

逆流性腎症診療 ～過去, そして未来へ～

愛媛大学医学部附属病院泌尿器科

西村 謙一*

(受付日: 2023 年 1 月 4 日)

抄録:

膀胱尿管逆流は先天性腎尿路奇形の中でも一般的な疾患の一つで有熱性尿路感染の原因となる。有熱性尿路感染により腎実質に瘢痕 (scar) が形成され, 将来の腎機能に影響を与える。そして, 逆流性腎症とは膀胱尿管逆流に腎実質障害を随伴するものと定義している。今回, 逆流性腎症について現在の知見を見直し 10 年後に小児発症の末期腎不全患者が減少するためにどうすればいいかを考える。

(西日泌尿, 85 : 243-246, 2023)

キーワード: 逆流性腎症, 膀胱尿管逆流, 腎盂腎炎

はじめに

膀胱尿管逆流は先天性腎尿路奇形の中でも一般的な疾患の一つである。膀胱尿管逆流は, 有熱性尿路感染の原因になると考えられている。そして, 有熱性尿路感染によりしばしば腎実質に瘢痕が認められ, 将来の腎機能に影響を与える。疾患への理解, 医療の発展によって逆流性腎症が原因で末期腎不全となる症例は年々減少している。しかし, その内訳をみると成人発症の末期腎不全患者は減少傾向にあるものの小児発症の末期腎不全患者の割合は 20 年間変わっていない (Fig. 1)¹⁾。

今回, 逆流性腎症について現在の知見を見直し 10 年後に小児発症の末期腎不全患者が減少するためにどうすればいいかを考える。

逆流性腎症の概念

逆流性腎症とは, 腎実質に瘢痕を形成することで, 蛋白尿や高血圧をきたし末期腎不全に至る可能性があるといわれている。

古来逆流性腎症は小児期の尿路感染症の再発に起因する腎臓病と考えられていたため, 慢性腎盂腎炎と呼ばれていた。その後, 膀胱尿管逆流により腎盂尿がネフロンへ流入することが初期の病態だとして 1973 年 Bailey²⁾

によって, 腎盂腎炎ではなく逆流性腎症だと提唱された。現在, 膀胱尿管逆流に腎実質障害を随伴するものを逆流性腎症と定義している³⁾。

逆流性腎症の病態

逆流性腎症の発生は, 感染・先天的要因・流体力学的要因が複雑に絡み合っている。

・感染

CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) を伴わない初回 UTI (Urinary tract infection) の子ども 345 人を対象に 2 年間追跡して有熱性尿路感染症の回数と腎瘢痕について調査した報告がある⁴⁾。その結果, 女子 307 人, 男子 38 人であった。平均年齢 19.4 カ月, 膀胱尿管逆流患者は 221 人であった。有熱性尿路感染症 1 回後の腎瘢痕の発生率は 2.8%, 2 回後では 25.7% (オッズ比 11.8 倍), 3 回以上では 28.6% (オッズ比 17.7 倍) であった。つまり, 有熱性尿路感染症の罹患回数の増加とともに腎瘢痕のリスクは上昇する。

では, 感染を抑えれば腎瘢痕の形成は抑えられるのだろうか? 両側膀胱尿管逆流 (Grades 3-5) の 52 例 (男児: 25 例, 女児: 27 例) を対象に, 予防内服群と手術群の 2 群に分け, 感染をコントロールした状態で腎機能の変化を長期的に解析した報告がある⁵⁾。その結果, 予防内服群と手術群では 4 年後の腎機能に差はなかった。

