

葉酸測定用の検体は EDTA 加採血にて得られた全血を用いた。対象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。

赤血球葉酸測定のために、全血 50 μ l に AsA 水溶液を 1000 μ l 加えて室温遮光で 60 分間放置し溶血させ、測定まで -80°C にて保存した。AsA 水溶液濃度は、0.15% と 1.0% の 2 種類を用いた。微生物法による赤血球葉酸濃度の測定は、*L. rhamnosus* があらかじめ塗布してあるマイクロプレートを用いるキット (ID-Vit Folic acid, Immundiagnostik AG) にて行った。微生物法では通常 1%AsA 溶血検体を使用しているため⁸⁾、今回は 1%AsA 溶血検体のみを測定した。標準物質はプテロイルモノグルタミン酸 (PteGlu) を使用した。CLEIA による自動分析は (株) SRL に依頼し、血清葉酸と同様アクセス葉酸試薬で行った。なおアクセス葉酸試薬専用溶血試薬の組成は 0.15%AsA であるため、溶血検体は 0.15% とし、さらに微生物法と比較のため 1%AsA 溶血検体の測定も試みた。赤血球葉

酸濃度は全血葉酸濃度と血清葉酸濃度およびヘマトクリット値 (Ht) から次の式で求めた。

$$\text{赤血球葉酸濃度} = [\text{全血葉酸} \times 100 - \text{血清葉酸} \times (100 - \text{Ht})] / \text{Ht}$$

食事調査は簡易型自記式食事歴法質問票 (BDHQ) を用いて採血日に実施し、葉酸摂取量を算出した。

結果：赤血球葉酸濃度の測定にあたって、溶血検体調製時の AsA 水溶液濃度を *L. rhamnosus* による微生物法で使用される 1% と CLEIA 法での 0.15% の 2 種類を比較するため、微生物法では 1%AsA 溶血検体を、CLEIA 法では 2 種類の溶血検体を測定した。図 1 に示すように、微生物法 (x) に対し CLEIA (1%AsA 溶血検体) 法 (y) は、 $y=0.832x+159.6$ 、 $r=0.680$ ($p<0.0001$)、CLEIA (0.15%AsA 溶血検体) 法 (y) は、 $y=0.676x+79.22$ 、 $r=0.923$ ($p<0.0001$) となり、0.15%AsA 溶血検体は 1%AsA 溶血検体よりも相関は良好であったが、低い傾きをもつ回帰式が得られた。それぞれの測定法による赤血球葉酸濃度の平均値は、微

生物法は 273 ± 85 ng/ml、CLEIA (1%AsA 溶血検体) は 387 ± 105 ng/ml、CLEIA (0.15%AsA 溶血検体) は 264 ± 63 ng/ml であった (表 1)。

葉酸摂取量は 325 ± 88 μ g で、推奨量 240 μ g を下回った者は 5 名 (20.8%) であった。葉酸摂取量は血清葉酸濃度および赤血球葉酸濃度のいずれの測定方法においても相関はみられなかった。

考察・結論：

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、基準値に差違がみられている。現在、血清葉酸濃度は CLEIA による自動分析を臨床検査施設に依頼することが多い。自動分析に使用する葉酸測定用試薬は「体外診断用医薬品」として認可されている。

しかし赤血球葉酸測定については認可されておらず、測定には従来の微生物法が使用されることが多かった。

血清中の葉酸の主要形態は 5-メチルテトラヒドロ葉酸モノグルタメートであるが、赤血球葉酸はポリグルタメートであり、さらに例えば遺伝的体質の影響によりホルミルテトラヒドロ葉酸など他の形態の存在が確認されている⁹⁾。CLEIA 法などの化学発光法では標準物質にプテロイルモノグルタミン酸を用いており、こうした分子種の異なる葉酸に対する感度が測定値に影響しているかもしれない。また、微生物法ではグルタミン酸が 4 つ以上結合したポリグルタメートに対する *L. rhamnosus* の生育活性がないため、前処理のプロセスが重要である。

