

PCDFs 類よる出生体重への有意な負の影響ならびに PCDDs/PCDFs による SGA への負の影響がみられたことから、ダイオキシン類による次世代影響が懸念される。

有機フッ素系化合物に関しても、血液、臍帯血および母乳中のすべての検体から PFOS が検出された。このことから、PFOS の胎盤や母乳を解して児に広く暴露している危険性が示唆された。さらに、母体血中 PFOS 濃度と児の出生体重との間に負の関連がみられたことから、PFOS による次世代影響が懸念される。今後、継続的な調査が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1) 論文発表

1. Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Hori T., Tobiishi K., Onozuka D., Kato S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata., Kishi R., Iida T., Furue M.: Concentration of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 69: 1228-1237, 2007.
2. Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Hori T., Tobiishi K., Onozuka D., Kato S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata., Kishi R., Iida T., Furue M.: Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Organohalogen Compounds*. 69: 789-792, 2007.
3. Inoue S., Hori T., Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Kato S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata., Kishi R.: Congener specific determination of PCBs in human breast milk collected from Hokkaido, Japan. *Organohalogen Compounds*. 69: 1997-2000, 2007.
4. Ban S., Kondo T., Sasaki S., Konishi K., Washio N., Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Ishizuka M., Fujita S., Kishi R.: Correlations among serum PCB/dioxin levels, smoking status, and gene polymorphisms in mothers from Hokkaido, Japan. *Organohalogen Compounds*. 69: 2039-2041, 2007.
5. Washino N., Saijo Y., Konishi K., Kato S., Sasaki S., Ban S., Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Inoue S., Kishi R.: The effect of prenatal exposure to dioxins on cord serum Ige. *Organohalogen Compounds*. 69: 2106-2108, 2007.
6. Konishi K., Sasaki S., Kato S., Ban S., Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Inoue S., Kishi R.: Effects of prenatal exposure to dioxins and methyl mercury on birth weight. *Organohalogen Compounds*. 69: 2109-2112, 2007.
7. Moustafa GG, Ibrahim ZS, Hashimoto Y, Alkelch AM, Sakamoto KQ, Ishizuka M, Fujita S. Testicular toxicity of profenofos in matured male

- rats. Arch Toxicol. 81(12):875-81(2007)
8. Kim HS, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Di-(2-ethylhexyl)phthalate suppresses tamoxifen-induced apoptosis in GH3 pituitary cells. Arch. Toxicol. 81:27-33 (2007)
9. Ban S, Kondo T, Ishizuka M, Sasaki S, Konishi K, Washino N, Fujita S, Kishi R. Using Microarray Analysis to Evaluate Genetic Polymorphisms Involved in the Metabolism of Environmental Chemicals. Fukuoka Acta Medica 89; 208-214 (2007).
10. Ishizuka M, Nagai S, Sakamoto KQ, Fujita S. Plasma pharmacokinetics and CYP3A12-dependent metabolism of c-kit inhibitor imatinib in dogs. Xenobiotica. May;37(5):503-13(2007).
11. Kikuchi R, Tsuda H, Kanai Y, Kasamatsu T, Sengoku K, Hirohashi S, Inazawa J, Imoto I. Promoter hypermethylation contributes to frequent inactivation of a putative conditional tumor suppressor gene connective tissue growth factor in ovarian cancer. Cancer Res. 67(15):7095-105. 2007
12. Miyamoto T, Yu YS, Sato H, Hayashi H, Sakugawa N, Ishikawa M, Sengoku K Mutational analysis of the human MBX gene in four Korean families demonstrating microphthalmia with congenital cataract. Turk J Pediatr.;49(3):334-6. 2007.
13. Inaoka T, Sugimori H, Sasaki Y, Takahashi K, Sengoku K, Takada N, Aburano T. VIBE MRI for evaluating the normal and abnormal gastrointestinal tract in fetuses. AJR Am J Roentgenol. 189(6):W303-8. 2007.
14. Tamrakar R, Yamada T, Furuta I, Cho K, Morikawa M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. (2007) The association between Lactobacillus species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. BMC Infect Dis 7(1):128
15. Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Manase K, Kanaya M, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Saito T. (2007) Polycystic ovary syndrome is associated with genetic polymorphism in the insulin signaling gene *IRS-1* but not *ENPP1* in a Japanese population. Life Sci 81(10), 850-854.
16. Takeda M, Yamada H, Iwabuchi K, Shimada S, Sakuragi N, Minakami H, Onoé K.(2007) Administration of high-dose intact immunoglobulin has an anti-miscarriage effect in a mouse model of reproductive failure. Mol Hum Reprod 13(11):807-814
17. Baba T, Endo T, Sata F, Honnma H, Kitajima Y, Hayashi T, Manase K, Kanaya M, Yamada H, Minakami H, Kishi R, Saito T. Life Sci. 2007 Aug 16;81(10):850-4. Epub 2007 Aug 7
18. Miyamoto T, Sato H, Yogev L, Kleiman S, Namiki M, Koh E, Sakugawa N, Hayashi H, Ishikawa M,

- Lamb DJ, Sengoku K. Is a genetic defect in Fkbp6 a common cause of azoospermia in human? *Cell Mol Biol Lett* 11(4): 557-569. 2006.
19. Sato H, Miyamoto T, Yogeve L, Namiki M, Koh E, Hayashi H, Sasaki Y, Ishikawa M, Lamb DJ, Matsumoto N, Birk OS, Niikawa N, Sengoku K. Polymorphic alleles of the human MEI1 gene are associated with human azoospermia by meiotic arrest. *J Hum Genet.* 51: 533-540.2006.
20. Sasaki Y, Miyamoto T, Hidaka Y, Satoh H, Takuma N, Sengoku K, Sugimori H, Inaoka T, Aburano T. Three-dimensional magnetic resonance imaging after ultrasonography for assessment of fetal gastroschisis. *Magn Reson Imaging.* 24(2):201-3. 2006
21. Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, Yamada H, Sakuragi N, Minakami H. (2006) Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasma in early pregnancy. *J Clin Microbiol* 44(1), 51-55.
22. Tanaka K, Yamada H, Minami M, Kataoka S, Numazaki K, Minakami H, Tsutsumi H. (2006) Screening for vaginal shedding of cytomegalovirus in healthy pregnant women using real-time PCR: correlation of CMV in vagina and adverse outcome of pregnancy. *J Med Virol* 78, 757-759.
23. Shimada S, Nishida R, Takeda M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H, Yamada H. (2006) Natural killer, natural killer T, helper and cytotoxic T cells in the decidua from sporadic miscarriage. *Am J Reprod Immunol* 56, 193-200.
24. Yamada H, Shimada S, Nishida R, Yakubo K. (2006) Topological factors in placental surface arteries correlate with neonatal birth weight. *Hokkaido J Med Sci* 81(5), 365-370.
25. Sata F, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamada T, Minakami H, Kishi R. (2006) Maternal functional catechol-*O* methyltransferase polymorphism and fetal growth restriction. *Pharmacogenetics (Pharmacogenet Genomics)* 16, 775-781.
26. Miyamoto T, Sengoku K, Hayashi H, Sasaki Y, Jinno Y, Ishikawa M. GATM, The human ortholog of the mouse imprinting *Gatm* gene, escapes genomic imprinting in placenta. *Genet Mol Biol* 28 (1): 44-45. 2005.
27. Yamada H, Sata F, Saijo Y, Kishi R, Minakami H. (2005) Genetic factors of fetal growth restriction and miscarriage. *Semin Thromb Hemost* 31(3),334-345.
28. Yamada H, Shimada S, Morikawa M, Iwabuchi K, Kishi R, Onoé K, Minakami H. (2005) Divergence of natural killer cell receptor and related molecule in the decidua from sporadic miscarriage with normal chromosome karyotype. *Mol Human Reprod* 11(6), 451-457.
29. Yamada H, Cho K, Yamada T,

