

2009 23007A

2009 23007B

厚生労働科学研究研究費補助金

(子ども家庭総合研究)

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～平成21年度 総合研究報告書

ならびに

平成21年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

2010年3月

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-子ども一一般 007)

平成21年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

2010年3月

平成21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)

総括報告書

研究代表者 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
平岡真実 女子栄養大学医化学研究室助教
水嶋春朔 横浜市立大学大学院システム予防医学教授
山中美智子 大阪府立大学看護学部教授（遺伝医学）
浜之上はるか 横浜市立大学医学部産婦人科客員助教

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。これまでに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2003年前後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改善しつつあるものの、未だ妊娠前からの摂取については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く，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，浜之上はるか）
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（平原真実，平原史樹，浜之上はるか，水嶋春朔）

- 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

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；

2008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85,855例における調査からは、先天異常児出産頻度は1707児1.99%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，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(表1)。また、神経管閉鎖障害の一つである二分脊椎(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5.4人と昨年引き続き、高い傾向を示したものの、2004年以降ほぼ増加傾向が停止傾向を示している。(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。

3. 葉酸摂取と先天異常の検討 :

葉酸摂取推進の認識状況、摂取状況は低迷を続けていたが、2009年に行われた調査では妊娠前から葉酸を栄養補助剤で摂取しているケースが約20%弱となっており、妊娠後は約60%弱にまで達することも判明した。厚生労働省の葉酸摂取の情報提供については2003年当時約40%程度の認識率であったものが2009年には70%にまで達しており、妊娠には葉酸が重要な栄養素であることが広く認識されてきた。また葉酸摂取状況と血清葉酸濃度、赤血球葉酸濃度、血清tHcy濃度を検討したところ、栄養学的に妊娠時の追

加葉酸摂取 400 μg/日という数値は妥当であると判断された。

考察 :

先天異常児の発生状況は2008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、例年の結果と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本研究成果は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さまざまな報告がなされて一定の定見が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、すでに一昨年に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

