

神経因性膀胱による逆流性腎症が原因と考えられ、多発性嚢胞腎と鑑別を要した成人慢性腎不全症例

田畑拓久 鈴木一恵 中村裕也 森戸卓
矢吹恭子 渋谷あすか 安藤稔

An adult male with chronic renal failure due to reflux nephropathy that was possibly induced by neurogenic bladder since childhood

Taku TABATA, Hitoe SUZUKI, Yuya NAKAMURA, Taku MORITO,
Yasuko YABUKI, Asuka SHIBUYA, and Minoru ANDO

Department of Nephrology, Tokyo Metropolitan Komagome Hospital, Tokyo, Japan

要 旨

症例は 38 歳、男性。幼少期から排尿障害を認め、20 歳時に神経因性膀胱と診断され、数年間近隣の泌尿器科に通院していた。2007 年 2 月頃より全身倦怠感が出現し、2008 年 2 月に食欲低下症状も加わったため近医内科を受診した際、腎機能低下と貧血を指摘され、3 月 14 日に当科を紹介され同日に入院となった。入院時の検査でヘモグロビン 3.1 g/dL、血清クレアチニン値 4.4 mg/dL と重度の貧血と腎不全を認めた。入院当初の腹部超音波、CT では多発性嚢胞腎と考えられたが、MR ウログラフィにて両側尿管および腎盂の巨大拡張と判明し、両側水腎症の確定診断が得られた。本例における慢性腎不全の原因として、病歴と画像診断より、神経因性膀胱による二次性膀胱尿管逆流症に伴う逆流性腎症が最も考えられた。貧血は上部消化管内視鏡で胃前庭部の vascular ectasia からの出血が確認され、これが原因と考えられた。逆流性腎症の一部は緩徐な経過で末期腎不全へと進行するものがあり、成人の末期腎不全の原因として必ずしも稀ではない。本症例は、画像的に多発性嚢胞腎との鑑別を要した逆流性腎症による慢性腎不全を呈した成人男性症例である。

A 38-year-old male with impaired renal function and serious anemia was admitted to our hospital. He had suffered from a disorder of urination since early childhood and been diagnosed as having neurogenic bladder by a urologist when he was 20 years old. Since February 2007, general fatigue emerged and gradually worsened. In addition, he began to feel nauseous around February 2008. He visited a family doctor and was diagnosed with renal failure and anemia both of which were serious. He was referred to our office and admitted immediately because his blood test showed a serum creatinine level of 4.4 mg/dL and hemoglobin of 3.1 g/dL. The initial study with ultrasonography suggested that both kidneys contained multiple cysts for the most part, likely due to hereditary polycystic kidney disease. However, a subsequent series of diagnostic imaging tests, including computed tomography and magnetic resonance urography, determined that the cause of renal failure was most likely reflux nephropathy due to secondary vesicouretral reflux induced by the chronic neurogenic bladder. Moreover, the upper gastrointestinal endoscopic examination showed that the cause of anemia was probably the persistent bleeding from gastric antral vascular ectasia. Reflux nephropathy emerges in early childhood and slowly progresses to chronic renal failure in some cases. According to the literature, it is not rare as a cause of end-stage kidney failure even among adult populations. Diagnostic imaging of severe reflux nephropathy is apparently similar to that of polycystic kidney disease. We herein present an adult male with chronic renal failure due to

reflux nephropathy, the images of which were similar to polycystic kidney disease.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 1086-1090.

Key words : reflux nephropathy, gastric antral vascular ectasia, end-stage renal failure, neurogenic bladder

はじめに

膀胱尿管逆流症に随伴して生じる腎実質障害は逆流性腎症 (reflux nephropathy) と定義される。逆流性腎症は、主に小児泌尿器科領域で問題とされることが多い疾患であるが、その一部は成人までに徐々に末期腎不全へと進行することがある。海外では成人末期腎不全の原因の 6.1~9.1% を占めると報告されており^{1,2)}、必ずしも稀なものではない。本症例は、幼少期からの神経因性膀胱による逆流性腎症が末期腎不全の原因と考えられた成人男性症例であり、入院当初の画像診断で多発性嚢胞腎と類似した像を呈した。また、合併した胃 vascular ectasia からの出血で重度の貧血を合併していた点に特徴を持った症例である。臨床経過、鑑別診断法、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 38 歳, 男性

