

表1 陰茎の外観についての満足度

	下裂群	対照群	
不満足(+)	40.9% (9/22)	34.2% (13/38)	N.S
矮小	100% (9/9)	69.2% (9/13)	
包茎	11.1% (1/9)	46.2% (6/13)	
屈曲	11.1% (1/9)	23.1% (3/13)	
尿道口の位置	11.1% (1/9)		
全体像	11.1% (1/9)	7.7% (1/13)	
亀頭の形	11.1% (1/9)		
瘢痕		15.4% (2/13)	
色調		7.7% (1/13)	
陰茎部陰毛		7.7% (1/13)	

表2 自己陰茎の外観について

	下裂群	対照群	
	63.3% (14/22)	42.1% (16/38)	N.S
矮小	71.4% (10/14)	37.5% (6/16)	
瘢痕	21.4% (3/14)	12.5% (2/16)	
包茎	14.3% (2/14)	50.0% (8/16)	
屈曲	14.3% (2/14)	12.5% (2/16)	
割礼後の状態	7.1% (1/14)		
外尿道口の位置	7.1% (1/14)		
全体像	7.1% (1/14)		
色調	7.1% (1/14)		
亀頭の形		12.5% (2/16)	
過大		6.3% (1/16)	
その他		12.5% (2/16)	

表3 自慰/性経験

	下裂群	対照群
[自慰]		
経験あり	100% (21/21)	97.4% (37/38)
初経験年齢 (平均±SD)	13.4 ± 1.4	13.0 ± 1.9
頻度 (回/週) (中央値±SD)	2.5 ± 1.5	2.5 ± 2.2
[性経験]		
経験あり	52.4% (11/21)	55.3% (21/38)
初経験年齢 (平均±SD)	16.6 ± 1.8	17.3 ± 1.3
過去のパートナー数 (中央値±SD)	2.0 ± 2.2	2.5 ± 3.3
現在性パートナー(+)	36.4% (4/11)	35.0% (7/20)

た(表1)。しかし、下裂群では70%以上が短小であると感じ、その全員が不満足としていた(表2)。両群の性的経験をみると、自慰の初経験年齢や頻度に差はみられず、はじめての性経験年齢

や性パートナーの有無に関してもまったく差がみられなかった(表3)。実際の性行為では、射精後勃起能などは対照群と差がみられなかったが、陰茎が小さいということが一貫して性行為・性行動に影響を与えていた。

コメント

男性化外陰形成術には、主として停留精巣に対する精巣固定術と尿道下裂に対する形成術がある。その長期成績に関しては精巣固定術においては妊孕性、尿道下裂においては排尿機能・性機能の獲得に主たるエンドポイントがある。停留精巣は乳児期の組織像や成人に達した時の精液所見より、生後6ヵ月から2歳未満に手術を行うのが現在妥当とされている⁶⁾。また、尿道下裂の形成術も乳幼児に対する麻酔技術の進歩や拡大鏡・マイクロスージャリー技術の導入により1-2歳での手術がルーチンに行われるようになってきた。

排尿機能に関しては、尿流量測定・残尿測定などの手法により客観的評価が行われている。手術術式により成績が異なるが、10-20%で閉塞パターンが示され、アンケートからもわかるように日常生活に支障はないものの長期の機能評価が必要である⁷⁾。従来報告で多かった尿の飛散に関してはアンケート上問題となっておらず、1980年代に行われるようになってきた亀頭外尿道口形成術が結果に反映していると考えられる。高度尿道下裂で多い尿の切れの悪さは、尿道海綿体の支持の形成尿道に尿が残ることによるもので、現在の陰茎皮膚を用いた尿道形成術では限界がある。

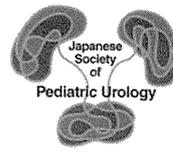
性機能・性行動に関しては、勃起能・性欲・性体験などは対照群と差がみられず、心理学的な面から幼児期手術が性活動に及ぼす影響を小さくすると従来報告を支持する。しかし、尿の切れの悪さと同様のことが射精時に生じ、一定数で問題となっている。最も大きな問題点は、外観上あるいは実際の性交時に陰茎が小さいと感じていることである。外科的治療の範囲を一定程度超えてはいるが、明らかな矮小陰茎合併例では長期予後を見通した内分泌学的治療が模索されるべきである。従来、尿道下裂患児が成人に達した後の内分

泌学的検討は今まで散発的に少数例の報告があるにすぎない⁸⁾⁹⁾。遠位下裂型で20%、近位下裂では停留精巢合併の有無にも関連するが30~50%近くに下垂体-性腺系の異常がみられるとされる。われわれの最近の検討でも同様に、乳幼児期に手術を受けた尿道下裂症例において停留精巢合併例も含め、高率に下垂体-性腺機能の異常がみられる¹⁰⁾。内訳としては、hypergonadotropic /hypogonadotropic hypogonadism, androgen resistance 症候群などが含まれる。これら内分泌学的異常の有無にかかわらず、症例一人ひとりの経過観察は大切であるが、現実には親の転居などフォローを失う要素が多い。手術時の両親に対するインフォーム、思春期前後のコンサルト、学生から成人/社会人への移行期のコンサルトなどを体制化する

ことが理想であるが、泌尿器科単独では無理があり、小児科・内科、精神科・心理士、教師などを巻き込んだ展開が必要である。

文 献

- 1) Joint LWPES/ESPE CAH Group J Clin Endocrinol Metab 87: 4048, 2002
- 2) JM Schober Pediatr Adolesc Gynecol 11: 154, 1998
- 3) Moriya K, et al J Urol 176: 1889, 2006
- 4) Moriya K, et al J Urol 178: 1659, 2007
- 5) Koyanagi T, et al J Urol, 152: 1232, 1994
- 6) Wilkerson ML, et al Horm Res 55: 18, 2001
- 7) 三井貴彦, 他 日小泌会誌 17: 58, 2008
- 8) Gearhart JP, et al J Urol 144: 274, 1990
- 9) Eberle J et al J Urol 150, 1474, 1993
- 10) Moriya K. et al J Urol, 184: 610, 2010



Japanese Journal of
**Pediatric
Urology**

日本小児泌尿器科学会雑誌 Vol.20 No.1 2011 P38~P40 別冊

JAPANESE JOURNAL OF PEDIATRIC UROLOGY

尿道下裂症例の思春期を中心とした
成人患者における下垂体-性腺系

北海道大学医学研究科腎泌尿器外科学講座

橘田 岳也、守屋 仁彦、三井 貴彦、田中 博、菅野由岐子、野々村克也

日本小児泌尿器科学会

Japanese Society of Pediatric Urology

尿道下裂症例の思春期を中心とした成人患者における下垂体-性腺系

北海道大学医学研究科腎泌尿器外科学講座

橋田 岳也、守屋 仁彦、三井 貴彦、田中 博、菅野由岐子、野々村克也

要 旨

【目的】尿道下裂の原因については様々な報告がなされているが、その一つに内分泌学的異常がある。過去の報告において幼少期の内分泌学的異常の報告は散見されるものの、下垂体-性腺系が活性化される思春期にいかなる影響があるのかについての報告はごく僅かである。今回の検討では、尿道下裂の形態と思春期の下垂体-性腺系について検討した。

【対象・方法】当科で手術を行い、15歳以上で評価を行った43例を対象とし、尿道下裂の程度・合併する精巣疾患と、LH・FSH・テストステロン及び精巣容積の関係を検討した。

【結果】43例中14例が遠位型尿道下裂であり、29例が近位型であった。近位型のうち8例に停留精巣の既往歴があった。これらの症例を遠位型(14例)・停留精巣既往のない近位型(21例)、停留精巣既往のある近位型(8例)に分けて検討を行った。遠位型ではhypogonadotropic hypogonadism、低テストステロン血症、低LH血症、hypergonadotropic hypogonadismを各1例に認めた。停留精巣既往のない近位型では低テストステロン血症1例、hypergonadotropic hypogonadism1例、アンドロゲン不応症1例がみられた。停留精巣既往のある近位型ではhypergonadotropic hypogonadism、高LH血症を各2例に認めた。高FSH血症を伴う萎縮精巣(10ml未満)は7例に認められ、遠位型1例、停留精巣既往のない近位型2例、停留精巣既往のある近位型4例であった。

【結論】思春期における内分泌異常は遠位型・近位型ともに存在し、停留精巣の既往ない症例でも認められた。そのうち、停留精巣既往のある近位型尿道下裂群では造精機能障害が疑われる症例の割合が高かった。

キーワード：尿道下裂、停留精巣、下垂体-性腺系

緒 言

尿道下裂は外尿道口の位置異常、陰茎背側の余剰包皮、陰茎の腹側への屈曲(索変形)を特徴とする先天性疾患である。その病因については、未だ不明な点が多いが内分泌学的異常などを含む多因子的なものが考えられている^{1,2)}。

男児の尿道が形成される過程においてアンドロゲンが作用していることが広く知られており、近年では内分泌かく乱物質の影響により尿道下裂の発生頻度が増加している可能性が示唆されている。しかしながら尿道下裂に罹患した患児において、下垂体-性腺系が活性化される思春期の内分泌環境に関する報告はごく僅かである。今回の検討では、尿道下裂の形態と思春期の下垂体-性腺系について検討を行った。

対象・方法

当科で加療した尿道下裂症例のうち15歳以上で内分泌検査を行った43例(15.1歳-22.8歳：平均17.6歳)の検討を行った。これら症例における尿道下裂の程度・合併する精巣疾患をレトロスペクティブに検討した。

下垂体-性腺系については、LH・FSH・テストステロンを測定した(測定方法は、LH、FSHは化学発光免疫測定法(CLIA法)、テストステロンは電気化学発光免疫測定法(ECLIA法)を用いた。基準値はLH：1.7-11.2 mIU/ml、FSH：2.1-18.6 mIU/mlテストステロン：262-960 ng/dl)。さらに、Prader's orchidometerを用いて精巣容積の測定を行い、大きい側の精巣が10ml未満の場合を萎縮ありと定義し検討を行った。

結 果

43例の患者背景は遠位型14例、近位型29例に分けられた。近位型のうち8例で停留精巣に対する手術歴があった。経過観察中に遠位型の1例で精索静脈瘤を、近位型の2例で精索捻転を認め、いずれも停留精巣の既往のない症例で

