

尿道下裂に関する遺伝疫学的研究

京都大学泌尿器科 吉 田 修

研究目的：尿路奇形は四肢奇形に次いで、頻度の高い先天異常である。このうち、尿道裂は陰茎の奇形では包茎に次いで多く、泌尿器科ではしばしば治療の対象とされる小児の尿路奇形である。従来、尿道裂に関する研究は手術術式を中心とした治療学に関するものが主なものであった。本研究は尿道下裂の発生要因ならびに遺伝予後を検討したものである。これらは、わが国ではこれまで等閑視されていた分野で、目的とするところは患児の家族の遺伝相談に対して、確かな資料に基づいて正確に尿道下裂の遺伝予後を回答できることにある。患児の母の多くは次の子供に尿道下裂が発生することを非常に危惧している。この危惧のために、以後の出産を控えている母も多い。このような患児の親に正確な遺伝予後を教えられるようになることは、現状では切実で重要な問題と考えられる。

研究対象および方法：対象は昭和39年より昭和54年まで14年間に京都大学医学部附属病院泌尿器科で治療した72名の男子尿道下裂患者である。図1に示す調査表を複製し、患児の母に面談あるいは電話によって、各調査項目を問診、確認の上、医師（小松洋輔担当）が記入した。とくに母の妊娠歴の項目では患児の妊娠中における流産の徴候の有無、もしあれば、いつ（妊娠周期）、どのような処置（黄体ホルモン服用の有無）を、どこで（産婦人科医名）を詳しくたずねた。

また、尿道下裂患者の子供への理論的再現率の推定に必要な男子新生児における尿道下裂の頻度を文献的に調査した。

研究結果および考察：今年度は対象72例のうち、34例に関する調査を完了した。

1. 各国における尿道下裂の発生頻度（図1）

アメリカ（1974）を除くと、白人の男子新生児における尿道下裂の発生頻度は約0.3%と考えられる。黒人はこれに比べると、やや発生頻度が低い。ところが、日本人における尿道下裂の頻度は非常に低いことが注目された。欧米の白人の頻度に比べると1/30の頻度である。先天異常のなかには、発生頻度に人種差が存在することはよく知られた事実である。尿道下裂の頻度に、このよう

な顕著な人種差があることは、これまで指摘のなかったことである。発生頻度が異なると、外国における資料は本邦例の遺伝予後の推定には全く参考とならない。従って、今後の研究課題として、日本人新生児（男子）における尿道下裂の発生頻度を是非、再調査することが必要である。

2. 妊娠中の progesterone の服用

以前から妊娠中の progesterone の服用が尿道下裂の発生要因の一つではないかと考えられてきた。男子外生殖器が完成する臨界期の3～4カ月に progesterone が投与されると尿道下裂が発生することがしばしば報告された。

今回の調査で妊娠3～4カ月に流産予防の目的で progesterone 製剤を投与されたものは34例中7例で20.6%となった。7例中の1発端例では、その次の子の妊娠中3～4カ月に同様に progesterone 剤を服用し、やはり尿道下裂を発生している。

このように尿道下裂と progesterone 投与は因果関係があるように考えられるが、これを否定するような case-control study の結果も報告されている。今後の方針として、尿道下裂を発生した progesterone の種類、progesterone 服用者群における尿道下裂の発生頻度を検討し、尿道下裂と progesterone の関係を解明したい。

3. 同胞再発率

34例の発端者の同胞中に16人の男子がいた。この16人

表1 Incidence of Hypospadias in Various Nations

Nations	Years	Number of live male births	incidence (%)
England ¹⁾	1973	46,927	0.198
Denmark ²⁾	1953	27,613	0.326
Sweden ³⁾	1975	247,451	0.270
USA ⁴⁾	1968		
Caucasoid		35,680	0.305
Negroid			0.195
USA ⁵⁾	1974	13,776	0.820
Japan ⁶⁾	1954	40,570	0.005
Japan ⁷⁾	1958	63,796	0.011
		(M+F)	

