

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 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 准教授

研究要旨

国際先天異常モニタリングセンター(Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG) 報告によると、わが国の先天異常の発生率は1997年から画像診断による心臓血管形態異常把握開始により、若干の増加を示し約1.7~2%前後となりその後、大きな変動はみられていない。しかし、生命の危険や生活には支障のない形態形成異常(小奇形)は約15~20%の子どもに認められる(平原史樹.2002)。わが国の先天異常発生状況は、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23年10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19,806名のうち、新生児個票が平成23年10月末まで提出された18,383件(生産、死産、流産含む)を対象として先天異常有病率を算出した。先天異常のある児の総数は354名、マーカー異常248件、その他の異常136件で、先天異常を有する児の出産頻度は1.93%であった。また、JAOG分析基準の在胎22週以降では、出産数18,119名、先天異常のある児は307名で、出産頻度1.69%はJAOG平成18年度報告1.80%とほぼ同程度であった。

研究協力者

伊藤 久美子, 宮下 ちひろ, 馬場 俊明
Brimoh Titilola, 檜野 いく子
岡田 恵美子, 小林 澄貴
(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)

Yila Thamar

(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

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, 札幌徳州会病院, 白石産科
婦人科病院, 中標津町立病院, 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

国際先天異常モニタリングセンター
(Japan Association of Obstetricians and
Gynaecologists: JAOG) 報告によると, わ
が国の先天異常の発生率は1997年から画像
診断による心臓血管形態異常把握開始によ

り, 若干の増加を示し約1.7~2%前後となり
その後, 大きな変動はみられていない(平原
史樹. 2007)。しかし, 生命の危険や生活には
支障のない形態形成異常(小奇形)は約15~
20%の子どもにみられる(平原史樹. 2002)。
JAOGは全国270施設が登録し, 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。しかし,
JAOGの登録施設は大学病院や地域基幹病
院中心で, わが国の出産のわずか9%のカバ
ー率であるため, 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)。
本研究は, 平成15年から現在進行中の前向
きコーホート研究によって, 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
の参加施設の協力のもと, 北海道における先
天異常発生状況を調査することを目的にし
ている。

B. 研究方法

1. 対象

平成14年から平成23年10月末までに,
北海道内の40産科医療施設で妊婦健診を
行い, 本調査への参加に同意した妊婦は
19,806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23年10月末までに
受け付けた新生児個票18,383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。

（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・医の倫理委員会の承認を得た。本研究によって得られた個人名及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。

C. 研究結果

(1) 対象母児の属性

平成 15 年 1 月から 23 年 10 月までに新生児個票が送られてきた対象者は 18,383 名であり、出産時年齢は 30.4 ± 6 歳、在胎週数 38.4 ± 3.2 週であった。児の性別は男児 9,197 名(50.2%)、女児 8,978 名(49.0%)であった(表 1)。

(2) 先天異常の発生状況

生産、死産、流産を含む全出産 18,383 件のうち、何らかの先天異常のある児の総数は 354 件(1.93%)であった。その中で、

マーカー奇形 248 件(1.35%)、その他の先天奇形 136 件(0.74%)であった。また、在胎 22 週以降の出産 18,119 件中では、先天異常のある児は 307 件(1.69%)であった(表 2)。

全出産において、出産 1 万対の有病率で最も高い先天異常は心室中隔欠損症 28 名と停留精巣・非触知精巣 13 名(男児のみ 9,197 名で算出)15.2 であった。次いで Down 症候群 13.1(24 名)、口唇口蓋裂 10.9(20 名)、多指症 9.2(17 名)などであった(表 3)。マーカー奇形、先天性心疾患の内訳を表 4 および表 5 に示した。マーカー奇形以外の先天異常は、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 80 種の報告があった(表 6)。

(3) 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 2.4、ダウン症が 1.8 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、食道閉鎖、小腸閉鎖、異形成腎、18 トリソミーなどは JAOG よりも低い有病率であった(表 4, 5)。

D. 考察

平成 15 年から平成 23 年 10 月までの在胎 22 週以降の先天異常発生率は 1.69%であり、JAOG の 1.80%(平成 18 年度)とほぼ同程度であった。しかし、尿道下裂は JAOG よりも 2.4 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必要があることを指摘している。尿道下裂に限らず, 先天異常有病率を国内外の報告と比較するにはこれらの点に留意して, 発生数, 年次推移を検討する必要がある。

先天異常は染色体異常や多因子遺伝によるものが大部分を占める。多因子遺伝は環境要因と遺伝子要因との相互作用により発生するが, そのメカニズムはまだ解明されていないものが多い。尿道下裂発生要因に関しては, 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検討している。神経管欠損症は, 妊娠前の血中葉酸濃度低値との関連が大規模コーホート研究で報告され, アメリカやカナダ等は食品への葉酸添加を義務付けた結果, 有病率低下が報告された。妊娠前の葉酸サプリメント摂取は, このほかにも口唇裂先天性心疾患(Krapels et al. 2006; Czeizelet al. 2004)などの発症リスクを低下させるという報告があるが, その結果は一様ではない。コクランデータベース・システムレビュー (2010)によると, 神経管欠損症以外の先天異常と妊娠前葉酸サプリメント摂取との関連は認められないと報告している。また, 葉酸代謝関連酵素活性やそれによる代謝サイクルの微妙なバランス変化が, 器官形成期に核酸合成や DNA メチル化に対する影響が酵素活性に軽微な変化をおこし, 疾患発生を生じるとの考えから, 葉酸代謝関

