

40. Sakai N, Saito K, Kim HS, Kazusaka A, Ishizuka M, Funae Y, Fujita S. Importance of CYP2D3 in polymorphism of diazepam p-hydroxylation in rats. *Drug Metab Dispos.* (2005) 33(11):1657-60
41. Muzandu K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Nitric oxide enhances catechol estrogen-induced oxidative stress in LNCaP cells. *Free Radic Res.* (2005) 39(4):389-98.
42. Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y, Hara Y, Kazusaka A, Fujita S. Effect of components of green tea extracts, caffeine and catechins on hepatic drug metabolizing enzyme activities and mutagenic transformation of carcinogens. *Jpn J Vet Res.* (2005) 52(4):185-92.
43. Ishizuka M, Takasuga T, Senthilkumar K, Tanikawa T, Fujita S. Accumulation of persistent organochlorine pollutants and polybrominated diphenyl ether in wild rats, and toxicogenomic analyses of their effects. *Organohalogen compound* (2005) 67:2435-2436
44. Muzandu K, El Bohi K, Shaban Z, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Lycopene and beta-carotene ameliorate catechol estrogen-mediated DNA damage. *Jpn J Vet Res.* (2005) 52(4):173-84.
45. El Bohi KM, Sabik L, Muzandu K, Shaban Z, Soliman M, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. Antigenotoxic effect of *Pleurotus cornucopiae* extracts on the mutagenesis of *Salmonella typhimurium* TA98 elicited by benzo[a]pyrene and oxidative DNA lesions in V79 hamster lung cells. *Jpn J Vet Res.* (2005) 52(4):163-72.
46. Shaban Z, Soliman M, El-Shazly S, El-Bohi K, Abdelazeez A, Kehelo K, Kim HS, Muzandu K, Ishizuka M, Kazusaka A, Fujita S. AhR and PPARalpha: antagonistic effects on CYP2B and CYP3A, and additive inhibitory effects on CYP2C11. *Xenobiotica.* 2005 Jan;35(1):51-68.
47. Nikaidou S, Ishizuka M, Maeda Y, Hara Y, Kazusaka A, Fujita S. Effect of catechins on mutagenesis of *Salmonella typhimurium* TA 102 elicited by tert-butyl hydroperoxide (t-BuOOH). *J Vet Med Sci.* (2005) 67(1):137-8.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Yamada H, Morikawa M. (2005) Recurrent miscarriage and embryonic loss (letter to the editor). *Hum Reprod* 20, 2036-2037.

