

## 特集 小児泌尿器科疾患における治療法選択のための画像診断

### 2. 膀胱尿管逆流症(VUR)における画像診断と治療法の選択

中井秀郎, 浅沼 宏, 田島英治, 宍戸清一郎

東京都立清瀬小児病院 泌尿器科

#### *Diagnostic Imaging and Treatment Selection in Primary VUR*

Hideo Nakai, Hiroshi Asanuma, Eiji Tajima, Seiichiro Shishido

*Department of Pediatric Urology, Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital*

#### Abstract

Selection of treatment modalities for VUR, surgical or conservative, was described based upon some important imaging diagnostic findings especially on VCUG and DMSA renoscintigraphy.

Basically, the treatment modality is selected according to two important principles, i.e. the severity of VUR and renal lesion, evaluated by these two diagnostic tools. High grade VUR in the international reflux grading system and/or detection of multiple or diffuse renal parenchymal lesions has been deemed as the finding of surgically indicated cases. However, recent predominance of high grade VUR in infancy sometimes precludes practical application of this grading system to that age group for treatment selection. Moreover, recent knowledge of the prevalence of high pressure voiding in male infants with primary VUR affords us some insight for treatment selection. Some of the voiding dysfunction encountered in young children often contributes to reflux and UTI, to which we clinicians have to pay more attention in selecting treatment modality.

In this paper, we reviewed the pathogenesis of reflux, UTI and accompanying renal lesions and presented some of the imaging diagnostic findings indicative of that pathogenesis and its severity.

**Keywords :** VUR (vesicoureteric reflux), VCUG (voiding cystourethrography), Renoscintigraphy, Voiding dysfunction

#### はじめに

小児におけるVUR(膀胱尿管逆流症)は、第一に尿路感染症の原疾患として、第二にしばしば合併する腎病変が将来の腎機能予後を規定する点で、その診断治療が重要である。最近は、診断技術の向上や疾患に対する啓蒙もあいま

て、乳児症例が増加した。また、従来考えられていた以上に、乳幼児の一過性の排尿機能異常により引き起こされるVURの頻度が高いことも注目されている。このような背景にも言及しつつ、原発性VURの治療法選択について、画像検査所見を中心に概説する。

## VURの画像検査

VURにおける逆流現象の画像診断には、VCUG（排尿時膀胱尿道造影）、RI study、超音波検査などが行われる。スクリーニング診断に関しては、簡便な超音波検査の実用性、あるいは、経過観察に関してはレントゲン被曝の少ないRI cystographyの有用性、経済性などが議論されることがあるが、確定診断や治療方法の選択に際しては、現状ではVCUGが不可欠である。なぜなら、微細な形態の観察、機能面での評価などに最大の情報量を提供するからである。

一方、VURに合併する腎病変の画像診断には、腎シンチ、超音波検査が頻用される。治療選択には、腎病変の重症度も考慮されるため、このような検査が重要である。超音波検査は、簡便で、腎のサイズを追跡することによって腎発育の経過観察に有用である。VURの治療適応、治療法選択には、腎病変の分布状況や分腎機能評価が可能なDMSA腎シンチが必要である。

## VURの治療選択の基本

VURの治療選択には、第一にそのVURの重症度診断、第二にVURの発生原因に関する診断が重要である。なぜならば、重症のVURの場合は早急にこれを防止する手術が必要であり、一方でVUR発生の原病巣や原因病態がある場合には、その治療がVURそのものに対する治療より優先されるからである。

冒頭に述べたように、VURを有する小児は、尿路感染を発症し、腎障害あるいはそのリスクを有する。しかし予防的抗菌療法により8～9割の症例で尿路感染の再発が防止され、周知のとおり最終的には自然消失してしまう症例も少なくはない。診断時から血清クレアチニン値の上昇を伴うような腎機能障害を有する症例は、むしろ例外的である。したがって、VURを有する多くの症例において、それがどの程度重症なのかの判定は、1)尿路感染の発症や再発の可能性、2)最終的に(学童期以降)VURが消失し

ない可能性、3)現存する腎障害の程度や将来の腎障害の可能性、の三者を予想して行うことになる。このような可能性をいかにしてVCUGとDMSA腎シンチによって評価し、手術適応と決定するか否かが第一の焦点となる。

