

201219011A・B

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

(H22～24－次世代－指定－011)

総合研究報告書

ならびに

平成24年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

2013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  
(H22～24-次世代-指定-011)

総合研究報告書

ならびに

平成24年度 研究報告書

研究代表者 平原史樹

2013年3月

平成24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  
(H24-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

### 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
黒澤健司	神奈川県立こども医療センター遺伝科科长、
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
藤森敬也	福島県立医科大学産科婦人科学教授
水嶋春朔	横浜市立大学大学院システム予防医学教授
森田智視	横浜市立大学医学部臨床統計学、疫学教授

研究要旨：本邦における異常変動，推移を早期に感知し，原因となりうる外的環境要因（有害因子，薬剤，環境物質，放射線，催奇感染症，地域特性因子，栄養摂取状況など）について迅速かつ詳細な疫学的解析・検討を行い，先天異常発生要因の特定を科学的実証により行うとともに警告を発し，そのサーベイランス機能をはたすことは極めて重要である．とりわけ本邦では2011年3月11日に発災した東日本大震災，福島第1原子力発電所の事故については本邦に深刻な被害をもたらした．本調査解析研究は，被災地域を含む全国規模で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 Surveillance 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，さらには今般の放射線等，現代の生活環境は危険因子が満ち満ちている．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り，今般福島県を中心に調査機関の増加，強化を行った．

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約2%であり，心室中隔欠損が最も多く，心血管形態異常，口唇・口蓋裂，ダウン症，などが高頻度発生異常であった．昨年調査と比し，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，とりわけ経産婦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、東日本大震災、福島第原発事故、

## 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3-5%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，2011年3月11日に発生した，東日本大震災，さらに引き続き起こった大津波による被害，福島第1原子力発電所の事故にともなう放射線の影響をはじめ，薬剤、環境因子等の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，藤森敬也，住吉好雄，浜之上はるか，森田智視）

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

本年度は2011年3月11日に発生した，東日本大震災，さらに引き続き起こった大津波による被害，福島第1原子力発電所の事故にともなう影響の検討を含めて，福島県，東北地区の調査体制の増強を図り，福島県における36機関の調査登録が完了し調査が開始された。

（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；

2010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91,082例における調査からは、先天異常児出産頻度は2102児2.31%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、などが高頻度発生異常であった。昨年との調査と比し、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のち、歩留まりの状況であった。一方ダウン症に関しては近年の妊娠年齢の高年齢化に比例して出生頻度は増加している（図1）。

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6.0人と昨年に引き続き、若干高い傾向を示し2004年以降ほぼ増加傾向が若干停止傾向を示したものの、再び増加しつつある。

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. 葉酸摂取と先天異常の検討：

葉酸摂取推進の認識状況、摂取状況は低迷を続けていたが、2010-11年に行われた調査で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60%弱にまで達することも判明したがとりわけ経産婦に於いて認知、摂取率、ともに低く解決すべき課題となった。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2009年には70%にまで達しており、妊娠には葉酸が重要な栄養素であることが広く認識されてきた。食品摂取状況の調査解析の結果、

日本人女性15~39歳の葉酸摂取量を過去11年間にわたる国民健康・栄養調査結果から年次推移を検討した。その結果徐々に葉酸摂取量は減少しており、2011年では推奨量240 $\mu$ gを下回った。適切な食事法にしたがって食事を摂取した場合は葉酸は450 $\mu$ g以上摂取することが可能であることが示された。

近年若年女性における葉酸摂取量が依然減少傾向にあることが判明し、新たな課題を投げかけている

考察：

先天異常児の発生状況は2008年度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。また、2011年3月11日に発生した、東日本大震災、さらに引き続き起こった大津波による被害、福島第1原子力発電所の事故にともなう影響の検討を含めて、福島県、東北地区の調査の重要性が増したことから重点的フォローが重視かつ急がれることとなった。

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（横浜市大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、欧米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かりうじて維持しているが、今般の様な福島原事故を取り上げても、その影響を調べるには過去の比較対照とすべきデータなくしては何ら検証ができないことから、これらの先天異常モニタリングは今までに蓄積されたデータともどもきわめて重要、必須であるといえる。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)

