

先天性外陰奇形（尿道下裂）の内分泌環境に関する症例対照研究

分担研究者 小柳知彦 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科学教授
研究協力者 野々村克也、柿崎秀宏、村雲雅志

研究要旨

当科で経験した尿道下裂 61 例につき臨床統計的ならびに内分泌学的検討を加えた。尿道下裂の程度分類は、glandular type 22 例(36.1%)、penile type 18 例(29.5%)、penoscrotal type 10 例(16.4%)、perineal type 3 例(4.9%)、chordee without hypospadias 8 例(13.1%)であった。未熟児あるいは低体重出生児(2,500 グラム以下)として出生した症例が 28.1%を占めたが、その後の身体的発育には健常児と有意差を認めなかった。合併異常は 61 例中 36 例(59%)にみられ、そのうち停留精巣をはじめとした陰嚢内容の異常が 47.2%と最多であった。また、妊娠中にプロゲステロン投与を受けたものが 59 例中 18 例(30.5%)にみられた。

31 例の尿道下裂患児に対し、LH-RH 試験、hCG 負荷試験を行い、18 例の同年代の健常男児と比較検討した。尿道下裂例では健常児に比してゴナドトロピンは LH-RH に対し過剰反応を示し、hCG 刺激に対してテストステロンは低反応を示した。尿道下裂の程度が高いものほどこの傾向は顕著であった。以上の結果から、尿道下裂症例では思春期前の段階からすでに何らかの程度の精巣機能障害、特にライディヒ細胞の機能障害が存在することが判明した。

A. 研究目的

尿道下裂は男子外性器異常のひとつとして高頻度に見られる疾患である。しかしその成因についてはいまだ不明な点が多い。発生学的な考察より、いわゆる multifactorial な要

因による異常のひとつとみなす説、男子性分化異常のひとつとする説、また最近では内分泌かく乱物質による発生説など、その成因に関し諸説が存在する。尿道下裂の成因を明らかにしていくため、その背景となるべき諸因

子についての疫学および臨床統計学的検討に加えて、男子性腺機能についての内分泌学的検討を行うことは極めて意義あるものと考えられる。

B. 研究方法

当科にて尿道形成術を受けた尿道下裂症例 61 例を対象とし、以下の項目につき検討した。

- (1) 尿道下裂の程度
- (2) 生下時体重と手術時までの身体的発育
- (3) 尿路性器合併異常
- (4) 家族歴
- (5) 妊娠中の薬剤投与の有無
- (6) 下垂体-精巣機能に関する内分泌学的検査

尿道下裂の程度は、便宜上、外尿道口的位置をもって判定し、Glandular type, Penile type, Penoscrotal type, Perineal type, Chordee without hypospadias の 5 型に分類した。

内分泌学的検査は 1~6 歳の 31 例の尿道下裂症例に LH-RH 試験、hCG 負荷試験を行い、尿道下裂を認めない同年代の 18 例の健常男児と比較した。

LH-RH 試験は合成 luteinizing hormone-releasing hormone(LH-RH) 2 μ g/kg を静注し、その前値、15 分、30 分、60 分、90 分、120 分後の血中 luteinizing hormone(LH), follicle stimulating hormone (FSH) 値の変動を検討した。hCG 試験は、ヒト胎盤絨毛上皮性ゴナドトロピン(hCG) 4,000 IU/m²を 3 日間連続筋注し、血中テストステロン値の変動につき検討した。

(倫理面への配慮)

本研究における検討項目のうち、生下時体重、尿道下裂の程度分類、尿路性器合併症の有無、妊娠中の経過については、尿道下裂に対する手術的治療の方針決定のために必要な臨床情報であることを良く説明し、両親の了解を得てから、詳細な問診と理学所見の検討、尿路画像診断を行った。また内分泌学的検査に関しては、尿道形成術施行のために必須な検査ではないこと、尿道下裂における内分泌環境を調査するための医学的研究であること、研究への参加は保護者である両親の自由意志によるものであること、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も受けないこと、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検査を施行した。一方、対照例としての健常男児については、本研究の医学的目的、研究への参加は保護者である両親の自由意志によるものであること、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も受けないこと、入院の理由となった泌尿器科的疾患の精査・加療が最優先され、それらに影響しないように内分泌学的検査が行われること、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検査を施行した。

