

## 先天異常の発生状況とケースコホートを用いた曝露リスク評価に関する研究

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

研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座 准教授

### 研究要旨

北海道内の 37 産科医療施設において妊婦健診を受診し、本研究への参加に同意を得られた妊婦 **20,818** 名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。今回は **2003** 年から **2014** 年 **1** 月までに、分娩が終了し、出産施設から児の情報が得られた **18,333** 名に対して、先天異常の出産頻度を算出した。先天異常のうち発生要因として環境要因の関与が考えられる異常をマーカー異常とした。なんらかの先天異常を有する児の総数は **381** 名であり、そのうちマーカー奇形が **264** 件、その他の異常が **166** 件であり、先天異常を有する児の出産頻度は **2.08%** であった。日本産婦人科医会の国際先天異常モニタリングセンター (**Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG**) は、在胎 **22** 週以降の先天異常を報告しているが、本研究参加者の妊娠 **22** 週以降の分娩者 **18,166** 名のうち、先天異常のある児は **340** 名で、出産頻度 **1.87%** であった。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との報告があるが、本研究においても先天異常を有する児の出産頻度はほぼ同程度であった。**2002** 年から **2011** 年までのリクルート年毎に無作為抽出された **500** 名および、最終 **2012** 年の全員 **369** 名から構成される **4869** 名のサブコホート集団を抽出した。ケースコホート研究デザインで先天性心疾患 **145** 名について曝露評価を実施している。**PCB**・ダイオキシン類は先天性疾患 **118** 名コントロール **118** 名合計 **236** 名が測定済みである。今後も引き続き **PCB**・ダイオキシン類、**PFCs** の曝露評価を継続すると共に、環境化学物質の関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下裂・停留精巣 **78** 名をケースとし、妊娠初期（器官形成期）の母体血血清を用いて **BPA**・フタル酸エステル類の曝露評価を行う。

### 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

(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)

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

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

主要な先天異常の発生頻度は**2~5%**と報告されており(ICBDSR, 2014; Dolk H et al., 2003), わが国の**0**歳児の死亡原因の第1位は長年にわたって先天奇形, 変形・染色体異常である。一方, 副耳や多指などといった小奇形はさらに発生頻度が高く, 早急な治療を必要としない疾患が多いが, 主要な奇形を合併していることもあるため出生後の観察は重要である。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**)が実施しており, 主要な先天異常の発生頻度の報告はされているが, 先天異常全体の発生頻度の報告はされていない。他国でも同様に, 地域単位の先天異常全体の発生率や先天異常の種類は少ない

(Correa-villasenor A, et al. 2003; Langlois PH, et al. 2011; Kazim Oztarhan1, et al.2010; Keewan Kim, et al. 2013.)。

先天異常の原因は多彩であるが, 環境要因が関与する多因子遺伝によるものが多い。胎児期 **PCBs**・**ダイオキシン**類による先天異常への影響については, 動物実験においてダイオキシン類の胎児期曝露が心奇形を引き起こすことが報告された(**Kopf et al. 2009**)。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**)。一方, 飲料水が高濃度 **PFOA** に汚染された地域で **Zip codes**により給水領域で分類した居住地域と先天異常発生リスクに関連はなく(**Nolan et al., 2010**), 臍帯血中 **PFOS/PFOA** レベルと児の停留精巣との関連は認められなかった(**Vesterholm Jensen et al., 2013**)。ビスフェノール A およびフタル酸類と先天異常

の関連では、母体血中 **BPA** および妊娠中の尿中フタル酸代謝物レベルは児のコントロール群と比較し尿道下裂群で有意に増加した(Choi et al., 2012)。妊婦の就業形態をサロゲートとしてフタル酸エステル類の職業曝露を推定すると、推定曝露量と共に児の尿道下裂リスクが有意に増加した(Ormond et al., 2009)。一方で、児の停留精巣とコントロール群で臍帯血中 **BPA** 濃度には有意差は認められない(Fenichel et al., 2012)。母乳中フタル酸代謝物濃度と児の停留精巣群とコントロール群に有意な差は認められない(Main et al., 2006)など結果は一致していない。

