

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 寺道由晃 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班)

はじめに

環境変異原から人類集団を護る方途として、先天異常の総合的な監視体制（モニタリングシステム）をわが国に導入するため、昭和55年神奈川県を調査区域としてパイロットスタディーを企画し、昭和56年より実施に踏み切ったところであるが、本年も前年に引き続き、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情報収集を行った。今回は昭和56年10月から昭和57年9月までの1年間の調査結果を報告し、あわせて本プログラムの問題点と将来への展望について検討する。

目 的

年前度と同じであり、ここでは省略する。

対象と方法

対象と方法は、昨年度の報告書にあるので参照されたい。ただ分娩を扱わなくなったなどの理由で、調査への協力を辞退された施設があり、協力医療施設数は282施設から240施設に減少した。しかし診療所の脱落が主であったために、報告数の減少は軽微に留まった。表1に昭和

表1 KAMP population

Total birth :	46,875, 46,577 deliv.
Singleton	46,284
Twin	576 (288 deliv.)
Triplet	15 (5 deliv.)

表2 Comparative data in two populations

	KAMP	Kanagawa*
Maternal Age	28.4±4.1	28.7±4.1
Low Birth Weight	5.26%	5.45%
Small for Dates	5.43%	
Twin	6.18%	6.29
Triplet	0.11%	5.52
Sex Ratio (M/F)	1.05	1.07
Stillbirth	8.11/1,000b.	
Consanguinity	0.39%	

* Vital statistics, Kanagawa pref.

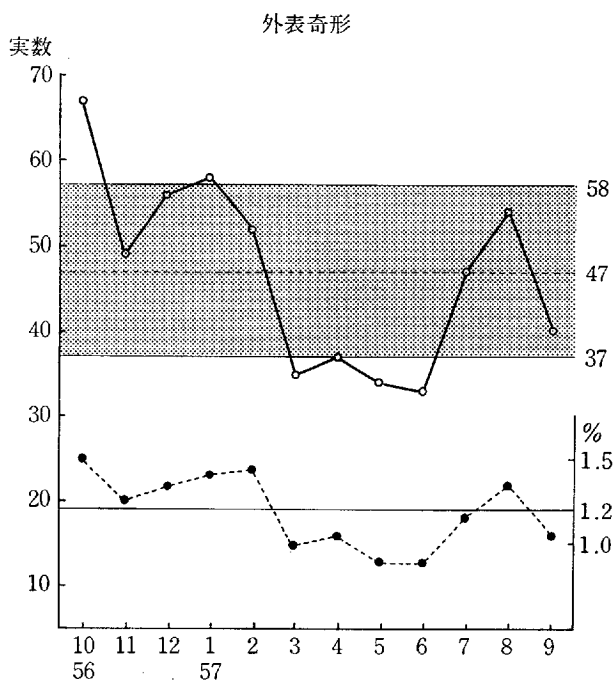


図 1

56年10月から昭和57年9月までの1年間の調査対象を示した。総数は46,875出産で同時期の県内全出産（死産を含む）94,020の半数に相当した。表2は KAMP 集団と神奈川県一般集団とを比較したものである。それぞれの属性に関して有意差はなく KAMP 集団は神奈川県一般集団とみなすことができた。

表3 マーカー奇形頻度 (対1万出生)

