

平成 14 年度厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）  
分担研究報告書

前向きモニタリング研究の概要、研究経過報告

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

本研究は、妊婦を対象にした前向きコホート研究を行い、妊娠中の妊婦への内分泌攪乱物質が、胎児へどのような影響を及ぼすかを解明し、予防に役立てることを目的としている。わが国においても、諸外国でもこれまで全く実施されていなかった前向きコホート研究の形で、妊娠初期の 12 週までに、同意を得た妊婦から採血し、ビスフェノール A・フタル酸エステル類、ダイオキシンなど内分泌攪乱物質の濃度を測定し、アウトカムである出産時点での児への影響（先天異常の有無など）を確認することにより、内分泌攪乱物質と尿道下裂・停留精巣をはじめとする、先天異常との直接的な因果関係を評価することが可能になる。

本研究を進めるのに際し、（1）マーカー奇形の選定と手引き書・新生児個票の作成、（2）妊婦への説明・同意書、医療機関に対する趣意書の作成、（3）調査票の作成、（4）採血スピッツの選定と汚染状況の確認、（5）妊婦からの採血・調査票回収、（6）化学物質の新規高感度分析手法の構築、及び（7）遺伝的感受性解析用 DNA マイクロアレイの開発等を行っている。現在まで、11 病院の協力を得て、初期採血の回収が始まっている。

来年度末までは、少なくとも 50 病院以上の協力を得る予定で、北海道全体で大学病院など大病院のみならず偏りのない 5,000 人～20,000 人の妊婦の参加が得られるよう努力している。

分担研究者

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 講師  
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 教授  
水上 尚典  
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 教授  
工藤 隆一  
札幌医科大学産婦人科学 教授  
石川 睦男

旭川医科大学産婦人科学 教授

藤田 正一

北海道大学大学院獣医学研究科

環境獣医学講座毒性学 教授

中澤 裕之

星薬科大学薬品分析化学 教授

研究協力者

貢 英彦、倉橋 典絵、宇津木 恵

小池 晶

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

兼元 敏隆

北海道産婦人科医会 会長

櫻木 範明

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 教授

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 助教授

柿崎 秀宏

北海道大学医学部附属病院  
泌尿器科 講師

柴田 隆

北海道大学医学部附属病院  
泌尿器科 助手

山田 秀人

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 助教授

奥山 和彦

北海道大学医学部附属病院  
周産母子センター 助教授

長 和俊

北海道大学医学部附属病院  
周産母子センター 講師

遠藤 俊明

札幌医科大学産婦人科 助教授  
林 卓宏

札幌医科大学産婦人科 助手

藤松 正明、山崎 清大

札幌医科大学産婦人科

田熊 直之、福家 信二

旭川医科大学産婦人科 助手

芳賀 宏光

旭川赤十字病院 院長

長谷川 天洙、玉手 健一

旭川赤十字病院産婦人科 部長  
数坂 昭夫

北海道大学大学院獣医学研究科  
環境獣医学講座毒性学 助教授

石塚 真由美

北海道大学大学院獣医学研究科  
環境獣医学講座毒性学 助手

吉村 吉博

星薬科大学薬品分析化学 助教授  
井之上浩一

星薬科大学薬品分析化学 助手

川口 研

星薬科大学薬品分析化学

#### A. 研究の背景と目的

近年、欧米を中心に、尿道下裂・停留精巢の発生率の増加傾向が報告されている。ICBDMS(International Clearinghouse for birth Defects Monitoring Systems)による報告によると、1990年代以降では、米国、デンマーク、ノルウェー等で尿道下裂の増加傾向が報告されおり、米国では停留精巢の増加も報告されており、内分泌かく乱物質との関連の有無が問われている。また、ラットによる動物実験で、胎児期のDES曝露(McLachlan 1981)、殺菌剤であるvinclozolin曝露(Gray 1994)、可塑剤であるフタル酸エステル類曝露(Wine 1997, Gray 1998, Mylcreest)が尿道下裂、停留精巢を引き起こすことが報告され、ヒトでは、1970年代に流産防止薬として使用された合成ホルモン剤(DES)の胎児への曝露が尿道下裂、停留精巢など尿路生殖器異常を引き起こした報告があったことなどから、内分泌かく乱物質と小児泌尿器先天異常との関連について、示唆されているが、実際の曝露量と疾患との直接的な関連を示した報告はほとんどない。

日本では、日本産婦人科医会で、先天異常のモニタリングが行われており、尿道下裂は、1万出生あたり、1.4(1975)、2.8(1985)、3.5(1998)という結果であり、増加傾向にあると報告されている。平成12年度、我々の班研究では、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、増加傾向は認められず、現在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。また、現在行われているモニタリングは、全出生数の 1 割を把握するに過ぎない上、疾病のリスク要因については研究がなされていない。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、日本では、出生時でのモニタリングから除外されている。

そこで、今回の研究では、尿道下裂、停留精巣等の先天異常の疫学研究を population-based で行い、リスク要因を検討する。まず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、同時に、前向きコホート研究で、同意を得られた妊婦を対象に、妊娠初期の母体血、出産時の母体血、臍帯血、胎盤、胎便を採取・保存し、内分泌かく乱物質（PCB、フタル酸エステル、ビスフェノール A、植物性エストロゲン等）の濃度の直接的な曝露量の測定を行い、内分泌かく乱物質と疾患との直接的な関連を追求することで、リスク評価することを目的としている。また、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薬物代謝酵素等の遺伝子多型について、個体の感受性の検討し、予防につなげることを目的としている。