つまり, 逆流性腎症診療において感染をコントロール

* 〒791-0295 愛媛県東温市志津川
TEL 089-960-5356, FAX 089-960-5358

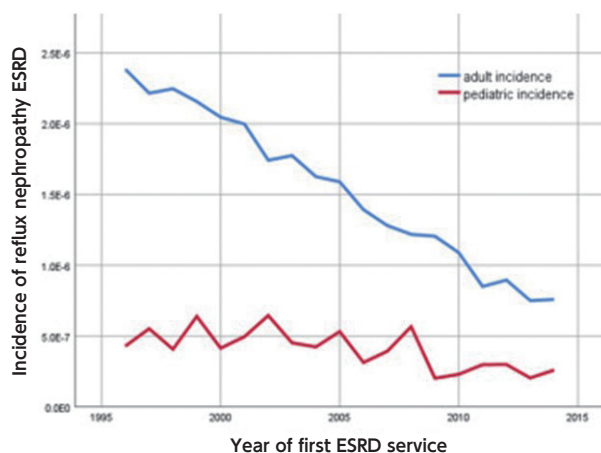


Fig. 1 End-stage renal failure due to reflux nephropathy¹⁾

することが重要であることがわかる。

また、Patrick ら⁶⁾ は腎盂腎炎モデルマウスを用い感染に続く免疫反応が瘢痕を形成していることを示した。免疫反応を抑えることが瘢痕形成の抑制につながると考え、腎盂腎炎発症早期にステロイドを追加投与する臨床試験が行われた^{7,8)} が、いずれの試験もステロイドによる瘢痕抑制効果を示すことができなかった。残念ながら、腎瘢痕の形成を抑制する薬剤は見つかっていない。今後は、T 細胞や B 細胞をターゲットとした免疫抑制剤も有効か検討する必要がある。

・ 先天的要因

Assael ら⁹⁾ は、先行する尿路感染なく VUR (Vesicoureteral reflux) と診断された 108 症例のうち、36% に腎障害が認めたと報告した。先天的要因として、胎生期に起こる VUR が機能的閉塞として作用し、腎の低・異形成を誘導し、低形成腎や異形成腎となる。生後、徐々に腎機能が悪化し逆流性腎症となると考えられている³⁾。

小児の慢性腎臓病 (CKD ; chronic kidney disease) の原因をまとめた報告によると、Hypodysplasia and VUR が 24.7% と CKD の原因疾患として最も多い原因であった¹⁰⁾。しかし、VUR 単独での項目はなくあくまで CAKUT を合併した VUR が CKD の原因であった (Fig. 2)。先天的要因としては、CAKUT の合併が大きな要因であることが示唆される。しかし胎児期の VUR が腎の形成に与える影響は不明である。今のところ CAKUT の遺伝子に関する報告は散見するが、責任遺伝子の同定までには至っていない。

・ 流体力学的要因

腎盂腎炎後の腎瘢痕のリスクに関するメタ解析では、

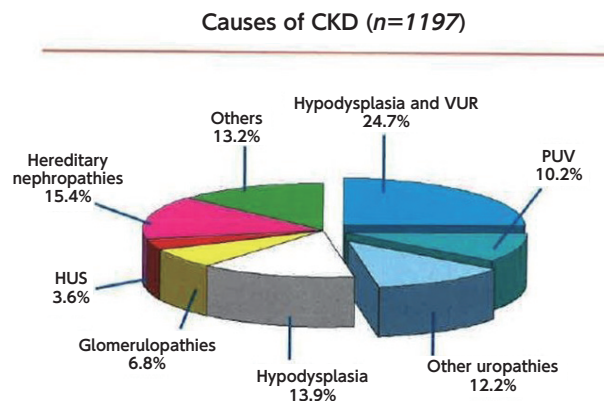


Fig. 2 Causes of CKD in children¹⁰⁾

VUR を伴う場合は、伴わない場合より腎盂腎炎発症後の腎瘢痕の発症率が高かった (オッズ比 2.8 for patient)¹¹⁾。膀胱の尿が尿管へ逆流するという流体力学的な要因により腎瘢痕が形成される可能性が示唆される。

Loftus ら¹²⁾ は、VUR に伴う腎内逆流 (IRR : Intrarenal reflux) により腎実質障害が生じることを組織学的に説明した。

IRR をきたす腎盂内圧に関して 1978 年 Funston ら¹³⁾ によって報告された。彼らは 12 歳以下の 100 例の献体の腎臓を用いて、尿管から 9Fr カテーテルを腎盂内に挿入し造影剤を注入、IRR が生じる腎盂内圧を測定した。その結果、新生児では腎盂内圧がわずか 3 cmH₂O で IRR が発生するが、年長児では 70 cmH₂O に上昇して初めて IRR が生じることがわかった。非常に貴重な研究ではあるが、当時の X 線の画像精度を考慮すると再評価する必要がある。また、組織学的に IRR が発生する腎盂内圧については未だ明らかになっていない。

