

逆流性腎症の術後長期予後に関わる要因の検討

—— 第 18 回九州泌尿器科連合地方会共同研究 ——

福岡大学医学部腎泌尿器外科学講座¹⁾ 福岡市立こども病院泌尿器科²⁾
 琉球大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学講座³⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科泌尿器科学⁴⁾
 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科泌尿器科学分野⁵⁾ 大分大学医学部腎泌尿器外科学⁶⁾
 宮崎大学医学部発達泌尿生殖医学講座泌尿器科学分野⁷⁾ 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野⁸⁾
 産業医科大学医学部泌尿器科学⁹⁾ 久留米大学医学部泌尿器科学講座¹⁰⁾
 佐賀大学医学部泌尿器科学講座¹¹⁾ 熊本大学大学院生命科学研究部泌尿器科学講座¹²⁾
 福岡大学筑紫病院泌尿器科¹³⁾

松岡弘文^{*1)}・坪内和女¹⁾・田中正利¹⁾・羽賀宣博¹⁾
 山口孝則²⁾・鯉川弥須宏²⁾・宮里実³⁾・斎藤誠一³⁾
 木原敏晴⁴⁾・宮田康好⁴⁾・望月保志⁴⁾・酒井英樹⁴⁾
 榎田英樹⁵⁾・速見浩士⁵⁾・中川昌之⁵⁾・森健一⁶⁾・秦聡孝⁶⁾
 上村敏雄⁷⁾・向井尚一郎⁷⁾・賀本敏行⁷⁾・猪口淳一⁸⁾・江藤正俊⁸⁾
 藤本直浩⁹⁾・末金茂高¹⁰⁾・松尾光哲¹⁰⁾・井川掌¹⁰⁾
 東武昇平¹¹⁾・野口満¹¹⁾・西一彦¹²⁾・神波大己¹²⁾・石井龍¹³⁾

(受付日:2020 年 9 月 30 日, 受理日:2020 年 11 月 6 日)

抄録:

【目的】逆流性腎症は若年期腎不全の基礎疾患として重要であるが、進行性逆流性腎症の病態については十分に解明されていない。本研究では、逆流防止術後長期の腎機能低下に関わる要因を特定し、腎機能予後を明確にする。【対象と方法】2001 年と 2002 年の 2 年間に福岡大学および九州泌尿器科共同研究施設において逆流防止術を受けた患児 51 名を対象にして、術前と 10 年後の検査結果を比較検討した。また、10 年後の腎機能 eGFR (estimated glomerular filtration rate) を算定し、術前の患者背景因子および検査結果との相関を調べた。これより長期予後に関わる因子を特定し、腎機能予測式を求めた。【結果】対象は男児 37 例、女児 14 例で、手術時年齢中央値は 2 (IQR (inter-quartile range): 1 ~ 4) 歳であった。10 年後の eGFR は平均 90.27 ± 20.42 ml/min/1.73 m² で、CKD (chronic kidney disease) G2 以下を 20 例、うち G3a も 5 例に認めた。10 年後の eGFR 値と術前の要因を比較した単回帰分析では、年齢、初期診断、VUR (vesicoureteral reflux) の程度、腎実質障害の程度、血清 Cr 値異常の有無、蛋白尿の有無に相関がみられた。これらの項目についての重回帰分析では、年齢 ($p=0.0021$)、高度 VUR (≥ 8 , $p=0.0134$) 高度腎実質障害 ($\geq$ Group 2b, $p<0.0001$) に腎機能低下との有意な相関がみられた。これらを基に 10 年後 eGFR の予測重回帰式が得られた。【考察】逆流性腎症の術後長期の腎機能低下に関わる要因としては、手術介入時の年齢、VUR の程度、腎実質障害の程度が重要で、腎機能予後因子と考えられた。高度逆流で高度腎実質障害を持つ患者は逆流防止術後 10 年で腎機能が CKD レベルに低下すると予想される。(西日泌尿. 82:570-578, 2021)

キーワード: 膀胱尿管逆流, 逆流防止術, 逆流性腎症, 長期予後

* 〒 814-0180 福岡市城南区七隈 7-45-1
 TEL 092-801-1011, FAX 092-873-1109
 E-mail: hmatsu57@fukuoka-u.ac.jp

