

201410019A

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)

先天異常モニタリング解析による
本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因
(放射線被ばくの影響、出生前診断の影響等を含む)
に関する研究

(H26－次世代－指定－001)

平成26年度 研究報告書

2015年3月

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

平成26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

平成26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)

先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移と
その影響要因
(放射線被ばくの影響, 出生前診断の影響等を含む) に関する研究

研究代表者 平原史樹

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
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小児科部長, 遺伝科科長、

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 淑徳大学看護栄養学部栄養学科 講師

藤森敬也 福島県立医科大学産科婦人科学教授

森田智視 横浜市立大学医学部客員教授 (臨床統計学)
京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学 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

研究要旨：

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發し、そのサーベイランス機能を果たすことは極めて重要であり、本邦における先天異常の発生状況の異常変動、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・検討を行うことは母児の健康における safety net 構築、また児の健康福祉の対応においてもきわめて重要である。また、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人的、環境被害をもたらした。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、本領域における全国の専門家が一堂に会して解析検討した研究報告である。

全国規模としては、日本産婦人科医会外表奇形等調査資料を得て、本研究代表者が分析解析を行い、また 4 地域での先天異常モニタリングデータの集積、蓄積データからはそれぞれの地域の分担研究者が集計されたデータを用いて疫学統計学の専門家等とともに解析・分析を進め、本邦の先天異常サーベイランスに資する結果を得ることとした。また、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、食品中の葉酸含有状況の検討を行った。

いずれの先天異常モニタリングシステムにおいても先天異常児出産頻度は約 2 % 前後であり、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。また 2011 年以降重点領域として行われている福島県における先天異常モニタリング調査の解析からもほぼ全国の調査と同様の傾向が示され、特段増加した先天異常は認められなかった。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、その後再度上昇傾向を示したのち再び減少傾向を呈している。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我が国において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。

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、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、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、葉酸摂取推進

緒言・研究目的：

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はことのほかさまざまな健康被害の懸念を惹起した。そもそも先進諸国の生活環境には薬剤、環境因子等の外的発生要因が多く存在し、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)によるものがあることからその健康被害への監視は重要な事案として扱われてきた。しかしながらヒトには先天異常が自然発生の中で約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ものの、5-10%は環境因子を含む外的因子といわれている。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、福島県)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、幡研一、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)

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継続されている。

(2) 地域全人口対象モニタリング(東海3県、神奈川、石川、福島県)(夏目長門、黒澤健司、中川秀昭、藤森敬也、幡研一)

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、
先天異常発生要因の検討。

(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捗状況の解析

②本邦女性における葉酸摂取状況の検討

なお、いずれも各研究機関、施設における倫理委員会承認のもと研究が実施されている。

(4) 疫学統計学的検討

本研究班では疫学統計学の専門家に参画を求め、これらの先天異常モニタリング、サーベイランスでのデータ分析には適切な統計学的解析手法を用いることとした。
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；

2013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111,181例における調査からは、先天異常児出産頻度は2,642児2.38%であり、最近の全国集計では増加傾向が示されている。近年継続的に最も高頻度を呈している心室中隔欠損は2013年も最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、心房中隔欠損、動脈管開存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、妊婦の葉酸摂取推進により一時的に低減化傾向を呈していた神経管閉鎖障害の一つである二分脊椎(髄膜瘤)は再上昇していたものの、昨年と同頻度であ

った(2010年6.0, 2011年5.6, 2012年5.2, 2013年5.2いずれも対1万出産比)。

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を示した。

一方、福島県においては2011年発災以降の調査期間に全分娩施設を対象に17,773児に関する全県出産データが把握され分析がなされた。本調査における全国例との比較検討においては心室中隔欠損症例が最も多く他にも含めて全国的事例と傾向は同様であった。母数となる分娩数の差が全国120万に比してわずか17,000余である点は今回の調査期間のやむない状況ゆえである。また100妊娠あたりの自然流産数は震災以前と以降で大きな変化は認めなかった。100妊娠あたりの人工妊娠中絶数も震災後は大きな変化を認めず、平成24年後半以降は漸減傾向を示している。(分担報告参照)。

