

家族性膀胱尿管逆流

住友病院泌尿器科（主任：板谷宏彬部長）

吉岡 俊昭・宇都宮正登

伊東 博・板谷 宏彬

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

並 木 幹 夫

FAMILIAL VESICoureTERAL REFLUX

Toshiaki YOSHIOKA, Masato UTSUNOMIYA,

Hiroshi ITOH and Hiroaki ITATANI

From the Department of Urology, Sumitomo Hospital

Mikio NAMIKI

*From the Department of Urology, Osaka University Medical School**(Director: Prof. T. Sonoda, M.D.)*

Between August 1979 and January 1983, 43 cases of primary vesicoureteral reflux were treated in our hospital. Among them 9 cases of 4 families occurred familiarly. They were all siblings: 3 boys and 6 girls aged between 2 years and 10 years. Five cases except for 4 probands of each sibling were discovered after aggressive prospective family study, but they had no clinical symptoms that suspected vesicoureteral reflux; one of them was found to be in a preuremic condition. The other 2 siblings were examined by a prospective family study but demonstrated no vesicoureteral reflux. Therefore, vesicoureteral reflux could be demonstrated in 5 of the 7 siblings who had been examined by a prospective family study. This rate was significantly high (71%).

Discussion is made about the necessity of prospective family study to discover asymptomatic patients with vesicoureteral reflux in the family, and the literature is reviewed.

Key words: Vesicoureteral reflux, Familial

緒 言

膀胱尿管逆流（以下 VUR）は再発性腎盂腎炎や腎不全の原因として重要な疾患であり、最近では、診断、治療に関してはほぼ確立されているようである。しかし、本疾患の家族内発生については遺伝形式など、いまだ確立された説は見られない。とくに本邦においては、平野ら¹⁾の4家系8例の報告、われわれの²⁾2家系4例の報告がなされているのみで、「VUR 研究班」の報告³⁾においてすら、本症の家族内発生については調査がなされておらず、この点に関しての認識は

低いように思える。

われわれは1979年8月より1983年1月までの3年6カ月間に加療した原発性 VUR 38家系43例中、前回報告例をあわせて4家系9例の家族内発生を経験したので、これらを一括して報告するとともに、prospective family study の重要性を強調し、若干の文献的考察を述べる。

症 例

第I家系

症例1：N.A. 2歳 女児

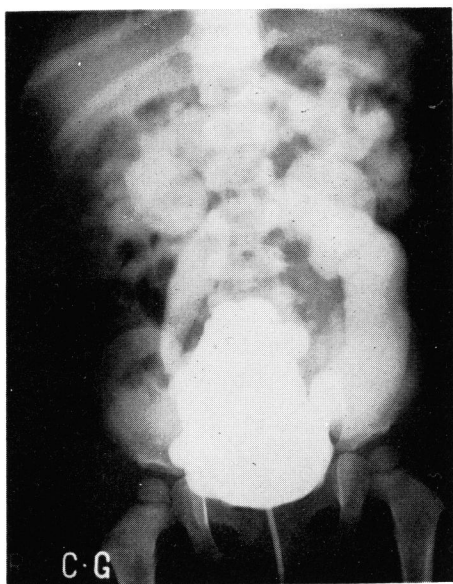


Fig. 1. Cystogram reveals bilateral grade IV VUR and megacystis. (Case 1)

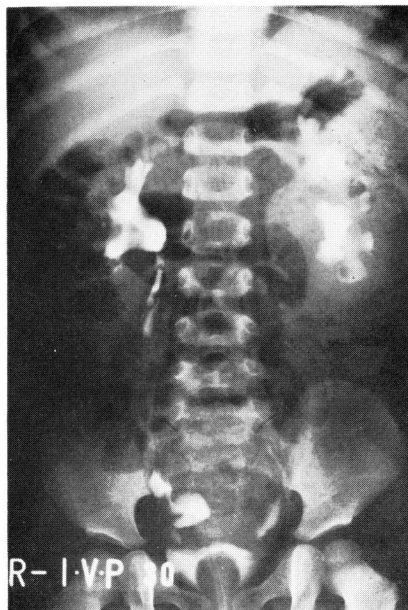


Fig. 2. IVP reveals mild calyceal change on right kidney and marked destruction with poor function on left (Case 1)

