胎児期に羊水過少を伴った腎尿路異常症例の検討

大阪府立母子保健総合医療センター (部長: 島田憲次)

島田 憲次 細川 尚三 坂上 和弘

貴島 洋子 松本 富美

FETAL GENITOURINARY ABNORMALITIES ASSOCIATED WITH OLIGOHYDRAMNIOS

Kenji Shimada, Shyozo Hosokawa, Kazuhiro Sakaue and Yoko Kishima

Division of Urology, Osaka Medical Center and Research Institute for Maternal and Child Health

(Director: K. Shimada)

After 16 weeks of gestation, amniotic fluid mainly consisted of fetal urine. Therefore, the association of oligohydramnios with fetal urinary tract abnormalities implies severe deterioration of renal function. The relationship of the kidney and amniotic fluid in pulmonary development has been investigated, and fetuses with oligohydramnios starting in the second trimester are considered to have uniformly fatal outcomes. We analysed underlying urological disorders, gestational age at presentation, and ultimate outcomes in 45 fetuses with severe oligohydramnios, and especially focused on clinical courses and prognosis of 7 surviving patients.

Clinical and/or autopsy diagnosis included bilateral renal hypodysplasia in 20 patients, urethral atresia with/without prune belly deformity in 9, posterior urethral valve in 6, polycystic kidney disease in 4, hydrometrocolpos in 2, hereditary renal dysplasia in 2, and the others. The average gestational age at detection of severe oligohydramnios was about 30 weeks, ranging from 16 weeks in patient with urethral atresia.

Urological disorders of 7 surviving patients consisted of 4 posterior urethral valves, one hydrometrocolpos, one hydronephrosis of the solitary kidney, and one bilateral megaureter. In these 7 patients severe oligohydramnios started in the third trimester. Four patients required ventilator supports together with the administration of surfactant, but they were weaned in one to 4 days. There was no evidence of pulmonary hypoplasia on chest X-ray films. Urological emergency drainage was necessary in all patients on the day of delivery to 2 days postnatally. One patient with posterior urethral valve developed ESRF 6 months after birth. Two patients have a normal serum creatinine, but another 4 have slight elevation of SCr for their age.

Of 38 patients who died of respiratory failure at perinatal periods, autopsy was done on 31 and lung weight ratio was measured. Lung hypoplasia in terms of lung-to-body weight ratio was apparent in 27 patients.

Based on these experiences we have the policy to induce delivery in cases with third trimester onset of severe oligohydramnios from genitourinary abnormalities, and to start urological management early in neonatal periods.

Key words: genitourinary abnormality, prenatal diagnosis, oligohydramnios

要旨: 羊水過少を伴った腎尿路異常症例45例に検討を加えた。疾患の内訳は多嚢腎を含む両側の腎形成不全20例, 尿道閉鎖9例, 先天性後部尿道弁6例, 嚢胞腎4例などであった。羊水量の減少に気付かれたのは尿道閉鎖と家族性腎形成不全が最も早かったが, 他の症例では平均して在胎30週頃に異常を指摘されていた。

生存例は7例あり, 先天性後部尿道弁4例と, 水子宮腔症, 単腎の水腎症, 両側巨大尿管がそれぞれ1例ずつであった。これら7例では明らかな羊水過少に気付かれたのは妊娠後期に入ってからであった。出生直後に呼吸障害のため人工呼吸を必要としたのは4例で, サーフアクタント等の使用により1~4

日後には抜管可能となった。泌尿器科的処置としては1例で出生前に腎瘻が留置され、他の6例でも日齢0～2日までに緊急の尿路ドレナージを必要とした。腎機能の予後を見ると、1例ではESRF、4例では軽度から中等度の腎機能障害が残されている。

呼吸障害のために周産期に死亡したのは38例で、その内の31例に剖検が加えられた。これらの症例の肺/体重比を計算すると、27例では明らかな肺低形成を示していた。

以上より私たちの施設では産科、新生児科等の協力のもとに、妊娠後期に羊水が減少し始めた症例に対しては積極的に出生を早め、早期に泌尿器科的な治療を開始する方針を採っている。

キーワード：先天性腎尿路異常、出生前診断、羊水過少

緒 言

出生前に発見される腎尿路異常症例が増加するに従い、このような症例に対する泌尿器科的処置の時期と方法がさまざまな角度から検討されている。この内でも周産期にその取扱に最も苦慮するのが羊水過少を伴う症例である。