C. 研究成果

1. 尿道下裂の程度

いわゆる遠位尿道下裂と分類される glandular type, penile type がそれぞれ 22 例(36.1%)、18 例(29.5%)と 6 割以上を占めた。一方、いわゆる近位尿道下裂とされる penoscrotal type, perineal type はそれぞれ 10 例(16.4%)、3 例(4.9%)であり、高度の尿道下裂例は少なかった。chordee without

hypospadias は 8 例(13.1%)であった。

2. 生下時体重と手術時までの身体的発育

検討可能であった 59 例の生下時体重は、1,200～3,900 グラムと幅広い分布がみられ、平均は 2,846 グラムであった。未熟児および 2,500 グラム以下の低体重出生児 (SFD: small for data) は計 16 例 (27.1%) であった。手術時の身長・体重を Growth chart により比較すると、相当年齢平均 - 2 S.D. 以下は、体重で 1 例のみで、身長、体重とも他の小児と比較し有意差を認めなかった。

3. 尿路性器合併症

合併異常を有する症例は 61 例中 36 例 (59%)を占めた。その内訳を表 1 に示す。

表 1 尿路性器合併症の内訳

上部尿路異常	4 例 (11.1%)
下部尿路異常	13 例 (36.1%)
陰嚢内容の異常	17 例 (47.2%)
外陰異常 (尿道下裂以外)	12 例 (33.3%)

上部尿路の異常は、L 字腎 1 例、腎回転異常 1 例、不完全重複腎盂尿管 1 例、膀胱尿管逆流症 1 例の計 4 例であった。

下部尿路の異常としては、いわゆる男性膣が 11 例で認められ、また外尿道口狭窄を 2 例で認めた。

陰嚢内容の異常は、停留精巣 10 例、無精巣症 1 例、精巣形成不全 1 例、陰嚢水腫または精索水腫 5 例の計 17 例とほぼ半数を占めた。

尿道下裂、索変形以外の外陰異常として、陰茎前位陰嚢 9 例、矮小陰茎 2 例、陰茎捻

転 1 例 (計 12 例) が認められた。

4. 家族歴

父親、兄弟のみを対象とした調査で、61 例中 4 例(6.6%)に尿道下裂の家族歴を認め、そのうち兄弟に尿道下裂を認めたのは 3 例であった。

5. 妊娠中の薬剤投与の有無

母親が流産防止目的にホルモン製剤 (主としてプロゲステロン製剤と考えられる) を投与されたものは、検討しえた 59 例中 18 例 (30.5%)に認められた。このうち、胎児尿道が完成すると考えられている妊娠 3 ヶ月以内に投与を受けた例は 9 例であった。ホルモン製剤が投与された 16 例の尿道下裂の程度を検討すると、高度な perineal type はなく、 penoscrotal type が 3 例で、この 3 例ではすべて妊娠 3 ヶ月以内に投与されていた。 glandular type, penile type は計 13 例で、このうち妊娠 3 ヶ月以内の投与は 6 例に認められた。 chordee without hypospadias では 6 例中 2 例でプロゲステロン投与の既往があり、この 2 例では妊娠 4 ヶ月以降の投与であった。

6. 下垂体-精巣機能に関する内分泌学的検査

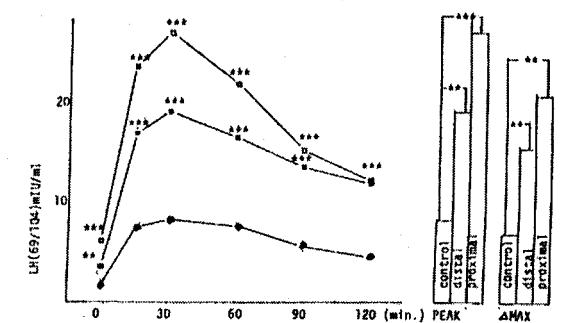
1) LH-RH 試験における LH 値の検討
健常男児と比較すると、遠位尿道下裂群、近位尿道下裂群とも基礎値、および負荷後 15 分、30 分、60 分、90 分、120 分値、peak 値と基礎値との差 (以後、 Δ max) のすべてにおいて有意に過剰反応を示した (図 1)。

近位尿道下裂群では遠位尿道下裂群に比し、基礎値は有意に高値を示したが、LH-RH

負荷後の各時間の反応値、peak 値、 $\Delta\max$ に両者間で有意差を認めなかった (図 1)。

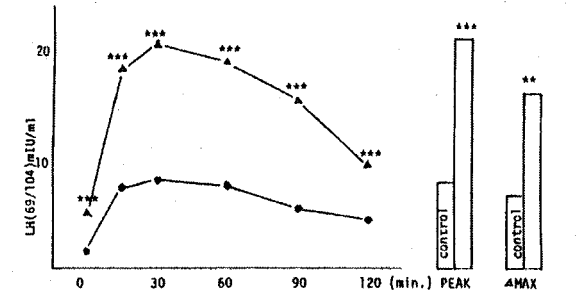
また、プロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群も健常男児に比較して、基礎値、反応値とも有意に高値を示した (図 2)。しかしプロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群と他の尿道下裂群との間には有意差を認めなかった。

