

# 先天異常モニタリングシステムに関する研究

主任研究者 小 西 宏

## これまでの経緯

1960年代の初めに起きたサリドマイド禍を契機として、先天異常に対する関心が急速に高まり、欧米諸国では先天異常のモニタリング（監視態勢）が公衆衛生行政の一環として実施されるようになった。1974年には先天異常モニタリングの国際情報機関（The International Clearing-house for Birth Defects Monitoring System）が設立され、先天異常に関する情報交換が行われるようになったが、年々加盟国が増し、現在では29カ国、監視下にある年間出産数は300万に達している。

これとは別に、ヨーロッパ経済共同体（EEC）の医学研究プロジェクトの一つとして、先天異常および多胎の登録プロジェクト An EEC Concerted Action Project: Registration of Congenital Abnormalities and Multiple Births (EUROCAT) が1979年に発足しており、WHOもまた近年先天異常の情報網の組織化を検討し始めている。

わが国においては、1976年に日本先天異常学会（第16回総会）で初めて先天異常モニタリングが特別講演およびシンポジウムのテーマに取り上げられ、翌1977年から厚生省心身障害研究遺伝研究班（主任研究者：井上英二）の副課題の一つ「先天異常のサーベイランスに関する研究」に採択され、先天異常モニタリング研究の基礎固めができた。

さらに1979年からは、厚生省心身障害研究の大きな柱の一つとして「先天異常のモニタリングに関する研究」（主任研究者：山村雄一）が採択され、先天異常のモニタリングに関する包括的な研究が展開され、この中で外表奇形を指標とするわが国で初めての人口ベース（Population based）の先天異常モニタリングが大阪府、神奈川県および鳥取県においてそれぞれの府県域を地域母集団として実施された。

この山村班では、実地調査に関する研究を始めるに先立って方法論の研究「先天異常モニタリングのための行政システムに関する研究」（分担研究者：小西宏）が行われた。モニタリングの方法には、大別して、人口ベース（Population based）と病院ベース（Hospital based）の二つの方法が行われている。人口ベースは一定地域内での異常の増減をモニターするので、当該地域の全出産が対象母集団となる。一方、病院ベースは特定の医療機関における出産を対象母集団としてモニターする方法である。人口ベースは地域内の悉皆調査が原則であるので地域規模に限界があるのに対し、病院ベースは広域地域を対象とすることが可能であり、かつ精度の高い診断基準を期待できるという利点がある。しかし病院ベースでは地域差が把握しにくいばかりでなく、環境による差が相互作用により消去されるので異常の増減の幅も縮小される恐れがある。このよう

に人口ベースと病院ベースにはそれぞれ長短が認められるが、当時のわが国の出産状況においては産科病院（総合病院産科を含む）以外の医療機関における出産数を無視できない事情を考慮し、人口ベースを指向すべきであるとの結論を得て、人口ベースが採用されたという経緯がある。

## 本研究の目的

前述の山村班における外表奇形をマーカーとする人口ベースのモニタリングは、5年間の実績によって、先天奇形に関する情報の収集、集計方法及び主な奇形の基準発生頻度（ベースライン）の設定など基盤は確立された。しかしながら、限られた地域における人口ベースのモニタリングだけではわが国全体の先天異常の動向を把握するには十分でない。

幸い1972年から継続実施してきた日本母性保護医協会の全国に分布する病院による病院ベースの「外表奇形等統計調査」や1976年から実施してきた日本赤十字社都内産科施設による「先天異常モニタリング」があり、さらに1981年から県域を対象として実施してきた石川県の「先天異常児発生調査」があった。そこで人口ベースと病院ベースのそれぞれの長所を生かしながらわが国の医療体制や社会的条件に見合った実効ある全国レベルのモニタリングシステムを確立することを目的として研究を進めることとした。

## 研究班の構成

研究班の構成は図1のとおりである。

主任研究者（小西 宏）

- 先天異常モニタリングシステムに関する総括的研究（システム研究班）
  - 先天異常発生因子に関する研究
  - 診断精度の向上に関する研究
  - モニタリングの疫学統計的研究
  - 多発奇形のモニタリング
  - プライバシー保護に関する研究
  - モニタリングシステムの行政的研究（異常事態への対処、疫学調査等）
  - 先天異常モニタリングの国際協力
- 先天奇形の統一的実地調査に関する研究（実地調査班）

図1 研究班の構成

## 研究の経過とその概要

### 1. システム研究班

この班の使命は実地調査の理論的支援にある。そこで既報のとおり、先天異常モニタリングでの異常事態発生時の疫学調査として記述疫学および症例対照研究法の基本的事項を検討し、同時に疫学調査を補うものとしての動物実験の意義と限界についての整理を行った。研究期間を通じ