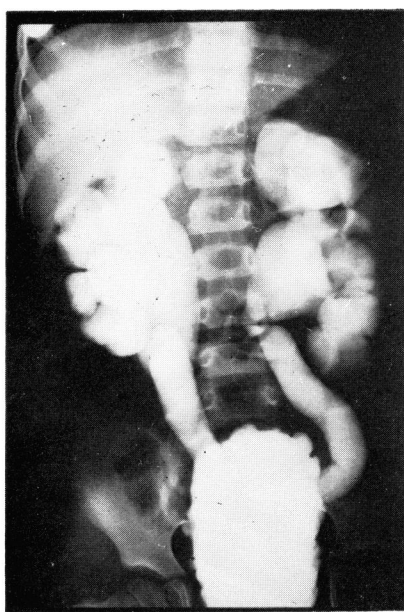


Fig. 3. Cystogram reveals bilateral grade IV VUR and megacystis. (Case 2)



Fig. 4. IVP reveals marked hydronephrosis with poor function of right kidney and left nonfunctioning kidney. (Case 2)

初診：1980年8月11日

主訴：腎盂腎炎

既往歴：ワニの涙症候群

現病歴：過去半年間に3度発熱をきたし、近医で膿尿を指摘され、当院小児科より当科を紹介され受診した。

現症：腹部がやや膨満している以外に異常を認めず。

検査成績：血液化学、Na 139 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 19 mg/dl, Cr 5 mg/dl, Ccr 33 ml/min, 検尿、蛋白(－), 糖(－), 赤血球(－), 白血球(－), 細菌(－)

レ線所見：膀胱造影で両側 Grade IV の VUR を認める。また、カテーテル挿入時、軽度の外尿道口狭窄を認め、megacystis を呈している (Fig. 1)。IVP で右腎杯の変形は中等度、左腎は高度の水腎で両側尿管の拡張を認める (Fig. 2)。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達不良であった。両側ともに尿管口の位置は正常、形態は Golf hole 型であった。

治療：水腎水尿管および拡張した膀胱の縮小を目的として balloon catheter を約3週間留置し、これらの改善を見た後、Politano-Leadbetter 変法にて膀胱尿管新吻合をおこなった。拡張した尿管は両側共 tapering をほどこし、6 F splint catheter を留置した。また、外尿道口切開もあわせておこない、16 F balloon catheter を留置した。術後14日および17日目に splint catheter を抜去し、23日目に balloon catheter を抜去した。一時的に腎機能の悪化を認めたが、その後順調に回復し良好な結果を得ている。

症例2：Y. A. 4歳 女児 症例1の姉

初診：1980年8月22日

主訴：VUR の精査希望

既往歴：特記事項なし

現病歴：生来腹部膨満に気づいていたが、無症状のため放置していた。尿路感染、排尿障害も認めていない。妹に VUR を認めたため精査を希望し受診した。

現症：腹部は膨満しているが軟い。左季肋部に左腎と思われる腫瘍を触知する。

検査成績：血液化学、Na 137 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 94 mEq/l, BUN 12 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, Ccr 20 ml/min, 検尿、蛋白(－), 糖(－), 赤血球(－), 白血球(－), 細菌(－)

レ線所見：膀胱造影で両側 Grade IV の VUR を認める。カテーテル挿入時、軽度の外尿道口狭窄を認め、megacystis を呈している (Fig. 3)。IVP では右腎は高度の水腎を呈しており、左腎より造影剤の排

泄は認められない (Fig. 4)。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達不良であった。両側ともに尿管口の位置はほぼ正常であったが、Golf hole 型を呈していた。

治療：まず腎機能の回復および水腎水尿管の改善を目的として外尿道口切開をおこなった後、16 F balloon catheter を留置し、後日腎機能の回復を待って形成術を施行する予定であったが、父親の転勤で東京へ引っ越し、その後某大学病院にて手術を受けたとのことである。

第Ⅱ家系

症例3：J. U. 6歳 男児

初診：1980年8月6日

主訴：尿失禁

既往歴：特記事項なし

現病歴：生来遊んでいる時に尿を漏らすことがあり、精査希望にて受診した。夜尿症はなく、尿路感染症の既往もない。

現症：右腎下極を触知する以外異常を認めず。

検査成績：血液化学、Na 144 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 10 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, 検尿、蛋白(－), 糖(－), 白血球(－), 細菌(－)