第二には、VURの発生原因に関する診断である。二分脊椎症などの神経因性膀胱における下部尿路機能障害や後部尿道弁などの器質的尿道閉塞に合併するVURを続発性と総称するのに対し、これら下部尿路閉塞を認めないVURは原発性とみなされる。続発性VURは、原発病巣(尿道通過障害)や病態(高圧膀胱)の治療を行わない限り、保存的、手術的にも治癒せしめることはできない。多くの続発性VURは、合併する基礎疾患を画像検査からも比較的容易に発見、診断可能である。しかしながら、最近では、乳児期から幼児期につらなる排尿機能発達における一過性の機能異常が着目され、原発性VURの中にこのような病態が多く含まれることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。この場合も続発性VUR同様、排尿機能異常に配慮することなくしては、VURの治療成績は低下する。続発性VURの典型例と比べて、このようなタイプを画像検査から発見、診断するには症状の診断、あるいは、画像の読影に技術を要する。不顕性の下部尿路障害や機能的排尿障害をVCGによっていかに評価できるのかが、第二の焦点となる。

## 膀胱尿管逆流現象の重症度

### 1. VUR国際分類

VURを有する症例がどの程度重症なのかの診断は、VUR国際分類に基づいた「膀胱尿管逆流現象」の重症度を基準とする方法が確立されている。この重症度とは、膀胱尿管接合部逆流防止機構の不全の程度であり、従来からVCUGでの造影剤の逆流程度(逆流量と考えてよい)で評価されてきた。逆流防止機構不全が強ければ逆流量が増加し、逆流量が増加すれば逆流時の尿管径や屈曲蛇行が増大増強し、腎盂腎杯が拡大する。国際分類は、腎盂尿管の拡張、尿管の屈曲蛇行、腎杯の拡張程度といった画像所見

を、実際には計れない逆流量に相関する指標としてgradingの基準としていることが実は大きなポイントである。

高度VUR(国際分類grade 4, 5)は、両側性にせよ片側性にせよ、中等度軽度VURより、1)自然消失しにくく(同じgradeなら両側性は片側性より自然消失しにくい)、2)尿路感染を発症しやすい、また、3)所属腎に腎病変を合併する頻度がより高い点などが明らかである。

われわれの施設では、幼児期での高度VUR、学童期でのgrade 3 VURは、原疾患、基礎病態がなければ、尿路感染の合併がなくても、原則的に逆流防止術の適応としている。

## 2. 乳児原発性VURでの評価

最近では乳児症例の発見機会が増加し、比較的高頻度に高度VUR症例に遭遇するようになった。このような症例の重症度を、従来からのVUR国際分類一辺倒で評価すると誤りを犯しやすい。なぜなら、乳児年齢では、年少であればあるほど腎盂尿管壁の伸展性が高いため、年長児と同程度の逆流防止機構の不全でも腎盂尿管の拡張程度が著明となるからである。乳児VUR症例のVUR gradeが年長児に比べて全般的に高いのは、おしなべて、この年齢での腎盂尿管平滑筋構築の特殊性に基づくものと解釈すべきである。1歳未満乳児でのgrade 4 原発性VURに対しては、米国泌尿器科学会のガイドラインでも保存的治療が推奨されている<sup>2)</sup>。われわれの施設でも幼児期と乳児期とでは、grade 4に対

