

停留精巣と尿道下裂の有病率における地域的傾向と経時的傾向

ヨルマ トッパリ
フィンランド トウルク大学

本日、こうしたデータをお見せすることができて感謝しています。時間が限られていますので、急いでお話しします。

停留精巣の症例を2例お見せします。それぞれ片側性および両側性の停留精巣男児です。このように、精巣の潜在が容易に見て取れ、両側性の症例では陰嚢も発達不良であることがよくあります。

ただし診断は、視診ではなく触診に基づいて行います。精巣を、力で無理やり引っばらずにその下降経路に沿って引き下げ、触知できるもっとも低い位置にし、その位置で症例の分類を行います。

精巣が正常の下降経路を外れることもあります。つまり正しくない解剖学的位置にあるもので、これは異所性と呼びます。一部の国では自由に動いて出たり入ったりする精巣のことを、移動精巣と呼び、これは正常と見なされ、停留精巣ではありません。私が停留精巣と言う場合は、こうした分類に基づいて言っています。陰嚢上部精巣は、陰嚢の下端まで引き下げることができず、上端までしか下がってこないものを言い、これは異常と見なされます。

停留精巣の過去の有病率に関するデータはほとんど無く、同一地域での同一診断基準に基づいた経時的増加を比較できるようなデータもほとんど存在しません。しかし英国には、1950年代後半にロンドンで出生した男児について Scorer が60年代に発表したデータがあります。こちらは、オックスフォード地区のジョン・ラドクリフ病院でのデータです。

ラドクリフ病院のデータには著者名が明記されていません。病院の研究グループが無記名で発表したものです。80年代後半に男児を調べており、このように、英国における満期産男児の停留精巣発生率が増加していることが示されています。

我々は、北欧諸国のデンマークとフィンランドにおいて有病率に何か傾向があるのかどうかを調べたいと思い、1997年から1999年末までに出生した男児のコホートを対象にした調査を計画しました。

母親には、妊娠中に質問票に答えてもらいました。すべての男児を出生時と3ヶ月齢の時に診察し、症例群とコントロール群を18ヶ月齢の時に診察しました。コペンハーゲンでは全男児を対象に、18ヶ月齢と3歳の時に調べました。

一部では生検材料を採取して、後に化学分析とホルモン分析を行いました。さらにケースコントロール研究も行いました。その中には、調査期間中およびそれ以降に病院で診断された全症例を含め、これに対するコントロール群として私たちの病院の全男児を含めることを選択しました。

トウルク大学中央病院ではその3年間で6,000人弱の男児が出生しました。うちの約30%が、出生前にこのコホートに含まれました。その後、約4,000人の男児が追加されました。そしてこれが、それら調査群における停留精巣の発生率です。

このコホートにおいては、出生時の有病率は2.5%でした。私たちの病院でこの時期に出生した全男児を含めたコホート全体におけるその割合は、それに非常に近く、2.3%でした。3ヶ月齢ではおよそ1.0%でした。

同時期のコペンハーゲンコホートでは、有病率ももっと高くなっており、8%を超えました。約4倍の開きです。3ヶ月齢では、デンマークの症例の相当数が正常になりました。生後3ヶ月の間に精巣が自然に下降して、コペンハーゲンでの3ヶ月齢の有病率は2.1%でした。これはフィンランドの2倍です。

フィンランドには停留精巣の有病率に関する過去のデータがまったく存在しませんが、デンマークでは60年代に比較調査が行われています。それが、このピンクの棒グラフです。ここにある2つの群は、未熟児も含めた全男児が対象になっています。60年代のデンマークの有病率は4%であり現在は9%近くになっています。満期産および、体重2.5 kg以上のほぼ満期産の男児のみをしてみると、有病率が1.8%から8.3%へと激しく増加します。デンマークでは、どうやら有病率が増加していると考えられます。