図 1



●—● 健常男児の平均、■—■ 遠位尿道下裂例の平均、□—□ 近位尿道下裂例の平均
★★ $p < 0.01$ (対 健常男児)
★★★ $p < 0.005$ (対 健常男児)

図 2



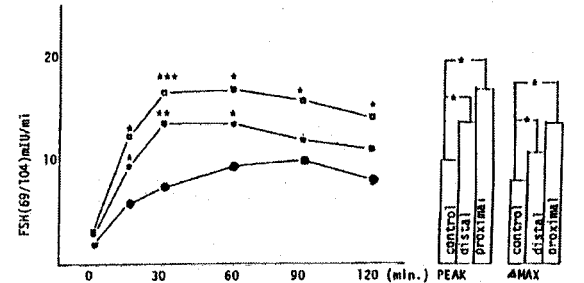
●—● 健常男児の平均、△—△ プロゲステロン投与の既往のある尿道下裂例の平均
★★ $p < 0.01$ (対 健常男児)
★★★ $p < 0.005$ (対 健常男児)

2) LH-RH試験におけるFSHの検討
近位尿道下裂群では健常男児に比較して、基礎値には有意差を認めなかったが、全反応値および $\Delta\max$ が有意に高値を示した (図 3)。

遠位尿道下裂群では健常男児に比較して、基礎値、90 分値、120 分値に有意差を認めなかったが、15 分値、30 分値、60 分値、および $\Delta\max$ 値が有意に高値であった (図 3)。

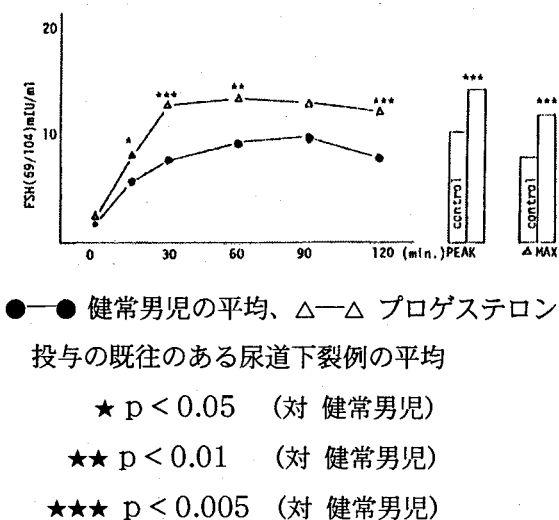
またプロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群は、健常男児に比較して、基礎値、90 分値に有意差を認めなかったが、15 分、30 分、60 分、120 分、 $\Delta\max$ 値が有意に高値を示した (図 4)。他の尿道下裂群との間には有意差を認めなかった。

図 3



●—● 健常男児の平均、■—■ 遠位尿道下裂例の平均、□—□ 近位尿道下裂例の平均
★ $p < 0.05$ (対 健常男児)
★★ $p < 0.01$ (対 健常男児)
★★★ $p < 0.005$ (対 健常男児)

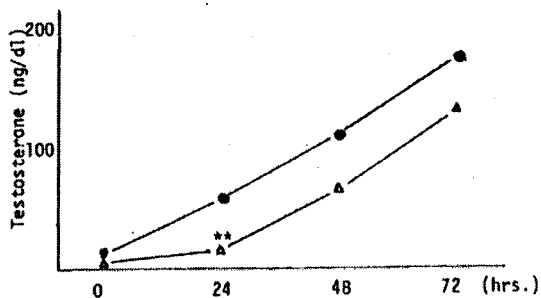
図 4



★ $p < 0.05$ (対 健常男児)

★★★ $p < 0.005$ (対 健常男児)

図 6



●—● 健常男児の平均、△—△ プロゲステロン
投与の既往のある尿道下裂例の平均

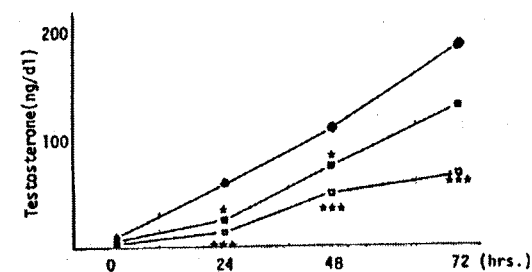
★★ $p < 0.01$ (対 健常男児)

