

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

停留精巣リスク要因に関する文献研究

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、倉橋 典絵（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）
富樫 正樹、関 利盛（市立札幌病院泌尿器科）

研究要旨

これまで、男児生殖器における主たる先天奇形である停留精巣に関して、多くの疫学研究が行われ、発生率の増加や、関連要因として、児の個体要因の他に、母胎妊娠中の内外エストロゲン曝露が示唆されているが、内分泌攪乱物質との関連、食物性エストロゲンとの関連を追及した調査は、ほとんど行われていない。そこで、内分泌攪乱物質と停留精巣との関連を明らかにするために疫学調査を計画し、患者本人および両親の内分泌攪乱物質との関連を追及するために調査票を作成し、郵送にて、または、入院中に回答して頂く。また、患者本人およびその両親の生体資料中の化学物質を測定し、曝露評価を行う。同時に代謝酵素に関与する酵素などの遺伝子多型の解析を行い、これら进行评估することで停留精巣と内分泌攪乱物質との関連を明らかにしたい。

A. 研究目的

近年、内分泌攪乱物質による人体への影響が指摘されている。内分泌攪乱物質は、催奇形性（生殖毒性）と神経発達の異常などの次世代影響が大きいのが特徴である。我々は、その中でも、生殖毒性に焦点を当て、特に、男児の泌尿器先天異常の主たるものである停留精巣に注目し、1964年からの疫学研究をMEDLINEにより検索し、レビューする。

B. 研究方法

1. 文献研究

停留精巣のリスク要因に関する疫学研究

を1964年にさかのぼって、MEDLINEにて検索し、まとめる。

2. 疫学研究

対象

北海道大学付属病院泌尿器科外来と市立札幌病院泌尿器科外来にて経過観察中で、過去13年間に手術を受けた停留精巣の症例と、今後、手術を行う患児を対象とする。これらの症例については、外来診療録と手術時の入院診療録より停留精巣の位置、その他泌尿器系の異常、染色体異常、その他の先天奇形の情報を得た。対照は、同病院小児科における停留精巣を有さない男児、または、同一地域住民にもとめる。

方法

方法としては、質問紙調査法を用いる。過去に手術を受けた男児については質問紙を郵送し、今後の新規症例については、入院中に調査を行い回収する。

調査票の主な内容は、以下の通りである。

・環境要因： 内分泌攪乱物質の職業性曝露、食物からの摂取、農作業、家庭菜園での作業における農薬への曝露、母親の妊娠期間中にホルモン製剤を使用するような病歴、薬物摂取、妊娠中の喫煙、父親の病歴（不妊治療、泌尿器系疾患）

・産科要因： 妊娠期間、妊娠経過、妊娠時、出産時における問題（妊娠中の出血、切迫流産、帝王切開、異常分娩、妊娠悪阻、子癇前症）過去の妊娠歴、出産歴

・児要因： 出生時体重、先天奇形合併（倫理面への配慮）

停留精巣の成因を調査するための医学的研究であること、研究への参加は両親、本人の自由意志であること、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設けないこと、等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調査に参加していただく。

C．研究結果

1．文献研究

停留精巣発生率

停留精巣の出生時有病率は、1964年以來0.51%～5.4%と幅がある。停留精巣は自然下降することもあるので、3か月後、1年後で、有病率の違いがあるが、有病率に関しても、0.96%～3.38%と差がある。しか

し、地域・対照の違いはあるが、同じ国内で有病率を比較してみると、イギリスで1964年に4.3%であったものが1992年には5.4%に、アメリカで1943年に0.92%であったものが1993年には3.69%に増加している。

