

201024109A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

総排泄管残存症における生殖機能の実態調査：

生殖機能保持・向上のための治療指針の作成に向けて

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 大須賀 穰

平成23(2011)年 5月



## 目次

### I. 総括研究報告

- 総排泄管残存症における生殖機能の実態調査：生殖機能保持・向上のための治療指針の作成に向けて . . . . . 1  
大須賀 穰

### II. 分担研究報告

1. 総排泄腔奇形術後晩期の生殖系問題に関する文献調査；どこまでが明らかにされているか . . . . . 5  
黒田 達夫
2. 産婦人科の立場から . . . . . 10  
武谷 雄二  
上妻 志郎  
大須賀 穰
3. 小児外科の調査から . . . . . 57  
金森 豊  
寺脇 幹
4. 総排泄管残存症の当事者と家族が抱える心理社会的問題 . . . . . 65  
佐々木 司

### III. 研究成果の刊行物・別刷

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総括研究報告書

総排泄管残存症における生殖機能の実態調査：生殖機能保持・向上のための  
治療指針の作成に向けて

研究代表者 大須賀 穰 東京大学医学部附属病院 講師

研究要旨

総排泄管残存症は稀な疾患で、排尿・排便機能ならびに生殖機能を障害する。なかでも、生殖機能障害の実態に関してはこれまで全く研究がなされておらず、対策が著しく遅れている。今回の研究では、はじめに本疾患に関する知見を総括するために詳細な文献レビューを行ったが、結果として文献がきわめて少なく情報が限定されていることが明らかとなった。そこで、本疾患における生殖機能の保持・向上のための治療指針作成の基盤として、本疾患の実態を明らかにするために全国的なアンケート調査を実施した。その結果、本疾患は月経流出路障害をはじめとして多彩な生殖機能障害を呈していることが明らかとなった。これらに対処するためには思春期前からの産婦人科・小児外科の密な連携と、生殖機能保持のための早期からの薬物療法を併用した管理が必要と考えられた。術式と生殖機能に関しては、多くの症例で頻回の手術が施行されており、術式もきわめて多彩であったため一定の傾向を見出すことはできなかった。また、腔狭窄による性交障害が多数例に認められ、妊娠症例は極めて少数であった。精神面においては、患者・家族は将来の生殖機能に不安を抱くなど精神的問題を体験していることが少なくなく、十分な説明と精神的ケアを含めた対応の必要性が示唆された。最後に、本研究により本疾患の希少性が再確認され、症例を集積した研究の重要性が強く認識された。

分担研究者

武谷 雄二 東京大学医学部附属病院・教授  
上妻 志郎 東京大学医学部附属病院・教授  
金森 豊 東京大学医学部附属病院・准教授  
寺脇 幹 東京大学医学部附属病院・助教  
黒田 達夫 国立成育医療センター・医長  
佐々木 司 東京大学教育学部・教授

研究協力者

甲賀かをり 東京大学医学部附属病院・助教  
小高哲郎 東京大学医学部附属病院・助教  
鈴木 完 東京大学医学部附属病院・助教  
加藤聖子 順天堂大学医学部・准教授  
赤穂先生 都立駒込病院・医長  
稲井彩 東京大学医学部附属病院・医員

## 1. 総排泄腔奇形術後晩期の生殖系問題に関する文献調査；どこまでが明らかにされているか（総説）

総排泄腔奇形のなかで、最も多く見られる病型は、直腸・肛門、膣、尿道が分離せずに会陰部に一孔のみみられるタイプで、小児外科領域では「直腸総排泄腔瘻」型（以下本症）と呼ばれている。本症に対して修復手術を受けた症例は、世界的にも漸次、成人化して生殖年齢に達してきているが、成人期の生殖系の問題に関する報告は非常に少なく、欧米のセンター施設から限定的な報告が出されているに過ぎない。ここでは、文献検索を中心に情報を収集して、特に生殖系の問題について検討した。海外文献に関しては米国の Pubmed 掲載の論文で、1990 年以降の原著形式または症例報告形式の文献を検索した。同様に国内の文献では医学中央雑誌掲載の文献を検索した。本症術後の生殖機能に関する記載がみられる主要な報告は英文で 7 件みられ、本症術後に帝王切開による分娩例が世界的には少数例見られること、経膣分娩も可能であった症例があることが明らかにされている。一方、1990 年代から普及しはじめた Total Urogenital Mobilization による修復症例の生殖機能は、期待されているものの、導入後まだ評価できるだけの時間が経っておらず、これからデータ収集が必要であることも示唆された。ただ、全体に言えることは個々の症例の病型や手術術式などの詳細情報が示されていないものがほとんどであり、将来的な治療指針を策定してゆく上で必要な情報は極めて限定的であった。

## 2. 産婦人科の立場から

今回、本疾患における生殖機能の保持・向上のための治療指針作成の基盤として、本疾患の実態を明らかにするために産婦人科の立場から全国的なアンケート調査を実施して解析をおこなった。一次調査は全国の主要な産婦人科施設 354 施設に行った。43 施設で本疾患の経験があったため、ケースカード記入をこれらの施設に依頼したところ、24 施設から合計 33 症例分の有効な回答を得た。解析の結果、本疾患は重複子宮、双角子宮をはじめとして、多様な子宮と膣の奇形を伴っていた。排尿・排便機能修復のための手術術式は多岐にわたっていたが、生殖機能との一定の関連性は認めなかった。月経流出路障害は半数以上に認め、これ関連する月経困難症や子宮内膜症を多く認めた。膣に関しては狭窄の頻度がかかなり高く、造膣術以外に膣拡張術を必要とした症例が 3 割を超えていた。結婚・出産に関しては、性交障害などの問題を抱えているせいか既婚率は低かった。妊娠例は 3 例あり、うち 2 例が帝王切開による分娩を経験していたが、妊娠・出産に至る症例が少ないことが再確認された。本研究結果より、本疾患における生殖機能保持のためには、思春期前からの産婦人科・小児外科による学際的な管理が必要と考えられた。最後に、本研究により本疾患の希少性が再確認され、症例を集積した研究の重要性が強く認識された。

## 3. 小児外科の調査から

本疾患の現状を知るために全国的なアンケート調査を行い、最終的に 32 施設から 91 例分の調査票を回収できた。本疾患の分類として高位のものが多く、総排泄管の長さ