しては、別扱いであり、乳児期では、予防的抗菌療法が奏効する限り原則手術適応としていない。

## 3. 尿管膀胱接合部に合併する通過障害の評価

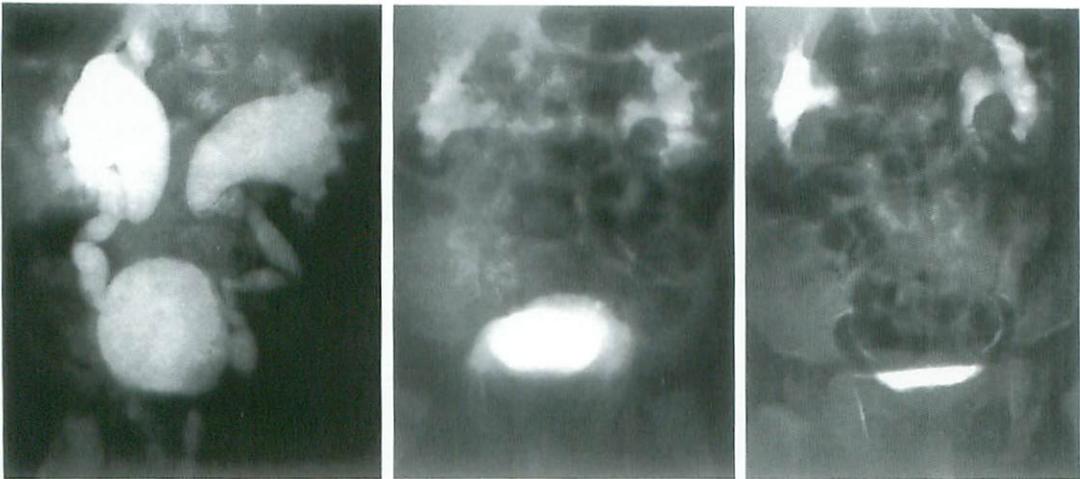
尿管の拡張が著しい、いわゆる逆流性巨大尿管では、膀胱尿管接合部の軽度の通過障害や尿管壁平滑筋の形成不全を合併していることがあり、この場合、逆流量が少なくとも本来の器質的機能的通過障害に起因する尿管拡張のため、高度VURに相当するVCUG所見を呈することがある。逆流量が大きいために巨大尿管を呈している場合(狭義の高度VUR)と、尿管膀胱接合部の通過障害も関与して、逆流量が少ないにもかかわらず巨大尿管を呈している場合(これを限定して逆流性巨大尿管と命名し高度VURと区別するのがわれわれの考え方である)とでは、病態、臨床経過が異なる事実を従来から筆者らは強調してきた<sup>3)</sup>。通過障害を合併する一見高度のVURでは、抗菌剤不応性尿路感染を起こしやすいが、自然治癒傾向はより強いことが示唆された。要点をTableに示す。膀胱尿管接合部の軽度の通過障害を伴った、このような一見高度のVURに対しては、いわゆるhigh grade VURに対してより、保存的治療を優先すべきとわれわれは考えている。

これらの鑑別は、排尿完了後5分の、尿管内造影剤停滞の程度を評価することで概ね可能である。単純な高度VURでは逆流量が多いが、排尿完了5分後には、尿管の造影剤はドレナー

Table. Comparison of clinical pictures between high grade VUR and refluxing megaureter in infancy

|                                  | high grade VUR (grade 4, 5)<br>n=80 | refluxing megaureter<br>n=18 |
|----------------------------------|-------------------------------------|------------------------------|
| ureteral caliber (mm) on IVP     | 4.9±2.1                             | 14.1±3.2                     |
| golfhole orifice                 | 87%                                 | 41%                          |
| megacystis                       | 9%                                  | 28%                          |
| multiply scarred or small kidney | 60%                                 | 70%                          |
| breakthrough infection           | 21%                                 | 65%                          |
| redo operation                   | 0%                                  | 17%                          |

IVP: Intravenous Pyelography



VCUG  
voiding phase

VCUG  
post-void 5 min.

IVP

Fig.1 High grade VUR



VCUG  
voiding phase

VCUG  
post-void 5 min.

IVP

Fig.2 Refluxing megaureter

じされている (Fig.1,2). 簡単に行えて情報量が増えるので推薦したい。

#### 4. 腎内逆流

VUR国際分類以外に、VUR現象の重症度の指標として、腎内逆流 (IRR: intra-renal reflux) の有無があげられる。実質内集合管のレベルまで逆流が発生すると、VCUGでは腎乳頭部に刷毛で刷いたような造影所見が得られる。腎実質

に伝播される逆流圧が高い (あるいはかつて高かった) 病態と考えられるため、これを認める場合はVURの重症度も高い。(ただし、バルーンカテーテルを用いてVCUGを行い、しかも排尿時にバルーンが膀胱頸部にlodgeした状況では、膀胱流出路閉塞により排尿圧が過剰高圧になるため、医原性に腎内逆流が生じやすい。) 腎内逆流を認める症例は逆流防止術の適応とす