在胎16週以降になると羊水成分の大部分は胎児が分泌する尿からなっており、腎尿路異常を伴う胎児で羊水量が減少しているときには、その胎児の腎機能が高度に障害されていることを意味している¹⁾。羊水はまた、肺の発育にも重要な影響を及ぼしており²⁾、とくに妊娠中期から羊水過少を伴う胎児では肺低形成のために一般に児の生存は困難と考えられている³⁾。今回は出生前診断で腎尿路異常が指摘されていた症例の中で、出生前あるいは出生時に羊水過少が確かめられた症例を取り上げ、なかでも羊水過少を伴いながら生存した症例を中心に、妊娠経過と児の予後とを検討した。

対 象

過去約12年間に当センターおよび関連施設での出生前超音波検査により泌尿器科的異常を指摘されたのは

168例であった。この内で羊水量が有意に減少しており、その原因が腎尿路異常によると考えられた45例を対象とした。性別では男児30例、女児15例であった。羊水減少の程度は羊水ポケット1cm以下を severe、1cm以上あるが明らかに少ないものを moderate とした。

各症例で妊娠経過と羊水減少に気づかれた時期、基礎疾患などを検討した。死産あるいは周産期に死亡したのは38例で、その内31例では剖検による肺重量の所見も検討した。

結 果

1) 泌尿器科的基礎疾患 (Table 1)

多嚢腎を含む両側性の腎異形成・低形成が20例と最も多くみられた。次いで尿道閉鎖が9例で、その内の6例では腹壁筋欠損を伴う prune belly 徴候を示していた。その他、先天性後部尿道弁6例、嚢胞腎4例、水子宮腔症2例、家族性腎形成不全2例⁴⁾、そして単腎の先天性水腎症と両側巨大尿管が各1例であった。なお、先天性後部尿道弁症例の生存例では排尿時膀胱造影と内視鏡検査により、剖検例でも膀胱尿道造影が施

Table 1 Oligohydramnios associated with genitourinary abnormalities

Clinical/Autopsy diagnosis	n		GA (wks) at detection of oligohydramnios	Alive/Dead
	Total	M/F		
Bl. renal hypodysplasia incl. MCK	20	10/10	26～37(30)	0/20
Urethral atresia with/without PBS	9	7/2	16～33(25)	0/9
Post. urethral valve	6	6/0	26～34(30)	4/2
PCKD	4	3/1	25～31(28)	0/4
Hydrometrocolpos	2	0/2	32～36(34)	1/1
Hereditary renal adysplasia	2	2/0	18～21(20)	0/2
PUJst. of solitary kidney	1	1/0	32	1/0
Bl. megaureter	1	1/0	31	1/0
Total	45	30/15	16～37(30)	7/38

GA：在胎週数，MCK：多嚢腎，PBS：プルンベリー症候群，PCKD：嚢胞腎

行され診断が下された。尿道閉鎖症はすべて死産あるいは出生直後に死亡したため、レ線検査は施行されておらず、剖検時の尿道の検索にて診断が下された。

2) 胎児異常が診断された時期

胎児の腎尿路異常あるいは羊水量の減少に気付かれた在胎週数は家族性腎形成不全と尿道閉鎖が最も早く、在胎20週以前の症例もみられた。とくに前者ではそれまでの妊娠で児が失われていたため、妊娠初期から慎重に超音波検査が重ねられており、胎児異常の発見が早かった。その他の疾患では平均するとほぼ30週頃に異常が確認されていた。

3) 生存7例の臨床経過

生存例の内訳 (Table 2) は先天性後部尿道弁4例と、水子宮腔症、単腎の水腎症、両側巨大尿管がそれぞれ1例ずつであった。明らかな羊水減少(羊水過少)に気付かれたのはいずれも在胎29週以降、つまり妊娠後期に入ってからであった。この内の症例2 (YM)を除く6例では、それまでに複数回の超音波検査を受け

ており、羊水量は正常あるいは軽度減少のみであった。

羊水過少と診断されてから出生までの期間は症例1 (AM) で2週間の間隔が置かれたが、それ以降の症例ではほぼ1週間以内に計画的な出産となった。誘発による経腔分娩は4例、他の3例では帝王切開が選択された。

出生直後に呼吸障害のために人工呼吸を必要としたのは4例で、ステロイド剤およびサーファクタントの投与により1～4日後に抜管可能となった。出生直後の胸部レ線像では肺低形成所見を示した症例はなく、呼吸障害の原因は呼吸窮迫症候群 (RDS) であった。

