

# 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 角田 昭 夫  
 研究協力者 小西 宏 加藤 智 正 志村 公 男  
 朝倉 亨 大友 保 平 安達 健 二  
 田所 文 夫 佐藤 啓 治 浜田 宏  
 島田 信 宏 水原 春 郎 二見 俊 郎  
 諏訪 城 三 黒木 良 和

## はじめに

先天異常モニタリングは、何らかの催奇形物質の集団規模の導入がなければ、奇形発生はほぼ一定で、モニタリングが一見無駄なように思える。しかしこれはわれわれが安心して生活してゆく上での保険のようなものである。本年度は過去6年間の奇形発生状況を概観し、妊婦喫煙と奇形発生の関係について詳細に検討した。

## 対象と方法

対象と方法の詳細は別に述べた（黒木ら，1984）。表1は過去6年間のKAMP集団の概要である。256,710出生のデータが集積された。多胎出産，死産率など是不変であったが，死産児の性比が1.02と生産児のそれより低値を示した。過去のデータでも同様の傾向がみられ興味ある事実である。

表1 神奈川県モニタリング集団（KAMP）の概要

全出産：	265,710 (263,821分産)	生産：	263,972
単胎	261,962	男	135,445
双胎	3,662 (1,831分産)	女	128,506
三胎	78 (26分産)	不明	21
四胎	8 (2分産)	性比	1.05
性別：		死産：	1,738
男	136,308	男	863
女	129,350	女	844
不明	52	不明	31
		性比	1.02

(1981.10.1. — 1987.9.30)

## 研究結果および考察

### 1. 外表奇形発生状況

6年間の256,710出生に基づく全外表奇形児頻度は1.08パーセントで生死産児別にみると生産児1.08パーセント、死産児16.17パーセントであった。6年間の奇形発生状況は、1986年7～9月の無脳症多発を除けば、ほぼ平常のレベルであった。表2に1984年10月から1987年9月までのマーカー奇形発生状況を示した。さて奇形発生の増減を判定する際に平常時における各奇形の発生頻度をベースラインとして利用している。このベースラインも時代と共に若干の変化がみられることがある。これは真の生物学的変化によるよりも、医療水準の変化（例えば周産期管理の進歩や出生前診断の普及など）やモニタリング従事者の関心度の変化など人工的要因の関与が大きいと思われる。そこで当班では従来のベースラインに代えて1984年4月から1986年9月の109,535出生に基づいて算出した新ベースラインを採用した（表2の\*欄）。新旧ベースラインを比較した結果、無脳症、臍帯ヘルニア、鎖肛がやや減少し、逆に全口唇裂、多指趾、先天性絞扼輪症候群などの頻度が軽度上昇した。

### 2. マーカー奇形の診断時期

近年の超音波診断の進歩はめざましく、子宮内胎児発育や胎齡の正確な評価や胎児形態の詳細な情報も得られるようになった。過去3年間のモニタリング資料を基に、KAMPで採用しているマーカー奇形がどの程度出生前に診断されているか検討してみた。その結果中枢神経系奇形、腹壁異常、四肢の大奇形などがよく診断されていることがわかった（表3）。

### 3. 妊婦の喫煙と児の奇形

妊婦の喫煙で奇形児発生頻度が上昇することはすでに報告した（和田ら、1986）。今年度はモニタリングが催奇形物質を同定する能力（モニタリング効率）や検出力 Power を高くした上でケースコントロールスタディーなどを通して妊婦の喫煙と奇形の関係を改めて検討した。そもそも妊婦の喫煙をわれわれが取り上げた理由は、最近の日本や欧米先進国では薬物等の安全性を監視する機構（例えば薬物モニター制度や各種安全性試験）が充実していて、サリドマイド級の催奇形物質にわれわれが高頻度に暴露される機会は大幅に減少しており、外因による奇形が頻発する状況にないからであった。そこでいわゆる催奇形原の導入を監視するのみでなく、もっと日常われわれが高頻度に暴露されるありふれた物質—アルコールや喫煙コーヒーなど—の催奇形性ないしは安全性を評価するのにモニタリングが利用できないかを検討した。すでに胎児性アルコール症候群や糖尿病妊婦からの奇形児出生はよく知られているので、われわれは喫煙を取り上げた。

