



重症small for gestational age児における尿道下裂合併症例とその出生時臨床像の検討

芦名, 満理子 ; 藤岡, 一路 ; 福嶋, 祥代 ; 生田, 寿彦 ; 大山, 正平 ; 大久保, 沙紀 ; 山名, 啓司 ; 飯島, 一誠 ; 森岡, 一朗

(Citation)

小児科臨床, 71(2):180-184

(Issue Date)

2018-02

(Resource Type)

journal article

(Version)

Version of Record

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/90006128>





重症 small for gestational age 児における尿道下裂合併症例とその出生時臨床像の検討

あしな まり こ
芦名満理子いく た とし ひ こ
生田寿彦やま な けい じ
山名啓司ふじおかかずみち
藤岡一路おおやましようへい
大山正平いいじまかつもと
飯島一誠ふくしまさちよ
福嶋祥代おおく ぼ さ き
大久保沙紀もりおかいちろう
森岡一朗

要 旨

【背景】妊娠中の胎盤機能不全は胎児発育不全を引き起こす。特に早期より起こった場合、重症の small for gestational age (severe SGA) 児を呈しやすい。一方、妊娠早期の胎盤機能不全は胎盤由来 human chorionic gonadotropin (hCG) 分泌不全の結果、児に尿道下裂を発症することが示唆されている。それゆえ、重度の胎盤機能不全が予測される severe SGA 児に尿道下裂の合併が多いと考えられるが、severe SGA 児における尿道下裂の合併症例やその出生時臨床像をまとめた報告は少ない。

【目的】severe SGA 児における尿道下裂の発症割合と出生時の臨床像を明らかにすること。

【対象・方法】2004年1月から2009年9月までの期間に神戸大学医学部附属病院に入院した新生児のうち、出生時の身長または体重が -2 SD未満の severe SGA の男児 61例を対象とし、尿道下裂の発症割合と出生時の臨床像について後方視的に検討した。

【結果】severe SGA 児 61例中 9 例 (15%) に尿道下裂を認めた。尿道下裂群 ($n=9$) と対照群 ($n=52$) に分け、その出生時臨床像を比較検討すると、在胎週数、出生時体重・身長に有意差はなかったものの、重症仮死の割合 (44.4% vs. 11.5%, $p=0.01$) が尿道下裂群で有意に多かった。

【考察】severe SGA 児が尿道下裂を発症する割合は15%と高頻度であった。severe SGA 児のうち尿道下裂合併例では、重症新生児仮死の頻度が高く、胎盤機能不全の影響が示唆された。

[小児科臨床 71:180,2018]



KEY WORDS

尿道下裂, small for gestational age (SGA), fetal growth restriction (FGR), 重症仮死, 胎盤機能不全

緒 言

胎児発育不全の結果生じる small for gestational age (SGA) 児は死亡率や後障害発生率が高く、また近年、成人期に生活習慣病を発症するリ

スクも高いこともわかってきた。我々は以前より、従来の SGA の定義 (在胎週数相当の -10 パーセンタイル未満) より、より厳しく定義した severe SGA (在胎週数相当の -2 SD未満) の児に着目して、その周産期臨床像および長期予後に

関する検討を報告してきた^{1)~4)}。

これらの検討を通じて、severe SGA 児においては極めて高率に尿道下裂を合併するとの印象を抱くに至った。尿道下裂は陰茎の形態異常を呈する先天性疾患であり、外尿道口の位置により、遠位あるいは前部、中間部、近位あるいは後部尿道下裂に分類される。外尿道口狭窄を合併する一部の症例を除き、通常は排尿機能に異常を認めない一方、近位尿道下裂の症例においては立位排尿や陰内射精に困難を来す場合があるとされる⁵⁾。尿道下裂の有病率は、地域格差が著しいとされる一方、近年欧米諸国からその発症頻度の増加が報告されており、何らかの環境因子の関与が推察されている⁶⁾⁷⁾。本邦においては、その有病率は0.3~0.7%とされているが、Imaizumi らは、我が国においても過去20年間で9.7倍まで増加していると報告している⁸⁾。尿道下裂が生じるメカニズムとしては、遺伝的素因・環境因子・内分泌異常など複数の要因が示唆されているものの、現在まで十分なエビデンスを得るには至っていない⁹⁾。

