

## 神奈川県に於ける人口ベース先天異常モニタリングに関する研究

(分担研究：先天異常のモニタリングに関する研究)

研究協力者：黒木良和、今泉 清、小西 宏

要約：神奈川県先天異常モニタリングプログラム（KAMP）では、神奈川県内出産のほぼ半数の出産児を対象に、人口ベースの先天異常モニタリングを継続実施している。1981年から1997年までの16年間の観察児総数は69万人で、観察児数は年間4万人と安定した推移を示したが、1995～1997年は漸減した。奇形発生頻度は1%前後で推移したが、これも1990年以降は漸減傾向を示している。個々の奇形発生に統計的有意な変動は一部の奇形を除いて認められなかったことから、新しい強力な催奇形因子の生活環境への導入はなかったものと推定した。画像診断など出生前診断の進歩・普及により、無脳症、水頭症、脳瘤等の中枢神経系奇形は激減した。また、遅滞の無い定時報告が、モニタリング精度を高く維持する決め手であることもわかった。先天異常モニタリングは今後も環境監視機構の一つとして継続することが大切である。

キーワード：先天異常モニタリング、人口ベース、奇形頻度、環境監視機構

### 〔研究目的〕

先天異常の発生を継続的に監視することによって、主として環境要因によって発生する先天異常の発生を予防または減少させることが先天異常モニタリングの目的である。またモニタリングのデータは、わが国の主な先天異常の有病率の変化や発生要因の解明にも寄与するものである。同時にわが国の出産動向の変遷を明らかにし、医療の進歩がヒトの生殖生物学や奇形発生に与える影響を明らかにすることもモニタリングの二次的な目的である。

### 〔対象と方法〕

神奈川県に於ける先天異常モニタリングプログラム（KAMP）の方法論については、すでに述べているので省略する。奇形の発生状況を継続的に監視し、ベースラインとの比較において異常発生の有無を判定している。

### 〔結果と考察〕

#### （1）1981年～1997年の先天奇形の発生状況

本年度は本研究も最後の年となるので、神奈川県の人口ベース先天異常モニタリング事業について、発足当時から現在までの16年間の調査結果（1981年10月から1997年12月）を一括検討した。以下項目別に簡単に述べる。

#### 1) 観察児数と奇形児頻度の推移

県内出産のほぼ半数に当たるほぼ69万人の生産児・死産児を対象に生後1週間以内に診断できる奇形の有無を調査した。

（表1）観察児数と奇形児頻度は四半期あたりほぼ1万、年間4万人を観察し、奇形児頻度はほぼ1%で推移した。ただ、1989年以降若干奇形児頻度の低下傾向が認められている。

#### 2) 個々の奇形の発生状況

個々の奇形の発生に統計的有意な増減は観察されなかった。この事実は新たな強力な催奇形性を有する物質がわれわれの生活環境に導入されなかったことを示している。ただし、無脳症、脳瘤、水頭症などの重症な中枢神経奇形は減少している。例えば無脳症は1/4に激減した。これは画像診断などの出生前診断の進歩・普及に負うところが大きい。この様に医療技術の進歩で奇形頻度が大きく変動するので、今後は生産児、死産児に加えて、人工流産胎児をも調査対象に加えないと、奇形発生の正

確な動向はつかめない。また、協力施設からの報告の遅延や報告漏れ、担当者の関心度の差、調査方法の変更などで、奇形頻度が大きく変動することも明らかとなった。調査方法の統一と定時報告の徹底がモニタリング精度を保つのも重要である。

奇形の基準有病率は時代と共に変動するので、それぞれの時代の基準となる各奇形の基準有病率を設定し、それを用いて奇形の増減を判断している。表2に基準有病率の経年変化を示した。無脳症の減少ぶりが顕著なのが読み取れる。逆に全前脳胎症は診断精度の向上で有病率が上昇しているのがわかる。

#### （2）神奈川県一般妊婦集団の出産傾向の変化

過去16年間に神奈川県一般妊婦集団の出産傾向に若干の変化がみられた。まず母年齢分布で35歳以上の高齢妊婦の割合が7%から10%に増加した。死産率は緩やかに減少し、16年間で千出産当り7から5へと3割の減少を示した。多胎妊娠が急激に増加していること、その原因が不妊治療等の生殖補助医療の普及にあることは、昨年既に報告した。しかし、このような多胎妊娠（特に三胎以上）の増加傾向も、産婦人科学会が母体に戻す胚の数を3個以内に限定すべきとの公告を出すに至り、歯止めがかかり確実に減少し始めている。（図1）

