

小児無菌性膀胱尿管逆流現象の臨床的検討

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
林	田	英	資
渡	辺		仁
小	西		平
神	波	照	夫
友	吉	唯	夫

CLINICAL STUDY OF CHILDREN WITH STERILE
VESICoureTERAL REFLUX

Kyun PAK, Hideshi HAYASHIDA, Jin WATANABE,
Taira KONISHI, Teruo KONAMI and Tadao TOMOYOSHI
From the Department of Urology, Shiga University of Medical Science
(Director: Prof. T. Tomoyoshi)

A clinical study of 5 children (3 boys and 2 girls) with primary sterile vesicoureteral reflux is presented. Their ages ranged from 8 to 11 years old. During the same period, we saw 14 children (6 boys and 8 girls) with primary infected vesicoureteral reflux. Their ages ranged from 1 to 13 years old. There were several distinctions between these two reflux groups. (1) Manifestations of the infected reflux group were mainly fever attacks, while those of the sterile reflux group were hypertension, proteinuria and enuresis. (2) The duration from onset to diagnosis was longer in the sterile reflux group because their manifestations did not appear to be severe especially in cases of enuresis. (3) The grade of reflux tended to be more advanced in sterile reflux group. (4) The renal scarrings were identified in all involved kidneys in the sterile reflux, while in 65.2% in the infected reflux group.

It is difficult to detect sterile reflux early because the manifestations are not related with urinary tract infection. Recently, reflux nephropathy is a subject of frequent discussion and end stage of reflux nephropathy has been sporadically reported. Therefore, an effort should be made for early detection of sterile reflux.

Based on our experiences as well as review of the literature, possible clues to detect sterile reflux are abnormal voiding patterns, such as nocturnal enuresis, incontinence, frequency and so on.

Key words: Infected VUR, Sterile VUR, VUR grading, Renal scarring, Reflux nephropathy

は じ め に

尿路疾患を有しない非特異的尿路感染症の患者に、積極的に排尿時膀胱造影（以下 VCG）を施行する

と、小児では約50%に、成人では少なくとも10%に膀胱尿管逆流現象（以下 VUR）がみられるとされている¹⁾。しかし VUR 症例のなかには尿路感染をともしない症例も散見され²⁻⁵⁾、このような無菌性 VUR

Table 1. Infected VUR

症 例	年 齢	性	主 訴	診断までの期間	患側 (Grade)
I-1	8	M	発熱	1年8カ月	(R. (III) L. (IIB))
I-2	8	F	発熱	4カ月	(R. (I) L. (IIA))
I-3	9	F	発熱	11カ月	(R. (IIA) L. (I))
I-4	3	F	発熱	1カ月	(R. (III) L. *)
I-5	3	F	頻尿, 排尿痛	8カ月	(R. (IV) L. (IV))
I-6	13	M	発熱, 腰痛	20日	(R. (IIB) L. (IIA))
I-7	9	F	発熱	10カ月	(R. (IIA) L. (IIA))
I-8	9	M	頻尿, 排尿痛	1年2カ月	L. (I)
I-9	2	F	発熱	1年4カ月	(R. (IIB) L. (IIB))
I-10	2	M	発熱	5カ月	(R. (IIA) L. (IIA))
I-11	1	M	発熱	5カ月	(R. (III) L. (III))
I-12	4	F	腹痛, 発熱	1カ月	L. (III)
I-13	2	F	発熱	7カ月	(R. (IIA) L. (IIB))
I-14	8	M	発熱	3カ月	L. (IIB)

* renal aplasia

(以下 sterile VUR) 症例は尿路感染をともなう VUR (以下 infected VUR) とは臨床像が異なり, 早期発見が困難である。

sterile VUR とは Hutch と Smith⁴⁾ によれば, 尿路感染の既往歴がなく, 尿沈渣所見で膿尿を認めず, 尿の細菌学的検査も陰性のものを指している。しかし Geist と Antolak は⁵⁾ sterile VUR の集計に, かつて尿路感染の既往がみられた症例も入れており, sterile VUR の定義に混乱がみられるが, われわれは Hutch と Smith の定義に従って sterile VUR という term を使用することにした。

