

オフ値 14  $\mu\text{mol/l}$  以上を示したのは 2% ( $n=1$ ) にすぎなかったが、この対象者は MTHFR C677T 遺伝子多型が TT 型であった。高 tHcy 血は心筋梗塞、脳梗塞<sup>8)</sup> を起こしやすくし、認知症<sup>9) 10)</sup> の独立した危険因子とされており、通常血中 tHcy 濃度は 10  $\mu\text{mol/l}$  未満に保つことが望ましいとされている<sup>11)</sup>。10  $\mu\text{mol/l}$  以上の者は 10% ( $n=5$ ) みられた。

以上のことから、現在の食事摂取基準策定の指標となっている赤血球葉酸濃度や tHcy 濃度を下回っている者はほとんどおらず、摂取量も推奨量 240  $\mu\text{g}$  をほぼ充足していることが判った。しかし、NTD や心筋梗塞、脳梗塞などの疾患を予防するための指標である基準値を充足するには、不十分である。今後、対象者を増やして食習慣の解析と赤血球葉酸濃度を含めた葉酸栄養状態のより詳細な検討が必要である。

#### 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 (2009) 日本人の食事摂取基準[2010年版], 第一出版, 東京
3. 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
4. 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
5. 香川靖雄、平井千里、平岡真実 他 (2008) 遺伝子多型簡易測定法. *バイオインダストリー* 25, 94-103
6. Hiraoka M (2001) Nutritional status of vitamin A, E, C, B1, B2, B6, nicotinic acid, B12, folate, and beta-carotene in young women. *J Nutr Sci Vitaminol* 47, 20-27
7. Dary O (2009) Nutrition interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev* 67, 235-244
8. The homocysteine studies collaboration (2002) Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis. *JAMA* 288, 2015-2022
9. Seshadri S, Beiser, A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilso PWF, Wolf PA (2002) Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New Engl J Med* 346, 476-483
10. Giovanni R, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N, Porcellini E, Licastro F (2005) Homocysteine and folate as risk factors for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 82, 636-643
11. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. 1992. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 12, 279-298

表 1 若年女性の葉酸栄養状態

Parameters			Negative balance that may cause megaloblastic anemia	Occurrence of NTD above "normal" population plateau*
葉酸摂取量	μg/day	420±125	<205 (DFE) <120 (folic acid)	<474 (DFE) <279 (folic acid)
血清葉酸濃度	ng/ml nmol/l	7.0±2.5	<3.1 n=0	<7.0 n=31 (60.8%)
赤血球葉酸濃度	ng/ml nmol/l	216±58 489±130	<135 n=1 (2.0%) <305	<400 n=51 (100%) <906
血清 tHcy 濃度	μmol/l	7.3±3.5		

