

6.9%、3月 8.7%、4月 8.1%、5月 7.2%、6月 7.8%、7月 8.2%、8月 9.5%、9月 7.6%、10月 10.3%、11月 7.7%、12月 10.2%であり、過去5年間の全国平均と比較すると口唇・口蓋裂児の出生率は10月、12月が有意に高い値を示した(図1)。

1995年より調査を開始した在胎期間と分娩方法についても集計を行なったのであわせて報告する。在胎期間については37~41週が多く、この時期が口唇裂の91.4%、口唇口蓋裂86.6%、口蓋裂の88.0%を占めていた(表9)。分娩方法については自然分娩の割合が口唇裂82.1%、口唇口蓋裂82.2%、口蓋裂77.8%と高かった(表10)。

考察：われわれは1981年より本学の所在する愛知県において愛知県産婦人科医会、並びに助産婦会の協力を得て口唇・口蓋裂の発生調査を開始し、1986年から岐阜県、1988年から三重県においても調査を開始し、調査項目を増やしながらか本年まで継続している。本データベースに登録された1982~2000年の総調査対象数は1,061,576名で本症患者は1,515名であったので、本症発現率は0.143%であった。

当科を受診したPrimary caseのデータを基に疫学解析を行う場合、口腔外科受診前の死亡症例等、本症を合併する重篤な症例が含まれない場合がある。このため、本症発現率、季節変動については、本研究において東海地区の出産施設のものをモニタリングし、本症の発現率に著しい変動が生じた場合は、直ちにわれわれの施設に来院した患者集団において、環境要因等を含めた詳細な調査を行う体制をとっている。現在まで幸いにして口唇・口蓋裂発現率の著しい上昇は認めていない。

当科が継続してきた口唇・口蓋裂発現率に関する調査では、長らく出生児のみをその対象としてきた。しかし、今後は、妊娠22週以降の全ての妊娠を対象とした出産児について実施し、これまで蓄積してきたデータとともに解析を行えるよう、検討する。

また1998年からは、日本母性保護産婦人科医会(現、日本産婦人科医会)の外表奇形等統計調査の分類に準じた先天異常全般に関する調査項目を追加した。愛知・岐阜・三重県全体における2000年の先天異常児発生頻度は前述のごとく出産児1万人に対し62.48人であった(表2)。本研究の調査対象施設の内、日本母性保護産婦人科医会がこの地区で対象としている出産施設の分を集計したところ、出産児1万人に対し194.22人であったが、その他の施設では51.82人との結果であった。この差は、母の対象施設に大病院等が含まれていることが関係しているものと考えられた。

また日本母性保護産婦人科医会のデータでは、'80年頃よりエコーの発達により無脳症が著しく減少し、また'97年からはエコーによる心疾患も含まれたためにこの値が高くなった等、先天異常の40%程度が出生前診断される現在、データを解析する際には画像診断等の技術の進歩も考慮する必要がある、当科のモニタリング方法に関しても、再考の必要性が示唆された。

日本母性保護産婦人科医会によると、近年19歳以下の出産における先天異常の発生率が2.39%と、40歳以上の2.16%を上回ったとのことで、当科においても口唇・口蓋裂に関し、そのような傾向が見られるのか否かにつき、疫学研究と平行して調査を実施したいと考える。

本調査は一定地域のすべての出生施設を対象に調査を行っており、このような体制での調査はも

う我が国では皆無という程少ない。今後、さらに調査用紙の改善を行い、モニタリングを継続するとともに、先天異常の予防に向けた研究の一環として、蓄積したデータの解析を行っていきたい。