ヒトを対象にした環境化学物質と先天異常に関する先行研究は、生体試料を用いた胎児期の曝露評価が不十分で異性体レベルで測定した研究もなかった。特に生体影響が **PCBs** より高いと懸念される **OH-PCB** に関する疫学報告は内外でほとんどない。わが国で 2010 年に **PFOS**、**PFOSF** が化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の第一種特定化学物質（一部用途以外の製造・輸入禁止）に指定された。そこで **PFOS**、**PFOA** 以外の代替品で長鎖の化合物を含めた **PFCs** の妊婦の曝露評価を行う必要がある。ビスフェノール A (**BPA**) は従来の毒性試験で **NOAEL** とされた用量より低い用量の **BPA** 胎児期曝露で、仔の思春期早発や神経発達への影響などが報告されたが、先天異常については停留精巣と尿道下裂の報告が若干あるのみでヒトでのデータは不足している。

本研究は、2002 年から現在進行中の前向きコ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、先天異常(マーカー奇形・異常 55 疾患)モニタリングを実

施し、地域の病院ベースにおける先天異常発生率を把握する。また、既に得られた妊娠中の母体血を用いて今後曝露評価をケースコホート研究デザインで行うために大規模コホート集団からサブコホート集団を抽出する。

先行研究は、生後の母乳中化学物質濃度や就業形態を胎児期化学物質曝露の指標に用いており、曝露評価が不十分であると考えられた。また停留精巣と尿道下裂の報告のみで他の先天異常について検討がまだない。そこで本研究は、出生前向きコホート「環境と子どもの健康 北海道スタディ」において、先天異常の発生に強く関与する器官形成期の母体血を用いてフタル酸エステル類および **BPA** について微量測定を行う。また既に参加登録した母児 2 万人の出生時情報を用いて、胎児期フタル酸エステル類と **BPA** が先天異常(停留精巣、尿道下裂など)、出産異常(死産、早産)に与える影響をケースコホート研究で明らかにする予定である。

## B．研究方法

### 1．対象

2002 年から 2012 年までに、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 20,818 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」への記載を依頼しており、2014 年 1 月までに受け付けた新生児個票 18,333 件について先天異常発生頻度を集計した。また、1 歳、2 歳に母親へ質問紙を送付して、児の健康状態の情報を得た。

### 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数を算出した。

環境化学物質の曝露評価をケースコホート研究デザインで実施するため、大規模出生コホートからサブコホートを抽出した。先天異常のケースは出生時の新生児個票と生後の質問票から抽出し、コントロールはケースを除いたサブコホート群から出産病院、出産年、母親の出産時年齢、児の在胎週数からマッチングして抽出した。

(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 38% で、そのほとんどは札幌地区である。次い

で十勝圏 29.1%、道南圏 21.0%と続く(図 1)。施設の規模別では、最も多いのは産科病院 29.8%で、次に産科クリニック 25.0%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 大学附属病院を合わせると 30.9%であった(図 2)。

母親の出産時年齢は 29.9(14-48)歳、在胎週数 38.5(6-42) 週であった。児の性別は男児 9,194 名(50.2%)、女児 9,036 名(49.3%)であった。出産児の数は単胎 17,998 名(98.2%)、複胎 335 名(1.8%)であった(表 1)。

### 3. 先天異常の発生状況

生産、死産、流産を含む全分娩のうち、何らかの先天異常のある児の総数は 381 件(2.08%)であった。そのうちマーカー奇形 264 件(1.44%)、その他の先天奇形 166 件(0.91%)であった。また、在胎 22 週以降の分娩 18,166 件中では、先天異常のある児は 340 件(1.87%)であった(表 2)。

全分娩において、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 19.1(35 名)であった。次いで停留精巣・非触知精巣 15.2(14 名:男児のみ 9,194 名で算出)、多指(趾)13.1(24 名)、Down 症候群 10.9(20 名)、口唇口蓋裂 8.7(16 名)、水腎症 8.7(16 名)、尿道下裂 8.7(8 名:男児のみ 9,194 名で算出)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 90 種の報告があった(表 6)。

