

- 妹尾匡人, 古谷健一, 八重樫伸夫, 水上尚典 (2006) 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療: 多施設研究の提案. 産婦人科の実際 55(2), 257-265.
20. 水江由佳, 西平 順, 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤巳佳, 山本智宏, 斎藤 豪, 水上尚典, 山田秀人 (2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理: I. トキソプラズマ IgG avidity 測定系の確立. 産婦人科の実際 56(1), 85-89.
- 2) 学会発表
1. Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Iida T., Washino N., Konishi K., Matuzawa S., Ban S., Sata F., Kishi R. and Yoshimura T. Dioxin and related chemicals concentration in human milk. 26th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Oslo, Norway, (2006, August)
 2. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. The 8th meeting of Asia Pasific Association of Pediatric Urologist, Singapore 2006.09.01-03
 3. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. 2006 National Conference and Exhibition American Academy of Pediatrics section on Urology, Atlanta 2006.10.07-10
 4. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. 28th Congress of the SIU Cape Town, South Africa 2006. 11. 12- 16
 5. 守屋仁彦 古野剛史 橘田岳也 佐野 洋 東山寛 三井貴彦 田中博 柿崎秀宏 野々村克也、「尿道下裂修復術の長期排尿予後 -質問表を用いた症例対照研究-」第15回日本小児泌尿器科学会総会、新潟、2005年7月.20-22日
 6. 山田秀人 (2006) 先天性ウイルス・トキソプラズマ感染症に対する新たな出生前医療の試み. 第5回東北出生前医学研究会 (特別講演) 仙台、2006年3月4日
 7. 山田秀人, 西川 鑑, 菅原正樹, 太田智佳子, 山田 俊, 西川 聡, 神藤巳佳, 西平 順「IgG avidityとPCR法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理」第46回日本先天異常学会、山形、2006年6月29-30日
 8. 山田秀人「免疫グロブリンによるCCMVI予防研究の紹介」第2回免疫グロブリン胎児医療研究会、宮崎、2006年7月11日
 9. 山田秀人、山田 俊、水上尚典「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42回日本周産期新生児医学会、宮崎、2006年7月9-11日
10. 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、「尿道下裂リスクと胎児の *CYP17A1*、*CYP19A1*、*ESR1* 遺伝子多型との関連」第15回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会、京都、2006年7月
 11. 関姫、岡島史絵、谷川力、石塚真由美、藤田正一「ワルファリン耐性クマネズミにおける耐性機構の解明」第33回日本トキシコロジー学会学術年会、名古屋、2006年7月
 12. 神谷未知、高菅卓三、谷川力、石塚真由美、藤田正一 野生ドブネズミに蓄積する環境汚染物質と生体影響の解析第33回日本トキシコロジー学会学術年会、名古屋、2006年7月
 13. Gihan Moustafa, Zein Ibrahim, Kentaro Q Sakamoto, Yoshiharu Hashimoto, Mayumi Ishizuka, Shoichi Fujita. Down regulation of male specific Cytochrome P450 by Profenofos. 第142回日本獣医学会、山口、2006年9月
 14. 松澤 重行、鈴木 佳奈、坂 晋、東倫子、鷺野 考揚、小西 香苗、金澤文子、佐田 文宏、岸 玲子：環境と子どもの健康に関する北海道 study（前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明）～先天異常（奇形）の有病率、第79回北海道産科婦人科学会、旭川市、平成18年10月1日
 15. 松澤重行、鈴木佳奈、坂晋、東倫子、鷺野考揚、小西香苗、金澤文子、佐田文宏、岸玲子「前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明 ～その1 マーカー奇形の発生率」第65回日本公衆衛生学会総会、富山、2006年10月25-27日
 16. 東倫子、鈴木佳奈、鷺野考揚、松澤重行、小西香苗、金澤文子、坂晋、佐田文宏、岸玲子「妊婦の葉酸サプリメント摂取状況～葉酸を含むサプリメントと出生時体重との関係」第65回日本公衆衛生学会総会、富山、2006年10月25-27日
 17. 梶原淳睦、戸高 尊、平川博仙、堀 就英、井上英、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「ヒト母乳中ダイオキシンの分析」、日本食品衛生学会、春日井市、2006年10月26-27日
 18. 井上 英、堀 就英、戸高 尊、平川博仙、梶原淳睦、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、岸 玲子：「母乳中のポリ塩化ビフェニル(PCB)異性体分析」、日本食品衛生学会、春日井市、2006年10月26-27日
 19. 松澤 重行、鈴木 佳奈、坂 晋、東倫子、鷺野 考揚、小西 香苗、金澤文子、佐田 文宏、岸 玲子：環境と子どもの健康に関する北海道 study（前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明）～先天異常（奇形）の有病率、第10回北海道胎児診断研究会、札幌市、2006年11月18日
 20. 平川博仙、戸高 尊、井上 英、堀 就英、梶原淳睦、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、岸

- 玲子、飯田隆雄：「ヒト母体血中のダイオキシン類濃度」、日本内分泌攪乱化学物質学会、東京都、2006年11月10-11日
21. 山田秀人「先天性感染症に対する新たな出生前医療の試み」道北産婦人科医学会学術講演会（特別講演）、旭川、2006年11月16日
22. 中田彩子，勝又常信，岩崎雄介，伊藤里恵，斉藤貢一，岸 玲子，和泉俊一郎，牧野恒久，中澤裕之「LC/MS/MSを用いたヒト母乳中パーフルオロ化合物の高感度分析法の構築」第50回日本薬学会関東支部大会、仙台、2006年11月
23. 坂本健太郎「野外環境下における動物の行動生理学研究」第31回日本比較内分泌学会大会、札幌、2006年11月
24. 宮本敏伸，佐藤恒，佐久川直子，堀川道晴，千石一雄：ヒト無精子症原因候補遺伝子であるヒトFKBP6の解析（第58回日本産科婦人科学会，高得点演題口演），横浜，2006年
25. 宮本敏伸「ヒト精子形成遺伝子」第51回日本不妊学会 シンポジウム、大阪，2006年
26. 宮本敏伸「ヒト無精子症原因遺伝子群」第24回日本受精着床学会 シンポジウム、軽井沢，2006年
27. 鷺野考揚、小西香苗、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、坂晋、松澤重行、西條泰明、佐田文宏、仲田尚生、勝又常信、中田彩子、岩崎雄介、伊藤里恵、斉藤貢一、中澤裕之、前田信彦、岸玲子「母体血有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響」第17回日本疫学会学術総会、広島、2007年1月26-27日
28. 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、「エストロゲン活性に影響を与える遺伝子多型と尿道下裂との関連」第77回日本衛生学会、大阪、2007年3月
29. 酒井紀彰、坂本健太郎、石塚真由美、藤田正一 Dark Agouti ラットにおけるCYP2D2mRNA 低発現機序の解析 第127回日本薬学会年会、富山、2007年3月
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

