

成 15 年度はこれまで報告のあった規模の大きな医療機関報告の報告が無かったこともあり、これが先天異常発生減少の一つの要因となっている可能性もある。

表 3 に平成 12 年から 16 年までの 33 種のマーカー奇形発生数を全体、非日母の報告毎に分けて示した。平成 13 年以外是非日母の報告奇形児数は全体より 3-5 例少ないのみであり、日母で報告されている症例との重複は少ないと考えられる。また、両者の報告に差のある特定のマーカー奇形も認められない。どの年も口唇口蓋裂、多指は多い傾向であるが、平成 12 年は無脳症、13 年は直腸肛門奇形と尿道下裂、14 年以降は合趾が多い。

昭和 56 年から平成 15 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。この 23 年間に 1752 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 143 例で、その発生率は出産 1 万対 6.26 であり、続いてダウン症 112 例、発生率 4.9、多指症 109 例、発生率 4.77 の順であった。平成 15 年については、口唇口蓋裂、多指、合趾の発生率が出生 1 万対 5.0 以上と高かった。

3) 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の比較

次に 33 種のマーカー奇形について平成 11 年から 15 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。口唇口蓋裂はほぼ毎年、最も発生率が高く、その発生率は出生 1 万対 5.5-10.2 であった。ダウン症候群の発生率も平成 11-13 年では 8.0-9.1 と高かったが、平成 14、15 年は 3

例のみでその発生率は 3.3-3.8 であった（表 5）。また、直腸肛門奇形は平成 11 年と 13 年の発生率が 6.7 および 7.0 と高く、尿道下裂も平成 13 年と 15 年が高い。

平成 11 年から 15 年の 5 年間の累積発生数では口唇口蓋裂 36 例、ダウン症候群 30 例、次いで多指 21 例、合趾 20 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口唇口蓋裂、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。しかし、口唇裂、無脳症や上肢の減数は有意に O/E 比が低かった（表 6）。また、平成 15 年単年では O/E 比の有意な上昇を認めた奇形は認められなかった（表 6）。

4) 5 年毎の先天異常児発生率の推移

平成 1 年から 15 年の 15 年間を 5 年毎に分け、各 5 年間の 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、尿道下裂は平成 1 年以降増加傾向であったが、特に 11-15 年で上昇し、ダウン症候群は平成 5 年以降の 10 年間で、多い傾向であった。しかし、口唇口蓋裂は 11-15 年は増加傾向ではあったものの、口唇裂と合わせると、各期間での発生数は変化なかった。また、無脳症、口唇裂、上肢の減数異常は特に 11-15 年で減少傾向であった（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 16 年度は平成 15 年および平成 11-15 年の 5 年間を累積したマーカー奇形の発生率をベースラインと比較した。その結果、①平成 15 年は特に有意に発生率が上昇した奇形は認められず、②平成 11-15 年の 5 年間の累積発生率では口唇口蓋裂、ダウン症候群、尿道下裂の発生率が有意に高く、③平成 1 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、口唇口蓋裂尿道下裂が最近の 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が、最近はやや収まってきた可能性も考えられた。また、口唇口蓋裂については口唇裂の有意な発生率減少や口唇口蓋裂と口唇裂の症例数の合計は各 5 年間で変化なかったことから、診断技術の変化による、見かけ上の発生率の増加である可能性も考えられた。しかし、尿道下裂については近年さらに増加しており、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	58	45	77.6	88.3	53	58.8
平成15年	非日母	55	44	80	86.4	48	54.4
平成16年	全	57	39	68.4	-	41	-
平成16年	非日母	54	38	70.4	-	36	-

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リアリングハウス方式によるべ-スラインとの比較

平成15年 日母非登録報告機関推定出産数 8822 (男子4587)

	べ-スライン /10000	期待発生数	観察数	発生数 /10000	O/E
無脳症	4.0	3.5	1	1.1	0.3
二分脊椎	1.8	1.6	0	0.0	0.0
水頭症	2.5	2.2	0	0.0	0.0
口蓋裂	4.3	3.8	2	2.2	0.5
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	8.7	5	5.5	0.6
食道閉鎖	0.7	0.6	0	0.0	0.0
直腸肛門閉鎖	3.3	2.9	1	1.1	0.3
尿道下裂	1.9	0.9	3	6.4	3.3
四肢減数変形	4.2	3.8	1	1.1	0.3
臍帯ヘルニア	1.7	1.5	1	1.1	0.7
ダウン症候群 総数	3.0	2.6	2	2.2	0.8

尿道下裂は男子中の頻度

平成16年 日母非登録報告機関推定出産数 8800 (男子4600)

