

尿道下裂のリスク要因に関する文献および疫学研究

主任研究者 岸 玲子 北海道大学医学部予防医学講座公衆衛生学分野教授

分担研究者 小柳 知彦 北海道大学医学部外科治療学講座腎泌尿器外科学分野教授

研究協力者 佐田 文宏、笠井 世津子、羽二生 知美（公衆衛生学）

野々村 克也、柿崎 秀宏、村雲 雅志（腎泌尿器外科学）

研究要旨：これまでに報告されている尿道下裂の出生時有病率は 0.5-47/（1万男児出生）と幅があり、1970-80 年代には、各国からその増加が相次いで報告された。その病因として個体要因の他に両親の内分泌かく乱物質暴露などの環境要因に関する疫学研究が多く行われてきており、内分泌かく乱物質との関連が示唆されている。

日本においても、尿道下裂の増加が報告されているが、その病因に関する疫学研究はほとんど行われていない。

そこで、内分泌かく乱物質暴露と尿道下裂の因果関係を明らかにするために疫学調査を計画した。そのために、先行研究の検索を行い、それに基づき、患者本人および両親の内分泌かく乱物質の暴露状況を主たる標的とした調査票を作成した。質問紙調査と実際に患者および両親の生体試料中のこのような化学物質を定量することにより環境要因の評価を行い、同時に代謝に関与する酵素などの遺伝子多型の解析から個体要因の評価を併せて行い、内分泌かく乱物質暴露と尿道下裂の因果関係を明らかにしたい。

また、これとあわせて、北海道における尿道下裂重症度分類別有病率を推定し、今後の研究の材料として供する。

A. 研究目的

尿道下裂のリスク要因を明らかにするため、過去 30 年間に行われた尿道下裂の疫学研究をレビューする。次いで尿道下裂患者の詳細な疫学調査を行い、患者本人および両親の内分泌かく乱物質の暴露状況を把握することと生物学的なマーカーとして両親の末梢血中の内分泌かく乱物質量を測定することにより、環境要因の評価を行う。同時に両親および患者の

内分泌かく乱物質の代謝に関与する酵素などの遺伝子多型から、個体側のリスク要因を評価し、内分泌かく乱物質暴露と尿道下裂の因果関係を明らかにする。

また、これとあわせて、北海道における尿道下裂重症度分類別有病率を推定し、今後の研究の材料として供する。

B. 研究方法

1. 文献研究

尿道下裂の成因に関して、1970 年に遡って MEDLINE 検索を行い、リスク要因をまとめる。

2. 疫学研究

(1) 対象

北海道大学付属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、過去 12 年間に手術を受けた尿道下裂の症例 244 名のうち、北海道内に居住する約 200 名を対象とする。これら症例は、外来診療録と手術を行ったときの入院診療録より、停留精巣を含む合併先天奇形、染色体異常所見、その他の周産期の異常の有無と重症度 I (glandular、亀頭)、II (penile、陰茎)、III (penoscrotal 陰茎-陰囊)、IV (perineal、会陰) および chordee without hypospadias (尿道下裂を伴わない陰茎腹側屈曲) の 5 型分類の情報が得られている。対照は、同病院受診者あるいは同一居住地域住民から選ぶことを検討中である。

(2) 質問紙調査法

患児の妊娠・出産の経過、家族歴、両親の産婦人科・泌尿器科疾患を含む既往歴、環境要因・生活習慣に関する質問紙調査票を患児の保護者宛てに郵送する。調査票は以下の項目から成る。

I. 環境要因：①職業性暴露、②農作業・家庭菜園での作業による農薬への暴露など

II. 生活習慣：①食習慣、②喫煙・飲酒

習慣

III. 母親の病歴：①月経開始時期、生理不順など、②ホルモン製剤の使用を念頭において子宮内膜症、不妊治療、避妊薬の使用、③過去の妊娠の経過（出産、流産の回数、同胞の病歴など）

IV. 母親の妊娠経過、妊娠中の様々な環境要因・生活習慣

V. 父親の病歴：①不妊治療、②尿道下裂、停留精巣の有無など

（倫理面への配慮）

疫学調査におけるインフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行っている。患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮している。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払い、対象者が研究に参加することによって不利益を被ることがないように十分配慮している。

