

厚生労働科学研究研究費補助金

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 17 年度 研究報告書

主任研究者 平原 史樹

平成 18 (2006) 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・・・ 11
一葉酸摂取奨励の効果への検討と分析一
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 奥田美加 榊原秀也
宮城悦子 朝倉啓文 木下勝之 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・・・ 16
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・・・・・・・・・・ 23
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・三重県における 2004 年の先天異常発生頻度に関する研究・ 34
夏目長門 吉田和加 新美照幸 古川博雄
南 克浩 外山佳孝 鈴木 聡 鈴木俊夫
上谷美幸 朝野 誠 早川統子 永田映里佳
伊藤美知恵 高見 観 下岡美智子 井上知佐子
富永智子 杉山成司 友田 豊
5. 若年女性の葉酸栄養状態について（葉酸供給源の中高年女性との比較）・ 41
平岡真実 安田和人 香川靖雄 小島早貴
加藤久美子 斎藤陽子

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

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

分担研究者

住吉好雄
黒澤健司
山中美智子
中川秀昭
夏目長門
中村好一
平岡真実

横浜市立大学客員教授、神奈川県労働福祉協会理事
神奈川県立こども医療センター遺伝科医長
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
金沢医科大学公衆衛生学教授
愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センター教授
自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授
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：

先天異常の発生要因にはさまざまな因子がかかわるが、本来、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ことが多い。しかしながら、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存在し、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検討をあわせ行った。

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国際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，平原史樹，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達状況の解析

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 生殖補助医療と先天異常との関連性の検討

研究結果：

1. 先天異常の発生動向—全国調査および地域調査解析から；

2004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77,233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、ダウン症、耳介低位、口蓋裂、心房中隔欠損、多指症、水頭症、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。また、神経管閉鎖障害の

一つである髄膜瘤,をはじめ,腹壁破裂,尿道下裂は1998年以降,引き続いて微増傾向を示していた。

さらに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1.5人で漸減傾向が続いているが,髄膜瘤は1万出生あたり5.0人と昨年までに引き続き,依然微増傾向を示した。1993年の一万出生あたり3.9と比べるとおよそ1.3倍の頻度が増えている。

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。

2. 葉酸摂取状況と先天異常の検討:

一方,葉酸の認識状況については「葉酸推奨勧告を知っている」と回答した妊娠女性は2001年度13.3%,2002年度10.8%,2003年度10.3%と2000年の勧告通達直後,いったん増加したがその後は低認識率に留まっている。また,葉酸サプリメントを妊娠初期に服用していた妊娠女性は2001年度2.2%,2002年度10.8%,2003年度2.8%とほとんど摂取勧奨が実施されていない実態が明らかとなった。一方,妊娠時の野菜の摂取を「十分である」と回答した妊娠女性は2001年度31.1%,2002年度19.0%,2003年度18.1%といずれも,低率であり,若年女性に野菜摂取が不足がちであることが判明した。

一方,ボランティア非妊娠女性の平常食

摂取時の葉酸摂取量は $310 \pm 124 \mu\text{g}/\text{日}$ であり,SF値は平均 $19.6 \pm 10.2 \text{ nmol/L}$ ($8.7 \pm 4.5 \text{ ng/ml}$)であった。葉酸 $400 \mu\text{g}/\text{日}$ 負荷後のSF値は $34.0 \pm 8.0 \text{ nmol/L}$ ($15.0 \pm 3.8 \text{ ng/ml}$)と73.2%上昇した。一方,tHcy値は,平常食摂取時は $10.0 \pm 2.4 \mu\text{mol/L}$ であり,葉酸 $400 \mu\text{g}/\text{日}$ 負荷後は $7.6 \pm 1.5 \mu\text{mol/L}$ と有意に低下し,葉酸摂取の効果が示された。同様の傾向は妊娠女性においても認められた。

さらに,ボランティア非妊娠女性における5-10 MTHFRの多型頻度は,C677Tにおいては,CC型36%,CT型47%,TT型17%であり,それぞれ多型群の平常食でのSF値はTT型では有意に低値であった。一方tHcy値はTT型において有意に高値を認めた。A1298CにおいてはSF値・tHcy値とも有意な差異は認められなかった。C677T多型のうち,TT型においては, $400 \mu\text{g}/\text{日}$ の葉酸負荷によりSF値の増加,tHcy値の減少を認め,いずれにおいても他の遺伝子多型群と同一のレベルに回復した。同様の傾向は妊娠女性においても認められた。このことから通達された妊娠時の追加葉酸摂取 $400 \mu\text{g}/\text{日}$ という数値は妥当であると判断された。

