

厚生労働科学研究
(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

住
吉
好
雄

平成14年度研究報告書

平成15年3月

主任研究者 住 吉 好 雄

目 次

I. 総括研究報告

- 先天異常モニタリング等に関する研究 301
住吉好雄

II. 分担研究報告

1. 日本産婦人科医会外表奇形等調査（先天異常モニタリング）の検討 . . . 311
—葉酸摂取推奨の効果への検討と分析—
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
2. 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 . . . 317
黒木良和 黒澤健司
小宮弘毅
3. 石川県における先天異常の発生状況 322
中川秀昭 西条旨子
瀬戸俊夫 森河裕子
三浦克之 角島洋子
4. 愛知・岐阜・三重県で2001年に出生した61,859名中の
先天異常の発生頻度に関する研究 333
夏目長門 吉田和加 新美照幸 古川博雄
豊田哲郎 大林修文 中村友保 小木信美
河合俊彦 鈴木俊夫 下郷和雄 河合 幹 友田 豊
5. 若年女性の葉酸栄養状態について 339
平岡真実 安田和人

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（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、(財)神奈川県労働衛生福祉協会理事

研究協力者 平原史樹（横浜市立大学）、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）、夏目長門（愛知学院大学）、平岡真実（女子栄養大学）、中村好一（自治医科大学）

研究要旨：わが国において、現在活動中の4つの先天異常モニタリングの夫々の現在までのデータとここ数年上昇傾向の見られる先天異常のうち二分脊椎について世界各国における葉酸投与による予防効果並びにわが国におけるその現況について調査し、さらに遺伝子レベルの葉酸との係わりに関する研究の現状、問題点について検討した。

研究目的：

先天異常モニタリングの目的は、1958年西ドイツで製造発売されたサリドマイド薬害により先天異常児が数多く誕生し、全世界を震撼させ、二度とそのような悲劇を起こさないよう、常時同じ条件下で先天異常児出生状況の監視を続け、特定の異常児が多発した際、その原因を調査、確定し、除去することによりそれ以上の出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産婦人科医会（日母）のモニタリング、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、及び口唇・口蓋裂について行われてきた東海3県のモニタリングがあり、これらが現在わが国における先天異常児発生の監視機構の役割を果たしており、それを続けるとともに、増加傾向のみられる異常に関する原因究明を行うのが本研究の目的である。

研究方法：

上記四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。従って従来の方法で継続し、これらのうち、日本産婦人科医会のモニタリングは1988年から国際クリアリングハウス先天異常監視機構に正会員として加盟し、加盟先進20カ国とともに、四半期毎にローマにあるセンターに発生状況を報告し、加盟国と情報の交換を行い世界中の先天異常の発生状況の報告を得ている。増加傾向のみられる先天異常のうち、葉酸を投与することによりその異常発生の70%が予防可能であることが明らかとなった神経管閉鎖障害について、2000年12月28日に厚生省から出された葉酸摂取による神経管閉鎖障害発生リスクの低減化への情報提供が二分脊椎の発生動向に及ぼす影響を検討するため、妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査を行った。また葉酸代謝課程におけるMTHFR酵素をエンコードする遺伝子の塩基対677におけるC→Tへ

の変異多型性の日本女性における頻度とそれに伴っておこる血中ホモシステイン濃度との関係およびそれに及ぼす葉酸摂取の関係についても検討した。

研究結果：

1) 年次別出産児数、奇形児出産頻度（日母奇形等調査 1972-2001,表 1）

30 年間の対象出産児数および奇形児は表 1 に示すごとくで対象出産児は 3,461,122 名で、先天異常児数は 34,038 名、頻度は 0.98%である。1979 年から前年より 100 協力施設が増加したため頻度が 0.77%→0.89%と増加し、1997 年からはマーカー奇形に先天性心疾患 8 種類を加えたため、頻度が 1.03%→1.24%へ増加している。このように調査方法、内容の変化により全体の頻度は増加するので、頻度の増加を考慮する場合注意が必要であるが、神奈川県以外のモニタリングでいずれも全体の頻度の増加傾向がみられている。

2) 奇形種類別頻度（日母奇形等調査）

1997 年からマーカー奇形に先天性心疾患を取り入れたため、それ以前の頻度と 2 つにわけて検討した。1972→1996 年の調査結果は表 2 に示す如く 1 位全口唇裂 1 万出生対 13.7、2 位口唇・口蓋裂 10.1、3 位多指症 7.8、以下無脳症、口蓋裂、多指症（足）、ダウン症、水頭症、合指症（足）、鎖肛の順で、1997 年→2001 年の調査では、1 位心室中隔欠損 1 万対 14.1、2 位口唇・口蓋裂 11.3、3 位動脈管開存 9.3、以下ダウン症、水頭症、耳介低位、心房中隔欠損、多指症、全口唇裂の順であった。（表 2、3）欧米諸国と同様、わが国でも心疾患が最も多い先天異常である。

3) 診断時期の推移（図 1、日母）

1974 年～2001 年までの診断時期の変遷は図 1 に示すとおりで 1997 年迄は分娩時が最も多かったが、超音波等による出生前診断が急速に進歩、普及したため、1985 年には産褥期の診断を追い越し、以後年々出生前診断によるものが増加し、1998 年以後は分娩時より多くなり 2001 年には 43%を占めている。

4) 減少傾向のみられる奇形（図 2、日母）
無脳症の年次別発生頻度は図 2 の実線に示す如く 1985 年頃から年々減少が見られ、他のモニタリングシステムすべて同様の減少傾向を示している。しかし、これは真の減少ではなく、22 週以前の出生前診断後の人工妊娠中絶の結果も考えられるので、同年に協力施設で 22 週前に診断し、人工妊娠中絶をした症例の報告を依頼してその数を加えたものを点線で示した。この報告数が 35~40%と低いため正確な数が見つからないが全発生数はほぼ横這いではないかと推測される。