疫学的研究における停留精巣リスク要因 環境要因

環境要因としては、母親の妊娠中、妊娠以前の環境要因があげられ、母親の肥満^{5.18)}、妊娠中のエストロゲン摂取^{2.6.7)}、妊娠中のプロゲステロン摂取²⁾、妊娠悪阻¹⁴⁾、妊娠中毒症¹³⁾、子癇前症^{6.24)}、といった、母親が内外のエストロゲン曝露を受けている状況で多いことを指摘している。一方、血中エストロゲン低下させるといわれている妊娠中の喫煙を、リスク要因と指摘しているものもある^{14.28)}。また、Mori¹⁶⁾らは妊娠中の吐き気、嘔吐は、予防因子と報告している。糖尿病歴^{13.17)}、農業・造園業への就業²⁵⁾、年齢20歳以下¹⁴⁾、30歳以上^{18.28)}、大学卒、1児の出産歴、高血圧¹⁸⁾、長身²⁸⁾、アジア人²¹⁾といった母親の特性がリスク要因として考えられる結果となっている。

産科的要因

産科的要因としては、早産^{2.5.12.17.23.24.27)}、妊娠後期の出血^{6.28)}、切迫流産⁸⁾、帝王切開^{13.14.16.18.26)}、骨盤位経膈分娩^{5.6.12.16)}、逆子^{18.24)}、妊娠悪阻¹⁴⁾、妊娠中毒症¹³⁾、子癇前症^{6.24)}といった出産時、妊娠時における何らかのトラブル、妊娠中の鎮痛剤の使用²¹⁾、3回異常の流産歴¹⁸⁾、死産の既往²⁷⁾、子宮外妊娠歴⁶⁾、不妊歴²⁸⁾といった妊娠中、妊娠以前の産科的問題、また、会陰切開²⁴⁾、人口授乳^{16.24)}が、リスク要因として考えられる結果となっている。

・ 児要因

低出生体重児^{6.7.17.18.23.24.26.28}、SGA^{7.17.18.24}、
双胎^{7.13.15.17.28}が、多くの疫学研究で指摘さ
れているが、双胎の児は低出生体重児に高
率でなりやすく、同じ低出生体重児でも、
満期産の児より早産の児において、自然下
降率は少ない。その他、第1・2子^{13.26}と
いう結果が得られた報告もある。

停留精巣に関連する合併症としては、鼠径
ヘルニア^{5.6.14.15.16.24}、他の泌尿器科的疾患
合併^{13.15.23.27}、脳性麻痺^{7.28}との関連が指摘
されている。

・ 季節性

停留精巣発生における季節性については、
M.Hjertkvist¹³が、1～3月で最多、11
月で最少の発生率を、John Radcliffe
Hospital Cryptorchidism Study Group¹⁵
が、1, 4, 9月で高率を、G.S.Berkowitz¹⁸
が、9, 10月に多く、3, 4, 5月に少
ないことを報告している。M.Hjertkvist¹³
らは、日照時間における、松果体を介する
ホルモンコントロールの影響、ある季節に
おこりうる感染症の影響を受けて胎盤機能
不全を生じうる可能性について、指摘して
いる。

・ その他の合併奇形との関連

停留精巣に関連する合併奇形としては、
鼠径ヘルニア^{5.6.14.15.16.24}、他の泌尿器科的
疾患合併^{13.15.23.27}(尿道下裂、陰嚢水腫など)
鼠径ヘルニア^{5.6.14.15.16.24}、先天性後側腹部
横隔膜ヘルニア、脳性麻痺^{7.28}、多発奇形症
候群、脊椎奇形、鎖肛との関連が指摘され
ている。

・ DES との関連

1940年代～1971年に流産防止薬として
使用され、投与された女性から生まれた女

児が若年で陰嚢を発生することが指摘され
ている。男性における調査でも、停留精巣^{2.3.30}、
精巣上体嚢胞^{3.30}、精巣低形成^{3.30}尿管
狭窄²、精策静脈瘤³など、尿路生殖器系
に悪影響を及ぼすことが指摘されている。

母胎血中のホルモン濃度

実際の血漿中のホルモン濃度を計測した
ところ、L.Berstei¹⁰らは、第1トリメスタ
ー期に、free E2, Albumin-bound E2 の濃
度が有意に高かったことを報告している。
M.H.Burton⁹平均エストラジオール濃度
については、有意ではないが、症例で低濃度
であり、仮定とは反対の結果がでた。
E.A.Kiely²⁰は hCG 濃度について検討した
が、有意な結果は得られなかった。TJA
Key²²はエストラジオールとテストステロ
ンの濃度について調べたが、エストラジ
オールに関しては有意な差は見られなかつた。
テストステロンは妊娠初期で低かった。

