

- Human Reprod 11(6), 451-457.
33. Yamada H, Cho K, Yamada T, Minakami H. (2005) Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Journal of the Hokkaido Obstetrical and Gynecological Society* 48(1), 20-22.
34. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. (2006) Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasma in early pregnancy. *J Clin Microbiol* 44(1), 51-55.
35. Morikawa M, Yamada T, Yamada H, Cho K, Minakami H. Prenatal diagnosis and therapy of persistent cloaca : a case report. *Fetal Diagn Ther* (in press)
36. Morikawa M, Yamada H, Yamada T, Minakami H. Effect of gonadotropin-releasing hormone agonist on the uterine arteriovenous malformation. *Obstet Gynecol*(in press)
37. 森川 守、山田秀人、平山恵美、片岡宙門、島田茂樹、渡利道子、山田 俊、長 和俊、森本裕二、水上尚典（2005）脊髄損傷合併妊娠の1例。周産期医学 35、427-430.
38. 森川 守、山田秀人、山田 俊、平山恵美、島田茂樹、片岡宙門、長 和俊、水上尚典（2005）胎児尿膜管遺残の1例。周産期医学 35、875-877.
39. 山田秀人（2005）妊娠・出産にかかわる疾患の治療と注意点—不育症・習慣流産—「妊産婦と薬物治療—EBM 時代に対応した必須知識」。臨床婦人科産科 59(10)、625-627.
40. 山田秀人、敦賀律子、平山恵美、古田伊都子、小橋 元、渥美達也、小池隆夫、水上尚典（2005）妊娠中毒症と抗リン脂質抗体、特集：抗リン脂質抗体症候群、産婦人科の実際 54、567-578.
41. 山田秀人（2005）血液凝固異常合併妊娠の管理、「産婦人科の実際ハイリスク合併妊婦の増加を考える—キャリアオーバー疾患管理のポイント」産婦人科の実際、54、1235-1248.
42. 山田秀人、島田茂樹、森川 守、西田竜太郎、武田真光、水上尚典（2005）不育症と免疫グロブリン療法。産婦人科治療 91、169-177.
43. 長 和俊、岡嶋 覚、内田雅也、上田恵子、小西祥平、山田 俊、山田秀人、水上尚典（2005）慢性肺障害児の栄養管理。周産期医学 35、571-574.
44. 山田秀人（2005）前期破水。今日の治療指針 2005 版、山口 徹、北原光夫編、医学書院、東京、894.

2) 学会発表

1. 倉橋典絵、佐田文宏、森岡三果、鈴木佳奈、近藤朋子、森ゆうこ、笠井世津子、西條泰明、守屋仁彦、柿崎秀宏、山田秀人、遠藤俊明、野々村克也、石川睦男、水上尚典、岸玲子：「尿道下裂リスクと葉酸代謝酵素 Methylene tetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 遺伝子多型との関連」、第 15 回日本疫学会学術総会、大津（2005.1.21-22）
2. 佐々木成子、近藤朋子、加藤静恵、中島そのみ、鶴野安希子、森ゆうこ、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「胎児発育に及ぼす妊婦喫煙の影響と CYP1A1, GSTM1 および GSTT1 遺伝子多型との関連」、第 15 回日本疫学会学術総会、大津（2005.1.21-22）
3. 森岡三果、倉橋典絵、鈴木佳奈、近藤朋子、森ゆうこ、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「妊婦の葉酸値と出生時体重との関連」、第 75 回日本衛生学会総会、新潟（2005.3.27-30）
4. 近藤朋子、佐々木成子、加藤静恵、中島そのみ、鶴野安希子、金上宣夫、飯田隆雄、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「胎児期の化学物

- 質曝露による次世代影響に関する前向きコホート研究（3）—血液中ダイオキシン類濃度とマイクロアレイを用いた遺伝子多型の関連」、第75回日本衛生学会総会、新潟（2005.3.27-30）
5. 加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、鶴野安希子、近藤朋子、西條泰明、佐田文宏、金上宣夫、飯田隆雄、藤田晃三、岸玲子：「胎児期の化学物質曝露による次世代影響に関する前向きコホート研究(1)—妊婦血中ダイオキシン類濃度と妊婦、新生児甲状腺機能の関連」、第75回日本衛生学会総会、新潟（2005.3.27-30）
 6. 中島そのみ、加藤静恵、佐々木成子、鶴野安希子、近藤朋子、西條泰明、佐田文宏、金上宣夫、飯田隆雄、岸玲子：「胎児期の化学物質曝露による次世代影響に関する前向きコホート研究（2）—6ヶ月児における精神・運動発達への影響」、第75回日本衛生学会総会、新潟（2005.3.27-30）
 7. 鈴木佳奈、佐田文宏、西條泰明、敦賀律子、山田秀人、水上尚典、岸玲子：「習慣流産リスクと妊娠関連血漿蛋白A遺伝子多型」、第75回日本衛生学会総会、新潟（2005.3.27-30）
 8. Sata F, Morioka M, Kurahashi N, Suzuki K, Saijo Y, Kishi R. Maternal cigarette smoking, serum folate and infant birthweight. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand (2005.8.21-25)
 9. Sasaki S, Kondo T, Kato S, Nakajima S, Uno A, Saijo Y, Sata F, Kishi R. The effects of genetic polymorphisms and maternal smoking during pregnancy on birth outcomes. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand (2005.8.21-25)
 10. 鈴木佳奈、森岡三果、倉橋典絵、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「妊婦の血清葉酸値が児の出生時体重に及ぼす影響」、第64回日本公衆衛生学会総会、札幌（2005.9.14-16）
 11. 中島そのみ、加藤静恵、佐々木成子、鶴野安希子、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「環境と子どもの健康に関する北海道 study：PCBダイオキシン類の神経発達への影響」、第64回日本公衆衛生学会総会、札幌（2005.9.14-16）
 12. 佐田文宏、鈴木佳奈、西條泰明、山田俊、山田秀人、水上尚典、岸玲子：「母親の機能性カテコール-O-メチル転移酵素遺伝子多型と児の出生体重」、第16回日本疫学会学術総会、名古屋、平成18年1月23-24日
 13. 坂 晋、倉橋典絵、笠井世津子、守屋仁彦、柿崎秀宏、佐田文宏、野々村克也、岸 玲子、「尿道下裂患者におけるステロイド合成関連酵素 CYP17、CYP19、エストロゲンレセプターの遺伝子多型」第16回日本疫学会学術総会、名古屋、2006年1月
 14. 鈴木佳奈、坂晋、小西香苗、鷺野考揚、東倫子、倉橋典絵、森岡三果、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「妊婦の血清葉酸値が胎児の発育に及ぼす影響」、第65回日本衛生学会総会、山口（2006.3.25-3.28）
 15. 小西香苗、鷺野考揚、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、飯田隆雄、前田信彦、岸玲子：「毛髪水銀濃度と血中ダイオキシン類濃度の検討—環境と子どもの健康に関する北海道 Study（2）」、第65回日本衛生学会総会、山口（2006.3.25-3.28）
 16. 鷺野考揚、小西香苗、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、飯田隆雄、前田信彦、岸玲子：PCB・ダイオキシン類と臍帯血 IgE の検討、第76回日本衛生学会、山口、平成18年3月
 17. 鷺野考揚、西條泰明、岸玲子：「内分泌かく乱物質と小児アレルギー」、第76回日本衛生学会、生殖次世代影響研究会、山口、平成18年3月

