

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査に関する研究

研究分担者 北川 博昭 聖マリアンナ医科大学小児外科 教授

研究要旨

国内の周産期母子医療センター、主として新生児科に 2008 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までに尿路閉塞疾患の出生前診断を受けた妊娠 22 週以降の症例で呼吸管理を必要とした症例についてアンケート調査をおこなった。一次調査は 281 施設に郵送し、このうち肺低形成が疑われた 46 施設に二次調査を依頼して 63 症例の解析をおこなった。

閉塞性尿路疾患に伴った肺低形成の一次調査票は 236 施設から回答が得られた(84%)。二次調査は 42 施設が回答(91.3%)し、63 症例が対象となった。この中で胎児治療が施行されたのはわずか 9 例で、残る 54 例中が閉塞性尿路障害を認める症例であった。しかし、本来は肺低形成が認められる症例について解答してあるはずであったが、アンケート用紙の解答結果から、明らかに呼吸障害が認められたのはこの中の 31 例であった。胎児治療症例は非胎児治療症例より早期に尿路閉塞の診断がついており、膀胱拡大などが診断の根拠となっていた。早期診断された症例は早期に治療介入されたが、胎児治療後の症例は、その予後の明かな改善にはつながらなかった。

研究責任者：

北川 博昭
聖マリアンナ医科大学
小児外科 教授

研究分担者：

左合 治彦
国立成育医療研究センター
周産期・母子診療センター センター長
松岡 健太郎
国立成育医療研究センター
病理診断部 医長

田中 守
聖マリアンナ医科大学
産婦人科 教授

石井 桂介
大阪府立母保健総合医療センター
産科 副部長

立浪 忍
聖マリアンナ医科大学
医学統計学分野 准教授

研究協力者：

脇坂 宗親
聖マリアンナ医科大学
小児外科 准教授

早川 昌弘
名古屋大学医学部附属病院
総合周産期母子医療センター病院教授

A . 研究目的

胎児・新生児肺低形成(以下本症)は、先天性横隔膜ヘルニア、先天性嚢胞性肺疾患、胎児胸水、**胎児尿路閉塞性疾患**などに随伴して発症する呼吸器系の希少難治性疾患群である。最重症例の予後は極めて不良で、生後数日で死亡する例も多く、仮に出生後に生命が維持できても、生来呼吸機能が著しく低下しているため、成長発達障害や長期にわたる様々な後遺症を伴うことも稀ではない。いず

れの対象疾患も、胎児治療によって本症の改善が見込まれるが、胎児治療の実施状況は疾患ごとに異なり、わが国で現在どの程度胎児治療の適応症例が存在してどの程度胎児治療が実施されてきたかは明らかでない。本研究の目的は、呼吸器系の希少難治性疾患である本症について、多施設共同研究や全国実態調査を行って診断および治療の実態を明らかにし、各疾患における胎児治療の適応を見極め、今後胎児治療を推進していくための基礎的データを集積することである。

そこでこの度、厚生労働科学研究費補助金の事業として、胎児期に診断された胎児尿路閉塞性疾患の全国調査を行うこととなった。胎児尿路閉塞症はポッター症候群に進行する症例や、肺低形成により出生後の呼吸不全を来すなどの予後不良の症例が見られるが、胎児膀胱 羊水腔シャントにより胎内での治療が有効な症例も存在する。

今回の研究では胎児診断された胎児尿路閉塞性疾患のうちで 22 週以降に分娩した症例で、肺低形成を合併した症例の実態調査をすることを目的としている。そのため、日本周産期・新生児学会、新生児研修施設の基幹施設・指定施設を対象に、症例数と胎児治療の有無、生命予後の調査を行うこととなった。さらに一次調査でご協力の同意を得られた施設を対象に、出生後挿管、人工呼吸管理などの肺低形成を来しうる症例に限定して二次調査票を用いた後方視的観察研究を行った。

B . 研究方法

本調査研究では、呼吸器系の希少難治性疾患群である胎児・新生児肺低形成(先天性横隔膜ヘルニア・先天性嚢胞性肺疾患・胎児胸水・**胎児尿路閉塞性疾患**) (以下本症) に関し、多施設共同研究あるいは全国実態調査を行ってその診断と治療の実態を明らかにし、各疾患における胎児治療の適応基準を定めるとともに、今後胎児治療を推進していくための基礎的データを集積した。

