

— 原著 —

口唇裂口蓋裂発生に關与する母体環境の調査

碓井由紀子, 小野和宏, 高木律男, 鍛冶昌孝
永田昌毅, 飯田明彦, 今井信行, 神成庸二
藤田一, 早津誠, 大橋靖

新潟大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任: 高木律男助教授)

(受付: 平成10年11月6日; 受理: 平成10年12月9日)

A case-control study on cleft lip and/or palate associated with
maternal factors during pregnancy

Yukiko Usui, Kazuhiro Ono, Ritsuo Takagi,
Masataka Kaji, Masaki Nagata, Akihiko Iida,
Nobuyuki Imai, Yoji Kannari, Hajime Fujita,
Makoto Hayatsu, Yasushi Ohashi

Second Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Niigata University School of Dentistry
(Chief: Associate Professor, Ritsuo Takagi)

Key Words : cleft lip and/or palate(口唇裂口蓋裂), case-control study (症例-対照研究), maternal factors during pregnancy (母体環境要因)

Abstract : The occurrence of cleft lip and/or palate is believed to be associated with an interaction between genetic and environmental factors. To evaluate the maternal factors which contribute to cleft lip and/or palate, we performed a case-control study using a questionnaire specially designed for this study.

One hundred and seven mothers of patients born from 1990 to 1995 and referred to our clinic were divided into two groups, 75 with children with a cleft lip or cleft lip and palate (cleft lip group) and 32 with children with a cleft palate only (cleft palate group). The control group consisted of 201 mothers with healthy babies born in 1993. Various factors were compared statistically among these three groups.

Statistical significance was observed between the cleft lip group and control group for one factor-the incidence of a common cold at the beginning of pregnancy.

It is concluded that this factor may contribute, at least to some degree, to the occurrence of cleft lip and/or palate.

抄録: 口唇裂口蓋裂は遺伝的要因と環境要因の相互作用によって発生するといわれている。口唇裂口蓋裂の発症に關与する母体の環境要因を明らかにするために、今回私たちは、症例-対照研究を行った。

対象は1990年から1995年に出生し、当科を受診した口唇裂または口唇口蓋裂児の母親75名(以下、口唇裂群)、口蓋裂児の母親32名(以下、口蓋裂群)、および、対照として1993年に出生した健常児の母親201名(以下、健常群)である。

調査方法は、この研究のために作成した質問票を用いて、聞き取り方式で行い、それぞれの調査項目において各群を比較し検討した。検定方法は、t検定および χ^2 検定を用いた。

その結果、口唇裂群では妊娠初期の感冒罹患の有無で健常群との間で有意差が認められ($p < 0.05$)、口唇裂口蓋裂発生との関連が示唆された。

緒 言

口唇裂口蓋裂は発生頻度の高い先天奇形の一つであり、遺伝的要因と環境要因の相互作用により発生するとされている。すなわち、個人により差はあるものの、すべての人は口唇裂口蓋裂を生じる遺伝子を持っており、これに多くの環境要因が加わり、その総和が一定のしきい値を越えたときに口唇裂口蓋裂が発現すると考えられている。

今回、口唇裂口蓋裂児を出産した母親と健常児を出産した母親の母体環境について調査し、本症発生に関する環境要因について症例-対照研究を行ったので報告する。

対象と方法

調査対象は1990年から1995年の間に新潟県で出生し、当科を受診した口唇裂ないしは口唇口蓋裂児の母親75名（以下、口唇裂群）と口蓋裂児の母親32名（以下、口蓋裂群）である。比較検討のために、1993年に出生し新潟市の東西両保健所に1歳誕生歯科検診に訪れたもののうち、調査協力の得られた健常児の母親201名（以下、健常群）についても調査を行った。なお、両群ともに血族結婚のあるもの、近親者に口唇裂口蓋裂のあるものは除外した。

調査方法は質問票を用い、内容は母親の身体面、生活面、嗜好面、食生活面、健康面および、出生した子供の身体面ならびに父親の身体面、嗜好面についての調査項目とした。なお、妊娠10週までを妊娠初期とした。

また、調査結果のそれぞれの項目について、口唇裂群と健常群、口蓋裂群と健常群を比較した。検定方法は、t検定および χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を統計的に有意差ありとした。

