

膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux : VUR)

泌尿器科 島田憲次

I、はじめに

前号の小児尿路感染症では、子どもの発熱原因の中で尿路感染症、なかでも腎盂腎炎が呼吸器感染症に次いで2番目に頻度が高いことを述べた。細菌が尿の通り道を逆行性に侵入し、そこで感染を起こすのが尿路感染症です。とくに膀胱内に侵入した細菌が尿の流れに逆らって腎盂・腎杯まで達し炎症反応を起こすと、高熱、側腹部痛などの強い症状が起こります。子どもが熱を出し小児科に行き、「喉が少し赤いですね、風邪ひきですよ」と薬を出され、これを繰り返して「何かおかしい？」と尿の検査をしてもらい、初めて膿尿が見つかり尿路感染症として検査、治療が始まることも珍しくはありません。発熱を伴う尿路感染症は適切な治療を加えると普通は解熱して元気になりますが、そのとき腎に起きた変化（腎瘢痕、逆流性腎症）は元には戻らず、思春期を越える頃に腎臓の働きに制限が出てくることもあります。

小児の尿路感染症を起こす生まれつきの尿路異常の中で、最も多い原因が膀胱尿管逆流（VUR）です。

II、VURとは

VURとは膀胱内の尿が膀胱の充満時、あるいは排尿時に尿管、腎盂、さらには腎実質内に逆流する現象（図1）をさします。VURの多くは尿管と膀胱の接合部が生まれつき弱い（形成不全）ことにより生じているものです。ヒトでは新生児でもVURが存在すれば病的とみなします。それ以外に、二分脊椎など膀胱の支配神経に障害があるときや、先天性尿道弁など尿道に生まれつき狭窄があるときは排尿時に膀胱内圧が上昇し、尿管膀胱接合部の逆流防止機構が障害され、続発性にVURが発生することがあります。

III 何故、膀胱尿が腎や尿管に逆流しないのか？

1) 逆流防止機構

尿管膀胱接合部の逆流防止機構には、膀胱に尿が貯留するとき、つまり膀胱内圧が低い状態で働く受動的防止機構と、膀胱壁の筋肉（排尿筋）が収縮し膀胱内圧が急上昇するときに働く能動的防止機構に分けられます。

(1)受動的逆流防止機構：これには(a)尿管が膀胱壁を斜めに貫くこと (b)膀胱壁内を通過する尿管が充分長いこと (c)膀胱内尿管の後方が十分に堅固な筋肉により支えられること、があります。膀胱の中に尿が充満すると、膀胱内尿管は膀胱粘膜とその後面の排尿筋との間、および排尿筋内で内腔が圧迫・閉鎖され、逆流が防止されます。

(2)能動的逆流防止機構：排尿時には上記に加え、尿管筋層と排尿筋、そして膀胱三角部筋による複雑な協調作用が逆流防止機構として働きます。尿管は筋束に包まれた導管であり、3層の筋層から成っていますが、尿管下端部～膀胱壁内では縦走筋のみとなります。この筋束は尿管口から膀胱三角部筋に連続し、反対側尿管口からの筋束と混ざり合い膀胱三角部筋を形成し、筋束の一部はさらに膀胱の出口から尿道の途中まで延びています。一方、膀胱壁外の尿管外膜は尿管膀胱接合部で尿管と膀胱壁を強固に固定する役目をしており、これがいわゆるワルダイヤー鞘と呼ばれる構造です。

膀胱が収縮する排尿時には膀胱内圧が上昇するため、本来ならば尿管口が膀胱外に脱出するのを引き止めているのがこのワルダイヤー鞘です。かつ排尿時には膀胱三角部筋が収縮するため、膀胱壁内尿管の縦走筋も収縮し、尿管口を膀胱頸部に向かって引き寄せ固定し、同時に尿管内腔も閉塞させます。

このように膀胱尿管移行部の解剖学的構造に由来する受動的機構に加えて、排尿時の膀胱三角部筋、尿管縦走筋の収縮と、尿管周囲のワルダイヤー鞘による固定などの能動的機構の両者が働き、膀胱からの尿の逆流を防いでいます。

