

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群（総排泄腔遺残、総排泄腔外反、MRKH 症候群）におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成に関する研究  
（H26-難治等（難）-一般-082）

**研究要旨** 本研究は、先天性の稀少難治性泌尿生殖器疾患である総排泄腔遺残症（子宮・膣・直腸が総排泄腔という共通腔となり会陰に開口）、総排泄腔外反症（膀胱・直腸が体腔外に外反し、外陰・内性器の低形成を伴う）、Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser 症候群（MRKH 症候群、膣・子宮の先天性欠損症）という外陰・子宮膣形成の必要な 3 疾患を包括的に研究し、泌尿生殖機能を温存し、妊娠・性交・出産が可能な成人期治療へと円滑に移行させ、患者の健やかな成長と予後の改善を図ることで患児の自立を促す包括的ガイドライン作成を目的としている。

対象とする 3 疾患は、世界的に見ても全国的な調査報告は無く、各症例の治療は経験的な医療の域をでていない。そこで、平成 26 年度に、本邦における網羅的全国調査を施行し、総排泄腔遺残症 466 例、総排泄腔外反症 229 例、MRKH 症候群 21 例を集計し、本邦における疫学、治療の現状を解析し、平成 27 年度のガイドライン作成の基礎資料とした。

平成 27 年度は、3 疾患のガイドライン作成では「円滑な成人期医療移行」を共通のタイトルとし、総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症では生殖機能（流血路障害、妊孕性、妊娠・出産）と腎膀胱機能の改善を目的とし、MRKH 症候群では月経流出路障害と膣狭窄の改善を目的とした。設定されたクリニカルクエスション（CQ）は、総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症で 6 つ、MRKH 症候群では 5 つを設定し、図書館協会に依頼して網羅的欧文と和文の文献検索を行い、システムティックレビューチームにより各 CQ 毎に文献内容を精査し、ガイドライン作成チームにより各 CQ の推奨文作成をおこなった。

平成 28 年度に関連学会経由でパブリックコメントを募集したが、寄せられたコメントはなく、AGREE II を含めた外部評価委員の意見を反映させ、昨年作成したガイドライン詳細版と普及のための実用版を作成し、関連学会の承認を得た後に、ホームページに掲載した。現在、ガイドラインの普及・啓蒙活動と症例の前方視的登録業務構築を行っている。

研究代表者 窪田 正幸 国立大学法人新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授

研究分担者

上野 滋	東海大学医学部・外科学系小児外科学・教授	加藤 聖子	九州大学大学院医学研究院・産婦人科学・教授
藤野 明浩	国立生育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部・外科・医長	大須賀 穰	東京大学大学院医学研究科・産科婦人科・教授
矢内 俊裕	茨城県立こども病院・泌尿器科・部長	金森 豊	国立生育医療研究センター・臓器・運動器病態外科部・外科・医長

天江 新太郎	陽光福祉会エコー療育園・診療部 医科・科部長
新開 真人	神奈川県立こども医療センター・ 外科・部長
田附 裕子	大阪大学大学院医学系研究科・外 科学講座・小児育成外科学・准教 授
家入 里志	鹿児島大学学術研究院医歯学域 医学系・小児外科・教授
尾藤 祐子	神戸大学医学部付属病院・小児外 科・特命准教授
河野 美幸	金沢医科大学・小児外科・教授
金子 一成	関西医科大学・小児科・教授
石倉 健司	国立生育医療研究センター・腎 臓・リウマチ・膠原病科・医長
赤澤 宏平	新潟大学医歯学総合病院・医療統 計学・教授
林 佑太郎	名古屋市立大学大学院医学研究 科・腎泌尿器科・准教授
山口 孝則	福岡市立こども病院・感染症セン ター・泌尿器科・科長
山崎 雄一 郎	神奈川県立こども医療センター・ 泌尿器科・部長
米倉 竹夫	近畿大学医学部奈良病院・小児外 科・教授
杉多 良文	兵庫県立こども病院・泌尿器科・部 長
岩井 潤	千葉県こども病院・小児外科・診療 部長
大野 康治	大分こども病院・外科・副院長
吉野 薫	愛知県立あいち小児保健医療総 合センター・泌尿器科・部長
木下 義晶	九州大学病院総合周産期母子医 療センター・小児外科学・准教授
荒井 勇樹	新潟大学医歯学総合病院・小児外 科・助教