先天性形態異常の発生状況、および形態異常のリスク要因についての検討

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

研究協力者

岸 玲子、松澤 重行、坂 晋、東 倫子、鷺野 考揚、小西 香苗、金澤 文子、
吉岡 英治、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

研究要旨

目的：近年、環境要因やライフスタイルの変化が妊娠女性の健康や胎児の発育に及ぼす影響が懸念されているが、これらについての解明は十分とはいえない。また、日本における先天異常の有病率はほとんどが病院ベースの調査に基づいており、地域の正確な情報が不足している。そこで、北海道地域の前向きコホート研究において種々の先天性形態異常の有病率を明らかにし、加えて形態異常に対する妊婦の基本的属性や妊娠前後の要因のリスクを検討した。対象および方法：平成15年1月から平成18年10月までにコホートに参加しこどもの出産前後の情報を記載した新生児個票のある8267名を対象として、先天性形態異常の頻度、内容を調査した。また、この対象者のうち妊娠初期に自記式調査を行っている5596名を対象にして、妊娠前後の種々の要因の先天性形態異常発症リスクを検討した。結果および考察：8267名のうち先天性形態異常のあるこどもは185名、形態異常総数は225、形態異常児の出産頻度は2.09%であった。日本産婦人科医会先天異常モニタリング（JAOG）に比べると、形態異常を有するこどもの出産頻度が高く、胎児期、新生児期に問題となる重篤な奇形は少なく、病院ベース調査であるJAOGに対して地域ベースの特徴を反映した結果であった。こどもの形態異常発症リスクの推定では、妊婦の常用薬のオッズ比が上昇し、催奇形性薬剤そのものの作用、あるいは薬物治療を要する疾患あるいは疾患重症度が発症に関与している可能性が考えられた。こどもの形態異常の、出産時在胎週数、出産時体重、こどもの生死に対するリスクを推定したところ、 β 係数、オッズ比はこどもの出産時在胎週数、こどもの生死に対して有意に高値を示しており、これらのリスク要因であると考えられた。また、本研究の対象者には喫煙者が多く、家庭または職場における受動喫煙率も非常に高いことは大きな特徴と思われた。形態異常やその他の疾患の発症に対して喫煙がリスク要因のひとつと考えられていることから、さらなる社会的対策が必要と考えられた。

A. 研究目的

妊婦の健康や生活様式は胎児発生とその後の発育、発達に深く関わっていると考えられる。近年、次世代影響を特徴とする内

分泌かく乱物質の存在など、妊婦を取りまく自然環境は大きく変化しており、また、日本人の社会環境や生活習慣そのものも様変わりかつ多様化している。しかし、これ

らの環境要因が妊娠女性の健康や胎児の発育に及ぼす影響について十分に解明されているとはいえない。また、日本における先天異常の有病率についてはそのほとんどが病院ベースの調査結果を基にした数値や、古い小規模疫学データに基づいており、地域レベルの正確な情報が不足している。そこで、地域ベースの前向きコホート研究で、尿道下裂、停留精巣等の種々の先天性形態異常の有病率を明らかにし、あわせて疫学的に形態異常発症リスク要因を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

本研究は北海道地域における前向きコホート調査にもとづいており、平成15年1月から道内の39産科施設に通院中の妊婦で本調査に同意した者を連続的にサンプリングし、現在もリクルートを続けている。本研究では、平成15年1月から平成18年10月までにコホートに参加し、新生児個票（こどもを出産（生産または死産、流産）した場合に病院担当者がこどもの属性などを記載する）のある者（8267名）を対象として先天性形態異常の頻度、内容を調査した。また、この対象者の中で妊娠16週までの妊娠初期にコホートに参加し妊娠初期の要因についての調査票調査を行っている者（5596名）を対象に、妊婦の基本的属性や妊娠前後の要因の形態異常発症リスクを検討した。

2. 方法

① 妊娠初期に自記式質問紙票を用いて、母親（以下「妊婦」と統一する）の基本的属性と妊娠前後の種々の要因（妊娠時年齢、身長、妊娠時体重、これまでの妊娠回数、これまでの出産回数、中絶・死産・流産の

経験の有無、こどもの兄姉の出産時異常の有無、妊婦の学歴、家庭の年収、生殖医療の有無、妊娠前の経口避妊薬の使用の有無、補助栄養剤の使用の有無、常用薬の有無、基礎疾患の有無、これまでの飲酒経験の有無、妊娠前および妊娠初期の飲酒状況、これまでの喫煙経験の有無、妊娠前および妊娠初期の喫煙状況、受動喫煙（家庭または職場）の有無、化学物質への曝露（化学物質を扱う仕事への就業の有無）（有機溶剤、医薬品、石油製品、除草剤・殺虫剤、放射線、ゴミ焼却炉）を調べた。

② 出産後に医療機関で記載された新生児個票を用いて、こどもの基本的属性（性別、出産時在胎週数、出産時体重）、形態異常の有無について情報を得た。

3. 解析

統計解析はSPSS ver. 12.0を用いて行った。

① まず、新生児個票のある8267名を対象として、こどもの先天性形態異常の内容、頻度を記述的に解析した。

② 次に、この中で妊娠初期からの情報がある5596名について、妊婦の基本的属性、妊娠前後の要因、こどもの属性についての記述的な情報を、対象者全体、およびこどもの形態異常の有無により2群に分けてそれぞれ整理した。2群の平均、頻度の差はt検定、Fisherの正確検定、カイ二乗検定を用いて検定した。

③ さらに、こどもの形態異常の発症に対して妊婦の基本的属性および種々の要因のリスクをロジスティック回帰解析によって検

討した。（最初に、それぞれの要因を単変量で解析し調整しないオッズ比を計算した。次いで妊婦の妊娠時年齢、基礎疾患の有無、常用薬、過去の流産・死産の経験、胎児の兄弟の出産時異常、妊娠初期の喫煙、妊娠初期の飲酒、栄養補助剤の使用を共変数として調整オッズ比を計算した。）

