

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

【参考文献】

1. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:228-233.
2. Ek J. Plasma and red cell folate in mothers and infants in normal pregnancies. Relation to birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61:17-20.
3. Sram RJ, Binkova B, Lnenickova Z, et al. The impact of plasma folate levels of mothers and newborns on intrauterine growth retardation and birth weight. *Mutat Res.* 2005;591:302-310.
4. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, et al. Serum concentrations of zinc, folate, vitamins A and E, and proteins, and their relationships to pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:63-70.
5. Vollset SE, Refsum H, Irgens LM, et al. Plasma total homocysteine, pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:962-968.
6. 水上尚典他. 平成17年度厚生労働科学研究費補助金・分担研究報告書.
7. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, et al. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1385-1391.
8. de Weerd S, Steegers-Theunissen RP, de Boo TM, et al. Maternal periconceptional biochemical and hematological parameters, vitamin profiles and pregnancy outcome. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1128-1134.
9. McDonald SD, Perkins SL, Jodouin CA, et al. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:620-625.
10. van Wersch JW, Janssens Y, Zandvoort JA. Folic acid, Vitamin B(12), and homocysteine in smoking and non-smoking pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002;103:18-21.
11. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:807-815.
12. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* 1997;7:498-508.

表1 対象者の基本的属性

属 性	人数（人）	平均±標準偏差（SD）または人数（割合）
妊娠前 BMI (kg/m ²)	4378	21.1±3.2
教育歴	4407	
中学卒		165 (3.7%)
高校卒		1969 (44.7%)
短大・専門学校卒		1836 (41.7%)
大学卒		398 (9.0%)
その他		39 (0.9%)
世帯収入	3374	
300 万円未満		737 (19.5%)
300～499 万円		1756 (46.5%)
500～799 万円		979 (25.9%)
800 万円以上		302 (8.0%)
母妊娠時喫煙習慣	4436	
非喫煙		3226 (72.7%)
禁煙		636 (14.3%)
喫煙		574 (12.9%)
父妊娠時喫煙習慣	4431	
非喫煙		1592 (35.9%)
禁煙		139 (3.1%)
喫煙		2700 (60.9%)
母妊娠時飲酒習慣	4409	
非飲酒		1743 (39.5%)
禁酒		2143 (48.6%)
飲酒		523 (11.9%)
血清葉酸値 (ng/ml)	4068	7.8±3.9
血清葉酸値 4 分位		中央値 7.0
～5.7		1016 (25.0%)
5.8～7.0		1042 (25.6%)
7.1～8.6		981 (24.1%)
8.7～		1029 (25.3%)
出産時年齢（歳）	4320	30.3±4.5
出産歴	4403	
初産		2127 (48.3%)
経産		2276 (51.7%)
出生時体重（g）	4444	3058±380
出生時身長（cm）	4434	49.0±2.0
出生時頭囲（cm）	4402	33.2±1.5
出生時胸囲（cm）	4399	31.9±1.7
在胎週数（週）	4152	39.2±1.3
Ponderal index (100g/cm ³)	4428	2.59±0.22
児性別	4396	
男児		2219 (50.5%)
女児		2177 (49.5%)
低出生体重児	4444	268 (6.0%)
早産児	4152	211 (5.1%)

表2 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と新生児の体格

	体 重	<i>P</i> 値	身 長	<i>P</i> 値	頭 囲	<i>P</i> 値	胸 囲	<i>P</i> 値
	平均±SD		平均±SD		平均±SD		平均±SD	
血清葉酸値 4 分位*								
～5.7 (ng/ml)	3037±375	0.238	48.9±2.0	0.186	33.1±1.4	0.061	31.8±1.6	0.129
5.8～7.0	3071±371		49.1±1.9		33.2±1.4		31.9±1.6	
7.1～8.6	3060±382		49.0±2.1		33.2±1.5		31.9±1.8	
8.7～	3056±396		49.0±2.0		33.3±1.6		31.9±1.9	
5.8～**	3060±387	0.063	49.0±2.0	0.116	33.3±1.5	0.016	31.9±1.8	0.030
妊娠時喫煙状況*								
非喫煙	3063±377	0.004	49.0±2.0	0.010	33.3±1.5	0.004	31.9±1.8	0.054
禁煙	3077±399		49.2±1.9		33.2±1.5		31.9±1.8	
喫煙	3010±377††,‡		48.8±2.0†,‡		33.1±1.6††		31.7±1.6	
妊娠時飲酒状況*								
非飲酒	3066±381	0.039	49.0±2.0	0.164	33.3±1.4	0.132	31.9±1.7	0.094
禁酒	3061±374		49.1±2.0		33.2±1.5		31.9±1.8	
飲酒	3018±400†		48.9±2.0		33.1±1.7		31.7±1.9	

