

二卵性双生児に発見された膀胱尿管逆流症の HLA 解析

近畿大学医学部附属病院泌尿器科 (主任: 栗田 孝教授)
能勢 和宏, 花井 禎, 杉山 高秀, 栗田 孝

泉大津市立病院泌尿器科 (部長: 片岡喜代徳)
梶川 博司, 片岡喜代徳

HLA TYPING IN TWINS WITH VESICoureTERAL REFLUX

Kazuhiro NOSE, Tadashi HANAI, Takahide SUGIYAMA and Takashi KURITA

From the Department of Urology, Kinki University of Medicine

Hiroshi KAJIKAWA and Kiyonori KATAOKA

From the Department of Urology, Izumiotsu Municipal Hospital

We treated 2 cases of vesicoureteral reflux (VUR) in twins. Case 1: A 6-year-old girl had grade 3 VUR on the right side and grade 1 VUR on the left side. Case 2: A 5-year-old girl, the younger sister of case 1, had grade 4 VUR on the right side. We treated these patients with bilateral anti-reflux-therapy (Cohen's method). We analyzed the HLA ABC locus in this family and found that these twins and their mother (who had been treated for bilateral VUR in childhood) were of the same haplotype, but not a haplotype previously reported. We believe that familial VUR should be aggressively investigated.

(Acta Urol. Jpn. 49 : 95-98, 2003)

Key words: Twins, VUR, HLA ABC locus

緒 言

膀胱尿管逆流症 (以下 VUR) は, 膀胱尿管移行部の構造や機能に先天的にあるいは後天的に異常があるため, 膀胱に貯留した尿が尿管あるいは腎盂, 腎実質にまで逆流する現象である。小児の尿路感染症のうち 25~50% に VUR が発見されると言われている¹⁾

VUR の好発時期は新生児から乳幼児期で, 家族内発生頻度も高い。最も多いのは同胞間, ついで親子間であるがその遺伝形式は明確にはされていない¹⁻⁴⁾。今回われわれは, 二卵性双生児に発生した VUR を経験したため, 家族内のヒトリンパ球抗原 (以下 HLA) を調査したため文献的考察をふまえて報告する。

症 例

症例 1

患者: 6 歳女児

主訴: 発熱

既往歴: 特記すべきものなし

家族歴: 実母が両側 VUR で観血的手術を施行した。

1998年に二卵性双生児の妹に右 VUR が認められ両側膀胱尿管新吻合術を行った。

現病歴: 1999年7月21日, 発熱と膿尿で当院小児科

に入院, 急性腎盂腎炎と診断された。同年7月28日, VUR を疑い静脈性腎盂造影 (以下 IVP) を施行したところ両側尿管の拡張が見られ (Fig. 1a), 同年8月10日排尿時膀胱造影 (以下 VCG) を施行した。右側に grade 3 の VUR, 左側に grade 1 の VUR を認めたため (Fig. 1b), 同年8月18日根治術目的に入院となった。

血液, 生化学所見に異常を認めなかったが, 検尿沈渣ではカテテル尿で膿尿を認め, 起因菌は *E. coli* であった。治療にはセフェム系抗生剤を内服投与し改善した。術前のレノグラムおよび術前腎ダイナミックスでは, 左右差なく, 正常な血管相, 分泌相, 排泄相の曲線を示していた。しかしながら再度膿尿が出現したため, 本症例は自然治癒を期待できないと考え, セフェム系抗生剤の予防的投与ののち, 同年8月23日に両側膀胱尿管新吻合術 (両側 Cohen 法) を行った。

術後3カ月後の IVP および VCG では, 両側 VUR が消失し, 両腎とも正常な排泄を呈した。

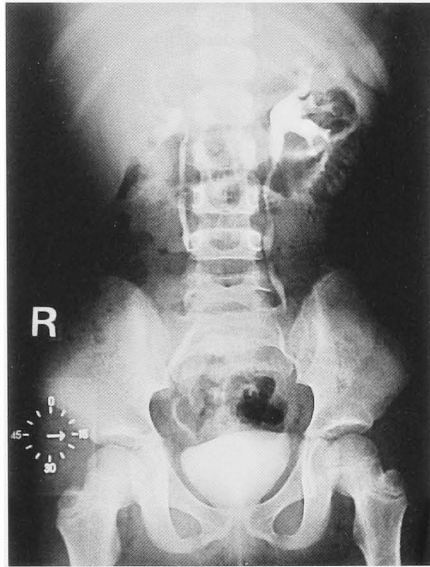
症例 2

患者: 5 歳女児

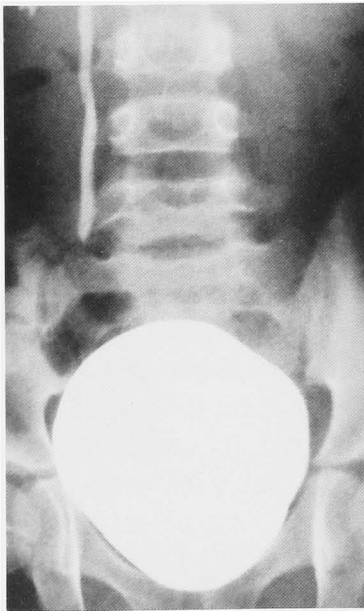
主訴: 膿尿

既往歴: 3 歳, 4 歳時に腎盂腎炎を発症しセフェム系抗生剤にて治癒。

家族歴: 実母が両側 VUR で観血的手術を施行した。



(a)

