

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）
分担研究報告書

先天性外陰奇形（尿道下裂）の発生に関する疫学的研究
第1報：北海道における年次別発生率の推移について

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

北海道における尿道下裂患児の出生状況を 1985 年～1998 年にわたって調査した。この間の有病率は男児出生 1 万人あたり 7.6 人と推定され、この間では増加・減少の傾向は認められなかった。また尿道下裂の重症度別の割合にも年次変動を認めなかった。

北海道においては尿道下裂に影響する外的要因の関与を受けにくい環境にあると推定され、この結果を尿道下裂が増加しているとされる他地域と詳細に比較することで、尿道下裂発症に影響する環境因子を明らかにしていくとともに、尿道下裂の成因に関する生物学的な機序そのものを解明していく必要がある。また今後調査していくにあたり、こうした先天疾患に対する登録制度の整備が強く望まれる。

A. 研究目的

内分泌攪乱物質の影響が男性尿路生殖器系に及んでいるのかどうかを明らかにするために、代表的な疾患である尿道下裂について、その有病率が増加しているのかどうかを調査する。

諸外国の報告では、尿道下裂の出生時有病率については 0.5～12（対 1 万男児出生）と大きなばらつきがある。日本においては 2 つの hospital-based survey^{1,2)}があり、最近の出生時有病率は 3～12（対 1 万男児出生）とされている。このうち Imaizumi et al.¹⁾の報告は単一の病院での新生児を対象にした調査で、1948-1969 に比べて 1970-1990 では有病率が 9.7 倍に増加したとしており、日本において近年尿道下裂が増加したことを示すデータとして紹介されている³⁾。しかしながら、日本における尿道下裂への関心の高まりのほか、以前には正常範囲としていたような軽度のものも尿道下裂として診断するようになった傾向は否めず、真の意味で尿道下裂が増加しているのか否かは大変興味深いところである。また従来での報告は東京・

大阪という移動の多い地域の、しかも基幹病院のものであり、妊娠経過中に問題ある症例が集中するため有病率を押し上げている可能性がある。このように尿道下裂の発生に関わる因子を解析するさいには、さまざまな要因を考慮に入れなければならない、その解釈も複雑であり、慎重に行なわなければならない。

こうした背景から、同一の地域で一定の診断基準による尿道下裂発生の年次推移を知ることが非常に意義深いものと考えられる。

B. 研究方法

3 つの大学病院をはじめとする北海道内の主要な病院において 1983 年から 2000 年までの間に初回手術を受けた尿道下裂症例について、

- 1) 生年月日
- 2) 手術時年齢
- 3) 尿道下裂の程度

を調べた。なお北海道以外で出生した例は除外した。

今回調査の対象とした病院はこの間に尿道下裂の手術経験がある医師が在籍した以下の病院である：

北海道大学附属病院・札幌医科大学附属病院・旭川医科大学附属病院・市立札幌病院・市立旭川病院・旭川厚生病院・帯広厚生病院・函館中央病院・市立室蘭総合病院・市立釧路病院・釧路労災病院・岩見沢市立総合病院

各病院から得られたデータを集計して年別の尿道下裂患者数を求め、北海道の男児出生数と比較して有病率を推定した。

C. 研究成果

北海道大学において一定の診断基準を確立し、症例の集積とともに積極的な啓蒙を開始したのが1980年前後であるため、この時期からを調査の対象とした。各病院の診療録・手術記録において信頼のおける資料は1985年までしか遡れなかった。最近では尿道下裂の手術時期は1～2才が主流であるが、全体に浸透しているとは言えず、1998年以降ではまだ受診していない患児が存在する可能性が高い。こうした背景から、1985年～1997年の集計を出し、さらに参考として1998年の

集計を提示した。

北海道の総人口の推移(図1)と男児出生数の推移(図2)を示す⁴⁾。この間の北海道の総人口は560万人台でほぼ一貫していた。しかし出生数は漸減傾向にあり、男児出生数は1985年の33,823人から1997年には25,006人に減少していた。