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。表 1 に示すとおり本研究と同年代の中高齢者 (n=434、63.8±10.7 才) の微生物法による赤血球葉酸濃度は 373±128ng/ml (原文 844±291nmol/l) と高値を示した¹⁰⁾。女子学生を対象とした CLEIA 法での赤血球葉酸濃度は我々の結果 216±58 ng/ml (n=51、21±2 才)¹¹⁾ と比べて篠崎の報告¹²⁾ では 279±64ng/ml (原文 631.3±145.7nmol/l、n=67、22±1.7 才) とやや高値であった。自動分析による他の測定試薬を用いた化学発光免疫測定法 (CLIA) では成人女性 (n=40、20~40 才) の赤血球葉酸濃度は 165.2±58.9ng/ml¹³⁾ と低値を示した。このように対象者の属性に若干違いがあるが、それ以上に測定法による赤血球葉酸濃度の差が大きいことがいえる。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¹⁴⁾。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。

業績：なし

参考文献

1. Flour Fortification Initiative. Map of global progress. Fortification status-June 2010.
<http://www.sph.emory.edu/wheatflour/globalmap.php>
2. Ganji V., Kafai M.R. : Trends in serum folate, RBC folate, and circulating total homocysteine concentrations in the United States: analysis of data from National Health and Nutrition Examination Surveys, 1988-1994, 1999-2000, and 2001-2002. *J Nutr* 2006 ;136; 153-158.
3. Yang Q., Botto L.D., Erickson J.D. et al : Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation* 2006 ; 113; 1335-1343.
4. 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
5. Clifford A. J., Noceti E. M., Blooy-Joy A., Block T., and Block G. : Erythrocyte folate and its response to folic acid supplementation is assay dependent in women. *J Nutr* 2005; 135; 137-143.
 6. 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
 7. 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
 8. Molloy AM, Scott JM (1997) Microbiological assay for serum, plasma, and red cell folate using cryopreserved, microtiter plate method. *Methods Enzymol* 281, 43-53
 9. Bagley PJ, Selhub J (1998) A common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with an accumulation of formylated tetrahydrofolates in red blood cells. *Proc Natl Acad Sci* 95, 13217-13220
 10. Nakazato M, Maeda T, Takamura N, Wada M, Yamasaki H, Johnston KE, Tamura T (2011) Relation of body mass index to blood folate and total homocysteine concentrations in Japanese adults. *Eur J Nutr* Jan 8[Epub ahead of print]
 11. 平岡真実, 安田和人、百合本真弓、影山光代、金胎芳子、香川靖雄：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-平成 21 年度厚生労働省科学研究（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書, 2010
 12. 篠崎圭子（2010）若年女性における葉酸摂取量および赤血球葉酸値の実態. *日本栄養士会雑誌* 53, 13-17
 13. 中島邦宣、池谷美樹、茂木真 他（2004）本邦妊婦における葉酸摂取量および血中葉酸濃度の検討. *日産婦関東連会報* 41, 373-375