n=51

\*文献 7)より引用

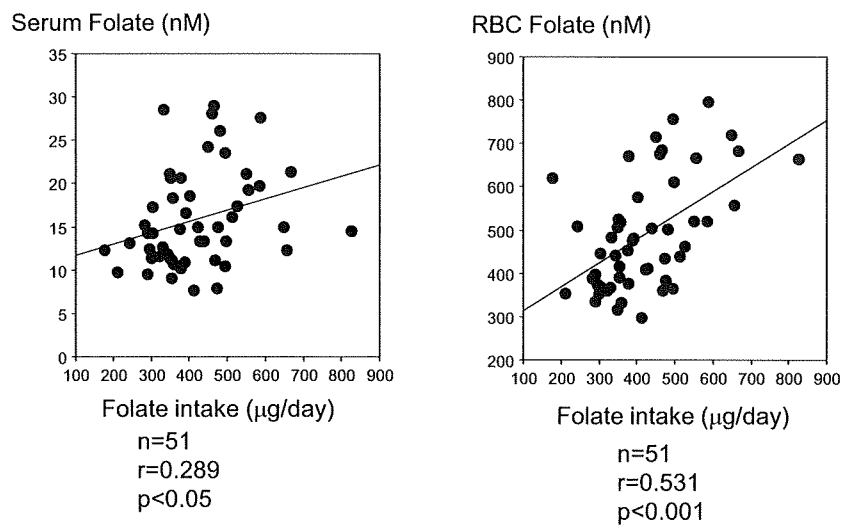


図1 若年女性の葉酸摂取量と血清葉酸濃度、赤血球葉酸濃度

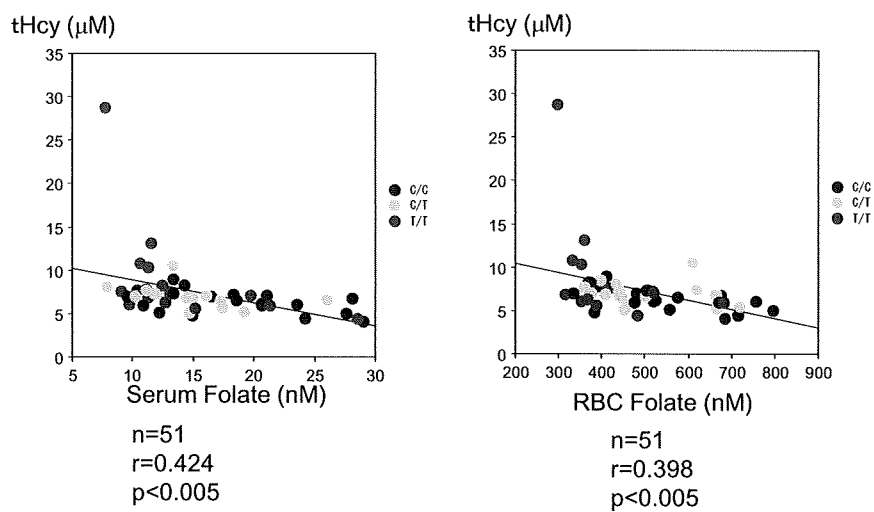


図2 若年女性の血清tHcy濃度と血清葉酸濃度、赤血球葉酸濃度

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 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 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

研究協力者 黒澤健司 神奈川県立こども医療センター遺伝科科

研究者 黒木良和 川崎医療福祉大学

**研究要旨：**人口ベースの先天異常モニタリングである神奈川県先天異常モニタリングプログラム (KAMP) では、1981 年から 2008 年までの 26 年 6 ヶ月の間に、990,978 例が登録され、9,537 例の奇形児が報告された。KAMP のデータを用いて、多胎、特に双胎の発生頻度の動向を 1982-2007 年にわたり検討した。1980 年代前半では 1 卵性双胎発生率が 2 卵性双胎より高かったが、1985 年頃から変動はあるものの 2 卵性双胎の上昇傾向が始まり、1988 年以降は 2 卵性双胎の直線的な上昇傾向をみて、1993-4 年には 1 卵性とほぼ同じ発生頻度に至り、1996 年には完全に 1 卵性双胎発生頻度を上回る形となった。以後も 2 卵性双胎は増加し、2003 年に 57.3 (／1 万分娩) とピークに至ったが、以後 2 卵性双胎は減少傾向に転じ、2005 年には、再び 1 卵性双胎より低い発生頻度に回復した。2 卵性双胎が上昇とその後の下降を示している間、1 卵性双胎はほぼ一定していた。こうした傾向は、明らかにわが国における生殖補助医療の影響であり、低下傾向は今回初めて確認された。海外でも調べた範囲で多胎妊娠の減少傾向の報告は Australia のみであり、2005 年前後からの極めて新しい傾向である。多胎は多くの課題をもたらすために、その動向の観察は極めて重要であり、継続することによって得られるモニタリングの社会的意義を再確認した。

**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。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<sup>1-5)</sup>。1981 年から 2008 年までの 26 年 6 ヶ月の間に、990,978 例が登録され、9,537 例の奇形児が報告された。この間に、母年齢の上昇、出生前診断の普及と進歩、生殖補助医療の普及など、先天異常発生に関わ

る要因の大きな変化がみられてきた。KAMP では、奇形児のほかに多胎児も対象児として全例が報告されている。多胎妊娠は、切迫流産・早産のリスクが高く、その上昇傾向は周産期医療に大きな課題をもたらしている。多胎妊娠上昇の原因は、上述のわが国における生殖補助医療 (ART) の普及によるものであることは既に多くの報告で明らかにされてきたが、KAMP でもこれまで検討がなされてきた<sup>6-8)</sup>。しかし、わが国における多胎妊娠に関する疫学研究は 1999 年の今泉の報告<sup>9, 10)</sup>が最後であり、1987 年以降の急上昇およびそれ以後の持続的上昇の報告以

後の多胎発生の動向は明らかにされていない。今回、我々は KAMP のデータを用いて、多胎、特に双胎の発生頻度の動向を 1982-2007 年にわたり検討した。また、その原因を明らかにするために卵性別に傾向をまとめた。これまで明らかにされている先進諸外国の状況と比較し、考察を加えた。

**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<sup>1-5)</sup>。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。報告形式の変更などから、1981 年から 2008 年の KAMP 終了までの間の 26 年 6 ヶ月は、4 期に分類されて登録されている。

1981-1983：第 1 世代 116,782 (全数登録)

1984-1988：第 2 世代 195,337 (全数登録)

1989-2000：第 3 世代 479,982 (個票 18,953)

2001-2008：第 4 世代 198,877 (個票 9,748)

