

尿道下裂の頻度と成因

京都大学・解剖 星 野 一 正

〔頻度〕

尿道下裂は小児尿路疾患として比較的よくみられる先天異常の1つである。京都大学医学部先天異常標本解析センター（センター長：星野一正）のヒト胎児資料について我々が行った調査の結果、504例の対照群では尿道下裂は認められず、奇形男胎児18例中1例に尿道下裂が存在した。

尿道下裂は人口10,000人について5～30例の頻度で起こると報告されている²⁾⁹⁾⁶⁾²⁶⁾が、近年その頻度は上昇の傾向にあるという³⁶⁾。日本人における発生頻度は白人に比して低い²⁶⁾³⁸⁾。

〔遺伝因子〕

尿道下裂は往々にして同一家族に起こり易い所からその成因に遺伝的因子が関与すると考えられて久しい。²⁾⁸⁾¹⁰⁾¹³⁾²⁹⁾³²⁾³⁴⁾³⁵⁾。尿道下裂は他の奇形を伴わず単独で起こる場合と他の先天異常を併発している場合とがあり、その遺伝的解析にも異なる見解があり、mendelian inheritance²⁹⁾、multifactorial inheritance²⁾²⁴⁾³⁵⁾、polygenic inheritance³⁴⁾³⁵⁾、autosomaldominant, sex-linked inheritance³²⁾などが提唱されているが定説は確立されていない。

〔環境因子〕

遺伝説を提唱しているBauerら(1979)²⁾の177例の尿道下裂の家系調査によっても25%の血縁者に尿道下裂の発症を認めているにすぎない。Workmanら(1978)³⁷⁾は2人の叔父に尿道下裂がある幼児に潜在精巣症と尿道下裂を認めたが、この幼児の染色体の核型は46XYであり、尿道下裂の成因として前立腺小室の拡張を強調している。前立腺小室の拡張を尿道下裂の成因としてHowardはすでに1948年に提証している²³⁾。

受精前あるいは妊娠初期に性ホルモンを投与された16人の婦人から生まれた男児のうち6例に尿道下裂を認めた報告²³⁾は、embryo-fetal exogenous sex steroid exposure syndrome (EFESSES)を示唆している。その他妊娠中に摂取した種々のホルモンによって経胎盤的に発症したと思われる尿道下裂も多いので、以下ホルモ

ン別に述べる。

エストロゲン

ラット実験において、胎生期に estradiol dipropionate (20匹) および alpha estradiol (2匹)の投与を受けた22匹の雄ラットのうち19匹に尿道下裂を誘発することに成功した¹⁸⁾。

コーチゾン

hydrocortisone (1.5～3.0 mg)を妊娠14日目から分娩日まで毎日投与したラットから生まれた雄ラットでは anogenital distance が短縮し精巣重量が軽減しているのを観察している¹²⁾。

ジエチルスチルベストロール

diethylstilbestrol (DES)の経胎盤投与によって出産後女兒に vaginal adenosis および陰部の clear cell carcinoma の発症頻度が異常に上昇することは1970年初めから注目されてきている(星野綜説参照)²²⁾。しかし男児あるいは雄仔におけるDESの経胎盤性発癌については未だ報告をみない⁵⁾¹⁵⁾²¹⁾³⁰⁾³¹⁾³³⁾。

DES胎内投与によると思われる尿道下裂あるいは尿道狭窄についてはKaplanら(1959)²⁵⁾以来報告されてきている。Henderson, Cosgroveら(1976²⁰⁾, 1977²¹⁾)の報告によれば、11例のDES投与男児中1例に尿道下裂、4例に尿道狭窄をみている。またGill, Bibboら³⁾⁴⁾¹⁴⁾¹⁶⁾は、小陰茎症、精巣発育不全、精巣上体嚢腫などの形態異常のほか、精液減少や精子異常を報告している。

エチニール・エストラジオール

我々の教室においてマウスにオリーブ油に溶かした

表1 ethinyl estradiol 経胎盤投与を受けた雄マウスの胎仔

投与量 mg/kg/day	妊 娠 マウス数	生存雄 胎仔数	尿道下裂 症例
0 (オリーブ油のみ)	10	59	0
0.01	10	49	0
0.02	10	47	0

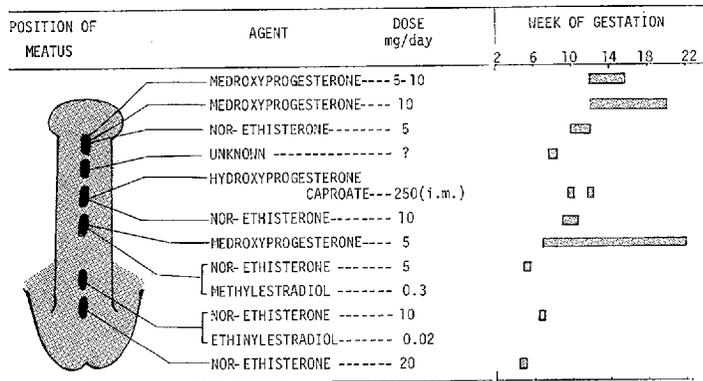


図1 各種の progestins の経胎盤投与による尿道下裂 (Aarskog, D. 著, 引用文献 No. 1 より)

ethinyl estradiol を妊娠 11 ~ 17 日の期間 1 日 1 回経口投与し、生存雄胎仔に尿道下裂を誘発し得るかを観察した。本実験においては尿道下裂は認められなかった(表 1, 未発表)。

