食道閉鎖症を合併した下部尿路閉塞性疾患による腎障害症例

井上 雅貴¹・田村 啓成¹・山本 翔子²土田 聡子³・吉野 裕顕⁴・高橋 勉¹

(受付日：平成 26 年 9 月 17 日 採用日：平成 27 年 8 月 13 日)

要 旨

下部尿路閉塞性疾患と食道閉鎖症を合併し、妊娠後期まで羊水過少を認めなかった症例を経験した。症例は 1 歳男児、在胎 21 週に高度の両側水腎水尿管症および膀胱拡張を認め下部尿路閉塞性疾患が疑われていたが、羊水量が保たれていたため経過観察されていた。在胎 36 週から羊水過少を認め、在胎 37 週に分娩誘発し出生となった。出生後に食道閉鎖症が判明し、尿道口はピンホール状で尿道低形成が疑われた。出生後の画像検査で高度の両側水腎水尿管と膀胱尿管逆流を認め、右腎機能は喪失していた。腎尿路奇形を有する胎児において羊水過少は腎機能低下を示唆し、妊娠中断の指標の一つとなる。本症例では食道閉鎖症を合併し羊水減少の時期が遅れ、適切な妊娠中断の時期を逸したために腎障害が進行した可能性がある。下部尿路閉塞性疾患の可能性のある胎児の腎機能を羊水量で判断する際は、食道閉鎖症などの消化管閉鎖疾患の合併にも留意すべきである。

序 言

胎児期の下部尿路閉塞性疾患による腎機能障害はしばしば経験されるが、その際羊水過少は重要な腎機能低下および妊娠中断の指標である。しかし、羊水過多を呈する食道閉鎖症や十二指腸閉鎖症などの消化管閉鎖疾患が合併した場合、羊水量による妊娠中断時期の判断は困難になることが予想される。今回我々は下部尿路閉塞性疾

患に食道閉鎖症を合併し、妊娠後期まで羊水減少を認めることなく腎障害を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：1 歳、男児**家族歴：**特記事項なし

現病歴：在胎 21 週に初めて胎児腹腔内に嚢胞が指摘され、在胎 23 週に当科紹介となった。胎児 MRI の両側水腎水尿管および巨大膀胱の所見から、下部尿路閉塞性疾患と診断し、羊水量を胎児腎機能の指標として経時的に評価し、減少傾向の際は腎機能保護の観点から娩出する方針とした。この時点を含め、定期的な胎児超音波検査で上部食道拡張および胃泡欠如は認めなかった。在胎 36 週から羊水減少傾向を認め、産科および新生児科と協議の上、分娩誘発を行い 37 週 2 日に経膈分娩で出生となった。

出生時身体所見：出生体重 1,996 g, Apgar Score 1 分値 8 点, 5 分値 9 点。顔貌異常、四肢奇形なし。尿道口はピンホール状で 4Fr の栄養カテーテルが挿入不能であった。右側の鼠径部に触知可能な停留精巣を認めた。会陰部に開口する前方肛門を認めた。

染色体検査結果：G-banding で異常を認めなかった。

出生時画像所見(図 1)：胸腹部単純レントゲン写真で胃管の coil up を認めた。脊椎および橈骨に異常は認めなかった。腹部超音波検査では、右腎にのみ Society for Fetal Urology (SFU) 分類で grade 3 の水腎症を認め、腎実質の輝度は両側ともに亢進していた。また両側の高度水尿管症も認めた。

経過(図 2)：日齢 0 に Gross C 型の食道閉鎖症に対して食道食道吻合術と気管食道瘻閉鎖術を行った。尿道カ

Key words: 食道閉鎖症 / 下部尿路閉塞性疾患 / 羊水過少

¹ 秋田大学大学院医学系研究科小児科学, ² 秋田厚生医療センター小児科, ³ 秋田赤十字病院小児科, ⁴ 秋田大学大学院医学系研究科小児外科

連絡著者：〒010-8543 秋田市本道 1-1-1

秋田大学大学院医学系研究科小児科学 井上雅貴

E-mail: mi01242000@yahoo.co.jp

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2015.0059

図1 出生時画像所見

図2 出生から膀胱皮膚瘻造設までの経過

テータルが挿入不能であったため、腎盂カテーテルを用いた膀胱瘻を造設し、尿の持続ドレナージを行った。日齢8に行った排尿時膀胱造影(voiding cystourethrography; VCG)で右側の高度膀胱尿管逆流(vesicoureteral reflux; VUR)を認めたが、左側には逆流を認めなかった(図3)。生後2か月時に行った^{99m}Tc-DMSA腎シンチグラムにおいて右腎にアイソトープの取り込みはみられず無機能腎と診断した。また左腎に斑な瘢痕形成を認めた(図3)。出生直後は乏尿のために一時的にフロセミドの投与を必要としたが、その後は徐々に尿量は増加し、血清クレアチニン値は日齢9の1.77 mg/dlを、血清シタチンC値は日齢12の4.15 mg/lをピークに改善した。その後の血清クレアチニン値は0.4~0.6 mg/dl、血清シ