近年逆流腎症^{6,7)} (reflux nephropathy, 以下 RN) が注目され, 頻度は低いが RN の末期である腎不全にも関心が払われるようになり^{2,8,9)}, VUR の早期発見, 早期治療は重要な意義をもつ。われわれは最近, 早期発見が困難であると考えられている小児 sterile VUR 5 症例を経験したので, infected VUR 症例との臨床像の相違点について若干の文献的考察を加えて報告する。

対象および方法

1978年10月当院開設時より1984年9月末日までに当科に入院した小児 primary VUR 19例を対象とし

た。infected VUR 症例は Table 1 に示す14例であった。症例 I-4 の左腎は無形成であった。sterile VUR 症例は Table 2 に示す5例であった。症例 S-1 は右低形成腎による腎性高血圧症の診断のとともに, 右腎摘出術をしたあとの VCG で VUR が判明したのであるが, この症例についてはすでに報告した¹⁰⁾。infected および sterile VUR 症例について, 年齢, 性, 主訴, 診断までの期間, VUR の患側, VUR の grade, renal scarring の有無について検討した。なお VUR の grade は Dowskin-Perlmutter¹¹⁾ (Table 3) の分類に従い, renal scarring については Smellie ら¹²⁾ (Fig. 1) の分類に従った。

結 果

1. 年齢および性 (Fig. 2)

infected VUR 症例において年齢は1歳から13歳で平均5.8歳であり, 男児6例, 女児8例であった。sterile VUR 症例では年齢は8歳から11歳で平均9.8歳であった。男児3例, 女児2例であった。症例が少ないため性差については言及しにくい, 少なくとも Hutch と Smith⁴⁾ の報告にあるように sterile VUR 24例中23例が男であったといった偏りはみられなかった。

Table 2. Sterile VUR

症 例	年 齢	性	主 訴	診断までの期間	患側 (Grade*)
S-1	9	F	高 血 圧	3 カ月	R.**
S-2	8	M	蛋 白 尿	5 カ月	(R. (Ⅲ) L. (Ⅲ))
S-3	11	M	遺 尿	4 年	R. (Ⅳ)
S-4	10	F	昼間遺尿	6 年	(R. (ⅡB) L. (ⅡB))
S-5	11	M	遺 尿	8 年	(R. (Ⅳ) L. (Ⅳ))

* VUR grading (Dowskin and Perlmutter, 1973)

** VUR diagnosed after nephrectomy

Table 3. Grading of vesicoureteral reflux(Dowskin & Perlmutter, 1973)

Grade I : Lower ureteral filling.

Grade IIa : Ureteral and pelvicaliceal filling without other changes.

Grade IIb : Ureteral and pelvicaliceal filling with mild calyceal blunting but without clubbing and without dilatation of the pelvis or tortuosity of the ureter.

Grade III : Ureteral and pelvicaliceal filling, caliceal clubbing, and minor to moderate pelvic dilatation with slight tortuosity of the ureter.

Grade IV : Massive hydronephrosis and hydroureter.