## B. 研究方法

### 1. 地域ベースの先天異常のモニタリング

現在、日本産婦人科医会の先天異常モニタリングに参加している主要病院 13 病院に加えて、北海道全域の産科施設に参加を呼びかける。

①北海道内の全産婦人科を対象に呼びかけ、同意を得られた病院に協力依頼。

②出産後 7 日以内に、奇形のあった児の個票に記入依頼。

③奇形のあった児に続く 2 例を、コントロールとして個票に記入依頼。

④月に一度、総括表として、全分娩数などをまとめる。

⑤個票と、総括表は、月に一度、まとめて回収。

⑥集計後、発生率の地域差、季節変動などを疫学的に検討。

⑦神奈川県の先天異常発生率と比較する。

注：1 歳までの自然下降があり得る停留精巣に関しては、出生時での診断後、1 才時まで、泌尿器科での定期的な受診による経過観察を促し、正確な発生率を把握する。

## 2. 前向きコホート研究による先天異常のリスク要因の解明

同意を得られた妊婦を対象に、器官形成期から、分娩時にいたる小児泌尿器系をはじめとする先天異常の成因に関する疫学研究を実施する。詳細な調査票を用いて、内分泌かく乱物質との関連を調査し、母体血、臍帯血を保存し、子宮内発育遅延、尿道下裂、停留精巣、その他の先天異常（マーカー奇形・異常：全 58 疾患）を有する児と、健常児との内分泌かく乱物質の直接的な曝露量を比較し、リスク評価を行う。また、出生以後の健康状態（身体発達・アレルギーなど）の評価も行い、胎児期の内分泌かく乱物質曝露状況と乳児発達の関連も明らかにする。特に、内分泌かく乱物質の代謝酵素に関する遺伝子多型の解析については、内分泌かく乱物質の曝露濃度の測定や、内分泌かく乱物質の代謝に関する遺伝子（CYP1A1, GSTM1 など）を調べ、化学物質に対する感受性を評価し、予防対策に役立てる。

①妊娠を継続する妊婦を対象に、妊娠 12 週までに、10ml 採血（定期採血時に追加）。

i) 担当医師から妊婦へ説明。

ii) 今回の調査（採血の同意と、出産時の採血・臍帯血の採取と、カルテの閲覧・先天異常モニタリング）むねの同意書を取り、連絡先の記載。

②妊娠 8 ヶ月時に、母親から 10ml 採血。

③出産時に臍帯血採取・採血

i) 臍帯血 32ml（PCB・ダイオキシン用・児の代謝酵素の遺伝子多型解析用・児の特異的 IgE 測定用）

ii) 母体血 12ml 採血。（PCB・ダイオキシン用、母の代謝酵素の遺伝子多型解析用）

④生後 1 年で、調査票を郵送し、児の健康状態の調査

### 倫理面への配慮

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会および共同研究施設の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行う。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮する。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払う。すべての実験・研究は、北海道大学大学院医学研究科及び獣医学研究科で規定されている、ヒト組織及び動物を用いた実験指針に従う。以上のように、本研究は、倫理面の十分な配慮のうえ行っている。

## C. 研究結果（現在までの進行状況）

### 1. マーカー奇形の選定と手引き書・新生児個票の作成

マーカー奇形（異常）は、特に、内分

泌攪乱物質との関連が疑われている尿道下裂を始め、日本ではモニタリングされていない停留精巣の他、比較的頻度の多い（1人以上対1万人出生）外表奇形と消化器奇形、染色体異常、胎児発育遅延、先天性心疾患を含めた全58疾患を選んだ。また、診断基準を統一するために、本調査でターゲットとなっている泌尿生殖器の部分の手引き書を作成した。また、児の性、出生時体重、在胎週数、単胎・多胎などの基本的な情報や、出産時・流産時・中絶時の先天異常（形態異常）の有無、診断時期（出生前診断の有無など）の情報を、医師によって記録する新生児個票の作成も行った。胎児診断の進歩により、胎児の重篤な形態異常を理由に人工妊娠中絶が行われる機会が増えている。また、先天異常を持つ胎児は流死産に至る危険性が高い。そのため、流死産症例も研究の対象とした。個票は、参加施設の担当者が記入しやすく、必要な情報が確実に得られるよう工夫した。

### 2. 妊婦への説明・同意書、医療機関に対する趣意書の作成

インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。

### 3. 調査票の作成

妊婦の既往歴、出産歴などをはじめ、妊娠中の内分泌かく乱物質曝露が胎児に与える影響を明らかにするため、器官形成期である妊娠初期の飲酒、喫煙、服薬、経口避妊薬の服用の有無、職業性化学物質曝露の有無、栄養補助剤（サプリメント）服用の有無とその時期、また、父親の職業性化学物質曝露・喫

煙、を調査項目とし、調査票の作成を行った。調査に協力いただく妊婦さんが理解しやすく、不快感を持たずに、しかも正しい情報を提供していただけるように、使用する言葉は平易で、妊婦さんの感情を配慮したものであり、かつ選択肢を特定できるように曖昧さのない表現となるよう工夫した。

4. 採血スピッツの選定と汚染状況の確認  
生体試料（血液・臍帯血）中の化学物質は、微量であり、器具の汚染によって、微量測定を困難にさせる可能性が考えられる。そこで、LC-MS および SBSE-TDS-GC/MS による高感度測定法を用いて、採血器具からのプラスチック由来化学物質（DEHP、ビスフェノール A）の汚染のないことを確認した。また、血清分離時や保存容器には、ガラス製品を用い、プラスチック製品を使用しないことで、汚染を防いでいる。

5. 妊婦からの採血・調査票回収  
協力の得られた産科施設に通院する妊婦を対象に、器官形成期である妊娠初期に、本研究に同意した妊婦からの採血と、調査票を回収した。血液は、血清分離し、測定まで $-80^{\circ}\text{C}$ で冷凍保存を行っている。

6. 化学物質の新規高感度分析法の構築の検討  
微量の生体試料（血液）から様々な内分泌かく乱化学物質を一斉分析するため、最新の理化学的手法に加え、改良した前処理を行い、高感度かつ高精度分析手法を構築した。具体的には、測定対象物質の極性及び揮発性の物理化学的性質により下記の2種類の測定法に分け、分析を実施する。

・前処理用ミニカラムを装着したオンライン-カラムスイッチング-LC/MS

法・・・主にフェノール性化合物、イソフラボン、可塑剤代の測定

・Twister を利用した Stir Bar Sorptive Extraction / TDS-GC/MS 法・・・主に有機揮発性物質、一部フェノール性化合物の測定

本研究における分析は、現在までに報告された手法の中で最も信頼性の高い LC/MS 法を採用して微量分析法の構築を検討した。また、ビスフェノール A は、生体内代謝の第 II 相反応（抱合反応）において、UDP-グルクロン酸転移酵素により、ビスフェノール A-グルクロン酸抱合体となることは既に報告されている。そこで、グルクロン酸抱合分解酵素である  $\beta$ -グルクロニダーゼを利用して、フリー体の総量を算出することを目的とする。

7. DNA マイクロアレイ準備状況について  
薬物代謝酵素に存在する遺伝的多形を簡便に調べる為に、マイクロアレイを用いた方法の開発を試みた。マイクロアレイ法ではサーマルサイクラー以外の特殊な機械を必要とせず、発色によって変異アレルを検出することができ、また、一度に多数の遺伝子について調べることができる。

