

先天性腎尿路疾患の画像診断，とくに腎機能予後との関連

島田憲次

大阪府立母子保健総合医療センター 泌尿器科

Imaging in children with anomalies of the kidney and the urinary tract with reference to the outcome of renal function

Kenji Shimada

Department of Urology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

Abstract The purposes of imaging in children with urinary tract infections include detection of renal parenchymal damage and the pathology of lower urinary tract. Ultrasonography, voiding cystourethrography (VCUG), and radionuclide study currently dominate pediatric imaging to establish appropriate management options. Vesicoureteral reflux is the most common and important underlying disorder to result in UTI, and is detected through VCUG. Renal damage associated with reflux (reflux nephropathy) is closely related to the functional outcome. Children with bilateral renal scarring, unilateral renal scarring and contralateral hypoplastic kidney, or bilateral hypoplastic kidney are at great risk to proceed to renal impairment. For the evaluation of asymptomatic hydronephrosis, ultrasonography and radionuclide study are useful to assess the severity of renal collecting dilatation and separate renal function. There is still no agreement as to the indication for surgery in asymptomatic hydronephrosis.

Keywords *Imaging, Pediatric urology, Renal function*

小児泌尿器科領域で治療方針の選択に用いられる画像診断は単一の検査法によることは少なく、複数の検査法を組み合わせ、より良い情報が得られる工夫が重ねられてきた。このため多くの新しい検査法が開発されているが、臨床で実際に用いられるには費用および放射線被ばく、用いられる造影剤に対するアレルギー、そして小児では眠剤の必要性も考慮にいれながら、どんな情報が必要なのか？という基本に常にフィードバックする必要がある。欧米のように専任の小児放射線科医が常在する施設が少ない我が国の現状を考えれば、この領域の疾患を扱う施設の大部分では泌尿器科医あるいは小児科医、小児外科医が検査法を選択し実施しているのが現状であろう。

ここでは私たちが扱う主要な2疾患，尿路感染症と無症候性に発見された水腎症に対する画像診断の進め方と腎機能予後について述べる。

尿路感染症 (urinary tract infection : UTI)

UTIは小児で腎尿路画像診断を必要とする最も頻度が高い症状の一つである。有熱性UTIは小児とくに乳幼児では症状が激烈で、腎機能を低下させる不可逆的变化 (scar) を引き起こす危険性があるため、腎機能を保護し腎瘢痕の形成を最小に抑えるためにも、時期を失することなく適切な画像診断で基礎病態を確定し、有効な対応が必要である。そのため画像診断の目的は上部尿路病変と下

部尿路機能を評価することになる。上部尿路病変には活動性腎盂腎炎や腎膿瘍の存在，それによる腎癭痕の有無と程度，そして上部尿路通過障害や尿路結石の有無が含まれ，画像診断としては超音波検査とRI検査が中心となる。下部尿路(膀胱，尿道)の機能と形態を画像的に評価するには排尿時膀胱尿道造影(voiding cystourethrography: VCUG)が最も多い情報を与えてくれる。小児UTI症例では膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux: VUR)に加え，膀胱壁肉柱形成，膀胱内の陰影欠損所見と膀胱憩室，尿道の形態，狭窄の有無，残尿などが調べられる。

1) 超音波検査

腎尿路のスクリーニングには非侵襲的で簡便な，そして造影剤や眠剤が不要な超音波検査が多用されている。有熱性UTIのみでなく下部尿路感染症に対しても積極的に行われることが望まれる。年長児のUTIは排尿機能の問題と密接な関わりがあるため，膀胱の所見は重要である。また，尿路閉塞や結石の有無も同時に検出できる利点がある。

検査はまず骨盤内の観察から始める。これは年少児では先に腎部にプローベを当てるとその刺激で排尿が起こり，膀胱の情報が見られなくなるためである。膀胱壁の厚さは蓄尿量により変化するが，明らかに厚くエコー輝度も高いときには膀胱壁の肥厚ならびに器質化を生じていると推測され，後部尿道弁などの器質的尿路通過障害や神経因性膀胱のような機能的通過障害を疑う。急性炎症の時期には粘膜のみならず筋層も浮腫状となり肥厚しており，腫瘍状病変のように見えることもある。膀胱底部から後面にかけて嚢胞状陰影が見えることがあり，膀胱内であれば尿管瘤，後面であれば拡張した下部尿管やミューラー管遺残物を疑う。また，糞塊が著しく多いときには排便状態にも注意する。腎の観察では腎盂腎杯拡張の程度に加え，腎の大きさ，実質のエコー輝度に注意する。急性腎盂腎炎では浮腫のため腎は腫大している。腎盂腎杯壁が肥厚しているときにはVURによる間欠的な上部尿路拡張も考慮する。上腎のみが拡張しているときには尿管開口部異常を伴う重複尿管と考え，膀胱所見と合わせて診断する。