結 果

1. 子供について

1) 性別

出生した子供の性別は、口唇裂群では男児44名（58.7%）、女児31名（41.3%）、口蓋裂群では男児12名（37.5%）、女児20名（62.5%）、健常群では男児98名（48.8%）、女児103名（51.2%）であり、健常群では男女ほぼ同数であるのに対し、口唇裂群では男児が、口蓋裂群では女児が多かった。しかし、口唇裂群および口蓋裂群と健常群との間で、統計的に有意な差はみられなかった。

2) 出生時体重

出生時体重は、口唇裂群2,994.2（±452.7）g（カッコ内は標準偏差，以下同様）、口蓋裂群2,973.2（±477.0）g、健常群3,107.9（±379.5）gと、口唇裂群および口蓋裂群は健常群より少なかったものの、統計的有意差は認められなかった。

3) 出生順位

出生順位は、口唇裂群、口蓋裂群ともに2人目がそれぞれ33名（44.0%）、13名（40.6%）と最も多かったのに対し、健常群では1人目が117名（58.2%）と最多であった（表1）。子供の出生順位については、口唇裂群および口蓋裂群と健常群で差はみられなかった。

4) 在胎期間

在胎期間は口唇裂群、口蓋裂群、健常群すべて39～40週が最も多く、口唇裂群および口蓋裂群と健常群との間に差は認められなかった（表2）。

2. 母親について

1) 出産時年齢

母親の出産時年齢は、25～29歳での出産が口唇裂群で45名（60.0%）、口蓋裂群で15名（46.8%）、健常群では96名（47.8%）と、最も多く、口唇裂群および口蓋裂群と健常群の間に差はみられなかった（表3）。

表1 子供の出生順位

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
1人目	32 (42.7)	12 (37.5)	117 (58.2)
2人目	33 (44.0)	13 (40.6)	58 (28.9)
3人目	9 (12.0)	6 (18.8)	23 (11.4)
4人目以降	1 (1.3)	1 (3.1)	3 (1.5)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表2 子供の在胎期間

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
36週以下	3 (4.0)	2 (6.3)	14 (7.0)
37～38週	29 (38.7)	9 (28.1)	52 (25.8)
39～40週	31 (41.3)	18 (56.3)	100 (49.8)
41週以上	12 (16.0)	3 (9.4)	35 (17.4)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表3 母親の出産時年齢

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
20歳未満	1 (1.3)	0 (0.0)	4 (2.0)
21～24歳	11 (14.7)	3 (9.4)	26 (12.9)
25～29歳	45 (60.0)	15 (46.8)	96 (47.8)
30～34歳	13 (17.3)	12 (37.5)	47 (23.4)
35歳以上	5 (6.7)	2 (6.3)	28 (13.9)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

2) 身長

母親の身長は口唇裂群では157.5 (±5.3) cm, 口蓋裂群では157.3 (±6.2) cm, 健常群では157.7 (±4.1) cm であり, 口唇裂群および口蓋裂群と健常群との間に差は認められなかった。

3) 妊娠前の体重

母親の妊娠前の体重は, 口唇裂群, 口蓋裂群および健常群のすべてで45~49kg が最も多く, 口唇裂群および口蓋裂群と健常群との間に差は認められなかった (表4)。

4) 血液型

母親の血液型は, 口唇裂群で健常群に比しO型がやや少なく, 口蓋裂群で健常群に比しA型がやや多かったものの, 健常群と有意な差は認められなかった (表5)。

5) 職業の有無

口唇裂群, 口蓋裂群, 健常群とも, それぞれ28名 (37.3%), 12名 (37.5%), 83名 (41.3%) が専業主婦であり, 職業の有無についても口唇裂群および口蓋裂群

と健常群で差は認められなかった (表6)。

6) 喫煙習慣

口唇裂群では15名 (20.0%), 口蓋裂群では5名 (15.6%), 健常群では43名 (21.4%) と各群とも約2割が喫煙習慣を有していた (表7)。喫煙習慣の有無で口唇裂群および口蓋裂群と健常群で差はみられなかった。

7) コーヒーの飲用

各群において飲用せずと回答した母親と, 週に1杯以上飲用ありと回答した母親にわけて比較したところ, 口唇裂群と健常群で統計的な有意差が認められた (χ^2 検定, $p < 0.05$) (表8)。

