

四肢減数異常のモニタリングについて

—ICBDMS における協同研究に関連して—

研究協力者 芦 沢 正 見 (国立公衆衛生院疫学部)

木 村 正 文 (同衛生人口学部)

野 末 源 一 (日本医療センター婦人科)

東京都内日赤5病産院(1976年以來)および都立11(現在は10)病産院(1978年4月以來)の両者がそれぞれ機能している先天異常モニタリングシステムは、インタナショナルクリアリングハウス(ICBDMS)に構成メンバーとして参加し、ICBDMSの四半期報を通じ、加盟各国間との資料・情報の交換・交流をはかっているが、クリアリングハウスの機能はこの他に加盟モニタリングシステムからの問題提起があれば随時、小委員会にかけて疫学的な要因調査を企画し、実施可能のものから実行に移しつつある。今日までに行われた、あるいは行われつつあるテーマは、1)臍帯ヘルニア/腹壁披裂、2)無/小眼球症、3)心臓のエプスタイン奇形とリチウム剤、4)腎臓の無/低形成、5)大腿骨無/低形成、6)十二指腸閉鎖/狭窄、7)四肢減数異常などである。

われわれは現在これらのうち四肢減数異常の国際的協同研究に参加し、資料を提供しているが、今回はその概要について報告したい。なお、四肢減数異常の協同研究に際し、クリアリングハウスより提出を求められている基準発生頻度(ベースライン)を算出するための奇形の型分類別の資料は当面は日赤システムのものしか得られないので、それにしたがった(表1)。

結果ならびに考察

ベースラインデータ算出のために用いた期間(1976~1981年)の6ヵ年間の四肢減数異常の発生例は29例であり、1万出産対6.28(出産数46,156)である。ちなみに都立のシステムの1979~1982年の4年間の頻度は2.82(出産数45,342)であり、日赤のみでは16.27、両者を合計してクリアリングハウスへ報告した頻度は10.7であり、この年はモニタリング開始以来のピークを示した年であった。

29例のうち10例は他の部位の奇形を伴わない単独の四肢減数異常で、残りの19例は他の部位の奇形を合併(65.5%)していた。

四肢減数異常の型別分類は表1のように分類されている。transverse typeが最も頻度が大で、ベースラインデータの単独例は10例中7、合併例は19例中6であった。最近のデータである1983年では全11例中7例(63.6%)がtransverse typeである。ついでmultiple typeではベースラインデータで29例中10例を数えたが、うち1例は記載不十分で詳細不明である(表1)。

表1 Reduction deformity by types
Baselnie data

Monitoring program in Japan 5 Red Cross Hospitals, Tokyo Area Period considered 1976~1981 Total births during this period 46,156								
Count each infant only once								
		Infants with Limb Reduction Only		Infants with Limb Reducton and Other Defects		Total Infants per 10,000		
		N	Rate	N	Rate	N	Rate	
Total Infants with Limb Reduction Deformity		10	2.17	19	4.12	29	6.28	
Infants with Terminal Transverse Type	Digits Phalanges Only	6	1.30	5	1.08	11	2.38	
	Other	1	0.22	1	0.22	2	0.43	
Longitudinal	Preaxial	Radial	0	0	0	0	0	
		Tibial	0	0	0	0	0	
	Postaxial	Ulnar	0	0	1	0.22	1	0.22
		Fibular	0	0	0	0	0	0
Intercalary (i.e., parts distal to defect are present)		2	0.43	2	0.43	4	0.87	
Split Hand/Foot		0	0	1	0.22	1	0.22	
Reduction Defects Associated with Fibrotic (Amniotic) Band		0	0	0	0	0	0	
Multiple Reduction Defects, Other and Poorly Specified Reduction Defects Not Classifiable Above. (Enter number of infants here and list separately, specifying each case.)		1	0.22	9	1.95	10	2.17	