1 歳 2 歳に母親に送付した質問紙から、新たな先天異常の報告があった主要な疾

患では、心室中隔欠損症が最も多く1歳時に46件、2歳時に8件の新規の報告があった（表7）。

#### 4. 先天異常の頻度：JAOG との比較

在胎22週以降の分娩に関して先天異常の発生頻度をJAOG報告(ICBDSR Annual Report, 2012)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4.78)、口蓋裂6.1(5.20)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、18トリソミー1.1(9.39)、水頭症1.1(7.55)、脊髄髄膜瘤1.1(5.46)、食道閉鎖1.1(4.49)などであった(表4、5)。

5. 2002年から2011年までのリクルート年毎に無作為抽出された500名および、最終2012年の全員369名から構成される4869名のサブコホート集団を抽出した。ケースコホート研究デザインで先天性心疾患145名について曝露評価を実施している。PCB・ダイオキシン類は先天性心疾患118名コントロール118名合計236名が測定済みである。PFCsは先天性心疾患145名コントロール145名を測定した。

#### D. 考察

2002年から2014年1月までに出生施設から報告があった分娩のうち、在胎22週以降の先天異常発生率は1.87%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、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。The China-Anhui birth cohort studyでは中国省で2008年~2010年に実施した調査では単胎の生産児13454名を対象にした先天異常の発生頻度は3.9であった(Fang-Biao et

al.,2013)。また、the Born in Bradford studyではイギリスのブラッドフォードで2007年~2011年実施した調査では11396名では先天異常の発生頻度は3.4%と報告している(Eamonn et al.,2013)。北海道スタディの先天異常の発生頻度は、低い結果であった。しかし、それぞれの調査では対象条件が異なる(例えば、全分娩か生産のみか、全奇形か大奇形のみとするかなど)。北海道スタディでは、地域の先天異常発生状況を把握するために全分娩を対象とし、また奇形も小奇形も含めた全奇形としている。今後は、先行研究の対象条件を吟味し、北海道における先天異常の発生特徴を検討していく。また、北海道スタディでは出産時情報だけではなく、母親への1歳、2歳時調査も実施している。そのため、出産時には診断されなかった先天異常がその後の乳児健診などでスクリーニングされることも多い。今後は、これら生後2年までに報告された先天異常をもとに、妊娠初期の生活・環境要因との関連を検討していく。

先天異常との関係では、生産した18,083名を対象に、引き続いてPCBs・ダイオキシン類・OH-PCB、およびPFCs11種類の分析を実施し、最終的にケースコホート研究デザインにおいて、先天性心疾患症例145名と対照例145名で、母の既往歴、妊娠中の薬剤、飲酒など生活習慣、職業歴、血清葉酸値、血中コチニン濃度を調整したうえで、胎児期のPCBs・ダイオキシン類およびOH-PCB、およびPFCsが先天性心疾患リスクに与える影響を明らかにする予定である。今後も引き続きPCB・ダイオキシン類、PFCsの曝露評価を継続すると共に、環境化学物質の関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下

裂・停留精巣 78 名をケースとし、妊娠初期（器官形成期）の母体血清を用いて BPA・フタル酸エステル類の曝露評価を行う。

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 10 年以上が経過し、この間に約 2 万人以上の女性の協力を得られた。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り、今後は先天異常発生への関連要因解明に向けて検討を進めて行く。

## E . 結論

2003 年から 2014 年 1 月までに新生児個票が提出された 18,333 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 381 名、そのうちマーカー奇形発生数は 264 件、その他の先天異常発生数は 166 件であった。先天異常の発生頻度は 2.08%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) 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)-、伊藤久美子、佐々木成子、Yila TA、馬場俊明、宮下ちひろ、榎野いく子、岡田恵美子、小林澄貴、吉岡英治、岸玲子、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. Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. 2012. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Heal A* 47:2173-2179.
2. 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.
3. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. 2003. The metropolitan atlanta congenital defects program: 35 years of birth defects surveillance at the centers for disease control and prevention. *Birth Defects Res A* 67:617-624.
4. Dolk H, Vrijheid M. 2003. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull* 68:25-45.
5. Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, et al. 2012. Unconjugated bisphenol a cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 27:983-990.
6. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2014. The international center on birth