18. 坂 晋、近藤朋子、佐々木成子、加藤静恵、中島そのみ、前田信彦、飯田隆雄、西條泰明、佐田文宏、岸 玲子：「胎児期の化学物質暴露による次世代影響に関する前向きコホート研究－血液中ダイオキシン濃度とマイクロアレイを用いた遺伝子多型の関連」第 76 回日本衛生学会総会、山口県宇部市、2006 年 3 月
19. 戸屋真吾、佐田文宏、鈴木佳奈、西條泰明、山田俊、山田秀人、水上尚典、岸玲子：「早産、低出生体重とインターロイキン-1 遺伝子多型との関連」、第 76 回日本衛生学会（2006.3.25-28）
20. 守屋仁彦 柿崎秀宏 田中博 古野剛史 橋田岳也 野々村克也尿道下裂：治療成績向上のために－術式選択と長期成績－OUPF4 法の長期成績第 14 回日本小児泌尿器科学会シンポジウム
21. Mroiya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. The 7th meeting of Asia Pasific Association of Pediatric Urologist
22. Mroiya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K. Long-term cosmetic and sexual outcome in adolescent with hypospadias: Norm-related study in adolescent. 2005 National Conference and Exhibition American Academy of Pediatrics section on Urology
23. Sakai et al. (2005) IMPORTANCE OF A DEFECT IN CYP2D3 GENE IN POLYMORPHISM OF DIAZEPAM P-HYDROXYLATION IN RATS. 13th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Maui, Hawaii
24. Okajima et al. (2005) NOVEL MECHANISM OF WARFARIN RESISTANCE IN ROOF RATS (RATTUS) OF TOKYO. 13th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Maui, Hawaii
25. Ishizuka et al. (2005) Accumulation of persistent organochlorine pollutants and polybrominated diphenyl ether in wild rats, and toxicogenomic analyses of their effects. 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs), Toronto, Canada
26. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、佐々木成子、加藤静恵、中島そのみ、鶴野安希子、近藤朋子、西條泰明、佐田文宏、岸玲子、飯田隆雄：「ヒト母乳中ダイオキシン類の分析」、日本内分泌かく乱化学物質学会、東京都、2005 年 9 月 27-29 日
27. Hiroyuki Nakazawa, Migaku Kawaguchi, Hisao Nakata, Tsunenobu Katumata, Ayako Nakata, Fumio Okada, Koichi Inoue, Rie Ito, Koichi Saito, Yasuaki Saijo, Fumihiro Sata, Reiko Kishi. Measurement of perfluorooctane sulfonate and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples. The Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC North America 26th Annual Meeting) (America 2005, November)
28. Hisao Nakata, Ayako Nakata, Migaku Kawaguchi, Yusuke Iwasaki, Rie Ito, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa. Development of and analytical method of perfluorochemicals in human plasma and blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with solid-phase extraction using a

- column-switching technique. 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)-Dioxin 2005 (Canada 2005, August)
29. Migaku Kawaguchi, Hisao Nakata, Fumio Okada, Koichi Ioue, Rie Ito, Koichi Saito, T. Hanaoka, S. Tsugane, Hiroyuki Nakazawa. Blood levels of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its dietary and
30. non-dietary determinants in middle-aged Japanese men from 10 regions nationwide. Fluoros (Canada 2005, August)
31. Hisao Nakata, Migaku Kawaguchi, Terukaki Iwamoto, Koichi Inoue, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Fumio Okada, Yusuke Iwasaki, Rie Ito, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa. Determination of perfluorooctanesulfonic acid in human serum and semen samples by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. Fluoros (Canada 2005, August)
32. 仲田尚生、中田彩子、岡田文雄、伊藤里恵、井之上浩一、斉藤貢一、中澤裕之：「カラムスイッチング - LC/MS/MS を用いた血液試料中有機フッ素系化合物の一斉分析法の構築」第 66 回分析化学討論会（北海道：2005 年 5 月）
33. Yamada H. (2005) Immunologic/ Genetic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 3rd Annual Meeting of Youngnam Infertility Society. April 23, Daegu, Korea (招請特別講演).
34. Yamada H. (2005) Genetic/ Immunologic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 1st International symposium on declining birthrate and aging society. October 14-16, Sapporo, (シン
- ポジウム
35. 山田秀人、山田 俊、長 和俊、水上尚典（2005）早産と前期破水のオーバービュー「早産をめぐる諸問題」. 第 18 回実地医家と助産師のための周産期セミナー（シンポジウム）。7 月 31 日、札幌。
36. 山田秀人、小橋 元、渥美達也、太田智佳子、敦賀律子、平山恵美、太田薫里、西田竜太郎、小池隆夫、水上尚典（2005）妊婦抗リン脂質抗体スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析。第 20 回日本生殖免疫学会（シンポジウム）。12 月 2-3 日、守口。
37. 山田秀人（2005）免疫グロブリンを用いた先天性 CMV 感染症と先天性パルボ B19 ウイルス感染症の治療経験。第 1 回免疫グロブリン胎児医療研究会、7 月 29 日、小樽
38. 山田秀人、松田秀雄、上塘正人、丸山有子、佐藤 朗、松岡 隆、古谷健一、八重樫信生、水上尚典（2005）免疫グロブリンを用いた胎児治療、特に母子ウイルス感染治療の可能性。第 3 回北海道周産期談話会。9 月 17 日、札幌
39. 佐藤恒、宮本敏伸、千石一雄、石川睦男：ヒト無精子症の原因遺伝子であるヒト MEI1 の同定およびその解析。第 14 回産婦人科分子内分泌談話会（山梨）（2005 年 10 月 20 日）
40. 佐藤恒、宮本敏伸、堀川道晴、千石一雄：ヒト無精子症の原因遺伝子であるヒト MEI1 の同定および無精子症症例においての解析。第 58 回日本産科婦人科学会（横浜）（2006 年 4 月 24 日予定）
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