そこで、P450、GST（グルタチオン抱合酵素）などの薬物代謝酵素から、日本人に多形が多い変異アレルを選定した。

## D. 考察

### 今後のコホート研究の展開

現在まで、11病院の協力を得て、初期採血の回収が始まっている。

来年度末までは、少なくとも50病院以上の協力を得る予定で、北海道全体で大学病院など大病院のみならず偏りのない5,000人~20,000人の妊婦の参

加が得られるよう努力している。  
20,000人の妊婦が同意し、参加したと仮定して、停留精巣は140人（日本のデータがないので韓国の発生率0.7%で計算）、尿道下裂は7人（日本の尿道下裂発生率3.5人/1万人出生で計算・日本産婦人科医会より）、の発生が予想される。そこで、停留精巣・尿道下裂児と、先天異常を持たない児を、1:2でマッチさせたコホート内症例対照研究を行う。対象児の母親の妊娠初期の血液を用いて、ビスフェノールA・ノニルフェノール・DEHP・植物性エストロゲン（ゲニステイン・ダイゼインなど）、およびその代謝物を測定し、先天異常と器官形成期における内分泌攪乱物質の直接的な曝露評価が可能となり、日本の妊婦の曝露レベルで尿道下裂や停留精巣などの先天異常を起こしうるのか、否か、さらに、それらが個人の感受性素因とどのように関連しているかが、疫学的に始めて解明できる）

なお様々な疫学研究により、女性の妊娠前・妊娠初期の葉酸摂取により神経管欠損症（neural tube defects NTD）に対する予防効果が報告されている。また、最近、Czeizel(1996)らは、NTDのみならず、口蓋裂・尿道下裂・停留精巣といった疾患においても、葉酸摂取によるオッズ比の低下を報告している。元来、日本では、欧米と比較してNTDの発生率は低く、比較的緑黄色野菜を多く摂取する日本人の食習慣では、葉酸は十分摂取されているとされてきた。しかし、日本と同様に、NTDの発生率が低い中国での介入研究によっても、葉酸摂取による予防効果が報告さ

れ、葉酸摂取と先天異常と、何らかの関連があることが予想される。近年、日本産婦人科医会により、日本での二分脊椎の増加傾向が報告されている。このような最近の動向を踏まえて、本研究では、種々の内分泌攪乱物質に加えて、母の血中の葉酸レベルなど先天異常を引き起こす要因を同時に評価し、予防対策に結びつけるようデザインされた研究となる。

葉酸摂取等の環境的要因とともに遺伝素因も先天異常発症に関与すると考えられている。特に、神経管欠損、口蓋裂、口唇裂などの先天異常に関して、葉酸やビタミン摂取と葉酸、メチオニン、ホモシステインの代謝酵素の遺伝子多型との関連が数多く報告されている。Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) には遺伝子多型(677C/T)があり、TアレルはMTHFRの稼働効率が悪いために、ホモシステインの血中濃度が高くなる。とくに葉酸の濃度が低いとさらにこの傾向が強くなり、先天異常の原因になると考えられている。尿道下裂、停留精巣に関しては、ステロイド代謝酵素、受容体など、口蓋裂、口唇裂に関しては、母親の喫煙と関連して異物(薬物)代謝酵素の遺伝子多型も検討されている。本研究では、このような代謝酵素の遺伝子多型等の遺伝的感受性と先天異常との関連を検討し、個体差をも念頭に置き、きめ細かな予防対策を立てることを目指している。

## E. 結論

本研究は、妊婦を対象にした前向きコホート研究を行い、妊娠中の妊婦への内分泌攪乱物質が、胎児へどのような影響を及ぼ

すかを解明し、予防に役立てることを目的としている。本研究を進めるのに際し、

1. マーカー奇形の選定と手引き書・新生児個票の作成
2. 妊婦への説明・同意書、医療機関に対する趣意書の作成
3. 調査票の作成
4. 採血スピッツの選定と汚染状況の確認
5. 妊婦からの採血・調査票回収
6. 化学物質の新規高感度分析法の構築の検討
7. 遺伝的感受性解析用 DNA マイクロアレイの開発等

を準備し、来年度末までは、北海道全体で 5,000 人～20,000 人の妊婦の参加が得られるよう目指している。

F. 健康危険情報  
特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Yamada H, Furuta I, Kato EH, Kataoka S, Usuki Y, Kobashi G, Sata F, Kishi R, and Fujimoto S: Maternal serum and amniotic fluid Bisphenol A concentrations in the early second trimester, *Reprod Toxicol* 16(6): 735-739, 2002
2. Sata F, Yamada H, Kondo T, Gong Y, Tozaki S, Kobashi G, Kato EH, Fujimoto S, Kishi R: Glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms and the risk of recurrent pregnancy loss. *Mol Hum Reprod*, 9(3): 165-169, 2003
3. 岸玲子、佐田文宏:「内分泌かく乱物質による先天異常と不妊・不育症に関する疫学的研究」、『食品衛生研究』、62(6):44-54 (2002)

2) 学会発表

1. 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, Japan (2002.7.22-26)
2. 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, Canada (2002.8.18-22)
3. 笠井世津子、倉橋典絵、佐田文宏、岸玲子、村雲雅志、柿崎英宏、野々村克也、小柳知彦:「尿道下裂の症例対照研究」、第 11 回日本臨床環境医学会、札幌(2002.7)
4. 笠井世津子、倉橋典絵、佐田文宏、岸玲子、村雲雅志、柿崎秀宏、野々村克也、小柳知彦:「尿道下裂のリスク要因に関する症例対象研究」、第 13 回日本疫学会、福岡、(2003.1.24-25)
5. 西條泰明、佐田文宏、山田秀人、近藤朋子、平山恵美、古田伊都子、片岡宙門、水上尚典、岸玲子:「インターロイキン-6 遺伝子多型と不育症」、第 13 回日本疫学会、福岡、(2003.1.24-25)
6. 佐田文宏、山田秀人、山田彩子、平山恵美、片岡宙門、西條泰明、近藤朋子、玉置淳子、水上尚典、岸玲子:「CYP17 遺伝子多型と不育症リスク」、第 73 回日本衛生学会、大分

(2003.3.26-29)

