

連 載

## 出生時体質と生活環境（4） 先天奇形の予防、環境要因をめぐって

青木 國雄

—なぜここで先天奇形を主題に取り上げられたのですか。

A：筆者は1963年、米国ペンシルベニア大学（フィラデルフィア市）に留学したおり、先天奇形の疫学や予防研究を見聞き大きな衝撃をうけた。発生頻度は低くても、効果的医療は乏しく、患者、家族の精神心理的ダメージ、社会的、経済的負荷の大きさ、しかも長期にわたることが多い宿病であり、予防医学に従事する者は最優先的に取り組まねばならぬ課題であった。筆者は内科から予防医学に転向して日も浅かったが、この問題を全く知らなかった。当時、日本の医師、医学研究者は臓器別の専門的な診療と研究をめざし、国際的なレベルに早く追いつこうとしていた。専門以外のことは他に任せればよいという風潮であった。乳児死亡率を見ると、過去20年間に1/3に減少、さらに減少を続けており、母子保健は世界的にかなりの水準と思いきりで、安心していただけがある。米国に来て母子衛生対策を見ると、一段とレベルが上であり、人種のるつぼで、経済や社会階級格差の甚だしい地域で相当の成果を上げ、さらに研究は拡大し、現実的でダイナミックな対策が展開されていた。遺伝学という難しい領域の研究も予想以上に進展しており、先天奇形の研究も予防も真剣に論議されていた。住民の要求を理解し、問題の難易を問わずその解決にチャレンジしていた。日本とは大きな差があった。そうしたショックは今日まで残っている。筆者が先天奇形の疫学的研究に携わったのはわずか10年位であり、専門家とは言えず、この問題を取り上げるのは不適と思ったが、わが国の先天奇形に対する関心は高くなく、予防に必要な情報は稀にしか伝えられていない。それに本年は風疹の大流行があり、先天性風疹症候群が改めてマスコミをにぎわしている。それで、遅まきながらこの機会に先天異常研究の歴史的回顧や疫学的調査からの教訓を展望、論議して、少子化の時代、出産、育児の年代の方々へ多少でも参考になればと考えたのです。なお、先天奇形は先天異常の一部であり、他の異常についてはここでは触れない。

—先天異常というのはいろいろな疾患の総称なのですね。

A：先天性という用語は出生時の状態での診断です。先天異常とは出生前の原因による機能異常や形態異常すべてをさし、出生時や、生後しばらくたって診断される疾患、病態も含みます。先天奇形はその一部で、口唇・口蓋裂、アザラシ症など外見から判断できるものと、出生後に発見されたり、剖検で見つかった内部奇形はここに含みます。先天性代謝異常は生後の検査で診断される機能障害であり、先天奇形と別扱いになる。遺伝性神経疾患、血友病なども先天異常であるが先天奇形ではない。その他の先天異常には、例えば、出産時の事故による、明らかに外因による異常・障害がある。最近先天奇形という用語を避けようとする傾向があり、症候や病名が使われている。ここでは先天奇形を中心にして論ずるので、表題のような用語を用いた。

—1960年ころの日本の予防医学領域では、先天奇形問題には無関心だったのですね。

A：1945年に戦争が終了し、焦土となったこの国は衣食住すべてが乏しく、飢餓、栄養失調対策、急性伝染病の予防、さらには結核対策で手一杯でした。一方、占領軍の意向が強く、環境衛生の改善、母子衛生の向上が優先されたので、特に乳児の保健管理は短期間に著しく充実したのですが、頻度の低い、難治な疾患は後回しになったのです。1955年頃から経済の成長が著しくなり、それに伴い生活が安定し寿命が延長し始めると、中高年の非感染性疾患死亡が急増し、対策の重点がそちらに移り、先天異常は置き去りにされた疾病群に入る。日本では当時予防医学領域の研究者は極めて少なく、大部分は感染症や生活環境対策に追われていたので、たとえ先天異常に関心を持っても研究や対応策の実践は難しかったであろう。

一方米国では、1950年代から医学のすべての領域で研究が活発に展開されていた。戦勝国であり、国土は戦争の影響が少なく、研究費は多額で、また優れた研究者が欧州から多く移住し、医学の全領域できわめて高いレベルの研究と実践活動が広がっていた。日本人留学生がその格差にカルチャーショックを受けてもおかしくない背景があったのです。

—なぜ先天奇形児に強い衝撃を受けられたのですか。

A：先天奇形について知らなさすぎたのが基本です。先天奇形児は外見だけでも衝撃をうけますし、有効な治療法がなく、患者・家族の苦痛は大変なものでした。自分が先天奇形の児を持ったと仮定するだけでその大きな負荷に押しつ

ぶれそうな気がしたのです。米国も医療保障は十分ではなく、ボランティア組織がかなりの部分を支えていたようです。しかし米国では当然ありうることとし、問題を真っ正面から受け止めていました。日本とはレベルが違うと感じたのです。意識の差も大きかったのです。それだけに、研究や対策を見聞し、感動的なエピソードがいろいろありました。

#### —先天奇形についての研究は各国、いつごろからなされていましたか。

A：文献によれば、先天奇形の科学的な原因探求は20世紀初めから欧米各国で始まっていました。メンデルの遺伝の法則が19世紀末に再発見され、人の現象にも応用できることから、原因不明だった疾患について、遺伝・体質面から検討しようとする傾向が強くなった。遺伝的な研究が進むと、先天奇形の一部は外因によるという研究が発表された。1895年に発見されたX線はすぐに臨床診断などに用いられたが、人体に有害なこともわかってきた。1906年には妊娠家兎にX線を作用させると、仔に白内障と眼瞼異常が発生することが発見された。外因で奇形が誕生したわけです。1911年にはナフタリンという化学物質を内服させると動物に先天性白内障が発生することが報告され、日本でも東北大学の小玉はラヂウム放射やナフタリン投与で妊娠家兎に先天性眼瞼異常と外耳奇形を観察できた。ナフタリンは妊娠後1、13、15日という妊娠初期に投与している。東京大学の勝沼(後の名古屋大学教授)は、1915-16年、妊娠家兎にlithium carmin, trypan blueなどの生体染色色素を注入し、仔に脳露出、二分脊椎、口蓋裂、眼の奇形などが発生することを観察している。1935年には大阪大学の片瀬は食餌に蔗糖を添加、アチドーシスにした母獣から脳水腫や眼球異常を観察した。食餌により先天奇形が発生したわけである。他の研究者も各種の化学物質を用いて先天奇形仔の出産実験に成功している。つまりいろいろな外因で奇形が発生する可能性がわかったのである。

先天奇形が社会的な問題となったのは1940年、オーストラリアでの先天性風疹症候群が多発したことでした。感染症で先天奇形児が発生したのです。さらに1960年には薬剤によるアザラシ症患者の多発が世界各地で起こり、四肢短縮という新生児が急増したことは大きな衝撃で、これを機に先天奇形の研究は世界的に大きく進展したのです。筆者はサリドマイド事件を日本で聞いてはいたのですが、留学先の米国でこの事件の重要性をしり、予防医学研究者として知識の無さや判断の悪さに無力感を感じたほどでした。

—米国へ行かれた目的はなんでしたか。

A：筆者はペンシルベニア大学の公衆衛生・予防医学部門に留学し、難治な結核と関連する体質についての研究を目的としていました。遺伝と外因との関連です。この学部では、環境汚染、中高年の慢性病、母子衛生など地域に必要な予防医学、公衆衛生分野の研究をすべてカバーしており、地域保健センターでもあり、全米の中心地の一つでした。この予防医学・公衆衛生学部の施設は大学キャンパス外にあり、別名を Henry Phipps 研究所と呼ばれました。かつて米国の代表的な結核研究所であったが、結核死亡の激減にともない縮小され、やがて研究の主目標を社会的に重要な公衆衛生・予防医学問題に移していました。当時のフィップス研究所長は Theodore Ingalls 教授で、ハーバード大学で早くから先天異常の研究に従事、実験研究とともに、いち早く先天奇形の疫学研究も実施されていた。ここでは奇形学に関する実験的、疫学的、比較動物学的研究が行われ、セミナーも頻回に開催されていました。筆者は別の部門、統計・疫学の権威である Johannes Ipsen 教授のもとで、結核とがんの関連の研究を始めていたのですが、先天奇形研究のセミナーもしばしば聴講し、また当時 Ingalls 教授のもとに留学していた名大眼科馬島昭生、新潟大学衛生学堀井欣一両先生からの教示も大きな影響がありました。