- defects – ICBDSR Center.
7. Jensen DV, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J, et al. 2014. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: A nested case-control study among 215 boys from denmark and finland. *Reproduction* 147:411-417.
  8. Kim K, Wang Y, Kirby RS, Druschel CM. 2013. Prevalence and trends of selected congenital malformations in new york state, 1983 to 2007. *Birth Defects Res A* 97:619-627.
  9. Kopf PG, Walker MK. 2009. Overview of developmental heart defects by dioxins, pcbs, and pesticides. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 27:276-285.
  10. Langlois PH, Marengo LK, Canfield MA. 2011. Time trends in the prevalence of birth defects in texas 1999-2007: Real or artifactual? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91:902-917.
  11. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Persp* 114:270-276.
  12. Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, Rodway NV, Emmett EA. 2010. Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (pfoa)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol* 29:147-155.
  13. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. 2009. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: Case-control study. *Environ Health Persp* 117:303-307.
  14. Oztarhan K, Gedikbasi A, Yildirim D, Arslan O, Adal E, Kavuncuoglu S, et al. 2010. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in turkey: Differences between the prenatal and postnatal periods. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:221-225.
  15. 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.
  16. Stein CR, Savitz DA, Dougan M. 2009. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 170:837-846.
  17. 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.**

- 18. 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.**



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

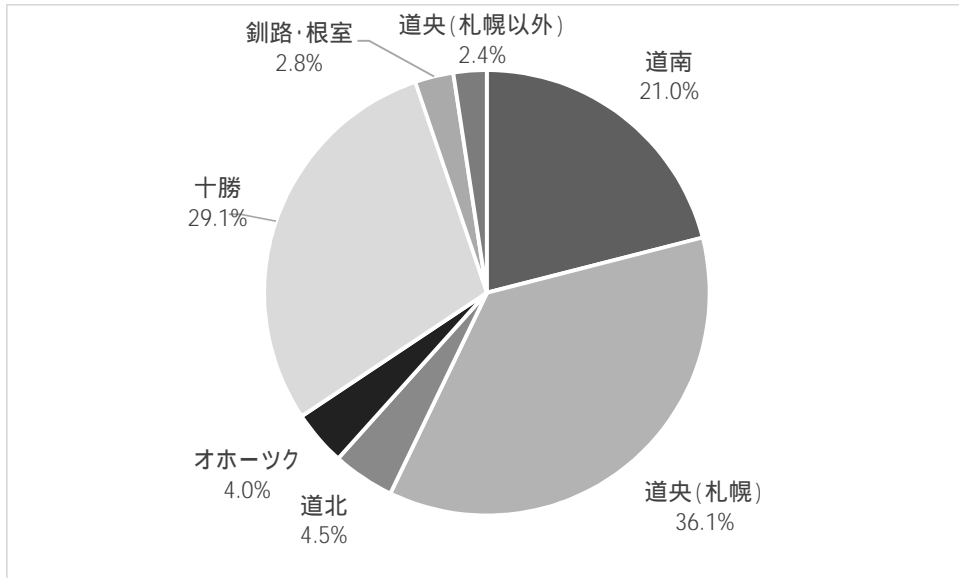


図 1. 地域別出産報告数

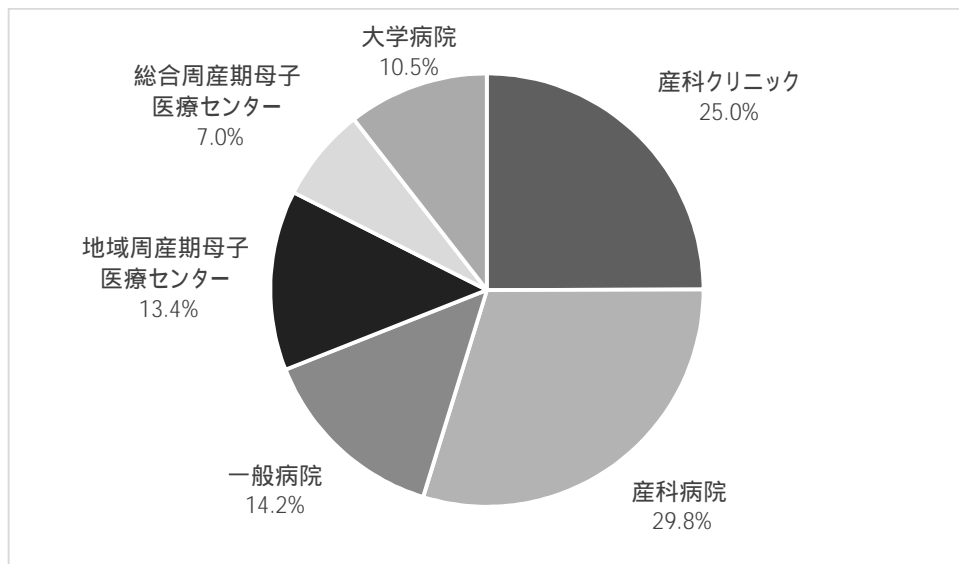


図 2. 出産施設規模別の出産報告数

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

	全分娩者 (n18333)		先天異常なし(n17952)		先天異常あり (n381)		P