としては、3 cm以上と 3 cm未満がほぼ同等であった。乳幼児期の膣の異常として多くの症例で膣狭窄が認められた。手術術式は PSARP, 腹仙骨会陰式、腹会陰式が比較的多く見られたが、それ以外も含め多岐にわたっていた。経時的な流れとしては従来法(仙骨会陰式や腹会陰式)から Pena による PSARP に変更される傾向があったが、排便スコアで評価する肛門機能には有意差がなかった。また、このような術式の変化によって、手術時期については早まる傾向にあるものの有意差はなかった。膣形成については、肛門形成と同時にやる場合、それとは別に幼児期にやる場合、月経開始前にやる場合、そして月経開始後に留血腫などの症状が出てからやる場合の 4 通りが存在した。婦人科的障害としては月経流出路障害の頻度が高く、全例が急性腹症としての症状を呈していた。これらの流出路障害の部位は卵管、子宮、膣などまちまちであった。このように婦人科的問題を抱えている症例が多いにも関わらず、必ずしも婦人科への橋渡しがうまくいっておらず、carry over 症例、lost follow も少なくなかった。

#### 4. 総排泄管残存症の当事者と家族が抱える心理社会的問題

本研究では総排泄管残存症の当事者とその家族が抱える心理社会的問題について当事者を担当する医療関係者へ質問紙調査を行った。このような調査はこれまでに類をみないものと考えられる。結果として、本疾患の治療経験がある国内の産婦人科および小児外科の計 92 施設から 48 例の回答が得られた。回答者の職種は医師 47 人、看護師 4 人、心理士 1 人であった。これら医療

者側が当事者やその家族が精神的に悩みや不安を抱えていると感じたケースは全体の 4 分の 3 に達した。実際に当事者や家族から医療者が受ける相談としては排泄の問題が一番多かったが(7 割以上の当事者・家族から)、「将来への不安」や「気持ちの落ち込み」に関する相談を受ける例も 65% と 44% に及んだ。また、性交症、妊娠など性に関する悩み、月経に関する不安など生殖機能に関する問題もかなりの数でみられた。ただし、こうした問題について医療者から専門家に依頼・相談したケースは少なく、11 例にとどまった。本調査から、総排泄管残存症の当事者・家族の多くが心理社会的に大きな悩みを抱えており、今後は精神科医・心理職・ケースワーカーなど専門職との連携をはじめとする、サポート体制の整備が課題であることが示唆された。

#### 5. 結論と今後の課題

本疾患は多彩な生殖機能障害を呈していることが明らかとなった。月経流出路障害に起因する急性腹症、月経困難症、子宮内膜症が多く症例で認められ、これらに対処するためには思春期前からの産婦人科・小児外科の密な連携と、生殖機能保持のための早期からの薬物療法を併用した管理が必要と考えられた。また、ほとんどの症例で頻回の手術が施行されていたことより、本疾患が非常に難治であることが明らかとなった。今後、新術式を含めた術式の改良が必要である。さらに、膣狭窄による性交障害が多数例に認められ、妊娠症例も極めて少数であったこととも関連して、患者・家族が将来の生殖機能に不安を抱くなど精神的問題を訴えるものも多いため、十分な

説明と精神的ケアを含めた対応が必要と考えられた。以上、要約すると本疾患患者の生殖機能の保持・向上のために以下の3点が重要課題と考えられる。

1. 思春期前からの小児外科医・産婦人科医の密な連携と、月経開始後に予想される諸症状への対策が必要である。
2. 患者・家族の生殖機能に対する不安などに対して、十分な説明と早期からの精神的ケアが必要である。
3. 本疾患に対してより優れた術式の開発が必要である。

分担研究報告書

**総排泄腔奇形術後晩期の生殖系問題に関する文献調査；どこまでが明らかにされているか**

分担研究者 黒田 達夫 国立成育医療センター 外科医長

**研究要旨** 直腸総排泄腔瘻術後の生殖機能、妊娠、分娩に関する情報を海外ならびに本邦の論文報告の中で検索した。情報発信源の施設は限定され、個々の症例の詳細な記載が得られない報告も少なくなかった。1990年以降、本症術後の生殖機能に関する記載がみられる主要な報告は英文で7件みられ、本症術後にて帝王切開による分娩例が世界的には少数例見られること、経膣分娩も可能であった症例があることが明らかにされている。一方、1990年代から普及しはじめたTotal Urogenital Mobilizationによる修復症例の生殖機能は、期待されているものの、導入後まだ評価できるだけの時間が経っておらず、これからデータ収集が必要であることも示唆された。これらの情報を総合して治療指針を策定することと同時に、こうした晩期の問題に対する医療サービスの提供体制整備も求められていることが明らかにされた。

**A. 研究目的**

直腸肛門奇形（以下本症）は出生約5000人に1人の頻度とされる代表的な小児外科疾患であるが、総排泄腔奇形はその中でも最も修復が難しいとされる病型である。発生的には本症は胎生4-12週頃の総排泄腔の分離不全が原因であり、その後の直腸肛門・泌尿・生殖器系原器の形成課程が障害される。総排泄腔奇形には、分離不全の総排泄腔が外反した総排泄腔外反症（男児、女児）、鎖肛を伴わない泌尿器系・生殖器系のみ分離不全である総排泄腔遺残（女児のみ）なども含まれるが、最も多く見られる病型は、直腸・肛門、膣、尿道が分離せずに会陰部に一孔のみみられるタイプで、小児外科領域では「直腸総排泄腔瘻」型（以下本症）と呼ばれている。本症に対して修復手術を受けた症例は、世界的にも

漸次、成人化して生殖年齢に達してきているが、成人期の生殖系の問題に関する報告は非常に少なく、欧米のセンター施設から限定的な報告が出されているに過ぎない。本研究班では、本症の修復手術後晩期の生殖機能や諸問題について、文献検索、全国調査など、多角的に情報を収集し、それに基づいて今後の本症に対する治療指針策定の基盤を整備することを目的としている。このうち、特にこの分担研究では、文献検索を中心に情報を収集し、世界的にみて、本症術後の生殖系の問題についてどこまでが明らかにされているかを明らかにすることを目的とした。

**B. 研究方法**

1. 文献検索の範囲

海外文献に関しては米国のPubmed 掲載

の論文で、1990年以降の原著形式または症例報告形式の文献を検索した。同様に国内の文献では医学中央雑誌掲載の文献を検索したが、会議録は、症例の重複も少なからずみられるために除外した。

