

先天異常の出生時から7歳までの発生状況に関する研究

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 特別招へい教授
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 特任教授
研究分担者 馬場 剛 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科 講師
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 有賀 正 北海道大学大学院医学研究科・小児科学分野 特任教授

研究要旨

【背景】先天異常はわが国の新生児死亡原因の第1位を占める（厚生労働省，人口動態調査，2016）。先天異常の発生原因では，遺伝要因と環境要因の共同作用による多因子遺伝によるものが20～25%を占める。新生児死亡が医療の安全・医療技術の高度化によって大きく改善されているわが国では，環境要因や多因子遺伝による先天異常の発生要因解明は重要な公衆衛生上の課題である。北海道スタディでは，出産施設から出生時情報を得たのちも，母親への質問紙調査により児の健康調査を行っている。今回は，出生時情報があるもののうち，7歳までの調査票に報告された先天異常の集計結果を報告する。

【対象者】本調査への参加同意が得られた妊婦20,926名（2016年6月末現在）。【方法】出生時情報は，出産施設の産科医師より出生後7日以内の先天異常の有無を含めた **birth outcome** 情報を得た。また，1歳，2歳，4歳，7歳の母親への調査票から先天性心疾患，尿道下裂，停留精巣，その他の先天異常情報を得た。先天異常として報告があったもののうち，胎児病，未熟性によるもの，先天異常の有無が不明確なもの，先天性心疾患では，染色体異常や症候群の合併症，不整脈・心雑音のみなどの場合は除外した。先天異常の選択は周産期母子専門医師の助言を受けて行った。先天異常は発生器官別に **the International Classification of Disease 10th revision (ICD 10th)** コードに基づき分類した。【結果】先天性異常を持つ児は7歳までは623名（3.2%；分母は新生児個票のある19,282名）で出生時の325名1.7%（在胎週数22週以降の児では292名1.5%）の約1.9倍であった。7歳までで染色体異常の児は42名（うちダウン症26名）であった。ICD 10th コードによる先天異常発生器官別で最も多かったのは循環器系192名，次いで筋骨格系91名，生殖器系89名であった（重複有り）。出産時集計で最も多い先天異常は心室中隔欠損症33名であったが，7歳までには101名と3倍以上に増加していた。外表奇形の口唇口蓋裂は7歳まで41名で出生時と同数であった。【考察】外表奇形は出生入院中に殆どの異常が発見され，専門機関での診断を得られているが，内部疾患や未熟性によるものかどうかを経過観察する疾患は1歳以降の質問票で報告される件数が増加していた。わが国の乳児健診率は1歳6か月健診，3歳健診ともに90%以上と高く（平成26年度 厚生労働省），乳児健診によって異常の早期発見・治療に繋がっていることが確認された。北海道スタディによる妊娠期の生活・環境要因と出生時の先天異常発生との関連性の検討は，わが国の環境要因や多因子遺伝による先天異常発生予防の方策を検討する基礎的資料となると考える。

研究協力者

伊藤 久美子

(北海道大学大学院医学研究科
社会医学講座公衆衛生学分野)

宮下 ちひろ, 小林 澄貴, 田村 菜穂美
(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)

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

先天異常は世界の新生児死亡原因において、第1位の早産の合併症**35%**、第2位の分娩に関連する合併症**24%**、第3位の敗血病**15%**に次いで第4位の**11%**を占める

(**UNICEF, 2015**)。わが国でも新生児死亡原因の第1位は長年にわたって先天奇形, 変形・染色体異常で、死亡原因の**42.9%**を占める(厚生労働省, 人口動態調査., **2016**)。先天異常の発生原因は多彩であるが、原因の明確な遺伝子変異**7~8%**、染色体異常**6~7%**、環境要因**7~10%**で、先天異常の多くは遺伝要因と環境要因の共同作用によ

って起こる多因子遺伝によるものが**20~25%**を占める。新生児死亡が医療の安全・医療技術の高度化によって大きく改善されているわが国では、環境要因や多因子遺伝による先天異常の要因解明は重要な公衆衛生上の課題である。