2) 排尿時膀胱尿道造影(VCUG)

UTIの基礎疾患として最初に考えねばならない

のがVURであるが，施設によってはいまだに小児の検査に難渋しているところも少なくない。欧米では主に放射線科医が施行しているが，本邦では泌尿器科医が成人を対象に行うことが多い。小児UTIに対するVCUGを誰が行うかについて，筆者はすでに20年以上前から小児科医が施行して欲しいと機会があるごとに述べており，私たちの施設に紹介される小児VURの実に80%はすでに小児科医によりVCUGが加えられている時代となっている。慣れれば簡便で，小児科の先生方に多くの情報を与えてくれる検査である。

VCUG検査時の注意点は，①バルンカテーテルは尿流を障害するため用いない，②小児の年齢からおおよその膀胱容量を計算し，造影剤を注入する，③蓄尿時のみでなく排尿時の観察も行う，④尿道の形態と排尿の勢いに注意する。VURについては蓄尿時のみに出現する逆流もあれば，排尿時，それも排尿終末時のみに出現するVURもあるため，見落とさない注意が必要である。本邦ではRIを用いた方法は一般的ではなく，VURの診断はもっぱらVCUGで行われる。

3) 腎実質病変と分腎機能の評価：RI検査

UTIの画像診断でVCUGと並んで重要なのがRI検査である。RI検査が普及していなかった頃には静脈性腎盂造影(IVP)により判定され，VURに伴う腎病変はSmellie分類¹⁾が国際的に用いられていた。現在はこれに代わり，形態の描出が鮮明な^{99mTc-DMSA}を用いた腎静態検査が一般に用いられている。この腎シンチグラムは原因不明の有熱性疾患の際に，それが急性腎盂腎炎によるものかを判断するにも有用である²⁾。UTI急性期の診断は実際には難しい場合もあり，血液検査所見や造影CT，造影MRI，超音波ドプラ検査なども有効と言われているが，なかでも腎シンチグラムの診断率が最も高いとされている。

UTIを発症した小児に対し，VCUGを優先するのか，RI検査を先に行うのかについて議論がみられるが，画像診断の目的をUTI再発予防とするならばVURの有無を調べるVCUGを優先させる。一方，腎病変の発見を急ぐのであればまず腎シンチグラムを先に行うのも選択肢となる。

4) 膀胱尿管逆流と腎機能予後

UTIを発症した小児のうち，VCUGでVURが証

明されるのは30～50%とされている³⁾。VURとは膀胱内の尿が膀胱充滿時あるいは排尿時に尿管、腎盂腎杯、さらには腎実質内に逆流する現象をさし、ヒトでは新生児でもVURが存在すれば病的と見なされる。UTIを繰り返す小児の腎にはしばしば腎実質の癭痕が認められ、このような癭痕に対しては逆流性腎症 (reflux nephropathy : RN) という用語が使われている⁴⁾。腎実質病変の発生に関してはVURによる水力学的作用と腎実質への細菌感染、および先天性の腎形成不全が複雑に絡み合っている。腎癭痕のリスクファクターの一つに腎内逆流 (intra-renal reflux : IRR)⁵⁾があり、VCUG画像を注意すれば捉えることができる。IRRの発生には10歳を越えると腎盂内圧が40 cmH₂Oまで上がる必要があるが、新生児期にはわずかに3 cmH₂Oに上昇するだけで発生するとされ、腎実質内に感染尿が侵入し癭痕を形成しやすくなる。逆流性腎症にみられる腎実質病変は先天性の腎異形成あるいは低形成であり、発生学的にみてVURに伴いやすい腎の形成異常であるとの考え方も従来より提唱されていた。IVPで逆流腎の形態を詳細に検討し、いわゆるsmall kidneyの40～50%ではもともと低形成腎であったとの成績も出されている⁶⁾。1980年代後半から出生前診断や新生児期スクリーニングで早期に先天性疾患が発見されるようになり、これに伴いUTI既往のないVUR症例にもすでに腎病変が認められることが明らかとなった。VURは先天性疾患であり、腎組織が未熟な胎児期からすでに逆流尿による影響を受けていたことを考慮すれば、高度の逆流に晒された胎児腎では出生後とは異なった変化をうけることが推測されていた。高度のVURを伴った胎児剖検症例の検討では、腎被膜下の糸球体は嚢胞状に変化し、尿細管の外に尿が流出した所見と間質の器質化、糸球体数の減少、などが観察されている⁷⁾。

