

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 9 月 6 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462506

研究課題名(和文)尿道下裂症例における思春期以降の排尿動態、内分泌環境、父性獲得能に関する研究

研究課題名(英文) Long term follow-up study on postpubertal urodynamics, endocrinological status and fertility of patients with hypospadias

研究代表者

守屋 仁彦 (Moriya, Kimihiko)

北海道大学・大学病院・講師

研究者番号：20374233

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：目的：尿道下裂症例の思春期以降の陰茎長と陰茎長に影響を与える因子について検討を行った。対象および方法：15歳以上で陰茎長を測定した症例を対象とした。思春期以降の陰茎長に影響を与える因子について検討を行った。

結果：尿道下裂の重症度と、内分泌学的異常が陰茎長に有意に影響を与える因子であった。内分泌異常を認める症例の陰茎長は認めない症例より有意に短く、高度尿道下裂症例では軽度尿道下裂症例よりも有意に短かった。内分泌異常を認めない症例においても、高度尿道下裂症例では軽度尿道下裂症例より有意に短い陰茎長を呈していた。結論：内分泌学的異常と尿道下裂の重症度が思春期以降の陰茎長に影響を与える因子であった。

研究成果の概要(英文)：Objectives: Actual post-pubertal penile size and factors affecting it in hypospadias patients were evaluated. Patients and methods: Hypospadias patients whose penile length was evaluated at 15 years old or older were enrolled in the present study.

Results: Multivariate analysis showed that the severity of hypospadias and endocrinological abnormality were significant factors affecting post-pubertal penile length. Penile length in 25 patients without endocrinological abnormality was significantly longer than that in those with endocrinological abnormality. Among patients without endocrinological abnormality, penile length in 13 with severe hypospadias was significantly shorter than that in 12 with mild hypospadias. Conclusions: While the severity of hypospadias and endocrinological abnormality at post-pubertal evaluation were factors affecting post-pubertal penile size, penile length in patients with severe hypospadias was shorter even in cases without endocrinological abnormality.

研究分野：泌尿器科

キーワード：尿道下裂 内分泌 妊孕性 停留精巣

1. 研究開始当初の背景

尿道下裂児の長期的な予後については不明な点が多い。その理由は、幼少期に根治的手術が可能であり、良好な短期的手術成績を達成するほどに患者の長期的なフォローアップが困難となるためである。思春期以降の陰茎の外観に対する認識や性行動、さらには性分化異常症としての側面から考える妊孕能などについては、ほとんど明らかにされていない。

2. 研究の目的

これまでの我々の検討から、尿道下裂児における思春期以降の患者による自覚的な問題点は、陰茎のサイズと報告してきた。しかしながら、尿道下裂児の思春期以降の陰茎長に影響を与える因子については、これまで明らかではなかった。我々は、思春期以降に陰茎長を測定した尿道下裂児を対象に、思春期以降に陰茎長に影響を与える因子について検討を行った。

3. 研究の方法

当科で経過観察中の尿道下裂症例のうち、2008年4月から2015年4月の間に15歳以上で伸展陰茎長を測定した症例を対象とした。外陰の発育が Tanner stage 5 に満たない症例は除外した。尿道下裂の重症度は軽度と重度に分類し、思春期における内分泌学的所見は、高 LH 血症あるいは低テストステロン血症を呈する症例を内分泌学的異常ありとした。思春期以降の陰茎長に影響を与える因子について検討を行った。統計学的手法には、重回帰分析および Mann-Whitney U 検定を用いた。

4. 研究成果

対象症例は30症例となった。患者背景は以下のとおりである。

出生時体重	2330g ± 770g	728-3638
尿道下裂の重症度	軽度：13例 高度：17例	
初回手術時年齢	2.4 ± 0.9歳	1.4-6.3
停留精巣の合併	5例 (片側4例・両側1例)	
評価時年齢	17.2 ± 2.8歳	15.0 - 29.5
評価時身長	163.9 ± 8.4歳	149.0-178.5
伸展陰茎長	111.1 ± 25.1mm	45-155
内分泌学的異常	あり:5例 なし:25例	

単変量解析・多変量解析とも、尿道下裂の程度および内分泌学的異常が陰茎長が短くなるリスク因子であった。

単変量解析		
	Coefficient (95% CI)	p-value
出生時体重	-0.0001 (-0.013, 0.0133)	0.9811
尿道下裂の重症度	-15.484 (-23.010, -7.958)	0.001>*
初回手術時年齢	-0.580 (-1.429, 0.269)	0.173
停留精巣の合併	-5.050 (-17.366, 7.266)	0.405
評価時年齢	-2.788 (-6.081, 0.504)	0.094

