

厚生労働科学研究費補助金
(子ども家庭総合研究事業)

先天異常モニタリング・サーベイランス
に関する研究

平成 16 年度 研究報告書

主任研究者 平原 史樹

平成 17 (2005) 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金

子ども家庭総合研究事業

先天異常モニタリング・サーベイランス
に関する研究

平成 16 年度 研究報告書

主任研究者 平原 史樹

平成 17 (2005) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告書

先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究・・・・・・・・・・ 1

平原 史樹

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—

山中美智子 住吉好雄 平原史樹 高橋恒男

石川浩史 遠藤方哉 朝倉啓文 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・・・・ 11

黒澤健司 黒木良和

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

三浦克之 角島洋子

4. 愛知・岐阜・三重県における 2003 年の先天異常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

外山佳孝 鈴木 聡 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 B6, B12 の影響—・・・・ 34

平岡真実 安田和人 香川靖雄 加藤久美子

斎藤陽子

厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）
研究報告書
先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究
(H16-子ども-013)

主任研究者 平原史樹

横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター長
日本産婦人科医会常務理事（先天異常担当）
横浜市立大学大学院医学研究科生殖生育病態医学（産婦人科学）教授

研究協力者

住吉好雄	横浜市立大学客員教授、神奈川労働福祉協会理事
黒澤健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科医長、
山中美智子	神奈川県立こども医療センター周産期医療部産婦人科部長
中川秀昭	金沢医科大学公衆衛生学教授
夏目長門	愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センター教授
中村好一	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授
平岡真実	女子栄養大学医化学研究室助手

要約：薬剤、環境因子をはじめとした様々な外的先天異常発生要因の多く存在する現代社会においては、これらの因子を常時継続的に定点監視し、何らかの変動を早期に感知して、その変動を分析するシステム（先天異常モニタリング・サーベイランスシステム）は母児の健康維持、健康政策上きわめて重要である。本研究はこの先天異常発生要因の存在を疫学的観点から全国レベル（日本産婦人科医会）、地域（東海3県、神奈川県、石川県）において解析検討し、また2000年12月に厚生省より通知された葉酸による神経管閉鎖障害の発生リスク低減への情報提供に基づく一般女性への浸透状況、神経管閉鎖障害発生動向等の検討をあわせおこなうと同時にその生化学的視点から葉酸摂取レベルとホモシステインレベルの測定を行った。

いずれのモニタリングにおいても先天異常児出産頻度は2%弱であり、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、耳介低位、水頭症、十二指腸・小腸閉鎖、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。また、妊娠女性の妊娠時の食生活、栄養摂取状況の調査を葉酸への認識調査とあわせ行ったが、その認識度は改善されておらず、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、全国調査、地域調査、先天異常サーベイランス、
葉酸

緒言・研究目的：

ヒトには先天異常が約5%の頻度で発生するといわれており、その原因には不明のものが多いが、薬剤、環境因子をはじめとした様々な外的発生要因も多くあり、現代社会においては、これらの因子を常時継続的に定点監視し、何らかの変動を早期に感知して、その変動を分析するシステム（先天異常モニタリング・サーベイランスシステム）は母児の健康維持、健康政策上きわめて重要である。本研究はこの先天異常発生要因の存在を疫学的観点から解析検討し、先天異常発生動向を解析し、催奇形因子の有無を明らかにすることを目的とし、あわせ本邦に多く見られる先天異常の疫学的検討、を全国レベル（日本産婦人科医会）、地域（東海3県、神奈川県、石川県）において行い、また2000年12月に厚生省より通知された葉酸による神経管閉鎖障害の発生リスク低減への情報提供に基づく一般女性への浸透状況、神経管閉鎖障害発生動向等の検討をあわせおこなうと同時にその生化学的視点から葉酸摂取レベルとホモシステインレベルの測定を行った。

研究方法：

(1) 全国規模モニタリング（平原史樹，住吉好雄，山中美智子）
日本産婦人科医会先天異常モニタリングによるデータ収集
⇒横浜市立大学医学部先天異常モニタリングセンターでの解析
データの収集 ⇒ 個票の医学的検証
⇒ 解析（科学的検証）
⇒ （有意の場合）警告の発信、すなわち催奇形性有害因子の特定除去を提議
（催奇形因子の発見・同定と同時にその警告の発信ができる態勢の整備・準備は常時臨戦態勢

