

【器官形成への影響】

2-8. 尿道下裂

【要旨】

内分泌かく乱物質と尿道下裂に関する疫学研究の現状について、文献的考察を行った。米国立医学図書館の医学文献データベースPubMedを利用して選択した文献は2000年12月31日までに5件で、コホート研究1件、症例対照研究4件であった。2001年1月1日以降は3件で、コホート研究1件、症例対照研究2件であった。日本人を対象にした研究は1件もなかった。子宮内DES暴露によるリスクの増加を報告しているコホート研究が1件あった。生体試料を用いたコホート内症例対照研究が1件あり、母親の血清中1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE)との有意な関連はみられなかった。有機塩素系化合物などの内分泌攪乱物質と尿道下裂との関連に関する研究はきわめて乏しく、今後も研究の必要がある。

【研究目的】

尿道下裂は、比較的頻度の高い先天異常の一つであり、胎児精巣が分泌するテストステロンにより尿道が形成されることから、胎児期の内外のエストロゲン暴露による内分泌環境の変化がリスク要因の一つであると指摘されている。有機塩素化合物などの化学物質にはエストロゲン作用がある物質もあり、その関連を探ることを目的として、疫学研究に関する文献レビューを行った。

【研究方法】

米国立医学図書館の医学文献データベースPubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>)を用いて、hypospadias AND (insecticides OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pcbs OR bisphenol OR phenol OR phthalate OR styrene OR furan OR organotin OR diethylstilbestrol OR ethinyl estradiol) AND (human) のキーワードで、2004年10月31日までの文献を検索した。で文献を検索した。その中から、人集団を対象とする疫学研究の原著論文と選択した。さらに必要に応じて、これらの原著論文や、他の総説論文を参考にして、論文を選択した。

【研究結果】

1. Diethylstilbestrol (DES)

オランダのコホート研究では、母親が子宮内DES暴露を報告した205例のうち4例が、DES非暴露群8729例のうち8例が尿道下裂であり、有病率比は21.3(95%CI=6.5-70.1)と、子宮内でDESに暴露された男児における尿道下裂のリスク増加が示唆された(Klip 2002)。

2. エストロゲン製剤

Aarskog (1970) によって妊娠中のプロゲステロン製剤使用が尿道下裂発生のリスクを増すこと指摘されてきた。複数の報告で妊娠中のプロゲステロン製剤使用と尿道下裂発生のリスクが検討されてきたが、1980年代までは有意な関連を示す報告はなかった。

Czeizel ら(1988)によると、流産防止薬として使用されていたプロゲステロン製剤のアリルエストレノールによって尿道下裂のリスクが増した。ハンガリーの先天奇形登録を用いた症例対

照研究（尿道下裂 207、対照 162）において、尿道下裂児妊娠中のアリルエストレノール内服率は対照に較べ有意に高かった（ $p < 0.05$ ）。

オーストラリアの妊娠・出産を追跡したコホート研究（対象 56,037、尿道下裂 77）では、経口避妊薬と有意な関連が認められたのは凹足奇形のみであり、尿道下裂は関連の認められた奇形として挙げられてはいない（Correy, 1991）。

ICBDMS メンバーの7つのシステムで行なわれた症例対照研究によると、妊娠 8-16 週のホルモン製剤の使用が尿道下裂のリスクを増すと報告されている（OR; 2.3 (95% CI; 1.2-4.4)）（K_I_l_n, 1992）。

3. 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE)

Longnecker(2002)らは、1959-66 年における Collaborative Perinatal Project からコホート内症例対照研究において、停留精巣 219 例、尿道下裂 199 例、多乳頭症 167 例を症例群として、対照群 552 例と比較した。ガスクロマトグラフィーの回収率で補正した母親の血清中 DDE 濃度を 4 分位し、濃度が最も低い群 (<21.4 $\mu\text{g/l}$) を基準(reference)とした場合、最も高い群 ($\geq 85.6 \mu\text{g/l}$) における、停留精巣、尿道下裂、多乳頭症の、人種・トリグリセリド値・コレステロール値で補正したオッズ比は、各 1.3(95% CI=0.7-2.4)、1.2(95% CI=0.6-2.4)、1.9(95% CI=0.9-4.0)となり、有意な関連が見られなかった。

