

フィールドにおける先天異常の発生に 関する研究（鳥取班）

分担研究者 神谷定茂（鳥取県衛生環境部）

研究協力者 牧野礼一郎（鳥取県立中央病院）

前田一雄 渡辺嶺男 竹下研三
（鳥取大学医学部）

安東吾郎（鳥取県立中央病院）

高嶋幸男（鳥取大学医学部）

小田清一（鳥取県衛生環境部）

目 的

1. 県単位レベルで行う先天異常発生モニタリングのシステムを追求する。
2. 継続調査中の新生児外表奇形の発生頻度を報告する。
3. 外表奇形など先天異常のアラーム情報の一方法として α フェトプロテインの調査結果について報告する。

方 法

新生児外表奇形の調査は鳥取県下の全出産児を対象とした。方法は昭和55年度報告と同じであるが、昭和57年4月より、神奈川のモニターの内容を参考にして、前年度までのものの一部改正（マーカー34項目）を行った（図1）。記入された内容の処理方法は前年度と同じである。

α フェトプロテインの調査は、保健所や公立病院における妊婦検診時に採血された血液サンプルを利用して、 α フェトプロテインを赤血球凝集反応にて測定した。使用した試薬は α フェトプロテイン測定キット（EP TEST MOCHIDA）である。血清中に200 ng/ml～10 mg/mlが含まれるとき陽性反応を呈することになっている。測定が行われた妊婦については、その後出産まで追跡し、新生児の状況を確認した。

結 果

1. 先天異常モニタリング鳥取フィールドシステム¹⁾

システム全体については、昭和56年度報告書にまとめている。全体のシステムについては今年度も変わっていない。最終報告年度として、これまでの運用にあたって問題になった点をあげる。

図1(B) Notification form used in Tottori. B (back side) is used in a case of congenital malformation. Number of marker malformation is 34

分娩施設名 _____

過去の異常妊娠 ナシ 多胎 死産 自然流産 奇形児出産
 低体重児出産 その他 _____

今回の妊娠経過 順調 妊娠中毒症 切迫傾向 悪阻
 羊水過多 羊水混濁 感染症
 薬の服用 酒 タバコ
 その他 (_____)

夫の年齢 才

その他、お気づきの事項があれば御記入ください。

頭 部	<input type="checkbox"/> 無脳症 <input type="checkbox"/> 小頭症 <input type="checkbox"/> 水頭症 <input type="checkbox"/> 脳髄膜瘤	外性器	<input type="checkbox"/> 性不確定 <input type="checkbox"/> 尿道下裂 <input type="checkbox"/> 膀胱外反
眼	<input type="checkbox"/> 無, 小眼球症 <input type="checkbox"/> 白内障, 水晶体混濁 <input type="checkbox"/> 眼瞼下垂	四 肢	<input type="checkbox"/> 多 指 <input type="checkbox"/> 合 指 <input type="checkbox"/> 欠 指 <input type="checkbox"/> 多 趾 <input type="checkbox"/> 合 趾 <input type="checkbox"/> 欠 趾 <input type="checkbox"/> 内反足
耳	<input type="checkbox"/> 無, 小耳 <input type="checkbox"/> 外耳口閉鎖	皮 膚	<input type="checkbox"/> 白 子 <input type="checkbox"/> 巨大有毛母斑 <input type="checkbox"/> 多発性血管腫 <input type="checkbox"/> 皮膚欠損
口	<input type="checkbox"/> 口蓋裂 <input type="checkbox"/> 唇 裂 <input type="checkbox"/> 唇裂口蓋裂	症候群	<input type="checkbox"/> ダウン症候群 <input type="checkbox"/> 胎性軟骨異常栄養症
体 幹	<input type="checkbox"/> 食道閉鎖 <input type="checkbox"/> 胸筋胸骨異常 <input type="checkbox"/> 腹壁異常 <input type="checkbox"/> 鎖 肛 <input type="checkbox"/> 脊髄膜瘤 <input type="checkbox"/> 心雑音	その他	<input type="text" value=""/> (どんな小奇形でも御記入ください)

① 外表奇形用紙・新生児ガスリーテスト検査紙との同時送付について。

このシステムは周産期死亡児の報告がどうしても低下する傾向が否定できない。担当医によるこの点のきめ細かい補正がたえず行われていく必要がある。しかし、この方法は軌道にのった場合ほぼ安定して報告が得られていく。出生人口1万以下の鳥取フィールドの場合、死亡児の補正チェックは1名の担当医により熱心に行われ、数値および大きな奇形レベル(無脳など)での確認はほぼ満足すべき結果で行われている。ただし、死産児に共通して問題となる生産児と同じレベルでの奇形モニター(眼瞼下垂, 心雑音など)はここでも不可能である。周産期死

