

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）

木村亮太郎	小西 宏	加藤智正
志村公男	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
角田昭夫	諏訪城三	黒木良和

神奈川県での先天異常モニタリングも昭和56年10月のスタートであるので63年12月で7年3か月継続されたことになる。本年度は本研究も最終年度であるので7年間のまとめを行うことにする。

1. KAMP 成立の経緯

KAMP成立の端緒について小西は「外表奇形診断の手引き」の序の中で次のように述べている。

「……。厚生省ではかねてから、わが国における先天異常のモニタリングを行政的に実施する方策について考究中であったが、県域を地域母集団とするモニタリングシステムを検討するための実地調査を神奈川県及び神奈川県医師会に対して要請してきた。

神奈川県及び神奈川県医師会はこの要請について検討の結果、この要請に応じることとし、神奈川県立こども医療センターにその事務を委任された。そこで、神奈川県産科婦人科医会と協議の結果、同会所属の産科医療機関の協力を得て本事業を実施することとなった。……」

モニタリングシステムの成否は、企画段階における十分な検討の有無にかかっているためセンター内に、こども医療センター先天異常モニタリング企画委員会（委員長：小西宏所長）が設置され、先天異常モニタリングの定義や目的の検討、欧米先進国のモニタリングの動向の調査、モニタリングの方法論の検討などを行った。それに引き続き、県医師会、産科婦人科医会、こども医療センター、学識経験者などから構成される「先天異常モニタリング実地調査神奈川班」（班長：小西宏所長）が組織され具体的なモニタリングシステムの立案、業務の分担などが検討された。1年半にわたる周到な調査検討により、次に述べるKAMPシステムが成立し、県内各地でもたれたモニタリング調査の実施説明会の後、昭和56年10月1日から本システムは開始された。

2. KAMP システムの概要

(1) 調査対象と方法

調査対象の選びかたによって、モニタリングは特定医療施設の全出生を選ぶ病院ベース（hospital based）のモニタリングと一定地域の全出生をカバーする人口ベース（population

based) のそれとに分けられる。前者は診断精度を高く保つには適しているが、病院出産という選択による偏り (selection bias) があり、地域特性を正しく反映しない可能性がある。他方後者は、地域特性を反映する利点がある反面、診断精度を一定に保ちにくい。そこで神奈川県では、モニタリング本来の目的である地域特性の把握を重視する立場から人口ベースのモニタリングを採用した。人口ベースモニタリングの弱点である診断精度の保持と診断基準の統一をはかるために「外表奇形診断の手引き」を作成して、協力医療施設に配布した。表1にKAMPシステムの概要を示した。KAMPの特徴は人口ベースのモニタリングであること、生後1週間以内に発見される外表奇形に限定したこと、死産をも調査対象に含めていることおよび奇形の有無にかかわらず、全対象児の個票を回収していることである。特に全例調査は後述するように疫学調査の推進に大いに役立っている。

表1 神奈川県における先天異常モニタリング

対 象：	神奈川県全域、人口ベース（年間約46,000出生） 全生産児 死産児（24週以降または500g以上）
調査項目：	48種のマーカー奇形（診断の手引き配布） その他の明らかな外表奇形
診断期間：	生後1週間以内
報告様式：	奇形の有無にかかわらず、全例個票により報告

人口ベースのモニタリングでは、神奈川県内の全出産児を対象とするのが理想的ではある。しかし厚生省の研究事業という予算上の制約もあり、県下の全産科医療施設に協力依頼を行い、協力を表明した242施設をお願いして、事業を開始した。これらの協力施設の所在地はほぼ県内に偏りなく分布しており、県内出生の約半数を把握できることになった。県内出生をすべて把握しているわけではないので協力施設選択による母集団との偏り (selection bi-

表2 集団特性の比較

	KAMP集団	神奈川県一般集
母 年 齢 (歳)	28.4±4.2	28.5±4.1
父 年 齢 (歳)	31.2±4.6	
低出生体重児 (生産)	5.69%	5.45%
S F D	5.43%	
双 胎	6.65‰	5.52‰
三 胎	0.10‰	
性 比 (男/女)	1.05	1.07
死 産	7.49‰	
近 親 婚	0.34%	

(1981. 10. 1~1983. 12. 31)

ases)の有無の検討が重要なポイントとなった。表2に示すようにKAMP集団と神奈川県一般集団とは、いくつかの属性について比較した結果ほとんど差がないことが判明した。すなわち、われわれの選んだ対象集団は神奈川県一般集団を代表していると考えてよい。

本調査事業には、多数の産科医療施設が参加しているので、診断精度を一定に保つのに苦心した。幸い便利な手引書を作成しすべての協力施設に配布できたことが、上記の目的に大いに役立っている。

(2) 集計システム

図1にKAMPシステムの集計業務のフローチャートを示した。ここでのポイントはコンピュータへの入力前に徹底的に個票の記入漏れや記入ミス点を点検し、協力施設へ問合せを訂正していることである。このような頻回問合せは情報の正確さを保つのに役立つのみでな

