

て学問的な場で公表されることも前提におかれている。

胎児外科治療のパイオニアであるカリフォルニア大学（サンフランシスコ校）のHarrisonらは、総論的概念ではなく具体的な指針として、“倫理のリトマス試験”と称する以下の項目を、臨床の現場で提唱している。この指針は、国籍や社会的・文化的背景の相違を超えて、わが国でも常に考慮されてよいものと考えられる。

“倫理のリトマス試験”とはすなわち、

1. この決定は倫理的・合法的か？ 起こりうる結果に対し責任をとりうるのか？
2. この決定は人類・社会に対しどのような影響を及ぼしうるのか？
3. この決定は繰り返し熟考してなお、十分深く考えたものといえるのか？
4. この決定は他の人々が行った場合でも、人類の利益につながるのか？
5. この決定に対し、自分の友人・家族がどのように反応するであろうか？
6. この問題に対し、自分の最も尊敬する人物ならいかに対応するであろうか？

の6項目である。

今後の方向と展開^{168~171)}

胎児期の手術（胎児・胎盤・臍帯）と、それを支える胎児画像情報、胎児内視鏡手技の研究・進歩には目覚ましいものがある。これらの画像解析や手術機器などの、“新しい目と手（advanced eyes and hands）”の開発および手術の低侵襲化・最適化は、近年の要請でもある手術施行週数の早期化、あるいは子宮内にあるままの胎内手術の適応拡大を期待させるものとなっている。実際、胎内外科治療にあつては、双胎間輸血症候群や無心体双胎のごとく妊娠20週未満（17～18週）で施行されるものがあり、さらに将来は胎児期より一層早期の胎芽手術（embryonal surgery）も視野におかれるようになっている。

この“新しい目”としては、リアルタイムの3次元超音波診断装置、fast MR scan（胎児motionによる撮像artifactの低減）、ナビゲーション誘導システムを備えた手術用のopen MRIの開発・臨床的応用、胎児内視鏡の一層の細径化・機能化（3次元化、多自由度化など）などが挙げられる。これらのものが、染色体異常や胎児感染症等の診断における胎児サンプル（羊水・絨毛・胎児血液など）採取技術、遺伝学的・分子生物学的診断ないし母体血清マーカーにおける近年の進歩と相まって、出生前の胎児評価精度を著しく向上させている。また、“新しい手”としては、上記の“新しい目”と有機的に組み合わせられた低侵襲性子宮内手術機器の開発（細径化、多自由度化、MRI対応化）も、胎内手術の進歩に大きく貢献すると期待される。

一方、出生後手術にはない胎児手術後の2つの問題としては、胎児循環へアクセスするための子宮内血管確保（輸液・輸血・薬剤静注ルート）、および周術期の胎児バイタルサインモニタリングが挙げられる。後者は、術後の胎児が子宮内にとどまるために生ずる問題であり、これまで母体腹壁を介する胎児心拍モニター（分娩監視装置cardiotocography、間歇的超音波検査）に加え、胎児ECG（fECG）モニター等の工夫が報告されてきた。しかし安定した胎児モニタリングという意味ではいまだ限界もある。現在開発が試みられているのは、術後連続性に胎児バイタルサインを遠隔転送するシステム（手術時に胎児皮下に留置しうるセンサー内蔵マイクロカプセル）の開発、および胎児心の起電力による磁場波形・分布変化のマッピング、すなわち胎児心磁計測法（fetal magneto cardiography；fMCG）の応用である。このfMCGは、電気的絶縁特性のある胎脂に影響されず、母児間信号分離が容易で、まったく無侵襲にfECGに準ずる安定した解析が可能という利点を有する。そして今後は、装置自体のサイズ・周囲磁場の遮断（シールド）・価格（維持費を含む）

などの問題点が解決されていくと考えられる。

結 語

本稿では、最近までの胎内治療の現況を振り返り、同時にその残された問題点につき述べてみた。胎児がヒトとしての人格を有する生命であることに既に疑う余地はなく、胎児治療に伴う母体へのリスク等の倫理的諸問題については、わが国でも次第に合意が形成されつつある。今後は、母体保護法や健康保険法で保護されていない胎児を治療する場合の、法的・経済的問題の検討をも深めていくことが必要である。胎内治療はいまだ発展途上のものであり、妊娠母体への侵襲も完全には避けられず、その治療成績も十分安定したものとは言い難い。したがって、胎内治療における合併症への対策、あるいはより低侵襲の手技開発等が今後とも求められよう。

同時に、胎内治療は従来の診療科のうち単一のもののみで対応することはもはや困難であり、産科・外科・麻酔科・新生児科・放射線科・関係他科（泌尿器科、脳神経外科、小児神経科、形成外科など）、ソーシャルワーカー、さらに倫理ないし法律の専門家など、広範な専門領域間での協力体制（チーム医療）をもとに発展することが強く望まれる。

また、その実施に際しては、考えうるすべての側面（利点、問題点）に対する母親・家族の十分な理解と同意の得られていることが不可欠である。この領域に対するわが国内の認識は欧米に比べいまだ浅いものであり、ここで述べられた多くの問題の十分な検討に基づき、胎内治療という新しい領域が今後健全な発展を遂げていくことを強く望むものである。

◇文 献

- 1) Harrison, MR. "Professional considerations in fetal treatment". The unborn patient. 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 3-9.
- 2) Vidaeff, AC. et al. Mirror syndrome : a case report. J.

- Reprod. Med. 47, 2002, 770-4.
- 3) Carbillon, L. et al. Clinical biological features of Ballantyne syndrome and the role of placental hydrops. Obstet. Gynecol. Survey. 52, 1997, 310-4.
- 4) Harrison, MR. "Historical perspective". The unborn patient. 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 11-8.
- 5) Flake, AW. "Fetal therapy : medical and surgical approaches". Maternal-Fetal Medicine. Creasy, RK. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2004, 483-94.
- 6) Bianchi, DW. et al. eds. "Invasive fetal therapy and fetal surgery". Fetology. New York, McGraw-Hill, 2000, 35-54.
- 7) 千葉敏雄ほか. 周産期薬理学と胎児の管理・治療. 産科と婦人科. 71, 2004, 645-52.
- 8) Burger, GA. "Principles of perinatal pharmacology". Ostheimer's manual of obstetric anesthesia. Birnbach, DJ. ed. New York, Churchill Livingstone, 2000, 44-63.
- 9) Evans, MI. et al. "Pharmacologic fetal therapy". Fetal therapy. Evans, MI. et al. eds. New York, Parthenon Publishing, 2001, 67-76.
- 10) Rayburn, W. "Transplacental drug therapy". Fetal therapy. Fisk, NM. et al. eds. Cambridge University Press, 1997, 3-8.
- 11) Kleinman, CS. et al. "Fetal cardiac arrhythmias". Maternal and Fetal Medicine. Creasy, RK., Resnik, R., eds. Philadelphia, Saunders, 2004, 465-82.
- 12) Simpson, J. "Fetal arrhythmias". Textbook of fetal cardiology. Allan, L. et al. eds. London, Greenwich Medical Media, 2000, 423-37.
- 13) Gembruch, U. "Fetal tachyarrhythmia". Fetal cardiology. Yagel, S. et al. eds. London, Martin Dunitz, 2003, 355-71.
- 14) Vidaeff, AC., Mastrobattista, JM. Controversies in the use of antenatal steroids for fetal maturation. Semin. Perinatol. 25, 2001, 385-96.
- 15) ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee opinion : Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. 1998 compendium of selected publications, 7-8. The American College of Obstetricians and Gynecologists.
- 16) National Institutes of Health Consensus Development Panel. Antenatal Corticosteroids revisited : repeat courses. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, August 17-18, 2000. Obstet. Gynecol. 98, 2001, 144-50.
- 17) Jobe, AH., Soll, RF. Choice and dose of corticosteroid for antenatal treatments. Am. J. Obstet. Gynecol. 190, 2004, 878-81.
- 18) Flake, AW. "In utero hematopoietic stem cell transplantation". Evans, MI. et al. eds. Fetal therapy. New York, Parthenon Publishing, 2001, 103-10.