黄体ホルモン様物質

合成黄体ホルモン様物質 (progestins; gestagen; progestogen) の経胎盤作用については多くの報告があり、尿道下裂は対照群と比しておよそ倍増するといわれている¹⁾。

progestins は従来報告された尿道下裂の催奇形性のあるホルモンの中で最も催奇形性の強いホルモンと考えられる。妊娠初期に種々の progestins を投与した場合の尿道下裂の発生部位を図示する(図 1)。

妊娠中に 1 日 1 回の progesterone あるいは 0.2 回の acetoxypregesterone を投与された婦人から生まれた男児において、各ホルモン群に 1 例ずつの尿道下裂が報告されている²⁷⁾。胎内で oral contraceptives にさらされた男胎児 134 例中 3 例に起こった尿道下裂¹⁾ や種々の progestins の経胎盤投与を受けた男児 441 例中 6 例に起こった尿道下裂を観察している¹⁹⁾。

尿道下裂の男児を出産した 107 例の母親のうち 4 例が妊娠初期に hydroxyprogesterone caproate の筋肉内注射を受けた経験があった³⁵⁾。

progesterone や 19-nor, 17 α -hydroxyprogesterone と異なる hydroxyprogesterone の derivative が強い催奇形を以って尿道下裂を誘発することが報告されている²⁴⁾。

遺伝的に 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase を欠く男児に尿道下裂が好発するといわれる⁷⁾。この酵素の作用を抑制する cyanoketone を妊娠ラットに注射後出産

した雄仔に重症の尿道下裂があり、cyanoketone と同時に testosterone を与えると cyanoketone の尿道下裂催奇作用は起こらない。cyanoketone は testosterone の derivative である¹⁷⁾。

以上述べたように尿道下裂の成因には遺伝因子と環境因子、特に steroid hormone が関与している。

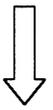
引用文献

- 1) Aarskog, D.: Maternal progestins as a possible cause of hypospadias. N. Engl. J. Med. 300: 75, 1979.
- 2) Bauer, S. B., Bull, M. J. and Retik, A. B.: Hypospadias: A family study. J. Urol. 121: 474, 1979.
- 3) Bibbo, M., Al-Naqeeb, M., Baccarini, I., Gill, W., Newton, M., Sleeper, K. M., Sonek, M. and Wied, G. L.: Follow-up study of male and female offspring of DES-treated mothers. A preliminary report. J. Reprod. Med. 15: 29, 1975.
- 4) Bibbo, M., Gill, W. B., Azizi, F., Blough, R., Fang, V. S., Rosenfield, R. L., Schumacher, G. F. B., Sleeper, K., Sonek, M. D. and Wied, G.: Follow-up study of male and female offspring of DES-exposed mothers. Obstet. Gynec. 49: 1, 1977.
- 5) Bishun, N. P., Smith, N. S., Williams, D. C. and Raven, R. W.: Carcinogenic and possible mutagenic effects of stilbestrol in offspring exposed in utero. J. Surg. Oncol. 9: 293, 1977.
- 6) Bjerkedal, T. and Bakketveig, L. S.: Surveillance of congenital malformations and other conditions of the newborn. Int. J. Epidemiol. 4: 31, 1975.
- 7) Bongiovanni, A. M.: The adrenogenital syndrome with deficiency of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. J. Clin. Invest. 41: 2086, 1962.
- 8) Burger, R. H. and Burger, S. E.: Genetic determinants of urologic disease. Urol. Clin. N. Am.

