

小児膀胱尿管逆流(VUR)診療手引き 2016

目 次

はじめに	50 - 125
作成委員会メンバー	51 - 126
I. 膀胱尿管逆流(VUR)の診療アルゴリズム	52 - 127
1. 診断契機(膀胱尿管逆流が疑われる患者)	
2. 基本評価(問診・家族歴・身体所見・検査・US)	
3. 下部尿路機能障害の精査・治療	
4. 便秘の精査・治療	
5. 画像診断・評価	
1) 腎膀胱超音波検査	
2) VCUG	
3) DMSA腎シンチグラフィ	
6. VURの診断・腎瘢痕の評価とVUR grade	
7. 経過観察	
8. 予防的抗菌薬投与(CAP)	
9. 手術療法	
II. 痘学	55 - 130
1. VURの概念	
1) VURの定義	
2) VURの分類	
3) 逆流性腎症(RN)	47 122
2. VURの痘学	
1) VURの発生頻度、診断契機	
2) VURの左右比、男女比	
3) 胎児水腎で発見されるVURの頻度	
4) 家系内で発見されるVURの頻度	
5) 尿路感染におけるVURの頻度	
6) 先天性腎尿路疾患(CAKUT)におけるVURの頻度	
3. VURと尿路感染、腎障害(腎瘢痕、先天性RN、腎不全)の関連	
1) VURと尿路感染	
2) VURと腎瘢痕	
3) 先天性逆流性腎症	
4) 小児腎不全に占めるVURの頻度	
4. VURとBBB	
5. VURと遺伝	
III. 症候	60 - 135
1. 下部尿路機能障害とVUR	
1) VUR発症への関与	
a) トイレトレーニング終了前	
b) トイレトレーニング終了後	
2) VURの自然消失への関与	
3) 下部尿路機能障害の治療によるVURの消失または改善	
4) 腎瘢痕形成への関与	
2. VURにおけるBBBの意義	
1) BBBの定義	
2) BBB合併VURに対する内視鏡的注入療法と開放手術との比較	

IV. 診断	64 - 139
1. VURの画像診断	
1) 腎膀胱超音波検査	
2) 排尿時膀胱尿道造影(VCUG)	
3) 99m Tc-DMSA腎シンチグラフィ(DMSA腎シンチグラフィ)	
a) DMSA腎シンチグラフィの撮影時期	
b) DMSA腎シンチグラフィの注意点	
c) DMSA腎シンチグラフィによる腎障害の評価	
2. VURの診断契機	
1) 胎児超音波検査によって出生前診断された水腎症のスクリーニング	
2) fUTI後のスクリーニング	
a) 初発例	
b) 反復例	
c) VURの有無よりも腎実質病変の有無を重視した検索方法	
d) fUTIの発熱期間と腎瘢痕	
3) VUR患者の同胞および子孫に対する対応	
4) 下部尿路異常を認める児への対応	
a) 下部尿路の器質的異常	
b) 下部尿路の機能的異常	
V. 治療	69 - 144
1. 内科的・保存的治療	
1) 予防的抗菌薬投与(CAP)	
a) CAPの適応	
b) CAPに用いる抗菌薬	
c) CAPを中止する時期	
2) 経過観察	
3) BBDに対する治療	
a) 行動療法	
b) 薬物療法	
c) バイオフィードバック	
d) 排便治療	
e) ウロセラピー	
4) クランベリージュース	
5) プロバイオティクス	
6) 小児CKDとしての対応(→長期予後の項(P.84)参照)	
2. 外科的治療	
1) 開放手術	
a) VURに対する手術治療の適応	
b) 開放手術の適応	
c) 手術方法	
d) 治療成績	
e) 術後合併症	
2) 内視鏡的注入療法	
a) 手技と適応	
b) 有効性と安全性	
3) 腹腔鏡手術	
a) 膀胱内アプローチ	
b) 膀胱外アプローチ	
4) ロボット手術	
a) 適応と手術方法	
b) 有効性と安全性	
c) 開放手術との比較	
d) 腹腔鏡手術との比較	

VII. 続発性VUR	81 - 156
1. 神経因性膀胱に伴う続発性VUR	
2. 後部尿道弁に伴う続発性VUR	
VIII. 長期予後、長期経過観察	84 - 159
1. 長期予後	
1) 腎不全	
2) 高血圧	
3) 蛋白尿	
2. 長期経過観察	
1) VURの自然軽快	
2) 保存的・手術治療後	
3) 妊娠合併症(VURと妊娠・出産)	
VIII. 逆流性腎症(病理)	88 - 163
1. 逆流性腎症とは	
2. 腎実質病変	
1) 先天的腎障害	
2) 後天的腎瘢痕	
3) 腎瘢痕部以外の腎実質病変	
3. 進行性逆流性腎症	
あとがき	91 - 166
付録 (表)	92 - 167

編集 日本小児泌尿器科学会 学術委員会
124

はじめに

小児診療の中で尿路感染症(urinary tract infection : UTI)はよく遭遇する細菌感染症である。その大きな原因である膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux : VUR)は、小児泌尿器科領域において重要な疾患である。さらに、胎児診断による水腎から出生後にVURと診断されることもある。その診断・治療において様々な意見がある。診断においては、検査法などの議論があるのが現状である。治療において内科的には、成長に伴う膀胱尿管逆流消失を期待した経過観察、予防的抗菌薬投与(continuous antibiotic prophylaxis : CAP)、年齢、有熱性尿路感染症発症の有無(febrile urinary tract infection : fUTI)、下部尿路機能障害や便秘の有無などの患者背景を考慮して判断されるようになった。さらに、外科的治療における、その適用、術式などにおいて種々の考え方、方法がある。これらの一助となるように実地臨床における手引きとして、2013年に当時の日本小児泌尿器科学会理事長であった窪田正幸先生の提言により作成委員会を立ち上げることが決定した。統括責任者、作成委員として委員長を含め13名(メンバー表後述)から構成され、監修として2名の理事(メンバー表後述)が任命された。本手引きの大項目を膀胱尿管逆流の診療のアルゴリズム、疫学、症候、診断、治療(内科的・外科的)、続発性膀胱尿管逆流、長期予後、長期経過観察、逆流性腎症として、それぞれの委員に担当していただいた。

作成方法は、各担当を作成委員に依頼し、電子リソースからキーワードを選定後、その中で重要と思われる論文を採用して作成した。そして2015年の第24回日本小児泌尿器科学会総会で、本書の要旨をシンポジウムの形式で公開し、パブリックコメントを得、パブリックコメントに対する担当委員の回答を踏まえた上で、作成委員、監修、統括責任者の全員で合宿を行い、個々の項目について審議・修正後、全委員の合意のもとに本文書を作成した。そして日本小児泌尿器科学会理事会の校閲を経て『小児膀胱尿管逆流(VUR)診療手引き 2016』として学会誌掲載の運びとなった。

平成28年3月

宮北 英司

利益相反

本書は特定の団体や製品・技術との利害関係はない。本書作成に要した費用はすべて日本小児泌尿器科学会から支出されたものであり、その他の団体や企業などからの支援は受けておらず、影響も受けていない。各委員個人と企業間との利益相反も存在しない。

作成委員会メンバー

委 員 長	宮北 英司	東海大学医学部付属大磯病院 泌尿器科
作 成 委 員	岡和田 学 木下 義晶 木全 貴久 鯉川弥須宏 坂井 清英 佐藤 裕之 徳永 正俊 内藤 泰行 新村 文男 松岡 弘文 水野健太郎 三井 貴彦	順天堂大学医学部 小児外科・小児泌尿生殖器外科 九州大学大学院 小児外科 関西医科技大学 小児科学講座 福岡市立こども病院 泌尿器科 宮城県立こども病院 泌尿器科 都立小児総合医療センター 泌尿器科・臓器移植科 東海大学医学部付属大磯病院 泌尿器科 京都府立医科大学大学院医学研究科 泌尿器外科 東海大学医学部専門診療学系 小児科学 福岡大学医学部 泌尿器科 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 山梨大学大学院 泌尿器科学

協 力 委 員	相野谷慶子 加藤 大貴 古賀 寛之 小島 祥敬 杉多 良文 宋 成浩 竹本 淳 守時 良演 矢内 俊裕 山高 篤行	宮城県立こども病院 泌尿器科 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 順天堂大学 小児外科・小児泌尿生殖器外科 福島県立医科大学医学部泌尿器科学講座 兵庫県立こども病院 泌尿器科 獨協医科大学越谷病院 泌尿器科 宮城県立こども病院 泌尿器科 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野 茨城県立こども病院 小児外科 順天堂大学 小児外科・小児泌尿生殖器外科
---------	--	---

東海大学高輪校舎(会議室提供)

監 修	金子 一成 林 祐太郎	関西医科技大学 小児科学講座 名古屋市立大学大学院医学研究科 腎・泌尿器科学分野
統括責任者	(五十音順)	
	窪田 正幸	新潟大学大学院 小児外科

I. 膀胱尿管逆流(VUR)の診療アルゴリズム

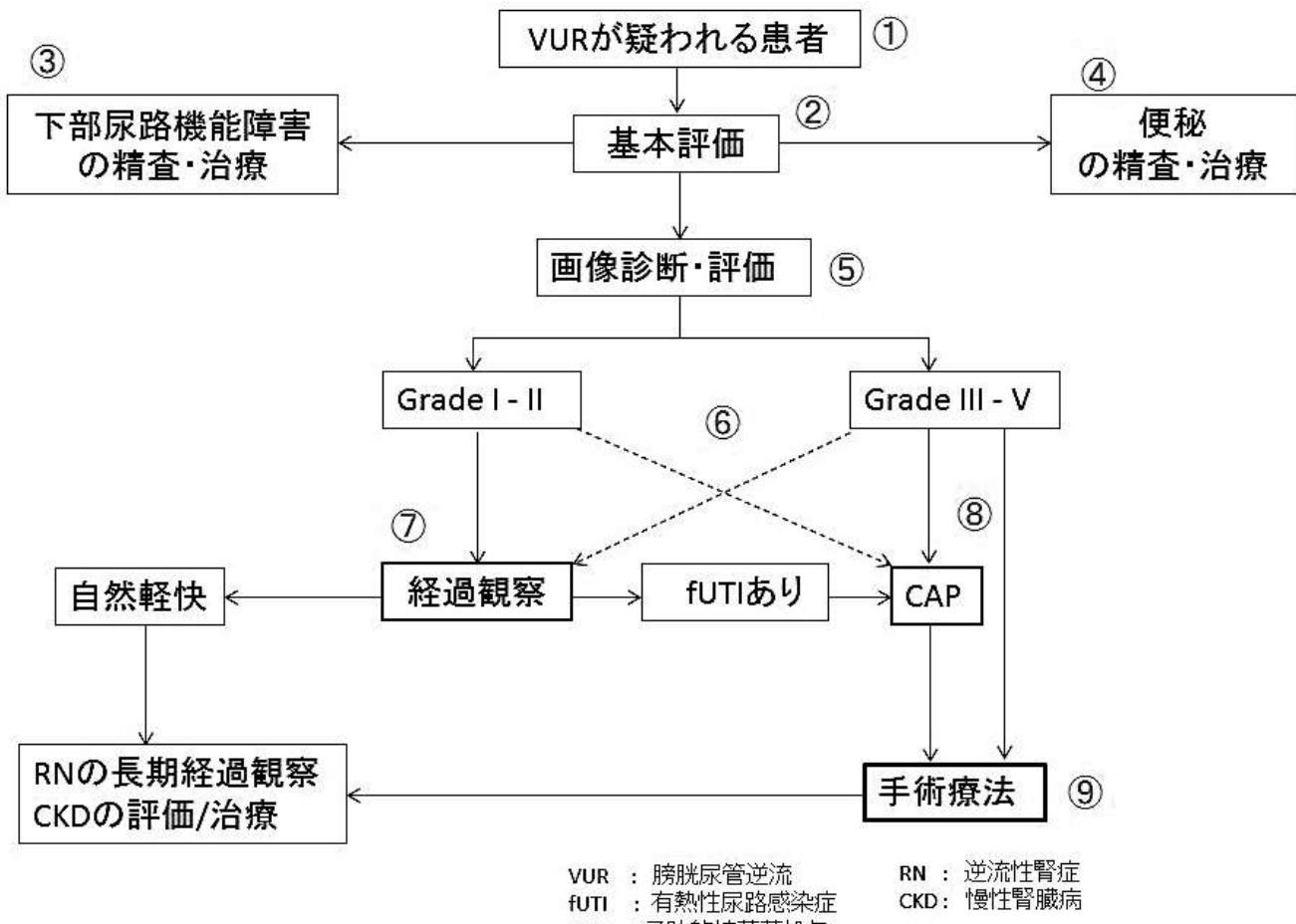


図 原発性膀胱尿管逆流の診療アルゴリズム

① 診断契機（膀胱尿管逆流が疑われる患者）

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)は有熱性尿路感染(febrile urinary tract infection: fUTI)を契機に診断されることが多い^{1,2)}、妊娠中の胎児超音波診断で発見される水腎のスクリーニング、乳児健診での超音波検査や、家系内の精査にて発見される場合が増加している^{3,4)}。また、膀胱直腸障害(bladder and bowel dysfunction: BBD)を伴う場合には排尿・蓄尿異常の症状で発見される。さらに、腎機能障害が進行した症例では学校健診での蛋白尿や、腎不全症状で発見される。

② 基本評価（問診・家族歴・身体所見・検尿・US）

基本評価には、必ず施行すべき評価として、症状と病歴の聴取、身体所見、尿検査、さらに超音波検査がある。特に家族歴は家系内発生があるため重要である。乳幼児の尿路感染症(urinary tract infection: UTI)では発熱が唯一の症状である場合が多く、オムツが取れて、言葉が出るようになると尿意切迫、頻尿、排尿時痛、腹痛を訴える場合がある。採尿は、尿意を訴えられれば中間尿による採尿が可能であるが、乳幼児の場合、男女を問わず清浄採取法によるバッグ尿による。尿路感染の診断は、AAP(American Academy of

Pediatrics) UTI clinical practice guidelineでは膿尿と 5×10^4 cfu/ml以上の細菌を認める⁵⁾と定めているが、尿中白血球10個以上／視野の膿尿、起因菌とする判断は尿培養にて通常細菌 10^5 /ml以上あれば確実である。

超音波検査における上部尿路拡張の所見は、VURの存在の可能性を示唆し、膀胱壁の肥厚および形態異常はVURに関連した排尿機能の異常の存在を示唆する。したがって、SFU(Society for Fetal Urology) grade 3、4かつ尿管拡張を伴う水腎については、排尿時膀胱尿道造影(voiding cystourethrography: VCUG)によるVURの有無の確認が必要となる。一方で、出生後の超音波検査での水腎がなければ、重大な尿路奇形の存在の可能性は低くなるが、VURを完全に除外できるものではない。出生前の水腎症と診断された乳児が、たとえ水腎が消失した後でも、fUTIを発症した際にはVCUGを考慮すべきである⁶⁾。

③ 下部尿路機能障害の精査・治療

VURと下部尿路機能障害は関連が深いため注意を要する。下部尿路の異常症状(尿失禁: incontinence、尿意切迫感: urgency、頻尿: frequency、排尿痛: dysuria、排尿遅延: hesitancy、腹圧排尿: straining)と腹部腸管異常

所見(便秘: constipation、遺糞: encopresis)などがあり^{7,8)}、下部尿路の器質的異常としては、後部尿道弁や尿道狭窄などの尿道の異常と、尿管瘤や膀胱憩室などの膀胱の異常がある。

④ 便秘の精査・治療

VURと便秘に関する関連性が指摘されている。機能的異常として2回/週以下の排便回数、5日以上の無排便期間の複数経験、少量頻回の便失禁、腹部レントゲン/超音波検査で直腸内に便塊貯留(鶏卵大以上のもの)のうちいずれかを認めるものでは、VURと膀胱直腸障害(bladder and bowel dysfunction: BBD)の関連が示されている⁹⁻¹²⁾ため、専門医での精査・治療となる。

⑤ 画像診断・評価

画像診断には腎膀胱超音波検査、VCUG、^{99m}Tc-DMSA (dimercaptosuccinic acid)腎シンチグラフィ(DMSA腎シンチグラフィ)がある。

1) 腎膀胱超音波検査

水腎症、低形成腎、重複腎盂尿管、巨大尿管、尿管瘤などの尿路奇形の診断ができる。侵襲性が低く簡便に繰り返し行えるため有用である。超音波検査で腎盂拡大、エコー輝度異常、腎サイズの左右差、輪郭の不整などの所見、尿管瘤や膀胱背側に認められる拡張した下部尿管はUTI危険因子になりうる重要な所見である。

2) VCUG

VCUGは、VUR診断の標準的な画像診断法であり、解剖学的に詳細な情報が得られ、VURの有無と国際分類によるgradeの評価が可能である¹³⁻¹⁵⁾。VCUGはVURの診断を目的として施行するのみでなく、下部尿路の評価のために必要である¹⁶⁻¹⁹⁾。

3) DMSA腎シンチグラフィ

DMSA腎シンチグラフィは腎実質障害を評価する標準的な画像診断法であり、VUR症例に対する分腎機能や腎瘢痕の評価に適している。

⑥ VURの診断・腎瘢痕の評価とVUR grade

排尿の自立、すなわち乳児からトイレトレーニング終了までの期間にfUTI(-)の場合、grade I - II のVURでは経過観察が主体で予防的抗菌薬投与(continuous antibiotic prophylaxis: CAP)はオプション、grade III 以上のVURにおいてCAPを推奨し、fUTI(+)の場合CAPが考慮される。トイレトレーニング終了後はgrade I - II のVURで皮質の異常(-)ならば経過観察またはCAPとし、grade III - VのVURで皮質の異常(+)ならばCAPが推奨される。grade III - VであってもfUTI(-)で腎瘢痕がなければ経過観察も考慮される。詳細は保存的治療を参照されたい。

⑦ 経過観察

乳児VURの1-4年間の自然消失率は50%で、女児にやや消失率が高く、grade I - III では71%が、grade IV - V では28%が自然消失し、その後は年に9%の率で消失していくとされ、乳児での自然消失率は高い¹⁶⁾。また、平均2年間の経過で51%が自然消失し、grade別にみると、I : 72%、

II : 61%、III : 49%、IV - V : 32%の自然消失率で、低grade、両側よりも片側、低年齢、胎児水腎または家系内スクリーニングで発見された症例に自然消失率が高い²⁰⁾。

VURの自然消失が認められない場合、予防的抗菌薬投与が考慮される。

⑧ CAP

VURにおけるCAPはfUTIの再発を回避し、結果として腎瘢痕の新生を回避しうる画期的な保存的治療として広く受け入れられている。RIVUR(Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral reflux) trialでは、初回尿路感染後にVURと診断された生後2ヵ月～71ヵ月の小児において、ST合剤によるCAPがUTIをおよそ半減させる(27.4%から14.8%へ)ことが示されたが、腎瘢痕の新生抑制効果は認めなかつた。ただし、CAPを施行することにより再発fUTIにおける耐性菌の出現がCAP群で有意に高い(68.4% vs. 24.6%)ことを留意すべきである。

BT-UTI(breakthrough UTI)が発症・反復した(CAPが無効と判断された)場合には、手術療法が考慮される。

⑨ 手術療法

手術適応：手術治療の適応に関しては議論があるが、現時点では、1. BT-UTI症例、UTIコントロール不良例、2. 高度VUR症例、3. 腎瘢痕の有無、進行を含めた腎機能低下例(発見時もしくは観察期間中)、4. CAP対象年齢以降の年長児の繰り返すUTI例、5. 下部尿路機能障害を伴う高度VUR症例が手術適応と考えられる。手術方法の有用度については後述を参考されたい。

(宮北 英司)

文 献

- Hunziker, M., Colhoun, E., Puri, P.:Prevalence and predictors of renal functional abnormalities of high grade vesicoureteral reflux. J Urol., 190, 1490-1494, 2013.
- Nakai, H., Kakizaki, H., Konda, R., et al : The Prospective Study Committee of Reflux Nephropathy Forum Japan : Clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants : Multicenter retrospective study in Japan. J Urol., 169, 309-312, 2003.
- Skoog, S. J., Peters, C. A., Arant, B. S. Jr., et al : Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report : Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol., 184, 1145-1151, 2010.
- Hunziker, M., Colhoun, E., Puri, P.: Renal cortical abnormalities in siblings of index patients with vesicoureteral reflux. Pediatrics, 133, e933-937, 2014.
- Subcommittee on urinary tract infection, steering committee on quality improvement and management : Urinary tract infection : clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics, 128, 595-610, 2011.

- 54
129
- 6) Sidhu, G., Beyene, J., Rosenblum, N. D.: Outcome of isolated antenatal hydronephrosis : a systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Nephrol.*, 21 : 218-224, 2006.
 - 7) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S., Jr., et al : Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.*, 184 (3) : 1134-44, 2010.
 - 8) Lackgren, G., Skoldenberg, E., Stenberg A.:Endoscopic treatment with stabilized nonanimal hyaluronic acid/dextranomer gel is effective in vesicoureteral reflux associated with bladder dysfunction. *J Urol.*, 177 (3) : 1124-8 ; discussion 8-9, 2007.
 - 9) Peters, C. A., Skoog, S.J., Arant, B. S. Jr., et al : Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.*, 184 : 1134-1144, 2010.
 - 10) Conway, P.H., Cnaan, A., Zaoutis, T., et al : Recurrent urinary tract infections in children : risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 298 : 179-186, 2007.
 - 11) Pennesi, M., Travani, L., Peratoner, L., et al : North East Italy Prophylaxis in VUR study group : Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 121 : e1489-1494, 2008.
 - 12) Hodson, E. M :Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev.*, 18 : 1-32, 2007.
 - 13) Darge, K., Riedmiller, H.:Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. *World J Urol.*, 22 : 88-95, 2004
 - 14) Westwood, M. E., Whiting, P. F., Cooper, J., et al :Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatr.*, 5 : 2, 2005
 - 15) Lebowitz, R. L., Olbing, H., Parkkulainen, K.V., et al : International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. *Pediatr. Radiol.*, 15(2) : 105-109, 1985
 - 16) Montini, G., Toffolo, A., Zucchetta, P., et al : Antibiotic treatment for pyelonephritis in children : multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 25 : 335-386, 2007.
 - 17) Koff, S. A., Wagner, T. T., Jayanthi, V. R.,: The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol.*, 160 : 1019-1022, 1998.
 - 18) Sjöström, S., Sillön, U., Bachelard, M., et al : Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol.*, 172 : 694-698, 2004.
 - 19) Willemsen, J., Nijman, R. J. : Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies : results of a prospective study. *Urology*, 55 : 939-943, 2000.
 - 20) Estrada, C. R. Jr., Passerotti, C. C., Graham, D. A., et al : Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux : results from 2,462 children. *J Urol.*, 182, 1535-1541, 2009.

