

子ども家庭総合研究事業

先天異常モニタリング等に関する研究

平成11年度研究報告書

平成12年3月

主任研究者： 住 吉 好 雄

目 次

総括研究報告

先天異常モニタリング等に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 5

住吉 好雄

協力研究報告

1. 日本母性保護産婦人科医会外表奇形等調査・・・・・・・・・・・・・・ 7
国際先天異常監視機構モニタリング機関の分析

平原 史樹 住吉 好雄
山中美智子 朝倉 啓文
大村 浩 清川 尚
前原 大作 坂元 正一

2. 鳥取県における先天異常の頻度と対策・・・・・・・・・・・・・・ 14

竹下 研三 大谷 恭一

3. 石川県における先天異常の発生状況・・・・・・・・・・・・・・ 18

中川 秀昭 西条 旨子
瀬戸 俊夫 森河 裕子
田畑 正司 三浦 克之
角島 洋子

4. 神奈川県における人口ベース先天異常モニタリングに関する研究・・・・・・・・ 28

黒木 良和 今泉 清
黒澤 健司 小西 宏

5. 愛知・岐阜・三重県で 1998 年に出生した日本人
57,680 名中の口唇・口蓋裂発生頻度に関する研究・・・・・・・・・・・・ 32

夏目 長門 吉田 和加
新美 照幸 木下 弘幸
古川 博雄 豊田 哲郎
小木 信美 河合 俊彦
鈴木 俊夫 河合 幹
友田 豊

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
総括研究報告書

先天異常モニタリング等に関する研究

主任研究者：住吉 好雄（横浜市立大学客員教授、日本母性保護産婦人科医会常務理事）
分担研究者：竹下 研三（鳥取大学） 黒木良和（神奈川県立こども医療センター）
中川 秀昭（金沢医科大学） 平原 史樹（横浜市立大学） 夏目 長門（愛知学院大学）

研究要旨：わが国において、現在活動中の5つの先天異常モニタリングの各々の現在迄のデータと、ここ数年変動しつつ上昇傾向のみられるダウン症候群、水頭症、二分脊椎、尿道下裂の日本各地域別および各モニタリング別の変動について検討をおこなった。

A. 研究目的

先天異常モニタリングの目的は常時同じ条件で先天異常児の出生状況を監視し続けることにより、特定の異常児の多発を速やかに察知し、その原因を調査確定し、除去することにより、更なる発生を予防することにある。

わが国においては、1972年より全国規模の病院ベースで行っている日本母性保護産婦人科医会（日母）のモニタリング、1974年から鳥取県で県単位で行っているモニタリング、1981年から厚生省心身障害研究として始められた県単位のモニタリングのうち、現在も続けられている、石川県、神奈川県、および口唇・口蓋裂についてのみ行われてきた東海3県のモニタリングが共通のマーカー奇形を経時的に集計し、わが国における統一したモニタリングシステムの確立を目指す試みを始めたので、その経過を説明するとともに日母のモニタリングで増加傾向の見られた4種類の先天異常の地域別出生状況を調査・検討することを目的とした。

B. 研究方法

上記5つのモニタリングシステムは、いずれも20年以上の経験があり、それぞれ独自の方法で行ってきた。従って従来の方法はそのまま継続し、その中から日母モニタリングが1989年から加入して四半期毎に、ローマにある本部に報告している国際クリアリングハウス先天異常モニタリングシステムが要求している11種類の主要な先天異常について、四半期毎に横浜市立大学産婦人科に設置されている国際クリアリングハウスモニタリングセンター日本支部に報告することとした。

C. 研究結果と考察

(1) 日母モニタリングの年次推移

1972年から1998年迄の27年間の対象出産児数は3,180,254名で、そのうち奇形児総数は29,730名、頻度は0.91%である。1997年より8種類の心奇形をマーカー奇形に加えたため、頻度が1997年1.24%、1998年1.59%と上昇している。した

がって現在統計処理方法を検討中である。

(2) 増加傾向の見られる奇形について

- a) ダウン症候群：日母の成績では1993年頃から徐々に増加の傾向がみられ、1998年には有意の増加がみられている。神奈川県、鳥取県、石川県すべてに同様の傾向がみられている。（図1）
- b) 水頭症：日母の成績では1990年頃から有意の増加がみられている。鳥取県、石川県では1998年急増がみられている。（図2）
- c) 尿道下裂：日母の成績では1998年に有意の増加がみられ、石川県でも同様に1998年増加がみられている。（図3）
- d) 二分脊椎：日母の成績では1985年、1993年、1995年に有意の増加がみられ鳥取県、石川県では1998年急増がみられている。（図4）

E. 結論

(1) 各モニタリングシステムとも長期にわたり独自の集計方法で実施してきたため、急に統一は難しいが、徐々に四半期毎の報告に切り換えていく予定である。

(2) いずれのシステムでも増加のみられるものは、ダウン症候群、水頭症で、ダウン症候群では高齢出産の増加と小児外科、小児心臓外科技術の進歩によるものと考えられ、水頭症でも診断技術、外科手術の進歩によるものが考えられる。

(3) 日母の心臓奇形の増加に関しては十分な分析と今後の経過観察が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 住吉好雄 他：先天異常モニタリング；産婦人科治療 78;168-172, 1999
- 2) 住吉好雄：マタernal PKU-産婦人科との連携について；日本マスキリーニング学会誌、9: (1), 29-32, 1999
- 3) 住吉好雄：葉酸の神経管欠損症予防効果；日本医事新報、No3923, 105, 1999
- 4) 住吉好雄：吸引分娩；産婦人科の世界

