

平成 19 年度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

本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境  
因子サーベイランスに関する研究

(H19-子ども一一般 007)

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，日本産婦人科医会顧問

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：先天異常の発生要因には遺伝的背景因子のあるものもあれば、発生異常に係わるさまざまな生物学的因子、化学的、物理的因子によるものなどさまざまなものがある。すなわち、われわれを取り巻く環境因子にはさまざまな形で生命に多くの影響を及ぼしている。これらの中に存在する薬剤、環境因子をはじめとした様々な外的先天異常発生要因がすでに先天異常モニタリングシステム、更には奇形発生毒性学の進歩によって指摘されている。なかでも、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（日本産婦人科医学会）、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いた本邦における一般女性の葉酸摂取状況。さらにはその影響を及ぼすと推定される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栄養学的視点から若年女性の葉酸摂取状況、食品中の葉酸含有レベルの検討を行った。

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、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、水頭症など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、  
ダウン症、葉酸

#### 緒言・研究目的：

先天異常の発生要因には発生異常に係わるさまざまな生物学的因子、化学的、物理的因子によるものがある。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、また摂取している食品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本邦女性における葉酸摂取状況の検討

③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；

2006年1月から12月までの間に日本産婦人科医会による全国規模の先天異常モニタリングにより対象とされた出産児数76,322例における調査からは、先天異常児出産頻度は1377児1.80%であり（図1）、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、耳介低位、ダウン症、心房中隔欠損、口唇裂、動脈管開存、十二指腸小腸閉鎖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（表1）。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、微増傾向を示していたがやや歩留まりの状況に至った（図2）。

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1.4人で漸減傾

向が続いているが、髄膜瘤は1万出生あたり4.8人と昨年に引き続き、依然高い傾向を示した。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(図2)。

また各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依然続いており、葉酸摂取の推進に伴う神経管閉鎖障害の減少への期待は実現していないことが明らかとなった。

## 3. 21トリソミー(ダウン症)：

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ダウン症として登録された症例を検討した。近年のダウン症の発生頻度は増加傾向を示しているが、この増加傾向を、分娩母体の出産年齢別のダウン症の発生頻度で補正すると近年の増加傾向は母体の年齢の増加によるものと推定された(図3)。

考察：

先天異常児の発生状況は2006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は、特定の異常の異常推移、特定の地域での多発等は認められず、全国規模で特段懸念される事態ではないこ

とが判明した。一方、例年の結果に同様の傾向を示したことから、これまでに継続的に提議された問題点でもある、

①増加奇形での検討解析：神経管閉鎖不全(無脳児、二分脊椎)、尿道下裂、ダウン症など、②解析・検討課題となった特定の奇形：フォコメリアの追跡検証(サリドマイドの市場再登場、再使用に対応)、先天性風疹症候群(CRS)などに対しては今後も引き続き慎重な調査追跡を要することが重要と思われた。

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食品中の葉酸包含量解析などは基礎データが本邦では十分検討されていないことからして重要なデータとなった。

近年、増加している21トリソミー(ダウン症)に関しては、本調査研究の解析から、近年の妊娠女性の高齢化が最も深く影響している事が推察され、他の環境要因、発生因子の存在は否定的と考えられた。すなわち近年とりわけ増加している高齢妊娠の影響は先天異常の発生动向には深く影響しうる事が考えられた。

また、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、すでに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た。しかしながら、不妊診療、生殖補助医療(ART)における先天異常発生

の可能性についてはさまざまな報告があり、必ずしも定見はなく、今回の検討結果を報告するとともに、今後も注視し、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り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 2007年ほか

総説，論文，著書等発表

平原史樹：『昔の常識、でも今は非常識』とは何のシンポジウム？ 神奈川母性衛生学会会誌，10：5-6，2007.

平原史樹：妊娠とくすり。女性外来診療マニュアル。症状・症候から診断・治療へーⅡ。産科編一。産婦人

科治療，94：397-401，2007.

平原史樹：先天異常モニタリング：わが国と世界の取り組み。日本産科婦人科学会雑誌，59：N-246-N250，2007.

住吉好雄：日本における妊婦、胎児の内分泌攪乱化学物質（ビスフェノールA）曝露状況。Endocrine Disrupter NEWS LETTER，10：3，2007.

奥田美加，高橋恒男，平原史樹：母子感染とその対策 妊婦における風疹抗体価。産婦人科治療，95：55-60，2007.

平原史樹：卵巣癌の遺伝カウンセリング。よくわかる卵巣癌のすべて。永井書店，482-488，2007.

平原史樹：着床前遺伝子診断。産婦人科専門医にきく最新の臨床。鈴木光明，吉村泰典 編集。中外医学社，10-13，2007.