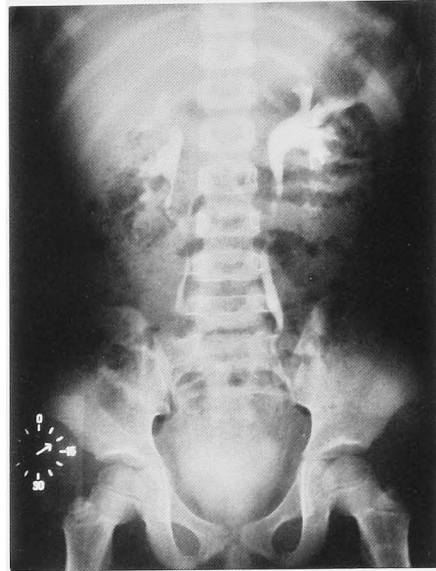


(b)

Fig. 1. a: IVP of Case 1 shows a bilaterally extended ureter. b: VCG of Case 1 shows grade 3 VUR on the right side and grade 1 VUR on the left side.

現病歴：1998年7月27日、幼稚園での検尿で膿尿を指摘され、尿路感染症の疑いで来院した。来院時のカテーテル尿ではWBC 10~15/hpfで、尿培養の結果は *E. coli* であった。治療にはセフェム系抗生剤を内服投与した。IVPを施行したところ右腎杯の拡張が見られ (Fig. 2a), VURを疑い同年7月31日VCG施行した。右側に grade 4 の VUR を認め (Fig. 2b), レノグラムおよび腎ダイナミックスでは、右腎の血管相の低下および取込み遅延、分泌相、排泄相の遅延を示していた。以上のことから同年8月28日根治術目的に入院となった。

血液、生化学所見に異常を認めなかった。セフェム



(a)



(b)

Fig. 2. a: IVP of Case 2 shows extension of the renal pelvis and calyx on the right side. b: VCG of Case 2 shows grade 4 VUR on the right side.

系抗生剤の予防的投与ののち、1998年8月31日に両側膀胱尿管新吻合術 (両側 Cohen 法) を行い、両側 VUR が消失した。術後1年後のIVPおよびVCGでは、両側 VUR が消失し、両腎とも正常な排泄を呈した。また、レノグラムおよび腎ダイナミックスでは、右腎の血管相、分泌相、排泄相の曲線は改善していた。

そこで、二卵性双生児とその母親に発生した VUR に対してその遺伝性を検討するため、家族全員の HLA ABC Locus について検討した。本2症例は同一のハプロタイプを有し、HLA ABC Locus で A24-, B52, 53, Cw1- であった。また、母親も

VUR の既往があったが, HLA ABC locus は A24-, B52 55, Cw1-であった. 長男に関して, VUR の存在した母親と妹2人と同じ HLA ABC locus であったため, 検尿, 腎超音波検査を施行したが VUR を示唆する所見や尿路感染の既往はなかった.

考 察

今回われわれが経験した2症例は, 二卵性双生児の妹に VUR が認められ, その1年後に尿路感染症が主訴で姉にも VUR が認められた. 尿路感染症と母親や姉妹に VUR の家族歴があったことが診断および治療を的確にできたのではないかと考えている. そこで VUR の遺伝性について考察する.

泌尿器科領域の遺伝性疾患については過去にも様々な検討がされており, VUR についても1955年に Stephans ら⁵⁾により一卵性双生児の症例が報告され, 1964年には Tobenkin⁶⁾により母親とその娘3人に発生した VUR の一家系の報告以来, 種々の報告がされている. しかしながら, 本邦に限ると1977年に平野ら⁷⁾が報告して以来, 海外に比べると家族内発生の認識はさほど高くないのが現状である.

