

## 神奈川県における人口ベース先天 異常モニタリングに関する研究

(分担研究： 先天異常のモニタリングに関する研究)

黒木良和<sup>1)</sup>、今泉 清<sup>1)</sup>、小宮弘毅<sup>1)</sup>、小西 宏<sup>1)</sup>

**要約：**1981年10月から1994年12月までの13年間の神奈川県人口ベース先天異常モニタリング(KAMP)調査結果を総括した。調査は安定したペースで行われ、奇形児頻度は1%台で推移した。個々の奇形の発生に有意の増減はみられず、新たな強力な催奇性物質の生活環境への導入はなかったものと思われる。本年は腹壁破裂について検討した。発生頻度は1万出産に1で欧米との差はなかった。特異な所見として児出産時の母年齢が若いことがわかった。

**見出し語：**先天異常モニタリング、人口ベース、催奇性物質、腹壁破裂、若年出産

### [研究目的]

先天異常の発生を継続的に監視することによって、主として環境要因によって発生する先天異常の発生を予防または減少させることが先天異常モニタリングの目的である。またモニタリングのデータは、わが国の主な先天異常の有病率の変化や発生要因の解明にも寄与するものである。同時にわが国の出産動向の変遷を明らかにし、医療の進歩がヒトの生殖生物学に与える影響を明らかにすることもモニタリングの二次的な目的である。

### [対象と方法]

神奈川県に於ける先天異常モニタリングプログ

ラム(KAMP)の方法論については、すでに述べているので省略する。要点は県内出生の約半数の出産児(死産を含む)に、生後1週間以内に発見されるすべての先天奇形をもつ児を2例の正常対照児と共に報告してもらうこと、及び奇形に無関係にすべての多胎児に関する情報も収集していることである。奇形の発生状況を継続的に監視し、ベースラインとの比較において異常発生の有無を判定している。付加的研究については、結果と考察の項で述べる。

### [結果と考察]

(1) 1981年～1994年の先天奇形の発生状況

---

1)神奈川県立こども医療センター

(Kanagawa Children's Medical Center)

本年は3年間のまとめの年に当たるので、われわれが神奈川県でモニタリングを開始した1981年10月から1994年12月までの13年間の調査結果を一括検討した。以下項目別に簡単に述べる。

### 1) 観察児数と奇形児頻度の推移

県内出産のほぼ半数に当たる58万人の生産児・死産児を対象に生後1週間以内に診断できる奇形の有無を調査した。観察児数と奇形児頻度は表1に示すように安定した推移を示した。すなわち、四半期あたりほぼ1万、年間4万人を観察し、奇形児頻度はほぼ1%で推移した。ただ、1989年以降若干奇形児頻度の低下傾向が認められるが、その理由については後述する。

### 2) 個々の奇形の発生状況

個々の奇形の発生に有意の増減は観察されなかった。この事実は新たな強力な催奇性を有する物質

がわれわれの生活環境に導入されなかったことを示している。ただし、無脳症とDown症候群の発生は緩やかな減少傾向を示している(図1)。これは画像診断など出生前診断の進歩・普及によると推定されることは以前報告した。奇形児頻度の減少傾向の理由として、無脳症とDown症候群の発生数の減少の外に、内反足の顕著な減少がある(1989年以前は年間40~50例発生、1989年以後は5~10例と減少)。これは1989年以降内反足をマーカー奇形から除外したために報告されなくなったことによる見かけ上の減少である。また、1992年にこども医療センターに周産期センターが開設され、ハイリスク胎児が母体搬送されるようになって年間約60例の奇形児が誕生しているが、これらの児はモニタリングからは除外されており奇形児頻度低下の大きな要因となっている。これらの数字をモニタリングで報告されている奇形児数に加えると現実には奇形児の発生頻度は減少していない。