—奇形発生に環境要因が関係すれば、その予防対策はあるわけですね。外因は妊娠中に作用するわけですね。

A： 前述したように、妊娠中に有害な外因に暴露されると先天奇形が発生することは動物では確かめられており、妊娠初期の外因暴露によるものでした。人ではあまりわかっていませんでした。それが風疹という伝染病やサリドマイドという薬剤で乳児の奇形が急増したのです。サリドマイドについても当時の日本では遺伝的な要因が非常に大きいと思われていました。しかし、米国では直ちに薬剤を重視し、その作用機序の研究に取り組んでいました。そうした外因を見つけて予防しようと意気込んでいました。

—社会問題になった先天性風疹症候群の多発について解説してください。

A：1940年、戦争中のことで、日本の医学界では情報は入っていませんでした。地域はオーストラリアで、風疹の大流行があり、その後に乳児の白内障が増加したのです。それまで風疹は子供が罹る軽い伝染病というのが通念でしたが青年層が罹患し、妊婦も多く感染したのです。風疹流行は1939年ころから始まり1940年に急増しましたが、軽症で経過する「三日はしか」と呼ばれる

風疹に罹患した妊婦から乳児白内障が発生するとはだれも考えなかったのです。シドニーの王立アレクサンドリア小児病院の眼科医、Norman McAlister Gregg は前年から白内障をもつ乳児が急増し、またこの白内障患者は眼球が小さいので、普通の白内障とは異なると判断し、何か妊娠中に眼球の発達に障害がおきたと考えたのです。調べるとオーストラリア全土で多発していたことがわかり、母親の既往歴を調べると、当時大流行していた風疹の罹病と密接な関連があることに気づいたのです。彼は状況証拠だけだったが風疹という伝染病と関連した先天性疾患として発表しました。素晴らしい洞察力でした。さらに数年かけて妊娠時期と風疹り患の関連を調べ、患児を持つ母親は妊娠 3 か月以内の風疹罹患者であることを報告しました。驚きと疑いを持ってこの報告は迎えられましたが、追試の結果、因果関係が強く疑われたのです。感染症で先天奇形児が出生することは大変な事でした。後に患者は白内障のほか、聾、小頭、先天性心疾患(弁膜欠損)、腎疾患などのいろいろの疾患が合併していることもわかりました。問題は風疹罹患者妊婦の約半数のみが患児を出産しており、半数は正常児を出産していたことです。風疹ウイルスが発見されるのは 1962 年であり、原因と発生機序の解明は難しかったのです。患者は欧米でも発生しており、各国で風疹の研究がはじまり 20 年以上続けられたのです。

—麻疹ではなく、三日はしかでは奇形が発生したのですね。常在性の伝染病で予防は難しく、大変な騒ぎになったのも当然ですね。

A：風疹は 19 世紀に薔薇疹から区分された新しい発疹熱で、「ドイツはしか」ともよばれ、その流行は欧州で何回も記録されています。小児の流行病であり、妊婦の罹患はまれであったのでしょう。それで奇形児を出産してもその関連は気づかれなかったと思います。

—オーストラリアで妊婦の風疹が流行したのは特別な理由がありましたか。

A：これも米国で聞いた話ですが、19 世紀の伝染病蔓延時代をへて、環境汚染対策がすすみ、個人衛生や栄養が改善されると、小児期の伝染病が激減します。子供の風疹流行がまれとなると、やがて、免疫のない青年層が増加します。つまり、風疹に感受性の高い集団ができるのです。そこへ、何らかの理由で風疹ウイルスが侵入すると、集団免疫度が低いので大流行となり、大人も罹患し、妊婦もその犠牲になるというのです。オーストラリアでは 1930 年代は他国よりも環境衛生状態がよく、小児の風疹流行は抑えられていました。第 2 次世界大戦がはじまり、若者が外国へ出兵し、帰国、風疹ウイルスを持ち込んだとか、

また若者のための新しい住宅地域ができ、婚姻率も増加、子供の人口もふえたのも、流行の素地を作ったといわれています。この国は白豪主義といわれ、白人以外の受け入れを禁じていましたが、第二次世界大戦がはじまり、アジア系移民が増加したのも風疹流行と関連があったと聞いています（これらの文献は現在筆者の手元にはない）。そして1940年の大流行が始まり、成人も高率に罹病したのです。

—1940年代の日本では大人はほとんど風疹に免疫があったのですね。

A：1950年以前は、日本では数年ごとに風疹流行がありました。新しい出生群が増加すると風疹が流行、大部分が罹患すると流行はやみ、数年ごとに繰り返していました。戦後も同様で、1960年ころ、20から29歳の年齢層の風疹抗体保有率は90%以上あり、成人の風疹罹病は極めてまれでした。一方欧米各地では1940年代から成人の風疹罹病が増加し、先天性風疹症候群がみられるようになったのです。1962年によく風疹ウイルスが発見され、数年後ワクチンの接種が始まり、問題は解決に向かいました。米国ではワクチン開発前の1964年に風疹の大流行があり、2～3万人の奇形児が出生したといわれています。

—先天性風疹症候群について具体的に説明してください。

A：発見のきっかけとなった白内障ですが、眼球は妊娠早期に発生が始まります。その時期に感染があると障害が出るわけです。眼障害の程度は完全盲または部分盲になるほどでした。小眼球症やブドウ膜炎、網膜色素沈着もあり、失明しなくても視力は著しく低下します。さらに内耳が障害され、患者の2/3は両側とも侵され、学齢前期の聾の10～20%が風疹によるといわれていました。内臓では心臓異常（動脈管開存、心室中隔欠損、卵円孔開存など）があり、歯の発育異常、小頭症と精神発育障害もある。流産、死産率も出生後の死亡率も高い。風疹に妊娠1～4週に罹患すると約50%が奇形を持ち、5～8週では25%、その後減少するが13週以降の罹患でも低率ながら奇形が見られるのです。

—多臓器にわたる大変な病ですね。最近テレビなどでは母親に乳児の聴力障害について注意していますね。

A：出産時、健康そうに見える子供でも、ある程度成長すると母親が聴力障害に気づくわけです。その時はすぐに医師の診療を受けなさいというのです。日本で風疹が流行し始めたのであわてて注意を喚起したのです。軽症でも早く治療を開始する必要があるのです。ちなみに、過去のワクチン接種の影響とか、

妊婦の栄養などが先天性風疹症候群の病状を軽くしたのかどうか調べてみたいと思います。

—日本のワクチン接種率はどのくらいでしたか。

A：ワクチンの開発後、日本でも風疹ワクチン接種がすぐに始まりました。妊娠時の感染を防ぐ意味で、1982年より英国に倣って、中学時代（13歳から15歳）にワクチンを定期接種することになったのですが、義務接種ではなく、任意接種でした。接種率もあまり高くなかったように記憶しています。しかし、平成6年（1994）に伝染病予防法が改正され、新しく開発された麻疹・風疹混合ワクチンを利用し、第一回は、生後12～24か月、第2回は小学校就学前1年の間に接種することになったのです。当時のワクチンに対する世論に基づき、義務接種でなく勧奨接種でしたが、予防接種率は90%をこしていました。それで風疹の大流行もなく、患者発生も問題もなく稀で、安心していました。

—風疹患者はこの10年間、どれくらい届けられていましたか。

A：最近の風疹発生状況をサーベイランスデータで見ると、定点観測で1999年から2001年は2500例から3000例です。多いといっても頻度は低いのです。さらに、2006年、2007年では500例前後でした。毎年サーベイランスは行われていないので、その後のデータは厚生省の指標(厚生統計協会)にも出ていません。しかし、マスコミの情報でご承知のように、2012年後半より東京や大阪周辺で急激に患者が増加しつづけ、全国に広がり、2013年6月には患者は1万人を超えました。それもほとんどが成人患者です。