尿道下裂リスクと胎児の *ESR1*、*CYP17*、*CYP19* 遺伝子多型との関連

主任研究者 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

研究要旨

尿道下裂は比較的頻度の高い先天性疾患のひとつであり、その要因は遺伝要因と環境要因とに大別される。これまで、尿道の形成はアンドロゲン依存性であることから、ステロイド代謝系に關与する *SRD5A2*、アンドロゲンレセプターなどの遺伝子多型と尿道下裂との関連が調べられてきた。しかし、尿道下裂の要因として、エストロゲン様活性を有する環境要因や母親の内因性エストロゲンが疑われていることから、エストロゲン活性に影響を与えると示唆されている遺伝子多型との関連についても明らかにする必要がある。そこで、エストロゲン活性に影響を与えることが示唆されている *ESR1* (*Xba I* 部位ならびに *Pvu II* 部位)、*CYP17* (*Msp I* 部位)、*CYP19* (*R264C* 部位) と尿道下裂との関連を明らかにすることを目的として、本研究を行った。*ESR1 Xba I* 部位ならびに *Pvu II* 部位では有意な関連はみられなかった。また、*CYP17 Msp I* 部位との有意な関連はみられなかったが、*CYP19 R264C* 部位において、*R/R* 型と比較して (*R/C + C/C*) 型では有意にオッズ比が上昇した ($OR = 1.65$, $95\% CI = 1.01-2.71$)。さらに、*CYP17 Msp I* 部位の遺伝子型と *CYP19 R264C* 部位の遺伝子型と尿道下裂との関連について解析を行った結果、*A1/A1* 型+*R/R* 型と比較して、(*A1/A2 + A2/A2*) 型+ (*R/C + C/C*) 型の組み合わせでは、尿道下裂に対する有意なオッズ比の上昇がみられた ($OR = 2.92$, $95\% CI = 1.24-6.88$)。

【研究協力者】

岸 玲子、坂 晋、佐田 文宏、
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

野々村克也、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

遠藤 俊明

札幌医科大学産婦人科学講座

石川 睦男

旭川医科大学病院長

あり、その要因は、遺伝要因と環境要因とに大別される。尿道の形成はアンドロゲン依存性であるので、エストロゲン様活性を有する環境要因（内分泌かく乱物質や喫煙）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。これまで、尿道下裂の遺伝的要因として、ステロイド代謝系に關与する *SRD5A2*、アンドロゲンレセプターなどの遺伝子多型が報告されている（1、2）。しかし、これまでエストロゲンの活性に影響を与えると示唆されている遺伝子多型と尿道下裂との関連について、ほとんど調べられていない。そこで我々は、エストロゲン活性に影響を与えると報告されている *ESR1*、*CYP17*、*CYP19* の遺伝子多型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—2005 年に北海道、埼玉県、愛

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

知県、徳島県の泌尿器科4施設で尿道下裂の手術を行った患児 92 名を対象とした。これら症例には外来受診時あるいは入院治療時、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を採取した。

対照として、北海道の産婦人科で出生した先天異常を有しない健常男児 215 名を対象とした。対照には、母親にインフォームドコンセントの上、遺伝子解析のための臍帯血を採取した。

2. 方法

症例と対照の血液から抽出した DNA を用いて、ESR1 の Pvu II 部位ならびに Xba I 部位、CYP17 の Msp I 部位、CYP19 の R264C 遺伝子多型を TaqMan 法で判別し、疾患との関連をロジスティック回帰分析により解析した。

（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、承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

1. ESR1 (PvuII 部位ならびに XbaI 部位) と尿道下裂との関連

ESR1 の Pvu II 部位ならびに Xba I 部位それぞれの遺伝子型を、症例 95 例、対照 215 例について、判定した（表 1）。Pvu II 部位については、尿道下裂との有意な関連は見られなかった。また、Xba I 部位については、x/x 型と比較して X/x 型、X/X 型、および (X/x+X/X) 型では、それぞれオッズ比の減少傾向がみられたが有意ではなかった。

さらに、ESR1 の Pvu II 部位の遺伝子型と Xba I 部位の遺伝子型の組み合わせと尿道下裂との関連について解析を行った（表 2）。症例ならびに対象には、p/p 型+ (X/x + X/X) 型の組み合わせは存在しなかった。p/p 型+x/x 型の組み合わせと比較して、(P/p + P/P) 型+ (X/x + X/X) 型の組み合わせでは、オッズ比の減少傾向がみられたが有意ではなかった。

2. CYP17 Msp I 部位ならびに CYP19 R264C 部位と尿道下裂との関連

CYP17 Msp I 部位ならびに CYP19 R264C 部位それぞれの遺伝子型を、症例 95 例、対照 215 例について、判定した（表 3）。CYP17 Msp I 部位については、A1/A1 型と比較して、A1/A2 型、A2/A2 型、および (A1/A2 + A2/A2) 型ではそれぞれオッズの上昇傾向がみられたが有意ではなかった。また、CYP19 R264C 部位では、R/R 型と比較して (R/C + C/C) 型では有意にオッズ比が上昇した (OR = 1.65、95% CI = 1.01–2.71)。

次に、CYP17 Msp I 部位の遺伝子型と CYP19 R264C 部位の遺伝子型と尿道下裂との関連について解析を行った（表 4）。A1/A1 型+R/R 型と比較して、A1/A1 型+ (R/C + C/C) 型の組み合わせ、ならびに (A1/A2 + A2/A2) 型+R/R 型の組み合わせでは、尿道下裂との有意な関連はみられなかったが、(A1/A2 + A2/A2) 型+ (R/C + C/C) 型の組み合わせでは、尿道下裂に対する有意なオッズ比の上昇がみられた (OR = 2.92、95% CI = 1.24–6.88)。

D. 考察

これまで、エストロゲンレセプター α (ER α) をコードする遺伝子 ESR1 の遺伝子多型と乳癌、前立腺癌、アルツハイマーなど様々な疾患との関連が報告されている(3–5)。また、ESR1 では、Pvu II 部位の p アレルと Xba I 部位の x アレルを有していると、ER α の活性を上昇させる可能性があることが指摘されている(6)。本研究では、Pvu II 部位と尿道下裂との関連は認められなかった。一方で、Xba I 部位では、x/x 型と比較して X/x 型、X/X 型、および (X/x+X/X) 型では、それぞれオッズ比の減少傾向がみられたが有意ではなかったが、これはサンプルサイズが不足していたことも原因の 1 つと考えられる。また、Pvu II 部位と Xba I 部位との組み合わせと尿道下裂との関連についても、有意な関連は認められなかった。

CYP17 の Msp I 部位はプロモーター領域に存在し、A2 アレルを有することによって、プロモ

一ター活性が上昇する可能性が指摘されている（7）。また、最近の報告では、セルトリ細胞から分泌される Mullerian inhibiting substance (MIS)が CYP17 の発現を抑制することが、尿道下裂を引き起こす原因のひとつである可能性について述べている（8）。しかし、本研究では、サンプルサイズが小さいため、有意ではなかったものの、A1/A1 型と比較して、A1/A2 型、A2/A2 型、および（A1/A2 + A2/A2）型ではそれぞれオッズの上昇傾向がみられたことから、尿道下裂は CYP17 の活性と正の相関を有している可能性が高いと考えられる。