最後に本調査に関して御協力を賜りました

愛知県、岐阜県、三重県それぞれの産婦人科医会、助産婦会の皆様ならびに、調査を担当した住田成子、沢田昌美、山田綾子、小沢知子秘書に深謝致します。

表1 調査対象者

	愛知県			岐阜県			三重県		
	調査対象者	総出生児数	調査率(%)	調査対象者	総出生児数	調査率(%)	調査対象者	総出生児数	調査率(%)
1982年	40,304	82,001	49.2						
1983年	39,696	83,925	47.3						
1984年	41,529	83,304	49.9						
1985年	43,821	80,686	54.3						
1986年	42,375	77,425	54.7	11,336	22,597	50.2			
1987年	42,107	77,734	54.2	9,331	22,367	41.7			
1988年	33,545	75,286	54.7	8,182	21,791	37.5	8,294	18,931	43.8
1989年	40,091	71,651	56.0	8,989	20,614	43.6	7,704	18,183	42.4
1990年	34,034	70,942	48.0	14,280	20,295	70.4	12,058	17,918	67.3
1991年	39,078	70,968	55.1	14,716	20,033	73.5	12,434	17,519	71.0
1992年	44,094	71,688	61.5	11,416	20,347	56.1	9,697	17,686	54.8
1993年	41,569	70,807	58.7	14,477	20,017	72.3	11,622	17,368	66.9
1994年	41,626	74,180	56.1	12,047	20,623	58.4	10,938	18,144	60.3
1995年	38,577	71,899	53.7	14,987	20,187	74.2	9,289	17,500	53.1
1996年	37,100	73,377	50.6	14,337	20,546	69.8	10,475	17,780	58.9
1997年	39,912	72,992	54.7	13,966	19,930	70.1	9,201	17,660	52.1
1998年	33,351	75,206	44.3	13,222	20,447	64.7	11,107	17,829	62.3
1999年	33,271	73,738	45.1	11,116	20,151	55.2	10,220	17,375	58.8
2000年	38,707	74,736	51.8	10,171	20,276	50.2	11,386	17,726	64.2
合計	744,787	1,432,545	52.0	182,573	310,221	58.9	134,425	231,619	58.0

表2 先天異常発生状況

総出産児	113,237	
調査対象者	60,498	
	数	頻度
無脳症	11	1.82
脊椎披裂	6	0.99
水頭症	13	2.15
口蓋裂	12	1.98
口唇裂(口唇口蓋裂も含む)	63	10.41
その他顔面裂	0	0.00
食道閉鎖	4	0.66
鎖肛	24	3.97
尿道下裂	12	1.98
四肢奇形(欠損奇形のみ)	14	2.31
臍帯ヘルニア	7	1.16
ダウン症候群全症例数	36	5.95
母親35才未満	26	4.30
母親35才以上	10	1.65
年齢不明	0	0.00
その他	183	30.25
先天異常児出産頻度	378	62.48

頻度：出産児1万対

総出産児は、厚生労働省人口動態統計より、出生数と妊娠満22週以後の死産を合計。調査対象者も死産症例を含む。

表3 本症患者出現頻度

	愛知県				岐阜県				三重県			
	口唇・ 口蓋裂 患者	調査 対象者	出現率 (%)	出現頻度	口唇・ 口蓋裂 患者	調査 対象者	出現率 (%)	出現頻度	口唇・ 口蓋裂 患者	調査 対象者	出現率 (%)	出現頻度
1982年	83	40,304	0.206	1: 485.6								
1983年	65	39,696	0.164	1: 610.7								
1984年	52	41,529	0.125	1: 798.6								
1985年	64	43,821	0.146	1: 684.7								
1986年	60	42,375	0.142	1: 706.3	21	11,336	0.185	1: 539.8				
1987年	61	42,107	0.145	1: 690.3	14	9,331	0.150	1: 666.5				
1988年	40	33,545	0.119	1: 838.6	18	8,182	0.220	1: 454.6	13	8,249	0.158	1: 634.5
1989年	58	40,091	0.145	1: 691.2	12	8,989	0.133	1: 749.1	13	7,704	0.169	1: 592.6
1990年	44	34,034	0.129	1: 773.5	18	14,280	0.126	1: 793.3	17	12,058	0.141	1: 709.3
1991年	45	39,078	0.115	1: 868.4	25	14,716	0.170	1: 588.6	16	12,434	0.129	1: 777.1
1992年	54	44,094	0.122	1: 816.6	23	11,416	0.201	1: 496.3	13	9,697	0.134	1: 745.9
1993年	71	41,569	0.171	1: 585.5	15	14,477	0.104	1: 965.1	10	11,622	0.086	1: 1162.2
1994年	50	41,462	0.121	1: 829.2	10	12,047	0.083	1: 1204.7	15	10,938	0.137	1: 729.2
1995年	58	38,577	0.150	1: 665.1	20	14,987	0.133	1: 749.4	16	9,289	0.172	1: 580.6
1996年	57	37,100	0.154	1: 650.9	26	14,337	0.181	1: 551.4	17	10,475	0.162	1: 616.2
1997年	62	39,912	0.155	1: 643.7	25	13,966	0.179	1: 558.6	14	9,201	0.152	1: 657.2
1998年	46	33,351	0.138	1: 725.0	18	13,222	0.136	1: 734.6	14	11,107	0.126	1: 793.4
1999年	56	33,271	0.168	1: 594.1	9	11,116	0.081	1: 1235.1	4	10,220	0.039	1: 2555.0
2000年	53	38,707	0.137	1: 730.3	6	10,171	0.059	1: 1695.2	14	11,386	0.123	1: 813.3
合計	1,079	744,623	0.145	1: 690.1	260	182,573	0.142	1: 702.2	176	134,380	0.131	1: 763.5