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 following 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

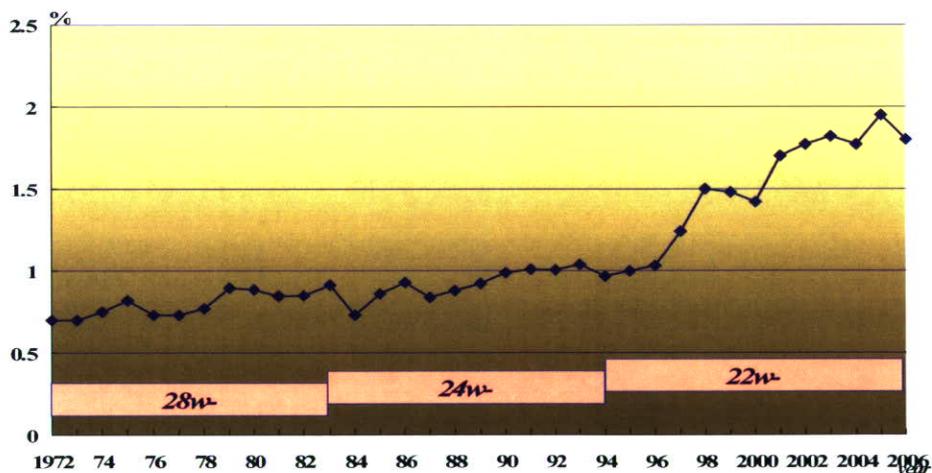
- 究・産褥期風疹ワクチン接種に関する検討. 病原微生物検出情報, 27 (4) : 96-97, 2006.
- 奥田美加, 平原史樹 : 風疹罹患の可能性をもつ妊娠女性への適切なる対応に関する研究・産褥期風疹ワクチン接種に関する検討. 病原微生物検出情報 314号, 27 (4) 96-97, 2006.
- Hiraoka M, Kato K, Saito Y, Yasuda K, Kagawa Y (2004) Gene-nutrient and gene-gene interactions of controlled folate intake by Japanese women. *Biochem 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.
- 学術発表 2007年ほか
- 平原史樹 : 先天異常をめぐる最近の話題. 相模原市産婦人科医学学術集会, 相模原, 2007, 6.
- 平原史樹 : 「生殖医療と遺伝医学」. 第61回日本産科婦人科学会徳島地方部会・日本産婦人科医会徳島県支部合同学術集会, 徳島, 2007, 6.
- 平原史樹 : ARTと先天異常—最近のトピックス. 第10回日本IVF学会, 横浜, 2007, 9.
- 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.

表1 先天異常種類別発生順位 The Order by Congenital Malformations (16位まで) 2006

順位	先天異常 200601-12 JAOG-YUICBDSR		対1万出産比(2005)
1	心室中隔欠損	Ventricular septal defects	26.9 (24.6)
2	口唇・口蓋裂	Cleft lip with cleft palate	14.7(13.4)
3	耳介低位	Low set ear	9.8(8.2)
4	ダウン症候群	Down syndrome	9.7(12.6)
5	心房中隔欠損	Atrial septal defect	8.(5.4)
6	口唇裂	Cleft lip	8.1(4.6)
7	動脈管開存	Patent ductus arteriosus	6.8(7.6)
8	十二指・小腸閉鎖	Duodenal/intestinal atresia	6.6(9.7)
9	多指症：母指列	Polydactyly(finger)-radial	6.3(6.0)
9	水頭症	Hydrocephaly	6.3(7.2)
9	鎖肛	Anal atresia	6.3(6.4)
12	口蓋裂	Cleft palate	6.2(6.6)
13	ファロー四徴	Tetralogy of Fallot	6.1(5.7)
14	横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	5.9(5.5)
15	髄膜瘤	Spina bifida	4.8(4.7)
16	下顎形成不全・小顎症	Mandibular micrognathia	4.5(5.1)
23	尿道下裂	Hypospadias	3.4(4.6)
28	腹壁破裂	Gastroschisis	2.4(2.9)

横浜市大先天異常モニタリングセンター・日本産婦人科医会

図1 本邦の先天異常発生推移(1972-2006)



横浜市大先天異常モニタリングセンター  
Hirahara, Yokohama City Univ.