症例数は初回手術を北海道内で受けた症例の数であり、重度の心身合併症などの理由で手術を受けていない患児は拾い上げられていない。ほかにも少数が道外で治療を受けた可能性がある。したがってこの数字は正確な有病率とは言えないため「推定有病率」と表現し、その推移を示す(図3)。

この間の尿道下裂(遠位型・近位型・尿道下裂を伴わない索変形の合計)の推定有病率(対男児出生10,000人)(は7.6であり、これは年次別にみてもほぼ一定であり、明らかな増加あるいは減少の傾向を認めなかった。なかでは1989-91年、1993年がやや多く、1987、1992年がやや少なかった。尿道下裂の型別の割合(図4)では、多少の変動はあるものの、全体としては明らかな年次別の変動を認めなかった。

図1 . 北海道の総人口 (1985-1998)

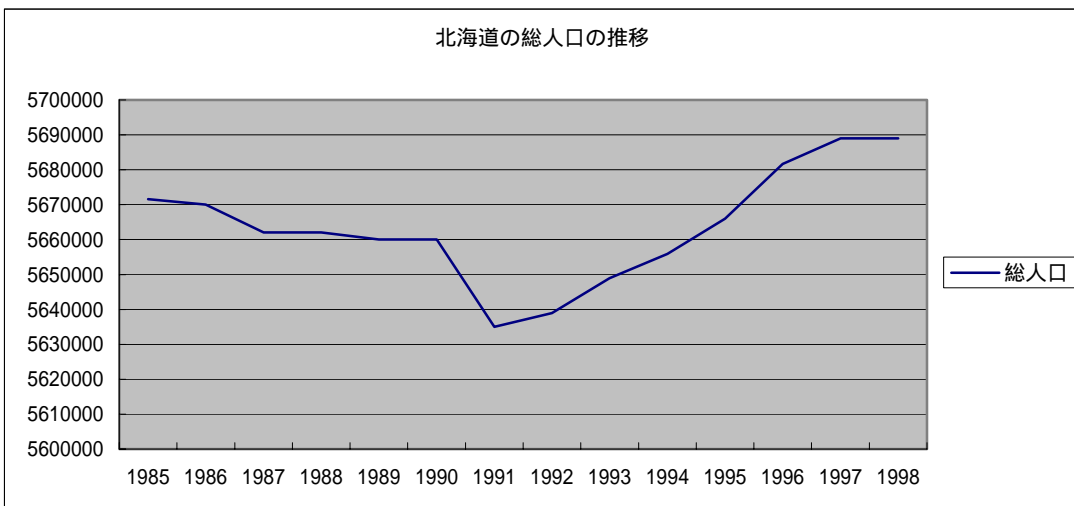


図2 . 北海道の男児出生数(1985-1998)

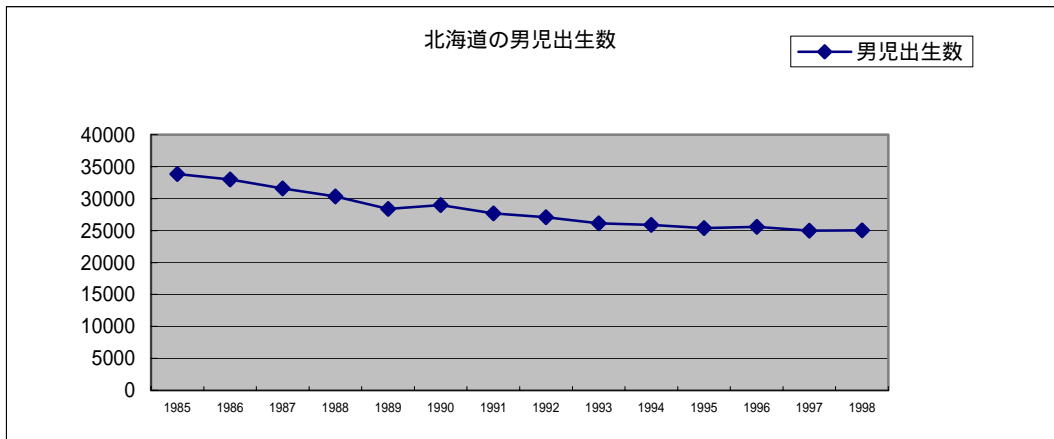


図3 . 推定された尿道下裂有病率 (1985-1998)