④また、こどもの形態異常の有無を妊婦の妊娠時年齢、妊娠時体重、妊娠初期の喫煙、栄養補助剤の使用、こどもの性別、家庭の収入とともに独立変数とし、こどもの出産時在胎週数、出生体重、こどもの生死をそれぞれ従属変数としてモデルへのあてはめ（重回帰分析、ロジスティック回帰分析）を行った。なお、いずれの場合も有意水準を5%として検定を行った。

C. 研究結果

1. こどもの先天性形態異常の頻度、内容（表1、2、3）

本コホートの参加者のうち、平成18年10月末までに出産（生産、死産、流産）した妊婦（＝新生児個票が提出された妊婦）は8267名（男4108名、女4015名、性別不明（疾患）1名、不明その他143名）であった。

このうち、先天性形態異常のあるこどもの総数は185名、形態異常の総数は225（マーカー奇形145、その他80）で、形態異常のあるこどもの出産頻度は $185/8867 = 2.09\%$ であった。形態異常の内容と頻度について表1（マーカー奇形）、表2（マーカー奇形以外の異常）にまとめた。表1、2には、日本産婦人科医会先天異常モニタリング（JAOG）」（日本産婦人科医会）で報告されている主な形態異常の頻度を参考としてあげた。

形態異常を有する臓器の数についてみると、単発性形態異常（異常臓器が1つ）が158名、多発性（異常臓器が2ないしそれ以上）が27名であった。（ただし、ここで心奇形は1と数えた。）

次に、心奇形の内容と頻度を表3に示した。心奇形を有するこどもは35名おり、その中で他臓器にも形態異常がみとめられた者は10名いた（そのうち7名に2つ以上の心内形態異常があった）。心内奇形の数についてみると、単一心奇形（異常が1か所）14名、複合心奇形（異常が2か所ないしそれ以上）が15名、不明6名であった。

2. 妊婦の基本的属性、妊娠前後の要因、こどもの属性（表4、5）

妊婦対象者5596名の基本的属性、妊娠前後の要因を表4に、こどもの基本的属性を表5にまとめた。この中で、妊婦の常用薬（ $p=0.013$ ）、こどもの出産時在胎週数（ $p<0.001$ ）、こどもの出産時体重（ $p<0.001$ ）、出産時までのこどもの生死（ $p<0.001$ ）は、こどもの形態異常の有無によって分けられる2群の平均または頻度に有意な差がみられた。

3. こどもの形態異常の発症に対する妊婦の基本的属性および種々の要因のリスク推定（表4）

それぞれの要因を単変量で解析したオッズ比を表4に示した（ただし形態異常あり群に該当者がいない要因についてはリスク推定を行っていない）。妊婦の常用薬（オッズ比1.3、95%信頼区間1.16-3.05）以外は信頼区間が1をはさんでいた。妊婦の妊娠時年齢、基礎疾患の有無、常用薬、過去の流産・死産の経験、胎児の兄弟の出産時異常、妊娠初期の喫煙、妊娠初期の飲酒、栄

養補助剤の使用を共変数として調整オッズ比を計算したところ、妊婦の常用薬のオッズ比 2.43、95%信頼区間 0.88-5.81 で、他の要因もすべて信頼区間が 1 をはさんでいた。ここで基礎疾患の有無を共変数から除いて再度オッズ比を計算すると、常用薬のオッズ比が 2.93 に上昇した（95%信頼区間 1.22-6.32）。

4. こどもの形態異常の有無とこどもの属性との関連（表 6）

こどもの出産時在胎週数、出産時体重、こどもの生死に対する形態異常のリスク検討するために、形態異常の有無を独立変数とし、これらの出産時要因をアウトカムとして回帰分析を行い、得られた β 係数、オッズ比を表 5 に示した。いずれのアウトカムに対しても形態異常の有無は高リスクを示していた。また、これらのアウトカム要因の潜在性交絡要因と考えられる妊婦の妊娠時年齢、妊娠時体重、妊娠初期の喫煙、栄養補助剤の使用、こどもの性別、家庭の収入を共変数として解析を行った結果を表 6 にまとめた。形態異常の β 係数、オッズ比は出産時在胎週数 ($\beta = -0.37, p = 0.014$)、こどもの生死（調整オッズ比 = 17.9、95%信頼区間 : 3.66-68.1）に対して有意に高値を示し、形態異常がこれらの要因のリスク因子であることを示した。

D. 考察

最近の日本における大規模な地域ベースの有病率研究は本研究の他にはなく、今回提示した有病率データは非常に貴重な情報と考えられる。先天性形態異常の各疾患の有病率については、過去の報告や教科書的な記載は調査規模や対象者の選択などが一定でないため、単純な比較は難しい。日本

で唯一の全国規模の調査である「日本産婦人科医会先天異常モニタリング (JAOG)」(日本産婦人科医会 (日母)、横浜市立大学医学部先天異常モニタリングセンター) と比較すると、先天性形態異常のあるこどもの出産頻度は、本研究では 2.09% であるのに対し、JAOG の 1.77% に比べて多かった。また、形態異常の疾患ごとの頻度をみると、本研究では水頭症、脊髄髄膜瘤、消化管閉鎖、複雑心奇形など、胎児期に診断され出生直後の集中的な対応が必要とされる重篤な形態異常の頻度が JAOG 調査よりも低い傾向がみられた。JAOG は全国 331 病院が参加し全国の出産児の約 1 割が対象となる大規模な病院ベースの貴重な調査であり、その性格から有病率の低い異常を集積し解析する上で大きな意義があると考えられる。いっぽう、本研究は参加規模では JAOG に及ばないが、大規模な地域ベース前向きコホート研究であるという特徴を有しており、このことは一般的な地域の有病率を把握する上で非常に重要である。また、JAOG の協力施設が主に大学病院や地域の中核病院など大規模病院であり、胎児期から出生直後の集中的な対応が必要な疾患が集積する傾向があるのに対し、本研究では北海道全域の大規模病院や専門病院から開業産科医院までさまざまな規模の施設が参加しており、地域の一般的傾向をよく反映していると考えられる。本研究と JAOG の出産頻度や各疾患の有病率の違いはこれらの研究デザインの違いに起因していると思われた。

