

原発性膀胱尿管逆流に対する Dextranomer/Hyaluronic acid Copolymer 注入療法の治療成績

兵庫県立こども病院¹⁾ 京都府立医科大学泌尿器科学教室²⁾

波越 朋也^{*1)}・春名 晶子¹⁾・安食 淳²⁾・杉多 良文¹⁾

(受付日: 2020 年 12 月 7 日, 受理日: 2021 年 3 月 16 日)

抄録:

【目的】Dextranomer/Hyaluronic acid Copolymer (以下 Deflux[®]) 注入療法は膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux: VUR) に対する低侵襲な治療法として広く知られている。当院における Deflux[®] 注入療法の治療成績を報告する。

【対象・方法】2011 年 1 月から 2017 年 11 月までの間に、原発性 VUR に対し Deflux[®] 注入療法を施行した 79 例 (男児 37 例, 女児 42 例) を対象とした。術後の排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography: VCUG) は術後 3 カ月と術後 15 カ月に施行した。治療効果判定は、術後 3 カ月の VCUG で、VUR grade I 以下を「成功」、II 以上を「残存」とした。

【結果】初回の Deflux[®] 注入療法の術後 3 カ月の成功率は 65.3% であった (79/121 尿管)。初回注入で成功した 79 尿管中、術後 15 カ月の評価を行ったのは 68 尿管であり、その内 10 尿管に再発を認めた (14.7%)。VUR の再発について、Deflux[®] 注入時に 5 歳以上の症例は 5 歳未満の症例に比べ有意に再発率が低かった ($P = 0.013$)。

【結論】Deflux[®] 注入療法は再発率の高さから、術後は長期的な経過観察が必要であるが、5 歳以上の症例では VUR が再発する可能性は低く、術後 15 カ月の VCUG を省略できる可能性があると考えられた。

(西日泌尿. 83: 22-30, 2021)

キーワード: Dextranomer/Hyaluronic acid Copolymer, 注入療法, 膀胱尿管逆流

緒 言

膀胱尿管逆流 (vesicoureteral reflux: VUR) に対する内視鏡的注入療法は、予防的抗菌薬投与や開放手術にとってかわる低侵襲治療法として、1980 年代に開発された。1995 年に Stenberg らにより Dextranomer/Hyaluronic acid Copolymer (以下 Deflux[®]) が安全な注入材として報告され¹⁾、その後 VUR 外科治療の第一選択の 1 つとして浸透していった。本邦においても、2010 年 10 月に保険収載され、VUR に対する低侵襲で安全な治療法として普及している。一方で、開放逆流防止術と比較すると治療成績は劣り、長期成績の報告では、術後 1~3 年の VUR 再発率は 13~32% とされ^{2)~4)}、その高い再発率が問題視されている。今回、当院で原発性 VUR に対し、Deflux[®] 注入療法を施行した 79 例の臨床

的検討を行った。

対 象 と 方 法

2011 年 1 月から 2017 年 11 月までの間に、Deflux[®] 注入療法を施行した 79 例 (男児 37 例, 女児 42 例) を対象とした。片側例 37 例, 両側例 42 例の計 121 尿管であった。腎盂尿管移行部通過障害や尿管瘤合併症例, 神経因性膀胱による二次性 VUR は除外し、原発性 VUR のみを対象とした。手術時の平均年齢は 5 歳 3 カ月 (9 カ月~14 歳 4 カ月), 術後平均観察期間は 4 年 1 カ月 (3 カ月~8 年 5 カ月) であった。VUR 診断の契機は、有熱性尿路感染症 (febrile urinary tract infection: fUTI) が 71 例, 水腎症が 5 例, 低形成腎が 2 例, 両親の希望 (同胞に VUR の既往あり) が 1 例であった。VUR は排尿時膀胱尿道造影 (voiding cystourethrography: VCUG) にて診断し、VUR grade は国際分類 (International Study Classification) を用いて分類した。VUR grade は、grade I が 10 尿管, grade II が 28 尿管, grade III が 48

* 現 高知大学医学部附属病院
783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮 185-1
TEL 088-866-5811

尿管, grade IVが35尿管であった。Grade IのVURは、対側にgrade II以上のVURを認めた場合に治療対象とした。術前に^{99m}TC-Dimercaptosuccinic acid (以下DMSA) 腎シンチグラフィーを撮像し、腎瘢痕の有無や分腎機能を評価した。分腎機能は45%以上を正常とし、40～44%を軽度低下、20～39%を中等度低下、19%以下を高度低下とした (Table 1)。