53. Kobashi G, Kato EH, Morikawa M, Shimada S, Ohta K, Fujimoto S, Minakami H, Yamada H. (2005) MTHFR C677T polymorphism and Leiden mutation of factor V are not associated with recurrent spontaneous abortion of unexplained etiology in Japanese women. *Semin Thromb Hemost* 31(3),266-271.
54. Kobashi G, Hata A, Shido K, Ohta K, Yamada H, Kato EH, Minakami H, Tamashiro H, Fujimoto S, Kondo K. (2005) Insertion/ deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and preeclampsia in Japanese patients. *Semin Thromb Hemost* 31(3),346-350.
55. Kobashi G, Ohta K, Shido K, Hata A, Yamada H, Minakami H, Tamashiro H, Fujimoto S, Kondo K. (2005) The egogram is a potent, independent risk factor for hypertension in pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 31(3),302-306.
56. Morikawa M, Yamada H, Kato EH, Wada S, Suzuki S, Sakuragi N, Minakami H. (2005) Failure of thromboprophylaxis in pregnancy caused by dual deficiencies of protein S and protein C. *Semin. Thromb. Hemost.* 31(3),261-265.
57. Morikawa M, Cho K, Kataoka S, Kato EH, Yamada T, Yamada H, Minakami H. (2005) Magnetic resonance image findings of placental lake: report of two cases. *Prenat Diagn* 25(3), 250-252.
58. Morikawa M, Yamada T, Kataoka S, Cho K, Yamada H, Suzuki S, Sakuragi N, Minakami H. (2005) Changes in antithrombin activity and platelet counts in the late stage of twin and triplet pregnancies. *Semin Thromb Hemost* 31(3), 290-296.
59. INOUE K., OKADA F., ITO R., KAWAGUCHI M., OKANOUCI N. AND NAKAZAWA H.: Determination of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonylamide in human plasma by column-switching liquid chromatography - electrospray mass spectrometry coupled with solid phase extraction. *J. Chromatogr. B*, 810, 49-56 (2004)
60. INOUE K., OKADA F., ITO R., KATO S., SASAKI S., NAKAJIMA S., UNO A., SAIJO Y., SATA F., YOSHIMURA Y., KISHI R. AND NAKAZAWA H.: Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Related Perfluorinated Compounds in Human Maternal and Cord Blood Samples: Assessment of PFOS Exposure in Susceptible Population during Pregnancy. *Environ. Health Perspect.*, 112, 1204-1207 (2004)
61. 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)
62. 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)
63. 中澤裕之, 伊藤里恵, 岩崎雄介, 中田彩子, 斉藤貢一: 「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)
64. 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, 神藤已佳, 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.
65. 西川 鑑, 太田智佳子, 山田 俊, 菅原正樹, 西川 聡, 神藤已佳, 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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, 神藤已佳, 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.
69. 岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 倉橋典絵, 加藤静恵, 中島そのみ, 佐々木成子. 内分泌かく乱化学物質の小児への影響に関する疫学研究—現状と課題. 日本衛生学雑誌 61:19-31, 2006
70. 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.
71. 谷川力, 石塚真由美, 藤田正一, ワルファリン抵抗性と感受性クマネズミに対するジフェチアロン製剤の効力 衛生学会誌 57(4): 355-359 (2006)
72. 守屋仁彦, 田中 博, 三井貴彦, 野々村克也 内分泌症候群(第2版) II-その他の内分泌疾患を含めて-VII 性分化, 発育 その他尿道下裂と類縁疾患. 別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.2 610-613, (2006)
73. 岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明. 内分泌かく乱物質によるヒトへの影響—疫学研究の現状と課題. 保健医療科学 54:7-16, 2005
74. 岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 水上尚典, 櫻木範明, 遠藤俊明, 石川睦男. 内分泌かく乱化学物質の小児への影響—尿道下裂・停留精巣など先天異常と乳幼児の神経発達に関する疫学研究. 周産期学シンポジウム 23:27-33, 2005
75. 倉橋典絵, 笠井世津子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子. 内分泌攪乱物質曝露に関する疫学研究の実際と課題—特に尿道下裂と停留精巣について. 日本衛生学雑誌 60:15-22, 2005
76. 仲田尚生, 中田彩子, 岡田文雄, 伊藤里恵, 井之上浩一, 斉藤貢一, 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)
77. 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.
78. 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.

79. 山田秀人（2005）妊娠・出産にかかわる疾患の治療と注意点—不育症・習慣流産—「妊産婦と薬物治療—EBM 時代に対応した必須知識」。臨床婦人科産科 59(10), 625-627。
80. 山田秀人, 敦賀律子, 平山恵美, 古田伊都子, 小橋 元, 渥美達也, 小池隆夫, 水上尚典（2005）妊娠中毒症と抗リン脂質抗体, 特集：抗リン脂質抗体症候群, 産婦人科の実際 54, 567-578。
81. 山田秀人（2005）血液凝固異常合併妊娠の管理, 「産婦人科の実際ハイリスク合併妊婦の増加を考える—キャリアオーバー疾患管理のポイント」産婦人科の実際, 54, 1235-1248。
82. 山田秀人, 島田茂樹, 森川 守, 西田竜太郎, 武田真光, 水上尚典（2005）不育症と免疫グロブリン療法. 産婦人科治療 91, 169-177。
83. 長 和俊, 岡嶋 覚, 内田雅也, 上田恵子, 小西祥平, 山田 俊, 山田秀人, 水上尚典（2005）：慢性肺障害児の栄養管理. 周産期医学 35, 571-574。
84. 山田秀人（2005）前期破水. 今日の治療指針 2005 版, 山口 徹, 北原光夫編, 医学書院, 東京, 894。
- 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. Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Iida T., Washino N., Konishi K., Matuzawa S., Ban S., Sata F., Kishi R. and Yoshimura T. Dioxin and related chemicals concentration in human milk. 26th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Oslo, Norway, (2006, August)
  13. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. The 8th meeting of Asia Pasific Association of Pediatric Urologist, Singapore 2006.09.01-03
  14. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. 2006 National Conference and Exhibition American Academy of Pediatrics section on Urology, Atlanta 2006.10.07-10
  15. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Mitsui H, Furuno T, Kitta T, Higashiyama H, Sano H, Nonomura K. Long-term patient-reported outcome of urinary symptoms after hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. 28th Congress of the SIU Cape Town, South Africa 2006. 11. 12-16
  16. Sata F, Morioka M, Kurahashi N, Suzuki K, Saijo Y, Kishi R. Maternal cigarette smoking, serum folate and infant birthweight. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand (2005.8.21-25)
  17. Hiroyuki Nakazawa, Migaku Kawaguchi, Hisao Nakata, Tsunenobu Katumata, Ayako Nakata, Fumio Okada, Koichi Inoue, Rie Ito, Koichi Saito, Yasuaki Saijo, Fumihiko Sata,