14. Dary O (2009) Nutrition interpretation of folic acid interventions. *Nutr Rev* 67, 235-244

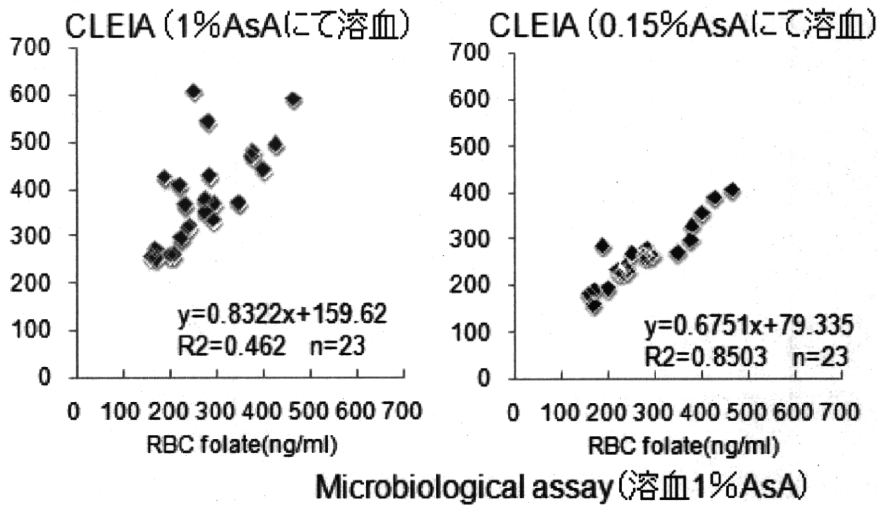


図1 赤血球葉酸濃度の測定法比較

微生物法は1%AsA 溶血検体を測定。CLEIA法では1%AsA 溶血検体(左図)と0.15%AsA 溶血検体(右図)を測定した。

表1 日本人の葉酸摂取量および血中葉酸濃度の比較

対象者	葉酸 摂取量	血清葉酸 濃度	赤血球葉酸 濃度	葉酸測定法
	μg/day	ng/ml	ng/ml	
女子大学生51名 ¹¹⁾ (20.6±2.4才)	420±125	7.0±2.5	216±58	CLEIA(アクセス葉酸)
成人女性40名 ¹³⁾ (20~40(平均30.1)才)		11.5±5.6	165±59	CLIA(ACS葉酸)
妊婦(初期)20名 ¹³⁾ (21~30才)	384±138	10.9±3.1	133±36	CLIA(ACS葉酸)
女子学生38名 ¹²⁾ (22±1.7才)	299±143	6.2±2.3	279±64	CLEIA(アクセス葉酸)
中高齢者434名 ¹⁰⁾ (63.8±10.7才)		9.5±4.9	373±128	微生物法
中高齢者26名 (66.5±7.7才)	324±86	7.0±3.6*	273±86 263±63*	微生物法 *CLEIA(アクセス葉酸)

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：先天異常モニタリング調査に基づく先天奇形症候群発生頻度の推定

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 部長）

研究協力者 黒木良和（川崎医療福祉大学 教授）

研究要旨：先天奇形症候群は、発生頻度が極めて低く、特徴的合併症を伴う先天異常疾患であり、その多くがメンデル遺伝病に分類される。しかし、こうした奇形症候群の多くは一般集団を対象とした疫学調査で把握されることは困難であり、実際の発生頻度の推定は困難である。今回我々は、神奈川県先天異常モニタリング調査（KAMP: Kanagawa Birth Defects Monitoring Program）の結果と神奈川県立こども医療センター遺伝外来受診症例を手掛かりとして、代表的5つの先天奇形症候群の発生頻度を検討した。KAMP 調査期間 26 年の間に Down 症候群 590 例が把握され、その発生動向はこども医療センター遺伝外来受診症例数と相関していた。したがって遺伝外来受診ダウン症候群症例数との比率から発生頻度が推定できると仮定して、各奇形症候群受診症例数から発生頻度を検討し、Costello 症候群 1 例/60,000-120,000 出生、CHARGE 症候群 1 例/28,000-34,000 出生、Rubinstein-Taybi 症候群 1 例/50,000-60,000 出生、Young-Simpson 症候群 1 例/100,000 出生、ATR-X 症候群 1 例/58,000-73,000 男児出生、と推定した。こうした希少難病に分類される奇形症候群の発生頻度の推定は、医療施策の基本情報となり、適切な医療管理や疾患の予防を検討する上で極めて重要である。希少難病研究においても人口ベースのモニタリング調査の重要性を確認した。

キーワード： 先天奇形症候群、発生頻度、先天異常モニタリング

研究目的：先天奇形は一般集団の約3%に認め、その病因の殆どは不明とされている。しかし、この先天異常は先進国では新生児乳児死亡原因の第1位を占め、我が国においても1988年以降常に「先天奇形、変形・染色体異常」がその原因の第1位を占めており、その全貌を明らかにすることは医学研究上の大きな課題の一つである。先天異常モニタリング調査は、対象集団における先天異常発生を指標として、環境中に導入された催奇形物質の早期発見を行うための監視システムである。同時に、生活習慣や社会的要因（生殖補助医療の普及など）の影響を評価する上でも重要である。現在まで、われわれは人口ベースの先天異常モニタリング調査により、母年齢の上昇の影響や多胎発生頻度の変化、生殖補助医療の与える先天異常発生の動向を明らかにしてきた。しかし、こうしたモニタリング調査で報告されるものは確認された個々の奇形が対象となっており、奇形の組み合わせから得られる診断ではない。これは、先天異常モニタリング調査の限界でもある。一方で、近年のゲノム研究では、遺伝的背景が推定される発生頻度の高い疾患（生活習慣病）から、発生頻度が極めて低いものの影響力が大きいメンデル遺伝病へパラダイムシフトが起こりつつあり、研究と医療の両分野で希少難病の重要性が指摘されている。奇形症候群の多くはメンデル遺伝病に分類され、発生頻度が極めて低く、その医療管理は合併症の種類と程度に影響を受け、専門的な医療を必要とする希少難病である。実際、小児病院入院患者の半数以上が何らかの遺伝的背景によることは1980年代より海外を初め我が国におい