vol. 15;1042-1047, 1999
 5) 住吉好雄 他：わが国の先天形態異常；
 産科と婦人科, 66;(7)871-881, 1999

図1 ダウン症候群の年次推移

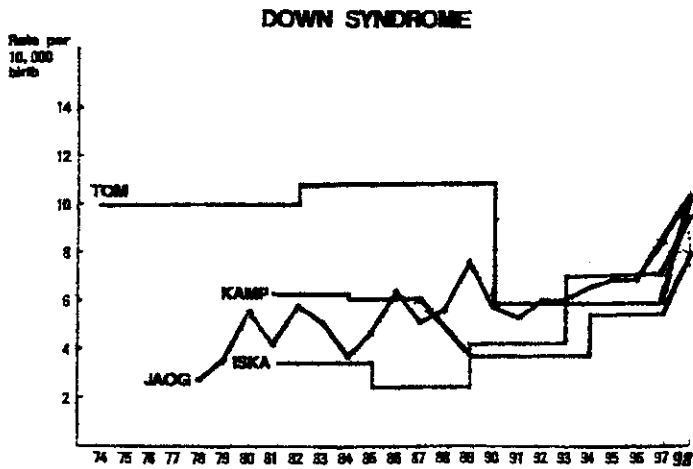


図2 水頭症の年次推移

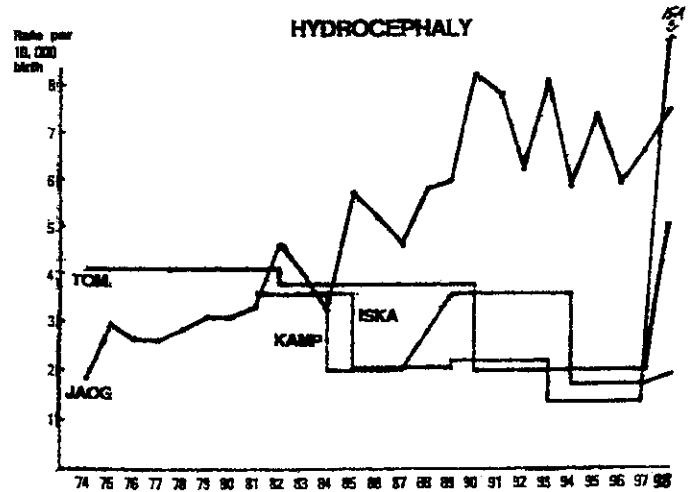


図3 尿道下裂の年次推移

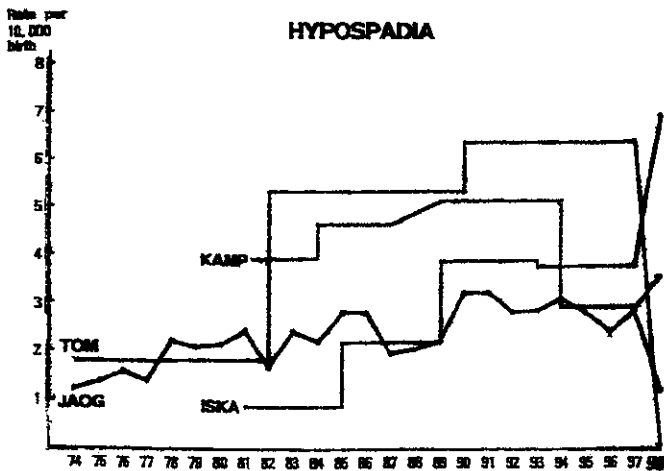
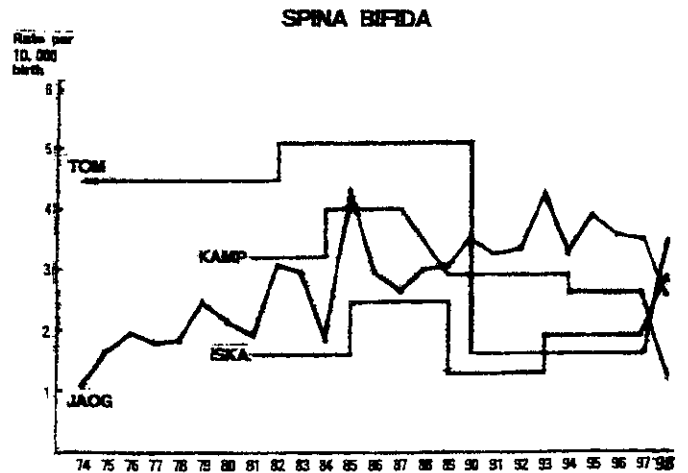


図4 二分脊椎の年次推移



日本母性保護産婦人科医会外表奇形等調査
(国際先天異常監視機構モニタリング機関)の分析

(分担研究；先天異常モニタリング等に関する研究)

主任研究者：住吉 好雄（横浜市立大学客員教授、日本母性保護産婦人科医会常務理事）

横浜市立大学医学部産婦人科(*)、日本母性保護産婦人科医会(**)

(*)Yokohama City University, Dept. of Obstetrics and Gynecology,

(**)Japan Association of Obstetricians and Gynecologists,

分担研究者：平原史樹(*)、住吉好雄(*,**)、山中美智子(*)、田中政信(**)、朝倉啓文(**)、
大村 浩(**)、清川 尚(**)、前原大作(**)、坂元正一(**)

要約：日本母性保護産婦人科医会（日母）では、全国レベルでの先天異常モニタリングを病院ベースでの調査により実施しているが、1998年1月から12月までの間にモニタリングされた出産児総数96,303例における調査からは、奇形児出産頻度は1.50%であり、例年の先天異常児の発生率と比較し、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症、動脈管開存等が高頻度発生奇形であった。

若干の頻度上昇がみられたがこれらの頻度上昇には、新たに加えられた心奇形マーカー報告の増加が関与している可能性が高く、全体集計では心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症、動脈管開存等が高頻度発生奇形であった。さらにここ数年間の動向をみると、ダウン症、水頭症、等に増加傾向が認められている。

日本母性保護産婦人科医会が行う全国規模の先天異常モニタリングは薬剤、環境因子をはじめとした様々な催奇形因子の存在する現代社会においては今後も先天異常モニタリング、サーベイランスを行うことは極めて重要なことである。

見出し語：先天異常モニタリング、全国病院ベース調査、先天異常サーベイランス

研究目的：

日本母性保護産婦人科医会（日母）では、北海道から沖縄にいたる全国約270医療機関の協力を得て、1972年より外表奇形児の発生状況を継続的に調査し、特定の先天異常が多発した際、その原因を究明し、先天異常発生因子の検討を行うとともに、その予防、予知に役立てる目的で病院ベースのモニタリングを行っている。これらのモニタリングの報告は横浜市立大学医学部附属市民総合医療センターに設けられた、国際クリアリングハウスモニタリングセンター日本支部において集計され、日本母性保護産婦人科医会の協力のもと同センターにおいて詳細な分析、検討を行っている。さらに、ここで得られた分析結果は世界保健機構(WHO)のNGO(非政府機関)の一組織である国際先天異常監視機構(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, ICBDMs)に集められ、世界先進25カ国に設置された同様のモニタリングシステム機関からの情報とあわせ、世界規模レベルで分析・検討され、先天異常発生状況の把握、またその予知・予防に役だっている。今回は1998年度における日母外表奇形等調査の報告を行うとともに、新たに加えられた心奇形マーカーの調査結果をあわせ検討した。

研究方法：

日本母性保護産婦人科医会（日母）外表奇形等調査により、全国約270の分娩取り扱い施設

における先天奇形発生状況を検討した。対象は在胎週数満22週以降の出産児の、出産後7日以内に確認された外表奇形が主であり、日母外表奇形等調査表(資料添付)により、症例の検討を行った。

研究結果：

日母外表奇形等調査；1998年1月1日より、1998年12月31日までに出生した外表奇形等調査結果から先天異常児は、出産児総数96,303児のうち1,449児(1.50%)であった。本調査により全国出生児の約10%を把握、モニターしたことになる。

また近年の傾向として妊娠中に診断される先天異常症例が増加しており、1998年度の症例においては全1,449児のうち、556児(38.4%)が出生前に診断されている。各外表奇形の内訳等については表1にまとめてあるが、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症、動脈管開存等が高頻度発生奇形であった。

心臓の先天異常をみると、心室中隔欠損、動脈管開存、心房中隔欠損、ファロー四徴症、大血管転位、大動脈狭窄が頻度30以上に入り、心臓の先天異常は318件(全先天異常のうち13.8%)で口唇・口蓋裂199件(8.6%)を上回った。

一方、この27年間の動向に着目すると、ダウン症、水頭症、尿道下裂、二分脊椎に増加傾向がみられた(図1-9)

考察：

日母調査における先天異常児の発生状況は、1998年度のモニタリング集計分析からも例年の結果に同様の傾向を示したが1997年より新たに心奇形マーカーを調査項目に加えたこともあり、これらの心臓の先天異常の報告が従来に比し増加し、結果として全体の奇形率の若干の増加となったものと思われる。しかしながら、これらの変動が調査手法の変更による人為的なものか、真の増加か、を十分慎重に見極める必要がありさらに監視体制を整え追跡する必要があると考えられた。

