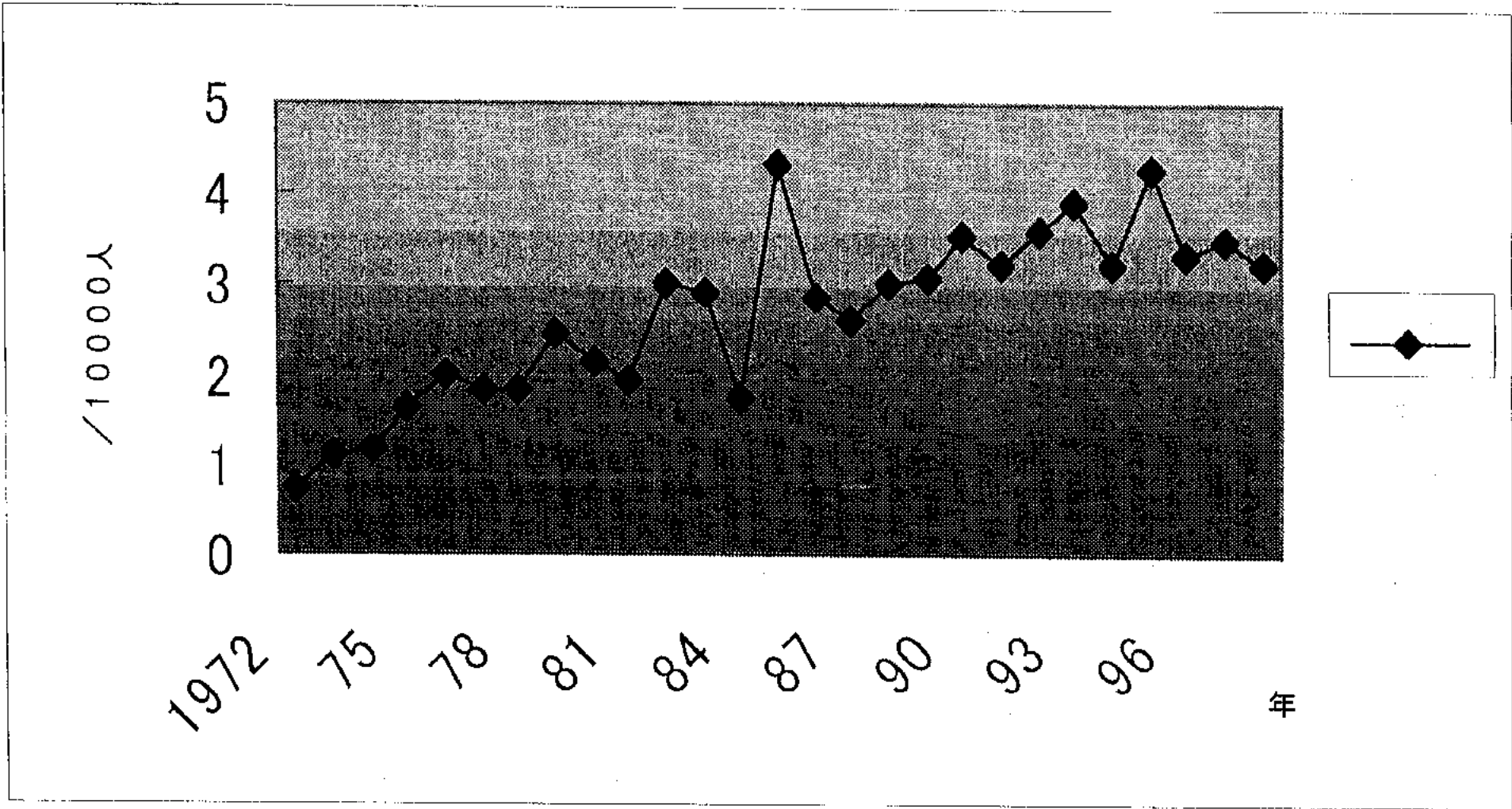
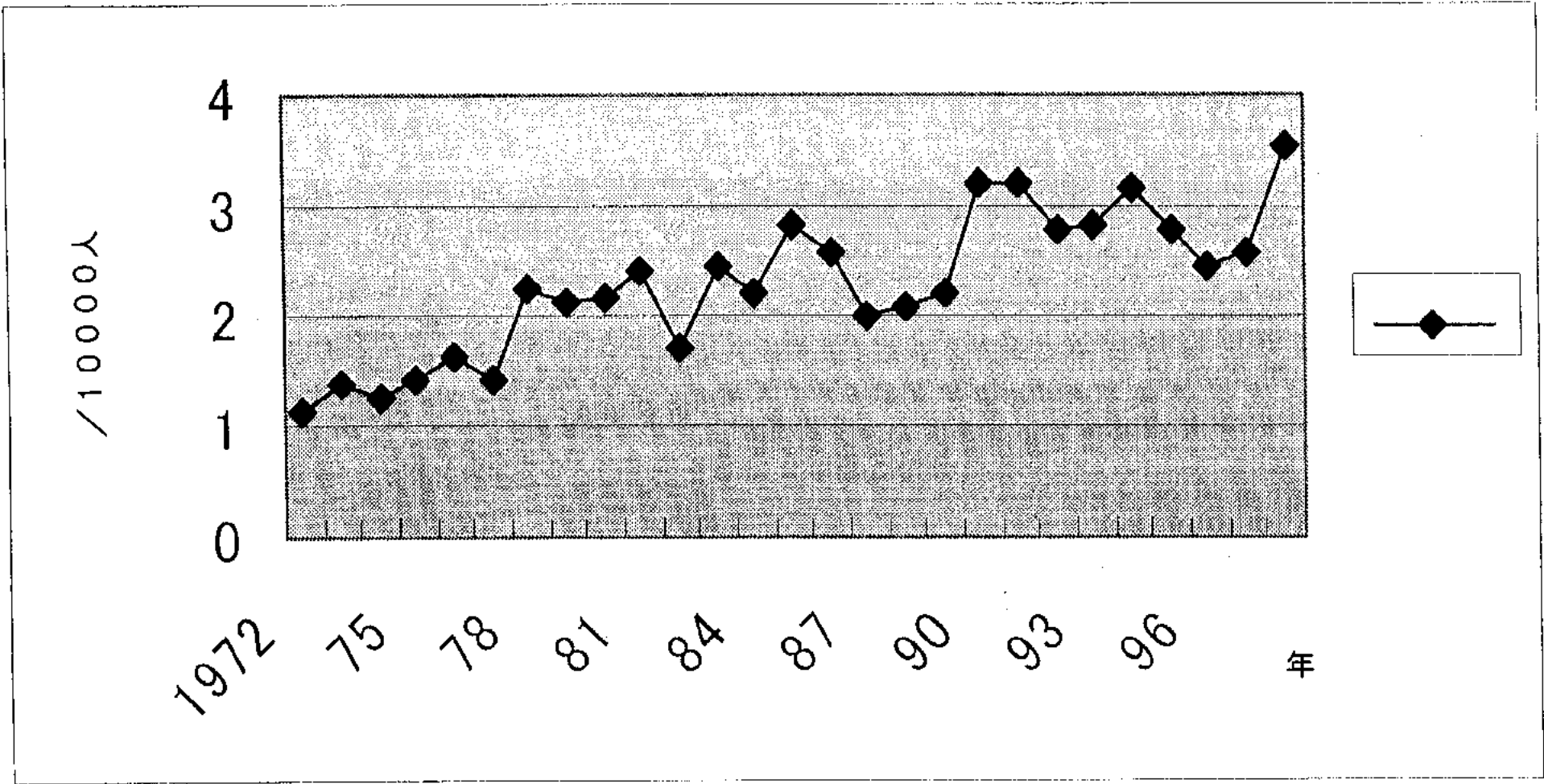