A. 頭 部	F. 泌尿・生殖器
A-1 無脳症…………… 8.1	F-1 膀胱外反…………… 0.2
A-2 脳瘤…………… 0.6	F-2 尿道下裂…………… 4.6
A-3 小頭症…………… 1.3	F-3 陰核肥大…………… 2.2
A-4 水頭症…………… 3.4	F-4 腔欠損 (腔閉鎖を含む) …… 2.2
A-5 全前脳胞症…………… 0.2	G. 上 肢
B. 眼 部	G-1 多指症…………… 5.5
B-1 眼瞼欠損…………… 0.4	G-2 合指症…………… 3.2
B-2 小眼球症 (無眼球症を含む) …… 1.7	G-3 欠指症…………… 1.3
B-3 無虹彩症……………	G-4 裂手症…………… 0.4
C. 耳 部	G-5 フォコモリア…………… 0.2
C-1 小耳症…………… 2.3	G-6 内反手…………… 0.4
C-2 外耳道閉鎖…………… 2.6	G-7 先天性絞扼輪症候群…………… 0.2
C-3 埋没耳…………… 0.6	H. 下 肢
D. 口・顔面	H-1 多趾症…………… 4.7
D-1 口唇裂…………… 5.3	H-2 合趾症…………… 7.0
D-2 口蓋裂…………… 6.0	H-3 欠趾症…………… 1.7
D-3 口唇口蓋裂…………… 8.1	H-4 裂足症…………… 0.6
D-4 顔面裂……………	H-5 大腿骨短縮症…………… 0.2
D-5 小下顎症…………… 3.2	H-6 内反足…………… 11.1
D-6 先天性歯…………… 1.3	H-7 先天性絞扼輪症候群…………… 0.4
D-7 無歯症…………… 0.2	I. 皮 膚
E. 体 幹	I-1 6個以上または巨大な色素異常斑 …… 8.5 (茶・黒・赤)
E-1 胸骨裂 (心脱出を含む) ……	I-2 継続する水泡, 小水泡, びらん形成 0.2 (先天性表皮水泡症, 色素失調症)
E-2 胸筋欠損 (Poland 症候群を含む) …… 0.2	J. 症候群
E-3 脊髄髄膜瘤 (二分脊椎) …… 3.2	J-1 Down 症候群…………… 6.8
E-4 食道閉鎖…………… 1.3	J-2 軟骨発育不全症…………… 0.6
E-5 先天性腹壁異常 (臍帯ヘルニアなど) 3.4	J-3 Apert 症候群……………
E-6 直腸肛門奇形…………… 6.0	J-4 先天性多発性関節拘縮症…………… 0.4

研 究 結 果

月別報告数は3,496例から4,458例 (平均3,906例) で, 奇形保有児数は最高67例から最低33例に分布し平均47例/月であった。また奇形児頻度は平均1.2%で0.87~1.50%に分布していた (図1)。表3にマーカー奇形の発生頻度を示した。これらの数値はまだ集団サイズが5万例にも達しないので, ベースラインとはいえないが, それに準ずるものといえる。本調査を続行し, 母数が10万に達した時点でベースラインを設定したい。

考 察

3年間にわたる研究経過を顧みると, 前半の1年半はモニタリングの定義と意義の説明, モニタリング方法論の検討, マーカーの選定, 「診断の手引き」作成, 神奈川モニタリングプロ

表4 おもな奇形頻度の比較 (対1万出生)

	神奈川班 (KAMP)	大阪班	英 国
無 脳 症	8.1	7.4	14.8
小 眼 球 症	1.7	1.4	
全 口 唇 裂*	13.4	16.3	9.5
口 蓋 裂	6.0	5.0	4.1
二 分 脊 椎	3.2	3.8	21.0
食 道 閉 鎖	1.3	1.3	1.4
直腸肛門奇形	6.0	4.0	2.6
尿 道 下 裂	4.6	1.3	13.8
多 指 症	5.5	6.5	
ダウン症候群	6.8	5.4	7.4

* 口唇裂をもつ症例と口唇・口蓋裂をもつ症例の合計。

グラム (KAMP) の企画および医師会、産科婦人科医会を始めとする関係機関に対する本調査事業の趣旨の徹底と協力依頼、協力施設に対する講習などに当てられた。ここでは昭和56年10月から昭和57年9月までの1年間の情報に基づいて若干の考察を行い、KAMPの問題点と将来についても言及する。

1. 奇形頻度と統計処理 (p.158 安田徳一：先天異常モニタリングシステムの統計的方法の検討参照)