出生直後の泌尿器科的処置とその後の腎機能を Table 3 に示す。1例では他院において出生前に腎瘻が留置されており、他の6例でも口齢0～2日までに緊急的な尿路ドレナージを必要とした。私たちは原則として血清クレアチニン (SCr) の推移から新生児期の腎機能を捉え⁵⁾、加えて呼吸障害の程度から尿ドレナージの適応を決めている。つまり、出生直後から経

Table 2 Perinatal clinical courses of 7 surviving children with prenatal oligohydramnios

Pt/Diagnosis	GA at onset of oligoamnios	GA & Mode of delivery	Degree of oligoamnios	Ventil. support
1) AM/Valve	34	36 Vag.	severe	+
2) YM/Valve	29	30 Vag.	moderate	—
3) KN/Valve	31	31 Vag.	severe	+
4) HK/Valve	30	30 c/s	severe	+
5) KS/PUJstenosis*	32	32 c/s	moderate	+
6) TO/Megaureter	31	32 c/s	moderate	—
7) MS/Hydrometrocolpos	36	36 Vag.	severe	—

*Prenatal catheter shunt of the solitary hydronephrosis

Valve: 先天性後部尿道弁, Vag: 経腔分娩, c/s: 帝王切開術

Table 3 Early urological management of 7 surviving children

Patient	Urological management in neonate & infant	Max. value of SCr (mg)	Outcome of renal function
1) AM	Urethr. cath→Nephrostomy (day 0) (day 3)	7.4	ESRF, Renal Tx
2) YM	Urethr. cath→TUR (day 2) (day 16)	2.1	good
3) KN	Urethr. cath→TUR (day 0) (day 16)	2.2	SCr 0.5/6m
4) HK	Urethr. cath→TUR (day 0) (day 20)	1.8	good
5) KS	Nephrostomy→Pyeloplasty (prenate) (2m)	1.8	SCr 0.6/3y
6) TO	Nephrostomy→Bl. UCN (day 2) (3m)	2.1	SCr 0.5/4m
7) MS	Cystostomy→Vesicostomy (day 1) (1m)	1.9	SCr 0.6/4y

ESRF: 末期腎不全, UCN: 尿管膀胱新吻合術

Fig. 1 Correlation between L/B ratio and gestational age in case of oligohydramnios

時的に SCr を測定し、同じ在胎週数で生れた正常児の SCr の減衰曲線と比較して異常と考えられる症例に対しては、細いカテーテルによる尿道ドレナージを加えている。しかし呼吸障害が強く、それに対して出生直後から利尿剤を投与し尿量を確保する必要がある場合には、日齢 0 から尿ドレナージを加えた。各症例の腎機能を見ると、尿ドレナージにもかかわらず SCr が上昇を続けた症例 1 (AM) では、さまざまな外科的、内科的治療にもかかわらず乳児期に末期腎不全となった。他の 6 例では SCr は最高 2.0mg/dl 前後まで上昇したが、その後は順調に下降している。しかし、4 例では SCr が 0.5~0.6mg と軽度から中等度の腎機能障害がみられる (Table 3)。

4) 剖検例の検討 (Fig. 1)

周産期に呼吸不全のため死亡した 38 例中、剖検がえられたのは 31 例であり、これら 31 例の在胎週数別の肺/体重比 (L/B ratio) を計算した。正常胎児では在胎週数が進むに従い L/B ratio は低下し、GA23 週頃には 0.03、GA 35 週頃には 0.02 となる。L/B ratio からみた肺低形成の基準は GA 27 週以前では 0.015 以下、GA 28 週以降では 0.012 以下と考えられている⁶⁾。今回剖検された症例の L/B ratio は 0.002~0.017 で、在胎週数別にみても 27/31 例 (87%) が肺低形成の基準を満たしていた。また、残り 4 例においても L/B ratio の正常値に比べると遥かに低値を示していた。

考 察

1. 羊水過少の定義

正常の妊娠では羊水量と胎児自体の大きさの比率は在胎週数とほぼ逆相関しており、週数を経るに従いそ

の比は徐々に小さくなる。在胎 16 週頃には羊水量は胎児の約 2 倍みられるが、23 週頃にはほぼ等しくなり、その後も徐々に小さくなる⁷⁾。羊水過少 (oligohydramnios) は妊娠経過中に羊水が減少した状態をさす。羊水過少の原因としては胎児の腎機能低下や尿路通過障害により胎児から排泄される尿量が減少したときや、羊膜破裂による長期にわたる羊水の流出、あるいは胎盤機能不全などが考えられる。この内で両側の腎形成不全や高度の尿路通過障害による羊水過少は最もその程度が強いとされている³⁾。出生前診断された腎尿路異常症例に対しコメントを求められた時に、われわれ小児泌尿器科医は羊水量の異常を伴っているかを問い合わせるが、その際の産科医の反応はさまざまで困惑を示される場合も少なくない。これは 1 つには、羊水過少の定義が明確にされておらず、また胎児の体位によっては超音波検査による羊水ポケットの測定に少なからず差を生ずるためである。現在、羊水過少の定義として参考にされることが多いのは、最大の羊水ポケットが 1cm あるいは 2cm 以下とされており⁸⁾、今回もこの数値を用いた。なお、産科医の主観による分類の方がより信頼性が高いとの報告もある³⁾。