また、ここ数年間の変動傾向がみられているダウン症については、同じく、鳥取県、石川県においても増加傾向が認められ、神奈川県においては1999年の報告には増加が認められた。これらの傾向の原因としては診断法の変化、管理治療体制の整備、などの因子が関与しているものと考えられるがその詳細は不明である。一方水頭症は日本母性保護産婦人科医会調査において増加傾向がみられているが、超音波診断法の進歩によるものと推定される。さらに、尿道下裂についてはいわゆる環境ホルモンとの関連性が話題となっているが日本母性保護産婦人科医会先天異常モニタリングでもここ2-3年の増加傾向がみられるほか、石川県、神奈川県においても増加傾向がみられ、今後慎重な調査・監視体制の維持が必要と考えられた。

いずれにせよ、現代の環境をとりまく多種多様な因子は、いつどのような形で催奇形因子として影響を与えることになるか常に万全の監視体制を整えることが重要である。過去にサリドマイドという薬害の悲劇を味わった我々には先天異常モニタリング、さらにはサーベイランスは極めて重要なことであり、今後も厳重な監視を行うこととしたい。

研究発表：

1. 住吉好雄、佐藤孝道、安村鉄雄、皆川進、本多洋、古谷博、森山豊、
日本母性保護医協会外表奇形等調査の現況、
産婦人科治療、52:159-167, 1986
2. 住吉好雄、森沢孝行、清田明憲、安村鉄雄、
皆川進、本多洋、北井徳蔵、
我が国における外表奇形モニタリング、
産婦人科治療、58:520-525, 1989
3. 住吉好雄、
唇裂、口蓋裂、産婦人科の実際
39:1629-1636, 1990
4. 住吉好雄、白須和裕、日原弘、清田明憲、
南條継雄、皆川進、坂元正一、
日本母性保護医協会外表奇形等調査の分析、
平成2年度厚生省心身障害研究報告書、
67-71, 1991

5. 住吉好雄、清田明憲、田中政信、田辺清男、
平原史樹、

我が国における無脳症とダウン症候群の疫学、
産婦人科の治療、68:101-106, 1994

6. 平原史樹、住吉好雄、山中美智子、安藤紀子、
平吹知雄、沢井かおり、清田明憲、田中政信、
佐藤孝道、坂元正一、

日本母性保護医協会外表奇形等調査の分析ならびに、
胎児異常診断、先天異常診断、先天異常児出生後の
ケアに関する調査の検討、
平成5年度厚生省心身障害研究報告書、
264-268, 1994

7. 平原史樹、住吉好雄、山中美智子、安藤紀子、
平吹知雄、沢井かおり、清田明憲、田中政信、
佐藤孝道、坂元正一、

日本母性保護産婦人科医会外表奇形等調査の分析ならびに、
内科合併症母体より出生した外表奇形児の検討、
平成6年度厚生省心身障害研究報告書
216-218, 1995

8. 平原史樹、住吉好雄、水口弘司、朝倉啓文、
田中政信、坂元正一、日母外表奇形等調査の分析ならびに
妊娠早期超音波診断に関する検討、
平成7年度厚生省心身障害研究報告書、
180-181, 1997

9. 平原史樹、住吉好雄、田中政信、朝倉啓文、
水口弘司、

先天異常モニタリング、産婦治療、
74:466-472, 1997

10. 住吉好雄、平原史樹、水口弘司、田中政信、
先天異常モニタリング、産婦治療、
75:87-94, 1997

11. 平原史樹、神経管奇形の発生と動向
こども医療センター医学誌、28:193-196, 1999

12. 平原史樹、住吉好雄、鈴木恵子、松本博子、
山中美智子、田中政信、本多洋、坂元正一、
本邦における先天異常発生の状況とその推移、
日本児薬理学会誌 12:64-66, 1999

参考文献：

- Croen LA et al. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk for selected selected congenital malformations. *Epidemiology* 8:337-339, 1997

症例調査表 1

カード No.2

施設名

施設番号	分娩年月	妊娠週数	母体年齢	初産別	既往妊娠		児の体重	性別	児の数	出生時の状況	発見時期			生産後死亡(日数)	剖検	染色体検査
					流産	死産					区	分	日・週数			
2	9 8	17	19	1 初産	自然	22	1 男	1 単胎	1 1 生産	1 1 出生時	1 1 出生時	1 1 出生時	32	0 無	0 無	核型 ()

※1 出産前の場合、発見時の週数を記入下さい。
 ※2 出産後24時間以内"0"日として記入して下さい。
 ※3 24時間以内の死亡は"0"日で記入して下さい。

項目	四				肢				口唇・口蓋・口腔				
	多趾症	多趾症	多趾症	多趾症	上肢	下肢	下肢	下肢	裂	裂	裂	裂	裂
35 36 37 38 39 40 41 42 43 44 45 46 47 48 49 50 51 52 53 54 55 56 57 58 59 60 61 62 63 64 65 66 67 68 69 70 71 72 73 74 75 76 77 78 79 80	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列	母指列

項目	C	眼		鼻		頭		頸		胸		心	
		虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩	虹彩
81 82 83 84 85 86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98 99 100 101 102 103 104 105 106 107 108 109 110 111 112 113 114 115 140 141 142 143 144 145 146 147	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小

その他より病名を病名記入欄に
 症例の略図または写真

項目	C	外		会		気		管		化		管		症		候		群		症		候		群	
		外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外	外
116 117 118 119 120 121 122 123 124 125 126 127 128 129 130 131 132 133 134 135 136 137 138 139	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	小	

※外表示形の項目の該当する欄に"レ"を記入して下さい。
 (コメント)

1. この調査は、妊娠22週以降の分娩において、生後1週間までに発見された奇形児について報告して下さい。
2. 上記の診断名に該当しないときは、略図又は写真を添付して下さい。

ご送付の際同一症例の調査表1, 2. は「ホッチキス」で綴じて下さい。

症例調査表 - 2

施設名

C #	施設番号	分娩年月 年 月	母親年齢	父親年齢	職業 (パートを含む)	喫煙(1日量・妊娠16週未満) 本人 配偶者	飲酒(1日量) (妊娠16週未満)	慢性合併疾患	発熱(妊娠16週未満)		原因
	4	9 8 7	0	11↑	1 専業主婦 2 VDT使用業務(※4) 3 有機溶剤取扱 4 放射線取扱 5 麻酔医 6 手術室看護婦 7 その他(※5)	0 無 1 1~20本 2 21本以上 3 本数不明	0 無 1 少量 2 中量(※6) 3 多量	0 無 1 糖尿病 2 てんかん 3 甲状腺疾患 4 膠原病 5 その他(病名) 24	38℃以上の発熱 0 無 1 有	25 0 無 1 有	26 1 ウイルス性 2 非ウイルス性 3 不明 27
内服薬(※8) 妊娠16週未満に1週間以上内服したもの	出血 (妊娠16週未満)	腹部放射線被曝 (妊娠16週未満)	多胎妊娠の場合								
0 無 1 有(薬剤名)	0 無 1 有(診断名)	0 無 1 有(部位)	0 自然 1 誘発								
28	29	30	31	32							

(方法: >)