## 研究協力者

川上肇	茨城県立こども病院・小児外科、小 児泌尿器科
青井 重善	京都府立医科大学・小児外科
田原 和典	国立生育医療研究センター・臓 器・運動器病態外科部・外科
久松 英治	愛知県立あいち小児保健医療総 合センター・泌尿器科
松野 大輔	千葉県こども病院・泌尿器科
望月 響子	神奈川県立こども医療センター・ 外科
宮田 潤子	九州大学大学院医学研究院・小 児外科
長谷川雄一	国立生育医療研究センター・臓 器・運動器病態外科部・泌尿器科
金 宇鎮	神奈川県立こども医療センター・ 泌尿器科
山内 勝治	近畿大学医学部奈良病院・小児 外科
瓜田 泰久	筑波大学臨床医学系・小児外科
相野谷慶子	宮城県立こども病院・泌尿器科
秋野 なな	東京大学大学院医学系研究科・ 産科婦人科
江頭 活子	九州大学大学院医学研究院・産 科婦人科
大山俊之	新潟大学医歯学総合研究科・小児外 科学分野
甲賀かをり	東京大学大学院医学系研究科・産婦 人科
川野孝文	鹿児島大学医学部・小児外科
原田涼子	東京都立小児総合医療センター・腎 臓内科
金子徹治	東京都立小児総合医療センター・臨 床研究支援センター

## A. 研究目的

総排泄腔遺残症（子宮・膣・直腸が総排泄腔という共通腔となり会陰に開口）と総排泄腔外反症（膀胱・直腸が体腔外に外反し、外陰・内性器の低形成を伴う）は、小児外科疾患の中でも鎖肛の治療だけでなく泌尿生殖器の治療が必要な先天性稀少難治性疾患である。MRKH 症候群は、先天的な Müller 管形成不全で膣・子宮の先天性欠損を来とし、通常は思春期の無月経で発見されるが、鎖肛と合併した場合は小児期に発見されることがある。

これら 3 疾患の鎖肛に対する治療法は確立され、一定の成績を収めている。しかし、泌尿生殖器の治療、特に生殖器に関しては、一定のコンセンサスはなく、経験的な治療が行われているのが現状である。幼少期の適切な泌尿器治療は腎不全の発生を予防すると期待され、幼少期の生殖器治療の結果ができるのは思春期に入ってからである。そのため、これら症例の思春期医療へのスムーズな移行が、社会生活、特に妊娠・出産という人生を豊に過ごす上で不可欠なイベントの成否を決めることとなる。

本研究は、泌尿生殖機能を温存し、妊娠・性交・出産が可能な成人期治療へと円滑に移行させ、患者の健やかな成長と予後の改善を図ることで患児の自立を促す包括的ガイドライン作成を目的としている。

## B. 研究方法

初年度の平成 26 年度は、総排泄腔遺残症・総排泄腔外反症・MRKH 症候群の、本邦における症例数・診断と病型・外科治療と予後に関する網羅的全国調査を行い、平成 27 年度のガイドライン作成のための基礎資料とした。全国調査は、「ヘルシンキ宣言（平成 25 年 10 月改正）」、「個人情報の保護に関する法律平成 21 年 6 月改正」、「医療情報システムの安全管理に関するガイドライン第 4.2 版（平成 25 年 10 月改正）」、「人を対象とする医学系研究に関する臨床指針」を遵守し、倫理委員会の承認を経て行い、

個人情報には連結可能な匿名化を行い、事務局での個人情報の漏洩はなく、倫理面への問題も発生しなかった。

平成 27 年度は、2014 年の Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに準拠し、これら 3 疾患のガイドライン作成を行った。「円滑な成人期医療移行」を 3 疾患共通のタイトルとし、ガイドラインの作成にあたっては、患者さんへの益と不利益という観点から 3 疾患それぞれの泌尿生殖器に関連するクリニカルクエスチョン

（CQ）を策定した。図書館協会の協力をえて、CQ 毎の網羅的文献検索を行い、それをシステムミックレビュー（SR）チームで論文内容を評価し、それを基としてガイドライン作成チームが推奨文の作成を行い、全体会議において推奨草案に対する推奨の強さとエビデンスの強さに関する投票を行い、詳細を決定した。

