

## その他

# Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) 症候群

### 1. 概要

本疾患は、染色体 46XX の女兒において、女性内性器へと発達する Muller 管の発達異常で、膣の内側 2/3 から子宮が欠損疾患で、卵巣・卵管は形成される。完全に欠損する場合は 45%で、25%は不完全欠損型で、この両者を合わせて Type I と呼び、残りの 30%は、腎欠損、馬蹄腎、椎体異常、多指症、直腸肛門奇形などを合併し、Type II と呼ばれている。Type I では、外観的に膣口が存在し、二次性徴としての体型変化は発生するため、無月経、月経困難などで発見される。Type II では、合併奇形の精査の過程で発見される場合が多い。膣形成が必要であるが、至適手術法や時期に関しては、未だに不明である。

### 2. 疫学

発生頻度は、女性 4,500 人に 1 人とされているが、発症年齢が症状により異なるため、実数把握を困難としている。

### 3. 原因

以前は散発発生疾患と考えられていたが、家庭発生例などの検討から遺伝子異常なども報告されている。WT1, PAX2, HOXA7-HOXA13, PBX1, WNT4 などの遺伝子異常が報告されている。また、Muller 管の発達を抑制する因子の過剰分泌が原因で、分泌を抑制する遺伝子異常も原因として提唱されているが、未だに一定の見解に達していない。

### 4. 症状

他の合併奇形を有しないタイプでは、思春期の無月経で発見され、画像検査で、痕跡化した内性器があれば、確定診断される。

他の、合併奇形を有する Type II では、直腸肛門奇形を有する場合に、全身検索において馬蹄腎、腎奇形、椎体奇形を有する場合に、本症が疑われる。女兒の、低位・中間位では、合併に留意する必要がある。

### 5. 合併症

全体の 3 割に腎奇形、骨格異常、鎖肛、多指症などの合併奇形を認める。

上部尿路奇形、骨格異常、難聴を伴う場合を、Mullerian duct aplasia, renal dysplasia and cervical somite anomalies (MURCS) と呼ぶ。また、多嚢胞卵巣の合併も多い。

### 6. 治療法

Type I (合併奇形なし): 思春期に入っでの膣形成。Franz 法: 浅い膣をブジーすることで膣を深く形成してゆく。William 法: 会陰皮膚弁を用いて陥凹を形成し膣に拡張。Davydov 法: 腹膣より腹膜を会陰部にまで伸ばし膣に形成する。Baldwin 法: 腸管の一部を膣として利用。その他、再生医療により作成された代用膣を用いる方法など。Type II: 合併症により新生児～乳幼児期に発見された場合は、合併症治療時に内性器の評価を行い、内性器の状態に適した膣形成法をプランニングし、成人期トランジション医療へと繋げる。

### 7. 研究班

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トランジションのための診断基準と治療ガイドライン作成班

## その他

# 総排泄腔遺残症

### 1. 概要

総排泄腔遺残症(以下本症)は女児の直腸肛門奇形の特殊型で、尿道、膣、直腸が合流し総排泄腔という共通孔を形成しその1孔のみが会陰部に開口する特殊稀少疾患である。本症が難治性疾患とされる由縁は、直腸肛門形成の他に膣形成が必要な点である。幼少期に手術された膣は、長期的な問題点として膣狭窄、膣閉鎖があり、思春期に入ってからブジーや膣口形成が必要となり、生涯にわたる治療が必要である。病型の variation が多く、各症例の病態に基づく治療と経験を要求される。

### 2. 疫学

発生頻度は、出生 5 万に1人とされ、過去 20 年間(1976-1995)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例 1992 例中の 4.7%(93 例)であった。2008 年の年間鎖肛手術症例数は 371 名で、登録症例が年間 100 例程度のため、登録症例の約 3.5 倍が症例の実数と考えられ、30 年間での推定発生数を約 500 例と推定される。

### 3. 原因

総排泄腔は、直腸肛門・泌尿器の形成過程におけるもっとも発達の未分化な状態で、胎生期4週の状態に相当する。泌尿生殖隔膜が直腸と膀胱・尿道を分離するが、この過程の障害と考えられている。現在まで原因は不明であったが、近年魚類で Wtip(WT-1-interacting protein)を knock-out することで、腎嚢胞や cloaca が発生することが報告されている。

### 4. 症状

直腸が総排泄腔に開口するため排便ができない。そのため生下時に横行結腸を用いた人口肛門造設する。尿道も総排泄腔に開口するが、総排泄腔を通じて排尿できる場合とできない場合があり、排尿障害が存在する場合は、膀胱瘻の造設が必要となる。また、胎生期から排尿障害が発生すると水腫症を合併し、胎便が腹腔に漏れ胎便性腹膜炎を合併し、腹腔ドレナージが生直後に必要となる。膣に関しては、放置すると思春期に月経流出路障害から、子宮・膣留血腫が発生するため、早期に一次的膣形成を行うか、膣の形成が不十分な場合は、思春期に直腸、小腸を用いた代用膣形成を行う。