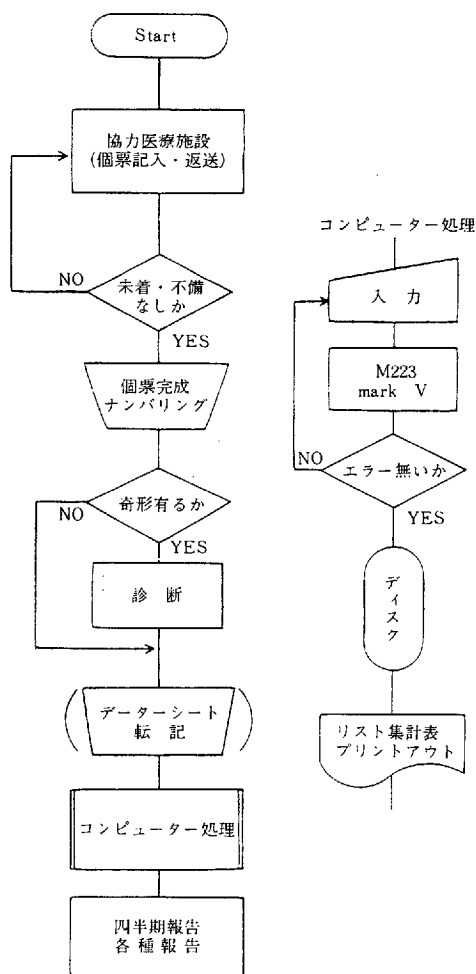


図1 KAMPシステムのフローチャート。()で囲ったデータシートへの転記は現在行わず、個票を見ながら入力している。

く、協力施設との連帯感を強め好ましい人間関係の維持にも役立っている。

取り扱うデータ量が多いのでモニタリングにコンピュータを利用するという方針は最初に決定されたが、具体的にどのような方法がベストか、次の点を中心に検討された。①予測されるデータ量、データの保存と集計処理時間、②コンピュータ利用時間の任意性、随時にモニタリング業務を行いうることは、当プロジェクトを長期に存続させるのに、かなり重要な意味を持つ、③ハードの特殊な知識なしに操作が簡単にできる、④経済性。その結果マイクロコンピュータを使用することに決定した。

3. 7年間の調査結果

過去7年3カ月間にモニターした出生児総数は30万例を越え、奇形児総数も3,000例を突破した。表3にその概要を示した。

その間の312,492出生（生産310,500、死産1,992）に基づく全外表奇形児頻度は1.07パーセント（実数3,356例）で、内訳は生産児で0.97パーセント（3,013例）、死産児で17.2パーセント（343例）であった。7年余りの間の外表奇形発生状況は、1986年7月～9月の無脳症多発を除けば、ほぼ平常のレベルで推移した。表4～5に1981年から1988年までのマーカー奇形発生状況を示した。1984年から一部マーカーの変更を行ったのでそれぞれ別の表とした。

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1986年から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ている。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。

表3 神奈川県モニタリング集団（KAMP）の概要

全出産：	312,492（310,249分娩）	生産：	310,500
単胎	308,044	男	159,153
双胎	4,340（2,170分娩）	女	151,324
三胎	96（32分娩）	不明	23
四胎	12（3分娩）	性比	1.05
性別：		死産：	1,992
男	160,150	男	997
女	152,283	女	959
不明	59	不明	36
		性比	1.04

(1981.10.1～1988.12.31)

表 4 マーカー奇形の発生状況 (1981~1984)

			基準頻度対 1 万出生	1981*	1982	1983	1984**
A	1	無脳症	6.7	5.6 (7)	8.1 (37)	5.7 (27)	7.4 (8)
	2	脳瘤	0.7	—	0.9 (4)	0.6 (3)	—
	3	小頭症	1.6	2.4 (3)	1.3 (6)	1.7 (8)	—
	4	水頭症	3.6	3.2 (4)	3.7 (17)	3.6 (17)	2.8 (3)
	5	全前脳胞症	0.2	0.8 (1)	—	0.2 (1)	—
B	1	眼瞼欠損	0.3	0.8 (1)	0.2 (1)	0.2 (1)	—
	2	小眼球症 (無眼球症を含む)	1.6	3.2 (4)	0.9 (4)	1.9 (9)	—
	3	無虹彩症	0.1	—	—	0.2 (1)	—
C	1	小耳症	2.1	4.0 (5)	2.2 (10)	1.5 (7)	2.8 (3)
	2	外耳道閉鎖	1.9	2.4 (3)	2.8 (13)	0.8 (4)	1.9 (2)
	3	埋没耳	1.3	0.8 (1)	0.9 (4)	1.9 (9)	1.9 (2)
D	1	口唇裂	5.7	4.8 (6)	5.0 (23)	6.5 (31)	8.3 (9)
	2	口蓋裂	4.4	4.0 (5)	4.7 (21)	4.4 (21)	2.8 (3)
	3	口唇口蓋裂	8.2	4.8 (6)	10.0 (46)	7.4 (35)	12.0 (13)
	4	顔面裂	0.2	—	—	0.4 (2)	—
	5	小下顎症	2.2	4.8 (6)	2.2 (10)	1.5 (7)	1.9 (2)
	6	先天性歯	1.6	1.6 (2)	1.3 (6)	1.9 (9)	—
	7	無歯症	0.1	0.8 (1)	—	—	—
E	1	胸骨裂 (心脱出を含む)	—	—	—	—	—
	2	胸筋欠損 (Poland 症候群を含む)	0.2	—	0.2 (1)	0.2 (1)	—
	3	脊髓髄膜瘤 (二分脊椎)	3.2	2.4 (3)	3.0 (14)	3.6 (17)	4.6 (5)
	4	食道閉鎖	0.9	2.4 (3)	0.7 (3)	0.6 (3)	—
	5	先天性腹壁異常 (臍帯ヘルニアなど)	3.5	1.6 (2)	3.9 (18)	3.6 (17)	1.9 (2)
	6	直腸肛門奇形	4.9	4.8 (6)	5.7 (26)	4.2 (20)	3.7 (4)
F	1	膀胱外反	0.3	—	0.4 (1)	0.8 (2)	—
	2	尿道下裂	3.9	6.2 (4)	3.8 (9)	3.3 (8)	1.8 (1)
	3	陰核肥大	1.7	3.3 (2)	1.3 (3)	1.7 (4)	—
	4	膈欠損 (膈閉鎖を含む)	1.0	1.6 (1)	1.8 (4)	—	—
G	1	多指症	6.7	5.6 (7)	5.2 (24)	8.4 (40)	6.5 (7)
	2	合指症	2.1	4.8 (6)	2.2 (10)	1.3 (6)	1.9 (2)
	3	欠指症	1.7	—	1.7 (8)	2.1 (10)	3.7 (4)
	4	裂手症	0.4	—	0.4 (2)	0.4 (2)	0.9 (1)
	5	フォコメリア	0.4	—	0.2 (1)	0.6 (3)	—
	6	内反手	0.3	—	0.4 (2)	0.2 (1)	1.9 (2)
	7	先天性絞扼輪症候群	0.2	—	0.2 (1)	0.2 (1)	—
H	1	多趾症	3.5	2.4 (3)	4.8 (22)	2.5 (12)	3.7 (4)
	2	合趾症	6.0	3.2 (4)	7.2 (33)	5.7 (27)	4.6 (5)
	3	欠趾症	0.9	1.6 (2)	1.5 (7)	0.2 (1)	0.9 (1)
	4	裂足症	0.3	0.8 (1)	0.4 (2)	—	1.9 (2)
	5	大腿骨短縮症	0.2	—	0.2 (1)	0.2 (1)	2.8 (3)
	6	内反足	10.0	11.9 (15)	10.0 (46)	9.5 (45)	11.1 (12)
	7	先天性絞扼輪症候群	0.2	—	0.4 (2)	—	—
I	1	6個以上または巨大な色素異常斑 (茶・黒・赤) 継続する水疱, 小水疱, びらん形成 (先天性表皮水疱症, 色素失調症)	7.8	14.3 (18)	6.3 (29)	7.6 (36)	0.9 (1)
	2		0.5	—	0.4 (2)	0.6 (3)	—
J	1	Down 症候群	6.3	9.5 (12)	6.1 (28)	5.7 (27)	5.6 (6)
	2	軟骨發育不全症	0.5	—	0.7 (3)	0.4 (2)	0.9 (1)
	3	Apert 症候群	0.1	—	—	0.2 (1)	—
	4	先天性多発性関節拘縮症	0.4	0.8 (1)	0.2 (1)	0.4 (2)	—

