

20010931

厚生科学研究費補助金

生活安全総合研究事業

内分泌かく乱物質の生殖機能と次世代への影響、特に生殖泌尿器系・
先天異常の成因に関する疫学的研究

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

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

岸 玲子

分担研究者

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

小柳 知彦

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座婦人科学分野

藤本 征一郎

平成 14 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

内分泌かく乱物質の生殖機能と次世代への影響、特に生殖泌尿器系・ 先天異常の成因に関する疫学的研究 -----	1
岸 玲子	

II. 分担研究報告

1. 尿道下裂のリスク要因に関する疫学研究 -----	15
岸 玲子 小柳 知彦	
2. 停留精巣リスク要因に関する疫学研究 -----	21
岸 玲子 小柳 知彦	
3. 尿道下裂患児とその両親のステロイド代謝に関する研究 -----	27
小柳 知彦	
4. 不育症・不妊症例における遺伝要因－異物代謝酵素等の遺伝子多型 -----	33
岸 玲子 藤本 征一郎	
5. 習慣流産の症例対照研究及び羊水・母体血中のビスフェノールAの推移 --	38
藤本 征一郎	

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----	41
---------------------------	----

内分泌かく乱物質の生殖機能と次世代への影響、特に生殖泌尿器系・
先天異常の成因に関する疫学的研究

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

研究要旨

内分泌かく乱物質暴露と尿道下裂、停留精巣の因果関係を明らかにするために、質問紙調査法による症例対照研究を行った。尿道下裂に関しては、北海道大学附属病院泌尿器科にて経過観察中の症例 157 名、北海道大学小児科入院患者、市立札幌病院小児科外来受診患者からなる対照 75 名、停留精巣に関しては、北海道大学附属病院泌尿器科、市立札幌病院泌尿器科にて手術歴のある児 76 名、病院対照 87 名を対照とした。調査内容は、出生時体重等の児要因、妊娠経過、過去の妊娠歴等の産科要因、両親の病歴、服薬歴、食事・生活習慣、職業・化学物質曝露歴等である。低出生体重児 (OR 3.00, 95%CI 1.41-6.38)、妊娠中毒症の合併 (OR 4.50, 95%CI 1.52-13.30)、帝王切開による分娩 (OR 3.63, 95%CI 1.66-7.93) の場合に有意な尿道下裂のリスク上昇を認めた。尿道下裂症例では停留精巣の合併も多く、16.7%に認めた。食習慣では、きのこ類を週に一回以上食べる場合に、有意なリスク低下が認められた。停留精巣症例では、父親の停留精巣の既往が症例の 5.3%に認められた。妊娠中の母親の喫煙 (OR 4.4, 95%CI 1.2-16.8) で停留精巣のリスクを高めた。父親の妊娠前の喫煙 (OR 1.8, 95%CI 0.9-3.8)、妊娠中の喫煙 (OR 2.0, 95%CI 0.96-4.2) でも同様の傾向が認められた。また、父親の妊娠前の職業性ガソリン曝露 (OR 4.3, 95%CI 1.1-16.1) は高リスク要因となり、身近な化学物質と停留精巣との関連が示唆された。

尿道下裂 12 症例とその両親 (11 家族) コントロール 1 例 (1 家族)、末梢血計 32 検体について、アンドロゲン生合成系における異常の有無を調べるため、血清中の 3-ヒドロキシステロイド (Pregnenolone, 17-Hydroxypregnenolone, Dehydroepiandrosterone)、3-ケトステロイド (Progesterone, 17-Hydroxyprogesterone, Androstenedione) を測定して、その比から代謝酵素の活性を求めた。各ステロイド中間代謝産物のうち、Pregnenolone は分析不可能で、その他も測定感度以下の例が 17-Hydroxypregnenolone 20/32 (62.5%), Dehydroepiandrosterone 26/32 (81.25%), Progesterone 27/32 (84.38%), 17-Hydroxyprogesterone 10/21 (31.25%), Androstenedione 6/32 (18.75%) と多数に認められたため、ステロイド代謝酵素活性に何らかの異常を見出すことができなかった。近位型尿道下裂の 1 例において、 $\Delta 5$ 系ステロイドの高値、 $\Delta 4$ 系ステロイド低値あるいは測定感度以下で 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素の欠損異常が疑われた。このような手法によるステロイド代謝酵素異常の検索は非効率的であり、感度・特異度が低いため、今後は感度・特異度の面で安定した測定法を確立する必要がある。

北海道大学附属病院産婦人科を受診した不育症および不妊症の症例対照研究により、GSTM1 遺伝子完全欠損型の頻度は不育症例で高く、不育症のリスクを高めることが示唆された (オッズ比 2.8、95 %信頼区間 1.6-5.1)。また、また、CYP1A2 遺伝子 DdeI 多型の変異型ホモ接合の頻度、GSTP1 遺伝子 BsmAI 多型または IL6 遺伝子 BsrBI 多型で少なくとも

1本の対立遺伝子に変異型を持つ頻度が不育症例で低い傾向と CYP2C9*3 多型または CYP17 遺伝子 MspAII 多型で少なくとも1本の対立遺伝子に変異型を持つ頻度が不育症例で高い傾向がみられた。Ah レセプターを介する代謝系 (aryl hydrocarbon gene battery) では、第I相よりも第II相反応酵素の機能欠損により生殖毒性が引き起こされる可能性が示唆された。

習慣流産に高NK細胞活性などの免疫学的異常が関与していること明らかとなった。ガンマグロブリン大量療法 (MIVIg) は、NK細胞を抑制することで有効性を発揮するものと考えられる。また、第2三半期初期 (妊娠16週) の羊水・母体血についてビスフェノールA (BPA) を測定した結果、近年、BPAの母体曝露は減少してきていることが判明した。母体血BPAの羊水への移行は抑制されており、妊娠16週では母児間バリアが存在することが推察された。

分担研究者

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

藤本征一郎 北海道大学大学院医学研究
科教授 (生殖・発達医学講座婦人科学分
野)