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。

また各地域モニタリング(石川県、愛知県、岐阜県、三重県)においても詳細な検討がなされ、ほぼ同様の頻度、種類で先天異常発生がみられる結果となり、全国と同様、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。

2. 葉酸摂取と先天異常の検討：

我が国の若年女性の葉酸栄養状態について、過去13年間の葉酸摂取量の年次推移を年齢階級別に国民健康・栄養調査結果より検討した。対象は15歳以上の女性とし、年代ごとに葉酸摂取量が調査項目となった2001年から最新の2013年までの葉酸摂取

量を抽出した。各年代とも平均葉酸摂取量は前年に比べて減少した。とくに15～39歳では、2010～2011年では葉酸推奨量240 μ gを下回ったものの、2012年に平均240 μ gとわずかながら増加したにもかかわらず、2013年では再び低下しており、今後の課題といえる結果となった。いずれにしても、我が国の神経管閉鎖障害の発症率は決して継続的に減少していないことから、食事からの葉酸摂取のほか、葉酸添加食品やサプリメント等による葉酸摂取の推進が遅れていると言わざるを得ない。

考察：

先天異常児の発生状況は2013年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、福島県での調査解析研究においてはさらなる分析、症例蓄積の重要性が示された。

現在先天異常モニタリングにおける課題を図1に記したが、現在増加傾向を示す二分脊椎はじめいくつかの先天異常については複合的な催奇形性因子が関与している現代の母児の生活環境ではその解析手法に限界があるのも事実であり、遺伝子レベルでの解析検討も待たれるところである。

日本人女性15～39歳の葉酸摂取量の年次推移を検討したところ減少傾向にあり、また葉酸摂取量への寄与率の高い緑黄色野菜の摂取量も葉酸摂取量と同様に低下していた。これらの点からも必ずしも妊娠に備えた良好な栄養状態が実現しているとはいえない状況が依然本邦にあり、その啓発、推進に努める必要がある。

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先天異常モニタリングデータの収集をはじめた実績もあり、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が付託されてきた経緯がある。

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)

2013-08 年報告データ

	対 1 万出産比	2013	2012	2011	2010	2009	2008	年
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		44.5	44.6	42.5	41.1	34.5	29.4	
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		16.0	14.6	16.1	16.6	12.9	16.5	
ダウン症候群 Down syndrome		15.7	17.8	15.4	14.5	11.0	12.8	
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		13.0	16.9	16.1	16.6	10.5	13.6	
心房中隔欠損 Atrial septal defect		13.4	13.6	15.7	10.6	6.7	6.4	
耳介低位 Low set ear		8.9	10.0	11.8	9.4	10.1	9.9	
十二指腸・小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		7.6	6.7	8.7	7.8	9.1	6.5	
水頭症 Hydrocephaly		5.9	5.7	7.8	7.6	7.4	8.5	
鎖肛 Anal atresia		5.5	5.1	6.8	5.8	7.3	5.1	
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.6	6.8	7.5	7.8	7.0	5.6	
口唇裂 Cleft lip		6.9	8.1	6.8	4.9	6.9	5.6	
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		6.7	6.9	8.7	7.2	6.9	5.6	
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		6.1	5.5	8.4	7.1	6.6	5.4	
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		6.8	6.0	8.1	4.8	6.3	5.5	
髄膜瘤 Spina bifida		5.2	5.2	5.6	6.0	6.2	5.4	
尿道下裂 Hypospadias		6.2	5.7	5.6	6.5	5.4	5.5	
耳介変形 Malformed ear		5.4	4.9	5.6	4.7	5.2	3.8	
食道閉鎖 Esophageal atresia		5.4	5.1	5.6	5.1	4.0	3.5	
下顎形成不全・小顎症 Mandibular micrognathia		4.2	4.6	5.8	4.9	4.0	3.6	
口蓋裂 Cleft palate		5.1	5.8	5.2	8.0	3.9	3.0	
臍帯ヘルニア Omphalocele		3.7	2.2	3.3	4.0	3.5	3.6	
腹壁破裂 Gastroschisis		1.6	1.8	2.3	2.6	2.5	3.1	
小頭症 Microcephaly		1.1	1.2	1.2	1.3	1.4	1.5	