環境要因と先天異常に関する疫学研究では、母親がゴミ焼却炉から**2km**以内に居住する場合、その母親から生まれた先天性疾患を伴う児の死亡リスクが増加した(**Tango et al., 2004**)。フランスでは妊娠初期のダイオキシン濃度が高い群で、停留精巣リスクが増加(**Cordier et al., 2010**)、デンマーク・フィンランド研究でも尿道下裂・停留精巣発症群の曝露濃度が対照群より高い傾向を認めた。胎児期**PFAAs**曝露による児の先天異常への影響については、妊婦の血清中**PFOA**が中央値(**21.2 ng/mL**)以上で新生児の先天異常リスクが中央値以下の群と比較し有意に増加した(**Stein et al., 2009**)。

多因子遺伝により発生すると考えられる神経管閉鎖不全は、世界各地で行われた疫学研究で妊娠前後の葉酸補充により発生頻度が減少することが報告された(**Berry RJ., 1999; MRC Vitamin Study Research Group., 1991; Czeizel AE., 1992**)。さらに、葉酸代謝関連遺伝子の多型と葉酸量との交互作用により神経管閉鎖不全リスクが上昇するとの報告がある(**Etheredge AJ et al., 2012**)。

1990年代以降、世界的に胎児期曝露の影響を明らかにするために出生コホート研究が開始されヨーロッパ、北米を中心に追跡調査の結果が報告されている(岸ら., **2016**)。北海道スタディでも胎児期の化学物質曝露、葉酸摂取、受動喫煙などと先天異常との関連を研究している。先天異常には先天性心疾患や停留精巣などのように

出生時には異常が発見されないが、その後の乳幼児健診などで異常が見つかり、専門機関で診断される場合も多い。北海道スタディでは、生後も母親への質問紙調査によって先天異常の情報収集を行っている。今回は、7歳までの調査票に報告された先天異常に関する集計結果を報告する。

B．研究方法

1．対象

2002年から2012年までに、北海道内の37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娠初期の妊婦20,926名を対象とした(2016年6月末現在)。

2．方法

出生時情報は、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)から先天異常の内容・出産頻度を算出した。また、1歳、2歳、4歳、7歳の母親への調査票では、先天性心疾患、尿道下裂、停留精巣の質問項目の他に、「医師の診断を受け、経過観察・治療・通院している病気」項目の「その他」に記載されている内容からも先天異常情報を抽出した。

先天異常として報告があったもののうち、胎児水腫、陰嚢水腫などの胎児病やソ

径ヘルニア、臍ヘルニアなどの未熟性によるもの、先天異常の有無が不明確なものは除外した。また、先天性心疾患は、『心臓とそれに連動する大血管の構造異常』とした。先天性心疾患の記載があるもののうち、

新生児個票で先天性心疾患疑いのみで、生後調査票に診断名がない、染色体異常の合併症、症候群の合併症、新生児個票に記載がなく、1歳以降の心疾患に記載があるが、診断名がないもの、不整脈、心雑音、期外性収縮など先天異常以外と予測される場合は集計から除外した。先天性と後天性の両方の要因によって発生する疾患に関しては、前後の健康状態を鑑み、総合的に先天異常であるかどうかを判断した。先天異常の選択は周産期母子専門医師の助言を受けて行った。

先天異常は発生器官別に **the International Classification of Disease 10th revision (ICD 10)** に基づき分類した。(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．集計人数

出生時情報が2015年12月までに報告のあった19,282件に関して集計を行った。出生後調査票は2016年6月までに報告のあった、1歳12,392件、2歳10,960件、

4歳 7,552件，7歳 4,363件に関して集計を行った。

2. 出生時から7歳までの先天異常

出生時医療情報から母親への1歳 2歳，4歳，7歳調査票までの先天異常集計では，先天性異常を持つ児は623名（3.2%；分母は新生児個票のある19,282名）で出生時の325名1.7%（在胎週数22週以降の児では292名1.5%）の約1.9倍であった。染色体異常を持つ児は42名（うちダウン症26名）であった。

ICD 10thコードによる先天異常発生殖器別では，最も多かった発生殖器は循環器系192名，次いで筋骨格系91名，生殖器系89名であった（重複有り）（表1）。

出産時集計で最も多い先天異常は心室中隔欠損症33名であったが，7歳までには101名と3倍以上に増加していた。その他，出生時に報告数の多かった心房中隔欠損症は10名から26名，停留精巣・非触知精巣14名から75名，水腎症18名から35名と増加がみられたが，口唇口蓋裂は41名で同数であった（表2）。

