

## 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。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年から平成24年12月末までに、北海道内の36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20,940名のうち、新生児個票が平成24年12月末まで提出された19,680件（生産、死産、流産含む）を対象として先天異常の出産頻度を算出した。先天異常のある児の総数は378名、マーカー異常266件、その他の異常143件で、先天異常を有する児の出産頻度は1.92%であった。また、JAOG分析基準の在胎22週以降では、出産数19,409名、先天異常のある児は328名で、出産頻度1.69%であった。

### 研究分担者

吉岡 英治（旭川医科大学健康科学講座）

### 研究協力者

伊藤 久美子、馬場 俊明、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）

長 和俊（北海道大学病院周産母子センター）  
山田 俊

（北海道社会保険病院周産期医療センター）  
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

慶愛病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、白石産科婦人科病院、公立芽室病院、青

葉産婦人科クリニック、帯広協会病院、秋山記念病院、札幌医科大学附属病院、北海道大学病院、北見赤十字病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、朋佑会札幌産科婦人科、函館中央病院、町立中標津病院、はしもとクリニック、王子総合病院、旭川医科大学病院、札幌徳州会病院、旭川赤十字病院、市立稚内病院、釧路労災病院、札幌厚生病院、土別市立病院、室蘭日鋼記念病院、市立札幌病院、幌南病院、市立函館病院、道立紋別総合病院、天使病院、函館五稜郭病院、中村病院、勤医協札幌クリニック、北見レディースクリニック、帯広厚生病院、釧路赤十字病院、名寄市立総合病院、遠軽厚生病院、市立釧路総合病院、札幌東豊病院

## A．研究目的

わが国の先天異常発生のモニタリングは、1972年より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が実施され、その後、国際先天異常モニタリングセンター（Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG）が実施している。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。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、JAOG報告は特定の36疾病の発生状況であり、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15年から平成24年12月末までに、北海道内の36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20,940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、平成24年12月末までに受け付けた新生児個票19,680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、先天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．出産報告の概要

本研究へのお産報告数を地域別で見ると、最も報告数の多い地域は道央圏39.6%で、そのほとんどは札幌地区である。次いで十勝圏28.2%、道南圏19.5%と続く（図1）。施設の規模別では、最も多いのは産科病院32.2%で、次に産科クリニック23.2%であった。NICUを持つ地域周産期母子医療センター、総合周産期母子医療センター、道内3大学附属病院は合わせて26.5%であっ

た（図2）。

## 2. 対象母児の属性

母親の出産時年齢は 30.3 歳、在胎週数 38.4 (6-42) 週であった。児の性別は男児 9,840 名 (50.5%)、女児 9,627 名 (49.5%) であった（表1）。

## 3. 先天異常の発生状況

生産、死産、流産を含む全出産のうち、何らかの先天異常のある児の総数は 378 件 (1.92%) であった。そのうちマーカー奇形 266 件 (1.35%)、その他の先天奇形 143 件 (0.73%) であった。また、在胎 22 週以降の出産 19,409 件中では、先天異常のある児は 328 件 (1.69%) であった（表2）。

全出産において、発生頻度(出産1万対)の最も高い先天異常は心室中隔欠損症 15.8 (31 名) であった。次いで停留精巣・非触知精巣 15.2 (15 名: 男児のみ 9,840 名で算出)、Down 症候群 13.1 (24 名)、口唇口蓋裂 10.2 (20 名)、多指症 9.7 (19 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 82 種の報告があった（表6）。

## 4. 先天異常の頻度：JAOG との比較

在胎 22 週以降の出産に関して先天異常の頻度を平成 16-20 年度の JAOG 報告 (ICBDSR Annual Report, 2010) の先天異常発生頻度と比較すると、JAOG の頻度よりも高かった異常は、尿道下裂 8.8 (JAOG 報告 4.06)、口蓋裂 5.7 (4.73) などであった（いずれも出生1万対）。一方、発生頻度の低かった異常は、ファロー四徴症 2.1 (5.8)、大動脈縮窄症 1.5 (4.63)、大

血管転位症 2.1 (4.19)、左室低形成症 1.0 (3.78) などの先天性心疾患、18 トリソミー 1.0 (8.49)、水頭症 2.1 (7.31)、脊髄髄膜瘤 1.5 (4.96)、食道閉鎖 1.0 (4.93)、小腸閉鎖 2.6 (6.8) などであった（表4・5）。