3) hCG刺激試験におけるテストステロン 値の検討

近位および遠位尿道下裂群とも基礎値は健常男児に比較して有意差を認めなかったが、近位尿道下裂群は、hCG刺激後 24、48、72 時間値が有意に低値であり、遠位尿道下裂群でも 24、48 時間値は有意に低値であった(図 5)。

プロゲステロン投与の既往のある尿道下裂群は、健常男児に比較して 24 時間値のみ有意に低値を示したが、基礎値、48、72 時間値に有意差を認めなかった(図 6)。

図 5



●—● 健常男児の平均、■—■ 遠位尿道下裂例
の平均、□—□ 近位尿道下裂例の平均

D. 考察

尿道下裂(hypospadias)は、男児外陰の疾患としては停留精巣に次いで頻度の高い疾患である。最近、尿道下裂の発生頻度の増加を指摘する報告が米国、英国、スカンジナビアから相次いでなされ、内分泌かく乱物質(endocrine disruptors)との関連も注目されている。1970 年前後に比較して 1993 年前後では尿道下裂の発生は全出生の約 0.2%から 0.4%へと 2 倍に増加し、これは単に病院を受診する軽症の尿道下裂例が増加したからではなく、重症例も同様の頻度で増加していることが指摘されている[1]。尿道下裂発生と環境因子の問題は今後、様々な疫学的調査により検証される必要がある。

以前から尿道下裂の家族内発生の頻度は、一般の尿道下裂発生頻度より高いことが知られており、尿道下裂の兄弟発生のリスクは約 14%、また尿道下裂患児の父親の約 8%は尿

道下裂の既往を有するとされている。今回の検討でも家族内発生が 6.6%の頻度でみられた。このような事実から、尿道下裂の発生に何らかの遺伝学的要素が関与することは明らかであろう。

一方、最近のデンマークからの報告によると、尿道下裂と停留精巣の発生に関与する最大のリスクファクターは出世時の低体重であるとされている[2]。今回の検討でも、尿道下裂症例の約 27%に未熟児あるいは低体重出生児が認められた。したがって先に述べた遺伝学的要素に加えて、低体重出生につながるような何らかの環境因子・母体側の因子が尿道下裂の発生に深く関与することが示唆される。

出生後の発育・成長という面から尿道下裂症例を観察すると、手術時には年齢相当の健常児と比較し、身長、体重とも有意差を認めなかったことから、尿道下裂症例は全身的発育という面では基本的に障害がないことが確認された。

尿道下裂に合併する異常としては、従来の報告と同様、陰嚢内容の異常が高頻度であった。停留精巣がもっとも多く、無精巣症、精巣形成不全といった明らかなテストステロン分泌障害例も含まれた。さらに尿道下裂症例に男性腫が高頻度に認められたことなどを考えあわせると、尿道下裂の成因を考える上で、胎児精巣機能およびステロイド代謝機能とアンドロゲン依存性の高い外陰形成や精巣下降の過程に関与する諸因子の解明が極めて重要であると思われる。今回の検討では、尿道下裂全体の約 30%の例でプロゲステロン投与の既往が確認された。In vitro でプロゲステロンはステロイド代謝経路において重要な酵素である 3β -hydroxysteroid dehydro-

genase 活性を低下させる。したがって母体を通じてのプロゲステロンへの曝露、特に胎児尿道が完成する妊娠 3 ヶ月以内のプロゲステロンへの曝露は、尿道下裂の発生に深く関与することが推測される。さらに、最近の報告によると、母親が妊娠中に植物エストロジェンの多い食物を摂取した場合に尿道下裂が発生しやすいとされており[3]、外因性女性ホルモンへの胎児の曝露と尿道下裂発生との因果関係は、今後多角的な疫学的調査により明らかにされる必要があるであろう。

今回の検討では、chordee without hypospadias 症例の 33.3%においてプロゲステロン投与の既往が確認され、これは尿道下裂における頻度(30.2%)とほぼ同程度であった。しかしながら chordee without hypospadias 症例でプロゲステロンが投与された例はすべて妊娠 4 ヶ月以降の投与であったことは興味深い。索変形(chordee)に関しては尿道が完成した後、胎生後期に出現する可能性があること、早産児、未熟児の出生直後の索変形は自然消失する可能性があることが指摘されており、胎生後期の内分泌環境の変化が索変形の成因に関与することが示唆されている。妊娠 4 ヶ月以降の外因性プロゲステロンが胎児の内分泌環境に影響を与え、索変形の発生に関与したと推測されるが、妊娠 4 ヶ月以降のプロゲステロン投与が陰茎の形成に実際どのような影響を与えているのかは不明であり、今後の検討課題のひとつであろう。

