

家族性膀胱尿管逆流現象

滋賀医科大学医学部泌尿器科学教室（主任：友吉唯夫教授）

朴		勺
新	井	豊
友	吉	唯夫

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：吉田 修教授）

吉	田	修
---	---	---

FAMILIAL VESICoureTERAL REFLUX

Kyun PAK, Yutaka ARAI and Tadao TOMOYOSHI

*From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science**(Director: Prof. T. Tomoyoshi)*

Osamu YOSHIDA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Director: Prof. O. Yoshida)*

Primary vesicoureteral reflux was seen in 2 siblings in a family of 5 (1 daughter and 2 sons). Voiding cystogram of elder sister, who complained of fever and backache, showed bilateral reflux at the age of 6. Left reflux disappeared soon but right reflux persisted. Right antireflux operation was performed at the age of 9, but right renal function deteriorated gradually. Right nephrectomy was done at the age of 12 because of persistent pyuria and renal stones. The second case was her younger brother who was sent to us because of proteinuria and hypertension. Excretory urogram showed left small kidney and voiding cystogram showed bilateral reflux with moderately dilated ureter and calyceal blunting. Urinalysis revealed normal findings except for proteinuria and he had no urological symptoms. Renal angiogram and renal vein renin study were unremarkable, so bilateral antireflux operation was done. Findings of urinalysis of his parents and younger brother were normal and cystogram of his brother was normal.

Key words: Familial vesicoureteral reflux, Reflux nephropathy

はじめに

家族性膀胱尿管逆流現象 (familial VUR) は、欧米においては1955年に Stephens ら¹⁾が一卵性双生児の VUR を報告して以来、多くの報告²⁻²⁷⁾がみられ、最近本邦においても familial VUR の報告が散見されるようになった²⁸⁻³⁰⁾。VUR が同一家系内にある頻度でみられるということの臨床的意義は、その家族を精査することにより VUR の早期発見が可能とな

るということにある。とくに慢性腎不全の原疾患として VUR が高い頻度を占めている³¹⁾ことから、VUR の family study は重要である。

最近われわれは姉弟にみられた VUR を経験したので、若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

症例1：1969年7月1日生まれ、女子
既往歴：特記すべきことなし

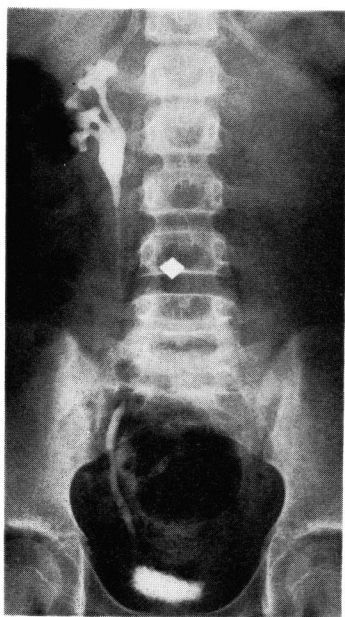


Fig. 1. Case 1. Postvoiding cystogram shows right vesicoureteral reflux



Fig. 2. Case 1. Excretory urogram shows right poorly functioning kidney

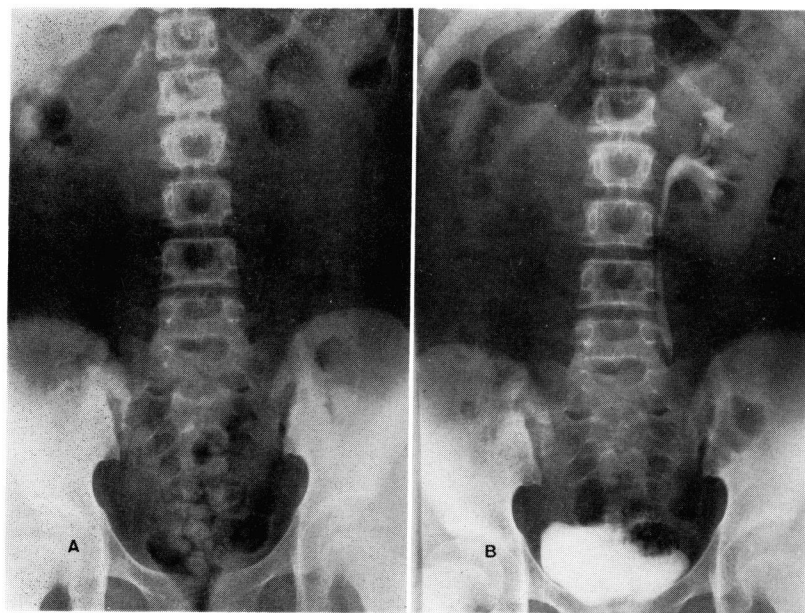


Fig. 3. Case 1. Plain film shows faint calcifications in the right kidney (A) and excretory urogram shows right nonfunctioning kidney (B)