7. 笠井世津子、倉橋典絵、佐田文宏、岸玲子、山田絢子、村雲雅志、柿崎秀宏、野々村克也、小柳知彦：「尿道下裂患者の CYP17 遺伝子多型」、第 73 回日本

衛生学会、大分 (2003.3.26-29)

- H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

尿道下裂のリスク要因に関する症例対照研究

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）

1969 年代に北欧から尿道下裂発生率の報告があつてから、各国から尿道下裂発生率上昇の報告が相次いだ。日本でも、日本母性保護産婦人科医会の先天奇形モニタリングによると一貫して上昇の傾向にある。しかし、先天奇形登録だけでなく患者登録や診療録にもとづいた報告では、発生率の増加否定するものも多い。その議論の中で、尿道下裂の新しいリスク要因として、①母親の出産年齢上昇などの社会的要因、②医療技術の進歩によってより未熟な新生児が生存可能となったこと、③内分泌攪乱物質（ホルモン製剤、農薬、真菌毒など）など新しい催奇形因子の出現が示唆されるようになった。本邦では、これまで尿道下裂のリスク要因に関して行われた分析的疫学研究はない。

北海道大学付属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、1984 年以降に出生の尿道下裂児を症例、札幌市内の小児科入院あるいは外来通院患者男児を対象として、調査票の郵送による症例対照研究を行った。調査票では、1) 母親の一般的な既往歴・現病歴・服薬歴、産科・婦人科の治療歴、過去の妊娠・出産の経過、症例・対照の妊娠経過、2) 父親の一般的な既往歴・現病歴・服薬歴、泌尿器科病歴、3) 両親の職業性化学物質曝露、飲酒・喫煙習慣などを調査した。症例 161 例、対照 136 例を回収し、出生年でマッチして、症例・対照ともに 111 例として、conditional multiple logistic regression analysis を行った。

Small for gestational age（出生時体重<10 パーセンタイル）での OR（95%CI）は 4.92（2.38-10.19）、帝王切開による出生では 3.28（1.70-6.32）であった。また、妊娠中毒症と言われた記憶があり、更に高血圧、蛋白尿などの症状が具体的にあつたり、その治療を受けた場合は 7.05（1.77-28.10）、妊娠中の特定しない時期に切迫流産と診断されたあるいは流産防止薬の治療を受けた場合は 2.48（0.90-6.11）であった。また、父の喫煙、農業（農薬曝露）などの環境要因はオッズ比を高めていたが有意ではなかった。この結果、SGA でリスクが高いことから、過去には生存できなかった未熟児で尿道下裂のリスクが高いことが推定されよう。また、その原因として妊娠中毒症の症状でリスク上昇が示されたことから、これまでは検討されていなかった胎盤機能との関連も含めて今後検討する必要があると考えられる。

## A. 研究目的

尿道下裂の発生のリスク要因、特に流産予防薬や喫煙などの影響の検討する。

## B. 研究の背景

北欧諸国から 1960 年代の尿道下裂の頻度上昇が報告されて以来、各国からその増加が相次いで報告され、日本でも、国内の 10%の出生をカバーしている日本母性保護産婦人科医会による先天奇形モニタリングによれば、尿道下裂頻度の増加傾向が示されている。一方小柳らの北海道での調査では増減傾向は認められていない。報告によって、増減の動向の報告に差があり、地域・時代によってまちまちである。これは、登録漏れの多いモニタリングシステムや研究デザインの問題の他、内分泌かく乱物質暴露などの新しい環境要因が尿道下裂の発生に関わっているためだと推定されている。

環境要因としては、①母親の出産年齢上昇などの社会的要因、②医療技術の進歩によってより未熟な新生児が生存可能となったこと、③内分泌攪乱物質など新しい催奇形因子の出現が示唆されている。表 1 に

その指摘されている因子を要約した。

母体要因としては、低出生体重児・子宮内発育遅延児に尿道下裂が多いことから、胎盤機能との関連が指摘されている。流早産の既往に関連はないが、観察している児の妊娠中の切迫流産でリスクが増すという。

児の遺伝要因としては、常染色体優性あるいは劣性遺伝する家系があることが示されている。また、重症型の尿道下裂には、testosterone 5 $\alpha$ -reductase やアンドロゲン受容体遺伝子の異常、染色体異常などの報告ある。一方合併奇形を伴わない軽症型では、決め手となる遺伝子の変異は見つかっていないが、testosterone-5 $\alpha$ -reductase の活性低下とそれに伴う、 $\alpha$ -dihydrotestosterone (DHT) 活性低下が示唆されている。

本邦においては、これまで尿道下裂に関する疫学研究は行われていない。曝露環境の違い、習慣・遺伝的な差異を考慮すると日本人を対象とした研究が不可欠である。

表 1 尿道下裂のリスク上昇が指摘されているもの

薬剤	① 流産防止，不妊治療，避妊薬としてのホルモン剤 ② 抗てんかん薬
化学物質	① 農薬 ② 廃棄物処理場の周辺への居住
自然毒	真菌毒（穀物カビ zearalenone）
植物性エストロゲン	肉の代用として大豆を多く摂取する菜食主義者
事故・災害	① 工場事故（イタリア・セベソ） ② ベトナム枯葉剤

## C. 研究方法

### 1) 研究のデザイン

質問票を用いた症例対照研究.

### 2) 対象

症例：北海道大学付属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、1984年以降に出生の尿道下裂児。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リストアップし、質問表を郵送した。また、回答のない場合は、質問表の再送と電話による依頼を3回まで繰り返した。調査票を郵送した症例は202名、回収は161名（回収率80%）である。対照：北海道大学付属病院小児科入院患者他、札幌市内の小児科入院・および外来患者男児とした。外来あるいは入院中に依頼し、調査票を手渡しの上、郵送によって回収した。回収は136名（回収率66%）である。3) 診療録からのデータ

診療録からは、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が得られている。

### 3) 質問票の内容

#### (1) 母親の病歴

- ① 妊娠前・初期の病歴・服薬歴など
- ② 月経開始時期、生理不順など
- ③ 妊娠前の婦人科病歴（子宮内膜症、不妊治療とその治療のためのホルモン製剤使用、避妊薬使用）