遺伝性の探究について諸家の報告^{8,9)}では HLA タイピングを施行している. HLA の歴史は1936年にマウスの血液型に関連した抗原として発見されたことにはじまり, 以後研究が重ねられた後に, 臓器移植における Donor と Recipient の適合性, HLA 適合血小板輸血, 輸血後 GVH の予防, 各種疾患の診断の補助や親子鑑定などに施行されている. この HLA 遺伝子群はヒト第6染色体に位置し, 自己-非自己の識別に関与し, 免疫応答の誘導に深く関わる白血球抗原をコードしている. そして親子間で同じ環境なら HLA 遺伝情報は維持されるため, 遺伝性疾患の調査に有用であると言われている. Sengar ら⁹⁾は, HLA のハロタイプについて検討したところ, AW32 と BW21, A3 と B7, A9 と B40 の組み合わせが VUR に関連してと述べている. 逆に, Noe ら¹⁰⁾は, VUR は同胞間のみならず親子間にも高頻度で発生する. そのため遺伝形式は多因子遺伝よりも種々の penetrance (浸透性) をもった常染色体遺伝の可能性が高いと述べ, Lewy ら¹¹⁾は, 両親と7人の子供の家族のうち父親と3人の息子と1人の娘に VUR を認めたことから, VUR は常染色体優性遺伝であると述べている. また Middleton ら¹²⁾は, 祖父と3人の孫(男性)に VUR を認め, 父母および3人の孫(女性)に VUR を認めなかったことから, その遺伝形式は X連鎖遺伝であると述べている. 本2症例は同一の HLA ABC locus であったが, Sengar らの言う HLA の組み合わせはなく, 他の組み合わせでも VUR は発症するため, 本症例における HLA 検査は

遺伝性の解明に関して有意義ではなかった. また, 一組の家系で遺伝性についての議論はできないため, さらなる VUR 家系の検索の必要性を感じた. しかしながら, 本症例の結果より遺伝的素因については他の要素も十分考えられることを示唆していると思われる.

つぎに, どの様な点に注意して VUR の検索をすればよいのだろうか. 小児期の尿路感染症の50~60%は VUR が原因と考えられていることから, 検尿による膿尿や不明熱の既往についての問診は必須で, 特に手術適応の検討には, 尿路感染症の既往歴の検討は必須である. また, スクリーニングとしては非侵襲的な超音波検査も VUR の直接的な反映にはならないものの尿路奇形や腎障害の有無の重要で, 特にくり返す尿路感染症の既往のあるケースには上部尿路の検索としての尿路造影も可能なかぎり施行すべきであろう. また, VCG は現在のスクリーニング検査としてはすべての患者に施行することはまず不可能であるが, 上部尿路の異常や尿路感染を繰り返すケースには積極的に施行するほうが良いと考えている.

結 語

先に述べた諸氏の報告や仮説^{3,4,8-12)}と本症例からは遺伝形式の特定はできないが, 1982年に森下ら³⁾が報告した本邦99例中16例(16.2%)が家族内発生していることから, われわれも家族内発生に関して尿路感染症の既往や家族歴の問診と腎超音波検査, 特に尿路感染症の既往のあるケースは積極的に精査を勧めるほうが良いのではないかと考えている.

文 献

- 1) 寺島和光, 佐野克行, 関口由紀: 膀胱尿管逆流と家族内発生. 小児外科 **26**: 382-385, 1994
- 2) 吉岡俊昭, 宇都宮正登, 伊藤 博, ほか: 家族性膀胱尿管逆流. 泌尿紀要 **29**: 1307-1314, 1983
- 3) 森下文夫, 栃木宏水, 千種一郎, ほか: VUR の家族内発生に関する研究. 日泌尿会誌 **74**: 240-252, 1983
- 4) 山崎安人, 渡辺淳一, 野口 満, ほか: 膀胱尿管逆流症の家族内発症例. 泌尿紀要 **47**: 793-795, 2001
- 5) Stephans FD, Joske RA and Simmous RT: Megaureter with vesico-ureteric reflux in twins. Aust NZJ Surg **24**: 192-194, 1955
- 6) Tobenkin MI: Hereditary vesicoureteral reflux. South Med J **57**: 139-147, 1964
- 7) 平野哲夫, 有馬 滋, 稲田文衛, ほか: 家族性膀胱尿管逆流症. 西日泌尿 **39**: 780-784, 1977
- 8) 島 秀樹, 宮野 武, 安藤邦澤, ほか: 二卵性双生児に認められた同一尿路奇形; 両側 VUR と右低形成腎. 日小児泌会誌 **5**: 2, 1997

- 9) Sengar DPS, Rashid A and Wolfish NM : Familial urinary tract anomalies ; association with the major hisocompatibility complex in man. *J Urol* **121** : 194-197, 1979
- 10) Noe HN, Wyatt RJ, Peeden JN, et al. : The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J Urol* **148** : 1869-1871, 1992
- 11) Lewy PR and Belmann AB : Familial occurrence of non-obstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. *J Pediatr* **86** : 851-859, 1975
- 12) Middleton GW, Hawards SS and Gillenwater JV : Sex-linked familial reflux. *J Urol* **114** : 36-39, 1975

(Received on July 8, 2002)
(Accepted on October 5, 2002)