3. 生殖補助医療と先天異常:

さらに,日本産婦人科医会調査から,2003年以降の先天異常症例調査の中で不妊治療が行なわれた事が判明した132例の先天異常症例について検討を行なったところ,,該当先天異常132例中最も多かったのは心臓血管異常の24例(18.2%)であり,以下四肢形成形態異常17例

(12.9%) 多発奇形 16 例 (12.1%) 消化管異常 13 例 (9.8%) 等の順であった。またダウン症 9 例, 18 トリソミー 2 例の染色体異常も含まれていた。一方, 神奈川県におけるモニタリング調査の解析からは, 消化管閉鎖、特に小腸閉鎖・狭窄の 2001 年以降の 30 例 (2.14/10,000 出生) 中, 体外受精例を 4 例認め, 増加傾向が体外受精の影響として推測された。現時点では若干十二指腸・小腸閉鎖症例の占める頻度が高いことが判明した。

考察:

先天異常児の発生状況は 2004 年度の全国及び各地域の先天異常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) のへの提議策定
 - 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。

昨今の生殖補助医療の発展は目覚しく、新生児のほぼ 1% 以上は生殖補助医療によって誕生している。しかしながら、生殖補助医療と先天異常発生リスクとの関連性に関してはまだ解析はなされていないのが現状である。一方では、ゲノムインプリントの異常や、体外受精例での神経管異常、消化管異常の増加傾向は海外でも報告されており、本研究においても消化管閉鎖症例の発生に関してはやはり体外受精の影響が推測され、今後、日本産婦人科医会での全国調査解析を含め、これらについて十分な監視体制が必要であると考えられた。

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) は国際先天異常監視研究機構 (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しう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。

横浜市大国際先天異常 モニタリングセンター

■2004年データ要約:

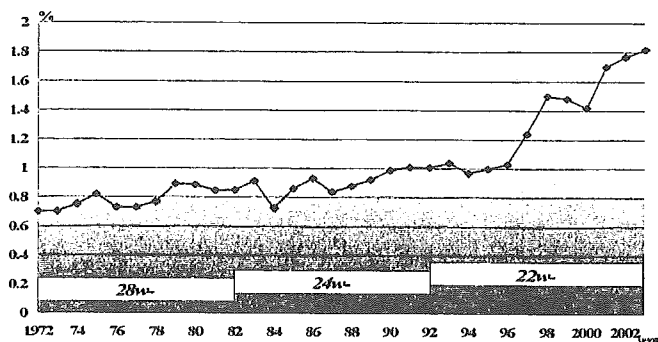
出生1,110,721
 日本産婦人科医学会対象: 出産 77,233 (7.0%)
 奇形児出産頻度 1.77%
 (奇形児 1366児 奇形総数 2399)
 ■初産 39,080 1.87% 経産 35,863 1.78%
 ■男児 39,667 1.84% 女児 37,521 1.68%
 ■19歳未満: 1.82% 35-39歳: 2.15% 40歳以上: 2.95%
 ■診断時期
 妊娠中 51.0% 出産中 25.0% 出産後 24.0%

■2004年データ要約:

■①心室中隔欠損 21.6 対1万出産
 ②口唇・口蓋裂 13.2
 ③ダウン症 11.7
 ④口唇裂 7.0
 ⑤心房中隔欠損 7.0
 * 鎖肛 6.1 食道閉鎖閉鎖 5.3 横隔膜ヘルニア 5.2
 二分脊椎 5.0 尿道下裂 4.1

Yokohama City Univ.

