

厚生労働科学研究研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

先天異常モニタリング等に関する研究

平成15年度 総括研究報告書

主任研究者 住吉 好雄

平成16（2004）年3月

目 次

I. 総括研究報告書

先天異常モニタリング等に関する研究	1
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	5
—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 朝倉啓文	
鈴木俊治 前村俊満 宮城悦子 佐々木繁	
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	10
黒澤健司 黒木良和 小宮弘毅	
3. 石川県における先天異常の発生状況	16
中川秀昭 西条旨子 瀬戸俊夫 森河裕子	
中西由美子 三浦克之 角島洋子	
4. 愛知・岐阜・三重県で2002年に出生した先天異常の発生頻度に関する研究	27
夏目長門 吉田和加 新美照幸 古川博雄	
豊田哲郎 町田純一郎 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—遺伝子多型と葉酸負荷の影響—	34
平岡真実 安田和人	
6. 先天性心疾患死亡率の出生コホート研究	42
中村好一	

平成 15 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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）、黒澤健司（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増加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を参考にわが国における葉酸摂取の現況について調査し、さらに遺伝子レベルの葉酸代謝との係わりに関する研究から、遺伝子多型に拘らず葉酸 400 μ g が神経管閉鎖障害の予防に十分な量であることが立証された。

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出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の一つである。また葉酸による神経管閉鎖障害予防に関する知見を啓蒙し先天異常の予防に努めることを他の目的とする。

（倫理面への配慮）

調査用紙には個人を識別する氏名を記載する欄は無く集計センターで個人は識別できない。原則として各施設でインフォームドコンセントをとるよう依頼し、アンケートをとるプロジェクトでは大学の倫理委員会ですべての項目について許可を取って実施している。

研究方法：

上記 4 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 26 ヶ国とともに、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、妊娠女性の意識調査を行った。また葉酸代謝過程におけるMTHFR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、及びそれに及ぼす摂取葉酸量との関係についても検討した。

研究結果：

1) 先天異常モニタリングの成績；
日本産婦人科医会の2002年1月から12月までの成績では対象出産児数89,255人、先天異常児数1,577人で先天異常児出産頻度は1.77%であり、1位は心室中隔欠損(22.3/1万出生)、2位は口唇・口蓋裂(15.3/1万出生)、3位耳介低位(10.7/1万出生)、4位ダウン症候群(10.6/1万出生)、5位は動脈管開存(8.5/1万出生)、以下水頭症、心房中隔欠損、口唇裂、横隔膜ヘルニア、十二指腸・小腸閉鎖の順で上位6位までは有意の増加を示していた。神奈川県は2003年は対象出産児総数は、26,896人で奇形児発生頻度は1.32%で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。石川県ではダウン症候群、尿道下裂、直腸肛門奇形に増加傾向と無脳症、口蓋裂に減少傾向が見られている。愛知3県では出産児1万人に対し口唇裂(口唇口蓋裂を含む)

11.05人、ダウン症候群6.07人、鎖肛3.03人、口蓋裂3.03人、二分脊椎1.52人の順であった。

2) 葉酸摂取に関する調査、研究結果；
葉酸に関する研究では、妊婦では葉酸摂取奨励を知っていると答えたものは41.0%で大分情報は普及しつつあるが、産婦人科医会の調査では、二分脊椎児を出生した妊婦49名(5.6/10,000)、無脳症児を出生した母親11名、脳瘤児を出生した5名の母親で葉酸を摂取したと答えたものは昨年同様皆無という残念な結果であった。女子大生100人を対象に総合ビタミン剤にて葉酸200 μ g、および400 μ gを途中4週間washout期間をおきそれぞれ4週間連続で服用させ、葉酸負荷前後に空腹時採血を行い血清葉酸値、血清ホモシステイン値を測定し、MTHFR C677T、A1298C、MS A2756G、RFC-1 G80A一塩基多型との関連を調べた。(平岡、安田) その結果、葉酸負荷後は多型間における血清葉酸値、血清ホモシステイン値における差は認められなくなった。従って良好な葉酸栄養状態であるためには遺伝子多型による差を考慮し、少なくとも1日400 μ g以上の葉酸摂取が必要であることを明らかにした。