④ 過去の妊娠、出産の回数・経過、流産の回数、対象児の同胞の病歴、

⑤ 対象児妊娠の経過・合併症

#### (2) 父親の病歴

- ① 不妊治療、尿道下裂の有無
- ② 既往症・服薬歴など。

#### (3) 環境要因

- ① 職業性曝露（妊娠前・妊娠中に従事した業種と従事した仕事内容、使用した化学物質の種類。特に農業従事・農薬使用は独立の設問で質問。
- ② 飲酒・喫煙（過去の喫煙の有無、妊娠初期、妊娠中の飲酒喫煙の頻度と量）
- ③ 食事内容（大豆製品・魚類などの摂取頻度）
- ④ 家庭菜園・花壇の作業による農薬曝露

### 4) 倫理面への配慮

北海道大学医学研究科医の倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、認可を得たうえで実施した。

### 5) 統計解析

SPSS10.0を用いて、出生年をマッチさせた111ペアについて conditional multivariate logistic analysisを行い、両親の児出生時年齢と世帯収入を調整したオッズ比を求めた。

## D. 結果

### 1) 症例の概要

161 例の症例から有効回答があった。

#### (1) 症例の分類 (表 2)

合併疾患	割合
停留精巣	18%
そけいヘルニア	4%
心血管奇形	
CoA	2.6%
ASD	2%
VSD	2%
PDA	1.3%
肺静脈狭窄	0.7%
口蓋裂	1.3%
横隔膜ヘルニア	0.7%
多指症	0.7%
内反足	0.7%
Trisomy 21	0.7%

外来診療録および手術記録に記載されている尿道下裂の類型分類は表 2 の通り

である。

#### (2) 合併疾患 (表 3)

重症型	割合
Distal	8%
Coronal	13%
Penile	16%
Peno-scrotal	22%
Scrotal	26%
Scroto-perineal	3%
perineal	7%
unknown	10%

外来診療録入院診療録に記載されている症例の合併疾患は表 3 の通りである。停留精巣の合併は 18% に認められた他、そけいヘルニア、心血管奇形が多く認められた。また、二つ以上の奇形の合併を持つものも認められた。

#### (3) 同胞の尿道下裂は 4% に認められた。

		症例 111 例	対照 111 例	
母子手帳を参照しながらの調査票記入		98%	73%	
		Mean (SE) (range)	Mean (SE) (range)	P value
児出生時年齢(才)	父	32.4 (0.5)	30.6 (0.5)	0.63
	母	30.6 (0.4)	30.4 (0.4)	0.75
児出生時体重(g)		2477 (66)	3018 (50)	<0.001
在胎週数(週)		38.0 (1.6)	39.5 (1.0)	<0.001
母	身長(cm)	157.6 (0.5)	157.1 (0.5)	0.45
	体重(kg)	50.8 (0.7)	52.0 (0.8)	0.24
	初潮年齢(才)	12.4 (0.1)	12.4 (0.1)	0.85
	妊娠回数 (1-6)	2.3 (0.1) (1-6)	2.6 (0.1) (1-6)	0.14
	出産回数 (1-4)	1.8 (0.1) (1-4)	2.0 (0.1) (1-3)	0.06
	流産回数 (0-2)	0.3 (0.1) (0-2)	0.4 (0.1) (0-3)	0.24

2) 児の出生年でマッチした症例と対照の概要

児の出生年でマッチした症例と対照各111例の概要を表4に示した。数値は平均±標準誤差で示して、t検定を行った。

母子手帳を参照しながらの調査票記入は症例で98%、対照で73%であった。

症例・対照の児が出生したときの両親の年齢、妊娠した頃の母親の身長・体重、初潮年齢にも有意な差はない。

出生児体重は症例群で2477±66g、対照群で3018±50gで、症例群で有意に少ない。

( $p < 0.001$ ) また、在胎週数は、症例群で38.0±1.6週、対照群で39.5±1.0週で、症例群で有意に短い ( $p < 0.001$ )。

母親の妊娠・出産歴は、症例群の妊娠回数・出産回数はともに対照群より少ない傾向があったが統計学的に有意ではない。流産回数にも差はない。

3) リスク要因のオッズ比

(1) 両親の産婦人科・泌尿器科病歴(表5, 表6)

表5から表6に、児出生年と両親の児出生時年齢、世帯収入を調整したオッズ比を示す。

症例および対照児妊娠前に生理不順があった場合のOR(95%CI)は1.09(0.55-2.15)、症例および対照児妊娠前に子宮内膜症があった場合は1.35(0.40-4.51)、これらに対するホルモン剤による治療があった場合は1.59(0.61-4.20)、症例・対照児が排卵誘発剤による妊娠あることこのリスクは2.28(0.59-8.89)であって有意なものではない。調査時点までに流産歴があった場合は、両親の児出生時年齢、収入を調整すると0.50(0.28-0.90)と流産歴があったほうが尿道下裂が生まれるリスクが低かったが、さらに妊娠回数で調整すると0.62(0.27-1.15)となり有意ではない。

表5 リスク要因のオッズ比(妊娠前の母)

児出生年をマッチ、両親の児出生時年齢、収入を調整  
但し、流産歴のみさらに妊娠回数で調整

	症例(%)	対照(%)	OR	95%CI
生理不順	27.7	25.9	1.09	0.55-2.15
子宮内膜症	5.4	5.4	1.35	0.40-4.51
流産歴	25.7	39.3	0.62	0.27-1.15
ホルモン療法	7.1	6.3	1.59	0.61-4.20
排卵誘発剤による妊娠	6.1	2.6	2.28	0.59-8.89

表6 リスク要因のオッズ比(妊娠前の父)

児出生年をマッチ、両親の児出生時年齢、収入を調整

	症例(%)	対照(%)	OR	95%CI
父の不妊症	2.7	1.8	1.49	0.25-9.03

不妊症：不妊症の診断・治療歴

症例および対照児妊娠前に父が不妊症と診断・治療されたことがある場合の OR は 1.49 (0.25-9.03) で有意ではなかった。

(2) 症例・対照児妊娠中の合併症と治療 (表7)

症例・対照児の妊娠中の特定しない時期に母親が感染症に罹患した場合の OR は 0.98 (0.35-2.98) であった。感染症の内容は、感冒、副鼻腔炎、膣炎、風疹などであった。

妊娠中の特定しない時期に切迫流産と診断されたあるいは流産防止薬の治療を受けたと記憶している場合は 2.48 (0.90-6.11) であり、有意ではなかったがリスクの上昇傾向が認められた。妊娠中の特定しない時期に母親が消炎鎮痛剤や感冒薬を内服したと記憶している場合は、0.69 (0.28-2.01) であった。感冒・腰痛・頭痛に対する内服であり、パファリン、ロキソニンが多かった。内容を特定できない感冒薬の内服も多かった。

