

末期腎不全にいたった膀胱尿管逆流症術後 患者3例の臨床的検討

金沢大学医学部泌尿器科学教室（主任：久住治男教授）

徳永 周二, 大川 光央, 山本 秀和, 小松 和人, 三原 信也
中嶋 孝夫, 長野 賢一, 打林 忠雄, 内藤 克輔, 久住 治男

END-STAGE CHRONIC RENAL FAILURE IN PATIENTS TREATED BY ANTIREFLUX OPERATION

Shuji Tokunaga, Mitsuo Ohkawa, Hidekazu Yamamoto,
Kazuto Komatsu, Shinya Mihara, Takao Nakashima, Ken-ichi Nagano,
Tadao Uchibayashi, Katsusuke Naito and Haruo Hisazumi
From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University,

We report 3 patients progressed to end-stage chronic renal failure after antireflux surgery. Preoperatively, the 3 patients had proteinuria, probably due to reflux nephropathy. Surgical procedures used were Paquin's method in 1 patient and Politano-Leadbetter's method in 2. Rapid deterioration of renal function was observed from puberty in all patients. In addition, renal hypoplasia was suspected in 2 patients. We concluded that both reflux nephropathy and renal hypoplasia played important roles in the progression of renal insufficiency.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1707-1710, 1991)

Key words: Vesicoureteral reflux, End-stage chronic renal failure

緒 言

膀胱尿管逆流症（VUR）を有する一部の症例においては、VUR が腎実質に瘢痕を形成し、いわゆる逆流性腎症から腎機能障害を引き起こすことが知られている。したがって、VUR の治療法は、手術療法を中心に腎機能をいかに保持するかを第一目的に行われている。しかし、手術により逆流は消失したにもかかわらず腎機能が悪化し、血液透析や腎移植を必要とする症例も認められる。著者らは逆流防止術には成功したものの、腎機能が徐々に低下し、末期腎不全（end-stage chronic renal failure: ESCRf）にいたった3症例を経験したので報告する。

症 例

症例1：7歳，男児

既往歴：5歳で右鼠径ヘルニア根治術，6歳で虫垂切除術

家族歴：特記すべきことなし

主訴：蛋白尿

現病歴：初診時までに3回の発熱発作を認め、蛋白尿を主訴に当科へ紹介された。初診時の一日尿中蛋白排泄量は0.5グラム前後であった。両側VUR（両側ともgrade V：国際分類¹⁾）および両側の水腎症が認められ、腎盂腎炎のgrade²⁾は右側がVで、左側がⅢであった。本例は、Paquin法による逆流防止術が施行されたが、術後6年後の13歳頃から腎機能の低下が認められ、18歳で血液透析が導入された。

症例2 6歳，男児

既往歴，家族歴：特記すべきことなし

主訴：蛋白尿

現病歴：3歳の時から蛋白尿を指摘され、6歳で当科を受診した。初診時の一日尿中蛋白排泄量は1グラム前後であった。両側VURおよび腎盂腎炎のgradeはいずれもⅡで、両側水腎症が認められ、また、左側は腎長／椎体L₁₋₄³⁾が0.68でsmall kidneyが疑われた。本例は、Politano-Leadbetter法による逆流防止術が施行された。初診時にはすでに、血清BUNは38mg/dl，creatinineは2.0mg/dl，Ccrは40ml/min/1.73m²を示し、腎機能は低下していた。術後6

Table 1. Characteristics of 3 patients with end-stage chronic renal failure undergoing antireflux surgery.

Case No.	Age (years)	Sex	Chief complaint	No. episodes of fever attack	Side	Grade of		Surgical Method
						VUR	Pyelonephritis	
1	7	M	Proteinuria	3	L/R	V/V	III/V	Paquin
2	6	M	Proteinuria	0	L/R	II/II	II/II	Politano-Leadbetter
3	14	F	Proteinuria	1	L/R	IV/III	IV/II	Politano-Leadbetter