C. 研究結果

1. 文献研究

(1) 尿道下裂の出生時有病率に関する報告（表 1）

尿道下裂の出生時有病率については、多くの研究で報告されており、その値は 0.5-47/（1 万男児出生）と大きな差がある(1-17)。

日本においては、二つの Hospital based survey の報告があり、尿道下裂の出生時有病率は 3-12/（1 万男児出生）である(13, 14)。

Bjerkedal ら(1975)は、ノルウェイにおける尿道下裂を含む泌尿生殖器の奇形の増加を報告し(1)、次いで、Kaellen らによって、スウェーデンにおいても尿道下裂が増加することが示された(2, 3)。その後同様に、英国(5)、ハンガリー(7, 9, 10)、デンマーク(10)、米国(16)でも尿道下裂の増加が報告されているが、一方、スウェーデン(10)、イタリア(10)、スペイン(10)では尿道下裂の増加は認められず、報告は必ずしも一致していない。Paulozzi ら(1999)によると、22 カ国の尿道下裂のデータを蓄積した the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS)では、1970 年代、1980 年代の米国、スカンジナビア、日本で尿道下裂の報告が増加しているが、1985 年からは横ばいであり、国内総生産 (GDP) の低い国々では増加が認められない(17)。

Imaizumi らは、日本においては、1948 年から 1969 年に比べ、1970 年から 1990 年では、有病率が 9.7 倍に増加したと報告している(13)。

尿道下裂が増加していることの原因については、いくつかの仮説が立てられている。ひとつはエストロゲン作用のある化学物質暴露による影響であるとするもので、精子数減少、精巣腫瘍増加、停留精巣の増加も、同様にエストロゲン作用のある化学物質の暴露で説明しようと試みている (17)。それ以外は、診断基準や

登録システムの変化、尿道下裂が増加しているという認識の広まりなどによるものである(16, 17)。古くは見逃されていた外尿道口のわずかな中枢側への変位が、尿道下裂と診断されるようになり、これが全体の有病率を押し上げているという指摘もある(17)。その根拠として、Paulozzi は、フィンランドにおける尿道下裂の増加は、軽症あるいは中程度の症例に限られていたこと、米国カリフォルニアとイタリアのデータにおいても重症例の増加が認められなかったことをあげている (17)。一方、米国においては、軽症例も増加していないとする報告も出されている(16)。1980 年代の尿道下裂の増加を叙述した文献が 1985 年以後出版されるようになり、1985 年以後の有病率に影響があったことも考えられる(17)。また、思い出しバイアスやインタビューによるバイアス (21) も指摘されている。

(2) 尿道下裂の環境要因に関する報告 (表 2)

環境要因の面から尿道下裂の病因を明らかにしようという試みが多数おこなわれてきた(3, 4, 8, 11, 12, 18-31)。

環境要因として、尿道下裂との関連が示唆されているものには、妊娠中のホルモン製剤使用(8)とくに受胎期頃のホルモン剤(21)、妊娠初期の抗生物質(21)の服用、母親の農薬の暴露(21, 22, 24)、父親の農薬の暴露(24)、母親の住まいの廃

棄物埋立地からの距離(23)、母親の農作業(24)、ホテルの従業員(25)、喫煙していないこと(12, 30)、薬物依存ではないこと(12)などである。

逆に環境要因として、有意な関連が認められなかったものには、経口避妊薬(8, 12, 21)、受胎期の経膈避妊薬(19)、妊娠初期の抗生物質(21)の服用、妊娠中のインフルエンザ感染(12)、母親の高血圧(12)、母親のてんかん(12)、母親の糖尿病(12, 25)、農薬のトラクターでの撒布(22)、母親の医療・保健に関わる職業、教師、秘書、店員、工場労働者、保育・介護職、清掃員などの職業(25)、父親の農作業(24)、アルコール依存(12)、放射線への暴露(8)、毒物への暴露(8)、季節性変動(8, 26)などである。

このように、現時点では、研究によって結果は一致せず、因果関係はいまだ明らかでないが、特に受胎期から第1三半期のホルモン製剤の服用や、農薬暴露など環境からの内分泌かく乱物質との関連が示唆されている。

(3) 尿道下裂と妊娠経過や家族歴との関連に関する報告(表3)

尿道下裂患児の妊娠経過や家族歴などとの関連に関しても多くの報告がある。その中で、有意な関連が示唆されているものには、父親の尿道下裂(4)、兄の尿道下裂(4, 31)、停留精巣合併(3)、その他の先天奇形の合併(先天性心疾患、口唇

裂・口蓋裂、鎖肛、神経管異常、性器の奇形、そけい部の異常など)(3, 6, 30)、双生児(30, 31)、母親の早期月経の開始(8)、体外受精による妊娠(27)、妊娠中の発熱がないこと(12)、切迫流産(8, 28)、早期産(8)、流早産・死産の既往(31)、低出生時体重(8, 29-31)、頭囲(12)、微弱陣痛(25)、弛緩性出血のないこと(25)、帝王切開(25)、誘発分娩(25)、胎盤重量(12)、初産(11, 30, 31)、出産回数(11)、19歳以下の出産(30)、他の先天奇形合併、子宮内発育遅延、重症の子癇(30)、37週以下あるいは42週以上の在胎(31)などがあげられている。

