

199900259A・B

研究報告書および関連事項

平成 10～11 年度厚生科学研究費補助金  
(障害保健福祉総合研究事業)

研究課題：

胎生期に起因する身体および知的発達障害の  
診断基準と防止に関する研究

主任研究者：

田中晴美 (国立精神・神経センター 神経研究所)

## 研究報告書および関連事項

○ 平成 10～11 年度厚生科学研究費補助金  
(障害保健福祉総合研究事業)

研究課題：

胎生期に起因する身体および知的発達障害の  
診断基準と防止に関する研究

主任研究者：

田中晴美 (国立精神・神経センター 神経研究所)

○

①総括研究報告書

②分担研究報告書

③総合研究報告書

④出版物および参考書類

1) Tanaka H

Fetal alcohol syndrome: a Japanese perspective

Ann Med 30: 21-26, 1998

2) 田中晴美、高島敬忠 (啓蒙書)

女性の飲酒 (胎児とアルコール)

Stop! Drinking 日本教育新聞社 丸山勝也監修: 30-31 1998

3) 田中晴美

胎児性アルコールおよびタバコ症候群の診断基準に関する提言

日本医事新報 No.3953 : 41-43, 2000

4) Tanaka H

Diagnostic perspective of fetal alcohol and tobacco syndromes

Proc. 14th Asian Conference on Mental Retardation (in press), 2000

5) 塩田浩平、甲 宰昊

母体環境と先天異常

産婦人科治療 78: 781-785, 1999

6) 塩田浩平、清水景子、上部千賀子

ヒトの正常および異常発生とそのメカニズム

産科と婦人科 66: 883-893, 1999

7) 塩田浩平、中津智子、樋上 敦、李 忠連、山田重人

神経管奇形と全前脳胞症

Brain and Nerve 51: 659-666, 1999

8) Padmanabhan R, Naruse I, Shiota K

Caudal dysgenesis in staged human embryos: Carnegie stages 16-23

Am J Med Genet 87: 115-127, 1999

9) Shin J H, Shiota K

Folic acid supplementation of pregnant mice suppresses heat-induced neural tube defects in the offspring

J Nutr 129: 2070-2073, 1999

10) Li Z L, Shiota K

Stage-specific homeotic vertebral transformations in mouse fetuses induced by maternal hyperthermia during somitogenesis

Dev Dyn 216: 336-348, 1999

11) 田中晴美著作リスト (あゆみ、参考)

厚生科学研究費補助金（障害保健福祉総合研究事業）

総括研究報告書

胎生期に起因する身体及び知的発達障害の

診断基準と防止に関する研究

主任研究者 田中 晴美 国立精神・神経センター神経研究所 室長

研究要旨

妊婦の飲酒、喫煙にもとづく子供の異常の診断基準の確立および障害の防止に関する情報を提供することによって障害保健福祉への寄与を目的とした。日本における疫学的調査にもとづき追跡した症例、作成したマウスモデルおよびヒト胚子集団を対象として、11年度には以下の点が明らかとなった。①胎児性アルコール、タバコ症候群（FAS、FTS）およびその不全型の概念は私達の提案したものが国際的に評価されてきた。今後は各種要因の相互作用が検討課題となる。②日本のFAS児の20年間の追跡調査により、FASの中核の異常は知的障害であり、これらの子供と共に生活する人材の育成と場の確保が障害保健福祉上必要である。③出生前よりニコチン投与マウスの子宮内の状態や、妊婦の喫煙や飲酒とヒト胚子集団における形態異常や子宮内死亡との関連性の検討から、喫煙および飲酒の合併は異常胚子の発生による自然流産を増加させていることがわかった。④これらの児の障害の防止のためには、妊娠と関連した禁酒、禁煙が重要となり、さらに一助としてこれらの物質により生ずる妊婦の栄養状態の是正も推奨される。

分担研究者 塩田 浩平

京都大学医学研究科 教授

A. 研究目的

胎生期に起因する母体の環境要因にもとづく子供の障害は、その因果関係が解明されれば防止の手段の呈示も可能である。本研究は環境因子として酒、タバコをとりあげ、一部にコーヒーを加え、その単独および複合による子供の身体および知的発達障害の診断基準

を確立し、障害防止への貢献を目的とした。このため、日本における疫学的調査に基づく検討とともに、ヒト胚子集団とその臨床データとの対比解析を行った。またヒトで検討できない障害の発生機序や防止に関しては、適当な動物モデルを作成して結果の外挿を行った。