出産時年齢 (歳)	29.9 ± 4.8 (14 - 48) <sup>a</sup> 歳		29.9 ± 4.8 (14 - 48) <sup>a</sup> 歳		29.9 ± 4.9 (18 - 42) <sup>a</sup> 歳		0.901
<20	264	1.4%	258	1.4%	6	1.6%	
20-24	2346	12.8%	2296	12.8%	50	13.2%	
25-29	5979	32.6%	5863	32.7%	116	30.6%	
30-34	6481	35.4%	6346	35.4%	135	35.5%	
35<	3260	17.8%	3187	17.8%	73	19.2%	
Missing	3						
出産回数 (回)							0.404
0	7065	42.8%	6928	42.8%	137	43.6%	
1	9441	57.2%	9264	57.2%	177	56.4%	
Missing	1827						
分娩帰結							<0.001
生産	18102	98.7%	17767	99.0%	335	87.9%	
死産	102	0.6%	85	0.5%	17	4.5%	
流産	129	0.7%	100	0.6%	29	7.6%	
在胎週数 (週)	38.5 ± 2.9 (6 - 42) <sup>a</sup> 週		38.6 ± 2.7 (6 - 42) <sup>a</sup> 週		36.0 ± 7.0 (10 - 41) <sup>a</sup> 週		<0.001
<22	179	1.0%	139	0.8%	40	10.5%	
22-36	1022	5.6%	995	5.5%	27	7.1%	
37-41	17095	93.3%	16728	93.5%	313	82.4%	
42	33	0.2%	33	0.2%	0	0.0%	
Missing	4						
出産児数							
単胎	17998	98.2%	17624	98.2%	374	98.2%	
複胎	335	1.8%	325	1.8%	7	1.8%	
児の性別							0.07
男児	9194	50.2%	8997	50.4%	197	54.4%	
女児	9036	49.3%	8871	49.6%	165	45.6%	
Missing	103				362		
出生時体重 (g)	3005.6 ± 4908 (10 - 4750) <sup>a</sup> g		3012.0 ± 477.5 (10 - 4750) <sup>a</sup> g		2664.0 ± 894.6 (17 - 4156) <sup>a</sup> g		<0.001
<2500	1761	9.6%	1677	9.4%	84	22.2%	
2500	16536	90.4%	16242	90.6%	294	77.8%	
Missing	36				378		

\* a mean (範囲)

表 2. 先天異常件数

	全分娩(n=18,333)		在胎22週以降 (n=18,166)	
	n	%	n	%
先天異常発生数	381	2.08	340	1.87
マーカ-奇形発生数1)	264	1.44	250	1.38
その他の奇形発生数2)	166	0.91	108	0.59

\*「疑い」「不明」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(2014年1月現在)

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2006-2010 年度比較  
 (ICBDSR. Annual Report 2012.)

	全分娩 n=18,333		在胎22週以降の分娩 n=18,166		JAOG 2006-2010年 (出産1万対)
	数	北海道スタディ (出産1万対)	数	北海道スタディ (出産1万対)	
心室中隔欠損症	35	19.1	35	19.3	
停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ(全9,194人/22週以降9,135人)	14	15.2	14	15.3	
多指(趾)症	24	13.1	24	13.2	6.40
Down症候群	20	10.9	18	9.9	12.02
水腎症	16	8.7	15	8.3	
尿道下裂 * 男児のみ(全9,194人/22週以降9,135人)	8	8.7	8	8.8	4.78
口唇口蓋裂	16	8.7	16	8.8	
口蓋裂	11	6.0	11	6.1	5.20
心房中隔欠損症	10	5.5	10	5.5	

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. マーカー奇形の発生頻度 (2014年1月現在)

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2006-2010年度比較 (ICBDSR. Annual Report 2012.)