## 2. 検索情報

今回の対象症例は、直腸総排泄腔瘻の症例に限定し、生殖機能や生殖器系の問題を中心に、思春期以降の排便、排尿などに関する情報を収集した。

## C. 研究結果

### 1. 生殖器の諸問題および妊娠・分娩

今回の検索で、本症術後晩期における生殖器系問題に関する記載のみられた主要文献は、英文で7編検索された。これらを含む晩期成績関連の文献をセッション末にリストアップする。

直腸肛門奇形、特に高位病型術後の性機能の問題は全症例の30%程度にみられる。特に男性では、ほぼ半数の症例に射精機能などの障害がみられると報告される。本症のように泌尿生殖器の重大な形成異常を合併した場合は、修復術式そのものも関連して性交困難の大きな要因となる。

本症術後の遠隔期の成績や臨床像に関して、まとまった症例数の検討を行った報告は海外、本邦ともに限定される。

最も大きなシリーズの報告は、BostonのHendrenら<sup>1)</sup>の報告で、24例の成人化症例中17例は性交を経験し7例は出産したと報告している。Hendrenの修復術式は、直腸・肛門、膣、尿道を外科的に分離し、生後にみられる総排泄腔を固有尿道として利用し、直腸・肛門は背側へ貫通させて肛門を再建していた。さらに膣に関しては、皮

膚のフラップや尿貯留で拡張した子宮(hydrometrocolpos)のフラップによるチューブで、会陰と子宮を繋いでいた。Hendrenらのシリーズの妊娠、出産例について、個々の膣再建の方法や直腸盲端の位置などに関する詳細情報は示されていない。ただし、本症術後の分娩モードに関して、Hendrenらのグループは34週で経膣分娩させた1例を報告しており<sup>2)</sup>、本症の場合、多期的な手術の既往がある症例が多く、帝王切開が必ずしも安全でないため、可能なかぎり経膣的な分娩を考慮すべきだとしている。

より新しくPenaはtotal urogenital mobilizationによる修復を提唱した。この術式は背側の直腸は外科的に総排泄腔より分離されるが、尿道と膣は分離が極めて困難であり、これを不分離のままにして、総排泄腔の共通管の下面を切開して会陰・膣前庭を再建する術式である。この術式では膣機能再建に関して良好な結果が期待されているが、術後症例の多くがまだ成人期に達しておらず、いまだ晩期治療成績の検証には至って居ない。Penaらは2004年に自験例339例中122例でこの術式を行ったと報告している<sup>3)</sup>が、晩期の生殖機能に関するデータは示されていない。これ以前の術式では膣狭窄が17例、尿道腔瘻が19例で見られたとしており、晩期の生殖臓器の問題として指摘されている。

本邦からの報告では、女性における性機能に関して、Iwaiら<sup>4)</sup>は直腸肛門奇形症例長期フォロー症例11例中9例で正常の月経を認め、5例が結婚、うち4例で出産に成功したとしているが、本症に関する特異的な報告ではない。



泌尿器科の立場から膣再建術式を論じた報告もみられる。London の Burgu ら<sup>5)</sup>は本症 12 例を含む 63 例のシリーズを報告し、やはり膣狭窄が最も重要な問題としているが、妊娠や分娩に関するデータは示されていない。

このほかにも 症例数は限られるが、本症術後の妊娠・出産例の報告が散見される。ユーゴスラビアから Ljubic ら<sup>6)</sup>は経膣分娩を報告しており、イタリアから Maruotti ら<sup>7)</sup>は 34 週で帝王切開により出産させた症例を報告しているが、いずれも 1 例報告である。

本症術後の晩期の問題について、自施設の藤野も、成長に伴って骨盤臓器が 6 歳～7 歳以降に低い位置に下降する症例があることを報告している。

## 2. 排便に関して

本症に限定して排便機能を論じた報告は検索しえなかった。これは、排便に関係する直腸・肛門の形成状況が、本症の個々の症例で異なり、一括して論じられないことによる。高位型直腸肛門奇形の成人化後の排便機能が完全に正常たり得ない事は 1990 年代より多くの報告で指摘されている<sup>8)9)</sup>。さらに仙骨奇形や脊髄係留・脂肪腫などを合併した場合、排便・排尿の機能予後が不良である事は良く知られる。一方で、諸家の報告で加齢による排便機能の改善が指摘される。排便機能をスコア化した評価では、思春期以降は一般生活にほとんど支障ない“良好な排便機能”の範疇に入る症例は 18-41%に増加し、84%が現状に満足しているとする報告もある<sup>10)</sup>。その半面で、排便に関する問題が、異性との交渉の意欲や機会を失わせているとする指摘もみられ

る。多くの文献が、便失禁の問題が社会活動上の大きな障害になっていることを指摘している<sup>8)10)</sup>。失禁やトイレの問題は特に外出の障害となっているとする指摘もある。Rintara ら<sup>9)</sup>は本症術後の 85%の症例が排便機能障害により社会活動に支障を来しているとしている。

## 3. 排尿障害

本症では複雑な外科的修復を要し、長期成績として尿路変更や導尿管管理を要する症例も多い<sup>11)</sup>。神経因性膀胱や排尿障害は、成人期以前より本症管理上の重要な問題である。泌尿器系合併症の要因としては、上部・下部尿路の形成異常、仙骨奇形や脊髄係留などに伴う神経因性膀胱、さらに直腸肛門奇形の修復手術時における神経損傷などが挙げられる<sup>12)13)</sup>。

<上記で引用された臨床研究報告>

- 1) Hendren WH: Cloaca, the most severe degree of imperforate anus, experience with 195 cases. *Ann Surg* 228:331-346, 1998
- 2) Greenberg JA, Hendren WH: Vaginal delivery after cloacal malformation repair. *Obstet Gynecol* 90:666-7, 1997
- 3) Pena A, Levitt MA, Hong A, et al: Surgical management of cloacal malformations: a review of 339 patients. *J Pediatr Surg* 39:470-479, 2004
- 4) Iwai N, Deguchi E, Kimura O, et al: Social quality of life for adult patients with anorectal malformations. *J Pediatr Surg* 42:313-317, 2007