D. 考察

精巣下降は機械的因子とホルモン因子の
相互作用によって生まれる結果と考えられ、
詳細な下降メカニズムは不明であるが、第
1相の腹腔内下降 transabdominal phase
と第2相の鼠径陰嚢部下降 inguinoscrotal
phase の2段階に分かれていると考えられ
ている。機械的因子としては、精巣導体の
収縮による牽引説、発達した精巣上体によ
る圧迫説、胎児の発育に伴う相対的下降説、
腹圧による押し出し説、などがある。ホル
モン因子としては、Sertoli 細胞から分泌さ
れるミューラー管発育阻止物質 (MIS)、
Leidig 細胞から分泌されるテストステロ
ンで重要と考えられている。精巣下降の第
1相は、アンドロゲンの関与は少なく非アン

ドロゲンのホルモンや、胎児の精巣から分泌されるミューラー管発育阻止物質(MIS)が腹腔内精巣下降をコントロールしていると考えられている。第2相は、胎児のLeidig細胞から分泌されるアンドロゲン依存性だと考えられている。²⁹⁾

過去の疫学研究において多く指摘されている、母親の妊娠中の内外からのエストロゲン曝露は、精巣下降第1相において関係するといわれるMISの作用を阻害し、また、胎児のLeidig細胞の前駆細胞を抑制することで第2相に関係するといわれるテストステロンの分泌を阻害し、停留精巣の発生に関連すると考えられる。

母親の肥満は、血中sex hormone binding globulin(SHBG)が減少し、その結果フリーエストロゲンを増加させる。⁷⁾

骨盤位との関連については、胎児が、長期間、骨盤位でいることは、精巣下降に必要なジヒドロテストステロンを生産する、胎児の精巣への血液循環を機械的に傷害すると考えられる。⁷⁾

CNS欠損に関しては、胎児下垂体から分泌され、精巣に作用するゴナドトロピンが低下することによる結果と考えられる。¹²⁾

鎖肛と停留精巣の関連については、L1-L2からの陰部大腿神経が精巣下降に重要ではないかと推測される。テストステロンが陰部大腿神経の脊髄核に作用し、陰部大腿神経が、精巣導体の移動に重要な役割をすることが示唆される。尾骨仙骨発達領域の発達異常の結果と仮定されうる¹⁹⁾。

季節性に関しては、hCGレベルの季節性の変化が、停留精巣の発生率に季節性に影響を及ぼしているかもしれない、と考察している²⁰⁾。また、M.Hjertkvist¹³⁾らは、日

照時間における、松果体を介するホルモンコントロールの影響、ある季節に起こりうる感染症の影響を受けて胎盤機能不全を生じうる可能性について、指摘している。

今回の疫学研究においては、内分泌攪乱物質に曝露された母親のホルモン動態の影響と停留精巣との関連を調べることを最大の目標としている。

近年、外因性エストロゲンに関しては、化学物質由来より、食物の摂取による食物性エストロゲン(deizein, genesteinなど)によるものの関与の方が大きい、との指摘もある。

内分泌攪乱物質の影響と同時に食物エストロゲンとの関連を追求した疫学研究を行うこと、ホルモンの変化に影響を与える代謝酵素に関連する遺伝子多型を解明することが必要である。

E. 結論

近年、内分泌攪乱物質による人体への影響が指摘されている。内分泌攪乱物質は、催奇形性(生殖毒性)と神経発達の異常などの次世代影響が大きいのが特徴である。停留精巣発生率の増加も報告されており、今後、内分泌攪乱物質の影響と同時に食物エストロゲンとの関連を追求した疫学研究を行うこと、ホルモンの変化に影響を与える代謝酵素に関連する遺伝子多型を解明することが必要である。