おもな先天異常種類別発生状況

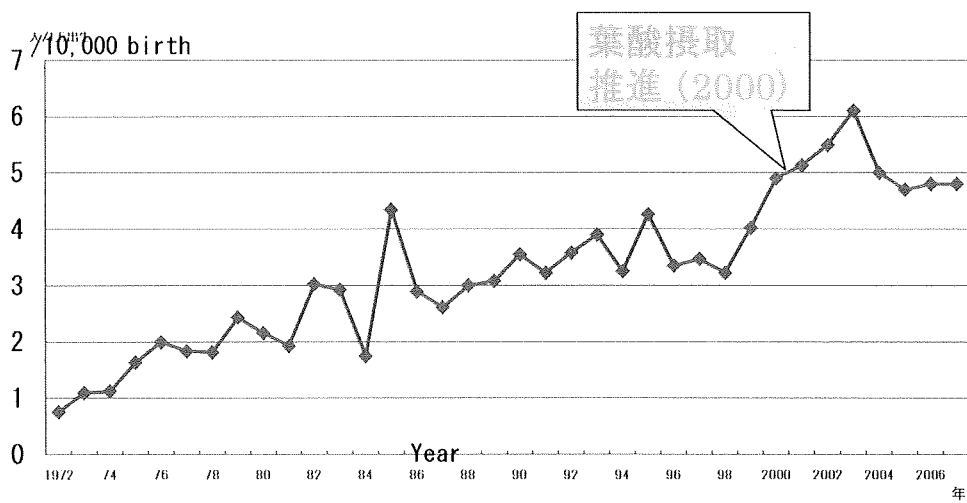
2008年：対1万出産比, ()は2007年

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	29.4	(27.6)
口唇・口蓋裂	Cleft lip with cleft palate	16.5	(15.2)
耳介低位	Low set ear	9.9	(11.1)
ダウン症候群	Down syndrome	12.8	(12.1)
心房中隔欠損	Atrial septal defect	6.4	(6.5)
口唇裂	Cleft lip	6.3	(12.6)
動脈管開存	Patent ductus arteriosus	13.6	(12.6)
十二指・小腸閉鎖	Duodenal /intestinal atresia	6.5	(6.5)
多指症：母指列	Polydactyly(finger):radial	5.5	(5.8)
水頭症	Hydrocephaly	8.5	(8.0)
鎖肛	Anal atresia	5.1	(6.2)
口蓋裂	Cleft palate	3.0	(4.5)
ファロー四徴	Tetralogy of Fallot	5.6	(6.5)
横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	5.4	(5.9)
二分脊椎・髄膜瘤	Spina bifida	5.4	(4.8)
下顎形成不全・小顎症	Mandibular micrognathia	3.6	(5.7)
尿道下裂	Hypospadias	5.5	(2.6)
腹壁破裂	Gastroschisis	3.1	(1.9)

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-子ども一一般 007)

平成 21 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

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（産婦人科学）

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）

研究要旨：本邦を含め，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，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，1950年代に世界を不安に陥れたサリドマイド，有機水銀など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，妊娠女性に向けた葉酸摂取推奨に関する認識度は徐々に改善されてきており，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；

2008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
85,855例における調査からは，先天異常
児出産頻度は1707児1.99%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（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5.4人と，高い傾
向を示したものの，2004年以降ほぼ増加
傾向が停止，減衰している。

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。

一方葉酸摂取推進による妊娠女性の妊娠
前からの葉酸摂取に関しては妊娠前から
葉酸を栄養補助剤で摂取しているケース
が約20%弱となっており，妊娠後は約
60%弱にまで達することも判明した。厚
生労働省の葉酸摂取の情報提供について

は 2003 年当時約 40%程度の認識率であったものが 2009 年には 70%にまで達しており近年のより広い情報伝達が効果を生んでいる可能性がある (表 2, 3) .

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、妊婦への葉酸摂取通達 (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お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。

総説, 論文, 著書等発表

業績

1 奥田美加, 高橋恒男: ハイリスク妊婦への情報提供実例集・風疹. 周産期医学 39(3), 279-283, 2009.

2 奥田美加, 関和男, 高橋恒男: 【最新版 新生児の感染症】 ウイルスその他の感染 麻疹・風疹. 小児科診療 72(9), 1667-1672, 2009.

3 Yokota N, Koizume S, Miyagi E, Hirahara F, Nakamura Y, Kikuchi K, Ruf W, Sakuma Y, Tsuchiya E, Miyagi Y Self-production of tissue factor-coagulation factor VII complex by ovarian cancer cells. Br J Cancer. 2009 Nov 10. [Epub ahead of print]

4 Hamanoue H, Rahayuningsih SE, Hirahara Y, Itoh J, Yokoyama U, Mizuguchi T, Saitsu H, Miyake N, Hirahara F, Matsumoto N. Genetic screening of 104 patients with congenitally malformed hearts revealed a fresh mutation of GATA4 in those with atrial septal defects. Cardiol Young. 2009 Sep;19(5):482-5.

5 Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F.

Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese

patients with congenital hypothyroidism and their relationship with down syndrome and other factors.

Thyroid. 2009 Aug;19(8):869-79.

6Hamanoue H, Megarbane A, Tohma T, Nishimura A, Mizuguchi T, Saitsu H, Sakai H, Miura S, Toda T, Miyake N, Niikawa N, Yoshiura K, Hirahara F, Matsumoto N.

A locus for ophthalmo-acromelic syndrome mapped to 10p11.23.

Am J Med Genet A. 2009 Mar;149A(3):336-42

7 Okuda M, Yamanaka M, Takahashi T, Ishikawa H, Endoh M, Hirahara F: Positive rates for rubella antibody in pregnant women and benefit of post — partum vaccination in a Japanese perinatal center. The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research,2008, **34(2)**, : 168-173, 2008.