- 5) Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, et al: Long-term outcome of vaginal reconstruction: comparing techniques and timing. *J Pediatr Urol* 3:316-320, 2007
- 6) Ljubic A, Sulovic V, Stankovic A, et al: Cloacal dysgenesis and vaginal delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 22:417-418, 1993
- 7) Maruotti G, Del Bianco A, D'Apollito A, et al: Outcome of pregnancy in patient with cloacal dysgenesis. *Minerva Ginecol* 56:167-170, 2004
- 8) Hassink EA, Rieu PN, Brugman AT, et al: Quality of life after operatively corrected high anorectal malformation: a long-term follow-up study of patients aged 18 years and older. *J Pediatr Surg* 29:773-6, 1994
- 9) Rintala R, Mildh L, Lindahl H: Fecal continence and quality of life for adult patients with an operated high or intermediate anorectal malformation. *J Pediatr Surg* 29:777-80, 1994
- 10) Hassink EA, Rieu PN, Severijinen RS, et al: Are adults content or continent after repair for high anal atresia? A long-term follow-up study in patients 18 years and older. *Ann Surg* 218:196-200, 1993
- 11) Rink RC, Herndon CD, Cain MP, et al: Upper and Lower urinary tract outcome after surgical repair of cloacal malformation: a three decade experience. *BJU Int* 96:131-134, 2005
- 12) Boemers TM, de Jong TP, van Gool JD, et al: Urological problems in anorectal malformations. Part 2: functional urologic sequelae. *J pediatr Surg* 31:634-637, 1996
- 13) Hong AR, Acuna MF, Pena A, et al: Urologic injuries associated with repair of anorectal malformations in male patients. *J pediatr Surg* 37:339-344, 2002

#### D. 考察

わが国の小児外科はすでに半世紀の歴史を刻んでおり、国内でも本症の術後にそれぞれに問題を抱えつつ成人化した症例が増加している。しかしながら世界的にみても時間的、地理的に広汎な範囲を網羅した長期経過観察の報告は見られず、多くは各施設レベルの調査報告に留まる。特に、本症術後の遠隔期における生殖器系の諸問題や、妊娠・分娩に関する報告は、極めて少ないことが再度、確認された。これは、本症の治療が高度に専門的であり、欧米の数箇所のセンター施設以外に、報告が出ないことが原因であると思われる。加えて、これらの報告では、個々の症例の病型や手術術式などの詳細情報が示されていないものがほとんどであり、将来的な治療指針を策定してゆく上で必要な情報量は極めて限定的であった。小児外科の視点からみると、本症の中にもいくつかの病型が含まれ、比較的修復が容易で膣の再建がほとんど不要なものから、膣再建が極めて困難な症例までみられる。実際に、代用結腸や子宮フラップ

を用いた大規模な膣再建後の生殖機能の評価は、症例数が少ないこともあり、現状ではほとんどされていない。

こうした中で、膣自身に外科的な干渉をほとんど行わない Total Urogenital Mobilization は、本症に対する新たな修復術式として期待されている。導入後の時間が短いため、術後の遠隔期の治療成績に関するデータは、本研究を含めて今後、収集してゆく必要がある。自施設の藤野らの観察では、固有尿道と膣が総排泄腔の共通管に合流する位置は、加齢により下降して行く症例があり、これは Total Urogenital Mobilization の有用性をさらに示唆する。

本症術後に直腸肛門の機能障害のみならず、泌尿生殖系、脊髄神経系などの合併症を抱える症例は多い。このうち、性機能障害は近年に至ってようやく詳細な報告が散見されるようになってきた。こうした問題を抱えつつ成人化した症例に対して、十分な社会活動や円満な性生活を送ることができるよう治療や支援を行う事は極めて困難な実情である。世界的にも、成人期へキャリアオーバーされた諸問題に対する治療体制の整備は遅れていることが指摘されている。治療指針の整備と同様に、成人期まで含めた総合的な治療や医療サービスの提供体制成人期における諸問題につき概説した。

の構築は、今後の重要な課題であると考えられる。

## E. 結論

本症術後の生殖機能、妊娠、分娩に関する情報を海外ならびに本邦の論文報告の中で検索した。情報発信源の施設は限定され、個々の症例の詳細な記載が得られない報告も少なくなかった。これらの情報を総合して治療指針を策定することと同時に、こうした晩期の問題に対する医療サービスの提供体制整備も求められていることが明らかにされた。

## F. 健康危険情報

該当事項なし

## G. 研究発表

1. 関連の論文発表 なし
2. 関連の学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

分担研究報告書

産婦人科の調査から

分担研究者

東京大学 医学部 産科婦人科 教授 武谷雄二

東京大学 医学部 産科婦人科 教授 上妻志郎

東京大学 医学部 産科婦人科 講師 大須賀穰

研究協力者

東京大学 医学部 産科婦人科 助教 甲賀かをり

**研究要旨**

総排泄管残存症は稀な疾患で、排尿・排便機能ならびに生殖機能を障害する。なかでも、生殖機能障害の実態に関してはこれまで全く研究がなされておらず、対策が著しく遅れている。今回、本疾患における生殖機能の保持・向上のための治療指針作成の基盤として、本疾患の実態を明らかにするために産婦人科の立場から全国的なアンケート調査を実施して解析をおこなった。その結果、本疾患は多様な子宮と膣の奇形を伴っていた。排尿・排便機能修復のための手術術式は多岐にわたっていたが、生殖機能との一定の関連性は認めなかった。月経流出路障害は半数以上に認め、これ関連する月経困難症や子宮内膜症を多く認めた。膣に関しては狭窄の頻度がかかなり高く、造膣術以外に膣拡張術を必要とした症例が3割を超えていた。結婚・出産に関しては、性交障害などの問題を抱えているせいか既婚率は低かった。妊娠例は3例あり、うち2例が帝王切開による分娩を経験していたが、妊娠・出産に至る症例が少ないことが再確認された。本研究結果より、本疾患における生殖機能保持のためには、思春期前からの産婦人科・小児外科による学際的な管理が必要と考えられた。最後に、本研究により本疾患の希少性が再確認され、症例を集積した研究の重要性が強く認識された。