基準頻度は 1981. 10~1983. 12 における 106,043 出生により算出

* 1981. 10~12 ** 1984. 1~3

表 5 マーカー奇形の発生状況 (1984~1988)

			基準頻度対 1 万出生	1984 *	1985	1986	1987	1988
A	1	無脳症	6.1	5.5(19)	5.7(25)	6.0(25)	4.7(18)	3.8(14)
	2	脳瘤	0.9	0.6(2)	1.4(6)	0.5(2)	1.0(4)	0.5(2)
	3	小頭症	1.1	1.7(6)	1.1(5)	0.5(2)	0.8(3)	0.3(1)
	4	水頭症	2.0	2.6(9)	1.6(7)	1.9(8)	2.3(9)	5.4(20)
	5	全前脳胞症	0.2	—	0.2(1)	0.2(1)	—	0.3(1)
B	1	眼瞼欠損	0.3	—	0.5(2)	0.2(1)	1.0(4)	0.3(1)
	2	小眼球症 (無眼球症を含む)	1.2	0.9(3)	0.7(3)	1.9(8)	0.3(1)	0.5(2)
	3	無虹彩症	0.1	—	—	0.2(1)	—	—
C	1	小耳症	3.0	3.5(12)	2.0(9)	2.9(12)	3.6(14)	2.4(9)
	2	外耳道閉鎖	1.6	1.5(5)	1.4(6)	2.2(9)	3.4(13)	3.2(12)
	3	埋没耳	1.4	1.7(6)	1.6(7)	0.5(2)	0.8(3)	1.1(4)
D	1	口唇裂	6.3	7.3(25)	5.0(22)	7.7(32)	6.0(23)	3.8(14)
	2	口蓋裂	5.5	8.2(28)	4.3(19)	4.1(17)	3.6(14)	6.2(23)
	3	口唇口蓋裂	9.1	9.6(33)	8.4(37)	10.3(43)	8.0(31)	8.9(33)
	4	顔面裂	0.3	0.3(1)	0.5(2)	—	—	0.5(2)
	5	小下顎症	2.2	2.9(10)	2.0(9)	1.9(8)	1.6(6)	1.9(7)
	6	先天性歯	0.9	0.6(2)	1.4(6)	1.0(4)	3.1(12)	0.5(2)
	7	無歯症	—	—	—	—	—	—
E	1	胸骨裂 (心脱出を含む)	0.2	0.6(2)	—	—	—	0.3(1)
	2	胸筋欠損 (Poland 症候群を含む)	—	—	—	—	—	—
	3	脊髄髄膜瘤 (二分脊椎)	4.0	3.5(12)	4.6(20)	3.6(15)	1.6(6)	4.0(15)
	4	食道閉鎖	0.6	0.6(2)	0.9(4)	0.2(1)	1.6(6)	0.3(1)
	5	臍帯ヘルニア (腹壁欠損を含む)	2.8	2.6(9)	3.7(17)	2.2(9)	3.1(12)	3.5(13)
	6	その他の腹壁異常	0.8	0.9(3)	0.5(2)	1.0(4)	1.0(4)	0.5(2)
	7	直腸肛門奇形	3.9	3.2(11)	4.3(19)	4.3(18)	2.9(11)	3.0(11)
F	1	膀胱外反	0.2	0.6(1)	0.4(1)	—	0.5(1)	0.5(1)
	2	尿道下裂	4.6	5.1(9)	3.6(8)	5.6(12)	5.6(11)	2.6(5)
	3	陰核肥大	0.4	0.6(1)	0.5(1)	—	0.5(1)	0.6(1)
	4	腔欠損 (腔閉鎖を含む)	0.4	0.6(1)	0.5(1)	—	—	—
G	1	多指症	8.1	7.6(26)	8.2(36)	8.4(35)	6.7(26)	7.8(29)
	2	合指症	3.4	4.4(15)	2.5(11)	3.6(15)	2.1(8)	3.5(13)
	3	欠指症	1.6	2.3(8)	1.1(5)	2.4(10)	1.8(7)	1.6(6)
	4	裂手症	0.3	0.6(2)	0.2(1)	0.2(1)	0.5(2)	0.5(2)
	5	フォコモリア	0.4	0.3(1)	0.7(3)	0.2(1)	0.5(2)	—
	6	内反手	0.4	0.3(1)	0.2(1)	1.0(4)	1.6(6)	1.1(4)
	7	先天性絞扼輪症候群	0.4	—	0.5(2)	0.5(2)	0.5(2)	0.3(1)
H	1	多趾症	5.0	6.4(22)	4.1(18)	5.5(23)	7.8(30)	2.7(10)
	2	合趾症	5.6	5.2(18)	5.2(23)	7.2(30)	6.7(26)	3.8(14)
	3	欠趾症	0.8	1.5(5)	0.7(3)	0.2(1)	1.7(7)	0.3(1)
	4	裂足症	0.4	0.6(2)	0.5(2)	—	—	0.3(1)
	5	大腿骨短縮症	0.4	0.3(1)	—	1.0(4)	0.3(1)	0.8(3)
	6	内反足	11.1	12.5(43)	12.1(53)	9.6(40)	9.8(38)	10.5(39)
	7	先天性絞扼輪症候群	0.5	0.9(3)	0.2(1)	0.2(1)	0.5(2)	—
I	1	6 個以上または巨大な色素異常斑 (茶・黒・赤) 継続する水疱, 小水疱, びらん形成 (先天性表皮水疱症, 色素失調症)	3.6	3.8(13)	4.3(19)	2.6(11)	4.4(17)	5.9(22)
	2		0.6	0.9(3)	0.7(3)	0.5(2)	—	0.3(1)
J	1	Down 症候群	6.1	5.5(19)	5.7(25)	6.7(28)	7.8(30)	6.5(24)
	2	軟骨無形成症	0.4	0.6(2)	—	0.5(2)	0.5(2)	0.8(3)
	3	Apert 症候群	—	—	—	—	—	—
	4	先天性多発性関節拘縮症	0.7	0.6(2)	0.5(2)	1.0(4)	0.3(1)	0.3(1)

