

Smoking, Parity and Infant Breast-Feeding: Longitudinal Birth Cohort Study and Analysis. Pediatrics Research 2002; 52:863-7

- (3) Ong KK, et al. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. BMI 2000; 320: 967-71
- (4) Toschke AM, et al. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. Eur J periate, 2002; 161: 445-8
- (5) Karin Kallen.. Maternal smoking during pregnancy and infant head circumference at birth. Early Human Development 2000; 58: 197-204
- (6) Ohmi H, et al. Fetal growth and the timing of exposure to maternal smoking. Pediatrics International 2002; 44: 55-59

G. 健康危険情報

なし

H. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

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泌尿器外科学分野 教授
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 助教授
研究協力者 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（泌尿器外科学）

研究要旨

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 パーセントイル)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ったり、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、内分泌かく乱物質曝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 α -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 α -reductase の活性低下とそれに伴う、 α -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・セブソ） 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。

4) 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

5）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。

6）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）

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。

表2 症例の重症型分類

Distal	8%
Coronal	13%
Penile	16%
Peno-scrotal	22%
Scroptai	26%
Scroto-perineal	3%
perineal	7%
unknown	10%

（2）合併疾患（表3）

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。

表3 症例の合併疾患

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%

（3）同胞の尿道下裂は4%に認められた。

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 $2477 \pm 66\text{g}$ 、対照群で $3018 \pm 50\text{g}$ 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
のリスクは 2.28 (0.59-8.89) であって有意な
ものではない。調査時点までに流早産歴があ
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) と流早産
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。

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) で有意ではなかつ
た。

表 4 症例と対照の概要

		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	2.3 (0.1)	2.6 (0.1)	0.14
		(1-6)	(1-6)	
	出産回数	1.8 (0.1)	2.0 (0.1)	0.06
		(1-4)	(1-3)	
	流産回数	0.3 (0.1)	0.4 (0.1)	0.24
		(0-2)	(0-3)	

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、流早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
流早産歴	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				

(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ったり、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。

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

（3）分娩転帰（表8）

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 (1/3)、常位胎盤早剥(1/0)、不明 (3/3) であった。

（4）環境要因（表9）

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。

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。

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)

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

(5) conditional multivariate logistic analysis (表10、表11)

有意であった要因、有意な傾向であった要因である、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 logistic analysis の結果を表11に示す。

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。

表10 conditional multivariate logistic analysis (1)

児出生年をマッチ、
両親の児出生時年齢、収入、双胎を調整

	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)

児出生年をマッチ、
両親の児出生時年齢、収入、双胎を調整

	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

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の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, 特に生殖系泌尿器系・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, Nordenskjöld 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, Chaghatai 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. 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. 第11回日本臨床環境医学

会総会, 札幌, 2002 年 7 月 5 日.

2. 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. 第 13 回日本疫学会学術総
会, 福岡, 2003 年 1 月 24 日.

停留精巣と環境化学物質曝露との関連についての症例対照研究

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 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 教授

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 助教授

研究要旨

近年、欧米で停留精巣の発生率の増加が指摘されており、内分泌攪乱物質との関連が疑われている。そこで、我々は、症例の母および父の内分泌攪乱物質（有機塩素系殺虫剤、PCB、医薬品、食物性エストロゲンなど）への曝露の有無、種類などを調査し、その因果関係を明らかにすることを目的として、症例対照研究を行った。1990年以降に停留精巣の手術を受けた男児94名を症例とし、停留精巣・尿道下裂をもたない男児116名を病院対照とした。その結果、異常分娩（帝王切開・吸引分娩・鉗子分娩）（OR=2.2 95%CI:1.1-4.4）、妊娠初期・妊娠中の父の職業性ディーゼル暴露（各OR=1.9 95%CI:1.0-3.4、OR=1.9 95%CI:1.1-3.5）、妊娠初期・妊娠中の父の喫煙（OR=2.4 95%CI:1.1-5.6、OR=2.4 95%CI:1.0-5.6）でオッズ比の上昇がみられた。今回の調査からは、父親の喫煙などの化学物質との関連が示唆された。食物由来の化学物質やエストロゲン曝露との関連について、魚の摂取、植物エストロゲン摂取について解析したが、有意な差はみられなかった。