先行文献で関連が報告されている抗てんかん薬を内服している場合が、症例の母親に一例あった。妊娠中毒症と言われた記

憶があり、更に高血圧、蛋白尿などの症状が具体的にあつたり、その治療を受けたりしたと記憶している場合は 7.05 (1.77-28.10) で、有意になりリスク上昇が認められた。

また、妊娠中の特定しない時期に母親が歯科治療を受けた場合については、0.56 (0.30-1.04) であった。

(3) 分娩転帰

在胎週数 36 週以下の児の場合のリスクは 4.78 (1.80-12.72)、出生時体重が 2500g である場合のリスクは 4.75 (2.01-10.75) で、いずれもリスクの上昇が認められた。S G A (small for gestational age) を 10percentile 未満の出生時体重 (light for dates) とすると、そのリスクは 4.92 (2.38-10.19) であった。

また、症例の 40.7%が帝王切開による出生で、OR は 3.28 (1.70-6.32) であった。帝王切開の理由 (症例/対照) は、胎児仮死 (8/10)、IUGR (10/2)、逆位・回旋異常などによる分娩停止 (9/6)、前回帝切 (5/3)、妊娠中毒症 (4/2)、前置胎盤 (4/0)、双胎 (3/0)、臍帯巻絡 (2/0)、高齢初産

表7 リスク要因のオッズ比 (妊娠合併症と治療)

	児出生年をマッチ、両親の児出生時年齢、収入を調整			
	症例 (%)	対照 (%)	OR	95%CI
妊娠中の感染症	15.1	17.7	0.98	0.35-2.90
切迫流産あるいは流産防止薬投与	28.8	16.4	2.48	0.90-6.11
消炎鎮痛剤, 感冒薬	20.1	24.5	0.69	0.28-2.01
抗てんかん薬	0.9	0	∞	-
妊娠中毒症	27.1	9.2	7.05	1.77-28.10
歯科治療	21.1	31.3	0.56	0.30-1.04

表8 リスク要因のオッズ比 (分娩転帰)

児出生年をマッチ、両親の児出生時年齢、収入を調整  
但し、出生時体重、SGA はさらに双胎を調整

	症例 (%)	対照 (%)	OR	95%CI
在胎週数 ≤ 36	22.8	6.1	4.78	1.80-12.72
出生時体重 ≤ 2500g	38.7	14.2	4.75	2.01-10.75
SGA	54.5	23	4.92	2.38-10.19
帝王切開	40.7	17	3.28	1.70-6.32

SGA (small for gestational age) : 10percentile 未満の出生時体重 (light for dates)

(1/3)、常位胎盤早剥(1/0)、不明 (3/3) であつた。

スクは 1.42 (0.83-2.41) であり、いずれも有意ではないが上昇傾向が認められた。

(4) 環境要因

症例・対照児の妊娠が判明した頃の母親の飲酒によるリスクは 0.87 (0.48-1.58) で有意ではない。

症例・対照児妊娠前に母親に喫煙歴があること (妊娠前の禁煙者も含む) のリスクは 0.89 (0.52-1.54) で、症例・対照児の妊娠が判明した頃の母親の喫煙によるリスクは 1.1 (0.62-1.95) であり、いずれも有意ではない。

症例・対照児妊娠前に父親に喫煙歴があること (妊娠前の禁煙者も含む) のリスクは 1.73 (0.96-3.12) で、症例・対照児の妊娠が判明した頃の母親の喫煙によるリ

職業として、児の父・母のいずれかあるいは両方が農業に従事している場合のリスクは、1.37(0.36-5.26)で、有意ではなかった。尚、この中に家庭菜園・花壇のみの作業者は含まれていない。また、農業従事者の全てに農薬曝露がある。

(5) conditional multivariate logistic analysis

有意であつた要因、有意な傾向であつた要因である、妊娠中毒症、切迫流産あるいは流産防止薬投与、父の過去の喫煙を同一モデルに入れた conditional multivariate logistic analysis の結果を表 10 に、SGA、切迫流産あるいは流産防止薬投与、父の過去の喫煙を同一モデルに入れた conditional multivariate

表9 環境要因のリスク比

児出生年をマッチ、両親の児出生時年齢、収入を調整

		症例 (%)	対照 (%)	OR	95%CI
母	妊娠初期の飲酒	39.3	40.5	0.87	0.48-1.58
	過去の喫煙	30.7	28.1	0.89	0.52-1.54
	妊娠初期の喫煙	30.7	28.1	1.10	0.62-1.95
父	過去の喫煙	80.7	70.2	1.73	0.96-3.12
	妊娠初期の喫煙	71.9	64.0	1.42	0.83-2.41
	農業	4.4	3.5	1.37	0.36-5.26

logistic analysisの結果を表11に示す。

表10 conditional multivariate logistic analysis (1)

	OR	95%CI
妊娠中毒症	1.88	0.83-4.27
切迫流産あるいは流産防止薬投与	1.92	0.90-4.09
父の過去の喫煙	1.72	0.94-3.14

表11 conditional multivariate logistic analysis (2)

	OR	95%CI
SGA	5.13	2.42-10.88
切迫流産あるいは流産防止薬投与	2.37	1.00-5.64
父の過去の喫煙	1.62	0.83-3.14

妊娠中毒症, 切迫流産あるいは流産防止薬の投与, 父の過去の喫煙をモデルに入れると, 妊娠中毒症のORは, 1.88

(0.83-4.27), 切迫流産あるいは流産防止薬の投与は1.92 (0.90-4.09), 父の過去の喫煙は1.72 (0.94-3.14)であった。いずれも有意ではないが, リスク上昇傾向を示す。

SGA, 切迫流産あるいは流産防止薬の投与, 父の過去の喫煙をモデルに入れると, SGAのORは, 5.13 (2.42-10.88), 切迫流産あるいは流産防止薬の投与は2.37 (1.00-5.64), 父の過去の喫煙は1.62 (0.83-3.14)であった。SGAと切迫流

