

神奈川県における先天異常モニタリング研究

分担研究者	角田 昭夫		
研究協力者	小西 宏	加藤智正	渡辺史朗
	朝倉 亨	大友保平	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
	諏訪城三	黒木良和	

今年度は小西班の初年度にあたるが、次の事項を研究目的とした。

- 1) 昭和56年10月から昭和61年9月までの5年間の奇形児発生状況を検討する。
- 2) 奇形発生頻度に影響する要因を総括する。
- 3) 調査法と確認率の関係を検討する。
- 4) 奇形発生の時間的および地域的集積性を検討する。
- 5) 奇形発生に一定の傾向があるか否かを検討する。

対 象 と 方 法

対象と方法は別に詳述した(黒木ら, 1984)。過去5年間の KAMP 集団の概要を表1に示した。性比や多胎出産, 死産率などは従来と比較して特に変化もなく安定している。

表 1 神奈川県モニタリング集団 (KAMP) の概要

全出産：	226,380 (294,784分娩)	生産：	224,848
単胎	223,193	男	115,362
双胎	3,116 (1,558分娩)	女	109,468
三胎	63 (21分娩)	不明	18
四胎	8 (2分娩)	性比	1.05
性別		死産：	1,532
男	116,131	男	769
女	110,204	女	736
不明	45	不明	27
性比	1.05	性比	1.04

(1981.10. 1 — 1986. 9.30)

研究結果および考察

1. 外表奇形の発生状況

5年間の報告児総数は226,380例、奇形児総数は2,432例、1.07パーセントであった。月別奇形児発生状況に有意の変化はなかった。また各マーカー奇形の月別発生状況にも、無脳症を除いて異常事態は観察されなかった。表2にKAMPにおける過去2年間のマーカー奇形発生頻度の動向を示した。

奇形全体としても各マーカーごとに着目しても無脳症以外に有意の異常発生が認められなかつ

表2 マーカー奇形の発生状況(四半期別)

		基準頻度対1万出生	1984 10~12	1985 1~3	4~6	7~9	10~12	1986 1~3	4~6	7~9	1981.10 ~1986.9
A	1 無脳症	6.7	5.2(6)	6.6(7)	6.6(7)	5.1(6)	4.5(5)	5.8(6)	6.0(6)	10.2(11)	6.4(14)
	2 脳瘤	0.7	1.7(2)	0.9(1)	0.9(1)	1.7(2)	1.8(2)	1.0(1)		0.9(1)	0.8(17)
	3 小頭症	1.6	0.9(1)	1.9(2)		0.9(1)	1.8(2)			0.9(1)	1.3(29)
	4 水頭症	3.6	1.7(2)	3.7(4)	2.8(3)			1.0(1)	4.0(4)	0.9(1)	2.8(63)
	5 全前脳胞症	0.2		0.9(1)						0.9(1)	0.2(4)
B	1 眼瞼欠損	0.3					1.8(2)	1.0(1)			0.3(6)
	2 小眼球症(無眼球症を含む)	1.6			0.9(1)		1.8(2)	1.9(2)	3.0(3)	1.8(2)	1.3(30)
	3 無虹彩症	0.1							1.0(1)		0.1(2)
C	1 小耳症	2.1	1.7(2)	1.9(2)	4.7(5)	0.9(1)	0.9(1)	3.9(4)	3.0(3)	4.6(5)	2.6(58)
	2 外耳道閉鎖	1.9		0.9(1)	0.9(1)	2.6(3)	0.9(1)	1.9(2)	2.0(2)	1.8(2)	1.7(39)
	3 埋没耳	1.3	1.7(2)	2.8(3)	1.9(2)	0.9(1)	0.9(1)			1.8(2)	1.4(31)
D	1 口唇裂	5.7	6.0(7)	4.7(5)	5.7(6)	6.8(8)	2.7(3)	9.6(10)	7.0(7)	4.6(5)	6.1(138)
	2 口蓋裂	4.4	6.9(8)	0.9(1)	6.6(7)	4.3(5)	5.5(6)	4.8(5)	5.0(5)	2.8(3)	4.9(110)
	3 口唇口蓋裂	8.2	6.0(7)	10.3(11)	12.3(13)	4.3(5)	7.3(8)	2.9(3)	10.0(10)	15.7(17)	8.8(200)
	4 顔面裂	0.2	0.9(1)	0.9(1)			0.9(1)				0.2(5)
	5 小下顎症	2.2	3.4(4)	0.9(1)	3.8(4)	0.9(1)	2.7(4)	1.0(1)	4.0(4)		2.2(49)
	6 先天性歯	1.6		1.9(2)	0.9(1)	0.9(1)	1.8(2)		2.0(2)		1.2(27)
	7 無歯症	0.1									0.0(1)
E	1 胸骨裂(心脱出を含む)		0.9(1)								0.1(2)
	2 胸筋欠損 Poland 症候群を含む	0.2									0.1(2)
	3 脊髄髄膜瘤(二分脊椎)	3.2	2.6(3)	7.5(8)	1.9(1)	5.1(6)	3.6(4)	6.7(7)	1.0(1)	3.7(4)	3.6(83)
	4 食道閉鎖	0.9	0.9(1)	1.9(2)	0.9(1)		0.9(1)	1.0(1)			0.7(16)
	5 臍帯ヘルニア(腹壁欠損を含む)	3.5	3.4(4)	4.7(5)	5.7(6)	1.7(2)	3.6(4)	1.9(2)	2.0(2)	0.9(1)	3.1(70)
	6 その他の腹壁異常			0.9(1)		0.9(1)		1.0(1)	2.0(2)	0.9(1)	0.4(9)
	7 直腸肛門奇形	4.9	2.6(3)	2.8(3)	4.7(5)	3.4(4)	6.4(7)	2.9(3)	4.0(4)	5.5(6)	4.4(99)
F	1 膀胱外反	0.3	0.9(1)	0.9(1)							0.2(5)
	2 尿道下裂	3.9	1.7(1)	3.7(2)	3.7(2)	3.3(2)	3.5(2)	7.5(4)	5.8(3)	3.6(2)	4.1(48)
	3 陰核肥大	1.7		1.9(1)							1.0(11)
	4 陰欠損(陰閉鎖を含む)	1.0					1.9(1)				0.6(7)

