出生前診断された腎尿路異常症例に対する新生児期の の尿ドレナージの適応

大阪府立母子保健総合医療センター泌尿器科 (科長: 島田憲次)

島田 憲次 細川 尚三 東田 章

INDICATIONS FOR URINARY DRAINAGE IN NEONATES DETECTED IN UTERO

Kenji Shimada, Shozou Hosokawa and Akira Tohda

Division of Urology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health
(Chief: Kenji Shimada)

The routine use of maternal ultrasonography has led to increasing discovery of fetal abnormalities of the urinary tract. It is well known that some of the fetal hydronephrosis improves spontaneously, and that there is non-obstructed type of hydronephrosis. However, some of the infants require the management in the neonatal periods because of the mass effect from the dilated urinary tract, urinary tract infection, or deterioration of the renal function. Herein we report on 103 cases with urinary tract abnormalities detected by the prenatal ultrasonography, and analysed the renal function in the early neonatal periods to determine the necessity of the emergency urinary drainage.

1. Renal function of the normal neonates (controll)

Seventy four infants without abnormalities of the urinary tract were studied on serum creatinine (SCr) and fractional excretion of sodium (FENa) during the first four weeks of life. The SCr of infants at birth to one day postnatally was almost the same with maternal SCr. In infants with a gestational age of 33—40 weeks it fell steadily and reached the value around 0.6 mg/dl at 1 week after birth. The fall of SCr was significantly slow in infants with a GA of 28—32 weeks. Similarly, the FENa was significantly higher in infants with a GA of 28—32 weeks than in infants with a GA of more than 33 weeks. Glomerulo-tubular balance was maintained as early as 1 week postnatally in the latter group.

2. Infants treated in the neonatal periods

Urological management was done on 26 infants (23%) during the neonatal periods. Nine were primarily operated on for the underlying disorders, e.g. pyeloplasty, TU-incision of the urethral valve or urethral stricture. Temporary drainage of the urinary tract was made on 17 infants, and we analysed their renal functions and clinical data.

Retrospective study of 5 infants with unilateral hydronephrosis did not show any advantage of the early drainage. Instead, there was a distinct disadvantage that catheter insertion introduced prolonged infection. All of 10 infants with bilateral severe hydronephrosis had abnormal level of SCr during the first to seven days postnatally. Although the renal function improved in 9 infants after the early drainage of the urinary tract, their follow-up study revealed incomplete fall of SCr in 3. In one patient with bilateral hydronephrosis from posterior urethral valve who had oligohydramnios before the delivery, early upper tract drainage did not ameliorate the renal function. In one infant with solitary hydronephrosis who had undergone prenatal nephrostomy the fall of SCr was slower than that of the controll.

3. The indications for urinary drainage in neonates

The indications for early drainage in infants detected in utero include mass effect from huge hydronephrosis, UTIs, and renal dysfunction. Bilateral hydronephrosis or hydronephrosis of the solitary kidney should be closely monitored with SCr and ultrasonography. When the fall of SCr in the first few days of life is slower than that of the control of the same GA, adequate urinary drainage is mandatory.

Key words: prenatal diagnosis, renal function, urinary drainage

要旨：出生前診断により発見された先天性腎尿路奇形103例のうちで、新生児期に何らかの泌尿器科的治療が加えられた26症例に焦点を当て、とくに腎機能面から見た尿路ドレナージの適応について検討を加えた。

1. コントロール群として在胎週数別にみた新生児期 SCr の変動を調べた。日齢 0 ～ 1 日目の SCr は母親のそれと同じ値であり、在胎33週以上で生まれた児は日齢と共に漸次低下し、2 週目には0.6mg 程度となる。在胎32週以前に生れた児では SCr の下降速度は遅く、4 週頃に初めて0.6mg 程度となる。
2. 新生児期に基礎疾患にたいして直接根治術が加えられた 9 例では、術前・術後共に腎機能には問題がなかった。
3. 新生児期に尿路ドレナージが加えられた17例のうち、一側性水腎症 5 例では retrospective に見ると腎機能上からはドレナージの適応に疑問が残る。両側性水腎症10例のうち 9 例ではドレナージ後に SCr 値は下降したが、在胎週数別にみた減少カーブと比較すると、下降速度が遅い症例では腎機能障害を残す傾向が見られた。
4. 出生前治療が加えられた単腎の水腎症では Scr 値の下降が遅延していた。