連遺伝子多型と神経管欠損症, 口唇裂, 先天性疾患などとの関連も報告されている (Bufalino et al. 2010; Zhu et al. 2010)。今後は, 先天異常発生に関与する遺伝子多型とその活性に影響を及ぼす生活要因とも合わせて, 先天異常発生要因を検討する必要がある。

本研究の研究協力施設は, 北海道内 6 医療圏全域を網羅しており, 産科施設の規模も産科クリニックから大学病院まで様々である。研究を開始して 10 年目をむかえるが, この間に約 2 万人弱の女性の協力を得られた。地域に基づいて, 長期間の先天異常モニタリングを行うことは, 北海道における先天異常発生動向を把握する上では極めて重要であり, 今後は先天異常発生の年次推移, 要因解明とともに予防に向けた生活指導も検討していく必要があると考える。

E. 結論

平成 15 年 1 月から平成 23 年 10 月末までに新生児個票が提出された 18,383 名に対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 354 名, そのうちマーカ一奇形発生数は 248 件, その他の先天異常発生数は 136 件であった。在胎 22 週以降の出産を対象とした先天異常有病率は 1.69%(19,119 名中 307 名)であり, JAOG 平成 18 年度報告 1.80%とほぼ同程度であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 湯浅資之, 岸玲子. 前向き出生コー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. 平原史樹. 日産婦誌. 59(9), 2007.
2. 平原史樹. 内分泌攪乱物質研究の最前線③,最近の先天異常の動向と内分泌攪乱物質. 医学のあゆみ. 201(2) : 133-136, 2002.
3. 湯浅資之,岸玲子.前向き出生コー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.
4. 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.
5. 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巣について-. 日本衛生学会誌 . 2005,60:15-22.
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 前向きコー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.
8. Krapels IP, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-van den Berg LT, Kuijpers-Jagtman AM, van der Molen AB, Steegers-Theunissen RP; Eurocran Gene-Environment Interaction Group. Periconceptional health and lifestyle factor of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.76(8):613-20, 2006.
9. Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol ;70(11):853-61, 2004.
10. Cochrane Database Syst Rev. 6(10), 2010.
11. Bufalino A, Ribeiro Paranaíba LM, Nascimento de Aquino S, Martelli-Júnior H, Oliveira Swerts MS, Coletta RD. Maternal polymorphisms in folic acid metabolic genes are associated with nonsyndromic cleft lip and/or palate in the Brazilian population. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. Nov;88(11):980-6. 2010

12. Zhu J, Hao L, Li S, Bailey LB, Tian Y, Li Z. MTHFR, TGFB3, and TGFA polymorphisms and their association with the risk of non-syndromic cleft lip and cleft palate in China. *Am J Med Genet A*. Feb;152A(2):291-8. 2010.

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. 対象母児の属性

	全出産 (N=18,383)
	n (%)
母親	
出産時年齢 (歳)	30.4 ± 6.0 ^a
出産児	
在胎週数 (週)	38.4 ± 3.2 ^a
<22	236 (1.3)
22-36	1058 (5.8)
37-41	17026 (92.8)
≥42	35 (0.2)
出生時体重 (g)	3,001 ± 569
出産児数	
単胎	17997 (98.20)
双胎	326:163組 (1.78)
三胎	3:1組 (0.02)
性別	
男児	9197 (50.2)
女児	8978 (49.0)
判別不能	138 (0.8)

^amean ± SD

*不明は除く

表 2. 先天異常件数

	全出産 (n=18,383)	在胎22週以降 (n=18,119)
	n (%)	n (%)
先天異常発生数	354 (1.93)	307 (1.69)
マーカー奇形発生数	248 (1.35)	224 (1.24)
その他の奇形発生数	136 (0.74)	106 (0.59)

(但し、「疑い」を含む)

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 3. 先天異常発生数上位（平成 23 年 10 月末現在）

	全出産 n=18,383		在胎22週以降の出産 n=18,119		JAOG
	人数	北海道 (出産1万対)	人数	北海道 (出産1万対)	2002-2006年 (出産1万対)
心室中隔欠損症	28	15.2	28	15.5	27.7
停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ 全9,197人/22週以降9,109人	14	15.2	14	15.4	
Down症候群	24	13.1	23	12.7	10.88
口唇口蓋裂	20	10.9	19	10.5	
多指症	17	9.2	17	9.4	
水腎症	15	8.2	14	7.7	
尿道下裂 * 男児のみ 全9,197人/22週以降9,109人	7	7.6	6	6.6	4.23
副耳	12	6.5	12	13.2	
口蓋裂	10	5.4	10	5.5	4.45
心房中隔欠損症	10	5.4	10	5.5	