あった。全例とも外陰はTanner Stage 4-5度であった。

遠位型(14例)、停留精巣既往のない近位型(21例)、停留精巣既往のある近位型(8例)それぞれにおける血中LHとテストステロンの関係の結果は、遠位型ではhypogonadotropic hypogonadism、低テストステロン血症、低LH血症、hypergonadotropic hypogonadismを各1例(計4例；29%)に認めた(図1)。停留精巣既往のない近位型では低テストステロン血症1例、hypergonadotropic hypogonadism1例、アンドロゲン不応症1例(計3例；14%)がみられた(図2)。停留精巣既往のある近位型ではhypergonadotropic hypogonadism、高LH血症を各2例(計4例；50%)に認めた(図3)。

高FSH血症を伴う萎縮精巣は7例に認められた。各群別の内訳は、遠位型1例(7%)、停留精巣既往のない近位型2例(10%)、停留精巣既往のある近位型4例(50%)であった(図

遠位型

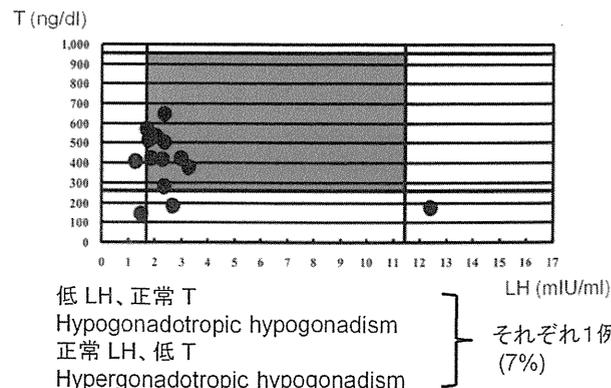
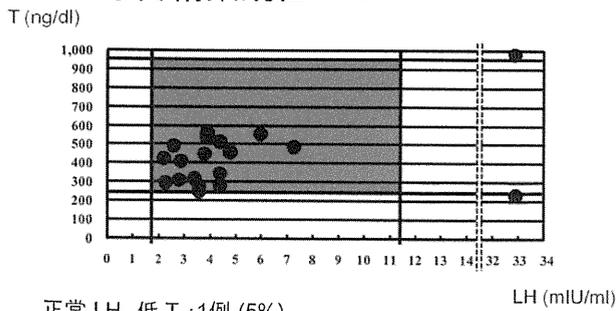


図1：遠位型尿道下裂患者における血中LHとテストステロン(T)の関係。14患者のうち低LH血症、hypogonadotropic hypogonadism、低テストステロン血症、低LH血症、hypergonadotropic hypogonadismを各1例(計4例；29%)に認める。

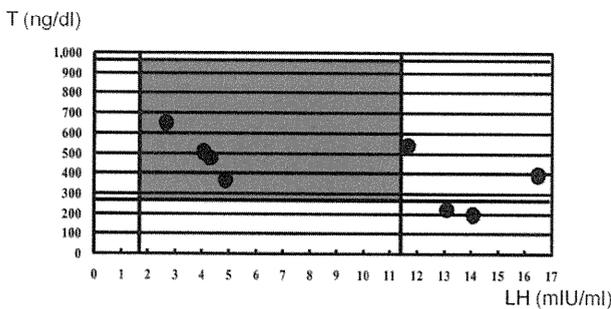
停留精巣既往のない近位型



正常 LH、低 T : 1例 (5%)
 Hypergonadotropic hypogonadism: 1例 (5%)
 Partial androgen insensitivity syndrome: 1例 (5%)

図2: 停留精巣既往歴のない近型尿道下裂患者における血中 LHとテストステロン(T)の関係。21患者のうち、低テストステロン血症1例、hypergonadotropic hypogonadism 1例、アンドロゲン不応症1例(計3例; 14%)に認める。

停留精巣既往のある近位型



Hypergonadotropic hypogonadism: 2例 (25%)
 高 LH、正常 T : 2例 (25%)

図3: 停留精巣既往歴のある近型尿道下裂患者における血中 LHとテストステロン(T)の関係。8例中、hypergonadotropic hypogonadism、高LH血症を各2例(計4例; 50%)に認める。

精巣容量と血清FSHの関係

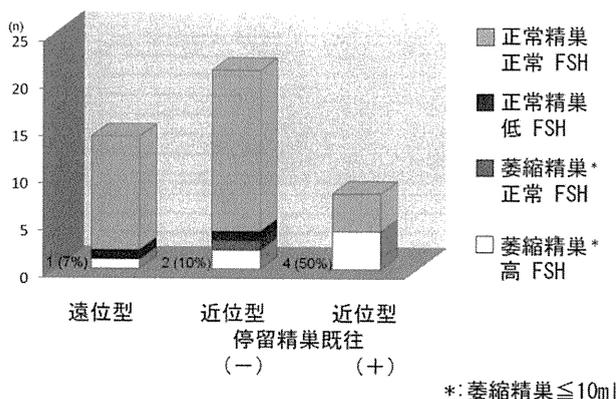


図4: 精巣容量と血清FSHの関係。高FSH血症を伴う萎縮精巣(10ml未満)は7例に認められ、遠位型で1例(7%)、停留精巣既往のない近位型で2例(10%)、停留精巣既往のある近位型で4例(50%)に認めた。

*: 萎縮精巣 ≤ 10ml

4)。

考 察

尿道下裂の発生には様々な要因が関与しているが、その一つに内因性の内分泌異常が知られている。従来から高度の尿道下裂症例や停留精巣・矮小陰茎などを伴う症例の一部には内分泌学的異常を有する症例が存在することが知られていたが、これまで幼少期の内分泌動態に関してはいくつかの報告あるものの³⁾、思春期以降の報告はごく僅かであった⁴⁾⁵⁾。本検討の結果が示すように、尿道下裂症例の一部には思春期においても内分泌学的異常を呈する症例が存在する。その発生頻度は、フォローアップの問題から今回の検討のみでは明らかではないものの、少なくとも近位型・遠位型ともに異常を認める症例が存在することから、術前あるいは術中所見のみで内分泌学的な長期的予後を予想することは困難であると考えられた。

また、現在までに思春期における尿道下裂と造精機能の関係は十分に検討されていない。これまでに不妊症男性患者と精巣のサイズの間には有意な関係があることは示されている⁶⁾⁸⁾。今回の検討では総精巣容量が20ml以下の場合に造精機能障害との関連を認めたという過去の報告に準じて⁹⁾最大精巣容積が10ml以下の場合を萎縮精巣と定義し、さらにはその役割には不明な部分が多い部分があるものの⁹⁾高FSH血症は男性不妊のリスクファクターであることも報告されている¹⁰⁾¹¹⁾ことから、萎縮精巣を伴う高FSH血症症例を造成機能障害の疑われる群と考え、その頻度を検討した。その結果、萎縮精巣を伴う高FSH血症症例は全体の16%にみられ、これは停留精巣歴のある近位型尿道下裂患者の50%にあたる(図4)。症例が少なく統計学的な検討は行っていないが、これは過去の報告における、他の尿路奇形を合併する尿道下裂症例に精子形成不全症例が多く存在することに一致する¹²⁾¹³⁾。しかしながら、停留精巣歴のない35症例のうち3例(9%)にも高FSH血症を認めており、これは過去の報告における正常コントロール群(健常者群)での高FSH血症の発現率2%に比べて高い¹⁴⁾。この結果から、尿道下裂症例に造精機能異常や父性獲得に障害が疑われる症例が存在する可能性が高いことが示唆される。

尿道下裂治療の目的は外観の正常化とともに良好な排尿が行える尿道を形成すること、および将来の性交渉に問題のない陰茎を形成し、最終的に父性を獲得することにある。過去に我々が報告してきた様に¹⁵⁾尿道下裂術後の長期予後はおおむね良好であり、手術の目的は多くの患者で達成されていると考えられる。その反面、幼少期に外科的治療を終了した患児の一部は、思春期以降になって顕在化する問題点を有することも明らかになってきている。その問題点は手術手技に起因する(尿の切れ・射精時のmilkingなど)と考えられるものもあれば、尿道下裂と同じ原因によると考えられるもの(陰茎のサイズや内分泌学的問題)も存在する。尿道下裂は小児泌尿器科領域では比較的頻度の高い疾患であり、幼少期に外科的治療が完了することが多く長期間のフォローは困難な場合も少なくない。しかしながら、治療を行う際には上述のような長期的な問題点を医療者側が理解し、患児の家族が抱える長期的な不安に対して十分な説明を行うとともに、少なくとも思春期までのフォローアップが必要なことを説明すべきである。

本研究において、レトロスペクティブな検討であるために精液検査を行っていない点は今後の検討課題と考えられる。さらに、停留精巣のない近位型の症例の中にアンドロゲン不応症を示唆する症例を確認したが、今回は遺伝子解析等を施行できておらずホルモン検査結果のみからの診断としている。さらに、その他の症例がアンドロゲン不応症でないかの検索も行えていない点は本検討の限界であり、同様に今後の検討課題と考えられた。

近位型のみでなく遠位型において、さらには停留精巣の既往がなくてもホルモン異常となる可能性があることから、尿道下裂症例は長期にわたるフォローが必要であると考えられる。

なお、本論文の内容はJournal of Urology誌にすでに掲載されている。(J Urol.; 184(4 Suppl):1610-4, 2010)