表4 本症患者の総出生数の推定

(95% C.L.)

	愛知県	岐阜県	三重県	全国
1982年	168.6 ~ 169.2			3117.3 ~ 3124.1 名
1983年	136.5 ~ 137.1			2467.3 ~ 2473.5 名
1984年	103.9 ~ 104.7			1862.8 ~ 1868.0 名
1985年	117.5 ~ 118.1			2088.2 ~ 2093.4 名
1986年	109.8 ~ 110.1	41.6 ~ 41.9		1955.6 ~ 1960.7 名
1987年	112.6 ~ 112.9	33.5 ~ 33.6		1948.4 ~ 1953.4 名
1988年	89.4 ~ 89.7	47.8 ~ 48.1	29.8 ~ 30.0	1964.4 ~ 1969.3 名
1989年	105.2 ~ 105.5	28.0 ~ 28.1	35.4 ~ 35.5	1801.4 ~ 1806.1 名
1990年	91.4 ~ 91.7	26.0 ~ 26.1	25.2 ~ 25.3	1577.0 ~ 1581.8 名
1991年	81.6 ~ 81.8	34.0 ~ 34.1	23.4 ~ 23.5	1410.6 ~ 1417.3 名
1992年	87.3 ~ 87.6	40.8 ~ 41.0	25.4 ~ 25.5	1473.0 ~ 1477.0 名
1993年	120.9 ~ 121.2	20.8 ~ 20.9	14.9 ~ 15.0	1684.1 ~ 1687.5 名
1994年	89.3 ~ 89.6	34.0 ~ 34.1	24.8 ~ 24.9	1491.1 ~ 1495.4 名
1995年	108.0 ~ 108.2	26.9 ~ 27.0	30.1 ~ 30.2	1773.5 ~ 1777.1 名
1996年	112.6 ~ 112.9	37.2 ~ 37.3	28.8 ~ 28.9	1950.3 ~ 1954.2 名
1997年	112.0 ~ 112.3	36.1 ~ 36.2	28.6 ~ 28.7	1926.3 ~ 1930.1 名
1998年	103.6 ~ 103.9	27.8 ~ 27.9	22.4 ~ 22.5	1625.2 ~ 1628.8 名
1999年	123.9 ~ 124.3	16.3 ~ 16.4	6.8 ~ 6.8	1486.8 ~ 1490.4 名
2000年	102.2 ~ 102.5	11.9 ~ 12.0	21.7 ~ 21.9	1440.4 ~ 1443.8 名

表5 裂型分類 (愛知・岐阜・三重)

単位: 名

	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	合計
愛知	19	27	7	53
岐阜	1	5	0	6
三重	4	5	5	14
合計	24	37	12	73

表6 裂型・性別合併症発現比率

単位: 名

	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	合計
男	33/259	49/351	25/99	107/709
	12.7%	14.0%	25.3%	15.1%
女	18/184	55/254	35/172	108/610
	9.8%	21.7%	20.3%	17.7%
計	51/443	104/605	60/271	215/1319
	11.5%	17.2%	22.1%	16.3%