逆流性腎症による長期的な合併症には、腎機能障害・腎不全、高血圧、そして女性であれば妊娠中の異常が含まれる。腎癭痕が両側性の場合や、一側性であっても反対側の腎がもともと低形成の場合には、たとえ逆流防止術後であっても思春期近くになり身長、体重が急に増加する頃から徐々に総腎機能が低下し始めることがある。あるいはVURに伴う両側低形成腎症例ではもっと早く乳児

期・幼児期から腎機能障害が始まり、成長障害を示すことがある。このようにして始まった腎機能障害は不可逆的に進行し、末期腎不全に陥ることがある。学校検尿で蛋白尿陽性者や年長児の高血圧が発見のきっかけとなることも少なくない。逆流性腎症が進行し、糸球体障害が発生する機序には残存ネフロンへの過負荷、いわゆる残存糸球体へのhyperfiltration説がある⁸⁾。これは腎癭痕のため機能するネフロン数が減少しているところに、思春期近くとなり急に身体が発育し摂取蛋白量が増えるため、相対的に残存ネフロンに過負荷がかかるとの考えである。初期には残された糸球体の肥大が観察されるが、その後単位糸球体当たりのGFRが増加し、糸球体毛細管圧の上昇により糸球体での蛋白透過性が変化し、メサンギウムへの蛋白沈着・変性をきたすとの考えである。

逆流性腎症による腎障害がいつから発生するかについては長期的な研究が少ないが、腎不全症例あるいは高血圧症例を10～40年に亘り観察した報告では、その実に90%近くの症例が既に初診時から血清Cr値が上昇していたと述べられている。わが国でもVURと逆流性腎症に関する研究会がすでに20年以上続けられており、その中の意見ではRNによる腎機能障害の主たる原因はいまだに診断の遅れと尿路管理の不徹底にあると考えられており、小児UTIをいかに的確に診断し、リスクファクターをもつ症例に適切な画像診断を施行し治療方針を決める必要性が強調されている。

無症候性「水腎症」に対する画像診断

出生前画像診断が普及する以前には先天性水腎症 (腎盂尿管移行部狭窄) 発見のきっかけはUTI、腹部腫瘍、腹痛などの臨床症状であったが、最近の10数年間ではその60～70%はすでに胎児エコーで発見されるようになった。このように臨床症状を示す前に異常が発見される症例が増加すると、確かに早期発見の目的は達せられるが、その反面、このような子供をどのように評価し治療方針を決めればよいのか、という新しい疑問が起きている。無症候性水腎症の診断には従来からのIVP、CT、そして尿流量・腎盂内圧測定という検査が加えられていたが、腎機能の定量的評価が難しいことや、検査自体が侵襲的なこと、あるいは

被ばく量の点から現在では使用されることは稀となり、これらに代わり超音波検査、核医学検査が主役となっている。

1) 超音波検査

水腎症の超音波検査では腎盂腎杯の拡張程度と腎実質の菲薄化を共に評価するSFU分類を基にした日本小児泌尿器科学会分類によりgrade 1~4に分ける⁹⁾。このなかでgrade 1, 2では患側腎の機能低下はほとんど認めないため、尿検査と超音波検査のみで経過観察を続けるのが一般的である。超音波検査で腎実質に異常がみられたり、下部尿管の拡張所見やUTIを発症したときにはVURの合併を疑い、VCUGを施行する。Grade 1, 2の全例にVCUGを加える必要があるかについては意見が分かれている。超音波検査の頻度は乳児期を過ぎれば半年~1年に1回程度で良いと思われるが、いつまで検査が必要なのかは結論が出ていない。私たちの施設では無症候性水腎症の数%のみが保存観察中に増悪し手術適応となった結果から、4~5歳で水腎の程度が変わらなければ間欠性水腎症の危険性と症状とを詳しく述べ、定期的な診察を終了している。