(2) 地域全人口対象モニタリング（東海3県、神奈川、石川）（夏目長門，黒澤健司，中川秀昭）

データの収集 ⇒ 個票の医学的検証
⇒ 解析（科学的検証）

⇒ （有意の場合）警告の発信、すなわち催奇形性有害因子の特定除去を提議
（催奇形因子の発見・同定と同時にその警告の発信ができる態勢の整備・準備は常時臨戦態勢

(3) プロジェクト解析（平岡真実，中村好一）

①葉酸の摂取状況と葉酸摂取推進情報提供の進捗状況の解析

なぜ若年女性に浸透しないか、その浸透状況の分析とその対応を検討した

②葉酸代謝酵素パターンと摂取状況による代謝状況の調査分析を行った。

③本邦女性における葉酸摂取状況の秤量調査、その血中葉酸レベル、

④ 遺伝子多型による葉酸摂取の波及効果（ホモシステイン等）

⑤増加した先天異常に関する解析検討

研究結果：

全国調査である、日母外表奇形等調査；2003年1月1日より、2003年12月31日までに出生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、出生児総数84,449児のうち1,538児（1.82%）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、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、耳介低位、水頭症、十二指腸・小腸閉鎖、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、大血管転位、ファロー四徴、左心低形成、大動脈縮窄が上位頻度30以上に入った。

また地域モニタリングにおいてもほぼ同様の頻度、種類で先天異常発生を見た。

また、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69.4%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）両者をあわせて40.5%に留まった。

一方、若年女性の葉酸代謝に関連したビタミン栄養状態と代謝関連の遺伝子多型への影響の検討では葉酸は $331 \pm 136 \mu\text{g}/\text{日}$ （充足者 89.2%）、B12 は $4.8 \pm 3.5 \mu\text{g}/\text{日}$ （78.0%）、B6 は $1.1 \pm 0.3 \text{mg}/\text{日}$ （39.2%）であり、血清葉酸、B12、B6 濃度はそれぞれ $18.1 \pm 7.5 \text{nmol}/\text{L}$ 、 $450 \pm 154 \text{pmol}/\text{L}$ 、 $74.5 \pm 65.8 \text{nmol}/\text{L}$ で、摂取量との相関は葉酸 ($r=0.159$) と B6 ($r=0.200$) において有意であった。さらに血清総ホモシステイン (tHcy) 値は $9.1 \pm 2.7 \mu\text{mol}/\text{l}$ で、 $10 \mu\text{mol}/\text{l}$ を超えている者は 26.4%であった。tHcy 値 $10 \mu\text{mol}/\text{l}$ 以上では TT の頻度が有意に高かった。

考察：

先天異常児の発生状況は 2003 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、

これまでに提議された問題点でもある、

①増加奇形での解析：神経管閉鎖不全（無脳児、二分脊椎）、尿道下裂、ダウン症など、また、解析・検討課題となった特定の奇形：フォコメリアの検証（サリドマイドの再使用に対応）、

②妊婦への葉酸摂取通達（2000 年）への提議策定

③葉酸摂取の浸透状況の検討

④その他の先天異常発生動向の検討

などの検討が必要である。

さらに（日本産婦人科医会、東海、神奈川、等）各システムでの先天異常発生変動の定点監視とその変動の監視はその科学的検証と解析評価 ⇒ 有意な

変化と判定 ⇒ 直ちに健康政策等への緊急提言の発信となることからきわめて重要なシステムといえよう。

先天異常の局地的変動（増加等）は常に突発的に発生しており、科学的検証は重要である。

一方、妊婦への葉酸摂取通達（2000 年への提議策定、葉酸摂取の浸透状況の検討、本邦女性における葉酸代謝のデータ解析などは基礎データが日本人のものとしてはないところから重要なデータとなった。

さらには、サリドマイドの不適正使用（妊娠中）の監視体制、先天性風疹症候群の監視体制（特に感染症予防法に定められていない基準外の非報告症例（単独の心臓血管異常、視覚器官異常、聴覚器官異常）の探索と検証なども新たな課題として取り組まなければならないと考えられた。