- Reiko Kishi. Measurement of perfluorooctane sulfonate and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples. The Society of Environmental Toxicology and Chemistry (SETAC North America 26th Annual Meeting) (America 2005, November)
18. Hisao Nakata, Ayako Nakata, Migaku Kawaguchi, Yusuke Iwasaki, Rie Ito, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa. Development of and analytical method of perfluorochemicals in human plasma and blood by liquid chromatography-tandem mass spectrometry coupled with solid-phase extraction using a column-switching technique. 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs)-Dioxin 2005 (Canada 2005, August)
19. Migaku Kawaguchi, Hisao Nakata, Fumio Okada, Koichi Ioue, Rie Ito, Koichi Saito, T. Hanaoka, S. Tsugane, Hiroyuki Nakazawa. Blood levels of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and its dietary and non-dietary determinants in middle-aged Japanese men from 10 regions nationwide. Fluoros (Canada 2005, August)
20. Hisao Nakata, Migaku Kawaguchi, Terukaki Iwamoto, Koichi Inoue, Shiari Nozawa, Miki Yoshiike, Fumio Okada, Yusuke Iwasaki, Rie Ito, Koichi Saito, Hiroyuki Nakazawa. Determination of perfluorooctanesulfonic acid in human serum and semen samples by liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. Fluoros (Canada 2005, August)
21. Sasaki S, Kondo T, Kato S, Nakajima S, Uno A, Saijo Y, Sata F, Kishi R. The effects of genetic polymorphisms and maternal smoking during pregnancy on birth outcomes. XVII IEA World Congress of Epidemiology, Bangkok, Thailand (2005.8.21-25)
22. Sakai et al. (2005) IMPORTANCE OF A DEFECT IN CYP2D3 GENE IN POLYMORPHISM OF DIAZEPAM P-HYDROXYLATION IN RATS. 13th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Maui, Hawaii
23. Okajima et al. (2005) NOVEL MECHANISM OF WARFARIN RESISTANCE IN ROOF RATS (RATTUS) OF TOKYO. 13th North American ISSX Meeting/20th JSSX Meeting, Maui, Hawaii
24. Ishizuka et al. (2005) Accumulation of persistent organochlorine pollutants and polybrominated diphenyl ether in wild rats, and toxicogenomic analyses of their effects. 25th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and Persistent Organic Pollutants (POPs), Toronto, Canada
25. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K. Long-term cosmetic and sexual outcome in adolescent with hypospadias: Norm-related study in adolescent. 2005 National Conference and Exhibition American Academy of Pediatrics section on Urology

26. 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).
27. 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)
28. Moriya K, Kakizaki H, Tanaka H, Furuno T, Higashiyama H, Sano H, Kitta T, Nonomura K. Long-term cosmetic and sexual outcome of hypospadias surgery: Norm-related study in adolescent. The 7th meeting of Asia Pasific Association of Pediatric Urologist
29. 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)
30. 鷲野考揚, 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)
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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)
35. 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)
36. 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)
37. 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)
38. 酒井紀彰, 坂本健太郎, 石塚真由美, 藤田正一: Dark Agouti ラットにおける CYP2D2 mRNA 低発現機序の解析 第127回日本薬学会年会, 富山, 2007年3月
39. 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
40. 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
41. 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
42. 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
43. 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
44. 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
45. 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
46. 山田秀人，西川 鑑，菅原正樹，太田智佳子，山田 俊，馬場 剛，神藤巳佳，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
47. 山田秀人，西川 鑑，菅原正樹，太田智佳子，山田 俊，馬場 剛，神藤巳佳，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
48. 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
49. 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
50. 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）



