

先天異常モニタリングの国際協力事業の現状

芦 沢 正 見

(国立公衆衛生院疫学部)

わが国における先天異常モニタリングシステムの確立に資するため、主として国際先天異常情報交換機構 (ICBDMS)¹⁾ の最近の年次作業部会 (1982年9月, ロンドン), ならびにヨーロッパ経済共同体 (EEC) が運営している先天異常モニタリングプロジェクトである EUROCAT²⁾ などの資料に基づき, 先天異常モニタリングの国際協力事業の現状について知れるところを述べ, あわせてわが国における先天異常モニタリングの問題点の一, 二に言及してみたい。

I. ICBDMs による国際協力事業

ICBDMS は現在最も国際的にみて広汎な先天異常モニタリングシステムの国際協力組織であり, 近く WHO より NGO (Non-Governmental Organization) に指定される運びになっている。

ICBDMS の本来の機能は, 各モニタリングプログラムから送られてくるレポートを編集して四半期報を出し, マーカー奇形 (現在11種) について各プログラムの基準 (予測) 出現頻度に対し, 統計上有意に超過した頻度を示した場合に警告を発することとされている。警告にはつぎの3段階を設けて対処が図られている。すなわち,

Situation I : あるマーカー奇形が統計上有意な増加を示した場合で, 各プログラム代表者に速報され, 各代表者はその奇形の出現頻度などについて, 場合によっては過去にさかのぼって報告が求められる。

Situation II : ある重篤な先天奇形が頻発した場合で, そのプログラムの代表者は原因についての仮説を立てねばならない。ICBDMS の常置委員会である緊急疫学委員会は, 仮説の設定ならびにその立証について必要な助言を与え援助するものとする。

Situation III : 局地的に緊急な毒物・エネルギーに対する曝露が想定されて特定の重篤な奇形が著しく有意に増加した場合であり, 緊急疫学委員会 (上記) はそのプログラム代表者の要請によって具体的に調査に参加, 支援をする。(たとえばサリドマイド事件のような場合がこれにあるとされる。)

現在 ICBDMs に加盟のプログラムは表1に示すとおりであり, 18プログラム (国の数で24ヵ国) が参加している。われわれは東京都下5ヵ所の日赤産科施設および都立11の産科施設 (ただしうち1病院は目下休院中) をあわせ, hospital-based で Japan 16 Hospitals-Tokyo Area として登録されている。