緒 言

逆流性腎症¹⁾の一部には膀胱尿管逆流（以下、VUR: vesicoureteral reflux）の治療が完了した後も腎障害が進行し、末期腎不全へ至るものが存在する。このような、言うなれば「進行性」の逆流性腎症も当初は臨床所見の異常は顕著ではないが、緩徐に進行し、学童期から青壮年期にかけて腎不全に到達する。そのため長期間の注意深く、忍耐強い観察が要求される。この「進行性」腎症の存在こそが逆流性腎症の最大の問題である。

この逆流性腎症は、小児慢性腎疾患の原因²⁾³⁾として重要な割合を占めており、「進行性」逆流性腎症の特徴あるいは進行要因を知ることは極めて重要である。これらに焦点を絞った報告は今までもいくつかみられるが³⁾、十分ではなく、特に逆流防止術後の経過、つまり、VURが消失した後に逆流性腎症がいかなる経過をたどるのかについての報告は少ない。加えて、乳幼児期の腎機能が一定ではないことが、この時期に手術介入することが多い本疾患の長期経過を予想することをさらに困難にしている。

そこでわれわれは、逆流防止術後の逆流性腎症の行方、すなわち長期経過について調べ、長期予後を表す最適な指標と予測式を確立することを試みた。

対 象 と 方 法

対象患者

福岡大学および九州泌尿器科共同研究施設において実施された膀胱尿管逆流防止術の術後に、少なくとも10年間を経過した小児患者を研究対象とした。まず、各施設において2001年と2002年の2年間に原発性VURに対して、逆流防止術を施行された15歳以下の患者を調査し、これらの患者または保護者に対して術後の予後調査を依頼した。この中で同意が得られた7施設51名に対して2012年以降追跡検査を実施した。

研究方法

a. 術前調査項目

患者背景として性別、VUR発見の契機となった「初期診断」、逆流防止術時の年齢および手術法、手術までの尿路感染症(urinary tract infection)（以下、UTI）の回数を記録した。また、手術前3か月以内のVURの程度、DMSA腎シンチグラム（腎形態分類および分腎摂取率）、血清クレアチニン（以下、Cr）値、尿蛋白（半定量法）、血圧を記録した。以上の項目を本研究の手術前値（baseline）とした。

b. 術後評価項目

2012年1月以降に外来を受診した対象の年齢と身長を記載の上、血清Cr値、尿蛋白（半定量法）、血圧を調べた。これらをpostoperative value (post-op.)とした。

上記のデータから、術後の腎機能としてeGFR (estimated glomerular filtration rate) を算出した。18歳以下の患者では、日本人小児のeGFRの算出式⁴⁾から、18歳を超える患者では、成人日本人の計算式⁵⁾から算出した。

血清Cr値の異常高値については、18歳以下では日本人小児の血清Cr値のノモグラムにおける97.5パーセンタイル値を超えるものとし、18歳を超えるものでは、男性 >1.1 mg/dl、女性 >0.7 mg/dlとした⁶⁾。また、高血圧については、18歳未満では“the National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP)” に記載された年齢・性別ごとのノモグラム⁷⁾において、収縮期または拡張期のいずれかが95th percentile以上を示した場合とした。18歳以上のものでは、収縮期140 mmHg以上または拡張期90 mmHg以上のいずれかを認めた場合とした。なお、尿蛋白については半定量法(±)以上(尿蛋白 ≥ 5 mg/dl)を異常値(蛋白尿あり)とした。

c. 術後転帰解析と統計処理

術後の腎機能eGFRに影響を及ぼしたと考えられる要因を調べるために、術前調査項目として記載された年齢、性、手術までのUTIの回数、初期診断、VURの程度、DMSA腎シンチグラムの摂取率% (DMSA摂取率%)、腎実質障害の程度、血清Cr値異常、蛋白尿および高血圧の10項目について、術後のeGFRを目的変数とした二変量解析(単回帰分析)を行った。これらの分析では、 $p<0.05$ をもって有意に関連がある因子と判断した。

次に、逐次変数増減法による重回帰分析を行った。これで有意($p<0.05$)と判定された因子(変数)で構成された「術後10年目のeGFR予測式」を導いた。

なお、本検討での初期診断はUTIの有無とした。VURの程度については、左右のVURの国際分類⁸⁾に基づいたgradeを合計して2, 3, 4をlow grade, 5, 6, 7をmoderate grade, 8, 9, 10をhigh gradeの3段階に分けた。その上で、lowとhighとの間のみに有意差が認められたため、さらに「low + moderate」と「high」の2群間での検討を行った。腎実質障害の程度については、DMSA腎シンチグラムに基づいて両側腎の障害程度によって分類されるRN forum Japanの分類⁹⁾を適用し、Group 0と1aを軽度(mild), Group 1bと2aを中等度(moderate), Group 2bと3を高度(severe)に分けた。しかし、mildおよびmoderateとsevereと