8) 飲酒習慣

妊娠中に飲酒していた母親は, 口唇裂群では16名 (21.3%), 口蓋裂群では3名 (9.4%), 健常群では75名 (37.3%) と健常群で多く, 特に週5~6回が, 口唇裂群で1名 (1.3%), 口蓋裂群ではみられなかったのに対して, 健常群では15名 (7.4%) と多かった (表9)。飲酒習慣

表4 母親の妊娠前の体重

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
40kg以下	1 (1.3)	0 (0.0)	5 (2.5)
40~44kg	12 (16.0)	6 (18.8)	27 (13.4)
45~49kg	26 (34.7)	9 (28.1)	59 (29.3)
50~54kg	15 (20.0)	5 (15.6)	56 (27.9)
55~59kg	10 (13.3)	7 (21.8)	26 (12.9)
60~64kg	6 (8.0)	2 (6.3)	17 (8.5)
65kg以上	5 (6.7)	3 (9.4)	11 (2.5)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表5 母親の血液型

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
A	25 (33.3)	14 (43.8)	78 (38.8)
B	27 (36.0)	8 (25.0)	48 (23.9)
O	13 (17.4)	8 (25.0)	57 (28.4)
AB	10 (13.3)	2 (6.3)	18 (8.9)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表6 母親の妊娠初期の職業

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
専業主婦	28 (37.4)	12 (37.5)	83 (41.3)
内職	1 (1.3)	1 (3.1)	2 (1.0)
自営業	6 (8.0)	4 (12.5)	14 (7.0)
パート	9 (12.0)	8 (25.0)	34 (16.9)
正社員	31 (41.3)	7 (21.9)	68 (33.8)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表7 母親の喫煙習慣

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
なし	60 (80.0)	27 (84.4)	158 (78.6)
あり	15 (20.0)	5 (15.6)	43 (21.4)
10本以下	12 (16.0)	2 (6.2)	25 (12.4)
11~20本	3 (4.0)	3 (9.4)	15 (7.5)
21~30本	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
31本以上	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表8 母親のコーヒーの飲用

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
飲用せず	24 (32.0)	13 (40.6)	94 (46.8)
飲用あり	51* (68.0)	19 (59.4)	107 (53.2)
週に1~2杯	6 (8.0)	2 (6.3)	34 (16.9)
週に3~4杯	4 (5.3)	3 (9.4)	20 (9.9)
週に5~6杯	41 (54.7)	14 (43.7)	53 (26.4)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

*口唇裂群と健常群でコーヒーの飲用の有無で有意差あり ($p < 0.05$)

表9 母親の飲酒習慣

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
飲酒せず	59 (78.7)	29 (90.6)	126 (62.7)
飲酒あり	16** (21.3)	3** (9.4)	75 (37.3)
週に1~2回	10 (13.3)	2 (6.3)	42 (20.9)
週に3~4回	5 (6.7)	1 (3.1)	18 (8.9)
週に5~6回	1 (1.3)	0 (0.0)	15 (7.5)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

*口唇裂群と健常群で飲酒習慣の有無で有意差あり ($p < 0.05$)

**口蓋裂群と健常群で飲酒習慣の有無で有意差あり ($p < 0.01$)

の有無については、口唇裂群と健常群との間 (χ^2 検定, $p < 0.05$) および口蓋裂群と健常群との間 (χ^2 検定, $p < 0.01$) に統計的有意差を認めた。

9) 緑黄色野菜の摂取

緑黄色野菜の一週間における摂取頻度に関しては、口唇裂群および口蓋裂群と健常群との間に差はみられなかった (表10)。

10) 妊娠初期のレントゲン撮影の有無

妊娠初期におけるレントゲン撮影の既往は、口唇裂群9名(12.0%)、口蓋裂群1名(3.1%)、健常群19名(9.5%)であり、いずれも歯科での撮影や胸部レントゲン撮影がほとんどであった (表11)。

