

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 小 西 宏

研究協力者 角 田 昭 夫 黒 木 良 和 朝 倉 亨
田 所 文 夫 安 達 健 二 八 木 伸 一
岩 崎 克 彦 水 野 重 光 水 原 春 郎
島 田 信 宏 高 沢 晴 夫

（先天異常モニタリング実地調査・神奈川県）

は じ め に

昨年度の研究成果に基づいて、本年度は主として視診で容易に診断できる外表奇形をマーカーとする先天異常モニタリングのパイロットスタディーを開始した。

あくまでも人口ベースのモニタリングを目標とするために、調査対象集団の選定にあたり選抜による母集団よりの偏りを最小にするよう配慮した。また調査精度を一定に保つために外表奇形診断の手引きを作成した。現在までの試行調査の結果をまとめ、若干の考察を加える。

目 的

1. 精度の高い人口ベースの先天異常モニタリングプログラムの試験的確立をおこなう。
2. 上記プログラムの試行と問題点の把握をおこなう。
3. マーカー奇形の発生率の基準値設定を開始する。
4. 発見された先天異常児の早期医療対応など事後措置を実施するためのシステムを作る。

対 象 と 方 法

対象集団の選定法としては特定医療施設に限定する病院ベースと特定地域全域をカバーする人口ベースの両方がある。神奈川班では人口ベースを指向しているので、県下の全産科医療施設に協力を要請し、それに応じた病院78（72%相当）、診療所204（45%相当）を協力医療施設と定めた。これらの協力施設は県内全域にほぼ均等に分布しており、従来の実績に照して県内出生の半数以上を把握できるものと推定された。観察対象はすべての生産児および妊娠満24週以降（週数不明のときは500 g 以上）の死産児とし、最長観察期間は生後1週間、すなわち日齢0から日齢6の間とした。調査項目は48種のマーカー奇形およびその他の明瞭な外表奇形とした。報告様式は奇形の有無に関係なく全例個票提出方式を採用した。情報の収集は月報とし、1ヵ月分の調査個票を一括して翌月15日までに専用の封筒で産科婦人科医会経由で事務局