CYP19 R264C 遺伝子多型については、乳癌との有意な相関が韓国女性を対象とした研究で報告されている一方（9）、日本人女性では相関がみられなかったという報告もあり（10）、まだ詳細なことは明らかになっていない。本研究では、R/R 型と比較して（R/C + C/C）型では有意にオッズ比が上昇した（OR = 1.65, 95% CI = 1.01 - 2.71）。さらに、CYP17 Msp I 部位の遺伝子型と CYP19 R264C 部位の遺伝子型と尿道下裂との関連について解析を行った結果、A1/A1 型 + R/R 型と比較して、（A1/A2 + A2/A2）型 + （R/C + C/C）型の組み合わせでは、尿道下裂に対する有意なオッズ比の上昇がみられた（OR = 2.92, 95% CI = 1.24 - 6.88）。これらの結果から、CYP19 R264C 部位の遺伝子多型は尿道下裂のリスク要因であり、CYP17 Msp I 部位の遺伝子多型との組み合わせによって、さらにリスクが上昇する可能性があることが明らかになった。

E. 結 論

エストロゲン活性に影響を与えると示唆されている CYP19 R264C 遺伝子多型は尿道下裂の発症に有意に影響を与えると同時に、CYP17 Msp I 部位の遺伝子多型の組み合わせも、尿道下裂の発症に重要であることが明らかになった。

参考文献

(1) Aschim EL, Nordenskjold A, Giwercman A,

Lunden KB, Ruhayel Y, Haugen TB, Grotmol T, Giwercman YL (2004) Linkage between cryptorchidism, hypospadias and GGN repeat length in the androgen receptor gene. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89: 5105-5109.

(2) Thai HT, Kalbasi M, Lagerstedt K, Frisen L, Kockum I, Nordenskjold A (2005) The Valine allele of the V89L polymorphism in the five-alpha reductase gene confers reduced risk for hypospadias. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 6695-6698.

(3) Schubert EL, Lee MK, Newman B, King MC (1999) Single nucleotide polymorphism (SNPs) in the estrogen receptor gene and breast cancer susceptibility. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 71: 21-27.

(4) Brandi ML, Becherini L, Gennari L, Racchi M, Bianchetti A, Nacmias B, Sorbi S, Mecocci P, Senin U, Govoni S (1999) Association of the estrogen receptor alpha gene polymorphisms with sporadic Alzheimer's disease. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 265: 335-338.

(5) Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Shiina H, Igawa M, Dahiya R (2003) Polymorphism of estrogen receptor alpha in prostate cancer. *Mol. Carcinog.* 37: 202-208.

(6) Maruyama H, Toji H, Harrington CR, Sasaki K, Izumi Y, Ohmura T, Arai H, Yasuda M, Tanaka C, Emson PC, gene Nakamura S, Kawakami H (2000) Lack of an association of estrogen receptor alpha polymorphisms and transcriptional activity with Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 57: 236-240.

(7) Carey AH, Waterworth D, Patel K, White D, Little J, Novelli P, Franks S, Williamson R (1994) Polycystic ovaries and premature

male pattern baldness are associated with one of allele of the steroid metabolism gene CYP17. Hum. Mol. Genet. 3: 1873-1876.

- (8) Austin PF, Siow Y, Fallat ME, Cain MP, Rink RC, Casale AJ (2002) The relationship between Mullerian inhibiting substance and androgens in boys with hypospadias. J. Urol. 168: 178-1788.
- (9) Lee KM, Abel J, Ko Y, Harth V, Park WY, Seo JS, Yoo KY, Choi JY, Shin A, Ahn SH, Noh DY, Hirvonen A, Kang D (2003) Genetic polymorphism of cytochrome P450 19 and 1B1, alcohol use, and breast cancer risk in Korean women, Br. J. Cancer 10: 675-678.
- (10) Miyoshi Y, Iwao K, Ikeda N, Egawa C, Noguchi S (2000) Breast cancer risk associated with polymorphism in CYP19 in Japanese women. Int. J. Cancer 89: 325-328.

F. 研究発表

論文発表

Ban S, Sata F, Kurahashi N, Kasai S, Moriya K, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R. Genetic polymorphisms of *CYP17A1*, *CYP19A1* and *ESR1*, influencing the estrogen activity, increased risk for hypospadias, submitted

学会発表

坂 晋、倉橋典絵、笠井世津子、守屋仁彦、柿崎秀宏、佐田文宏、野々村克也、岸 玲子、「尿道下裂患者におけるステロイド合成関連酵素 CYP17、CYP19、エストロゲンレセプターの遺伝子多型」第 16 回日本疫学会学術総会、名古屋、2006 年 1 月

表1 尿道下裂患者と対照者の ESR1 (Xba I, Pvu II) 遺伝子多型

Genotype	Cases (n = 92)		Controls (n = 215)		OR	95% CI	P
	n	%	n	%			
ESR1 Pvu II							
p/p	37	40.2	71	33.0	1.00		
P/p	37	40.2	109	50.7	0.65	0.38-1.12	0.12
P/P	18	19.6	35	16.3	0.99	0.49-1.98	0.97
P/p or P/P	55	59.8	144	67.0	0.73	0.44-1.21	0.23
ESR1 Xba I							
x/x	69	75.0	137	63.7	1.00		
X/x	22	23.9	69	32.1	0.63	0.36-1.11	0.11
X/X	1	1.1	9	4.2	0.22	0.03-1.78	0.16
X/x or X/X	23	25.0	78	36.3	0.59	0.34-1.01	0.06

表2 尿道下裂患者と対照者の ESR1 (Xba I, Pvu II) 遺伝子多型の組み合わせ

Genotype	Cases (n = 92)		Controls (n = 215)		OR	95% CI	P
	n	%	n	%			
ESR1 Pvu II/Xba I							
p/p and x/x	37	40.2	71	33.0	1.00		
P-containing and x/x	32	34.8	66	30.7	0.93	0.52-1.66	0.81
X-containing and P-containing	23	25.0	78	36.3	0.57	0.31-1.04	0.07

The combination group with X-containing is none both in cases and controls.

表3 尿道下裂患者と対照者の CYP17 Msp I、CYP19 R264C 遺伝子多型

Genotype	Cases (n = 92)		Controls (n = 215)		OR	95% CI	P
	n	%	n	%			
<i>CYP17MspIA1</i>							
A1/A1	20	21.7	69	32.1	1.00		
A1/A2	48	52.2	102	47.4	1.62	0.89–2.97	0.12
A2/A2	24	26.1	44	20.5	1.88	0.93–3.80	0.08
A1/A2 or A2/A2	72	78.3	146	67.9	1.70	0.96–3.02	0.07
<i>CYP19R264C</i>							
Arg/Arg	39	42.4	118	54.9	1.00		
Arg/Cys	41	44.6	80	37.2	1.54	0.91–2.59	0.11
Cys/Cys	12	13.0	17	7.9	2.12	0.93–4.82	0.07
Arg/Cys or Cys/Cys	53	57.6	97	45.1	1.65	1.01–2.71	<0.05