研究協力者

佐田 文宏、近藤 朋子、片倉 洋子
貢 英彦、笠井世津子、倉橋 典絵
西條 泰明、佐々木成子、國田 智美
山岸 洋、柘植 明子、永瀬 園子
(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)

野々村克也、柿崎 秀宏、村雲 雅志
(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・医学部附属
病院泌尿器科)

山田 秀人、三國 雅人、平山 恵美
(北海道大学医学部附属病院産科婦人
科・周産母子センター)

古田伊都子 (北海道大学大学院医学研究
科生殖・発達医学講座周産期医学分野)

富樫 正樹、関 利盛 (市立札幌病院
泌尿器科)

福島 直樹 (市立札幌病院小児科)

三上 篤 (札幌市衛生研究所)

黒川 泰史 (徳島大学医学部泌尿器科)

多田 実 (埼玉県立小児医療センター
泌尿器科)

辻 克和 (社会保険中京病院泌尿器科)

A. 研究目的

内分泌かく乱物質の多くは、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、北海道内で北海道大学附属病院泌尿器科を中心にできる限り population-based に近い形で行い、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してきた。1985～98年の北海道内における尿道下裂の手術例について詳細に調べたが、手術例では、男児出生1万人あたり平均7.6人で、日本産婦人科医会のモニタリングよりもやや高い傾向がみられた。したがって軽症の尿道下裂の一部は、出生時に見逃され、幼児健診で発見されるケースも少なくないことが予想される。一方、停留精巣は、満1歳までは自然下降も期待されるので、出生時でのモニタリングから除外されている。尿道下裂、停留精巣など生殖器異常に関しては、産婦人科と泌尿器科との協力により、専門医による一定の基準を設けたモニタリングが、真の発生率を把握し、内分泌かく乱物質との関連を明らかにするために不可欠であると考えられた。

症例対照研究では、症例の母および父が、患児の出生前、特に生殖器が分化形成する時期に、内分泌かく乱物質（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、種類等を調査した。同時に患児とその両親から採血し、内分泌かく乱の疑いのある環境化学物質を選定している。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解析、酵素活性測定による個体の感受性の検討は予防上も重要である。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。

近年では胎児期の内分泌環境の異常がクローズアップされており、内分泌かく乱物質との関連からも深い関心が持たれている。昨年度から継続しているステロイド代謝酵素に関する研究では、ステロイド代謝経路において重要な中間代謝産物について測定系を確立し、実際に尿道下裂患児およびその両親についてテストステロン生合成系に問題がないかどうかを検索している。

難治性不育症（習慣流産）においては、約半数はその原因が不明である。近年、免疫学的異常や凝固能異常がその発症機構に関与していることを示唆する研究報告が散見できるが、根本的な原因解明は未だなされていない。内分泌かく乱物質などを介した免疫学的異常がその発症に関与することが推察される。これまで原因不明とされた症例において、新たな手法を用いてその病

因を解明し、治療方法を開発することも本研究の目的のひとつである。難治性不妊症に関して、現在わが国では出生数の低下が進行中であり、出産人口の一層の減少を来し、高齢化社会におこる諸問題をさらに深刻化させるとことが危惧される。子宮内膜症は生殖年齢層の女性の妊孕能を障害し、不妊症や少子化にも関与する。有病率も高く、本疾患の成因を解明することは社会的に見ても意義は大きいといえる。近年増加傾向にあり、ダイオキシンとの関連も報告されている。これら疾患に対して内分泌かく乱物質の関与の有無を調べることは斬新な手法であり、有用な解析結果が得られる可能性が極めて高いと考えられる。また、近年のビスフェノール A (BPA) の母体・胎児曝露を評価し、染色体異常との関連を調べることも目的とした。

B. 研究方法

1. 尿道下裂のリスク要因に関する疫学研究

1) 対象

北海道大学付属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、1984 年以降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分類の情報を得た。200 名に調査票を郵送し、157 名から回答を得た（回収率 77%）。

対照群は、北海道大学附属病院小児科入院患者、市立札幌病院小児科外来患者とし、75 名から調査票を回収した。

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。

I. 児要因

① 出生時体重

② 在胎期間

③ 先天奇形合併

II. 産科要因

① 妊娠経過

② 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）

③ 過去の妊娠歴・出産歴

III. 母親の要因

① 母親の病歴・薬剤服用歴

② 母親の喫煙・飲酒

IV. 父親の要因

① 父親の病歴（不妊治療、泌尿器系疾患

② 父親の喫煙・飲酒

V. 化学物質曝露

① 内分泌かく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

2. 停留精巣リスク要因に関する疫学研究

1) 対象

北海道大学附属病院泌尿器科、市立札幌病院泌尿器科で停留精巣の手術の既往のある過去15年間に生まれた児106名を対象とし、76名から回収した（回収率72%）。これらの症例は、外来診療録と手術を行っ

たときの入院診療録より、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、手術所見（停留精巣の位置、状態など）の情報が得られている。

病院対照として、北海道大学附属病院小児科入院中、市立札幌病院小児科外来中の停留精巣を持たない男児とその両親を対象とし、87名から回答を得た。

2) 方法

質問紙調査法を用い、過去に手術を受けた男児については質問紙を患児の保護者宛に郵送した。調査票の主な内容は、尿道下裂の場合と同様である。

3. 尿道下裂患児とその両親のステロイド代謝に関する研究

北海道大学附属病院泌尿器科にて2001年3月から2002年2月までに尿道下裂形成術を受けた症例のうち、協力の得られた12例/11組の父母を対象として検討した。また、同意が得られた、性腺・精路に異常のない泌尿器科疾患患児（腎盂尿管移行部狭窄症）およびその父母1組をコントロールとし、末梢血計32検体について検討した。

血清中のステロイド代謝産物を測定するために、患児から2ml、両親から3mlの静脈血をヘパリン添加採血管に採取して、すみやかに血清を分離し-20℃で冷凍保存した。測定の対象としたのはヒト副腎におけるテストステロン生合成系の中間代謝産物である、

1) Pregnenolone (Preg.)