また、双胎発生率上昇の原因を卵性で検討した。KAMP では卵性の調査を行っていないため、Weinberg の分差法 (1 卵性双胎 = 同性双胎 - 異性双胎、2 卵性双胎 = 異性双胎 × 2) によって 1 卵性と 2 卵性を推定した。双胎発生率は、分子を多胎組数 (分娩数)、分母を全分娩数とした。

**結果と考察：**KAMP がスタートした 1980 年代前半では 1 卵性双胎発生率が 2 卵性双胎より高く、それぞれ 31.1、25.3 (／1 万分娩) であったが、1985 年頃から変動はあるものの 2 卵性双胎の上昇傾向が始まる。1988 年以降は 2 卵性双胎の直線的な上昇傾向をみて、1993-4 年には 1 卵性とほぼ同じ発生頻度に至り、1996 年には完全に 1 卵性双胎発生頻度を上回る形となった。この動向は既に報告してきた<sup>6-8)</sup>。全国レベルでも同様の傾向は認められるが、全国平均より KAMP 集団の動向は 1-2 年先行する形となっている。全国集計では、1 卵性双胎と 2 卵性双胎とが等しくなるのは 1996 年で、2 卵性双胎発生頻度の方が高くなるのは 1998 年としている

<sup>10)</sup>。以後も 2 卵性双胎は増加し、2003 年に 57.3 (／1 万分娩) とピークに至った。しかし、2003 年以後 2 卵性双胎は減少傾向に転じ、2005 年には、再び 1 卵性双胎より低い発生頻度に回復し、以後 2007 年までは 1 卵性 2 卵性はほぼ同じ発生頻度 (40／1 万分娩) で推移した。結果として、双胎全体が下降傾向に転じ、2007 年までの 3 年間で、1989-90 年当時の値に戻っている。この 2 卵性双胎が上昇とその後の下降を示している間、1 卵性双胎は 35-40 (／1 万分娩) でほぼ一定している。

今回明らかにされたこの双胎発生頻度の低下という動向は、これまで報告のない新しい動向である。全国レベルの集計は 1998 年の報告が最後となっている<sup>10)</sup>。1 卵性と 2 卵性の発生数を Weinberg の分差法によって検討したが、生物学的に一定である 1 卵性がこの 26 年間の観察期間でほぼ一定であることから、推定値としては一定の信頼が置けるものと考えられる。我々は、KAMP での 1980 年代後半から 1990 年代前半のこの動向の原因を、1975 年の排卵誘発剤の保険適応後の 1985 年頃からの体外受精-胚移植 (IVF-ET) の普及と推定した。そして下垂体性腺刺激ホルモン (HMG) の販売量の動向からもそれが裏付けられることを報告し、わが国の多胎分娩率の急激な上昇は生殖補助医療の普及によりもたらされた現象であると結論付けた<sup>6-8)</sup>。海外でも、双胎出産の割合が自然妊娠では約 1%であるのに対して、ART による妊娠では 20-30%であることを報告している<sup>11-13)</sup>。したがって、双胎を含めた多胎発生上昇の原因は ART にあることは明らかである。しかし、その上昇も KAMP では 2003 年をピークとして下降傾向をみた。この下降原因として挙げられる要因の第 1 は、減胎術の影響が挙げられるかもしれない。3 胎以上の多胎における減数手術の傾向は青野らにより報告され、1999 年以降からその効果としての 3 胎以上の分娩の減少が報告されている<sup>14)</sup>。双胎への減数のほかに 1 胎への減数も報告されている。第 2 は、生殖補助医療における多胎妊娠予防に関する医療サイドの動き

も上げられる。1996年に日本産婦人科学会では多胎妊娠を防止する目的に会告を出したが、KAMPによる多胎（三胎以上）の減少傾向はその効果としての減少を示している<sup>15,16)</sup>。

今回の結果はKAMPにおけるデータから得られたが、わが国全体での傾向はまだ知られていない。しかし、これまでの経緯より1-3年の時間差はあるものの全国レベルでも同様の動向が今後観察され始める可能性がある。一方、海外でも調べた範囲で多胎妊娠の減少傾向は、Australia<sup>17)</sup>以外ではまだ確認されていない。おそらく、2005年前後からの極めて新しい傾向と推定できる。

最初に述べたとおり、多胎は多くの課題をもたらすために、その動向の観察は極めて重要であり、25年にわたるKAMPのデータが今回の検討を可能にしている。継続することによって得られるモニタリングの社会的意義は極めて深く、継続することが重要である。