項目			全分娩 n=18,333		在胎22週以降の分娩 n=18,166		JAOG 2006-2010年 (出産1万対)
			数	北海道スタディ (出産1万対)	数	北海道スタディ (出産1万対)	
頭部	A1	無脳症	4	2.2	0	-	0.80
	A2	脳瘤	0	-	0	-	5.46
	A3	小頭症	1	0.5	1	0.6	1.76
	A4	水頭症	2	1.1	2	1.1	7.55
	A5	全前脳胞症	2	1.1	2	1.1	1.20
眼部	B1	眼瞼欠損	0	-	0	-	0.40
	B2	小眼球症・無眼球症	0	-	0	-	0.68
	B3	白内障	0	-	0	-	
耳部	C1	小耳症	2	1.1	2	1.1	1.83
	C2	外耳道閉鎖	2	1.1	2	1.1	
	C3	埋没耳	3	1.6	3	1.7	
	C4	耳介低位	6	3.3	4	2.2	
口顔部	D1	口唇裂	9	4.9	9	5.0	
	D2	口蓋裂	11	6.0	11	6.1	5.20
	D3	口唇口蓋裂	16	8.7	16	8.8	
	D4	顔面裂	0	-	0	-	
	D5	先天性歯	1	0.5	1	0.6	
上肢	E1	多指症	15	8.2	15	8.3	
	E2	合指症	8	4.4	7	3.9	
	E3	裂手症	0	-	0	-	
	E4	上肢の減数異常	2	-	2	-	
	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）	3	1.6	2	1.1	5.46
	F2	膈帯ヘルニア	3	1.6	2	1.1	4.05
	F3	腹壁破裂	0	-	0	-	
	F4	その他の腹壁異常	10	5.5	10	5.5	
		横隔膜ヘルニア	6	3.3	6	3.3	6.14
	鼠径ヘルニア	4	2.2	4	2.2		
心臓	G1	先天性心疾患(病名不明含む)	95	51.8	95	52.3	

項目			全分娩 n=18,333		在胎22週以降の分娩 n=18,166		JAOG 2006-2010年 (出産1万対)
			数	北海道スタディ (出産1万対)	数	北海道スタディ (出産1万対)	
消化器	H1	食道閉鎖	2	1.1	2	1.1	4.49
	H2	直腸肛門奇形	5	2.7	5	2.8	
	H3	小腸閉鎖	5	2.7	5	2.8	7.41
	H4	十二指腸閉鎖	3	1.6	3	1.7	
泌尿器 ・ 生殖器	I1	水腎症	16	8.7	15	8.3	
	I2	異形成腎	2	1.1	1	0.6	
	I3	尿道下裂 * 男児のみ 全9,194人/22週以降9,135人	8	8.7	8	8.8	4.78
	I4	停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ 全9,194人/22週以降9,135人	14	15.2	14	15.3	
	I5	膀胱外反症・ 総排泄腔外反症	1	0.5	1	0.6	0.26
	I6	陰核肥大	0	-	0	-	
	I7	性別不分明	1	0.5	1	0.6	
	I8	膈欠損	0	-	0	-	
下肢	J1	多趾症	9	4.9	9	5.0	
	J2	合趾症	6	3.3	4	2.2	
	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	4	2.2	4	2.2	
	K2	継続する水疱・小水疱 ・びらん形成(先天性表皮水疱 症)	2	1.1	2	1.1	
症候群 ・ 染色体異 常	L1	Down症候群	20	10.9	18	9.9	12.02
	L2	軟骨無形成症	0	-	0	-	
	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	1.6	2	1.1	9.39
	L6	trisomy 13	1	0.5	1	0.6	2.00
結合双生児	M1	結合双生児	0	-	0	-	

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（2014年1月現在）

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2006-2010 年度比較  
(ICBDSR. Annual Report 2012.)

