

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(2)。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、アリルハイドロカーボン (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(3)、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(4)。

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曝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(5)。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、環境化学物質の曝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(6)。このように環境化学物質曝露のアレルギー疾患領域への影響はい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(7)、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曝露状況・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。妊婦マススクリーニングでは甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシン (FT4)、TSH、抗甲状腺マイクロソーム抗体 (AMC)、抗甲状腺サイログロブリン抗体 (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。この新生児マススクリー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う間接的な評価を実施する。

#### (1) 直接評価

- 1) 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するための sensory test を6ヶ月、18ヶ月時に実施する予定である。

- 2) 6,7ヶ月には 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。
- 3) 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、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、6ヶ月に育児環境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)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

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) 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。

100 例について母体血の PCB・ダイオキシン類の濃度を測定したが、方法は次の通りである。

#### <PCB・ダイオキシン類測定法>

##### (1) 試 薬

n-ノナンは関東科学(株)製の試薬特級を、その他の溶媒は全てダイオキシン分析用(関東科学(株))を用いた。無水硫酸ナトリウムは PCB 分析用(関東科学(株))を用いた。GC/MS のキャリブレーションスタンダードは Wellington Lab 社製の CS3-C/CP81 を使用した。クリーンアップスパイクとして  $^{13}\text{C}$  でラベルした 7 種の PCDDs、10 種の PCDFs、4 種の Non-orthocoplanar-PCBs(Non-ortho-Co-PCBs)および 12 種の Mono-ortho-coplanar PCB (Mono-ortho-Co-PCBs)を使用した。シリンジスパイクとして  $^{13}\text{C}$  でラベルした 1,2,3,4-TCDD および  $^{13}\text{C}$  でラベルした PCB を使用した。硝酸銀/シリカゲルは和光純薬工業(株)製を使用した。活性炭はナカライテスク社製をトルエンで還流精製し、無水硫酸ナトリウムに分散させて用いた(1:1000w/w)。硝酸銀/シリカゲル、活性炭および無水硫酸ナトリウムは高速溶媒抽出装置を用いてヘキサン又はトルエン溶媒で脂質抽出時と同条件下で洗浄したものを用いた。その他の試薬は市販の試薬特級を用いた。

##### (2) 装 置

高速溶媒抽出装置はダイオネスク社製 ASE-200 を使用した。

高分解能ガスクロマトグラフ/高分解能質量分析装置(HRGC/HRMS)は GC 部、Agilent 社 HP-6890 型、MS 部、MicroMass 社 AutoSpecUltima を使用した。

大量試料導入装置(SCLV)は SGE 社製を使用した。

##### (3) 分析方法

血液中からのダイオキシン類の抽出・精製法は以

前報告した方法を一部改良して行った(9、10)。

##### 1) 脂質の抽出

血液中からの脂質の抽出は高速溶媒装置(ASE-200、日本ダイオネクス社製)を用いて行った。血液試料 5g を 3g の Isolute (珪藻土)を充填した抽出セル中に注入し、約 14 時間凍結乾燥を行った。クリーンアップスパイクを添加後、抽出セルを装置本体に装着し、温度  $150^{\circ}\text{C}$ 、圧力 2000 psi の条件下で 10 分間、アセトン/ヘキサン(1:3, v/v)で 2 回抽出した。得られたアセトン/ヘキサン抽出液を減圧下濃縮し、秤量ビンに移した。溶媒を完全に留去させ、恒量とした後の重量から秤量ビンの風袋重量を差し引いた値を脂質の重量とした。

##### 2) カラムクリーンアップ

抽出した脂質に少量の n-ヘキサン 5 ml を加えて溶解し、濃硫酸 3 ml を加えて一夜放置した。そのヘキサン層を 10% (w/w) 硝酸銀シリカゲルを乾式充填したカラムに負荷した後、ヘキサン 15 ml で溶出させた。その溶出液は直結した 0.1%(w/w) 活性炭/無水硫酸ナトリウム 0.5 g を乾式充填したカラムに負荷させ、ジクロロメタン/n-ヘキサン(1:9, v/v) 10 ml で Mono-ortho-Co-PCB 類を、トルエン 25 ml でダイオキシン類(PCDDs, PCDFs および Non-ortho-Co-PCBs)を溶出した。得られた両画分は 0.5 ml 以下に減圧下濃縮した。トルエン画分は風乾後、ジクロロメタンを用いて洗いこみ、その溶液を 0.2 ml まで室温で濃縮後、10  $\mu\text{l}$  の n-ノナンを加えた GC/MS 用バイアルビンに添加した。ジクロロメタンを室温で完全に留去後、シリンジスパイクを加えて質量分析用試料液とした。一方、Mono-ortho-Co-PCB 画分は、再度活性炭分散シリカゲル(関東化学製) 0.5 g を乾式充填したカラムに負荷させ、ヘキサン 10 ml を流した後、ジクロロメタン/n-ヘキサン(1:4, v/v) 15 ml で Mono-ortho-Co-PCB 類を溶出した。溶出液を

0.1 ml 以下に濃縮し、シリンジスパイクを加えて質量分析用試料液とした。

インターフェイス温度：280°C

分解能：10000

### 3) 質量分析

#### ① PCDDs、PCDFs 及び Non-ortho-Co-PCBs 類の測定条件

プレカラム：BPX5 (SGE 社製、内径：0.25mm；膜厚 0.25 μm；長さ：6m)

分析カラム：BPX5-Dioxin I (SGE 社製、内径：0.15mm；膜厚 0.15 μm；長さ：30m)

昇温条件：160°C (0 分間保持) から 320°C まで 20°C/分で昇温、320°C (5 分間保持)、70°C/分で降温、180°C (1 分間保持) から 320°C まで 5°C/分の割合で昇温、320°C (5 分間保持)。

試料注入法：Solvent cut large volume (SCLV) injection システム (SGE 社製)

キャリアーガス：He 1.3mL/min

イオン化法：EI 法

イオン化電圧：40 eV

イオン化電流：750 μA

加速電圧：8000 V

イオン源温度：280°C

インターフェイス温度：280°C

分解能：10000

#### ② Mono-ortho-Co-PCBs 類の測定条件

分析カラム：HT-8 (SGE 社製、内径：0.22mm；膜厚 0.35 μm；長さ：50m)