文 献

- 1) Kalfa N, Philibert P, Sultan C: Is hypospadias a genetic, endocrine or environmental disease, or still an unexplained malformation? *Int J Androl*, 32: 187-197, 2009.
- 2) Silver RI: Endocrine abnormalities in boys with hypospadias. *Adv Exp Med Biol*, 545: 45-72, 2004.
- 3) Nonomura K, Fujieda K, Sakakibara N, et al: Pituitary and gonadal function in prepubertal boys with hypospadias. *J Urol*, 132: 595-598, 1984.
- 4) Gearhart JP, Donohoue PA, Brown TR, et al: Endocrine evaluation of adults with mild hypospadias. *J Urol*, 144: 274-277, 1990.
- 5) Eberle J, Uberreiter S, Radmayr C, et al: Posterior hypospadias: long-term followup after reconstructive surgery in the male direction. *J Urol*, 150: 1474-1477, 1993.
- 6) Arai T, Kitahara S, Horiuchi S, et al: Relationship of testicular volume to semen profiles and serum hormone concentrations in infertile Japanese males. *Int J Fertil Womens Med*, 43: 40-47, 1998.
- 7) Bujan L, Mieusset R, Mansat A, et al: Testicular size in infertile men: relationship to semen characteristics and hormonal blood levels. *Br J Urol*, 64: 632-637, 1989.
- 8) Sakamoto H, Ogawa Y, Yoshida H: Relationship between testicular volume and testicular function: comparison of the Prader orchidometric and ultrasonographic measurements in patients with infertility. *Asian J Androl*, 10: 319-324, 2008.
- 9) Tapanainen JS, Aittomaki K, Min J, et al: Men homozygous for an inactivating mutation of the follicle-stimulating hormone (FSH) receptor gene present variable suppression of spermatogenesis and fertility. *Nat Genet*, 15: 205-206, 1997.
- 10) Goulis DG, Tsametis C, Iliadou PK, et al: Serum inhibin B and anti-Mullerian hormone are not superior to follicle-stimulating hormone as predictors of the presence of sperm in testicular fine-needle aspiration in men with azoospermia. *Fertil Steril*, 91: 1279-1284, 2009.
- 11) Bhasin S: Approach to the infertile man. *J Clin Endocrinol Metab*, 92: 1995-2004, 2007.
- 12) Rey RA, Codner E, Iniguez G, et al: Low risk of impaired testicular Sertoli and Leydig cell functions in boys with isolated hypospadias. *J Clin Endocrinol Metab*, 90: 6035-6040, 2005.
- 13) Asklund C, Jensen TK, Main KM, et al: Semen quality, reproductive hormones and fertility of men operated for hypospadias. *Int J Androl*, 33: 80-87, 2010.
- 14) Lee PA, Coughlin MT, Bellinger MF: Inhibin B: comparison with indexes of fertility among formerly cryptorchid and control men. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 2576-2584, 2001.
- 15) Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, et al: Long-term patient reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: norm related study in adolescents. *J Urol*, 178: 1659-1662, 2007.

Mamld1は、マウスライディッヒ腫瘍細胞において、 ステロイド合成酵素遺伝子Cyp17a1の発現調節を介し、 テストステロン産生に関わっている

北海道大学大学院 医学研究科 腎泌尿器外科学分野
中村美智子、野々村克也

(独)国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部
中村美智子、深見 真紀、宮戸 真美、須川 史啓、緒方 勤

要 旨

【背景】MAMLD1は、尿道下裂の責任遺伝子である。これまでの研究から、MAMLD1は胎児性分化臨界期の精巣におけるテストステロン産生に関与し、その変異はテストステロンの産生量低下を介して尿道下裂を引き起こすと考えられている。しかしながら、MAMLD1がどのような機序でテストステロン産生を制御しているかは未解明である。今回われわれは、この機序を解明するため、マウスライディッヒ腫瘍細胞を用いて、Mamld1ノックダウン実験を行った。

【対象と方法】マウスライディッヒ腫瘍細胞(MLTC-1)において、siRNAを用いてMamld1の発現を一過性に抑制し、1)コレステロールからテストステロンへ至る8種類のステロイドホルモン代謝産物濃度、2)内在性コントロール遺伝子β2-microglobulinに対する相対的遺伝子発現量、3)MLTC-1細胞数を測定した。

【結果】Mamld1の発現抑制により、17-ヒドロキシプレグネノン、17-ヒドロキシprogesterone、DHEA、アンドロステンジオン、テストステロンが有意に減少し、Cyp17a1のmRNA発現量が有意に低下した。Mamld1の発現抑制効果は3日目まで続いたが、その間MLTC-1の細胞数はコントロールと比べて変わらなかった。

【結語】Mamld1は、精巣のライディッヒ細胞において、ステロイド合成酵素遺伝子Cyp17a1の発現調節を介し、テストステロン産生に関わっていると考えられる。

キーワード: Mamld1ノックダウン、テストステロン、Cyp17a1

緒 言

尿道下裂は出生男児約250人に1人の割合で発症する性分化疾患(disorder of sex development, DSD)であり、外尿道口の腹側への開口、陰茎の腹側への屈曲、背側の余剰包皮を特徴とする¹⁾。胎児期の陰茎や尿道の形成にはアンドロゲン効果が必須であり、尿道下裂はその効果が低下することにより発症する。アンドロゲン効果の低下には、アンドロゲンの合成や反応に関わる遺伝子の異常といった遺伝的要因や、内分泌かく乱物質、母体への薬物投与などの環境要因が影響する。

MAMLD1 (Mastermind-like domain containing 1)は、ヒト染色体Xq28から単離された尿道下裂の責任遺伝子であり²⁾、現在までにナンセンス変異を含む複数の機能喪失変異が同定されている²⁻⁴⁾。これまでの研究から、マウス相同遺伝子Mamld1が胎児性分化臨界期のライディッヒ細胞とセルトリ細胞で強く発現していること²⁾、small interfering RNA (siRNA)を用いたMamld1の発現抑制により、マウスライディッヒ腫瘍細胞(MLTC-1)のテストステロン産生量が有意に減少する⁵⁾ことが分かっている。さらに、MAMLD1/Mamld1は性ホルモン合成経路に関わる遺伝子群の発現を調節するNR5A1 (SF-1, AD4BP)⁶⁾の推定結合領域である“CCAAGGTCA”配列をプロモーター領域に持っており、NR5A1蛋白によりその転写が活性化されることも報告されている⁵⁾。これらのことから、MAMLD1/Mamld1は、胎児性分化臨界期における精巣でのテストステロン産生に関与し、その異常はテストステロンの産生低下を介して尿道下裂を引き起こすことが示唆される。しかしながら、MAMLD1/Mamld1がテストステロン産生をどのように制御しているかは未解明である。さらに、Mamld1は非古典的Notchシグナルの標的遺伝子であるHes

3の転写活性化能を有しているが⁵⁾、この機能がライディッヒ細胞におけるテストステロン産生と関連があるかも不明である。

そこで今回、Mamld1発現抑制時の、テストステロン産生の制御機序の解明を目的として、MLTC-1におけるさらに詳細なノックダウン実験を行った。

対 象 と 方 法

マウスライディッヒ腫瘍細胞(MLTC-1) (ATCC, CRL-2065™)を継代培養して使用した。MLTC-1は、human chorionic gonadotropin (hCG)への反応性、テストステロン産生能を保持しているcell lineである⁷⁻⁹⁾。培養は、培養液として10% FBSを含むRPMI 1640培地を用いて、37℃、5% CO₂の条件下で行った。

遺伝子発現抑制法: MLTC-1に、Mamld1特異的配列を有する2種類のsiRNA (siRNA1 (sense: GCUUCCAGUUCAGAUGCCATT; anti-sense: UGGCAUCUGAACUGGAGCTT)、siRNA2 (sense: GGAACUAACCAAAAUUC AATT; anti-sense: UUGAAUUUUGGUUAGUUCCTC))、もしくはnegative controlとして非特異的なコントロール配列を持つnon-targeting RNA (4611G) (Life Technologies) (最終濃度20 nM)を、Lipofectamine RNAiMAX (Life Technologies)を用いて導入した。内在性コントロール遺伝子B2m (β2-microglobulin)に対するMamld1の相対的mRNA発現量は、TaqMan real-time PCR法で、ABI PRISM 7000 (Life Technologies)を使って測定し、実験ごとに、RNA干渉(RNAi)の有効性を確認した(Assay No.: Mamld1: Mm01293665_m1; B2m: Mm00437762_m1)。

ステロイドホルモン代謝産物濃度の測定: MLTC-1は、テストステロンの産生能を有しているが、17α-hydroxylaseと

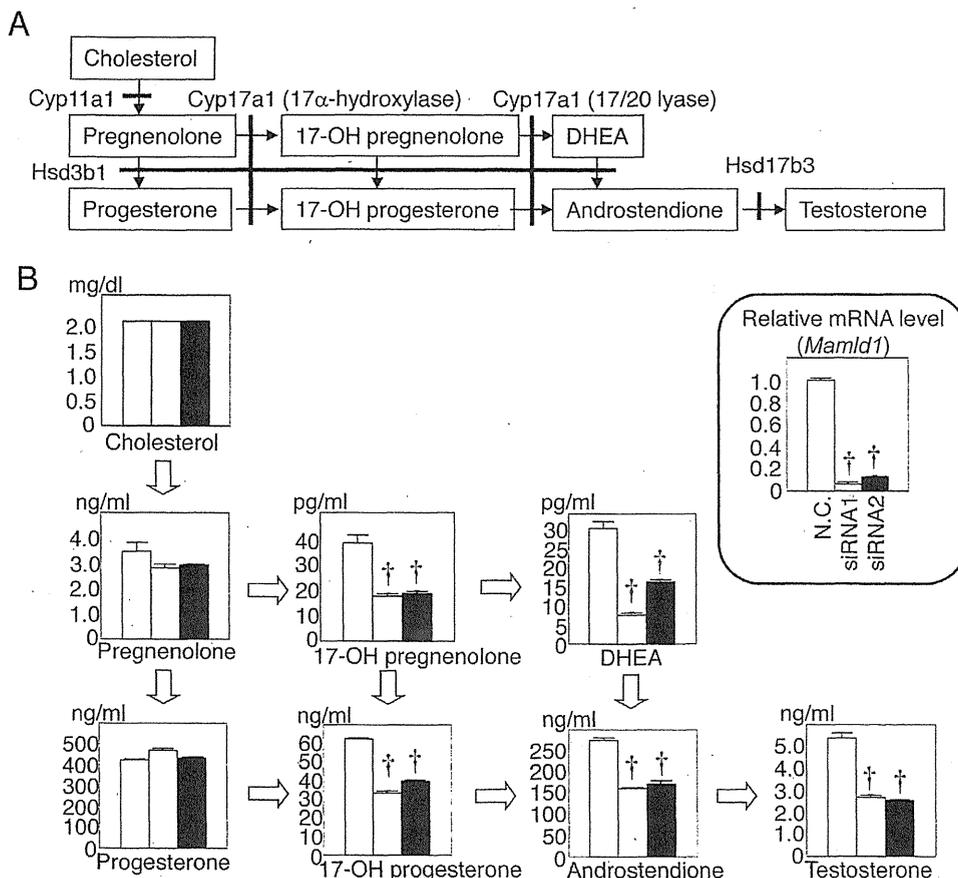


図1:ステロイドホルモン代謝産物

A コレステロールからテストステロンへ至るステロイドホルモン合成経路

B ステロイドホルモン代謝産物濃度とホルモン測定時のMamld1 mRNA発現量(real-time RT-PCR)

