

表7. ダイオキシン類暴露および妊婦・新生児甲状腺機能への影響

| | 低暴露群 | | 高暴露群 | | p |
|--------------------|----------------------------|----|---------------------------|----|-------|
| | mean±SD | n | mean±SD | n | |
| PeCDD | <3.968(pg/g Lipid) | | >3.968(pg/g Lipid) | | |
| 妊婦 FT4 | 1.04±0.25 | 48 | 1.07±0.23 | 48 | 0.520 |
| 妊婦 TSH | 1.03±1.00 | 48 | 1.00±0.86 | 48 | 0.776 |
| 新生児 FT4 | 2.05±0.40 | 50 | 2.1±0.39 | 50 | 0.237 |
| 新生児 TSH | 3.36±2.48 | 50 | 2.51±1.67 | 50 | 0.127 |
| 2234455-HpCB(#180) | < 10983.5 (pg/g Lipid) | | > 10983.5 (pg/g Lipid) | | |
| 妊婦 FT4 | 1.04±0.28 | 48 | 1.08±0.21 | 49 | 0.133 |
| 妊婦 TSH | 1.19±1.03 | 48 | 0.85±0.79 | 49 | 0.088 |
| 新生児 FT4 | 2.06±0.44 | 50 | 2.09±0.35 | 50 | 0.410 |
| 新生児 TSH | 3.31±2.37 | 50 | 2.56±1.84 | 50 | 0.122 |
| T-I-TEQ | < 16.6676 (pg/TEQ/g Lipid) | | >16.6676 (pg/TEQ/g Lipid) | | |
| 妊婦 FT4 | 1.04±0.25 | 48 | 1.08±0.23 | 48 | 0.207 |
| 妊婦 TSH | 1.05±0.98 | 48 | 0.98±0.88 | 48 | 0.726 |
| 新生児 FT4 | 2.06±0.40 | 50 | 2.1±0.39 | 50 | 0.605 |
| 新生児 TSH | 3.31±2.48 | 50 | 2.56±1.68 | 50 | 0.200 |

(Mann-Whitney 検定 低暴露群 v s 高暴露群)

内分泌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 内分泌化学物質と生後6ヶ月における神経発達との関連について

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 仙石 泰仁 札幌医科大学保健医療学部・作業療法学科助教授
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
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
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
飯田 隆雄 福岡県保健環境研究所

研究要旨

PCB やダイオキシンなど環境化学物質の background レベルの汚染による次世代の精神神経発達や行動・認知機能への影響を検討する目的で、母体血中におけるダイオキシン濃度及び環境要因と生後6ヶ月での児の神経発達との関連を検討した。その結果、対象者87名において、環境要因等と6ヶ月での神経発達との関連では、検査実施時の児の年齢がMDI、PDIと負の相関、在胎週数がPDIと正の相関が見られた。また、母体血中ダイオキシン類濃度と6ヶ月での神経発達と有意な関連は見られなかった。しかし、更に対象数を増やすほか、継続した評価の必要性が示唆された。

A. 研究の目的

Background レベルにおける内分泌攪乱物質の次世代への人への影響の1つとして、学習障害や注意欠陥多動性障害などの軽度発達障害の発症させる可能性が示唆されている。1980年代からアメリカ・ノースカロライナ研究¹⁾、オランダ・ロッテルダム研究²⁾、ドイツ³⁾の研究で、内分泌攪乱物質の乳幼児期における神経発達への影響について報告されているが、近年になりアメリカ⁴⁾、スペイン⁵⁾での報告もなされている。しかし、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。本邦では、background レベルでの母体の内分泌攪乱物質曝露濃度の評価、胎児期曝露影響のリスクを評価、および乳児期からの神経発

達評価は行われておらず、その関連性について検討されていない。

本研究では、PCB やダイオキシンなど環境化学物質の background レベルの汚染による次世代の精神神経発達や行動・認知機能への影響を検討する目的で、母体血中におけるダイオキシン濃度及び環境要因と生後6ヶ月での児の神経発達との関連を検討した。

B. 研究方法

札幌市内の一般病院参加を受診した妊娠23-35週の認否を対象とする前向きコホート調査を設定した。調査に同意した妊婦とその配偶者に対し、既往歴、学歴、経済状況、生活環境などに関する質問紙調査

票に回答してもらった。内分泌攪乱物質測定のため、リクルート同意時に（妊娠23週から32週）妊婦の採血（母体血）、出産時に臍帯血、出生後1ヶ月で母乳を採取した。妊産婦や児に関する情報として、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した。児の神経発達については、先行研究^{1~5)}で乳幼児期の神経発達評価として主に使用されている Bayley Scales of Infant Development-II、「ベイリー乳幼児発達検査-第2版」（以下、BSID-II）を6ヶ月時に実施した^{6, 7)}。

分析対象者は、母体血中ダイオキシン類濃度と小児神経発達評価の終了した対象者のうち、先行研究^{1~3)}をもとに児の発達に強く影響を与えられている①在胎週数が37週未満の者、②妊娠中の重度の病気を有する者や妊娠中毒症などの合併症が重症である者、③1分後のApgar-scoreが7点未満の者、④児の先天異常や重度な病気を有する者、を対象から除外し、単胎である者とした。

C. 結 果

1. 対象者の特性

除外基準の調整後、今回の分析対象者は87名であった。対象者の特性を表1,2に示す。母親の平均年齢は31.2歳であり、妊娠中にも喫煙をしている者は全体の14.9%と高く、魚の摂取頻度が週3回以上食べているものが8.0%と少なかった。対象児については、男児は48名、女児は51名、検査実施平均年齢は189.3日（約6ヶ月9日）であった。BSID-IIの精神発達面のスコア（MDI）は平均91.0、運動発達面のスコア（PDI）は平均88.2で、PDIの方が低い得点であった。

2. 各要因における2群間のMDI, PDIの得点差について

男女間、授乳形態、妊娠中の魚の摂取頻度、母親の教育歴、妊娠中の就労、母親の喫煙状況について、表3に示すように2群にわけ、t検定により

MDI, PDIの得点差について検討した。その結果、性別によるPDIの得点において、女児の方が高い傾向にあった。しかし、どの要因においてもMDI, PDIとも得点差に有意な結果は見られなかった。

