

2008 120(3A)

厚生労働科学研究費補助金  
(子ども家庭総合研究事業)

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20年度 研究報告書

主任研究者 平原史樹

2009年3月

平成20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科长、  
山中美智子 大阪府立大学看護学部教授（遺伝医学）  
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  
平岡真実 女子栄養大学医化学研究室助手

研究要旨：先天異常の誘因となる環境因子にはさまざまなものがあり、現代の生活環境は危険因子が満ち満ちているといっても過言ではない。すなわち先天異常の発生要因には遺伝的背景因子もあれば、発生異常に関与す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多様なものがある。これまでもサリドマイドを始め複数の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の中から指摘されている。これらの有害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）は母児の健康保護、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）において集計された情報をもとに解析検討し、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集計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二分脊椎は1998年以降、発生頻度の微増傾向が続いていたが2004年を境に歩留まり傾向が続いており、若干の増加傾向への抑制が見られている。この抑制傾向の更なる分析、検討が重要と考えられた。しかしながら、葉酸摂取に関する認識度は未だ十分改善されておらず、さらなる情報伝達方法の検討が必要と考えられた。

**重要な結果として現時点では特段の先天異常発生要因の検出結果は得られていない。**

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、生殖補助医療技術（ART）、葉酸摂取、二分脊椎

#### 緒言・研究目的：

先天異常の発生要因にはさまざまな環境因子（生物学的因子、化学的、物理的因子など）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、その変動を分析し、危険因子の発見時には警告を発するシステム（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、あわせて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（日本産婦人科医学会）、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）  
日本産婦人科医学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；

2007年1月から12月までの間に日本産婦人科医学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79,588例における調査からは、先天異常児出産頻度は1485児1.87%であり、心室中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋裂、動脈管開存、ダウン症、耳介低位、水頭症、心房中隔欠損、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(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1)。

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0.8人でさらに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、高い傾向を示したものの、2004年以降ほぼ増加傾向が停止している。(図1)。

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. 生殖補助医療技術(ART)：

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生殖補助医療技術(ART)、不妊治療例として登録された症例を検討したところ多胎(双胎)に多くみられたほか、IVF(In vitro fertilization)、ICSI(intracytoplasmic sperm injection)妊娠症例においては心血管先天異常、泌尿生殖器異常、染色体異常とりわけダウン症が高頻度にみられた(表2)。

### 考察：

先天異常児の発生状況は2007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：フォコモリアの追跡検証(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。

一方、近年の生殖補助医療の発展は目覚しく、新生児のほぼ1%以上、60人に一人相当の子ども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まださまざまな報告がなされて一定の定見がなされては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、体外受精例での泌尿器系異常、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、すでに一昨年の関連報告で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今回の調査からも、心血管先天異常、泌尿生殖器、染色体に関する先天異常が比較的多くみられ今後も注視する必要があると考えられた。今後はとくに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 関連機構)での情報収集、学術情報交換解析をとおして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、日本産婦人科医学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学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す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

門脇 綾, 齋藤圭介, 野中愛子, 大井由佳, 最上多恵, 長谷川哲哉, 野村可之, 小川 幸, 奥田美加, 高橋恒男, 平原史樹: 分娩直前に水痘を発症した1例. 日本産科婦人科学会神奈川地方部会会誌, **44(2)**: 147-149, 2008.

Ogawa M, Yanoma S, Nagashima Y, Okamoto N, Ishikawa H, Haruki A, Miyagi E, Takahashi T, Hirahara F, Miyagi Y: Paradoxical discrepancy between the serum level and placental

intensity of PP5/TFPI-2 in preeclampsia and/or intrauterine growth restriction: possible interaction and correlation with glypican-3 hold the key. *Placenta*, **28**: 224-232, 2007.

平原史樹: 生殖医療の先天異常への影響. *臨床婦人科産科*, **61(9)**: 1123-1129, 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(Suppl.)**: 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(9)**: 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(2)**: 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(7)**: 55-60, 2007.

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.