2011-08 年報告データ

	対 1 万出産比	2011	2010	2009	2008 年
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		42.5	41.1	34.5	29.4
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		16.1	16.6	12.9	16.5
ダウン症候群 Down syndrome		15.4	14.5	11.0	12.8
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		16.1	16.6	10.5	13.6
耳介低位 Low set ear		11.8	9.4	10.1	9.9
十二指 ・ 小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		8.7	7.8	9.1	6.5
水 頭 症 Hydrocephaly		7.8	7.6	7.4	8.5
鎖 肛 Anal atresia		6.8	5.8	7.3	5.1
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.5	7.8	7.0	5.6
口唇裂 Cleft lip		6.8	4.9	6.9	5.6
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		8.7	7.2	6.9	5.6
心房中隔欠損 Atrial septal defect		15.7	10.6	6.7	6.4
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		8.4	7.1	6.6	5.4
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		8.1	4.8	6.3	5.5
髄膜瘤 Spina bifida		5.6	6.0	6.2	5.4
尿道下裂 Hypospadias		5.6	6.5	5.4	5.5
耳介変形 Malformed ear		5.6	4.7	5.2	3.8
食道閉鎖 Esophageal atresia		5.6	5.1	4.0	3.5
下顎形成不全 ・ 小顎症 Mandibular micrognathia		5.8	4.9	4.0	3.6
口蓋裂 Cleft palate		5.2	8.0	3.9	3.0
臍帯ヘルニア Omphalocele		3.3	4.0	3.5	3.6
腹壁破裂 Gastroschisis		2.3	2.6	2.5	3.1



表2 おもな先天異常発生頻度

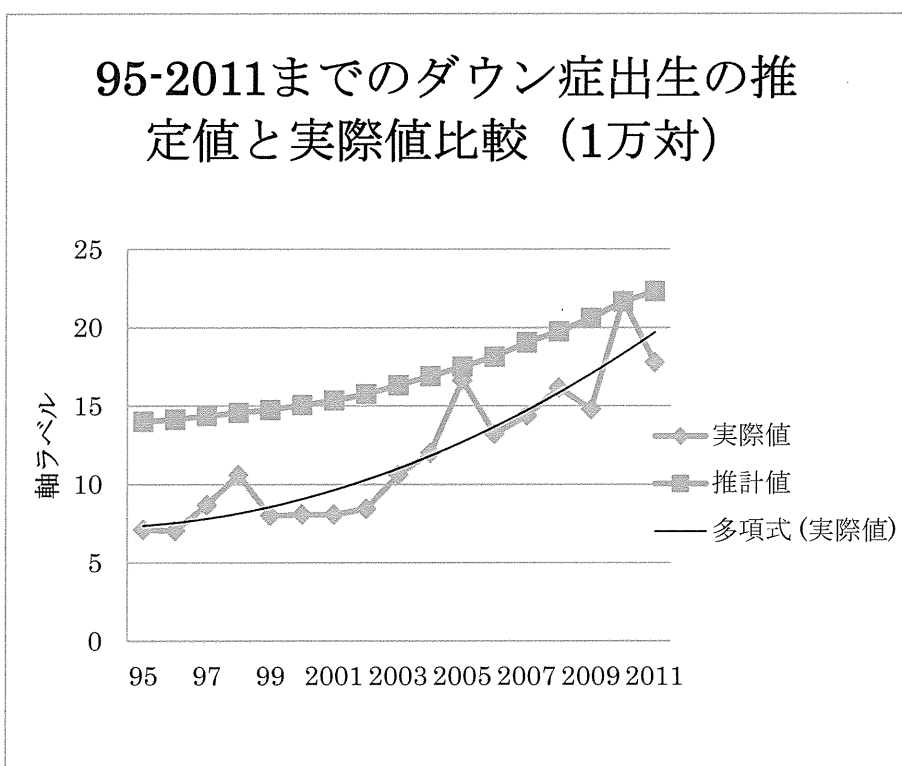
(日本産婦人科医会先天異常モニタリングデータ)