の間にそれぞれ有意差があり severe が明らかに問題であることが判明したため、さらに severe を強調するために、「mild + moderate」と「high」の2群に分けて解析した。以上の統計処理には、JMP[®] 11 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

なお、本研究は福岡大学医学部腎泌尿器外科学講座を主幹機関として、各共同研究施設の倫理委員会の承認を受けて実施した（承認番号 12-7-11）。

結 果

a. 患者背景

対象患者 51 名の患者背景は Table 1 に示した。手術時年齢は 2 歳未満が 22 例 43.1% と多数を占め、全員が術後 10 年以上経過して検査を受けた。大多数が両側性 VUR の男児であった。

初期診断は UTI（有熱性および症候性）が大多数を占めていたが、10 例 19.6% では UTI 以外が VUR 発見の契機となっていた。

手術適応は、高度逆流、腎瘢痕形成、Breakthrough

infection が主な理由であった。

手術方法については、Cohen 法が最も一般的な方法であり、次いで Politano-Leadbetter 法が施行されていた。左右で異なる方法を採用された症例は、腎摘除術の 1 例を除いて他にはなかった。

b. 逆流性腎症患者指標の推移

逆流性腎症進行の指標とされる項目（血清 Cr 値、蛋白尿、血圧）について手術前後の推移を調べた。

血清 Cr 値 (n=38) は、術前 16 例 42.1%，術後 17 例 44.7% が異常値を示していた。このうち術前・術後とも異常値であったものが多数であるが、術前正常から術後異常になったものが 4 例 10.5% あり、一方で術前異常値ながら術後に正常値を示したものの 3 例 7.9% 認めた (Table 2a)。

尿蛋白の推移 (n=45) については、術前・術後とも尿蛋白陰性で推移しているものが大多数であったが、尿蛋白陽性 (≥ ±) を示したものは術前 5 例 11.1%，術後 12 例 26.7% であり、明らかに増加していた。特に陽転 (→ ±) した 9 例と増加 (± → +) した 2 例の合計 11 例 24.4%，

Table 1 Patient characteristics

		Yrs: median (IQR)	
Age	At surgery	2 (1-4)	
	At postoperative examination	13 (12-15)	
		No. Pts	%
Gender	Male	37	72.5
	Female	14	27.5
Side (reflux & surgery)			
		41	80.4
		10	19.6
Primary diagnosis			
		34	66.7
		7	13.7
		5	9.8
		2	3.9
		2	3.9
		1	1.9
Indication for surgical intervention			
		15	29.4
		13	25.5
		13	25.5
		(12)	(23.5)
		7	13.7
		3	5.9
Surgical procedure			
		34	66.7
		8	15.7
		1	1.9
		4	7.8
		1	1.9
		2	3.9
		1	1.9

Table 2 Course of serum creatinine (a), urinary protein (b) and blood pressure (c) at 10 years after surgery

a Serum creatinine level: N, normal; AH, abnormally high

Baseline	Post-op	No. Pts (n=38)	%
N	N	18	47.4
N	AH	4	10.5
AH	AH	13	34.2
AH	N	3	7.9

b Urinary protein

Baseline	Post-op	No. Pts (n=45)	%
-	-	31	68.9
-	±	9	20.0
±	±	1	2.2
±	+	2	4.4
±	-	1	2.2
+	-	1	2.2

c Blood pressure: N, normotension; HT, hypertension

Baseline	Post-op	No. Pts (n=33)	%
N	N	17	51.5
N	HT	1 (1)	3.0
HT	HT	5 (3)	15.2
HT	N	10	30.3

() Represents cases under antihypertensive agent

すなわち約 1/4 には尿蛋白の増悪がみられた (Table 2b)。

血圧 (n=33) についても、術前・術後とも正常血圧に推移しているものが過半数を占めた。術前から高血圧であったものは 5 例 15.2% で、このうち 3 例はすでに ARB (アンギオテンシン受容体拮抗薬; Angiotensin II receptor blocker) 投与が開始されていた。術後に高血圧となったものは 1 例 3.0% で、これも ARB が投与されていた。一方、術前高血圧ながら術後には正常血圧に復したものが 10 例 30.3% も認められた (Table 2c)。

c. 逆流性腎症患者の術後長期予後

術後の eGFR が計算できたのは 40 症例であった (平均 90.27 ± 20.42 ml/min/1.73 m², Fig. 1)。eGFR 90 ml/min/1.73 m² 未満の慢性腎臓病 (以下, CKD) の範疇に入るものは合計 20 例あり、そのうち G2 が 15 例, 60 ml/min/1.73 m² 未満の G3a が 5 例であった。