□ : negative control, ◻ : siRNA1, ◼ : siRNA2

*: P<0.05; †: P<0.01

Hsd17b3の活性が低い⁷⁾、その量は少ない。また、MLTC-1は、hCGへの反応性を保持している。そこで、siRNAもしくはnon-targeting RNAを導入したMLTC-1を、12穴プレート、培養液1mlで48時間培養(細胞数:1×10⁵ cells/well)した後、hCG(Mochida Pharmaceutical)を、最終濃度50IU/Lとなるように添加した。hCG添加後1時間で培養上清を回収し、テストステロンならびにコレステロールからテストステロン産生へ至る経路の代謝産物濃度を、液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析(LC-MS/MS)法によって測定した(ASKA Pharma Medical)。

遺伝子発現解析: real-time RT-PCRとマイクロアレイを用いて、解析を行った。これらに用いたRNAは、ステロイドホルモン代謝産物濃度を測定した際に、MLTC-1からRNeasy Plus Mini Kit(Qiagen)、TURBO DNA-free Kit(Life Technologies)を用いて抽出、精製した。real-time RT-PCRでは、1μgのRNAをHigh Capacity cDNA Reverse Transcription Kit(Life Technologies)でcDNAに逆転写した後、ABI PRISM 7000(Life Technologies)を使ったTaqman Gene Expression Assayによって、B2mに対する相対的なmRNA発現量を算出した。今回は、ステロイド合成に関わる遺伝子と、ライディッヒ細胞から分泌されるホルモンの1つで、精巣導帯の発達に関わり、機能低下により停留精巣を生じるInsl

3¹⁰⁻¹¹⁾を測定した(Assay No.: Sfl: Mm00446826_m1; Star: Mm00441558_m1; Cyp11a1: Mm00490735_m1; Hsd3b1: Mm01261921_mH; Cyp17a1: Mm00484040_m1; Insl3: Mm01340353_m1)(Life Technologies)。マイクロアレイによる解析には、300ngのRNAをテンプレートにして、RNA Spike-In Kit(one-color, Agilent)、Quick Amp Labeling Kit(one-color Agilent)を用いて、Cyanine-3でCTPを標識したcRNAを合成した。このcRNAをWhole Mouse Genome Oligo Microarray(4×44 K G4122F)(Agilent Technologies)上でハイブリダイゼーションさせ、Agilent Scannerで蛍光シグナルを検出し、GeneSpring GX10(Tomy Digital Biology)を用いて解析した。

細胞増殖実験: Mamld1発現抑制下でのMLTC-1の生細胞数を、CellTiter 96 Aqueous One Solution(Promega)を用いて、比色定量法で測定した。これは、生細胞数と吸光度に正の相関があることを利用した方法である¹²⁻¹³⁾。96穴プレートでsiRNAもしくはnon-targeting RNAを導入した1×10⁴ cell/wellのMLTC-1を培養し、24時間ごとに、プレートリーダー(Molecular Devices)を使って490 nmの吸光度を測定した。

統計解析: グラフは平均値±標準誤差で示した。統計解析はStudent's t-testもしくはMann-Whitney's U-test.で行

い、 $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

ステロイドホルモン代謝産物濃度(図1):

図1Bに、siRNAを用いてMamld1の発現を抑制したMLTC-1ならびにnegative controlの培養上清における、コレステロールからテストステロンへ至る8種類のステロイドホルモン代謝産物(コレステロール、プレグネロン、プロゲステロン、17-ヒドロキシプレグネロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、アンドロステンジオン、テストステロン)濃度を示した。本実験におけるMamld1 mRNA発現量は、siRNA1、siRNA2各々、negative controlの約6% ($P=0.00000060$)、13% ($P=0.00000019$)に減少しており、RNAiが有効に行われたことが確認された。negative controlにおいて、17-ヒドロキシプロゲステロンやアンドロステンジオンは、17-ヒドロキシプレグネロンやDHEAに比べて、その濃度が高く、MLTC-1におけるテストステロンの主たる産生経路は、通常のマウスと同様、プロゲステロンから17-ヒドロキシプロゲステロン、アンドロステンジオンへと進む Δ^4 の経路であると考えられた。そして、Mamld1発現抑制下でも、コレステロール、プレグネロン、プロゲステロン濃度は、negative controlと同等であった。しかし、17-ヒドロキシプレグネロン、17-ヒドロキシプロゲステロン、DHEA、アンドロステンジオン、テストステロンの濃度は、siRNAを用いてMamld1の発現を抑制したMLTC-1で、negative controlに比べて有意に低下していた。(17-ヒドロキシプレグネロン: siRNA1 ($P=0.0031$)、siRNA2 ($P=0.0037$)、17-ヒドロキシプロゲステロン: siRNA1 ($P=0.00071$)、siRNA2 ($P=0.00010$)、DHEA: siRNA1 ($P=0.00051$)、siRNA2 ($P=$

0.0025)、アンドロステンジオン: siRNA1 ($P=0.00029$)、siRNA2 ($P=0.0028$)、テストステロン: siRNA1 ($P=0.0016$)、siRNA2 ($P=0.00065$)。

遺伝子発現解析(図2):

siRNAを用いてMamld1の発現を抑制したMLTC-1では、real-time RT-PCR(図2A)、マイクロアレイ(図2B)の両方で、Cyp17a1の発現量が有意に減少していた(Cyp17a1 mRNA発現量: siRNA1: 56% ($P=0.0012$); siRNA2: 66% ($P=0.00077$), fold change: siRNA1: 0.5328 ($P=0.00027$); siRNA2: 0.721362 ($P=0.026$))。Cyp11a1とHsd3b1の発現量も、siRNA1を用いて発現抑制したMLTC-1では減少が認められたものの、siRNA2を用いた場合には再現性がなかった。また、Nr5a1(Sf1)、Star、Por、Insl3に関しては、negative controlと比較して、特に変化はなかった。

他に、今回の実験では、マイクロアレイ解析で、siRNA1、siRNA2ともに、fold changeが有意差をもって2倍以上の数値をとった遺伝子が47、0.5以下の数値をとった遺伝子が38同定された(data not shown)。その中には、Notchシグナルに関連が認められる遺伝子であるHey1が含まれていたが(fold change: siRNA1 2.14 ($P=0.0015$), siRNA2: 2.59 ($P=0.0022$))、Hes3に変化は認めなかった(fold change: siRNA1 0.92 ($P=0.80$), siRNA2 1.43 ($P=0.35$))。

細胞増殖実験(図3):

本実験におけるMamld1 mRNA発現量は、negative controlに対して、siRNA1、siRNA2それぞれ常に8-14% ($P=0.00000054-0.0041$)、11-15% ($P=0.0000011-0.0047$)であり、抑制効果は72時間の時点でも維持されていた(図3A)。24、

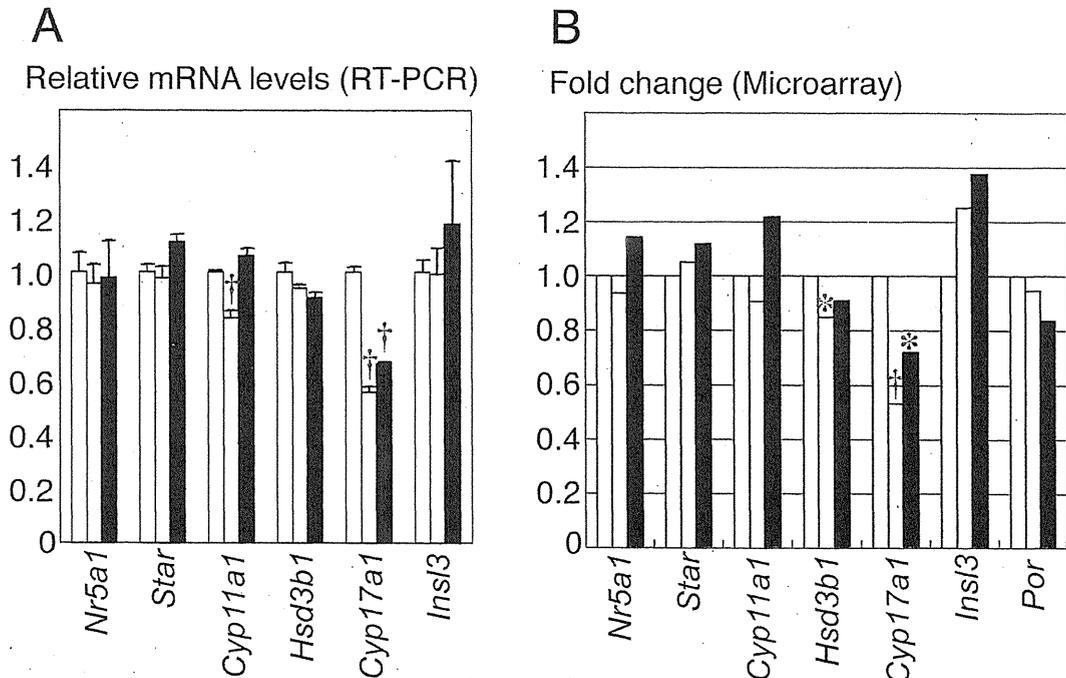


図2: 遺伝子発現解析

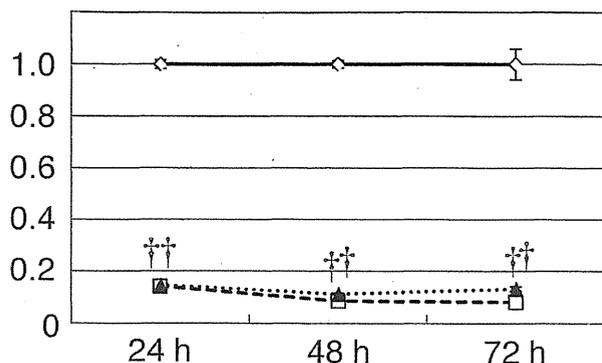
A real-time RT-PCRにおける相対的mRNA発現量

B マイクロアレイにおけるfold change

□ : negative control、◻ : siRNA1、■ : siRNA2

* : $P < 0.05$; † : $P < 0.01$

Relative mRNA expression



Absorbance (490 nm)