#### 謝辞

本研究は神奈川県産婦人科医会会員の諸先生方の協力によるもので、深謝申し上げます。

#### 文献：

- 1) Kuroki Y, Konishi H, Tsunoda A, Tadokoro F, Adachi K, Yagi S. A preliminary report on Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). *Cong Anom* 22:223-228, 1982.
- 2) Kuroki Y, Konishi H. Current status and perspectives in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). *Cong Anom* 24:385-393, 1984
- 3) Kurosawa K, Imaizumi K, Masuno M, Kuroki Y. Epidemiology of Limb-Body Wall complex in Japan. *Am J Med Genet* 51:143-146, 1994.
- 4) 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.
- 5) 黒澤健司、黒木良和 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、平成20年度報告書 p22-28, 2008.
- 6) 黒木良和 先天異常モニタリング情報 (11) 神奈川県産科婦人科医会会報 64:27-28,1996.
- 7) 黒木良和 先天異常モニタリング情報 (12) 神奈川県産科婦人科医会会報 65:29-30,1997.
- 8) 黒木良和 先天異常モニタリング 黒木良和編集 先天異常症候群辞典（下）、日本臨牀別冊 34、日本臨牀社、p868-877, 2001.
- 9) 今泉洋子 多胎妊娠の疫学—わが国の多胎の動向および諸外国との比較— 平成9年度厚生省心身障害研究「不妊治療の在り方に関する研究」報告書、pp95-107, 1997.
- 10) 今泉洋子 多胎妊娠の疫学—わが国における多胎児の出産率、死産率並びに死産児中乳児死亡中における先天異常率— 平成11年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「わが国における生殖補助医療の実態とそのあり方」研究報告書、pp776-793, 1999.
- 11) Andersen AN, Goossens V, Ferraretti AP, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2004: Results from European registers by ESHRE. *Hum Reprod* 23:756-771, 2008.
- 12) Centers for Disease Control and Prevention, America Society for Reproductive Medicine and Society for Assisted Reproductive Technology. 2005 Assisted reproductive Technology Success Rates: National Summary and Fertility Clinic Reports. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2007.
- 13) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology, de Mouzon J, Lancaster P, Nygren KG, et al. World collaborative report on assisted reproductive technology, 2002. *Hum Reprod* 24:2310-2320, 2009.
- 14) 青野敏博 3胎以上の妊娠の動向に関する全国調査中間報告 平成11年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）「わ

が国における生殖補助医療の実態とそのあり方」研究報告書、pp799-806, 1999.

- 15) 黒木良和、今泉 清、小西 宏 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、平成9年度厚生省心身障害研究「ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究」pp 166-167, 1997.
- 16) 黒木良和 先天異常モニタリング情報(13)

神奈川県産科婦人科医会会報 66:29-32, 1998.

- 17) Wang YA, Dean JH, Badgery-Parker T, et al. Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 2006. AIHW Cat. No. PER 43. Sydney: AIHW National Perinatal Statics Unit, 2008.

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：石川県における先天異常の発生状況（先天異  
常のモニタリング・サーベイランスに関する研究）

研究協力者：中川秀昭 金沢医科大学健康増進予防医学

研究者：西条旨子、森河裕子、櫻井勝、中西由美子、  
中村幸志（金沢医科大学健康増進予防医学）

要約：昭和 56 年より石川県内の全産婦人科医療機関や行政機関の協力のもと、人口ベースの先天異常モニタリングを実施している。今年度は平成 21 年の調査を進めると共に、平成 16-20 年の先天異常発生を平成 2 年までの報告に基づくベースラインとの比較を行った。その結果、無脳症、脳瘤・脳髄膜瘤、水頭症、口蓋裂、上下肢の減数異常、上肢の絞扼輪はベースラインに比べて低い傾向があり、尿道下裂、ダウン症候群がベースラインよりも高い傾向がみられた。今後もこれらの先天異常の発生を注意深く観察していく必要があると考えられた。

キーワード：先天異常、マーカー奇形、モニタリング、地域集団

研究目的：先天異常モニタリングの目的は環境中の変異原性物質の影響により発生すると考えられる先天異常の多発を早期に把握し、迅速に対策を確立することにある。近年、外因性内分泌攪乱物質（いわゆる環境ホルモン）と先天異常との関連について関心が集まっているこ

とからも先天異常モニタリング調査の重要性が益々高まっている。

精度の高いモニタリングを行うためには、安定したベースラインの設定と長期の調査継続が必要である。石川県では昭和 56 年に調査を開始して以来、平成 2 年に累積報告出産数が



10万人に達したため、この10年間の報告を基に石川県の人口ベースでの先天異常発生ベースラインを設定し<sup>1)</sup>、現在まで調査を継続している。

本年度の研究では平成21年度調査が継続中で母数である出産数は確定していないことから、平成21年度についてはクリアリングハウス方式のマーカー奇形の推定発生率を求めるに留める。また、平成20年分については以下の検討を行う。