スタチンC値は2.0 mg/l台で推移した。血清カリウム値が5~6 mEq/L台と若干高めで推移したためミルクは低カリウム中リンミルクを使用し、腎性貧血に対してダルベポエチンアルファを2週に1度の間隔で投与した。また低カルニチン血症および腎性骨異常栄養症の予防のためカルニチン製剤、アルファカルシドールの投与も行った。出生後は尿路感染を警戒し定期的に尿検査および培養を行い、明らかな細菌尿や膿尿を認めず経過したもの、日齢38に有熱性尿路感染症を初めて発症した。発症前の膀胱瘻刺入部の皮膚培養でMethicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)が検出されていたため、MRSAを起因菌とした細菌感染症を考え、ホスホマイシンナトリウム(FOM)とセファゾリンナトリウム(CEZ)

図3 出生後画像所見

の投与を開始した。その後、尿から *Serratia marcescens* が起因菌として同定され、尿路感染症と診断した。初期選択薬で解熱および尿所見と炎症反応の改善を認めたため、これらを2週間投与した後に、スルファメトキサゾール/トリメトプリム(ST)による抗菌薬予防投与を開始した。その後は有熱性尿路感染症の再発はみられず、日齢71に膀胱瘻カテーテルを留置したまま退院となった。

退院から1か月後に再び有熱性尿路感染症を発症し、その後の3か月間で計4回の再発がみられた。4回の再発全てにおいて *Pseudomonas aeruginosa* が起因菌として同定された。膀胱内に留置した膀胱瘻カテーテルが原因の一つであると考えられ、カテーテルの抜去および膀胱皮膚瘻造設を企図したが、頻回におこる尿路感染のため2度に渡り手術は延期された。セファクロル(CCL)、STといった一般的な予防抗菌薬では、起因菌である *Pseudomonas aeruginosa* による尿路感染症の再発を抑えることができなかったため、低カルニチン血症の発症に留意しながら、テピペネムピボキシル(TBPM-PI)により無病期間を確保し、生後7か月に膀胱瘻カテーテルを抜去し膀胱皮膚瘻造設術を行った。膀胱皮膚瘻造設後は抗菌薬予防投与を行わなくとも、尿路感染の再発はみられず経過している。

生後11か月時のVCGにおいて右側の逆流の改善を認めた。機能腎である左側にも逆流を認めたが腎盂までは至らず、尿路感染の良好なコントロールと併せ、現時点での膀胱皮膚瘻による膀胱内減圧効果は十分と考えられた。今後の方針として valve bladder による膀胱機能障害から将来は清潔間欠自己導尿による排尿管理が必要で

あると考えているが、尿道低形成のため経尿道の導尿は困難であり尿路変更も併せて考慮する必要がある。さらに腎機能低下進行による腎代替療法導入の可能性もあるため、腎機能および膀胱機能を包括したフォローアップが重要と考えている。

考 察

羊水の産生は妊娠8～10週頃に始まり、その循環は妊娠週数の進行とともに変化する¹⁾²⁾。また、羊水量は主に胎児の嚥下や消化管での吸収、胎児尿、肺胞分泌液により調節される²⁾。妊娠初期の羊水成分は主に絨毛膜や羊膜を通じて漏出した母体血漿や角化が起こっていない胎児の皮膚からの滲出液などにより構成され、胎児皮膚の角化が進んでくる妊娠20週頃になると、胎児尿および肺胞分泌液がその大部分を占めるようになると考えられている²⁾。

羊水過少の発生頻度はおよそ1～2%とされており、その原因としては、破水による羊水の流出、胎児腎尿路系の先天異常、胎児尿産生の機能的減少、母体への利尿薬・非ステロイド系消炎鎮痛薬の投与、母体の循環血液量減少などがある²⁾³⁾。中でも腎尿路系の先天異常は65%を占め最も多く、その内訳として下部尿路閉塞性疾患の他に両側腎無形成、多嚢胞性異形成腎、多嚢胞腎などが挙げられる⁴⁾⁵⁾。尿路奇形全般に関連する羊水過少については、その指摘週数が 23.8 ± 5.8 週であるという報告があるが、下部尿路閉塞性疾患における羊水過少の出現時期は症例それぞれの通過障害の程度に依存し、一般に通過障害が高度なもののほど早くなると考えられる⁶⁾。