※4 ワープロやパソコンを使用している事務

※5 職業内容をなるべく具体的に記入

※6 中等量とは清酒1合、ビールは大ビン1本、ウイスキーはダブル1パイ
ワインはワイングラスに2杯程度

※7 1~5の疾患に関連して

※8 慢性合併疾患以外のもの

※9 腹部単純、上部消化管造影等具体的に

表 1

奇形種類別発生順位 The Order by Congenital Malformations

順位 Order	奇形の種類	Congenital Malformations	奇形数 No. of cong. malformations
1	心室中隔欠損	Ventricular septal defects	134
2	口唇・口蓋裂	Cleft lip with cleft palate	108
3	ダウン症候群	Down syndrome	100
4	水頭症	Hydrocephaly	72
5	動脈管閉存	Patent ductus arteriosus	59
6	耳介低位	Low-set ear	58
7	多指症：母指列	Polydactyly (finger): radial	47
7	多趾症：小趾列	Polydactyly (toe): fibular	47
7	横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	47
7	十二指腸・小腸閉塞	Duodenal / intestinal atresia	47
11	口蓋裂	Cleft palate	46
12	口唇裂	Cleft lip	45
13	臍帯ヘルニア	Omphalocele	44
13	心房中隔欠損	Atrial septal defect	44
15	耳介変形	Malformed ear	41
16	耳瘻孔	Auricular fistula	39
16	合趾症：小趾列	Syndactyly (toe): fibular	39
18	無肛	Anal atresia	38
19	尿道下裂	Hypospadias	34
20	下顎形成不全	Mandibular micrognathia	32
21	髄膜瘤	Spina bifida	31
22	食道閉鎖	Esophageal atresia	30
23	のう胞性腎奇形	Polycystic dysplasia	25
24	ファロー四徴	Tetralogy of Fallot	23
25	膈疝破裂	Gastrochisis	22
26	大血管転位	Transposition of great arteries	20
26	大動脈狭窄	Aortic stenosis	20
28	多指症：小指列	Polydactyly (finger): ulnar	19
28	無脳症	Anencephaly	18
28	左心室低形成	Left ventricular hypoplasia	18
31	外耳道閉鎖症	Meatal atresia	16
31	腎欠損・形成不全	Renal aplasia / dysplasia	16
33	合趾症：中央列	Syndactyly (finger): central	15
33	小耳症	Microtia	15
35	鼻の変形	Malformed nose	14
35	短肢症：下肢	Brachymelia: lower limb	14
37	合趾症：中央列	Syndactyly (toe): central	13

表 2

奇形児発見時期別出産頻度

The Time of Diagnosis of Congenital Malformations

Time of Diagnosis 区分	No. of Babies with Cong. Malformations 奇形児数	Ratio 率 (%)
During Pregnancy 妊娠中	556	38.37%
At birth 出産時	505	34.85%
Postnatal 出産後	388	26.78%
Not available 無記入	0	0.00%
TOTAL	1,449	100.00%

Fig. 1 Time trend graphs (1993~1998)

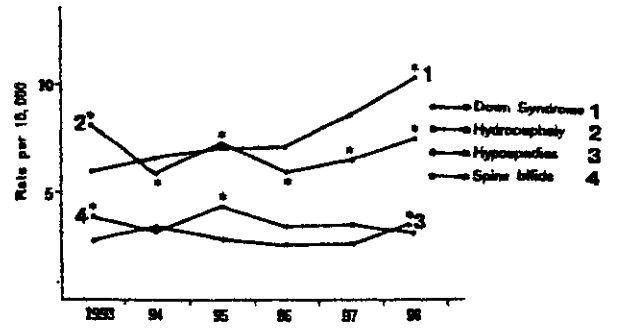


Fig. 2 Down syndrome

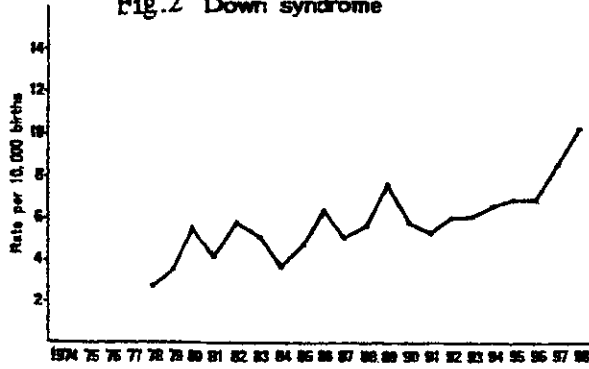


Fig. 3 Down Syndrome (1993~1998)

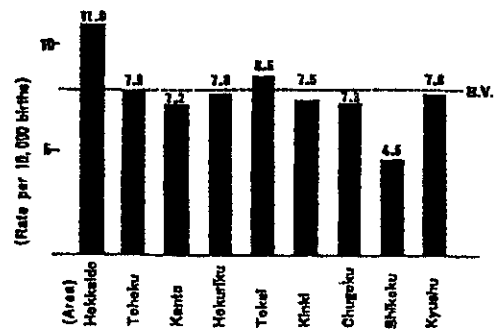


Fig. 4 Hydrocephaly

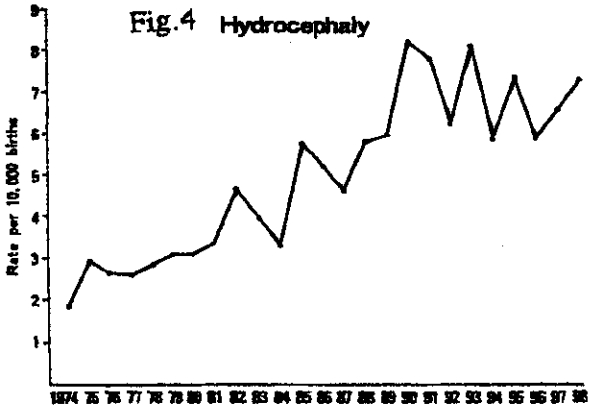


Fig. 5 Hydrocephaly (1993~1998)

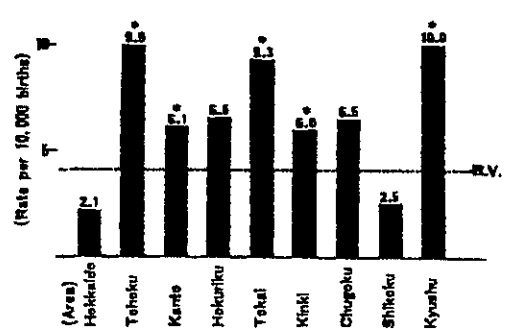


Fig. 6 Hypospadias

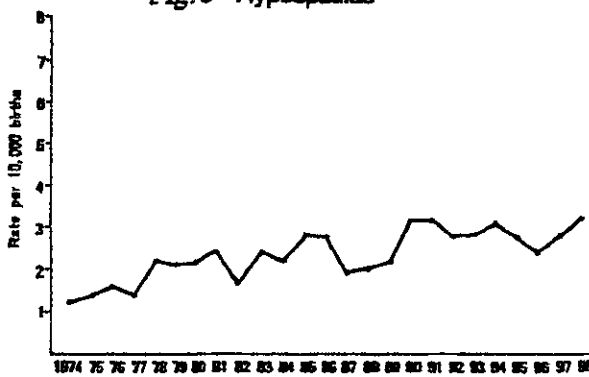


Fig. 7 Hypospadias (1993~1998)

