

例群と対照群で夏生まれと冬生まれの allele の頻度が有意に異なっていた。一方、よりサンプル数の多い研究では、有意な交互作用が認められなかった。

D. 考察

本研究で示した先天異常発生状況のデータは、わが国における初めての大規模な地域病院ベースの貴重な情報である。先天異常データについては、これまでの報告では調査形態や対象者の選択基準が一定ではない等のために単純な比較は困難であるが、形態異常ごとの頻度をみると、水頭症、消化管閉鎖、二分脊椎症、心奇形等、胎児期に診断され、出生直後の集中的対応が要求される重篤な形態異常については、JAOG 調査よりも低い傾向がみられた。JAOG 調査の協力施設は主に大学病院や地域の大規模病院であり、胎児期から出生直後に集中的治療を行う必要がある重篤疾患が集積する傾向があるのに対して、本研究の協力医療機関は、北海道全域の大規模病院、専門病院から開業産科クリニックまでさまざまな規模の施設であることから、一般的な地域の傾向を JAOG よりよく反映しているためと考えられる。地域ベースの前向きコホート研究という特徴を有している本研究は一般的な地域の有病率を把握する上で、わが国で他に例のない非常に重要なデータと考えられる。

本研究の母体血中 PFOS/PFOA 濃度は、合衆国やヨーロッパ諸国などの国外や国内の他地域で報告されている濃度と比較して低かった。母体血清中 PFOS のみ母の TSH 濃度と有意な負の関連を認めたが、これは母体血清中で PFOA に比べて PFOS 濃度が高いこと、検出限界以下の PFOA 濃度を持つサンプルが多かったこと、十分なサンプルサイズが得られなかったことが考えられる。一方、母体血清中 PFOS は男児の TSH において

のみ正の関連を認め、PFOS の次世代影響が示唆される結果であった。

母体血中ダイオキシン・PCB 類の胎児発育への影響では男児において総 PCDFs 濃度、総 PCDDs TEQ、総 PCDFs TEQ、総 PCDDs/PCDFs TEQ、総 TEQ が上昇すると出生時体重が有意に減少した。異性体レベルでは、2,3,4,7,8-PeCDF で出生時体重に有意な減少が認められ、異性体レベルで及ぼす負の影響を初めて明らかにした。有機フッ素化合物については、母体血清中 PFOS/PFOA 濃度の胎児発育への影響は PFOS 濃度と出生体重に負の関連が認められ、特に女児においてその関連が顕著にみられた。母体血中抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露による出生時体格低下への影響は認められず、出産歴および性別で解析しても関連は認められなかった。しかし、初産女児では母体血中エストロゲン様作用 PCBs 濃度が増加するほど出生時身長が増加した。男児より女児で PCBs のエストロゲン様作用に対して感受性が高い可能性が示されたが、環境からヒトは複合的な化学物質曝露を受けるため、他の環境化学物質の影響もさらに検討する必要がある。

胎児期のダイオキシン曝露と免疫アレルギーとの関連は、男児のみで母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血中 IgE 濃度が低かった。生後 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症との関連はダイオキシン類濃度が高いほど中耳炎のリスクが上がる可能性が示され、男児でより顕著な結果がみられた。母体血中 PFOS/PFOA 濃度と 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症との関連は認められなかったが、動物実験で免疫アレルギーへの影響がでているのは高濃度であることから、一般人が曝露する程度の濃度では児の免疫アレルギーに影響するまでに達しなかったことが考えられる。また、気管支喘息などの 18 ヶ月までのア

アレルギー症状の確定診断が難しく、累積罹患率として正確に結果に反映できなかった可能性もある。今後は、アレルギー疾患の確定的な情報を得て、学童期まで追跡し前向きに検討していく予定である。さらに、PFOS/PFOA だけでなく、より毒性が高いと報告されている PFDA、PFNA およびヒト血漿中濃度が高いとされる PFHxS、PFUnDA の測定も行う予定である。

ダイオキシン類代謝については *CYP1B1* 遺伝子多型の CG/GG 型が関与していることが考えられる。母乳中ダイオキシン類濃度は非喫煙者よりも喫煙者で低いという報告があり、本研究の結果と一致した。喫煙者では化学物質の代謝能が亢進し酵素誘導をしている可能性があるため、喫煙妊婦の実際のダイオキシン類曝露量は今回の血液中の測定値よりも高いことが考えられる。ダイオキシン類やその代謝物が胎盤へ移行することにより、胎盤機能に障害を与えて胎児発育を阻害し、出生時体重が低下すること考えられるが、喫煙妊婦においては、母親の遺伝子多型がその影響をさらに修飾することが示唆された。さらに、葉酸代謝遺伝子多型を考慮した検討では、*MTHFR* (A1298C) 遺伝子多型と喫煙の相互作用が出生時体重を低下させることが明らかになった。

本研究の測定値のうち DDT 類、HCB、 β -HCH の検出濃度は、ほぼ同時期に調査が実施された千葉県・山梨やドイツでの測定値と近似していた。低濃度ながらも多くの有機塩素系農薬が妊婦血液から検出されたこと、および日本での使用実績のない農薬が検出されたことから、輸入食品など曝露源についてもサーベイランスを継続して、胎児や小児への曝露影響評価を行う疫学的な検討が必要である。

初産婦の血液中ダイオキシン・PCB 類濃度と母乳中ダイオキシン・PCB 類濃

度を比較した結果、ダイオキシン類の総 TEQ 濃度と総 PCB 濃度および総 PCB 濃度と PCB 類の中で最も濃度の高い HexaCB 153 濃度においてそれぞれ相関が認められたことは、ダイオキシン類に比べはるかに高濃度であり、測定の容易な HexaCB 153 濃度がダイオキシン類の毒性評価の指標として使える可能性が示唆された。PCB の代謝物である OH-PCB は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、生体内で甲状腺ホルモンレセプターと結合し残留あるいは甲状腺ホルモン作用をかく乱する可能性があることが報告されており、母体内で胎児に及ぼす影響が危惧されている。OH-PCB 類の分析法には血液から抽出、精製後誘導体化し高分解能 GC/MS 等を用いて測定する方法があるが、誘導体化の際に異性体により反応性が異なる可能性があることや LC/MS/MS を用い分離測定が出来れば誘導体化を省略できることから、血液中ダイオキシン、PCB 一斉分析法で同時に OH-PCB も分析できるより簡便な分析法開発を検討した。本分析法で検出された異性体別濃度を他機関での分析例での検出濃度と比較したところ、良く一致しており、本分析法は OH-PCB の分析法として有効であるといえる。OH-PCB の一部は、生体内に残留しやすく PCB よりも毒性が強いと考えられていることから、母体内で胎児に及ぼす影響が危惧されている。微量血液からダイオキシン、PCB および OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法の開発により多種類の化学物質の測定が可能になり、汚染実態の解明が大きく進展することが期待できる。同位体希釈 LC/MS/MS 法でヒト血液中の BPA、NP 分析を検討した結果、血中 BPA の分析方法を確立できた。