日本産婦人科医会調査機構（横浜市大国際クリアリングハウスモニタリングセンター）は国際先天異常機構（WHO）での情報収集、学術情報交換解析からの先天異常監視体制との連携、共同体制をとっており、諸外国では、英国、米国、デンマーク、はじめ多くの国は政府部内に政府職員がこの業務にあたっているが、本邦では、日本産婦人科医会がいち早くはじめた実績があったこともあり、また、先天異常という微妙な問題であったことから、国、自治体が入り込みにくいまま日本産婦人科医会等にデータ収集を付託してきた経緯となった。現在、各関係（行政、立法、報道等）からの先天異常発生動向に対する問い合わせに応じる窓口にもなっており、国の健康政策に寄与する重要な情報の取り扱いを実施している唯一の全国機構である本研究は重要と考えられた。

文献：

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

・Hirahara F, Horita N, Katou I, Kita K, Kiyokuni M, Asakura H, Sasaki S, Sakamoto S, Yamanaka M, Sumiyoshi Y: Trends of Gastroschisis in Japan. International Symposium on Congenital Malformations 2004, Kyoto, 2004, 9.

・Sumiyoshi Y, Hirahara F, Yamanaka M, Sakamoto S: History of Birth Defects Monitoring in Japan. International Symposium on Congenital Malformations 2004, Kyoto, 2004, 9.

・Yamanaka M, Sumiyoshi Y, Asakura H, Sasaki S, Sakamoto S, Hirahara F: Con-genital birth defects from the view of maternal drug exposure. Congenital Anomalies, 44(4):A22-A23, 2004.

・Okuda M, Yamanaka M, Sumiyoshi Y, Sakamoto S, Hirahara F et al.. A Study and Analysis of the Efficacy of the Folic Acid Campaign. Congenital Anomalies, 44(4):A35-A36. 2004.

・Natsume N, Kawai T Sumiyoshi Y,

Hirahara F, et al. Attempt for Prevention of Cleft Lip and Palate in Japan. Dentistry in Japan, 39: 194-198, 2003.

平原史樹:臨床の場における『出生前診断』
—親と胎児、微妙な関係—生命倫理, 14
(1), 2004.

平原史樹ほか:風疹流行および CRS の発生抑制に関する緊急提言(風疹流行にともなう母児感染の予防対策構築に関する研究班) 2004、8月

平原史樹; ART と先天異常. 産婦人科の実際, 53 (12):1881-1887, 2004.

平原史樹:胎児水腫—次回の妊娠対策—. 周産期医学, 34:249-

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.

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：平原史樹 横浜市立大学大学院教授

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：山中美智子（*、**）、

研究協力者：住吉好雄（*、**）、平原史樹（*、**）、

高橋恒男（*）、石川浩史（*）、遠藤方哉（*）、

朝倉啓文（**）、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、2003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84,449例における調査からは、先天異常児出産頻度は1.82%であり、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、耳介低位、水頭症、十二指腸・小腸閉鎖、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おらず、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 2003 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 512 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 2004 年 3 月である。非妊娠女性での知識の普及度を調査するため、同様の調査を横浜市大医学部附属病院婦人科に通院する非妊娠女性 46 名を対象に行った。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 201 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。

研究結果：

日母外表奇形等調査；2003 年 1 月 1 日より、2003 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 84,449 児のうち 1,538 児(1.82%)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、ダウン症、耳介低位、水頭症、十二指腸・小腸閉鎖、

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、大血管転位、ファロー四徴、左心低形成、大動脈縮窄が上位頻度 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 0.9 人で漸減が続いているが、髄膜瘤は 1 万出生あたり 6.2 人と昨年までに引き、微増傾向を示した。1993 年の一万出生あたり 3.9 と比べるとおよそ 1.6 倍の頻度に増えている。

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 69.4% 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 40.5% 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 2002 年と 2004 年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% であったが、実際に栄養補助食品として葉酸を摂取していたのは 4.3% に過ぎなかった。この傾向も調査機関を通じて改善が認められなかった。一方、非妊娠女性に対する調査では、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）両者をあわせて 71% で、妊娠女性よりもむしろ情報普及度が高かった。