続いて、この術後の eGFR に影響を及ぼしたと考えられる術前の要因を調べた。術後 eGFR と各術前調査項目との二変量解析 (単回帰分析) によると、年齢 ($p=0.0361$)、初期診断 ($p=0.0044$)、VUR の程度 ($p=0.0180$)、腎実質障害の程度 ($p<0.0001$)、血清 Cr 値異常 ($p<0.0001$) および蛋白尿 ($p=0.0001$) の術前 6 項目が術後の eGFR と関連を示した (Table 3)。

次に、多変量解析 (重回帰分析) により有意な変数 (術後 eGFR 予測因子) を特定した。この分析では年齢 ($p=0.0021$)、VUR の程度 ($p=0.0134$)、腎実質障害の程度 ($p<0.0001$) に有意な相関が認められた。また、これらの 3 因子から術後 10 年目の腎機能 eGFR を予測する重回帰式 ($p<0.0001$, $R^2=0.60$) が導かれた (〈年齢: 回帰係数 = -2.006, 標準誤差 = 0.600〉, 〈VUR の程度: 回帰係数 = -12.873, 標準誤差 = 4.925〉, 〈腎実質障害の程度: 回帰係数 = -24.844, 標準誤差 = 5.108〉) (Table 4)。

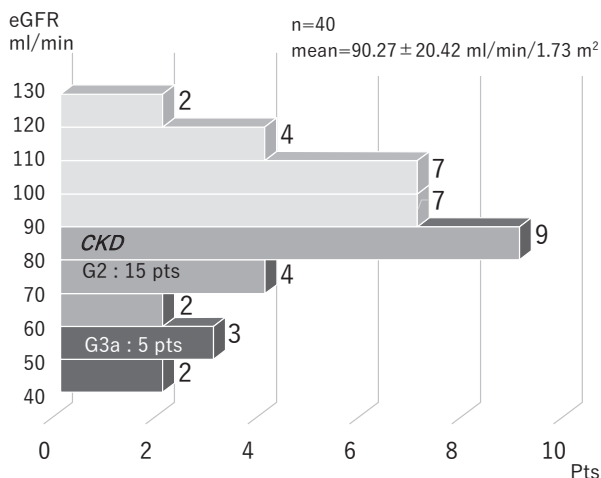


Fig. 1 Distribution of postoperative eGFR

Table 3 Relationship between various baseline factors and postoperative eGFR (simple regression analysis)

	Baseline factors	<i>p</i> -value
1	Age	0.0361
2	Gender	0.7434
3	Number of UTIs	0.1283
4	Primary diagnosis (without UTI)	0.0044
5	Reflux grade	0.0180
6	DMSA % uptake	0.0692
7	Degree of renal parenchymal damage	< 0.0001
8	Serum creatinine abnormality	< 0.0001
9	Proteinuria	0.0001
10	Hypertension	0.3680

Table 4 The relationship between significant baseline factors and postoperative eGFR (multiple regression analysis) and the multiple regression equation estimating eGFR in the 10th year after surgery

Baseline factors	<i>p</i> -value
Age	0.0021
Primary diagnosis (without UTI)	0.8079
Reflux grade	0.0134
Degree of renal parenchymal damage	< 0.0001
Serum creatinine abnormality	0.0746
Proteinuria	0.1201

Expected eGFR at 10 years after surgery	
= 111.463 - 2.006 × age	
- total reflux grade	$\begin{cases} \sim 7 = 0 \\ 8 \sim = 12.873 \end{cases}$
- renal parenchymal damage	$\begin{cases} \sim 2a = 0 \\ 2b \sim = 24.844 \end{cases}$

考 察

逆流性腎症の腎実質障害は、後天性の有熱性上部尿路感染症に随伴する腎瘢痕と、胎児期の VUR に起因する先天性の低・異形成腎が主な構成要因である^{10) 11)}。

