前置血管の破綻による重症新生児仮死で 出生した新生児に認めた腎乳頭壊死

林 泰平・有賀 譲・五十嵐愛子・奥野 貴士

玉村 宗一・森 夕起子・大嶋 勇成

(受付日:平成 29 年 7 月 11 日 採用日:平成 29 年 9 月 27 日)

要 旨

新生児期の虚血性腎障害としては、しばしば急性尿細管壊死(ATN)が問題となるが、今回、腎乳頭壊死(RPN)の症例を経験した。症例は前置血管の破綻による胎児出血のため、重症新生児仮死で出生した。出生時、重度の貧血とアシドーシスを認め、血圧は測定不能で循環血液量減少性ショックの状態であった。出生時より無尿が続き、日齢 2 より肉眼的血尿を認め、壊死物質や凝血塊による膀胱留置カテーテルの閉塞を繰り返し、一過性の両側水腎症を認めた。日齢 14 に、超音波検査・MRI で両側腎髓質に多発する出血性嚢胞性病変を認めた。その後嚢胞は縮小、消退した。本症例では特徴的な画像所見から RPN が生じた症例と考えられた。新生児の虚血による急性腎障害(AKI)の病態を考えるうえでも貴重であり、文献的考察とともに報告する。

序 言

周産期医療の進歩に伴い重症新生児仮死から救命し得る患者が増えてきている。重症新生児仮死に合併する腎機能障害の多くは、心拍出量低下による循環血液量減少に伴う腎前性腎不全と考えられるが、近年は臨床的診断から急性腎障害(acute kidney injury: AKI)と総称される。一方、前置血管は卵膜血管が内子宮口近傍に存在するもので、頻度は 2500 例に 1 例と稀である。胎児先進部の圧迫や破水により前置血管が断裂すると大量失血により

胎児側の出血性ショックを来し、破水例の胎児死亡率は 70~100%に及ぶ¹⁾。今回、前置血管の破綻により胎児失血を来し、重症新生児仮死として出生した児が AKI を合併し、特徴的画像所見から腎乳頭壊死(renal papillary necrosis: RPN)と考えられた。虚血性 AKI として RPN の発生機序を考えるうえで示唆に富むことから、文献的考察を加え報告する。

症 例

症例: 日齢 0, 男児

家族歴: 特記事項なし

母体情報: 37 歳, 0 経産婦。妊娠 38 週 2 日, 大量の性器出血を認め前医に救急搬送となった。前医到着時には胎児徐脈を認め、常位胎盤早期剝離の疑いで緊急帝王切開術となった。手術所見にて、臍帯卵膜付着と臍帯静脈の一部断裂を認め、前置血管の破綻と診断された。

出生状況: 出生時体重 2896 g。APGAR score 1 分 1 点(心拍 1), 5 分 1 点(心拍 1), 10 分 5~6 点(心拍 2, 皮膚色 1, 呼吸 2, 反応 0~1)であった。気管内挿管のうえ人工換気が開始され、徐脈に対しアドレナリンが投与された。静脈血液ガス分析では, pH 6.72, pCO₂ 127.7 mmHg, HCO₃⁻ 16.5 mEq/L, B.E. -19.0 mEq/L と重度の混合性アシドーシスを認め、生理食塩水、重炭酸ナトリウム、ブドウ糖などの静脈内投与を受けた。重症新生児仮死に対する集学的治療目的に当院に転院となった。

入院時身体所見: 出生 3 時間後の当院 NICU に入院時、体温 35.7°C, 心拍 140~150 回/分、血圧測定不可能、SpO₂ 95% (FiO₂ 0.3)であった。活気が乏しく自発運動は

福井大学医学部附属病院小児科

連絡著者: 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23-3

福井大学医学部附属病院小児科 林 泰平

E-mail: thayashi@u-fukui.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.cr.2017.0121

Key words: 重症新生児仮死 / 急性腎乳頭壊死 / 急性腎皮質壊死 / 急性腎障害

認めず、筋緊張は全体的に低下していた。大泉門は平坦かつ軟、瞳孔径 2 mm/2 mm で左右差なし、対光反射迅速、肺音は粗雑で、心音は不整なく雑音なし。腹部は膨満していたが軟らかく、腸蠕動音は聴取しなかった。皮膚色は蒼白であった。