表4 尿道下裂患者と対照者の CYP17 Msp I、CYP19 R264C 遺伝子多型の組み合わせ

Genotype	Cases (n = 92)		Controls (n = 215)		OR	95% CI	P
	n	%	n	%			
<i>CYP17MspIA1/ CYP19R264C</i>							
A1/A1 and Arg/Arg	8	8.7	37	17.2	1.00		
A1/A1 and Any mt	12	13.0	32	14.9	1.73	0.63–4.77	0.23
Any mt and Arg/Arg	31	33.7	81	37.7	1.71	0.72–4.10	0.29
Any mt and Any mt	41	44.6	65	30.2	2.92	1.24–6.88	0.01

尿道下裂リスクと葉酸代謝遺伝子多型 *MTHFR* との関連

主任研究者 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

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。先行研究では、葉酸代謝を阻害する抗てんかん剤を服用する妊婦で尿道下裂リスクが上昇するとの報告があり、また、葉酸サプリメントを服用することで尿道下裂のリスクが減少することが報告されている。そこで我々は、尿道下裂と葉酸代謝酵素 *MTHFR* との関連を調べるために症例対照研究を行った。尿道下裂の手術の既往のある児 62 人とその母 39 人とし、対照は、北海道内の産婦人科 19 施設で出生した先天異常を持たない男児 233 人とその母 233 人の *MTHFR* C677T 及び A1298C の遺伝子型を、リアルタイム PCR 法で解析した。その結果、低出生体重、早産で有意なオッズ比の上昇がみられ、児の発育と尿道下裂との関連が認められた。また、母子ともに、C677T 遺伝子型と尿道下裂リスクとの関連は見られなかったが、児の A1298C ヘテロ変異型(1298AC)で強い関連が見られた。さらに、677CT/1298AC の組み合わせで、単独の遺伝子との関連よりもより強いオッズ比の上昇がみられ、葉酸代謝と尿道下裂との関連が示唆された。今後も、サンプル数を増やして解析を継続する必要がある。

【研究協力者】

岸 玲子、倉橋 典絵、森岡 三果、
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

野々村克也、柿崎 秀宏、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

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。尿道の病因はいまだ解明されておらず、環境要因（内分泌かく乱物質や喫煙への曝露）や遺伝要因などの多因子疾患と考えられている。さらに、先行研究では、抗てんかん剤を服用する妊婦で尿道下裂リスクが上昇するとの報告があり（Arpino et al. 2000）、そのメカニズムは明らかではないが、抗てんかん剤を服用している妊婦の葉酸値が、服用していない妊婦と比較して低かった(Dansky 1987)ことから、抗てんかん剤は、葉酸代謝やメチオニン代謝を介して尿道下裂と関連

しているのではないかと考えられている。また、葉酸サプリメントを服用することで尿道下裂のリスクが減少することが報告されている。

そこで我々は、尿道下裂と葉酸代謝酵素 *MTHFR* 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 年に北海道・埼玉県・愛知県・徳島県の泌尿器科 4 施設（大学病院：2、一般病院：2）で尿道下裂の手術の既往のある児 62 人とその母 39 人とし、対照は、北海道内の産婦人科 19 施設で出生した先天異常を持たない男児 233 人とその母 233 人の *MTHFR* C677T 及び A1298C の遺伝子型を、リアルタイム PCR 法で解析した。

2. 方法

① 自記式質問紙票を用いて、母親の出産時年齢、妊娠中の喫煙、教育歴、時の出生児体重、合併奇形について調べた。症例は、児の手術時に調

査票を配布し、対照は、児の妊娠中、出生後に調査票を配布した。

- ② 手術をした泌尿器科医が、尿道下裂の重症度分類を行った。診断基準は、軽症（遠位）は亀頭、冠状溝、陰茎部の開口とし、重症（近位）は陰茎陰囊部、陰囊部の開口とした。
- ③ 症例の児は手術時に、母は児の入院中に、2 ml の末梢血を採取し、DNA 抽出を行った。また、対照の児は出産時臍帯血を採取し、母は出産時に 2 ml の末梢血を採取し、DNA 抽出を行った。*MTHFR* の遺伝子多型 C677T、A1298C は、リアルタイム PCR 法で解析した。

3. 解析方法

母親の出産時年齢、妊娠中の喫煙、妊娠中の飲酒、教育歴、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）

尿道下裂など子供の健康について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. 基本的属性（表 1）

症例と対照で、母親の出産時年齢、母親の BMI、教育歴では有意な差は見られなかった。出生時体重は、症例で有意に低く、在胎週数も症例で有意に低かった。

表 1. 基本的属性

	症例	対照	P 値
母出産時年齢 (才)	30.7±5.6	29.1±4.5	0.06
母 BMI	20.8±2.8	20.8±4.0	0.98
母妊娠中喫煙 あり (%)	11.3	15.0	0.54
なし	88.7	85.0	
母教育歴 (%)			0.78
中卒	4.8	7.4	
高卒	48.4	46.3	
大卒以上	46.8	46.3	
出生時体重 (g)	2160±823	3092±382	<0.001
在胎週数 (週)	36.3±3.4	38.6±1.5	<0.001

2. 母体要因、児要因のオッズ比（表 2）

母親の年齢 35 才以上の割合、母親の BMI 25 以上の割合、母親の妊娠中の喫煙の有無、母親の教育歴では、では有意な関連は見られなかった。

表 2. 母体要因、児要因

	症例 (%)	対照 (%)	OR	95%CI
母年齢 < 35	49 (80.3)	203 (87.1)	1.0	0.79-3.47
≥ 35	12 (19.7)	30 (12.9)	1.7	
母 BMI < 25	55 (90.2)	210 (90.5)	1.0	0.40-2.69
≥ 25	6 (9.8)	22 (9.5)	1.0	
妊娠中 喫煙なし	55 (88.7)	182 (85.0)	1.0	0.30-1.73
あり	7 (11.3)	32 (15.0)	0.7	
母教育歴中卒	3 (4.8)	17 (7.4)	1.0	0.44-5.78
高卒	30 (48.4)	107 (46.3)	1.6	
大卒以上	29 (46.8)	107 (46.3)	1.5	
児出生時体重 ≥ 2500g	25 (41.0)	217 (95.6)	1.0	13.9-70.5
< 2500g	36 (59.0)	10 (4.4)	31.3	
在胎週数 ≥ 37 週	39 (66.1)	219 (94.0)	1.0	3.74-17.21
< 37 週	20 (33.9)	14 (6.0)	8.0	

児の低出生体重で OR=31.3 (95%CI=13.85-70.51)、早産で OR=8.0 (95%CI=3.74-17.21)と、有意なオッズ比の上昇が見られた。

3. 遺伝子多型オッズ比（表 3、表 4、表 5）

母親の *MTHFR* C677T 遺伝子型と A1298C 遺伝子型では、有意な関連は見られなかった(表 3)。

表3. 母の遺伝子多型

	症例(%)	対照(%)	Adjusted OR	95%CI
C677T C/C	19 (48.7)	91 (39.6)	1.0	
C677T C/T	14 (35.9)	110 (47.8)	0.5	0.16-1.31
C677T T/T	6 (15.4)	29 (12.6)	1.2	0.33-4.68
A1298C A/A	20 (51.3)	145 (63.0)	1.0	
A1298C A/C	14 (35.9)	68 (29.6)	1.0	0.33-2.74
A1298C C/C	5 (12.8)	17 (7.4)	2.7	0.57-13.1