	べ-スライン /10000	期待発生数	観察数	発生数 /10000	O/E
無脳症	4.0	3.5	0	0.0	0.0
二分脊椎	1.8	1.5	2	2.3	1.3
水頭症	2.5	2.2	1	1.1	0.5
口蓋裂	4.3	3.8	1	1.1	0.3
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	8.5	4	4.5	0.5
食道閉鎖	0.7	0.6	0	0.0	0.0
直腸肛門閉鎖	3.3	2.9	1	1.1	0.3
尿道下裂	1.9	0.9	0	0.0	0.0
四肢減数変形	4.2	3.4	1	1.1	0.3
臍帯ヘルニア	1.7	1.5	0	0.0	0.0
ダウン症候群 総数	3.0	2.6	2	2.3	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		13年		14年		15年		16年	
	全	非日母	全	非日母	全	非日母	全	非日母	全	非日母
報告機関出産数	8794	8497	10005	8879	7963	7695	9018	8822	—	—
奇形児数(全)	56	53	92	84	71	68	53	48	41	36
マーカー奇形名										
1. 無脳症	5	5	0	0	0	0	1	1	0	0
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	0	0	1	1	1	1	0	0	0	0
3. 水頭症	0	0	3	1	3	2	0	0	1	1
4. 小頭症	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
5. 単前脳胞症	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0
6. 小(無)眼球症	0	0	2	2	1	1	0	0	0	0
7. 小耳症	1	1	2	2	1	1	2	2	1	1
8. 外耳道閉鎖	1	1	2	2	1	1	0	0	2	2
9. 口唇裂	2	2	2	2	4	4	0	0	2	2
10. 口唇口蓋裂	5	5	9	9	6	6	5	5	2	2
11. 口蓋裂	1	1	2	1	3	3	2	2	1	1
12. その他の顔面裂	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	0	0	2	2	1	1	0	0	2	2
14. 食道閉鎖	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
15. 臍帯ヘルニア	1	1	2	0	1	1	2	1	0	0
16. 腹壁破裂	0	0	1	1	0	0	1	1	1	0
17. 直腸肛門奇形	0	0	7	6	1	1	3	2	1	1
18. 尿道下裂	1	1	6	6	1	1	3	3	0	0
19. 膀胱外反	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20. 性別不分明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21. 多指	1	1	5	4	6	6	5	4	2	1
22. 合指	2	2	2	2	0	0	0	0	1	1
23. 裂手	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0
24. 上肢の減数異常	0	0	1	1	0	0	1	1	1	1
25. 上肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26. 多趾	2	2	2	2	3	3	4	4	4	4
27. 合趾	6	5	3	3	5	5	5	5	5	5
28. 裂足	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29. 下肢の減数異常	0	0	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	0	0
31. ダウン症候群	8	8	8	8	3	2	3	2	2	2
32. 軟骨無形成症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33. 結合双生児	0	0	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15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15年		平成15年	
	数	頻度	発生数	頻度
石川県居住者出産総数	287905		10906	
石川県内出産数	267689		9922	
報告機関出産数	228392		9018	
生産児数	220396		8783	
死産児数	8231		235	
奇形児数	1752		53	
マーカー奇形名				
1. 無脳症	69	3.02	1	1.11
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	25	1.09	0	0.00
3. 水頭症	52	2.28	0	0.00
4. 小頭症	12	0.53	0	0.00
5. 単前脳胞症	5	0.22	0	0.00
6. 小(無)眼球症	11	0.48	0	0.00
7. 小耳症	22	0.96	2	2.22
8. 外耳道閉鎖	17	0.74	0	0.00
9. 口唇裂	84	3.68	0	0.00
10. 口唇口蓋裂	143	6.26	5	5.54
11. 口蓋裂	86	3.77	2	2.22
12. その他の顔面裂	2	0.09	0	0.00
13. 脊髄膜瘤・二分脊椎	36	1.58	0	0.00
14. 食道閉鎖	18	0.79	0	0.00
15. 臍帯ヘルニア	37	1.62	2	2.22
16. 腹壁破裂	26	1.14	1	1.11
17. 直腸肛門奇形	70	3.06	3	3.33
18. 尿道下裂	37	3.12	3	6.40
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	109	4.77	5	5.54
22. 合指	35	1.53	0	0.00
23. 裂手	5	0.22	1	1.11
24. 上肢の減数異常	49	2.15	1	1.11
25. 上肢の絞扼輪症候群	9	0.39	0	0.00
26. 多趾	78	3.42	4	4.44
27. 合趾	79	3.46	5	5.54
28. 裂足	2	0.09	0	0.00
29. 下肢の減数異常	24	1.05	0	0.00
30. 下肢の絞扼輪症候群	8	0.35	0	0.00
31. ダウン症候群	112	4.9	3	3.33
32. 軟骨無形成症	10	0.44	0	0.00
33. 結合双生児	5	0.22	0	0.00

尿道下裂は男子出産1万対の頻度

表5 平成11-15年の年次別発生数および頻度(出産1万対)

	ベースライン	平成11年		平成12年		平成13年		平成14年		平成15年	
		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	11591		11780		11632		11191		10906	
石川県内出産数	128125	10711		11640		10738		10141		9922	
報告機関出産数	109132	8857		8794		10005		7963		9018	
生産児数	104333	8652		8564		9769		7758		8783	
死産児数	4799	205		230		236		205		235	
奇形児数	747	62		56		92		71		53	
発生頻度(出産1万対)	68.4	69.4		63.7		92.0		89.2		58.8	
マーカー奇形名											
1. 無脳症	4.0	0	0	5	5.69	0	0.00	0	0.00	1	1.11
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	0	0	0	0	1	1.00	1	1.26	0	0
3. 水頭症	2.5	1	1.12	0	0	3	3.00	3	3.77	0	0
4. 小頭症	0.4	0	0	0	0	1	1.00	0	0.00	0	0
5. 単前脳胞症	0.1	0	0	2	2.27	1	1.00	0	0.00	0	0
6. 小(無)眼球症	0.3	1	1.12	0	0	2	2.00	1	1.26	0	0
7. 小耳症	0.7	1	1.12	1	1.14	2	2.00	1	1.26	2	2.22
8. 外耳道閉鎖	0.7	0	0	1	1.14	2	2.00	1	1.26	0	0
9. 口唇裂	4.3	1	1.12	2	2.27	2	2.00	4	5.02	0	0
10. 口唇口蓋裂	5.4	7	7.84	9	10.23	9	9.00	6	7.53	5	5.54
11. 口蓋裂	4.5	0	0	2	2.27	2	2.00	3	3.77	2	2.22
12. その他の顔面裂	-	0	0	0	0	0	0.00	1	1.26	0	0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	1	1.12	0	0	2	2.00	1	1.26	0	0
14. 食道閉鎖	0.7	0	0	0	0	0	0.00	1	1.26	0	0
15. 臍帯ヘルニア	1.7	2	2.24	3	3.41	2	2.00	1	1.26	2	2.22
16. 腹壁破裂	1.2	0	0	1	1.14	1	1.00	0	0.00	1	1.11
17. 直腸肛門奇形	3.3	6	6.72	1	1.14	7	7.00	1	1.26	3	3.33
18. 尿道下裂	1.9	0	0	2	2.27	6	11.53	1	1.26	3	6.4
19. 膀胱外反	-	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
20. 性別不分明	0.4	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
21. 多指	4.7	4	4.48	1	1.14	5	5.00	6	7.53	5	5.54
22. 合指	1.6	1	1.12	2	2.27	2	2.00	0	0.00	0	0
23. 裂手	-	0	0	1	1.14	1	1.00	0	0.00	1	1.11
24. 上肢の減数異常	2.5	2	2.24	1	1.14	1	1.00	0	0.00	1	1.11
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
26. 多趾	3.2	3	3.36	3	3.41	2	2.00	3	3.77	4	4.44
27. 合趾	3.2	3	3.36	4	4.55	3	3.00	5	6.28	5	5.54
28. 裂足	0.2	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
29. 下肢の減数異常	1.7	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	1	1.12	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
31. ダウン症候群	3.0	8	8.95	8	9.1	8	8.00	3	3.77	3	3.33
32. 軟骨無形成症	0.6	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0
33. 結合双生児	0.4	0	0	0	0	0	0.00	0	0.00	0	0