- 19) Adzick, NS., Harrison, MR. "The fetus as patient". Surgery of infants and children. Oldham, KT. et al. eds. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997, 48-64.
- 20) 千葉敏雄, Harrison, MR., Albanese, CT., Farmer, DL. Fetal Surgery : Past, Present, and Future. 日本新生児学会雑誌. 36, 2000, 524-39.
- 21) 千葉敏雄. 胎児外科治療: その最近の変貌と将来の方向. 日本新生児学会雑誌. 39, 2003, 573-83.
- 22) Cauldwell, CB. et al. Anesthesia and monitoring for fetal intervention. The unborn patient. 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 149-69.
- 23) Harrison, MR., Chiba, T. Minimally invasive fetal procedures. J. Jpn. Soc. Pediatr. Surg. 36, 1999, 3-22.
- 24) Harrison, MR., Adzick, NS. Fetal surgical techniques. Semin. Pediatr. Surg. 2, 1993, 136-42.
- 25) 千葉敏雄ほか. 胎児治療に用いる機器の安全性. 周産期医学. 34, 2004, 517-22.
- 26) Rychik, J. et al. Acute cardiovascular effects of fetal surgery in the human. Circulation. 110, 2004, 1549-56.
- 27) Luks, FI. et al. Predictive value of monitoring parameters in fetal surgery. J. Pediatr. Surg. 33, 1998, 1297-31.
- 28) Hess, P. "Preterm labor after fetal surgery". Anesthesia for fetal intervention and surgery. Myers, LB., Bulich, LA. eds. Hamilton, BC Decker, 2005, 43-53.
- 29) Guinn, DA., Wheeler, M. "Maintenance therapy following successful arrest of preterm labor". Contemporary therapy in obstetrics and gynecology. Ransom, SB. et al eds. Philadelphia, Saunders, 2002, 123-7.
- 30) Locksmith, G., Duff, P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. Semin. Perinatol. 25, 2001, 295-309.
- 31) Terada, S. et al. Inducing proliferation of human amniotic epithelial (HAE) cells for cell therapy. Cell Transplantation. 9, 2000, 701-4.
- 32) Lewi, L. et al. Successful patching of iatrogenic rupture of the fetal membranes. Placenta. 25, 2004, 352-6.
- 33) Quintero, RA. et al. Treatment of iatrogenic previable premature rupture of membranes with intra-amniotic injection of platelets and cryoprecipitate (amniopatch) : Preliminary experience. Am. J. Obstet. Gynecol. 181, 1999, 744-9.
- 34) Robyr, R. et al. Cervical length as a prognostic factor for preterm delivery in twin-to-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation of chorionic plate anastomoses. Ultrasound Obstet. Gynecol. 25, 2005, 37-41.
- 35) 千葉敏雄. 胎児水腎症の診断と治療: 胎児閉塞性尿路疾患とその周産期管理. 小児外科. 35, 2003, 1110-6.
- 36) Cendron, M. et al. Prenatal diagnosis and management of the fetus with hydronephrosis. Semin. Perinatol. 18, 1994, 163-81.
- 37) Kleiner, B. et al. Sonographic analysis of the fetus with ureteropelvic junction obstruction. Am. J. Roentgenol. 148, 1987, 359-63.
- 38) Glick, PL. et al. Management of the fetus with congenital hydronephrosis : II. Prognostic criteria and selection for treatment. J. Pediatr. Surg. 20, 1985, 376-87.
- 39) Mandelbrot, L. et al. Prenatal prediction of renal function in fetal obstructive uropathies. J. Perinat. Med. 19, 1991, 283-7.
- 40) Mahony, BS. et al. Fetal renal dysplasia : sonographic evaluation. Radiology. 152, 1984, 143-6.
- 41) Callen, PW. et al. Ultrasonographic evaluation of fetal paranephric pseudocysts. J. Ultrasound Med. 2, 1983, 309-12.
- 42) Agarwal, SK, Fisk, NM. In utero therapy for lower urinary tract obstruction. Prenat. Diagn. 21, 2001, 970-6.
- 43) Quintero, RA. et al. Percutaneous fetal cystoscopy and endoscopic fulguration of posterior urethral valves. Am. J. Obstet. Gynecol. 172, 1995, 206-9.
- 44) Quintero, RA. et al. In-utero percutaneous cystoscopy in the management of fetal lower obstructive uropathy. Lancet. 346, 1995, 537-40.
- 45) Holmes, N. et al. Fetal surgery for posterior urethral valves : long-term postnatal outcomes. Pediatrics. 108, 2001, E47.
- 46) Welsh, A. et al. Fetal cystoscopy in the management of fetal obstructive uropathy : experience in a single European center. in press.
- 47) 千葉敏雄, 師田信人. 胎児脳神経外科手術. 脳神経外科速報. 14, 2004, 1198-204.
- 48) 千葉敏雄, 師田信人. 胎児脳神経外科 (2). 産科と婦人科. 71, 2004, 1219-25.
- 49) Tulipan, N., Bruner, JP. "Intrauterine myelomeningocele repair". The unborn patient. 3rd ed. Harrison, MR., Evans, MI., Adzick, NS., Holzgreve, W. eds. Philadelphia, WB Saunders, 2001, 453-66.
- 50) Walsh, DS. et al. The rationale for in utero repair of myelomeningocele. Fetal Diagn. Ther. 16, 2001, 312-22.
- 51) Adzick, NS., Walsh, DS. Myelomeningocele : prenatal diagnosis, pathophysiology, and management. Semin. Pediatr. Surg. 12, 2003, 168-74.
- 52) Walsh, DS., Adzick, NS. Foetal surgery for spina bifida. Semin. Neonatol. 8, 2003, 197-205.
- 53) Hutchins, GM. et al. Acquired spinal cord injury in human fetuses with myelomeningocele. Pediatr. Pathol. Lab. Med. 16, 1996, 701-12.
- 54) Johnson, MP. et al. Fetal myelomeningocele repair : short-term clinical outcomes. Am. J. Obstet. Gynecol. 189, 2003, 482-7.

- 55) Tulipan, N. Intrauterine myelomeningocele repair. *Clin. Perinatol.* 30, 2003, 521-30.
- 56) Tulipan, N. et al. The effect of intrauterine myelomeningocele repair on the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *Pediatr. Neurosurg.* 38, 2003, 27-33.
- 57) Tulipan, N. Intrauterine closure of myelomeningocele : an update. *Neurosurg. Focus.* 16, 2004, E2.
- 58) Bruner, JP. et al. Intrauterine repair of spina bifida : preoperative predictors of shunt-dependant hydrocephalus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 190, 2004, 1305-12.
- 59) Tubbs, RS. et al. Late gestational intrauterine myelomeningocele repair does not improve lower extremity function. *Pediatr. Neurosurg.* 38, 2003, 128-32.
- 60) Sbragia, L. et al. Fetal myelomeningocele and the potential in-utero repair : follow up of 58 fetuses. *Arq. Neuropsiquiatr.* 62, 2004, 487-91.
- 61) Holzbeierlein, J. et al. The urodynamic profile of myelodysplasia in childhood with spinal closure during gestation. *J. Urol.* 164, 2000, 1336-9.
- 62) Holmes, NM. et al. Fetal intervention for myelomeningocele : effect on postnatal bladder function. *J. Urol.* 166, 2001, 2383-6.
- 63) ACOG Committee on Obstetric Practice. Committee opinion : Fetal surgery for open neural tube defects. 2002 compendium of selected publications; 21-22. The American College of Obstetricians and Gynecologists.
- 64) Lyerly, AD., Mahowald, MB. Maternal-fetal surgery for treatment of meningomyelocele. *Clin. Perinatol.* 30, 2003, 155-65.
- 65) Farmer, DL., Albanese, CT. "Fetal hydrothorax". Harrison, MR. et al. eds. *The unborn patient.* 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2001, 373-8.
- 66) Weber, A., Philipson, EH. Fetal pleural effusion : A review and meta-analysis for prognostic indicators. *Obstet. Gynecol.* 79, 1992, 281.
- 67) Aubard, Y. et al. Primary fetal hydrothorax : A literature review and proposed antenatal clinical strategy. *Fetal Diagn. Ther.* 13, 1998, 325-33.
- 68) Okawa, T. et al. A new fetal therapy for chylothorax : pleurodesis with OK-432. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18, 2001, 376-7.
- 69) Tanemura, M. et al. A case of successful therapy for congenital chylothorax by intrapleural injection of OK-432. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 18, 2001, 371-5.
- 70) Adzick, NS. "The fetus with a lung mass". *The unborn patient.* 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 287-96.
- 71) Goldstein, RB. "Ultrasound evaluation of the fetal thorax". *Ultrasonography in obstetrics and gynecology.* 4th ed. Callen, PW. ed. Philadelphia, Saunders, 2000, 426-55.
- 72) Crombleholme, TM. et al. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J. Pediatr. Surg.* 37, 2002, 331-8.
- 73) Rice, HE. et al. Congenital cystic adenomatoid malformation : A sheep model of fetal hydrops. *J. Pediatr. Surg.* 29, 1994, 692-6.
- 74) Higby, K. et al. Spontaneous resolution of nonimmune hydrops in a fetus with a cystic adenomatoid malformation. *J. Perinatol.* 18, 1998, 308-10.
- 75) Tsao, K. et al. Resolution of hydrops fetalis in congenital cystic adenomatoid malformation after prenatal steroid therapy. *J. Pediatr. Surg.* 38, 2003, 508-10.
- 76) Adzick, NS. et al. Fetal surgery for cystic adenomatoid malformation of the lung. *J. Pediatr. Surg.* 28, 1993, 806-12.
- 77) Adzick, NS. et al. Fetal lung lesions : Management and outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 179, 1998, 884-9.
- 78) Dommergues, M. et al. Congenital adenomatoid malformation of the lung : when is active fetal therapy indicated? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177, 1997, 953-8.
- 79) Clements, BS., Warner, JO. Pulmonary sequestration and related congenital broncho-pulmonary vascular malformations : nomenclature and classification based on anatomical and embryological considerations. *Thorax.* 42, 1987, 401-8.
- 80) Clements, BS. et al. Congenital bronchopulmonary vascular malformations : clinical application of a simple anatomical approach in 25 cases. *Thorax.* 42, 1987, 409-16.
- 81) Achiron, R. et al. Fetal lung dysplasia : clinical outcome based on a new classification system. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 24, 2004, 127-33.
- 82) Achiron, R. Fetal lung lesions : a spectrum of disease. New classification based on pathogenesis, two-dimensional and color Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 24, 2004, 107-14.
- 83) Flake, AW. "The fetus with sacrococcygeal teratoma". *The unborn patient.* 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 315-23.
- 84) Chiba, T. et al. In utero repair of rectal atresia after complete resection of a sacrococcygeal teratoma. *Fetal Diagn. Ther.* 15, 2000, 187-90.
- 85) 千葉敏雄ほか. 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療(1). *産科と婦人科.* 72, 2005, 375-81.
- 86) 千葉敏雄ほか. 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療(2). *産科と婦人科.* 72, 2005, 486-91.
- 87) 千葉敏雄ほか. 先天性横隔膜ヘルニアと胎児外科治療(3). *産科と婦人科.* 72, 2005, 375-81.
- 88) Skari, H. et al. Congenital diaphragmatic hernia : a meta-analysis of mortality factors. *J. Pediatr. Surg.* 35,

