

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

(主任研究：先天異常のモニタリング等に関する研究)

分担研究者：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。1998年1年間の観察児総数は32,324人で、奇形児発生頻度は0.83%であった。個々の奇形発生に統計的に有意な変動は認められなかった。欧米先進国で過去30-40年間に性比の有意な低下がみられたが、わが国でも同様の傾向が確認された。また、尿道下裂の発生頻度に有意の上昇が欧米でみられたが、KAMPでは確認されなかった。先天異常モニタリングは、環境監視機構として今後も継続していくことが重要である。

キーワード：先天異常モニタリング、人口ベース、性比の変動、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。近年ダイオキシンなど環境ホルモンの人に対する影響等が懸念されているが、先天異常モニタリングで得られる情報が、人への影響を推定する疫学的研究に役立つかを検証するのも目的の一つである。

〔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）1998年の先天奇形の発生状況

昨年度は本研究の発足当時から1997年末までの16年間の調査結果（1981年10月から1997年12月）を一括報告したので、本年度は1998年1年間の奇形発生状況について簡単に述べる。

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年間約4万人の生産児・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ているが、出産数の減少傾向の定着と、協力施設数の減少から、観察児数は3万人台に減少している。特に日本母性保護産婦人科医会（日母）奇形調査への参加施設のいくつかが本調査から脱落している影響が大きい。本調査は人口ベースのモニタリングであるので、主な協力病院が参加しなくなると人口ベースの特性が失われ、人口ベースのモニタリングと呼べなくなる。今後改善すべき点である。1998年の観察児数と奇形児頻度は四半期あたりほぼ8400人で、奇形児頻度はほぼ0.83%であった。多胎児頻度は8.17/千分娩とほぼ前年と同じで、三胎以上分娩も百万分娩当たり281と前年並であった。

2) 個々の奇形の発生状況

個々の奇形の発生に統計的に有意な増減は観察されなかった（表1）。ただし、無脳症、脳瘤、水頭症などの重症な中枢神経奇形は低頻度で推移した。また、協力施設からの報告の遅延や報告漏れなどで、奇形頻度が大きく変動することも例年度どおりであった。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上で最も重要である。

（2）モニタリング調査から得られた興味ある知見

先天異常モニタリングは本来の機能以外に、様々な疫学研究上の知見を与えてくれる。ここでは性比の変動を取り上げる。

1) 我が国の性比の変動

Davisら(1998)は北欧、米国、カナダなどの工業先進国で過去30-40年間に男児の出生が有意に減少してきたことを報告している（図1）。性比は最も基本的な指標で、どの国でも偏りなく観察できるし、人の健康被害を感知する見張り番的なものと述べている。性比減少の原因は不明としながらも、殺虫剤やアルミ製造工場に働いている男性を夫にもつ婦人から生まれた子どもの性比が低下しているという報告や、1976年のイタリアセブソでの化学工場爆発で高濃度のダイオキシンに曝露された人達からは、7年間に渡って男児が女児の半分しか生まれず、全体的な産児数も減少したという報告を引用して、環境ホルモンを含む環境要因の影響も否定できないとしている。そこで、わが国の人口動態統計資料を用いて、1900年から1995年までの性比の推移を検討した。その結果、多少の増減はあるものの、1900年から1970年までの70年間は性比は上昇傾向（男の出生比率が上昇）を示し、その後は一転して低下している事実が明らかになった（図2）。1970年以降をさらに詳細に検討すると、1970年から1983年までは男児の出生比は低下しているが、その後はほぼ一定で推移している（図3）。欧米工業先進国での男児出生の減少傾向は、わが国でも確認された。性比低下の原因は不明であるが、わが国のプラスチック生産量の推移と性比の低下が逆相関を示すことや、日本人のPCB摂取量が1980年から着実に減少している事実などを考慮すると、性比の推移と環境ホルモン等の関

係を否定し去ることはできない。

表1 マーカー奇形の発生状況(1998)

2) 尿道下裂の発生状況

米国CDCのPaulozziら(1997)は米国の大規模な先天異常サーベイランス調査の資料を用いて、1970年から1993年の間に尿道下裂の発生頻度が全米でほぼ2倍に増加していると報告した。同様の傾向はヨーロッパでも認められている。増加の原因は不明であるが、重症型の増加が顕著であることから、診断精度がよくなったためという人為的なものではなく、真の増加傾向があるのではないかとしている。そこで神奈川県の人口ベースモニタリング資料から、尿道下裂の発生状況を検討した(図4)。過去17年間の尿道下裂の発生状況は図4から見る限り増加傾向は認められない。ヨーロッパでの増加傾向は1970年代から1980年代前半に認められているが、わが国の調査は1980年以降のものしかなく、わが国でも1970年代に同様の傾向があったか否かは不明である。