尿道下裂は男子出産1万対の頻度

表6 平成10-15年および平成15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	ベースライン	平成11-15年				平成15年			
		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	6	17.85	0.34	-*	1	3.61	0.28	
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	2	6.25	0.32		0	1.26	0.00	
3. 水頭症	2.5	7	11.16	0.63		0	2.25	0.00	
4. 小頭症	0.4	1	1.79	0.56		0	0.36	0.00	
5. 単前脳胞症	0.1	3	0.45	6.67		0	0.09	0.00	
6. 小(無)眼球症	0.3	4	1.34	2.99		0	0.27	0.00	
7. 小耳症	0.7	7	3.12	2.24		2	0.63	3.17	
8. 外耳道閉鎖	0.7	4	3.12	1.28		0	0.63	0.00	
9. 口唇裂	4.3	9	19.19	0.47	-*	0	3.88	0.00	
10. 口唇口蓋裂	5.4	36	24.1	1.49	*	5	4.87	1.03	
11. 口蓋裂	4.5	9	20.09	0.45		2	4.06	0.49	
12. その他の顔面裂		1	0	-		0	0.00		
13. 脊髄膜瘤・二分脊椎	1.8	4	8.03	0.50		0	1.62	0.00	
14. 食道閉鎖	0.7	1	3.12	0.32		0	0.63	0.00	
15. 臍帯ヘルニア	1.7	10	7.59	1.32		2	1.53	1.31	
16. 腹壁破裂	1.2	3	5.36	0.56		1	1.08	0.93	
17. 直腸肛門奇形	3.3	18	14.73	1.22		3	2.98	1.01	
18. 尿道下裂	1.9	12	4.41	2.72	*	3	0.89	3.37	
19. 膀胱外反		0		-		0	0.00		
20. 性別不分明	0.4	0	1.79	0		0	0.36	0.00	
21. 多指	4.7	21	20.98	1.00		5	4.24	1.18	
22. 合指	1.6	5	7.14	0.70		0	1.44	0.00	
23. 裂手		3	0	-		1	0.00		
24. 上肢の減数異常	2.5	5	11.16	0.45	-*	1	2.25	0.44	
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	0	3.57	0.00		0	0.72	0.00	
26. 多趾	3.2	15	14.28	1.05		4	2.89	1.38	
27. 合趾	3.2	20	14.28	1.40		5	2.89	1.73	
28. 裂足	0.2	0	0.89	0.00		0	0.18	0.00	
29. 下肢の減数異常	1.7	0	7.59	0.00		0	1.53	0.00	
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	1	1.34	0.75		0	0.27	0.00	
31. ダウン症候群	3.0	30	13.39	2.24	*	3	2.71	1.11	
32. 軟骨無形成症	0.6	0	2.68	0.00		0	0.54	0.00	
33. 結合双生児	0.4	0	1.79	0.00		0	0.36	0.00	

尿道下裂は男子出産に対する期待値

表7 平成1-15年の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	平成1-5年		平成6-10年		平成11-15年		平成1-15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	59069		59074		57100		175243	
石川県内出産数	128125	55106		54609		53152		162867	
報告機関出産数	109132	50205		44640		44637		139482	
生産児数	104333	48313		43379		43526		135218	
死産児数	4799	1892		1261		1111		4264	

奇形児数	747	375		421		334		1130	
発生頻度(出産1万対)	68.4	74.69		94.31		74.83		81.01	

マーカ-奇形名									
1. 無脳症	4	11	2.19	11	2.46	6	1.34	28	2.01
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	1	0.20	6	1.34	2	0.45	9	0.65
3. 水頭症	2.5	12	2.39	8	1.79	7	1.57	27	1.94
4. 小頭症	0.4	3	0.60	4	0.90	1	0.22	8	0.57
5. 単前脳胞症	0.1	0	0.00	1	0.22	3	0.67	4	0.29
6. 小(無)眼球症	0.3	1	0.20	3	0.67	4	0.90	8	0.57
7. 小耳症	0.7	3	0.60	4	0.90	7	1.57	14	1.00
8. 外耳道閉鎖	0.7	2	0.40	3	0.67	4	0.90	9	0.65
9. 口唇裂	4.3	12	2.39	20	4.48	9	2.02	41	2.94
10. 口唇口蓋裂	5.4	35	6.97	27	6.05	36	8.07	98	7.03
11. 口蓋裂	4.5	27	5.38	19	4.26	9	2.02	55	3.94
12. その他の顔面裂		0	0.00	1	0.22	1	0.22	2	0.14
13. 脊髄膜瘤・二分脊椎	1.8	8	1.59	7	1.57	4	0.90	19	1.36
14. 食道閉鎖	0.7	4	0.80	6	1.34	1	0.22	11	0.79
15. 臍帯ヘルニア	1.7	6	1.20	4	0.90	10	2.24	20	1.43
16. 腹壁破裂	1.2	7	1.39	6	1.34	3	0.67	16	1.15
17. 直腸肛門奇形	3.3	13	2.59	13	2.91	18	4.03	44	3.15
18. 尿道下裂	1.9	11	4.21	7	3.02	12	5.17	30	4.14
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	1	0.20	0	0.00	0	0.00	1	0.07
21. 多指	4.7	14	2.79	30	6.72	21	4.70	65	4.66
22. 合指	1.6	12	2.39	6	1.34	5	1.12	23	1.65
23. 裂手		1	0.20	1	0.22	3	0.67	5	0.36
24. 上肢の減数異常	2.5	11	2.19	6	1.34	5	1.12	22	1.58
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	2	0.40	0	0.00	0	0.00	2	0.14
26. 多趾	3.2	11	2.19	19	4.26	15	3.36	45	3.23
27. 合趾	3.2	19	3.78	14	3.14	20	4.48	53	3.80
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	6	1.20	1	0.22	0	0.00	7	0.50
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	2	0.40	2	0.45	1	0.22	5	0.36
31. ダウン症候群	3	23	4.58	33	7.39	30	6.72	86	6.17
32. 軟骨無形成症	0.6	3	0.60	1	0.22	0	0.00	4	0.29
33. 結合双生児	0.4	1	0.20	0	0.00	0	0.00	1	0.07