2) 原発性VURの原因

このような尿管と膀胱の接合部の働きが生まれつき弱いことが VUR 発生原因と考えられ、造影検査・内視鏡検査で膀胱粘膜下尿管の長さや尿管口の形態と外側偏位、膀胱三角部の発育、傍尿管口憩室の有無、ワルダイヤー鞘の脆弱性などが VUR 治療方針を決める際に重要となります。

IV、頻度

尿路感染症による臨床症状を示したことの無い小児では VUR を合併する頻度は低く、これまでの報告では0.2-1%と述べられている。性差については欧米では明らかに女兒に多いとされているが、わが国の報告では男女の比率はほぼ等しい。また、新生児期や出生前に超音波検査で発見される VUR は圧倒的に男児に多い。このため、この時期の下部尿路の機能的未熟性と膀胱内圧が高いこと

が逆流発生に関与すると推測されている。

一度でも尿路感染症を起こしたことのある小児では、30-50 %の高率に VUR が検出される。家族内発生も見られ、VUR 患児の同胞内ではその約 1/3 に VUR が検出され、その内の 3/4 は尿路感染症による症状を起こしたことがない。同胞内発生に性差はなく、また患児の VUR-grade と同胞の発生率にも関連性はない。同胞内発生のみでなく、むしろ親子間の発生率の方が高いとの報告もみられる。VUR の家族内発生が高率にみられることから、何らかの遺伝因子が関与しているのではないかと考えられデータが集められたが、現在のところ単一遺伝子による影響ではなく、疾患の発生には多因子が関与するとの考え方が一般的である。人種差も明らかで、白人に多く見られる。

V、発見のきっかけ

臨床症状として最も多いのは尿路感染の症状と所見である。2-3 歳以降では高熱や側背部痛などの腎盂腎炎症状が最も多く、全体の約 70-80%にみられる。これに加えて頻尿や排尿痛などの膀胱炎症状を示すことがある。とくに腎盂腎炎症状に先だつて膀胱炎症状が出現する場合には、下部尿路に何らかの異常を伴うことがある

新生児期、乳児期の腎盂腎炎症状は非特異的で、発熱のほかには嘔吐や下痢などの消化管症状や、食慾不振、黄疸、体重増加不良などを示すため発見が遅れることがある。一方、尿路感染を一度も起こしたことの無い無症候性 VUR も珍しくはなく、夜尿症や昼間の尿失禁に対する検査で発見されることもある。学校検尿による細菌尿や白血球尿、蛋白尿が発見のきっかけとなることもある。とくに蛋白尿で発見される VUR では、すでに進行した逆流性腎症のため腎機能障害に陥っていることもある。

出生前超音波検査の普及により、胎児水腎症の発見が増加しているが、このような胎児の腎盂尿管拡張例の約 10~20%は VUR が関与している。

VI、機能的排尿障害

排尿習慣が確立される年齢の小児では、VUR 発生因子、増悪因子として膀胱～尿道の下部尿路機能異常、なかでも排尿筋過活動が関与していることがある。とくに昼間尿失禁あるいは尿意促迫、squatting (突然に襲ってきた尿意のため、尿漏れを我慢するためしゃがみこんでしまう姿勢) などの下部尿路症状や、便秘、便失禁を伴っているときには、日常の排尿状態を詳細に聴取する必要がある

る。排尿筋過活動は女子に多くみられる。神経学的な異常が認められないにもかかわらず、再発性尿路感染症や尿失禁をくり返す小児では、膀胱の画像検査で膀胱像や残尿の有無をチェックし、疑わしい場合には排尿機能検査が必要になる。

一方、新生児・乳児期早期に診断される VUR は男子に多く、下部尿路の未熟性が逆流の発生に関与しているのではないかと推測されており、その後の年齢層とは異なる病態と考えられている。

VII、診断

1) VUR の診断：排尿時膀胱尿道造影 (Voiding cystourethrography: VCUG) は VUR の有無を調べるために最も重要な検査手段で、最近では泌尿器科医だけでなく小児科医も積極的にこの検査に取り組んでいる。VCUG で描出される VUR は、国際分類により grade I~V に分けられる (図 2)。