Grade 3, 4の中等度から高度の拡張を示す水腎症では腎機能低下の危険性を抱えるため、超音波検査のみでなく尿流通過状態あるいは/および分腎機能を評価する。

2) 利尿レノグラフィー (diuretic renography : DR) の washout pattern

以前には静脈性腎盂造影が水腎症の診断に用いられていたが、現在ではそれに代わり腎盂腎杯からの尿ドレナージと分腎機能評価ができるRI利尿レノグラフィーを施行する施設が多い。この検査法では患児の年齢、水分負荷、利尿剤の量と投与時間、膀胱ドレナージなどを統一するためのガイドラインとプロトコルが提唱されている⁹⁾にも拘らず、いまだに施設間での成績を比較するのが難しい現状にある。最初に用いられた99mTc-DTPAは糸球体排泄物質のため成人ではGFR測定が可能であるが、腎からは投与量の20%程度しか排泄されないためbackground RIが多くなり、鮮明な画像が得られなかった。最近用いられている99mTc-MAG3は尿細管から分泌され、excretion fractionが50%でかつRIは血管内に残留するため、

鮮明で正確な像が得られる。Gd-DTPAと利尿剤を用いたMRU dynamic studyもRI renographyに遜色がないという報告もある¹¹⁾。

利尿レノグラフィーの一つの鍵となる利尿剤投与のタイミングについては意見が多く、RIを静注前にラシックスを投与する方法(F-15)、同時に投与する方法(F0)、腎盂がRIで充満したとき(F+20~+40)などが施行され、各施設でそれに則った結果が集積されている¹²⁾。

ドレナージカーブの解析では、この利尿剤投与のタイミングが重要な要素になるが、その他には腎盂の大きさ、ROIの設定の方法、そして患側腎機能も複雑に関与している。このためドレナージ不良の所見のみをとりあげ尿路通過障害との評価を下すことは単純過ぎると考えられる。

3) 分腎機能

腎シンチグラムあるいはレノグラムによる分腎機能評価で手術の適応を決めるという意見で、患側の分腎機能が40%以下を有意の機能低下と捉える意見が多いが¹³⁾、他にもさまざまな意見があり、統一された値はない。

4) 分腎機能の推移

最初の評価で分腎機能の低下が認められてもすぐには手術を施行せず、複数回検査を繰り返し、腎機能が低下する症例のみを手術の対象とする方法もある。Delayed interventionの初期の報告では外科的治療により腎機能は回復すると述べられていたが、その後に出された報告では不可逆性の腎機能障害が残った症例も無視できないことが示されている¹⁴⁾。SFU分類3度以上の水腎症で利尿レノグラムでは閉塞型を示し、さらに分腎機能が40%以上の症例をfollowした結果、手術時期が遅れた症例では腎機能の回復がみられなかったことから、利尿レノグラムで閉塞型を示す高度水腎では積極的な手術を推奨する意見も見られる。

5) 無症候性水腎症の腎機能予後

無症候性水腎症に対する手術適応がいまだに確立されていない理由は、自然経過にさまざまな型があるためと、外科的治療の長期成績が不十分なことがある。無症候性に発見される水腎症が増加するに従い、腎機能が次第に低下し不可逆的障害に進行する症例から、長期に亘り腎機能が保たれる症例、あるいは逆に腎機能が改善する症例まで、

本疾患の臨床経過と予後が実に様々であることが分かってきた。このため出生前超音波診断が普及して20年以上が経過するが、現在でもなお外科的治療の適応について議論が続いており、そのこと自体が本疾患の複雑さを示していることに外ならない。水腎症の治療方針・手術適応を決めるには、超音波検査、利尿レノグラムのwashout pattern、分腎機能とその推移が単独、あるいはさまざまに組み合わせて用いられている。

腎盂形成術後に必要な観察期間とその間の検査についても意見の統一は見られない。手術の成功不成功の指標には画像上での腎盂腎杯拡張の改善、患側腎機能の安定、washout timeの短縮などが挙げられる。症候性水腎症では症状再発の有無も含まれる。これまで腎盂形成術後の経過について述べられた報告は多いが、成功率は85～100%と報告者によりばらつきが見られる¹⁵⁾。