3) 先天性心疾患の調査

1997年からマーカー奇形に取り入れた先天性心疾患は最も多い奇形である事を確認した。一方わが国の心疾患死亡率を出生コホート研究の結果、0~4歳までのグループで1960年代後半から著明な減少を示しており、わが国の先天性心疾患に対する診断・治療(外科的)の著しい進歩を示唆する結果がえられた。(中村)

結論：

本年度の先天異常モニタリングの成績から、ダウン症候群、二分脊椎、耳介低位、尿道下裂、水頭症、口唇・口蓋裂等に増加傾向が見られた。わが国では葉酸の認知度は高まりつつあるが、二分脊椎、無脳症、脳瘤等の児を出産した母親の葉酸摂取は過去3年間、皆無で、現時点ではそれら疾患の予防にはまったく関与していない事が明らかとなり葉酸のサプリメント摂取の啓蒙だけでは効果は期待できず、葉酸の強化食品の作成が急務であることが明らかとなった。女子大生100人を対象とした研究から、MTHFRをエンコードする677CT、TT、1298AC、CC、MSの2756AG、GG、RFC-1の80GA、AA、等の遺伝子多型と血清中葉酸値、血清ホモシステイン値との関係、更に葉酸を200 μ g、400 μ gを含むマルチビタミン剤摂取との関連を調べ、葉酸200 μ g/日を含むマルチビタミンのサプリメント摂取により遺伝子多型による血清葉酸値の減少、血清ホモシステイン値の上昇は見られなくなるが、良好な栄養状態であるためには、遺伝子多型による差を考慮し、少なくとも400 μ g/日以上の葉酸摂取が必要であることを初めて明らかにした。

研究成果：

雑誌

- 1) 住吉好雄：葉酸の神経管欠損症予防効果及びその他の効果、日本未病システム学会雑誌、6、(2)135-138、2000
- 2) Sumiyoshi Y. Hirahara F. et al.： Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries, *Congenital Anomalies*, 40:S-76-S-86, 2000

3) Carla Arpino, Y. Sumiyoshi et al.： Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs, Use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE), *Epilepsia*, 41(11), 1436-1443, 2000

4) 住吉好雄、平原史樹、山中美智子：内分泌攪乱化学物質のヒトへの影響調査研究、平成12年度環境省委託業務結果報告書、平成13年3月

5) 住吉好雄、平原史樹、朝倉啓文他：わが国における先天異常の報告、産婦人科の世界、53:8, 737~748, 2001

6) 住吉好雄：先天性代謝異常のマス・スクリーニング、周産期医学、31:増刊号、797~800, 2001

7) 住吉好雄、平原史樹、山中美智子他：加齢と先天異常、産婦人科の実際、50:13, 1939~1946, 2001

8) 住吉好雄：胎児の先天異常を葉酸が防ぐ—若い女性には葉酸が足りない、栄養と料理、8:145-150, 2001

9) 住吉好雄：若い女性の栄養と食生活—葉酸を中心に、周産期医学、32:2, 189-196, 2002

10) 住吉好雄：葉酸と二分脊椎、脊椎脊髄、15:8, 825~832, 2002

11) 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

12) Yamanaka M. Sumiyoshi Y. Hirahara F. et al.： A study and Analysis of the Efficacy of the Folic Acid Campaign. *Congenital Anomalies*, 42:256, 2002

