

(1) 羊水過少・AKI をきたす先天性腎尿路異常 (CAKUT) への対応と予後

【講師】 坂井 清英 (宮城県立こども病院 泌尿器科)

【要旨】

先天性腎尿路異常 (CAKUT : congenital anomalies of kidney and urinary tract) は、小児期末期腎不全の原因疾患の 1/3 を占めるエビデンスがあることから、可及的に早く発見し、治療を要する症例に対して早期に介入することが望まれる。とくに高度の下部尿路通過障害をきたす疾患群は、羊水過少から肺低形成をきたし、きわめて重症度が高い。胎児治療症例も提示して解説する。

【羊水過少をきたしうる CAKUT】

(1) 下部尿路疾患：後部尿道弁、前部尿道憩室／尿道弁、総排泄腔遺残 (水子宮膈)、Prune belly 症候群 など

(2) 上部尿路疾患：先天性水腎症、巨大尿管、尿管異所開口、尿管瘤、VUR などは、一側性の場合、腎不全に陥ることはないが、両側性の場合と単腎に合併する場合にはリスクがある。

【症例】

(1) 左巨大水腎症、ターナー症候群：女児、胎児診断で巨大な左水腎を指摘され、他院で在胎 27 週 5 日の時点で胎児治療がおこなわれた (左腎盂-羊水腔シャント手術)。34 週 2 日,自然分娩にて出生、体重 1843g。生後 3 ヶ月に腎盂形成術を施行した。9 歳の時点で、eGFR=99.1 ml/min/1.73m²、DMSA 腎摂取率は左 12.9% (分腎機能 29.1%)、左 31.5%。水腎側の分腎機能は低い。

(2) プルンベリー症候群：男児、在胎 16 週に胎児診断で膀胱の拡張と両側水腎水尿管、羊水過少が認められ、在胎 17 週 5 日に胎児治療 (膀胱-羊水腔シャント) を施行 (当院倫理委員会にて承認)。36 週 2 日,帝王切開にて出生、体重 2452g。出生後にプルンベリー症候群と判明、両側 VUR IV 度も認められた。尿排出障害に対し間欠導尿を開始し、生後 9 ヶ月の時点で VUR は消失した。4 歳 5 ヶ月の s-Cr 0.30 mg/dl, s-Cystatin C 0.71 mg/l, eGFR=108.7, DMSA 腎摂取率は左 20.1% (分腎機能 42.2%)、左 27.6%で、両腎に多数の瘢痕が認められる。

(3) 前部尿道憩室：男児、在胎 25 週 3 日に胎児診断で膀胱の拡張と左水腎水尿管が認められたが、28 週に膀胱が縮小し胎児腹水が出現した。32 週 1 日に胎児治療 (腹腔-羊水腔シャント) を施行。33 週 3 日,自然分娩にて出生、体重 1903g。VCUG で前部尿道憩室、両側 VUR III 度と診断、生後 1 ヶ月 26 日目に内視鏡手術を施行し、尿道の通過障害は解除され VUR は左 I 度に軽快した。1 歳 4 ヶ月時の s-Cr 0.24 mg/dl, s-Cystatin C 0.86 mg/l, eGFR=113.2,

DMSA 腎摂取率は左 16.7% (分腎機能 40.7%)、右 24.4%、左腎は先天性の低形成腎と考えられる。

【結論】

- ・胎児治療が行われた 3 例では、総腎機能 (eGFR) は正常に保たれているが、腎シンチグラフィでみた皮質障害は顕著であり、胎児治療にも限界があることを示唆する。
- ・胎児超音波検査、MRI は、CAKUT を発見できる有用な診断法であるが、より高い精度で胎児腎機能を評価可能な診断方法が望まれる。

【略歴】

1983 年 3 月 東北大学医学部卒業
1983 年 4 月 東北大学泌尿器科入局
2002 年 4 月 1 日 東北大学附属病院泌尿器科講師
2003 年 9 月 1 日 宮城県立こども病院泌尿器科科長