## D. 考察

平成 15 年から平成 24 年 12 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 報告 1.7~2.0% とほぼ同程度であった。しかし、尿道下裂、ダウン症、口蓋裂などは JAOG よりも高かった。また、消化管系閉鎖、脊髄髄膜瘤、水頭症などの発生頻度は低かった。倉橋ら (2005) は JAOG の尿道下裂の有病率を解釈するうえで、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、モニタリング初期段階の軽症例の見落とし、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、先天異常発生頻度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が、1990 年代後半からのヒトゲノム解析の進歩により、疾患発症に關与する遺伝子の同定が進められている (木村、2012)。今後は、環境化学物質曝露と先天異常との関係、葉酸値に關する遺伝子多型とその活性に影響を及ぼす生活要因、地域特性などとも合わせて、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年が経過し、この間に約2万人以上の妊婦の協力を得られた。地域ベースによる長期間の先天異常モニタリングは、先天異常発生動向を把握する上では極めて重要である。今後は先天異常発生の年次推移、要因環境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年から平成24年12月末までに新生児個票が提出された19,680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378名、そのうちマーカー奇形発生数は266件、その他の先天異常発生数は143件であった。先天異常の発生頻度は1.92%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

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; 2011 3/25-28.

## 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. 日本産婦人科学会誌. 2007, 59(9).
2. 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.
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. 木村彰方. 先天性心疾患の成因. 周産期医学. 2012, 42(10):1229.