考察：

日母調査における先天異常児の発生状況は 2003 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影響が及んでいると考えられる。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 69.4% 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 40.5% であり、非妊娠女性と比べて情報普及度が低かったのは問題である。実際に栄養補助食品として葉酸を摂取していた妊娠女性が 4.3% に過ず、情報の普及度はまだまだ不十分である。若年女性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. 調査状況 Surveillance State

Number of hospitals	届出施設数	201
Number of infants with congenital malformations	奇形児総数	1,538
Number of congenital malformations	奇形総数	2,678
Number of deliveries	分娩総数	81,861
Number of births surveyed	出産児総数	84,449
Frequency of malformed infants (%)	奇形児出産頻度	1.82%

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	1,298	43	59	3.31%
20-24	8,707	163	262	1.87%
25-29	25,814	450	739	1.74%
30-34	30,565	539	978	1.76%
35-39	13,222	277	501	2.09%
40-	2,255	64	137	2.84%
無記入 not available	0	2	2	
総数 Total	81,861	1,538	2,678	1.88%

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	1,279	83.16%
仮死(生存) Asphyxia (Alive)	148	9.62%
仮死(死亡) Asphyxia (Dead)	24	1.56%
死産 Still birth	87	5.66%
無記入 Not given	0	0%
総数 Total	1,538	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 defects	177
2	口唇・口蓋裂	Cleft lip with cleft palate	110
3	ダウン症候群	Down syndrome	87
4	耳介低位	Low-set ear	84
4	水頭症	Hydrocephaly	84
6	十二指・小腸閉鎖	Duodenal /intestinal atresia	67
7	横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	63
7	心房中隔欠損	Atrial septal defect	63
9	動脈管開存	Patent ductus arteriosus	59
10	多指症:母指列	Polydactyly(finger):radial	56
11	髄膜瘤	Spina bifida	52
12	のう胞性腎奇形	Polycystic dysplasia	51
13	鎖肛	Anal atresia	49
14	口唇裂	Cleft lip	48
15	大血管転位	Transposition of great arteries	41
15	ファロー四徴	Tetralogy of Fallot	41
17	下顎形成不全・小顎症	Mandibular micrognathia	38
17	尿道下裂	Hypospadias	38
19	食道閉鎖	Esophageal atresia	35
20	臍帯ヘルニア	Omphalocele	33

平成 16 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）、

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。2004 年 1 年間の観察児総数は 25,638 人で、奇形児発生頻度は 1.14%であった。2001 年より小児病院併設周産期施設が参加したことにより奇形発生頻度の上昇が認められたが、周産期施設の影響を排除することにより奇形児発生頻度は一定であることを確認した。こうした手法により個々の奇形発生頻度を再検討すると、統計的有意な変動は認められなかった。また、1989 年から 2000 年における KAM 集団と同期間の神奈川県全体の母年齢階級別構成を検討した。両集団において有意な差はなく県内全出生の約半数をカバーする人口ベース調査が県内全数を反映することを改めて確認し、地域における人口ベースのモニタリング調査の重要性を確認した。

キーワード：先天異常モニタリング、周産期センター

【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。本年度は各マーカー奇形発生状況の検討とともに、小児病院併設型周産期センターのモニタリング調査参加が及ぼす影響について検討した。また、母年齢階級別構成を検討することにより、県内出生の約半数をカバーする人口ベースモニタリング調査の意義を検討した。

【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）2004 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

2004 年の観察児数と奇形児頻度は、年間合計観察児総数 25,638 人、奇形児総数 291 人で奇形児頻度は 1.14%であった（表 1）。奇形児の報告が昨年度に比較しやや低下したものの、全体としては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ている可能性がある（後述）。多胎児頻度は 8.18/千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。2001 年に見られた尿道下裂の一過性の増加（7.95/1 万男児出生）は、5.29/1 万男児出生で昨年より高い値にあるものの揺らぎの範囲内と考えられた（図 1）。

(2) 人口ベースモニタリング調査における周産期センターの影響

2001年からこども医療センター周産期センターが協力施設に加わり、結果として統計上の奇形児発生頻度に大きな影響を及ぼしてきたことは、これまでも報告してきた。今回改めて、周産期センターの参加による統計上の傾向を確認した。

1) 奇形児発生頻度の変化(図2)

