●症例報告●

両側多嚢胞性異形成腎の1例

須賀 健一^{*1}・近藤 秀治^{*1}・松浦 里^{*1}・高松 昌徳^{*1}・漆原 真樹^{*1}
 渡辺 典子^{*1}・中川 竜二^{*1}・西條 隆彦^{*1}・高橋 正幸^{*2}・香美 祥二^{*1}

(受付日：平成20年8月28日 採用日：平成20年9月11日)

要 旨

大部分の両側多嚢胞性異形成腎(MCDK)はPotter症候群を呈し、周産期に致死的経過をとる。周産期死亡を免れ、現在腹膜透析にて管理しているまれな両側MCDKの1例を報告する。

母親は糖尿病のためインスリン治療をしていたが、血糖のコントロールが不良であった。在胎18週に胎児エコーで両腎に多数の嚢胞を認めたが、羊水量は正常であった。在胎33週に羊水過少を来し、帝王切開で出生した。腹部エコー、MRIで両側MCDKと診断した。左腎の一部に腎実質を認め、DMSAシンチグラフィーで左腎下極に取り込みを認めたため、左腎はsegmental MCDKと診断した。腎機能が徐々に悪化し、生後4ヵ月から腹膜透析を導入した。1歳2ヵ月で成長・発達は正常範囲内にある。本例では左腎下極に残腎機能を有していたために周産期死亡を免れえた。母親に糖尿病があり胎内での高血糖あるいはTCF2遺伝子等の異常が発症に関与

した可能性があり、遺伝子検索を含めたさらなる検討を要すると思われた。

序 言

多嚢胞性異形成腎(以下、MCDK)の多くは片側性であり予後は良好とされている。一方、両側MCDKの場合は大部分の症例がPotter症候群を呈し、死産または新生児期早期に致死的経過をとる¹⁾。周産期死亡を免れ、現在腹膜透析を施行しているが、成長・発達も正常範囲内にある両側MCDKの1例を報告する。

症 例

症例：1歳2ヵ月、女児。

家族歴：家系内に嚢胞腎を含めて腎疾患の者はいない。

妊娠分娩歴：母親は41歳。経妊2，経産0，自然流産

表1 出生時検査所見

WBC	8,800/ $\mu\ell$	血液ガス分析	
Hb	16.7g/d ℓ	(room air, 静脈血)	
Ht	47.3%	pH	7.324
PLT	20.0 $\times 10^4$ / $\mu\ell$	PO 2	12.5mmHg
		PCO 2	51.6mmHg
BUN	11mg/d ℓ	HCO 3	22.6mmol/ ℓ
Cr	0.59mg/d ℓ	BE	−0.4mmol/ ℓ
Na	135mEq/L	胸部単純レントゲン	
K	3.8mEq/L	胸部正常, 肺野異常なし。	
Cl	103mEq/L	心拡大なし。	
iCa	1.41mmol/ ℓ		
TP	4.6g/d ℓ		
Alb	2.9g/d ℓ		

^{*1}徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部発生発達医学講座小児医学分野

(〒770-8503 徳島市蔵本町3丁目18-15)

^{*2}徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部泌尿器科学分野

A case of bilateral multicystic dysplastic kidneys

Kenichi Suka^{*1}, Shuji Kondo^{*1}, Sato Matsuura^{*1},
 Masanori Takamatsu^{*1}, Maki Urushihara^{*1},
 Noriko Watanabe^{*1}, Ryuji Nakagawa^{*1}, Takahiko Saijo^{*1},
 Masayuki Takahashi^{*2}, Shoji Kagami^{*1}

^{*1}Department of Pediatrics, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School

^{*2}Department of Urology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School