妊婦の喫煙による血中ダイオキシン類濃度を検討し、妊娠期の喫煙によって母

体血中のダイオキシン類濃度が異性体レベルで低下することが示唆された。喫煙による代謝酵素活性上昇などにより排泄が促進されていることも考えられるので、今後は妊娠中の喫煙によるダイオキシン類濃度の違いが母児体内に及ぼす影響についてもさらに調べる必要がある。

本研究における北海道の妊婦の葉酸サプリメント摂取状況を見ると、2003年には6.7%であったのが、2005年には15.0%と経年的に増加していたことから、妊娠中の葉酸摂取の必要性が認知されてきたことが示唆された。

PFCs 曝露による小児の体格および疾患への影響に関する疫学研究のレビューにおいて、出生時体重をアウトカムにした研究では、横断研究であったり、曝露評価検体が生体試料ではなく水道水であるなど因果関係が明らかにできない報告があり、各研究により解析で調整されている交絡因子も異なっていた。さらに、サンプルサイズが小さいことも限界であった。女兒において出生時体重との負の関連が認められ、胎児期の環境化学物質の感受性に性差がある可能性が示唆された報告は、同じコホートでダイオキシン曝露の評価で男児にのみ出生時体重に有意な負の関連がみられたことから、性差についても解明する必要がある。DNBCにおいてPFOS・PFOA曝露では、出生時体重や小児の体格では負の影響がみられたが、免疫系や神経行動発達系では関連が認められなかった。アウトカム評価には、より感度が高い指標や、バイオマーカーを用いて評価する必要がある。PFOS・PFOAが小児の体格や免疫系、神経行動発達系に及ぼす影響に、異なった曝露経路や代謝経路が関与することが考えられるが、未だ明らかになっていないことが多く、さらなる研究が必要である。近年、産業界ではPFOS・PFOAの使用が規制されてきているために、他の

PFCs を代用している。アメリカの一般環境レベルの血中 PFNA 濃度は経年して上昇していることが報告されていることから、PFNA・PFHxS・PFDAなどのPFOS・PFOA以外のPFCs曝露の影響も検討する必要がある。

ADHDの環境要因、遺伝的発症要因および交互作用に関する文献レビューにおいて、喫煙に関しては1編を除くすべてで遺伝子多型との交互作用が認められており、交互作用の存在が強く示唆される。一方、ADHDの候補遺伝子は4編以上の研究があるものだけでも18種類ある。Genome Wide Association Study (GWAS)によってさらに多数の遺伝子との関連が示唆されているが、遺伝環境交互作用を検討したGWAS研究はほとんどないことから、遺伝要因、環境要因、およびそれらの交互作用について今後もさらなる検討が必要である。

E. 結論

本研究の参加妊婦において、平成22年10月末までに新生児個票が提出された16,878名に関して先天異常の集計を行った。先天異常のある児の総数は318名、そのうちマーカー奇形発生数は228名、その他の先天異常発生数は118名であった。在胎22週以降の出産を対象とした先天異常有病率は1.65%であった。北海道全域の地域病院ベースに基づく登録数が2万人に達すれば、先天異常を有する児は300人以上、形態異常の総数は400以上が登録される計算になる。それにより、地域病院ベースの先天異常の発生率をより正確に把握するとともに、ダイオキシン類・PCB、PFCsやBPA曝露の影響について先天異常、SGA、免疫アレルギー、ADHDのような発達障害等について出生コホート内症例対照研究として検討できる。さらに、先天異常、発育など次世代影響の重要な交絡要因となる

母体血中葉酸濃度や母の能動および受動喫煙の有無と代謝酵素遺伝子多型を考慮して、先天異常および胎児発育や乳幼児期の神経発達、免疫アレルギーなど次世代影響を世界的にも初めて実証的に解明することが可能となるであろう。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res.* In press.
- 2) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H; for the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol.* In press.
- 3) Sata F, Kurahashi N, Ban S, Moriya K, Tanaka KD, Ishizuka M, Nakao H, Yahata Y, Imai H, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R. Genetic Polymorphisms of 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 and the Risk of Hypospadias. *J Sex Med.* In press.
- 4) 金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 鷺野考揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 荻木洋一, 岸玲子. 北海道の妊婦の全血中 POPs 系農薬の濃度-「環境と子どもの健康に関する北海道研究」. *日本衛生学雑誌.* 2011;66(1):95-107.
- 5) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere.* 2010;78(2):185-92.
- 6) 岸玲子, 佐々木成子. 環境化学物質の次世代影響に関するわが国における研究事例-北海道スタディの概要とこれまでの成果. *医学のあゆみ.* 2010; 235(11): 1117-1121.
- 7) Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res.* 2009;109(7):906-913.
- 8) Handa Y, Fujita H, Honma S, Minakami H, Kishi R. Estrogen concentrations in beef and human hormone-dependent cancers. *Ann Oncol.* 2009;20(9):1610-1611.
- 9) Kajiwara J, Todaka T, Hori T, et al. Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) in blood and breast milk collected from 125 mothers in Hokkaido, Japan. *Organohal Comp.* 2009;71: 957-960.
- 10) Tobiishi K, Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, et al. Measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in blood by LC/MS/MS.

- Organohal Comp.
2009;71:2920-2923.
- 11) 佐々木成子, 岸玲子. 遺伝的感受性素因の重要性-母の喫煙が子どもの胎内発育に及ぼす影響. 日本衛生学雑誌. 2009;64(4):759-764.
- 12) 湯浅資之, 岸玲子. 前向き出生コホート研究の現状と課題-「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に-. 日本衛生学雑誌. 2009;64(4):774-781.
- 13) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):660-667.
- 14) Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Washino N, Konishi K, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, Furue M. Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere.* 2008;73:923-931.
- 15) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Onozuka D, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Saijo Y, Sata F, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, Furue M. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere.* 2008;72:1152-1158.
- 16) Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Onozuka D, Washino N, Konishi K, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, Furue M. Dioxin and related chemicals concentrations in blood and breast milk collected from 125 mothers in Hokkaido, Japan. *Organohalogen Compounds.* 2008;70:1594-1596.
- 17) Todaka T, Hori T, Hirakawa H, Kajiwara J, Yasutake D, Onozuka D, Washino N, Konishi K, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, and Furue M. Concentration and congener profile of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Organohalogen Compounds.* 2008;70:1597-1600.
2. 学会発表
- 1) 伊藤久美子, 佐々木成子, Yila TA, 馬場俊明, 宮下ちひろ, 檜野いく子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 吉岡英治, 岸玲子. 妊婦葉酸値と先天異常リスクとの関連-環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(1)-. 第81回日本衛生学会学術総会. 東京都. Mar. 25-28, 2011.
- 2) 宮下ちひろ, 佐々木成子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 西條泰明, 吉岡英治, 馬場俊明, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. 抗エストロゲン様作用PCBs曝露と出生体格との関連-環境と子どもの北海道スタディ(2)-. 第81回日本衛生学会学術総会. 東京都. Mar. 25-28, 2011.