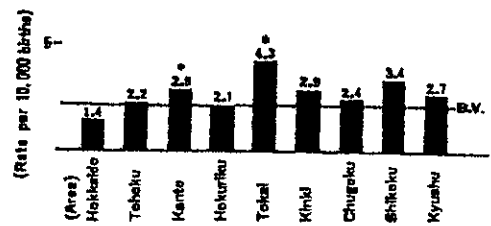


Fig. 8 Spina bifida

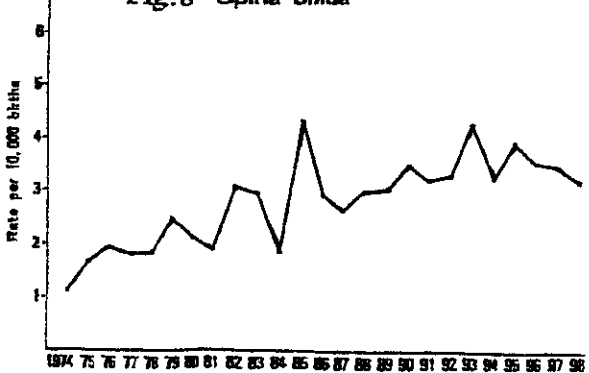


Fig. 9 Spina bifida (1993~1998)

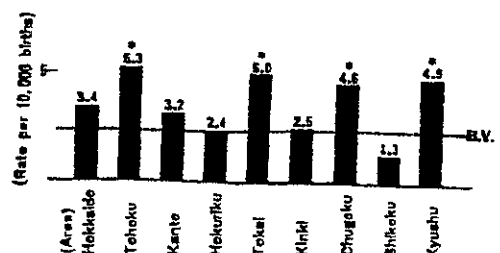


Fig.10 Tohoku area

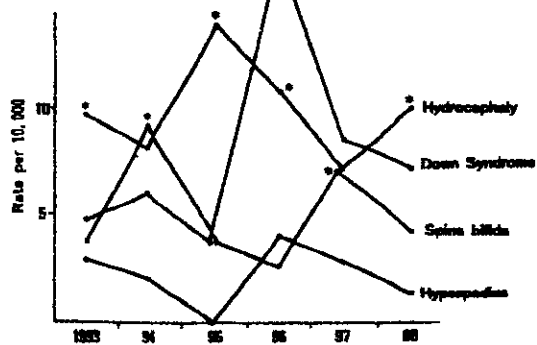


Fig.11 Kanto area

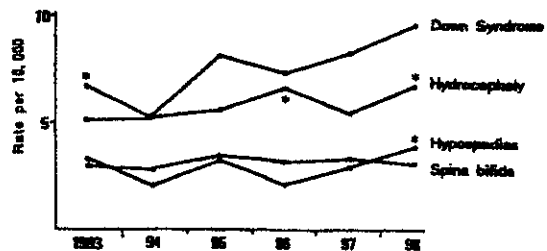


Fig.12 Kinki area

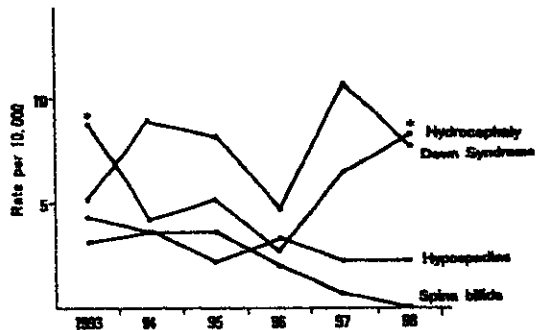


Fig.13 Tokai area

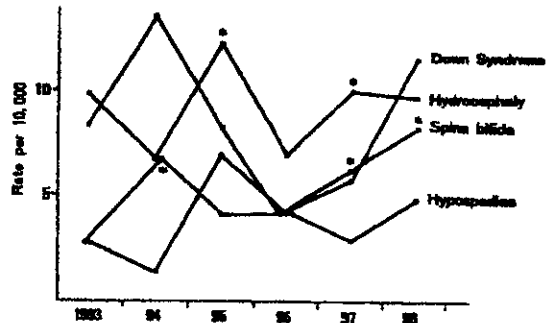


Fig.14 Chugoku area

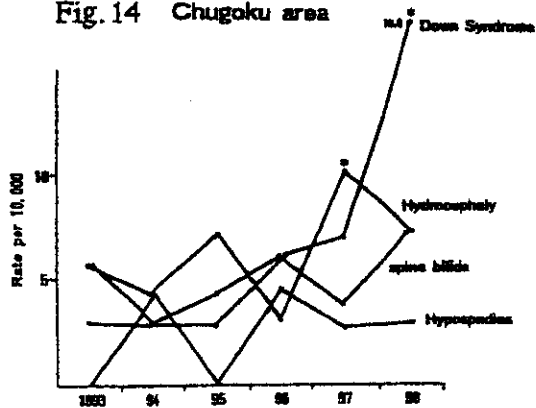
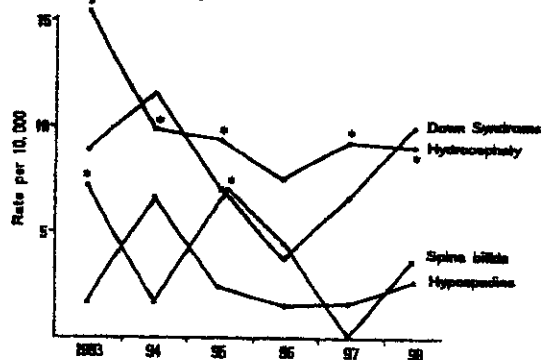


Fig.15 Kyushu area



先天異常のモニタリング等に関する研究

分担研究課題：鳥取県における先天異常の頻度と対策

分担研究者 竹下研三、大谷恭一

(鳥取大学医学部脳神経小児科、県立中央病院小児科)

要約

I. モニタリング法にはどんな方法が考えられるか

倫理規準に耐える先天異常モニタリング法にはどんな方法がよいのかを過去 25 年にわたって行ってきた 4 つの方法による鳥取モニタリングの結果を比較して検討した。人口 60 万ほどの地域では、中心的な少数の基幹病院の NICU と小児科の診療録、および出産数の多い数か所のクリニック資料を合わせることによりほぼモニタリングの目的は達成できると考察した。

II. ダウン症候群の生存率は上昇している

先天異常をもつ乳幼児の生命予後が、新生児・乳児のケアと外科手術の向上により生存率が高くなってきていることが予想され、これをダウン症候群の 30 年間の生存率で明らかにした。

I. 先天異常モニタリングの各種方法による信頼性の検討

研究目的：

1974 年から 25 年間にわたって行ってきた鳥取モニタリングは、期間中に 4 つのモニタリング法 (A, B, C, D 法とする) を行った。今回の研究目的はこの 4 つの方法による結果を比較し、各方法ではそれぞれどのような奇形でモニターの信頼性が落ち、どのような奇形であれば信頼性が維持できているかを明らかにすることにおく。これは昨今の社会での倫理問題がきびしい時代を意識し、倫理問題をクリアしつつ、かつどのような方法でモニタリングを行えば信頼性を維持できるか、それぞれの方法の利点と欠点を明らかにし、これからのモニタリングを行う場合の指針とした。

研究方法：

これまで行ってきたモニタリングの方法は以下の 4 つの方法であった。すなわち、

A 法：主要 8 病院からの報告＋基幹 2 病院の診療録＋死亡・死産小票を加味する方法、

B 法：人口ベースからの報告＋基幹病院の診療録＋死亡・死産小票を加味する方法、

C 法：人口ベースでの報告のみを集計する方法、

D 法：主要 3 病院と基幹 2 病院の診療録による方法、

である。それぞれの方法の年代と期間は、A 法が 8 年 (1974-1981)、B 法が 8 年 (1982-1989)、C 法が 7 年 (1990-1996)、D 法が 2 年 6 か月 (1997-1999.6) であった。