本研究では先天性形態異常をひとつの疾患群として、その発症のリスク要因について探索的な検討を行った。解析には妊婦の基本的属性、妊娠前後の要因、こどもの属性を用いたが、この中で妊婦の常用薬のオッズ比が上昇した。解析において、共変数

として使用した要因のうち妊婦の基礎疾患を除外すると、さらに常用薬のオッズ比は上昇したことから、催奇形性をもった薬剤そのものが作用するだけでなく、薬物治療を要する疾患あるいは疾患重症度が発症に関与している可能性もあると考えられた。

いっぽう、対象者をこどもの形態異常の有無により2群に分けると、出産時在胎週数、こどもの出産時体重、こどもの生死について群間に有意差がみられた。また、こどもの生命予後や生活予後を左右しうるこれらの因子のリスク推定を行ったところ、こどもの形態異常は、出産時在胎週数、こどもの生死に対するリスク要因となっていた。実際にリスクを上昇させているのは形態異常の中でも主に重篤な疾患であることが予想されるが、あらためて、先天性形態異常はこどもの生命予後を左右するものと認識し、その原因、誘因の解明を進めるとともに、予防についての探求にも力を入れるべきであると思われた。

本研究が一定地域の前向きコホートであることを考えると、今回の対象者の基本的属性は、地域の一般的な妊娠女性の社会環境や生活習慣をよく反映していると考えられることができる。本研究における記述的情報の中でも、妊娠適齢期女性の喫煙が多いことは特徴的であると思われた（喫煙経験率54.2%）。また家庭または職場における受動喫煙率（98.6%）も非常に高かった。妊婦の喫煙が妊婦自身やそのこどもの健康に及ぼすリスクについて、喫煙と種々の疾患発症との量的関連やメカニズムの解明についてはさらなる医学の進歩が必要であるとしても、口蓋裂などの形態異常やその他の疾患において喫煙はリスク要因であることが報告されていることを考えると、このような喫煙状況に対し社会的な視点からさらなる

対策が必要と考えられた。

なお、本研究は仮説探索型研究であり、多重検定の問題を抱えていることは否定できないため、今後、薬剤と先天性形態異常の因果関係について、疾患ごとの症例対照研究や前向き研究を行ってさらに検討を重ねることが望ましい。

E. 結論

地域ベースの前向きコホート研究を行い先天性形態異常の有病率を調査した。最近の日本における大規模な地域ベースの有病率研究は本研究の他にはなく、非常に貴重な情報と考えられた。先天性形態異常発症のリスク要因について探索的な検討を行ったところ、妊婦の常用薬のオッズ比が高かった。症例対照研究や前向き研究により検討を重ねることが望ましい。また、こどもの形態異常がこどもの出産時体重、こどもの生死に対するリスク要因となることから、異常の原因、リスク要因の解明や、予防に力を入れるべきであると思われた。本研究対象者の喫煙率や受動喫煙率が高く、妊婦や胎児の健康の観点から社会的な介入を考えるべきと思われた。

F. 参考文献

- (1) Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS, Devine O, Petrini J, Ramadhani TA, Hobbs CA, Kirby RS. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1999–2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2006; 76(11):747–56.
- (2) Uhl K, Trontell A, Kennedy D. Risk minimization practices for pregnancy prevention: understanding risk, selecting tools. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 16(3):337–348.
- (3) Werler MM, Bower C, Payne J, Serna P. Findings on potential teratogens from a case-control study in Western Australia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003; 43(6):443–7.
- (4) Shaw GM, Nelson V, Carmichael SL, et al. Maternal periconceptional vitamins: interactions with selected factors and congenital anomalies? *Epidemiology.* 2002; 13(6):625–30.
- (5) Samren EB, van Duijn CM, Koch S, Hiilesmaa VK, et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia.* 1997 Sep;38(9):981–90.
- (6) Kutcher JS, Engle A, Firth J, Lamm SH. Bendectin and birth defects. II: Ecological analyses. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2003; 67(2):88–97.
- (7) Bracken MB. Oral contraception and congenital malformations in offspring: a review and meta-analysis of the prospective studies. *Obstet Gynecol.* 1990;76 (3 Pt 2):552–7.
- (8) 横浜市立大学先天異常モニタリングセンター.
<http://www.icbdsr.jp/index.html>
- (9) 日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG).
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0118-6f.pdf#search=%E6%97%A5%E6%9C%AC%E7%94%A3%E5%A9%A6%E4%BA%BA%E7%A7%91%E5%8C%BB%E4%BC%9A%E5%85%88%E5%A4%A9%E7%95%B0%E5%B8%B8%E3%83%A2%E3%83%8B%E3%82%BF%E3%83%AA%E3%83%B3%E3%82%B0>

G. 研究発表

1. 学会発表

（1）松澤 重行、鈴木 佳奈、坂 晋、東 倫子、鷺野 考揚、小西 香苗、金澤 文子、佐田 文宏、岸 玲子：環境と子どもの健康に関する北海道study（前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明）～先天異常（奇形）の有病率、第79回北海道産科婦人科学会、旭川市、平成18年10月1日

（2）松澤 重行、鈴木 佳奈、坂 晋、東 倫子、鷺野 考揚、小西 香苗、金澤 文子、佐田 文宏、岸 玲子：環境と子どもの健康に関する北海道study：前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明～その1 先天異常（奇形）の有病率、日本公衆衛生学会、富山市、平成18年10月25日

（3）松澤 重行、鈴木 佳奈、坂 晋、東 倫子、鷺野 考揚、小西 香苗、金澤 文子、佐田 文宏、岸 玲子：環境と子どもの健康に関する北海道study（前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明）～先天異常（奇形）の有病率、第10回北海道胎児診断研究会、札幌市、平成18年11月18日