主 訴 : 全身倦怠感, 食欲低下

既往歴 : 幼少期から排尿障害を認め、しばしば間欠的な自己導尿を行っていた。20 歳時に泌尿器科にて精査され神経因性膀胱の診断を受けたが、数年間の通院のみでその後の経過観察、治療は自己中断していた。

家族歴 : 弟にネフローゼ症候群の罹患歴があるが、高血圧、腎不全、多発性嚢胞腎の家族歴はない。

現病歴 : 2007 年 2 月より全身倦怠感を自覚するようになった。2008 年 2 月より全身倦怠感の増悪と食欲低下を認めた。3 月 13 日に近医を受診したところ、腎機能低下と貧血を指摘され、3 月 14 日に当科を紹介され受診した。外来緊急検査で UN 49 mg/dL, Cr 4.4 mg/dL と腎不全を認め、Hb 3.1 g/dL と重度の貧血を認めたため、精査・加療目的に同日当科入院となった。

入院時現症 : 意識清明, 身長 170.9 cm, 体重 60.9 kg, 血圧 136/83 mmHg, 脈拍 98 回/分・整, 体温 37.2°C。眼瞼結膜に著明な貧血を認めたが、眼球結膜黄染はなかった。胸部所見に異常を認めず、腹部は膨隆しており、腸蠕動音は

Table. Laboratory data on admission

Urinalysis		Blood cell count		GPT	7 IU/mL
pH	6.0	WBC	5,600/ μ L	LDH	167 IU/L
Protein	—	RBC	194×10^4 / μ L	CK	76 IU/L
Glucose	—	Hb	3.1 g/dL	Fe	14 μ g/dL
Occult blood	1+	Ht	12.1 %	TIBC	404 μ g/dL
RBC	3~5/HPF	MCV	62.01 fl	Ferritin	≤ 3.0 ng/mL
Protein	10 mg/dL	MCH	16.0 pg	CRP	0.1 mg/dL
Cr	44.0 mg/dL	MCHC	25.6 %	Hormones	
β_2 MG	3754 μ g/L	Plt	25.8×10^4 / μ L	BNP	68.5 pg/mL
NAG	2.9 U/L	Blood chemistry		HANP	82.3 pg/mL
Protein	0.264 g/day	TP	7.2 g/dL	EPO	823.2 mU/mL
Na	244.2 mEq/day	Alb	4.4 g/dL	Aldosterone	10.1 ng/dL
K	48.2 mEq/day	UN	49 mg/dL	Reninactivity	≤ 2.4 ng/mL/hr
		Cr	4.4 mg/dL	Cystatin C	2.47 mg/L
		Na	139 mEq/L	Blood gas (Room air)	
		CL	109 mEq/L	pH	7.33
		K	6.2 mEq/L	pO ₂	119 mmHg
		Ca	8.2 mg/dL	pCO ₂	31 mmHg
		P	4.5 mg/dL	HCO ₃ ⁻	16 mmHg
		T-Bil	0.5 mg/dL	BE	-9.2
		GOT	7 IU/mL		

亢進していた。下腿浮腫はなかった。

入院時検査所見：UN 49 mg/dL, Cr 4.4 mg/dL, シスタチン C 2.47 mg/L, eGFR 11.3 mL/min と高度腎機能低下を認め、K 6.2 mEq/L と高カリウム血症を認めた。動脈血液ガス分析では、pH 7.33, pO₂ 119 mmHg, pCO₂ 31 mmHg, HCO₃⁻ 16 mmHg と代謝性アシドーシスの所見であった。また、Hb 3.1 g/dL, Ht 12.1 % (MCV 62.01fl, MCH 16.0fl, MCHC 25.6 %) と著明な小球性低色素性貧血を認め、TSAT 3.5 %, フェリチン ≤ 3.0 ng/mL と鉄欠乏状態であった。このとき測定した内因性エリスロポエチン (EPO) は 823.2mU/mL と反応性に十分な上昇がみられ、貧血の主因が鉄欠乏と考えられた (Table)。