**A. 研究目的**

総排泄管残存症は、胎生期に直腸・膣・尿道が分離されないまま出生する、直腸肛門奇形の中でも最も修復の難しいとされる先天性疾患である。多くの症例で、修復術後

も、排便・排尿・生殖機能が障害され、患者（患児）の生活の質（Quality of Life, QOL）が著しく障害されていることが知られてきた。

本疾患に伴うこれら諸問題のうち、排

便・排尿機能に関しては、出生直後からの生命維持に直結する問題でもあり、これまでに、小児外科領域において術式の改良や患児への生活指導法の改善がはかられ、患児のQOLの向上に寄与してきた。一方、生殖機能に関しては、少なくとも思春期を迎えるまでは患者（患児）のQOLと直結する問題とはならないこと、さらに性交渉・妊娠・分娩に関する諸問題に関しては、その内容のデリケートさや小児外科でのフォローアップが途絶えがちであることから、これまでに諸外国の報告も含め、本症の生殖機能について着目した経時的検討、さらにその成績の臨床指針へのフィードバックがなされることは一切なかった。産婦人科領域においても、本疾患の希少性（約出生2万対1）より、集約的解析が行われることは全くなく、当然その知見が小児外科領域にフィードバックされる機会も皆無であった。

このような現状をふまえ、今回我々は、本邦での本疾患の患者（患児）の病型・医学的介入・予後（排尿、排便機能・生殖機能）の実態把握を目的に、全国の主要病院（詳細後述）の産婦人科および小児外科を対象に実態調査を行うこととした。このなかでも本稿では産婦人科施設を対象とした実態調査について説明する。

産婦人科施設を対象とした実態調査は、生殖機能に関する問題のなかでも、これまでの症例報告・シリーズ報告などから推測された以下の問題点について重点的に行った。

①生殖器奇形に起因する婦人科合併症

②性交渉・妊娠・分娩への影響

③本症が生殖機能に与える（与えうる）影響に起因した心理・社会面問題

①生殖器奇形に起因する婦人科合併症：本疾患は重複子宮などの子宮奇形を高頻度に合併するといわれる。また病型・術式によっては腔狭窄をきたすことも多いとされる。両者より、本疾患では月経血流出路に狭窄がおきやすいことが予想される。すなわち、本疾患は初経発来後に月経血の流出障害がおき、子宮・卵管・腔留血腫やそれともなう急性腹症・月経困難症・子宮内膜症・骨盤腹膜炎を合併しやすいと考えられる。しかしそれらに関する集約的検討は国際的にも行われたことがない。本調査はこれらの婦人科合併症の実態を明らかにすることを目的とした。

②性交渉・妊娠・分娩への影響：性交渉に関しては上記のように腔狭窄に関連して障害が起こりうると考え、その頻度、奇形の種類との関係、術式との関係、について明らかにしたいと考えた。妊娠・分娩に関しては、上述のような生殖器奇形およびそれに起因する合併症が不妊症・流産・早産の原因、および分娩障害となりうると考え、それらの関係を明らかにすることを目的とした。

③本症が生殖機能に与える（与えうる）影響に起因した心理・社会面問題：上述の生殖機能の障害、すなわち月経に伴う障害、性交障害、挙児困難（やそれらの可能性）など、が患者（患児）の心理・社会面に大きく影響を及ぼすことは想像に難くない。本調査ではこれらの問題を吸い上げることが目的としたアンケート調査も実施した。



## B. 研究方法

本研究は東京大学医学部倫理委員会の承認（審査番号 3153、平成 22 年 9 月 2 日承認）を受けた上で施行した。すべての研究段階において氏名・生年月日など個人が特定されうる情報が各施設外に漏出することがないように計画した。さらに、症例情報は各医療機関の責任者が連結可能匿名化し、コード対応表（各医療機関の ID と本研究の ID の対応表）も各医療機関の責任者が責任を持って厳重に保管するよう指示した。

### 1. 一次調査

全国大学医学部附属病院産婦人科および全国周産期センター、計 354 施設を対象とした。これら対象施設に、まず一次調査として総排泄管残存症の症例の診療経験の有無をたずねた。期間は 1990 年以降現在までとした。具体的には資料 1 および資料 2 を郵送し、ファックスによる返信を要請した。

### 2. 二次調査

一次調査で回答を得た 43 施設を対象とした。二次調査では症例ごとに必要な情報が記入できるような case card を用意した（資料 3）。これを資料 4、5 とともに各施設に送付し、各施設の担当者が各症例を連結可能匿名化した上（資料 5）で、症例ごとに case card（資料 3）を完成させ、分担研究者に返信する、という形式をとった。

二次調査の調査内容は資料 3 の通りである。

#### <患者背景／病型分類>

生年月、総排泄管残存症の分類（高さ、管の長さ）子宮奇形のパターン、重複腔の有無、腔狭窄の有無に関して回答を依頼した。

また前医の有無も尋ねた。

#### <治療歴>

これまでの手術歴、薬物治療歴を尋ねた。不妊治療などを行っている場合はその詳細についても尋ねた。

#### <月経関連>

初経年齢、月経血流出障害の有無、その滞留部位を尋ねた。またこれまでの症例報告などで問題提起されている月経血滞留による急性腹症既往の有無についても尋ねた。さらにそれに関連する長期的予後として月経困難症の有無、月経血の腹腔内への逆流が原因とされている子宮内膜症の有無についても詳細に調査した。

#### <性交渉・妊娠・分娩関連>

腔狭窄に関連して性交障害の有無についても尋ね、婚姻状況についても回答を依頼した。また妊娠・分娩症例に関しては、不妊症の有無と治療法、妊娠の方法と転帰、分娩様式と転帰について尋ねた。

#### <心理・社会面の問題>

患者本人もしくは家族から受けた心理・社会面に関する質問や相談に関する調査（資料 3：8-10 ページ）も施行した。この部分に関しては直接診療に関わった医療従事者であれば、看護師なども含めて回答可とした。なお、この問題の解析に関しては、分担研究者の佐々木に依頼し別稿にまとめた。

### 3. 小児外科施設からの調査結果とあわせた横断的経時的解析

産婦人科施設からの case cards を小児外科施設からの case cards と照らし合わせ、同一症例の有無を調査した。また小児外科施設からの回答で紹介先の産婦人科施設の明らかとなっている症例に関しては、当該の

産婦人科施設に問い合わせを行い、経時的情報を得るべく努力を行った。

## C. 研究結果

### 1. 一次調査

一次調査を依頼した産婦人科施設 354 施設のうち 240 施設より回答を得た（回答率 67.8%）。このうち 43 施設（17.9%）で症例経験ありとの返信を得た。

