

クリニカルレクチャーシリーズ

3) 先天異常モニタリング：わが国と世界の取り組み

横浜市立大学教授
(国際先天異常モニタリングセンター長)
日本産婦人科医会常務理事
平原 史樹

座長：東京慈恵会医科大学教授
田中 忠夫

はじめに

1972年から日本産婦人科医会(旧日本母性保護医協会=日母)により全国規模の先天異常定点観測システムが発足し、今日に至るまで35年以上にわたりモニタリングが継続されているが、現在では世界の先天異常の監視機構の一部としても国際監視している。本稿では本邦、世界の先天異常モニタリングの現状、課題、問題点を述べることとする。

先天異常の発生要因

先天異常は生物が存続していく過程で、必然的に発生し、しかもその頻度は比較的高く、ヒトでは約3~5%の頻度で発生するといわれている。この先天異常の原因には偶発的に発生した染色体異常や内的因子(たとえばいわゆる多因子遺伝によるもの)ものが大部分を占め、外的因子(いわゆる環境要因)は表1に示したようなものがある¹⁾。これらの外因的

(表1) 先天異常の原因

- ・ 外的因子
 - 母体感染：風疹、ヘルペス、パルボ、サイトメガロウイルス、トキソプラズマ、梅毒など
 - 母体疾患：糖尿病、アルコール中毒、葉酸欠乏など
 - 薬剤：サリドマイド、抗精神薬、抗てんかん薬、抗がん剤、抗凝固剤、DES、ACE阻害剤、他
 - 化学物質メチル水銀、ダイオキシン、有機溶媒、農薬、金属ほか
 - 食品：酒、タバコ、ビタミンA、食品添加物ほか
 - 放射線(電磁波)、(携帯電話)
- ・ 内的因子
 - 染色体異常
 - 遺伝子異常

Birth Defects Monitoring Systems—Worldwide and Japan—

Fumiki HIRAHARA

Yokohama City University ICBDSR Japan center, Yokohama

Japan Association of Obstetricians and Gynecologists, Tokyo

Key words : Birth defects monitoring and surveillance · Teratogen · Environmental factors · Worldwide system

因子による先天異常の発生は全先天異常症例のうち約5～10%程度とされ、薬剤によるものはさらに少なく、2～3%程度とされている。しかしながらこれらの環境要因は防ぎうる因子であり、健康政策としてもその排除には最大の関心と、努力が図られなければならない。

先天異常モニタリングとは

先天異常モニタリングは、先天異常の発生を継続的に定点観測することにより、何らかの変動を早期に感知して、その変動を分析するシステムである。さらに、この中から疑いのでた有害因子(薬剤、環境因子、など)を解析・同定してアラーム(警告)を発することにより先天異常の発生を予防する一連のシステムは先天異常サーベイランスと呼ばれる。

先天異常モニタリング誕生の歴史

先天異常モニタリングシステムの原点にはサリドマイド薬禍の悲劇がある。1957年に西ドイツにて開発、発売された睡眠薬サリドマイド剤(Contergan)は発売当初きわめて薬効のすぐれた市販薬剤として流通し、日本でも1958年には効能のよい睡眠薬、また胃薬の中にまぜられ、妊娠悪阻の薬剤としても一般市販薬として汎用された。西ドイツでは1959年には散発性に四肢の重症形態異常症例が報告され始め、1961年11月には本剤とこれらの先天異常には因果関係が疑わしいとする、有名な Lenz 博士の警告が発せられ同警告から10日後の1961年11月末には政府当局の回収命令が出され、連日マスコミも含めた国を挙げてのキャンペーンで回収が促進された。世界中が大騒ぎする中、日本では、1962年9月によろやく厚生省から販売中止、回収指示が出た。西ドイツでは被害児約3,000名、日本では認定被害者は309名に及んだ。当時は薬品の開発段階での催奇形性の検証が十分でなく、ヒトで発生しても、横の相互の連絡網もなく、洞察力のすぐれた奇形学専門家の眼力にのみ頼っていたという問題点が指摘されるにいたった。このサリドマイド事件の教訓から先天異常発生外的要因の把握には、より迅速な奇形疫学専門家による情報ネットワークの確立が必須であるとの結論にいたった²⁾。