Prevalence of congenital anomalies in Japan (JAOG)



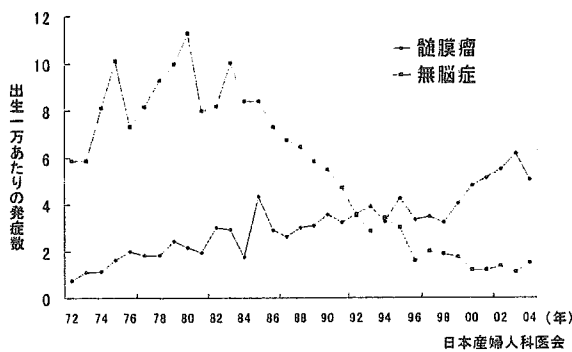
日本の先天異常の頻度(対1万人) (1997-2003年)

日本産婦人科医学会-横浜市大国際先天異常モニタリングセンター

1.心室中隔欠損	16.1	11.合指症	5.4
2.口唇口蓋裂	12.1	12.十二指腸・小腸閉鎖	5.2
3.21トリソミー	9.1	13.多趾症	4.9
4.多指症	8.0	14.鎖肛	4.8
5.水頭症	7.6	15.二分脊椎	4.6
6.耳介低位	7.5	16.口蓋裂	4.2
7.心房中隔欠損	6.0	17.耳介変形	4.1
8.動脈管開存	5.9	18.臍帯ヘルニア	4.0
9.口唇裂	5.6	20.尿道下裂	3.7
10.横隔膜ヘルニア	5.5	20.嚢胞性腎奇形	3.7

全651,805児

本邦における神経管閉鎖障害の発症頻度

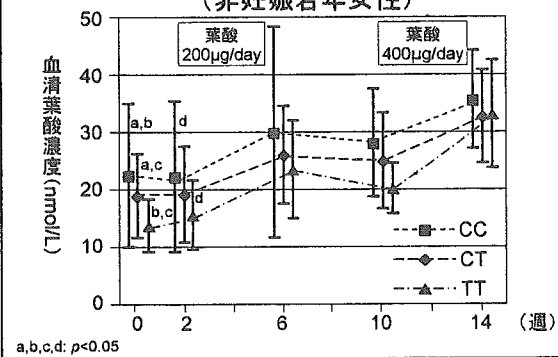


不妊治療後妊娠における 先天異常出産例 (2003-4) 全132例

	IVF-ET	ICSI
心臓血管異常	6	5
四肢形態異常	8	2
多発奇形	10	2
消化管異常	14	2
染色体異常	9	1

Yokohama City Univ.

MTHFR遺伝子多型別にみた 葉酸負荷による血清葉酸濃度の変化 (非妊娠若年女性)



不妊治療後妊娠における 先天異常出産例 (2003-4)

全132例 (母集団 161610出産児)

心臓血管異常	24例 (18.2%)
四肢形態形成異常	17例 (12.9%)
多発奇形	16例 (12.1%)
消化管異常	16例 (12.1%)
染色体異常	11例 (8.3%)

Yokohama City Univ.

Murase M, Uemura T, Gao M, Inada M, Hunabashi T, Hirahara F: GnRH Antagonist

α-induced Down-regulation of the mRNA Expression of Pituitary Receptors: Comparisons with GnRH Agonist Effects. *Endocrine Journal*, 52(1): 131-137, 2005.

Segino M, Ikeda M, Hirahara F, Sato Kahei: In vitro follicular development of cryopreserved mouse ovarian tissue. *Reproduction*, 130: 187-192, 2005.

榎原秀也, 武居麻紀, 深澤由佳, 池田万理郎, 平原史樹: 当科「女性健康外来」におけるターナー女性の包括的健康管理。「思春期学」別冊, 23 (3): 339-343, 2005.

石川浩史, 安藤紀子, 春木篤, 奥田美加, 高橋恒男, 遠藤方哉, 小川幸, 平原史樹: HIVスクリーニング検査における「偽陽性」の頻度について. *日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌*, 41 (2): 149-154, 2005.

斉藤圭介, 勝俣祐介, 佐藤綾, 武井美城, 橋本栄, 平吹知雄, 山中美智子: Fetus in fetuの1例. *日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌*, 42(1): 48-51, 2005.

勝畑有紀子, 石川浩史, 鈴木靖子, 大関はるか, 長瀬寛美, 住友和子, 春木篤, 奥田美加, 高橋恒男, 安藤紀子, 平原史樹: 40歳をこえる高年初産の妊娠・分娩予後. *神奈川地方部会会誌*, 41(2): 132-136, 2005.

大前真理, 喜多村薫, 中島祐子, 永田智

子, 浜之上はるか, 春木篤, 奥田美加, 石川浩史, 高橋恒男, 遠藤方哉, 安藤紀子, 平原史樹: 当センターにおける子宮奇形合併妊娠に関する臨床的検討. *日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌*, 42(1): 60-63, 2005.