加盟プログラムのなかで population-based, national 規模のものはデンマーク・イングラン

表1 Synopsis of participating monitoring systems, 1981

Monitoring system	Coverage	Number of births surveyed (1981)			Maximum AGE at diagnosis	Criteria defining stillbirths	Data used for baselines
		Total	Live-births	Still-births			
Canada : 6 Provinces	Population-based Prince Edward Island, New Brunswick, Ontario, Manitoba, Alberta and British Columbia	234,273	232,550	1,723	7 days (168 hours) and reported in 90 days	20 weeks and /or 500 grams	1979~80
Czechoslovakia	Population-based Bohemia and Moravia	144,815*	143,891*	924*	Hospital discharge (usually 5 days)	28 weeks and /or 1,000 grams	1961~66
Denmark	Population-based national	53,370	53,089	281	2 days	28 weeks	1978~79
England and Wales	Population-based national	638,659	634,456	4,203	Usually 36 hours	28 weeks	1978~80
Finland	Population-based national	63,846	63,586	260	1 year (90% within 14 days)	180 days	1975 (1970~75 for CNS mal-formatins)
France : Rhone Alps	Population-based regional	76,642	75,967	675	7 days	28 weeks	1977~79
Hungary	Population-based national	144,062	142,858	1,204	1 week and reported in 90 days	28 weeks	1977~79
Israel : 2 Hospitals	Hospital-based	8,926	8,872	54	Hospital discharge (usually 4 days)	28 weeks	1974~80 (1966~76 for Down syndr.)
Italy : 48 Hospitals	Hospital-based nation-wide	66,935	66,456	479	Hospital discharge (usually 5 days)	28 weeks	1979~80
Japan : 16 Hospitals	Hospital-based Tokyo Area	19,083	18,869	214	7 days	28 weeks (5 hosp) 16 weeks (11 hosp)	April 1978~ March 1980
Mexico : 13 Hospitals	Hospital-based 6 cities	NA	35,904	NA	72 hours	Not included	1978~80
New Zealand	Population-based national	49,763	49,452	311	14 days	28 weeks	1977~79
Northern Ireland	Population-based national	27,538*	27,297*	241*	10 days	28 weeks	1974~76
Norway	Population-based national	51,031	50,515	516	9 days	16 weeks	1967~71
South America : 20 Hospitals	Hospital-based (Argentina, Brazil, Chile, Ecuador, Peru, Uruguay and Venezuela)	NA	54,749	NA	72 hours	Not included	1972~76
Spain : 32 Hospitals	Hospital-based nation-wide	NA	58,618	NA	3 days	Not included	1977~80
Sweden	Population-based national	94,367	93,984	383	Usually 7 days	28 weeks	1973~77
U.S.A. : Atlanta	Population-based Atlanta Metropolitan Region	26,829*	26,568*	261*	Hospital discharge (80% by 7th day 100% by 1 year)	20 weeks and /or 500 grams	1968~80

NA = Not Available, * provisional data

ド・ウェールズ・フィンランド・ハンガリー・ニュージーランド・北アイルランド・ノルウェー・スウェーデンの8プログラムであり、population-based であるが県ないし州単位のものにはカナダ・チェコスロバキア・フランス・アメリカの5プログラムである。特異なのは南米のアルゼンチン・ブラジル・チリー・エクアドル・ペルー・ウルグアイ・ベネズエラの7ヵ国の20施設が連合し、South America 20 Hospitals として加盟していることである。なお近くベルギーが population-based, national の規模で加盟が予定されている。

1981年1月～1982年6月の18ヵ月間において、肢減数異常を筆頭に食道閉鎖/狭窄・臍帯ヘルニヤ・肛門管直腸閉鎖/狭窄・口蓋裂・唇裂±口蓋裂・二分脊椎など20の先天奇形が、44のプログラムで警告水準を有意に上回ったことが報告された。このように各プログラムは、単に11のマーカー奇形にとどならず観察対象のどの奇形についても、その警告水準到達の通報が望ましいとされている。

これらのなかで最も注目されたケースは、ローヌ、アルプス地方（フランス）からの一部FFU (Femur-Fibura-Ulna) 症候群を伴う大腿骨低（無）形成の多発であった。略述すると、この地方の年間出産は76,000であるが、同奇形のピークは1980年第4四半期と翌1981年第1四半期にあり年率1万対2.6を録し、他の加盟プログラムの平均年率0.15に比し相対危険度は17.3と計算された。1982年の前半までこの奇形の散発はつづいており、当時より出荷が始まったある種の合成殺虫剤が浮かび上がったが、全ケースを矛盾なく説明するには至らず、なお調査を続行中である。本件は Situation III と判断され、緊急疫学委員会は国際的な調査チームを編成し、調査にあたった事例でもあった。

ICBDMS にはまた「多系統におよぶ先天性奇形委員会」が置かれており、3箇以上の多系統奇形の報告が求められ、データはコンピュータに入力されている。詳しい解析の段階にはまだ至っていないが、問題点として、概念規定、用語、診断基準などに統一が欠けていることが浮き彫りにされ、振り出しに戻って国際的基準の確立を当面の目標にせざるを得なくなった観を否定できない。(たとえば VACTERL<Vertebra-Anus-Cor-Trachea-Esophagus-Rectum-Limb>Association。)

