

表1-1 尿道下裂の出生時有病率に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン (出生年)	対象とした症例	出生時有病率	年次増減傾向	文 献
Roberts CJ, et al. 1973 イギリス	population based 1964 - 1966	南ウェールズで観察期間に生まれた全出生 92982例 男児 46927例 男児双生児 1013組	尿道下裂の有病率： 全尿道下裂 110/46927 =23.4/10000 男児出生 他合併奇形のない尿道下裂 93/46927 =19.8/10000 男児出生		
Bjerkedal T, et al. 1975 ノルウェイ	Population based (1967 - 1973)	Medidal Registration on Birth (在胎16週以 上のすべての生産、死産) 症例: ICD code: 752.2.	泌尿器系の奇形の出生時有病率 1971: 22-23/10000 出生 1973: 45/10000 出生 尿道下裂の出生時有病率 1967-71: 7-8/10000 出生 1973: 13/10000 出生	尿道下裂の漸増	1
Kaellen B, et al. 1979 スウェーデン	Population based (1965 - 1977)	スウェーデンの先天奇形登録 (生後一週間に 内に診断された先天奇形、死産・生産を含 む) と出生登録 (全出産の情報を含む。先天 奇形はICDナンバード分類される)	1965: 0.8/1000 出生 1973: 1.3/1000 出生	尿道下裂の漸増 診断手技、報告、先天奇形登録の変 化によるアーチファクトの影響が示 唆される	2
Kaellen B, et al. 1982 スウェーデン	Register based case- control study (1965 - 1979)	スウェーデンの先天奇形登録 (生後一週間に 内に診断された先天奇形、死産・生産を含 む) と出生登録 (全出産の情報を含む。先天 奇形はICDナンバード分類)	1970: 0.8/1000 出生 1973: 0.9/1000 出生 1974: 2.0/1000 出生	尿道下裂の漸増	3
Angerpointner TA 1984 ドイツ	Hospital based (1970 - 1979)	症例: ミュンヘン大学病院で治療を受けた尿 道下裂児。 照: Bavaria の住民	0.2% 父が尿道下裂: 1.4% 兄が尿道下裂: 6.0%		4
Matlai P, et al. 1985 イギリス	Population based (1964 - 1983)	全英先天奇形統計		尿道下裂の増加 回帰係数 1.0798 (P<0.001)	5
Leung TJ 1985 カナダ (ブリテイッ シュ・コロンビ ア)	Register based (1966 - 1981)	The British Columbia Health Surveillance Registry (BCHSR). 症例: プリテイッシュ・コロンビアで生まれ たICD code 752.2の尿道下裂。尿道上裂、尿 道下裂を伴わない陰莖腹側屈曲は除外。	尿道下裂の最低罹患率: 尿道下裂1314例/295656 男児出生 = 4.44/1000 男児出生。 尿道下裂に他の性器奇形合併: 7.2% 尿道下裂にそけい部異常合併: 36%		6
Czeizel A 1985 ハンガリー	Register based (1971 - 1983)	ハンガリー先天奇形登録 症例: ICD code 752.2.	1982: 4.68/1000 男児出生。	他先天奇形を合併しない尿道下裂の 有意な増加 (p<0.01)	7

表1-2 尿道下裂の出生時有病率に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン (出生年)	対象とした症例	出生時有病率	年次増減傾向	文 献
Calzolari E, et al. 1986 イタリア	Register based case-control study (1978 - 1983)	Indagine Malformazioni Congenite in Emilia Romagna (42の病院の先天奇形の登録、地域の出生の80%を扱う)	尿道下裂168例 / 41078 男児出生 = 出生時有病率 4.1/1000 男児出生 軽症型: 75% 中等症型: 21.4% 重症型: 3.6%		8
Czeizel A, et al. 1986 ハンガリー	Register based (1970 - 1983)	Hungarian Congenital Malformation Registry 症例: ICD code 752.6.	他先天奇形を合併しない尿道下裂 1970: 1.08/1000 男児の生産 1975: 3.34 1980: 4.35 1983: 4.28	他先天奇形を合併しない尿道下裂の出生時有病率が1970-1983のハンガリーで有意に増加 ( $p < 0.01$ )	9
Kaellen B, et al. デンマーク ハンガリー 1986 イタリア 南米 スペイン スウェーデン	Register based (1970 - 1982)	the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)		観察期間中の南米、スウェーデン、イタリア、スペインで発生率に変化なし。デンマークとハンガリーで統計学的に有意な増加 ( $p < 0.01$ )。	10
Swerdlow AJ 1988 イギリス	Register based case-control study (1977 - 1978)	the Office of Population Censuses and Survey (OPCS)	29.5/10000 男児の生産		11
Stroll CS, et al. 1990 フランス	Register based case-control study (1979 - 1987)	北東フランスのアルザス地方の11の病院で生まれた新生児。	尿道下裂176例 / 60847 男児の生産 = 出生時有病率2.89/1000 男児の生産		12