以前より、低出生体重児に尿道下裂が多いことは報告されており¹⁰⁾、近年の周産期医療の進歩に伴う低出生体重児の救命率の増加が、尿道下裂有病率の増加に影響していると推察される。また一方、子宮内での胎児発育が不全であった場合に、尿道下裂を合併する症例が多いという報告もある¹¹⁾。胎児発育不全 (FGR) と尿道下裂の関連に関しては、胎児の外陰部男性化に必要なテストステロンの分泌が胎生早期においては胎盤由来の human chorionic gonadotropin (hCG) により誘導されるため、FGR を引き起こすような胎盤機能不全の症例においては、胎盤 hCG 分泌も不十分となり、尿道下裂を発症し得るという仮説が提唱されている¹²⁾。そこで我々は、より重度の胎盤機能不全および胎盤 hCG 分泌障害が予測される重症の胎児発育不全症例 (severe SGA 児) においては、尿道下裂有病率がより高率なのではないかとの仮説のもと、以下の検討を行った。

本研究の目的は、severe SGA 児における尿道下裂の疫学を明らかにし、severe SGA 児のうち尿道下裂を有する群と有さない群における周産期

臨床像を比較検討することである。

対象と方法

2004~2009年に神戸大学医学部附属病院に入院した出生時の身長または体重が -2 standard deviation (SD) 未満の severe SGA 児148例を、後方視的に急性期患者情報管理システムデータ (GE ヘルスケア, 東京) から抽出した。はじめに、すべての severe SGA 児を対象として、合併症の頻度を検討した。次に、severe SGA148例から男児61例を抽出し、尿道下裂を有する尿道下裂群 (9例) と、対照群 (52例) につき、周産期臨床像を比較検討した。

周産期臨床像の定義に関しては、既報に基づき、母体因子ありは母体低栄養、妊娠高血圧症候群、全身疾患合併妊娠、薬剤服用、飲酒・喫煙などの既往を認める場合とし、胎盤臍帯因子ありは、臍帯付着異常、胎盤血管腫、胎盤梗塞、臍帯血管異常などを認める場合とした¹⁾。重症仮死は、Apgar スコア 1 分値 3 点以下の場合と定義した。

統計学的検討は、2群の連続変数の比較には Mann-Whitney U 検定を、2群の名義変数の比較には Fisher の直接確率計算法を用いて、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

本研究期間内の全 severe SGA 児における合併症の頻度は、泌尿生殖器疾患 19例 (尿道下裂 9例、鼠径ヘルニア 6例、停留精巣 2例、陰囊水腫 2例)、心疾患 13例 (心室中隔欠損症 5例、心房中隔欠損症 2例、ファロー四徴症 2例、大動脈縮窄症 2例、房室中隔欠損症 1例、肺動脈狭窄症 1例)、頭蓋顔面疾患 4例 (唇顎口蓋裂 3例、小顎症 1例)、食道閉鎖 1例であり、尿道下裂の頻度が最も高かった。

まず、severe SGA の男児61例のうち、尿道下裂を有する尿道下裂群 (9例: 15%) についてその患者背景を検討した (表1)。尿道下裂群では全例で出生時身長 <-2 SD を認めていた。出生時の身長および体重がともに <-2 SD であった

表1 尿道下裂群の患者背景

出生年	経産歴	在胎週数	AS 1 分値	AS 5 分値	体重 (g)	身長 (cm)	頭囲 (cm)
2004	G 1 P 0	37	8	9	2,160	43	32.5
2004	G 0 P 0	29	3	7	738	31	24
2004	G 2 P 1	33	9	9	1,060	38	26.5
2005	G 0 P 0	28	3	5	498	27	22
2005	G 1 P 1	36	3	5	1,775	40.6	30.2
2006	G 2 P 1	35	9	10	1,198	39	29
2007	G 4 P 2	35	9	9	1,592	40	31.1
2008	G 1 P 0	38	8	9	1,774	42.5	31.5
2009	G 1 P 0	40	2	5	2,332	45	32.5

AS : Apgar score, G : Gravida, P : Para

表2 二群間の周産期背景因子の比較

	尿道下裂群 (N = 9)	対照群 (N = 52)	p
在胎週数	34.7 ± 3.9	35.5 ± 4.4	0.38
出生時体重	1,459 ± 627	1,663 ± 636	0.32
出生時身長	38.5 ± 5.9	39.7 ± 6.2	0.43
出生時頭囲	28.8 ± 3.8	29.0 ± 3.8	0.92
身長・体重ともに<-2 SD	7/9	30/52	0.25
Apgar スコア 1 分値	6.0 ± 3.1	7.4 ± 2.2	0.28
Apgar スコア 5 分値	7.6 ± 2.1	8.5 ± 1.6	0.18
重症仮死	4/9	6/52	0.01
胎盤臍帯因子あり	4/9	20/52	0.73
母体因子あり	4/9	19/52	0.65