【研究協力者】

倉橋 典絵、笠井世津子

（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）

柿崎 秀宏、柴田 隆

（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）

Heptachlore-epoxide(HCE)

、Hexachlorobenzene(HCB)との関連を報告している。

今回、我々は、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、内分泌攪乱物質（有機塩素系殺虫剤、PCB、医薬品、食物性エストロゲンなど）への曝露の有無、種類などを調査し、その因果関係を明らかにすることを目的として、本調査を行った。

A. 研究目的

近年、欧米で停留精巣の発生率の増加が指摘されており(1)、内分泌攪乱物質との関連が疑われている。停留精巣は、胎児期に腹部にある精巣が、出生時に陰囊まで下降していない疾患で、男児泌尿生殖器奇形で最も頻度が高い。精巣の下降には、テストステロンが関与しており、胎児期における内分泌攪乱物質の曝露との関連が考えられている。停留精巣と化学物質の関連を調べた疫学研究は、Kristensen(2)、Weider(3)らが、農業や造園業による農薬曝露との関連を、Hosie(4)らが、停留精巣患児の脂肪中の有機塩素化合物を調べ、

B. 研究方法

1. 対象

症例は、1990年以降、札幌市の泌尿器科3施設（大学病院：1、一般病院：2）で停留精巣の手術の既往のある児96名を対象とした（回収率71%）。

病院対照として、札幌市の小児科4施設（大学病院：1、一般病院：4）入院および外来中の停留精巣・尿道下裂を持たない男児とその両親を対象とし、116名から回答を得た（回収率79%）。

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、以下の通りである。

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
- ③ 母親の食事

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等である。

3. 解析方法

児出生年、母親の児出生時年齢、世帯収入を調整因子として、ロジスティック回帰分析を行った。

（倫理面への配慮）

停留精巢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いた。

C. 研究結果

1. 症例と対照の児の出生年の分布に大きな差はみられなかった。

2. 児要因（表1）

平均在胎週数、平均出生時体重について差はみられなかった。症例で在胎週数37週未満が多い傾向であったが有意差はみられなかった。出生時体重2500g未満も有位な差は認められなかった。第1子にも有意差は認められなかった。

表1 児の特性と要因

	症例 (%)	対照 (%)	Adjusted OR	95%CI
在胎週数 37週未満	19.5	12.0	2.1	0.9-4.6
出生時体重 2500g未満	20.2	13.9	1.6	0.8-3.3
第1子	44.1	38.1	1.5	0.8-2.6

3. 母の特性と要因（表2）

母親の出産時年齢、母親の肥満、不妊や子宮内膜症によるホルモン療法の既往に有意な差はみられなかった。

表2 母の特性と要因

	症例 (%)	対照 (%)	Adjusted OR	95%CI
出生時年齢 35才以上	7.4	15.6	0.4	0.2-1.1
不妊でホルモン療法の既往	5.3	3.6	2.0	0.6-6.3
子宮内膜症でホルモン療法の既往	3.4	3.6	1.5	0.4-5.7

3. 妊娠経過と分娩転帰（表3）

妊娠中のつわりは、症例で高い傾向にあった。妊娠中の膣出血に有意な差はなく、切迫流産、妊娠中毒症（浮腫、高血圧、蛋白尿のいずれかあり）は症例群で比較的多くみられたが、有位な差は認められなかった。帝王切開でリスクの上昇傾向、異常分娩（帝王切開、吸引分娩、鉗子分娩）では有意にリスクの上昇を認めた。

表3 妊娠経過と分娩転帰

	症例 (%)	対照 (%)	Adjusted OR	95%CI
つわり	77.7	66.1	1.8	0.9-3.3
臍出血	12.4	13.4	1.0	0.4-2.2
切迫流産	19.4	17.0	1.1	0.5-2.3
妊娠中毒症	15.1	10.7	1.5	0.6-3.4
帝王切開	26.3	14.0	1.9	0.9-4.0
異常分娩	34.7	17.5	2.2	1.1-4.2

