

先天異常モニタリングの実地調査に 関する研究（鳥取班）

分担研究者 小 野 昭 雄

研究協力者 牧野禮一郎 前 田 一 雄 渡 辺 嶺 雄
竹下 研 三 安 東 吾 郎 高 嶋 幸 男
小 田 清 一

目 的

県単位レベルで行う先天異常発生モニタリングの発生頻度を報告する。

1. 継続調査中の出産児外表奇形の発生頻度を報告する。
2. 遺伝子異常のモニタリングとして、本年度は神経皮膚症候群（結節性硬化症と神経線維腫症）について報告する。

方 法

1. 外表奇形調査について

鳥取県先天異常モニタリング（TOM）に参加している出産施設での妊娠24週以降（週数不明の場合は児体重500 g 以上）の死産児とすべての生産児を対象とした。

奇形の有無にかかわらず、すべての児について先天異常調査票（公立病院用：昭和56年度報告、一般施設用：昭和57年度報告）に記入してもらい、鳥取県健康対策協議会をへて、鳥取県立中央病院に回収した。

先天異常調査票の病院用を使用しているのは、鳥取赤十字病院、鳥取市立病院、鳥取県立中央病院、国民健康保険智頭病院、鳥取県立厚生病院、鳥取大学医学部付属病院、国立米子病院、鳥取県済生会境港総合病院の8病院である。一般施設用の調査票では、奇形のある場合のみ出産施設名の記入を要請している。昭和56年以降は、先天異常調査票の医師によるチェックをしたあとコンピュータに入力している。

外表奇形の調査時期は生後7日目までの診断と定めているが、あきらかに記録もれと判断された場合、補正している。

死産の場合、報告自体の漏れがあり死産個票による補正も一部で実施した。

外表奇形マーカーは神奈川県先天異常モニタリングシステム（以下 KAMP）の設定した48の奇形と、上下肢減数異常（欠指、趾は別）を加えた50項目とした。

表1 調査対象
(1974.2～1983.7)

全出産	30,050人
全分娩	29,810人
生産児	29,875人
死産児	175人 5.82/1000出産 5.87/1000分娩
低体重児	5.77% 1980.1～含死産
多胎分娩	234 7.85% 1:127
母平均年齢	27.50歳 1981.4～
母35歳以上	3.14% 1981.4～
性比(M/F)	1.027

2. 遺伝子異常調査について

遺伝子異常による疾患モニタリングは、先天代謝異常症、精神神経機能の発達障害、けいれん性疾患について行っている。調査地域は島根県、鳥取県におよび、そこでの国公立病院、施設、保健所や市町村の乳幼児健診、各種の障害児を守る会の巡回検診などを利用し、診察はすべて鳥大神経小児科の専門医によって行った。これらの調査は連続して行われている。

結 果

1. 外表奇形調査について

昭和49年2月から昭和58年7月末までの9年6ヵ月間の集計数は、30,050であり、年間集計数は2,295から4,125に分布した(表1)。

全出産数のうち生産児数は29,875、死産児数は175(0.58%)であった。

母の平均年齢は27.50歳、低出生体重児(2,500g未満)は5.77%、多胎は全分娩数29,810にたいして0.79%、127の分娩に1の割合であった。

性比(M/F)は1.027である。

母の年齢35歳以上は3.14%であった。

マーカー奇形をもつ児は364人(1.21%)であった。これらのマーカー奇形の届出総数は434件であり、2コ以上もった児は55人(15.1%)であった(表2)。

マーカー奇形発生頻度をいろいろな条件について検討してみる。なお、各条件下の母数の変化は調査票の改訂による。

母の年齢(n=10,011)でみると34歳以下群で1.12%、35歳以上群で2.23%であり有意差はなかった。

性比(n=29,931)でみると男1.18%、女1.22%で有意差は認められなかった(表3)。

表2 母年令別奇形児数，頻度

(1981.4～1983.7)

母の年令（歳）	届出数	奇形児数	頻度（％）
～19	67	0	0
20～24	1,870	28	1.50
25～29	5,401	51	0.94
30～34	2,359	30	1.27
35～39	285	6	2.11
40～44	28	1	3.57
45～	1	0	0
合 計	10,011	116	1.16

※母の年令は昭和56年4月以降の調査。

表3 男女別奇形児数，頻度

性 別	届出数	奇形児数	頻度（％）
男	15,163	179	1.18
女	14,768	180	1.22
性不確定	4	2	
不 明	115	3	
合 計	30,050	364	1.21

