

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11503

研究課題名(和文)大規模疫学調査による小児泌尿器科疾患の自然史の解明

研究課題名(英文) Natural history of cryptorchidism, hydrocele testis, and phimosis: initial postnatal results from a national birth cohort study: An Adjunct Study to the Japan Environment and Children's Study

研究代表者

浪間 孝重 (Namima, Takashige)

東北大学・医学系研究科・非常勤講師

研究者番号：70282069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：環境省の日本全国を対象とした子どもの健康と環境に関する全国調査に、独自のアンケートを作成して追加調査という形で参画し、停留精巣・陰嚢水腫・真性包茎・夜尿症の自然史と危険因子を研究している。今回の期間(1.5歳時まで)の成果は以下である。1) 停留精巣は罹患率が増加、2) 陰嚢水腫は6ヶ月目に比して1.5歳時には減少、3) 包茎は年齢とともに翻転できる割合が増加、4) 停留精巣の危険因子として切迫早産、常位胎盤早期剥離の既往、親の低収入、5) 乳製品を多量に摂取で停留精巣が多い傾向。研究は子が13歳になるまで継続予定である。なお、本報告は著者自らのものであり、環境省の見解ではないことに留意いただきたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで停留精巣、精索・陰嚢水腫、包茎などの小児外陰部疾患、夜尿症の自然史および背景因子に関する大規模な前向きコホート研究の報告は存在しない。その理由として、大規模な前向きコホート研究には、莫大な時間と経費が必要で個人では実現が難しいことが挙げられる。そのようななか、国家プロジェクトであるエコチル調査に、独自のアンケートを用いた追加調査という形で参画することで、停留精巣・陰嚢水腫・真性包茎・夜尿症の自然史と危険因子の研究を継続することができている。今回申請の研究期間(平成28年度-30年度)は、生後3年間の自然史解明のうえで最も貴重な時期にあたるデータが収集された。

研究成果の概要(英文)：The Japan Environment and Children's Study is a national birth cohort study that investigates relationships between environmental factors and child health and development. The present report describes the initial postnatal results until the age of 18 months. 4,438 male infants is included. According to the surveys completed by the mothers, the prevalence of cryptorchidism, hydrocele testis, and phimosis was determined and risk factors were identified using multivariate analysis. The ratios of cryptorchidism, hydrocele testis, and a glans without prepuce manipulation at the ages of 1, 6, and 18 months were 0.6%, 0.7%, and 0.8%; 1.3%, 5.7%, and 4.5%; and 1.9%, 10.4%, and 25.4%, respectively. Multivariate analysis revealed that imminent abortion, placental abruption, and lower income were risk factors for cryptorchidism. Follow-up studies will continue until the children reach the age of 13 years.

研究分野：泌尿器科学

キーワード：停留精巣 陰嚢水腫 真性包茎 自然史 小児泌尿器疾患

### 1. 研究開始当初の背景

小児泌尿器疾患は先天性疾患またはそれに起因する感染症などが多くを占めており、病態解明と治療においては疾患の自然史の解明が必須である。これまでの停留精巣・移動性精巣、精索・陰嚢水腫、包茎などの小児泌尿器外陰部疾患の罹患率はすべて横断的調査の結果である。横断的調査や受診した患児の追跡調査からは、正確な発生頻度や自然史の把握は不可能である。臨床においては、自然史が十分に解明されていないため、確かなエビデンスによる治療ガイドラインは存在せず、治療方針は各施設に委ねられているのが現状である。したがって、過剰治療や、逆に手術時期を逸したりしている可能性が懸念される。大規模な縦断的疫学調査の必要性が以前から指摘されてきたが、時間的および財政的負担などの理由からこれまで行われる機会がなかった。