以上より、出生前診断された両側性水腎症では新生児期の腎機能を連日モニターしながら尿路ドレナージの適応を決める必要がある。

キーワード：出生前診断、腎機能、尿路ドレナージ

緒 言

出生前に発見される腎尿路異常症例が増加するにしたいがい、このような症例に対しいつ、どのような泌尿器科的処置を加えればよいのか判断に迷う場面が多くなっている。この時期の尿路拡張は時間とともに自然に改善したり、見かけ上の尿路拡張もあり得ることは良く知られている¹⁾。また、新生児期は児が外界に適応する時期であり、とくに呼吸機能の面からは新生児緊急以外の全身麻酔をできるだけ避けたい。幸なことに、先天性腎尿路異常では生後数日から数週間は尿路感染を合併しないか、尿路拡張が増悪しないかを観察しながら様子を見守れる症例が多いが、少数ではあるが疾患の重篤度から新生児期に何らかの泌尿器科的処置が必要となる症例もみられる²⁾。今回は新生児期に何らかの尿ドレナージが加えられた症例に焦点を当て、とくに腎機能面から見た尿路ドレナージの適応について検討を加えた。

対 象

過去約 6 年間に出生前検査で腎尿路異常が発見された103例を対象とした。症例の内訳は先天性水腎症 (PUJ 狭窄)が40例と最も多く、その他は多嚢腎、巨大尿管、先天性後部尿道弁、尿管開口部異常、膀胱尿管逆流 (VUR) などであった (表 1)。診断がつけられた妊娠週数は13週が最も早く、平均は32週であった。新生児期の腎機能のコントロールとしては、当センターNICU に入院した症例のうちで腎尿路に異常がなく、また高度の仮死や呼吸障害³⁾、あるいは腎障害を招

表 1 出生前診断された泌尿器科疾患

	症例数	新生児期に治療された症例	
		根治手術	尿路ドレナージ
先天性水腎症	40	4	3*
多嚢腎	26	2	
巨大尿管	7		3
先天性後部尿道弁	5		4
尿管開口部異常	5	2**	
VUR	4		3
水子宮腔症	3		1
嚢胞腎	2		
ブルンペリー症候群	2		1
尿道狭窄	1	1	
尿道低形成	1		1
低緊張性膀胱	1		1
その他	6		
計	103	9	17

*他院で腎囊留置 2，出生前治療 1

**TU-incision of ureterocele

く恐れのある薬剤⁴⁾も投与されなかった74例をとり上げ、血清 Cr と尿中 Na 排泄率 (FENa) を算出した。コントロールとした新生児症例は在胎週数別に37週以上、33～36週、32週以前の 3 群に分けた。出生体重は胎児発育曲線⁵⁾による mean±1.5SD に合致するものを取り上げた。

臨床的検討結果

1. 新生児期に治療が加えられた症例
新生児期に治療が加えられたのは26例(23%)であっ

表2 新生児期に尿路ドレナージを受けた症例

	症例数	基 礎 疾 患
一側性「水腎症」	5	PUJst, 巨大尿管
両側性「水腎症」	10	後部尿道弁, VUR, プルンベリー尿道低形成, 水子宮腔症
単腎の「水腎症」*	1	PUJst
低緊張性膀胱	1	
計	17	

*機能的単腎の水腎症

た。この内で基礎疾患に対する根治術は9例、尿路ドレナージは17例であった。これら新生児期に尿路ドレナージを受けた疾患をまとめると次のようになる(表2)。

(1) 一側性「水腎症」: PUJ狭窄と巨大尿管がこれに含まれる。尿路ドレナージが加えられた理由は腎盂尿管の拡張が高度であったことによるが、反対側の腎が正常であったために総腎機能から見ると腎機能の低下を示した症例はなかった。この内の3例は他院で腎瘻が留置された状態で当センターに送られてきたが、カテーテルが留置されたために逆に尿路感染を引き起こし、その後の治療に困難を伴った。