- Minakami H. (2005) Early-onset group B streptococcal neonatal infection in the Hokkaido University Hospital during the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Journal of the Hokkaido Obstetrical and Gynecological Society* 48(1), 20-22.
30. Nahla A.G. Ahmed Refat, Zein Shaban Ibrahim, Gihan Gamal Moustafa, Kentaro Q Sakamoto, Mayumi Ishizuka, and Shoichi Fujita. The Induction of Cytochrome P450 1A1 by Sudan Dyes. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology* (in press)
31. Sasaki N, Sakai N, Ikenaka Y, Kamiya T, Heewon M, Sakamoto K, Ishizuka M, Fujita S. Antibiotic Furazolidone Induces CYP1A But Not CYP2E1 Subfamily in Rat Liver. *The Journal of Veterinary Medical Science* (in press)
32. 中澤裕之、伊藤里恵、岩崎雄介、中田彩子、斎藤貢:「内分泌かく乱化学物質とリスク評価への応用」*分析化学*、56、1005-1018 (2007)
33. 山本智宏、西平 順、西脇森衛、西川 鑑、太田智佳子、山田 俊、菅原正樹、西川 聡、神藤巳佳、水江由佳、斎藤 豪、水上尚典、山田秀人(2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理:II. Multiplex-Nested PCR 法によるトキソプラズマゲノム DNA の検出. *産婦人科の実際* 56(2), 253-256.
34. 西川 鑑、太田智佳子、山田 俊、菅原正樹、西川 聡、神藤巳佳、山本智宏、西平順、水江由佳、斎藤 豪、水上尚典、山田秀人(2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理:III. これまでの前方視的症例解析の結果. *産婦人科の実際* 56(3), 477-481.
35. 西川 鑑、両坂美和、北島義盛、菅原正樹、山田秀人(2007):北海道における妊婦のトキソプラズマ抗体保有率、北海道産科婦人科学会誌 51(1), 20-22.
36. 山田秀人、免疫グロブリン胎児医療研究会(2007):免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療、ウイルス感染症セミナー 9, 7-12.
37. 水江由佳、西平 順、西川 鑑、太田智佳子、山田 俊、菅原正樹、西川 聡、神藤巳佳、山本智宏、斎藤 豪、水上尚典、山田秀人(2007) IgG avidity と PCR 法を用いた先天性トキソプラズマ感染症の管理:I. トキソプラズマ IgG avidity 測定系の確立. *産婦人科の実際* 56(1), 85-89.
38. 山田秀人、松田秀雄、上塘正人、丸山有子、平野秀人、松岡 隆、山田 俊、妹尾匡人、古谷健一、八重樫伸夫、水上尚典(2006)免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療:多施設研究の提案. *産婦人科の実際* 55(2), 257-265.
39. 仲田尚生、中田彩子、岡田文雄、伊藤里恵、井之上浩一、斎藤貢一、中澤裕之:「オンライン固相抽出-LC/MS/MS を用いたヒト血漿中有機フッ素系化合物の一斉分析法の開発」*分析化学*、54、877-884 (2005)
40. 森川 守、山田秀人、平山恵美、片岡宙門、島田茂樹、渡利道子、山田 俊、長和俊、森本裕二、水上尚典(2005) 脊髄損傷合併妊娠の 1 例. *周産期医学* 35,

427-430.

41. 森川 守, 山田秀人, 山田 俊, 平山恵美, 島田茂樹, 片岡宙門, 長 和俊, 水上尚典(2005)胎児尿膜管遺残の1例. 周産期医学 35, 875-877.

2)学会発表

1. Ban S., Kondo T., Sasaki S., Konishi K., Washio N., Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Ishizuka M., Fujita S., Kishi R. : Correlations among serum PCB/dioxin levels, smoking status, and gene polymorphisms in mothers from Hokkaido, Japan. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, (2007, September)
2. Washino N., Saijo Y., Konishi K., Kato S., Sasaki S., Ban S., Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Inoue S., Kishi R.: The effect of prenatal exposure to dioxins on cord serum Ige. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, (2007, September)
3. Konishi K., Sasaki S., Kato S., Ban S., Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Inoue S., Kishi R. : Effects of prenatal exposure to dioxins and methyl mercury on birth weight. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, (2007, September)
4. Nakata A., Katsumata T., Iwasaki Y., Ito R., Saito K., Izumi S., Makino T., Kishi R., Nakazawa H. : 「Measurement of perfluorinated compounds in human milk and house dust」27 th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)-Dioxin 2007 (2007)
5. Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Tobiishi K., Onozuka D., Kato S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata., Kishi R., Iida T., Furue M.: Concentration of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, (2007, September)
6. Inoue S., Hori T., Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Kato S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata., Kishi R.: Congener specific determination of PCBs in human breast milk collected from Hokkaido, Japan. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, (2007, September)
7. Fujita S, Sakamoto M, Ishizuka M. Environmental impact of persistent toxic substances on wildlife 第13回毒性評価国際シンポジウム(2007)
8. N. Sakai, K. Q Sakamoto, M. Ishizuka, S. Fujita Mechanism of low

- expression of CYP2D2 mRNA in Dark Agouti rats International Congress of Toxicology (2007)
9. Mayumi ISHIZUKA Environmental impact of toxic substances on wildlife 韓国毒性学会(2007)
10. Yamada H. (2007) Recurrent miscarriage, genetic/immunologic factor and immunoglobulin therapy. 5th European Congress of Reproductive Immunology. August 30-September 2, Berlin, Germany (招請講演).
11. Yamada H, Atsumi T, Kobashi G, Ota C, Kato H.E, Tsuruga N, Ohta K, Koike T, Minakami H (2007) Antiphospholipid antibody increased risks of adverse pregnancy outcomes in a prospective study. 8th World Congress of Perinatal Medicine September 9-13, Florence, Italy.
12. Yamada H. (2005) Immunologic/Genetic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 3rd Annual Meeting of Youngnam Infertility Society. April 23, Daegu, Korea (招請特別講演).
13. Yamada H. (2005) Genetic/Immunologic Background and Immunoglobulin Therapy in Recurrent Miscarriage. 1st International symposium on declining birthrate and aging society. October 14-16, Sapporo, (シンポジウム)
14. 坂 晋、倉橋典絵、笠井世津子、守屋仁彦、柿崎秀宏、佐田文宏、野々村克也、岸 玲子「エストロゲン活性に影響を与える遺伝子多型と尿道下裂との関連」(第 77 回日本衛生学会総会、2007 年 3 月)
15. 鷺野考揚 小西香苗 加藤静恵 佐々木成子 中島そのみ 坂晋 松澤重行 西條泰明 佐田文宏 仲田尚生 勝又常信 中田彩子 岩崎雄介 伊藤里恵 斉藤貢一 中澤裕之 前田信彦 岸玲子:「母体血有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響」、第 17 回日本疫学会学術総会、広島(2007.1.26-27)
16. 中田彩子、勝又常信、岩崎雄介、伊藤里恵、斉藤貢一、岸 玲子、和泉俊一郎、牧野恒久、中澤裕之:「母乳栄養によるパーフルオロ化合物の乳幼児への暴露」第 127 年会 日本薬学会(2007) 富山
17. 中田彩子、岩崎雄介、伊藤里恵、斉藤貢一、岸 玲子、和泉俊一郎、牧野恒久、中澤裕之:「LC/MS/MS を用いた牛乳および母乳中に残留する有機フッ素系化合物の分析」第 93 回食品衛生学会 学術講演会 (2007) 東京
18. 中田彩子、岩崎雄介、伊藤里恵、斉藤貢一、岸 玲子、和泉俊一郎、牧野恒久、中澤裕之:「LC/MS/MS を用いた ヒト母乳試料中有機フッ素系化合物の分析」第 68 回分析討論会 (2007) 栃木
19. 川合 佑典、石塚 真由美、山本 秀明、坂本 健太郎、藤田 正一 野生動物の CYP1A サブファミリーの種差とキャラクタライゼーション 第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会(2007)
20. 田中和之、谷川力、石塚真由美、坂本健太郎、藤田正一 ワルファリン耐性ドブネズミ及びクマネズミにおける新規耐性機構の解明 第 34 回日本トキシコロジー学会学術年会 (2007)
21. Sobhy Wageh、石塚真由美、Zein Shaban Ibrahim、坂本健太郎、藤田正