II. 痘学

要 約

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux : VUR)は成書では乳幼児のおよそ1%に発生するとされるが、正確な発生頻度は不明であり、VUR発見の契機により男女の比率も異なる。胎児水腎の原因の一部にはVURが認められ、VURの家系内には高い頻度でVURが発見される。尿路感染を発症する小児には、年齢が低いほど高率にVURが認められる。先天性腎尿路疾患(congenital anomalies of kidney and urinary tract: CAKUT)にはVURの合併頻度が高い。VURは尿路感染発症の危険因子であり、gradeと相関する。また、VURは腎瘢痕発生の危険因子でもあり、gradeと腎障害の程度は相関する。VUR症例の一部は先天性の腎障害を有している(先天性逆流性腎症)。逆流性腎症は小児期の末期腎不全の原疾患の5-6%を占める。VURの発生要因のひとつは遺伝子異常であると推察されている。

1. VURの概念

1) VURの定義

VURは、解剖学的あるいは機能的な異常が原因で、尿管膀胱移行部の逆流防止機構が未熟な、あるいは破綻した結果、膀胱に溜まった尿が尿管から腎盂腎杯あるいは腎内へ逆流する(intra-renal reflux : IRR)現象である。

2) VURの分類

先天的な解剖学的異常や機能的異常により逆流防止機構が不全あるいは未熟なために発生する場合は原発性(primary) VURとよばれ、下部尿路に器質的な閉塞や神経学的な機能障害が存在し(後部尿道弁、前部尿道憩室、尿道低形成、神経因性膀胱など)、逆流防止機構が破綻した結果により発生する場合には続発性・二次性(secondary) VURと称される^{1,2)}。

3) 逆流性腎症(reflux nephropathy : RN)

逆流性腎症という名称は、1970年代に排泄性尿路造影法(IVU: intravenous urography)により腎実質障害が認められる症例に高頻度にVURを伴っていたことから名付けられた³⁾。このような腎実質障害は主に尿路感染や高圧排尿を伴って後天性に発生するものと考えられていた。また、臨床的には蛋白尿や高血圧を伴い、一部症例では高度・末期腎障害に陥ることが明らかとなった^{1,2,4,5)}。その後研究が進むにつれて、^{99m}Tc-DMSA(dimercaptosuccinic acid)腎シンチグラフィ(DMSA腎シンチグラフィ)に基づく評価により腎実質障害は先天性に発生することや^{2,8,9)}、逆流に関する腎障害の概念は、単なる腎実質の障害と、腎糸球体濾過率の低下、蛋白尿、高血圧のみではなく、それに関わる腎尿細管間質障害、腎糸球体障害、濃縮力障害¹¹⁻¹⁴⁾、腎障害性のサイトカインの過剰発現¹⁵⁾、レニン・アンジオテンシン系の関与^{2,4,5,16)}、BBD(bladder and bowel dysfunction)と称される排泄異常の関与¹⁰⁾、発生原因としての遺伝子や分子異常の関与^{17,18)}など様々な観点から見た病態を包括することが明らかとなった。さらに、女性では治療によりVURが消失した後であっても、妊娠中に高血圧、尿蛋白、尿路感染などの合併症を発生するリスクが高い¹⁹⁾。

2. VURの痘学

1) VURの発生頻度、診断契機

小児のおよそ1%(0.4-1.8%)に発生すると推定されている

か²⁰⁾、症状を伴わずに潜在する場合も含めた正確な頻度は明らかではない。多囊胞性異形成腎(multicystic dysplastic kidney : MCDK)を含む单腎や片側性の先天性水腎症の対側腎を含めて正常な機能を持つ腎の17.2%、腎疾患を持たない小児の9.0%にVURが認められるとの報告もある²¹⁾。

VURは有熱性尿路感染(febrile urinary tract infection : fUTI)を契機に発見されることが多い^{22,23)}、近年では胎児超音波診断で発見される水腎のスクリーニングや、家系内の精査にて発見される症例も増加している^{7,8)}。また、BBDを伴う場合には排尿・蓄尿異常の症状で発見される。さらに、腎機能障害が進行した症例では学校健診での蛋白尿や、腎不全症状で発見される。乳児および1歳以上的小児VUR(grade IV-V)774例の集計では、発見契機は尿路感染88%、BBD症状4%、家系内精査7.4%、胎児期水腎1%であった²²⁾。日本逆流性腎症フォーラム(RN Forum Japan)の乳児VUR 356例の検討では85%が尿路感染で、8%が胎児期あるいは出生後の超音波検査で発見された²³⁾。

2) VURの左右比、男女比

VUR全体における左右比、男女比については不明であるが、発見される年齢層や契機と男女比には一定の傾向が認められる。新生児期、乳児期に尿路感染で発症した症例や胎児診断で発見される場合は男児の頻度が高い。RN Forum Japanの多施設共同研究では、乳児VUR 356例中83%が男児であった²³⁾。AUA(American Urological Association)ガイドライン2010のメタアナリシスでは1,323例の乳児VURのうち67.8%が男児であった¹⁰⁾。年長に発見される症例ほど女児の割合は高くなる。Swedish reflux trialでは、203例(1歳に登録、grade III-IV、96%はfUTIにて発見)のVURのうち女児は63%であった²⁴⁾。また、RIVUR(Randomized Intervention for Children with VUR) trialでは302例(2ヵ月~6歳未満、grade I-IV、1回以上のfUTI)のうち女児は87%を占めた²⁵⁾。

3) 胎児水腎で発見されるVURの頻度

胎児超音波診断で水腎が認められる場合、メタアナリシスによれば16.2%(7-35%)にVURが発見される。このような症例では男児が70%と多く、high grade(IV-V)の割合が1/3と高い特徴がある⁷⁾。腎障害はgrade I-IIIでは6.2%に、grade IV-Vでは47.9%に認められた。また、尿路感染発症のない群の腎障害(先天性RNと推定)は21.8%に認められ

た⁷⁾。他の報告では、胎児診断により発見されたVURは男児が77.4%と多く、high grade(IV-V)が57%で、男児にhigh grade(IV-V)が多く(68.3%>女児50%)、腎障害は33.7%に認められ、VURの程度と腎障害の頻度は相関した(grade I : 0%、II : 11%、III : 16%、IV : 32%、V : 65%)。また、診断確定から4年の時点での自然消失はgrade I-IIIで75%、grade IV-Vで37%と良好であった²⁶⁾。

4) 家系内で発見されるVURの頻度

VURは家系内に多く発見されることが知られており、メタアナリシスによれば発端者の兄弟姉妹には27.4%(3-51%)に、また親子間には35.7%(21.2-61.4%)と高率にVURが発見される。軽度のVUR(grade I-II)が多く、grade III-Vは9.8%に認められたと報告されている⁷⁾。腎障害の頻度は尿路感染を伴わない群(先天性RNと推定)では14.5%、尿路感染発症例も含めて全体では22.8%であった⁷⁾。しかし、家系内発生のVUR 318例を分析した結果、grade IV-Vが46%と高率に認められるとの報告もあり、腎障害の危険因子に関して多変量解析にて検討した結果、odds ratioは尿路感染を発症が3.38、VUR grade IV-Vが3.62、1歳以上で発見が2.84であった⁸⁾。また、胎児診断例と家族性VURスクリーニング症例では早期の自然軽快が期待できる(Hazard ratio 1.24)²⁷⁾。

5) 尿路感染におけるVURの頻度

尿路感染を発症する小児の36-56%にVURが発見され、発症する年齢が低いほど発見率は高く、乳児期では70%に、4歳では25%、12歳では15%、成人では5.2%に認められる¹⁾。また、尿路感染の発症回数が多いほど腎障害の頻度は高く^{8,22,28,29-31)}、尿路感染の再発が0回では26%、1回では38%、2回以上では80%に腎瘢痕が認められる³⁰⁾。尿路感染を発症する年齢が低いほど腎瘢痕が発生するリスクは高いとの意見もあるが^{2,10)}、逆に乳児の腎瘢痕形成の頻度は1歳以上と比較して少ないとの報告もある^{28,31,32)}。

6) 先天性腎尿路疾患(CKUT)におけるVURの頻度

CKUTには高率にVURが合併する。重複尿管には46.0%に、腎盂尿管移行部通過障害には16.1%にVURが合併する²¹⁾。また、一側腎無形成症例のメタアナリシスでは770例中24%にVURを合併すると報告されている³³⁾。MCDK症例のメタアナリシスによれば、2159例中19.7%にVURを合併し、そのうち40.5%はgrade III-Vであった³⁴⁾。

3. VURと尿路感染、腎障害(腎瘢痕)

先天性RN、腎不全)の関連

1) VURと尿路感染

VURは尿路感染の危険因子であり、VURのgradeが高いほど発症頻度は高い。尿路感染発症に予防的抗菌薬投与(CAP)を行わないで尿路感染の再発率を検討した6論文の集計から尿路感染の再発率はVUR(-)群: 6.7%、grade I: 5.7%、II: 8.1%、III: 27.6%、IV: 42.9%であることが示された²⁹⁾。VUR患児に対してCAPを中止したのちに自然経過を観察した報告では、5年間でgrade I-IIで6.2%、grade III-Vでは41.4%が尿路感染を発症し、多変量解析により尿路感染発症の危険因子はdilated VUR(grade III-V)であつ

た³⁵⁾。また、CAPを含めた保存的治療に抵抗性のBT-UTI(breakthrough UTI)はDMSA腎シンチグラフィで腎障害を認める症例に発症しやすいことが示された^{36,37)}。

2) VURと腎瘢痕

VURを伴う場合には、伴わない場合よりも、fUTI発症後の腎瘢痕の発生率が高い(odds ratio 2.8 for patients, 3.7 for renal units)ことから、VURは腎瘢痕発症の危険因子である³⁸⁾。

VUR gradeは臨床的重症度や腎障害と強い関連があり、VUR gradeが高度になるに従って、腎障害の頻度も高くなる。^{10,14,28,30,31,39)} VUR患児735例(1ヶ月-14歳)1,116腎の検討では、grade I: 4%、II: 12%、III: 33%、IV: 67.6%、V: 75.3%に腎障害が認められた³⁹⁾。腎瘢痕発生の相対リスクはgrade I: 1.20、II: 2.17、III: 2.50、IV: 4.61である³⁰⁾。

また、Swedish reflux trialにおいては、腎瘢痕の新生は女児に多く、女児の腎障害の進展には尿路感染が重要であることが示された²⁴⁾。家族性VURスクリーニング症例の検討でも、尿路感染の既往がある群は、既往のない群よりも腎障害の発生頻度が有意に高い(34%>15%)ことが示された⁸⁾。

さらに、腎障害発生の面から危険因子を検討した場合、単にhigh grade VURのみでなく、発見の年齢が高いことやBBDの既往があることも重要視される²²⁾。

3) 先天性逆流性腎症(congenital RN)

先行する尿路感染なく診断されたVUR 108例の検討で36%に腎障害が認められ、先天性逆流性腎症(congenital reflux nephropathy)と称された⁶⁾。その後も、胎児診断や家族性VURスクリーニングにて尿路感染が無く発見された新生児・乳児期のVUR症例に腎障害が生じていることが明らかにされた^{2,5,9)}。詳細は別項を参照されたい。

4) 小児腎不全に占めるVURの頻度

RNは小児期から若年者の末期腎障害の原因として重要な疾患である。NAPRTCS(North American pediatric renal trials and collaborative studies)に登録された小児腎移植患児7,039例(1987-2010年)のうちRN患児は5.2%を占めた⁴⁰⁾。また、同期間に登録された小児透析患児10,632例のうちRN患児は3.5%であった⁴¹⁾。6,981例の小児慢性腎臓病(Chronic kidney disease: CKD)の調査ではVUR患児が8.5%を占めていて、腎障害進行の危険因子としては、年齢の高い症例、登録時のCKD stageが高い場合、尿路感染の既往が挙げられるが、末期腎不全への進行の速度は腎形成不全を含む他の原因疾患に比較すると緩徐であるとの報告もある⁴²⁾。また、本邦の多施設共同の調査によれば、小児腎移植患者1,020例(1994-2004年)のうちRN患児が6.1%を占めた⁴³⁾。

4. VURとBBD(bladder and bowel dysfunction)

排泄障害とVURには密接な関連がある^{10,44,45)}。BBDを示唆する症状としては、頻尿、尿意切迫、排尿回数が少ない、昼間尿失禁、会陰・陰茎痛、排尿がまん姿勢、便秘・便失禁があげられるが、前提条件としてのBBDの定義や病態に関しては現時点では明確にされていない¹⁰⁾。メタアナリシスにより集計されたVUR 2,039例のうち31.4%がBBDと診断さ

れ、BBDの存在はVURの病態に大きく影響することが示されたり¹⁰⁾。詳細は別項を参照されたい。

5. VURと遺伝

前述の如く家族内発生が多く、一卵性双生児では80～100%に、二卵性双生児では35～50%にVURが認められる。一卵性双生児間で高率にVURが認められることより、VURの発生要因は遺伝子異常によると考えられている。遺伝形式は常染色体優性遺伝と推察されている⁴⁶⁾。

症候群の一徴候ではなく、散発性に発症するVURの原因として特異的な遺伝子は証明されていない。CAKUTの一病態としてVURの発症に関与すると推定される遺伝子としては、PAX2(Renal-coloboma syndrome)、EYA1(Brachio-Oto-Renal syndrome)、GREM1、UPK3A、UPK2、HNF1B、ROBO2、SIX2、BMP4、SOX17、TNXBなどが候補に挙げられている¹⁷⁾。

また、Agtr2(Angiotensin type 2 receptor)ノックアウトマウスを用いた動物実験において、VURを含む、さまざまな腎尿路発生異常が家系内に発生することが報告されている¹⁸⁾。VURは遺伝子異常を原因とした腎尿路発生異常のシーケンスのひとつであるとも推定されている。

なお、妊娠へのACEI(Angiotensin converting enzyme inhibitor)あるいはARB(Angiotensin receptor blocker)の投与は、胎児に腎低形成や肺低形成、中枢神経系異常などを発生させることが報告されており、注意が喚起されている^{47,48)}。

医学中央雑誌からキーワード、逆流性腎症、小児、腎不全で50編、PubMedからキーワード、vesicoureteral reflux、epidemiology、prevalence、incidenceで260編、キーワードvesicoureteral reflux、pregnancy、woman、reflux nephropathyで19編、UpToDateよりclinical presentation、diagnosis、and course of primary vesicoureteral refluxで75編、management of vesicoureteral refluxより57編の検索文献およびそれに引用される過去の文献から邦文および英文論文48編を引用した。

(坂井 清英)

文 献

- 1) Khoury, A. E., Bögli, D. J.: Vesicoureteral reflux. Campbell-Walsh Urology, 10th ed., Philadelphia, Saunders, vol. 4, pp3267-3309, 2011.
- 2) Cendron, M.: Reflux nephropathy. J Pediatr Urol, 4, 41-421, 2008.
- 3) Bailey, R. R.: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin Nephrol, 1, 132-141, 1973.
- 4) Brakeman, P.: Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. Adv Urol, ID508949, 1-7, 2008.
- 5) Matoo, T. K.: Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. Adv Chronic Kidney Dis, 18, 348-354, 2011.
- 6) Assael, B. M., Guez, S., Marra, G., et al: Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. Br J Urol, 82, 252-257, 1998.
- 7) Skoog, S. J., Peters, C. A., Arant, B. S. Jr. et al: Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. J Urol, 184, 1145-1151, 2010.
- 8) Hunziker, M., Colhoun, E., Puri, P.: Renal cortical abnormalities in siblings of index patients with vesicoureteral reflux. Pediatrics, 133, e933-937, 2014.
- 9) Peters, C., Rushton, H. G.: Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. J Urol, 184, 265-273, 2010.
- 10) Peters, C. A., Skoog SJ, Arant, B. S. Jr., et al : Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J Urol, 184, 1134-1144, 2010.
- 11) Konda, R., Kakizaki, H., Nakai, H., et al: Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. Nephron, 92, 812-816, 2002.
- 12) Matsuoka, H., Nakashima, Y., Oshima, K.: Prognostic significance of the number of renal glomeruli in reflux nephropathy. BJU Int, 98, 172-176, 2006.
- 13) 坂井清英、近田龍一郎、太田章三、他:腎障害をきたしたVUR症例の臨床的検討-DMSA renal scan、尿蛋白、腎組織所見による腎障害進展の予測-. 日小児泌尿会誌, 8, 77-87, 1999.
- 14) Lahdes-Vasama, T., Niskanen, K., Rönnholm, K.: Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. Nephrol Dial Transplant, 21, 2491-2497, 2006.
- 15) Konda, R., Sato, H., Sakai, K., et al: Urinary excretion of vascular endothelial growth factor is increased in children with reflux nephropathy. Nephron Clin Pract, 98, c73-78, 2004.
- 16) Neild, G. H., Thomson, G., Nitsch, D., et al: Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. BMC Nephrol, 5, 12, 2004.
- 17) Darlow, J. M., Dobson, M. G., Darlay, R., et al: A new genome scan for primary nonsyndromic vesicoureteric reflux emphasizes high heterogeneity and shows linkage and association with various gene already implicated in urinary tract development. Mol Genet Genomic Med, 2, 7-29, 2014.
- 18) Nishimura, H., Yerkes, E., Hohenfellner, K., et al: Role of the angiotensin type 2 receptor gene in congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT, of mice and men. Mol Cell, 3, 1-10, 1999.
- 19) Hollowell, J. G.: Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. BJU Int, 102, 780-784, 2008.
- 20) Bailey, R.: Vesicoureteric reflux in healthy infants

- and children. In : Hodson, J., Kincaid-Smith, P. (eds) Reflux nephropathy. Masson, New York, pp 59-61. 1979.
- 21) Sargent, M. A. : What is the normal prevalence of vesicoureteral reflux? *Pediatr Radiol*, 30, 587-93, 2000.
 - 22) Hunziker, M., Colhoun, E., Puri, P. : Prevalence and predictors of renal functional abnormalities of high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*, 190, 1490-1494, 2013.
 - 23) Nakai, H., Kakizaki, H., Konda, R., et al : Clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants : Multicenter retrospective study in Japan. *J Urol*, 169, 309-312, 2003.
 - 24) Brandström, P., Neveus, T., Sixt, R., et al : The Swedish reflux trial in children : IV. Renal damage. *J Urol*, 184, 292-297, 2010.
 - 25) RIVUR Trial Investigators, Hoberman, A., Greenfield, S. P., Mattoo, T. K., et al : Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N Engl J Med*, 370, 2367-2376, 2014.
 - 26) Penido Silva, J. M., Oliveira, E. A., et al : Clinical course of prenatally detected primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21, 86-91, 2006.
 - 27) Estrada, C. R. Jr., Passerotti, C. C., Graham, D. A., et al : Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux : results from 2,462 children. *J Urol*, 182, 1535-1541, 2009.
 - 28) Sjöström, S., Jodal, U., Sixt, R., et al : Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J Urol*, 181, 2277-2283, 2009.
 - 29) Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts, K. B. : Urinary tract infection : clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 128, 595-610, 2011.
 - 30) Swerkersson, S., Jodal, U., Sixt, R., et al : Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J Urol*, 178, 647-651, 2007.
 - 31) Snodgrass, W. T., Shah, A., Yang, M., et al : Prevalence and risk factors for renal scars in children with febrile UTI and/or VUR : a cross-sectional observational study of 565 consecutive patients. *J Pediatr Urol*, 9, 856-863, 2013.
 - 32) Pecile, P., Miorin, E., Romanello, C., et al : Age-related renal parenchymal lesions in children with first febrile urinary tract infections. *Pediatrics*, 124, 23-29, 2009.
 - 33) Westland, R., Schreuder, M. F., Ket, J. C., et al : Unilateral renal agenesis : a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant*, 28, 1844-1855, 2013.
 - 34) Schreuder, M. F., Westland, R., van Wijk, J. A. : Unilateral multicystic dysplastic kidney : a meta-analysis of observational studies on the incidence, associated urinary tract malformations and the contralateral kidney. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 1810-1818, 2009.
 - 35) Moriya, K., Mitsui, T., Kitta, T., et al : Early Discontinuation of Antibiotic Prophylaxis in Patients with Persistent Primary Vesicoureteral Reflux Initially Detected during Infancy : Outcome Analysis and Risk Factors for Febrile Urinary Tract Infection. *J Urol*, 193, 637-642, 2015.
 - 36) Yamazaki, Y., Shiroyanagi, Y., Matsuno, D., et al : Predicting early recurrent urinary tract infection in pre-toilet trained children with vesicoureteral reflux. *J Urol*, 182, 1699-1702, 2009.
 - 37) Nakamura, M., Moriya, K., Mitsui, T., et al : Abnormal dimercapto-succinic acid scan is a predictive factor of breakthrough urinary tract infection in children with primary vesicoureteral reflux. *J Urol*, 182, 1694-7, 2009.
 - 38) Faust, W. C., Diaz, M., Pohl, H. G. : Incidence of post-pyelonephritic renal scarring : a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J Urol*, 181, 290-297, 2009.
 - 39) Silva, J. M., Santos Diniz, J. S., Marino, V. S., et al : Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol*, 21, 981-988, 2006.
 - 40) NAPRTCS Annual Transplant Report, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, Boston, Mass, USA, 2010. (https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/2010_Report.pdf)
 - 41) NAPRTCS Annual Dialysis Report, North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies, Boston, Mass, USA, 2011. (<https://web.emmes.com/study/ped/annlrept/annualrept2011.pdf>)
 - 42) Novak, T. E., Mathews, R., Martz, K., et al : Progression of chronic kidney disease in children with vesicoureteral reflux : the North American Pediatric Renal Trials Collaborative Studies Database. *J Urol*, 182, 1678-1681, 2009.
 - 43) 日本小児腎移植臨床統計小委員会 : 本邦における小児腎移植 : 原因疾患に関する検討. *移植* 44, 69-78, 2009.
 - 44) Koff, S. A., Wagner, T. T., Jayanthi, V. R. : The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *J Urol*, 160, 1019-1022, 1998.
 - 45) Sillen, U., Brandström, P., Jodal, U., et al : The Swedish reflux trial in children : V. Bladder dysfunction. *J Urol*, 184, 298-304, 2010.
 - 46) Kaefer, M., Curran, M., Treves, S. T., et al : Sibling vesicoureteral reflux in multiple gestation births. *Pediatrics*, 105, 800-804, 2000.
 - 47) Sekine, T., Miura, K., Takahashi, K., et al : Children's toxicology from bench to bed--Drug-induced renal injury (I) : The toxic effects of ARB/ACEI on fetal kidney development. *J Toxicol Sci*, 34, 245-250, 2009.

- 48) Bullo, M, Tschumi S, Bucher BS, et al:Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists : a systematic review. Hypertension, 60, 444-450, 2012.

III. 症候

1. 下部尿路機能障害とVUR

要 約

乳児からトイレトレーニング終了前(約2.5歳)には、残尿量の増加、膀胱容量の増大が膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)の発症に関与しており、トイレトレーニング終了後には、機能障害性排尿、過活動膀胱、低頻度排尿がVURの発症に関与している。さらに、VURの自然消失、腎瘢痕の形成にも下部尿路機能障害が関与している。

下部尿路機能障害:

VURに関連する下部尿路機能障害として、機能障害性排尿、低活動膀胱、過活動膀胱(排尿筋過活動を含む)などの機能的な下部尿路機能障害と、後部尿道弁などの器質的な下部尿路機能障害が挙げられる。

本章では、原発性VURにおける下部尿路機能障害の関与について記載する。神経因性膀胱による下部尿路機能障害や器質的通過障害などによって生じる続発性VURについては、別章を参考されたい。VURにおける下部尿路機能障害の寄与については、EAU(European Association of Urology)およびAUA(American Urological Association)のガイドラインをはじめ^{1,2)}、数多くの論文が報告されている。

1) VUR発症への関与

a) トイレトレーニング終了前

grade III～VのVURのある児において、生後20か月の段階で42%の児で残尿量の増加、膀胱容量の増大、排尿筋過活動といった下部尿路機能障害を認めたと報告されている³⁾。同様に、VURを伴う児のうち20%の児で残尿量の増加と膀胱容量の増大を特徴とした下部尿路機能障害が認められている⁴⁾。他の報告でもgrade III以上のhigh-grade VURにおいて残尿量の増加、膀胱容量の増大を特徴とする下部尿路機能障害を認めており⁵⁾、これらの異常はVURのgradeが高くなるにつれて、その頻度が高くなつたと報告されている⁶⁾。

このようにトイレトレーニングが終了する前の時期においては、残尿量の増加と膀胱容量の増大を特徴とする下部尿路機能障害がVURの発生に関与していることが示唆されている。

b) トイレトレーニング終了後

当初は、侵襲的な尿流動態検査のデータをもとに排尿筋過活動や機能障害性排尿とVURの関係が報告されてきた^{7,8)}。近年では、尿流測定や症状質問票^{9,10)}による非侵襲的な診断方法を用いた下部尿路機能障害とVURの関係についての報告が多くなっている。この症状質問票については、日本語の公式認証版¹¹⁾もあることから診断に利用されることが望まれる。

下部尿路機能障害を伴う児でビデオウロダイナミクス検査を行ったところ、VURを認めた児では排尿筋過活動と機能障害性排尿が高頻度に観察されたと報告されている¹²⁾。とくに、機能障害性排尿とVURの関係については数多くの報告がある^{10,13)}。一方、VURの発生には過活動膀胱単独でも寄与しているが、機能障害性排尿を伴う場合にVURの有病率はより高かった¹⁴⁾。この機序として、過活動膀胱では蓄尿時圧が高くなること、機能障害性排尿を呈する児では排尿時の排尿筋と尿道括約筋の協調不全によって排尿時圧が高くなるため結

果的に膀胱内圧が高圧になることが、VURの発生に関与している可能性が示唆されている^{15,16)}。また、機能障害性排尿や過活動膀胱に加えて、低頻度排尿(infrequent voiding)もVURの発生に関与していると報告されている⁹⁾。

このようにトイレトレーニングが終了した時期においては、機能障害性排尿、過活動膀胱(排尿筋過活動)および低頻度排尿に代表される下部尿路機能障害とVURの発生の間には密接な関連がある。

2) VURの自然消失への関与

尿管膀胱接合部の変化や下部尿路機能の安定によって、小児期には成長とともにVURが改善または消失することは広く知られている¹⁷⁾。そのVURの消失や改善に下部尿路機能が関与しているとの報告がある。VURに下部尿路機能障害を合併する場合、VURの改善または消失の可能性は低かつた^{4-6,18)}。一方、保存的治療を行った場合も、排尿筋過活動や低頻度排尿などの下部尿路機能障害を認めた場合、自然消失にはより長い時間を要することが知られている⁹⁾。

3) 下部尿路機能障害の治療によるVURの消失または改善

下部尿路機能障害の治療により、VURが改善または消失することが報告されている。下部尿路機能障害、とくに機能障害性排尿の治療は、VURの消失に有効であった¹⁹⁾。また、機能障害性排尿を伴うVURの児に、バイオフィードバック療法(尿道括約筋や骨盤底筋の収縮に関する情報を音や図形という形で患者に提示し、異常となっている生理反応を認知させて訓練する方法)を行ったところ、自然消失に比べて、より高い頻度でVURの消失または改善がみられた²⁰⁾。一方、排尿筋過活動を伴う児では、抗コリン薬による治療で外科的治療と同等にVURの消失または改善をもたらしたことから²¹⁾、最初に抗コリン薬を使用した保存的治療を行うことが推奨される。

4) 腎瘢痕形成への関与

下部尿路機能障害がVURの発生に関与するばかりでなく、腎瘢痕の新生にも関与していると報告されている。

下部尿路機能障害を認める児や、経過観察中に下部尿路機能障害が改善しない児では、腎瘢痕の新生の頻度が高かった^{4,22)}。とくに、機能障害性排尿を伴う児で、腎瘢痕の新生の頻度が高いと報告されている²³⁾。

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux, VUR)と下部尿路機能(lower urinary tract function, 80編)、排尿(voiding, 668編)、小児(children, 1421編)、機能障害性排尿(dysfunctional voiding, 37編)、過活動(overactivity, 35