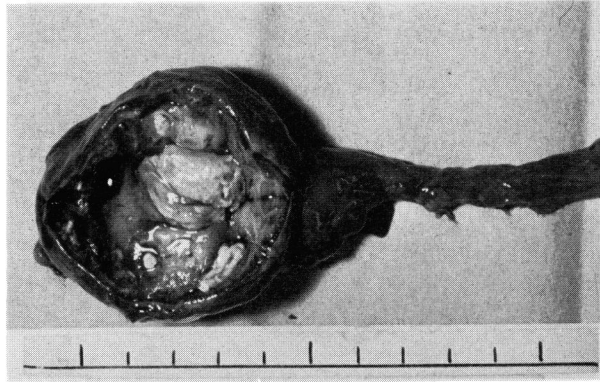


Fig. 4. Case 1. Surgical specimen

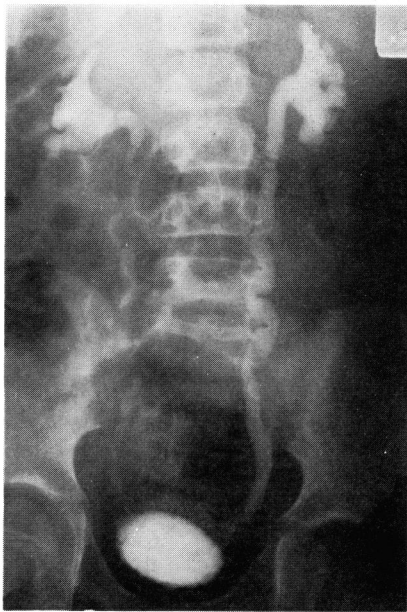


Fig. 5. Case 2. Cystogram shows bilateral vesicoureteral reflux

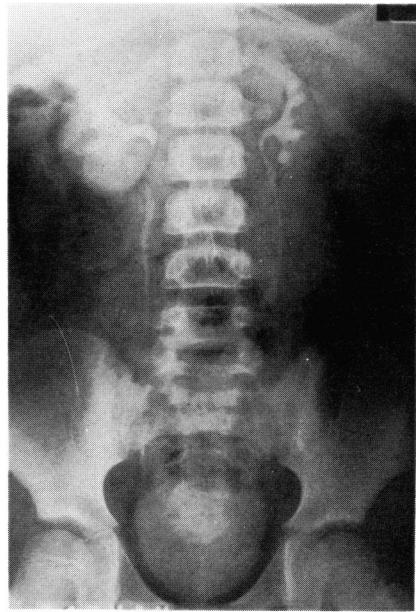


Fig. 6. Case 2. Excretory urogram shows irregular renal contours with underlying calyceal blunting and small left kidney

1973年4月より高熱および右腰痛を訴え、某小児科医に腎盂腎炎の診断のもとに治療をうけていたが、高熱をときどききたしたため1975年2月京都大学医学部附属病院泌尿器科へ紹介された。排尿時膀胱造影(VCG)にて両側のVURと診断され、保存的治療をうけていた。左側VURはまもなく消失したが右側VURは存続し(Fig. 1)、静脈性腎盂造影(IVP)にて右腎杯腎盂はわずかに造影されるのみで萎縮腎の像を呈していた(Fig. 2)。膀胱鏡検査にて、膀胱頸部に多数の小囊腫様変化を認めたが、他の膀胱粘膜に異常なく、尿管口は左側はほぼ正常であったが右側は

“golf hole”状であった。1978年3月13日右尿管膀胱逆流防止術(Hutch I法)をうけた。

術後のVCGでVURはみられず経過は順調であったが、術後6カ月より高熱、尿混濁をきたし、1978年12月4日当科を初診した。薬物投与により経過観察していたが、1981年1月のIVP時、右腎結石が認められ、右腎からの造影剤排泄もほとんどみられない(Fig. 3)ことより1981年3月20日右腎摘出術を施行した。摘出標本はFig. 4に示すごとく5.5 cm × 3.5 cm × 3.0 cm大で中・下腎杯および腎盂に結石を認めた。なお摘出腎は病理組織学的には慢性腎盂腎炎

