

氏名	川谷 志奈
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	乙第 789 号
学位授与年月日	令和 2 年 6 月 11 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 3 項該当
学位論文名	我が国の実情に即した小児泌尿器科診療標準化の試みー乳児有熱性尿路感染症と尿道下裂に対してー
論文審査委員	(委員長) 教授 山形 崇倫 (委員) 教授 長田 太助 准教授 宮川 友明

論文内容の要旨

1 研究目的

近年治療成績の向上への貢献、患者安全の確保という目的のために医療の標準化が提唱され様々な診療ガイドラインが発表されているが必ずしも欧米での研究結果をそのまま本邦での診療・治療に適用できる訳ではなく、また診療・治療標準化の必要度が我が国と一致するとは限らない。

小児泌尿器科疾患でも同様であり、中でも乳児有熱性尿路感染症 (fUTI) と亀頭型 (Glanular / Subcoronal タイプ) 尿道下裂が代表的である。

乳児 fUTI は先天的尿路異常を合併している可能性があり、特に膀胱尿管逆流 (VUR) と後部尿道弁 (PUV) が重要である。2000 年代初頭までは乳児 fUTI 症例全例に VUR の標準的な画像診断方法である VCUG を施行することが奨励されていた。しかし VUR は自然治癒傾向が強いこと、腎瘢痕を形成した症例の半分近くには VUR が存在しないこと、排尿時膀胱尿道造影 (VCUG) は侵襲度の高い検査であることから fUTI 小児症例に対して全例 VCUG を行う方法に批判的な意見が増大した。2004 年 fUTI の急性期に ^{99m}Tc dimercaptosuccinic acid (DMSA) 腎シンチグラフィを施行し、異常所見のある症例にのみ VCUG を施行する新たな方法論が発表された。旧法を Bottom-up approach (BUA) と称するのに対し、新法を最近 Top-down approach (TDA) と呼んでいる。さらにその後、欧米のガイドラインはまず腎・膀胱超音波検査 (RBUS) を施行することを推奨するようになった。しかし小児超音波検査の専門家が RBUS を施行することが一般的な欧米と、外来主治医や検査技師が RBUS を行うことが多い我が国の RBUS の精度は異なる可能性があり、また我が国では小児超音波検査の専門家が少ない。以上から欧米のガイドラインをそのまま我が国にあてはめられるのかどうか疑問が残る。

我々は TDA と BUA を比較検討する臨床研究を行い fUTI 再発予防という観点では TDA と BUA に優劣はないが、腎瘢痕 (RS) 合併症例では必ずしも VUR を認めないことを明らかにした。同時に急性期 DMSA 腎シンチグラフィの異常所見を伴う 3 度以上 VUR (高度 VUR) 合併症例は全例外来主治医・検査技師が施行した RBUS で異常がある、RS 合併症例の約半数は RBUS で

は診断できない、ということも明らかになった。そこで我々は乳児 fUTI 症例に対して急性期に全例外来主治医・検査技師が RBUS を施行、あらかじめ定めた異常所見があった場合のみ VCUG を施行し、全例に fUTI 初発半年後に DMSA 腎シンチグラフィーを施行するという方法を考えた。ただ諸報告では RBUS で異常を認める症例に高度 VUR を認める割合は 37–86% とばらつきがあること、RBUS もしくは慢性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常所見を認める症例では 97% で高度 VUR を認めるという報告があることから RBUS 所見正常でも慢性期 DMSA 腎シンチグラフィーで異常所見があればその時点で VCUG を施行することとし、この画像診断プロトコルを適応すれば、fUTI の確実な再発予防と RS 合併全症例の診断の両者をより低侵襲な方法で達成できると考えた。そこでこの画像診断アプローチを ultrasonography-oriented approach (USOA) と名付け、これを乳児 fUTI 症例に適応し、fUTI 再発制御能を TDA と比較する研究を行った。(研究 I : 乳児初発 fUTI に対する画像診断方法の標準化)。

一方尿道下裂については、Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂に対する手術方法は様々なものが報告されているが、我が国は他国に比べて疫学的に Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂の絶対数が少ない背景がある。治療成績向上のために、形態的バリエーション (亀頭溝の深さ・尿道板・尿道開口の状態など) に関係なく、すべての Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂に適応できる単一術式を確立する必要性が他国に比べて高い。