5) 増加傾向のみられる奇形（図 3～7、日母）

水頭症（図 3）、ダウン症（図 4）、耳介低位（図 5）、二分脊椎（図 6）、尿道下裂（図 7）に増加傾向が見られた。

6) 葉酸による神経管閉鎖障害の予防

1991 年、1992 年アメリカ CDC は二分脊椎の児を生んだ母親、および妊娠する可能性のある女性に対し、妊娠する 1ヶ月前から妊娠 3ヶ月までの間、夫々葉酸 4mg~0.4mg/日をサプリメントとして摂取すれば神経管閉鎖障害の発生を 70%予防可能であるという勧告文を発表した。以後欧米各国の厚生省は同様の通達を発表し、国を挙げて研究が行われ、葉酸の代謝反応及

び中間転換物質、反応酵素の研究が活発に行われ、それらにエンコードする遺伝子に関する研究が実施され、数多くの新知見が得られつつある。(図8、表4) 一方アメリカ、イギリスでは葉酸強化食品(140 μ g/100mg シリアル)を作製し、知らず知らずのうちに葉酸を摂取する方法を実施した。その結果表5に示すように二分脊椎症の患児は年とともに減少し、一方わが国においては、年々増加し、現在先進国のなかでは最も高頻度の発症率を示している。(表5) 遺伝子レベルの研究では、5-、10-メチルH4葉酸から5-メチルH4葉酸への変換に作用する補酵素 MTHFR をエンコードするC677C、のC677T、T677Tへの変換による活性の低下が血中ホモシステインからメチオニンへの変換に働く5-メチルH4葉酸の産生低下と関連することが明らかにされ、二分脊椎症発症の頻度の差は人種間の677遺伝子のCC \rightarrow CT,TTへの変換率に関係するという説が有力になったが、研究が進むにつれて表6に示す如く人種間の発症頻度と相関しないことが明らかになってきた(表6)。また神経管閉鎖障害や心・血管疾患の原因と考えられている高ホモシステイン血漿はT677T遺伝子保有者ではC677C遺伝子保有者より明らかに高いことが本研究班の平岡・安田らにより証明されたが葉酸200 μ g/d以上摂取している者ではその傾向は葉酸200 μ g/d以下の者にくらべて顕著ではないという事実が明らかにされた。(表7)

7) わが国における妊婦の葉酸摂取状況
2000年12月28日に厚生省から葉酸摂取による神経管閉鎖障害発生リスクの低減化への情報提供指針がだされ、われわれもそれ

に沿った指導をしているにも拘わらず日産婦医会のモニタリングの成績では表8に示すごとく二分脊椎児を出産した母親の葉酸摂取は0、無脳症児の母親の葉酸摂取は0名であった。一方、妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査では、葉酸摂取推奨を知っていたと答えた人は41.0%であり、昨年の11.7%からみると大分情報は普及しつつあるといえる。

結論：

サリドマイド薬害が1958年に起こった時、今日のようなモニタリングシステムが無かったため、3年にわたりその被害が全世界に及んだ。それを教訓に作られたこのモニタリングシステムは現在再び多発性骨髄腫の治療に使われ始めたサリドマイドによる奇形児の早期発見のために威力を発揮することは可能と考えられ、今度一層の注意が必要と考えている。日母の調査では水頭症、ダウン症、耳介低位、尿道下裂、二分脊椎症等に増加傾向がみられ、いずれも多因子による奇形と考えられ今後注意深く推移を見守る必要がある。二分脊椎に関してはCDCが1991年、患児の母親に次回妊娠1ヶ月前から妊娠3ヶ月まで葉酸を1日0.4mg摂取すると70%は再発を予防可能であり、初めての妊娠の場合は同期間1日0.4mg摂取すれば70%は予防可能であると翌年発表した。その後先進諸国では、同様の指導が行われ、1998年からは米国では葉酸140 μ g/100mgシリアルにいれた強化食品を作り、無意識に食事から摂取してもらうように変えてから、二分脊椎症の頻度が急減した。一方日本でも2000年厚生労働省から同様の情報提供の通達がだされたが、今のところその効果が見られず今後の大き

な課題である。また過去 10 年間に葉酸の代謝およびその効果の解明に関する研究が急速に進み遺伝子レベルの研究も数多くなされ、本研究班においても平岡らにより MTHFR をエンコードする C677C の CT、TT、への変換遺伝子を保有する日本人女性の割合ならびにそれらの集団の血中ホモシステイン濃度、およびそれらに葉酸を投与した場合の血中ホモシステイン濃度の相違などから、遺伝子多型による酵素の活性の低下は葉酸投与によりカバーしうるものであることを示唆し、どの位の葉酸を投与すれば全く影響が無くなるかを解明することが今後の課題であることが明らかとなった。

表1 年次別対象出産児数および奇形児出産頻度 (1973~2001)