表1. 神奈川県及びKAMPにおける出生統計

年	出生総数	観察数※ (%)	奇形児数 (%)
1981	92,221	12,580 (13.6)	172 (1.37)
1982	90,818	45,952 (50.6)	499 (1.09)
1983	90,575	47,511 (52.5)	539 (1.13)
1984	88,504	45,132 (51.0)	487 (1.08)
1985	86,101	43,956 (51.1)	411 (0.94)
1986	83,481	41,660 (49.9)	438 (1.05)
1987	83,290	38,596 (46.3)	421 (1.09)
1988	84,026	37,105 (44.2)	389 (1.05)
1989	79,180	38,248 (48.3)	391 (1.02)
1990	79,439	43,784 (55.1)	360 (0.82)
1991	80,907	46,657 (57.7)	389 (0.83)
1992	79,793	44,658 (56.0)	338 (0.76)
1993	79,552	44,890 (56.4)	359 (0.80)
1994	83,869	44,953 (53.6)	353 (0.79)

観察児総数 575,682

※ 死産児を含む  
(KAMP, 1995)

(単位: 対1万出産)

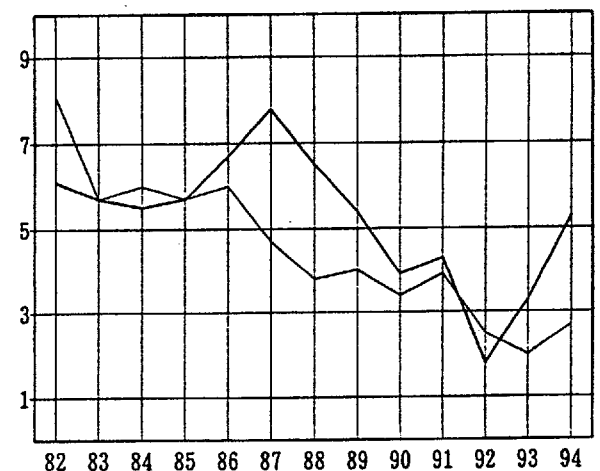


図1. 無脳症とDown症候群の発生率の年次推移

太線: Down症候群 細線: 無脳症

### 3) 神奈川県一般集団の出産傾向の変化

この13年間に神奈川県一般集団の出産傾向にいくつかの変化がみられた。

#### a. 35歳以上の高齢妊娠の増加傾向

具体的には 6.7%(1981)、10.6%(1986)、10.8%(1990)、10.1%(1994) と推移している。

#### b. 多胎妊娠の急増

多胎妊娠(特に二卵性ふたごと品胎)が急激に増加した(図2)。これは排卵誘発剤や体外受精など不妊症治療の普及の影響と考えられる。

#### c. 死産率は千出産当たり7から5へと3割減少した。これは周産期医療の進歩によるものであろう。

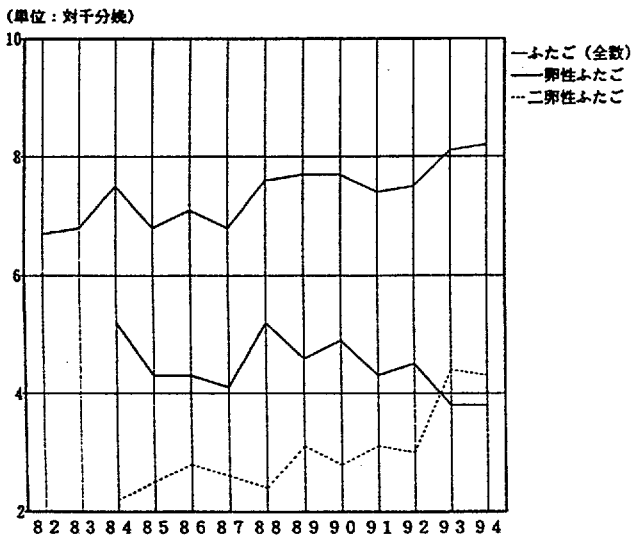


図2. ふたご分娩の推移 二卵性ふたごの割合は急速に上昇し1993年にはついに一卵性ふたごを逆転した。

### (2) 腹壁破裂の発生状況

本年度は腹壁破裂について検討した。1989.4~1994.12の間に出生した254,688例の出産児中に26例の腹壁破裂が報告された。表2にKAMFで報告された腹壁破裂の概要を示した。発生頻度は

