

201018025A

厚生労働科学研究費補助金

(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)

本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生  
要因の分析とその対応に関する研究

(H22－次世代－指定－011)

平成22年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

2011年3月

# 厚生労働科学研究費補助金

(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)

本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因  
の分析とその対応に関する研究

(H22-次世代—指定—011)

## 平成22年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

2011年3月

平成 22 年度厚生科学研究費補助金

(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)

## 研究報告書

本邦における先天異常モニタリングによる  
先天異常発生要因の分析とその対応に関する研究  
(H22-次世代-指定-011)

# 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  
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 横浜市大国際先天異常モニタリングセンター長, 日本産婦人科医会理事
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

研究要旨：本調査解析研究は、本邦における全国規模、各地域におけるすべての先天異常モニタリングデータを集計し、その専門家が一堂に会して解析検討した研究報告であり、本邦唯一の先天異常モニタリング調査解析結果である。先天異常モニタリング・サーベイランスシステムは多くの先進国で実施されているが、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。また、各地域の専門家がそれぞれに先天異常モニタリングデータを集計解析しこれらのデータを検討し本調査結果に反映させた。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。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、健康政策上今後もきわめて重要である。

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。しかしながら、必ずしも妊娠女性への浸透状態は満足すべきものではないことも判明し、さらなる情報伝達、浸透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妊娠女性への浸透状況，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（平岡真実，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  
なぜ妊娠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；

2009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92,256例における調査からは、先天異常児出産頻度は1926児2.09%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，水頭症，などが高頻度発生異常であった。昨年

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0.5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6.2人と昨年に引き続き、若干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つつある。(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. 葉酸摂取の評価の検討:

葉酸栄養状態の指標として用いられている血清葉酸濃度は、直前の食事やサプリメントの影響を受けやすく短期的な栄養状態を反映している。一方赤血球葉酸濃度は長期的な栄養状態の指標である。これらの葉酸測定法は、従来からの微生物法や化学発光酵素免疫法(CLEIA)などがあるが、測定法によって相関関係が著しく異なることがあり、基準値に差がみられている。本研究において、CLEIA法による赤血球葉酸濃度は、前処理に用いたAsA濃度によって異なる結果となった。微生物法と比較すると1%AsA溶血検体の平均値は高値を示し( $p < 0.0001$ )、0.15%AsA溶血検体では平均値に有意差はみられなかった。回帰式の傾きは、微生物法をxとした場合いずれも1を下回り、すなわち微生物法がCLEIA法よりも高値傾向を示した。

したがって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<sup>14)</sup>。この基準を適用するには、どのような測定法による基準値なのかを見極める必要がある。今後赤血球葉酸濃度を栄養状態の指標としていくために、日本人における基準範囲の設定が望まれる。

## 考察:

先天異常児の発生状況は2009年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。

日本産婦人科医会調査機構(横浜市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karou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

おもな先天異常発生頻度

(日本産婦人科医会先天異常モニタリングデータ)