11) 基礎疾患の有無

基礎疾患をもつ母親は、口唇裂群では不妊症3名(排卵誘発剤使用2名、黄体・卵胞ホルモン剤使用1名)、心臓弁膜症1名の計4名(5.3%)に、口蓋裂群では不妊症1名(排卵誘発剤使用)、糖尿病1名、てんかん1名の計3名(9.3%)にみられた。一方、健常群では、甲状腺機能亢進症2名(いずれもホルモン剤使用)、膠原病1名、慢性関節リウマチ1名の計4名(2.0%)に基礎疾患が認められ、口唇裂群および口蓋裂群と健常群に差はみられなかった (表12)。

12) 妊娠初期の罹患疾患

妊娠初期に何らかの疾患に罹患した母親は口唇裂群21名(28.0%)、口蓋裂群8名(25.0%)、健常群27名(13.4%)であった。罹患疾患としては、いずれの群ともに感冒が多く、口唇裂群では21名中16名、口蓋裂群では8名中5名、健常群では27名中21名を占めた(表13)。感冒罹患の有無で口唇裂群と健常群を比較したところ、統計的に有意な関連が認められた (χ^2 検定, $p < 0.05$)。なお、口蓋裂群と健常群との間には有意な差はみられなかった。

13) 妊娠初期の使用薬剤

妊娠初期に何らかの薬剤を用いていたものは、口唇裂群で28名(37.3%)、口蓋裂群で11名(34.4%)、健常群で57名(28.4%)であり、いずれも感冒薬が最も多く、口唇裂群および口蓋裂群と健常群に差はみられなかった (表14)。

3. 父親について

1) 子供の出生時の年齢

子供が出生した時の父親の年齢は各群ともに30~34歳が最も多く、どの群も20歳後半から30歳前半で全体の約7割を占めており、有意差はなかった (表15)。

2) 喫煙習慣

父親の喫煙習慣は口唇裂群では57名(76.0%)、口蓋裂群では22名(68.8%)、健常群では131名(65.2%)で、

表10 母親の一週間における緑黄色野菜の摂取頻度

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
ほとんど摂取せず	7 (9.4)	3 (9.4)	9 (4.5)
摂取あり	68 (90.6)	29 (90.6)	192 (95.5)
週に1~2回	10 (13.3)	5 (15.6)	46 (22.9)
週に3~4回	24 (32.0)	9 (28.1)	72 (35.8)
ほぼ毎日	34 (45.3)	15 (46.9)	74 (36.8)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表11 母親のレントゲン撮影

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
なし	66 (88.0)	31 (96.9)	182 (89.5)
あり	9 (12.0)	1 (3.1)	19 (11.5)
歯科	3 (4.0)	1 (3.1)	8 (4.0)
胸部	4 (5.3)	0 (0.0)	7 (3.5)
腹部	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
四肢	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
介助	2 (2.7)	0 (0.0)	2 (1.0)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表12 母親の基礎疾患

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
なし	71 (94.7)	29 (90.7)	197 (98.0)
あり	4 (5.3)	3 (9.3)	4 (2.0)
不妊症	3	1	甲状腺機能
心臓弁膜症	1	1	亢進症
糖尿病		1	膠原病
てんかん		1	慢性関節
			リュウマチ
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表13 母親の妊娠初期の罹患疾患

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
なし	54 (72.0)	24 (75.0)	174 (86.6)
あり	21 (28.0)	8 (25.0)	27 (13.4)
感冒	16*	5 (15.7)	21 (10.4)
風疹	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
水痘	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
切迫流産	5 (6.7)	1 (3.1)	4 (2.0)
その他	0 (0.0)	2 (6.2)	0 (0.0)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

*口唇裂群と健常群で感冒の罹患の有無で有意差あり ($p < 0.05$)

表14 妊娠初期の使用薬剤

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
なし	47 (62.7)	21 (65.6)	144 (71.6)
あり	18 (37.3)	11 (34.4)	57 (28.4)
感冒薬	11	3	15
鉄剤	2	1	8
胃腸薬	2	0	8
ホルモン剤	1	0	2
ビタミン剤	2	0	5
子宮収縮薬	2	0	0
栄養剤	0	0	2
抗てんかん剤	0	1	0
その他	27	11	29