亡児の奇形マーカーは別に作ることが望ましい。

② 0才児健診，1才6ヵ月児健診，3才児健診からの情報について。

県全体としての連続したデータ処理がスタートした。このような情報管理は生後に発症する先天異常のモニターの第1段階として重要であろう。この連続したデータ処理は，人口移動が少ないフィールドにおいてはじめて可能なモニターシステムでもある。今年度はまだスタートして年月が充分にたっておらず，成績を報告するには至っていない。

③ サービスシステムの運用について。

モニターの質を高めるためには関係者への報告がきわめて大切である。鳥取県の場合，鳥取医師会報への定期的なデータの報告を行ってきていると同時に，各種の地方会をとおしてつとめてこのテーマが話題になるよう働きかけを行っている。また，定期的に関係者の会合もっている。剖検・特殊検査の依頼件数はまだ少ない。産科医をはじめとする関係者でのこの問題のとらえかたにこの成否はかかっていると考えられる。この方法でのモニタリングは地域における遺伝相談システムの充実と密接に関係していこう。

④ 疾患別モニターシステムについて。

染色体異常，筋疾患，先天代謝異常症，結節性硬化症などのモニターはつづけて行われている³⁾。これらのモニターの成否は，そのフィールド内に医療・福祉両面にわたってある程度の高い質的レベルをもつ機関の存在することが条件であろう。かつ，ここでも人口の移動が比較的少ないことが条件となろう。

2. 新生児外表奇形の発生頻度

昭和49年よりはじまっている外表奇形モニターのまとめを，内容，発生数，率について報告する（昭和49年6月～昭和57年12月）。

鳥取フィールドでも述べたごとく，死産率の数値が他のフィールドからの報告に比べ低い。すなわち，死産率は県内在住者の分娩数19,951のなかで105（率： 5.29×10^{-2} ），県外在住者の分娩数（いわゆる里帰り分娩）6,181中28（率： 4.55×10^{-2} ），合計26,132中133（率： 5.12×10^{-2} ）であった。性比，低出生体重児の占める率などについては差がなく，この死産率の差はやはり報告システムの差によると考えられる。

全出産児について，16項目の外表奇形をまとめると表1の通りとなった。生産児における率

表1 Incidence of all congenital malformation in live-births and stillbirths in Tottori

	No. of births	No. of infants with 34 marker malformation	Incidence per 100 births*
Live births	25,999	277	1.07
Stillbirths	133	25	18.80
All births	26,132	302	1.16

* Incidence per number of malformation : 1.36.

表2 Incidence in 10 groups of malformation and maternal age

Group	Incidence ($\times 10^{-2}$)	Maternal age
Head	0.157	26.9
Eye	0.012	25.5
Ear	0.054	28.4
Face and Mouth	0.306	27.5
Trunk	0.130	27.6
Urogenital	0.031	29.4
Upper extremity	0.142	26.9
Lower extremity	0.325	27.3
Skin	0.107	27.4
Syndrome	0.099	30.2
Total	1.362	27.5

表3 Incidence per 10,000 births of 16 selected malformations

	Tottori	Kanagawa
Anencephaly	5.4	6.2
Microcephaly	4.6	1.7
Hydrocephaly	3.1	3.2
Anophthalmos and microphthalmos	1.2	2.5
Microtia	2.3	3.0
Absence of auditory canal	1.5	3.0
Cleft palate	6.1	5.9
Total cleft lip	17.2	11.0
Esophageal atresia or stenosis	1.2	2.3
Omphalocele	2.3	2.3
Anorectal atresia or stenosis	5.4	6.9
Spina bifida	4.2	3.7
Hypospadias	1.9	6.2
Polydactly	12.6	6.8
Syndactly	8.0	8.5
Down syndrome	8.8	8.2

1.07×10⁻², 死産児における率18.80×10⁻²は神奈川フィールドの報告²⁾と近似する。ただし、神奈川のマーカー奇形と鳥取のそれとの間には差があり、完全に同じレベルでの比較はできない。

身体の一部別別にグループごとの発生率と母親の出産時平均年齢を表2に示した。症候群に母親平均年齢が高い以外、各グループ別に母親年齢に差はみられていない。症候群での差は今後症例数が増えた段階で検討したい。

他のフィールドともっとも比較しやすいおもな奇形の率を神奈川との比較でまとめてみた(表3)。差のでていいるものなかには小頭症、尿道下裂のような判定に微妙な主観的要素がはいる項目があった。このような要因のはいる余地の少ない項目ではほぼ近似した値を示した。ただ、判定が比較的客観的にできる唇裂口蓋裂が鳥取フィールドに多い点は注目しておきたい。今後、これらの母親年齢など他の項目とも十分比較されて検討されるべきであろう。

3. α-フェトプロテイン調査結果

神経系の発生異常を中心とする奇形の出生前予測の可能性を高める上でαフェトプロテインが利用されている。妊娠中期(12週~23週)の各週数において採血され測定された結果は表

表4 Plasma alpha fetoprotein (A.F.P.). Gestational week and number of positive reaction (over 200ng/ml).