—日本での先天性風疹症候群の発生はどのようでしたか。

A：戦後はこうした患者発生はほとんど聞きませんでした。1966年に出版された先天異常・その成因と対策（西村秀雄ら編）という成書でも、1949年に栗田らが先天性風疹症候群の第一例を報告したとあるが、それ以外何の記述はなく、1970年初版で2011年に改訂された大著「小児科学」（五十嵐隆編）にも、別の小児科の教科書にも、総説的に風疹流行、先天性風疹症候群、ワクチン接種の説明はありますが、わずかな情報です。ワクチン接種率は低くなく、問題はないと思っていました。専門家は占領下の沖縄で1例患者が発生したという情報を知っていましたが、ほとんどの医師は知らなかったようです。先天性風疹症候群の患者の届け出が始まってからは、全国で2000年1例、2001年1、2009年2、2011年1の届け出がありましたが、問題にならなかったのです。2013年に

はさすがに患者は増え、7月までに13例が報告されています。しかし夏になり風疹の発生は鈍化したようです。愛知県の調査では妊娠可能な年齢層で風疹免疫のないものは約23%と発表していますので、多数の先天性風疹症候群の発生はないと予想されています。

—ほぼ完全に予防できるワクチンが開発され、流行もなかったのに高い接種率を維持していたので、患者発生は少なかったのですね。ワクチンはこうした事件がないと素人には効果の判断は難しいですね。

A：患者のほとんどがワクチン未接種例のようです。わが国の行政機関の努力が報われた感があります。ただ未接種者と接種しても免疫ができない人に問題が残ります。

—さて、その他の感染症では先天奇形は発生しないのですか。

A：いろいろのウイルス感染症との関連については幸いなことに稀のようです。原虫感染ではトキソプラズマ症と先天異常の関連、サイトメガロウイルス感染症（巨細胞封入体症）との関連が指摘されています。患者は少数です。昔は梅毒の母親からの新生児で先天異常が報告されました。有名なのは、顔面に現れるハッチンソンの3徴候です。予防と治療法の進歩で梅毒も激減し、問題はほとんどなくなりました。振り返っても、風疹のように感染症で先天奇形が多発したことは大事件だったといえます。

—次に問題となった外因は薬剤のサリドマイドでしたね。過去に化学物質による先天奇形の報告はありましたか。

A：人間集団で奇形に関係する毒物は、水銀、鉛化合物などありますが、発生は稀でした。しかし、戦後の日本で水俣病の流行があり、これは有機水銀中毒とわかり、先天奇形発生の報告もあります。そのほか一酸化炭素中毒は重要な要因であり、喫煙でも奇形児発生の関連が疑われています。

—サリドマイドは「つわりの薬」の薬でしたね。つわりに有効な薬は大勢が服用していたので、信じられないほどの事件になりましたね。

A：サリドマイドという薬剤は1954年に合成された非バルビツール系睡眠薬で、毒性の低い鎮静薬として、1956年にドイツで市販されました。1957年には妊婦の「つわり」にも有効とされ、1958年には英国とカナダでも市販、またアスピリンと混ぜて風邪や神経痛、喘息にも有効という製剤がつくられ、急速に利



用度は広まったといわれます。当時は欧州の有名な製薬会社で作った薬剤というので世界的に信頼されていました。それで、医師も患者も副作用など全く疑わなかったのです。まもなく薬剤服用者に末梢性の多発性神経炎が報告されたのですが、製薬会社も積極的に実態を知らせなかったのです。薬害について関心がなかった時代で、不幸なことでした。この時点で副作用がわかれば、事態は変わっていたと思われませんが。

さて、アザラシ症児—四肢短縮・欠損のある先天奇形児は、それまでも報告はあったのですが非常に稀でした。それが1959年から増加し始め、1960年に急増したのです。

最初の関連報告はこれもオーストラリアでした。産科医 McBride、WGがいち早くこの先天異常児の急増に注目し、四肢ばかりでなく多くの臓器の先天異常が合併することに気づきました。妊娠中の何らかの暴露との関連を疑い、母親に問診すると、妊娠初期にサリドマイド剤を服用したことが共通していました。両者の関連を英国の *Lancet* 誌に投稿すると、最初は論拠不十分で採択されなかったが、内容を追加して再投稿し、1961年12月に掲載されました。これは近代的製薬剤と奇形児発生との衝撃的な第1報となりました。しかしこれを疑う医師は非常に多かったです。同じ1960年10月、西ドイツ、Kasselでの小児科学会で上肢が短く、手が直接肩についているアザラシ症2例が報告され、遺伝的要因とは関係は認めなかったと報告した。1961年9月には Kiel の Wiedemann が同様な四肢短縮の33例を報告、増加の原因として放射線、避妊薬、治療薬剤、ホルモン薬、防腐剤、既往ウイルス疾患、食生活などとの関連を調べたが結論は出なかったという。しかし同年11月、Duesseldorfの小児科学会で、Hamburgの小児科医 W. Lenz、がアザラシ症21例を報告するとともに、「この奇形児は1957年、西ドイツだけで推定3000人が発生しており、その後も各地で増加している。調査の結果、これは妊婦が妊娠初期にサリドマイドを服用したためと考えざるを得ない。ベルギー、英国、スウェーデンでも多発しており、重大な事件であり、私の検証はまだ科学的には不十分であるが、市民のことを考え、自分の立場も考えると、この薬剤は撤去が必要で、早い実現を望む」との異例の発言をしました。これがきっかけで、世界的な騒ぎになりました。アザラシ症の頻度はそれまでは20万の出生で1という低かったのですが、1960年には1000人対1に急増していました。有名な欧州製薬メーカーが創薬し自信を持って提供した新薬であり、各国とも科学的な検証は不十分とし、因果関係を疑う医師や研究者が依然として多かったのですが、創薬メーカー Gruenthal社は翌月販売停止をし、薬品を回収し始めました。西ドイツ保健

省もサリドマイドが重要因子と発表しました。その後多くの研究・調査が各地でなされ、サリドマイドとの因果関係が次第に明らかになりました。疾病モニターをもつ地域で追跡調査をすると、同様の密接な関連を示しました。ただ、サリドマイド服用の妊婦の約20%だけが患児を出産しており、服用者の多くは正常児を分娩したことを問題視されました。

患児の病像は外部奇形と内部臓器病変があり、その組み合わせも単純ではなく、不全型もあり、全貌が把握しきれず、発生病理学的にも一元的な解釈は難しい時期が続きました。診断は、出生時の短時間の視診でなされるが、生存児の追跡調査で多くの合併病変が発見されることや、少数の患者の解剖病理学的知見、顕微鏡的所見で、さらに多臓器にも異常が検出された。こうして全体的な病像も次第に明らかになり、サリドマイドに焦点が絞られた。妊婦の生活習慣や病歴、治療歴など、社会医学的要因との関連の検討がなされたが、サリドマイドを除くと、特異的要因は認められなかったのです。

—これだけ臨床疫学的証拠が出ても因果関係は決められなかったのですか。

A：各地でサリドマイドの毒性を検査する動物実験が行われたのですが、奇形発生は観察できなかつたのです。しかし、色々な努力の結果、家兎で四肢奇形が発生し、さらにカニクイサル、バブーンなどでサリドマイドにより類似した奇形発生が観察され、因果関係が裏づけられました。一方、薬剤の販売が禁止されると患者発生は激減し、間もなく各地でゼロになったことも大きな証拠でした。もっとも疫学的証拠は確率論であるので、法廷では因果の直接証拠とはならず、その他、ビタミン欠乏説なども論議され、因果関係をめぐると論戦は長く続いたのです。その間にも患者は発生していました。

—薬剤と先天奇形発生の因果関係の証明は難しいのですね。

A：疫学的証拠は法廷では確実な証拠として採用されなかつたのです。確率ではなく、絶対的な証拠が必要なのです。動物実験は再現性があり、因果関係の証拠として大きな位置を占めていました。薬剤ではすでに、化学療法剤、抗生物質(生物製剤)、ステロイド・ホルモン剤などが先天異常と関連があるとの報告が出ておりますが、人間集団で多発してなく裁判での論争はありませんでした。薬剤は市販前にいろいろなテストが必要で、人体に有効で副作用はないという結果をえて承認されていたので、その反証を作り上げるのは容易ではないのです。ただ、サリドマイド事件までは、それほど厳しい副作用の検証義務はなかつたのです。なお、薬剤投与には医師が指示しており、医師も責任を問われる