一方、有意な関連が認められなかったものとしては、尿道下裂以外の先天奇形の合併(8)、他先天奇形の家族歴(4)、母親の先天奇形(4)、同族結婚(8)、妊娠するまでの期間が長いこと(30)、母親の身長(30)、両親の年齢(8, 12)、母親の早期月経開始(12)、月経周期(4, 8)、低いアプガー・スコア(30)、胎児仮死(25)、切迫流産(12, 25)、常位胎盤早期剥離(25)、前置胎盤(25)、胎盤残留(25)、前期破水(25)、流早産・死産の既往(4, 8)、低出生時体重(12)、出生時低身長(12)、吸引分娩(25)、羊水過少症(12)、高齢初産(12)、出産回数が多いこと(8, 31)、在胎週数(30)などがある。

このように、研究によって結果が大きく食い違うものが多いが、概ね低出生体重児・子宮内胎児発育遅延、双生児、家

族歴のうち父・兄の尿道下裂が尿道下裂発症と関連がみられ、両親の年齢との関連はみられない。経産回数、流早産の既往に関しては、結果は一致しない。

(4) 尿道下裂の個体要因に関する報告 (表4)

尿道下裂の他に先天奇形を合併しない軽症の尿道下裂症例に関しては、家系調査などによって、常染色体優性遺伝あるいは多因子疾患であることが推測されてきた。

一方、尿路性器以外に先天奇形を合併する場合は、先天性多発奇形症候群をはじめとして種々の病因が報告されている。Drash 症候群、Wilms 腫瘍、アンドロゲン受容体遺伝子変異によるアンドロゲン不応症、真性半陰陽、染色体異常、抗ミューラーホルモン欠損、性腺形成不全、点突然変異による部分的 5α -リダクターゼ欠損、XX-male 症候群などが報告されている(32-35)。これらの多くは重症型尿道下裂である。

今後、病因の追求には、遺伝子・酵素レベルでの詳細な解析が必要である。

2. 疫学研究

診療録からデータを採取したものから随時質問紙調査票を郵送している。現時点では 104 例の症例に質問票を送り、59 例から回答が得られた(回収率 58%)。住所不明などで返送されてきたものが 5

通あった。質問票の回答が欠如あるいは不明瞭な場合は、随時電話などによりデータを補完している。今後、残り 100 例弱の症例にも質問票を郵送すると同時に対照群にも調査を行う予定である。

D. 考察

近年、先進諸国を中心に、尿道下裂の出生時有病率の増加傾向が報告されている。これら諸国において毎年製造され、環境中に流出する化学物質の量はおびただしい。米国環境保護局(EPA)によると、米国では現在すでに数万種の化学物質が使われているうえに毎年約 1 千種の化学物質が新たに製造されているという。しかも約 12,800 種の化学物質は毎年百万ポンド(約 450 t) 以上も製造され、そのうち約 50 種は毎年十億ポンド(約 450,000 t) 以上に達している。このような状況は、我が国においても変わらない。環境中に流出したおびただしい種類の化学物質のヒトに及ぼす影響を完全に把握するのは至難の業といえる。

これまでに環境要因の面から尿道下裂の病因を明らかにしようという試みから、多少の手掛かりは得られている。母親の妊娠中のホルモン製剤使用、両親の農薬の暴露、居住地の廃棄物埋立地からの距離などに疾病との関連がみられ、胎児期に母親を介して内服薬、農薬あるいは食事などにより環境からの内分泌かく乱物質の暴露を受け、器官形成期に何らかの

影響を受けることが示唆されている。

今回の研究では、尿道下裂という尿路生殖器系の先天異常に的を絞り、職業性暴露などの環境要因、喫煙・飲酒や食事などの生活習慣、両親の病歴・服薬歴、母親の妊娠経過などの面から、リスク評価を行い、疾病と関連の深い環境要因をできる限り絞り込んでいる。今後、質問紙調査から得られた情報を基に、疾病と関係の深い化学物質を選定し、患者および母親の生体試料中の濃度を測定することや個体要因を検索することなどにより、さらに詳細な検討が必要と考えられる。

E. 結論

これまでに報告されている尿道下裂の出生時有病率は 0.5-47/（1 万男児出生）と幅があり、1970-80 年代には、各国からその増加が相次いで報告され、その病因として内分泌かく乱物質との関連が示唆されている。

内分泌かく乱物質暴露と尿道下裂の因果関係を明らかにするために、患児の両親を対象に、妊娠・出産の経過、家族歴、両親の既往歴、職業歴、生活習慣などに関する質問紙調査を行った。今後、生体試料中の内分泌かく乱物質を定量することや個体要因を検索することにより、さらに詳細な検討が必要と考えられる。

F. 研究発表

学会発表

笠井世津子、羽二生知美、佐田 文宏、岸 玲子、小柳 知彦、野々村克也、柿崎 秀宏、村雲 雅志：尿道下裂のリスク要因に関する疫学研究. 第 11 回日本疫学会学術総会発表予定.