一方、2011年より、環境省の主導で10万組の母子を対象に大規模な前向き疫学調査「子どもの健康と環境に関する全国調査」(エコチル調査)が開始された。研究期間は2011-2027年。子に関しては13歳まで調査を継続することが決まっている。環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにするもので、特に化学物質の曝露や生活環境が、胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのような影響を与えているのかについて明らかにし、リスク管理当局や事業者への情報提供を通じ、自主的取組への反映、化学物質規制への反映、環境基準(水質、土壌)など、適切なリスク管理体制の構築へとつなげることを目的としている。独立行政法人国立環境研究所が運営を、独立行政法人国立成育医療研究センターが医療面からのサポートを担当している。調査を実施しているのは全国15のユニットセンターと約300の医療機関である。宮城ブロックは、宮城ユニットセンター(東北大学)を中心に4医療圏(大崎、気仙沼、石巻、岩沼)15市町を対象(14分娩機関)に宮城県内約4500組の妊娠女性とその出生児(合計約9,000名)が登録されている。我々は宮城ブロックで、停留精巣・陰嚢水腫・真性包茎・夜尿症の自然史と危険因子を解明するために、小児泌尿器科疾患に対する独自のアンケートを作成し、縦断的にアンケートを行うエコチル調査に随伴研究という形で参加している。今回申請の研究期間(平成28年度~30年度)は、生後3年間の自然史解明のうえで最も貴重な時期にあたるデータが収集された。

### 2. 研究の目的

代表的な小児泌尿器疾患である停留精巣・陰嚢水腫・真性包茎・夜尿症の自然史と危険因子を解明する

### 3. 研究の方法

宮城県内で登録された出生児と母親を対象にコホート調査を実施した。9,217人の登録があり、男児は4,438人であった。精巣、陰嚢、包茎に関する質問項目を独自に作成・追加し、回答を集計した。各疾患の有効回答は停留精巣では1か月目1,683名、6か月目1,215名、1.5歳1,141名、陰嚢水腫では1か月目1,684名、6か月目1,226名、1.5歳1,168名、包茎では1か月目1,692名、6か月目1,229名、1.5歳1,141名であった。各疾患につき時期別に罹患率を調べた。また1か月目、1.5歳の結果に関し、停留精巣の危険因子を調べた。また、停留精巣と妊娠中の母親の食事内容についても関連を調べた。

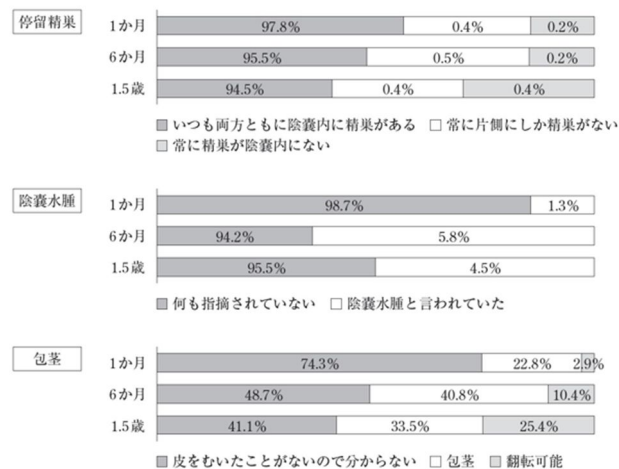
### 4. 研究成果

#### 結果

停留精巣の割合は1か月目0.6%(11/1,641例)、6か月目0.7%(8/1,215例)、1.5歳0.8%(9/1,141例)、陰嚢水腫の割合は1か月目1.3%(22/1,684例)、6か月目5.8%(11/1,226例)、1.5歳4.5%(52/1,168例)、亀頭が見える割合は1か月目2.9%(48/1,692例)、6か月目10.4%(128/1,229例)、1.5歳25.4%(290/1,141例)であった(図1)。停留精巣の危険因子について、1か月目では特に関連のある因子は認めなかったが、1.5歳では切迫早産(OR:9.27、95%CI:1.41-77.76)、常位胎盤早期剥離の既往(OR:867.2、95%CI:19.11-81128.07)年収が400万円以下(OR:8.8、95%CI:1.15-229.63)に関連を認めた。