4. 化学物質曝露（表4）

児の両親が農業従事者と、それ以外に家庭菜園での農薬使用者を加えた農薬曝露には差がみられなかった。一方、職業性の化学物質曝露については、症例で、父親の妊娠初期のディーゼル曝露のオッズ比が高い傾向にあった。母親の職業性化学物質曝露では有意な関連は無かった。

喫煙については、父の妊娠初期、妊娠中の喫煙で有意なオッズ比の上昇が認められた。また、同居人の喫煙でもオッズ比の上昇が認められた。母の喫煙に関しては、差はみられなかった。

表4 化学物質曝露

	症例 (%)	対照 (%)	Adjusted OR	95%CI
妊娠初期の父のディーゼル曝露	18.0	9.0	2.5	1.1-5.6
妊娠中の父のディーゼル曝露	17.0	8.0	2.5	1.0-6.2
妊娠初期：父の喫煙	73.4	59.6	1.9	1.0-3.5
妊娠中：父の喫煙	71.7	56.6	2.0	1.1-3.6
妊娠初期：母の喫煙	33.3	29.6	1.2	0.6-2.1
妊娠中：母の喫煙	20.4	19.1	1.0	0.5-2.1
同居人の喫煙	71.6	50.0	2.4	1.3-4.5

5. 食事との関連

PCB、ダイオキシン曝露の可能性として、魚の摂取に関しては、近海魚（さんま、にしん、さば等）を週1-2回以上摂取する割合が、症例で低かったが有意ではなかった。遠洋魚（まぐろ、さけ、かつお等）に関しては、ほとんど差はなかった。

そのほか、豆腐、納豆、牛乳について解析を行った。いずれも、有意な差はみられなかったが、

「牛乳を毎日飲む」群で、「ほとんど飲まない」と比較してオッズ比の上昇傾向(OR=1.6 95%CI=0.9-2.9)が見られた。

6. ロジスティックモデル（表5）

有意なオッズ比の上昇を認めた、「人中の父の職業性ディーゼル曝露」「妊娠中の父の喫煙」「異常分娩」を同一モデルに投入したところ、それぞれ、独立したリスク要因であった。

表5 ロジスティックモデル

	OR	95%CI
妊娠中：父ディーゼル曝露	2.4	1.0-5.8
妊娠中：父の喫煙	1.9	1.1-3.6
異常分娩	2.6	1.3-5.0

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(5)。

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た。

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(6)・早産児(7)、妊娠中の要因としては、つわり(8)・帝王切開(9)などが報告されている。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(6,7)。今回の調査では、低出生体重児、早産児にもいずれも有位な差は示さなかった。これは、過去の疫学研究が、出生時に停留精巣の既往のある症例を対象としているのに対し、今回の調査では、手術例に限ったためと考えられる。化学物質蓄積の影響を最も受けやすいとされる第1子についても有位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については、有意ではないがオッズ比の上昇傾向が見られた。

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、父親の妊娠初期・妊娠中のディーゼル曝露では、母親の喫煙よりも、オッズ比の上昇を認めた。ディーゼル排気粒子・煙草には、ベンゾ[a]ピレンや、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(TCDD)が含まれていることから、内分泌攪乱物質との関連も示唆された。

Tsutsumiらは、日本人のダイオキシン類の1日摂取量の53.9%は魚介類よりの摂取であると報告(10)し、Arisawaらは、日本人でも、魚の摂取頻度が高い人ほど、血中のPCB、ダイオキシン濃度が高い、と報告している(11)。今回の調査では、魚の摂取頻度、種類による、オッズ比の上昇は認められなかったが、今後は、生体資料を用いて、直接的な曝露評価もさらなる検討課題である、と思われた。

植物エストロゲン曝露の可能性として、豆腐、納豆の摂取で、いずれも有意な差は認められなかった。Northらは、ベジタリアンの母親から出生

した児に、尿道下裂児が多かったことを報告している(12)。一方、牛乳を毎日飲む妊婦でオッズ比の上昇がみられたことから、牛乳にはエストロゲンが含まれている(13)。母親の外因性エストロゲン曝露と停留精巣の関連が示唆された。