思春期前尿道下裂症例の内分泌環境についてはこれまでも種々の報告がなされている。今回の検討では、LH-RH に対するゴナドトロピンの過剰反応が明らかになり、特に LH は有意に過剰反応を示した。また hCG 刺

激に対するテストステロンの反応は尿道下裂症例で有意に低下していることも明らかとなった。このように幼小期の尿道下裂症例では、下垂体-精巣機能に何らかの異常が認められ、尿道下裂の程度が高度な例により顕著に認められることが示された。しかしこれらの異常が胎児期の精巣機能をそのまま反映しているのか、これらの内分泌学的反応の障害が尿道下裂の発生に直接的に関与するのか、という根本的問題は今後の解明を待たなければならない。

先に述べたように、尿道下裂症例では思春期前の段階からなんらかの精巣機能障害、特にライディヒ細胞の機能障害が存在することが判明した。その後の追跡調査により、一部の症例では思春期に達してもLH-RH試験、hCG刺激試験における異常反応パターンが残存しており、また陰茎発育不全、女性化乳房を呈する例も認められた。したがって尿道下裂の一部の症例においてはこのような内分泌学環境の異常は不可逆的であることが示唆されている。

E. 結論

当科で経験した尿道下裂 61 例につき臨床統計的ならびに内分泌学的検討を加えた。

尿道下裂の程度分類は、glandular type 22 例 (36.1%)、penile type 18 例 (29.5%)、penoscrotal type 10 例 (16.4%)、perineal type 3 例 (4.9%)、chordee without hypospadias 8 例 (13.1%) であった。

未熟児あるいは低体重出生児 (2,500 グラム以下) として出生した症例が 28.1% を占めたが、その後の身体的発育には健常児と有意差を認めなかった。

合併異常は 61 例中 36 例 (59%) にみられ、

そのうち停留精巣をはじめとした陰嚢内容の異常が 47.2% と最多であった。

妊娠中にプロゲステロン投与を受けたものが 59 例中 18 例 (30.5%) にみられた。

31 例の尿道下裂患児に対し、LH-RH 試験、hCG 負荷試験を行い、18 例の同年代の健常男児と比較検討した。尿道下裂例では健常児に比してゴナドトロピンは LH-RH に対し過剰反応を示し、hCG 刺激に対してテストステロンは低反応を示した。尿道下裂の程度が高いものほどこの傾向は顕著であった。以上の結果から、尿道下裂症例では思春期前の段階からすでに何らかの程度の精巣機能障害、特にライディヒ細胞の機能障害が存在することが判明した。

以上、尿道下裂は尿道、陰茎の発生学的・解剖学的特徴を把握したその手術的治療の確立に努力するとともに、好発する合併奇形、胎児期の内分泌学環境の異常の解明を通じて、その発生を予防することが最重要課題であると考えられた。

<今後の課題>

男児の外陰の正常な形成・発達には胎生早期におけるテストステロンの役割が不可欠であり、テストステロン生合成に関与する様々なステロイド代謝酵素の異常は尿道下裂の発生に深く関与することが推測されている。尿道下裂発生とステロイド代謝酵素異常との関連を調査するために、症例対照研究として、手術時に尿道下裂症例から採血を行い、 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, 17α -hydroxylase, $17,20$ -lyase の 3 項目につきその酵素代謝活性を検討する。同年代の対照群において同様の検討を行い、尿道下裂発生に関与するステロイド代謝酵素異常を明らか

にする。基礎的研究として、想定される内分泌かく乱物質を妊娠ラットに暴露し、胎児ラットにおけるステロイド代謝酵素異常の発生の有無につき検討する。以上の検討により、内分泌かく乱物質が胎児のステロイド代謝酵素異常を引き起こすことにより尿道下裂発生に関与する可能性を明らかにする。

F. 研究発表

1. 論文発表

「尿道下裂に対する形成術式の開発と確立」

日本医師会雑誌 平成 12 年 1 月 1 日号

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

特になし

H. 参考文献

[1] Paulozzi LJ, Erickson JD and Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems. Pediatrics 100: 831-834, 1997

[2] Weidner IS, Moller H, Jensen TK and Skakkebaek NE: Risk factors for cryptorchidism and hypospadias. J Urol 161: 1606-1609, 1999

[3] North K, Golding J and The Alspac Study Team. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. Brit J Urol 85: 107-113, 2000