ので、立場は微妙でした。

—動物実験結果が非常に重視されたのですね。

A：動物での証拠がそのまま人間に適用できないこともしばしばありますが、疑われた要因の検証には動物実験は大きな証拠です。原因と結果の因果関係については有名なコッホの法則があります。これは結核菌と結核症の因果関係について提示されたものです。サリドマイドの場合は臨床疫学的面ではおおむねこの原則と一致するのです。しかし、サリドマイド服用者での発生率は約20%で低いことや、サリドマイド以前にもアザラシ症は観察されており、これは別の原因の関与を示唆していました。動物実験での再現が難しかった時期に、ある婦人は計画的に妊娠中にサリドマイド薬を服用し、アザラシ症児を生むという人体実験をしました。倫理的に問題になりましたが、大きな証拠でした。昔は医師が人体実験をしました。今は原則として禁止されています。動物実験には時間がかかりましたが、この苦労は後の薬剤検定法に役立ちました。

—米国ではサリドマイドは市販の許可をしなかったようですね。

A：特記すべきことと思います。新しく赴任したFDA（食料医薬品局）の医務官 Kelsey FO はサリドマイドという新薬申請に多くの不適切な点があり、特に副作用の記述がない。すでに知られていた多発性神経炎も記述がないので許可を保留したのです。これは規則通りやったといわれますが、大きな功績でした。彼女は再度許可を申請した業者に対し、欧州でのアザラシ症の発表をみて、さらに許可を見合わせたのです。これで米国での大流行は食い止められたのです。もっともすでに1200人の医師がサリドマイドの試供品を受け取り使用しており、その犠牲者は10名といわれています。別に外国から取り寄せた薬で7名の患者が出ています。薬剤もいろいろなことを配慮せねばならぬことを示しています。

—在米中の米国の先天奇形の予防対策について印象的なことはなんでしたか。

A：1960年代初めでも、米国では病因究明に動物実験、臨床研究、疫学研究など総合的に行われていたことです。得られた結果から予防方法が議論され、できることから実行に移されました。サリドマイド事件後は、薬剤の催奇形性のテストを開発したのもその一つで、これは製薬会社に義務づけたのです。この研究で化学物質には変異原性、催奇形性、がん原性という3特性があることがわかり、後に大きく役立つのです。

地域では病の頻度の変化を早く把握するために、患者モニター・システムや地域サーベイランス・システムを普及させたことです。報告は病院や診療施設からが主ですが、それを登録し、整理し、分析して病の流行を早く知るわけです。そのために、先天奇形の定義、診断法と標準化された分類などについて、より正確で簡単な方法の開発が要請されました。先天奇形の診断には視診が主でしたが、発生学的知見もベースに、理学的検査、写真診断、病理解剖学的所見、顕微鏡的検査の所見を加えました。出生後の継時的な追跡調査も重要としてはじめられました。患者についてはさらに精密な検査が続けられ、特に生後に現れる合併異常の研究が進みました。たとえば、アザラシ症といっても四肢の発達不全度が異なるので、その種類と程度により分類、全体像をわかりやすくしました。用語も規定されました。地域での患者モニター、登録の継時的比較も重要で、全地域の医師、助産婦、関係者の教育が始まりました。これは時間と費用を要する大きな企画でした。疾病登録されたデータの整理と活用は、すでに1940年代に英米、北欧などで始まっていました。いろいろな対策に利用するためです。早くからこうした事業を始めていたデンマークでは、1953年に、すでに先天異常の一つ、ダウン症についての頻度分布が発表されています。米国内ではボストンの産科病院での1930—41年の記録には先天奇形の頻度が報告されており、NY市の大病院でも1950年には先天奇形発生頻度が発表されています。英国バーミンガムでは前向き患者発生調査や地域サーベイランスがなされており、原因究明に役立っています。サリドマイド裁判時期にこうした地域モニターのデータは非常に参考になりました。筆者も1963年にすでにニューヨークやフィラデルフィア市で先天奇形のモニター・データに驚いた記憶があります。サリドマイドが市販されなかったフィラデルフィア市でも23例のアザラシ症発生（出生1000対18）は地域モニターでわかったのです。地域でのこうした基礎的な調査には多額の予算が必要であり、関係者は市民にその理由を説明して、対策予算を獲得しているといっていました。医療関係者学者の独創ではありません。モニターやサーベイランスの記録はlinkageをしますのです、ここでも予算と人手を要します。予防は社会の総力を挙げて取り組むものということを実感しました。

—日本では病院モニターや地域サーベイランスはあったのですか。

A：1960年当時、伝染病以外はほとんどなかったと思います。病気を登録するという考えはなかったのです。費用(組織と実務費)がかかり、患者の有無にかかわらず年中継続するのは無駄という考えでした。非現実的というのです。日本

ではすぐれた死亡統計がありました。当座には間に合わず、また研究者は死亡診断の精度を低く見ておりました。なお日本では明治以来、医学研究では絶対論が主流で確率論は軽視されており、サーベイランスのデータや死亡統計による解析はあまり評価をしてこなかったのです。

—ここで遅まきですが、先天奇形の種類とか分類について説明してください。

A：先天奇形の分類は、単一病変というよりも合併病変が多いのです。胎児期の臓器発達には相互に密接な関連があり、複雑な組み合わせの障害ができるのです。それは妊娠時期異なりませんが、ある時期を過ぎると合併障害は少なくなります。つまり同じ要因が作用してもわずかな妊娠時期の相違で発生状況が異なるのです。したがって簡単で明確な分類は難しいといえます。しかし分類は必要ですので、目的にあわせ分析しやすい分類もできています。なお三木成夫(東京医科歯科大学助教授・東京音楽大学教授)はサリドマイドは個体発生期の1時期の形態をしめしており、祖先の形象が現れたもので古代の形がかくされている。つわりの時期は胎児発育の最も激しい変化を示す時で、外因の影響は極めて大気といっている。なお、先天性代謝異常では、遺伝子の異常に基づく分類がある。

—先天奇形の具体的な分類で説明してください。

A：教科書では、大分類としては単一奇形、多発奇形、大奇形、小奇形と、その組み合わせがあります。外因の種類でも区分されています。専門的なのでここでは詳しい説明は省略しますが、遺伝子異常と関連した病名や、外的な圧力で変形した内反足、斜頸、脊柱側弯などの分類、組織、器官が破壊される羊膜索症候群や血流が途絶えた四肢無形成などの病名もあります。複数の奇形がある場合、症候群(単一原因で、多臓器にわたり奇形が存在する場合)、連合(ある系統に認められる奇形の組み合わせ、Charge 症候群など)、シクエンス(単一の奇形があり、その影響で2次的に形態異常が起こる場合、羊水異常が原因でおこる Potter 症候群や関節拘縮など)の分類があります。目的に応じてもっと良い分類も考えられます。

—さて、米国から帰国されて先天奇形について何を研究されましたか。

A：帰国後は在米中の研究のまとめや、日本での再検証にかなり時間がかかっていました。また先天奇形の研究の足掛かりとなるフィールドはなく、婦人科や小児科から先天奇形の疫学研究に協力する研究者をえるのは非常に難しい時

代でした。病院で許可を取ればカルテが閲覧できる米国と大きな違いでした。それで、日本でのサリドマイド事件について調べてみました。日本では1958年からサリドマイドはイソミン、新ニブロール、グルタノン、ボンプレン、サノドルミンの名称で多くの製薬会社から市販され、それに胃腸薬に混合した薬物も出回っていました。アザラシ症は1962年から報告が増加しておりました。東大産婦人科の森山教授は1964年に、全国の産科医、助産婦、約5万人に協力を要請し、発生状況調査をし、その結果が発表されています。アンケート調査です。それを要約すると、アザラシ症の年次別発生率は、1958年 76例、1959年 61例、1960年 97例、1961年 153例、1962年 337例、1963年 212例で、5年間合計 936例でした。1958年以前のアザラシ症は累積で45例のみであり、明らかに急増していました。これらの症例では性差はなく、38.2%が死産、60%の生産児は生後1月以内に約90%が死亡していた。地域別では全国的に患者は発生したが、関東が215例、九州が159例、近畿が137例、中部111例など、大都市所在地に多く、また初産婦に多かった。サリドマイド服用者は薬剤使用例75中37例(40.9%)、服用は妊娠前から4、妊娠1~2月28、3月2、3月以降3であり、妊娠初期が70%を超しており、欧米とほぼ同じ傾向であった。奇形は上肢に多く、下肢に少ない。内臓奇形は心奇形、胆嚢欠如、幽門閉鎖、虫垂欠如、ポタロー管、中隔欠損など計41例の複合奇形が記載されていた。結果は外国と類似しています。