13) 平原史樹：最近の先天異常の動向と内分泌攪乱化学物質、医学のあゆみ、

- 201(2):133-136, 2002
- 14) 平原史樹：先天異常児、日産婦誌、54:N-532-N-535, 2002
- 15) 山中美智子、平原史樹 他：先天異常モニタリング、未熟児・新生児学会誌、14(1):17-21, 2002
- 16) 平原史樹、住吉好雄、山中美智子他：先天異常モニタリング、周産期医学、33:1071-1076, 2003
- 17) 黒木良和：先天異常モニタリング情報(15)神奈川県産婦人科医会会報、69:39-43, 2001
- 18) 黒木良和：先天異常モニタリング、日本臨床 領域別症候群辞典、868-877, 2001
- 19) 黒木良和：先天異常モニタリング情報(17)神奈川県産婦人科医会会報70:41-44, 2002
- 20) 黒木良和：先天異常モニタリング情報(18)神奈川県産婦人科医会会報71:47-50, 2003
- 21) 町田純一郎、夏目長門、他：ヒトにおける口唇、口蓋裂の遺伝的研究—形質転換増殖因子 α (TGFA) について、日口外誌47:521-527, 2001
- 22) Natume N, Kawai T, et al: Incidence of cleft lip or palate in 303738 Japanese Babies born between 1994-1995. Br. J Oral Maxillofac Surg 38:605-607, 2000
- 23) Nagato Natsume, Yasushi Suzuki, et al.: Incidence of cleft lip and/or palate in 57680 Japanese babies born in Aichi, Gifu, Mie prefectures, central Japan, in 1998. Aichi-Gakuin Dent Sci, 15:43-46, 2002
- 24) Hiraoka M: Nutritional status of vitamin A, E, C, B₁, B₂, B₆, nicotinic acid, B₁₂ folate, and β -carotene in young women, J. Nutr Sci Vitaminol 47:20-27, 2001
- 25) 安田和人、平岡真実、荻原貴裕：ピオチン・アビジンを用いる科学発光—競合的結合測定法(CL-CPBA-BA)による血清葉酸の自動測定、機器・試薬25(5):441-448, 2002

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

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（*、**）、
朝倉啓文（**）、鈴木俊治（**）、前村俊満（**）、宮城悦子（**）、
佐々木繁（**）、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、2002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89,255例における調査からは、先天異常児出産頻度は1.77%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、ダウン症候群、動脈管開存、水頭症、心房中隔欠損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。神経管閉鎖障害の一つである髄膜瘤は1998年以降、引き続いて微増傾向を示していた。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。本報告では 2002 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（現厚生労働省）から出された、神経管閉鎖障害発生リスクの低減化を期待した妊娠する可能性のある女性の葉酸摂取推奨の勧告について、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、横浜市立市民病院産婦人科、横浜南共済病院産婦人科の 4 病院で妊婦健診を受けている妊婦のうち、同意の得られた女性 463 名を対象に記述調査表を用いて行った。調査期間は 2002 年 1 月から 2003 年 6 月である。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 206 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；2002 年 1 月 1 日より、2002 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 89,255 児のうち 1,577 児(1.77%)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、2 および図 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、耳介低位、ダウン症、動脈管開存、水頭症、心房中隔欠損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、動脈管開存、心房中隔欠損、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。葉酸摂取との関連が懸念される神経管閉鎖障害は、無脳症は 1 万出生あたり 1.3 人でここ数年と同様に 2 人以下であったが、髄膜瘤は 1 万出生あたり 5.5 人と昨年までに引き、微増傾向を示した。

妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査では、葉酸という栄養素について知っていたのは（よく知っていた、すこし知っていた）両者をあわせて 71.5%であった。しかし厚労省の葉酸摂取推奨を知っていたのは（よく知っていた、すこし知っていた）両者をあわせ 33.9%に留まった。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。これらの認知度は 1 年 6 ヶ月の調査期間の中でも特に改善は認められなかった。妊娠前からの葉酸摂取が「十分であった」と解答した妊婦は 20%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 2002 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。また神経管閉鎖障害については髄膜瘤の発生が、1998 年以降、微増傾向を示し続けていることから、慎重な観察が必要と考えられる。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。

妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査では、葉酸という栄養素を知っていたのは 71.5%であったが、厚労省の葉酸摂取推奨を知っていたと答えた人は 33.9%であり、さらに妊娠前からの葉酸摂取が十分であったと答えた人は 20%に留まっており、情報の普及度は十分とはいえない。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や健康維持をテーマにしたテレビ番組の活用など、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
こども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.
10. 山中美智子、平原史樹、住吉好雄、坂
元正一 : 先天異常モニタリング. 未熟
児・新生児学会誌 14(1) : 17-21, 2002
11. 平原史樹, 住吉好雄, 山中美智子, 朝
倉啓文, 佐々木繁, 坂元正一 : 先天異
常モニタリング. 周産期医学, 33 :
1071-1076, 2003.