- 1) 一次調査: 出生前診断された胎児尿路閉塞性疾患に伴う肺低形成について、日本における全症例数と胎児治療が実施された症例数、予後に関する調査を国内の周産期センターを対象として実施する。
- 2) 二次調査: 1)の調査で同意の得られた施設を対象に、二次調査票を用いた最近5年間の後方視的観察研究を行う。
- 3) 胎児期の経過(発症妊娠週数、羊水過少の有無、病態の自然歴)、胎児治療(膀胱-羊水腔シャント)の実施状況による生命予後、出生後の呼吸管理法について検討する。
- 4) 観察研究の結果から胎児期の尿路閉塞性疾患の実態を調査し、本症に伴った呼吸不全との関連性、その疾患名、胎児治療の有効性の実態を把握する。

なお、調査票の郵送、回収やデータの管理・集計については、JCRAC データセンター(国立国際医療研究センター 臨床研究センター、代表:田中康博)に委託する。

実際には、国内の周産期母子医療センター、主として新生児科に 2008 年 1 月 1 日から 2012 年 12 月 31 日までに尿路閉塞疾患の出生

前診断を受けた**妊娠 22 週以降の症例で呼吸管理を必要とした症例**についてアンケート調査をおこなった。一次調査は 281 施設に郵送し、肺低形成が疑われた 46 施設に二次調査を依頼した。

【倫理面への配慮】

- (1) 被験者人権擁護について：
各施設において連結可能匿名化を行った上でデータセンターに CRF を送付するため、本研究者は個々の調査施設の診療情報にアクセスすることはできず、個人を同定できるような情報は入手できない。
- (2) 予想される効果及び危険性について：
本研究は介入的臨床試験には該当せず、後ろ向きおよび観察研究であるため、研究対象者に医学的不利益は生じないと考えられる。従って補償については発生しない。
- (3) 他の治療法の有無・内容について：
後ろ向きであるため、他の治療法の有無・内容に関しては問わない。
- (4) 同意を得る方法について：
被験者からの同意は得ないが、当該研究の情報を公開する。また、アンケート等の回答をもって施設担当医の同意とする。

C . 研究結果

今回の調査では、妊娠 22 週以降で呼吸管理を必要とした症例を対象としたが、二次調査で回答を得た 64 例中、呼吸障害「無」と解答した 22 例を除いた呼吸障害が明らかとなった 31 例と比較検討した。

閉塞性尿路疾患に伴った肺低形成の一次

調査票は236施設から回答が得られた(84%)。二次調査は42施設が回答(91.3%)し、63症例が対象となった。この中で胎児治療をおこなったのはわずか9例で、残る54例中、明らかに呼吸障害が認められたと記載のあった**31例**を検討対象とした。

1. 胎児診断時期

胎児超音波検査で閉塞性尿路障害が疑われた症例中、胎児治療をおこなった群と非胎児治療群でその診断時期と予後の関係を下の表に示した(表1)。

表1：閉塞性尿路障害が疑われた時期

胎児治療群

| 診断日 | 合計 | 生存 | 死亡 |
|--------|----|----|----|
| 12-15週 | 2 | 1 | 1 |
| 16-20週 | 5 | 3 | 2 |
| 21-25週 | 2 | 2 | 0 |
| 合計 | 9 | 6 | 3 |

非胎児治療群

| 診断日 | 合計 | 生存 | 死亡 |
|--------|----|----|----|
| 12-15週 | 0 | 0 | 0 |
| 16-20週 | 2 | 0 | 2 |
| 21-25週 | 9 | 2 | 7 |
| 26-30週 | 7 | 4 | 3 |
| 31-35週 | 8 | 4 | 4 |
| 36-40週 | 4 | 4 | 0 |
| 不明 | 1 | 0 | 1 |
| 合計 | 31 | 14 | 17 |

胎児治療をおこなった群では閉塞性尿路障害と診断した、あるいは疑いが持たれたのは20週未満が9例中7例(78%)であった。非胎児治療群では31例中わずか2例(6.5%)と少なかった。(p<0.01 (Fisher 直接確率法：両側))また、胎児治療群は20週以前に診断され、胎児治療がおこなわれた7例中4例は生存した(57%)が、非胎児治療群では20週以前の診断症例は2例とも死亡した。

2. 胎児診断名の詳細

胎児診断名の詳細は非胎児治療群では後部尿道弁が8例、尿道閉鎖症が4例、この他MCDK(多嚢胞性異形性腎)を含む腎形成異常が4例、水腎、水尿管が6例、総排泄腔遺残が5例であった。また、胎児治療群では後部尿道弁が8例で、残る1例は膀胱拡大の診断であった。閉塞性尿路障害で尿道閉鎖症や既に多嚢腎を呈している場合の予後は不良であった(図1)。