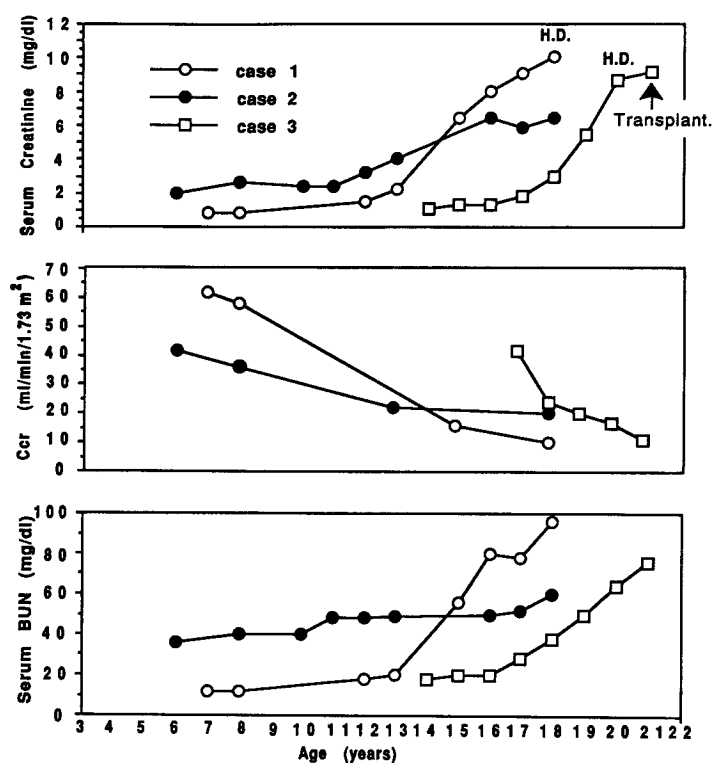


Fig. 1. Changes in serum creatinine, Ccr and serum BUN values of 3 patients

年後の12歳から16歳の4年間に腎機能はさらに急速に低下し、一日蛋白排泄量も2グラム前後に達し、18歳の現在、血液透析の導入が検討されている。

症例3 14歳、女兒

既往歴、家族歴：特記すべきことなし

主訴：蛋白尿

現病歴：10歳の時、急性腎盂腎炎にて治療された。

14歳の時、学校検診にて蛋白尿を初めて指摘され、精査目的に近医を受診した。一日尿中蛋白排泄量は0.5～0.8グラムであった。両側の水腎症、右側 grade III、左側 grade IV のVUR および右側 grade II、左側 grade IV の腎盂腎炎と診断され、また左腎は腎長/椎体 L₁₋₄ が0.55で small kidney が疑われた。本例は、Politano-Leadbetter 法による逆流防止術が施行

された。術前の血清 BUN, creatinine はほぼ正常であったが、腎機能は4年後の18歳から20歳の2年間で急速に悪化し、20歳で血液透析が導入された。その後、21歳の時、母親を donor として腎移植が施行された。腎移植直前の腎シンチでは左右腎への核種の取り込みは悪く、CT スキャンでは左右腎に水腎症はみられず、腎実質は薄く腎瘢痕は腎全体におよび腎盂腎炎の grade は V の end-stage の状態であった。一日尿中蛋白排泄量は2.5グラム前後に達していた。同時期に得られた右腎針生検像では、間質の線維化が著明で、尿細管は萎縮し、一部は空胞変性におちいり、内腔には PAS 陽性の蛋白様物質を含んでいるものも観察され、いわゆる慢性萎縮性腎盂腎炎の所見であった。糸球体は、生検標本中に含まれておらず、糸球体

病変については不明であった。

Table に3症例の総括を示した。3症例とも術後3カ月後のVUR検査でVURは消失し、6カ月後のDIPでは水腎症の悪化は認められなかった。各症例の血清creatinine, Ccrおよび血清BUNの推移をFig.に一括して示した。

考 察

今回の3症例の特徴の一つは、いずれも術前に蛋白尿を有していたことである。蛋白尿は腎瘢痕による腎障害、特に糸球体障害に由来しているといわれている⁴⁻⁶⁾。糸球体障害は、逆流性糸球体症とも呼ばれ、進行性で不可逆性であり、この糸球体症の発症は末期腎不全(ESCRF)につながる事が多いと報告されている^{4,5,7,8)}。糸球体障害の発生機序として、1)免疫学的糸球体損傷、2)高分子物質の沈着によるメサンギウムの機能不全、3)高血圧に基づく血管変化、4)糸球体のhyperfiltrationが考えられているが⁹⁾、その中でhyperfiltration説が有力視⁷⁻⁹⁾されている。普通食(蛋白含有量24%)を与えたラットの腎でも、実質が著明に減少していると、糸球体血漿流量の増加と糸球体毛細管の水力学的圧力の上昇に伴って残存ネフロン¹の1個当たりの糸球体濾過率が増加し、この血液動態学的変化が糸球体上皮の損傷をもたらし、蛋白尿を出現させると報告されている⁹⁾。したがって、腎瘢痕を広範に有するVUR症例における思春期以降の大量の蛋白摂取は、血液動態学的変化を増強させ、最終的には糸球体硬化症、すなわち特徴的な組織像であるfocal and segmental glomerulosclerosis and hyalinosis¹⁰⁾をきたし、進行性の腎機能障害を生ずるものと考えられている^{7,8)}。当科で経験した3症例では、十分な組織学的検索はなされていないが、思春期以降に認めた急速な腎機能の悪化は、残存ネフロンのいわゆる“overload”が関与していたものと推察された。