Key words：多嚢胞性異形成腎

segmental multicystic dysplastic kidney

腹膜透析

両側

2回。35歳時に前回の妊娠を契機として糖尿病を発症し、インスリン療法を受けていたが、空腹時血糖値160～180mg/dℓ、HbA_{1c}は8～9%と血糖のコントロールは不良であった。在胎18週の胎児エコーで両腎に多数の大小不同の嚢胞を指摘されたが、羊水量が正常であったため経過観察されていた。在胎33週1日に羊水過少を来したため緊急帝王切開で出生した。アプガースコアは1分8点、5分10点で新生児仮死を認めなかった。出生後

図1 腹部エコー（日齢0）
両腎に多数の大小不同の嚢胞を認める。右腎には腎実質を認めない。左腎の一部に高輝度を示す腎実質（矢印）が見られ、中央に低エコー域を認める。

当院新生児集中治療室（NICU）に入室した。

出生時身体所見：体重1,848g（-0.1SD）、頭囲29.5cm（-0.4SD）、身長41cm（-1.0SD）。顔貌に異常なく、長頭も認めなかった。血圧は58/25mmHgと正常であった。胸郭にも異常を認めず、呼吸障害を認めなかった。心音は純、腹部は膨隆なく、腫瘤を触れなかった。体幹、四肢に浮腫を認めなかった。

出生時検査所見（表1）：血液検査で貧血を認めず、BUN 11mg/dℓ、Cr 0.59mg/dℓと腎機能も正常であった。電解質異常もなく、代謝性アシドーシスも認めなかった。心エコー、頭部エコーでも異常を認めなかった。腹部エコー（図1）では両腎に大小不同の嚢胞を多数認めた。右腎は腎実質を全く認めず、腎動脈血流も途絶していたが、左腎の一部に高輝度を示す腎実質を認め、腎動脈血流も正常であった。左腎実質の中央に低エコー域を認めたが、エコーでは水腎症か嚢胞かの鑑別が困難であった。

出生後経過（図2）：腹部エコーにより両側 MCDK と診断した。尿量は2～3mℓ/kg/Hrと良好であったが、日齢5にCrが4.09mg/dℓと腎機能が悪化し、さらに日齢10にはK 7.2mEq/L、pH 7.16、HCO₃ 11mmol/ℓ、BE -11mmol/ℓと高K血症と代謝性アシドーシスが進行し、中枢性換気不全を呈した。人工呼吸管理下にグルコース-インスリン療法（G-I療法）、利尿剤投与等で加療したところ、血清Kは速やかに低下し、アシドー

図2 臨床経過図1

図3 腹部造影MRI

(a)冠状断, (b)矢状断(左腎), (c)三次元構築

両側腎に大小多数の嚢胞を認めた。右腎実質は認めなかったが、左腎の一部に腎実質を認めた(矢印)。その中央に 2.5×1 cmのひょうたん型の嚢胞が存在したが、尿管との連続性はなく、水腎症は否定的であった。両側卵巣にも多数の嚢胞を認めた(円)。

身長48.9cm 体重3.07kg

投与量: 258kcpm

左腎摂取率: 3.63% 比率: 54.77% 深さ: 1.20cm

右腎摂取率: 2.99% 比率: 45.23% 深さ: 1.70cm

両腎: 6.62%

図4 DMSA シンチグラフィー

右腎には全く集積がなく、無機能腎であった。左腎も大部分は集積が見られなかったが、下極にわずかにDMSAの集積が見られた(矢印)。

図5 臨床経過図2

シスおよび換気状態も改善したため日齢13に抜管した。その後、血清Crも徐々に低下し、日齢44に体重2,222gでNICUを退院した。

退院後に腹部造影MRI(図3)を行ったところ、両側腎に大小多数の嚢胞を認め、左腎の一部にのみ腎実質を認めた。その中央に2.5×1cmのひょうたん型の嚢胞が存在したが、尿管との連続性はなく、水腎症は否定的であった。両側卵巣にも多数の嚢胞を認めた。DMSAシンチグラフィ(図4)では右腎には全く集積がなく、無機能腎であった。左腎下極にわずかに集積が見られ、この部分に残腎機能を有するsegmental MCDKと診断した。排泄性膀胱造影では左膀胱尿管逆流(VUR) grade IIIを認めた。

