

### 3-9. 停留精巣

#### [要旨]

内分泌かく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。その中でも、生体試料を用いた報告が2件あり、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化学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. Polychlorinated 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 μg/l)を基準(reference)とした場合、最も高い群(≥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. 農薬

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。ホルモン因子として、Sertoli 細胞から分泌されるミューラー管発育阻止物質 (MIS)、Leidig 細胞から分泌されるテストステロンが重要な因子と考えられている。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、胎児の Leidig 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 Leidig 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。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)、が報告されていたが、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、停留精巣患児の化学物質への暴露を、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、化学物質と停留精巣との関連について、いまだ、一定した評価をするには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 2001 年以降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 との関連はない、という報告と、母親の妊娠中の血清 DDE 濃度と停留精巣には関連がない、という知見 2 件があった。その他、父親の職業性農薬暴露との関連を報告する論文が 1 件あった。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]

Coscrove 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 3-9-1 内分泌かく物質と停留精巣に関する前向き研究

(中間報告以降以降の更新作業中)

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	
	placebo曝露男児 : 308		1 : 17 P<0.005

表 3-9-2 内分泌かく物質と停留精巣に関する症例対照研究

(中間報告追加以降の更新作業中)

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

表 3-9-3 内分泌かく物質と停留精巣に関する横断面研究

(中間報告追補以降の更新作業中)

	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 <math>\alpha</math>-fetoprotein, <math>\beta</math>-subunit human chorionic gonadotropinのRIA</p>	<p>泌尿器科的疾患 (48人中) 精索静脈瘤 : 2.9% 精巣上体腫瘍 : 1.3% 精巣低形成 : 1.0% 停留精巣 : 8%</p> <p>精液解析 (20人中) 正常精子細胞 60%以下 : 4.5% 20*10<sup>6</sup>/mlの精子量 : 2.5% 精子の運動能力が40%以下 : 2.0%</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 PCB180 : NS PCB sum : NS Palar26 : NS Parlor50 : NS Toxaphens sum : NS HCH-<math>\alpha</math> : NS HCH-<math>\beta</math> : NS HCH-<math>\gamma</math> : 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)</p>