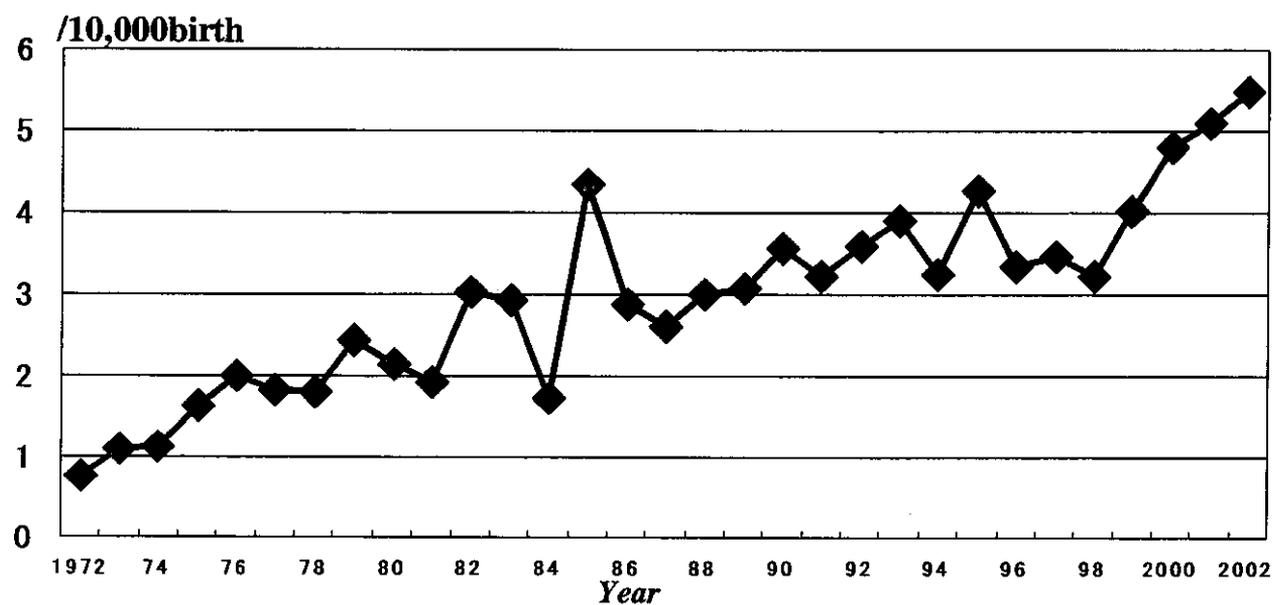
表 1. 2002 年 外表奇形等調査状況

届出施設数	206
奇形児総数	1,577
奇形総数	2,842
分娩総数	86,757
出産時総数	89,255
奇形児出産頻度	1.77%

表 2. 奇形種別発生頻度

	出生数	頻度／出生 1 万
1. 心室中隔欠損症	199	22.3
2. 口唇／口蓋裂	137	15.3
3. 耳介低位	96	10.8
4. ダウン症候群	95	10.6
5. 動脈管開存	76	8.5
6. 水頭症	69	7.7
6. 心房中隔欠損症	69	7.7
6. 口唇裂	69	7.7
9. 横隔膜ヘルニア	53	5.9
10. 十二指腸／小腸閉鎖	52	5.8
11. 髄膜瘤	49	5.5

図 1. 髄膜瘤の発生頻度



平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金（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：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：黒澤健司（神奈川県立こども医療センター遺伝科科長）
研究協力者：黒木良和（川崎医療福祉大学教授）、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、神奈川県内出生のほぼ半数の出生児を対象に、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。2003 年 1 年間の観察児総数は 26,896 人で、奇形児発生頻度は 1.32%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。1989-2000 の KAMP 資料に基づき、母体アルコール摂取の胎児への影響を検討した。母親の飲酒率は 21%で、アルコール曝露群と非曝露群で出生体重に差は無く、奇形発生についてオッズ比も 1.05 で有意な差は認められなかった。モニタリング調査から、生活習慣の変化に伴う奇形発生の動向を検討することも必要と考えられた。

キーワード：先天異常モニタリング、胎児性アルコール症候群

[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。本年度は生活習慣・嗜好の変化に影響を受けることが推測される胎児のアルコール曝露の効果を検討した。

[対象と方法]

神奈川県にお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既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）2003 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

2003 年の観察児数と奇形児頻度は、年間合計観察児総数 26,896 人、奇形児総数 356

人で奇形児頻度は 1.32%であった（表 1）。奇形児の報告が昨年度に比較し増えており、小児病院併設の周産期施設報告例が大きく数字を押し上げた可能性がある。多胎児頻度は 8.93/千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依然として続き、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）。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。一昨年まで見られた尿道下裂のわずかな増加は、昨年同様で 2.9/1 万男児出生で認められなかった。