日本の先天異常の頻度(対1万児)  
 (1997年—2010年 全1,226,370児)  
 横浜市大国際先天異常モニタリングセンター

1	心室中隔欠損	22.5	11	横隔膜ヘルニア	5.7
2	口唇口蓋裂	13.3	12	鎖肛	5.4
3	21トリソミー	10.4	13	二分脊椎	4.9
4	耳介低位	8.4	14	多趾症	4.8
5	多指症	8.2	15	合指症	4.7
6	動脈管閉存症	8.1	16	口蓋裂	4.6
7	水頭症	7.5	17	耳介変形	4.2
8	心房中隔欠損	6.7	18	尿道下裂	4.1
9	十二指腸・小腸閉鎖	6.2	19	膈帯ヘルニア	4.0
10	口唇裂	6.0	20	囊胞性腎奇形	3.9

対1万出産比

図1 近年の妊娠年齢の高齢化に伴い、ダウン症の出産例は増加している



平成 24 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（H24-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

分担研究課題 全国先天異常モニタリング調査ならびにその解析に関する研究  
（東日本大震災，福島原発事故の影響調査を兼ねて）

#### 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  
藤森敬也 福島県立医科大学産婦人科学教授

#### 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  
森田智視 横浜市立大学医学部臨床統計学，疫学教授

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約 2% であり、心室中隔欠損が最も多く、ついで動脈管開存、口唇・口蓋裂、心房中隔欠損、ダウン症、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り、福島県も含めて特段の変動は見られなかった。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 Surveillances and Research）の加盟機関となっている。2011 年 3 月 11 日に発生した、東日本大震災、さらに引き続き起こった大津波による被害、福島第 1 原子力発電所の事故の影響も懸念

される中、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るが、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、福島原発事故

## 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ことが多い．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，とりわけ，2011年3  
月11日に発生した，東日本大震災，さら  
に引き続き起こった大津波による被害，  
福島第1原子力発電所の事故の影響も含  
めて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  
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．とくに本年度は2011年3  
月11日に発生した，東日本大震災，さら  
に引き続き起こった大津波による被害，  
福島第1原子力発電所の事故にともなう  
影響の検討を含めて，福島県，東北地区  
の調査体制の増強を図った。

## 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；

2011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  
94,767例における調査からは，先天異常  
児出産頻度は2304児2.43%であり，心  
室中隔欠損が最も多く，ついで動脈管開  
存，口唇・口蓋裂，心房中隔欠損，ダウ  
ン症，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はやや高  
値，一方，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．また福島県も暫定  
的な全県データではあるが，心室中隔欠  
損症例が最も多く他も含めて全国的事例  
と同様であり，特段の変動は見られな  
かった（表2）。

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0.8  
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6.0人と，高い傾  
向を示したものの，2004年以降ほぼ増加

傾向が停止傾向にあったが再び 6.0 前後に至っている。(図 1)。

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た。

本年度は 2011 年 3 月 11 日に発生した、東日本大震災、さらに引き続き起こった大津波による被害、福島第 1 原子力発電所の事故にともなう影響の検討を含めて、福島県、東北地区の調査体制の増強を図り、前年度まで福島県の調査機関が激減していた中、従来の登録病院 6 施設を含めて計 36 施設が調査機関に加わった。

#### 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 60%弱にまで達することも判明した。しかしながら初産婦に比し、経産婦は摂取率が妊娠前も妊娠後も低かった。ま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 60-70%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ものの、二分脊椎症例は増加している。

#### 考察：

先天異常児の発生状況は 2008、2009 年度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、特に経産婦に於いてその傾向は強く、今後その推進に留意し、検討を重ねる必要性があると考えられた。

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かりうじて維持しているが、このような環境の中、2011 年 3 月 11 日に発生した、東日本大震災、さらに引き続き起こった大津波による被害、福島第 1 原子力発電所の事故にともなう影響の検討を含めて、にわかには本調査の重要性が認知され、政府はじめ、福島県での調査が開始されているが、比較対照とすべき過去のベースラインの先天異常発生率は本邦に於いては日本産婦人科医会のデータが唯一あるのみであり、今後は東北地区の調査体制の増強を図り、日本産婦人科医会福島県支部幡研一支部代表はじめ、支部の各施設、福島県立医科大学産婦人科学教室藤森敬也教授並びに教育関連病院の協力を仰ぎ、福島県の

調査機関の強化を図った。(表3)

横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンターは現在、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

・Nishimura-Tadaki A, Wada T, Bano G, Gough K, Warner J, Kosho T, Ando N, Hamanoue H, Sakakibara H, Nishimura G, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Wakui K, Saitsu H, Fukushima Y, Hirahara F, Matsumoto N: Breakpoint determination of X; autosomal balanced translocations in four patients with premature ovarian failure. *J Hum Genet*, 2011; **56**(2): 156-160.