- 2000, 187-97.
- 89) Dillon, E. et al. Congenital diaphragmatic herniation : antenatal detection and outcome. *Br. J. Radiol.* 73, 2000, 360-5.
 - 90) Beresford, MW., Shaw, NJ. Outcome of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr. Pulmonol.* 30, 2000, 249-56.
 - 91) Reickert, CA. et al. Congenital diaphragmatic hernia survival and use of extracorporeal life support at selected level III nurseries with multimodality support. *Surgery.* 123, 1998, 305-10.
 - 92) Kim, ES., Stolar, CJ. ECMO in the newborn. *Am. J. Perinatol.* 17, 2000, 345-56.
 - 93) Wilson, JM. et al. Congenital diaphragmatic hernia - a tale of two cities : the Boston experience. *J. Pediatr. Surg.* 32, 1997, 401-5.
 - 94) Kays, DW. et al. Detrimental effects of standard medical therapy in congenital diaphragmatic hernia. *Ann. Surg.* 230, 1999, 340-51.
 - 95) Boloker, J. et al. Congenital diaphragmatic hernia in 120 infants treated consecutively with permissive hypercapnia/spontaneous respiration/elective repair. *J. Pediatr. Surg.* 37, 2002, 357-66.
 - 96) Stege, G. et al. Nihilism in the 1990s : The true mortality of congenital diaphragmatic hernia. *Pediatrics.* 112, 2003, 532-5.
 - 97) The congenital diaphragmatic hernia study group. Estimating disease severity of congenital diaphragmatic hernia in the first 5 minutes of life. *J. Pediatr. Surg.* 36, 2001, 141-5.
 - 98) Broth, RE. et al. Prenatal detection of lethal pulmonary hypoplasia : the hyperoxygenation test for pulmonary artery reactivity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 2002, 940-5.
 - 99) Albanese, CT. et al. Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat. Diagn.* 18, 1998, 1138-42.
 - 100) Lipshutz, GS. et al. Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 32, 1997, 1634-6.
 - 101) Laudy, JA. et al. Congenital diaphragmatic hernia : an evaluation of the prognostic value of the lung-to-head ratio and other prenatal parameters. *Prenat. Diagn.* 23, 2003, 634-9.
 - 102) Keller, RL. et al. The lung-to-head ratio and fetoscopic temporary tracheal occlusion : prediction of survival in severe left congenital diaphragmatic hernia. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 21, 2003, 244-9.
 - 103) Sydorak, RM. et al. Congenital diaphragmatic hernia and hydrops : a lethal association? *J. Pediatr. Surg.* 37, 2002, 1678-80.
 - 104) DiFiore, JW. et al. Experimental fetal tracheal ligation reverses the structural and physiologic effects of pulmonary hypoplasia in congenital diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 29, 1994, 248-57.
 - 105) Sylvester, KG. et al. Tracheal occlusion reverses the high impedance to flow in the fetal pulmonary circulation and normalizes its physiological response to oxygen at full term. *J. Pediatr. Surg.* 33, 1998, 1071-5.
 - 106) Flageole, H. et al. The plug-unplug sequence : an important step to achieve type II pneumocyte maturation in the fetal lamb model. *J. Pediatr. Surg.* 33, 1998, 299-303.
 - 107) Luks, FI. et al. Short-term tracheal occlusion corrects pulmonary vascular anomalies in the fetal lamb with diaphragmatic hernia. *Surgery.* 128, 2000, 266-72.
 - 108) Wild, YK. et al. Short-term tracheal occlusion in fetal lamb with diaphragmatic hernia improves lung function, even in the absence of lung growth. *J. Pediatr. Surg.* 35, 2000, 775-9.
 - 109) Papadakis, K. et al. Temporary tracheal occlusion causes catch-up lung maturation in a fetal model of diaphragmatic hernia. *J. Pediatr. Surg.* 33, 1998, 1030-7.
 - 110) Davey, MG. et al. Temporary tracheal occlusion in fetal sheep with lung hypoplasia does not improve postnatal lung function. *J. Appl. Physiol.* 94, 2003, 1054-62.
 - 111) Walters, DV., Olver, RE. The role of catecholamines in lung liquid absorption at birth. *Pediatr. Res.* 12, 1978, 239-42.
 - 112) Lawson, EE. et al. The effect of epinephrine on tracheal fluid flow and surfactant efflux in fetal sheep. *Am. Rev. Respir. Dis.* 118, 1978, 1023-6.
 - 113) Mychalishka, GB. et al. Operating on placental support : the ex utero intrapartum treatment procedure. *J. Pediatr. Surg.* 32, 1997, 227-30.
 - 114) Harrison, MR. et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero IX : fetuses with poor prognosis (liver herniation and low lung-to-head ratio) can be solved by fetoscopic temporary tracheal occlusion. *J. Pediatr. Surg.* 33, 1998, 1017-22.
 - 115) Chiba, T. et al. Balloon tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia : experimental studies. *J. Pediatr. Surg.* 35, 2000, 1566-70.
 - 116) Harrison, MR. et al. Fetoscopic temporary tracheal occlusion by means of detachable balloon for congenital diaphragmatic hernia. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 2001, 730-3.
 - 117) Papadakis, K. et al. Single-port tracheoscopic surgery in the fetal lamb. *J. Pediatr. Surg.* 33, 1998, 918-20.
 - 118) Deprest, JA. et al. Tracheoscopic endoluminal plug using an inflatable device in the fetal lamb mod-