血液検査(表 1)：血液検査では Hb 8.8 g/dl と重度の貧血を認めた。動脈血液ガス分析では pH 7.13, $p\text{CO}_2$ 16.4 mmHg, HCO_3^- 5.5 mEq/L, B.E. -21.7 mEq/L とアシドーシスが持続していた。PT-INR 2.50, Fib 65 mg/dl, D-dimer 235.5 $\mu\text{g/ml}$ で、日本新生児生育医学会の新生児播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) 診断基準 (案) を満たしていた。生化学検査では AST, LDH, CK の上昇を認め、Cr は 0.90 mg/dl に上昇していた。

画像検査：心超音波検査では拡張期左室径は 12.3~13.6 mm (標準値 19 mm)²⁾ に低下、また下大静脈は虚脱しており、循環血液量不足と考えられた。腹部超音波検査では腎長径は左右ともに 42 mm 程度で正常範囲であり、水腎など尿路奇形は認めず、腹水も認めなかった。

入院後経過(図 1)：入院時より脳低温療法を開始し、血圧維持のため、カテコラミンの投与を開始し、輸血や血漿分画製剤などで容量負荷を行った。DIC に対しては血小板輸血、凍結血漿、AT III 製剤の補充を行った。出生 24 時間後から収縮期血圧 50 mmHg 以上を維持できるようになったが、出生後からの無尿は持続し、血清 Cr が上昇傾向を示し、循環血液量減少性ショックによる

表 1 入院時血液検査所見

〈血液一般検査〉		〈血液生化学検査〉	
WBC	15600 / μl	CRP	0.01 mg/dl
RBC	228 万 / μl	Na	138 mEq/L
Hb	8.8 g/dl	K	4.6 mEq/L
Ht	26.5 %	Cl	106 mEq/L
MCV	116.2 fl	Ca	9.6 mg/dl
MCH	38.6 pg	BUN	5.0 mg/dl
MCHC	33.2 g/dl	Cr	0.90 mg/dl
Plt	13.2 万 / μl	TP	3.3 g/dl
〈凝固検査〉		AST	156 IU/L
PT	21.7秒	ALT	48 IU/L
PT-INR	2.50	LDH	1087 IU/L
APTT	>200秒	CK	916 IU/L
Fib	65 mg/dl		
AT-III	20 %		
D-dimer	235 $\mu\text{g/ml}$		
〈動脈血液ガス分析〉			
pH	7.13		
$p\text{CO}_2$	16.4 mmHg		
$p\text{O}_2$	128.0 mmHg		
HCO_3^-	5.5 mEq/L		
B.E.	-21.7 mEq/L		
Lac	144 mg/dl		

AKI と診断した。電解質管理や重炭酸投与、ループ利尿剤の持続投与などで、日齢 2 より尿量は 0.3~0.8 ml/kg/h にまで回復したが、肉眼的血尿を認め、凝血塊により尿道カテーテルが頻回に閉塞するため多孔式カテーテルへ変更した。尿道カテーテル閉塞時には、一過性に閉塞性水腎症様の腎盂腎杯拡張を認めた(図 2A, B)。DIC の

図 1 経過

図2 右腎の超音波検査所見の経時的変化

- A: 日齢0, 腎長径 42.6 mm
 B: 日齢3, 水腎症様変化, 腎髄質の低輝度とそれを取り囲む高輝度域を認めた
 C: 日齢10, 腎長径 58.0 mm 腎腫大と皮髄境界の不明瞭化
 D: 日齢14, 腎長径 51.0 mm 髄質部の嚢胞様変化と皮質の菲薄化

改善に伴い, 日齢5から尿量が増加し, 血尿も改善した。血清Crは日齢9に4.80 mg/dlにまで上昇後低下傾向を示した。BUNは日齢14の94 mg/dlをピークに以後低下した。

当初72時間の予定であった脳低体温療法は, DIC管理のため51時間での復温を余儀なくされた。日齢6に消化管穿孔を来し, 日齢9に腸管切除術を行った。病理所見では腸管は全体に浮腫状で, 壊死により粘膜上皮が脱落しており, 出生時の低循環低血圧による虚血性変化に伴う壊死性腸炎と考えられた。

日齢10の腎超音波検査では皮髄境界が不明瞭で, 右腎長径は58.0 mmに腫大していた(図2C)。日齢14には腎髄質に10 mm大の嚢胞様低輝度領域を7~8個認め, 皮質は菲薄化, 腎被膜表面は嚢胞様病変により隆起していた(図2D)。日齢16のMRIでは右後頭葉白質に虚血性変化を認め, 左右腎髄質にT2高信号の多発する嚢胞を認め, 出血性嚢胞性病変と考えられた(図3)。その後実施した腎超音波検査では, 嚢胞は徐々に縮小した。経過と画像的特徴から, RPNと診断した。