1997 年に報告された Distal Urethroplasty and Granuloplasty (DUG 法) は、尿道開口部狭窄が存在する症例には Hieneke-Mikulicz (HMP) に順じた外尿道口形成術を施行し、周囲の亀頭表面に U 字切開を加えこれを正中で縫合する方法で、亀頭溝が浅く幅の狭い症例には適応できない。これに対して、我々は HMP に準じた亀頭処置を、広い外尿道口をつくるためだけでなく、亀頭幅を広げるための方法として重視した。縦切開は後に横縫合できる範囲でなるべく外尿道口よりも中枢側まで加える、具体的には外尿道口縁を中点とした 12 時方向の縦切開を加えることを原則とし、これを modified DUG 法とし、この成績を検討した (研究 II : Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂に対する術式標準化)。

2 研究方法

研究 I : 2010 年 4 月から 2017 年 6 月の期間に初回 fUTI を乳児期に発症し、当院で精査・加療した 153 例 (男児 112 例、女児 41 例、fUTI 初発時平均月齢 4.5 ± 2.6 ヶ月) を対象とした。全例に陰部衛生管理を指導、男児高度包茎症例にはステロイド軟膏による保存的包茎治療を施行した。予防的抗菌剤投与療法 (CAP) を fUTI 発症後半年もしくは 1 歳を超えるまで、の長い方の期間施行した。2010 年 4 月–2014 年 4 月は TDA を、2014 年 5 月–2017 年 6 月は USOA を適応し、fUTI の再発頻度を後方視的に比較検討した。

研究 II : 2007 年 9 月–2017 年 3 月に、当科の 4 名の小児泌尿器科専従医が Modified DUG 法を施行した Glanular/Subcoronal タイプの尿道下裂症例 24 例 (手術時平均年齢 19.0 ± 11.9 ヶ月、術前平均亀頭幅 13 ± 1.5 mm、亀頭溝が浅い症例 13 例) の術後合併症の有無を後方視的に検討した。

3 研究成果

研究Ⅰ：79例（男児60例）にTDA、74例（男児52例）にUSOAを適応した。平均経過観察期間はTDA適応群 16.0 ± 9.5 か月、USOA適応群 15.0 ± 9.7 か月でfUTI再発率はTDA適応群5.1%（79例中4例）、USOA適応群6.8%（74例中5例）であり、経過観察期間・fUTI再発率共に両群間に有意差はなかった。3度以上VURもしくはPUVを認めた症例（VCUG異常症例）はTDA適応群の14%、USOA適応群の15%であった。TDA適応群にDMSA腎シンチグラフィーを111回（急性期79回、慢性期32回）、VCUGを34回、USOA適応群にDMSA腎シンチグラフィーを74回、VCUGを25回施行した。

研究Ⅱ：術後平均観察期間 40.5 ± 26.2 か月で、合併症をきたしたのは外尿道口後退をきたした1例のみであった。これは不全尿道が陰茎中部まで達していた唯一の症例であった。術前に皮膚索による陰茎腹側屈曲、陰茎回転、尿道開口部狭窄を認めた症例は、術後全例改善した。

4 考察

研究Ⅰ：TDA群とUSOA群でfUTI発症率に有意差はなかった。USOA群におけるfUTI再発例の中に、USOAでは検出できずBUAでしか検出できないRBUS正常・慢性期DMSA腎シンチグラフィー正常・VCUG異常という症例はなかった。我々の先行研究でTDAとBUAにおけるfUTI再発制御能に優劣はなかったことから、乳児fUTI症例に対するfUTI再発制御能という観点ではUSOA・TDA・BUAに優劣はないといえる。

VCUG異常症例を検出するために我々はTDAを適応した群の43%、USOAを適応した群の34%にVCUGを施行した。すなわちUSOAを適応することで、我々はTDAを適応していた時よりVCUG施行回数を約10%減らすことができた。

USOAを適応することによって、DMSA腎シンチグラフィーの施行回数を、TDAを適応した場合よりも減らすことができた。またTDAでは急性期DMSA腎シンチグラフィーをfUTI初発後1か月以内、という時間的制約のなかで施行しなければならないが、USOAではこの必要がないことよりUSOAはTDAよりも保護者及び医療者の負担が低い方法であると言える。

研究Ⅱ：Glandular/Subcoronalタイプの尿道下裂に欧米でよく施行されているtubularised incised plate (TIP)法やmeatal advancement and glanuloplasty (MAGPD)による尿道下裂形成術を成功させるためには症例の選択が重要である、と報告されているが、我々が施行したmodified DUG法による尿道下裂形成術は、オリジナルのDUG法が適応でないとしている亀頭溝が浅い症例が半分以上含まれているにもかかわらず合併症は1例のみであった。

5 結論

(1) 乳児fUTI症例に対するUSOAのfUTI再発制御能は、標準化されたCAP・高度包茎に対する保存的療法のもとではTDA・BUAと比べて優劣はなかった。さらに現在の本邦の医療供給システムにおいては、USOAはTDA・BUAと比較して、最も低侵襲な方法である。