の所見を呈していた。

症例2: 1973年7月15日生まれ, 男子. 症例1の弟
既往歴: 特記すべきことなし

1981年5月, 小学校の尿検査で蛋白尿を指摘され, 当院小児科を同年5月28日初診. 高血圧, 左萎縮腎を指摘され精査のため同科に入院した. 1日尿蛋白量は0.3 gで, 内因性クレアチンクリアランスで44.5 ml/minであった. 血圧は150/90 mmHgと高く, 腎血管性高血圧症が疑われ, 腎動脈造影をうけたが, 動脈像に異常所見はみられなかった. 両側腎静脈および下大静脈の両側腎静脈との合流部より上下部位で採血し, 血漿レニン活性を測定したところ, 左腎静脈 3.44 ng/ml/hr, 右腎静脈 3.51 ng/ml/hr, 下大静脈下部 3.24 ng/ml/hr, 下大静脈上部 3.28 ng/ml/hr であって, 腎静脈血レニン活性に左右差はみられなかった.

1981年8月31日当科を初診し, VCGにて両側VURがみられ, 左尿管の軽度拡張および両腎杯の鈍化がみとめられた (Fig. 5). なお IVP では Fig. 6に示すごとく, 両側の腎陰影は不整であり, 左腎は萎縮腎の像を呈していたが, 造影剤の排泄は比較的良好であった.

入院時検査所見で末梢血液像に異常なく, 血液生化学的検査では, 総蛋白 7.5 g/dl, アルブミン 4.4 g/dl, A/G 比 1.42, コレステロール 163 mg/dl, GOT 15 IU/dl, GPT 9 IU/dl, LDH 471 IU/dl, 尿素窒素 20 mg/dl, クレアチニン 1.1 mg/dl, 血液電解質は Na 145 mEq/dl, K 4.6 mEq/L, Cl 98 mEq/L, 尿検査所見は pH 6.0, 蛋白(+), 糖(-), 比重 1.015, 尿沈渣所見で赤血球, 円柱は認められず, 白血球が1視野に1~2個みられた. 尿細菌培養は陰性であった.

1981年10月28日両側膀胱尿管逆流防止術を施行した. 左右尿管口はほぼ対称に位置し, 右尿管口は軽度, 左尿管口は中等度開大しており, 右側は Hutch I 法, 左側は Glenn-Anderson 法にて膀胱尿管逆流防止術を施行した. 術後経過は順調で, 術後6カ月と12カ月の VCG で VUR はみとめられず, 血圧も 130/80 mmHg と安定している.

症例1と2は両親および3人の子どもの5人家族で, 両親および6歳の末弟の尿所見には異常がみられず, 末弟のレ線検査にて VUR は認められなかった. 家族歴としては, 母系祖父が糖尿病性腎症による尿毒症で死亡した以外腎疾患はないとのことであった.

考 察

一卵性双生児に VUR がみられ, VUR の発生に遺伝が関与しているであろうという Stephens ら¹⁾の

報告以来, familial VUR の報告は多くみられる²⁻³⁰⁾. familial VUR 発生の仮説として, 1964年 Tobekin³⁾が母と3人の娘に VUR がみられたことから, 伴性遺伝によるのであらうと報告し, 1975年 Middleton ら¹⁸⁾は3兄弟と母系祖父に VUR がみられ, X-linked inheritance の可能性が強いと報告している. Lewy と Belman²⁰⁾は父と3人の息子に VUR および腎の瘢痕化がみられ, 常染色体優性遺伝を示唆している. いっぽう, Mulcahy ら⁷⁾は3家系の VUR を報告するなかで, 膀胱尿管接合部の構築異常による VUR はとくに遺伝性 (または先天性, または家族性) である可能性が強いと示唆した. 1971年 Burger⁸⁾は6家系の VUR を報告し, さらに Burger と Smith⁹⁾はこれらの症例を詳細に報告するなかで, 同胞, 親子にみられる VUR には一定の遺伝形式がみられないため, 常染色体, または伴性, または優性遺伝といった単一遺伝子による遺伝ではなく, VUR の発症に重要な意義をもつ膀胱壁内尿管の長さは多数の遺伝子の支配をうけていると考え, また, VUR の発生頻度が polygenic (または multifactorial) inheritance として知られている兔唇, 先天性股関節脱臼, 幽門狭窄, 内反尖足などの発生頻度に似ていることから VUR の polygenic inheritance の可能性を示唆している. ところで Gordon³²⁾は familial VUR の症例報告から言えることは, (1)VUR のなかには家族性にみられるものがあるが, (2)その発現はメンデルの法則に従わないし, (3)VUR の臨床症状を呈する要因には多くの外的因子が重要な役割を果たしているということにすぎないと述べている.