- 一 Characterization of cytochrome P450 1A in Ungulates 第 144 回日本獣医学会 (2007)
22. 田中和之、谷川力、石塚真由美、坂本健太郎、藤田正一 青森由来ワルファリン耐性ドブネズミにおける耐性機構の解明 第 143 回日本獣医学会 (2007)
23. 山田秀人, 免疫グロブリン胎児医療研究会 (2007) 免疫グロブリンを用いた先天性サイトメガロウイルス感染症に対する胎児治療. 第 55 回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会「New Knowledge in Perinatology」(シンポジウム), 10 月 5-6 日
24. 山田秀人, 島田茂樹, 武田真光, 森川守, 水上尚典 (2007) 難治性習慣流産に対する妊娠初期免疫グロブリン大量療法. 第 52 回日本生殖医学会学術講演会「免疫からみた不妊・不育」(シンポジウム), 10 月 25-26 日, 秋田
25. 山田秀人, 山田崇弘, 北海道大学病院臨床遺伝子診療部 (2007) 北大病院における出生前遺伝子診断の現況. 第 10 回北海道出生前診断研究会. 11 月 10 日, 札幌
26. 山田秀人, 渥美達也, 小橋 元, 太田智佳子, 敦賀律子, 平山恵美, 太田薫里, 小池隆夫, 水上尚典 (2007) 抗リン脂質抗体の妊婦スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析. 第 22 回日本生殖免疫学会学術講演会「妊娠高血圧症候群と免疫」(シンポジウム), 11 月 30 日, 12 月 1 日, 東京
27. Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara K., Hori T., Tobiishi K., Onozuka D., Kato S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata F., Kishi R., Iida T., Furue M.: Concentrations of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. 日本内分泌かく乱化学物質学会、さいたま市、2007 年 12 月 10-11 日
28. 梶原淳睦、戸高 尊、平川博仙、堀 就英、加藤静恵、佐々木成子、中島そのみ、西條泰明、佐田文宏、岸 玲子: 「ヒト母乳中ポリ塩化ビフェニール (PCB) 及びダイオキシン類の分析」、日本食品衛生学会、静岡市、2007 年 10 月 26-27 日
29. 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫 (2007) 先天性サイトメガロウイルス感染症に対する免疫グロブリン胎児治療症例と予防研究の展開. 第 25 回日本産婦人科感染症研究会「サイトメガロウイルスと母子感染」(シンポジウム), 6 月 16 日, 東京
30. 山田秀人, 西川 鑑, 菅原正樹, 太田智佳子, 山田 俊, 馬場 剛, 神藤已佳, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順, 斉藤 豪, 水上尚典 (2007) IgG avidity と Nested PCR を用いた先天性トキソプラズマ症の管理: 前方視的研究のこれまでの結果. 第 25 回日本産婦人科感染症研究会, 6 月 16 日, 東京
31. 山田秀人, 西川 鑑, 菅原正樹, 太田智佳子, 山田 俊, 馬場 剛, 神藤已佳, 山本智宏, 水江由佳, 西平 順, 水上尚典 (2007) IgG avidity と Nested PCR を用いた先天性トキソプラズマ症の管理: 前方視的研究. 第 47 回日本先天異常学会, 7 月 7-9 日, 名古屋
32. 山田秀人, 出口圭三, 南真志穂, 涌井之雄, 峰松俊夫, 水上尚典 (2007) 免疫グロブリンによる CCMVI 予防研究. 第 3 回免

- 疫グロブリン胎児医療研究会, 7月10日, 東京
33. 山田秀人, 島田茂樹, 武田真光, 森川守, 水上尚典(2007)難治性習慣流産に対する妊娠初期免疫グロブリン大量療法. 第52回日本生殖医学会学術講演会「免疫からみた不妊・不育」(シンポジウム), 10月25-26日, 秋田
34. 坂 晋, 佐田文宏, 倉橋典絵, 笠井世津子, 守屋仁彦, 野々村克也, 岸 玲子「尿道下裂リスクと *CYP17A1*, *CYP19A1*, *ESR1* 遺伝子多型との関連」(第15回日本腎泌尿器疾患予防医学研究会, 2006年7月)
35. 坂 晋, 倉橋典絵, 笠井世津子, 守屋仁彦, 柿崎秀宏, 佐田文宏, 野々村克也, 岸 玲子「尿道下裂患者におけるステロイド合成関連酵素 *CYP17*, *CYP19*, エストロゲンレセプター α の遺伝子多型」(第16回日本疫学会学術総会, 2006年1月)
36. 荻野元子, 渡邊まり子, 加藤育民, 片山英人, 西脇邦彦, 山下剛, 千石一雄【成熟嚢胞性奇形腫摘出術における体内法と体外法の比較】第13回北海道婦人科内視鏡学会, 2006年
37. 片山英人, 渡邊まり子, 荻野元子, 加藤育民, 西脇邦彦, 山下剛, 千石一雄【早期子宮体癌症例において腹腔鏡下手術は成立するか】第13回北海道婦人科内視鏡学会, 2006年
38. 荻野元子, 山下剛, 千石一雄【主治医が苦慮する終末期患者の精神的サポート(緩和ケアチームに依頼した4症例の検討)】第19回日本サイコオンコロジー学会, 2006年
39. 佐久川 直子, 佐藤 恒, 宮本 敏伸, 堀川 道晴, 千石 一雄【男性不妊症に対する精巣内精子採取術—卵細胞質内精子注入法(TESE-ICSI)についての検討】第4回北海道生殖医療カンファレンス, 2006年
40. 菊池 良子, 千石 一雄【CGH アレイによる卵巣癌の網羅的ゲノム解析】第40回日本婦人科腫瘍学会, 2006年
41. 宮本 敏伸, 佐久川 直子, 佐藤 恒, 堀川道晴, 千石 一雄【ヒト無精子症原因候補遺伝子であるヒト *FKBP6* 遺伝子の解析】第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
42. 片山 英人, 渡邊 まり子, 荻野 元子, 加藤 育民, 西脇 邦彦, 山下 剛, 千石一雄【子宮頸癌 Sentinel node における微小転移検索について】第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
43. 横浜 祐子, 渡邊 まり子, 荻野 元子, 加藤 育民, 片山 英人, 西脇 邦彦, 山下 剛, 千石 一雄【子宮体癌におけるホメオボックス遺伝子 *HOX* の過剰発現と浸潤転移能の解析】第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
44. 佐藤 恒, 佐久川 直子, 宮本 敏伸, 堀川道晴, 千石 一雄【ヒト無精子症の原因遺伝子であるヒト *MEI1* の同定および無精子症例における解析】第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
45. 佐久川 直子, 佐藤 恒, 宮本 敏伸, 堀川道晴, 千石 一雄【男性不妊症に対する精巣内精子採取術(TESE-ICSI)についての検討】第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
46. 佐々木 禎仁, 北 香, 日高 康弘, 田熊直之, 千石 一雄【胎児消化管異常における3D-MRIによる評価】第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
47. 田熊 直之, 北 香, 佐々木 禎仁, 日高康弘, 千石 一雄【非典型的な子宮破裂