	Participated Hospitals	No of Malformed Birth	No of Malformations	No of Deliveries	No of Births	Incidence (%)
1972	130	731	1,027	105,041	108,081	0.70
1973	144	757	1,134	108,612	109,676	0.70
1974	100	904	883	79,057	90,223	0.75
1975	124	795	1,086	96,201	96,921	0.82
1976	135	774	1,123	104,684	106,450	0.73
1977	136	721	1,040	97,667	98,418	0.73
1978	134	722	1,087	93,025	93,723	0.77
1979	236	1,436	2,183	158,374	160,563	0.894
1980	238	1,400	2,042	156,759	158,145	0.885
1981	235	1,192	1,749	139,495	140,736	0.847
1982	220	1,041	1,418	121,375	122,474	0.850
1983	213	1,157	1,602	125,154	126,727	0.913
1984	230	919	1,109	125,154	126,313	0.728
1985	224	1,127	1,511	130,004	131,266	0.859
1986	273	1,478	2,028	157,584	159,081	0.930
1987	268	1,223	1,708	144,272	145,809	0.839
1988	269	1,227	1,745	138,318	139,831	0.877
1989	273	1,079	1,451	115,517	116,895	0.923
1990	244	1,137	1,582	113,781	115,224	0.987
1991	253	1,156	1,586	113,267	114,785	1.007
1992	253	1,037	1,378	101,858	103,313	1.004
1993	249	1,170	1,773	111,123	112,774	1.037
1994	237	1,101	1,718	111,796	113,703	0.968
1995	223	1,029	1,662	101,348	103,208	0.997
1996	216	1,041	1,602	99,588	101,483	1.03
1997	218	1,256	2,005	98,959	100,930	1.24
1998	207	1,449	2,304	94,384	96,303	1.5
1999	201	1,363	2,055	90,110	92,125	1.48
2000	199	1,294	2,111	89,215	91,354	1.42
2001	225	1,651	2,833	94,968	97,389	1.7
total		34,038	46,566	3417,565	3461,122	1.375

表2 Main Types of Congenital Malformations in Japan (JAOG) (1972-1996)

Types of Birth Defects	Rate per 10,000	Types of Birth Defects	Rate per 10,000
1. Total cleft lip	13.7	13. Spina bifida	2.6
2. Cleft palate with cleft lip	10.1	15. Hypospadias	2.2
3. Polydactyly, finger	7.8	16. Omphalocele	2.0
4. Anencephaly	7.1	17. Atresia auris	1.7
5. Cleft palate	6.3	17. Adactyly, finger	1.7
6. Polydactyly, toe	5.6	17. Micrognathia	1.7
7. Down syndrome	5.5	20. Micromelia of lower limb	1.5
8. Hydrocephaly	4.5	20. Micromelia of upper limb	1.5
9. Syndactyly, toe	4.4	20. Esophageal atresia	1.5
10. Anal atresia	3.8	23. Microcephaly	1.2
11. Malformed ear	2.9	24. Gastroschisis	1.1
12. Low-set ear	2.8	25. Encephalocele	1.0
13. Syndactyly, finger	2.6		

表3 Main Types of Congenital Malformations in Japan (JAOG) (1997-2001)

Types of Birth Defects	Rate per 10,000	Types of Birth Defects	Rate per 10,000
1. Ventricular septal Defect	14.1	11. Cleft palate	4.6
2. Cleft lip with cleft palate	11.3	13. Anal atresia	4.5
3. Patent ductus arteriosus	9.3	14. Malformed ear	4.2
4. Down syndrome	8.6	15. Spina bifida	4.1
5. Hydrocephaly	7.1	16. Esophageal atresia	3.5
6. Low-set ear	2.8	17. Omphalocele	3.4
7. Atrial septal defect	5.5	17. Hypospadias	3.4
8. Polydactyly, finger	5.3	19. Polydactyly, toe	3.3
8. Cleft lip	5.3	20. Syndactyly, toe	2.9
10. Diaphragmatic hernia	5.0	20. Polycystic kidney	2.9
11. Duodenal / intestinal atresia	4.6	22. Mandiular micrognathia	2.8
		23. Tetralogy of Fallot	2.7
		24. Brachymelia, upper limb	2.2
		24. Brachymelia, lower limb	2.2

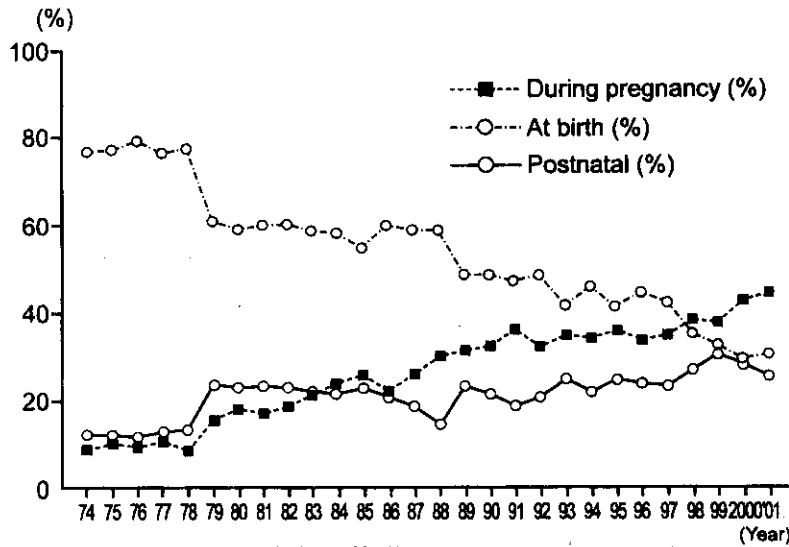


図1 診断時期の推移(日母, 1974~2001)

Anencephaly
無脳症

年	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
割合/出生1万	5.8	5.8	8.1	10.1	7.3	8.1	9.3	9.9	11.3	8.1	8.2	10.0	8.4	11.2	10.1
年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01
割合/出生1万	9.9	10.1	10.5	10.3	8.5	10.8	7.6	9.6	7.6	8.5	5.4	5.2	11.7	4.3	6.0

