

究は行われていない。

1986年から97年の間に札幌市で甲状腺マスキングを受けた23,424名の妊婦のうち8.7%はATG,AMCのいずれかが陽性で甲状腺機能正常である潜在性自己免疫性甲状腺症候群である。

長山らは母乳中のダイオキシン(PCDD、PCDF、Co-PCB)の毒性指数(TEQ)上昇に伴い乳児(1歳時)36名で甲状腺ホルモン濃度(T₃, T₄)の低下とTSHの上昇を報告し、更に、知能や運動能などについての検討が必要であると指摘している。札幌市のスクリーニング例の児の甲状腺機能についての検討はあるが、長期にわたる神経学的発達についての検討はされておらず、今後の課題である。

また、辻らは油症のPCBレベル群でATG陽性頻度が高いとの報告しており、妊婦の攪乱物質暴露濃度評価も重要である。

今回我々は妊娠中期に妊婦にコホート調査への参加を呼びかけ、曝露濃度の評価、およびその後の乳幼児の神経学的発達調査を行う。

環境化学物質の内分泌系への影響として以下が考えられている。PCBおよびダイオキシン類は構造的に甲状腺ホルモンと構造が類似しており、アリルド・カーボン(AhR)受容体を介して甲状腺へ働き、神経の髄鞘化に影響し、内分泌攪乱作用を引き起こすことがわかってきた。ダイオキシンとコプラナーPCBは肝臓でT₄を代謝する酵素を誘導する。これらの機序の関与により、環境化学物質のバックグラウンドレベルでの曝露でも脳神経の分化発達に非常に大きい役割を持つ甲状腺ホルモンを減少させる作用によって、乳幼児の神経発達に影響を及ぼすことが懸

念されている。本邦においては母乳中のダイオキシンおよびPCBsと新生児および1歳時の甲状腺機能についての追跡研究はあるが、胎児への影響が最も大きいと考えられる妊娠初期の妊婦の甲状腺機能や内分泌攪乱物質暴露影響についての検討はされていない。オランダのKoopmanらはダイオキシンやPCBsのレベルが上昇すると妊婦の甲状腺機能に影響を与えると報告している。

今回我々はコホート参加者の妊婦および新生児甲状腺機能と神経学的発達調査でその影響と関連を調査する。

環境化学物質と小児のアレルギーに関する研究として、Weisglas-Kuperusらは、臍帯血と母乳のPCB及びダイオキシンの暴露が多いほど感染症に対する罹患性を増し、そのことが乳幼児期のアレルギーを減少させると報告している。一方、スロヴァキアの研究では臍帯血中のIgEは p,p' -DDTとPCB118と正相関し、環境化学物質の暴露がアレルギー性疾患の増加に関与しているとしている。このように環境化学物質暴露のアレルギー疾患領域への影響ははまだ定まらず明らかでない。台湾の油症で成人のPCB曝露が皮膚のアレルギーを有意に増加したとしているが、胎児期、乳児期の内分泌かく乱物質曝露影響の結論が出ていないのでアレルギー疾患領域の曝露影響についても前向き研究で明らかにする必要がある。

B.研究方法

札幌市において妊婦と小児を対象に長期的な前向きコホート研究を実施する。対象は妊娠23~35週の妊婦で調査協力の同意をえられた者とする。

1. ベースライン調査

妊婦およびそのパートナーの食習慣・生活職業上の化学物質暴露状況・居住環境・喫煙・病歴等を調査票で調べる。

胎児モニタリングによる胎児仮死の有無、アプガールスコアによる新生児仮死・黄疸などの周産期状況および出生直後の神経学的徴候は産婦人科医、小児科医、助産師の記載したカルテを閲覧する。

2. 妊婦および新生児甲状腺機能

妊婦が妊娠 7-16 週で濾紙法にて採血し札幌市衛生研究所で測定した、妊婦甲状腺機能検査を閲覧する。妊婦マスキニング[®]では甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離チロキソン (FT4)、TSH、抗甲状腺マイクロソーム抗体 (AMC)、抗甲状腺グロブリン抗体 (ATG) を検査する。

生後 4～7 日目に採血した新生児の甲状腺機能は、FT4、TSH を検査する。この新生児マスキニング[®]にて精査となった児の甲状腺機能の精査結果は、北海道大学付属病院小児科の協力をえて検討する。

3. 児の神経行動発達評価

対面方式により検査を行う直接的な評価と、発達調査票を親に記入してもらった間接的な評価を実施する。

(1) 直接評価

1) 生後 3～5 日で協力の得られる新生児では、聴覚弁別に関して P300(mismatch negativity:MNN)を施行する。

2) 生後 6 ヶ月に児の神経発達に関しては、国際的に標準化された認知感覚系の行動テスト Bayley Scale、を用い、神経機能の発達を検討する。

運動・認知・言語発達指標として Bayley scale of Infant Development (BSID)、中枢神経系の成熟に関する問題を抽出する目的で筋緊張、眼球運動、原始反射の統

合状態、協調運動、姿勢反射などの評価を含む soft neurological sign test、更に感覚刺激に対する反応性から覚醒状態や注意機能の状況を把握ための sensory test を 6 ヶ月、12 ヶ月、18 ヶ月時に実施する予定である。

3) 7 ヶ月又は 1 歳時(受胎後 67 週又は 69 週 92 週)には Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) を実施し視覚的探索機能から見た知能水準を把握する。

4) 12 ヶ月以降には学習障害や注意欠陥・多動性障害に共通した主要な症状である「注意機能」に焦点を当て、社会性の基盤として推定されている共同注意機能を測定するための joint attention test と、注意配分や選択的注意の指標として reaction time および inspection time を測定する予定であり、現在測定機器の開発を行っている。

18 ヶ月以降の発達検査等については確定していない。24 ヶ月、36 ヶ月時にも一般的な発達指標の通過状況と神経学的徴候を把握するために、継続的に実施している Bayley scale of Infant Development (BSID)、soft neurological sign test、sensory test を実施し、知能レベルの把握をするために田中ビネー知能検査、認知処理機能の測定として日本版ミラー幼児発達スクリーニング検査 (JMAP)、K-ABC 心理・教育アセスメントテストバッテリー (K-ABC)、WPPSI 知能検査のいずれかを実施する予定である。

(2) 間接的な評価

家庭内での日常的なこどもの状態像を把握する目的と直接的な評価の妥当性を検討するために、1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、1

2ヶ月、18ヶ月に運動・感覚面の発達状況に関してのアンケート調査と、一般的な発達指標を評価する日本版デンバー式発達プレスクリーニング用質問紙(JPDQ)（1ヶ月は未実施）を実施する。また、これについても24ヶ月、36ヶ月時にも実施したいと考えている。

これらの検査を縦断的に実施することにより、子どもの運動、感覚、認知面等の発達指標の獲得状況を把握することが可能となる。また本研究では、直接的・間接的と2種類の調査方法を実施することにより、直接的な評価では詳細な発達状況を、また間接的な評価では直接的な評価から次の直接的な評価までの間の児の発達状況を把握する事も可能となる。