3症例の検討] 第57回日本産科婦人科学会学術講演会、2005年

48. 安達 かおり、金井 麻子、北 香、日高康弘、伊藤 秀行、田熊 直之、千石 一雄 [当科における術式を統一した最近2年間の前置胎盤症例の検討 第4回周産期談話会

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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

先天奇形の発生状況、およびリスク要因についての検討

主任研究者

水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野教授

分担研究者

岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野教授

遠藤 俊明 札幌医科大学産科周産期科・生殖内分泌科准教授

千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座教授

研究要旨

目的：近年、環境要因やライフスタイルの変化が妊娠女性の健康や胎児の発育に及ぼす影響が懸念されているが、これらについての解明は十分とはいえない。また、日本における先天奇形の有病率はほとんどが病院ベースの調査に基づいており、地域ベースの正確な情報が不足している。そこで、北海道地域の前向きコホート研究において種々の先天奇形の有病率を明らかにし、加えて形態異常に対する妊婦の基本的属性や妊娠前後の様々な要因より先天奇形のリスク要因を検討した。対象および方法：平成15年1月から平成19年10月までにコホートに参加しこどもの出産前後の情報を記載した新生児個票のある10913名を対象として、先天奇形の種類とその頻度を調査した。また、平成15年1月より平成18年12月までに、本研究に参加し、自記式調査票に記入した妊娠初期の妊婦9746名を対象として、妊婦の基本的属性や妊娠前後の生活習慣などを先天奇形のリスク要因として検討した。結果および考察：本コホートの参加者のうち、平成19年10月末までに出産（生産、死産、流産）した妊婦（＝新生児個票が提出された妊婦）10913名のうち、先天奇形のあるこどもの総数は231名、形態異常の総数は281（マーカー異常187、その他94）で、先天奇形を有する児の出産頻度は2.12%であった。また、妊婦の日常薬使用による先天奇形のオッズ比が有意に上昇し（OR = 2.15; 95% CI = 1.01-4.55）、催奇形性薬剤そのものの作用、あるいは薬物治療を要する疾患あるいは疾患重症度が発症に関与している可能性が考えられた。

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

研究協力者

坂 晋、鷲野 考揚、湯浅 資之、
吉岡 英治、金澤 文子、渡邊 亜美、
イーラ・タマ・アヨ
北海道大学大学院医学研究科予防医学講座
公衆衛生学分野

研究協力機関

青葉産婦人科クリニック、秋山記念病院、
旭川医科大学病院、旭川赤十字病院、岩見沢
こども・産婦人科クリニック、遠軽厚生病院、え
んどう桔梗マタニティクリニック、王子総合病院、
帯広協会病院、帯広厚生病院、北見赤十字病
院、北見レディースクリニック、勤医協札幌病
院、釧路赤十字病院、釧路労災病院、慶愛病
院、幌南病院、五輪橋産科婦人科小児科病
院、市立札幌病院、札幌医科大学附属病院、
札幌厚生病院、札幌東豊病院、札幌徳州会病
院、市立士別総合病院、白石産科婦人科病
院、新日鐵室蘭総合病院、手稲溪仁会病院、
天使病院、中標津町立病院、中村病院、名寄
市立総合病院、日鋼記念病院、市立函館病
院、函館五稜郭病院、函館中央病院、はしもと
クリニック、美幌国保病院、朋佑会札幌産科婦
人科、北海道大学病院、公立芽室病院、道立
紋別病院、市立稚内病院

A. 研究目的

妊婦の健康や生活様式は胎児発生とその後の発育、発達に深く関わっていると考えられる。近年、次世代影響を特徴とする内分泌かく乱物質の存在など、妊婦を取りまく自然環境は大きく変化しており、また、日本人の社会環境や生活習慣そのものも様変わりかつ多様化している。しかし、これらの環境要因が妊娠女性の健康や胎児の発育に及ぼす影響について十分に解明されているとはいえない。また、日本における先天奇形の有病率についてはそのほとんどが病院ベースの調査結果を基にした数値や、

古い小規模疫学データに基づいており、地域レベルの正確な情報が不足している。そこで、地域ベースの前向きコホート研究で、尿道下裂、停留精巣等の種々の先天奇形の有病率を明らかにし、あわせて疫学的に形態異常発症リスク要因を検討した。

B. 研究方法

1. 対象

1) 先天奇形の発生状況

平成 15 年 1 月から道内の 39 産科施設に通院中の妊婦で本調査に同意した者を連続的にサンプリングし、現在もリクルートを継続している。平成 15 年 1 月から平成 19 年 10 月までに新生児個票（こどもを出産（生産または死産、流産）した場合に病院担当者がこどもの属性などを記載した用紙）のある者（10913 名）を対象とした。

2) 先天奇形のリスク要因の検討

平成 15 年 1 月より平成 18 年 12 月までに、本研究に参加し、自記式調査票に記入した妊娠初期の妊婦 9746 名を対象とした。このうち、新生児個票を回収できた 8376 名（回収率 85.9%）のうち、双胎児を出産した 81 名を除外した 8295 名を解析対象者とした。

2. 方法

1) 先天奇形の発生状況

出産後に医療機関で記載された新生児個票を用いて、各先天奇形の発生状況を算出した。

2) 先天奇形のリスク要因の検討

妊娠初期に自記式質問紙票を用いて、妊婦の基本的属性と妊娠前後の種々の要因（妊娠時年齢、身長、妊娠時体重、これまでの妊娠回数、これまでの出産回数、中絶・死産・流産の経験の有無、妊婦の学歴、家庭の年収、生殖医療の

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

有無、経口避妊薬の使用の有無、補助栄養剤の使用の有無、常用薬の有無、基礎疾患の有無、妊娠前および妊娠初期の飲酒状況、妊娠前および妊娠初期の喫煙状況、化学物質への曝露（化学物質を扱う仕事への就業の有無）（有機溶剤、医薬品、石油製品、除草剤・殺虫剤、放射線、ゴミ焼却炉）を調べた。また、出産後に医療機関で記載された新生児個票を用いて、こどもの基本的属性（性別、出産時在胎週数、出産時体重）、形態異常の有無について情報を得た。得られた情報をもとに、先天奇形のリスク要因の検討を行った。