1984年4月から1985年9月までの喫煙に関する情報の得られた65,806例に関し奇形児頻度を比較した結果、喫煙妊婦の奇形児出生頻度は1.34%（非喫煙妊婦1.0%）と5%レベルで有意に高かった。しかし外表奇形の中で妊婦の喫煙が寄与して起ったと推定されるものの割合PAR（%）（人口寄与危険度割合）は3.6%と低い。したがってただ漫然と頻度変化のみを追っていたので

表2 マーカー奇形の発生状況 (四半期別)

		基準頻度対1万出生	1984 10~12	1985 1~3	4~6	7~9	10~12	1986 1~3	4~6	7~9	10~12	1987 1~3	4~6	7~9	基準頻度対1万出生	
A	1 無脳症	6.7	5.2(6)	6.6(7)	6.6(7)	5.1(6)	4.5(5)	5.8(6)	6.0(6)	10.2(11)	1.9(2)	6.3(6)	6.2(6)	4.1(4)	6.1	
	2 脳瘻	0.7	1.7(2)	0.9(1)	0.9(1)	1.7(2)	1.8(2)	1.0(1)				1.0(1)	2.1(2)	1.0(1)	0.9	
	3 小頭症	1.6	0.9(1)	1.9(2)		0.9(1)	1.8(2)					1.0(1)	1.0(1)	4.1(4)	1.1	
	4 水頭症	3.6	1.7(2)	3.7(4)	2.8(3)			1.0(1)	4.0(4)			1.9(2)	2.1(2)	4.1(4)	2.0	
	5 全前脳胞症	0.2		0.9(1)							0.9(1)				0.2	
B	1 眼瞼欠損	0.3					1.8(2)	1.0(1)					1.0(1)	2.1(2)	0.3	
	2 小眼球症 (無眼球症を含む)	1.6			0.9(1)		1.8(2)	1.9(2)	3.0(3)	1.8(2)	1.0(1)				1.2	
	3 無虹彩症	0.1							1.0(1)						0.1	
C	1 小耳症	2.1	1.7(2)	1.9(2)	4.7(5)	0.9(1)	0.9(1)	3.9(4)	3.0(3)	4.6(5)		6.3(6)	3.1(3)	4.1(4)	3.0	
	2 外耳道閉鎖	1.9		0.9(1)	0.9(1)	2.6(3)	0.9(1)	1.9(2)	2.0(2)	1.8(2)	2.9(3)	3.1(3)	4.1(4)	4.1(4)	1.6	
	3 埋没耳	1.3	1.7(2)	2.8(3)	1.9(2)	0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)		1.8(2)				1.0(1)	1.4	
D	1 口唇裂	5.7	6.0(7)	4.7(5)	5.7(6)	6.8(8)	2.7(3)	9.6(10)	7.0(7)	4.6(5)	9.6(10)	5.2(5)	8.2(8)	7.3(7)	6.3	
	2 口蓋裂	4.4	6.9(8)	0.9(1)	6.6(7)	4.3(5)	5.5(6)	4.8(5)	5.0(5)	2.8(3)	3.8(4)	3.1(3)	2.1(2)	6.2(6)	5.5	
	3 口唇口蓋裂	8.2	6.0(7)	10.3(11)	12.3(13)	4.3(5)	7.3(8)	2.9(3)	10.0(10)	15.7(17)	12.5(13)	13.6(13)	10.3(10)	3.1(3)	9.1	
	4 顔面裂	0.2	0.9(1)	0.9(1)			0.9(1)								0.3	
	5 小下顎症	2.2	3.4(4)	0.9(1)	3.8(4)	0.9(1)	2.7(4)	1.0(1)	4.0(4)		2.9(3)	1.0(1)	1.0(1)	1.0(1)	2.2	
	6 先天性歯	1.6		1.9(2)	0.9(1)	0.9(1)	1.8(2)		2.0(2)		1.9(2)	3.1(3)	5.2(5)	2.1(2)	0.9	
	7 無歯症	0.1														
E	1 胸骨裂(心脱出を含む)		0.9(1)												0.2	
	2 胸筋欠損(Poland症候群を含む)	0.2														
	3 脊椎髄板瘤(二分脊椎)	3.2	2.6(3)	7.5(8)	1.9(1)	5.1(6)	3.6(4)	6.7(7)	1.0(1)	3.7(4)	2.9(3)			1.0(1)	4.1(4)	4.0
	4 食道閉鎖	0.9	0.9(1)	1.9(2)	0.9(1)		0.9(1)	1.0(1)				3.1(3)			0.6	
	5 臍帯ヘルニア(腹壁欠損を含む)	3.5	3.4(4)	4.7(5)	5.7(6)	1.7(2)	3.6(4)	1.9(2)	2.0(2)	0.9(1)	3.8(4)	3.1(3)	4.1(4)	2.1(2)	2.8	