4. アレルギー・免疫

(1) 妊婦に対して

1) 妊婦時期からの質問票からアレルギー疾患の既往、住居環境、食餌内容調査を検討する。

2) 母体血総 IgE、ハウスダスト IgE などを検討する。

(2) 児に対して

1) 臍帯血の総 IgE を測定する。

2) 食餌アレルギー、アトピー性などアレルギー疾患の発症について1歳6ヶ月時に質問表を施行し、発症を評価する。

3) コホート全体で母乳栄養と人工栄養のアレルギー性疾患発症に差があるか検討する。

4) 症例対照研究の形で、内分泌かく乱物質の曝露の影響を検討する。

5. 内分泌かく乱物質測定

今回、われわれは内分泌攪乱物質の胎児期の曝露状況の検討（濃度測定と質問紙に

よる曝露状況の把握）を行うことで、より内分泌攪乱物質の影響を受けやすい胎児期のからの甲状腺ならびに神経系への影響との関連について検討を加える。

妊娠中～後期に母体血 40ml、分娩時に臍帯血 40ml と胎盤および1ヶ月健診時に母乳を採取保存し、ダイオキシン類、PCB など測定を行う予定である。

6. 重金属の測定

神経発達に影響を与える重金属特に水銀や鉛について測定する。水銀についてはその含有量を母の毛髪を採取し測定する。

7. 喫煙と異物代謝酵素などの遺伝子関連

喫煙に関しては質問紙から喫煙状況を把握し、生下時体重や頭囲など胎児発育や神経発達との関連について検討する。

さらに異物代謝酵素をマイクロアレイ法を用いて遺伝子検査を実施し、個体の感受性素因を検討する。

8. 産褥鬱と甲状腺機能の関連

妊娠中期、産後1ヶ月、6ヶ月時に、妊婦のストレスや鬱に関する質問紙調査を行い、産褥鬱と妊娠時および甲状腺機能との関連について検討する。

9. サンプルサイズの計算

(1) 神経発達特に LD や ADHD などの発達障害と内分泌攪乱物質曝露との関連に関するサンプルサイズ

LD や ADHD などの疫学的研究は確固とした疾病カテゴリーとして確立されていたため、疫学的研究の成績もまだ報告によって大きく異なり、一致した発症率や有病率の報告は得られていない。本邦では3歳から15歳の1358名を対象としたLDの有病率の調査より、幼稚園児で3%、小学生で6%、中学生で6%、にLDの疑いをも

たれ、男女比は3～4：1であったと報告されている（上村,1988）。ADHDの発症率は本邦のものではないが、2～7%で、男女比は4～6：1であると報告されている（McCracken,1998）。よって、内分泌攪乱物質暴露なし群のLDもしくはADHDの発症率を3.0%と仮定した。また、先行研究がないため、内分泌攪乱物質暴露あり群によるLDもしくはADHDの発症率を設定するのが困難であるが、オッズ比を1.5とし、内分泌攪乱物質の暴露あり群の発症率を4.5%とすると、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として、少なくとも総サンプル数として1895名必要である。

(2) 甲状腺機能と内分泌攪乱物質の暴露状況の関連に関するサンプルサイズ

母の内分泌かく乱物質を測定し児の甲状腺機能を調査した先行研究が少なく一定した報告が得られていないが、今回は妊娠中の母親のダイオキシン低暴露群で児のTSHが1.9、標準偏差0.8、高暴露群で児のTSHが2.6、標準偏差1.5（Koopman・Esseboom, 1994）との結果を用い $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ とし計算した。この場合、計120人必要である。

(3) アレルギー・免疫の症例対照研究に関するサンプルサイズ

アトピー性皮膚炎に関しては、アトピー性皮膚炎の有病率(4ヶ月健診にて、横浜、1997-8)739例中150例—20.3%（川口博史ら、アレルギー1997）と仮定して、中村らの母乳の人工栄養に対するオッズ比1.4（中村好一ら、日本公衛誌1999）を得るためのサンプルサイズは人口乳群17%、母乳群は $1.7 \times 1.4 = 23.8\%$ 、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として少なくとも555人が

各群に必要である。気管支喘息に関しては、累積罹患率（福岡市の小学1年生、約500人）1993-5年7.7%、1995年9.9%（松本一郎ら、アレルギー1999 栄養に対するオッズ比1.2(Takemura Y, et al, Am J Epidemiol 2001)を得るためには人口乳群7%、母乳群は $7 \times 1.2 = 8.4\%$ 、 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として少なくとも5323人が各群に必要である。

C. 倫理面への配慮

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会、同遺伝子病制御研究所の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行う。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮する。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払う。親の了解を得てから小児の詳細な問診と理学所見の検討を行う。神経発達・免疫学的ならびに内分泌学的検査に関しては、すべて事前にインフォームドコンセントを得て行う。すべての実験・研究は、北海道大学医学研究科及び遺伝子病制御研究所、北海道大学大学院獣医学研究科で規定されている、ヒト組織及び動物を用いた実験指針に従う。

D. 進捗状況

札幌市内で最も分娩数が多い一般病院の協力を得て、妊娠週数23-35週の妊婦を対象に前向きコホート研究を開始し、妊婦コホート集団の設定を行っている。

(1) 選択基準は以下の通りである

- 1) 産婦人科外来で妊娠届けを受理

- し、妊娠 23-35 週の妊婦
- 2) 妊婦の年齢は問わない。
- 3) 妊婦の国籍は問わないが、本研究に関する口頭での説明、自記式質問票への記入等が日本語で可能であること。
- 4) 自然妊娠か否かは問わない。不妊治療後の妊娠であっても対象とする。
- 5) 妊娠が単胎か多胎かは問わない。また、いわゆる「里帰り分娩」を予定している妊婦は分娩時の検体採取があるため、対象としない、未定の場合は調査対象としておく。

(2) 調査協力状況

平成 13 年から種々の検討を行ったが、平成 14 年 7 月より参加者を募り、15 年 2 月末現在 524 名の妊婦に参加を呼びかけ、160 名の同意者を得て(参加同意率 31%)、これら妊婦から調査票の回収と採血を施行した。このうち 4 名が途中脱落となっている。1 名は切迫早産で入院後転院、他の 3 名はパートナーの同意が得られず脱落となった。

調査協力病院の分娩数に対する研究協力産婦の割合は 14 年 9 月の 8%から 15 年 2 月末での 23%と漸次増加し 15 年 2 月末までの分娩者は 111 名である(表 1)。

(3) 結果

1) 妊婦新生児甲状腺マスキニング

平成 15 年 2 月末現在、163 名について閲覧を依頼し、1 月中旬までに、妊婦 94 名、新生児 68 名につき回答をえた。甲状腺自己抗体が陽性で甲状腺機能が正常な潜在性自己免疫性甲状腺症候群の妊婦は

8.3%みられ、Haddow らの報告 8.7%と同程度であった。

平成 14 年 12 月末までに出生した新生児 68 名中甲状腺マスキニングの精密検査対象者は 1 名、再検予定者は 1 名いた。

2) 15 年 2 月末までに 62 名の妊婦から分娩後数日以内に毛髪を採取し、毛髪中の水銀濃度の測定を環境省国立水俣病総合研究センター国際・総合研究部に委託した。