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, 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. 第46回日本先天異常学会(山形) 2006, 8

表 1

## おもな先天異常種類別発生状況

2007年：対1万出産比, ( )は2006年

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

心室中隔欠損Ventricular septal defects	27.6 (26.9)
口唇・口蓋裂Cleft lip with cleft palate	15.2(14.7)
耳介低位Low set ear	11.1(9.8)
ダウン症候群Down syndrome	12.1(9.7)
心房中隔欠損Atrial septal defect	6.53 (7.48).
口唇裂Cleft lip	12.6(8.1)
動脈管開存Patent ductus arteriosus	12.6(6.8)
十二指・小腸閉鎖Duodenal /intestinal atresia	6.5(6.6)
多指症：母指列Polydactyly (finger):radial	5.8(6.3)
水頭症Hydrocephaly	8.0(6.3)
鎖肛Anal atresia	6.2(6.3)
口蓋裂Cleft palate	4.5(6.2)
ファロー四徴Tetralogy of Fallot	6.5(6.1)
横隔膜ヘルニアDiaphragmatic hernia	5.5(5.9)
髄膜瘤Spina bifida	4.8(4.8)
下顎形成不全・小顎症Mandibular micrognathia	5.7(4.5)
尿道下裂Hypospadias	2.6(3.4)
腹壁破裂Gastroschisis	1.9(2.1)



表2 不妊治療別先天異常発生数（2005-7年）

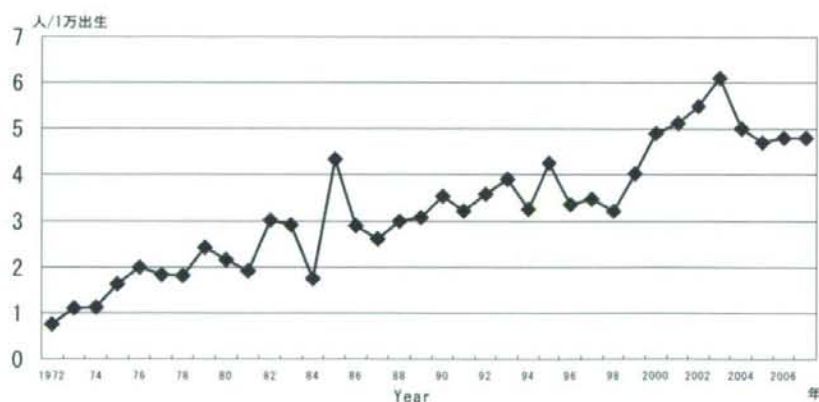
	IVF (n=183)	ICSI (n=95)	その他 (n=253)	CONTROL
心血管系	47(25.7%)	23(24.2%)	56(22.1%)	25.6%
四肢形態	14(7.7%)	7(7.4%)	33(13.0%)	7.9%
消化管	17(9.3%)	1(1.1%)	23(9.1%)	6.0%
泌尿生殖器	11(6.0%)	7(7.4%)	13(5.1%)	3.7%
Trisomy13/18/21	21(11.5%)	7(7.4%)	12(4.7%)	
Trisomy21	13(7.1%)	5(5.3%)	7(2.8%)	3.4%

	IVF (n=113)	ICSI (n=53)	その他 (n=133)	CONTROL
単胎	53(46.9%)	26(49.1%)	82(61.7%)	
双胎以上	60(53.1%)	27(50.9%)	50(37.3%)	
平均母体年齢(才)	35.0±4.1	33.7±3.9	32.4±4.3	31.5

図1

## 二分脊椎の出生頻度の推移



横浜市大先天異常モニタリングセンター

Hirahara, Yokohama City Univ.

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 20 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

研究課題：日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査の分析研究

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教授  
横浜市大医学部国際先天異常モニタリングセンター長  
住吉好雄 横浜市立大学客員教授，日本産婦人科医会先天異常委員会  
浜之上はるか 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）  
山中美智子 大阪府立大学看護学部教授（遺伝医学）

研究要旨：1950年代末期に発生したサリドマイド薬禍事件は薬剤の市販後のモニタリングの重要性を認識せしめ、WHO(世界保健機関)はじめ、先進諸国において先天異常モニタリング・サーベイランスシステムが発足した。本邦においては日本産婦人科医会が主導して全国レベルでの調査を1972年に開始し、WHO関連機構である国際先天異常監視研究機構（ICBDSR=International Clearinghouse for Birth Defects Surveillans and Research）の加盟機関となっている。先天異常の誘因となる環境因子にはさまざまなものがあり、現代の生活環境は危険因子が満ち満ちているといっても過言ではない。これまでも複数の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の中から指摘されている。これらの有害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）は母児の健康保護、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）において集計された情報をもとに解析検討した。

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。昨年との調査と比し、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。しかしながら、妊婦女性に向けた葉酸摂取推奨に関する認識度は未だ十分改善されておらず、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、先天異常サーベイランス、

## 緒言・目的

先天異常モニタリング・サーベイランス  
多種多様な先天異常発生要因、とりわけ  
さまざまな環境因子（生物学的因子、化  
学的、物理的因子など）の検索解析調査  
が基本となる。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。多種多  
様な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  
を分析し、危険因子の発見時には警告を  
発するシステム（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  
わせおこなう目的で行った。