4. 農業従事

農作業によって尿道下裂のリスクが増す（Krintensen, 1997）という報告とそれを否定するもの（Weidner, 1998）がある。

Weidner ら(1998)はデンマークの人口登録、患者登録、不妊症データベースのリンクによって、両親の農業従事と尿道下裂・停留精巣の発生の関連をみる症例対象研究（尿道下裂 1,345、対照：23,273）を行なった。1983 から 1992 年に生まれた児において、母親の農業従事、農業と園芸業従事で停留精巣児が出生するリスクの増加が認められたが、尿道下裂では両親の農業・園芸業のいずれでも有意なリスク上昇を認めなかった（母親の農業・園芸業: OR; 1.27 (95% CI; 0.81-1.99)、父親の農業・園芸業: OR; 1.1927(95% CI; 0.96-1.49)）。

Krintensen ら(1997)は、ノルウェイの出生登録、人口登録、農業登録のリンクから症例対照研究（先天奇形 5,607、尿道下裂 270、対照 253,768）を行い、農業・畜産業従事者に種々先天奇形が生まれるリスクを報告した。この研究においても、1967・1991 に生まれた児で、農業・畜産業従事では尿道下裂のリスクの上昇は認められなかった（OR; 1.00(95% CI; 0.75-1.34)）。しかし、トラクターでの農薬散布、トラクターでの農薬散布+穀類生産で尿道下裂児出生の OR 上昇が認められ、農薬暴露との関連が認められた。（それぞれの OR は、1.38(95% CI; 0.95-1.99)、1.51(95% CI; 1.00-2.26)）。この他に、停留精巣でも農薬との関連を認めた。

5. 廃棄物処分場

Dolk ら(1998)は、ヨーロッパ5カ国 21 廃棄物埋め立て施設周辺に居住する母親を対象として、症例対象研究を行い、先天奇形と廃棄物埋め立て施設との関連について報告している（全先天奇形 1,089、尿道下裂 45、対照 2,366）。処分場から 3km 以内に住居する母親からの先天奇形出生リスクは、処分場から 3-7km に居住する母親からのリスクより高く、尿道下裂についても上昇傾向が認められた（OR (95% CI) : 1.96(0.98-3.92)）。

6. 環境汚染

イタリアのシチリア島の産業都市で、精油所・石油副産物の化学製品工場が多く Hydrocarbon 暴露の可能性の高い Augusta、農業都市であり温室栽培が盛んで Pesticide 暴露の可能性の高い Vittoria で出生した尿道下裂児と、比較的暴露が少ないと考えられる商業都市 Catania で出生し

た尿道下裂児について、症例対照研究を行った。それによると、Augusta の発生率は、12.1 人/1000 男児出生、Vittoria の発生率は、7.4 人/1000 男児出生であり、イタリア・シチリア島の有病率から計算された期待有病率を基に比較すると、各々RR=3.8 (95%CI=2.16-6.14)、RR=2.3 (95%CI=1.48-3.43)であった。Catania の発生率は 1.7 人/1000 男児出生であった。Augusta、Vittoria における、ポアソン分布に基づき全出生を対象とした予測値からの差は、統計学的に有意であった(Augusta:P=0.00003, Vittoria:P=0.04)。さらに、父親の職業性暴露についてオッズ比の上昇がみられ、Augusta (精油所での労働)では OR=5.5 (95%CI=1.22-24.7)、Vittoria (温室での労働)では OR=2.9 (95%CI=1.01-8.55)であった(Bianca 2003)。

[考察]

胎生第4週初期に生殖結節が形成され男では陰茎のもととなる。同時期に尿生殖ヒダが発生し、近位から遠位へ正中癒合し尿道を形成する。このように会陰、陰囊、陰茎振子部と順次先端方向へ向かい、胎生15・16週には尿道が完成する。この過程は胎児の精巣から分泌されるアンドロゲン依存性だと考えられており、この時期の内分泌作用が不十分であったり、外的要因によって作用が阻害されたりすると尿道が完成せず、尿道下裂を発症する。

有機塩素化合物のいくつかは、エストロゲンレセプターアゴニストとして作動し、外因性エストロゲンとしてホルモンを変動させることが知られており、2000年12月31日までの疫学研究では、母親の農薬使用によるオッズ比の上昇(Kristensen 1997, Weidner 1998)や、産業廃棄物処理所の距離が近い人でオッズ比の上昇(Dolk 1998)が報告されていたが、今回、最近の知見について文献検索を行ったところ、コホート研究でDESとの関連や、農業都市や産業都市で尿道下裂発生率の上昇、父親の職業性暴露との関連が報告された。しかし、尿道下裂患児の内分泌攪乱物質への暴露を、生体試料を用いて定量的に評価した報告では関連が認められず、現時点では、内分泌攪乱物質と尿道下裂との関連について、一定した評価をするには、未だ研究が乏しい状況である。今後、信頼性の高い研究デザインと用いた研究の必要性が示唆された。