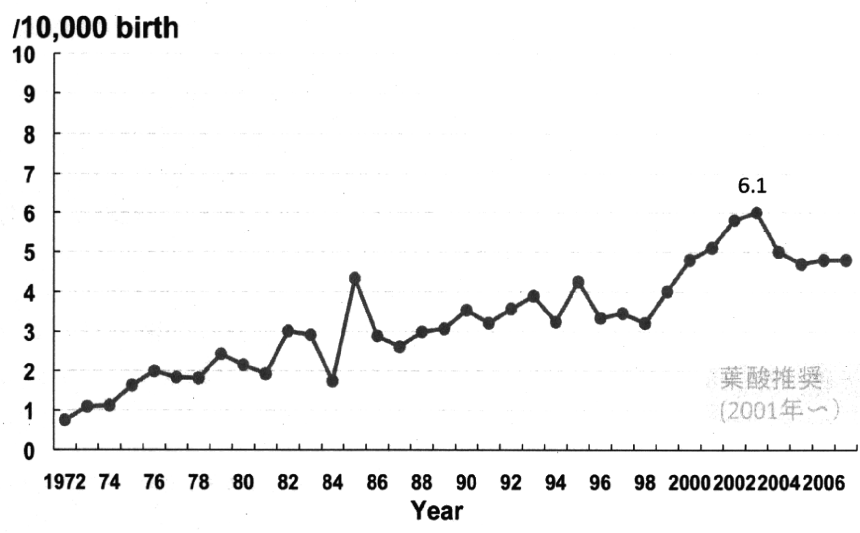
2009 年報告データ

	対 1 万出産比	2009	2008
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		34.5	29.4
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		12.9	16.5
ダウン症候群 Down syndrome		11.0	12.8
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		10.5	13.6
耳介低位 Low set ear		10.1	9.9
十二指・小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		9.1	6.5
水 頭 症 Hydrocephaly		7.4	8.5
鎖 肛 Anal atresia		7.3	5.1
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.0	5.6
口唇裂 Cleft lip		6.9	5.6
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		6.9	5.6
心房中隔欠損 Atrial septal defect		6.7	6.4
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		6.6	5.4
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		6.3	5.5
髄膜瘤 Spina bifida		6.2	5.4
尿道下裂 Hypospadias		5.4	5.5
耳介変形 Malformed ear		5.2	3.8
食道閉鎖 Esophageal atresia		4.0	3.5
下顎形成不全・小顎症 Mandibular micrognathia		4.0	3.6
口蓋裂 Cleft palate		3.9	3.0
腹壁破裂 Gastroschisis		2.5	3.1



図1

### 日本における二分脊椎の発生頻度



平成22年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析と  
その対応に関する研究（H22-次世代-指定-011）

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  
分担研究報告書

分担研究者

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

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）  
水嶋春朔 横浜市立大学大学院システム予防医学教授

研究要旨：本研究は本邦唯一の全国レベルの先天異常モニタリング機構である日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査で得られた登録症例を分析解析し，先天異常発生要因の存在を疫学的観点から検討した。

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、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いるものの、経産女性においては、認知度が高いにもかかわらず、妊娠時に葉酸を摂取する率は初産女性に比してむしろ低いことが判明し、さらなる情報伝達，実施浸透への検討が必要と考えられた。

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は多くの行政府が担当しているが、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。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。

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ものが多い。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学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；

2009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92,256例における調査からは、先天異常児出産頻度は1926児2.09%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、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0.5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6.2人と、高い傾向を示したものの、2004年以降ほぼ増加が停止傾向を示している。

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ており、本邦における傾向はほぼ一致した。

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50%弱程度であることが判明した。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2010年には65%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)。しかしながら、経産女性で葉酸の摂取推進の勧告を認識している比率がたかいにもかかわらず、摂取率は妊娠前も妊娠後も初産女性にはるかに劣る率であった。

#### 考察：

先天異常児の発生状況は2008年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、検討を重ねる必要があると考えられた。とりわけ、経産女性で葉酸の摂取推進の勧告を認識している比率が高いにもかかわらず、摂取率は妊娠前も妊娠後も初産女性にはるかに劣る率であったことは、その浸透、情報伝達の方法にはまだ問題があることを示したといえよう。

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karou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.
  6. Hamanoue 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.
  8. Rittler M, López-Camelo JS, Castilla EE, Bermejo E, Cocchi G, Correa A, Csaky-Szunyogh M, Danderfer R, De Vigan C, De Walle H, da Graça Dutra M, Hirahara F, Martínez-Frías ML, Merlob P, Mutchinick O, Ritvanen A, Robert-Gnansia E, Scarano G, Siffel C, Stoll C, Mastroiacovo P. Preferential associations between oral clefts and other major congenital anomalies. *Cleft Palate Craniofac J*. 2008 ;45,:525-32..