VUR症例の腎機能を悪化させるもう一つの要因に、腎の先天的形成不全が挙げられており¹¹⁾、尿路内圧の上昇が腎の異形成、低形成に関係するとの報告も見られる¹²⁾。腎に形成不全があると、ネフロン¹の絶対数は少なく、ESCRFへの進行も早いと考えられている。原発性VUR症例に見られるsmall kidneyについて島田ら¹¹⁾は、約半数が先天性低形成腎であったと報告している。また、小川ら¹²⁾は小児期にESCRFへ進行した13例のVUR症例中12例の腎組織像で何らかの低形成性/異形成を認めている。したがって、先天性形成不全腎を合併するVUR症例の頻度は予想

以上に高いものと考えられ、今回の3症例中、2症例で認められたsmall kidneyも先天性形成不全腎であった可能性が高いと考えられた。

腎機能障害を有していても蛋白尿を認めないVUR症例における逆流防止術の有用性は多くの報告者^{4,5,13)}の認めるところである。しかし、術前に蛋白尿を有するVUR症例における逆流防止術の適否については、議論のあるところである。蛋白尿を有するVUR症例で、血清creatinineが1.8mg/dl以上⁴⁾、Ccrが30~40ml/min以下¹³⁾の症例では、逆流防止術が成功しても腎機能障害の進行を止めることはできず、また血清creatinineが1.7mg/dl以上の症例においても、逆流防止術によってその進行を遅らせることはできても最終的にはESCRFに至るとの報告¹⁴⁾も見られる。今回の3症例においても、術後4~6年とその期間に差はあるものの、結局ESCRFに至っていた。蛋白尿を有するVUR症例における逆流防止術施行の意義については、今後更に検討の必要があるろう。

結 語

逆流防止術後に末期腎不全をきたした3症例を報告した。全例逆流性腎症によると考えられる蛋白尿を術前から有していた。1症例ではPaquin法、2症例ではPolitano-Leadbetter法が施行されていた。腎機能の急速な悪化は、全例で思春期以降に認められ、2症例では初診時すでにsmall kidneyが認められていた。今回の検討では、逆流性腎症と低形成腎が腎機能障害の進行に重要な役割を果たしているものと考えられた。

文 献

- 1) International Reflux Study Committee: Medical versus surgical treatment of primary vesicoureteral reflux: A prospective international reflux study in children. *J Urol* 125: 277-283, 1981
- 2) 生駒文彦, 有馬正明, 島田健次: 逆流性腎症. *臨 泌* 40: 773-789, 1986
- 3) Satoh Y, Nagata H, Ikoma F, et al.: Vesicoureteral Reflux (VUR) und Nierengröße bei Kindern. *Urologie A* 20: 370-374, 1981
- 4) Torres VE, Velosa JA, Holley KE, et al.: The progression of vesicoureteral reflux nephropathy. *Ann Intern Med* 92: 776-784, 1980
- 5) Lorentz WB Jr and Browning MC: Vesicoureteral reflux, proteinuria and renal failure.

- J Urol **135**: 559-562, 1986
- 6) Bailey RR, Swainson CP, Lynn KL, et al.: Glomerular lesions in the "normal" kidney in patients with unilateral reflux nephropathy. *Contr Nephrol* **39**: 126-131, 1984
 - 7) Brenner BM, Meyer TW and Hostetter TH: Dietary protein intake and progressive nature of kidney disease: The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* **307**: 652-659, 1982
 - 8) Cortan RS: Glomerulosclerosis in reflux nephropathy. *Kidney Int* **21**: 528-534, 1982
 - 9) Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, et al.: Hyperfiltration in remnant nephrons: A potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* **10**: F85-F93, 1981
 - 10) Kincaid-Smith P: Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int* **8** (Suppl) **4**: 81-83, 1975
 - 11) 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏弘, ほか: VUR を伴う small kidney の検討. *日泌尿会誌* **78**: 1051-1059, 1987
 - 12) 小川 修, 中井秀郎, 星長清隆, ほか: 小児膀胱尿管逆流症における病理組織学的検討. *泌尿器外科* **2**: 9-17, 1989
 - 13) Berger RE, Ansell JS, Shurtleff DB, et al.: Vesicoureteral reflux in children with uremia. Prognostic indications for treatment and survival. *JAMA* **246**: 56-59, 1981
 - 14) Salvatierra O Jr, Kountz SL and Belzer FO: Primary vesicoureteral reflux and end-stage renal disease. *JAMA* **226**: 1454-1456, 1973

(Received on January 30, 1991)
(Accepted on March 11, 1991)