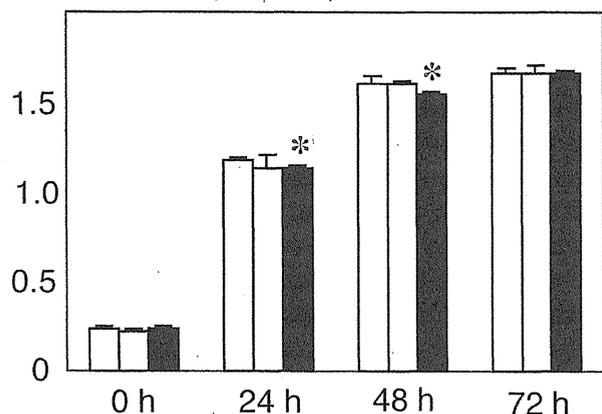


図3:細胞増殖実験

A *Mamld1* mRNA発現量 (real-time RT-PCR)
 B 吸光度 (490 nm)
 □: negative control, ◻: siRNA1, ◼: siRNA2
 *: $P < 0.05$; †: $P < 0.01$

48時間の時点でsiRNA2を用いて発現抑制したMLTC-1の細胞数が有意に減少していたものの($P=0.049$, $P=0.023$), siRNA1での減少は見られず、72時間の時点では、細胞数はsiRNA1, siRNA2とも、negative controlと同等であった(図3B)。

考 察

MLTC-1において、siRNAによる*Mamld1*の発現抑制によって、テストステロン濃度が減少し、*Cyp17a1*の発現量も減少した。このことは、*Mamld1*がテストステロンの産生に影響を及ぼしているというこれまでの報告に合致し、さらに、少なくともMLTC-1においては、*Mamld1*と*Cyp17a1*が相互作用するということを初めて示唆するものである。

*Mamld1*は胎仔のライディッヒ細胞とセルトリ細胞には発現しているが、副腎にはほとんど発現が見られない^{2,14)}。また、*Cyp17a1*の発現はライディッヒ細胞におけるテストステロン産生に必須である¹⁵⁾。これらのことから、*Mamld1*は、ライディッヒ細胞において*Cyp17a1*の発現を主に調節し、男性の性分化に必要な量のテストステロンを産生するのに必要であると考えられる。加えて、*Mamld1*の発現を抑制したMLTC-1では、テストステロン産生に関わる他の遺伝子の発現量や、*Ins13*の発現量に明らかな影響はなかった。よって、*Mamld1*の発現抑

制が、MLTC-1の全般的な機能低下を来して、結果的にテストステロンの分泌低下を招くという可能性は考えられ、*Cyp17a1*に特異的に作用した結果であると考えられる。しかしながら、*Cyp17a1*の発現量が減少したこと、*17a*-hydroxylaseが低下したことを直接的に結び付けるのは難しい。*17a*-hydroxylaseと*17/20 lyase*は、どちらも*Cyp17a1*酵素が利用される¹⁵⁾、*17/20 lyase*活性は、*Mamld1*の発現を抑制しても保持されていた。また、*17a*-hydroxylase欠損症は常染色体劣性の疾患であり、50%の酵素活性の低下時にはステロイド合成にほとんど影響を及ぼさない¹⁵⁾、今回の実験では、*Cyp17a1*に多い時には70%程度の発現量が残っていたにも関わらず、*17*-ヒドロキシprogテストロンと*17*-ヒドロキシpregネロン濃度の有意な減少、すなわち*17a*-hydroxylase活性の低下が起こった。MLTC-1は元来、*17a*-hydroxylase活性は低い、*17/20 lyase*は比較的良好に保持された細胞株である(図1)⁷⁾。今回、このようなMLTC-1自体の特徴的な性質によって、*Mamld1*の発現を抑制した際の*17a*-hydroxylase活性の低下が顕著になったのかもしれない。

非古典的Notchシグナル標的遺伝子である*Hes3*⁵⁾の発現量は、*Mamld1*の発現を抑制しても、明らかな増減は認められなかった。*Mamld1*は*Hes3*の転写活性化能を有しており、*Hes3*は*MAMLD1*変異体におけるin vitroでの転写活性の評価に有効である⁵⁾。加えて、異なる細胞が共存する精巣内では、Notchシグナルが胎児ライディッヒ細胞の分化に関与しているとの報告があり¹⁶⁾、さらに今回、Notchシグナルに関わる遺伝子の一つである*Hey1*¹⁷⁻¹⁹⁾は、*Mamld1*の発現を抑制することで、発現量が上昇した。しかしながら、これまでに、テストステロン産生をはじめとして、*Hes3*と*Hey1*の作用を示唆する報告はない。また、*Hes3*はMLTC-1においては発現が見られる⁵⁾、性分化臨界期におけるマウス胎仔性腺での発現は認められない¹⁶⁾。これらのことから、*Hes3*を介した非古典的Notchシグナルは、*Mamld1*と*Cyp17a1*の作用、ひいてはテストステロン産生に関連がないことが考えられる。その他、マイクロアレイによる解析では、*Mamld1*の発現を抑制することにより、多数の遺伝子の発現量が増減したが、これまでにテストステロン産生に影響を及ぼすことが知られている遺伝子は同定できなかった。したがって、どのように*Mamld1*が*Cyp17a1*の発現を制御し、テストステロン産生に関わっているかを解明することは出来ていない。

細胞増殖実験では、*Mamld1*の発現を抑制しても、MLTC-1の生細胞数の減少ははっきりしなかった。これは図1で見られたテストステロンをはじめとするステロイドホルモン代謝産物濃度の減少が、MLTC-1の細胞数の違いによるものではないことを示唆する。しかしながら、MLTC-1のdoubling timeは35-40時間と言われており⁸⁾、細胞増殖における長期的な影響までは、今回の実験では言及できない。また、MLTC-1は腫瘍細胞株であるため、in vivoでのライディッヒ細胞とは異なる増殖形態をとっていることも考えられる。以上のことから、*MAMLD1*の変異が、出生までに多数回の細胞分裂が起こるライディッヒ細胞にどの程度影響するのか、尿道下裂の表現型にどのような影響を与えるのか、今回の実験では明らかにならなかった。

さらに、MLTC-1は、ライディッヒ細胞であるが、アダルトの腫瘍細胞であることから、今回の実験が、胎仔性分化臨界

期のin vivoの状態を正確に反映しているとはいえない。また、胎仔精巣ではセルトリ細胞でもMamld1が発現しているが^{2,14)}、今回は単一の細胞での増殖能や機能を見ているため、精巣での他の細胞との相互作用や、Notchシグナルとの関連が見いだせていない可能性もある。しかし、これらの問題点はあるにせよ、MLTC-1はテストステロンを産生するというライディッヒ細胞たる特徴を残した細胞株であり、Mamld1が、精巣のライディッヒ細胞において、Cyp17a1の発現調節を介し、テストステロン産生に関わっていることは明らかにできたと考える。また逆に、アダルトの細胞であるMLTC-1で、Mamld1の発現を抑制すると、テストステロン分泌低下を来したことから、MAMLD1変異陽性の尿道下裂症例では、出生後も性腺機能が低下している可能性が考えられるが、まだそのような報告はない。MAMLD1のような精巣に発現し、性腺機能に異常を来す可能性のある遺伝子変異を持った尿道下裂患者のスクリーニングと、尿道下裂修復術後の長期にわたる性腺機能のフォローも、尿道下裂における今後の重要な問題であると考ええる。

以上より、Mamld1は、Hes3に関連する非古典的Notchシグナルを介することなく、主にライディッヒ細胞におけるCyp17a1の発現を調節することにより、男性の性分化に必要な量のテストステロンを産生することが示唆される。そして、胎児期のMAMLD1発現量低下は、Cyp17a1の発現量の低下を生じ、アンドロゲンの産生量を減少させ、尿道下裂の原因となっていることが考えられた。今回の研究はMLTC-1を用いたin vitroの実験であるが、尿道下裂を含む46XY DSDに関連する因子を明らかにするのに有用であると考ええる。

参 考 文 献

- 1) Borer, JH., Retik, AB. : Hypospadias. In Campbell-Walsh Urology, 9th ed., pp3703-3704, Saunders Co., Philadelphia, 2006.
- 2) Fukami, M., Wada, Y., Miyabayashi, K., et al : CXorf6 is a causative gene for hypospadias. Nat. Genet., 38, 1369-1371, 2006.
- 3) Chen, Y., Thai, HT., Lundin, J., et al : Mutational study of the MAMLD1-gene in hypospadias. Eur. J. Med. Genet., 53, 122-126, 2010.
- 4) Kalfa, N., Liu, B., Klein, O., et al : Mutations of CXorf6 are associated with a range of severities of hypospadias. Eur. J. Endocrinol., 159, 453-458, 2008.
- 5) Fukami, M., Wada, Y., Okada, M., et al : Mastermind-like domain-containing 1 (MAMLD1 or CXorf6) transactivates the Hes3 promoter, augments testosterone production, and contains the SF1 target sequence. J. Biol. Chem., 283, 5525-5532, 2008.
- 6) Lin, L., Achermann, JC. : Steroidogenic factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and disorders of testis development. Sex. Dev., 2, 200-209, 2008.
- 7) Panesar, NS., Chan, KW., Ho, CS. : Mouse Leydig tumor cells produce C-19 steroids, including testosterone. Steroids, 68, 245-251, 2003.
- 8) Rebois, RV. : Establishment of gonadotropin-responsive murine leydig tumor cell line. J. Cell Biol., 94, 70-76, 1982.
- 9) Ascoli, M., Puett, D. : Gonadotropin binding and stimulation of steroidogenesis in Leydig tumor cells. Proc. Natl. Acad. Sci. U S A, 75, 99-102, 1978.
- 10) Nef, S., Parada, LF. : Cryptorchidism in mice mutant for Ins13. Nat. Genet., 22, 295-299, 1999.
- 11) Hughes, IA., Acerini, CL. : Factors controlling testis descent. Eur. J. Endocrinol., 159 Suppl 1, 75-82, 2008.
- 12) Berridge, MV., Tan, AS. : Characterization of the cellular reduction of 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT): subcellular localization, substrate dependence, and involvement of mitochondrial electron transport in MTT reduction. Arch. Biochem. Biophys., 303, 474-482, 1993.
- 13) Cory, AH., Owen, TC., Barltrop, JA., et al : Use of an aqueous soluble tetrazolium/formazan assay for cell growth assays in culture. Cancer Commun., 3, 207-212, 1991.
- 14) Ogata, T., Laporte, J., Fukami, M. : MAMLD1 (CXorf6) : a new gene involved in hypospadias. Horm. Res., 71, 245-252, 2009.
- 15) Achermann, JC., Hughes, IA. : Disorders of sex development. In Williams textbook of endocrinology, 11th ed., pp783-848, Saunders Co., Philadelphia, 2008.
- 16) Tang, H., Brennan, J., Karl, J., et al : Notch signaling maintains Leydig progenitor cells in the mouse testis. Development, 135, 3745-3753, 2008.
- 17) Bolos, V., Grego-Bessa, J., de la Pompa, JL. : Notch signaling in development and cancer. Endocr. Rev., 28, 339-363, 2007.
- 18) Katoh, M. : Integrative genomic analyses on HES/HEY family : Notch-independent HES1, HES3 transcription in undifferentiated ES cells, and Notch-dependent HES1, HES5, HEY1, HEY2, HEYL transcription in fetal tissues, adult tissues, or cancer. Int. J. Oncol., 31, 461-466, 2007.
- 19) Kageyama, R., Ohtsuka, T., Kobayashi, T. : The Hes gene family : repressors and oscillators that orchestrate embryogenesis. Development, 134, 1243-1251, 2007.