・Okada I, Hamanoue H, Terada K, Tohma T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinyay F, Horie K, Takeda J, Furuichi T, Ikegawa S, Nishiyama K, Miyatake S, Nishimura A, Mizuguchi T, Niikawa N, Hirahara F, Kaname T, Yoshiura K, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Furukawa T, Matsumoto N, Saitsu H: SMOC1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. *Am J Hum Genet*, 2011; **88**(1): 30-41.

・平原史樹, 奥田美加, 高橋恒男: 風疹・麻疹. *産婦人科の実際*, 2011; **60**(3): 343-350.

・平原史樹: ARTによる出生時の問題 1. 生後発育と先天異常. *臨床婦人科産科*, 2011; **65**(6): 764-769.

・平原史樹: 先天異常モニタリングの有用性と今後の展望. *公衆衛生*, 2011; **75**(7): 533-537.

・平原史樹: ヒト生殖におけるベースラインリスクーヒト先天異常の発生状況と発生リスク要因. *月刊薬事*, 2011; **53**(8): 25-30.

・平原史樹, 奥田美加, 高橋恒男: 周産期における小児発疹性疾患の院内感染症対策. *小児科*, 2011; **52**(9): 1303-1310.

・平原史樹: 日本産科婦人科学会「出生前に行われる検査および診断に関する見解」の改訂. *日本医師会雑誌*, 2011; **140**(8): 1706-1707.

・平原史樹: 着床後出生前診断. *産婦人科治療*, 2011; **102**: 165-169.

・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]

・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.

・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.

・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 ophthalmic-acromelic syndrome mapped to 10p11.23.

*Am J Med Genet A*. 2009

Mar;149A(3):336-42

知的財産権の出願・登録状況: なし

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)

2011-08 年報告データ

	対 1 万出産比	2011	2010	2009	2008 年
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		42.5	41.1	34.5	29.4
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		16.1	16.6	12.9	16.5
ダウン症候群 Down syndrome		15.4	14.5	11.0	12.8
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		16.1	16.6	10.5	13.6
耳介低位 Low set ear		11.8	9.4	10.1	9.9
十二指 ・ 小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		8.7	7.8	9.1	6.5
水 頭 症 Hydrocephaly		7.8	7.6	7.4	8.5
鎖 肛 Anal atresia		6.8	5.8	7.3	5.1
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.5	7.8	7.0	5.6
口唇裂 Cleft lip		6.8	4.9	6.9	5.6
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		8.7	7.2	6.9	5.6
心房中隔欠損 Atrial septal defect		15.7	10.6	6.7	6.4
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		8.4	7.1	6.6	5.4
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		8.1	4.8	6.3	5.5
髄膜瘤 Spina bifida		5.6	6.0	6.2	5.4
尿道下裂 Hypospadias		5.6	6.5	5.4	5.5
耳介変形 Malformed ear		5.6	4.7	5.2	3.8
食道閉鎖 Esophageal atresia		5.6	5.1	4.0	3.5
下顎形成不全 ・ 小顎症 Mandibular micrognathia		5.8	4.9	4.0	3.6
口蓋裂 Cleft palate		5.2	8.0	3.9	3.0
臍帯ヘルニア Omphalocele		3.3	4.0	3.5	3.6
腹壁破裂 Gastroschisis		2.3	2.6	2.5	3.1

図 1

本邦の二分脊椎症例の出産数推移（横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター）

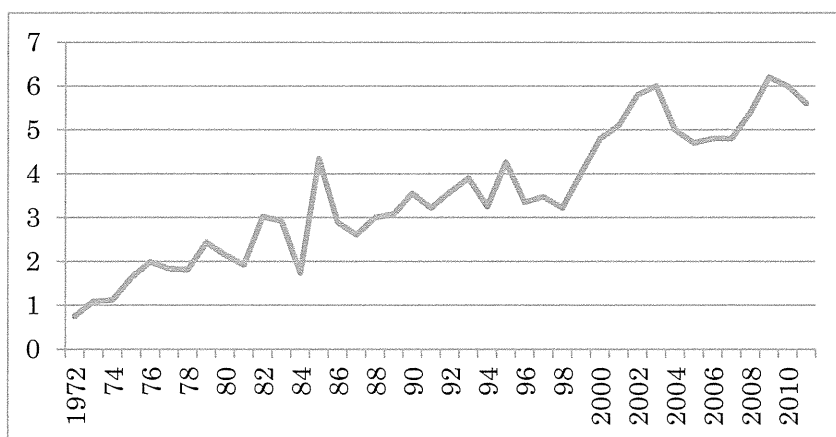


表 2 福島県 暫定資料 (参考資料)