①平成20年の先天異常発生状況、②平成16-20年の5年間の先天異常発生状況とベースラインとの比較。

#### B. 研究方法

石川県医師会、日本母性保護医協会石川県支部及び県内全産婦人科病院・医院の協力を得て、石川県内に所在する全産婦人科医療機関を対象に実施している。調査客体は対象とした医療機関において昭和56年から平成20年12月までの間に出産したすべての先天異常児(先天奇形、染色体異常、遺伝性疾患、先天代謝異常、その他の先天異常)とした。ただし、平成10年以降については住吉好雄らの日本母性保護産婦人科医会(以下、日母)の病院ベースのモニタリングに参加している医療機関からの報告を除いた者を対象とした調査結果も併せて示した。

診断は母児の入院中の産婦人科医によって行われるもので、いわゆる外表奇形が主となるが、内臓奇形、感覚器異常などは出産後ほぼ1週間程度で診断可能なものすべてを含んでいる。また、マーカー奇形としてクリアリングハ

ウスの報告に準じた11種の奇形と厚生省「先天異常モニタリングシステムに関する研究班(班長小西宏)」<sup>2)</sup>が用いた33種の奇形を用いた。

調査方法はアンケート郵送法により実施し、各医療機関に「先天異常児発生調査集計票」および「先天異常発生調査個人票」の2種類の調査用紙を月末に郵送し、翌月末までに郵送により回収することを原則としている。「発生調査集計票」により各医療機関での先天異常児の発生の有無と数の報告を受け、発生があれば「発生調査個人票」により異常の内容を求めている。なお、調査用紙に関してはプライバシー保護の観点から平成8年より改訂したものを用いている<sup>3)</sup>。また、発生頻度を算出する分母となる出産児数(出生数+死産数)は石川県健康福祉部子育て支援課および各保健所の協力を得て、調査票の提出があった協力医療機関の出生数と死産数を合計して算出した。なお、調査方法の詳細は昭和62年度厚生省心身障害研究報告書「先天異常モニタリングシステムに関する研究」<sup>4)</sup>に報告している。

#### C. 研究結果

1) 昭和56年から平成21年までの調査対象と調査客体の把握状況

表1に示したように昭和56年当初100以上あった対象医療機関数が漸減し、平成12年以降70機関未満になり、平成21年には38機関となった。さらに、それから3機関を除いた35医療機関が日母のモニタリングに参加していない(非日母)医療機関である。このうち、34医療機関(内、1医療機関が日母モニタリ

ング参加)から調査協力が得られた。調査に協力の得られた医療機関の割合は全体、非日母共に90%前後である。

また、調査客体の把握率(協力機関出産数/県内出産数)は昭和57年以降、2-3年を除いて80%以上である(表1)。

表2には平成16年から21年の奇形報告児数を年度別に協力機関全体と日母非登録医療機関のみとに分けて示した。報告異常児数および発生率は全体で平成21年は63例であった。この6年間でみると、平成19年度のみ104例と多くなっているが、その他の年度は60-70例で大きな変化はない。平成21年において33種のマーカー奇形のうち報告数が多かったものは、多指の8例、次いで口唇裂5例、そして口蓋裂、合指、ダウン症がそれぞれ4例であった。

2)平成16-20年の奇形発生率のベースラインとの比較(表3)

33種のマーカー奇形について平成15年から20年までの発生率を表3に示した。また、この5年間の累積発生率および平成20年単年度の発生率をベースラインと比較した(表4)。平成16-20年の5年間の累積発生率がベースラインに比べて有意に低かったのは、無脳症、脳瘤・脳髄膜瘤、水頭症、口蓋裂、直腸肛門奇形、上肢の減数異常、上肢の絞扼輪、下肢の減数異常であった。有意に高かったのは尿道下裂、ダウン症候群であった。また、平成20年度単独でみると、ベースラインに比べて無脳症は低く、多指、合指、ダウン症候群は有意に高かった。

2)クリアリングハウス統計に用いられている奇形の平成20年度および21年度の発生状況

日母非登録医療機関についてクリアリングハウスで用いられているマーカー奇形の発生状況とベースラインとの比較を表5に示した。平成21年の出産数はまだ確定していないので、平成20年の出産数から推定した値を用いた。平成20年のダウン症候群の発生は6例であり、ベースラインに対するO/E比は2.2と有意に高かった。平成21年は四肢の減数奇形の報告が無く、ベースラインに比べて有意に低かった。

## E. 結論

石川県において人口ベースによる先天異常モニタリングを県内の全産婦人科医療機関や衛生行政機関の協力を得て実施している。昭和56年から平成2年までの県内に居住する母親から出産した児とその間に報告のあった先天異常児に関する調査結果を基にベースラインを作成し、その後も調査を継続している。平成16年~20年までの5年間のマーカー奇形の発生率をベースラインと比較したところ、尿道下裂とダウン症は有意に高かった。平成20年単年でみても、ダウン症については統計的には有意に高く、引き続き注意深く観察していく必要がある。