2. 腎尿路奇形と肺の形成

先天性腎尿路奇形と肺の形成不全には関連があることに気付かれたのは 40 年以上も以前からである。出生前診断が普及し、高度の腎尿路異常が発見される機会が増すに従い、児の腎機能ならびに呼吸機能面からの再評価が必要となり、さまざまな研究が進められている。

実験動物を用いた報告によれば、胎児の肺の発育には肺胞・気管支内に充滿する lung fluid が一定以上の圧を保つ必要があるが、羊水過少では羊水圧が低くなるため lung fluid が早く排泄され、肺が機械的に膨らまなくなり成長が遅れるとされる⁹⁾。また、両側腎無形成のように胎生早期より腎機能がまったく認められない胎児では、在胎 16 週頃までは羊水が正常に存在するにもかかわらず、気管の分枝が減少していると報告されている¹⁰⁾。妊娠中期・後期の尿路通過障害モデルでは、肺重量が軽いのみでなく発育も未熟で、通過障害の解除により肺および腎機能は互いに相関しながら改善する¹¹⁾。これらの事実から、腎および羊水が肺の発育・成熟にかかわる方法としては、①初期には腎の存在そのものが肺の basic な発育に関与している、②中期・後期には羊水が肺胞形成のような構造上の成熟過程に関与する、と考えられている。

臨床面では、今回対象としたような羊水過少を伴う腎尿路異常症例は呼吸機能の面から非常に予後が悪く、胎児治療を含めての治療の可能性が模索されているが¹²⁾¹³⁾、胎児の肺成熟・呼吸機能を予測する明確な判定基準はまだ示されていない。

3. 生存例の検討

生存7例の内の6例では羊水減少の過程が超音波画像上で判明しており、いずれも妊娠後期に急激な羊水量の減少が記録されていた。これまでの報告によれば、妊娠中期にすでに羊水が著明に減少している症例、とくに尿路奇形が合併している場合には肺の発育が未熟なことで腎障害が高度なために、致死経過を辿るとされている³⁾。一方、妊娠後期(27週以降)に羊水量の減少が明らかにされた尿路異常はまれであり、その予後について述べられた報告は少ない¹⁴⁾¹⁵⁾。私たちの施設では胎児の腎尿路異常が発見された場合には、産科、新生児科、泌尿器科などが合同でカンファランスを開き、周産期の対応について検討を加えている。その際に問題となるのは児の呼吸機能と腎機能で、先に述べたようにいずれについても出生前に明確な評価を下し得る手段がないのが現状である。当センターでは周産期部門が充実していることが大きな支えとなり、このような生存の可能性のある羊水過少例に対しては、在胎30週前後であっても積極的に出産を早め、出生と同時に泌尿器科の治療を開始する方針を採っている。

今回報告した生存例7例の呼吸機能をみると、出生後に人工換気を必要としたのが4例見られたが、いずれも肺低形成はなくRDSであったため、surfactant等の投与により1～4日以内に抜管が可能であった。このように妊娠後期に入るまで羊水量がほぼ正常近く保たれておれば、呼吸機能に関しては現在のトップクラスの新生児科医により救命が可能な症例もあることが確かめられた。一方、腎機能についてはその長期予後はまだ判明していないが、SCr値で正常(0.3～0.4 mg)なのは2例のみで、他の5例は中等度の障害からESRFを示していた。症例数が少ないため腎機能の予後と羊水過少の過程、あるいは呼吸機能との関連性を明らかにできなかったが、症例1と7のように羊水過少の発見が遅れ、分娩時期が遅れた場合には腎機能障害が強いのではないかと考えている。この2例はいずれもごく初期の頃の症例であり、これらの経験を踏まえて、最近2年間はこのような胎児の腎尿路異常症例ではとくに羊水量の変化に注意し、羊水過少の傾向が認められた場合には早期の出生、早期の有効な尿ド