G	1	多指症	6.7	6.0(7)	11.2(12)	8.5(9)	6.8(8)	6.4(7)	6.7(7)	13.0(13)	6.5(7)	7.4(167)	
	2	合指症	2.1	0.9(1)	4.7(5)	2.8(3)		2.7(3)	4.8(5)	1.0(1)	4.6(5)	2.7(6)	
	3	欠指症	1.7	1.7(2)	0.9(1)	3.8(4)			1.0(1)	2.0(2)	1.8(2)	1.8(4)	
	4	裂手症	0.4	1.7(2)			0.9(1)						0.4(8)
	5	フォコモメリア	0.4		0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)						0.4(8)
	6	内反手	0.3	0.9(1)		0.9(1)			1.0(1)	1.0(1)			0.4(9)
	7	先天性絞扼輪症候群	0.2		0.9(1)		0.9(1)			1.0(1)	0.9(1)		0.3(6)
H	1	多趾症	3.5	6.0(7)	3.7(4)	3.8(4)	4.3(5)	4.5(5)	6.7(7)	1.0(1)	6.5(7)	4.2(6)	
	2	合趾症	6.0	5.2(6)	4.7(5)	7.5(8)	3.4(4)	5.5(6)	10.6(11)	2.0(2)	6.5(7)	5.7(130)	
	3	欠趾症	0.9	2.6(3)		1.9(2)		0.9(1)		1.0(1)		0.9(2)	
	4	裂足症	0.3	1.7(2)	0.9(1)		0.9(1)					0.4(9)	
	5	大腿骨短縮症	0.2						1.0(1)	2.0(2)		0.4(9)	
	6	内反足	10.0	11.2(13)	11.2(12)	15.1(16)	13.7(16)	8.2(9)	6.7(7)	7.0(7)	11.1(12)	10.6(240)	
	7	先天性絞扼輪症候群	0.2	1.7(2)			0.9(1)		1.0(1)			0.3(7)	
I	1	6個以上または巨大な色素異常斑(茶・黒・赤)	7.8	4.3(5)	4.7(5)	3.8(4)	5.1(6)	3.6(4)	2.9(3)	3.0(3)	0.9(1)	5.4(123)	
	2	継続する水疱, 小水疱, びらん形成(先天性表皮水疱症, 色素失調症)	0.5	0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)				0.9(1)	0.5(12)	
J	1	Down 症候群	6.3	6.0(7)	8.4(9)	3.8(4)	5.1(6)	5.5(6)	9.6(10)	4.0(4)	8.3(9)	6.1(140)	
	2	軟骨無形成症	0.5	0.9(1)					1.0(1)		0.9(1)	0.4(10)	
	3	Apert 症候群	0.1									0.0(1)	
	4	先天性多発性関節拘縮症	0.4	0.9(1)		0.9(1)		0.9(1)	1.0(1)	2.0(2)	0.9(1)	0.5(12)	