一方、腎実質病変の多寡と表裏をなす非瘢痕部 (非実質病変部) の状態や変化もまた、「進行性」の腎機能低下を論じる上では重要である^{12) 13)}。

これら腎実質病変部、あるいは非実質病変領域に変化を引き起こすさまざまな要因、または逆流性腎症進行時の重要な指標である腎機能・蛋白尿・高血圧などの要因が、実際どのように本症の進行に関わっているのかを明らか

にすることには重要な意義があるものと考えられる。

今回のわれわれの検討では、術前 (baseline) 項目のうち年齢、初期診断 (UTI の有無)、VUR の程度、腎実質障害の程度、血清 Cr 値異常、蛋白尿の 6 項目に術後 eGFR との 1 次相関が認められた。UTI は VUR の診断契機として重要で¹⁴⁾、一般的である^{15) 16)}。今回のコホートでも、有熱性 UTI と症候性 UTI で 80.4% を占めていた。これに対して、UTI 以外の初期診断を持った群の中には水腎症 5 例 (9.8%)、尿失禁 2 例 (3.9%)、検尿異常 2 例 (3.9%) が含まれている。ここには高度逆流や過活動膀胱などが潜在しており、より腎機能障害リスクが高いものと考えられる¹⁷⁾。

VUR の程度と腎実質障害の程度については、逆流性腎症の中心をなす要因である。逆流の程度が強くなるに従って、腎障害リスクが増大すると常識的には考えられているが、VUR の程度ごとに腎機能低下リスクを述べた論文はほとんどない。ただし、腎障害を腎実質障害 (あるいは腎瘢痕) と限定すれば VUR grade との強い関連を多くの論文が指摘している^{18) ~ 23)}。すなわち、Swerkersson ら¹⁸⁾ や Silva ら²³⁾ は Grade IV 以上の腎瘢痕発生のリスクが高いことを報告している。一方、VUR grade と腎障害が必ずしも一致するわけではないとの報告もあり、Snodgrass ら²²⁾ は、Grade IV-V の 43% には腎障害が認められなかったとしている。長期予後の観点では、Grade III 以上の VUR 群で 54% が CKD へ進んだとの報告や²⁴⁾、Grade IV-V の高度 VUR は術後 CKD への長期リスクであるとも報告されている²⁵⁾。われわれの研究では、両側 reflux grade 合計 8 以上の高度 VUR、および Group 2b 以上の severe な腎実質障害は、それぞれ個別に長期 eGFR 低下と強く相関していた。さらにこの 2 要因は、多変量解析 (重回帰分析) でも有意な相関を示した。特に severe な腎実質障害とは強い関連を示し、最重要項目と考えられた。

ところで、DMSA 腎シンチグラムの uptake は非腎実質障害部分を最もよく表していると思われ、重要な指標として期待されたが、わずかに有意差を得られなかった。おそらく、本検査の再現性や安定性がやや低いことが関係しているのではないかと考えられる。さらに、UTI の回数と性差に関しても有意差を見い出せなかった。これには、今回のコホートを男児が 7 割以上占めていること、男児では先天性の腎障害が多い¹⁸⁾ ことが関与しているのではないかと推察した。

「進行性」逆流性腎症の 3 徴とも言うべき腎機能低下 (血清 Cr 値異常)、蛋白尿、高血圧については、前 2 者についてそれぞれ良好な 1 次相関を示したが、高血圧の

有無に関しては全く相関が得られなかった。腎機能に関しては、1 歳以下、両側 VUR、Grade III-V の症例において 15-54% が CKD に、0-56% が末期腎不全に陥ると報告され²⁶⁾、ItalKid project (2004) では、Ccr 75 ml/min/1.73 m² 未満の 20 歳未満の VUR 患者は 20 歳までに 56% が末期腎不全に至り、Ccr40 未満の群ではリスクが 4 倍高かったとされている。蛋白尿については腎機能低下の進行と関連しており、1 日蛋白尿 > 0.2 ~ 0.3 g の患者では腎機能悪化のリスクがあり、1 日蛋白尿 > 1 g の患者では、腎機能悪化が次第に進行するリスクのあることが示されている³⁾。

今回の検討で、血清 Cr 値異常と蛋白尿については、術前に正常または異常値を示したものが、術後に異常値を維持または増悪した群が約 45 ~ 27% あったが、逆に正常化したものは数% しかなかった。一方、血圧に関しては術後に高血圧を示したものが約 18% にとどまるのに反して、術前高血圧から正常血圧へ復した群が約 30% もあり、術前には逆流圧の影響によって血圧が上昇している例が無視できないほど多いことが分かる。すなわち高血圧に関しては、長期予後を占う術前の因子とはなり得ないと考えられた。