レナージとの方針を採っている。なお、出生後の尿ドレナージの時期と治療方針に関しては今回の論点から外れているため、Table 3中に実際の治療法を記するに止めた。また、胎児治療については著者の論文¹⁶⁾でも述べたように、拡張した尿路の減圧は在胎20週頃あるいはそれ以前に必要であり、このような早期に胎児超音波で確定診断がつけられ、両親のコンセンサスが得られる症例は非常に稀と考えている。

結 語

出生前に羊水量の減少を伴う腎尿路異常症例では呼吸機能と腎機能の両面から非常に予後が悪いと考えられている。今回の検討でも周産期に死亡した症例では肺低形成が著明で、肺の発育における羊水つまり胎児の腎機能の重要性が再認識された。しかし、妊娠後期になり羊水量が減少し始める症例では治療の時期と方法を選択することにより生存が可能な場合もあり、産科、新生児科、泌尿器科等の緊密な連絡と協力が必要と痛感させられた。

文 献

- 1) Furlong, L.A., Williamson, R.A., Bonsib, S., Epley, S. and Pringle, K.: Pregnancy outcome following ultrasound diagnosis of fetal urinary tract anomalies and/or oligohydramnios. *Fetal Ther.*, 1, 134—145, 1986.
- 2) Potter, E.L.: Normal and Abnormal Development of the Kidney. p. 83—108, Year Book Medical Publishers Inc., Chicago, 1972.
- 3) Moore, T.R., Longo, J., Leopold, G.R., Casola, G. and Gosink, B.: The reliability and predictive value of an amniotic fluid scoring system in severe second-trimester oligohydramnios. *Obst. Gynec.*, 73, 739—742, 1989.
- 4) 恵谷ゆり, 位田 忍, 島田憲次, 虫明聡太郎, 中山雅弘, 里村憲一: Hereditary Renal Adysplasia の1家系, 本邦第1例の報告. *日小児会誌*, 97, 162—167, 1993.
- 5) 島田憲次, 細川尚三, 東田 章: 出生前診断された腎尿路異常症例に対する新生児期の尿ドレナージの適応. *日泌尿会誌*, 84, 479—484, 1993.
- 6) Wigglesworth, J.S. and Desai, R.: Use of DNA estimation for growth assessment in normal and hypoplastic fetal lungs. *Arch. Dis. Child.*, 56, 601—605, 1981.
- 7) Quennan, J.T., Thompson, W. and Whitfield, C. R.: Amniotic fluid volume in normal pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 114, 34—38, 1972.
- 8) Manning, F.A., Hill, L.M. and Platt, L.D.:

- Qualitative amniotic fluid volume determination by ultrasound; antepartum detection of intrauterine growth retardation. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 139, 254—258, 1981.
- 9) Adzick, N.S., Harrison, M.R., Glick, P.L., Villa, R.L. and Finkbeiner, W.: Experimental pulmonary hypoplasia and oligohydramnios: Relative contribution of lung fluid and fetal breathing movements. *J. Pediatr. Surg.*, 19, 658—663, 1984.
 - 10) Clemmons, J.J.W.: Embryonic renal injury: A possible factor in fetal malnutrition. *Pediatr. Res.*, 11, 404, 1977.
 - 11) Harrison, M.R., Nakayama, D.K., Noall, R.A. and deLorimier, A.A.: Correction of congenital hydronephrosis in utero: II. Decompression reverses the effects of obstruction on the fetal lung and urinary tract. *J. Pediatr. Surg.*, 17, 965—973, 1982.
 - 12) Crombleholme, T.M., Harrison, M.R., Golbus, M.S., Longaker, M.T., Langer, J.C., Callen, P. W., Anderson, R.C., Goldstein, R.B. and Filly, R. A.: Fetal intervention in obstructive uropathy: Prognostic indications and efficacy of intervention. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 162, 1239—1244, 1990.
 - 13) Manning, F.A.: Fetal surgery for obstructive uropathy: Rational considerations. *Am. J. Kidney Dis.*, 10, 259, 1987.
 - 14) Mandell, J., Peters, C.A., Estroff, J.A. and Benacerraf, B.R.: Late onset severe oligohydramnios associated with genitourinary abnormalities. *J. Urol.*, 148, 515—518, 1992.
 - 15) Estroff, J.A., Mandell, J. and Benacerraf, B.R.: Increased renal parenchymal echogenicity in the fetus: Significance and clinical outcome. *Radiology*, 181, 135—139, 1991.
 - 16) 島田憲次, 細川尚三, 東田 章: 胎児水腎症の組織学的検討. 胎児治療に対する病理学的背景. *日泌尿会誌*, 84, 2097—2102, 1993.
(1993年11月15日受付, 1994年2月25日受理)
-