平成 28 年度は、関連学会経由でパブリックコメントを募集し、AGREE II を含めた外部評価を受け、ガイドライン最終案を作成し、普及傾向に努める。

## C. 研究結果

平成 27 年度は各疾患のガイドライン作成を行った。「円滑な成人期医療移行」をめざして、次のような CQ と推奨文を作成した。

### 総排泄腔遺残症

クリニカルクエスチョン (CQ)	
CQ1	水膣・水子宮・水腎症に対する外科的介入は、慢性腎機能障害を軽減するか？
推奨草案	水膣・水子宮・水腎症に対する外科的介入は、慢性腎機能障害を軽減するかどうかのエビデンスは不明であるが、腎機能障害が軽減される可能性もあり、症例に応じた治療介入が提案される。
推奨の強さ	行うことを弱く推奨する（提案する）
CQ2	病型（共通管長）による術式選択は、月経血流出路障害を改善するか？

推奨草案	CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。（コメント）改善するとはいえないが、否定するものではない。
CQ3	病型（共通管長）による術式選択は、尿排泄障害を改善するか？
推奨草案	CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。（コメント）共通管長が3cm以下の症例では術後尿禁制が保たれ、3cm超の症例では保たれない傾向は示されたが、病型（共通管長）による初回術式選択が、尿排泄障害を改善するかの明解なエビデンスは得られなかった。
CQ4	月経血流出路障害に対して内科的治療は有効か？
推奨草案	月経血流出路障害に対して、外科治療と比較した内科的治療の有効性は不明であったが、これら内科治療の介入が、必要に応じて適切に施行されるべきであると思われる。
推奨の強さ	行うことを弱く推奨する（提案する）
CQ5	成人に達した総排泄腔遺残症症例において、妊娠・出産は可能か？
推奨草案	妊娠・出産の報告はあるが、患者さんごとに生殖器の状態は大きく異なるため、一概に可能とはいえず、また妊娠・分娩に際しては厳重な管理が必要である。
推奨の強さ	行うことを弱く推奨する（提案する）
CQ6	清潔間欠的自己導尿は慢性腎機能障害を予防するか？
推奨草案	清潔間欠自己導尿が慢性腎機能障害を予防するかどうかに関してのエビデンスは不明である。しかし、清潔間欠自己導尿は、尿流出路障害に対して有効な手技であり積極的な導入を提案する。
推奨の強さ	弱く推奨する（投票1回：100%）

## 総排泄腔外反症

クリニカルクエスチョン (CQ)	
CQ1	性の決定は染色体に基づくべきか？
推奨草案	性の決定は染色体に基づいて行われることを提案する。しかし、症例に応じて総意のもとに検討する必要がある。
推奨の強さ	明確な推奨とその強さが決定できなかった
CQ2	早期膀胱閉鎖は膀胱機能の獲得に有効か？
推奨草案	CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。（コメント）早期膀胱閉鎖が、膀胱機能（蓄尿機能および排尿機能）の獲得に有効である明瞭なエビデンスは得られなかった。
CQ3	膀胱拡大術・導尿路作成術はQOLの改善に有効か？
推奨草案	膀胱拡大術・導尿路作成術は、尿禁制においてQOLの改善は可能である。
推奨の強さ	行うことを弱く推奨する（投票1回52%、2回71%）
CQ4	膣・子宮再建術は二次性徴が始まった段階で施行すべきか？
推奨草案	CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。（コメント）膣・子宮再建術の時期を比較した報告はないが、月経血流出路を確保する目的で、適切な時期に症例に応じて膣・子宮再建術を施行することが提案される。
CQ5	男性外生殖器形成術はQOLを改善するか？
推奨草案	男性外生殖器形成術は、外観的なQOLの改善が可能だが、機能的には困難である。
推奨の強さ	行うことを弱く推奨する（投票1回81%）
CQ6	女性は妊娠・出産が可能か？

推奨草案	女性 (46, XX)における妊娠・出産については、報告も極めて少なく、非常に困難である。さらに、周産期に消化管や尿路の合併症が生じうるので、より慎重な妊娠・分娩管理を要する事も考慮すると、安易な妊娠・出産は勧められない。
推奨の強さ	行わないことを弱く推奨する (投票1回 86%)

推奨草案 CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。(コメント)代理懐胎、子宮移植による妊娠・出産の可能性はあるが、現時点において、本邦では両者とも施行できる状況ではない。