1982年は日赤の頻度は2.32と異常に低く、基準頻度6.28の1/3近くの値であった。都立も1.82と低い(表2)。

1983年の日赤・都の両者を合計した数は11例で、頻度5.8でベースライン頻度をやや下廻る。型分類不能の不明例はない(表3)。

表4は文献2)より引用した1980~1984年にわたる協同調査参加モニターの四半期ごとの四肢減数異常の頻度の推移グラフである。われわれのJapan-16 Hospitalsのモニタリングシステムは第I四半期に谷があり、第IIないし第III(IV)に山がある季節的な変動が観取される。他のモニタリングシステムにはそのような著明の傾向はみられない。(Spain-32 Hospitalsで多少の類似性がみられるようであるが、1982年の第III四半期以後はフラットにほぼ推移し、季

表2 Reduction deformity by types

1982 data

Monitoring program in Japan 5 Red Cross Hospitals, Tokyo Area							
Total births 1982 8645							
Counteach infant only once							
		Infants with Limb Reduction Only		Infants with Limb Reduction and Other Defects		Total Infants per 10,000	
		N	Rate	N	Rate	N	Rate
Total Infants with Limb Reduction Deformity		1	1.16	1	1.16	2	2.32
Infants with Terminal Transverse Type	Digits Phalanges Only	0	0	1	1.16	1	1.16
	Other	0	0	0	0	0	0
Longitudinal	Preaxial	Radial	0	0	0	0	0
		Tibial	0	0	0	0	0
	Postaxial	Ulnar	0	0	0	0	0
		Fibular	0	0	0	0	0
Intercalary (i.e., parts distal to defect are present)		0	0	0	0	0	0
Split Hand/Foot		0	0	0	0	0	0
Reduction Defects Associated with Fibrotic (Amniotic) Band		0	0	0	0	0	0
Multiple Reduction Defects, Other and Poorly Specified Reduction Defects Not Classifiable Above. (Enter number of infants here and list separately, specifying each case.)		1	1.16	0	0	1	1.16

節的な変動は消失している。) (図1)

同じく文献2) のなかで尿道下裂 (ICBDMS の11のマーカー奇形の一つ) の四半期ごとの推移をみると, Japan-16 Hospitals は低い頻度ながら第I四半期に谷をもち, 第II四半期に低い山をもつパターンを示しているが, その他の各国のモニタリングシステムにはスペインも含め規則的な周期変動は全くみられない (図2)。

近藤らは文献¹⁾において, 1978~1982年の資料を用い, ICDコードを用いて11群に類別した先天異常について出産季節との関連性をみているが, 四肢減数異常については有意水準 (χ^2 検定) に達しないものの, 危険率男33.2%, 女25.4%と, その他の奇形群に比し小さい危険率が得られており, その傾向は上述の J.-16 Hosp. のそれと類似して, 第I, 第III四半期に谷,

表3 International clearinghouse for birth defects monitoring systems

Limb reduction defects by type
1983 data

Japan 16 hospitals
Monitoring Program

Count each infants only once

number of births
18903

Category	Baseline Rate per 10,000	Expected Number	Observed	
			Number	Rate per 10,000
Total Infants with Limb Reduction Defects	6.3	11.9	11	5.8
Infants with Transverse Types and Similar	1.5	2.8	7	3.7
Infants with Preaxial (Radial, Tibial) Types	0.0	—	2	1.1
Infants with Postaxial (Ulnar, Fibular) Types	0.0	—	0	—
Intercalary Types	0.4	0.8	0	—
Multiple Types of Limb Reduction Defects	2.2	4.2	2	1.1
Unspecified Cases (*)	2.2	4.2	0	—

(*) If the proportion of unspecified cases in 1983 is 10% or less, please include a LIST OF ALL CASES with the detailed description of Limb Reduction Defects classified according to type.

Baseline period: 1976~1981 number of births in baseline: 46156
(5 Red Cross Hospitals only)

第II四半期に山を成すパターンを認めている。尿道下裂については例数過小のためとりあげられていない。

Mastroiacovs P. —ICBDMS 加盟のローマの先天異常モニターの代表者—は ICBDMs の四肢減数異常協同研究の責任者であるが、ICBDMS の1982年報に1年間の協同研究総括を述べている。協同研究提案の趣旨は四肢減数異常はさまざまな異なった原因でおこることが考えられるので、さらに細かな型別分類が必要となるが、そのレベルまでおろした際のモニタリングの可能性を追求することにあつた。