図 1

これからの検討課題

- 増加している先天異常
二分脊椎, ダウン症, 尿道下裂, 腹壁破裂
- ⇒ ・種々の環境因子・複合汚染
・複合的な遺伝因子
・人為的因子(診断法, 診療環境)
- 時代とともに進む影響因子の検討
出生前診断, 診断解析法の進歩, 高年齢化
食生活(葉酸など), 生殖補助医療(ART),
■ 遺伝子レベルでの疫学的検討分析の時代へ

⇒ 母子健康推進への反映
母子保健へのサービス(例, 妊娠と薬情報センター)

JAOG- Yokohama City
Univ.

平成26年度厚生労働科学研究費補助金（不育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）

先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移とその影響要因

（放射線被ばくの影響，出生前診断の影響等を含む）に関する研究

（H25-次世代一指定-001）

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

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）

横浜市立大学附属病院遺伝子診療部 助教

森田智視 横浜市立大学医学部客員教授（臨床統計学）

京都大学大学院医学研究科医学統計生物情報学 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

研究要旨：

本分担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。

2013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111,181例における調査からは，先天異常児出産頻度は2,642児2.38%であり，近年継続的に最も高頻度を呈している心室中隔欠損は2013年も最も多く，次いで口唇・口蓋裂，ダウン症，心房中隔欠損，動脈管開存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。また，福島県も含めて特段の変動は見られなかった。さらに，2011年以降重点領域として行われている福島県における先天異常モニタリング調査の解析からもほぼ全国の調査と同様の傾向が示され，特段増加した先天異常は認められなかった。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 Surveillance 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・サーベイランスは母児の健康を監視するシステムとして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（放射線被ばくも含む）などの影響に関する検索解析調査が基本となる。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ことが多い。先天異常の発生状況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，多種多様な中から危険因子の発見時した際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，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。本調査においては全国の定点調査各施設より横浜市立大学医学部国際クリアリングハウス先天異常モニタリングセンターに送付された匿名化された事例個票（横浜市立大学医学部国際クリアリングハウス先天異常モニタリングセンターからは個々の事例への遡及詳細調査は不可の扱いの症例情報）をもとに個々の症例を医学的に検証し，しかる後，データベースに入力し，その解析（科学的検証）研究をおこなった。また2011年3月11日に発災した，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、東北地区において調査体制の増強を図りその調査データの検討を試みた。特に福島県においては従来の定点観測施設に加えて2011年秋以降，全県分娩施設を対象にして調査を拡大して行った。本調査拡大にあたっては，調査分析機関である横浜市立大学医学部倫理審査委員会において従来より承認されていた全国調査に対する解析研究に加えて、福島県における調査解析研究として別途疫学研究倫理指針に基づく審査を受け，その承認のもとに行われた。

本調査解析研究の趣旨により先天異常モニタリング・サーベイランスシステムとして解析研究の結果、特定の先天異常の変動が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・準備を整え調査解析研究を実施した。