## MRKH 症候群

### クリニカルクエスチョン (CQ)

CQ1	確定診断のために腹腔鏡検査は必要か？
推奨草案	CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。(コメント)思春期以降の女性の無月経症に対して、MRI 検査によって診断が確定されなかった場合に腹腔鏡検査を施行することを提案する。しかし、思春期以前の小児に関しては、現時点では本 CQ に対する推奨を提示することは難しい。
CQ2	鎖肛合併症例 (type )での小児期の腔形成術は有用か？
推奨草案	CQ に対する明確な推奨文を作成できなかった。(コメント)鎖肛合併症例 (Type II)での小児期の腔形成術は、選択肢のひとつとして考慮されるべき治療法である。
CQ3	遺残子宮は小児期に摘出すべきか
推奨草案	遺残子宮を小児期には摘出しないことを提案する。
推奨の強さ	行わないことを弱く推奨する (投票1回 86%)
CQ4	思春期の精神的サポートは必要か？
推奨草案	MRKH 症候群の精神的サポートは有用であり、介入は適切に行われるべきである。
推奨の強さ	強く推奨する。(投票第1回 70%)。
CQ5	妊娠・出産は可能か？

平成 28 年度は、関連学会である日本周産期・新生児医学会 (平成 28 年 7 月 21 日)、日本小児泌尿器科学会 (平成 28 年 7 月 26 日)、日本小児腎臓病学会 (平成 28 年 7 月 31 日)、日本産科婦人科学会 (平成 28 年 8 月 2 日)、日本小児外科学会 (平成 28 年 8 月 5 日)に、パブリックコメントを依頼したが、寄せられたコメントはなかった。AGREE II に基づいた採点とコメント(蓋 若琰先生 平成 28 年 8 月 5 日)外部評価委員 (窪田昭男先生 平成 28 年 8 月 17 日、西島栄治先生 平成 28 年 8 月 23 日)による外部評価を受け、最終的なガイドラインを作成をした。平成 27 年に作成下詳細版の他に、普及のための実用版も作成し、関連学会の承認後にホームページに掲載し、ダウンロードできるようにした。また、実用版をガイドラインの普及・啓蒙のため出版した。

## D. 考察

平成 26 年から 28 年の 3 年間をかけ、総排泄腔遺残症、総排泄腔外反症、MRKH 症候群のガイドライン作成を行った。「円滑な成人期医療移行」をタイトルとしてクリニカルクエスチョン(CQ)を作成し、それに関する文献のシステムティックレビューを行い、推奨文の作成を行った。しかし、総排泄腔遺残症では CQ1~6 のなかで、CQ2: 病型(共通管長)による術式選択は、月経血流出路障害を改善するか?、CQ3: 病型(共通管長)による術式選択は、尿排泄障害を改善するか?、総排泄腔外反症では CQ1~6 のなかで、CQ2: 早期膀胱閉鎖は膀胱機能の獲得に有効か?、CQ4: 膣・子宮再建術は 2 次性徴が始まった段階で施行すべきか?、さらに、MRKH 症候群の CQ1~5 においては、CQ2: 鎖肛合併症例(type II)での小児期の膣形成術は有用か?、において、推奨文の作成ができなかった。この理由は、CQ を検討するに十分な文献がなかったためである。総排泄腔遺残症では、共通管長による術式の選択と治療成績がないこと、総排泄腔外反症においても、早期膀胱閉鎖の有用性を検討した論文や、膣・子宮再建術の小児期手術の有用性を検討した論文がなく、今後の研究課題として重要と考えられた。MRKH 症候群でも、小児期の膣形成の有用性を示す論文がなかった。

推奨文が作成できた CQ に関しては、現在の文献での網羅的検索による推奨文作成とさらに推奨の強さを決定でき、泌尿生殖器に関する内科的治療ならびに外科的治療の有用性を示すことができた。総排泄腔遺残症の CQ5: 女性は妊娠・出産が可能か?に関しては、当初作成した推奨文は、「可能であり、妊娠・出産に伴う合併症管理により、生児を得ることができる。」というものであったが、妊娠・出産の困難さを加味した推奨文として「妊娠・出産の報告はあるが、患者さんごとに生殖器の状態は大きく異なるため、一概に可能とはいえず、また妊娠・