腹部超音波 (Fig. 1) では、両側腎臓に巨大嚢胞様構造物が認められ、多発性嚢胞腎による慢性腎不全が疑われた。しかし、膀胱内に残尿が多いことがわかり、導尿により膀胱内圧を下げた後に施行された腹部・骨盤部 CT でも、超音波と同様、両側腎臓に巨大嚢胞様構造物が認められたが (Fig. 2)、これら嚢胞様構造物は互いに連続性が保たれており (図 2 矢印)、嚢胞ではなく嚢胞状に拡張した腎盂、腎杯であり、両側水腎症の可能性が高いことが判明した。また、骨盤部では両側尿管は膀胱の開口部から拡張が認められ、高度の膀胱尿管逆流症の所見と考えられた。MR ウログラフィ (Fig. 3) でも両側腎杯の嚢胞様拡張が確認された。

以上より、本例における慢性腎不全の原因は、病歴と画像所見から、幼少期からの神経因性膀胱に伴う膀胱尿管逆流症によって生じた逆流性腎症の可能性が高いと考えられた。一方、貧血については、上部消化管内視鏡にて胃体部大彎側に滲出性の出血を伴う毛細血管拡張症 (vascular ectasia) が認められ、ここからの持続的少量出血が貧血の原因と判明した (Fig. 4)。

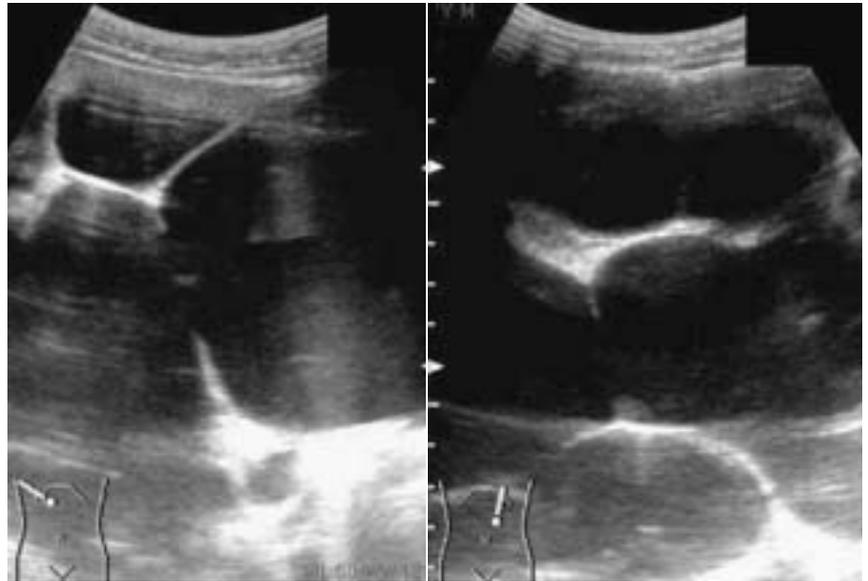


Fig. 1. Ultrasonography of kidneys

a : right kidney, b : left kidney

Both kidneys contain many enlarged cyst-like structures, which are apparently similar to polycystic kidney disease.