編)、過活動膀胱(overactive bladder、25編)をキーワードとしてPubMedを検索し、ガイドラインなど有用な文献も参考にした上で、下部尿路機能障害とVURに関連して適切かつ重要なと考えられる23編の論文を引用した。

(三井 貴彦)

文 献

- 1) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S., Jr., et al : Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J. Urol.*, 184, 1134, 2010.
- 2) Tekgul, S., Riedmiller, H., Hoebeke, P., et al : EA U guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur. Urol.*, 62, 534, 2012.
- 3) Sjostrom, S., Bachelard, M., Sixt, R., et al : Change of urodynamic patterns in infants with dilating vesicoureteral reflux : 3-year followup. *J. Urol.*, 182, 2446, 2009.
- 4) Sillen, U., Brandstrom, P., Jodal, U., et al : The Swedish reflux trial in children : v. Bladder dysfunction. *J. Urol.*, 184, 298, 2010.
- 5) Sjostrom, S., Sillen, U., Bachelard, M., et al : Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 172, 694, 2004.
- 6) Sjostrom, S., Sillen, U., Jodal, U., et al : Predictive factors for resolution of congenital high grade vesicoureteral reflux in infants : results of univariate and multivariate analyses. *J. Urol.*, 183, 1177, 2010.
- 7) Taylor, C. M., Corkery, J. J., White, R. H. : Micturition symptoms and unstable bladder activity in girls with primary vesicoureteric reflux. *Bri. J. Urol.*, 54, 494, 1982.
- 8) Koff, S. A., Murtagh, D. S. : The uninhibited bladder in children : effect of treatment on recurrence of urinary infection and on vesicoureteral reflux resolution. *J. Urol.*, 130, 1138, 1983.
- 9) Koff, S. A., Wagner, T. T., Jayanthi, V. R. : The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *The Journal of urology*, 160 : 1019, 1998.
- 10) Upadhyay, J., Bolduc, S., Bagli, D. J., et al : Use of the dysfunctional voiding symptom score to predict resolution of vesicoureteral reflux in children with voiding dysfunction. *J. Urol.*, 169 : 1842, 2003.
- 11) 今村正明、碓井智子、上仁数義：日本語版DVSS(Dysfunctional Voiding Symptom Score)の公式認証：小児質問票における言語学的問題を中心に。日本泌尿器科学会雑誌, 105 : 112, 2014.
- 12) Glassberg, K. I., Combs, A. J., Horowitz, M. : Nonneurogenic voiding disorders in children and adolescents : clinical and videourodynamic findings in 4 specific conditions. *J. Urol.*, 184, 2123, 2010.
- 13) Hoebeke, P., Van Laecke, E., Van Camp, C., et al : One thousand video-urodynamic studies in children with non-neurogenic bladder sphincter dysfunction. *BJU Int.*, 87 : 575, 2001.
- 14) Avlan, D., Gundogdu, G., Taskinlar, H., et al : Relationships among vesicoureteric reflux, urinary tract infection and renal injury in children with non-neurogenic lower urinary tract dysfunction. *J. Ped. Urol.*, 7, 612, 2011.
- 15) Kuo, H. C., Liu, H. T. : Investigation of dysfunctional voiding in children with urgency frequency syndrome and urinary incontinence. *Urol. Int.*, 76, 72, 2006.
- 16) Ural, Z., Ulman, I., Avanoglu, A. : Bladder dynamics and vesicoureteral reflux : factors associated with idiopathic lower urinary tract dysfunction in children. *J. Urol.*, 179, 1564, 2008.
- 17) Elder, J. S., Peters, C. A., Arant, B. S., Jr., et al : Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 157, 1846, 1997.
- 18) Yeung, C. K., Sreedhar, B., Sihoe, J. D., et al : Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 176, 1152, 2006.
- 19) Fast, A. M., Nees, S. N., Van Batavia, J. P., et al. : Outcomes of targeted treatment for vesicoureteral reflux in children with nonneurogenic lower urinary tract dysfunction. *J. Urol.*, 190, 1028, 2013.
- 20) Kibar, Y., Ors, O., Demir, E., et al : Results of biofeedback treatment on reflux resolution rates in children with dysfunctional voiding and vesicoureteral reflux. *Urology*, 70, 563, 2007.
- 21) Willemse, J., Nijman, R. J. : Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies : results of a prospective study. *Urology*, 55, 939, 2000.
- 22) Soygur, T., Arikan, N., Yesilli, C., et al : Relationship among pediatric voiding dysfunction and vesicoureteral reflux and renal scars. *Urology*, 54, 905, 1999.
- 23) Naseer, S. R., Steinhardt, G. F. : New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction : a prospective evaluation. *J. Urol.*, 158, 566, 1997.

2. VURにおけるBBDの意義

要 約

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)と膀胱直腸障害(bladder and bowel dysfunction: BBD)の関連性が示され、米国泌尿器科学会(American Urological Association: AUA)のガイドラインにおいてもBBDが存在する場合には、VURの治療以前に十分なBBD評価とBBDに対する治療が重要であると示されている。しかしながら、これまでに明確なBBDの定義を示したもののがなく、今回初めてBBDの定義を明示する。

1) BBDの定義

1998年まではBBDとVURの関連性を詳細に検討した報告がなされなかった。1998年にKoffらが143例のprimary VURのデータをもとに検討を行い、「BBD患者は有意にBT-UTI (breakthrough urinary tract infection)を起こしやすく、予防的抗菌薬投与(continuous antibiotic prophylaxis; CAP)での抵抗性や手術不成功率に関与している」ことを示した¹⁾。さらに同年、Snodgrassらが報告した66例のBBD合併VUR例の治療成績もKoffらのデータを支持する形となった²⁾。1998年以降さらにBBDとの関連性を示す数多くの報告がなされたが、AUAのVURガイドラインでは、2010年の改定において、初めてVURとBBDの治療指針が取り入れられた³⁾。

BBDに関する定義・表現は様々であり、改定されたAUAのガイドラインにおいても統一した見解は示されていない。しかしながら、2006年にInternational Children's Continence Society(ICCS)がBBDに関する徴候・評価・マネジメントに関する統一した見解を示し、BBDに関する理解が深まった⁴⁾。一般的にBBDには、下部尿路の異常症状(尿失禁: incontinence, 尿意切迫感: urgency, 頻尿: frequency, 排尿痛: dysuria, 排尿遅延: hesitancy, 腹圧排尿: straining)と腹部腸管異常所見(便秘: constipation, 遺糞: encopresis)が含まれ^{3,5)}、これらの情報をもとに、排尿・膀胱機能の確立が得られる年齢を考慮し、新たにBBDの定義を提示する。

下部尿路の異常症状は自排尿可能な5歳以上で、明らかな器質的要因(神経因性膀胱、外傷・先天奇形)を伴わない下部尿路の機能障害を認めるもの、腹部腸管異常所見は日本小児栄養消化器肝臓学会の小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインを引用して⁶⁾、2回/週以下の排便回数、5日以上の無排便期間の複数経験、少量頻回の便失禁、腹部レントゲン/超音波検査で直腸内に便塊貯留(鶏卵大以上のもの)のうちいずれかを認めるものとし、両者を認めるものをBBDとして治療が必要な状況であると定義した。

一般的に上記を満たすBBD例で、早期からVURを呈する場合にはVURのgradeに関わらず有熱性尿路感染(febrile urinary tract infection: fUTI)を引き起こしやすく、BT-UTIのハイリスク群であり、自然軽快率も非BBD例と比較して有意に低いことが報告されている(31% vs 61%)^{3,7)}。また、尿路感染による腎機能低下を生じる可能性が高いため、BBD合併VUR患児に対してはVURの治療を開始する前に、患児の生活習慣、排尿排便状況に関する詳細な調査が必要である^{8,9)}。

2) BBD合併VURに対する内視鏡的注入療法と開放手術との比較

VURにおける内視鏡的注入療法はBBD合併例の治療の一つの選択肢とされている。患児・家族の希望に広く受け入れられており、CAPや開放手術に比較して明らかに選択されることが多い。しかしながら、VURに対する内視鏡的注入療法の治療成績は様々であり、術者の経験値に左右される⁸⁾。開放手術のVUR消失率は98.8%、内視鏡的注入療法の単回治療後のVUR消失率は83%と報告されているが³⁾、BBD合併症例のVURの手術成績は、開放手術と比較して内視鏡的注入療法が有意に低いことが報告されているため(89% vs 50%)^{3,10)}、BBD合併VURにおいてはより慎重な選択が望ましい。さらに、BBD合併症例はVUR術後に有意にUTIを起こしやすくBBD非合併症例に比し6倍以上のリスクがある¹¹⁾。また、Puriらは内視鏡的注入療法後のfUTIに関する長期フォローアップデータを報告しており、治療前VURのgradeに関わらず、女児例、VUR治療前後でBBDを生じている例が、危険因子であることを報告している⁸⁾。また、BBD合併症例におけるVURの内視鏡的注入療法は高膀胱内圧による注入物質の迷入を生じやすく治療成績の低下につながる可能性があるが、内視鏡的注入療法の適応にならないわけではない。すなわち、内視鏡的注入療法後に74–83%の排尿障害改善が認められた報告がある^{5,8)}

膀胱直腸障害(bladder and bowel dysfunction: BBD)、膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)をキーワードとしてPubMedで検索した90編のうち、さらに過去10年以内の論文37編に对象を限定し、BBD/VUR論文として適切かつ重要なと思われる11編を引用した。

(岡和田 学)

文 献

- Koff, S. A., Wagner, T.T., Jayanthi, V.R.: The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. J. Urol. ; 160 (3 Pt 2) : 1019-22, 1998.
- Snodgrass, W.: The impact of treated dysfunctional voiding on the nonsurgical management of vesicoureteral reflux. J. Urol. ; 160 (5) : 1823-5, 1998.
- Peters, C. A., Skoog, S.J., Arant, B. S., Jr., et al.: Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J. Urol. ; 184 (3) : 1134-44, 2010.
- Neveus, T., von Gontard, A., Hoebelke, P., et al.: The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents: re-

- port from the Standardisation Committee of the International Children's Continence Society. *J. Urol.*; 176 (1): 314-24, 2006.
- 5) Lackgren, G., Skoldenberg, E., Stenberg, A.: Endoscopic treatment with stabilized nonanimal hyaluronic acid/dextranomer gel is effective in vesicoureteral reflux associated with bladder dysfunction. *J. Urol.*; 177 (3): 1124-8; discussion 8-9, 2007.
 - 6) 日本小児栄養消化器肝臓学会. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン, 2013.
 - 7) Alexander, S. E., Arlen, A. M., Storm, D. W., et al: Bladder Volume at Onset of Vesicoureteral Reflux is an Independent Risk Factor for Breakthrough Febrile Urinary Tract Infection. *J. Urol.* 2014.
 - 8) Hunziker, M., Mohanan, N., D'Asta, F., Puri, P.: Incidence of febrile urinary tract infections in children after successful endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: a long-term follow-up. *J. pediatrics.*; 160(6): 1015-20, 2012.
 - 9) Elder, J.S., Diaz, M.: Vesicoureteral reflux—the role of bladder and bowel dysfunction. *Nature reviews Urology.* ; 10 (11): 640-8, 2013.
 - 10) Elder, J.S., Diaz M., Caldamone, A. A., et al.: Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux:a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. *J. Urol.*; 175 (2): 716-22, 2006.
 - 11) Dwyer, M. E., Husmann, D. A., Rathbun, S. R., et al: Febrile urinary tract infections after ureteroneocystostomy and subureteral injection of dextranomer /hyaluronic acid for vesicoureteral reflux-do choice of procedure and success matter? *J. Urol.* ; 189 (1): 275-82, 2013.

IV. 診断

要 約

排尿時膀胱尿道造影(voiding cystourethrography: VCUG)は、膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)診断の標準的な画像診断法であり、国際分類によるgradeの評価のみならず、VURの原因となる下部尿路異常の診断が可能であるため、VUR診断管理において最も重要な検査である。非侵襲的な超音波検査は、VURの診断には不十分であるが管理においては必須の検査である。^{99m}Tc-DMSA(dimercaptosuccinic acid)腎シンチグラフィ(DMSA腎シンチグラフィ)は腎実質障害を評価する画像診断法でありVUR症例に対する分腎機能や腎瘢痕の評価に適しているが、VURを診断することは不可能である。近年、VCUGの施行については論議が生じているが、VURの診断管理に重要な検査であることに変わりはない。

1. VURの画像診断

現在、VURの診断に広く行われている画像診断には腎膀胱超音波検査、VCUG、DMSA腎シンチグラフィがある。

1) 腎膀胱超音波検査

腎・膀胱を中心とする尿路全体の形態評価が可能である。それにより水腎症、低形成腎、重複腎孟尿管、巨大尿管、尿管瘤などの尿路奇形の診断ができる。侵襲性が低く簡便に繰り返し行えるため有用である。超音波検査におけるVUR(grade III以上)の診断は、1980年代に報告された¹⁾。しかし、超音波検査でVURのスクリーニングを行った場合の発見率についての報告では、VCUGでVURを認めた症例の、46–60%に超音波検査で異常所見を認めていないとされた^{2,4)}。超音波検査での異常所見の有無でVURの診断精度は、感度18–46%、特異度76–88%、陽性予測値24–66%、陰性予測値71–83%と低い値である^{2,4)}。高度のVUR(grade IV–V)に関しての陰性予測値は高いと報告されているが^{2,4)}、通常の超音波検査で異常所見(腎孟拡大、エコー輝度異常、腎サイズの左右差、輪郭の不整など)を認めなくともVURを否定すべきではないと考えられる。

一方で、VURの管理の上で腎所見と同時に見逃してはならないのが膀胱レベルの異常所見である。尿管瘤や膀胱背側に認められる拡張した下部尿管は尿路感染症(urinary tract infection: UTI)の危険因子になりうる重要な所見であり、膀胱内に尿がある程度充満している状況で検査することが重要である。

以上から、非侵襲的な超音波検査はVURの診断には不十分であるものの、VURの管理においては必須の検査であると思われる。

2) 排尿時膀胱尿道造影(VCUG)

VCUGは、VUR診断の標準的な画像診断法であり、解剖学的に詳細に情報が得られ、VURの有無と国際分類によるgradeの評価が可能である(図1)^{5,7)}。

VCUGでは、造影剤の注入開始前、排尿直前(膀胱充満時)、排尿中、排尿直後に撮影を行う。また、VCUGはVURの診断を目的として施行するのみでなく、下部尿路の評価のためにも必要である^{9,12)}。すなわち、VURの原因となる膀胱の形態や後部尿道弁などの尿道の異常をはじめとする下部尿路異常の診断をするためには、排尿時の斜位撮影により尿道を

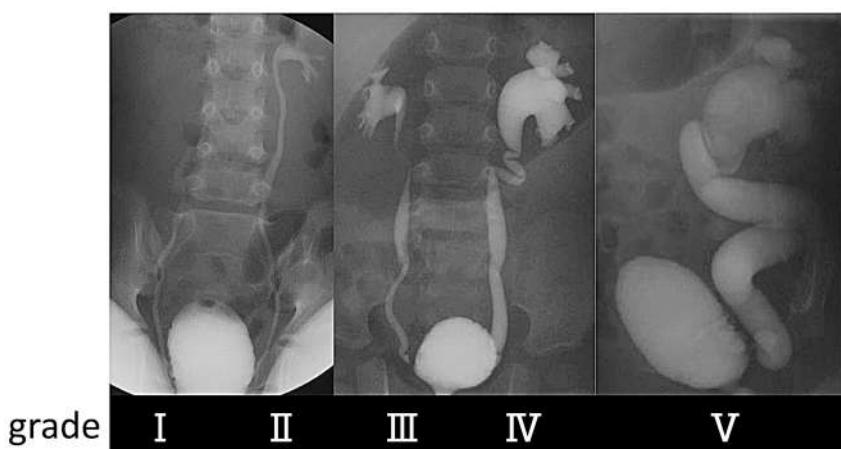


図1 VURの国際分類

International Reflux Study Group が5段階に分類したVURの国際分類
(筆者の施設の症例より、それぞれのgradeに相当する典型例のVCUG画像を示す。)

grade I : 逆流は尿管内に限局する

grade II : 腎孟腎杯内まで逆流するが、拡張なし

grade III : 尿管、腎孟・腎杯が軽度～中等度拡張し、腎杯は軽度鈍化を認める

grade IV : 尿管、腎孟・腎杯が中等度拡張し、尿管は中等度蛇行を認める

grade V : 尿管、腎孟・腎杯が高度拡張し、尿管は高度蛇行・屈曲を認める

含めた下部尿路全体を描出することが重要である。

参考：実際の手技については、小児尿路疾患を取り扱おうとしている泌尿器科医・小児科医がVCUGを行えるようにすることを目的に、日本泌尿器科学会がVCUGの手技を解説したDVD(DVDライブラリーAudio-Visual Journal of JUA:19-1 How to VCUG～スマートな検査をしよう～)がある⁸⁾。

3) 99m Tc-DMSA腎シンチグラフィ(DMSA腎シンチグラフィ)

DMSA腎シンチグラフィは腎実質障害を評価する標準的な画像診断法であり、VUR症例に対する分腎機能や腎瘢痕の評価に適している。

a) DMSA腎シンチグラフィの撮影時期

発熱性尿路感染(febrile urinary tract infection:fUTI)発症から1ヶ月以内に施行すれば、腎皮質の急性炎症巣や虚血領域は集積不良域を呈するため急性腎盂腎炎の確定診断に有用であり、UTI消退後3-6ヶ月以降に施行した場合は腎瘢痕の評価や、腎摂取率から分腎機能評価も可能である¹³⁾。

b) DMSA腎シンチグラフィの注意点

DMSA腎シンチグラフィでは、投与された 99m Tc-DMSAは、2時間後に左右の腎にそれぞれ20-25%、両腎で40-50%の摂取率を示すが、撮影機器や施行方法の違いによっても正常値は異なるため、摂取率を施設間で比較することは困難である。しかし、相対(分腎)摂取率については、信頼性が高く施設間での比較が可能である。また、機種により画像の解像度にも差があるため、微小な瘢痕や取り込み低下の評価は困難である¹⁴⁾。DMSA腎シンチグラフィの画像では、局所の集積不良の状態を示すパターンと、腎全体が一様に小さいパターンがある。前者は、組織学的な局所の腎尿細管間質障害を伴う腎瘢痕、後者は組織学的には障害がなくネフロン数の少ない低形成腎あるいは異形成腎(先天性逆流性腎症)とも推定されるが、DMSA腎シンチグラフィの画像評価では、後天的な腎皮質障害と先天的な腎形成異常を厳密に鑑別することは不可能である。

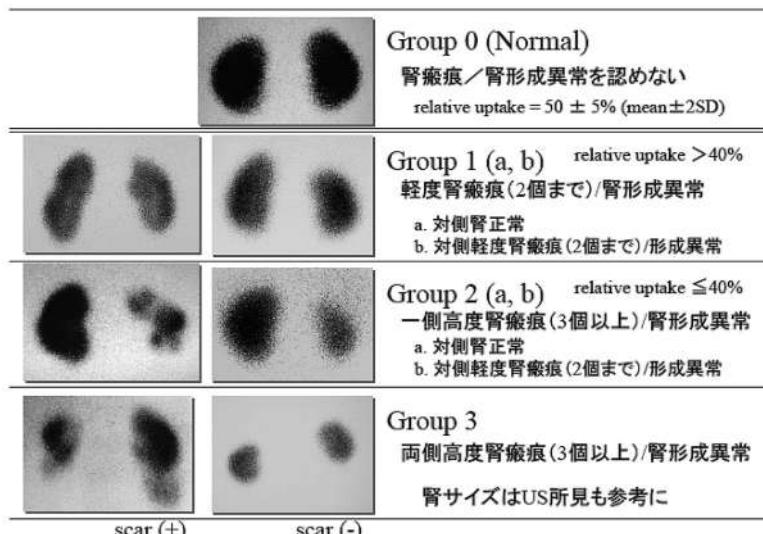
c) DMSA腎シンチグラフィによる腎障害の評価

DMSA腎シンチグラフィを使った腎障害の評価として標準的に使用されている分類は確立されていない。本邦においては日本逆流性腎症フォーラムが提唱する分類法がある(図2)¹⁵⁾。Group1は一側腎の瘢痕が2個まであるいは分腎摂取率が40%以上で、1aは対側腎が正常、1bは対側腎に2個までの瘢痕がある場合、Group 2は一側腎の瘢痕が3個以上あるいは分腎摂取率40%未満で、2aは対側腎が正常、2bは対側腎に2個までの瘢痕がある場合、Group 3は両側腎に3個以上の瘢痕あるいは腎形成異常がある場合と定義している。その他のDMSA腎シンチグラフィの画像評価として、大規模な共同研究であるRIVUR(Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux) trialで用いられた方法がある¹⁶⁾。図3に示すように、片側の腎の皮質を12のセグメントに分け、欠損のあるセグメントをカウントし欠損(瘢痕)なしをgrade 0、1-2個をgrade 1(mild)、3-4個をgrade 2(moderate)、5個以上をgrade 3(severe)、グローバルな萎縮はgrade 4と半定量的に5段階に評価している¹⁶⁾。

2. VURの診断契機

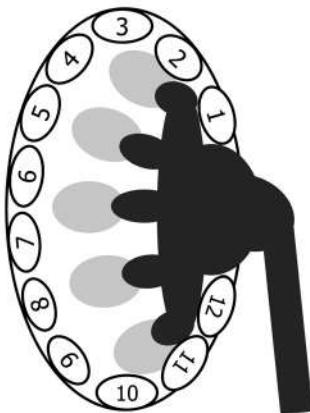
1) 胎児超音波検査によって出生前診断された水腎症のスクリーニング

胎児水腎症の半数以上は出生前に自然消失し、出生後に尿路異常を認めても外科治療を要する症例は限られており、大多数は経過観察が可能であるといえる。したがって、非侵襲的である腎膀胱超音波検査が、出生前に診断された水腎症の新生児に対して施行する標準的な検査となる¹⁷⁻¹⁹⁾。出生後48-72時間は生理的に乏尿であるためこの時期を避けて腎孟拡大や尿路閉塞の評価を行う。また、膀胱に尿が充満している時と排尿後の両方の条件で、腎臓および膀胱を評価することが重要である。新生児期以降の水腎の評価としては腎孟拡張のみならず、腎杯の形態および腎実質の厚さを評価に加えてgrade 1-4の4段階に分けるSociety for Fetal Urology(SFU)分類(図4)が用いられることが多い²⁰⁾。超音波検査に



(日本小児泌尿器科学会誌18:16-22、2009から転載)

図2 日本逆流性腎症フォーラムが提唱するDMSA腎シンチグラフィによる腎障害の分類法



Pediatrics 5: S240-250, 2008から改変して掲載

図3 RIVUR(Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux) trialで用いられた腎障害の評価方法

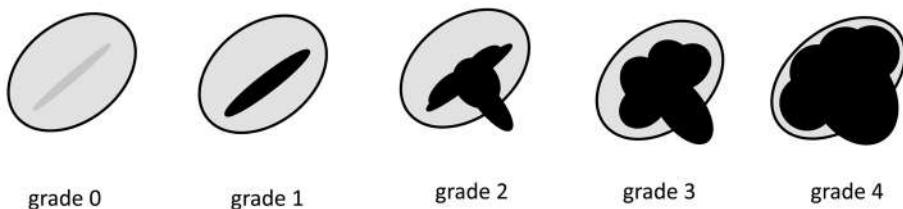
grade 0 : no kidney segments affected

grade 1 : 1 to 2 kidney segments affected

grade 2 : 3 to 4 kidney segments affected

grade 3 : >4 kidney segments affected

grade 4 : global atrophy characterized by a diffusely scarred and shrunken kidney



(J Urol 148: 609, 1992.から改変して掲載)

図4 Society for Fetal Urology (SFU) 分類

grade 0 : 腎孟の拡張を認めない

grade 1 : 腎孟のみ観察される

grade 2 : 腎孟と数個の腎杯が観察される

grade 3 : 腎孟の拡張とすべての腎杯の拡張を認める

grade 4 : 腎孟・腎杯の拡張とともに腎実質の菲薄化を認める

おける高度の腎孟拡大の所見は、VURの存在の可能性を示唆し、膀胱壁の肥厚および形態異常はVURに関連した排尿機能の異常の存在を示唆する。したがって、SFU grade3-4かつ尿管拡張を伴う水腎については、VCUGによるVURの有無の確認が必要となる。一方で、出生後の超音波検査での水腎がなければ、重大な尿路奇形の存在の可能性は低くなるが、VURを完全に除外できるものではない。出生前の水腎症と診断された乳児が、たとえ水腎が消失した後でも、fUTIを発症した際はVCUGを考慮すべきである²¹⁾。

2) fUTI後のスクリーニング

a) 初発例

1999年の米国小児科学会(American Academy of Pediatrics : AAP)のガイドライン²²⁾では、2ヶ月から2歳までのfUTI症例には初回発症であっても、全例にVCUGを行うことを推奨した。一方で、VCUGは、放射線被曝と小児尿道にカテーテル挿入を行い、排尿を強制することから、侵襲的検査と考えられている。そのため、近年、この考え方方に変化がみられ、2007年の英国の保健省(National Institute for Health and Clinical Excellence : NICE)のガイドライン²³⁾や2011年のAAPガイドライン²⁴⁾では、初回のfUTI発症例にVCUGを推奨していない。これらの欧米のガイドラインにおけるVCUGの適