- el. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 81, 1998, 165-9.
- 119) Deprest, JA. et al. Tracheal side effects of endoscopic balloon tracheal occlusion in the fetal lamb model. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 92, 2000, 119-26.
- 120) Quintero, RA. et al. Minimally invasive intraluminal tracheal occlusion in a human fetus with left congenital diaphragmatic hernia at 27 weeks' gestation via direct fetal laryngoscopy. Prenat. Neonat. Med. 5, 2000, 134-40.
- 121) Flake, AW. et al. Treatment of severe congenital diaphragmatic hernia by fetal tracheal occlusion : Clinical experience with fifteen cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 183, 2000, 1059-66.
- 122) Harrison, MR. et al. A randomized trial of fetal endoscopic tracheal occlusion for severe fetal congenital diaphragmatic hernia. N. Engl. J. Med. 349, 2003, 1916-24.
- 123) Keller, RL. et al. Infant pulmonary function in a randomized trial of fetal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia. Pediatr. Res. 56, 2004, 818-25.
- 124) Deprest, JA. et al. Percutaneous single-port fetal endotracheal occlusion (FETO) for prenatal therapy of severe diaphragmatic hernia. Am. J. Obstet. Gynecol. 187, 2002, S179.
- 125) Jani, J. et al. Lung-to-head ratio and liver position to predict outcome in early diagnosed isolated left sided diaphragmatic hernia fetuses : A multicenter study. Am. J. Obstet. Gynecol. 2004, 191, S176(626).
- 126) Deprest, JA. et al. Fetoscopic tracheal occlusion (FETO) for severe congenital diaphragmatic hernia : evolution of a technique and preliminary results. Ultrasound Obstet. Gynecol. 24, 2004, 121-6.
- 127) 千葉敏雄ほか. 一絨毛膜性双胎と胎児外科治療(1). 産科と婦人科. 71, 2004, 1359-66.
- 128) 千葉敏雄ほか. 一絨毛膜性双胎と胎児外科治療(2). 産科と婦人科. 71, 2004, 1766-71.
- 129) 千葉敏雄ほか. 一絨毛膜性双胎と胎児外科治療(3). 産科と婦人科. 71, 2004, 1886-93.
- 130) Van Gemert, MJC. et al. Twin-twin transfusion syndrome : etiology, severity and rational management. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 13, 2001, 193-206.
- 131) Wee, LY., Fisk, NM. The twin-twin transfusion syndrome. Semin. Neonatol. 7, 2002, 187-202.
- 132) Lewi, L. et al. Monochorionic diamniotic twins : complications and management options. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 15, 2003, 177-194.
- 133) Quintero, RA. et al. Staging of twin-twin transfusion syndrome. J. Perinatol. 19, 1999, 550-5.
- 134) Taylor, MJ. et al. Validation of the Quintero staging for twin-twin transfusion syndrome. Obstet. Gynecol. 100, 2002, 1257-65.
- 135) Luks, FI. et al. Limited prognostic value of a staging system for twin-to-twin transfusion syndrome. Fetal. Diagn. Ther. 19, 2004, 301-4.
- 136) Gratacos, E. et al. Incidence and characteristics of umbilical artery intermittent absent and/or reversed end-diastolic flow in complicated and uncomplicated monochorionic twin pregnancies. Ultrasound Obstet. Gynecol. 23, 2004, 456-60.
- 137) Mari, G. et al. Perinatal morbidity and mortality rates in severe twin-twin transfusion syndrome : results of the international amnioreduction registry. Am. J. Obstet. Gynecol. 185, 2001, 708-15.
- 138) Deprest, J., Ville, Y. "Obstetric endoscopy". The Unborn Patient. 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 213-31.
- 139) De Lia, JE. et al. Fetoscopic laser ablation of placental vessels in severe previable twin-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 172, 1995, 1202-11.
- 140) Ville, Y. et al. Preliminary experience with endoscopic laser surgery for severe twin-twin transfusion syndrome. N. Engl. J. Med. 332, 1995, 224-7.
- 141) Gratacos, E. et al. Transient hydropic signs in the donor fetus after fetoscopic laser coagulation in severe twin-twin transfusion syndrome : incidence and clinical relevance. Ultrasound Obstet. Gynecol. 19, 2002, 449-53.
- 142) Morine, M. et al. Transient hydrops fetalis of the donor fetus in twin-twin transfusion syndrome after therapeutic amnioreduction. Ultrasound Obstet. Gynecol. 22, 2003, 182-5.
- 143) Wee, LY. et al. Reversal of twin-twin transfusion syndrome : frequency, vascular anatomy, associated anomalies and outcome. Prenat. Diagn. 24, 2004, 104-10.
- 144) 千葉敏雄ほか. "心疾患の胎児治療". Annual Review循環器 2005. 矢崎義雄ら編. 東京, 中外医学社, 2005, 279-88.
- 145) Hecher, K. et al. Endoscopic laser surgery versus serial amniocenteses in the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 180, 1999, 717-24.
- 146) Senat, MV., Deprest, J. et al. Endoscopic laser surgery versus serial amnioreduction for severe twin-to-twin transfusion syndrome. N. Engl. J. M. 351, 2004, 136-44.
- 147) Lopriore, E. et al. Long-term neurodevelopmental outcome in twin-to-twin transfusion syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 189, 2003, 1314-9.
- 148) Banek, CS. et al. Long-term neurodevelopmental outcome after intrauterine laser treatment for severe

- twin-twin transfusion syndrome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188, 2003, 876-80.
- 149) 千葉敏雄ほか. 一絨毛膜性双胎と胎児外科治療(4). *産科と婦人科*. 72, 2004, 84-92.
- 150) Rodeck, C. et al. Thermocoagulation for the early treatment of pregnancy with an acardiac twin. *N. Engl. J. Med.* 339, 1998, 1293-5.
- 151) Tsao, K. et al. Selective reduction of acardiac twin by radiofrequency ablation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 187, 2002, 635-40.
- 152) Tan, TY., Sepulveda, W. Acardiac twin : a systematic review of minimally invasive treatment modalities. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 22, 2003, 409-19.
- 153) 千葉敏雄ほか. 胎児心臓外科. *産科と婦人科*. 71, 2004, 781-7.
- 154) Parry, AJ., Hanley, FL. "Prospects for fetal cardiac surgery". *Fetal cardiology*. Yagel, S. et al. eds. London, Saunders, 2003, 485-95.
- 155) Reich, O. et al. Long term results of percutaneous balloon valvoplasty of congenital aortic stenosis : independent predictors of outcome. *Heart*. 90, 2004, 70-6.
- 156) Gutgesell, HP., Gibson, J. Management of hypoplastic left heart syndrome in the 1990s. *Am. J. Cardiol.* 89, 2002, 842-6.
- 157) Hoffman, GM. et al. Venous saturation and the anaerobic threshold in neonates after the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Ann. Thorac. Surg.* 70, 2000, 1515-21.
- 158) 佐野俊二. "左心低形成症候群の手術成績". *Annual Review 循環器* 2003. 杉下靖郎ら編. 東京, 中外医学社, 2003, 231-7.
- 159) Allan, LD. et al. Outcome after prenatal diagnosis of the hypoplastic left heart syndrome. *Heart*. 7, 1998, 371-4.
- 160) Kohl, T. et al. World experience of percutaneous ultrasound-guided balloon valvuloplasty in human fetuses with severe aortic valve obstruction. *Am. J. Cardiol.* 85, 2000, 1230-3.
- 161) Hutha, J. et al. Advances in fetal cardiac intervention. *Curr. Opin. Pediatr.* 16, 2004, 487-93.
- 162) Tworetzky, W., Marshall, AC. Fetal interventions for cardiac defects. *Pediatr. Clin. North. Am.* 51, 2004, 1503-13.
- 163) Tulzer, G. et al. Fetal pulmonary valvuloplasty for critical pulmonary stenosis or atresia with intact septum. *Lancet*. 360, 2002, 1567-8.
- 164) Arzt, W. et al. Invasive intrauterine treatment of pulmonary atresia/intact ventricular septum with heart failure. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 21, 2003, 186-8.
- 165) Marshall, AC. et al. Creation of an atrial septal defect in utero for fetuses with hypoplastic left heart syndrome and intact or highly restrictive atrial septum. *Circulation*. 110, 2004, 253-8.
- 166) Tworetzky, W. et al. Balloon dilation of severe aortic stenosis in the fetus : potential for prevention of hypoplastic left heart syndrome : candidate selection, technique, and results of successful intervention. *Circulation*. 110, 2004, 2125-31.
- 167) Chervenak, FA., McCullough, LB. "Ethical considerations". Harrison, MR. et al. eds. *The unborn patient*. 3rd ed. Philadelphia, Saunders, 2001, 19-25.
- 168) Goldsmith, MF. 2020 Vision : NIH heads forsee the future. *JAMA*. 282, 1999, 2287-91.
- 169) Bholat, OS. Krummel, TM. "Advanced technologies for future fetal treatment : surgical robotics". *The unborn patient*. 3rd ed. Harrison, MR. et al. eds. Philadelphia, Saunders, 2001, 681-92.
- 170) Aaronson, OS., Tulipan, NB., Cywes, R. et al. Robot-assisted endoscopic intrauterine myelomeningocele repair : a feasibility study. *Pediatr. Neurosurg.* 36, 2002, 85-9.
- 171) Knight, CG. et al. Robot-enhanced fetoscopic surgery. *J. Pediatr. Surg.* 39, 2004, 1463-5.

