# 厚生労働科学研究研究費補助金
# （子ども家庭総合研究）
# 先天異常モニタリング・サーベイランスに関する研究

平成16年度～平成18年度　総合研究報告書

主任研究者　平 原 史 樹

2007年3月

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）

総合研究報告

平成16年度～18年度

# 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

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時的に定点監視し、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）は母児の健康維持また、その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）において検討し、その変動推移の有無を解析した。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本邦に於ける葉酸摂取状況の検討を行った。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、心奇形が最も多く、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、などが高頻度発生異常であった。これらの異常については、特段の突出傾向はみられず、若干の順位の入れ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。一方、神経管閉鎖障害の一つである髄膜瘤は1998年以降、本研究の期間もふくめ、引き続き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、その認識度はこの3年間、ほぼ一定のままで、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。さらに葉酸サプリメント400μgの摂取にて葉酸、ホモシステインテインのレベルは各種の遺伝子多型の違いによる差は生じないことが明らかとなった。

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：**

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ものが多い。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時的に定点監視し、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、また、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。
さらには、ますます増加傾向をしめす生殖補助医療（ART）による出産児における先天異常の発生状況のパイロット調査をあわせおこなった。

**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を取っている）

（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する。

（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：なぜ若年女性に葉酸摂取が浸透しないか、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の検討を行った。またあわせて、本邦における葉酸摂取の由来となる食品の葉酸含有量を検討した。

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）を検討した。

⑤生殖補助医療と先天異常との関連性の検討を行った。

**研究結果（図１－８参照）：**

**<u>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</u>；**

2003年1月から2005年12月までの間にモニタリングされた出産児数234,106例における調査からは、先天異常児出産頻度は4330児1.85％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、とつづき、他にも、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、若干の順位の入れ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年の一万出生あたり3.9と比べるとおよそ1.3倍の頻度に増えている。

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年度には10.8％と若干向上したものの、2005年度に至るまでその摂取率の上昇はみとめら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±124μg/日であり、SF値は平均19.6±10.2nmol/L（8.7±4.5ng/ml）であった。葉酸400μg/日負荷後のSF値は34.0±8.0nmol/L（15.0±3.8ng/ml）と73.2％上昇した。一方、tHcy値は、平常食摂取時は10.0±2.4μmol/Lであり、葉酸400μg/日負荷後は7.6±1.5μmol/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、400μg/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400μg/日という数値は妥当であると判断された。一方、日本食献立例における総葉酸含量と遊離葉酸比を検討したが、総葉酸含量は献立によって異なるものの、遊離葉酸の割合は大差がない結果となった。また葉酸利用効率に障害が予想されている萎縮性胃炎などによる加水分解酵素の減少、遺伝子多型者などでは、ポリグルタミン酸型葉酸の多い食が判明した1生活では葉酸不足の恐れもあることが判明した。

## 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32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）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ところ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。

また、日本人の食生活を反映した食品献立中のモノグルタミン酸型葉酸とポリグルタミン酸型葉酸の摂取比率をみると、本邦での食習慣における効率のよい葉酸摂取を考える上で適切な検討指導が必要であり、今後は食品分析に於けるより詳細なHPLC法を用いた解析が課題と考えられた。さらには、これらの問題点のほかに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ものと考えられた。

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、共同体制をといっており、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。

本研究にかかわる、共同施設においては、相互の密接な連携のもとに、本邦の先天異常モニタリング体制をかろうじて維持しているが、現在、各関係（行政、立法、報道等）機関、関係者からの先天異常発生動向に対する問い合わせに応じる唯一の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共同研究として本研究はきわめて重要と考えられた。

## 業績

### 2006年

### 論文発表


Sukegawa A, Miyagi E, Suzuki R, Ogasawara T, Sato M, Yoshida H, Sugiura K, Nakazawa T, Onose R, Onishi H, Hirahara F : Post-traumatic stress disorder in patients with gynecologic cancers. THE JOUNAL OF Obstetrics and Gynecology Research, 32(3)：349-353, 2006.

Ogawa M, Yanoma S, Nagashima Y, Okamoto N, Ishikawa H, Haruki A, Miyagi E, Takahashi T, Hirahara F, Miyagi Y: Paradoxical Discrepancy Between the Selum Level and the Placental Intensity of PP5/TFPI-2 in Preeclampsia and/or Intrauterine Growth Restriction: Possible Interaction and Correlation with Glypican-3 Hold the Key. Placenta, Mar 29, 2006.

Kanda Y, Ikeda M, Ishikawa M, Sakakibara H, Hirahara F: Laparoscopy for the treatment of unexplained infertility . Reproductive Medicine and Biology, 5: 59-64, 2006.

Hamanoue H, Umezu N, Okuda M, Harada N, Ohata T, Saji H, Mizuguchi T, Ishikawa H, Takahashi T, Miura K, Hirahara F, Matsumoto N: Complete hydatidiform mole and normal live birth follwing intracytoplasmic sperm injection. Journal of Human Genetics, 51(5) : 477-479, 2006.