ても報告がなされてきた。希少難病に分類される先天奇形症候群の発生頻度を明らかにすることは、医療施策立案や治療、さらに疾患予防において重要な基本情報となる。

今回我々は、神奈川県立こども医療センター遺伝外来における奇形症候群症の受診状況から、代表的な先天奇形症候群5疾患の発生頻度を推定した。検討の手掛かりとしてDown症候群遺伝科受診数の傾向とモニタリング調査で得られた県内Down症候群の発生動向を比較した。人口ベース先天異常モニタリング調査の有用性を再確認した。

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¹⁻⁵⁾。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）
この調査期間に590例のDown症候群症例が把握された。

神奈川県立こども医療センターは県内唯一の小児専門医療機関で、多くの先天異常症例が集中している。先天奇形症候群の診断はDysmorpholyの専門的知識と経験が不可欠であり、正確な診断に基づいた奇形症候群の医療管理がなされてきた。こうし

た経験に基づき、臨床診断がなされた5疾患の受診症例を集計した。Costello 症候群、ATR-X 症候群は全例が遺伝子診断で確定され、CHARGE 症候群では約半数で遺伝子診断により診断確定されている。Young-Simpson 症候群は現在まで責任遺伝子が同定されていないため、臨床診断によった。

結果：疾患概念の確立および知名度により診断精度は影響を受けるため、疾患ごとに調査対象期間を限定せざるを得なかった。遺伝外来では、1981 から 2008 年の 25 年間に Down 症候群新患症例を 1723 例経験した。Down 症候群の 25 年間の遺伝外来受診傾向と KAMP におけるダウン症候群発生頻度の傾向とをそれぞれ【図 1】にまとめて比較した。KAMP で得られた発生動向が遺伝外来受診傾向に反映され、関連していることが確認された。KAMP の Down 症候群把握率は約 70%と評価され、ほぼ一定であることは既に確認されている²⁾。このことから、既に発生頻度が 800-1000 出生に 1 例と知られている Down 症候群受診数との比をとることにより、各奇形症候群の発生頻度が推定できると仮定し、集計を行った。それぞれの発生頻度は、Costello 症候群 1 例/60,000-120,000 出生、CHARGE 症候群 1 例/28,000-34,000 出生、Rubinstein-Taybi 症候群 1 例/50,000-60,000 出生、Young-Simpson 症候群 1 例/100,000 出生、ATR=X 症候群 1 例/58,000-73,000 男児出生、と推定した【表 1】。

考察：奇形症候群の発生頻度の報告の多くが特定の医療機関での専門家による診断経

験に基づくもので、その客観性は必ずしも一定しない。理由は臨床診断の難しさと発生頻度が極めてまれであることがあげられる。しかし、こうした奇形症候群が集中する小児病院での長期の観察によると、一定の傾向と間隔で症例が集積することが分かる。この事実から、発生頻度がほぼ知られて一定である Down 症候群受診例数との比をとることにより各奇形症候群の発生頻度の推定が可能であると考えた。基本情報として、遺伝外来受診群が県内 Down 症候群発生動向を反映していることが条件であるが、25 年間の両群の傾向は極めて関連していた。また、各先天奇形症候群の受診状況は偏りがなくほぼ一定であることを確認した。今回検討した奇形症候群の多くは比較的知られているものの、発生頻度に関する報告はほとんどなく、20 年以上に推定された文献が検証されずに現在まで引用されている。Rubinstein-Taybi 症候群の発生頻度 125,000 出生に 1 例という報告はオランダでの報告者の経験症例に基づくデータであり、現在まで多くの教科書で引用されている。

先天異常モニタリング調査ではこうした先天奇形症候群の診断に限界があるものの、対象集団と同じ医療圏の専門医療機関受診群との比較により、その医療圏全体の状況が推定可能である。発生頻度の推定は医療施策に重要な基礎データとなり、世界的にも注目されている希少難病の医療においては不可欠な情報である。今回用いた手法は応用範囲も広く、今後さらに疾患の範囲を拡大する予定でもある。同時に、常に重要であるのは長期にわたる先天異常発生傾向の正確な把握であり、改めて先天異常モニ

タリングの継続の意義を再確認した。

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。

引用文献：

- 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.