[結論]

尿道下裂と内分泌攪乱物質について2004年10月31日までの疫学研究をレビューしたところ、コホート研究において子宮内DES暴露によるリスクの増加が報告されていた。尿道下裂患者の母親の妊娠中の血清DDE濃度と尿道下裂には関連がない、という知見1件があった。尿道下裂と内分泌攪乱物質との関連に関する研究はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。今後、信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

[参考文献]

Aarskog D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. Acta paediatr Scand suppl 1970; 203: 7-62.

Angerpointner TA. Hypospadias—genetics, epidemiology and other possible aetiological influences. Z Kinderchir 1984; 39: 112-118.

Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, Ettore G, Barone P, Lupo L, Li Volti S. Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. Reprod Toxicol 2003;17:539-545.

- Bjerkedal T, et al. Surveillance of congenital malformations and other condition of the newborn. *Int J Epidemiol* 1975; 4: 31-36.
- Calzolari E, et al. Aetiological factors in hypospadias *J Med Genet* 1986; 23: 333-337.
- Correy JF, Newman NM, Collins JA, Burrows EA, Burrows RF, Curran JT. Use of prescription drugs in the first trimester and congenital malformations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991 Nov;31(4):340-344.
- Czeizel A, Huiskes N. A case-control study to evaluate the risk of congenital anomalies as a result of allylestrenol therapy during pregnancy. *Clin ther* 1988; 10(6):725-739.
- Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JE, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet*. 1998;352:423-427.
- Kaellen B, et al. Dealing with suspicious of malformation frequency increase. Experiments with the Swedish Register fo Congenital Malformations. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1979; 275: 66-74.
- Källén BAJ, Martinez-Fias ML, Castilla EE, et al. Hormone therapy during pregnancy and isolated hypospadias: an international case-control study. *Int J Risk Safety Med* 1992; 3: 183-198.
- Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero:a cohort study. *Lancet* 2002;359:1102-1107.
- Kristensen P, Irgens LN, Andersen A et al. Birth defects among offspring of Norwegian Farmers,1967-1991. *Epidemiology*.1997 Sep;8(5):537-44
- Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002;155:313-322.
- Louik C, et al. Maternal exposure to spermicide in relation to certain birth defects. *N Engl J Med* 1987; 317: 474-478.
- Mau G. Progestins during pregnancy and hypospadias. *Teratology* 1981;24:285-287.
- North K, Goleing J, the ALSPAC study team. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. *Brit J Urol* 2000;85:107-113.
- Shapiro S, et al. Birth defects and vaginal spermicides. *JAMA* 1982; 247: 2381-2384.
- Stroll CS, et al. Genetic and environmental factors in hypospadias. *J Med Genet* 1990; 27: 559-563.

Weidner IS, Moller H, Jensen TK et al. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers.
Environ Health Perspect. 1998 Dec;106(12):793-6.

表 2-8-1 内分泌かく乱物質と尿道下裂に関するコホート研究

地域・対象者	対象者数	追跡期間	化合物	相対危険度	検討された交絡要因
Mau, 1981					
独	7525例	出産まで	妊娠中ホルモン剤使用 (流産防止薬、妊娠検査薬)	1.75 (0.5-4.4)	薬剤使用、病歴、喫煙、飲酒、 コーヒーの摂取など病歴、喫煙、 飲酒、カフェイン摂取、化学物質 曝露
Course of Pregnancy and Child Development	曝露群：559例				
1965-1972のプロゲステロン製剤の使用妊婦と非使用妊婦	非曝露群：3043例				
Shapiro, 1982					
米国	50282例	出産まで	nonoxynol 0.6(0-3.4) octoxynol		出産後訪問回数、母年齢、妊娠週 数、出生時体重、妊娠回数、母病 歴(糖尿病など)、子癩、喫煙、 同胞の奇形
Collaborative Perinatal Project	曝露群：462例				
1958-65の経膈避妊薬の使用妊婦と非使用妊婦	非曝露群：49820例				
Correy, 1991					
豪 tasmania	56027例		アスピリン	3.5(1.4-8.8)	飲酒、喫煙、薬剤使用の詳細
1982-89の妊娠中の薬剤曝露の有無					
North, 2000					
英	7928例	出産まで	菜食(対雑食) OR: 3.88(1.69-8.92) 菜食(対雑食+鉄剤) 4.99 (2.10-11.88)		飲酒・喫煙、妊娠回数、流早産回 数、避妊薬、妊娠年齢、初経年 齢、食餌内容、妊娠中の感染症
Avon Longitudal Study of Pregnancy and Childhood					
1991-1992に出産予定の妊婦					
Klip, 2002					
オランダ	8934例男児	出産まで	DES	有病率比(PR) : 21.3%(95%CI=6.5-70.1)	
OMEGA project に参加した妊婦	曝露群：205 非曝露群：8729				