多系統におよぶ奇形の研究はサリドマイド事件以来、環境の催奇形原との関連で意義があるものとして注目されているものである。また、WHO で進めている国際疾病分類 (ICD) の整備にも貢献するものとして期待されている。

ICD との関係については ICBDMs に常置の「分類委員会」が対応しており、すでに次回(第10回)の修正分類案提案を目的として、「先天異常」の章を中心に検討作業に入っている。

ICBDMS はまた国内プログラムだけでは解決困難の課題について、プログラム代表者からの申し入れを受理し、年次作業部会を経て、国際協同研究の企画、運営にあたっている。

これまでにとりあげられた課題には、①無(小)眼症、②腎無(低)形成、③臍帯ヘルニヤないし腹壁破裂、④ Ebstein 心奇形とリチウム製剤投与、⑤バルビタール系製剤、フェニトイン系製剤以外の抗けいれん剤と奇形、⑥バルプロン酸投与と二分脊椎、⑦絞扼輪症候群、⑧

表2 Incidence rates* of limb defects in populations of different countries

Surveillance system	Birth years	Total number of births	Reduction deformities (ICD 755.20-.30)	Polydactyly (ICD 755.00-.05)	Syndactyly (ICD 755.10-.19)
Atlanta, U.S.A.	1968~78	7.9	48.0	9.2
White				12.5	
Other				124.0	
Italy	1977~80	148,103	7.5	9.4	4.7
Mexico	1977~80	69,177	6.8	11.9	4.3
Brazil	1967~79	740,139	5.8	16.9	5.0
Israel	1966~79	5.8	11.6	8.7
Japan	1976~80	34,181	5.3	16.5	10.0
Spain	1976~80	163,207	5.0	9.6	7.8
Finland	1964~77	964,878	5.0	5.8	3.1
England and Wales†	1978	601,526	4.7	9.2	6.6
Canada	1973~77	4.5	9.9	6.0
Hungary	1970~79	1,698,942	4.5	6.5	3.1
Norway	1967~76	635,140	3.6	5.7	5.7
Denmark	1970~78	630,552	3.6	6.0	4.6
France (Rhône-Alpes region)	1976~79	278,307	3.1	2.0	2.4

* Rates per 10,000 births.

† Provided by the Office of Population Censuses and Surveys, St Catherine's House, 10 Kingsway, London, UK—Unpublished data.

奇形と職業曝露—化学工場，磨砕室従業婦人調査，⑨ダウン症児分娩の母年齢の若年化，⑩上述のフランスの大腿骨低（無）形成，⑪子宮内発育遅延（低体重出産児）と小奇形などがある。（④以降はすべてなお調査の企画中あるいは運営が進行中のものである。）これらの協同研究の多くは共通のプロトコルを用い，きめられたマニュアルにそって行われ，状況に応じ，レトロスペクティブないしプロスペクティブなスタディをめざしており，国内だけの小規模なスタディでは得られない成果のあげられることが期待されよう。

またどの ICBDMs 加盟プログラムも，事務局を介して加盟プログラムに特定の情報収集を依頼することができる。表2は最近フィンランドのプログラム代表者が，そのような手段で集めた四肢奇形の国際比較スタディからのものである。このようにバックグラウンドが比較的明らかなデータを容易に収集できる点は，国際比較を論ずる場合利点と考えられる。（表2のJapanのデータはわれわれの都内日赤5病産院グループのものであり，詳細は第23回日本先天異常学会（広島）に報告の予定である。）

表3 Eurocat centres 1981

Belgium	Bainaut West Flanders
Denmark	Odense
German Fed. Rep.	Frankfurt West Berlin
Greece	Evia
Italy	Firenze Umbria and Lazio Emilia Romagna
France	Morlaix Paris-Yvelines
Ireland	Dublin Galway
Luxembourg	Luxembourg
Netherlands	Groningen
United Kingdom	Greater Glasgow Liverpool Belfast
10 countries	18 centres

