流性腎症

特に治療別にみた腎実質瘢痕の新生・進展の検討

東京都立清瀬小児病院泌尿器科 (主任: 川村 猛副院長)

松尾 康滋¹⁾ 小川 修²⁾ 波多野智巳³⁾ 佐久間孝雄⁴⁾
穴戸清一郎 中井 秀郎 川村 猛

REFLUX NEPHROPATHY WITHIN FIRST YEAR OF LIFE

Studies of its Clinical Features and Kidney Scar-Formation According to Treatment Modalities

Yasushige Matsuo, Osamu Ogawa, Tomomi Hadano, Takao Sakuma, Seiichiroh Shishido,
Hideo Nakai and Takeshi Kawamura

Department of Urology, Tokyo Metropolitan Children's Hospital

Clinical data of 106 patients (177 renal units) with vesicoureteral reflux diagnosed within first year of life were reviewed to clarify its clinical feature and reflux nephropathy.

1) 82.1% (87/106) of them were boy, 83.1% (147/177) of renal units had high grade reflux (VUR grade III or more). These findings suggested that some of them were Fetal Vesicoureteral Reflux.

2) At presentation, 57.1% (101/177) of renal units showed renal parenchymal scars and 18.9% (20/106) of cases had renal dysfunction (s-Cr $\geq$ 0.6 mg/dl). Renal dysplasia or hypoplasia was found in rather high incidence of 8.5% (15/177) suggested that normal fetal nephrogenesis is also disturbed in early infants having VUR.

3) The patients having multiple renal scarring bilaterally had significant impaired both tubular and glomerular function, showing reflux nephropathy.

4) During more than 2 years follow-up on 102 renal units, totally 29 of them (28.4%) showed new scar-formation and/or scaradvancement. Among the kidneys more than grade III reflux and undergone antireflux surgery, those with delayed surgery had the incidence of new scar-formation and/or scar-progression as high as 48.6% (18/37). On the other hand, in those with immediate surgery, the incidence was much lower of 14.3% (5/35). In addition, the incidence in case of non-surgery was 38.5% (5/13).

Indication or timing of antireflux surgery for infants is still controversial, however, the above results suggest that early antireflux surgery which aimed to eliminate reflux and risk of upper urinary tract deterioration from infantile immatured kidney is more beneficial in order to prevent progression of renal scarring and attain normal renal development.

We believe that early antireflux surgery should be done for infants having high grade reflux.

Key words: reflux nephropathy, infantile, early antireflux surgery

要旨: 1歳未満の膀胱尿管逆流106例177腎について腎瘢痕, 逆流性腎症について検討した。

その特徴として以下のことが挙げられる。

① 男児が82.1% (87/106) と多数であり, 高度逆流症例 (VUR Grade III 以上) が83.1% (147/177) を占めた。その特徴より Fetal Vesicoureteral Reflux の関与が考えられる。

② 初診時すでに実質に及ぶ腎瘢痕を有する腎が57.1% (101/177) 存在し, 18.9% (20/106) の症例

¹⁾現 群馬大学医学部泌尿器科学教室

²⁾現 延岡クリニック

³⁾現 総合太田病院泌尿器科

⁴⁾現 神戸大学医学部泌尿器科学教室

に腎機能低下 (s-Cr $\geq$ 0.6mg/dl) を認めた。また、8.5% (15/177) に異形成・低形成腎を認め、VUR の胎生期正常発生に対する影響が示唆された。

③ 両側に複数個の腎瘢痕を認める群は他の群に比べ、有意に尿細管・糸球体機能障害を認め、すでに逆流性腎症が発症していたことが疑われた。

④ 2年以上の経過観察で28.4% (29/102) で瘢痕の新生・進展を認めた。VUR Grade III 以上では初回入院より3カ月以内に手術を施行した早期手術例は14.3% (5/35) が瘢痕の新生・進展をみたに過ぎないが、晚期手術例では48.6% (18/37) に、逆流防止術非施行例では38.5% (5/13) に瘢痕の新生・進展が見られた。

VUR を有する乳児に対し、早期手術は乳幼児の未熟な腎組織に対する環境を改善することにより腎瘢痕新生・進展を回避し、正常な腎発達を期待するために有効であり、とくに高度 VUR 例には積極的に施行するべきと考えられる。