2) 腎病変 (腎瘢痕：逆流性腎症) の評価：^{99m}Tc-DMSA 腎シンチグラフィーは局所的な瘢痕の有無や、左右の腎の uptake 率の違いをみるには極めて良い方法である。急性腎盂腎炎による間質の浮腫が続く時期にも局所的には集積が悪くなるため、瘢痕の確実な評価には感染ののちに一定の期間をあけて (6 週~3 カ月) 検査をすることが勧められる。逆に、尿路感染の部位が下部尿路に限局したもののか、あるいは上部尿路感染 (腎盂腎炎) であったのかを鑑別する手段として、この腎シンチグラフィーが用いられている。

3) CT、MRI：腎の形態的な変化を捉える検査法として用いられることがある。しかし CT は放射線被曝の点で問題があり、また MRI は幼小児では検査時に深い睡眠状態を必要とする。

4) 排尿機能検査：昼間頻尿や昼間尿失禁を訴える子供や、腰仙部の dimple や仙椎欠損像、VCUG で膀胱壁の肉柱形成や残尿、Hutch 憩室が認められる場合には、機能的排尿障害の有無を調べておく必要がある。

VIII、VUR の自然経過

grade の低い VUR は自然に消失・改善することは良く知られている。VUR がどの程度自然消失するかについては様々な報告がみられるが、それらに一致しているのは、高度の逆流ほど自然消失の可能性が低いことである。これまでの報告を合わせると、拡張のない逆流尿管 (grade I~II) では約 80~85% に自然消

失が認められるが、中等度～高度拡張のある尿管(grade III～IV)では 30 - 45%、そして grade V の拡張尿管では 10 - 15%にしか自然消失がみられない。一側性 VUR の方が両側性よりも消失しやすく、性別では男子の方が女子よりも自然消失しやすい。最近では乳児期の発見が増えており、男子乳児の高度逆流でも自然消失する可能性は低くはないことが示されている。乳児期男子では排尿時の膀胱内圧が高く、幼児期以降にはこれが改善することにより逆流も消失すると推測されている。

成人になって初めて発見される VUR 症例は女性に圧倒的に多い。これは発見のきっかけが、思春期から始まる性行動や、妊娠を契機として発症する尿路感染症が多いためである。逆に妊娠中に腎盂腎炎に罹患した女性では VUR 合併が多いとされている。

IX、治療

VUR に対する治療の目的は、尿路感染の発症と腎の瘢痕形成（逆流性腎症）を防ぎ、腎成長を正常に保つことである。また逆流性腎症の進展・進行をくい止め、高血圧の発症と腎機能障害を防止することである。しかし残念ながら外科的な逆流防止術も、非手術的な管理のいずれも、これら全ての目的を満足させることはできない。

1) 非手術的（保存的）管理：VUR に対する治療は非手術治療の占める部分が多くなっている。逆流は自然消失する可能性があり、かつ軽度の無菌性逆流のみでは腎実質障害を生じないという考えにもとづいている。保存的治療が選ばれるときには、まず両親に疾患についての十分な説明を加え、長期にわたる尿検査やレ線検査を含む観察が必要なことを説明せねばならない。

この期間に尿路感染を予防する目的で少量の抗菌薬を長期間投与する方法もある。使用される薬剤は尿中排泄率が高く、グラム陰性桿菌に感受性が高いこと、低価格、そして副作用が少ないことが条件となり、通常の使用量の 1/4 から 1/10 を 1 日 1 回あるいは 2 日に 1 回服用させる。しかし、予防的内服薬投与について多施設共同研究の結果から、その有効性に疑問が持たれているが、我が国で本疾患が多数扱われている施設の意見では、1 歳半～2 歳までの中等度～高度 VUR に対しては予防内服を推奨するとの意見が多い。また、予防薬に対する耐性菌の問題も提出されている。