3. 胎児超音波所見

初回の胎児超音波検査は、非胎児治療群では羊水過少症で診断されることが多いが胎児治療群では膀胱拡大で診断されることが多かった。出生直前の最終超音波検査では非胎児治療群では羊水過小症が目立ってくるが、胎児治療群では膀胱拡大と羊水過少が診断的特徴となっていた。Potter症候群は最終超音波検査で明らかとなったが、これらは全例死亡した(図2、3)。

図1：出生前情報

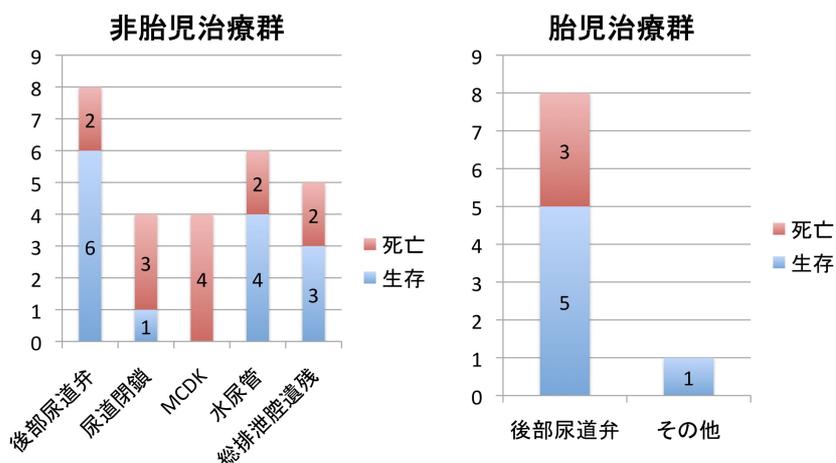


図2：初回超音波所見

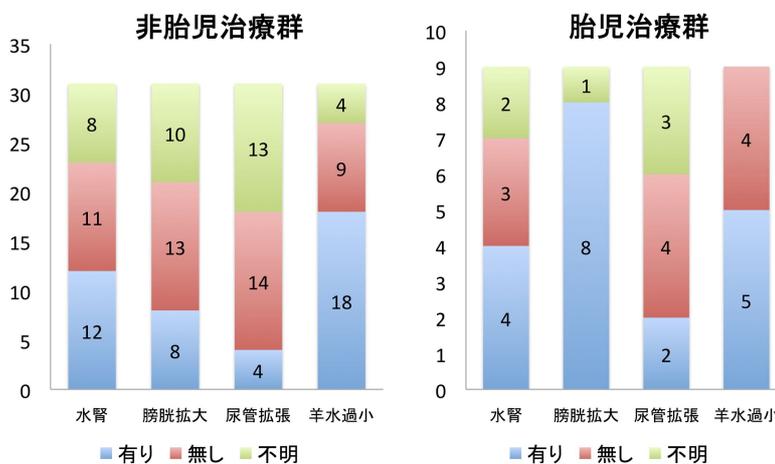
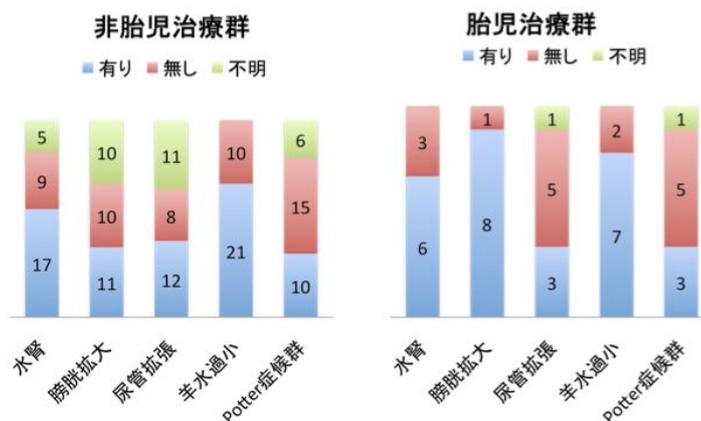


図3：最終超音波所見



4. 最終超音波所見と患児の予後（図4）

出産直前におこなわれた、最終胎児超音波検査で非胎児治療群は21例に羊水過少症が認められた。この中で15例(71%)が死亡した。反面、胎児治療群では羊水注入などの胎児治療をおこなったため、羊水過小症を認めても7例中死亡例は2例(28.6%)にとどまった。しかし、今般は特に胎児治療群の症例数が少ないため、Fisher 直接確率法によるp値(両側)は0.076で、両群間に統計学的な有意差は認められなかった(図4)。