3) 質問紙による能動および受動喫煙暴露を評価し、児の身体発育特に生下時体重や頭囲との関連を検討した。

4) 母体血、臍帯血の IgE は今後逐次測定し、調査票での、両親のアレルギー疾患歴との関連について検討を加える。今後 1 歳時に食物アレルギーなどについての質問紙への回答を依頼する。

5) 発達検査に関しては平成 15 年 3 月から 6 ヶ月児を対象に Bayley Scale による検査を開始した。

平成 15 年 4 月以降 Fagan test(受胎後 67 週、69 週) および生後 3~5 日に P300 (MNN) の測定を開始する予定である。

6) 妊婦の妊娠中、産後 1 ヶ月および 6 ヶ月時の鬱スケールは質問紙を郵送し、回収し検討を加えている。

E. 考察

地域ベースで妊婦を対象として前向きコホートを設定し、胎児期からの環境化学物質による暴露の総合的なリスク評価を行うのは本研究が我が国で初となるものである。本研究により、以下のことを明らかにし得ると考えている。PCB やダイオキシンなど環境化学物質の一般人における低濃度レベルの汚染による次世代の精神神経発達

や行動・認知機能への影響、内分泌・免疫学的影響を評価し、環境化学物質によるもっとも鋭敏で重要なエンドポイント、「次世代影響」のリスク評価を明らかにする。また、これまで疫学研究が極めて不十分で発症機序が解明されていない、「ADHD や学習障害など小児行動障害」、「アトピー・喘息や化学物質過敏症など小児アレルギー疾患」の環境ならびに遺伝素因の役割を解明する。さらに、バイオマーカーとして臍帯血と胎盤を用い、広範な P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、PCB、DDT などよく知られている環境化学物質以外のヒトへの影響を総合的に評価しえると考える。

F. 結論

妊婦を対象として前向きコホート研究を設定し、環境化学物質による次世代影響の総合的評価研究の第一歩を開始することができた。本研究の継続は、近年増加する小児疾患の発症機序の解明、ひいては予防対策の樹立に寄与すると考える。

引用文献

- 1) 上村菊朗、森永良子他：学習障害—LD の理解と取り組み—。医歯薬出版株式会社, 1988, pp17-28.
- 2) McCracken JT: Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder II : Neuropsychiatric Aspects, Coffey E Brumback RA ed: Textbook of Pediatric Neuropsychiatry, American Psychiatric Press, 483-501, 1998.
- 3) Koopman-Esseboom C, Morrse D, Weisglas-Kuperus N, Lutkeschipholt I, Paauw C, Tuinestra L, Brouwer A, Sauer P: Effect of dioxins and Polychlorinated biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatric Research* 1994 ;36:468-73
- 4) 川口博史 竹内瑞穂、田中良和、他：乳幼児健診におけるアトピー性皮膚炎。アレルギー 1997; 48: 686-90
- 5) 中村好一、大木いずみ、谷原真一、他：幼児のアトピー性皮膚炎と母乳の関係。日本公衛誌 1999;46:298-302
- 6) Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, Tokimatsu A, Kugai N: Relation between Breastfeeding and the Prevalence of Asthma : The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study *Am J Epidemiol* 2001; 154: 115-9
- 7) Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, Nakamura Y, Kondo N, Morita M, Fukushi M. Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan—the second report from research on environmental health. *Chemosphere* 2001 Dec;45(8):1167-71
- 8) Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, Hasegawa M, Sato K, Ma HY,

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

Yanagawa T, Igarashi H, G.健康危険情報
Fukushige J, Watanabe T. 特になし
Postnatal exposure to chlorinated
dioxins and related chemicals on
thyroid hormone status in
Japanese breast-fed
infants. Chemosphere 1998
Oct-Nov; 37 (9-12):1789-93
H.研究発表
2004年日本衛生学会(東京)発表予定
I.知的財産件の出願・登録状況
特になし

表 1 : 調査同意者数の推移

	調査同意者数	調査呼びかけ者数	調査対象分娩者数	全分娩者数	コホート参加者/全分娩者 (%)
2002年7月	12	56			
2002年8月	9	23	2		
2002年9月	16	59	11	133	8
2002年10月	29	88	12	117	10
2002年11月	28	79	21	124	17
2002年12月	22	62	24	121	20
2003年1月	23	78	20	116	17
2003年2月	22	74	22	95	23
合計	163	524			

内分泌攪乱物質の次世代への影響に関する前向きコホート研究

2) 妊婦および新生児甲状腺機能

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授
研究協力者 加藤 静恵 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
佐田 文宏 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野講師
玉置 淳子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野助手
西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
鶴野安希子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
中島そのみ 札幌医科大学保健医療学部作業療法科助手
本間かおり、水嶋好清、藤田晃三 札幌市衛生研究所

研究要旨

地域ベースで妊婦と生まれた児に対し長期の前向きコホート集団で、妊婦および新生児の甲状腺マスキング結果を検討した。15年2月末までに160名の調査協力者が得られ、妊婦94名、新生児68名で、甲状腺機能マスキング結果の閲覧が可能であった。このうち妊婦1名が甲状腺機能障害で加療中であり、抗甲状腺抗体陽性妊婦が7名いた。今後小児の神経発達を評価し、内分泌攪乱物質の胎内暴露影響について検討する予定である。

A. 研究目的

我が国では環境化学物質による胎児期からの暴露に焦点をあてた疫学研究、特に系統的な研究デザインに基づいた前向き追跡研究は現在まで行われていない。PCBおよびダイキノン類は構造的に甲状腺ホルモンと構造が類似しており、アリル化ドカボソ（AhR）受容体を介して甲状腺へ働き、神経の髄鞘化に影響し、内分泌攪乱作用を引き起こすことがわかってきた。長山らはバックグラウンドの暴露を受けている母親のダイキノン類濃度が児の甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度と正の相関があると報告している1）。Koopmanらは母乳中のダイキノン、PCBが高値であれば有意に母体血清中のT3、T4値が低値であり、児の生後2週目と3ヶ月後の血清TSH値は高値であると報告している2）。Haddowらは妊娠中の診断のついていない甲状腺機能低下が胎児へ影響を及ぼし知能に影響を及ぼすのでスクリーニングが必要であると報告している3）。松浦らは母乳のダイキノンとPCBは乳児の甲状腺機能に大きな影響は認められないが、長期的な影響についての観察が必要であるとしている4）。Jacobsonらは胎児期曝露と乳児の視覚認知記憶、幼児の言語記憶能力の低下、学童期の知能の低下などとの関連を報告している5）。わが国においては高濃度汚染事例カネミ油症での筋緊張、知的発達、知能障害についての報告はある。しかし、小児の神経発達に関するバックグラウンドレベルでの母体の内分泌攪乱物質の曝露濃度評価、および胎児期曝露影響のリスクを評価する研究は行われていない。また、妊婦の甲状腺機能と内分泌攪乱物質についての検討はされていない。本研究では血液脳関門が未熟な最も感受性の高い胎児期の曝露を、妊娠初期の妊婦の甲状腺マスキング