Gestational week	No. of sample	No. of positive reaction	%
27	2	2	71.43
26	3	2	
25	0	0	
24	2	1	
23	4	1	13.33
22	6	1	
21	6	1	
20	14	1	
19	14	1	1.39
18	25	1	
17	47	0	
16	58	0	
15	101	0	0.19
14	130	0	
13	139	0	
12	149	1	
11	154	0	0.21
10	134	1	
9	85	0	
8	94	0	
	1,167	13	1.11

表5 Outcome of pregnancy at positive plasma A.F.P. and list of multiple pregnancy, perinatal death and congenital malformation from negative plasma A.F.P.

Measured week of gestation	Maternal age	Outcome
Positive A.F.P.		
23	27	Normal singleton
22	35	Normal singleton
21	25	Spontaneous abortion (<28wk)
20	27	Normal singleton, meconium staining of amniotic fluid.
19	30	Normal singleton
18	33	Twins
12	21	Unknown
Negative A.F.P.		
17	26	Spontaneous abortion (<28wk)
15	27	Twins
13	22	Spontaneous abortion
11	28	Total cleft lip
10	26	Total cleft lip
10	26	Twins
10	25	Total cleft lip
9	28	Esophageal atresia, Cataracts
9	32	Spina bifida
9	29	Cleft lip
9	21	Quadruplets
8	27	Spontaneous abortion
8	26	Twins

4の通りである。比較のため8～11週，24～27週で測定の結果もそえている。93%カットオフラインとして，陽性率をみると妊娠中期のなかでも，とくに19～22週のあたりが信頼性を高める重要な妊娠週数であった。残念ながら，全体の数がまだ少ないため，結論をだすにはいたっていない。全例1,161例中 α フェトプロテインが，この妊娠中期に陽性をみたものは7例であった。この7例の新生児の結果は表5の通りである。また，このなかで陰性でありながら，死産，双胎，唇裂口蓋裂のような先天異常に含まれる問題をもって出生したのもひろってみた。13例をあげることができた。残念ながらいずれも採血時の週数が早すぎることで，二分脊椎，無脳児といったもっとも評価できる奇形がほとんどなかったことなどから，ここでの結論もまだひかえたい。今後は採血時の週数を限って行うことが，この検査の有用性を高める可能性として考えられる。

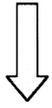
考 察

先天異常モニタリング鳥取フィールドの最大の特徴は新生児期の外表奇形のみならず，考えられるほとんどすべての先天異常についてのモニターを旨としていることである。言語発達遅

滞，脳性麻痺など多因子遺伝が少しでも関与する疾患にまでモニターのわくを広げ，行っている。モニターシステムというよりレジスターシステムに近い。このようなシステムは，鳥取という比較的小さい人口フィールドであること，歴史的に医師会，大学研究機関，公的医療機関，行政間での協調的な活動が以前よりつづけられていたこと，先天異常に関心をもつ臨床研究者が多くいたことなど，いろいろの結果をよくする偶然性が重なっていることが否定できない。レジスターシステムにともなういろいろ大きな問題については，その運用に厳格な倫理性が求められてくることは当然である。運用にあたっている関係者間でこのことはたえず話し合いが行われている。

文 献

- 1) 竹下研三，他：先天異常モニタリングシステム鳥取方式．産科婦人科，**49**：53～57，1982.
- 2) Kuroki, Y. et al. : A preliminary report on Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). *Cong. Anom.*, **22** : 223～228, 1982.
- 3) Takeshita, K. et al. : Neuroepidemiology of Down's syndrome, tuberous sclerosis, muscular disorders, cerebral palsy and language delay in the San-in district, Japan. *Child Neurology, International Congress Series 579. Excerpta Medica, Amsterdam*, pp. 366～372, 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



目的

1. 県単位レベルで行う先天異常発生モニタリングのシステムを追求する。
2. 継続調査中の新生児外表奇形の発生頻度を報告する。
3. 外表奇形など先天異常のアラーム情報の一方法として フェトプロテインの調査結果について報告する。