キーワード：逆流性腎症，1歳未満，早期手術

結 言

膀胱尿管逆流 (以下 VUR) は小児の上部尿路感染の代表的基礎疾患である。この感染および逆流による水力学的な上部尿路への影響は腎瘢痕形成を含む腎実質病変を招来し逆流性腎症 (以下 RN) を引き起こす。RN 症例では腎機能障害、蛋白尿、高血圧などの発症に至る症例がみられ、さらには末期腎不全に至るものも少数ながら存在し、乳児期に既に症状を呈するものもみられる。VUR と腎瘢痕、RN の関連についての検討を行う上で、VUR による乳児期の未熟な腎臓に対する影響を理解することは重要と考えられる。今回われわれは乳児期に発見された VUR 症例に対し、その臨床的特徴と RN について検討を行った。

患者背景及び方法

A. 対象症例

1979年1月より1992年3月の間に東京都立清瀬小児病院泌尿器科を受診した VUR を呈した症例のうち初診時1歳未満の症例106例177腎尿管を対象とした。

男児87例、女児19例、両側例71例、片側例35例 (右15例、左20例)、原発性95例158腎、2次性11例19腎 (後部尿道弁7例13腎、尿道リング1例2腎、神経因性膀胱3例4腎)。

腎瘢痕および RN の新生・進展は観察期間が2年を越えた60例102腎尿管について、観察期間内の治療により早期手術群 (初回入院より3カ月以内に逆流防止術施行) 21例38腎、晚期手術群 (初回入院後3カ月以上経過の後逆流防止術施行) 23例39腎、逆流防止術非施行群16例25腎に分け、検討を行った。

B. 方 法

a) VUR の診断：全例排尿時膀胱造影 (以下 VCG) ・内視鏡を施行し、原発性、2次性の鑑別を行っ

た。分類は国際分類によった (以下 VUR Grade にて示す)。その後3～6カ月ごとに VCG を行い、逆流の経過観察を行った。

b) 腎瘢痕の診断：腎瘢痕の分類は Smellie¹⁾らの分類を細分類化した Scarring grade に拠った²⁾³⁾ (Fig. 1)。

全例に排泄性尿路造影 (以下 IVP) を、1988年以降は^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィ (以下 DMSA 腎

Fig. 1 Scarred Kidney の分類

シンチ)も施行し Scarring grade を決定した。経過観察は1～2年ごとに IVP, DMSA 腎シンチを行い、瘢痕の新生・進展について観察した。

c) 腎機能の評価：初回入院時に血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、尿蛋白、尿中 β_2 ミクログロブリン (以下 $u\text{-}\beta_2\text{MG}$)、尿中 NAG (以下 $u\text{-NAG}$)、高血圧の有無について評価した。その後は外来にて6～12カ月ごとに検査を行った。 $u\text{-}\beta_2\text{MG}$ 、 $u\text{-NAG}$ は尿中クレアチニン値補正し、 $u\text{-}\beta_2\text{MG}/u\text{-Cr}$: mg/gCr 、 $u\text{-NAG}/u\text{-Cr}$: U/gCr で求めた。高血圧については入院時の血圧測定にて平均110/80mmHg を越えるものを異常と判定した⁴⁾。

d) 治療内容：原則として軽度逆流 (VUR Grade II 以下) で瘢痕を認めないものを保存療法に、高度逆流または実質に及ぶ瘢痕を有するもの、尿管口の位置・形状が high grade なもの、保存療法で上部尿路感染症をコントロールしえないものを手術適応として治療を行った。その結果、75例に逆流防止術を施行した。術式は主に Politano-Leadbetter 法または Amar-Paquin 法で行った。手術時期は症例により異なるが1988年以前は生後13～18カ月にピークがあったが、以後は早期手術が多くなり、生後7～12カ月に行う症例が最も多くなった。逆流の再発のため、再手術が必要になった症例は5例であった。それらの初回手術時期は平均13カ月であり、手術時期による偏りはない。また、現在のところ31例が逆流防止術を施行せずに経過を観察している。その他の手術として後部尿道弁 (尿道リング) 切除7例、ループ尿管皮膚瘻造設3例、上半腎切除2例、腎摘1例を施行した。