- 3) 小林澄貴,佐々木成子,坂晋,宮下ちひろ,岡田恵美子, Limpar M,吉岡英治,梶原淳睦,戸高尊,岸玲子. AhRおよびAhRR遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連-『環境と子どもの健康に関する北海道スタディ』. 第21回日本疫学会学術総会.札幌市.Jan.21-22,2011
- 4) Sasaki S, Kobayashi S, Ban S, Yoshioka E, Miyashita C, Okada E, Limpar M, Yila TA, Baba T, Braimoh TS, Kashino I, Otake Y, Kanazawa A, Yuasa M, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Relationship between AhR gene polymorphisms and dioxin concentrations in maternal blood- Hokkaido Study on Environment and Children's Health-. ISES-ISEE 2010. Seoul, South Korea.Aug.28-Sep.1,2010.
- 5) Miyashita C, Sasaki S, Yoshioka E, Yila TA, Baba T, Braimoh TS, Kashino I, Okada E, Kobayashi S, Otake Y, Limpar M, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to Allergy and Infection in Infancy- Hokkaido Study on Environment and Children's Health-. ISES-ISEE 2010. Seoul, South Korea.Aug.28-Sep.1,2010.
- 6) 岸玲子,佐々木成子,吉岡英治,湯浅資之, 佐田文宏,西條泰明,倉橋典絵,玉置淳子, 北海道スタディグループ. コホートプロファイル-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(1).第80回日本衛生学会学術総会. 仙台市. May. 9-11, 2010.
- 7) 宮下ちひろ,佐々木成子,鷺野考揚,小西香苗,岡田恵美子,吉岡英治,湯浅資之,梶原淳睦,戸高尊,岸玲子.母体血中ダイオキシン類の異性体濃度と乳幼児期の感染症との関連-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(2).第80回日本衛生学会学術総会. 仙台市. May. 9-11, 2010.
- 8) 坂晋,佐々木成子,小西香苗,吉岡英治,鷺野考揚,戸高 尊,平川博仙,梶原淳睦,岸 玲子.妊婦の喫煙と血中ダイオキシン類濃度との関連-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(3). 第80回日本衛生学会学術総会. 仙台市. May. 9-11, 2010.
- 9) 金澤文子,佐々木成子,鷺野考揚,宮下ちひろ,岡田恵美子,小林澄貴,吉岡英治,水谷 太,苜木洋一,岸 玲子.難分解性有機塩素系農薬の妊婦への曝露状況-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(4).第80回日本衛生学会学術総会. 仙台市. May. 9-11, 2010.
- 10) Yila TA, Sasaki S, Baba T, Miyashita C, Braimoh TS, Kashino I, Kobayashi S, Okada E, Yoshioka E, Kishi R. First Trimester Serum Folate Status of Japanese Women in Hokkaido-The Hokkaido Study on Environment and Children's Health (5) -.第80回日本衛生学会学術総会. 仙台市. May. 9-11, 2010.
- 11) Braimoh TS, Sasaki S, Yila TA, Baba T, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Yoshioka E, Kishi R. Self-Reported Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Plasma Cotinine during Pregnancy-The Hokkaido Study on Environment and Children's Health (6) -.第80回日本衛生学会学術総会. 仙台市. May. 9-11, 2010.
- 12) 平川博仙,堀就英,梶原淳睦,吉村健清,戸高尊,古江増隆,飯田隆雄.油症患者の血液中ダイオキシン類濃度追跡調査(2001-2008). 環境ホルモン学会第 12 回研究発表会.東京都.Dec.7-8,2009.

- 13) 飛石和大, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 梶原淳睦. 血液中 OH-PCB 濃度分析の基礎検討. 第 46 回全国衛生化学技術協議会. 盛岡市. Nov.12-13,2009.
- 14) 金澤文子, 佐々木成子, 加藤静恵, 鷺野考揚, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 吉岡英治, 岸玲子, 水谷太, 菅木洋一. 北海道における有機塩素系農薬の妊婦への曝露状況. 第 61 回北海道公衆衛生学会. 札幌市. Nov.12-13,2009.
- 15) 半田康, 藤田博正, 本間誠次郎, 岸玲子. 牛肉中エストロゲン濃度とホルモン依存性癌発生増加の関連. 第 47 回日本癌治療学会. 横浜市. Oct.22-24,2009.
- 16) 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 宮下ちひろ, 佐々木成子, 吉岡英治, 岸玲子, 吉村健清, 古江増隆. 血液及び母乳中の PCB 濃度の比較, 日本食品衛生学会. 第 98 回学術講演会. 函館市. Oct. 8-9,2009.
- 17) 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 飛石和大, 安武大輔, 小野塚大介, 片岡恭一郎, 中川礼子, 吉村健清. 血液中 PCB 類濃度測定のカロスチェック. 第 18 回環境化学討論会. つくば市. Jun.9-10,2009.
- 18) Yila TA, Sasaki S, Braimoh T, Kobayashi S, Limpar M, Yoshioka E, Kishi R. Effects of maternal smoking and 5, 10-MTHFR C677T Polymorphism on infant's birthweight -The impact of folic acid supplementation-3rd Annual Conference on Genomics of Common Diseases. Cambridge, UK. Sep. 23-26,2009.
- 19) Hori T, Yasutake D, Ashizuka Y, Kajiwara J, Nakagawa R, Yoshimura T, Tsutsumi T. Simultaneous determination of dioxins and all PCB isomers in food samples using accelerated solvent extraction and gel permeation chromatography. 29th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants. Beijing, China. Aug.23-28, 2009.
- 20) Kajiwara J, Todaka T, Hori T, Yoshitomi H, Hirakawa H, Yasutake D, Onozuka D, Miyashita C, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Yoshimura T, Furue M. Concentrations of polychlorinated biphenyls (PCBs) in blood and breast milk collected from 125 mothers in Hokkaido, Japan. 29th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants. Beijing, China. Aug.23-28. 2009.
- 21) Nagayama J, Hirakawa H, Kajiwara J, Todaka T, Shibata S, Tsuji H, Iwasaki T. Promotive excretion of polychlorinated dibenzofurans and polychlorinated dibenzo-p-dioxins by FBRA in patients with Yusho. 29th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants. Beijing, China. Aug.23-28, 2009.
- 22) Nagayama J, Waki S, Kibe Y, Ishida M, Hirakawa H, Kajiwara J, Nakagawa R. Studies on lipid extraction by three different methods in the serum and whole blood. 29th International Symposium Halogenated Persistent Organic Pollutants.