今回の調査では、停留精巣と喫煙など化学物質曝露との関連が示唆された。今後、生体資料を用いた直接的な曝露評価も重要である、と考えられた。

E. 結 論

停留精巣の症例対照研究を行い、父親の喫煙、職業性化学物質曝露、異常分娩によるオッズ比の上昇を認め、関連が示唆された。今後、生体資料を用い、直接的な化学物質の曝露評価も必要である、と考えられた。

F. 参考文献

- (1) Paulozzi JL, et al. International Trends in Rates of Hypospadias and Cryptorchidism Environ Health Perspect. 1999(107)4:297-302
- (2) Kristensen P, et al. Birth defects among offspring of Norwegian Farmers;1967-1991. Epidemiology.1997 Sep;8(5):537-44
- (3) Weidner JS, et al. Cryptorchidism and Hypospadias in Sons of Gardeners and Farmers Environl Health Perspect. 1998(12)106:793-796
- (4) Hosie S, et al. Is There a Correlation Between Organochlorine Compounds and Undescended Testes? Eur J Pediatr Surg 2000(10)304-309
- (5) 生野 猛 他. 精巣下降のメカニズム. 小児外科 1998;6:568-573
- (6) Berkowitz GS, et al. Maternal and Neonatal Risk Factors for Cryptorchidism. Epidemiology 1995(6)2:127-131
- (7) Jones ME, et al. Prenatal risk factors for

- cryptorchidism:a record linkage study
Paediatr Perinat Epidemiol.1998(12)383-396
- (8) McBride.ML, et al. Maternal and Gestational Factors in Cryptorchidism. Int J Epidemiology 1991(20)4:964-970
- (9) M.Mori,et al. Maternal and Other Factors of Cryptorchidism-A Case control study in Japan. Kurume med J 1992(39)53-60
- (10) Tsutsumi T, et al. Update of dairy intake of PCDDs, PCDFs, and dioxin-like PCBs from food in Japan. Chemosphere 2001(45)1129-1137
- (11) Arisawa K, et al. Fish intake, plasma ω -3 polyunsaturated fatty acids, and polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzo-furansand co-planar polychlorinated biphenyls in the blood of the Japanese population. Int Arch Occup Environ Health 2003(76)205-215
- (12) North K. et al.A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int. 2000;85:107-13.
- (13) Ganmaa et al. Is milk responsible for male reproductive disorders? Med Hypotheses. 2001;57:510-4.

G. 研究発表

1. 学会発表

倉橋典絵、笠井世津子、柴田隆、柿崎秀宏、野々村克也、佐田文宏、岸玲子：停留精巣のリスク要因に関する症例対照研究。平成16年1月 日本疫学会

2. 論文発表

Kurahashi N, Kasai S, Shibata T, Kakizaki H, Nonomura K, Sata F, Kishi R. Parental and neonatal risk factors for cryptorchidism. Med Sci Monit, in press.

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泌尿器外科学分野 教授

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 助教授

研究協力者 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（泌尿器外科学）

研究要旨

【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 17α -hydroxylase および $17,20$ -lyase を触媒するチトクローム P450c17 α 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まなうもの、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 5α -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、 5α -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まなうもの、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 17α -hydroxylase および $17,20$ -lyase を触媒するチトクローム P450c17 α 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A2多型はSP1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
Glandular	5
Coronal	3
Penile	8
peno-scrotal	9
Scrotal	5
Perineal	1
Unknown	6

表2 合併疾患

		N
停留精巣		9
他合併奇形		
	そけいヘルニア	1
	心血管奇形	
	CoA	1
	VSD	1
	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0.83 (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, 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 1.52 (0.46-5.09) であった。

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

表 5 軽症型で停留精巣・他奇形を合併しない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	4(25.0%)	33(33.7%)	1.00
A1/A2	7(43.8%)	44(44.9%)	1.31 (0.35-4.86)
A2/A2	5(31.3%)	21(21.4%)	1.96 (0.47-8.16)
A2/A2 *1	5(31.3%)	21(21.4%)	1.67 (0.52-5.33)
A1/A2+A2/A2 *2	12(75.0%)	65(66.3%)	1.52 (0.46-5.09)

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

E. 考 察

CYP17 多型とアンドロゲンやエストロゲン・プロゲステロ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。男児泌尿生殖器の発生は胎