てモニタリングによる異常事態の発生は経験しなかったが、モニタリングは奇形発生状況の継続的な監視であるから、異常事態への対応システムをいつでも発動できるように整備しておく必要がある。このことについては前年度報告書に詳述したところであるが、引き続き検討を行なった(図2)。

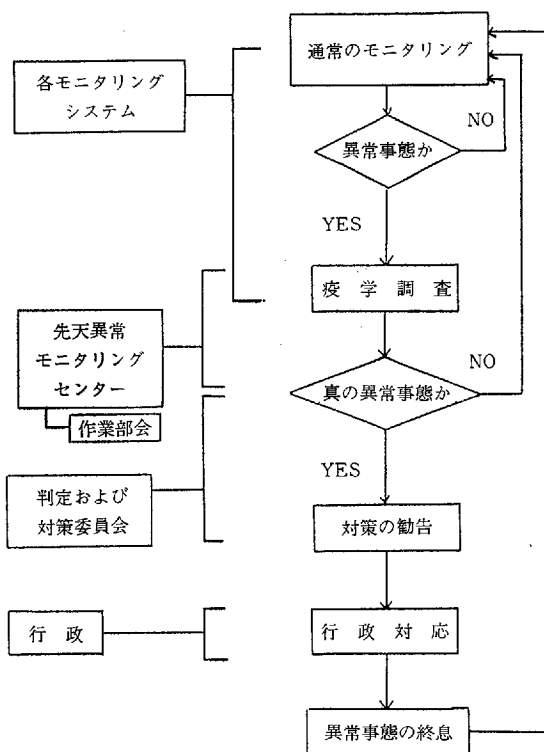


図2 異常事態への対応

先天異常モニタリングにおけるプライバシー保護については、研究期間中に「行政機関の保有する電子計算機処理に係る個人情報の保護に関する法律」が制定されたので、この法律との関連について検討した。この法律による規制対象は、当面行政機関による個人情報のコンピューター処理に限定されており、また、医療情報はその対象から除外されているので直接この法律の対象として規制を受けることはないと考えられる。

当研究班で実施しているモニタリング方式では個票は無記名方式であるので個人識別情報（ID情報）付ではない。しかし、異常事態発生時の対応における疫学調査の段階では、特定の個人を認定せざるを得ない。このことは法のいう「当該情報のみでは特定個人を識別できないが、当該機関の保有する他のファイル又は台帳等と照合することにより識別できるものは含むものとする」と微妙な関連をもつことになるので、今後備えて十分留意する必要があると考えられる。と同時に、インフォームド・コンセントがわが国の医療の現場に導入されることを想定すれば、先天異常モニタリングの情報源に対する配慮が必要になることは避けられないであろう。このこ

とに関しては柳川班員・谷村班員の報告がある。

先天異常モニタリングの国際協力については、長年にわたってクリアリングハウスの正式メンバーとしてわが国の窓口を担当してこられた芦沢班員の総括報告があるので重複を避け省略する。

## 2. 実地調査班

先天異常の継続的な監視システムを構築するためには、地域特性を反映しかつ日本全土を広くカバーするモニタリングシステムを確立しなければならない。そのためには相互のデータ比較が可能であるように対象や観察方法がある程度統一しておく必要がある。

本研究班に参画した実地調査班6班の内訳は、人口ベースモニタリング4か所（神奈川・大阪・鳥取・石川）、病院ベースモニタリング2か所（日本母性保護医協会・日本赤十字社都内産科施設）であるが、それぞれ独自の構想のもとに発足している。その概要は表のとおりである。したがって個々のプログラムは独自の方針で研究を推進し、一定数の共通マーカーについては共同調査として主任研究者の所で集計、速報（四半期報告）を行うことにした。各プログラムでの研究の詳細は各班報告を参照されたい。

	人 口 ベ ー ス				病 院 ベ ー ス	
	神 奈 川 班	大 阪 班	鳥 取 班	石 川 班	日 母 班	日 赤 班
母集団とその規模	県域内の産科医療機関のうち協力の意志表示があったもの 病院 78(72%) 診療所 204(45%) 県内出産の約50% (4~5万/年)	府域内の全産科医療機関 府内出産の約60% (5~6万/年)	県域内の全産科医療機関 県内出産の全数 (8千/年)	県域内の全産科医療機関 県内出産の約90% (1万/年)	全国に分布する選定産科施設 (270病院) (16万/年)	東京都内にある日赤産科施設 (5病院) (8千/年)
対象児	すべての出生児及び胎生24週以降の死産児	同 左	同 左	同 左	同 左	すべての出生児及び胎生28週以降の死産児
コントロール	異常無の全数	同 左	同 左	個別のコントロール無	同 左	個別のコントロール有
資料の収集方法	各施設より全出産児の調査個票を1カ月分毎に回収	同 左	同 左	各施設より異常児個人票と総括集計票を1カ月分毎に回収	同 左	同 左
観察期間	出産後1週以内	同 左	同 左	同 左	同 左	同 左
対象とする先天異常	34種の共通マーカーを含め50種の外表奇形及び症候群、そのほかは多発奇形を含め記述報告	34種の共通マーカー、そのほかは多発奇形を含め記述報告	34種の共通マーカーを含めすべての外表奇形及び症候群	33種の共通マーカーを含めすべての外表奇形及び症候群	すべての先天異常	同 左
実績となる調査期間	1981~88	1981~86	1974~88	1981~88	1972~88	1976~88