KAMP (昭和59年10月~61年9月)

たことは、少なくともこれらの奇形頻度を動かす程度に大きな環境要因の変動がなかったことを意味しているといえよう。

2. 奇形頻度に影響する要因

種々の条件のもとで奇形児頻度をみると(表3), 死産, 多胎, 近親婚, 妊婦の喫煙で発生頻度が上昇していた。喫煙と奇形については前年度報告した(和田ら, 1986)。本年度は死産と近親婚について検討した。

表3 KAMP における奇形児頻度(%)

全 出 産	1.07 (2,432)
男	1.13 (1,310)
女	0.98 (1,085)
生 産	0.97 (2,191)
死 産	15.73 (241)
単 胎	1.07 (2,385)
多 胎	1.47 (47)
近 親 婚*	3.26 (20)
喫 煙 妊 婦**	1.34 (99)

総出産 226,380 (1981.10 — 1986. 9)

*近親婚率 0.27%, **喫煙率 11.2%

1) 死産と奇形

神奈川県で採用している49種のマーカー奇形について、死産の占める割合の高い、すなわち淘汰率の高い奇形を表4にまとめた。

表4 死産率の高い奇形

奇形の種類	死産児数	奇形児数	死産率 (%)
無脳症	57	67	85
脳瘤	3	10	30
水頭症	6	22	27
眼瞼欠損	2	3	67
二分脊椎	10	44	23
臍帯ヘルニア	10	31	32
鎖肛	9	43	21
欠指症	4	18	22

KAMP (昭和59. 4 ~ 61. 9)

無脳症が大部分死産として報告されているが、これはわが国の社会医学的特性の反映であり実態を示すものではない。脳瘤も同様の傾向を示していると思われる。しかし眼瞼欠損、臍帯ヘルニア、水頭症、二分脊椎、鎖肛、欠指などは明らかに出生前に淘汰される率が高いものと考えられる。また死産にみられる奇形の最大の特徴として多発奇形が多いことがあげられる。昭和59年4月から61年9月までの死産児で奇形を有する児118例中無脳症を除く61例中39例、64パーセントが多発奇形であった。多発奇形の中では臍帯ヘルニア（腹壁破裂を含む）と鎖肛、二分脊椎、泌尿生殖器の異常、下肢の減数異常などのいくつかを合併するものが10例と最多で、既知の症候群としては Down 症候群、18トリソミー、13トリソミー、OFD 症候群、VATER association がそれぞれ1例ずつみられた。

2) 近親婚と奇形

近親婚夫婦からの奇形児出産頻度が高いこと、および奇形のタイプ別で多発奇形の割合が高いことはすでに述べた(和田ら, 1986)。そこでさらに詳細に奇形の実態を検討した。近親婚より生まれた奇形児22例中もっとも多い奇形は口唇裂5例で、次いで Down 症候群3例、多指(趾)3例などが多く認められた。その他尿道下裂、口蓋裂、内反足、水頭症、副耳などがみられた。

口唇裂、多指趾症など多因子遺伝病が近親婚で増加するのは当然であるが、Down 症が高頻度に発見された理由は不明である。おそらく例数が少ないために生じた現象であろう。