	6 その他の腹壁異常			0.9(1)		0.9(1)		1.0(1)	2.0(2)	0.9(1)		3.1(3)		1.0(1)	0.8	
	7 直腸肛門奇形	4.9	2.6(3)	2.8(3)	4.7(5)	3.4(4)	6.4(7)	2.9(3)	4.0(4)	5.5(6)	4.8(5)	5.2(5)		3.1(3)	3.9	
F	1 膀胱外反	0.3	0.9(1)	0.9(1)									1.0(1)		0.2	
	2 尿道下裂	3.9	1.7(1)	3.7(2)	3.7(2)	3.3(2)	3.5(2)	7.5(4)	5.8(3)	3.6(2)	5.6(3)		12.1(6)	8.1(4)	4.6	
	3 陰核肥大	1.7		1.9(1)								2.2(1)			0.4	
	4 陰欠損(陰閉鎖を含む)	1.0					1.9(1)								0.4	
G	1 多指症	6.7	6.0(7)	11.2(12)	8.5(9)	6.8(8)	6.4(7)	6.7(7)	13.0(13)	6.5(7)	7.7(8)	4.2(4)	6.2(6)	11.4(11)	8.1	
	2 合指症	2.1	0.9(1)	4.7(5)	2.8(3)		2.7(3)	4.8(5)	1.0(1)	4.6(5)	3.8(4)	1.0(1)	3.1(3)	4.1(4)	3.4	
	3 欠指症	1.7	1.7(2)	0.9(1)	3.8(4)			1.0(1)	2.0(2)	1.8(2)	4.8(5)	2.1(2)	1.0(1)	4.1(4)	1.6	
	4 裂手症	0.4	1.7(2)			0.9(1)					1.0(1)	1.0(1)		1.0(1)	0.3	
	5 フォコメリア	0.4		0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)					1.0(1)	1.0(1)		1.0(1)	0.4	
	6 内反手	0.3	0.9(1)	0.9(1)				1.0(1)	1.0(1)		1.9(2)	1.0(1)		3.1(3)	0.4	
	7 先天性絞扼輪症候群	0.2		0.9(1)		0.9(1)			1.0(1)	0.9(1)				1.0(1)	0.4	
H	1 多趾症	3.5	6.0(7)	3.7(4)	3.8(4)	4.3(5)	4.5(5)	6.7(7)	1.0(1)	6.5(7)	7.7(8)	4.2(4)	10.3(10)	10.4(10)	5.0	
	2 合趾症	6.0	5.2(6)	4.7(5)	7.5(8)	3.4(4)	5.5(6)	10.6(10)	2.0(2)	6.5(7)	9.6(10)	2.1(2)	9.3(9)	11.4(11)	5.6	
	3 欠趾症	0.9	2.6(3)		1.9(2)		0.9(1)		1.0(1)			2.1(2)	1.0(1)	3.1(3)	0.8	
	4 裂足症	0.3	1.7(2)	0.9(1)		0.9(1)									0.4	
	5 大腿骨短縮症	0.2						1.0(1)	2.0(2)		1.0(1)		1.0(1)		0.4	
	6 内反足	10.0	11.2(12)	11.2(12)	15.1(16)	13.7(14)	8.2(9)	6.7(7)	7.0(7)	11.1(11)	13.4(14)	13.6(13)	7.2(7)	6.2(6)	11.1	
	7 先天性絞扼輪症候群	0.2	1.7(2)			0.9(1)		1.0(1)						1.0(1)	0.5	
I	1 6箇以上または巨大な色素異常斑(茶・黒・赤)	7.8	4.3(5)	4.7(5)	3.8(4)	5.1(6)	3.6(4)	2.9(3)	3.0(3)	0.9(1)	3.8(4)	6.3(6)	3.1(3)	4.1(4)	3.6	
	2 総跖する水疱、小水疱、びらん形成(先天性表皮水疱症、色素失調症)	0.5	0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)	0.9(1)				0.9(1)	1.0(1)				0.6	
J	1 Down症候群	6.3	6.0(7)	8.4(9)	3.8(4)	5.1(6)	5.5(6)	9.6(10)	4.0(4)	8.3(9)	4.8(5)	3.1(3)	8.2(8)	9.3(9)	6.1	
	2 軟骨無形成症	0.5	0.9(1)					1.0(1)		0.9(1)		1.0(1)		1.0(1)	0.4	
	3 Apert症候群	0.1														
	4 先天性多発性関節拘縮症	0.4	0.9(1)		0.9(1)		0.9(1)	1.0(1)	2.0(2)	0.9(1)				1.0(1)	0.7	