レ線所見：排尿時膀胱尿道造影で右側 Grade III の VUR を認める。下部尿路には異常を認めない。IVP では右腎杯に軽度の変形を認め、右尿管下部の拡張および左腎盂の leukoplakia を認める。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達は良好で、両側尿管口の位置は正常、形態は右側が Stadium 型で左側は正常であった。BNC は認めない。

治療：Politano-Leadbetter 法に従い右尿管膀胱新吻合術を施行した。

症例4：M. U. 3歳 女児 症例3の妹

初診：1980年10月4日

主訴：VUR の精査希望

既往歴：特記事項なし

現病歴：兄に VUR を認めたため精査を希望して受診した。尿路感染症の既往はない。

現症：とくに異常を認めず

検査成績：血液化学、Na 141 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 107 mEq/l, BUN 12 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, 検尿、蛋白(－), 糖(－), 赤血球(－), 白血球(－), 細菌(－)

レ線所見：膀胱造影で右側 Grade II b, 左側 Grade III の VUR を認める (Fig. 5)。IVP では両側とも腎杯の一部に変形を認め、左尿管の拡張を認める。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達は良好で、両側尿管



Fig. 5. Cystogram reveals right grade II b and left grade III VUR. (Case 4)



Fig. 6. Voiding cystourethrogram reveals right grade III VUR with atrophic kidney. (Case 5)

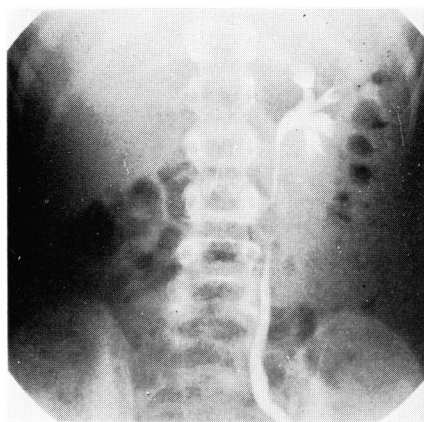


Fig. 7. Voiding cystourethrogram reveals left grade II a VUR. (Case 7)

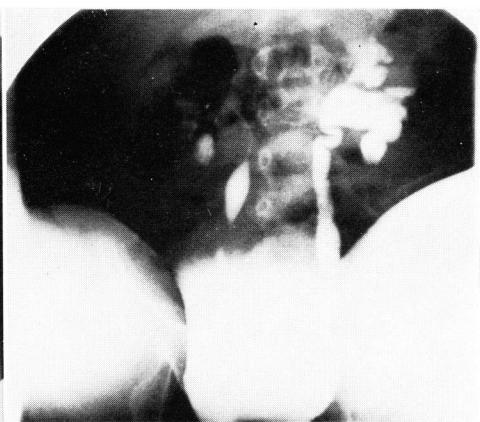


Fig. 8. Cystogram reveals bilateral grade III VUR and megacystis. (Case 8)

口の位置は正常、形態は右側は Horse-shoe 型、左側は Stadium 型であった。

治療：Politano-Leadbetter 法に従い両側尿管膀胱新吻合術を施行した。

第Ⅲ家系

症例5：S. S. 8歳 男児

初診：1981年9月28日

主訴：肉眼的血尿

既往歴：特記事項なし

現病歴：1980年5月より顕微鏡的血尿のため腎炎の診断で当院小児科に通院していたところ、1981年7月および9月に肉眼的血尿を認めたため当科を紹介され受診した。尿路感染症の既往や排尿には異常を認めず。

現症：とくに異常を認めず

検査成績：血液化学、Na 140 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 14 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, 検尿、蛋白(-), 糖(-), 赤血球1~2/HF, 白血球(-), 細菌(-)

レ線所見：排尿時膀胱尿道造影で右側 Grade III の VUR を認める (Fig. 6)。下部尿路には異常を認めず。IVP では右腎は萎縮腎で腎杯の変形をとまっている。左腎は正常である。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達正常で、両側尿管口の位置は正常、形態は右側は Horse-shoe 型、左側は正常であった。