5. Potter 症候群の有無と予後（図5）

Potter 症候群を認めた場合は非胎児治療群と胎児治療群どちらも全例が死亡した。妊娠の数週に伴って羊水過少症の症例数が増加し、Potter 症候群を認めた場合の予後は不良であった。初回超音波検査結果と比較して、最終超音波検査結果の方が水腎症や膀胱拡大、尿管拡張、羊水過少の比率は上昇していた。これは胎児治療群でも同様のことが認められた。(図5)

図4: 最終超音波所見と患児の予後

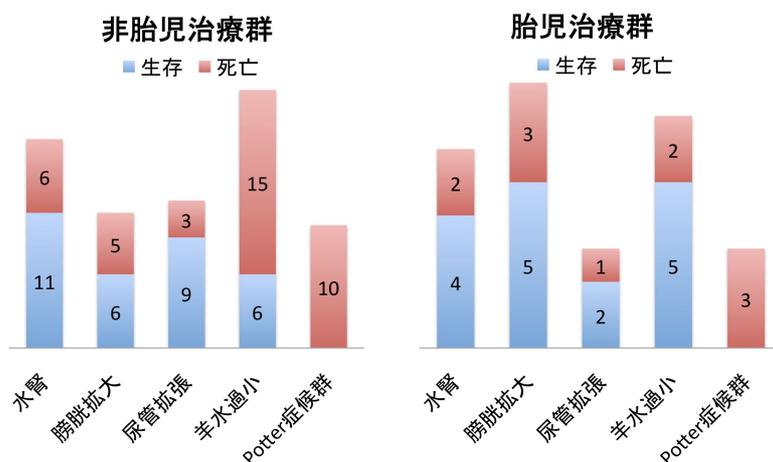
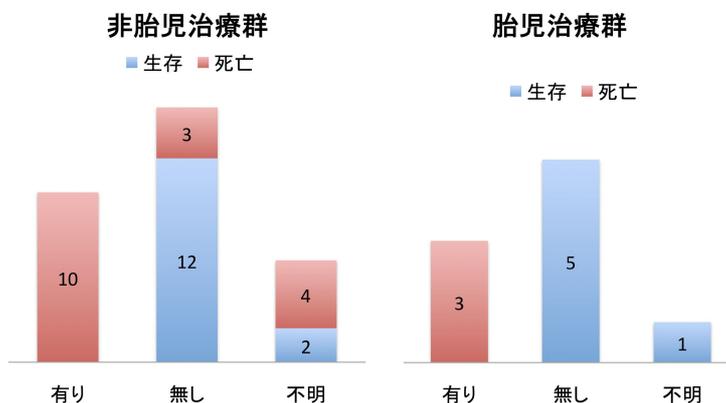


図5: Potter症候群の有無と予後



6. 胎児診断症例と染色体検査施行の有無、および合併奇形について

染色体検査実施の有無は、非胎児治療群では31例中10例(32%)で、胎児治療群では9例中2例(22%)であった(図6)。染色体異常の内訳は21トリソミーが2例、22q11,2欠失症候群が1例に認められた。非胎児治療群の中で、胎児診断された合併奇形は9例でその内訳は大血管および心奇形2例、総排泄腔遺残2例、泌尿生殖器系異常2例、胸郭低形成2例、裂脳症1例であった。胎児超音波検査で異常の認められた9例中6例は死亡した。死亡した症例の内訳は肺低形成2例、心奇形1例、裂脳症1例、総排泄腔遺残1例、水子宮腔症1例であった。胎児診断で合併奇形が認められた症例の死亡率(6/9:67%)と合

併奇形の無い症例の死亡率(8/19:42%)は統計学的な有意差はなかった(Fisher 直接確率法)。

7. 胎児治療の詳細について

胎児治療の詳細について記載する。初回の胎児治療は20±4週で、主として膀胱穿刺がおこなわれた。次に平均22週でおこなわれた第2回目の治療は、膀胱-羊水腔シャント手術であった。治療の3回目はおおむね25週前後で、この時期にシャントが挿入されている症例も認めた。治療の4回目は27±3週で羊水注入がおこなわれていた。その他にあたる治療は、羊水過小症に対する羊水注入であった(図7)。