一方、症例数の収集により、より細かな発生頻度の推定を試みることにあつた。各型(タイプ)の定義はあらかじめメンバーのコンセンサスを得てあり、それに基づいたものであるにもかかわらず、分類不能の報告件数がなお少なからずみられる。またこのような詳細不明のための分類不能の数は減数異常で最も多い transverse type の数と逆比例の関係にあることが示され、精査の必要性が強調されている(表4, 5, 6)。

表 4 Limb reduction defects

Baseline Numbers by Monitoring System

Monitoring system	Baseline years	No. of births	Total No. regist.	Digits/phalang.	Other transv.	Split hand/foot	Amniotic bands	Unspec. digits	Preaxial Rad/Tib	Postaxial Unn/Fib	Inter-calary	Multiple reduct.	Unspecified, other
Canada	80~81	465,845	155	52	21	1	3	26	3		11	1	37
England-Wales	81	638,699	239	47	47			40	11	2	4	2	54
Rhone-Alps	76~79	275,784	72	25	16	2	3		4	2	5	6	9
Strasbourg	79~80	19,526	13	2	8		2		1				
Hungary	75~80	1,042,945	515	106	57	45	111		66	47	25	8	29
Israel	78~81	35,444	10	2			3		1	1	1	2	
Italy	79~80	283,453	178	63	42	6	10		14	1	10	11	9
Japan	76~81	46,184	29	11	2	1				1		4	10
New Zealand	77~79	97,684	33	6	6	1		5		1		4	9
N. Ireland	79~81	84,815	65	6	14	2		4	8	1	3	15	10
Norway	79~81	154,687	70	3	19	8		15	2	3	4	1	3
South America	67~81	852,893	470	82	163	34	(44) ¹		60	8	19	16	72
Sweden	73~79	706,532	485	226	88	7			55	3	16	16	8
USA : Atlanta	78~81	117,110	53	25	10	1	3	1	3			2	5
Total		4,821,601	2,387	656	493	108	135(+44) ¹	91	228	18	108	80	324
3 programs removed		3,441,273	1,921	532	409	105	129(+44) ¹	25	210	16	102	73	221

¹ These 44 cases are distributed according to type of reduction defect associated with the amniotic bands.