尿道下裂術後の長期予後

守屋 仁彦 三井 貴彦 田中 博 中村美智子 野々村克也

北海道大学腎泌尿器外科*

要旨：尿道下裂に対して当院で加療を行った患児達の長期予後を、排尿・陰茎外観・性行動・内分泌学的側面などから検討した結果を供覧し、尿道下裂の予後について考察した。排尿症状に関しては、対照群と比べて大差はないものの尿の切れに対する症状のみ差が認められ、特に近位型尿道下裂症例で顕著であった。外観・性行動については尿道下裂症例では陰茎のサイズに不満はあるものの、おおむね対照群と同様の性機能・性的活動を有していた。内分泌的には、停留精巣を合併しない症例では遠位型で29%、近位型で14%に異常を認めたが、停留精巣既往のある症例では50%に異常が認められた。以上のことより、外科的結果については長期的にも満足できるものの陰茎サイズや内分泌異常といった外科的治療以外の問題点が存在することが明らかとなった。

key words 尿道下裂, 思春期, 長期予後

はじめに

尿道下裂は尿道口の位置異常、陰茎背側の余剰包皮、陰茎の腹側への屈曲（索変形）を特徴とする男児の先天性疾患である。治療の目的は、尿道口の位置の矯正により立位排尿を可能とすること、索変形の矯正により思春期以降の性交渉が支障なく行えることとともに外観の改善により患児の心理学的な影響を減じることにある。心理学的検討から近年では1歳前後に手術が行われることが多く、非常に高度な尿道下裂症例を除いては1期的手術による治療が行われている。手術手技の進歩や手術材料の改良により、習熟した術者が行うことにより短期的な治療成績の改善とともにより満足すべき外観が得られるようになってきている。

Long-Term Outcome of Hypospadias Surgery
Kimihiko Moriya, Takahiko Mitsui, Hiroshi Tanaka,
Michiko Nakamura and Katsuya Nonomura
Department of Renal and Genitourinary Surgery, Hokkaido
University

key words : Hypospadias, puberty, long-term outcome

* 札幌市北区北15条西7丁目(011-716-1161)〒060-8638

しかしながら幼少期に尿道形成および索変形の矯正といった外陰の手術を行った患児達の長期的な機能的・心理的予後については、これまで文化的背景の異なる諸外国からわずかな報告があるのみであり、本邦からはほとんど報告がみられていなかった。本稿では当院で加療を行った患児達の長期予後を、排尿・陰茎外観・性行動・内分泌学的側面などから検討した結果を供覧し、外科的治療が終了した尿道下裂児の長期予後についての知見について概説する。

I 排尿症状

排尿に関しては上述の尿流量測定などによる他覚的評価とともに自覚的評価が重要となってくる。われわれは尿道下裂に対して治療を受けた症例のうち18歳以上となった22例と、対照群として尿道下裂のない同世代の38例（ともに平均年齢約21歳）に排尿症状についてのアンケート調査を行った¹⁾。尿線の方向・尿勢・頻尿・排尿姿勢には両者に差はみられなかったものの、尿の切れに関しては尿道下裂群で有意に不良であった（図1）。尿道下裂の程度で分けて検討を行うと、近位型尿道下裂群で排尿後に尿道を squeeze す

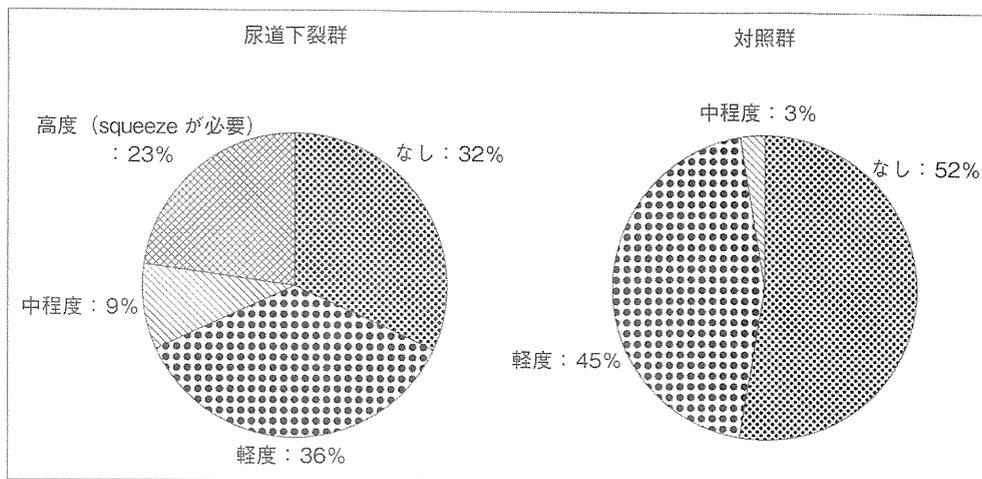


図1 排尿症状の長期予後一尿の切れに関して—
中等度以上の症状を有していたのは尿道下裂群で 22%，対照群で 3%であり，尿道下裂群で有意に不良であった。

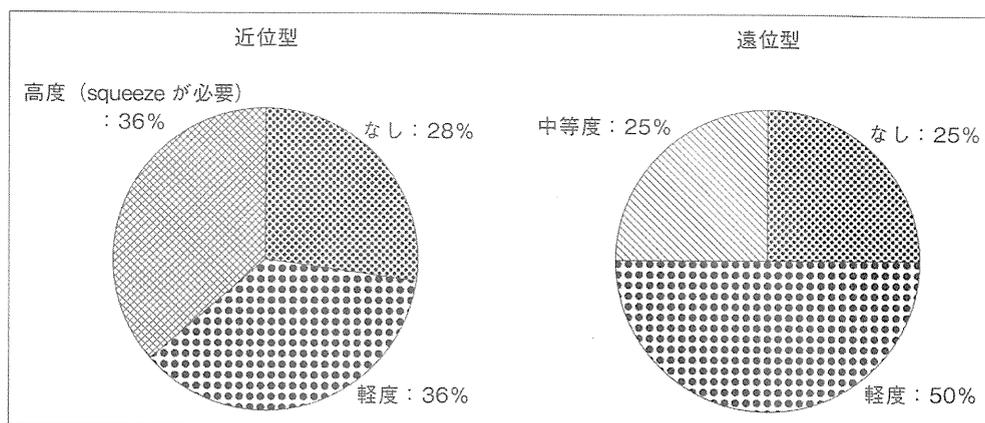


図2 排尿症状の長期予後一尿の切れに関して近位型 vs 遠位型—
排尿後に尿道を squeeze する必要がある症例を認めたのは近位型尿道下裂群のみであった。

る必要がある症例を 36% に認めたのに対して遠位型では squeeze を必要とする症例は認めなかった (図 2)。まとめてみると，尿道下裂症例の長期的排尿症状は同世代と比べて大差はないものの，尿の切れに対する症状のみ差が認められ，特に近位型尿道下裂症例で顕著であった。

過去の報告を見てみると，尿道下裂術後の特徴的な排尿症状は，尿線の飛散 (spraying) と尿の切れの悪いことである。spraying は 33% から 66% にみられると報告されているが²⁾，われわれの検討では下裂群・対照群とも 3/4 は真っ直ぐに飛ぶとしており，左右に偏りがあったとした症例が両群ともに 15% 程度で，spraying はほとんどみられなかった。この結果は 80 年代から 90 年代にかけての手術器具や技術の進歩，特に尿道口を亀頭先端に作成するといった手術手技の進歩によるものであろう^{3, 4)}。一方尿の切れの悪さは以前の

報告と同様に認められた。特に近位型尿道下裂において顕著であることから，原因としては尿道形成術で形成された尿道には本来あるべき尿道海綿体の裏打ちがないために，排尿終末時に尿道内の尿を排出することが困難であるためと考えられる。この点は尿道の欠損を周囲の皮膚を用いて形成するという現在行われている手術手技に共通している問題点と考えられるため，現時点では根本的な解決は困難であろう^{4, 5)}。

II 陰茎外観と性的予後

幼少期に尿道下裂を治療する上で両親が最も気になるのは，思春期における外観および性的な予後であろう。排尿症状と同時にを行った陰茎外観と性的予後におけるアンケート調査の結果⁶⁾について供覧する。質問票では，陰茎の外観・性功能・

表1 陰茎外観における不満

	尿道下裂群 (n=22)	対照群 (n=38)	p=0.809
不満あり	40.9% (9/22)	34.2% (13/38)	
理由			
サイズが小さいこと	9例 (100%)	9例 (69.2%)	
包茎	1例 (11.1%)	6例 (46.2%)	
屈曲	1例 (11.1%)	3例 (23.1%)	
尿道口の位置	1例 (11.1%)		
全体の形	1例 (11.1%)	1例 (7.7%)	
亀頭の形	1例 (11.1%)		
瘻痕		2例 (15.4%)	
色調		1例 (7.7%)	
陰茎体部の発毛		1例 (7.7%)	

複数回答あり

外観に対する不満は下裂群で40.9%、対照群で34.2%と差はなかった。不満の理由は両群とも陰茎のサイズに伴うものが最多であったが、下裂群では不満のある症例全例で陰茎のサイズの不満を訴えていたのに対して、対照群ではサイズが69.2%、包茎が46.2%と不満の内容は様々であった。

