

先天異常モニタリングの実地調査に 関する研究(神奈川班)

分担研究者 和田 達雄

研究協力者 小西 宏 角田昭夫 諏訪 城三

黒木良和 渡辺史朗 朝倉 亨

水野重光 安達健二 田所文夫

佐藤啓治 浜田 宏 島田信宏

水原春郎 二見俊郎

研究目的

今年度は山村班の最終年度になるので、以下の事項を研究目的とした。

- 1) 昭和56年10月から昭和60年9月までの4年間の奇形発生状況を検討する。
- 2) 奇形発生に影響する要因のうち特に近親婚と妊婦の喫煙について検討する。
- 3) 神奈川班におけるマーカー奇形の再評価をおこなう。
- 4) モニタリングで発見された児の早期医療システムを組むための基礎資料を得る。
- 5) 結合双生児の発生状況を調査する。

対象と方法

対象と方法は従来と同じである。過去4年間の KAMP 集団の概要を表1に示した。調査総数184,133例は同期間の県内総出産の52%に相当している。性比は1.05, 死産率は6.9/1,000 出産で特に変化は認められなかった。

表1 神奈川県モニタリング集団 (KAMP) の概要
(1981.10.1~1985.9.30)

全出産：184,133 (182,842分娩)	生産：182,866
単胎 181,569	男 93,791
双胎 2,512 (1,256分娩)	女 89,061
三胎 48 (16分娩)	不明 14
四胎 4 (1分娩)	
性別	死産：1,267
男 94,422	男 631
女 89,676	女 615
不明 35	不明 21

研究結果および考察

1. 外表奇形の発生状況

4年間の外表奇形児総数は2,023例で、奇形児頻度は1.10%であった。月別にその発生状況を見ると、0.8~1.5%の範囲にほぼ収まっており有意の奇形発生増加はみられなかった。各マーカー奇形については、月別にそれぞれのベースラインに基づいたポアソンの90%信頼区間と比較して統計的に有意な奇形多発があったか否かを判定した。その結果小頭症、口蓋裂、口唇口蓋裂、多趾症、合趾症、内反足、色素異常斑がそれぞれ1~3回ポアソンの90%信頼区間をはみ出したが、いずれも翌月には正常域に復しており有意の変動とはいえなかった。このことは90%信頼区間を設定しているので10回に1回ぐらいは平常域をはみ出すのが当然で、むしろこの調査が大変うまく行われていることを示しているといえる。すなわち過去4年間に有意の発生増加を示す奇形は認められなかった。

2. 奇形頻度に影響する要因

次に種々の条件下での奇形児頻度を表2に示した。死産、多胎、近親婚、喫煙妊婦で、奇形頻度が有意に ($p < 0.05 \sim 0.01$) 上昇していた。表に示したも以外で低出生体重児、SFD児、妊婦の糖尿病でも奇形児頻度の上昇が認められた。本年度は上記の諸要因のうち特に近親

表2 KAMPにおける奇形児頻度 (%)
(1981.10~1985.9)

全出産	1.10 (2,023)
男	1.16 (1,093)
女	1.00 (899)
生産	1.00 (1,827)
死産	15.31 (196)
単胎	1.09 (1,979)
多胎	1.72 (44)
近親婚*	2.77 (15)
喫煙妊娠**	1.34 (99)

* 近親婚率 0.30%, **喫煙率 11.2%

表3 近親婚と奇形・死産

近親婚率	0.30%
奇形児頻度	2.77% (1.09%)
近親婚の種類	
いとこ婚	4.5%
その他	2.9%
奇形の種類	
単一奇形	73.3%
多発奇形	26.7% (12.3%)
死産率	12.9/1,000出産 (6.9%)

() 非近親婚

婚と喫煙について詳しく述べる。

1) 近親婚と奇形・死産

近親婚がよくないとする一般的な理由として劣性ホモ個体の上昇に基づく劣性遺伝病頻度の上昇がある。近親婚と奇形・死産の関係を表3に示した。今回の調査結果から奇形児頻度も2.77%と非近親婚の2.5倍高いことが明らかになった。さらに近親の度が近いほど奇形児頻度が高いこと、奇形の種類では多発奇形の割合が高いこともわかった。これらの事実は Schull (1958) がすでに広島・長崎調査で指摘している。また死産率も非近親婚に比してほぼ2倍の値を示した。おそらく劣性致死遺伝子のホモ個体の増加と奇形児頻度の上昇が影響しているものと思われる。