昇温条件：130°C (1 分間保持) から 220°C まで 20°C/分で昇温、220°C から 280°C までは 3°C/分で昇温、280°C から 320°C まで 20°C/分で昇温。

試料注入法：スプリットレス

キャリアーガス：He 1.3mL/min

イオン化法：EI 法

イオン化電圧：40 eV

イオン化電流：750 μA

加速電圧：8000 V

イオン源温度：280°C

#### ③ 定量法

Selected Ion Monitor (SIM) 法によって、PCDDs、PCDFs、non-ortho-Co-PCBs および

Mono-ortho-Co-PCBs 類の定量を行った。PCDDs 類の定量には、

13C12-2,3,7,8-TCDD、

13C12-1,2,3,7,8-PeCDD、

13C12-1,2,3,4,7,8-HxCDD、13C12-1,2,

3,6,7,8-HxCDD、13C12-1,2,3,7,8,9-HxCDD、

13C12-1,2,3,4,6,7,8-HpCDD および 13C12-

1,2,3,4,6,7,8,9-OCDD を内標準とした。PCDFs

類の定量には、13C12-2,3,7,8-

TCDF、13C12-1,2,3,7,8-PeCDF、

13C12-2,3,4,7,8-PeCDF、

13C12-1,2,3,6,7,8-HxCDF、

13C12-1,2,3,4,7,8-HxCDF、

13C12-1,2,3,7,8,9-HxCDF、

13C12-2,3,4,6,7,8-HxCDF、

13C12-1,2,3,4,6,7,8-HpCDF、

13C12-1,2,3,4,7,8,9-HpCDF および

13C12-1,2,3,4,6,7,8,9-OCDF を内標準とした。また、

Non-ortho-Co-PCBs 類の定量には、

13C12-3,3',4,4'-TCB、13C12-3,4,4',5'-TCB、

13C12-3,3',4,4',5'-PeCB および 13C12-3,3',4,4',5',

5'-HxCB を内標準とし、さらに

Mono-ortho-Co-PCBs の定量には、

13C12-2',3,4,4',5'-PeCB、13C12-2,3',4,4',5'-PeCB、

13C12-2,3,3',4,4'-PeCB、13C12-2,3,

4,4',5'-PeCB、13C12-2,3',4,4',5,5'-HxCB、

13C12-2,3,3',4,4',5-HxCB、13C12-2,3,3',4,4',5'

-HxCB および 13C12-2,3,3',4,4',5,5'-HpCB を

内標準とし、相対検量線法を用いた。検出下限値は

厚生労働省の血液中ダイオキシン類の測定分析法

(暫定)に記載の脂質中濃度を用いた。TEQの計算

は WHO(1998)が策定した TEF(11)を用いた。

## 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。

## C. 結 果

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、16 年 2 月末現在 1193 名

の妊婦に参加を呼びかけ、340 名の同意者を得て(参加同意率 28.4%)、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。また、16 年 2 月末までの分娩者は 302 名である。

### (3) 結 果

#### 1) PCB・ダイオキシン類 (100 名)

100 名の母、パートナー、子の基本属性について示す(表 1)。母親の平均年齢は  $30.5 \pm 5.0$  歳、第 1 子目であったのが 36 人であった。また、生まれた児は男性 46 人、平均体重  $3071.6 \pm 363.1$ g、平均身長  $48.0 \pm 2.3$ cm であった。

表 2-1、2-2 に測定結果を示す。

#### 2) 妊婦新生児甲状腺マスキリーニング

妊婦では 329 名中、妊婦マスキリーニング結果の閲覧可能であった 299 名である。マスキリーニング抗甲状腺抗体陽性者が 31 名 (9.6%) である。抗マイクロソーム抗体(AMC)陽性 27 名 (9.0%)、抗サイログロブリン抗体 (ATG) 陽性 23 名 (7.7%)、両抗体とも陽性者 15 名がいたが、甲状腺機能に異常はなかった。

16 年 1 月末までに出生した生産児 288 名について新生児甲状腺マスキリーニングの結果を閲覧している。新生児代謝異常スクリーニング陽性者はいなかった(別記分担研究報告参照)。

3) 16 年 2 月末までに 257 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。

4) 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(別記分担研究報告参照)。

5) 臍帯血の IgE の測定については、PCB・ダイオキシン類を測定し得た 100 人中 27 人で行った。臍帯血 IgE は平均  $0.32 \pm 0.47$  IU/ml (中央値 0.16、最小値  $< 0.05$ 、最大値 2.06 IU/ml) であった。PCB・ダイオキシン類、IgE とも

に自然対数変換を行い相関について検討した結果を表3に示す。全血液中 33'44'-TCB(#77)にのみ有意の正の相関を認めたと、その他では有意ではなかった。

低今後1歳半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。

6) 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（別記分担研究報告参照）。

平成15年4月以降 Fagan test(受胎後67週、69週)の測定を開始した。

7) 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。

#### (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. 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。今回、PCB・ダイオキシン類の測定結果を示すことができたが、これまでに報告された一般住民における血液中濃度の報告と同程度であ

った(10, 12)。

少数例の検討であるが、臍帯血のIgEの検討では、全血液中 33'44'-TCB(#77)濃度により有意な正相関があった。しかし、多くの検定を行っているため、偶然の可能性も否定できない。しかし、さきに述べたように 23'44'5'-PenCB(#118)との関連の報告があり(6)、さらに例数を重ねた検討が必要である。

さらに、PCB・ダイオキシンの測定を続けることで、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られる。

#### E. 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を開始し、一般妊婦の血液中のPCB・ダイオキシン類の濃度を測定した。さらに、それらと、神経発達、内分泌機能、免疫能との関連の検討を続ける予定である。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) Jacobson JL, Jacobson SW. Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North