51. 佐田文宏, 鈴木佳奈, 西條泰明, 山田俊, 山田秀人, 水上尚典, 岸 玲子: 母親の機能性カテコール-O-メチル転移酵素遺伝子多型と児の出生体重, 第16回日本疫学会学術総会, 名古屋, 平成18年1月23-24日
52. 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 $\alpha$ の遺伝子多型」(第16回日本疫学会学術総会, 2006年1月)
53. 松澤重行, 鈴木佳奈, 坂 晋, 東 倫子, 鷺野考揚, 小西香苗, 金澤文子, 佐田文宏, 岸 玲子: 環境と子どもの健康に関する北海道 study (前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明) ～先天異常(奇形)の有病率, 第79回北海道産科婦人科学会, 旭川市, 2006年10月1日
54. 松澤重行, 鈴木佳奈, 坂 晋, 東 倫子, 鷺野考揚, 小西香苗, 金澤文子, 佐田文宏, 岸 玲子: 「前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明 ～その1 マーカー奇形の発生率」第65回日本公衆衛生学会総会, 富山, 2006年10月25-27日
55. 東 倫子, 鈴木佳奈, 鷺野考揚, 松澤重行, 小西香苗, 金澤文子, 坂 晋, 佐田文宏, 岸 玲子: 「妊婦の葉酸サプリメント摂取状況～葉酸を含むサプリメントと出生時体重との関係」第65回日本公衆衛生学会総会, 富山, 2006年10月25-27日
56. 松澤重行, 鈴木佳奈, 坂 晋, 東 倫子, 鷺野考揚, 小西香苗, 金澤文子, 佐田文宏, 岸 玲子: 環境と子どもの健康に関する北海道 study (前向きコホート研究による先天異常モニタリングとそのリスク要因の解明) ～先天異常(奇形)の有病率, 第10回北海道胎児診断研究会, 札幌市, 2006年11月18日
57. 鈴木佳奈, 坂 晋, 小西香苗, 鷺野考揚, 東 倫子, 倉橋典絵, 森岡三果, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「妊婦の血清葉酸値が胎児の発育に及ぼす影響」, 第65回日本衛生学会総会, 山口(2006.3.25-3.28)
58. 小西香苗, 鷺野考揚, 加藤静恵, 佐々木成子, 中島そのみ, 西條泰明, 佐田文宏, 飯田隆雄, 前田信彦, 岸 玲子: 「毛髪水銀濃度と血中ダイオキシン類濃度の検討—環境と子どもの健康に関する北海道 Study (2)」, 第65回日本衛生学会総会, 山口(2006.3.25-3.28)
59. 鷺野考揚, 小西香苗, 加藤静恵, 佐々木成子, 中島そのみ, 西條泰明, 佐田文宏, 飯田隆雄, 前田信彦, 岸 玲子: PCB・ダイオキシン類と臍帯血IgEの検討, 第76回日本衛生学会, 山口, 平成18年3月
60. 鷺野考揚, 西條泰明, 岸 玲子: 生殖次世代影響研究会, 内分泌攪乱物質と小児アレルギー, 第76回日本衛生学会, 山口, 平成18年3月
61. 坂 晋, 近藤朋子, 佐々木成子, 加藤静恵, 中島そのみ, 前田信彦, 飯田隆雄, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「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—血液中ダイオキシン濃度とマイクロアレイを用いた遺伝子多型の関連」第76回日本衛生学会総会, 山口県宇部市, 2006年3月
62. 戸屋真吾, 佐田文宏, 鈴木佳奈, 西條泰明, 山田 俊, 山田秀人, 水上尚典, 岸 玲子: 早産, 低出生体重とインターロイキン-1遺伝子多型との関連, 第76回日本衛生学会(2006.3.25-28)
63. 梶原淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 井上 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