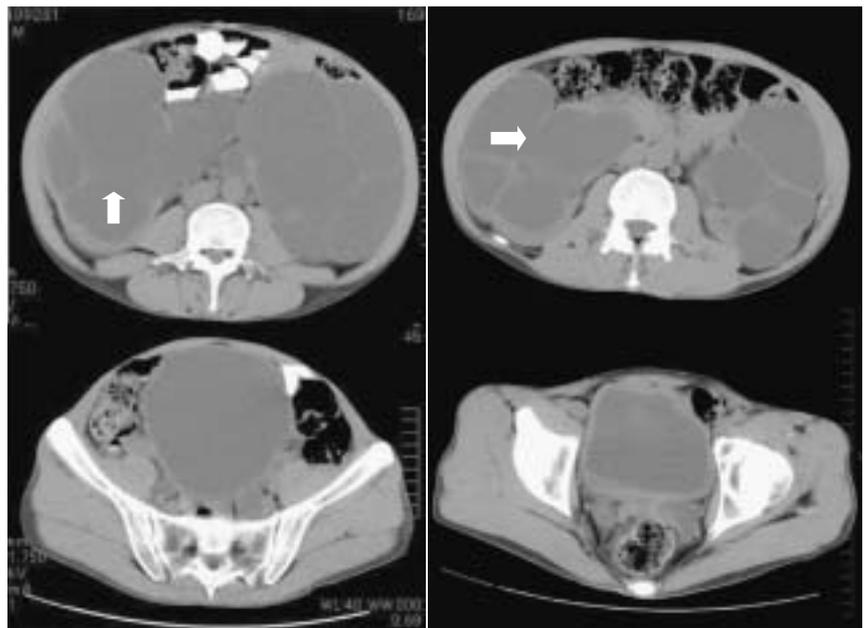


Fig. 2. Abdominal and pelvic CT

a : pre-treatment, b : post-treatment

The enlarged cyst-like structures in both kidneys are connected to each other, which are indicated by white arrows. Urinary bladder is filled with the residual urine and both ureters are dilated from the site of connection with the bladder. These findings suggest that they are a markedly dilated renal pelvis and renal calices rather than large cysts.

入院後経過 (Fig. 5) : 入院時の 1 日尿量は 2,000 mL/day 前後と保たれていたが、画像的には慢性的な残尿状態が確認された。神経因性膀胱による慢性的な残尿状態が逆流性

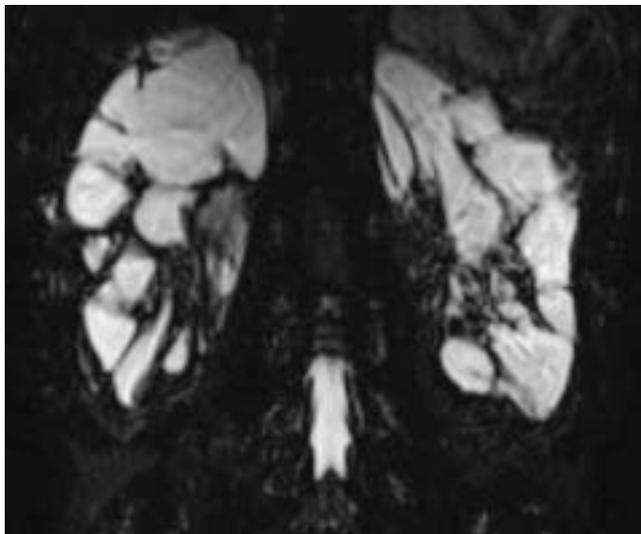


Fig. 3. MR urography

The MR urography clearly shows the dilations of renal calices.



Fig. 4. Upper gastrointestinal endoscopy

A black arrow shows the lesion of bleeding from gastric antral vascular ectasia.

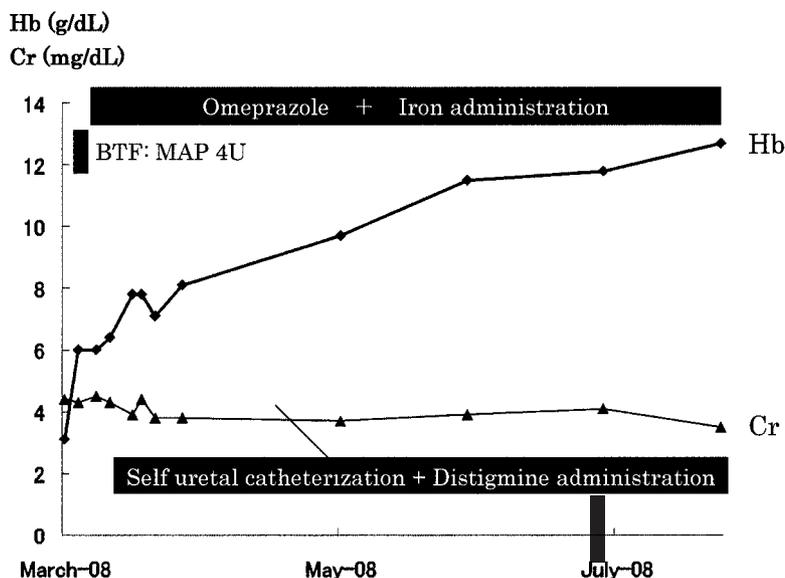


Fig. 5. Clinical course

Hb : hemoglobin, Cr : creatinine, BTF : blood transfusion
Anemia improved immediately after the blood transfusion treatment, and administration of omeprazole and iron. Serum creatinine levels did not improve in spite of self-catheterization of the residual urine and distigmine administration.