*一元配置分散分析

**t 検定（血清葉酸値最低値群（～5.7ng/ml）と比較）

† $p<0.05$, †† $p<0.01$ （Tukey 検定，非喫煙群または非飲酒群と比較）

‡ $p<0.01$ （Tukey 検定，禁煙群と比較）

表3 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と新生児の体格との関連*

	体重			身長			頭囲			胸囲		
	B	SE	P値	B	SE	P値	B	SE	P値	B	SE	P値
妊娠前 BMI (kg/m ²)	17.1	1.7	<0.001	0.039	0.009	<0.001	0.036	0.007	<0.001	0.055	0.008	<0.001
出産時年齢 (歳)	-2.5	1.3	0.054	-0.012	0.007	0.077	0.013	0.006	0.023	-0.002	0.006	0.702
血清葉酸値 4 分位												
～5.7 (ng/ml)			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.
5.8～7.0	37.2	15.4	0.043	0.192	0.082	0.019	0.080	0.066	0.225	0.146	0.071	0.036
7.1～8.6	41.4	15.8	0.046	0.182	0.084	0.020	0.090	0.067	0.182	0.164	0.073	0.024
8.7～	47.6	15.7	0.054	0.201	0.084	0.016	0.143	0.067	0.033	0.236	0.072	0.001
妊娠時喫煙状況												
非喫煙			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.
禁煙	34.6	16.3	0.033	0.166	0.086	0.055	-0.039	0.067	0.576	0.063	0.075	0.402
喫煙	-66.8	17.0	<0.001	-0.300	0.090	0.001	-0.251	0.073	0.001	-0.253	0.078	0.001
妊娠時飲酒状況												
非飲酒			Ref.			Ref.			Ref.			Ref.
禁酒	-6.5	11.8	0.583	-0.037	0.063	0.553	-0.039	0.050	0.444	0.000	0.054	0.995
飲酒	-55.7	18.4	0.003	-0.249	0.098	0.011	-0.158	0.078	0.044	-0.216	0.085	0.011

*重回帰分析 (在胎週数, 出産歴, 児性別で調整)

B: 偏回帰係数, SE: 標準誤差, BMI: body mass index

表4 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と低出生体重との関連*

	オッズ比	95%信頼区間	P 値
血清葉酸値 4 分位			
～5.7 (ng/ml)	1.00	Ref.	
5.8～7.0	0.98	0.62-1.53	0.916
7.1～8.6	1.22	0.80-1.87	0.359
8.7～	1.15	0.74-1.78	0.542
妊娠時喫煙状況			
非喫煙	1.00	Ref.	
禁煙	1.02	0.65-1.59	0.930
喫煙	1.59	1.02-2.48	0.041
妊娠時飲酒状況			
非飲酒	1.00	Ref.	
禁酒	0.86	0.62-1.20	0.383
飲酒	1.31	0.81-2.10	0.267

*ロジスティック回帰分析（妊娠前 BMI，出産時年齢，在胎週数，出産歴，児性別で調整）

表5 母親の妊娠時喫煙・飲酒状況と血清葉酸値*

	血清葉酸値 (ng/ml)			P 値
	平均±SD	中央値	範囲	
妊娠時喫煙状況				
非喫煙	8.2±4.3	7.2	2.7-69.0	<0.001
禁煙	7.3±3.0	6.8†	2.5-36.0	
喫煙	6.9±2.7	6.5†,‡	2.8-24.0	
妊娠時飲酒状況				
非飲酒	7.7±4.1	6.8	1.9-71.0	<0.001
禁酒	7.9±4.0	7.0†	2.0-69.0	
飲酒	7.9±3.7	7.1†	2.5-55.0	

*Kruskal Wallis 検定

† p<0.01（Bonferroni 補正 Mann-Whitney 検定，非喫煙群または非飲酒群と比較）

‡ p<0.01（Bonferroni 補正 Mann-Whitney 検定，禁煙群と比較）

妊婦の血清葉酸値、喫煙及び飲酒が児の体格に及ぼす影響（乳児を対象に）

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 石川 睦男 旭川医科大学付属病院病院長
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

これまでに行われた疫学研究により葉酸欠乏状態は早産や低出生体重になるリスクが上昇すること、妊娠中の喫煙や飲酒が胎児の発育に負の影響を及ぼすこと及び妊娠中の喫煙は小児の肥満のリスクを高めることが報告されてきた。本研究では、妊婦の妊娠初期の血清葉酸値及び喫煙・飲酒習慣が10ヶ月乳児の体格に及ぼす影響に関して検討を行った。