図6: 染色体検査

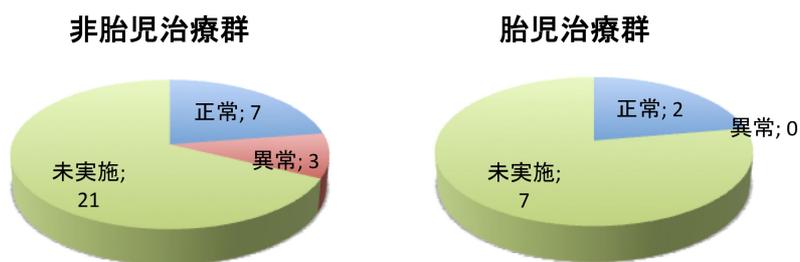
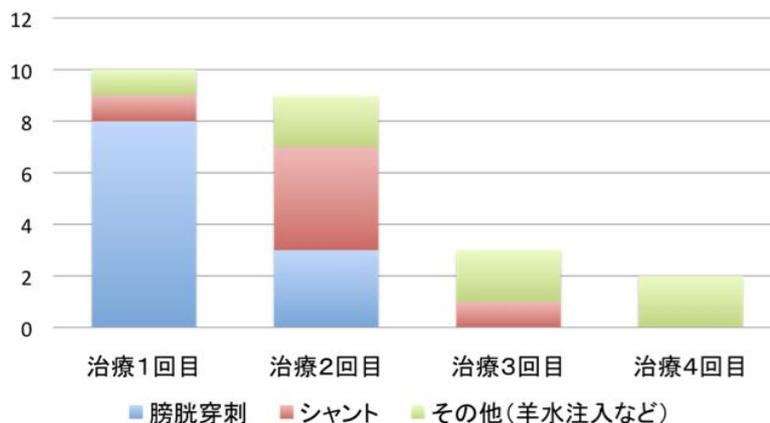


図7: 胎児治療内容



8. 出生時情報

1) 性別

出生時の性別は、男女比がおおむね 1:3 であった(図 8)。これは閉塞性尿路障害の原因に後部尿道弁が多いためと考えられる。女兒では総排泄腔遺残などで尿路の閉塞を伴う症例が散見された。

2) 分娩方法と出生時体重

分娩形態は非胎児治療群では帝王切開症例が 75%を占めていた。また、胎児治療群でもほぼ半数は帝王切開であった。緊急帝王切開の理由は、尿路閉塞の悪化や胎児機能不全などが認められた(図 9)。出生時体重に関して、超低出生体重児は胎児治療群には見られなかった(図 10)。

図8：出生時情報(性別)

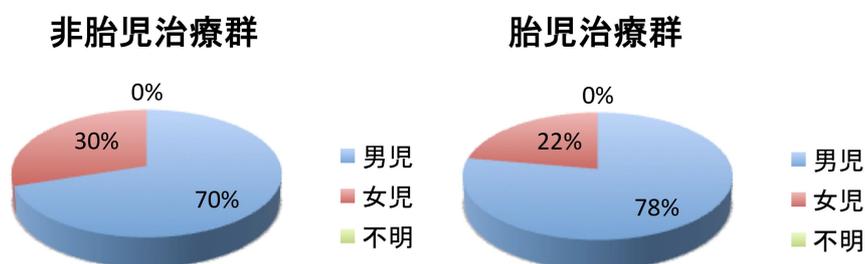


図9：出生時情報(分娩方法)