る考え方が一般的である。

### VURに合併する腎病変の重症度分類

国際分類を含む前述したいくつかの観点からのVUR現象の重症度が、治療手段の選択にかかわる重要な要素である一方、VUR治療の最終的な目標である腎保護の観点からみても、VUR診断時に合併している腎病変の重症度が、治療手段の選択に大きく関わることは論を待たない。

VURに合併する腎病変には、大きく先天性の低異形成腎、後天性の腎癒痕の2種類がある。前者は、Mackie and Stephensのbud theoryで示されたように、尿管芽の中腎管からの発生位置異常（尾側偏位）によりVURが発生するとともに、尿管の接合する後腎組織の位置異常が起これり、低異形成腎が発生するというものである。後者は、Ransleyのbig-bang theoryで示されたように、乳児期早期の未熟な腎臓への細菌感染（big-bang）あるいはその後引き続き再発性尿路感染（repetitive little-bang）により、腎実質が癒痕化するというものである。腎癒痕は、上極や下極に高頻度に発生し、腎実質の局在病変であるのに対し、低異形成腎の多くは、腎全体に広汎におよぶ病変である。低形成腎は、特徴的には腎サイズが小さい、すなわちsmall kidneyとして描出される。しかし、どの部分のいかなる数値をもってsmall kidneyとするかの診断基準がない点が問題であり、将来的な課題である。また、乳児期早期のたった一度の尿路感染（big-bang）により腎全体が萎縮して後天的にsmall kidneyとなる可能性も完全に否定されているわけではない（しかし、最近はそのような可能性は低いとの報告も認められる）。慢性萎縮性腎盂腎炎と称される腎実質病変は、やはり腎全体におよぶ広汎な病変であるが、続発性VURで、再発性尿路感染が長期間にわたりコントロールされていない場合にしばしば認められる。

画像診断には、既に述べたように超音波検査やDMSA腎シンチが頻用されるが、前者は簡便

な一方、腎実質機能の評価が不可能であるため、確定診断には後者が頻用される。IVPはこれら2検査法の普及以前には多用されたが、現在はあまり行われなくなりつつある。腎杯の描出は、上記2検査より優れており、clubbingやbluntingと称される腎杯変形は、VURでは後天的に合併する腎杯の癒痕を意味する。また、腎杯の数が少ないという低異形成腎の特徴も明瞭に描出可能である。しかし、最重要点である腎実質の描出能に劣るため、腸管ガスなどの読影上のハンディがある乳幼児では、利用価値が低下していった。

われわれの施設では、VUR初回診断時にはIVPも撮影し、DMSA腎シンチの所見も合わせて、腎単位の腎病変重症度分類を行っている（Fig.3）。超音波検査による腎サイズのチェックは、毎年の経過観察に利用している。腎機能予後の観点からは、残存腎機能あるいは残存腎