手術は3日間の入院で行い、術後経過が問題なければ手術翌日に退院とした。膀胱鏡はWolf社製の8/9.8Fr, 6度の硬性膀胱鏡を用いた。全身麻酔下、碎石位で手術を開始し、尿管口の形態を確認後、Deflux metal needle[®]を用いてDeflux[®]を注入した。膀胱充満下での注入はDeflux[®]の膨隆を妨げる可能性があるため、生理食塩水の注入量は推定膀胱容量の1/4程度とした。注入方法は、subureteral transurethral injection (STING法)、hydrodistension implantation technique (HIT法)、もしくはその両方を用いた。Needleをできるだけ尿管の走行と一直線になるように操作し、尿管口が盛り上がり三日月状になるようにDeflux[®]を注入した。治療効果判定は、術後3カ月、15カ月でVCUGを行い、VUR grade I以下を「成功」、II以上を「残存」とした。VUR grade Iは、VURが消失した場合に「成功」とした。術後3カ

月のVCUGでVURを認めず、術後15カ月のVCUGでVURを認めた症例は「再発」とした。また、術後Deflux[®]による隆起の有無を術後1～3カ月の超音波検査で評価した。

統計解析は、Windows版Statcel4を用い、 χ^2 検定で $P < 0.05$ を有意な差とみなした。成功率については、術後3カ月のVCUGをもとに、尿管別に検討を行った。

結 果

初回のDeflux[®]注入療法での成功率は、65.3% (79/121尿管)であった。成功した79尿管中、69尿管でVURが消失し、10尿管はgrade Iに軽減した。VUR grade別の成功率は、grade Iが80% (8/10尿管)、grade IIが85.7% (24/28尿管)、grade IIIが56.3% (27/48尿管)、grade IVが57.1% (20/35尿管)であった (Table 2)。

臨床経過をFig. 1に示す。VURが残存した42尿管に対し、15尿管に再度のDeflux[®]注入療法を、16尿管に逆流防止術を施行した。経過観察とした11尿管中、4尿管でVURが自然軽快したが、5尿管では術後15カ月のVCUGにおいてもVURの残存を認め、3尿管で逆流防止術を施行した。また、成功した79尿管の内、68尿管

Table 2 Treatment results

VUR grade	成功率
grade I	80% (8/10尿管)
grade II	85.7% (24/28尿管)
grade III	56.3% (27/48尿管)
grade IV	57.1% (20/35尿管)
全体	65.3% (79/121尿管)

Table 1 Patient background

手術時平均年齢 (範囲)	5歳3カ月 (9カ月～14歳4カ月)
術後平均観察期間 (範囲)	4年1カ月 (3カ月～8年5カ月)
性別	男児 37例 女児 42例
患側	片側例 37例 両側例 42例
診断契機	fUTI 71例 水腎症 5例 低形成腎 2例 両親の希望 1例
VUR grade	grade I 10尿管 grade II 28尿管 grade III 48尿管 grade IV 35尿管
腎瘢痕	あり 30尿管 なし 87尿管 不明 4尿管
分腎機能	正常 78尿管 軽度低下 12尿管 中等度低下 9尿管 高度低下 3尿管 不明 19尿管

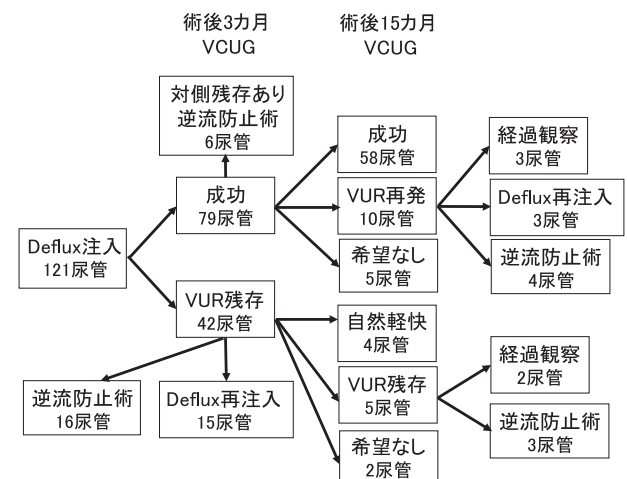


Fig. 1 Clinical course. The success rate of the first Deflux[®] injection therapy was 65.3% (79/121 ureters).

で術後15カ月のVCUGを施行し、10尿管にVURの再発を認めた(14.7%)。VURが再発した10尿管は、3尿管で経過観察、3尿管で再度のDeflux®注入療法、4尿管で逆流防止術を施行した。VURが残存もしくは再発した場合、治療の選択肢をご家族に提示し希望を踏まえた上で、治療方針を決定した。

Fig. 2にVURが再発した症例のVCUGを示す。術後3カ月のVCUGで、右VURは消失し(**Fig. 2A**)、左VURはgrade Iに軽減したが(**Fig. 2B**)、術後15カ月に両側VURの再発を認めた(**Fig. 2C**)。