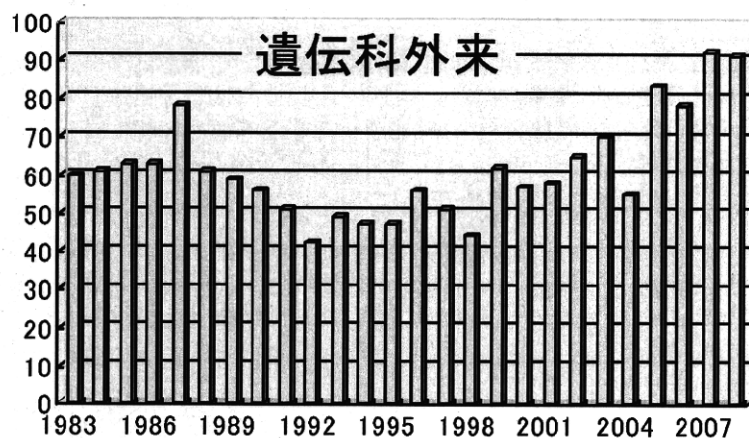
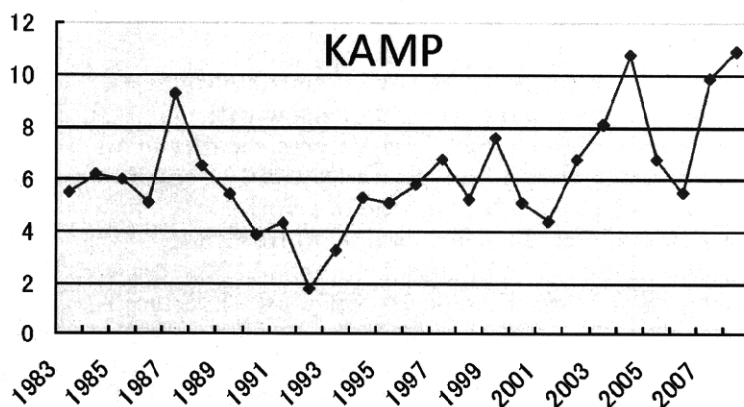


図 1. Down 症候群における KAMP 発生動向と遺伝外来受診傾向.

症候群	結果 (1 / N出生)	過去の報告
ATR-X	58,000 - 73,000 男児	Undetermined
Costello症候群	60,000 - 120,000	Undetermined
CHARGE症候群	28,000 - 34,000	3.5/100,000 (Issekutz, 2005)
Rubinstein-Taybi症候群	50,000 - 60,000	1/125,000 (Hennekam, 1990)
Young-Simpson症候群	100,000	Undetermined

表 1. 奇形症候群発生頻度の推定値と過去の報告

業績:

Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Kurosawa K, Nishimura G, Narumi S, Hasegawa T. Ruvalcaba syndrome revisited. *Am J Med Genet Part A* 152A:1854-7, 2010.

Tsuyusaki Y, Yoshihashi H, Furuya N, Adachi N, Osaka H, Yamamoto K, Kurosawa K. 1p36 deletion syndrome associated with Prader-Willi-like phenotype. *Pediatr Int* 52:547-550, 2010.

Osaka H, Hamanoue H, Yamamoto R, Nezu A, Ssaki M, Saitu H, Kurosawa K, Shimbo H, Matsumoto N, Inoue K. Disrupted SOX10 regulation of GJB2 transcription causes Pelizaeus-Merzbacher-like disease. *Ann Neurol* 2010;68:250-254.

Komatsuzaki S, Aoki Y, Niihori T, Okamoto N, Hennekam RC, Hopman S, Ohashi H, Mizuno S, Watanabe Y, Kamasaki H, Kondo I, Moriyama N, Kurosawa K, Kawame H, Okuyama R, Imaizumi M, Rikiishi T, Tsuchiya S, Kure S, Matsubara Y. Mutation analysis of the SHOC2 gene in Noonan-like syndrome and in hematologic malignancies. *J Hum Genet*. 2010 Sep 30. [Epub ahead of print]

Tsuji M, Takagi A, Sameshima K, Iai M, Yamashita S, Shinbo H, Furuya N, Kurosawa K, Osaka H.

5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency with progressive polyneuropathy in an infant. *Brain Dev*. 2010 Sep 16. [Epub ahead of print]

Saito Y, Kubota M, Kurosawa K, Ichihashi I, Kaneko Y, Hattori A, Komaki H, Nakagawa E, Sugai K, Sasaki M. Polymicrogyria and infantile spasms in a patient with 1p36 deletion syndrome. *Brain Dev*. 2010 Aug 12. [Epub ahead of print]

黒澤健司 神経線維腫症1型における分子細胞遺伝学的スクリーニング 日レ病会誌 2010;1:35-37.