—日本ではサリドマイド原因説は短期間に決まりましたか。

A：それほど短期間ではありません。欧米の報告からサリドマイドが強く疑われるようになったが、単純な動物実験ではサリドマイドの催奇形性は証明されなかった。亀山らはX線暴露実験から、サリドマイドの催奇形性はありうると述べている。Lenz博士が来日、迫力のある報告をうけて論議は進み、1962年9月、サリドマイド薬は販売中止となり、薬剤は薬局から回収されました。患者届け出は1963年は212例であったが、翌年は激減した。なお、日本でも妊婦が意図的にサリドマイドを服用、アザラシ症児が出生している。人体実験である。間もなく、日本でも動物実験で奇形発生が成功し、激しい論戦があった統計学でも反対論が退けられて、サリドマイド説論争に終止符を打ったように感じた。しかし、法廷論争は日本でも長く続き、この日本の裁判の成り行きを各国は見守っていたようであった。欧州では1969年から1972年に順次和解成立があり、日本も1974年に判決ではなく、和解で裁判が終わった。この間、サリドマイド学説に反対する様々な活動があったことも附記します。

—サリドマイド事件後、行政的にどんな対策がされましたか。

A：欧米と同様、薬剤全体について催奇形性のテストを義務づけました。これは大きな処置でした。もっとも催奇形性テストの完成には時間がかかりましたが、この研究はその後かなり役に立ちました。市販された後の服用者での副作用の追跡調査も大きな事業でした。完全に実行するのは容易ではなく、完全なものにはなっていません。

犠牲になった患者には「サリドマイド禍奇形児救済両親連盟」が結成され、東京、大阪の心身傷害児収容施設に特別医療保護施設が設けられ、経費の補助がはじめられた。その後愛知県などで心身障害者コロニーが創立され、発達障害研究所が付置されて新しい治療予防研究がスタートしました。1965年には母子保健法が成立し、母性並びに乳児、幼児の保健指導、健康診査、医療対策が実践されることになったのも大きな変化でした。サリドマイド事件後、遺伝相談が強化され、また一般的予防策として、高年出産への警告、人工中絶などの影響、貧血対策、生活習慣では妊娠中の栄養（食事療法）、運動、禁煙教育が強化されてます。職場での有害物暴露の予防対策は可能なだけに対応が進んでいます。

—母子保健法の前ですでに総合的な対策はあったのですね。

A：母子保健センターという組織がすでに1958年にできていましたが、市町村管理であり、予算の制限もあり、理想的というわけにはゆきませんでした。母子保健法の制定で、1969年には妊婦、乳幼児の一般健康診査が拡充しました。1977年には進歩した先天性代謝異常診断法が適用され、集団検診により患者がより早期に発見されるようになり、1990年には乳児の視聴覚異常検診、発達障害検診が追加されています。その後出生前診断が始まるわけです。世界各国での対応は様々ですが、満足がゆくまでには行っていません。

—長期生存している患者の実態はいかがでしたか。

A：柏森良治著「サリドマイド物語」では、30歳になったサリドマイド児という章があり、事件後30年間の両親の育児、教育の努力と生存の苦しみ、サリドマイド児自身の成長への努力や、各種の問題についてのせられています。長期生存が可能な時代であり、四肢障害があり、聴覚障害もある子供たちが両親とともに並はずれた努力し、生きてゆく道を求めており、こうした薬害は2度と繰り返してはならぬという教訓を示しています。その書では、1986年、5年

後のサリドマイド児 305 例(男 169、女 137)の追跡調査結果 (死亡は3名のみ)が表になっています。内容は、大学就学中のもの、21 名、短大・専門学校在学中 3名、高校 1名で、すでに就労しているものは 228 名。家事手伝い 20名、リハビリ中のもの 10 名などでした。またその 8 年後の 1994 年は、就労中 230 名、学業継続 2 名、その他 23 名であり、結婚していたもの 103 名 (男 53 名、女 70 名) であった。詳しい症例報告はなかったが、想像しても大変な人生である。被害者本人によるグループの会もできている。つまり犠牲者は何十年にもわたり障害と戦うため、患者同士、両親と周辺の組織に助けられているという現状である。

—長期生存患者の生活の維持、介護は大きな課題ですね。

A : 先天奇形患者や出産時の分娩障害などによる障害を持つ患者で、30 年以上生存する例が増加しています。社会的な対策も充実してきたが、それでも家族の努力は大変なものです。患者の会や各地域のボランティア活動の支えも大きな力になっています。予想以上に自立して働く患者が多いことに人の生命力の大きさを感じます。しかしさらに政府や行政、ボランティアの助力を必要とします。私どもが目標にしていた長寿社会はより複雑な問題を抱えていることを再認識せねばなりません。特に弱者には厳しい環境です。

—1970 年以降、サリドマイドによる患者はなくなったのですね。

A : ベンデクチンという「つわり」の薬も奇形と関連するとして裁判になりました。因果関係がはっきりしなかったようですが、製薬会社は製造をやめました。またブラジルでは 1982 年以降にもサリドマイド児が生まれていたとの報告があります。問題の薬剤の販売を中止しても薬は社会にかなり長く残ることも注目せねばなりません。さて、もう一つの問題を言わねばなりません。サリドマイドが難治性粘膜皮膚病の特効薬として注目されつつあり、エイズ、ハンセン病などに有効というのです。つまりサリドマイドがまたこの世で使われています。これについては、亀山教授は、日本では再発または難治性の多発性骨髄腫のみに使用が許可されているとのことでした (今日の治療薬 2010)。サリドマイド事件が風化されつつあり、適応の厳守を願うこと切です。

—薬剤の効果検定についてさらに厳しい基準を採択すること、製薬会社ともに使用する医師の力量とモラルに期待すること大ですね。話は戻るようですが、1960 年代までの名古屋地域での先天奇形の研究はいかがでしたか。



A、調べてみると全国的にも先進的な地域でした。慧眼な名古屋大学内科の勝沼清蔵教授は1920年代にアゾ色素で家兎に奇形が発生することを発見されましたが、1930年代には、名古屋で無脳児を続けて出産した母親の相談を受け、これは妊娠中に胎児の頭骸骨形成不全が原因であると考えられ、その予防に、彼女の次の妊娠初期に、骨の形成に必要な燐と2価の鉄の存在下に、コロイド状の正リン酸石灰を投与された。結果として正常な男児が出産できた。その次の児も正常出産だった。学会報告は1941と1949年になされたが、症例数は51例にのぼり、全例正常児を出産、すべてが男子とのことでした。一部の無脳児の予防に成功したのです。ただ英文報告は1949年、国内発刊誌であり、国際的な反響が少なかったことは残念でした。1941年勝沼は文部省第26小委員会優生遺伝研究の委員となり、主に神経性疾患について臨床遺伝学的研究をつづけられた。これは門下生の村上名大教授により成果がまとめられている。村上 は初め面接調査による家族性遺伝病の研究を実施、戦時中にすぐれた研究をまとめている。村上は1950年以降名大環境医学研究所で臨床遺伝学研究に専心し、さらに動物実験による化学物質、栄養、酸素欠乏やX線照射と奇形の関連、その成立機序の研究に多くの業績を残した。勝沼は1955～57年文部省の科学研究費助成金で形成異常の成立機構に関する研究班を組織し、それまで意見交換に乏しかった国内の専門研究者を班員にして、成果の討論の機会をつくり、1959年の日本医学会総会時、「発生、形成、特にその異常」というシンポジウムを開催し、先天異常研究の成果が医学界で注目されるきっかけを作った。また名古屋大学内で、病理学の大島福蔵、理学部の山田常雄教授など先天異常研究に実績のある学者を集め、先天異常の研究討論会を開いていた。なお、亀山義郎（後に教授）は村上の指導の下、X線暴露による胎児大脳や神経系の発達障害を実験的に検証し、新しい研究の道を開いた。村上・亀山2代の指導者の下に多くの研究者があつまり、世界的な病因研究が展開されてた。