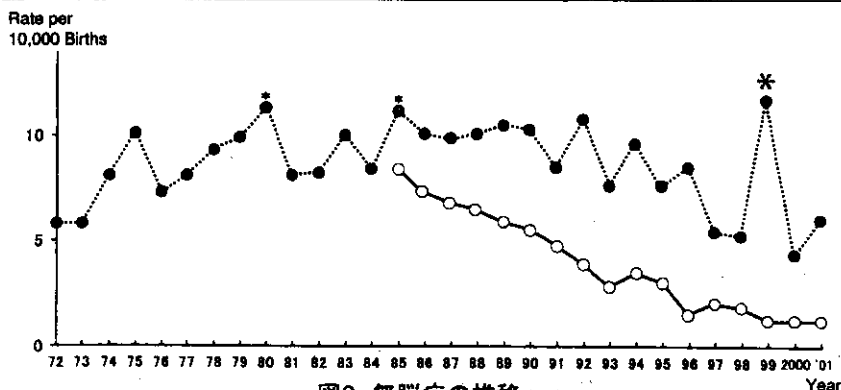


図2 無脳症の推移

Hydrocephaly
水頭症

年	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
割合/出生1万	1.3	1.6	1.9	3.0	2.7	2.6	2.9	3.1	3.1	3.3	4.7	4.0	4.0	5.7	6.0
年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01
割合/出生1万	5.1	6.0	6.7	9.1	8.5	6.8	8.9	6.1	7.8	6.3	6.9	9.0	8.5	7.2	9.0

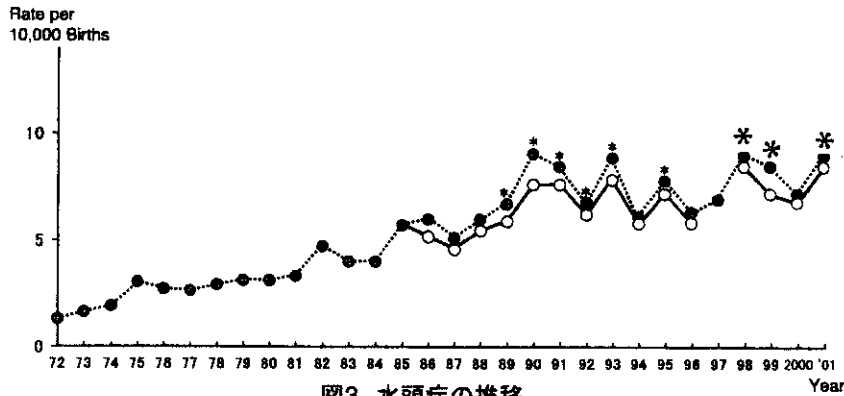


図3 水頭症の推移

Down syndrome
ダウン症

年	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
割合/出生1万	-	-	-	-	-	-	2.8	3.7	5.6	4.2	5.8	5.1	3.7	4.7	6.9
年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01
割合/出生1万	5.8	6.8	8.5	7.2	6.0	7.3	7.4	8.1	9.5	9.6	9.8	13.8	9.8	9.3	10.4

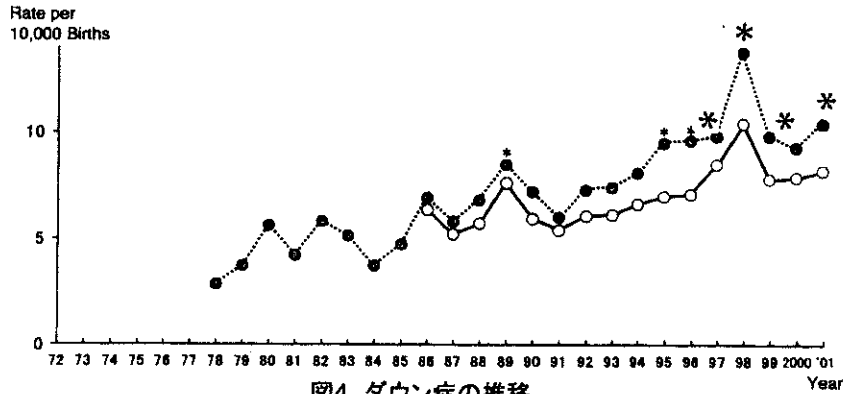


図4 ダウン症の推移

Low-set ear
耳介低位

年	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
割合/出生1万	-	-	-	-	0.7	1.0	0.6	2.2	1.5	1.8	1.9	2.1	1.5	2.7	3.9
年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01
割合/出生1万	3.8	3.9	3.7	5.1	5.1	4.9	2.9	4.0	5.0	4.4	6.0	6.0	4.9	6.1	8.9

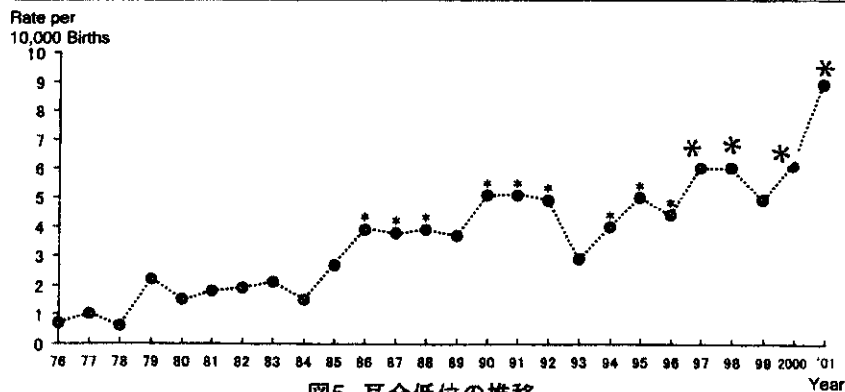


図5 耳介低位の推移

Spina bifida
二分脊椎

年	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
割合/出生1万	0.8	1.1	1.1	1.6	2.0	1.8	1.8	2.4	2.2	1.9	3.0	2.9	1.7	4.3	2.9
年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01
割合/出生1万	2.6	3.0	3.5	3.6	3.9	3.9	3.9	3.3	4.3	3.4	3.6	3.6	4.2	5.1	5.4