Spina bifida



Hypospadhis

-II-



3. 尿道下裂の疫学的調査

研究者 高橋 剛 (聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 泌尿器科 教授)

研究要旨

胎児期テストステロンにより発生、下降が誘導される男性性腺、外生殖器は内分泌攪乱化学物質による影響が最も予想されるところである。そのうち尿道下裂は小児で比較的頻度の高い疾患であるので、疫学的調査が世界規模で行われている。現在までの情報ではこの疾患が1980年代をピークとして増加したとの報告がイギリス、アメリカより出されている。しかし今までのところ内分泌攪乱化学物質がヒト先天奇形を発生させたとの因果関係をはっきりと証明づける報告はない。このため本邦における尿道下裂患者を対象にその周産期の実状、患者の両親の環境、生活習慣を調査し外因性内分泌攪乱化学物質との関連を全国アンケート調査方式で検討した。疫学的に有意な結果を得るために全国になるべく多数の調査拠点をおき、無記名郵送アンケート方式で回答を収集して解析した。

研究協力者名

西田 茂史	(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)
山川 克典	(聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院)
萬谷 嘉明	(慈誠会 猪又病院)
並木 幹夫	(金沢大学医学部)
後藤 隆文	(国立岡山病院小児医療センター)
松田 淳	(明和会中通総合病院)
河内 明宏	(京都府立医科大学)
伊津野 孝	(東邦大学医学部)
岩本 晃明	(聖マリアンナ医科大学)