Next 10 years

10 年後逆流性腎症を原因とする小児発症の末期腎不全患者を減少させるためには、感染・先天的要因・流体力学的要因それぞれの課題をクリアする必要がある。先に述べたように感染に関して、手術や予防内服といった感染の制御をさらに発展させるとともに、腎瘢痕を形成する免疫細胞をいかに抑制するかが課題である。また、先天的要因に関して、胎生期における VUR が腎の形成に与える影響はまだ明らかではなく、遺伝子に関してまだまだ未解明である。

そして、流体力学的な課題として、①腎盂内圧の測定方法、②腎盂内で起こる尿の動きの解析があげられる。

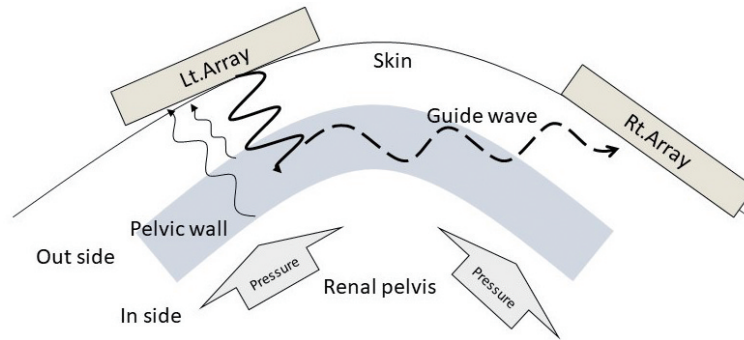


Fig. 3 The wave received from the left array is used to measure the thickness of the renal pelvis wall. At the same time, the guided wave propagated from the right array is measured for inverse analysis of elastic parameters.

現在我々愛媛大学は、流体力学的な課題の解決を目指して2つの研究を行っているので紹介する。

① 腎盂内圧の測定方法

古来より腎盂内圧の測定といえば、1960-70年代に考案された Whitaker 検査である。経皮的に腎盂内に直接カテーテルを挿入することで腎盂内圧を実測する方法で、現在でも腎盂内圧を測定する唯一の方法である。しかし、問題点として侵襲的検査、小児に対しては全身麻酔が必要であることから、日常臨床で Whitaker 検査を用いる機会は少ない。

そこで、われわれは愛媛大学工学部とともに腎臓穿刺を行わない非侵襲的な腎盂内圧測定法の研究開発を行っている。本研究では、Fig. 3に示すように送信用アレイプローブ（左）によって腎盂壁にガイド波を発生させる。ガイド波は境界上を伝搬する超音波の総称であり、ウエーブガイドに沿って伝搬する。工学分野や地震学ではよく知られた波動であり、分散性および重畳性を有するため、周波数毎に音速や伝搬モードが異なるという特徴がある。すなわち、周波数を変えれば異なる伝搬モードが励起するため、受信用アレイプローブ（右）で計測された超音波のモード形状や速度を基に構成則を逆解析することで腎盂内の圧力を測定する方法である。10年後、非侵襲的な腎盂内圧測定が可能となり、逆流性腎症の病態がさらに解明されることを期待する。

② 腎盂尿管内の尿の動き

腎実質で産生された尿がどのように腎盂から尿管へ流れるか、そして、膀胱尿管逆流によって生じる尿の逆流が腎盂内でどのような乱流を引き起こしているか、いまだ不明である。我々は、名古屋大学工学部とともに腎盂内での流体を解明する研究を行っている。(Fig.