3) 児の出生体重と妊婦の喫煙率

喫煙妊婦から生まれる児の体重が低いことはよく知られている。そこで児の出生体重と妊婦の喫煙率の関係を調べた。その結果、予想以上に奇麗な逆相関が認められた(図1)。

4) 奇形頻度に影響する人工的要因

奇形発生頻度が統計的に有意に変化しても必ずしも真の異常事態とはいえない。むしろ人工的

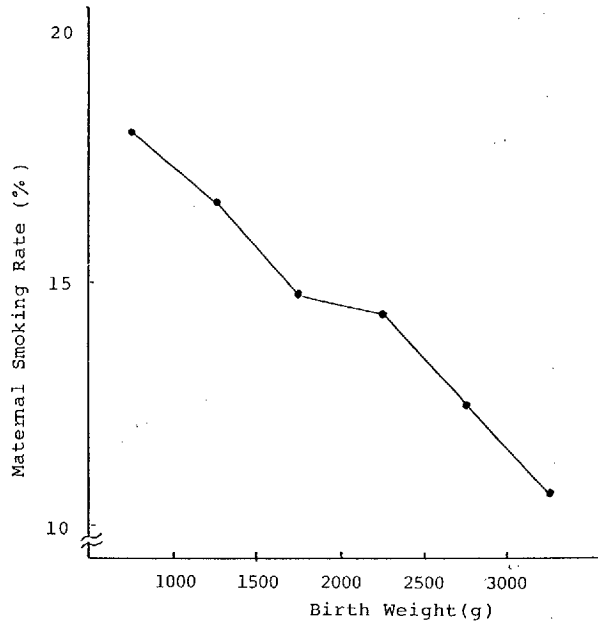


図 1 出生体重と母親の喫煙率の関係。児体重が軽いほど喫煙率は高い。

要因によることが多い。そこでどのような点に着目して真の変化と人工産物を区別するかをまとめてみた。

(1) 患者確認の変化

診断基準が異っていたり、患者確認のシステムが変化したりすれば、奇形頻度は動揺する。また協力施設の関心度の変化でも容易に頻度は動く。したがって診断基準の統一とその周知徹底、モニタリングでの患者確認法の統一が重要となる。同時にモニタリングで得られた成果の還元などを通して協力施設の関心を常に高く維持しておかなければならない。

(2) 人口動態の変化

比較的長期的な変動を問題にするときには妊婦の年齢分布の変化や、産児数の変化など人口動態の変化にも注意しておく必要がある。

(3) その他のシステムとの比較

その他のシステムでも同様の変動がみられたか否かも重要なポイントとなることがある。

3. 調査法による確認率の変化

人口ベースと病院ベースのモニタリングには、それぞれの長所・短所がある。人口ベースモニタリングでは、一定地域をカバーするので集団サイズが大きいかつ奇形発生の地域特性を把握できる利点はあるが、逆に協力施設の数が多く、診断レベルもまちまちなので、診断精度や確認率を高く維持するには難がある。一方、病院ベースモニタリングでは診断精度や確認率は高く一定に保持できる反面、調査数が小さく、地域特性を反映しにくい。そこで臨床奇形学の専門医が関与している東京の某産院での病院ベースモニタリングと KAMP とを、いくつかの奇形につい

て比較検討した(表5)。無脳症のような明白な奇形では両者に把握率の差はないが18トリソミーのような診断の困難な疾患では把握率にかなりの差がみられる。鎖肛やダウン症候群などの確認率が無脳症と18トリソミーの間に来ることからも、病院ベースでの奇形児確認は人口ベースのそれより優れていることが窺える。ただし人口ベースであれ病院ベースであれ、各システムでの奇形確認率が一定であれば、モニタリングとしては十分有効である。

表 5 主な奇形の調査法による比較

	KAMP(A)	TOKYO(B)	A/B
無 脳 症	6.2 (140)	7.2 (21)	0.86
鎖 肛	2.7 (62)	4.1 (12)	0.68
DOWN	6.2 (140)	9.9 (29)	0.63
18トリソミー	0.5 (11)	1.7 (5)	0.29

KAMP(A) : 226,380 births TOKYO(B) : 29,171 births (日暮私信)

4. 奇形発生の時間的, 地理的集積性

無脳症が61年7~9月に11例(10.2/1万出生)と集積して発生した。しかも11例中9例が地理的にも互いに接した地域で発生しており、発生率はベースラインの7倍から10倍に達した(図2)。さらに四半期遡った61年4~6月での無脳症発生は6例と多くはなかったが、6例中5例が、前述の7~9月期の発生地域とほぼ一致していた。しかし61年10~12月期の同地域での無脳