図 1

尿道下裂調査表									
カルテ 番号	外 来				機 関 名	初診 S 年 月 日			
	入 院								
患 者 名 保 護 者 名					生年月日	昭和 年 月 日			
現 住 所	郵便番号—					電 話			
診 断	chordee without hypospadias ・ 亀頭 ・ 陰莖 ・ 陰莖陰囊 ・ 陰囊 ・ 会陰								
生 下 時 体 重	g ・ 未 熟 児				出 生 順 位				
母 の 妊 娠 歴									
出 生 時 親 年 齢	父	年 齢	同 胞	兄 人・弟 人・姉 人・妹 人					
	母	年 齢	双 生 児						
血 族 結 婚	いとこ ・ またいとこ ・ その他								
合 併 奇 形	停留睪丸 ・ 精神薄弱 ・ その他					核 型			
親 族 に お け る 尿 道 下 裂		父 ・ 兄 弟 ・ 祖 父 ・ 父 の 兄 弟 ・ 母 の 兄 弟 ・ い と こ ・ そ の 他							
家 系 図									
1 代									
2 代									
3 代 (発端者)									
結 婚	未 婚	・	既 婚	子 供	無	有	男 人	・	女 人
子 供 の 尿 道 下 裂	無	有	人 ・ 出 生 順 位 / ・ 下 裂 部 位						
子 供 の 他 の 奇 形									
備 考									
記 入 者									

の同胞のなかに尿道下裂は2人みられた。すなわち、2家系に同胞発生がみられた。従って、今回の調査における経験的同胞再発率は12.5%となる。これは欧米の一般集団における尿道下裂と比較しても42倍も高い頻度となる。欧米における経験的同胞再発率も10%前後である。

やはり、患児の同胞に尿道下裂が発生する危険率は高いと考えてよい。

因みに、本邦の口唇口蓋裂の経験的同胞再発率は6%強であるから、尿道下裂の方がリスクが高いことになる。さらに症例数を重ねて、より精度の高い資料としたい。

表 2 Appendix

Case	Month of Birth	Birth Weight (g)	Age at Father	Birth Mother	Type or Hypospadias	Birth Order	No. of Male sibs	Hypospadias in sibs	Maternal progesterin administration	Karyo-type	Parental consanguinity
1	Sept.	2,765	30	23	penile	1/2	1	—	—	—	—
2	June.	2,360	34	34	perineal	1/2	—	—	⊕	46, XY	—
3	Oct.	3,900	31	29	penile	2/2	—	—	—	—	—
4	Dec.	2,480	33	28	penoscrotal	1/2	1	—	⊕	—	—
5	Nov.	1,700	33	30	〃	2/2	1	—	⊕	—	—
6	Apl.	2,090	25	25	〃	1/1	—	—	—	—	—
7	Oct.	2,690	25	24	chordee without hypospadias	1/2	1	⊕	⊕	—	—
8	Jan.	2,960	33	28	penile	3/3	—	—	—	46, XY	—
9	Oct.	2,450	30	24	〃	1/3	2	—	—	—	—
10	Jan.	2,650	18	21	penoscrotal	1/2	—	—	—	—	—
11	Sept.	2,600	24	24	〃	1/2	1	—	—	—	—
12	Jan.	3,050	28	24	〃	1/2	—	—	—	—	—
13	〃	2,850	30	26	〃	1/1	—	—	—	—	—
14	Sept.	2,040	27	23	chordee without hypospadias	1/2	—	—	⊕	—	—
15	Dec.	2,300	27	24	penile	1/2	—	—	—	—	—
16	〃	2,200	23	20	〃	1/2	—	—	—	46, XY	—
17	Mar.	3,410	32	32	perineal	2/2	—	—	—	46, XY	—
18	June.	2,600	26	24	penile	1/1	—	—	—	—	—
19	〃	3,700	34	28	penoscrotal	1/2	1	⊕	—	—	—
20	Apl.	3,000	30	25	penile	1/2	1	—	⊕	—	—
21	Dec.	2,750	28	21	chordee without hypospadias	1/1	—	—	—	—	—
22	July.	2,380	28	26	penile	1/2	1	—	—	—	—
23	Sept.	1,600	25	24	scrotal	1/1	—	—	⊕	—	—
24	Feb.	2,750	26	26	perineal	1/2	1	—	—	46, XY	—
25	Mar.	2,960	31	31	penoscrotal	1/1	—	—	—	—	—
26	Nov.	2,440	27	23	perineal	1/1	—	—	—	—	—
27	Apl.	1,740	28	26	〃	1/2	—	—	—	—	—
28	Jan.	3,400	26	27	penoscrotal	1/1	—	—	—	—	—
29	Aug.	2,150	26	27	perineal	1/2	1	—	—	—	—
30	〃	1,900	33	27	penoscrotal	2/3	1	—	—	—	—
31	Nov.	3,250	33	27	〃	2/3	1	—	—	—	—
32	Oct.	4,000	27	22	chordee without hypospadias	1/4	1	—	—	—	—
33	July.	3,000	27	24	penoscrotal	1/2	—	—	—	—	—
34	Apl.	1,450	23	23	〃	1/2	1	—	—	46, XY	—