影響を及ぼすのでスクリーニングが必要であると報告している3）。松浦らは母乳のダイキノンとPCBは乳児の甲状腺機能に大きな影響は認められないが、長期的な影響についての観察が必要であるとしている4）。Jacobsonらは胎児期曝露と乳児の視覚認知記憶、幼児の言語記憶能力の低下、学童期の知能の低下などとの関連を報告している5）。わが国においては高濃度汚染事例カネミ油症での筋緊張、知的発達、知能障害についての報告はある。しかし、小児の神経発達に関するバックグラウンドレベルでの母体の内分泌攪乱物質の曝露濃度評価、および胎児期曝露影響のリスクを評価する研究は行われていない。また、妊婦の甲状腺機能と内分泌攪乱物質についての検討はされていない。本研究では血液脳関門が未熟な最も感受性の高い胎児期の曝露を、妊娠初期の妊婦の甲状腺マスキング

結果と妊娠中期の母体血を用いて評価し、次世代影響を検討する。今回我々は妊娠初期の妊婦にコホート調査参加を呼びかけ、札幌市で行われている妊婦甲状腺マスキングにおける甲状腺機能、抗甲状腺抗体の有無と新生児甲状腺機能への影響を検討するとともに、環境化学物質による胎児期からの暴露に焦点をあて、特にダイキソ類などの化学物質による妊婦および新生児の曝露濃度の評価、およびその後の乳幼児の神経学的発達調査を行う。

B. 研究方法

札幌市において調査協力が得られた年間分娩数が市内で最も多い産婦人科で、妊婦と小児を対象に前向きコホート研究を実施する。

対象は妊娠 23~35 週の妊婦に調査協力依頼を行い、同意をえられた者である。札幌市衛生研究所で施行された妊婦及び新生児甲状腺マスキング結果を閲覧に同意の得られ、1 月末までに衛生研究所からの回答が得られた妊婦 96 名について FreeT₄、TSH、抗マイクロソーム抗体、抗チログロブリン抗体を新生児名 68 名で FreeT₄、TSH 値を調べた。

C. 結果

1. 妊婦甲状腺マスキング結果（表 1,2）

調査に協力同意が得られて、妊婦マスキング結果の閲覧可能であった妊婦は 96 名で、1 名が甲状腺疾患治療中で、マスキングの対象外となっていた。妊婦の分娩時年齢は 18~39 歳（中央値 30 歳）であった。妊娠 7~16 週（中央値 11 週）で妊婦甲状腺マスキングをうけていた。TSH は Enzaplate N-TSH（ELISA）で、FT₄ は Enzaplate N-FT₄（ELISA）でそれぞれ測定した。

TSH は 0.5~4.4 μ g/ml（平均値 1.43）、FT₄ 値は 0.69~2.05 ng/dl（平均値 1.1）であつ

た。

96 名中、抗甲状腺抗体陽性者が 8 名（8.3%）いた。

抗マイクロソーム抗体単独陽性 4 名、抗チログロブリン抗体単独陽性 1 名、両抗体とも陽性者 3 名がいたが、甲状腺機能に異常はなかった。また、妊娠 11 週でのマスキングで FT₄ 低値が見られ再検を要した妊婦が 1 名いたが再検の結果異常はなかった。

96 名中、妊娠中毒症を合併したものは、甲状腺機能異常で治療中の 1 名のみであった。

2. 新生児甲状腺マスキング結果（表 3）

12 月末までに出生した 68 名の児について検討した。妊娠週数は 35~41 週（中央値 39 週）、生下児体重は 2112~3876g（中央値 3047g）であった。

TSH は 0.5 以下~18.0 μ U/ml（平均値 3.7）

FT₄ 1.37~3.03ng/dl（平均値 2.11）であった。

TSH 18.1 μ U/ml であった児は 19 日目の再検児も TSH 高値のため、北大病院での精密検査を施行した。また、TSH 12.1 μ U/ml の児は、再検予定である。また、新生児代謝異常マスキング陽性者はいなかった。

3. 考察および今後の課題

甲状腺抗体陽性例の出現頻度は Haddow らが報告している 8.7%と同程度であった。甲状腺機能低下を認めるものはなく、自己免疫性甲状腺症候群であった。

甲状腺抗体陽性例と陰性例での内分泌攪乱物質曝露評価や周産期の合併症相違の有無や小児の神経発達を検討することにより、PCB やダイキソの Ah 受容体を介した甲状腺へ影響を及ぼす機序および、小児神経発達障害への関与を含めて今後、解明していく予定である。

D 倫理面への配慮

北海道大学の倫理委員会遺伝子解析審査小委員会の指針に従って実施する。2. 疫学調査におけるインフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行う。患者または家族が研究への参加を自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮する。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払う。3. 両親の了解を得てから詳細な問診と理学所見の検討を行う。神経発達・免疫学的ならびに内分泌学的検査に関しては、研究への参加は保護者である両親の自由意志によるものであることを十分に説明し、すべて事前にインフォームドコンセントを得て行う。

すべての実験・研究は、北海道大学医学研究科、遺伝子制御研究所及び北海道大学大学院獣医学研究科で規定されている、ヒト組織及び動物を用いた実験指針に準じ、また、北海道大学の倫理委員会遺伝子解析審査小委員会の指針に従う。実験動物の飼育及び安楽死に関しては最大限の配慮をする。

E. 参考文献

- 1) Nagayama, J., Okamura, K., Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Tsuji, H., Hasegawa, M., Igarashi, H., Fukushima, J., Watanabe, T., 1998
b. Perinatal exposure to chlorinated dioxins and related chemicals on thyroid hormone status in Japanese breast-fed infants. *Organohalogen Compd.* 37, 313-316
- 2) Corine Koopman-Esseboom, Dennis C. Morse, Nynke Weisglas-Kuperus, Ineke J. Lutkeschipholt, Cornelis G. Van Der Paauw, Louis G. M. T. Tuinstra, Abraham Brouwer, Pieter J. J. Sauer: Effect of dioxins and

Polychlorinated Biphenyls on Thyroid Hormone Status of Pregnant Women and Their

Infants : *Ped. Reser.* 1994, vol36(4)468-473

3) J. E. Haddow, G. E. Palomaki, W. C. Allan, J. R. Williams, G. J. Knight, J. Gagnon,

C. E. O'Heir, M. L. Mitchell, R. J. Hermos, S. E. Waisbren, J. D. Faix, R. Z. Klein:

Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and Subsequent

Neuropsychological

Development of the Child: *N Engl J Med* 1999; 341:549-555

4) Nobuo Matsuura, Tomoaki Uchiyama, Hiroshi Tada, Yosikazu Nakamura, Naomi Kondo, Masatoshi Morita, Masaru Fukushi : Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls (PCBs) on Thyroid Function in Infants Born in Japan: Report from Reserch

on Environmental Health : *Clin Pediatr Endocrinol* 2001; 10(1):1-6

5) Jacobson LJ, Jacobson SW: Intellectual Impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero : *N Engl. J. Med.* 1996 Sep 12; 335(11):783-9