## 総 括 と 提 言

1. わが国の乳児死亡は年々着実に低下を続け、今日では世界の最低グループに属するに至った。しかし乳児死亡の中で先天異常の占める割合は年々上昇の一途を辿っている。このことは先天異常以外の原因については改善が進んでいるのに対し、先天異常が将来に向かって取り残される恐れがあることを示唆している。

先天異常には生命維持に係わる重度のものから治療可能のもの、軽度のもの等程度の差があり、人種差も認められているが、その発生頻度は生下時において1%前後とされている。本研究の成績も生後7日間の観察で略同程度の検出率であった。観察期間を延長すればもっと増えるという報告がある。

先天異常の原因としては、遺伝因子、環境因子、それらの複合による多因子があると考えられている。遺伝や突然変異による異常の発生は生物の本性に由来するもので、いわば自然発生というべきものである。

先天異常の発生に関与する環境因子としては、放射線、化学物質（薬剤・食品添加物等）、感染症（風疹ウイルス・ヘルペスウイルス・トキソプラズマ等）があり、母体の代謝異常（糖尿病フェニルケトン尿症・甲状腺機能亢進症・同低下症等）やアルコール・喫煙等の嗜好品などとの関係も知られているところである。これら既知のものについては母子保健管理システムによってその防止策を講ずることが考えられる。しかし人類社会につぎつぎと持ち込まれる物理的、化学的、生物学的ハザードに対する対応をどうするかという問題がある。サリドマイド事件を契機として、いずれの国においても薬剤や食品添加物等に対する監視体制が強化され、製造段階や流通過程において厳しい監視や情報手段が講じられるようになったが、これらの監視網をくぐり抜けるものを絶無たらしめることができるかどうかである。

先天異常モニタリングは、この間隙を埋める方策として考案されたといつてよいであろう。先天異常の自然発生には人種差や地域差があるけれどもある範囲において一定の傾向があることが知られている。したがってその範囲を超える異常発生や未知のタイプの先天異常の出現を継続的に監視することにより、新しい催奇形物質の導入を知ることができる。既にわが国では感染症に対してはサーベイランスシステムが組織されて流行予測に活用されている。先天異常に対しても同様のモニタリングシステムが必要である。たとえ異常発生がなかったとしてもそれを以てモニタリングが無用ということにはならない。何事もなかったということを確認することそれ自体重要である。negative effect というべきか。J・R・ミラー博士は日本先天異常学会総会（1976）で、モニタリングとプライバシーの問題に関する質問に答えて、先天異常の増加があった場合に、もし政府がその原因を追求しないで手を拱いていれば、国民はかえって政府の怠慢を非難するであろう、と答えている。先天異常モニタリングを現に実施している各国の立場も同じと考えられる。

2. 本研究班ではモニタリングの効率性も追求した。障害を正確に把握することが先決要件で

あるが、効率の内容としてはそのほかに、時間的要素、技術的要素、経済的要素がある。

2-1. 情報の収集：生後7日間を観察期間とする方法は一般的であるが、国によっては生後産科病棟にいる期間としており、報告者を助産婦・産科医・小児科医としている。殆んどの国で法規的に報告義務を課しているため情報収集についてはとくに問題はなさそうである。わが国では、かつて出生届に先天異常の有無をチェックする項目があったが、昭和27年に削除されたままであるので、まず情報の収集段階に大きな隘路が存することになる。従って情報の収集にあたっては産科医療機関の好意的協力を俟つほかなく、このことが効率性を著しく阻害している。とくに人口ベースは地域内の悉皆調査が原則であるから強制力がなくては完遂できない。母子保健法に法的根拠を設ければ母子保健管理システムに組み込むことも可能になり、産科医療機関自身も協力し易くなる。