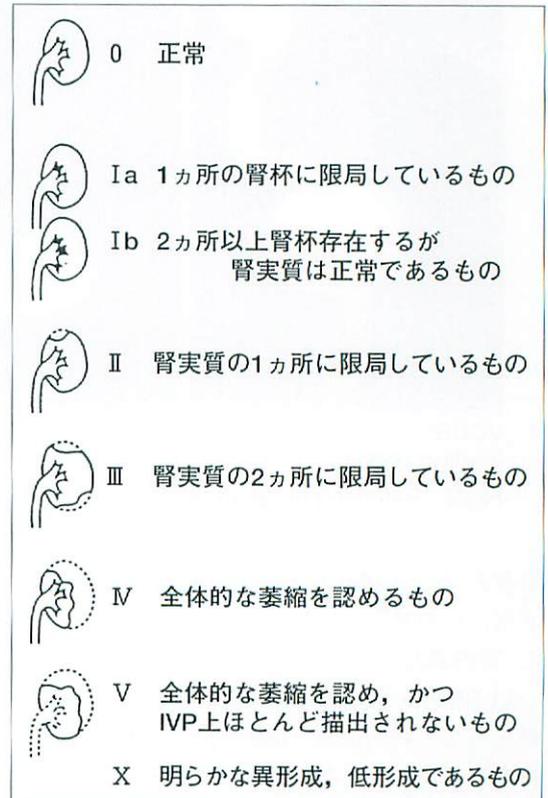


Fig.3 Renal scanning grade at Tokyo Metropolitan Kiyose Children's Hospital

実質の量が焦点であり、失われた腎実質が低異形成腎であろうと腎癬痕であろうと、それ以上の後天的な実質消失を避けようとする現実的な治療対応には、基本的に差はない。当然ながら、低異形成腎の部分に後天的な腎癬痕が重なる病態も多く存在し、病理学的にも明らかにされている。当院で過去29年間に経験された原発性VUR 1,250症例のうち、26例(2%)に腎機能障害が認められ、その全例において、一側のⅣ度(腎全体におよぶ癬痕もしくはsmall kidney)と対側のⅡ度(腎実質の単一の癬痕)の組み合わせ、もしくはそれ以上の腎病変を初診時に有していた。

原発性VURにおいて、欧米の「幼児・学童」を中心とした多施設臨床研究は、内科的治療より手術的治療のほうが、尿路感染の再発防止に有効であった事実を示したが、腎病変が後天的に進行する頻度は、内科的治療と手術的治療とで差異がないことも示した<sup>4)</sup>。われわれの施設での乳幼児を中心とした臨床研究での腎癬痕の進行は、治療方法を問わず10%程度と低く、しかも、軽度の実質癬痕が高度化する臨床経過が観察されることは、きわめてまれであった<sup>5)</sup>(これに対して、不適切な治療により長期にわたり尿路感染がコントロールされなかった続発性VUR症例においては、生下時に正常であった腎臓が、後天的に高度萎縮腎に陥るケースは、時々経験されてきた)。しかしながら、乳児に限定した場合は、早期の逆流防止術の有無で腎癬痕の発生頻度に差が出るのかどうか、いまだ結論が出ていない。

予防的抗菌療法で尿路感染症がコントロールされている状況下、逆流防止術の適応に関する、われわれの施設での現時点における考え方の基本は、以下のとおりである。まず可及的早期にVURを診断し、先に述べたVUR国際分類に加えて、その時点での腎病変の重症度を判定する。乳児期の手術適応の基準には、VURの基礎疾患の有無と腎病変の重症度を重視する。grade 4の乳児では、基礎疾患がなく、腎全体におよぶ病変を認める場合(small kidneyあるいは多

発性腎癬痕)に限り、早急に逆流防止術を行う。将来、腎機能予後の安全域にとどまらせるためには、現状可能な努力として、尿路感染を回避する最も確実な方法としての逆流防止術を速やかにかつ安全に施行する以外にないと考えらるからである。1歳以降は、VUR国際分類での重症度を重視する姿勢を強め、grade 4であれば手術適応としている。

### 原発性VURの基礎病態としての 機能的排尿障害のVCUG所見

本項では、尿道閉塞性病変や神経因性膀胱に合併する明らかな続発性VURについては別稿にゆだね、従来の概念からは原発性とみなされてきたが、本質的には機能的排尿障害dysfunctional voidingという基礎病態を有する原発性VURの画像診断について述べる。この診断が重要なのは、繰り返して述べてきたように、機能的排尿障害の関与を見抜かない限り、逆流防止術を行っても、VURが消失しなかったり、尿路感染がコントロールされない経過を示す可能性が高いからである。

#### 1. 乳児期男児VURに認められる機能的排尿障害

この時期のVUR患児の男女比は、約4対1と男児が圧倒的に多く、年長児での性別比と逆転しているのが特徴である。この原因として、男子乳児の膀胱尿道機能異常の関与が最近示されている<sup>1)</sup>。神経学的な異常を認めないこれらの男子乳児において、排尿筋の収縮時に括約筋が弛緩する正常の反射が不十分で、排尿時の膀胱内圧が異常に高い症例が認められる。そして、このような反射は、全例で生下時に備わっているわけではなく、生後次第に獲得されていく可能性が示唆された。このような一過性病態の男子乳児での特異性に、女兒尿道との解剖学的差異が関与することも示唆されている。