腎症の悪化をもたらしているものと考え、自己導尿および抗コリンエステラーゼ薬の内服を開始した。治療開始後、腹部超音波および CT (Fig. 2) では腎盂・尿管の拡張および腎実質の菲薄化は軽度ながら改善を示した。2008 年 9 月現在の血清 Cr 値は 4.0 mg/dL 前後とほぼ横ばいであるが、高カリウム血症とアシドーシスの改善がみられた。貧血に対しては、胃の vascular ectasia からの出血が原因と考えら

れたため、入院中に濃厚赤血球輸血を行った後は鉄剤およびプロトンポンプ阻害薬を投与して経過観察をしていたところ、約 3 カ月後には Hb 値は 12.8 g/dL まで改善した。現在、当科および泌尿器科外来にて経過を観察中である。

考 察

膀胱尿管逆流症に随伴してみられる腎実質障害を逆流性腎症という。逆流性腎症は 1973 年に Bailey によって命名された病態で、以降、多くの臨床的・実験的報告がなされ、逆流性腎症から末期腎不全への進展についてはいくつかの機序が考えられている³⁾。例えば、尿の逆流により尿細管内圧、組織内圧が上昇すると微小循環障害が生じ、レニン・アンジオテンシン系が亢進する。これにより TGF- β の産生が亢進し、コラーゲンなどの細胞外基質が蓄積し、尿細管間質線維化、糸球体硬化が生じ、末期腎不全に至る機序が推定されている。また、感染

尿の慢性逆流によるエンドトキシン刺激なども尿細管間質障害に関与していることが指摘されている^{3,4)}。実際、逆流性腎症の進展を抑制するための治療法として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が有効との報告がある。このほか、研究段階ではあるが、抗 TGF- β 抗体、TGF- β antisense 療法などの可能性も報告されており、今後の臨床応用が待た

れる⁴⁾。

逆流性腎症を原因とする末期腎不全の有病率に関しては、これまでにいくつかの報告がなされている。オーストラリアとニュージーランドの報告では、全年齢における透析導入期腎不全患者に占める逆流性腎症の割合は7.2～15.3%であり、成人例に限った場合でもその割合は6.1～9.1%とされ、決して稀とは言えない^{2,5)}。また、本邦では慢性腎不全の10～15%前後に逆流性腎症が関係しているとされるが、やはり若年者でその割合が高いことが指摘されている³⁾。また、本邦の透析導入患者の0.3%程度は閉塞性尿路疾患を原疾患としており⁶⁾、その一部に逆流性腎症が関与している可能性は否定できない。逆流性腎症の多くは幼少期から若年期に、蛋白尿、高血圧、尿路感染を契機に診断されることが多いが、本例のように成人期まで無症候性に経過し末期腎不全に至った状態で発見された報告もある⁷⁾。腎機能障害の進展を早期に把握するには尿中 α_1 -MGの測定が有効であり、逆流性腎症の程度を評価するには^{99m}Tc-DMSAシンチグラムが有用とされている⁸⁾。