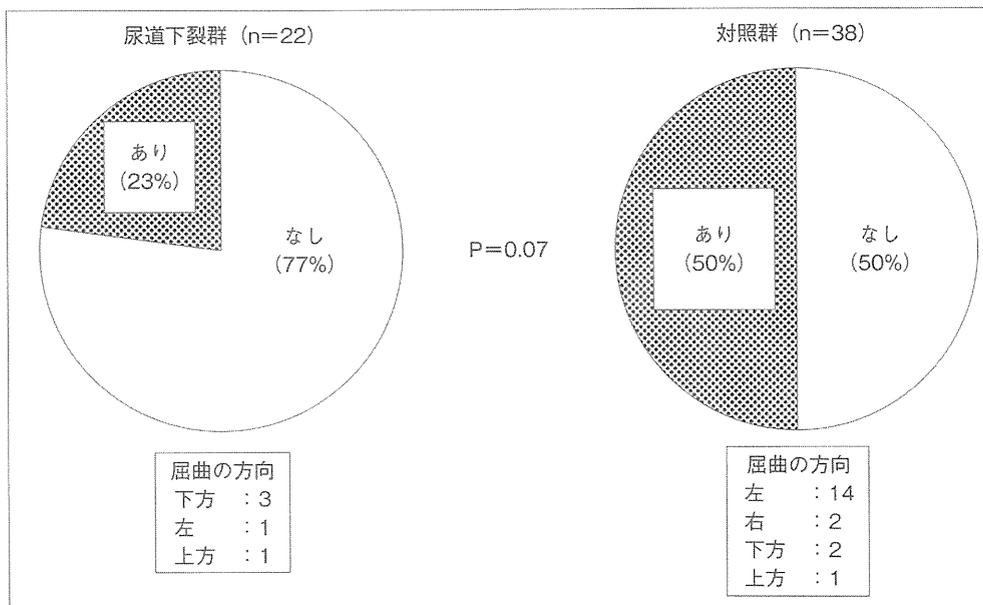


図3 性機能の長期予後：陰茎屈曲の有無とその方向
 勃起時の陰茎の屈曲の頻度は、尿道下裂群・対照群で差はなかったものの、屈曲の方向は下裂群では下方への屈曲が最も多かったのに対し、対照群では左方向であった。

性的活動性について質問を行った。外観に対する不満は下裂群で40.9%・対照群で34.2%と差はなかったものの、不満の内容については下裂群では不満を有する症例全例が陰茎のサイズに不満を訴えていたのに対して、対照群ではサイズが69.2%、包茎が46.2%と不満の内容は様々であった(表1)。機能に関しては、勃起の強さや性欲には差を認めなかった。勃起時の陰茎の屈曲は、両群でその頻度には差はなかったものの、屈曲の方向は下裂群では下方への屈曲が最も多かったのに対し、対照群では左方向であった(図3)。また、勃起時の

問題は下裂群で有意に多くみられ(73% vs 45%)、その主たる理由は下裂群ではサイズ、対照群では屈曲や勃起が持続しないことであった(図4)射精の問題を訴えていたのは下裂群の13.6%で射精時のmilkingやdribblingであった。性交時の問題を訴えていたのはすでに性交渉を経験した症例のうち両群とも15%程度であったが(下裂群18.2%、対照群14.3%)、具体的な問題点は下裂群ではサイズであり、対照群では勃起の持続しないことや性交痛、早漏など様々であった(表2)性行動に関しては、自慰の回数や開始時期、

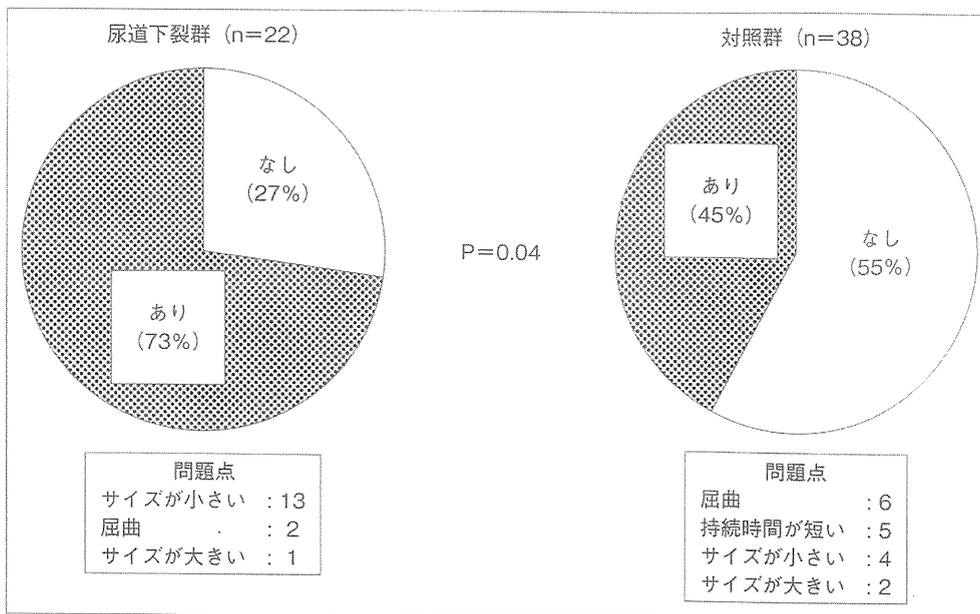


図4 性機能の長期予後：勃起時の問題点
勃起時の問題は尿道下裂群で有意に多くみられ、その主たる理由は下裂群ではサイズ、対照群では屈曲や勃起が持続しないことであった。

表2 射精・性交における問題点

問題点	尿道下裂群	対照群
射精	13.6% (3/22)	0% (0/38)
Milking	2例	
Dribbling	1例	
性交	18.2% (2/11)	14.3% (3/21)
サイズが小さいこと	2例	
勃起が持続しないこと	1例	1例
性交痛		1例
挿入困難		1例
早漏		1例

複数回答あり

射精の問題を訴えていたのは尿道下裂群の13.6%のみで射精時のmilkingやdribblingであった。性交時の問題を訴えていたのは既に性交渉を経験した症例のうち両群とも15%程度であったが(下裂群18.2%、対照群14.3%)、具体的な問題点は下裂群ではサイズであり、対照群では勃起の持続しないことや性交痛、早漏など様々であった。

性交渉の経験率や開始時期、これまでのパートナーの数などに両群間で差はなかった(表3)。また、下裂群を近位型、遠位型に分けてみても性行動に差はみられなかった。

われわれの検討をまとめてみると、尿道下裂に対して加療を受けた症例では陰茎のサイズに不満はあるものの、おおむね対照群と同様の性機能・性的活動を有していた。過去の報告を見てみると比較的低年齢で手術を行った場合、思春期には外観に対する不満、特に陰茎のサイズに対する不満はあるものの、性機能および性的活動性に関しては対照群と遜色ない結果となるとされている。しかしながら、手術時年齢が上昇すると性行為への

躊躇が強くなるという報告があり⁷⁾、平均初回手術時年齢が11.7歳と高年齢の検討では性行動の一部に差があるという報告がなされている⁸⁾。アメリカ小児科学会では心理学的な面を考慮し尿道下裂の手術時期を生後6ヵ月から1歳程度と推奨しており⁹⁾、本邦でも現在では1歳頃に手術を行うことが多い。このような早期に手術が完了すれば、手術自体の性的活動性への影響はきわめて少ないこと想像に難くない。しかし、それが明らかになるにはもう少し時間が必要であろう。さらに、今回の検討では射精時のmilking・dribblingの訴えがみられた。これは、排尿症状における尿の切れの悪さと同様に現在用いられている手術手技の

表3 性的活動性

	尿道下裂群	対照群
自慰		
経験済み	100% (21/21)	97.4% (37/38)
開始時年齢 (平均)	13.4±1.4	13.0±1.9
平均回数/週 (中央値)	2.5±1.5	2.5±2.2
性交		
経験済み	52.4% (11/21)	55.3% (21/38)
開始時年齢 (平均)	16.6±1.8	17.3±1.3
これまでのパートナー数 (中央値)	2.0±2.2	2.5±3.3
現在パートナーあり	36.4% (4/11)	35.0% (7/20)

性的活動性に関しては、自慰の回数や開始時期、性交渉の経験率や開始時期、これまでのパートナーの数などに両群間で差はなかった。

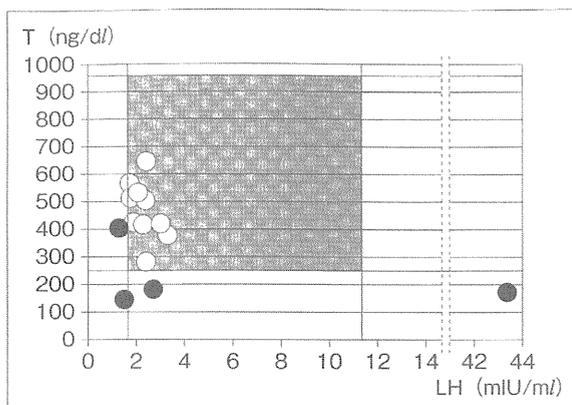


図5 遠位型尿道下裂症例のテストステロン (T) と LH の関係
14 例中 4 例 (●) で異常 (Hypogonadotropic hypogonadism 1 例・hypergonadotropic hypogonadism 1 例・低 LH 血症 1 例・低テストステロン血症 1 例) を認めた。(■: 正常域)

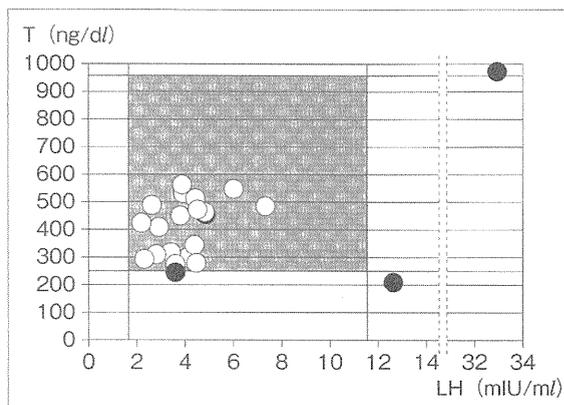


図6 停留精巣のない近位型尿道下裂症例のテストステロン (T) と LH の関係
21 例中 3 例 (●) で異常 (Hypergonadotropic hypogonadism 1 例・低 LH 血症 1 例・高 LH/高テストステロン (partial androgen insensitivity) 1 例) がみられた。