応は、fUTIの再発例、腎臓超音波検査において水腎や腎瘢痕を認めた症例、および臨床経過が非典型的で難治性の症例とされている^{23,24)}。

しかし、VURはfUTIを発症した乳幼児の約30～50%に合併するため、初回のfUTI全例にVCUGを行うことを否定する明らかなエビデンスは存在しない。また、前述したように下部尿路の機能的および器質的異常を評価するために有用であり^{9,12)}、初回のfUTIであってもVCUGが必要な症例がある。

b) 反復例

fUTIを反復する症例は、VURを合併している可能性が高く、VCUGを行うべきである。また、fUTIは腎瘢痕化の必要条件であるため、反復例は危険因子となる。したがって、fUTIの反復例では、VCUGによるVURの検索のみならず、DMSA腎シンチグラフィを施行し腎瘢痕の検索を行う。

c) VURの有無よりも腎実質病変の有無を重視した検索方法

急性期(fUTIの発症から7日以内)にDMSA腎シンチグラフィを行って異常所見がみられた場合にのみVCUGを行う方法で、不必要的VCUGを減らすことができるとする意見^{12,25-27)}がある。こうした乳幼児のfUTIに対する管理方針の変化は、「VURの有無よりも腎実質病変の有無によって腎機能予後が規定される」という考え方に基づいている。必然的にVURが見逃される可能性が高まるが、発見されないVURのはほとんどは軽度であり、その後の腎瘢痕の進展はないと報告されている²⁵⁻²⁸⁾。また、国際分類でgrade III-VのVURのうち、腎瘢痕を認める例は腎瘢痕のない例に比べてその後のbreakthrough UTIの頻度が圧倒的に高い(60%対6%)と言われており²⁵⁻²⁹⁾、DMSA腎シンチグラフィによる腎瘢痕の評価は有用である。しかし、わが国の小児医療の現状を考慮すると、fUTIの乳幼児の大多数がDMSA腎シンチグラフィを実施できない二次医療施設で診療されていること、および高価なDMSA腎シンチグラフィを一律施行した場合に医療費の増加が予測されることから、一般的な検査手順にはなりにくい。

d) fUTIの発熱期間と腎瘢痕

初回のfUTIで治療開始の遅延は、腎瘢痕形成の危険因子となることが報告されている³⁰⁾。また、fUTIにおいて、発熱の出現後24時間以内に有効な治療が開始され、発症から48時間以内に解熱すれば、腎瘢痕は起こらないと報告されている³⁰⁾。

したがって、初回のfUTIであっても有熱期間が長い場合は、VCUGによるVURの検索のみならず、DMSA腎シンチグラフィを施行し腎瘢痕の検索を行うべきである。

3) VUR患者の同胞および子孫に対する対応

無症状の児をスクリーニングすることは、臨床的に有意でないVURの過剰診断および治療につながる可能性があるため、VUR患者の無症状の同胞と子孫に対しては、全例をVCUGでスクリーニングする必要はない。VUR患者の無症状の同胞や子孫がfUTIを発症した場合は、VURの合併率が高いため、初回発症例でもVCUGを行ったほうが良い³¹⁾。

4) 下部尿路異常を認める児への対応

a) 下部尿路の器質的異常

先天性の下部尿路の器質的異常としては、後部尿道弁や尿道狭窄などの尿道の異常と、尿管瘤や膀胱憩室などの膀

胱の異常に分けられる。超音波検査でこれらが疑われる場合は、VCUGを施行し、VURの有無のみならず、排尿時の膀胱と尿道の観察を忘れてはならない³¹⁾。また、男児においてVURを認めた場合は、器質的尿道異常による続発性VURの可能性も念頭におく³¹⁾。

b) 下部尿路の機能的異常

近年、VURとBBD(bladder and bowel dysfunction)の関連が示されている³¹⁻³⁴⁾が、BBDを有する児のすべてに、VURを合併するわけではなく、合併しても低gradeであることが多い。したがって、BBDを有する小児全例にVCUGを実施する必要はないが、fUTIの既往がある場合にはVCUGを施行し、VURの検索が必要である。

膀胱尿管逆流(VUR)、診断(diagnosis)、排尿時膀胱尿道造影(voiding cystourethrography)をキーワードとしてPubMedで検索した1,375編のうち、VURの診断に適切かつ重要と思われる34編の論文を引用した。

(木全 貴久)

文 献

- 1) Hofmann, V.: Ultrasonic diagnosis of vesico-ureteral reflux in children. Z Urol Nephrol, 74, 249-261, 1981.
- 2) Kimata, T., Kitao, T., Yamanouchi, S., et al: Voiding cystourethrography is mandatory in infants with febrile urinary tract infection. Tohoku J Exp Med, 231, 251-255, 2013.
- 3) Bayram, MT., Kavukcu, S., Alaygut, D., et al : Place of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux in patients with mild renal scarring. Urology, 83, 904-908, 2014.
- 4) Kovanlikaya, A., Kazam, J., Dunning, A., et al : The role of ultrasonography in predicting vesicoureteral reflux. Urology, 84, 1205-1210, 2014.
- 5) Darge, K., Riedmiller, H.: Current status of vesicoureteral reflux diagnosis. World J Urol, 22, 88-95, 2004.
- 6) Westwood, M. E., Whiting P.F., Cooper, J., et al : Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. BMC Pediatr, 5, 2, 2005.
- 7) Lebowitz, R.L., Olbing, H., Parkkulainen, K.V., et al : International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr Radiol, 15 (2) : 105-109, 1985.
- 8) 松尾康滋、鈴木光一、栗原聰太、他 : How to VCUG ~スマートな検査をしよう~ Audio-Visual Journal of JUA : 19-1.
- 9) Montini, G., Toffolo, A., Zucchetta, P., et al : Antibiotic treatment for pyelonephritis in children : multicentre randomised controlled non-inferiority trial. BMJ 25, 335-386, 2007.
- 10) Koff, S. A., Wagner, T. T., Jayanthi VR : The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infec-

- tions in children. *J Urol* 160, 1019-1022, 1998.
- 11) Sjöström, S., Sillén, U., Bachelard, M., et al : Spontaneous resolution of high grade infantile vesicoureteral reflux. *J Urol* 172, 694-698, 2004.
 - 12) Willemsen, J., Nijman, R. J. : Vesicoureteral reflux and videourodynamic studies : results of a prospective study. *Urology*. 55, 939-943, 2000.
 - 13) Rushton, H. G., Majd, M., Chandra, R., et al : Evaluation of 99mtechnetium-dimercapto-succinic acid renal scans in experimental acute pyelonephritis in piglets. *J Urol* 140, 1169-1174, 1988.
 - 14) Snow, B. W., Taylor, M. B. : Non-invasive vesicoureteral reflux imaging. *J Pediatr Urol* 6, 543-549, 2010.
 - 15) 坂井清英、竹本淳、近田龍一郎、他:DMSA腎シンチグラムによるVURの腎障害の評価の落とし穴. 日本小児泌尿器科学会誌18, 16-22, 2009.
 - 16) Keren, R., Carpenter, M. A., Hoberman, A., et al : Rationale and design issues of the Randomized Intervention for Children With Vesicoureteral Reflux (RIVUR) study. *Pediatrics*. 5, S240-250, 2008.
 - 17) Grazioli, S., Parvex, P., Merlini, L., et al : Antenatal and postnatal ultrasound in the evaluation of the risk of vesicoureteral reflux *Pediatr Nephrol* 25, 1687-1692, 2010.
 - 18) Yamaçake KG, Nguyen HT : Current management of antenatal hydronephrosis. *Pediatr Nephrol* 28, 237-43, 2013.
 - 19) Lidefelt, K. J., Herthelius, M. : Antenatal hydronephrosis : infants with minor postnatal dilatation do not need prophylaxis. *Pediatr Nephrol* 23, 2021-2024, 2008.
 - 20) Maizels, M., Reisman, M. E., Flom, L.S., et al : Grading nephroureteral dilation detected in the first year of life : correlation with obstruction. *J Urol* 148, 609, 1992.
 - 21) Sidhu, G., Beyene, J., Rosenblum, N. D. : Outcome of isolated antenatal hydronephrosis : a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 21, 218-224, 2006.
 - 22) American Academy of Pediatrics. Quality Improvement. Subcommittee Tract Infection. Practice parameter : the diagnosis, treatment, and evaluation of the initial urinary tract infection in febrile infants and young children. *Pediatrics* 103, 843-852, 1999.
 - 23) National Institute for Health and Clinical Excellence : Urinary tract infection in children.diagnosis, treatment and long term management.2007.
 - 24) American Academy of Pediatrics, Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management : Urinary tract infection : ethical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children2to24 months. *Pediatrics* 128 ; 595-610, 2011.
 - 25) Tse, N. K., Yuen, S. L., Chiu, M.C., et al : Imaging stud-ies for first urinary tract infection in infants less than 6 months old : can they be more selective? *Pediatr Nephrol* 24, 1699-1703, 2009.
 - 26) Hardy, R. D., Austin, J. C. : DMSA renal scans and the top-down approach to urinary tract infection. *Pediatr Infect Dis* 27, 476-477, 2008.
 - 27) Preda, I., Jodal, U., Sixt, R., et al : Normal dimercapto-succinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*. 151, 581-584, 2007.
 - 28) Tseng, M. H., Lin, W. J., Lo, W. T., et al : Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *J Pediatr*. 150, 96-99, 2007.
 - 29) Tekgül, S., Riedmiller, H., Hoebeke, P., et al ; European Association of Urology : EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur Urol* 62, 534-542, 2012.
 - 30) Hiraoka, M., Hashimoto, G., Tsuchida, S., et al : Early treatment of urinary infection prevents renal damage on cortical scintigraphy. *Pediatr Nephrol* 18, 115-118, 2003.
 - 31) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S., Jr., et al : Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 184, 1134-1144, 2010.
 - 32) Conway, P. H., Cnaan, A., Zaoutis, T., et al : Recurrent urinary tract infections in children : risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA* 298, 179-186, 2007.
 - 33) Pennesi, M., Travani, L., Peratoner, L., et al : North East Italy Prophylaxis in VUR study group : Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 121, e1489-1494, 2008.
 - 34) Hodson, E. M. : Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 18, 1-32, 2007.

V. 治療

1. 内科的・保存的治療

要 約

予防的抗菌薬投与(continuous antibiotic prophylaxis: CAP)か経過観察かの選択については、年齢、有熱性尿路感染症(febrile urinary tract infection: fUTI)発症の有無、下部尿路機能障害や便秘の有無などの患者背景を考慮して判断する。下部尿路機能障害・便秘があれば、それに対する治療を行う。また、長期管理では小児慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)としての対応が重要である。

1) 予防的抗菌薬投与(CAP)

膀胱尿管逆流(vesicouteretal reflux: VUR)におけるCAPはfUTIの再発を回避し、結果として腎瘢痕の新生を回避しうる画期的な保存的治療として1960年代から試みられ、1990年代には広く受け入れられるに至った。2000年代後半になると、前向き研究においてその効果を疑問視する報告^{3,7,8)}や、効果は限定的であるとする報告^{6,9-13)}が相次ぎ、議論となつた¹⁷⁾。しかし、これらの臨床試験では対照群へのプラセボ投与がない^{3,6,7,8,10-13)}、また、バッグ尿による採尿方法を採用している^{6,8,10-13)}といった問題点が指摘された。この議論に終止符を打つべく2007年頃から米国で実施されたRIVUR(Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral reflux) trialは、プラセボ投与対照群を設定した多施設無作為化二重盲検試験で、その結果が2014年に公表¹⁵⁾された。それによると初回尿路感染後にVURと診断された生後2ヵ月～71ヵ月の小児において、ST合剤によるCAPが尿路感染症(urinary tract infections: UTI)をおよそ半減させる(27.4%から14.8%へ)ことが示されたが、腎瘢痕の新生抑制効果は認めなかつた。RIVUR trialでは、検討対象の92%が女児であること、grade VのVUR、水腎症・尿管瘤・尿道弁その他の泌尿器疾患を合併した児は検討対象から除外されている点に注意が必要である。また、最近のメタアナリシスでは、CAPの有効性を疑問視した近年の報告の多くについて、バイアスの大きさが指摘されるなど、CAPについては依然として議論が続いている¹⁶⁾。

現行の欧米における小児UTIのガイドライン(米国小児科学会¹⁸⁾やNICE(National Institute for Health and Clinical Excellence)¹⁹⁾のガイドライン)では、初回のUTIでは必ずしも排尿時膀胱尿道造影(voiding cystourethrography: VCUG)の実施を推奨していないため、たとえVURが存在しても初回UTI後は経過観察することが前提となる。UTIを反復した後に診断されるVUR症例に対してのアプローチについては、逆流防止術の適応も含めて考えるべき状況である点に注意が必要である。

また、CAPを選択することにより生ずる不利益として耐性菌の出現が注目されるが、上述のRIVUR trialでも従来から指摘されているとおり再発fUTIにおける耐性菌の出現がCAP群で有意に高い(68.4% vs. 24.6%)ことが示された。

a) CAPの適応

AUA(American Urological Association)ガイドライン(2010年)¹⁾では、年齢を1歳未満と1歳以上との2つに区分し、EAU(European Association of Urology)ガイドライン(2012年)²⁾では、1歳未満、1歳～トイレトレーニング終了ま

で、トイレトレーニング終了以降の3つに区分している。bladder and bowel dysfunction(BBD)とVURやfUTI再発には関連性が認められ、CAP実施下のfUTIの発症はBBD(+)ではBBD(−)より高率(44% vs. 13%)であるが²⁰⁾、BBD(+)におけるCAPの有効性も示されている¹⁵⁾。AUAガイドラインではBBDの有無を1歳以上で考慮しているが、一般的にはトイレトレーニングが終了した後に明らかになるため、ここではトイレトレーニング終了(随意排尿の確立)以前と以降とに分け、トイレトレーニング終了後においてBBDの有無を考慮した指針を示す。

- ① 乳児～トイレトレーニング終了まで
- ② fUTI(−)の場合

胎児・新生児期の超音波検査などを契機にVCUGが実施されて発見されたVURが含まれ、特殊な症例である。AUAガイドライン(2010年)ではgrade III～VのVURにおいてCAPを推奨し、EAUガイドライン(2012年)ではVURの程度に関わらずCAPを推奨している。SFU(Society for Fetal Urology)によるコンセンサスステートメント(2010年)²¹⁾では、SFU分類grade 3以上でVURの有無を検討する前からのCAPを推奨し、VURが確認された場合には継続することを推奨している。SFU分類grade 3以上では腎杯拡張があり、grade III以上のVURとなるのでAUAガイドラインとの整合性はある。ここでは、fUTI(−)の場合、grade III以上のVURにおいてCAPを推奨し、grade I～IIのVURではオプションとする。

③ fUTI(+)の場合

fUTI(+)の場合、とくに1歳未満である乳児に対してはAUA、EAUガイドラインのいずれも、VURの程度に関わらずCAPを推奨している。1歳以上～トイレトレーニング終了前の小児については、AUAガイドラインではBBD(−)の場合はオプションとしているが、トイレトレーニング終了前にBBDの有無を判断することは困難である。一方、EAUガイドラインでは、1歳以上でfUTI(+)の場合であってもgrade III～VのVURではpreferred optionとしており、grade I～IIのVURでは必ずしも推奨していない。EAUガイドラインでの推奨度は、CAPの有用性について懐疑的な意見を踏まえたものであるが、その後に発表されたRIVUR trialではgrade I～IIのVURの乳幼児における予防効果が示された。

以上を踏まえ、トイレトレーニング終了前でfUTI(+)であれば、grade I～VのVURにおいてCAPを推奨とする。

- ④ トイレトレーニング終了以降
- ⑤ fUTI(−)、BBD(−)の場合

このような背景をもった小児に遭遇する頻度は極めて低く、特殊な状況である。AUAガイドラインでは腎皮質の異常(−)

ならば経過観察している。EAUガイドラインでは、grade I~IIIのVURで皮質の異常(−)ならば経過観察のみまたはCAPを推奨し、grade IV~VのVURで皮質の異常(+)ならばCAPを推奨している。

ここでは、grade III~VのVURで腎皮質の異常(+)ならばCAP推奨とし、それ以外の場合にはオプションとする。

④ fUTI(−)、BBD(+)の場合

④と同様、遭遇する頻度は極めて少なく、BBDや偶然に指摘された水腎症の精査を契機にVURが判明した症例が含まれる。AUAガイドラインではVURの程度に関係なく、BBDの治療と並行してCAPを推奨している。EAUガイドラインでは、grade I~IIIのVURで皮質の異常(−)ならば経過観察またはCAPとし、皮質の異常(+)の場合の記載はない。grade IV~VのVURで皮質の異常(+)ならばCAPが推奨され、皮質の異常(−)の場合の記載はない。

ここでは、BBDに対する治療は必須とした上で、CAPについてはBBD(+)におけるfUTIの発症リスクが高いことと、CAPの効果が期待できることを勘案し、grade III~VのVURではCAPを推奨とする。

⑤ fUTI(+)、BBD(−)の場合

この場合、AUAガイドラインではVURの程度に関係なくCAPはオプションとしている。EAUガイドラインでは、grade I~IIIのVURで皮質の異常(+)ではCAPへの言及がなく、皮質の異常(−)ではCAPあるいは無治療と述べられている。またgrade IV~VのVURではCAPへの言及がなく、皮質の異常(+)の場合には逆流防止術が推奨されている。

この年齢でfUTIの反復があり、grade III以上のVURを有するケースでは逆流防止術が考慮されることを踏まえ、CAPの位置付けは逆流防止術に次ぐものとするが、手術が行われるまでの間、あるいは何らかの理由で手術が選択されない場合もあり、そういう状況でCAPを選択することは推奨とする。grade I~IIのVURにおいては、オプションとする。

⑥ fUTI(+)、BBD(+)の場合

この場合、AUAガイドラインではVURの程度に関係なくBBDに対する治療と並行してCAPを推奨している。EAUガイドラインではVURの程度と腎皮質の異常の有無を加味して記述している。grade I~IIIのVURで皮質の異常(+)の場合の記述ではBBDに対する治療や内視鏡的注入療法への言及があるが、CAPへの言及はない。grade I~IIIのVURで皮質の異常(−)の場合は、BBDへの治療は必須で、CAPはどちらでもよいとしている。grade IV~VのVURでは皮質の異常の有無に関わらず、BBDに対する治療と並行してCAPを推奨している。

したがって、まずBBDに対する治療が最優先されるべきで、また、手術適応が考慮される場合には手術療法が優先されることを前提とするが、CAPの効果が期待できる患者群であることを勘案すれば推奨の合理性はあると考え、grade I~VのVURにおいて推奨とする。

b) CAPに用いる抗菌薬

CAPに用いられる抗菌薬の選択にあたっては、腸内細菌への感受性や、耐性菌を生じにくいくことなどを勘案する。実際にはセフェム系、ペニシリン系、ST合剤が用いられている。近年の欧米におけるCAPの有用性を検討する臨床試験においては、主にST合剤が用いられている。

セフェム系(とくに比較的古い世代のセフェム系)は日本においては広く用いられている薬剤で^{22,23)}、乳児期早期から使用可能である。用量としては通常の1日量の1/3から1/6量を就寝前に1回内服する。

ペニシリン系は出生後2ヵ月未満でも投与可能な薬剤とされ、用量は通常の1日量の1/3量を就寝前に1回内服する。

ST合剤は多くの臨床試験において投与され、標準的な薬剤といえる。ただし、出生後2ヵ月未満では投与を避けるべきで、血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群が重大な副作用として添付文書にも記載され、血液検査などによる十分な観察が必要とされている。用量は、EAUガイドラインではトリメトプリムとして1~2mg/kg/回を就寝前に1回、RIVUR trialでは3mg/kg/回を就寝前に1回内服としている。

c) CAPを中止する時期

CAPの中止時期についての明確なコンセンサスは現時点では得られておらず、AUAガイドライン、EAUガイドラインいずれにおいても明記されていない。

CAPを開始した月齢・年齢にもよるが、CAPの中止時期としては次のような選択肢が挙げられる。

- ① トイレトレーニングが完了した時点
- ② トイレトレーニングの完了前であってもCAP開始後1~2年が経過した時点
- ③ VURの自然消失が確認された時点
- ④ BT-UTI(breakthrough UTI)が発症・反復した(CAPが無効と判断された)時点

トイレトレーニング終了後にCAPを中止することの妥当性の報告は比較的多い^{24,30)}。また、トイレトレーニング終了前であってもgrade I~IIのVURの残存であれば、fUTIの再発が無く経過している場合、中止も選択肢となりうるとの報告もある³¹⁾。

2) 経過観察

初期対応としてCAPを選択せずに、経過観察とした場合であっても、fUTIを慎重に監視し、fUTIが発症した際に迅速に適切な抗菌薬による治療を行うことが、腎瘢痕の新生や進展を防ぐために必要である。経過観察とする選択肢については、AUAガイドライン、EAUガイドラインを参考にすると、次のような場合には経過観察が推奨される。いずれの場合であっても、BBDが認められる場合はその治療を並行して行うことが必要である。

- ・乳児～トイレトレーニング終了前でfUTI(−)のgrade I~IIのVUR
- ・トイレトレーニング終了以降のgrade I~IIのVURで、皮質の異常(−)の場合

3) BBDに対する治療

AUAのガイドラインにおいては、BBDが存在する場合、VURの治療以前に十分なBBDの評価・調査を行い、BBDに対する治療をまず行うことを推奨している¹⁾。具体的には、次のようなものが挙げられる。

a) 行動療法

排尿、排便を定期的に行う。習慣を習得することで、下部尿路と腸のコントロールを改善する治療法であり、すべての治療の基本となる。

b) 薬物療法

抗コリン薬、 α 受容体遮断薬を中心とした内服治療法であり、切迫尿失禁や頻尿などの蓄尿機能障害と排尿機能障害に対する中心的な治療である。

c) バイオフィードバック

5歳以上の患児に適応であり、機器を用いて骨盤底筋群の収縮を視覚的・感覚的・触覚的に確認しながら下部尿路機能の改善を得る方法である。

d) 排便治療

水分摂取量の改善、食事療法、緩下剤の使用による排便コントロール。

e) ウロセラピー(urotherapy)^{32,33)}

次のような専門家によって包括的に行われる保存的治療である。

- ① 下部尿路の解剖や生理を理解すること
- ② 適切な排尿姿勢をとる、定期的な排尿をする、排尿を我慢しないなど、下部尿路機能障害をどのように改善させるかを指導すること
- ③ 飲水や食事など生活習慣の改善に関する指導
- ④ BBD患者の心理学的な側面からのアプローチなど

4) クランベリージュース

UTIの再発予防に対するクランベリージュースの摂取の有効性についても報告が散見される。いずれもVUR患児のみを対象とした大規模な臨床研究はない。2012年のコクランレビューでは否定的な見解が示されている³⁴⁾が、一方で、有効性を示す報告もある^{35,36)}。クランベリージュースに含まれるプロアントシアニジンと再発予防効果との関連も示唆³⁶⁾されており、臨床試験で用いられたクランベリージュース、あるいは関連製品に含有されるアントシアニジンの量やコンプライアンスのバラツキの大きさがコクランレビューでの否定的な見解につながっていると考えられている。以上を踏まえると、現時点では、単純にクランベリージュースの摂取をUTIの再発予防に推奨することは困難である。

5) プロバイオティクス

fUTIを契機に診断された乳児VUR症例を対象として、アシドフィルス菌(Lactobacillus acidophilus)製剤と抗菌薬(ST合剤、2ヵ月未満ではアモキシシリソル)によるUTI予防効果を検討した報告³⁷⁾では、両群におけるUTIの再発率に差はなく、抗菌薬投与群における耐性菌の増加が示された。今後、検討を重ねる価値はあると判断されるものの、現時点では十分な根拠があるとはいえない。

6) 小児CKDとしての対応(→長期予後の項(P.84)参照)

予防的抗菌薬投与については2005年～2014年の10年間で、vesicoureteral reflux、prophylaxis、childrenをキーワードとしてPubMedで検索された304文献から、重要と思われる37文献を抽出して検討した。とくに、臨床研究、メタ分析、コクランレビュー、ガイドラインを含む16文献を重要視した。

(新村 文男)

文 献

- 1) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S. Jr., et al : Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J. Urol.*, 184, 1134-1144, 2010.
- 2) Tekgül, S., Riedmiller, H., Hoebeke, P., et al : European Association of Urology. EAU guidelines on vesicoureteral reflux in children. *Eur. Urol.*, 62, 534-542, 2012.
- 3) Garin, E. H., Olavarria, F., Garcia, Nieto, V., et al : Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*, 117, 626-632, 2006.
- 4) Conway, P. H., Cnaan, A., Zaoutis, T., et al : Recurrent urinary tract infections in children : risk factors and association with prophylactic antimicrobials. *JAMA*, 298, 179-186, 2007.
- 5) Hodson, E. M., Wheeler, D. M., Vimalchandra, D., et al : Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2007 Jul 18; (3):CD001532.
- 6) Roussey-Kesler, G., Gadjos, V., Idres, N., et al : Antibiotic prophylaxis for the prevention of recurrent urinary tract infection in children with low grade vesicoureteral reflux : results from a prospective randomized study. *J. Urol.*, 179, 674-679, 2008.
- 7) Pennesi, M., Travan, L., Peratoner, L., et al : North East Italy Prophylaxis in VUR study group. Is antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux effective in preventing pyelonephritis and renal scars? A randomized, controlled trial. *Pediatrics*, 121, e1489-1494, 2008.
- 8) Montini, G., Rigon, L., Zucchetta, P., et al : Prophylaxis after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*, 122, 1064-1071, 2008.
- 9) Craig, J. C., Simpson, J. M., Williams, G. J., et al ; Prevention of Recurrent Urinary Tract Infection in Children with Vesicoureteric Reflux and Normal Renal Tracts (PRIVENT) Investigators. Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N. Engl. J. Med.*, 361, 1748-1759, 2009.
- 10) Brandström, P., Esbjörner, E., Herthelius, M., et al : The Swedish reflux trial in children : I. Study design and study population characteristics. *J. Urol.*, 184, 274-279, 2010.
- 11) Holmdahl, G., Brandström, P., Läckgren, G., et al : The Swedish reflux trial in children : II. Vesicoureteral reflux outcome. *J. Urol.*, 184, 280-285, 2010.
- 12) Brandström, P., Esbjörner, E., Herthelius, M., et al : The Swedish reflux trial in children : III. Urinary tract infection pattern. *J. Urol.*, 184, 286-291, 2010.
- 13) Brandström, P., Nevéus, T., Sixt, R., et al : The Swed-