図2 二分脊椎の出生頻度

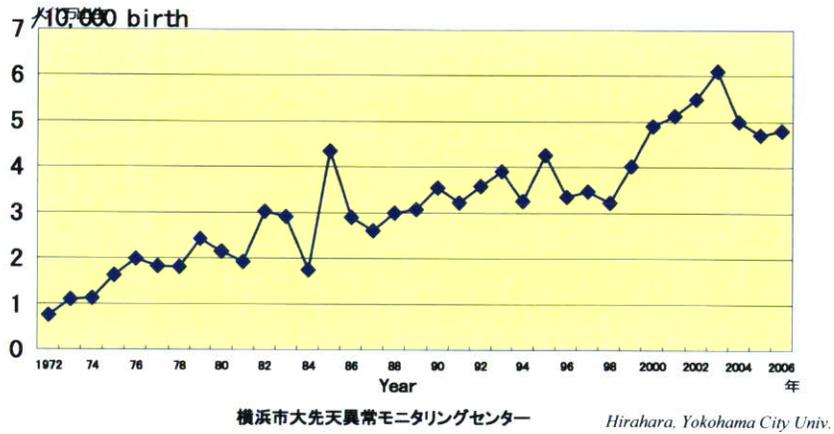
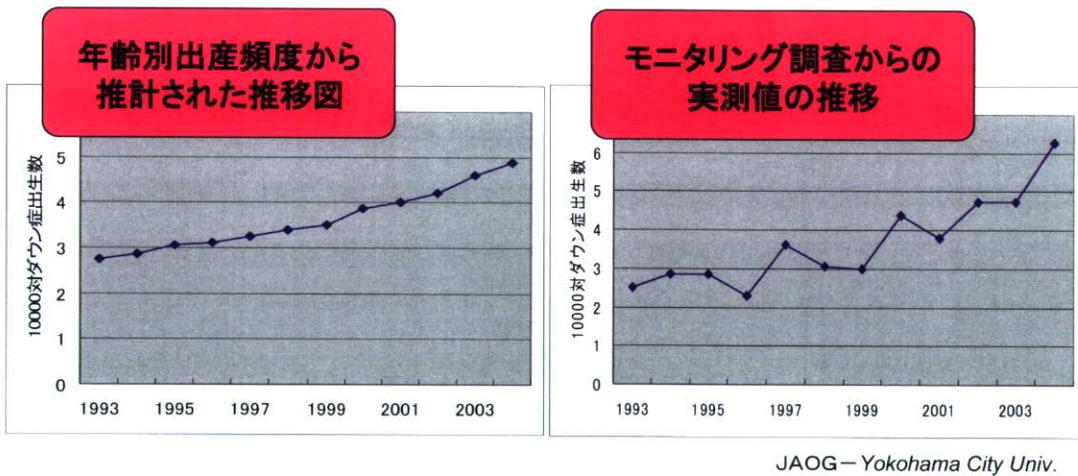


図3 全分娩中のダウン症出生率(高齢出産)の推移に関する検討

(日本産婦人科医会—横浜市大国際先天異常モニタリングセンター)



本邦における先天異常モニタリング  
の構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究  
(H19-子ども一般 007)

平成19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

主任研究者 平原史樹 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

分担研究課題:

愛知・岐阜・三重県における2006年の先天異常発生頻度に関する研究

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先天異常学研究室

研究者 藤原久美子 愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センター  
吉田和加 永田映里佳 鈴木 聡 新美照幸 古川博雄 南 克浩  
上谷美幸 外山佳孝 長瀬好和 鈴木俊夫 麻生昌邦 秋山芳夫  
田中良成 早川統子 伊藤美知恵 高見 観 井上知佐子 富永智子  
杉山成司 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:** 2006年1月1日より12月31日までの1年間における先天異常児の出生状況について、愛知・岐阜・三重県の産科施設にモニタリング表を送付し調査を行った。先天異常児の発生頻度は、出産児1万人に対し45.25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)9.00人、以下ダウン症候群6.00人、口蓋裂4.16人、鎖肛2.08人の順であった。これらの頻度順は例年と同様の傾向を示し、発生数も大きな変動は認められなかった。発生率の最も高い疾患である口唇・口蓋裂は出生児43316人中に57人(0.132%)認められ、口唇・口蓋裂出生頻度は759.9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、並びに助産師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）の外表面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、平成19年12月末までに調査用紙を返送頂いた136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、2005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45.25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）

9.00人、以下ダウン症候群6.00人、口蓋裂4.16人、鎖肛2.08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産児43,316人であり、これは同時期の愛知・岐阜・三重県の全出生数103,907人の41.69%である（表2）。口唇・口蓋裂患者の出生頻度は、愛知県0.126%（1：791.55）、岐阜県0.133%（1：750.38）、三重県0.116%（1：864.83）であった（表3）。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45.1～99.6人、岐阜県は8.9～30.2人、三重県は3.7～32.9人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825.2～1495.5人であった。

裂型分類についてみると愛知県では口唇裂7人、口唇口蓋裂13人、口蓋裂7人、岐阜県では口唇裂3人、口唇口蓋裂1人、口蓋裂9人、三重県では口唇裂0人、口唇口蓋裂6人、口蓋裂0人であった。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2003人について裂型別の比率をみたところ、男性では、口唇裂34.1%（377人）、口唇口蓋裂50.7%（560人）、口蓋裂15.1%（167人）、女性では、口唇裂27.8%（250人）、口唇口蓋裂44.0%（396人）、口蓋裂28.1%（253人）で、全体では口唇裂31.3%（627人）、口唇口蓋裂