2) 17-OH Pregnenolone (17-OH Preg.)

3) Progesterone (Prog.)

4) 17-OH Progesterone (17-OH Prog.)

5) Dehydroepiandrosterone (DHEA)

6) Androstenedione (A.)

の6種類である。これらの中間産物の中で、前駆物質と生成物質との比を指標として、テストステロン生合成において重要な3つの酵素～3 β ヒドロキシステロイド脱水酵素(以下3 β HSD)、17 α 水酸化酵素(以下17 α OHase)、17-, 20-リアーゼへの活性を推定した。中間代謝産物の分析は液体クロマトグラフィー法(HPLC)で行い、高感度セミマイクロラム対応システム(資生堂ナノスペース SI-1)を用いた(使用カラム CAPCELL PAK C18UG120S3、35°C、流速 100 μ l/min で波長 254nm にて検出)。

4. 不育症・不妊症例における遺伝要因—異物代謝酵素等の遺伝子多型

北海道大学医学部附属病院を受診した不育症、不妊症(子宮内膜症を含む)の患者および少なくとも1度正常分娩を経験した流産の既往のない性、年齢、居住地を合わせた健常女性を対象とした。対象者の末梢血から通常の方法でDNAを抽出した。シトクロムP450のアイソザイムであるCYP1A1、CYP1A2、CYP1B1、CYP2C9、CYP2C19、CYP17、グルタチオン転移酵素のアイソザイムであるGSTM1、GSTT1、GSTP1、キノン還元酵素のNQO1およびサイトカインのインターロイキンの1種のIL6の遺伝子多型を解析した。各遺伝子の代表的な多型であるCYP1A1 MspI 多型、CYP1A2 ApaI 多型およびDdeI 多型、CYP1B1 Eco57I 多型、CYP17 MspAII 多型、GSTP1 BsmAI 多型、NQO1 HinfI 多型、IL6 BsrBI 多型およびHinfI 多型を

PCR-RFLP法により、対象者の遺伝子型を判定した。GSTM1、GSTT1 遺伝子の欠損の有無は、 β -globin をポジティブコントロールとするPCR法により判定した。また、CYP2C9*3 多型、CYP2C19*2 多型、CYP2C19*3 多型は、Real-time PCRを用いたTaqMan allele-specific amplification (ASA)法により判定した。

5. 習慣流産の症例対照研究と羊水・母体

血中のビスフェノールA(BPA)濃度の推移

1) 習慣流産における先天性・後天性血栓形成素因の頻度をELISA法およびPCR-RFLP法を用いて明らかにした。

2) 習慣流産におけるNK細胞の関与を ^{51}Cr 遊離法やフローサイトメトリーを用いて調べ、MIVIgの有効性を評価した。

3) 過去10年間の妊娠16週時の羊水・母体血200組(染色体正常核型)および48組(染色体異常核型)についてBPAをELISA法で測定した。

倫理面への配慮

疫学調査におけるインフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行われた。患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払い、対象者が研究に参加することによって不利益を被ることがないように配慮した。遺伝子解析研究を含む疫学研究は、原則として北海道大学医学研究科および協力研究機関の倫理委員会に倫理申請書、研究計画書を提出し、審査・承認を経て実施し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫

理指針」に従った。以上のように、本研究では倫理面の十分な配慮のうえ行った。

C. 研究結果

1. 尿道下裂のリスク要因に関する疫学研究

対象となった児の妊娠経過中にの妊娠中毒症 (OR 4.50, 95%CI 1.52-13.30) や抗てんかん薬の内服では、有意なリスクの上昇が認められた。切迫流産があった場合あるいはそれに伴い流産防止薬を使用した場合、統計学的に有意ではないが、リスク上昇傾向を認める (OR 2.00, 95%CI 0.90-4.45)。

2500 g 以下の低出生体重児 (OR 3.00, 95%CI 1.41-6.38) にリスク上昇を認めたが、在胎週数との関連はなかった。帝王切開による分娩をする場合 (OR 3.63, 95%CI 1.66-7.93) や停留精巣合併にもリスク上昇を認める。

肉の代替物として大豆を摂る菜食主義者に尿道下裂が生まれるリスクが高いことが報告されているが、豆腐や納豆などを週に一回以上食べることでよりリスクの上昇は認められなかった。しかし、きのこ類を週に一回以上食べる場合、児の出生年をマッチさせただけでなく、児が生まれた時の両親の年齢や収入を調整した場合、統計学的に有意なリスク低下が認められた (OR 0.35, 95%CI 0.14-0.91)。

2. 停留精巣リスク要因に関する疫学研究

1) 児要因

有意な関連は認められなかった。

2) 妊娠中の要因

妊娠中のつわりは、対照群で高い割合を

示した。妊娠中毒症は症例群で比較的多くみられたが、有意な差は認められなかった。症例群で帝王切開の高い割合がみられたが、有意な差は認められなかった。

3) 母親要因

母親の年齢の平均に有意な差を認めた。母親の出産時年齢 35 歳以上群で、オッズ比が有意に低下した。妊娠中の喫煙については、症例で 10 本以上の喫煙をしている群に有意に高いオッズ比を認めた。

4) 父親要因

症例で、父親の停留精巣の既往が 5.3% みられたが、対照にはみられなかった。妊娠前、および妊娠中の喫煙については、症例で高い割合がみられた。

5) 化学物質曝露

職業性の化学物質曝露については、症例で、父親の妊娠前のガソリン曝露のオッズ比が有意に高かった。その他、妊娠前・妊娠中における父親の化学物質曝露については、症例で全て高い割合がみられたが、有意な差はなかった。母親の職業性化学物質曝露の割合は少ないが、症例の母親に曝露がみられた。

3. 尿道下裂患児とその両親のステロイド代謝に関する研究

1) 臨床的背景

本年度中に協力を得られたのは 12 家族であり、いわゆる chordee without hypospadias 1 例、遠位型が 9 例、近位型が 2 例であった。コントロールを含めて他の合併異常はなく、母親の妊娠・分娩経過も正常で、妊娠中の薬剤使用歴はなく、家族歴にも特記すべきことはなかった。