ところで、1 次相関した血清 Cr 値異常、蛋白尿についても重回帰分析では、VUR の程度や腎実質障害の程度との相関のため除外される結果となり、後者の 2 項目以上に良好な指標とはならなかった。

一方、手術時年齢は 2 変量解析 (単回帰分析) ばかりでなく、多変量解析 (重回帰分析) でもさらに良好な相関を示し、独立した予後予測因子と考えられた。一般的には、年齢が低いほど VUR の程度が高く、腎障害 (瘢痕) のリスクも高いと考えられがちであるが、これは必ずしも正しくはないようである^{27) 28)}。RIVUR study では、年長児に腎瘢痕を持つ率が有意に高かったと指摘されている²⁷⁾。また、年齢と腎障害の頻度との関連をみた 4 編の論文の集計によれば、年齢に沿って腎瘢痕の頻度が高くなると報告されている²⁹⁾。また、単に high-grade VUR や瘢痕の増加だけでなく、発見の年齢が高いことや排尿排便機能異常 (Bladder Bowel Dysfunction) (以下、BBD) の既往があることも重要視されている^{15) 28)}。

今回の研究で逆流防止術後の長期予後を予測する因子として、手術時 (baseline) の年齢、逆流の程度、腎実質障害の程度の 3 因子が最重要であることが分かった。その中でも、乳幼児期の血清 Cr が一定ではなく、eGFR も算定できない環境にあっては、腎実質障害の評価は極めて重要であり、腎機能の代替として信頼に足るものと考えられる。特に、腎実質障害の成因を先天的要

因に重きを置いて考えた場合には、腎実質障害、特に低異形成腎と VUR が共に先天性腎尿路異常 (CAKUT) の重要要素であることから支持されるものと考えられる³⁰⁾。

今回の研究で導かれた逆流防止術 10 年後の eGFR 予測式 (Table 4) に当てはめれば、low ~ moderate VUR (総 VUR が 7 以下) で腎障害の程度も moderate (Group 2a) までであれば、たとえ 10 歳時に手術された症例でも成人した時に正常腎機能 (eGFR) を維持していることが予想される。一方、手術前に high-grade VUR (総 VUR が 8 以上) で、腎障害の程度も severe (Group 2b 以上) であった症例は、乳児期に手術が行われても 10 歳時には CKD レベルに低下し、さらに学童レベルで手術された症例では、思春期以降に CKD 3a 以上の中等度腎機能低下に陥る可能性があることが明らかとなった。このように、予想以上に逆流性腎症の術後長期予後が厳しいものであることが示されたが、両側 Grade IV 以上の VUR 患者の 80% 以上が 240 か月後にはステージ 2 以上の CKD へ移行するとの報告³¹⁾もあり、今回の結果はこれをさらに詳細に予想した結果であると言える。

本研究の長期予後予測式はまだ不完全かもしれないが、新たに術後予後を評価する方法を提示したことに意義があるものと思われる。今後、大規模調査が行われ、各パラメータを細かく分類して検討すれば、ノモグラムなどの指標が示せるのではないかと思われる。

ただ、本研究には多くの Limitation がある。まず、対象症例数が少ないことが挙げられる。また、計画された前向き研究ではないので、データに欠損値がある。従って、統計学的な適応や運用に問題はないものの、検出力が不十分な可能性がある。さらに、10 年前の手術症例に限定しただけの後ろ向き観察研究であり、RCT (randomized controlled trial) ではない。特に「総 VUR grade」や「腎実質障害の程度」については 2 群に分けて検討したが、症例数が多ければもっと細かく分類した詳細な相関式が得られるのではないかと考えられる。また、BBD などのさらなる要因も加えられる必要があったと考えられる。

今後、十分に計画された大規模な研究が行われることが望まれる。日本でも RN フォーラムの登録・調査が進行しており、これらから詳細な結果が導かれることが期待される。

結 語

本研究では VUR 手術後の逆流性腎症の腎機能長期予後と、腎機能低下に影響を及ぼす要因について調べた。

年齢、VUR の程度、腎実質障害が予後因子として重要で、両側高度 VUR で高度腎実質障害を持つ患児は、乳児期に逆流防止術が行われても、思春期には腎機能が CKD レベルに低下する可能性が高いと予想された。