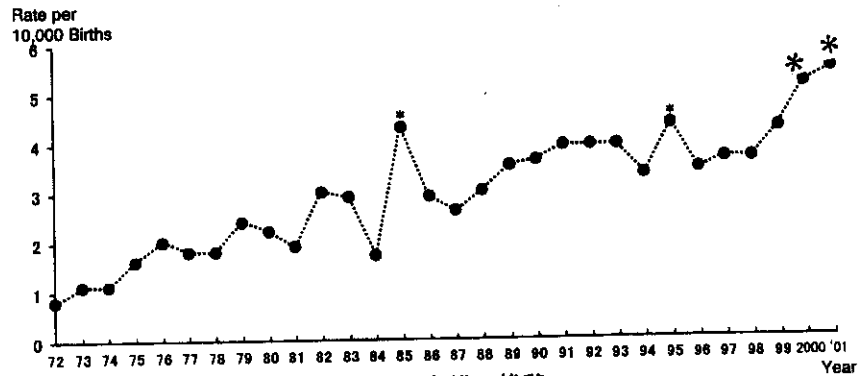


図6 二分脊椎の推移

Hypospadias
尿道下裂

年	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86
割合/出生1万	1.1	1.4	1.3	1.4	1.6	1.4	2.2	2.1	2.2	2.4	1.7	2.5	2.2	2.8	2.6
年	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	2000	01
割合/出生1万	2.0	2.1	2.2	3.2	3.2	2.8	2.8	3.0	2.0	2.5	6.9	3.6	3.0	3.0	4.8

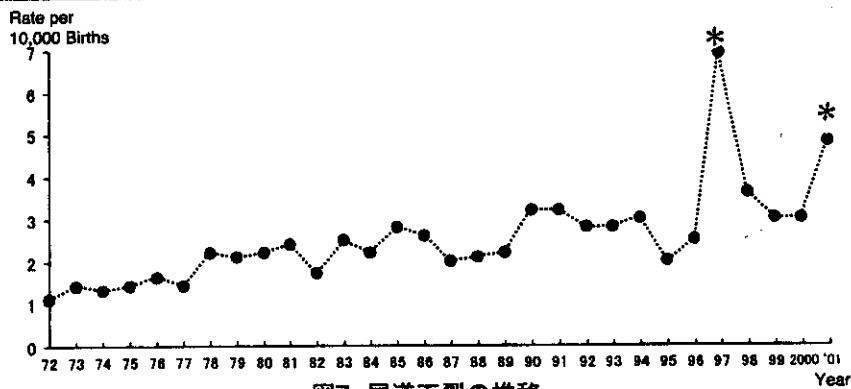


図7 尿道下裂の推移

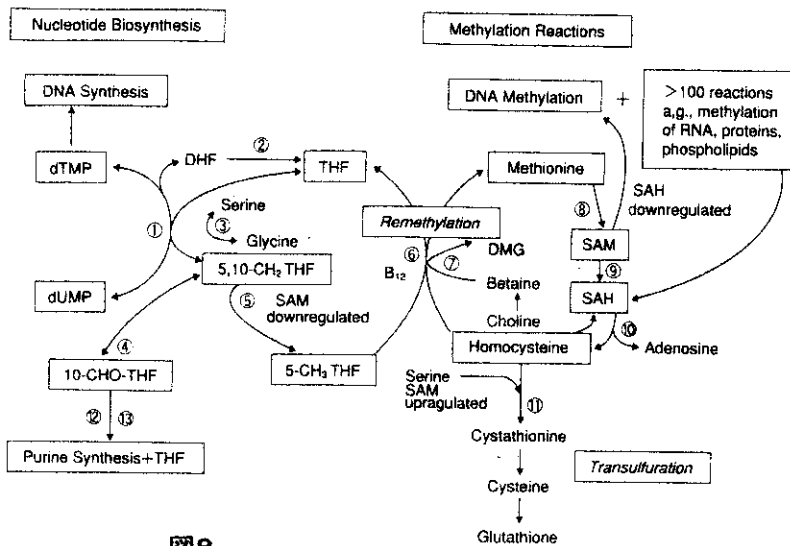


図8 葉酸 (folate) の主な代謝反応および中間転換物質

DHF : dihydrofolate, DMG : dimethylglycine, SAM : S-adenosylmethionine, SAH : S-adenosylhomocysteine, dTMP : deoxythymidylate monophosphate, dUMP : deoxyuridylate monophosphate.

表4 葉酸のおもな代謝反応 (図 に示す) における反応酵素

Reaction	Enzyme
1	Thymidylate synthase
2	Dihydrofolate reductase
3	Serine hydroxymethyltransferase
4	10-Formyltetrahydrofolate (THF) synthetase (trifunctional C1-THF enzyme)
5	5, 10-Methylene THF reductase
6	Methionine synthase
7	Betaine : homocysteine methyltransferase
8	S-adenosylmethionine synthase
9	Cellular methyltransferases
10	S-adenosylhomocysteine hydrolase
11	Cystathionine β -synthase
12	Glycinamide ribonucleotide transformylase
13	Phosphoribosylamino-imidazole carboxamide transformylase

表5 二分脊椎症

	発生数/出生 10,000 対					
	1980	1990	1997	1998	1999	2000
ニュージーランド*	12.6	4.40	2.42	3.60	2.97	3.16
英国、ウェールズ*	11.4	1.70	0.74	0.97	0.82	1.37
米国、アトランタ	7.7	5.20	3.00	3.76	0.63	2.18
ノルウェー	6.6	3.90	2.66	3.93	2.51	3.86
フランス	4.1	2.10	1.08	1.35	0.68	0.28
フィンランド*	1.7	2.30	4.03	3.31	2.25	2.63
日本	2.5	3.60	3.47	3.22	4.02	4.90