表 2-8-2 内分泌かく乱物質と尿道下裂に関するコホート内症例対照研究

地域・対象者 (症例/対照)	化合物・曝露	オッズ比 (95%信頼区間)
Longnecker, 2002 米 Collaborative Perinatal Projectコホート内症例対照研究 尿道下裂/対照=166/552	母親の血清中DDE濃度 4 分位の最も高い群 1.2(0.6-2.4) (最も低い群をreference)	

表 2-8-3 内分泌かく乱物質と尿道下裂に関する症例対照研究

地域・対象者 (症例/対照)	化合物・曝露	オッズ比 (95%信頼区間)
<p>Bjerkedal, 1975 ノルウェー (出生年: 1967-74) 人口ベース 全奇形/尿道下裂/対照=265/10/265</p>	ピルの使用	関連なし (数値記載なし)
<p>Källén, 1979 スウェーデン 出生年 (1965-77) 人口ベース (先天奇形登録・出生登録) 尿道下裂/対照 (合併奇形・出生年月・出生地・母年齢マッチ) =48/48</p>	妊娠中のホルモン製剤使用	関連なし (数値記載なし)
<p>Angerpointner, 1984 独 ババリア 出生年 (1970-79) 病院ベース 尿道下裂/対照=515/515</p>	農村に居住とscrotal typeの関連 農夫の妻scrotal typeの関連	p<0.05 p<0.05
<p>Calzolari, 1986 伊 エミリア・ロマーニャ (出生年: 1978-83) 人口ベース(先天奇形登録) 症例/対照 (出生時期をマッチ) =167/378</p>	妊娠中のプロゲステロン製剤 経口避妊薬	1.65 (p<0.05) 関連なし (数値記載なし)
<p>Louik, 1987 米国 (出生年: 1983-86) 病院ベース 尿道下裂/対照 (他奇形) =396/3442</p>	時期を限定しない経膾避妊薬使用 受胎期の経膾避妊薬使用 第1三半期の経膾避妊薬使用	1.2(1.0-1.6) 1.2(0.8-1.7) 1.1(0.7-1.7)

地域・対象者 (症例/対照)	化合物・曝露	オッズ比 (95%信頼区間)
Czeizel, 1988	妊娠中のallylesterenol 使用	p<0.05
ハンガリー		
人口ベース (ハンガリー先天奇形登録(HCMR)、先天奇形のためのハンガリー症例対照研究サーベイランスシステム(HCCSSCA))		
尿道下裂/対照=877/10962		
Stroll, 1990		
仏 アルザス (出生年: 1979-87)	経口避妊薬	0.49(0.20-1.20)
人口ベース (先天奇形登録)		
尿道下裂/対照 (出生時期・病院マッチ) =176/176		
Källén, 1992		
ICBDMS	妊娠8-16週のホルモン剤使用	2.3 (1.2-4.4)
デンマーク・ハンガリー・スウェーデン: 人口ベース	妊娠8-16週のプロゲステロン・その誘導体の使用	2.3 (1.01-5.15)
イタリア・メキシコ・南米・スペイン: 病院ベース	妊娠8-16週のホルモン剤使用	2.8 (1.2-6.9)
尿道下裂/対照(先天奇形のない次に産まれた児)=846/846 (出生年: 1986-89)	(切迫流早産、流産・死産既往、不妊症、喫煙を調整)	
Kristensen, 1997		
ノルウェイ	農業・畜産業従事	1.00(0.75-1.34)
ノルウェイ (出生年: 1967-91)		
人口ベース (農業センサス、人口統計、出生登録)	トラクターでの農薬散布	1.38(0.95-1.99)
先天奇形/尿道下裂/対照=4565/270/188085	トラクターでの農薬散布+穀類生産	1.51(1.00-2.26)
Weidner, 1998		
デンマーク (出生年: 1983-92)	母親の農業・園芸業	1.27 (0.81-1.99)
人口ベース (人口登録、患者登録、奇形登録)	母親の農業	1.26 (0.68-2.33)
尿道下裂/対照 (無作為抽出) =1345/23273	母親の園芸業	0.85 (0.34-2.11)
	父親の農業・園芸業	1.19 (0.96-1.49)
	父親の農業	1.16 (0.88-1.53)