- ish reflux trial in children : IV. Renal damage. *J. Urol.*, 184, 292-297, 2010.
- 14) Nagler, E. V., Williams, G., Hodson, E. M., et al : Interventions for primary vesicoureteric reflux. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2011 Jun 15 ; (6) : CD001532.
 - 15) RIVUR Trial Investigators, Hoberman, A., Greenfield, S. P., Mattoo, T. K., et al : Antimicrobial prophylaxis for children with vesicoureteral reflux. *N. Engl. J. Med.*, 370, 2367-2376, 2014.
 - 16) Wang, H. H., Gbadegesin, R. A., Foreman, J. W., et al : Efficacy of antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux : Systematic review and meta-analysis. *J. Urol.*, 193, 963-969, 2015.
 - 17) Baquerizo, B. V., Peters, C. A. : Antibiotic prophylaxis and reflux : critical review and assessment. *F1000 Prime Rep.*, 6, 104. doi : 10.12703/P6-104, 2014.
 - 18) Subcommittee on Urinary Tract Infection, Steering Committee on Quality Improvement and Management, Roberts, K. B. : Urinary tract infection : clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics*, 128, 595-610, 2011.
 - 19) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) : Urinary tract infection in children : Diagnosis, treatment and long-term management. NICE guidelines [CG54], 2007. (<https://www.nice.org.uk/guidance/cg54>)
 - 20) Alexander, S. E., Arlen, A. M., Storm, D. W., et al : Bladder volume at onset of vesicoureteral reflux is an independent risk factor for breakthrough febrile urinary tract infection. *J. Urol.*, 193, 1342-1346, 2015.
 - 21) Nguyen, H. T., Herndon, C. D., Cooper, C., et al : The Society for Fetal Urology consensus statement on the evaluation and management of antenatal hydronephrosis. *J. Pediatr. Urol.*, 6, 212-631, 2010.
 - 22) Kaneko, K., Ohtomo, Y., Shimizu, T., et al : Antibiotic prophylaxis by low-dose cefaclor in children with vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.*, 18, 468-470, 2003.
 - 23) Fujinaga, S., Kaneko, K., Ohtomo, Y., et al : Is continuous antibiotic prophylaxis in children with vesicoureteral reflux really ineffective in preventing pyelonephritis? *Pediatr. Nephrol.*, 24, 1431-1432, 2009.
 - 24) Cooper, C. S., Chung, B. I., Kirsch, A. J., et al : The outcome of stopping prophylactic antibiotics in older children with vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 163, 269-272, 2000.
 - 25) Thompson, R. H., Chen, J. J., Pugach, J., et al : Cessation of prophylactic antibiotics for managing persistent vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 166, 1465-1469, 2001.
 - 26) Al-Sayyad, A. J., Pike, J. G., Leonard, M. P. : Can prophylactic antibiotics safely be discontinued in children with vesicoureteral reflux? *J. Urol.*, 174 (4 Pt 2), 1587-1589, 2005.
 - 27) Alconcher, L. F., Meneguzzi, M. B., Buschiazzo, R., et al : Could prophylactic antibiotics be stopped in patients with history of vesicoureteral reflux? *J. Pediatr. Urol.*, 5, 383-388, 2009.
 - 28) Kitchens, D. M., Herndon, A., Joseph, D. B. : Outcome after discontinuing prophylactic antibiotics in children with persistent vesicoureteral reflux. *J. Urol.*, 184 (4 Suppl), 1594-1597, 2010.
 - 29) Leslie, B., Moore, K., Salle, J. L., et al : Outcome of antibiotic prophylaxis discontinuation in patients with persistent vesicoureteral reflux initially presenting with febrile urinary tract infection : time to event analysis. *J. Urol.*, 184, 1093-1098, 2010.
 - 30) Drzewiecki, B. A., Thomas, J. C., Pope, J. C. 4th., et al : Observation of patients with vesicoureteral reflux off antibiotic prophylaxis : physician bias on patient selection and risk factors for recurrent febrile urinary tract infection. *J. Urol.*, 188 (4 Suppl), 1480-1484, 2012.
 - 31) Moriya, K., Mitsui, T., Kitta, T., et al : Early discontinuation of antibiotic prophylaxis in patients with persistent primary vesicoureteral reflux initially detected during infancy : Outcome analysis and risk factors for febrile urinary tract infection. *J. Urol.*, 193, 637-642, 2015.
 - 32) Austin, P. F., Bauer, S. B., Bower, W., et al : The standardization of terminology of lower urinary tract function in children and adolescents : update report from the Standardization Committee of the International Children's Continence Society. *J. Urol.*, 191, 1863-1865, 2014.
 - 33) Brownrigg, N., Pemberton, J., Jegatheeswaran, K., et al : A pilot randomized controlled trial evaluating the effectiveness of group vs individual urotherapy in decreasing symptoms associated with bladder-bowel dysfunction. *J. Urol.*, 193, 1347-1352, 2015.
 - 34) Jepson, R. G., Williams, G., Craig, J. C. : Cranberries for preventing urinary tract infections. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2012 Oct 17 ; 10 : CD001321. doi : 10.1002/14651858.CD001321.pub5.
 - 35) Salo, J., Uhari, M., Helminen, M., et al : Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children : a randomized placebo-controlled trial. *Clin. Infect. Dis.*, 54, 340-346, 2012.
 - 36) Afshar, K., Stothers, L., Scott, H., et al : Cranberry juice for the prevention of pediatric urinary tract infection : a randomized controlled trial. *J. Urol.*, 188 (4 Suppl), 1584-1587, 2012.
 - 37) Lee, S. J., Lee, J. W. : Probiotics prophylaxis in infants with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.*, 30, 609-613, 2015.

2. 外科的治療

1) 開放手術

要 約

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux; VUR)に対する開放手術は、手術治療を必要とするすべての症例に対して適応可能である。開放手術に関しては手術方法によらず有効性が高いことが確認され、BBB(bladder and bowel dysfunction)・重複尿管などの尿路の機能的・形態的異常が認められる症例でも適応可能である。長期的有効性も確認され合併症率も低く、手術治療における標準術式である。

a) VURに対する手術治療の適応

現在、VURがあることのみで手術適応となることはない。手術治療は尿路感染(urinary tract infection: UTI)コントロールによる腎障害予防では問題が起り得る状態に対して考慮される。その点で、予防的抗菌薬投与(continuous antibiotic prophylaxis: CAP)対象年齢以降の尿路感染を繰り返す年長児・grade VのVUR症例などの長期経過観察した報告はなく、現時点では以下の病態が手術適応と考えられる。

- ① BT-UTI(breakthrough UTI)症例、UTIコントロール不良例
- ② grade VのVUR
- ③ 腎機能低下例(発見時もしくは観察期間中)
- ④ CAP対象年齢以降の年長児の繰り返すUTI症例
- ⑤ 下部尿路機能障害を伴う高度VUR

b) 開放手術の適応

開放手術はもっとも古い手術方法であり、本邦では2010年の内視鏡的注入療法、2011年の気膀胱下手術が行われるまでの唯一の保険収載された手術治療であった。開放手術はどの条件の患児にも可能な手術方法であり、重複腎孟尿管・尿管拡張・傍尿管膀胱憩室を伴う症例、BBBなどの下部尿路機能障害、神経因性膀胱を認める症例にも可能であり有効である。

c) 手術方法

① 原理と分類

開放手術の基本的な原理は、粘膜下トンネルを尿管径の5倍以上にすることによって良好な逆流防止機能を得られることであり¹⁾、開放手術の基本的原理として多くの術式で用いられている。

手術を膀胱内(intravesical)操作で行うか、膀胱外(extravesical)操作で行うかで大きく2つに分類される

② 手術術式の実際

膀胱内手術法としては、Politano-Leadbetter法、Paquin法、Glenn-Anderson法、Cohen法、Gil-Vernet法などが報告されているが、小児の開放手術の術式として成績が良好かつ長期的に確認されているのは、膀胱内手術法ではPolitano-Leadbetter法²⁾とCohen法³⁾であり、膀胱外手術法はLich-Gregoir法⁴⁾(detrusorrhaphy⁵⁾)である。

膀胱外手術法の治療成功率は92–98%と高い有効性が報告^{6–10)}されているが、Waldyer sheath付近の膀胱壁内に骨盤神経叢の分枝が存在しているため¹¹⁾、両側VUR術後に尿閉をおこす(10.5–26%)との報告^{7,10)}がある。排尿障害は一時的なものであり¹²⁾、尿管口周囲の処理の変更で2%に低下した報告¹³⁾や、トイレトレーニング後の患児では7.1%と低率で数日以内に改善したという報告^{14,15)}もあることから、両側VURに

対する膀胱外手術法は年齢などを考慮したうえで、一過性の排尿障害に注意が必要である。

d) 治療成績

① 開放手術の手術成功率

原発性VURに対する開放手術の治療有効性は非常に高く、逆流の程度に関わらず多くの報告¹⁶⁾で95–99%の改善率に達している。

逆流のgrade別の成績では、grade Iで99.0%、grade IIで99.1%、grade IIIで98.3%、grade IVで98.5%、grade Vで80.7%と報告¹⁷⁾され、grade Vを除いて開放手術の手術成績が良好であることが示されている。性別による成績では、男児93.2%、女児98.1%と有意差があったことが報告¹⁰⁾されている。

近年では、BBBの有無により異なる治療方針が推奨され、開放手術に関しては内視鏡的注入療法と異なりBBBの有無での治療成績は違いがないことが示されている(BBB群88.4%–100%、no BBB群92–100%)^{18–21)}。

② 完全重複尿管を伴うVUR患児への治療成績

開放手術は他の尿路先天異常合併例にも対応可能である。完全重複尿管合併に対する吻合に関しては、膀胱内手術法で行われることが多く、97.9%の成功率と報告²²⁾されている。近年、膀胱外手術法でも97.7–98.9%^{23,24,25)}と良好な治療成績が報告されている。高度の逆流で100%、軽度の逆流で97.9%と逆流の程度に関わらず重複尿管に対する治療は良好であったとの報告²⁵⁾があり、完全重複尿管を伴うVURに対して開放手術は有効である。

e) 術後合併症

① 術後の尿管拡張、尿管閉塞

術直後、軽度の尿管拡張や水腎症を認めることが少くないが、自然軽快すると報告されている^{10,18,20)}。術後6週目の超音波検査では膀胱外手術の14.2%、膀胱内手術の28.6%に術後水腎症が出現したが、術後3ヶ月目より改善傾向が見られ、1年目には54%が自然に改善したという報告¹⁸⁾や、膀胱外手術後、水腎症は術後6週目に7.2%であったが、1年目には0.5%に自然改善したという報告¹⁰⁾もある。

最終的に残存する術後尿管狭窄は0.4%と報告¹⁶⁾されている。

② 術後の残存逆流の自然改善率

逆流の残存は2–5%であるが、評価する時期には注意が必要である。残存VURの72.2%が術後20.4ヶ月のうちに自然軽快したとの報告²⁶⁾があるため、残存VURがあるからといって術後早期に再手術を行るべきではない。

③ 対側尿管への逆流

片側VURの開放手術後に約10%(1.4–18%^{27–32)})の頻度で対側尿管にVURが出現し、年齢6歳以下、過小膀胱容量が

危険因子と報告³²⁾されている。ただし、対側逆流に高度の逆流は少なく、自然改善率も高いため³²⁾、術後UTIのリスクを高めるものではない。

これらをインフォームドコンセントの上、手術に臨むべきである。

④ 開放手術後のUTI

開放手術群がCAP群より有意に有熱性尿路感染症(febrile urinary tract infection:fUTI)の発症を抑えることが、前方視的ランダム化研究で明らかにされている³³⁾。しかし、11歳未満の腎機能良好なgrade III／IVの術後患児において、VURが消失したにも関わらずfUTIが14%に認められたという報告³³⁾もある。

BBDの有無により開放手術の術後UTIの発症頻度が異なることも確認されている(BBD群：16–45%、非BBD群：1.5–3.4%^{18,19)})。

術後長期経過の後、fUTIを認める頻度は17–27.2%と報告^{34,35,36)}され、その危険因子として、性別が女性^{35,36)}、術前grade III以上のVUR³⁵⁾、術前BT-UTIの既往^{35,36)}、術前腎瘢痕³⁵⁾、内視鏡的注入療法の既往³⁶⁾、膀胱機能異常³⁶⁾などが報告されている。これらのリスクがある患児は、術後もUTI発症に注意する必要がある。

Pub Medで検索された‘VUR’ and/or ‘surgery’ and/or ‘treatment’で該当した論文856編中、原発性膀胱尿管逆流症の開放手術の内容に該当する226論文を抽出し、過去20年以内の今回の手引き作成に有用であると判断した36論文で作成した。

(佐藤 裕之)

文 献

- 1) Paquin, A. J. Jr.: Ureterovesical anastomosis : a comparison of two principles. *J. Urol.*, 87, 818-822, 1962.
- 2) Steffens, J., Stark, E., Haben, B., et al : Surgical atlas Politano-Leadbetter ureteric reimplantation. *BJU Int.*, 98, 695-712, 2006.
- 3) Mure, P-Y. and Mouriquand, P. D. E.: Surgical atlas the Cohen procedure. *BJU Int.*, 94, 679-698, 2004.
- 4) Riedmiller, H. and Gerharz, EW.: Surgical atlas Antireflux surgery : Lich-Gregoir extravesical ureteric tunneling. *BJU Int.*, 101, 1467-1482, 2008.
- 5) Zaontz, M. R., Maizels, M., Sugar, E. C., et al : Detrusorrhaphy : extravesical ureteral advancement to correct vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 138, 947-949, 1987.
- 6) Ellsworth, P. I. and Merguerian, P. A. : Detrusorrhaphy for the repair of vesicoureteral reflux : comparison with the Leadbetter-Politano ureteroneocystostomy. *J. Pediatr. Surg.*, 30, 600-603, 1995.
- 7) Houle, A. M., McLorie, G. A., Heritz, D. M., et al : Extravesical nondismembered ureteroplasty with detrusorrhaphy : a renewed technique to correct vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 148, 704-707, 1992.
- 8) Burbige, K. A., Miller, M. and Connor, J. P. : Extravesical ureteral reimplantation : results in 128 patients. *J. Urol.* 155, 1721-1722, 1996.
- 9) Lipski, B. A., Mitchell, M. E. and Burnes, M. W. : Voiding dysfunction after bilateral extravesical ureteral reimplantation. *J. Urol.*, 159, 1019-1021, 1998.
- 10) Barriera, D., Lapointe, S., Reddy, P. P., et al : Urinary retention after bilateral extravesical ureteral reimplantation : Does dissection distal to the ureteral orifice have a role? *J. Urol.*, 162, 1197-1200, 1999.
- 11) Leissner, J., Allhoff, E. P., Wolff, W., et al : The pelvic plexus and antireflux surgery : topographical findings and clinical consequences. *J. Urol.*, 165, 1652-1655, 2001.
- 12) Fung, L. C. T., McLorie, G. A., Jain, U., et al : Voiding efficiency after ureteral reimplantation : A comparison of extravesical and intravesical techniques. *J. Urol.*, 153, 1972-1975, 1995.
- 13) David, S., Kelly, C. and Poppas, D. P. : Nerve sparing extravesical repair of bilateral vesicoureteral reflux : Description of technique and evaluation of urinary retention. *J. Urol.*, 172, 1617-1620, 2004.
- 14) Palmer, J. S. : Bilateral extravesical ureteral reimplantation in toilet-trained children : Short-stay procedure without urinary retention. *Urology*, 73, 285-288, 2009.
- 15) McAchran, S. E. and Palmer, J. S. : Bilateral extravesical ureteral reimplantation in toilet trained children : Is 1-day hospitalization without urinary retention possible? *J. Urol.*, 174, 1991-1993, 2005.
- 16) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S. Jr., et al : Summary of the AUA guideline on management of Primary Vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 184, 1134-1144, 2010.
- 17) Elder, J. S., Peters, C. A., Arant, B. S. Jr., et al : Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.*, 157, 1846-1851, 1997.
- 18) Aboutaleb, H., Bolduc, S., Bagli, D. J., et al : Correlation of vesicoureteral reflux with degree of hydronephrosis and the impact of antireflux surgery. *J. Urol.*, 170, 1560-1562, 2003.
- 19) Barroso, U. Jr., Jednak, R., Barthold, J. S., et al : Outcome of ureteral reimplantation in children with the urge syndrome. *J. Urol.*, 166, 1031-1035, 2001.
- 20) Bomalaski, M. D., Ritchey, M. L. and Bloom, D. A. : What imaging studies are necessary to determine outcome after ureteroneocystostomy? *J. Urol.*, 158, 1226-1228, 1997.
- 21) Lavine, M. A., Siddig, F. M., Cahn, D. J., et al : Vesicoureteral reflux after ureteroneocystostomy : indications for postoperative voiding cystography. *Tech. Urol.*, 7, 50-54, 2001.
- 22) Ellsworth, P. I., Lim, D. J., Walker, R. D., et al : Common sheath reimplantation yields excellent results in

- the treatment of vesicoureteral reflux in duplicated collecting systems. J. Urol., 155, 1407-1409, 1996.
- 23) Aboutaleb, H., Bolduc, S., Khoury, A. E., et al : Polydimethylsiloxane injection versus open surgery for the treatment of vesicoureteral reflux in complete duplex systems. J. Urol., 170, 1563-1565, 2003.
- 24) Minevich, E., Tackett, L., Wacksman, J., et al : Extravesical common sheath detrusorraphy (ureteroneocystostomy) and reflux in duplicated collecting systems. J. Urol., 167, 288-290, 2002.
- 25) Barrieras, D., Lapointe, S. and Houle, A. M. : Is common sheath extravesical reimplantation an effective technique to correct reflux in duplicated collecting systems? J. Urol., 170, 1545-1547, 2003.
- 26) Hubert, K. C., Kokorowski, P. J., Huang, L., et al : Clinical outcome and long-term resolution in patients with persistent vesicoureteral reflux after open ureteral reimplantation. J. Urol., 188, 1474-1479, 2012.
- 27) Minevich, E., Wacksman, J., Lewis, A. G., et al : Incidence of contralateral vesicoureteral reflux following unilateral extravesical detrusorrhaphy (ureteroneocystostomy). J. Urol., 159, 2126-2128, 1998.
- 28) Burno, D. K., Glazier, D. B. and Zaontz, M. R. : Lessons learned about contralateral reflux after unilateral extravesical ureteral advancement in children. J. Urol., 160, 995-997, 1998.
- 29) Diamond, D. A., Rabinowitz, R., Hoenig, D., et al : The mechanism of new onset contralateral reflux following unilateral ureteroneocystotomy. J. Urol., 156, 665-667, 1996.
- 30) Noe HN. : The risk and risk factors of contralateral reflux following repair of simple unilateral primary reflux. J. Urol., 160, 849-850, 1998.
- 31) McCool AC., Perez LM. and Joseph DB. : Contralateral vesicoureteral reflux after simple and unilateral ureteroneocystostomy revisited. J. Urol., 158, 1219-1220, 1997.
- 32) Hubert, K. C., Kokorowski, P. J., Huang, L., et al : New contralateral vesicoureteral reflux after unilateral ureteral Reimplantation : Predictive factors and clinical outcomes. J. Urol., 191, 451-457, 2014.
- 33) Jodal, U., Smellie, J. M., Lax, H., et al : Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. Pediatr. Nephrol., 21, 785-792, 2006.
- 34) Beetz, R., Mannhardt, W., Fisch, M., et al : Long-term follow-up of 158 young adults surgically treated for vesicoureteral reflux in childhood : the ongoing risk of urinary tract infections. J. Urol., 168, 704-707, 2002.
- 35) Nelson, C. P., Hubert, K. C., Kokorowski, P. J., et al : Long-term incidence of urinary tract infection after ureteral reimplantation for primary vesicoureteral reflux. J. Pediatr. Urol., 9, 92-98, 2013.
- 36) Dogan, H. S., Bozaci, A. C., Ozdemir, B., et al : Ureteroneocystostomy in primary vesicoureteral reflux : critical retrospective analysis of factors affecting the post-operative urinary tract infection rates. BJU Int., 40, 539-545, 2014.

2) 内視鏡的注入療法(endoscopic injection)

要 約

内視鏡的注入療法は、低侵襲のため膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux ; VUR)に対する外科的治療の第一選択として推奨される。逆流消失率は開放手術や腹腔鏡手術に比べ劣る。保険適用はgrade II - IVであり、grade Vに対しては、保険適用外である。合併症は対側尿管における新規VURや尿管閉塞などがある。

a) 手技と適応

膀胱鏡を用いて、尿管口の粘膜下に注入物質を注入する手技である¹⁾。注入した注入物質により膨隆が形成され尿管口がスリット状になることで、弁形成、後壁の補強が生じて逆流を防止する。水圧で尿管口を拡張させ、壁内尿管と尿管口に膨隆を形成するdouble hydrodistension-implantation technique (HIT)により逆流消失率が大きく向上した²⁾。

注入物質は本邦ではヒアルロン酸ナトリウム／デキストラノマー(Deflux[®])が唯一保険適用とされており、開放手術に準じた手術適応となるgrade II - IVの逆流に対する初回治療に限られる。Deflux[®]は、非動物由来の安定化ヒアルロン酸ナトリウムゲルにデキストラノマービーズを懸濁したVUR治療用注入剤であり、生体適合性および生体分解性³⁾を有し、他臓器への迷入がない⁴⁾。安定化ヒアルロン酸は主に担体の役割を果たし、デキストラノマー微粒子は膨隆を形成して、注入部に

留まる⁵⁾が約18%の体積減少がある⁶⁾。

非常に低侵襲であり日帰り手術で可能であるが、従来の根治術である尿管膀胱新吻合術との使い分けについて手術療法の選択の幅が広がったが、選択の定説はない。低侵襲であるため注入療法をfirst line、尿管膀胱新吻合術をsecond lineとする考え方もある⁷⁾。

b) 有効性と安全性

メタ解析によると内視鏡的注入療法による逆流消失率は、初回治療で74%、VURのgrade別では、grade II 79%、grade III 72%、grade IV 63%である⁸⁾。

術後の尿路感染の頻度は、観血手術38%に対し、内視鏡的注入療法15%、さらに有熱性尿路感染の頻度も観血手術24%に対し、内視鏡的注入療法5%と観血手術に比べ少ない⁹⁾。

主な合併症は、対側尿管における新規VUR(2.3-17.3

%)¹⁰⁾と尿管閉塞(0.7%未満)である¹¹⁾。

BBD(bladder and bowel dysfunction)の有無は観血手術では逆流消失率に影響しないが、内視鏡的注入療法ではBBDを合併すると逆流消失率が有意に低下する¹²⁾。また、逆流消失率は重複尿管では低く(50%)、神経因性膀胱の合併例でも低い(62%)⁸⁾。観血手術後の逆流残存に対しても適応可能であり、逆流消失率は、68–83%である^{13,14)}。

vesicoureteral reflux(膀胱尿管逆流；VUR)とendoscopic injection(内視鏡的注入療法)をキーワードとして検索し、1984年以降の223編の論文のうち14編を引用した。

(徳永 正俊)

文 献

- 1) O'Donnell, B., Puri, P.: Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. BMJ., 289, 7-9, 1984.
- 2) Kirsch, A. J., Perez-Brayfield, M., Smith, E. A., et al: The modified sting procedure to correct vesicoureteral reflux : improved results with submucosal implantation within the intramural ureter. J Urol., 71, 2413-2416, 2004.
- 3) Stenberg, A. and Läckgren, G.: A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux : experimental and short-term clinical results. J Urol., 154, 800-803, 1995.
- 4) Stenberg, A. M., Sundin, A., Larsson, B. S., et al: Lack of distant migration after injection of a 125iodine labeled dextranomer based implant into the rabbit bladder. J Urol., 158, 1937-1941, 1997.
- 5) Stenberg, A., Larsson, E., Läckgren, G.: Endoscopic treatment with dextranomer-hyaluronic acid for vesicoureteral reflux : histological findings. J Urol., 169, 1109-1113, 2003.
- 6) Kirsch, A. J., Perez-Brayfield, M. R., Scherz, H. C.: J Urol. Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer. J Urol., 170, 211-215, 2003.
- 7) 宮北英司、徳永正俊、寺地敏郎:内視鏡的膀胱尿管逆流防止術の成績と成績向上のコツ. 日本小児泌尿器科学会雑誌. 18, 28-31, 2009.
- 8) Elder, J. S., Diaz, M., Caldamone, A. A., et al: Endoscopic therapy for vesicoureteral reflux : a meta-analysis. I. Reflux resolution and urinary tract infection. J Urol., 175, 716-722, 2006.
- 9) Elmore, J. M. I., Kirsch, A. J., Heiss, E. A., et al: Incidence of urinary tract infections in children after successful ureteral reimplantation versus endoscopic dextranomer/hyaluronic acid implantation. J Urol., 179, 2364-2367, 2008.
- 10) Cerwinka, W. H., Scherz, H. C., Kirsch, A. J.: Endoscopic treatment of vesicoureteral reflux with dextranomer/hyaluronic acid in children. Adv Urol., 1-7, 2008.
- 11) Vandersteen, D. R., Routh, J. C., Kirsch, A. J., et al: Postoperative ureteral obstruction after subureteral injection of dextranomer/hyaluronic Acid copolymer. J Urol., 176, 1593-1595, 2006.
- 12) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S. Jr., et al: Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. J Urol., 184, 1134-1144, 2010.
- 13) Perez-Brayfield, M., Kirsch, A. J., Hensle, T. W., et al: Endoscopic treatment with dextranomer/hyaluronic acid for complex cases of vesicoureteral reflux. J Urol., 172, 1614-1616, 2004.
- 14) Kitchens, D., Minevich, E., DeFoor, W., et al: Endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer to correct vesicoureteral reflux following failed ureteroneocystostomy. J Urol., 176, 1861-1863, 2006.