統計学的処理は t-検定および χ^2 検定を用いて行った。

C. 結 果

a) 初診時所見について

1. 主訴：尿路感染症が96例で最も多く、ほとんどの症例が発熱をともなうなどの有症候性尿路感染症を主訴としている。うち16例は複数回の腎盂腎炎を当院受診前におこしていた。その他、嘔吐4例、急性腎不全、 $u\text{-}\beta_2\text{MG}$ 異常高値、他疾患精査中に発見、体重増加不良各2例、出生前超音波検査で上部尿路拡張、3カ月健診時超音波検査で上部尿路拡張各1例であった。 $u\text{-}\beta_2\text{MG}$ 異常高値で受診した2症例は3カ月検診時に行われるスクリーニング異常症例であった。急性腎不全を呈したうち1例は2次性症例 (後部尿道弁) であった。

2. VUR grade 及び Scarring grade

VUR grade (Fig. 2) : III, IV が128腎尿管 (72.3%) と多数を占めた。また2次性症例についても同様に19

Fig. 2 VUR Grade の分布

Fig. 3 各 VUR Grade における Scarring grade

Fig. 4 初診時血清クレアチニン値と左右別の Scar-ring Grade

腎尿管中16腎尿管(84.2%)がIII以上であった。

腎瘢痕 (Fig. 3)：実質に及ぶ瘢痕 (Scarring grade II 以上) を101腎 (57.1%) に、複数個の瘢痕を75腎 (42.4%) に認めた。

VUR Grade と Scarring grade の関係：実質に及ぶ瘢痕 (Scarring grade II 以上) は VUR Grade II 以下では30腎中6腎(20%)であったが、VUR Grade III 以上では147腎中95腎(64.6%)に、さらに VUR Grade IV 以上に限ると75腎中59腎(78.7%)に認めた。

異形成・低形成腎の合併：15腎(8.5%)に異形成腎、低形成腎を思わせる所見を認めた。その中で、3症例は両側に同所見を認めた。また逆流を有しない対側腎3腎に異形成・低形成腎の所見を認めた。

3. 腎機能

初回入院時、全例尿蛋白、高血圧を認めなかった。

血清クレアチニン値と Scarring grade (Fig. 4)：Schwartz ら⁵⁾の1歳児の血清クレアチニン正常値 $0.41 \pm 0.10 \text{mg/dl}$ より 0.6mg/dl 以上を明らかな腎機能異常と設定した。異常値は106例中20例(18.9%)に

認めた。両側とも実質の単数の瘢痕以下の症例(グラフ上、点線で囲った範囲)には3例を除き異常値を認めなかった。また、両側複数個の瘢痕を認めた18例中10例(55.6%)に異常値を認めた。

Scar の程度と腎機能障害 (Table)：腎瘢痕の程度に応じ、以下の4群に分け検討した。

A 群：両側とも実質に及ぶ瘢痕を認めない(28例)。

B 群：一侧にのみ腎実質に及ぶ瘢痕を認めるが、対側は実質瘢痕を認めない(39例)。

C 群：一侧に画像診断上異形成・低形成腎の所見を有し、対側は実質瘢痕を認めない(11例)。

D 群：両側に腎実質に及ぶ瘢痕または画像診断上異形成・低形成腎の所見を認める(28例)。

4項目ともD群とA、B各群間で有意差を認め、C群はGFRでB群との間で有意差を認めたものの、他の項目では有意差を認めなかった。糸球体・近位尿管機能ともD群は他群に比べ、障害されていた。

b) 腎瘢痕の変化 (Fig. 5)

平均観察期間は 51.6 ± 32.3 カ月であった。29腎(28.4%)で瘢痕が新生または進展している。

VUR Grade との関連：VUR Grade II では1例のみ瘢痕が新生したのに対し、VUR Grade III では42腎中13腎(31.0%)、IVでは33腎中13腎(39.4%)で瘢痕が新生・進展した。