基準頻度は 1984. 4~1986. 9 の 109,535 出生による。

* 1984. 4~12

4. 考 察

本調査研究中に外表奇形発生に関して、さまざまな興味ある知見が得られた。そのうちのいくつかをトピックスとして示すことにする。

(1) 奇形頻度に影響する要因

奇形児発生頻度を種々の条件下で検討するとかなり変動していることが明らかになった。(表6)。もっとも奇形頻度が高くなっているのは死産児集団であり、奇形の存在が生命予後に強い影響を与えている様子がうかがえる。

神奈川班で採用している49種のマーカー奇形について、死産の占める割合の高い、すなわち淘汰率の高い奇形を表7にまとめた。

表6 KAMPにおける奇形児頻度(%)

全 出 産	1.07 (2,432)
男	1.13 (1,310)
女	0.98 (1,085)
生 産	0.97 (2,191)
死 産	15.73 (241)
単 胎	1.07 (2,385)
多 胎	1.47 (47)
近 親 婚*	3.26 (20)
喫煙妊婦**	1.34 (99)

総出産 226,380 (1981.10 ~ 1986.9)

*近親婚率 0.27%, **喫煙率 11.2%

表7 死産率の高い奇形

奇形の種類	死産児数	奇形児数	死産率 (%)
無 脳 症	57	67	85
脳 瘤	3	10	30
水 頭 症	6	22	27
眼 瞼 欠 損	2	3	67
二 分 脊 椎	10	44	23
臍 帯 ヘルニア	10	31	32
鎖 肛	9	43	21
欠 指 症	4	18	22

KAMP (1984.4 ~ 1986.9)

無脳症が大部分死産として報告されているが、これはわが国の社会医学的特性の反映であり実態を示すものではない。脳瘤も同様の傾向を示していると思われる。しかし眼瞼欠損、臍帯ヘルニア、水頭症、二分脊椎、鎖肛、欠指などは明らかに出生前に淘汰される率が高いものと考えられる。また死産にみられる奇形の最大の特徴として多発奇形が多いことがあげられる。昭和59年4月から61年9月までの死産児で奇形を有する児118例中無脳症を除く61例中39例、64パーセントが多発奇形であった。多発奇形の中では臍帯ヘルニア(腹壁破裂を含む)と鎖肛、二分脊椎、泌尿生殖器の異常、下肢の減数異常などのいくつかを合併するも

のが10例と最多で、既知の症候群としては Down 症候群, 18トリソミー, 13トリソミー, OFD 症候群, VATER association がそれぞれ1例ずつみられた。

近親婚でも有意に奇形頻度が高い。さらに近親の度が近いほど奇形児頻度が高いこと、奇形のタイプでは孤発奇形より多発奇形の割合が高い事実が明らかになった。そこでさらに詳細に奇形の実態を検討した。近親婚より生まれた奇形児22例中もっとも多い奇形は口唇裂5例で、次いで Down 症候群3例, 多指(趾)3例などが多く認められた。その他尿道下裂, 口蓋裂, 内反足, 水頭症, 副耳などがみられた。

口唇裂, 多指趾症など多因子遺伝病が近親婚で増加するのは当然であるが, Down 症が高頻度に発見された理由は不明である。おそらく例数が少ないために生じた現象であろう。