マーカー奇形頻度は表3に示したが、そのなかのおもな奇形10種について、大阪班の頻度と比較した(表4)。なお奇形頻度には人種差が認められるので England and Wales のデータを参考までに掲げた。各奇形頻度の観察値は従来の値とほぼ等しく、多数の産婦医療施設が参加した調査にもかかわらず、かなり精度の高いものとなった。これは協力施設が熱心に調査に参加したことにもよるが診断の手引きの存在が大ききものをいったようである。モニタリングにおいては、奇形頻度そのものよりも、その増減を把握することが重要である。その際、本調査のように調査数(分母)が比較的一定しており、奇形頻度が低い場合には、奇形発生の統計処理にポアソン分布の理論が応用できる。本法の利点は分子すなわち奇形発生実数のみで発生状況を監視できる点にある。図1の影をつけた部分はポアソン確率の90%信頼区間を示している。したがって昭和56年10月と57年1月の2回統計的に有意に奇形発生が多いことを示している。次に異常増加の原因を調べるために、各マーカー毎に月別の発生状況をしらべた。その結果、図2に示す3種の異常で統計的に有意の上昇のある月がみられた。10月の異常増加を示す色素異常斑症例を個々に検討した結果、同一の某施設から多数の症例が報告されていること、その異常が実は蒙古斑で異常と判定する必要のないものであることなどが判明し、真の異常増加ではなく、判定の誤りによる偽りの増加であると結論できた。口唇・口蓋裂と合趾症の異常増加は、真の増加と考えられるが、翌月には正常範囲に復帰しており、その理由は不明であっ

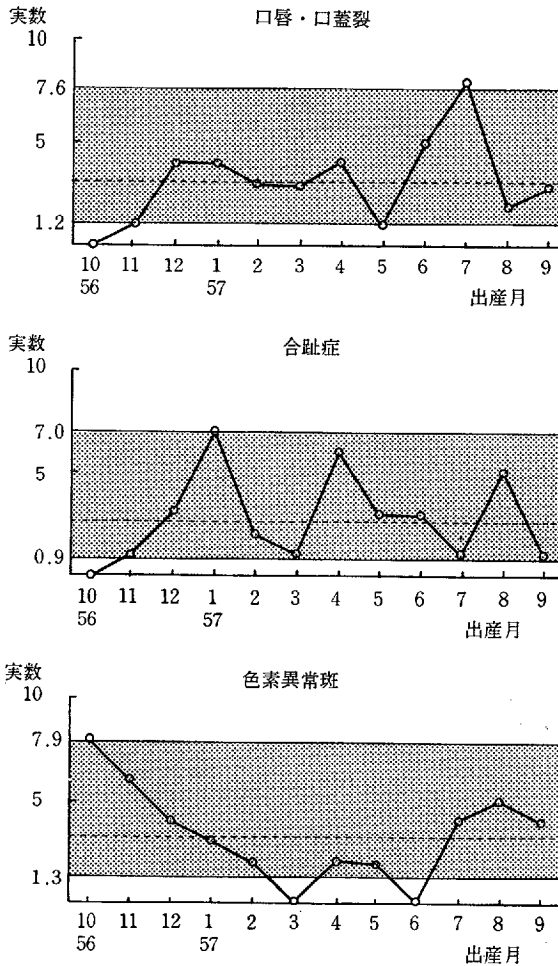


図 2

た。

逆にダウン症候群の発生が57年4月に0となっており、診断がつかないための偽りの減少を予想し、こども医療センター遺伝科患者記録と照合したところ、某協力施設から正常として報告された症例がダウン症であることが判明した。このことは統計的に有意の変動がみられた場合に真の増減であるか否かの検討が重要であることを示している。

2. 奇形頻度に影響を与える因子

出生時点における奇形頻度も、いくつかの属性に基づいた特殊集団別にみると、かなり異なっている(表5)。死産児、低出生体重児、SFD児、および近親婚の両親より生まれた児において、有意に奇形頻度が高かった。なかでも死産児の奇形頻度(16.3%)は、生産児のその15倍も高かった。近親婚が奇形の発生頻度を上昇させる事実は、近親婚の防止が奇形頻度を減少させ得ることを示すものとして興味深い。

表5 Incidence of congenital malformations in various items

Items	Incidence(%)
All Birth	1.20
Male	1.21
Female	1.16
Live Birth	1.08
Stillbirth	16.32
Single Birth	1.19
Multiple Birth	2.20
Low Birth Weight	4.35
Small for Date	3.94
Advanced Maternal Age(35y. or over)	1.31
Consanguinity	2.75