(2) 両側性「水腎症」: 両側性に高度の水腎症を示した症例で、基礎疾患に先天性後部尿道弁, VUR, プルンベリー症候群, 尿道低形成, そして cloaca 型鎖肛のため水子宮腔症を来し上部尿路が拡張していた1例の計10例が含まれた。

(3) 単腎の「水腎症」: 一側の PUJ 狭窄と反対側の多嚢腎症例(つまり、機能的単腎)で、在胎34週に経子宮的に腎盂羊水腔 shunt が留置され、出生後に搬送された。

(4) 低緊張性膀胱: 在胎25週から膀胱拡張が判明し経過を追われていた。出生直後の導尿にて250mlの尿が排出され、その後も自然排尿が認められなかったため、間欠導尿で経過が観察されている。本症例では消化管の蠕動不良も伴っている。

2. 新生児期の腎機能

(1) コントロール群: 左胎週数別にみた新生児期SCrの変動を図1に示す。日齢0~1日目のSCrは母親のそれと同じ値であり、在胎33週以上で生れた児は日齢と共に漸次低下し、2週目には0.6mg程度となる。在胎32週以前に生れた児ではSCrの下降速度は遅く、4週頃に初めて0.6mg程度となる。

尿管機能の指標となるFENaの動きを図2に示

図1 在胎週数別にみた新生児期血清Crの変化

図2 在胎週数別にみた新生児期FENaの変化

した。SCrと同様に在胎33週以上で生れた児は日齢7日にはFENaはすでに1%以下となっていたが、在胎32週以前に生れた児では日齢20日頃までは1%以上と、糸球体-尿管機能不全(glomerulo-tubular imbalance)の状態を示していた。

(2) 尿路ドレナージが加えられた症例: 腎機能上から尿路ドレナージの適否が問題となったのは両側水腎症例, 単腎症例, そして低緊張性膀胱であった(表3)。この内で新生児期にSCrが3回以上測定された9例を図3に示した。これら9例はいずれも出生後1週間以内のSCr値が在胎週数別に見た正常新生児のそれより高値を示しており、尿通過障害により腎機能低下を来していたものと考えられた。これら9例のFENaの値をみると、出生前にドレナージがつけられていた2例以外は在胎週数別の正常FENa値に比べて高く、SCr値とほぼ相関していた。尿ドレナージが加えられた時期は日齢0から7日までの間であった。

尿ドレナージ後のSCr値の動きを見ると、8例では徐々に低下していた。この内で、生後4週目にコントロール群と同じ値まで下降したのは5例、高い値を

表3 尿路ドレナージを受けた新生児症例の腎機能

	症例数	尿路ドレナージ	
		前	6ヵ月後
一側性「水腎症」	5	正常	→ 正常
両側性「水腎症」	6*	異常	→ 正常
	3	異常	→ 異常
	1	異常	→ (死亡)
単腎の「水腎症」*	1	**	→ 正常
低緊張性膀胱	1	正常	→ 正常
計	17		

*うち1例は出生前治療

**出生前治療

+機能的単腎の水腎症

図3 新生児期に尿路ドレナージが加えられた腎尿路異常症例—血清クレアチニン値 (SCr) の変動—

とっていたのは3例であった。また、この3例のFENa値はそれぞれ3%, 5.8%, 13%と高値を示していた。この内、出生前治療された単腎の水腎症例は生後4週でもSCrは0.9mgと高値をとっていたが、5ヵ月目には0.5mgまで下降し、FENa 0.2~0.4%と正常範囲であった。尿ドレナージ後もSCr値が上昇したのは先天性後部尿道弁の1例で、これは出生前に羊水が減少していた。結局、早期の尿ドレナージにもかかわらず両側性水腎症の3/9例で腎機能障害が残されている。

3. 乳幼児期の臨床経過

(1) 新生児期に根治術が加えられた症例: PUJ 狭窄4例, 多嚢腎2例, 尿管瘤2例, 尿道狭窄1例では

慎重に手術適応を検討し、この時期に根治術を施行した。いずれの症例も臨床症状、および腎機能の上で問題なく経過している。

(2) 新生児期にまず尿ドレナージを受けた症例: 一側性「水腎症」症例では、他院で腎瘻が留置されていた症例も含め、生後2ヵ月から6ヵ月の間に根治術が加えられた。全例問題なく経過している。両側性「水腎症」症例のうち7例(後部尿道弁2, VUR 3, 尿道低形成1, 水子宮腔症1)では、カテーテルによるドレナージからカテーテル無しの尿路変更に変えられた。残る3例のうち、2例は腎機能が安定したため新生児期にカテーテルが抜去された。1例は多発奇形のため死亡した。機能的単腎の水腎症例は生後2ヵ月で腎盂形成術が加えられ、現在2歳であるが腎機能は安定している。低緊張性膀胱は腎機能上問題はなく、間欠導尿が続けられていたが、1歳以降は転院した。

