

細分課題5

5・1 先天異常のサーベイランスに関する現況と問題点

新潟大学医学部

渡 辺 徹 一

ま え が き

わが国でサリドマイドの出荷停止を行ったのは、昭和37年5月であった。今日までの認定患者数は303人である。この事件が残した教訓は、薬品や食品添加物などで児へ異常を発生せしめる危険性ある物質の安全性の確認、および催奇形性物質の監視体制を整えなければならない点に気付いたことである。

先天異常のMonitoring System（以下M.S.と略す，“Surveillance”と“Monitoring”の語義については副課題2の「まとめ」で記したので、ここでは省略する）については、昭和51年名古屋で開催された第16回日本先天異常学会においてシンポジウムがもたれた。その成果とことの重要性に鑑み、翌52年長崎における第17回同学会においても、再度シンポジウムが企画、実施されたのであった。このような事情の下で、本報告は先天異常M.S.の現状と問題的につき述べることとする。

M.S.の基本的問題

過去における諸外国の経験、ならびに先天異常に関する疫学調査の体験から、M.S.を設定するにあたり、以下のような基本的問題のあることを、まず指摘しておかなければならない。M.S.には、それ自体に限界あることを認識してから出発し、計画を決定しなければならない。

1) 如何なる対象において、如何なる奇形を、どの程度の規模で調査するかが第1の問題である。例えば、死産を含めるか否かである。これを含めれば、予知感度は当然高くなる。しかし、対象集団（population at risk）の規模が大になると、調査は困難になる。したがって、限局した集団で取り扱わなければならない。

つぎに、国際疾学分類（I.C.D）にある奇形全部を監視対象とするか、ある

いはその中から主要、かつ効果的なものを選定し、所謂 marker とするかが問題となる。“marker”を設定すれば、焦点がしばられて調査は容易になるけれども、予知感度の低下するおそれなしとしない。いづれにせよ、ここに挙げた諸点は対象集団の大きさと関係して、基本的な事項である。しかもこれらは、報知の敏速性との関連で考慮されなければならない。この点が M.S. と疫学調査の異なるところであろう。

2) 診断基準の統一性が必要なことは言うまでもない。この際、複合奇形の取り扱いが問題で、国際的にも未解決である。

3) 対象集団における先天異常発生率の“base-line”を決定しなければならない。そのためには、過去少なくとも 2～3 年の資料が必要であるから、それが準備期間となる。base-line が決った場合、有意増加をどの程度にするかが課題となる。水準を甘くすれば、警報発令の頻度は多くなり、それに対応しきれず、後述の追跡調査はおろそかになる。水準を辛くすれば、催奇形原をみ逃す心配がある。

4) 有意水準を上廻る奇形発生をみた場合、M.S. 計画の中に原因探求のための追跡調査が組み込まれていなければならない。因果関係を追求するに可能な疫学調査の手順を、予め決めておく必要がある。

5) M.S. を持続的に維持するための財政的保証がされなければならない。監視機構そのものが公共的使命をもつものであることは論を俟たない。

M.S. の国際協力

1970年、米国ニューヨーク州 Albany にある州立 Birth Defects Institute 主催で、先天異常 M.S. に関するシンポジウムが開催された。

(Hook, E.B., Janerich, D.T. & Porter, I.H. : Monitoring, Birth Defects and Environment, The Problem of Surveillance, Academic Press, New York & London, 1971.)

