

## 先天異常のモニタリング等に関する研究

分担研究課題：鳥取県における先天異常の頻度と対策

分担研究者 竹下研三、大谷恭一

(鳥取大学医学部脳神経小児科、県立中央病院小児科)

### 要約

.モニタリング法にはどんな方法が考えられるのか

論理規準に耐える先天異常モニタリング法にはどんな方法がよいのかを過去 25 年にわたって行ってきた 4 つの方法による鳥取モニタリングの結果を比較して検討した。人口 60 万ほどの地域では、中心的な少数の基幹病院の NICU と小児科の診療録、および出産数の多い数か所のクリニック資料を合わせるによりほぼモニタリングの目的は達成できると考察した。

.ダウン症候群の生存率は上昇している

先天異常を持つ乳幼児の生命予後が、新生児・乳児のケアと外科手術の向上により生存率が高くなってきていることが予想され、これをダウン症候群の 30 年間の生存率で明らかにした。

.先天異常モニタリングの各種方法による信頼性の検討

研究目的：

1974 年から 25 年間にわたって行ってきた鳥取モニタリングは、期間中に 4 つのモニタリング法 (A, B, C, D 法とする) を行った。今回の研究目的はこの 4 つの方法による結果を比較し、各方法ではそれぞれどのような奇形でモニターの信頼性が落ち、どのような奇形であれば信頼性が維持できているかを明らかにすることにおく。これは昨今の社会での論理問題がきびしい時代を意識し、論理問題をクリアしつつ、かつどのような方法でモニタリングを行えば信頼性を維持できるか、それぞれの方法の利点と欠点を明らかにし、これからのモニタリングを行う場合の指針とした。

研究方法：

これまで行ってきたモニタリングの方法は以下の 4 つの方法であった。すなはち、

A 法：主要 8 病院からの報告 + 基幹 2 病院の診療録 + 死亡・死産小票を加味する方法、

B 法：人口ベースからの報告 + 基幹病院の診療録 + 死亡・死産小票を加味する方法、

C 法：人口ベースでの報告のみを集計する方法、

D 法：主要 3 病院と基幹 2 病院の診療録による方法、  
である。それぞれの方法の年代と期間は、A 法が 8 年 (1974 - 1981)、B 法が 8 年 (1982-1989)、C

法が 7 年 (1990 - 1996)、D 法が 2 年 6 か月 (1997-1999.6) であった。

検討した奇形は、マーカー奇形に限定した。比較は、もっとも奇形頻度の高かった B 法 (期目) を規準にして、その他の 3 つの方法からの奇形頻度をオッズ比の計算法を利用し比較し、モニタリングの信頼性を比較した。

なお、この研究では、A, B, C 法の分母は全報告書を母数としているが、D 法ではこの期間での鳥取県での全生産児数を母数にした。また、過去 25 年間、鳥取県における奇形の発生頻度は一定していたという前提条件で比較検討を行った。  
結果：(表 1)

1974 年から 1999.6 年までの奇形発生は一定していると仮定した場合、A 法 (期目) の頻度は B 法 (期目) の報告頻度にもっとも近い値を示した。オッズ比で 50% 以上の差をもって少なかったのは 6 項目であった。一方、C 法 (期目) の報告数のみを集計するやり方では明らかに報告された奇形頻度は減少した。B 法での頻度から 50% 以上に低い数値となったものは 19 奇形になった。D 法 (期目) でも奇形の頻度は減少し、C 法と同じく 20 項目に及んだ。しかし、その内容を検討すると C 法が重症奇形と軽症奇形の両方から報告頻度の減少がみられるのに対して、D 法での報告内容の落ち込みは、多指、合指、尿道下裂などの比較的軽症の奇形に集中しており、水頭症、二分脊椎、唇口蓋裂などの重症奇形やダウン症候群な

どの奇形症候群での頻度はA、B法と比較してわずかの減少であった。もちろん、死亡・死産小票は、C法、D法ともに含まれていないので、これらに関連する無能などの奇形は0である。