産科と婦人科 別刷

Vol. 73 No. 2 (2006年2月1日発行)

発 行 所 株 式 会 社 診 断 と 治 療 社

胎児閉塞性尿路疾患の 周産期管理と治療 (1)

国立成育医療センター特殊診療部 千葉敏雄
同 第二専門診療部泌尿器科 上岡克彦

はじめに

今回は、本周産期外科シリーズでとりあげる胎児疾患の最後のものとして、腎・尿路異常 (uro-nephropathy) につき述べてみたい。今後わが国で腎不全患児の数をいっそう減ずるためには、周産期医療において先天性腎・尿路異常をいかにケアしてゆくかという課題は最も重要なものといえる。その理由は以下の通りである。まず、たとえば米国では近年、end-stageの小児腎不全の原因のうち約40%が、腎・尿路の先天性異常で占められるようになっている²⁾ということである。このことから分かるように、小児腎疾患ケアの最近の進歩は、血液透析・腎移植を要する小児腎不全の成因を、従来の後天的なものから先天性なものへとシフトさせており、この傾向はわが国でもみられている。この傾向を支えてきたものは一つには、尿路系を含む胎児異常・病態の出生前診断を可能とした近年の産科的超音波診断・胎児MRI検査の進歩がある。そしてこの事実が、胎児という無症状患者の早期 detection と正確な natural history 情報とを結びつけ、いわゆる uropathy の診療をより予防的 (preventive) 性格の強いものへと変貌させてきたといえる。

以下ここでは、胎児期 intervention と最も関

係の深い閉塞性尿路疾患 (obstructive uropathy) に焦点を絞って述べてゆくが、ここにいわゆる “lower urinary tract obstruction (LUTO)”, “bladder outlet obstruction” の含まれることはいうまでもない。

胎児腎・尿路系の発生学と閉塞性尿路疾患¹⁾³⁾

胎児腎は、妊娠 (9~) 10 ないし 11 週ごろには明らかにその機能をみとめるようになり、この時期から始まる尿産生はその後経時的に増量してゆく。超音波検査上、胎児腎は妊娠 (13~) 14~16 週以降同定可能であり (腰部両側性の oval echogenic structures), その後、進行性のサイズ増加・成長を示す。したがって、閉塞性尿路疾患は、通常妊娠 20 週までには診断しうることになる。同時に、妊娠 16 週以降羊水は大部分が胎児尿で占められることから、羊水量が総腎機能の指標として有用となる。超音波画像上腎のエコー反射性 (echogenicity) は、妊娠 17~18 週までは肝臓・脾臓に比し生理的に高いレベルを有するが、それ以降次第に低下し、それとともに皮質/髄質の分化 (cortico-medullary differentiation, CMD) が認められ、妊娠 26~27 週にはほぼ出生後の超音波画像所見を呈するようになる。

胎児排尿異常と羊水過少症・肺低形成発症との関係はよく知られている⁹⁾。しかし、一般に胎児水腎症で羊水過少をきたすことはまれであり、原因は不明なるも羊水過多症を呈することさえしばしば認められ、しかもその一部は両側性病変であることは重要な事実である⁹⁾。また、産生された羊水は、主に胎児嚥下運動を介して吸収・処理されると考えられている。しかし、羊胎仔における一定期間の食道結紮実験では羊水過多が起こらず、尿産生減少とともに他の羊水処理機能の作動することも示唆されている⁹⁾。

一方、(膀胱三角部を除く)膀胱・膀胱頸部、尿道は原始尿生殖洞から第5～6週ごろ発生・発達してくるが(膀胱三角部のみは中腎管尾端に由来)、妊娠12～13週以降は超音波検査上、胎児尿産生に伴い膀胱の確認(胎児骨盤内のcystic structure)が可能となる。さらに妊娠20週ごろからは、超音波検査にて膀胱での“蓄尿—排尿サイクル(fetal bladder dynamics)”が認められるようになる(このサイクルは、妊娠28週では約20～40分周期で3rd trimesterに入ると緩徐になってくる)。“Bladder outlet obstruction”において、病的膀胱拡張が妊娠中期から顕著となってくる理由は、妊娠の進行に伴う尿産生量の急速な増加(妊娠20週, 30週, 40週で、各々1時間あたり約5 ml, 10 ml, 30 ml)を背景とするものである。

以上のような正常発達過程を経て、妊娠36週に腎・尿路系はその最終的なnephrogenesisを完了するが、この全経過中特に妊娠18～32週は、腎が最も急速な発達を示す期間であることから、尿路閉塞・拡張に対するsusceptibilityは特に高いと考えられている。これに関連し、もう一点注目される点を指摘しておきたい。すなわち、これまでは異なるentityとされてきた水腎症からmulticystic dysplastic kidney(MCDK)にわたる複数の閉塞性疾患は、実際には一つのspectrumに含まれるものであり

(infundibular stenosis, megapolycysticosisなどが中間に位置する)、病態の進行に伴いその形態を変えるものとの認識が近年広まっている⁹⁾。このことは、LUTOが早期発症した場合はMCDK、あるいは腎dysplasia(obstructive cystic dysplasia)をきたし高い死亡率を招くものの(妊娠24週未満では約95%)、より後期の発症例では水腎症(必ずしも腎障害を伴わない)を呈するという多くの観察結果を裏付けるものといえる。広範な胎児腎疾患のpathogenesisに関連して近年は、内分泌的側面からの検討もなされている。たとえば、本来は腎正常発達過程のmediatorである(腎)renin-angiotensin systemが、胎児尿路閉塞によるdysregulation(upregulation)および機能的血行制御・細胞外matrix代謝の変動を介して、いわゆる“obstructive nephropathy”をきたすという報告は示唆に富むと思われる⁹⁾。

胎児閉塞性尿路疾患の成因^{3,18,19)}

胎児尿路系異常は大きくは、1)閉塞性尿路疾患(obstructive uropathy;多くは水腎症hydronephrosisを随伴)、2)嚢胞性腎疾患、3)腎形成異常(renal agenesis, ectopic kidneys)、4)その他(cloacal malformation/exstrophy, bladder exstrophy等)に分けられる。これらのうち、2)の嚢胞性腎疾患は種々の背景因子を有し(genetic/nongenetic, isolated/syndromeないしhereditary nephropathy)、疫学的にも複雑な様相を呈するものであるが、genetic typeとして最も多いものはautosomal recessive polycystic kidney disease(ARPKD)である。一方、胎児期interventionとの関連から、尿路閉塞機転に起因する嚢胞性腎疾患は、主に腎のcystic dysplasia, multicystic dysplastic kidney(MCDK)である。

まず、胎児尿路拡張や水腎症(hydronephrosis/pelviccaliectasis/hydroureteronephrosis)

の診断に際しては以下の疾患群の鑑別を要する。すなわち, UPJ (ureteropelvic junction) obstruction, UVJ (ureterovesical junction) obstruction, MCDK, ureterocele with bladder neck obstruction/ectopic ureter, duplex kidney, urethral valve (posterior/anterior), urethral atresia/stenosis/web, pelvic tumor, cloacal malformation (および cloacal/bladder exstrophy) はいわゆる“obstructive”なものに属する。Pelvic tumorとしては, たとえば sacrococcygeal teratoma (SCT) による胎児膀胱・(両側) ureter 閉塞の報告例がある¹⁰⁾。この報告では, 骨盤内腫瘍の圧迫による尿路閉塞・両側水腎症を寛解させるために, 胎児期の腫瘍切除(全ないし部分)と両側尿管皮膚瘦造設が行われている。

ここで注意すべきは, いわゆる“urethra patent LUTO”など, “nonobstructive”な疾患群, すなわち vesicoureteral reflux (VUR), neurogenic bladder, Prune belly syndrome, megacystis-microcolon-hypoperistalsis syndrome (MMIHS) などが存在するという点である。

これら胎児尿路拡張の成因³⁾を頻度的にみれば, おおよそ, UPJ obstruction (45%), VUR (30%), UVJ obstruction (10%), duplex kidneys (7%; まれに ureterocele の urethral prolapse によるものがある), posterior urethral valve (PUV; 4%), MCDK (4%; 通常片側性), その他 (megapolycalycosis, infundibular stenosis) の順とされている。以下, 胎児水腎症, いわゆる“enlarged bladder”につき述べてみたい。

1. 胎児水腎症¹⁾³⁾⁸⁾⁹⁾

いわゆる水腎症 (hydronephrosis) とは, 腎盂・腎杯が尿貯留により拡張している病態であり, 胎児腎異常の約 3/4 を占め, その頻度は出生 1,000 に対し 5 例と決してまれなものではな

い。胎児水腎症のなかで, 明らかな尿路異常は約 30%にのみ認められ, しかも本症は, (その機序は不明なるも), 出生後 (とくに新生児期) に全体として高い頻度で自然軽快がみられ, 出生前に水腎症と診断された症例のうち新生児期以降になんらかの手術的治療を要したものは, 3~4%にとどまるともされる。また, このような自然寛解現象は, 尿道閉塞による megalourethra や perirenal urinoma (後述) においても報告されている²⁵⁾²⁶⁾。ただし, 胎児水腎症の約 20%は, 胎児治療の適応とはなりがたい多発奇形疾患 (一部は genetic な素因を有する) の部分的 phenotype として認められるものであることには, 胎児期 intervention を考慮するうえで注意を要する。

胎児水腎症をきたす疾患は, 大きく膀胱上部 (supravesical) と膀胱下部 (infravesical) 病変とに分けられる。以下一部重複になるが, この分類の視点で各疾患をみてみたい。まず supravesical 病変には, UPJ/UVJ obstruction (含, ureterocele, ureter 異所性開口), VUR, pelvic tumor (SCT など) が含まれる。次に infravesical 病変としては, いわゆる bladder outlet obstruction をきたす疾患群, すなわち, PUV, urethral atresia, cloacal malformation などが挙げられる。胎児期に水腎症を両側にきたす疾患としては, 両側性の UPJ/UVJ obstruction および VUR, そのほかにすでに述べた bladder outlet obstruction をきたす疾患のすべてが含まれる。これらの胎児疾患群のうち, 水腎症の成因としては UPJ obstruction の頻度が最も高く (胎児閉塞性尿路疾患の原因としても最も多い), そのほか常に可能ではないが鑑別すべきものとして, MCDK (通常片側性), UVJ obstruction, VUR, PUV, duplex kidney, cloacal malformation/ exstrophy (ないし bladder exstrophy), horseshoe kidney 等を常に念頭におくべきである。一般に UPJ

obstruction や VUR に比べれば, ureteral obstruction ないし LUTO はまれといえる. ここでは VUR につき数点触れておきたい. その確定診断は容易ではないが頻度は決して低いものではなく, 報告によっては胎児水腎症の原因の約 10% を占めるといわれる. 胎児 VUR に伴う問題のひとつは, これが UPJ obstruction や腎盂・尿管の生理的拡張としばしば見誤られることである. またもう一つ留意すべきは, VUR がまれならず UPJ obstruction (同側ないし対側) に伴っており, 腎盂・腎杯拡張を認める場合に逆流が存在することは, UPJ obstruction の併存を否定するものではないということである. したがって, 上部尿路拡張の胎児診断においては常に, VUR の特徴的所見, すなわち, 1 回の検査中あるいは反復検査における腎盂・尿管サイズの明確な変動に注意を向けねばならない.