妊婦の喫煙と奇形の相関関係も明らかになったが, これについては別項で述べる。

奇形発生頻度が統計的に有意に変化しても必ずしも真の異常事態とはいえない。むしろ人工的要因によることが多い。そこでどのような点に着目して真の変化と人工産物を区別するかをまとめてみた。

a. 患者確認の変化

診断基準が異っていたり, 患者確認のシステムが変化したりすれば, 奇形頻度は動揺する。また協力施設の関心度の変化でも容易に頻度は動く。したがって診断基準の統一とその周知徹底, モニタリングでの患者確認法の統一が重要となる。同時にモニタリングで得られた成果の還元などを通して協力施設の関心を常に高く維持しておかなければならない。

b. 人口動態の変化

比較的長期的な変動を問題にするときには妊婦の年齢分布の変化や, 産児数の変化など人口動態の変化にも注意しておく必要がある。

c. 他システムとの比較

他のシステムでも同様の変動がみられたか否かも重要なポイントとなることがある。

(2) 妊婦の喫煙が児に与える影響

日本や欧米先進国などでは, 近年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, サリドマイド級の強い催奇形性をもつ化学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ではない。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産頻度は1.34%(非喫煙妊婦1.0%)と5%レベルで有意に高かった(表8)。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

表 8 妊婦の喫煙と奇形児頻度

	喫煙群	非喫煙群
奇形児数	99	587
観察数	7,380	58,426
頻度(%)	1.34	1.00

P<0.05 (1984.4 ~ 1985.9)

表 9 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

P<0.05 (1984.4 ~ 1987.3)

POWER = 0.80 f = 0.112

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は、この程度の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 9)。

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えた。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。

表 10 に妊婦の喫煙で発生頻度の上昇した奇形を示した。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の増加が目をつけた。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 11 に喫煙妊婦から生

表 10 妊婦の喫煙で増加する奇形

	喫煙群 (A)	非喫煙群 (B)	B / A
小 下 顎 症	6.8 (5)	1.9 (11)	3.6
先 天 性 歯	2.7 (2)	0.7 (4)	3.9
直 腸 肛 門 奇 形	8.1 (6)	2.9 (17)	2.9
多 指 趾 症	25.7 (19)	11.6 (68)	2.2
内 反 足	20.3 (15)	11.8 (69)	1.7
裂 手 裂 足	2.7 (2)	0.5 (3)	5.4
多発性関節拘縮症	4.1 (3)	0.0 (0)	—

数値は 1 万出生当たり、() 内は実数

表 11 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
Polydactyly, 11 ribs
Osteogenesis imperfecta, microphthalmos, cleft palate, syndactyly club foot, anal atresia

まれた多発奇形を示した。この表からも明らかなように、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。その上喫煙の妊婦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。

(3) 奇形発生状況の経時的変化

奇形発生状況に経時的な一定の傾向があるか否かをダウン症候群と無脳症について検討した。

1) ダウン症候群

トリソミーの発生に母年齢依存性があることはよく知られている。そこで欧米では高齢妊婦に対する出生前診断がかなり普及しており、高齢妊婦からのダウン症候群出生は減少傾向を示している (ICBDMS Annual Report 1982, 1983, 1984)。それに反して、原因は不明であるが、北欧諸国や英国で25歳以下の妊婦でやや本症の発生頻度の上昇が認められている。しかしKAMPにおいては若年層での発生増加も高齢群での頻度減少も認められなかった。しかし今後わが国でも高齢妊婦の出生前診断のニーズが高まり、かつ普及すれば、高齢群での発生頻度は減少に向うものと予想される。図2にKAMPにおける本症発生頻度の推移を示した。

2) 無脳症

無脳症は生後早期の致死的な奇形であり遺伝要因と環境要因が関与して発生する。近年の急速な超音波診断法の進歩により、無脳症の診断は妊娠中期にすでに可能となりつつある。このような状況の中で、無脳症の発生頻度に変化がみられるかどうかを検討した。図3は昭和56年10月から昭和61年12月までの無脳症頻度の四半期毎推移を示したものである。