3. MDI, PDIと他の要因との関連について

検査時の児の年齢、在胎週数、出生時の体重・身長・頭囲、母親の出産年齢、妊娠中のカフェイン摂取量（N=85）、妊娠前アルコール摂取量（N=85）、妊娠中アルコール摂取量、父親アルコール摂取量（N=85）とMDI, PDIとの関連性についてピアソンの相関分析を行った。その結果、検査実施時の児の年齢とMDI, PDIとの間に5%水準で有意な負の相関が見られた。また、在胎週数とPDIとの間に、1%水準で有意な正の相関が見られた（表4）。

4. 母体血中ダイオキシン類濃度とMDI, PDIとの関連

母体血中ダイオキシン類濃度はすべて自然対数に変換し、検査実施時の児の年齢と在胎週数の2因子で調整し、ダイオキシン類濃度とBSIDのMDI・PDIとの関連性を多変量解析により分析した。その結果、いずれの測定物質と6ヶ月での神経発達との間に有意な関連は見られなかった。しかし、MDIに比べPDIの方が標準化係数がマイナスで、濃度が増えるほどBSIDの得点が低くなるという傾向にあり、その中でもWHO-98の7つの測定項目のうち6つでマイナスの係数となっていた。（表5）。

D. 考 察

現在、PCBやダイオキシンによって引き起こされる神経発達障害や認知機能障害のメカニズムが甲状腺機能の低下を介していることが動物実験で示唆されている。人への影響、とくに次世代への影響については、Jacobsonら⁸⁾がPCBレベルの高い魚を食した母の児は言語能力や認知能力が劣ると報告しているなど、高濃度汚染といった特殊な状況での報告は数多くなされている。しかし、バックグランドレ

ベルについては現時点でも諸外国の5地域にとどまっている。本邦では多田⁹⁾によりバックグラウンドレベルでの母乳中のダイオキシン類の濃度と児の身体発育、甲状腺機能、免疫機能、アレルギーなどとの関連について調査を行っているが、児の神経発達への影響に関する調査は検討されていない。

そこで、我々は、内分泌攪乱物質の次世代への影響、とくに児の神経発達への影響を明らかにするために、母親のダイオキシン類などの測定と乳児の神経発達検査を行った。

今回の87名の結果から関連が見られたのは、児の検査時年齢とMDI,PDIとの負の関連性と、在胎週数とPDIとの関連のみであった。児の検査時年齢が高くなれば、MDI,PDIの得点が低くなることについては、対象に実施するBSID-IIの項目及び採点基準が6ヶ月15日を境に変化するため、得点が低く採点されてしまったこと、また、6ヶ月15日以降の児がそれ以前の児に比べより低い得点を示した者が多かったと2つの理由が考えられるが¹¹⁾、今後、縦断的な調査を行い検討していく必要がある。

また、検査時年齢と在胎週数を調整し、多変量解析でダイオキシン類と6ヶ月時の神経発達との関連性をみたが、有意な関連は見られなかった。バックグラウンドレベルで行われた乳児期の神経発達への影響を調査した5つの先行研究^{1~5)}をみると、生体資料、測定物質が研究により違い、また、結果も一定の見解は得られていないのが現状である。しかし、ドイツの研究ではMDI,PDIと測定物質濃度との間には有意ではないが負の関連性がみられているが、米国、オランダ、スペインの研究では、濃度とPDIとの間に有意ではないが負の関連性が見られたと報告されている。本研究結果では、測定物質濃度と神経発達との間に有意な関連性は見られなかったが、先行研究と同様にPDIの方に多く負の関連性がみられた。このことから、一般地域を対象とした低濃度レベル内における内分泌攪乱物質濃度は、乳児における神経発達に対し精神・認知的発達よりも運動発達へ影響する可能性が考えられる。

E. 引用文献

- 1) Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, et.al. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 1988 Dec;113(6):991-5.
- 2) Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de 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
- 3) 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.
- 4) Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, et.al. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol.* 2003 Mar 15;157(6):485-92.
- 5) Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, et.al. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics.* 2003 May;111(5 Pt 1):e580-5.
- 6) Bayley N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development Second Edition. New York: The Psychological Corporation;1993.
- 7) Maureen M. Black, Kathleen Matula. Essentials of Bayley Scales of Infant Development II Assessment (Essentials of Psychological Assessment Series): John Wiley & Sons Inc;1999.
- 8) 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.

- 9) 多田 裕. 母乳栄養とダイオキシン. 小児保健研究 2001.1; 59 巻 1 号: 3-8
- 10) 多田 裕. 環境汚染とこどもの健康. 小児保健研究 2002.3; 61 巻 2 号: 169-173
- 11) 中島そのみ, 中村裕二, 柳谷聡子他. ベイリー乳幼児発達検査 2 による 6 ヶ月児への発達調査—その 1—精神発達, 運動発達の結果について—. 作業療法 2004 特別号 (印刷中)

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
 - 1) 第 38 回日本作業療法学会 (平成 16 年 6 月)
 - ① ベイリー乳幼児発達検査 2 による 6 ヶ月児への発達調査—その 1—精神発達, 運動発達の結果について～

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 対象の特性1

| | カテゴリー | 人数 | % |
|--------------|----------------|----|------|
| 母親の教育歴 | 9年間 | 3 | 3.4 |
| | 10-12年間 | 32 | 36.8 |
| | 13-16年間 | 51 | 58.6 |
| | 17年以上 | 1 | 1.1 |
| 年収(世帯)(N=98) | 300万未満 | 17 | 19.5 |
| | 300-500万円未満 | 32 | 36.8 |
| | 500-700万円未満 | 25 | 28.7 |
| | 700-1000万円未満 | 12 | 13.8 |
| | 1000万円以上 | 1 | 1.1 |
| 母親の喫煙状況 | 習慣的な喫煙をしたことがない | 41 | 47.1 |
| | 以前吸っていたがやめた | 17 | 19.5 |
| | 妊娠がわかりやめた | 16 | 18.4 |
| | 妊娠中も喫煙 | 13 | 14.9 |
| 父親の喫煙状況 | 習慣的な喫煙をしたことがない | 20 | 23.0 |
| | 以前吸っていたがやめた | 14 | 16.1 |
| | 喫煙中 | 53 | 60.9 |
| 母親の就労 | 働いたことはない | 1 | 1.1 |
| | 働いていた | 72 | 82.8 |
| | 産休中 | 1 | 1.1 |
| | 働いている | 13 | 14.9 |
| 妊娠中の魚の摂取頻度 | 週2回以下 | 80 | 92.0 |
| | 週3以上 | 7 | 8.0 |
| 授乳形態 | 母乳のみ(3ヶ月以上) | 45 | 51.7 |
| | 混合 | 16 | 18.4 |
| | 人工乳 | 26 | 29.9 |
| 児の性別 | 男 | 42 | 48.3 |
| | 女 | 45 | 51.7 |