総説

黒澤健司 細胞遺伝学的診断のアルゴリズム 日本臨牀 68(Suppl 8):170-176, 2010.

黒澤健司 外表奇形 小児内科 42:1123-1125, 2010.

黒澤健司(訳) 形態異常の記載法—写真と用語の解説 鼻と人中 小児内科 2010;42:1298-1315.

著書

黒澤健司 染色体異常の理解 臨床遺伝学講義ノート pp37-49, 千代豪昭監修 オーム社 2010.10.

古谷憲孝 黒澤健司 口唇口蓋裂の遺伝胎児診断から始まる口唇口蓋裂—集学的治療のアプローチ 小林眞司編 メジカルビュー社 pp32-38. 2010.3

黒澤健司 診断へのアプローチ 臨床症状 小児内科 2010;42:1123-1125.

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-次世代一指定一011）

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： 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）

分担研究者 中川秀昭（金沢医科大学医学部公衆衛生学 教授）

研究協力者 西条旨子、森河裕子、櫻井勝、中西由美子、
中村幸志、小城由美子（金沢医科大学学部医公衆衛生学）

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22年の調査を進めると共に、平成17-21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、ベースラインに比べて低い傾向が認められたものは、無脳症、水頭症、脳瘤・脳髄膜瘤、二分脊椎、腹壁破裂、直腸肛門奇形、上下肢の減数異常、多趾、合趾であり、ベースラインよりも高い傾向がみられたものは小耳症、口唇裂、尿道下裂、多指、合指、ダウン症候群であった。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

A. 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。

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¹⁾、現在まで調査を継続している。

本年度の研究では平成22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22年度についてはクリアリングハウス方式のマーカ奇形の推定発生率を求めるに留める。また、平成21年分については以下の検討を行う。

- ① 成21年の先天異常発生状況、②平成17-21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22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)」²⁾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。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」³⁾に報告している。

C. 研究結果

- 1) 昭和56年から平成22年までの調査対象と調査客体の把握状況

石川県内の出産を取り扱う医療機関数は37(うち非日母34)、このうち、29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80%前後である。

表2には平成17年から22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。平成22年に報告された先天異常児数は全体で94例（非日母89例）であった。この6年間でみると、平成19年度の104例に次いで多かった。

平成22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7例、次いで口唇口蓋裂、口蓋裂、直腸肛門奇形、合趾がそれぞれ4例、口唇裂、尿道下裂、多趾、ダウン症候群がそれぞれ3例報告された。

2)平成17-21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17年から21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21年単年度の発生率をベースラインと比較した(表4)。平成17-21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ものは、無脳症、水頭症、脳瘤・脳髄膜瘤、二分脊椎、腹壁破裂、直腸肛門奇形、上下肢の減数異常、多趾、合趾であり、ベースラインよりも有意に高い傾向がみられたものは小耳症、口唇裂、尿道下裂、多指、合趾、ダウン症候群であった。

3)クリアリングハウス統計に用いられている奇形の平成21年度および22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22年の出産数はまだ確定していないので、

平成21年の出産数から推定した値を用いた。平成21年はベースラインに比べて無脳症、四肢の減数奇形の発生率は有意に低かった。一方有意に高かったものはなかった。平成22年は四肢の減数奇形は有意に低く、尿道下裂は有意に高かった。

D. 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22年はまだ調査途中であるが、尿道下裂の発生が多い傾向がみられた。引き続き注意深く観察していく必要がある。

E. 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)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	63.7
		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	30	78.9	76.6	63	81.8		
21年 非日母	35	29	82.9	74.8	58	77.1		
22年 全体	37	29	78.4	-	94	-		
22年 非日母	34	28	82.4	-	89	-		