一般的には、排尿時の膀胱内異常高圧状態では、VCUG上、軽度の肉柱形成として膀胱辺縁全周のさざなみ状の所見や、膀胱尿管接合部に発生する傍尿管口憩室(Hutch憩室)が描出される。尿管口近傍は、膀胱壁平滑筋束の最も脆

弱な部分のひとつである。この部分は、排尿時の斜位撮影によって初めて、しかも片側のみ描出されることを留意すべきである。筆者らは、最近、VUR男子乳児での傍尿管口憩室は、機能的排尿障害(高圧排尿)を反映する所見ととらえ、成人小指頭大程度のものなら自然消失することがしばしばあるので、不可逆性の病変とはみなしていない。つまり、従来言われてきたような、傍尿管口憩室合併VURは自然治癒しないという事実は、乳児には当てはまらないという見方をするようになった。

現時点では、男子乳児VURにおける排尿時膀胱内異常高圧を強く疑っても、特別な対処法があるわけではないが、VURの原因病態が一過性である可能性があるため、現状では、手術適応の即断は避ける姿勢が賢明と思われる。

一方、これとは全く別個のVCUG所見を呈する疾患として、低緊張性巨大膀胱megacystisの存在があげられる。膀胱は脊椎岬角のレベルを超え(われわれは便宜上これを巨大膀胱の基準ととらえている)、通常は排尿後に多量の真性残尿を認める。原因として、先天的に膀胱知覚や排尿筋収縮力が正常値以下の先天性排尿筋異常が合併する可能性や、高度VURに伴う多量の偽残尿(逆流分の尿量による膀胱再充填)によって慢性的に排尿筋が過伸展される可能性が考

られる。しかしながら、幼児期、学童期におよぶ地道な定時排尿指導や二段排尿指導により、多くの症例で機能障害は正常化する。このようなタイプの機能的排尿障害では、逆流防止術後も残尿の遷延により、尿路感染を再発しやすいので、積極的な排尿指導を検討するか、それが不可能な年齢なら一時的な間欠的自己導尿の導入も考慮する。また、手術では、作成される粘膜下トンネルの支持機構たる排尿筋が脆弱な故、VUR治療成績がやや劣るので、術式の工夫(Cohen法、Psoas Hitch法、積極的な尿管形成などの採用)が必要である。

## 2. 幼児期以降に認められる機能的排尿障害

不安定膀胱は、排尿習慣確立前の幼児において、(乳児期に特徴的な)反射排尿が残存する(無抑制収縮と称する)状態である。患児は、無抑制収縮に同調する遺尿を防ごうとする意識から、頻繁に外尿道括約筋を随意的収縮させるため、蓄尿時には膀胱内圧が周期的に上昇し、排尿時には括約筋弛緩がおこりにくくなる。女児に多い。VCUGでは、排尿時に尿道近位が拡張し、膀胱頸部がくびれた所見、spinning top像(Fig.4)をしばしば呈し、診断上きわめて有効である。また、軽度の肉柱形成(膀胱辺縁の不整像)を認めることもある。尿路感染やVURの原因病態として、決してまれな病態ではない