- Carolina cohort studies. *Toxicol Ind Health*. 1996; 12:435-45.
- 2) Nagayama J, Okamura K, Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Tsuji H, Hasegawa M, Sato K, Ma HY, Yanagawa T, Igarashi H, Fukushima J, Watanabe T. 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
- 3) 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; 45:1167-71
- 4) Koopman-Elseboom 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
- 5) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect*. 2000; 108:1203-7.
- 6) Reichrtova E, Ciznar P, Prachar V, Palkovicova L, Veningerova M. Cord serum immunoglobulin E related to the environmental contamination of human placentas with organochlorine compounds. *Environ Health Perspect*. 1999; 107: 895-9
- 7) Guo YL, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ: Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-Up of the Taiwan Yucheng cohort. *Environ Health Perspect*. 1999 ;107(9):715-9
- 8) 飯田隆雄、戸高尊、平川博仙人、他 油症患者血中ダイオキシン類レベルの追跡調査（2001年）*福岡医誌* 2003; 84:126-35
- 9) T.Todaka,H.Hirakawa,K.Tobiishi and T.Iida,*Fukuoka Acta Med* 2003; 94(5):148
- 10) T.Iida and T.Todaka,*Industrial Health* 2003; 41: 197
- 11) Van den Berg M,Birnbaum L,Bosveld ATC,Brunström B,Cook P,Feeley M,Giesy JP,Hanberg A,Hasegawa R,Kennedy SW,Kubiak T,Larsen JC,van Leeuwen FXR,Liem AKD,Nott C,Peterson RE,Poellinger L,Safe S,Tillitt D,Tysklind M,Younes M,Wærn F and Zacharewski T : Toxic Equivalency Factors (TEFs) for PCBs,PCDDs,PCDFs for Humans *Perspect* 1998; 106 : 775-792
- 12) Iida T, Hirakawa H, Matsueda T, Takenaka S, Nagayama J. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: the blood levels of young Japanese women. *Chemosphere*. 1999; 38:3497-502.

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Saijo Y, Sata F, Yamada H, Kondo T, Kato EH, Kishi R: Single nucleotide polymorphisms in the promoter region of the interleukin-6 gene and the risk of recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril*, 81(2): 374-378, 2004
- 2) Sata F, Yamada H, Yamada A, Kato EH, Kataoka S, Saijo Y, Kondo T, Tamaki J, Minakami H, Kishi R: A polymorphism in the CYP17 gene relates to the risk of

recurrent pregnancy loss. Mol Hum Reprod,  
9(11): 725-728, 2003

- 3) Sata F, Yamada H, Yamada A, Kato EH,  
Kataoka S, Saijo Y, Kondo T, Tamaki J,  
Minakami H, Kishi R: A polymorphism in  
the CYP17 gene relates to the risk of  
recurrent pregnancy loss. Mol Hum Reprod,  
9(11): 725-728, 2003

## 2. 学会発表

- 1) 近藤朋子、佐々木成子、加藤静恵、中島そのみ、  
鵜野安希子、西條泰明、佐田文宏、岸玲子：「妊  
婦の喫煙による胎児発育への影響と遺伝子多  
型の関連」、第 74 回日本衛生学会総会、東京  
(2004.3.24-27)
- 2) 加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、鵜野安希  
子、西條泰明、佐田文宏、金上宣夫、藤田晃三、  
飯田隆雄、岸玲子：「妊婦甲状腺機能の新生児  
への影響とダイオキシン類暴露との関連」、第  
74 回日本衛生学会総会、東京 (2004.3.24-27)
- 3) 西條泰明、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、  
鵜野安希子、佐田文宏、岸玲子、金上宣夫、藤  
田晃三、飯田 隆雄：「胎児期の化学物質暴露  
による次世代影響に関する前向きコホート研  
究—全体計画に関して」、第 74 回日本衛生学  
会総会、東京 (2004.3.24-27)

## H. 知的財産件の出願・登録状況

特になし



表1 母親、父親、子の属性

|                | 人 もしくは平均±SD |
|----------------|-------------|
| 母親の年齢(歳)       | 30.5±5.0    |
| 母親の身長(cm)      | 158.4±5.0   |
| 母親の妊娠前の体重(kg)  | 53.5±8.9    |
| 母親の学歴(通学年数)    |             |
| 9年間            | 2           |
| 10-12年間        | 40          |
| 13-16年間        | 57          |
| 17年以上          | 1           |
| 出産回数           |             |
| 第1子目           | 36          |
| 第2子目以上         | 64          |
| 母親のアレルギーの既往    |             |
| なし             | 76          |
| あり             | 24          |
| 母親の喫煙習慣        |             |
| 習慣的な喫煙をしたことがない | 49          |
| 今回の妊娠以前にやめた    | 13          |
| 今回の妊娠のためにやめた   | 22          |
| 現在あり           | 16          |
| 母親の受動喫煙(同居者喫煙) |             |
| いない            | 29          |
| いる             | 71          |
| 出産週数           |             |
| 36週未満          | 0           |
| 36-37週未満       | 1           |
| 37-38週未満       | 7           |
| 38-39週未満       | 23          |
| 39-40週未満       | 33          |
| 40-41週未満       | 23          |
| 41-42週未満       | 13          |
| 42週以上          | 0           |

|                     |              |
|---------------------|--------------|
| 父親の年齢(歳)            | 32.2±5.1     |
| 父親の学歴(通学年数)         |              |
| 9年間                 | 6            |
| 10-12年間             | 38           |
| 13-16年間             | 48           |
| 17年以上               | 8            |
| 父親のアレルギーの既往         |              |
| なし                  | 83           |
| あり                  | 17           |
| 父親の喫煙習慣             |              |
| 習慣的な喫煙をしたことがない      | 16           |
| 以前吸っていたがやめた         | 17           |
| 妻またはパートナーの妊娠がわかりやめた | 0            |
| 現在あり                | 67           |
| 子の性別                |              |
| 男                   | 46           |
| 女                   | 54           |
| 子の体重(g)             | 3071.6±363.1 |
| 子の身長(cm)            | 48.0±2.3     |
| 子の胸囲(cm)            | 31.5±1.6     |
| 子の頭囲(cm)            | 33.3±1.3     |
| Apgar score(1分後採点)  |              |
| 5点                  | 1            |
| 6点                  | 2.0          |
| 7点                  | 1.0          |
| 8点                  | 23.0         |
| 9点                  | 73.0         |
| 世帯の年収               |              |
| 300万未満              | 21           |
| 300-500万未満          | 36           |
| 500-700万未満          | 24           |
| 700-1000万未満         | 14           |
| 1000万以上             | 3            |