尿道下裂は男子出産1万対の頻度

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
(分担研究：先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究)

主任研究者 平原史樹
分担研究者 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
愛知学院大学歯学部口腔外科学第二講座
協同研究者 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
(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：2003 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。先天異常児の発生頻度は、出産児 1 万人に対し 77.98 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) 12.27 人、以下ダウン症候群 7.13 人、口蓋裂 3.76 人、鎖肛 2.57 人、食道閉鎖 2.38 人、水頭症 2.38 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 53,696 名中に 90 名(0.168%)認められ、口唇・口蓋裂出生頻度は 596.6 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。

当センターを受診した Primary case のデータを基に疫学解析を行う場合、専門医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。当センターが継続してきた口唇・口蓋裂出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、421 施設のうち調査用紙を返送頂いた 210 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、2003 年の結果を従来のも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。

なお、出産児（出生児ならびに死産児）を対象とした先天異常全般に関しては発生率の表現を、出生児のみを対象とした口唇・口蓋裂に関しては出生率の表現を用いた。

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 77.98 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）12.27 人、以下ダウン症候群 7.13 人、口蓋裂 3.76 人、鎖肛 2.57 人、食道閉鎖 2.38 人、水頭症 2.38 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 53,696 名であり、これは同時期の愛知・岐阜・三重県の全出生数 105,889 名の 50.7%である（表 2）。口唇・口蓋裂患者の出生頻度は、愛知県 0.175%（1：570.9）岐阜県 0.158%（1：631.6）、三重県 0.151%（1：660.3）であった。3 県の合計では 0.168%（1：596.6）であった（表 3、図 1）。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 122.9～123.2 名、岐阜県は 30.3～30.4、三重県は 24.9～25.0 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 1881.2～1885.2 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 17 名、口唇口蓋裂 31 名、口蓋裂 10 名、岐阜県では口唇裂 2 名、口唇口蓋裂 7 名、口蓋裂 10 名、三重県では口唇裂 4 名、口唇口蓋裂 6 名、口蓋裂 3 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 1812 名について裂型別の比率をみたところ、男性では、口唇裂 34.7%（346 名）、口唇口蓋裂 50.1%（499 名）、口蓋裂 15.2%（151 名）、女性では、口唇裂 28.7%（234 名）、口唇口蓋裂 44.1%（360 名）、口蓋裂 27.2%（222 名）で、全体では口唇裂 32.0%（580 名）、口唇口蓋裂 47.4%（859 名）、口蓋裂 20.6%（373 名）であった（表 6）。

3 県のデータを合わせて、合併症発現比率が最も多いのは、口蓋裂の男性であり（表 7）、出生時の平均体重は、口唇裂 2974.0g、口唇口蓋裂 2918.2g、口蓋裂 2993.9g であった（表 8）。

また、出生月の明らかな 1,669 名についてその出生月を集計したところ、1 月 7.7%、2 月 7.0%、3 月 8.6%、4 月 8.6%、5 月 7.5%、6 月 7.7%、7 月 8.5%、8 月 9.3%、9 月 7.7%、10 月 10.0%、11 月 7.5%、12 月 9.9%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 10 月が有意に高い値を示した（表 9、図 2）。

また在胎期間、分娩方法についても集計した（表 10、11）。

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 1982～2003 年の総調査対象数は 1,225,622 名で本症患者は 1,783 名であったので、本症出生率は 0.145%であった。

2003年の本症出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。調査開始直後については、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、1983年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。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。

調査を通じ、最近は出生前診断において口唇口蓋裂についてのインフォームド・コンセントをされるということが多くなったと伺ったので、平成16年度日本郵政公社お年玉付郵便葉書による寄附金にてビデオ「生まれ来るわが子とともに - 口唇口蓋裂と出生前診断-」を作製した。これからも、少しでも口唇口蓋裂をはじめとする先天異

常児や哺乳障害の母子のための努力をさせて頂きたい。

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、沢田昌美、鈴木佐智子、朝岡及子、山田恭子、小田井奈代秘書に深謝致します。

表1 先天異常発生状況 (2003年)