さらに, 脊髄膜瘤 (myelomeningocele, MMC) でも, 膀胱機能・尿路異常 (水腎症など) に関連して胎児期 intervention に深くかかわる問題が存在しており, 胎児期 MMC 修復術についてはすでに本周産科外科シリーズにおいて触れている.

なお, いわゆる胎児嚢胞性腎疾患のなかには macrocystic form (1 cm 未満, hyperechoic cortex 内) を呈するものがあり, そのなかでは, いわゆる尿路閉塞に関連する obstructive cystic dysplasia および MCDK の頻度が最も高いものである (前述).

2. “Enlarged bladder” と bladder outlet obstruction¹⁾³⁾⁸⁾⁹⁾

多くの場合この形態的異常は, いわゆる bladder outlet obstruction の存在を示唆している. この “enlarged bladder” の評価は, その発症時期にも依存することに注目せねばならない³⁾. すなわち, 2nd trimester の場合その多くは urethral atresia/stenosis を成因としているた

め (Prune belly sequence の部分的症状のこともある), 羊水過少や膀胱壁肥厚 (ないし renal dysplasia) の程度が強く, 一般に予後は不良となる. 一方, 3rd trimester 発症の場合は, massive VUR や MMIHS の可能性も念頭におかねばならない. この bladder outlet obstruction 診断の補助となりうるものには, urachus の形態, すなわち “patent dilated urachus” の存在がある³⁾. 一般にこの胎生期組織は子宮内で急速に線維化するものであり, 1st trimester を超えれば (特に出生後は) しばしばその patency を失う (まれには urachal cyst, すなわち正中下腹部嚢胞を形成する). なお, ここでのテーマとははずれるが, “enlarged” とは逆の, いわゆる膀胱描出困難例では, exstrophy (bladder/cloacal) なども鑑別の対象となり, 胎児下腹部の軟部組織突出等に注目することとなる.

一方, 胎児尿路閉塞は時に “high-pressure” obstruction の結果として尿路破裂を引き起こし, 超音波画像上 urinary ascites (主に bladder outlet obstruction における膀胱破裂に起因), あるいは paranephric urinoma (UPJ obstruction 等における腎杯系 calyx の破裂) の存在から診断され, とくに後者は腎機能からみて予後不良の徴とされる. なお, ここで胎児期に特徴的な現象として付け加えるべきことは, 尿路外に漏れ出た尿成分も消化管穿孔における胎便性腹膜炎と並び, 腹膜石灰化を生じうるという点である. このことは, 腹膜石灰化が壁肥厚性ないし拡張性の膀胱・尿管・腎盂等の形態的変化を伴っている場合には, 消化管閉鎖, 胎便性腹膜炎ではなくむしろ尿路閉塞の存在を疑うべきということを意味する.

おわりに

本稿では, 胎児閉塞性尿路疾患につきその基礎となる発生, 疫学などの概括的解説をまず

行った。次稿では、われわれの最終的な goal である胎児期 intervention の rationale, 適応などを明らかにすべく, 閉塞性尿路疾患の胎児期画像診断および腎機能の評価法, またこれらと並び胎児期 intervention の鍵となる本疾患の胎児期 natural history につき述べてみたい。その理由は, 胎児閉塞性尿路疾患の予後は, 診断時週数(尿路閉塞開始のタイミング, 閉塞持続期間), 尿路の拡張度(閉塞の度合い)・拡張部位(閉塞の解剖学的レベル), laterality(片側性・両側性), 羊水量, renal dysplasia 徴候の有無, 肺低形成の有無などにより左右されるためである。

- 1) 千葉敏雄: 胎児水腎症の診断と治療—胎児閉塞性尿路疾患とその周産期管理。小児外科 35: 1110-1116, 2003.
- 2) Rodriguez MM: Developmental renal pathology: its past, present, and future. Fetal Pediatr Pathol 23: 211-229, 2004.
- 3) Avini FE, et al.: (eds) In: Perinatal imaging, 2002, Springer, Berlin, Perinatal approach in anomalies of the urinary tract, adrenals, and genital system; Avini FE, et al, pp 153-196.

- 4) Kleiner B, et al.: Sonographic analysis of the fetus with ureteropelvic junction obstruction. AJR 148: 359-363, 1987.
- 5) Matsumoto LC, et al.: Effect of esophageal ligation on amniotic fluid volume and urinary flow rate in fetal sheep. Am J Obstet Gynecol 182: 699-705, 2000.
- 6) Gobet R, et al.: Renal renin-angiotensin system dysregulation caused by partial bladder outlet obstruction in fetal sheep. Kidney Int 56: 1654-1661, 1999.
- 7) Ayan S, et al.: Partial urethral obstruction dysregulates the renal renin-angiotensin system in the fetal sheep kidney. Urology 58: 301-306, 2001.
- 8) Harrison MR, et al.: (eds) In: The unborn patient, 3rd ed., 2001, Saunders, Philadelphia, PA, Fetal obstructive uropathy; Johnson MP, pp 259-286.
- 9) Levine D (ed) In: Atlas of fetal MRI, 2005, Taylor and Francis, Boca Raton, MR Imaging of the fetal abdomen and pelvis; Dialani V, et al, pp 113-138.
- 10) Chiba T, et al.: In utero repair of rectal atresia after complete resection of a sacrococcygeal teratoma. Fetal Diagn Ther 15: 187-190, 2000.

著者連絡先

(〒 157-8535)
 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 国立成育医療センター特殊診療部
 千葉敏雄

産科と婦人科 別刷

Vol. 73 No. 3 (2006年3月1日発行)

発行所 株式会社 診断と治療社

胎児閉塞性尿路疾患の 周産期管理と治療 (2)

国立成育医療センター特殊診療部 千葉敏雄
同 第二専門診療部泌尿器科 上岡克彦

はじめに

前稿において基礎的な発生、疫学などの概括的解説を行った胎児閉塞性尿路疾患につき、今回はその胎児期画像診断および腎機能の評価法・予後因子、またこれらと並び、胎児期 intervention の鍵となるその胎児・周産期 natural history につき述べてみたい。この領域での近年の進歩を把握することにより、われわれの最終目標である胎児期 intervention につき、その rationale, 適応などがより理解しやすくなると思われる。

胎児閉塞性尿路疾患における画像診断

1. 画像診断手技

閉塞性尿路疾患の胎児診断は主に産科的超音波検査によっており、たとえば、腎盂拡張の画像診断のためには、これまで各種の基準値、すなわち、cut-off diameters が提唱され、axial plane 上 AP (anteroposterior) demension を正常腎で < 4 mm (妊娠 22 weeks 以前) / < 7 mm (妊娠 22 weeks 過ぎ) / あるいは 5 mm (妊娠 5 months) / 8 mm (妊娠 8 months) を上限とするものなどが代表的なものである。また、胎児超音波検査上のいわゆる“enlarged bladder”とは、2nd trimester, 3rd trimester

の各々で、高さ 3 cm, 6 cm を超えるものとされている。

一方、超音波診断に加え近年は、胎児 MRI 検査が有用な情報を与えるものと期待されている(特に、羊水量の顕著な減少時、ないし複雑奇形合併の場合、その他母体脂肪の影響が大きい場合等)。この MRI 診断は、腎・副腎の形態診断に優れ、また、MR urography (スライス厚 20 ミリ、冠状断面) は尿管の全走行も描出しうる。しかし、“enlarged bladder”の MRI による評価においては、膀胱の描出に際し MR 信号の局所的欠損(いわゆる urinary jets による artifact)を生じうる点には十分な注意を要する。

2. 腎・尿路系から得られる画像情報³⁾⁴⁾

どのような情報が診断上有用か?