1978年 Bailey と Wallace²⁴⁾は VUR 患者の42家系を調べたところ, 12家系にさらに1人以上の VUR 患者が認められたと報告するなかで, 逆流腎症による腎不全患者の HLA 抗原検査で HLA-B₁₂ が高率にみられたため, HLA-B₁₂ は VUR の遺伝の指標になるのではないかと報告し, 1979年 Sengar ら²⁶⁾は familial VUR のみられる4家系23人の HLA-A, B 抗原の検査で, VUR がみられる同胞は HLA identical であることから VUR は HLA haplotype により遺伝されると報告している. 最近, 森下ら³⁰⁾は9家系の familial VUR の HLA-A, B 抗原を検討したが遺伝性を示唆させる haplotype を見い出せなかったと報告している.

家族性 VUR を論ずる場合, Gordon³²⁾が指摘しているように primary VUR について論ずるべきで, secondary VUR は除外しなければならないが, familial VUR の報告症例のなかには膀胱頸部また

は尿道の通過障害の合併症例^{4,6)}や primary VUR であることが言及されていないものがある^{7,11,13,14)}。これは、川村ら²⁹⁾が指摘しているごとく、実際の臨床で遭遇する VUR ではそれぞれの pathogenesis を明確にすることは VUR という病的現象が本来 multifactorial であるため、必ずしも容易ではないからであると考えられる。われわれの2症例については、あきらかな下部尿路通過障害がみられなかったことより primary VUR と考えられる。

家族内発生様式については、平野ら²⁸⁾の集計によると同胞が64.2%，親子30.2%，祖父孫1.9%，いとこ3.8%である。それでは同胞の一人に VUR がみられた場合、他の同胞に VUR がみられる頻度はどうと、2.2%¹⁹⁾ から32%²⁷⁾の報告があり、この差は Bredin ら¹⁹⁾の retrospective study で2.2%の頻度であったが prospective study で16%であったという報告からも、familial VUR を認識して検査をすすめるか否かによると考えられる。

VUR 患者を発見した時、その家族についてどう検査をすすめれば良いかについてであるが、Mobley¹⁰⁾はその指針として(1)1人の VUR 患者の場合、その家族のなかで泌尿器科的疾患、とくに尿路感染の既往がある者については精査すべきであり、(2)同一家系で2人以上の VUR 患者がいればすべての者について精査すべきであり、(3)近親者に2人以上の VUR 患者がいればその家族のうち泌尿器科的疾患、とくに尿路感染の既往がある者については精査すべきであるとしている。

familial VUR の臨床的意義は、VUR 患者を診た時、その患者の家族について VUR の有無を検討し、VUR を早期発見することにより腎障害を防止するという点にある。とくに無菌性 VUR はなんら臨床症状を呈することなく腎不全にいたることがあり³¹⁾、このような無症候性 VUR の早期発見のひとつの糸口になりうるということに意義がある。われわれの症例2においては、尿路感染の既往はなく学校の定期検診ではじめて蛋白尿を指摘され、それが VUR 発見の契機となったのであるが、この時点ではかなりの腎機能障害が認められた。familial VUR の認識にたつて VUR の検討をおこなっておれば早期発見が可能であったのではと考えさせられた症例である。

結 語

姉弟にみられた primary VUR の症例を報告し、若干の文献的考察をおこなった。VUR の患者を診るにあたり、familial VUR を認識し、一定の指針を