1983~2000年 愛知・三重・岐阜三県の裂型性別の  
明らかな1403名中、合併症不明84名を除く

表7 裂型・性別平均体重

(g) 平均(±SE)			
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂
男	2993.8 (±33.8)	2972.0 (±30.9)	3041.9 (±51.7)
女	2933.7 (±37.4)	2855.1 (±36.6)	2978.8 (±33.2)
合計	2969.0 (±25.2)	2914.9 (±24.6)	3001.9 (±28.4)

対象患児：1984～2000年 愛知、岐阜、三重  
三県の裂型、体重、性別の明らかな1324名

表8 月別出生数

出生月	出生数	※1	※2
		出生率	全国平均
1月	108	7.7%	8.2%
2月	97	6.9%	7.6%
3月	123	8.7%	8.1%
4月	114	8.1%	8.1%
5月	102	7.2%	8.6%
6月	110	7.8%	8.3%
7月	116	8.2%	8.9%
8月	134	9.5%	8.7%
9月	107	7.6%	8.6%
10月	145	10.3%	8.4%
11月	108	7.7%	8.0%
12月	144	10.2%	8.6%
合計	1,408	100.0%	100.1%

※1 1982年～2000年 愛知、岐阜、三重  
三県の出生月の明らかな1408名の出生率  
※2 全国平均は過去5年間のものである

表9 在胎期間

	単位：名		
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂
～27	1 0.7%	2 0.8%	0 0.0%
28～31	0 0.0%	2 0.8%	0 0.0%
32～36	9 6.5%	24 10.1%	9 9.0%
37～41	127 91.4%	206 86.6%	88 88.0%
42～	2 1.4%	4 1.7%	3 3.0%
合計	139 100.0%	238 100.0%	100 100.0%

1995～2000年 愛知・三重・岐阜三県の裂型の  
明らかな486名中、在胎期間不明9名を除く

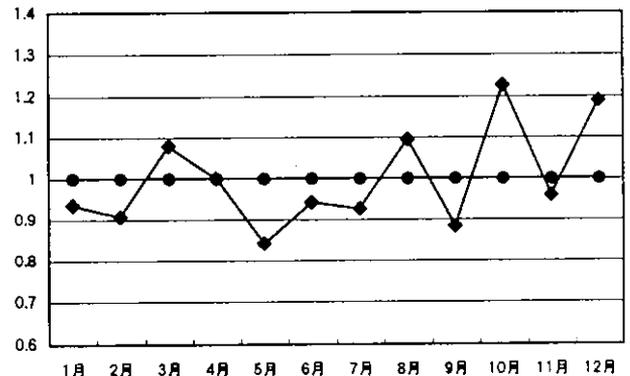


図1 出生率の月別変移  
◆ 口唇・口蓋裂  
● 全国平均

表10 分娩方法

	単位：名		
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂
自然分娩	115 82.1%	198 82.2%	77 77.8%
吸引分娩, 帝王切開など	25 17.9%	43 17.8%	22 22.2%
合計	140 100.0%	241 100.0%	99 100.0%

1995～2000年 愛知・三重・岐阜三県の裂型の  
明らかな486名中、分娩方法不明6名を除く

表11 裂型分類

	単位：名		
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂
男	298 35.4%	425 50.5%	119 14.1%
女	207 29.4%	301 42.7%	197 27.9%
合計	505 32.6%	726 46.9%	316 20.4%

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nagato Natsume, Teruyuki Niimi, Hiroo Furukawa, Toshihiko Kawai, Nobumi Ogi, Yasushi Suzuki, Tsuyoshi Kawai	Survey of congenital anomalies associated with cleft lip and/or palate 701, 181 Japanese people.	Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology	91	157-161	2001
Fumihiko Sato, Nagato Natsume, Junichiro Machida, Shintaro Suzuki, Tsuyoshi Kawai	Association between the Transforming growth factor beta3 and cleft lip and/or palate in the Japanese population.	Plastic Reconst. Surg.	107	1909-1910	2001
Fumihiko Sato, Nagato Natsume, Junichiro Machida and Tsuyoshi Kawai	Candidate gene analysis of Non-syndromic cleft lip with or without cleft palate and isolated cleft palate in the Japanese.	Dentistry in Japan	37	71-73	2001