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

参考文献

- 1 Bjerkedal T, et al. Surveillance of congenital malformations and other condition of the newborn. *Int J Epidemiol* 1975; 4: 31-36.
- 2 Kaellen B, et al. Dealing with suspicious of malformation frequency increase. Experiments with the Swedish Register fo Congenital Malformations. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979; 275: 66-74.
- 3 Kaellen B, et al. An epidemiological study of hypospadias in Sweden. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982; 293: 3-21.
- 4 Angerpointner TA. Hypospadias--genetics, epidemiology and other possible aetiological influences. *Z Kinderchir* 1984; 39: 112-118.
- 5 Matlai P, et al. Trends in congenital malformations of external genitalia. *Lancet* 1985; 1: 108-.
- 6 Leung TJ. Hypospadias in British Columbia *Am J Med Genet* 1985; 21: 39-50.
- 7 Czeizel A. Increasing trends in congenital malformation s of male external genitalia. *Lancet* 1985; 1: 462-463.
- 8 Calzolari E, et al. Aetiological factors in hypospadias *J Med Genet* 1986; 23: 333-337.
- 9 Czeizel A, et al. Increased birth prevalence of isolated hypospadias in Hungary. *Acta paediatrica Hungarica* 1986; 27: 329-337.
- 10 Kaellen B, et al. A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1986; 324: 1-52.
- 11 Swerdlow AJ. The value of England and Wales congenital malformation notification scheme data for epidemiology: male genital tract malformations. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 8-13.
- 12 Stroll CS, et al. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet* 1990; 27: 559-563.
- 13 Imaizumi Y, et al. The prevalence at birth of congenital malformations at a maternity. *人類遺伝学雑誌* 1991; 36: 275-287.
- 14 加藤 恭子, 吉村 公一. 先天異常のモニタリングおよび対策に関する研究 東京都立病産院の先天異常発生状況 厚生省心身障害研究「地域・過程環境の小児に対する影響等に関する研究」平成2年度報告書 1991; : 27-32.
- 15 WHO. Congenital Malformations Worldwide: a reporg from the international Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems 1991; : 113-118.
- 16 Paulozzi LJ, et al. Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 1997; 100: 831-834.
- 17 Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 297-302.
- 18 Shapiro S, et al. Birth defects and vaginal spermicides. *JAMA* 1982; 247: 2381-2384.
- 19 Louik C, et al. Maternal exposure to spermicide in relation to certain birth defects. *N Engl J Med* 1987; 317: 474-478.
- 20 Pardthaisong T, et al. Steroid contraceptive use and pregnancy outcome. *Teratology* 1988; 38: 51-58.
- 21 Kaellen B, et al. An international case-control study on hypospadias. The problem with variability and the beauty of diversity. *Eur J Epidemiol* 1992; 8: 256-263.
- 22 Kristensen P, et al. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997; 8: 537-544.
- 23 Dolk H, et al. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZACON studv. *Lancet* 1998; 352: 423-427.
- 24 Garcia AM, et al. Parental agricultural work and selected congenital malformations. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 64-74.
- 25 Kaellen B. Case-control study of hypospadias, based on registry information. *Teratology* 1988; 38: 45-50.
- 26 Castilla EE, et al. Monthly and seasonal variations in the frequency of congenital anomalies. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 399-404.
- 27 Macnab AJ and Zouves C. Hypospadias after assisted reproduction incorporating in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* 1991; 56: 918-922.
- 28 Zhang J, et al. Birth defects in relation to threatened abortion. *Epidemiology* 1994; 5: 341-344.

- 29 Fredell L, et al. Hypospadias is related to birth weight in discordant monozygotic twins. *J Urol* 1998; 160: 2187-2199.
- 30 Akre O, et al. Risk factor patterns for cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology* 1999; 10: 364-369.
- 31 Weidner IS, et al. Risk factors for cryptorchidism and hypospadias *J Urol* 1999; 161: 1606-1609.
- 32 Batch JA, et al. Mutations of the androgen receptor gene identified in perineal hypospadias. *J Med Genet* 1993; 30: 198-201.
- 33 Hiort O, et al. Molecular characterization of the androgen receptor gene in boys with hypospadias. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 317-120.
- 34 Albers N, et al. Etiologic classification of severe hypospadias: Implications for prognosis and management. *J Pediatr* 1997; 131: 386-77.
- 35 Nordenskjold A. Screening for mutations in candidate genes for hypospadias. *Uro Res* 1999; 27: 49-64.