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

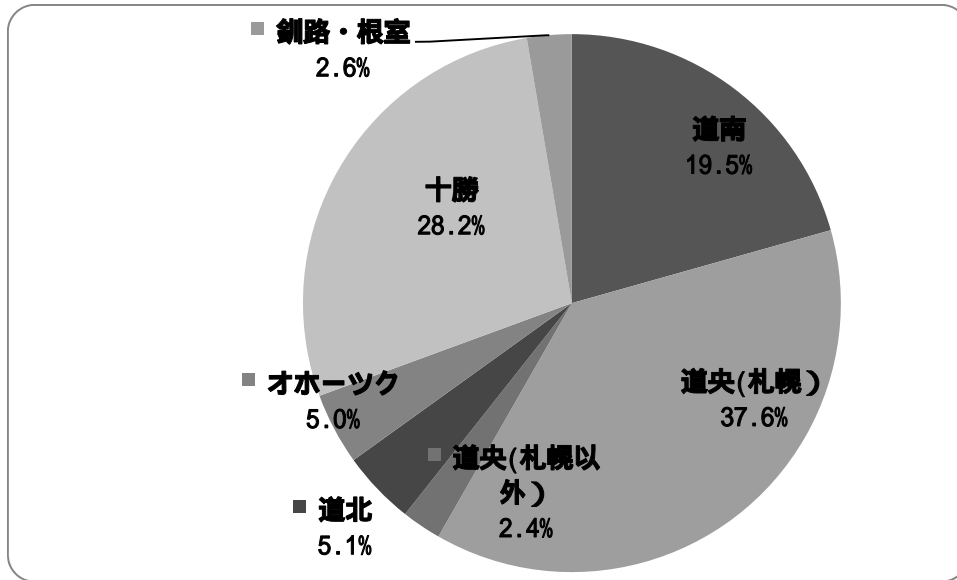


図 1. 地域別出産報告数

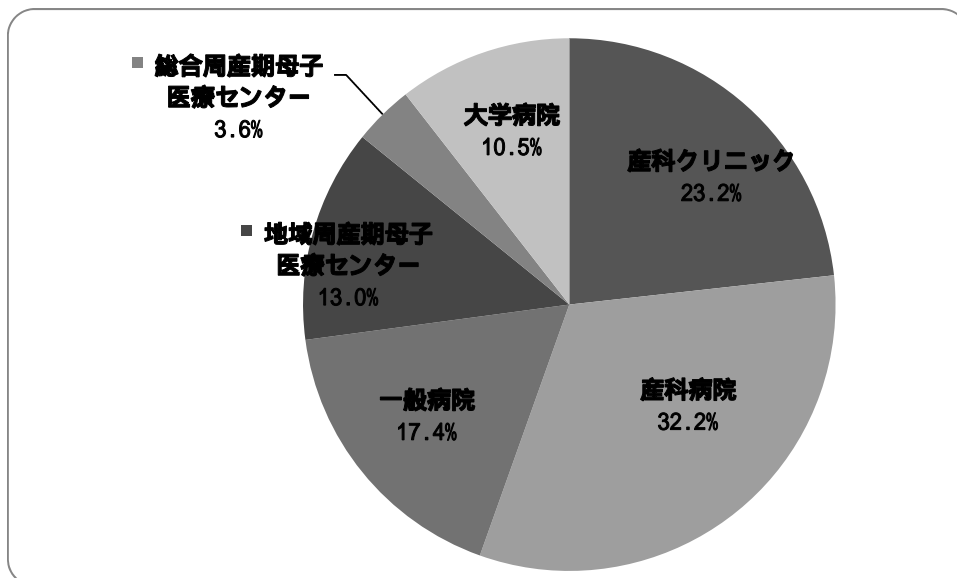


図 2. 出産施設規模別の出産報告数

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

	n	全出産 (N=19,680)
		n (%)
母親		
出産時年齢 (歳)	19,630	30.3歳
出産児		
在胎週数 (週)	19,652	38.4(6 - 42) <sup>a</sup> 週
< 22		243 (1.2)
22 - 36		1,119(5.7)
37 - 41		18,255 (92.9)
42		35 (0.2)
出生時体重 (g)	19,445	3,002.4(10 - 4,750) <sup>a</sup> g
出産児数	19,164	
単胎		19,2796 (98.2)
双胎		341 : 168組 (1.7)
三胎		3 : 1組 (0)
性別	19,467	
男児		9,840(50.5)
女児		9,627 (49.5)

<sup>a</sup>mean (範囲)

\*不明は除く

表 2 . 先天異常件数

	全出産 (n=19,680)	在胎22週以降 (n=19,409)
	n (%)	n (%)
先天異常発生数	378 (1.92)	328 (1.69)
マーカ-奇形発生数	266 (1.35)	242 (1.25)
その他の奇形発生数	143(0.73)	113 (0.58)

(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. 発生頻度の高い先天異常

	全出産 n=19,680		在胎22週以降の出産 n=19,409		JAOG
	人数	北海道 (出産1万対)	人数	北海道 (出産1万対)	2004-2008年 (出産1万対)
心室中隔欠損症	31	15.8	31	16.0	
停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ(全9,840人/22週以降9,109人)	15	15.2	15	16.5	27.7
Down症候群	24	12.2	23	11.9	10.88
口唇口蓋裂	20	10.2	19	9.8	
多指症	19	9.7	19	9.8	
尿道下裂 * 男児のみ(全9,840人/22週以降9,109人)	9	9.1	8	8.8	
水腎症	15	7.6	14	7.2	4.23
副耳	12	6.1	12	6.2	
口蓋裂	11	5.6	11	5.7	4.45
心房中隔欠損症	10	5.1	10	5.2	

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. マーカー奇形形の発生頻度（平成24年12月末現在）

項目			全出産 n=19,680		在胎22週以降の出産 n=19,409		JAOG	
			数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	2004-2008年 (出産1万対)	
頭部	A1	無脳症	6	3.0	1	0.5	1.1	
	A2	脳瘤	1	0.5	0	-		
	A3	小頭症	2	1.0	2	1.0	1.69	
	A4	水頭症	4	2.0	4	2.1	7.31	
	A5	全前脳胞症	2	1.0	2	1.0		
眼部	B1	眼瞼欠損	0	-	0	-		
	B2	小眼球症・無眼球症	0	-	0	-		
	B3	白内障	0	-	0	-		
耳部	C1	小耳症	2	1.0	2	1.0	1.48	
	C2	外耳道閉鎖	2	1.0	2	1.0		
	C3	埋没耳	3	1.5	3	1.5		
	C4	耳介低位	7	3.6	5	2.6		
口顔部	D1	口唇裂	9	4.6	9	4.6		
	D2	口蓋裂	11	5.6	11	5.7	4.73	
	D3	口唇口蓋裂	20	10.2	19	9.8		
	D4	顔面裂	0	0.0	0	0.0		
	D5	先天性歯	1	0.5	1	0.5		
上肢	E1	多指症	19	9.7	19	9.8		
	E2	合指症	7	3.6	6	3.1		
	E3	裂手症	0	-	0	-		
	E4	上肢の減数異常	0	-	0	-		
	E5	上肢先天性絞扼輪症候群	0	-	0	-		
	E6	橈骨側の異常	0	-	0	-		
	E7	尺骨側の異常	0	-	0	-		
体幹	F1	脊髄髄膜瘤（二分脊椎）	5	2.5	3	1.5	4.96	
	F2	臍帯ヘルニア	4	2.0	2	1.0	3.89	
	F3	腹壁破裂	4	2.0	0	-		
	F4	その他の腹壁異常	14	7.1	13	6.7		
		横隔膜ヘルニア	8	4.1	8	4.1	5.5	
		鼠径ヘルニア	5	2.5	5	2.6		
	不明	1	0.5	1	0.5			
心臓	G1	先天性心疾患	70	35.6	70	36.1		