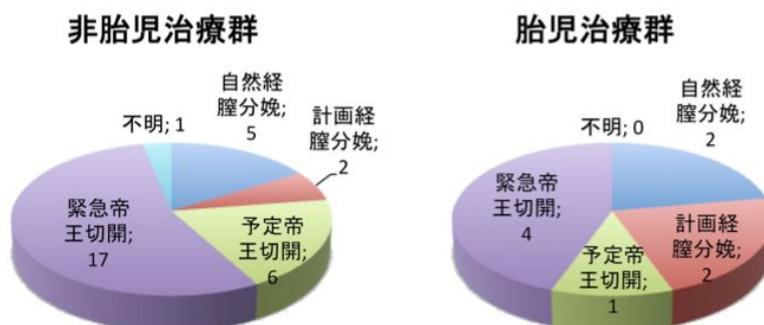


図10: 出生時体重

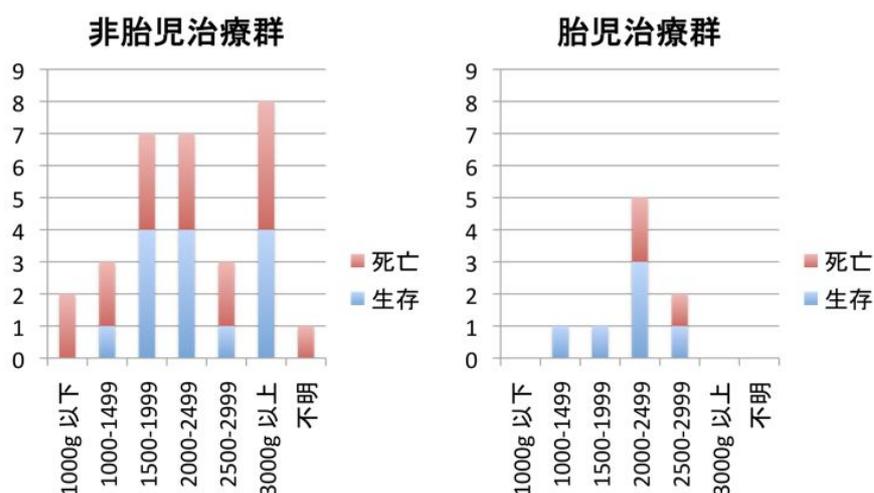
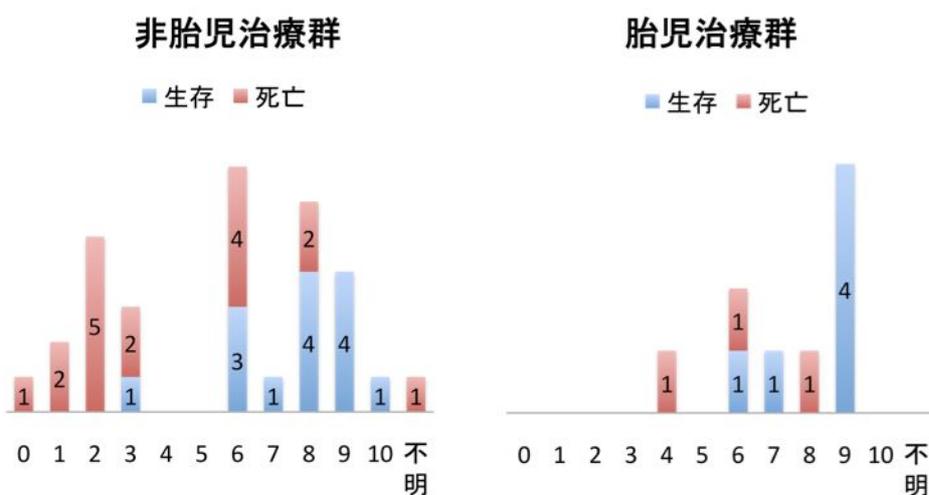


図11: Apgar score 5分



3) Apgar score 5分値と患児の予後

Apgar score に関して非胎児治療群では Apgar 5分5点以下は1例しか生存できなかった。Apgar 1分の値では予後との関連がわからないが、5分の経過で改善が認められない場合の予後は肺低形成と関連してくると考えた(図11)。

4) 呼吸障害の原因と予後

呼吸障害を呈した原因が肺低形成とRDSやTTTNBなどと重複している症例も含まれているが出生時に呼吸障害を認めなかった症例は、閉塞性尿路障害があっても全例生存していた。また、肺低形成が閉塞性尿路障害患者の予後を最も左右する因子であった(図12)。

図12: 呼吸障害の原因

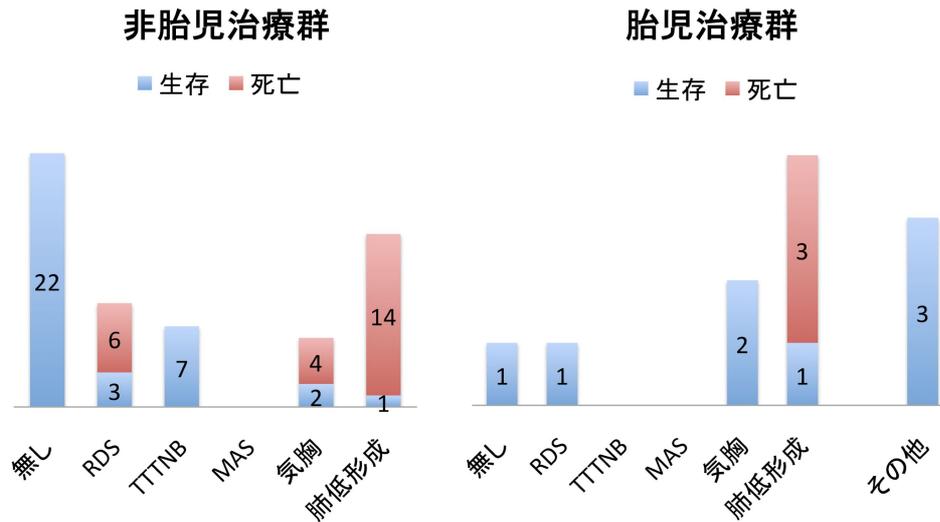
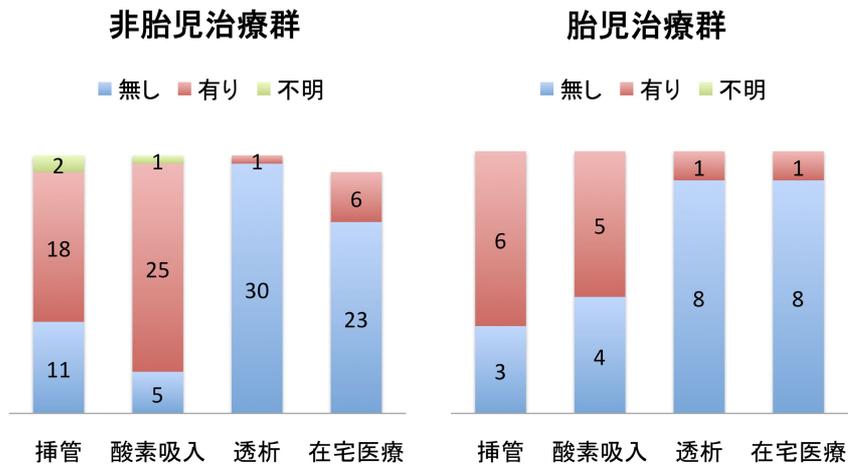