永田智子, 井畑穰, 中島祐子, 大前真理, 勝畑有紀子, 長瀬寛美, 春木篤, 石川浩史, 安藤紀子, 高橋恒男, 遠藤方哉, 平原史樹: 品胎妊娠減胎後の予後の検討～非減胎との比較. *神奈川地方部会会誌*, 41 (2): 128-131, 2005.

佐合治彦, 鈴木薫, 上原茂樹, 奥山和彦, 三春範夫, 種村光代, 山中美智子, 平原史樹: わが国における出生前診断の動向(1998～2002). *日本周産期・新生児医学会雑誌*, 41 (3) 別刷: 561-564, 2005.

奥田美加, 宮城悦子, 平原史樹 先天性風疹症候群 日本産婦人科医会 先天異常情報 HP掲載

平原史樹: 先天性風疹症候群(CRS). *日本産婦人科医会報*, 57 (3): 10-11, 2005.

平原史樹: 妊婦への葉酸摂取推進について—神経管閉鎖不全発症リスクの低減化—. *月刊母子保健*, 555: 6, 2005.

平原史樹: 胎児異常. *産婦人科の実際*, 54 (11): 1699-1704, 2005.

池田万理郎, 平原史樹: 外性器の異常—半陰陽の診断と取り扱い. *産婦人科の実際*, 54 (7): 1049-1058, 2005.

安藤紀子, 沢井かおり, 菊池紫津子, 平原史樹: 不育症と免疫療法. *産婦人科治療*, 特集不育症とその対策. 91 (2): 178-181, 2005.

学術発表

平原史樹：遺伝子診療の現状。横浜市医師会学術研修会，横浜，2005，1.

平原史樹，上杉奈々：出生前診断をめぐる医事紛争，訴訟。第6回周産期遺伝懇話会，東京，2005，2.

平原史樹：出生前診断—その現状と問題点—。第8回湘南産婦人科研修会，藤沢，2005，3.

平原史樹：「出生前診断の現況と問題点—」。厚木医師会講演，厚木，2005，7.

平原史樹：生殖医療における倫理問題への対応—医師の立場から—。第3回日本不妊看護学会学術集会，千葉，2005，8.

平原史樹：“性腺 Transition”（Voting System を活用）。The Eighth Lilly International Symposium . Inter-Disciplinary Care for Transition. 東京，2005，11.

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：不妊治療，生殖補助医療にみられた先天異常症例の検討—日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査より—。第45回日本先天異常学会学術集会，東京，2005，7.

山中美智子，住吉好雄，平原史樹，朝倉啓文，鈴木俊治，前村俊満，宮城悦子，佐々木繁，坂元正一：我が国における腹壁破裂の発生動向—日本産婦人科医会外表奇形等調査から—。第45回日本先天異常学会学術集会，東京，2005，7.

榊原秀也，武居麻紀，岡本真知，勝畑有紀子，浜之上はるか，安藤紀子，小笠原智香，奥田美加，鈴木理絵，杉浦賢，平

原史樹：当科女性健康外来におけるターナー女性への遺伝カウンセリング。第29回日本遺伝カウンセリング学会学術集会，横浜，2005，5.

奥田美加，喜多村薫，元木葉子，中島祐子，大前真理，永田智子，小山麻希子，春木篤，石川浩史，高橋恒男，遠藤方哉，安藤紀子，平原史樹：当センターにおける産褥風疹ワクチンの実施状況。第370回日本産婦人科学会神奈川地方部会，横浜，2005，3.

奥田美加：当センターにおける産褥風疹ワクチンの実施状況。第109回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会，東京，2005，6.

斉藤圭介，佐藤綾，武井美城，橋本栄，平吹知雄，山中美智子：「Fetus in fetu の2例」。第41回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会，福岡，2005，6.

長瀬寛美，遠藤方哉，岩崎志穂，西巻滋，春木篤，奥田美加，石川浩史，安藤紀子，高橋恒男，平原史樹：22週未満の双胎妊娠—一児異常の告知に苦慮した3例。第41回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会，福岡，2005，6.

佐藤綾，武井美城，橋本栄，平吹知雄，山中美智子：先天性上気道閉塞症候群の一例。第41回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会，福岡，2005，6.

佐藤綾，武井美城，斉藤圭介，橋本栄，平吹知雄，山中美智子：出生前に診断した片側巨脳症の一例。第109回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会，東京，2005，6.