児の C677T 遺伝子型では 677CT の割合が症例で多かったが、有意な関連は見られなかった。A1298C 遺伝子型では、母出産時年齢、母親の教育歴、妊娠中の喫煙、出生時体重、在胎週数で調整しても、1298AC で有意なオッズ比の上昇が見られた（表4）。

2つの遺伝子の組み合わせでは、児の 677CT/1298AC で症例の割合が高く、有意なオッズ比の上昇が見られた（表5）。同様に母親についても解析を行ったが、有意な関連は見られなかった。

表4. 児の遺伝子多型

	症例(%)	対照(%)	Adjusted OR	95%CI
C677T C/C	20 (32.3)	90 (38.6)	1.0	
C677T C/T	34 (54.8)	107 (45.9)	1.1	0.52-2.48
C677T T/T	8 (12.9)	36 (15.5)	0.8	0.23-3.05
A1298C A/A	34 (54.8)	153 (65.7)	1.0	
A1298C A/C	24 (38.2)	64 (27.5)	2.9	1.12-5.47
A1298C C/C	4 (6.5)	16 (6.9)	1.7	0.37-7.66

表5. 児の C677T, A1298C 遺伝子型組み合わせ（数値はオッズ比（95%信頼区間））

	A1298C AA	AC	CC
C677T CC	1.0	3.5 (0.89-13.7)	2.5 (0.43-15.06)
CT	1.7 (0.49-6.12)	4.0 (1.03-15.84)	-
TT	1.8 (0.36-8.77)	-	-

D. 考 察

本研究では、低出生体重、早産で有意なオッズ比の上昇がみられ、この結果は、多くの先行研究と一致し、児の発育と尿道下裂との関連が示唆された。

また、葉酸代謝遺伝子酵素 *MTHFR* 遺伝子多型では、母子ともに、C677T 遺伝子型と尿道下裂リスクとの関連は見られなかったが、児の A1298C ヘテロ変異型(1298AC)で強い関連が見られた。葉酸代謝を阻害する抗てんかん剤は尿道下裂のリスク要因でもあり、A1298C 変異型による葉酸代謝酵素活性の低下(Weisberg et al. 1998)や、葉酸低下(van der Put et al. 1998)という報告があることから、葉酸は尿道下裂の発生に影響を及ぼしているのかもしれない。

さらに、677CT/1298AC の組み合わせで、単独の遺伝子との関連よりもより強いオッズ比の上昇がみられた。677CT/1298AC の組み合わせによりホモシステイン値の上昇が報告されている(van der Put et al. 1998)ことから、葉酸代謝と尿道下裂との関連が示唆された。

今回の研究では、母の属性、遺伝要因での影響は見られなかった。母の遺伝子変異型により胎児に及ぼす影響よりも、児本人の遺伝子多型変異型による葉酸やホモシステイン値などへの影響の方が強いことが示唆された。

今後も、サンプル数を増やして解析を継続する必要がある。

E. 結 論

葉酸代謝遺伝子酵素 *MTHFR* 遺伝子多型と尿道下裂との関連を調査したところ、児の A1298C ヘテロ変異型(1298AC)で強いオッズ比の上昇が見られた。葉酸代謝と尿道下裂との関連が示唆された。

参考文献

Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, de Vigan C, Lancaster PA, Merlob P, Sumiyoshi Y, Zampino G, Renzi C,

Rosano A, Mastroiacovo P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE).

Epilepsia. 2000 Nov;41(11):1436-43.

Dansky LV, Andermann E, Rosenblatt D, Sherwin AL, Andermann F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study.

Ann Neurol. 1987 Feb;21(2):176-82.

Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) associated with decreased enzyme activity. Mol Genet Metab. 1998 Jul;64(3):169-72.

van der Put NM, Gabreels F, Stevens EM, Smeitink JA, Trijbels FJ, Eskes TK, van den Heuvel LP, Blom HJ. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? Am J Hum Genet. 1998 May;62(5):1044-51.

F. 研究発表

1. 学会発表

倉橋典絵、佐田文宏、森岡三果、鈴木佳奈、近藤朋子、森ゆうこ、笠井世津子、西條泰明、守屋仁彦、柿崎秀宏、山田秀人、遠藤俊明、野々村克也、石川睦男、水上尚典、岸玲子：尿道下裂リスクと葉酸代謝酵素 Methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) 遺伝子多型との関連. 平成17年1月 日本疫学会

尿道下裂修復術の長期予後に関する研究 －排尿症状に関する検討－

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

研究要旨

目的：尿道下裂は男児の外陰異常としては停留精巣について頻度の高い疾患であるものの、その長期予後は諸外国から僅かな報告があるのみである。今回は尿道下裂症例の排尿症状に関する長期予後の検討を、質問表を用いた症例対照研究にておこなった。

対象および方法：1983年以降に6歳以下で初回手術を施行し現在18歳以上となった症例のうち、現在連絡可能で了解が得られた33例の尿道下裂症例を症例群とした。対照群は尿道下裂既往のない18歳以上の男性50例とした。方法は自己記入式質問表を用いて排尿状態について質問した。

結果：返却率は症例群で22/33例(66.7%)、対照群で38/50例(76.0%)であり、返却時年齢は症例群：平均20.6±2.1歳、対照群：平均21.0±1.9歳であった。

尿線の方向については、症例群、対照群ともに70%以上が真直ぐであると回答した。尿勢に関しては両群とも全例で“普通”以上であると答えていた。頻尿については両群とも9割程度が“全く困らない”あるいは“ほとんど困らない”としていた。排尿姿勢についても“立ってする”あるいは“主に立ってする”と回答したのが、ともに9割前後であった。尿の切れに関しては対照群で97%が“良い”あるいは“特に困っていない”と回答したが、症例群では“良い”あるいは“特に困っていない”と回答したのは68%であり、有意な差を認めた。

結語：尿道下裂症例の排尿症状に関する長期予後は、おおむね対照群と同様であったが、尿の切れに関してのみ、有意に違いが見られた。

【研究協力者】

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助手

今回の検討では、当科で治療を行った尿道下裂症例の長期予後を、排尿症状に着目して検討を行った。

B. 研究方法

尿道下裂症例は、1983年以降に6歳以下で初回手術を施行し、現在18歳以上となった症例で、現在連絡可能であり、了解が得られた33例を症例群とした。対照群は、尿道下裂既往のない18歳以上の男性50例とした。

方法は症例群と対照群に、自己記入式質問表を記入してもらい、郵送にて返却とした。質問表では、現在の排尿症状(尿線の方向・尿勢・頻尿の有無・尿の切れ・排尿姿勢)に対して、質問した。