	日本産婦人科医会調査協力施設		それ以外の施設		合計	
	数	頻度	数	頻度	数	頻度
総出産児						
調査対象者	4,396		46,130		50,526	
無脳症	0	0.00	4	0.87	4	0.79
脊椎披裂	5	11.37	6	1.30	11	2.18
水頭症	9	20.47	3	0.65	12	2.38
口蓋裂	1	2.27	18	3.90	19	3.76
口唇裂(口唇口蓋裂も含む)	9	20.47	53	11.49	62	12.27
その他顔面裂	0	0.00	2	0.43	2	0.40
食道閉鎖	7	15.92	5	1.08	12	2.38
鎖肛	4	9.10	9	1.95	13	2.57
尿道下裂	1	2.27	8	1.73	9	1.78
四肢奇形(欠損奇形のみ)	0	0.00	7	1.52	7	1.39
臍帯ヘルニア	2	4.55	3	0.65	5	0.99
ダウン症候群全症例数	5	11.37	31	6.72	36	7.13
母親35才未満	3	6.82	20	4.34	23	4.55
母親35才以上	2	4.55	10	2.17	12	2.38
年令不明	0	0.00	1	0.22	1	0.20
その他	82	186.53	150	32.52	232	45.92
先天異常児出産頻度	111	252.50	283	61.35	394	77.98

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、愛知、岐阜、三重3県の出生数と妊娠満22週以後の死産を合計。
- ・調査対象者は総生産児数、総死産児数ともに明らかな施設の症例。

表2 調査対象者

	愛知県			岐阜県			三重県			3県合計		
	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 (%)	調査対象者	総出生児数	調査率 (%)
1982年	40,304	82,001	49.2							40,304	82,001	49.2
1983年	39,696	83,925	47.3							39,696	83,925	47.3
1984年	41,529	83,304	49.9							41,529	83,304	49.9
1985年	43,821	80,886	54.3							43,821	80,886	54.3
1986年	42,375	77,425	54.7	11,336	22,597	50.2				53,711	100,022	53.7
1987年	42,107	77,734	54.2	9,331	22,367	41.7				51,438	100,101	51.4
1988年	33,545	75,286	44.6	8,182	21,791	37.5	8,249	18,931	43.6	49,976	116,008	43.1
1989年	40,091	71,651	56.0	8,989	20,614	43.6	7,704	18,183	42.4	56,784	110,448	51.4
1990年	34,034	70,942	48.0	14,280	20,295	70.4	12,058	17,918	67.3	60,372	109,155	55.3
1991年	39,078	70,968	55.1	14,716	20,033	73.5	12,434	17,519	71.0	66,228	108,520	61.0
1992年	44,094	71,688	61.5	11,416	20,347	56.1	9,697	17,686	54.8	65,207	109,721	59.4
1993年	41,569	70,807	58.7	14,477	20,017	72.3	11,622	17,368	66.9	67,668	108,192	62.5
1994年	41,462	74,180	55.9	12,047	20,623	58.4	10,938	18,144	60.3	64,447	112,947	57.1
1995年	38,577	71,899	53.7	14,987	20,187	74.2	9,289	17,500	53.1	62,853	109,586	57.4
1996年	37,100	73,377	50.6	14,337	20,546	69.8	10,475	17,780	58.9	61,912	111,703	55.4
1997年	39,912	72,992	54.7	13,966	19,930	70.1	9,201	17,660	52.1	63,079	110,582	57.0
1998年	33,351	75,206	44.3	13,222	20,447	64.7	11,107	17,829	62.3	57,680	113,482	50.8
1999年	33,271	73,738	45.1	11,116	20,151	55.2	10,220	17,375	58.8	54,607	111,264	49.1
2000年	38,707	74,736	51.8	10,171	20,276	50.2	11,386	17,726	64.2	60,264	112,738	53.5
2001年	37,632	73,057	51.5	13,376	19,603	68.2	10,851	17,094	63.5	61,859	109,754	56.4
2002年	29,449	71,823	41.0	9,937	19,617	50.7	9,105	17,190	53.0	48,491	108,630	44.6
2003年	33,112	70,236	47.1	12,000	19,156	62.6	8,584	16,497	52.0	53,696	105,889	50.7
合計	844,816	1,647,661	51.3	217,886	368,597	59.1	162,920	282,400	57.7	1,225,622	2,298,658	53.3

表3 本症患者出生頻度

	愛知県				岐阜県				三重県				3県合計			
	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	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									83	40,304	0.206	1: 485.6
1983年	65	39,696	0.164	1: 610.7									65	39,696	0.164	1: 610.7
1984年	52	41,529	0.125	1: 798.6									52	41,529	0.125	1: 798.6
1985年	64	43,821	0.146	1: 684.7									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					81	53,711	0.151	1: 663.1
1987年	61	42,107	0.145	1: 690.3	14	9,331	0.150	1: 666.5					75	51,438	0.146	1: 685.8
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	71	49,976	0.142	1: 703.9
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	83	56,784	0.146	1: 684.1
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	79	60,372	0.131	1: 764.2
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	86	66,228	0.130	1: 770.1
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	90	65,207	0.138	1: 724.5
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	96	67,668	0.142	1: 704.9
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	75	64,447	0.116	1: 859.3
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	94	62,853	0.150	1: 668.6
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	100	61,912	0.162	1: 619.1
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	101	63,079	0.160	1: 624.5
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	78	57,680	0.135	1: 739.5
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	69	54,607	0.126	1: 791.4
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	73	60,264	0.121	1: 825.5
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	110	61,859	0.178	1: 562.4
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	68	48,491	0.140	1: 713.1
2003年	58	33,112	0.175	1: 570.9	19	12,000	0.158	1: 631.6	13	8,584	0.151	1: 660.3	90	53,696	0.168	1: 596.6
合計	1,247	844,816	0.148	1: 677.5	315	217,886	0.145	1: 691.7	221	162,920	0.136	1: 737.2	1,783	1,225,622	0.145	1: 687.4