表1-3 尿道下裂の出生時有病率に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン (出生年)	対象とした症例	出生時有病率	年次増減傾向	文 献
WHO 1991 イギリス ハンガリー スウェーデン ノルウェー デンマーク フィンランド	Register based (出生年)	the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)	尿道下裂の出生時有病率 (/ 10000男児出生) 年 1970 1980 1990 イギリス 9.5 15 12 ハンガリー 6 22 17 スウェーデン 16 20 18 ノルウェー 5 15 17.5 デンマーク 8 10 14		15
Paulozzi L.J. et al. 1997 米国	Population based (1968 - 1993)	① アトランタ先天奇形プログラム (MACDP、尿道下裂の重症度別分類を含む) ② 先天奇形モニタープログラム (BDMP、米国4地方の先天奇形の統計調査)	① BDMP: 尿道下裂有病率 1970: 20.0/10000 出生 1993: 39.7/10000 出生 ② MACDP: 重症型尿道下裂の有病率 1968: 1.1/10000 出生 1990: 2.7/10000 出生	① 1970、80年代に尿道下裂が2倍に増加 ( $p < 10^{-6}$ )。増加率約2.9%。 ② 重症例増え ( $p < 10^{-6}$ )、軽中等症減少 ( $p < 10^{-6}$ )。	16
Paulozzi LJ 1999 21カ国	Register based (1964 - 1997)	the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)		1970年代、1980年代の米国、スカンジナビア、日本で尿道下裂の報告が増加。1985年からは横ばい。GDPの低い国では増加なし。	17

表1-4 尿道下裂の出生時有病率に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン (出生年)	対象とした症例	出生時有病率	年次増減傾向	文 献
Imaizumi Y, et al. 1991 日本 (大阪)	Hospital based (1948 - 1990)	大阪 St. Barnabas' Hospitalで生まれた全新生児131996。うち奇形1418	1948-1958: 1.39/10000 男児の出生 1960 - 1969: 0.48 1970-1980: 5.85 1981-1990: 12.13	1948-1969に比べ、1970-1990では有病率が9.7倍に増加。	13
加藤 恭子, 吉村 公一 1991 日本 (東京)	Hospital based (1979 - 1988)	東京都立病産院の「先天異常モニタリングシステム」 生後1週間までに尿道下裂と診断された児	尿道下裂 28例/104734 全出生 = 出生時有病率 5.2/10000 男新生児		14

表2-1 尿道下裂の環境要因に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献
Shapiro S, et al. 1982 米国	Cohort study (1958 - 1965)	1958から1965の間の妊娠50282例の cohorts	経膈避妊薬の使用		非水銀性経膈避妊薬 0.6(0-3.4)	18
Louik C, et al. 1987 米国	Hospital based case-control study (1983 - 1986)	症例: 4地域の病院のダウン症、尿道下裂、四肢の異常、新生物、神経管の異常のうち、尿道下裂396例。 対照: 症例以外の異常	経膈避妊薬の使用	時期を限定しない経膈避妊薬使用 1.2(1.0-1.6)	受胎期の経膈避妊薬使用 1.2(0.8-1.7) 第1三半期の経膈避妊薬使用 1.1(0.7-1.7)	19
Pardithaisong T, et al. 1988 タイ	Hospital based case-control study	4023 避妊薬非使用例。 3038 経口避妊薬使用例	妊娠中の避妊薬の使用		妊娠中の避妊薬	20
Kaellen B, et al. 1992 8ヶ国(オーストラリア、デンマーク、スウェーデン、フランス、イタリア、メキシコ、南米、スペイン)	Register based case-control study (1986 - 1989)	症例: 846例の尿道下裂を持つ singleton の男児。 対照: 846例の次に生まれた先天奇形を持たない singleton の男児。	外因性ホルモン他 医用药剤への曝露	①妊娠8-16週での抗生剤使用 (オーストリア、デンマーク、イタリア) ②呼吸器・尿路感染症 ③妊娠8-16週でのホルモン剤使用 ④妊娠16週以降の抗生剤使用 2.66 (1.21-5.83)	①妊娠8-16週での抗生剤使用 (8ヶ国) 1.11 (0.71-1.74) ②妊娠8-16週での抗生剤使用 (スウェーデン、フランス、メキシコ、南米、スペイン) 0.64 (0.35-1.16)	21

表2-2 尿道下裂の環境要因に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献
Kristensen P, et al. 1997 ノルウェイ	Register based Case-control study (1967 - 1991)	症例: 農業センサス、人口統計、出生登録のリンケージにより同定された4565例の先天奇形児の親 対照: 農村部の非農業従事者	農薬への曝露	①トラクターでの農薬散布 1.38(0.95-1.99) ②トラクターでの農薬散布+穀類生産 1.51(1.00-2.26)	農薬 1.00(0.75-1.34)	22
Dolk H, et al. 1998 西欧5カ国	Register based Case-control study (1882 - 1994)	ヨーロッパ5カ国の先天奇形登録症例: 1089例の先天奇形。母親が21ヶ所の埋立地から7km以内に済んでいるもの。 対照: 2366例 同じ地域で次に生まれた、先天奇形のない児。	妊娠中の母親の居住地の埋立地からの距離 埋立地から3km以内: 症例 295 / 対照 511 埋立地7km以内: 症例 794 / 対照 1855	埋立地から3km以内の住所 1.96(0.98-3.92)  埋立地から住所までの距離と尿道下裂発生に傾向あり。		23

表2-3 尿道下裂の環境要因に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献
Garcia AM, et al. 1999 スペイン	Hospital based Case-control study (1993 - 1994)	症例: 8病院で出生した先天奇形(神経系、循環器系、唇裂口蓋裂、尿道下裂、筋骨格系、その他) 261例 対照: 同病院で症例出生日に最も近い日に出生した児、261	農薬曝露	母親の農作業-妊娠前&第1三半期 3.16 (1.11-9.01) 父親の殺虫剤曝露 1.49 (0.94-2.35)	父親の農作業	24

表 3-1 尿道下裂と妊娠経過や家族歴との関連に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献
Kaellen B, et al. 1982 スウェーデン	Register based case-control study  -1973	スウェーデンの先天 奇形登録(生後一週 間以内に診断された 先天奇形、死産・生 産を含む)と出生登 録(全出生の情報 を含む。先天奇形はICD ナンバード分類) 症例: 68例	合併奇形 ホルモン剤抗生物 質などの薬剤使用	停留精巣 先天性心疾患 口唇裂・口蓋裂 鎖肛 神経管の異常		3
Angerpointner TA  1984 ドイツ	Hospital based survey  (1970 - 1979)	症例: ミュンヘン大学 小児病院で治療を受 けた尿道下裂児。 対照: ハバリアの住 民	重症度分類 I: 陰莖 亀頭部, II: 陰莖 部, III: 陰囊 部, IV: 会陰 部、両親の農薬へ の曝露、先天奇形 の家族歴、母親の 妊娠経過など	農村に居住(III*) p<0.0005 季節性変動(III*) p<0.05 早産(III*, IV*) p<0.0005 第1子(III*) p<0.05 低出生時体重(III*) p<0.0005 若い母(III*) p<0.005 農夫の妻(III*) p<0.005 切迫流産 p<0.025	母親の先天異常 妊娠中の新たな疾患 死産 月経異常 他先天奇形の家族歴	4
Calzolari E, et al. 1986 イタリア	Register based case-control study (1978 - 1983)	症例: 北イタリアのエ ミリア・ロマーニャ 地域の先天奇形登録 (42の病院での出生 児)に登録された尿 道下裂 168例 対照: 同時期に登録さ れた新生男児 378例	母親の職業 妊娠経過	早い月経開始 p<0.001 切迫流産 p<0.05 妊娠中のプロゲステロン製 剤 p<0.05 低出生時体重 p<0.001 早産 p<0.001	季節性変動 両親の年齢 結婚の形態 同族結婚 月経周期 経口避妊薬 出産回数 流産の既往 毒物への曝露 放射線曝露 母親の疾患 合併奇形	8



表 3-2 尿道下裂と妊娠経過や家族歴との関連に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献
Swerdlow AJ 1988 イギリス	Register based case-control study (1977 - 1978)	the Office of Population Censuses and 症例: 出生登録に登録された全尿道下裂 188例 対照: 母親の年齢、出産回数、出産年を マッチさせた 376 例	妊娠経過	出生時体重 $p < 0.001$ 出産回数 $p < 0.001$ 出産時の母親年齢 $p < 0.001$		11
Kaellen B 1988 Sweden	Register based case-control study  (1982 - 1983)		母親の職業 妊娠経過	レストラン・ホテル従業員 1.8(0.9-10.9) 分娩中・分娩後の出血 微弱陣痛 0.4(0.2-0.8) 帝王切開 3.0(1.3-6.8) オキシトシンあるいはプロ スタグランディンによる誘 発分娩 4.1(2.0-8.3)	医療・保健 0.8(0.5-1.4) 教師 1.7(0.8-3.4) 秘書 1.1(0.6-2.1) 店員 1.5(0.6-4.1) 工場労働者 1.4(0.7-2.8) 保育・介護職 1.3(0.6-3.0) 清掃員 1.0(0.5-3.8) その他の職業 0.5(0.3-0.8) 母親の糖尿病 1.5(0.2-9.1) 妊娠初期の産出血 1.1(0.2-4.6) 常位胎盤早期剥離 1.3(0.1-11.9) 前置胎盤 1.2(0.2-6.3) 胎盤残留 0.4(0.0-1.7) 前期破水 2.7(0.4-18.8) 胎児仮死 1.2(0.5-8.3) 吸引分娩 0.5(0.2-1.7)	25
Castilla EE, et al. 1990 South America, Italy	Hospital based  (1982 - 1986)	南米の熱帯地域の病院 で生まれた 287165例、南米の 非熱帯地域の病院で 生まれた582585	季節性変動		季節性変動	26

表3-3 尿道下裂と妊娠経過や家族歴との関連に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献	
Stroll CS, et al. 1990 フランス	Register based case-control study (1979 - 1987)	176 cases: 北東フランス・アール・ド・ノール地方の11病院で生まれた尿道下裂児 176 controls: 同じ病院で次に生まれた健康児 周産期の相談記録、産院カルテ、新生児病棟カルテ、剖検記録、外来カルテ、小児科カルテ、外科カルテ	妊娠経過、妊娠前・妊娠中の病歴、両親の環境・職業からの曝露など	胎盤重量 3.69(2.08-6.55) 頭囲 1.88(0.90-3.92) 発熱 0.02(0.01-0.25) 喫煙 0.78(0.01-0.53) 薬剤依存 0.06(0.01-0.53)	出生時体重 出生時身長 羊水過少症 切迫流産 糖尿病 てんかん 高血圧 インフルエンザ アルコール依存 経口避妊薬	母親の職業性曝露 父親の職業性曝露 X線への曝露 母親の年齢 父親の年齢 誘発分娩 帝王切開 高齢初産 10歳以下月経開始	12
Macnab AJ and Zouves 1991 中国、上海	Prospective data collection	体外受精で生まれた男児53例		体外受精で生まれた男児53中2児に尿道下裂。 体外受精で尿道下裂のリスクが高まる可能性がある。		27	
Zhang J, et al. 1994 中国、上海	Register based case-control study (1986 - 1987)	症例: 上海先天奇形プログラム (出生時体重1000g以上の先天奇形を登録)の先天奇形 対照: 症例の直前あるいは直後に同じ分娩室で出生した1013	切迫流産: 妊娠28週未満の臍からの出血。	切迫流産 2.3(1.1-4.9)		28	

表3-4 尿道下裂と妊娠経過や家族歴との関連に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン	対象	主な調査項目	有意の関連要因	関連なし	文 献
Fredell L, et al. 1998 スウェーデン	Hospital based	4小児外科病院に記録 にある尿道下裂のあ る子の保護者に質問 票を郵送して同定し た28組の 双生児のう ち、一卵性の18組。	出生時体重	18組の一卵性双生児のうち16組で低体重の児に 尿道下裂あり。		29
Akre O, et al.  1999 スウェーデン	Cohort study  (1983 - 1993)	全国的コホートの入 院記録と出生登録の リンケージによる。 症例: 尿道下裂1220 例の男児 対照: 同じコホートから無 作為に、5例を出生年 と病院をマッチ。	妊娠経過の家族の 先天奇形合併など	他先天奇形の合併 2.75(1.98-3.83) 出産回数 4回(対初産) 0.52(0.35-0.77) 19歳以下の出産 1.42(0.94-2.16) (対20歳代) 喫煙 0.85(0.71-1.02) 重症の子癩 2.11(1.42-3.14) 双生児 1.56(0.95-2.56) 出生時体重1500g未満 6.20(2.51-14.41) (対2500-4000g)	母親の身長 妊娠するまでの期間 4年 1.05(0.58-1.90) 以上(対1年未満) アプガー・スコア(1分) 1.15(0.79-1.68) 6以下(対7以上) 在胎週数	30
Weidner IS, et al.  1999 デンマーク	Population based Case-control study  (1983 - 1992)	症例: 患者登録に登録 された尿道下裂 1345 例 対照: 同時期にデン マークで生まれた全 男児から、無作為抽 出された23273 例	妊娠経過の家族の 先天奇形合併など	出生時体重2500g未満 3.42(2.83-4.13) (対3500-4000g) 在胎週数42週以上 1.26(1.01-1.56) (対40週) 在胎週数37以下 1.19(0.96-1.47) (対40週) 経産1回以上(対初産) 0.89(0.80-1.00) 死産の既往 2.02(1.26-3.25) 双生児 0.67(0.47-0.94) 兄に尿道下裂 10.56	経産3回以上(対初産) 0.95(0.71-1.27)	31

表 4 尿道下裂の個体要因に関する報告

著者 年 国	研究のデザイン 出生年	対象と方法	結果	文 献
Batch JA, et al. 1993 米国	Case series	会陰型尿道下裂のある 2 家族についてアンドロゲン受容体のアンドロゲン結合能とアンドロゲン受容体遺伝子を検索	一族でアンドロゲン受容体のアンドロゲン結合の欠損。もう一家族でアンドロゲン受容体遺伝子の点変異。 重症型尿道下裂はアンドロゲンに対する感受性の異常の表現型として重要である。	32
Hjort O, et al. 1994 ドイツ	Case series	21 名の異なる重症度の尿道下裂患者のアンドロゲン受容体遺伝子の変異を検索	1 例のみにアンドロゲン受容体遺伝子の変異。	33
Albers N, et al. 1997 ドイツ	(1980 - 1995)	ハノーバー大学小児病院で治療された重症型尿道下裂時 33 例について、理学所見、超音波、造影、内分泌学的検査、遺伝子検査等によって、尿道下裂の病因を検索。	尿道下裂のほとんどはアンドロゲン受容体遺伝子の変異を持たない。 33 例の重症型尿道下裂のうち 12 例に病因が同定された。 ① Wilms 腫瘍を伴なう Drash 症候群(3)、 ② アンドロゲン受容体遺伝子変異によるアンドロゲン不応症(2)、 ③ 真性半陰陽(2)、 ④ 染色体異常(1)、 ⑤ 抗ミュラーホルモン欠損(1)、 ⑥ 性腺形成不全(1)、 ⑦ 遺伝子の点変異による部分的 5 $\alpha$ -リダクターゼ欠損(1)、 ⑧ XX-male 症候群(1)	34
Nordenskjold A 1999 ハンガリー	Case series	35 例の尿道下裂の男児と、1 例の臨床的に診断された完全型アンドロゲン不応症の女児について、アンドロゲン受容体遺伝子、Wilms 腫瘍 1 遺伝子、テストステロン-5 $\alpha$ -リダクターゼを調べた	① 26 人の尿道下裂のみの男児に遺伝子変異なし。 ② 2 人の重症型尿道下裂に停留精巢合併の男児アンドロゲン受容体遺伝子変異 ③ 1 人の臨床的に診断された完全型アンドロゲン不応症の女児はテストステロン-5 $\alpha$ -リダクターゼの遺伝子変異のホモ接合子。	35

厚生科学研究費補助金（生活安全研究事業）  
分担研究報告書

内分泌攪乱化学物質（有機溶剤・スチレン）の次世代影響に関する研究  
－スチレンへの妊娠中曝露のラット脳内神経化学物質への影響－

主任研究者 岸 玲子 北海道大学医学部予防医学講座公衆衛生学分野教授  
研究協力者 片倉 洋子、池田 聡子、三宅 浩次

研究要旨

内分泌攪乱物質の一種とされている有機溶剤スチレンは産業的にも大型機器など種々の用途に広範囲に使用され、日常生活的にも食品トレー、ポリスチレン性食器など多量に使用されている。職業上でスチレンを取り扱い作業を行う者の数も多く、最近では女性労働者の多職場への進出により、妊娠中も職場で働く女性も増加する傾向にある。スチレンは変異原性や催奇形性についての疑いがあり、ひとの疫学でも女性労働者の月経障害や低体重児出産などの影響について検討されている。実験的に発生初期から、成長後までそれぞれの時期に対応した鋭敏な次世代影響の検出方法の開発、生殖毒性の検討、次世代の神経発達、行動傷害の多様性の検討、次世代影響を引き起こすメカニズムを検討する目的で、今回妊娠中スチレン曝露による生殖と胎児への影響を曝露中の摂食条件を考慮してラットを用いて実験、検討を行った。特に脳内神経化学物質の濃度に影響が出ているかどうかは、生後発達にも関与すると思われるセロトニン系で生後直後にセロトニンの減少が見られた。また生後離乳期の21日目ではセロトニンの代謝物5-HIAAの減少が有意であった。5-HIAA/5-HT比も有意に低くなっていた。妊娠中の胎児脳の発達にとって鋭敏な時期における神経障害作用のある化学物質の暴露は仔の生後発達に影響を与える可能性があると思われる。今回の実験で使用された濃度50ppmは日本でのスチレン許容濃度でもあり、産業現場で使用される化学物質の許容濃度等の検討には生殖毒性、発達毒性も考慮した議論が必要と思われる。

これからは母ラットのエストロゲン、黄体ホルモン等の測定などを見ることでより早期での内分泌攪乱物質の生殖内分泌系への影響を検出していく方法等も実験的な仔ラットへの影響などとあわせて検討していきたいと考えている。

## 研究目的

本研究は、産業労働現場で広く使用され、また最近の女性労働者の増加に伴い、変異原性や催奇形性が疑われ、疫学的にも女性労働者の月経障害や低体重児出産などの影響も懸念されている有機溶剤スチレンについて、これまで生殖と胎児への影響、生後発達、行動奇形学的影響などの解析を行ってきたが、これに基づきスチレン暴露による神経化学的影響を暴露中の摂食条件を考慮してラットを用いて実験を行い次世代影響の検討を行うことを目的とした。

## 研究の方法

### 1、動物、溶剤暴露方法

動物はWistar系ラットを用い、妊娠ラットはプラグ確認日を妊娠0日とし、個別ケージにて飼育を行った。妊娠6日目～20日目までスチール製の噴霧式暴露チャンバーを用いてO<sub>2</sub>、CO<sub>2</sub>濃度をチェックしながら、一日6時間の吸入暴露を0ppm（空気）、スチレン50ppm、300ppmで行った。対照群は通常の餌自由摂取群の他、栄養状態により生ずるバイアスを避けるため300ppm群の摂食量と同量を与えたpair feedingの対照群と2群を用いた。50ppm群にも300ppm群と同量の餌を与えた。生後第1日目に新生仔ラットを母あたり8匹とし、以降20日目まで体重増加、生理的発達、反射について観察を行った。

### 2、脳内神経化学物質の分析

生後第1日目に新生仔ラットの全脳摘出（母当たり2～3匹）をおこない、液化フレオン中で急速冷凍し-80℃で保存をした。残りの仔ラットはその後離乳期21日目に断頭を行い、全脳摘出をし、新生仔ラットと同様に保存した。各脳部位（生後直後は大脳、小脳の2分割、生後21日目は前頭葉皮質、線条体、海馬、視床下部、中脳をHeffner et al.の方法により、15ゲージの針でpunch outを行った）。その後、ホモジナイズ、遠心を行い、上清をHPLC-ECDで脳内アミン及びその代謝物（serotonin, 5-HIAA, DA, DOPAC, HVA, NA）を定量した。蛋白量はLowry et alの方法で測定を行った。

（倫理面への配慮）

実験動物の扱いに関しては、北海道大学の指針に従い、動物愛護上の十分な配慮のうえ行う。

## 研究成績

1、スチレン暴露母ラットには明かな中毒症状は見られなかった。母ラットの体重増加、摂食量については、300ppm暴露群で餌自由摂取対照群に比べて有意に少なかった。各暴露群の新生仔の数、母当たりの仔の総体重、仔の生下時体重、離乳期21日目までの仔の体重増加などでは各群間に差は見られなかったが、大脳重量はスチレン300ppm群のみ餌自由摂

取対照群に比べて有意に減少していた。

2、神経化学的分析結果では、生下時仔ラット大脳ではセロトニンが300ppm群で餌自由摂取のコントロール群に比べて有意に低かった。

ドーパミン系では代謝物のHVAが300ppm群で餌自由摂取対照群とpair feedingの対照群に比べて有意に低い濃度であった。小脳には差は見られなかった。これに対して、離乳期21日目の仔ラットでは前頭葉皮質でセロトニンは各群との間に差はみられなかったが、線状体では50ppm群で両対照群に比べて増加していた。セロトニンの代謝物である5-HIAAでは前頭葉皮質と海馬で300ppm群が低い濃度であった。

ドーパミン系では線条体でドーパミンが300ppm群で有意に増加していた。HVAは高い傾向にはあったが有意差は見られなかった。しかしカテコールアミン系では全体的にばらつきが大きく出ていた。代謝率を示す、5-HIAA/5-HT比では300,50 ppm群ともに海馬で両対照群に比べて代謝速度に遅れが見られた。

#### 考察

生後直後のラットの脳はまだ未分化のために大脳全体の分析になるが、神経化学的解析では300ppm暴露群で5-HT量の低下が見られた。5-HTは特に胎児期から新生仔にかけて濃度も他の発達時期、成獣期に比べて高く、他の脳内アミン類の発達を含

めて胎仔期において成長に関与する因子としての役割が大きいといわれている、このために以前行った実験で見られた胎仔、生後発達、反射の遅れにも関与していると思われる。21日目の離乳期では5-HTの低下は見られなかったが、その代謝物質5-HIAAが減少しており、5-HTからの代謝速度の遅れも、両対照群にたいして顕著であった。これは栄養摂取状態にかかわらず、胎仔期においてneurotransmitter に対しスチレンそのものが影響を与えたためと考えられる。しかし、カテコールアミン系では生下時のHVAの減少が21日目では線条体で増加していた。これは前に行った行動奇形の解析で見られた‘catch up’とも思われるが、ドーパミン系は標準偏差が非常に大きく個体数を増加し解析を行うことが必要とおもわれる。又コントロール二群間にも差がみられたことからスチレン暴露による摂食量の変化や栄養状態の影響を考慮することが重要とおもわれる。

#### 結語

有機溶剤スチレンの妊娠中暴露によって仔の脳内神経化学物質の濃度に影響が出ているかどうかを実験によって検討を行った。セロトニン系では生後直後にセロトニンの減少が見られた。また生後離乳期の21日目ではセロトニンの代謝物5-HIAAの減少が有意であった。5-HIAA/5-HT比も有意に低くなっていた。妊娠

中の胎仔脳の発達にとって鋭敏な時期における神経障害作用のある化学物質の暴露は仔の生後発達に影響を与える可能性があると思われる。今回の実験で使用された濃度50ppmは日本でのスチレン許容濃度でもあり、これからの産業現場で使用される化学物質の許容濃度等の検討には生殖毒性、発達毒性も考慮した討論が必要と思われる。

研究発表

論文発表

Katakura Y, Kishi R, Ikeda T, Miyake H. (1999): Effects of prenatal exposure to styrene on neurochemical levels in rat brain. Toxicology Letters 105, 239-249



厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

先天性外陰奇形（尿道下裂）の内分泌環境に関する症例対照研究

分担研究者 小柳知彦 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教授  
研究協力者 野々村克也、柿崎秀宏、村雲雅志

研究要旨

当科で経験した尿道下裂 61 例につき臨床統計的ならびに内分泌学的検討を加えた。尿道下裂の程度分類は、glandular type 22 例(36.1%)、penile type 18 例(29.5%)、penoscrotal type 10 例(16.4%)、perineal type 3 例(4.9%)、chordee without hypospadias 8 例(13.1%)であった。未熟児あるいは低体重出生児(2,500 グラム以下)として出生した症例が 28.1%を占めたが、その後の身体的発育には健常児と有意差を認めなかった。合併異常は 61 例中 36 例(59%)にみられ、そのうち停留精巣をはじめとした陰嚢内容の異常が 47.2%と最多であった。また、妊娠中にプロゲステロン投与を受けたものが 59 例中 18 例(30.5%)にみられた。