東北大学医学部臨床教授、弘前大学医学部非常勤講師
琉球大学医学部非常勤講師、ベガルタ仙台チームドクター

専門医等：日本泌尿器科学会指導医、日本腎臓学会指導医
日本小児泌尿器科学会認定医

【文献】

1. Sakai K., et al.: Neonatal urinary ascites caused by urinary tract obstruction: Two case reports. *Int J Urol*, **5**: 379-382, 1998.
2. 坂井清英、他：後部尿道弁の治療と管理の進歩. *小児科* **43**: 486-496, 2002.
3. 坂井清英、他：新生児・乳児期に急性腎不全をきたした先天性尿路疾患の治療と予後. *泌尿器外科* **13**: 245-251, 2000.
4. 坂井清英、他：尿管瘤・尿道弁・尿道憩室に対する内視鏡手術. *Jpn. J. Endourol. ESWL*, **13**: 68-76, 2000.
5. 坂井清英、他：CAKUT の外科的治療とその予後. *日本小児腎不全学会雑誌* **31**: 14-19, 2011.
6. 坂井清英：超音波検査でわかる先天性腎尿路異常 (CAKUT) の診断と治療. *日児腎誌*. **31**: 1-11, 2018.
7. 坂井清英：胎児閉塞性腎疾患に対する胎児治療-胎児鏡手術. *周産期医学* **47**: 539-543. 2017.

8. 「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療ガイドラインの確立」研究班 編：低形成・異形成腎を中心とした先天性腎尿路異常（CAKUT）の腎機能障害進行抑制のためのガイドライン．診断と治療社．東京．2016/10/7 発行．

(2) グルココルチコイド受容体遺伝子多型と極低出生体重児の予後との関連

[講師] 小笠原 啓 (福島県立医科大学 総合周産期母子医療センター
新生児部門)

[要旨]

グルココルチコイドは内分泌において重要な役割を担っており、NICUでも低血圧や慢性肺疾患などに対してハイドロコルチゾンを使用する。成人領域では、グルココルチコイド受容体の遺伝子多型がグルココルチコイド治療に対する感受性を変化させるという報告があるが、新生児領域ではグルココルチコイド受容体に関する報告は少ない。

私は、在胎 30 週未満で出生した早産児のグルココルチコイド受容体の遺伝子多型と児の予後との関連性を検討した。その結果と、ステロイドホルモン測定、晩期循環不全などステロイドに関連する話題を中心に講演させて頂く予定である。

[略歴]

学歴：

- 平成 5 年 3 月 私立高知学芸高等学校卒業
- 平成 7 年 4 月 福島県立医科大学医学部医学科入学
- 平成 14 年 3 月 同校卒業

研究歴：

- ・グルココルチコイド受容体の遺伝子多型が血管透過性に及ぼす影響に関する検討 (平成 27-29 年度科研費：若手研究 B、課題番号 15K19658)
- ・臍帯血中ヒトグルココルチコイドレセプターの発現とステロイド抵抗性に関する検討 (平成 23-25 年度科研費：若手研究 B、課題番号 23791232)
- ・小型カリウム吸着フィルターに関する研究
- ・微量元素 (亜鉛、鉄、銅) の研究

職歴：

- 平成 14 年 4 月 1 日 福島県立医科大学小児科学講座
- 平成 15 年 4 月 1 日 関連病院小児科勤務
- 平成 20 年 4 月 1 日 福島県立医科大学総合周産期母子医療センター
新生児部門助手
(いわき市立磐城共立病院 NICU に出向 2 回)
- 平成 29 年 10 月 1 日 福島県立医科大学総合周産期母子医療センター
新生児部門助教

現在に至る

[文献]

1. van Rossum EF, Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;**59**:333–57.
2. Schreiner C, Schreiner F, Härtel C, Heckmann M, Heep A, Bartmann P, et al. Glucocorticoid receptor gene variants and neonatal outcome in very-low-birth-weight preterm infants. *Neonatology* 2017;**111**:22–9.
3. Ogasawara K, Sato M, Hashimoto K, Imamura T, Go H, et al. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene is associated with refractory hypotension in premature infants. *Pediatr Neonatol* 2018;**59**:251-7.