表6 MTHFR C677T allele and genotypes by area and ethnicity

Area	Sample No	Genotype(%)		
		CC	CT	TT
Italy, Campania	500	34	39	26.4
Italian White	385	33	51	15.3
Spain White	601	44	44	11.8
France				
Strasbourg	178	40	48	11.8
Finland	545	54	42	4.0
Russia	587	53	40	7.0
Australia White	240	53	40	7.5
Asian	27	63	33	3.7
Americas Mexico	500	18	50	32.2
USA, Atlanta				
White	300	47	42	10.7
Asian	26	62	35	3.8
Japan (Hiraoka)	150	30.7	54.7	14.7
(Moriyama)	420	41.9	44.1	14.0

表7 MTHFR 遺伝子 C677C 多型の頻度と血漿ホモシステイン値

MTHFR genotype	Women		
	CC(40.5%)	CT(46.2%)	TT(13.3%)
Homocystein (μ mol/L)	7.3	7.7	9.3
Folate(nmol/L)	13.0	12.0	11.1
	Men		
	CC(43.8%)	CT(41.7%)	TT(14.5%)
Homocystein (μ mol/L)	9.0	9.9	15.2
Folate(nmol/L)	11.9	10.9	10.1

(Y.Moriyama et al.Atherosclerosis164(2002) 321-328)

MTHFR genotype	Women		
	CC(30.7%)	CT(54.7%)	TT(14.7%)
Folate intake >200 μ g/d			
Homocystein	6.2	6.3	8.1
Folate intake <200 μ g/d			
Homocystein	6.2	7.4	10.7

(M.Hiraoka, and K.Yasuda:分相：若年女性の葉酸栄養状態について)

表8 わが国における妊婦の葉酸摂取状況

(平成12年1月~12月、日母先天異常モニタリング成績より)

対象出産児総数	87,268
登録先天異常児総数	1,503
葉酸または葉酸を含む総合ビタミン剤服用者数	10名 (0.67%)

二分脊椎児	43名 (4.9/10,000)	葉酸を摂取した母	0名
無脳症児	11名 (1.2/10,000)	葉酸を摂取した母	0名
脳瘤児	10名 (1.15/10,000)	葉酸を摂取した母	1名

(平成13年1月~12月、日母先天異常モニタリング成績より)

対象出産児総数	97,389		
登録先天異常児総数	1,651		
葉酸または葉酸を含む総合ビタミン剤服用者数	11名 (0.67%)		
二分脊椎児	50名 (5.1/10,000)	葉酸を摂取した母	0名
無脳症児	12名 (1.2/10,000)	葉酸を摂取した母	0名
脳瘤児	11名 (1.1/10,000)	葉酸を摂取した母	1名

平成14年度厚生労働科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）

分担研究報告書

日本産婦人科医会外表奇形等調査（先天異常モニタリング）の検討
—葉酸摂取奨励の効果への検討と分析—
（分担研究：先天異常モニタリングに関する研究）

主任研究者：住吉好雄 横浜市立大学客員教授

横浜市立大学医学部産婦人科（*）、日本産婦人科医会（**）

（*）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：日本産婦人科医会（日母）では、1972年より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、2001年1月から12月までの間にモニタリングされた出産児数 97,389例における調査からは、先天異常児出産頻度は1.70%であり、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、耳介低位、水頭症、ダウン症、口唇裂等が高頻度発生異常であった。昨年の調査と比し、若干の順位の入れ替えはあるものの上位の高頻度異常はほぼ同様の傾向であった。先天異常児を出産した母親のうち、葉酸の摂取をしていた者は0.67%で昨年と同様の結果であった。

2000年12月28日に厚生省から出された、葉酸摂取による神経管閉鎖障害発生リスクの低減化への情報提供が先天異常の発生動向に及ぼす影響を検討するため、妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査をあわせ行ったが、その認識度は改善されてきているとはいえ、まだ十分とはいえず、さらなる情報伝達方法の検討が必要と考えられた。

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、
葉酸

緒言・研究目的：

日本産婦人科医会（日母）では、北海道から沖縄にいたる全国約 330 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、予知に役立つ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、日本産婦人科医会の協力のもとに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・予防に役立っている。今回は 2001 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、2000 年 12 月 28 日に厚生省から出された、葉酸摂取による神経管閉鎖障害発生リスクの低減化への情報提供が先天異常の発生動向に及ぼす影響を検討するため、妊娠する可能性のある女性が葉酸を摂取することが推奨されていることについて、その認識度等を昨年引き続き実地調査した。

研究方法：

葉酸の摂取状況の調査は、横浜市大医学部附属病院および横浜市大附属横浜市民総合母子医療センターに通院する妊娠女性のうち、同意の得られた女性 122 名を対象に記述調査表を用いて行った。なお、本研究については横浜市大医学部倫理委員会による審査・承認を得ている。日本産婦人科医会（日母）外表奇形等調査は、全国 225 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により、症例の検討を行った。同時にこれらの先天異常を認めた妊婦の葉酸摂取状況についても調査した。

研究結果：

日母外表奇形等調査；2001 年 1 月 1 日より、2001 年 12 月 31 日までに出産した児を対象にした外表奇形等調査結果によれば、先天異常児は、出産児総数 97,389 児のうち 1651 児(1.70%)であった。本調査により全国出生児の約 10%弱を把握、モニターしたことになる。各外表奇形の内訳等については表 1-4 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、耳介低位、水頭症、ダウン症、口唇裂等が高頻度発生異常であった。心臓の先天異常をみると、心室中隔欠損、心房中隔欠損、動脈管開存、ファロー四徴、大血管転位、大動脈縮窄、左心低形成が上位頻度 30 以上に入り、心臓の先天異常が目立った。この先天異常を