N=87

表2 対象の特性2

| | Mean | SD | Min | Max |
|----------------|--------|-------|--------|--------|
| 在胎週数(週) | 39.1 | 1.2 | 37.0 | 41.0 |
| Birthweight(g) | 3085.1 | 373.8 | 2082.0 | 4162.0 |
| 児の身長(cm) | 48.2 | 1.8 | 39.5 | 52.8 |
| 頭囲(cm) | 33.2 | 1.3 | 30.0 | 36.5 |
| 母の出産年齢(歳) | 31.2 | 4.6 | 17.0 | 40.0 |
| 検査実施時の児の年齢(日) | 189.4 | 7.0 | 179.0 | 212.0 |
| BSID- II MDI | 91.0 | 5.4 | 75.0 | 110.0 |
| BSID- II PDI | 88.2 | 11.0 | 62.0 | 117.0 |

表3. 要因における2群間のMDI,PDIの得点差について

| | | N | MDI | | | PDI | | |
|----------------|-----------------|----|------|-----|----------|------|------|----------|
| | | | Mean | SD | <i>p</i> | Mean | SD | <i>p</i> |
| 性別 | 男児 | 42 | 91.1 | 5.1 | 0.823 | 85.5 | 9.9 | 0.581 |
| | 女児 | 45 | 91.0 | 5.8 | | 90.8 | 11.5 | |
| 授乳形態 | 3ヶ月以上母乳のみ | 45 | 91.1 | 5.2 | 0.595 | 88.7 | 10.5 | 0.421 |
| | 混合もしくは人工乳 | 42 | 91.0 | 5.8 | | 87.7 | 11.7 | |
| 妊娠中の魚の摂取 頻度 | 週2回以下 | 80 | 91.1 | 5.5 | 0.741 | 88.1 | 11.0 | 0.990 |
| | 1週3以上 | 7 | 90.4 | 4.5 | | 89.4 | 12.7 | |
| 母親の教育歴 | ≤12年間 | 35 | 91.0 | 5.4 | 0.692 | 88.2 | 10.9 | 0.790 |
| | 13年間≤ | 52 | 91.0 | 5.5 | | 88.2 | 11.2 | |
| 妊娠中の就労 | 働いていない | 74 | 91.0 | 5.3 | 0.798 | 88.1 | 11.1 | 0.716 |
| | 働いている | 13 | 91.0 | 6.5 | | 88.8 | 10.9 | |
| 母の喫煙状況 | 喫煙経験なし | 41 | 91.5 | 6.0 | 0.307 | 89.3 | 11.9 | 0.393 |
| | 喫煙経験あり, もしくは喫煙中 | 46 | 90.6 | 4.9 | | 87.3 | 10.2 | |

t 検定
N=87

表4. MDI,PDIと他の要因との関連

| | MDI | | PDI | |
|----------------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>p</i> | <i>r</i> | <i>p</i> |
| 検査実施時の児の年齢 | -0.234 | 0.029 * | -0.249 | 0.020 * |
| 在胎週数 | 0.020 | 0.856 | 0.286 | 0.007 ** |
| 出生時体重 | 0.067 | 0.539 | -0.063 | 0.564 |
| 出生時身長 | 0.200 | 0.063 | -0.066 | 0.546 |
| 出生時頭囲 | -0.020 | 0.857 | -0.087 | 0.421 |
| 母親の出産年齢 | -0.111 | 0.307 | -0.131 | 0.227 |
| カフェイン量(N=85) | -0.143 | 0.191 | -0.073 | 0.509 |
| 妊娠前アルコール(N=85) | -0.046 | 0.673 | -0.107 | 0.328 |
| 妊娠中アルコール | 0.008 | 0.944 | 0.013 | 0.907 |
| 父親のアルコール(N=85) | -0.012 | 0.912 | 0.067 | 0.543 |

Pearson の相関係数

* *r*は 5% 水準で有意 (両側)