地域・対象者 (症例/対照)	化合物・曝露	オッズ比 (95%信頼区間)
父親の園芸業 1.47 (0.63-3.39)		
Dolk, 1998		
EUROHAZACON study	廃棄物埋立処分場からの母親住所の距離 全研究区域	3km以内
人口ベース (廃棄物埋め立て処分場周辺)	1.00	1.96 (0.98-3.92)
全奇形/尿道下裂/対照=806/45/2366		
Bianca, 2003		
伊	父親の精油所での労働 (Hydrocarbon曝露)	5.5(1.22-24.7)
人口ベース (奇形登録)	父親の温室での労働 (Pesticide曝露)	2.9(1.01-8.55)
尿道下裂/対照 (神経管欠損、心奇形、口蓋裂、腎泌尿器奇形を除く全奇形) =68/211		

2-9. 停留精巣

[要旨]

内分泌攪乱物質と停留精巣に関する疫学研究の現状について、文献的考察を行った。米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を利用して選択した文献は、2000年12月31日までに10件で、介入研究1件、症例対照研究9件であった。2001年1月1日以降は3件で、症例対照研究2件、コホート研究1件であった。日本人を対象にした研究は1件もなかった。Heptachlore-epoxide(HCE)、Hexachlorobenzene(HCB)との関連があるという報告が1件あった。生体試料を用いた内分泌攪乱物質についての報告が2件あり、それぞれ、polychlorinated biphenyls (PCB)、1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE)との有意な関連はみられなかった。有機塩素系化合物などの内分泌攪乱物質と停留精巣との関連に関する研究はきわめて乏しく、今後も研究の必要がある。

[研究目的]

停留精巣は、比較的頻度の高い先天異常の一つであり、精巣の下降はアンドロゲン依存性に起こることから、胎児期の内外のエストロゲン暴露が、リスク要因の一つであると指摘されている。有機塩素化合物などの化学物質にはエストロゲン作用がある物質もあり、その関連を探ることを目的として、疫学研究に関する文献レビューを行った。

[研究方法]

米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) を用いて、cryptorchidism AND (insecticides OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pcbs OR bisphenol OR phenol OR phthalate OR styrene OR furan OR organotin OR diethylstilbestrol OR ethinyl estradiol) AND (human) で文献を検索した。その中から、人集団を対象とする疫学研究の原著論文と選択した。さらに必要に応じて、これらの原著論文や、他の総説論文を参考にして、論文を選択した。

[研究結果]

1. Polichlorinated biphenyls (PCB)

Mol(2002)らは、出生前 PCB 暴露と男児の性分化への影響を検討した。1986年3月から21ヶ月間にデンマークにおける3カ所のフェローの病院で出生したコホート群からの196例の男児に対して、14歳時における青少年期発達を調べた。朝採取した尿サンプル中の精子(精液尿)の存在と、二次性徴(ターナー指数)、精巣サイズ、性ホルモン濃度、臍帯血中のPCB濃度を分析したところ、精液尿は思春期発達に対するマーカーと関連を示したが、出生前PCB暴露との関連はみられなかった。また、196例中、20例に精巣発達の異常(停留精巣19例、精巣回転症1例)が認められたが、臍帯血中のPCB濃度は、異常の認められた20例(平均1.99ng/g)と異常のない176例(平均1.85ng/g)で有意な差は見られなかった。

2. 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene (p,p'-DDE)

Longnecker(2002)らは、1959-66年におけるCollaborative Perinatal Projectからコホート内症例対照研究において、停留精巣219例、尿道下裂199例、多乳頭症167例を症例群として、対照群552例と比較した。ガスクロマトグラフィー回収率で補正した母親の血清中DDE濃度を4