認めた 1651 児のうち、母親が妊娠前から葉酸または葉酸を含むビタミン剤を服用していたのは 11 名 (0.67%) であった。二分脊椎児 50 名の母親で葉酸を摂取していたのは 0 名、無脳症児 12 名でも 0 名であったが、脳瘤児 11 名では 1 名が葉酸を摂取していた。

一方、妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査からは、葉酸摂取推奨を知っていたとの解答は (よく知っていた、すこし知っていた) 両者をあわせて 41.0% であり、その情報源は新聞・テレビや妊娠関連雑誌などの出版物であった。

考察：

日母調査における先天異常児の発生状況は 2001 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、この項目追加による心臓の先天異常の報告が従来に比し増加していることから、結果として全体の先天異常率の若干の増加傾向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。

これらの先天異常を認めた児の母親での葉酸摂取状況は 0.67% であり、2000 年の 0.67% と同様の比率であった。

妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査では、葉酸摂取推奨を知っていたと答えた人は 41.0% であり、昨年の 11.7% から比べると、だいぶ情報が普及しつつあるといえる。更なる情報の普及に

は、中高生・大学生などを対象としたリーフレットの配布や、昨今若者に人気を得ているドラッグストアの利用など、検討を要すると考えられる。

日本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、サーベイランスをおこなうことは極めて重要なことであり、多種多様な因子が、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。

文献：

1. 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
2. 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
3. 平原史樹 神経管奇形の発生と動向 小児医療センター医学誌、28 : 193-196, 1999
4. Croen LA et al. Maternal residential Proximity to hazardous waste sites and risk for selected congenital malformations. *Epidemiology* 8: 337-339, 1997
5. 平原史樹 先天異常発生要因への対応 日本臨床 先天異常症候群辞典 67-72, 2001
6. Sumiyoshi Y, Hirahara F et al.

- Studies on the frequency of congenital anomalies in Japan. *Cong Anomal* 40: 76-86, 2000
7. Yamanaka M, Sumiyoshi Y, Sugawara T, Ishikawa H, Tanaka M, Asakura H, Ohmura H, Takahashi K, Sakamoto S, Hirahara F : A report from the Japan Association of Obstetrics and Gynecology (JAOG) Program of Birth Defects Monitoring, A study and Analysis of the Efficacy of the Folic Acid Campaign. *Congenital Anomalies*, 42 : 256, 2002
 8. 平原史樹 : 最近の先天異常の動向と内分泌攪乱化学物質 (環境ホルモン). *医学のあゆみ*, 201 (2) : 133-136, 2002.
 9. 平原史樹 : 先天異常児. *日産婦誌*, 54 : N-532-N-535, 2002.

表1. 調査状況 Surveillance State

Number of hospitals	届出施設数	225
Number of infants with congenital malformations	奇形児総数	1,651
Number of congenital malformations	奇形総数	2,833
Number of deliveries	分娩総数	94,968
Number of births surveyed	出産児総数	97,389
Frequency of malformed infants (%)	奇形児出産頻度	1.70%

表2. 母体年齢別外表奇形数 / 頻度

Frequency of Congenital Malformations by Mother's Age

年齢 Age	出産数 No. of deliveries	外表奇形児数 No. of infants with cong. malformations	外表奇形数 No. of cong. malformations	外表奇形頻度(%) Frequency of malformed infants
-19	1,545	27	43	1.75%
20-24	10,521	210	331	2.00%
25-29	32,909	571	963	1.74%
30-34	34,081	534	927	1.57%
35-39	13,773	243	433	1.76%
40-	2,139	66	136	3.09%
無記入 not available	0	0	0	0.00%
総数 Total	94,968	1,651	2,833	1.74%

表3. 外表奇形児の出産時状況

Condition of Babies with Congenital Malformations at Birth

出生時状況 Condition of infants at birth	外表奇形児数 No. of infants with cong. malformations	外表奇形頻度(%) Frequency of malformed infants
生存 Alive	1,346	81.53%
仮死(生存) Asphyxia (Alive)	151	9.15%
仮死(死亡) Asphyxia (Dead)	26	1.57%
死産 Still birth	128	7.75%
無記入 Not given	0	0.00%
総数 Total	1,651	100.00%

表4. 奇形種類別発生順位 The Order by Congenital Malformations (20位まで)

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 defect	185
2	口唇・口蓋裂	cleft lip / palate	128
3	耳介低位	low-set ear	87
4	水頭症	hydrocephalus	83
5	ダウン症	Down's syndrome	80
6	口唇裂	cleft lip	71
7	心房中隔欠損	atrial septal defect	70
8	動脈管開存	patent ductus arteriosus	68
9	耳介変形	malformed ear	59
10	横隔膜ヘルニア	diaphragmatic hernia	57
11	多指症 母指列	polydactyly : radial	53
11	鎖肛	anal atresia	53
13	食道閉鎖	esophageal atresia	52
13	十二指腸・小腸閉鎖	duodenal/intestinal atresia	52
15	髄膜瘤	meningocele	50
16	尿道下裂	hypospadias	47
17	嚢胞性腎奇形	polycystic dysplasia of kidney	46
18	口蓋裂	cleft palate	40
19	多趾症 小趾列	polydactyly : fibular	37
19	下顎形成不全／小顎症	mandibular micrognathia	37

先天異常モニタリング等に関する研究

分担研究課題：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

分担研究者：黒木良和（神奈川県立こども医療センター所長）

研究協力者：黒澤健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科科長）、小宮弘毅（神奈川県新生児特別地域保健事業委員長）