項目			全出産 n=19,680		在胎22週以降の出産 n=19,409		JAOG	
			数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	2004-2008年 (出産1万対)	
消化器	H1	食道閉鎖	2	1.0	2	1.0	4.93	
	H2	直腸肛門奇形	6	3.0	6	3.1	6.31	
	H3	小腸閉鎖	5	2.5	5	2.6	6.8	
	H4	十二指腸閉鎖	5	2.5	5	2.6		
泌尿器・生殖器	I1	水腎症	15	7.6	14	7.2		
	I2	異形成腎	3	1.5	2	1.0		
	I3	尿道下裂 * 男児のみ 全9,840人/22週以降9,109人	9	9.1	8	8.8	4.06	
	I4	停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ 全9,840人/22週以降9,109人	15	15.2	15	16.5		
	I5	膀胱外反症・ 総排泄腔外反症	1	-	1	-	0.2	
	I6	陰核肥大	0	-	0	-		
	I7	性別不分明	1	0.5	1	0.5		
	I8	膈欠損	0	-	0	-		
下肢	J1	多趾症	7	3.6	7	3.6		
	J2	合趾症	8	4.1	6	3.1		
	J3	裂足症	1	0.5	0	-		
	J4	下肢の減数異常	0	-	0	-		
	J5	下肢先天性絞扼輪症候群	0	-	0	-		
皮膚	K1	6個以上または 巨大な色素異常斑	5	2.5	5	2.6		
	K2	継続する水疱・小水疱 ・びらん形成（先天性表皮水疱）	2	1.0	2	1.0		
症候群・染色体異常	L1	Down症候群	24	12.2	23	11.9	11.73	
	L2	軟骨無形成症	1	0.5	1	0.5		
	L3	Apert症候群	0	-	0	-		
	L4	先天性多発性関節拘縮症	0	-	0	-		
	L5	trisomy 18	3	1.5	2	1.0	8.49	
	L6	trisomy 13	1	0.5	1	0.5	2.22	
結合双生児	M1	結合双生児	0	-	0	-		

\* JAOG: 国際先天異常モニタリングセンター



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5．先天性心疾患の内訳（平成24年12月末現在）

	全出産 n=19,680		在胎22週以降の出産 n=19,409		JAOG
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	2004-2008年 (出産1万対)
先天性心疾患全体	70	35.6	70	36.1	
心室中隔欠損症	31	15.8	31	16.0	
心房中隔欠損症	10	5.1	10	5.2	
肺動脈（弁）狭窄症	6	3.0	6	3.1	
ファロー四徴症	4	2.0	4	2.1	5.8
動脈管開存症	7	3.6	7	3.6	
大動脈縮窄症	3	1.5	3	1.5	4.63
肺動脈閉鎖症	5	2.5	5	2.6	
大血管転位症	4	2.0	4	2.1	4.19
単心室	1	0.5	1	0.5	
単心房単心室	3	1.5	3	1.5	
大動脈（弁）狭窄症	2	1.0	2	1.0	
心内膜床欠損症	4	2.0	4	2.1	
左室低形成症	2	1.0	2	1.0	3.78
右室低形成症	1	0.5	1	0.5	
両大血管右室起始	2	1.0	2	1.0	
右胸心	1	0.5	1	0.5	
総肺静脈還流異常症	1	0.5	1	0.5	
動脈管動脈瘤症	1	0.5	1	0.5	
三尖弁閉鎖（不全）症	1	0.5	1	0.5	
心室内結節	1	0.5	1	0.5	
大動脈逆流弁	1	0.5	1	0.5	
大動脈離断症	1	0.5	1	0.5	
心奇形疑い	7	3.6	7	3.6	