浜之上はるか, 榊原秀也, 鈴木理絵, 小笠原智香, 杉浦 賢, 安藤紀子, 平原史樹, 奥田美加: 当科における Androgen Insensitivity Syndrome 患者への情報提供と告知に関する検討. 第 29 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 横浜, 2005, 5.

大前真理, 奥田美加, 能本紀子, 勝畑有紀子, 春木 篤, 石川浩史, 安藤紀子, 関 和男, 高橋恒男, 平原史樹: 長期生存した三倍体の一例. その 1. 胎児超音波 所見. 第 41 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.

元木葉子: 羊水過多・NRFS を呈した胎盤血管腫の 1 例. 第 109 回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会・学術集会, 東京, 2005, 6.

葉山智工, 井畑 穰, 横田奈朋, 倉澤健太郎, 佐治晴哉, 佐藤美紀子, 吉田 浩, 杉浦 賢, 宮城悦子, 平原史樹: 比較的高齢女性に認めた侵入奇胎の一症例. 第 371 回日本産科婦人科学会神奈川地方部会, 川崎, 2005, 7.

上杉奈々: 出生前診断をめぐる医事紛争, 訴訟の事例. 第 6 回周産期遺伝懇話会, 東京, 2005, 2.

石井トク, 平原史樹, 村本淳子: 生殖医療における倫理的問題への対応. 第 3 回日本不妊看護学会学術集会, 千葉, 2005, 8.

榎本紀美子, 元木葉子, 八巻絢子, 梅津信子, 野村可之, 小山麻希子, 春木 篤, 奥田美加, 石川浩史, 高橋恒男, 遠藤方哉, 平原史樹: 当院における既往早産症例の分娩予後. 第 371 回日本

産科婦人科学会神奈川地方部会, 川崎, 2005, 7.

山本暖子, 長瀬寛美, 遠藤方哉, 高橋恒男, 岩崎志穂, 西巻 滋, 横田俊平, 平原史樹: 多剤耐性結核合併妊娠の一例. 第 41 回日本周産期・新生児医学会総会・学術集会, 福岡, 2005, 6.

文献

• 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: Congenital 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（*）、

奥田美加（*）、榊原秀也（*）、宮城悦子（*）、

朝倉啓文（**）、木下勝之（**）、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、2004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 77,233 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、ダウン症、耳介低位、口蓋裂、心房中隔欠損、多指症、水頭症、が高頻度発生異常であった。昨年との調査と比し、若干の順位の入替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：

サリドマイド薬禍の検証から発し、発展した先天異常モニタリング・サーベイランスは、本邦では日本産婦人科医会（日母）が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解析を行う任務を課された調査研究機構として存在している。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）の一組織であるクリアリングハウス国際先天異常監視研究機構（ICBDSR-International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research）に集められ、世界先進約30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2004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：

1. 日本産婦人科医会（日母）外表奇形等調査は、全国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。
2. 葉酸摂取状況、および葉酸摂取推奨通達の認識・浸透率の推移に関する検討：ボランティア非妊娠女性、妊娠女性の葉酸に対する認知度、葉酸摂取推奨通達に関する認識状況、葉酸、野菜の摂取状況に関するアンケート調査を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病院で行い、背景因子とともに分析した。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。

研究結果：

2004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77,233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、ダウン症、耳介低位、口蓋裂、心房中隔欠損、多指症、水頭症、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。また、神経管閉鎖障害の一つである髄膜瘤、をはじめ、腹壁破裂、

尿道下裂は1998年以降、引き続いて微増傾向を示していた。

さらに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1.5人で漸減傾向が続いているが、髄膜瘤は1万出生あたり5.0人と昨年までに引き続き、依然微増傾向を示した。1993年の1万出生あたり3.9と比べるとおよそ1.3倍の頻度が増えている。

一方、葉酸の認識状況については「葉酸推奨勧告を知っている」と回答した妊娠女性は2001年度13.3%、2002年度10.8%、2003年度10.3%と2000年の勧告通達直後、いったん増加したがその後は低認識率に留まっている。また、葉酸サプリメントを妊娠初期に服用していた妊娠女性は2001年度2.2%、2002年度10.8%、2003年度2.8%とほとんど摂取勧奨が実施されていない実態が明らかとなった。一方、妊娠時の野菜の摂取を「十分である」と回答した妊娠女性は2001年度31.1%、2002年度19.0%、2003年度18.1%といずれも、低率であり、若年女性に野菜摂取が不足がちであることが判明した。