47.7% (956人)、口蓋裂21.0% (420人)であった(表4)。

3県の口唇口蓋裂患者のうち、その他の合併症が明らかであったものは4例で、合併症なしは40例、不明が2例であった。また口唇口蓋裂児の出生時の平均体重は、口唇裂2958.7g、口唇口蓋裂2797.1g、口蓋裂2873.3gで全体では2858.7gであった。

また、出生月の明らかな1,857人についてその出生月を集計したところ、1月7.6%、2月7.2%、3月8.4%、4月8.4%、5月7.6%、6月7.9%、7月8.6%、8月9.1%、9月8.1%、10月9.8%、11月7.8%、12月9.6%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、危険率5%で口唇・口蓋裂児の出生率は10月が有意に高い値を示した。

**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、並びに助産師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1982～2006年の総調査対象数は1,365,854人で、本症患者は1975人であり出生率は0.145%であった。

2006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、 $\chi^2$ 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。

本年の調査率は、岐阜県で66.36%と高かったが、愛知県で37.32%、三重県では32.81%と例年に比べ低かった。特に最近では少子化などにより出産施設が減少する一方で出生数が増加傾向を示す施設もあり、局在化が著しい印象であった。

我々の施設では、口唇口蓋裂の患者やその家族を対象とした妊娠前からの予防プログラムとともに、名古屋大学での遺伝子診断と連携した遺伝カウンセリングを実施している。このようなカウンセリングや予防への取り組みの説明においても、我が国での先天異常児の正確な発生数の把握は重要であることを痛感している。20年以上にわたり継続されたこの調査は貴重であり、これからも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、助産師会の皆様に感謝申し上げます。

表1 先天異常児 発生数

		合計(人)	
総出産児		103907	
調査対象数		43316	
	数	頻度 (出生1万対)	
無脳症	0	-	
脊椎披裂	3	0.69	
水頭症	4	0.92	
口蓋裂	18	0.42	
口唇裂(口唇口蓋裂も含む)	39	9	
その他顔面裂	3	0.23	
食道閉鎖	3	0.23	
鎖肛	9	2.08	
尿道下裂	3	0.69	
四肢奇形(欠損奇形のみ)	5	1.15	
臍帯ヘルニア	3	0.69	
ダウン症候群	26	6	
うち母親35歳未満	19	4.39	
母親35歳以上	7	1.62	
年齢不明	0	-	
その他	80	18.49	
先天異常児出産頻度	196	45.25	

表2 東海三県での口唇口蓋裂発生数

	単位:人			
	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	合計
愛知	7	13	7	27
岐阜	3	1	9	13
三重	0	6	0	6
合計	10	20	16	46

2006年1年間の、裂型の明らかな患者数

表3 口唇口蓋裂発生数の県別年次推移

	愛知			岐阜			三重		
	対象者	患者数	発生率(%)	対象者	患者数	発生率(%)	対象者	患者数	発生率(%)
1982	40,304	83	0.206						
1983	39,696	65	0.164						
1984	41,529	52	0.125						
1985	43,821	64	0.146						
1986	42,375	60	0.142	11,336	21	0.185			
1987	42,107	61	0.145	9,331	14	0.150			
1988	33,545	40	0.119	8,182	18	0.220	8,294	13	0.157
1989	40,091	58	0.145	8,989	12	0.133	7,704	13	0.169
1990	34,034	44	0.129	14,280	18	0.126	12,058	17	0.141
1991	39,078	45	0.115	14,716	25	0.170	12,434	16	0.129
1992	44,094	54	0.122	11,416	23	0.201	9,697	13	0.134
1993	41,569	71	0.171	14,477	15	0.104	11,622	10	0.086
1994	41,626	50	0.120	12,047	10	0.083	10,938	15	0.137
1995	38,577	58	0.150	14,987	20	0.133	9,289	16	0.172
1996	37,100	57	0.154	14,337	26	0.181	10,475	17	0.162
1997	39,912	62	0.155	13,966	25	0.179	9,201	14	0.152
1998	33,351	46	0.138	13,222	18	0.136	11,107	14	0.126
1999	33,271	56	0.168	11,116	9	0.081	10,220	4	0.039
2000	38,707	53	0.137	10,171	6	0.059	11,386	14	0.123
2001	37,632	62	0.165	13,376	25	0.187	10,851	23	0.212
2002	29,449	48	0.163	9,937	11	0.111	9,105	9	0.099
2003	33,112	58	0.175	12,000	19	0.158	8,584	13	0.151
2004	29,537	48	0.163	11,054	12	0.109	9,323	13	0.139
2005	27,243	41	0.150	9,907	16	0.162	9,643	16	0.166
2006	26,121	33	0.126	12,006	16	0.133	5,189	6	0.116
合計	927,881	1,369	0.148	250,853	359	0.143	187,120	256	0.137

表4 裂型・性別による分類

単位：人

	口唇裂	口唇口蓋裂	口蓋裂	合計
男	377 34.1%	560 50.7%	167 15.1%	1104
女	250 27.8%	396 44.0%	253 28.1%	899
合計	627 31.3%	956 47.7%	420 21.0%	2003