#### （3）モニタリング調査から得られた遺伝医学上の知見

先天異常モニタリングは本来の機能以外に、様々な遺伝医学上の知見を与えてくれる。その内のいくつかについて述べる。

#### 1) 神奈川県一般新生児集団の奇形発生頻度

モニタリング調査は奇形の専門家による頻度調査ではない。したがって、奇形の把握率は奇形の種類によってかなりのばらつきがあると予想される。奇形の種類毎にその把握率がわかれば、モニタリングで得られた有病率を把握率で補正することによって、真の発生率を推定することができる。我々はモニタリングで把握された症例とこども医療センターの症例との連結研究から奇形毎の把握率を計算し、代表的な奇形の真の発生率を明らかにした。これらの値は神奈川県だけでなく、日本人新生児集団の奇形発生率として広く利用できるものである。

#### 2) 妊娠中の妊婦の喫煙の影響

妊娠中の喫煙で奇形発生頻度は非喫煙妊婦に比して1.3倍に

増加した。ただし、アルコールの様に特定の奇形症候群を引き起こすことはなかった。また、妊婦の喫煙は出生体重を若干減少させることもわかった。

3) 両親年齢と奇形

ダウン症の出生が母年齢依存性であることはよく知られている。逆に若い母親から生まれやすい奇形として腹壁破裂があることがわかったが、その原因は不明であった。父親年齢の上昇と関連する奇形として、優性遺伝を示す奇形が予想される。KAMPでもApert症候群や軟骨無形成症、裂手・裂足でその傾向が認められた。この事実はモニタリングの集団サイズをさらに大きくして、診断精度を上げれば、遺伝子突然変異の動向を推定するのに役立つことを示している。

(4) 先天異常モニタリング研究の今後

先天異常モニタリングは、方法論的にはすでに研究段階を終えている。したがって、その意味では本研究の使命は達成されたと言ってよい。この調査を継続することは、我々が安心して生活するための保険を掛けているようなものである。ここでモニタリングを中断すれば、環境監視機構の一つを失うことになる。二度とサリドマイド禍を繰り返さないためにも、本調査の継続は極めて重要である。また、先天異常モニタリングで早期発見された先天異常患児の医療や福祉を充実するために、先天異常医療システムを整備したり、遺伝カウンセリングの普及・定着を計っていくことが、今後に残された課題である。

文献

1. 黒木良和：神奈川県における先天異常モニタリングに関する研究。厚生省心身障害研究 生活環境が子どもの健康や心身の発達におよぼす影響に関する研究 平成6年度報告書 194-198, 1995
2. 黒木良和、今泉 清、小宮弘毅、小西 宏：神奈川県における人口ベース先天異常モニタリングに関する研究。厚生省心身障害研究 生活環境が子どもの健康や心身の発達におよぼす影響に関する研究 平成7年度報告書 162-166, 1996
3. 黒木良和、今泉 清、小西 宏：神奈川県における人口ベース先天異常モニタリングに関する研究。厚生省心身障害研究 ハイリスク児の健全育成のシステム化に関する研究 平成8年度報告書 168-169, 1997
4. 黒木良和：先天異常モニタリング。佐藤・高嶋・中野編集 胎児・新生児の神経学 pp339-355, メディカ出版、1993
5. 寺尾俊彦：わが国における生殖医療技術の進歩と問題点 日医雑誌 115:2033-2039, 1996
6. 日本産婦人科学会会告「多胎妊娠」に関する見解 日産婦誌 49: , 1997
7. 黒木良和：先天異常モニタリング情報(11) 神奈川県産科婦人科医学会会報 64:27-28, 1996
8. 黒木良和：先天異常モニタリング情報(12) 神奈川県産科婦人科医学会会報 65:29-30, 1997

表1. 神奈川県モニタリング事業(KAMP)の概要

全出産： 689,830 ( 684,514分産)	生産： 686,017	
単胎 679,323	男 351,943	性比 1.05
双胎 10,148 ( 5,074分産)	女 334,028	
三胎 327 ( 109分産)	不明 46	
四胎 32 ( 8分産)		
性別	死産： 3,813	
男 353,887	性比 1.05	男 1,944 性比 1.11
女 335,786		女 1,758
不明 157		不明 111

(1981.10.1 ~ 1997.12.31)

(単位名：百万分産対)