- Beijin,China. Aug.23-28, 2009.
- 23) Yoshioka E, Yuasa M, Katoh S, Sasaki S, Washino N, Kanazawa A, Konishi K, Kishi R, Nakata A, Iwasaki Y, Ito R, Saito K, Nakazawa H. Effect of Maternal Serum Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) on Maternal and Newborn's Thyroid Hormone—Hokkaido Study on Environment and Children's Health—The 3rd WHO International Conference on CEH. Bexco, Busan, Korea. Jun. 7-10, 2009.
- 24) Kishi R, Washino N, Miyashita C, Sasaki S, Yuasa M, Yoshioka E, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T. Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to IgE level of Newborn and Allergic and Infectious Diseases of Infants-Hokkaido Study on Environment and Children's Health-. The 3rd WHO International Conference on CEH. Bexco, Busan, Korea. Jun. 7-10, 2009.
- 25) 宮下ちひろ, 佐々木成子, 鷺野考揚, 小西香苗, 岡田恵美子, 吉岡英治, 湯浅資之, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. 胎児期のダイオキシン類曝露と乳幼児期アレルギー症状および感染症との関連の検討-『環境と子どもの健康 北海道スタディ』. 第 79 回日本衛生会学術総会. 東京都. Mar. 29-Apr. 1, 2009.
- 26) 岡田恵美子, 鷺野考揚, 佐々木成子, 小西香苗, 宮下ちひろ, 吉岡英治, 湯浅資之, 伊藤里恵, 中澤裕之, 岸玲子. 胎児期の有機フッ素化合物曝露と乳幼児期のアレルギー症状との関連の検討-『環境と子どもの健康 北海道スタディ』. 第 79 回日本衛生会学術総会. 東京都. Mar. 29-Apr. 1, 2009.
- 27) 小林澄貴, 佐々木成子, 坂晋, 近藤朋子, 湯浅資之, 吉岡英治, 金澤文子, 鷺野考揚, 小西香苗, 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 岸玲子. 胎児発育に影響を与えるダイオキシン類の曝露と遺伝要因との関連-『環境と子どもの健康 北海道スタディ』. 第 19 回日本疫学会学術総会. 金沢市. Jan. 23-24, 2009.
- 28) 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 中川礼子, 吉村健清, 岸玲子, 長山淳哉, 古江増隆. 保存さい帯(へその緒)と血液中ダイオキシン類濃度の比較. 日本内分泌かく乱化学物質学会. 東京都. Dec. 13-14, 2008.
- 29) 梶原淳睦, 平川博仙, 堀就英, 安武大輔, 小野塚大介, 戸高尊, 古江増隆, 小西香苗, 鷺野考揚, 佐々木成子, 吉岡英治, 湯浅資之, 岸玲子. 血液及び母乳中のダイオキシン類濃度の比較. 日本食品衛生学会. 神戸市. Sep. 18-19, 2008.
- 30) Otake Y, Yuasa M, Yoshioka E, Kishi R, Nakajima S. The review of epidemiological studies on gestational and parenting factors for ADHD symptoms in preschoolers. 10th International Congress of Behavioral Medicine. Tokyo, Japan. Aug. 27-30, 2008.
- 31) 梶原淳睦, 戸高尊, 平川博仙, 堀就英, 飛石和夫, 安武大輔, 小野塚大介, 片岡恭一郎, 中川礼子, 吉村健清. 血液中ダイオキシン類濃度測定のカロスチェック. 環境化学討論会. 神戸市. Jun. 11-13, 2008.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

先天異常の発生状況

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授
研究分担者 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野 教授
研究分担者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科 准教授
研究分担者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座 教授
研究分担者 吉岡 英治 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 助教

研究要旨

先天奇形(変形および染色体異常を含む)は、わが国において乳幼児期の死亡原因 1 位であり、全新生児死亡の 38.8%を占める。成因の一つとして環境化学物質を含む環境要因があげられ、例えば、尿道下裂、停留精巣と妊娠中のホルモン製剤、農薬や有機塩素化合物曝露との関連、あるいは神経管欠損症と妊娠前の血中葉酸濃度低値との関連が報告されている。しかし、先天異常発生における環境要因の関与については未だ解明されていない部分が多い。日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)が、国際的な先天異常モニタリングシステムである International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research(ICBDSR)に報告を行っているが、JAOG の登録施設は大学病院や地域基幹病院中心であるため、選択バイアスの問題が指摘されている。本研究では北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の施設で妊婦を対象とした前向きコホート研究の一環として北海道における先天異常発生状況を調査している。平成 15 年 1 月から平成 22 年 11 月末までに、北海道内の約 40 産科医療施設で妊婦健診を受け、本調査への参加に同意した妊婦 18,446 名のうち、平成 22 年 10 月末まで提出された新生児個票 16,878 件(生産、死産、流産)を対象として先天異常の有病率を算出した。先天異常のある児の総数は 318 名、マーカー異常 228 名、その他の異常 118 名で、先天異常を有する児の出産頻度は 1.88%であった。また、JAOG 分析基準の在胎 22 週以降では、出産数 16,629 名、先天異常のある児は 274 名で、出産頻度 1.65%は JAOG 2006 年度報告 1.80%よりも若干低かった。

研究協力者

伊藤 久美子，鷲野 考揚，坂 晋，
金澤 文子，小西 香苗，馬場 俊明，
Yila Thamar ，宮下 ちひろ，Braimoh
Titilola，樫野 いく子，岡田 恵美子，
小林 澄貴，大竹 裕子，Mariko Limpar
(北海道大学大学院医学研究科
予防医学講座公衆衛生学分野)
長 和俊，山田 俊
(北海道大学病院周産母子センター)
馬場 剛
(札幌医科大学産婦人科学講座)
宮本 敏伸
(旭川医科大学産婦人科学講座)

研究協力機関

青葉産婦人科クリニック，秋山記念病院，
旭川医科大学病院，えんどう桔梗マタニ
ティクリニック，王子総合病院，帯広協
会病院，帯広厚生病院，北見赤十字病院，
勤医協札幌病院，釧路赤十字病院，慶愛
病院，五輪橋産科婦人科小児科病院，市
立札幌病院，札幌医科大学附属病院，札
幌東豊病院，札幌徳洲会病院，白石産科
婦人科病院，町立中標津病院，名寄市立
総合病院，函館五稜郭病院，函館中央病
院，はしもとクリニック，朋佑会札幌産
科婦人科，北海道大学病院，公立芽室病
院，市立稚内病院

