

1. 神奈川県における先天異常 モニタリングに関する研究

黒木 良和* 今泉 清* 小西 宏*

要 約：神奈川県における過去11年間の人口ベース先天異常モニタリング調査の結果を国連科学委員会報告の様式でまとめた。年間観察児総数はおよそ4万と一定で、奇形児頻度も0.9~1.2%と安定している。調査期間中に特定の奇形の異常増加は認められなかった。出生前診断によると考えられる発生減少が無脳症とDown症候群に観察された。新しい先天異常連合Limb Body Wall (LBW) Complexが神奈川県でも発生していること、発生頻度は国内外で差がないことが明らかとなった。

見出し語：先天異常モニタリング, 奇形頻度, LBW Complex, 疫学

研究目的

神奈川県に人口ベースの先天異常モニタリングを定着させ、主として環境要因による先天異常の発生を減少させることを目的とする。

研究対象と研究方法

研究対象は従来どおり神奈川県内全出生のおよそ半数に当たる年間4~4.5万の新生児(死産数を含む)である。生後1週間以内に発見される何らかの先天奇形を持つ全ての児とその正常対象児2例の合計3例をセットにして月1回報告してもらっている。また母数を知るために、性別全出産数、多胎児数、死産児数、母年齢分布等を総括表として回収している。回収された資料に基づいて各種集計を行っている。

結果と考察

1) 先天奇形の発生状況

表1に神奈川県で実施している先天異常モニタリング調査の過去4年間の集計結果を示す。観察数は四半期にほぼ1万と安定している。このように安定した調査集団では、各奇形の発生状況を頻度ではなく実数のみでモニターすることも可能である。本システムでの1982年から1992年に至る奇形児発生頻度はほぼ1%と安定した推移を示していたが、1989年からは漸減傾向を示し、現在0.8%となっている。次に1989年4月から1992年12月までの神奈川県モニタリングシステムでのマーカー奇形の発生状況を示した(表2)。この期間に有意の増加を示した奇形は認められなかった。奇形頻度の国際比較を容易にするには、国連科学委員会での報告様式にな

*神奈川県立こども医療センター遺伝科

表1 神奈川県先天異常モニタリング調査集計結果(1989.4~1992.12)

	1989	1990	1991	1992					合計
				1-3	4-6	7-9	10-12	小計	
総出産数	29,746	43,784	46,657	10,315	11,349	11,035	8,116	40,815	161,002
単胎出産数	29,279	43,083	45,918	10,164	11,159	10,881	8,015	40,219	158,499
多胎出産数	467	701	739	151	190	154	101	596	2,503
生産									
男	15,187	22,408	23,833	5,281	5,915	5,611	4,136	20,943	82,371
女	14,393	21,159	22,577	4,995	5,385	5,375	3,947	19,702	77,831
不明	2	6	0	1	0	0	0	1	9
合計	29,582	43,573	46,410	10,277	11,300	10,986	8,083	40,646	160,211
死産									
男	84	116	119	22	28	28	16	94	413
女	74	88	117	13	18	20	16	67	346
不明	6	7	11	3	3	1	1	8	32
合計	164	211	247	38	49	49	33	169	791
奇形									
生産	250 (0.85)	311 (0.71)	340 (0.73)	77 (0.75)	82 (0.73)	61 (0.56)	53 (0.66)	273 (0.67)	1,174 (0.73)
死産	42 (25.6)	49 (23.2)	49 (19.8)	8 (21.1)	9 (18.4)	8 (16.3)	7 (21.2)	32 (18.9)	172 (21.7)
合計	292 (0.98)	360 (0.82)	389 (0.83)	85 (0.82)	91 (0.80)	69 (0.63)	60 (0.74)	305 (0.75)	1,346 (0.84)

*多胎内訳：双1189組，三39組，四2組，死産率：4.9/1,000出生，多胎分娩：1/130分娩

表2 マーカ-奇形の発生状況(頻度：1万出生対)