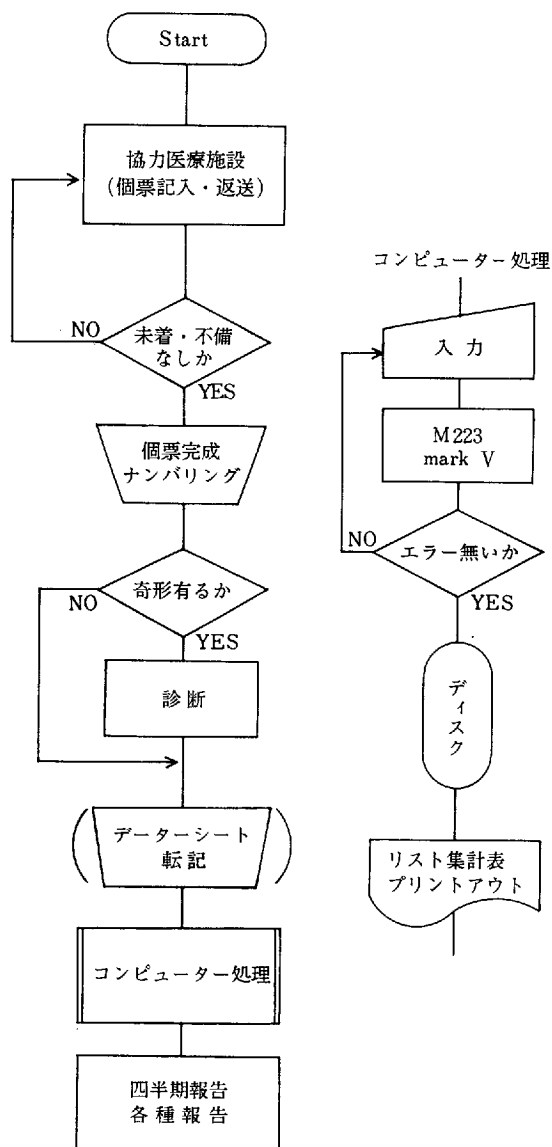


図 1

(こども医療センター内)に送付してもらっている。事務局では、個票の記入漏れ等の不備を点検訂正の上コンピューター処理し四半期報告および各種報告を行う。図1に業務のフローチャートを示した。外表奇形を指標とするモニタリングにとって、奇形の診断基準の統一は重要である。そのため診断の手順および各マーカー奇形についての定義および解説と写真を組み合わせた「外表奇形診断の手引き」(B5版112頁)を作成し各協力機関に配布した。

表1 対象集団の検定

	KAMP	KANAGAWA
母 年 齢 (歳)	28.4±4.1	28.7±4.1
低出生体重児 (2,500 g 未満)	5.72%	5.45%
双 生 児 (分娩 1,000対)	5.48	} 5.52
三 生 児 (分娩 1,000対)	0.17	
死 産 (出生 1,000対)	7.96	
近 親 婚 率	0.33%	
性 比	1.05	1.07

(S 56.10.1~12.31に出生した11,561例に基づく)

表2 Incidence of Surface Congenital Malformations

Births	Malformations	Singletons	Multiplets			All births
			Twins	Triplets	Total	
Live births	Malformation	150 (1.32)	2 (1.72)	1 (16.67)	3 (2.46)	153 (1.33)
	Normal	11,197	114	5	119	11,316
	Total	11,347	116	6	122	11,469
Stillbirths	Malformation	8 (9.76)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	10 (10.87)
	Normal	74	8	0	8	82
	Total	82	10	0	10	92
All births	Malformation	158 (1.38)	4 (3.17)	1 (16.67)	5 (3.79)	163 (1.41)
	Normal	11,271	122	5	127	11,398
	Total	11,429	126	6	132	11,561

研 究 結 果

われわれは人口ベースのモニタリングを目標としているので、協力施設選択による母集団との偏り (selection biases) の有無をまず検討した。本プログラムすなわち神奈川先天異常モニタリングプログラム (KAMP) で取扱う集団と神奈川県一般集団 (KANAGAWA) をいくつかの属性ごとに比較した結果ほとんど差がないことが判明した (表1)。すなわちわれわれの選んだ対象集団は神奈川県一般集団を代表していると考えてよいであろう。

つぎにパイロットスタディー開始後3ヵ月間の全出生児11,561例についてのマーカー奇形およびその他の明瞭な外表奇形に関する調査結果を示した。表2は生死産別に単胎, 多胎に分けて奇形頻度をまとめたものである。数値そのものは、含める奇形の範囲により変化しうるので、あまり大きな意味は持たない。しかし奇形頻度を特定集団別にみると興味深い。全出生児の奇形頻度1.41%に比して、生産児では1.33%とやや低く、死産児では逆に10.87%と8倍も高い。同様に単胎より多胎のそれも胎数が多いほど奇形発生率が高いことなどがわかった。

表3に48種のマーカー奇形の発生状況を実数で示した。表4は表3に用いられている奇形コードの説明である。最も高頻度に観察される奇形は巨大なまたは6個以上の色素異常斑で次いで内反足, Down 症候群, 口唇裂 (口蓋裂の合併を含む), 無脳症, 多指症などがしばしば観

表3 マーカー 外表奇形 (実数)
(S56.10.1~12.31の全出生11,561例に基づく)

		単 胎		多 胎	計			単 胎		多 胎	計
		2,500g 未 満	2,500g 以 上					2,500g 未 満	2,500g 以 上		
A (頭部)	1	7			7	F (泌尿生殖器)	1				
	2						2		3		3
	3		3		3		3		2		2
	4		4		4		4		1		1
	5		1		1	G (上肢)	1	1	6		7
B (眼部)	1		1		1		2		5	1	6
	2	1	3		4		3				
	3						4				
C (耳部)	1	1	4		5		5				
	2	1	2		3		6				
	3		1		1		7				
D (口・顔面)	1	1	6		7	H (下肢)	1	1	1		2
	2	1	5		6		2	1	3		4
	3		3		3		3		1	1	2
	4						4		1		1
	5	1	5		6		5				
	6		1		1		6	1	12		13
	7		1		1		7				
E (体幹)	1					I (皮膚)	1		17	1	18
	2						2				
	3	1	2		3	J (症候群)	1	6	5		11
	4	1	1	1	3		2				
	5	2			2		3				
	6	2	3		5		4		1		1
合 計		29	104	4	137						