一方で、羊水過多の発生頻度は約1%とされており、その原因としては、特発性、胎児奇形、多胎妊娠、母体糖尿病などがあり、多くが特発性で羊水過多の程度は軽度である。胎児奇形のなかでは食道閉鎖症や十二指腸閉鎖症に代表される消化管通過障害が多く、羊水過多の程度が強いほど胎児奇形の頻度が高くなる²⁾⁷⁾。

これら羊水過多と羊水過少をきたす先天奇形が合併した場合、羊水量による腎機能評価は困難となることが予想されるが、その診断は容易ではない。特に食道閉鎖症の正診率は50%前後と高くなく、その理由として、気管食道瘻の瘻孔を經由して気管から消化管に羊水が入り込み、一見して胃泡や羊水量が正常所見を呈することが挙げられる⁸⁾⁹⁾。また、気管食道瘻を合併する Gross C 型が食道閉鎖症全体の90%を占めていることも胎児診断が困難である理由の一つである。近年、食道欠損部に接した気管後壁の背側への偏位が食道閉鎖症を間接的に示唆するという報告がされた¹⁰⁾。また、胎児MRIでの食道瘻や気管弯曲は食道閉鎖症を疑わせる重要な所見であり、胎児期の超音波検査とMRIの組み合わせは食道閉鎖症の胎児診断の向上につながる¹¹⁾。一方で、十二指腸閉鎖症においては胎児超音波やMRIで拡張した消化管が同定されやすく、その診断は比較的容易とされている。

羊水過少を生じる腎尿路系の先天異常と羊水過多を生じる消化管閉鎖症の合併頻度は低くない。これらの症候を診断基準とする VATER 連合における食道閉鎖症の合併頻度は50~80%、下部尿路閉塞性疾患を含む先天性腎尿路奇形 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CAKUT) の合併頻度は50~80%とされている¹²⁾。本症例も診断基準を満たさないものの、下部尿路閉塞、食道閉鎖に加えて明らかな奇形ではないが、前方肛門の存在から VATER 連合に準じた症例であったと考えられる。また Down 症候群においても十二指腸閉鎖症の合併は約30%、食道閉鎖症の合併頻度は約1%、そして尿路閉塞性疾患の合併頻度は8%であり、下部尿路閉塞性疾患と消化管閉鎖疾患の合併の可能性を示唆している¹³⁾¹⁴⁾。

本症例では羊水過多を呈する食道閉鎖症の合併によって羊水過少を呈する時期が遅れた可能性が否定できない。本症例の右腎機能は完全に喪失していたが、妊娠中断の判断がより早期であれば、ある程度の腎機能は保たれていた可能性がある。我々は、出生まで食道閉鎖症を含めた消化管閉鎖疾患の存在について想定していなかった。後方視的に胎児期の超音波検査で胃泡欠如や上部食道拡張などの所見はなかったものの、下部尿路閉塞性疾

患の診断時点で胎児超音波検査とMRIを組み合わせることにより食道閉鎖症を確認できた可能性がある。胎児期における消化管閉鎖疾患と下部尿路閉塞性疾患を含めたCAKUTの合併は少なくなく、妊娠後期まで羊水量が保たれる場合がある。今回の検討では本症例と同様な報告を検索することはできなかったが、胎児の腎機能保護の観点以外に、食道閉鎖症の有無は出生後における児の管理方針にも影響を与えるため、胎児期に下部尿路閉塞性疾患が疑われた場合には消化管閉鎖疾患の合併に留意する必要があると考えられた。

結 論

下部尿路閉塞性疾患と食道閉鎖症を合併し、妊娠後期まで羊水過少を認めなかった症例を経験した。本症例においては羊水過多を呈する食道閉鎖症の合併によって羊水過少を認める時期が遅くなり、適切な妊娠中断の時期が遅れたために腎障害が進行した可能性が否定できない。消化管閉鎖疾患と下部尿路閉塞性疾患の合併は決して少なくなく、胎児期に下部尿路閉塞性疾患が疑われた場合は消化管閉鎖疾患の合併に留意する必要がある。