生初期のアンドロゲン依存性であり、停留精巣の発生には胎児精巣機能の低下が推定されていることから、CYP17 多型によって尿道下裂発生のリスクが増す可能性がある。

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。尿道下裂の発生に胎児精巣機能の低下が示唆されているが、少なくとも、児の CYP17 多型は尿道下裂に関与していると本研究からはいえない。重症型や停留精巣・合併奇形のあるものは、テストステロン合成系の以上や testosterone 5 α -reductase, アンドロゲン受容体遺伝子, 染色体異常などの頻度が高いことが指摘されている。Aaronson らによれば、合併奇形のない penile type で近位に尿道が開口するものや scrotal type の尿道下裂 30 例のテストステロン合成系の酵素活性を調べ、半数の 15 例に 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase や 17,20-lyase の活性の異常や欠損を認めている。Albers ら（6）は重症尿道下裂 33 例中 12 例（36%）に遺伝子異常や染色体異常を認めている。Boehmer ら（7）によれば、重症尿道下裂 63 例を調べたところ、17 例（26.5%）に遺伝子異常や染色体異常を認めたという。一方、Silver と Russel（5）は合併奇形や停留精巣を伴わない軽症型の尿道下裂 81 例を調べ、8.6%に 5 α -reductase 遺伝子（SRD5A2）の変異を認めている。これらから、重症型や停留精巣・合併奇形を伴うものと、軽症型で停留精巣や合併奇形を伴わないものでは、異なる遺伝要因が推定される。

本研究でも、重症型や停留精巣・合併奇形を伴うものと、軽症型で停留精巣や合併奇形を伴わないものに分けて解析を行った。どの場合も統計学的に有意なものではないが、重症型や停留精巣・合併奇形を伴うものにおいては、A2 アリルがあることは尿道下裂のリスクを軽減する傾向が認められた。軽症型で停留精巣や合併奇形を伴わないものでは、A2 アリルがあることは尿道下裂のリスクを増加する傾向が認められた。

重症型で高頻度に報告されている遺伝子異常、染色体異常などは、多くは著明なホルモン異常を

伴い、CYP17 多型で報告されているような軽度のアンドロゲン活性の低下を本研究で検出するのは期待できない。一方、本研究の軽症型で停留精巣や合併奇形を伴わないものにおいて、A2 アリルがあることは尿道下裂のリスクを増加する傾向が認められたことは、尿道下裂発生の機序に胎児精巣機能の低下が推定されていることから、Makridakis, et al（8）による、A2 で A1 よりアンドロゲン活性が低いとする報告に矛盾しない。今後は、停留精巣や合併奇形を伴わない軽症型の症例数を増やして、更に検討する必要がある。また、5 α -reductase 遺伝子（SRD5A2）をふくむ、テストステロン合成系に関与する遺伝子、内分泌かくらん作用のある外来性化学物質の代謝に関わる遺伝子についても検討する必要がある。一方 Feigelson（9）は、女性で A2 を少なくとも一つ持つとエストロゲン・プロゲステロン活性が高いことを示した。エストロゲン作用のある化学物質によって、停留精巣・尿道下裂をはじめとする泌尿・生殖器の発生異常を生じることが、様々な動物実験で示されている。母親が A2 を持つ場合にリスクの上昇があるかもしれない、これも今後検討される必要がある。

F. 文 献

- (1) Harris EL. Genetic epidemiology of hypospadias. Epidemiologic Reviews 1990; 12:29-40.
- (2) Batch JA, Evans BAJ, Hughes IA, Patterson MN. Mutations of the androgen receptor gene identified in perineal hypospadias. J Med Genet 1993; 30: 198-201.
- (3) Hiort O, Knauber G, Cendron M, Sinnecker GHG, Keim L, Schwinger E, et al. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. Eur J Pediatr 1994; 153: 317-21.
- (4) Nordenskjöld A, Friedman E,

Tapper-Persson M, Söderhäll C, Leviav A, Svensson J, Anvret M. Screening for mutations in candidate genes for hypospadias. *Uro Res* 1999; 27: 49-55.