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表1 先天性形態異常の有病率（1）マーカ-奇形

		症例数	有病率	JAOG*1			症例数	有病率	JAOG		
		(出産1万人対)	(出産1万人対)	(出産1万人対)			(出産1万人対)	(出産1万人対)	(出産1万人対)		
頭部	A1	無脳症	5	6.0		心臓	G1	先天性心疾患	35	42.3	
	A2	脳瘤	0	0.0		消化器	H1	食道閉鎖	1	1.2	5.6
	A3	小頭症	1	1.2			H2	直腸肛門奇形	3	3.6	6.3
	A4	水頭症	5	6.0	6.7		H3	小腸閉鎖	4	4.8	5.1
	A5	全前脳胞症	1	1.2			H4	十二指腸閉鎖	2	2.4	
眼部	B1	眼瞼欠損	0	0.0		泌尿器生殖器	I1	水腎症	9	10.9	
	B2	小眼球症・無眼球症	0	0.0			I2	異形成腎	4	4.8	3.3
	B3	白内障	0	0.0			I3	尿道下裂*2	4	9.7	4.3
耳部	C1	小耳症	2	2.4			I4	停留精巣*2	6	14.6	
	C2	外耳道閉鎖	2	2.4			I5	膀胱外反症・総排泄腔外反症	0	0.0	
	C3	埋没耳	2	2.4			I6	陰核肥大	0	0.0	
	C4	耳介低位	1	1.2	7.9		I7	性別不分明	1	1.2	
口顔部	D1	口唇裂	1	1.2	7.2		I8	膈欠損	0	0.0	
	D2	口蓋裂	6	7.3	3.3	下肢	J1	多趾症	3	3.6	3.6#
	D3	口唇口蓋裂	10	12.1	13.6		J2	合趾症	3	3.6	
	D4	顔面裂	0	0.0			J3	裂足症	1	1.2	
	D5	先天性歯	2	2.4			J4	下肢の減数異常	0	0.0	
					J5		下肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0		
上肢	E1	多指症	7	8.5	7.0	皮膚	K1	6個以上または巨大な色素異常斑	4	4.8	
	E2	合指症	3	3.6			K2	継続する水疱・小水疱・びらん形成(先天性表皮水疱症)	1	1.2	
	E3	裂手症	0	0.0		症候群・染色体異常	L1	Down症候群	11	13.3	12.0
	E4	上肢の減数異常	0	0.0			L2	軟骨無形成症	0	0.0	
	E5	上肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0			L3	Apert症候群	0	0.0	
	E6	橈骨側の異常	0	0.0			L4	先天性多発性関節拘縮症	0	0.0	
	E7	尺骨側の異常	0	0.0			L5	trisomy 18	2	2.4	
体幹	F1	脊髄髄膜瘤(二分脊椎)	2	2.4	5.2		L6	trisomy 13	0	0.0	
	F2	臍帯ヘルニア	3	3.6	3.4#						
	F3	腹壁破裂	3	3.6							
	F4	その他の腹壁異常	0	0.0							

平成15年1月から平成18年10月末までに新生児個票が記載された8267人を対象とした。

*1. 日本産婦人科医学会先天異常モニタリング(JAOG) 2004 (#は1997-2001)年との比較

*2. 男児を対象として有病率を計算した。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表2 先天性形態異常の有病率（2）マーカー奇形以外の異常

マーカー奇形以外の異常		症例数	北海道 (出産1万人対)	JAOG (出産1万人対)	マーカー奇形以外の異常		症例数	北海道 (出産1万人対)	JAOG (出産1万人対)
頭頸部	無頭蓋骨	1	1.2		泌尿器生殖器	腎のう胞	1	1.2	
	脳内の形態異常	3	3.6			尿管管遺残症	1	1.2	
	眼球異常(網膜欠損ほか)	2	2.4			卵巢のう腫	3	3.6	
	副耳	6	7.3			直腸隆瘻	0	0.0	
	耳介低形成	1	1.2	3.3	皮膚	外陰のう胞	1	1.2	
	顔面の小奇形	1	1.2			先天性魚鱗癬症	1	1.2	
	小顎	2	2.4	3.7		顔面血管腫	1	1.2	
	鰓弓症候群	1	1.2			皮膚欠損(頭部)	1	1.2	
	頸部リンパ管腫	3	3.6		染色体異常 症候群	骨形成不全症	1	1.2	
体幹	横隔膜ヘルニア	5	6.0	5.3		マーカー奇形以外の染色体異常症	3	3.6	
	背部リンパ管腫	1	1.2		四肢	母指屈曲症	1	1.2	
	臍帯形態異常	2	2.4			手指の形態異常	3	3.6	
	単一臍帯動脈	2	2.4			内反足	2	2.4	
	そけいヘルニア	5	6.0			外反足	2	2.4	
	脊椎側弯	1	1.2			大腿骨短縮	1	1.2	
	翼状頸	1	1.2			足趾の形態異常	4	4.8	
	仙尾部奇形腫	1	1.2			片側下肢低形成	1	1.2	
	呼吸器	声門狭窄	1	1.2			屈曲肢異形成症	1	1.2
肺低形成		1	1.2			四肢短縮(軟骨無形成症、骨形成不全症を除く)	3	3.6	
消化器	ヒルシスプルング病	3	3.6		他	胎児水腫	4	4.8	
						外表奇形(詳記なし)	1	1.2	

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表3 先天性心疾患の内容

	症例数	北海道 (出産1万人対)	JAOG (出産1万人対)
先天性心疾患全体	35	42.3	
心室中隔欠損症	14	16.9	22.3
心房中隔欠損症	6	7.3	7.2
動脈管開存症	2	2.4	5.3
左心低形成症候群	1	1.2	
大動脈弁逆流症	1	1.2	
大動脈弁狭窄症	1	1.2	
大動脈縮窄症	2	2.4	4.8
大血管転位症	1	1.2	4.5
ファロー四徴症	4	4.8	5.3
肺動脈閉鎖症	2	2.4	
肺動脈狭窄症	2	2.4	
右心低形成症	1	1.2	
単心室	1	1.2	
心臓内膜床欠損症	2	2.4	
三尖弁逆流症	1	1.2	
総肺静脈還流異常症	1	1.2	
動脈管動脈瘤症	1	1.2	
詳細不明	1	1.2	