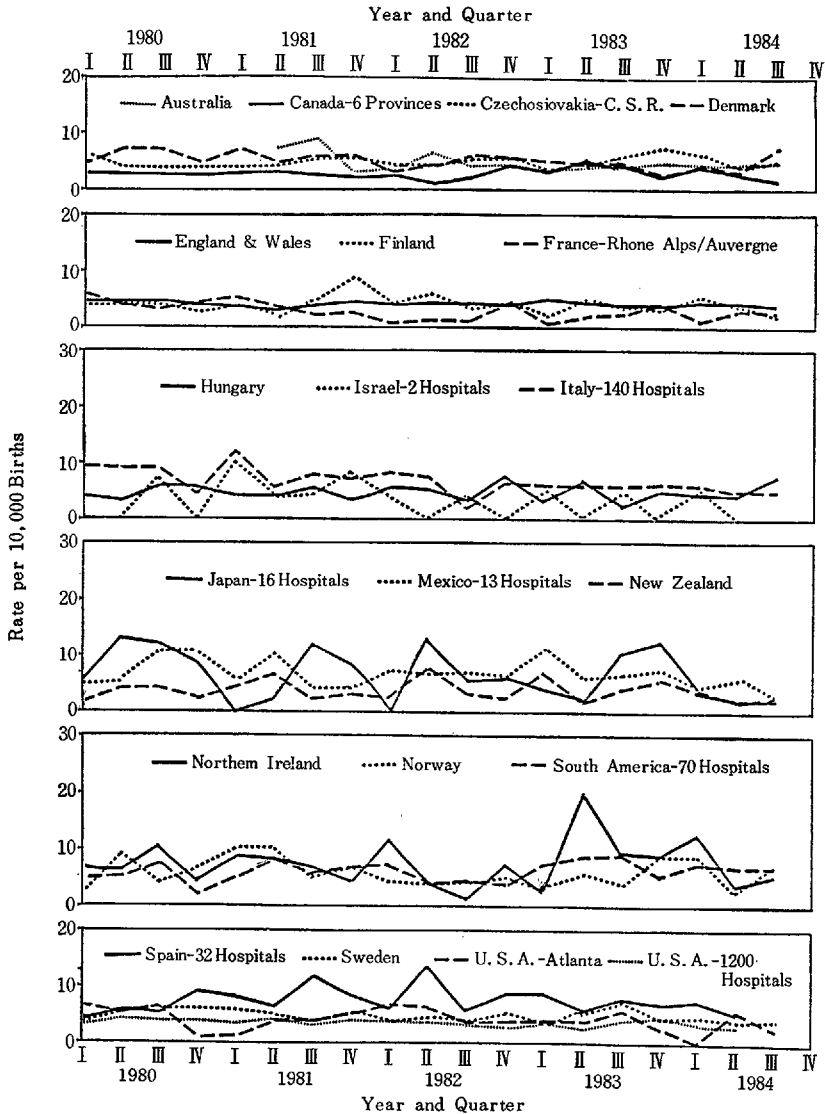


図1 Reduction deformity, 1980~1984

われわれを含む14のモニターが協同研究に参加し、総計482万以上の出産数に基づいた集計が可能となったが、表4に示されるようにモニター間の発生頻度（ベースライン）には非常な開きがあり、最低のフランス、Rhone-Alpsの10万対2.61から最高はアイルランド7.66の範囲にわたる。J.-16 Hosp.の6.28は高頻度の方に属する。

ばらつきの大きいのは出産数のサイズが小のところが混じっているためでもあるが、診断基準（クライテリア）が、とくに軽度の奇形の場合、ばらばらであることに帰せられよう。

ばらつきの原因と考えられる項目を整理してみると、1) 共通のクライテリアのないため、軽症をどこまでとるかの基準がない。2) 診断の精度がばらばらである。観察期間を出産後何

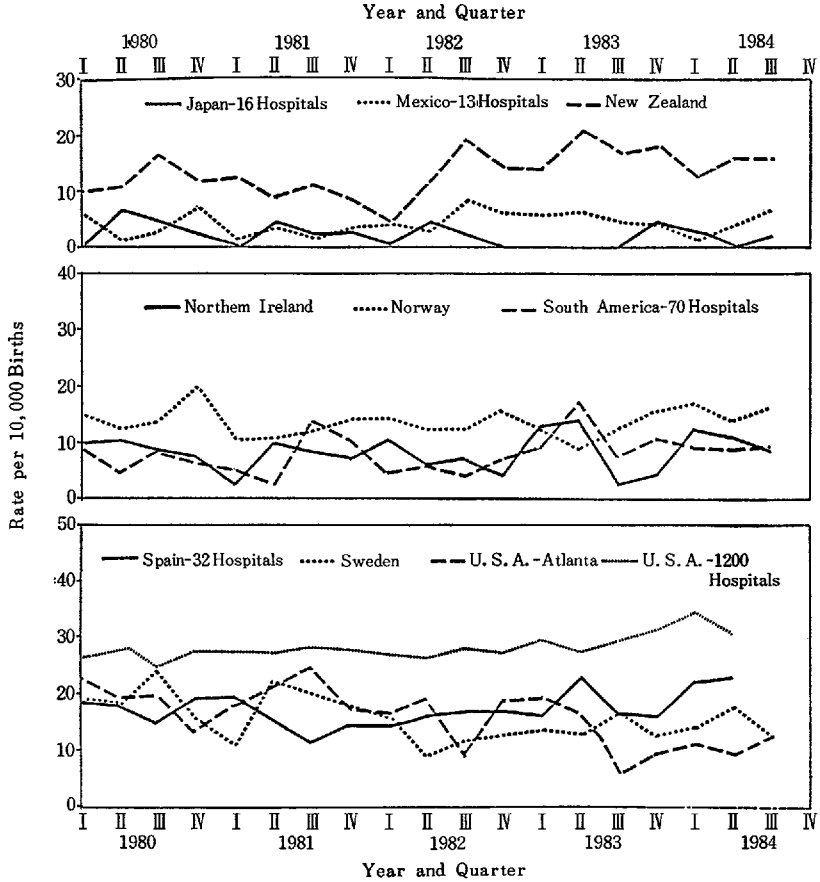


図2 Hypospadias, 1980~1984

日までとるかとか、診断を担当するスタッフの専門性たとえば循環器系、病理学、細胞遺伝学などの専門学が加わるか否かによって精度は著しく異なる。これらの偏りの要因を回避または排除して、はじめて真の頻度の差が客観的に出てくることになる。