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；

2013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 111,181 例における調査からは、先天異常児出産頻度は 2,642 児 2.38 %であり、最近の全国集計では増加傾向が示されている（図 1）。近年継続的に最も高頻度を呈している心室中隔欠損は 2013 年も最も多く、ついで口唇・口蓋裂、ダウン症、心房中隔欠損、動脈管開存などが高頻度発生異常であった。昨年の調査と比し、若干の順位の入れ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、妊婦の葉酸摂取推進により一時的に低減化傾向を呈していた神経管閉鎖障害の一つである髄膜瘤は再上昇していたものの、昨年と比しさらに若干低下（2010 年 6.0, 2011 年 5.6, 2012 年, 2013 年いずれも 5.2, いずれも対 1 万出産比）した。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や一時的に増加の状況を示した。

表 2 には直近の福島県のデータが示されているが、2011 年発災以降の調査期間に全分娩施設を対象に 17,773 児に関する全県規模での出産データが把握された。本調査における全国例との比較検討においては心室中隔欠損症例が最も多いなど、他にも含めて全国的事例と傾向も頻度もほぼ同様であった。またこれらのうち、小頭症、二分脊椎については統計疫学的手法を用いて福島県での集積データ解析を全国データから補正したもので施設階層別の集計内容を福島県の全施設集計に相当する分布におきかえ、その発生比率を解析したが全国解析との間では発生率に関しての差は見られなかった。

現時点では全国調査からも、また福島県内でのデータからも特段の先天異常発生要因の検出結果は得られなかった。

考察：

先天異常児の発生状況は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、特定の異常に関する有意な変動推移、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。1997 年以後は胎児超音波診断例も加わり増加しているが、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引き続き検討される必要性が示された。

一方、神経管閉鎖障害の発症リスク低減のための妊娠可能な年齢の女性等に対する葉酸の摂取に係る適切な情報提供の推進についての通達（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、今後もその推進に留意し、検討を重ねる必要があると考えられた。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ている。髄膜瘤（二分脊椎）は近年 1 万出生あたり 2003 年には葉酸の摂取消費状況の漸増に沿うように、いったん減少傾向を示し、継続したものの、その後 6.0（対 1 万出産）へと、再上昇を示していたが 2012 年には再び 5.2 へと漸減傾向を示している。

本研究にかかわる、定点調査施設においては、日本産婦人科医会主導の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が維持されているが、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にチェルノブイル原発事故後のウクライナの先天異常モニタリングシステムにおけるデータが示されているが、神経管閉鎖障害などが有意に多く発生していることが報告されている。福島県においては2011年発災以降の調査期間に全分娩施設を対象に今回までに17773児に関する全県出産データが把握された。本調査における全国例との比較検討においては心室中隔欠損症例が最も多く、他にも小頭症も含めて全国調査との比較において発生率に有意差はなく、増加傾向を示した先天異常はなかった。母数となる分娩数の差が全国120万に比して福島県の今回の調査拡大時以降の調査対象分娩数がわずかに17000余である点はやむない状況ゆえであるがもともと先天異常の頻度が1万対でわずかに発生する数字となる点から真の統計推計学的な差を検証する

には調査対象分娩数の拡大はもとより、様々な角度での分析を要することが必要である。特に、近年の産科医師の激減、分娩施設の激減により全国的に分娩施設が高度な医療機関に集中化した点は本調査研究での調査対象に集計解析上バイアスがかかっている懸念があり、近年では早期に一般診療所から超音波診断などで異常が発見され、高次病院へ母体が紹介されているケースが増加しており病院ベースの先天異常モニタリングシステムへの影響として懸念材料となっている(図2)。さらには新生児期の早期の先天異常発見する環境(医療機器、診断技術)や出生前診断の影響なども勘案した解析手法が必要となる(図3)。福島県の場合は全県挙げて本調査に協力体制がとられ、全県の分娩施設を対象として収集されたものを解析した点、全国の症例調査対象の定点施設との間には乖離、施設間差があり今後のデータ集積の必要性とともに解析にも検討が必要と判断された。

日本産婦人科医会調査(横浜市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。

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す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

・ Kasai M, Aoki S, Ogawa M, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Prediction of perinatal outcomes based on primary symptoms in women with placental abruption.