食事の大分類として肉類、大豆類、魚介類、野菜、乳製品と分類し、1.5歳での停留精巣に関

図1. 各疾患の罹患率の推移



与する、母体の食事摂取傾向（大分類）におけるリスク因子の解析では、乳製品の多量摂取と関連を認めた（図2、OR: 7.91, 95% CI: 1.92-32.47）。なお肉類と大豆を多量摂取している群には停留精巣を認めなかった。食事を細分類して個々の食品との関連を調査すると、単変量解析において普通乳やチーズを始め、図2に示した項目が関連を認めた（図3A）（普通乳 RR: 7.98, 95% CI: 1.95-32.77、チーズ RR: 7.89, 95% CI: 1.92-32.41）。同じ項目につき多変量解析を行ったところ、有意な項目は認めなかったが、普通乳とチーズは多量摂取していると停留精巣が多い傾向があった（図3B）（普通乳 OR: 5.30, 95% CI: 0.83-25.50、チーズ OR: 4.46, 95% CI: 0.65-21.85）。

図2. 1.5歳での停留精巣に関する母体の食事摂取傾向(大分類)におけるリスク因子の解析(多変量解析)

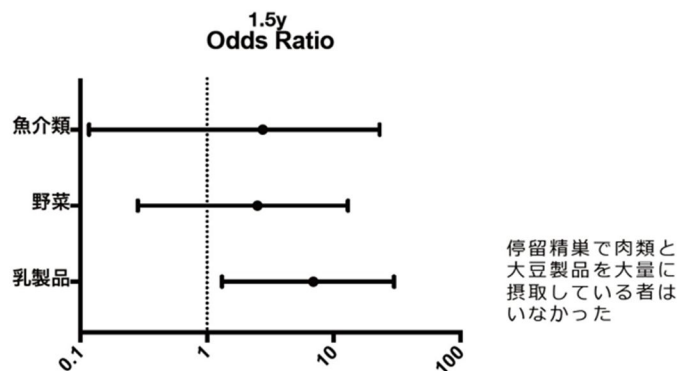
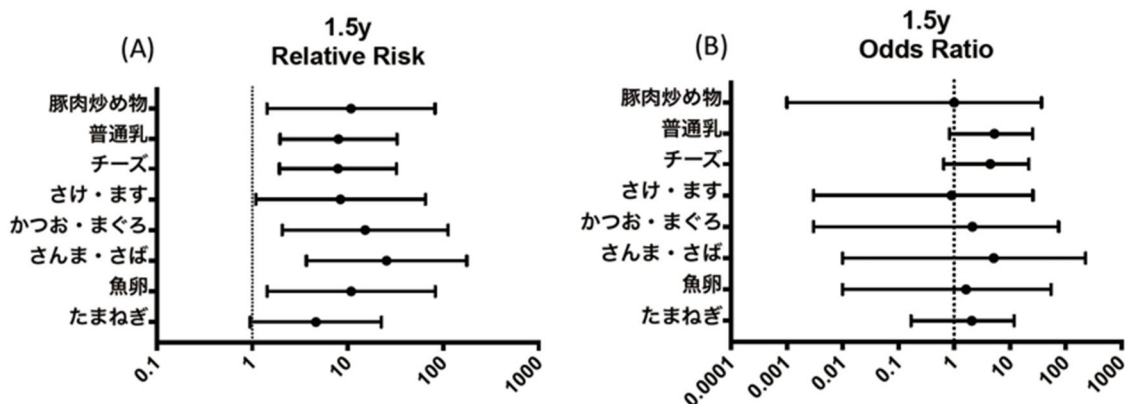