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

表4 対象者の基本的属性、およびこれらの属性がこどもの先天性形態異常に及ぼす影響

	全体	先天性形態異常		未調整 オッズ比	95% 信頼区間
		あり	なし		
対象妊婦者数	5596	130	5466		
こどもの性別	5552	128	5424	0.96* ¹	0.66-1.39
男	2799 (50.8%)	60 (51.7%)	2739 (50.8%)		
女	2713 (49.2%)	56 (48.3%)	2657 (49.2%)		
性別不分明(疾患) 判別不能(未熟なため)	1 40	1 11	0 29		
妊婦の妊娠時年齢(歳)	5575	128	5447	1.87	0.54-6.44
平均	29.7	30.1	29.7		
SD	4.7	4.5	4.7		
中央値	29.7	30.1	29.7		
4分位値	26.6, 32.8	26.7, 33.3	26.6, 32.8		
最小値、最大値	15.5, 48.4	19.4, 41.9	15.5, 48.4		
妊婦の妊娠時身長(cm)	5547	130	5417	0.78	0.11-5.52
平均	158.2	158.0	158.2		
SD	5.3	5.6	5.3		
中央値	158.0	158.0	158.0		
4分位値	154.5, 162.0	154.0, 162.0	154.5, 162.0		
最小値、最大値	137.0, 197.0	145.0, 172.0	137.0, 197.0		
妊婦の妊娠時体重(kg)	5605	128	5477	0.73	0.12-3.95
平均	52.8	52.5	52.8		
SD	8.7	8.5	8.7		
中央値	51.0	50.8	51.0		
4分位値	47.0, 56.5	47.9, 56.0	47.0, 56.5		
最小値、最大値	25.0, 110.0	35.5, 82.0	25.0, 110.0		
妊婦の学歴	5543	129	5414		
中学校卒業	227 (5.0%)	5 (3.9%)	272 (5.0%)	0.71	0.15-2.43
高校卒業	2555 (46.0%)	59 (45.7%)	2496 (46.1%)	1.17	0.61-2.40
短大、専門学校卒業	2211 (40.0%)	55 (42.6%)	2156 (39.8%)	1.37	0.70-2.81
大学、大学院卒業	500 (9.0%)	10 (7.8%)	490 (9.1%)	ref	ref
世帯の年収	4649	110	4539		
300万円未満	1003 (21.6%)	21 (19.1%)	982 (21.6%)	0.84	0.38-1.81
300～499万円	2144 (46.1%)	48 (43.6%)	2096 (46.2%)	0.97	0.52-1.84
500～799万円	1137 (24.5%)	34 (30.9%)	1103 (24.3%)	1.75	0.88-3.49
800万円以上	365 (7.9%)	7 (6.4%)	358 (7.9%)	ref	ref
これまでの妊娠回数	5437	122	5315	1.20	0.23-5.60
平均	2.07	2.09	2.06		
中央値	2	2	2		
4分位値	1, 3	1, 3	1, 3		
最小値、最大値	0, 11	0, 6	0, 11		
これまでの出産回数	4075	94	3981	1.27	0.28-5.32
平均	0.96	0.99	0.96		
中央値	1	1	1		
4分位値	0, 1	0, 1	0, 1		
最小値、最大値	0, 6	0, 4	0, 6		
中絶、死産、流産の経験	5596	130	5466	1.02	0.70-1.46
あり	1912 (34.2%)	45 (34.6%)	1867 (34.2%)		
なし	3684 (66.8%)	85 (65.4%)	3599 (65.8%)		

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

	全体	先天性形態異常		未調整 オッズ比	95% 信頼区間
		あり	なし		
児の兄姉の出産時異常	5596	130	5466	1.03	0.40-2.16
あり	252 (4.5%)	6 (4.6%)	246 (4.5%)		
なし	5344 (95.5%)	124 (95.4%)	5220 (95.5%)		
生殖医療	5564	130	5434	0.78	0.37-2.00
あり	203 (3.6%)	6 (4.6%)	197 (3.6%)		
なし	5361 (96.4%)	124 (95.4%)	5237 (96.4%)		
妊娠前の経口避妊薬使用*2	5577	129	5448	-	-
あり	35 (0.6%)	0 (0.0%)	35 (0.6%)		
なし	5413 (99.4%)	129 (100.0%)	5413 (99.4%)		
常用薬	5509	128	5381	1.93	1.16-3.05
あり	517 (9.4%)	21 (16.4%)	496 (9.2%)		
なし	4992 (90.6%)	107 (83.6%)	4885 (90.8%)		
基礎疾患	4843	117	4726	1.10	0.75-1.61
あり	1633 (33.7%)	42 (35.9%)	1591 (33.7%)		
なし	3210 (66.3%)	75 (64.1%)	3135 (66.3%)		
補助栄養剤の使用	5461	125	5336	1.48	0.99-2.17
あり	1181 (21.6%)	36 (28.8%)	1145 (21.5%)		
なし	4280 (78.4%)	89 (71.2%)	4191 (78.5%)		
これまでの飲酒の経験	5319	123	5196	0.98	0.69-1.42
あり	3135 (58.9%)	72 (58.5%)	3063 (59.0%)		
なし	2184 (41.1%)	51 (41.5%)	2133 (41.0%)		
妊娠前の飲酒	3176	75	3101		
毎日飲んでいた	676 (21.3%)	16 (21.3%)	660 (21.3%)	1.07	0.43-2.47
毎週飲んでいた	1101 (34.7%)	22 (29.3%)	1079 (34.8%)	0.76	0.34-1.64
毎月飲んでいた	1002 (31.5%)	29 (38.7%)	973 (31.4%)	1.61	0.77-3.35
なし	397 (12.5%)	8 (10.7%)	389 (12.5%)	ref	ref
妊娠初期(12週まで)の飲酒	3625	86	3539		
毎日飲んでいた	83 (2.3%)	2 (2.3%)	81 (2.3%)	0.74	0.05-4.54
毎週飲んでいた	256 (7.1%)	8 (9.3%)	248 (7.0%)	1.27	0.32-4.76
毎月飲んでいた	300 (8.3%)	11 (12.8%)	289 (8.2%)	1.76	0.52-6.17
なし	2986 (82.4%)	65 (75.6%)	2921 (82.5%)	ref	ref
これまでの喫煙の経験	5348	125	5223	0.70	0.49-1.00
あり	2897 (54.2%)	57 (45.6%)	2840 (54.4%)		
なし	2451 (45.8%)	68 (54.4%)	2383 (45.6%)		
妊娠前の喫煙	3045	56	2989		
1日あたり20本以上	767 (25.2%)	20 (35.7%)	747 (24.5%)	0.76	0.41-1.44
1日あたり10～19本	1040 (34.2%)	21 (37.5%)	1019 (33.5%)	0.61	0.22-1.43
1日あたり10本未満	484 (15.9%)	5 (10.7%)	478 (16.0%)	0.96	0.34-1.89
なし	754 (24.8%)	9 (16.1%)	745 (24.9%)	ref	ref
妊娠初期(12週まで)の喫煙	2318	49	2269		
1日あたり20本以上	49 (2.1%)	2 (4.1%)	47 (2.1%)	0.59	0.14-4.07
1日あたり10～19本	284 (12.3%)	7 (14.3%)	277 (12.2%)	0.62	0.21-1.84
1日あたり10本未満	452 (19.5%)	7 (14.3%)	445 (19.6%)	1.40	0.65-3.46
なし	1533 (66.1%)	33 (67.4%)	1500 (66.1%)	ref	ref
受動喫煙(家庭または職場)	5523	130	5393	0.87	0.27-5.36
あり	5448 (98.6%)	128 (98.5%)	5320 (98.6%)		
なし	75 (1.4%)	2 (1.5%)	73 (1.4%)		