	全分娩 n=18,333		在胎22週以降の分娩 n=18,100		JAOG 2006-2010年 (出産1万対)
	数	北海道スタディ (出産1万対)	数	北海道スタディ (出産1万対)	
先天性心疾患全体	95	51.8	95	52.3	
心中隔欠損症	35	19.1	35	19.3	
心房中隔欠損症	10	5.5	10	5.5	
肺動脈（弁）狭窄症	7	3.8	7	3.9	
ファロー四徴症	5	2.7	5	2.8	6.49
動脈管開存症	7	3.8	7	3.9	
大動脈縮窄症	5	2.7	5	2.8	5.98
肺動脈閉鎖症	2	1.1	2	1.1	
大血管転位症	4	2.2	4	2.2	4.19
単心室	1	0.5	1	0.6	
単心房単心室	2	1.1	2	1.1	
大動脈（弁）狭窄症	1	0.5	1	0.6	4.19
心内膜床欠損症	4	2.2	4	2.2	
左室低形成症	2	1.1	2	1.1	
右室低形成症	1	0.5	1	0.6	
両大血管右室起始	2	1.1	2	1.1	
右胸心	1	0.5	1	0.6	
総肺静脈還流異常症	1	0.5	1	0.6	
動脈管動脈瘤症	1	0.5	1	0.6	
三尖弁逆流症	1	0.5	1	0.6	
心室内結節	1	0.5	1	0.6	
大動脈逆流弁	1	0.5	1	0.6	
不明	29	15.8	29	16.0	

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．その他の先天奇形の発生頻度（2014年1月現在）

項目		全出産 n=18,333		項目		全出産 n=18,333		
		数	北海道スタディ (出産1万対)			数	北海道スタディ (出産1万対)	
頭部	1 無頭蓋骨	2	1.1	体幹	44 単一臍帯動脈	3	1.6	
	2 脳室上衣下嚢胞	1	0.5		45 肺低形成	1	0.5	
	3 小脳低形成	1	0.5		46 内臓逆位	1	0.5	
	4 透明中隔欠損、脳梁低形成	1	0.5		47 脊椎側弯	1	0.5	
	5 頭蓋骨形成不全	1	0.5		48 脊髄髄膜瘤に伴う麻痺性の変形	1	0.5	
	6 頭部陥没	1	0.5		49 胎児水腫・胎児腹水	9	4.9	
	7 側脳室拡大(疑い)	1	0.5		消化管	50 消化管穿孔	1	0.5
顔頸部	8 眼球異常(網膜欠損ほか)	1	0.5	51 下部消化管通過障害(疑い)		1	0.5	
	9 耳瘻孔	2	1.1	52 胆のう拡張		1	0.5	
	10 副耳	10	5.5	53 腸管重複症(疑い)		1	0.5	
	11 鯉丘症候群	3	1.6	54 ヒルシュスブルグ病		1	0.5	
	12 声門狭窄	1	0.5	泌尿器・ 生殖器		55 腎のう胞(疑い)	2	1.1
	13 耳介低形成	1	0.5			56 多のう胞腎	1	0.5
	14 耳介水平	1	0.5		57 腎(腎盂)拡張	2	1.1	
	15 耳形状・位置の左右差	1	0.5		58 腎盂拡大	1	0.5	
	16 先天性聴力障害(疑い)	2	1.1		59 腎盂尿管移行部狭窄	1	0.5	
	17 先天性真珠腫	1	0.5		60 精索水腫・陰嚢水腫	4	4.4	
	皮膚	18 先天性頭部皮膚欠損	2		1.1	61 陰茎短小	1	1.1
		19 先天性皮膚欠損症	1		0.5	62 外陰のう胞	1	1.1
		20 無爪症	1		0.5	63 卵巣のう腫(疑い含む)	3	3.3
		21 爪欠損	3		1.6	64 尿管管遺残症	3	1.6
		22 胎児後頸部浮腫	2	1.1	下肢	65 プルーンベリー症候群(疑い)	2	1.1
		23 胸水貯留	1	0.5		66 脊椎側弯	1	0.5
		24 頭頂部に水腫瘍突起物	1	0.5		67 大腿骨短縮	1	0.5
25 手指腫瘍		1	0.5	68 内反足		3	1.6	
26 脂肪腫(背部)		1	0.5	69 外反足		2	1.1	
27 いぼ(側胸部)		1	0.5	70 四肢短縮		7	3.8	
28 仙尾部奇形腫(疑い)		2	1.1	71 先天性骨形成不全		1	0.5	
29 前上腸骨棘付近の腫瘍		1	0.5	72 大腿骨、上腕骨が長い		1	0.5	
30 腹部の腫瘍		1	0.5	73 先天性下肢変形		1	0.5	
31 リンパ管腫(背部)		1	0.5	74 下肢低形成		3	1.6	
32 リンパ管腫(頸部)		1	0.5	75 趾変形	1	0.5		
33 外陰部脂肪腫(外陰腫瘍)		1	0.5	76 屈曲肢異形成症	1	0.5		
34 嚢胞性ヒグローム		3	1.6	染色体	77 染色体異常(46,XX,t(9;18)(q32	1	0.5	
35 先天性魚鱗癬症		1	0.5		78 染色体異常(45X)	1	0.5	
36 血管腫		3	1.6		79 染色体異常(47,XY)	2	1.1	
37 母斑		1	0.5		80 染色体異常(45X/47XXX)	1	0.5	
38 脂性(腺)母斑		1	0.5		81 Campomelic dysplasia	1	0.5	
39 Skene腺のう症		1	0.5		82 ターナー症候群	1	0.5	
40 羊膜素症候群		1	0.5		83 ビエールロバン症候群(疑い)	1	0.5	
手指		41 関節拘縮	1		0.5	84 レックリングハウゼン氏病	1	0.5
		42 手指形態異常	1		0.5	85 筋ジストロフィー(デュシャンヌ型)	1	0.5
		43 拇指屈指症	1		0.5	86 クラインフェルター症候群	1	0.5
					87 クレーン症候群	1	0.5	
					88 胎児常染色体劣性多発性のう胞	1	0.5	
					89 不明(疑い)	1	0.5	
					詳細不明	90	5	2.7