検討した奇形は、マーカー奇形に限定した。

比較は、もっとも奇形頻度の高かった B 法 (II 期目) を規準にして、その他の 3 つの方法からの奇形頻度をオッズ比の計算法を利用し比較し、モニタリングの信頼性を比較した。

なお、この研究では、A、B、C 法の母数は全報告数を母数としているが、D 法ではこの期間での鳥取県での全生産児数を母数にした。また、過

去 25 年間、鳥取県における奇形の発生頻度は一定していたという前提条件で比較検討を行った。

結果：(表 1)

1974 年から 1999.6 年までの奇形発生は一定していると仮定した場合、A 法 (I 期目) の頻度は B 法 (II 期目) の報告頻度にもっとも近い値を示した。オッズ比で 50%以上の差をもって少なかったのは 6 項目であった。一方、C 法 (III 期目) の報告数のみを集計するやり方では明らかに報告された奇形頻度は減少した。B 法での頻度から 50%以上に低い数値となったものは 19 奇形になった。D 法 (IV 期目) でも奇形の頻度は減少し、C 法と同じく 20 項目に及んだ。しかし、その内容を検討すると C 法が重症奇形と軽症奇形の両方から報告頻度の減少がみられるのに対して、D 法での報告内容の落ち込みは、多指、合指、尿道下裂など比較的軽症の奇形に集中しており、水頭症、二分脊椎、唇口蓋裂などの重症奇形やダウン症候群などの奇形症候群での頻度は A、B 法と比較してわずかの減少であった。もちろん、死亡・死産小票は、C 法、D 法ともに含まれていないので、これらに関連する無脳などの奇形は 0 である。

考察：

鳥取県は人口 60 万、出産数約 6,000 の小単位地域である。NICU を有する 2 つの主要病院と 3 つの基幹病院産科、小児科を中心とする診療録を合せたモニターを行ってみて、報告の把握にはやや遅れるをとるが、この程度の地域では、おおよその奇形発生の概略は把握できた。脱落した軽症の奇形については NICU にリスク児を多く送院する数箇所の産院が出産数も比較的多いので、このようなクリニックと連絡を取り合い、奇形調査を行い、その資料を合わせるによりほぼ質の高いモニタリングが可能になると考えられた。しかし、死産児での奇形モニターはこの方法でも困難であると考えられる。奇形モニターの本来の主旨である環境問題による奇形発生をモニターするには、多発奇形をしばしばもっている死産児は OECD 8 原則をクリアする方法で別途にモニターすることが求められる。多発奇形のモニターは環境問題の

深刻化とともに増加するであろうことが WHO より報告されている。

II. ダウン症候群の生存率に関する研究

研究目的：

小児外科や心臓外科の技術進歩によりダウン症候群をはじめ奇形症候群への手術が積極的に行われるようになってきた。また、NICU の医療技術も年々上昇している。これらによる影響をダウン症候群を対象にして生存率によって検討する。

研究方法：

1979 年から 1998 年までの 30 年間を 10 年ごとの 3 期に分け、それぞれの期間に出生したダウン症候群の 10 年間の生存率を求めた。なお、第 1 期はすでに報告している鳥取・島根で出生した症例を対象にし、第 2 期と第 3 期は鳥取県内で出生した症例を対象にした。

結果：(表 2)

第 1 期 (1969-1978) の生存率は 10 年目で 0.697、第 2 期 (1979-1988) の生存率は 0.806、第 3 期の生存率は 0.849 であった。第 1 期より第 2 期、第 2 期より第 3 期での生存率が高くなった。すなわち、死亡する児が少なくなった。生存率を高めている年齢は 3 歳以下にあった。すなわち、死亡する乳幼児が少なくなったといえる。

考察：

対象となったダウン症候群の背景である在胎週数、生下時体重などでは 3 群間に差はなかった。したがって、この差は出生後の条件によって変化したと考えねばならない。すなわち、死亡リスクの高い症例の NICU でのケアの質が高くなったこと、先天性心臓病を合併するダウン症候群の乳幼児期で手術対応が迅速かつ質の高いものになったことが理由として考えられよう。Frid C. は、1973-1980 年に出生したダウン症候群を 1997 年までの 14.5 年の生存率を調査し、生存率が有意に高くなっていると報告 (J Intellect Dis Res 1999;43:234-241) し、その理由に手術の関与を推測している。われわれは対象での手術の有無とその内容に対する検討は行っていないが、この 2 点が理由としてもっとも考えられる。

表1 鳥取県先天異常モニタリング：1974-1999.6

	A法：I期		B法：II期		C法：III期		D法：IV期	
方法	病院ベース+ α +死亡・死産		人口ベース+ α +死亡・死産		人口ベース		病院資料+ α	
期間	1974-'81		1982-'89		1990-'96		1997-'99.6	
母数	2,478/年		5,872/年		6,801/年		5,500/年	
母数計	21,987		46,977		47,606		13,750 (全出生数)	
奇形児数	195		578		278		80	
頻度(10,000)	88.7		123.0		57.6		58.2	
マーカー奇形	No.	頻度	No.	頻度	No.	頻度	No.	頻度
1.無脳症	14	6.4	17	3.6	3	0.6	0	0
2.脳・髄膜瘤	3	1.4	3	0.6	2	0.4	0	0
3.水頭症	9	4.1	18	3.8	10	2.1	7	5.1
4.小頭症	10	4.5	11	2.3	5	1.1	5	3.6
5.単前脳胞	0	0	4	0.9	1	0.2	0	0
6.小眼球症	3	1.4	14	3.0	4	0.8	1	0.7
7.白内障	8	3.6	10	2.1	1	0.2	1	0.7
8.小耳	3	1.4	42	8.9	15	3.2	5	3.6
9.外耳道閉鎖	2	0.9	18	3.8	12	2.5	1	0.7
10.唇裂	14	6.4	21	4.5	17	3.6	3	2.2
11.唇口蓋裂	20	9.1	42	8.9	34	7.1	9	6.6
12.口蓋裂	11	5.0	46	9.8	16	3.4	3	2.2
13.顔面裂	2	0.9	9	1.9	0	0	0	0
14.二分脊椎	10	4.5	24	5.1	7	1.5	6	4.4
15.食道閉鎖	2	0.9	9	1.9	2	0.4	4	2.9
16.横隔膜ヘルニア	6	2.7	7	1.5	0	0	2	1.5
17.腹壁破裂	1	0.5	9	1.9	13	2.7	4	2.9
18.鎖肛	12	5.5	25	5.3	15	3.2	3	2.2
19.尿道下裂	4	1.6	25	5.3	15	3.2	0	0
20.膀胱外反	0	0	0	0	1	0.2	0	0
21.性不確定	3	1.4	3	0.6	1	0.2	1	0.7
22.多指	20	9.4	59	12.6	29	6.1	5	3.6
23.合指	43	3.8	28	6.0	11	2.3	0	0
24.裂手・欠指	8	0.7	5	1.1	3	0.7	0	0
25.上肢減形成	19	1.7	10	2.1	0	0	2	1.5
26.上肢絞扼輪	1	0.1	1	0.2	1	0.2	0	0
27.多趾	43	3.8	19	4.0	11	2.3	1	0.7
28.合趾	63	5.6	35	7.5	14	2.9	0	0
29.裂足	2	0.2	1	0.2	0	0	0	0
30.下肢減形成	12	1.1	4	0.9	0	0	2	1.5
31.下肢絞扼輪	1	0.1	0	0	1	0.1	0	0
32.ガカ症候群	99	8.7	51	10.9	28	5.9	14	10.2
33.軟骨異栄養症	12	1.1	8	1.7	2	0.4	1	0.7
34.結合双生児	0	0	0	0	0	0	0	0