使用薬剤に重複回答を含む

特に、1日31本以上喫煙の割合は口唇裂群および口蓋裂群で健常群より高かった。しかし、統計的な有意差は認められなかった(表16)。

考 察

口唇裂口蓋裂などの裂奇形は、発生頻度の比較的高い先天奇形の一つであり、遺伝的要因と環境要因の相互作用により生じるといわれている。

口唇裂口蓋裂を誘発する環境要因としては化学的要因、物理的要因、生物学的要因および母体の環境が挙げられており、化学的要因としては解熱・鎮痛・消炎剤、催眠・鎮静剤、抗てんかん剤、抗悪性腫瘍薬、抗菌剤、精神・神経用薬、ホルモン剤、麻酔剤、抗アレルギー薬、免疫抑制剤、制吐剤など^{1,2)}、物理的要因としては、放射線³⁾、羊膜穿刺³⁾、子宮内圧の変化³⁾、低酸素⁴⁾、高温⁵⁾、胎児の異常体位など³⁾、生物学的要因としては、風疹ウィルス感染^{6,7)}、mouse-mammary-tumor-virus感染⁸⁾、トキソプラズマ感染⁹⁾、黄色ブドウ球菌の感染¹⁰⁾など、母体の環境では、高齢出産^{11,12,13)}、糖尿病¹⁴⁾、甲状腺疾患^{2,3)}、騒音や運動制限などのストレス、タバコ、コーヒー、飲酒、絶食、ビタミンの欠乏など³⁾である。今回の調査では、母親に対して、質問票を用いた調査を行ったため、これらの環境要因のうち、質問票で確認の可能な項目について検討した。

1. 出生時の両親の年齢

今回の調査では、母親および父親の子供出生時の年齢に各群で差は認められなかった。

母親の出産時の年齢と口唇裂口蓋裂の発生との関係について、Donahue¹¹⁾は30歳以上の母親から出産する割合が高かったとしており、Melnick¹²⁾は35歳以下の母親よ

表15 子供の出生時における父親の年齢

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
20歳未満	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
21~24歳	5 (6.7)	1 (3.1)	17 (8.5)
25~29歳	26 (34.7)	8 (25.0)	62 (30.8)
30~34歳	26 (34.7)	15 (46.9)	70 (34.8)
35~40歳	17 (22.6)	6 (18.8)	42 (20.9)
41~44歳	1 (1.3)	1 (3.1)	5 (2.5)
45歳以上	0 (0.0)	1 (3.1)	3 (1.5)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

表16 父親の喫煙習慣

	口唇裂群 (%)	口蓋裂群 (%)	健常群 (%)
なし	18 (24.0)	10 (31.2)	70 (34.8)
あり	57 (76.0)	22 (68.8)	131 (65.2)
10本以下	4 (5.3)	7 (21.9)	26 (12.9)
11~20本	36 (48.0)	7 (21.9)	73 (36.3)
21~30本	8 (10.7)	1 (3.1)	23 (11.5)
31本以上	9 (12.0)	7 (21.9)	9 (4.5)
合計	75 (100.0)	32 (100.0)	201 (100.0)

り35歳以上の母親に出現しやすいと述べている。また、Conwayら¹³⁾は各年齢層における1,000出産中に口唇裂口蓋裂児が生まれる頻度を調査し、高年齢者ほど口唇裂口蓋裂の発生が高率であったと報告している。一方で、Woolfら¹⁵⁾やFraserら¹⁶⁾は、母親の年齢には関係なく、父親が高齢な場合に出現しやすいとし、Greeneら¹⁷⁾は、母親の年齢に関係はなく、父親と母親の年齢差が13歳以上であるものに出現しやすいと述べている。

2. 喫煙

今回の調査では、母親の喫煙習慣と口唇裂口蓋裂の発生に関連はみられなかった。

この点に関してEvansら¹⁸⁾、足立ら¹⁹⁾も同様に有意な関連はみられなかったとしている。これに対し、Ericsonら²⁰⁾は症例-対照研究を行い、1日10本以上喫煙する母親の割合が健常群に比し、口唇裂口蓋裂群で有意に高かったとしている。また、AndrewsとMcGarry²¹⁾は、喫煙妊婦からの口唇裂口蓋裂児の出生頻度が非喫煙妊婦の約2倍であったと述べており、藤内ら^{22,23)}も有意に関連性があったと報告している。

