

平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)

「妊婦における医療用医薬品の安全性に関するエビデンスの構築のための

薬剤疫学研究の基盤整備および実践」

分担研究報告書

1. ポピュレーションベースの妊婦コホート研究(エコチル調査)

B. エコチル調査における児の身体異常の評価: アウトカムの評価

研究分担者 八重樫 伸生 東北大学院医学系研究科婦人科学分野・教授

研究要旨

【背景・目的】環境省「子どもとの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」へ、妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための追加調査を、平成 23 年 6 月から実施している。平成 23 年 11 月から本調査を順次各地域において開始し、平成 24 年 12 月には全地域において開始した。また、本邦の児における先天奇形を含む身体異常に関する体系的な統計情報は限られている。そこで、本追加調査データを用いて、児の身体異常に関する評価を行った。【方法】平成 26 年 2 月 12 日時点において、分娩時及び産後 1 か月時点の診療録調査を終え、データ入力までを終えている対象者について、児の身体異常を評価した。【結果】平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。分娩時及び産後 1 か月時点の児の身体異常に関する情報収集はそれぞれ 2,545 名、2,485 名まで終えている。分娩時の児の身体異常を集計した結果、身体異常有りは 147 名であり、最も多く認められた身体異常は「未確定の異常」(48 名)、次いで、「その他の異常」(22 名)であった。また、産後 1 か月時点の児の身体異常を集計した結果、身体異常有りは 151 名であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(36 名)、次いで、「皮膚」(27 名)であった。【結論・展望】エコチル調査における妊娠中の服薬と児の奇形との関連を検討するための追加調査を順調に拡大・継続した。平成 26 年 2 月 12 日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている 9,000 名の妊婦の登録が既に完了しており、本研究課題で実施している追加調査には約 4,000 名の参加が見込まれている。今後、本邦では類を見ない規模の妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための基盤が構築されることが期待される。

A. 研究目的

妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するうえで、児の先天奇形に関する情報の評価の可能性および精度の評価は不可欠である。本邦における児の先天奇形に関する統計的情報は、横浜市立大学が全国 331 分娩施設から情報を収集し、国際先天異常調査研究機構に提供している情報に限られている^{1,2)}。

我々は、環境要因が子どもたちの成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにすることを目的とした大規模妊婦コホートである、環境省の『子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)』³⁾において、妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を明らかにするための追加調査を計画し、平成 23 年 11 月から開始している。

本研究の目的は、平成 26 年 2 月 12 日時点でデータ入力を終えている本追加調査対象者における児の先天奇形を含む新生児の身体異常の状況を評価することである。

B. 研究方法

対象者

本研究対象者は、エコチル宮城ユニットセンター独自の薬剤に関する追加調査に参加した妊婦およびその児である。

新生児の身体異常に関する情報収集

対象妊婦の分娩後および産後 1 ヶ月健診後に、医療機関の分娩時記録および診療録等に基づいて、分娩時の診察記録票(Dr - 0m)および産後 1 ヶ月健診時の診察記録票(Dr - 1m)の記載を行う。記録票への記載は、医療機関スタッフまたは医療機関の指示を受けたりサーチコーディネーターが行う。

集計

新生児の身体異常に関する集計は、分娩時の診察記録票(Dr - 0m)および産後 1 ヶ月健診時の診察記録票(Dr - 1m)中の新生児の身体異常記載欄(図 1)に記載された情報に基づいて行った。

(倫理面の配慮)

宮城ユニットセンター独自の追加調査を含むエコチル調査の実施に関しては、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会および協力医療機関において承認を受けており、研究対象者に対しては十分な説明を行ったうえで同意を得ている。

新生児の身体異常： なし あり
↓ (*確定診断名にレ点を記入し、未確定の場合は最終行の「未確定の異常欄」に概要を記入する)