1983年より登録された、裂型と性別の明らかなもの

本邦における先天異常モニタリング  
の構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究  
(H19-子ども—一般 007)

平成19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

主任研究者 平原史樹 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

分担研究課題：日本人の食事中葉酸におけるポリグルタミン酸誘導体の  
血清葉酸濃度への影響

研究協力者：平岡真実（女子栄養大学臨床生化学研究室 助教）

共同研究者：安田和人、小島早貴、香川靖雄（女子栄養大学）

要約：葉酸の食品中の存在形態には bioavailability の異なるモノグルタミン酸型とポリグルタミン酸型があるが、実際に摂取している両者の比率に関する報告はほとんどない。葉酸不足が神経管閉鎖障害や動脈硬化、認知症等の発症リスクを高めるため、これらを予防するには食品からの効果的な葉酸摂取を考慮することは重要である。我々は葉酸供給源として上位の食品ならびに通常食される献立中のモノグルタミン酸型とポリグルタミン酸型葉酸の比率をすでに検討した。今回、これらの摂取比率と血中葉酸値との関連を検討した。対象とした若年女性（n=101）の葉酸摂取量  $310 \pm 100 \mu\text{g}$  のうち遊離葉酸は  $52 \pm 21 \mu\text{g}$  と少なく、ポリグルタミン酸型葉酸は  $256 \pm 84 \mu\text{g}$  で 83% を占めていた。血清葉酸値と摂取量の相関は、ポリグルタミン酸型葉酸摂取量（ $r=0.172$ ）では有意でなく、一方遊離葉酸摂取量（ $r=0.288, p=0.004$ ）の影響が大きかった。また血清葉酸値は遊離葉酸摂取比率とは正の相関（ $r=0.231, p=0.020$ ）、ポリグルタミン酸型葉酸摂取比率とは負の相関（ $r=-0.221, p=0.026$ ）を示した。効率よい葉酸摂取を勧めるにはモノグルタミン酸型とポリグルタミン酸型葉酸の食品中の比率を成分表に明記すべきと考える。

研究目的：

葉酸は、プテリジン骨格にグルタミン酸が結合しているが、天然型はグルタミン酸が 2～11 個結合したポリ- $\gamma$ -グルタ

ミン酸型葉酸<sup>1)</sup>であり、合成葉酸（薬剤やサプリメント）はグルタミン酸が 1 個結合したプテロイルモノグルタミン酸 (PteGlu) の構造をもつ。日常の食事から

摂取される総葉酸の約 75%は、ポリグルタミン酸型葉酸といわれているが<sup>2)</sup>、これは体内に取り込まれると、小腸の刷子縁膜に存在するコンジュガーゼでモノグルタミン酸型葉酸まで切断され初めて吸収される。したがって、モノグルタミン酸型とポリグルタミン酸型葉酸では bioavailability が異なる。穀類に強制的に葉酸を強化 (140 $\mu$ g/100g 穀類) している米国では、食品中葉酸量を DFEs(dietary folate equivalents)として表しており、天然の食品中の葉酸に対して強化葉酸のプテロイルモノグルタミン酸には 1.7 を乗じている<sup>3)</sup>。我が国の食習慣における葉酸の bioavailability は 50%といわれているが、食事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比率に関する報告はない。葉酸不足は血中ホモステイン濃度の上昇を招き、認知症、冠動脈疾患、神経管閉鎖障害等の発症リスクを高める。したがってこれらの疾患予防には葉酸摂取効率を高めるように栄養指導を行う必要がある。我々は葉酸の供給源となる主な食品のポリグルタミン酸型葉酸と遊離葉酸の割合を定量するとともに、これらの摂取量を調査し、血清葉酸濃度との関連性を検討した。

#### 研究方法：

21~29 歳の健康な女子大学生 101 名について行なった 3 日間連続の秤量記録法による食事調査から葉酸摂取量を日本食品標準成分表を用いて計算した。さらに本研究室で求めた日本人の主な葉酸供給源となる食品中の遊離葉酸とポリグルタ

ミン酸型葉酸の比率 (図 1)<sup>4)</sup> を使用し、遊離葉酸比率を求めた。測定していない食品については、同じ食品群の平均値で読替えした。食事調査終了翌朝に空腹時採血した血清中葉酸濃度は化学発光-競合的結合測定法(バイエルメディカル)で測定した。

#### 研究結果：

対象者の総葉酸摂取量は 310 $\pm$ 100 $\mu$ g で遊離葉酸として 52 $\pm$ 21 $\mu$ g (16.9 $\pm$ 4.1%)、ポリグルタミン酸型葉酸として 256 $\pm$ 84 $\mu$ g (82.7 $\pm$ 4.1%) であった。総葉酸摂取量とポリグルタミン酸摂取比率との間に相関はなかった。