A. 研究目的

先天奇形(変形および染色体異常を含む)は、わが国において乳幼児期の死亡原因 1 位であり、全新生児死亡の 38.8%を占めている(『平成 21 年度人口動態調査』厚生労働省)。先天奇形の成因は、単一遺伝子疾患、多因子遺伝子疾患、染色体異常、催奇形因子(食品、薬剤、化学物質など)、母体感染症、母体疾患などと多様である。男児の尿道下裂、

停留精巣は、妊娠中のホルモン製剤(プロゲステロン・エストロゲン)の服用、農薬や有機塩素化合物曝露による内分泌攪乱作用の関与が報告されている(倉橋ら. 2005)。また、先天性心疾患は妊娠初期の呼吸器感染症罹患との関連が報告されている(Smedts *et al.* 2009)。神経管欠損症は妊娠前の血中葉酸濃度低値との関連が示唆されたことから、アメリカやカナダなどの政府は食品への葉酸添加を義務付けた結果、有病率が低下したことが報告された(篠崎ら. 2010)。しかし、先天異常発生における環境要因の関与については未だ解明されていない部分が多い。

国際的な先天異常モニタリングとして International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research(ICBDSR)が登録国の先天異常有病率を報告している。わが国では日本産婦人科医会先天異常モニタリング(Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG)が ICDBMS への報告を行っている。JAOG は全国 270 施設が登録し、わが国の出産の約 9%をカバーしている(ICBDSR Annual Report. 2008)。しかし、JAOG 登録施設は大学病院や地域基幹病院中心であるため、選択バイアスの問題が指摘されている(湯浅ら. 2009; 篠崎ら. 2010)。本研究では北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の施設で妊婦を対象とした前向きコホート研究の一環として北海道における先天異常発生状況を調査しており、平成 15 年から平成 22 年年 10 月までの先天異常発生状況を把握することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

平成 15 年 1 月から平成 22 年 11 月末ま

で、北海道内の約 40 産科医療施設に妊婦健診に訪れ、本調査への参加に同意した妊婦は 18,446 名である。参加登録妊婦が出産した場合、出産施設に「新生児個票」への記載を依頼しており、平成 22 年 10 月末までに受け付けた新生児個票 16,878 件について先天異常発生状況を集計した。

2. 方法

参加登録妊婦が出産した場合には、出産施設に新生児の健康状態を 7 日間観察し、研究班作成の「新生児個票」に記入後、郵送による返送を依頼した。「新生児個票」の質問項目は、出産日、在胎週数、出生時体重、児性別、単・多胎、生・死・流産、妊娠中の疾患、先天異常の有無、先天異常内容などである。先天異常の内容は、異常発生に環境要因の関与が考えられる先天性心疾患、口唇口蓋裂、停留精巣などの奇形 55 種をマーカー奇形として設定し、その他の先天奇形については自由記載とした。提出された全新生児個票(流産、死産含む)から先天異常の発生状況を算出した。新生児個票は出産地域別、医療施設別に分類した。医療施設は、産科クリニック、産科病院、一般病院、地域/総合周産期母子医療センター、大学病院の 6 つに分類した。地域/総合周産期母子医療センター認定施設は日本産婦人科医会母子保健部会ホームページに基づいて分類した(それぞれ平成 21 年 4 月 1 日現在、平成 22 年 4 月 1 日現在の認定施設)。

χ^2 検定で出産地域、医療施設、出産時期、児性別による先天異常の有無を、また、t 検定で母親年齢、在胎週数、出生時体重による先天異常の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行った。本研究によって得られた個人名および個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。個人識別情報は、記号・数字により匿名化を行い、解析等の際には、研究者においても個人を特定できないようにした。個人識別情報には、研究者とは別に個人識別情報管理者を置き、厳格な管理を行った。

C. 研究結果

1) 北海道 6 医療圏別・医療施設別出産数
協力病院から提出された新生児個票を北海道 6 医療圏別に分類すると、道央が最も多く 6,681 件(39.6%)、次いで十勝 4,756 件(28.2%)、道南 3,293 件(19.5%)であった。道北、オホーツク、釧路・根室圏の出産割合は 5%以下であった(図 1)。また、道央圏の出産数のうち 94%は札幌市内の病院であった。

医療施設別出産数で、最も多かったのは産科病院の 5,629 件(33.4%)で、次に産科クリニック 3,737 件(22.1%)、一般病院 3,059 件(18.1%)、地域周産期母子医療センター 2,166 件(12.8%)、大学病院 1,774 件(10.5%)、総合周産期母子医療センター 513 件(3.0%)であった(図 2)。また、北海道 6 医療圏の医療施設別で全出産における先天異常出産数をみると、道南、道央、道北地域の先

天異常発生数に有意な差が認められた(表 1)。

2) 対象母児の属性

全出産の母児の属性をみると、母親の出産時年齢は 30.2 ± 4.8 歳、児の性別は男児 8,440 名(50.2%)、女児 8,240 名(49.0%)であった。また、判定不能 128 名のうち在胎週数 16 週以降は 29 名であり、死産 23 名、生産 6 名であった(表 2)。

次に、生・死産別の母親年齢、児の属性を表 3 に示した。先天異常の有無と母親の出産時年齢、児の属性との関連をみると、生産児において先天異常のある児は在胎週数、出生児体重が有意に低く(それぞれ $p=0.026$, $p=0.01$)、性別では男児に先天異常発生が有意に高かった($p=0.045$)。

3) 先天異常の発生状況

生産、死産、流産含む全出産 16,878 件のうち、先天異常のある児の総数は 318 名であった。その中で、マーカー奇形 228 名、その他の先天奇形 118 名で、先天異常有病率は 1.88%であった。また、在胎 22 週以降の出産 16,629 件では、先天異常のある児は 274 名、有病率は 1.65%であった。

全出産において、最も発生数の高い先天異常は心室中隔欠損 27 名で、次に Down 症候群 21 名、口唇口蓋裂 17 名、多指症 16 名、水腎症 14 名、停留精巣・非触知精巣 13 名などであった(表 4)。マーカー奇形、先天性心疾患の内訳を表 5 および表 6 に示した。その他の先天異常は、中枢神経系疾患、マーカー奇形以外の染色体異常、下肢形成不良などの重篤な大奇形から、副耳、臀部母斑などの小奇形まで 76 種の先天奇形が報告された(表 7)。