なお、母親は喫煙しなくとも、周りで喫煙の煙を吸ってしまう受動喫煙の場合、その副流煙中のタール、ニコチン、フェノール、ベンツピレン、一酸化炭素、ニトロソアミンは主流煙より多いといわれ、少なからず影響を受けるものと考えられる。そこで今回、父親の喫煙習慣についても調査したが、口唇裂群および口蓋裂群と健常

群に差は認められなかった。

3. コーヒーの飲用

今回の調査では、口唇裂群では健常群に比べ、妊娠中にコーヒーを飲用している母親が有意に多いという結果であった。

この点に関しては、コーヒーの飲用について口唇裂口蓋裂児を出産した母親に差を認めなかったとの報告²⁴⁾もあるが、一方で、藤内ら²²⁾はコーヒーを頻回に摂取した母親は、口唇裂の発生が多かったと述べている。

しかし、カフェインはコーヒーだけでなく、日本茶などにも含まれており、今回の質問票からのみでは実際に摂取したカフェインの影響を正確に表していないと思われる。

4. 飲酒習慣

アルコールに関しては、口唇裂群、口蓋裂群は健常群に比べ、酒を飲まないものが有意に多く、また、飲む場合にもその回数は少なかったが、1回の摂取量について考慮していないため、飲酒との関連については今回の調査からのみでは明らかにできないと思われる。この点に関して、Webster ら²⁵⁾はマウスにエタノールを投与し、小下顎、低耳、顔面正中裂、口蓋裂などを示す DiGeorge 症候群と同様の顔面異常が生じたと報告している。しかし、ヒトにおいて口唇裂口蓋裂が生じたとする報告はみあたらず、また、藤内ら²²⁾は、口唇裂口蓋裂児の母親と健常児の母親とで飲酒習慣に差は認められなかったと述べている。

5. 緑黄色野菜の摂取

今回の調査では、緑黄色野菜の摂取頻度に関して、口唇裂群および口蓋裂群と健常群の間に差はみられなかった。

緑黄色野菜はビタミン A, E, β -カロチンならびに葉酸を多く含むが、これらビタミン類の欠乏が口唇裂口蓋裂を始め、さまざまな先天奇形を誘発することが動物実験により証明されている^{3,26)}。夏目ら^{27,28)}は、ヒトで症例-対照研究を行い、口唇裂口蓋裂を出産した母親は対照に比べ、緑黄色野菜の摂取が有意に少なかったと報告している。

6. 妊娠初期の疾病罹患

今回の調査では、妊娠初期に感冒に罹患した母親の割合が口唇裂群において健常群より有意に高かった。藤内ら²²⁾も今回の研究結果と同様な報告をしており、口唇裂児の母親は対照よりも妊娠初期に疾患に罹患した割合が有意に高く、その疾患は感冒が最多であったと述べている。

今回の調査からでは感冒の原因ウイルスは明らかでないが、口唇裂口蓋裂発生に関与するウイルスとして、風疹ウイルスや、インフルエンザ A2ウイルスなどが挙げられている³⁾。風疹ウイルスは容易に胎盤を通過して、胎内感染をきたすといわれており、その催奇形機序として口蓋板の癒合遅延が考えられている。また、インフルエンザ A2ウイルスについては、疫学的調査でインフルエンザ A2が流行した年に口唇裂児の出生が多くみられ、インフルエンザ A2ウイルス感染と口唇裂発生の関連性が指摘されている²⁹⁾。

一方、感冒に罹患すると発熱するが、母体の体温上昇により口唇裂口蓋裂が誘発されるとの報告もある。これは、高温多湿状態におかれ直腸温の上昇したマウスにおいて、その胎子の口唇裂の発現頻度が有意に高かったというもの⁵⁾である。また、感冒薬である解熱剤などで口唇裂口蓋裂が引き起こされるとの報告³⁰⁾や、口唇裂口蓋裂児を出産した母親は、解熱鎮痛薬のサリチル酸を健常児を出産した母親よりも有意に多く服用していた³¹⁾との報告もあり、その催奇形機序としては、二次口蓋閉鎖時間の延長が考えられている。