本論文は、「The long-term prognosis of nephropathy in operated reflux. J. Pediatr. Urol. 15: 605. e1-605. e8, 2019.」においてすでに英文で先行公表されているものである。

文 献

- 1) Bailey, R. R.: The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy. Clin. Nephrol. **1**: 132-141, 1973.
- 2) Weaver, Jr. D. J. et al.: Clinical outcomes and survival in pediatric patients initiating chronic dialysis: a report of the NAPRTCS registry. Pediatr. Nephrol. **32**: 2319-2330, 2017.
- 3) Novak, T. E. 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.
- 4) Uemura, O. et al.: Creatinine-based equation to estimate the glomerular filtration rate in Japanese children and adolescents with chronic kidney disease. Clin. Exp. Nephrol. **18**: 626-633, 2014.
- 5) Matsuo, S. et al.: Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. Am. J. Kidney Dis. **53**: 982-992, 2009.
- 6) Uemura, O. et al.: Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. Clin. Exp. Nephrol. **15**: 694-699, 2011.
- 7) National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. Pediatrics. **114**: 555-576, 2004.
- 8) Lebowitz, R. L. et al.: International system of radiographic grading of vesicoureteric reflux. International Reflux Study in Children. Pediatr. Radiol. **15**: 105-109, 1985.

- 9) Sakai, K. et al.: Assessment of renal damage associated with vesicoureteral reflux by DMSA renal scan and pitfalls. *Jap. J. Pediatr. Urol.* **18**: 16–22, 2009.
- 10) Peters, C. and Rushton, H. G.: Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J. Urol.* **184**: 265–273, 2010.
- 11) Cendron, M.: Reflux nephropathy. *J. Pediatr. Urol.* **4**: 414–421, 2008.
- 12) Matsuoka, H. et al.: Renal pathology in patients with reflux nephropathy. The turning point in irreversible renal disease. *Eur. Urol.* **26**: 153–159, 1994.
- 13) Matsuoka, H. et al.: Prognostic significance of the number of renal glomeruli in reflux nephropathy. *BJU Int.* **98**: 172–176, 2006.
- 14) Khoury, A. E. and Bāgli, D. J.: Vesicoureteral reflux. *Campbell–Walsh Urology*, 11th ed., Philadelphia, Elsevier, vol.4, pp3134–3172, 2016.
- 15) Hunziker, M. et al.: Prevalence and predictors of renal functional abnormalities of high grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.* **190**: 1490–1494, 2013.
- 16) Nakai, H. et al.: Clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants: Multicenter retrospective study in Japan. *J. Urol.* **169**: 309–312, 2003.
- 17) Sillen, U. et al.: The Swedish reflux trial in children: V. Bladder dysfunction. *J. Urol.* **184**: 298–304, 2010.
- 18) Swerkersson, S. et al.: Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J. Urol.* **178**: 647–651, 2007.
- 19) Peters, C. A. et al.: Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.* **184**: 1134–1144, 2010.
- 20) Lahdes-Vasama, T. et al.: Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**: 2491–2497, 2006.
- 21) Sjöström, S. et al.: Longitudinal development of renal damage and renal function in infants with high grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.* **181**: 2277–2283, 2009.
- 22) Snodgrass, W. T. 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.
- 23) Silva, J. M. et al.: Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux. *Pediatr. Nephrol.* **21**: 981–988, 2006.
- 24) Caione, P. et al.: Predictive risk factors for chronic renal failure in primary high-grade vesico-ureteric reflux. *BJU Int.* **93**: 1309–1312, 2004.
- 25) Kang, M. et al.: Predictive factors of chronic kidney disease in patients with vesicoureteral reflux treated surgically and followed after puberty. *J. Urol.* **195**: 1100–1106, 2016.
- 26) Brakeman, P.: Vesicoureteral reflux, reflux nephropathy, and end-stage renal disease. *Adv. Urol.* ID508949: 1–7, 2008.
- 27) Mattoo, T. K. et al.: Renal scarring in the Randomized Intervention for Children with Vesicoureteral Reflux (RIVUR) trial. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **11**: 54–61, 2016.
- 28) Shaikh, N. et al.: Early antibiotic treatment for pediatric febrile urinary tract infection and renal scarring. *JAMA. Pediatr.* **170**: 848–854, 2016.
- 29) Matoo, T. K.: Vesicoureteral reflux and reflux nephropathy. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **18**: 348–354, 2011.
- 30) Ishikura, K. et al.: Insignificant impact of VUR on the progression of CKD in children with CAKUT. *Pediatr. Nephrol.* **31**: 105–112, 2016.
- 31) Chen, M. J. et al.: Risk factors for renal scarring and deterioration of renal function in primary vesico-ureteral reflux children: a long-term follow-up retrospective cohort study. *PLoS One.* **8**: e57954, 2013.