* JAOG: 国際先天異常モニタリングセンター

表4. マーカ一奇形形症例数および有病率（平成23年10月末現在）

項目		全出産 n=18,383		在胎22週以降の出産 n=18,119		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)
頭部	A1 無脳症	6	3.3	1	0.6	1.18
	A2 脳瘤	1	0.5	0	-	
	A3 小頭症	2	1.1	2	1.1	1.43
	A4 水頭症	4	2.2	4	2.2	7.58
	A5 全前脳胞症	2	1.1	2	1.1	1.45
眼部	B1 眼瞼欠損	0	0.0	0	-	
	B2 小眼球症・無眼球症	0	0.0	0	-	
	B3 白内障	0	0.0	0	-	
耳部	C1 小耳症	2	1.1	2	1.1	
	C2 外耳道閉鎖	2	1.1	2	1.1	
	C3 埋没耳	3	1.6	3	1.7	
	C4 耳介低位	7	3.8	5	2.8	
口顔部	D1 口唇裂	8	4.4	8	4.4	
	D2 口蓋裂	10	5.4	10	5.5	4.45
	D3 口唇口蓋裂	20	10.9	19	10.5	
	D4 顔面裂	0	0.0	0	0.0	
	D5 先天性歯	1	0.5	1	0.6	
上肢	E1 多指症	17	9.2	17	9.4	
	E2 合指症	6	3.3	5	2.8	
	E3 裂手症	0	0.0	0	-	
	E4 上肢の減数異常	0	0.0	0	-	
	E5 上肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0	0	-	
	E6 橈骨側の異常	0	0.0	0	-	
	E7 尺骨側の異常	0	0.0	0	-	
体幹	F1 脊髄髄膜瘤（二分脊椎）	5	2.7	3	1.7	5.28
	F2 臍帯ヘルニア	4	2.2	2	1.1	3.73
	F3 腹壁破裂	4	2.2	0	-	
	F4 その他の腹壁異常	14	7.6	13	7.2	
	横隔膜ヘルニア	8	4.4	8	4.4	6.03
	鼠径ヘルニア	5	2.7	5	2.8	
不明	1	0.5	1	0.6		
心臓	G1 先天性心疾患	66	35.9	66	36.4	

項目		全出産 n=18,383		在胎22週以降の出産 n=18,119		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)
消化器	H1 食道閉鎖	2	1.1	2	1.1	4.58
	H2 直腸肛門奇形	5	2.7	5	2.8	5.98
	H3 小腸閉鎖	5	2.7	5	2.8	6.93
	H4 十二指腸閉鎖	5	2.7	5	2.8	
泌尿器・生殖器	I1 水腎症	15	8.2	14	7.7	
	I2 異形成腎	3	1.6	2	1.1	2.33
	I3 尿道下裂 * 男児のみ 全9,197人/22週以降9,109人	7	7.6	6	6.6	4.23
	I4 停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ 全9,197人/22週以降9,109人	14	15.2	14	15.4	
	I5 膀胱外反症・ 総排泄腔外反症	0	0.0	0	-	0.23
	I6 陰核肥大	0	0.0	0	-	
	I7 性別不分明	1	0.5	1	0.6	
	I8 陰欠損	0	0.0	0	-	
下肢	J1 多趾症	6	3.3	6	3.3	
	J2 合趾症	8	4.4	6	3.3	
	J3 裂足症	1	0.5	0	-	
	J4 下肢の減数異常	0	0.0	0	-	
	J5 下肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0	0	-	
皮膚	K1 6個以上または 巨大な色素異常斑	4	2.2	4	2.2	
	K2 継続する水泡・小水泡 ・びらん形成（先天性表皮水泡症）	2	1.1	2	1.1	
症候群・染色体異常	L1 Down症候群	24	13.1	23	12.7	10.88
	L2 軟骨無形成症	1	0.5	1	0.6	
	L3 Apert症候群	0	0.0	0	-	
	L4 先天性多発性関節拘縮症	0	0.0	0	-	
	L5 trisomy 18	3	1.6	2	1.1	8.18
	L6 trisomy 13	1	0.5	1	0.6	1.68
結合双生児	M1 結合双生児	0	0.0	0	-	

* JAOG: 国際先天異常モニタリングセンター

表5. 先天性心疾患の内訳（平成23年10月末現在）

	全出産 n=18,383		在胎22週以降の出産 n=18,119		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	66	35.9	66	36.4	
心室中隔欠損症	28	15.2	28	15.5	27.7
心房中隔欠損症	10	5.4	10	5.5	
肺動脈（弁）狭窄症	6	3.3	6	3.3	
ファロー四徴症	4	2.2	4	2.2	5.05
動脈管開存症	6	3.3	6	3.3	
大動脈縮窄症	3	1.6	3	1.7	3.45
肺動脈閉鎖症	4	2.2	4	2.2	
大血管転位症	4	2.2	4	2.2	4.03
単心室	1	0.5	1	0.6	
単心房単心室	3	1.6	3	1.7	
大動脈（弁）狭窄症	2	1.1	2	1.1	
心内膜床欠損症	4	2.2	4	2.2	
左室低形成症	2	1.1	2	1.1	3.53
右室低形成症	1	0.5	1	0.6	
両大血管右室起始	2	1.1	2	1.1	
右胸心	1	0.5	1	0.6	
総肺静脈還流異常症	1	0.5	1	0.6	
動脈管動脈瘤症	1	0.5	1	0.6	
三尖弁閉鎖（不全）症	1	0.5	1	0.6	
心室内結節	1	0.5	1	0.6	
大動脈逆流弁	1	0.5	1	0.6	
心奇形疑い	5	2.7	5	2.8	