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7． 2歳までに新たに報告された先天異常数（主な疾患）

	0歳	1歳	2歳
心室中隔欠損症	35	46	8
心房中隔欠損症	10	17	1
肺動脈(弁)狭窄症	7	16	0
停留精巣・非触知精巣	14	35	13
尿道下裂	8	2	0

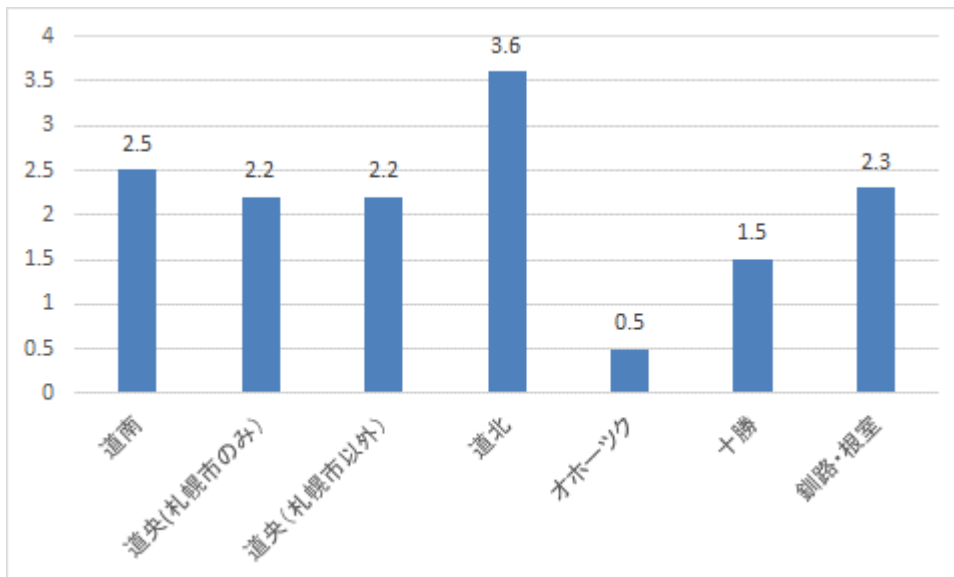


図3．北海道医療圏別の出産報告件数による先天異常の発生頻度

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