日常生活の注意は、水分摂取を多くし、排尿を我慢せず早めにトイレに行か

せ、また便秘に対する注意も与える。逆流の自然消失を妨げる尿道・膀胱の異常の有無を検索し、もしあればそれらに対する治療を優先させる。下部尿路の機能的異常としては排尿筋の無抑制収縮と、排尿筋・尿道括約筋の協調不全などがあげられ、抗コリン剤などが投与されるとともに、その誘因となる誤った排泄習慣を矯正し、患児の生活環境にも注意を向ける必要がある。

2)手術治療： 外科的な逆流防止術が確立されて 60 数年に及ぶが、その間には手術治療に重点が置かれた時期や、反対に内科的治療が主流となった時期など、治療に対する考え方にもさまざまな変遷が繰り返された。現在は内視鏡的治療も含め、選択肢が多くなっている。

(1)逆流防止術の適応

逆流防止術を考慮する際には、尿路感染の程度と頻度、なかでも予防投薬中の再発（breakthrough UTI）と腎病変の進展に重きが置かれる。年齢、性別、逆流の程度、膀胱・尿道の解剖学的異常と機能障害、また社会的因子も考慮に入れられる。我が国では 2011 年に内視鏡的な Deflux 注入療法が保険診療の適応となり、その低侵襲性から従来の手術適応を拡大する動きもみられている。従来の膀胱切開による逆流防止術では、ほぼ 97～98%以上の成功率が得られているが、内視鏡的手術ではそれに比べ 70～80%と低いことや、多くの場合術後の VCUG 再検が必要なこと、長期成績がほとんど報告されていないことなどから、米国においても徐々に施行される頻度が少なくなっており、我が国でも適応等の検討が進んでいる。

(2)逆流防止術の種類

尿管膀胱吻合術は婦人科手術中の尿管損傷例等に対し、すでに 19 世紀末頃には行われていたようであり、VUR に対しては 20 世紀始め頃からその記載がみられる。逆流防止術が注目を浴びるようになったのは、第二次世界大戦中の脊髄損傷患者に対する尿路管理上の問題で、VUR による腎障害の重要性が認識されたためである。このような脊損患者に対する逆流防止術の成功が、その後のさまざまな術式の改善に繋がったといえる。

① 開腹による逆流防止術

これまで様々な術式が考案されてきたが、現在も施行されてい

る術式の基本は、尿管を十分な長さの粘膜下に通し（粘膜下トンネル）、その後壁となる膀胱筋層を補強することである。術式は考案者の名前を冠して呼ばれることが多い：Politano and Leadbetter 法(1958)、Paquin 法(1959)、Lich-Gregoir 法(1961,1964)、Williams 法(1961)、Hutch II 法(1963)、Glenn and Anderson 法(1967)、Cohen 法(1975)などが代表的な術式である。

② 内視鏡的 Deflux 注入法

Deflux はデキストラノーマとヒアルロン酸ナトリウムの合剤で逆流防止術の注入物質として我が国では 2010 年に承認された。取り扱い説明上は grade II～IV が適応とされているが、実際には grade V の症例にも使用されている。内視鏡下に尿管口 6 時の位置に針を刺し、Deflux を注入して膨隆を形成し、逆流の消失を期待する。術後の合併症は少ないが、注入側の水腎症、腰背部痛、腎機能障害などが報告されている。

逆流防止術の術後には VUR 残存、吻合部狭窄、尿路感染症再発などに注意した管理が続けられる。

コラム 逆流性腎症 (reflux nephropathy: RN)

尿路感染を繰り返す VUR 患児の腎に、しばしば瘢痕性病変が認められることが 1960 年代に報告され、その後 VUR と尿路感染症、そして腎実質病変の関係について集中的な研究が続けられた。わが国でも RN とそれに随伴する VUR は小児泌尿器科領域の中心的話題の 1 つであったため、1986 年に全国 22 施設の研究代表者の協力を得て「逆流性腎症 (RN) 研究会」が発足し、その後「日本 RN フォーラム」と名前を変え、現在も継続されている。その結果、逆流腎にみられる形態的な変化は、その原因を一元的に求めることが出来ない場合が少なくないため、腎盂腎炎による典型的な腎瘢痕のみでなく、膀胱尿管逆流に随伴してみられる腎の成長障害や機能障害も含めた腎実質障害を総じて逆流性腎症 (reflux nephropathy: RN) と呼ぶのが一般的と考えられている。腎瘢痕の形態には、①focal: 腎杯が棍棒状変化を示す実質に瘢痕がみられる、②generalized: ほとんどすべての腎杯に拡張がみられ、腎自体も小さい、③focal and generalized: ①と②の変化が同時にみられるものに大別される。腎瘢痕の程度としては Smellie 分類 (図 3) が国際的に用いられている。