3. 解析

統計解析は SPSS ver.11.0 を用いて行った。先天奇形児の母親と健常児の母親との間の各項目の比較を t 検定またはカイ 2 乗検定により行った。次に、先天奇形のリスク要因はロジスティック回帰分析により行った。ロジスティック回帰分析は、i) 調子因子なし、ii) Model I（母親の年齢、BMI、学歴、出産経験、生殖補助医療の経験、日常薬の使用で調整）、iii) Model II（妊娠前における飲酒、妊娠前における喫煙、妊娠前におけるサプリメント摂取（葉酸、鉄剤、ビタミン剤）、妊娠以前における職業的曝露（有機溶剤、医薬品、放射線）で調整）、iv) Model III（妊娠初期における薬の使用、妊娠中疾患、妊娠中における膣からの出血、妊娠中における点滴、妊娠初期における飲酒、妊娠初期における喫煙、妊娠中血清葉酸値、妊娠初期におけるサプリメント摂取（葉酸、鉄剤、ビタミン剤）、妊娠初期における職業的曝露（有機溶剤、医薬品、放射線）で調整）、v) Model IV（母親の年齢、BMI、学歴、出産経験、生殖補助医療の経験、日常薬の使用、妊娠前における飲酒、妊娠前における喫煙、妊娠前におけるサプリメント摂取（葉酸、鉄剤、ビタミン剤）、妊娠以前における職業的曝露（有機溶剤、医薬品、放射線、妊娠初期における薬の使用、妊娠中疾患、妊娠

中における膣からの出血、妊娠中における点滴、妊娠初期における飲酒、妊娠初期における喫煙、妊娠中血清葉酸値、妊娠初期におけるサプリメント摂取（葉酸、鉄剤、ビタミン剤）、妊娠初期における職業的曝露（有機溶剤、医薬品、放射線）で調整）の手順で行った。

C. 研究結果

1) 先天奇形の発生状況

こどもの先天奇形の頻度、内容を表 1（マーカー異常）、表 2（マーカー異常以外の異常）、表 3（心異常の内容）に示した。本コホートの参加者のうち、平成 19 年 10 月末までに出産（生産、死産、流産）した妊婦（＝新生児個票が提出された妊婦）10913 名のうち、先天奇形のあるこどもの総数は 231 名、形態異常の総数は 281（マーカー異常 187、その他 94）で、先天奇形を有する児の出産頻度は 2.12%であった。主な先天奇形は、先天性心疾患 41 人、ダウン症候群 14 人、水腎症 14 人、口唇口蓋裂 11 人、停留精巣 10 人、多指症 8 人、口蓋裂 7 人、尿道下裂 6 人、口唇裂 2 人などであった。

2) 先天奇形のリスク要因の検討

先天奇形を有する妊婦と有しない妊婦の属性を比較した結果、先天奇形を有する妊婦は、有しない妊婦と比較して、日常薬を使用している割合が有意に高い結果であった（ $p = 0.006$ ）（表 4）。また、妊娠前における鉄剤摂取を行っている妊婦の割合は、先天奇形を有する妊婦は、有しない妊婦と比較して、有意に高い結果が得られた（ $p = 0.047$ ）（表 5）。さらに、先天奇形を有する妊婦は、有しない妊婦と比較して、妊娠中の血清葉酸値が有意に高い値であった（ $p = 0.008$ ）（表 6）。ロジスティック回帰分析の結果、Model IV において、日常薬の使用が有意に先天奇形に対するリスクを高めていた（OR = 2.15, 95% CI = 1.01-4.55）（表 7）。

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

先天奇形を有する妊婦と有しない妊婦との間で、出産時の項目を比較した結果、先天奇形を有する妊婦は、有しない妊婦と比較して、有意に在胎週数が短く（ $p < 0.001$ ）、出生体重が低い（ $p < 0.001$ ）結果が得られた。また、先天奇形を有する妊婦では、有しない妊婦と比較して、性別判定不能の割合、早産または流産、死産、羊水異常の割合が有意に高かった（それぞれ $p < 0.001$ ）。

D. 考察

今回示した先天奇形の有病率データは、日本における大規模な地域ベースの点で、これまでにない非常に貴重な情報であると考えられる。先天奇形のお有病率は、これまでの報告は調査形態、対象者の選択などが一定ではないため、単純な比較は困難である。日本で唯一の全国規模の調査である「日本産婦人科医会先天奇形モニタリング（JAOG）」（日本産婦人科医会（日母）、横浜市立大学医学部先天奇形モニタリングセンター）と比較すると、先天奇形の出産頻度は、本研究では 2.12%であり、JAOG の 1.77%に比べて多い結果であった。また、形態異常の疾患ごとの頻度をみると、本研究では水頭症、脊髄髄膜瘤、消化管閉鎖、複雑心異常など、胎児期に診断され出生直後の集中的な対応が必要とされる重篤な形態異常の頻度が JAOG 調査よりも低い傾向がみられた。JAOG は全国 331 病院が参加し全国の出産児の約 1 割が対象となる大規模な病院ベースの貴重な調査であり、その性格から有病率の低い異常を集積し解析する上で大きな意義があると考えられる。いっぽう、本研究は参加規模では JAOG に及ばないが、大規模な地域ベース前向きコホート研究であるという特徴を有しており、このことは一般的な地域の有病率を把握する上で非常に重要である。また、JAOG の協力施設が主に大学病院や地域の中核病院など大規模病院であり、胎児

期から出生直後の集中的な対応が必要な疾患が集積する傾向があるのに対し、本研究では北海道全域の大規模病院や専門病院から開業産科医院までさまざまな規模の施設が参加しており、地域の一般的傾向をよく反映していると考えられる。本研究と JAOG の出産頻度や各疾患の有病率の違いはこれらの研究デザインの違いに起因していると思われた。

先天奇形には種々の疾患があるが、本研究ではその疾患の種類に係わらず、先天奇形を有する児として、その発症のリスク要因について検討を行った。初期調査票より得た妊婦の基本的属性、妊娠前後の職業的曝露、生活習慣等を先天奇形の要因として単独に検討した結果、日常薬の使用、妊娠前の鉄剤摂取、妊娠中の葉酸値がリスク要因として考えられた。また、それぞれの因子により調整し解析した結果においても、日常薬の使用が有意に先天奇形に対するオッズ比を上昇させていたことから、薬剤そのものの作用、あるいは薬物治療を要する疾患あるいは疾患重症度が発症に関与している可能性が考えられた。しかし、日常薬の中には、解熱鎮痛剤、胃腸薬など多種にわたっている。また、今回の解析に用いた先天奇形にも種々の疾患がある。そのため、今後はそれぞれの疾患と薬の使用を個別に検討する必要がある。また、本研究においては、喫煙、職業的化学物質曝露などと先天奇形との関連がみられなかった。この原因として、用いた調査票が対象者による自記式であることから、実際の曝露状況と対象者本人の曝露感覚との不一致などが考えられる。今後、採血保存している血中の化学物質等を測定し、疾患との関連を検討する必要がある。

出生時の項目と先天奇形との関連を検討した結果、先天奇形を有する妊婦は、有しない妊婦と比較して、有意に在胎週数が短く、出生体重が低く、性別判定不能の割合、早産または流産、死産、羊水異常の割合が有意に高い結果が得られた。本研究では、早産、流産、死産児も