考 察

1. 新生児期の腎機能

新生児期の腎機能の評価には、糸球体濾過率(GFR)で代表される糸球体機能と尿細管機能が共に成熟過程にあるため、さまざまな問題が含まれる。腎は在胎35週以降は新しいネフロン形成は見られず、ネフロン成熟期に入っているが、満期出生児であっても腎皮質の糸球体は形態的に未熟である⁶⁾。腎の発達が未熟であればあるほど糸球体血管への血漿流量が少なく、毛細血管の表面積も少なく、GFRも低くなる。

新生児期のGFRは在胎週数と相関があるとされている。在胎34~35週以前では低値をとり、それ以降急激に増加し成熟児では出生時のGFRは17~20ml/m/1.73m²となる。出生後のGFRの発達は早く、生後2週目には約2倍となる⁷⁾。尿細管機能も同様に在胎週数と相関が見られる。成熟児では新生児期の尿細管機能は未熟ではあるが、糸球体機能もまた未熟でGFRが低い場合、今回の成績あるいは他の報告⁸⁾のように、FENaの値から見れば1%前後と年長児や成人のそれと差はなく、いわゆるG-T balanceは保たれた状態にある。

2. 新生児期腎機能の評価方法

GFRの測定方法としては、Inulin, Thio 硫酸を使用したクリアランス検査、あるいは内因性クレアチンを用いたCCrが有名であるが、この時期には実用的ではなく、また実際にどの程度正確に測定されるが疑問視する報告も見られる⁹⁾。一方、SCrはこの時期の糸球体機能を知る簡便な方法として用いられることが多

い、SCr は出生直後には母体血の影響を受け1.0mg 前後の高値を示すが、成熟児ではその後漸次低下し、生後1週間目には今回のコントロール群でも見られたように0.4~0.6mg 程度となる¹⁰⁾¹¹⁾。

尿細管機能を評価する方法としては主に近位尿細管で吸収されるNa, glucose, Ca, 低分子蛋白が測定されたり、尿細管細胞から逸脱する酵素が測定される。遠位尿細管機能の評価には尿濃縮力、尿希釈力、あるいは尿酸性化能が用いられる。新生児期には長時間に亘る蓄尿が困難かつ不適等であり、随時のspot尿で検査可能な尿中Na排泄率(FENa)が用いられることが多い¹¹⁾。新生児では形態的にも尿細管が短く、また機能的にも未熟でNa再吸収率が低い。とくに今回のコントロール群でも見られたように、未熟児ではNa再吸収率が低いことに加えて腸管からのNaの吸収が低く、かつ遠位尿細管でのaldosterone不応も重なり、Na喪失傾向に拍車がかかっている¹²⁾。

2. 先天性尿路奇形における腎機能

新生児の腎機能に影響を与える原因には、まず低酸素血症がある。呼吸窮迫症候群(IRDS)³⁾や仮死、胎便吸引症候群、頭蓋内出血、敗血症などのための低酸素血症を契機として腎血流量が減少するためである¹³⁾。また、高ビリルビン血症、抗生物質⁴⁾などの影響も報告されている。一方、先天性腎尿路奇形も腎機能障害の原因として重要であるが、その病態などに関する報告はまだ少ない。