評価時身長	0.895 (-0.287, 2.078)	0.132
内分泌学的異常	-13.840 (-25.457, -2.23)	0.021*

多変量解析		
	Coefficient (95% CI)	p-value
尿道下裂の重症度	-13.910 (-21.185, -6.633)	0.001>*
内分泌学的異常	-13.840 (-25.457, -2.23)	0.044*

伸展陰茎長は、内分泌学的異常を認める症例では 88.0 ± 19.7mm であり、内分泌学異常を認めない症例の 115.7 ± 23.7mm と比較して有意に短かった(p=0.036)。

尿道下裂の重症度に注目すると、高度尿道下裂例では 97.6 ± 20.2mm であり、軽度尿道下裂症例の 128.6 ± 19.6mm と比較して有意に短かった(p=0.001>)。内分泌学的異常を認めない症例に限ってみても、高度尿道下裂例では 102.5 ± 19.2mm であり、軽度尿道下裂症例の 129.9 ± 19.9mm と比較して有意に短かった(p=0.004)。

以上の結果から、尿道下裂症例の思春期以降の陰茎長に影響を与えている因子は、尿道下裂の重症度と思春期以降の内分泌異常であることが示された。すなわち、尿道下裂は単なる尿道の発生異常のみではなく、陰茎の発生異常も呈していると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 16 件)

1. Kitta T, Mitsui T, Kanno Y, Chiba H, Moriya K, Yoshioka M, Shinohara N. Differences in neurotransmitter systems of ventrolateral periaqueductal gray between the micturition reflex and nociceptive regulation: An in vivo microdialysis study. Int J Urol. 2016 Apr 8. doi: 10.1111/iju.13096. (査読有)
2. Kon M, Saito K, Mitsui T, Miyado M, Igarashi M, Moriya K, Nonomura K, Shinohara N, Ogata T, Fukami M. Copy Number Variations of the Azoospermia Factor Region and SRY Are Not Associated with the Risk of Hypospadias. Sex Dev. 2016 (査読有)
3. Kanno Y, Mitsui T, Kitta T, Moriya K, Tsukiyama T, Hatakeyama S, Nonomura K. The inflammatory cytokine IL-1 is involved in bladder remodeling after bladder outlet obstruction in mice. Neurourol Urodyn. 2016 Mar;35(3):377-81. doi:10.1002/nau.22721. (査読有)
4. Moriya K, Nakamura M, Nishimura Y, Kitta T, Kanno Y, Chiba H, Kon M, Shinohara N. Long-term impact of