\* JAOG: 国際先天異常モニタリングセンター

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6．その他の先天奇形症例数および有病率（平成24年12月末現在）

項目		全出産 n=19,680		項目		全出産 n=19,680			
		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	1.0	泌尿器・生殖器	42	巨大膀胱	1	0.5
	2	脳室拡大	1	0.5		43	陰茎低形成（男児9,840人）	1	1.0
	3	頭蓋骨形成不全	1	0.5		44	陰のう水腫（男児9,840人）	3	3.0
	4	脳室上衣下嚢胞	1	0.5		45	外陰のう胞（女児9,627人）	1	1.0
	5	透明中核欠損	1	0.5		46	卵巣のう腫（女児9,627人）	3	3.1
	6	脳梁低形成	1	0.5		47	Skene腺のう症（女児9,627人）	1	1.0
	7	小脳低形成	1	0.5		48	Prune belly症候群	1	0.5
	8	頭部腫瘍（頭頂部に水腫瘍突起物）	1	0.5		皮 膚	49	先天性魚鱗癬症	1
	9	眼球異常（網膜欠損ほか）	1	0.5	50		血管腫（顔面、頸部）	2	1.0
	10	副耳	12	6.1	51		母斑	2	1.0
	11	難聴	1	0.5	52		イボ	1	0.5
	12	耳形状左右差、位置のアンバランス	1	0.5	53		痣（顔面）	1	0.5
	13	耳瘻孔	2	1.0	54		神経皮膚黒色症疑い	1	0.5
	14	耳介水平	2	1.0	55		先天性皮膚欠損症	3	1.5
	15	小顎	1	0.5	症候群・染色体異常	56	Pierre Robin症候群	1	0.5
	16	鰓弓症候群	2	1.0		57	骨形成不全症候群	1	0.5
	17	鰓弓遺残（左頸部）	1	0.5		58	レグリングハウゼン病	1	0.5
	18	歯槽のう胞	2	1.0		59	Campomelic dysplasia	2	1.0
	19	頸部リンパ管腫	4	2.0		60	マーカー奇形以外の染色体異常症	10	5.1
	20	左後頭部皮下水腫	1	0.5	四 肢	61	手指欠損	1	0.5
	21	翼状頸	1	0.5		62	手指形態異常	3	1.5
呼 吸 器	22	声門狭窄	1	0.5		63	手指の腫瘍	1	0.5
	23	肺低形成	1	0.5		64	内反足	3	1.5
	24	消化管穿孔	1	0.5		65	外反足	2	1.0
腹 部	25	乳び腹水	1	0.5		66	爪欠損（手/趾）	2	1.0
	26	ヒルシュスブルグ病	1	0.5		67	軟骨低形成症（四肢短縮症の疑い）	1	0.5
	27	脊椎側弯	1	0.5		68	下趾の形態異常	2	1.0
	28	腸管重複症	1	0.5		69	先天性下肢奇形（右足第5足の變形）	1	0.5
体 幹	29	脂肪腫	2	1.0		70	片側下肢低形成	1	0.5
	30	背部リンパ管腫	1	0.5	71	膝関節脱臼	2	1.0	
	31	腹部腫瘍	1	0.5	72	骨形成不全	2	1.0	
	32	腹部腫瘍	1	0.5	73	limb-body wall complex	1	0.5	
	33	仙尾部腫瘍	2	1.0	74	関節拘縮	2	1.0	
	34	体幹の變形（脊髄髄膜瘤に伴う麻痺性の變形）	1	0.5	75	四肢長の異常	4	2.0	
	35	尿管管遺残症	3	1.5	76	四肢短縮（軟骨無形成症、骨形成不全症を除く）	4	2.0	
泌尿器・生殖器	36	多嚢胞腎	1	0.5	他	77	内臓逆位	4	2.0
	37	胎児水腎症	1	0.5		78	胆のう拡張	1	0.5
	38	腎盂拡張	2	1.0		79	単一臍帯動脈	3	1.5
	39	腎盂尿管移行部狭窄	1	0.5		80	副腎過形成	1	0.5
	40	腎拡張	1	0.5		81	羊膜索症候群	1	0.5
	41	腎のう胞	1	0.5		82	胎児腹水/胎児水腫	11	5.6