2) 妊婦の喫煙と奇形児出産

昭昭59年4月から妊婦の喫煙習慣についての情報も得られるようになった。すなわち喫煙習慣の有無と喫煙の時期が調べられている。KAMPでの妊婦の喫煙率は11.2%であった。全奇形児頻度は1.34%で5%レベルで有意に高かった(表4)。時期別にみると妊娠と気づいてすぐ止めた群1.2%、妊娠3ヵ月頃まで吸った群1.1%、全妊娠期間を通して吸った群1.5%と全期間喫煙群で若干高い傾向は認められたが3群で有意の差はなかった。

次に奇形の種類ごとに喫煙で頻度の上昇するものがあるか否かを検討した(表5)。小下顎、直腸肛門奇形、多指趾、内反足など多因子遺伝病に属する奇形の増加が目をつけた。表には示さなかったが神経管閉鎖不全も1.6倍上昇していた。文献的には神経管閉鎖不全(Evans, 1979)、唇・口蓋裂(Ericson ら, 1979)、四肢減数異常(Aro, 1983)などの頻度上昇が報告されてい

表4 妊婦の喫煙と奇形児頻度
(1984.4~1985.9)

	喫煙群	非喫煙群
奇形児数	99	587
観察数	7,380	58,426
頻度(%)	1.34	1.00

p<0.05

表5 妊婦の喫煙で増加する奇形

	喫煙群(A)	非喫煙群(B)	A/B
小下顎症	6.8(5)	1.9(11)	3.6
先天性歯	2.7(2)	0.7(4)	3.9
直腸肛門奇形	8.1(6)	2.9(17)	2.8
多指趾症	25.7(19)	11.6(68)	2.2
内反足	20.3(15)	11.8(69)	1.7
裂手裂足	2.7(2)	0.5(3)	5.4
多発性関節拘縮症	4.1(3)	0.0(0)	—

数値は1万出生当たり、()内は実数

表6 妊婦の喫煙と多指趾症の関係

	喫煙率(実数)	観察数
多指趾症群	27.8% (15)	54
正常対照群	13.0% (14)	108

$$\chi^2=4.42(df=1) \quad p<0.05$$

表7 神奈川県におけるマーカー奇形の変更

削除すべき奇形	追加すべき奇形
頻度の低すぎる奇形	白内障
B 3 無虹彩症	結合双生児
D 7 無歯症	
E 1 胸骨裂	
E 2 胸筋欠損	
診断基準の不明確な奇形	
D 5 小下顎症	
H 6 内反足	

るが、否定的な報告もある。多指趾症は例数も多いので妊婦の喫煙との関係をさらに症例対照研究を用いて検討した(表6)。なお、ここに選んだ多指趾症は上下肢のものを合わせてある。また上下肢に共に認められた場合は2とせず1として算定した。さらに家族性のものや、他の奇形を合併した症例は除外した。多指趾症1例に対して、分娩施設、分娩月、児の性、母年齢階級(5歳)、初・経産の別の5項目をマッチさせた対照症例2例を選んだ。その結果多指趾症群の喫煙率は27.8%で対照群の13%より有意に高いことが判明した($p<0.05$)。したがって妊婦の喫煙と児の多指趾症発生は関係があるといえる。ただし喫煙妊婦には飲酒やコーヒー多飲の傾向がみられることもあり、また夫の喫煙の影響も否定できず、今回の調査のみから喫煙が多指趾症の原因と即断することはできない。しかし妊婦の喫煙が多指趾などの奇形を誘発するさまざまな要因のひとつであることはいえそうである。

3. マーカー奇形の再評価

モニタリングにおいては特定の奇形の増減を監視するので、あまりにも稀な奇形はマーカーとして適当でない。また頻度は低くなくても診断基準が明確でない奇形も真の増減か、把握率の変化かの区別が困難で好ましくない。また従来マーカー奇形として採用していなかったものでも、環境要因による可能性のあるものはマーカー奇形に追加する方針とした。表7に削除あるいは追加すべき奇形を示した。

4. モニタリングで発見された児の早期医療

モニタリングで発見された児の早期医療システムを組むことは、モニタリング事業の受け皿として重要なポイントのひとつである。そのための基礎資料として、本調査で発見された症例のうち、こども医療センターで診療を受けている症例がどれぐらいあるか、いくつかの奇形に

表8 モニタリングで発見され神奈川県立こども医療センターで診療を受けている症例の割合
(56.10.～59.3.)