2) ステロイド中間代謝産物測定結果

各中間代謝産物はコントロールを含め、Prog. は紫外ラベル化などの条件を最適化できず分析不可能であった。他の 5 種類のステロイド中間代謝産物も、測定感度以下の例が 17OHpreg. 20/32 (62.5%), DHEA 26/32 (81.25%), Prog. 27/32 (84.38%), 17OH prog 10/21 (31.25%), A. 6/32 (18.75%) と多数にみとめられた。したがって、3 β HSD 活性の指標としては 17-OH Prog./17-OH Prog. DHEA/Andro. の比を求めた。17 α Hase 活性の指標には Prog./17-OH Prog. の比を、また 17 α 、20-リアーゼ活性には 17-OH Prog./DHEA, 17-OH Prog. /A. の比を計算できるサンプルのみで求めたが、一定の傾向や特定の酵素活性の異常は見出せなかった。

4. 不育症・不妊症例における遺伝要因—異物代謝酵素等の遺伝子多型

現在までに解析の終わった予備的な結果ではあるが、GSTM1 遺伝子完全欠損型の頻度は不育症例で高く、不育症のリスクを高めることが示唆された(オッズ比 2.8、95% 信頼区間 1.6-5.1)。また、CYP1A2 遺伝子 DdeI 多型の変異型ホモ接合の頻度、GSTP1 遺伝子 BsmAI 多型または IL6 遺伝子 BsrBI 多型で少なくとも 1 本の対立遺伝子に変異型を持つ頻度が不育症例で低い傾向と CYP2C9*3 多型または CYP17 遺伝子 MspAII 多型で少なくとも 1 本の対立遺伝子に変異型を持つ頻度が不育症例で高い傾向がみられた。

5. 習慣流産の症例対照研究と羊水・母体

血中のビスフェノール A (BPA) 濃度の推移

1) 習慣流産 (289 人) において、Factor V Leiden 変異は観察されなかった。MTHFR-C677T 変異の遺伝子頻度 (0.38) はコントロール (0.35) と差異はなかった。ATIII 欠損症や PC 欠損症は認められなかったが、1 例の PS 欠損症が認められた。第 XII 因子欠損症の頻度は 4.2% であった。抗 2-GPI 抗体症候群の頻度は 2.1% であったが、抗 PT/PS 抗体陽性者は観察されなかった。

2) 習慣流産 (113 人) において、流産回数や原因と NK 細胞・サブセット比率との関連は認められなかった。その後の妊娠が染色体正常胎児の流産に至った群の非妊時 NK 細胞活性 (平均 43%) は、分娩に至った群 (32%) に比べて有意に高値を示した。習慣流産 (66 人) における妊娠初期 NK 細胞と妊娠帰結との関連では、分娩群の妊娠 6-7 週の NK 活性 (29%) は、4-5 週の NK 活性 (34%) に比べ有意に低下していた。染色体正常胎児の流産に至った群の妊娠 6-7 週の NK 活性 (42%) は、分娩群に比べ有意に高値であった。習慣流産に対する MIVIg は、18 例で施行され、14 例で健児を得た。4 例は染色体異常胎児の流産に至った。MIVIg 前の NK 細胞活性 (41%) は、MIVIg 終了後に 15% に抑制され、NK 細胞サブセット比率も低下した。

3) 染色体正常核型および異常核型の母体血/羊水 BPA 濃度は、中央値 2.24/0.26 ng/ml および 2.97/0 ng/ml であった。羊水 BPA 濃度は母体血に比べて有意に低値であった。母体血 BPA 濃度は 5.62 ng/ml (1989 年) から 0.99 ng/ml (1998 年) に有意に減

少した。染色体異常核型の母体血 BPA 濃度は正常核型に比べて有意に高値であった。

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。

尿道下裂のような先天性疾患の正確な有病率を知るためには全出生児を対象にした診断・疾患登録が必要であるが、残念ながら本邦にはそのようなシステムが存在しない。北海道の 1970 年代以降の総人口は 560 万人前後でほとんど一定している。各地域の中核病院から、尿道下裂の治療は北海道大学附属病院に集中し、北海道外からの患者も集まっているという特徴がある。本研究による北海道の児の推定有病率は、男児出生 1 万人あたり 7.6 で、従来の報告のなかではやや低いほうに位置しており、また 1985 年から 1997 年の間で変動がないことが明らかとなった。全世界的に尿道下裂をはじめとする男性生殖器の疾患は増加傾向にあると考えられており、その原因として外因性の内分泌かく乱物質の関与が指摘さ

れている。とくに近位型尿道下裂の発生には胎児期の内分泌環境が強く関わりと考えられており、近位型が増加している地域では、内分泌かく乱物質が増加していることを反映していると推定されている。しかし、北海道における検討では、こうした流れとは関係なく、尿道下裂の発生率はこの十数年では特に変動を認めなかった。

尿道下裂と化学物質との関連では、特に流産防止薬として妊娠中にホルモン製剤を使用した場合にリスクが上昇することは複数の報告がある。プロゲステロン製剤による抗アンドロゲン作用が示唆されており、複数の動物実験によって支持されている。本研究でも、統計学的に有意ではないが、切迫流産のある妊娠やそれに伴う流産防止薬投与でリスクの上昇傾向が認められた。

妊娠中毒症でも高いリスク上昇を認めた。胎盤機能の低下が、やはり有意なリスク上昇をみとめた低出生時体重児の原因となっているとも考えられる。在胎週数が短い場合には有意なリスク上昇を認めていないが、発育遅延の有無を今後解析に入れる必要があると考えられる。帝王切開でリスクが上昇しているが、帝王切開となった理由の主だったものは、胎児仮死、前置胎盤、骨盤位、前回帝切などである。今後解析対象ペアが増えた時点で、これらの帝王切開の理由も検討したい。