6) Roy E Weiss, M A Stein, B Trommer, S Refetoff : Attention-deficit hyperactivity disorder and thyroid function : *J Pediatr* 1993; 123:539-45

F 研究発表

1. 論文発表 なし
 2. 2004年日本衛生学会(東京)発表予定
- G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

表 1：妊婦甲状腺機能スクリーニング判定基準（第 23 回札幌市医師会医学会誌 1998）

		AMC or ATG	判定
TSH (μ U/ml)	6～8	+	要再採血
	8～20	+ or -	
	20～	+ or -	要精密検査
FT4	週数基準値未満	+	要精密検査
		-	要再採血
	週数基準値以上	-	
		+	要精密検査
4.00ng/dl \leq	+ or -		

FT4 は妊娠週数により変動が見られるため、スクリーニングの基準範囲は週数別に設定し、下限値は 0.7 から 0.5ng/dl、上限値は 2.0～1.6ng/dl とした。TSH 値は週数に伴い若干変動するが、正常範囲としては大きな差がないことから、全週数を通して 6 μ U/ml 以下を基準範囲とした。

表 2：妊娠週数別妊婦甲状腺マススクリーニング結果

妊娠週数	妊婦数	TSH (ng/dl)	FT4 (ng/dl)
7	2	0.4	1.56
8	2	1.70	1.34
9	11	1.5	1.16
10	27	1.29	1.16
11	23	1.52	1.07
12	9	1.26	1.06
13	7	1.88	1.05
14	6	1.13	0.92
15	2	<0.5	1.43
16	2	2.85	0.88

表 3：分娩週数別新生児マススクリーニング結果

在帯週数	新生児数	TSH (ng/dl)	FT4 (ng/dl)	出生体重 (g)
35	2	1.9	2.00	2251
36	7	3.1	2.21	2626
37	5	1.9	1.96	3110
38	13	3.8	2.08	2868
39	17	3.9	2.05	3038
40	15	3.6	2.17	3166
41	9	4.7	2.17	3166

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

内分泌攪乱物質の次世代への影響に関する前向きコホート研究

3) 小児の神経発達指標について

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授
分担研究者 佐田 文宏 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野助教授
分担研究者 仙石 泰仁 札幌医科大学保健医療学部・作業療法学科 講師
研究協力者 中島そのみ 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
加藤 静恵 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
玉置 淳子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野助手
西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
鵜野安希子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野

研究要旨

PCB やダイオキシンなど環境化学物質の一般人の background レベルの汚染による次世代の精神神経発達や行動・認知機能への影響として、本研究として、まず6ヶ月での児の神経発達への影響を検討することを目的とする。諸外国の先行研究で主に使用されている乳幼児期の発達指標である Bayley Scales of Infant Development (ベイリー乳幼児発達検査) は、日本語訳されておらず本邦での使用はわずかで、研究報告も少ない。よって、今年度は本検査の日本語訳と検査方法の取得を中心に実施準備を行った。平成15年3月より、検査を実施している。

A. 研究の目的

内分泌攪乱物質の生体への影響として、内分泌系、生殖系に影響することが報告されているが、人への影響としては、1980年代から Schwartz や Jacobson らによって、高濃度レベルの汚染地域における小児の神経発達への影響についての報告がある^{1~4)}。background レベルにおける人への影響、特に小児の神経発達についてはアメリカ・ノースカロライナ研究⁵⁾、オランダ・ロッテルダム研究⁶⁾、ドイツなどの報告⁷⁾があり、乳幼児期の神経発達の評価指標として、Bayley Scales of Infant Development「ベイリー乳幼児発達検査」(以下 BSID とする)を使用している(表1)。本研究においても、内分泌攪乱物質と小児の神経発達との関連を検討するにあたり、まず6ヶ月の時点で評価することとした。今年度は、6ヶ月時に行う神経発達評価指標の検討を中心に行った。

B. 研究方法

本邦で使用されている発達指標に関しては、1983年から2002年までの医学中央雑誌において、乳幼児の発達研究を調べ、おもに使用されている発達検査について調べ、その検査マニュアルや発達検査に関する書籍から内容まとめた。BSIDの内容についても、検査マニュアル、発達検査に関する書籍から内容をまとめた。また、BSIDを使用した研究に関しては、MEDLINEを使用し、本邦における報告、内分泌攪乱物質と発達に関連する報告を調べた。さらに、本邦における報告が少ないため、その引用文献から本邦でBSIDを用いた研究をしている著者を調べ、更に医学中央雑誌よりその著者名で検索を行い、本邦での報告を調べた。

C. 研究結果

(1) 本邦における乳幼児の発達評価指標について

発達検査とは子どもの発達状態を測定するために作られた標準化された検査法である。その使用方法としては、1. 発達の遅れを診断する、2. 生活上の問題の原因を究明する、3. 療育の効果評価を測定する等の目的がある。方法・手段として、①児への直接的な検査、②観察および親への質問による間接的な検査、と大きく2つに分けられる。日本で主に使用されている直接的な神経発達検査としては、新版K式発達検査⁸⁾、日本版デンバー式スクリーニング検査⁹⁾、間接的な検査として、津守式精神発達質問紙、KIDS 乳幼児発達スケール、直接・間接的評価の両方を用いる、遠城寺式乳幼児分析的発達検査¹⁰⁾などがある（表2）。直接的検査では、子供の発達状況を専門的視点から詳細に評価できるが、より多くの対象に評価する場合には時間がかかってしまう。間接的検査では、一斉に多くの子供の評価することが出来るが、評価者が違うためバイアスがかかってしまう。このように両検査方法ともに利点と欠点が存在する。

（2）ベイリースケール乳幼児発達検査（BSID）について

BSIDは乳幼児を対象とする直接的検査の一つで1969年にBayley, N.によって開発された検査である。心理尺度（Mental Scale）、運動尺度（Motor Scale）、乳幼児行動記録（The Infant Behavior Record）の3つのパートから構成されている^{11,12)}。1993年には、対象年齢の拡大、検査項目及び項目数、実施方法等の検討がなされBSID-IIとして改訂版が発表された。BSID-IIは、1ヶ月～42ヶ月児を対象とし、以前と同様に①心理尺度（Mental Scale、以下Mentalとする）、②運動尺度（Motor Scale、以下Motorとする）、③乳幼児行動記録（Behavior Rating Scale、以下BRSとする）3つのスケールで構成されている。Mentalでは感覚-知覚の鋭敏性や弁別性、反応性の度合い、対象の恒常性の獲得、記憶、学習、問題

解決能力の状況、言語、コミュニケーションの状況などを評価する。総項目数は178項目あり、6ヶ月時には一般的には25項目について評定することとなっている。Motorでは、身体の統制、運動の調整、手指の微細な操作や運動能力を評価する。総項目数は111項目あり、6ヶ月時には一般的には21項目を評定することとなっている（表3）。BRSは、検査中の子供の行動を評価するもので、母からの聞き取りと、検査者の評価で構成されている。内容は子どもの注意・覚醒状態、課題・検査者・養育者への探索、取り組み（関わり）、感情の調節、動きの質などについて30項目から成り、5段階で評定する。スコアはMental、Motorともに50～150で表され、平均100（SD15）とし、115以上をAccelerated Performance、85～114までをWithin Normal Limits、70～84までをMildly Delayed Performance、69以下をSignificantly Delayed Performanceとしている。BRSは26%以上をNormal、11～25%をQuestionable、10%以下をNon-Optimalとしている^{12,13)}。