- unilateral hypo/dysplastic kidney in infants with primary vesicoureteral reflux. *J Pediatr Urol.* 2016 doi: 10.1016/j.jpuro.2016.02.015 (査読有)
5. Moriya K, Nakamura M, Nishimura Y, Kitta T, Kanno Y, Chiba H, Kon M, Shinohara N. Factors affecting post-pubertal penile size in patients with hypospadias. *World J Urol.* 2016 (査読有)
  6. Mitsui T, Araki A, Miyashita C, Ito S, Ikeno T, Sasaki S, Kitta T, Moriya K, Cho K, Morioka K, Kishi R, Shinohara N, Takeda M, Nonomura K. The Relationship between the Second-to-Fourth Digit Ratio and Behavioral Sexual Dimorphism in School-Aged Children. *PLoS One.* 2016 Jan 12;11(1):e0146849. doi: 10.1371/journal.pone.0146849 (査読有)
  7. Mitsui T, Moriya K, Morita K, Iwami D, Kitta T, Kanno Y, Takeda M, Shinohara N. Risk Factors for Lower Urinary Tract Dysfunction and Symptoms After Successful Renal Transplantation. *Ann Transplant.* 2015 Dec 24;20:757-63. (査読有)
  8. Chiba H, Mitsui T, Kitta T, Ohmura Y, Moriya K, Kanno Y, Yoshioka M, Shinohara N. The role of serotonergic mechanism in the rat prefrontal cortex for controlling the micturition reflex: an in vivo microdialysis study. *NeuroUrol Urodyn.* 2015 Jul 30. doi: 10.1002/nau.22843. (査読有)
  9. Kitta T, Mitsui T, Kanno Y, Chiba H, Moriya K, Shinohara N. Brain-bladder control network: the unsolved 21st century urological mystery. *Int J Urol.* 2015 Apr;22(4):342-8. doi: 10.1111/iju.12721. (査読有)
  10. Mitsui T, Araki A, Imai A, Sato S, Miyashita C, Ito S, Sasaki S, Kitta T, Moriya K, Cho K, Morioka K, Kishi R, Nonomura K. Effects of prenatal Leydig cell function on the ratio of the second to fourth digit lengths in school-aged children. *PLoS One.* 2015 Mar 6;10(3):e0120636. doi:10.1371/journal.pone.0120636. (査読有)
  11. Kitta T, Mitsui T, Kanno Y, Chiba H, Moriya K, Nonomura K. Postoperative detrusor contractility temporarily decreases in patients undergoing pelvic organ prolapse surgery. *Int J Urol.* 2015 Feb;22(2):201-5. doi: 10.1111/iju.12656. (査読有)
  12. Moriya K, Mitsui T, Kitta T, Nakamura M, Kanno Y, Kon M, Nishimura Y, Shinohara N, Nonomura K. Early discontinuation of antibiotic prophylaxis in patients with persistent primary vesicoureteral reflux initially detected during infancy: outcome analysis and risk factors for febrile urinary tract infection. *J Urol.* 2015 Feb;193(2):637-42. doi: 10.1016/j.juro.2014.08.007. (査読有)
  13. Morikawa S, Moriya K, Ishizu K, Tajima T. Two heterozygous mutations of the AMH gene in a Japanese patient with persistent Müllerian duct syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 Nov;27(11-12):1223-6. doi: 10.1515/jpem-2014-0111. (査読有)
  14. Moriya K, Morita K, Mitsui T, Kitta T, Nakamura M, Kon M, Nonomura K. Impact of laparoscopy for diagnosis and treatment in patients with disorders of sex development. *J Pediatr Urol.* 2014 Oct;10(5):955-61. doi: 10.1016/j.jpuro.2014.03.006. (査読有)
  15. Kanno Y, Mitsui T, Sano H, Kitta T, Moriya K, Nonomura K. Contribution of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to the morphological changes in the bladder after partial outlet obstruction: a preliminary study. *Int J Urol.* 2014 Jul;21(7):714-8. doi: 10.1111/iju.12406. (査読有)
  16. Mitsui T, Moriya K, Kitta T, Kon M, Nonomura K. Preoperative renal scar as a risk factor of postoperative metabolic acidosis following ileocystoplasty in patients with neurogenic bladder. *Spinal Cord.* 2014 Apr;52(4):292-4. doi: 10.1038/sc.2013.175. (査読有)
- [学会発表](計 8 件)
1. Yoko Nishimura Laparoscopic ureterocalicostomy for ureteropelvic junction obstruction in a child. 26th Congress of the European Society for Paediatric Urology 14-17 October, 2015 Prague (the Czech Republic)
  2. Kimihiko Moriya Urethral Repair and Reconstruction Forum: Koyanagi Repair Technique Application in Hypospadias. 3rd Asia Urological Association Congress 2015 September 3-6, 2015 Shanghai (China)
  3. Kimihiko Moriya Factors affecting

- post-pubertal penile size in patients with hypospadias. Annual meeting of Society of Pediatric Urology. 15-17 May 2015 New Orleans (USA)
4. Kimihiko Moriya Long term impact of unilateral hypo/dysplastic kidney in infants with primary vesicoureteral reflux. 16th Asia Pacific Association of Pediatric Urologists November 19-21 2014 日光東照宮宮殿 (栃木県日光市)
  5. Kimihiko Moriya Feasibility of laparoscopic pyeloplasty in children; comparison between children and adults with symptomatic ureteropelvic junction obstruction. the 32nd World Congress of Endourology and SWL September 4-7 2014 Taipei (Taiwan)
  6. Kimihiko Moriya Ultrasonographic evaluation of the testis in infants with hypospadias. -Do patients with severe hypospadias have smaller testes than those with mild hypospadias?- 25th Annual Congress of the European Society for Paediatric Urology May 7-14 2014 Innsbruck (Austria)
  7. Kimihiko Moriya Discontinuation of antibiotic prophylaxis in patients with persistent primary vesicoureteral reflux initially detected during infantile period -outcome analysis and risk factors for febrile urinary tract infection- 15th Asia Pacific association of Pediatric Urology October 25-27, 2013 Taipei (Taiwan)
  8. Kimihiko Moriya Discontinuation of antibiotic prophylaxis in patients with persistent primary vesicoureteral reflux initially detected during infantile period -outcome analysis and risk factors for febrile urinary tract infection- Pediatric Urology Fall Congress September 19-22, 2013 Las Vegas (USA)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

守屋 仁彦 (MORIYA KIMHIKO)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号：20374233

##### (2) 研究分担者

橘田 岳也 (KITTA TAKEYA)  
北海道大学・北海道大学病院・講師  
研究者番号：40374441

##### (3) 研究分担者

野々村 克也 (NONOMURA KATSUYA)  
北海道大学・ - ・名誉教授  
研究者番号：60113750

##### (4) 連携研究者

三井 貴彦 (MITSUI TAKAHIKO)  
山梨大学・総合研究部・講師  
研究者番号：90421966