10年度は環境因子として酒とタバコをとりあげ、日本の現状の把握により現在の診断基準の評価と新しい概念の提案を行った。さらにマウスモデルにおいては、異常の特徴と

防止の可能性を呈示した。また分担研究者はヒト胚子集団における妊娠初期の発生や子宮内死亡に関して、母親の喫煙および飲酒の影響を検討した。

最終年度である 11 年度には、私達の提案した胎児性アルコールおよびタバコ症候群の診断基準の国内外における評価と今後への問題点を検討した。さらに日本における典型的な FAS 児の追跡調査をとりあげ、20 年間の実状を呈示し、障害保健福祉行政への提言を行った。またマウスモデルにおいてはニコチンの初期胚吸収への影響を検討して、飲酒、喫煙のヒト胚子集団における妊娠初期の発生や子宮内死亡への影響の解析、考察の一助とした。

## B. 研究方法

### 胎児性（アルコール、タバコ）症候群の診断基準

昨年報告した方法にもとづく診断基準につき、国内、外で発表を行い、評価の確認をした。さらに複合の概念を加えて、身体および知的発達障害に影響する要因をまとめた。

#### 一 FAS 児の 20 年間

家系調査の一環として、私達が 1 才から観察している、日本における典型的な胎児性アルコール症候群児の 20 年間をモデルとして示し、障害保健福祉のあり方につき提言した。

#### マウスに継続投与をしたニコチンの子宮内への影響

出生前からニコチン水（50ppm）を投与された平均週齢 34 週と 44 週の雌マウスを同様に出生前からニコチン投与の雄マウスと交配させその子宮内の状態を妊娠 10 日、13 日、17 日に帝切により観察した。水投与以外は同一条件のものを対照とした。

#### ヒト胚子集団における検討

京都大学医学研究科附属先天異常解析センタ

ーにおけるヒト胚子標本のデータを用いた分担研究者の検討の具体的方法は分担研究報告書を参照のこと。

#### （倫理面への配慮）

ヒトについては異常児の写真も含め、この 20 年間厳重に秘密を保持している。動物実験に関しては、国立精神・神経センターにおける倫理評価で問題点は指摘されていない。京都大学医学研究科附属先天異常解析センターにおいても倫理的な問題は存在していない。

## C. 研究結果

### 診断基準

胎児性アルコール症候群（Fetal Alcohol Syndrome, FAS）およびその不全型（Fetal Alcohol Effects, FAE）の概念は昨年の報告通りである。また胎児性タバコ症候群（Fetal Tobacco Syndrome, FTS）に対して私達の提案した在胎週数の短い子供の異常（Fetal Tobacco Effects, FTE）に関する概念も昨年の報告に変更点はない。

さらに現実には、母体要因の重複が多く存在し、これらにもとづく子供の異常が問題とされる。中枢神経系（CNS）の異常の存在する割合について、診断基準とは別に母親の飲酒量と喫煙の有無を組み合わせたと、非喫煙に加え、少～中等量飲酒：67%、大量飲酒：89%が、喫煙群では少～中等量飲酒：93%、大量飲酒：100%であった。すなわち CNS の異常は、非喫煙、喫煙群ともに飲酒量が多いと高率となり、また飲酒量が同程度の場合には喫煙群の方が高率であった。したがって妊娠中の飲酒と喫煙は子供の CNS の異常に相加的に働くといえた。

母体の環境因子として、この 2 年間は主として酒とタバコを主体としたが、胎生期に起因する身体および知的発達障害の診断基準に影響を及ぼす要因としては、在胎週数の低下、

妊娠、分娩時の母体の異常（例えば、貧血、早期破水、胎盤異常など）の存在する割合、コーヒーや各種薬剤の服用、母親の出産時年齢などがあげられる。複合要因の存在する場合には、その子供の異常を詳細に記録しておくことが必要である。

#### FAS 児の 20 年間から障害保健福祉行政への提言

家系調査実施中に、1978～9 年に出会った日本における典型的な FAS 児の 20 年後の現状を観察する機会を得た。1 才の FAS 児が成人に達するまでの過程を簡単に紹介する。慢性アルコール症の母親から出生して、1 才半で 1 人歩きは可能となったが言葉の発達は遅れ、有意語は幼児期後半に認められた。保育園および小学校、中学校の義務教育を終了して、現在里親の管理、監督の下に単純な工場労働により生活費を得ている。成人に達した現在も診断基準の 3 項目は存在しており、このうち一番問題として残っているものは、知的発達障害（IQ 70 未満、計算、読み、書きともに低下）であった。