頭部・脳：	<input type="checkbox"/> 診察無し <input type="checkbox"/> 無脳症 <input type="checkbox"/> 脳瘻 <input type="checkbox"/> 小頭症 <input type="checkbox"/> 水頭症 <input type="checkbox"/> 頭蓋瘻 <input type="checkbox"/> 全前脳胞症	
	<input type="checkbox"/> 脳梁欠損 <input type="checkbox"/> その他の頭部・脳異常 ()
眼：	<input type="checkbox"/> 眼瞼欠損 <input type="checkbox"/> 小眼球症(無眼球症) <input type="checkbox"/> 白内障	
	<input type="checkbox"/> その他の眼異常 ()
耳：	<input type="checkbox"/> 聴覚異常 <input type="checkbox"/> 小耳症 <input type="checkbox"/> 外耳道閉鎖 <input type="checkbox"/> 埋没耳 <input type="checkbox"/> 耳介低位	
	<input type="checkbox"/> その他の耳異常()
口 顔 面：	<input type="checkbox"/> 口唇裂 <input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 口唇口蓋裂 <input type="checkbox"/> 顔面裂 <input type="checkbox"/> 先天性歯	
	<input type="checkbox"/> その他の口顔面異常()
上 肢：	<input type="checkbox"/> 多指症 <input type="checkbox"/> 合指症 <input type="checkbox"/> 裂手症 <input type="checkbox"/> その他の上肢異常()
胸 部：	<input type="checkbox"/> 先天性横隔膜ヘルニア <input type="checkbox"/> 肺分画症 <input type="checkbox"/> CCAM(先天性嚢胞性腺腫様奇形) <input type="checkbox"/> 肺低形成	
	<input type="checkbox"/> 先天性心疾患 <input type="checkbox"/> 不整脈 <input type="checkbox"/> その他の胸部異常()
腹 部：	<input type="checkbox"/> 臍帯ヘルニア <input type="checkbox"/> 腹壁破裂 <input type="checkbox"/> 食道閉鎖 <input type="checkbox"/> 十二指腸閉鎖 <input type="checkbox"/> 小腸閉鎖	
	<input type="checkbox"/> 鎖肛(直腸肛門奇形) <input type="checkbox"/> 鼠径ヘルニア <input type="checkbox"/> その他の腹部異常()
泌尿生殖器：	<input type="checkbox"/> 水腎症 <input type="checkbox"/> 嚢胞性腎奇形 <input type="checkbox"/> 腎無形成 <input type="checkbox"/> 尿道下裂 <input type="checkbox"/> 停留精巣・非触知精巣	
	<input type="checkbox"/> 膀胱外反症・総排泄腔外反症 <input type="checkbox"/> 陰核肥大 <input type="checkbox"/> 陰開口異常 <input type="checkbox"/> 性別不分明	
	<input type="checkbox"/> その他の泌尿生殖器異常()
下 肢：	<input type="checkbox"/> 多趾症 <input type="checkbox"/> 合趾症 <input type="checkbox"/> 裂足症 <input type="checkbox"/> その他の形態異常	
	<input type="checkbox"/> その他の下肢異常()
皮 膚：	<input type="checkbox"/> 6個以上または巨大な色素異常斑(茶) <input type="checkbox"/> 6個以上または巨大な色素異常斑(黒)	
	<input type="checkbox"/> 6個以上または巨大な色素異常斑(赤) <input type="checkbox"/> 6個以上または巨大な色素異常斑(白)	
	<input type="checkbox"/> 血管腫 <input type="checkbox"/> 継続する水疱・小水疱・びらん形成(先天性表皮水疱症、色素失調症)	
	<input type="checkbox"/> その他の皮膚異常()
背 部：	<input type="checkbox"/> 脊髄髄膜瘤(二分脊椎) <input type="checkbox"/> その他の背部異常()
染色体異常：	<input type="checkbox"/> Down症候群 <input type="checkbox"/> trisomy 18 <input type="checkbox"/> trisomy 13 <input type="checkbox"/> Turner症候群	
	<input type="checkbox"/> その他の染色体異常()
	→染色体検査による診断の確定： <input type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし	
骨格・筋：	<input type="checkbox"/> 致死性骨異形成症 <input type="checkbox"/> 軟骨無発生症 <input type="checkbox"/> 軟骨無形成症 <input type="checkbox"/> 骨形成不全症候群	
	<input type="checkbox"/> 先天性多発性関節拘縮症 <input type="checkbox"/> フロッピーインファント	
	<input type="checkbox"/> その他の骨格・筋異常()
結 合：	<input type="checkbox"/> 結合胎児	
卵 膜：	<input type="checkbox"/> 羊膜炎症候群	
その他の異常：	<input type="checkbox"/> あり(確定診断名：)
未確定の異常：	<input type="checkbox"/> あり(確定診断を待つ異常の概要：)

図 1. 診察記録票における新生児の身体異常記載欄

C. 研究結果

平成 26 年 2 月 12 日現在で、9,027 名の妊婦が宮城ユニットセンターを通してエコチル調査に参加し、本研究課題で実施している薬剤詳細調査に関しては、6,069 名に対して調査の説明を実施し、3,657 名が同意している。

分娩時の診察記録票 (Dr - 0m) および産後 1 ヶ月健診時の診察記録票 (Dr - 1m) それぞれのデータ入力を終えている対象者において、新生児の身体異常に関する情報を集計した結果、分娩時 (2,545 名) に身体異常が認められた新生児は 147 名 (0.06%) であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(48 名) であり、次いで、「その他の異常」(22 名)、「皮膚」(16 名)、「口顔面」(15 名)、「泌尿生殖器」・「耳」(それぞれ 14 名)、の順に多かった(表 1)。また、産後 1 ヶ月健診時 (2,485 名) に身体異常が認められた新生児は 151 名 (0.06%) であり、最も多く認められた身体異常は、「未確定の異常」(36 名) であり、次いで、「皮膚」(27 名)、「腹部」(22 名)、「泌尿生殖器」(21 名)、「胸部」(19 名)、の順に多かった(表 2)。