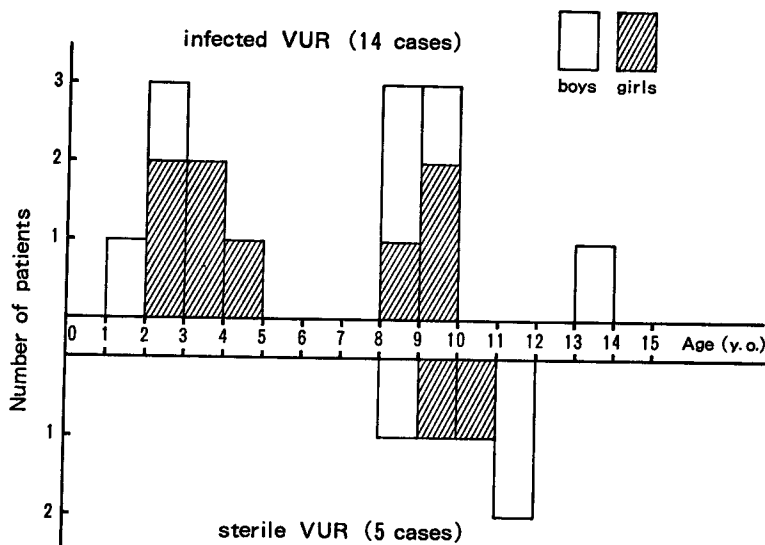


Fig. 1. Age and sex of VUR cases

infected VUR 症例の平均年齢より sterile VUR 症例の平均年齢が4歳上まわっているが, sterile VUR 患児はすべて小学生であり, 学校で蛋白尿を

指摘されたとか, 患児が長じても遺尿が軽快しないため当科を受診し, 診断がついた症例のためであると考えられる。

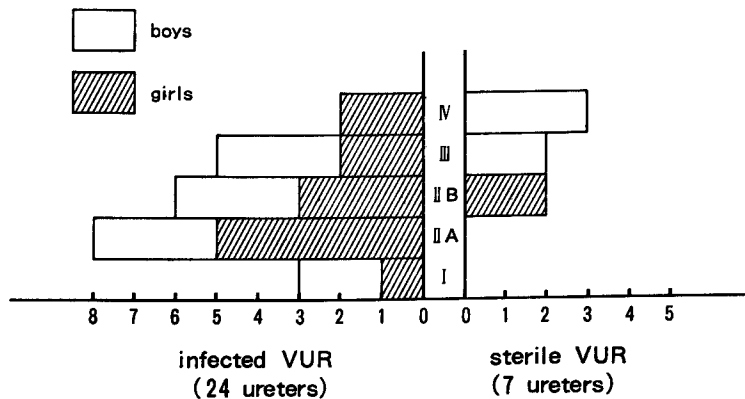


Fig. 2. VUR Grade

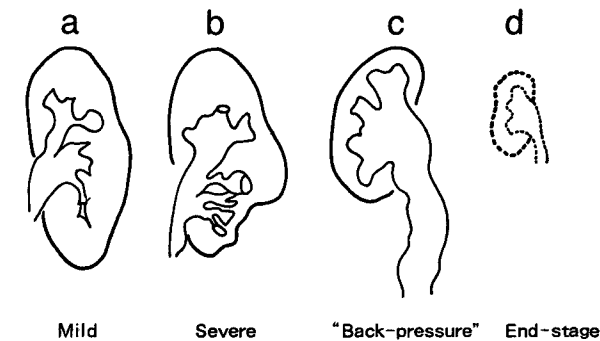


Fig. 3. Types of renal scarring (Smellie, J. et al., 1975)

2. 主訴および診断までの期間

Table 1 と Table 2 にまとめたが, infected VUR 症例の主訴は発熱がほとんどの症例にみられ, そのほか頻尿, 排尿痛, 腰痛, 腹痛などの症状がみられ, 初発症状から診断にいたるまでの期間は20日から1年8カ月で, 平均7.5カ月であった.

sterile VUR 症例の主訴であるが症例 S-1 および症例 S-2 についてはすべて報告^{10,13)} したので省略するが, この2例は診断までの期間は短かった. 他の3例の主訴は遺尿であり, 症例 S-3 と S-5 は昼・夜間の遺尿を認めていたが, 軽度であったため放置していた. 症例 S-4 は昼間のみ軽度の遺尿をみとめたが放置していた. しかし患児が小学校の高学年になっても遺尿が軽快しないため当科を受診し, 諸検査により VUR の診断がついたのであるが, 初発症状から診断にいたるまでの期間は4年から8年も要している. なお sterile VUR の診断は症例 S-1 を除き, DIP による screening で renal scarring, 腎杯の clubbing, 水腎・尿管が判明し, VCG で診断がついた.

3. VUR の Grade (Fig. 2)

infected VUR 症例では, 両側性 VUR は11例で片側性は3例 (いずれも左側) であった. sterile VUR 症例では両側性は3例で, 片側性は2例 (いずれも右側) であった. VUR の grade は先に述べたごとく, Dowskin-Perlmutter の分類に従ったが, infected VUR 症例では grade II A から II B に集中しているものの, sterile VUR 症例ではすべて grade II B 以上であり, grade が高度のものが多かった.