\*新ベースライン (1984. 4. ~1986. 9. の109,535出生による) KAMP (昭和59年10月~昭和62年9月)

表 3 出生前に診断されやすい奇形

診断率50%以上		診断率30%以上		診断率30%以下	
無脳症	93.5%	臍帯ヘルニア	36.0%	脊髄髄膜瘤	24.1%
水頭症	62.2%	その他の 腹壁異常	42.9%	小下顎症	22.9%
脳瘤	50.0%	小頭症	31.3%	裂手	16.7%
		小眼球症	31.3%	内反手	15.4%
				フォコモリア	14.3%
				直腸肛門奇形	11.7%

(KAMP 1984.4~1987.9.)

表 4 奇形児の母と正常児の母の喫煙率比較

	喫煙率(実数)	観 察 数
奇形児の母親	14.3% ( 188)	1,315
正常児の母親	11.6% ( 153)	1,315
KAMP集団	11.2% (7,370)	65,806

(1984. 4. - 1987. 3)

$P < 0.05$      $POWER = 0.80$      $f = 0.112$

は、この程度リスクを見出すことは困難である。そこで全奇形を一括して正常対照群との喫煙率を比較した(表4)。

調査期間におけるKAMP集団の喫煙率は11.2%、奇形児総数も1,315例と多数になったのでモニタリングによる検出率 Power は80%にも達した。すなわち妊婦の喫煙は有意(5%レベル)に奇形発生を増加させるといった。年間約45,000出生をモニターしているKAMPレベルのモニタリングプログラムでは、うまくケースコントロールスタディーを行えば3年でこの程度のリスク因子の評価はできることがわかった。しかし本来催奇形原かどうかを判断するには頻度のみでなく、どのような奇形が増加するかを検討する必要がある。昭和60年度研究報告書でも述べたよ