3) 腹腔鏡手術

要 約

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux ; VUR)に対する腹腔鏡手術には、開放手術と同様に膀胱内アプローチと膀胱外アプローチがあり、成功率、合併症の発生率ともに開放手術と遜色ない成績が報告されている。膀胱内アプローチの特徴は、術後の疼痛が少なく入院日数が短く、整容性に優れることで、膀胱外アプローチの特徴は、膀胱の刺激症状が少なく、血尿がないことである。腹腔鏡手術の十分なトレーニングを行い、開放手術による逆流防止術を習熟した術者であれば、施行できる手術であると考えるが、開放手術か腹腔鏡手術かいずれを選択するかは、各術者の技量と経験による判断に委ねる必要がある。

a) 膀胱内アプローチ

① 適応

経膀胱的腹腔鏡下逆流防止術は、1歳以下の乳児に対して施行された報告もあるが¹²⁾、膀胱内アプローチにおいては、手術を安全に行うために必要かつ十分なワーキングスペースとなる膀胱容量が必要となる。Vallaらは、2歳以下では開放手術に移行した率が75%であり、その理由としてポート

の留置が困難であることと、気膀胱の維持が困難であったことを挙げた²⁾。Kutikovらは、幼少で低膀胱容量の症例には合併症の発生率が高かったとし、2歳以下と130ml以下との具体的な数字を示している³⁾。日本人の推定膀胱容量についての計算式、 $25 \times (\text{年齢} + 2)$ を適応すると約3歳となる⁴⁾。しかし、この計算式は無麻酔での推定容量であり、麻酔下の気膀胱下ではその容量よりもやや大きく拡張が可能なことを考慮

し、手術適応年齢については、各術者の技量と経験による判断に委ねる必要がある。

② 有効性と安全性

経膀胱的腹腔鏡下逆流防止術は、開放手術と遜色ない成功率(91–96%)が報告されている^{1,3,5–10)}。合併症に関しては、腹腔内尿漏、吻合部狭窄、血尿がある^{1,2,3)}。Kutikovらはポートの穴からの尿漏が12.6%で、吻合部狭窄が6.3%と報告しているが、先述のごとく膀胱の低容量、低年齢ほど合併症の発生率は上がるとした³⁾。また、吻合部狭窄については開放手術と比べて同等であるとされる⁸⁾。以上はCohen法による報告であるが、Politano-Leadbetter法の報告もあり、成功率は94.4%で、手術時間はCohen法と比べて長いが、長い粘膜下トンネルを要する高度なVURの女性の症例には推奨するとの報告がある¹¹⁾。

③ 膀胱内アプローチの特徴

開放手術と比較した場合、経膀胱的腹腔鏡下逆流防止術の特徴は、手術時間は長いが、術後の疼痛が少ないと、入院日数が短いこと、整容性に優れることが挙げられる^{5, 6, 12)}。開放手術との比較研究を行ったCanonらは、手術時間は開放手術が92分、腹腔鏡手術が199分と有意に長いが、術後の鎮痛薬の使用量は腹腔鏡手術のほうが有意に少なかったと報告した⁶⁾。手術時間に関しては、両側で130–306分、片側で82–214分と報告により大きな幅がある^{1,3,5–10)}。これは各術者の経験と技量の違いによるものと考えられるが、約30例の経験をつめば、前半と後半で有意なlearning curveの短縮がみられるとの報告がある^{5,8)}。したがって、腹腔鏡手術(とくに腹腔内縫合手技)の十分なトレーニングを行い、開放手術による逆流防止術を習熟した術者であれば、施行できる手術であると考える。

以上より成功率、合併症の発生率ともに開放手術と遜色ない成績であり、開放手術か腹腔鏡手術かいずれを選択するかは、各術者の技量と経験による判断に委ねる必要がある。

b) 膀胱外アプローチ

① 適応

腹腔鏡下逆流防止術(膀胱外アプローチ)では、12ヶ月の乳児に対して施行された報告がある^{13–15)}。手術の適応年齢を考える上で重要なポイントは、手術操作が安全に行えるワーキングスペースを確保できるかどうかにある。膀胱外アプローチは膀胱内アプローチに比べて、腹腔という広いワーキングスペースの確保が可能であり、適応年齢は膀胱内アプローチより低く設定できると考えられる。しかし、骨盤底での縫合技術は狭いスペースでかつ角度的に大変チャレンジングなものとされる¹³⁾。つまり、腹腔鏡下手術の一般的な技術を習得し、この縫合技術をマスターできた技量と経験を持って適応を判断すべきである。

② 有効性と安全性

腹腔鏡下逆流防止術(膀胱外アプローチ)は、開放手術と遜色ない成功率(93.5–100%)が報告されている^{13–19)}。合併症には、尿管の損傷、腹腔内尿漏、尿管狭窄の報告がある^{13, 16, 18, 19)}。尿管損傷については術中の尿管の扱い方やデバイスの影響、尿管狭窄については筋層の縫合の程度に起因すると考えられ¹⁸⁾、この点において開放手術と手技的にも変わりはない。しかし、膀胱内アプローチと異なり腹腔内操作となるため、腹腔内臓器(腸や血管、精管など)の損傷の危険性

が伴うことは言うまでもない^{18,20)}。膀胱外アプローチの合併症で特徴的な両側手術症例における排尿障害の発生率については、開放手術においては約3–20%程度の報告に対して^{21,22)}、腹腔鏡下逆流防止術においては、6.5%との報告がある¹³⁾が、さらに神経温存手術に努めることで排尿障害は起こらないとの報告もある^{14,18)}。神経損傷を少なくするには、尿管の外側の剥離を最小限にすることが肝要とされ^{13,14,23)}、その点において腹腔鏡が有利との見解はあるが断定には至らない¹⁶⁾。

③ 腹腔鏡下逆流防止術(膀胱外アプローチ)の特徴

腹腔鏡下逆流防止術(膀胱外アプローチ)は、術式が簡便であり、膀胱を開放しないことから、術後の膀胱刺激症状が少なく、血尿がないことが挙げられる^{13,20,22)}。

手術時間に関しては、片側で70–118分、両側で105–209分と報告により大きな幅がある^{14–18,24)}。これは各術者の経験と技量の違いによるものと考えられる。腹腔鏡下逆流防止術(膀胱外アプローチ)は、腹腔鏡下手術(腹腔鏡下精巣固定術、腎摘除術や腎孟形成術など)の技術を習得し、腹腔内縫合手技を十分に習得した術者であれば、施行可能であるとされる。

以上より成功率、合併症の発生率とともに開放手術と遜色ない成績であり、開放手術か腹腔鏡手術かいずれを選択するかは、各術者の技量と経験による判断に委ねる必要がある。

vesicoureteral reflux、laparoscopic、pneumovesical、vesicoscopic、transvesical、intravesical、extravesicalをキーワードとしてPubMedで検索した86編のうち適切かつ重要と思われる24編の論文を引用した。

(内藤 泰行)

文 献

- Yeung, C. K., Sihoe, J. D., Borzi, P. A.: Endoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation under carbon dioxide bladder insufflation: a novel technique. *J Endourol.* 19 (3), 295-299, 2005.
- Valla, J. S., Steyaert, H., Griffin, S. J., et al: Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children: a single-centre 5-year experience. *J Pediatr Urol.* 5 (6), 466-471, 2009.
- Kutikov, A., Guzzo, T. J., Canter, D. J., et al: Initial experience with laparoscopic transvesical ureteral reimplantation at the Children's Hospital of Philadelphia. *J Urol.* 176 (5), 2222-2225, 2006.
- Hamano, S., Yamanishi, T., Igarashi, T., et al: Evaluation of functional bladder capacity in Japanese children. *Int J Urol.* 6 (5), 226-228, 1999.
- Kawauchi, A., Naitoh, Y., Soh, J., et al: Transvesical laparoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation for correction of vesicoureteral reflux: initial experience and comparisons between adult and pediatric cases. *J Endourol.* 23 (11), 1875-1878, 2009.
- Canon, S. J., Jayanthi, V. R., Patel, A. S.: Vesicoscopic cross-trigonal ureteral reimplantation: a minimally invasive option for repair of vesi-

- coureteral reflux. J Urol., 178 (1), 269-273, 2007.
- 7) Chung, M. S., Han, S. W., Jung, H. J., et al : Transvesicoscopic ureteral reimplantation in children with bilateral vesicoureteral reflux : surgical technique and results. J Laparoendosc Adv Surg Tech A., 22 (3), 295-300, 2012.
 - 8) Hong, C. H., Kim, J. H., Jung, H. J., et al : Single-surgeon experience with transvesicoscopic ureteral reimplantation in children with vesicoureteral reflux. Urology. 77 (6), 1465-1469, 2011.
 - 9) Emir, H., Mammadov, E., Elicevik, M., et al : Transvesicoscopic cross-trigonal ureteroneocystostomy in children : a single-center experience. J Pediatr Urol., 8 (1), 83-86, 2012.
 - 10) Valla, J. S., Steyaert, H., Griffin, S. J., et al : Transvesicoscopic Cohen ureteric reimplantation for vesicoureteral reflux in children : a single-centre 5-year experience. J Pediatr Urol., 5 (6), 466-471, 2009.
 - 11) Soh, S., Kobori, Y., Shin, T., et al : Transvesicoscopic ureteral reimplantation : Politano-Leadbetter versus Cohen technique. Int J Urol., 22 (4), 394-399, 2015.
 - 12) Chung, P. H., Tang, D. Y., Wong, K. K., et al : Comparing open and pneumovesical approach for ureteric reimplantation in pediatric patients-a preliminary review. J Pediatr Surg., 43 (12), 2246-2249, 2008.
 - 13) Bayne, A. P., Shoss, J. M., Starke, N. R., et al : Single-center experience with pediatric laparoscopic extravesical reimplantation : safe and effective in simple and complex anatomy. J Laparoendosc Adv Surg Tech A., 22 (1), 102-106, 2012.
 - 14) Tsai, Y. C., Wu, C. C., Yang, S. S. : Minilaparoscopic nerve-sparing extravesical ureteral reimplantation for primary vesicoureteral reflux : a preliminary report. J Laparoendosc Adv Surg Tech A., 18(5), 767-770, 2008.
 - 15) Riquelme, M., Aranda, A., Rodriguez, C. : Laparoscopic extravesical transperitoneal approach for vesicoureteral reflux. J Laparoendosc Adv Surg Tech A., 16 (3), 312-316, 2006.
 - 16) Riquelme, M., Lopez, M., Landa, S., et al : Laparoscopic extravesical ureteral reimplantation(LEVUR) : a multicenter experience with 95 cases. Eur J Pediatr Surg., 23 (2), 143-147, 2013.
 - 17) Kojima, Y., Mizuno, K., Umemoto, Y., et al : Ureteral advancement in patients undergoing laparoscopic extravesical ureteral reimplantation for treatment of vesicoureteral reflux. J Urol., 188 (2), 582-587, 2012.
 - 18) Lopez, M., Varlet, F. : Laparoscopic extravesical transperitoneal approach following the Lich-Gregoir technique in the treatment of vesicoureteral reflux in children. J Pediatr Surg., 45 (4), 806-810, 2010.
 - 19) Lakshmanan, Y., Fung, L. C. : Laparoscopic extravesicular ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux : recent technical advances. J Endourol., 14 (7), 589-593, 2000.
 - 20) Serkan Dogan, H., Tekgul, S. : Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux in children : review of the current literature. Arch Esp Urol., 67 (8), 660-672, 2014.
 - 21) David, S., Kelly, C., Poppas, D. P. : Nerve sparing extravesical repair of bilateral vesicoureteral reflux : description of technique and evaluation of urinary retention. J Urol., 172 (4 Pt 2), 1617-1620, 2004.
 - 22) Heidenreich, A., Ozgur, E., Becker, T., et al : Surgical management of vesicoureteral reflux in pediatric patients. World J Urol., 22 (2), 96-106, 2004.
 - 23) Casale, P., Patel, R. P., Kolon, T. F. : Nerve sparing robotic extravesical ureteral reimplantation. J Urol., 179 (5), 1987-1989, 2008.
 - 24) Kawauchi, A., Fujito, A., Soh, J., et al : Laparoscopic correction of vesicoureteral reflux using the Lich-Gregoir technique : initial experience and technical aspects. Int J Urol., 10 (2), 90-93, 2003.

4) ロボット手術

要 約

ロボット逆流防止術の手術適応は開放手術や腹腔鏡手術に準ずるが、ロボットアーム干渉の原因となるため、原則として体重10kg以上の患児が適応となる。膀胱内到達法では、膀胱容量が130ml以下の場合、気膀胱状態を保つことが困難であり、操作腔が小さくなるため年少児には推奨されない。膀胱内到達法に比べ膀胱外到達法の報告は多く、高解像度3D画像を利用して神経温存を行うことで術後尿閉の発生率を低減できる可能性がある。開放手術・腹腔鏡手術とロボット手術との比較では逆流消失率に差はなく、今後、長期成績に関する検証が必要である。

a) 適応と手術方法

原則的に、膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux; VUR)に対する開放手術や腹腔鏡手術の適応と同じとしている報告が多い¹⁻⁴⁾。巨大尿管や尿管瘤、神経因性膀胱などを合併する症例はロボット逆流防止術の適応としないという考え方もあるが³⁾、膀胱機能異常や後部尿道弁の既往のある症例にロボッ

ト逆流防止術を行った報告もある⁵⁾。しかし、症例数が少ないため、現時点ではこうした合併異常を有するVUR症例に対してロボット逆流防止術は推奨されない。膀胱憩室や重複腎孟尿管を合併したVUR症例に対するロボット逆流防止術の報告はあるが^{1,3,6)}、個々の症例に応じて慎重に手術適応を判断する必要がある。

手術方法は、腹腔鏡手術と同様に膀胱内と膀胱外の2つの到達方法が報告されている。膀胱内到達法によるロボット逆流防止術は、2003年にOlsenらにより動物モデルとして報告され⁷⁾、2005年にPetersらが初めて6名の患者に臨床応用した⁸⁾。しかし、気膀胱状態を保つことが難しいため130ml以下の膀胱容量の小さい小児には困難とされた⁹⁾。Marchiniらは膀胱内到達法によるロボット逆流手術の適応を4歳以上・膀胱容量が200ml以上の症例としている³⁾。

膀胱外到達法は、それまでLich-Gregoir法に準じて行われていた腹腔鏡手術を発展させて行われた¹⁰⁾。Casaleらは、手術支援ロボットの特徴である高解像度3D画像を利用すれば骨盤神経叢の尿管枝を視認できるため、術後の排尿障害を低減できると報告している¹⁾。また、気膀胱下に比べて比較的広い腹腔内というスペースを利用する点から、膀胱外到達法による報告が多い^{1-6,11-17)}。当初は1歳以降の患児にロボット逆流防止術が行われたが、最近では乳児に対する報告例もある¹⁷⁾。しかし、体格が小さくなるとトロカーラー間の距離を確保できず、ロボットアーム干渉の原因となるため、現時点では体重10kg以上の患児が手術適応として推奨される。

b) 有効性と安全性

膀胱内到達法の治療成績については、これまで2論文で報告されているのみである。Petersらは6例12尿管(平均手術時年齢5歳)に手術を行い、5例(83.3%)に逆流消失を認めたと報告している⁸⁾。また、Marchiniらは19例36尿管(平均手術時年齢9.9歳)に施行し、3尿管に残存を認めている(成功率92.2%)³⁾。合併症はそれぞれ1例(16.7%)、4例(21.1%)に術後の尿漏を認めており、いずれも尿道カテーテル留置によって改善している。膀胱内へのトロカーラー留置を行うため、トロカーラー孔の閉鎖不全に伴うものと考えられる。

膀胱外到達法によるロボット逆流防止術では、Kasturiらが150例300尿管(平均手術時年齢3.55歳)と最も多くの症例を報告しており、成功率は99.3%であった²⁾。その他の報告例をまとめると、72.0~100%の成功率が報告されている^{1-6,11-17)}。単一施設での検討では、初期症例に比べて症例数を重ねることにより成功率が85%から92.3%へと上昇したことが報告されている^{15,18)}。膀胱外到達法における合併症として術後尿漏が報告されている^{3,11,15)}が、Casaleらは神経温存を行うことで排尿障害の発生率を低減できると報告している^{1,2)}。その他に尿漏・尿管閉塞・尿管損傷などの報告があり¹⁵⁾、尿管膀胱移行部付近で電気メスを多用することがこうした合併症につながると考えられている¹⁹⁾。

c) 開放手術との比較

VURに対し開放手術とロボット手術との比較を行った報告は3論文である。膀胱内到達法の比較は1論文のみであり、開放手術の手術時間が147.5±34.3分であったのに対し、ロボット手術では232.6±37.4分と有意に延長していた。一方、カテーテル留置期間・在院日数はロボット手術で有意に短縮しており、術後血尿が軽度であった。逆流消失率は開放手術93.2%、ロボット手術92.2%と有意差を認めなかった³⁾。

膀胱外到達法でも、開放手術に比べロボット手術で手術時間が有意に延長していた。カテーテル留置期間・在院日数・鎮痛薬使用回数には差を認めていない。手術成績について、逆流消失率は開放手術で94.2~100%、ロボット手術で94~100%と有意差はなく、ロボット手術は開放手術に遜色

のない成績を収める手術方法と考えられる^{3,11,14)}。

膀胱内・膀胱外どちらの到達法においても、ロボット手術では開放手術に比べて手術時間が延長するものの治療成績に有意差はみられず、カテーテル留置期間・在院日数が短縮する傾向が認められた。

d) 腹腔鏡手術との比較

VURに対し腹腔鏡手術とロボット手術での成績を比較した報告は膀胱外到達法による1論文のみである⁶⁾。それぞれの手術時間は、片側例で192.5±40.5分と144.0±40.8分、両側例で227.0±39.3分と211.5±87.4分であり、有意差はないもののロボット手術で短縮する傾向が認められた。これは腹腔内の縫合操作に要する時間がロボット手術で短縮されたためと考えられている。手術成績について、逆流消失率は腹腔鏡手術で92.3%、ロボット手術で93.3%と有意差ではなく、重篤な合併症も認められなかった⁶⁾。手術にかかるコストの比較では、腹腔鏡手術に比べロボット手術で有意に高額であると報告されている²⁰⁾が、Weissらは、ロボット逆流防止術の有用性・安全性・低侵襲性に疑いはなく、今後さらに長期成績が検証されるべきと述べている⁴⁾。

ロボット逆流防止術(robotic ureteral reimplantation)、小児(children)をキーワードとしてPubMedで検索した35編のうち、ロボット逆流防止術に関連する論文として適切かつ重要なと思われる20編を引用した。

(水野健太郎)

文 献

- 1) Casale, P., Patel, R. P., Kolon, T. F.: Nerve sparing robotic extravesical ureteral reimplantation. J Urol. 179, 1987-1989; discussion 1990, 2008.
- 2) Kasturi, S., Sehgal, S. S., Christman, M. S., et al : Prospective long-term analysis of nerve-sparing extravesical robotic-assisted laparoscopic ureteral reimplantation. Urology. 79, 680-683, 2012.
- 3) Marchini, G. S., Hong, Y. K., Minnillo, B. J., et al : Robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation in children : case matched comparative study with open surgical approach. J Urol. 185, 1870-1875, 2011.
- 4) Weiss, D. A., Shukla, A. R.: The robotic-assisted ureteral reimplantation : the evolution to a new standard. Urol Clin North Am. 42, 99-109, 2015.
- 5) Callewaert, P. R., Biallostowski, B. T., Rahnama'i, M. S., et al : Robotic extravesical anti-reflux operations in complex cases : technical considerations and preliminary results. Urol Int. 88, 6-11, 2012.
- 6) Hayashi, Y., Mizuno, K., Kurokawa, S., et al : Extravesical robot-assisted laparoscopic ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux : initial experience in Japan with the ureteral advancement technique. Int J Urol. 21, 1016-1021, 2014.
- 7) Olsen, L. H., Deding, D., Yeung, C. K., et al : Computer assisted laparoscopic pneumovesical ureter reimplantation a. m. Cohen : initial experience in a pig model. APMIS (suppl), 109, 23-25, 2003.

- 8) Peters, C. A., Woo, R.: Intravesical robotically assisted bilateral ureteral reimplantation. *J. Endourol.* 19, 618-621, 2005.
- 9) Casale, P., Kojima, Y.: Robotic-assisted laparoscopic surgery in pediatric urology : an update. *Scan J. Surg.* 98, 110-119, 2009.
- 10) Peters, C. A.: Robotically assisted surgery in pediatric urology. *Urol Clin North Am* 31, 743-752, 2004.
- 11) Smith, R. P., Oliver, J. L., Peters, C. A.: Pediatric robotic extravesical ureteral reimplantation : comparison with open surgery. *J Urol.* 185, 1876-1881, 2011.
- 12) Chalmers, D., Herbst, K., Kim, C.: Robotic-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation : an initial experience. *J Pediatr Urol.* 8, 268-271, 2012.
- 13) Dangle, P. P., Razmaria, A. A., Towle, V. L., et al: Is pelvic plexus nerve documentation feasible during robotic assisted laparoscopic ureteral reimplantation with extravesical approach? *J Pediatr Urol.* 9, 442-447, 2013.
- 14) Schomburg, J. L., Haberman, K., Willihnganz-Lawson, K. H., et al: Robot-assisted laparoscopic ureteral reimplantation : a single surgeon comparison to open surgery. *J Pediatr Urol.* 10, 875-879, 2014.
- 15) Akhavan, A., Avery, D., Lendvay, T. S.: Robot-assisted extravesical ureteral reimplantation : outcomes and conclusions from 78 ureters. *J Pediatr Urol.* 10, 864-868, 2014.
- 16) Dangle, P. P., Shah, A., Gundeti, M. S.: Robot-assisted laparoscopic ureteric reimplantation : extravesical technique. *BJU Int.* 114, 630-632, 2014.
- 17) Grimsby, G. M., Dwyer, M. E., Jacobs, M.A., et al: Multi-institutional review of outcomes of robot-assisted laparoscopic extravesical ureteral reimplantation. *J Urol.* 193, 1791-1795, 2015 .
- 18) Sorensen, M. D., Johnson, M. H., Delostrinos, C., et al: Initiation of a pediatric robotic surgery program : institutional challenges and realistic outcomes. *Surg Endosc.* 24, 2803-2808, 2010.
- 19) Lendvay, T.: Robotic-assisted laparoscopic management of vesicoureteral reflux. *Adv Urol*, 732942, 2008.
- 20) Schober, M. S., Jayanthi, V. R.: Vesicoscopic ureteral reimplant : is there a role in the age of robotics? *Urol Clin North Am.* 42, 53-59, 2015.