これまで触れてきた多くの胎児腎・尿路疾患において、各々の画像診断上のポイントを挙げれば以下のようなになる。

まず性別診断が重要である。これは閉塞性尿路疾患の原因病変には明らかな性差をみるものが多いためである(PUV, cloacal malformation は各々、男児、主に女児でみられる)。また、病変の laterality (両側か片側か) や羊水量、それに合併異常の有無にも注意する。次に異常部位の精査が行われる。まず、有用となる

画像情報のうち、最も実際のなものは尿路系の拡張 (urinary tract dilatation) であり、正確な画像情報取得を行う目的は、尿路拡張の部位診断 (upper/lower ないし supravesical/infravesical tract) と尿路異常の成因診断にある。この際、超音波検査による拡張部の動態観察も有用である。たとえば、拡張部に蠕動運動がみられれば水尿管症 (hydroureter) を、また1回の検査中に腎盂サイズに明らかな変動がみられれば、VURを強く疑うことになる。診断を進める過程では、腎尿路における一群の特異的病理所見の存在を認識しておくことは重要である。たとえば、duplex kidneyが疑われる場合は、1) upper moiety, 2) lower moietyにおける合併異常、すなわち、1) 閉塞性病変・尿管異常 (ectopic insertion, ectopic ureterocele), および2) refluxが各々に存在する可能性を検索しなければならない。また、ドプラー血流検査にて臍動脈の骨盤内走行を観察することは、他の所見 (臍下腹壁腫瘤様変化・膀胱描出困難) と併せて bladder (ないし cloacal) exstrophy の診断上有益である。腎自体の情報 (超音波, MRI) としては、その数 (number) / 存在部位 (location) / 実質の厚さ (thickness) ないしエコー反射性 (echogenicity) / 輪郭 (contour) ないし形態 (cross-fusionの有無等) / 大きさ (size) などが重要であり、これによって renal agenesis, pelvic kidney, cross-fused renal ectopia あるいは nephromegaly 等の、より客観的な診断が可能となる。

閉塞性尿路疾患が疑われる場合には、合併異常 (LUTOでは他の異常合併率25%) の有無以外に重要なポイントとは、1) 閉塞の重症度 (grading, hydronephrosis, hydroureter) とその進行に伴って生じる renal dysplastic change の有無, perinephric urinoma / (urinary) ascites の有無, それに、2) 羊水過少を呈する

場合の肺低形成・胎児 deformity のリスク評価である。前者の評価においては、腎実質における嚢胞性病変 (cysts/cystic disease) の有無、特に末梢域の嚢胞形成 (subcortical post-obstructive cysts) の診断等が、胎児尿 sample の生化学的分析・評価 (後述) とともに重要である。閉塞性尿路疾患が下部尿路閉塞による場合には画像上、1) 尿道所見、いわゆる “key-hole sign” (PUVで、超音波画像上拡張してみられる前立腺部尿道)、2) 膀胱所見、そのサイズ・緊張度、壁の肥厚性変化 (thickening/hypertrophy, trabeculation など) の検索が重要である。この下部尿路の画像評価 (尿道閉塞、膀胱壁肥厚等) にあたっては、1) 尿道は、勃起した男児陰茎にて echogenic line として認められる場合を除き、通常は描出し得ないこと、2) 正常では胎児膀胱壁が極めて薄く (特に膀胱拡張時)、實際上描出が困難という事実が有用である。

胎児 hydronephrosis の診断

1. 超音波検査における診断基準

超音波診断による renal pelvis dilatation の診断・評価 (2nd/3rd trimester) は、出生後の臨床経過を予測するうえで有用なものとして³⁾。また、胎児 hydronephrosis の診断は、pelviectasis に caliectasis (calyceal dilatation) を伴えば確実といえる。Sairam ら¹¹⁾ の報告では、midgestationでの腎盂 AP diameter 計測によって、 < 4 mm は正常、 $4 \sim 10$ mm (ないし calyceal dilatation を認めるもの) は疑診例 (mild hydronephrosis)、 > 10 mm は uropathy 症例 (主に reflux) であり、 > 20 mm の場合は大部分が出生後に外科的処置を要していたことから、renal pelvic diameter が > 10 mm の症例は何らかの処置を要する可能性が高いとしている。この報告から、現時点では midgestation において、renal pelvis > 4 mm

の場合は出生後の再評価を、 > 10 mm の場合は出生後精査(含, VCUG)を要するとしている。このことは、AP diameterが10 mm未滿かつcalyceal enlargementを認めない場合は出生後follow-upは不可欠ではなく、一方、10 mm以上あるいはcalyceal dilatationを認める場合には、出生後にVCUGを含めた精査を要することを示すともいえる。

2. 超音波検査による評価の問題点

文献上、出生前の腎・尿路超音波検査には、その臨床的意義において限界のあることが明らかとなっている。Scottらは、pelvic measurementsの臨床的意義は尿路の病態・胎児性別によって異なり、たとえばVUR診断の場合、男児ではこれが有用であるものの、女児では見落としのリスクが大きいと報告している⁶⁾。またAndersonら⁷⁾は、renal pelvic diameterが妊娠中に増加することから、たとえ早期(妊娠23週未滿)に < 10 mmという正常域の値を示していても、出生後に初めて尿路閉塞が顕在化する場面のあることを報告している。同様にBhideら⁸⁾も、出生前超音波検査にて尿路異常を示す比率は、尿路病変の性格に応じて異なり、出生後に尿路系の何らかの手術を必要とした症例の約40%は、胎児超音波検査では正常所見を呈しようと報告している。臨床的には、確かに重度のhydronephrosisやcystic renal dysplasiaが、妊娠後期ないし出生後に初めて顕在化する場面もあり、出生前の腎・尿路超音波検査のsensitivityには十分な注意が必要である。

一方、超音波検査による胎児腎盂の評価には、妊娠中の経時的変化(上記)以外にも注意を要することがある。すなわち、胎児腎盂のサイズは、たとえ正常例であっても検査中に(膀胱の充満度などに応じて)変化するということである(この所見はすでに述べた通り、VUR症例で顕著で診断の根拠となりうる)。また、超音波所見による胎児hydronephrosisのgrade分

類(Society for Fetal Urology)⁹⁾を、胎児期interventionの適応決定にそのまま用いることはできないという点にも注意を要する。その理由は、たとえばdysplasiaを呈する腎においては、低コンプライアンスの腎盂・腎杯が十分には拡張し得ず尿産生量も減少していることから、胎児超音波画像上のhydronephrosisの程度と不可逆性腎障害の進行度との間には必ずしも有意の相関を認めないことにある(なお、一般的にみても、尿路拡張の程度と出生時腎機能障害度には直接的な相関はみられない)。

胎児閉塞性尿路疾患における腎機能と予後評価³⁾

胎児腎機能の評価と予後予測上最も問題となることは、不可逆性腎障害がすでに発症しているのか否かの評価である。それは、このような病態の正確な評価こそが、胎児期intervention(後述)の適応を決めるうえで重要なためである。現時点で臨床的には、以下の二つの評価法が用いられている。

1. 超音波診断

この意味において、超音波検査上最も注目すべき所見は、1)腎皮質辺縁での小嚢胞および2)paranephric urinomaの有無である。これら二つに比べれば、腎echogenicityの増強(従来fibrosisの存在等を反映するとされている)という所見の信頼性は、はるかに低い。

まず、腎皮質辺縁の小嚢胞形成であるが、その存在は腎の不可逆性変化(dysplasia)を示す重要な所見であり、報告によっては、腎dysplasia症例の44%でこの嚢胞形成が認められたとするものもある(ただし同じ報告で、小嚢胞形成を認めない場合の66%にも腎dysplasiaが存在していた点には注意を要する)¹⁰⁾。また、paranephric urinomaの合併例でも、不可逆性の腎障害をすでに伴っているものがあると考えてよい。

これは、paranephric urinomaの成因（腎杯破裂）が、同側の進行性・不可逆性腎障害を背景にしているためである¹³⁾。しかしその一方、胎児 bladder outlet obstructionにおける膀胱破裂・urinary ascitesの合併は、paranephric urinomaとは一応異なるものと評価される。これは、膀胱破裂が、その自然減圧により逆流性腎障害の進行を遅らせ、予後を比較的良好にするともいわれるためである。さらに最近は、胎児腎疾患における腎機能、予後などを、カラードプラ超音波を用いた胎児血行動態評価（腎動脈など）にて検討する試みもなされている¹²⁾。

