

- 1224-4.html
- 15) Imaeda N, Goto C, Tokudome Y, Ikeda M, Maki S, Tokudome S (2002) Folate intake and food sources in Japanese female dietitians. *Environ. Health. Prev. Med.* 7: 156-161.
  - 16) Ball GFM (1998) Folate. In: *Bioavailability and analysis of vitamins in food*, Chapman & Hall, London.
  - 17) Institute of Medicine (1998) Folate. In: *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*. National Academy Press, Washington, DC.
  - 18) Melse-Boonstra A, de Bree A, Verhoef P, Bjørke-Monnes AL, Verschuren WMM (2002) Dietary monoglutamate and polyglutamate folate are associated with plasma folate concentrations in Dutch men and women aged 20-65 years. *J. Nutr.* 132: 1307-1312.
  - 19) 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.
  - 20) Guinotte CL, Burns MG, Axume JA, Hata H, Urrutia TF, Alamilla A, McCabe D, Singgih A, Cogger EA, Caudill MA (2003) Methylenetetrahydrofolate reductase 677C→T variant modulates folate status response to controlled folate intakes in young women. *J. Nutr.* 133: 1272-1280.
  - 21) De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Arata L, Merello E, Finnell RH, Zhu H, Andreussi L, Cama A, Capra V (2002) Study of MTHFR and MS polymorphisms as risk factors for NTD in the Italian population. *J. Hum. Genet.* 47:319-324.
  - 22) De Marco P, Calevo MG, Moroni A, Arata L, Merello E, Cama A, Finnell RH, Andreussi L, Capra V (2001) Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as risk factors for NTDs. *Eur. J. Pediatr. Surg.* 11:S14-S17.
  - 23) Dekou V, Gudnason V, Hawe E, Miller GJ, Stansbie D, Humphries SE (2001) Gene-environment and gene-gene interaction in the determination of plasma homocysteine levels in healthy middle-aged men. *Thromb. Haemost.* 85: 67-74.

Table 1. Distribution of serum folate and tHcy concentrations according to polymorphism in Japanese young women<sup>1</sup>

Genotype	n	Serum folate (nmol/L)	ANOVA	Serum tHcy (μmol/L)	ANOVA	
All subjects	100	19.6 ± 10.2		10.0 ± 2.4		
MTHFR C677T	CC CT TT	36 47 17	22.2 ± 13.1 19.0 ± 8.4 16.0 ± 6.1*	P<0.05	9.8 ± 2.0 9.8 ± 2.3 11.3 ± 3.1	P=0.1306
MTHFR A1298C	AA AC CC	70 27 4	18.7 ± 7.9 22.2 ± 14.8 17.7 ± 4.5	P=0.5266	10.3 ± 2.6 9.5 ± 1.9 8.5 ± 1.6	P=0.1912
MS A2756G	AA AG GG	66 32 2	19.4 ± 10.5 19.5 ± 8.5 30.5 ± 25.4	P=0.5094	10.3 ± 2.5 9.5 ± 2.2 11.0 ± 1.6	P=0.2344
RFC-1 A80G	AA AG GG	31 50 19	19.6 ± 7.7 20.4 ± 12.3 17.7 ± 7.7	P=0.5692	9.9 ± 2.6 10.0 ± 2.2 10.4 ± 2.4	P=0.6946

<sup>1</sup> Values are mean±SD. \*p<0.05: Significantly different from CC genotype.

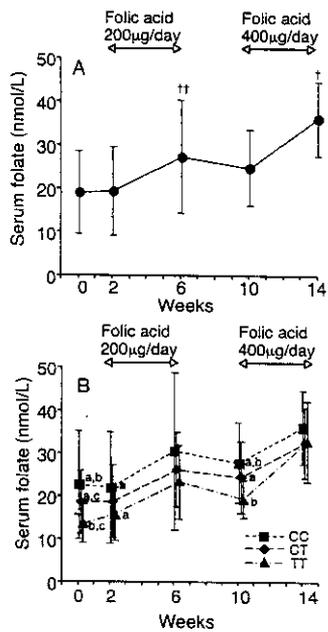


FIG. 1. Serum folate concentrations in healthy young Japanese women with combined (n=100) (A) and with differing MTHFR C677T genotypes (CC; n=36, CT; n=47, TT; n=17) (B) at baseline and before and after supplementation with 200 and 400 µg/day folic acid. †, †† Serum folate concentrations differs from preceding period at p<0.005 and p<0.001, respectively. <sup>a, b, c</sup> MTHFR genotypes with same superscripts significantly differ; p<0.05.

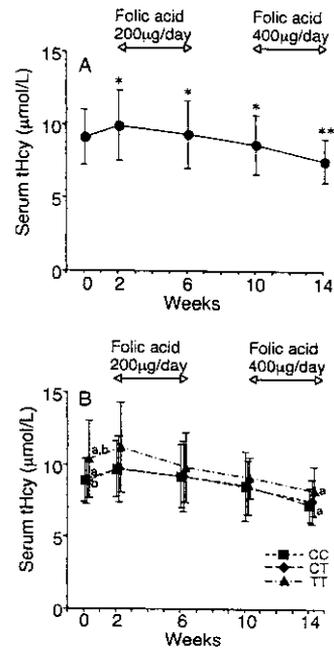


FIG. 2. Serum total homocysteine (tHcy) concentrations in healthy young Japanese women at baseline and before and after supplementation with 200 and 400 µg/day folic acid for the combined (n=100) (A) and differing MTHFR C677T genotypes (CC; n=36, CT; n=47, TT; n=17). \*, \*\* Serum tHcy concentrations differs from preceding period at p<0.05 and p<0.0001, respectively. <sup>a, b</sup> MTHFR genotypes with same superscripts significantly differ; p<0.05.

## 先天性心疾患死亡率の出生コホート研究

分担研究者 中村 好一 自治医科大学 教授

**研究要旨** 背景：我が国における先天性心疾患（以下、本疾患）死亡率は医療技術の大きな進歩等により減少した。従って、本疾患により以前ならば若年で死亡していたような症例が現在では成人になるまで生存していると考えられる。もし、増加した本疾患を有する成人に対する医学的管理が進歩していなければ死亡率は増加する。

方法：1960年から1999年までの人口動態統計を用いて本疾患の死亡率を性年齢階級別に検討した。1960年から5年ごとの出生コホートについても死亡率を検討した。死亡率は各コホートの5年間の死亡数を中央年の人口で除して求めた。

結果：0～4歳の本疾患による死亡率は1973年以降減少していた。その他の年齢階級の死亡率も1960年代後半から減少していた。出生コホート研究では各出生コホートの死亡率は時間の経過とともに減少しており、特に5～9歳、10～14歳のグループで顕著であった。

研究協力者：多治見守泰、上原里程、渡邊至、大木いずみ、尾島俊之（自治医科大学公衆衛生学教室）

### A. 研究目的

先天性心疾患（以下、本疾患）は小児循環器疾患における主要な分野のひとつである。本疾患による死亡率はおよそ人口10万対10である（1, 2）。本疾患に対する医学的管理は特にこの20年の間に非常に進歩した。これには以下に述べる3つの要因が考えられる（3, 4, 5）。まずは血管造影や高周波プローベを用いた心臓超音波断層撮影、そしてドップラー法などが用いられるようになったことが挙げられる。次には術前、術後の管理の大きな進歩が挙げられる。特に手術の成績は術前の状態に大きく依存していることから、術前の管理は非常に重要である。3つめには様々な手術法が開発され、改良が加えられたことが挙げられる。従って、本疾患により以前ならば若年で死亡していたような症例が現在では成人になるまで生存していると考えられる。

本疾患ばかりではなく、すべての疾患に対する治療の究極的な目標は患者がそれぞれの寿命を全うすることである。本疾患の患児に対する治療法や医学的管理の進歩は本疾患を有する成人の患者数を増加させて

いると考えられる。もしこれらの成人に対する治療法や医学的管理が進歩していなければこの年代における死亡率が増加し、治療の目標は達成できないことになる。各年の本疾患による死亡率はそれぞれの年齢階級別死亡率の推移を示しているにすぎないため、我々は出生コホート解析により各コホートの本疾患による死亡率の推移を観察した。

### B. 研究方法

1960年から1999年までの人口動態統計を用いて本疾患の死亡率を性年齢階級別に検討した。国際疾病分類はこの間に3回変更になっている。1960年から67年は第7回、68年から78年は第8回、79年から94年は第9回、95年から99年は第10回である。本研究では第7回では循環器系の先天奇形、第8回では心臓の先天異常とその他の循環器系の先天異常の合計、第9回では心臓球の異常及び中隔閉鎖異常、心臓のその他の先天異常と循環系のその他の先天異常の合計、第10回では循環器系の先天奇形を本疾患として扱った。40年間の死亡数は858（1999年）から3132（1973年）であった。

年齢階級は5年とした。各年の死亡率は各年の本疾患による死亡数を各年の人口で除して求めた。1970年、75年、80年、

90年、95年は国勢調査の人口を、その他の年は人口動態統計に記載されている推計人口を用いた。

1960年から5年ごとの出生コホートについても死亡率を検討した。死亡率は各コホートの5年間の死亡数を中央年の人口で除して求めた。

#### (倫理面への配慮)

本研究は既に公表されている人口動態統計空のデータのみを用いたものであり、倫理的問題が生じる可能性は全くない。

### C. 研究結果

図1, 2に示すとおり0~4歳の本疾患による死亡率は1973年をピーク(男:人口10万対34.1, 女:人口10万対30.0)に減少している。その他の年齢階級における死亡率は0~4歳よりもはるかに低いものの、ほぼ男女とも同様の傾向を示しており、60年代後半より減少している。ただし、30~34歳、35~39歳の男は1980年~94年にかけて増加傾向を示している。

出生コホート分析結果を図3, 4に示す。男女とも本疾患の死亡率は小児期から成人期のすべてにおいて若い世代で低い傾向を認めた。1955年~59年及び60年~64年生まれの男、60年~64年生まれの女において30~34歳において若干の死亡率増加を認めた。

### D. 考察

本疾患による死亡率は60年代後半より一貫して減少していたがこの要因としては先に述べたような医療の進歩が考えられる。1980年~94年において死亡率の上昇を示した30~34歳、35~39歳の男を除いてこの傾向は観察された。我が国の成人における本疾患の死亡は循環器疾患死亡の1%を占めるにすぎない。高橋らは成人の先天性心疾患死亡の要因として以下の5つを挙げている。①症候が軽微であったため診断に至らなかった。②診断はされたが症状が軽微なため治療を要しなかった。③経過観察からもれた。④両親の経済的あるいはその他の理由で治療が行われな

かった。⑤各種術後症例(6)。これらの症例は不整脈や慢性循環不全など様々な合併症で死に至る。近年先天的な異常を有する児の出生率は医療の進歩により増加し

(1)、本疾患に対する治療法も非常に進歩している。それゆえ小児期における本疾患の死亡率は減少し、治療がなされたかなされていないかにかかわらず本疾患を有する成人は増加していると考えられる。しかしながら出生コホート研究の結果が明らかに示すとおり、時代の変遷とともに本疾患の死亡率の低下が認められた。この低下は小児期のみならず成人期においても真に死亡率が低下したことを示しており、すべての年齢層の本疾患症例に対する医療の進歩を示唆する。1980年~94年において30~34歳、35~39歳の男は死亡率の増加を示したが、これはかつては死亡していたような症例が、長期生存したためと考えられるが、今後さらに検討する必要がある。

本研究では死亡の妥当性について問題があると考えられる。人口動態統計は死亡診断書を基に行われるが、もし、診断書に記載された死因が従来から指摘されていると必ずしも正確ではない場合、真の状況を示していない可能性があるからである。

### E. 結論

我が国における本疾患の死亡率には出生コホート効果が認められた。

### F. 健康危険情報

特記事項なし

### G. 研究発表

Tajimi M, uehara R, Watanabe M, Oki I, Ojima T, Nakamura Y. Birth cohort effect of the mortality rate from congenital heart disease in Japan. *J Epidemiol* 2003;13(5):274-277.

### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

Figure 1. The mortality rate from congenital heart disease, 1960-1999, males, Japan.

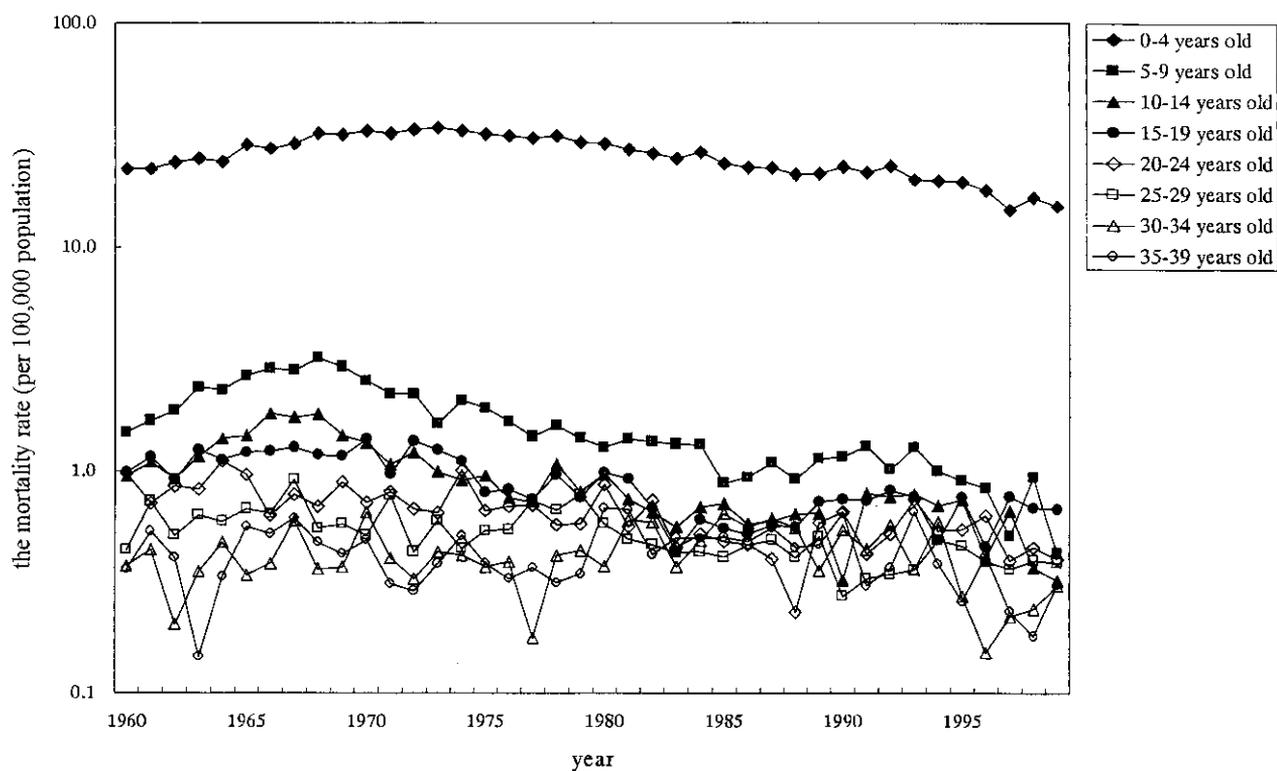


Figure 2. The mortality rate from congenital heart disease, 1960-1999, females, Japan.