*JAOG: 国際先天異常モニタリングセンター

表6. その他の先天奇形症例数および有病率（平成23年10月末現在）

項目		全出産 n=18,383		項目		全出産 n=18,383			
		数	北海道 (出産1万対)			数	北海道 (出産1万対)		
頭 頸 部	1	無頭蓋骨	2	1.1	泌尿器・生殖器	41	陰莖低形成（男児9,198人）	1	0.5
	2	脳室拡大	1	0.5		42	陰のう水腫（男児9,198人）	2	1.1
	3	頭蓋骨形成不全	1	0.5		43	外陰のう胞（女児8,977人）	1	0.5
	4	脳室上衣下嚢胞	1	0.5		44	卵巣のう腫（女児8,977人）	3	1.6
	5	透明中核欠損	1	0.5		45	Skene腺のう症（女児8,977人）	1	0.5
	6	脳梁低形成	1	0.5		46	Prune belly症候群	1	0.5
	7	小脳低形成	1	0.5	皮 膚	47	先天性魚鱗癬症	1	0.5
	8	頭部腫瘍（頭頂部に水腫瘍突起物）	1	0.5		48	血管腫（顔面、頸部）	2	1.1
	9	眼球異常（網膜欠損ほか）	1	0.5		49	母斑	2	1.1
	10	副耳	12	6.5		50	イボ	1	0.5
	11	難聴	1	0.5		51	痣（顔面）	1	0.5
	12	耳形状左右差、位置のアンバランス	1	0.5		52	神経皮膚黒色症疑い	1	0.5
	13	耳瘻孔	2	1.1	53	先天性皮膚欠損症	3	1.6	
	14	耳介水平	2	1.1	症候群・染色体異常	54	Pierre Robin症候群	1	0.5
	15	小顎	1	0.5		55	骨形成不全症候群	1	0.5
	16	鰓弓症候群	2	1.1		56	レグリングハウゼン病	1	0.5
	17	鰓弓遺残（左頸部）	1	0.5		57	Campomelic dysplasia	1	0.5
	18	歯槽のう胞	1	0.5		58	マーカ-奇形以外の染色体異常症	10	5.4
	19	頸部リンパ管腫	4	2.2	四 肢	59	手指欠損	1	0.5
	20	左後頭部皮下水腫	1	0.5		60	手指形態異常	3	1.6
	21	翼状頸	1	0.5		61	手指の腫瘍	1	0.5
呼 吸 器	22	声門狭窄	1	0.5		62	内反足	3	1.6
	23	肺低形成	1	0.5		63	外反足	2	1.1
腹 部	24	消化管穿孔	1	0.5		64	爪欠損（手/趾）	2	1.1
	25	乳び腹水	1	0.5		65	軟骨低形成症（四肢短縮症の疑い）	1	0.5
	26	ヒルシュスブルグ病	1	0.5		66	下趾の形態異常	2	1.1
27	脊椎側弯	1	0.5	67		先天性下肢奇形（右足第5足の変形）	1	0.5	
体 幹	28	脂肪腫	2	1.1		68	片側下肢低形成	1	0.5
	29	背部リンパ管腫	1	0.5		69	膝関節脱臼	2	1.1
	30	腹部腫瘍	1	0.5		70	骨形成不全	2	1.1
	31	腹部腫瘍	1	0.5		71	limb-body wall complex	1	0.5
	32	仙尾部腫瘍	2	1.1		72	関節拘縮	2	1.1
	33	体幹の変形（脊髄腫瘍に伴う麻痺性の変形）	1	0.5	73	四肢長の異常	4	2.2	
	34	尿管遺残症	3	1.6	74	四肢短縮（軟骨無形成症、骨形成不全症を除く）	4	2.2	
泌尿器・生殖器	35	多嚢胞腎	1	0.5	他	75	内臓逆位	4	2.2
	36	胎児水腎症	1	0.5		76	胆のう拡張	1	0.5
	37	両側腎盂拡張	1	0.5		77	単一臍帯動脈	2	1.1
	38	腎盂尿管移行部狭窄	1	0.5		78	副腎過形成	1	0.5
	39	腎拡張	1	0.5		79	羊膜索症候群	1	0.5
	40	巨大膀胱	1	0.5		80	胎児腹水/胎児水腫	11	6.0

妊婦の葉酸値と先天性単発奇形との関連

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 佐々木 成子 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
研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 准教授