膀胱尿管逆流症(vesico ureteral reflux: VUR)は程度により国際分類 grade I～Vに分類され、本症例は国際分類 grade Vに相当するものと考えられた。国際分類 grade III以上のVURでは、将来的に腎糸球体機能低下をきたす可能性が高いとされている。VURは膀胱尿管接合部の未熟性による先天性異常に起因する原発性のものと、下部尿路の機能的・器質的な通過障害に続発する二次性のものとに大別され、後者の原因として、後部尿道弁、前部尿道弁、尿道狭窄、神経因性膀胱などがあげられる。神経因性膀胱は、小児期では二分脊椎症のような先天性疾患を原因とすることが多く、成人期以降では脳血管障害や脊髄変性疾患、糖尿病による末梢神経障害、医原性や外傷による神経損傷などを原因とすることが多い。本症例は20歳時に神経因性膀胱の診断を受けているが、二分脊椎症や糖尿病、神経損傷などの既往はなく、その原因は明らかではない。幼少期から排尿障害を認めていたことから、VURの原因としては、神経因性膀胱に伴う二次性のVUR以外に何らかの先天性異常が関与していた可能性は否定できない。今後、患者の同意が得られればurodynamic studyなどによる尿路機能評価を行い、VURの原因を検索していくべきと考えている。

膀胱尿管逆流症が高度となると、超音波では多発性嚢胞腎との鑑別が困難な場合がある。本症例では、残尿を十分に除去して膀胱内圧を下げた後に施行したCTでは、隣接した嚢胞様構造物の間は境界が明らかではなく連続性が保たれていた。また、本症例では水腎症、水尿管の有無を知

るためMRウログラフィを補助診断として用いた。近年MRIの技術向上が著しく、TEが500 msecを超える heavily T2強調像をsingle-shot fast spin echo(SSFSE)などで撮影することにより、水の信号のみを描出するMRウログラフィを用いることで、造影剤を使用せずに短時間で排泄性尿路撮影に近い画像を得ることが可能となった。排泄性尿路撮影と比較して拡張のない尿管の描出はやや劣るが、水腎症などで造影剤が排泄困難あるいは排泄能が低下した場合でも描出可能であり、また、造影剤を使用しないため腎機能に関係なく撮影ができる点で、水腎症がある場合には特に有用性が高く⁹⁾、併用を検討すべき検査であろう。

結 語

逆流性腎症は、主に小児泌尿器科領域で多くみられる疾患であるが、成人末期腎不全の原因として必ずしも稀ではない。高度の逆流性腎症では画像診断上多発性嚢胞腎との鑑別が困難な場合があり、診断にはCTやMRウログラフィなどによる精査が有用である。

文 献

1. Decter RM. Update on vesicoureteral reflux: pathogenesis, nephropathy, and management. *Pediatr Urol* 2001; 3: 172-178.
2. Bailey RR, Lynn KL, Robson RA. End-stage reflux nephropathy. *Ren Fail* 1994; 16: 27-35.
3. 折笠精一, 坂井清英, 近田龍一郎, 荒井陽一. 逆流性腎症の臨床と病理. *腎と透析* 2003; 55: 492-495.
4. 石戸谷滋人, 金藤博行, 福崎 篤, 竹田篤史, 尾形幸彦, 中川晴夫, 折笠精一, 荒井陽一. 閉塞性腎症の基礎と臨床. *日泌尿会誌* 2003; 94: 645-655.
5. Kincaid-Smith PS, Bastos MG, Becker GJ. Reflux nephropathy in the adult. In: Hodson CJ, Heptinstall RH, Winberg J (eds) *Reflux Nephropathy Update*. Basal: Karger, 1983: 94-101.
6. 日本透析医学会統計調査委員会 透析解析小委員会. わが国の慢性透析療法の現況(2007年12月31日現在). *透析会誌* 2009; 42: 1-45.
7. 泉谷正伸, 星長清隆, 樋口 徹, 桜井 禪, 森川高光, 石瀬仁司, 深見直彦, 市野 学, 伊藤 徹, 永 裕彰, 丸山高広, 加藤 忍, 白木良一, 堀場優樹, 名出瀬男. 成人期に初めて検尿で異常を指摘され末期腎不全に陥った逆流性腎症の1例. *日小児腎不全会誌* 1999; 19: 128-130.
8. 坂井清英, 近田龍一郎, 折笠精一. 逆流防止術の長期経過観察の重要性. *小児外科* 1999; 31: 419-426.
9. 山下康行, 浪本智弘. 泌尿器のCT・MRI検査・読影法. 知っておきたい泌尿器のCT・MRI, 東京: 秀潤社, 2008: 14-31.