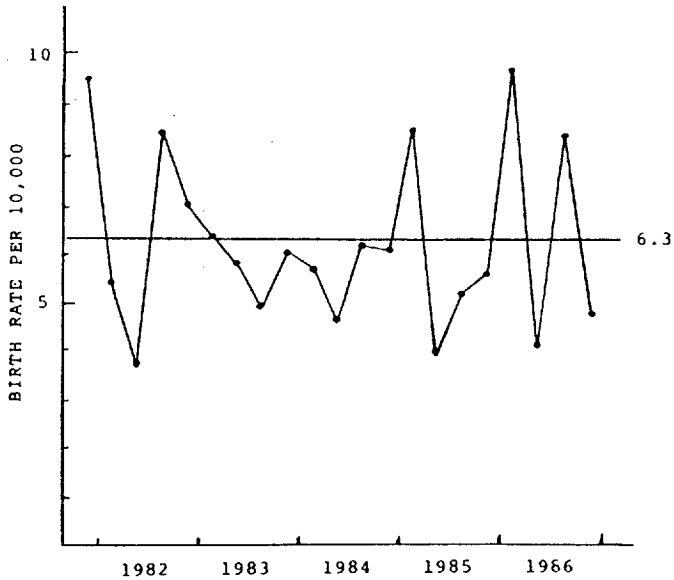


図 2 ダウン症候群の発生率の推移 調査期間における有意の発生率の変動は観察されなかった。

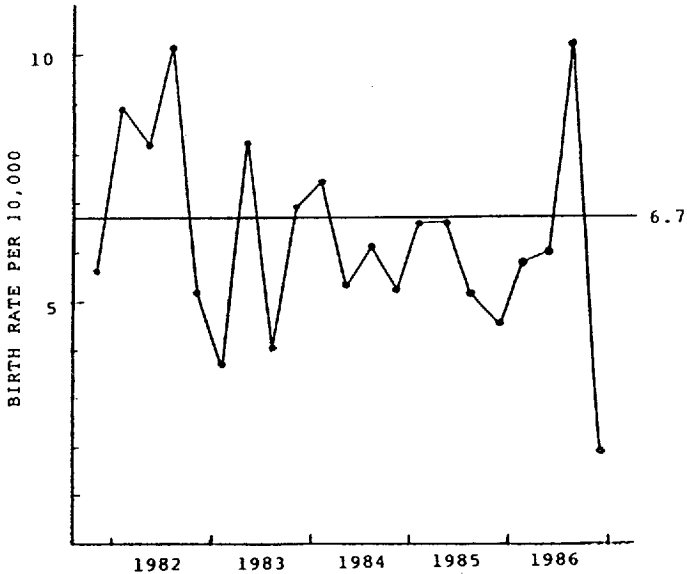


図 3 無脳症の発生率の推移 61年7～6月期の多発を除けば、徐々に減少してきている。

61年7～9月期を除けば、徐々に下降傾向を示しているのが読みとれる。おそらく超音波診断による早期診断の結果と考えられる。

(4) マーカー奇形の診断時期

超音波診断の進歩により子宮内胎児発育や胎齢の正確な評価や胎児形態の詳細な情報も得

表 12 出生前に診断されやすい奇形

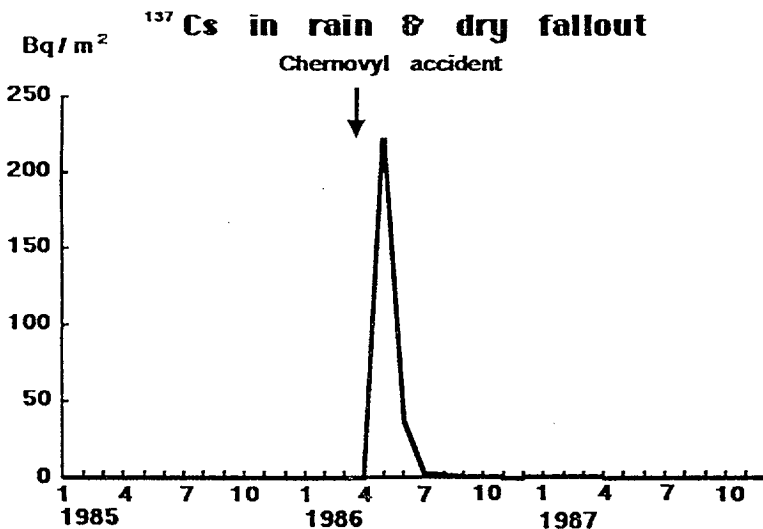
診断率50%以上		診断率30%以上		診断率30%未満	
	%		%		%
無脳症	93.5	臍帯ヘルニア	36.0	脊髄髄膜瘤	24.1
水頭症	62.2	その他の腹壁異常	42.9	小下顎症	22.9
脳瘤	50.0	小頭症	31.3	裂手	16.7
		小眼球症	31.3	内反手	15.4
				フォコモリア	14.3
				直腸肛門奇形	11.7

(KAMP 1984.4 ~ 1987.9)

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。その結果中樞神経系奇形、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12)。

(5) チェルノブイリ原発事故の影響

1986年4月26日に発生したチェルノブイリ原発事故の影響の有無をモニタリング試料を利用して検討した。放射線医学総合研究所のチェルノブイリ事故影響調査報告書によれば、事故により空中に放出された放射性物質は、事故後4~5日で日本上空に到着し5月1カ月間の総放射性降下物中の¹³⁷Csの量は横浜市で222Bq/m²に達した。これは事故前の¹³⁷Cs量の2200倍にあたる。しかし放射性降下物の量はその後急速に減少し1年後にはほぼ事故前の状態にもどっている(図4)。しかし牧草、野菜、麦などの食物が汚染され、全食事中の¹³⁷Cs量は緩やかに上昇し7~9月に2.8倍のピークに達し1年後にはほぼ事故前の値に復した。また食物を介して人体内に蓄積された¹³⁷Csの量は千葉市在住の人で事故前の20Bq/人から徐々に増加し10~12月で2倍、翌年1~3月にはほぼ3倍の60Bq/人に達している。



(NIRS-M-68のデータによる)

図 4 落下塵中¹³⁷Csの推移(横浜市)

結論として上記報告書はチェルノブイリ事故で日本まで運ばれた放射性物質により事故後1年間に日本人が受けた総被曝線量は、実効線量当量で個人平均線量として $5\mu\text{Sv}$ であったとしている。この値を欧米各国の値と比較するとヨーロッパ圏圏連 $3,300\mu\text{Sv}$ (660倍), スイス $1,400\mu\text{Sv}$ (280倍), オーストリア $180\mu\text{Sv}$ (36倍), ハンガリー $150\mu\text{Sv}$ (30倍) と近隣諸国で高く, 米国やカナダでは日本の $\frac{1}{2}$ 以下と低い値を示した。ここで $5\mu\text{Sv}/\text{年}$ という値を評価してみたい。人が1年間に受ける自然放射線は実効線量当量で約 2.4mSv といわれ $5\mu\text{Sv}$ はその 0.2% に過ぎない。胸部間接撮影は 0.3mSv でその 1.7% ということになる。また生殖細胞のリスク係数 $4 \times 10^{-3}/\text{Sv}$ から計算すると両親の性腺に $5\mu\text{Sv}$ の被曝があ

Incidence of malformation

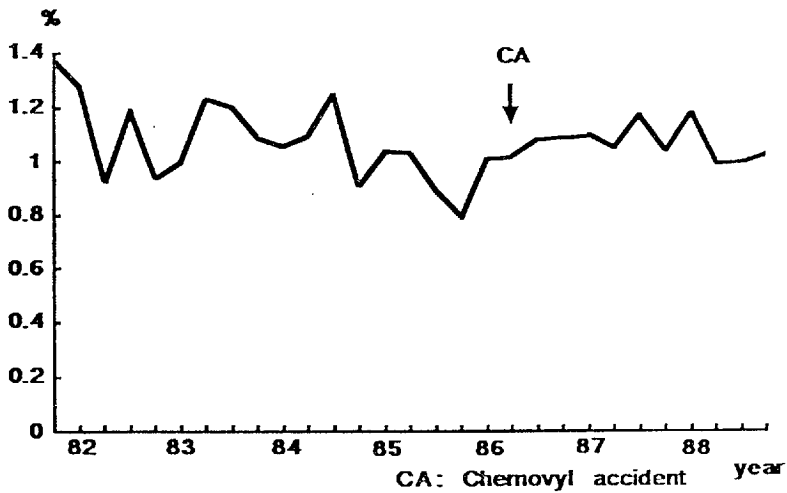


図5 総外表奇形頻度の推移 (KAMPデータ)