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

	全体	先天性形態異常		未調整 オッズ比	95% 信頼区間
		あり	なし		
化学物質への曝露					
有機溶剤 過去	5049	114	4935	0.89	0.43-1.62
あり	492 (9.7%)	10 (8.8%)	482 (9.8%)		
なし	4557 (90.3%)	104 (91.2%)	4453 (90.2%)		
現在	4908	114	4794	0.79	0.31-1.66
あり	322 (6.6%)	6 (5.3%)	316 (6.6%)		
なし	4586 (93.4%)	108 (94.7%)	4478 (93.4%)		
医薬品 過去	5035	115	4920	1.09	0.53-2.01
あり	404 (8.0%)	10 (8.8%)	482 (9.8%)		
なし	4631 (92.0%)	104 (91.2%)	4453 (90.2%)		
現在	4892	114	4794	1.11	0.47-2.24
あり	270 (5.5%)	6 (5.3%)	316 (6.6%)		
なし	4622 (94.5%)	108 (94.7%)	4478 (93.4%)		
石油製品 過去	5020	115	4905	1.26	0.21-4.08
あり	70 (1.4%)	2 (1.7%)	618 (1.4%)		
なし	4950 (98.6%)	113 (98.3%)	4837 (98.6%)		
石油製品 現在*2	4874	115	4795	-	-
あり	30 (0.6%)	0 (0.0%)	30 (0.6%)		
なし	4844 (99.4%)	115 (100.0%)	4729 (99.4%)		
除草剤・殺虫剤 過去	5022	114	4908	0.85	0.14-2.73
あり	103 (2.1%)	2 (1.8%)	101 (2.1%)		
なし	4919 (97.9%)	112 (98.2%)	4807 (97.9%)		
除草剤・殺虫剤 現在*2	4880	114	4766	-	-
あり	23 (0.5%)	0 (0.0%)	23 (0.5%)		
なし	4857 (99.5%)	114 (100.0%)	4743 (99.5%)		
放射線 過去	5042	116	4926	1.03	0.48-1.93
あり	382 (7.6%)	9 (7.8%)	373 (7.6%)		
なし	4660 (92.4%)	107 (92.2%)	4553 (92.4%)		
放射線 現在	4897	116	4981	0.63	0.10-2.01
あり	132 (2.7%)	2 (1.7%)	130 (2.7%)		
なし	4765 (97.3%)	114 (98.3%)	4651 (97.3%)		
ゴミ焼却炉 過去*2	5018	115	4903	-	-
あり	53 (1.1%)	0 (0.0%)	53 (1.1%)		
なし	4965 (98.9%)	115 (100.0%)	4850 (98.9%)		
ゴミ焼却炉 現在*2	4874	115	4759	-	-
あり	28 (0.6%)	0 (0.0%)	28 (0.6%)		
なし	4864 (99.4%)	115 (100.0%)	4731 (99.4%)		

*1. 性別不分明、判別不能な例を除いて検定を行った。

*2. 形態異常あり群に該当者がいない要因に対してはリスク推定を行わなかった。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

表5 こどもの形態異常の有無による出産時在胎週数、出産時体重、出生までの生命予後

	全体	先天性形態異常		β 係数	p
		あり	なし		
対象妊婦者数	5596	130	5466		
こどもの出産時在胎週数(週)	5580	128	5452	-1.79	<0.0001
平均	39.0	35.5	39.0		
SD	3.1	8.1	2.8		
中央値	39.4	38.9	39.4		
4分位値	38.4, 40.3	37.0, 39.7	38.4, 40.3		
最小値、最大値	6, 42.3	10, 41.6	6, 42.3		
こどもの出産時体重(g)	5486	121	5365	-221.5	<0.0001
平均	3027.9	2593.2	3037.7		
SD	485.1	921.3	466.1		
中央値	3044	2825	3050		
4分位値	2795, 3305	2435, 3130	2800, 3306		
最小値、最大値	10, 4664	20, 3920	10, 4664		
こどもの生死	5596	130	5466	オッズ比	95%信頼区間
生産	5508 (98.4%)	109 (83.8%)	5399 (98.8%)	15.5	9.0-25.9
死産	39 (0.7%)	4 (3.1%)	35 (0.6%)		
流産	49 (0.9%)	17 (13.1%)	32 (0.6%)		

β 係数、オッズ比はいずれも先天性形態異常の有無を単独の独立変数として解析した値を示している。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表6 出産時在胎週数、出産時体重、出産までの生命予後に対する影響

(1) こどもの出産時在胎週数

	β 係数	p
こどもの形態異常	-0.37	0.014
妊婦の妊娠時年齢	-0.02	0.038
妊婦の妊娠時体重	-0.02	<0.0001
出産時体重	0.004	<0.0001
こどもの性別	-0.280	<0.0001
家庭の年収 300万円未満	-0.004	0.032
300～499万円	-0.004	0.520
500～799万円	-0.007	0.371
妊娠初期の喫煙	0.05	0.266
栄養補助剤	-0.05	0.351

(2) こどもの出産時体重

	β 係数	p
こどもの形態異常	-22.6	0.450
妊婦の妊娠時年齢	-0.71	0.540
妊婦の妊娠時体重	8.68	<0.0001
出産時在胎週数	143.6	<0.0001
こどもの性別	49.6	<0.0001
家庭の年収 300万円未満	16.1	0.250
300～499万円	6.19	0.534
500～799万円	16.3	0.207
妊娠初期の喫煙	10.1	<0.0001
栄養補助剤	4.74	0.626

(3) 児の生死

	OR	95%CI
こどもの形態異常	17.9	3.66-68.1
妊婦の妊娠時年齢	36.3	2.20-607.5
妊婦の妊娠時体重	0.07	0.01-2.87
こどもの性別	3.41	1.26-11.0
家庭の年収 300万円未満	0.84	0.11-4.76
300～499万円	1.09	0.26-4.73
500～799万円	0.58	0.07-3.38
妊娠初期の喫煙	2.00	0.79-5.15