FACTORS AFFECTING THE LONG-TERM POSTOPERATIVE PROGNOSIS OF REFLUX NEPHROPATHY : 18TH KYUSHU COOPERATIVE UROLOGICAL RESEARCH

HIROFUMI MATSUOKA, KAZUNA TSUBOUCHI, MASATOSHI TANAKA AND NOBUHIRO HAGA

Department of Urology, Fukuoka University Faculty of Medicine, Fukuoka, Japan

TAKANORI YAMAGUCHI AND YASUHIRO KOIKAWA

Department of Urology, Fukuoka Children's Hospital, Fukuoka, Japan

MINORU MIYAZATO AND SEIICHI SAITO

Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

TOSHIHARU KIHARA, YASUYOSHI MIYATA, YASUSHI MOCHIZUKI AND HIDEKI SAKAI

Department of Urology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

HIDEKI ENOKIDA, HIROSHI HAYAMI AND MASAYUKI NAKAGAWA

Department of Urology, Graduate School of Medical and Dental Sciences, Kagoshima University,
Kagoshima, Japan

KEN-ICHI MORI AND TOSHITAKA SHIN

Department of Urology, Oita University, Faculty of Medicine, Oita, Japan

TOSHIO KAMIMURA, SYOICHIRO MUKAI AND TOSHIYUKI KAMOTO

Department of Developmental and Urological-Reproductive Medicine University of Miyazaki,
Miyazaki, Japan

JUNICHI INOKUCHI AND MASATOSHI ETO

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Fukuoka, Japan

NAOHIRO FUJIMOTO

Department of Urology, University of Occupational and Environmental Health, Fukuoka, Japan

SHIGETAKA SUEKANE, MITSUNORI MATSUO AND TSUKASA IGAWA

Department of Urology, Kurume University School of Medicine, Fukuoka, Japan

SHOHEI TOBU AND MITSURU NOGUCHI

Department of Urology, Faculty of Medicine, Saga University, Saga, Japan

KAZUHIKO NISHI AND TOMOMI KAMBA

Department of Urology, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

TATSU ISHII

Department of Urology, Fukuoka University Chikuchi Hospital, Fukuoka, Japan

Abstract:

〔Objective〕 To investigate the postoperative long-term prognosis and the factors predicting the renal function of patients with reflux nephropathy. 〔Materials and methods〕 This study examined s-Cr, urinary protein and blood pressure of patients who had undergone anti-reflux surgery 10 years earlier. It also calculated the postoperative estimated glomerular filtration rate (eGFR) and examined the correlation between the eGFR and preoperative factors, while also analyzing factors associated with long-term prognosis. 〔Results〕 The study population was 51 infants (37 boys and 14 girls). The mean age of the patients at surgery was 3.41 ± 3.61 years. The postoperative eGFR was a mean of 90.27 ± 20.42 ml/min/1.73 m² and was primarily correlated with age, primary diagnosis, reflux grade, degree of renal parenchymal

damage, s-Cr abnormality, and proteinuria at baseline. A total of 20 patients had chronic kidney disease. Multiple regression analysis of these factors revealed that an older age ($P=0.0021$), a reflux grade of ≥ 8 ($P=0.0134$), and the degree of renal parenchymal damage (group $\geq 2b$, $P<0.0001$) were significantly associated with the long-term postoperative prognosis of reflux nephropathy. Using these three factors, this study derived a multiple regression equation for estimating eGFR in the 10th year after surgery. [Conclusions] Age, reflux grade, and degree of renal parenchymal damage at baseline were factors that affected long-term postoperative prognosis of reflux nephropathy. Patients with high-grade reflux (reflux grade ≥ 8) and severe renal parenchymal damage (group $\geq 2b$) were more likely to show a reduced CKD level at 10 years after anti-reflux surgery. (Nishinohon J. Urol. **82** : 570-578, 2021)

key words : Vesicoureteral reflux, Anti-reflux operation, Reflux nephropathy, Long-term prognosis