図3. 1.5歳での停留精巣に関する母体の食事摂取傾向(小分類)におけるリスク因子の解析: A)単変量解析、B)多変量解析



考察

・停留精巣

停留精巣の罹患率は1か月目で0.6%、1.5歳で0.8%と低かった。理由として、1か月時では疾患としてまだ認識できる段階になかった可能性や診断が難しく見逃していた可能性もあるが、今回はハイリスク出産のような病院受診を元にした罹患率ではなく、一般人口を含めた罹患率のためと考えられる。実際の停留精巣の罹患率は文献で言及されているものより低い可能性がある。危険因子に関しては今回、切迫早産と常位胎盤早期剥離の既往、年収が400万円以下に関して関連を認めた。これまでにそのような報告はなく、原因は不明であるが、まだ途中経過であり症例数が少なく、集積を待って再検討する。またほかに報告されている因子1) (早産、低出生体重児母の喫煙、飲酒、肥満、父親の喫煙) に関しても解析したが有意ではなかった。1.5歳の時点で停留精巣を指摘されているものの、手術しているのは4例であった。現在において停留精巣は3か月以降は自然下降しないと考えられており、健診医や保健師に疾患や治療に対する啓蒙が必要である。

停留精巣と妊娠中の母親の食事内容について、停留精巣と特定の食品摂取との間に関連は見られなかったが、乳製品を多量に摂取していると停留精巣が多い傾向があった。

これまでの報告においては肝臓や燻製品が停留精巣と関連があるとする報告があり、原因として生物濃縮や潜在的に毒性がある食品のためと考えられている2)。しかし後ろ向き研究であり、その後にこの因子を補完するような報告はない。本研究においては肝臓や燻製品とは関連を認めなかった。乳製品に関しては停留精巣との関連については調べられている3)が、関連を認めず、乳製品に関して言及したのは本報告が初めてと思われる。

・陰嚢水腫

1か月時の陰嚢水腫の罹患率も文献より低く、その後罹患率は増加していた。停留精巣と同様、1か月時には疾患として確立されておらず、診断できなかったものが、経時変化とともに診断に至ったと考えられる。1.5歳では6か月目より罹患率が減少しているが、自然経過を見ている可能性があり、今後のデータ蓄積が重要である。

・包茎

包茎に関しては、経時変化とともに亀頭が見える割合が増えており、成長とともに翻転できるようになると考えられる。今後はどのような症例で治療介入が必要か、危険因子がないか、調べていく予定である。

研究は子が13歳になるまでひきつづき継続予定である。今回申請の研究期間(平成28年度～30年度)は、生後3年間の自然史解明のうえで最も貴重な時期にあたるデータが収集された。なお、本稿に示された見解は著者自らのものであり、環境省の見解ではないことをご留意ください。

#### 文献

- 1) Thonneau PF et. al. J Androl. Mar-Apr; 24(2):155-62. 2003.
- 2) Giordano F, Carbone P, Nori F, et al. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. Paediatr Perinat Epidemiol. 2008;22:249-260.
- 3) Brantsæter AL, Torjusen H, Meltzer HM, et al. Organic Food Consumption during Pregnancy and Hypospadias and Cryptorchidism at Birth: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). Environ Health Perspect. 2016;124:357-364.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 江里口智大、川守田直樹、海法康裕 他	4. 巻 26
2. 論文標題 小児外陰部先天異常の自然史に関する大規模前向き調査～エコチル調査の追加調査の結果から～	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 腎泌尿器予防医学研究会誌	6. 最初と最後の頁 73-75
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 江里口智大
2. 発表標題 小児外陰部先天異常（停留精巣、陰嚢水腫、真性包茎）の自然史に関する大規模前向き調査：エコチル調査の結果から
3. 学会等名 第105回日本泌尿器科学会総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 江里口智大
2. 発表標題 小児外陰部先天異常（停留精巣、陰嚢水腫、真性包茎）の自然史に関する大規模前向き調査：エコチル調査の結果から
3. 学会等名 第26回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂井 清英  (Sakai Kiyohide)  (00271908)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師    (11301)	

## 6. 研究組織（つづき）

	氏名 (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川守田 直樹 (Kawamorita Naoki) (00617524)	東北大学・大学病院・助教  (11301)	
研究分担者	海法 康裕 (Kaiho Yasuhiro) (30447130)	東北大学・医学系研究科・非常勤講師  (11301)	
研究分担者	嶋田 修一 (Shimada Shyuichi) (80749218)	東北大学・大学病院・助教  (11301)	
研究分担者	伊藤 淳 (Ito Jun) (80466557)	東北医科薬科大学・医学部・助教  (31305)	