分位し、濃度が最も低い群(<21.4 $\mu\text{g/l}$)を基準(reference)とした場合、最も高い群($\geq 85.6 \mu\text{g/l}$)における、停留精巣、尿道下裂、多乳頭症の、人種・トリグリセリド値・コレステロール値で補正したオッズ比は、各 1.3(95%CI=0.7-2.4)、1.2(95%CI=0.6-2.4)、1.9(95%CI=0.9-4.0)となり、有意な関連が見られなかった。

3. その他の有機塩素化合物

Hosie(2000)らは、ドイツにおいて、脂肪中における有機塩素化合物 26 種類の蓄積量を、停留精巣患者 18 人(平均年齢 4.2 歳)とコントロール 30 人(平均年齢 3.5 歳)で計測し、比較した。その結果、停留精巣患者において Heptachlore-epoxide (HCE) (P=0.009)、Hexachlorobenzene (HCB) (P=0.012) が高濃度に蓄積されていた。その他の物質に関しては、有意な関連が認められなかった。

4. ホルモン製剤

DES による子宮内暴露を受けた男児における症例対照研究においては、尿路生殖器系に悪影響を及ぼすことが指摘されている。Gill (1979) らは、妊娠中の DES の影響を調べるために、妊婦に対して DES とプラセボによる二重盲検無作為抽出法を行った。その結果、DES 投与群の妊婦から出生した男児で、停留精巣、精巣上体嚢胞、精巣低形成、尿管狭窄等がプラセボ投与群より多くみられたことを指摘している。Whitehead (1981) らは、DES 暴露歴のある 48 人の男性について、尿路生殖器の異常を調べたところ、主に停留精巣、精巣静脈瘤、精巣上体嚢胞、精巣低形成、尿管狭窄などを指摘している。Cosgrove (1977) らは、DES 暴露歴のある男性の健康状況(先天奇形、手術歴、泌尿生殖器系の問題、癌)を質問したところ、尿路生殖器系では、主に停留精巣、尿管狭窄、精巣静脈瘤を指摘している。

また、停留精巣のリスク要因に関する症例対照研究において、妊娠中の母親の DES 以外のホルモン製剤服用も尿路生殖器系に影響を与えることが、報告されている。Depue(1984)らの、米国での registrar-based study では、停留精巣の白人男児 300 人とコントロール 599 人に対して症例対照研究を行った結果、妊娠中のエストロゲン剤服用による悪影響 (RR=2.8 95%CI=0.9-8.8) が報告されている。一方、Beard (1984) らの、米国ミネソタ州での、停留精巣男児 113 人と、診療録より選ばれた対照 226 人(コントロール I)、出生記録より選ばれた対照 226 人(コントロール II)による研究では、エストロゲン剤服用(コントロール I : RR=1.3 95%CI=0.5-3.1 コントロール II : RR=1.1 95%CI=0.5-2.6)、プロゲステロン剤服用(コントロール I : RR=1.0 95%CI=0.3-2.9 コントロール II : RR=0.8 95%CI=0.3-2.1) で有意な差が認められなかった。

5. 農薬

農業に従事する母親から出生した男児に停留精巣のリスクが増加する、という報告がある。Weidner(1998)らは、デンマークの人口登録、患者登録、不妊症データベースを用いて、両親の農業、造園業への従事と、停留精巣・尿道下裂の発生との関連を検討した(停留精巣男児 6177 人、対照 23,273 人)。その結果、母親の造園業従事では有意なリスクの上昇が認められた(RR=1.67 95%CI=1.14-2.47)。農業従事では有意ではないがリスクの上昇が認められた(RR=1.28 95%CI=0.94-1.73)。父親の農業・造園業従事では、関連がみられなかった。(農業 : RR=1.08 95%CI=0.93-1.24 造園業 : RR=1.28 95%CI=0.80-2.04) 一方、Kristensen(1997)らの、ノルウェイの出生登録、人工登録、農業登録により、家庭の農業・造園業・畜産業と、先天奇形の発生との関連を調べた報告によると、停留精巣に関しては、有意なリスクの上昇がみられなかった (OR=0.77 95%CI=0.58-1.03)。しかし、殺虫剤の暴露によりリスクの上昇がみられる、としている(殺虫剤の購入 : OR=1.70 95%CI=1.16-2.50 殺虫剤の購入と野菜の栽培 : OR=2.32 95%CI=1.34-4.01)。

Wang(2002)らは、停留精巣患児99例(年齢1-14歳:左側30例、右側27例、両側42例)を症例とし、1症例あたり対照例2例をマッチさせて、同一質問票を用いて面談でのアンケート調査で症例対照研究を行ったところ、父親の職業的農薬暴露で有意なオッズ比の上昇が認められた(OR=12.79、95%CI=2.90-56.43)。