この FAS 児の追跡所見の検討から、このような子供が問題なく成長し生活するために必要な条件としては以下の点があげられる。

- ①障害児を理解して、親の代理が可能な人材が必要である。
- ②その地域あるいは社会全体として障害児の立場に立って、教育および適した職業訓練を提供する場の確保がなされなければならない。
- ③このような障害児を普通の社会において、障害のない子供と一緒にグループで生活させるような体制作りが必要と考える。比較的問題の少ない、好ましい日常生活を送っている FAS 児の 20 年から、上記のような条件を障害保健福祉行政への提言としたい。

#### マウスにおけるニコチンの胎生毒性

妊娠マウスを用いたニコチンおよびエタノール

の胎生毒性への影響に関しては、本年度は例数は増加したが、結果は昨年度と同様であった。胎生毒性発現には、母体投与のニコチンあるいはエタノール濃度と投与期間および母体週齢や母体における抗酸化状態などの関与が明らかであった。

本年度の継続的ニコチン投与による胎生毒性において、胎芽・胎児期の妊娠の維持および生存への影響に関しては、ニコチン投与より水投与の方が好ましく、特に水投与の比較的若い雌における生存条件が最適であった。したがって長期のニコチン投与は子宮内生存に対し悪影響を及ぼし、出生時に子供の存在しない状態が高率といえた。

#### ヒト胚子の発生および子宮内生存への影響

詳細な結果は分担研究報告書を参照のこと。奇形発生のリスクの増加は、妊娠初期における喫煙、飲酒の共存および、両者の量の増加と関連するという点が明らかとなった。

#### D. 考察

FAS、FAE、FTS、FTE に関する診断基準や概念については、私達のまとめが現在国際的にも一番理解しやすいとの評価を得ている。この 2 年間では、カフェインに主体をおいた発達障害には触れられなかったが、これは次の機会に呈示したい。本年度に強調すべき点は、母体要因では、アルコール、タバコのみでなく、現実には他に多くのものが共存している。例えばカフェインとタバコとの相互作用、および在胎期間の短縮や早産を引き起こす早期破水とタバコやコーヒーとの関連性も知られている。これら母体要因の分析を加えて診断基準を確立することが今後の課題である。

家系の追跡調査は進行中であるが、FAS の異常は生涯存在しているのに反し、FAE、FTS、FTE に関する異常はその後の環境状況によっ

てはかなりの改善がみられている。欧米でも成人に達した FAS 児の所見が散見されるが、今回の私達の日本における FAS 児の 20 年間は貴重なデータであり、その異常の中核は CNS の異常で知的発達障害と明言しうる。このような知的障害を中核とした、他の人との社会的協調性は比較的保たれている障害者の日常生活において必要な、“人材”と“場”との確保の体制が今後の課題と考える。

妊娠初期の胚子の異常としては、奇形などの発生異常と子宮内死亡が存在する。飲酒、喫煙のヒト胚子への影響と比較のために行った、ニコチンのマウス子宮内への影響の結果からは、生涯投与のニコチンは子宮内の胚子の喪失と関連することがわかった。一方分担研究者のヒト胚子の検討からは、奇形発生のリスクは喫煙、飲酒の共存および両者の量の増加に依存する点が証明された。タバコを吸う妊婦からの子供における自然流産の増加はよく知られているが、これに飲酒が加わるとさらに奇形や流産の増加が問題となるといえる。異常胚子の流産による淘汰の実態の検討も今後の課題であり、少子化の時代には社会的にも問題となると考えている。

本研究では胎生期に起因する障害の防止も一つのテーマであり、飲酒あるいは喫煙によって生涯問題となるものは CNS の異常である。CNS の異常は、妊娠のきわめて初期のみでなく末期の影響も関与している。したがって異常の防止のためには、子供を望んだ時には飲酒を中止、また妊娠中であっても直ちに中止あるいは軽減を、一方喫煙に関しては妊娠以前から授乳期を通してタバコを吸わないこと、可能な限り減量することであろう。また動物モデルの見知からの外挿では、個々の事例ごとに、抗酸化剤や亜鉛などの投与を行うことによって、飲酒や喫煙によって生じた妊娠母体の栄養状態のアンバランスを是正

することも障害軽減の一助となりうる。

## E. 結論

1)妊娠中の飲酒あるいは喫煙にもとづく子供の異常の診断基準としては、私達が昨年まとめた不全型を含めた概念が、現在一番理解されやすいものと評価されている。母体の各種環境要因の相互作用が今後の課題となる。

2)日本における典型的な FAS 児の 20 年間の追跡結果から、成人になっても診断基準の 3 項目は明らかであり、中核の問題となる所見は知的発達障害であった。かかる子供の障害保健福祉に必要な条件として“人材”と“場”の体制づくりを提案した。