解析はt検定、カイ自乗検定を行い、 $p < 0.05$ にて有意とした。

A. 研究目的

尿道下裂は、尿道口の位置異常および索変形を呈する疾患で、男児の外陰異常としては停留精巣の次に多い疾患である。

このような病態により、放置すれば立位排尿や性行為が困難となり、陰茎の外観へのコンプレックスにより精神心理的な発達にも影響が懸念されるとされているが、尿道下裂症例の治療後の長期予後に関する調査は非常に少なく、諸外国から僅かな報告があるのみである。

（倫理面への配慮）

本研究の質問票の結果や個人識別情報は厳重に管理・保管し、研究成果を公表に際しては、個人名を公表したり、個人を特定できる形にはせず、患者のプライバシーは厳重に保護されている。

C. 研究結果

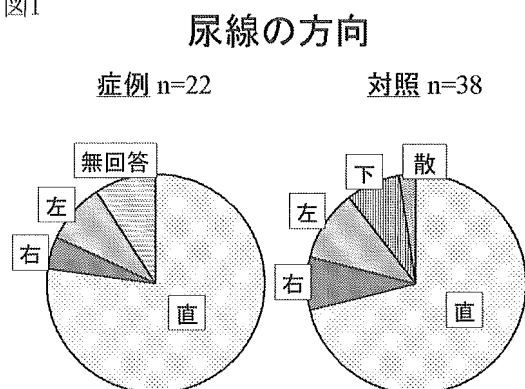
返却率は尿道下裂症例群 22/33 例（66.7%）、対照群で 38/50 例（76.0%）であった。返却時年齢は症例群で 18～25 歳（平均 20.6±2.1 歳）、対照群で 18～26 歳（平均 21.0 ±1.9 歳）であり、両群間に差は見られなかった。

質問表を返却した症例群 22 例の尿道下裂の程度は distal type 9 例、proxymal type 11 例、不明 3 例と比較的程度の強い症例が多かった。

1. 尿線の方向

尿線が真直ぐであると回答したのは尿道下裂症例群で 77.2%、対照群で 71.1% とほぼ同様であった。その他の尿線の方向は、尿道下裂症例群で 右：4.5%・左：9.1%・無回答：9.1%、対照群では 右：7.9%・左：10.5%・飛び散る：2.6% であった。（図 1）

図1

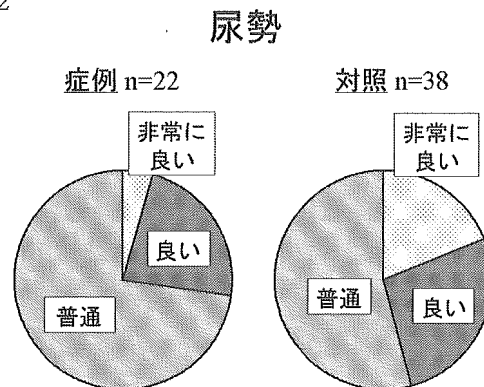


2. 尿 勢

尿勢に関しては、“非常に良い” “良い” “普通” “悪い” “非常に悪い” の 5 段階で質問したが、尿道下裂症例群・対照群とも全例で普通以上の尿勢であると回答した。（尿道下裂症例群 非常に良

い：4.5%・良い：22.7%・普通：72.7%、対照群 非常に良い：18.4%・良い：26.3%・普通：52.6%）（図 2）

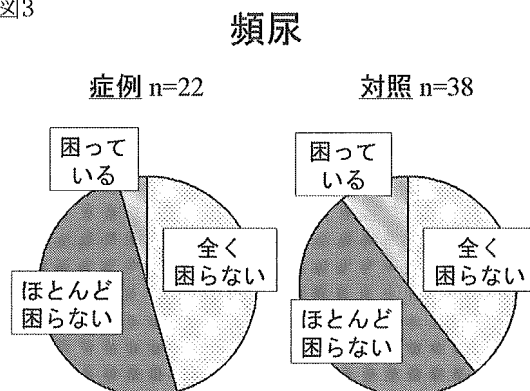
図2



3. 頻 尿

頻尿については“全く困らない” “困らない” “困っている” “非常に困っている” の 4 段階で質問した。尿道下裂症例群の 95.5%、対照群で 89.5% のが “全く困らない” あるいは “困らない” と回答した。（尿道下裂症例群 全く困らない：45.5%・困らない：50.0%・困っている：4.5%、対照群 全く困らない：39.5%・困らない：50.0%・困っている：10.5%）（図 3）

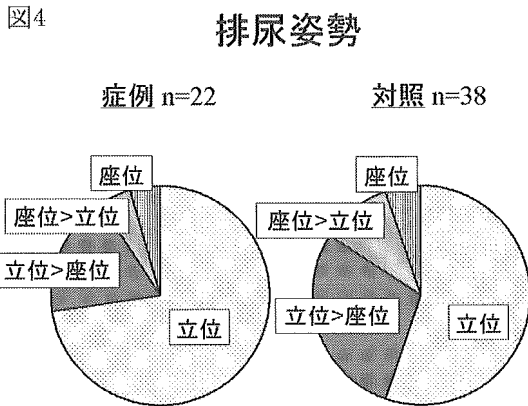
図3



4. 排尿姿勢

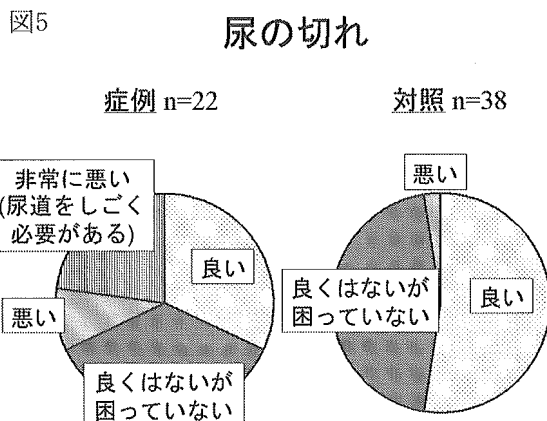
“立位で排尿する” “主に立位で排尿するが時々座位で排尿する” との回答が尿道下裂症例群の 90.9%、対照群で 84.2% で得られた。（尿道下裂

症例群 立位：72.7%・主に立位：18.2%・主に座位：10.5%、座位：4.5%、対照群 立位：55.3%・主に立位：28.9%・主に座位：10.5%・座位：5.3%）
（図4）



5. 尿の切れ

“良い”あるいは“あまり良くはないが困っていない”と回答したのが、尿道下裂症例群で68.2%、対照群で97.4%であり、有意に尿道下裂群で少なかった。(p<0.01) (尿道下裂症例群 良い：31.8%・あまり良くはないが困っていない：36.4%・悪い：9.1%、非常に悪い(尿道をしごく必要がある)：22.7%、対照群 良い：52.6%・あまり良くはないが困っていない：44.7%・悪い：2.6%) (図5)