奇形	年 月	1989	1990	1991	1992			
					1-3	4-6	7-9	10-12
A 1		4.0(12)	3.4(15)	3.9(18)	2.9(3)		2.7(3)	4.9(4)
A 2		1.7(5)	0.9(4)	1.3(6)		0.9(1)		1.2(1)
A 3		0.7(2)	0.7(3)	0.9(4)		1.8(2)	0.9(1)	
A 4		4.7(14)	4.6(20)	2.8(13)	3.9(4)	5.3(6)	2.7(3)	1.2(1)
A 5		1.3(4)	0.9(4)	1.5(7)	1.0(1)			
B 1			0.2(1)	0.2(1)				
B 2		1.0(3)	0.9(4)	1.1(5)	1.0(1)	1.8(2)		1.2(1)
B 3		0.7(2)	0.2(1)					1.2(1)
C 1		3.7(11)	3.4(15)	2.1(10)	5.8(6)	1.8(2)	1.8(2)	
C 2		3.4(10)	3.9(17)	1.5(7)	5.8(6)	1.8(2)	2.7(3)	1.2(1)
C 3		1.0(3)	0.9(4)	0.4(2)		0.9(1)		
D 1		4.4(13)	4.6(20)	5.4(25)	4.8(5)	5.3(6)	4.5(5)	3.7(3)
D 2		3.0(9)	4.6(20)	4.9(23)	6.8(7)	4.4(5)	6.3(7)	8.6(7)
D 3		11.8(35)	7.8(34)	11.1(52)	7.8(8)	7.9(9)	0.9(1)	13.6(11)
D 4			0.5(2)	0.4(2)				
D 5		1.0(3)	0.2(1)	0.6(3)				1.2(1)
E 1		4.0(12)	4.1(18)	1.3(6)	1.0(1)	2.6(3)		3.7(3)
E 2		1.3(4)	0.7(3)	1.5(7)	1.9(2)	0.9(1)		2.5(2)
E 3		2.4(7)	1.6(7)	1.5(7)	1.0(1)	0.9(1)	2.7(3)	
E 4		0.7(2)	0.9(4)	1.9(9)	1.9(2)			
E 5		1.0(3)		0.2(1)				
E 6		5.0(15)	3.0(13)	4.9(23)	5.8(6)	3.5(4)	8.2(9)	2.5(2)
F 1							0.9(1)	
F 2		2.6(4)	5.3(12)	6.7(16)		5.0(3)	3.5(2)	4.8(2)
F 3			0.5(1)					
F 4				0.2(1)				
F 5		0.7(2)	2.0(9)	0.6(3)	1.0(1)	0.9(1)		
G 1		6.7(20)	5.3(23)	7.3(34)	14.5(15)	4.4(5)	2.7(3)	2.5(2)
G 2		4.0(12)	1.8(8)	2.4(11)	2.9(3)	3.5(4)	2.7(3)	1.2(1)
G 3			0.7(3)				1.8(2)	
G 4		3.4(10)	2.5(11)	1.7(8)	1.0(1)	4.4(5)	2.7(3)	
G 5			0.2(1)	0.4(2)				
H 1		3.0(9)	3.7(16)	3.9(18)	6.8(7)	7.9(9)		6.2(5)
H 2		5.0(15)	4.3(19)	4.5(21)	4.8(5)	5.3(6)	4.5(5)	8.6(7)
H 3		0.3(1)	0.5(2)	0.2(1)			0.9(1)	
H 4		1.7(5)	0.7(3)	1.5(7)		0.9(1)		1.2(1)
H 5			0.5(2)	0.4(2)				
I 1		3.0(9)	1.1(5)	1.9(9)	1.0(1)	1.8(2)		1.2(1)
I 2					1.0(1)			
J 1		5.4(16)	3.9(17)	4.3(20)	2.9(3)	0.9(1)	2.7(3)	
J 2		0.3(1)	0.5(2)			1.8(2)		
J 3				0.2(1)				
J 4			0.9(4)	0.4(2)		0.9(1)		1.2(1)
K 1				0.6(3)				
出産数		29,746	43,784	46,657	10,315	11,349	11,035	8,116

頻度：1万出生対 ()内観察数

頭部

- A-1 無脳症
- A-2 脳瘤
- A-3 小頭症
- A-4 水頭症
- A-5 全前脳胞症

腹部

- B-1 眼瞼欠損
- B-2 小眼球症(無眼球症を含む)
- B-3 白内障

耳部

- C-1 小耳症
- C-2 外耳×閉鎖
- C-3 埋没耳

口・顔面

- D-1 口唇裂*
- D-2 口蓋裂*
- D-3 口唇口蓋裂*
- D-4 顔面裂*
- D-5 先天性歯

体幹

- E-1 脊髄髄膜瘤(二分脊椎)
- E-2 食道閉鎖
- E-3 臍帯ヘルニア
- E-4 腹壁破裂
- E-5 その他の腹壁異常
- E-6 直腸肛門奇形

泌尿・生殖器

- F-1 膀胱外反
- F-2 尿道下裂
- F-3 陰核肥大
- F-4 陰欠損(陰閉鎖を含む)
- F-5 性別不分明

上肢

- G-1 多指症*
- G-2 合指症*
- G-3 裂手症*
- G-4 上肢の減数異常*
- G-5 先天性絞扼輪症候群*

下肢

- H-1 多趾症*
- H-2 合趾症*
- H-3 裂足症*
- H-4 下肢の減数異常*
- H-5 先天性絞扼輪症候群*

皮膚

- I-1 6個以上又は巨大な色素異常斑(茶, 黒, 赤)
- I-2 継続する水泡, 小水泡, びらん形成(先天性表皮疱症, 色素失調症)