小眼球症	2/13	15.4%
小耳症	6/24	25.2%
全口唇裂	35/158	22.2%
多指趾症	13/106	12.3%
ダウン症	19/72	26.4%

表9 結合双生児の四半期別発生状況
(56.10～60.9)

四半期	1～3	4～6	7～9	10～12	全期
KAMP	0	1	3	1	5
OSAKA	1	0	3	1	5
総数	1	1	6	2	10

KAMP：神奈川県モニタリングプログラム，
OSAKA：大阪モニタリングプログラム

限って調べてみた（表8），その結果受診率は多指趾症の12%から Down 症の26%の間にありわれわれの予想を下まわった。このことは大都市型モニタリングで先天異常医療システムを組む場合、複数の専門病院（少なくとも5ヵ所以上）よりなる緊密なネットワークが必要であることを示すものである。

5. 結合双生児の発生状況

結合双生児の発生頻度は欧米では6～10万分娩に1回といわれている。KAMP では4年間に5例発生しており頻度は1/36,568と欧米より高かった。また結合双生児の発生に季節変動がみられるか否かを知る目的で四半期別にその発生状況を調べた（表9）。その結果、神奈川県、大阪府共に第3四半期（7～9月）に集中する傾向が認められた。原因は不明であるが、神奈川県では昭和57年12月から58年1月にかけてインフルエンザの大流行があり58年8～9月に2例の結合双生児が生まれている。

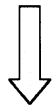
KAMP の研究成果のまとめと今後の課題

1. 過去4年間の経験により、基本的な一応の先天異常モニタリングシステムはできた。
2. 各奇形の基準発生頻度（ベースライン）の設定を行った。
3. 妊婦の喫煙と奇形をモデルとする疫学調査を試行した。
4. 今後に残された課題として次のものがある。
 - 1) 環境要因への感度（Sensitivity）および特異度（Specificity）を高めるモニタリング方法論の検討
 - 2) 多発奇形症例の詳細な臨床的、疫学的検討、特に環境因子との関係
 - 3) 奇形多発時の対処法の検討、疫学委員会の設置など

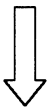
- 4) 全国規模のモニタリングシステムの検討
- 5) モニタリングにおけるプライバシー保護に関する研究, 法律家, 情報専門家等の参加

文 献

- 1) Aro, T. : Maternal diseases, alcohol consumption and smoking during pregnancy associated with reduction limb defects. *Early. Hum. Dev.*, **9** : 49~57, 1983.
- 2) Ericson, A., Källén, B. and Westerholm, P. : Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **135** : 348~351, 1979.
- 3) Evans, D.R., Newcombe, R.G. and Campbell, H. : Maternal smoking habits and congenital malformations : a population study. *Brit. Med. J.*, **287** : 533~534, 1983.
- 4) Kuroki, Y. and Konishi, H. : Current status and perspectives in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). *Cong. Anom.*, **24** : 385~393, 1984.
- 5) 黒木良和, 安達健二, 小西 宏, 朝倉 亨, 水野重光, 島田信宏, 岩崎克彦, 田所文夫, 八木伸一, 水原春郎, 高沢晴夫, 角田昭夫 : 先天異常調査報告 (第1・2報). *日産婦神奈川会誌*, **20** : 50~54, 1983.
- 6) 黒木良和, 小西 宏, 角田昭夫, 諏訪城三, 小島直樹 : 神奈川区における先天異常モニタリング, *こども医療センター医学誌*, **13** : 143~155, 1984.
- 7) 黒木良和 : 神奈川県における先天異常モニタリング, *産婦人科治療*, **52** : 174~177, 1986.
- 8) Schull, W.J. : *Am, J, Hum, Genet.*, **10** : 294~, 1958.



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



研究目的

今年度は山村班の最終年度になるので、以下の事項を研究目的とした。

- 1)昭和 56 年 10 月から昭和 60 年 9 月までの 4 年間の奇形発生状況を検討する。
- 2)奇形発生に影響する要因のうち特に近親婚と妊婦の喫煙について検討する。
- 3)神奈川班におけるマーカー奇形の再評価をおこなう。
- 4)モニタリングで発見された児の早期医療システムを組むための基礎資料を得る。
- 5)結合双生児の発生状況を調査する。