

副課題 2

先天異常のサーベイランスと 成因に関する研究

新潟大学医学部

渡 辺 巖 一

サリドマイド事件の残した教訓は、1) 薬品や食品添加物など児に先天異常を発生せしめる催奇形原や変異原の安全性を事前に検定しなければならぬこと、2) 製品が市中へ出廻った際の先天異常発生の推移に対し、なんらかの監視体制の確立を急がねばならぬこと、などであった。1) に対しては、わが国でも体制を整備し、すでに実施をしているが、2) に対しては、1960年以来逐次13カ国が試行、あるいは本格的実施へ移っているにも拘らず、本邦において未だそれをみない実情である。

日本先天異常学会は、先天異常発生の監視体制を模索中であるこの国の現状に鑑み、それを発足せしめる方途について、昭和51、52年の第16、17回総会において、2度シンポジウムを開催してきた。

本研究はその経過をふまえ、この国に適した先天異常の監視体制 (Surveillance System) 確立の可能性を追求し、方法の開発を当面の目的とするものである。

研 究 成 果

副課題 2 は、5つの細分課題に分れている。すなわち、サーベイランス法の比較検討、マーカーの選択ならびにシステム化に関する研究 (細分課題 5)、産科施設ネットワーク (細分課題 6)、先天異常のサーベイランスと成因に関する研究—モデル地区調査 (細分課題 7)、先天異常の成因に関する疫学的研究 (細分課題 8)、環境内の特定要因に関する研究 (細分課題 9) がそれぞれである。そして、これに参加している研究者は、分担者 5 名、協力者 10 名、合計 15 名である。

第1回 準備シンポジウム

52年度の研究成果として、はじめにふれねばならないのは、7月14日長崎市民会館で行われたシンポジウム「先天異常のモニター体制」である。すでに日本母性保護医協会、東京都内日赤病院産院、神奈川県こども医療センターを中心とする妊婦、出生児の追跡調査、また大学研究室内で行われている人工流産胎児を用いての細胞遺伝学的調査、人口動態統計の利用性などにつき、それぞれの調査を担当している研究者の発表があった。しかしモニタリングの観点にたつとき、いづれの方法にも克服しなければならない問題点を含んでいる。すなわち、モニタリングの指標とすべき先天異常の種類（マーカー）、対象集団の大きさ、発生増加を検出するための統計的方法などに検討を加え、効率のよいシステムの設定をしなければならない（遠藤晃）。一方、現在の人口動態統計をそのまま、先天異常のモニタリングへ利用することは不適當である。強いて利用するならば、死産票と死亡票がある。この場合モニタリングの出来る先天異常は致死的なものに限定される。このような事情の下で、死産または出産児の死亡原因の追求に信頼のおけるものは中枢神経異常、例えば無脳症、二分脊椎、水頭症程度である（今泉洋子）。さらに、新生児の染色体検索を行えば、染色体異常誘発物質の監視、そして推定に有用である。そして、振り分け程度の染色体検索は、すでにわが国でも日常検査法となっているから、モニタリングの見地からこれを取り上げることは可能である（黒木良和）。以上の見解が開陳された。

第2回 研究発表と討議会

昭和53年1月14・15日の研究発表会議は、まず第1日に各分担、協力研究者の各個研究発表を中心として討論が行われた。第2日には全員参加により、わが国でモニタリング・システム（以下M.S.と記す）を確立するために問題となる事項を列挙し、如何にすれば隘路打開が可能であるかについて討論がなされた。

I) 研究発表

細分課題 5・1

渡辺は、M.S.設定にあたり基本的な問題として5つの重要事項を挙げた。1) は指標とすべき先天異常の種類、調査集団の規模、2) は診断基準の統一、3) 対象集団の先天異常発生基準値の決定と有意増加水準の設定、4) 警報発令後の追跡調査体制の樹立、5) M.S. を維持するための財政措置などがそれである。さらにM.S. の国際協力に果す米国 Clearinghouse の役割りと、過去4年間、年1回開催された国際作業委員会の討議内容などについて、情報を提供した。

細分課題 5・2

遠藤は、米国の Center for Disease Control が定期的に刊行している “Congenital Malformations Surveillance” の資料を利用し、月別分布が今日定説となっている Poisson 分布に適合するか否かを検討した。その結果、異常の種類や地域により、Poisson 分布からかけはなれた分布をするものがあるけれども Polya-Eggenberger 分布を用いて補正をすると、よく適合することが分った。したがって、これにより警報発令水準の決定に対しより精度を増すことができる。