### 2. 二次調査

二次調査を依頼した 43 施設のうち 24 施設から回答を得た（55.8%）。一次調査で症例ありとの返信があったにも関わらず二次調査の協力が得られなかった施設の理由は、診療録保存期間以前の古い症例で、詳細調査が不能であるため、というものがほとんどであった。

24 施設の内訳と、施設ごとの症例数は表 1 の通りである。全体で 43 症例分の回答を得た。この 43 症例のうち、月経発来前の症例 6 症例、内容から総排泄管外反症と思われる症例 4 症例を除いた 33 症例分のデータを今後の解析に用いた。本章の最後に症例一覧表を示す。

以下に結果のまとめを示す。

#### <患者背景>

患者年齢は 13 歳から 46 歳、平均 25.1 ± 8.1 歳（±標準偏差）であった。前医ありが 21 例（63.6%）で、なし（院内の小児外科からの紹介）が 11 例（33.3%）を大きく上回った（図 1）。

#### <病型分類>

総排泄管遺残症の病型分類では高位 10 例（30.3%）、中位 3 例（9.1%）、低位 2 例（6.1%）、不明と答えた症例が 18 例（54.5%）

であった（図 2）。総排泄管の長さでみると、3 cm 以上は 10 例（30.3%）で 3 cm 未満が 3 例（9.1%）で、これについても不明と回答したものが 20 例（60.6%）にのぼった（図 3）。子宮奇形のパターンに関しては多様性がみられ（図 4 参照）、I. 子宮低形成/欠損 2 例（6.1%）、II. 単角子宮 2 例（6.1%）、III. 重複子宮 12 例（36.3%）、IV. 双角子宮 14 例（42.4%）であり、正常と答えた症例は 1 例（3%）のみ、言い換えれば有効な回答のあった症例の 96.8%になんらかの子宮奇形を認めた。重複腔については、あり 7 例（21.2%）、なし 22 例（66.7%）、不明 4 例（18.2%）であった（図 5）。腔狭窄に関しては、あり 19 例（57.6%）、なし 6 例（18.2%）、不明 8 例（24.2%）であった（図 6）。またこれらの因子（高さ・長さ・子宮奇形パターン・重複腔の有無・腔狭窄の有無）間の相関をみたところ、一定のパターンは認められず、この疾患の多様性があらためて明らかになった。

#### <手術種類/根治術>

乳幼児期に行われた根治修復術の術式についても多岐にわたっている（表 2）。大きく分類すると

- 1 人工肛門のみ（根治術なし）：4 例
- 2 仙骨会陰式：11 例（うち posterior sagittal ano-recto-vagino-urethroplasty, PSRVUP, Pena's 法 9 例）
- 3 腹会陰式：5 例
- 4 腹仙骨会陰式：2 例
- 5 直腸肛門形成+S 状結腸利用造腔術：1 例
- 6 分類不能、その他、不明：10 例

となった。根治術の行われなかった症例はすべて 1960、1970 年代の出生であり術式

の進化が推察される。根治術施行時の年齢は多くが1歳前後であったが、5歳時、10歳時がそれぞれ1例ずつみられ、これはいずれも1960、1970年代の出生症例であり、これからも術式の変遷が推察された。1989年にPenaにより報告されたposterior sagittal ano-recto-vagino-urethroplasty, PSRVUP, 別名Pena's法(1)は、本邦でも1988年から施行されてきており、1990年代には主流となっている。一方、同じくPenaが1997年に発表したTotal urogenital mobilization法は、膣や尿道の血流が保たれ生殖機能予後の向上が期待される術式であるが、発表されてからまだ年数が浅いことから、本研究の対象のなかには、本術式を施行された症例は認められなかった。

#### <月経関連>

初経年齢は12.3±1.5歳(平均±標準偏差)であり、これはgeneral populationの平均と同等であった。相応の年齢になっても月経が発来していない、という症例は今回検討した群には認めなかった。月経血流出路障害は、あり15例(45.4%)、なし12例(36.3%)と半数以上に月経血流出路障害を認めた(図7)。また月経血滞留による急性腹症の既往は、12例(36.3%)に認められた(図8)。特に、月経血流出路障害を認めた15例に着目するとその中の12例(80%)に急性腹症の既往があり(図9)、月経血流出路に障害があることで、初経時に月経血滞留による急性腹症を起こす可能性が非常に高いことがわかった。月経血流出路障害のあった15例に関しては、月経血滞留を起こした場所についても検討した。内訳は、子宮だけが5例、卵管だけが3例、

以下膣だけ、膀胱だけ、子宮と卵管、膣と子宮、膣と子宮と卵管、子宮と腹腔内、卵管と腹腔内がそれぞれ1例であった(図10、図11)。ここで、月経血流出路障害の有無およびその部位と、生下時の子宮奇形パターン・膣狭窄の有無との関連も検討したが、必ずしも一定の相関はみられなかった。このことは生下時の所見からは生殖機能の予後判断が困難であること示唆した。一方月経困難症は、ありが15例(45.5%)、なしが14例(42.4%)、不明4例(12.1%)となっており(図12)、特に、月経血流出路障害のあった15例に限って検討すると12例(80.0%)に月経困難症を認めており(図13)、月経血流出路障害の存在は、血液滞留による単発的な急性腹症の原因となるだけでなく、慢性的・長期的に継続することで月経困難症の原因となることも明らかになった。同じように、月経血の腹腔内への逆流が原因で発症するといわれている子宮内膜症の合併は全体で、あり6例(18.2%)、なし15(45.5%)例、不明12(36.4%)例であり(図14)、有無の明らかな症例を対象にすると28.6%に子宮内膜症が合併することになり、general populationでの罹患率である数%をはるかに超える合併率であることがわかった。

#### <手術種類/膣に対する処置>

膣に対する処置として、総排泄管遺残症の根治術に伴って一期的に行われた症例は除き、独立した手術または処置として施行されたものに関して検討した(表3)。造膣術は9例に対して行われていた。年齢は2-6歳5例と10-12歳3例の二峰性を示した(1例は23歳に腸瘻根治術にあわせて施行)。2-6歳で行われている症例では単に予定的