North らは、肉の代替品として大豆を多く食べる菜食主義者に尿道下裂が生まれるリスクが高いと報告されている。大豆に付着している農薬との交絡も考えられるが、今回の結果では特に関連は認めなかった。今後は摂取量を求め、検討したい。また、

これまでに報告はないが、きのこ類を週に一回以上食べる母親に尿度下裂児出生のリスクが増していた。今後、解析対象を増やして詳しく調べる必要があると考えられる。

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る。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が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、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。

母親の妊娠中の内外からのエストロゲン曝露が、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与すると考えられる。

過去の国外の疫学研究によると、停留精巣のリスク要因の主なものとして、児要因としては、低出生体重児・早産児、妊娠中の要因としては、つわり・薬剤服用歴・帝

王切開、母親の要因としては高齢出産、父親の要因としては、停留精巣の既往を持つ遺伝的な要因が報告されている。化学物質（内分泌かく乱物質）との関連はほとんど報告がない。

停留精巣は胎児の成長に伴い下降し、出生時に下降していなくても1才までの下降が期待できる。そのため、低出生体重児、早産児では高率に停留精巣がみられる。今回の調査では、低出生体重児、早産児にもいずれも有意な差は示さなかった。化学物質蓄積の影響を最も受けやすいとされる第1子についても有意な差はみられなかった。妊娠中のリスク要因と考えられる妊婦のエストロゲン高値の状態を反映すると言われるつわりは、逆にオッズ比の低下が認められた。

今回の調査では、高齢の母親にオッズ比の低下が認められた。しかし、対象者の属性をみると、症例と対照で年齢の平均値に有意な差がみられ、参加者の選択バイアスの可能性が考えられる。妊娠前、妊娠中の母親の飲酒、妊娠前の喫煙に有意な差は認められなかったが、妊娠中の喫煙は停留精巣のリスクを高めることが示唆された (OR 4.4, 95%CI=1.2-16.8)。父親の妊娠前、妊娠中の喫煙でも同様の傾向が認められ、副流煙の影響も考えられる。

停留精巣には家族歴との関連がみられることから、遺伝要因も関連していると考えられている。今回の調査でも、症例の父親にのみ5.3%に停留精巣の既往がみられた。

今回の調査では、職歴を詳細に聞き、職業性の化学物質との関連を調べた。過去に報告されている農薬との関連は認められな

かったが、父親の妊娠前、妊娠中のガソリン使用による曝露はリスクを高くすることが示唆された。職業の内容は、整備工場、運送業、タクシー・トラックの運転手等であった。自動車を使用した自営業であったり、自動車での帰宅などにより母親にもガソリン曝露の機会が多い可能性があるのかもしれない。その他、ディーゼル燃料、有機溶剤曝露では、有意ではないが、症例の父親で割合が高い傾向が認められた。

尿道下裂にはアンドロゲン合成異常が高頻度に合併することが知られており、平成11年度本研究報告にも述べた。また、平成12年度本研究報告にも述べたように、妊娠中のプロゲステロン投与が、 3β HSD活性を低下させることが知られている。こうしたことから、尿道下裂の成因として胎児期の精巣機能やステロイド代謝の異常が深く関与することが従来指摘されてきた。一方、男性仮性半陰陽の原因として、ステロイド代謝異常を示す先天性副腎過形成が知られており、平成12年度および今回検索した 3β HSD、 17α OHase、17-, 20-リアーゼ活性の欠損はその代表的な疾患として知られている。しかし、これら多くの尿道下裂症例のステロイド代謝に関してはステロイド中間産物の測定系が不安定であったことや、測定のためには比較的大量の血液を必要としたことなどから、尿道下裂とステロイド代謝異常との関係については十分な検討がなされないままとなっていた。

そこで、前年度は尿道下裂の成因としてのステロイド代謝異常の重要性を具体的に指摘したAaronsonらと同様にHPLCを用いpilot studyとしてステロイド中間代謝産物

を測定した所、高率に 3β HSDや17-, 20-リアーゼなどの酵素異常を示唆する所見が得られ、今年度はその症例数を増やして測定した結果、多くの症例・検体でステロイド中間代謝産物が測定感度より低い値であった。したがって、今回酵素異常が疑われる症例は1例のみに留まった。その原因として、今回の症例の多くは遠位型尿道下裂であり、元来ステロイド代謝に異常がみられない症例を対象としたことが今回の結果に繋がった可能性がある。さらに、血中に微量に含まれるこれらのステロイド中間代謝産物の僅かな変化を捉えるのに今回のHPLC法がどれだけ鋭敏かという疑問が残った。しかし、昨年度の本報告も含め家族発生例や近位尿道下裂例では 3β HSD欠損を示唆する所見が得られていることから、これら微量のステロイド中間代謝産物の簡便かつ正確な測定法を確立した上で、対象を限定して検索を続けることは有意義と思われる。

また、 3β HSDやシトクロムP450の仲間である 17α OHase、17-, 20-リアーゼの欠損は女子の先天性副腎過形成としても知られ、そのclassical typeでは種々の遺伝子変異がみられる一方、多毛症などで発見される遅発型(non-classical or late-onset type)では遺伝子の異常が見出されない。したがって、今回見出し得た高度な尿道下裂例のアンドロゲン合成酵素異常が遺伝子変異に伴うものであるか否かを検討する必要がある。今後、数多くのアンドロゲン合成酵素異常を有する尿道下裂症例において分子生物学的手法を用いた解析により、尿道下裂の発生と内分泌かく乱物質をはじめとする環境因子と