研究要旨

妊娠初期の母体血清葉酸値が先天性単発奇形発生リスクに関連があるかについて、平成15年5月から平成18年12月までに分娩終了した母親12,784名で検討した。妊婦と配偶者の学歴、世帯収入、既往歴、妊娠・出産歴、妊娠初期の内服薬、妊娠前後のサプリメント使用、喫煙・飲酒習慣、化学物質曝露状況などの情報は妊娠初期に実施した自記式調査票、また、分娩日、児の性別、出生時体重、先天性単発奇形有無などは診療録から得た。児の1歳時には健康調査票を送付して、母親の自記式で回答を得た。母体血清中葉酸値と先天性単発奇形発症リスクの関連は教育年数、世帯収入、妊娠時年齢、出産歴で調整後、ロジスティック回帰分析を行った。先天性単発奇形を有する児は272名(2.7%)であった。妊娠初期血清葉酸値の平均は、症例群で8.2ng/ml、対照群では8.0ng/mlで両群に有意な差なく、妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連はみられなかった。さらに、教育年数、世帯収入、葉酸サプリメント摂取、妊娠初期の喫煙習慣で層別して解析したが、いずれも妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連は認められなかった。

研究協力者

伊藤 久美子, 宮下 ちひろ, 馬場 俊明
Brimoh Titilola, 櫻野 いく子
岡田 恵美子, 小林 澄貴
(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)
Yila Thamar
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

前の葉酸サプリメント摂取や血中葉酸濃度低値と関連することが大規模コホート研究で示されたことから、アメリカやカナダ等では、食品への葉酸添加を義務付けたことで有病率低下したと報告された。

神経管欠損症の他にも妊娠前葉酸サプリメント摂取と口唇裂、先天性心疾患、ダウン症の発症リスクに関する報告があるが、結果は一致していない(Krapels et al. 2006; Czeizel et al. 2004; コ克蘭データベース・システムレビュー 2010)。このような結果不一致の要因としては、先行研究の多くがケースコントロール研究であるために、ケースとコントロールを選出する際の選択バイアス、リスク要因暴露程度の思い出しバイアスなどが結果に影響を与えている可能性がある。また、体内葉酸量

A. 研究目的

先天性単発奇形は染色体異常や多因子遺伝によるものが大部分を占める。多因子遺伝は環境要因と遺伝子要因との相互作用により発生するが、そのメカニズムはまだ解明されていないものが多い。先天性単発奇形の一つである神経管欠損症は、妊娠

情報は、妊娠前後の葉酸サプリメント摂取有無や食事摂取量調査などの主観的評価によるため、妊娠初期の葉酸値と先天性単発奇形との関連を評価しているものは少ないといえる。

さらに、先天性単発奇形の中でも単発奇形の発生には環境要因の関与が大きい。そこで本研究の目的では、妊娠初期の母体血清葉酸濃度と先天性単発奇形発生リスクとの関連を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

北海道内の約 40 産科医療施設で実施した出生前向きコホート研究で同意を得られた妊婦のうち、平成 15 年から平成 18 年 12 月までに分娩が終了した母親 12,784 名を対象とした。妊婦健診受診施設にて妊娠初期に採血し-80℃以下で冷凍保存後、母体血清葉酸濃度を化学発光免疫測定法（CLIA 法）により（株）エスアールエルで測定した。妊婦と配偶者の学歴、世帯収入、既往歴、妊娠・出産歴、妊娠初期の内服薬、妊娠前後のサプリメント使用、喫煙・飲酒習慣、化学物質曝露状況などの情報は妊娠初期に実施した自記式調査票、また、分娩日、児の性別、出生時体重、先天性単発奇形有無などは新生児個票（診療録）から得た。児の 1 歳時には健康調査票を送付して、母親の自記式で回答を得た。

対象者のうち、妊娠初期血清葉酸値、妊娠初期調査票、新生児個票があるものを解析対象とした。双胎妊娠者、糖尿病既往者、葉酸代謝障害剤の使用者、妊娠時年齢不明者、児の性別、出生時体重が不明のものは解析から除外し、最終的な解析対象者は 10,185 名であった。

先天性単発奇形発生と妊娠初期血清葉

酸値との関連は、教育年数、世帯収入、妊娠時年齢、出産経験を交絡要因として多変量解析を行った。さらに、教育年数、世帯収入、葉酸サプリメント摂取、妊娠初期の喫煙習慣で層別して解析した。

（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・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及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。

C. 研究結果

(1) 妊婦の属性・生活習慣と先天性単発奇形

先天性単発奇形がある出生児（症例群）は、272 名（2.7%）であった。症例群と対照群の妊娠時年齢は、それぞれ 29.5 ± 4.5 歳、 29.4 ± 4.7 歳で両群に有意な差はみられなかった。教育年数区分は両群に有意な差が認められたが（ $p=0.042$ ）、世帯収入、出産歴、妊娠初期の喫煙・飲酒の有無に有意な差はみられなかった。また、妊娠前後の葉酸サプリメント使用者（マルチビタミン含む）は、症例群 45 名（18.4%）、対照群 1,542 名（17.5%）で有意な差はみられなかった。