血清葉酸濃度は 8.4 $\pm$ 3.6ng/ml で、葉酸摂取量と有意な相関がみられた ( $r=0.204$ ,  $p<0.05$ )。遊離葉酸、ポリグルタミン酸型葉酸別に相関をみると、図 2 に示すように遊離葉酸は血清葉酸濃度と有意 ( $r=0.288$ ,  $p<0.01$ ) であったが、ポリグルタミン酸型葉酸は有意水準に達しなかった。また遊離葉酸摂取比率と血清葉酸濃度は正の相関 ( $r=0.231$ ,  $p<0.05$ )、ポリグルタミン酸型葉酸摂取比率と血清葉酸濃度は負の相関 ( $r=-0.221$ ,  $p<0.05$ ) を示した (図 3)。ただし、葉酸摂取量が摂取基準の 240 $\mu$ g を超えている場合 ( $n=74$ )、両者の相関関係は有意でなく、240 $\mu$ g 未満の場合 ( $n=27$ ) はポリグルタミン酸型葉酸摂取比率が高くなるほど血清葉酸濃度が低くなる傾向が強く示された ( $r=-0.397$ ,  $p<0.05$ )。

考察：

食品中の葉酸の bioavailability は 50% 程度とされており<sup>5)</sup>、2005 年度版日本人の食事摂取基準ではこの値を加味してある。しかし実際に摂取しているモノグルタミン酸型葉酸とポリグルタミン酸型葉酸の比率により bioavailability は変わってくるため、食品からの葉酸摂取量の正確な把握や健康の維持、病気の予防に必要な葉酸摂取量の推定のためには、食品中の葉酸組成の詳しい情報が必要である。我々は主な葉酸供給源となる食品のポリグルタミン酸型葉酸の比率を *L.casei* を用いた微生物学的定量法により求めた。この方法では *L.casei* のポリグルタミン酸型葉酸（グルタミン酸が 3 個結合したもので）への生育活性があるため、正確なモノグルタミン酸型葉酸の含量を測定することは難しい。したがってモノグルタミン酸型葉酸ではなく遊離葉酸と表記した。

Melse-Boonstra ら<sup>6)</sup> はオランダにおけるモノグルタミン酸とポリグルタミン酸型葉酸摂取量の調査で、男性で血漿葉酸値とモノグルタミン酸型葉酸摂取量に有意な相関があると報告している。血中葉酸濃度から求めたポリグルタミン酸型葉酸の bioavailability はモノグルタミン酸型の 66%であった<sup>7)</sup>。本研究で対象者は女性のみであるが、同様に遊離葉酸摂取量と有意な相関が認められた。ポリグルタミン酸型葉酸摂取量との相関は有意ではなく、遊離葉酸に比べて bioavailability が低いことを示した。したがってポリグルタミン酸型葉酸摂取比率が高ければ血清葉酸値が低くなることも当然である。特

に葉酸摂取量が推奨量未満で少ない場合、この傾向は顕著である。一方葉酸を十分摂取していれば、ポリグルタミン酸型葉酸の摂取比率は血清葉酸値に有意に反映されなかった。高齢者や体型を気にする若年女性では食事量が減少し、食品からのみ葉酸を十分量摂取することは難しい場合がある。効率の良い葉酸摂取を考えるためには日本人の食生活を反映した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明らかにすることは重要であり、さらにサプリメントの使用を視野に入れることも必要と思われる。

参考文献：

1. 木村修一，小林修平監修：最新栄養学[第 8 版]-専門領域の最新情報-, p.221-236, 建帛社 (2000)
2. 日本ビタミン学会編:ビタミンハンドブック②水溶性ビタミン, 化学同人, 京都 p127 (1989)
3. 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.
4. 平岡真実, 安田和人, 小島早貴, 加藤久美子, 香川靖雄:葉酸栄養状態におよぼす日本食中のモノグルタミン酸型とポリグルタミン酸型葉酸の存在比の検討. 平成 18 年度厚生労働省科学研究 (子ども家庭総合研究事業) 報告書, 2007

5. Hyun TH, Tamura T. (2005) Trienzyme extraction in combination with microbiologic assay in food folate analysis: An update review. *Exp Biol Med.* 230: 444-454
6. Melse-Boonstra A, de Bree A, Verhoef P, Bjørke-Monsen 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
7. Melse-Boonstra A, West CE, Katan MB, Kok FJ, Verhoef P. (2004) Bioavailability of heptaglutamil relative to monoglutamyl folic acid in healthy adults. *J Am Clin Nutr* 79: 424-429