表2. ダウン症候群の生存率 (注: 第1期は Jpn J Human Genet 25,295,1980)

(1) 第1期 (1969-1978年) の生存率 (鳥取+島根、n.=156)

観察年	年頭観察数	期間内死亡数	期間内死亡率	期間内生存率	生存率
0-1	156	22	0.143	0.857	0.857
1-2	113	7	0.062	0.938	0.804
2-3	97	7	0.072	0.928	0.746
3-4	80	3	0.038	0.962	0.718
4-5	69	2	0.029	0.971	0.697
5-6	59	0	0	1	0.697
6-7	46	0	0	1	0.697
7-8	32	0	0	1	0.697
8-9	28	0	0	1	0.697
9-10	14	0	0	1	0.697

(2) 第2期 (1979-1988年) の生存率 (鳥取、n.=65)

1-2	75	9	0.120	0.880	0.880
2-3	58	2	0.035	0.965	0.849
3-4	52	2	0.039	0.961	0.816
4-5	44	0	0	1	0.816
5-6	38	1	0.026	0.974	0.795
6-7	30	0	0	1	0.795
7-8	23	0	0	1	0.795
8-9	17	0	0	1	0.795
9-10	9	0	0	1	0.795

(3) 第3期(1989-1999年) の生存率 (鳥取、n.=58)

0-1	58	5	0.086	0.914	0.914
1-2	49	1	0.020	0.980	0.896
2-3	42	1	0.024	0.976	0.874
3-4	38	0	0	1	0.874
4-5	33	0	0	1	0.874
5-6	27	1	0.037	0.963	0.842
6-7	21	0	0	1	0.842
7-8	17	0	0	1	0.842
8-9	11	0	0	1	0.842
9-10	5	0	0	1	0.842

石川県における先天異常の発生状況

(分担研究：先天異常のモニタリング等に関する研究)

研究協力者：中川秀昭（金沢医科大学 公衆衛生）

共同研究者：西条旨子、瀬戸俊夫、森河裕子、田畑正司、

三浦克之、角島洋子（金沢医科大学 公衆衛生）

要約：昭和56年より石川県内の全産婦人科医療機関や衛生行政機関の協力の基に、人口ベースの先天異常モニタリングを実施している。平成11年度は引き続き調査を進めると共に平成6-10年の先天異常発生を昭和56年から平成2年の報告に基づくベースラインとの比較を行ったところ、多指症とダウン症候群の増加傾向および無脳症と下肢の減数異常の低下傾向が示唆された。また、昭和59年から平成10年までの15年間で5年毎に3分し比較したところ、ダウン症候群が増加傾向を示した。

キーワード：先天異常児、マーカー奇形、人口ベースモニタリング、ベースライン

A. 研究目的

先天異常モニタリングの目的は環境中に存在する種々の変異原性物質の影響により発生すると考えられる先天異常の多発を早期に把握し、迅速に対策を確立することにある。近年、外因性内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）と先天異常との関連について関心が集まっていることから先天異常モニタリング調査の重要性が益々高まり、精度の高い調査が求められている。

先天異常モニタリングの機能が十分に発揮されるためには安定したベースラインの設定と長期の調査継続が必要である。石川県では昭和56年に調査を開始して以来、平成2年に累積報告出産数が10万人に達したため、この10年間の報告を基に石川県の人口ベースでの先天異常発生ベースラインを設定し¹⁾、現在まで調査を継続している。

本年度の報告では、平成11年度調査が継続中で、母数である出産数が確定していないことから、平成11年度発生状況については推定発生率を求めるに留め、平成10年までの報告について、確定数による、①平成10年の先天異常発生状況、②平成6-10年の5年間の先天異常発生状況とベースラインの比較、③5年毎の先天異常児発生率の推移

を明らかにした。

B. 研究方法

本調査は石川県医師会、日本母性保護協会石川県支部、および県内全産婦人科病院・医院の協力を得て、石川県内に所在する全産婦人科医療機関を対象に実施している。調査対象は対象とした医療機関において昭和56年から平成11年12月までの間に出産したすべての先天異常児（先天奇形、染色体異常、遺伝性疾患、先天代謝異常、その他の先天異常）とした。ただし、平成10年および11年の報告については住吉好雄らの日本母性保護産婦人科医会（以下、日母）の病院ベースのモニタリングに参加している医療機関からの報告を除いた者を対象とした調査結果も併せて示した。

診断は母児の入院中の産婦人科によって行われるもので、いわゆる外表奇形が主となるが、内臓奇形、感覚器異常などは出産後ほぼ1週間程度で診断可能なものすべてを含んでいる。また、マーカー奇形としてクリアリングハウスの報告に準じた11種の奇形と厚生省「先天異常モニタリングシステムに関する研究班（班長小西宏）」²⁾が用いた33種の奇形を用いた。

調査方法はアンケート郵送法により実施

し、各医療機関に「先天異常児発生調査集計票」および「先天異常発生調査個人票」の2種類の調査用紙を月末に郵送し、翌月末までに郵送により回収することを原則としている。「発生調査集計票」により各医療機関での先天異常児の発生の有無と数の報告を受け、発生があれば「発生調査個人票」により異常の内容を求めている。なお、調査用紙に関してはプライバシー保護の観点から平成8年より改訂したものをを用いている³⁾。また、発生頻度を算出する分母となる出産児数(出生数+死産数)は石川県厚生部健康推進課および各保健所の協力を得て、調査票の提出があった協力医療機関での、その月の出生数と死産数を合計して算出した。現在、平成11年度の出産数については石川県厚生部および保健所で調査中であるため、平成10年の出産数を用いて平成11年度の推定発生率を求めた。なお、調査方法は昭和62年度厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングシステムに関する研究」報告書⁴⁾に詳しい。

C. 研究結果

1) 昭和56年から平成11年までの調査対象と調査客体の把握状況

表1に示したように対象医療機関数は昭和56年以降漸減し、平成10年71機関、11年69機関であり、その内、日母に非登録の医療機関は平成10年68機関、11年66機関であった。さらに、調査に協力の得られた医療機関の割合は平成10年は全体、日母非登録機関共に80%以上であったが、平成11年は全体75.3%、日母非登録機関78.8%と低下した(表1)。

昭和56年から平成10年までの18年間の石川県内在住の妊婦からの出産(県内出産数)は215,323件、報告のあった協力医療機関からの出産数は182,911(出生175,780、死産7131)であり、調査客体の把握率(協力機関出産数/県内出産数)は初年度であ

る昭和56年を除くと毎年78%以上であった(表1)。また、異常の報告数および発生率は全体で平成10年は88例、出産1万対102.8であり、ベースラインの68.4(出産1万対)に比べ高いだけでなく、これまでで最も高率であったが、平成11年はこれまでのところ61例と報告が少ない(表1)。