4. renal scarring

Smellie ら¹²⁾ は VUR による腎の scarring の type を Fig. 3 のごとく4型に分類している. この分類に従うと, infected VUR 症例23腎 (症例 I-10 は生後1カ月時に左腎部分切除術を受けているので省く) では15腎 (65.2%) に scarring がみられ, mild type が10腎, severe type が4腎, end-stage type が1腎であった. sterile VUR 症例では4例7腎のすべてに scarring がみられ, mild type が2腎, severe type が1腎, back pressure type が3腎,

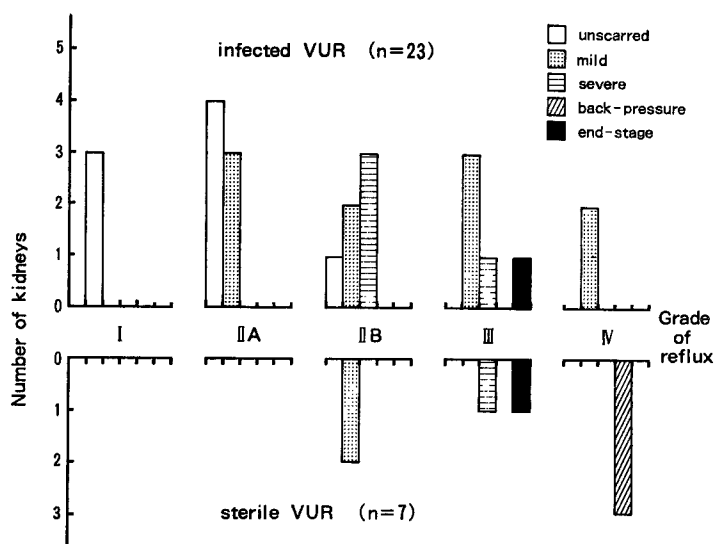


Fig. 4. Types of renal scarring and grading of reflux

end-stage type が1腎であった。

VUR の grade と腎の scarring との関係をみると、VUR の grade が高度になれば scarring をみとめる率が高くなる傾向がうかがえる (Fig. 4). back pressure type はすべて grade IV の症例であり、end-stage type は grade III でみられたが、この点に関しては VUR の grade と renal scarring の type に腎機能障害の程度を示す相関性がみられず、留意すべきことと考える。

5. 治療

infected VUR 症例では症例 I-8 に VUR の自然消失がみられた。他の13例23尿管に逆流防止術を施行し、症例 I-4 (左腎無形成) は左尿管摘出術を施行した。術後全例に VUR の消失をみている。

sterile VUR 症例では S-2 から S-5 の4症例6尿管に逆流防止術を施行したが、全例に VUR の消失をみている。また遺尿を主訴とした症例 S-3 と S-4 は完全に消失したが、症例 S-5 は昼間遺尿は消失したが夜間遺尿のみときどきみられる。

考 察

Hutch と Smith⁴⁾ が24例の sterile VUR 症例を報告するなかで、5項目を強調している。それは 1) 24例中23例が男子であり、2) sterile VUR の診断は遅れがちである、3) 遺尿、血尿、高血圧、腎痛および尿毒症が主訴であることが多い、4) 線的に45腎中4腎に scarring を認めたのみである、そして5) 水腎尿管は infected VUR より高度である傾向にあるとい

うことである。

VUR のうちで sterile VUR の占める比率についてであるが、Geist と Antolak⁵⁾ は229人の小児 VUR のうち44人 (19.2%) が初診時 sterile urine であり、男児30人で女児14人であったとしているが、14人の女児のうち9人は過去に尿路感染の既往があったとしている。Hutch と Smith の sterile VUR の定義に従えば、これらは除外されるのであるが、尿路感染の既往の有無については、あいまいな点が生じてくることも否めず、この点に関しては、sterile VUR の定義の今後の課題になろう。