VI. 続発性VUR

要 約

続発性膀胱尿管逆流(続発性vesicoureteral reflux : 続発性VUR)の原因には尿路の機能的異常として神経因性膀胱が、器質的疾患として後部尿道弁などが挙げられる。神経因性膀胱では清潔間欠導尿(clean intermittent catheterization : CIC)、抗コリン薬などの内科的治療が第一選択となり、内科的治療でもVURが改善しない症例や有熱性尿路感染症や腎瘢痕の新生がコントロールできない場合に内視鏡的注入療法、尿管膀胱新吻合術、膀胱拡大術、膀胱皮膚瘻造設術などの外科的治療の適応となる。器質的疾患では原疾患の治療を行ってもVURが改善しない場合、同様の内科的治療や外科的治療を考慮することになる。

定義：

尿路の機能的または器質的異常により、続発して生じるVURを続発性VURと定義する。神経因性の機能的異常を呈するものとしては二分脊椎などの脊髄疾患、脳性麻痺などの脳疾患などによる神経因性膀胱が、非神経性の器質的疾患としては後部尿道弁、尿管瘤、包茎などが挙げられる。表1に本症の原因となりうる基礎疾患を示す¹⁾。

本項では、神経因性膀胱に伴う続発性VURと、後部尿道弁に伴う続発性VURについて、治療指針に焦点を絞り文献

的検討を行った。BBD(bladder and bowel dysfunction)によるVURは本疾患定義からは除外する。詳細については別項を参照されたい。

1. 神経因性膀胱に伴う続発性VUR

神経因性膀胱におけるVURの発生頻度は諸家の報告により異なるが、低コンプライアンス膀胱や、排尿筋過活動による膀胱の高圧環境において高率に発生する。

代表的な原因疾患として、二分脊椎症や仙骨形成の異常²⁾、脊髄外傷などの脊髄疾患³⁾、脳性まひや脳腫瘍など脳

表1：文献¹⁾を改変

神経因性のもの (神経因性膀胱)	脊髄疾患	二分脊椎
		仙骨無形成および仙骨形成不全
		脊髄腫瘍
		外傷性脊髄障害
	脳疾患	脳性麻痺
		脳腫瘍
		外傷性脳障害
	尿道疾患	後部尿道弁
		前部尿道憩室
		巨大尿道
		重複尿道
		前立腺部尿道ポリープ
		先天性外尿道口狭窄
非神経因性で尿路の 器質的疾患によるもの	尿管疾患	尿管瘤
		尿管異所開口
	膀胱疾患	先天性膀胱頸部硬化症
		megacystis microcolon intestinal hypoperistalsis syndrome (MMIHS)
		prune belly 症候群
	陰茎疾患	膀胱外反症
	その他	BXO(閉塞性乾燥性亀頭炎)
		鎖肛
		総排泄腔異常
		薬剤性
		腎移植後

疾患が挙げられる。

治療として第一にCIC、抗コリン薬により膀胱内の低圧環境を維持することを目的とした保存的治療を行う⁴⁾。CICは膀胱内圧のコントロールに対して有効である。CICは排尿筋-尿道括約筋協調不全による機能的な下部尿路通過障害に対して膀胱内の尿を低圧で確実に排出することが可能であり、それに伴って膀胱過伸展による膀胱内圧の上昇を防ぐことができる⁵⁾。しかし、CICを行っていても膀胱コンプライアンスが低いとVURの発生率は有意に高い⁶⁾との報告もある。

さらに、保存的治療でもVURが改善しない症例や有熱性尿路感染症、腎瘢痕の新生がコントロールできない症例では、逆流防止術などを含む外科的治療の適応となる。原発性VURと違い神経因性膀胱における続発性VURでは逆流防止術でVURの治療を行ったとしてもVURの原因となっている神経因性膀胱の管理が不十分な場合には再度VURが生じうる。

外科的治療としてはdextranomer/hyaluronic acidによる内視鏡的注入療法、Politano-Leadbetter法やCohen法などの尿管膀胱新吻合術、膀胱拡大術、膀胱皮膚瘻造設置などが挙げられる。

神経因性膀胱では膀胱壁の肥厚、膀胱排尿筋の線維化により、内視鏡的注入療法において適切な位置に十分な量のdextranomer/hyaluronic acidを注入し隆起させることが技術的に難しく、膀胱内圧が高いために注入したdextranomer/hyaluronic acidを迷入させることが内視鏡治療成績の低下を招いているという報告がある⁷⁾。

Snodgrassらによると膀胱拡大術を行わずに膀胱頸部の手術を行った場合、21.5%の症例で術後に排尿筋圧が40cmH₂O以上のhigh end filling pressureの状態となりVURが生じたために、内視鏡的逆流防止術や尿管膀胱新吻合を行う必要があったとしている^{8,9)}。また、本邦の報告例として27例のVURを合併している二分脊椎症の症例に対してCohen法を行ったところ22例(81.5%)でVURが消失したが、4例には膀胱コンプライアンスが低下したため、のちに回腸利用膀胱拡大術が追加して行われた¹⁰⁾。そのため膀胱コンプライアンスが良好な症例においては尿管膀胱新吻合術も選択肢のひとつとなるが、膀胱コンプライアンスが低下している症例には膀胱拡大術の必要性があると考えられる。

膀胱拡大術は回腸やS状結腸を利用した術式が用いられることが多い。LópezらはCICと抗コリン剤が無効だった症例に膀胱拡大術を行い、17例中13例にVURの改善を認めたと報告しており¹¹⁾、膀胱拡大術は低コンプライアンス膀胱や膀胱筋過活動による蓄尿機能障害を伴う症例に適応があると考えられる。膀胱拡大術の際の尿管膀胱新吻合術については、両側のhigh grade VURがある症例においては、膀胱拡大術後にもVURが残存する確率が低くないことから、逆流防止術も同時に実施すべきであるという報告もある^{12,13)}。また、本邦の小児例の報告としては、神経因性膀胱でhigh grade VURを合併している小児例においてS状結腸利用膀胱拡大術と尿管膀胱新吻合術を同時に実行することが非常に有効であったとしている¹⁴⁾。一方、膀胱拡大術で膀胱内圧を低圧に保つことのみでほとんどのVURは消失するという報告もある¹⁵⁾。

それ以外の報告として、CICの無効なVURに対して永久的または一時的な膀胱皮膚瘻の有用性についての報告もあ

る¹⁶⁻¹⁸⁾。

本邦での保険適用はないが、ボツリヌス毒素A型の膀胱壁内注入療法について、Kajbafzadehらは脊髄髓膜瘤による神経因性膀胱に伴うVUR12例に対して治療を行ったところ、7例でVURがdown gradeしたと報告している¹⁹⁾。また、CICを行っているにも関わらずdry timeが得られず、尿失禁のコントロールが不良な症例に対して本治療を行ったところ、尿禁制が得られたという報告もあり²⁰⁾、本邦での保険適用が望まれる。

2. 後部尿道弁に伴う続発性VUR

後部尿道弁のような器質的病変に伴う続発性VURにおいては原則的には原疾患に対する治療を行い、残存するVURに対して内科的治療、外科的治療を行うことになる。

後部尿道弁は器質的下部尿路通過障害を引き起こす先天性異常で最も頻度が高い疾患であり、治療後に良好な臨床経過をたどることができる軽度の後部尿道弁がある一方で、尿失禁や排尿障害などの下部尿路機能障害や水腎水尿管などの上部尿路障害および腎機能障害の原因となる高度な後部尿道弁もある。

後部尿道弁に対する治療は経尿道的後部尿道弁切開術が最も標準的であり、治療後にVURが消失または軽減したという報告が多数みられる。早いものでは数か月以内に、また長期にわたるものでは3年ほどかけて20-32%VURは消失すると報告されている。両側VURにおいては多くの症例で片側VURが治療後も残存することが多く、治療後も予防的抗菌薬投与を要することが少なくない²¹⁾。

一方、経尿道的後部尿道弁切開術を行った後もVURが残存する症例も少なくない。Tourchiらによる326例の報告では、経尿道的後部尿道弁切開術後に残存するVURに対する治療として、抗菌薬のみの投与、dextranomer/hyaluronic acidによる内視鏡的注入療法および尿管膀胱新吻合術を行ったところ、VURの治癒率はそれぞれ66%、86%、94%であったとしている²²⁾。

PubMedにより、膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)に対するキーワードとして続発性・二次性(secondary)、神経因性膀胱(neurogenic bladder)、二分脊椎(spina bifida)、後部尿道弁(posterior urethral valve)の組み合わせで検索を行い、それぞれ、162編、130編、35編、36編の計363編が検索され、適切かつ重要と思われる22編の論文を引用した。

(木下 義晶)

文 献

- 1) 武田正之、吉良聰: 小児の排尿異常. pp356-360, 小児腎臓病学, 診断と治療, 2012.
- 2) Emami-Naeini, P., Nejat, F., Rahbar, Z., et al: Urological manifestations of sacral agenesis. J Pediatr Urol., 8 (2), 181-6, 2012.
- 3) Lee, J. S., Koo, B. I., Shin, M. J., et al: Differences in urodynamic variables for vesicoureteral reflux depending on the neurogenic bladder type. Ann Rehabil Med., 38(3), 347-52, 2014.

- 4) Okada, E., Iwatsubo, E., Takehara, T., et al : Factors related to postoperative hydronephrosis following ureteroneocystostomy in neurogenic bladders]. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi., 85(5), 785-91, 1994.
- 5) Obara, K., Komeyama, T., Mizusawa, T., et al : The consequence after introduction of clean intermittent catheterization (CIC) in children with neurogenic bladder dysfunction secondary to spina bifida--the comparison of patients with and without upper urinary tract dilation at the time CIC was introduced. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi., 94(7), 664-70, 2003.
- 6) Wang, Q. W., Song, D. K., Zhang, X. P., et al : Urodynamic parameters development and complications of clean intermittent self-catheterization in Chinese schoolchildren with neurogenic underactive bladder. Urol Int., 86(4), 461-5, 2011.
- 7) Elder, J. S., Diaz, M. : Vesicoureteral reflux--the role of bladder and bowel dysfunction. Nat Rev Urol., 10(11), 640-8, 2013.
- 8) Snodgrass, W., Villanueva, C., Jacobs, M., et al : Upper tract changes in patients with neurogenic bladder and sustained pressures >40 cm following bladder neck surgery without augmentation. J Pediatr Urol., 10(4), 744-8, 2014.
- 9) Snodgrass, W., Villanueva, C., Gargollo, P., et al : New hydronephrosis and/or vesicoureteral reflux after bladder outlet surgery without augmentation in 75 children with neurogenic bladder. J Pediatr Urol., 10 (5), 906-10, 2014.
- 10) Momose, H., Torimoto, K., Kishino, T., et al : Long-term outcome of monotherapy by Cohen ureterocystostomy for vesicoureteral reflux in spina bifida patients. Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi., 92(4), 493-7, 2001.
- 11) López Pereira, P., Moreno Valle, J. A., Espinosa, L., et al : Enterocystoplasty in children with neuropathic bladders : long-term follow-up. J Pediatr Urol., 4(1), 27-31, 2008.
- 12) Helmy, T. E., Hafez, A. T. : Vesicouretral reflux with neuropathic bladder : studying the resolution rate after ileocystoplasty. Urology., 82(2), 425-8, 2013.
- 13) Wang, J. B., Liu, C. S., Tsai, S. L., et al : Augmentation cystoplasty and simultaneous ureteral reimplantation reduce high-grade vesicoureteral reflux in children with neurogenic bladder. J Chin Med Assoc., 74(7), 294-7, 2011.
- 14) Hayashi, Y., Kato, Y., Okazaki, T., et al : The effectiveness of ureteric reimplantation during bladder augmentation for high-grade vesicoureteral reflux in patients with neurogenic bladder : long-term outcome. J Pediatr Surg., 42(12), 1998-2001, 2007.
- 15) Mitsui, T., Moriya, K., Kitta, T., et al : Preoperative renal scar as a risk factor of postoperative metabolic acidosis following ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder. Spinal Cord, Epub, 2014.
- 16) Rouzrok, M., Mirshemirani, A., Khaleghnejad-Tabari, A., et al : Protective temporary vesicostomy for upper urinary tract problems in children : a five-year experience. Iran J Pediatr., 23(6), 648-52, 2013.
- 17) Kari, J. A., El-Desoky, S. M., Basnawi, F., et al : Vesicoureteric reflux in children. Urol Ann., 5(4), 232-6, 2013.
- 18) Morrisroe, S. N., O'Connor, R. C., Nanigian, D. K., et al : Vesicostomy revisited : the best treatment for the hostile bladder in myelodysplastic children? BJU Int., 96(3), 397-400, 2005.
- 19) Kajbafzadeh, A. M., Ahmadi, H., Montaser-Kouhsari, L., et al : Intravesical electromotive botulinum toxin type A administration--part II : Clinical application.. Urology. 77(2), 439-45, 2011.
- 20) Marte, A. : Onabotulinumtoxin A for treating overactive/poor compliant bladders in children and adolescents with neurogenic bladder secondary to myelomeningocele. Toxins (Basel)., 5(1), 16-24, 2012.
- 21) Campbell-Walsh Urology, 11th edition, VOLUME 4, PART XV Pediatric Urology, SECTION D, Lower Urinary Tract Conditions, chapter 26 Posterior Urethral Valves and Urethral Anomalies, pp3389-3410.
- 22) Tourchi, A., Kajbafzadeh, A. M., Aryan, Z., et al : The management of vesicoureteral reflux in the setting of posterior urethral valve with emphasis on bladder function and renal outcome : a single center cohort study. Urology., 83(1), 199-205, 2014.

VII. 長期予後、長期経過観察

要 約

先天性の低形成腎／異形成腎を伴わない膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux : VUR)では末期腎不全(end stage renal disease : ESRD)にまで進展する頻度は少なく、進行性に腎機能が悪化する症例は先天的な腎の発育異常renal hypoplasia/dysplasiaに規定される要因が大きいと考えられるが、信頼性の高い報告は少ない。ESRDまで到達しなくとも反復性の腎盂腎炎に伴い腎瘢痕が新生・進展する可能性があり、VURに関連する腎障害の発生と進展の機序に関するエビデンスレベルの高い研究結果が望まれる。腎機能(糸球体濾過量：glomerular filtration rate : GFR)の低下および高血圧、蛋白尿は進行性の逆流性腎症の重要な指標であり、長期の腎予後と密接な関連がある。さらに、より早期にESRDへの進行を発見するためには、軽度のGFR低下や微量アルブミン尿、尿細管性蛋白尿が出現した段階で、すでに腎障害進行の高リスクを内包していることを認識して、厳重な経過観察を行うことが肝要である。また、VURの既往あるいは腎瘢痕を認める妊娠では、妊娠時の合併症の頻度が高い。

1. 長期予後

逆流性腎症(reflux nephropathy : RN)の進行に伴い慢性腎臓病(chronic kidney disease : CKD)を認め、ESRDへと進行する症例があることはよく知られているが、潜行して発症し緩徐に進行するため、その詳細は十分に明らかにはされていない¹⁾。また、VURに関連した腎障害は単にクレアチニンの上昇やGFRの低下のみではなく、腎尿細管間質障害、腎糸球体障害、濃縮力障害^{2,3,4,5)}、腎障害性のサイトカインの過剰発現⁶⁾、レニン・アンジオテンシン系の関与^{1,7,8)}など様々な観点から見た腎障害を伴うことも明らかとなってきた。

1) 腎不全

RN患者にはCKDへ進行するリスクがあり、CKDを持つとESRDへ進行するリスクが増加する。1歳以下、両側、grade III-Vの症例に限ると15-54%がCKDへ進展し、その0-56%がESRDに陥るとする報告⁸⁾や、CKDの小児VUR患者は、20歳までに56%がESRDに到り、クレアチニン・クリアランス(Ccr)40未満ではリスクが4倍高いとの報告もある¹⁶⁾。また、両側性に腎瘢痕を有するハイリスク患者での、ESRDへ進行する可能性のある転換点はGFR 50mL/min程度であるとされる¹⁷⁾。すべてのVUR gradeの中では1.5%がESRDへと進展したとの報告¹⁸⁾や7.5%であるとする報告⁵⁾もあるが、総じて文献的には、あらゆるVUR gradeでは3%がCKDへ進展し⁹⁾、ESRDへの進展は1.0%程度であると思われる¹⁵⁾。

2) 高血圧

腎瘢痕を認めるVURにおける高血圧は、小児では15-30%に、成人では30-40%に認められ^{1,7,20,21,22)}、しかも小児期から年齢とともに頻度が高くなる。観察開始時の高血圧の発生率は5.4%であったが、終了時には12.5%に増加したとの報告がある²³⁾。また、10歳台で登録されたRN患者の高血圧の発病率は38%で、その危険度は年齢と共に増加し、高度で両側性の腎実質病変を持つ患者には頻度が高いことも報告されている²⁴⁾。RNは、幼児期または成人期に高血圧を生じさせる最も一般的な障害の1つで、その危険因子は高度VUR、両側の腎瘢痕、高度の腎瘢痕である^{1,7)}。

その他、血漿レニン活性と高血圧の発症には関連があるとの論文も散見されるが、明確なエビデンスはない^{1,5)}。

3) 蛋白尿

尿蛋白の所見は腎障害の程度や逆流腎の病理組織所見(尿細管間質障害、糸球体肥大、巣状分節状糸球体硬化)と相関することが報告されている^{2,3,4,5)}。明らかな蛋白尿はRN成人患者の21%にみられる報告されているが、小児患者では少ないとされている²²⁾。しかし、CKDの小児VUR患者の報告では、約1/3は中等度から重度の蛋白尿を認め、正常または軽度の蛋白尿患者と比べてCcrの平均低下率が有意に大きく²⁵⁾、蛋白尿が腎機能低下の進行と関連することが示されている¹⁷⁾。顕性蛋白尿の出現は予後不良の指標と考えられ、尿蛋白定量では0.2-0.5g/dayを超えると腎障害進行のリスクが高くなり、0.8-1.0g/day以上ではESRDに陥るリスクが上昇する^{24,25)}。microalbumin尿症は51%の小児腎瘢痕患者で報告され²⁶⁾、蛋白尿、進行性の腎障害、腎不全に先行してみられ、非常に初期の段階での糸球体の損傷を表し、その排泄は腎瘢痕の重症度に相関して増加するとされている^{27,28,29)}。尿細管間質障害ではβ2-microglobulin、レチノール結合蛋白、α1-microglobulin、NAGの排泄量増加が報告されている^{27,28,30,31)}。

2. 長期経過観察

GFRや腎瘢痕の新生からみた腎機能の予後は、尿路感染のコントロールが十分であれば、VURの存在そのものが腎障害を進行させることはないと推論されている^{9,10,11)}。VURの背景因子やgradeにより異なるものの十分高い頻度で自然治癒も期待できる疾患でもあり^{12,13,14,15)}、必然的に腎機能の予後はそれほど極端に悪いものではないとも考えられる。ただし、自然軽快を期待してVURの経過観察を行う場合には、再発性のUTIに伴う腎瘢痕形成のリスクが最大の問題である。

1) VURの自然軽快

1997年のAUA(American Urological Association)ガイドラインのデータによれば、grade I-IIは発見年齢や片側か両側かに関わらず5年間で80%が自然消失している。grade IIIでは発見年齢や片側か両側かに影響を受け、5-10歳の両側grade IIIでは5年間で20%以下の自然消失率であったが、1-2歳の片側grade IIIでは70%が自然消失した。grade IVでは発見年齢に関わらず5年間以上の経過で片側VURでは60%に、両側VURでは10%未満に自然消失がみられた。grade Vでは自然消失は稀であるが、男児の乳児例では出生後1

年以内に30%が自然消失すると報告¹²⁾されていた。

2010年のAUAガイドラインの再集計によれば、乳児VURの1~4年間の自然消失率は50%で、女児にやや消失率が高く、gradeI~IIIでは71%が、gradeIV~Vでは28%が自然消失し、その後は年に9%の率で消失していくとされ、乳児での自然消失率の高さが示された¹⁵⁾。また、平均2年間の経過で51%が自然消失し、grade別にみると、I : 72%、I II : 61%、III : 49%、IV~V : 32%の自然消失率であり、低grade、両側よりも片側、低年齢、胎児水腎または家系内スクリーニングで発見された症例に自然消失率が高いと報告された¹³⁾。

2) 保存的・手術治療後

治療の目標としては、尿路感染症、とくに有熱性尿路感染症の発症・反復を予防することに加えて、将来的な腎障害の進展を阻止することの重要性が強調されるべきである。

高度VUR症例に対する保存的治療と手術治療の長期の無作為比較試験(randomized controlled study : RCT)は数報報告されている。grade III~IVの10歳未満の患児を2群に分けて6~54ヶ月まで評価し、腎瘢痕の発生においては保存群22%、手術群31%で有意差はなかったが、有熱性尿路感染の発生においては保存群22%、手術群8%で手術の効果が認められたとする報告⁹⁾、両側に腎瘢痕が認められる両側high grade VURの患児を無作為に2群に分けて10年後の臨床転帰・予後を評価したが、両群のGFRには有意差は認められなかつたとする報告¹⁰⁾、grade III~IVの11歳未満の患児を無作為に2群に分けて10年後の臨床転帰・予後を評価し、腎瘢痕の発生、尿路感染の発症率、GFRには有意差は認められなかつたが、有熱性尿路感染のみ手術群で頻度が低いとした報告¹¹⁾などがみられ、いずれも保存的治療と手術治療に有意差は無かつた。

小児VUR患児の診療に当たっては、VURの評価、腎形態・機能の評価、排尿排便異常の評価が重要であることは言うまでもないが(内科的治療の項参照)、一方で内科的には小児CKDとしてVUR患児の診療を進めていくという観点も忘れてはならない。詳細は専門書に委ねるが、日本小児CKD研究グループによる「小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き(2014年、協力：日本小児科学会、日本小児泌尿器科学会、日本小児腎臓病学会)」³²⁾や、日本腎臓学会による「CKD診療ガイド(2012年)」³³⁾、「エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013」³⁴⁾の小児CKDの項を参考に診療を行い、腎機能低下に伴う各種合併症への対応、腎機能の評価、血圧の評価を行うにあたっては、小児の特殊性を十分に理解したうえで診療を進めるべきである。

3) 妊娠合併症(VURと妊娠・出産)

VURの既往がある場合、妊娠時にVURが消失していても尿路感染の発症率は高い。妊娠期間中の尿路感染(上部尿路感染と下部尿路感染を含む)の頻度は、コントロール群では6%、VUR既往群では38%であり、さらにVUR既往群の中で腎瘢痕を有する群では42%、腎瘢痕を有しない群では22%に尿路感染がみられた³⁵⁾。妊娠中の尿路感染には、腎瘢痕の有無が大きく関与する。

小児期に膀胱尿管逆流防止手術(尿管膀胱新吻合手術)を受けた群では、妊娠中の腎盂腎炎が7~18%に^{36,37)}、妊娠

高血圧腎症(高血圧と蛋白尿)が7~33%に認められる^{36,38)}。

腎瘢痕を有しない軽度VUR群では、妊娠高血圧、妊娠高血圧腎症、胎児異常の頻度はコントロール群と比較して差がないか^{35,39)}、腎瘢痕を有する症例の場合、妊娠高血圧の頻度は31~42%と高く^{35,39)}、妊娠高血圧腎症が10~14%に認められた(コントロール群で1.4~2.0%)^{40,41)}。

VUR、prognosis、follow up、long termをキーワードとしてPubMedで検索し、重要なと思われる41編を引用した。

(鯉川弥須宏、坂井 清英、松岡 弘文)

文 献

- 1) Matoo, T. K. : Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 18, 348-354, 2011.
- 2) Konda, R., Kakizaki, H., Nakai, H., et al ; Reflux Nephrology Forum, Japanese Prospective Study Group. : Urinary concentrations of alpha-1-microglobulin and albumin in patients with reflux nephropathy before and after puberty. *Nephron.*, 92, 812-816, 2002.
- 3) Matsuoka, H., Nakashima, Y., Oshima, K. : Prognostic significance of the number of renal glomeruli in reflux nephropathy. *BJU Int.*, 98, 172-176, 2006.
- 4) 坂井清英、近田龍一郎、太田章三、他：腎障害をきたしたVUR症例の臨床的検討—DMSA renal scan、尿蛋白、腎組織所見による腎障害進展の予測-. 日小児泌尿会誌, 8, 77-87, 1999.
- 5) Lahdes-Vasama, T., Niskanen, K., Rönnholm, K. : Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol Dial Transplant*, 21, 2491-2497, 2006.
- 6) Konda, R., Sato, H., Sakai, K., et al : Urinary excretion of vascular endothelial growth factor is increased in children with reflux nephropathy. *Nephron Clin Pract.*, 98, c73-78, 2004.
- 7) Cendron, M. : Reflux nephropathy. *J Pediatr Urol.*, 4, 414-421, 2008.
- 8) Brakeman, P. : Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Adv Urol.* ID508949, 1-7, 2008.
- 9) Weiss, R., Duckett, J., Spitzer, A. : Results of randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). The International Reflux Study In Children. *J Urol.*, 148, 1667-1673, 1992.
- 10) Smellie, J. M., Barratt, T. M., Chantler, C., et al : Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy : A randomized trial. *Lancet*, 357, 1329-1333, 2001.
- 11) Jodal, U., Smellie, J. M., Lax, H., et al : Ten-year results of randomized treatment of children with severe vesicoureteral reflux. Final report of the International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol.*, 21, 785-792, 2006.