在胎後期から周産期にかけて、腎では正常のネフロンへの分化が完成した後も前述したごとく腎機能は未熟なため、尿通過障害による影響は年長児や成人に対するそれとは少し異なっている。胎児期の腎血流量は少なく、主として髄質に近い傍髄質部糸球体のみに血流が見られる。これらの糸球体からのネフロンは髄質部で長いHenle loopを形成しており、尿の濃縮力やNa再吸収力に関与している。一方、発育途上のouter cortexの糸球体は血流がほとんどなく、所属する尿細管もcollapseの状態にある。このため、胎児期の尿通過障害による影響は傍髄質部糸球体に属する尿細管が強く受けることになる。新生児期には腎血管抵抗が低下し腎血流量が急激に増加することにより、それまで血流のなかったouter cortexの糸球体も機能を始め、GFRも増加する。しかし、髄質部の尿細管障害は持続し、G-T imbalanceの状態となり易い¹⁴⁾¹⁵⁾。

3. ドレナージ後の腎機能

腎機能の回復に関しては、閉塞解除の時期と患側腎

の先天性形成異常の有無、そして反対側腎の機能により影響される。これまでの臨床例では、糸球体機能に関して閉塞解除の時期が早期であるほど、回復力は大きいとの報告が多い¹⁶⁾。尿細管機能に関しても、濃縮力やNa再吸収能は回復するが、正常よりは低い値にとどまる。また、尿酸性化能は閉塞解除によっても改善されにくいと述べられている¹⁴⁾。一時的にせよ閉塞解除により病的利尿がかかるとの報告も見られる¹⁷⁾。各種の疾患のなかでも、とくに先天性後部尿道弁では閉塞解除後の腎機能の回復が悪いとの報告が多く、これは在胎のかかなり早い時期から高度の通過障害が存在したことによる腎のhypodysplasiaが関与しているとされる¹⁸⁾¹⁹⁾。また、著者が以前に報告したように、この時期の腎後性腎不全では尿通過障害と尿路感染の影響に加え、腎の先天性形成異常が関与しているため、体液バランスを補正し基礎疾患を治療した後も腎機能障害は持続する場合がある²⁰⁾。今回の対象中で尿ドレナージ後も腎機能障害が続いている症例では、このような先天性の腎形成異常が重なっていると推測され、出生後の処置の限界と見なされる。

反対側腎の状態、とくに代償性肥大の有無も病的腎の機能回復に大きな影響を与えている。動物実験あるいはヒト臨床例の検討から、一側の腎に先天的な病変が見られる場合でも、出生前には反対側の正常腎は代償性肥大を起こさず、出生直後から1~2歳までに代償性肥大は著しく進むとの意見が多い²¹⁾。このため、健常腎の代償性肥大が進む前に病的腎の通過障害を解除する方が、腎機能の回復には都合が良いと考えられる。

4. 新生児期早期の尿ドレナージの適応

正常新生児では今回のコントロール症例で判明したように、日齢0~1日以降は乏尿期があるにもかかわらずSCr値は上昇することなく下降を続け、生後1週間目には0.4~0.6mg程度となる。このようなSCr値の動きから考え、新生児期のいずれの時期においてもSCr値が上昇することは、GFRの減少を意味することになる。またこの時期に、在胎週数別にみたSCr値の減少カーブと比べてその下降速度が遅い場合にも、尿路閉塞により腎機能が障害されているものと推測される。以上より私たちは、超音波検査で両側の尿路拡張を示す新生児ではSCr値を連日モニターし、その値が上昇する症例、およびSCr値が下降するが在胎週数別にみた減少カーブと比べてその下降速度が遅い症例に対しては尿路ドレナージを加えることにしている。一側に正常腎が存在する片側性“水腎症”では巨大な“水

腎症”による呼吸障害や消化管の圧迫症状,あるいは尿路感染を伴っていない限りは緊急的な尿ドレナージは加えず,尿路拡張の自然改善が望めないか1~2カ月間観察しながら,その間に実際に尿通過障害が存在するか否かを検索するという方針を採っている。手術適応のある症例でもほとんどの場合は予備的腎瘻術は必要ではなく,ルーペを用いた手術方法を用いればこの時期でも確実な形成術が可能である。母子関係の重要な新生児期に安易に腎瘻を留置し,いたずらに入院期間を延ばすべきではない。

結 語

出生前診断で発見された腎尿路異常症例に対する緊急的尿ドレナージの適応について検討を加えた。周産期は外界の生活に適応するために急激な変化を受ける時期であり,このような観点で腎機能をダイナミックに捉える必要がある。今回は児の総腎機能を中心に分析を加えたが,今後は分腎機能の検討も必要となるであろう。