出生時体重は症例群 2762 ± 839 g、対照群 3029 ± 469 g で症例群が有意に低かった（ $p<0.001$ ）。また、児の性別区分にも有意な差が認められた（ $p<0.001$ ）（表 1）。

(2) 妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形

リスク

妊娠初期血清葉酸値の平均は $8.0 \pm 7.3\text{ng/ml}$ で、99.4%が CLIA 法による基準値 3.1ng/ml を超えていた。また、症例群の平均血清葉酸値は $8.2 \pm 4.9\text{ng/ml}$ 、対照群 $8.0 \pm 7.4\text{ng/ml}$ で両群に有意な差はみられなかった。

次に、妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連を教育年数、世帯収入、妊娠時年齢、妊娠・出産歴、妊娠前喫煙習慣、世帯収入、葉酸サプリメント摂取開始時期、妊娠初期の喫煙・飲酒習慣で層別化分析を行ったが、いずれも有意な差はみられなかった(表 2, 3)。

さらに、妊娠初期血清葉酸値三分位数、葉酸サプリメント摂取時期、妊娠初期までの喫煙と先天性単発奇形発症との関連を検討したが、いずれも関連性は認められなかった(表 4)。

D. 考察

わが国における妊婦の血清葉酸値は、水戸ら(2007)は 10.3ng/ml 、中島ら(2003)は 11.16ng/ml と報告しており、本研究の全対象者の血清葉酸値 8.0ng/ml よりも高い。しかし、本研究対象者の 99.4%が CLIA 法による血清葉酸基準値 3.1ng/ml 以上であることから、血清葉酸値は十分であったと考えられる。

本研究では妊娠初期血清葉酸値による先天性単発奇形発症への影響は認められなかった。また、葉酸サプリメント摂取開始時期、妊娠初期の喫煙有無を層別化して解析したが関連はなかった。コクランシステマティックレビューでは、妊娠前の葉酸サプリメント摂取による神経管欠損症発症リスク低下は認められたが、他の先天性奇形との関連は否定されている。しかし、

葉酸値と先天性単発奇形の関連には言及されていない。

葉酸代謝物は DNA 合成、メチル化に重要な役割を果たすことがわかっており、メチレンテトラヒドロ葉酸還元酵素(MTHFR)に代表される補酵素の活性変化が個体発生過程に生じた場合の奇形発生への関与が検討されている。体内で葉酸が十分に活用されるには、葉酸代謝関連遺伝子やその活性に関与する環境要因との交互作用を解明することが必要である。そこで、今後は葉酸代謝関連遺伝子多型を測定し、先天性単発奇形発症に関与する遺伝子多型と環境要因との交互作用を検討していく予定である。

E. 結論

本研究全対象者の妊娠初期血清葉酸値は平均 8.0ng/ml であり、CLIA 法による基準値 3.1ng/ml を 99.4%が超えていた。また、妊娠初期の血清葉酸値と先天性単発奇形発症との関連は認められなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表

- (1) 伊藤久美子, 佐々木成子, Yila Thamar, Braimoh Titilola 馬場俊明, 宮下ちひろ, 樫野いく子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 吉岡英治, 岸玲子. 妊婦の葉酸値と先天性単発奇形との関連-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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- (1) Krapels IP, Zielhuis GA, Vroom F, de Jong-vanden Berg LT, Kuijpers-Jagtman AM, van der Molen AB, Steegers-Theunissen RP; Eurocran Gene-Environment Interaction Group. Periconceptional health and lifestyle factors of both parents affect the risk of live-born children with orofacial clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 76(8):613-20, 2006.
- (2) Czeizel AE, Dobó M, Vargha P. Hungarian cohort-controlled trial of periconceptional multivitamin supplementation shows a reduction in certain congenital abnormalities. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* ;70(11):853-61, 2004.
- (3) Cochrane Database Syst Rev. 6(10), 2010.
- (4) Little J, Gilmour M, Mossey PA, Fitzpatrick D, Cardy A, Clayton-Smith J, Hill A, Duthie SJ, Fryer AE, Molloy AM, Scott JM; ITS MAGIC Collaboration. Folate and clefts of the lip and palate--a U.K.-based case-control study: Part II: Biochemical and genetic analysis. *Cleft Palate Craniofac J.* 45(4):428-38, 2008.
- (5) Candito M, Rivet R, Herbeth B, Boisson C, Rudigoz RC, Luton D, Journel H, Oury JF, Roux F, Saura R, Vernhet I, Gaucherand P, Muller F, Guidicelli B, Heckenroth H, Poulain P, Blayau M, Francannet C, Roszyk L, Brustié C, Staccini P, Gérard P, Fillion-Emery N, Guéant-Rodriguez RM, Van Obberghen E, Guéant JL. Nutritional and genetic determinants of vitamin B and homocysteine metabolisms in neural tube defects: a multicenter case-control study. *Am J Med Genet A*;146A(9):1128-33, 2008.
- (6) Zhang T, Xin R, Gu X, Wang F, Pei L, Lin L, Chen G, Wu J, Zheng X. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr.* 2(5):680-6, 2009.