造腔術を尿路・腸管修復とは別に二期的に行っている症例と、合併する尿路・腸管異常の修正と同時に行われている症例の2パターンがあった。後者も初経前に予定的に月経血流出路確保の目的で造腔術を施行している症例と、初経後に月経血滞留を起こしてから準緊急的に流出路確保目的で行っていると考えられる症例があった。一方、腔拡張術（腔口形成術、腔中隔切除術、腔粘膜癒着剥離術、腔閉鎖部切除術、狭窄部解除術、狭窄部切開術を含む）は12例に施行されていた。年齢は12歳から28歳にわたるが、すべて初経後に行われていた。合併する月経血滞留の解除術の一環として準緊急的に施行されている場合と、性交渉を考慮して性交開始年齢の前に予定的に施行されている症例があるようである。いずれにしても、12例中8例は腔形成術後の再狭窄の解除であった。また3例では腔拡張術を2回以上施行されており、5回の拡張術を受けた症例が2例あった。本調査では『手術歴』として調査したが、おそらく自己ブジーなどによる狭窄解除を加えるとさらに高頻度に行われていると考えられる。

<その他初経以降の生殖器に対する介入>

留膿腫、留血腫に対する外科的・内科的介入は明らかなもので計14症例に施行されていた（表4）。外科的介入としては（重複あり）、卵管／卵巢あるいは附属器切除が8例、副角子宮摘出が4例、子宮腔吻合が2例、ドレナージが4例に施行されていた。内科的介入としては（重複あり）GnRHaが2例に、経口避妊薬、プロゲステロンが計3例に投与されていた。なかには、poly-surgeryの結果30歳代で重複子宮の両側とも摘出となった症例、初経時より17

年間GnRHa療法を続けている症例などがあったが、これらはいずれも1970年代生まれの症例である。

<性交渉・妊娠・分娩関連>

婚姻状態については、既婚が6名（18.2%）、未婚が26名（78.9%）となっており、既婚率は低かった（図15）。性交障害については、あり7例、なし10例、不明15例、不妊症はあり4例、なし5例、不明24例と、いずれも未婚者が多いために不明であるという回答が多かったが（図16）、潜在的に性交障害や不妊症といった問題をもつ患者は多いと考えられる。既婚者6名のなかでは2名に挙児があり、3名に不妊症があった（図17、図18）。

不妊症ありとの回答を得た4名に関しては、その原因として3例が卵管因子、1例は子宮因子（子宮腔と腔の連絡欠如）であった（図19）。この4名の中で不妊治療が行われているのは1例のみで、卵管因子に対して補助生殖医療（体外受精胚移植）が試みられている（図20）。

今回の検討した症例で妊娠経験を持つ症例は以下の3例のみであった（表5）。

症例番号13 1回経妊0回経産（重複子宮：自然流産x1）

症例番号14 3回経妊2回経産（重複子宮：骨盤位にて帝王切開x1、反復帝王切開にて帝王切開x1、自然流産x1）

症例番号19 3回経妊2回経産（重複子宮：自然流産（染色体異常）x1横位にて34週にて帝王切開x1、反復帝王切開にて帝王切開x1）

これらはすべて自然妊娠であり、残念ながらこれらの症例はいずれも周産期センターからの報告で、乳幼児期の病型・術式に

関しては、前医の特定自体も不可能であるとのことで詳細は不明であった。

### 3. 小児外科施設からの調査結果とあわせ た横断的解析

産婦人科施設より回答を得た 33 症例の case cards を小児外科施設より回答を得た症例の case cards と照らし合わせた。紹介先病院、生年月より 33 症例中 11 症例が小児外科施設からの報告症例と合致した。これらの症例はすべて同一施設の小児外科から産婦人科へ紹介となった症例であった。今回の調査では全国大学医学部附属病院産婦人科および全国周産期センターを対象としたため、それ以外の産婦人科施設を受診した場合は調査対象に含まれなかった可能性がある。一方今回の産婦人科施設を対象とした調査で明らかになった分娩症例は、個別に問い合わせを行ったにもかかわらず、すべて前述のように乳幼児期の情報を得ることは出来なかった。言い換えれば、本症に罹患した患児が成長し、移転などを理由に成人後他の医療機関の産婦人科を受診した場合は、乳幼児期・小児期の診療経過などの情報が産婦人科医に十分提供されていないという可能性が浮き彫りになった。

一方、小児外科施設より回答を得た症例のなかで、分娩に至ったとの情報を得た 2 例 (1 例は 1980 年以前に初診の症例であったため統計には含めず) に関しては、分娩施設を追跡し、下記の情報を得た。

症例① 低位、3 cm 未満、子宮奇形パターン不明。会陰式肛門形成術後、膣狭窄あり軽い性交障害あり、25 歳結婚、自然妊娠、26 歳分娩 (骨盤位にて満期に帝王切開)

症例② 重複子宮、腹会陰式肛門形成術後。

月経血流出路障害なし。35 歳より 1 年間不妊治療。36 歳人工授精 (排卵する側の子宮に授精) にて妊娠、妊娠 14 週子宮頸管無力症に対してマクドナルド縫縮術施行、妊娠 37 週予定帝王切開術 (適応: 重複子宮) にて分娩。その後も第二子希望にて人工授精を行い、43 歳 hMGhCG 人工授精にて妊娠に至るも流産となり、それ以降受診せず。

### D. 考察

まず、今回の産婦人科施設を対象とした本調査では、総排泄管遺残症の病型分類情報に関しては不明と答えられた症例が多かった。これは回答を依頼した医師が産婦人科医師であったために、乳幼児期の診療録調査に限界があった可能性がある。しかし今回の調査がかなり簡略化・単純化した質問様式であったにもかかわらず、不明と答えられた症例が多かった背景には、本疾患のユニバーサルな定義・分類が存在しなかったために、乳幼児期の診療録の記録が不明確であった可能性も示唆された。

根治修復術式についても同様の推察がされる。特に Pena's 法が発表される以前は、施設ごと、症例ごとに独自の術式がとられており、その術式、時期は多岐にわたっていた。また 1990 年代以降も必ずしも Pena's 法が行われている訳ではなく、たとえ同一施設内であってもかなりの多様性があり、あらためて本疾患の治療指針の欠如が浮き彫りになった。現在 Total urogenital mobilization 法が提唱されてから 14 年が経過し、今後本術式を施行されて初経を迎える患児が増加すると考えられるが、更に多様化が進む可能性がある。これらの術式の違いによる予後に着目し、治療指針作成に