Stillbirth rate

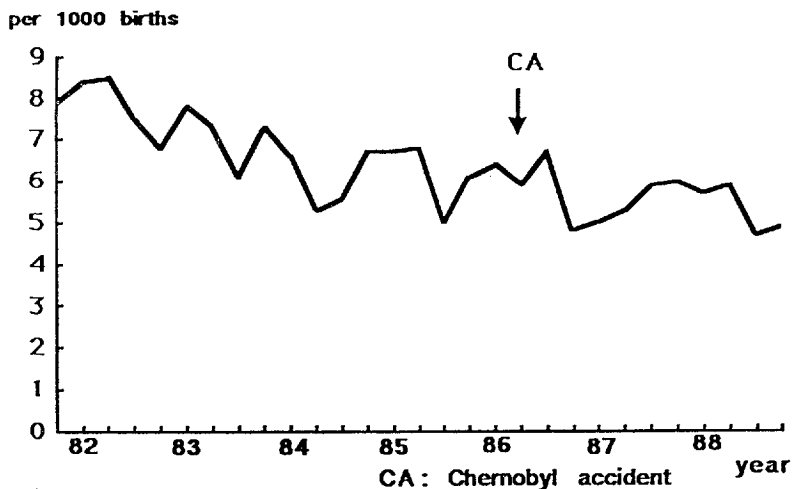


図6 死産率の推移 (KAMPデータ)

ったと仮定して最初の二世代に現われる遺伝的影響は1億人に4人程度でほとんど無視できる。したがってチェルノブイリ事故の影響はほとんど無視してよいものと考えられるが、モニタリング資料で改めて検討した。総奇形頻度の有意の変動や性比の変化は認められなかった(図5)。死産率は逆に緩やかな減少を示した(図6)。これは周産期医療の進歩によるものと考えられた。また生殖細胞に生じた優生突然変異を推定するために、軟骨無形成症、両側合指趾、裂手・裂足を sentinel phenotype として着目し、その発生状況を観察した(図7)。しかし有意の増加は認められなかった。以上の事実からチェルノブイリ事故の影響は

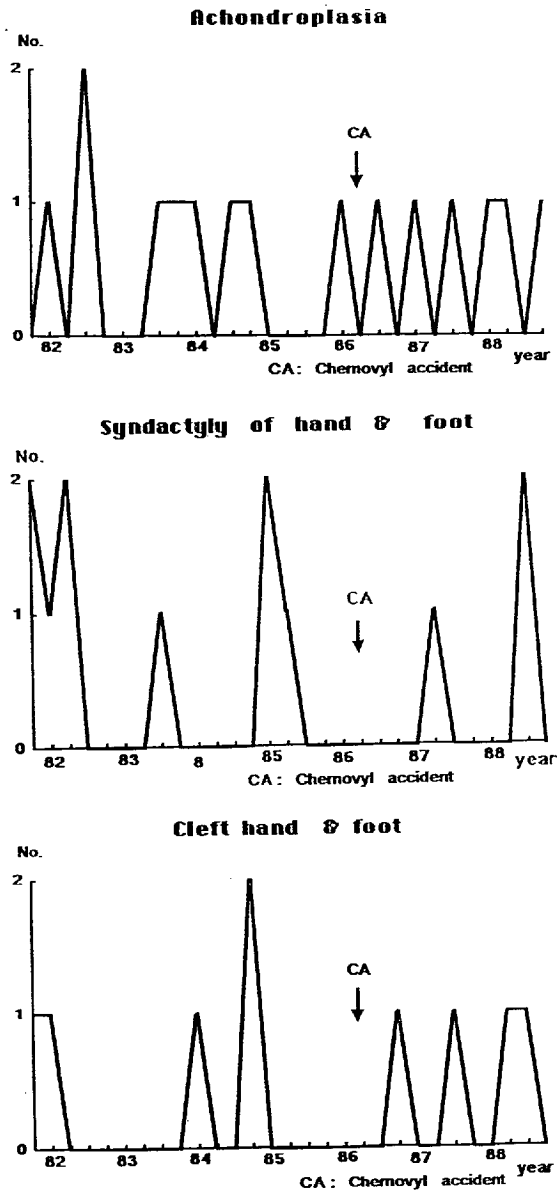


図7 3種の sentinel phenotype の発生状況 (KAMPデータ)

神奈川県先天異常モニタリング調査の結果からも否定された。これらの事実はフィンランドやハンガリーにおける調査結果と同様のものであった。

5. 先天異常モニタリングの今後の課題

7年有余のモニタリング調査研究により先天異常モニタリングシステムの基盤はできた。また、各マーカー奇形のベースラインも設定できた。さらに妊婦の喫煙と多指趾症発生をモデルに疫学調査も経験できた。しかしモニタリング本来の目的を達成するためには以下述べるような幾多の解決すべき問題点が残されている。

- 1) モニターすべき異常の再検討を行い、新しいマーカー奇形の選定とその定義を明らかにする。
- 2) 奇形の確認法や診断精度を向上させる。
- 3) 環境要因による奇形は多発奇形の形をとることが多い。多発奇形をモニタリングで扱う方法論を検討する。
- 4) 患者対照研究のできる優れた登録システムを確立する。
- 5) 異常事態のフォローアップの在り方を検討する。
- 6) モニタリング調査におけるプライバシー保護を確立する。
- 7) モニタリングで発見された先天異常児の医療システムを整備する。