D. 考察

7歳までの母親への質問票による先天異常件数は，出生時の約2倍であった。口唇口蓋裂のような外表奇形は，出生入院中に殆どの異常が発見され，専門機関での診断を得られている。しかし，先天性心疾患のような内部疾患や出生直後では未熟性によるものかどうか経過観察する停留精巣などは1歳以降の質問票で報告される件数が増加していた。わが国の乳児健診率は1歳6か月健診95.5%，3歳健診94.1%と高く（平成26年度 厚生労働省），これらの乳児健診によって異常の早期発見・早期治療に繋がっていることが確認された。

先天異常の発生頻度は奇形の種類，人種によって異なる。また，出生前診断の普及，用語の定義により時代とともに変化する。医療的介入を必要とする大奇形の頻度は2~3%でほぼ一定であるが，健康あるいは日常生活に支障がない小奇形は評価の仕方によって大幅に変わる（黒沢，2013）。

本研究の先天異常発生頻度は出生時1.7%、在胎22週以降では1.5%であった。中国アンホイ省で2008年~2010年に実施したThe China-Anhui birth cohort studyでは，単胎の生産児13,454名を対象にした先天異常の出産頻度は3.9%であった（Tao FB et al.,2013）。また，イギリスのブラッドフォードで2007年~2011年実施したthe Born in Bradford studyでは対象者11,396名のうち先天異常児の出産頻度は3.4%と報告している（Sheridan E et al.,2013）。また，European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT)の2003~2007年の報告では主要な先天異常の出産頻度を23.9（出産1,000人当たり）と報告している。北海道スタディの先天異常児の出産頻度はこれらの報告よりも低い。わが国の先天異常発生モニタリングは，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）が主要な先天異常の出産頻度の報告を行っている。今回の北海道スタディの出生時での在胎22週以降の先天異常発生頻度は，JAOG報告1.7~2.0%とほぼ同程度であった。世界の先天異常モニタリング結果は，International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research

(ICBDER) が、毎年の世界 36 か国 42 サーベイランスプログラムの先天異常件数を報告している。しかし、集計対象基準(妊娠週数や出生体重の基準)は国によって若干の違いがある (ICBDER Annual Report 2014)。そのため、先天異常児の出産頻度を一概に比較はできないが JAOG および北海道スタディにおける先天異常児の出産頻度は他国に比べても高くはないことが推測される。

北海道スタディでは、地域の先天異常児の出産状況を把握するために全分娩を対象とし、また小奇形も含めた全奇形を集計している。本研究の研究協力施設は、北海道全域を網羅しており、分娩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 14 年が経過し、この間に約 2 万人以上の母子の協力を得られた。地域ベースによる長期間の先天異常モニタリングは、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る。さらに、北海道の妊婦の妊娠期の生活・環境要因と出生時の先天異常発生との関連を検討することで、わが国の多因子遺伝による先天異常発生予防の方策を検討する基礎的資料となると考える。

E . 結論

2002 年から 2012 年までの参加登録妊婦 20,926 名のうち 2015 年 12 月までに出生時報告のあった 19,282 名のうち、母親への 1 歳、2 歳、4 歳、7 歳質問票に記載された先天異常の集計を行った。先天異常のある児の総数は出生時 325 名 1.7% (在胎週数 22 週以降では 292 名 1.5%) で、7 歳まででは 623 名 3.2% と約 2 倍であった。出生時に最も頻度の高かった先天異常は心室中隔欠損も 7 歳までは 101 名となり、

出生時 33 名の約 3 倍以上であった。内部疾患や未熟性が疑われる疾患は 1 歳以降の調査票での報告が増加したが、外表奇形は出生時と 7 歳までの報告ではほぼ同数であった。北海道スタディによる妊娠期の生活・環境要因と出生時の先天異常発生との関連性の検討は、わが国の多因子遺伝による先天異常発生予防の方策を検討する基礎的資料となると考える。