Fig. 3に再度Deflux®注入療法を施行した18尿管の臨床経過を示す。再度のDeflux®注入療法の成功率は、61.1%(11/18尿管)であった。VURが残存した症例は、全例に逆流防止術が施行された。成功した11尿管の内、7尿管で術後15カ月のVCUGを施行し、2尿管で再発を認めた(28.6%)。また、18尿管中、再発例に再度のDeflux®注入療法を施行したものが3尿管であり、残存例に施行したものが15尿管であった。それぞれの成功率は、再発例で66.7%(2/3尿管)であり、残存例で60%(9/15尿管)であった($P=0.83$)。

術後合併症は、肉眼的血尿を3例(3.8%)、背部痛を2例(2.5%)で認めたが、肉眼的血尿は術後の翌日には改善し、背部痛も全例数日以内に改善した。経過中に水腎症が増悪した症例はなく、その他も重篤な合併症は認めなかった。腹痛の精査目的に施行した他院でのCTにお

いて、注入したDeflux®が遠位尿管結石と疑われた1例を経験した(**Fig. 4**)。術後にfUTIを、79例中、男児1例、女児3例の計4例に認めた(5.1%)。fUTIは、2例が術後1年以内、1例が術後1~2年以内、1例が術後2~3年以内に認めた。4例中、Deflux®注入療法後のVCUGにおいて、VURが残存した症例が3例、再発した症例が1例であった。抗生剤の予防内服は全例行っていないかった。4例中3例で逆流防止術が施行され、1例は経過観察されたが、その後はfUTIを認めることなく経過している(**Table 3**)。

術後3カ月の成功率について検討した結果を**Table 4**にまとめた。有意差を認めた因子はVUR gradeのみであり、grades I-IIではgrades III-IVと比較し、有意に初回のDeflux®注入療法での成功率が高かった($P=0.003$)。

Deflux®の注入量について、平均注入量は0.73 ml (0.1~2.3 ml)/尿管であった。また、成功例のDeflux®の平均注入量は0.75 ml (0.2~2.3 ml)/尿管であり、残存例の平均値は0.7 ml (0.1~1.6 ml)/尿管であった。有意差は出なかったが、注入量が0.5 ml/尿管以上の症例で成功率が高い傾向にあった($P=0.07$)。

術前の腎機能は、腎瘢痕の評価が可能であったものが117尿管、分腎機能の評価が可能であったものが102尿管であった。術前のDMSA腎シンチグラフィーにおいて、25.6%(30/117尿管)に腎瘢痕を認めた。両側VUR

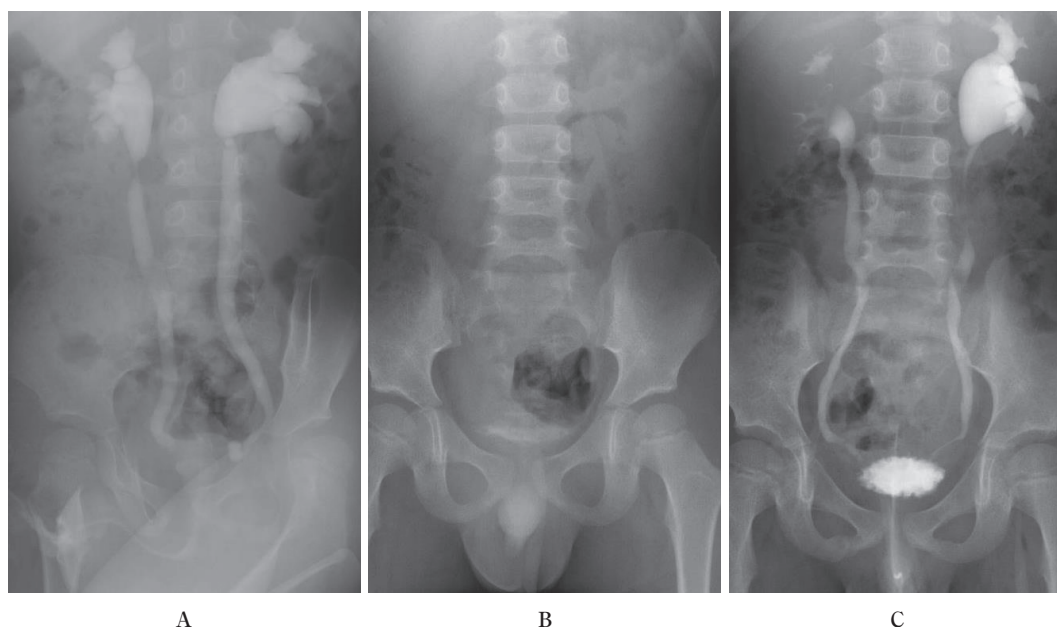


Fig. 2 The case of a 3-year-old boy with bilateral VUR grade IV preoperative VCUG (A). Right VUR had disappeared and left VUR grade I had improved at 3 months after surgery (B). Right VUR grade III and left VUR grade IV had recurred at 15 months after surgery (C).