（3）ベイリースケールを用いた本邦の研究について

諸外国ではBSIDを用いた研究報告が数多くなされている。その内容は主に、低出生体重児の発達特性、化学物質暴露の児への影響について、様々な疾患を持つ児の発達特性、母子関係と発達との関連等についてである。本邦においては、加藤らによる「新生児期から9歳までの健常児の発達縦断研究」において、6ヶ月、12ヶ月、24ヶ月時にBSIDを実施している^{14～19)}。大城らは「低出生体重児に対する発達状況調査および早期介入の発達効果」について報告している²⁰⁾。以上のように本邦ではBSIDを用いている研究は数少ない。これは、本邦では翻訳されて販売されおらず、標準化もなされていないためと思われる。

（４）バックグランドレベルにおける内分泌攪乱物質と小児の神経発達について

内分泌攪乱物質と小児の神経発達との関連について報告しているアメリカ・ノースカロライナ研究、オランダ・ロッテルダム研究、ドイツの研究では、ともに乳児期の神経発達指標として BSID を使用している。

アメリカ・ノースカロライナ研究では、802名の母子を対象とし、臍帯血と母乳中の DDE, PCBs 濃度と 6 ヶ月、12 ヶ月時の児の発達状況について調査している。その結果、PCB の暴露濃度が高いほど 6, 12 ヶ月の運動発達が遅れが見られていたが、母乳による暴露との関連はなかったと報告している⁵⁾。オランダ・ロッテルダム研究では、207名の母子を対象とし、母体血、臍帯血中の PCB、および母乳中の PCB-dioxin TEQ の濃度と 3, 7, 18 ヶ月時の児の発達状況について調査している。その結果、出生前 PCBs の暴露濃度が高い群で 3m の運動発達が遅れが見られ、母乳においては PCB-dioxin TEQ 暴露濃度が中・高群で 7m の運動発達が遅れが見られていた。しかし、母乳と人工乳群の比較では母乳群の方がスコアが高いと報告している⁶⁾。ドイツの研究では、171名の母子を対象とし、母体血、母乳中における PCB 濃度および環境要因 (HOME) と 7, 18, 30 ヶ月時の児の発達状況、42 ヶ月時の時の血液における PCB 濃度と児の K-ABC の得点について調査している。その結果、すべての年齢において母乳中の暴露が高いほど精神発達・運動発達ともに遅れが見られ、30 ヶ月ででは有意差がみられたと報告している⁷⁾。このように、内分泌攪乱物質の小児の神経発達への影響は、一定の見解は得られていないのが現状である。(表 1)

D. 考察

本研究は調査に同意し、更に発達検査にも同意した妊婦とその配偶者、及びその児に対し、調査を実施していく予定である。妊産婦や児に関する情報としては、分娩状況、出産直後の児

の状態、性別、在体週数、生下時体重、頭囲などについて医療診療録から収集する。児の神経発達については 6 ヶ月時に BSID-II を実施するとともに、児の発達に影響する養育環境についても質問紙調査票（育児環境調査）にて実施する²⁾。先にも述べたように、BSID-II は本邦にて日本語訳されておらず、標準化も行われていないため、日本語訳については札幌医大の分担研究者ら 3 名で日本語訳を行い内容について検討を行った。また、初版 BSID を使用し縦断研究を行った加藤らの協力を得て、我々の訳したマニュアルと加藤らの使用した初版 BSID のマニュアルの内容検討を行った。また、本研究は 1 歳 6 ヶ月でも実施する予定であり、マニュアルの日本語訳を継続して行っている。今年 3 月より検査が開始され、現在数名の検査が終了した段階である。

E. 引用文献

- 1) Schwartz PM, Jacobson SW, Fein G, et. al. Michigan fish consumption as a source of polychlorinated biphenyls in human cord serum, maternal serum, and milk. *Am J Public Health* 1983 Mar;73(3):293-6.
- 2) Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, et. al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984 Aug;105(2):315-20.
- 3) Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, et. al. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 1985 Aug;56(4):853-60.
- 4) Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990 Jan;116(1):38-45.
- 5) Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, et. al.

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

- Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 1988 Dec;113(6):991-5.
- 6) Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, Ridder MA, et.al. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics* 1996 May;97(5):700-6
- 7) Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, et.al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 2001 Nov 10;358(9293):1602-7.
- 8) 生澤雅夫. 新版 K 式発達検査法—発達検査の考え方と使い方:ナカニシヤ出版;1992.
- 9) 上田礼子. 日本版デンバー式発達スクリーニング検査—JDDST と JPDQ:医師薬出版株式会社;1980.
- 10) 遠城寺 宗徳、合屋 長英、黒川 徹ら. 遠城寺式乳幼児分析的発達検査・解説書:慶應義塾大学出版会;1977
- 11) Bayley N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development. New York: The Psychological Corporation;1969.
- 12) 網野武博. ベイリー式乳幼児発達尺度(発達検査と発達援助—誕生から 3 歳まで 別冊発達⑧):ミネルバ書房;1988.
- 13) Bayley N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development Second Edition. New York: The Psychological Corporation;1993.
- 14) 加藤忠明、網野武博、小林登ほか. 健康な乳児の発達に関する重回帰分析. *小児保健研究* 45(6):521~526, 1986.
- 15) 加藤忠明、高橋悦二郎、網野武博ほか. 乳児の発達に関するコンピュータ分析. *日本総合愛育研究所紀要*第 22 集:52~74,1986.
- 16) 加藤忠明、高橋悦二郎、網野武博ほか. 新生児期から生後 24 か月時までの健康な乳幼児の発達. *日本総合愛育研究所紀要*第 23 集:25~46,1987.
- 17) 加藤忠明、高橋悦二郎、網野武博ほか. 生後 36 か月時までの健康な乳幼児の発達. *日本総合愛育研究所紀要*第 24 集:5~32,1988.
- 18) 加藤忠明、長谷川智子、丸尾あき子. 新生児期から 9 歳児までの健康児の発達縦断研究(1)—9 歳児の知能評価値との関連—. *日本総合愛育研究所紀要*第 31 集:153~156,1994.
- 19) 加藤忠明、長谷川智子、丸尾あき子. 新生児期から 9 歳児までの健康児の発達縦断研究(1)—9 歳児の性格、気質、家庭環境との関連—. *日本総合愛育研究所紀要*第 33 集:251~258,1996
- 20) Ohgi S, Fukuda M, Moriuchi H, et.al. Comparison of kangaroo care and standard care: behavioral organization, development, and temperament in healthy, low-birth-weight infants through 1 year. *J Perinatol* 2002 Jul-Aug;22(5):374-9
- 21) 安梅勅江. 少子化時代の子育て支援と育児環境評価 保健・福祉・保育の連携による実証研究:川島書店;1996.