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

先天異常モニタリング等に関する研究

分担研究課題：若年女性の葉酸栄養状態について

分担研究者 平岡 真実 女子栄養大学医化学研究室 助手  
安田 和人 女子栄養大学大学院教授

要約：若年女性の葉酸栄養状態を明らかにするため、女子大学生 158 名を対象に葉酸摂取量と血清葉酸値を調べた。当時は食品の葉酸含量がわが国の食品成分表に記載されていなかったため、アメリカの成分表を使用して、連続 3 日間の食事記録から算出した葉酸摂取量は  $191 \pm 66 \mu\text{g}/\text{日}$ 、所要量充足者 42.4%であった。同じ食事記録について 2000 年に公表された五訂食品成分表を使用して得られた摂取量は  $339 \pm 154 \mu\text{g}/\text{日}$ 、充足者は 86.1%に増加した。血清葉酸値が基準値を下回ったものは、1 名にすぎなかった。葉酸の成分表記載値を五訂とアメリカ、イギリス成分表の三者について比較したところ、アメリカとイギリスの値は互いに近似していたが、いずれも五訂より低値を示すことが確認された。アメリカの文献値を用いて策定されているわが国の葉酸の栄養所要量は、今後再検討の余地があるものと思われる。

研究目的：

わが国では、2000 年 11 月、五訂日本食品標準成分表が発表される以前には、葉酸の含量が記載された食品成分表が存在しなかったため、葉酸摂取状況に関する情報は十分ではなかった。我々は、女子大学生を対象に、血清葉酸濃度の測定および葉酸摂取量をアメリカの食品成分表を用いて算出し、所要量を充足している被験者の測定値を用いて血清葉酸測定値の 95%分布範囲を求めて、女子大学生の葉酸栄養状態について報告した<sup>1)</sup>。しかし、五訂成分表に葉酸値が収載されたため、わが国（五訂）とアメリカの食品成分表の記載値を比較し、さらに改めて上記被験者の食事記録を再計算し、葉酸摂取量の再検討を行った。

研究方法：

21～22 歳の健康な女子大学生 158 名について、なるべく平常どおりの食事をとらせ、連続 3 日間の秤量記録法による食事調

査を行った。葉酸摂取量の算出は、アメリカの Bowes and Church's Food Values of Portions Commonly Used, 16<sup>th</sup> Ed.(1994)<sup>2)</sup> および五訂日本標準食品成分表<sup>3)</sup> を用いた。

食事調査終了翌日、早朝空腹時採血を行って血清葉酸値を自動測定装置 Chemilumianalyzer ACS-180 および専用試薬 ACS Folate を用いて測定した。

被験者にはあらかじめ研究の趣旨を口頭および文書にて説明し、同意を得た。また女子栄養大学医学研究倫理委員会の承認を得た。

成分表の葉酸記載値を日本（五訂）とアメリカ（先述）の成分表で比較した。また一部の食品（36 品目）については、イギリスの食品成分表<sup>4)</sup> の記載値との比較も行った。

研究結果：

葉酸摂取量は、アメリカの成分表を使用して算出したところ、 $191 \pm 66 \mu\text{g}/\text{日}$  とな

り、平均値はわが国の栄養所要量の 200 $\mu\text{g}$  /日を下回り、充足者は 42.2%に過ぎなかった (Fig.1)。所要量充足者の血清葉酸濃度の分布範囲は非充足者よりやや上回っていた。一方五訂成分表にて計算した葉酸摂取量は 339 $\pm$ 154 $\mu\text{g}$ /日となり、平均値は所要量を上回り、充足者は 86.1%に達した (Fig.2)。そのうち血清葉酸濃度が基準値の下限を下回った者は 1 名のみとなった。葉酸摂取量と血清葉酸濃度の間には、どちらの成分表を用いた場合でも有意の相関がみられた (アメリカ:  $r=0.301$ ,  $p<0.0001$ , 五訂:  $r=0.197$ ,  $p<0.02$ )。