察された。表5におもな先天奇形の出生頻度を国内外の同様ないくつかの調査データと併せて示した。これらのデータは調査開始直後のものであり、診断上多少の問題点を含んでいると予想されるにもかかわらず理論的出現率期待値に近いものとなった。

考 察

協力医療施設の選定、外表奇形診断の手引き作成および県内各ブロックごとでの「先天異常モニタリング」実施のための説明会開催などに本年度の前半はあてられたので、パイロットスタディーは56年10月1日に開始した。本報告書には最初の四半期(56年10月1日~56年12月31日)の調査結果と種々の検討を盛りこんだ。

1. 神奈川先天異常モニタリングプログラム(KAMP)の特性

KAMPの対象集団は神奈川県一般集団と質的な差がほとんどみられず、サンプルサイズと

表4 奇形コードの説明

表のコードと「診断の手引き」コードは同一です。					
頭部	A-1	☐ 無脳症	泌尿生殖器	F-1	☐ 膀胱外反
	A-2	☐ 脳 癰		F-2	☐ 尿道下裂
	A-3	☐ 小頭症		F-3	☐ 陰核肥大
	A-4	☐ 水頭症		F-4	☐ 腔欠損（腔閉鎖を含む）
	A-5	☐ 全前脳胞症			
眼部	B-1	☐ 眼瞼欠損	上肢	G-1	☐ 多指症
	B-2	☐ 小眼球症（無眼球症を含む）		G-2	☐ 合指症
	B-3	☐ 無虹彩症		G-3	☐ 欠指症
耳部	C-1	☐ 小耳症		G-4	☐ 裂手症
	C-2	☐ 外耳道閉鎖		G-5	☐ フォコモリア
	C-3	☐ 埋没耳		G-6	☐ 内反手
				G-7	☐ 先天性絞扼輪症候群
口・顔面	D-1	☐ 唇裂	下肢	H-1	☐ 多趾症
	D-2	☐ 蓋裂		H-2	☐ 合趾症
	D-3	☐ 唇口蓋裂		H-3	☐ 欠趾症
	D-4	☐ 顔面裂		H-4	☐ 裂足症
	D-5	☐ 小下顎症		H-5	☐ 大腿骨短縮症
	D-6	☐ 先天性歯		H-6	☐ 内反足
	D-7	☐ 無歯症		H-7	☐ 先天性絞扼輪症候群
体幹	E-1	☐ 胸骨裂（心脱出を含む）	皮膚	I-1	☐ 6個以上または巨大な色素異常斑（茶，黒，赤）
	E-2	☐ 胸筋欠損（Poland 症候群を含む）		I-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）
体幹	E-3	☐ 脊髄髄膜瘤（二分脊椎）	症候群	J-1	☐ Down 症候群
	E-4	☐ 食道閉鎖		J-2	☐ 軟骨發育不全症
	E-5	☐ 先天性腹壁異常（臍帯ヘルニアなど）		J-3	☐ Apert 症候群
	E-6	☐ 直腸肛門奇形		J-4	☐ 先天性多発性関節拘縮症

しても年間約50,000出生をカバーできる見込みであり集団選定に関する問題点はない。調査精度についても「手引き」の配布は大きく役立っているようである。また KAMP を推進するセンターとして県立こども医療センターを位置づけているが、センターには多くの専門分野のスタッフが揃っており遺伝学、疫学のみならず出現するさまざまな奇形の適切な医療対応が可能である。