4) 先天異常有病率：JAOG との比較

在胎 22 週以降の出産に関して先天異常有病率を平成 14-18 年度の JAOG 報告(ICBDSR Annual Report, 2008)と比較すると、尿道下裂の有病率が JAOG よりも 1.75、口蓋裂が 0.96、ダウン症が 0.55 高かった(いずれも出生 1 万対)。一方、心室中隔欠損症、ファロー四徴症、大血管転位症などの先天性心疾患、水頭症、脊髄髄膜瘤、臍帯ヘルニア、食道閉鎖、小腸閉鎖、異形成腎、18 トリソミーなどは JAOG よりも 5 割以下の有病率であった(表 5, 6)。

D. 考察

1) 先天異常発生数：JAOG との比較

JAOG は昭和 47 年から先天異常全国調査を開始し、昭和 63 年から ICBDSR に加盟した。現在、全国 270 施設が登録、わが国の全出産の 9%をカバーしている。分析対象は妊娠 22 週以降の出産であるため、本研究の妊娠 22 週以降の出産の先天異常有病率と比較したところ、先天異常全体の有病率は JAOG の 1.80%(平成 18 年度)に対して 1.62%と低く、尿道下裂は 1.75(出生 1 万対)高かった。わが国の尿道下裂は近年上昇傾向が報告されているが(ICBDSR Annual Report, 2008)、倉橋ら(2005)は JAOG の尿道下裂の有病率を解釈するうえで、(1)モニタリング対象数が限定されることによる選択バイアスの存在、(2)モニタリング初期段階の軽症例の見落とし、(3)診断基準の地域差を考慮することを指摘している。北海道における尿道下裂発生と要因に関しては、岸ら(2008)が遺伝子 *ESR1* の haplotype(*Xba* I)と *ESR2* 2681-4A>G 多型や葉酸代謝酵素との関連を報告している。尿道下裂だけではなく、発生率の高い疾患に関しては、北海道の地域環境との関

連の検討が必要である。本研究は妊娠初期の妊婦を対象とした前向きコホート「環境と子どもの健康に関する北海道研究」の一環として、妊婦の生活や健康状態、化学物質曝露に関する自記式質問紙調査を妊娠初期に実施している。さらに妊娠初期、中期後および出産後の母体血採取と臍帯血採取を行っている。今後は、これらデータを統合し、先天異常発生要因の検討をさらに深めていく予定である。

2) 地域ベースの先天異常発生動向把握の重要性

本研究産科施設は、北海道内 6 医療圏全域を網羅している。出産報告数は、道央圏が最も多い 6,681 件(39.6%)で、その大半は札幌市内の施設が占めていた。一方、道北、オホーツク、釧路・根室医療圏域は各 10%以下であり医療圏域による出産報告数の差異がみられたが、この医療圏域の産科医師不足による産科施設閉鎖の影響が一因にあることが考えられる。また、地域毎の医療施設別先天異常出産数には道南、道央、道北に有意な差が認められたが、これら地域には 3 大学病院、総合あるいは地域周産期母子医療センターが集中しているため、妊娠中に母児の異常が疑われた場合の母体搬送、転院が先天異常児出産増加に繋がっていると考えられる。

医療施設別出産数は、産科クリニックおよび産科病院で約半数を占めていることから、北海道における先天異常発生動向を十分に把握することが可能であるといえる。しかし、一方で新生児個票記載期日の生後 7 日までには確定診断がつかない症例もあることから、今後は生後 4 ヶ月、1 歳時調査や、出産施設から紹介を受けた医療施設への問い合わせなどによって先天異

常情報の確認を行い、調査結果の精度を高めていく必要がある。

E. 結論

平成 22 年 10 月末までに新生児個票が提出された 16,878 名に関して先天異常の集計を行った。先天異常のある児の総数は 318 名、そのうちマーカー奇形発生数は 228 名、その他の先天異常発生数は 118 名であった。在胎 22 週以降の出産を対象とした先天異常有病率は 1.65%であり、JAOG 平成 18 年度報告 1.80%よりも低かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

湯浅資之,岸玲子. 前向き出生コホート 研究の現状と課題-「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に-,日本衛生学会誌. 2009; 64(4):774-781.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

1. 倉橋典絵,笠井世津子,西篠泰明 他.内 分泌攪乱物質曝露に関する疫学研究の 実際と課題-特に尿道下裂と停留精巢 について-. 日本衛生学会誌. 2005,60:15-22.
2. HPM Smedts, JH de Vries, M hsandehroo, MF Wildhagen, AC Verkleij-Hagoort, EA Steegers, RPM Steegers-Theunissen. High maternal vita,in E intake by diet or

supplements is associated with congenital heart defects in the offspring; *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2009, 116:416-423.

3. 篠崎圭子, 田中敏博, 伊藤真也. 葉酸による神経管閉鎖障害の一次予防. *日本小児科学会誌*. 2010, 114(3):447-453.
4. ICBDSR Annual Report 2008, International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research; <http://www.icbdsr.org/>
5. 湯浅資之, 岸玲子. 前向き出生コホート研究の現状と課題-「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に-. *日本衛生学会誌*. 2009, 64(4):774-781.
6. 岸玲子, 野々村克也. 尿道下裂とエストロゲンレセプター遺伝子多型との関連. 『厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業 前向きコホート研究による先天異常モニタリング, 特に尿道下裂, 停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明 (平成 17 年度-19 年度 総合研究報告書)』 .2008, 64-72.
7. 岸玲子, 野々村克也. 尿道下裂リスクと葉酸代謝遺伝子多型 MTHFR との関連. 『厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業 前向きコホート研究による先天異常モニタリング, 特に尿道下裂, 停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明 (平成 17 年度-19 年度 総合研究報告書)』 .2008, 73-77.