F. 研究発表

1. 論文発表
日本衛生学雑誌投稿予定
2. 学会発表
平成 16 年 日本衛生学会発表予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

表1 バックグラウンドレベルでの環境化学物質暴露と乳幼児期の神経発達に関する先行研究について

国	文献	対象数	暴露指標	年齢	結果(Bayley Scale)
米国	Gladen BC 1988	802	臍帯血 母乳	6,12m	・PCBs 高濃度暴露と6,12mの運動発達が負に関連 ・母乳による暴露との関連なし
オランダ	Koopman- Esseboom 1996	207	母体血 臍帯血 母乳	3,7,18m	・出生前 PCBs 高濃度暴露と3mの運動発達が負に関連 ・母乳による PCB-dioxin TEQ 暴露の中・高群で7mの運動発達 に負の影響 ・母乳と人工乳群の比較では母乳群の方がスコアが高い
ドイツ	Walkowiak J 2001	171	母体血 母乳 児の血液 (42m)	7,18,30,42m	・すべての年齢において母乳による暴露と精神発達・運動発達と もに負の関連あり。30ヶ月で有意差あり

表2 本邦における主な乳幼児の発達評価指標について

検査名	検査手段	対象年齢	検査内容	所要時間
新版K式発達検査	直接	新生児～14歳過 ぎ	①姿勢運動②認知適応③言語社会の3領域に大別さ れ、各領域と全領域について子どもの到達している発 達年令段階を測定する	30分以上
日本版デンバー式スク リーニング検査 (JDDST-R)	直接	3ヶ月～6歳	発達の個人差を考慮した独自の検査用紙と、容易な検 査器具を用いて、短時間に評価できる。	20～25分程 度
津守式精神発達質問紙	間接	1ヶ月～7歳	母親から報告を受け、1.運動、2.探索・操作、3.社会、4. 食事・排泄・生活習慣、5.理解・言語、の5領域で診断。	20分程度
乳幼児発達スケール (KIDS)	間接	1ヶ月～6歳11ヶ 月	保護者から報告を受け、1.運動、2.操作、3.理解言語、4. 表出言語、5.概念、6.対子ども社会性、7.対成人社会 性、特に親子関係、8.しつけ、9.食事、の9領域別に発 達レベルが提示できる。約130項目の質問からなる。	10～15分程度
遠城寺式 乳幼児分析 的発達検査	直接・間接	0ヶ月～4歳7ヶ月	移動運動、手の運動、言語、情緒、知的発達、社会的 発達の機能を分析的に評価できる。	20～25分程 度

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
 分担研究報告書

表3 6ヶ月に行うBSIDの検査項目（上限・下限の基準を満たした場合）

心理尺度(MDI)	運動尺度(PDI)
49. 鏡に映った自分の姿に対して笑う	28. ちよつとの間一人で座ってられる
50. 鏡に映った自分の姿に対して楽しそうに反応する	29. 手全体を使って棒を握る
51. 小球への関心	30. 片方の手を目的物へ伸ばす
52. 遊びの中で何かをバンとたたく	31. 不完全な親指の対立位で積み木をつまむ
53. 2つ(目)の立方体へのリーチ	32. 小球をつまもうとする
54. ものを持ちかえる	33. 座位姿勢への引き起こし
55. 逆さのカップを持ち上げる	34. 30秒間一人で座る
56. 落ちたスプーンを探す	35. おもちゃで遊んでいる間一人で座ってられる
57. 立方体を器用に持ち上げる	36. しっかりと一人で座る
58. 3秒間2つの立方体を持っている	37. 指先の指腹で積み木をつまむ
59. 興味を持っているいろいろ見ながらベルを動かす	38. 背臥位から腹臥位になる
60. ペンと紙への注意(走り書きをする)	39. 手で足をつかむ
61. 3種類の母音を発声する	40. 早期のステップングのような動きをする
62. 紐を引き、輪を引き寄せつかむ	41. 手全体を使って小球をつかむ
63. 音声模倣	42. 自分で座位になろうとする
64. 簡単な遊びに参加する(簡単な遊びを一緒に行う)	43. 前方への移動方法
65. 3つの内2つの立方体を3秒間持っている	44. 少しの間体重を支える
66. ベルを鳴らす	45. 立位へ引っ張る
67. 取っ手をつかんでカップを持ち上げる	46. 立っている間体重をかける(体重移動をする)
68. ジェスチャーで何かを伝えようとする	47. 自分で座位に起きあがる
69. 絵本の絵を見る	48. スプーンや積み木を正中位に持ってくる
70. 選択的に2つのなじみの単語を聴く	
71. 母音一子音の組み合わせた言葉を繰り返す	
72. 箱の中身を探る	
73. ページをめくる	

厚生労働科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

内分泌攪乱化学物質の次世代への影響に関する前向きコホート研究

4) 喫煙曝露と小児発達

主任研究者	岸 玲子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授
研究協力者	佐々木成子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
	佐田 文宏	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野講師
	玉置 淳子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野助手
	石塚真由美	北海道大学大学院獣医学研究科獣医学専攻環境毒性学分野助手
	西條 泰明	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
	加藤 静恵	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
	中島そのみ	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
	鶴野安希子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野

研究要旨

次世代への影響が示唆されている喫煙曝露と小児発達との関連性を検討するために妊娠中の母親を対象とした前向きコホート研究を設定した。妊婦 115 名中妊娠判明時に喫煙していた者は 44 名 (38.3%) であり、うち 23 名 (20.0%) は妊娠初期で喫煙を止めたが、残り 21 名 (18.3%) は妊娠後期にも喫煙を継続しており非喫煙群に比べて新生児平均体重が低くなる傾向がみられた。

本研究対象者の妊娠判明時の喫煙率から北海道の喫煙率は依然高率であり、さらに、妊娠が判明しても喫煙を止める者は約半数に留まっていることがわかった。

A. 研究目的

1. 喫煙曝露による次世代影響

喫煙曝露による次世代への影響については、自然流産や早期破水、胎盤異常など妊娠分娩時の母体の異常が喫煙妊婦では非喫煙妊婦に比べて有意に多く、また喫煙妊婦の新生児は出生時の体重、身長や頭囲が非喫煙妊婦の新生児に比べて有意に低いという報告があり、妊娠時の喫煙曝露が胎児に及ぼす有害性が示唆されてきた。

わが国における妊娠中の母親の喫煙率は平成 2 年の 5.6% から平成 12 年では 10.0% と 10 年間でほぼ倍増し、妊娠中の母親の喫煙本数と胎児の身体発育との関係では、喫煙本数の増加に伴って出生時の身長・体重が低くなる傾向がみられた¹⁾。

さらに、妊娠中の喫煙は出生児の身体的発育のみならず、その神経発達にも影響を及ぼすことが示唆されている。妊娠中喫煙していた母親の子供では生後 13 ヶ月時における言語理解力が非喫煙の母親の子供より有意に低く、また、3 歳および 4 歳児においても言語発達の遅れがみられた²⁾。

2. 受動喫煙の胎児への影響

家庭や職場において母親以外の喫煙者がいる場合に起こる受動喫煙の胎児への影響についても報告された。わが国では父親や同居者が妊婦と同室で喫煙する割合は 45.7% であり、男児については同室者の喫煙本数の増加とともに出生時の体重・身長とも低くなる傾向がみられた¹⁾。また、非喫煙の母親が妊娠後期に高レベルで受動喫煙曝露を受けた場合、低体