こども医療センターが協力施設として参加した2001年より奇形児発生頻度が大きく変化しつつある(図2、上の折れ線グラフ)。こども医療センターの総出生数および奇形児を除いた場合を重ね合わせて比較した(図1、下の折れ線グラフ)。奇形児発生頻度がこども医療センターの参加に大きく引き寄せられていることがよく分かる。そしてこれまで0.8%前後で一定していた発生頻度が、こども医療センターを除いた集団では0.7%前後で推移し、むしろ低下傾向にあることがわかる。勿論、これは低下ではなく、こども医療センターへの母体搬送にともなう変化と推定できる。

2) 口唇口蓋裂の発生頻度の推移(図3)

具体的に、個々のマーカー奇形で発生頻度がどのように影響を受けている評価を試みた。口唇口蓋裂は、出生前診断が比較的難しく、逆に出生後にはほぼ確実に正確に診断される代表的マーカー奇形である。口唇口蓋裂を理由に周産期施設に母体搬送される例は少ない。かつ最も多いのは症候群ではなくisolatedな場合である。この口唇口蓋裂の発生頻度を上述にしたがってこども医療センターの参加有無で比較した。図の通り、こども医療センター周産期施設の参加の影響を余り受けていないことが分かる(上の折れ線はこども医療センターを入れたもの、下の折れ線グラフはこども医療センターを除いたもの)。約4-5年周期で変化はあるものの、ほぼ一定の傾向をみる。つまり口唇口蓋裂はこうした周産期施設のデータが加わることによる統計的偏り(バイアス)の影響が弱い。したがって全体としての奇形発生は、KAMP集団では比較的变化は弱いことが推察される。

3) ダウン症候群の発生頻度(図4)

上記事項を考慮に入れ、ダウン症候群の発生頻度をこども医療センター周産期施設参加の有無で比較した(図4。上の折れ線はこども医療センターを入れた発生頻度で、下の折れ線はこども医療センターを除いた頻度)。上昇傾向は目立たなくなる。10,000出生当り約6を中心に揺らぎはあるものの現時点では増加傾向とは言えない。

以上のような事情を今後も常に考慮しつつ、奇形発生の評価をする必要がある。

(3) 人口ベースモニタリング調査の統計的有意性(図5)

KAMPは神奈川県約半数の出生をカバーする人口ベースのモニタリング調査であり、必ずしも県内全出生調査ではない。しかしこうした疫学調査では解析効率や精度を考慮すると、むしろ全数調査より有用であることがわかる。最近になり、上述の小児病院併設型周産期センターの新規参加や時代に伴う人口の流れがあり、改めてKAMP集団が県全体統計と同じ傾向を呈するか検討した。対象は1989年から2000年までのKAMPおよび神奈川県全体の母親集団で、年齢階級別に構成をみた。この期間のKAMP集団母親は475,977、神奈川県全体は975,042であった(神奈川県衛生統計)。両群を5歳ごとに階級別に構成をみた(図5)。両群間に有意な違いがなく、ほぼ一致することがわかった。県内全出生の約半数をカバーする人口ベース調査が県内全数を反映することを改めて確認し、地域における人口ベースのモニタリング調査の有意性を確認した。

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
 - (16) 神奈川県産婦人科医会会報 69:39-43, 2001
 - (17) 神奈川県産婦人科医会会報 70:41-44, 2002
 - (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：	25,638	(25,427分娩)	生産：	25,546	
単胎	25,219		男	13,166	性比 1.06
双胎	410	(205分娩)	女	12,379	
三胎	9	(3分娩)	不明	1	
四胎	0	(0分娩)			
性別			死産：	92	
男	13,211	性比 1.06	男	45	性比 1.12
女	12,419		女	40	
不明	8		不明	7	
奇形児発生頻度：1.14% (291)					
生産1.05% (270)			死産22.8% (21)		

(2004. 1. 1-2004. 12. 31)