現在国際協力態勢にある M.S. は、表 1 のとおりである。このうち米国のプログラムは最大で、全米出産の約 1/3 をカバーし、米国公衆衛生局 (U.S. P.H.S.) の Center for Disease Control, ならびに National Institute of Child Health & Human Development の管理下におかれ

ている。

表1に示す各プログラムが発展する過程で、W.H.O.が本問題に関心をもたざるをえない状況となり、1972年7月、W.H.O.主催でM.S.関係者小グループの会合がGenevaで開催されるに至った。この際、とりあえずの合意事項として、1) 国際協力の必要性、2) W.H.O.関与の必要性の2点が挙げられ、その方向を指向し、以後各プログラムともM.S.からえた資料をW.H.O.へ送付することになった。

しかし問題はさらに発展し、M.S.の国際協力を具体的に推進する空気が、関係者間に強くなってきた。そこで米国National Foundation—March of Dimes(以下N.F.M.D.と略す)が肝入りとなって、関係13カ国からM.S.の責任者20人に加え、W.H.O.ならびにフランスのLyonsにある国際癌研究機関から各1名、合計22人が、1974年Helsinkiで第1回作業委員会を開催した。13カ国がそれぞれ独自に行っているM.S.の資料をもちより、交換することによって、発生率の傾向、分類、記録法、報告形式の改善など、問題発展に資するところが大きであった。将来W.H.O.がM.S.について主導性を発揮しなければならないが、機が熟するまでN.F.M.D.が情報交換の労をとるため、とりあえずInternational Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systemを設立することになったのである。ここでの作業は、収集した情報を分析するのではなく、季報を作製し、情報を関係方面へ配布するのが主たるものである。

1974~75年、先天異常の統計処理では経験の深いSylvia Hay女史が、各M.S.のセンターを巡回し、各システムの相違を調査し資料交換の標準化につき尽力することとなった。

1975年、各M.S.の責任者22名に加え、W.H.O.から6名が参加し、第2回作業委員会がGenevaで開催された。この席上、Sylvia Hay女史の調査結果を中心に、各M.S.とClearinghouseとの有効な協力体制につき検討を行った。その結果に基づき、U.S.P.H.S.のJ.W. Flynt(Cancer & Birth Defects Division, Bureau of Epidemiology, Center for Disease Control, Atlanta Georgia)が座長になり、実際問題として如何なる異常に注目し報告すべきか、また複合奇形と取り扱いをどうすべきかにつき検

討をすることとなった。第2回作業委員会の合意事項は、以下のものである。

1) 1976年1～3月の資料をまとめ、同年6月末までに発行する。爾後この時間的關係で、逐次季報を発行し配布する。2) 各M.S.は過去に遡及し、1972年以降3カ月ごとの資料をまとめてClearinghouseへ報告する。3) 今後少くともつぎの12種の異常について報告する。それらは、無脳症、二分脊椎、水頭症、口唇破裂、口蓋破裂、食道狭窄(閉鎖)、直腸・肛門狭窄(閉鎖)、尿道下裂、上肢減奇形、下肢減奇形、先天性股関節脱臼、ダウン症候群である。4) 発生率を算出するため、分母である調査対象地域の全出生を正しく把握すること。5) 発生率上昇の際、原因事項として推測される催奇形因子につき、情報を提供すること。6) 最近発生率から過去5年遡及して傾向をだし、かつ観察値と期待値の比を算出して提出すること。

さて、第3回作業委員会は1976年9月イタリーのGardoneで開催された。これには各国のM.S.の責任者が19名参集し、つぎの4点につき、今後研究の要があるとの結論に達した。1) 先天異常分類の改善、2) M.S.のための手引き作製、3) 複合奇形の分類、記録、報告の方法、4) 警報発令後の追跡調査の確立。この会合では、W.H.O.の関与が愈々必要であるとの認識が再確認された。

第4回作業委員会は、1977年8月27、28日、第5回国際先天異常学会終了後、おなじMontrealで開催された。この予備会議には本班員も参加し、Clearinghouseからの情報提供につき交渉、諒解をえた。作業委員会には芦沢正見、山本正治の両班員が出席し、わが国の国際協力参加に関する打診があった。その際、国際協力参加を指向しているが、未だ不十分で、早急に体制を整えることが出来るであろうことを約したのであった。