停留精巣の病因は何でしょうか。ほとんどの症例においてそれは不明ですが、この何年かで、精巣の下降に影響を与える遺伝子とホルモンについて多くのことが分かってきました。例えば遺伝子ノックアウト実験によって、精巣の下降の第1段階に対してこれらの遺伝子が作用しており、これらの遺伝子が働かないと精巣の腹腔内の下降が抑制されることがわかりました。

それから、単径 - 陰嚢部での下降は、アンドロゲンの作用に強く依存していることが分かってきました。ですので、アンドロゲン抵抗性マウスやアンドロゲン作用が欠除している低ゴナドトロピンマウスにおいて、または抗アンドロゲン処置したマウスにおいては、精巣が単径管を通過しません。

では、こうしたホルモンや遺伝子は我々が調べている停留精巣の原因のひとつになり得るのでしょうか。テストステロンを産生するライディッヒ細胞が、このインスリン様ホルモン3（リラキシン様因子、RLF）というものも産生していることがわかっており、このノックアウトマウスは停留精巣になります。

このホルモンは、精巣を単径位にまで引き上げる精巣導帯の構造に影響を与えます。さらにテストステロンが、精巣導帯発達と成長におけるインスリン様ホルモン3の働きを支えており、テストステロン自身は、性腺をここに繋ぎとめている頭側靭帯、間膜靭帯の退化を引き起こします。すなわちテストステロンはこの部位を消失させ、そしてインスリン様ホルモン3と共同して精巣導帯を発達させ、精巣を下に引っぺがります。

インスリン様ホルモン3は、その名前の通りにインスリンに似ています。3本のペプチド鎖で構成され、C-ペプチドが機能ペプチドから切り離されます。現在までのところ、この遺伝子に変異があることが判った患者が数百人、おそらくは千人にはならない数の患者がいますが、停留精巣に関係するC-ペプチドが見つかった変異はわずかに2種類しかありません。

しかしヘテロ型の患者が存在し、そうした患者においてこの変異が停留精巣の真の原因なのかどうかはまったく判りません。この遺伝子には、停留精巣とは関係のない多数の多型遺伝子があることを、我々などが見つけています。

このホルモンの制御については若干解明されています。エストロゲン類によって強くダウンレギュレーションされ、少なくともげっ歯類においては、エストロゲンでどうして停留精巣が引き起こされるのか、よく解明されています。それと同じことがヒトでも起こっているかどうかは分っていません。インスリン様ホルモンのアッセイ法はまだありません。もしそれが実現すれば、男児のホルモンレベルについてたくさんデータを取得することができ、答えが見つかるでしょう。

このホルモンの受容体の特徴は今年になって明らかになりました。リラキシン受容体と同じタイプの受容体で、その図がこれです。この受容体の作用は、少なくともサイクリックAMPを介しています。このところでも、不活性なヘテロ型変異を持つ患者が1人見つかりました。この患者においてはその変異が停留精巣の一因になっている可能性があります。しかしこのホルモンや受容体における変異では、停留精巣の多くの症例について説明ができません。

ではアンドロゲンはどうなのでしょう。これは、我々の材料の一部におけるアンドロゲン生理活性を、遺伝子組み替え受容体アッセイで測った値です。陰嚢高位型、単径管型、触知不可型の停留精巣の症例では、3ヶ月齢でいずれの男児もアンドロゲン生理活性がまったく見られませんでした。それに対して多数を占める陰嚢型と正常男児では、同じ月齢において明確なアンドロゲン生理活性が見られました。陰嚢上部型の患児の多くにも良好なアンドロゲン生理活性が見られました。

どうやら、停留精巣では性腺に何か異常があつて、生理活性を有するアンドロゲンの産生量が正常よりも少ないと考えられます。このことは下垂体-性腺系にも、停留精巣の患児群では対照男児群に比べてLHレベルが高くなるという形で現れています。つまり、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症であると考えられます。