の関連性が解明されることが期待される。

グルタチオン転移酵素は、シトクロム P450 酵素などの第 I 相酵素により活性化された化合物をグルタチオン抱合することにより、親水性の化合物に変え、細胞外に排泄する。この酵素をコードする遺伝子群に属する GSTM1 および GSTT1 遺伝子は、ヒトの肝臓、胃、脳などで発現するのであるが、全く蛋白を生成しない完全欠損型が健常人の場合でも比較的高頻度にみられる。このうち GSTM1 遺伝子完全欠損型を中心に異物代謝酵素遺伝子多型はヒト生殖機能に影響を及ぼし、子宮内膜症、不育症などとの関連が報告されている。本研究でも GSTM1 遺伝子完全欠損型は不育症のリスクを高くすることが示唆された。GST 酵素は第 II 相反応酵素として、多環芳香族炭化水素などを解毒する働きを担っている。CYP 酵素とともに Ah レセプターを介し、環境中の多くのがん原物質、ダイオキシン類などの内分泌かく乱物質の代謝に関係している。このような代謝系 (aryl hydrocarbon gene battery) では、第 I 相よりも第 II 相反応酵素の機能欠損により生殖毒性が引き起こされる可能性が示唆された。統計学的には有意ではないが、第 I 相の酵素である CYP 酵素のうち CYP1A2、CYP2C9、CYP17、第 II 相酵素の GSTP1、免疫反応や血液凝固能にも関係する IL6 遺伝子多型における遺伝子型の分布が不育症例と対照では異なる傾向がみられ、今後、解析を継続し、遺伝子同士の交互作用等も含めて詳細に検討する必要がある。

不育症では、先天性血栓形成素因の頻度は極めて低いことが判明した。一方、高 NK

細胞活性などの免疫学的異常が発症機構に関与していることが推察された。MIVIg は NK 細胞を抑制することで有効性を発揮するものと考えられた。

本研究によりヒト胎児外性器が性分化する第 2 三半期初期 (妊娠 16 週) における母体・胎児の BPA 曝露状況が明らかとなった。この時期には母体血 BPA の羊水への移行は抑制されており、母児間バリアが存在することが推察された。染色体異常による健康障害発症要因に内分泌かく乱物質が関与する可能性があるが、今後の検討が必要と考えられた。

E. 結論

尿道下裂、停留精巣の症例対照研究により、尿道下裂では、低出生体重児、妊娠中毒症の合併、帝王切開による分娩の場合に有意なリスク上昇が認められた。停留精巣の合併も多く、16.7%に認められた。食習慣のうち、きのこ類を週に一回以上食べる場合に、有意なリスク低下が認められた。停留精巣では、妊娠中の母親の喫煙のみならず、父親の喫煙、職業生化学物質曝露によるオッズ比の上昇を認め、関連が示唆された。

尿道下裂 12 例とその両親 (計 11 家族) およびコントロール 1 例 (1 家族) の血清中のステロイド中間代謝産物を測定したところ、Preg. は測定不能、他の 5 種のステロイド中間代謝産物も測定感度以下の症例が多く生じ、明らかなステロイド代謝異常例を見出し得なかった。近位型の 1 例に 3 β HSD 欠損が疑われた。

GSTM1 遺伝子完全欠損型の頻度は不育症

例で高く、不育症のリスクを高めることが示唆された。また、CYP1A2 遺伝子 DdeI 多型の変異型ホモ接合の頻度、GSTP1 遺伝子 BsmAI 多型または IL6 遺伝子 BsrBI 多型で少なくとも 1 本の対立遺伝子に変異型を持つ頻度が不育症例で低い傾向と CYP2C9*3 多型または CYP17 遺伝子 MspAII 多型で少なくとも 1 本の対立遺伝子に変異型を持つ頻度が不育症例で高い傾向がみられた。Ah レセプターを介する代謝系 (aryl hydrocarbon gene battery) では、第 I 相よりも第 II 相反応酵素の機能欠損により生殖毒性が引き起こされる可能性が示唆された。

不育症の発症機構に免疫学的異常が関与していることが推察され、内分泌かく乱物質との関連をさらに検討する必要がある。近年、BPA の母体曝露は減少してきているが、新生児異常や内分泌学的、免疫学的異常との関連を明らかにする必要があると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Nonomura K, Koyama T, Kakizaki H, Murakumo M, Shinohara N, Koyanagi T: Testis-sparing surgery for the prepubertal testicular tumor: Experience of two cases with large cell calcifying Sertoli cell tumors. *Eur. Urol.* 40: 699-704, 2001.

Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Yamada T, Sakuragi S, Fujimoto S: Recurrent pregnancy loss: etiology of thrombophilia. *Semin Thromb Hemost.* 27, 121-129, 2001.

Kobashi G, Hata A, Shido K, Yamada H, Kato EH, Kanamori M, Fujimoto S, Kondo K: Multivariate analysis of genetic and acquired factors: T235 variant of angiotensinogen gene as a potent independent risk factor for preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 27, 143-147, 2001.

Yamada H, Kato EH, Kobashi G, Ebina Y, Shimada S, Morikawa M, Sakuragi S, Fujimoto S: High NK cell activity in early pregnancy correlates with subsequent abortion with normal chromosomes in women with recurrent abortion. *Am J Reprod Immunol* 46, 132-136, 2001.

Tsutsumi A, Atsumi T, Yamada H, Kato EH, Ichikawa K, Fujimoto S, Koike T: Anti-phosphatidylserine/prothombin antibodies are not frequently found in patients with unexplained recurrent miscarriages. *Am J Reprod Immunol* 46, 242-244, 2001.

Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Ebina Y, Yamada T, Sagawa S, Kobashi G, Fujimoto S: NK cell activity and subsets in women with a history of spontaneous abortion: The cause, the number of abortions, and subsequent pregnancy outcome. *Obstet Gynecol Invest* 52(3), 163-167, 2001.

Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Shimada S, Kishida T, Yamada T, Kobashi G, Fujimoto S: Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent

spontaneous abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets. *Am J Reprod Immunol* 46:399-404, 2001.

Fujimoto S, Yamada H: Immunoglobulin treatment in Reproductive and Perinatal Medicine. pp1-80 (Ed. Hokkaido University School of Medicine. Hokkaido University Medical Library Series Vol 43. Iword Printing Co.Ltd., Sapporo), 2002.

Yamada H, Furuta I, Kato EH, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, Fujimoto S: Bisphenol A concentrations at early second trimester in maternal serum and amniotic fluid. *Biochem Biophys Res Commun* (投稿中)

野々村克也: 北海道医師会少子化対策(2)-こどもたちは北海道の希望です-シンポジウムⅢ 生殖医療からみた少子化対策-男性不妊治療の現況- 北海道医報 968: 14-19, 2001.