J Obstet Gynaecol Res. 2014 Dec 16. doi: 10.1111/jog.12637.

・ Taniguchi H, Aoki S, Sakamaki K, Kurasawa K, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Circumvallate placenta: associated clinical manifestations and complications—a retrospective study. Obstet Gynecol Int. 2014;2014:986230. doi: 10.1155/2014/986230. Epub 2014 Nov 13.

・ Mochimaru A, Aoki S, Oba MS, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Adverse pregnancy outcomes associated with adenomyosis with uterine enlargement. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Nov 3. doi: 10.1111/jog.12604.

・ Kuroda Y, Ohashi I, Saito T, Nagai J, Ida K, Naruto T, Iai M, Kurosawa K.

Refinement of the deletion in 8q22.2-q22.3: the minimum deletion size at 8q22.3 related to intellectual disability and epilepsy. Am J Med Genet A. 2014 Aug;164A(8):2104-8. doi: 10.1002/ajmg.a.36604. Epub 2014 May 6.

・ Kasai J, Aoki S, Kamiya N, Hasegawa Y, Kurasawa K, Takahashi T, Hirahara F. Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Aug 28. doi: 10.1111/jog.12496.

・ Soneda A, Adachi M, Muroya K, Asakura Y, Yamagami Y, Hirahara F. Overall usefulness of newborn screening for congenital hypothyroidism by using free thyroxine measurement. Endocr J. 2014;61(10):1025-30. Epub 2014 Aug 2.

・ Kurasawa K, Yamamoto M, Usami Y, Mochimaru A, Mochizuki A, Aoki S, Okuda M, Takahashi T, Hirahara F. Significance of cervical ripening in pre-induction treatment for premature rupture of membranes at term. J Obstet Gynaecol Res. 2013 Aug 15. doi: 10.1111/jog

・ 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, Tsuchihata T, Megarbane A, Chouery E, Abou-Ghoch J, Jalkh N, Cogulu O, Ozkinnay 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: SMOX1 is essential for ocular and limb development in humans and mice. Am J Hum Genet, 2011; 88(1): 30-41.

・ 平原史樹: 出生前診断—最近の動向. 日本医師会雑誌, 142(3): 551-555, 2013.

・ 平原史樹, 浜之上はるか: 先天異常ネットワーク. 周産期医学, 43(10): 1301-1305, 2013.

・ 平原史樹: 特集: ICSIの可能性と問題点 ICSIと先天異常. J.Mamm. Ova Res., 30(4), 149-154,

・ 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—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)** : 1
706-1707.

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

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)

2013-08 年報告データ

	対 1 万出産比	2013	2012	2011	2010	2009	2008	年
心室中隔欠損 Ventricular septal defects		44.5	44.6	42.5	41.1	34.5	29.4	
口唇 ・ 口蓋裂 Cleft lip with cleft palate		16.0	14.6	16.1	16.6	12.9	16.5	
ダウン症候群 Down syndrome		15.7	17.8	15.4	14.5	11.0	12.8	
動脈管開存 Patent ductus arteriosus		13.0	16.9	16.1	16.6	10.5	13.6	
心房中隔欠損 Atrial septal defect		13.4	13.6	15.7	10.6	6.7	6.4	
耳介低位 Low set ear		8.9	10.0	11.8	9.4	10.1	9.9	
十二指腸・小腸閉鎖 Duodenal /intestinal atresia		7.6	6.7	8.7	7.8	9.1	6.5	
水 頭 症 Hydrocephaly		5.9	5.7	7.8	7.6	7.4	8.5	
鎖 肛 Anal atresia		5.5	5.1	6.8	5.8	7.3	5.1	
大動脈縮窄 Coarctation of aorta		7.6	6.8	7.5	7.8	7.0	5.6	
口唇裂 Cleft lip		6.9	8.1	6.8	4.9	6.9	5.6	
ファロー四徴 Tetralogy of Fallot		6.7	6.9	8.7	7.2	6.9	5.6	
横隔膜ヘルニア Diaphragmatic hernia		6.1	5.5	8.4	7.1	6.6	5.4	
多指症：母指列 Polydactyly(finger):radial		6.8	6.0	8.1	4.8	6.3	5.5	
髄膜瘤 Spina bifida		5.2	5.2	5.6	6.0	6.2	5.4	
尿道下裂 Hypospadias		6.2	5.7	5.6	6.5	5.4	5.5	
耳介変形 Malformed ear		5.4	4.9	5.6	4.7	5.2	3.8	
食道閉鎖 Esophageal atresia		5.4	5.1	5.6	5.1	4.0	3.5	
下顎形成不全・小顎症 Mandibular micrognathia		4.2	4.6	5.8	4.9	4.0	3.6	
口蓋裂 Cleft palate		5.1	5.8	5.2	8.0	3.9	3.0	
臍帯ヘルニア Omphalocele		3.7	2.2	3.3	4.0	3.5	3.6	
腹壁破裂 Gastroschisis		1.6	1.8	2.3	2.6	2.5	3.1	
小頭症 Microcephaly		1.1	1.2	1.2	1.3	1.4	1.5	