先天異常モニタリングの種類

先天異常モニタリングの種類としては、2種類あり、一定地域の全出産をカバーするモニタリングシステム(人口ベースモニタリング(Population-based monitoring))と医療機関を選別してその医療施設での全出産をモニタリングするシステム(病院ベースモニタリ

(表 2) 先天異常の監視システム

<p>■先天異常モニタリング： 出生時の各種の先天異常の発生状況を把握し、その推移変動を定点観測により継続的に監視する。</p> <p>■先天異常サーベイランス： 先天異常の発生動向から異常を感知した際に警告を発し、異常の発生要因を特定しその排除を行う。 ・通常この先天異常モニタリングは同時にサーベイランスシステムを併せ持ったものであることから同義に扱われることが多い。</p>
--

(表 3)

日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)	
・	日本婦人科医会（日母）1972年より開始
・	本邦における唯一の全国レベル調査
・	全国330病院協力（病院ベース）
・	全国の出産児の約10%をモニター
・	満22週以降、生後7日以内に診断された先天異常を登録
・	妊娠中の罹患、服薬、X線被曝、嗜好、環境因子等の調査
横浜市立大学国際先天異常モニタリングセンター	
・	本邦の先天異常発生データの集計、解析
・	ICBDSR（国際先天異常監視研究機構、WHO）の日本支部
・	国際先天異常監視機構本部への報告・情報交換

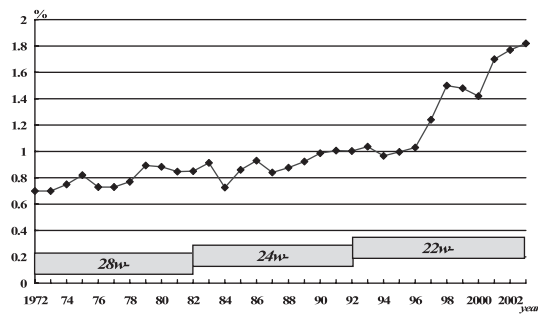
ング：Hospital-based monitoring)がある。日本産婦人科医会の先天異常モニタリングは後者のグループに入るが、実質的には、本邦での分娩が施設分娩である実態と、この日本産婦人科医会先天異常モニタリングシステム協力機関が一般診療所から病院にいたるまで各階層の施設が加わっていることより、ほぼ全出産を十分の一のスケールにて投影しているものと考えられている²⁾。

わが国の先天異常モニタリング

日本の先天異常モニタリングシステム(日本産婦人科医会【旧日母＝日本母性保護医協会】先天異常モニタリング)はサリドマイド薬禍対策の取り組みの中で誕生した。世界に先駆け、1972年にスタートした全国規模の『日母外表奇形等調査』による本邦の先天異常出産状況の調査は、現在は日本産婦人科医会ならびに『おぎゃー献金基金』により、全国の日本産婦人科医会会員の真摯かつ地道な努力の下ですでに35年以上継続されており、そのデータの解析・検討については、横浜市大国際先天異常モニタリングセンターでおぎゃー献金基金研究費と厚生労働科学研究費による補助のほか、横浜市の支援も受けて、北は北海道から、沖縄まで全国約330分娩施設(大学病院、基幹病院、個人病院)の協力の下に、本邦の全出産児の約10%(約10万出産児)をモニターし、本邦における唯一の全国監視サーベイランスシステムとして目を光らせている(表3)。

日本での先天異常児の出生状況

日本産婦人科医会先天異常モニタリングでの外表奇形を中心とした先天異常の発生率は1997年から画像診断を中心とした心臓血管形態異常の把握も開始したことから、若干の



(図1) 本邦に於ける先天異常発生頻度の推移 (日本産婦人科医会—横浜市大国際先天異常モニタリングセンター)

1972年～81年 妊娠満28週以降を対象
 1982年～91年 妊娠満24週以降を対象
 1992年～ 妊娠満22週以降を対象

(表4) 日本の先天異常の頻度(対1万児)(1997～2005年)