(2) すべてのGlandular/Subcoronalタイプの尿道下裂症例24例に対し施行したmodified DUG

法による尿道下裂形成術は 95%の成功率であり、安定した成績が出せる方法であると思われ、症例の絶対数が少ない本邦において有用な方法である。

論文審査の結果の要旨

川合氏は、小児泌尿器科診療で日本の実情に合った標準化を試みるため、乳児有熱生尿路感染症【研究 I】と尿道下裂の治療戦略【研究 II】を立て、検証した。

【研究 I】の乳児有熱生尿路感染症(fUTI)においては、再発予防に先天的尿路異常の合併、腎瘢痕(RS)の検出が重要である。fUTI の確実な再発予防と RS 合併全症例の診断の両者をより低侵襲な方法で達成する方法として、乳児 fUTI 症例に対して急性期に全例腎・膀胱超音波検査 (RBUS) を施行、あらかじめ定めた異常所見があった場合のみ VCUG を施行し、全例に fUTI 初発半年後に DMSA 腎シンチグラフィを施行する方法、ultrasonography-oriented approach (USOA)、を考案した。その方法と、それまで実施していた、fUTI 急性期に 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) 腎シンチグラフィを施行し、異常所見のある症例にのみ排尿時膀胱尿道造影 (VCUG) を施行する Top-down approach (TDA) とで、fUTI 再発制御能を比較する研究を行った。その結果、79 例 (男児 60 例) に TDA、74 例 (男児 52 例) に USOA を適応し fUTI 再発率は TDA 適応群 5.1% (79 例中 4 例)、USOA 適応群 6.8% (74 例中 5 例) であり、経過観察期間・fUTI 再発率共に両群間に有意差はなかった。3 度以上 VUR もしくは PUV を認めた症例 (VCUG 異常症例) は TDA 適応群の 14%、USOA 適応群の 15%であった。TDA 群と USOA 群で fUTI 発症率に有意差はなかった。また、USOA を適応することで、侵襲性の高い VCUG 施行回数を TDA より約 10%減らすことができた。また、DMSA 腎シンチグラフィの施行回数も減らすことができて、被爆の面でも改善した。

【研究 II】の尿道下裂の治療戦略では、多様な種類の Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂に対する手術方法の報告は多いが、日本では Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂の発症数が少なく、治療成績向上のためにはすべての Glanular / Subcoronal タイプの尿道下裂に適応できる単一術式確立の必要性が高い。Distal Urethroplasty and Granuloplasty (DUG 法) に順じ、縦切開を後に横縫合できる範囲でなるべく外尿道口よりも中枢側まで加える、外尿道口縁を中点とした 12 時方向の縦切開を加えることを原則とする modified DUG 法を実施した 24 例の術後合併症の有無を後方視的に検討した。

その結果、合併症をきたしたのは外尿道口後退をきたした 1 例のみで、これは不全尿道が陰茎中部まで達していた唯一の症例であった。modified DUG 法による尿道下裂形成術は、オリジナルの DUG 法が適応でないとしている亀頭溝が浅い症例が半分以上含まれているにもかかわらず合併症は 1 例のみで、有効な方法であった。

これらの二つの研究で用いられた方法は、既存の方法を改良したもので、新規性は高くはないが、独創的な改良も加えられており、新規性はあると考えられる。研究内容としては、臨床的意義が高いものであり、実際の診療に非常に有用な結果が得られている。一定数の患者での解析がなされており、研究としても評価される。

論文全体の構成の修正、被爆についての評価を記載する等、何点かの指摘はあったが、大きな

問題はなかった。

本学学位論文として、上記の様に、意義のある研究であり、研究方法と研究内容、考察も十分記載されており、合格レベルに達していると判断された。

試問の結果の要旨

乳児有熱性尿路感染症【研究 I】と尿道下裂の治療戦略【研究 II】の二つの研究内容について、学位論文に記載されている内容に順次、背景、方法、結果、考察について、具体的な図表を示しながら判りやすく発表した。研究の意義、臨床における有用性についても明確に示された。

審査員からは、重大な問題の指摘はなかった。疾患の背景や方法等についての質問はあったが、理解は十分であり、研究の成果と限界についても明確に応答した。考察で、検査法による被爆についての評価を加えるべきであるとの指摘があったが、新法は被爆の面でもメリットがあることを返答した。また、今後の研究の方向性として、多施設共同研究に向けて検討していることも示した。研究内容について、熟知し、熱意を持って取り組んでいることが明らかであった。

発表態度、質疑応答の態度も良好で、明瞭に話し、適切に応答した。

試問としても、合格レベルに達している。