---

表2-1 PCB・ダイオキシン測定結果—血液濃度(µg/g, N=100)

|                        | 平均     | SD      | 中央値    | 最小値    | 最大値    |
|------------------------|--------|---------|--------|--------|--------|
| 2,3,7,8-TCDD           | 0.0039 | 0.0025  | 0.0038 | 0.0015 | 0.012  |
| 1,2,3,7,8-PeCDD        | 0.015  | 0.0066  | 0.014  | 0.0015 | 0.033  |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD      | 0.0056 | 0.0035  | <0.006 | <0.006 | 0.015  |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD      | 0.053  | 0.025   | 0.046  | 0.015  | 0.16   |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD      | 0.0076 | 0.0052  | 0.0070 | <0.006 | 0.026  |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD    | 0.09   | 0.04    | 0.08   | 0.026  | 0.24   |
| OCDD                   | 1.73   | 0.72    | 1.60   | 0.55   | 4.62   |
| 2,3,7,8-TCDF           | 0.0021 | 0.0016  | 0.0015 | 0.0015 | 0.011  |
| 1,2,3,7,8-PeCDF        | 0.0016 | 0.00078 | 0.0015 | 0.0015 | 0.0076 |
| 2,3,4,7,8-PeCDF        | 0.022  | 0.0097  | 0.020  | 0.0080 | 0.053  |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF      | 0.0085 | 0.0047  | 0.0083 | <0.006 | 0.023  |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF      | 0.011  | 0.0053  | 0.010  | <0.006 | 0.030  |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF      | 0.0033 | 0.0018  | <0.006 | <0.006 | 0.017  |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF      | <0.006 |         | <0.006 | <0.006 | <0.006 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF    | 0.043  | 0.30    | 0.0084 | <0.006 | 2.93   |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF    | 0.0037 | 0.0059  | 0.003  | <0.006 | 0.061  |
| 344'5'-TCB(#81)        | <0.03  |         | <0.03  | <0.03  | <0.03  |
| 33'4'4'-TCB(#77)       | 0.036  | 0.021   | 0.036  | <0.03  | 0.12   |
| 33'44'5'-PenCB(#126)   | 0.14   | 0.087   | 0.12   | 0.041  | 0.47   |
| 33'44'55'-HxCB(169)    | 0.11   | 0.051   | 0.098  | 0.041  | 0.29   |
| 2'344'5'-PenCB(#123)   | 0.40   | 0.24    | 0.35   | <0.03  | 1.3    |
| 23'44'5'-PenCB(#118)   | 22.1   | 13.2    | 18.8   | 6.7    | 83.5   |
| 2344'5'-PenCB(#114)    | 1.3    | 0.77    | 1.1    | 0.48   | 4.0    |
| 233'44'-PenCB(#105)    | 5.7    | 3.3     | 4.8    | 1.5    | 18.7   |
| 23'44'55'-HexCB(#167)  | 2.7    | 1.6     | 2.3    | 0.78   | 10.7   |
| 233'44'5'-HexCB(#156)  | 7.5    | 4.3     | 6.2    | 2.4    | 26.8   |
| 233'44'5'-HexCB(#157)  | 1.9    | 1.1     | 1.6    | 0.65   | 5.8    |
| 22'344'55'-HpCB(#180)  | 46.2   | 26.9    | 38.3   | 10.5   | 167.8  |
| 22'33'44'5'-HpCB(#170) | 15.1   | 9.7     | 12.5   | 3.4    | 64.0   |
| 233'44'55'-HpCB(#189)  | 0.79   | 0.44    | 0.70   | <0.03  | 2.6    |
| Total PCDD             | 1.9    | 0.78    | 1.8    | 0.62   | 5.0    |
| Total PCDF             | 0.18   | 0.98    | 0.064  | 0.035  | 9.7    |
| Total PCDD/PCDF        | 2.1    | 1.3     | 1.8    | 0.67   | 12.6   |
| Total Non-ortho PCBs   | 0.30   | 0.14    | 0.28   | 0.12   | 0.81   |
| Total Mono-ortho PCBs  | 42.4   | 24.0    | 37.9   | 13.7   | 153.5  |
| Total Coplanar PCB     | 0.30   | 0.14    | 0.28   | 0.12   | 0.81   |
| Total                  | 2.4    | 1.4     | 2.1    | 0.80   | 12.7   |
| ◆【WHO-98】◆             |        |         |        |        |        |
| T PCDDs-TEQ            | 0.027  | 0.012   | 0.024  | 0.0074 | 0.059  |
| T PCDFs-TEQ            | 0.014  | 0.0064  | 0.013  | 0.0055 | 0.042  |
| T PCDDs/PCDFs-TEQ      | 0.041  | 0.017   | 0.037  | 0.013  | 0.090  |
| T Non-ortho PCBs-TEQ   | 0.015  | 0.0091  | 0.013  | 0.0048 | 0.050  |
| T Mono-ortho PCBs-TEQ  | 0.0083 | 0.0046  | 0.0071 | 0.0027 | 0.029  |
| T Coplanar PCBs-TEQ    | 0.024  | 0.013   | 0.021  | 0.0080 | 0.074  |
| Total TEQ              | 0.065  | 0.028   | 0.059  | 0.024  | 0.16   |