細分課題 6・1

諸橋は、日本母性保護医協会員の中から、M.S. に協力する施設100余につき、2年間予備調査を行い、出産の取り扱い数、報告の正確度などから重みづけを行った。そして総括票、外表奇形を記載する調査票などを工夫し、2年間の調査実績から四肢奇形の地域別、性別、生下時体重別基準線を設定し、M.S. のための季報を作製する段階まで進んだ。すでに観察値/期待値の比が3以上の高値を示す事項を把握するなど、M.S. 確立の可能性が示唆されている。

細分課題 6・2

芦沢によれば、日赤医療センターを中心とする都内日赤5施設における分娩記録を資料とし、1966~74年(72年を除く)に発生した先天異常から基準線を設定し、速報として月報をえる段階まで進展をみた、という。すなわち、先天異常が Poisson 分布をするとの仮定で、1%の警告水準を定めてみると、1976年第Ⅱ期、77年第Ⅰ期、Ⅲ期に2、3の外表奇形で警告水準へ達する

ものをみている。

細分課題 6・3

今泉は、全国死産票と死亡票から、無脳症、二分脊椎、水頭症の発生率につき、地域差、季節的変動、母年令依存性、世帯の職業などにつき分析をした。無脳症は北高南低、二分脊椎は逆の傾向にあり、水頭症は市部に較べ郡部で有意に高かった。母年令依存性については、無脳症が20才以下、水頭症は35才以上、二分脊椎は母年令の増加とともに増えた。世帯主の職業別にみると、農家に3異常とも高かった、という。

細分課題 7・1, 7・3

須川、黒木は、年間分娩数1200前後の神奈川県下一産院で出生した全新生児につき、臍帯血を用い、培養法により染色体分析を行った。染色体異常7/1131(0.62%)で、これは一般期待値とおなじである。新生児集団全数分析による染色体検査は、この国でも例が少く、これを持続的に実施することにより、M.S.の一環とすることが可能である。

細分課題 7・2

日暮は、年間分娩数2000前後の産院で出生した児全例について、外表・内臓奇形、皮膚紋理、精神薄弱を指標としてスクリーニングし、これで拾いあげられたものに対し、染色体検索を実施している。そして、このような方法が、M.S.として如何に役立つかにつき検討を加えている。

細分課題 8・1

松永は、ダウン症候群の90%以上を占める21トリソミーの母年令依存性の変化を計算し、環境変異原をモニターしようとする試みを提示した。人口動態統計による全出生母年令分布を用い、母年令別ダウン症候群出生の相対頻度を求める。もし環境変異原によって染色体で不分離の発生が増加すれば、増加率は若年層で高く、すでに自然発生率の極めて高い40才以上では、増加率が低くなる筈であるとの期待に基づくものである。1947~75年の本症発生を、この方法で検討したところ、とくに近来不分離の発生が、若い母で上昇したとみるべきものは確認されていない。

細分課題 8・2

有馬は、鳥取県下主要病院産科、児科、保健所、市町村保健婦、児童相談所、

精神薄弱児収容施設などを情報源とし、同県下ダウン症候群全患者の把握につとめ、つぎの結果をえた。過去5年間の資料によると、発生率は出生1300対1であった。また有病率は、0～4才で1/1952、5～9才で1/2008、10～14才で1/2980であった。ダウン症児は、生後1カ月未満で1/5、1才未満で1/2が死亡している。死因は、心奇形によるものが第1位で圧倒的に多かった。

細分課題8・3

佐々木(本道)は、21番染色体の短腕(付随体および二次クビレ部位)にみられる変異バンド(QまたはR分染法)を示標として、ダウン症候群の余剰染色体が、父母いずれの側の配偶子形式のいずれの時期(第1あるいは第2分裂)の不分離によるかを調査した。母親由来は父親由来に比べ3.5倍多く、かつ母親の第1分裂時の不分離が圧倒的に多かった。父由来例は母由来例に比べ、平均父母年齢が低い、有意性があるとはいえなかった。

細分課題8・4

山本は、生下時の染色体検査の結果に較べ、妊娠初期胎芽を用いる方が、遙かに染色体異常の頻度が高く、かつ母の記憶が新鮮なため、環境変異原の検索には信頼度の高い情報をえることができる、としている。妊娠初期胎芽を分離することは必ずしも容易でないため、絨毛を利用することがよく、しかも両者の染色体構成に变りのないことを確めた。絨毛における分裂中期像の組織由来を調べたところ、ジンチチウム層には認められずラングハンス層に細胞分裂像をみた。1250例の成功検査資料での染色体異常頻度は6.4%で、母年齢依存性は顕著であった。