(3) 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。先天異常モニタリングは、人口ベースと病院ベースという異なった方式の調査を行うことが重要である。わが国には、病院ベースのものとしては日母の調査がある。これは日本全土を広くカバーし、集団サイズもわが国の総出産数の1割をしめる極めて大きなものである。それに対して、人口ベースのモニタリング調査は、大規模なものは神奈川のもの(KAMP)だけにすぎず、環境要因など地域特性を明らかにするためにも、大規模な人口ベース調査を日本各地で展開する必要がある。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させ、彼らのQOLを向上させるために、先天異常医療システムを整備し、遺伝カウンセリングの普及・定着を計ることが重要である。同時に社会一般の人たちに対して、先天異常や遺伝病をもつ人たちの実態を正しく知ってもらい、遺伝差別を無くする様努力することが、今後我々に残された課題である。

文献

1. 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
2. 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9年度報告書 166-167, 1998
3. 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会会報 65:29-30, 1997
4. 黒木良和：先天異常モニタリング情報(13)神奈川県産科婦人科医会会報 66:29-32, 1998
5. Davis DL, Gottlieb MB, Stampnitzky JR: Reduced ratio of male to female births in several industrial countries. A sentinel health indicator? JAMA 279:1018-1023, 1998
6. Paulozzi LJ, Erickson JD, Jackson RJ: Hypospadias trends in two US surveillance systems. Pediatr 100:831-834, 1997

奇形	1-3	4-6	7-9	10-12	合計
A1		4.7(4)	1.2(1)		1.5(5)
A2	1.2(1)	1.2(1)	1.2(1)		0.9(3)
A3				1.4(1)	0.3(1)
A4	1.2(1)	1.2(1)	2.4(2)	2.8(2)	1.9(6)
A5			1.2(1)		0.3(1)
B1		1.2(1)			0.3(1)
B2					
B3					
C1	2.4(2)	3.6(3)	1.2(1)	2.8(2)	2.5(8)
C2	3.6(3)	2.4(2)	1.2(1)	5.5(4)	3.1(10)
C3					
D1	6.0(5)	1.2(1)	3.6(3)	4.2(3)	3.7(12)
D2	2.4(2)	5.9(5)	6.0(5)	8.3(6)	5.6(18)
D3	4.8(4)	8.3(7)	10.8(9)	6.9(5)	7.7(25)
D4		1.2(1)			0.3(1)
D5	1.2(1)	1.2(1)	1.2(1)	1.4(1)	1.2(4)
E1		1.2(1)	3.6(3)	1.4(1)	1.5(5)
E2		1.2(1)			0.3(1)
E3	1.2(1)	2.4(2)	1.2(1)	1.4(1)	1.5(5)
E4		1.2(1)			0.3(1)
E5		1.2(1)		1.4(1)	0.6(2)
E6	1.2(1)	5.9(5)	2.4(2)	6.9(5)	4.0(13)
F1					
F2		2.3(1)	2.3(1)		1.2(2)
F3					
F4					
F5	1.2(1)	1.2(1)	2.4(2)		1.2(4)
G1	7.2(6)	7.1(6)	4.8(4)	6.9(5)	6.5(21)
G2	1.2(1)		1.2(1)	4.2(3)	1.5(5)
G3	1.2(1)		1.2(1)		0.6(2)
G4	1.2(1)	2.4(2)	1.2(1)	1.4(1)	1.5(5)
G5			1.2(1)		0.3(1)
H1	4.8(4)	5.9(5)	3.6(3)	6.9(5)	5.3(17)
H2	7.2(6)	8.3(7)	3.6(3)	6.9(5)	6.5(21)
H3					
H4		1.2(1)	2.4(2)	1.4(1)	1.2(4)
H5			1.2(1)		0.3(1)
I1	1.2(1)	1.2(1)	3.6(3)	1.4(1)	1.9(6)
I2					
J1	12.0(10)	1.2(1)	3.6(3)	4.2(3)	5.3(17)
J2	1.2(1)		1.2(1)		0.6(2)
J3					
J4					
K1					
出産数	8,367	8,441	8,302	7,214	32,324
頻度	: 出生1万対				() 内: 奇形児数