生後2ヵ月時にHb 5.8g/dℓと急速な腎性貧血の進行を認め、血清K 6.6mEq/Lと再び高K血症を認めた(図5)。貧血に対して輸血を1回施行し、エリスロポエチン(rEpo)皮下注射も開始した。以後rEpoを継続し貧血は改善した。高K血症に対しては、普通ミルクを低K中Pフォーミュラに変更したところ、血清K値は低下した。

その後も利尿は良好であったが次第に腎機能が悪化し、生後4ヵ月にはBUN 110mg/dℓ, Cr 4.3mg/dℓ, 24時間クレアチニークリアランス 3mℓ/min/1.73m²とな

り、腹膜透析を導入した。生後10ヵ月に溢水のため急性心不全を起こしたが、透析濃度を上げて自動腹膜透析を利用して頻回に透析を行うことによって軽快し、心機能は正常化した。これを契機に一時無尿となったが、現在は1日100~150mℓ/日の尿量を保っている。1歳2ヵ月時に臍径ヘルニアが増大し透析効率が下がったため腹腔鏡下で臍径ヘルニアの手術を行った。今後は体重増加を待って腎移植を行う予定である。

考 察

MCDKは4,300出生に1人と比較的頻度の高い先天奇形である²⁾。エコーで診断されることが多く、嚢胞間の隔壁が存在し、各々交通性がない卵形から円形の多発する嚢胞があり、腎実質が存在しないことで診断される。病理学的には原始的尿管や異所性軟骨形成などの腎異形成を特徴とする²⁾。本例の場合は両側に複数の嚢胞を認め、乳児期早期に腎不全に至ったことから、常染色体劣性嚢胞腎(ARPKD)との鑑別を要するが、ARPKDの嚢胞は小さく通常2cm以下であるのに対して³⁾、本例の嚢胞は最大が6cmと大きいためMCDKと診断した。MCDKでは合併症として尿路奇形、高血圧、悪性腫瘍が知られている。尿路奇形は約50%に見られ、18~28%にVURを認める¹⁾。本例も左のVURを認めた。高血圧

や悪性腫瘍を認める場合には腎摘出の適応となるが、実際には頻度が低く、大部分の症例は保存的に経過観察が可能である。

発症機序に関しては、尿管芽膨大部におけるネフロン形成の障害により発生するという説⁴⁾や、異所性に発生した尿管芽が後腎芽との癒合不全を起こすという、いわゆる“Bud Theory”⁵⁾、腎盂・腎杯の閉塞により糸球体および尿細管の嚢胞形成を生じるという説⁶⁾が提唱されているが詳細は不明である。

大部分のMCDKは片側性で、両側MCDKは7～23%とまれである²⁾。両側MCDKは通常、両腎が無機能のため胎生20週以前に羊水過少を来し、肺が低形成となり、Potter症候群を呈して死産または生後数日以内に死亡する。本例では左腎がsegmental MCDKであり、残腎機能を有する腎実質が存在していたために長期生存が可能であったと考えられる。過去の報告でも両側MCDKで長期生存可能であったものは、両側がpartial/segmental MCDKであった1例⁷⁾と本例と同様に片方がcomplete MCDKで、もう片方がpartial MCDKであった1例²⁾が報告されておりいずれも残腎機能を有していた。segmental MCDKに関しては26例の報告があり、本邦からの報告は成人1例のみである⁸⁾⁹⁾。Complete MCDKが男児に多いのに対してsegmental MCDKは男女比1:2で女児に多い。過去の報告にあった26例のうち20例が重複腎であったが⁸⁾、本例の左腎には造影MRIで腎盂と尿管の重複は見られず、また、残腎組織を囲むように嚢胞が存在していることから単一の腎臓に異形成腎組織と正常腎組織が共通して存在しているものと考えられた。過去の文献でもまれではあるがsegmental MCDKでMCDK部分と正常腎に共通の腎盂が存在し単一腎であった症例や⁸⁾、本例と同様に残腎組織の周囲を嚢胞が囲むように存在している例も報告されている⁷⁾。