3. KAMP の副次的効果

本調査事業の実施により少なくとも三つの副次的効果が得られている。その第一は、協力施設における先天異常への関心が増大したことである。そのため、第二の効果として、先天異常の早期発見と早期対応が促進されつつある。第三の効果は、日本人新生児集団におけるさまざまなデータ、例えば妊娠週数別生下時体重分布、SFD 頻度などが得られたことである。

4. 人口ベースのモニタリングを可能にする条件

人口ベースは地域全域をカバーするのが原則であるから、地域内の出産（含死産）をどこまで把握できるか、その方法論が問題である。現にモニタリングを実施している諸外国においては、大部分の出産は病院（多くは公立病院）で行われ、かつ情報収集についての法的根拠を有している。法的根拠なくして情報を収集するためには産科医療機関の協力が不可欠である。産科医療機関の協力を取りつける方法としては、大学を中心とする方法、地域内の産科医療機関を学問的な共感をもって結集する方法などが考えられるが、必ずしも普遍的ではない。結局、事業委託契約によって協力を求めるのが最も一般的であり、将来モニタリングを行政的に実施する場合の方法論としては、これしかないというのが本研究の結論である。

5. 先天異常モニタリングシステムを確立するために

先天異常モニタリングシステムを確立するために必要な研究を表6にまとめてみた。1と2については、この3年間である程度の研究と検討ができた。しかし3と4についてはほとんど手つかずのまま今後の研究課題として残された。ある種の奇形の異常増加が認められたり、全く新しい奇形が出現したとき、真の増加か否かを判定し、原因物質を同定し、それを生活環境

表 6 先天異常モニタリング研究

1. モニタリングの方法論に関する研究
1) マーカーの選定に関する研究
2) モニタリングの統計学的方法論に関する研究
2. モニタリングの実地調査に関する研究
1) ベースライン設定に関する研究
2) マーカーの検討に関する研究
3) 疾病分類に関する研究
4) 多発奇形に関する研究
5) 1, 2 で得られる方法論の応用と評価に関する研究
3. モニタリングの疫学的研究
1) 記述疫学的方法のモニタリングへの応用研究
2) 分析疫学的方法のモニタリングへの応用研究
a. 患者一対照研究 (case-control study)
b. 要因一対照研究 (factor-control study)
c. コホート研究 (cohort study)
3) 実験疫学的方法のモニタリングへの応用研究
4. モニタリングの行政システムに関する研究

から除去することにより先天異常の発生を減少させるためには、上記の四つの条件が完全に満たされる必要があることを強調したい。

6. 先天異常モニタリングの cost-benefit

ヒトの先天異常を成因別に分類すると、遺伝要因によるもの20%、環境要因によるもの5%、その両者の相互作用により発生するもの75%となる。現在全国で実施されている先天性代謝異常スクリーニング事業で対象となっているのは、遺伝要因による先天異常の一部で、先天異常全体からみれば最大その5%と予想される。それに対して、現在試行中の先天奇形を指標とする先天異常モニタリングが十分に機能すれば、環境要因による5%の他に遺伝と環境のからみあいでも発生する先天異常のなかにも、把握可能なものがあるので、先天異常全体の少なくとも10%ぐらいは早期発見、早期対応ができることになる。さらに環境催奇形因子が発見されれば、一部の先天異常の発生防止にも役立つ点に大きな意義がある。先天異常モニタリングに要する費用は、われわれが安心して生活するための一種の保険料と解釈すれば、cost-benefitは十分成立するであろう。

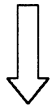
文 献

- 1) International clearinghouse for birth defects monitoring systems. 1980 Annual report. Swedish National Board of Health and Welfare, Stockholm, 1982.
- 2) Kuroki, Y., Konishi, H., Tsunoda, A., Tadokoro, F., Adachi, K. and Yagi, S.: A preliminary report on Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). Cong. Anom., 22: 223~228, 1982.



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

環境変異原から人類集団を護る方途として、先天異常の総合的な監視体制(モニタリングシステム)をわが国に導入するため、昭和 55 年神奈川県域を調査区域としてパイロットスタディーを企画し、昭和 56 年より実施に踏み切ったところであるが、本年も前年に引き続き、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情報収集を行った。今回は昭和 56 年 10 月から昭和 57 年 9 月までの 1 年間の調査結果を報告し、あわせて本プログラムの問題点と将来への展望について検討する。