島ら³⁾ は64例の primary VUR 患者 (小児例に限っていない) のうち5例 (10.9%) に蛋白尿および顕微鏡的血尿から VUR の診断がついたと報告している。われわれの症例では、小児 primary VUR 19例中5例 (26%) が sterile VUR であり、Geist と Antolak らの率からも小児の VUR における sterile VUR の占める率は意外に高いと考えられる。

sterile VUR の臨床像について、Geist と Antolak⁵⁾ は詳細に報告しており、44症例の主訴としては排尿異常がおもであり、その内訳は夜尿症17例、尿失禁10例、頻尿6例、疼痛6例、その他4例、無症状1例としている。これらのなかでも昼間の排尿異常は sterile VUR に特徴的ともいえる所見であると強調している。夜尿症は両親にとっては重大な問題であるため、その治療のために受診することが多いが、詳細に聞くと昼間の排尿異常を訴えることが多いとしている。また彼らは VUR 防止術後、昼間の排尿異常は13

例中11例に改善をみたが、夜尿症については13例中11例に改善がみられないため、夜尿症は偶然に sterile VUR に合併してみられるのみであろうと考えている。

では、このような sterile VUR の早期発見が日常診療で可能であろうかということを考えてみると、詳細な排尿に関する問診、検尿、そして screening としての IVP と検査をすすめるのであるが、IVP で VUR を疑わせる所見があれば、すぐ VCG を行うこと以外に早期発見の手だてはないと考えられる。なかでも排尿異常、とくに夜尿症を主訴とする患児に対しては注意深い排尿状態の問診、できれば観察が必要とされる。

つぎに、治療について考えてみると、一般的には成人の VUR と異なり、小児の primary VUR では身体の成長にともない膀胱三角部が解剖学的に成熟するにつれ、その約40%が自然に消失すると報告されており^{14,15)}手術適応については議論がわかれるところである。われわれは infected VUR においては 1) medication による尿路感染の治療効果、2) VUR の grade、3) 尿管口の形態、4) 腎機能ということを総合的に評価して手術適応をきめているが、VUR 防止術の成績は良いので、どちらかという積極的に手術をおこなっている。それでは sterile VUR 症例に対する手術適応をいかに考えるかということであるが、一般に sterile VUR では VUR の grade は低く、腎の変化も軽度であると考えられている^{4,5)}が、われわれの症例は VUR の grade が II B 以上で renal scarring もすべてに認められたので手術をおこなったが、sterile VUR の手術適応もやはり infected VUR 症例と同様に総合的な検査所見を踏まえて手術適応を決定すべきと考える。

慢性萎縮性腎盂腎炎の原因として、VUR と腎内逆流 (intrarenal reflux, 以下 IRR) が主要な役割を果たしているのであるが¹⁶⁻¹⁸⁾、尿の感染の有無と renal scarring については諸家の説があり一定の見解を得ていない。Ransley と Risdon は sterile urine では renal scarring をきたさないと主張しており^{18,19)}、いっぽう Hodson と Edwards²⁰⁾ は sterile urine であっても renal scarring をきたすと考え、ブタで証明している²¹⁾。これに対して、最近 Ransley ら²²⁾もブタで high pressure sterile VUR であれば renal scarring を生じうると報告している。

われわれの sterile VUR 症例では、すべてに renal scarring を認めており、Salvatierra と Tanagho²⁾ も32例の reflux による end stage kidney

disease のうち10例は sterile VUR であったと報告している。

最後に、sterile VUR は、症状が軽微なため看過されやすく診断が遅れがちになるが、注意深い臨床症状の観察と、IVP および VCG を積極的に施行し、早期発見、早期治療に努力すべきであることを強調したい。

結 語

- 1) 滋賀医科大学泌尿器科に過去6年間に入院した小児 VUR 19症例のうち、sterile VUR は5例で infected VUR は14例であった。
- 2) sterile VUR 症例は主訴が高血圧、蛋白尿、遺尿(昼間のみ、または昼夜とも)であり、infected VUR 症例の主訴は発熱、排尿痛、頻尿であり、sterile VUR 症例では診断までの期間が長い傾向がみられた。
- 3) VUR の程度は sterile VUR 症例で高度である傾向がみられた。
- 4) 腎瘢痕は sterile VUR 症例では7腎すべてにみとめられたが、infected VUR 症例では23腎中15腎にみられた。