考察：

日母調査における先天異常児の発生状況は2004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きわめて低く、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は4皿に低く、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. 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
2. Sumiyoshi Y, Hirahara F et al.
Studies on the frequency of
congenital anomalies in Japan.
Cong Anomal 40: 76-86, 2000
 3. 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
 4. 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.
 5. 平原史樹：先天異常児. 日産婦誌, 54 :
N-532-N-535, 2002.
 6. 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
 7. 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	185
Number of infants with congenital malformations	奇形児総数	1366
Number of congenital malformations	奇形総数	2399
Number of deliveries	分娩総数	74943
Number of births surveyed	出産児総数	77233
Frequency of malformed infants (%)	奇形児出産頻度	1.77%

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	1157	21	38	1.82%
20-24	7796	139	201	1.78%
25-29	22673	388	686	1.71%
30-34	28371	478	829	1.68%
35-39	12709	273	494	2.15%
40-	2237	66	150	2.95%
無記入 not available	0	1	1	
総数 Total	74,943	1,366	2,399	1.82%

表 3 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	167
2	口唇・口蓋裂	Cleft lip with cleft palate	102
3	ダウン症候群	Down syndrome	90
4	耳介低位	Low-set ear	59
5	口蓋裂	Cleft palate	54
5	心房中隔欠損	Atrial septal defect	54
7	多指症:母指列	Polydactyly(finger):radial	53
8	水頭症	hydrocephalus	50
9	鎖肛	Anal atresia	47
10	食道閉鎖	Esophageal atresia	42

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。2005 年 1 年間の観察児総数は 23,943 人で、奇形児発生頻度は 1.30%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、昨年の 1.14%、一昨年 1.32%を考慮すると、約 1.2%前後で推移している。上昇傾向をみたダウン症候群発生頻度は、対 10,000 出生 7.1 で、一定している。今回、新たに消化管閉鎖、特に小腸閉鎖・狭窄の動向を検討した。調査対象を 2001 年以降とした場合、30 例（2.14/10,000 出生）を検出し、そのうち体外受精例を 4 例認めた。体外受精例での神経管異常、消化管異常の増加傾向は海外でも報告されている。4 例中、多胎例は 2 例であり、多胎が直接の原因ではなく、やはり体外受精の影響が推測される。今後、発生について十分な監視体制が必要であると考えられた。

キーワード：先天異常モニタリング、小腸閉鎖・狭窄、体外受精

【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。本年度は生殖補助医療の先天異常発生における影響評価の一環として、小腸閉鎖・狭窄の発生状況を検討した。わが国の少子化現象を背景に慎重に分析を進める必要がある。海外での報告を確認する形となるが、重要と考えられた。

【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。2001 年度から第 4 世代の報告形式をとっている。

【結果と考察】

（1）2005 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

2005 年の観察児数と奇形児頻度は、年間合計観察児総数 23,943、奇形児総数 312 人で奇形児頻度は 1.30%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、発生頻度としては昨年の 1.14%より上昇し、一昨年並み（1.32%）となった。1.3%でほぼ落ち着きつつあることが推測される。多胎児頻度は 8.28/1,000 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（表 2、3）

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、2.47/1 万男児出生と、昨

年の 5.29/1 万男児出生より大きく低下したものの、揺らぎの範囲内と考えられた(図 1)。ダウン症候群の発生動向も同様である(図 2)。

(2) 生殖補助医療の普及による先天異常発生傾向の評価

先進国における生殖補助医療 (assisted reproduction technology; ART) の普及は、多胎出生の増加をもたらし、結果として多胎に伴う先天異常の増加、低出生体重児の増加をもたらしている。生殖補助医療、特に受精卵を扱う IVF (in vitro fertilization) による先天異常発生への影響については、主に神経管異常 (NTD; neural tube defects) と消化管異常 (alimentary atresia)、臍帯ヘルニア、尿道下裂が知られている。ただし、尿道下裂は多胎による発生の上昇であり、IVF の直接的影響は考えられない。一方、発生頻度はきわめて低く、診断評価が難しいものの、Beckwith-Wiedemann 症候群など Imprinting defects による疾患についても相対リスクの上昇が有意差をもって確認されている。今回は消化管閉鎖に関して、population based monitoring survey で ART の影響の評価を行った。