3)マウスにおける長期投与のニコチンによる胎生毒性、およびヒト胚子の発生および子宮内生存に及ぼす飲酒や喫煙の影響の検討から明らかになった点は、喫煙と飲酒の共存は初期胚の異常発生にもとづく自然流産による淘汰の増加に関連するという点であった。

4)妊娠中の飲酒あるいは喫煙にもとづく子供の障害の最大の問題は CNS の異常であり、この防止のためには、妊娠中の禁酒および妊娠以前からの禁煙であり、妊娠以後であっても可能な限りの減量である。またこれらの物質によって引き起こされる母体の栄養状態のアンバランスの是正も一助とはなりうる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 1)田中晴美

胎児性アルコールおよびタバコ症候群の診断基準に関する提言

日本医事新報 No.3953:41-43, 2000

#### 2)Tanaka H

Diagnostic perspective of fetal alcohol and tobacco syndromes

Proc. 14th Asian Conference on

Mental Retardation (in press), 2000

3)塩田浩平、申 宰昊

母体環境と先天異常

産婦人科治療 78 : 781-785, 1999

4)塩田浩平、清水景子、上部千賀子

ヒトの正常および異常発生とそのメカニズム

産科と婦人科 66 : 883-893, 1999

5)Shin JH, Shiota K

Folic acid supplementation of pregnant mice suppresses heat-induced neural tube defects in the offspring

J Nutr 129 : 2070-2073, 1999

2. 学会発表

1)田中晴美

胎児性（アルコール、タバコ）症候群の診断基準に関する提言

第 39 回日本先天異常学会学術集会、鹿児島、7・15、1999

2)Tanaka H

Diagnostic perspective of fetal alcohol and tobacco syndromes

14th Asian Conference of Mental Retardation (ACMR), Kathmandu, Dec. 2, 1999



胎生期に起因する身体及び知的発達障害の診断基準と防止に関する研究

分担研究者 塩田浩平 京都大学医学研究科 教授

**研究要旨** 多数例のヒト胚子について疫学的解析を行い、妊婦の喫煙・飲酒と胚子の形態異常ならびに子宮内死亡の関連を調べた。その結果、妊娠初期において喫煙・飲酒の両方の習慣を併せもつ女性では奇形発生のリスクが高いこと、また、喫煙と飲酒の量が増えるにつれてそのリスクが上昇することが明らかになった。このことから、若い女性に対して、妊娠初期には喫煙と飲酒を極力控えるという指導と啓蒙が重要であると考えられる。

A. 研究目的

本研究では、多数例のヒト胚子標本とその母親の妊娠歴に関する臨床データを用い、妊娠初期の飲酒と喫煙、ならびにそれらの併用が胚子の形態形成と生存に及ぼす影響を調べた。

B. 研究方法

京都大学医学研究科附属先天異常解析センターにおいて1961～95年の間に収集されたヒト胚子標本の観察データとその母親に関する臨床データを資料とした。

(a) ヒト胚子の発生に及ぼす影響に関する cohort study

損傷がないヒト胚子約 18,000 例について、母親の喫煙および飲酒の習慣ならびにそれらの量と胚子の異常発生（形態的異常）との関連を解析した。

(b) ヒト胚子の子宮内生存に及ぼす影響に関する解析

上記の胚子集団を用い、母親の喫煙および飲酒の習慣と胚子の死亡率との関連について上と同様の cohort study を行った。

次に、着床後早期に胚が死亡した empty chorionic sac 846例を対象とし、各症例について妊娠回数、推定排卵後日令（±5日）、母年齢、西暦年をマッチさせた正常胚子を2例ずつ抽出し対照とし case-control study を行った。両群における母親の喫煙、飲酒の頻度を比較した。

C. 研究結果

(a) ヒト胚子の発生に及ぼす影響

胚子集団中における外表奇形の頻度は、喫煙群で3.2% (64/2,013)、飲酒群で5.3% (80/1,510)、喫煙と飲酒の両方の習慣を併せもつ女性の群では

3.6% (22/669) であった。これらの頻度は、いずれも非喫煙・非飲酒群の異常胚子頻度5.8% (164/2,799) に比べて低かった。しかし、各群の母年齢分布を調べたところ、非喫煙・非飲酒群では25歳未満の者の割合が22.5%であったのに対し、喫煙・飲酒群では34.2%と有意に高く（平均年齢は30.6歳と28.9歳、 $P<0.05$ ）、異常胚子の発生頻度に母年齢の違いが影響している可能性が考えられた。