A. 研究目的

尿道下裂は外尿道口の位置異常という形での異常のみでなく、排尿、性交障害が起こり、放置すれば男子の人生を狂わす重大な疾患である。尿道下裂については小児泌尿器科領域の臨床面では形態学的、内分泌学的なことや手術的治療法についての数多くの論文や発表がみられている。しかし近年この疾患が増加しつつあること、その要因について内分泌攪乱化学物質(いわゆる環境ホルモン)の関与が疑われるとの論文が相次ぎ、今までと異なる新たな局面から疫学的に解析されるようになってきた^{1), 2), 3), 4)}。

尿道下裂については以前より家族性の発症が知られていた。今までの統計学的解析では同朋発生率は14%で、患者の父に同じ疾患のみられた率は8%であった⁵⁾。このため遺伝性素因による発症として各方面から調査されてきた。尿道下裂血縁者にはそのほかさまざまな先天性生殖器異常をおこすことが知られている。例えば尿道下裂患者の父には停留精巣や精索静脈瘤、陰囊水腫の発症がみられるという。さらにアメリカでの調査では、尿道下裂患者の父親の精液を調べたところ精子数が100万/ml以下の乏精子症が50%にみられ、そのうち10%は奇形率が20%以

上であった。ハンガリーで同様の調査でも精子運動率の低下と高奇形率を尿道下裂患者の父親にみている³⁾。これらのことは尿道下裂発生素因のみでなく、ほかの生殖器奇形の発生の素因になり得ることを示唆している。一方外的環境要因が尿道下裂発症に関連あると考えられはじめたのは最近のことである。関連性を考えている研究者は一般的環境の下で用いられている物質、例えば農薬や合成樹脂製品などから意識せずに体内に取り込まれてしまう物質に疑いをもっている。そのような物質は人体内においてエストロジェンまたはアンドロジェン様の作用またはそのブロッカー作用等をもつという。

尿道下裂発症にこの環境中の物質が関与しているのではないか、ということに関心が持たれてきた理由は近年疫学的調査で発生率に増加傾向がみられているとの報告があるからである⁴⁾。アメリカのサーベイランス調査結果では1970年から1993年までで尿道下裂頻度が2倍に増加している⁵⁾。イギリスでは尿道下裂、停留精巣ともに増加傾向をみており、尿道下裂では1980年代に発生した頻度は出産1万につき20~25人となり1970年の4倍になっている^{6),7)}。このような増加傾向に対して集計上の問題も上げられている。すなわちこれら統計は日常の医療記録より得られるが、近年の分は、問題となる疾患に注目し気をつけてみるようになったため数値が上がってきたという批判である⁸⁾。また今まで見過ごしていた軽度、中等度のものをより多くピックアップするようになったのではないかという意見もある。一方本邦統計は数少なく日本母性保護産婦人科医会の先天異常モニタリングが唯一の全国規模のものといえる⁹⁾。これによれば尿道下裂は1978年の出産1万に対し2.24人から20年後の1997年2.58人とわずかな増加傾向をみている。しかしこの頻度は各国統計に比較すると著しく低い⁹⁾。

一方これら増加傾向とは逆の結果を示す報告もある。フィンランドでは尿道下裂発生率は少なく、国際サーベイランス調査でも1985年以後は増加傾向はみられないとしている¹⁰⁾。本邦では黒木が神奈川県統計より1981年から1990年まで増加はみられず、1990年以降からはむしろ減少傾向に転じていると報告している¹¹⁾。ただ欧米での上昇傾向の起点が1960~1970年代であり、その時期の本邦調査がなく1980年以前に本邦でも欧米と同様の発生増加の山があったかは不明である¹¹⁾。摂取する食品や嗜好品の調査では最近イギリスからの報告がある。それによるとタバコ・アルコール・ピル服用などは差がなかったが、野菜を主な食事とする母親に尿道下裂発症が有意に高かったという¹²⁾。このことから多量の野菜を摂取するベジタリアンが内分泌攪乱化学物質を体内に蓄積し胎児に影響したとの可能性を示唆している。

一方、本邦ではこれらリスクファクターに関する調査が殆どなされておらず環境因子の奇形発生に及ぼす影響については全く不明である。そこですでに発見されている尿道下裂患者を対象にその周産期の環境、患者の両親の生活習慣を調査し、外因性内分泌攪乱物質の関与を考察することを目的とする研究を立案した。

B. 研究方法

日本小児泌尿器科学会員のうち外科系学会員の所属する112施設を協力施設とした。この協力施設を拠点とし担当医から患者両親に調査質問用紙を手渡すようにした。両親は家庭に持ち帰り無記名で記入の上他人の目に触れることなく密封し郵送にて事務局に返送されるという手順のアンケート調査システムを設定し質問21項目の調査質問用紙を作製した。対象年齢はおおむね3才までとした。このような要項で調査期間を1年間とし、平成11年度に調査を実施した。