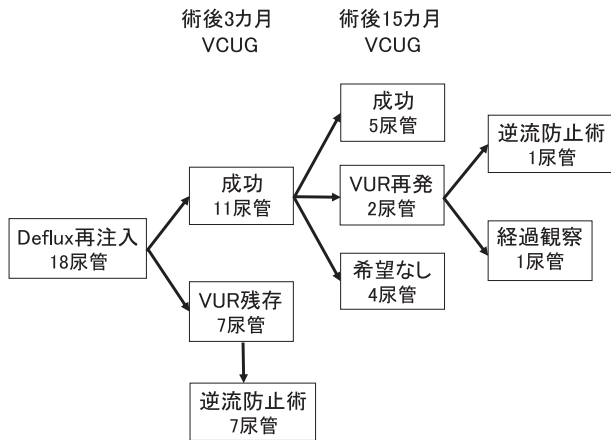


Fig. 3 Clinical course. Deflux® reinjection cases: The success rate of the second Deflux® injection therapy was 61.1% (11/18 ureters).



Fig. 4 A 5-year-old boy with Deflux implant was suspected of having a distal ureteral stone (arrow).

Table 3 Postoperative fUTI cases

症例	発症時期	術後3カ月 VCUG	術後15カ月 VCUG	追加治療
1	術後2か月	grade III残存	未施行	逆流防止術
2	術後9か月	grade III残存	未施行	逆流防止術
3	術後1年9か月	grade II残存	grade II残存	経過観察
4	術後2年3か月	VUR消失	grade III再発	逆流防止術

Table 4 Success rate at 3 months VCUG

		成功率	P 値
年齢	5歳未満	63.2% (36/57 尿管)	0.64
	5歳以上	67.2% (43/64 尿管)	
性別	男性	66.7% (36/54 尿管)	0.78
	女性	64.2% (43/67 尿管)	
VUR grade	grades I - II	84.2% (32/38 尿管)	0.003
	grades III - IV	56.6% (47/83 尿管)	
Deflux 注入量	0.5ml 未満	50.0% (13/26 尿管)	0.07
	0.5ml 以上	69.1% (65/94 尿管)	
手術方法	STING 法	62.9% (22/35 尿管)	0.37
	HIT 法	72.7% (32/44 尿管)	
	両術式の併用	58.5% (24/41 尿管)	
腎瘢痕	あり	53.3% (16/30 尿管)	0.15
	なし	67.8% (59/87 尿管)	
分腎機能	正常	70.5% (55/78 尿管)	0.16
	軽度低下	50.0% (6/12 尿管)	
	中等度低下	44.4% (4/9 尿管)	
	高度低下	33.3% (1/3 尿管)	
Deflux®による隆起	あり	69.2% (63/91 尿管)	0.24
	なし	57.1% (16/28 尿管)	
全体		65.3% (79/121 尿管)	

症例で、両側ともに腎瘢痕を認めた症例はなかった。分腎機能は、正常が 76.5% (78/102 尿管)、軽度低下が 11.8% (12/102 尿管)、中等度低下が 8.8% (9/102 尿管)、高度低下が 2.9% (3/102 尿管) であった。腎機能についても有意差は出なかったが、腎瘢痕を認めず、分腎機能が正常な症例で、成功率が高い傾向にあった ($P = 0.15$, $P = 0.16$)。

続いて初回の Deflux[®] 注入療法の成功例の内、術後 15 カ月の VCUG を施行した 68 尿管を対象とし、VUR の再発率について検討した (Table 5)。VUR の再発を 68 尿管中 10 尿管に認め、全体の再発率は 14.7% であった。有意差を認めた因子は、年齢のみであり、初回治療時に 5 歳未満の症例では 5 歳以上の症例と比較し、有意に VUR の再発率が高かった ($P = 0.013$)。5 歳未満群と 5 歳以上群では、VUR grade や腎瘢痕の有無など、患者背景に有意差はなかった。

術後 1~3 カ月の超音波検査で、68 尿管中 53 尿管に Deflux[®] による隆起を確認した (77.9%)。有意差は認めなかったが、Deflux[®] による隆起を認めた症例で、再発率が低い傾向にあった ($P = 0.14$)。

考 察

VUR に対する内視鏡下注入療法は 1980 年代に考案され、そこから O'Donnell と Puri により工夫が重ねられ、

STING 法として成熟し、1984 年にその治療成績が報告された⁵⁾。その後、1995 年に Stenberg らにより Deflux[®] が安全な注入材として開発され¹⁾、世界的に VUR 外科治療の第一選択の 1 つとして浸透していった。本邦でも 2010 年に保険収載され、VUR に対する安全で低侵襲な治療として広く普及している。「小児膀胱尿管逆流 (VUR) 診療手引き 2016」においても、VUR に対する外科的治療の第一選択の 1 つとして推奨されており、その適応は開放手術に準ずるとされている⁶⁾。ただし、保険適用は VUR grade II-IV 度であり、grade V 度に対しては保険適用外である。