本論文の要旨は1984年11月第27回日本腎臓学会総会にて報告した。

文 献

- 1) Hutch JA, Chisholm ER and Smith DR: Summary of pathogenesis of, and new classification for urinary tract infection (and a report of 381 cases to which this classification has been applied). *J Urol* 102: 758~761, 1969
- 2) Salvatierra O Jr and Tanagho EA: Reflux as a cause of end stage kidney disease: report of 32 cases. *J Urol* 117: 441~443, 1977
- 3) 畠 亮・木下英親・早川正道・田所 茂・家田和夫・石川博通・秦野 直・藤岡俊夫・実川正道・村井 勝・田崎 寛: 膀胱尿管逆流現象の臨床的検討. *日泌尿会誌* 70: 765~776, 1979
- 4) Hutch JA and Smith DR: Sterile reflux: report of 24 cases. *Urol Int* 24: 460~465, 1969
- 5) Geist RW and Antolak SJ Jr: The clinical problems of children with sterile ureteral reflux. *J Urol* 108: 343~346, 1972

- 6) Bailey RR: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1: 132~141, 1973
- 7) Hodson J, Maling TMJ, McManamon PJ and Lewis MG: Reflux nephropathy. *Kidney Int* 8: S50~S58, 1975
- 8) Bakshandeh K, Lynne C and Carrion H: Vesicoureteral reflux and end stage renal disease. *J Urol* 116: 557~558, 1976
- 9) Bailey RR: End-stage reflux nephropathy. *Nephron* 27: 302~306, 1981
- 10) 朴 勺・池田達夫・友吉唯夫: 膀胱尿管逆流現象にみられた小児腎性高血圧. *泌尿紀要* 28: 899~904, 1982
- 11) Dowskin JY and Perlmutter AD: Vesicoureteral reflux in children: a computerized review. *J Urol* 109: 888~890, 1973
- 12) Smellie J, Edwards D, Hunter N, Normand ICS and Prescod N: Vesico-ureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 8: S65~S72, 1975
- 13) 朴 勺・新井 豊・友吉唯夫・吉田 修: 家族性膀胱尿管逆流現象. *泌尿紀要* 29: 1507~1512, 1983
- 14) Brannan W, Ochsner MG, Rosencrantz DR, Whitehead CM Jr and Goodier EH: Experiences with vesicoureteral reflux. *J Urol* 109: 46~48, 1973
- 15) Lenaghan D, Whitaker JG, Jensen F and Stephens FD: The natural history of reflux and long-term effects of reflux on the kidney. *J Urol* 115: 728~730, 1976
- 16) Rolleston GL, Maling TMJ and Hodson CJ: Intrarenal reflux and scarred kidney. *Achs Dis Childh* 49: 531~539, 1974
- 17) Hodson CJ, Maling TMJ, McManamon PJ and Lewis MG: The pathogenesis of reflux nephropathy (Chronic atrophic pyelonephritis). *Br J Radiol* 48 (Suppl 13): 1~26, 1975
- 18) Ransley PG and Risdon RA: Reflux and renal scarring. *Br J Radiol* 51 (Suppl 14): 1~35, 1978
- 19) Ransley PG and Ridson RA: Reflux nephropathy: effects of antimicrobial therapy on the evolution of the early pyelonephritic scar. *Kidney Int* 20: 733~742, 1981
- 20) Hodson CJ and Edwards D: Chronic pyelonephritis and vesico-ureteric reflux. *Clin Radiol* 11: 219~231, 1960
- 21) Heptinstall RH and Hodson CJ: Pathology of sterile reflux in the pig. *Contr Nephrol* 39: 344~357, 1984
- 22) Ransley PG, Risdon RA and Godley ML: High pressure sterile vesicoureteral reflux and renal scarring: an experimental study in the pig and minipig. *Contr Nephrol* 39: 320~343, 1984

(1984年12月28日受付)