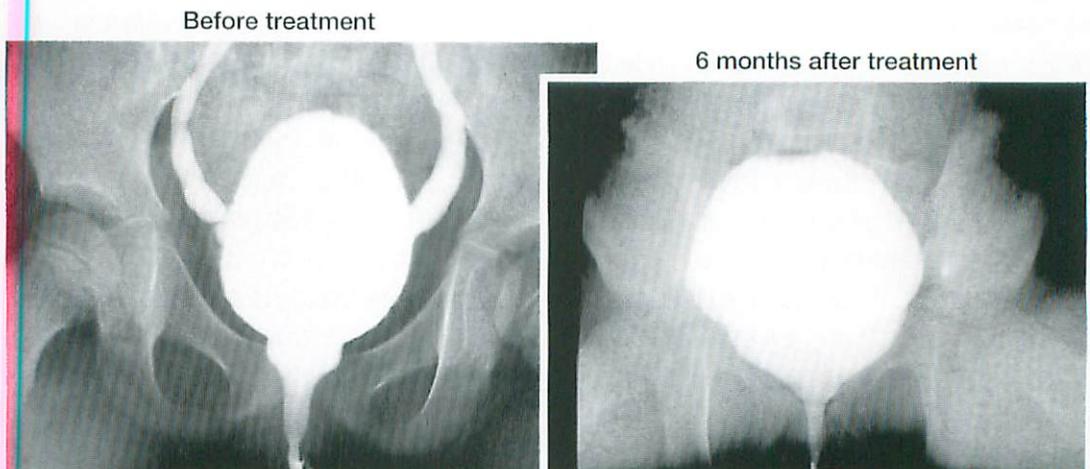


Fig.4 Detrusor instability treated with anti-cholinergic drug (cessation of reflux and spinning top figure)

が、小児泌尿器科の専門医を訪れるまで見落とされていることが実に多い。VCUGの排尿相をきちんと描出する努力が望まれる。

不安定膀胱に合併するVURは、抗コリン剤による無抑制収縮のコントロールが最優先である。いきなり逆流防止術を行っても、VURや尿路感染は再発する。

怠慢膀胱症候群は、英語でのlazy bladder syndromeの直訳であるが、英語名の方が一般的である。infrequent voiderは別名である。病態の原因として、前述の先天性megacystisの幼児期以降の発症様式である可能性と、誤った排尿習慣の獲得による後天的病態である可能性の両者が疑われる。VCUG上、膀胱上縁が岬角を超えるほど膀胱容量が過大である。排尿習慣を適正化する(尿意に基づいた排尿習慣を中止し、尿意がなくても1日5~6回の定時排尿)指導を行うことによって、VURは改善、消失することがあるので、まずは保存的治療が試みられる。

#### VURの治療選択に関わるその他の事項

完全重複腎盂尿管における下半腎VURは、粘膜トンネル長が短く、トンネルの排尿筋back supportが脆弱のため、自然治癒の見込みは低く、手術適応とするのが一般的である。

異所性尿管瘤における、mate ureterのVURは、尿管瘤内視鏡切開による瘤減圧後、なお遷延するようなら手術適応となる。この場合、根治的瘤切除を同時に施行する必要性が高い。

尿管の尿道開口などの尿管異所開口に合併するVURも手術適応であり、膀胱内に粘膜下トンネルを作成し膀胱尿管新吻合を行う。

高度VURでは、逆流の存在下での尿管口径が大きいが、既に述べたようにVCUG排尿完了後5分の像では、尿管内造影剤はしばしばドレーナージされ尿管径は縮小することが多い。VCUG

排尿完了後5分の像で、なお尿管口径が10mm以上の逆流性巨大尿管では、逆流防止術に際して、尿管縫縮などの尿管形成術の併用を積極的に検討する。

#### おわりに

保存的治療か手術治療かのVURの治療選択や排尿機能も考慮した具体的な治療手段の選択は、日々、小児泌尿器科医あるいは小児科医が直面する大きな問題である。もちろん画像診断のみではなく、臨床経過や診察所見もあわせて判断材料となるが、本稿で示したようなVCUGとDMSA腎シンチの所見が大きな比重を占めていることを改めて強調したい。直接治療にあたるサイドと画像診断サイドそれぞれの臨床家の意図が共有されることで、より効率的にVURが治療されることを願ってやまない。

#### ●文献

- 1) Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, et al: Urodynamic patterns in infants with normal lower urinary tract or primary vesicoureteric reflux. *Brit J Urol* 1998; 81: 461-467.
- 2) Elder JS, Peters CA, Arant BS, et al: Pediatric vesicoureteral reflux guidelines panel, summary report on the management of primary vesicoureteral reflux in children. *J Urol* 1997; 90: 157: 1846-1851.
- 3) 浅沼 宏, 中井秀郎, 穴戸清一郎, 他: 乳児期refluxing megaureter—High grade VURとの鑑別診断の重要性—, *日泌尿会誌* 1999; 90: 818-825.
- 4) Weiss R, Duckett JW: Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grade 3 and 4 primary vesicoureteral reflux. *J Urol* 1992; 148: 1667-1673.
- 5) 松尾康滋, 小川 修, 川村 猛, 他: 1歳未満で発見されたVUR 106症例における逆流性腎症, *日泌尿会誌* 1994; 85: 738-746.