Deflux[®] 注入療法の治療成績は、Puri らの 2 回の注入での VUR 改善率が 98.3% と良好な成績の報告⁷⁾ や、Garcia-Aparico らの 2 回目の注入を含めた成績と開放手術と比較し、手術成績に差がない (Deflux[®] 群 91% VS 開放手術群 100%) との報告⁸⁾ がある。一方、2010 年の「AUA guideline」では、開放手術での VUR 改善率が 98.3% であるのに対し、Deflux[®] 注入療法の 1 回での VUR 改善率は 83% とあり、開放手術には及ばないとされている⁹⁾。VUR grade 別の改善率は、Routh らが単回もしくは複数回 Deflux[®] 注入療法を施行した 7303 尿管のメタ解析を報告しており¹⁰⁾、grade I が 89%、grade II が 83%、grade III が 71%、grade IV が 59%、grade V が 62% としている。自験例における全体の成功率は

Table 5 Recurrence rate at 15 months for successful initial treatment

		再発率	P 値
年齢	5 歳未満	26.7% (8/30 尿管)	0.013
	5 歳以上	5.3% (2/38 尿管)	
性別	男性	15.2% (5/33 尿管)	0.92
	女性	14.3% (5/35 尿管)	
VUR grade	grades I-II	10.7% (3/28 尿管)	0.44
	grades III-IV	17.5% (7/40 尿管)	
Deflux 注入量	0.5 ml 未満	16.7% (2/12 尿管)	0.85
	0.5 ml 以上	14.5% (8/55 尿管)	
手術方法	STING 法	15.8% (3/19 尿管)	0.68
	HIT 法	18.5% (5/27 尿管)	
	両術式の併用	9.5% (2/21 尿管)	
腎瘢痕	あり	20.0% (3/15 尿管)	0.59
	なし	14.3% (7/49 尿管)	
分腎機能	正常	16.3% (8/49 尿管)	0.58
	軽度低下	33.3% (2/6 尿管)	
	中等度低下	0% (0/3 尿管)	
	高度低下	0% (0/1 尿管)	
Deflux [®] による隆起	あり	11.3% (6/53 尿管)	0.14
	なし	26.7% (4/15 尿管)	
全体		14.7% (10/68 尿管)	

65.3%であり、VUR grade 別では grade I が 80%, grade II が 85.7%, grade III が 56.3%, grade IV が 57.1%であった。諸家の報告と比較し VUR 改善率がやや低かったが、その理由として、自験例では術後3カ月の VCUG にて VUR の残存を認めた場合、経過観察とした症例が少ないことが挙げられる。術後3カ月の VCUG で VUR の残存を認めた 42 尿管中、16 尿管に開放手術を、15 尿管に2回目の Deflux[®]注入療法を施行していた。経過観察とした11尿管中4尿管で VUR が自然軽快しており、追加治療を施行した症例の中にも経過観察可能な症例が存在したと思われる。また、Deflux[®]注入療法の治療成績に関する報告は、患者背景、注入方法、注入回数、VUR 改善の定義など、条件が異なる部分が多く、直接比較することは難しいと思われる。

注入方法に関して、O' Donnell と Puri らによる STING 法は、膀胱尿管開口部の2~3mm 前方から穿刺し、尿管開口部の前方から膨隆を作成する方法である。これに対し、Kirsch らは2003年に HIT 法を報告した¹¹⁾。HIT 法は、膀胱灌流液の水圧により尿管口を開大させ、膀胱壁内尿管の後壁粘膜下を穿刺し、Deflux[®]の膨隆を尿管内に直接作成する方法である。STING 法と HIT 法を比較した報告としては、2016年に Yap らがメタ解析を報告している¹²⁾。Yap らは、1回目の Deflux 注入における VUR 消失率は、HIT 法が 82.5%, STING 法が 71.4% と HIT 法が優れていたが ($P < 0.0001$)、2回目の注入を含めると両者に差はなく、治療成績において両者に優劣はないとしている。自験例においても手術方法における有意差は認めなかった。一方、中村らは、内視鏡が尿管内に挿入可能な症例において、近位側の膀胱壁内尿管から尿管口に向かい順次系統的に複数回の Deflux[®]注入を行う systematic-multi-site HIT 法を報告しており、術後3年の VCUG における VUR 消失率が 88%, VUR 改善率が 100% と良好な成績を出している¹³⁾。Deflux[®]注入方法については、まだ検討の余地があると思われる。

続いて Deflux[®]注入療法の治療成績に関わる因子をおのおの検討した。有意差を認めた因子は VUR grade のみであり、その他の因子では有意差を認めなかった。ただし、Deflux[®]注入量が 0.5 ml 以上の症例、腎瘢痕を認めなかった症例、分腎機能が正常であった症例では成功率が高い傾向にあった。