** *r*は 1% 水準で有意 (両側)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク）研究事業
 分担研究報告書

表5. 母体血中ダイオキシン類濃度とMDI, PDIとの関連

| 測定物質 | Mental | | Motor | |
|-----------------------|--------|-------|--------|-------|
| | 標準化係数 | 有意確率 | 標準化係数 | 有意確率 |
| 2,3,7,8-TCDD | -0.023 | 0.840 | 0.088 | 0.415 |
| 1,2,3,7,8-PeCDD | 0.169 | 0.119 | 0.139 | 0.186 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDD | 0.102 | 0.344 | 0.067 | 0.520 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDD | 0.101 | 0.351 | 0.108 | 0.304 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDD | 0.093 | 0.397 | -0.023 | 0.826 |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD | -0.064 | 0.558 | -0.147 | 0.161 |
| OCDD | -0.106 | 0.326 | -0.125 | 0.232 |
| 2,3,7,8-TCDF | -0.043 | 0.695 | -0.043 | 0.680 |
| 1,2,3,7,8-PeCDF | 0.084 | 0.464 | 0.057 | 0.607 |
| 2,3,4,7,8-PeCDF | 0.132 | 0.228 | 0.124 | 0.239 |
| 1,2,3,4,7,8-HxCDF | 0.025 | 0.828 | 0.060 | 0.587 |
| 1,2,3,6,7,8-HxCDF | -0.005 | 0.965 | -0.013 | 0.904 |
| 2,3,4,6,7,8-HxCDF | 0.029 | 0.797 | 0.133 | 0.215 |
| 1,2,3,7,8,9-HxCDF | — | — | — | — |
| 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF | -0.009 | 0.933 | 0.031 | 0.774 |
| 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF | -0.076 | 0.487 | 0.059 | 0.575 |
| OCDF | -0.096 | 0.376 | 0.033 | 0.754 |
| 344'5-TCB(#81) | 0.094 | 0.408 | 0.182 | 0.096 |
| 33'4'4'-TCB(#77) | 0.138 | 0.196 | 0.133 | 0.199 |
| 33'44'5-PenCB(#126) | 0.100 | 0.357 | 0.061 | 0.562 |
| 33'44'55'-HxCB(169) | 0.081 | 0.455 | 0.065 | 0.532 |
| 2'344'5-PenCB(#123) | 0.155 | 0.148 | 0.046 | 0.659 |
| 23'44'5-PenCB(#118) | 0.033 | 0.757 | 0.003 | 0.979 |
| 2344'5-PenCB(#114) | 0.017 | 0.877 | 0.011 | 0.918 |
| 233'44'-PenCB(#105) | 0.033 | 0.764 | 0.008 | 0.943 |
| 23'44'55'-HexCB(#167) | 0.040 | 0.711 | -0.005 | 0.959 |
| 233'44'5-HexCB(#156) | 0.000 | 0.996 | -0.044 | 0.668 |
| 233'44'5-HexCB(#157) | 0.000 | 0.997 | -0.045 | 0.666 |
| 22'344'55'-HpCB(#180) | -0.012 | 0.914 | -0.032 | 0.759 |
| 22'33'44'5-HpCB(#170) | -0.017 | 0.877 | -0.095 | 0.360 |
| 233'44'55'-HpCB(#189) | -0.057 | 0.598 | -0.040 | 0.703 |
| Total PCDD | -0.027 | 0.803 | 0.038 | 0.720 |
| Total PCDF | 0.003 | 0.981 | -0.090 | 0.391 |
| Total PCDD/PCDF | -0.023 | 0.832 | 0.024 | 0.823 |
| Total Non-ortho PCBs | 0.136 | 0.202 | -0.041 | 0.689 |
| Total Mono-ortho PCBs | 0.177 | 0.096 | -0.003 | 0.978 |
| Total Coplanar PCB | 0.102 | 0.340 | 0.001 | 0.990 |
| Total | 0.102 | 0.340 | 0.002 | 0.988 |
| ◆【WHO-98】◆ | | | | |
| T PCDDs-TEQ | 0.032 | 0.762 | -0.058 | 0.572 |
| T PCDFs-TEQ | 0.057 | 0.593 | -0.032 | 0.760 |
| T PCDDs/PCDFs-TEQ | 0.042 | 0.696 | -0.050 | 0.628 |
| T Non-ortho PCBs-TEQ | 0.126 | 0.238 | -0.077 | 0.455 |
| T Mono-ortho PCBs-TEQ | 0.156 | 0.142 | 0.032 | 0.757 |
| T Coplanar PCBs-TEQ | 0.140 | 0.187 | -0.046 | 0.653 |
| Total TEQ | 0.096 | 0.368 | -0.041 | 0.694 |

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 妊婦の喫煙に関連する遺伝子多型と次世代影響

| | | |
|-------|-------|-------------------------------|
| 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 |
| | 近藤 朋子 | 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 |
| | 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 |
| | 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

妊婦の喫煙が胎児発育へ及ぼす影響について遺伝子多型を含めて検討した。妊婦 242 名中、妊娠判明時に喫煙していたものは 97 名 (40.1%) であり、うち 55 名 (22.7%) は妊娠初期で喫煙を止めたが、残り 42 名 (17.4%) は妊娠後期にも喫煙を継続していた。妊娠判明時に喫煙していなかった者を「非喫煙群」、妊娠後期においても喫煙を継続していた者を「喫煙群」とすると、喫煙群では非喫煙群に比べて新生児平均体重では非喫煙群の $3082 \pm 391\text{g}$ に対して $2950 \pm 321\text{g}$ で 132g (SE, 66g) の減少、また、新生児平均身長では非喫煙群の $48.2 \pm 1.7\text{cm}$ に対して $47.6 \pm 1.6\text{cm}$ と 0.6cm (SE, 0.3cm) 減少がみられ有意な差があった ($p < 0.05$)。さらに、両群をシトクロム P450 (CYP) 1A1 遺伝子 *Msp I* 多型およびグルタチオン転移酵素 (GST) 遺伝子多型によって分類し検討すると、CYP1A1 遺伝子 *Msp I* 多型では新生児平均体重が野生型ホモ接合の $3140 \pm 342\text{g}$ に比べて喫煙群の変異型ヘテロ接合とホモ接合を併せた群では $2859 \pm 314\text{g}$ と 281g (SE, 109g) 少なくなり、有意な差がみられた ($p < 0.05$)。遺伝子型で分類すると新生児平均体重では喫煙習慣と遺伝子型による関連性が認められ、新生児の体重減少には母親の喫煙習慣と遺伝子型が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

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。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、遺伝子感受性の関与が示唆されているが、その詳細は不明である。

タバコ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¹⁾。

遺伝子多型の頻度には人種間による差がみられるため、妊娠中の喫煙における遺伝子感受性の違いが胎児生体に及ぼす影響について明らかにするには日本人を対象とした研究が必要となる。

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格・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い、CYP1A1 遺伝子 *Msp I* 多型および GSTT1, GSTM1 遺伝子多型を PCR-RFLP 法により解析した。

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た。

（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 242 名中、妊娠判明時に喫煙していたものは 97 名 (40.1%) であり、うち 55 名 (22.7%) は妊娠初期で喫煙を止めたが、残り 42 名 (17.4%) は妊娠後期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 (145 名)」、妊娠後期においても喫煙を継続していた者を「喫煙群 (42 名)」と分類した。

妊婦の平均年齢は喫煙群の 28.7 歳 (SD 4.7) に対して非喫煙群では 31.3 歳 (SD 4.4) と高めであり ($p < 0.01$)。教育年数は非喫煙群では 13 年 (短大卒) 以上の割合が 64.1%であったのに対し喫煙群では 35.7%に留まった ($p < 0.001$)。また、同居者の喫煙率は非喫煙群では 56.6%であったが、喫煙群においては 92.9%と高率であった ($p < 0.001$)。