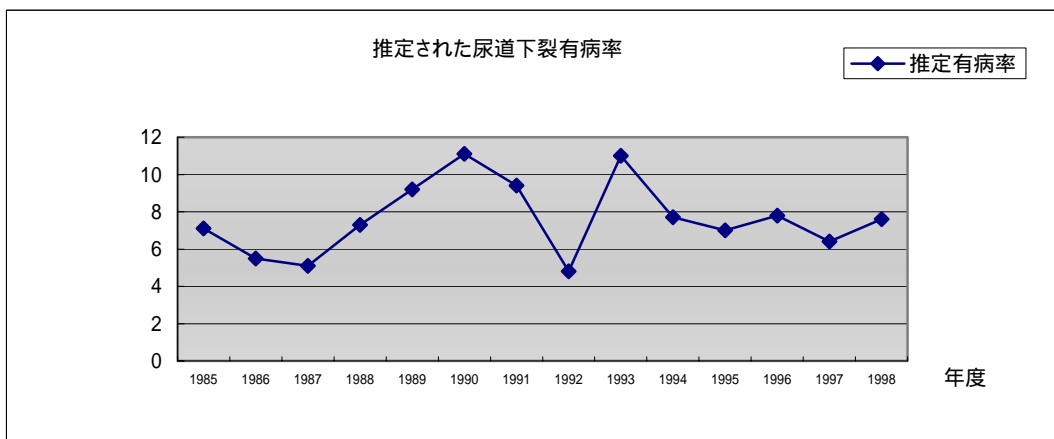
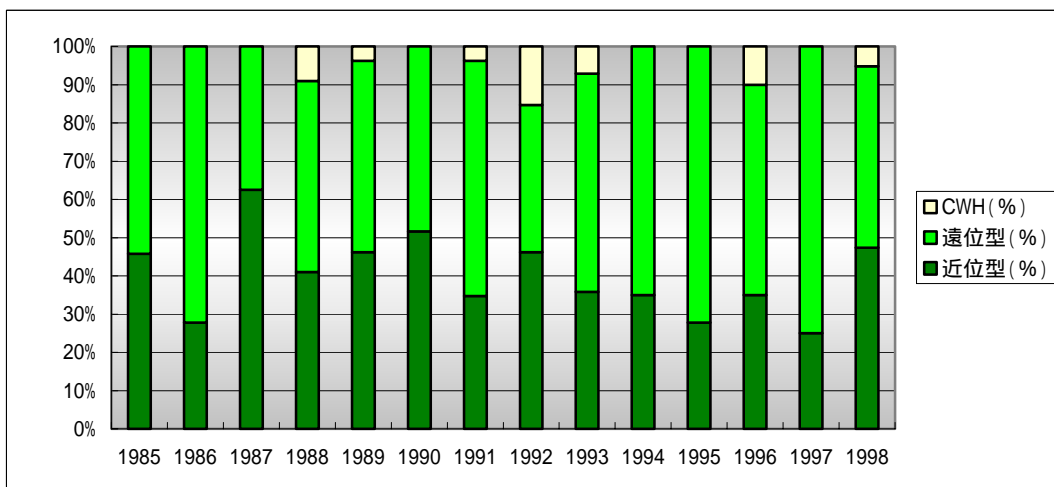


図4 . 尿道下裂型別の割合の変化(1985-1998)



D. 考察

先天性疾患の正確な有病率を知るためには全出生児を対象にした診断・疾患登録が必要であるが、残念ながら本邦にはそのようなシステムが存在しない。したがってこれに替わる方法で有病率を推定するしかない。