重児出産のリスクは曝露されなかった母親の3.4倍であった³⁾。

3. 喫煙曝露と胎児発育における遺伝子学的要因

このように、妊娠中の喫煙は子宮内胎児発育遅延の大きなリスク要因とされているが、全ての例で低体重児出産がみられるわけではない。原因はまだ明らかではないが、これについては遺伝子感受性の関与が示唆されている。喫煙の化学物質の代謝に関係している CYP1A1 遺伝子多型および GSTT1 遺伝子多型と低体重児出産との関連性を検討した研究では、母親の遺伝子型を考慮しない場合、妊娠中の喫煙によって出生体重は平均 377g 減少したが (OR,2.1), CYP1A1 遺伝子変異型があると喫煙によって出生体重は平均 520g 減少 (OR,3.2), また, GSTT1 遺伝子欠損型では平均 642g の減少がみられた (OR,3.5)。さらに, CYP1A1 遺伝子変異型と GSTT1 遺伝子欠損型の両方がある場合は喫煙による出生体重の減少は平均 1285g であった。一方, 喫煙非経験者では遺伝子多型による出生体重への影響はみられなかった⁴⁾。

わが国では、妊婦の能動喫煙あるいは受動喫煙と新生児の出生時体格との関連性を検討した研究や⁵⁾、また、妊産婦や新生児の生体試料を測定してニコチンあるいはニコチン代謝産物であるコチニンの胎盤移行を検討した研究が報告されているが⁶⁾、出生後の発達まで検討した報告はまだ行われていないため、喫煙曝露への遺伝子感受性の違いが胎児生体に及ぼす影響を検証したうえで、妊娠中の能動喫煙あるいは受動喫煙による胎児発育遅延が新生児出生時の体格差や神経発達に及ぼす影響について明らかにする必要がある。

B. 研究方法

札幌市内の一般病院産科を受診した妊娠

23-35 週の妊婦を対象とする前向きコホート調査を設定した。母親の妊娠中の喫煙曝露評価には質問票を用い、分娩時の妊娠週数・所見、および新生児の出生時体重・身長・胸囲・頭囲などの体格や Apgar スコアなど出生時所見については病院記録から情報を得た。さらに、母親の喫煙に関する遺伝子解析のために同意取得時に母親から採血を行なった。

妊娠週数と新生児所見を評価項目として喫煙に関する遺伝子多型および質問票から分類した母親の喫煙曝露との関連を検討し、さらに生後 6 ヶ月を初回とする児の神経発達検査を実施していく。

(倫理面への配慮)

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会、同遺伝子病制御研究所の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行なった。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。児に関しては両親の了解を得てから詳細な問診と理学所見の検討を行なう。神経発達・免疫学的ならびに内分泌学的検査に関しては、すべて事前にインフォームドコンセントを得て行なう。すべての実験・研究は、北海道大学大学院医学研究科および北海道大学大学院獣医学研究科で規定されているヒト組織および動物を用いた実験指針に従った。実験動物の飼育および安楽死に関しては最大限の配慮をする。動物実験計画の立案は、動物の導入から飼育、実験操作、終了後の処置までを、科学的にはもとより動物福祉の観点に立って十分な検討を行ない、動物実験の範囲を研究目的に必要な最小範囲にとどめるため実験操作の十分な検討を行なった。また、遺伝子解析研究においてはヒト

ゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守することとした。

C. 研究結果

妊婦 115 名中(平均年齢 29.8 歳, SD 4.7)妊娠判明時に喫煙していた者は 44 名(38.3%)であり, うち 23 名(20.0%)は妊娠初期(15 週まで)で喫煙を止めたが, 残り 21 名(18.3%)は妊娠後期(28 週以降)にも喫煙を継続していた。そこで, 妊娠判明時に喫煙していなかった者を「非喫煙群(71 名)」, 妊娠後期においても喫煙を継続していた者を「喫煙群(21 名)」と分類した。

非喫煙群の妊娠平均週数は 39.0 週(SD 1.3), 新生児平均体重は 3062g(SD 375), 新生児平均頭囲は 33.2cm(SD 1.4)であった。一方, 喫煙群の妊娠平均週数は 39.3 週(SD 1.1), 新生児平均体重は 2930g(SD 269), 新生児平均頭囲は 33.0cm(SD 1.2)であった(表)。

表. 喫煙習慣による妊娠週数, 新生児体重および頭囲

	非喫煙群 (N=71) Mean (SD)	喫煙群 (N=21) Mean (SD)
妊娠週数(週)	39.0 (1.3)	39.3 (1.1)
新生児体重(g)	3062 (375)	2930 (269)
新生児頭囲(cm)	33.2 (1.4)	33.0 (1.2)

D. 考察

北海道の喫煙率は男性 57.0%(全国平均 52.8%), 女性 16.3%(全国平均 13.4%)であり, 男女とも全国平均を上回っており, 特に 20-40 歳代では喫煙率が男性 72.2%, 女性 27.3%となっている⁷⁾。さらに札幌市における妊娠中の母親の喫煙率は 18.7%にも上っており⁸⁾, 能動喫煙, 受動喫煙ともに喫煙曝露が小児発達へ及ぼすリスクが高い地域といえる。

本研究対象者の妊娠判明時の喫煙率は 38.3%であり北海道の喫煙率は依然高率であることがわかった。さらに, 妊娠が判明しても喫煙

を止める者は約半数に留まっており, 妊娠中の母親に対するさらなる禁煙教育が必要であると考えられる。

妊娠後期まで喫煙を継続した喫煙群では非喫煙群に比べて新生児平均体重が低くなる傾向がみられたが現時点ではサンプル数が少ないため, 今後さらにサンプル数を増やして検討する必要がある。また, 母親の遺伝子解析および神経発達検査についても実施していく。

E. 参考文献

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局(編):平成 12 年乳幼児身体発育調査報告書, 2001.
- 2) Fried PA: Cigarettes and Marijuana: Are there measurable long-term neurobehavioral teratogenic effects? *Neurotoxicol.* 10:577-584, 1989.
- 3) Nafstad P, Fugelseth D, Qvigstad E et al.: Nicotine concentration in the hair of nonsmoking mothers and size of offspring. *Am J Public Health.* 88(1):120-124, 1998.
- 4) Wang X, Zuckerman B, Pearson C et al.: Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA.* 287(2):195-202, 2002.
- 5) 森山 郁子:嗜好品と周産期 タバコの影響. *周産期医学.* 29(4):469-473, 1999.
- 6) 島本太香子:妊婦の喫煙習慣と母乳へのニコチン・コチニンの移行について. *チャイルド・ヘルス.* 4(6):42-47, 2001.
- 7) 厚生省保健医療局(編):平成 10 年度 喫煙と健康問題に関する実態調査, 1999.
- 8) 札幌市保健福祉局(編):母子保健に関する市民意識調査(平成 13 年), 2002.

F. 健康危険情報

特になし