そこで、喫煙または飲酒の習慣を有する女性のみについてみると、その本数や頻度で年齢分布に差がなかったため、その中で喫煙・飲酒の程度と胚子の異常との関係を解析した。その結果、異常胚子の頻度は飲酒（+）・喫煙10本以下/日の群で2.5% (6/240)、飲酒（+）・喫煙11本以上/日の群で4.0% (9/227) であり、喫煙（+）・時々飲酒の群で2.7% (9/237)、喫煙（+）・毎日飲酒の群で4.7% (6/129) であった。また、喫煙数11本以上/日・毎日飲酒の群では、異常胚子の頻度が5.4% (5/87) と高く、喫煙と飲酒の併用が異常発生の明らかなリスクファクターであること、ならびにそれらの量が増えるにつれて異常胚子の頻度が高くなることが明らかになった。

喫煙数11本以上/日・毎日飲酒の群における異常の型は、全前脳胞症 (holoprosencephaly) +口唇裂+多指、寡指 (oligodactyly) +仙骨部形成不全の複合奇形が各1例、他に全前脳胞症、多指、寡指が各1例であった。この群にはこのように比較的まれな異常が見られたが、これらの異常が喫煙・飲酒と関連があるかについては今後の調べが必要である。

(b) 初期子宮内死亡に対する影響

喫煙、飲酒群における死亡胚子の頻度は8.7% (90/950) であり、これらは非喫煙・非飲酒群における頻度14.5% (626/4,303) に比べて低かつ

た。喫煙、飲酒群の胚子死亡率の方が低かったが、これにも母年齢の分布の差（喫煙、飲酒群のほうが有意に若い）が関係しているのかも知れない。

次に、Case-control study を行ったところ、早期死亡群（379例）と正常対照群（758例）の母親のうち、喫煙または飲酒の習慣を持つものの割合は、それぞれ18.2%及び14.9%で、両者の間で有意の差はなかった。また、一日の喫煙量および飲酒量との有意の相関も認められなかった。

#### D. 考察

以上の研究から、妊娠初期の喫煙および飲酒、またはそれらの併用が器官形成期に起こる重篤な奇形（major malformation）のリスクファクターであることが明らかになった。また、喫煙と飲酒の量が増えるにつれて、異常発生リスクが上昇する傾向が示された。

臨床的に「胎児性アルコール症候群」および「胎児性タバコ症候群」は、特異な顔貌と精神発達遅滞を主徴とするものであり、妊娠4か月以降の胎児期の原因によって発症する可能性が高いが、今回の研究で、妊娠初期の喫煙と飲酒の習慣、特に両者の併用が奇形発生を有する婦人からの初期胚子に重篤な異常が増加することが明らかになった。このような異常胚子は、その多くが妊娠中に自然流産によって淘汰されることから、新生児においては明らかな傾向としては認められていなかった可能性が高い。

今後、妊娠初期に対するアルコールおよびタバコのリスクの大きさについて更に詳しく評価する必要がある。

#### E. 結論

多数例のヒト胚子について疫学的解析を行い、妊婦の喫煙・飲酒と胚子の形態異常ならびに子宮内死亡の関連を調べた。その結果、妊娠初期において喫煙・飲酒の両方の習慣を併せもつ女性ではその児に奇形が発生するリスクが高いこと、また、喫煙と飲酒の量が増えるにつれてそのリスクが高くなることが明らかになった。したがって、妊娠初期には喫煙と飲酒を極力控えるという指導と啓蒙を若い女性に対して行うことが重要であると考えられる。

#### F. 研究発表

Padmanabhan, R., Naruse, I., Shiota, K. (1999) Caudal dysgenesis in staged human embryos (Carnegie stages 16-23). *Am. J. Med. Genet.* 87(2):115-127.

Shin, J.H., Shiota, K. (1999). Folic acid supplementation of pregnant mice suppresses heat-induced neural tube defects in the offspring. *J. Nutr.* 129:2070-2073.

Li, Z.-L., Shiota, K. (1999) Stage-specific vertebral homeotic transformations in mouse fetuses induced by brief hyperthermia. *Dev. Dynamics* 216(4/5):336-348.

塩田浩平、申 宰昊 (1999) 母体環境と先天異常、産婦人科治療 78: 781-785

塩田浩平、清水景子、上部千賀子 (1999) ヒトの正常および異常発生とそのメカニズム。産科と婦人科 66(7): 883-893.

塩田浩平、中津智子、樋上 敦、李 忠連、山田重人 (1999) 脳奇形の遺伝子異常と形成異常。神経管奇形と全前脳胞症。Brain and Nerve 51(8): 659-666.

199900259A

以降は 雑誌/図書等に掲載された論文となりますので  
目次の「④出版物および参考書類」をご参照ください。