## 研究方法：

全国規模モニタリングを日本産婦人科医  
会先天異常モニタリング調査によるデー  
タから収集し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検  
討を行った。本調査から個票の医学的検  
証、解析（科学的検証）をおこない、  
有意と判断された場合、警告の発信、す  
なわち催奇形性有害因子の特定除去を緊  
急提議（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・準備を整えた。

## 結果：

### 先天異常の発生動向—全国調査および地 域調査解析から；

2007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  
79,588例における調査からは、先天異常  
児出産頻度は1485児1.87%であり、心室  
中隔欠損が最も多く、ついで口唇・口蓋  
裂、動脈管開存、ダウン症、耳介低位、  
水頭症、心房中隔欠損、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（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。

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0.8  
人でさらに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、高い傾向を示したものの、2004  
年以降ほぼ増加傾向が停止している。

また他の研究協力者による各地域モニ  
タリングデータ・その解析研究と比較し、  
それらにおいてもほぼ同様の頻度、種類  
で先天異常発生を見た。

### 現時点では特段の先天異常発生要因の 検出結果は得られなかった。

## 考察：

先天異常児の発生状況は2007年度の全  
国及び各地域の先天異常モニタリング集  
計分析との比較からも、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各種の先天異常すなわち、神経管閉鎖不全（無脳児、二分脊椎）、尿道下裂、ダウン症などについてはさらに検討される必要性が示された。

一方、妊婦への葉酸摂取到達（2000年）

以降の葉酸摂取の浸透状況は依然低く、今後もその推進に留意し、検討を重ねる必要性があると考えられた。

日本産婦人科医会調査（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による解析）は国際先天異常監視研究機構（WHO 関連機構）での情報収集、学術情報交換解析をととして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。

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。

表1 日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査

### おもな先天異常種類別発生状況

2007年：対1万出産比、( )は2006年

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

心室中隔欠損Ventricular septal defects 27.6 (26.9)

口唇・口蓋裂Cleft lip with cleft palate 15.2(14.7)

耳介低位Low set ear 11.1(9.8)

ダウン症候群Down syndrome 12.1(9.7)

心房中隔欠損Atrial septal defect 6.53 (7.48).

口唇裂Cleft lip 12.6(8.1)

動脈管開存Patent ductus arteriosus 12.6(6.8)

十二指・小腸閉鎖Duodenal /intestinal atresia 6.5(6.6)

多指症：母指列Polydactyly(finger):radial 5.8(6.3)

水頭症Hydrocephaly 8.0(6.3)

鎖肛Anal atresia 6.2(6.3)

口蓋裂Cleft palate 4.5(6.2)

ファロー四徴Tetralogy of Fallot 6.5(6.1)

横隔膜ヘルニアDiaphragmatic hernia 5.5(5.9)

髄膜瘤Spina bifida 4.8(4.8)

下顎形成不全・小顎症Mandibular micrognathia 5.7(4.5)

尿道下裂Hypospadias 2.6(3.4)

腹壁破裂Gastroschisis 1.9(2.1)

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 20 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

研究協力者 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口腔先天異常学研究室

新美照幸 古川博雄 南 克浩 鈴木 聡 早川純子 名倉知里 伊藤美知恵

高見 観 井上知佐子 富永智子 (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：**2007 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、口唇裂(口唇口蓋裂を含む) 8.17 人、ダウン症候群 8.63 人、口蓋裂 3.97 人、鎖肛 3.50 人であった。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 42,848 人中 52 人 (0.12%) 認められ、口唇・口蓋裂出生頻度は 833.3 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 県下に所在するわれわれが把握できたすべての出産施設に調査用紙を送付した。調査方法はアンケート記入形式による依頼を行い、計 126 施設より調査用紙を返送頂き、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、2007 年の結果を従来の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 55.68 人であった。そのうち最も頻度が高かったのはダウン症 8.63 人であり、以下口唇裂（口唇口蓋裂を含む）8.17 人、口蓋裂 3.97 人、鎖肛 3.50 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 42,848 人であり、これは同時期の愛知・岐阜・三重県の全出生数 103,630 人の 41.35% である（表 2）。口唇・口蓋裂患者の出生頻度は、愛知県 0.130%（1：769.2）、岐阜県 0.110%（1：909.1）、三重県 0.080%（1：1250.0）であった。3 県の合計では 0.12%（1：833.3）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 64.9～130.5 人、岐阜県は 7.3～28.3 人、三重県は 2.5～22.7 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 941.4～1653.0 人であった（表 4）。