II. EUROCAT によるヨーロッパにおける国際協力

ECC のプロジェクトである EUROCAT は数年前発足したばかりで、現在第4報まで年報が出されている。加盟センターがまだ足並がすっきりはそろわないようであるが、将来、疫学研究、遺伝学研究に、また障害児とその家族にむけてのヘルスサービスの評価研究に少なからぬ寄与をすることが期待されよう。

現在18センターが10ヵ国にあり、全体のセントラルレジスターはブラッセルのルーヴェンカトリック大学疫学部門におかれている(表3)。EUROCAT 全域の年間出産数は約20万である。一国や一都市では出産数のサイズが過少のため、国際協力は必然の成り行きとはいえ、国境をこえて同一のフォーマット(表4)に準拠して登録が行われている点は評価に値する。当然個人データのプライバシーの保護には注意が払われていて、表4の左下段の個人名、住所、分娩の場所などはセントラルレジスターには入力されない。ローカルレジスターの個人識別コード番号は、そのままセントラルレジスターのコンピュータには入らず、セントラルレジスターは全く別のコード番号を独立に付しており、特別のパスワードをセントラルレジスターの限られたスタッフが使用するなど、個人ファイルの情報のプライバシー保護のためのガイドラインにそって配慮が払われている。

主な先天異常の診断基準の手引きが、近く刊行の予定ということである。

Ⅲ. 当面するわが国の先天異常モニタリングの課題

わが国においてもモニタリング計画を進めていく上に、あらかじめ考えておかなければならない課題が山積している。すなわち、

- 1) population-based か hospital-based かの問題
- 2) 国際協力組織への加盟に関する問題
- 3) 診断基準の問題
- 4) 警報発令とその直後の緊急疫学調査の問題
- 5) サーベイランスシステムの一環としてのプランニングの問題
- 6) システム維持運営上のスタッフ、機器、費用の問題
- 7) 周辺隣接情報システムとのレコードリンケージの問題
- 8) プライバシー保護に関する問題

などが少なくともあげられよう。このなかから二、三をえらんで付言してみたい。

1) については代表性、精度、恒常性などからそれぞれの得失が論ぜられるが、わが国の産科診療の現状では、須川が昭和52年度本研究報告書で述べているような一般診療所の出産数報告に対するリラクタンスが存在する以上、population-based には明らかに限界が予想され、当面は近似的に代表性が担保できるような hospital-based のモニタリングを指向する方がより現実的ではなからうか。

6) のうち費用の点であるが、イングランドウェールズの先天異常モニタリングを掌るOPCS (Office of Population Censuses and Surveys) では、人件費を別にして1異常児あたりおおよそ3ポンド、またEECからのEUROCATセントラルレジストリーに対する年間予算は人件費こみで約7万米ドルということである。後者の人件費を予算の1/3とみこむと、異常児一人あたり費用はおおよそ、邦貨にして600円~1,200円となるうか。

7) についてはわが国ではとくに立遅れているのではなからうか。われわれJapan-17 Hospitals-Tokyo Areaは既述のICBDMSのプロジェクト(本報告の④)の課題に参加すべく、主治医からの紹介患児(Ebstein 奇形および三尖弁閉鎖の最近8年間の41例)について東京女子医科大学日本心臓血圧研究所の協力を得て、妊娠中の服薬状況調査を行った。リチウム剤服用例は得られなかったが、総じて病歴記載上、「記載なし」か「不明」かが判然としない例が多かった。病歴調査および補足的に行ったアンケートによる調査の結果、半数が何らかの薬剤の投与をうけていたが、当初病歴に記載なしの12名中5名がアンケートの結果、服用していたことが判明したという不十分な記載状況であった。

塩田によればカリフォルニア大学ですでに試みられているといわれるが、異常児分娩のリスクが高いと考えられる婦人が児を欲する場合、当人の希望により登録し、妊娠歴と薬剤などの催奇形因子への曝露歴とを並行してフォローしていくことが出来ないものだろうか。ケースとしては、日常維持量の服用を必要とするてんかん症、精神疾患、ある種の膠原病などの患者が

あろう。早急に検討を要するしかも恒久的な対策を迫られている課題であると信ずる。

(注)

1) The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) : 1974年, アメリカの National Foundation March of Dimes の援助により設立された, 催奇形因子を早期に発見し, 警告を発する目的をもった世界各地の先天異常モニタリングシステムの連合組織。(事務局の所在は, 4141, Twentieth Street, San Francisco, CA94114, U.S.A.)