本論文の要旨は第49回日本小児腎臓病学会学術集会(2014年6月6日、秋田市)において発表した。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) 奥石太郎, 竹田 純, 佐藤崇志, 牧野真太郎, 田中利隆, 竹田省: 羊水過少の臨床. 産科と婦人科 2011; 10: 1205-1210.
- 2) 岩砂智丈, 川端市郎: 羊水量異常の診断とその意義. 臨婦産 2010; 64: 717-721.
- 3) 日本産科婦人科学会: 産婦人科研修の必修知識 2007; 197-198.
- 4) Beloosesky R, Ross MG, Lockwood CJ, Levine D, Barss VA: Oligohydramnios. UpToDate 2014; 2014 年 9 月 9 日, <http://www.uptodate.com/contents/search>.
- 5) Hill LM: Oligohydramnios: sonographic diagnosis and clinical implications. Clin Obstet Gynecol 1997; 40: 314-327.
- 6) 松井 太, 島田憲次, 松本富美, 井手迫俊彦, 奈良啓悟, 中山雅弘: 羊水過少を伴った重症先天性尿路通過障害の腎機能・下部尿路機能予後. 日周産期・新生児会誌 2010; 46: 1056-1059.
- 7) Hendricks SK, Conway L, Wang K, Komarniski C, Mack LA, Cyr D, Uhrich S: Diagnosis of polyhydramnios in early gestation: indication for prenatal diagnosis? Prenat Diagn 1991; 11: 649-654.
- 8) Has R, Günay S: Upper neck pouch sign in prenatal diagnosis of esophageal atresia. Arch Gynecol Obstet 2004; 270: 56-58.
- 9) Vijayaraghavan SB: Antenatal diagnosis of esophageal atresia with tracheoesophageal fistula. J Ultrasound Med 1996; 15: 417-419.
- 10) Quarello E, Saada J, Desbriere R, Rousseau V, De Lagaussie P,

- Benachi A: Prenatal diagnosis and evaluation of defect length in esophageal atresia using direct and indirect (tracheal print) signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 225–228.
- 11) Hochart V, Verpillat P, Langlois C, Garabedian C, Bigot J, Debarge VH, Sfeir R, Avni FE: The contribution of fetal MR imaging to the assessment of oesophageal atresia. *Eur Radiol* 2015; 25: 306–314.
- 12) Berkhoff WB, Scholtmeyer RJ, Tibboel D, Molenaar JC: Urogenital tract abnormalities associated with esophageal atresia and tracheoesophageal fistula. *J Urol* 1989; 141: 362–363.
- 13) Bianca S, Bianca M, Ettore G: Oesophageal atresia and Down syndrome. *Down Syndr Res Pract* 2002; 8: 29–30.
- 14) Ariel I, Wells TR, Landing BH, Singer DB: The urinary system in Down syndrome: a study of 124 autopsy cases. *Pediatr Pathol* 1991; 11: 879–888.

A case of lower urinary tract obstruction with renal damage complicated by esophageal atresia

Masataka Inoue¹, Hiroaki Tamura¹, Shoko Yamamoto²,
Satoko Tsuchida³, Hiroaki Yoshino⁴, Tsutomu Takahashi¹

¹Department of Pediatrics, Akita University Graduate School of Medicine

²Department of Pediatrics, Akita Kousei Medical Center

³Department of Pediatrics, Akita Red Cross Hospital

⁴Department of Pediatric Surgery, Akita University Graduate School of Medicine

We treated a case of concurrent obstructive lower urinary tract disease and esophageal atresia for which oligohydramnios was not observed until the third trimester of pregnancy. The patient was a 1-year-old boy in whom severe bilateral hydroureteronephrosis and bladder distension were detected at 21 weeks of intrauterine life, raising suspicion of lower urinary tract obstruction. However, amniotic fluid volume was maintained, so follow-up observations were conducted with no active treatment. From 36 weeks of gestation, oligohydramnios was observed, and the patient was delivered at 37 weeks after labor induction. Postnatally, he was diagnosed with esophageal atresia and urethral hypoplasia was suspected due to a pinhole-shaped urethral meatus. Postnatal imaging revealed severe bilateral hydroureteronephrosis and vesicoureteral reflux. Failure of the functioning of the right kidney was also observed. In fetuses with nephroureteral malformations, oligohydramnios suggests renal failure and is an indicator for terminating pregnancy. In the present case, concurrent esophageal atresia delayed the onset of oligohydramnios, and the renal failure may have progressed because the period for pregnancy termination had been exceeded. When determining renal function in fetuses with the possibility of lower urinary tract obstruction, concurrent esophageal atresia and gastrointestinal obstruction should also be considered.

Key words: esophageal atresia, lower urinary tract obstruction, oligohydramnios