## G. 参考文献

- 1)河野俊一、他：石川県における先天異常の発生状況；地域・家庭環境の小児に対する影響等に関する研究、平成3年度研究報告書(厚生省心身障害研究)、p39-43、1992
- 2)小西宏、他：先天異常の統一的実地調査に関する研究(まとめ)、先天異常モニタリングシ

ステムに関する研究、昭和 61 年度研究報告書  
(厚生省心身障害研究)、p33-38、1987

3) 中川秀昭、他：石川県における先天異常の発生状況；生活環境が子供の健康や心身の発達に及ぼす影響に関する研究、平成 7 年度研究報告

書（厚生省心身障害研究）170-184、1996

4) 河野俊一、他：石川県における先天異常のモニタリングに関する研究；先天異常モニタリングシステムに関する研究、昭和 62 年度研究報告書（厚生省心身障害研究）、37-51、1987

表1 調査対象および調査客体の把握状況

年次		対象医療機関数	協力医療機関	協力医療機関(%)	協力機関出産数/県内(%)	報告先天異常児数	先天異常児報告率(出産1万対)	
昭和	56年	全体	102	82	80.4	66.3	60	64.5
	57年	全体	100	76	76.0	78.0	70	63.6
	58年	全体	100	75	75.0	82.7	75	64.6
	59年	全体	98	75	76.5	86.4	90	75.8
	60年	全体	91	75	82.4	92.4	77	64.3
	61年	全体	91	72	79.1	85.6	69	62.9
	62年	全体	86	70	81.4	87.0	77	73.8
	63年	全体	92	72	78.3	91.4	79	72.5
	平成	1年	全体	93	74	79.6	95.5	69
2年		全体	91	74	81.3	91.6	87	79.1
3年		全体	85	69	81.2	90.6	63	63.1
4年		全体	84	73	86.9	86.1	86	90.8
5年		全体	81	71	87.7	91.6	70	72.3
6年		全体	77	65	84.4	83.3	80	83.9
7年		全体	75	65	86.7	78.8	84	100.3
8年		全体	73	63	86.3	82.4	78	86.3
9年		全体	71	60	84.5	85.7	86	94.3
10年		全体	71	60	84.5	78.4	88	102.8
10年		非日母	68	57	85.3	81.5	75	95.4
11年		全体	73	57	78.1	83.4	62	69.4
11年		非日母	70	56	80.0	89.9	60	70.4
12年		全体	67	53	79.1	75.5	56	63.7
12年		非日母	64	52	81.3	73.0	53	62.4
13年		全体	62	52	83.9	93.2	92	92.0
13年		非日母	59	49	83.1	82.7	84	94.6
14年		全体	62	47	75.8	78.5	71	89.2
14年		非日母	59	46	78.0	75.9	68	88.4
15年		全体	58	45	77.6	88.3	53	58.8
15年		非日母	55	44	80.0	86.4	48	54.4
16年		全体	57	45	78.9	88.7	62	75.7
16年		非日母	54	43	79.6	84.7	50	64.0
17年		全体	55	37	67.3	82.6	67	86.6
17年		非日母	53	36	67.9	79.4	62	83.4
18年		全体	50	38	76.0	92.1	70	80.7
18年		非日母	47	36	76.6	86.0	57	70.3
19年		全体	45	36	80.0	82.2	104	120.1
19年		非日母	42	34	81.0	78.5	82	99.2
20年	全体	41	35	85.4	88.0	77	85.9	
20年	非日母	38	34	89.5	85.0	66	76.1	
21年	全体	38	34	89.5	-	63	-	
21年	非日母	35	33	94.3	-	58	-	

全体:石川県全体、非日母:日本母性保護産婦人科医学会のモニタリングに参加していない医療機関

表2 全報告医療機関および日母非登録医療機関からのマーカー奇形報告数

調査期間	16年		17年		18年		19年		20年		21年	
	全	非日母	全	非日母	全	非日母	全	非日母	全	非日母	全	非日母
報告機関出産数	8189	7816	7539	7241	8678	8104	8658	8266	8965	8669	-	-
奇形児数(全)	62	50	67	62	70	57	104	82	77	66	63	58
マーカー奇形名												
1. 無脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0
3. 水頭症	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
4. 小頭症	2	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
5. 単前脳胞症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. 小(無)眼球症	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
7. 小耳症	0	0	2	2	0	0	0	0	1	1	3	3
8. 外耳道閉鎖	1	1	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0
9. 口唇裂	2	2	4	4	4	4	5	5	7	6	5	5
10. 口唇口蓋裂	6	5	3	4	4	3	8	8	5	5	1	1
11. 口蓋裂	1	1	3	4	1	1	3	3	3	3	4	4
12. その他の顔面裂	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	3	2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0
14. 食道閉鎖	0	0	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1
15. 臍帯ヘルニア	1	0	2	2	1	0	1	1	0	0	0	0
16. 腹壁破裂	1	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
17. 直腸肛門奇形	3	3	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3
18. 尿道下裂	0	0	0	0	5	5	7	7	2	2	1	1
19. 膀胱外反	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20. 性別不分明	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21. 多指	3	2	5	5	3	3	4	4	9	8	8	8
22. 合指	1	1	1	1	1	1	0	0	6	6	4	4
23. 裂手	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0
24. 上肢の減数異常	1	1	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0
25. 上肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
26. 多趾	5	5	3	3	0	0	2	2	1	1	0	0
27. 合趾	8	7	1	1	3	3	1	1	0	0	0	0
28. 裂足	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
29. 下肢の減数異常	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
30. 下肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31. ダウン症候群	2	2	7	7	6	3	8	8	7	6	4	4
32. 軟骨無形成症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33. 結合双生児	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0