今回の調査対象となった母親は、口唇裂群、口蓋裂群および健常群ともに新潟県内に在住し、また、子供を出産した時期もほぼ同じであり、母親を取り巻く社会環境は似ているものと考えられる。さらに、母親の身長、体重、血液型、職業の有無などは口唇裂群、口蓋裂群と健常群とで差はなく、このことは取りも直さず、有意差がみられた項目については危険因子になりうる可能性が高いことを示唆するものといえよう。

しかし、症例数が口唇裂群75名、口蓋裂群32名と少なく、また、口唇裂口蓋裂児を出産した母親は、自ら収集した資料や医師からの情報をもとに、自身のなかで口唇裂口蓋裂発生の原因を探る作業を行い、妊娠中のエピソードをより詳細に記憶していると思われ、今回のような聞き取り調査では結果に偏りが生じた可能性も否めない。

最初に述べたように、口唇裂口蓋裂の発生に関しては、多因子しきい説が広く支持され、遺伝的要因と環境要因との相互作用によると考えられており、関連する環境因子の解明が進めば、本症の発症を予防することも全くの夢ではなくなるであろう。

結 語

口唇裂、口唇口蓋裂児をもつ母親75名(口唇裂群)、口蓋裂児をもつ母親32名(口蓋裂群)を対象とし、健常児をもつ母親201名(健常群)と妊娠中の母体環境について症例-対照研究を行った。

その結果、

- 1) 妊娠中の疾病罹患について、口唇裂群は、感冒に罹患した母親が健常群に比し有意に多くみられた。
- 2) コーヒーの飲用、アルコールの飲用についても関連因子としての可能性が示唆された。しかし、これらの因子については、今回の質問票を用いた調査のみでは不十分な面もあり、今後更に症例数を増やし、詳細な検討が必要と思われる。