持つ問題点と考えられる^{4, 5)}。

Ⅲ 内分泌学的予後

当科で加療した尿道下裂症例のうち 15 歳以上で内分泌検査を行った症例の検討を行った¹⁰⁾。患者背景は遠位型 14 例、近位型 29 例で近位型の 8 例で停留精巣 (両側 6 例、片側 2 例) を伴っていた。テストステロンと LH の関係を見てみると、遠位型では 4 例 (29%)、停留精巣のない近位型では 3 例 (14%)、停留精巣合併した近位型では 50% で異常を認めた (図 5 ~ 7)。また、造精機能障害のリスクファクターである精巣の委縮 (10ml 未満) を伴う高 FSH 血症は全体で 7 例認められ、その内訳は遠位型では 14 例中 1 例 (7%)、停留精巣を伴わない近位型では 21 例中 2 例 (10%)、停留精巣を合併した近位型では 8 例中 4 例 (50%) であった。尿道下裂の発生には様々な

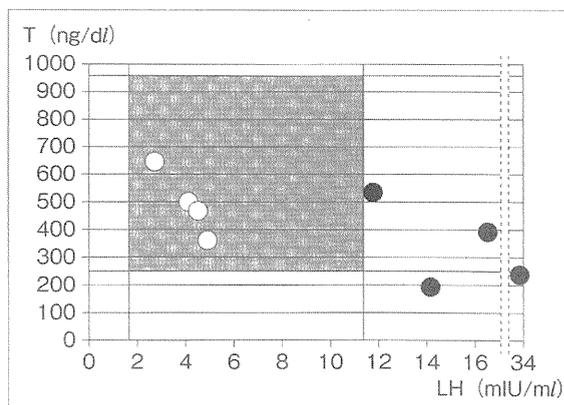


図7 停留精巣を伴う近位型尿道下裂症例のテストステロン (T) と LH の関係
8 例中 4 例 (●) で異常 (Hypergonadotropic hypogonadism 2 例・高 LH 血症 2 例) を認めた。

要因が関与しているが、その一つに内因性の内分泌異常が知られている。従来より高度の尿道下裂症例や停留精巣・矮小陰茎などを伴う症例の一部には内分泌学的異常を有する症例がいることが知

られていたが、これまで幼少期の内分泌動態についての報告はいくつかの報告あるものの¹¹⁾、思春期以降の報告はごく僅かであった^{12, 13)}。本検討の結果が示すように、尿道下裂症例の一部には思春期においても内分泌学的異常を呈する症例が存在する。その発生頻度についてはフォローアップの問題もあり今回の検討のみでは明らかではないものの、少なくとも近位型、遠位型ともに異常を認める症例が存在することから、尿道下裂の程度のみで長期的予後を予想することは困難であると考えられた。その半面、停留精巣を伴う症例については内分泌異常や造精機能・父性獲得に障害が疑われる症例が高頻度に存在すると考えられた。

おわりに

冒頭に述べたように尿道下裂治療の目的は外観の正常化とともに良好な排尿が行える尿道を形成すること、および将来の性交渉に問題のない陰茎を形成することにある。本稿で供覧した様に尿道下裂術後の長期予後はおおむね良好であり、手術の目的は多くの患者で達成されていると考えられる。その反面、幼少期に外科的治療を終了した患児の一部は、思春期以降になって顕在化する問題点を有することも明らかになってきている。その問題点は手術手技に起因する(尿の切れ・射精時のmilkingなど)と考えられるものもあれば、尿道下裂と同じ原因によると考えられるもの(陰茎のサイズや内分泌学的問題)も存在する。尿道下裂は小児泌尿器科領域では比較的頻度の高い疾患であり、幼少期に外科的治療が完了することが多く長期間のフォローは困難な場合も少なくない。しかしながら、治療を行う際には上述のような長期的な問題点を医療者側が理解し、患児の家族が抱える長期的な不安に対して十分な説明を行うとともに、少なくとも思春期までのフォローアップが必要なことを説明すべきである。

文 献

1) Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, et al : Long-term

- patient reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery : norm related study in adolescents. *J Urol* 178: 1659-1662, 2007
- 2) Bracka A : A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg* 42: 251-255, 1989
- 3) Aho MO, Tammela OK and Tammela TL : Aspects of adult satisfaction with the result of surgery for hypospadias performed in childhood. *Eur Urol* 32: 218-222, 1997
- 4) Lam PN, Greenfield SP and Williot P : 2-stage repair in infancy for severe hypospadias with chordee : long-term results after puberty. *J Urol* 174: 1567-1572 : discussion 1572, 2005
- 5) Van der Werff JF, Boeve E, Brusse CA, et al : Urodynamic evaluation of hypospadias repair. *J Urol* 157: 1344-1346, 1997
- 6) Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, et al : Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery : norm related study in adolescence. *J Urol* 176: 1889-1892 : discussion 1892-1893, 2006
- 7) Mureau MA, Slijper FM, Nijman RJ, et al : Psychosexual adjustment of children and adolescents after different types of hypospadias surgery : a norm-related study. *J Urol* 154: 1902-1907, 1995
- 8) Bubanj TB, Perovic SV, Milicevic RM, et al : Sexual behavior and sexual function of adults after hypospadias surgery : a comparative study. *J Urol* 171: 1876-1879, 2004
- 9) American Academy of Pediatrics, Section on Urology Policy Statement. Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anesthesia. *Pediatrics* 97: 590-594, 1996
- 10) Moriya K, Mitsui T, Tanaka H, et al : Long-term outcome of pituitary-gonadal axis and gonadal growth in patients with hypospadias at puberty. *J Urol* 184: 1610-1614, 2010
- 11) Nonomura K, Fujieda K, Sakakibara N, et al : Pituitary and gonadal function in prepubertal boys with hypospadias. *J Urol* 132: 595-598, 1984
- 12) Gearhart JP, Donohoue PA, Brown TR, et al : Endocrine evaluation of adults with mild hypospadias. *J Urol* 144: 274-277, 1990
- 13) Eberle J, Ueberreiter S, Radmayr C, et al : Posterior hypospadias : long-term followup after reconstructive surgery in the male direction. *J Urol* 150: 1474-1477, 1993

泌尿器科 **Urological Nursing** ケア

泌尿器科領域のケア専門誌

2011年夏季増刊（通巻184号）

「見ること・することリストで一目瞭然！
術式別泌尿器科の術前・術後ケア」

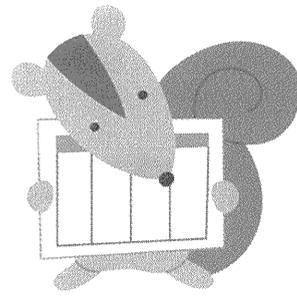
2011年6月1日発行

MC メディカ出版

高位精巣摘除術

● 見ること・することリスト

	医師の処置	ナースが見ること・聞くこと (観察事項)
術前	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態の確認 ● 術前検査データの再確認 ● 手術説明 ● 各種同意書の確認 ● 麻酔科受診の指示 ● 術後指示の確認 	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態の確認 ● 術前データの再確認 ● 現在の症状の確認 ● 病状や手術に対する受け止めの確認 ● 患者と家族の将来についての思いの確認 (挙児希望の有無)
手術当日	<ul style="list-style-type: none"> ● バイタルサイン、全身状態の確認 ● 患者本人の確認 ● 患側の確認 	<ul style="list-style-type: none"> ● バイタルサイン、全身状態の確認 ● 手術搬送時の患者の確認
術直後	<ul style="list-style-type: none"> ● バイタルサイン、全身状態の確認 ● 麻酔レベルおよび覚醒状態の確認 ● 完全覚醒後の経口摂取開始の指示 ● 施行された手術の説明 	<ul style="list-style-type: none"> ● 術中の状況の確認 ● バイタルサイン、全身状態の確認 ● 麻酔レベルおよび覚醒状態の確認 ● ドレイン排液の性状・量の確認 ● 創部の確認 ● 陰嚢の腫脹の有無の確認 ● 創部・陰嚢部痛の有無の確認 ● 手術に対する疑問点の確認
術後 1日目	<ul style="list-style-type: none"> ● バイタルサイン、全身状態の確認 ● ドレイン排液の性状・量の確認 ● 創部の確認 ● 創部・陰嚢の圧迫の解除 ● 採血結果の確認 ● 安静解除の指示 ● 膀胱留置カテーテルの抜去 	<ul style="list-style-type: none"> ● バイタルサイン、全身状態の確認 ● ドレイン排液の性状・量の確認 ● 創部の確認 ● 陰嚢の腫脹の有無の確認 ● 疼痛の確認 ● 血液検査の確認 ● 安静度の確認 ● 経口摂取の状態の確認 ● 膀胱留置カテーテル抜去後の排尿状態の確認
退院まで	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態の確認 ● 創部の確認 ● 次回受診日の確認 ● 退院の指示 	<ul style="list-style-type: none"> ● 全身状態の確認 ● 創部の確認 ● 手術後の思いや不安の確認 ● 今後の治療方針（化学療法の有無）について受け止めの確認



<p>ナースがすること (処置・ケア)</p>	<p>ナースの処置・ケアの 主な必要物品</p>
<ul style="list-style-type: none"> ●精神的支援 ●術前オリエンテーション(手術前後の流れ、安静度、麻酔科指示、入室時間) ●末梢静脈血管の確保 ●消化管処置(坐薬、浣腸の使用) 	<ul style="list-style-type: none"> ●術前オリエンテーション用紙
<ul style="list-style-type: none"> ●消化管処置(坐薬、浣腸の使用) ●絶飲食の確認 ●着替え、身体装着物の取り外し ●弾性ストッキングの装着 ●手術室への搬送と看護師への申し送り ●術前補液の開始 	<ul style="list-style-type: none"> ●手術室看護師への申し送り表
<ul style="list-style-type: none"> ●膀胱留置カテーテル、末梢静脈点滴などの管類の固定 ●ドレーンの状況確認と必要時ガーゼ交換 ●下肢圧迫装置の装着 ●体位変換 ●疼痛・発熱対処 ●抗菌薬投与 ●安静度の説明 ●家族の受け止めと精神的支援 ●経口摂取開始時の観察 ●補液、抗菌薬の投与 	<ul style="list-style-type: none"> ●固定用テープ、ガーゼ、聴診器
<ul style="list-style-type: none"> ●安静解除後行動拡大 ●疼痛・発熱の対処 ●ドレーンの状況確認と必要時ガーゼ交換 	<ul style="list-style-type: none"> ●固定用テープ、ガーゼ、聴診器
<ul style="list-style-type: none"> ●精神的支援 ●退院時指導 ●退院処方調整 ●次回受診日の伝達 	<ul style="list-style-type: none"> ●退院時オリエンテーションの用紙 ●次回受診日、緊急連絡先の用紙