表2-2 PCB・ダイオキシン測定結果—血液脂質濃度(μg/g・lipid, N=100)

|                              | 平均      | SD      | 中央値     | 最小値     | 最大値     |
|------------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 2,3,7,8-TCDD                 | 1.2     | 0.71    | 1.1     | <1      | 3.4     |
| 1,2,3,7,8-PeCDD              | 4.3     | 1.7     | 4.0     | <1      | 9.8     |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD            | 1.7     | 0.9     | <2      | <2      | 5.1     |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD            | 15.1    | 7.0     | 13.7    | 4.3     | 41.8    |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD            | 2.3     | 1.5     | 2.3     | <2      | 9.0     |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD          | 25.7    | 12.4    | 22.4    | 9.2     | 71.4    |
| OCDD                         | 494.8   | 221.0   | 456.2   | 162.8   | 1491.5  |
| 2,3,7,8-TCDF                 | 0.68    | 0.5     | <1      | <1      | 3.8     |
| 1,2,3,7,8-PeCDF              | 0.55    | 0.3     | <1      | <1      | 2.6     |
| 2,3,4,7,8-PeCDF              | 6.2     | 2.5     | 5.9     | 1.6     | 14.2    |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF            | 2.5     | 1.3     | 2.5     | <2      | 7.7     |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF            | 3.1     | 1.5     | 3.0     | <2      | 10.1    |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF            | 1.1     | 0.54    | <2      | <2      | 5.0     |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF            | <2      |         | <2      | <2      | <2      |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF          | 12.6    | 87.3    | 2.4     | <2      | 865.8   |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF          | 1.2     | 1.7     | <2      | <2      | 18.0    |
| 3,4,4',5'-TCB(#81)           | 5.1     | 0.51    | <10     | <10     | 10.1    |
| 3,3',4',4'-TCB(#77)          | 10.6    | 5.6     | 11.0    | <10     | 41.5    |
| 3,3',4,4',5'-PenCB(#126)     | 40.4    | 23.8    | 35.9    | 11.5    | 157.2   |
| 3,3',4,4',5,5'-HxCB(169)     | 30.2    | 12.7    | 27.4    | 11.4    | 70.8    |
| 2',3,4,4',5'-PenCB(#123)     | 112.9   | 60.6    | 100.0   | <10     | 320.1   |
| 2,3',4,4',5'-PenCB(#118)     | 6146.3  | 3215.1  | 5411.1  | 1913.3  | 17759.9 |
| 2,3,4,4',5'-PenCB(#114)      | 372.3   | 186.1   | 330.6   | 140.1   | 1054.2  |
| 2,3,3',4,4'-PenCB(#105)      | 1574.8  | 825.3   | 1388.5  | 438.5   | 4366.2  |
| 2,3',4,4',5,5'-HexCB(#167)   | 743.4   | 376.7   | 683.2   | 254.5   | 2275.3  |
| 2,3,3',4,4',5'-HexCB(#156)   | 2064.5  | 1030.4  | 1879.1  | 772.6   | 5691.1  |
| 2,3,3',4,4',5'-HexCB(#157)   | 530.3   | 256.4   | 493.9   | 167.6   | 1438.1  |
| 2,2',3,4,4',5,5'-HpCB(#180)  | 12797.5 | 6792.0  | 10983.5 | 3089.8  | 38311.6 |
| 2,2',3,3',4,4',5'-HpCB(#170) | 4170.8  | 2375.8  | 3544.4  | 1256.2  | 13620.5 |
| 2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(#189)  | 218.0   | 110.5   | 200.3   | <10     | 625.8   |
| Total PCDD                   | 545.0   | 239.0   | 507.4   | 191.0   | 1602.4  |
| Total PCDF                   | 54.0    | 288.8   | 20.6    | 10.6    | 2877.3  |
| Total PCDD/PCDF              | 599.0   | 399.5   | 528.7   | 205.5   | 3726.3  |
| Total Non-ortho PCBs         | 86.3    | 37.7    | 82.9    | 35.6    | 263.6   |
| Total Mono-ortho PCBs        | 11762.6 | 5767.0  | 10849.8 | 4311.6  | 32640.1 |
| Total Coplanar PCB           | 28817.1 | 14061.1 | 26886.5 | 10326.7 | 82115.7 |
| Total                        | 29416.1 | 14137.0 | 27495.3 | 10711.5 | 82529.1 |
| ◆【WHO-98】◆                   |         |         |         |         |         |
| T PCDDs-TEQ                  | 7.6     | 3.1     | 7.3     | 2.0     | 18.3    |
| T PCDFs-TEQ                  | 4.1     | 1.7     | 3.9     | 1.3     | 12.4    |
| T PCDDs/PCDFs-TEQ            | 11.8    | 4.5     | 11.2    | 3.3     | 28.2    |
| T Non-ortho PCBs-TEQ         | 4.3     | 2.5     | 3.8     | 1.3     | 16.3    |
| T Mono-ortho PCBs-TEQ        | 2.3     | 1.1     | 2.1     | 0.9     | 6.2     |
| T Coplanar PCBs-TEQ          | 6.6     | 3.3     | 6.1     | 2.3     | 18.6    |
| Total TEQ                    | 18.4    | 7.3     | 17.7    | 5.6     | 46.8    |