症例は全9例中7例であり、出生時の身長・体重・頭囲がすべて<-2 SDであった症例は全9例中4例であった。尿道下裂症例の入院は、2004年3例、2005年2例、2006年～2009年各1例であり、検討期間を通じて尿道下裂の増加傾向は認めなかった。

ついで、severe SGAの男児61例を尿道下裂群(9例)と、尿道下裂を有さない対照群(52例)に分けて周産期背景因子を比較検討した(表2)。結果、2群間において、在胎週数、出生時体格(体重、身長、頭囲)に差を認めなかった。周産期臨床像に関しても、胎盤臍帯因子、母体因子の有無に差を認めず、また出生時Apgarスコア1分値、5分値にも差を認めなかった。しかし、重

症仮死の頻度に関しては、尿道下裂群(4/9, 44%)、対照群(6/52, 12%)と尿道下裂群が有意に高かった。

考 察

我が国の一般男児の尿道下裂罹病率は1%未満と報告されているが、本検討で対象とした在胎週数相当の-2 SD未満のsevere SGA男児においては15%と極めて高頻度に尿道下裂を認めていた。

FGRおよびSGAと尿道下裂に関する検討は現在まで複数の報告があり、Gattiらの米国からの報告によると、週数相当の-10パーセンタイル未満で定義した154例のSGA男児のうち、17例

(11%)が尿道下裂合併例であった。また尿道下裂群では対照群と比して胎盤重量、胎児重量が低値であった¹¹⁾。藤本らは2001~2005年までの期間に入院した極低出生体重児(VLBW)男児106例における尿道下裂の有病率を検討し、うち12例(11.3%)が尿道下裂を有していたことを報告した。彼らは胎生早期からの発育遅延児に高いリスクがある可能性が示唆されると指摘し、胎生16週までに複雑な内分泌環境下において完成する外尿道形成に、胎児自身の未熟性あるいは重症発育遅延状態が強く影響を及ぼしている可能性を考察した¹⁰⁾。山崎らは、本邦における尿道下裂児20例を検討し、全員にSGA(-10パーセントイル)を認めたこと、さらにVLBWのSGA男児においては65例中8例(12.3%)に尿道下裂を認め、VLBWにおける尿道下裂とSGAの密接な関係を報告した¹³⁾。これら過去の報告は、SGAを在胎週数相当の-10パーセントイルで定義したものであり、我々の尿道下裂有病率がこれらより高率であった理由は、より重症のsevere SGAを対象とした研究であるからであると考ええる。

尿道下裂の発症要因に関しては、Fischらの疫学的な検討によると、尿道下裂の発症頻度は母体年齢と有意に相関し、カリフォルニア州では母体年齢が35歳以上の場合、20歳未満の場合と比して、重症尿道下裂の発症頻度が50%以上増加していた。彼らは、近年の尿道下裂の増加は出産年齢の高齢化と関係しているのではないかと結論している¹⁴⁾。Hussainらは、三次医療機関に入院した男児6,746例について後方視的に解析し、112例(1.66%)に尿道下裂を認めることを報告した。本検討においても、尿道下裂は10パーセントイル未満のSGA症例に高頻度であった。また尿道下裂の頻度自体が、13年間の間に0.4%→4%と10倍に増加していたことから、彼らは尿道下裂の増加と妊娠早期からの胎児発育不全発症との関連につき、共通の環境因子の影響を考察している¹⁵⁾。一方、Yinonらは、156例の早産FGR(10パーセントイル未満)男児を対象とした検討を行い、30例(19.2%)が尿道下裂を有すると報告した。彼らの研究は、妊娠直後から超音波検査でフ

ォローしていた症例のみを対象としており、尿道下裂の児は妊娠早期(21週:14~31)よりFGR傾向を示していることがわかり、胎盤機能不全との関連が示唆された。胎児の外陰部男性化に必要なテストステロン分泌は、胎生早期においては胎盤由来hCGにより誘導されるため、早期胎盤機能不全では尿道下裂が理論的に生じうる。以上より、彼らはFGRの尿道下裂は胎盤機能不全と関連すると結論付けている¹²⁾。