2. 胎児尿 sampling: その生化学的分析・評価^{2)13)~16)}

胎児尿 sampling 法は、腎機能障害・dysplasiaがある場合には、生理的範囲を超えたNa, Clの尿中排泄により胎児尿はほぼ等張性となり（その機序は不明）、腎障害が進行すればさらに尿中電解質濃度が上昇する（胎児がいわゆる“salt waster”となってくる）という事実に基づいて、胎児腎機能の評価を行うものである。この電解質濃度・浸透圧の分析が提唱されて後、胎児尿の分析項目として β_2 -microglobulin等が付加され、胎児尿 sampling 法は胎児腎機能評価法の一つとして定着してきた。この評価を行うには、うっ滞した膀胱貯留尿ではなく、新鮮な胎児尿の採取が要求される。したがって、初回の穿刺吸引（超音波ガイド下）によりいったん空虚とした膀胱での再貯留尿を、（できれば時間をおいて複数回）穿刺して尿を採取することが望ましい。この胎児尿 sampling 法の背景にある生理学的基礎とは、以下のごときものである。すなわち、胎児腎機能の発達過程においては、経時的な尿産生の増加とともに、正常では尿細管でのNa, Clの選択的再吸収などにより妊娠末期まで胎児尿組成がほぼ一定（すなわち生理的な低張尿）に維持されるということである。したがって、たとえ胎児に尿路閉塞が

あっても、腎より生理的低張尿が産生されている限り、胎児腎の糸球体・尿細管機能は維持されているとも考えられる。ただし、最近の報告¹⁶⁾では、胎児尿 sampling は腎機能障害のリスクがある場合の管理方針決定上は有用なるも、超音波検査にて腎機能障害とすでに診断されている症例にあつては、その結果を確認するものにとどまり、新たに管理方針を左右するものではないとされている点に注意が必要である。

なお、胎児新鮮尿におけるこれら分析項目の基準値は次の通りである: Na < 100 mg/dl, Cl < 90 mg/dl, Osmolality 200 mg/dl, calcium < 8 mg/dl, β 2-microglobulin < 6.0 mg/l, Total protein < 20 mg/dl.

閉塞性尿路疾患の胎児期 intervention の考え方²⁾¹⁷⁾

現時点では、胎児の予後を確認をもって予測する手段は極めて限られており、産科的適応（いわゆる fetal distress など）のない場合に早期分娩を是とする胎児 uropathy の病態も確定されてはいない。したがって、胎児診断の主たる意義は、出生後の検査・フォローアップ・uropathy の管理を最適化し、腎・尿路のそれ以上の障害を避けることにあると考えてよい。

一方、胎児期 intervention は、存在する尿路閉塞が子宮内で腎機能障害を一定程度は悪化させるものの、児生存の可能性が十分ある場合に考慮されるものである。すなわち、1) 拡張した尿路系の減圧により腎損傷を防ぎ、また、2) 羊水量の回復により肺の成長・成熟を促すという2点に、子宮内 intervention の rationale を見出すことができる。これまでのところ、胎児期 intervention の適応となってきた閉塞性尿路疾患は、腎機能がいまだ一定以上存在している両側性水腎症の一部であり、しかも羊水過少を伴うものに集中してきたが、その大部分は実際には bladder outlet obstruction（とくに PUV

症例)であったといえる。胎児閉塞性尿路疾患の natural history からみて、本来予後の良好なものへの対応は出生後 intervention でよく、一方予後不良例では胎児期 intervention が臨床経過を変える可能性がもともと低いことから、胎児期 intervention を施行するうえでの最も大きな課題とは、あくまでそれにより利益の得られる症例をいかに選択するかということにある。

この意味から、明らかな予後不良例を見出すうえで以下の諸点が参考になる。すなわち、胎児閉塞性尿路疾患の予後は、診断時週数(閉塞開始のタイミング、閉塞持続期間)、尿路の拡張度(閉塞の度合い)・拡張部位(閉塞のレベル)、laterality(片側性・両側性)、羊水量・肺低形成の有無、renal dysplasia 所見の有無などにより左右されるということである。その意味するところは、具体的には、特に妊娠20週未満の診断例、両側性の hydronephrosis, hydroureter, 高度羊水過少による肺低形成のリスク例、両側性の嚢胞性 dysplasia 症例などにおいて、予後は明らかに不良となり他の先天性異常の合併はさらに予後を不良にするということである。そこで、胎児腎・尿路の評価に加え、尿路系以外の合併異常につき検討することが重要となるが、そのためには(他臓器系や性別判断の)超音波検査/心エコー検査・MRI検査、ないし染色体検査(含、性別確認;羊水過少で羊膜腔穿刺が困難な場合、拡張膀胱の穿刺採尿ないし臍帯の穿刺採血を行う)等が行われている。

おわりに

本稿では、前回述べた胎児閉塞性尿路疾患の natural history や病態に加え、その診断および予後評価等につき、さらには胎児期 intervention の考え方につき述べた。これらを基に次稿では、胎児閉塞性尿路疾患の胎児期/周産期の管理方針につき、胎児期 intervention (内

視鏡、レーザー治療など)の実際、成績をもまじえて述べてみたい。

- 1) Sairam S, et al.: Natural history of fetal hydronephrosis diagnosed on midtrimester ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 17:191-196, 2001.
- 2) Harrison MR, et al. (eds) In: *The unborn patient*, 3rd ed., 2001, Saunders, Philadelphia, PA, Fetal obstructive uropathy; Johnson MP, pp 259-286.
- 3) Avini FE, et al. (eds) In: *Perinatal imaging*, 2002, Springer, Berlin, Perinatal approach in anomalies of the urinary tract, adrenals, and genital system; Avini FE, et al, pp 153-196.
- 4) Levine D (ed) In: *Atlas of fetal MRI*, 2005, Taylor and Francis, Boca Raton, MR Imaging of the fetal abdomen and pelvis; Dialani V, et al, pp 113-138.
- 5) Aviram R, et al.: The increase of renal pelvic dilatation in the fetus and its significance. *Ultrasound Obstet Gynecol* 16:60-52, 2000.
- 6) Scott JE, Renwick M: Antenatal renal pelvic measurements: what do they mean? *BJU Int* 87:376-380, 2001.
- 7) Anderson N, et al.: Detection of obstructive uropathy in the fetus: predictive value of sonographic measurements of renal pelvic diameter at various gestational ages. *AJR* 164:719-723, 1995.
- 8) Bhide A, et al.: The sensitivity of antenatal ultrasound for predicting renal tract surgery in early childhood. *Ultrasound Obstet Gynecol* 25:489-492, 2005.
- 9) Fernbach SK, et al.: Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction of the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol* 23:478-480, 1993.
- 10) Mahony BS, et al.: Fetal renal dysplasia: sonographic evaluation. *Radiology* 152:143-146, 1984.
- 11) Callen PW, et al.: Ultrasonographic evaluation of fetal paranephric pseudocysts. *J Ultrasound Med* 2:309-312, 1983.
- 12) Iura T, et al.: Hemodynamics of the renal artery and

- descending aorta in fetuses with renal disease using color Doppler ultrasound-longitudinal comparison to normal fetuses. J Perinat Med 33:226-231, 2005.
- 13) Johnson MP, et al.: In utero surgical treatment of fetal obstructive uropathy: a new comprehensive approach to identify appropriate candidates for vesicoamniotic shunt therapy. Am J Obstet Gynecol 170: 1770-1776, 1994.
- 14) Muller F, et al.: Fetal urinary biochemistry predicts postnatal renal function in children with bilateral obstructive uropathies. Obstet Gynecol 82:813-820, 1993.
- 15) Freedman AL, et al.: Use of urinary beta-2-microglobulin to predict severe renal damage in fetal

- obstructive uropathy. Fetal Diagn Ther 12: 1-6, 1997.
- 16) Gobet R, et al.: Renal renin-angiotensin system dysregulation caused by partial bladder outlet obstruction in fetal sheep. Kidney Int 56:1654-1661, 1999.
- 17) 千葉敏雄: 胎児水腎症の診断と治療—胎児閉塞性尿路疾患とその周産期管理. 小児外科 35: 1110-1116, 2003.

著者連絡先

(〒157-8535)
 東京都世田谷区大蔵 2-10-1
 国立成育医療センター特殊診療部
 千葉敏雄

— 訂正とお詫び —

本誌73巻1号掲載の「特集/卒後20年生のスーパーローテイト」[13. 耳鼻咽喉科]73頁の図1に誤りがありました。下記の図のように訂正し、お詫び申し上げます。

正

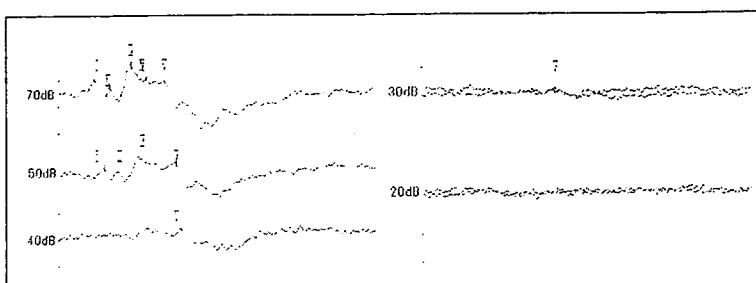


図1 ABR:正常聴力例(3歳女児)

70 dBではI~V波が描出され、30 dBまでV波を確認できる。