治療法との関連：

手術時期と瘢痕の変化：術後平均観察期間は 44.2 ± 29.5 カ月であった。逆流防止術施行群の瘢痕新生・進展は77腎中23腎(29.9%)であった。早期手術群では38腎中5腎(13.2%)で瘢痕の新生・進展が見られたに過ぎない。しかし、晚期手術群では39腎中18腎(46.2%)で瘢痕が進んでおり、あきらかな差を認めた ($p < 0.05$)。

また瘢痕の新生・進展の見られなかった28例の手術時期は 14.5 ± 8.1 カ月であったが、新生・進展の見られた16例は 20.9 ± 10.3 カ月であり、あきらかな差を認めた ($p < 0.05$)。

Table Scar の程度と腎機能障害

	s-Cr	GFR (ml/min/m ²)	u-β ₂ MG/u-Cr	u-NAG/u-Cr
A群	0.41 ± 0.11 (n=28)	50.4 ± 16.0 (n=28)	0.97 ± 1.10 (n=21)	17.15 ± 9.20 (n=17)
B群	0.39 ± 0.09 (n=39)	52.3 ± 14.6 (n=39)	2.30 ± 5.40 (n=30)	21.75 ± 18.48 (n=27)
C群	0.44 ± 0.10 (n=11)	37.2 ± 16.0 (n=11)	1.66 ± 1.93 (n=8)	23.41 ± 10.41 (n=6)
D群	0.55 ± 0.17 (n=28)	38.7 ± 13.5 (n=28)	22.60 ± 43.70 (n=19)	34.51 ± 21.00 (n=15)

* : $P < 0.05$ ** : $P < 0.01$

Fig. 5 VUR Grade, 逆流防止術施行時期による Scar の変化

各 VUR Grade 毎についても早期手術群より晚期手術群に瘢痕の新生・進展が多く認められ、とくに VUR Grade IV では早期群14腎中 2 腎 (14.3%) に対し、晚期群17腎中10腎 (58.8%) とあきらかな差を認めた ($p<0.05$)。

保存療法と瘢痕の変化：逆流防止術非施行例および初診より 2 年以上経過し逆流防止術を施行した21例34

腎について検討した。初診よりの平均観察期間は 39.4 ± 27.3 カ月であった。逆流防止術施行例は手術前の瘢痕とした。また逆流防止術非施行例16例25腎では 5 例 5 腎 (20%) が逆流自然消失をみた。34腎中 8 腎 (23.5%) で瘢痕の新生・進展をみた。

最終観察日において逆流防止術未施行であった16例 25腎を VUR Grade について検討した。逆流防止術未

施行例は VUR Grade II, III が多く、手術例は VUR Grade III, IV が多数をしめる点で異なっているが、VUR Grade III 以上についてみると逆流防止術未施行例13腎中5腎(38.5%)で癒痕新生・進展をみたが晩期手術例の37腎中18腎(48.6%)と同程度であり、有意差は認めないものの早期手術例35腎中5腎(14.3%)に劣る結果であった。

癒痕の新生・進展の時期：観察期間の長短の問題もあり、一定の傾向がみられなかった。

考 察

VUR は小児期の上部尿路感染症の基礎疾患として重要である。感染、高圧逆流、腎内逆流、下部尿路通過障害などが原因となり上部尿路に引き起こす形態変化が腎癒痕であり、RN とは Bailey⁹⁾の定義によれば VUR にともなう腎の形態異常を指し、広義には VUR にともなう腎形態機能障害を広範に指している²⁷⁾。RN の病理形態学的特徴の中核を成すものは腎癒痕であり、腎癒痕が高度かつ広範になることにより機能ネフロン減少、腎の虚血的变化がおこるため、進行性腎機能障害・蛋白尿・高血圧を引き起こし進行 RN にいたる。今回検討した乳児期に発見された VUR と RN の病態をあきらかにすることは未熟な腎組織に対して容易に引き起こされるであろう腎癒痕の新生・進展、RN の進行を予防回避していく上で重要である。

今回の検討対象の乳児期に発見された VUR 症例は以下の4点が特徴として挙げられる。

- ① 男児が多数を占め、高度逆流症例が多い。
- ② 初診時すでに腎癒痕を有するものが多い。
- ③ 異形成・低形成腎が高率に見られる。
- ④ 逆流の防止、消失にかかわらず、1/4の症例で癒痕の新生・進展が認められる。