1) 対象

評価方法が修正された 2001 年から 2005 年までの出生総数 140,255 例 (生産児 139,705 例、死産児 507 例) を対象として、小腸閉鎖 (狭窄) 例を抽出し、検討を行った。

2) 結果と考察

調査期間の奇形児総数は 1,599 例で奇形発生頻度は 1.14% であった。また、この間の多胎例は 2,790 例で、このうち体外受精 (方法は問わない) によるもの 367 例 (13.15%) で、うち 12 例が奇形児であった。しかも 12 例中 2 例に小腸閉鎖 (狭窄) が存在した。この 2 例はダウン症候群など既知の奇形症候群を除外している。この小

腸閉鎖が、多胎によるものか IVF による直接的影響かを評価するために、調査期間での小腸閉鎖 30 例を検討した。30 例に 4 例のダウン症候群、他に総排泄腔外反、VATER 連合、胎便性腹膜炎を各 1 例含んだ。したがって、小腸閉鎖・狭窄全体の発生頻度は 2.14/10,000 出生だが、特定の既知奇形症候群を除いた発生頻度は 1.64/10,000 出生である。そして、この非症候群性の小腸閉鎖 23 例中、IVF 出生は実に 4 例に及ぶことがわかった。4 例のうち上述の多胎 2 例を含む。多胎による影響も否定できないものの、IVF による直接的影響を考慮する必要がある。Kallen ら (2005) は、Sweden における IVF 後の先天異常発生の調査 (1982-2001) で、小腸閉鎖発生について RR(OE ratio)/OR を 6.4 とし、無脳症に次いで高いリスクであることを報告している。小腸閉鎖・狭窄の多くは vascular disruption として説明されるとされるが、今後の検討が必要である。小腸閉鎖は新生児緊急手術の適応であり、県内で対応可能な施設が限定されるため、症例ごとの病理所見とあわせて検討も必要かもしれない。

文献

1. 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
2. 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
3. Kallen B. et al.: In vitro fertilization (IVF) in Sweden: Risk for congenital malformations after different IVF methods. Birth Defects Research A 73:162-9, 2005

表1. 神奈川県モニタリング集団（KAMP）の概要

全出産：	23,943	(23,744 分娩)	生産：	23,852	
単胎	23,546		男	12,089	性比 1.03
双胎	394	(197 分娩)	女	11,763	
三胎	3	(1 分娩)	不明	0	
四胎	0	(0 分娩)			
性別			死産：	91	
男	12,137	性比 1.03	男	48	性比 1.20
女	11,803		女	40	
不明	3		不明	3	
奇形児発生頻度：	1.30%	(312)			
	生産 1.22%	(291)	死産 23.1%	(21)	

(2005. 1. 1-2005. 12. 31)

図1.

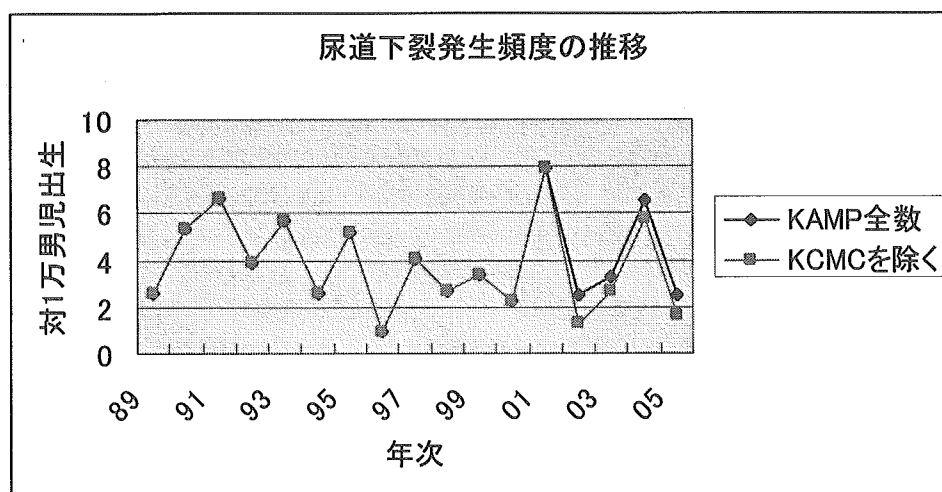


図2.