[考察]

精巣下降は機械的因子とホルモン因子の複雑な相互作用によって生じる結果と考えられ、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。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おり、第2相は、胎児精巣 Leydig 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。

過去の疫学研究においては、母親の妊娠中のエストロゲン製剤暴露やDES暴露がリスク要因として報告されている(Gill 1979, Whitehead 1981, Cosgrove 1977, Depue 1984)。エストロゲン暴露により、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Leydig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ている。内分泌攪乱物質である有機塩素化合物のいくつかは、エストロゲンレセプターアゴニストとして作動し、外因性エストロゲンとしてホルモンを変動させることが知られており、過去の疫学研究では、母親の農薬使用によるオッズ比の上昇(Kristensen 1997, Weidner 1998)や、停留精巣患児の脂肪中の有機塩素化合物濃度(ヘプタクロロエポキシド、ヘキサクロロベンゼン)が健常児と比較して高濃度であったこと(Hosie 2000)、が報告されていた。今回、最近の知見について文献検索を行ったところ、症例対照研究で農薬との関連を示した論文が新たに報告されたが、停留精巣患児の内分泌攪乱物質への暴露を、生体試料を用いて定量的に評価した報告では関連が認められず、現時点では、内分泌攪乱物質と停留精巣との関連について、一定した評価をするには、未だ研究が乏しい状況である。今後、信頼性の高い研究デザインと用いた研究の必要性が示唆された。

[結論]

停留精巣と有機塩素化合物について2004年10月31日までの疫学研究をレビューしたところ、停留精巣患者の臍帯血PCB濃度との関連はないという報告、母親の妊娠中の血清DDE濃度と停留精巣には関連がないという報告、HCE、HCBとの関連があるという報告、があった。その他、農薬やホルモン製剤との関連ありとする論文と、有意な関連はないとする論文があった。停留精巣と有機塩素化合物との関連に関する研究はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。今後、信頼性の高い研究デザインを用いた研究の必要性が示唆された。

[参考文献]

Beard CM, Melton LJ, Fallon WMO, et al. Cryptorchidism and maternal estrogen exposure. *Am J Epidemiology* 1984;120(5):707-716.

Cosgrove MD, Benton B, Henderson BE. Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. *J Urol*. 1977;117:220-222.

Depue RH. Maternal and gestational factors affecting the risk of cryptorchidism and inguinal hernia. *Int J Epidemiol* 1984;13:311-318.

Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol*. 1979;122:36-9.

Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:304-309.

Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997;8:537-544.

Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Gray KA, Needham LL, Wilcox AJ. Maternal serum level of 1,1-dichloro-2,2-bis(p-chlorophenyl)ethylene and risk of cryptorchidism, hypospadias, and polythelia among male offspring. *Am J Epidemiol* 2002;155:313-322.

Mol NM, Sorensen N, Weihe P, Andersson AM, Jorgensen N, Skakkebaek NE, Keiding N, Grandjean P. Spermaturia and serum hormone concentrations at the age of puberty in boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls. *Eur J Endocrinol*. 2002;146:357-63.

Wang J, Wang B. Study on risk factors of cryptorchidism. *Zhonghua Liu Xing Bing Za Zhi* 2002;23:190-193.

Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106:793-796.

Whitehead ED, Leiter E. Genital abnormalities and abnormal semen analyses in male patients exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Urol*. 1981;125:47-50.

表 2-9-1 内分泌かく物質と停留精巣に関する介入研究

地域・対象者		結果		
Gill, 1979	米国	(placebo人 vs DES人)		
	Prospective double-blind randomized study	精巣上体嚢胞	15 : 64	P<0.005
	DES曝露男児 : 307	精巣低形成を有する停留精巣	1 : 17	P<0.005
	placebo曝露男児 : 308			

表 2-9-2 内分泌かく物質と停留精巣に関するコホート内症例対照研究

地域・対象者		結果
Mol, 2002	デンマーク フェロー諸島の出生コホート 精巣発達異常児 20 例 (停留精巣: 19例、精巣回転症1例) 精巣発達異常のない176例	臍帯血中のPCB濃度 (異常のある群 vs 異常のない群) 1.99ng/g : 1.85ng/g 有意な関連無し
Longnecker, 2002	アメリカ Collaborative Perinatal Projectコホート内症例対照研究 症例: 219人 対照: 552人	母親の血清中DDE濃度 4 分位の最も高い群 (最も低い群を reference) : OR=1.3 95%CI=0.7-2.4