福島県での先天異常発生状況の分析(201201-201208)			
(仮資料；暫定資料)			
	Fukushima	2009	
	case	/10000 (Japan/10000)	
■心室中隔欠損 Ventricular septal defects	10	30.4	(23.8)
■心房中隔欠損 Atrial septal defect	4	12.1	(12.5)
■ダウン症候群 Down syndrome	4	12.1	(12.5)
■多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial	3	9.1	(6.8)
■口唇・口蓋裂 Cleft lip with cleft palate	3	9.1	(21.5)
■口唇裂 Cleft lip	2	6.1	(12.5)
■動脈管開存 Patent ductus arteriosus	2	6.1	(7.9)
■尿道下裂 Hypospadias	2	6.1	(4.5)



表 3

チェルノブイル事故後放射線の影響

Wertelecki W; Malformations in a Chernobyl-Impacted Region :  
 Pediatrics 125, 836-843, 2010

	Polissia vs non-Polissia		
	n	OR	CI
全出生(2000-2006)	-	-	-
神経管欠損症	0.003	1.46	1.13-1.93
臍帯ヘルニア	0.28	0.61	0.21-1.62
結合双胎	0.59	0.82	0.07-7.12
仙尾部奇形腫	0.15	3.06	0.5-32.1
小頭症	0.02	2.80	1.15-6.79
小眼球症	0.03	4.89	1.04-23.03

チェルノブイル原発事故(1986)後,250km内範囲での出生児の  
 影響調査; 神経管閉鎖障害,小頭症等が増加

Hirakawa, Yokohama City Univ.

平成24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（H24-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異常発生要因の検討

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 客員教授

#### 研究要旨：

神奈川県の小児病院遺伝外来（こども医療センター）の受診状況から、神奈川県の先天異常発生状況を推察した。1981年にスタートした神奈川県先天異常モニタリング調査（KAMP）の先天異常発生動向の一面が、遺伝外来の受診状況に反映されてきたことは、これまでも報告してきた。この約10年間、ゲノム病、既知奇形症候群（単一遺伝子病）は、変化なく経過したが、多発奇形・発達遅滞は増加傾向にあった。一方で、増加傾向にあった染色体異常症は、2008年をピークとして2009年から減少傾向に転じ、2010年も同様であった。人口ベースの先天異常モニタリングの重要性と時代の変化に伴う新しい傾向の検出の必要性を確認した。

**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、小児病院

#### 研究目的：

先進国では新生児乳児死亡原因の第1位を先天異常が占めている。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」が新生児乳児死亡原因の第1位を占めており、その全貌を明らかにすることは大きな課題である。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、われわれは神奈川県の人口ベ

ース先天異常モニタリング調査により、先天異常発生の動向を明らかにしてきた。しかし、先天異常モニタリングで把握された奇形症例の発生要因・原因は依然として不明な場合がほとんどである。解決策としては、検出された症例 1 例 1 例について病因を明らかにしてゆく方法が考えられる。特に複合的な多発奇形では、病因を明らかにすることは、医療管理は勿論、再発リスクの評価の点から極めて重要である。

これまで、神奈川県内の先天異常発生の動向は一定の比率で県内小児専門病院（こども医療センター）遺伝外来の受診状況に反映されていることを報告してきた。残念ながら 2008 年以降は、神奈川県の先天異常モニタリング調査が終了したことから、それまでの反映状況から神奈川県内の先天異常発生状況を推定せざるをえない。改めて、10 年間の遺伝外来受診状況をまとめ、神奈川県の先天異常発生の動向の推定を試みた。

#### 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。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。990,978 例が登録され、奇形症例 9,537 例（0.96%）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、先天異常症