治療：Politano-Leadbetter 法に従い右側膀胱尿管新吻合術を施行した。

症例6：M.S. 10歳 男児 症例5の兄

初診：1981年11月7日

主訴：VUR の精査希望

既往歴：特記事項なし

現病歴：1980年6月より顕微鏡的血尿のため腎炎の診断で当院小児科へ通院していたところ、弟にVURを認めたため精査を希望して当科を受診した。尿路感染症の既往や排尿には異常を認めず。

現症：とくに異常を認めず

検査成績：血液化学、Na 141 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 16 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, 検尿、蛋白(±), 糖(-), 赤血球 1/1~2 HF, 白血球(-), 細菌(-)

レ線所見：排尿時膀胱尿道造影で右側 Grade III, 左側 Grade I の VUR を認める。下部尿路には異常を認めず。IVP では右腎はやや萎縮し腎杯の変形を認め、右尿管は拡張している。左腎はやや肥大している。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達は良好で、両側尿管口の位置は正常、形態は右側は Stadium 型、左側はほぼ正常であった。BNC を認めず。

治療：Politano-Leadbetter 法に従い両側膀胱尿管新吻合術を施行した。

症例7：F.S. 7歳 女児 症例5, 6の妹

初診：1982年3月29日

主訴：VUR の精査希望

既往歴：特記事項なし

現病歴：尿路感染症の既往や排尿に異常を認めないが、兄2人に VUR を認めたため精査を希望して当科を受診した。

現症：とくに異常を認めず

検査成績：血液化学、Na 141 mEq/l, K 3.7 mEq/l, Cl 104 mEq/l, BUN 13 mg/dl, Cr 0.7 mg/dl, 検尿、蛋白(-), 糖(-), 赤血球(-), 白血球(-), 細菌(-)

レ線所見：排尿時膀胱尿道造影で左側 Grade II a の VUR を認める (Fig. 7)。また、軽度の外尿道口狭窄を認める。IVP ではとくに異常を認めず。

膀胱鏡所見：膀胱三角部の発達は良好で、両側尿管口の位置は正常、形態は左側は Stadium 型、右側は Horse-shoe 型を呈していた。

治療：外尿道口切開を施行し経過観察中である。

第IV家系

症例8：Y.M. 3歳 女児

初診：1982年5月12日

主訴：腎盂腎炎

既往歴：特記事項なし

現病歴：1982年4, 5月に腎盂腎炎に罹患したため、精査のため当院小児科より当科を紹介され受診した。

現症：とくに異常を認めず

検査成績：血液化学、Na 140 mEq/l, K 3.8 mEq/l,

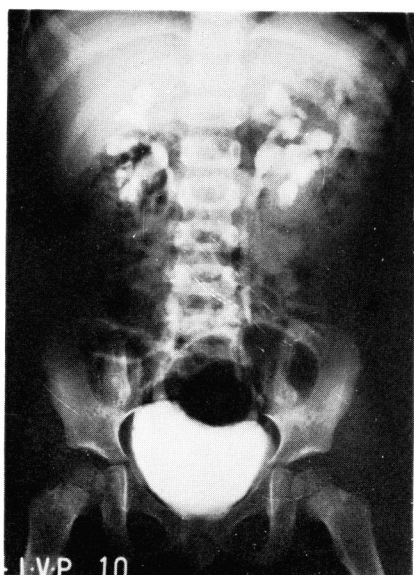


Fig. 9. IVP reveals moderate destruction of bilateral renal calyces. (Case 8)

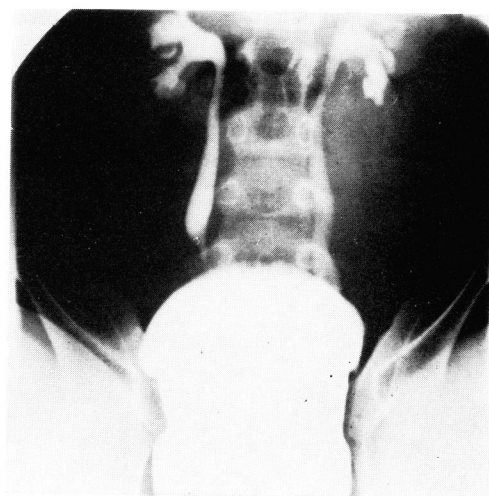


Fig. 10. Cystogram reveals bilateral grade III VUR and megacystis. (Case 9)

Cl 99 mEq/l, BUN 14 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, 検尿, 蛋白(—), 糖(—), 赤血球(—), 白血球(—), 細菌(—)

レ線所見: 膀胱造影で両側 Grade III VUR を認め, 膀胱は megacystis を呈する (Fig. 8). IVP では両側腎杯の中等度の変形と両側尿管の拡張を認める (Fig. 9).