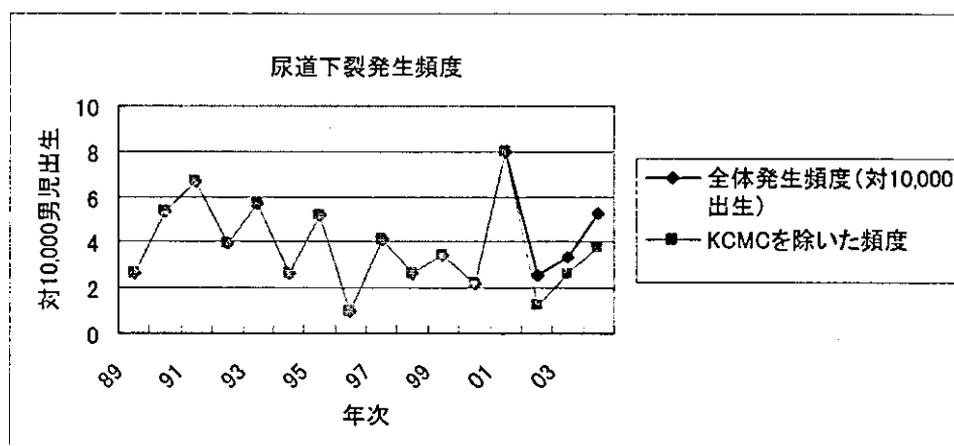


図1

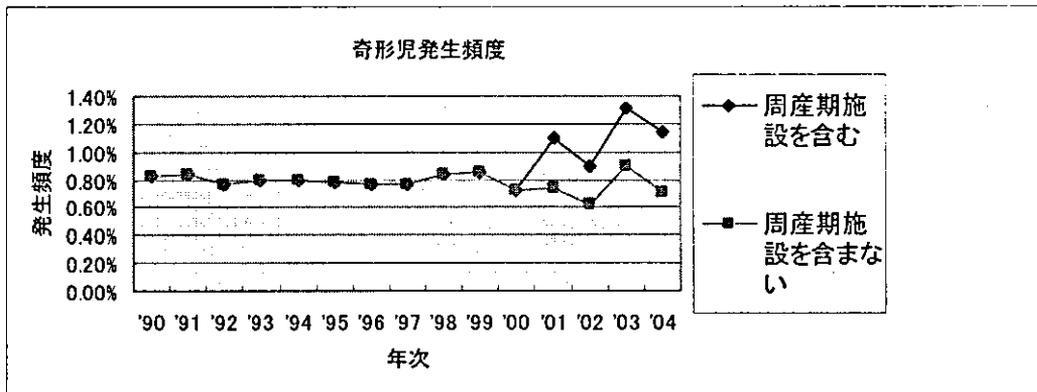


図 2

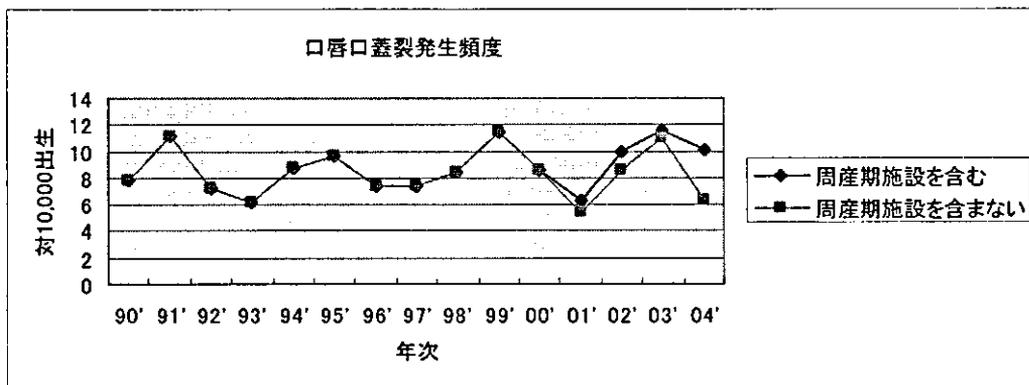


図 3

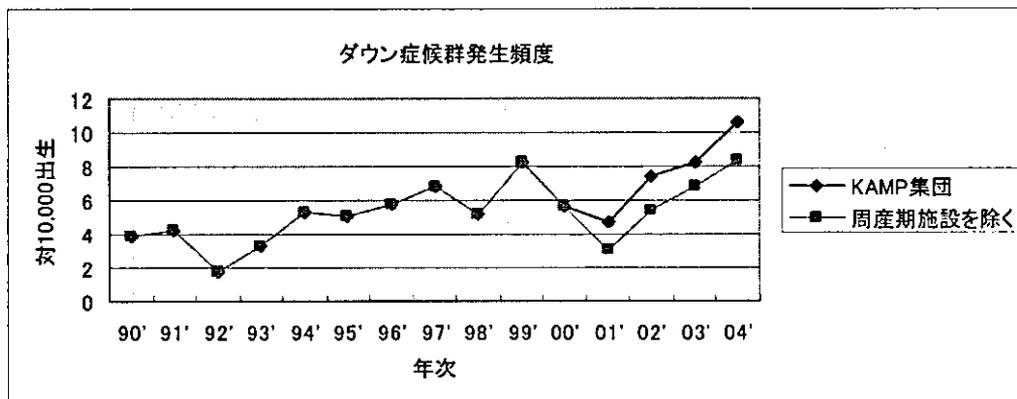


図 4

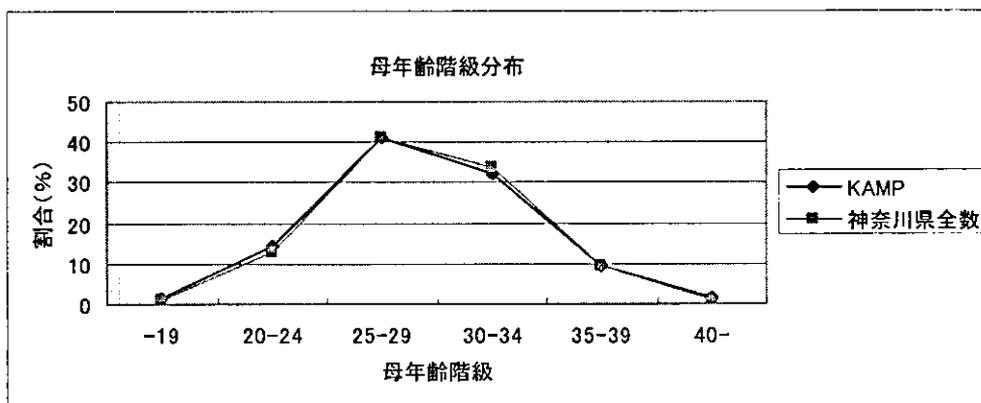


図 5

表2 日母協力施設以外の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		1			1(0.4)
水頭症				1	1(0.4)
口唇裂	2	3	2	3	10(4.2)
口蓋裂	4		2		6(2.5)
二分脊椎	1				1(0.4)
食道閉鎖			1		1(0.4)
臍帯ヘルニア					
鎖肛・直腸閉鎖	1	6	1	3	11(4.6)
尿道下裂	1	1	1	2	5(4.1)
四肢奇形	9	15	16	18	58(24.4)
ダウン症	3	2	7	5	17(7.1)

(KAMP・2004)

※対1万出生

総出産児数 23,785

出産母体総数 23,632

生産児 23,722

35歳未満 19,812

死産児 63

35歳以上 3,820

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 16 年の調査を進めると共に、平成 11-15 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、口唇口蓋裂の増加傾向が示唆され、また、平成 1-15 年の各 5 年間で比較した結果でも増加傾向であった。しかし、口唇裂は減少傾向であり、口唇口蓋裂と口唇裂の合計発生数には顕著な変化は認められなかった。

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 16 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 16 年度については推定発生率を求めるに留め、平成 15 年までの報告について、①平成 15 年の先天異常発生状況、②平成 11-15 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平成 1-15 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 月までの間に出産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16年度の出産数については調査中であるため、平成15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16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15年以降60機関未満になり、平成16年は57機関となった。さらに、それから3機関を除いた54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)医療機関である。さらに、調査に協力の得られた医療機関の割合は平成14年以降全体で80%未満、非日母でも平成15年は辛うじて80%であった。16年分については全体で68%であるが、調査が遅れている医療機関があるため、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15年度は全体で88%であり、比較的よく把握されていたが、報告異常児数および発生率は全体で53例、出産1万対58.8と、これまでになく低率であった(表1)。

2) 平成15年度および16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。ここ数年、高い発生率を示していたダウン症候群は、平成15年、16年共に2例と少なかった。15年度については尿道下裂が3例であったが、有意の上昇は認められていない。平