分娩に際しては厳重な管理が必要である。」にメールでの審議を経て、変更となった。

これらのことは、今回検討した 3 疾患に関する小児期の適切な膣形成法や膀胱機能温存法に関するエビデンスがないことが、今回のガイドライン作成で明らかになり、大きな問題提起をなすもので、将来のガイドライン見直しにおいての最重要課題と考えられた。

また、総排泄腔外反症の CQ1: 性の決定は染色体に基づくべきか?の推奨文「性の決定は染色体に基づいて行われることを提案する。しかし、症例に応じて総意のもとに検討する必要がある。」に関しては、強く推奨するまたは弱く提案するの意見が委員間で二分され、決定できなかった。このことは、総排泄腔外反症の性の決定に関しては、過去の方針と現在の方針が異なることと、委員間でもそれに対する見解が異なるためと考えられ、性の決定という問題の難しさを明らかにするものであった。

今回 3 疾患をガイドラインとして取り上げるについては、稀少疾患でエビデンスに基づく論文が少ないことが当初より懸念されていたため、図書館協会に依頼し平成 26 年に 3 疾患の網羅的文献検索を行い、平成 27 年に前回以降の論文検索、さらに CQ 決定後に CQ 毎の文献検索を施行した。このような網羅的文献検索においても、いくつかの CQ では、CQ を検討するだけの文献が存在していないことが明らかとなった。

平成 28 年は、関連学会を經由してのパブリックオピニオンを募集し、AGREE II 評価を含めた外部評価委員による評価を受け、ガイドラインの精緻化と最終版作成を行った。1 カ月間のパブリックオピニオン募集期間に関連 5 学会から寄せられた意見はなく、関連学会医師が本ガイドラインを妥当で受け入れられる内容であると判断したものと考えられた。

今回のガイドラインは、平成 27 年度に作成した詳細版と平成 28 年に作成した実用版を用意し、より一般の方に理解されやすい実用版を出版することで、普及・啓蒙に努めることとした。

2017年3月20日 第一版発行

## E. 結論

平成28年度は、平成27年に作成したガイドライン精緻化のためのパブリックコメント募集を行ったが、寄せられた意見はなく、今回のガイドラインが妥当性をもって受け入れられたものと判断した。しかし、CQの中には未だに推奨文を記載できないエビデンスの少ない臨床分野が多く、前方視的な本邦発の研究が必要で、NCDを利用するような全国的な症例集積システムの構築が不可欠と考えられた。

## F. 健康危険情報なし

## G. 学会発表

### 1. 論文発表

窪田 正幸

23. 総排泄腔遺残、24. 総排泄腔外反症

小児慢性特定疾病 診断の手引き

(監修) 日本小児科学会(編集) 国立成育医療研究センター小児慢性特定疾病情報室、診断と治療社(東京)、905-907, 2016

Kubota M

The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan: the result of a nationwide survey in 2014 and a review of the literature. *Pediatr Surg Int* 33; 505-512, 2017 (open access)

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残症、総排泄腔外反症、MRKH症候群)におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン

先天性難治性稀少泌尿生殖器疾患群(総排泄腔遺残症、総排泄腔外反症、MRKH症候群)におけるスムーズな成人期医療移行のための分類・診断・治療ガイドライン作成研究班(編) 株式会社メディカルビュー社、東京

### 2. 学会発表

Kubota M

Treatment guidelines for persistent cloaca, cloacal exstrophy and Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome for the proper transitional care of the patients.

50th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons, Urology  
2017.5.30 (Accepted), Seattle

Kubota M

Current status of vaginoplasty in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Häuser syndrome incidentally diagnosed in childhood due to other diseases.

50th Annual Meeting of Pacific Association of Pediatric Surgeons, Urology  
2017.5.30 (Accepted), Seattle

Kubota M

The current profile of persistent cloaca and cloacal exstrophy in Japan. The result of a nationwide survey in 2014.

24th Congress of the Asian Association of Pediatric Surgeons, A06-K1 Anorectal, Keynote lecture  
2016.5.25 Fukuoka, Japan

窪田 正幸

総排泄腔遺残症と総排泄腔外反症の円滑な成人期医療移行に向けて: 全国調査とガイドライン作成  
第52回日本周産期・新生児医学会、教育講演  
2016.7.17 富山

## H. 知的財産の出願・登録状況

### 1. 特許取得

特許第6092789号

発明の名称 代用気管

登録日 平成 29 年 2 月 17 日

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし