

立病産院の先天異常発生状況、厚生省心身障害研究「地域・家庭環境の小児に対する影響等に関する研究」平成2年度報告書：27-32, 1991

- 3) Paolozzi LJ: International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 107:297-302, 1999
- 4) 北海道：北海道保険統計年報 2000 年版
- 5) Paolozzi LJ et al: Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 100: 831-834, 1997
- 6) Fisch H, Golden RJ, Libersen GL et al.: Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 165: 934-936, 2001
- 7) North K, Golding J, The Alspac Study Team: A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int* 85:107-113, 2000

尿道下裂のリスク要因に関する疫学研究

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 教授

研究要旨

北海道大学附属病院泌尿器科外来にて経過観察中の尿道下裂の症例 136 名に生活習慣や環境曝露に関する調査票を郵送し、98 名から回収した（回収率 72%）。対象者の約半数が重症型の尿道下裂であった。合併奇形としては、停留精巣（18.4%）が最も多かった。一回以上の流産を経験した母親は 15.2% であった。妊娠判明後、母親の飲酒、喫煙の割合は、ともに著明な低下が認められた。職業性曝露としては、父親では有機溶剤 11 例、石油製品 10 例、殺虫剤・除草剤など 5 例、母親では医療・介護職の消毒薬・アルコール・エックス線など 5 例であった。2500g 未満の低出生体重児が 39% を占め、高値を示していた。

分担研究者

小柳 知彦（北海道大学大学院医学研究科外科
治療学講座腎泌尿器外科学分野教授）

研究協力者

佐田 文宏（北海道大学大学院医学研究科予防
医学講座公衆衛生学分野）

笠井世津子（同上）

倉橋 典絵（同上）

野々村克也（北海道大学大学院医学研究科外科
治療学講座腎泌尿器外科学分野）

柿崎 秀宏（同上）

村雲 雅志（同上）

経発達や生殖機能の追跡調査を行う。以上の研究は、WHO 等で研究の必要性が指摘されながら、科学的な根拠がこれまで乏しかった生殖機能や次世代影響について、日本の疫学データの蓄積をもって応えるもので確実な成果が期待される。

B. 研究方法

(1) 対象

北海道大学附属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、過去 15 年間に生まれた尿道下裂の症例を対象とした。これら症例は、外来診療録と手術を行ったときの入院診療録より、停留精巣を含む合併先天奇形、染色体異常所見、その他の周産期の異常の有無と重症度 I (glandular、亀頭)、II (penile、陰茎)、III (penoscrotal 陰茎-陰囊)、IV (perineal、会陰) および chordee without hypospadias (尿道下裂を伴わない陰茎腹側屈曲) の 5 型分類の情報が得られている。

対照群は、病院対照として北海道大学附属病院小児科入院中の患児とその両親を対象に行なう。また地域対照として、札幌市の複数の区の住民台帳から出生年をマッチさせた対照を選定して行なう。症例群の出生年分布年である 1984 年から 2000 年生まれの児（表 1）を選定する予定である。

(2) 質問紙調査法

患児の妊娠・出産の経過、家族歴、両親の産婦人科・泌尿器科疾患を含む既往歴、環境要因・生活習慣に関する質問紙調査票を患児の保護者宛てに郵送する。調査票は以下の項目から成る。

- 1) 母親の病歴 (①月経開始時期、生理不順など、②ホルモン製剤の使用を念頭において子宮

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質の多くは、催奇形性と神経発達の異常等の次世代影響が大きいのが特徴である。今回の研究では、尿道下裂、停留精巣等の生殖尿路系の先天異常の疫学研究を行い、発生率そのものが近年、真に増加しているかどうかを検討する。ついで、症例対照研究で、症例の母および父が、患児の生殖器が分化形成する時期に、内分泌かく乱化学物質（有機塩素系殺虫剤、PCB、あるいは、医薬品や植物性エストロゲン等）への曝露の有無、曝露量、種類等を調査する。同時に臍帯血を保存し、内分泌かく乱の疑いのある環境化学物質の濃度の測定を行う。これらの環境要因の検討と同時に、内分泌かく乱物質の代謝に関係の深い異物代謝・ステロイド代謝酵素等の遺伝子多型について検討する。このような遺伝子多型による個体の感受性の検討は予防上も重要である。さらに症例の術後の follow-up に併せて、児の神

内膜症、不妊治療、避妊薬の使用、③過去の妊娠、出産の経過、流産の回数、同胞の病歴など)

- 2) 父親の病歴 (①不妊治療、②尿道下裂、停留精巣の有無など)
- 3) 環境要因 (①職業性暴露、②農作業・家庭菜園での作業による農薬への暴露、③食習慣、④喫煙・飲酒習慣)

C. 研究結果

北海道大学附属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、過去 15 年間に生まれた尿道下裂の症例を対象とする。現時点までに 136 名に調査票を郵送にて送り、98 名から回収した (回収率 72%)。

尿道下裂症例の出生年の分布を表 1 に示す。1984 年生まれから、1998 年生まれまでの 92 名である。

表 1. 出生年分布

出生年	計	1984	1985		
	98	6	7		
出生年	1986	1987	1988	1989	1990
	6	3	8	9	8
出生年	1991	1992	1993	1994	1995
	8	8	6	8	7
出生年	1996	1997	1998	1999	2000
	8	3	3	0	0

患児の出生時の父親の年齢は平均 32.1 歳 (標準偏差 4.5 歳)、母親の平均年齢は 29.7 歳 (標準偏差 4.3 歳) であった (表 2)。

表 2.

		平均	標準偏差
父親	患児出生時年齢 (歳)	32.1	4.5
母親	患児出生時年齢 (歳)	29.7	4.3
	初潮年齢 (歳)	12.7	1.5

表 3 は、病院診療録に基づく、病型分類である。およそ半数が重症型の尿道下裂であった。

表 3. 尿道下裂の病型

病型	I	II	III	IV	CWH	不明	計
例数	0	45	0	49	2	2	98
%	0	45.9	0	50.0	2.0	2.0	

尿道下裂児が持つ合併奇形としては、停留精巣

(18.4%)、そけいヘルニア (3.1%)、口蓋裂 (2.0%)、鎖肛 (1.0%) などが認められた (表 4)。

表 4. 合併奇形

	例数	%
停留精巣	18	18.4
そけいヘルニア	3	3.1
口蓋裂	2	2.0
鎖肛	1	1.0
多指症	1	1.0

また、43.0%が帝王切開による分娩であり、その理由は胎児仮死 (尿道下裂児 98 例の 13.3%)、IUGR (8.2%)、胎盤機能不全 (3.1%)、妊娠中毒症 (3.1%) などであった (表 5)。

表 5. 分娩方法

	経膣分娩	帝王切開	計
	55	43.0	98
%	56.1	43.9	

帝王切開となった理由	例数	%
胎児仮死	13	13.3
胎盤機能不全	3	3.1
妊娠中毒症	3	3.1
IUGR	8	8.2
臍帯巻絡	3	3.1
骨盤位	5	5.1
前置胎盤	2	2.0
常位胎盤早期剥離	2	2.0
前回帝王切開	3	3.1
不明	3	3.1

患児らの出生時体重は、平均 2405g (標準偏差 840.4g、表 2) であった。2500g 未満の低出生体重児が 38.8%を占め、1500g 以下の極小低出生体重児が 9.2%、1000g の超低出生体重児が 7.1%を占めている (表 6)。

表 6. 出生時体重

	例数	%
<1000g	7	7.1
<1500g	9	9.2
<2500g	22	22.4
2500g ≤	56	57.1
不明	4	4.1
計	98	

母親の初潮年齢は、平均 12.7 歳（標準偏差 1.5 歳、表 2）であり、約 30% が生理不順を持っていた（表 7）。

表 7. 生理不順

	なし	あり	計
20 歳頃	67	31	98
%	68.37	31.63	
患児出産前	67	28	95
%	70.53	29.47	

母親の婦人科病歴としては、2% が子宮内膜症を診断されていたが、ホルモン剤による治療を受けたものはなかった。避妊薬の使用は認められなかった。4% にあたる母親が不妊治療を受けたことがあったが、排卵誘発剤による妊娠は、3% であった（表 8）。

表 8. 子宮内膜症・避妊・不妊症

	なし	あり		計
		治療-	治療+	
子宮内膜症	96	2	0	98
%	98.0	2.0	0.0	
避妊薬	98	0	0	98
%	100.0	0.0	0.0	
不妊治療	88	1	2	91
%	93.0	1.0	3.0	

母親の妊娠・出産歴を表 9 に示した。一回以上の流産を経験したものは 15.2% で、中には 4 回もの流産を経験したものが 2 例あった。

表 9. 妊娠・出産と流産の頻度

回数	0	1	2	3	4	5	6	計
妊娠		23	42	19	5	4	5	98
%		23.5	42.9	19.4	5.1	4.1	5.1	
出産		25	58	14	1	0	0	98
%		25.5	59.2	14.3	1.0	0.0	0.0	
人工中絶	75	16	7	0	0	0	0	98
%	76.5	16.3	7.1	0.0	0.0	0.0	0.0	
自然流産	84	11	1	0	2	0	0	98
%	85.7	11.2	1.0	0.0	2.0	0.0	0.0	
自然死産	98	0	0	0	0	0	0	98
%	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	

表 10 は、父親の先天奇形と不妊治療歴である。尿道下裂・停留精巣を含む先天奇形を持つも

のはなかった。また、2.2% に不妊症治療歴が認められた。

表 10. 父親の属性

	あり	なし	計
父親の先天奇形	0	96	96
%	0	100	
不妊治療	2	96	98
%	2.2	98.0	

喫煙と飲酒の習慣を表 11 にまとめた。

飲酒率は、妊娠前で父親 76.8%、母親 20.6% である。妊娠判明後は、父親 71.9%、母親 2.2% で、母親の飲酒率に著明な低下が認められた。

喫煙率は、妊娠前で父親 86.7%、母親 60.2% である。妊娠判明後は、父親 82.7%、母親 9.2% で、飲酒率同様、母親の喫煙率でも著明な低下が認められた。

表 11. 飲酒・喫煙率

			喫煙		喫煙本数				
			-	+	1-	11-	21-	31-	41-
					10	20	30	40	
喫煙率	妊娠前	父親	22	73	17	38	13	5	0
		母親	23.2	76.8	17.9	40.0	13.7	5.3	0.0
	妊娠中	父親	27	69	23	34	7	5	1
		母親	28.1	71.9	24.0	35.4	7.3	5.2	1.0
飲酒率	妊娠前	父親	77	20	17	3	0	0	0
		母親	79.4	20.6	17.5	3.1	0.0	0.0	0.0
	妊娠中	父親	90	2	2	0	0	0	0
		母親	97.8	2.2	2.2	0.0	0.0	0.0	0.0
			飲酒		飲酒頻度				
			-	+	1-5/ 毎日 週 -5/月				
					13	33	14		
飲酒率	妊娠前	父親	13	85	38	33	14		
		母親	13.3	86.7	38.8	33.7	14.3		
	妊娠中	父親	39	59	3	25	31		
		母親	39.8	60.2	3.1	25.5	31.6		
飲酒率	妊娠前	父親	17	81	39	31	11		
		母親	17.3	82.7	39.8	31.6	11.2		
	妊娠中	父親	89	9	0	3	6		
		母親	90.8	9.2	0.0	3.1	6.1		

職場での職業性曝露の内容をみると、父親の職場での有害物質への曝露は 27 例で、その内容は表 12 に挙げたとおりである。有機溶剤への曝露例が 11 例、石油製品への曝露例が 10 例、殺虫剤・除草剤などへの曝露が 5 例認められたが、そのう

ち農業従事者は2例であった。

表 12. 父親の職業性曝露

1	有機溶剤 11例 (アルコール、シンナー、トリクロロエチレン、トリクロロエタン、ウレタン、接着剤、ゴム揮発油、塗料)
2	金属 4例 (鉛、アルミニウム、合金類)
3	ガス状化学物質 1例 (GOE)
4	石油製品 10例 (石油・ディーゼル燃料・ガソリン・軽油、重油、石油ガス)
5	殺虫剤・除草剤・殺菌剤 5例 殺虫剤 (マンネブ剤、フロンスサイド、ダアジソン、トクチオン、アプロード) 除草剤 (レグロックス) 殺菌剤 (ダイセン、ポリオキシシン、銅剤)
6	放射線機器 2例 (エックス線・ラジオアイソトープ)
7	ごみ焼却灰・焼却灰 1例
8	その他の化学物質 3例 (クロロフォルム、四塩化炭素、塩酸、苛性ソーダ、PAC、次亜塩素酸ソーダ、分析用試薬)
9	その他 (消火器、洗剤、溶接器) 3例

母親の有害物質への職業性曝露は9例であり、医療・介護職の消毒薬・アルコール・エックス線等への曝露が5例、パーマ液、染毛剤など美容師が2例、工場労働者の有機溶剤への曝露が2例であった。

表 13. 母親の職業性曝露 9例

1	有機溶剤 (トリクロロエタン) 2例
5	殺虫剤・除草剤・殺菌剤 1例 殺虫剤 (マンネブ剤、フロンスサイド) 除草剤 (レグロックス)
6	放射線機器 (エックス線) 例5
8	その他の化学物質 2例 (パーマ液、染毛剤、ヘアスプレー)

農薬への曝露は、農業従事者と家庭菜園において認められた。農業は2例で、その内容はばれ衣装・小麦・ビート・豆生産農家1件、花卉・花苗生産農家1件である。この農家では、患児の父母両者が農薬散布作業に関わっている。使用した農

薬の内容は表 13、14 のとおりである。

表 14. 農薬の使用状況 (n=98) 例 %

農業従事者	2	2.0
馬鈴薯・小麦・ビート・豆	1	
花卉・花苗	1	
非農業従事者の家庭菜園	21	21.4
農薬の使用	7	7.1
母による農薬散布	4	4.1
父による農薬散布	0	0.0
その他の家族による農薬散布	3	3.1

低出生体重児の占める割合は、1990年代は6-7%である。今回の尿道下裂症例においては、2500g未満の低出生体重児が39%を占め、高値を示している。

D. 考察

現在、内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質の多くが、鳥類、ハチュウ類等における観察や *in vitro* の実験に基づいたものであり、ヒトにおける影響は依然不明である。実験動物において、ある種の化学物質は、エストロゲン作用や抗アンドロゲン作用を有し、精子生成能力、生殖管異常等の雄性生殖器系の異常を引き起こすことが報告されている。ヒトの場合の胎生期の曝露と性腺の分化と形成に及ぼす影響は不明であるが、これまでに尿道下裂、停留精巣等の生殖尿路系の先天異常の患者の疫学調査はこれまでほとんど行われていなかった。

今回、北海道における主要病院の調査から、北海道における有病率は、男児出生1万人あたり7.6人と推定され、比較的低値であった(分担報告書参照)。最近、ベジタリアンの母親に尿道下裂児の出産する割合が高かったという報告(North et al., 2000)から、尿道下裂と食餌性植物エストロゲンや農薬との関連が示唆されている。今後、食習慣の解析を含め対照群との比較を詳細に行い、今回の尿道下裂症例の特性を明らかにしたい。

E. 結論

北海道大学附属病院泌尿器科にて経過観察中の尿道下裂の症例136名に生活習慣や環境曝露に関する調査票を郵送し、98名から回収した(回収率72%)。対象者の約半数が重症型の尿道下裂であった。合併奇形としては、停留精巣(18.4%)が最も多かった。一回以上の流産を経験した母親は15.2%であった。妊娠判明後、母親の飲酒、喫煙

の割合は、ともに著明な低下が認められた。職業性曝露に関しては、父親では有機溶剤、石油製品、母親では医療・介護職の消毒薬・アルコール・エックス線などが多かった。2500g 未満の低出生体重児は 39%を占め、高値を示していた。今後対照群と比較し、相対危険度を算定する必要がある。

F. 研究発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

停留精巣リスク要因に関する文献研究

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
分担研究者 小柳 知彦 北海道大学医学部外科治療学講座腎泌尿器外科学分野教授
研究協力者 佐田 文宏、笠井 世津子、倉橋 典絵（公衆衛生学）
野々村 克也、柿崎 秀宏、村雲 雅志（腎泌尿器外科学）
富樫 正樹、関 利盛（市立札幌病院泌尿器科）

研究要旨

これまで、男児生殖器における主たる先天奇形である停留精巣に関して、多くの疫学研究が行われ、発生率の増加や、関連要因として、児の個体要因の他に、母胎妊娠中の内外エストロゲン曝露が示唆されているが、内分泌攪乱物質との関連、食物性エストロゲンとの関連を迫及した調査は、ほとんど行われていない。そこで、内分泌攪乱物質と停留精巣との関連を明らかにするために疫学調査を計画し、患者本人および両親の内分泌攪乱物質との関連を迫及するために調査票を作成し、郵送にて、または、入院中に回答して頂く。また、患者本人およびその両親の生体資料中の化学物質を測定し、曝露評価を行う。同時に代謝酵素に関与する酵素などの遺伝子多型の解析を行い、これら进行评估することで停留精巣と内分泌攪乱物質との関連を明らかにしたい。

A. 研究目的

近年、内分泌攪乱物質による人体への影響が指摘されている。内分泌攪乱物質は、催奇形性（生殖毒性）と神経発達の異常などの次世代影響が大きいのが特徴である。我々は、その中でも、生殖毒性に焦点を当て、特に、男児の泌尿器先天異常の主たるものである停留精巣に注目し、1964年からの疫学研究をMEDLINEにより検索し、レビューする。

B. 研究方法

1. 文献研究

停留精巣のリスク要因に関する疫学研究を1964年にさかのぼって、MEDLINEにて検索し、まとめる。

2. 疫学研究

①対象

北海道大学付属病院泌尿器科外来と市立札幌病院泌尿器科外来にて経過観察中で、過去13年間に手術を受けた停留精巣の症例と、今後、手術を行う患児を対象とする。これらの症例については、外来診療録と手術時の入院診療録より停留精巣の位置、その他泌尿器系の異常、染色体異常、その他の先天奇形の情報を得た。対照は、同病院小児科における停留精巣を有さない男児、または、同一地域住民にもとめる。

②方法

方法としては、質問紙調査法を用いる。過去に手術を受けた男児については質問紙を郵送し、今後の新規症例については、入院中に調査を行い回収する。調査票の主な内容は、以下の通りである。

I. 環境要因：①内分泌攪乱物質の職業性曝露、食物からの摂取、②農作業、家庭菜園での作業における農薬への曝露、③母親の妊娠期間中にホルモン製剤を使用するような病歴、薬物摂取、④妊娠中の喫煙、⑤父親の病歴（不妊治療、泌尿器系疾患）

II. 産科要因：①妊娠期間、②妊娠経過、③妊娠時、出産時における問題（妊娠中の出血、切迫流産、帝王切開、異常分娩、妊娠悪阻、子癇前症）④過去の妊娠歴、出産歴

III. 児要因：①出生時体重、②先天奇形合併

（倫理面への配慮）

停留精巣の成因を調査するための医学的研究であること、研究への参加は両親、本人の自由意志であること、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設けないこと、等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調査に参加していただく。

C. 研究結果

1. 文献研究

①停留精巣発生率

停留精巣の出生時有病率は、1964 年以來 0.51%~5.4%と幅がある。停留精巣は自然下降することもあるので、3 か月後、1 年後で、有病率の違いがあるが、有病率に関しても、0.96%~3.38%と差がある。しかし、地域・対照の違いはあるが、同じ国内で有病率を比較してみると、イギリスで 1964 年に 4.3%であったものが 1992 年には 5.4%に、アメリカで 1943 年に 0.92%であったものが 1993 年には 3.69%に増加している。

②疫学的研究における停留精巣リスク要因 i 環境要因

環境要因としては、母親の妊娠中、妊娠以前の環境要因があげられ、母親の肥満^{5,18)}、妊娠中のエストロゲン摂取^{2,6,7)}、妊娠中のプロゲステロン摂取²⁾、妊娠悪阻¹⁴⁾、妊娠中毒症¹³⁾、子癇前症^{6,24)}、といった、母親が内外のエストロゲン曝露を受けている状況で多いことを指摘している。一方、血中エストロゲン低下させるといわれている妊娠中の喫煙を、リスク要因と指摘しているものもある^{14,28)}。また、Mori¹⁶⁾らは妊娠中の吐き気、嘔吐は、予防因子と報告している。糖尿病歴^{13,17)}、農業・造園業への就業²⁵⁾、年齢 20 歳以下¹⁴⁾、30 歳以上^{18,28)}、大学卒、1 児の出産歴、高血圧¹⁸⁾、長身²⁸⁾、アジア人²¹⁾といった母親の特性がリスク要因として考えられる結果となっている。

ii. 産科的要因

産科的要因としては、早産^{2,5,12,17,23,24,27)}、妊娠後期の出血^{6,28)}、切迫流産⁸⁾、帝王切開^{13,14,16,18,26)}、骨盤位経膈分娩^{5,6,12,16)}、逆子^{18,24)}、妊娠悪阻¹⁴⁾、妊娠中毒症¹³⁾、子癇前症^{6,24)}といった出産時、妊娠時における何らかのトラブル、妊娠中の鎮痛剤の使用²¹⁾、3 回異常の流産歴¹⁸⁾、死産の既往²⁷⁾、子宮外妊娠歴⁶⁾、不妊歴²⁸⁾といった妊娠中、妊娠以前の産科的問題、また、会陰切開²⁴⁾、人口授乳^{16,24)}が、リスク要因として考えられる結果となっている。

iii. 児要因

低出生体重児^{6,7,17,18,23,24,26,28)}、SGA^{7,17,18,24)}、双胎^{7,13,15,17,28)}が、多くの疫学研究で指摘されているが、双胎の児は低出生体重児に高率でなりやすく、同じ低出生体重児でも、満期産の児より早産の児において、自然下

降率は少ない。その他、第1・2子^{13,26)}という結果が得られた報告もある。

停留精巣に関連する合併症としては、鼠径ヘルニア^{5.6.14.15.16.24)}、他の泌尿器科的疾患合併^{13.15.23.27)}、脳性麻痺^{7.28)}との関連が指摘されている。

iv. 季節性

停留精巣発生における季節性については、**M.Hjertkvist**¹³⁾が、1～3月で最多、11月で最少の発生率を、**John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group**¹⁵⁾が、1, 4, 9月で高率を、**G.S.Berkowitz**¹⁸⁾が、9, 10月に多く、3, 4, 5月に少ないことを報告している。**M.Hjertkvist**¹³⁾らは、日照時間における、松果体を介するホルモンコントロールの影響、ある季節におこりうる感染症の影響を受けて胎盤機能不全を生じうる可能性について、指摘している。

v. その他の合併奇形との関連

停留精巣に関連する合併奇形としては、鼠径ヘルニア^{5.6.14.15.16.24)}、他の泌尿器科的疾患合併^{13.15.23.27)}(尿道下裂、陰嚢水腫など)鼠径ヘルニア^{5.6.14.15.16.24)}、先天性後側腹部横隔膜ヘルニア、脳性麻痺^{7.28)}、多発奇形症候群、脊椎奇形、鎖肛との関連が指摘されている。

vi. DES との関連

1940年代～1971年に流産防止薬として使用され、投与された女性から生まれた女児が若年で腫瘍を発生することが指摘されている。男性における調査でも、停留精巣^{2.3.30)}、精巣上体嚢胞^{3.30)}、精巣低形成^{3.30)}尿管狭窄²⁾、精巣静脈瘤³⁾など、尿路生殖器系に悪影響を及ぼすことが指摘されている。

③母胎血中のホルモン濃度

実際の血漿中のホルモン濃度を計測したところ、**L.Berstei**¹⁰⁾らは、第1トリメスター期に、**free E2**、**Albumin-bound E2**の濃度が有意に高かったことを報告している。**M.H.Burton**⁹⁾平均エストラジオール濃度については、有意ではないが、症例で低濃度であり、仮定とは反対の結果がでた。**E.A.Kiely**²⁰⁾は **hCG** 濃度について検討したが、有意な結果は得られなかった。**TJA Key**²²⁾はエストラジオールとテストステロンの濃度について調べたが、エストラジオールに関しては有意な差は見られなかった。テストステロンは妊娠初期で低かった。

D 考察

精巣下降は機械的因子とホルモン因子の相互作用によって生まれる結果と考えられ、詳細な下降メカニズムは不明であるが、第1相の腹腔内下降 **transabdominal phase** と第2相の鼠径陰嚢部下降 **inguinoscrotal phase** の2段階に分かれていると考えられている。機械的因子としては、精巣導体の収縮による牽引説、発達した精巣上体による圧迫説、胎児の発育に伴う相対的下降説、腹圧による押し出し説、などがある。ホルモン因子としては、**Sertoli**細胞から分泌されるミューラー管発育阻止物質 (**MIS**)、**Leidig**細胞から分泌されるテストステロンで重要と考えられている。精巣下降の第1相は、アンドロゲンの関与は少なく非アンドロゲンのホルモンや、胎児の精巣から分泌されるミューラー管発育阻止物質 (**MIS**) が腹腔内精巣下降をコントロールしていると考えられている。第2相は、胎児の **Leidig**細胞から分泌されるアンドロゲン依存性だと考えられている。²⁹⁾

過去の疫学研究において多く指摘されている、母親の妊娠中の内外からのエストロゲン曝露は、精巣下降第1相において関係するといわれるMISの作用を阻害し、また、胎児のLeidig細胞の前駆細胞を抑制することで第2相に関係するといわれるテストステロンの分泌を阻害し、停留精巣の発生に関連すると考えられる。

母親の肥満は、血中sex hormone binding globulin(SHBG)が減少し、その結果フリーエストロゲンを増加させる。⁷⁾

骨盤位との関連については、胎児が、長期間、骨盤位でいることは、精巣下降に必要なジヒドロテストステロンを生産する、胎児の精巣への血液循環を機械的に傷害すると考えられる。⁷⁾

CNS欠損に関しては、胎児下垂体から分泌され、精巣に作用するゴナドトロピンが低下することによる結果と考えられる。¹²⁾

鎖肛と停留精巣の関連については、L1-L2からの陰部大腿神経が精巣下降に重要ではないかと推測される。テストステロンが陰部大腿神経の脊髄核に作用し、陰部大腿神経が、精巣導体の移動に重要な役割をすることが示唆される。尾骨仙骨発達領域の発達異常の結果と仮定されうる¹⁹⁾。

季節性に関しては、hCGレベルの季節性の変化が、停留精巣の発生率に季節性に影響を及ぼしているかもしれない、と考察している²⁰⁾。また、M.Hjertkvist¹³⁾らは、日照時間における、松果体を介するホルモンコントロールの影響、ある季節に起こりうる感染症の影響を受けて胎盤機能不全を生じうる可能性について、指摘している。

今回の疫学研究においては、内分泌攪乱物質に曝露された母親のホルモン動態の影

響と停留精巣との関連を調べることを最大の目標としている。

近年、外因性エストロゲンに関しては、化学物質由来より、食物の摂取による食物性エストロゲン (deizein, genestein など) によるものの関与の方が大きい、との指摘もある。

内分泌攪乱物質の影響と同時に食物エストロゲンとの関連を追求した疫学研究を行うこと、ホルモンの変化に影響を与える代謝酵素に関連する遺伝子多型を解明することが必要である。

E. 結論

近年、内分泌攪乱物質による人体への影響が指摘されている。内分泌攪乱物質は、催奇形性 (生殖毒性) と神経発達の異常などの次世代影響が大きいのが特徴である。停留精巣発生率の増加も報告されており、今後、内分泌攪乱物質の影響と同時に食物エストロゲンとの関連を追求した疫学研究を行うこと、ホルモンの変化に影響を与える代謝酵素に関連する遺伝子多型を解明することが必要である。

- 1 C.G.Scorer 1964 UK Arch Dis Child 1964,39,605
THE DESCENT OF THE TESTIS
- 2 M.D.Cosgrove 1977 USA J Uro 117,220-222
MALE GENITOURINARY ABNORMALITIES AND MATERNAL DIETHYLSTILBESTROL
- 3 E D Whitehead 1981 USA J Uro 125 47-50
GENITAL ABNORMALITIES AND ABNORMAL SEMEN ANALYSES IN MALE PATIENTS EXPOSED TO
DIETHYSDTILBESTROL IN UTERO IN UTERO
- 4 B Fallon 1982 USA J Uro 127 91-93
CONGENITAAL ANOMALIES ASSOCIATED WITH CRYPTORCHIDISM
- 5 A J Swerdlow 1983 UK J Epidem Comm Health 1983 ,37,,238-244
A case-control study of the aetiology of cryptorchidism
- 6 C M Beard 1984 UK Am J Epidemiology 120(5) 707-716
Cryptorchism and maternal estrogen exposure
- 7 R H Depue 1984 USA Int J Epidem 1984 13(3) 311-318
Maternal and Gestational Factors Affecting the Risk of Cruptorchidism and Inguinal Hernia
- 8 T W Davies 1986 UK Int J Epidem 1986 15(2) 197-201
Risk Factors for Undescended Testis
- 9 M H Burton 1987 UK J Epidemi Comm Health 1987 41 127-129
Undescended testis and hormone levels in early pregnancy
- 10 L bewnstein 1988 USA Br J Cancer
Maternal hormone levels in early gestation of cryptorchid males:a case-control study
- 11 D R Benjamin 1988 USA J Pediat Surg 1988 23(10) 899-903
Congenital Posterolateral Diaphragmatic Hernia:Associated Malformations
- 12 R H Depue 1988 USA TERATOLOGY 1988 37 301-305
Cryptorchidism an Epidemiologic Study with Emphasis on the Relationship to Central Nervous System
Dysfunction
- 13 M Hjertkvist 1989 Sweden J Epidem Comm Health 1989 43 324-329
Cryptorchidism:a registry based study in Sweden on some factors of possible aetiological importance
- 14 M L McBRIDE 1991 canada Int J Epidem 1991 20(4) 964-969
Maternal and Gestational Factors in Cryptorchidism

John Radcliffe
Hospital
Cryptorchidism
- 15 Study Group 1992 UK Arch Dis Child 1992 67 892-899
Cryptorchidism:a prospectove study of 7500 consecutive male births,1984-8
- 16 M Mori 1992 Japan Kurume med J 1992 39 53-60
Maternal and Other Factors of Cryptorchidism:a case-control study
- 17 G S Berkowitz 1993 USA Pediatrics 1993 92(1) 44-49
Prevalence and Natural History of Cryptorchidism
- 18 G S Berkowitz 1995 USA Epidemiology 1995 6(2) 127-131
Maternal and Neonatal Risk Factors for Cryptorchidism
- 19 D Cortes 1995 Denmark J Pediat Surg 30(4) 631-635
Cryptorchidism in Boys With Imperforate Anus
- 20 E Akiely 1995 UK BJU 1995 76 389-392
Maternal serum human chorionic gonadotrophin during early pregnancy resulting in boys with
hypospadeas or cryptorchidism
- 21 G S Berkowitz 1996 USA Paediat Perinatal Epidem
Risk factors for cryptorchidism: anested case-sontrol study
- 22 TJA Key 1996 UK B J Cancer 1996 73 698-701
A case-control study of cryptorchidism and maternal hormone concentrations in early pregnancy
- 23 M K Thong 1998 Malaysia Pediatr Surg Int 1998 13 37-41
Undescended testes:incidence in 1002 consecutive male infants and outcome at 1year of age
- 24 M E Jones 1998 UK Paediat Perinatal Epidem 1998 12 383-396
Risk Factors for cryptorchidism:a record lincage study
- 25 Ida S W 1998 Sweden Environ Health Perspect 1998 106(12) 793-796
Cryptorchidism and Hypospadias in sons of Gardeners and Farmers
- 26 J M Mayr 1999 Austria Acta Paediatr 1999 88 1089-93
Undescended testicles:an epidemiological review
- 27 Ida S W 1999 Denmark J Uro 1999 161 1606-1609
Risk factors for Cryptorchidism and Hypospadias
- 28 O Akre 1999 Sweden Epidem Resour Inc 1999 10 364-369
Risk Factor Patterns for Cryptorchidism and Hypospadias
- 29 生野 猛 1998 日本 小児外科 1998 30(6)568-573
精巣下降のメカニズム
- 30 W.B.Gill 1979 USA J Uro 1979 122 36-39
Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen
abnormalities
- 31 J.S.H.Rundle 1982 UK B J Uro 1982 54 170-171
Cryptorchism in Cerebral Palsy
- 32 X.Dortada 1984 USA J Uro 1984 131 674-676
Cryptorchidism in mental retardation

発生率・有病率に関する文献

文献	研究デザインと対象	発生率・有病率
C.G.SCORER (UK,1964)	hospital-based study Uxbridge,Hillingdon Hospital で出生した男児3612人	出生時発生率 満期産児:2.7% 早期産児:21.0% 全体:4.3%
A J Swerdlow (UK,1983)	case-control study 症例:146人 コントロール:146人	有病率:3.38%
R. H. Depue (USA,1984)	case-control study 症例:停留精巣 300人 鼠径ヘルニア 547人 対照:停留精巣 599人 鼠径ヘルニア 1094人	停留精巣 白人の有病率:2.62% 黒人の有病率:2.03% 鼠径ヘルニア 白人の有病率:4.77% 黒人の有病率:4.19%
C. MARY BEARD (USA, 1984)	case-control study 症例:113人 対照 I : 226人(hospital based control) 対照 II : 226人(population based control)	発生率 1943-48年:0.92% 49-54年:0.72% 55-60年:0.51% 61-66年:0.93% 67-72年:0.83% 73年:0.91% 1943-73年平均:0.78%
John Radcliffe Hospital Cryptorchidism Study Group (UK,1992)	case-control study 症例:出生時361人 3ヶ月時115人 対照:7400人	停留精巣発生率(1950年代との比較) 出生時:4.0%から5.4% (増加率35.1% P=0.0006) 3か月時:0.96%から1.85% (増加率92.7% P=0.0002) 3か月時の精巣下降率 出生時両側停留精巣:77.5% 出生時片側停留精巣:62.1%
G S Berkowitz (USA,1993)	hospital-based cohort study 対象:6935人 症例:出生時255人 3か月時57人 1才時63人 対照:停留精巣を有さないもの	出生時有病率:3.69% 3ヶ月時有病率:1.0% 1歳時有病率:1.06% 3ヶ月と1年間の自然下降率 早産児:P=0.03 低出生体重児:P=0.07 SGA:P=0.11 で有意に高かった。
G S Berkowitz (USA, 1995)	hospital-based cohort study 対象:6699人 症例:63人(1歳時) 対照:停留精巣を有さない男児	有病率:1.08%
M E Jones (USA, 1998)	case-control study 症例:1449人 対照:10811人	精巣固定施行率:2.4%
MK Thong (Malaysia,1998)	hospital-based cohort study 症例:48人 対照:954人 Malay:64.5% Chinese:13.0% Indian22.5%	発生率:4.8% 1才までの自然下降率76.5% RR=0.3 (早産児が満期産児に対して)
Ida SW (Denmark, 1999)	register based case-control study 対照:23273人 症例:停留精巣男児6177人 尿道下裂男児1345人	停留精巣発生率:2.0% 尿道下裂発生率:0.4%

リスク要因を調査した文献(1)

文献	研究デザインと対象	環境要因	産科要因	児要因
A J Swerdlow (UK,1983)	case-control study 症例:146人 コントロール:146人	母親の糖尿病:症例3vs対照 予防要因 母親の血液型B型: $\chi^2=14.80, P<0.01$	骨盤位出産:RR=5.0, P<0.05 妊娠36週未満: $\chi^2=11.98, P<0.025$ 予防要因 誘発分娩:RR=0.55, P<0.05	鼠径ヘルニア:RR=11 P<0.01
R. H. Depue (USA,1984)	case-control study 症例:停留精巣300人 鼠径ヘルニア547人 対照:停留精巣599人 鼠径ヘルニア1094人	停留精巣 母親のQuetelet's index >24 :RR=1.99 95%CI=1.2-3.2 母親のエストロゲン摂取 :F43RR=2.8 95%CI=0.9-8.8	停留精巣 妊娠期間30~34週 :RR=3.26 95%CI=1.4-7.5 鼠径ヘルニア 妊娠期間30~34週 :RR=2.99 95%CI=1.7-5.3 妊娠期間30週未満 :RR=10.0 95%CI=1.4-73.0 骨盤位 :RR=2.28 95%CI=1.3-3.9	停留精巣 出生時体重5ポンド(約1800g)以下 :RR=3.31 95%CI=1.6-7.0 鼠径ヘルニア 出生時体重5~6ポンド(約1800~2100g)以下 :RR=1.78 95%CI=1.2-2.5 出生時体重5ポンド(1800g)以下 :RR=4.19 95%CI=2.5-7.0
C. MARY BEARD (USA, 1984)	case-control study 症例:113人 対照 I :226人(hospital based control) 対照 II :226人(population based control)	子癰前症~I:RR=2.0 95%CI=0.4-11.4 II:RR=1.6 95%CI=0.3-9.2 第1トリメスタ一期エストロゲン曝露~ I:RR=2.2 95%CI=0.7-7.2 II:RR=1.7 95%CI=0.6-4.9	第3トリメスタ一期の出血~ II:RR=3.7, 95%CI=1.1-15.7 40週以下の妊娠期間~ I:RR=1.5 95%CI=0.9-2.5 II:RR=1.2 95%CI=0.7-2.0 子宮外妊娠歴~I:RR=3.4 95%CI=0.4-25.8 II:RR=2.0 95%CI=0.6-7.0 骨盤位経産分娩~I:RR=1.3 95%CI=0.5-3.4 II:RR=1.6 95%CI=0.3-9.2	低出生体重児~I:RR=2.2, 95%CI=0.9-5.3 II:RR=3.4, 95%CI=1.3-9.9 ヘルニア:症例の4.2%
T. W Davies (UK,1986)	case-control study 症例:83人 対照:129人	予防因子 妊娠中蛋白尿:RR=0.45(NS) 糖尿病、尿糖:RR=0.27(NS)	切迫流産:RR=4.95, P=0.041 少産: $\chi^2=5.42, df=1, P<0.02$ 予防因子 妊娠の中断: $\chi^2=4.95, P<0.05$ 逆子:RR=0.51(NS)	インタビューまでに男児の罹患した病気 : $\chi^2=4.03, P<0.05$ 喘息:P<0.02 摂食困難・成長不全:P<0.02
R. H. Depue (1988, USA)	case-control study 症例:385人 対照:767人	母親の妊娠4週以内のエストロゲン摂取 :RR=3.33 P=0.04 QI >24kg/m ² :RR=1.64 P<0.001	妊娠35週以下:RR=2.04 P=0.001 骨盤位:RR=2.64 P=0.001	SGA:RR=2.06 P<0.001 双胎:RR=4.13 P=0.002 脳性麻痺:RR=34.0 P<0.001 Bayley Motor score ≤ 25 :RR=3.6 P<0.001 IQ<70:RR=2.73 P=0.001
MATS Hjertkvist (Sweden,1989)	register-based cohort study 症例:2424人 対照:458601人	季節性(1~3月で最大, 11月で最小) : $\chi^2=25.9, df=2, P<0.001$ 第1子:IR=1.11, P<0.001, 95%CI=1.05-1.18 母親の糖尿病:IR=1.7, P<0.05 妊娠中毒症:IR=5.4, P<0.001	帝王切開:IR=1.33, P<0.001 95%CI=1.18-1.51	出生時体重(1.5kg~2.5kg):IR=1.5 95%CI=1.3-1.8 出生時体重(1.0kg~1.5kg 2.5~3.0kg) :有意差あり、数値の記載なし 先天奇形合併 尿道下裂:IR=2.7, P<0.01 95%CI=1.4-4.7 股関節亜脱臼:IR=2.5, P<0.0001 95%CI=1.7-3.7

リスク要因を調査した文献(2)

文献	研究デザインと対象	環境要因	産科要因	児要因
M L McBRIDE (Canada, 1991)	case-control study 症例: 244人 対照: 448人	第2子以降の生理不順: OR=1.9 母親の年齢が20歳以下: OR=1.8 妊娠中、重度の吐き気と嘔吐: OR=1.56 妊娠中の喫煙: OR=1.7	帝王切開: OR=1.8	ヘルニア合併: 症例43%vs対照3%
John Redcliffe Hospital Cryptorchid Study Group (UK, 1992)	case-control study 症例: 出生時381人 3ヶ月時115人 対照: 7400人	季節性(3か月時の停留精巣が1, 4, 9月出生 で高い): $\chi^2=20.3$ P=0.04 (精巣の下降不全の遅延が1, 12, 1 月が多い): $\chi^2=27.8$ P=0.004	異常分娩(吸引分娩、逆子、帝王切開) : OR=2.09 95%CI=1.10-3.98	出生時体重2000g以下 (出生時): $\chi^2=312.3$ P<0.0001 (3か月時): $\chi^2=9.2$ P<0.002 先天奇形合併(42.4%) ヘルニア、陰嚢水腫、尿道下裂、陰嚢小型、陰嚢 のしわの欠乏と関連あり: P<0.05 片側・小型陰嚢: $\chi^2=14.4$ P<0.001
Mituru M (JAPAN 1992)	case-control study 症例: 104人 対照: 104人	授乳を全くしなかった: OR=3.50 95%CI=1.20-10.21 予防要因 妊娠中の吐き気 : OR=0.53 95%CI=0.29-0.96 妊娠中の嘔吐 : OR=0.50 95%CI=0.29-0.89	鼠径ヘルニア合併: OR=9.0 95%CI=1.29-82.97 先天性心奇形合併: OR=8/0 P<0.05	
G S Berkowitz (USA, 1993)	hospital-based cohort study 対象: 8935人 症例: 出生時255人 3か月時57人 1才時63人 対照: 停留精巣を有さないもの	母親の年齢30歳以上: 有病率1.68 95%CI=1.001-2.81 学歴(大学卒): 有病率1.56 95%CI=0.84-2.90 母親の肥満(BMI>32.9): 有病率2.42 95%CI=1.11-5.27 母親の糖尿病: 有病率1.93 95%CI=0.88-4.20 母親の高血圧: 有病率1.77 95%CI=0.85-3.69 季節性~9, 10月に多く、3~5月に少ない : $\chi^2=10.34$ df=2 P<0.006	出生時 早産(妊娠37週未満): P<0.001 3か月時 早産(妊娠37週未満): P<0.05	出生時 低出生体重児(2500g未満): P<0.001 SGA(small for gestational age): P<0.001 双胎: P<0.001 (双胎のほとんどが低出生体重児と 早産の影響を受けている)
G S Berkowitz (USA, 1995)	prospective hospital-based cohort study 対象: 6699人 症例: 1歳時63人 対照: 停留精巣を有さない男児	母の年齢30歳以上: 有病率1.68 95%CI=1.001-2.81 学歴(大学卒): 有病率1.56 95%CI=0.84-2.90 母親の肥満(BMI>32.9): 有病率2.42 95%CI=1.11-5.27 母親の糖尿病: 有病率1.93 95%CI=0.88-4.20 母親の高血圧: 有病率1.77 95%CI=0.85-3.69 季節性~9, 10月に多く、3~5月に少ない : $\chi^2=10.34$ df=2 P<0.006	出産歴: 過去に1人出産: 有病率1.87 95%CI=1.09-3.22 3回以上の流産歴: 有病率1.63 95%CI=0.40-6.63 逆子: 有病率2.41 95%CI=0.89-6.55 帝王切開: 有病率2.27 95%CI=1.36-3.77 早産: 有病率2.30 95%CI=1.21-4.38	低出生体重児: 有病率2.47 95%CI=1.23-4.96 SFD: 有病率1.59 95%CI=0.64-3.94 先天奇形合併: 有病率13.84 95%CI=5.39-35.57 (尿道下裂、右膈心、腎奇形、centronuclear - myopathyの4例のみ)

リスク要因を調査した文献(3)

文献	研究デザインと対象	環境要因	産科要因	児要因
G.S.Berkowitz (USA, 1996)	case-control study 対象: 6699人 (50%白人, 25%ヒスパニック, 20%黒人, 5%ア 症例: 1歳時63人 対照: 219人 精巣下降遅延者: 1歳時自然下降140人	停留精巣患者 アジア人: OR=3.39 95%CI=1.15-10.04 BMI>32.9: OR=3.02 95%CI=1.07-8.50 妊娠中、下肢の浮腫: OR=1.99 95%CI=1.12-3.55 妊娠中鎮痛薬の使用: OR=1.89 95%CI=1.07-3.34 停留精巣の家族歴: OR=3.96 95%CI=1.83-8.58 妊娠中のコーラ飲(≧1缶/日): OR=2.08 95%CI=1.07-4.06 精巣下降遅延者 黒人: OR=2.80 95%CI=1.61-4.87 ヒスパニック: OR=2.36 95%CI=1.40-3.97 同種者: OR=2.51 95%CI=1.28-4.91 母親の職業-病院関係: OR=2.44 95%CI=1.57-3.79 妊娠中、子宮弛緩薬服用: OR=4.35 95%CI=1.94-9.76 停留精巣の家族歴: OR=2.37 95%CI=1.20-4.68 妊娠中のコーラ飲(≧1缶/日): OR=2.85 95%CI=1.71-4.74 予防要因 停留精巣患者 カフェイン入りの茶常飲(≧1缶/日): OR=0.32 95%CI=0.11-0.94 精巣下降遅延者 母親の年齢30~34歳: OR=0.58 95%CI=0.34-0.99 35歳以上: OR=0.51 95%CI=0.29-0.93	精巣下降遅延者 未婚者: OR=2.69 95%CI=1.54-4.71 妊娠中腫からの出血: OR=2.20 95%CI=1.14-4.24	
M E Jones (USA, 1998)	case-control study 症例: 1449人 対照: 10811人	保育者の使用: RR=1.89 95%CI=1.49-2.40 人工授乳: RR=1.21 95%CI=1.03-1.42 子癩前症: RR=1.24 95%CI=1.06-1.45 会陰切開: RR=1.14 95%CI=1.02-1.28 精巣固定術と出生時鼠径ヘルニアの診断の関連: RR=6.97 95%CI=1.73-28.12 精巣固定術と鼠径ヘルニア修復手術との関連: RR=9.66 95%CI=8.01-11.66 予防要因 母親の年齢19歳以下: RR=0.77 95%CI=0.57-0.87 社会階級 I (professional): RR=0.70 95%CI=0.57-0.87	妊娠36週未満: RR=1.58 95%CI=1.23-2.04 妊娠37~38週: RR=1.20 95%CI=1.03-1.41 逆子: RR=1.79 95%CI=1.25-2.57	出生時体重 \leq 2.4kg: RR=2.06 95%CI=1.60-2.64 2.5~2.9kg: RR=1.25 95%CI=1.05-1.49 SGA: RR=1.34 95%CI=1.11-1.61 予防要因 出生時体重3.5~3.9kg: RR=1.03 95%CI=0.90-1.18 出生時体重 \geq 4.0kg: RR=0.88 95%CI=0.81-1.17
MK Thong (Malaysia, 1998)	cohort study 症例: 48人 対照: 954人 (Malay:64.5% Chinese:13.0% Indian:22.5%)	人種差(有蓋蓋なし) Malay:4.5% Chinese:7.6% Indian:4.0%	早産(妊娠37週未満): P<0.001 ~高剛性と強い関連: P=0.01	低出生体重児: P<0.001 ~高剛性と強い関連: P=0.0018 他の尿路生殖器奇形との合併: P<0.0016 (陰嚢水腫が最多)

リスク要因を調査した文献(4)

文献	研究デザインと対象	関連する遺伝要因	関連する産科要因	関連する児要因
I S Weidner (Denmark, 1998)	register-based case-control study 症例: 停留精巣6177人 尿道下裂1345人 対照: 23273人	母親が農業、造園業のいずれかに就業 : OR=1.38 95%CI=1.10-1.73 母親が造園業に就業 : OR=1.67 95%CI=1.14-2.47 外科的治療を行った男児に限定 母親が農業、造園業のいずれかに就業 : OR=1.36 95%CI=1.05-1.77 母親が造園業に就業 : OR=1.52 95%CI=0.96-2.40	出産方法(用手分娩、柑子・吸引分娩、帝王切開) P<0.001	出生時体重2500g以下: P<0.001 新生児低酸素症: P<0.001 先天奇形合併: P<0.05
JM Mayr (Austria, 1999)	register-based case-control study 症例: 447人 対照: 447人	第1,2子: P=0.025 父親の慢性疾患: P<0.05 (インスリン依存性糖尿病 尿路感染症、腎石・胆石)		
Ida SW (Denmark, 1999)	register based case-control study 症例: 停留精巣6177人 尿道下裂1345人 対照: 23273人	2, 9, 10月に発生率のピークあり 同胎に同一疾患を認める場合、両疾患とも 発生率上昇 ~停留精巣: OR=3.84, 95%CI=2.59-5.68 ~尿道下裂: OR=10.8, 95%CI=4.73-21.48 非技術職の女性、技術職または非技術職の男性 の児の停留精巣発生率上昇(有意差なし) 予防要因 両親の他国籍 停留精巣: OR=0.82 95%CI=0.73-0.92 尿道下裂: OR=0.86 95%CI=0.77-0.97	妊娠期間が短くなるほど両疾患で発生率上昇 (P<0.001) 死産の既往 尿道下裂で発生率上昇 : OR=2.02, 95%CI=1.26-3.25	停留精巣で尿道下裂を合併すると発生率上昇 : OR=3.31, 95%CI=2.44-4.48 尿道下裂で停留精巣を合併すると発生率上昇 : OR=2.94, 95%CI=2.33-3.72 出生時体重が低くなるほど両疾患で発生率上昇 (P<0.001) 予防要因 双胎における低出生体重児は、単胎より発生率減少 (停留精巣: OR=2.20vs1.50 尿道下裂: OR=3.43vs2.24)
O. Akre (Sweden, 1999)	population-based case-control study 症例: 停留精巣2782人 尿道下裂1270人 対照: 停留精巣: 13916人 尿道下裂: 6101人	停留精巣 母親の年齢(30-39歳): OR=1.09 95%CI=0.97-1.23 (40歳以上): OR=1.14 95%CI=0.77-1.70 喫煙: OR=1.19 95%CI=1.06-1.33 長身(170cm以上): OR=1.13 95%CI=1.01-1.26 尿道下裂 子癩前症: OR=2.11 95%CI=1.42-3.14	停留精巣 不妊歴(2, 3年): OR=1.25 95%CI=0.95-1.66 (4年以上): OR=1.34 95%CI=0.97-1.84 妊娠33週未満でSGAの男児でリスク上昇 OR1.72→OR6.19 尿道下裂 妊娠33週未満, 33~36週で, SGAの男児で リスク上昇 OR2.60→OR4.39 OR2.26→OR5.70 予防要因 停留精巣 出産歴(2人): OR=0.80 95%CI=0.71-0.90 (3人): OR=0.75 95%CI=0.64-0.89 (4人以上): OR=0.77 95%CI=0.61-0.97 尿道下裂 出産歴(2人): OR=0.81 95%CI=0.67-0.97 (3人): OR=0.79 95%CI=0.61-1.01 (4人以上): OR=0.52 95%CI=0.35-0.77	停留精巣 双胎: OR=1.42 95%CI=0.99-2.01 尿道下裂合併: OR=1.36 95%CI=0.71-2.60 他の先天奇形合併: OR=2.22 95%CI=1.77-2.77 尿道下裂 双胎: OR=1.56 95%CI=0.95-2.56 他の先天奇形合併: OR=2.75 95%CI=1.98-3.83 予防要因 出生時体重(4000-4499g): OR=0.88 95%CI=0.76-1.01 出生時体重(4500g以上): OR=0.75 95%CI=0.47-1.17

合併奇形との関連

文献	研究デザインと対象	結果	補足
B Fallon (USA,1982)	case study 症例:334人 126人:両側 208人:片側	両側停留精巣 多発奇形症候群:30/60 精神遅滞:13/60 尿道下裂:7/60 片側停留精巣 多発奇形症候群:17/42 精神遅滞:7/42 尿道下裂:4/42 IVPを行った児205人 IVP: major19,significant3,minor3	IVP奇形分類 major-その奇形のために腎実質の欠損 や外科的処置を必要とするもの 子官骨盤腔閉塞など significance-腎機能、実質を脅かさない が、臨床的に重要なもの 単腎など minor-臨床的に重要でないもの 不完全重複尿管など
D, R, Benjamin (1988, USA)	case study 症例:108人	停留精巣 30%	
D Cortes (Denmark, 1995)	retrospective case study 症例:136人	停留精巣 19% 肛門側直腸が高いレベルほど停留精巣の発生率 が高い。(X ² 乗:P<0.001) 鎖肛をもつ停留精巣の患者が多くもっている奇形 T10-S5脊椎の奇形、異形成(P<0.0005) 膀胱尿管反射(P<0.0005) 尿道下裂、尿道上裂(P<0.05) 全、部分的陰囊分裂(P<0.0005)	
J.S.H.Rundle (UK,1982)	hospital-based case study 脳性麻痺症例:39 (全症例 IQ<50)	停留精巣 53.8% 遊走性停留精巣 5.2%	
X.Cortada (USA,1984)	case study 精神遅滞男児:138	停留精巣 39.7%	

DESとの関連

文献	研究デザインと対象	結果
M.D.Cosgrove (USA,1977)	case-control study 産科記録 症例:500人 対照:389人 質問紙法 症例:225人 対照:111人	産科記録(DES exposed vs control) 出生時体重の低下:3165g vs 3396g 妊娠期間の短縮:36.7週 vs 38.3週 プロゲステロン剤併用:54.2% vs 9.1% 他のエストロゲン剤併用:13.8% vs 0.9% 質問紙票 泌尿器科的問題:RR=7.2 陰茎異常:RR=10/0 他の泌尿器科的異常:RR=1.3 泌尿器科的問題の内容 停留精巣:3/11 vs 1/4 尿管狭窄:4/11 vs 0/4
E.D.Whitehead (USA,1981)	case-study 48人 泌尿器科的疾患の有無 精液解析 α -fetoprotein, β -subunit human chorionic gonadotropinのRIA	泌尿器科的疾患(48人中) 精巣静脈瘤:29% 精巣上体膿胞:13% 精巣低形成:10% 停留精巣:8% 精液解析(20人中) 正常精子細胞60%以下:45% 20*10 ⁶ /mlの精子量:25% 精子の運動能力が40%以下:20% RIA 全ての患者において陰性
W.B.Gill (USA,1979)	prospective double-blind randomized study DES曝露男児:307 placebo曝露男児:308	(placebo人 vs DES人) 精巣上体膿胞 15:64 P<0.005 精巣低形成を有する停留精巣 1:17 P<0.005
J.S.H.Rundle (UK,1982)	hospital-based case study 脳性麻痺症例:39 (全症例 IQ<50)	停留精巣 53.8% 遊走性停留精巣 5.2%

ホルモン剤との関連

文献	研究デザインと対象	結果
R. H. Depue (USA, 1984)	case-control study 症例: 停留精巣300人 鼠径ヘルニア547人 対照: 停留精巣599人 鼠径ヘルニア1094人	停留精巣 母親のエストロゲン摂取 : F43RR=2.8 95%CI=0.9-8.8
C. MARY BEARD (USA, 1984)	case-control study 症例: 113人 対照 I : 226人 (hospital based control) 対照 II : 226人 (population based control)	第1トリメスター期エストロゲン曝露～ I : RR=2.2 95%CI=0.7-7.2 II : RR=1.7 95%CI=0.6-4.9
R. H. Depue (1988, USA)	case-control study 症例: 385人 対照: 767人	母親の妊娠4週以内のエストロゲン摂取 : RR=3.33 P=0.04

母親の妊娠中の血液解析

文献	研究デザインと対象	分析項目	結果
T W Davies (UK, 1987)	症例: 30人 対照: 30人	エストロジオール hCG	平均エストロジオール濃度 (全ての症例、対照について) 症例: 10.0pmol/l, SD ± 12.49 対照: 14.1pmol/l, SD ± 7.06 95%CI=1.14~9.34 平均hCG濃度(全ての症例、対照について) 症例: 35.8ku/l 対照: 35.5ku/l
L. Berstein (USA, 1988)	症例: 24人 対照: 24人	分析項目 エストロジオールE2 テストステロンT sex hormone binding globlin SHBG hCG	症例で高濃度だったもの free E2(P=0.010) Albumin-bound E2(P=0.014) Non SHBG-bound Albumin-bound E2(P=0.038) Non SHBG-bound free E2(P=0.066) hCG(有意差なし)
E A Kiely (UK, 1995)	停留精巣: 31人 尿道下裂: 26人 健常児: 153人		hCG: 有意差なし(P=0.09) 停留精巣: 手術例と自然下降例のhCG濃度 に有意差はなかった。(P=0.75) hCG: 夏期(5.6.7月)で冬季(11.12.1月)より高値 (P=0.046)