全: 石川県全体、非日母: 日本母性保護産婦人科医学会のモニタリングに参加していない医療機関

表3 平成15-19年の調査協力医療機関全体における年次別発生数および発生率（出産1万対）

	ベース ライン	平成16年		平成17年		平成18年		平成19年		平成20年	
		発生数/頻度	発生数/頻度	発生数/頻度	発生数/頻度	発生数/頻度	発生数/頻度	発生数/頻度	発生数/頻度		
石川県居住者出産総数		10820		10308		10480		10531		10424	
石川県内出産数		9228		9359		9423		10358		9763	
報告機関出産数		8189		7733		8678		8658		9168	
生産児数		7974		7539		8467		8455		8965	
(内男児数)		4252		4015		4506		4496		4760	
死産児		215		194		211		203		203	
報告奇形児	68.4	62	75.7	67	86.6	61	70.3	104	120.1	77	84.0
マーカー奇形											
1. 無脳症	4.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2
3. 水頭症	2.5	2	2.4	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4. 小頭症	0.4	2	2.4	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5. 単前脳胞症	0.1	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
6. 小(無)眼球症	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
7. 小耳症	0.7	0	0.0	2	2.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1
8. 外耳道閉鎖	0.7	1	1.2	1	1.3	0	0.0	1	1.2	0	0.0
9. 口唇裂	4.3	2	2.4	4	5.2	4	4.6	5	5.8	7	7.6
10. 口唇口蓋裂	5.4	6	7.3	3	3.9	4	4.6	8	9.2	5	5.5
11. 口蓋裂	4.5	1	1.2	3	3.9	1	1.2	3	3.5	3	3.3
12. その他の顔面裂	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	3	3.7	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
14. 食道閉鎖	0.7	0	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.1
15. 臍帯ヘルニア	1.7	1	1.2	2	2.6	1	1.2	1	1.2	0	0.0
16. 腹壁破裂	1.2	1	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
17. 直腸肛門奇形	3.3	3	3.7	1	1.3	1	1.2	1	1.2	2	2.2
18. 尿道下裂	1.9	0	0.0	0	0.0	5	11.1	7	15.6	2	4.2
19. 膀胱外反	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
20. 性別不分明	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
21. 多指	4.7	3	3.7	5	6.5	3	3.5	4	4.6	9	9.8
22. 合指	1.6	1	1.2	1	1.3	1	1.2	0	0.0	6	6.5
23. 裂手	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0
24. 上肢の減数異常	2.5	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
26. 多趾	3.2	5	6.1	3	3.9	0	0.0	2	2.3	1	1.1
27. 合趾	3.2	8	9.8	1	1.3	3	3.5	1	1.2	0	0.0
28. 裂足	0.2	0	0.0	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
29. 下肢の減数異常	1.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
31. ダウン症候群	3.0	2	2.4	7	9.1	6	6.9	8	9.2	7	7.6
32. 軟骨無形成症	0.6	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
33. 結合双生児	0.4	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.1