図13: 出生後の転帰



5) 児の転帰

出生後に気管挿管管理が必要であった症例は非胎児治療群で18例(62%)、胎児治療群では6例(66%)であった。この中で気管挿管をしなかった症例は呼吸状態が良かったわけではなく、呼吸不全や合併奇形のために看取りをするために挿管しなかった症例もあった。挿管しない症例で出生当日死亡し

たのが5例で、生後1日で死亡したのが1例であった。非胎児治療群も同様に挿管せずに死亡した2例は、出生当日に死亡していた(図13、14、15)。

死亡症例数は非胎児治療群では31例中17例(55%)であったが、胎児治療群では3例(33%)であった。一見胎児治療症例の予後が良好に見えるが、統計学的な有意差は認め

なかった（Fisher 直接確率法）。死亡原因は呼吸不全が多く、腎不全はわずか1例であった（図15）。閉塞性尿路障害により、羊水減

少が原因となり肺低形成が生じることが死亡原因となるが、胎児治療により明らかにこれを改善する統計学的な有意差は認めなかった。

図14：児の転帰

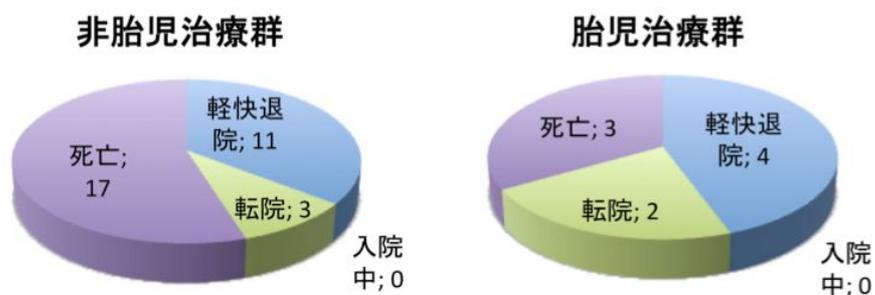
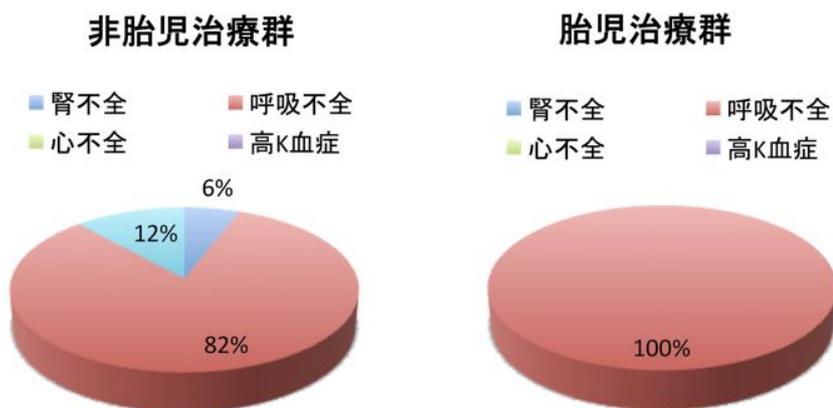