術後の腎盂腎杯拡張の推移はほぼ一定した傾向があり、観察期間が長期に亘るほど拡張も改善するが、全く正常の腎実質の厚さや腎杯形態が戻ることは稀である。

手術側分腎機能の推移についてはさまざまな報告が見られるが、術後に複数回のRI検査を繰り返した私たちの成績では腎機能回復について悲観的な結果が得られている。術後半年～1年目の評価で術前より分腎機能が5%以上改善した症例や、術前と同じ値を示した症例の内にも数年後の再評価では再び術前と同じ値に戻ったり、徐々に腎機能が悪化してくる症例が少なからず見られた¹⁶⁾。無症候性水腎症に対する手術適応を確定するにはこのように術後長期の複数回の腎機能評価が必要であろう。

おわりに

小児泌尿器科では治療方針決定に画像診断が占める責任は大きく、不十分な情報による不適切な治療のため患児が不可逆的な腎障害を被ることも起こりかねない。尿路動態と腎機能、なかでも分腎機能の評価はとくに重要で、そのためには基礎疾患ごとに超音波検査、VCUG、そしてRI検査を上手く組み合わせ、患児の負担の少ない方法を工夫せねばならない。

●文献

- 1) Smellie J, Edwards D, Hunter N : Vesicoureteric reflux and renal scarring. *Kidney Int* 1975 ; 8 (suppl 4) : s65-72.
- 2) Majd M, Shalaby-Rana E, Blask A, et al : Diagnosis of experimental pyelonephritis in piglets : comparison of 99mTc-DMSA SPECT, spiral CT, MRI and power Doppler sonography (abstr). *Radiology* 1997 ; 205 : 348.
- 3) Chand DH, Rhoades T, Poe SA, et al : Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *J Urol* 2003 ; 170 : 1548-1550.
- 4) Bailey RR : The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis- reflux nephropathy. *Clin Nephrol* 1973 ; 1 : 132-141.
- 5) Ransley PG, Risdon RA : Renal papillary morphology in infants and young children. *Urol Res* 1975 ; 3 : 111-113.
- 6) Shimada K, Arima M, Ioma F : Renal growth and progression of reflux nephropathy in children with vesicoureteral reflux. *J Urol* 1988 ; 140 : 1097-1100.
- 7) 島田憲次, 細川尚三, 東田 章 : 胎児水腎症の組織学的検討 : 胎児治療に対する病理学的背景, 日泌尿会誌 1988 ; 79 : 501-506.
- 8) Brenner DM, Meyer TW, Hostetter TH : Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease : The role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med* 1982 ; 307 : 652-659.
- 9) 小児泌尿器科学会学術委員会 : 周産期, 乳児期に発見される腎盂, 腎盂尿管拡張の診断基準 : 1, 超音波断層法を用いた腎盂, 腎盂尿管拡張の記載方法, 2, 利尿レノグラフィー実施のための標準プロトコール, 日小泌尿会誌 1999 ; 8 : 96-99.
- 10) Matsui F, Shimada K, Matsumoto F, et al : Late recurrence of symptomatic hydronephrosis in patients with prenatally detected hydronephrosis and spontaneous improvement. *J Urol* 2008 ; 180 : 322-325.
- 11) Chu WCW, Lam WWM, Chan KW : Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance urography for assessing drainage in dilated pelvicalyceal systems with moderate renal function: preliminary results and comparison with diuresis renography. *BJU Int* 2004 ; 93 : 830-834.

- 12) Carr MC, El-Ghoneimi A : Anomalies and surgery of the ureteropelvic junction in children. *Campbell's Urology* (9ed), Ed by Wein JW, Kavoussi LR, Novick AC, et al. Philadelphia, Saunders, 2007, p3359.
 - 13) Ransley PG, Dhillons HK, Gordon I, et al : The postnatal management of hydronephrosis diagnosed by prenatal ultrasound. *J Urol* 1990 ; 144 : 584-587.
 - 14) Ulman I, Jayanthi VR, Koff SA : The long-term followup of newborns with severe unilateral hydronephrosis initially treated nonoperatively. *J Urol* 2000 ; 164 : 1101-1105.
 - 15) Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC, et al : Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis : a report from the Society for Fetal Urology. *J Urol* 1998 ; 159 : 222-228.
 - 16) Matsumoto F, Shimada K, Kawagoe M, et al : A delayed decrease in differential renal function after successful pyeloplasty in children with unilateral antenatally detected hydronephrosis. *IJ Urol* 2007 ; 14 : 488-490.
-