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

含まれているため、染色体異常などの遺伝的要因による先天奇形も含まれている。そのため、今後、生産児に限定した解析も必要である。

E. 結論

本コホートの参加者のうち、平成19年10月末までに出産（生産、死産、流産）した妊婦（＝新生児個票が提出された妊婦）10913名のうち、先天奇形のあるこどもの総数は231名、形態異常の総数は281（マーカー異常187、その他94）で、先天奇形を有する児の出産頻度は2.12%であった。また、日常薬の使用は有意に先天奇形のリスクを高める。

F. 参考文献

- (1) 横浜市立大学先天奇形モニタリングセンター. <http://www.icbdsr.jp/index.html>
- (2) 日本産婦人科医会先天奇形モニタリング (JAOG). <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/dl/s0118-6f.pdf#search=%E6%97%A5%E6%9C%AC%E7%94%A3%E5%A9%A6%E4%BA%BA%E7%A7%91%E5%8C%BB%E4%BC%9A%E5%85%88%E5%A4%A9%E7%95%B0%E5%B8%B8%E3%83%A2%E3%83%8B%E3%82%BF%E3%83%AA%E3%83%B3%E3%82%B0>

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

坂 晋、湯浅資之、吉岡英治、鷲野考揚、小西香苗、金澤文子、渡邊亜美、イーラ・タマ・アヨ、遠藤俊明、千石一雄、水上尚典、岸 玲

子「前向きコホート研究による先天奇形モニタリングとそのリスク要因の解明

—環境と子どもの健康に関する北海道 Study

(1) —」第78回日本衛生学会、熊本、2008年

3月

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1 先天性形態異常の有病率（1）マーカ―奇形

| | | 症例数 | 有病率 (出産1万人対) | JAOG*1 (出産1万人対) | | | 症例数 | 有病率 (出産1万人対) | JAOG (出産1万人対) | | | |
|-----|----|-------------|-----------------|--------------------|------|-----------|-----|------------------|------------------|------|------|-----|
| 頭部 | A1 | 無脳症 | 5 | 4.6 | | 心臓 | G1 | 先天性心疾患 | 41 | 37.6 | | |
| | A2 | 脳瘤 | 1 | 0.9 | | | 消化器 | H1 | 食道閉鎖 | 2 | 1.8 | 5.6 |
| | A3 | 小頭症 | 2 | 1.8 | | | | H2 | 直腸肛門奇形 | 4 | 3.7 | 6.3 |
| | A4 | 水頭症 | 2 | 1.8 | 6.7 | | | H3 | 小腸閉鎖 | 3 | 2.7 | 5.1 |
| | A5 | 全前脳胞症 | 2 | 1.8 | | | | H4 | 十二指腸閉鎖 | 2 | 1.8 | |
| 眼部 | B1 | 眼瞼欠損 | 0 | 0.0 | | 泌尿器生殖器 | I1 | 水腎症 | 13 | 11.9 | 3.3 | |
| | B2 | 小眼球症・無眼球症 | 0 | 0.0 | | | I2 | 異形成腎 | 5 | 4.6 | 4.3 | |
| | B3 | 白内障 | 0 | 0.0 | | | I3 | 尿道下裂*2 | 6 | 11.0 | | |
| 耳部 | C1 | 小耳症 | 2 | 1.8 | | | I4 | 停留精巣*2 | 10 | 18.3 | | |
| | C2 | 外耳道閉鎖 | 2 | 1.8 | | | I5 | 膀胱外反症・総排泄腔外反症 | 0 | 0.0 | | |
| | C3 | 埋没耳 | 3 | 2.7 | | | I6 | 陰核肥大 | 0 | 0.0 | | |
| | C4 | 耳介低位 | 3 | 2.7 | 7.9 | | I7 | 性別不分明 | 7 | 6.4 | | |
| 口顔部 | D1 | 口唇裂 | 2 | 1.8 | 7.2 | | I8 | 膈欠損 | 0 | 0.0 | | |
| | D2 | 口蓋裂 | 7 | 6.4 | 3.3 | 下肢 | J1 | 多趾症 | 4 | 3.7 | 3.6 | |
| | D3 | 口唇口蓋裂 | 11 | 10.1 | 13.6 | | J2 | 合趾症 | 4 | 3.7 | | |
| | D4 | 顔面裂 | 0 | 0.0 | | | J3 | 裂足症 | 1 | 0.9 | | |
| | D5 | 先天性歯 | 1 | 0.9 | | | J4 | 下肢の減数異常 | 0 | 0.0 | | |
| 上肢 | E1 | 多指症 | 8 | 7.3 | 7.0 | | J5 | 下肢先天性絞扼輪症候群 | 0 | 0.0 | | |
| | E2 | 合指症 | 4 | 3.7 | | 皮膚 | K1 | 6個以上または巨大な色素異常斑 | 3 | 2.7 | | |
| | E3 | 裂手症 | 0 | 0.0 | | | K2 | 継続する水泡・小水泡・びらん形成 | 2 | 1.8 | | |
| | E4 | 上肢の減数異常 | 0 | 0.0 | | 症候群・染色体異常 | L1 | Down症候群 | 14 | 12.8 | 12.0 | |
| | E5 | 上肢先天性絞扼輪症候群 | 0 | 0.0 | | | L2 | 軟骨無形成症 | 1 | 0.9 | | |
| | E6 | 橈骨側の異常 | 0 | 0.0 | | | L3 | Apert症候群 | 0 | 0.0 | | |
| | E7 | 尺骨側の異常 | 0 | 0.0 | | | L4 | 先天性多発性関節拘縮症 | 0 | 0.0 | | |
| 体幹 | F1 | 脊髄髄膜瘤（二分脊椎） | 2 | 1.8 | 5.2 | | L5 | trisomy 18 | 3 | 2.7 | | |
| | F2 | 臍帯ヘルニア | 2 | 1.8 | 3.4 | | L6 | trisomy 13 | 0 | 0.0 | | |
| | F3 | 腹壁破裂 | 3 | 2.7 | | | | | | | | |
| | F4 | その他の腹壁異常 | 0 | 0.0 | | | | | | | | |

平成15年1月から平成19年10月末までに新生児個票に記載された10917人を対象とした。

*1: 日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)2004(#は1997-2001)年との比較