尿道下裂と胎児エストロゲンレセプター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

尿道下裂は男児の代表的な先天性疾患であり、その要因は遺伝的要因と環境要因とに大別されるが、いまだ不明な点が多い。*ESR1*ならびに*ESR2*は、50 bp ほど離れた位置に存在し、それぞれエストロゲンレセプター α ($ER\alpha$)、エストロゲンレセプター β ($ER\beta$)をコードするため、*ESR1*の発現に影響を与える可能性が示唆されている。また、*ESR2*の2681-4A>G多型とエストロゲン活性との関連についての報告はないが、近年、ヘテロ型の割合が対照群に比べ尿道下裂群において有意に高いことが報告されている。そこで、本研究は*ESR1*の*PvuII*部位ならびに*XbaI*部位、*ESR2*の2681-4A>G部位の遺伝子多型と尿道下裂との関連について調べた。その結果、*ESR2*の2681-4A>G遺伝子多型について、Gアレルを有する場合は、尿道下裂に対するオッズ比は、0.57 (95% CI = 0.33-0.97)であり、有意な減少がみられた。これらの結果から、*ESR1*のCGハプロタイプ (*PvuII*部位/*XbaI*部位)、*ESR2*の2681-4A>G部位のGアレルは尿道下裂に対するリスクを減少させることが明らかになった。

研究協力者

岸 玲子、坂 晋、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、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

れている(4)。また、*In vitro*において、*PvuII/XbaI*のTAハプロタイプが、CGハプロタイプに比べて、高い転写活性を有していることが示されている(5)。*ESR2*の2681-4A>G多型とエストロゲン活性との関連についての報告はないが、近年、ヘテロ型の割合が対照群に比べ尿道下裂群において有意に高いことが報告されている(6)。
そこで、本研究は*ESR1*の*PvuII*部位ならびに*XbaI*部位、*ESR2*の2681-4A>G部位の遺伝子多型と尿道下裂との関連について調べた。

A. 研究目的

尿道下裂は男児の代表的な先天性疾患であり、その要因は遺伝的要因と環境要因とに大別されるが、いまだ不明な点が多い。男児の尿道や外性器の発達はアンドロゲン依存性であるので、尿道下裂の遺伝的要因として、ステロイド代謝系に関与する*SRD5A2*やアンドロゲンレセプター遺伝子などの遺伝子多型が調べられてきた(1,2)。

*ESR1*ならびに*ESR2*は、それぞれエストロゲンレセプター α ($ER\alpha$)、エストロゲンレセプター β ($ER\beta$)をコードしており、男児尿道の多くの細胞においても発現している(3)。*ESR1*の*PvuII*部位ならびに*XbaI*部位は、50 bp ほど離れた位置に存在し、*ESR1*の発現に影響を与える可能性が示唆さ

B. 研究方法

1. 対象

症例は、2000-2005年に北海道、埼玉県、愛知県、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87名を対象とした。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うえ、症例から遺伝子多型のための血液を採取した。

対照は、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286名を対象とした。母親にインフォームドコンセントの

うえ、対照から遺伝子多型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 *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位、*ESR2* の 2681-4A>G 部位の遺伝子多型を TaqMan 法により判別し、疾患との関連をロジスティック回帰分析を用いて解析した。また、*ESR1* のハプロタイプについては、expectstion-maximization algorithm に基づいて解析した。

（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

ESR1 の *PvuII* 部位について、尿道下裂との有意な関連はみられなかった。また、*ESR1* の *XbaI* 部位について、尿道下裂に対するオッズ比は、AG 型では 0.61 (95% CI = 0.35-1.06)、GG 型では 0.23 (95% CI = 0.03-1.80) であった。また、G アレルを有する場合は、尿道下裂に対するオッズ比は、0.57 (95% CI = 0.33-0.97) であり、有意な減少がみられた（表 1）。

ESR2 の 2681-4A>G 遺伝子多型について、ヘテロ型における尿道下裂に対するオッズ比は、0.57 (95% CI = 0.34-0.95)、G アレルを有する場合における尿道下裂に対するオッズ比は、0.59 (95% CI = 0.37-0.97) であり、それぞれ有意な減少がみられた（表 1）。

ESR1 の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位について、ハプロタイプと尿道下裂との関連を調べたところ、*PvuII/XbaI* が CG の場合の Chi Square は 4.763 ($P = 0.029$) であった（表 2）。

D. 考察

ESR1 の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位と尿道下裂との関連を調べた結果、*PvuII* 部

位については、尿道下裂との関連はみられなかった。その一方、*XbaI* 部位では、G アレルを有する遺伝子型が尿道下裂と有意な負の関連を示した。*ESR1* の *PvuII* 部位ならびに *XbaI* 部位は bp ほど離れた位置に存在し、連鎖不均衡を有しているため、*ESR1* の *PvuII* 部位/*XbaI* ハプロタイプと尿道下裂との関連について調べた。その結果、CG ハプロタイプは、尿道下裂に対するリスクを協同的に減少させていることが明らかになった。CG ハプロタイプの場合、エストロゲン活性が低いことが示されていることから、低エストロゲンによる尿道下裂リスクの減少が示唆された (5)。

ESR2 の 2681-4A>G 部位の遺伝子多型と尿道下裂との関連について調べた。この遺伝子多型がエストロゲンレセプターの活性に影響を与えるかどうかは不明である。Beleza-Meireles A らは、ヘテロ型の割合が対照群に比べ尿道下裂群において有意に高いことを報告している (6)。しかし、本研究では、Beleza-Meireles A らとは異なり、ヘテロ型の割合が対照群に比べ尿道下裂群において有意に低い結果となった。Beleza-Meireles A らの研究における対象者は、スウェーデン、中東、フィンランド人であり、変異型である G アレルを有する人の割合が低い。それに比べて、本研究の対象者である日本人では、G アレルを有する人の割合は、他の人種に比べ高い。このような人種間における遺伝子型の分布の差が、Beleza-Meireles A らの研究と本研究の結果の違いの一因であると考えられる。

E. 結論

ESR1 の CG ハプロタイプ (*PvuII* 部位/*XbaI* 部位)、*ESR2* の 2681-4A>G 部位の G アレルは尿道下裂に対するリスクを減少させる。