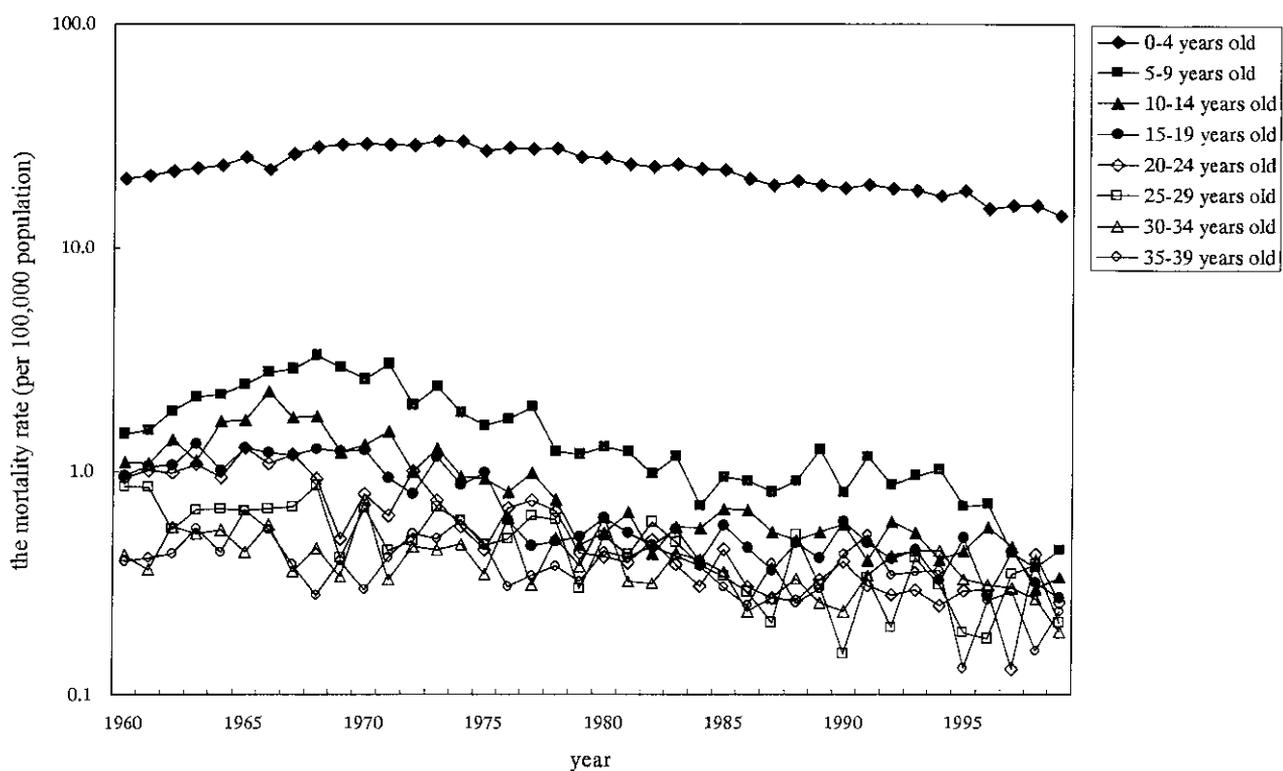


Figure 3. Birth cohort analyses of the mortality rate from congenital heart disease, 1960-1999, males, Japan.

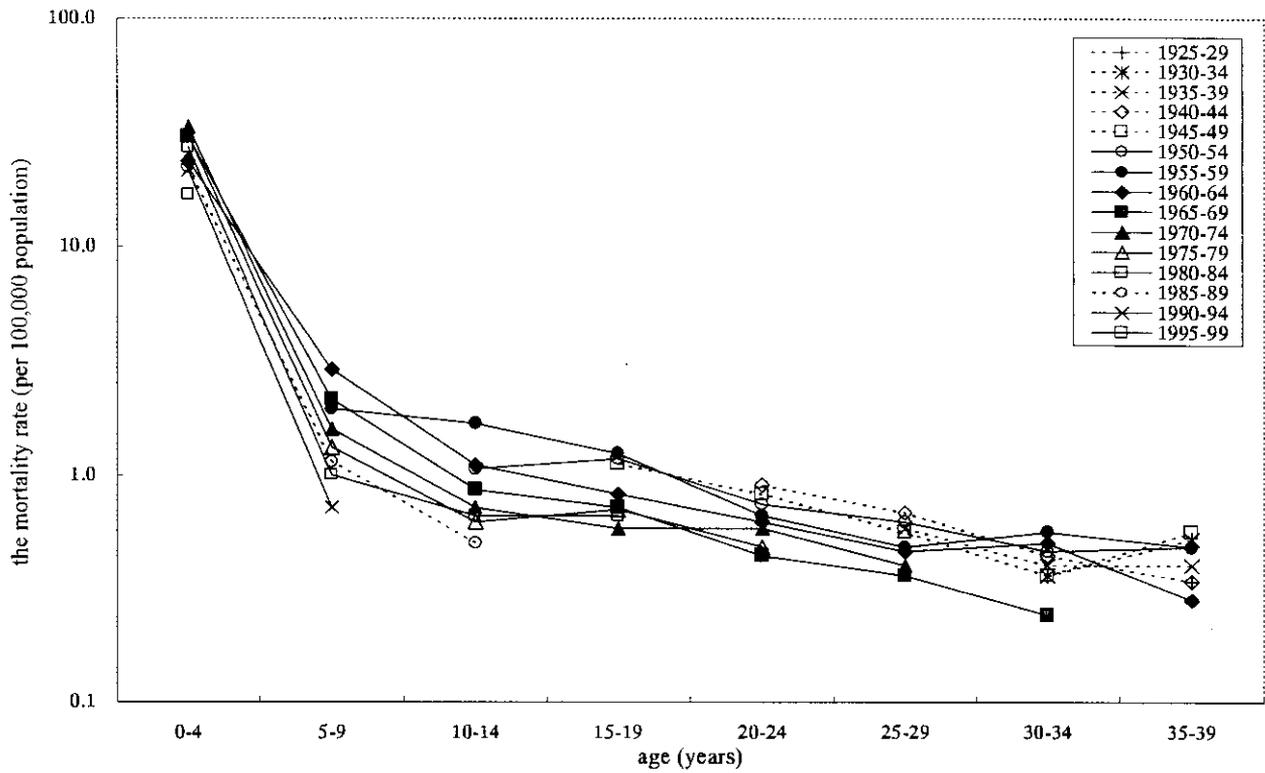


Figure 4. Birth cohort analyses of the mortality rate from congenital heart disease, 1960-1999, females, Japan.