### 5. 合併症

本症は variation が多く、平成 22 年の全国集計では、124 症例の 88.5%に子宮奇形、49.4%に重複膣、84.5%に膣狭窄が認められ、そのパターンは多彩であったと報告されている。月経流出路狭窄が 41.4%に認められ、そのうち 91.4%に急性腹症、65.8%に月経困難症を合併していた。Pena の 339 例の報告では、総排泄腔長が 3 cm以上の complicated type は全体の約 4 割で、合併奇形の発生頻度が高いと報告されている。泌尿器系では、腎欠損、水腎症、水尿管症、膀胱尿管逆流症、VURなどを合併する。

### 6. 治療法

新生児期はまず人口肛門造設を行う。総排泄腔が 3 cm未満の場合は、幼児期に一次的膣・肛門形成を行う。後矢状切開による肛門・膣形成の他に、膣の形成には、skinflap を用いた膣形成、TUM(Total urogenital mobilization)などがある。総排泄腔が 3 cm以上の場合は、膣が低形成の場合が多く、空腸や直腸を用いた代用膣の形成を行う。早期に膣形成を行った場合は、膣ブジーを継続して行わないと、膣孔狭窄による二次手術が必要となることが多い。

### 7. 研究班

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トランジションのための診断基準と治療ガイドライン作成班

## その他

# 総排泄腔外反症

### 1. 概要

総排泄腔外反症(以下本症)は、最もまれで複雑な下腹壁形成異常で、膀胱は二つに分かれて外反し、その中央部に外反した回盲部が存在する。鎖肛を合併し大腸は短く、臍帯ヘルニア、内・外性器成異常、恥骨離開を有し、多くは腎奇形、仙骨奇形、下肢奇形、染色体異常なども合併する。生後から何回もの外科治療と長期入院が必要であるが、適切な治療方針は出されていない。女性の場合、内性器は双角に分離し子宮腔形成が必要で、男児では、陰核形成不全のため女児として育てられている例もある。成長しても、外陰形成、陰核形成、膀胱拡大術、腎不全より腎移植の必要な例も多く、一生にわたるケアが必要である。

### 2. 疫学

出生 15-20 万人に一人とされ、性別では、若干女児に多い。過去 20 年間(1976-1995)の日本直腸肛門奇形研究会登録症例 1992 例の解析では、0.7%(14 例)であった。

### 3. 原因

胎生期の 6 週に 4 つの趨壁が合わさって腹壁が形成され、7 週には総排泄腔が尿路型と直腸肛門に分離される。当初はこの過程での総排泄腔形成異常が原因と考えられていたが、さらに早い時期にこれらに関与する組織が形成されないために発生すると考えられている。発生には、多因子が関与すると考えられるが、ヒトにおける遺伝子異常に関しては不明である。疫学調査では、体外受精、喫煙、向精神薬服薬などが報告されているが、明確な因果関係は不明である。男児の尿道上裂と膀胱外反の合併する BEEC 複合が、本症の軽症型とも考えられている。

### 4. 症状

下腹部に臍帯ヘルニアが存在し、それに接して外反した膀胱と回盲部が存在する。鎖肛を合併し、外陰は形成不全で肉眼的に男女の区別が困難である。男児の場合は性腺を鼠径部に触知することが多い。恥骨離開を伴っているため、下肢がやや外反した位置に存在する。本症に、脊髓欠損が合併した場合は OEIS 連合という。1960 年に最初の手術生存例が発生するまでは死亡率が 100%であったが、1980 年代には生存率が 90%にまで到達した。

### 5. 合併症

外反している膀胱は機能が低下し、9 割は排尿のためにカテーテル管理が必要となる。排便機能に関しては、大腸人工肛門管理となるが、大腸が短く仙骨神経機能不全を合併している約半数の症例では、肛門形成が不可能で永久人工肛門となる。肛門形成がなされた場合でも、排便は浣腸管理となる。恥骨離開のため、歩行障害も出現する。腎奇形や膀胱尿管逆流により腎不全も長期的合併症として重要である。染色体男性で外陰形成不全のために女性として育児された場合、精巣からの男性ホルモンで脳に男性としてプリンティングされるため、精神的な葛藤の原因となる。男児として育てられた 2/3 は、男性としての性決定に満足している。

### 6. 治療法

新生児期:外反回盲部閉鎖、大腸人工肛門造設、外反膀胱閉鎖、恥骨閉鎖

3 ヶ月から 1 歳半:外陰形成、肛門形成、膀胱形成などの根治術を施行する。外陰部に痕跡でも外陰を有する場合は、男性として外陰形成を行う。現在の医療では機能的な男性外陰を形成することは不可能なため、外陰形成が困難と考えられる場合は、女性としての外陰形成を行う。

性の決定は、将来の生殖器形成の必要性など両親を含めたチーム医療によるカウンセリングが前提となる。

#### 7. 研究班

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トランジションのための診断基準と治療ガイドライン作成班