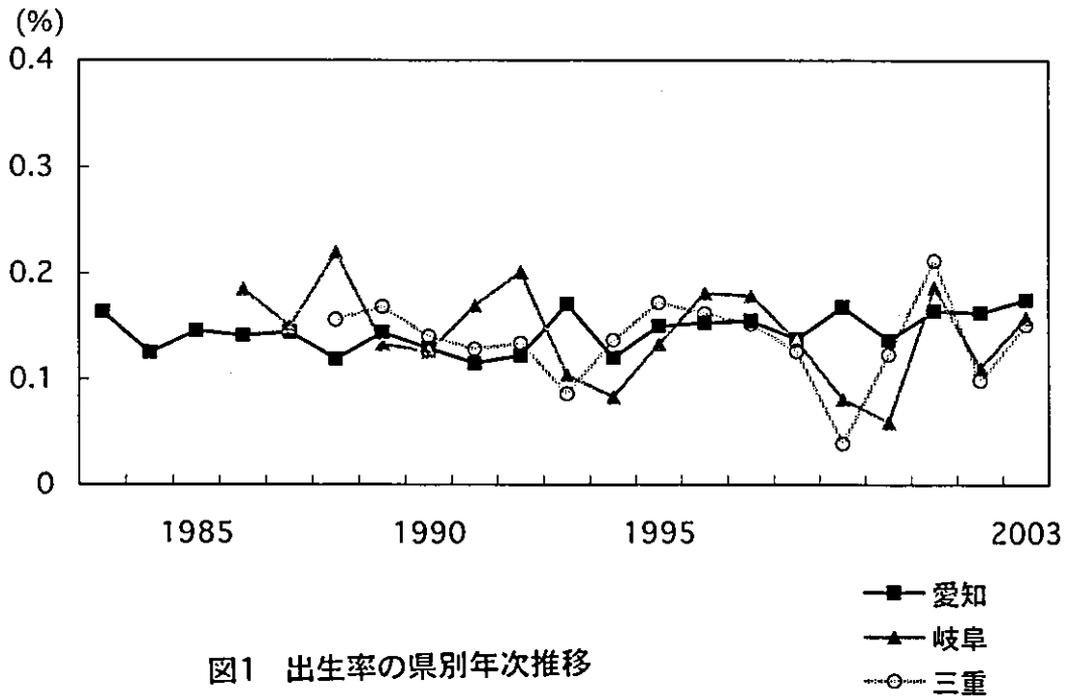


図1 出生率の県別年次推移

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
2003年	122.9 ~ 123.2	30.3 ~ 30.4	24.9 ~ 25.0	1881.2 ~ 1885.2 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	17	31	10	58
岐阜	2	7	10	19
三重	4	6	3	13
合計	23	44	23	90

表6 裂型分類

単位：名				
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	計
男	346	499	151	996
	34.7%	50.1%	15.2%	100.0%
女	234	360	222	816
	28.7%	44.1%	27.2%	100.0%
合計	580	859	373	1812
	32.0%	47.4%	20.6%	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	39/302	61/420	30/129	130/851
	12.9%	14.5%	23.3%	15.3%
女	21/211	60/307	42/196	123/714
	10.0%	19.5%	21.4%	17.2%
計	60/513	121/727	72/325	253/1565
	11.7%	16.6%	22.2%	16.2%

1983～2003年 愛知・岐阜・三重3県の裂型性別の明らかな1668名中、合併症不明103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	2990.7 (±30.2)	2974.1 (±28.1)	3030.8 (±43.0)	2988.6 (±18.7)
女	2949.6 (±34.4)	2858.1 (±32.7)	2969.6 (±31.4)	2915.3 (±19.5)
合計	2974.0 (±22.8)	2918.2 (±22.1)	2993.9 (±25.5)	2955.3 (±13.5)

対象患児：1984～2003年 愛知、岐阜、三重3県の裂型、体重、性別の明らかな1587名

表9 月別出生数

出生月	※1		※2
	出生数	出生率	全国平均
1月	129	7.7%	8.1%
2月	117	7.0%	7.6%
3月	144	8.6%	8.1%
4月	143	8.6%	8.0%
5月	126	7.5%	8.4%
6月	128	7.7%	8.0%
7月	142	8.5%	8.6%
8月	155	9.3%	8.6%
9月	128	7.7%	8.5%
10月	167	10.0%	8.4%
11月	125	7.5%	7.9%
12月	165	9.9%	8.5%
合計	1,669	100.0%	98.7%

※1 1982年～2003年 愛知、岐阜、三重3県の出生月の明らかな1669名の出生率
 ※2 人口動態統計より、過去5年間の全国平均

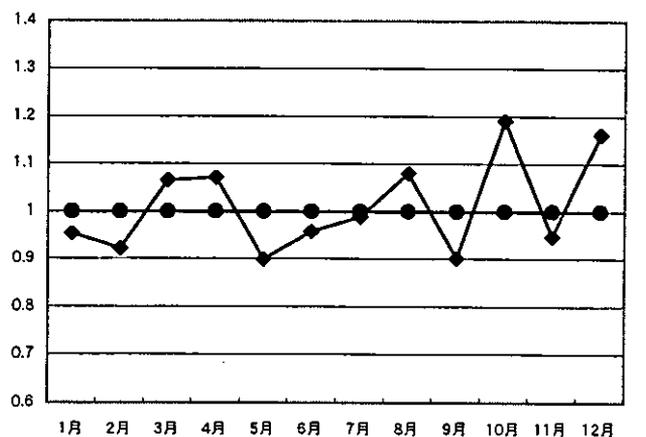


図2 出生率の月別変移

●— 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 0.5%	0 0.0%
28～31	2 0.9%	5 1.4%	0 0.0%
32～36	11 5.2%	39 10.6%	13 8.4%
37～41	197 92.5%	318 86.4%	137 88.4%
42～	2 0.9%	4 1.1%	5 3.2%
合計	213 100.0%	368 100.0%	155 100.0%

1995～2003年 愛知・岐阜・三重3県の裂型の
明らかな752名中、在胎期間不明16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	173 80.8%	295 78.7%	117 75.0%
吸引分娩, 帝王切開など	41 19.2%	80 21.3%	39 25.0%
合計	214 100.0%	375 100.0%	156 100.0%

1995～2003年 愛知・岐阜・三重3県の裂型の
明らかな752名中、分娩方法不明7名を除く

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
鈴木 聡、鈴木 寧、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、大林修文、小木信美、夏目長門、下郷和雄	口唇・口蓋裂患者に関する疫学的研究 第45報 東海地区における2002年の本症患者出生調査	日本口蓋裂学会雑誌	29(2)	135	2004