- ト母乳中ダイオキシン類の分析」，日本食品衛生学会，春日井市，2006年10月26-27日
64. 井上 英，堀 就英，戸高 尊，平川博仙，梶原淳睦，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：「母乳中のポリ塩化ビフェニル(PCB)異性体分析」，日本食品衛生学会，春日井市，2006年10月26-27日
65. 平川博仙，戸高 尊，井上 英，堀 就英，梶原淳睦，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，飯田隆雄：「ヒト母体血中のダイオキシン類濃度」，日本内分泌攪乱化学物質学会，東京都，2006年11月10-11日
66. 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：「LC/MS/MS を用いたヒト母乳中パーフルオロ化合物の高感度分析法の構築」第50回日本薬学会関東支部大会，仙台，2006年11月
67. 関 姫，岡島史絵，谷川 力，石塚真由美，藤田正一：「ワルファリン耐性クマネズミにおける耐性機構の解明」第33回日本トキシコロジー学会学術年会，名古屋，2006年7月
68. 神谷未知，高菅卓三，谷川 力，石塚真由美，藤田正一：野生ドブネズミに蓄積する環境汚染物質と生体影響の解析 第33回日本トキシコロジー学会学術年会，名古屋，2006年7月
69. Gihan Moustafa, Zein Ibrahim, Kentaro Q Sakamoto, Yoshiharu Hashimoto, Mayumi Ishizuka, Shoichi Fujita. Down regulation of male specific Cytochrome P450 by Profenofos. 第142回日本獣医学会，山口，2006年9月
70. 坂本健太郎：「野外環境下における動物の行動生理学研究」第31回日本比較内分泌学会大会，札幌，2006年11月
71. 山田秀人，西川 鑑，菅原正樹，太田智佳子，山田 俊，西川 聡，神藤已佳，西平 順：「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」第46回日本先天異常学会，山形，2006年6月29-30日
72. 山田秀人：「免疫グロブリンによるCCMVI予防研究の紹介」第2回免疫グロブリン胎児医療研究会，宮崎，2006年7月11日
73. 山田秀人，山田 俊，水上尚典：「妊婦抗リン脂質抗体スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析」第42回日本周産期新生児医学会，宮崎，2006年7月9-11日
74. 山田秀人：「先天性感染症に対する新たな出生前医療の試み」道北産婦人科医会学術講演会（特別講演），旭川，2006年11月16日
75. 佐藤 恒，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症例における解析。第58回日本産科婦人科学会（横浜）（2006年4月24日予定）
76. 宮本敏伸，佐藤 恒，佐久川直子，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の解析（第58回日本産科婦人科学会，高得点演題口演），横浜，2006年
77. 宮本敏伸：「ヒト精子形成遺伝子」第51回日本不妊学会 シンポジウム，大阪，2006年
78. 宮本敏伸：「ヒト無精子症原因遺伝子群」第24回日本受精着床学会 シンポジウム，軽井沢，2006年
79. 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
80. 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
81. 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
82. 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
83. 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
84. 倉橋典絵, 佐田文宏, 森岡三果, 鈴木佳奈, 近藤朋子, 森ゆうこ, 笠井世津子, 西條泰明, 守屋仁彦, 柿崎秀宏, 山田秀人, 遠藤俊明, 野々村克也, 石川睦男, 水上尚典, 岸 玲子: 尿道下裂リスクと葉酸代謝酵素 Methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) 遺伝子多型との関連. 第 15 回日本疫学会学術総会, 大津 (2005.1.21-22)
85. 佐々木成子, 近藤朋子, 加藤静恵, 中島そのみ, 鶴野安希子, 森ゆうこ, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「胎児発育に及ぼす妊婦喫煙の影響と CYP1A1, GSTM1 および GSTT1 遺伝子多型との関連」, 第 15 回日本疫学会学術総会, 大津 (2005.1.21-22)
86. 森岡三果, 倉橋典絵, 鈴木佳奈, 近藤朋子, 森ゆうこ, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「妊婦の葉酸値と出生時体重との関連」, 第 75 回日本衛生学会総会, 新潟 (2005.3.27-30)
87. 近藤朋子, 佐々木成子, 加藤静恵, 中島そのみ, 鶴野安希子, 金上宣夫, 飯田隆雄, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「胎児期の化学物質曝露による次世代影響に関する前向きコホート研究 (3) —血液中ダイオキシン類濃度とマイクロアレイを用いた遺伝子多型の関連」, 第 75 回日本衛生学会総会, 新潟 (2005.3.27-30)
88. 加藤静恵, 佐々木成子, 中島そのみ, 鶴野安希子, 近藤朋子, 西條泰明, 佐田文宏, 金上宣夫, 飯田隆雄, 藤田晃三, 岸 玲子: 「胎児期の化学物質曝露による次世代影響に関する前向きコホート研究(1)—妊婦血中ダイオキシン類濃度と妊婦, 新生児甲状腺機能の関連」, 第 75 回日本衛生学会総会, 新潟 (2005.3.27-30)
89. 中島そのみ, 加藤静恵, 佐々木成子, 鶴野安希子, 近藤朋子, 西條泰明, 佐田文宏, 金上宣夫, 飯田隆雄, 岸 玲子: 「胎児期の化学物質曝露による次世代影響に関する前向きコホート研究 (2) —6ヶ月児における精神・運動発達への影響」, 第 75 回日本衛生学会総会, 新潟 (2005.3.27-30)
90. 鈴木佳奈, 佐田文宏, 西條泰明, 敦賀律子, 山田秀人, 水上尚典, 岸 玲子: 「習慣流産リスクと妊娠関連血漿蛋白 A 遺伝子多型」, 第 75 回日本衛生学会総会, 新潟 (2005.3.27-30)
91. 鈴木佳奈, 森岡三果, 倉橋典絵, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「妊婦の血清葉酸値が児の出生時体重に及ぼす影響」, 第 64 回日本公衆衛生学会総会, 札幌 (2005.9.14-16)
92. 中島そのみ, 加藤静恵, 佐々木成子, 鶴野安希子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子: 「環境と子どもの健康に関する北海道 study: PCB ダイオキシン類の神経発達への影響」, 第 64 回日本公衆衛生学会総会, 札幌 (2005.9.14-16)