2-2. マーカーと対象母集団：モニタリングの対象とする先天異常、すなわちマーカーの選定は重要である。7日間という観察期間や観察者（産科医が原則であるが、補助者として助産婦が関与する場合があることを考慮に入れる必要がある。）の条件を考えると、高度の診断能力や複雑な検査を必要とする障害は適当でない。多くの場合、外表奇形が選ばれるのはこの理由による。外表奇形の中からさらに何をマーカー（標識）とするかについても問題がある。発生頻度の低いものを選んでも有意の増加であるのかどうか判定できないことになる。したがってこれは対象母集団のサイズ（規模）との関連で決めなければならない。一つの目安として、四半期当たり1万人、年間4万人を対象とする集団サイズで、単位期間（月・四半期・年）当たりの発生数5以上というのが統計処理の可能な範囲といわれている。ただし、催奇形物質が単一奇形よりもむしろ特徴的な大奇形や小奇形の組合せ（いわゆる症候群）を誘発し易いことから、多発奇形や小奇形を見逃すことのないように留意する必要がある。

2-3. 診断の精度：診断的的確性はモニタリングの基本をなす。したがって関係者に外表奇形の診断方法及びその系統的手順について習熟させる必要がある。そのためには研修会等によって学習させるのもよいが、それだけでは十分でなく反覆学習の必要がある。本研究班では、「外表奇形診断の手引き」を作成し、マニュアルとして協力医療機関に配布し診断の精度維持を図ることにした。これにはマーカー奇形すべてについて写真またはスケッチを添え診断のポイントを記述した。先天異常モニタリングは長期にわたる継続事業であるので、これは必須の条件であると思料する。

さらに将来に向かってのことであるが、近年開発されつつあるコンピューター利用の画像通信システムの応用が考えられる。これによって臨床奇形学専門医が診断に直接協力できる方が開かれれば診断の精度向上が期待できるからである。

2-4. 集計方法：モニタリングの目的は、異常発生の事実を的確にかつ速かに把握し、被害を最少限にとどめるために必要な措置を講ずることにある。したがって1システム内においては、遅くとも翌月上旬にはシステムとしての全情報を統計処理にのせられることが望ましい。このほか、質的に量的に異常発生が疑われる場合の緊急措置は必要である。本研究班では、各システム

間の情報収集を四半期毎に行うことにした。研究期間中に異常発生を認めることはなかった。

2-5. 登録制度の採用：山村班においても本研究班においてもモニタリング・ソースは無記名とすることを原則としてきた。これは主としてプライバシー保護に対する配慮にほかならない。しかし、個々の先天異常児を医療に結ぶためのフォローのためにも、また、発見された先天異常の原因究明のためにも登録制度の採用が望ましい。登録によって分析疫学的手法を用いて原因究明の方途が開けるからである。これにはインフォームド・コンセントが前提になることはいうまでもない。

## お わ り に

厚生省心身障害研究費による先天異常モニタリングシステムの開発研究は、山村班から通算すれば9カ年の長期にわたった。とくに本研究班においては、病院ベースと人口ベースのドッキングも試みることができて、わが国における先天異常モニタリングの実施について将来への指針が得られたと信ずる。

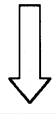
さらに欣ばしいことは、この研究期間中に、全国規模の病院ベース・モニタリングに長年の実績を有する社団法人日本母性保護医協会がその業績によって、クリアリングハウスに正式メンバーとして加盟を承認されたことである。まことに慶賀に堪えない。

鳥取班・石川班はそれぞれ県の事業として今後も実績を重ねられることを期待したい。

神奈川班も漸く多年の懸案が実り、1989年から「新生児特別地域保健事業」として内容一新の上継続実施されることになった。

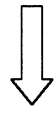
これらの県に続いて他県にも拡充され、地域的バランスのとれた全国的な先天異常モニタリングシステムに発展することを切望して止まない。

本研究を終了するにあたって、研究費の援助を頂いた厚生省当局、長期にわたって協力を頂いた各研究班及び各班員、並びに情報提供に協力を頂いた各医療機関に深甚の謝意を表明する次第である。



## 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



### 本研究の目的

前述の山村班における外表奇形をマーカーとする人口ベースのモニタリングは、5年間の実績によって、先天奇形に関する情報の収集、集計方法及び主な奇形の基準発生頻度(ベースライン)の設定など基盤は確立された。しかしながら、限られた地域における人口ベースのモニタリングだけではわが国全体の先天異常の動向を把握するには十分でない。

幸い 1972 年から継続実施してきた日本母性保護医協会の全国に分布する病院による病院ベースの「外表奇形等統計調査」や 1976 年から実施してきた日本赤十字社都内産科施設による「先天異常モニタリング」があり、さらに 1981 年から県域を対象として実施してきた石川県の「先天異常児発生調査」があった。そこで人口ベースと病院ベースのそれぞれの長所を生かしながらわが国の医療体制や社会的条件に見合った実効ある全国レベルのモニタリングシステムを確立することを目的として研究を進めることとした。