図 1

全先天異常児の発生頻度

(日本産婦人科医会先天異常モニタリングデータ, 1977年以降)

% (100分娩数比)

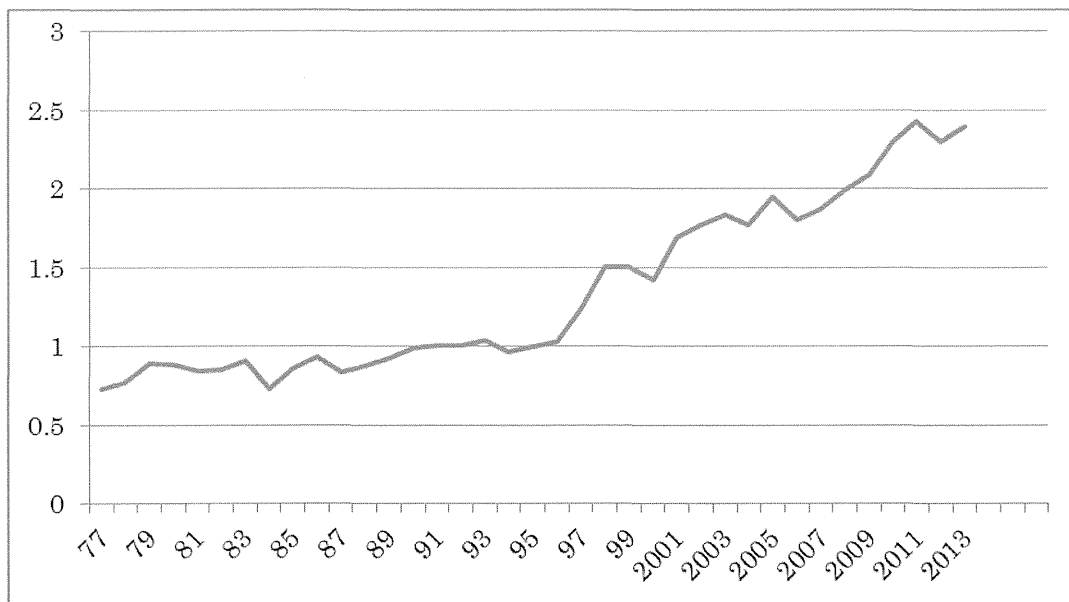


表 2

福島県の先天異常の頻度(対1万児)
 (2011年—2013年 全17,773児)
 福島県産婦人会医会—日本産婦人科医会
 —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	28.1	9	合指症	5.1
2	多指症	12.9	10	動脈管開存症	4.5
3	心房中隔欠損	9.6	10	水頭症	4.5
4	□唇口蓋裂	9.0	12	横隔膜ヘルニア	3.9
5	21トリソミー	8.4	13	耳介変形	3.4
6	□蓋裂	6.8	14	尿道下裂	2.8
6	□唇裂	6.8	14	鎖肛	2.8
8	多趾症	5.6	15	二分脊椎	1.7

対1万出産比

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

疾患	Polissia vs non-Polissia		
	頻度	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.

