

尿道下裂のリスク要因に関する疫学研究

主任研究者 岸 玲子 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 教授

研究要旨

北海道大学附属病院泌尿器科外来にて経過観察中の尿道下裂の症例 136 名に生活習慣や環境曝露に関する調査票を郵送し、98 名から回収した（回収率 72%）。対象者の約半数が重症型の尿道下裂であった。合併奇形としては、停留精巣（18.4%）が最も多かった。一回以上の流産を経験した母親は 15.2%であった。妊娠判明後、母親の飲酒、喫煙の割合は、ともに著明な低下が認められた。職業性曝露としては、父親では有機溶剤 11 例、石油製品 10 例、殺虫剤・除草剤など 5 例、母親では医療・介護職の消毒薬・アルコール・エックス線など 5 例であった。2500g 未満の低出生体重児が 39%を占め、高値を示していた。

分担研究者

小柳 知彦（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教授）

研究協力者

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）

笠井世津子（同上）

倉橋 典絵（同上）

野々村克也（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）

柿崎 秀宏（同上）

村雲 雅志（同上）

A. 研究目的

内分泌かく乱化学物質の多くは、催奇形性と神経発達の異常等の次世代影響が大きいのが特徴である。今回の研究では、尿道下裂、停留精巣等の生殖尿路系の先天異常の疫学研究を行い、発生率そのものが近年、真に増加しているかどうかを検討する。ついで、症例対照研究で、症例の母および父が、患児の生殖器が分化形成する時期に、内分泌かく乱化学物質（有機塩素系殺虫剤、PCB、あるいは、医薬品や植物性エストロゲン等）への曝露の有無、曝露量、種類等を調査する。同時に臍帯血を保存し、内分泌かく乱の疑いのある環境化学物質の濃度の測定を行う。これらの環境要因の検討と同時に、内分泌かく乱物質の代謝に関係の深い異物代謝・ステロイド代謝酵素等の遺伝子多型について検討する。このような遺伝子多型による個体の感受性の検討は予防上も重要である。さらに症例の術後の follow-up に併せて、児の神経発達や生殖機能の追跡調査を行う。以

上の研究は、WHO等で研究の必要性が指摘されながら、科学的な根拠がこれまで乏しかった生殖機能や次世代影響について、日本の疫学データの蓄積をもって応えるもので確実な成果が期待される。

B. 研究方法

(1) 対象

北海道大学附属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、過去 15 年間に生まれた尿道下裂の症例を対象とした。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（glandular、亀頭）、（penile、陰茎）、（penoscrotal 陰茎-陰囊）、（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。

対照群は、病院対照として北海道大学附属病院小児科入院中の患児とその両親を対象に行なう。また地域対照として、札幌市の複数の区の住民台帳から出生年をマッチさせた対照を選定して行なう。症例群の出生年分布年である 1984 年から 2000 年生まれの児（表 1）を選定する予定である。

(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。

- 1) 母親の病歴（月経開始時期、生理不順など、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、過去の妊

娠、出産の経過、流産の回数、同胞の病歴など)

- 2) 父親の病歴(不妊治療、 尿道下裂、 停留精巢の有無など)
- 3) 環境要因(職業性暴露、 農作業・家庭菜園での作業による農薬への暴露、 食習慣、 喫煙・飲酒習慣)

C. 研究結果

北海道大学附属病院泌尿器科外来にて経過観察中の、過去 15 年間に生まれた尿道下裂の症例を対象とする。現時点までに 136 名に調査票を郵送にて送り、98 名から回収した(回収率 72%)。

尿道下裂症例の出生年の分布を表 1 に示す。1984 年生まれから、1998 年生まれまでの 92 名である。

表 1 . 出生年分布

出生年	計	1984	1985		
	98	6	7		
出生年	1986	1987	1988	1989	1990
	6	3	8	9	8
出生年	1991	1992	1993	1994	1995
	8	8	6	8	7
出生年	1996	1997	1998	1999	2000
	8	3	3	0	0

患児の出生時の父親の年齢は平均 32.1 歳(標準偏差 4.5 歳) 母親の平均年齢は 29.7 歳(標準偏差 4.3 歳)であった(表 2)。

表 2 .