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. 妊婦の基本的属性, 生活習慣と先天性単発奇形

		全体 n=10,185 n(%)	対照群 n=9,735 n(%)	症例群 n=272 n(%)	p値
母親					
年齢(歳)		29.4±4.7 ^a	29.4±4.7 ^a	29.5±4.5 ^a	0.550
	<20	149(1.5)	146(1.5)	3(1.1)	0.558
	20-29	4976(49.7)	4847(49.8)	129(47.4)	
	30-39	4744(47.4)	4606(47.3)	138(50.7)	
	≥40	138(1.4)	136(1.4)	2(0.7)	
教育年数(年)	<10	482(4.9)	471(4.9)	11(4.1)	0.042
	10-12	4511(45.5)	4407(45.7)	104(38.4)	
	13-15	4009(40.4)	3877(40.2)	132(48.7)	
	16-18	912(9.2)	888(9.2)	24(8.9)	
	≥19				
世帯収入(万円)	<300	1888(22.3)	1844(22.4)	44(18.8)	0.501
	300-499	3781(44.7)	3677(44.7)	104(44.4)	
	500-799	2167(25.6)	2100(25.5)	67(28.6)	
	800-999				
	≥1000	626(7.4)	607(7.4)	19(8.1)	
出産歴	初産	4512(45.8)	4392(45.8)	120(44.6)	0.710
	経産	5346(54.2)	5197(54.2)	149(55.4)	
妊娠前BMI	<18.5	1703(17.5)	1651(17.4)	52(19.5)	0.679
	18.5-24.9	7004(71.9)	6816(71.9)	188(70.4)	
	≥25.0	1034(10.6)	1007(10.6)	27(10.1)	
葉酸サプリメント使用	なし	7479(82.5)	7280(82.5)	199(81.6)	0.67
	あり	1587(17.5)	1542(17.5)	45(18.4)	
葉酸サプリメント開始時期	使用なし	8418(84.5)	8191(84.5)	227(83.5)	0.544
	妊娠前3ヶ月から	130(1.3)	128(1.3)	2(0.7)	
	妊娠前3ヶ月未満	1418(14.2)	1375(14.2)	43(15.8)	
妊娠12週までの飲酒	なし	5940(89.8)	5780(89.8)	160(88.9)	0.674
	あり	673(10.2)	653(10.2)	20(11.1)	
妊娠14週までの喫煙	なし	8307(84.9)	8077(84.9)	230(86.1)	0.604
	あり	1478(15.1)	1441(15.1)	37(13.9)	
児					
性別	男児	5101(51.0)	4956(51.0)	145(53.5)	<0.001
	女児	4877(48.8)	4755(48.9)	122(45.0)	
	不分明	15(0.2)	11(0.1)	4(1.5)	
出生時体重(g)		3020±487 ^a	3029±469 ^a	2762±839 ^a	<0.001

a: 平均値±標準偏差

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. 妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形

	全体 n=10,185 平均値±SD (range)	対照群 n=9,735 平均値±SD (range)	症例群 n=272 平均値±SD (range)	p値
血清葉酸値(ng/ml)	8.0±7.3 (2.0-505.0)	8.0±7.4 (2.0-505)	8.2±4.9 (3.0-41.0)	0.366
	n(%)	n(%)	n(%)	
第1三分位 ≤6.1	3305(33.0)	3208(33.0)	97(35.7)	0.568
第2三分位 6.2-8.1	3395(33.0)	3303(33.9)	92(33.8)	
第3三分位 ≥8.2	3307(33.0)	3224(33.1)	83(30.5)	

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 3. 妊婦属性, 環境要因別の妊娠初期血清葉酸値と先天性単発奇形との関連

		全体 n=10,185 平均値±SD	対照群 n=9,735 平均値±SD	症例群 n=272 平均値±SD	p値
母親					
年齢(歳)	<20	6.0±1.7	6.0±1.7	6.7±0.5	0.674
	20-29	7.6±6.1	7.6±6.1	7.5±3.7	
	30-39	8.4±8.6	8.4±8.7	8.8±5.7	
	≥40	8.6±4.4	8.5±4.4	12.7±8.5	
教育年数(年)	<10	7.0±3.2	7.0±3.1	9.9±5.0	0.673
	10-12	7.5±3.4	7.5±3.3	7.4±3.9	
	13-15	8.4±10.7	8.4±10.8	8.6±5.5	
	≥16	9.0±5.2	9.1±5.2	8.3±5.0	
世帯収入(万円)	<300	7.4±3.7	7.4±3.7	7.6±4.9	0.543
	300-499	8.0±6.8	8.0±6.8	8.1±4.1	
	500-799	8.5±11.4	8.5±11.5	8.4±3.7	
	≥800	9.1±7.3	9.0±7.9	11.5±11.3	
出産歴	初産	8.2±7.1	8.2±7.1	8.9±6.3	0.647
	経産	7.8±7.7	7.8±7.8	7.7±3.4	
妊娠前BMI	<18.5	8.1±5.6	8.0±5.6	8.7±6.6	0.673
	18.5-24.9	8.0±8.2	8.0±8.3	8.0±4.1	
	≥25.0	7.7±3.7	7.7±3.6	8.7±6.6	
葉酸サプリメント使用	なし	7.1±4.7	7.1±4.8	6.9±3.1	0.714
	あり	12.0±13.9	11.9±14.0	13.4±7.8	
葉酸サプリメント開始時期	使用なし	7.3±5.0	7.3±5.0	7.2±3.3	0.643
	妊娠前3ヶ月から	16.2±9.2	16.1±9.2	21.5±10.7	
	妊娠前3ヶ月未満	11.5±14.3	11.5±14.4	13.0±7.6	
妊娠12週までの飲酒	なし	8.1±6.4	8.1±6.4	8.4±5.1	0.861
	あり	8.6±19.4	8.7±19.7	6.9±2.3	
妊娠14週までの喫煙	なし	8.2±7.9	8.2±8.0	8.4±5.2	0.689
	あり	7.0±2.9	7.0±2.9	6.6±2.1	
児					
性別	男児	8.1±9.6	8.1±9.7	8.0±5.0	0.662
	女児	7.9±4.0	7.8±3.9	8.4±4.9	
	不分明	7.4±2.3	6.7±1.8	9.4±2.6	