近年の胎児超音波診断の進展で出生前の上部尿路の拡張所見および新生児期の VCG 所見より子宮内ですでに VUR が起こっていると推定される Fetal Vesicoureteral Reflux (以下 FVUR) が報告されている。今回の検討例の中で1例の FVUR 症例を、最近の出生前診断に関する自験例でも出生前に尿路に異常を認めた20例中1例に出生後診断で VUR をみている。FVUR と今回の対象症例とは男女比で男児が多い点、VUR grade III, IV に症例が集中している点^{8)~11)}等同様の傾向を有している。この原因として Gordon ら¹⁰⁾はこの年齢群の逆流の原因が主として膀胱尿管移行部の解剖学的異常に起因し、それが男児に多くみられるためとしている。以上より今回の対象症例のうちの多

くがすでに胎児期より VUR を有していることが疑われた。

腎癒痕は画像診断上、腎杯の変形を伴う腎実質の局所的な萎縮・菲薄化所見として認められる。以前は診断には IVP の所見に拠っていたが腎実質の癒痕の描出は^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィーを用いることでより正確に診断できる。とくに、今回対象になった乳児期では腸管ガス像によって IVP 上のネフログラムの判読が困難となることが多く、腎シンチグラフィー施行例では実質の癒痕の判定はそれによった。Farnsworth ら¹²⁾は高度逆流または上部尿路感染の既往のある1歳未満の113例に^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィーと IVP をほぼ同時期に施行し、実質の異常を示す鋭敏性について両者を比較したところ、腎シンチグラフィーで癒痕を指摘された67腎中 IVP で捕捉されたものは21腎のみであり、また反対に IVP で描出され腎シンチグラフィーでは描出しえなかった癒痕は3例だけであったとその有用性を報告している。

腎癒痕の発症進展のメカニズムについては諸説あり、意見の統一を見ていない。しかし、その発症進展因子はいくつか挙げられており、1) 発生異常を伴う尿管芽の存在、2) 無菌尿の長期にわたる逆流による腎実質障害、3) 感染尿の腎乳頭内への逆流と実質の感染性炎症、4) 下部尿路通過障害などに代表される²⁾³⁾¹³⁾¹⁴⁾。これらは互いに関連し合って作用し、腎癒痕を発症進展させている。

症例の中に異形成腎あるいは画像診断上低形成腎を合併するものが多くみられたが、VUR 症例で所属腎に異形成腎を認めることについては以下の様な関連が考えられている。異形成腎の発生の原因は、逆流の発生源となる膀胱三角部の形成不全、尿管口側方偏位の原因となる Wolff 氏管から発生異常をきたした尿管芽に十分に後腎組織が所属しないこととされる¹⁵⁾。自験例2歳以上315例545腎についての検討⁹⁾では1.8%に異形成・低形成腎を認めるのみであったのに対し今回の対象症例では8.5%の高率に認められた。Beck ら¹⁶⁾が妊娠前期よりの尿路の閉塞状態が異形成腎の誘因になるとしているが、FVUR や、その後も継続する VUR が間欠的なかつ機能的な閉塞機転となり、異形成腎の原因として作用したのと考えられよう。Risdon¹⁷⁾は、乳児期に腎機能不全に陥った症例では拡張した上部尿路と形成異常腎を伴うものではその腎機能異常は主として胎児期の腎の発達異常によると述べている。このように胎児期の腎の発達異常に端を

発する異形成・低形成腎では、早期に腎機能障害を来しやすい。そのような逆流を合併した異形成・低形成腎の早期発見は重要であると考ええる。

腎癬痕の新生・進展において尿路感染による炎症は重要な役割をもつ。Smellie ら¹⁾は腎癬痕の進展期では全例に尿路感染を認め、Arima ら¹⁸⁾は1歳未満のVUR 67例について腎癬痕が新生・進展した16腎のうち13腎は感染のコントロール困難により逆流防止術を施行した群に含まれ、全例がVUR Grade IV^{*}以上であったと報告し、腎癬痕の新生・進展には繰返す尿路感染と高度VURに伴う腎内逆流が関与すると述べている。今回の検討の中は106例中96例が尿路感染を主訴に受診しており、感染尿の腎内逆流を契機としその後続く免疫学的機序により癬痕が進展するとするbig bang theory¹⁹⁾の報告もあり、仮に頻回でなくとも尿路感染の存在は看過できない。