図15：死亡原因



D. まとめ

尿路閉塞疾患の男女比は男児 44 例、女児 17 例、不明 2 例と 7 : 3 で男児に多かった ($p < 0.01$: χ^2 検定)。この中で膀胱穿刺や膀胱羊水腔シャント等の胎児治療をおこなったのはわずか 9 例であった。患児の死亡率は胎児治療をおこなった群は 3/9 (33.3%)で、非胎児治療群では 17/31 (54.8%)であった。2 群間に統計学的な有意差は認めなかった (Fisher 直接確率法)。子宮内胎児死亡 2 例は非胎児治療群に認めた。胎児診断時期は、胎児治療群では 20 週前に 7/9 例 (77.7%)が診断され、うち 3 例は死亡した(胎児治療群、20 週で区切って有意差なし (Fisher 直接確率法))。非胎児治療群では 20 週前に診断されたのは 2/31 例 (6.5%)で 2 例全てが死亡した (非胎児治療群も 20 週で区切って有意差なし (Fisher 直接確率法))。なお、20 週前に診断される割合を胎児治療群 (77.7%)と非胎児治療群 (6.5%)で比較すると、2 群間には統計学的な有意差が認められた ($p < 0.01$ (両側)、Fisher 直接確率法)。

早期診断例は予後不良で、非胎児治療群では 25 週を境として予後が悪い傾向がみられた ($p = 0.057$ (両側) (Fisher 直接確率法))。出生後の Apgar score 5 分 5 点以下もきわめて予後不良であり、非胎児治療群では統計学的な有意差が認められた ($p < 0.01$ (両側) (Fisher 直接確率法))。胎児治療群においても同様の傾向であったが、症例数が少ないため統計学的な有意差は検出されなかった。

Potter 症候群は胎児治療の有無にかかわらず全例死亡した(Potter の有無については、

胎児治療群 ($p < 0.05$)、非胎児治療群 $p < 0.01$ (Fisher 直接確率法(両側))。胎児治療群の個体数は少数であるが、Potter 症候群は全例 ($n = 3$) 死亡し、一方 Potter 症候群でないもの ($n = 5$) には死亡例はない。そのため、この 3 例と 5 例を分割表形式で検定すると、統計学的な有意差 ($p < 0.05$) が認められた。しかしながら、合計 8 例という少数例による検定の結果は、慎重に解釈することが必要であると考え、これについてシミュレーションによる検討も行った。

すなわち、本件対象母集団における死亡率を 33% (胎児治療群の患児の死亡率) と設定し、3 例と 5 例を無作為抽出した場合に前者 3 例は死亡、後者 5 例は生存と分布する頻度を計算した。乱数によるシミュレーションを 100 万回繰り返した結果、3 例は死亡、5 例は生存となる結果の出現頻度は 0.5%未満という低い値で、分割表形式の検定結果を支持するものであった。

死因の多くは肺低形成で胎児治療群では 3 例とも肺低形成で死亡し、非胎児治療群では、出生時に呼吸障害を認めた 17 例の死因は 14 例が呼吸不全、腎不全の合併が 1 例、肝不全の合併が 1 例、死因不明が 3 例であった。

E. 結論

過去 5 年間に閉塞性尿路障害で胎児治療がおこなわれた症例は膀胱穿刺や羊水注入、膀胱羊水腔シャント等を含めてわずか 9 例であった。また、胎児治療がおこなわれた症例は非胎児治療症例より膀胱拡大などが顕著で妊娠早期に胎児診断されていた。尿路閉塞で

羊水過少が進行し、出生直前の胎児超音波で Potter 症候群を呈した場合は全例死亡した。また、胎児治療で羊水注入等をおこなうことで死亡症例数の減少は認められたが、治療症例が9例と少ないため、閉塞性尿路障害に対する胎児治療の有効性は統計学的に証明することはできなかった。閉塞性尿路障害で肺低形成が生じることは確かとなったがこれを防止する方法を見いだすことはできなかった。今後、胎児治療時期や症例の選択が課題となった。

なし

G . 研究発表

1 . 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 北川博昭、石井桂介、松岡健太郎、左合治彦、田中 守、立浪 忍、早川昌弘、脇坂宗親、臼井規朗．胎児尿路閉塞性疾患に関する全国実態調査．第51回日本小児外科学会．大阪市 5月8-10日，2014（予定）
- 2) Hiroaki Kitagawa, Noriaki Usui, Keisuke Ishii, Haruhiko Sago, Kentaro Matsuoka, Mamoru Tanaka, Shinobu Tatsunami, Masahiro Hayakawa. National survey of Fetal intervention for Obstructive Uropathy -Does a vesico-amniotic shunt prevent fatal pulmonary hypoplasia? Annual Congress of Pacific Association of Pediatric Surgeons (47) Banff, Canada, May 24-29, 2014（予定）

H . 知的財産の出願・登録状況