表 5 喫煙妊婦から生まれた多発奇形

18 trisomy
18 trisomy
21 trisomy, polydactyly
Microtia, micrognathia, spina bifida, anal atresia, polysyndactyly arthrogryposis multiplex congenita
Hydrocephaly, cleft lip, simian crease
Microcephaly, syndactyly, arthrogryposis multiplex congenita
Cleft lip & palate, micrognathia, exophthalmos, low-set ears camptodactyly
Cleft lip & palate, low-set ears
Spina bifida, cleft foot, ambiguous genitalia
Hydrops fetalis, hypertelorism
Cranial bone defect, polydactyly
Polydactyly, 11 ribs
Osteogenesis imperfecta, microphthalmos, cleft palate, syndactyly club foot, anal atresia

うに多指趾，合指趾，内反足，小下顎，直腸肛門奇形など多因子遺伝病に属する孤発奇形が増加している。孤発奇形と並んで多発奇形も奇形全体の16%と増加している（KAMP全体で12%）。表5に喫煙妊婦から生まれた多発奇形を示した。この表からも明らかのように，奇形は多彩であり症例間に共通性が少なく胎児性アルコール症候群の場合とはかなり状況が異なっている。すなわち“胎児性タバコ症候群”と呼べるような特徴的臨床像は見出されなかった。その上喫煙妊婦の奇形児出産の相対危険率は1.3と低いので，タバコは催奇形原というよりむしろco-teratogenと考えるのが妥当であろう。

#### 4. 先天異常モニタリングの催奇形原検出能力

先天異常モニタリングシステムにおけるケースコントロールスタディーについて遠藤（1987）はよくまとめている。すなわちある要因の催奇形性の立証効率は，その要因が強力であればあるほど（相対危険率が高いほど），また集団全体としてその要因への暴露頻度が高いほどよくなるという。

KAMPにおける多指症と妊婦喫煙との関係にあてはめてみよう。われわれの経験では表6のようにKAMPの喫煙率11.2%，相対危険率Rが2.2で87例の多指症症例に基づいて5%レベルで幸いにも喫煙と多指症の関連性を証明できた。しかしSchlesselmanの表からすれば5%有意水準でPower（ $1-\beta$ ）0.9で喫煙の催奇形性を証明するには370例の多指症症例が必要となり，KAMPのサンプルサイズのモニタリングでは6～7年を要することになる。このことはあまり発生頻度の高くない奇形では，ある要因との関連性を証明するのにモニタリングのみでは不十分であることを示している。

そこで神奈川県立こども医療センターを受診した孤発性多指症患児の母親の妊娠中の喫煙率を調べた。その結果喫煙率は20.5%と高いことがわかった（表6）。また異常児を持つ母親の方が正常児の母親よりも妊娠中の出来事をよく思い出すという偏り（recall bias）を考慮して，ダウン症候群を産んだ母親群の喫煙率を調べ第2のコントロールとした（表6）。KAMPでの多指症群およびこども医療センターでの多指症群の喫煙率はともに高く，同時に正常コントロールおよびダウン症の母親群で共に喫煙率が低いことが明らかになった。これらの事実から妊娠中の喫煙で多指症発生頻度が上昇することは確からしい。

今回はケースコントロールスタディーを用いて上述のような結論に至ったが，通常のモニタリ

表6 多指症児の母と対照群における喫煙率

	喫煙率（実数）	観 察 数
多指趾症	21.8%（ 19）	87
正常対照群	11.3%（ 17）	150
多指趾症（KCMC*）	20.5%（ 26）	127
Down 症候群	12.5%（ 8）	64
KAMP 集団	11.2%（7,370）	65,806