表 2-9-3 内分泌かく物質と停留精巣に関する症例対照研究

研究デザイン・対象者		結果
Cosgrove, 1977		
米国		産科記録(DESExposed vs control)
産科記録		出生時体重の低下 : 3165g vs 3396g
症例 : 500人		妊娠期間の短縮 : 36.7週 vs 38.3週
対照 : 389人		プロゲステロン剤併用 : 54.2% vs 9.1%
質問紙法		他のエストロゲン剤併用 : 13.8% vs 0.9%
症例 : 225人		泌尿器科的問題 : RR=7.2
対照 : 111人		陰茎異常 : RR=10/0
		他の泌尿器科的異常 : RR=1.3
		泌尿器科的問題の内容
		停留精巣 : 3/11 vs 1/4
		尿管狭窄 : 4/11 vs 0/4
Depue, 1984		
米国		停留精巣
症例 : 停留精巣300人		母親のエストロゲン摂取
鼠径ヘルニア547人		: RR=2.8 95%CI=0.9-8.8
対照 : 停留精巣599人		
鼠径ヘルニア1094人		
BEARD, 1984		
米国		第1トリメスター期エストロゲン曝露～
症例 : 113人		I : RR=2.2 95%CI=0.7-7.2
対照 I : 226人 (hospital based control)		II : RR=1.7 95%CI=0.6-4.9
		第1トリメスター期プロゲステロン曝露～

対照Ⅱ：226人 (population based control)

I : RR=1.0 95%CI=0.3-2.9
II : RR=0.8 95%CI=0.3-2.1

Kristensen, 1997

ノルウェー
register-based case-control study
農業従事家庭
先天奇形／出生数=4189/192417
非農業従事家庭
先天奇形／出生数=1418/61351

停留精巢
OR=0.77 95%CI=0.58-1.03
殺虫剤購入：OR=1.70 95%CI=1.16-2.50
殺虫剤購入＋野菜の栽培
：OR=2.32 95%CI=1.34-4.01

Weidner, 1998

デンマーク
register-based case-control study
症例：停留精巣6177人
対照：23273人

母親が農業、造園業のいずれかに就業
：OR=1.38 95%CI=1.10-1.73
母親が造園業に就業
：OR=1.67 95%CI=1.14-2.47

Wang, 2002

中国
病院ベース
症例：99人
対照：198人

父親の職業性農薬曝露
：OR=12.79 95%CI=2.90-56.43

表 2-9-4 内分泌かく物質と停留精巣に関する横断面研究

研究デザイン・対象者		結果
Whitehead, 1981	<p>米国 case-study 48人</p> <p>泌尿器科的疾患の有無 精液解析 α-fetoprotein, β-subunit human chorionic gonadotropinのRIA</p>	<p>泌尿器科的疾患 (48人中) 精策静脈瘤 : 29% 精巣上体膿胞 : 13% 精巣低形成 : 10% 停留精巣 : 8%</p> <p>精液解析 (20人中) 正常精子細胞60%以下 : 45% 20*10⁶/mlの精子量 : 25% 精子の運動能力が40%以下 : 20%</p> <p>RIA 全ての患者において陰性</p>
S.Hosie, 2000	<p>ドイツ</p> <p>症例 : 18人 対照 : 30人</p> <p>脂肪中に蓄積された有機塩素化合物の量の評価</p>	<p>o,p'-DDE : NS p,p'-DDE : NS o,p'-DDD : NS p,p'-DDD : NS o,p'-DDT : NS p,p'-DDT : NS DDD sum : NS PCB28 : NS PCB52 : NS PCB101 : NS PCB138 : NS PCB153 : NS</p>

PCB180 : NS
PCB sum : NS
Palar26 : NS
Parlor50 : NS
Toxaphens sum : NS
HCH- α : NS
HCH- β : NS
HCH- γ : NS
HCH sum : NS
cis-Nonachlore : NS
trans-Nonachlore : NS
cis-Chlordane : NS
trans-Chlordane : NS
Heptachlore : NS
Heptachlore-epoxide : cont/case=2.43/5.2(P=0.009)
Pentachlorobenzene : NS
Pentachloroanisole : NS
Hexachlorobenzene : cont/case=20.08/61.15(P=0.012)