本例では母親に糖尿病があり、血糖コントロールが不良であった。糖尿病合併妊娠でのMCDKの発生頻度は正常産の5.1～6.1倍、相対的危険度は16.4～21.6と非常に高い¹⁰⁾¹¹⁾。妊娠ラットにD-グルコースを大量に投与すると胎仔の尿管芽は腫大し、尿管芽の分岐異常が生じ、尿管芽膨大部が嚢状に拡張し、MCDKを発症する¹²⁾。胎内で高血糖に曝されると活性酸素の産生が亢進することにより、転写調節因子やPax-2、c-ret等の発癌遺伝子および細胞外基質蛋白の障害が生じる¹³⁾。その結果、腎発生に重要なEpithelial-mesenchymal interaction (EMI)やbranchingの障害が起こるとされており¹³⁾¹⁴⁾、本例でも不十分なEMIやbranchingによってcomplete MCDKおよび対側のsegmental MCDKを発症

したのかもしれない。

一方、近年、若年性糖尿病MODY5の原因遺伝子として知られているTCF2遺伝子の異常が、MCDKも含めた種々の先天性腎尿路奇形(CAKUT)で報告されている¹⁵⁾。母親は他院でIDDMと診断されているが、IDDMで見られる抗GAD抗体等の自己抗体は全て陰性であった。両親の腹部エコーでは異常を認めなかった。現在TCF2遺伝子検索を検討しているところである。

結 び

周産期死亡を免れ、現在腹膜透析にて管理しているまれな両側MCDKの1例を報告した。右腎はcomplete MCDKであったが、左腎はsegmental MCDKで残腎機能を有する部分が存在した。母親に糖尿病があり、胎内での高血糖あるいはTCF2遺伝子の異常等が発症に関与した可能性があり、現在TCF2遺伝子検索を検討している。

本論文の要旨は第24回中国四国小児腎臓病学会(平成19年10月、山口市)にて報告した。

日本小児腎臓病学会が定める基準に基づく利益に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) Al-Khaldi, N, Watson, AR, Zuccollo, J, Twining, P, and Rose, DH.: Outcome of antenatally detected cystic dysplastic kidney disease. Arch Dis Child. 70: 520-522, 1994.
- 2) Feldenberg, LR, and Siegel, NJ.: Clinical course and outcome for children with multicystic dysplastic kidneys. Pediatr Nephrol 14 (12): 1098-1101, 2000.
- 3) Avni, FE, Garel, L, Cassart, M, Massez, A, Eurin, D, Didier, F, Hall, M, and Teele, RL.: Perinatal assessment of hereditary cystic renal diseases: the contribution of sonography. Pediatr Radiol 36: 405-414, 2006.
- 4) Osathanondh, V, and Potter, EL.: Pathogenesis of polycystic kidneys. Arch Pathol. 77: 459-512, 1964.
- 5) Shwarz, RS, Stephen, D, and Cussen, LJ.: The pathogenesis of renal dysplasia. The significance of lateral and medial ectopy of the orifice. Invest Urol. 19: 97-101, 1981.
- 6) Shibata, S, and Nagata, M.: Pathogenesis of human renal dysplasia: an alternative scenario to the major theories. Pediatr Int. 45: 605-609, 2003.
- 7) Joen, A, Cramer, BC, Walsh, E, and Pushphanathan, C.: A spectrum of segmental multicystic renal dysplasia. Pediatr Radiol. 29: 309-315, 1999.
- 8) Carmack, AJ, Castellan, M, Perez-Brayfield, M, and Gosalbez, R.: Segmental multicystic dysplasia and ureteropelvic junction obstruction in a nonduplicated kidney. J Pediatr Surg. 41: e1-3, 2006.
- 9) Suzuki, K, Kurokawa, S, Muraishi, O, and Tokue, A.: Segmental multicystic dysplastic kidney in an adult woman. Urol Int. 66:

- 51–54, 2001.
- 10) Frias, JL, Frias, JP, Frias, PA, and Martínez-Frias, ML : Infrequently studied congenital anomalies as clues to the diagnosis of maternal diabetes mellitus. *Am J Med Genet A*. 143 : 2904–2909, 2007.
 - 11) Ylinen, E, Wikstrom, S : Increased risk of multicystic dysplastic kidney among babies of both pre-gestational and gestational diabetes mother. *Eur J Pediatr* 161 : 634–635, 2002.
 - 12) Kanwar, YS, Liu, ZZ, Kumar, A, Usman, MI, Wada J, and Wallner EI. : Effect of high glucose on metanephric development. *J Clin Invest* 98 : 2478–2488, 1996.
 - 13) Kanwar, YS, Nayak, B, Lin, S, Akagi, S, Xie, P, Wada, J, Chugh, SS, and Denesh, FR. : Hyperglycemia : its imminent effects on mammalian nephrogenesis. *Pediatr Nephrol*. 20 : 858–866, 2005.
 - 14) Thomas, JC, Andrew, P, Vize, PD, Woolf, AS, and Bard, JBL. *The Kidney Chapter 20 Molecular basis of kidney development*. 356–361, 2003.
 - 15) Haumaitre, C, Fabre, M, Cormier, S, Baumann, C, Delezoide, AL, and Cereghini, S. : Severe pancreas hypoplasia and multicystic renal dysplasia in two human fetuses carrying novel HNF1beta/MODY5 mutations. *Hum Mol Genet*. 2006 ; 15 (15) : 2363–2375.

A case of bilateral multicystic dysplastic kidneys

*¹Department of Pediatrics, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School

*²Department of Urology, Institute of Health Bioscience, The University of Tokushima Graduate School

Kenichi Suka*¹, Shuji Kondo*¹, Sato Matsuura*¹, Masanori Takamatsu*¹, Maki Urushihara*¹,
Noriko Watanabe*¹, Ryuji Nakagawa*¹, Takahiko Saijo*¹, Masayuki Takahashi*², Shoji Kagami*¹

Bilateral multicystic dysplastic kidney (MCDK) can cause Potter's sequence and most of them are fatal in utero. Here, we report a rare case of bilateral MCDK who remains alive and well 14 months later.

Her mother had been diagnosed as diabetes mellitus and took insulin treatment, however her level of fasting plasma glucose was not controlled. Antenatal sonography at 18 week gestation confirmed that both kidneys contained several cysts of varying sizes. Liquor volume was normal. However, the liquor volume decreased at 33 week gestation, and the baby was born by caesarean delivery. Urine and blood examinations, including serum creatinine levels, remained within the normal range.

Postnatal sonography and enhanced-MRI revealed that the right kidney had the typical appearances of MCDK with multiple non-communicating cysts. Similarly, the left kidney comprised several cysts of varying sizes, however renal parenchyma was observed in the left. A static scintigraphy with 99 mtechnetium-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scan showed the preserved function within the lower moiety of the left kidney as well as a non-functioning right kidney. Therefore, the left kidney was diagnosed as segmental MCDK.

Her renal function became deteriorated, so peritoneal dialysis was commenced at 4 months of age. She continues to thrive and is doing well at 14 months old. Her long-term survival appears to be caused by the preserved left renal function. Because her mother had diabetes mellitus, it is possible that the occurrence of MCDK might be associated with the sustained exposure to hyperglycemia in uterine. In addition, it might be caused by genetic disorder, for example, the TCF-2 gene mutation which is a cause of MODY type 5.

Key words : Multicystic dysplastic kidney, segmental multicystic dysplastic kidney, peritoneal dialysis, bilateral