4. 家系内発生

少なくとも34例の患児の父には尿道下裂はなかった。また、四等親以内の親族に尿道下裂を発見することはできなかった。

5. 再現率

これは尿道下裂の父から尿道下裂の子が生まれる危険率であるが、疾患の性質上調査が困難で、外国においても、この問題に関する資料はきわめて乏しい。0.5%あるいは3.5%という調査成績が散見される程度である。

本研究では成人に達した症例はなく、この問題は今後のこされた課題である。

6. その他

出生時父母年齢はこれまでの報告通り、一般集団との間に差はない。未熟児は6例(17.6%)であった。出生順位は1位が多い。血族結婚はなかった。染色体検査は7例(20.6%)に行なわれたが、いずれを正常であった。本症の発生に季節の変動はなかった。

おわりに

小児尿路奇形として頻度の高い尿道下裂を取り上げ、遺伝疫学的検討を行なった。

今年度の研究成果から日本の一般集団における尿道下裂の発生頻度を再調査する必要があること、尿道下裂の発生と母体への progesterone 投与との間に因果関係が疑われ、本症の発生予防の見地から早急にこの問題を解明すること、経験的同胞再現率をさらに正確に明らかにするために、調査規模を拡大することなどが今後の研究課題と考えられた。

文 献

- 1) Lowry, R. B. and Kliman, M. R. : Clin. Genet., 9 : 285, 1976.
- 2) Sorensen, H. R. : Hypospadias with special reference to etiology. Munksgaard, Copenhagen, 1953.
- 3) Avellan, L. : Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 9 : 129, 1975.
- 4) Chung, C. S. and Myrianthopoulos, N. C. : Amer. J. Hum. Genet., 20 : 44, 1968.
- 5) Sweet, R. A., Schrott, H. G. and Culp, O. S. : Mayo Clin. Proc., 49 : 52, 1974.
- 6) Mitani, S. : Jap. J. Obstet. Gynecol. Soc., 1 : 301, 1054.
- 7) Neel, V. N. : Amer. J. Hum. Genet., 10 : 398, 1958.

小児の尿路奇形に関する研究

近畿大学小児科 牧

淳

研究目的

尿路奇形は、尿路発生過程の複雑性によって、臓器奇形のうちもっとも頻度が高いものである。しかも乳幼児期に適正な治療を施さないと個体の発育成長を阻げるだけでなく、成人に達しないうちに死亡することもあり、これらの発生要因の究明ならびに早期診断は小児科診療においても重要な問題である。

尿道下裂は外表奇形であり、直接的に患児の正常発育を阻害するものではないので、従来は小児科診療面では重視されなかった。しかし比較的診断が容易であるので、本年度は尿道下裂をとりあげ、その発生頻度を調査した。

研究結果と考察

発生頻度を知る第1の手段として、近畿大学医学部産

婦人科の協力を得て、新生男児中の症例数を調査した。昭和50年5月1日の開院以来、53年12月31日までの男児分娩数は1,058名であるが、尿道下裂は1名(0.095%)のみであった。

次いで小児科受診男児中の尿道下裂を調査した。昭和50年5月1日から52年4月30日までの外来来院男児数は3,005名で、尿道下裂は1名(0.033%)発見された。来院患児全例につき外陰部を精査したわけではないが、外表奇形であるので周囲の人によって異常が発見されると思うし、上記1例も両親によって異常が気付かれて来院したものであるので、症例の洩れは恐らくないものと思われる。

発生頻度との相関性は乏しいが、次年度からの発生要因の調査の目的を含めて、泌尿器科の許可を得て、当院泌尿器科受診の尿道下裂数を調査した。昭和50年5月1日から54年1月31日までに受診した男性は3,375名で

↓ **検索用テキスト** OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

研究目的: 尿路奇形は四肢奇形に次いで、頻度の高い先天異常である。このうち、尿道裂は陰茎の奇形では包茎に次いで多く、泌尿器科ではしばしば治療の対象とされる小児の尿路奇形である。従来、尿道裂に関する研究は手術術式を中心とした治療学に関するものが主なものであった。本研究は尿道下裂の発生要因ならびに遺伝予後を検討したものである。これらは、わが国ではこれまで等閑視されていた分野で、目的とするところは患児の家族の遺伝相談に対して、確かな資料に基づいて正確に尿道下裂の遺伝予後を回答できることにある。