表 1

おもな先天異常発生頻度

(日本産婦人科医会先天異常モニタリングデータ)

2009 年報告データ

	対 1 万出産比	2009	2008
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		34.5	29.4
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		12.9	16.5
ダウン症候群 Down syndrome		11.0	12.8
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		10.5	13.6
耳介低位 Low set ear		10.1	9.9
十二指 ・ 小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		9.1	6.5
水 頭 症 Hydrocephaly		7.4	8.5
鎖 肛 Anal atresia		7.3	5.1
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.0	5.6
口唇裂 Cleft lip		6.9	5.6
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		6.9	5.6
心房中隔欠損 Atrial septal defect		6.7	6.4
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		6.6	5.4
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		6.3	5.5
髄膜瘤 Spina bifida		6.2	5.4
尿道下裂 Hypospadias		5.4	5.5
耳介変形 Malformed ear		5.2	3.8
食道閉鎖 Esophageal atresia		4.0	3.5
下顎形成不全 ・ 小顎症 Mandibular micrognathia		4.0	3.6
口蓋裂 Cleft palate		3.9	3.0
腹壁破裂 Gastroschisis		2.5	3.1

表 2  
妊娠女性の葉酸摂取の状況

- 平均年齢 31.9歳
- 葉酸摂取勧告コメントを  
少しでも知っていた割合  
(認知率) 64.5%
- サプリメントによって意  
識的に摂取した割合  
(摂取率) 妊娠前15.7%  
妊娠後48.9%

表 3

妊娠女性の葉酸摂取の状況と初産，経産女性の差異

	初産 (n=1149)	経産 (n=1118)
平均年齢(歳)	30.9	33.0
葉酸に関する勧告を 知っていた	54.9%	74.5%
知らなかった	45.1%	25.5%
葉酸サプリメントを 妊娠前から摂取していた	18.6%	12.7%
妊娠後から摂取していた	58.7%	39.1%
葉酸に関する勧告を知った上で 妊娠前から摂取していた	29.4%	16.3%
妊娠後から摂取していた	61.5%	42.2%

平成22年度厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）  
本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析と  
その対応に関する研究（H22-次世代-指定-011）

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

分担研究報告書

課題研究：愛知・岐阜・三重県における2009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 教授  
研究協力者 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  
愛知学院大学歯学部口腔先天異常学研究室 講師  
新美照幸、古川博雄、南 克浩、鈴木 聡、井村英人、石川 拓、加藤大貴、  
早川統子、井上知佐子、森 智子

**研究要旨：**2009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、口唇口蓋裂16.8人、ダウン症7.1人、鎖肛4.4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、裂型、性別などについて集計した。

**キーワード：**東海地方出生調査、先天異常児発生頻度、口唇口蓋裂

**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。愛知学院大学歯学部附属病院口唇口蓋裂センターにおいて疫学解析を行う場合には、当院受診前に死亡するなどの本症を合併する重篤な症例が含まれない場合が考えられる。このため正確な調査を行うにあたっては、出産施設をモニタリングする必要があり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。

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、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：**厚生労働省発表の平成 21 年出生統計による全出生数は、愛知県 69768 人（男 35721 人、女 34047 人）、岐阜県 17327 人（男 8759 人、女 8568 人）、三重県 15614 人（男 7983 人、女 7631 人）であった。本調査は、全出生数のうち愛知県 40.7%、岐阜県 41.3%、三重県 44.8%にあたる出生児の統計結果となった。

先天異常のうち最も頻度が高かったのは、1 万人あたり口唇口蓋裂 16.8 人、ダウン症 7.1 人、鎖肛 4.4 人の順であった。これは昨年の結果とほぼ同様であった。

口唇口蓋裂の県別出生数は愛知県が 46 人、岐阜県が 9 人、三重県が 16 人であった。男女別では男性が 34 人、女性が 29 人、不明が 8 人で、裂型別では口唇裂が 23 人、口唇口蓋裂が 29 人、口蓋裂が 19 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	14583	13813	3	28399
(死)	54	32	20	106
岐阜	3618	3538	0	7156
(死)	7	12	0	19
三重	3539	3453	0	6992
(死)	12	6	5	23
計	21740	20804	3	44272
(死)	73	50	25	148

(3 県合計 44272 人には、性別記載なしを含む)

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	71(3)	16.8
鎖肛	19(0)	4.4
食道閉鎖	9(0)	2.1
四肢異常	10(1)	2.5
水頭症	10(2)	2.8
尿道下裂	9(0)	2.1
脊椎抜裂	4(0)	0.9
無脳症	0(0)	0
臍帯ヘルニア	5(0)	1.1
顔面裂	2(0)	0.5
ダウン症候群	31(0)	7.1
(うち母親 35 歳以上)	15(0)	-

(発生頻度は 1 万人対、( ) 内は死産数)