膀胱鏡所見: 膀胱三角部の発達はやや不良, 両側尿管口の位置は正常, 形態は両側とも Stadium 型を呈していた.

治療: Politano-Leadbetter 法に従い, 両側の膀胱尿管新吻合術を施行した.

症例9: Y.M. 7歳 女児 症例8の姉

初診: 1982年5月24日

主訴: VUR の精査希望

既往歴: 特記事項なし

現病歴: 尿路感染症の既往もなく排尿にも異常を認めないが, 妹に VUR を認めたため精査を希望して受診した.

現症: とくに異常を認めず

検査成績: 血液化学, Na 137 mEq/l, K 4.1 mEq/l, Cl 100 mEq/l, BUN 13 mg/dl, Cr 0.6 mg/dl, 検尿, 蛋白(—), 糖(—), 赤血球(—), 白血球(—), 細菌(—)

レ線所見: 膀胱造影で両側の Grade III の VUR を認め, 膀胱は megacystis を呈する (Fig. 10). IVP では左腎杯の変形は中等度, 右腎杯の変形は軽度である.

膀胱鏡所見: 膀胱三角部の発達はほぼ正常, 両側尿管口の位置は正常, 形態は両側とも Stadium 型を呈していた.

治療: Politano-Leadbetter 法に従い, 両側の膀胱尿管新吻合術を施行した.

以上の4家系9例を Table 1 にまとめた. 男児3例女児6例, 年齢は2~10歳であり, 関係は全例同胞間である. 症例1, 3, 5, 8が各家系の proband であり, 他の5例は尿路感染症等の VUR を疑わせる臨床症状がないにもかかわらず, 積極的な検査 (prospective family study) の結果 VUR を発見したものである. とくに症例2のようにすでに高度の腎機能障害を生じている患者を発見しえた意義は大きい. また, 第III家系にはもう1人弟がおり, 精査した結果顕微鏡的血尿を認めたが VUR は認めなかった. さらに他の VUR 症例の同胞1人についても精査したが異常を認めなかった. また, 第I家系, 第IV家系の各姉妹ともに, それぞれレ線上酷似した megacystis を呈しているが, 膀胱の形態, 发育における遺伝的要素の関与を示すものとして注目される.

考 察

泌尿器科領域における遺伝的疾患に関しては囊胞腎, 尿道下裂, 停留睾丸, 馬蹄形腎, 巨大尿管などのいろいろな疾患について検討がなされている⁴⁾. VUR の家系内発生については, 1955年 Stephens ら⁵⁾ により一卵性双生児の症例が報告され, ついで1964年 Tobenkin⁶⁾ により母親と娘3人の一家系の報告がなされ, 1970年前後よりようやく多くの報告がなされるようになった⁷⁻²⁰⁾. しかしながら本邦においては, 1977年の平野ら¹¹⁾ による4家系8例の報告, 1981年のわれわれの2家系4例の報告²⁾を見るにすぎず, いまだ本疾患の家系内発生についての認識は低いようである.