表3 臍帯血IgEとPCB・ダイオキシン類の相関

|                       | 全血液中濃度 |      | 血液脂質中濃度 |      |
|-----------------------|--------|------|---------|------|
|                       | 相関係数   | P値   | 相関係数    | P値   |
| 2,3,7,8-TCDD          | 0.16   | 0.47 | 0.06    | 0.79 |
| 1,2,3,7,8-PeCDD       | 0.26   | 0.23 | 0.15    | 0.49 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD     | 0.03   | 0.89 | -0.11   | 0.62 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD     | 0.18   | 0.41 | 0.06    | 0.78 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD     | 0.16   | 0.45 | 0.12    | 0.57 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD   | 0.21   | 0.33 | 0.01    | 0.95 |
| OCDD                  | 0.18   | 0.40 | 0.02    | 0.94 |
| 2,3,7,8-TCDF          | 0.24   | 0.26 | 0.13    | 0.55 |
| 1,2,3,7,8-PeCDF       | —      | —    | —       | —    |
| 2,3,4,7,8-PeCDF       | 0.19   | 0.37 | 0.06    | 0.76 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF     | 0.26   | 0.23 | 0.17    | 0.42 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF     | 0.17   | 0.43 | 0.11    | 0.61 |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF     | 0.05   | 0.82 | 0.05    | 0.83 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF     | —      | —    | —       | —    |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF   | 0.06   | 0.79 | 0.03    | 0.91 |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF   | 0.04   | 0.86 | 0.04    | 0.86 |
| 344'5-TCB(#81)        | —      | —    | —       | —    |
| 33'4'4'-TCB(#77)      | 0.50   | 0.01 | 0.35    | 0.10 |
| 33'44'5-PenCB(#126)   | 0.14   | 0.52 | 0.03    | 0.90 |
| 33'44'55'-HxCB(169)   | 0.32   | 0.12 | 0.24    | 0.26 |
| 2'344'5-PenCB(#123)   | 0.19   | 0.38 | 0.08    | 0.72 |
| 23'44'5-PenCB(#118)   | 0.23   | 0.29 | 0.13    | 0.55 |
| 2344'5-PenCB(#114)    | 0.18   | 0.40 | 0.09    | 0.68 |
| 233'44'-PenCB(#105)   | 0.20   | 0.35 | 0.09    | 0.68 |
| 23'44'55'-HexCB(#167) | 0.24   | 0.26 | 0.15    | 0.48 |
| 233'44'5-HexCB(#156)  | 0.15   | 0.48 | 0.06    | 0.76 |
| 233'44'5'-HexCB(#157) | 0.19   | 0.36 | 0.10    | 0.63 |
| 22'344'55'-HpCB(#180) | 0.12   | 0.57 | 0.02    | 0.91 |
| 22'33'44'5-HpCB(#170) | 0.19   | 0.38 | 0.11    | 0.61 |
| 233'44'55'-HpCB(#189) | 0.26   | 0.22 | 0.18    | 0.40 |
| Total PCDD            | 0.19   | 0.38 | 0.02    | 0.92 |
| Total PCDF            | 0.11   | 0.62 | 0.07    | 0.76 |
| Total PCDD/PCDF       | 0.15   | 0.48 | 0.04    | 0.86 |
| Total Non-ortho PCBs  | 0.31   | 0.14 | 0.19    | 0.36 |
| Total Mono-ortho PCBs | 0.23   | 0.29 | 0.13    | 0.54 |
| Total Coplanar PCB    | 0.31   | 0.14 | 0.08    | 0.72 |
| Total                 | 0.17   | 0.41 | 0.08    | 0.70 |
| ◆【WHO-98】◆            |        |      |         |      |
| T PCDDs-TEQ           | 0.24   | 0.26 | 0.11    | 0.61 |
| T PCDFs-TEQ           | 0.22   | 0.30 | 0.11    | 0.62 |
| T PCDDs/PCDFs-TEQ     | 0.27   | 0.21 | 0.13    | 0.54 |
| T Non-ortho PCBs-TEQ  | 0.16   | 0.46 | 0.05    | 0.82 |
| T Mono-ortho PCBs-TEQ | 0.20   | 0.35 | 0.11    | 0.62 |
| T Coplanar PCBs-TEQ   | 0.18   | 0.39 | 0.08    | 0.72 |
| Total TEQ             | 0.26   | 0.22 | 0.13    | 0.54 |

## 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 妊婦および新生児甲状腺機能とPCB・ダイオキシン類暴露との関連

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助教授  
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助手  
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  
原田敦子、木間かおり、水嶋好清、藤田晃三 札幌市衛生研究所  
飯田 隆雄 福岡福岡県保健環境研究所

### 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ューニング結果とダイオキシン類の暴露について検討した。平成14年7月から16年2月末までに1193名の協力依頼に対して、340名の調査協力同意が得られた。このうち母体血のダイオキシン類濃度を測定した100組について、甲状腺機能との関連を検討した。1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,7,8,9-HxCDDが新生児FT4と正の関連が認められ、2,2',3,4,5'-HpCB(#180)、Di-ortho PCB(#180、#170)、TPCDFs-I-TEQ、Total I-TEQが新生児TSHと負の関連を認めた。妊婦TSH、FT4値と母体血中のダイオキシン類濃度の相関はなかった。今後、更に対象数を増やすほか、継続した評価が必要である。

### 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、アリルハイドロカーボン(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。長山らはバックグラウンドの曝露を受けている母親のダイオキシ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らは母乳中のダイオキ

シン、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オキシンと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スクリーニ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スクリーニ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曝露に焦点をあて、特にダイオキシン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病院で、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ぶ新生児甲状腺マススクリーニング結果の閲覧に同意の得られ、16年1月末までに衛生研究所からの回答が得られた妊婦299名についてFreeT4、TSH、抗マクローブ抗体(AMC)、抗サイログロブリン抗体(ATG)を、新生児283名でFreeT4、TSH値を調べた。TSH(甲状腺刺激ホルモン)はEnzaplate N-TSH(ELISA)、FT4(フリーT4)はEnzaplate N-FT4(ELISA)でそれぞれ測定した。

## C. 結果

### 1. 妊婦新生児甲状腺マススクリーニング結果

妊婦は329名妊婦マススクリーニング結果の閲覧

可能であった299名である。

マススクリーニング未受検者は脱落5名、里帰り分娩・他院より紹介患者等21名、バセドウ氏病治療中2名、一過性甲状腺機能亢進1名、橋本病1名の30名である。

妊婦のスクリーニング時の年齢は17-47歳(中央値30歳)であった。妊娠6-20週(中央値11週)で妊婦甲状腺マススクリーニングをうけていた。

FT4(n=299)は $1.02 \pm 0.25$  ng/dl (0.69-2.05)、TSH(n=299)は $1.09 \pm 0.9$   $\mu$ U/ml (0.5-6.5)であった。TSH測定下限0.5  $\mu$ U/ml以下の82名については0.25  $\mu$ U/mlとして算出した。

脱落者を除いた324名中、橋本病にてマススクリーニング未受検妊婦1名を含め、抗甲状腺抗体陽性者が32名(9.9%)である。マススクリーニング受検者299名中AMC陽性27名(9.0%)、ATG陽性23名(7.7%)、両抗体とも陽性者は15名(5.0%)で、甲状腺機能に異常はなかった。また、妊娠11週でのマススクリーニングで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。

16年1月末までに出生した児は生産児288名(双胎5例)、母体転院後死産児1名であった。双胎5例と出生後新生児センターに転院等でマススクリーニング未受検者2名を除く283名で検討した。分娩週数は $39.0 \pm 1.4$  週(33-41週 中央値39週)、生下児体重は $3059 \pm 414$  g(794-4292g, 中央値3068g)であった。