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	14	20(1)	12	46(1)
岐阜	2	4	3	9
三重	7(1)	5(1)	4	16(2)
計	23(1)	29(2)	19	71(3)

( ( ) 内は死産数)

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	10	16	8	34
女	9	10	10	29
不明	4	3	1	8
計	23	29	19	71

表 5：口唇裂の裂型（右・左・両側）

	右側	左側	両側	不明
数	8	24	10	10

また口唇口蓋裂患者 71 人のうち合併症を伴ったものは 10 名であった。

**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。

2009 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。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 ～まだ見ぬ我が子のために～」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。

平成22年度厚生労働科学研究費補助金  
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業)

本邦における先天異常モニタリングによる先天異常発生要因の分析と  
その対応に関する研究 (H22-次世代-指定-011)

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

#### 分担研究報告書

研究課題： 若年女性の葉酸栄養状態 -赤血球葉酸濃度測定を中心に-

分担研究者 平岡真実 (女子栄養大学臨床生化学, 助教)

研究協力者 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：**葉酸栄養状態の指標には主に血清葉酸濃度が用いられており、中長期の栄養状態を反映する赤血球葉酸濃度は我が国では普及していない。日本人の食事摂取基準(2010年版)における葉酸推奨量は、血清葉酸、赤血球葉酸および血清ホモシステイン(tHcy)の値が基準内に維持できる食事の葉酸摂取量をもとに策定されているが、日本人においてこれらを同時に調査した報告は少ない。そこで、赤血球葉酸濃度を微生物法と化学発光酵素免疫測定法(CLEIA)による自動分析で比較検討した。中高齢者24名から得られた全血をアスコルビン酸(AsA)水溶液で溶血させ、微生物法でAsA1%溶血検体を、CLEIAでAsA1%およびAsA0.15%溶血検体を測定した。赤血球葉酸濃度のCLEIAと微生物法との相関は1%AsA溶血検体  $y = 0.832x + 159.6$ ,  $r = 0.680$ 、0.15%溶血検体  $y = 0.676x + 79.2$ ,  $r = 0.923$  で良好であったが、微生物法が高値傾向であった。今後、自動測定における赤血球葉酸濃度の基準範囲の設定が望まれる。

キーワード： 葉酸栄養状態、赤血球葉酸、葉酸摂取量

**研究目的:**葉酸の穀類への強化はいまや世界 60 カ国で実施され<sup>1)</sup>、神経管閉鎖障害 (NTDs) の発症抑制効果だけでなく、脳梗塞や認知症などの予防にも効果が認められている<sup>2) 3)</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  $\mu\text{g}$ /日であり、妊娠可能な女性に対しては付加的に 400  $\mu\text{g}$  の葉酸摂取が勧告されている<sup>4)</sup>。葉酸栄養状態の指標には主に血清葉酸濃度が用いられており、中長期の栄養状態を反映するとされている赤血球葉酸濃度は我が国では普及していない。全血試料は他の血液成分と同時に測定する際、凝固阻止剤を加えて別途に採血し、更に葉酸測定の場合、迅速な前処理が必要などが理由として考えられる。成人の葉酸推奨量は、血清葉酸、赤血球葉酸および血清総ホモシステイン (tHcy) 値が基準内に維持できる食事の葉酸摂取量をもとに策定されているにもかかわらず、日本人においてこれらを同時に調査した報告は少ない。

赤血球葉酸の測定は、従来からの微生物法がよく用いられるが、最近では EDTA

を添加して採血した全血試料をアスコルビン酸 (AsA) による前処理を行って化学発光酵素免疫測定法 (CLEIA) などによる自動分析を行う場合もある。しかし、前処理の条件により両者の測定値の相関は異なることが知られている<sup>5)</sup>。

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<sup>6) 7)</sup>。そこで今回、赤血球葉酸濃度について前処理条件に注目して微生物法と CLEIA 法を比較検討した。

**方法:** 認知症予防を目的とした講習会に参加した中高齢者 24 名 (66 $\pm$ 8 才) を対象とした。対象者には朝食を摂らせず、午前 9 時~10 時に肘部皮静脈から採血した。得られた血清にて一般生化学検査と血清葉酸および血清 tHcy を測定した。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。全血