Table 1. Summary of 9 cases of familial VUR

family	case	age	sex	symptom	side, grade	renal damage	therapy
I	1	2	F	pyelonephritis	Bil. IV	R. mild L. severe	modified P-L with tapering and meatotomy
	2	4	F	abdominal distension	Bil. IV	Bil. severe	meatotomy
II	3	6	M	urinary incontinence	R. III	R. mild	P-L
	4	3	F	—	R. II b L. III	Bil. mild	P-L
III	5	8	M	macroscopic hematuria	R. III	R. severe	P-L
	6	10	M	microscopic hematuria	R. III L. I	R. mild	P-L
	7	7	F	—	L. II a	—	meatotomy
IV	8	3	F	pyelonephritis	Bil. III	Bil. moderate	P-L
	9	7	F	—	Bil. III	Bil. mild	P-L

P-L: Politano-Leadbetter ureterovesicostomy

VUR の家系内発生頻度について諸家の報告を列挙すると、Baker⁷⁾の133例中18例(13.5%)、Ambrose⁸⁾の47例中4例(8.5%)、Mulcahy⁹⁾の211例中6例(2.8%)、Burger¹⁴⁾の80例中20例(25%)、Amar¹⁶⁾の320例中19例(5.9%)、Schmidt¹²⁾の約10%、平野ら¹⁾の123例中8例(6.5%)、われわれの43例中9例(21%)などであり、かなりのばらつきが見られる。これはVURの検索法の相違によるところが大い。すなわち、単に病歴のみによるretrospective family studyに比較し、VURの家族内発生を念頭におき積極的に家系内の潜在的VURを検索するprospective family studyでははるかに高頻度にVURを発見しうる。実際、Bredin²⁰⁾は、retrospectiveな242家系の同胞461人の検索では10例(2.2%)にVURを認めたのみであったのに対し、prospectiveに24家系の同胞50人について検索した結果8例(16%)にVURを認めている。また、VUR患者の同胞に対するprospective studyの結果、Dwoskin²²⁾は204人中54例(26.5%)に、Jerkins²⁶⁾は104人中34例(32.7%)という高頻度にVURを認めている。われわれも症例数は少ないがprospective family studyによりVUR 5例の同胞7人中5例(71%)という驚くべき高頻度にVURを発見した。このように無症状の潜在的VURを発見する上で、prospective family studyの意義は大い。

さて、本来ならばVUR患者の家族全員に対してレ線的なprospective family studyをおこなうべきであるが、実際には対象者の居住地が遠く離れていたり、検査に対する同意が得られない場合もあり、必ずしも家族全員に対するレ線検査は容易でない。Burger¹¹⁾、Miller¹³⁾ら、Mobley¹⁸⁾は異口同音に、1人のVUR患者を有する家族の場合、過去または現在において感染症などの尿路の症状を有する者はVURの検索を受けるべきであり、2人以上のVUR患者を有する家族の場合、家族全員がVURの検索を受けるべきであると述べている。また、VURの家系内発生形式としては、平野ら¹⁾は同胞間が64.2%と多く、つぎに親子間が30.2%であったと述べている。さらに同胞間の関係について、Jerkins²⁶⁾は34例の同胞間VURについて検討を加えているが、これによると女のVUR患者の姉妹に39%および男のVUR患者の兄弟に36%とくに高頻度にVURを認めている。また、腎障害を有さない患者の同胞中VURを認めた者が25%であるのに対し、腎障害を有する患者の同胞中には50%にVURを認めている。また、腎障害を有する5例全例が腎障害を有する患者

の同胞であったと報告している。すなわち、親子間よりも同胞間、さらに同胞間では同性の同胞にriskが高く、high gradeのVUR患者の同胞も高いriskを持っているといえる。このように、VUR患者の家族全員に対する検索が不可能な場合でも、とくに高いriskを持つ対象者を絞ることにより、より効率的なprospective family studyがおこなえるものと考えられる。

VURの発現やそのgradeは先天的な膀胱尿管移行部の異常と、後天的な感染などによる膀胱壁の脆弱化により決定されるが、VURの一般人口における発生頻度の0.1~0.2%¹¹⁾に比較し、一家系内に高頻度に発生することから、先天的因子における遺伝の関与が強く推測される。われわれの経験した第I家系、第IV家系の姉妹がそれぞれ酷似したmegacystisを呈していたという事実も、膀胱尿管移行部を含めた膀胱壁全体の形態、発育における遺伝の関与を裏づけているものと思われる。VURの遺伝形式について、Lewy¹⁹⁾はautosomal dominant、Mobley¹⁸⁾はfemale sex linked、Middleton²¹⁾はX-linkedの家系を報告しているが、一般にはBurger¹¹⁾のpolygenic multifactorial inheritance説が大勢を占めている。また、最近、Sengar²³⁾は家族性VURの4家系についてHLAを検索し、HLA typeがVURの発現とよく一致している事実からVUR発現遺伝子はHLAと同様6番の染色体上にあるのではないかと述べており、Bailey²⁴⁾もHLA-B12がVUR患者に有意に高頻度に見られたとして、本症のgenetic markerとしての可能性に注目している。