Mastroiacovo はこのような要因があまり影響をおよぼさない明白な奇形として、食道閉鎖と鎖肛をあげ、両奇形を合計した頻度と四肢減数異常の頻度との間には $r = 0.86$ ($p < 0.01$) の有意相関があったと述べ、報告頻度が際立って低い Canada, England and Wales およびフランスの Rhone Alps の 3 モニターは (頻度 2.61~3.74) 診断の粗さが主因とみなされている。また、協同研究をとおして Canada および Japan (日赤) のモニターは unspecified のケースの記載がとくに多く、全例の約 3 割以上を占めている (その他の 12 のモニタリングプログラムの平均は約 5%)。

また、ハンガリーは症例の 25% が、南アメリカは 9% が amniotic band category として報告されてきたが、他のプログラムモニターの平均は 1% 程度であり、日赤のベースラインデータでは 1 例もない。

表5 Limb reduction defects

Baseline rates per 10,000 births for total cases and five subgroups
by Monitoring System

("Transverse, etc." represents the sum of defects reported as transverse, amniotic band-associated defects, and unclassifiable defects of digits together with split hand/foot).

(Rates are given only when based on 10 or more cases).

Monitoring system	Total	Transverse etc.	Preaxial	Postaxial	Intercalary	Mult. & unspecif.
Canada	3.33	2.21			0.24	0.82
England-Wales	3.74	2.10	0.20		0.47	0.88
France : Rhone-Alps	2.61	1.67				
Strasbourg	6.66	6.15				
Hungary	4.94	3.06	0.63	0.69		0.48
Israel	2.82					
Italy	6.28	4.27	0.53	0.74		0.42
Japan	6.28	3.30				2.17
New Zealand	3.38	1.84				
N. Ireland	7.66	3.07			1.77	1.41
Norway	4.53	2.91			0.78	
South America	5.51	3.43	0.84	0.43	0.20	0.89
Sweden	6.86	4.54	0.82	0.45	0.40	0.65
USA : Atlanta	4.53	3.24				0.85
Total	4.95	3.07	0.51	0.39	0.30	0.68
3 programs removed	5.58	3.46	0.66	0.51	0.28	0.65

四肢以外の奇形合併例は平均35.7%であったが、95%信頼限界内に入っているのは13システム中5という著しいばらつきぶりである。日赤ベースラインデータも65.0%で95%限界外にプロットされる。このばらつきの主な一因は“multiple”の定義如何にあると考えられる。

ただし日赤のわれわれの場合はサイズが過小のための偶然変動とみるのが妥当と思われる。

全モニターを合計して、四肢以外の奇形との合併は preaxial type に64.2%で最も多く、最も少ない postaxial type の19.7%と対象的であった。

なおその他の四肢減数異常の国際協同研究の詳細は近く刊行される ICBDMs の1983年報に掲載される予定である。

ま と め

1) 四肢減数異常のモニタリングを通じて疫学的に要因解析を進めるためには、用語・定義の統一をタイプ(型)別のレベルまでをふくめ合意を得ることが国際協同研究の前提条件であ

表6 Limb reduction defects, 1982

Observed (O) and Expected (E) numbers with O/E Ratios.