本研究は、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学と各大学の関連病院（計39病院）に通院する妊婦を対象とする“環境と子どもの健康に関する北海道スタディ”参加者のうち、葉酸サプリメントを摂取せず、単胎児を出産し、平成18年10月までに生後1歳時調査に回答した2537人を対象とし、乳児の体格に関しては、10ヶ月健診受診者1076人を解析対象とした。妊娠初期の母親の血清葉酸値、妊娠時喫煙・飲酒状況と10ヶ月乳児の体重、体重増加率、身長、身長増加率との関連を一元配置分散分析、重回帰分析で解析したところ、体重は、母親の妊娠初期の血清葉酸値4分位との間に、体重増加率は、血清葉酸値4分位と妊娠時喫煙状況との間に有意差がみられた。特に、喫煙群の体重増加率は、非喫煙群、禁煙群に比べ有意に増加していた。身長に関しては、飲酒群が非飲酒群に減少した。これらの結果から、血清葉酸値7.1～8.6ng/ml群から生まれた児は、比較的良好に成長するのに対し、喫煙群から生まれた児は、体重増加率が著しく上昇し、肥満になる可能性が示唆された。今後、さらに胎児期の葉酸や喫煙・飲酒状況と乳幼児の発育との関連を明らかにするには、葉酸摂取量や喫煙・飲酒量を評価し、妊婦のホモシステイン値など胎児期の発育環境を示す指標や、胎児の最も成長する妊娠後期の血清葉酸値、臍帯血の葉酸値を詳細に検討することが必要と考えられた。

【研究協力者】

佐田 文宏、吉岡 英治、坂 晋、
金澤 文子、鷺野 考揚、小西 香苗、
鈴木 佳奈、東 倫子、松澤 重行
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

近年、欧米を中心とした疫学調査によって妊娠前から妊娠初期の葉酸の十分な摂取が神経管欠損症（NTD）やその他の先天異常（先天性心疾患）に対しての予防効果が報告されたことや、葉酸欠乏状態は早産や低出生体重になるリスクが上昇することが報告されているが、乳児の発育に影響を及ぼすかは不明である。また、従来、疫学研究により妊娠中の喫煙や飲酒が胎児の発育に負の影響を及ぼすこと及び妊娠中の喫煙は小児の肥満のリスクを高めることが報告されてきた。本研究では、妊婦の妊娠初期の血清葉酸値及び喫煙・飲酒習慣が10ヶ月の乳児の体格に及ぼす影響に関して検討を行った。

B. 研究方法

本研究は、北海道大学、札幌医科大学、旭川医科大学と各大学の関連病院（計39病院）に通院する妊婦を対象とする“環境と子どもの健康に関する北海道スタディ”参加者のうち、葉酸サプリメントを摂取せず、単胎児を出産し、平成18年10月までに生後1歳時調査に回答した2537人を対象とした。

妊娠初期（13週未満）、生後4ヶ月時及び1年時に自記式質問票により質問紙調査を実施した。妊娠初期調査の質問項目は、妊婦の基本的属性（出産時年齢、妊娠前身長、妊娠前体重、教育歴、世帯収入、既往歴、出産歴、葉酸サプリメントの摂取、妊娠初期の喫煙習慣）である。生後4ヶ月調査では、出生時の身長、体重、頭囲、胸囲、性別、妊娠経過、母親及び父親の妊

娠中の喫煙状況を調査した。また、生後1年時調査では、乳児健診時の身長、体重、頭囲、胸囲、栄養方法、健康状態、父母の喫煙状況、アレルギー疾患の既往を調査した。在胎週数、奇形の有無等については、出産時に医療機関で記載された新生児個票から情報を得た。妊婦の血清葉酸値は、妊娠初期（13週未満）の血清800 μ lを用いて、化学発光免疫測定法（CLIA法）で測定した。

乳児の体格に関しては、10ヶ月健診受診者1076人を解析対象とした。

統計解析は、乳児の体格と胎児期の母親の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況との関連は、一元配置分散分析、Tukey検定による多重比較、t検定（2群の場合）及び重回帰分析により行った。重回帰分析は、交絡要因として在胎週数、出産歴、児性別で調整した。統計解析にはSPSS 14.0を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、研究協力機関または代表研究機関の倫理委員会において承認のうえ実施している。インフォームドコンセントは「疫学研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づいて行っている。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、対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払っている。