無菌尿の長期にわたる逆流による腎癬痕形成については、Hodson ら²⁰⁾は継続する膀胱内圧の上昇があれば無菌尿の逆流のみで尿路感染がなくとも腎癬痕が生ずると報告している。また、FVUR 例でFocal scarが発生する報告⁹⁾があり、いずれも高度逆流であることから無菌尿での高圧逆流で腎癬痕が生じうることを裏付ける。しかしながら、Hodson ら²⁰⁾も感染尿の逆流の方が癬痕を作りやすく、またGordon ら¹⁰⁾は無菌尿によるFVUR 18腎ではFocal scarが全く認められなかったと報告しており見解の統一をみない。

下部尿路通過障害を伴う2次性症例は原発性症例に比べ、高度逆流が多くまた尿路系が高圧環境になりやすく、水腎性変化がみられることが多くなる特徴を有している。Perez ら²¹⁾は脊髄髄膜瘤症例についてVUR Grade, Compliance, Hyperreflexia, Leak pressure, 括約筋機能の5項目から上部尿路の荒廃のリスクについて検討している。それによるとハイリスクグループでは39%で上部尿路の荒廃をきたしたが、ローリスクグループでは9%に過ぎなかったと述べている。原発性症例でも水腎様所見が認められるものでは機能的に閉塞様機転が働くものと考えられる。これらにより、癬痕新生・進展の機序が修飾され、また、胎児期よりの逆流に加えた閉塞性の因子が腎の発生過程に影響し部分的な異形成腎が生じうるなどの2次性VURは、癬痕の生ずる危険性は原発性VURに比べ更に高くなる。また、原発性VURでも水腎を生じるような逆流では、同様に逆流性因子と閉塞性因子が腎の発生過程に影響するものと考えられる。

腎癬痕の新生・進展については主に乳幼児期におけるとされ、5歳を越えての新生や進展は稀とされていた²²⁾。今回の検討では約1/4の症例で逆流の消失とは関係なく癬痕の新生や進展をみている。観察期間が2年から最長10年であるという問題があるが、新生・進展の時期に一定の傾向を認めておらず、5歳を越えての新生・進展が8腎に認められている。これはSmellie ら¹⁾の少なくとも10歳まで新生・進展が起こりうるという主張に一致し、またこの主張を受けShimada ら²³⁾は、腎癬痕についての経過観察は逆流が消失しても15歳まで続けるべきだとしている。癬痕新生・進展についての観察は思春期後期まで続けられるべきと考えられる。

RNの発症の原因は後天的には前述の機序により生じた高度な癬痕、先天的には異形成・低形成腎によって機能的腎実質量、ネフロン数の減少が起こり、単位ネフロン当りの濾過量が増加することにより、惹起される濾過アルブミンの増加、蛋白尿の出現が、糸球体硬化、ひいてはCcrの減少を起こすとするHyperfiltration説²⁴⁾が有力と考えられる。また、広範な腎癬痕と動脈の硬化性病変による腎の虚血性変化が高レニン血症を来し、高血圧の発症をみる。初診時すでにs-Cr, GFR低下をみている症例は高度癬痕または異形成腎症例であり、既に機能ネフロン数の減少を来していると推測される。経過観察群の1例はすでに思春期に入っているが、他の症例はまだ幼児期であり、身長、体重の増加や、蛋白質経口摂取の増加による相対的機能ネフロン数不足が残存ネフロンに対する過負荷状態を起こすまでに至っていない。我々の1歳以下の症例では初診時すでに腎癬痕形成や腎機能障害が認められる症例が存在したが、高血圧・蛋白尿を有するものはまったく認められなかった。1歳未満の初診時にはまだ動脈硬化病変や糸球体硬化にいたっていないためと思われる。今後これらの症例が思春期にはいり、経過観察が重要となる。