今回報告のあった口唇口蓋裂症例 52 例のうち、裂型の明らかな 40 例についてみると愛知県では口唇裂 6 人、口唇口蓋裂 12 人、口蓋裂 10 人、岐阜県では口唇裂 0 人、口唇口蓋裂 1 人、口蓋裂 5 人、三重県では口唇裂 0 人、口唇口蓋裂 5 人、口蓋裂 1 人であった（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 2043 人について裂型別の比率をみたところ、男性では、口唇裂 33.9%（382 人）、口唇口蓋裂 50.5%（569 人）、口蓋裂 15.5%（175 人）、女性では、口唇裂 27.4%（251 人）、口唇口蓋裂 44.2%（405 人）、口蓋裂 28.5%（261 人）で、全体では口唇裂 31.0%（633 人）、口唇口蓋裂 47.7%（974 人）、口蓋裂 21.3%（436 人）であった（表 6）。

また、出生月の明らかな 1,901 人についてその出生月を集計したところ、1 月 7.8%、2 月 7.3%、3 月 8.0%、4 月 8.3%、5 月 7.6%、6 月 7.8%、7 月 8.5%、8 月 9.1%、9 月 8.0%、10 月 9.8%、11 月 8.0%、12 月 9.5% であり、人口動態統計による過去 5 年間（2003 年～2007 年の出生数）の月別出生数の全国平均（%）と比較すると、本年の集計結果を加えても、口唇・口蓋裂児の出生率は 10 月が有意に高い値を示していた（表 8）。

**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 1982～2007 年の総調査対象数は 1,408,702 人で本症患者は 2038 人であったので、本症出生率は 0.145% であった。

2007 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% 以下を有意差ありとしたところ、本年もこれまでと同様、有意差は認められなかった。

我々は、口唇口蓋裂に関する臨床での予防の取り組み (<http://www.aichi-gakuin.ac.jp/~yobou>) や、遺伝カウンセリング ([http://www.aichi-gakuin.ac.jp/~cag\\_sp/](http://www.aichi-gakuin.ac.jp/~cag_sp/)) を現在も実施しており、先天異常の正確な数値の把握の重要性を痛感している。特に第2子を望む夫婦にとって、東海地区における先天異常児の出生数といった疫学的情報は重要であり、これらの調査結果はカウンセリングにおいても有意義であり役立てていきたい。

また、第2子の出産に悩むご両親向けのDVD「口唇口蓋裂の遺伝カウンセリングと予防ーまだ見ぬ我が子のためにー」を作成し、関連施設で利用していただいている。病診連携の進展により、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等、出生直後の問題点の早期解消に努めたい。

20年以上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による出産施設の減少、分娩数の局在化が顕著であり、回収率の確保は年々難しくなっている。しかしながら、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であると考えている。今後は、簡便に記入できる調査用紙の改善や報告書の送付などを実施し、より多くの施設に御協力していただき、信頼のおける調査を継続していきたい。



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	-	
脊椎抜裂	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	

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20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：葉酸摂取量に影響する食事因子の解析

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)

研究者： 安田和人、百合本真弓、影山光代、金胎芳子、香川靖雄  
(女子栄養大学)

**研究要旨：**葉酸摂取不足が胎児の神経管閉鎖障害の発生の一因であることはよく知られている。予防のためには葉酸を  $400\mu\text{g}$  以上摂取することが勧められているが、20代から40代の女性の摂取量は国民栄養調査によると  $260\mu\text{g}$  程度にすぎない。我々は葉酸摂取量が多い中高年者の食事内容を詳細に検討し、効果的な葉酸摂取方法を検討した。中高年者130名 ( $60.6\pm 12.9$ 才) を対象に食事調査を行い、葉酸摂取量が  $400\mu\text{g}$  以上摂取群と摂取基準  $240\mu\text{g}$  に達していない群を抽出し、食事内容を比較した。いも類、豆類、果実類、緑黄色野菜、その他の野菜、きのこ類、海草、魚介類からの葉酸摂取量に有意差がみられた。 $400\mu\text{g}$  以上摂取群では野菜摂取量が  $350\text{g}$  であった。しかし国民栄養調査結果では若年女性の野菜摂取量は  $250\text{g}$  程度に過ぎず、葉酸摂取量を増加させるには、葉酸入り食品の使用も視野にいれるべきである。神経管閉鎖障害(NTDs)の予防のため諸外国の葉酸推奨量は  $400\mu\text{g}$  が主流である<sup>1)</sup>。我が国ではNTDsの発症率も先進国の中では依然として高めでありながら、葉酸推奨量は  $240\mu\text{g}$  であり、妊娠可能な女性に対しては  $400\mu\text{g}$  の葉酸摂取勧告のみである<sup>2)</sup>。そこで実際に我が国の食生活において  $400\mu\text{g}$  の葉酸を食事から摂取することが容易であるかを検証するため、摂取基準の  $240\mu\text{g}$  未満群と  $400\mu\text{g}$  以上摂取群の食事内容を調査し、葉酸供給源の食品や摂取量を比較した。