- 12) Elder, J. S., Peters, C. A., Arant, B. S. Jr., et al : Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.*, 157, 1846-51, 1997.
- 13) Estrada, C. R. Jr., Passerotti, C. C., Graham, D. A., et al : Nomograms for predicting annual resolution rate of primary vesicoureteral reflux : results from 2,462 children. *J Urol.*, 182, 1535-1541, 2009.
- 14) Yeung, C. K., Sreedhar, B., Sihoe, J. D., et al : Renal and bladder functional status at diagnosis as predictive factors for the outcome of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol.*, 176, 1152-6, 2006.
- 15) Peters, C. A., Skoog, S. J., Arant, B. S. Jr., et al : Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.*, 184, 1134-1144, 2010.
- 16) Ardissono, G., Avolio, L., Dacco, V., et al : Long-term outcome of vesicoureteral reflux associated chronic renal failure in children. Data from the ItalKid Project. *J Urol.*, 172, 305-310, 2004.
- 17) Neild, G. H., Thomson, G., Nitsch, D., et al : Renal outcome in adults with renal insufficiency and irregular asymmetric kidneys. *BMC Nephrol.*, 5, 12-22, 2004.
- 18) Silva, J. M., Santos Diniz, J. S., Marino, V. S., et al : Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr Nephrol.*, 21, 981-988, 2006.
- 19) Farnham, S. B., Adams, M. C., Brock, J. W. 3rd., et al : Pediatric urological causes of hypertension. *J. Urol.*, 173, 697-704, 2005.
- 20) Faust, W. C., Diaz, M., Pohl, H. G. : Incidence of post-pyelonephritic renal scarring : a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J. Urol.*, 181, 290-298, 2009.
- 21) Zhang, Y., Bailey, R. R. : A long-term follow-up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J.*, 108, 142-144, 1995.
- 22) Kohler, J., Tencer, J., Thysell, H., et al : Vesicoureteral reflux diagnosed in adulthood. Incidence of urinary tract infections, hypertension, proteinuria, back pain and renal calculi. *Nephrol Dial Transplant.*, 12, 2580-2587, 1997.
- 23) Fidan, K., Kandur, Y., Buyukkaragöz, B., et al : Hypertension in pediatric patients with renal scarring in association with vesicoureteral reflux. *Urology*, 81, 173-177, 2013.
- 24) Zhang, Y., Bailey, R. R. : A long term follow up of adults with reflux nephropathy. *N Z Med J.*, 108, 142-144, 1995.
- 25) El-Khatib, M. T., Becker, G. J., Kincaid-Smith, P. S. : Reflux nephropathy and primary vesicoureteric reflux in adults. *Q J Med.*, 77, 1241-1253, 1990.
- 26) Karlen, J., Linne, T., Wikstad, I., et al : Incidence of microalbuminuria in children with pyelonephritic scarring. *Pediatr Nephrol.*, 10, 705-708, 1996.
- 27) Tomlinson, P. A., Smellie, J. M., Prescod, N., et al : Differential excretion of urinary proteins in children with vesicoureteric reflux and reflux nephropathy. *Pediatr Nephrol.*, 8, 21-25, 1994.
- 28) Goonasekera, C. D., Shah, V., Dillon, M. J. : Tubular proteinuria in reflux nephropathy : post ureteric re-implantation. *Pediatr Nephrol.*, 10, 559-563, 1996.
- 29) Bell, F. G., Wilkin, T. J., Atwell, J. D. : Microproteinuria in children with vesicoureteric reflux. *Br J Urol.*, 58, 605-609, 1986.
- 30) Miyakita, H., Puri, P. : Urinary levels of N-acetyl-beta-D-glucosaminidase : a simple marker for predicting tubular damage in higher grades of vesicoureteric reflux. *Eur Urol.*, 25, 135-137, 1994.
- 31) Salvaggio, E., Menonna, N. M., Ricci, R., et al : Beta 2 microglobulin in the diagnosis of reflux nephropathy in childhood [in Italian]. *La Pediatria medica e chirurgica : medical and surgical pediatrics.* *Pediatr Med Chir.*, 10, 83-88, 1988.
- 32) 小児慢性腎臓病(小児CKD)診断時の腎機能評価の手引き—血清クレアチニンを測定したときに知っておきたいこと—. 編集：先天性腎尿路異常を中心とした小児慢性腎臓病の自然史の解明と早期診断・腎不全進行抑制の治療法の確立班(日本小児CKD研究グループ). 協力：日本小児科学会, 日本小児泌尿器科学会, 日本小児腎臓病学会. 診断と治療社. 東京. 2014年.(<http://www.jsn.or.jp/academicinfo/report/201402.pdf>にて閲覧可能)
- 33) CKD診療ガイド2012. 日本腎臓学会編. 東京医学社. 東京. 2012年.
- 34) エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン2013. 編集：日本腎臓学会. 東京医学社. 東京. 2013年. (http://www.jsn.or.jp/guideline/pdf/CKD_evidence2013/all.pdfにて閲覧可能)
- 35) Hollowell, J. G. : Outcome of pregnancy in women with a history of vesico-ureteric reflux. *BJU Int.*, 102, 780-784, 2008.
- 36) Bukowski, T. P., Betrus, G. G., Aquilina, et al : Urinary tract infections and pregnancy in women who underwent antireflux surgery in childhood. *J Urol.*, 159, 1286-1289, 1998.
- 37) Mansfield, J. T., Snow, B. W., Cartwright, P. C., et al : Complications of pregnancy in women after childhood reimplantation for vesicoureteral reflux : An update with 25 years of followup. *J Urol.*, 154, 787-790, 1995.
- 38) Beetz, R., Mannhardt, W., Fisth, W., et al : Long-term followup of 158 young adults surgically treated for vesicoureteral reflux in childhood : the ongoing risk of urinary tract infections. *J Urol.*, 168, 704-707, 2002.
- 39) Jungers, P., Houillier, P., Chauveau, D., et al : Pregnancy in women with reflux nephropathy. *Kid Int.*, 50, 593-599, 1996.
- 40) McGladdery, S. L., Aparacop, S., Verrier-Jones, K., et al : Outcome of pregnancy in an Oxford-Cardiff cohort

of women with previous bacteriuria. QJ Med, 84, 533-539, 1992.

- 41) Martinell, J., Jodal, U., Lidin-Janson, G. : Pregnancies in women with and without renal scarring after urinary infections in childhood. BMJ, 299, 840-844, 1990.

VIII. 逆流性腎症(病理)

要 約

逆流性腎症(reflux nephropathy: RN)とは先天性逆流性腎症(低・異形成腎)または後天的腎瘢痕、あるいはその組み合せによる腎実質障害である。

先天性腎実質障害は、発生学的な要因や、逆流による機能的閉塞機転、あるいは特に男児に見られる胎生期から乳児期の尿流動態異常と高圧排尿に基づく尿路閉塞が助長因子となって引き起こされた腎障害、すなわちhypo/dysplasiaである。これは一般的には腎全体にびまん性に起こると考えられがちだが、分節状に起こる場合がある。

後天性の腎実質障害は、急性腎孟腎炎の結果として引き起こされた腎瘢痕である。これは顕微鏡的には線維化した領域として、肉眼的には変形・拡張した腎杯とそれに対応する腎皮質の菲薄化領域として認められる。

腎実質病変の総量が多い症例では非実質病変部のネフロン数も少ないことが多く、糸球体過剩濾過(hyperfiltration)の状態が惹起されて進行性の逆流性腎症になると推測される。腎機能低下および高血圧、蛋白尿は進行性のRNの重要な指標であり、長期の腎機能予後と有意な関係がある。

1. 逆流性腎症とは

膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)に腎実質障害を伴うものをRNという。RNという名称は、1973年にBaileyにより提唱されたもので¹⁾、VUR患者に高率に認められる腎形態異常(腎実質障害)を指したものである。このような腎実質障害は歴史的に尿路感染や高度逆流に伴って後天的に発生する腎瘢痕であると考えられてきたが²⁾、近年では、先天的な低・異形成腎の関与がより重要であると認識されるようになってきている^{3,4)}。現在では後天的腎瘢痕と先天的腎低・異形成の1つ以上(しばしばその組み合わせ)の病態生理学的過程に起因した腎実質病変をもつものと認識されている⁵⁾。

2. 腎実質病変

1) 先天的腎障害(congenital renal cortical lesion: hypo/dysplasia)

VURとそれに伴う腎形態異常の発生については、従来からMackieとStephensによるUreteric bud theoryとして説明されている。これは、中腎管(Wolffian duct)からの尿管芽の萌芽が尾側方向にずれることに起因した一連の発生異常に基づいてVURを生じ、正常部位から離れて萌芽した尿管芽は後腎組織(metanephric blastema)の正常な位置と接觸できないため低・異形成腎が生じるとの考え方である⁶⁾。この理論は、最近の多数の動物モデルでの分子生物学的な知見に基づいて確認されているが^{7,8)}、直ちにヒトの腎形態異常を導くかは不明である⁹⁾。

現状では腎からの正常な尿流に閉塞が起こることにより、腎形態異常が惹起されるということが、原因として推察されている¹⁰⁾。胎生期に起こるVURが機能的閉塞として作用し、腎の低・異形成を誘導する、すなわち先天性RNを発症するものと考えられる。

日本逆流性腎症フォーラムのprospective study groupの報告では先天性RNは男児に多い³⁾。胎児期には男児の排尿圧が高いため、高圧逆流を招き、そのため尿路閉塞と同様の機序で腎障害を惹起しているのではないかと考えられている¹¹⁾。VURの男児において、乳児期に一過性の異常排尿パターンがみられるが、これは膀胱の排尿筋括約筋協調不全に基づいた膀胱排出路閉塞のパターンを示し、高圧排尿を生じる結果となる¹²⁻¹⁴⁾。この解剖学的閉塞性過程での機械的な力

が、細胞の分化、成長とアポトーシスおよび細胞-細胞シグナル伝達を変えることにより腎成長が阻害されるものと考えられる¹⁵⁾。この腎成長障害では、機械的な力の程度が(先天的)腎障害の程度に相関しているのではないかと考えられている⁵⁾。

出生後、感染のない実験的な胎児逆流でのTc-99m di-mercaptosuccinic acid(DMSA)腎シンチグラフィでは分節状の腎実質欠損も認められ¹⁶⁾、これはヒトの急性腎孟腎炎でみられるものと類似していると報告されている。この分節状腎実質欠損のパターンは、腎内逆流によって説明できる可能性がある¹⁷⁾。

最近では先天性腎尿路奇形(congenital anomalies of kidney and urinary tract: CAKUT)患者の遺伝子検査や家族性VURの研究から、VURや異形成腎を持つ患者に特徴的な遺伝子異常が重要な役割を演じていることが報告されている¹⁸⁻²¹⁾。これらは今のところ腎障害との関連については明らかではないが、異質性RNの病態を解き明かす糸口になる。

2) 後天的腎瘢痕(acquired renal cortical lesion: scar)

VURに関連した出生後の後天性腎障害は、腎実質の細菌感染による急性炎症反応の結果として起こる。

腎瘢痕化過程は、まず大腸菌などの病原細菌によって尿路にコロニーを形成することに始まり、このコロニーは尿路上皮に付着し、そして腎へ向かって細菌の上行が観察される²²⁾。この細菌が腎実質へ侵入し、腎尿細管細胞に細菌が付着すると免疫応答を誘発し、サイトカインやスーパーオキサイドあるいは毒性代謝産物が放出される²³⁾ことにより、腎組織に炎症反応(腎孟腎炎)を引き起こし²⁴⁾腎組織に傷害を与える。さらに、限局性虚血も加わって間質障害が惹起されるが、ここにはコラーゲンの蓄積と尿細管配列の破壊がもたらされる^{25,26)}。この炎症反応が腎髄質へ及ぶに至り不可逆的な腎瘢痕を形成する⁵⁾。

この炎症反応は腎内逆流がみられる複合乳頭の分布に一致して上・下位腎に起こりやすい²⁷⁾。急性腎孟腎炎後にみられる典型的な限局した腎瘢痕はこのようにして発現するものと考えられる。慢性腎孟腎炎の病理組織学的特徴は、顕微鏡的には線維形成領域として認められ、肉眼的には変形・拡張した腎杯とそれに対応する腎皮質の菲薄化として特定される。

ただし、急性感染症後の腎障害の発生とその範囲は、攻撃因子と防御因子の状態に左右され、一様に起こる訳ではない。つまり、細菌毒性、宿主防御力、臨床的状態などの複数の因子によって障害程度が影響を受けている。例えば、細菌付着因子、特にP-線毛の存在は、上部尿路の上皮での細菌コロニー形成を促進し、急性腎盂腎炎の重要な寄与因子である²⁸⁾。宿主防御因子においては、解剖学的要因から遺伝的要因にわたって多くの要因が炎症反応を左右する。さらに、実験的研究では、腎乳頭の形態が、腎盂から集合管への感染尿の腎内逆流の出現を左右することが分かっている。他の宿主防御因子、例えばToll様受容体は、細菌浸潤に対して宿主炎症反応を調節すると報告されている²⁹⁾。

3) 腎瘢痕部以外の腎実質病変 (renal lesions without scars in RN)

RNの実質病変部以外の腎組織にみられる変化については、ほとんど報告がない。腎生検による観察では、間質の線維化と細胞浸潤、糸球体の硬化、半月体形成、ボウマン嚢との瘻着、ボウマン嚢周囲の線維化が散見されている³⁰⁾。両側腎瘢痕の総量が多い症例では、さらに全硬化糸球体の数と糸球体サイズが増大し(糸球体肥大の出現)、また、単位面積あたりの糸球体数が有意に減少していた³¹⁾。これは残存糸球体に、糸球体高血圧・糸球体過剰濾過の状態が惹起されているものと考えられる。つまり、両側性の強い腎瘢痕症例では残存正常領域がある一定以下に減少すると、残存ネフロンの過剰負荷は自己形態を維持できる閾値を超えて大きくなり、糸球体は肥大から部分硬化、そして完全な硬化へと構造破綻の行程を辿るものと考えられる³²⁾。

腎生検^{30,31)}では、いわゆる腎瘢痕部位は除外されているが、低形成領域が含まれている可能性は排除できない。むしろ腎実質病変の多い症例においては肉眼的非病変部にも高率にネフロン数の少ない腎低形成が併存している可能性があり、これは進行性RNには先天性逆流性腎症が多く関わっているとする最近の報告を裏付ける可能性がある。

3. 進行性逆流性腎症

血清クレアチニン値上昇や糸球体濾過率(glomerular filtration rate:GFR)低下などの腎機能低下、あるいは蛋白尿や高血圧などの合併症を認めるようになったものは進行性逆流性腎症である。一般的に腎実質障害領域が増加するのに反比例して残存正常領域が一定量を下回ったものが進行性の病態をとると考えられるが³¹⁾、その境界領域などについての詳細は明らかではない。多くは両側性の多発腎実質障害症例である³³⁾。

進行性腎障害に伴い、高血圧、蛋白尿、尿濃縮障害、高カリウム血症、アシドーシスと慢性腎臓病を認め、一部の患者は末期腎不全となる。これらの合併症の存在はよく知られているが、潜行して発症し緩徐に進行するため、その詳細は十分に明らかにはされていない³⁴⁾。とくに、画像上の腎実質病変と合併する臨床所見とには乖離があることに注意を払う必要がある³²⁾。これらのうち、高血圧と蛋白尿は長期の腎予後との有意な関係がある³⁴⁾。

腎機能低下・高血圧・蛋白尿などの進行性のRNの推移については「長期予後」の項を参照されたい。

1995年以降の20年間に「reflux nephropathy」をキーワードにしてPubMed上で検索される1623論文の内、重要と思われる19編を抽出した。さらに1995年より以前の論文の中からも重要と思われる13編を抽出し、これに和文2編を追加して合計34編を参考にした。

(松岡 弘文)

文 献

- 1) Bailey, R. R.: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. *Clin Nephrol.*, 1, 132-141, 1973.
- 2) Rolleston, G. L., Shannon, F. T., Utley WL. Relationship of infantile vesicoureteric reflux to renal damage. *Br. Med. J.* 1, 460-463, 1970.
- 3) Nakai, H., Kakizaki, H., Konda, R., et al : Clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infant : multicenter retrospective study in Japan. *J. Urol.*, 169, 309-312, 2003.
- 4) Gordon, A. C., Thomas, D. F., Arthur, R. J., et al : Prenatally diagnosed reflux : a follow-up study. *Br. J. Urol.*, 65, 407-412, 1990.
- 5) Peters, C., Rushton, H. G. : Vesicoureteral Reflux Associated Renal Damage : Congenital Reflux Nephropathy and Acquired Renal Scarring. *J. Urol.*, 184, 265-273, 2010.
- 6) Mackie, G. G., Stephens, F. D. : Duplex kidneys : a correlation of renal dysplasia with position of the ureteral orifice. *J. Urol.*, 114, 274-280, 1975.
- 7) Murawski, I. J., Gupta, I. R. : Vesicoureteric reflux and renal malformations : a developmental problem : Clin. Genet., 69, 105-117, 2006.
- 8) Pope, 4th. J. C., Brock, J. W. 3rd., Adams, M. C., et al : How they begin and how they end : classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *CAKUT. J. Am. Soc. Nephrol.*, 10, 2018-2028, 1999.
- 9) Cendron, M. : Reflux nephropathy : *J. Pediatr. Urol.*, 4, 414-421, 2008.
- 10) Bialestock,D. : Studies of renal malformations and pyelonephritis in children, with and without associated VUR and obstruction. *Aust. N. Z. J. Surg.*, 35, 120-135, 1965.
- 11) 近田龍一郎、坂井清英：逆流性腎症Update. *Urology View.*, 7, 38-45, 2009.
- 12) Sillen, U., Bachelard, M., Hansson, S., et al : Video cystometric recording of dilating reflux in infancy. *J Urol.*, 155, 1711-1715, 1996.
- 13) Yeung, C. K., Godley, M. L., Dhillon, H. K., et al : Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tracts or primary vesico-ureteric reflux. *Br J Urol.*, 81, 461-467, 1998.
- 14) Chandra, M., Maddix, H. : Urodynamic dysfunction in infants with vesicoureteral reflux. *J Pediatr.*, 136, 754-

- 759, 2000.
- 15) Hsieh, M. H., Nguyen, H. T.: Molecular mechanism of apoptosis induced by mechanical forces. *Int Rev Cytol.*, 245, 45-90, 2005.
 - 16) Gobet, R., Cisek, L. J., Chang, B., et al : Experimental fetal vesicoureteral reflux induces renal tubular and glomerular damage, and is associated with persistent bladder instability. *J Urol.*, 162, 1090-1095, 1999.
 - 17) Ransley, P. G., Risdon, R. A. : The pathogenesis of reflux nephropathy. *Contrib Nephrol.*, 16, 90-97, 1979.
 - 18) Vats, K. R., Ishwad, C., Singla, I., et al : A locus for renal malformations including vesico-ureteric reflux on chromosome 13q33-34. *J. Am Soc. Nephrol.*, 17, 1158-1167, 2006.
 - 19) Zu, S., Bartik, Z., Zhao, S., et al : Mutations in the ROBO2 and SLIT2 genes are rare causes of familial vesico-ureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.*, 24, 1501-1508, 2009.
 - 20) Bertoli-Avella, A. M., Conte, M. L., Punzo, F., et al : ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.*, 19, 825-831, 2008.
 - 21) Lu, W., van Eerde, A. M., Fan, X., et al : Disruption of ROBO2 is associated with urinary tract anomalies and confers risk of vesicoureteral reflux. *Am J Hum Genet.*, 80, 616-632, 2007.
 - 22) Hill, J., Kalkanci, O., McMurry, J. L., et al : Hydrodynamic surface interactions enable *Escherichia coli* to seek efficient routes to swim upstream. *Phys Rev Lett.*, 98, 068101, 2007.
 - 23) Roberts, J. A. : Vesicoureteral reflux and pyelonephritis in the monkey:a review. *J. Urol.*, 148, 1721-1725, 1992.
 - 24) Ransley, P. G., Risdon, R. A. : Renal papillary morphology and intrarenal reflux in the young pig. *Urol Res.*, 3, 105-109, 1975.
 - 25) Kincaid-Smith, P. : Glomerular lesions in atrophic pyelonephritis and reflux nephropathy. *Kidney Int Suppl.*, 4, S81-S83, 1975.
 - 26) Kincaid-Smith, P. S. : Diffuse parenchymal lesions in reflux nephropathy and the possibility of making a renal biopsy diagnosis in reflux nephropathy. *Contrib Nephrol.*, 39, 111-115, 1984.
 - 27) Olbing, H. : Vesico-uretero-renal reflux and the kidney. *Pediatr. Nephrol.*, 1, 638-646, 1987.
 - 28) Kallenius, G., Mollby, R., Svenson, S. B., et al : Occurrence of P-fimbriated *Escherichia coli* in urinary tract infections. *Lancet*, 318, 1369-1372, 1981.
 - 29) Mannhardt, W., Putzer, M., Zepp, F., et al : Host defense within the urinary tract. II. Signal transducing events activate the uroepithelial defense. *Pediatr. Nephrol.*, 10, 573-577, 1996.
 - 30) Matsuoka, H., Oshima, K., Sakamoto, K., et al : Renal pathology in patients with reflux nephropathy. *Eur. Urol.*, 26, 153-159, 1994.
 - 31) Matsuoka, H., Nakashima, Y., Oshima, K. : Prognostic significance of the number of renal glomeruli in reflux nephropathy. *BJU Int.*, 98, 172-176, 2006.
 - 32) 松岡弘文 : 逆流性腎症. *西日泌尿.*, 72, 513-522, 2010.
 - 33) Nakashima, Y., Matsuoka, H., Oshima, K., et al : Progression of renal disease in patients with reflux nephropathy. Follow-up study. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 88, 557-565, 1997.
 - 34) Mattoo, T. K. : Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 18, 348-354, 2011.

あとがき

昨今、多くの学会で、様々な疾患の“診療ガイドライン”や“診療の手引き”が作成されている。これらは医療者が無駄な検査や根拠のない治療をしないように医療を標準化するための文書である。小児関係のガイドラインは日本医療機能評価機構(Minds)に認可されたものだけでも22もある。

ガイドラインや手引きに代表される「標準化医療」が推奨される一方で、オーダーメード医療(あるいはテーラーメード医療)も忘れてはならない。これは患者の個人差に配慮して各個人に最適な医療を提供する「個別化医療」と定義される。

この手引きの監修をさせて頂いた者として最後に申し添えたいことは、「標準化医療を行うためにこの手引きを用いるのではなく、個性を持った目の前にいるVURの子どものために最善の個別化医療を実践するために、本書を参考にする」ことをお願いしたい。

この手引きの原稿を何度も書き直された12名のボランティアの作成委員の先生方(坂井清英先生、三井貴彦先生、岡和田学先生、木全貴久先生、新村文男先生、佐藤裕之先生、徳永正俊先生、内藤泰行先生、水野健太郎先生、木下義晶先生、鯉川弥須宏先生、松岡弘文先生)、泊まり込みの作業にもお付き合い頂いた統括責任者の窪田正幸前理事長、および作成委員会委員長の宮北英司監事に心から敬意を表するとともに、学会員として御礼を申し上げたい。そして最後に、手引きの質を担保するためにあるときは厳しく、あるときは温かく作成委員の先生方を叱咤激励し続けた監修担当の林祐太郎理事に深謝したい。個人的になるが、林先生との監修作業はある意味、学会役員のあり方を勉強する良い機会となった。

平成28年早春

91

166

関西医科大学 小児科 金子 一成

付 錄

表1 小児VURの診断；各検査の有用度

		US	VCUG	DMSA腎シンチグラフィ
胎児USでの水腎症	fUTI既往 (-)	★★★	▲(★★; SFU G3～4で尿管拡張)	▲
	fUTI既往 (+)		★★★	★
fUTI後	初発例	★★★	★★	★
	反復例		★★★	★★★
下部尿路異常（疑い）	fUTI既往 (+)	★★★	★★★	★

★★★；標準的と考えられるもの

★★； 標準に準拠すると考えられるもの

★； オプションと考えられるもの

▲； 推奨されないもの

表2 小児VURに対する予防的抗菌薬投与の有用度

年齢	fUTIの有無	BBDの有無	VUR grade	有用度
乳児～トイレトレーニング終了前	fUTI(−)	BBD不明	I	★
			II	
			III	
			IV	★★
			V	
	fUTI(+)	BBD不明	I	
			II	
			III	★★
			IV	
			V	
トイレトレーニング終了後	fUTI(−)	BBD(−)	I	★
			II	
			III	★
			IV	(★★; 皮質異常)
			V	
	fUTI(+)	BBD(+)	I	★
			II	
			III	
			IV	★★
			V	
		BBD(−)	I	★
			II	
			III	
			IV	★★
			V	
		BBD(+)	I	
			II	
			III	
			IV	★★
			V	

★★★；標準的と考えられるもの
 ★★； 標準に準拠すると考えられるもの
 ★； オプションと考えられるもの
 ▲； 推奨されないもの

表3 VURに対する外科的治療の有用度

手術	術式	条件	有用度
開放手術	Politano-Leadbetter法		★★★
	Cohen法		★★★
	Lich-Gregoir法	片側	★★★
		両側	★
腹腔鏡手術	Politano-Leadbetter法		★
	Cohen法		★★
	Lich-Gregoir法	片側	☆☆
		両側	☆☆
ロボット手術	Politano-Leadbetter法		△
	Cohen法		△
	Lich-Gregoir法	片側	☆☆
		両側	☆☆
内視鏡注入療法 Deflux®	Deflux®	Grade I	☆
		Grade II	★★
		Grade III	★★
		Grade IV	★★
		Grade V	☆
		BBD(+)	▲
		重複尿管	★
		術後残存	★★

- ★★★ ; 標準的と考えられるもの
 ★★ ; 標準に準拠すると考えられるもの
 ★ ; オプションと考えられるもの
 ▲ ; 推奨されないもの
 ☆☆ ; 標準に準拠すると考えられるが、未承認・保険適用のないもの
 ☆ ; オプションと考えられるが、未承認・保険適用のないもの
 △ ; 推奨されない、未承認・保険適用のないもの

日本小児泌尿器科学会雑誌 第25巻 第2号
JAPANESE JOURNAL OF PEDIATRIC UROLOGY

- 平成28年3月20日 発行
- 編集発行人 日本小児泌尿器科学会
- 編集責任者 杉多 良文
- 発 行 所 日本小児泌尿器科学会
〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-13(平野町中央ビル)福田商店広告部内
TEL(06)6231-2723 FAX(06)6231-2805
<http://jspu.jp>

当誌に掲載する著作物の複写、複製、転載、翻訳、データベースへのとりこみ及び送信などの権利は、日本小児泌尿器科学会に帰属する。