図3 日齢16のMRI T2強調画像
両側腎髄質部の出血性嚢胞病変

児は現在2歳0か月で精神運動発達は正常だが、腎超音波検査で右腎長径40 mm、左腎長径65 mmと右腎の成長障害を認めている。Cr-推定糸球体濾過量(eGFR)は69.2 ml/min/1.73 m²、シスタチンC(cysC)-eGFRは84.3 ml/min/1.73 m²であるが、今後成長に伴い腎機能悪化が危惧される。

考 察

AKIは、NICU入院患者の約8%に認める頻度の高い合併症である³⁾。新生児のAKIの原因としては、胎外循環への適応困難から生じる腎血流低下による腎前性腎不全が全体の85%を占める⁴⁾。早産や新生児仮死、脳室内出血、低血圧、動脈管開存症、敗血症などでAKIの発症リスクが上昇し、これらが複数合併する重症新生児仮死では61%にAKIが生じると報告されている⁵⁾。低体温療法もAKIの発症に関連し、低体温療法施行患者の1/3がAKIを発症すると報告されている⁶⁾。本症例は、出生時に循環動態が破綻するほどの大量失血を来した重症新生児仮死例であり、さらに脳低温療法を実施しており、AKIの合併リスクが非常に高かったといえる。

本症例に認めた肉眼的血尿や腎の特徴的な画像変化は、通常、新生児期のAKIには認められない。Ogataら⁷⁾は重症新生児仮死で出生後、貧血が進行し、本症例と類似の経過を呈した症例を報告している。剖検所見で腎髄質や腎杯が血腫により充満され、皮質は圧排菲薄化し、腎皮質壊死(renal cortical necrosis: RCN)と腎髄質壊死(renal medullary necrosis: RMN)が認められており、本症例でも同様の病態が生じていた可能性がある。

RCNは、腎皮質領域が斑状あるいはびまん性に壊死し、急激な腎機能の悪化を呈するものである⁸⁾。病因としては、何らかの誘因で皮質域に選択的に血管攣縮が生じて血流の停滞が生じ、小葉間動脈末梢に微小血栓が急速に形成されたとした血管攣縮説と、DICが生じて血管内凝固が起こり、微小血栓が形成されたとした凝固異常説の2つがある。腎移植時に観察されるRCNでは免疫学的機序の関与も指摘されている。誘因となる原因疾患として、成人では産科的合併症が50~70%を占め⁹⁾、特に30歳以上の多胎妊娠合併症や胎盤早期剥離、前置胎盤などが高リスクとなる。小児では新生児の剖検例の報告が多く、他に外傷に伴う腎動脈損傷¹⁰⁾や溶血性尿毒症候群¹¹⁾、後天性プロテインS症候群例¹²⁾などの報告がある。また、本症例のような循環血液量減少性ショックもRCNの原因として挙げられている。腎被膜直下は腎外動脈からの栄養で壊死を免れることから、

MRIや超音波検査で腎皮質に带状もしくは斑状に壊死性変化を認めることが特徴であり、T2強調画像で腎皮質の菲薄化や、腎皮質内側と腎柱の辺縁にそった低信号を呈する⁸⁾¹³⁾¹⁴⁾。病因は虚血性の急性尿細管壊死(acute tubular necrosis: ATN)と類似するが、RCNはより無尿期間が長く、血尿の頻度も高く、また不可逆性である⁹⁾。本症例では、虚血状態が遷延し、DICの合併と肉眼的血尿を認めたことから、RCNを発症していた可能性は否定できないが、RCNの特徴的画像所見は認められなかった。