D. 考察

本追加調査から得られた新生児の身体異常は、分娩時および産後 1 ヶ月時点共に「未確定の異常」が最も多かった。この結果は、

産後 1 ヶ月までに確定することができない身体異常が多いことを反映していると考えられる。今後、対象児の更なる追跡と、報告された身体異常に関する詳細な調査を行い、報告された身体異常に関して、該当する ICD-10 分類の傷病名等に基づいて分類する必要がある。同時に、本追加調査において得られた児の身体異常に関する報告の精度は不明である。したがって、本研究から得られた児の先天奇形に関する頻度情報の精度は不明である。今後、横浜市立大学が全国 331 分娩施設から情報を収集し、国際先天異常調査研究機構に提供している情報との比較等を通して、本調査から得られた児の身体異常に関する情報の精度を評価する必要がある。

E. 結論

エコチル調査における妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための追加調査を順調に拡大・継続した。平成 26 年 2 月 12 日現在で宮城ユニットセンターが請け負っている 9,000 名の妊婦の登録が既に完了しており、本研究課題で実施している追加調査には約 4,000 名の参加が見込まれている。今後、本邦では類を見ない規模の妊娠中の医薬品使用と児の先天奇形との関連を検討するための基盤が構築されることが期待される。

表 1. 分娩時の児の身体異常

	身体異常 ありの数	傷病名
頭部・脳	9	帽状腱膜下血腫, 超音波にて左脳室に出血あり 3, 瘤あり, 小脳中部低形成疑い, NIHF or hygroma 疑い, 右頭頂部小傷あり, 産瘤軽度
眼	4	急性結膜炎, 左眼瞼に紫色あり
耳	14	左耳福耳 2 個, 右耳ろう孔, 左副耳 3, 両副耳, 副耳, 耳瘻孔, 右副耳あり
口顔面	15	下顎に魔歯 1 本, 下歯茎真珠腫, 顔面小傷あり, 上口唇に紅斑, 歯のう腫
上肢	9	
胸部	12	心室中隔欠損症 4, 左乳頭ポリープ
腹部	5	内臓錯位, 多脾症
泌尿生殖器	14	外陰部奇形, 処女膜ポリープ, 陰のう水腫 3, 右側やや停留睾丸
下肢	8	両側内反足, 左足の内反足(経過観察)
皮膚	16	皮脂欠乏症 2, 頭部脂腺母斑中 6mm 1ヶ, 心か部に黒色母斑, 異所性蒙古斑, 体幹を中心に紅色発疹, 新生児黄疸, 右大腿部に黒色の母斑(4mm大), 首ただれでフェナゾールクリーム処方し治癒, 皮脂欠乏症, 軽度皮膚洞, 右腕に紫斑
背部	1	仙骨部凹みあり(毛巣穴)
染色体異常	1	
染色体検査による診断の確定	0	
骨格・筋	2	軟骨形成不全(部位不明)
結合胎児	0	
羊膜索症候群	1	
その他の異常	22	左下肢単純性血管腫, 血小板減少症, 偽性メレナ 2, 新生児黄疸 2, TGA I 型適応障害, 胎児除脈, 胎児ジストレス, 頭頂部の産瘤, 左側腹部扁平母斑, 新生児低血糖, 34 週早産児, 低出生体重児, 早産に関連する新生児黄疸, 単一臍帯動脈, Down 症候群疑い, 動脈管開存症, 卵円孔開存症, 新生児低血糖, 先天性副腎過形成症, 後頭部表皮剥離
未確定の異常	48	OAE(耳音響放射検査)右側要再検, 母 HBs 抗原(±), 腎エコーで左腎孟径 2mm 開大あり, 1ヶ月健診時再検予定, 尾骨部分, 二脊椎の可能性あり 経過観察, 四肢短縮, OAE(耳音響放射検査)左側要再検, 子宮内感染 動脈管開存症, 先天性感音難聴疑い, ABC 要検査(左), OAE:両側要再検, OAE:左要再検, OAE, A-ABR 要再検(右側), 斜頸の疑い, チアノーゼ, 頻脈, 呼吸不全, ダウン症顔ぼう, グルタル酸血症 型疑い, 右頭頂部 頭血腫疑い, 右頭頂部 頭血腫疑い, 白色便, 下顎歯膿腫, 陰のう水腫, 白色便, 水腎症 2, 額に母斑, 尾骨 Y 字, 右後頭部に小指頭大の膨隆(結節)あり, 両側副耳, 右顔面神経麻痺(疑い), 口角下垂+, 尾骨部のしわが Y 字だが皮膚陥凹はない, 動脈管閉鎖の疑い, 要精査, 血友病疑い, ダウン症候群疑い, 頭部皮膚に直径 4mm くらいの欠損, 臀部に薄く小さいあざ, 尾骨部深く Y 字, 心雑音, 両側停留精巣の疑い, 卵円孔開大あり 一週間健診で再検, 溶連菌敗血症の疑い, 非免疫性胎児水腫による IUFD2, OAE(耳音響放射検査(右)), 1ヶ月健診時要再検, 左卵巣のう腫疑, 先天性筋緊張の疑い, 左内反足疑い, 尾骨深め, 右頭部血腫