Deflux[®]注入量に関して、注入量が 0.5 ml/尿管未満の症例では成功率が 50% (13/26 尿管)であったのに対し、0.5 ml/尿管以上の症例では 69.1% (65/94 尿管)であり、有意差は認めなかったが、0.5 ml/尿管以上の症例

で成功率が高い傾向にあった ($P = 0.07$)。藤本らは、粘膜固有層に注入した Deflux[®]は、3カ月経過するとその容量は 19% 縮小し、1年経過するとさらに 23% 縮小すると報告しており¹⁴⁾、Deflux[®]による膨隆を維持するために最低限の注入量は必要と考える。ただし、治療成功群と不成功群で Deflux[®]注入量に有意差を認めなかったという報告もあり¹²⁾、Deflux[®]注入量に関して一定の見解は得られていない。Deflux[®]注入量に成功率が比例するのではなく、最低限の注入量があれば、適切な深度で needle を刺入させ、限局した膨隆を作成することで VUR の消失に期待できるとと思われる。

腎瘢痕の有無での成功率は、腎瘢痕ありで 53.3% (16/30 尿管)、腎瘢痕なしで 67.8% (59/87 尿管)であり、有意差を認めなかったが、腎瘢痕を認めなかった症例で成功率が高い傾向にあった。同様に、分腎機能別での成功率においても、正常が 70.5% (55/78 尿管)、軽度低下が 50% (6/12 尿管)、中等度低下が 44.4% (4/9 尿管)、高度低下が 33.3% (1/3 尿管)であり、有意差は認めなかったが、分腎機能が正常な症例は成功率が高い傾向にあった。諸家の報告においても、有意差を認めないが、分腎機能が正常な症例では改善率が高い傾向にあった¹⁵⁾¹⁶⁾。ただし、分腎機能が低下している症例では VUR grade が高い傾向にあり、VUR grade が成功率にも影響していることが考えられる。また腎機能に関して、Choi らは、術前の VUR grade が高い症例や術後の超音波検査で Deflux[®]による隆起が確認できない症例は、術後に fUTI を発症しなかった場合でも分腎機能が低下する可能性があるとして報告しており¹⁷⁾、そのような症例では、より慎重に腎機能を経過観察する必要があると思われる。

Deflux[®]注入療法による術後合併症として、肉眼的血尿、背部痛、尿閉、尿路感染症、水腎症などが挙げられる。自験例においては、再注入も含めて肉眼的血尿を3例 (3.8%)、患側の背部痛を3例 (3.8%) で認めたのみであり、その他重篤な合併症は認めなかった。また、肉眼的血尿は術後の翌日に消失し、背部痛も数日以内に改善しており、Deflux[®]注入療法はやはり安全な手技であると考えられた。また、経過中に水腎症が増悪した症例は認めなかった。ただし、経過中に水腎症が増悪し、術後1年11カ月で腎機能の廃絶を認めたという報告もあり¹⁵⁾、超音波検査での長期的な経過観察と適切なタイミングでの外科的治療介入は必要である。その他の合併症として、注入した Deflux[®]が、遠位尿管結石や膀胱結石との鑑別が困難となる報告が散見される¹⁸⁾。自験例においても、腹痛の精査目的に施行した他院での CT にお

いて、注入した Deflux[®]が遠位尿管結石と疑われた1例を経験した (Fig. 4)。当院受診時には症状は消失しており、水腎もないため、経過観察の方針となり、現在まで症状の再発もなく経過している。

術後 fUTI は、男児1例、女児3例の計4例 (5.1%) に認め、諸家の報告においても5%前後であり、同等の結果であった⁸⁾¹⁹⁾。4例中3例は、術後3カ月の VCUG で VUR の残存を認めたが、1例は術後15カ月の VCUG で VUR が再発した症例であった。追加治療は、4例中3例で逆流防止術が施行され、1例は fUTI 後の DMSA 腎シンチグラフィーで術前と変化がなかったため、経過観察とされた。経過観察とされた症例は、その後 fUTI なく経過している。Chertin らは、明らかな fUTI を認めた際には、VUR の再発や対側の新たな VUR を除外するために VCUG の再評価が必要と述べている²⁰⁾。一方、Friedmacher らは、術後1回目の fUTI では VCUG の再検をしておらず、術後2回目の fUTI を認めた場合や1回目の fUTI の際に超音波検査で水腎症を認めた場合に、VCUG の再検を行っていた¹⁹⁾。術後の fUTI に対する VCUG の再検は、議論の余地はあるが、少なくとも2回以上 fUTI を認めた場合は VUR の再発や対側の新たな VUR の出現が予測されるため、VCUG の再検が望ましいと思われる。

VUR の再発について、長期成績の報告では、Deflux[®]治療後の再発率は13~32%とされており^{2)~4)}、その再発率の高さから、当院では術後3カ月時だけでなく、15カ月時にも VCUG を施行している。自験例においても、術後15カ月の VCUG を施行した68尿管中10尿管に VUR の再発を認め (14.7%)、諸家の報告と同等の結果であった。