全体:石川県全体、非日母:日本母性保護産婦人科医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	平成17年		平成18年		平成19年		平成20年		平成21年		平成22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	7539	7241	8678	8104	8658	8266	8965	8669	7700	7521	-	-
奇形児数(全)	67	62	70	57	104	82	77	66	63	58	94	89
マーカー奇形名												
1. 無脳症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	1	1
3. 水頭症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. 小頭症	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
5. 単前脳胞症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. 小(無)眼球症	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
7. 小耳症	2	2	0	0	0	0	1	1	3	3	0	0
8. 外耳道閉鎖	1	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1	1
9. 口唇裂	4	4	4	4	5	5	7	6	5	5	3	3
10. 口唇口蓋裂	3	4	4	3	8	8	5	5	1	1	4	4
11. 口蓋裂	3	4	1	1	3	3	3	3	4	4	4	3
12. その他の顔面裂	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	3	3
14. 食道閉鎖	0	0	1	0	0	0	1	1	1	1	2	2
15. 臍帯ヘルニア	2	2	1	0	1	1	0	0	0	0	2	2
16. 腹壁破裂	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
17. 直腸肛門奇形	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	3
18. 尿道下裂	0	0	5	5	7	7	2	2	1	1	3	3
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	5	5	3	3	4	4	9	8	8	8	7	7
22. 合指	1	1	1	1	0	0	6	6	4	4	2	2
23. 裂手	0	0	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0
24. 上肢の減数異常	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0
25. 上肢の絞扼輪症候群	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0
26. 多趾	3	3	0	0	2	2	1	1	0	0	3	3
27. 合趾	1	1	3	3	1	1	0	0	0	0	4	4
28. 裂足	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29. 下肢の減数異常	0	0	0	0	0	0	1	0	0	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	7	7	6	3	8	8	7	6	4	4	3	3
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	1	1	0	0	0	0

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

表3 平成17-21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)

	平成17年		平成18年		平成19年		平成20年		平成21年		
	ベースライン	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		10308		10480		10531		10424		10056	
報告機関出産数		7733		8678		8658		9168		7700	
生産児数		7539		8467		8455		8965		7543	
(内男児数)		4015		4506		4496		4760		3998	
死産児		194		211		203		203		157	
報告奇形児	68.4	67	86.6	61	70.3	104	120.1	77	84.0	63	81.8
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	2	2.2	0	0.0
3. 水頭症	2.5	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4. 小頭症	0.4	1	1.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
5. 単前脳胞症	0.1	0	0.0	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	1	1.1	0	0.0
7. 小耳症	0.7	2	2.6	0	0.0	0	0.0	1	1.1	3	3.9
8. 外耳道閉鎖	0.7	1	1.3	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0
9. 口唇裂	4.3	4	5.2	4	4.6	5	5.8	7	7.6	5	6.5
10. 口唇口蓋裂	5.4	3	3.9	4	4.6	8	9.2	5	5.5	1	1.3
11. 口蓋裂	4.5	3	3.9	1	1.2	3	3.5	3	3.3	4	5.2
12. その他の顔面裂	0.0	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
14. 食道閉鎖	0.7	0	0.0	1	1.2	0	0.0	1	1.1	1	1.3
15. 臍帯ヘルニア	1.7	2	2.6	1	1.2	1	1.2	0	0.0	0	0.0
16. 腹壁破裂	1.2	0	0.0	1	1.2	0	0.0	0	0.0	0	0.0
17. 直腸肛門奇形	3.3	1	1.3	1	1.2	1	1.2	2	2.2	3	3.9
18. 尿道下裂	1.9	0	0.0	5	11.1	7	15.6	2	4.2	1	1.3
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	5	6.5	3	3.5	4	4.6	9	9.8	8	10.4
22. 合指	1.6	1	1.3	1	1.2	0	0.0	6	6.5	4	5.2
23. 裂手	0.0	0	0.0	2	2.3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
24. 上肢の減数異常	2.5	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.2	0	0.0
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	1.3
26. 多趾	3.2	3	3.9	0	0.0	2	2.3	1	1.1	0	0.0
27. 合趾	3.2	1	1.3	3	3.5	1	1.2	0	0.0	0	0.0
28. 裂足	0.2	1	1.3	0	0.0	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	1	1.1	0	0.0
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	7	9.1	6	6.9	8	9.2	7	7.6	4	5.2
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	1	1.1	0	0.0