- | | | |
|-----------|---------------|----------------------|
| A-1 無脳症 | E-1 脊髄髄膜瘤 | H-1 多趾症 |
| A-2 脳瘤 | E-2 食道閉鎖 | H-2 合趾症 |
| A-3 小頭症 | E-3 臍帯ヘルニア | H-3 裂足症 |
| A-4 水頭症 | E-4 腹壁破裂 | H-4 下肢の減数異常 |
| A-5 全前脳症 | E-5 その他の腹壁異常 | H-5 先天性絞扼輪症候群 |
| | E-6 直腸肛門奇形 | |
| B-1 眼瞼欠損 | F-1 膀胱外反 | I-1 6個以上または巨大な色素異常斑 |
| B-2 小眼球症 | F-2 尿道下裂 | I-2 継続する水泡、小水泡、びらん形成 |
| B-3 白内症 | F-3 陰核肥大 | |
| | F-4 臍欠損 | |
| C-1 小耳症 | F-5 性別不分明 | J-1 Down症候群 |
| C-2 外耳道閉鎖 | | J-2 軟骨無形成症 |
| C-3 埋没耳 | G-1 多指症 | J-3 Apert症候群 |
| | G-2 合指症 | J-4 先天性多発性関節拘縮症 |
| D-1 口唇裂 | G-3 裂手症 | |
| D-2 口蓋裂 | G-4 上肢の減数異常 | K-1 結合双生児 |
| D-3 口唇口蓋裂 | G-5 先天性絞扼輪症候群 | |
| D-4 顔面裂 | | |
| D-5 先天性歯 | | |

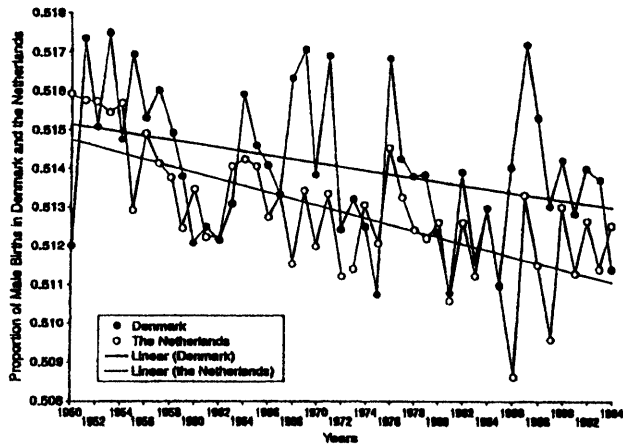


Figure 1.—Proportion of male births in Denmark and the Netherlands, 1960-1984. Data are from van der

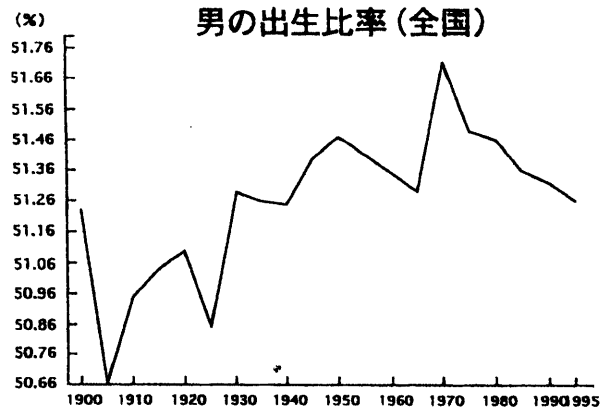


図2 わが国の性比の変動(1900~1995)

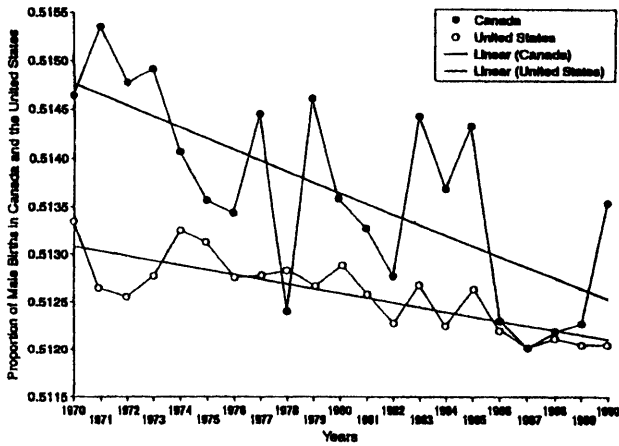


Figure 2.—Male proportion of newborns in Canada, 1970-1990. Data from Allen et al.⁶