今後さらに多くの症例を検討することにより、遺伝形式の解明はもとより、より効率的なprospective family studyが可能になるものと期待される。またそれにより、潜在性VUR患者が高度の腎機能障害を生ずることを未然に防止できる意義は大い。

結 語

われわれは、最近3年6カ月の間に加療した38家系43例の原発性VUR症例の中で、4家系9例の家族内発生を経験したのでこれを報告するとともに、VURの家系内発生頻度、遺伝形式などについて文献的考察を加え、とくに潜在性VUR患者を発見するためにprospective family studyが重要であることを強調した。

なお本論文の要旨は第32回日本泌尿器科学会中部連合総会にて発表した。

文 献

- 1) 平野哲夫・ほか：家族性膀胱尿管逆流症. 西日泌尿 **39** : 780~784, 1977
- 2) 並木幹夫・ほか：家族性膀胱尿管逆流. 住友医誌 **8** : 153~158, 1981
- 3) 新島端夫・ほか：文部省科学研究助成金による総合研究「VUR 研究班」における非閉塞性 VUR の追跡調査成績について. 日泌尿会誌 **70** : 1113~1128, 1979
- 4) Burkland CE: The significance of genetic and environmental factors in urogenital disease. J Urol **79** : 532~548, 1958
- 5) Stephens FD et al: Megaureter with vesicoureteric reflux in twins. Aust New Zeal J **24** : 192~194, 1955
- 6) Tobenkin MI: Hereditary vesicoureteral reflux. South. Med J **57** : 139~147, 1964
- 7) Baker R et al: Unpredictable results associated with treatment of 133 children with ureterorenal reflux. J Urol **94** : 362~375, 1965
- 8) Ambrose SS: Reflux pyelonephritis in adults secondary to congenital lesions of the ureteral orifice. J Urol **102** : 302~304, 1969
- 9) Mulcahy JJ et al: Familial vesicoureteral reflux. J Urol **104** : 762~764, 1970
- 10) Burger RH: Familial and hereditary vesicoureteral reflux. JAMA **216** : 680~681, 1971
- 11) Burger RH: Hereditary and familial vesicoureteral reflux. J Urol **106** : 845~851, 1971
- 12) Schmidt JD et al: Vesicoureteral reflux. JAMA **220** : 821~824, 1972
- 13) Miller HC et al: Ureteral reflux as genetic trait. JAMA **220** : 842~843, 1972
- 14) Burger RH: A theory on the nature of transmission of congenital vesicoureteral reflux. J Urol **108** : 249~254, 1972
- 15) Mebust WK et al: Vesicoureteral reflux in identical twins. J Urol **108** : 635~636, 1972
- 16) Amar AD: Familial vesicoureteral reflux. J Urol **108** : 969~971, 1972
- 17) Zel G et al: Familial vesicoureteral reflux. Urology **2** : 249~251, 1973
- 18) Mobley MDF: Familial vesicoureteral reflux. Urology **2** : 514~518, 1973
- 19) Lewy PR et al: Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. J Ped **86** : 851~856, 1975
- 20) Bredin HC et al: Family study of vesicoureteral reflux. J Urol **113** : 623~625, 1975
- 21) Middleton GW et al: Sex-linked familial reflux. J Urol **114** : 36~39, 1975
- 22) Dwoskin JY: Sibling uropathology. J Urol **115** : 726~727, 1976
- 23) Redman JF: Vesicoureteral reflux in identical twins. J Urol **116** : 792~793, 1976
- 24) Bailey RR et al: HLA-B12 as a genetic marker for vesicoureteric reflux. Brit Med J **1** : 48~49, 1978
- 25) Senger DPS et al: Familial urinary tract anomalies: Association with the major histocompatibility complex in man. J Urol **121** : 194~197, 1979
- 26) Jerkins GR et al: Familial vesicoureteral reflux: A prospective study. J Urol **128** : 774~778, 1982

(1983年4月13日受付)