一早くから実際的な研究が行われ、全国的な規模の研究に発展させたことは素晴らしいですね。全国的ではいかがですか。

A：名古屋以外、京都、大阪、長崎、東京で独立して先天異常の発生機序の研究が進展していました。前述した「先天異常」という成書（1966年発行）には、先天性奇形の成立に遺伝要因を重視すると同時に、電離放射線、酸素欠乏、温度、音波、栄養、ビタミン欠乏、代謝異常、薬物、化学物質、感染などの外的要因を取り上げ、さらに、精神心理、季節地理的要因との関連も発表されています。このうち、放射線暴露が最もよく研究されたのは原爆曝露者の障害が国

民の間に知られたこと、放射線にたいする異常な不安があった背景があります。化学物質（アルキル化合物、サリドマイド、代謝拮抗物質、薬剤ではキニーネ、いくつかの化学療法薬、抗生物質など）の催奇形性の研究も進展しました。ウイルス感染では風疹以外には、特記するものはなく、トキソプラズマ症、梅毒については前述しました。母体の貧血と先天奇形の関連の報告は多く、精神的ストレスとの関連も少なくなかった。昔の胎教と関連して興味があります。こうした各地の研究の情報交換と共同研究の進展を図るため、勝沼の提唱もあり、1961年2月、京都で荒木千里京大教授が会長として「社会問題としての先天異常」という予防を目指した公開シンポジウムを開催され、大きな関心を集めました。ドイツのサリドマイド事件の9月前でした。それを基盤に同年8月には第1回日本先天異常学会が発足し、学会機関紙の刊行が始まったのです。

一早い時期から学会が組織されたのですね。疫学研究はどうでしたか。

A：日本中に疫学研究者が少ないので、研究も少なかったのです、ただ、戦後來日していた米国のNeelらは、広島・長崎での原爆被爆者を対象に先天奇形を観察、分娩63,796例の9カ月後の追跡調査で、奇形の頻度は1.02%であり、被爆者と対象とには差がなかったといっています。Plummerは被爆時妊娠6か月以内の母親204例を調査し、爆心地より1.2 km以内では中枢神経系の異常が多いと述べ、またMiller, RAは、小頭症出生は母親が被爆した集団に多いこと、爆心に近いほど高率と発表している。つまり戦後間もない時期に特殊集団について疫学調査結果が出ています。日本側の研究者も被曝と先天異常とは密接な関連があると発表しています。日本での臨床医による病院における調査は1953年に三谷が実施している。これは日赤産院での過去31年間の分娩例80,435例を分析、奇形の頻度は0.91%と発表。ついで斉藤ら（東北大学）は22年間の分娩15,996例中奇形は0.45%と報告、1966年には前述したように東大産婦人科森山教授が1957年から5年間の出産334,529例について全奇形出産率は0.66%であり、一方、疫学者では瀬木三雄東北大教授は助産婦調査で奇形率は0.70%と報告、調査方法は異なるが、分娩例のうち約0.5から0.9%の頻度に先天奇形が観測されている。森山は年次別奇形率を見ているが、1958年以前は大差なく、1960年からはサリドマイドの関係で少し増加したといっており、奇形の種類別では、単一奇形が約90%、そのうち、筋・骨格系が32.2%、消化器系が24%、脳神経系が17.6%。アザラシ症は筋・骨格系に入るが、分娩数の0.13~0.15%前後と報告している。こうした調査から、基本的な疫学像は推察できたわけである。

—病因調査と地域調査ではどれくらい差がありますか。

A：そうした検討はありませんが、瀬木の調査は地域調査に近く、同じ大学の斉藤の病因調査より少し高く出ています。しかし正確な比較ではありません。こうした調査には、診断の精度が地域で異なるとの批判もあり、また出生後に発見される内部奇形の頻度は地域や時代でも差があります。調査方法を十分検討してはんだんせねばなりません。

—名古屋で先天奇形の疫学調査を始められたのはいつごろですか。

A：名古屋で筆者が疫学的調査をするのは難しい環境でした。いろいろ考えて、まず既存のデータである出生票と死亡票を利用しての実態調査を企画しました。出生票には氏名、性、出生時体重、単胎か多胎か、出生順位、生年月日、出生の場所、妊娠月数、母の氏名、母の出産児数、医師名、助産婦名などが記入され、死亡票には住所、氏名、生年月日、死亡年月日、死亡場所、本籍、嫡出子か否か、婚姻状態、出生年月日と届出役場、世帯の職業、届出人、また死亡診断書には発病年月日、死亡年月日、死亡場所、死亡の種類、死因(直接死因、間接死因)、その他の身体状況、手術および解剖所見、外因死の内容、妊娠・分娩時の母体の状況を医師が記録されている。死産も同様の届け出と死胎検案書がある。これらの資料を照合すればかなりの実態が明らかになると思われました。死亡票中心の調査ではデータは均質ですが、情報に限りがあり、奇形があっても生存中のものは除かれます。しかし、重要な奇形を持つ例は大部分出生後短期間に死亡しているので、典型的な例については特性が検討できると予想しました。

—どういう研究組織でされましたか。

A：当時、筆者は大学の講師でありましたが、独自の組織を持ち、研究費をうることは難しい環境にありました。また産婦人科医か小児科医の参加が必要でした。幸い婦人科医である竹内稔弘大学院生が疫学研究を始め、趣旨に賛同されましたので、二人で準備を始めました。まず、政府の許可を取って、名古屋市全体で出生した新生児と死産児(8か月以降)の出生票、死亡票、死産票の閲覧を始め、3者の照合で検討したわけです。死亡票や出生票は均質性が高く、初期調査でかなり信頼できる結果が得られると判断できました。

—調査の規模はどれくらいでしたか。

A：1965年1年間に名古屋市内で生存出産した児は41,028例、死産（妊娠8か月以後に死亡して出産）は807例、合計41,835例であり、調査数は十分と判断しました。奇形が原因での死亡例は生産で96、死産では5例、計101例でした。出生時あるいは死産時に先天奇形の有無を調べ、さらに生存出生者は1968年末まで平均3年半追跡し、奇形の有無を調べました。手術や剖検例は少ないので、内部奇形の診断精度は不十分でしたが、死につながる先天奇形はほぼ全例把握できたと思う。出生票と死亡票の照合は、最初2年間は97～98%の照合率で、4年間平均で96.1%であり、照合は満足できるものでした。

—名古屋市で年間4万例の出生数があるので、かなりの数の奇形児があったのですね。

A：地域差もあり出生票と死亡票が基礎ですので、全数は把握できません。結果は644例の死亡者があり、このうち奇形ありは96例(14.9%)で、全出産の0.23%でした。死産は807例あり、このうち奇形の記載有は5例(0.62%)でした。合計101例でした。明確に診断できる奇形はすべて含まれています。これは出生者中のすべての奇形例ではありませんが死亡票により調査した集団では全例含まれています。

そうした制限付きのデータではありますが、色々な特性がわかりました。そのうち、奇形と環境要因についての関連を要約すると以下のような感じです。全出生者の月別、地域別（市内16区）分布には大きな差はなく、男女比も類似していた

奇形の頻度は出生者では季節差はほとんどなく、また地域で奇形集積の可能性は少ないと判断しました。妊娠期間別奇形の頻度は、出生者でも死産でも妊娠8か月で高く、9月、10月と減少した。出生時体重では、未熟な2000g以下が高く、3000g以上は低い。単胎より多胎（双子）の方が奇形率は高い。これは死産も同様である。出生順位別にみると、出生者も死産群も第3子、第4子と後になるほど高く、母親の年齢の高いほど高い。母の出産時年齢別では35歳以上で高く、父の年齢では40歳以上に高い傾向があった。消化器系奇形では父の年齢の増加に従い高率になり、母では心疾患奇形のみが年齢とともに高くなった。結婚期間別では7年以上で奇形頻度が2倍となり、また結婚期間が長くなると中枢神経系の奇形が増加した。ちなみに、奇形の種類別では、生産児では心疾患が50%と多く、消化器24%、中枢神経系14.6%、その他11.5%で、死産では中枢神経系疾患が多かった。奇形を持つ児のその後の死亡は1月以内

