

をベースラインと比較した。その結果、①平成 14 年はダウン症候群と尿道下裂、直腸肛門奇形の発生率が有意に上昇、②平成 10-14 年の 5 年間の累積発生率ではダウン症候群、少（無）眼球症と単前脳胞症、尿道下裂の発生率が有意に高く、③昭和 63 年からの 5 年毎の発生率の推移でも平成 5 年以降ダウン症候群の発生率が増加し、尿道下裂、直腸肛門奇形が最近の 5 年間で増加していた。

これらのことから、ダウン症候群の発生率は近年増加していると考えられ、少（無）眼球症と単前脳胞症、尿道下裂と直腸肛門奇形は今後の推移をさらに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	協力医療 機関(%)	協力機関出産数 /県内(%)	報告先天 異常児数	先天異常児 報告率(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	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	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	57	85.3	81.5	75	95.4
平成11年	全	73	57	78.1	83.4	62	69.4
平成11年	非日母	70	56	80.0	89.9	60	70.4
平成12年	全	67	53	79.1	75.5	56	63.7
平成12年	非日母	64	52	81.3	73	53	62.4
平成13年	全	62	52	83.9	93.2	92	92.0
平成13年	非日母	59	49	83.1	82.7	84	94.6
平成14年	全	62	47	75.8	78.5	71	89.2
平成14年	非日母	59	46	78	75.9	68	88.4
平成15年	全	57	38	66.7	-	39	-
平成15年	非日母	54	38	70.4	-	39	-

全:石川県全体、非日母:日本母性保護産婦人科医学会のモニタリングに参加していない医療機関

表2 日母非登録者についてのクアリングハウス方式によるベースラインとの比較

平成 14 年 日母非登録報告機関推定出産数 7963(男子 4127)

	ベースライン /10000	期待発生数	観察数	発生数 /10000	O/E
無脳症	4.0	3.4	0	0.0	0.0
二分脊椎	1.8	1.5	0	0.0	0.0
水頭症	2.5	2.1	2	2.5	1.1
口蓋裂	4.3	3.7	3	3.8	0.8
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	8.2	10	12.6	1.2
食道閉鎖	0.7	0.6	0	0.0	0.0
直腸肛門閉鎖	3.3	2.8	1	1.3	0.4
尿道下裂	1.9	0.8	1	2.4	1.3
四肢減数変形	4.2	3.6	0	0.0	0.0
臍帯ヘルニア	1.7	1.4	1	1.3	0.7
ダウン症候群 総数	3.0	2.6	2	2.5	0.8

尿道下裂は男子中の頻度

平成 15 年 日母非登録報告機関推定出産数 8000(男子 4200)

	ベースライン /10000	期待発生数	観察数	発生数 /10000	O/E
無脳症	4.0	3.4	0	0.0	0.0
二分脊椎	1.8	1.5	0	0.0	0.0
水頭症	2.5	2.1	0	0.0	0.0
口蓋裂	4.3	3.7	2	2.5	0.8
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	8.2	4	5.0	0.5
食道閉鎖	0.7	0.6	0	0.0	0.0
直腸肛門閉鎖	3.3	2.8	1	1.3	0.4
尿道下裂	1.9	0.8	2	4.8	2.5
四肢減数変形	4.2	3.6	0	0.0	0.0
臍帯ヘルニア	1.7	1.4	0	0.0	0.0
ダウン症候群 総数	3.0	2.6	2	5.0	0.8

尿道下裂は男子中の頻度

表3 全報告医療機関および日母非登録医療機関からのマーカー奇形報告数

調査期間	12年全	12年非日母	13年全	13年非日母	14年全	14年非日母	15年全	15年非日母
報告機関出産数	8794	8497	10005	8879	7963	7695	—	—
奇形児数(全)	56	53	92	84	71	68	39	39
マーカー奇形名								
1. 無脳症	5	5	0	0	0	0	0	0
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	0	0	1	1	1	1	0	0
3. 水頭症	0	0	3	1	3	2	0	0
4. 小頭症	0	0	1	1	0	0	0	0
5. 単前脳胞症	1	1	1	1	0	0	0	0
6. 小(無)眼球症	0	0	2	2	1	1	0	0
7. 小耳症	1	1	2	2	1	1	2	2
8. 外耳道閉鎖	1	1	2	2	1	1	0	0
9. 口唇裂	2	2	2	2	4	4	0	0
10. 口唇口蓋裂	5	5	9	9	6	6	4	4
11. 口蓋裂	1	1	2	1	3	3	2	2
12. その他の顔面裂	0	0	0	0	1	1	0	0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	0	0	2	2	1	1	0	0
14. 食道閉鎖	0	0	0	0	1	0	0	0
15. 臍帯ヘルニア	1	1	2	0	1	1	1	1
16. 腹壁破裂	0	0	1	1	0	0	1	1
17. 直腸肛門奇形	0	0	7	6	1	1	2	2
18. 尿道下裂	1	1	6	6	1	1	2	2
19. 膀胱外反	0	0	0	0	0	0	0	0
20. 性別不分明	0	0	0	0	0	0	0	0
21. 多指	1	1	5	4	6	6	4	4
22. 合指	2	2	2	2	0	0	0	0
23. 裂手	1	1	1	1	0	0	1	1
24. 上肢の減数異常	0	0	1	1	0	0	1	1
25. 上肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
26. 多趾	2	2	2	2	3	3	4	4
27. 合趾	6	5	3	3	5	5	5	5
28. 裂足	0	0	0	0	0	0	0	0
29. 下肢の減数異常	0	0	0	0	0	0	0	0
30. 下肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0	0	0	0
31. ダウン症候群	8	8	8	8	3	2	2	2
32. 軟骨無形成症	0	0	0	0	0	0	0	0
33. 結合双生児	0	0	0	0	0	0	0	0

全:石川県全体、非日母:日本母性保護産婦人科医会のモニタリングに参加していない医療機関

表4 昭和56年から14年までの全発生数および頻度
(出産1万対)

調査期間	昭和56-平成14年		平成14年	
	数	頻度	発生数	頻度
石川県居住者出産総数	276999		11191	
石川県内出産数	257767		10141	
報告機関出産数	219609		7963	
生産児数	211613		7758	
死産児数	7996		205	

奇形児数	1699		71	

マーカー奇形名				
1. 無脳症	68	3.1	0	0.00
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	25	1.14	1	1.26
3. 水頭症	52	2.37	3	3.77
4. 小頭症	12	0.55	0	0.00
5. 単前脳胞症	5	0.23	0	0.00
6. 小(無)眼球症	11	0.5	1	1.26
7. 小耳症	20	0.91	1	1.26
8. 外耳道閉鎖	17	0.77	1	1.26
9. 口唇裂	84	3.82	4	5.02
10. 口唇口蓋裂	138	6.28	6	7.53
11. 口蓋裂	84	3.82	3	3.77
12. その他の顔面裂	2	0.09	1	1.26
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	36	1.64	1	1.26
14. 食道閉鎖	18	0.82	1	1.26
15. 臍帯ヘルニア	35	1.59	1	1.26
16. 腹壁破裂	25	1.14	0	0.00
17. 直腸肛門奇形	67	3.05	1	1.26
18. 尿道下裂	34	2.98	1	1.26
19. 膀胱外反	0	0	0	0.00
20. 性別不分明	4	0.18	0	0.00
21. 多指	104	4.74	6	7.53
22. 合指	35	1.59	0	0.00
23. 裂手	4	0.18	0	0.00
24. 上肢の減数異常	48	2.19	0	0.00
25. 上肢の絞扼輪症候群	9	0.41	0	0.00
26. 多趾	74	3.37	3	3.77
27. 合趾	74	3.37	5	6.28
28. 裂足	2	0.09	0	0.00
29. 下肢の減数異常	24	1.09	0	0.00
30. 下肢の絞扼輪症候群	8	0.36	0	0.00
31. ダウン症候群	109	4.96	3	3.77
32. 軟骨無形成症	10	0.46	0	0.00
33. 結合双生児	5	0.23	0	0.00

尿道下裂は男子出産1万対の頻度

表5 平成10-14年の年次別発生数および頻度(出産1万対)

	平成10年		平成11年		平成12年		平成13年		平成14年		
	ベースライン	発生数	頻度	発生数	頻度	発生数	頻度	発生数	頻度	発生数	頻度
石川県居住者出産総数	136846	11922		11591		11780		11632		11191	
石川県内出産数	128125	10923		10711		11640		10738		10141	
報告機関出産数	109132	8560		8857		8794		10005		7963	
生産児数	104333	8344		8652		8564		9769		7758	
死産児数	4799	216		205		230		236		205	
奇形児数	747	88		62		56		92		71	
発生頻度(出産1万対)	68.4	102.8		69.4		63.7		92.0		89.2	
マーカー奇形名											
1. 無脳症	4.0	2	2.34	0	0	5	5.69	0	0.00	0	0.00
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	0	0	0	0	0	0	1	1.00	1	1.26
3. 水頭症	2.5	3	3.5	1	1.12	0	0	3	3.00	3	3.77
4. 小頭症	0.4	1	1.17	0	0	0	0	1	1.00	0	0.00
5. 単前脳胞症	0.1	1	1.17	0	0	2	2.27	1	1.00	0	0.00
6. 小(無)眼球症	0.3	0	0	1	1.12	0	0	2	2.00	1	1.26
7. 小耳症	0.7	2	2.34	1	1.12	1	1.14	2	2.00	1	1.26
8. 外耳道閉鎖	0.7	1	1.17	0	0	1	1.14	2	2.00	1	1.26
9. 口唇裂	4.3	5	5.84	1	1.12	2	2.27	2	2.00	4	5.02
10. 口唇口蓋裂	5.4	3	3.5	7	7.84	9	10.23	9	9.00	6	7.53
11. 口蓋裂	4.5	5	5.84	0	0	2	2.27	2	2.00	3	3.77
12. その他の顔面裂		0	0	0	0	0	0	0	0.00	1	1.26
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	3	3.5	1	1.12	0	0	2	2.00	1	1.26
14. 食道閉鎖	0.7	0	0	0	0	0	0	0	0.00	1	1.26
15. 臍帯ヘルニア	1.7	0	0	2	2.24	3	3.41	2	2.00	1	1.26
16. 腹壁破裂	1.2	2	2.34	0	0	1	1.14	1	1.00	0	0.00
17. 直腸肛門奇形	3.3	4	4.67	6	6.72	1	1.14	7	7.00	1	1.26
18. 尿道下裂	1.9	3	6.77	0	0	2	2.27	6	11.53	1	1.26
19. 膀胱外反		0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
20. 性別不分明	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
21. 多指	4.7	5	5.84	4	4.48	1	1.14	5	5.00	6	7.53
22. 合指	1.6	1	1.17	1	1.12	2	2.27	2	2.00	0	0.00
23. 裂手		0	0	0	0	1	1.14	1	1.00	0	0.00
24. 上肢の減数異常	2.5	1	1.17	2	2.24	1	1.14	1	1.00	0	0.00
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
26. 多趾	3.2	1	1.17	3	3.36	3	3.41	2	2.00	3	3.77
27. 合趾	3.2	2	2.34	3	3.36	4	4.55	3	3.00	5	6.28
28. 裂足	0.2	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
29. 下肢の減数異常	1.7	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	0	0	1	1.12	0	0	0	0.00	0	0.00
31. ダウン症候群	3.0	8	9.35	8	8.95	8	9.1	8	8.00	3	3.77
32. 軟骨無形成症	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00
33. 結合双生児	0.4	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00

尿道下裂は男子出産1万対の頻度

表6 平成10-14年および平成14年のマーカー奇形発生数のベースラインとの比較

マーカー奇形名	平成10-14年				平成14年				
	ベースライン	発生数 (O)	期待発生 数(E)	O/E	有意差	発生数 (O)	期待発生 数(E)	O/E	有意差
1. 無脳症	4.0	7	18.1	0.39		0	3.19	0.00	
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	1	6.34	0.16		1	1.11	0.90	
3. 水頭症	2.5	10	11.31	0.88		3	1.99	1.51	
4. 小頭症	0.4	2	1.81	1.10		1	0.32	3.13	
5. 単前脳胞症	0.1	4	0.45	8.89	**	1	0.08	12.50	
6. 小(無)眼球症	0.3	4	1.36	2.94	*	2	0.24	8.33	
7. 小耳症	0.7	7	3.17	2.21		2	0.56	3.57	
8. 外耳道閉鎖	0.7	5	3.17	1.58		2	0.56	3.57	
9. 口唇裂	4.3	14	19.46	0.72		2	3.42	0.58	
10. 口唇口蓋裂	5.4	34	24.44	1.39		9	4.30	2.09	
11. 口蓋裂	4.5	12	20.37	0.59		2	3.58	0.56	
12. その他の顔面裂		1	0	-		0	0.00		
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	6	8.15	0.74		2	1.43	1.40	
14. 食道閉鎖	0.7	1	3.17	0.32		0	0.56	0.00	
15. 臍帯ヘルニア	1.7	8	7.69	1.04		2	1.35	1.48	
16. 腹壁破裂	1.2	4	5.43	0.74		1	0.96	1.04	
17. 直腸肛門奇形	3.3	19	14.94	1.27		7	2.63	2.66	*
18. 尿道下裂	1.9	12	4.47	2.68	**	6	0.79	7.59	*
19. 膀胱外反		0		-		0	0.00		
20. 性別不分明	0.4	0	1.81	0		0	0.32	0.00	
21. 多指	4.7	20	21.27	0.94		5	3.74	1.34	
22. 合指	1.6	4	7.24	0.55		2	1.27	1.57	
23. 裂手		2	0	-		1			
24. 上肢の減数異常	2.5	5	11.31	0.44		1	1.99	0.50	
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	0	3.62	0.00		0	0.64	0.00	
26. 多趾	3.2	14	14.48	0.97		2	2.55	0.78	
27. 合趾	3.2	17	14.48	1.17		3	2.55	1.18	
28. 裂足	0.2	0	0.91	0.00		0	0.16	0.00	
29. 下肢の減数異常	1.7	0	7.69	0.00		0	1.35	0.00	
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	1	1.36	0.74		0	0.24	0.00	
31. ダウン症候群	3.0	35	13.58	2.58	**	8	2.39	3.35	*
32. 軟骨無形成症	0.6	0	2.72	0.00		0	0.48	0.00	
33. 結合双生児	0.4	0	1.81	0.00		0	0.32	0.00	

尿道下裂は男子出産に対する期待値

表7 昭和63年から平成14年の間の5年毎のマーカ-奇形発生数および頻度(出産1万対)

	ベースライン	昭和63-平成4年		平成5-9年		平成10-14年		昭和63年-平成14年	
		発生数	頻度	発生数	頻度	発生数	頻度	発生数	頻度
石川県居住者出産総数	136846	60498		58501		58114		177113	
石川県内出産数	128125	56448		54266		53368		164082	
報告機関出産数	109132	51414		45763		45258		142435	
生産児数	104333	49418		44413		44153		137984	
死産児数	4799	1996		1355		1105		4456	
奇形児数	747	384		403		394		1181	
発生頻度(出産1万対)	68.4	74.7		88.1		87.1		83.2	
マーカ-奇形名									
1. 無脳症	4	15	2.92	10	2.19	7	1.51	32	2.24
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	3	0.58	6	1.31	1	0.22	10	0.70
3. 水頭症	2.5	12	2.33	7	1.53	10	2.15	29	2.03
4. 小頭症	0.4	0	0.00	6	1.31	2	0.43	8	0.56
5. 単前脳胞症	0.1	0	0.00	0	0.00	4	0.86	4	0.28
6. 小(無)眼球症	0.3	1	0.19	3	0.66	4	0.86	8	0.56
7. 小耳症	0.7	3	0.58	3	0.66	7	1.51	13	0.91
8. 外耳道閉鎖	0.7	5	0.97	3	0.66	5	1.08	13	0.91
9. 口唇裂	4.3	16	3.11	17	3.71	14	3.01	47	3.29
10. 口唇口蓋裂	5.4	36	7.00	28	6.12	34	7.32	98	6.86
11. 口蓋裂	4.5	29	5.64	16	3.50	12	2.58	57	3.99
12. その他の顔面裂		0	0.00	1	0.22	1	0.22	2	0.14
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	6	1.17	7	1.53	6	1.29	19	1.33
14. 食道閉鎖	0.7	5	0.97	7	1.53	1	0.22	13	0.91
15. 臍帯ヘルニア	1.7	5	0.97	6	1.31	8	1.72	19	1.33
16. 腹壁破裂	1.2	9	1.75	5	1.09	4	0.86	18	1.26
17. 直腸肛門奇形	3.3	15	2.92	12	2.62	19	4.09	46	3.22
18. 尿道下裂	1.9	10	3.74	7	2.94	12	5.04	29	3.90
19. 膀胱外反		0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
20. 性別不分明	0.4	3	0.58	0	0.00	0	0.00	3	0.21
21. 多指	4.7	19	3.70	27	5.90	20	4.31	66	4.62
22. 合指	1.6	11	2.14	9	1.97	4	0.86	24	1.68
23. 裂手		0	0.00	2	0.44	2	0.43	4	0.28
24. 上肢の減数異常	2.5	11	2.14	9	1.97	5	1.08	25	1.75
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	4	0.78	0	0.00	0	0.00	4	0.28
26. 多趾	3.2	12	2.33	20	4.37	14	3.01	46	3.22
27. 合趾	3.2	15	2.92	18	3.93	17	3.66	50	3.50
28. 裂足	0.2	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00
29. 下肢の減数異常	1.7	4	0.78	3	0.66	0	0.00	7	0.49
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	1	0.19	3	0.66	1	0.22	5	0.35
31. ダウン症候群	3	17	3.31	31	6.77	35	7.54	83	5.81
32. 軟骨無形成症	0.6	0	0.00	4	0.87	0	0.00	4	0.28
33. 結合双生児	0.4	3	0.58	0	0.00	0	0.00	3	0.21

尿道下裂は男子出産1万対の頻度

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

(分担研究：先天異常のモニタリングに関する研究)

分担研究者 住吉好雄
研究協力者 夏目長門 愛知学院大学歯学部口腔外科学第二講座
愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センター
協同研究者 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 (愛知学院大学歯学部口腔外科学第二講座)
河合 幹 (愛知学院大学歯学部)
友田 豊 (愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センター)

研究要旨：2002 年 1 月 1 日より 12 月 31 日までの 1 年間における愛知・岐阜・三重県の外表先天異常の発生率について調査を行った。先天異常児の発生は、出産児 1 万人に対し 58.50 人の頻度であった。そのうち最も頻度が高かったのは口唇裂 (口唇口蓋裂を含む) 11.05 人、以下ダウン症候群 6.07 人、鎖肛 3.03 人、口蓋裂 3.03 人、脊椎披裂 1.52 人の順であった。

なかでも発生率の高い疾患である口唇・口蓋裂を中心に合併症発現率、体重、出生月などについて集計した。口唇・口蓋裂は出生児 48,491 名中に 68 名 (0.140%) 認められ、口唇・口蓋裂発現頻度は 713.1 人に 1 人であった。

研究目的：我々は東海地方における先天異常のモニタリングを行う目的で、継続して調査を実施している。本モニタリングは 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・口蓋裂の発生率調査を開始し、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本年まで継続している。

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、本症の発生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。

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。当科が継続してきた口唇・口蓋裂発生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が、以後、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もデータを収集している。

研究方法：愛知・岐阜・三重の 3 県下に所在するすべての出産施設に調査依頼を行い、協力の得られた 447 施設のうち 205 施設を調査対象施設とした。

各種先天異常に対する解析においては、国際クリアリングハウスや日本産婦人科医会による調査と同様、妊娠 22 週以降の死産児を含めた出産児を対象とし、口唇・口蓋裂児に関する詳細な調査においては、妊娠 22 週以降の出産児についてのデータを収集するも、2002 年の結果を従来のものと比較検討する必要性から、出生

児をその対象として解析を行うこととした。

研究結果：先天異常児の愛知・岐阜・三重県における発生頻度は出産児 1 万人に対し 58.50 人であった。そのうち最も頻度が高かったのは口唇裂（口唇口蓋裂を含む）11.05 人、以下ダウン症候群 6.07 人、鎖肛 3.03 人、口蓋裂 3.03 人、脊椎披裂 1.52 人の順であった（表 1）。

各県の出生児における口唇・口蓋裂患者について報告する。調査対象者は、総出生児数の明らかであった施設の出生児 48,491 名であり、これは同時期の愛知・岐阜・三重県の全出生数 108,630 名の 44.6%である（表 2）。口唇・口蓋裂患者の出生頻度は、愛知県 0.163%（1：613.5）、岐阜県 0.111%（1：903.4）、三重県 0.099%（1：1011.7）であった（表 3）。3 県の合計では 0.140%（1：713.1）であった。これらの数値をもとに調査対象年の口唇・口蓋裂患者の総出生数を推定すると 95%信頼限界内において、愛知県は 116.9～117.2 名、岐阜県は 21.7～21.8、三重県は 16.9～17.0 名が出生していたと推定される。また、同様に人口動態統計をもとに我が国全体で出生していたと推定される本症患者は 1615.7～1619.7 名である（表 4）。

裂型分類についてみると愛知県では口唇裂 20 名、口唇口蓋裂 19 名、口蓋裂 9 名、岐阜県では口唇裂 1 名、口唇口蓋裂 6 名、口蓋裂 4 名、三重県では口唇裂 2 名、口唇口蓋裂 6 名、口蓋裂 1 名であった（表 5）。次に 1981 年より本調査で登録された口唇・口蓋裂患者のうち裂型、性別の明らかな 1723 名について裂型別の比率をみたところ、男性では、口唇裂 35.3%（333 名）、口唇口蓋裂 49.9%（471 名）、口蓋裂 14.8%（140 名）、女性では、口唇裂 28.8%（224

名）、口唇口蓋裂 44.3%（345 名）、口蓋裂 27.0%（210 名）で、全体では口唇裂 32.3%（557 名）、口唇口蓋裂 47.4%（816 名）、口蓋裂 20.3%（350 名）であった（表 6）。

同じく 3 県のデータを合わせて、合併症発現比率と出生時体重、月別出生数、在胎期間、分娩方法についても集計した（表 7～11、図 1）。

また、出生月の明らかな 1,580 名についてその出生月を集計したところ、1 月 7.8%、2 月 6.9%、3 月 8.5%、4 月 8.7%、5 月 7.6%、6 月 7.7%、7 月 8.6%、8 月 9.1%、9 月 7.5%、10 月 9.9%、11 月 7.7%、12 月 10.0%であり、人口動態統計による過去 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 12 月が有意に高い値を示した（図 1）。

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本年まで継続している。本データベースに登録された 1982～2002 年の総調査対象数は 1,171,926 名で本症患者は 1,693 名であったので、本症発生率は 0.144%であった。

2002 年の発生率を前年までの平均値と比較し、大きな変化があったかどうか、 χ^2 乗検定を用いた有意差検定を行った。調査開始 1 年目については、当方ならびに対象施設双方の理解が不十分であったと考えられるため、2 年目からのデータを使用した。危険率 5%以下を有意差有りとしたところ、有意差は認められなかった。前年の 2001 年については、有意に高い値を示していたため、2002 年に関する調査結果に注目していたが、幸

いな事に続けて高い値を示すことはなかった。しかしながら、今後の動向を注意深く観察したいと考えている。

20年間にわたり調査を行うことは社会環境の変化など大変困難なものであった。特に最近では少子化などにより出産施設の減少もあり、調査協力、回収率の確保は年々困難となっているが、こ

の種のモニタリングは同様のシステムで長く継続することが重要と考える。

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、調査を担当した沢田昌美、山田綾子、小沢知子、小塚雅子、森典子秘書に深謝致します。

表1 先天異常発生状況

総出産児		109,170
調査対象者		46,152
	数	頻度
無脳症	2	0.43
脊椎披裂	7	1.52
水頭症	4	0.87
口蓋裂	14	3.03
口唇裂(口唇口蓋裂も含む)	51	11.05
その他顔面裂	0	0.00
食道閉鎖	4	0.87
鎖肛	14	3.03
尿道下裂	4	0.87
四肢奇形(欠損奇形のみ)	4	0.87
臍帯ヘルニア	3	0.65
ダウン症候群全症例数	28	6.07
母親35才未満	19	4.12
母親35才以上	8	1.73
年齢不明	1	0.22
その他	139	30.12
先天異常児出産頻度	270	58.50

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2 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	44.6	8,182	21,791	37.5	8,249	18,931	43.6
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	41,462	74,180	55.9	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
2001年	37,632	73,057	51.5	13,376	19,603	68.2	10,851	17,094	63.5
2002年	29,449	71,823	41.0	9,937	19,617	50.7	9,105	17,190	53.0
合計	811,704	1,577,425	51.5	205,886	349,441	58.9	154,336	265,903	58.0

表3 本症患者出生頻度

	愛知県				岐阜県				三重県			
	口唇・口蓋裂患者	調査対象者	出生率(%)	出生頻度	口唇・口蓋裂患者	調査対象者	出生率(%)	出生頻度	口唇・口蓋裂患者	調査対象者	出生率(%)	出生頻度
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
2001年	62	37,632	0.165	1: 607.0	25	13,376	0.187	1: 535.0	23	10,851	0.212	1: 471.8
2002年	48	29,449	0.163	1: 613.5	11	9,937	0.111	1: 903.4	9	9,105	0.099	1: 1011.7
合計	1,189	811,704	0.146	1: 682.7	296	205,886	0.144	1: 695.6	208	154,336	0.135	1: 742.0

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	21.7	~ 21.9	1440.4	~ 1443.8 名
2001年	120.2	~ 120.6	36.6	~ 36.7	36.2	~ 36.3	2079.5	~ 2083.4 名
2002年	116.9	~ 117.2	21.7	~ 21.8	16.9	~ 17.0	1615.7	~ 1619.7 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	20	19	9	48
岐阜	1	6	4	11
三重	2	6	1	9
合計	23	31	14	68

表6 裂型分類

単位: 名

	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	計
男	333	471	140	944
	35.3%	49.9%	14.8%	100.0%
女	224	345	210	779
	28.8%	44.3%	27.0%	100.0%
合計	557	816	350	1723
	32.3%	47.4%	20.3%	100.0%

1981年より登録された裂型、性別の明らかな症例

表7 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	36/289	53/394	29/118	118/801
	12.5%	13.5%	24.6%	14.7%
女	21/201	59/293	40/184	120/678
	10.4%	20.1%	21.7%	17.7%
計	57/490	112/687	69/302	238/1479
	11.6%	16.3%	22.8%	16.1%

1983~2002年 愛知・三重・岐阜三県の裂型性別の明らかな1579名中、合併症不明100名を除く

表8 裂型・性別平均体重

(g) Mean(±SE)

	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	計
男	2990.8	2989.2	3027.2	2995.5
	(±31.0)	(±28.9)	(±45.8)	(±19.3)
女	2941.5	2847.5	2965.2	2907.0
	(±35.1)	(±33.4)	(±33.0)	(±20.0)
合計	2970.9	2921.4	2989.6	2955.0
	(±23.3)	(±22.7)	(±27.0)	(±14.0)

対象患児: 1984~2002年 愛知、岐阜、三重三県の裂型、体重、性別の明らかな1499名

表9 月別出生数

出生月	出生数	※1	※2
		出生率	全国平均
1月	124	7.8%	8.2%
2月	109	6.9%	7.6%
3月	135	8.5%	8.2%
4月	137	8.7%	8.1%
5月	120	7.6%	8.5%
6月	122	7.7%	8.2%
7月	136	8.6%	8.8%
8月	144	9.1%	8.8%
9月	118	7.5%	8.6%
10月	156	9.9%	8.5%
11月	121	7.7%	8.0%
12月	158	10.0%	8.6%
合計	1,580	100.0%	100.0%

※1 1982年～2002年 愛知、岐阜、三重
三県の出生月の明らかな1580名の出生率

※2 人口動態統計より、過去5年間の全国平均

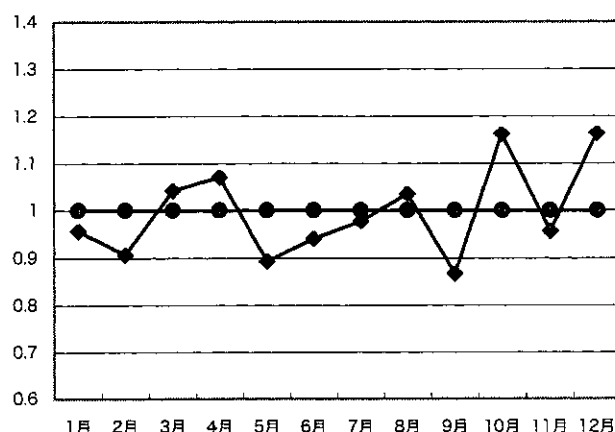


図1 出生率の月別変移

◆ 口唇・口蓋裂
● 全国平均

表10 在胎期間

	単位：名		
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂
～27	1 0.5%	2 0.6%	0 0.0%
28～31	2 1.0%	4 1.2%	0 0.0%
32～36	11 5.8%	31 9.5%	13 9.8%
37～41	175 91.6%	285 87.4%	117 88.0%
42～	2 1.0%	4 1.2%	3 2.3%
合計	191 100.0%	326 100.0%	133 100.0%

1995～2002年 愛知・三重・岐阜三県の裂型の明らかな662名中、在胎期間不明12名を除く

表11 分娩方法

	単位：名		
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂
自然分娩	155 81.2%	266 80.4%	103 77.4%
吸引分娩, 帝王切開など	36 18.8%	65 19.6%	30 22.6%
合計	191 100.0%	331 100.0%	133 100.0%

1995～2002年 愛知・三重・岐阜三県の裂型の明らかな662名中、分娩方法不明7名を除く

研究成果の刊行

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
町田純一郎	第2章、13 口唇口蓋裂の遺伝子解析の現状と展望	河合 幹、 夏目長門	口唇口蓋裂における基礎研究と予防の現状	ネオ・メディク	名古屋	2004	237- 246
佐藤文彦	第3章、6 口唇、口蓋裂の予防 — 遺伝子と環境、最近の研究から—	河合 幹、 夏目長門	口唇口蓋裂における基礎研究と予防の現状	ネオ・メディク	名古屋	2004	289- 295
夏目長門、 他	第4章、1 計画妊娠における母体環境の改善による第2子発生予防の試み	河合 幹、 夏目長門	口唇口蓋裂における基礎研究と予防の現状	ネオ・メディク	名古屋	2004	299- 310

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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

—遺伝子多型と葉酸負荷の影響—

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：若年女性に所要量相当の葉酸を負荷し、葉酸栄養状態に及ぼす効果を葉酸代謝関連の遺伝子多型、すなわちメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）C677T、A1298C、メチオニン合成酵素（MS）A2756G および還元葉酸輸送体 RFC-1G80A 多型ごとに検討した。女子大生（21-29 歳）100 名を対象に、総合ビタミン剤にて葉酸 200 μ g（所要量相当）および 400 μ g を途中 4 週間の washout 期間をおき、それぞれ 4 週間連続で服用させた。期間中の葉酸摂取状況は 3 日間秤量記録法による食事調査を計 4 回行った。葉酸負荷前後に空腹時採血を行い、血清葉酸値、血清 tHcy 値を測定した。また、MTHFR C677T、A1298C、MS A2756G、RFC-1 G80A 一塩基多型を PCR-RFLP 法にて調べた。食事調査より算出した葉酸摂取量は、期間を通じて 310 \pm 124 μ g/日であった。血清葉酸濃度は葉酸負荷前 19.6 \pm 10.2 nmol/l (8.7 \pm 4.5 ng/ml)であったが、200 μ g 負荷後は 27.5 \pm 13.1 nmol/l (12.1 \pm 5.8ng/ml)、400 μ g 負荷後は 34.0 \pm 8.6 nmol/l (15.0 \pm 3.8ng/ml)とそれぞれ 40.0%、73.2%上昇した。MTHFR C677T 多型間においてベースラインの葉酸値に有意差 ($p<0.05$) がみられ、変異型ホモ TT 型は野生型ホモ CC 型より低値であったが、葉酸負荷後、多型間における差はなくなった。血清 tHcy 濃度はベースラインにおいて 10.0 \pm 2.4 μ mol/l であり、200 μ g 負荷後は 9.4 \pm 2.3 μ mol/l、400 μ g 負荷後は 7.6 \pm 1.5 μ mol/l と有意に低下した。MTHFR C677T 多型間においてベースラインの血清 tHcy 濃度に有意差 ($p<0.05$) がみられたが、葉酸負荷後、多型間における差はなくなった。他の 3 つの多型はいずれも、血清葉酸値、血清 tHcy 値に大きな影響を与えなかった。したが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 400 μ g/日以上の葉酸摂取が必要であると考えられる。

研究目的：

葉酸摂取不足や葉酸代謝関連酵素の一つであるメチランテトラヒドロ葉酸還元酵素（MTHFR）遺伝子の一塩基多型は、血中葉酸濃度を低下させ、血中ホモシステイン濃

度上昇を介して動脈硬化を促進させる。また神経管閉鎖障害（NTDs）との関連も指摘されている¹⁻⁶。米国をはじめとする諸外国においては、穀類に葉酸添加が義務づけられているところがあり、高ホモシステイン

血症や NTDs 発症リスク低下に効果を上げている。我が国における葉酸所要量は、欧米の文献を参照して定められている⁷⁾。しかし、成人 200 μ g/日は諸外国に比べて低めである。我々は、MTHFR 遺伝子多型 (C677T) が葉酸栄養状態に与える影響を検討したところ、葉酸摂取量が所要量の充足にかかわらず TT 型では血清葉酸値は低く、血清 tHcy 値は高値を示した。すなわち TT 型において、良好な葉酸栄養状態であるためには現行の所要量より更に高めに葉酸を摂取する必要があると考えられた⁸⁾。そこで、どの程度葉酸を摂取すればこうした多型の影響がなくなるか検討が必要である。今回、女子大学生を対象に葉酸負荷が葉酸栄養状態に及ぼす影響を遺伝子多型ごとに検討した。

研究方法：

18~29 (21 \pm 1.6) 歳の健康な女子大学生 100 名について、2 週間の平常食期間の後、所要量相当の葉酸 (PGA) 200 μ g を総合ビタミン剤 (マルチビタミンゴールド A、エスエス製薬) にて 4 週間連続で服用させ、4 週間の washout 期間をおいた後、葉酸 (PGA) 400 μ g を同様に服用させた。服用は昼食時とした。期間中は通常の食事を摂るよう指示し、服用直前と服用終了前の 3 日間、それぞれ秤量記録法による食事調査を計 4 回行った。平常食期開始時と葉酸負荷前後に空腹時採血を行い、血清葉酸をケミルミ ACS-葉酸 II (バイエルメディカル) に

よる化学発光-競合的結合測定法で、血清 tHcy を HPLC⁹⁾ で測定した。また、全血から DNA を抽出し、MTHFR C677T¹⁰⁾、A1298C¹¹⁾、MS A2756G¹²⁾、RFC-1 G80A¹³⁾ 一塩基多型を PCR-RFLP 法にて調べた。

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、書面による同意を得た。また女子栄養大学医学研究倫理委員会の承認を得た。

血清葉酸値、血清 tHcy 値、葉酸摂取量は対数変換により正規分布となったため、平均値の検定は対数変換後の値を用いておこなった。

研究結果：

葉酸摂取量の平均と所要量充足者 (%) は食事調査順に 316 \pm 101 μ g/日、318 \pm 138 μ g/日、294 \pm 120 μ g/日、312 \pm 137 μ g/日で調査期による有意差はなかった。また、期間を通じての平均摂取量は 310 \pm 124 μ g/日であった。

今回調べた 4 つの多型頻度を Table 1 に示した。MTHFR C677T と RFC-1 G80A はヘテロ接合体 (heterozygosity) の頻度が高く、MTHFR A1298C と MS A2756G は野生型ホモ接合体の頻度が高かった。

平常食期における血清葉酸濃度は 19.6 \pm 10.2 nmol/l (8.7 \pm 4.5 ng/ml) で、多型別に比べると、Table 1 のごとく MTHFR C677T 多型間において有意差がみられ、CC 型に対して TT 型は低値を示した。葉酸負荷後、血清葉酸濃度は有意に上昇し、200 μ g 負荷後は

27.5±13.1 nmol/l (12.1±5.8ng/ml)、400μg 負荷後は 34.0±8.6 nmol/l (15.0±3.8ng/ml)とそれぞれ 40.0%、73.2%上昇した (Fig.1A)。MTHFR C677T 多型においては、葉酸負荷後多型間における有意差はみられなくなった (Fig.1B)。その他の多型ではいずれも、葉酸負荷前後での血清葉酸濃度に多型間の差はみられなかった。

血清 tHcy 濃度は平常食期において 10.0±2.4 μmol/l であり、葉酸 200μg 負荷後は 9.4±2.3 μmol/l、400μg 負荷後は 7.6±1.5 μmol/l と有意に低下した (Fig.2A)。MTHFR C677T 多型間においては平常食期の血清 tHcy 濃度に有意差がみられ、TT 型は高値を示したが、葉酸負荷後、多型間の差はなくなった。 (Fig.2B)。その他の多型ではいずれも、葉酸負荷前後での血清 tHcy 濃度に多型間による差はみられなかった。

血清葉酸値と摂取量との間の相関は有意であり、食事からのみ葉酸を摂取した場合 $y(\text{血清葉酸 nmol/l}) = 1.722x(\text{葉酸摂取量}) + 4.677$ 、葉酸 (PGA) を負荷した場合 $y(\text{血清葉酸 nmol/l}) = 1.977x(\text{葉酸摂取量}) + 4.365$ 、と、回帰式が異なった。

考察：

葉酸摂取量は、平成 14 年国民栄養調査結果¹⁴⁾において所要量を大きく上回っており、20 代女性でも 258μg と十分摂取している印象を受ける。今回対象とした女子大学生の葉酸摂取量は 310±124μg/日であるが、摂取量計算時に使用した成分値は全て「生」で

ある。従って調理後の残存率を考慮しなければならないが、食品や調理法により大きく異なっている。Imaeda ら¹⁵⁾は成分表の「生」と「加熱後 (ゆで、いため等)」の値を用いてそれぞれ食事調査から葉酸摂取量を算出し、調理後の残存率を 84%としている。この残存率を今回の結果に掛けると葉酸摂取量は 261μg となり、国民栄養調査結果と同程度となり、所要量充足者率は 80%であった。葉酸供給源としてはほうれん草などの野菜類の比率が高いが、これらは茹でると野菜中の残存量よりも茹で水中の葉酸量のほうが多いともいわれている¹⁶⁾。従って実質的な葉酸摂取量は更に少ない可能性が考えられる。

葉酸の生体内利用効率について、モノグルタミン酸型葉酸は 85%、ポリグルタミン酸型葉酸は 50%とされており、米国における葉酸所要量は、モノグルタミン酸型葉酸 (PGA) 1.7μg がポリグルタミン酸葉酸 1.0μg に相当し、dietary folate equivalents (DFEs)で示されている¹⁷⁾。オランダの調査¹⁸⁾では食事中葉酸の 1/3 がモノグルタミン酸型葉酸とされているが、我が国における報告はみあたらない。今回、葉酸摂取量と血清葉酸値の回帰分析より、食事からのみ葉酸を摂取した時に比べて葉酸 (PGA) 負荷時のほうが回帰式の傾きが大きい結果を得た。これより食品中の葉酸の生体内利用効率は食品と PGA を同時摂取した場合の 87%と試算されたが、今後の検討が必要である。

葉酸摂取量が所要量を充足していることが確認された者のみから求めた血清葉酸濃度の基準値 (10nmol/l)¹⁹⁾未満の者は、葉酸負荷前には3名みられたが、葉酸負荷後はみられず、有意な上昇を示した。血清 tHcy 濃度は負荷前に比べ負荷後は有意に低下した。負荷前にみられた MTHFR C677T 多型間での差、とくに TT 型と他の型との差は、血清葉酸、血清 tHcy いずれも PGA 200 μ g 負荷後、すなわち葉酸摂取量が 500 μ g 程度 (DFE 換算では 650 μ g/日 DFE) でみられなくなった。Guinotte ら²⁰⁾は葉酸 400 μ g/日 DFE を7週間与えたところ、tHcy 濃度が 10 μ mol/l 以下となり、800 μ g/日 DFE 与えた群では MTHFR C677T 多型間での有意差がなくなったことを報告している。

血清葉酸値を 10nmol/l (4.4 ng/ml) 以上に保つのに必要な食事からの葉酸摂取量を、葉酸摂取量と血清葉酸値の回帰式から試算すると、安全率 1.2 を乗じた値は 330 μ g となった。この値は食事から摂取している葉酸の平均値とほぼ同程度であるが、血清葉酸値には多型間による差がみられる。従って、遺伝子多型間での差を解消し、望ましい葉酸栄養状態であるには、少なくとも 400 μ g 以上の葉酸摂取が必要であろう。

今回、他の3種類の遺伝子多型による血清葉酸値や tHcy 値への影響はみられなかったが、いずれも高ホモシステイン血症や NTDs のリスク因子といわれている²¹⁻²³⁾。更なる検討が望まれる。

結論：

若年女性に葉酸負荷し、血清葉酸値、血清 tHcy 値の変化と、MTHFR C677T 一塩基多型をはじめとする葉酸代謝関連遺伝子多型4種類の影響を検討した。葉酸負荷前において血清葉酸値、血清 tHcy 値いずれも C677T 多型間で有意差がみられ、TT 型において血清葉酸値は低く、tHcy 値は高かった。葉酸 200 μ g 負荷により多型間の差は解消され、血清葉酸値が 10nmol/未満の者はみられなかった。葉酸 (PGA) を負荷した場合の摂取量と血清葉酸値の回帰式から試算した食品中葉酸の bioavailability は PGA の約 87%となった。遺伝子多型間での差がなく、血清葉酸値を 10nmol/l 以上に保つのに必要な葉酸摂取量は少なくとも 400 μ g 以上と考えられた。

参考文献

- 1) Klerk M, Verhoef P, Clarke R, Blom HJ, Koe FJ, Schouten EG (2003) MTHFR studies collaboration group. MTHFR 677C \rightarrow T polymorphism and risk of coronary heart disease: meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 288: 2023-2031
- 2) van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAB, van den Heuvel LP, Mariman ECM, den Heyer M, Rozen R, Blom HJ (1995) Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 346: 1070-1071.
- 3) Jacques PF, Bostom AG, Williams RR,

- Ellison RC, Eckfeldt JH, Rosenberg IH, Selhub J, Rozen R (1996) Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 93: 7-9.
- 4) Brattström L, Wilcken DEL, Öhrvik J, Brudin L (1998) Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. The result of a meta-analysis. *Circulation* 98: 2520-2526.
- 5) Nelen WLD, Blom HJ, Thomas CMG, Steegers EAP, Boers GHJ, Eskes TKAB (1998) Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism affects the change in homocysteine and folate concentrations resulting from low dose folic acid supplementation in women with unexplained recurrent miscarriages. *J Nutr* 128: 1336-1341.
- 6) Bailey LB, Gregory III JF (1999) Polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase and other enzymes: metabolic significance, risks and impact on folate requirement. *J Nutr* 129: 919-922.
- 7) 健康・栄養情報研究会(1999) 第6次改定日本人の栄養所要量 食事摂取基準, 第一出版, 東京
- 8) 平岡真実, 安田和人, 香川靖雄 (2002) 葉酸栄養状態と葉酸代謝関連酵素の多型について. *日本栄養・食糧学会誌* 55, 211
- 9) Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW (1999) Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clin. Chem.* 451: 290-292.
- 10) Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, Boers GJ H, den Heijer M, Kluijtmans LAJ, van den Heuvel L, Rozen R (1995) A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 10: 111-113.
- 11) Peng F, Labelle LA, Rainey BJ, Tsongalis GJ (2001) Single nucleotide polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene are common in US Caucasian and Hispanic American populations. *Int. J. Mol. Med.* 8: 509-511
- 12) Chen J, Stampfer MJ, Ma J, Selhub J, Malinow, MR, Hennekens CH, Hunter DJ (2001) Influence of a methionine synthase (D919G) polymorphism on plasma homocysteine and folate levels and relation to risk of myocardial infarction, *Atherosclerosis.* 154: 667-672.
- 13) Chango A, Emery-Fillon N, de Courey GP, Lambert D, Pfister M, Rosenblatt DS, Nicolas J-P (2000) A Polymorphism (80G->A) in the reduced folate carrier gene and its associations with folate status and homocysteinemia. *Mol. Genet. Metab.* 70: 310-315.
- 14) 厚生労働省 (2003) 平成14年 国民栄養調査結果の概要について : <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2003/12/h>