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

2008年：対1万出産比, ()は2007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	29.4	(27.6)
口唇・口蓋裂	Cleft lip with cleft palate	16.5	(15.2)
耳介低位	Low set ear	9.9	(11.1)
ダウン症候群	Down syndrome	12.8	(12.1)
心房中隔欠損	Atrial septal defect	6.4	(6.5)
口唇裂	Cleft lip	6.3	(12.6)
動脈管開存	Patent ductus arteriosus	13.6	(12.6)
十二指・小腸閉鎖	Duodenal /intestinal atresia	6.5	(6.5)
多指症：母指列	Polydactyly(finger):radial	5.5	(5.8)
水頭症	Hydrocephaly	8.5	(8.0)
鎖肛	Anal atresia	5.1	(6.2)
口蓋裂	Cleft palate	3.0	(4.5)
ファロー四徴	Tetralogy of Fallot	5.6	(6.5)
横隔膜ヘルニア	Diaphragmatic hernia	5.4	(5.9)
二分脊椎・髄膜瘤	Spina bifida	5.4	(4.8)
下顎形成不全・小顎症	Mandibular micrognathia	3.6	(5.7)
尿道下裂	Hypospadias	5.5	(2.6)
腹壁破裂	Gastroschisis	3.1	(1.9)

表 2

妊娠女性の葉酸摂取状況

調査期間:2009年11月—2010年1月

パイロットN=114 予定では2000例以上分析

	妊娠前から 2009【2003】	妊娠後 2009
葉酸摂取(栄養補助剤)	18.4%【7%】	⇒ 57.0%
通常食事	74.6%	⇒ 21.9%
野菜を増量した	7.9%	

表 3

妊娠女性の葉酸摂取状況

調査期間:2009年11月—2010年1月

パイロットN=114 予定では2000例以上分析

厚生労働省の通達・推奨を以前から知っていましたか？

	2009年調査	2003年調査
・よく知っていた	31.7%	8.1%
・少し知っていた	36.8%	32.9%
・まったく知らなかった	30.7%	45.9%

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 21 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

研究代表者 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：東海 3 県における先天異常モニタリング調査並びに口唇・口蓋裂に関する調査研究

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 早川統子 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：2008 年 1 月 1 日より 12 月 31 日までの 1 年間に於ける愛知・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、口唇口蓋裂 18.4 人、ダウン症候群 7.4 人、鎖肛 2.9 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・口蓋裂は調査対象出生児 34,836 人中 64 人 (0.18%) に認められ、口唇・口蓋裂出生頻度は 544.3 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、愛知県 52 施設、岐阜県 14 施設、三重県 16 施設から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：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 34,836 人であり、これは同時期の愛知・岐阜・三重県の全出生数 104,168 人の 33.4% であった。生産児の各県の内訳は、愛知県では 22435 人（男 11236 人、女 10515 人、不明 0 人）、岐阜県では 5912 人（男 3033 人、2876 人、不明 3 人）、三重県では 6489 人（男 3301 人、女 3188 人、不明 0 人）であった。先天異常のうち最も頻度が高かったのは口唇口蓋裂 18.4 人（1 万人対）であり、ダウン症 7.4 人、鎖肛 2.9 人の順であった。

口唇口蓋裂の県別出生数は愛知県が 38 人、岐阜県が 16 人、三重県が 10 人であった。男女別では男性が 29 人、女性が 35 人で、裂型別では口唇裂が 11 人、口唇口蓋裂が 39 人、口蓋裂が 14 人であった。

表 1：各県での出生数（生産児・死産児）

	男	女	不明	計
愛知	11236	10515	0	22435
(死)	46	22	16	84
岐阜	3033	2876	3	5912
(死)	12	13	3	28
三重	3301	3188	0	6489
(死)	14	12	2	28
計	17570	16579	3	34836
(死)	72	47	21	140

表 2：報告のあった先天異常児総数と発生頻度

	人数	発生頻度
口唇裂・口蓋裂	64	18.4
鎖肛	10	2.9
食道閉鎖	9	2.6
四肢異常	8	2.3
水頭症	8	2.3
尿道下裂	7	2.0
脊椎披裂	6	1.7
無脳症	5	1.4
臍帯ヘルニア	5	1.4
顔面裂	3	0.9
ダウン症候群	26	7.4
(うち母親 35 歳以上)	12	—

(発生頻度は 1 万人対)