喫煙群では非喫煙群に比べて新生児平均体重では非喫煙群の $3082 \pm 391\text{g}$ に対して $2950 \pm 321\text{g}$ で 132g (SE, 66g) の減少、また、新生児平均身長では非喫煙群の $48.2 \pm 1.7\text{cm}$ に対して $47.6 \pm 1.6\text{cm}$ と 0.6cm (SE, 0.3cm) 減少がみられ有意な差があった ($p < 0.05$) (表 1)。

両群を CYP1A1 遺伝子 *Msp I* 多型および GSTT1, GSTM1 遺伝子多型によって分類し検討すると、CYP1A1 遺伝子 *Msp I* 多型では新生児平均体重が非喫煙群の野生型ホモ接合 ($m1/m1$) の $3140 \pm 342\text{g}$ に比べて喫煙群の変異型ヘテロ接合 ($m1/m2$) とホモ接合 ($m2/m2$) を併せた群では $2859 \pm 314\text{g}$ と 281g (SE, 109g) 少なくなり、有意な差がみられた ($p < 0.05$)。また、新生児平均頭囲では野生型ホモ接合において非喫煙群の $33.6 \pm 1.2\text{cm}$ に比べて喫

煙群では 32.8 ± 1.1 cm と 0.9 cm (SE, 0.3) と小さくなり有意な差がみられた ($p < 0.05$) .

一方, GSTT1, GSTM1 遺伝子多型においては非喫煙群の GSTT1, GSTM1 遺伝子型 (+) に対して喫煙群の遺伝子欠損型 (-) は新生児体格が小さくなる傾向がみられたが有意な差ではなかった (表 2) .

D. 考 察

本研究では遺伝子多型による喫煙曝露への感受性の違いが胎児生体に及ぼす影響について検証するため, 妊婦の喫煙と CYP1A1 遺伝子 *Msp I* 多型および GSTT1, GSTM1 遺伝子多型との関連性を検討した. CYP1A1 遺伝子はベンツピレンをはじめとしたタバコの煙に含まれる多環芳香族炭化水素類の活性化に関与しており, *Msp I* 多型は 3'隣接領域に存在している. 一方, GST 遺伝子は第 II 相反応で解毒化に関与している遺伝子である.

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および身長が減少がみられ, さらに遺伝子型で分類すると CYP1A1 遺伝子では新生児平均体重において喫煙習慣と遺伝子型による関連性が認められたことから, 新生児の体重減少には母親の喫煙習慣と遺伝子型が関与していることが示唆された. 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, 妊婦の喫煙が胎児発育に及ぼす影響とタバコの化学物質の代謝に関係している他の遺伝子多型との関連性をマイクロアレイ法によっても解析する. 遺伝子多型には人種間による頻度の差がみられるため, 日本人に多型が多い変異型を選定したアレイを使用する.

E. 参考文献

- 1) Wang X, Zuckerman B, Pearson C et al.: Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. JAMA. 287(2):195-202, 2002.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 学会発表

日本衛生学会 (2004 東京) 発表

表1. 喫煙習慣おける妊婦の基本的属性

| | 非喫煙群 (n=145) | 喫煙群 (n=42) | |
|--------------------------|-----------------|---------------|-----|
| | 平均 (SD) | 平均 (SD) | |
| 年齢 (歳) | 31.3 (4.4) | 28.7 (4.7) | ** |
| 身長 (cm) | 158.5 (5.2) | 159.6 (4.2) | |
| 妊娠前体重 (kg) | 52.8 (7.5) | 53.9 (9.8) | |
| BMI (kg/m ²) | 21.0 (2.7) | 21.2 (3.7) | |
| 妊娠週数 (週) | 39.0 (1.4) | 38.8 (1.5) | |
| 新生児体重 (g) | 3082 (391) | 2950 (321) | * |
| 新生児身長 (cm) | 48.2 (1.7) | 47.6 (1.6) | * |
| 新生児胸囲 (cm) | 31.4 (1.8) | 30.9 (1.4) | |
| 新生児頭囲 (cm) | 33.4 (1.3) | 33.0 (1.1) | |
| | n (%) | n (%) | |
| 出産経歴, 回 | | | |
| 0 | 66 (45.5) | 19 (45.2) | |
| ≥1 | 79 (54.5) | 23 (54.8) | |
| 教育年数, 年 | | *** | |
| <9 | 1 (0.7) | 4 (9.5) | |
| 10-12 | 51 (35.2) | 23 (54.8) | |
| ≥13 | 93 (64.1) | 15 (35.7) | |
| 妊娠中の飲酒あり | 45 (31.0) | 17 (40.5) | |
| 同居者の喫煙あり | 81 (56.6) | 39 (92.9) | *** |
| CYP1A1 (<i>Msp I</i>) | | * | |
| m1/m1 | 57 (39.3) | 27 (64.3) | |
| m1/m2 | 74 (51.0) | 14 (33.3) | |
| m2/m2 | 14 (9.7) | 1 (2.4) | |
| GSTT1 | | | |
| + | 83 (57.2) | 20 (47.6) | |
| - (null) | 62 (42.8) | 22 (52.4) | |
| GSTM1 | | | |
| + | 79 (54.5) | 20 (47.6) | |
| - (null) | 66 (45.5) | 22 (52.4) | |
| 新生児性別, 男児 | 72 (49.7) | 18 (42.9) | |