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）先天異常モニタリング調査からみた母体アルコール摂取の胎児への影響

胎児性アルコール症候群 (Fetal Alcohol syndrome: FAS) は妊娠中の母体アルコール大量摂取による胎児の先天異常で、成長障害、中枢神経系の障害、顔面正中部の形成不全を三主徴とする奇形症候群である。本症は 1973 年に定義づけられ、欧米では 1000 出生あたり 0.3 から 1.9 と比較的頻度の高い先天異常として注目されてきた。しかも社会的背景が大きく、予防可能な先天異常として多方面からのアプローチがなされている。しかしながらわが国では、田中らの報告を除くと殆どが症例報告のみで、胎児性アルコール症候群の実態は明らかにされていない。今回、神奈川県先天異常モニタリング調査 (KAMP) のデータを用いて母体アルコール摂取の胎児への影響について検討した。対象は 1989 年 1 月から 2000 年 12 月までに正常コントロール群 (生産児、単胎、奇形なし) として登録された 7,332 例である。各年齢階級における飲酒率を図 1 にまとめた。母親の飲酒率は約 21% で、これまでの報告とほぼ同様であるが、年齢階級で見ると最も例数の多い 25-29 歳層で最も飲酒率が低く、日本における妊婦のアルコール摂取に関する認識が反映されている。一方若年層では認識が低いいためか飲酒率は高くなっている。次にアルコール曝露の影響を出生体重から検討した。正常コントロール群 7,322 例を飲酒あり群 (1,486 例) と飲酒なし群 (5,846 例) に分けて出生体重を比較するとそれぞれ 3053 g と 3051 g で有意差を認めなかった (表 4)。さらに両群間の違いを明らかにするために飲酒量別に検討したが、同様に有意差を認めることはできなかった (表 5)。上記を念頭に置き、アルコール摂取と奇形児発生の関連性を検討した。観察期間の奇形あり群 (3,188 例) の飲酒率は 22.2% で、コントロール群 (7,322 例) のそれ (20.3%) と比較して有意差がない (オッズ比 1.05) ことが分かった (表 6)。以上をまとめると、少なくとも日本人においてはモニタリング調査から明らかなアルコール曝露の胎児への影響は見いだせなかった。これはアルコール曝露の危険性がないということではなく、田中らが報告した日本人に胎児性アルコー

ル症候群が少ないとする理由とも共通し、1) 女性の習慣的な飲酒人口が少ない、2) アルコール代謝酵素の欠損・低値が多い、3) アルコールの有害性に関する認識の浸透ないしは日本人の道徳性、などを反映した結果と考えられた。しかし、実際には稀ではあるものの確かに胎児性アルコール症候群 (FAS) 例も存在するため、生活習慣の変化に伴う奇形発生の評価のひとつとして、アルコール曝露と奇形発生の関連性を引き続き検討していく必要がある。

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 13 年度報告書 353-357, 2002
4. 黒木良和、黒澤健司、小宮弘毅：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 14 年度報告書 317-321, 2003
5. 黒木良和：先天異常モニタリング情報 (15) 神奈川県産婦人科医会会報 68:25-28, 2000
6. 黒木良和：先天異常モニタリング情報 (16) 神奈川県産婦人科医会会報 69:39-43, 2001
7. 黒木良和：先天異常モニタリング 日本臨床 領域別症候群辞典 868-877, 2001

8. 黒木良和：先天異常モニタリング情報
 (17) 神奈川県産婦人科医会会報
 70:41-44,2002

9. 黒木良和：先天異常モニタリング情報
 (18) 神奈川県産婦人科医会会報
 71:47-50,2003

表1. 神奈川県モニタリング集団 (KAMP) の概要

全出産：	26,896	(26,652 分娩)	生産：	26,801	
単胎	26,414		男	13,813	性比 1.06
双胎	464	(232 分娩)	女	12,987	
三胎	18	(6 分娩)			
四胎	0	(0 分娩)			
性別			死産：	95	
男	13,857	性比 1.06	男	44	性比 1.0
女	13,031		女	44	
不明	8		不明	7	
奇形児発生頻度：	1.32% (356)				
	生産 1.25% (334)	死産 23.2% (22)			
(2003. 1. 1-2003. 12.31)					