低体重で要再検2名、TSH高値で要再検が5名で4名は再検査で正常値、TSH $18.1$   $\mu$ 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。

FT4(N=281)  $2.06 \pm 0.37$  ng/dl (0.94~3.09 中央値2.05)、TSH(N=281)は平均値 $2.87 \pm 2.16$   $\mu$ U/ml (0.5以下~18.0, 中央値2.30)であった。新生児代謝異常スクリーニング陽性者はいなかった。

妊婦新生児FT4、TSH値を甲状腺抗体陰性者と陽性者(橋本病患者妊婦を含む)で比較すると、抗体陽

性群で妊婦 TSH の有意な上昇が( $p=0.014$ )が認められたが、妊婦 FT4、新生児 FT4、TSH 値に統計学的有意差はなかった(表1)。

## 2. PCB/ダイオキシン類の暴露と妊婦・新生児マスキューニングでの甲状腺機能、生下時体重との関連

100名の妊婦で妊娠  $33 \pm 3.6$  (26-41週、中央値32週)で、妊娠中期の採血の結果貧血がないことを確認して、環境ホルモン測定用に採血、保存した母体血100検体でPCBダイオキシン類の測定を施行した。測定方法は飯田らの既報の通りである<sup>7)</sup>。測定対象者の属性は表2に示す。100例では抗体陽性群で妊婦 TSH の上昇は認めるが統計学的な有意差はなく( $p=0.063$ )、新生児 FT4 が陽性群で有意に上昇していた。 $(p=0.049)$  (表3)。

測定した PCB、ダイオキシン類濃度を指数変換した値と甲状腺機能、指数変換した妊婦、新生児 FT4、TSH 値とが両側 5%有意水準で有意な相関を呈するものを表4に示す。PCDDs の 1,2,3,7,8-PeCDD、1,2,3,7,8,9-HxCDD が新生児 FT4 と正の相関が認められ、2,2',3,4,4',5,5'-HpCB(#180)、Di-ortho PCB (#180 と #170)、T PCDFs-I-TEQ、Total I-TEQ が新生児 TSH と負の相関を呈する。妊婦 TSH、FT4 値と母体血中のダイオキシン類濃度の相関はなかった。

胎生期のダイオキシン暴露が、児の甲状腺機能に抑制的に作用するのではないかと危惧されているが、今回の検討では逆の相関が見られた。

T-I-TEQによる暴露を3群に分けて比較したところ、暴露が多い群ほど生下時体重、頭囲は大きくなる傾向があるが統計学的有意差はなかった(表5)。ダイオキシン暴露と生下時体重の重回帰分析の結果を表6に示す。

新生児の甲状腺機能と相関のある PCB/ダイオキシン分画の低濃度群と高濃度群で、妊婦新生児 FT4、TSH 値に統計学的な有意差はなかった(表7)。

## 3. 乳児における Fagan test による視覚認知機能の評価

16年2月末までに乳児62名でFagan testを施行し、このうち31名でダイオキシン暴露を測定した。31名でのテスト施行週数は出産予定日より算出した受胎後週数25-29週(中央値27週)で、測定値RAW NOVELTY  $55.42 \pm 6.29$ 、SCALED NOVELTY  $52.52 \pm 6.32$  で、判定は LOW RISK 18名 SUSPECTED 3名 RISK 10名である。PCB/ダイオキシン類の暴露評価 T-I-TEQ と Fagan test の Scaled Novelty スコア の相関はなかった( $r=0.04$ ,  $p=0.84$ ,  $N=31$ )。

## 考察および今後の課題

甲状腺抗体陽性例の出現頻度は 9.9%で Haddow らが報告している 8.7%より若干高かった。バセドウ病妊婦含めて対象妊婦の甲状腺機能は正常範囲である。PCB 類のみならずダイオキシンを含めた母体血による胎児期暴露評価と甲状腺機能の関連についてのコホート研究は世界的にも貴重な研究である。オランダのコホート研究<sup>8)</sup>では母乳 PCB・ダイオキシン濃度の平均値が  $32.0 \text{ pg TEQ} / \text{g Fat}$  で  $30.75 \text{ pg TEQ/g Fat}$  で曝露を二分して評価している。われわれ研究では母体血での曝露評価のみで、母体血の PCB・ダイオキシン濃度の中央値が  $16.67 \text{ pg TEQ/g Lipid}$  と低値である。曝露指標として母乳と母体血のダイオキシン濃度を単純に比較できないが、バックグランドレベルでも環境汚染の程度が低いために PCB・ダイオキシンの影響が甲状腺機能に与える影響が少ないのかもしれない。

近年、造影剤やヨード含嗽や昆布醤油などにとるヨード過剰摂取が新生児甲状腺機能に影響を与えるとの報告もあり、甲状腺機能に影響を与えるヨードや農薬など複合汚染のリスク評価を行っていく予定である。また視覚認知発達神経運動発達を含めて検討することにより、PCB やダイオキシン類の甲状腺へ影響および、小児神経発達への関与を含めて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., Fukushige, J., Watanabe, T., 1998b. 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 Research 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
- 7) Takao Iida, Hironori Hirakawa, Takehiko Matsueda, Shigeyuki Takenaka, Junya Nagayama: Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and related compounds: The blood levels of young Japanese women: *Chemosphere* 1999; vol38, no.15, pp3497-3502
- 7) Longnecker MP, Gladen BC, Patterson DG, Rogen WJ: Polychlorinated Biphenyl (PCB) Exposure in relation to thyroid Hormone Levels in Neonates: *Epidemiology* 2000; 11 (3) 249-254
- 8) Koopman-Esseboom C, Morse DC, Weisglas-Kuperus N, Lotkeschipholt IJ, Derpaauw CG, Tuinstra L, Brouwer A, Sauer P: Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls on Thyroid Hormone Status of Pregnant Women and Their Infants: *Pediatr Research* 1994;36(4)468-473
- 9) Patandin S, Koopman-Esseboom C, Ridder M, Weisgalas-Kuperrus N, Sauer P: Effects of