研究要旨：神奈川県先天異常モニタリングプログラム（KAMP）では、神奈川県内出産のほぼ半数の出産児を対象に、人口ベースの先天異常モニタリングを継続実施している。2002年1年間の観察児総数は28,632人で、奇形児発生頻度は0.96%であった。個々の奇形発生に統計的有意な変動は認められなかった。昨年度やや高値を示した尿道下裂は3.8/1万出産と平常値に復した。近年18 trisomy 発生頻度が増加している印象があるので、1991-2002年KAMP資料でその発生状況を検討した。KAMPでの発生頻度は1.35/1万出産で、18 trisomy の把握率(50%)で補正すると発生頻度は2.7/1万出産と予測された。これは欧米での発生頻度と同様であった。文献上定説となっている女兒に多い傾向は認められなかった。モニタリングでは死産例や新生児早期死亡例も統計に入ってくるが、このような症例は圧倒的に男児に多く、病院症例で認められる大きな性差がモニタリングではあまりみられないのはその為であろう。

キーワード：先天異常モニタリング、18トリソミー

〔研究目的〕

先天異常の発生を継続的に監視することによって、主として環境要因によって誘発される先天異常の発生を予防または減少させることが先天異常モニタリングの目的である。本研究では神奈川県レベルの先天異常モニタリングを定着させることを目指している。本年度は増加傾向が予測される18 trisomy の発生動向を検討した。

〔対象と方法〕

神奈川県に於ける先天異常モニタリングプログラム（KAMP）の方法論については、すでに述べているので省略する。奇形の発生状況を継続的に監視し、ベースラインとの比較において異常発生の有無を判定している。

〔結果と考察〕

（1）2002年の先天奇形の発生状況

1) 観察児数と奇形児頻度の推移

2002年の観察児数と奇形児頻度は、年間合計観察児総数28,632人、奇形児総数276人で奇形児頻度は0.96%であった（表1）。多胎児頻度は9.77/千分娩とほぼ例年どおりであった。観察児数は協力施設数の減少と調査票回収率の漸減傾向が続き緩やかな減少が続いている。

2) 個々の奇形の発生状況

本年度も個々の奇形の発生に統計的に有意な増減は観察されなかった（表2）。ただし、無脳症、脳瘤、水頭症などの重症な中枢神経奇形は低頻度で推移している。昨年みられた尿道下裂のわずかな増加は本年は認められず、3.8/1万出生と平常時の値に復した。

日母事業に参加している協力施設を除外した本事業協力施設における主な奇形の発生頻度を表3にまとめた。ただし、この数値は全国集計用のみに利用すべきもので、神奈川県先天異常モニタリングにおける発生頻度としては使用できない。

（2）18 trisomy の発生動向

18 trisomy は生命予後不良な常染色体異常の代表的疾患である。文献的には1.7-3.3/1万出生の発生頻度で、女兒に圧倒的に多いとされている。最近やや増加傾向が予測されているので、モニタリング資料に基づいて神奈川県における18 trisomy の発生動向を調査した。調査期間は1991-2002年の11年間である。本症の総報告数は63例で、年間発生数は平均5.7例で、2-12例に分布していた（図1）。この3年、やや増加傾向がみられるが、統計的には有意の変動とはいえない。KAMPにおける観察頻度は1.35/1万となる。本症の把握率は50%とされているので、推定発生頻度は2.7/1万となり、従来の欧米の調査結果とほぼ同じ

であった。平均在胎週数は 36.6 週、平均出生体重は 1,670±430 g と教科書どおりであった。ただ、定説になっている女性に多いという特性は KAMP 集団では観察されなかった。出産時の性差は認められないものの、生後 1 週間以上生存している症例での性比は 0.67 と女児の割合が増加していた。従来の報告で女児が多いのは、男児例が死産や新生児期早期死亡により失われ、統計にあがってこないのがその理由と考えられる。
[結語]

神奈川県先天異常モニタリング (KAMP) では、2002 年も奇形の異常発生は観察されなかった。尿道下裂の発生頻度は平常時の値に復した。

18 trisomy の発生が有意に増加している事実は認められなかった。従来の 18 trisomy は女児に多いという定説は、生命予後の性差による可能性がある。

文献

1. 黒木良和、今泉 清、黒澤健司、小西 宏：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。厚生科学研究 (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 28-31,2000
2. 黒木良和、今泉 清、黒澤健司、小西 宏：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。厚生科学研究 (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 12 年度報告書 13-21,2001
3. 黒木良和、今泉 清、黒澤健司、小宮弘毅：神奈川県に於ける人口ベース先天異常モニタリングに関する研究。厚生科学研究 (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 13 年度報告書 353-357, 2002
4. 黒木良和：先天異常モニタリング情報 (15) 神奈川県産科婦人科医会会報 68:25-28,2000
5. 黒木良和：先天異常モニタリング情報 (16) 神奈川県産科婦人科医会会報 69:39-43,2001
6. 黒木良和：先天異常モニタリング 日本臨牀 領域別症候群シリーズ No.34 先天異常症候群辞典 868-877, 2001
7. 黒木良和：先天異常モニタリング情報 (17) 神奈川県産科婦人科医会会報 70 : 41-44, 2002

表1. 神奈川県モニタリング集団(KAMP)の概要

全出産 : 28,632 (28,347分娩)	生産 : 28,533		
単胎 28,070	男 14,590	性比 1.05	
双胎 538 (269分娩)	女 13,942		
三胎 24 (8分娩)	不明 1		
四胎 0 (0分娩)			
性別	死産 : 99		
男 14,641 性比 1.05	男 51 性比 1.13		
女 13,987	女 45		
不明 4	不明 3		
奇形児発生頻度:0.96%(276)	生産0.93%(265)	死産11.1%(11)	

(2002. 1. 1-2002. 12. 31)