症候部

- J-1 Down症候群
- J-2 軟骨無形成症
- J-3 Apert症候群
- J-4 先天性多発関節拘縮症
- K-1 結合双生児

らうのがよいので、奇形頻度を国連科学委員会方式に再整理した(表3)。この10年間殆どの奇形は安定した頻度で発生している。しかし、一部の奇形では発生頻度の減少傾向がみられた。その代表的なものは無脳症とDown症候群である。無脳症の減少傾向は妊娠中の超音波検査による出生前診断に負うところが大きい。同様にDown症候群の頻度も減少傾向を示しているがこれも高齢妊婦の出生前診断に基づく人為的減少であることを昨年度報告した。これらの傾向は本年度も認められた。このように出生前診断は致死的な或いは重度の先天奇形の発生頻度を減少させる作用があるので、モニタリングを行う際には生物学的頻度を判断できるように補正の方法を開発しておく必要がある。

2) Limb Body Wall (LBW) Complex をめぐって

多発奇形とは多系統にわたる3種以上の奇形を合併したものである。サリドマイド奇形や先天性風疹症候群の臨床症状の特徴をみれば明らかかなように、外因による奇形はそのほとんどが多発奇形の形をとる。しかも奇形の組み合わせが特徴的であるために、診断は比較的容易である。先天異常モニタリングで複数の奇形の組み合わせ

が偶然の産物とするより遙かに高い頻度で観察されることがある。そのような組み合わせを一つの奇形連合という概念に整理し疫学調査を進めていくと、原因の究明が出来ることがある。すなわち、新たな奇形連合の確立は、新たな催奇形性物質の発見の糸口になる可能性がある。Van Allenら(1987)によるLBW Complexの提唱もそのような例の一つと考えられるので、神奈川県に於ける先天異常モニタリングでの経験も交えて紹介する。LBW ComplexはVan Allenら(1987)によって提唱された先天異常連合で、顔面裂を伴う外脳または脳瘤、胸腹壁破裂、及び四肢の減数奇形のうち少なくとも二つを有するものである。顔面裂や体壁破裂と四肢欠損の患側は無関係である。これらの形態異常は奇形というより破壊disruptionと考える方が妥当なようである。また従来から知られている羊膜索症候群(Amniotic Band Sequence)とも酷似したものもあるが、先天性心臓病、肺低形成や分葉異常、横隔膜や消化管異常、腎尿路異常など多彩な内臓異常が高頻度に合併しており、原因としては妊娠早期の血流途絶が考えられるとしている。発生頻度はスペイン、イタリア、米国等

表3 新生児に認められた先天奇形(1万出生対)

Congenital anomaly	Kanagawa Prefecture, Japan		
	1981-1983	1984-1986	1989-1991
Malformations of the CNS	15.0	13.2	10.8
—Anencephaly	6.7	6.1	4.0
—Spina bifida aperta	3.2	4.0	3.1
—Congenital hydrocephaly	3.6	2.0	4.0
—Encephalocele	0.7	0.9	1.3
—Microcephaly	1.6	1.1	0.7
—Holoprosencephaly	0.2	0.2	1.4
Malformations of the eye	2.5	1.8	2.0
—Microphthalmia	1.6	1.2	1.0
—Coloboma palpebrae	0.3	0.3	0.2
—Aniridia	0.1	0.1	0.1
Malformations of the ear	17.4	13.5	11.0
—Microtia	2.1	3.0	3.3
—Atresia of external auditory canal	1.9	1.6	3.2
—Cryptotia	1.3	1.4	0.8
Cleft lip and/or palate	18.3	20.9	19.2
Atresia, stenosis and fistula of the esophagus	0.9	0.6	1.0
Anorectal atresia or stenosis	4.9	3.9	3.7
Malformations of abdominal wall	3.5	3.5	3.3
—Omphalocele (incl. Gastroschisis)	3.5	2.8	2.9
—Other abdominal wall anomaly	—	0.8	0.4
Malformations of urogenitals	6.8	5.5	5.3
—Extrophy of bladder	0.3	0.2	—
—Hypospadias	3.9	4.6	5.2
—Enlargement of clitoris	1.7	0.4	0.2
—Vaginal atresia	1.0	0.4	0.2
Malformations of limbs	33.0	37.5	23.0
—Club foot	10.0	11.1	3.2
—Polydactyly	9.6	12.7	9.7
—Syndactyly	7.4	8.4	6.6
—Reduction deformity	4.4	5.1	3.6
—Congenital constriction bands	0.3	0.7	0.5
Down syndrome	6.3	6.1	4.5
Achondroplasia	0.5	0.4	0.3
Apert syndrome	0.1	—	0.1