(3) 新生児呼吸障害に対する私たちの取り組み

[講師] 落合 正行 (九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学講座)

[要旨]

新生児医療では、呼吸障害のみならず、さまざまな疾患に遭遇する機会に恵まれる。その病態生理を考える際に、私は三次元の軸を思い浮かべる。第一の軸は臓器の発生から成長発達までの時間軸である。胎児～早産児～正期産児、小児から成人にかけて、全ての臓器の大きさ・機能とそのネットワークが成熟してゆく。時間軸がさかのぼるほど、その成熟速度が速く、かつダイナミックに変動する。第二の軸は遺伝と環境のバランス軸である。幼弱であるほど環境要因は蓄積されておらず、遺伝力はその病気の発症に大きく影響を及ぼす。したがって、新生児医療では、多彩かつ稀少な単一遺伝子疾患を診療する機会が多い。しかしながら、胎児～新生児においても母体因子や感染等の環境因子に暴露されており、近年の研究では環境が遺伝子発現に影響を及ぼす(エピジェネティクス)ことも明らかになった。第三の軸は胎内と胎外の環境適応の軸である。動脈管や卵円孔など胎児循環で必須の構造は、成人循環では不要となり、遺残することで重篤な障害をもたらす。胎内は無菌環境であり、母体と胎児は互いに免疫寛容状態にあるが、出生後は外界の微生物等と共存し、かつ排除する機能を獲得してゆく。胎児ヘモグロビンは低酸素環境での酸素運搬能に優れているが、出生後に成人ヘモグロビンにスイッチできないとサラセミアとなる。医学教育でしばしば「こどもはおとなのミニチュアではない」、「あかちゃんもこどものミニチュアではない」という文言に触れるが、多彩かつ稀少、かつダイナミックな疾患概念のとらえ方が新生児医療では重要であり、かつ醍醐味ではないでしょうか。

私たち哺乳類は、胎内では臍帯動静脈を介して、胎盤からの呼吸・循環が維持されている。そして分娩を経て、この胎盤循環が途絶することにより肺呼吸に転ずる。すべての新生児にとって、出生後に生き残るためには、まず呼吸をしなければならない。したがって、私たち新生児科医にとって、新生児の呼吸障害は、最初に取り組むべき臨床的課題となる。今回、新生児呼吸障害について、この三次元の軸に基づいて、私たちの取り組みを概説致します。

[略歴]

学歴：

平成 11 年(1999) 3 月 25 日 九州大学医学部医学科卒業
平成 21 年(2009) 2 月 13 日 九州大学大学院医学系研究科生殖発達医学専攻
博士課程修了

職歴：

平成 11 年(1999) 5 月 16 日 九州大学医学部附属病院小児科医員 (研修医)
平成 12 年(2000) 5 月 16 日 大分県立病院小児科・新生児科医員 (研修医)
平成 13 年(2001) 5 月 16 日 福岡市立こども病院・感染症センター小児科医員

平成 14 年(2002) 4 月 1 日	国立病院九州医療センター小児科医員
平成 15 年(2003) 4 月 1 日	同上 小児科医師
平成 15 年(2003) 5 月 16 日	九州大学病院小児科医員
平成 15 年(2003) 10 月 1 日	国家公務員共済組合連合会浜の町病院小児科医師
平成 20 年(2008) 4 月 1 日	九州大学病院小児科医員
平成 20 年(2008) 11 月 1 日	九州大学医学研究院臨床医学部門助教
平成 24 年(2012) 4 月 1 日	九州大学病院助教 (小児科)
平成 25 年(2013) 12 月 1 日	九州大学病院講師 (小児科)
平成 30 年(2018) 4 月 1 日	九州大学大学院医学研究院 周産期・小児医療学 准教授

現在に至る

所属学会等：

日本小児科学会、日本新生児成育医学会（評議員）、日本周産期・新生児医学会
日本人類遺伝学会、日本産婦人科・新生児血液学会（評議員）

(4) 幹細胞を用いた新生児慢性肺疾患に対する新規治療法の開発

[講師] 佐藤 義朗 (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
新生児部門)