考察：

鳥取県は人口60万、出産数約6,000の小単位地域である。NICUを有する2つの主要病院と3つの基幹病院産科、小児科を中心とする診療録を合わせたモニターを行ってみて、報告の把握にはやや遅れるをとるが、この程度の地域では、およそその奇形発生の概略は把握できた。脱落した軽症の奇形についてはNICUにリスク児を多く送院する数箇所の産院が出産数も比較的多いので、このようなクリニックと連絡を取り合い、奇形調査を行い、その資料を合わせるによりほぼ質の高いモニタリングが可能になると考えられた。しかし、死産時での奇形モニターはこの方法でも困難であると考えられる。奇形モニターの本来の主旨である環境問題による奇形発生をモニターするには、多発奇形をしばしばもっている死産児はOECD8原則をクリアする方法で別途モニターすることが求められる。多発奇形のモニターは環境問題の深刻化とともに増加するであろうことがWHOより報告されている。

・ダウン症候群の生存率に関する研究

研究目的：

小児外来や心臓外科の技術進歩によりダウン症候群をはじめ奇形症候群への手術が積極的に行われるようになってきた。また、NICUの医療技術も年々上昇している。これらによる影響をダウン症候群を対象にして生存率によって検討する。

研究方法：

1979年から1998年までの30年間の10年後との3期に分け、それぞれの期間に出産したダウン症候群の10年間の生存率を求めた。なお、第1期はすでに報告している鳥取・島根で出産した症例を対象にし、第2期と第3期は鳥取県内で出産した症例を対象にした。

結果：(表2)

第1期(1969-1978)の生存率は10年目で0.697、第2期(1979-1988)の生存率は0.806、第3期の生存率は0.849であった。第1期より第2期、第2期より第3期での生存率が高くなった。すなはち、死亡する児が少なくなった。生存率を高めている年齢は3歳以下にあった。すなはち、死亡する乳幼児が少なくなったといえる。

考察：

対象となったダウン症候群の背景である在胎週数、生下時体重などでは3群間に差はなかった。したがって、この差は出生後の条件によって変化したと考えねばならない。すなはち、死亡リスクの高い症例のNICUでのケアの質が高くなったこと、先天性心臓病を合併するダウン症候群の乳幼児期で手術対応が迅速かつ質の高いものになったことが理由として考えられよう。Frid C.は、1978-1980年に出産したダウン症候群を1997年ま

での14.5年の生存率を調査し、生存率が有意に高くなっていると報告(J Intellect Dis Res 1999;43:234-241)し、その理由に手術の関与を推測している。われわれは対象での手術の有無とその内容に対する検討は行っていないが、この2点が理由としてもっとも考えられる。



表 2. ダウン症候群の生存率 (注: 第 1 期は Jpn J Human Genet 25,295,1980)

(1) 第 1 期 (1969-1978 年) の生存率 (鳥取+島根、 n. =156)

観察年	年頭観察数	期間内死亡数	期間内死亡率	期間内生存率	生存率
0-1	156	22	0.143	0.857	0.857
1-2	113	7	0.062	0.938	0.804
2-3	97	7	0.072	0.928	0.746
3-4	80	3	0.038	0.962	0.718
4-5	69	2	0.029	0.971	0.697
5-6	59	0	0	1	0.697
6-7	46	0	0	1	0.697
7-8	32	0	0	1	0.697
8-9	28	0	0	1	0.697
9-10	14	0	0	1	0.697

(2) 第 2 期 (1979-1988 年) の生存率 (鳥取、 n.=65)

1-2	75	9	0.120	0.880	0.880
2-3	58	2	0.035	0.965	0.849
3-4	52	2	0.039	0.961	0.816
4-5	44	0	0	1	0.816
5-6	38	1	0.026	0.974	0.795
6-7	30	0	0	1	0.795
7-8	23	0	0	1	0.795
8-9	17	0	0	1	0.795
9-10	9	0	0	1	0.795

(3) 第 3 期(1989-1999 年) の生存率 (鳥取、 n. =58)

0-1	58	5	0.086	0.914	0.914
1-2	49	1	0.020	0.980	0.896
2-3	42	1	0.024	0.976	0.874
3-4	38	0	0	1	0.874
4-5	33	0	0	1	0.874
5-6	27	1	0.037	0.963	0.842
6-7	21	0	0	1	0.842
7-8	17	0	0	1	0.842
8-9	11	0	0	1	0.842
9-10	5	0	0	1	0.842