2) European Economic Community Concerted Action Project : Registration and Congenital Abnormalities and Twins (EUROCAT) : ヨーロッパ経済共同体 (EEC) の医学的プロジェクトの一環として1979年1月より事業を発足した先天異常児と複胎児の登録プロジェクト。EEC 加盟国内にセンターを設けて行われる。(EUROCAT Central Register の所在は, Unité d'Epidemiologie, EIPD3034, Université Catholique de Louvain, Clos Chapelle-aux-Champs, 30(B)-1200 Bruxelles, Belgium)

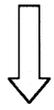
3) International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems が指定するマーカー奇形。() 内は現行の第9回修正国際疾病分類表の番号。

1. 無脳症 (740.0)
2. 脊椎披裂 (741.0 ; 741.9)
3. 先天性水頭症 (742.3)
4. 口蓋裂 (749.0)
5. 唇裂および唇裂を伴う口蓋裂 (749.1 ; 749.2)
6. 気管食道瘻, 食道閉鎖および狭窄 (750.3)
7. 直腸および肛門管の閉鎖および狭窄 (751.2)
8. 尿道下裂 (752.6)
9. 上肢の減数異常, 下肢の減数異常 (755.2 ; 755.3 ; 755.4)
10. 臍帯ヘルニヤ (Omphalocele) (756.7)
11. ダウン症候群 (758.0) : 母の年齢別 (35才未満, 35才以上) ならびにそれぞれの年齢別分娩数

文 献

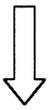
- 1) 木村正文 : 先天異常のモニタリングと疫学研究. 産婦人科の世界, **35**(2) : 147~152, 1983.
- 2) 五味測政人, 住吉好雄 : わが国における外表奇形調査. 日法, 137~145, 1983.
- 3) 塩田浩平 : 米国における先天異常研究の動向. 日法, 191~196, 1983.
- 4) Flynt, J.W. and Hay, S. : International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. In Contributions to Epidemiology and Biostatistics. Vol. **1** : 44~52, Karger, Basel, 1979.
- 5) International Clearing house for Birth Defects Monitoring Systems. Lancet, **ii** : 1314,

- 1980.
- 6) International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual Report, 1981 (in press).
 - 7) EUROCAT REPORT—Registration of Congenital Abnormalities and Multiple Births—No. 4, Jan.-Dec. 1981, 1982.
 - 8) Aro, T. et al : Incidence and Secular Trends of Congenital Limb Defects in Finland. *Int'l J. of Epidemiology*, 11(3) : 239~243, 1982.
 - 9) De Wals, Ph. and Weatherall, J.A.C. (ed.) : EUROCAT Guide-Lines for Data Security, EUROCAT, 1981.
 - 10) 渡辺 巖一 : 先天異常のサーベイランスに関する現況と問題点. 昭和52年度厚生省心身障害研究遺伝研究班研究報告書, 68~73, 1978.



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



わが国における先天異常モニタリングシステムの確立に資するため、主として国際先天異常情報交換機構(ICBDMS)の最近の年次作業部会(1982年9月,ロンドン),ならびにヨーロッパ経済共同体(EEC)が運営している先天異常モニタリングプロジェクトであるEUROCATなどの資料に基づき,先天異常モニタリングの国際協力事業の現状について知れるところを述べ,あわせてわが国における先天異常モニタリングの問題点の一,二に言及してみたい。