*p<0.05 ** p<0.01 *** p<0.001

表 2. 喫煙習慣による新生児体格と CYP1A1 *Msp I* 多型および GST 多型との関連

| | | 新生児体重 (g) | 新生児身長 (cm) | 新生児胸囲 (cm) | 新生児頭囲 (cm) |
|----------------------------|-------------|---------------|---------------|---------------|--------------|
| | | 平均値の差 (SE) | 平均値の差 (SE) | 平均値の差 (SE) | 平均値の差(SE) |
| CYP1A1 (<i>Msp I</i>) | | | | | |
| m1/m1 | 非喫煙群 (n=57) | Reference | Reference | Reference | Reference |
| | 喫煙群(n=27) | -140 (88) | -0.6 (0.4) | -1.0 (0.4) | -0.9 (0.3) * |
| m1/m2 , m2/m2 | 非喫煙群(n=88) | -97 (64) | -0.2 (0.3) | -0.6 (0.3) | -0.4 (0.2) |
| | 喫煙群(n=15) | -281 (109) * | -1.1 (0.5) | -0.7 (0.5) | -0.4 (0.4) |
| GSTT1 | | | | | |
| + | 非喫煙群(n=83) | Reference | Reference | Reference | Reference |
| | 喫煙群(n=20) | -114 (94) | -0.4 (0.4) | -0.5 (0.4) | -0.4 (0.3) |
| - | 非喫煙群(n=62) | -24 (63) | 0.1 (0.3) | -0.02 (0.3) | 0.1 (0.2) |
| | 喫煙群 (n=22) | -128 (91) | -0.8 (0.4) | -0.5 (0.4) | -0.3 (0.3) |
| GSTM1 | | | | | |
| + | 非喫煙群(n=79) | Reference | Reference | Reference | Reference |
| | 喫煙群(n=20) | -32 (93) | -0.02 (0.4) | -0.1 (0.4) | 0.04 (0.3) |
| - | 非喫煙群(n=66) | 136 (62) | 0.7 (0.3) | 0.4 (0.3) | 0.4 (0.2) |
| | 喫煙群(n=22) | -105 (90) | -0.6 (0.4) | -0.4 (0.4) | -0.4 (0.3) |

*p<0.05

産後うつ病のリスク要因に関する研究

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 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 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
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

研究要旨

本研究は産後1ヶ月のうつ病のリスク要因を明らかにすることを目的とし、札幌市の病院で妊婦の前向きコホートを設定した。平成14年7月から1年間に調査に同意し出産後1ヶ月の質問票に答えた妊婦は159名であった。産後1ヶ月でエジンバラ産後うつ病調査票の高得点を示した者は159名中24名（15%）であった。エジンバラ産後うつ病調査票の高得点群と配偶者との関係、うつ病歴、育児不安との間で有意な関連性がみられた。しかし、本研究は未だ対象者数が少ないため、今後更に対象数を増やし、さらに検討していく必要がある。

A. 研究目的

一般的に産後うつ病は出産後の母親の10%～15%に発症すると言われている。しかしながら、産後うつ病は見逃されやすい疾患で、長期にわたり母本人だけではなく母子関係や子供の発達にも悪影響をもたらすことが指摘されている。そのため、産後うつ病に関し、欧米諸国では予防や早期発見を目的として幅広く研究されている。

我国では、2000年より厚生労働省の『健やか親子21』の一課題である「妊娠・出産に関する安全性と快適さの確保と不妊への支援」の取り組みとして、産後うつ病の予防・早期発見・適切な援助が推進されるようになった。この課題の目標として、2010年までに産後うつ病率の減少があげられており、目標達成のためには、産後うつ病の発症要因を明らかにし産後うつ病の適切な援助に展開させることが重要である。しかしながら、我国の産後うつ病の発症要因については今だ明らかにはされていない。

そこで本研究は、産後うつ病発症のピーク時期で

ある産後1ヶ月の発症要因を明らかにすることを目的とし調査を実施した。

B. 研究方法

本研究は、北海道札幌の出産人口の10%を占めている東豊病院で妊娠23週から35週の妊婦を対象とする前向きコホートを設定した。

同意を得られた妊婦は、妊娠中にうつ病のリスク要因と思われる変数（ストレスとなる出来事、夫婦関係、支援体制、うつ病歴、家族との関係性、産前教育、世帯収入等）を質問票で調査した。母の産科情報と児の健康状態はカルテから確認した。更に、産後1ヶ月でエジンバラ産後うつ病自己質問票により産後うつ症状を評価した。

C. 研究結果

平成14年7月から平成15年7月まで調査に同意し、出産後1ヶ月の調査票に答えた妊婦は159名であった。調査に同意した妊婦の基本的属性は表1

に示されている。母の年齢は平均 31 ± 4.7 歳であった。母の学歴は 60%が短大以上卒で、40%が高校卒以下であった。出産回数は初産婦が 71 名と経産婦は 88 名であった。分娩様式は 84%が自然分娩、16%が帝王切開であった。在胎週数が 36 週以下の早産は 6%で、37 週以降は 94%であった。出生体重は、7%が 2500g 未満の低出生体重児で、93%が 2500g 以上であった。出生児の性別は 52%が男児、48%が女児であった。

エジンバラ産後うつ病調査票の得点が 0～8 点の非うつ病群は 135 名 (85%)、9 点以上のうつ病群は 24 名 (15%) であった (表 2)。

産後うつ病と非産後うつ病群でのその他の属性についての割合と年齢と出産経験を調整した OR(95%CI)を表 3 に示している。母の基本的属性 (年齢・出産経験・教育歴・世帯収入) については、有意な関連性がみられなかった。対象者の家庭環境として、両親の同居も義両親の同居も、有意差な関連はみられなかった。ストレスな出来事は産後うつ病群で 24 名中 11 名 (46%) が経験していた。それに対し、非産後うつ病群では、135 名中 39 名(29%)で、うつ病群と比較するとやや低い割合であるが、有意な関連性は認めなかった。また、実質的援助や悩み事相談についても、産後うつ病群と非産後うつ病群では有意差な関連はみられなかった。家族との関係については、配偶者との関係が産後うつ病群と有意な関連がみられたが、その他の家族 (実母・実父・義母・義父) との関係については有意な関連性を示さなかった。過去のうつ病歴は、非うつ病群で 11%の母が経験しているのに対し、うつ病群は 42%と高い割合を示し、有意な関連性を示した。分娩・出産に関する情報 (早産・低出生体重時出産・児の性別・分娩様式・妊娠合併症) に関しては有意な関連はみられなかった。出産後の育児不安については、産後うつ病群では 24 名中 20 名が不安であると答えているが、非産後うつ病群では 135 名中 52 名で、有意な関連性を示した。

D. 考 察

中間発表ではあるが、エジンバラ産後うつ病自己調査票を用いた産後うつ病率は 15%であった。2000 年の Yamashita ら¹⁾の報告では Research Diagnostic Criteria で評価した産後うつ病率が産後 3 週で 14%を示した。本研究は評価方法が Research Diagnostic Criteria ではないが、15%と同じような値を示した。