$P < 0.05$

（1984. 4 ~ 1987. 3）

\* 神奈川県立こども医療センターの症例

ングのみで喫煙のリスクを同定できるであろうか。Khoury と Holtzman (1987) によればサリドマイド級の強力な催奇形原 ( $R=175$ ) が集団暴露率 2% ぐらいで作用すれば  $\alpha=0.05$ ,  $1-\beta=0.8$  として, 年間 25,000 出生レベルのモニタリングでは約 2 週間で有意な増加を同定できるのに対して中等度の催奇形原 (バルプロ酸やイソトレチノインなど,  $R=20\sim 25$ ) では 40 年以上を必要とするとして現行のモニタリングは新しい催奇形原を同定するには不向きであるとしている。KAMP における喫煙と多指の関係に応用してみよう。相対危険率は 2.2, 集団喫煙率 11.2%, さらに喫煙での多指発生増加分を示す  $h$  は 0.5 となり, Khoury と Holtzman の表から集団レベルで統計的に有意な頻度増加をキャッチするに必要なモニター数は 100 万出生以上となる。これは KAMP のサンプルサイズのモニタリングでは 22~25 年を要することになり催奇形原同定という目的には役に立たない。したがって予測される要因に関して, うまく対照群を選定したケースコントロールスタディーを行わなければ, 相対危険率の低い (催奇形性の弱い) 因子の同定はできないことがわかる。

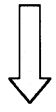
## ま と め

1. 過去 6 年間の KAMP における外表奇形の発生状況は平常であった。
2. 現状を反映させるために, 新しいベースラインを設定した。
3. 奇形の診断時期の検討により, 無脳症, 腹壁異常, 大きな四肢奇形などは出生前に診断されやすいことが判明した。
4. 妊婦の喫煙と奇形, とくに多指症との関係がケースコントロールスタディーにより証明された。
5. モニタリング効率を上げるためには, サンプルサイズを大きくすること, 把握率と診断精度を向上させること, およびケースコントロールスタディーを実施できるシステムにしておくことが重要である。

## 文 献

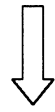
- 1) 遠藤 晃: 先天異常モニタリングシステムにおけるケース・コントロール研究法の検討. 厚生省心身障害研究先天異常モニタリングシステムに関する研究. 昭和 61 年度研究報告書: 8—12, 1987.
- 2) International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS) 1985 Annual report, 1987.
- 3) Khoury MJ and Holtzman NA: On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 126: 136—143, 1987.
- 4) 黒木良和, 小西 宏, 角田昭夫, 諏訪城三, 小島直樹: 神奈川県における先天異常モニタリング. *こども医療センター医学誌* 13: 143—155, 1984.
- 5) Schlesselman, JJ: *Case Control Studies*. Oxford University Press, New York, 1982.

- 6) 角田昭夫, 小西 宏, 加藤智正, 渡辺史朗, 朝倉 亨, 大友保平, 安達健二, 田所文夫, 佐藤啓治, 浜田 宏, 島田信宏, 水原春郎, 二見俊郎, 諏訪城三, 黒木良和: 神奈川県における先天異常モニタリング研究. 厚生省心身障害研究. 先天異常モニタリングシステムに関する研究. 昭和61年度研究報告書: 39-47, 1987.
- 7) 和田達雄, 小西 宏, 角田昭夫, 諏訪城三, 黒木良和, 渡辺史朗, 朝倉 亨, 水野重光, 安達健二, 田所文夫, 佐藤啓治, 浜田 宏, 島田信宏, 水原春郎, 二見俊郎: 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). 厚生省心身障害研究. 先天異常のモニタリングに関する研究. 昭和60年度研究報告書: 184-189, 1986.



## 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

先天異常モニタリングは、何らかの催奇形物質の集団規模の導入がなければ、奇形発生はほぼ一定で、モニタリングが一見無駄なように思える。しかしこれはわれわれが安心して生活してゆく上での保険のようなものである。本年度は過去6年間の奇形発生状況を概観し、妊婦喫煙と奇形発生の関係について詳細に検討した。

まとめ

1. 過去6年間のKAMPにおける外表奇形の発生状況は平常であった。
2. 現状を反映させるために、新しいベースラインを設定した。
3. 奇形の診断時期の検討により、無脳症、腹壁異常、大きな四肢奇形などは出生前に診断されやすいことが判明した。
4. 妊婦の喫煙と奇形、とくに多指症との関係がケースコントロールスタディーにより証明された。
5. モニタリング効率を上げるためには、サンプルサイズを大きくすること、把握率と診断精度を向上させること、およびケースコントロールスタディーを実施できるシステムにしておくことが重要である。