佐田文宏, 山田秀人, 小橋元, 戸崎静香, 貢英彦, 近藤朋子, 平山恵美, 藤本征一郎, 岸玲子. グルタチオン転移酵素遺伝子多型とヒト生殖機能. *日本衛生学雑誌* 57: 313, 2002.

近藤朋子, 佐田文宏, 山田秀人, 貢英彦, 國田智美, 片倉洋子, 平山恵美, 藤本征一郎, 岸玲子. シトクロム P450 遺伝子多型とヒト生殖機能. *日本衛生学雑誌* 57: 312, 2002.

2. 学会発表

Sata F, Yamada H, Wada S, Kobashi G, Tozaki S, Tanabe H, Kato EH, Fujimoto S, Kishi R. Glutathione S-transferase M1 polymorphism and susceptibility to female infertility and recurrent spontaneous abortion. 3rd Asian-Pacific Congress of Epidemiology, Kita-kyushu, September 3-5, 2001.

Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong YY, Kobashi G, Kato EH, Fujimoto S, Kishi R. Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing enzymes and risk of recurrent spontaneous abortion. XVI IEA World Congress of Epidemiology, Montreal, August 18-22, 2002.

Sata F, Kondo T, Gong YY, Saijo Y, Sasaki S, Yamagishi H, Tsuge M, Nagase S, Kato EH, Mikuni M, Yamada H, Fujimoto S, Kishi R. Genetic Polymorphisms and human female reproductive toxicity. 14th International Symposium on Microsomes and Drug Oxidations, Sapporo, July 22-26, 2002.

Yamada H, Kato EH, Morikawa M, Shimada S. Massive intravenous immunoglobulin treatment in women with four or more recurrent abortions of unexplained etiology: down-regulation of NK cell activity and subsets. 21st Annual Meeting of American Society for Reproductive Immunology, Chicago, June 9-12, 2001.

Yamada H, Furuta I, Kato EH, Sata F, Kishi R, Fujimoto S. Bisphenol-A in maternal blood and

amniotic fluid over a ten-year period. 第4回環境ホルモン学会，つくば市，2001 年 12 月 14-15 日.

倉橋典絵、笠井世津子、加藤静恵、西條泰明、近藤朋子、玉置淳子、佐田文宏、岸玲子：胎児期曝露による子供への影響——先天異常（尿道下裂・停留精巣）と精神神経発達などの次世代影響に関する研究の実際と課題. 第72回日本衛生学会総会ワークショップ，津市，2002 年 3 月 27 日.

佐田文宏，山田秀人，小橋元，戸崎静香，貢英彦，近藤朋子，平山恵美，藤本征一郎，岸玲子. グルタチオン転移酵素遺伝子多型とヒト生殖機能. 第72回日本衛生学会総会，津市，2002 年 3 月 26-29 日.

近藤朋子，佐田文宏，山田秀人，貢英彦，國田智美，片倉洋子，平山恵美，藤本征一郎，岸玲子. シトクロム P450 遺伝子多型とヒト生殖機能. 第72回日本衛生学会総会，津市，2002 年 3 月 26-29 日.

笠井世津子，倉橋典絵，佐田文宏，岸玲子. 尿道下裂の症例対照研究. 第11回臨床環境医学会総会，札幌市，2002 年 7 月 5-6 日.

柿崎秀宏、野々村克也、村雲雅志、柴田隆、小柳知彦：ビデオシンポジウム「尿道形成術不成功例に対する再手術」日本小児泌尿器科学会総会、東京、2001 年 7 月 13 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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

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

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，笠井 世津子，倉橋 典絵（公衆衛生学分野）

野々村 克也，柿崎 秀宏，村雲 雅志（腎泌尿器外科学分野）

富樫 正樹，関 利盛（市立札幌病院泌尿器科）

福島 直樹（市立札幌病院小児科）

多田 実（埼玉県立小児医療センター泌尿器科）

辻 克和（社会保険中京病院泌尿器科）

黒川 泰史（徳島大学大学院医学研究科泌尿器科）

研究要旨：内分泌かく乱物質曝露と尿道下裂の因果関係を明らかにするために，調査票を用いた症例対照研究をおこなった．北海道大学泌尿器科外来で経過観察中の，1984 年以降に生まれた尿道下裂症例 200 名に調査票を郵送し，157 名から回答を得た（回収率 77%）．また，北海道大学小児科入院患者，市立札幌病院小児科外来受診患者を対象とし，75 名から回収した．調査票の内容は，1）母親の病歴（①月経開始時期，生理不順など，②子宮内膜症，不妊治療とそれに伴うホルモン製剤の使用，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職業性曝露，②農作業・家庭菜園での作業による農薬への曝露，③食習慣，④喫煙・飲酒習慣）である．

このうち，出生年を 1：1 でマッチさせることの出来た 78 ペアについてリスク要因を解析した．2500 g 以下の低出生体重児（OR 3.00，95%CI 1.41-6.38），妊娠中毒症の合併（OR 4.50，95%CI 1.52-13.30），帝王切開による分娩（OR 3.63，95%CI 1.66-7.93）の場合に有意なリスク上昇を認めた．停留精巣の合併も多く，16.7%に認めた．尿道発生時期である妊娠初期の喫煙，飲酒にリスク上昇を認めなかった．また，農薬曝露のある農業従事でもリスク上昇は認めなかった．食習慣のうち，豆腐や納豆などを食べることによりリスクの上昇は認められなかったが，きのこ類を週に一回以上食べる場合に，有意なリスク低下が認められた．

今後は更に対照を増やし，詳しく検討することが必要である．

A. 研究目的

これまでに報告されている尿道下裂の出生時頻度は0.5～47/（1万男児出生）と幅があり、北欧諸国から尿道下裂の頻度上昇が報告されて以来、1970-80年代には各国からその増加が相次いで報告された(1). 日本母性保護産婦人科医会の外表奇形モニタリングのデータから、日本でも尿道下裂の傾向が報告されている(2). しかし、時期や増減傾向に一致を窺っていない. その原因として、個体要因ではなく内分泌かく乱物質などへの曝露などの環境要因が示唆されている.