治療方針は、抗菌剤長期投与による保存療法と逆流防止術による手術療法に分けられる。

今回検討した60症例102腎では2年以上保存療法で観察した例は34腎のみで、6腎では抗菌剤経口投与下に尿路感染の再発を認めないにもかかわらず癬痕の新生・進展を認めた。また、逆流の自然消失をみた5腎のうち2腎では癬痕の進展を認めており、これらは感染および逆流のコントロールによっても必ずしも癬痕の新生・進展は御しえないことを示唆する。

逆流防止術は44例73.3%に行われた。手術の時期は以前は体重8kg以上に成長するのを待って施術していたが最近はその時期を早めており、1歳未満での手術施行例も増えつつある。手術成功率についても早期手術による悪化は見られていない。また、手術時期と瘢痕の新生・進展について見ると、早期手術例での瘢痕進展が少なく、また瘢痕進展例と非進展例ではあきらかに手術時期に差が認められた。原発性症例でいつ手術に踏切るかは、逆流の自然消失がとくに身長、体重の増加が著しい乳児期に多く見られること、また成長による膀胱機能の発達が自然消失に寄与することもあり、乳児期は手術によらず数年の薬物療法によるコントロールを行ったのちとするべきであるとの主張がある。それに関連して Winter ら²⁵⁾は瘢痕の新生・進展を防ぐのは早期からのかつ十分な薬物治療であり、逆流防止術は瘢痕については影響を与えないと述べておりその方針を裏付けている。しかし McLorie ら²⁶⁾によると Grade III, IV の逆流では5年間の観察期間でそれぞれ50%, 70%に VUR が残存するとされ、また尿に感染がなくとも腎内逆流が存在すれば瘢痕が生じる可能性があるなど薬物療法中でかつ感染がコントロールしえても瘢痕の新生・進展のリスクが存在する。

われわれは小児期 VUR に対し積極的に VUR 防止術を行い、腎瘢痕の新生・進展について良好な成績を得ている²⁾。今回の検討対象である乳児例についても比較的早期に逆流防止術を行っており、1歳未満での逆流防止術も手術手技上とくに問題を認めず、瘢痕の新生・進展についても良好な成績を得た。同様に島田ら²⁷⁾も早期逆流防止術の有用性を示しており、1歳未満で VUR と診断され逆流防止術を施行した57腎における瘢痕の新生・進展率を手術時期で分け検討したところ、1歳未満で施術された20腎では5%のみであったのに対し、1歳以上で施術された37腎では32%にのぼったと報告している。

VUR Grade III 以上の高度逆流例では瘢痕の新生・進展を認める例が多いなか、早期手術群が晚期手術群に比べ良好な結果を得たことは、早期手術により乳幼児期の未熟な腎組織を高圧逆流のある環境から開放し、また上部尿路感染の危険などを減らすことは、正常な腎発達を期待するために有意義であることを示すものである。以上より、乳児期の早期の逆流防止術は腎瘢痕の新生・進展防止に有用であり、その適応はより一層検討されるべきと考える。