$1.02 \times 10^{-4}$  出産で欧米諸国とほぼ同様の発生頻度であった(図3)。内訳は7割が孤発例、3割が他の奇形(中枢神経奇形、体幹奇形、肺低形成が多い)を合併していた。腹壁破裂で最も特異な点は児出生時の母年齢が若いことである。その傾向は孤発例で特に顕著であった。父年齢には有意の変化はみられていない。図4に腹壁破裂の母年齢分布と母年齢別相対頻度を示した。母年齢の上昇に伴って発生頻度の急激な減少傾向が認められる。なぜ若年層で発生頻度が高いのか理由は不明である。同様の傾向は欧米諸国からも報告されている。本症の病因は胎生期の右臍静脈の長期残存、右臍腸間膜動脈の早期遮断などの血行障害、羊膜破裂シーケンスなどの外力による腹壁の破裂などの説があるが、詳細は不明である。最近 Homeobox Gene (HOX7, MSX1, MSX2) の異常の関与も指摘されている。

### (3) ビタミンA過剰投与と奇形

妊娠初期のビタミンA過剰投与の催奇形性に関する詳細な疫学研究結果が報告された。すなわち妊娠前および妊娠初期にビタミンA剤を1日1万単位以上投与された妊婦からの頭蓋神経堤細胞由来の奇形をもつ児の発生は5,000 単位/日以下の投与を受けた群より4.8倍(95% CI 2.2~10.5)高いことがわかった。しかもビタミンA剤を1万単位以上投与することによって増加すると予想される奇形は1/57, 1.75%に達するという(全奇形児頻度3.2%)。したがって、10,000 IU以上のビタミンA投与は奇形発生のハイリスク要因であるとするものである。これを受けて厚生省から今後の栄養相談・指導に当たっては、ビタミンA

表2. KAMPで観察された腹壁破裂の概要

Total Number of Births Surveyed: 254,688 births (1989.4-1994.12)		
Prevalence: 1.02 per 10,000 births ( 26 cases )		
Gestational Age: 32 W $\pm$ 5 W	Male 17	Undetermined 2
Birth Weight: 1,442 g $\pm$ 689 g	Female 7	Sex Ratio: 2.4
Parental Age:	Diagnosed prenatally: 53.8 %	
Mother: 26.0 y $\pm$ 5.7 y		
( General Population in Kanagawa: 29.2 y $\pm$ 4.7 y )		
Father: 29.4 y $\pm$ 8.0 y		

KAMP: Kanagawa Monitoring Program

( KAMP, 1995 )

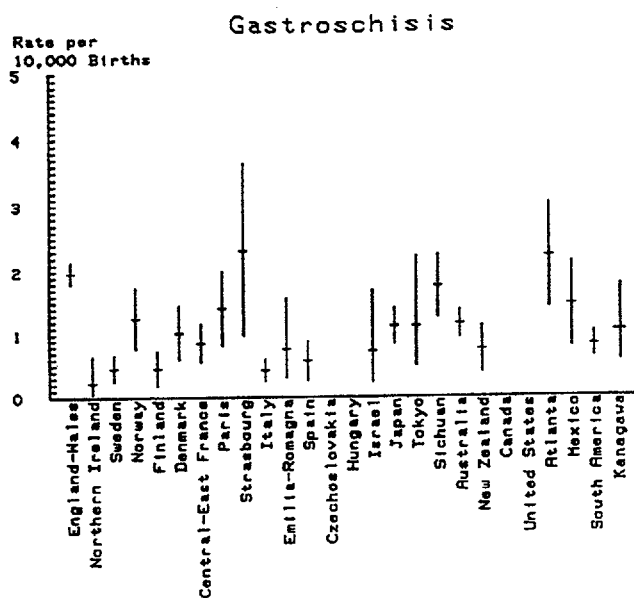


図3. 腹壁破裂の発生頻度比較 (対1万出産)

(単位: 対1万出産)