産後うつ病と関連性を示したのは、配偶者との関係とうつ病歴と育児不安であった。わが国でのリスク要因に関する主な研究として玉木ら (1997)²⁾が母や新生児の基本的属性、社会心理的要因、産科情報等を調査し、出産経験、母の年齢、産後の健康状態、育児不安、新生児の性別やストレスな出来事がうつ病発症に関連していることを報告した。本研究結果と比較すると、一致する要因は育児不安のみであった。これらの相違は、玉木ら (1997)²⁾の研究が産後 3 ヶ月と 4 ヶ月のうつ病のリスク要因であるため、産後うつ病発症のピーク時期である産後 1 ヶ月前後のうつ病のリスク要因とは異なってくるのが考えられる。また、本研究は現時点での対象者数が 159 名と少ないため、今後更に対象数を増やし、産後うつ病の関連する要因を検討していく必要がある。

E. 参考文献

- 1) Yamashita, H., Yoshida, K., Nakano, H. & Tashiro, N. Postnatal depression in Japanese women, *Journal of Affective Disorders*. 58(2):145-154, 2000.
- 2) 玉木領司, 村田恵理子, 駒田聡子, 奥島玲人, 松山明道, 岡野禎治 & 野村純一, 産後うつ病のリスクファクター. *三重医学*. 40: 141-145, 1997.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

表1. 対象者の基本的属性 (n=159)

| | | | |
|-------|--------------------|-------------------|------|
| 母の年齢 | Range 20 - 40 歳 | 平均 31 (SD 4.7) 歳 | |
| | 20 - 29 歳 | 60 | 38 % |
| | 30 歳以上 | 99 | 62 % |
| 母の教育歴 | 9 - 12 年間 | 63 | 40 % |
| | 13 年以上 | 96 | 60 % |
| 出産経験 | 初産 | 71 | 45 % |
| | 経産 | 88 | 55 % |
| 世帯収入 | 300 万円未満 | 33 | 21 % |
| | 300-500 万円 | 59 | 43 % |
| | 500 万円以上 | 67 | 35 % |
| 在胎週数 | Range 33 - 41 週 | 平均 39 週 | |
| | 36 週以下 | 9 | 6 % |
| | 37 週以上 | 150 | 94 % |
| 出生体重 | Range 1992 - 4292g | 平均 3031 (SD 413)g | |
| | 2500g 未満 | 11 | 7 % |
| | ≥2500g 以上 | 148 | 93 % |
| 児の性別 | 男児 | 83 | 52 % |
| | 女児 | 76 | 48 % |
| 分娩様式 | 正常分娩 | 133 | 84 % |
| | 帝王切開 | 26 | 16 % |

表2. 産後1ヶ月のEPDS 総得点数(n=159)

| | | |
|------|--------------|------------|
| EPDS | 平均 4.3 (4.1) | |
| | 8 点以下 | 135 (85 %) |
| | 9 点以上 | 24 (15 %) |

表3. うつ病群・非うつ病群間と各属性との関連性について(n=159)

| | うつ病群 (n=24) | 非うつ病群 (n=135) | OR (95%CI) |
|----------|------------------------------------|------------------------------------|---|
| 母の年齢 | 20-29 歳 30 歳以上 | 9 (38%) 15 (62%) | 1.2 (0.5-3.0) |
| 出産経験 | 初産 経産 | 13 (54%) 11 (46%) | 1.5 (0.6-3.8) |
| 母の教育歴 | 9-12 年間 13 年以上 | 11 (46%) 13 (54%) | 0.8 (0.3-1.8) |
| 世帯収入 | 300 万円未満 300-500 万円 500 万円以上 | 8 (33%) 11 (46%) 5 (21%) | 0.6 (0.3-1.6) |
| 両親と同居 | | 1 (4%) | 1.3 (0.2-11.5) |
| 義両親と同居 | | 3 (13%) | 1.2 (0.3-4.6) |
| ストレスな出来事 | | 11 (46%) | 2.1 (0.8-5.0) |
| 実質的援助無し | | 2 (8%) | 6.5 (0.8-50) |
| 精神的援助無し | | 1 (4%) | 0 (0%) |
| 配偶者との関係 | 満足 不満足 | 19 (79%) 5 (21%) | 7.3 (1.9-28.3) |
| 実母との関係 | 満足 不満足 その他 (死亡等) | 20 (84%) 2 (8%) 2 (8%) | Ref 2.2 (0.4-11.6) 2.0 (0.4-10.9) |
| 実父との関係 | 満足 不満足 その他 (死亡等) | 16 (67%) 4 (16.5%) 4 (16.5%) | Ref 2.3 (0.6-8.2) 1.1 (0.3-3.6) |
| 義母との関係 | 満足 不満足 その他 (死亡等) | 18 (75%) 4 (17%) 2 (8%) | Ref 2.4 (0.7-8.6) 1.5 (0.3-7.5) |
| 義父との関係 | 満足 不満足 その他 (死亡等) | 17 (71%) 4 (17%) 3 (12%) | Ref 4.1 (1.0-16.3) 0.9 (0.2-3.2) |
| うつ病歴 | | 10 (42%) | 5.5 (2.1-14.7) |
| 妊娠合併症 | | 2 (8%) | 2.2 (0.4-12.5) |
| 早産 | | 3 (13%) | 1.3 (0.7-14.5) |
| 低出生体重児 | | 0 (0%) | - |
| 児の性別 | 男児 女児 | 9 (37%) 15 (63%) | 1.6 (0.6-3.9) |
| 分娩様式 | 帝王切開 | 1 (4.2%) | 0.2 (0.2-1.5) |
| 母親教室 | 参加 非参加 | 12 (50%) 12 (50%) | 1.3 (0.3-6.8) |
| 育児不安 | | 20 (83%) | 7.8 (2.5-24.7) |

*年齢と出産経験を調整

先天性甲状腺機能低下症とヨード過剰の実態

分担研究者 田島 敏広

北海道大学大学院医学研究科 病態制御学専攻生殖・発達医学講座助手

研究要旨

新生児マススクリーニングで先天性甲状腺機能低下症の疑いにて当院を受診した児について血清、尿中のヨード濃度と甲状腺機能について検討した。新生児マススクリーニングにて甲状腺機能低下症が疑われ、北大小児科受診した、新生児 18 例を対象にした。全例血清総ヨード、3 例で尿中ヨードを測定し、新生児ヨード濃度と甲状腺機能低下症との関連について検討した。18 症例の生後 1 年での診断は、1 例が一過性高 TSH 血症、17 例は先天性甲状腺機能低下症であった。血清ヨード平均値は 11.4(3.4~57) $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。2 例で血清ヨードが高く(1 例は 57 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 1 例は 32 $\mu\text{g}/\text{dl}$)、ヨード過剰の関与が疑われた。