平成16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

先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究

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 B6、B12 の影響—

研究協力者： 平岡真実 女子栄養大学医化学研究室 助手
共同研究者： 安田和人（女子栄養大学大学院）
香川靖雄、加藤久美子、齋藤陽子（女子栄養大学 医化学）

要約：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7種類（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、メチオニン合成還元酵素；MTRR A66G、シスタチオニンβ合成酵素；CBS 844ins68、グルタメートカルボキシペプチダーゼ II；GCP II C1561T、還元葉酸輸送体 RFC-1 G80A）の影響を検討した。対象は、女子大生（21-29歳）250名とし、3日間食事記録よりビタミン摂取量を調べたところ、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%）であった。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。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。多型頻度は、CBS IDは0.4%（ $n=1$ ）しかおらず、GCP IIはすべてCC型だった。多型の影響がみられたのはMTHFR C677Tで、TT型では低葉酸値、高tHcy値を示し、tHcy値 $10\mu\text{mol}/\text{L}$ 以上ではTTの頻度が有意に高かった。更に葉酸、B12、B6摂取量がすべて充足でもTT型では血清tHcy値は高値を示した。また、MS AA型、AG型では、B6、B12の摂取量不足者で血清tHcy値は高値を示した。したがって血清tHcyを良好に保つには、葉酸とともにB12、B6も十分に摂取する必要があると考えられる。

研究目的： 葉酸摂取不足は血中葉酸濃度の低下、血中ホモシステイン濃度の上昇を招き、神経管閉鎖障害（NTDs）の発症リスクとされている¹⁾。ホモシステインが代謝される過程では、葉酸だけでなくビタミンB12およびB6も補酵素として必要である。したがって、血中tHcy値は葉酸、B12、B6の摂取量の影響を受ける²⁾。また、葉酸代謝関連酵素や葉酸吸収に関わる酵素、輸送体をコードし

ている遺伝子の変異が、葉酸やホモシステイン値に影響を及ぼす³⁻⁷⁾。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 値は高値を示したが、葉酸 200 μ g 負荷により多型間の差は解消されることを報告した⁸⁾。しかし、日本人におけるホモシステイン代謝に関するビタミン栄養状態と遺伝子多型の関係を統一的に検討した例はほとんどない。そこで、葉酸とともに B12、B6 の摂取量、血清濃度と血中 tHcy 値に及ぼす 7 種類の遺伝子多型の影響を検討した。

研究方法：

21~29 歳の健康な女子大学生 250 名について、3 日間連続の秤量記録法による食事調査を行った。調査終了翌朝に空腹時採血を行い、得られた血清の葉酸および B12 をそれぞれケミルミ ACS-葉酸 II、ケミルミ ACS-VB12(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、B6 をポストカラム HPLC⁹⁾で、tHcy を HPLC¹⁰⁾で測定した。また、全血から DNA を抽出し、MTHFR C677T¹¹⁾、A1298C¹²⁾、MS A2756G⁵⁾、MTRR A66G⁴⁾、CBS 844ins68¹³⁾、GCP II C1561T¹⁴⁾、RFC-1 G80A⁷⁾遺伝子多型を調べた。

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受けて行った。

血清中の各測定値と葉酸摂取量は対数変換により正規分布となったため、統計処理は対数変換後の値を用いた。各測定値の遺伝子型間における比較は ANOVA および Mann-Whitney U-test にて行った。

研究結果：

葉酸、B6、B12 摂取量の分布を Fig.1 に示した。平均摂取量と所要量充足者 (%) は葉酸:331 \pm 136 μ g/日 (89.2%)、B6:1.1 \pm 0.3mg/日 (39.2%) B12:4.8 \pm 3.5 μ g/日 (78.0%) であった。

血清葉酸、B12、B6 濃度はそれぞれ 18.1 \pm 7.5nmol/L、450 \pm 154pmol/L、74.5 \pm 65.8nmol/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。血清 tHcy 濃度は 9.1 \pm 2.7 μ mol/L で、10 μ mol/L を超えている者は 26.4% ($n=66$)、更に 15 μ mol/L 以上の者も 2.4%みられた。ビタミン摂取量との相関は葉酸において有意であり ($r=0.137$, $p<0.05$)、tHcy 濃度が 10 μ mol/L 未満群の葉酸摂取量 345 \pm 145 μ g/日に対して、10 μ mol/L 以上群では 299 \pm 99 μ g/日と有意差 ($p<0.01$) がみられた。10 μ mol/L 以上群のうち 51 名は葉酸所要量を充足しており、葉酸だけでなく、B6、B12、すべての所要量充足者は 20 名いた。血清葉酸 ($r=0.128$, $p<0.05$) および B12 ($r=0.224$, $p<0.0005$) は tHcy 濃度と有意な負の相関を示し、いずれも tHcy 濃度が 10 μ mol/L 未満群と 10 μ mol/L 以上群において有意差を示した。

今回対象とした 7 種類の多型頻度を

Table 1 に示した。MTHFR C677T と MTRR A66G、RFC-1 G80A はヘテロ接合体 (heterozygosity) の頻度が高く、MTHFR A1298C と MS A2756G は変異型ホモ接合体の頻度が低く、GCP II C1561T はすべて野生型ホモの CC であった。CBS ID は 0.4% (n=1) しかみられなかった。

多型別の血清 tHcy および葉酸、B12、B6 濃度を Table 1 に示した。MTHFR C677T 多型間において血清 tHcy と葉酸値に有意差がみられ、TT 型において tHcy は高値を示し、葉酸は低値を示した。また葉酸摂取量充足者、葉酸および B12 摂取量充足者、更に葉酸かつ B12 かつ B6 摂取量充足者いずれの群においても同様に TT 型で tHcy は高値を示した。MS A2756G 遺伝子多型では、B6 所要量不足者において AA 型、AG 型は GG 型に対して血清 tHcy 濃度が有意に高く (AA 型 ; $p < 0.05$ 、AG 型 ; $p < 0.01$)、B12 所要量不足者においても同様に AA 型、AG 型は有意に高い値を示した (AA 型 ; $p < 0.05$ 、AG 型 ; $p < 0.01$)。血清 B6、血清 B12 はいずれの多型間でも差は見られなかった。