表2 マーカー奇形の発生状況(2003)

奇形	1-3	4-6	7-9	10-12	合計
A-1					
A-2		1.4(1)		1.9(1)	0.7(2)
A-3		1.4(1)	1.4(1)	3.9(2)	1.5(4)
A-4	1.4(1)	4.2(3)	4.2(3)	1.9(1)	3.0(8)
A-5	1.4(1)		1.4(1)		0.7(2)
B-1					
B-2		2.8(2)			0.7(2)
B-3					
C-1	6.9(5)	1.4(1)	2.8(2)	1.9(1)	3.3(9)
C-2	6.9(5)	4.2(3)	2.8(2)	1.9(1)	4.1(11)
C-3	1.4(1)				0.4(1)
D-1	5.5(4)	5.5(4)	8.3(6)	3.9(2)	5.9(16)
D-2	6.9(5)	5.5(4)	6.9(5)	9.7(5)	7.1(19)
D-3	9.6(7)	12.5(9)	8.3(6)	9.7(5)	10.0(27)
D-4					
D-5		1.4(1)	2.8(2)	1.9(1)	1.5(4)
E-1		6.9(5)	4.2(3)	1.9(1)	3.3(9)
E-2	1.4(1)				0.4(1)
E-3	2.7(2)			1.9(1)	1.1(3)
E-4	2.7(2)	1.4(1)		1.9(1)	1.5(4)
E-5		1.4(1)			0.4(1)
E-6	2.7(2)	5.5(4)	1.4(1)	3.9(2)	3.3(9)
F-1					
F-2	2.7(1)		5.4(2)	3.8(1)	2.9(4)
F-3					
F-4					
F-5	1.4(1)				0.4(1)
G-1	9.6(7)	12.5(9)	5.5(4)	9.7(5)	9.3(25)
G-2	4.1(3)	2.8(2)	4.2(3)	3.9(2)	3.7(10)
G-3				1.9(1)	0.4(1)
G-4	2.7(2)	1.4(1)	6.9(5)		3.0(8)
G-5	1.4(1)		1.4(1)		0.7(2)
H-1	4.1(3)	2.8(2)	6.9(5)	5.8(3)	4.8(13)
H-2	9.6(7)	4.2(3)	9.7(7)	3.9(2)	7.1(19)
H-3					
H-4	5.5(4)	2.8(2)	2.8(2)		3.0(8)
H-5			1.4(1)		0.4(1)
I-1	2.7(2)	2.8(2)			1.5(4)
I-2	1.4(1)				0.4(1)
J-1	9.6(7)	8.3(6)	5.5(4)	7.7(4)	7.8(21)
J-2		1.4(1)			0.4(1)
J-3					
J-4			1.4(1)	1.9(1)	0.7(2)
K-1					
出産数	7,275	7,226	7,214	5,181	26,896

頻度:出生1万対

()内:奇形児数

A-1 無脳症
A-2 脳瘤
A-3 小頭症
A-4 水頭症
A-5 全前脳胞症
G-1 多指症
G-2 合指症
G-3 裂手症
G-4 上肢の減数異常
G-5 先天性絞扼輪症候群

B-1 眼瞼欠損
B-2 小眼球症
B-3 白内障
H-1 多趾症
H-2 合趾症
H-3 裂足症
H-4 下肢の減数異常
H-5 先天性絞扼輪症候群

C-1 小耳症
C-2 外耳道閉鎖
C-3 埋没耳
J-1 6個以上または巨大な色素異常斑(茶、黒、赤)

D-1 口唇裂
D-2 口蓋裂
D-3 口唇口蓋裂
D-4 顔面裂
D-5 先天性歯
J-2 継続する水疱、小水疱、びらん形成(先天性表皮水疱症、色素失調症)

E-1 脊髄髄膜瘤
E-2 食道閉鎖
E-3 臍帯ヘルニア
E-4 腹壁破裂
E-5 その他の腹壁異常
E-6 直腸肛門奇形
J-3 Down症候群
J-2 軟骨無形成症
J-3 Apert症候群
J-4 先天性多発性関節拘縮症