の調査から10万出生当たり0.2~0.4とされている。そこで本県でもLBW Complexが存在しているか否か神奈川県で先天異常モニタリング資料を用いて検討した。1982年~1991年の10年間にKAMPで観察した総出生数は428,599例で、異常の組み合わせからLBW Complexと診断できた症例が11例認められた。したがって発生頻度は10万出生当たり0.26と欧米の値とほぼ同じであった。モニタリングでの診断は2例が羊膜索症候群となっていたが、残りの9例は不明の多発奇形となっていた。また特定の発生要因と考

えられる外因は認められなかった。いずれにせよLimb Body Wall Complexは神奈川県でも発生していたことが明らかになった。表4はKAMPのデータと諸家の報告を比較したものである。LBW Complexに於ける個々の異常の発生パターンが極めてよく一致しているのが解る。今後これらの症例の疫学調査を行うことにより、発生要因の究明へ一歩近づけるものと期待される。

表4 Limb Body Wall (LBW) Complex の臨床像のまとめ

Characteristics	KAMP ('82-'91) N=11	Van Allen et al. (1987) N=25	Luebke et al. (1990) † N=12	Pagon et al. (1979) ‡ N=15
Primigravida	5 / 11 (45%)	9 / 21 (43%)	9 / 12 (75%)	8 / 15 (53%)
Mean gestational age	30.9±4.6	unknown	28±7.3	34.8±6.1
Mean maternal age	29.7±5.5	25	28	25.6±5.7
Prenatally diagnosed	8 / 11 (75%)	17/25 (68%)	5 / 12 (42%)	unknown
Sex (Male: Female)	5 : 5 (undetermined 1)	10:15	5 : 7	5.10
Mean birth weight (g)	993±557	unknown	1000±750	1435±645
Calvaria/CNS	6 / 11 (55%)	14/25 (56%)	7 / 12 (58%)	8 / 15 (53%)
Facial cleft	7 / 11 (64%)	10/25 (40%)	5 / 12 (42%)	5 / 15 (33%)
Wall defect	10/11 (91%)	24/25 (95%)	9 / 12 (75%)	15/15 (100%)
Limb deficiencies	10/11 (91%)	24/25 (95%)	9 / 12 (75%)	15/15 (100%)
Amniotic band	2 / 11 (18%)	10/25 (40%)	4 / 12 (33%)	4 / 15 (27%)

† : 3 cases were less than 22 weeks of gestational age.

‡ : 2 cases were less than 20 weeks of gestational age.

文 献

- 1) 木村亮太郎, 小西宏, 黒木良和ら: 先天異常モニタリングの実地調査に関する研究(神奈川県)。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63年度報告書, 65-81, 1989.
- 2) 黒木良和, 今泉清, 角田昭夫ら: 神奈川県に於ける先天異常モニタリングに関する研究。厚生省心身障害研究「地域・家庭環境の小児に対する影響等に関する研究」平成3年度報告書, 65-68, 1992.
- 3) Kuroki Y, Konishi H: Monitoring of congenital anomalies in Japan. Proceedings of International Conference on Radiation Effects and Protection. Mito, Japan, 1992.
- 4) Van Allen MI, Curry C, Gallagher L: Limb Body Wall Complex: I Pathogenesis. Am. J. Med. Genet., 28: 529-548, 1987.
- 5) Van Allen MI, Curry C, Walden CE et al.: Limb-Body Wall Complex: II Limb and Spine Defects. Am. J. Med. Genet., 28: 549-565, 1987.
- 6) Congenital Malformations, Worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Elsevier, 1991.



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



要約:神奈川県における過去11年間の人口ベース先天異常モニタリング調査の結果を国連科学委員会報告の様式でまとめた。年間観察児総数はおよそ4万と一定で、奇形児頻度も0.9~1.2%と安定している。調査期間中に特定の奇形の異常増加は認められなかった。出生前診断によると考えられる発生減少が無脳症とDown症候群に観察された。新しい先天異常連合Limb Body Wall(LBW)Complexが神奈川県でも発生していること、発生頻度は国内外で差がないことが明らかとなった。