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. 妊娠初期血清葉酸値, 葉酸サプリメント摂取開始時期, 妊娠初期の喫煙と先天性単
発奇形との関連

		単発奇形			
		p値	Crude OR(95%CI)	p値	Ajusted OR(95%CI)
第1三分位	≤6.1 (ng/ml)		1.18(0.87-1.58)	0.184	1.25(0.90-1.72)
第2三分位	6.2-8.1	0.289	1.08(0.80-1.46)	0.541	1.10(0.80-1.54)
第3三分位	≥8.2	0.608	refrence		refrence
葉酸サプリメント摂取時期	使用なし		refrence		refrence
	妊娠前3ヶ月から	0.423	0.56(0.14-2.29)	0.497	0.61(0.15-2.51)
	妊娠前3ヶ月未満	0.474	1.13(0.81-1.57)	0.57	1.11(0.78-1.59)
妊娠14週までの喫煙	なし		refrence		refrence
	あり	0.604	0.90(0.63-1.28)	0.786	0.95(0.64-1.40)

教育年数, 世帯収入, 妊娠時年齢, 出産歴で調整

妊娠初期(第1三半期)の母体血清葉酸濃度と流早産リスク等に関する研究

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

研究要旨

妊娠初期(第1三半期)の母体血清葉酸濃度と後期流産・早産，在胎週数，胎児発育に関連があるかについて，前向きコーホート研究へ参加した5,075名の単胎妊婦で検討した。その結果，我が国の妊娠女性においては，妊娠初期の血清葉酸濃度は，これらの妊娠転帰と関連しないことが示唆された。

研究協力者

山田 俊
(北海道大学病院周産母子センター)

A. 研究目的

葉酸摂取が胎児二分脊椎の罹患率や再発率を低下させるとの報告があり(MRC Vitamin Study Group 1991, Czeizel 1992), 妊婦の葉酸摂取が多く、国・地域で推奨されるようになってきている。葉酸は核酸の代謝に関わる補酵素であり、妊娠期には胎児成長・胎盤形成に伴い需要が増すと考えられる。栄養状態の悪い妊婦では、葉酸摂取により出生体重が増加することが観察されている(EK 1981)。葉酸は核酸の代謝に関わる補酵素であり、妊娠期には胎児成長・胎盤形成に伴い需要が増すと考えられる。栄養状態の悪い妊婦では、葉酸摂取により出生体重が増加することが観察されている(EK 1981)。葉酸はホモシステイン代謝にも関与しており、血清葉酸濃度と血清ホモシステイン値は負の相関を示す。高ホモシステイン血症は、流産や胎盤早期剥離、重症妊娠高血圧腎症と関連がある。第2三半期に葉酸が低いこと(16.3ng/ml)は早産リスクである(Sieggä-Ritz 2004)。

母体の妊娠初期の血清葉酸濃度と流早産・妊娠持続期間，出生体重に関連があることが推測されるが，明確なエビデンスは

得られてない。全般的な栄養状態や国・地域の生活習慣にも影響されると考えられることから，我が国の妊娠女性においてこれらについての関連の有無を明らかにすることは，適切な妊娠管理方法を行う上で有用である。

本研究では，我が国の妊娠女性において，妊娠初期(第1三半期)の血清葉酸濃度と後期流産・早産や在胎週数，胎児発育不全に関連があるかを検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

北海道内の約40産科医療施設で実施した出生前向きコーホート研究で同意を得られた妊婦のうち，2003年2月から2006年3月までに妊娠初期(第1三半期)の血清葉酸濃度を測定した5,075名を対象とした。

2. 方法

母体血清葉酸濃度は化学発光免疫測定法(CLIA法)により(株)エスアールエルで測定した。対象者の属性(母年齢，妊娠前BMI，初経産，不妊治療，葉酸サプリメント摂取，喫煙，飲酒，年収など)は妊娠初期に実施した自記式調査票，出生時所見は新生児個票から得た。

母体血清葉酸濃度と以下の転帰との関連について解析した。