一方、腎髄質部の壊死として、過去の文献では髄質尿細管の壊死であるATNとRPNをRMNとしてまとめているものもあったが、近年RMNという概念はなくなりATNとRPNは別の病態として記載されている。ATNは腎虚血や腎毒性薬剤の使用で発症するのに対し、RPNは様々な疾患により腎乳頭部の虚血が引き起こされた結果生じるもので、特に泌尿器科領域の疾患として尿路閉塞や尿路感染による腎盂圧の上昇から腎乳頭部の血流障害を来すものが有名である¹⁵⁾。また糖尿病や鎮痛剤使用により疾患特異的に腎乳頭血流を障害するものも存在する¹⁶⁾。小児では他に鎌状赤血球症が原因との報告もある¹⁷⁾。発症年齢は50~60歳にピークがあり、小児では成人よりも稀で、新生児仮死や脱水症などによる1歳未満、特に新生児期の発症が主とされている¹⁸⁾¹⁹⁾。しかし、我々が医学中央雑誌やPubMedで検索した限り、1992年以降、新生児仮死例の報告はなく、またこれらはすべて剖検例での報告であり、生存例で経時的な画像変化を報告したものは本報告が初めてである²⁰⁾。新生児医療の進歩により発症数が減少しているのかもしれない。発生機序として、腎皮質に比し髄質、特に乳頭部は腎の血流分布の最下流に位置し、乳頭部は高浸透圧のため血液は濃縮されて低血流状態にあり、血流障害が生じやすい。この部位に間質の浮腫や周囲の炎症が波及し虚血状態が発生し、壊死を生じると考えられる²¹⁾。超音波検査では急性期には腎杯から連続した腎乳頭部の拡大のため水腎症と類似した画像変化と髄質の嚢胞形成を認める²²⁾²³⁾。また、腎髄質部に壊死を反映した低輝度域が多発し、それを取り囲む腎柱部が炎症を反映して高輝度域として認められる²¹⁾。本症例での日齢3の腎超音波検査では、水腎症様の腎盂腎杯の拡張以外に、髄質部の低輝度と周囲の高輝度を認め、経時的に腎髄質部に多発嚢胞が出現していた。これらはRPNに特異的で、当時の腎盂腎杯の拡張はカテーテル閉塞による閉塞性水腎症のみではなく、RPNによる腎乳頭部拡大の所見と思われる。

た。

以上より、本症例では、前置血管からの大量失血により腎に虚血性障害としてRPNが生じたと考えられる。RPNの急性期の水腎症様所見を認めた時期は、利尿回復期で尿中壊死物質や凝血塊による尿閉のリスクが高い時期でもあったことから、RPNと閉塞性水腎症の鑑別は困難である。しかし、超音波検査における腎髄質の輝度のコントラストが重要であり、その後の腎予後を推測できる可能性が考えられた。

結 論

前置血管の破綻から大量失血を来し、AKIを生じた新生児例を経験した。特徴的画像所見と臨床経過から腎虚血によるRPNを発症したと考えた。RPN発症急性期には超音波検査が診断に有用である。