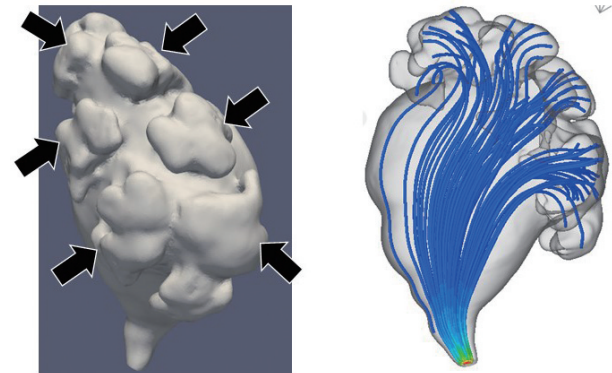


Fig. 4 The left figure shows a reconstructed 3D image based on the CT image. Arrows indicate imaginary urine production sites. The right figure shows a simulated movement of urine from the renal pelvis to the ureter.

4) 10年後、腎盂－尿管の尿の流れが解明されることで、逆流性腎症をきたす形態的な素因が解明され、小児発症の末期腎不全患者が減少することを期待する。

最 後 に

Next 10 years を見据えて考えるべき問題は、過去 20 年間逆流性腎症に伴う小児末期腎不全の発症率が減少していない点である。この問題の解決の一助となるように我々は工学部と連携して流体や圧測定の研究をしている。

文 献

- 1) Laura B. C. et al.: *Pediatr Urol*. 2020 Oct; 16: 566.e1-566.e7. doi: 10.1016/j.jpuro.2020.06.023. Epub 2020 Jun 26.
- 2) Bailey, R.: The relationship of vesico-ureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelo-

- nephritis – reflux nephropathy. *Clinical Nephrology*. **1**: 132–141, 1973.
- 3) 日本小児泌尿器科学会；小児泌尿器科学. 診断と治療社. 東京. 2021.
 - 4) Shaikh, N. et al.: Association of renal scarring with number of febrile urinary tract infections in children. *JAMA Pediatr*. **173**: 949–952, 2019.
 - 5) Smellie J. M. et al.: Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet*. **357**: 1329–1333, 2001.
 - 6) Patrick, D. et al.: Renal scar formation and kidney function following antibiotic-treated murine pyelonephritis. *Dis Model Mech*. **10**: 1371–1379, 2017.
 - 7) Shaikh, N. et al.: Corticosteroids to prevent kidney scarring in children with a febrile urinary tract infection: a randomized trial. *Pediatric Nephrol*. **35**: 2113–2120, 2020.
 - 8) Rius-Gordillo, N.: Dexamethasone to prevent kidney scarring in acute pyelonephritis: a randomized clinical trial. *Pediatr. Nephrol*. **37**: 2109–2118, 2020.
 - 9) Assael, B. M. et al.: Congenital reflux nephropathy: a follow-up of 108 cases diagnosed perinatally. *Br. J. Urol*. **82**: 252–257, 1998.
 - 10) Hewitt, I. et al.: Vesicoureteral reflux is it important to find? *Pediatr. Nephrol*. **36**: 1011–1017, 2021.
 - 11) Faust, W. C. et al.: Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *J. Urol*. **181**: 290–297, 2009.
 - 12) Loftus, C. et al.: High pressure endoscopic irrigation: impact on renal histology. *Int. Braz. J. Urol*. **47**: 350–356, 2021.
 - 13) Funston, M. R. et al.: Intrarenal reflux--papillary morphology and pressure relationships in children's necropsy kidneys. *Br. J. Radiol*. **51**: 665–670, 1978.

REFLUX NEPHROPATHY – PAST AND FUTURE –

KENICHI NISHIMURA

Department Urology, Ehime University School of Medicine, Toon, Japan

Abstract :

Vesicoureteral reflux is a common congenital renal–urinary tract anomaly and causes f-UTI. In turn, f-UTI causes scarring of the renal parenchyma, which may affect future renal function. Reflux nephropathy is defined as vesicoureteral reflux accompanied by renal parenchymal damage. We review the current knowledge of reflux nephropathy and discuss how to reduce the number of pediatric patients with end-stage renal failure in the next 10 years. (Nishinohon J. Urol. **85**: 243–246, 2023)

key words : reflux nephropathy, vesicoureteral reflux, nephritis