平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

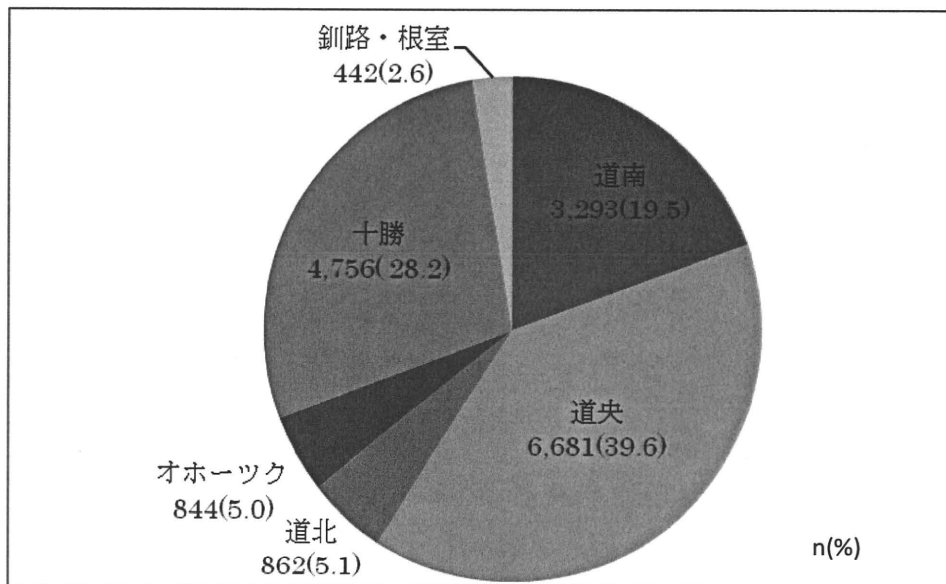


図 1.北海道 6 医療圏別出産報告数 (N=16878)

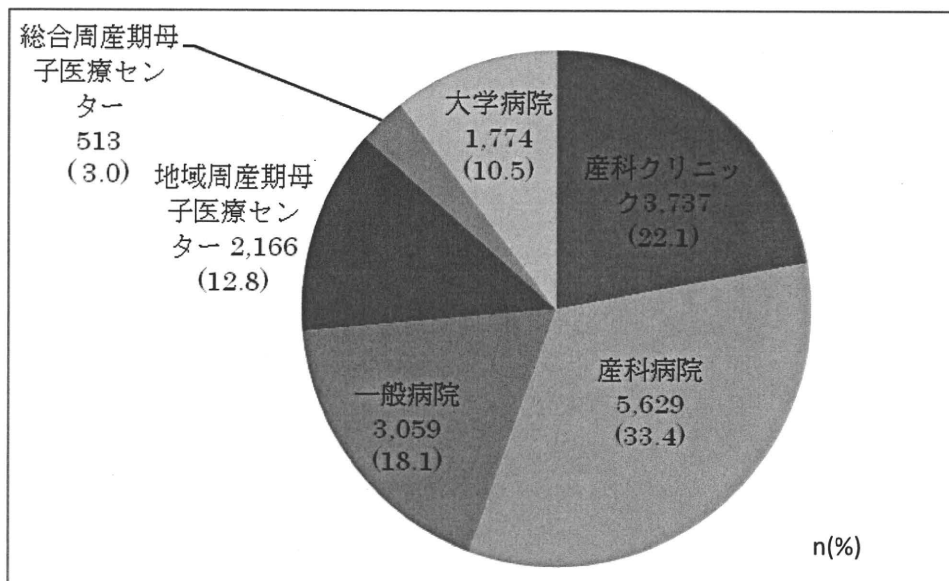


図 2.医療施設別出産報告数 (N=16878)

平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 1. 北海道 6 医療圏別・医療施設別の先天異常出産数

北海道医療圏	医療施設	先天異常				p値
		あり		なし		
		n	%	n	%	
道南地域	産科クリニック	44	72.1	1710	52.9	0.007*
	産科病院	9	14.8	1055	32.6	
	一般病院	0	0.0	21	0.6	
	地域周産期母子医療センター	3	4.9	59	1.8	
	総合周産期母子医療センター	5	8.2	387	12.0	
	小計	61	100.0	3232	100.0	
道央地域	産科クリニック	26	17.4	1942	29.7	0.000***
	産科病院	41	27.5	2256	34.5	
	一般病院	7	4.7	483	7.4	
	地域周産期母子医療センター	10	6.7	421	6.4	
	総合周産期母子医療センター	0	0.0	77	1.2	
	大学病院	65	43.6	1353	20.7	
	小計	149	100.0	6532	100.0	
道北地域	一般病院	0	0.0	72	8.6	0.006*
	地域周産期母子医療センター	9	31.0	0	0.0	
	総合周産期母子医療センター	0	0.0	425	51.0	
	大学病院	20	69.0	336	40.3	
	小計	29	100.0	833	100.0	
オホーツク地域	産科クリニック	0	0.0	15	1.8	0.100
	産科病院	2	28.6	52	6.2	
	一般病院	5	71.4	703	84.0	
	地域周産期母子医療センター	0	0.0	67	8.0	
	小計	7	100.0	837	100.0	
十勝地域	産科病院	37	58.7	2177	46.4	0.116
	一般病院	12	19.0	1359	29.0	
	地域周産期母子医療センター	14	22.2	1157	24.7	
	小計	63	100.0	4693	100.0	
釧路・根室地域	一般病院	8	88.9	389	89.8	0.983
	地域周産期母子医療センター	0	0.0	1	0.2	
	総合周産期母子医療センター	1	11.1	43	9.9	
	小計	9	100.0	433	100.0	

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 2. 対象母児の属性（全出産 N=16878）

		全出産	
		n	%
母親	母親年齢（歳）	30.2±4.8 ^a	
新生児	在胎週数（週）	38.4±3.3 ^a	
	<22	221	1.3
	22-36	974	5.8
	37-41	15620	92.7
	42<	35	0.2
	出産児数		
	単胎	16530	98.3
	双胎	292(146組)	1.7
	性別		
	男	8440	50.2
	女	8240	49
	判別不能	128	0.8

^amean ± SD

*不明は除く

表 3. 死産・生産別による母児の属性（全出産 N=16878）

		死産				p 値	生産				p 値
		先天異常					先天異常				
		あり		なし		あり		なし			
		n	%	n	%	n	%	n	%		
母親	母親年齢（歳）	29.9±5.0 ^a		30.8±5.2 ^a		0.426	30.3±4.9 ^a		30.2±4.8 ^a		0.724
出産児	在胎週数（週）	18.8±6.5 ^a		17.3±7.4 ^a		0.87	38.3±2.3 ^a		38.8±1.6 ^a		0.026*
	<22	40	85.1	172	78.5		2	0.8	2	0	
	22-36	5	10.6	42	19.2		20	7.5	899	5.5	
	37-41	2	4.3	5	2.3		242	91.3	15319	94.2	
	42<	0	0	0	0	0.30	1	0.4	34	0.2	0.000***
	出産児性別										
	男児	18	39.1	77	35.8		137	51.7	8180	50.4	
	女児	12	26.1	36	16.7		127	47.9	8037	49.5	
	判別不能	16	34.8	102	47.4	0.19	1	0.4	7	0	0.045*
	出生時体重（g）	86.7±741.2 ^a		463.7±691.6 ^a		0.79	2899.6±534.0 ^a		3031.0±504.6 ^a		0.01*