2. 診断基準の統一とベースラインの設定

写真入りの診断の手引きを各協力施設に配布してあるので、各マーカー奇形の出現頻度はかなり妥当なものとなっている。しかし診断基準のやや不明確な若干のマーカー奇形に関しては今後さらに補足説明の追加が必要となろう。各マーカー奇形頻度のベースラインは、安定した報告が出はじめた後の10万出生に基づいて設定する方針である。

3. 多発奇形（MCA）の取り扱い

サリドマイド奇形や胎生期アルコール症候群の例からも明らかなように、環境因子による奇形ではしばしば複数の奇形が特徴的な組み合わせでみられることが多い。したがって多発奇形の発見はそれに続く詳細な疫学調査により新たな催奇形原の同定に役立つ可能性がある。多発奇形の取扱いの第1歩は正確で詳細な症状の記載であり、そのためには臨床奇形学専門家の診察

表5 おもな先天奇形の頻度（出生10,000対）
昭和56.10.1～56.12.31までの11,561例に基づく

	KAMP	日 母	都立病産院	Canada	Neel
無 脳 症	6.1	10.0	6.4	4.6	6.3
小 頭 症	2.6				
水 頭 症	3.5	3.1	1.8	2.7	2.0
小 眼 球(無眼球含む)	3.5	3.9			2.5
小 耳 症	4.3				2.5*
外 耳 道 閉 鎖	2.6		0.9		
口 蓋 裂	5.2	12.3	5.5	3.0	5.5
唇 裂	6.1	8.7	5.5	7.0	21.3
唇・口 蓋 裂	2.6		7.3		
小 下 顎 症	5.2	1.9			0.3
脊髄髄膜瘤(二分脊椎)	2.6	2.4	3.6	6.0	2.0
食 道 閉 鎖	2.6	1.4	0.9	0.7	0.3
直 腸 肛 門 奇 形	4.3	4.1	4.6	1.5	2.4
尿 道 下 裂	5.1	2.1	5.3	8.3	1.9
多 指 症	6.1	7.1	7.3**		9.2**
合 指 症	5.2	7.1	10.9**		4.7**
多 趾 症	1.7	3.9			
合 趾 症	3.5	7.3			
内 反 足	11.2		72.8		
6個以上または巨大な色素異常斑	15.6				
ダ ウ ン 症 候 群	9.5	3.7	6.4	3.5	0.9

* 耳介異常 ** 上下肢合計

や写真を添付することも必要となろう。現状は症状の列挙と ICD コード付記にとどまっており、今後の検討課題として残されている。妊婦およびその家系に関する疫学調査もいくつかの施設での試行を検討中である。またその他の奇形の項でも新しい奇形や新たな奇形の組合わせの出現には特別な対応策を検討中である。

4. モニタリング情報の還元

パイロット調査期間中は、ベースラインも設定されていないので、警報を出すなどの行動はまだおこせない。しかし妊婦や新生児に関する基本的なデータ（例えば母年齢分布、近親婚率、出生体重分布、各奇形頻度）は還元できる。

5. 医療や福祉の対応

KAMP で発見された奇形児の早期医療対応システムはこども医療センター中心に整備が進んでいる。また福祉対応も積極的に進めていく方針である。

お わ り に

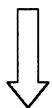
人口ベースを指向した神奈川先天異常モニタリングプログラム（KAMP）を企画し試行し

た。四半期の経験では妥当な結果が得られたが奇形診断の手引きの導入が有効であった。次年度は KAMP 実行上の問題点を明らかにしてその解決策を講じるとともに、KAMP で得られたデータの統計的解析法について検討する予定である。



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



はじめに

昨年度の研究成果に基づいて、本年度は主として視診で容易に診断できる外表奇形をマーカーとする先天異常モニタリングのパイロットスタディーを開始した。

あくまでも人口ベースのモニタリングを目標とするために、調査対象集団の選定にあたり選抜による母集団よりの偏りを最小にするよう配慮した。また調査精度を一定に保つために外表奇形診断の手引きを作成した。現在までの試行調査の結果をまとめ、若干の考察を加える。