例を含めた小児難病症例が集中している。先天異常の診断は専門的知識と経験が不可欠であり、特に遺伝性疾患・奇形症候群の正確な診断は専門診療科である遺伝科が開設以来その任を負ってきた。平成 11 年から平成 22 年までの 12 年間の遺伝科初診例を染色体異常症、多発奇形・発達遅滞、既知奇形症候群（Sotos 症候群、Prader-Willi 症候群など）、その他（遺伝カウンセリング家系など）の 4 群に分けて、年次ごとの変化をまとめた。

#### 結果：

年次ごとの 4 群の変化を図 1 に示した。2005 年から、受診患者数が大きく伸び始め、その主な理由が多発奇形・発達遅滞症例の受診の増加であったが、その他群、染色体異常症（主にダウン症候群）も伸びたことが影響している。その一方で、既知奇形症候群は 12 年間一定の受診数を示した。既知奇形症候群の多くは、ゲノム疾患（Prader-Willi 症候群、Williams 症候群など）あるいは単一遺伝子病（Apert 症候群、Noonan 症候群など）である。しかし染色体異常症は 2008 年をピークに以後減少傾向に転じている。

#### 考察：

KAMP では母年齢の上昇とともに、Down 症候群の発生数、発生頻度のみ、2008 年の KAMP 終了まで続いた。こども医療センター遺伝外来受診群もそれに並行して上昇を続けてきたことは既にこれまでも述べてきた。今回、それ以後の傾向をこども医療センター受診群のみから推定を行った。その結果、こども医療セ

ンター遺伝外来受診群は、2008 年をピークとして染色体異常症は減少に転じ始めた。単年度の傾向でないことは、実際の神奈川県状況を反映している証拠かもしれない。一方で、染色体微細構造異常（ゲノム病）や既知奇形症候群（そのほとんど単一遺伝子疾患）は、この10年間ほとんど増減なく一定で経過している。これらは、母年齢の影響をほとんど受けない遺伝病であり、年次経過とともに発生頻度が増加する疾患との比較対照としての意義がある。多発奇形・発達遅滞の増加は、新しい遺伝子解析技術の導入と紹介医療機関の理解の高まりが理由と考えられた。

神奈川県の総出生数は、2009年の78000から2011年の76000へ減少しているものの、大きな減少ではない。母年齢35歳以上の出生数も増加傾向にある。しかしながら、母年齢の影響を受けている染色体数的異常症が増加傾向を既にみていることは、特記すべきことかもしれない。考えられることとして、出生前診断の普及が第1に挙げられる。ただし、今回の検討があくまでも紹介受診群という、人口ベースの本来のモニタリングデータではないので、複数の観点から検証は必要となる。紹介判断基準の変化は、紹介受診群の質的变化をもたらすからである。

継続した検討は必要であるが、神奈川県の先天異常モニタリング調査の重要性を再度確認した。

謝辞：神奈川県先天異常モニタリング調査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。

す。

## 総説、論文、著書等発表

石川亜貴、榎本啓典、古谷憲孝、室谷浩二、朝倉由美、安達昌功、黒澤健司  
CHARGE 症候群 26 例の臨床的検討  
日児誌 2012;116:1357-1364.

Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr Radiol* 2012;42:380-2.

Kurosawa K, Enomoto K, Tominaga M, Furuya N, Sameshima K, Iai M, Take H, Shinkai M, Ishikawa H, Yamanaka M, Matsui M, Masuno M. Spastic quadriplegia in Down syndrome with congenital duodenal stenosis/atresia. *Cong Anom* 2012;52:78-81.

Kurosawa K, Tanoshima-Takei M, Yamamoto T, Ishikawa H, Masuno M, Tanaka Y, Yamanaka M. Sirenomelia with a de novo balanced translocation 46,X,t(X;16)(p11.2;p12.3). *Cong Anom* 2012;52:106-110.

Saito H, Osaka H, Sugiyama S, Kurosawa K, Mizuguchi T, Nishiyama K, Nishimura A, Tsurusaki Y, Doi H, Miyake N, Harada N, Kato M, Matsumoto N. Early infantile epileptic encephalopathy associated with the disrupted gene encoding Split-Rho GTPase activating protein 2 (SRGAP2). *Am J Med Genet Part A* 2012;158A:199-205.

Enomoto K, Kishitani Y, Tominaga M,