#### 研究方法：

対象者は埼玉県坂戸市の住民で健康づくり政策の一環として実施されている「さかど葉酸プロジェクト」<sup>3)</sup>における講習会参加者 130 名 (60.6 ± 12.9 才) で、食事摂取頻度調査 (DHQ) から葉酸摂取量を算出した。食品群別に葉酸含有量と総葉酸摂取量に対する比率を求めた。更に葉酸摂取量が食事摂取基準の推奨量 240 μg に達していない群と 400 μg 以上摂取している群にわけて比較した。

#### 研究結果：

葉酸摂取量は 321 ± 107 μg で、推奨量 240 μg 未満の者は 20.4% (n=32)、400 μg 以上の者は 17.8% (n=28) であった (図 1)。

食品群別の葉酸摂取量を 400 μg 以上群と 240 μg 未満群とで比較した (図 2)。有意差がみられたのは、いも類、豆類、果実類、緑黄色野菜、その他の野菜、きのこ類、海草、魚介類であった。これらの食品摂取量は表 1 に示すように 400 μg 以上群が大きく上まわっていた。また葉酸供給量の食品群別比率をみたところ、400 μg 以上群では緑黄色野菜 20.4%、その他の飲料 18.5% に対して、240 μg 未満群ではそれぞれ 14.1%、12.7% と有意に低かった。

#### 考察：

葉酸の供給源となる食品は、野菜類が上位に多くみられるが、納豆や緑茶も供与率は高い<sup>4)</sup>。今回葉酸を十分摂

取している者と推奨量未満の者の食事内容を比較したところ、やはり葉酸が多く含まれている食品群の摂取量に大きく差がみられた。400 μg 以上群の野菜摂取量は平均で 350g あり、健康日本 21 の野菜摂取目標量に達していた。

葉酸摂取量の増加を推進するためには、動機付けが必要である。我々は葉酸とその代謝関連多型に対する疾病予防効果の科学的根拠に基づき、一般市民へのテーラーメイド栄養学の応用として「さかど葉酸プロジェクト」を実施している。市民の関心の高い認知症予防を中心に置き、坂戸市民の葉酸、tHcy を測り、葉酸不足をきたしやすい野菜摂取の少ない人や、日本人の 15% を占める MTHFR の TT 型多型の人に上記の疾患予防を行なうハイリスクアプローチである<sup>3) 5)</sup>。葉酸摂取量や血中葉酸値、血中ホモシステイン値の改善量が TT 型では大きく、遺伝子多型告知効果がみられた点が重要である。しかしこうした効果は個人に対応した葉酸を摂るための丁寧で具体的な栄養指導を実施したうえでの結果である。

妊娠前の女性に遺伝子多型に基づいた指導を実施することは極めて困難である。野菜摂取量 350g を目標としても、現実には若年女性の野菜摂取量は 250g 程度に過ぎずない<sup>6)</sup>。は結局ほとんどが達成できていない。最近では妊婦を対象とした葉酸添加食品が数多く販売されており、こうした食品の利用の実態を把握する必要がある。野菜

の摂取量増加を勧めるだけでなく、こうした食品を上手く活用していくことも、葉酸摂取量を増加し、先天異常児の減少につながることを期待される。

#### 参考文献

1. Institute of Medicine (1998) "Folate" in 'Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline', pp.197-305 National Academy Press, Washington, DC.
2. 厚生労働省策定 (2005) 日本人の食事摂取基準[2005 年度版], 第一出版, 東京
3. 平岡真実 (2008) ゲノムビタミン学—遺伝子対応栄養教育の基礎—・さかど葉酸プロジェクト pp. 163-182. (日本ビタミン学会監修, 香川靖雄, 四童子好廣編著) 健帛社、東京
4. 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
5. 香川靖雄、日笠志津、辻村卓、影山光代、百合本真弓、金胎芳子、小島早貴、石井由香、柳沢佳子、中山一大、岩本禎彦、平岡真実 (2008) ビタミン関連酵素の多型とテラーメイド栄養. ビタミン 82, 165-172
6. 厚生労働省健康局総務課生活習慣病対策室:平成19年国民健康・栄養調査結果の概要について. <http://www.mhlw.go.jp/houdou/2008/12/h1225-5.html>