北海道は日本のなかでも独立した位置にあり、1970年代以降の総人口は560万人前後でほとんど一定している。この中に3つの大学病院をはじめ各地域に機能的な中核病院が発達していて、尿道下裂のような特殊な疾患の治療はこれらの施設に集中し北海道外に流出しにくいという特徴がある。したがって北海道内で治療対象となった数は真の有病率に近似すると考えられる。もちろん北海道外への流出や重度の心身合併症などの理由で手術未施行の症例は対象外となるため、真の有病率はここで求められた値より若干高くなるであろう。しかし少なくとも、比較的閉鎖された地域内での経年変化を定点的に観測することは、疾患発生の背景因子を探る上でも意味があるものと考えられる。

こうして得られた北海道における「推定有病率」は、男児出生1万人あたり7.6で、従来の報告のなかではやや低いほうに位置しており、また1985年から1997年の間で変動がないことが明らかとなった。全世界的に尿道下裂をはじめとする男性生殖器の疾患は増加傾向にあると考えられており、その原因として外因性の内分泌攪乱物質の関与が指摘されている。とくに近位型尿道下裂の発生には胎児期の内分泌環境が強く関わると考えられており、近位型が増加している地域では、内分泌攪乱物質が増加していることを反映していると推定されている⁵⁾。今回の検討ではこうした流れとは関係なく、特に変動を認めなかった。では北海道においてはどのような背景があるのであろうか。

北海道は周囲を海に囲まれており、食事として摂取する海産物が多い。また広大な土地を利用しての農業も盛んで、収穫量の多い大豆をはじめとする豆類や乳製品の摂取も多い。これらの要素は、一見すると内分泌攪乱物質への曝露の機会を多くするように思える。し

かしながら、近海に流入する河川地域に大規模な工業地域をもたないこと、魚介類の中でも生物濃縮が顕著な例としてあげられる南方系の回遊魚が少ないこと、冷涼な気候のため農薬の使用量が少ないこと、さらに全体の土地が広く人口密度も低いためにゴミ処理場・焼却炉などの影響が希釈されやすいことなど、現在一般に考えられている内分泌攪乱物質の影響が及びにくい地域であることがわかる。したがって、現在尿道下裂が増加している地域と慎重に比較検討することで、外的因子の関与が明らかになっていくと思われる。

また本研究全体で進めている北海道内患者のステロイド代謝異常の解析・遺伝子多型の解析は、尿道下裂発症の生物学的なメカニズムを比較的純粋に反映するものと考えられ、これからの検討結果が待たれる。

最近のニューヨーク州における報告⁶⁾では、1983年から1996年の間において尿道下裂の有病率は変動していないものの、出産時の母親の年齢が高齢であるほど発症の危険が高いとされている。また母親の摂取する植物性エストロゲンの影響を指摘する報告⁷⁾もある。日本においても結婚・出産年齢は近年明らかに高齢化しているほか、食生活の変化も顕著である。母体の内分泌環境に加え、外因性内分泌攪乱物質の蓄積の問題が懸念される。こうしたデータを今後長期にわたって集積していく必要がある。

残念ながら先天性疾患の登録制度が不備であるため、有病率の調査といった検討には大きな困難を伴ううえ、内容も精度も限定されたものとならざるを得ない。将来のためにも登録システムの完備が強く望まれる。

H. 参考文献

- 1 Imaizumi Y et al.: The prevalence at birth of congenital malformations at a maternity. 人類遺伝学雑誌 36:275-287, 1991
- 2 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・家庭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：27-32, 1991

- 3 Paolozzi LJ: International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 107:297-302, 1999
- 4 北海道：北海道保険統計年報 2000 年版
- 5 Paolozzi LJ et al: Hypospadias trends in two US surveillance systems. *Pediatrics* 100: 831-834, 1997
- 6 Fisch H, Golden RJ, Libersen GL et al.: Maternal age as a risk factor for hypospadias. *J Urol* 165: 934-936, 2001
- 7 North K, Golding J, The Alspac Study Team: A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *BJU Int* 85:107-113, 2000