文 献

- Turnock, R.R. and Shawis, R.: Management of fetal urinary tract anomalies detected by prenatal ultrasonography. *Arch. Dis. Child.*, 59, 962—965, 1984.
- Gonzalez, R. and Sheldon, C.A.: Septic obstruction and uremia in the newborn. *Urol. Clin. North Am.*, 9, 297—303, 1982.
- Guignard, J.P., Torrado, A., Mazuoni, S.M. and Gautier, E.: Renal function in respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.*, 88, 845—850, 1976.
- Elinder, G. and Aperia, A.: Development of glomerular filtration rate and excretion of β_2 -microglobulin in neonate during gentamicin treatment. *Acta Pediatr. Scand.*, 72, 219—224, 1983.
- 仁志田博司, 坂上直道, 倉智敬一, 浅田昌宏, 久保惣平, 船川幡夫: 日本人の胎児発育曲線(出生時体格基準曲線). *新生児誌*, 20, 90—97, 1984.
- McCrorry, W.W.: Embryonic development and prenatal maturation of the kidney. in *Pediatric Kidney Disease*, ed by Edelmann, C.M. Jr., Little Brown and Co., Boston, 1978.
- Guignard, J.P., Torrado, A., DaCunha, O. and Gautier, E.: Glomerular filtration rate in the first three weeks of life. *J. Pediatr.*, 87, 268—272, 1975.
- 富田宏子, 浅野直美, 市橋 寛, 金田修幸: 新生児の腎機能. 重篤な合併症のない新生児について. *新生児誌*, 24, 893—900, 1988.
- Stonestreet, B.S., Bell, E.F. and Oh, W.: Validity of endogenous creatinine clearance in low birthweight infants. *Pediatr. Res.*, 13, 1012—1014, 1979.
- Feldman, H. and Guignard, J.P.: Plasma creatinine in the first month of life. *Arch. Dis. Child.*, 57, 123—126, 1982.
- 瀧 正史: 新生児の腎機能検査, 尿検査とその解釈. *周産期医学*, 20, 1321—1325, 1990.
- Aperia, A., Broberger, O., Herin, P. and Zetterstroem, R.: Sodium excretion in relation to sodium intake and aldosterone excretion in newborn pre-term and full term infants. *Acta Pediatr. Scand.*, 68, 813—817, 1979.
- Dauber, I.M., Krauss, A.N., Symchych, P.S. and Auld, P.A.M.: Renal failure following perinatal anoxia. *J. Pediatr.*, 88, 851—855, 1976.
- Hutcheon, R.A., Kaplan, B.S. and Drummond, K.N.: Distal renal tubular acidosis in children with chronic hydronephrosis. *J. Pediatr.*, 89, 372—376, 1976.
- Rodriguez-Soriano, J., Vallo, A., Oliveros, R. and Castillo, G.: Transient pseudohypoaldosteronism secondary to obstructive uropathy in infancy. *J. Pediatr.*, 103, 375—380, 1983.
- King, L.R., Coughlin, P.W.F., Bloch, E.C., Bowie, J.D., Ansong, K. and Hanna, M.K.: The case for immediate pyeloplasty in the neonate with ureteropelvic junction obstruction. *J. Urol.*, 132, 725—728, 1984.
- Boone, T.B. and Allen, T.D.: Unilateral post-obstructive diuresis in the neonate. *J. Urol.*, 147, 430—432, 1992.
- Nakayama, D.K., Harrison, M.R., de Lorimier, A.A.: Prognosis of posterior urethral valves presenting at birth. *J. Pediatr. Surg.*, 21, 43—45, 1986.
- Warshaw, B.L., Edelbrock, H.H. and Ettenger, R.B.: Progression to end-stage renal disease in children with obstructive uropathy. *J. Pediatr.*, 100, 183—187, 1982.
- 島田憲次, 松井孝之, 荻野敏弘, 有馬正明, 生駒文彦: 小児腎後性急性腎不全の検討. *日泌尿会誌*, 79, 1947—1953, 1988.
- Laufer, I. and Griscom, N.T.: Compensatory renal hypertrophy: Absence in utero and development in early life. *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.*, 113, 464—467, 1971.

(1992年9月8日受理)