[要旨]

新生児医療の進歩に伴い、先進諸国における極低出生体重児の生存率は飛躍的に向上している。しかしながら、新生児慢性肺疾患 (CLD) の罹患率は依然として高率である。CLD は、青年期にまで及ぶ呼吸機能の低下などの呼吸器合併症のみならず、将来の精神運動発達遅滞を引き起こす可能性が指摘されており、極低出生体重児の予後改善には、克服すべき疾患である。しかし、現時点では十分な治療法はなく、新規治療法の開発が急務である。

近年、様々な臓器や疾患に対して幹細胞療法の研究が行われ臨床応用されてきている。我々は、CLD に対する新規治療法として幹細胞療法に注目し、基礎研究に取り組んでいる。

CLD 動物モデルは、生後 24 時間以内の新生仔ラットに 80% の高濃度酸素を 14 日間負荷することにより作製した。この CLD モデルでは、肺泡発達障害などの肺の組織学的異常や肺活量低下などの呼吸機能の低下を認めるのみならず、観血的な測定での右室圧上昇、右心室壁肥厚、肺動脈壁肥厚、肺動脈壁の細胞分裂亢進などの肺高血圧症の所見を呈することを確認している。

このモデルを使用して、マクロファージへの作用を強めた間葉系幹細胞 (7ND-MSC) や、多能性を有し、受傷組織に遊走、組織を修復することが可能とされる Multilineage-differentiating stress enduring cells (Muse 細胞) の静脈内投与の治療効果を検討したところ、両細胞とも、CLD の肺組織障害のみならず、肺高血圧症に対する改善効果も認めた。

上記幹細胞治療では、自家細胞投与ではなく、製剤化し他家細胞での投与を検討している。幹細胞の製剤化ができれば、特別な設備を持たない病院でも点滴投与での治療ができ、再生医療/幹細胞療法を一般医療にすることが可能となる。

本講演では、CLD に対する幹細胞療法に関して、これまでの研究結果、および今後の臨床応用の展望を解説する。

【略歴】

- 平成 9 年 3 月 名古屋大学医学部医学科 卒業
- 平成 9 年 3 月 愛知県厚生連安城更生病院研修医
- 平成 11 年 5 月 同 小児科医員
- 平成 12 年 4 月 神奈川県立こども医療センター新生児未熟児科シニアレジデント
- 平成 14 年 1 月 長野県立こども病院新生児科シニアレジデント
- 平成 14 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科小児科医員
- 平成 14 年 10 月 愛知県厚生連安城更生病院小児科医員
- 平成 16 年 4 月 名古屋大学大学院医学系研究科健康社会医学系小児科学
(博士課程)
- (平成 18 年 1 月 愛知県コロニー心身障害者コロニー中央病院新生児科
非常勤医 併任)
- 平成 19 年 4 月 Center for Brain Repair and Rehabilitation, Institute of
Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg,
Sweden (博士) 研究員
- 平成 21 年 4 月 名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 病院助教
- 平成 22 年 10 月 名古屋大学医学部附属病院 周産母子センター 助教
- 平成 25 年 7 月 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 講師

研究テーマ：新生児難治性疾患に対する幹細胞療法の開発

所属学会：日本小児科学会 小児科専門医 指導医
日本周産期新生児学会 評議員 周産期（新生児）専門医 指導医
日本新生児成育医学会 評議員
日本再生医療学会 再生医療認定医
日本炎症・再生学会
日本神経科学会