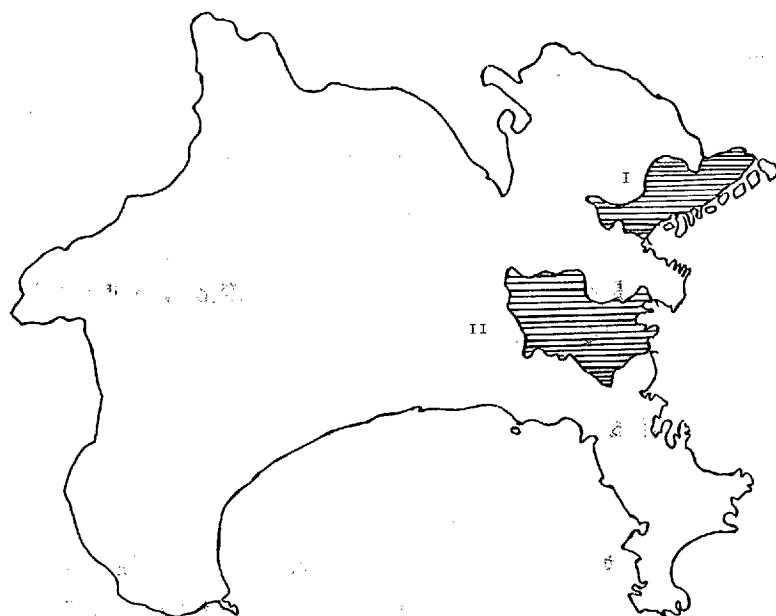


図 2 神奈川県における無脳症の地域集積性地域 I, II, ともに三つの隣接する区からなり, 61年7~9月期の無脳症発生率は I 地区66/1万出生(4例), II 地区44/1万出生(6例)とベースラインの7~10倍の高値を示した。

症発生は0であった。このように奇形発生が時間的にも地理的にも同時に集積している場合には有意の事態と考えられる。発生学的観点からすれば60年8月から61年1月にかけて何らかの原因が生じた可能性はあるが、感染症サーベイランスのデータとの照合では有意の事態は認められなかった。KAMPでもこのような際に十分な疫学調査が行える体制を整えておくことの必要性を痛感した。

同一奇形発生の時間的集積性はないが、種々の奇形発生が特定地域に集積する傾向が2～3の地域に認められた。地区Aでは単一奇形のみならず多発奇形や既知の奇形症候群もよく発見されているが、その地区内には大学病院や総合病院がいくつも集まっている事が奇形の把握率を高めている一因と考えられた。しかし地区Bのように地域集積性は認められても原因不明のこともある。

また逆に地区Gでは奇形発生率が有意に低かったが、診療所出産中心の地域であったことも原因の一つかも知れない。このような時間的或は地理的集積を示す地域の奇形発生状況は継続的に注意深く監視することが必要であろう。

5. 奇形発生状況の経時的変化

奇形発生状況に経時的な一定の傾向があるか否かをダウン症候群と無脳症について検討した。

1) ダウン症候群

トリソミーの発生に母年齢依存性があることはよく知られている。そこで欧米では高齢妊婦に対する出生前診断がかなり普及しており、高齢妊婦からのダウン症候群出生は減少傾向を示している (ICBDMS Annual Report 1982, 1983, 1984)。それに反して、原因は不明であるが、北