産あるいは流産防止薬の投与は有意にリスクを上昇させる。父に喫煙歴があることもリスクを上昇させる傾向にある。

・帝王切開は, 妊娠中毒症やSGAと強い関連があるが, 妊娠中毒症やSFDに替えてモデルに入れると有意ではない。

## E. 考察

諸外国から疫学研究によって様々な尿道下裂のリスク要因が報告されている。本邦での尿道下裂発生率の報告はあるが, リスク要因についての疫学研究報告はまだない。

本研究の症例群は北大病院泌尿器科のみではあるが, 北海道の尿道下裂患者のうち, 手術適応のある可能性の症例のほとんどをカバーする。そのため, 症例の病型は8割以上がpenile type以上の比較的重症型である。手術適応の可能性のない軽症例は漏れている可能性がある。

流産歴のある場合リスクの低下が観察されたが, 出産回数によって調整すると有意ではない。先行文献でも, 流早産歴はリスク要因ではないとするものが多い。

流産防止薬としてのプロゲステロン製剤の妊娠初期の使用が尿道下裂リスクを上昇させることはいくつも報告され, 動物実験でも支持されている。しかし, 切迫流産そのものがリスク要因であることも否定できていない。本研究で観察した切迫流産あるいは流産防止薬の投与は, 自記式調査票により, 妊娠中の時期も薬剤の詳細も特定していないため, 実際にプロゲステロ

ン製剤を使用していない例も多いと考えられ、切迫流産そのものがリスク因子として大きい可能性がある。しかし、母親の流産歴のある場合にリスクの上昇は認められず、母体要因としての流産の既往はリスク要因とはいえない可能性がある。

NICU で子宮内発育不全に伴う尿道下裂例が増加が報告されている。本研究でも SGA が最も強いリスク要因であり、医療・技術の進歩によって生存可能となったより未熟な新生児に尿道下裂のリスクが高い。先行文献からは、特に妊娠初期の発育不全の関与が示唆されている。本研究でも妊娠中毒症例がほとんど SGA となっていることから、妊娠初期の胎盤の機能との関連が推察でき、今後検討する必要がある。

## F. 文献

- 1 小柳知彦, 野々村克也. 尿道下裂 日泌尿会誌 1990; 81: 1609 - 17.
- 2 Gray LE Jr. Xenoendocrine disruptors: laboratory studies on male reproductive effects. Toxicol Let 1998; 102-103: 331-5.
- 3 Sumiyoshi Y, Hirahara F, Sakamoto S. Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. Congenital Anomalies 2000; 40: S76-86.
- 4 小柳知彦, 野々村克也, 柿崎秀宏, 村雲雅志. 先天性外陰奇形(尿道下裂)の発生に関する疫学的研究 第1報: 北海道における年次別発生率の推移について. 平成12年

度厚生科学研究費補助金研究報告書. 内分泌かく乱物質の生殖機能と次世代への影響, 特に生殖費泌尿器系・先天異常の成因に関する疫学的研究 pp15-9.

- 5 Fredell L, Lichtenstein P, Pedersen NL, Svensson J, Nordenskjold A. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. J Urol 1998; 160: 2197-2199.
- 6 Gatti JM, Kirsch AJ, Tryer WA, Perez-Brayfield MR, Smith EA, Scherz HC. Increased incidence of hypospadias in small-for-gestational age infants in a neonatal intensive-care unit. BJU Int 2001; 87: 548-50.
- 7 Husain N, Chagatai A, Herndon A, Herson VC, Rosenkrantz TS, McKenna PH. Hypospadias and early gestation growth restriction in infants. Pediatrics 2002; 109: 473-78.

## G. 研究発表

### 学会発表

- 1) 第11回日本臨床環境医学会総会 平成14年7月5日 札幌. 笠井世津子, 倉橋典絵, 佐田文宏, 村雲雅志, 柿崎秀宏, 野々村克也, 小柳知彦. 尿道下裂の症例対照研究
- 2) 第13回日本疫学会学術総会 平成15年1月24日 福岡. 笠井世津子, 倉橋典絵, 佐田文宏, 村雲雅志, 柿崎秀宏, 野々村克也, 小柳知彦. 尿道下裂の症例対照研究

## 尿道下裂患者のステロイド合成関連酵素CYP17遺伝子多型

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）

【目的】 停留精巣・尿道下裂をはじめとする泌尿生殖器異常は、内分泌かく乱化学物質によって生じることが様々な動物実験で示されており、発生には胎児精巣機能低下の関与も示唆される。臨床例に基づく分子生物学的研究では、精巣や副腎でのステロイド合成における17 $\alpha$ -hydroxylaseおよび17,20-lyaseを触媒するチトクロームP450c17 $\alpha$ 酵素をコードするCYP17多型とアンドロゲン活性の関連が最近報告されている。そこで、尿道下裂患者のCYP17の遺伝子多型を分析し関連を調べた。

【方法】 尿道下裂症例37例、対照として泌尿器科疾患歴のない健康男性103名を対象とした。PCR-RFLP法を用い、CYP17のMspI多型を同定した。

【結果】 A1/A2+A2/A2のA1/A1に対するORは0.63 (0.29-1.35)、A2/A2のA1/A1+A1/A2に対するORは0.83 (0.32-2.14)であった。

【考察】 A2/A2でA1/A1+A1/A2よりアンドロゲン活性が低いと報告されており、尿道下裂発生に胎児精巣機能低下の関与が示唆されているが、本研究では児のCYP17多型は尿道下裂発症に有意な関連を認めなかった。一方、A2を持つ女性でエストロゲンやプロゲステロン活性が高いと報告されている。児の多型については、今回は少数サンプルでもあり、有意な結果が認められなかったが、母親の多型が尿道下裂に関連している可能性もある。今後、「母親のCYP17多型との関連を検討する必要がある。

### A. 背景

尿道下裂についてはいくつか詳細な家系調査が行なわれ、常染色体優性あるいは劣性遺伝する家系が示されている。しかし、多くの症例はメンデルの法則に従わず、複数の遺伝要因あるいは遺伝要因と環境要因の多因子が関与しているとされる(1)。環境要因としては、停留精巣・尿道下裂をはじめとする泌尿生殖器異常は、内分泌かく乱化学物質によって生じることが様々な動物実験で示されている。人では、産科治療で使用されたプロゲステロン剤や、妊娠中の抗てんかん薬

投与、農薬曝露、廃棄物処理場周辺の居住、植物エストロゲンなどが挙げられている。遺伝要因としては、重症型や停留精巣をとともなうもの、合併奇形のあるものについては、アンドロゲン受容体遺伝子異常や5 $\alpha$ -reductase遺伝子の異常、多発奇形症候群、染色体異常の頻度が高いことが指摘されている(2-6)。しかし、合併奇形や停留精巣を伴わない軽症型尿道下裂では、5 $\alpha$ -reductase遺伝子の1塩基変異が見つかることが数%あるが、ほとんどの場合重症型や停留精巣をとともなうもの、合併奇形のあるもので証明されたような異常がみつからない

(7).