日本産婦人科医会—横浜市大国際先天異常モニタリングセンター

1. 心室中隔欠損	17.4	11. 合指症	5.1
2. 口唇口蓋裂	12.3	12. 十二指腸・小腸閉鎖	5.5
3. 21トリソミー	9.6	13. 多趾症	4.7
4. 多指症	8.1	14. 鎖肛	5.0
5. 水頭症	7.4	15. 二分脊椎	4.6
6. 耳介低位	7.5	16. 口蓋裂	4.3
7. 心房中隔欠損	6.1	17. 耳介変形	4.0
8. 動脈管開存	6.0	18. 臍帯ヘルニア	3.9
9. 口唇裂	5.8	20. 尿道下裂	3.7
10. 横隔膜ヘルニア	5.4	20. 嚢胞性腎奇形	3.8

全 801,267 児

上昇を示し、約1.7～2%前後となったが、このところ大きな変動はみられない(図1)。

発生頻度の多いものを表4に示すが、画像診断等による内臓奇形も加わった1997年以降での順位では心臓血管形態異常が上位の頻度を示しているのが特徴である。さらに、先天異常が診断された時期を妊娠中、出産時、出産後と分けて分類すると1980年代半ばを境に妊娠中に診断がついた症例が出産後の診断件数を上回るようになっており、超音波をはじめとする画像診断の進歩・普及に合致した変動傾向が示されている。

(表5) 世界の先天異常モニタリング、サーベイランス

■国際先天異常監視研究機構 (ICBDSR)	世界規模 WHO 関連 先進 44 各国
■欧州先天異常監視機構 (EUROCAT)	
■米国 CDC, 州レベル, 情報連盟,	— 政府レベルの健康政策として実施
■アジア 全国レベルは 日本のみ	他は 大病院個々の集計

世界の先天異常モニタリング

一方、国際レベルにおいては、WHO(世界保健機関)主導により、世界的規模の情報交換システム—ICBDMS(International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems, 国際先天異常監視機構のちに国際先天異常監視研究機構(ICBDSR))の誕生(1974年)となった。日本産婦人科医会の先天異常モニタリングプログラムは1989年に本国際連盟機構に加盟し、爾後世界各国、各地域の先天異常モニタリングと共通の座標軸でデータ解析に参画し、国際的な情報交換を行っている³⁾。

現在は、このICBDSRでのモニタリングは全世界で毎年約350万出生児をモニタリングしていることになり、他にも表5のような機構とあわせて第2のサリドマイド事件を防ぎ、散発性に出現する催奇形薬剤も最小限の被害児数にとどめる役割を果たしている。

先天異常モニタリングの問題点と今後の展望

我々をとりまく環境因子は実に多種多様であり、これらの中から催奇形性因子として特定のもの进行搜索するのはますます困難を極めている。現代は安全と危険が隣り合わせの同居状態であり、十分な監視体制により、安心して住める環境作りに励まなくてはならない。

近年はモニタリングからの知見が逆に葉酸の先天異常予防効果を見出すなど³⁴⁾、発生抑制効果への発信もなされている。

また、先天異常モニタリングの延長線上には、出生した先天異常、障害をもった児の動向・実態を把握して、十分なアフターケアができる体制づくりも必須である。今後も我々は先天異常モニタリングの持つ意味、意義についてより正しく認識し、妊婦はもとより、行政、一般市民へも広く理解を求めて努力する必要がある。

謝辞

日本産婦人科医会先天異常モニタリング調査にご指導、ご支援をいただいている全国の日本産婦人科医会調査協力施設ならびに日本産婦人科医会担当職をはじめデータ集計等に協力いただいた横浜市立大学医学部 ICBDSR JAPAN Center のスタッフ各位に深謝致します。

《参考文献》

1. 平原史樹. 先天異常発生要因への対応. 先天異常症候群辞典 2001 ; 日本臨床別冊 : 67—72
2. 平原史樹, 住吉好雄, 田中政信, 朝倉啓文, 坂元正一. 先天異常モニタリング. 産婦人科治療 1997 ; 74 : 466—472
3. The international center of birth defects. Annual report 2001, International Clearinghouse for birth defects monitoring systems. (ICBD, Rome)2005
4. 平原史樹. 葉酸代謝と先天異常. 日産婦誌 2002 ; 54 : N-238—N-240