表4 在胎週数別奇形児数，頻度

(1981.4～1983.7)

在 胎 週 数 (週)	届出数	奇形児数	頻度（％）
～36	381	19	4.99
37～41	8,899	99	1.11
42～	437	3	0.69
合 計	9,717	121	1.25

※ $p < 0.001$

※在胎週数は昭和56年4月以降の調査。

在胎週数（ $n=9,717$ ，1.25％）でみると36週以下群で4.99％，37週以上群で1.09％で有意の差を認めた（表4）。

出産時児体重（ $n=13,752$ ）でみると2,500g未満群で3.90％，2,500gまたは以上群で1.11％で有意差を認めた（表5）。

多胎（ $n=30,050$ ，多胎児数474人）の有無でみると単胎群で1.19％，多胎群で2.74％で有意に高率であった（表6）。

生産死産（ $n=30,050$ ，死産数175）でみると生産群で1.11％，死産群で18.86％であり有意

表5 児体重別奇形児数，頻度

(1980.1～1983.7)

児体重 (gr)	届出数	奇形児数	頻度 (%)
～ 999	26	4	15.38
1,000～1,999	190	8	4.21
2,000～2,499	578	19	3.29
2,500～2,999	3,504	65	1.86
3,000～3,999	9,095	74	0.81
4,000～	359	5	1.39
合 計	13,752	175	1.27

※ $p < 0.001$

※生下時体重は昭和55年1月以降の調査。

表6 多胎別奇形児数，頻度

	届出数 (人)	奇形児数	頻度 (%)	分娩数
単 胎	29,576	351	1.19	29,576
双 胎	458	13	2.84	229
三 胎	12	0		4
四 胎	4	0		1
合 計	30,050	364	1.21	29,810

※ $p < 0.01$

表7 生死産別奇形児数，頻度

生 死 産	届出数	奇形児数	頻度 (%)
生 産	29,875	331	1.11
死 産	175	33	18.86
合 計	30,050	364	1.21

※ $p < 0.001$

に高率であった(表7)。

年度別の奇形発生頻度(出生1万対)は83.0(昭和50年)から172.6(昭和53年)に分布した。

主要マーカー奇形の発生頻度(出生1万対)は、無脳5.3、水頭症4.7、口蓋裂7.3、唇裂6.3、唇口蓋裂9.7、多指症8.3、ダウン症候群8.3であった(表8)。

2. 遺伝子異常調査について

結節性硬化症は、その診断を顔面の血管線維腫や特徴的な皮膚の白斑とCTなどレ線上的での特徴的な石灰化像の確認によった。ただ一部の症例は腎や中枢神経に生じた腫瘍の手術による

表8 TOMにおける年度別、メーカー奇形別発生数と発生頻度

	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58.7.	計	頻度 1万対	1:
無腦小水全	3 1	2	2	1 2	3 1 1	2	1 1 1		1	1	16 6 14 13 2	5.3 2.0 4.7 4.3 0.7	1,878 5,008 2,146 2,312 15,025
眼小無小外				1		1			1	1	4 1 10 7	1.3 0.3 3.3 2.3	7,513 30,050 3,005 4,293
埋口口口顔								4 2 2 4	1 1 4 1		6 19 22 29 4	2.0 6.3 7.3 9.7 1.3	5,008 1,582 1,366 1,036 7,513
小先無胸胸	1		1 1	1	2	5	2	1	2	2	17 1	5.7 0.3	1,768 30,050
二食先直膀	1 2 1		1	3	1	2	2 7	2	2 1	2 4 2	12 3 8 18	4.0 1.0 2.7 6.0	2,504 10,017 3,756 1,669
尿陰腔多合	2								2	1 2	6 2 1 25 10	2.0 0.7 0.3 8.3 3.3	5,008 15,025 30,050 1,202 3,005
欠裂フ内上肢絞扼輪症候群	1	1		1	1	1			1	1	8	2.7	3,756
上肢減趾趾足	1 1 1	1 2 2	1 1	1 1 1	2 4 1		1 6 3 1		1 1 4		5 15 18 4 1	1.7 5.0 6.0 1.3 0.3	6,010 2,003 1,669 7,513 30,050
大内下肢ケ以上巨	3	3	4	8	9	7	4	4	12	5	59	19.6	509
表皮水泡、色素失調症									1	1	2	0.7	15,025
Down 症候群	1	2	2	1	6	1	4	3	4	1	25	8.3	1,202
軟骨發育不全症						1	1			1	3	1.0	10,017
Apert 症候群													
先天性多發性關節拘縮症						1				1	2	0.7	15,025
件數計	29	28	31	35	55	40	53	42	60	61	434		
奇形児数	23	23	29	25	50	35	45	35	53	46	364		
母件数頻度1万対	2,295	2,771	2,780	2,372	2,897	2,826	2,841	3,070	4,073	4,125	30,050		
奇形児頻度1万対	126	101	112	148	190	142	187	137	147	143	144.4		
奇形児数1:	100	83	104	105	173	124	158	114	130	112	121.1		
	100	121	96	95	58	81	63	88	77	90	82.6		