- (5) Silver RI, Russell DW. 5 α -reductase type 2 mutations are present in some boys with isolated hypospadias. *J Urol* 1999; 162: 1142-5.
- (6) Albers N, Ulrichs C, Glüer S, Hiort O, Sinnecker GH, Mildenerberger H, Brodehl J. Etiologic classification of severe hypospadias: Implications for prognosis and management. *J Pediatr* 1997; 131: 386-92.
- (7) Boehmer ALM, Nijman RJM, Lammers BAS, de Coninck SJF, van Hemel JO, Themmen APN, et al. Etiologic studies of severe familial hypospadias. *J Urol* 2001; 165: 1246-54.
- (8) Makridakis N, Ross RK, Pike MC, Chang L, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Shi CY, Yu MC, Henderson BE, Reichardt JK. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5 α -reductase. *Cancer Res.* 1997; 57: 1020-2.
- (9) Feigelson HS, Shames LS, Pike MC, Coetzee GA, Stanczyk FZ, Henderson BE. Cytochrome P450c17 α gene (CYP17) polymorphism is associated with serum estrogen and progesterone concentrations. *Cancer Res.* 1998;58(4):585-7.
- (10) Aaronson IA, Cakmak MA, Key LL. Defects of the testosterone biosynthetic pathway in boys with hypospadias. *J Urol* 1997; 157: 1884-8.

G. 発 表

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. 尿道下裂患者の CYP17 遺伝子多型. 第 73 回日本衛生学会総会, 大分, 2003 年 3 月 27 日.

尿道下裂リスクと母親の CYP1A1, GSTM1, GSTT1 遺伝子多型との関連

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 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 教授
水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野 教授
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 助教授

研究要旨

尿道下裂は比較的頻度の高い先天異常の一つである。尿道の形成はアンドロゲン依存性であるので、環境要因（内分泌攪乱物質や喫煙）への曝露の増加や母親の内因性エストロゲンと尿道下裂との関連が疑われている。さらに、喫煙や他の化学物質には遺伝要因との交互作用があることが報告されている。CYP1A1は環境化学物質のみならずエストロゲンも代謝し、Glutathione-S-transferase(GSTs)は解毒酵素でありグルタチオン抱合により細胞を保護する働きをする。そこで我々は、CYP1A1 (MspI), GSTM1, GSTT1と尿道下裂との関連を調べるために、尿道下裂症例の母31例と対照の母64人で症例対照研究を行った。血液からのDNAを用いてPCR法で解析した。この研究において、CYP1A1変異型ヘテロ、変異型ヘテロ+ホモが、野生型と比較して有意なオッズ比の減少を示した（各 Adjusted OR=0.17, 95%CI=0.04-0.74, OR=0.28, 95%CI=0.08-0.97）。遺伝子多型と喫煙との交互作用は見られなかった。CYP1A1は、エストロゲン活性不活性の2-OHエストロゲンを関わっている。本研究では、尿道下裂と母親のエストロゲン代謝との関連が示唆された。

【研究協力者】

倉橋 典絵、笠井世津子
（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）
柿崎 秀宏、柴田 隆、守屋 仁彦
（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）
山田 秀人
（北海道大学大学院医学研究科生殖・
発達医学講座産科・生殖医学分野）

A. 研究目的

尿道下裂は比較的頻度の高い先天異常の一つである。尿道の形成はアンドロゲン依存性であるので、環境要因（内分泌攪乱物質や喫煙）への曝露の増加や母親の内因性エストロゲンと尿道下裂との関連が疑われている。さらに、喫煙や他の化学物質には遺伝要因との交互作用があることが報告

されている。CYP1A1 は環境化学物質のみならずエストロゲンも代謝し、Glutathione - S - transferase (GSTs) は解毒酵素でありグルタチオン抱合により細胞を保護する働きをする。そこで我々は、CYP1A1 (MspI), GSTM1, GSTT1と尿道下裂との関連を調べるために症例対照研究を行った。

B. 研究方法

1. 対象

症例は、2000-2004 年に札幌市と名古屋市の泌尿器科2施設（大学病院：1、一般病院：1）で尿道下裂の手術の既往のある児の母 31 名を対象とした。

対照として、札幌市の大学病院で出産を終えた、停留精巣・尿道下裂を持たない男児の母 64 名を対象とした。