		平均	標準偏差
父親	患児出生時年齢(歳)	32.1	4.5
母親	患児出生時年齢(歳)	29.7	4.3
	初潮年齢(歳)	12.7	1.5

表 3 は、病院診療録に基づく、病型分類である。およそ半数が重症型の尿道下裂であった。

表 3 . 尿道下裂の病型

病型	I	II	III	IV	CWH	不明	計
例数	0	45	0	49	2	2	98
%	0	45.9	0	50.0	2.0	2.0	

尿道下裂児が持つ合併奇形としては、停留精巢(18.4%)、そけいヘルニア(3.1%)、口蓋裂(2.0%)、

鎖肛(1.0%)などが認められた(表 4)。

表 4 . 合併奇形

	例数	%
停留精巢	18	18.4
そけいヘルニア	3	3.1
口蓋裂	2	2.0
鎖肛	1	1.0
多指症	1	1.0

また、43.0%が帝王切開による分娩であり、その理由は胎児仮死(尿道下裂児 98 例の 13.3%)、IUGR(8.2%)、胎盤機能不全(3.1%)、妊娠中毒症(3.1%)などであった(表 5)。

表 5 . 分娩方法

	経膈分娩	帝王切開	計
	55	43.0	98
%	56.1	43.9	

帝王切開となった理由	例数	%
胎児仮死	13	13.3
胎盤機能不全	3	3.1
妊娠中毒症	3	3.1
IUGR	8	8.2
臍帯巻絡	3	3.1
骨盤位	5	5.1
前置胎盤	2	2.0
常位胎盤早期剥離	2	2.0
前回帝王切開	3	3.1
不明	3	3.1

患児らの出生時体重は、平均 2405g(標準偏差 840.4g、表 2)であった。2500g 未満の低出生体重児が 38.8%を占め、1500g 以下の極小低出生体重児が 9.2%、1000g の超低出生体重児が 7.1%を占めている(表 6)。

表 6 . 出生時体重

	例数	%
<1000g	7	7.1
<1500g	9	9.2
<2500g	22	22.4
2500 g	56	57.1
不明	4	4.1
計	98	

母親の初潮年齢は、平均 12.7 歳(標準偏差 1.5

歳、表2)であり、約30%が生理不順を持っていた(表7)。

表7. 生理不順

	なし	あり	計
20歳頃	67	31	98
%	68.37	31.63	
患児出産前	67	28	95
%	70.53	29.47	

母親の婦人科病歴としては、2%が子宮内膜症を診断されていたが、ホルモン剤による治療を受けたものはなかった。避妊薬の使用は認められなかった。4%にあたる母親が不妊治療を受けたことがあったが、排卵誘発剤による妊娠は、3%であった(表8)。

表8. 子宮内膜症・避妊・不妊症

	なし	あり		計
		治療-	治療+	
子宮内膜症	96	2	0	98
%	98.0	2.0	0.0	
避妊薬	98	0	0	98
%	100.0	0.0	0.0	
不妊治療	88	1	2	91
%	93.0	1.0	3.0	

母親の妊娠・出産歴を表9に示した。一回以上の流産を経験したものは15.2%で、中には4回もの流産を経験したものが2例あった。

表9. 妊娠・出産と流産の頻度

回数	0							計
	1	2	3	4	5	6		
妊娠	23	42	19	5	4	5	98	
%	23.5	42.9	19.4	5.1	4.1	5.1		
出産	25	58	14	1	0	0	98	
%	25.5	59.2	14.3	1.0	0.0	0.0		
人工中絶	75	16	7	0	0	0	98	
%	76.5	16.3	7.1	0.0	0.0	0.0		
自然流産	84	11	1	0	2	0	98	
%	85.7	11.2	1.0	0.0	2.0	0.0		
自然死産	98	0	0	0	0	0	98	
%	100.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0		

表10は、父親の先天奇形と不妊治療歴である。尿道下裂・停留精巣を含む先天奇形を持つものはなかった。また、2.2%に不妊症治療歴が認められた。

められた。

表10. 父親の属性

	あり	なし	計
父親の先天奇形	0	96	96
%	0	100	
不妊治療	2	96	98
%	2.2	98.0	

喫煙と飲酒の習慣を表11にまとめた。

飲酒率は、妊娠前で父親76.8%、母親20.6%である。妊娠判明後は、父親71.9%、母親2.2%で、母親の飲酒率に著明な低下が認められた。

喫煙率は、妊娠前で父親86.7%、母親60.2%である。妊娠判明後は、父親82.7%、母親9.2%で、飲酒率同様、母親の喫煙率でも著明な低下が認められた。

表11. 飲酒・喫煙率

			喫煙		喫煙本数				
			-	+	1-10	11-20	21-30	31-40	41-
喫煙率	妊娠前	父親	22	73	17	38	13	5	0
		母親	77	20	17	3	0	0	0
	妊娠中	父親	27	69	23	34	7	5	1
		母親	90	2	2	0	0	0	0
飲酒率	妊娠前	父親	13	85	38	33	14		
		母親	39	59	3	25	31		
	妊娠中	父親	17	81	39	31	11		
		母親	89	9	0	3	6		