*2: 男児を対象として有病率を計算した。

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2 先天性形態異常の有病率（2）マーカー奇形以外の異常

| マーカー奇形以外の異常 | | 症例数 | 北海道 (出産1万人対) | JAOG (出産1万人対) | マーカー奇形以外の異常 | | 症例数 | 北海道 (出産1万人対) | JAOG (出産1万人対) |
|-------------|--------------|-----|-----------------|------------------|------------------------|-----------------|-----|-----------------|------------------|
| 頭頸部 | 無頭蓋骨 | 1 | 0.9 | | 泌尿器生殖器 | 腎のう胞 | 1 | 0.9 | |
| | 脳内の形態異常 | 3 | 2.7 | | | 尿膜管遺残症 | 1 | 0.9 | |
| | 眼球異常(網膜欠損ほか) | 1 | 0.9 | | | 卵巢のう腫 | 3 | 2.7 | |
| | 副耳 | 6 | 5.5 | | | 直腸隆瘻 | 0 | 0.0 | |
| | 耳介低形成 | 1 | 0.9 | 3.3 | 皮膚 | 外陰のう胞 | 2 | 1.8 | |
| | 顔面の小奇形 | 0 | 0.0 | | | 先天性魚鱗癬症 | 1 | 0.9 | |
| | 小顎 | 2 | 1.8 | 2.7 | | レックリングハウゼン病 | 1 | 0.9 | |
| | 鰓弓症候群 | 2 | 1.8 | | | 顔面血管腫 | 0 | 0.0 | |
| | 歯槽のう胞 | 1 | 0.9 | | 皮膚欠損(頭部) | 2 | 1.8 | | |
| | 外表奇形(頭部) | 1 | 0.9 | | 症候群・染色体異常 | Prune belly症候群 | 2 | 1.8 | |
| 頸部リンパ管腫 | 3 | 2.7 | | 骨形成不全症 | | 3 | 2.7 | | |
| 体幹 | 横隔膜ヘルニア | 7 | 6.4 | 5.3 | | Pierre Robin症候群 | 1 | 0.9 | |
| | 背部リンパ管腫 | 1 | 0.9 | | | 羊膜索症候群 | 1 | 0.9 | |
| | 臍帯形態異常 | 0 | 0.0 | | Campomelic dysplasia | 1 | 0.9 | | |
| | 単一臍帯動脈 | 2 | 1.8 | | マーカー奇形以外の染色体異常症 | 5 | 4.6 | | |
| | そけいヘルニア | 5 | 4.6 | | 四肢 | 母指屈曲症 | 1 | 0.9 | |
| | 脊椎側弯 | 1 | 0.9 | | | 手指の形態異常 | 5 | 4.6 | |
| | 翼状頸 | 1 | 0.9 | | | 内反足 | 2 | 1.8 | |
| | 背部の脂肪腫 | 1 | 0.9 | | | 外反足 | 2 | 1.8 | |
| | 仙尾部奇形腫 | 2 | 1.8 | | | 大腿骨短縮 | 1 | 0.9 | |
| 呼吸器 | 声門狭窄 | 1 | 0.9 | | | 足趾の形態異常 | 1 | 0.9 | |
| | 肺低形成 | 1 | 0.9 | | | 片側下肢低形成 | 1 | 0.9 | |
| 消化 | ヒルシユスプルング病 | 1 | 0.9 | | | 屈曲肢異形成症 | 0 | 0.0 | |
| | | | | | | 大腿骨過成長 | 1 | 0.9 | |
| | | | | | | 上腕骨過成長 | 1 | 0.9 | |
| | | | | | 四肢短縮(軟骨無形成症、骨形成不全症を除く) | 3 | 2.7 | | |
| | | | | | 他 | 胎児水腫 | 6 | 5.5 | |
| | | | | | | 内臓逆位 | 1 | 0.9 | |
| | | | | | | 外表奇形(詳記なし) | 1 | 0.9 | |

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3 先天性心疾患の有病率

| | 症例数 | 北海道 (出産1万人対) | JAOG (出産1万人対) |
|-----------|-----|-----------------|------------------|
| 先天性心疾患全体 | 41 | | |
| 心室中隔欠損症 | 18 | 16.5 | 22.3 |
| 心房中隔欠損症 | 6 | 5.5 | 7.2 |
| 動脈管開存症 | 5 | 4.6 | 5.3 |
| 左心低形成症候群 | 1 | 0.9 | |
| 大動脈弁逆流症 | 1 | 0.9 | |
| 大動脈弁狭窄症 | 0 | 0.0 | |
| 大動脈縮窄症 | 2 | 1.8 | 4.8 |
| 大血管転位症 | 0 | 0.0 | 4.5 |
| ファロー四徴症 | 4 | 3.7 | 5.3 |
| 兩大血管右室起始 | 2 | 1.8 | |
| 肺動脈閉鎖症 | 3 | 2.7 | |
| 肺動脈狭窄症 | 2 | 1.8 | |
| 右心低形成症 | 1 | 0.9 | |
| 単心房 | 2 | 1.8 | |
| 単心室 | 3 | 2.7 | |
| 心臓内膜床欠損症 | 2 | 1.8 | |
| 三尖弁逆流症 | 1 | 0.9 | |
| 右胸心 | 1 | 0.9 | |
| 総肺静脈還流異常症 | 1 | 0.9 | |
| 動脈管動脈瘤症 | 1 | 0.9 | |
| 詳細不明 | 5 | 4.6 | |

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4 対象者の基本属性1

| 属性 | | 全体 | 先天異常 | | P値 |
|----------------------------|-----------------------------|-------------|-------------|------------|---------|
| | | | なし | あり | |
| 対象者 | | | | | |
| 母・年齢 | 人数(人) | 8227 | 8091 | 136 | |
| | 平均±標準偏差(歳) | 30.0±4.7 | 30.0±4.7 | 30.7±4.9 | 0.092 |
| 母・BMI (g/cm ²) | 人数(人) | 8147 | 8012 | 135 | |
| | 平均±標準偏差(g/cm ²) | 21.1±3.2 | 21.1±3.2 | 21.2±3.3 | 0.778 |
| 出産経験 | 人数(人) | 6467 | 6359 | 108 | |
| なし | | 3202 (49.5) | 3146 (49.5) | 56 (51.9) | |
| あり | | 3265 (50.5) | 3213 (50.5) | 52 (48.1) | 0.624 |
| 生殖補助医療 | 人数(人) | 8271 | 8135 | 136 | |
| なし | | 7963 (96.3) | 7834 (96.3) | 129 (94.9) | |
| あり | | 308 (3.7) | 301 (3.7) | 7 (5.1) | 0.377 |
| 人工授精 | | 75 (0.9) | 75 (0.9) | 0 (0.0) | 0.261 |
| 体外受精 | | 67 (0.8) | 66 (0.8) | 1 (0.7) | 0.922 |
| 排卵促進剤 | | 209 (2.5) | 203 (2.5) | 6 (4.4) | 0.158 |
| 日常薬の使用 | | 8185 | 8049 | 136 | |
| なし | | 7376 (90.1) | 7263 (90.2) | 113 (83.1) | |
| あり | | 809 (9.9) | 786 (9.8) | 23 (16.9) | 0.006** |

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 対象者の基本属性2(妊娠前の属性)