細分課題9・1

美甘は、性周期が規則正しく、しかも確認容易であり、染色体数 $2n=22$ であるチャイニーズ・ハムスターを用い、卵子の加齢による染色体異常発現の様子を観察した。加齢群にあつては、成熟分裂期、卵割期のいずれにおいても異数性異常の発現が圧倒的に多かった、という。

細分課題9・2

阿波は、広島・長崎の原爆被爆者4230例(男1960、女2270)と、性年齢をマッチさせた対照群(男1026、女1176)について、1946

年5月以降出産した者を対象として染色体分析をした。性染色体異常，構造異常とも被爆群の児に多かったが，統計的な意味をつけるほどの差はなかった。

細分課題9・3

佐々木（正夫）は，染色体異常を誘発する化学物質が1974年までに350種をこえ，毎年その数を加速度的に増していることを紹介した。そのうち代表的な化学物質を選び，DNAに対する作用，染色体へ及ぼす質的相違，姉妹染色体交換誘発に対する態度などを比較解析すると，種類分けすることが可能であり，一般に高染色体変異性，高発癌性を発揮するものの染色体異常は特異のパターンを示す，という。またヒト集団の中には，化学物質の障害作用に関係する遺伝子が多数存在することも次第に明らかになりつつある。そしてこれらは，主に劣性遺伝様式をとり，ホモ接合のとき，ある特定の変異原に対し異常な反応を示す，という。

II) サーベイランス・システムに関する全体討論

まず松永は，第1の話題提供者として，1976年ならびに77年の日本先天異常学会（第16回と17回）のモニタリング・システム（以下M.S.と略す）に関するシンポジウムの演題と討論内容を紹介した。ついで，第2の話題提供者として渡辺は，今日まで発展してきたM.S.の国際協力の経過，そしてその過程で指摘された問題点について論及した。芦沢と山本両班員がM.S.国際協力第4回作業委員会（モントリオール，1977年8月27，28日）へ出席した際，わが国の加入に関して示された諸条件について補足をした。その後，本副課題に参加している全班員により討論が行われた。その要点は以下のとおりである。

芦沢：

International Clearinghouse 第4回作業委員会第2日目にオブザーバーとして出席し，わが国の国際協力加盟条件として示されたのは，以下の4条件であった。1) 疫学調査実施可能性を伴った先天異常の記録を系統的に集める能力，2) 少なくとも2年間のbase lineの資料を有すること，3) 如何なる規模にせよ行政当局の理解と容認のあること，4) 国内の協力体制が確立していること，などであった。

また，都内5つの日赤産院で行っている調査は，地域の代表性があるか，先天異常の診断，記録は誰が行っているか（医師か助産婦か，そして記録のダブ

ル・チェックをやっているか), 日赤については, 今後持続的, 迅速に資料を送る可能性があるか, また, 日赤, 日母の事業に対し厚生省の態度はどうか, などの質問をうけた。

W.H.O. は, 予想以上に慎重だとの印象をうけた。警報をだすこと自体, W.H.O. としては重要な意味をもつと考えざるをえない。また, 先進国と発展途上国の間に意識の「ズレ」がある点を考慮しなければならない, などの点が態度の慎重になる所以のように思われる。その他, 警報発令後の疫学調査について, Emergency Committee for Epidemiological Investigation が編成され, documentation form, 評価法, 日常の case-control study, follow-up study を行う可能性につき検討することとなった。さらに第10回国際疾病分類改正を期して Committee of Classification of Congenital Malformations をつくり M.S. に適するようにするため, 英国の Weatherall が委員長になった。ここでも複合奇形が問題となった。

山本:

作業委員会は, 日母, 日赤, 厚生省の M.S. 研究班の関係が難解のよおであった。また, Clearinghouse に対する日本の窓口を1本にして欲しいと要望していた。

美甘:

Clearinghouse の決めた12のマーカーに何故心奇形が入っていないのか。

松永:

生下時分りやすい外表奇形のみに限ったのであろう。聴診での心奇形確診は困難である。

諸橋:

生後1週間でみつかると心奇形は3/1000 程度である。

美甘:

染色体でダウン症候群のみ取り上げた理由如何。性染色体異常も頻度は多いし, 妊娠中淘汰されることも少いので, M.S. のプールになるのではないか。

松永:

ダウン症候群の入っていることについては, James Miller もよく分らないと言っていた。おそらくダウン症候群は肉眼的に診断がつくし, ホモジニア

スであるからだと思う。

美甘：

12のマーカを決めた経緯を知りたい。

遠藤：

診断容易でバリエーションが少いこと、頻度が比較的多いこと、環境要因に鋭敏なこと、国際比較に耐えること、などであろう。Clearinghouseから入手した資料を調べてみると、12のマーカの内先天股脱のバラツキが最も大で10倍、上・下肢減奇形もほぼ同様であり、尿道下裂が3～4倍、ダウン症が最も少く1.5倍程度である。

有馬：

鳥取県では48年から、フェニール・ケトン尿症に関係し、Guthrie法を始めた。汙紙を回収するとき児の情報が必要なので、生後4～5日の採血の時点での奇形を記載してもらっている。頻度は1～2%である。精度について、心奇形と先天股脱には問題がある。

須川：

神奈川県では、10年前から先天異常の追跡研究を行っている。モニタリングが目的ではない。その予備調査として、全県下の産科医から先天異常の報告をしてもらったが、出産数(分母)を書き入れてくれなかったのもので、その点は失敗であった。その意味もあり、神奈川県こども医療センターへは多くの先天異常が送られてくるし、入院もしているがM.S.の役にはたたない。M.S.としては、日本の医療事情に適合し、実施可能な方法を模索しなければならない。有馬班員の発言に関連しGuthrie法について述べると、神奈川県では約10万の出生に対し70%はそれを施行している。病院はともかく一般診断所で先天異常とその分母の出産数を報告してくれるであろうか疑問がある。脱落があっては意味がない。

諸橋：

日母については、これまでの経験から関係施設を内々格付け分類してあるから、分母の出生数は正しく把握できるよう工夫してある。診療所は必ずしも分娩数が少くないから軽視できない。その中で外表奇形をキチンと記載してくれる施設も、今日では固定しているからbase lineもそれらを対象にやっ

ける。したがって、国際参加は可能である。

須川：

M.S.として期待できるのはGuthrie法実施にからませることであろう。料金問題で分母は明確にできる。

諸橋：

日母の場合、過去の資料をbasezlineに使うのは適当と考えないが、今後のものは信頼にたる。computalizationにより季報の発行も可能である。ただし、先天股脱には疑問があるので、12のマーカー全部は無理で2～3欠けるかも知れない。来年国際産婦人科学会があり、日母の対応する国際組織が期間中に会合をもつことになれば、国際感覚が盛りあがり、M.S.国際参加が推進されると思われる。芦沢班員の云った4条件を満たすことは可能と考える。

松永：

本研究班の発足は、厚生省の理解、援助の一端とみることはできるし、国内協力体制も、関係者が参加しているこの研究班が支援をすればよいのである。日母の資料をわが国の代表的数値とみるか否かは、この研究班がチェックすればよい。また12項目から先天股脱を除かねばならぬとすれば、それに代る何かを考えることも、今後この研究班の課題である。

諸橋：

国際協力の件についてだが、日母からみると、Clearinghouseから1日も早くW.H.O.の方へ事業を移してもらいたい。W.H.O.の事業となると理解をえることが一層容易である。

須川：

分母の問題だが、税金の関係で、末端機関に出生数を書いてもらうことは困難ではないか。

松永：

出生届を書くのだから、その面から捕えることができる。公的レコードで把握できるものは調査カードの記入項目に入れぬことも考えられる。

須川：

目的を理解してもらって、調査表には分母を記入してもらおう方向であろう。後で出生届を調査したと分ると、非協力になる心配がある。

諸橋：

日母は、そのため総括表を作り、これに記入してもらうことで成功している。

松井（須川班員同伴者）：

M.S. の各プログラムで、対象の分母、対象奇形の種類はどんな状態か。

渡辺：

Sylvia Hay の報告書にその詳細がでている。

松永：

分母は10万もあれば十分であろう。イスラエルの如き5000程度では、余り役にたたない。

須川：

診断基準，統一性，持続性について将来討議を深めるべきである。

渡辺：

細分課題5，6，7の班員に松永班員を加え，作業委員会とでもいうべきものを編成し，さしあたり第18回日本先天異常学会が横浜で開催される際，第1回作業委員会をもちたいと思うので，左様承知していただきたい。

↓
検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります
↓

サリドマイド事件の残した教訓は,1)薬品や食品添加物など児に先天異常を発生せしめる催奇形原や変異原の安全性を事前に検定しなければならぬこと,2)製品が市中へ出廻った際の先天異常発生の推移に対し,なんらかの監視体制の確立を急がねばならぬこと,などであった。1)に対しては,わが国でも体制を整備し,すでに実施をしているが,2)に対しては,1960年以來逐次13カ国が試行,あるいは本格的実施へ移っているにも拘らず,本邦において未だそれをみない実情である。