職場での職業性曝露の内容をみると、父親の職場での有害物質への曝露は27例で、その内容は表12に挙げたとおりである。有機溶剤への曝露例が11例、石油製品への曝露例が10例、殺虫剤・除草剤などへの曝露が5例認められたが、そのうち農業従事者は2例であった。

表 12 . 父親の職業性曝露

1	有機溶剤 11 例 (アルコール、シンナー、トリクロロエチレン、トリクロロエタン、ウレタン、接着剤、ゴム揮発油、塗料)
2	金属 4 例 (鉛、アルミニウム、合金類)
3	ガス状化学物質 1 例 (GOE)
4	石油製品 10 例 (石油・ディーゼル燃料・ガソリン・軽油、重油、石油ガス)
5	殺虫剤・除草剤・殺菌剤 5 例 殺虫剤 (マンネブ剤、フロキサイド、ダアジソン、トクチオン、アプロード) 除草剤 (レグロックス) 殺菌剤 (ダイセン、ポリオキシン、銅剤)
6	放射線機器 2 例 (エックス線・ラジオアイソトープ)
7	ごみ焼却炉・焼却灰 1 例
8	その他の化学物質 3 例 (クロロフォルム、四塩化炭素、塩酸、苛性ソーダ、PAC、次亜塩素酸ソーダ、分析用試薬)
9	その他 (消火器、洗剤、溶接器) 3 例

母親の有害物質への職業性曝露は 9 例であり、医療・介護職の消毒薬・アルコール・エックス線等への曝露が 5 例、パーマ液、染毛剤など美容師が 2 例、工場労働者の有機溶剤への曝露が 2 例であった。

表 13 . 母親の職業性曝露 9 例

1	有機溶剤 (トリクロロエタン) 2 例
5	殺虫剤・除草剤・殺菌剤 1 例 殺虫剤 (マンネブ剤、フロキサイド) 除草剤 (レグロックス)
6	放射線機器 (エックス線) 例 5
8	その他の化学物質 2 例 (パーマ液、染毛剤、ヘアスプレー)

農薬への曝露は、農業従事者と家庭菜園において認められた。農業は 2 例で、その内容はばれ衣装・小麦・ビート・豆生産農家 1 件、花卉・花苗生産農家 1 件である。この農家では、患児の父母両者が農薬散布作業に関わっている。使用した農薬の内容は表 13、14 のとおりである。

表 14 . 農薬の使用状況 (n=98) 例 %

農業従事者	2	2.0
馬鈴薯・小麦・ビート・豆	1	
花卉・花苗	1	
非農業従事者の家庭菜園	21	21.4
農薬の使用	7	7.1
母による農薬散布	4	4.1
父による農薬散布	0	0.0
その他の家族による農薬散布	3	3.1

低出生体重児の占める割合は、1990 年代は 6-7% である。今回の尿道下裂症例においては、2500g 未満の低出生体重児が 39% を占め、高値を示している。

D . 考察

現在、内分泌かく乱作用を有すると疑われる化学物質の多くが、鳥類、ハチュウ類等における観察や *in vitro* の実験に基づいたものであり、ヒトにおける影響は依然不明である。実験動物において、ある種の化学物質は、エストロゲン作用や抗アンドロゲン作用を有し、精子生成能力、生殖管異常等の雄性生殖器系の異常を引き起こすことが報告されている。ヒトの場合の胎生期の曝露と性腺の分化と形成に及ぼす影響は不明であるが、これまでに尿道下裂、停留精巣等の生殖尿路系の先天異常の患者の疫学調査はこれまでほとんど行われていなかった。

今回、北海道における主要病院の調査から、北海道における有病率は、男児出生 1 万人あたり 7.6 人と推定され、比較的低値であった (分担報告書参照)。最近、ベジタリアンの母親に尿道下裂児の出産する割合が高かったという報告 (North et al., 2000) から、尿道下裂と食餌性植物エストロゲンや農薬との関連が示唆されている。今後、食習慣の解析を含め対照群との比較を詳細に行い、今回の尿道下裂症例の特性を明らかにしたい。

E . 結論

北海道大学附属病院泌尿器科にて経過観察中の尿道下裂の症例 136 名に生活習慣や環境曝露に関する調査票を郵送し、98 名から回収した (回収率 72%)。対象者の約半数が重症型の尿道下裂であった。合併奇形としては、停留精巣 (18.4%) が最も多かった。一回以上の流産を経験した母親は 15.2% であった。妊娠判明後、母親の飲酒、喫煙の割合は、ともに著明な低下が認められた。職業

性曝露に関しては、父親では有機溶剤、石油製品、母親では医療・介護職の消毒薬・アルコール・エックス線などが多かった。2500g 未満の低出生体重児は 39%を占め、高値を示していた。今後対照群と比較し、相対危険度を算定する必要がある。

F．研究発表

なし

G．知的所有権の取得状況

なし