「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) 長谷川潤一, 仲村将光, 松岡隆, 市塚清健, 岡沢明彦, 岡井崇: 臍帯卵膜付着・前置血管 周産期医学必修知識 第7版. 周産期医学編集委員会編, 東京, 東京医学社, 2011: 259-261.
- 2) Nagasawa H, Arakaki Y, Yamada O, Nakajima T, Kamiya T: Longitudinal observations of left ventricular end-diastolic dimension in children using echocardiography. *Pediatr Cardiol* 1996; 17: 169-174.
- 3) Stapleton FB, Jones DP, Green RS: Acute renal failure in neonates: incidence, etiology and outcome. *Pediatr Nephrol* 1987; 1: 314-320.
- 4) Hentschel R, Lödige B, Bulla M: Renal insufficiency in the neonatal period. *Clin Nephrol* 1996; 46: 54-58.
- 5) Karlowicz MG, Adelman RD: Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 718-722.
- 6) Selewski DT, Jordan BK, Askenazi DJ, Dechert RE, Sarkar S: Acute kidney injury in asphyxiated newborns treated with therapeutic hypothermia. *J pediatr* 2013; 162: 725-729. e1.
- 7) Ogata ES, Gooding CA, Phibbs RH: Angiographic and ultrasonographic appearance of renal cortical and medullary necrosis in the newborn. *Pediatr Radiol* 1975; 3: 226-229.
- 8) Moeckel GW, Kashgarian M, Racusen LC: Ischemic and toxic acute tubular injury and other ischemic renal injuries, in Heptinstall's Pathology of the Kidney 7th edition, edited by Jennette JC, D'Agati VD, Olson JL, Silva FG, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2015: 1167-1222.
- 9) Noris M, Remuzzi G, Ruggenti P: Hemolytic uremic syndrome, thrombotic thrombocytopenic purpura, and acute cortical necrosis, in Schrier's Diseases of the Kidney 9th edition, edited by Schrier RW, Coffman TM, Falk RJ, Molitoris BA, Neilson EG, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 1578-1604.
- 10) Yusuf GT, Sellars ME, Huang DY, Deganello A, Sidhu PS: Cortical necrosis secondary to trauma in a child: contrast-enhanced ultrasound comparable to magnetic resonance imaging. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 484-487.
- 11) 河村加奈子, 桑門克治, 藤原弘, 石原万理子, 大久保沙紀, 美馬文, 澤田真理子, 田中紀子, 新垣義夫, 河村 晃, 武田修明: MRIによる溶血性尿毒症症候群の腎皮質壊死の評価. *小児臨* 2012; 65: 126-132.
- 12) Larakeb AS, Evrard S, Louillet F, Kwon T, Djaffar H, Llanas B, Deschênes G, Hurtaud-Roux MF, Baudouin V: Acute renal cortical necrosis due to acquired antiprotein S antibodies. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 207-209.
- 13) Jeong JY, Kim SH, Sim JS, Lee HJ, Do KH, Moon MH, Lee DK, Seong CK: MR findings of renal cortical necrosis. *J Comput Assist Tomogr* 2002; 26: 232-236.
- 14) Frimat M, Decambon M, Lebas C, Moktefi A, Lemaitre L, Gnemmi V, Sautenet B, Glowacki F, Subtil D, Jourdain M, Rigouzzo A, Brocheriou I, Halimi JM, Rondeau E, Noel C, Provôt F, Hertig A: Renal cortical necrosis in postpartum hemorrhage: a case series. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 50-57.
- 15) Jung DC, Kim SH, Jung SI, Hwang SI, Kim SH: Renal papillary necrosis: review and comparison of findings at multi-detector row CT and intravenous urography. *Radiographics* 2006; 26: 1827-1836.
- 16) Griffin MD, Bergstralh EJ, Larson TS: Renal papillary necrosis—a sixteen-year clinical experience. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 248-256.
- 17) Schroeder J, Thacker PG, Purves TJ: Magnetic resonance urography of renal papillary necrosis. *Pediatr Radiol* 2014; 44: 491-493.
- 18) Husband P, Howlett KA: Renal papillary necrosis in infancy. *Arch Dis Child* 1973; 48: 116-120.
- 19) Grignon DJ, Weiss MA: Non-neoplastic Diseases of the Kidney, in Urologic Surgical Pathology, 3rd edition, edited by Bostwick DG, Cheng L, Philadelphia, Saunders, 2014: 1-73.
- 20) Lerner GR, Kurnetz R, Bernstein J, Chang CH, Fleischmann LE, Gruskin AB: Renal cortical and renal medullary necrosis in the first 3 months of life. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 516-518.
- 21) 木島祥麿, 笹岡拓雄, 丸茂文昭: 急性腎皮質壊死と腎乳頭壊死. *日臨* 1991; 49: 1394-1399.
- 22) Gordon M, Cervellione RM, Postlethwaite R, Shabani A, Hennayake S: Acute renal papillary necrosis with complete bilateral ureteral obstruction in a child. *Urology* 2007; 69: e511-572.
- 23) Broadis E, Barbour L, O'Toole S, Fyfe A, Flett M, Irwin G, Ramage IJ: Bilateral ureteric obstruction secondary to renal papillary necrosis. *Pediatr Surg Int* 2010; 26: 867-869.

Case of renal papillary necrosis with severe newborn asphyxia

Taihei Hayashi, Yuzuru Ariga, Aiko Igarashi, Takashi Okuno, Soichi Tamamura, Yukiko Mori, Yusei Ohshima

Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Acute tubular necrosis is well known to develop as an ischemic renal injury in neonates. We experienced a rare case of renal papillary necrosis (RPN). A boy was born with severe asphyxia due to rupture of vasa previa. He had severe anemia, acidemia, and unmeasurable blood pressure, indicating hypovolemic shock. After 2 days of anuria associated with acute kidney injury (AKI), hematuria was observed. Intraurethral catheter was repetitively obstructed by necrotic debris or blood clot, resulting in hydronephrosis. On 14 days after birth, abdominal echo and MRI revealed multiple hemorrhagic cystic lesions in both kidney. The cystic lesions gradually diminished and disappeared. The characteristic images support a diagnosis of renal papillary necrosis. This case is informative to consider the pathogenesis of RPN as ischemic AKI.

Key words: severe neonatal asphyxia, renal cortical necrosis, renal papillary necrosis, acute kidney injury