D. 考 察

現在当科の方針として、尿道下裂に対しては1

歳前後に手術を施行し、良好な結果が得られれば、思春期までの経過観察としている。しかしながら乳幼児期に手術を施行するために経過観察期間が長く、その間に転居などもあるために、実際は思春期までの経過観察が困難である場合も少なくない。今回の検討で症例群となった患者の手術時年齢は、時代背景もあり現在の適応からするとやや高齢ではあるものの、初回手術後10年以上が経過しており連絡不能な症例や連絡がついても協力の得られなかった症例が多かった。このような経過観察や調査の困難さもあり、思春期を迎えた症例の長期予後に関する報告は、これまで本邦では見られていない。

陰茎勃起時の索変形や立位排尿困難などの尿道下裂に伴う諸問題は、尿道下裂に対する尿道形成術の進歩により、一回の手術で高率に解決されるようになり、医療者側としての視点では満足いく外陰の形成が可能となっている。しかしながら、乳幼児期に手術を受けた患児が、思春期以降の自らの視点で手術結果を評価する場合、医療者側には気づかない問題点を提起してくれる可能性がある。

散見される諸外国の報告を見てみると、古い報告では“尿線が飛び散る”との報告が比較的高い(30~40%)が、近年の報告では10%程度であるとの報告が多い。今回の検討でも全く見られなかったが、その理由として手術術式や技術の進歩により亀頭先端に尿道口を作成することが可能になったことが大きいと考えられる。さらにその進歩が、通常と同様の立位排尿を可能にしたと考えられた。尿勢や頻尿に関しても、自覚的には対照群と同様の結果が得られており、我々の行った手術の長期予後として満足すべき結果が得られたと考えられる。

尿の切れに対しては自験例で9.1%が“悪い”と回答し、22.7%が非常に悪い(尿道をしごく必要がある)と答えている。諸家の報告でも24~40%に尿の切れの悪さが報告されており、尿道下裂修復術に伴う症状として特徴的なものと考えられる。本来尿道は尿道海綿体に裏打ちされた弾性

のある組織であるが、尿道下裂症例ではその欠損部を主に外陰部の皮膚を用いて形成するため、形成尿道の弾性が乏しく内腔に尿が残りやすいこと、高度の尿道下裂症例では球海綿体筋発育不良があるため、尿道内に残存した尿を押し出すことが困難であることが原因と考えられる。

今回の検討で認められた結果は、自己記入式質問表によるものであり、実際の排尿が非尿道下裂例と本当に同等であるのかについては今後検討が必要な点である。これまで長期にわたって経過観察した報告がほとんどないため、尿道下裂症例の他覚所見の自然経過は不明な点が多い。今回の結果をふまえて、尿道下裂を治療する立場にある小児泌尿器科医としては、今後は前向きに研究を重ね、尿道下裂症例における排尿機能に関して更なる研究が必要と考えられる。

参考文献

1. van der Werff JFA, Boeve E, Brusse CA, van der Meulen JC. Urodynamic Evaluation of Hypospadias Repair. J Urol 157(4): 1344-1346 1997
2. Lam PN, Greenfield SP, Williot P. 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee: Long-term results after puberty. J Urol 174(4, Part 2 of 2) 1567-1572, 2005.

E. 結 論

小児期に尿道形成術を行った症例の思春期以後の排尿症状を、質問表を用いた症例対照研究で行った。尿道下裂症例は尿の切れが悪く尿道をしごいて出す必要がある症例を多く認めたものの、尿勢や頻尿・排尿姿勢などについては同等であった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Mroiya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. J Urol in press

なし

2. 学会発表

第14回日本小児泌尿器科学会 シンポジウム
尿道下裂：治療成績向上のために－術式選択と長期成績－

OUPF4法の長期成績

守屋仁彦 柿崎秀宏 田中博 古野剛史 橘田岳也 野々村克也

The 7th meeting of Asia Pasific Association of Pediatric Urologist

Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent.

Mroiya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K.

2005 National Conference and Exhibition American Academy of Pediatrics section on Urology

Long-term cosmetic and sexual outcome in adolescent with hypospadias: Norm-related study in adolescent.

Mroiya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K.

H. 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

唇裂口蓋裂リスク要因に関する文献研究

主任研究者 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

研究要旨

唇裂口蓋裂は先天奇形のなかで頻度の高い疾患のひとつで日本人の発症頻度は約 2.1 人/1000 出生である。この疾患は環境要因および遺伝要因の多因子によって発症すると考えられているが、近年の人間を取り巻く環境の変化や遺伝学的研究の進歩に伴って、この疾患の原因における見解は変化している。そこでこれまでの文献をレビューしリスク要因を整理した。本疾患では、以前は環境要因それぞれの発症リスク評価、染色体異常や奇形症候群の一症状としての検討が研究の中心であった。しかし最近の 10 年で本疾患の候補遺伝子が次々に明らかにされ、環境要因と遺伝要因の相互作用への研究が進み始めている。また葉酸を含むサプリメントの開発、普及に伴って、これを用いた発症予防の可能性についての研究がさかんになっている。

用語：唇裂口蓋裂（Orofacial cleft：OFC）、唇裂（Cleft lip：CL）、口蓋裂（Cleft palate：CP）、喫煙（smoking）、葉酸（folic acid）

【研究協力者】

岸 玲子、松澤 重行、佐田 文宏、
西條 泰明、坂 晋、竹田 誠、
戸屋 真吾、鷺野 考揚、小西 香苗、
鈴木 佳奈、東 倫子、金澤 文子、
小池 晶、田中 亜美、山岡 ゆう

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

A. 研究目的

唇裂口蓋裂（Orofacial Cleft：OFC）は先天奇形のなかで頻度の高い疾患のひとつである。この疾患の発生原因として、以前からいくつかの環境要因、および遺伝的要因が指摘されてきた。しかし、近年、人体に影響を及ぼす環境化学物質として内分泌かく乱物質をはじめいくつかの新しい物質の存在が指摘されている。また遺伝学的研究の進歩もあって、この疾患の原因について見解が変化しつつある。我々はこの点に注目し、1966 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

OFC のリスク要因に関する疫学研究を 1966 年にさかのぼって PubMed を利用して検索した。フィールド限定検索を用いてヒトを対象とする文献のみを対象とした。

検索用語には以下の MeSH (Medical Subject Headings) 用語を用いた：“cleft palate”、“cleft lip”、“smoking”、“alcohols”、“folic acid”、“vitamins”、“epilepsy”。また、次に示す 2 つの方法で文献を検索した。

(1) MeSH 用語の階層構造を利用した検索：

MeSH データベースで “cleft palate（または cleft lip）” を選択し、さらに副項目を選択して文献を収集した（検索式は “cleft palate/副項目” [MeSH]）。副項目には chemically induced、genetics、epidemiology の 3 項目を使用した。

(2) MeSH 用語の論理積（AND）による検索：

検索式を “cleft palate (lip)” [MeSH] AND “主なりリスク要因” [MeSH] として検索した。主なりリスク要因として smoking、alcohol、folic acid、vitamins、epilepsy の各 MeSH 用語を用いた。