表9 結節性硬化症発生頻度（島根，鳥取）1983.8

年	出生数	患者数 (弧発例数)	頻度	(弧発例頻度)
1951~'60	293,411	11 (10)	3.75×10^{-5}	(3.41×10^{-5})
'61~'70	198,525	9 (6)	4.53×10^{-5}	(3.02×10^{-5})
'71~'80	193,428	9 (8)	4.65×10^{-5}	(4.14×10^{-5})
1951~'80	685,364	29 (24)*	4.23×10^{-5}	(3.50×10^{-5})

*弧発例の性比 男13, 女11

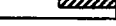
Year of Birth	Male	Female	Population
1974			3,051
'75			3,168
'76			3,218
'77			3,092
'78			3,008
'79			3,078
'80			2,840
'81			3,013
'82			3,082
'83			3,193
Total	10	4	30,743
 CAL + NF  CAL + NF in Parent  CAL + CAL in Parent or Sibling  CAL			
		1	0.33×10^{-4}
		4	1.33×10^{-4}
		2	0.67×10^{-4}
		7	2.33×10^{-4}
Total		14	4.67×10^{-4}

図1 Prevalence of Neurofibromatosis in Three-year-olds
(Western part of Tottori, 1 April 1983)

組織標本によった。

1951年から1980年までの30年間の発生を10年間ごとにみると表9のようになった。頻度は10万出生あたり4.23となった。このうち弧発例は3.50となった。この数値は世代あたりのこの疾患の遺伝子突然変異率に一致する。この30年間その発生はほぼ一定していると考えられた。

神経線維腫の診断は、3歳時点において、皮膚にカフェオーレ斑（直径1.5 cm 以上）が6コ以上あるものを基準とし、両親、同胞に同様の所見もしくは神経線維腫を有するものを家族発生例とした。

3歳時点での罹病率を10年間の合計で求めると1,000人あたり3.49となった。男が多かった。

なお、カフェオーレ斑が同一人に3コ以上あるものの率は0.04%であった。

考 察

TOM の外表奇形モニタリングは病院ベースから人口ベースシステムに変更することにより、県内のカバー率は著るしく増大し、昭和58年度は70%に近くなると推定している。奇形の発生率は、昭和49年以降の全出産数あたり1.21%であった。その内容では、母年令35歳以上、生下時体重2,300未満児、在胎週数36週以下、多胎児、死産産児において有奇形率は高くなった。いずれもすでにいわれていることである。今後は、このシステムの真の目的である単位期間ごとの奇形発生頻度のモニターにすすまねばならない。

TOM のめざすところは、奇形の発生モニターのみでなく、有奇形児のその後の調査もつづけていくことにある。3歳児健診などを利用し、その後の調査を行っていきたい。

遺伝子レベルでの異常のモニターは、長期の観察が必要である。調査集計のための最低の期間は5年と考えられる。これらの突然変異の考え方は重要であり、今後も長期的な展望をもつてつづけていきたい。

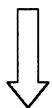
参 考 文 献

- 1) 安東吾郎：鳥取県における先天異常モニタリング．鳥取医学雑誌，**11**：145～160，1983．
- 2) 大野耕策：神経皮膚症候群の疫学と遺伝．脳と神経，**36**：17～25，1984．



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

県単位レベルで行う先天異常発生モニタリングの発生頻度を報告する。

1. 継続調査中の出産児外表奇形の発生頻度を報告する。
2. 遺伝子異常のモニタリングとして、本年度は神経皮膚症候群(結節性硬化症と神経腫症)について報告する。