CYP17 は、精巣や副腎でのステロイド合成における 17  $\alpha$ -hydroxylase および 17,20-lyase を触媒するチトクローム P450c17  $\alpha$  酵素をコードする。CYP17 遺伝子は第 10 染色体(10q24-25)にあり、CYP17 の 5' -非翻訳領域の 1 塩基置換 (T to C) は制限酵素 MspAI の認識部位となり、それぞれ、A1(T)と A2 (C) アリルに分類される。この CYP17 の A 2 多型は S P 1 プロモーター領域の変異で、CYP17 の転写活性を上昇させる。

この CYP17 多型とアンドロゲン活性の関連が報告されている。Makridakis, et al (8) によれば、コーカシアン男性において、A1 ホモは少なくとも一つの A2 を持つタイプより、アンドロゲン活性が有意に高い。また、Feigelson et al (9)によれば、コーカシアン女性において、少なくとも一つの A2 を持つタイプは A1 ホモより、エストロゲン・プロゲステロン活性が高い(1998)。CYP17 多型によりアンドロゲン活性が異なれば、泌尿・生殖器の発生異常を生じる可能性がある。

## B. 目的

尿道下裂患者の CYP17 の遺伝子多型を分析し有意なリスク要因であるかを検討した。

## C. 方法

### 1) 対象

症例は、北海道大学付属病院泌尿器科外来にて経過観察中の尿道下裂児 37 例。これら症例は外来受診時あるいは入院治療時に、保護者にインフォームドコンセントの上、遺伝子解析のための血液サンプルを採取した。尿道下裂の病型を表 1 に、合併疾患については表 2 に示した。

対照：泌尿器科疾患歴のない健康な男性ボランティア 98 名。本人にインフォームドコンセントの上、遺伝子解析のための血液サンプルを採取した。

### 2) 遺伝子解析

PCR 法を用い、血液サンプルより抽出した DNA を鋳型として PCR-RFLP 法により、制限酵素 MspI によって CYP17 遺伝子のプロモーター領域の変異を検出した。

### 3) 倫理面への配慮

北海道大学医学研究科医の倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、認可を得たうえで実施した。

4) unconditional logistic analysis を行い、それぞれの遺伝子型の尿道下裂発生するオッズ比および 95%信頼区間を求めた。

表 1 尿道下裂の病型	N	表 2 合併疾患	N
glandular	5	停留精巣	9
coronal	3	他合併奇形	
penile	8	そけいヘルニア	1
peno-scrotal	9	心血管奇形	
scrotal	5	CoA	1
perineal	1	VSD	1
unknown	6	PDA	1
		口蓋裂	2
		多指症	1

## D. 結果

### 1) 全症例の解析

CYP17の遺伝子型を症例38例、対照98例に

ついて、同定した。その分布を表3に示す。A1/A2のA1/A1に対するORは0.86 (95%信頼区間0.37-2.00)、A2/A2のORは0.79 (0.27-2.27)であった。A2/A2, すなわちA1アレルを持たないものの、A1/A1+A1/A2, すなわちA1アレルを持つものに対するORは0.86 (0.33-2.22)であった。A1/A2+A2/A2, すなわちA2アレルを持たないものに対するORは0.83 (0.38-1.83)であった。

### 2) 重症型あるいは、停留精巣や他の奇形を合併する症例の解析

同様の解析を、penoscrotal type以上の重症型あるいは、停留精巣や他の奇形を合併する症例のみ(17例)で解析したものを表4に示す。A1/A2のA1/A1に対するORは0.86 (95%信頼区間0.28-2.60)、A2/A2のORは0.22 (0.03-1.96)であった。A2/A2, すなわちA1アレルを持たないものの、A1/A1+A1/A2, すなわちA1アレルを持つものに対するORは0.24 (0.03-1.96)であった。A1/A2+A2/A2, すなわちA2アレルを持つものの、A1/A1, すなわちA2アレルを持たないものに対するORは0.65 (0.22-1.91)であった。

### 3) 軽症型で停留精巣や他奇形を合併しない

表3 尿道下裂患者と対照者のCYP17遺伝子型.

genotype	Cases (n=37)	Controls (n=98)	OR (95%CI)
A1/A1	14 (37.8%)	33 (33.7%)	1.00
A1/A2	16 (43.2%)	44 (44.9%)	0.86 (0.37-2.00)
A2/A2	7 (18.9%)	21 (21.4%)	0.79 (0.27-2.27)
A2/A2 *1	7 (18.9%)	21 (21.4%)	0.86 (0.33-2.22)
A1/A2+A2/A2 *2	23 (62.2%)	65 (66.3%)	0.83 (0.38-1.83)

\*1: A1/A1+A1/A2 に対する OR \*2: A1/A1 に対する OR

表4 重症型あるいは停留精巣・他奇形を合併する尿道下裂患者と対照者のCYP17遺伝子型

genotype	Cases (n=16)	Controls (n=98)	OR (95%CI)
A1/A1	7 (43.8%)	33 (33.7%)	1.00
A1/A2	8 (50.0%)	44 (44.9%)	0.86 (0.28-2.60)
A2/A2	1 (6.3%)	21 (21.4%)	0.22 (0.03-1.96)
A2/A2 *1	1 (6.3%)	21 (21.4%)	0.24 (0.03-1.96)
A1/A2+A2/A2 *2	9 (56.3%)	65 (66.3%)	0.65 (0.22-1.91)

\*1: A1/A1+A1/A2 に対する OR \*2: A1/A1 に対する OR

### 症例の解析

同様の解析を、pemile type以下の軽症型で、停留精巣や他の奇形を合併しない症例のみ(16例)で解析したものを表5に示す。

A1/A2のA1/A1 に対するORは1.31 (95%信頼区間0.35-4.86)、A2/A2のORは1.96

(0.47-8.16)であった。A2/A2, すなわちA1アレルを持たないものの、A1/A1+A1/A2, すなわちA1アレルを持つものに対するORは1.67 (0.52-5.33)であった。A1/A2+A2/A2,