6. 結 語

先天異常の多くは純粋にまたは部分的に遺伝要因によって発生する。したがっていかに環境を整備しても、先天異常の発生を完全に防止することは不可能である。しかし割合は少なくとも主として環境要因で発生する先天異常があるのも事実である。サリドマイド胎芽病はそのような例として、あまりにも有名である。さらに今後もサリドマイドに匹敵する催奇形物質が出現しないという保障はない。しかし万一そのような事態が生じて、有効なモニタリングシステムが存在すれば、最小限の患者発生に抑えられるであろう。われわれが安心して生活するために、全国レベルの効率的なモニタリングシステムの確立を望みたい。

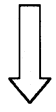
文 献

1. 芦沢正見：諸外国における先天異常モニタリング，周産期医学18：661—665，1988
2. Czeizel A: Hungarian surveillance of germinal mutations. Hum Genet 82: 359—366, 1989
3. Harjulehto T, Aro T, Rita H, Rytömaa T, Saxén L: The accident at Chernobyl and outcome of pregnancy in Finland. Br Med J 298: 995—997, 1989.
4. International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (ICBDMS). Annual Report 1982
5. ICBDMs. Annual Report 1983
6. ICBDMs. Annual Report 1984

7. ICBDMs. Annual Report 1985
8. ICBDMs, Annual Report 1986
9. Källén B, Hay S, Klingberg M: Birth defects monitoring systems. Accomplishments and goals. Kalter H Ed. Issues and Reviews in Teratology. Vol 2. pp 1-22, Plenum, 1984
10. 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55年度報告書
11. 同上, 昭和56年度報告書
12. 同上, 昭和57年度報告書
13. 同上, 昭和58年度報告書
14. 同上, 昭和59年度報告書
15. 同上, 昭和60年度報告書
16. 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年度報告書
17. 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62年度報告書
18. Kuroki Y, Konishi H: Current status and perspectives in the Kanagawa Birth Defects Monitoring Program (KAMP). Cong Anom 24: 385-393, 1984
19. Kuroki Y: Monitoring of congenital anomalies. Cong Anom 28 (Suppl.): S 89-S 99. 1988
20. 黒木良和, 安達健二, 小西 宏, 朝倉 亨, 水野重光, 島田信宏, 岩崎克彦, 田所文夫, 八木伸一, 水原春郎, 高沢晴夫, 角田昭夫: 先天異常調査報告 (第1・2報), 日産婦神奈川会誌, 20: 50-54, 1983.
21. 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.
22. 黒木良和: 神奈川県における先天異常モニタリング, 産婦人科治療, 52: 174-177, 1986.
23. 黒木良和, 安達健二, 和田達雄, 朝倉 亨, 渡辺史朗, 水野重光, 田所文夫, 浜田 宏, 島田信宏, 佐藤啓治, 水原春郎, 二見俊郎, 小西 宏, 角田昭夫, 諏訪城三: 先天異常調査報告 (第4報), 日産婦神奈川会誌, 23: 71-74, 1986.
24. 黒木良和, 加藤智正, 角田昭夫, 安達健二, 渡辺史朗, 朝倉 亨, 大友保平, 田所文夫, 佐藤啓治, 浜田 宏, 島田信宏, 水原春郎, 二見俊郎, 小西 宏, 諏訪城三: 神奈川県における先天異常モニタリング, 日産婦神奈川会誌, 24: 46-50, 1987.
25. 黒木良和: 外表奇形のモニタリング, 周産期医学, 18: 1641-1647, 1988.
26. 黒木良和: 先天異常モニタリング情報(1) 神奈川県産科婦人科医会会報, 53: 24-25, 1987.
27. 黒木良和: 先天異常モニタリング情報(2) 神奈川県産科婦人科医会会報, 54: 17-18, 1987.
28. 黒木良和: 先天異常モニタリング情報(3) 神奈川県産科婦人科医会会報, 55: 23-24, 1988.
29. 黒木良和: 先天異常モニタリング情報(4) 神奈川県産科婦人科医会会報, 57: 22-23, 1989.
30. 小西 宏: 先天異常モニタリングシステム—神奈川方式—, 産科と婦人科, 49: 185-188,

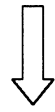
1982.

31. 小西宏監修：外表奇形診断の手引き，先天異常研究神奈川班編，1981.



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



1、KAMP 成立の経緯

KAMP 成立の端緒について小西は「外表奇形診断の手引き」の序の中で次のように述べている。

「...。厚生省ではかねてから、わが国における先天異常のモニタリングを行政的に実施する方策について考究中であったが、県域を地域母集団とするモニタリングシステムを検討するための実地調査を神奈川県及び神奈川県医師会に対して要請してきた。

神奈川県及び神奈川県医師会はこの要請について検討の結果、この要請に応じることとし、神奈川県立こども医療センターにその事務を委任された。そこで、神奈川県産科婦人科医会と協議の結果、同会所属の産科医療機関の協力を得て本事業を実施することとなった。...

...」

モニタリングシステムの成否は、企画段階における十分な検討の有無にかかっているのです。まずセンター内に、こども医療センター先天異常モニタリング企画委員会(委員長:小西宏所長)が設置され、先天異常モニタリングの定義や目的の検討、欧米先進国のモニタリングの動向の調査、モニタリングの方法論の検討などを行った。それに引き続き、県医師会、産科婦人科医会、こども医療センター、学識経験者などから構成される「先天異常モニタリング実地調査神奈川班」(班長:小西宏所長)が組織され具体的なモニタリングシステムの立案、業務の分担などが検討された。1年半にわたる周到な調査検討により、次に述べる KAMP システムが成立し、県内各地でもたれたモニタリング調査の実施説明会の後、昭和 56 年 10 月 1 日から本システムは開始された。