| 属性 | 全体 | 先天異常 | | P値 | |
|---------------|-------|-------------|-------------|-------------|--------|
| | | なし | あり | | |
| 妊娠前における飲酒 | 人数(人) | 7489 | 7364 | 125 | |
| なし | | 3364 (44.9) | 3307 (44.9) | 57 (45.5) | |
| 毎月 | | 1498 (20.0) | 1465 (19.9) | 33 (26.4) | |
| 毎週 | | 1670 (22.3) | 1650 (22.4) | 20 (16.0) | |
| 毎日 | | 957 (12.8) | 942 (12.8) | 15 (12.0) | 0.177 |
| 妊娠前における喫煙 | 人数(人) | 8111 | 7980 | 131 | |
| 非喫煙 | | 4739 (58.4) | 4654 (58.3) | 85 (64.9) | |
| 喫煙 | | 3372 (41.6) | 3326 (41.7) | 46 (35.1) | 0.130 |
| サプリメント摂取 | | | | | |
| 葉酸サプリメント摂取(妊) | 人数(人) | 8215 | 8081 | 134 | |
| なし | | 7981 (97.2) | 7854 (97.2) | 127 (94.8) | |
| あり | | 234 (2.8) | 227 (2.8) | 7 (5.2) | 0.096 |
| 鉄剤摂取(妊娠前) | 人数(人) | 8215 | 8081 | 134 | |
| なし | | 8046 (97.9) | 7918 (98.0) | 128 (95.5) | |
| あり | | 169 (2.1) | 163 (2.0) | 6 (4.5) | 0.047* |
| ビタミン剤摂取(妊娠前) | 人数(人) | 8215 | 8081 | 134 | |
| なし | | 7395 (90.0) | 7511 (92.9) | 123 (91.8) | |
| あり | | 820 (10.0) | 570 (7.1) | 11 (8.2) | 0.605 |
| 職業的曝露 | | | | | |
| 有機溶剤(妊娠以前) | 人数(人) | 7520 | 7399 | 121 | |
| なし | | 6794 (90.3) | 6683 (90.3) | 111 (91.7) | |
| あり | | 726 (9.7) | 716 (9.7) | 10 (8.3) | 0.602 |
| 医薬品(妊娠以前) | 人数(人) | 7505 | 7383 | 122 | |
| なし | | 6893 (91.8) | 6781 (91.8) | 112 (91.8) | |
| あり | | 612 (8.2) | 602 (8.2) | 10 (8.2) | 0.986 |
| 石油製品(妊娠以前) | 人数(人) | 7483 | 7361 | 122 | |
| なし | | 7365 (98.4) | 7244 (98.4) | 121 (99.2) | |
| あり | | 118 (1.6) | 117 (1.6) | 1 (0.8) | 0.498 |
| 除草剤・殺虫剤(妊娠以前) | 人数(人) | 7481 | 7360 | 121 | |
| なし | | 7330 (98.0) | 7210 (98.0) | 120 (99.2) | |
| あり | | 151 (2.0) | 150 (2.0) | 1 (0.8) | 0.347 |
| 放射線(妊娠以前) | 人数(人) | 7510 | 7389 | 121 | |
| なし | | 6928 (92.3) | 6816 (92.2) | 112 (92.6) | |
| あり | | 582 (7.7) | 573 (7.8) | 9 (7.4) | 0.897 |
| 焼却炉(妊娠以前) | 人数(人) | 7473 | 7351 | 122 | |
| なし | | 7398 (99.0) | 7276 (99.0) | 122 (100.0) | |
| あり | | 75 (1.0) | 75 (1.0) | 0 (0.0) | 0.262 |

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6 対象者の基本属性3(妊娠初期の属性)

| 属性 | 全体 | 先天異常 | | P値 | |
|----------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------|---------|
| | | なし | あり | | |
| 妊娠初期における薬の使用 | 人数(人) | 8089 | 7957 | 132 | 0.100 |
| なし | 5031 (62.2) | 4958 (62.3) | 73 (55.3) | | |
| あり | 3058 (37.8) | 2999 (37.7) | 59 (44.7) | | |
| 妊娠中の疾患 | 人数(人) | 8295 | 8158 | 137 | 0.810 |
| なし | 7732 (93.2) | 7605 (93.2) | 127 (92.7) | | |
| あり | 563 (6.8) | 553 (6.8) | 10 (7.3) | | |
| 妊娠中に膣から出血 | 人数(人) | 8295 | 8158 | 137 | 0.194 |
| なし | 8094 (97.6) | 7958 (97.5) | 136 (99.3) | | |
| あり | 201 (2.4) | 200 (2.5) | 1 (0.7) | | |
| 妊娠中に点滴 | 人数(人) | 8214 | 8079 | 135 | 0.045* |
| なし | 7364 (89.7) | 7250 (89.7) | 114 (84.4) | | |
| あり | 850 (10.3) | 829 (10.3) | 21 (15.6) | | |
| 妊娠初期における飲酒 | 人数(人) | 7904 | 7772 | 132 | 0.735 |
| なし | 6948 (87.9) | 6834 (87.9) | 114 (86.4) | | |
| 毎月 | 466 (5.9) | 459 (5.9) | 7 (5.3) | | |
| 毎週 | 379 (4.8) | 370 (4.8) | 9 (6.8) | | |
| 毎日 | 111 (1.4) | 109 (5.9) | 7 (5.3) | | |
| 妊娠中における喫煙 | 人数(人) | 7965 | 7835 | 130 | 0.225 |
| 非喫煙 | 5193 (65.2) | 5099 (65.1) | 94 (72.3) | | |
| 禁煙 | 1664 (20.9) | 1643 (21.0) | 21 (16.2) | | |
| 喫煙 | 1108 (13.9) | 1093 (14.0) | 15 (11.5) | | |
| 血清葉酸値 | 人数(人) 平均±標準偏差 (ng/mL) | 7851 7.7±3.4 | 7724 7.7±3.4 | 127 8.3±4.3 | 0.008** |
| サプリメント摂取 | | | | | |
| 葉酸サプリメント摂取 (妊娠初期) | 人数(人) | 8215 | 8081 | 134 | 0.295 |
| なし | 7394 (90.0) | 7277 (90.1) | 117 (87.3) | | |
| あり | 821 (10.0) | 804 (9.9) | 17 (12.7) | | |
| 鉄剤摂取(妊娠初期) | 人数(人) | 8215 | 8081 | 134 | 0.913 |
| なし | 7831 (95.3) | 7703 (95.3) | 128 (95.5) | | |
| あり | 384 (4.7) | 378 (4.7) | 6 (4.5) | | |
| ビタミン剤摂取 (妊娠初期) | 人数(人) | 8215 | 8081 | 134 | 0.930 |
| なし | 7634 (92.9) | 7829 (96.9) | 130 (97.0) | | |
| あり | 581(7.1) | 252 (3.1) | 4 (3.0) | | |
| 職業的曝露 | | | | | |
| 有機溶剤(妊娠初期) | | 7509 | 7387 | 122 | 0.439 |
| なし | 6856 (91.3) | 6747 (91.3) | 109 (89.3) | | |
| あり | 653 (8.7) | 640 (8.7) | 13 (10.7) | | |
| 医薬品(妊娠初期) | | 7500 | 7378 | 122 | 0.741 |
| なし | 7347 (98.0) | 7228 (98.0) | 119 (97.5) | | |
| あり | 153 (2.0) | 150 (2.0) | 3 (2.5) | | |
| 石油製品(妊娠初期) | | 7536 | 7411 | 125 | 0.987 |
| なし | 6575 (87.2) | 6466 (87.2) | 109 (87.2) | | |
| あり | 961 (12.8) | 945 (12.8) | 16 (12.8) | | |
| 除草剤・殺虫剤(妊娠初期) | | 7510 | 7388 | 122 | 0.161 |
| なし | 7114 (94.7) | 6995 (94.7) | 119 (97.5) | | |
| あり | 396 (5.3) | 393 (5.3) | 3 (2.5) | | |
| 放射線(妊娠初期) | | 7493 | 7371 | 122 | 0.774 |
| なし | 7339 (97.9) | 7219 (97.9) | 120 (98.4) | | |
| あり | 154 (2.1) | 152 (2.1) | 2 (1.6) | | |
| 焼却炉(妊娠初期) | | 7483 | 7361 | 122 | 0.601 |
| なし | 7293 (97.5) | 7175 (97.5) | 118 (1.6) | | |
| あり | 190 (2.5) | 186 (2.5) | 4 (2.1) | | |