2) 平成10年度および11年度の奇形発生状況
クリアリングハウスで用いられているマーカー奇形について日母非登録者について発生状況とベースラインとの比較を表2に示した。平成10年では7863(男子は推定4083)の出産があり、尿道下裂3例、O/E比3.8、ダウン症候群7例、O/E比2.9であり、ベースラインと比べ有意に発生率が高かった。平成11年ではダウン症が8例、O/E比3.5(推定数)で、ダウン症候群の発生率が有意に高かったが、他奇形については有意な差を認めなかった。また、33種のマーカー奇形発生数については表3に示したが、上述の奇形の他に平成10年の全体、日母非登録者共に多指、口唇裂が5例であり、平成11年では口唇口蓋裂が全数7名、日母非登録者6名であった。なお、平成10年の全数については四半期毎の発生数および発生率を表4に示したが、ばらつきが大きく一定の傾向や発生の集中が認められない。

3) 平成6-10年の5年間の先天異常発生状況とベースラインの比較

次に33種のマーカー奇形について平成6年から10年までの年次別発生数(全体)および、この5年間の累積発生数を表5に示した。累積発生数で最も多かったのはダウン症候群33例であり、次いで多指30例、口唇口蓋裂27例であった。これらの疾患は毎年高率に報告され、この5年間の内での増減は特に一定の傾向を示していない(表5)。なお、この5年間の報告医療機関出産数は44,640、全奇形児発生率94.3(出産1万対)であり、ベースラインの発生率に比べ

高かった（表 5）。そこで、このマーカー奇形について平成 6-10 年の 5 年間の発生率をベースラインと比較すると 5 年間の累積では多指とダウン症候群の O/E 比が有意に高く、無脳症と下肢の減数異常の O/E 比が有意に低下していた（表 6）。平成 10 年単年では先に述べた様に尿道下裂とダウン症候群の O/E 比の有意な上昇を認めた他、口唇口蓋裂の O/E 比が有意に減少していた（表 6）。

4)5 年毎の先天異常児発生率の推移

昭和 59 年から平成 10 年の 15 年間を 5 年毎、すなわち昭和 59-63 年、平成 1-5 年、平成 6 - 10 年に分け、33 種のマーカー奇形の発生数および頻度を表 7 に示した。これらの 3 期間での推移を検討すると、尿道下裂は平成 1 - 5 年以降、多指は平成 6 - 10 年で増加しており、ダウン症候群については期間を追う毎に増加していた（表 7）。また、無脳症は平成 1 - 5 年以降、下肢の減数異常は平成 6 - 10 年から減少していた（表 7）。

E. 結論

石川県において人口ベースによる先天異常モニタリングを県内の全産婦人科医療機関や衛生行政機関の協力を得て実施している。昭和 56 年から平成 2 年までの県内に居住する母親から出産した児とその間に報告のあった先天異常児に関する調査結果を基にベースラインを作成し、その後も調査を継続している。

平成 11 年度は平成 10 年および平成 6-10 年の 5 年間を累積したマーカー奇形の発生率をベースラインと比較した。その結果、①平成 10 年度は尿道下裂とダウン症候群の発生率が有意に上昇、②平成 6-10 年では多指とダウン症候群の発生率が有意に高く、③昭和 59 年からの 5 年毎の発生率の推移でもダウン症候群の発生率が期間を追う毎に増加していた。

これらのことから、ダウン症候群の発生

率は増加している可能性が高く、今後の推移を注意深く見守っていくことが必要であると考えられた。

G. 参考文献

- 1)河野俊一、他：石川県における先天異常の発生状況；地域・家庭環境の小児に対する影響等に関する研究、平成 3 年度研究報告書（厚生省心身障害研究）、p39 - 43、1992
- 2)小西宏、他：先天異常の統一的実地調査に関する研究（まとめ）、先天異常モニタリングシステムに関する研究、昭和 61 年度研究報告書（厚生省心身障害研究）、p33-38、1987
- 3)中川秀昭、他：石川県における先天異常の発生状況；生活環境が子供の健康や心身の発達に及ぼす影響に関する研究、平成 7 年度研究報告書（厚生省心身障害研究）170-184、1996
- 4)河野俊一、他：石川県における先天異常のモニタリングに関する研究；先天異常モニタリングシステムに関する研究、昭和 62 年度研究報告書（厚生省心身障害研究）、37-51、1987

表1 調査対象および調査客体の把握状況

年次	対象医療機関数	協力医療機関 (%)	協力機関出産数/県内 (%)	異常報告数 (出産1万対)
昭和56年 全	102	82 (80.4)	66.3	60 (64.5)
昭和57年 全	100	76 (76.0)	78.0	70 (63.6)
昭和58年 全	100	75 (75.0)	82.7	75 (64.6)
昭和59年 全	98	75 (76.5)	86.4	90 (75.8)
昭和60年 全	91	75 (82.4)	92.4	77 (64.3)
昭和61年 全	91	72 (79.1)	85.6	69 (62.9)
昭和62年 全	86	70 (81.4)	87.0	77 (73.8)
昭和63年 全	92	72 (78.3)	91.4	79 (72.5)
平成1年 全	93	74 (79.6)	95.5	69 (63.7)
平成2年 全	91	74 (81.3)	91.6	87 (79.1)
平成3年 全	85	69 (81.2)	90.6	63 (63.1)
平成4年 全	84	73 (86.9)	86.1	86 (90.8)
平成5年 全	81	71 (87.7)	91.6	70 (72.3)
平成6年 全	77	65 (84.4)	83.3	80 (83.9)
平成7年 全	75	65 (86.7)	78.8	84 (100.3)
平成8年 全	73	63 (86.3)	82.4	78 (86.3)
平成9年 全	71	60 (84.5)	85.7	86 (94.3)
平成10年 全	71	60 (84.5)	78.4	88 (102.8)
平成10年 非日母	68	58 (85.3)	81.5	75 (95.4)
平成11年 全	69	53* (75.3)	-	61*(-)
平成11年 非日母	66	52* (78.8)	-	58*(-)

*:非確定数

表2 日母非登録者についてのクリアリングハウス方式による報告

奇形名	ベースライン /10000	期待発生数	観察数	/10000	O/E
平成10年	日母非登録報告機関出産数 7863 (推定男子 4083)				
無脳症	4.0	3.1	0	0.0	0.0
二分脊椎	1.8	1.4	1	1.3	3.0
水頭症	2.5	2.0	3	3.8	1.5
口蓋裂	4.3	3.4	4	5.1	1.2
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	7.6	8	10.2	1.1
食道閉鎖	0.7	0.6	0	0.0	0.0
直腸肛門閉鎖	3.3	2.6	2	2.5	0.8
尿道下裂	1.9	0.8	3	7.3	3.8*
四肢減数変形	4.2	3.3	1	1.3	0.0
臍帯ヘルニア	1.7	1.3	0	0.0	0.0
ダウン症候群 総数	3.0	2.4	7	8.9	2.9*
平成11年	平成10年出産数を用いた推定期待値による				
無脳症	4.0	3.1	0	0.0	0.0
二分脊椎	1.8	1.4	0	0.0	0.0
水頭症	2.5	2.0	1	1.3	0.5
口蓋裂	4.3	3.4	0	0.0	0.0
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	7.6	7	9.0	0.9
食道閉鎖	0.7	0.6	0	0.0	0.0
直腸肛門閉鎖	3.3	2.6	4	5.1	1.5
尿道下裂	1.9	0.8	0	0.0	0.0
四肢減数変形	4.2	3.3	1	1.3	0.3
臍帯ヘルニア	1.7	1.3	0	0.0	0.0
ダウン症候群 総数	3.0	2.4	8	10.3	3.5*

尿道下裂は男子中の頻度

*:P<0.05