93. 仲田尚生, 中田彩子, 岡田文雄, 伊藤里恵, 井之上浩一, 斉藤貢一, 中澤裕之: 「カラムスイッチング-LC/MS/MSを用いた血液試料中有機フッ素系化合物の一斉分析法の構築」第66回分析化学討論会（北海道:2005年5月）
94. 梶原淳睦, 戸高 尊, 平川博仙, 堀 就英, 佐々木成子, 加藤静恵, 中島そのみ, 鶴野安希子, 近藤朋子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸 玲子, 飯田隆雄: 「ヒト母乳中ダイオキシン類の分析」日本内分泌攪乱化学物質学会, 東京都, 2005年9月27-29
95. 守屋仁彦, 古野剛史, 橋田岳也, 佐野 洋, 東山 寛, 三井貴彦, 田中 博, 柿崎秀宏, 野々村克也: 「尿道下裂修復術の長期排尿予後 - 質問表を用いた症例対照研究 -」第15回日本小児泌尿器科学会総会, 新潟, 2005年7月.20-22日
96. 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
97. 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
98. 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
99. 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の解析] 第57回日本産科婦人科学会学術講演会, 2005年
100. 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巢内精子採取術(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
101. 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
102. 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
103. 山田秀人, 山田 俊, 長 和俊, 水上尚典 (2005) 早産と前期破水のオーバービュー 「早産をめぐる諸問題」. 第18回実地医家と助産師のための周産期セミナー(シンポジウム), 7月31日, 札幌
104. 山田秀人, 小橋 元, 渥美達也, 太田智佳子, 敦賀律子, 平山恵美, 太田薫里, 西田竜太郎, 小池隆夫, 水上尚典: (2005) 妊婦抗リン脂質抗体スクリーニングによる産科異常の前方視的関連解析. 第20回日本生殖免疫学会(シンポジウム), 12月2-3日, 守口
105. 山田秀人(2005) 免疫グロブリンを用いた先天性CMV感染症と先天性パルボB19ウイルス感染症の治療経験. 第1回免疫グロブリン胎児医療研究会, 7月29日, 小樽
106. 山田秀人, 松田秀雄, 上塘正人, 丸山有子, 佐藤 朗, 松岡 隆, 古谷健一, 八重樫信生, 水上尚典(2005) 免疫グロブリンを用いた胎児治療, 特に母子ウイルス感染治療の可能性. 第3回北海道周産期談話会. 9月17日, 札幌
107. 佐藤恒, 宮本敏伸, 千石一雄, 石川睦男: ヒト無精子症の原因遺伝子であるヒトMEI1の同定およびその解析. 第14回産

婦人科分子内分泌談話会（山梨）（2005  
年10月20日）

108. 守屋仁彦, 柿崎秀宏, 田中 博, 古野剛史,  
橘田岳也, 野々村克也: 尿道下裂治療成績  
向上のために－術式選択と長期成績－  
OUPF4 法の長期成績第 14 回日本小児泌  
尿器科学会, シンポジウム
109. 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

## 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  
分担研究者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科 准教授  
分担研究者 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。

### 【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）。

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る。

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

1. 坂 晋，湯浅資之，吉岡英治，鷺野考揚，  
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  
ー環境と子どもの健康に関する北海道  
Study (1) ー」. 第78回日本衛生学会，熊  
本，2008年3月

表1 先天性形態異常の有病率（1）マーカー奇形

		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	継続する水疱・小水疱・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。

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)	1	0.9			卵巣のう腫	3	2.7	
	副耳	6	5.5			直腸腔瘻	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	ヒルシュスプルング病	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)	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		