腎実質病変の発生

腎瘢痕が検出される頻度は VUR 症例のほぼ 20-50%であり、VUR が高度なほど所属腎に scar を伴う頻度が高くなる。年齢別にみても、各年齢ではほぼ同じ割合で腎瘢痕がみられている。この腎瘢痕の発生時期は極めて早期で、胎児期・新生児期、あるいは遅くとも 4-5 歳までに形成されると考えられており、初診時に検出された scar はその後に進行したり、新しい scar が生じることは稀である。

進行性逆流性腎症

1) 腎機能障害: 腎瘢痕が両側性の場合や、一側性であっても反対側の腎がもともと低形成の場合には、たとえ逆流防止術後であっても思春期近くなり身長、体重が急に増加する頃にまず蛋白尿が出現し、徐々に総腎機能が低下し始める症例がある。あるいは、VUR を伴う両側低形成腎の症例ではもっと早く、幼児期、さらには乳児期・新生児期から腎機能障害が始まり、蛋白尿や高度のアチドーシス、身体成長障害を示すことがある。このようにして始まった腎機能障害は不可逆的で、末期腎不全に陥ることもある。逆流性腎症が進行し、糸球体障害

が発生する機序として考えられているのが残存ネフロンへの過負荷、いわゆる糸球体への hyperfiltration 説である文献)。これによると腎瘢痕、あるいは腎の成長障害のために機能するネフロン数が減少しているところに、思春期近くとなり身体が発育し、摂取蛋白量が増加すると、相対的に残存ネフロンに過負荷がかかる。初期には残された糸球体の肥大が観察されるが、機能的ネフロンがさらに少なくなり、単位糸球体当たりの GFR が増加し、糸球体血漿流量の増加と糸球体毛細管圧の上昇によって糸球体での蛋白透過性が変化し、メサンギウムに蛋白が沈着・変性をきたすとの考えである。

2) 高血圧： 小児における高血圧の頻度はもともと少ないが、腎に瘢痕を伴う場合にはその頻度はかなり高くなる。逆流性腎症は小児期における高血圧の原因としては最も多いものである。腎瘢痕が一側性でも高血圧は発症するが、両側性にみられる場合には発症頻度が高くなる。長期の経過がまとめられた報告では、腎瘢痕を有する VUR 症例の 10—20%に高血圧が発症したとされるが、わが国では多数例による長期成績の報告はまだみられない。腎瘢痕に伴う高血圧はその殆どが 10 歳以降の思春期後に、しかも突然に発症することが多い。また、必ずしも scar が多いほど発症しやすいこともなく、一側性の部分的瘢痕のみでも高度の高血圧を示すことがある。

コラム RN 参考文献

- 1) Hodson CJ: The radiological diagnosis of pyelonephritis. Proc R Soc Med, 1959;52, 669-72.
- 2) Smellie JM, Edwards SD, Hunter N, et al: Vesicoureteric reflux and renal scarring. Kid Int, 1975; 8(suppl 4) ; 65-72.
- 3) Ransley PG, Risdon RA: Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. Urol Res, 1976; 3, 105-9.
- 4) Shimada K, Matsumoto F, Tohda A, Ueda M: Histological study of fetal kidney with urethral obstruction and vesicoureteral reflux: a consideration on the etiology of congenital reflux nephropathy. Int J Urol, 2003; 10: 518-24.
- 5) Brenner DM, Meyer TW, Hostetter TH: Dietary protein intake and the 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. New Engl J Med, 1982; 307, 652-9.