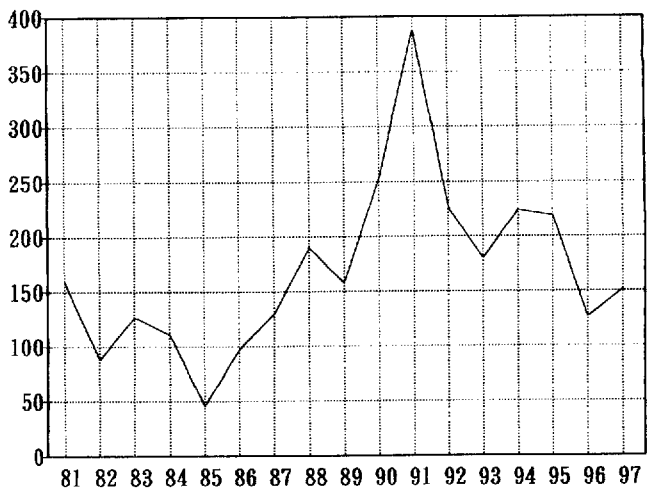


図1. 多胎(三胎以上)分娩率の推移

表2. 新生児(死産児を含む)に認められる奇形の有病率(対1万出生)

Congenital anomaly	Kanagawa Prefecture, Japan			
	1981-1983	1984-1986	1989-1993	1994-1996
Malformations of the CNS	15.0	13.2	8.9	7.4
- Anencephaly	6.7	6.1	3.2	1.7
- Spina bifida aperta	3.2	4.0	2.9	2.6
- Congenital hydrocephaly	3.6	2.0	3.6	1.7
- Encephalocele	0.7	0.9	1.0	0.3
- Microcephaly	1.6	1.1	1.0	0.5
- Holoprosencephaly	0.2	0.2	0.9	0.8
Malformations of the eye	2.5	1.8	1.5	1.3
- Microphthalmia	1.6	1.2	0.9	0.8
- Coloboma palpebrae	0.3	0.3	0.2	0.1
- Aniridia	0.1	0.1	0.1	0.1
Malformations of the ear	17.4	13.5	9.1	8.7
- Microtia	2.1	3.0	2.5	2.2
- Atresia of external auditory canal	1.9	1.6	2.6	1.6
- Cryptotia	1.3	1.4	0.5	0.1
Cleft lip and/or palate	18.3	20.9	18.6	16.6
Atresia, stenosis and fistula of the esophagus	0.9	0.6	1.5	1.7
Anorectal atresia or stenosis	4.9	3.9	4.7	4.1
Malformations of abdominal wall	3.5	3.5	3.3	1.9
- Omphalocele(incl. Gastroschisis)	3.5	2.8	3.0	1.5
- Other abdominal wall anomaly	-	0.8	0.3	0.3
Malformations of urogenitals	6.8	5.5	4.8	3.6
- Extrophy of bladder	0.3	0.2	0.1	0.1
- Hypospadias	3.9	4.6	5.1	2.9
- Enlargement of clitoris	1.7	0.4	0.1	0.3
- Vaginal atresia	1.0	0.4	0.1	-
Malformations of limbs	33.0	37.5	18.6	19.6
- Club foot	10.0	11.1	2.4	1.6
- Polydactyly	9.6	12.7	9.8	9.6
- Syndactyly	7.4	8.4	6.4	6.3
- Reduction deformity	4.4	5.1	3.5	3.5
- Congenital constriction bands	0.3	0.7	0.3	0.5
Down syndrome	6.3	6.1	3.7	5.4
Achondroplasia	0.5	0.4	0.3	0.2
Apert syndrome	0.1	-	0.1	-

神奈川県人口ベース先天異常モニタリング(KAMP)のデータ

★ 奇形児発生頻度(1981.10.1 ~ 1997.12.31)

0.93 % (6,410), 生産 0.84 % (5,740), 死産 17.6 % ( 670)



## 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



要約:神奈川県先天異常モニタリングプログラム(KAMP)では、神奈川県内出産のほぼ半数の出産児を対象に、人口ベースの先天異常モニタリングを継続実施している。1981年から1997年までの16年間の観察児総数は69万人で、観察児数は年間4万人と安定した推移を示したが、1995~1997年は漸減した。奇形発生頻度は1%前後で推移したが、これも1990年以降は漸減傾向を示している。個々の奇形発生に統計的有意な変動は一部の奇形を除いて認められなかったことから、新しい強力な催奇形因子の生活環境への導入はなかったものと推定した。画像診断など出生前診断の進歩・普及により、無脳症、水頭症、脳瘤等の中枢神経系奇形は激減した。

また、遅滞の無い定時報告が、モニタリング精度を高く維持する決め手であることもわかった。

先天異常モニタリングは今後も環境監視機構の一つとして継続することか大切である。