死亡が 23.4%、1～6 月が 33.0%と大部分で、7 月～1 年の間は 16.0%、2～4 年では 6.4%で、かなり長く生存するものもあった。

—地域差はどんな意味がありますか。母親の出産年齢が高くなると奇形率も高いのですね。

A：地域差がないことは、当時疑われていた大気汚染や水質汚濁の顕著な地域でも発生率に差がないことを示唆しており、関連があるとしても小さい可能性を示しました。季節差が小さいことも、天候や寒暖での影響は少ないことを示唆し、内的要因、遺伝的影響の方が大きいのではないかと思いました。母親の年齢の影響は過去の調査でも大きく、母体の要因の大きさを示しています。ただ高年出産でも生活環境が良ければ異常出産率は高くないので、生活環境も無視できません。母親について職業や労働条件との関連をみると、職業が農業、販売・サービス業など肉体労働の負荷が大きいと思われる群で、主婦専業にくらべ奇形の頻度が 3 倍以上高く、有意差がありました。特に夕方から夜間の仕事を持つ母親に高かったのです。戸籍面では非嫡出子に高いのです。この意味は複雑です。社会・経済要因や精神心理的影響を考えねばなりません。ただ、非嫡出子の割合は出生者の 1.2%、死産の 12.4%に過ぎませんので、さらに調査が必要と思っています。

—生活条件や精神心理的な要因の影響が結果に出ましたか。予防可能な要因ですが、対応は難しいですね。学会ではどう受け止められましたか。

A：あまり関心をひいたとは思いませんでした。疫学研究事態をそれほど信用してない時代でした。疫学調査は繰り返し実施し同じ蓋然性が高いことを積み上げねば、結果を主張できないのです。ただ当時大気汚染や水質汚濁といった公害問題と先天奇形の関連についての関心は少し薄らいだ感がありました。

—そのほかの調査はされませんでしたか。

A：死亡統計が利用できそうなので、年次別に先天奇形頻度の動向を追ってみました。1955 年から 71 年までの 15 年間です。国際死亡分類の改訂がありましたが、主要臓器別には継続的に追跡できました。この検討では、一括した先天異常死亡率（大部分が 0～4 歳で死亡）の頻度は、1955 から 1967 年は 10 万対 4.5 から 5.0 で大きな年次変動はありませんでした。男は女よりも高く、臓器別の特徴を付け加えますと、無脳症は 1967 年までは不変でしたが、分類法の改訂のためか、1968 年から 2 倍近くに増加しました。一方、二分脊椎と髄膜瘤、先

天性水頭症は1955年から順次減少傾向にあり、1968年以降も連続的に減少している。その他の神経系や感覚系の奇形は1960年より増加傾向、口蓋裂、口唇裂は漸次減少傾向にあり、循環器系は横ばい、消化器系は漸増、性泌尿器系は漸増、骨関節系は横ばいでした。1968年以降は増加しているものが多いのもう少し追跡が必要でした。診断精度や分類に多少の変化があったことや、医師の関心が高まり、回答率や記述内容が変化した可能性もあったかもしれません。そうした背景を考えると、臓器別の発生頻度は時代とともに変化しているように思われ、また日本の奇形パターンは西欧の分布に近づいているのではないかと印象を受けました。一方、全体の頻度の年次推移はあまり変わらないので、内的要因と外因の関係はどうなっているかと思いました。

—年次的に頻度が変わらないということは興味がありますね。

A：わが国で地域別頻度分布の推移をみると1955年から数年間は大都会のない府県に奇形率が高かったのですが、1965年以降は大都市を含む府県が高いのです。環境汚染の影響という証拠は少なく、人口移動と関連したのではないかと考えました。さらに検証が必要ですが。生活条件の変化を見ると、都市へ流入した人々の労働条件はそれほどよくなり、この期間は農村での労働条件はかなり改善されていたので、環境要因と関連があるのではないかと感じました。再調査が必要な課題でした。1975年後半は、教室の近藤良博士が愛知県身体障害者コロニー研究所で疫学研究を始められ、興味ある成果を残されましたが、数年で退職され、その他の事情もあり筆者らの研究は中断しました。当時は村上氏広先生が愛知県コロニー研究所を統括しておられ、基礎的、臨床的研究は一段と進展していた時代で残念でした。

—研究を続けるにはいろいろな条件が必要ですね。この研究結果からどういう予防対策を考えられましたか。

A：さらに調査が必要で、予防の段階まではいっていません。いろいろな示唆を与えてくれ、今後の調査の参考になりました。母親の妊娠前、妊娠前の生活が関連するという結果は、母親になるためには健康状態に十分留意せねばならぬこと、また父親も精子形成の状態を最善にして妊娠を計画することが重要なことを示しています。つまり受胎を希望する者は、夫婦ともに過労や心労を避けることが必要と思います。なんとなく妊娠してしまったというような無計画な妊娠は避けねばならないということです。調査データではありませんが、有名人で非常に過酷な仕事を続けられた人、非常に貧しく厳しい生活をしていた

時代の子供に先天異常があることが稀ではないように思います。男女とも健康を損なうような環境での出産は避けた方がよいと思っています。

—1960年代という半世紀前の死亡票による調査でも、かなりの示唆的な結果が出ましたね。結果として環境要因による先天奇形はどれくらいの割合になりますか。

A：先天異常の成因としては、前述したように亀山は多くの論文データを集約して、遺伝性(遺伝子病と染色体異常)は約20%、うち変異遺伝子によるものは10%、染色体異常が10%；環境要因は6~10%、うち、胎児感染2~3%、母体疾患2~3%、子宮内機械的損傷1~2%、化学物質1~2%、特定原因を指摘できな(遺伝と環境要因の協力—多因子生と推定)は60~70%とっておられます。したがって環境要因が寄与する割合は小さくないと思います。適切な予防対策があれば30%くらいは予防出来るのではないかと考えています。

—それ以降の日本の先天異常の研究はどう進展しましたか。

A：かつては片隅にあった奇形学が大発展し、解剖・生理学から比較動物学まで、また胎生学から臨床・治療学、疫学まで広い領域に研究が展開され、医学会でもかなりの地位を占めるようになりました。こうした歴史は日本先天異常学会誌を通覧されればわかりますし、各種の刊行物、村上氏広先生の回顧録、日本先天異常学会事務局長であり、会長を務められた谷村孝先生の学会回顧録、第26回学会長村地俊二愛知県心身障害者コロニー総長の学会記録「光への道標」、それに亀山義郎名誉会員の日本先天異常学会の前史、学会創設者の業績についての記録などに、その発展の跡が記述されております。

—国際的な活動はいかがですか。

A：国際的な研究や対策の進展はすさまじいものがあります。ここでは詳細には紹介できませんが、幸い最近 Harold Kalter の「20世紀とその後10年間の先天異常学」と題する著書(266頁)が出版されたので、その中の主な事項をごく短く紹介します。彼は米国ハーバード大学で今世紀半ばより奇形学を専攻し、研究をつづけ、この110年間にわたる経過を高所から展望、批判し将来を述べている。まず最初に先天異常の定義、分類、頻度測定を概括し、これらは十分科学的に検討されたが、依然として完全にはなっていない。しかし大まかにはその傾向は把握された。先天奇形の頻度は低率であるが、地域や民族である程度差はあり、病型も異なり、年次変化がうかがわれる。先人の業績として、X