両国の成分表を用いた計算値における個々の葉酸摂取量の相関は比較的良好であったが、摂取量の多い被験者には著しい乖離がみられた (Fig.3)。

五訂とアメリカの食品成分表記載値を比較すると、日常の摂取頻度の高い食品については、五訂のほうが高値を示すものが多く、アメリカが高い食品は、ささげ、大豆 (ゆで)、油揚げ、豚肉、牛肉など限られた食品のみであった。また、著しく乖離した食品は、牛・豚・鶏レバー、ピスタチオ、こんぶなど、いずれも、若い女性で葉酸の供給源としてあまり重要なものはなかった。

五訂とイギリスの成分表を用いて、36 品目について葉酸の記載値を比較すると、 $r=0.906$ ,  $Y$  (イギリス)  $=0.354X$  (五訂)  $+15.17$  となり、アメリカとイギリスの比較では、 $r=0.958$ ,  $Y$  (イギリス)  $=0.804X$  (アメリカ)  $+9.114$  となった。すなわち、アメリカとイギリスの記載値は比較的近似しているが、五訂からみればいずれも低値を示すことが確認された。

#### 考察:

将来妊娠可能な年齢の女性や、出産予定者の葉酸摂取状況を把握することは、神経管閉鎖障害による奇形の発症リスクを低減させる上でも重要なことである。今回、五訂成分表とアメリカの成分表を用いて、同一の食事調査試料から葉酸摂取量を算出したところ、使用する食品成分表によりはなはだ異なる印象が得られる結果となった。アメリカの成分表を用いた場合の所要量充足者は半数に満たなかったが、五訂では所要量を充足しなかった者はわずか 13.9%に

過ぎず、平均値は血清ホモシステイン値の上昇を抑えるために必要とされる 320 $\mu\text{g}$ /日を上回る値となった。

日本と諸外国とでは食生活や食習慣、食品の違いなどにより、成分表の記載値に差がみられることはある程度予想されることである。ところで、わが国の葉酸の栄養所要量 200 $\mu\text{g}$ /日 (成人) は、アメリカの文献値を用いて血清および赤血球葉酸濃度を目標値に維持できる食事からの葉酸摂取量として算定されている。したがって、現状では、アメリカの食品成分表を用いて算出された文献値を用いて策定された栄養所要量と、五訂の記載値に基づいて今後行われるわが国の栄養指導とは著しく整合性を欠く可能性があり、再検討されるべきであると考えられる。

#### 結論:

女子大学生の葉酸摂取量を日本 (五訂) とアメリカの食品成分表を用いて算出したところ、平均摂取量はアメリカの成分表では所要量を下回ったが、五訂では大きく上回った。また成分表記載値も摂取頻度の高い食品では五訂のほうが高値を示すものが多かった。したがって、アメリカの文献値を基に策定された葉酸の所要量は今後再検討の余地があると考えられる。

#### 参考文献

- 1) 平岡真実、安田和人: 女子大学生のビタミン B<sub>12</sub>、葉酸栄養状態について — 血清ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸濃度の分布範囲 —. ビタミン 74: 271-280, 2000
- 2) Bowes ADP: "Bowes and Church's food values of portions commonly used, 16<sup>th</sup> ed" ed. By Pennington JAT, JB Lippincott C., Philadelphia, 1994
- 3) 科学技術庁資源調査会編: 五訂日本食品標準成分表, 大蔵省造幣局, 2000
- 4) Royal Society of Chemistry: "McCance & Widdowson's the composition of foods, 5<sup>th</sup> Ed", Ministry of Agriculture, Fisheries and Food, 1991