表 3：各県の口唇裂・口蓋裂の裂型

	口唇裂	口唇 口蓋裂	口蓋裂	計
愛知	5	24	9	38
岐阜	4	8	4	16
三重	3	7	1	10
計	11	39	14	64

表 4：男女別の口唇裂・口蓋裂の裂型

	口唇裂	口唇 口蓋裂	口蓋裂	計
男	5	19	5	29
女	6	20	9	35
計	11	39	14	64

表 5：口唇裂の裂型（右・左・両側）

	右側	左側	両側	不明
数	16	11	16	7

また口唇口蓋裂患者 64 人のうち合併症を伴ったものは 8 名であり、ダウン症候群、脳室拡大、内反足などの報告が見られた。

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か本年まで継続している。本データベースに登録された 1982～2008 年の総調査対象数は 1,443,538 人で本症患者は 2102 人であったので、本症出生率は 0.146%

であった。

2008 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。今回は岐阜における発生頻度が著しく上昇していたものの、調査対象数が少なかったため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や遺伝カウンセリング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と考えている。

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。カウンセリングだけでなく、予防を目的とした葉酸摂取を含む食事指導を希望される方も増えてきており、現在では「妊娠前から気をつけたい食事と栄養」の小冊子を作成しさらなる啓蒙活動を広げている。

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。

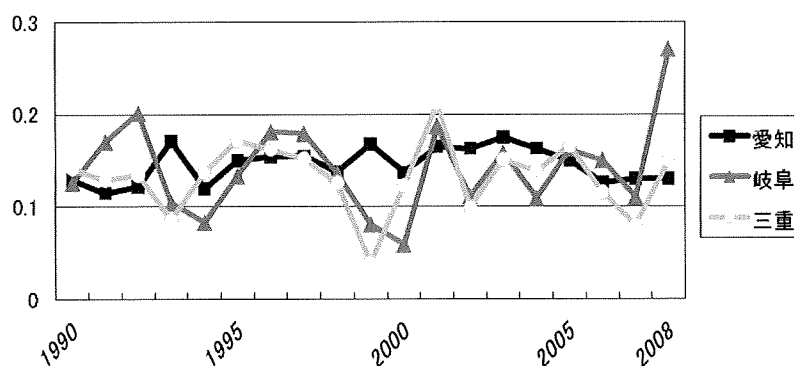


図1：口唇口蓋裂発生頻度の年次推移

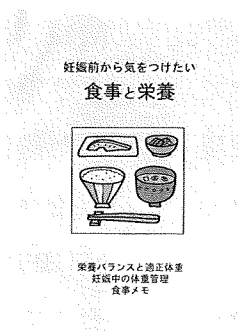


図2：「妊娠前から気をつけたい食事と栄養」小冊子

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 21 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

研究代表者 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：若年女性の葉酸栄養状態 -赤血球葉酸濃度、血清葉酸濃度、葉酸摂取量-

研究協力者 平岡真実 女子栄養大学臨床生化学研究室

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：葉酸摂取不足は胎児の神経管閉鎖障害 (NTD) の発生の一因であり、予防のためには葉酸を 400 μg 以上付加して摂取することが勧められている。しかし、葉酸の食事摂取基準は、2010 年版でもこれまでと同様に 240 μg と設定されており、その根拠となる数値は日本人のデータではない。我々はすでに若年女性の葉酸摂取量と血清葉酸値、血清総ホモシステイン値に加えて葉酸代謝に関連した遺伝子多型を解析し、葉酸栄養状態を総合的に検討してきた。そこで今回は食事摂取基準策定の指標となっている赤血球葉酸値を測定した。若年女性 51 名を対象に検討したところ、血清葉酸値が基準値 3.1 ng/ml を下回っていた者はおらず、赤血球葉酸値 135 ng/ml 未満は 1 名のみであった。しかし NTD 予防の基準値である血清葉酸値 7.0 ng/ml を下回った者は 61%、赤血球葉酸値 400 ng/ml では 100% となった。赤血球葉酸値は中・長期的な葉酸栄養状態の指標であり、食習慣の解析とともに対象者を拡大してより詳細に検討中である。