環境要因として尿道下裂との関連が示唆されているものは、妊娠中のホルモン製剤使用とくに受胎期頃のホルモン剤、妊娠初期の抗生物質の服用、抗てんかん薬の内服、母親の農薬の曝露、父親の農薬の曝露、母親の住まいの廃棄物埋立地からの距離、母親の農作業、ホテルの従業員、喫煙していないこと、薬物依存ではないことなどである. 肉の代替品として大豆を多く摂取する妊婦に尿道下裂時出生のリスク上昇が報告されているのも注目に値する.

逆に環境要因として、有意な関連が認められなかったものには、経口避妊薬、受胎期の経膈避妊薬、妊娠初期の抗生物質の服用、妊娠中のインフルエンザ感染、母親の高血圧、母親のてんかん、母親の糖尿病、農薬のトラクターでの撒布、母親の医療・保健に関わる職業、教師、秘書、店員、工場労働者、保育・介護職、清掃員などの職業、父親の農作業、アルコール依存、放射線への曝露、毒物への曝露、季節性変動などである.

このように、各国からの先行研究ではさまざまなリスク要因が報告されているが、日本においては、頻度を監視するモニタリングはあるが、リスク要因を追求する疫学研究は行われてこなかった. そこで、われわれは、内分泌かく乱物質曝露を含む各種リスク要因と尿道下裂の因果関係を明らかにするために症例対象研究を行った.

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、1984年以降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分類の情報を得た. 200名に調査票を郵送し、157名から回答を得た（回収率77%）.

対照群は、北海道大学附属病院小児科入院患者、市立札幌病院小児科外来患者とし、75名から調査票を回収した.

(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子宮内膜症，不妊治療とそれに伴うホルモン製剤の使用，避妊薬の使用，③過去の妊娠，出産の経過，流産の回数，児の同胞の病歴など）
- 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職業性曝露，②農作業・家庭菜園での作業による農薬への曝露，③食習慣（植物性ホルモンを含む大豆製品他），④喫煙・飲酒習慣など）

C. 研究結果

(1) 対象の出生年分布

表1に症例および対象の出生年分布を示す．症例157名，対象87名のうちから，生年月日を±12ヶ月でマッチさせた78ペアについて，尿道下裂のオッズ比を求めた．

表1. 出生年分布

出生年	計	1984	1985	1986	
症例	157	4	5	5	
対照	87	1	0	0	
出生年	1987	1988	1989	1990	1991
症例	2	5	9	8	9
対照	0	2	2	2	2
出生年	1992	1993	1994	1995	1996
症例	8	9	8	13	14
対照	7	6	2	7	5
出生年	1997	1998	1999	2000	2001
症例	14	20	9	12	3
対照	9	12	10	13	12

(2) 表2に尿道下裂のリスクを示した．

母体要因を観察すると，過去の妊娠出産歴（生理不順，子宮内膜症，流産早産の既往）と尿道下裂の間に関連は認められなかった．児妊娠前の時期にホルモン製剤を使用したり，排卵誘発剤を用いた妊娠とも有意な関連はない．

しかし，対象となった児の妊娠経過中にの妊娠中毒症（OR 4.50，95%CI 1.52-13.30）

や抗てんかん薬の内服では、有意なリスクの上昇が認められた。切迫流産があった場合あるいはそれに伴い流産防止薬を使用した場合、統計学的に有意ではないが、リスク上昇傾向を認める (OR 2.00, 95%CI 0.90-4.45)。妊娠中の感染症や消炎鎮痛剤、感冒薬の内服では有意なリスク上昇をみとめない。

2500 g 以下の低出生体重児 (OR 3.00, 95%CI 1.41-6.38) にリスク上昇を認めたが、在胎週数との関連はなかった。帝王切開による分娩をする場合 (OR 3.63, 95%CI 1.66-7.93) や停留精巣合併にもリスク上昇を認める。

尿道発生が生じる妊娠初期の母親の飲酒・喫煙では、関連が認められなかった。農業には農薬曝露があり、歯の充填物に内分泌かく乱物質が示唆されている。これらにも関連は認められなかった。

肉の代替物として大豆を摂る菜食主義者に尿道下裂が生まれるリスクが高いことが報告されている(3)が、豆腐や納豆などを週に一回以上食べることでよりリスクの上昇は認められなかった。しかし、きのこ類を週に一回以上食べる場合、児の出生年をマッチさせただけでなく、児が生まれた時の両親の年齢や収入を調整した場合、統計学的に有意なリスク低下が認められた (OR 0.35, 95%CI 0.14-0.91)。海藻や果物では関連が認められなかった。

表2 尿道下裂とリスク要因の関連

	尿道下裂 (%) N=78	対照 (%) N=78	OR*	CI*	OR §	CI §
生理不順	28.2	34.2	0.75	0.36-1.59	0.77	0.30-2.00
子宮内膜症	9.0	8.1	1.00	0.63-1.60	0.70	0.39-1.27
流早産歴	23.1	28.2	0.73	0.34-1.60	0.54	0.20-1.46
ホルモン療法	12.8	10.3	1.29	0.48-3.45	0.73	0.22-2.37
排卵誘発剤による妊娠	11.5	5.3	2.25	0.69-7.30	1.52	0.39-5.89
妊娠中毒症	26.9	9.0	4.50	1.52-13.30	7.04	1.77-28.10
感染症	14.1	17.9	0.77	0.34-1.76	0.97	0.37-2.6
切迫流産あるいは 流産防止薬投与	28.0	16.7	2.00	0.90-4.45	2.45	0.92-6.76
消炎鎮痛剤、感冒薬	20.5	24.4	0.73	0.29-1.81	0.69	0.26-1.86
抗てんかん薬	1.3	0.0	∞			