還元させる必要があると考える。

月経に関しては、まず本調査の対象となった症例のなかには子宮低形成／欠損などの理由で初経を迎えない症例は一例もなかった。これは 22 例中 6 例(2)、41 例中 8 例(3)に月経を認めなかったというこれまでの報告と明らかに異なった。子宮奇形パターンの内訳もこれまでの報告(3)とは明らかに異なり、正常子宮と子宮欠損が少なく、双角子宮や重複子宮が多いという結果であった。これらの本調査と既報の差異は、本調査が産婦人科を受診した症例を対象としたというバイアスがかかっている可能性もあるが、既報は小児外科医が報告しているのに対し、本調査では、産婦人科医が診察し、回答していることから、より細かな子宮や月経に関する観察が行われていたために生じた可能性もある。

本研究の新規性・独自性として、産婦人科的観点から、これまでに諸外国の報告でも着目されてこなかった月経血流出路の障害について細かく調査をしたという点があげられる。具体的な調査項目は、月経血流出路の障害の有無だけでなく、その滞留部位(狭窄部位)、この障害による急性腹症の既往の有無、月経困難症の有無、さらに子宮内膜症の合併の有無である。本調査より、特に月経血流出路の障害がある症例では、急性腹症はほぼ必発であるだけでなく、月経困難症や、月経血の腹腔内への逆流が原因で発症するとされる子宮内膜症の罹患率も高いことが明らかとなった。これは本疾患による月経血流出路障害が長期化・慢性化した場合に、子宮内膜症などを惹起し、将来的には卵管性不妊症などのさらなる生殖機能の QOL 低下の原因となる可能性を

示唆し、産婦人科医による早期の医学的介入の必要性が提唱されると考えられた。

一方、月経血流出路障害の有無およびその部位と、出生時の子宮奇形パターン・腔狭窄の有無との関連も検討したが、結果の項でも述べたように、両者に必ずしも一定の相関はみられなかった。もちろん、出生後から初経までの修復術などの外科的介入が予後に影響を与えている可能性もあるが、本研究から、生下時に生殖器の正確な所見をとることが極めて困難なこと、また、乳幼児期の生殖器の所見から生殖機能の予後判断を行うことも容易ではないことが示唆された。

造脛術についても術式および手術時期は多岐にわたり、Pena's 法が導入された以降もその傾向は不変であった。大きく分類するとすれば、

1. 直腸肛門根治術時に一期的に行う。その後必要があれば(再狭窄など)再手術。
2. 最初から造脛は二期的に行う予定として、直腸肛門根治術時には脛には手を付けず、幼児期に二期的に造脛術を行う。
3. 直腸肛門根治術時には脛には手を付けず、初経前に待機的に造脛術を行う。
4. 直腸肛門根治術時には脛には手を付けず、初経後月経血の滞留を起こしたら準緊急的に造脛術を行う。

の 4 通りになると思われる。

本研究からは、元来の奇形の型・程度の多様性、さらに特に初経前の生殖器の詳細な観察の困難さから、治療指針のパターン化は困難であることがわかった。例えば上記 4 番のタイミングで造脛術を行っている症例も、多くは初経前には滞留を起こすこと、あるいは起こす部位は想定されておら

ず（例えば非交通性の副角子宮の存在に気付かれていない）、現実的には急性腹症を起こす前に正診に至るのは極めて困難であると思われた。従って、本研究から導かれる推奨は、患児が初経を迎える頃には患児および保護者に十分な説明を行い、徴候があった場合には早期の精査（産婦人科医による超音波検査、MRI など）を勧めるべきであるということである。また、繰り返し述べているように、月経血の滞留が単発の急性腹症の原因となるだけでなく、将来的に月経困難症・子宮内膜症を惹起することも明らかとなったことから、思春期早期から産婦人科医と協力し、薬物療法などを組み合わせた医学的介入が考慮されるべきであり、これにより卵管性不妊などの予防も可能になると考えられる。

膣形成に関しても、Pena's 法が導入された後の症例でも、膣狭窄を繰り返す症例が散見されるなど、造膣術後の予後は必ずしも良いとは言えなかった。本症による膣狭窄、性交障害といった問題について着目した報告はこれまで皆無であり、現時点では、このような現状が把握されたという段階を第一歩とし、今後のこれらを改善させることが課題となるであろう。膣狭窄に対しては、プロテーゼによる拡張術が一般的であるが、本疾患の膣形成術後の狭窄の程度は症例ごとに異なり、患者ごとに狭窄の程度に適合したプロテーゼを作製するなどして、一度に無理をせず段階的狭窄解除を行う必要がある。すなわち初経開始前（10 歳ごろまで）に少なくとも月経血が流出可能な広さにしておき、最終的には性交開始年齢までに性交可能な広さにサイズアップしていくという、長期的・継続的マネジメント

が必要である。したがって、このマネジメントの際には、乳幼児期の術歴を熟知した小児外科医が、膣形成術に精通した産婦人科医と協力し、精神的な配慮もしながら（麻酔下での診察により恐怖心を軽減する、母親にも手技を理解させ協力させるなど）行うことが重要と思われる。また、今後 Total urogenital mobilization 術を受けた患者の予後との比較も必須で、症例ごとの小児外科医へのフィードバックが必要である。

本症の不妊治療についても、文献的には体外受精胚移植で妊娠した症例の 1 例報告があるのみで(4)、体系的な調査が行われたことはない。本研究においても、既婚者が少なく、不妊症の有無が明らかになっている対象者が少なかったが、その中でも卵管因子に対して補助生殖医療による治療中である症例、妊娠が成立した症例の中に重複子宮に対して人工授精を行って妊娠に至った症例があった。現時点では、海外のシリーズ報告でも不妊治療の症例数は極めて限られており、出生時の病型、その後の手術療法と妊孕性の予後との関連を議論するのに必要な情報は皆無と言って良い。しかし今後生殖機能の QOL が担保されるようになると、本疾患を有する既婚者、育児希望者が増加すると考えられ、現時点では、このような不妊治療症例の一例一例の症例報告の積み重ねを丁寧に考察していくことが意義深いと考えられた。

なお、後述のように本症の妊娠症例では preterm 前期破水、切迫早産がほぼ必発であり、本症に対して補助生殖医療を行う場合は、多胎妊娠の回避など留意が必要であることも不妊治療専門医は理解していなけ