尿道下裂の発生率は男児出産1万対

表4 平成17-21年の累積発生率および平成21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17-21年 n=41937 (21775) ^{a)}				平成21年 n=7700 (3998) ^{a)}			
		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	4.0	17	0	0.0	0.00*	3	0	0.0	0.00*
2. 脳瘤・脳髄膜瘤	1.4	6	2	0.5	0.34*	1	2	2.6	1.86
3. 水頭症	2.5	10	1	0.2	0.10*	2	0	0.0	0.00
4. 小頭症	0.4	2	1	0.2	0.60	0	0	0.0	0.00
5. 単前脳胞症	0.1	0	0	0.0	0.00	0	0	0.0	0.00
6. 小(無)眼球症	0.3	1	1	0.2	0.79	0	1	1.3	4.33
7. 小耳症	0.7	3	6	1.4	2.04*	1	1	1.3	1.86
8. 外耳道閉鎖	0.7	3	2	0.5	0.68	1	0	0.0	0.00
9. 口唇裂	4.3	18	25	6.0	1.38*	3	7	9.1	2.11
10. 口唇口蓋裂	5.4	23	21	5.0	0.93	4	5	6.5	1.20
11. 口蓋裂	4.5	19	14	3.3	0.74	3	3	3.9	0.87
12. その他の顔面裂	0.0	0	1	0.2		0	0	0.0	
13. 脊椎髄膜瘤・二分脊椎	1.8	8	1	0.2	0.13*	1	0	0.0	0.00
14. 食道閉鎖	0.7	3	3	0.7	1.02	1	1	1.3	1.86
15. 臍帯ヘルニア	1.7	7	4	1.0	0.56	1	0	0.0	0.00
16. 腹壁破裂	1.2	5	1	0.2	0.20*	1	0	0.0	0.00
17. 直腸肛門奇形	3.3	14	8	1.9	0.58*	3	2	2.6	0.79
18. 尿道下裂	1.9	4	15	6.9	3.63*	1	2	5.0	2.63
19. 膀胱外反	0.0	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	29	6.9	1.47*	4	9	11.7	2.49*
22. 合指	1.6	7	12	2.9	1.79*	1	6	7.8	4.87*
23. 裂手	0.0	0	2	0.5		0	0	0.0	
24. 上肢の減数異常	2.5	10	2	0.5	0.19*	2	2	2.6	1.04
25. 上肢の絞扼輪症候群	0.8	3	1	0.2	0.30	1	0	0.0	0.00
26. 多趾	3.2	13	6	1.4	0.45*	2	1	1.3	0.41
27. 合趾	3.2	13	5	1.2	0.37*	2	0	0.0	0.00
28. 裂足	0.2	1	1	0.2	1.19	0	0	0.0	0.00
29. 下肢の減数異常	1.7	7	1	0.2	0.14*	1	1	1.3	0.76
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	3.0	13	32	7.6	2.54*	2	7	9.1	3.03*
32. 軟骨無形成症	0.6	3	0	0.0	0.00	0	0	0.0	0.00
33. 結合双生児	0.4	2	1	0.2	0.60	0	1	1.3	3.25

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

調査年	先天異常種類	ベースライン 発生率 (出産1万対)	期待発生数	観察数 (人)	発生率 (1万対)	O/E 比	
平成21年							
	無脳症	4.0	3.1	0	0.0	0.0	*
	二分脊椎	1.8	1.4	0	0.0	0.0	
	水頭症	2.5	1.9	0	0.0	0.0	
	口蓋裂	4.3	3.3	4	5.2	1.2	
	口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	7.5	6	7.8	0.8	
	食道閉鎖	0.7	0.5	1	1.3	1.9	
	直腸肛門閉鎖	3.3	2.5	3	3.9	1.2	
	尿道下裂	1.9	0.8	1	2.5	1.3	
	四肢減数変形	4.2	3.2	0	0.0	0.0	*
	臍帯ヘルニア	1.7	1.3	0	0.0	0.0	
	ダウン症候群	3.0	2.3	4	5.2	1.7	
平成22年							
	無脳症	4.0	3.1	1	1.3	0.3	
	二分脊椎	1.8	1.4	3	3.9	2.2	
	水頭症	2.5	1.9	0	0.0	0.0	
	口蓋裂	4.3	3.3	3	3.9	0.9	
	口唇裂・口唇口蓋裂	9.7	7.5	7	9.1	0.9	
	食道閉鎖	0.7	0.5	2	2.6	3.7	
	直腸肛門閉鎖	3.3	2.5	3	3.9	1.2	
	尿道下裂	1.9	0.8	3	7.5	3.9	*
	四肢減数変形	4.2	3.2	0	0.0	0.0	*
	臍帯ヘルニア	1.7	1.3	2	2.6	1.5	
	ダウン症候群	3.0	2.3	3	3.9	1.3	

出産数 7700(内男子 3998)

尿道下裂 は男子出産1万対の頻度

* p<0.05 (ポアソン分布)