表 2. 産後 1 か月時点の児の身体異常

	身体異常 ありの数	傷病名
頭部・脳	3	脳室出血, 拡大, 低酸素性虚血性脳症の疑い
眼	4	左目瞼にサーモンパッチ
耳	12	両側感音難聴疑い, 左耳瘻孔あり, [OAE] 右(要検査)左(異常なし) [A-ABR] 左右異常なし, 両側副耳, 感音難聴, 右副耳・右外耳道奇形(形成で経過観察中)
口・顔面	12	筋性斜頸, 舌小帯短め, 顔面湿疹増強中
上肢	6	左欠指症
胸部	19	心雑音 2, 慢性肝疾患, PDA, 周産期に発生した気縦隔, 心不全, 心室中核欠損症, 大動脈縮窄症
腹部	22	壊死性腸炎, 臍肉芽 2, 臍肉芽あり 2, 臍ヘルニア, 臍肉芽あり
泌尿生殖器	21	両側停留精巣, 右陰嚢水腫 2, 左陰嚢水腫 2, 副腎腫大(左右), 左停留睪丸, 右精巣高位に位置
下肢	6	両側内反足, 右足外反位
皮膚	27	左側頸部に 5×8mm の紅斑あり, 心か部に黒色母斑, 左眼瞼ストロベリーマーク, 色素斑あり(右側腹部, 右足ふくらはぎ), ファン・レグリングハウゼン病疑い, 全身に湿疹かり, ざらっとしている, 新生児エリテマトーデスの疑いあり
背部	0	
染色体異常	3	
染色体検査による診断の確定	0	
骨格・筋	1	
結合胎児	0	
羊膜索症候群	0	
その他の異常	10	母 B 型肝炎キャリアのため児に HBIG, 今後ワクチン接種予定, 心雑音あり(小児科紹介), モロー反射弱い, 両未熟児網膜症, 新生児同種血小板減少症, 右頬部皮膚孔, 食物アレルギーの疑い(牛乳, 卵), 収縮期心雑音あり
未確定の異常	36	軟骨形成不全の疑い, ABR 要再検(左), 右股関節脱臼疑いあり 2, 便の色が淡黄色 胆道閉鎖症の疑い大学病院紹介, 右額脂腺母斑, 股関節シワ左右差, 右後頭部にあずき大のしこり有り(小隆起), 右ふくらはぎ黒子, 大腿溝非対称, 尾骨 Y 字, 顔面神経麻痺, 臍ヘルニア, よく唸る, 右筋性斜頸疑い, 大腿非対称, 尾骨深め, 右眼瞼アザ, 二分髄椎の疑い, クレチン症の疑い, 魚鱗癬, 異所性蒙古斑の疑い, 右筋性斜頸, 右頸部腫瘍あり, 右頸部硬性癌, 股関節しわ非対称 2, 尾骨深め, 後頭部凸, 尾骨くぼみ, 左側頭部赤あざ, 軽度眼脂あり, 左膝内側に 5mm 大茶色色素斑あり, 右臀部に血管腫(経過観察), 心雑音, 混合性難聴, 滲出性中耳炎, 未熟児網膜症, 大腿溝非対称, 右膝内側 1.5×0.8 大黒アザ, 鼻骨部凹, 2/1 K2 シロップ投与後頻回嘔吐, 右臀部に血管腫(経過観察), 左卵巣のう腫疑い, 尾骨深め

参考文献

1. 横浜市立大学先天異常モニタリングセンターホームページ, <http://www.icbdsrj.jp/index.html>.
2. 国際先天異常調査研究機構 (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research)ホームページ, <http://www.icbdsr.org/page.asp?p=9895&l=1>
3. 環境省『子どもの健康と環境に関する全国調査』ホームページ
(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/>)

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

F. 研究発表

1. 論文発表
1. なし
2. 学会発表
1. なし