M.S. の 成 果

諸外国におけるM.S.の発足以来、たとえ発生率が上昇した場合でも、それにより催奇形因子の発見された例はない。すなわち、1970年カナダのM.S.(Surveillance System of Congenital Malformations)により四肢奇形増加の警報が発せられたけれども、原因は不明であった。チェコスロバキヤ(National Registry of Congenital Malformations)では、

1960年に上肢奇形（橈骨の形成異常）、1976年に仙骨部形成異常の多発により警報が発せられたが、どちらも原因不明で、発生率はbase lineへ復帰した。ハンガリー（Congenital Malformations Monitoring Program）においては、1973年口蓋破裂、1974～75年上肢の奇形、1975年下肢奇形の発生率増加をみたが、いずれの場合も原因不明で終熄した。イスラエル（Epidemiological Study of Congenital Malformations）では、1970年先天性股関節脱臼の増加をみたが、これも原因は不明であった。1972年ノールウェー（Norwegian Birth Defects Monitoring System）で尿道下裂、1971年（Swedish Registry of Congenital Malformations）でおなじく尿道下裂の増加警報が発せられたけれども、どちらも原因は不明であった。

M.S.による監視の努力にも拘らず、以上のように原因不明のまま、先天異常の発生率は低下して元へもどったのである。

一方、これまでに催奇形物質は、むしろ個々の症例を観察した臨床医により発見された事実が多い。これらの経験に鑑み、M.S.を発展させても、果して投資効果があるか否かが問題となる。事実、N.F.M.D.第3回作業委員会においてもこの点が討論されている。M.S.の歴史はまだ浅く、これまでの短い経験のみからM.S.の有効度を批判することは、厳に慎まなければならない。むしろ、今日まで問題のおこらなかった事実を喜ぶべきであろう。

結 論

この報告では、諸外国で実施されているM.S.についての経験に基づき、種々の問題点を提示した。わが国で、如何なる型のM.S.が実施可能であるかを、残された2年間に検討をしなければならない。

文 献

- 1) 渡辺巖一，山本正治：先天奇形のモニタリング，医学のあゆみ，103(14)：1077-1082，1977.
- 2) 渡辺巖一：環境因子と先天異常，臨床医，4(1)：99-101，1978.
- 3) 山本正治，渡辺巖一：染色体及び遺伝因子，産科と婦人科，

44(12):1~6, 1977.

4) Watanabe, G. : Experimental Epidemiology of Chromosome Aberrations, Asian Med. J., 20(7):380-392, 1977.

表1 国際協力態勢にあるM. S.の現況

プログラム	開始時期	対象地域	年間出生数	備 考
チエコスロバキヤ	1960	全 国	270,000	法により規定
フィンランド	1963	全 国	60,000	法により妊娠からの連結資料
英 国	1964	全 国	641,000	届出性
スウェーデン	1965	全小児科病院	95,000	登録性(全出生の80%カバー)
カナダ	1966	5 州	220,000	医師届出と健保記録
米 国	1967	アトランタ市など5群	25,000	届出性
ノールウエー	1971	全 国	60,000	登録性
米 国	1973	1,200病院	1,000,000	N. F. M. D., 病院協会
フランス	1973	ローヌ・アルプス地方	80,000	患者日誌
ハンガリー	1973	全 国	84,000	登録性
イスラエル	1974	1病院	5,000	産・児科医, S. W. の協力体制
オーストラリヤ	1976	W. A. 1州		
イスラエル	1964	4病院	8,000	継続疫学調査
南米7カ国	1967	45母子センター	500,000	"
西ドイツ	1976	ヘッセン地方		パイロット・スターデイ

↓ 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

まえがき

わが国でサリドマイドの出荷停止を行ったのは、昭和 37 年 5 月であった。今日までの認定患者数は 303 人である。この事件が残した教訓は、薬品や食品添加物などで児へ異常を発生せしめる危険性ある物質の安全性の確認、および催奇形性物質の監視体制を整えなければならない点に気付いたことである。