Yamamoto T, Kurosawa K, Ueda H, Kawataki M, Yamanaka M, Asou T：A large interstitial deletion of 17p11.2-13.1 including Smith-Magenis region in a

patient with congenital multiple anomalies. Am J Med Genet, 140A：88-91, 2006.

平原史樹：風疹罹患の可能性をもつ妊娠女性への適切なる対応に関する研究・産褥期風疹ワクチン接種に関する検討．病原微生物検出情報，27(4)：96-97, 2006.

奥田美加，平原史樹：風疹罹患の可能性をもつ妊娠女性への適切なる対応に関する研究・産褥期風疹ワクチン接種に関する検討．病原微生物検出情報314号，27(4)96-97，2006.

Hiraoka M, Kato K, Saito Y, Yasuda K, Kagawa Y (2004) Gene-nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. Biochem Biophys Res Commun. 316: 1210-1216.

Hiraoka M (2004) Folate intake, serum folate, serum total homocysteine levels and methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism in young Japanese women. J Nutr Sci Vitaminol. 50: 238-245.

平原史樹：胎児異常と遺伝カウンセリングの実際．産婦人科の実際，73(4)：434-439, 2006.

平原史樹：生殖医療における倫理的問題と対応－医師の立場から－．日本不妊看護学会誌, 3(1)：29-30, 2006.

平原史樹，山中美智子，住吉好雄，朝倉啓文，坂元正一：わが国における先天異常の現状．月刊薬事，48(2)85-90，2006.

2006年

学術発表

平原史樹：『先天異常と私たちの生活環境－その生活習慣では赤ちゃんは護れない－』．平成18年度日本産婦人科医会静岡県支部日本産科婦人科学会静岡県地方部会合同定例総会，静岡，2006，4.

平原史樹，住吉好雄，山中美智子，朝倉啓文，鈴木俊治，塚原優己，宮城悦子，木下勝之，坂元正一：不妊治療・ARTと先天異常－日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査より．第46回日本先天異常学会学術集会，山形，2006, 6.

平原史樹：「私たちの生活環境と先天異常－環境因子の先天異常への影響と妊婦が気をつけるべきこと－」．平成18年度日本産科婦人科学会富山地方部会．第3回例会・特別講演，富山, 2006, 10.

2005年

論文発表

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

榊原秀也，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　穣，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.

左合治彦，鈴森　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.

2005年

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.

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.

2004年

論文発表

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.

2004年

学会発表

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.

Ishikawa H, Haruki A, Okuda M, Ando N, Takahashi T, Endo M, Hirahara F：Prediction of preterm delivery by screening test in second-trimester. XX International Congress. The Fetus as a Patient 2004. Fukuoka, 2004, 4.

Segino M, Ikeda M, Aoki S, Ohno M, Hirahara F, Sato K：Ovarian tissue transplantation into mammary gland. The international ovarian conference, Tokyo, 2004, 5.

平原史樹：「胎児異常と葉酸」. 東北周産期セミナー, 仙台, 2004, 7.

平原史樹：「女性の健康と膠原病」. 横浜市リウマチ医会, 横浜, 2004, 8.

平原史樹, 高橋恒男, 関和男：「母乳育児と教育」大学教育における母乳育児. 第13回母乳育児シンポジウム, 福岡, 2004, 8.

平原史樹：出生前診断－何気なくしてしまうその落とし穴－. 平成16年度後期山梨県産婦人科集談会, 山梨, 2004, 10.

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, 坂本正一：日本産婦人科医会外表奇形等調査モニタリング（先天異常モニタリング）に関する研究－葉酸摂取奨励の効果への検討と分析－. 第31回日本産婦人科医会学術集会, 千葉, 2004, 10.

平原史樹：「風疹罹患妊娠女性への対応」. 小児感染症シンポジウム, 東京, 2004, 11.

平原史樹：出生前診断をとりまく最近の話題から－何をどこまで話せばよいのか－. 第45回九州新生児研究会, 宮崎, 2004, 11.

平原史樹：新しいガイドラインに沿った風疹ワクチンの接種－とくに母児感染の予防のために－. 神奈川県保険医協会横浜支部講演会, 横浜, 2004, 11.

平原史樹, 山中美智子：生殖補助医療のカウンセリングのあり方に関する検討, 第16回日本生命倫理学会, 鳥取, 2004, 11.