Environmental Exposure to Polychlorinated  
Biphenyls and Dioxins on Birth Size and  
Growth in Dutch Children Pediatr Reserch  
1998;44(4)538-545

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

表1. コホート対象妊婦及び新生児のFT4・TSH値と甲状腺抗体保有との関連

|            | コホート対象全妊婦<br>n=299  | 甲状腺抗体陰性群<br>n=265  | 甲状腺抗体陽性群<br>n=34  | p     |
|------------|---------------------|--------------------|-------------------|-------|
| FT4(ng/dl) | 1.02 ± 0.25         | 1.03 ± 0.25        | 0.98 ± 0.23       | 0.284 |
| TSH(μU/ml) | 1.09 ± 0.90         | 1.04 ± 0.85        | 1.51 ± 1.10       | 0.014 |
|            | コホート対象全新生児<br>n=283 | 母甲状腺抗体陰性群<br>n=249 | 母甲状腺抗体陽性群<br>n=30 |       |
| FT4(ng/dl) | 2.06 ± 0.34         | 2.05 ± 0.36        | 2.11 ± 0.41       | 0.364 |
| TSH(μU/ml) | 2.87 ± 2.16         | 2.88 ± 2.17        | 2.79 ± 2.14       | 0.645 |

(Mann-Whitney 検定：甲状腺抗体陰性群 v s 陽性群)

表2. 母体血PCB・ダイオキシン類測定対象100例の妊婦及び新生児の属性

| 属性        | N       | Mean ± sd   |
|-----------|---------|-------------|
| 生下時体重 (g) | 100     | 3072 ± 363  |
| 頭囲 (cm)   | 100     | 33.3 ± 1.3  |
| 母の年齢 (歳)  | 100     | 31.0 ± 4.4  |
| 初産/経産     | 42 / 58 |             |
| 母の身長 (cm) | 100     | 158.4 ± 5.0 |
| 父の身長 (cm) | 100     | 171.7 ± 5.6 |
| 妊娠中の喫煙有   | 18      | (18%)       |
| 妊娠中の飲酒有   | 32      | (32%)       |

表3. ダイオキシン分析対象者での妊婦・新生児甲状腺機能と甲状腺抗体の保有との関連

|            | 妊婦<br>n=98   | 母甲状腺抗体陰性群<br>n=84 | 母甲状腺抗体陽性群<br>n=14 | p     |
|------------|--------------|-------------------|-------------------|-------|
| FT4(ng/dl) | 1.06 ± 0.24  | 1.07 ± 0.25       | 1.00 ± 0.21       | 0.303 |
| TSH(μU/ml) | 1.02 ± 0.93  | 0.95 ± 0.87       | 1.43 ± 1.16       | 0.063 |
|            | 新生児<br>n=100 | 母甲状腺抗体陰性群<br>n=86 | 母甲状腺抗体陽性群<br>n=14 |       |
| FT4(ng/dl) | 2.07 ± 0.39  | 2.04 ± 0.40       | 2.26 ± 0.31       | 0.049 |
| TSH(μU/ml) | 2.93 ± 2.14  | 2.90 ± 2.08       | 3.13 ± 2.60       | 0.874 |

(Mann-Whitney 検定：甲状腺抗体陰性群 v s 陽性群)

表4. 母体血 PCB・ダイオキシン類濃度と新生児甲状腺マスキリーニング結果の相関

|                          | 新生児 FT4(ng/dl)        | 新生児 TSH( $\mu$ U/ml)    |
|--------------------------|-----------------------|-------------------------|
| 1,2,3,7,8-PeCDD          | 0.20 (p=0.050, N=100) | NS                      |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD        | 0.20 (p=0.047, N=100) | NS                      |
| 22'344'55'-HpCB(#180)    | NS                    | - 0.21 (p=0.039, N=100) |
| Di-ortho PCB(#180+ #170) | NS                    | - 0.20 (p=0.042, N=100) |
| T PCDFs-I-TEQ            | NS                    | - 0.22 (p=0.031, N=100) |
| Total I-TEQ              | NS                    | - 0.21 (P=0.034, N=100) |

表5. PCB・ダイオキシン暴露レベル (T-I-TEQ) と生下時体重、頭囲

| T-I-TEQ(ng/TEQ/gLipid) | <13.25          | 13.25-18.79      | >18.79           |                  |       |
|------------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|-------|
| n                      | 100             | 33               | 34               | 33               | D     |
| 生下時体重 (g)              | 3072 $\pm$ 363  | 3008 $\pm$ 429   | 3088 $\pm$ 262   | 3117 $\pm$ 382   | 0.213 |
| 生下時体重 SD 表示*           | -0.1 $\pm$ 0.88 | -0.25 $\pm$ 1.06 | -0.04 $\pm$ 0.67 | -0.04 $\pm$ 0.92 | 0.249 |
| 頭囲                     | 33.3 $\pm$ 1.3  | 33.1 $\pm$ 1.5   | 33.3 $\pm$ 1.1   | 33.5 $\pm$ 1.3   | 0.602 |

Kruskal Wallis 検定

\*:日本新生児学会雑誌 20(1)による初産経産男女分娩週数別の身体発育基準値から算出した

表6. 母体血ダイオキシン類レベルの生下時体重への影響

|               | Regression coefficient (SE) | p value |
|---------------|-----------------------------|---------|
| Constant      | -1811 (1837)                | 0.327   |
| T-I-TEQ*母体血   | 20.5 (94.1)                 | 0.828   |
| 出産歴 0=初産,1=経産 | 210.2 (75.4)                | 0.006   |
| 分娩週数 (週)      | 95.3 (31.8)                 | 0.004   |
| 性別 0=男, 1女    | -133.4 (73.3)               | 0.072   |
| 妊娠中の喫煙        | -76.9 (94.6)                | 0.418   |
| 妊娠中の飲酒        | -69.2 (77.1)                | 0.371   |
| 母の身長          | 3.5 (7.2)                   | 0.631   |
| 父の身長          | 3.8 (6.3)                   | 0.540   |

\*:The natural logarithm of T-I-TEQ