F-1 膀胱外反
F-2 尿道下裂
F-3 陰核肥大
F-4 膈欠損(膈閉鎖を含む)
F-5 性別不分明
K-1 結合双生児

F-1 膀胱外反
F-2 尿道下裂
F-3 陰核肥大
F-4 膈欠損(膈閉鎖を含む)
F-5 性別不分明

表3 日母協力施設を除外した協力施設での基本奇形集計

	1～3月	4～6月	7～9月	10～12月	計(頻度)※
無脳症					
水頭症		1			1(0.4)
口唇裂	4	4	5	3	16(6.8)
口蓋裂	4	4	3	2	13(5.5)
二分脊椎		2	1		3(1.3)
食道閉鎖					
臍帯ヘルニア	1				1(0.4)
鎖肛・直腸閉鎖	2	4	1		7(3.0)
尿道下裂	1		1	1	3(1.3)
四肢奇形	19	15	21	6	61(25.8)
ダウン症	6	4	3	2	15(6.4)

(KAMP, 2003)

※対1万出生

総出産児数 23,607

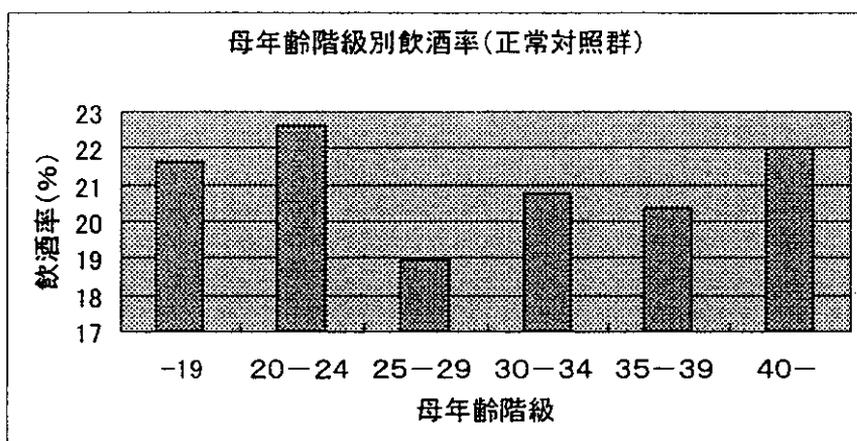
出産母体総数 23,461

生産児 23,548

35歳未満 19,981

死産児 59

35歳以上 3,480



【図1】

【表4】アルコール摂取と出生体重

	n	出生体重 (g)	在胎週数
対照群総数(N)	7,332 例	3051±423	38.8±1.7
飲酒あり(A)	1,486 例	3053±430	38.9±1.9
飲酒なし	5,846 例	3051±421	38.8±1.7

【表5】対照群におけるアルコール摂取量の影響

アルコール摂取量	n	出生体重	在胎週数
飲酒なし	5,846	3,051±421	38.8±1.7
飲酒あり	1,486	3,053±430	38.9±1.9
大量	19	3,190±346	39.2±1.2
中等	103	3,138±416	38.9±4.0
少量	1,092	3,040±428	38.9±1.6

【表6】アルコール曝露による奇形児発生頻度

	アルコール摂取		観察数	飲酒率
	あり	なし		
奇形あり	707	2,481	3,188	22.2%
奇形なし	1,486	5,486	7,332	20.3%

オッズ比: 1.052

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、中西由美子

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行政機関の協力の基、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15年の調査を進めると共に、平成10-14年の先天異常発生を平成2年までの報告に基づくベースラインとの比較を行ったところ、ダウン症候群、尿道下裂、少（無）眼球症、単前脳胞症の増加傾向が示唆された。また、昭和63年から平成14年までの15年間で3分して比較した結果でもダウン症候群、尿道下裂、直腸肛門奇形の増加傾向と無脳症や口蓋裂の減少傾向が認められたが、単前脳胞症の動向にも注意が必要と考えられた。

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っている。

精度の高いモニタリングを行うためには、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15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15年度については推定発生率を求めるに留め、平成14年までの報告について、①平成14年の先天異常発生状況、②平成10-14年の5年間の先天異常発生状況とベースラインとの比較、③昭和63年から平成14年までの15年間について、5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

石川県医師会、日本母性保護医協会石川県支部及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。調査客体は対象とした医療機関において昭和56年から平成15年12月までの間に出生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年以降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医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の出生数と死産数を合計して算出した。現在、平成15年度の出産数については調査中であるため、平成14年の出産数から