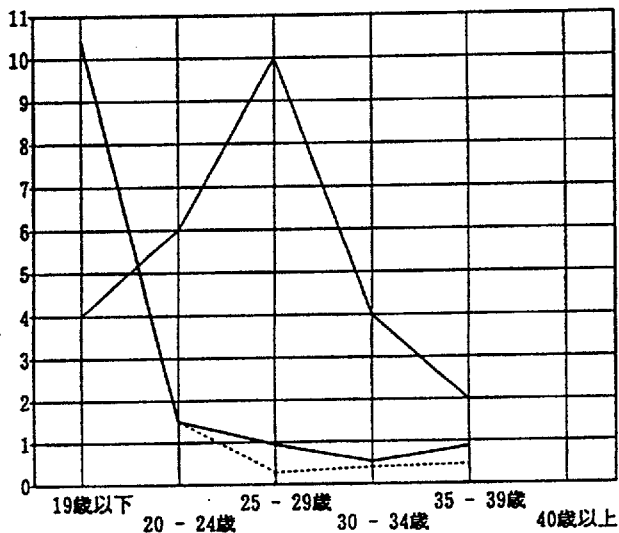


図4. 腹壁破裂の母年齢分布と年齢階級別相対頻度  
細線 腹壁破裂実数(人)、太線 相対頻度(全数)  
点線 相対頻度(孤発例)

の過剰摂取はしないよう周知徹底を行うよう都道府県あてに通知がだされた。ただ、従来の疫学調査によれば、ビタミンAによる奇形発生の統計的に有意な増加は、25,000 ~ 40,000 IU 以上のみ認められていること、今回の調査は投与量と奇形の詳細な記載がなされていないこと、わが国に

おける国民の一般的なビタミンAの摂取量は 2,600 IU と少ないこと、わが国では脂溶性ビタミンの投与は慎重に行われており、自然食ブームでβカロチンの摂取量が増加傾向にある(βカロチンに催奇性はない) ことなどを考慮すると、FDAの勧告にもあるように、① 8,000 IU/日 以上の

ビタミンAを摂取しない ② ビタミンA摂取はできるだけ食物（それもβカロチン中心）からとする ③ 治療目的のビタミンA大量投与（25,000IU以上）には催奇性があるので妊娠中は禁止する等を守ればそれほど深刻になる必要はないと思われる。ちなみに、KAMP資料(1989-1994)で頭蓋神経堤細胞由来の奇形と考えられる奇形のうち妊娠初期に何らかの投薬があった12例の投薬内容を検討したが、ビタミンAに関する記載はみられなかった。一般に他の奇形についてもビタミン剤についての記載はない。今後モニタリング調査を通して、妊婦の（特に初期）ビタミンA摂取の実態を調査することが重要と考える。特にビタミンA単独またはビタミンAを含むビタミン製剤（チョコラA錠 1錠中 1万 IU、パンビタン 1g中 2,500 IU）の投与に関する情報の収集が重要となる。

## 文献

1. 黒木良和、今泉 清、角田昭夫、藤井明和、小西 宏：神奈川県にお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年度研究報告書 65-68, 1992
2. 黒木良和、今泉 清、小西 宏：神奈川県にお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 発達障害児の早期ケアシステムに関する研究 平成4年度研究報告書 251-255, 1993
3. Kuroki Y, Konishi H: Monitorinig of congenital anomalies in Japan. Proceedings of International Conference on Radiation Effects and Protection. Mito: 59-64, Japan Atomic Energy Research Institute, 1992
4. Martinez-Frias ML, Salvador J, Zaplana J: Epidemiological study of gastroschisis and omphalocele in Spain. *Teratology* 29:377-382, 1984
5. Yang P, Beaty TH, Khoury MJ, Chee E, Stewart W, Gordis L: Genetic-epidemiologic study of omphalocele and gastroschisis: Evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet* 44:668-675, 1992
6. Calzolari E, Bianchi F, Dolk H, Milan M, EUROCAT Working Group: Omphalocele and gastroschisis in Europe: A survey of 3 million births 1980-1990. *Am J Med Genet* 58:187-194, 1995
7. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen Uyen-Sa DT, Mannino S, Milunsky A: Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 333:1369-73, 1995
8. Martinez-Frias ML, Salvador J: Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain. *Eur J Epidemiol* 6:118-123, 1990
9. Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell A: Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects. *Teratology* 42:497-503, 1990



## 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: 1981年10月から1994年12月までの13年間の神奈川県人口ベース先天異常モニタリング(KAMP)調査結果を総括した。調査は安定したベースで行われ、奇形児頻度は1%台で推移した。個々の奇形の発生に有意の増減はみられず、新たな強力な催奇性物質の生活環境への導入はなかったものと思われる。本年は腹壁破裂について検討した。発生頻度は1万出産に1で欧米との差はなかった。特異な所見として児出産時の母年齢が若いことがわかった。