図 2

先天異常モニタリング施設の推移

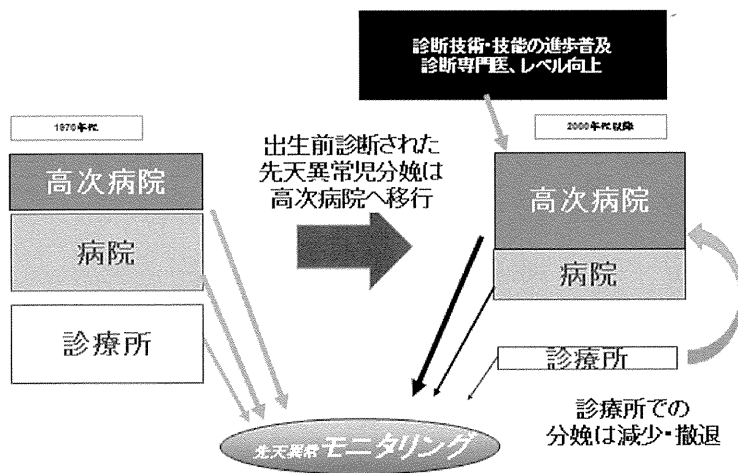
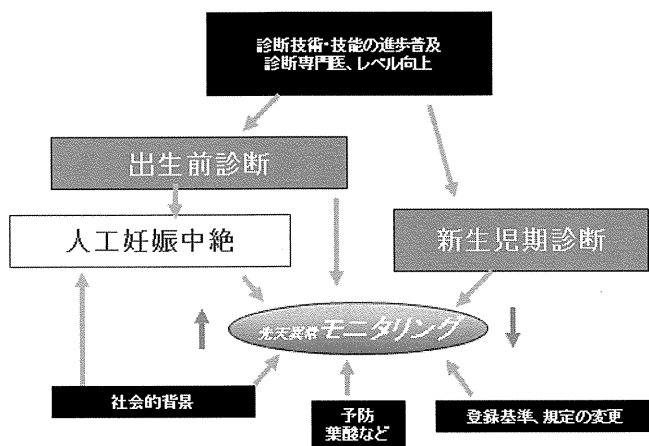


図 3

先天異常モニタリングの変動因子



平成26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）

先天異常モニタリング解析による本邦の先天異常発生状況の推移とその影響
要因（放射線被ばくの影響，出生前診断の影響等を含む）に関する研究

（H25-次世代一指定一001）

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：福島県における妊娠22週未満の妊娠に対して
東日本大震災が及ぼした影響についての研究

分担研究者 藤森敬也 所属 職名 福島県立医科大学産科婦人科学 教授

研究協力者 野村泰久 所属 職名 福島県立医科大学
総合周産期母子医療センター 講師

研究要旨：

東日本大震災と東京電力原子力発電所事故による慢性低線量被曝に対する、妊娠成立と流産・中絶に対する影響を検討する目的で、2011年1月より調査を行い、現時点では100 妊娠あたりの自然流産数は震災以前と以降で 20.0 前後を示しており、大きな変化は認めなかった。100 妊娠あたりの人工妊娠中絶数も震災後は大きな変化を認めず、平成24 年後半以降は漸減傾向を示している。

キーワード： 東日本大震災、東京電力原子力発電所事故、福島県、自然流産、人工妊娠中絶

緒言・目的：

東日本大震災と東京電力原子力発電所事

故による慢性低線量被曝に対する、妊娠成立と流産・中絶に対する影響を検討す