推定した出産数を用いた。なお、調査方法の詳細は昭和62年度厚生省心身障害研究報告書「先天異常モニタリングシステムに関する研究」⁴⁾に報告している。

C. 研究結果

1) 昭和56年から平成15年までの調査対象と調査客体の把握状況

表1に示したように昭和56年当初100以上あった対象医療機関数が漸減し、平成12年以降70機関未満になり、ついに本15年には60機関を割り、57機関となった。り、其々さらに、それから3機関を除いた医療機関が日母のモニタリングに参加していない(非日母)医療機関であった。さらに、調査に協力の得られた医療機関の割合は平成13年まで全体、非日母共にほぼ80%以上であったが、平成14年、15年は80%未満であるが、14年分についても調査が遅れている医療機関があり、今後、増加する見込みである(表1)。

また、調査客体の把握率(協力機関出産数/県内出産数)は昭和57年以降、平成12年を除いて毎年78%以上である(表1)。報告異常児数および発生率は全体で平成14年は71例、出産1万対89.2であり、出産数の低下に伴う先天異常児数の減少と考えられた(表1)。

2) 平成14年度および15年度の奇形発生状況

日母非登録者についてクリアリングハウスで用いられているマーカー奇形の発生状況とベースラインとの比較を表2に示した。平成14年、15年はここ数年、高い発生率をダウン症候群の発生も2例と少なく、これまでのところ有意の上昇を認めたマーカー奇形は

認められていない。しかし、今回は報告の遅れている規模の大きな医療機関あり、報告が出次第、再検討する必要がある。

平成 12 年から 15 年までの 33 種のマーカー奇形発生数を表 3 に示した。平成 12 年は無脳症が全体、非日母共に 5 名であったが、13 年以降報告はない。また、平成 13 年では全体、非日母共に尿道下裂が 6 例、直腸肛門奇形が全体で 7 名、非日母で 6 例と多かったが、その後は 1-2 名である。また、ダウン症候群は平成 12 年、13 年は増加傾向が認められたが、その後報告数が減少している (表 3)。

昭和 56 年から平成 14 年までの全観察期間の発生数および発生率を表 4 に示したが、この 22 年間に 1699 名の奇形児の報告があったが、最も多かった奇形は口唇口蓋裂 138 例で、その発生率は出産 1 万対 6.28 であり、続いてダウン症 109 例、多指症 104 例の順であった。平成 14 年については口唇口蓋裂と多指の発生率が 7.53、合趾 6.28 と高かった。

3) 平成 10-14 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 10 年から 14 年までの年次別発生数 (全体) を表 5 に、この 5 年間の累積発生数を表 6 に示した。ダウン症候群、多指、口唇口蓋裂は各年で 5 例以上報告され、特にダウン症候群は平成 10 年からの 4 年間は 8 例の報告が続いていたが平成 14 年は 3 例のみであった (表 5)。また、直腸肛門奇形も 4 例以上の報告がある年が 3 年間ある。

平成 10 年から 14 年の 5 年間の累積発生数

では口唇口蓋裂 34 例、ダウン症候群 35 例とほぼ同数で、他の奇形に比べ多く、次いで、多指 20 例、直腸肛門奇形 19 例であった (表 6)。さらに、この 5 年間の発生率をベースラインと比較するとダウン症候群および尿道下裂の O/E 比が有意に高かった。また、少 (無) 眼球症と単前脳胞症ともに 4 例の報告があり、その O/E 比が有意に上昇していた (表 6)。平成 14 年単年では先に述べた様にダウン症候群と尿道下裂、直腸肛門奇形の O/E 比の有意な上昇を認めた (表 6)。

4) 5 年毎の先天異常児発生率の推移

昭和 63 年から平成 14 年の 15 年間を 5 年毎、すなわち昭和 63 年-平成 4 年、平成 5-9 年、平成 10-14 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、口唇口蓋裂、多指は全期間大きな変化はなく、無脳症、口蓋裂、上下肢の減数異常は減少傾向だった。それに対して、ダウン症候群は平成 5 年以降、尿道下裂、直腸肛門奇形は平成 10 年以降増加していた (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 15 年度は平成 15 年および平成 10-14 年の 5 年間を累積したマーカー奇形の発生率