F . 研究発表

1 . 論文発表

Hanaoka T et al. Prevalence and the risk of birth defects according to selected maternal factors observed in a prospective birth cohort study; the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. (Submitted to the Journal of Epidemiology. 2016.12.26)

2 . 学会発表

該当なし

G . 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

1. **Committing to child survival: A Promise Renewed Progress Report 2015. Unicef. https://www.unicef.org/publications/files/APR_2015_9_Sep_15.pdf.**
2. 厚生労働省 指針 増刊 国民衛生の動向.62(9): 79, 2016.
3. 受精卵からヒトになるまで、基礎的発生学と先天異常 原著第 6 版, Moe Persaud, 訳瀬口春道, 小林俊博, Eva Garcia del Saz, 医歯薬出版, 133-158, 2007.
4. Tango T, Fujita T, Tanihata T, Minowa M, Doi Y, Kato N, et al. 2004.

- Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in japan. J Epidemiol 14:83-93.**
5. Cordier S , Lehebel A , Amar E , Anzivino-Viricel L , Hours M , Monfort C , et al. 2010. Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects. *Occup Environ Med* 67:493-499.
 6. Stein CR , Savitz DA , Dougan M. 2009. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 170:837-846.
 7. Berry RJ , Li Z , Erickson JD , et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention [corrected; erratum to be published]. *N Engl J Med*. 1999;341:1485-1490.
 8. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338:131-138.
 9. Czeizel AE , Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992;327:1832-1835.
 10. Etheredge AJ , Finnell RH , Carmichael SL , et al. Maternal and Infant Gene-Folate Interactions and the Risk of Neural Tube Defects. *Am J Med Genet A*. 2012;158(10):2439-2446.
 11. 岸玲子 , 湊屋街子 , 荒木敦子 , 宮下ちひろ. 子どもが取り巻く環境と健康 誰もが健康な人生のスタートを. 2017. 公衆衛生 81(2): 175-185.
 12. the International Classification of Disease 10th revision (ICD 10)国際疾病分類第 10 版（2003 年改訂）
<http://www.dis.h.u-tokyo.ac.jp/byomei/icd10/>
 13. 平成 26 年度地域保健・健康増進事業報告の概況 , 厚生労働省 , <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/c-hoken/14/dl/gaikyo.pdf>.
 14. 黒沢健司 , 臨床医が知っておきたい先天異常 , 先天異常の疫学 .小児科臨床. 2013; 66: 1201-1214.
 15. Tao FB , Hao JH , Huang K , Su PY , Cheng DJ , Xing XY , et al. 2013. Cohort profile: The china-anhui birth cohort study. *Int J Epidemiol* 42:709-721.
 16. Sheridan E , Wright J , Small N , Corry PC , Oddie S , Whibley C , et al. 2013. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: An analysis of the born in bradford study. *Lancet* 382:1350-1359.
 17. EUROCAT. EUROCAT Statistical Monitoring Report – 2009. (Uploaded to EUROCAT website January 2012). http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eurocat_stat_2009_en.pdf.
 18. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2014. The international center on birth defects Center. <http://www.icbdsr.org/>

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. ICD 10th コードによる先天異常発生器官別件数

ICD 10th cord	件数
Q00-07 神経系	21
Q10-18 眼, 耳, 顔面および頸部	39
Q20-28 循環器系	192
Q30-34 呼吸器系	4
Q35-37 唇裂および口蓋裂	41
Q38-45 消化器系	31
Q50-56 生殖器系	89
Q60-64 腎泌尿器系	50
Q65-79 筋骨格系	91
Q80-89 皮膚, その他	32
Q80-89 先天奇形症候群, その他	19
Q90-99 染色体異常	42

(2016年8月23日時点・重複あり)

表 2. 出生時および7歳までの主な先天異常件数

器官	疾患	出生時	7歳まで
先天性心疾患	全体	57	186
	心室中隔欠損症	33	101
	心房中隔欠損症	10	26
	肺動脈(弁)狭窄症	10	29
唇裂及び口蓋裂	口唇口蓋裂	41	41
泌尿器系	水腎症	18	35
生殖器系	尿道下裂	8	12
	停留精巣・非触知精巣	14	75

(染色体異常, 遺伝子疾患および症候群による場合は含めていない)