Monitoring system	Total cases			Transverseect			Preaxial			Postaxial			Intercalary			Multiple/unspec.		
	O	E	O/E	O	E	O/E	O	E	O/E	O	E	O/E	O	E	O/E	O	E	O/E
Canada	89	79.6	1.12	36	56.0	0.64	2	1.4		1	0		19	5.7		31	20.2	1.53
England/Wales	296	238.6	1.11	111	132.2	0.84	15	12.6	1.19	6	5.7		36	29.6	1.22	97	55.4	1.75
Rhone-Alps	30	19.8	1.52	17	12.6	1.35	4	1.1		0	1.9		3	1.7		6	2.5	
Strasbourg	6	9.1		6	8.4		0	0.7		0	0		0	0		0	0	
Israel	2	2.6		0	1.3		0	0.3		1	0.5		0	0.5		1	0	
Italy	65	79.4	0.82	41	54.0	0.76	11	6.7	1.64	6	9.4		2	4.0		5	5.3	0.94
Japan	2	5.4		1	2.6		0	0		0	0.2		0	0.8		1	1.9	
New Zealand	19	16.3	1.77	10	8.9		1	0.5		2	0.5		2	2.0		4	4.4	
N. Ireland	15	20.8	0.72	8	8.4		5	2.6		0	1.3		1	4.8		1	3.8	
Norway	21	23.4	0.90	12	15.9	0.75	2	1.8		1	1.8		4	4.3		2	1.0	
South America	34	27.6	1.23	23	16.4	1.40	4	2.0		4	2.0		3	1.0		7	4.2	
Sweden	45	63.9	0.70	37	42.3	0.87	3	7.6		3	4.2		0	3.7		2	6.0	
USA : Atlanta	16	13.7	1.77	5	9.8	0.51	2	0.8		1	0.5		0	0		8	2.6	
Total	609	597.0	1.02	307	368.8	0.83	46	40.1	1.15	25	28.0	0.89	70	58.1	1.20	161	107.6	1.50

Note : Expected numbers calculated from baseline data shown in Table 23.
O/E ratios given only when E > 10.

表7

Subgroups	Percentage of cases with associated non-limb defects
Digits	27.1
Other	23.3
Preaxial	64.2
Postaxial	19.7
Intercalary	38.6
Split hand	24.3
With bands	32.6
Other or multiple	49.8
Total	35.2

る。

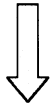
2) 国際比較研究に参加するためにはそれぞれのモニターが解析比較に足る十分なサイズであることが望まれる。

3) 診断基準，観察期間，スタッフとなる専門職の範囲，レベルなどもそろえることが望まれる。

4) 上記のような不備が現状の ICBDMs の協同研究であることは認めざるを得ないにしても，今後の研究方向を示唆する集計解析結果については，現在までに判明した結果の一部を報告した。

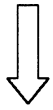
引用文献

- 1) 東京都立病産院における先天異常モニタリング：1978年～1982年総合報告，近藤喜代太郎・加藤恭子・秋田妙子・里子武道，東京都神経科学総合研究所臨床神経学研究部，1984年9月。
- 2) Quarterly Report of the International Clearing-house for Birth Defects Monitoring Systems, 3rd Quarter July-September, 1984.
- 3) International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, Annual Report, 1982.
- 4) Mastroiacovo, P.: Further Comments on Limb Reduction Defects Study—After the Report Presented in the Annual Report, 1982, 引用文献3) の付録, September, 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



東京都内日赤 5 病産院(1976 年以來)および都立 11(現在は 10)病産院(1978 年 4 月以來)の両者がそれぞれ機能している先天異常モニタリングシステムは、インタナショナルクリアリングハウス(ICBDMS)に構成メンバーとして参加し、ICBDMS の四半期報を通じ、加盟各国間との資料・情報の交換・交流をはかっているが、クリアリングハウスの機能はこの他に加盟モニタリングシステムからの問題提起があれば随時、小委員会にかけて疫学的な要因調査を企画し、実施可能のものから実行に移しつつある。今日までに行われた、あるいは行われつつあるテーマは、1)臍帯ヘルニア/腹壁披裂、2)無/小眼球症、3)心臓のエプスタイン奇形とリチウム剤、4)腎臓の無/低形成、5)大腿骨無/低形成、6)十二指腸閉鎖/狭窄、7)四肢減数異常などである。

われわれは現在これらのうち四肢減数異常の国際的協同研究に参加し、資料を提供しているが、今回はその概要について報告したい。なお、四肢減数異常の協同研究に際し、クリアリングハウスより提出を求められている基準発生頻度(ベースライン)を算出するための奇形の型分類別の資料は当面は日赤システムのものしか得られないので、それにしがった(表 1)。