31 例の尿道下裂患児に対し、LH-RH 試験、hCG 負荷試験を行い、18 例の同年代の健常男児と比較検討した。尿道下裂例では健常児に比してゴナドトロピンは LH-RH に対し過剰反応を示し、hCG 刺激に対してテストステロンは低反応を示した。尿道下裂の程度が高いものほどこの傾向は顕著であった。以上の結果から、尿道下裂症例では思春期前の段階からすでに何らかの程度の精巣機能障害、特にライディヒ細胞の機能障害が存在することが判明した。

A. 研究目的

尿道下裂は男子外性器異常のひとつとして高頻度に見られる疾患である。しかしその成因についてはいまだ不明な点が多い。発生学的な考察より、いわゆる multifactorial な要

因による異常のひとつとみなす説、男子性分化異常のひとつとする説、また最近では内分泌かく乱物質による発生説など、その成因に関し諸説が存在する。尿道下裂の成因を明らかにしていくため、その背景となるべき諸因

子についての疫学および臨床統計学的検討に加えて、男子性腺機能についての内分泌学的検討を行うことは極めて意義あるものと考えられる。

## B. 研究方法

当科にて尿道形成術を受けた尿道下裂症例 61 例を対象とし、以下の項目につき検討した。

- (1) 尿道下裂の程度
- (2) 生下時体重と手術時までの身体的発育
- (3) 尿路性器合併異常
- (4) 家族歴
- (5) 妊娠中の薬剤投与の有無
- (6) 下垂体—精巣機能に関する内分泌学的検査

尿道下裂の程度は、便宜上、外尿道口の位置をもって判定し、Glandular type, Penile type, Penoscrotal type, Perineal type, Chordee without hypospadias の 5 型に分類した。

内分泌学的検査は 1-6 歳の 31 例の尿道下裂症例に LH-RH 試験、hCG 負荷試験を行い、尿道下裂を認めない同年代の 18 例の健常男児と比較した。

LH-RH 試験は合成 luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) 2  $\mu$ g/kg を静注し、その前値、15 分、30 分、60 分、90 分、120 分後の血中 luteinizing hormone(LH), follicle stimulating hormone (FSH) 値の変動を検討した。hCG 試験は、ヒト胎盤絨毛上皮性ゴナドトロピン(hCG) 4,000 IU/ml を 3 日間連続筋注し、血中テストステロン値の変動につき検討した。

(倫理面への配慮)

本研究における検討項目のうち、生下時体重、尿道下裂の程度分類、尿路性器合併症の有無、妊娠中の経過については、尿道下裂に対する手術的治療の方針決定のために必要な臨床情報であることを良く説明し、両親の了解を得てから、詳細な問診と理学所見の検討、尿路画像診断を行った。また内分泌学的検査に関しては、尿道形成術施行のために必須な検査ではないこと、尿道下裂における内分泌環境を調査するための医学的研究であること、研究への参加は保護者である両親の自由意志によるものであること、もし研究への参加に同意しない場合でも、今後の診療上のいかなる不利益をも受けないこと、を主治医から十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で検査を施行した。一方、対照例としての健常男児については、本研究の医学的目的、研究への参加は保護者である両親の自由意志によるものであること、もし研究への参加に同意しない場合でも今後の診療上のいかなる不利益をも受けないこと、入院の理由となった泌尿器科的疾患の精査・加療が最優先され、それらに影響しないように内分泌学的検査が行われること、を主治医から十分に説明し、インフォームドコンセントを得た上で検査を施行した。

## C. 研究成果

### 1. 尿道下裂の程度

いわゆる遠位尿道下裂と分類される glandular type, penile type がそれぞれ 22 例(36.1%)、18 例(29.5%)と 6 割以上を占めた。一方、いわゆる近位尿道下裂とされる penoscrotal type, perineal type はそれぞれ 10 例(16.4%)、3 例(4.9%)であり、高度の尿道下裂例は少なかった。chordee without

hypospadias は 8 例(13.1%)であった。

## 2. 生下時体重と手術時までの身体的発育

検討可能であった 59 例の生下時体重は、1,200~3,900 グラムと幅広い分布がみられ、平均は 2,846 グラムであった。未熟児および 2,500 グラム以下の低体重出生児 (SFD: small for data) は計 16 例 (27.1%) であった。手術時の身長・体重を Growth chart により比較すると、相当年齢平均 - 2 S.D. 以下は、体重で 1 例のみで、身長、体重とも他の小児と比較し有意差を認めなかった。

## 3. 尿路性器合併症

合併異常を有する症例は 61 例中 36 例 (59%) を占めた。その内訳を表 1 に示す。

表 1 尿路性器合併症の内訳

上部尿路異常	4 例 (11.1%)
下部尿路異常	13 例 (36.1%)
陰嚢内容の異常	17 例 (47.2%)
外陰異常 (尿道下裂以外)	12 例 (33.3%)