線暴露、先天性風疹症候群、他の感染症との関連、ビタミン、トリパンブルー、酸素欠乏などの研究を展望、コメントをくわえた。サリドマイドは大事件であり、多くの紙面をつかい、その概要と決末を述べ、対策としての薬剤の催奇形性のテストの重要性と、その難しさを解説し、方法の完成には10年を要したが、なお改善の要があるといっている。先天異常にはまわり道研究が多いことをいくつかの研究例を通して論じ、先天異常サーベイランスやモニターについては米国のICBDMSと、欧州のEUROCATを紹介し、その大きな疫学的成果とともに、依然として、機能が不十分といっています。最近増加している先天性代謝障害や糖尿病などの催奇形性を重視し、多くのページを割いている。環境要因についてはヨード、有機水銀、イタリア Seveso のTCDD汚染、米国の Sellafield とソ連の Chernobyl の原発事故、PCB汚染、米国 Love Canal の化学物質汚染の調査結果を展望し、サリドマイドや風疹のような大きな要因ではないとしながらも因果関係の確立の難しさを述べている。薬物については合成レチノイド、癲癇薬、リチウム、葉酸欠乏の催奇形性研究を総括、妊娠中のアルコールの影響についての多くの疫学調査を展望、論議している。結論としてこの110年間に多くの環境要因が検出されたが、3大要因（X線、風疹、サリドマイド）以外は大きな脅威は見当たらない。むやみに環境要因を恐れることはなく、将来を楽観したい。しかし低率でも患者発生は続くので、さらに遺伝子学的研究を含めた予防研究の継続が必要といっている。胎生期については未知なことが多いが、それは「自然」の計り知れない力のためでもあろうとし、奇形を作り上げる力は、よく言い古されている“自然(造物主)には誤りはない、そして著書の巻頭言で、造物主には心(意向)がある。誰も(これを)型崩れ、異形とは呼ぶことはできず、似ていないとするのだ”と結んでいる。

—研究の大きな進展がわかりました。さらに研究と有効な対策が必要ですね。最後の言葉は少しわかりにくいのですが。

A：亀山は人類遺伝学の領域では、現在のヒト家系で遺伝的に全く欠陥のない家系は殆ど無く、平均すればヒトは皆、5個か6個の変異遺伝子を隠し持っているといっておられます。つまり健康人同士の結婚でも、欠陥を持つ子供は低率ながら生まれるということになります。なぜ不完全な遺伝子があるかは、人類が生き残るためには必要な進化のためであるとの考えがあります。人類は進化を続けながら生存し続けているというのです。今更のように三木らの発生学研究とその先見に敬意を表する次第である。



—私どもは健康でも遺伝子的には完全ではないのですね。それだけに健康人の犠牲とも考えられる先天性奇形には大きな理解と配慮が必要なわけですね。最後にまとめとして一言お願いします。

A：ここではエピソード中心のものになりましたが、先天異常がいかにかに人類にとって大きな問題であるかをご理解していただければ幸いです。胎生期という未知の事象が多い時期から人の生存の闘争は始まっています。乳児の両親は経験があさく、血気盛んな時代であり、妊娠などは簡単な事象と考える方が多いのです。若い時代は健康すぎて、色々の健康訓は頭を素通りしています。そこに問題があるのです。子供の健康の良し悪しは運とか、神の摂理と考える人もありますが、やはり原因があって結果があります。人類も地球上の多くの生物集団の一つであり、生存闘争と進化が続いており、予期しない事象がしばしば現れます。偉人の子孫は必ずしもたくましいとは限りません。先天異常は人間社会の健康とか人類の歴史を考えるにも大きな参考になると思います。

謝辞 亀山義郎名大名誉教授にはご多用のところ粗稿をご高閲くださり、多くのご助言を賜った。心から御礼申し上げる。また文献収集にご尽力戴いた名古屋大学大学院医学研究科予防医学渡辺優子氏に心から感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) Ingalls, T H, Klingberg,MA: Congenital Malformations Clinical and Community Considerations; Preventive Medicine and Epidemiology edited by Gordon JE and Ingalls ,TH, AJMS 249: 104/316,~132/344, 1965
- 2) Kameyama Y: Prehistory of the Japanese Teratology Society : The pioneers of teratology in Japan and the founders of the Society. Cong. Anom 41:22-30, 2001
- 3) 小玉龍蔵：眼ノ実験奇形病学ト「ナフタリン」内服ニ依リ作レル先天性癌研異常兼外耳奇形 附「デモンストラチオン」東北医学会誌 70:1-5、1913
- 4) 小玉龍蔵：眼の奇形の病因についての実験 日本眼科学会誌 18 : 944 -947 1914
- 5) 勝沼清蔵、飛岡元彦： 無脳児成因に就いての考察 日本病理学会会誌 37 : 153-154 1948
- 6) Katsunuma S: Formation of anencephaly and its treatment Proc. Jap Acad 24: 47-49, 1949
- 7) 片瀬 淡： 脳水腫及眼球發育異常發生に関する実験的研究（蛭田正一及

- 黒瀬友代の研究による) 日本病理学会会誌 25 : 583-584 1935
- 8) 西村秀雄、村上氏広、森山豊 : 先天異常 その成因と対策 金芳堂  
1966
- 9) 重松逸造、小張一峰、甲野禮作、金子義徳編 伝染病予防必提 第2版  
日本公衆衛生協会 1977
- 10) 山本俊一 : 疫学各論 文光堂 1970
- 11) 愛知県感染症情報 2013年 第1週より28週 愛知県衛生研究所
- 12) Kalter,H: Teratology in the Twentieth Century Plus Ten, Springer 2010
- 13) McBride W G: Thalidomide and congenital abnormalities Lancet 2:358,  
1961
- 14) McBride W G: Congenital abnormalities and thalidomide Med J Aust  
2: 1030, 1961
- 15) Widemann H R: Klinische Bemerkungen zur pharmakogenen  
Teratogenese Bull Schweiz Akad Med 20:544-564 1964
- 16) Lenz W: Klinische missbildungen nach Medikamenten-Einnahme  
waehrend der Gravidaet? Deut Med Woch 52:5255-2556 1962
- 17) Lenz W: Thalidomide and congenital abnormalities Lancet 1:45  
1962
- 18) Kelsey F O: Regulatory aspects of teratology: Role of the Food and  
Drug Administration Teratology 25: 193-199 1982
- 19) 五十嵐 隆 : 小児科学 改訂10版 文光堂 2011
- 20) 森山 豊 海豹肢症について 産婦人科の世界 16:153~158 1964
- 21) 森山 豊:海豹肢症の統計的観察 産婦人科の世界 16:159~158 1964
- 22) 森山 豊 : 化学物質と先天異常 産婦人科の世界 16:106~111, 1964
- 23) 柏森良二 : サリドマイド物語 医歯薬出版 1997
- 24) 三木成夫 : 胎児の世界 中公新書 1983
- 25) 三木成夫 : 海の呼吸・古代現象、うぶすな書院 1992
- 26) 村上氏広 : 先天異常との対応 40年 Cong. Anorm. 17:13~29, 1977
- 27) Lecuyer, R, 木村高偉訳 ダウン症候群—その医学的・心理学的・社会学  
的解説— 東出版 1968
- 28) Kameyama,Y. Malformations obtenues chez les embryons par L' isotope  
radioactive P Comptes rendus des séances de la Societe de Biologie.  
151 : , 1803~1804 1957
- 29) 亀山義郎:放射線胎児被曝と大脳障害 RADIOISOTOPES 36、542-551,

1987

- 30) Kameyama Y: Comparative Development Pathology of Malformations of the CNS, Prog Clin Biol (Progress in Clinical and Biological Research) 163A 143-156 1985
- 31) 竹内稔弘： 名古屋市における先天奇形の疫学的研究—昭和40年全出産児の4年間の追跡調査— Cong. Anorm. 12: 173~189 1972
- 32) Aoki K, Ohno Y, Takeuchi T, et al: an epidemiological study on congenital malformations in Nagoya Nagoya J Med Sci 38: 43-66 1975
- 33) Kondo R.: An Epidemiological Description of the 475 Mentally retarded cases in Aichi Prefectural colony (unpublished)
- 34) Tanimura, T: Twenty-five years' History of the Japanese Teratology Society Cong. Anorm. 25: 261~281 1985
- 35) Tanimura, T: Memories of the first five years of the Japanese Teratology Society Cong Anorm 42: 31~46, 2001
- 36) Miller RW: The first US-Japan Teratology Semimar 1965
- 37) 村地俊二：光への道標—第26回日本先天異常学会編集の中から— 第26回日本先天異常学会 昭和62年6月30日、名古屋

(名古屋大学名誉教授、愛知県がんセンター名誉総長)