研究目的：

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 μg が主流である¹⁾。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 μg であり、妊娠可能な女性に対しては付加的に 400 μg の葉酸摂取が勧告されているのみである²⁾。推奨量策定の指標には、赤血球葉酸と血漿ホモシステイン値が使用されているが、外国の文献値の引用で

あり日本人における数値ではない。すでに我々は、若年女性の葉酸栄養状態を血清葉酸値、血清総ホモシステイン (tHcy) 値および葉酸摂取量とともに、葉酸代謝に関連した遺伝子多型で葉酸栄養状態に影響を与えるメチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素 MTHFR C677T を総合的に解析している³⁾⁴⁾。そこで今回、赤血球葉酸を測定し、葉酸栄養状態を検討した。

研究方法：

対象者は健康な女子大学生 51 名 (20.6 ± 2.4 才) で、簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) による食事調査から葉酸摂取量を算出した。早朝空腹時採血にて得られた全血 50 μl に 0.15% アスコルビン酸水溶液 1000 μl を加えて室温遮光 60 分にて溶血させ、赤血球葉酸の測定まで -80°C にて保存した。赤血球葉酸および血清葉酸測定は、(株) SRL に依頼し、アクセス葉酸 (ベックマン・コールター) 試薬を用いた。また、血清 tHcy 値はアルフレッサファーマ (株) に依頼し、AZWELL Auto HCY Kit にて測定した。全血から DNA を抽出し、MTHFR C677T 遺伝子多型を細管ビーズ発光検出法 (BIST 法; プレシジョン・システム・サイエンス)⁵⁾ にて調べた。

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。

研究結果：

葉酸摂取量、血清葉酸濃度、赤血球葉酸濃度、血清 tHcy 濃度を表 1 に示した。食事調査から求めた摂取量の粗値は 299 ± 122 μg/日 で、推定エネルギー必要量を摂取していると仮定して調整した値は 420 ± 125 μg となった。この値では、推奨量 240 μg 未満の者は 4% (n=2) にすぎず、400 μg 以上摂取した者は 49% (n=25) にのぼった。血清葉酸濃度が下限値 3.1 ng/ml 未満の者はみられず、赤血球葉酸濃度が 135 ng/ml (305 nmol/l) 未満は 2% (n=1) であった。

葉酸摂取量 (エネルギー調整済) は血清

葉酸濃度と赤血球葉酸濃度のいずれの間にも正の相関がみられたが、赤血球葉酸との相関がより大きかった (図 1)。血清 tHcy 濃度は、血清葉酸濃度 (r = -0.424, p < 0.005)、赤血球葉酸濃度 (r = -0.398, p < 0.005) と有意な負の相関がみられた (図 2)。MTHFR C677T 遺伝子多型間で比較したところ、血清葉酸濃度は CC 型、CT 型、TT 型の順に低くなり、血清 tHcy 濃度は高くなる傾向がみられた。赤血球葉酸濃度も血清と同様 CC 型、CT 型、TT 型の順に低くなった (p < 0.05)。

考察：

食事調査方法は記録法、24 時間思いだし法、食物摂取頻度調査法などがあり、各方法で妥当性の検討がされている。今回、我々は食物摂取頻度調査による食事調査を実施した。これまでに我々が報告した若年女性の葉酸摂取量は食事記録法から算出した値で 341 ± 155 μg (2001 年)⁶⁾、316 ± 105 μg (2004 年)³⁾ であり、今回の結果は、これらと比べると多い。葉酸供給源として野菜や緑茶で葉酸摂取量の約 45% を占めるが³⁾、これらの食品のエネルギー寄与率は低いため、推定エネルギー必要量による調整は、葉酸の場合は検討が必要と思われた。

血清葉酸濃度および赤血球葉酸濃度はいずれも下限値未満の者はほぼみられなかった。この下限値は、巨赤芽球性貧血を防ぐためであり、NTD の予防にあたっての基準値は血清葉酸濃度 7.0 ng/ml、赤血球葉酸濃度 400 ng/ml (906 nmol/l) といわれている⁷⁾。これらの基準を下回った者は、血清葉酸では 61%、赤血球葉酸では 100% であった。血清 tHcy 濃度が食事摂取基準算定のカット