図1

1997-2003年

| | | | |
|---|---|---|---|
| 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 |

図2

日本における先天異常発生頻度の推移
1972-2005年

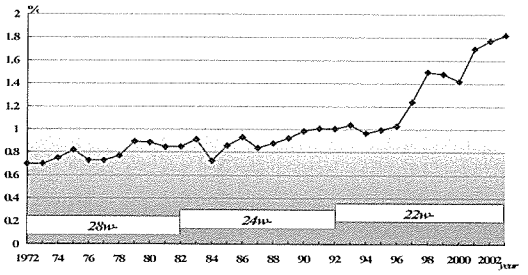



図3

本邦の二分脊椎の出生頻度

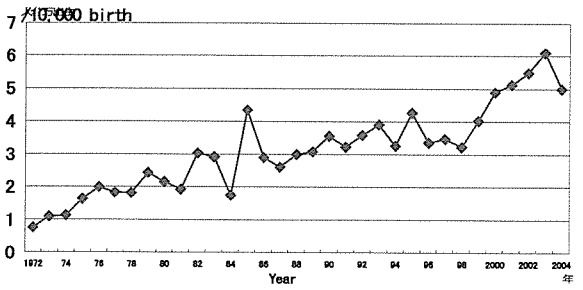



図4

妊娠前に意識して葉酸をとっていましたか？

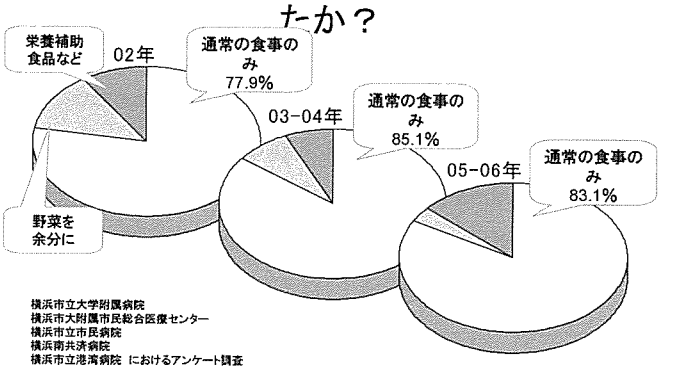



図5

各国の神経管閉鎖障害の頻度

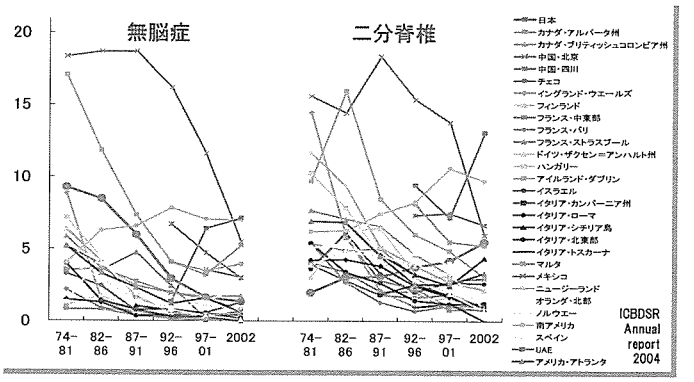



図6

非妊娠女性の葉酸サプリメント投与による
血清葉酸濃度の変化

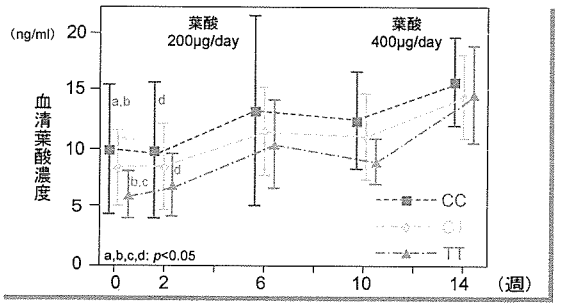


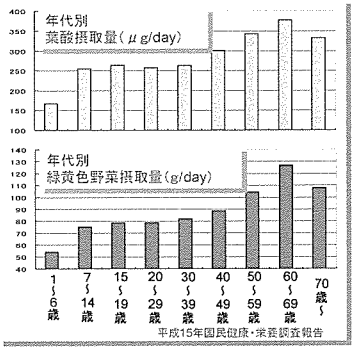
図7

| | 非妊娠女性 | 妊娠女性 |
|---|---|---|
| MTHFR 677 C→T別の葉酸濃度格差 | 有意にあり | 傾向あり |
| 食事葉酸摂取量と血清葉酸・ホモシステイン濃度との相関 | 弱い | 強い |
| 葉酸サプリメントによる血清葉酸・ホモシステイン濃度改善効果 | あり | あり |
| 期待される効果 | NTD発生頻度の低下 | 妊娠合併症の予防 |
| | ⇩ サプリメント等による葉酸強化が必要！ | ⇩ 食事指導による葉酸摂取増量でもよいか！ |

図8

## 日本人の葉酸摂取量は年々減少している？

- 日本人の経年的な葉酸摂取量のデータはない.
- 年代別データでは若年層ほど葉酸摂取量が少ない. ＝ 緑黄色野菜摂取量が少ない.

↓

葉酸摂取量の減少傾向が, NTD発生頻度増加に関与？