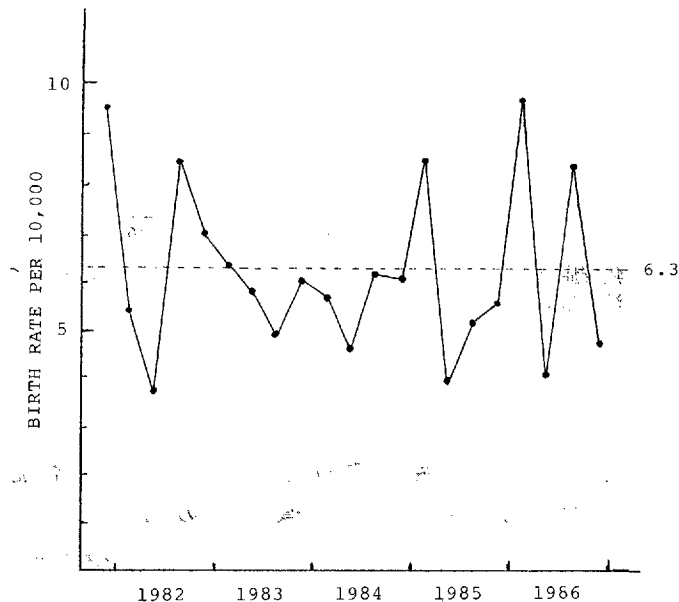


図3 ダウン症候群の発生率の推移 調査期間における有意の発生率の変動は観察されなかった。

欧諸国や英国で25歳以下の妊婦でやや本症の発生頻度の上昇が認められている。しかし KAMP においては若年層での発生増加も高齢群での頻度減少も認められなかった。しかし今後わが国でも高齢妊婦の出生前診断のニーズが高まり、かつ普及すれば、高齢群での発生頻度は減少に向うものと予想される。図3に KAMP における本症発生頻度の推移を示した。

2) 無脳症

無脳症は生後早期の致死的な奇形であり遺伝要因と環境要因が関与して発生する。近年の急速な超音波診断法の進歩により、無脳症の診断は妊娠中期にすでに可能となりつつある。このような状況の中で、無脳症の発生頻度に変化がみられるかどうかを検討した。図4は昭和56年10月から昭和61年12月までの無脳症頻度の四半期毎推移を示したものである。61年7～9月期を除けば、徐々に下降傾向を示しているのが読みとれる。おそらく超音波診断による早期診断の結果と考えられる。

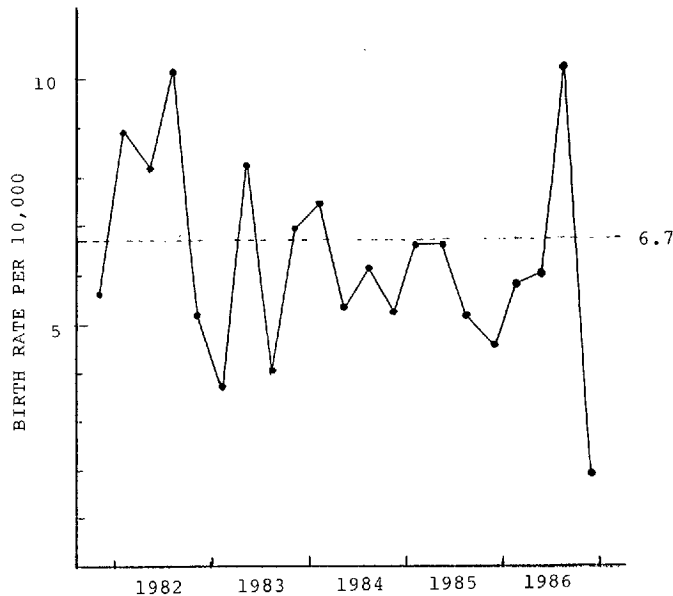


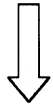
図4 無脳症の発生率の推移 61年7～9月期の多発を除けば、徐々に減少してきている。

む す び

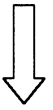
本年度に KAMP を開始して初めて無脳症の時間的空間的集積という異常事態を経験した。しかし現在のモニタリング体制では、詳細な疫学調査を実施するのは、かなり困難である。プライバシー保護に十分配慮しつつ、なおかつ実効の上るケースコントロールスタディーなどの疫学調査が可能なモニタリングシステムを早急に作らなければならない。

文 献

- 1) International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) 1982 Annual report. 1984
- 2) ICBDMs 1983 Annual report, 1985
- 3) ICBDMs 1984 Annual report, 1986
- 4) 黒木良和, 小西 宏, 角田昭夫, 諏訪城三, 小島直樹: 神奈川県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
- 5) 和田達雄, 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: 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), 厚生省心身障害研究「先天異常モニタリングに関する研究」昭和60年度報告書, 1986



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



今年度は小西班の初年度にあたるが、次の事項を研究目的とした。

- 1)昭和 56 年 10 月から昭和 61 年 9 月までの 5 年間の奇形児発生状況を検討する。
- 2)奇形発生頻度に影響する要因を総括する。
- 3)調査法と確認率の関係を検討する。
- 4)奇形発生の時間的および地域的集積性を検討する。
- 5)奇形発生に一定の傾向があるか否かを検討する。