上部尿路の異常は、L 字腎 1 例、腎回転異常 1 例、不完全重複腎盂尿管 1 例、膀胱尿管逆流症 1 例の計 4 例であった。

下部尿路の異常としては、いわゆる男性膣が 11 例で認められ、また外尿道口狭窄を 2 例で認めた。

陰嚢内容の異常は、停留精巣 10 例、無精巣症 1 例、精巣形成不全 1 例、陰嚢水腫または精索水腫 5 例の計 17 例とほぼ半数を占めた。

尿道下裂、索変形以外の外陰異常として、陰莖前位陰嚢 9 例、矮小陰莖 2 例、陰莖捻

転 1 例 (計 12 例) が認められた。

## 4. 家族歴

父親、兄弟のみを対象とした調査で、61 例中 4 例(6.6%)に尿道下裂の家族歴を認め、そのうち兄弟に尿道下裂を認めたのは 3 例であった。

## 5. 妊娠中の薬剤投与の有無

母親が流産防止目的にホルモン製剤 (主としてプロゲステロン製剤と考えられる) を投与されたものは、検討しえた 59 例中 18 例 (30.5%) に認められた。このうち、胎児尿道が完成すると考えられている妊娠 3 ヶ月以内に投与を受けた例は 9 例であった。ホルモン製剤が投与された 16 例の尿道下裂の程度を検討すると、高度な perineal type はなく、penoscrotal type が 3 例で、この 3 例ではすべて妊娠 3 ヶ月以内に投与されていた。glandular type, penile type は計 13 例で、このうち妊娠 3 ヶ月以内の投与は 6 例に認められた。chordee without hypospadias では 6 例中 2 例でプロゲステロン投与の既往があり、この 2 例では妊娠 4 ヶ月以降の投与であった。

## 6. 下垂体-精巣機能に関する内分泌学的検査

### 1) LH-RH 試験における LH 値の検討

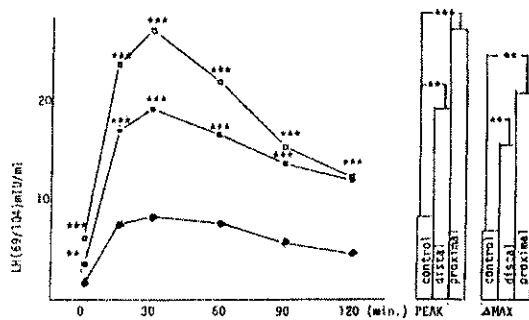
健常男児と比較すると、遠位尿道下裂群、近位尿道下裂群とも基礎値、および負荷後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分値、peak 値と基礎値との差 (以後、 $\Delta$ max) のすべてにおいて有意に過剰反応を示した (図 1)。

近位尿道下裂群では遠位尿道下裂群に比し、基礎値は有意に高値を示したが、LH-RH

負荷後の各時間の反応値、peak 値、 $\Delta$ max に両者間で有意差を認めなかった (図 1)。

また、プロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群も健常男児に比較して、基礎値、反応値とも有意に高値を示した(図 2)。しかしプロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群と他の尿道下裂群との間には有意差を認めなかった。

図 1

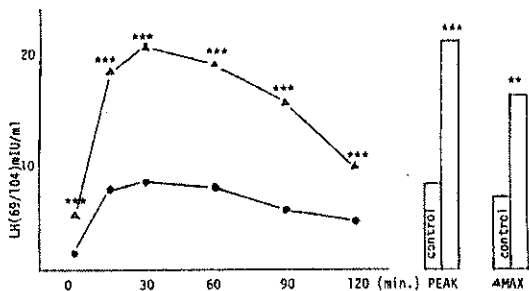


●—● 健常男児の平均、■—■ 遠位尿道下裂例の平均、□—□ 近位尿道下裂例の平均

★★  $p < 0.01$  (対 健常男児)

★★★  $p < 0.005$  (対 健常男児)

図 2



●—● 健常男児の平均、△—△ プロゲステロン投与の既往のある尿道下裂例の平均

★★  $p < 0.01$  (対 健常男児)

★★★  $p < 0.005$  (対 健常男児)

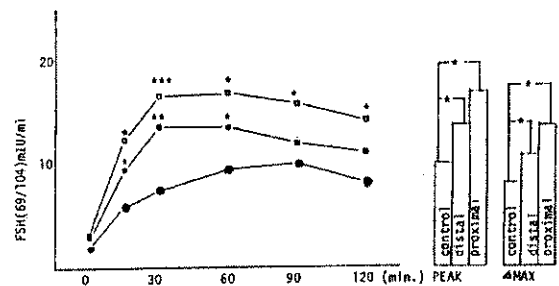
2) LH-RH試験におけるFSHの検討

近位尿道下裂群では健常男児に比較して、基礎値には有意差を認めなかったが、全反応値および $\Delta$ max が有意に高値を示した (図 3)。

遠位尿道下裂群では健常男児に比較して、基礎値、90 分値、120 分値に有意差を認めなかったが、15 分値、30 分値、60 分値、および $\Delta$ max 値が有意に高値であった (図 3)。

またプロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群は、健常男児に比較して、基礎値、90 分値に有意差を認めなかったが、15 分、30 分、60 分、120 分、 $\Delta$ max 値が有意に高値を示した (図 4)。他の尿道下裂群との間には有意差を認めなかった。

図 3



●—● 健常男児の平均、■—■ 遠位尿道下裂例の平均、□—□ 近位尿道下裂例の平均

★  $p < 0.05$  (対 健常男児)

★★  $p < 0.01$  (対 健常男児)

★★★  $p < 0.005$  (対 健常男児)