結 語

満1歳未満の VUR 106例177腎について腎瘢痕、逆流性腎症について検討を行った。

腎瘢痕の新生・進展の予防に早期手術が有効であることが示唆された。

稿を終えるにあたり、御校閲を賜った群馬大学医学部泌尿器科学教室山中英寿教授に深謝いたします。

なお、本論文の一部は第6回 RN 研究会(1991年、東京)において発表した。

文 献

- 1) Smellie, J.M., Ransley, P.G., Normand, I.C.S., Prescod, N. and Edwards, D.: Development of new renal scars. *Brit. Med. J.*, 290, 1957—1960, 1985.
- 2) 川村 猛: 逆流性腎症と尿路感染症. 治療, 75, 650—654, 1993.
- 3) 小川 修: 膀胱尿管逆流症(VUR)と逆流性腎症. 小児科診療, 54, 25—30, 1991.
- 4) 世山邦彦, 五十嵐隆: 新小児医学大系10E. 小児循環器学V, p. 211—213, 中山書店, 東京, 1986.
- 5) Schwartz, G.J., Haycock, G.B. and Spitzer, A.: Plasma creatinine and urea concentration in children: Normal values for age and sex. *J. Pediatr.*, 88, 828—830, 1976.
- 6) Bailey, R.R.: The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 1, 132—141, 1973.
- 7) 宮野 武, 生駒文彦, 福田 豊, 近田龍一郎, 小川 修, 島田憲次, 谷沢隆邦: ワークショップ『RN とは?その定義と診断についての再検討』. 第5回 RN 研究会記録集, p. 35—70, Reflux Nephropathy 研究会事務局, 東京, 1991.
- 8) Najmaldin, A., Burge, D.M. and Atwell, J.D.: Reflux nephropathy secondary to intrauterine vesicoureteric reflux. *J. Pediatr. Surg.*, 25, 387—390, 1990.
- 9) Scott, J.E.S.: Fetal ureteric reflux. *Brit. J. Urol.*, 59, 291—296, 1987.
- 10) Gordon, A.C., Thomas, D.F.M., Arthur, R.J., Irving, H.C. and Smith, S.E.W.: Prenatally diagnosed reflux: A follow-up study. *Brit. J. Urol.*, 65, 407—412, 1990.
- 11) Najmaldin, A., Burge, D.M. and Atwell, J.D.: Fetal vesicoureteric reflux. *Brit. J. Urol.*, 65, 403—406, 1990.
- 12) Farnsworth, R.H., Rossleigh, M.A., Leighton, D.M., Bass, S.J. and Rosenberg, A.R.: The detection of reflux nephropathy in infants by ^{99m}Tc Technetium dimercaptosuccinic acid studies. *J.*

- Urol., 145, 542—546, 1991.
- 13) 生駒文彦：逆流性腎症と逆流性糸球体症。日泌尿会誌, 80, 1545—1557, 1989.
 - 14) Steinhardt, G.F.: Reflux nephropathy. J. Urol., 134, 855—859, 1985.
 - 15) Mackie, G.G. and Stephens, F.D.: Duplex kidneys: A correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. J. Urol., 114, 274—280, 1975.
 - 16) Beck, A.D.: The effect of intra-uterine urinary obstruction upon the development of the fetal kidney. J. Urol., 105, 784—789, 1971.
 - 17) Risdon, R.A.: The small scarred kidney of childhood. *Pediatr. Nephrol.*, 1, 632—637, 1987.
 - 18) Arima, M., Matsui, T., Ogino, T., Shimada, K., Hosokawa, S., Mori, Y. and Ikoma, F.: Vesicoureteral reflux in infants under one year old. Urol., 41, 372—377, 1993.
 - 19) Tanagho, E.A.: Pyelonephritis and reflux nephropathy. *Jap. J. Nephrol.*, 28, 860—873, 1986.
 - 20) Hodson, C.J.: Formation of renal scars with special reference to reflux nephropathy. *Contrib. Nephrol.*, 16, 83—89, 1979.
 - 21) Perez, L.M., Khoury, J. and Webster, G.D.: The value of urodynamic studies in infants less than 1 year old with congenital spinal dysraphism. J. Urol., 148, 584—587, 1992.
 - 22) Winberg, J., Bollgren, I., Källénus, G., Möllby, R. and Svenson, S.B.: Clinical pyelonephritis and focal renal scarring. *Pediatr. Clin. North Am.*, 29, 801—814, 1982.
 - 23) Shimada, K., Matsui, T., Ogino, T., Arima, M., Mori, Y. and Ikoma, F.: Renal growth and progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux. J. Urol., 140, 1097—1100, 1988.
 - 24) Shimamura, T. and Morrison, A.B.: A progressive glomerulosclerosis occurring in partial five-sixths nephrectomized rats. *Am. J. Pathol.*, 79, 95—106, 1975.
 - 25) Winter, A.L., Hardy, B.E., Alton, D.J., Arbus, G. S. and Churchill, B.M.: Acquired renal scars in children. J. Urol., 129, 1190—1194, 1983.
 - 26) McLorie, G.A., McKenna, P.H., Jumper, B.M., Churchill, B.M., Gilmour, R.F. and Khoury, A. E.: High grade vesicoureteral reflux: Analysis of observational therapy. J. Urol., 144, 537—540, 1990.
 - 27) 島田憲次, 細川尚三, 東田 章：腎瘢痕の進展と問題点。日小泌会誌, 1, 50—51, 1993.
(1993年9月16日受付, 12月12日受理)