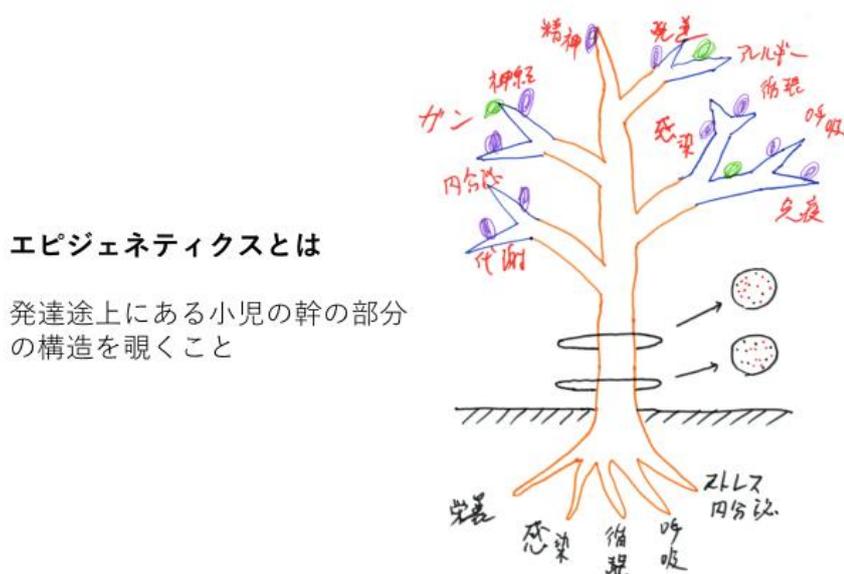
受賞：平成 28 年度日本小児科学会学術研究賞

(5) 分子生物学（ジェネティクスとエピジェネティクス）を用いてこどもの発達を理解しようー新生児科医のよここびー

【講師】 寒竹 正人（順天堂大学附属静岡病院 総合周産期母子医療センター 新生児科）

【要旨】

「DNA塩基配列の変化を伴わない細胞分裂後も継承される遺伝子発現あるいは細胞表現型の変化」を研究する領域をエピジェネティクスと呼ぶ。その機構はDNAプロモーター領域メチル化やヒストンアセチル化などがよく知られている。DOHaD理論の分子基盤と考えられることから胎児・新生児期を扱う新生児科医にとってジェネティクスとともに大切な領域である。



われわれはこのなかでグルココルチコイドレセプター(GR)遺伝子に注目し解析を進めてきた。その理由は15年ほど前からラットにおいてGR遺伝子が出生後の環境によりメチル化を受け、後の仔の行動に影響を及ぼすことが報告されてきたことと、いわゆるHPA軸の活性を制御する分子でストレス反応性のコントロールの中心的役割をもつ重要な分子であると思われたからである。

NICUに入院した児の血清から抽出したDNAを用いてGR1-Fプロモーターと呼ばれる領域のメチル化を解析したところ出生時にはみられなかったメチル化が2か月後には上昇しており、影響する因子は、出生後の副腎不全、子宮内発育不全、出生前ステロイドの不使用、であった。これは子宮内の環境と子宮外の環境が複合的に一つの遺伝子のメチル化に作用していることを意味しており、興味深いとともに今後の解析が待たれる(1)。

またこの領域のメチル化は成人において様々な精神疾患との関連が報告さ

れてきており、NICU 入院児の将来的な発達遅滞を理解する一助となる可能性がある(2)。

【略歴】

昭和 63 年 3 月 千葉大学医学部卒業
昭和 63 年 4 月 千葉大学大学院免疫学入学
平成 4 年 3 月 同大学院卒業
テーマ ; T 細胞抗原レセプター遺伝子の発現制御機構の解析
平成 4 年 4 月 千葉大学医学部附属病院小児科
平成 4 年 10 月 成田赤十字病院小児科
平成 6 年 4 月 松戸市立病院新生児科
平成 12 年 4 月 順天堂大学浦安病院小児科
平成 26 年 8 月 順天堂大学静岡病院小児科・新生児科

専攻領域 : 新生児・発達小児科学

ジェネティクス・エピジェネティクス

【文献】

- (1) Kantake M, et al. Postnatal relative adrenal insufficiency results in methylation of the glucocorticoid receptor gene in preterm infants: a retrospective cohort study. *Clinical Epigenetics* 2018; 10: 66
- (2) Radtke KM, et al. Epigenetic modifications of the glucocorticoid receptor gene are associated with the vulnerability to psychopathology in childhood maltreatment. *Transl Psychiatry* 2015; 5: e571