尿道下裂の発生率は男児出産1万対

表4 平成16-20年の累積発生率および平成20年の発生率のベースライン（昭和56年～平成2年）との比較

マーカー奇形名	ベースライン 発生頻度	平成16-20年 n=42426 (22029) <sup>a)</sup>				平成20年 n=9168 (4760) <sup>a)</sup>			
		期待発生数	発生数	率	O/E比	期待発生数	発生数	率	O/E比
1. 無脳症	4	17	0	0.0	0.00 *	4	0	0.0	0.00 *
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	6	2	0.5	0.34 *	1	2	2.2	1.56
3. 水頭症	2.5	11	3	0.7	0.28 *	2	0	0.0	0.00
4. 小頭症	0.4	2	3	0.7	1.77	0	0	0.0	0.00
5. 単前脳胞症	0.1	0	1	0.2	2.36	0	0	0.0	0.00
6. 小(無)眼球症	0.3	1	1	0.2	0.79	0	1	1.1	3.64
7. 小耳症	0.7	3	3	0.7	1.01	1	1	1.1	1.56
8. 外耳道閉鎖	0.7	3	3	0.7	1.01	1	0	0.0	0.00
9. 口唇裂	4.3	18	22	5.2	1.21	4	7	7.6	1.78
10. 口唇口蓋裂	5.4	23	26	6.1	1.13	5	5	5.5	1.01
11. 口蓋裂	4.5	19	11	2.6	0.58 *	4	3	3.3	0.73
12. その他の顔面裂	0	0	1	0.2		0	0	0.0	
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	8	4	0.9	0.52	2	0	0.0	0.00
14. 食道閉鎖	0.7	3	2	0.5	0.67	1	1	1.1	1.56
15. 臍帯ヘルニア	1.7	7	5	1.2	0.69	2	0	0.0	0.00
16. 腹壁破裂	1.2	5	2	0.5	0.39	1	0	0.0	0.00
17. 直腸肛門奇形	3.3	14	8	1.9	0.57 *	3	2	2.2	0.66
18. 尿道下裂	1.9	4	14	6.4	3.34 *	1	2	4.2	2.21
19. 膀胱外反	0	0	0	0.0		0	0	0.0	
20. 性別不分明	0.4	2	0	0.0	0.00	0	0	0.0	0.00
21. 多指	4.7	20	24	5.7	1.20	4	9	9.8	2.09 *
22. 合指	1.6	7	9	2.1	1.33	1	6	6.5	4.09 *
23. 裂手	0	0	2	0.5		0	0	0.0	
24. 上肢の減数異常	2.5	11	3	0.7	0.28 *	2	2	2.2	0.87
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	3	0	0.0	0.00 *	1	0	0.0	0.00
26. 多趾	3.2	14	11	2.6	0.81	3	1	1.1	0.34
27. 合趾	3.2	14	13	3.1	0.96	3	0	0.0	0.00
28. 裂足	0.2	1	1	0.2	1.18	0	0	0.0	0.00
29. 下肢の減数異常	1.7	7	1	0.2	0.14 *	2	1	1.1	0.64
30. 下肢の絞扼輪症候群	0.3	1	0	0.0	0.00	0	0	0.0	0.00
31. ダウン症候群	3	13	30	7.1	2.36 *	3	7	7.6	2.55 *
32. 軟骨無形成症	0.6	3	0	0.0	0.00	1	0	0.0	0.00
33. 結合双生児	0.4	2	1	0.2	0.59	0	1	1.1	2.73

発生率: 出産1万対、尿道下裂は男児出産1万対

O/E比: 観察数/期待値

a): 報告医療機関出産数(内男児数)

\* : p<0.05 (ポアソン分布による比率の検定)

表 5 日母非登録医療機関におけるクリアリングハウス方式による先天奇形発生率のベースラインとの比較

平成 20 年 出産数 8669(内男子 4501)

先天異常種類	ベースライン発生率	期待発生数	観察数	発生率	O/E 比	
	(出産 1 万 対)	数	(人)	(1 万 対)		
無脳症	4.0	3.5	0	0.0	0.0	*
二分脊椎	1.8	1.6	2	2.3	1.3	
水頭症	2.5	2.2	0	0.0	0.0	
口蓋裂	4.3	3.7	3	3.5	0.8	
口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	8.4	11	12.7	1.3	
食道閉鎖	0.7	0.6	1	1.2	1.6	
直腸肛門閉鎖	3.3	2.9	2	2.3	0.7	
尿道下裂	1.9	0.9	2	4.4	2.3	
四肢減数変形	4.2	3.6	1	1.2	0.3	
臍帯ヘルニア	1.7	1.5	0	0.0	0.0	
ダウン症候群	3.0	2.6	6	6.9	2.3	*

平成 21 年 出産数 8669(内男子 4501)

先天異常種類	ベースライン発生率	期待発生数	観察数	発生率	O/E 比	
	(出産 1 万 対)	数	(人)	(1 万 対)		
無脳症	4.0	3.5	0	0.0	0.0	*
二分脊椎	1.8	1.6	0	0.0	0.0	
水頭症	2.5	2.2	0	0.0	0.0	
口蓋裂	4.3	3.7	4	4.6	1.1	



口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	8.4	6	6.9	0.7	
食道閉鎖	0.7	0.6	1	1.2	1.6	
直腸肛門閉鎖	3.3	2.9	3	3.5	1.0	
尿道下裂	1.9	0.9	1	2.2	1.2	
四肢減数変形	4.2	3.6	0	0.0	0.0	*
臍帯ヘルニア	1.7	1.5	0	0.0	0.0	
ダウン症候群	3.0	2.6	4	4.6	1.5	

尿道下裂 は男子出産1万対の頻度

\* :  $p < 0.05$  (ポアソン分布による比率の検定)