* p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

^amean ± SD

不明は除く

平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表4. 先天異常発生数上位（平成22年10月末現在）

先天異常内訳	全出産 n=16,878		在胎22週以降の出産 n=16,629		JAOG 2002- 2006年
	人数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	
心室中隔欠損症	27	16.0	27	16.24	27.7
Down症候群	21	12.4	19	11.43	10.88
口唇口蓋裂	17	10.1	16	9.62	
多指症	16	9.5	16	9.62	
水腎症	14	8.3	13	7.82	
停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ全8,440人/22週以降8,356人)	13	15.4	13	15.56	
心房中隔欠損症	10	5.9	10	6.01	
副耳	10	5.9	10	6.01	
口蓋裂	9	5.3	9	5.41	4.45

表5. マーカ一奇形症例数および有病率（平成22年10月末現在）

項目	全出産 n=16,878		在胎22週以降の出産 n=16,829		JAOG 2002-2006年 (出産1万対)	
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)		
頭部	A1 無脳症	5	3.0	1	0.60	1.18
	A2 脳瘤	1	0.6	0	0.0	
	A3 小頭症	1	0.6	1	0.60	1.43
	A4 水頭症	4	2.4	4	2.41	7.58
	A5 全前脳症	2	1.2	2	1.20	1.45
眼部	B1 眼窩欠損	0	0.0	0	0.0	
	B2 小眼球症・無眼球症	0	0.0	0	0.0	
眼部	B3 白内障	0	0.0	0	0.0	
	G1 小耳症	2	1.2	2	1.20	
耳部	C2 外耳道閉鎖	2	1.2	2	1.2	
	C3 埋没耳	3	1.8	3	1.8	
	C4 耳介低位	5	3.0	3	1.8	
	D1 口唇裂	7	4.1	7	4.2	
口顔部	D2 口蓋裂	9	5.3	9	5.41	4.45
	D3 口唇口蓋裂	17	10.1	16	9.6	
	D4 顔面裂	0	0.0	0	0.0	
	D5 先天性歯	1	0.6	1	0.6	
上肢	E1 多指症	16	9.5	16	9.6	
	E2 合指症	6	3.6	5	3.0	
	E3 裂手症	0	0.0	0	0.0	
	E4 上肢の減数異常	0	0.0	0	0.0	
	E5 上肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0	0	0.0	
体幹	E6 横骨側の異常	0	0.0	0	0.0	
	E7 尺骨側の異常	0	0.0	0	0.0	
	F1 脊髄髄膜瘤（二分脊椎）	5	3.0	3	1.80	5.28
	F2 膈帯ヘルニア	3	1.8	1	0.6	3.73
	F3 腹壁破裂	4	2.4	0	0.0	
体幹	F4 その他の腹壁異常	14	8.3	13	7.8	
	横隔膜ヘルニア	8	4.7	8	4.81	6.03
	鼠径ヘルニア	5	3.0	5	3.0	
	不明	1	0.6	1	0.6	
心臓	G1 先天性心疾患	62	36.7	62	37.3	

項目	全出産 n=16,878		在胎22週以降の出産 n=16,829		JAOG 2002-2006年 (出産1万対)	
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)		
消化器	H1 食道閉鎖	2	1.2	2	1.20	4.58
	H2 直腸肛門奇形	5	3.0	5	3.01	5.98
	H3 小腸閉鎖	4	2.4	4	2.41	6.93
	H4 十二指腸閉鎖	3	1.8	3	1.8	
泌尿器・生殖器	I1 水腎症	14	8.3	13	7.8	
	I2 異形成腎	3	1.8	2	1.20	2.33
泌尿器・生殖器	I3 尿道下裂 * 男児のみ 8,440人/22週以降8,356人	6	7.1	5	5.98	4.23#
	I4 尿道精巣・非接触精巣 * 男児のみ 8,440人/22週以降8,356人	13	15.4	13	15.6	
	I5 膀胱外反症・総排泄腔外反症	0	0.0	0	0.0	0.23
	I6 陰核肥大	0	0.0	0	0.0	
下肢	I7 性別不明	1	0.6	1	0.6	
	I8 膈欠損	0	0.0	0	0.0	
	J1 多趾症	5	3.0	5	3.0	
	J2 合趾症	8	4.7	6	3.6	
	J3 裂足症	1	0.6	0	0.0	
皮膚	J4 下肢の減数異常	0	0.0	0	0.0	
	J5 下肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0	0	0.0	
	K1 6個以上または巨大な色素異常斑	3	1.8	3	1.8	
	K2 継続する水疱・小水疱	2	1.2	2	1.2	
	L1 Down症候群	21	12.4	19	11.43	10.88
症候群・染色体異常	L2 軟骨無形成症	1	0.6	1	0.6	
	L3 Apert症候群	0	0.0	0	0.0	
	L4 先天性多発性関節拘縮症	0	0.0	0	0.0	
	L5 trisomy 18	3	1.8	2	1.20	8.18
結合双生児	L6 trisomy 13	1	0.6	1	0.60	1.68
	M1 結合双生児	0	0.0	0	0.0	

*JAOG: 国際先天異常モニタリングセンター

表6. 先天性心疾患の内訳（平成22年10月末現在）

項目	全出産 n=16,878		在胎22週以降の出産 n=16,629		JAOG
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	2002-2006年 (出産1万対)
先天性心疾患全体	61	36.1	61	36.68	
1 心室中隔欠損症	27	16.0	27	16.24	27.7
2 心房中隔欠損症	10	5.9	10	6.01	
3 肺動脈（弁）狭窄症	6	3.6	6	3.61	
4 ファロー四徴症	4	2.4	4	2.41	5.05
5 動脈管開存症	6	3.6	6	3.61	
6 大動脈縮窄症	2	1.2	2	1.20	3.45
7 肺動脈閉鎖症	4	2.4	4	2.41	
8 大血管転位症	3	1.8	3	1.80	4.03
9 単心室	1	0.6	1	0.60	
10 単心房単心室	2	1.2	2	1.20	
11 大動脈（弁）狭窄症	2	1.2	2	1.20	
12 心内膜床欠損症	2	1.2	2	1.20	
13 左室低形成症	1	0.6	1	0.60	3.53
14 右室低形成症	1	0.6	1	0.60	
15 両大血管右室起始	2	1.2	2	1.20	
16 右胸心	1	0.6	1	0.60	
17 総肺静脈還流異常症	1	0.6	1	0.60	
18 動脈管動脈瘤症	1	0.6	1	0.60	
19 三尖弁閉鎖（不全）症	1	0.6	1	0.60	
20 心室内結節	1	0.6	1	0.60	
21 大動脈逆流弁	1	0.6	1	0.60	
22 心奇形疑い	5	3.0	5	3.01	

*JAOG: 日本産婦人科医会先天異常モニタリング