謝辞 稿を終えるにあたり、本調査を実施する上で種々ご高配いただきました、新潟市東保健所ならびに西保健所の皆様に深く感謝申し上げます。

また、本研究は平成6, 7年度文部省科学研究費河合班(課題番号06304042)により行われたことを付記し、謝意を表します。

本論文の要旨は第30回新潟歯学会総会(平成9年4月19日, 新潟市)において発表した。

引用文献

- 1) 高橋庄二郎：口唇裂口蓋裂の発生機序と発生原因。日口蓋誌, 15: 49-61, 1990.
- 2) 谷村 孝：薬物の催奇形性 Teratology of Drugs 「小児科 Mook, 11 先天異常」馬場一雄, 小林 登, 高島敬志(編), 55-66頁, 金原出版, 東京, 1980.
- 3) 高橋庄二郎：口唇裂・口蓋裂の発生原因, 口唇裂・口蓋裂の基礎と臨床. 高橋庄二郎(編), 57-126頁, 日本歯科評論社, 東京, 1996.
- 4) 中根一芳, 亀山義郎: 多因子奇形の発現制御に関する環境奇形学的研究 第2報, CL/Fr系マウスの口唇裂発現に及ぼす高温処理および低酸素処理の影響. 環研年報, 34: 263-265, 1983.
- 5) 中根一芳, 亀山義郎: 多因子奇形の発現制御に関する環境奇形学的研究 第7報, CL/Fr系マウスの口唇裂発現に及ぼす高温浴処理の影響. 環研年報, 39: 148-149, 1988.
- 6) 平山宗宏: 主として環境的要因による発生のひずみ(生物学的要因によるもの). 村上氏広, 馬場一雄(編), 出生前の医学: 先天異常の基礎と臨床. 268-289頁, 医学書院, 東京, 1976.
- 7) 菅原利夫: 口唇口蓋裂発生原因としての風疹ウィルスに関する血清疫学および実験奇形学的研究. 阪大歯学誌, 19: 30-46, 1974.
- 8) 三浦茂樹: 奇形発現におけるウィルスの関与について—MMTV (mouse-mammary-tumor-virus) の糖コルチコイド誘発口蓋裂に対する関与. 日口蓋誌, 14: 177-190, 1989.
- 9) Gabka, J: Beitrag zur Aetiologie der Lippen-Kiefer-Gaumenspalten unter besonderer Berücksichtigung der Toxoplasmose. Dtsch. Zahnärztl. Z., 9: 1043-1047, 1954.
- 10) 生川哲也: ddY マウスにおける黄色ブドウ球菌口底炎による口蓋裂発生について. 日口外誌, 33: 1127-1138, 1989.
- 11) Donahue, R.F.: Birth variables and the incidence of cleft palate: part 1. Cleft Palate J., 2: 282-290, 1965.
- 12) Melnick, M., Shields ED., Bixler, D. et al.: Facial clefting: An alternative biologic explanation for its complex etiology. Birth Defects, 8: 93-112, 1977.
- 13) Conway, H. and Wagner, K. J.: Incidence of cleft in New York city. Cleft Palate J., 3: 284-290, 1966.
- 14) Fogh-Andersen, P.: Genetic and non-genetic factors in the etiology of facial clefts. Scand. J. Plast. Reconstr. Surg., 1: 22-29, 1967.
- 15) Woolf, C. M.: Congenital cleft lip: A genetic study of 496 proposition. J. Med. Genet., 8: 65-83, 1971.
- 16) Fraser, G. R. and Calnan, J. S.: Cleft lip and palate: seasonal incidence, birth weight, birth rank, sex, site, associated malformations and parental age. Arch. Dis. Child., 36: 420-423, 1961.
- 17) Greene, J. C., Vermillion, J. R., Gibbens, S. F., et al.: Epidemiologic study of cleft lip and cleft palate in four states. J. Am. Dent. Ass., 68: 387-404, 1964.
- 18) Evans, D.R., Newcombe, R. G., Campbell, H.: Maternal smoking habits and congenital malformations: a population study. Br. Med. J., 2: 171-173, 1979.
- 19) 足立忠文, 古郷幹彦, 岡田 元, 他: 唇裂口蓋裂を対照とした催奇形因子に関する症例対照研究—妊娠初期の就労が母体環境に及ぼす影響について—. 阪大歯誌, 41(2): 350-356, 1996.
- 20) Ericson, A., Kaellen, B., Westerholm, P.: Cigarette smoking as an etiologic factor in cleft lip and palate. Am. J. Obstet. Gynecol., 135: 348-351, 1979.
- 21) Andrews, J. and McGarry, J. M.: A community study of smoking in pregnancy. J. Obstet. Gynecol. Br. Commonwealth., 79: 1057-1073, 1972.
- 22) 藤内 祝, 大野良之, 金田敏郎: 口唇裂口蓋裂の発生と妊娠初期の疫学特性. 現代医学, 34(1): 141-147, 1986.

- 23) 藤内 祝, 岡 達, 大野良之: 唇・顎・口蓋裂の疫学的研究 第2報 症例-対照研究(I): 症例・対照の疫学特性および妊娠初期における母親の疫学特性. 日口外誌, 30:585-595, 1984.
- 24) Rosenberg, L., Mitchell, A. A. and Shapiro, MB. et al.: Selected birth defects in relation to caffeine-containing beverages. *J. A. M. A.*, 247: 1429-1432, 1982.
- 25) Webster, W. S., Walsh, D. A. and Lipson A. H. et al.: Teratogenesis after acute alcohol exposure in inbred and outbred mice. *Neurobehav. Toxicol.*, 2:227-234, 1980.
- 26) 谷村 孝: ヒトの奇形と実験奇形学, 「新小児医学大系 7A, 出生前小児科学(I)」小林 登, 多田啓也, 北川照男(編), 109-149頁, 中山書店, 東京, 1976.
- 27) 夏目長門, 古川博雄, 斉藤直樹, 他: 口唇, 口蓋裂患者に関する疫学的研究 第19報 母体環境要因を中心として. 日口外誌(抄) 39:1488, 1993.
- 28) N. Natsume, T. Kawai, T. Suzuki.: Preference for vegetables rich in β -carotene and manifestation of cleft lip and/or palate. *Plast. Reconstr. Surg.*, 95:934-935, 1995.
- 29) Leck, I., Hay, S., Witte, J. J. et al.: Malformations recorded on birth certificates following A2 in influenza epidemics. *Pub. H. Rep.*, 84:971-974, 1969.
- 30) Saxén, I.: Association between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int. J. Epidemiol.*, 4:37-44, 1975.
- 31) Richards, I. D. G.: Congenital malformations and environmental influences in pregnancy. *Brit. J. prev. soc. med.*, 23:218-225, 1969.