- 1: 419, 1974.
- 9) Campbell, H., Newcombe, R. G. and Weatherall, J. A. C.: Epidemiology of simple hypospadias. *Br. Med. J.* 3: 52, 1973.
 - 10) Chen, Y. C. and Woolley, P. V., Jr: Genetic studies on hypospadias in males. *J. Med. Genet.* 8: 153, 1971.
 - 11) Cosgrove, M. D., Benton, B. and Henderson, B. E.: Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. *J. Urol.* 117: 220, 1977.
 - 12) Dahlöf, L. G., Hard, E. and Larsson, K.: Sexual differentiation of offspring of mothers treated with cortisone during pregnancy. *Physiol. & Behav.* 21: 673, 1978.
 - 13) Dwoski, J. Y.: Sibling uropathology. *J. Urol.* 115: 726, 1976.
 - 14) Gill, W. B., Schumacher, G. F. B. and Bibbo, M.: Pathological semen and anatomical abnormalities of the genital tract in human male subjects exposed to diethylstilbestrol in utero. *J. Urol.* 117: 477, 1977.
 - 15) Gill, W. B., Schumacher, G. F. B. and Bibbo, M.: Structural and functional abnormalities in the sex organs of male offspring of mothers treated with diethylstilbestrol (DES). *J. Reprod. Med.* 16: 147, 1976.
 - 16) Gill, W. B., Schumacher, G. F. B., Bibbo, M., Straus, F. H., II, and Schoenberg, H. W.: Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J. Urol.* 122: 36, 1979.
 - 17) Goloman, A. S. and Bongiovanni, A. M.: Induced genital anomalies. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 142: 755, 1967.
 - 18) Greene, R. G., Burrill, M. W. and Ivy, A. C.: Experimental intersexuality. *Am. J. Anat.* 67: 305, 1940.
 - 19) Heinonen, O. P., Slone, D. and Monson, R. R.: Cardiovascular birth defects and antenatal exposure to female sex hormones. *J. New Engl. Med.* 296: 67, 1977.
 - 20) Henderson, B. E., Benton, B. B., Cosgrove, M., Baptista, J., Aldrich, J., Townsend, D., Hart, W. and Mack, T. M.: Urogenital tract abnormalities in sons of women treated with diethylstilbestrol. *Pediatrics* 58: 505, 1976.
 - 21) Henderson, B. E., Benton, B. D. A., Weaver, P. T., Linden, G. and Nolan, J. F.: Stilbestrol and urogenital-tract cancer in adolescents and young adults. *New Engl. J. Med.* 288: 354, 1973.
 - 22) 星野一正, ホルモンによる経胎盤発癌と催奇形について, *産婦進歩* 30: 499, 1978.
 - 23) Howard, F. S.: Hypospadias with enlargement of the prostatic utricle. *Surgery Gynec. Obstet.* 86: 307, 1948.
 - 24) Junkmann, K. and Neumann, F.: Zum Wirkungsmechanismus von an Fetus antimaskulin wirksamer gestagenen. *Acta endocr., Copenh.* 45: Suppl. 90: 139, 1964.
 - 25) Kaplan, N. M.: Male pseudohermaphroditism. Report of a case, with observations on pathogenesis. *New Engl. J. Med.* 261: 641, 1959.
 - 26) 木村 哲, 田崎 寛: 尿道下裂の疫学的研究, 昭和53年度小児慢性疾患(臓器系)に関する研究, 研究報告書 1979, p.149.
 - 27) Kupperman, H. S.: Progesterone and related steroids in the management of abortion. *Brook Lodge Symposium: progesterone.* Edited by A. K. Barnes, Augusta, Michigan, Brook Lodge Press, 1961, p.105.
 - 28) Lorber, C. A., Cassidy, S. B. and Engel, E.: Is there an embryofetal exogenous sex steroid exposure syndrome (EFESSES)? *Fert. Steril.* 31: 21, 1979.
 - 29) Mckusick, V. A.: Mendelian inheritance in man. 4th Ed. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1975.
 - 30) Netzloff, M. L.: Induction of urogenital neoplasia and abnormalities from prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Ann. clin. Lab. Sci.* 9: 263, 1979.
 - 31) Noller, K. L.: DES and pregnancy: lower reproductive tract changes in offspring. *Bioscience* 26: 541, 1976.
 - 32) Page, L. A.: Inheritance of uncomplicated hypospadias. *Pediatrics* 63: 788, 1979.
 - 33) Rosanfield, R. L., Gill, W. B. and Bibbo, M.: DES effect on males. *Pediatrics.* 61: 154, 1978.
 - 34) Sorensen, H. R.: Hypospadias with special reference to etiology. Copenhagen, Ejnar Munksgaard. 1953.
 - 35) Sweet, R. A., Schrott, H. G., Kurland, R. and Culp, O. S.: Study of the incidence of hypospadias in Rochester, Minnesota, 1940-1970, and a case-control comparison of possible etiological factors. *Mayo Clinic Proc.* 49: 52, 1974.
 - 36) U. S. Department of Health, Education and Welfare: Congenital Malformation Surveillance Report: April 1975-March 1976. DHEW Publication No. [CDC] 77-8262, Atlanta, Center for Disease Control, 1976.
 - 37) Workman, C., Porch, P. and Rhamy, R. K.: The congenitally, dilated prostatic utricle. *J. Urol.* 120: 508, 1978.
 - 38) 吉田 修: 尿道下裂に関する遺伝疫学的研究。昭和53年度小児慢性疾患(臓器系)に関する研究。研究報告書 1979, p.146.



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



尿道下裂の頻度と成因

〔頻度〕

〔遺伝因子〕

〔環境因子〕