VUR の再発に関わる因子をおおの検討した。有意差を認めた因子は年齢のみであり、その他の因子では有意差を認めなかった。ただし、術後の超音波検査で Deflux[®]による隆起を認めた症例では、再発率が低い傾向にあった。

年齢に関して、5歳未満の再発率が26.7% (8/30尿管)であったのに対し、5歳以上の再発率は5.3% (2/38尿管)であった ($P = 0.013$)。再発率について、年齢が関与するという報告は散見されなかったが、Dogan らは、月齢が54カ月未満の患児では、54カ月以上の患児と比較し、VUR の消失率が低いと報告しており²¹⁾、また Coletta らは、VUR 再発のリスクとして排尿障害を挙げている¹⁶⁾。排尿が自立していない患児では、Deflux[®]治療成功後に排尿障害が出現し、VUR の再発に繋がる可能性があるため、より長期的な経過観察が必要と考えら

れた。

当院では、VUR の再発率の高さから、15カ月時に VCUG を施行しているが、藤本らは、Deflux[®]注入療法の長期成績の安定化と確信が得られた現在では、初回治療後3カ月目に1回目の VCUG、その後は fUTI などの臨床症状の問診、尿検査、超音波検査、核医学検査を用いた経過観察で良いと報告している²²⁾。自験例の結果からも、Deflux[®]注入時に5歳以上の症例では、VUR の再発の可能性は低く、15カ月時の VCUG を省略できる可能性があると考えられた。VCUG は侵襲的な検査であり、Deflux[®]療法後の経過観察の方法については今後とも検討を重ねていく必要があると思われる。

本検討における限界は、自験例では VUR grade II 以上を「残存」としたが、grade I 以上を「残存」としている報告や、grade III 以上を「残存」としている報告もあり、VUR の「残存」の定義に関して一定の見解が得られていないことが挙げられる。また、患者の条件も様々であり、諸家の報告との比較が難しかった。さらに、単一施設における後ろ向き観察研究のため、症例数が少なく、症例に偏りがある可能性が考えられる。今後も、多施設による症例の蓄積や前向き研究により、Deflux[®]注入療法の適応や経過観察の方法について検討していく必要があると思われる。

結 語

原発性 VUR に対し、Deflux[®]注入療法を施行した79例の臨床的検討を行った。成功率は65.3%であり、重篤な合併症を認めず、Deflux[®]注入療法は安全で有効な治療法であると考えられた。ただし、その再発率の高さから、尿検査、超音波検査、核医学検査などを用いた長期的な経過観察が必要である。

15カ月時の VCUG については、Deflux[®]注入時に5歳以上の症例では VUR の再発の可能性は低く、省略できる可能性がある。症例に応じて15カ月時の VCUG の必要性を判断するなど、経過観察の方法については今後とも検討していく必要があると思われる。

文 献

- 1) Stenberg, A. and Lackgren, G.: A new bioimplant for the endoscopic treatment of vesicoureteral reflux: experimental and short-term clinical results. *J. Urol.* **154**: 800-803, 1995.
- 2) Lackgren, G. et al.: Long-term followup of children treated with dextranomer/hyaluronic acid copolymer for vesicoureteral reflux. *J. Urol.* **166**:

- 1887-1892, 2001.
- 3) Lee, E. K. et al.: Long-term followup of dextranomer/hyaluronic acid injection for vesicoureteral reflux: late failure warrants continued followup. *J. Urol.* **181**: 1869-1874, 2009.
 - 4) Holmdahl, G. et al.: The Swedish reflux trial in children: II. Vesicoureteral reflux outcome. *J. Urol.* **184**: 280-285, 2010.
 - 5) O'Donnell, B. and Puri, P.: Treatment of vesicoureteric reflux by endoscopic injection of Teflon. *Br. Med. J.* **289**: 7-9, 1984.
 - 6) 日本小児泌尿器科学会 学術員会編: 小児膀胱尿管逆流 (VUR) 診療手引き 2016. 日小泌尿会誌. **25**: 64-68, 2016.
 - 7) Puri, P. et al.: Subureteral dextranomer/hyaluronic acid injection as first line treatment in the management of high grade vesicoureteral reflux. *J. Urol.* **176**: 1856-1859, 2006.
 - 8) Garcia-Aparicio, L. et al.: Randomized clinical trial comparing endoscopic treatment with dextranomer hyaluronic acid copolymer and Cohen's ureteral reimplantation for vesicoureteral reflux: long-term results. *J. Pediatr. Urol.* **9**: 483-487, 2013.
 - 9) Peters, C. A. et al.: Summary of the AUA guideline on management of primary vesicoureteral reflux in children. *J. Urol.* **184**: 1134-1144, 2010.
 - 10) Routh, J. C. et al.: Dextranomer/hyaluronic acid for pediatric vesicoureteral reflux: systematic review. *Pediatrics.* **125**: 1010-1019, 2010.
 - 11) Kirsch, A. J. et al.: Minimally invasive treatment of vesicoureteral reflux with endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid copolymer: The Children's Hospitals of Atlanta experience. *J. Urol.* **170**: 211-215, 2003.
 - 12) Yap, T. L. et al.: STING versus HIT technique of endoscopic treatment for vesicoureteral reflux: A systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* **51**: 2015-2020, 2016.
 - 13) 中村 繁・他: 膀胱尿管逆流症 (VUR) に対する systematic-multi-site HIT (hydrodistension implantation technique) によるデフラックス注入療法. 泌外. **28**: 639-641, 2015.
 - 14) 藤本隆夫・他: Nonanimal stabilized hyaluronic acid/Dextranomer Gel (Deflux[®]) を用いた膀胱尿管逆流症に対する内視鏡治療. 日小外会誌. **46**: 220-228, 2010.
 - 15) 長沼英和・他: 当院における膀胱尿管逆流に対するデフラックス注入療法の治療成績. 泌外. **29**: 999-1006, 2016.
 - 16) Coletta, R. et al.: Patients with a history of infection and voiding dysfunction are at risk for recurrence after successful endoscopic treatment of vesico ureteral reflux and deserve long-term follow up. *Urol. Ann.* **4**: 19-23, 2012.
 - 17) Choi, W. et al.: Long-term outcomes of endoscopic anti-reflux surgery in pediatric patients with vesicoureteral reflux: urinary tract infection, renal scarring, and predictive factors for success. *J. Korean. Med. Sci.* **33**: e240, 2018.
 - 18) 松本富美・他: 遠位尿管結石と紛らわしい Deflux[®] implant calcification の1例. 日泌尿会誌. **108**: 49-51, 2017.
 - 19) Friedmacher, F. et al.: Endoscopic injection of dextranomer/hyaluronic acid as first line treatment in 851 consecutive children with high grade vesicoureteral reflux: efficacy and long-term results. *J. Urol.* **200**: 650-655, 2018.
 - 20) Chertin, B. et al.: Renal scarring and urinary tract infection after successful endoscopic correction of vesicoureteral reflux. *J. Urol.* **182**: 1703-1707, 2009.
 - 21) Dogan, H. S. et al.: Factors affecting the success of endoscopic treatment of vesicoureteral reflux and comparison of two dextranomer based bulking agents: Does bulking substance matter? *J. Pediatr. Urol.* **11**: 90.e1-e5, 2015.
 - 22) 藤本隆夫: 膀胱尿管逆流: Deflux 注入. 小児外科. **49**: 215-220, 2017.

THE OUTCOME OF ENDOSCOPIC INJECTION OF DEXTRANOMER/HYALURONIC ACID COPOLYMER FOR PRIMARY VESICoureTERAL REFLUX

TOMOYA NAO, AKIKO HARUNA AND YOSHIFUMI SUGITA

Hyogo Prefectural Kobe Children's Hospital, Hyogo, Japan

JUN AJIKI

Department of Urology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

Abstract :

PURPOSE : Endoscopic injection of Dextranomer/Hyaluronic acid Copolymer (Deflux[®]) is widely known as a minimally invasive treatment for vesicoureteral reflux (VUR). We herein report the results of Deflux[®] injection therapy at our institution.

MATERIALS AND METHODS : A total of 79 patients (37 boys and 42 girls) with a mean age of 5 years and 3 months (range : 9 months to 14 years and 4 months) underwent Deflux[®] injection therapy for primary VUR between January 2011 and November 2017. Postoperative voiding cystourethrography (VCUG) was performed 3 and 15 months after surgery. The treatment effect was evaluated as VCUG 3 months after surgery, and VUR grade I or lower was "successful" and grade II or higher was "residual".

RESULTS : The success rate of first Deflux[®] injection therapy 3 months after surgery was 65.3% (79/121 ureters). Of the 79 ureters successfully treated by the first injection, 68 ureters were evaluated 15 months after the operation, and recurrence was observed in 10 of them (14.7%). Regarding the recurrence of VUR, the recurrence rate of patients aged 5 years or older at the time of Deflux[®] injection was significantly lower than that of patients aged younger than 5 years ($P = 0.013$).

CONCLUSIONS : Due to the high recurrence rate of Deflux[®] injection therapy, long-term follow-up is required after surgery, but VUR recurrence is unlikely to occur in patients aged 5 years or older after Deflux[®] injection, and 15 months after surgery. It was thought that VCUG could be omitted.

(Nishinohon J. Urol. **83** : 22-30, 2021)

key words : Dextranomer/Hyaluronic acid Copolymer, endoscopic injection, vesicoureteral reflux