MTHFR C677T 多型頻度は血清 tHcy 10 μ mol/L 未満群と 10 μ mol/L 以上群とで差がみられ ($p < 0.01$)、tHcy 10 μ mol/L 未満では CC/CT/TT=34.8/53.8/11.4(%)、10 μ mol/L 以上では CC/CT/TT=27.3/45.4/27.3(%) と TT 型の頻度が大きく異なった。TT 型における葉酸摂取量は tHcy 10 μ mol/L 未満群 313 \pm 93 μ g/日 (n=21) に対して、tHcy 10 μ mol/L 以上群で 343 \pm 97 μ g/日 (n=18) と有意差はな

いもののやや多かった。

考察：

葉酸は 1 炭素単位を活性化し、それらのキャリアーとしてプリン、チミジル酸、アミノ酸、タンパク質などの生合成に関与しており、DNA 合成や細胞分裂にとって極めて重要なビタミンである。葉酸欠乏により引き起こされる高ホモシステイン血症は神経管閉鎖障害の一因といわれているが、ホモシステイン代謝には葉酸だけでなく、ビタミン B12 や B6 も関与しており、代謝過程を正常にするためにはこれらのビタミンも十分量必要である。

我が国の葉酸、B12、B6 摂取量を検討した論文は、2000 年に第 5 訂日本食品標準成分表が発表される前にはほとんどなかった。著者は米国の成分表を引用して葉酸摂取量を計算したが、成分表記載値に日米で差があることがわかった¹⁵⁾。したがって、海外の報告と日本人の成績を比較するには注意が必要である。平成 13 年以降国民栄養調査以降の結果に葉酸、B12、B6 も示されるようになった。今回対象とした女子大学生のビタミン摂取状況は、B6 において平均摂取量が所要量を下回っていたが、これは平成 14 年国民栄養調査の 20 代女性でも同様であった¹⁶⁾。摂取量充足者から求めた血中ビタミン濃度の基準値の下限 (B6 ; 21nmol/L)¹⁷⁾を下回っていた者は 0.4%にすぎなかったが、不足しがちなビタミンという認識をもつことが重要と思われる。葉酸、B12 の基

準値（葉酸；10nmol/L、B12；220pmol/L）

¹⁷⁾未満の者は3.2%、0.8%であった。

血漿 tHcy 値は葉酸、B6、B12 と負の相関を示すが、その他種々の要因により変化する。すなわち、これらのビタミン摂取量の影響も受けるため、摂取量とも負の相関がみられる。また、コーヒー摂取、喫煙、加齢などにより上昇すると考えられている^{18, 19)}。遺伝子多型の影響でもっとも顕著なもの、MTHFR C677T 多型である。一般的に TT 型では血漿中の tHcy 濃度が高く^{11, 20)}、本研究でも同様の結果が得られた。MTHFR C677T 遺伝子多型の頻度は民族、人種間で異なっており、日本人では TT 型の頻度は高い傾向にある^{21, 22)}。

MS 活性が低下すると tHcy 値が上昇することが知られており²³⁾、MS A2756G 多型の AA 型において tHcy 値が高いとの報告がある^{5, 24, 25)}。本研究でも B12 や B6 不足者では GG に比べて AA、AG で tHcy 値が高くなる傾向を示した。MS A2756G 遺伝子多型の頻度は AA 型 67.2%、AG 型 29.2%、GG 型 3.6% であり、他の日本人や白人についての報告と同程度であった^{5, 23)}。

MTRR は tHcy の再メチル化において MS を活性状態に維持するフラボタンパクであり、変異 GG 型では葉酸や B12 の影響を受け血管疾患²⁶⁾、ガン²⁷⁾、NTDs⁴⁾、ダウン症²⁸⁾などの危険因子になるといわれている。今回の対象者の GG 型は 8.5%であった。日本人の GG 型の頻度は 6~8%との報告があり^{27, 29)}、人種によって約 7~30%³⁰⁻³³⁾と差が

見られる。

本研究では CBS 844ins68 多型の ID 型は 1 名のみであった。日本人の 68bp 挿入は頻度が低く³⁰⁾、欧米人について調べた研究では ID 型は 15~30%^{30, 31, 34)}と人種差がみられた。CBS 遺伝子のエキソン 8 における 68bp の挿入があり、かつ MTHFR T 変異を持つ者では、脊髄披裂の危険性が 5 倍高いとの報告がある³⁵⁾。

日常の食事から摂取される葉酸のうち、約 75%程度がポリグルタミン型葉酸といわれているが、この比率についての最近の我が国の食生活における報告はない。ポリグルタミン酸型葉酸はヒト小腸粘膜上皮細胞の絨毛膜酵素であるコンジュガーゼによってモノグルタミン酸型に水解されてから吸収される³⁶⁾。この酵素 GCP II の遺伝子多型 C1561T の変異型 T アリルでは血清葉酸値の低下、tHcy 値の上昇との関連が示されたが³⁷⁾、一方で、葉酸値が高いとの報告もあり³⁸⁾、まだこの多型の葉酸栄養状態に及ぼす影響について明らかではない。この変異の頻度は欧米人では 8~23%であるが^{39, 40)}、日本人では今回の結果と同様に T アリル保有者はみられていない⁴¹⁾。

RFC-1 は葉酸吸収過程において重要な働きをするトランスポーターである。この遺伝子多型 G80A の GG 型は単独で、あるいは MTHFR C677T、A1298C との遺伝子間相互作用により葉酸や tHcy 値に影響を与え、NTDs との関連が指摘されている^{6, 39, 42)}。

動脈硬化症や脳卒中等の血管疾患を予防