Davis et al: JAMA 279:1018-1023, 1998

図1 北欧、米国、カナダにおける性比の変動

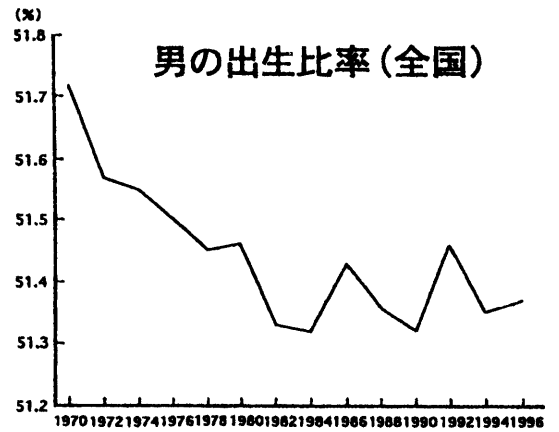


図3 わが国の性比の変動(1970~1996)

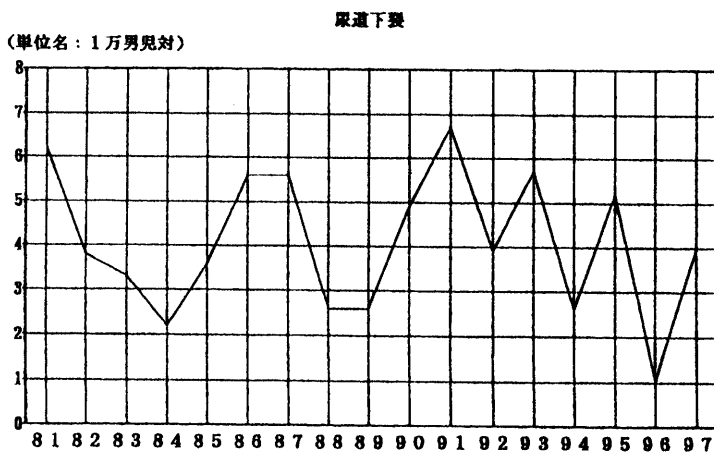
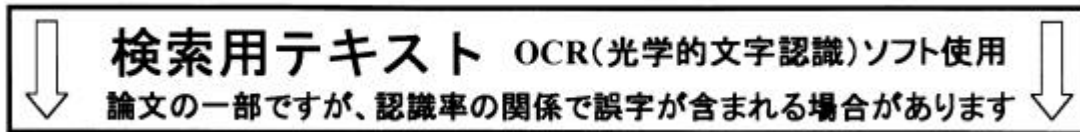


図4 尿道下裂発生の年次推移(KAMP, 1981~1997)

	1～3	4～6	7～9	10～12	計
無脳症		2	1		3
水頭症		1			1
口唇裂	8	7	11	6	32
口蓋裂	1	5	4	3	13
二分脊椎		1	2	1	4
食道閉鎖		1			1
臍帯ヘルニア	1		1	1	3
鎖肛・直腸閉鎖	1	3	1	3	8
尿道下裂		1			1
四肢奇形	1	1	2	2	6
ダウン症	9		2	2	13
男児総数	3,611	3,827	3,721	3,295	14,454
女児総数	3,453	3,617	3,460	3,046	13,576
性別不明	1	0	2	0	3
総出産数	7,065	7,445	7,185	6,341	28,036

表1. 日母協力施設以外の協力施設での基本奇形集計
(KAMP, 1998)

総出産児数	28,036	出産母体総数	27,863
生産児	27,962	35歳未満	24,885
死産児	74	35歳以上	2,978



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。1998年1年間の律察児総数は32,324人で、奇形児発生頻度は0.83%であった。個々の奇形発生に統計的有意な変動は認められなかった。欧米先進国で過去30-40年間に性比の有意な低下がみられたが、わが国でも同様の傾向が確認された。また、尿道下裂の発生頻度に有意の上昇が欧米でみられたが、KAMPでは確認されなかった。先天異常モニタリングは、環境監視機構として今後も継続していくことが重要である。