我々の研究結果からは、尿道下裂を有するsevere SGA児は、尿道下裂を有さない児と比較して重症仮死の頻度が高率であることが明らかとなった。これは、尿道下裂症例における潜在的な胎盤機能不全の存在を示唆する結果である一方、胎盤臍帯因子に関しては二群間で差を認めなかった。この理由としては、本検討が後方視的検討であるため十分な胎盤の病理学的検討が行えていない可能性、また尿道下裂の原因となるような妊娠早期の胎盤機能不全は生下時の所見から評価することが困難な可能性があるかと推察する。本研究成果に基づき、severe SGA児に多発する尿道下裂の病態解明を目指して、母体の妊娠中ホルモン動態の評価も含めた、多施設での前方視的検討を計画している。

結 語

本検討の結果、在胎週数相当の-2SD未満で定義されるsevere SGA児が尿道下裂を発症する割合は15%と極めて高頻度であった。またsevere SGA男児のうち尿道下裂合併例では、重症新生児仮死の頻度が高く、胎盤機能不全の影響が示唆された。

文 献

- 1) 藤岡一路, 森岡一朗, 三輪明弘, 他: 在胎週数相当の-2SD未満のSmall-for-Gestational-Age児の臨床像 単一施設の入院症例における検討. 神緑会学術誌 2012; 28: 73-77.
- 2) Fujita K, Nagasaka M, Iwatani S, et al: Prevalence of small for gestational age (SGA) and short stature in children born SGA who qualify for growth hormone treatment at 3 years of age: Population-based study. *Pediatr Int* 2016; 58:

372-376.

- 3) Kato T, Mandai T, Iwatani S, et al. : Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age. *Brain Dev* 2016 ; 38 : 188-195.
- 4) Nagasaka M, Morioka I, Yokota T, et al. : Incidence of short stature at 3 years of age in late preterm infants : a population-based study. *Arch Dis Child* 2015 ; 100 : 250-254.
- 5) 杉多良文 : 【乳幼児健診でみつける外科系疾患】乳幼児健診において外から見てわかる疾患 尿道下裂. *小児科診療* 2012 ; 75 : 237-241.
- 6) Carmichael SL, Shaw GM, Lammer EJ : Environmental and genetic contributors to hypospadias : a review of the epidemiologic evidence. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2012 ; 94 : 499-510.
- 7) Baskin LS, Ebberts MB : Hypospadias : anatomy, etiology, and technique. *J Pediatr Surg* 2006 ; 41 : 463-472.
- 8) Imaizumi Y, Yamamura H, Nishikawa M, et al. : The prevalence at birth of congenital malformations at a maternity hospital in Osaka City, 1948-1990. *Jinrui Idengaku Zasshi* 1991 ; 36 : 275-287.
- 9) Hashimoto Y, Kawai M, Nagai S, et al. : Fetal growth restriction but not preterm birth is a risk factor for severe hypospadias. *Pediatr Int* 2016 ; 58 : 573-577.
- 10) 藤本隆夫, 加部一彦, 中野玲二, 他 : 極低出生体重児と外科疾患 極低出生体重児に急増する尿道下裂 その特徴と周産期背景因子. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2005 ; 41 : 825-830.
- 11) Gatti JM, Kirsch AJ, Troyer WA, et al. : Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. *BJU Int* 2001 ; 87 : 548-550.
- 12) Yinon Y, Kingdom JC, Proctor LK, et al. : Hypospadias in males with intrauterine growth restriction due to placental insufficiency : the placental role in the embryogenesis of male external genitalia. *Am J Med Genet A* 2010 ; 152A : 75-83.
- 13) 山崎 肇, 山崎 明, 永山善久 : 尿道下裂合併新生児と子宮内胎児発育遅延との関連. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2006 ; 42 : 25-29.
- 14) Fisch H, Golden RJ, Libersen GL, et al. : Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 2001 ; 165 : 934-936.
- 15) Hussain N, Chaghtai A, Herndon CD, et al. : Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. *Pediatrics* 2002 ; 109 : 473-478.

Increased incidence of hypospadias in severs small-for-gestational age infants

Mariko Ashina, Kazumichi Fujioka, Sachiyo Fukushima,
Toshihiko Ikuta, Shohei Ohyama, Saki Ookubo,
Keiji Yamana, Kazumoto Iijima and Ichiro Morioka

Department of Pediatrics, Kobe University Graduate School of Medicine

☆ ☆ ☆ ☆ ☆ ☆