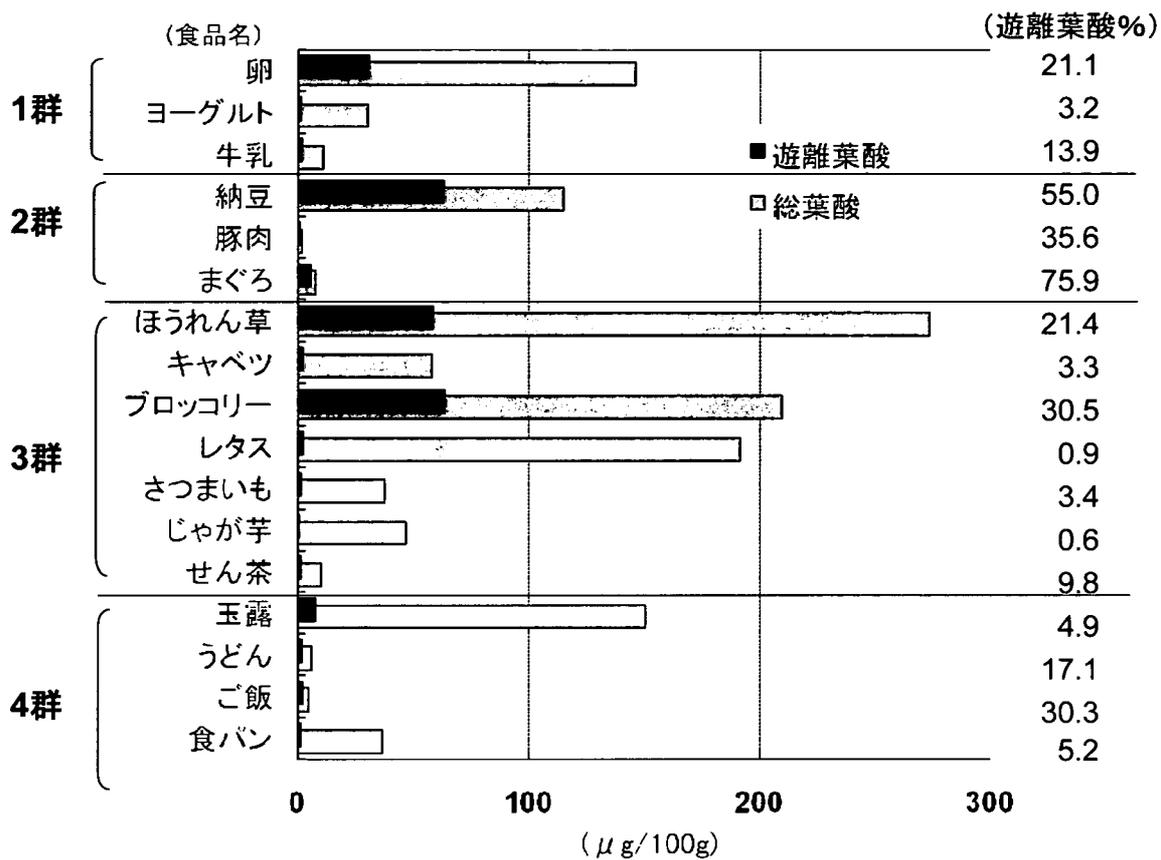


図1 葉酸主要供給源食品中の総葉酸量と遊離葉酸量<sup>4)</sup>

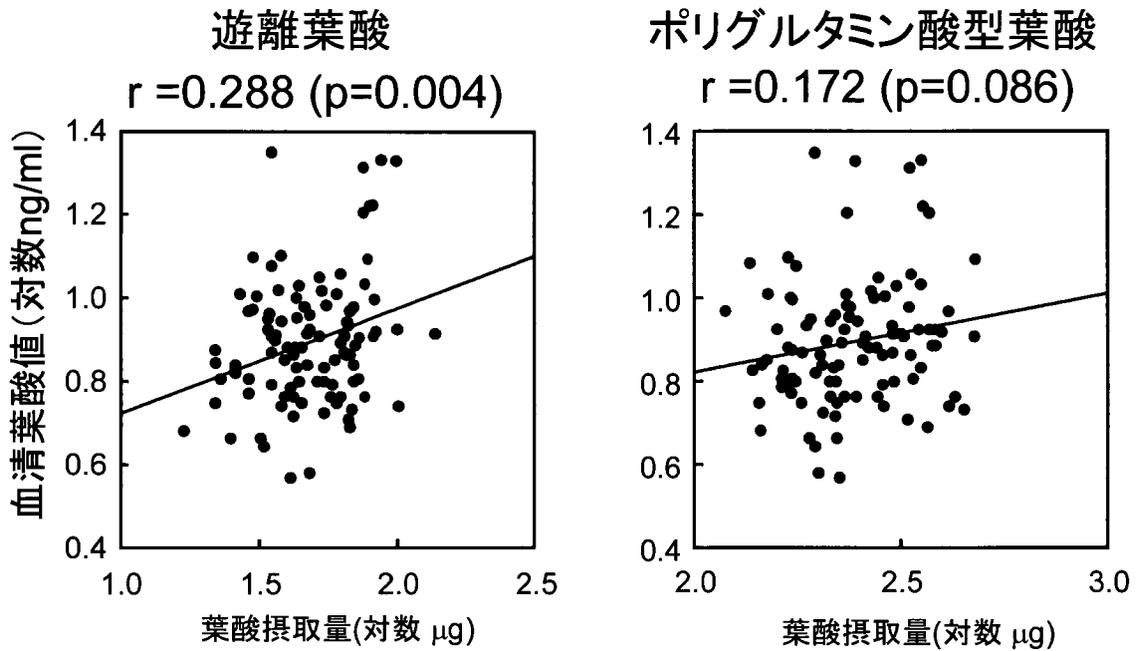


図2 葉酸摂取量と血清葉酸濃度

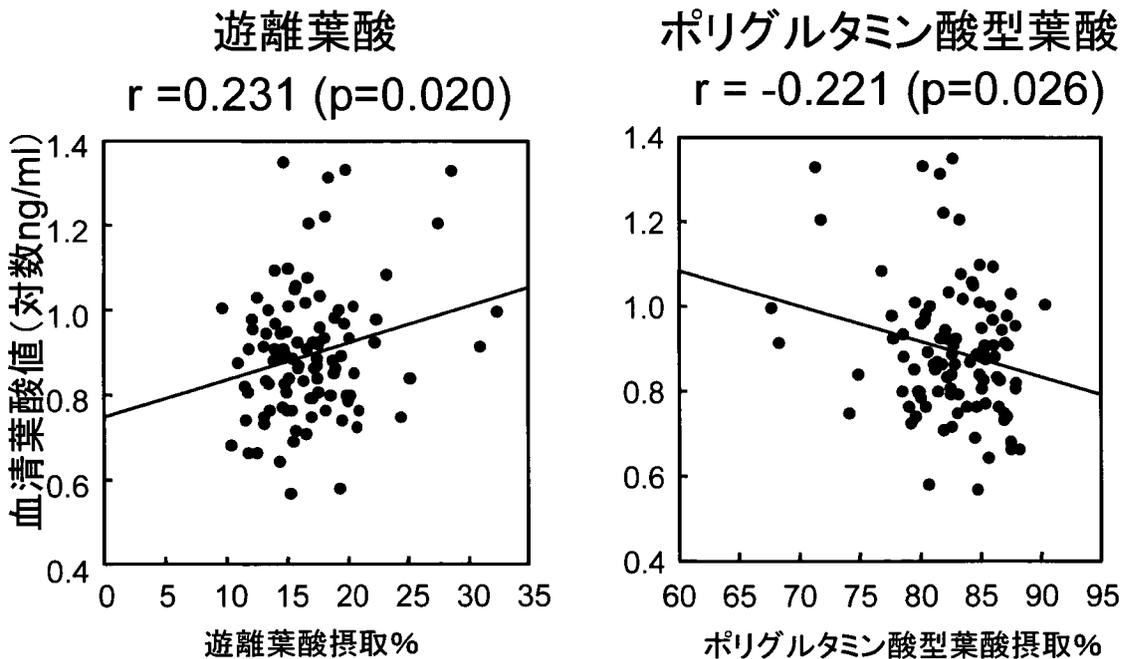


図3 葉酸摂取比率と血清葉酸濃度

本邦における先天異常モニタリング  
の構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究  
(H19-子ども一般007)

平成19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

主任研究者 平原史樹 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。2007年1年間の観察児総数は22,541人で、奇形児発生頻度は1.38%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、昨年はやや安定化を示したものの、再び1.38%となり、小児病院に併設された周産期施設への奇形児症例の集積が奇形発生頻度上昇に寄与していると推測された。ダウン症候群発生頻度は、対10,000出生9.8、再び上昇傾向を示した。神奈川県の先天異常モニタリングプログラム（KAMP）も開始されてから四半世紀が過ぎた。今回あらためてこの期間の先天異常発生状況をまとめた。無脳症など胎児超音波検査で検出可能な異常の著しい低下が認められる一方で、口唇口蓋裂などは一定の発生頻度を示した。母年齢階級別の構成は、神奈川県全数と同じくこの10年で大きく変化し、30-34歳階級がピークとなった。今後、昨年度明らかにした生殖補助医療の普及および今回の母年齢の上昇などの社会的背景の変化に伴う奇形発生状況の変化が推測され、モニタリング調査の重要性が再認識されると考えられた。

キーワード：先天異常モニタリング、ダウン症候群、無脳症、高齢妊娠、

[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。本年度は四半世紀におよぶ神奈川県先天異常モニタリング（KAMP）において観察された奇形児発生状況をまとめ、その推移と傾向を検討した。観察期間に、警告を発する奇形の異常発生および催奇形因子は検出されな

かった。さらに、母年齢の上昇を神奈川県総出生とKAMP集団とを比較し検討した。今回調査した結果は、大きく変化したつつあるわが国の社会および環境を反映するものでもあり、衛生保健行政の基礎となる資料として極めて重要な位置を占めると考えられる。

[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<sup>1, 2)</sup>。奇形の発生状況を継続的に監視し、ペー