アンドロゲン類は、尿道下裂にも大きく関係します。尿道下裂は、尿道が陰茎の先端で開口するのではなく、陰茎の下面のどこかで開口するものです。軽症型は亀頭や亀頭冠の位置に開口しますが、重症型はもっと近位で開口します。

実際の症例をいくつか示します。この部位が本来開口すべきところで、開口はこの部位から近位のいずれの部位でも起こり得ます。登録データによると、増加傾向が見られ、ポーロツィ（Paulozzi）の米国

のデータによると、ここに示したいずれのものよりも多い数が見られます。数値の深刻な過小報告があり、データの信頼性が大きく損なわれている可能性のあることについては、後ほど再び取り上げます。

同じ調査において尿道下裂についても調べてみると、19 症例が見つかりましたが、重症例は 1 例のみでした。発生率はとても低く、出生 10,000 人あたり 17 人です。1970 年代から 80 年代までの登録データを見てみると、発生率は 3~7%でした。何が間違っているのでしょうか。

これらのデータが深刻な過小報告のために正しくないことは、90 年代前半にはすでに判明していました。病院の登録データをより詳しく調べると、フィンランド奇形登録が始まった 1993 年から 1998 年までの発生率は 15 になります。

これはフィンランドの泌尿器科医が行った調査ですが、外科的修復が必要になる症例に基づいた発生率は 14.3 でした。この数値は、我々の調査による数値によく一致します。

デンマークでも、数値はもっと高く、32 です。これはオランダのロッテルダム地区で最近行われた調査ですが、その発生率はデンマークの数値よりも高いものでした。

アンドロゲンが尿道の発生を制御しており、抗アンドロゲン作用があったり、アンドロゲンが欠如していたりすると、尿道下裂が引き起こされることがわかっています。

これら関連することを考え合わせると、停留精巣の視点から言えば、精巣がんや不妊症のリスクが伴い、尿道下裂の併発も多いことが解ります。これらはリスク因子が共通しています。このすべてが確認されたわけではありませんが、そういう報告がされています。

このスライドはニールス・ヨルゲンセンがすでにお見せしたのですが、デンマークとフィンランド、およびその他の国の精巣がん発生率を示したものです。ご覧のように大きな開きがあります。ご存知のように日本はフィンランドと同じように精巣がんの発生率がとても低く、精子数が多いです。

この図はすでに 2 回出てきましたが、国ごとの精子数の違いを示したものです。

このスライドは、ニールス・ヨルゲンセンが精巣性発育不全症候群 (TDS) の説明に使ったもので、ニールス・スカケベックらが 2 年前に提唱しました。男性生殖期の医学的問題のすべてはお互いに繋がりが合っていて、その源は精巣発生期にあるということです。そして性染色体モザイク症といった遺伝子欠陥によって何かうまくいかなくなると、精巣がんのリスクや、精液の質の劣化のリスクが増大することがよくわかっています。またこれは、セルトリ細胞の機能を攪乱する環境因子によっても起こり得ます。

発生期においてセルトリ細胞とライディッヒ細胞はお互いにコミュニケーションを取り合っています。セルトリ細胞の機能の攪乱によりライディッヒ細胞の機能が低下し、それがアンドロゲン不足や生殖細胞分化の不全を招き、そしてその状況の悪さに応じて、もっとも軽症である精液の質の低下から、もっとも重症である精巣がんが現れることになります。

結論です。フィンランドでは停留精巣と尿道下裂の有病率がデンマークよりも明確に低くなっています。デンマークと英国では停留精巣の有病率は増加しつつあります。これらは精巣性発育不全症候群 (TDS) の一部を成していると考えられます。それゆえに、これらは一緒に分析することが有効です。

これは、トゥルク大学の停留精巣・尿道下裂研究グループのメンバーと、コペンハーゲン大学リグズ病院のメンバーのリストです。ありがとうございました。