妊娠中のヨード過剰摂取によると思われる新生児甲状腺機能低下症を同定した。2 例とも 1 才時点で甲状腺剤の投与が必要であった。

A. 研究目的

妊婦のヨード過剰により一過性甲状腺機能低下症あるいは永続的な甲状腺機能低下症に陥ることは報告されているが、一般にはヨード卵、ヨード歯磨きに使われるなど過剰摂取に対する認識が甘い。また食品中のヨードもかなりの割合で高濃度であることが近年報告された。そこで今回新生児マススクリーニングで先天性甲状腺機能低下症の疑いにて当院を受診した児について血清、尿中のヨード濃度と甲状腺機能について検討した。

B. 研究方法

生後 10-14 日までの新生児マススクリーニングにて甲状腺機能低下症が疑われ、当院小児科受診した、新生児 18 例を対象にした。全例血清総ヨード、可能であった 3 例で尿中ヨードを測定し、新生児ヨード濃度と甲状腺機能低下症との関連について検討した。血清採取は精密検査の際、甲状腺機能検査と同時に起こない最低限の採血回数でおこなった。採尿は尿パックによるもので、痛みはない。

C. 研究結果

新生児血清ヨード 17 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上、尿中ヨード 59 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上が今までの報告でヨード過剰との診断基準とされており、これを採用した。我々の 18 症例の生後 1 年での診断は、1 例が一過性高 TSH 血症、17 例は先天性甲状腺機能低下症であった。血清ヨード平均値は 11.4(3.4~57) $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。1 例で血清ヨードが高く(1 例は 57 $\mu\text{g}/\text{dl}$, 1 例は 32 $\mu\text{g}/\text{dl}$)、ヨード過剰の関与が疑われた。

児の血清ヨードが 57 $\mu\text{g}/\text{dl}$ とかなり高値であった症例では 1 才時点での甲状腺剤の投与も 50 μg と少なくはなく、永続的投与が必要と思われた。また甲状腺エコーでは甲状腺の大きさは正常で、場所は正所性であった。また妊娠中、母親は健康によいと思われ、海藻類をほぼ毎日摂取していたことが判明した。

もう 1 例は 32 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と約 2 倍上昇していた。1 才時点での甲状腺剤の投与量は 30 μg であり、治療を継続中である。

尿中ヨードは測定しえた症例では 27~57 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であり、高値の症例はなかった。

D. 考 案

今回同定された2例はいずれも母乳栄養であった。かなりの高値の症例は妊娠中の海藻類の過剰摂取が原因と考えられた。もう1例については特別な食事ではなかった。最近の報告では、多くの食品にヨードが含まれていることが報告されている。今後さらに母乳のヨードも測定し、ヨード過剰の実態を明らかにする必要がある。さらに、妊娠中の食品についての詳細な調査が必要となってくる。

E. 結 論

妊娠中のヨード過剰摂取によると思われる新生児甲状腺機能低下症を同定した。2例とも1才時点で甲状腺剤の投与が必要であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

「BSID- II を用いた小児神経発達評価の試み」

仙石 泰仁 札幌医科大学保健医療学部・作業療法学科 助教授
中島そのみ 札幌医科大学保健医療学部・作業療法学科 助手
中村 裕二 札幌医科大学大学院保健医療学研究科感覚統合障害学分野
柳谷 聡子 札幌医科大学大学院保健医療学研究科感覚統合障害学分野

研究要旨

筆者らは小児の神経発達に関する研究を行うにあたり、諸外国で用いられている乳児期から使用可能な神経発達評価指標である Bayley Scales of Infant Development- II 「ベイリー乳幼児発達検査-第2版」（以下、BSID- II）を翻訳し、6ヶ月児に実施した。また、同時に本邦で標準化されている日本版デンバー式発達スクリーニング検査（以下、JDDST）の項目についても評価を行い、BSID- II との関連性を検討した。

今回の調査における BSID- II の得点は、米国での標準値よりも MENTAL、MOTOR とともに平均点で 10point 低く、男児・女児共に MENTAL よりも MOTOR の得点が低かった。BRS（行動評価指標）で問題のある児は運動面の検査課題の遂行に影響を及ぼしている可能性が示唆された。また、BSID- II と JDDST との関連から、BSID- II の MOTOR では、発達の遅れを過剰に評価してしまう可能性が示唆された。

これらの結果については、更に対象数を増やすほか、追跡調査から今後の発達状況との関連を見ていく必要性が示唆された。

A. 研究の目的

近年、学習障害や注意欠陥多動性障害などの軽度発達障害の発症要因として、環境化学物質曝露による次世代の脳神経系の発達に何らかの影響を与える可能性が示唆されている。諸外国では 1980 年代より、化学物質曝露による人への影響を調査する目的で、Bayley Scales of Infant Development（ベイリー乳幼児発達検査、以下 BSID）を用い乳幼児期より縦断的な発達調査が行われている¹⁻³⁾。我々は、北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野が主任研究で行っている環境化学物質による次世代への影響に関する研究の一貫として、乳児期からの直接的な発達検査を開始した。

現在、諸外国で一般的に使用されている直接的な

発達検査である BSID の改訂版である Bayley Scales of Infant Development- II（以下、BSID II）は^{4,5)}、1~42ヶ月児を対象とし、1.精神発達（以下、MENTAL）、2.運動発達（以下、MOTOR）、3.行動面（以下、BRS）の3つの尺度で構成されている。Raw スコアを基にした Index Score は MENTAL、MOTOR とともに 50~150 で表され、平均 100 (SD15) とし、classification として 115 以上を正常以上、85~114 までを正常、70~84 までを軽度の遅れ 69 以下を著しい遅れとしている。BRS は検査への適応と取り組み、感情の調節、運動の質、注意・覚醒状態(6M 以下)の4つの factor があり、30 項目で構成されている。また、factor 毎に percentile を算出し、最終的に classification として 26%以上を正常、11~25%