もってその家族について VUR の有無を検討することは VUR の早期発見、早期治療という意味からも重要である。

文 献

- 1) Stephens FD, Joske RA and Simmons RT: Megaureter with vesico-ureteric reflux in twins. Aust N Z J Surg 24: 192~194, 1955
- 2) Stephens FD and Lenaghan D: The anatomical basis and dynamics of vesicoureteral reflux. J Urol 87: 669~680, 1962
- 3) Tobenkin MI: Hereditary vesicoureteral reflux. South Med J 57: 139~147, 1964
- 4) Baker R, Maxted W, McCrystal H and Kelly T: Unpredictable results associated with treatment of 133 children with uretero-renal reflux. J Urol 94: 362~375, 1965
- 5) Ambrose SS: Reflux pyelonephritis in adults secondary to congenital lesions of the ureteral orifice. J Urol 102: 302~304, 1969
- 6) Simpson JL and German J: Familial urinary tract anomalies. JAMA 212: 2264~2265, 1970
- 7) Mulcahy JJ, Kelalis PP, Stickler GB and Burke EC: Familial vesicoureteral reflux. J Urol 104: 762~764, 1970
- 8) Burger RH: Familial and hereditary vesicoureteral reflux. JAMA 216: 680~681, 1971
- 9) Burger RH and Smith C: Hereditary and familial vesicoureteral reflux. J Urol 106: 845~851, 1971
- 10) Mebust WK and Foret JD: Vesicoureteral reflux in identical twins. J Urol 108: 635~636, 1972
- 11) Amar AD: Familial vesicoureteral reflux. J Urol 108: 969~971, 1972
- 12) Schmidt JD, Hawtrey CE, Flocks RH and Culp DA: Vesicoureteral reflux. An inherited lesion. JAMA 220: 821~824, 1972
- 13) Geist RW and Antolak SJ Jr: The clinical problems of children with sterile ureteral reflux. J Urol 108: 343~346, 1972
- 14) Miller HC and Caspari EW: Ureteral reflux as genetic trait. JAMA 220: 842~843, 1972
- 15) Zel G and Retik AB: Familial vesicoureteral reflux. Urology 2: 249~251, 1973
- 16) Mobley MDF: Familial vesicoureteral reflux.

- Urology 2 : 514~518, 1973
- 17) Pochaczewsky R, Naysan P and Ratner H: Congenital nonobstructive hydronephrosis and bilateral vesicoureteral reflux in identical twins. *Am J Roentgenol* 120 : 398~401, 1974
 - 18) Middleton GW, Howards SS and Gillenwater JY: Sex-linked familial reflux. *J Urol* 114 : 36~39, 1975
 - 19) Bredin HC, Winchester P, McGovern JH and Degnan M: Family study of vesicoureteral reflux. *J Urol* 113 : 623~625, 1975
 - 20) Lewy PR and Belman B: Familial occurrence of nonobstructive, noninfectious vesicoureteral reflux with renal scarring. *J Pediatrics* 86 : 851~856, 1975
 - 21) Hampel N, Levin DR and Gersh I: Bilateral vesicoureteral reflux with pyelonephritis in identical twins. *Brit J Urol* 47 : 535~537, 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 and Wallace M: HLA-B₁₂ as a genetic marker for vesicoureteric reflux? *Brit Med J* 1 : 48~49, 1978
 - 25) De Vargas A, Evans K, Ransley P, Rosenberg AR, Rothwell D, Sherwood T, Williams DI, Barratt TM and Carter CO: A family study of vesicoureteric reflux. *J Med Genetics* 15 : 85~96, 1978
 - 26) Sengar DPS, Rashid A and Wolfish NM: Familial urinary tract anomalies: association with the major histocompatibility complex in man. *J Urol* 121 : 194~197, 1979
 - 27) Jerkins GR and Noe HN: Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *J Urol* 128 : 774~778, 1982
 - 28) 平野哲夫・有馬 滋・稲田文衛・小柳知彦: 家族性膀胱尿管逆流症. *西日泌尿* 39 : 780~784, 1977
 - 29) 川村 猛・木村大紀・星長清隆・長谷川 昭: 先天性泌尿器疾患の家族同胞発生. *小児外科* 13 : 177~188, 1981
 - 30) 森下文夫・栃木宏水・千種一郎・山崎義久・多田茂: VUR の家族発生に関する研究. *日泌尿会誌* 74 : 240~252, 1983
 - 31) Salvatierra O Jr and Tanago EA: Reflux as a cause of end stage kidney disease: report of 32 cases. *J Urol* 117 : 441~443, 1977
 - 32) Gordon H: Genetics. In: *Clinical pediatric urology*. ed., Kelalis, P. P. and King, L. R., p. 1065~1107, Saunders, Philadelphia, 1976

(1983年5月9日受付)