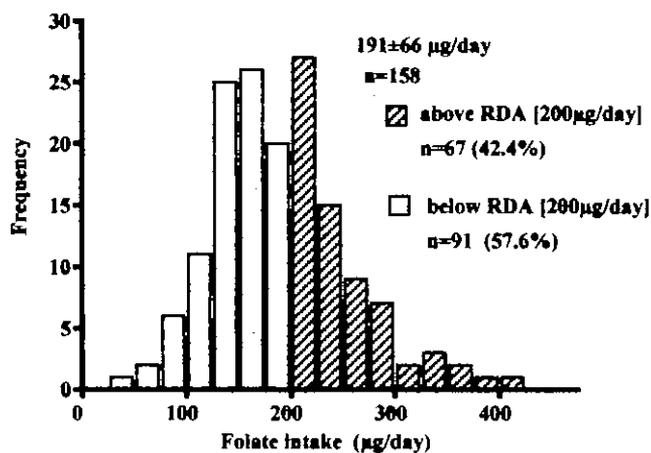


Fig.1 Histogram of folate intake in female students by USA food table

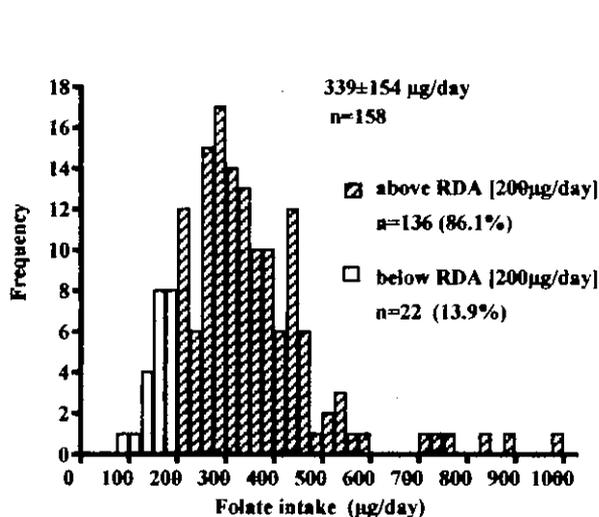


Fig.2 Histogram of folate intake in female students by 5th JPN food table

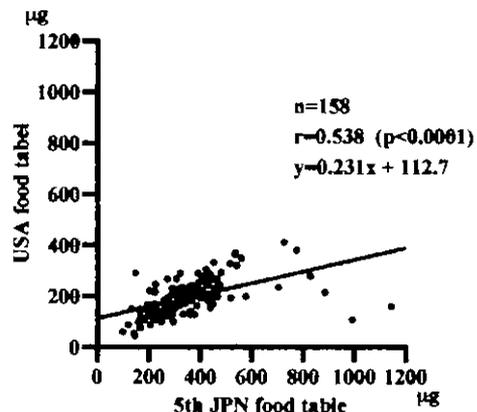


Fig.3 Correlation between folate intakes by 5th JPN and USA food tables

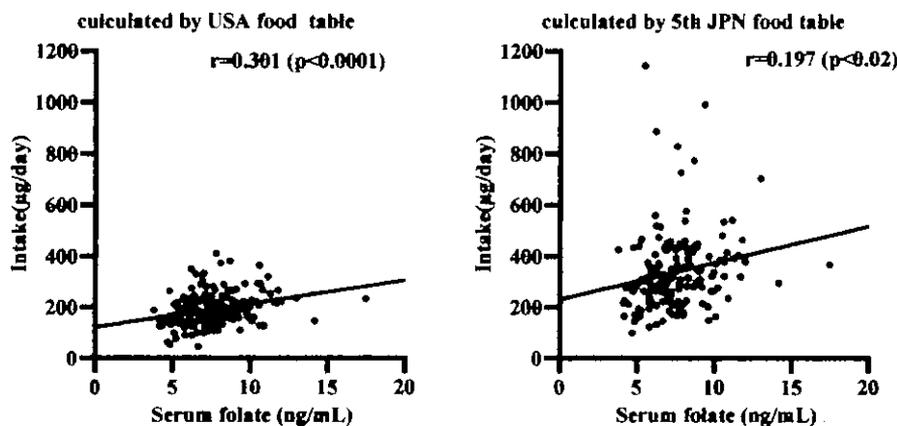


Fig.4 Correlation between serum folate level and folate intake in female students (n=158)

研究成果の刊行

雑誌

Hiraoka, M. 2001. Nutritional status of vitamin A, E, C, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, nicotinic acid, B<sub>12</sub>, folate, and  $\beta$ -carotene in young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 47: 20-27