C. 研究結果

（1）対象児の基本的属性（表1）

1歳時調査に参加した1歳児は、男児1232人（49.1%）、女児1277人（50.9%）であった。栄養に関しては、母乳中心が1323人（52.3%）、人工栄養中心が427人（16.8%）、両者の混合が778人（30.8%）であった。出生後の母親の喫煙状況は、今までに喫煙の経験のない非喫煙

者は1848人（76.1%）、出産後に喫煙を止めた禁煙者は40人（1.6%）、出産後ずっと喫煙している喫煙群は540人（22.2%）であった。一方、父親の喫煙状況は、今までに喫煙の経験のない非喫煙者は864人（35.7%）、母親の出産後に喫煙を止めた禁煙者は91人（3.8%）、出産後ずっと喫煙している喫煙群は1465人（60.5%）であった。母親の出産時年齢（平均±標準偏差SD）は、30.5±4.4歳、対象乳児の出生時体重は3048±374g、身長は48.9±1.9cm、頭囲は33.2±1.5cm、胸囲は31.8±1.7cm、在胎週数は39.1±1.4週であった。これらの乳児のうち、低出生体重児162人（6.4%）、早産児141人（6.1%）であった。また、医師からアトピー性皮膚炎と診断された者は200人（7.9%）、気管支喘息47人（1.9%）、食物アレルギー31人（1.2%）、アレルギー性鼻炎16人（0.6%）であった。

(2) 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と10ヶ月児の体重、身長及び増加率（表2）

10ヶ月健診受診者を対象に、母親の妊娠初期の血清葉酸値4分位、妊娠時喫煙状況（3群）、妊娠時飲酒状況（3群）における10ヶ月児の体重、体重増加率、身長、身長増加率の群間に差がみられるかを一元配置分散分析で解析したところ、体重は、母親の妊娠初期の血清葉酸値4分位（ $p=0.050$ ）との間に、体重増加率は、血清葉酸値4分位（ $p=0.023$ ）と妊娠時喫煙状況（ $p=0.039$ ）との間に有意差がみられた。特に、喫煙群の体重増加率は、非喫煙群（ $p<0.01$ ）、禁煙群（ $p<0.05$ ）に比べ有意に増加していた。また、血清葉酸値7.1～8.6ng/ml群で、体重、体重増加率、身長増加率が、残りの対象児に比べ有意に増加していた。

(3) 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と10ヶ月児の体重、身長及び増加率との関

連（表3）

10ヶ月児の出生時体重、体重増加率、身長、身長増加率と母親の妊娠初期の血清葉酸値、妊娠時喫煙状況、妊娠時飲酒状況、母親の妊娠前body mass index (BMI)、出産時年齢との関連を重回帰分析で解析したところ、体重、体重増加率、身長増加率に関してはいずれも、血清葉酸値7.1～8.6ng/ml群と他のいずれかの群との間に有意差がみられた。また、体重増加率に関しては、喫煙群が非喫煙群に比べ増加し、身長に関しては、飲酒群が非飲酒群に減少した。

D. 考察

胎児の発育において葉酸は重要であり、これまでに母親の血清葉酸値や葉酸摂取と胎児の発育に関しては、出産時の母体血の血清葉酸値が低いと児の出生時体重が低下すること、出産時の母体血の血清葉酸値が高いと子宮内発育遅延のリスクが低下すること等が報告されているが、妊婦の血清葉酸値は児の出生時体重に影響を与えないという報告もあり、必ずしも一致した結果は得られていない（1-7）。母親の妊娠時の血清葉酸値と出生後の乳児の体格に関してはほとんど報告がないが、本研究では、血清葉酸値が比較的良好な群（血清葉酸値7.1～8.6ng/ml）で、対象乳児の体重、体重増加率が、他の群より増加していた。また、乳児の体重、体重増加は、母親の妊娠前BMIと密接な関連がみられた。肥満女性では、血清葉酸値とホモシステイン値との間に、負の関連がみられると報告されていることから（8）、本研究の血清葉酸値7.1～8.6ng/ml群のホモシステイン値は比較的低値に保たれ、胎児にとっては良好な環境を維持していたことが推測される。この群から生まれた児の出生時体重は血清葉酸値の低い群（血清葉酸値5.7ng/ml以下）に比べ、重い傾向が見られることより、胎児期も出生後も良好に発育していることが推測される。

妊娠中の母親の喫煙が児の出生時体重に負の影響を及ぼすことは古くからよく知られている(9)。しかし、出生後は体重増加が加速し、小児の肥満のリスクが高まることも報告されている(10-12)。本研究でも、妊娠期間中、喫煙を続けた母親から生まれた児の出生時体重は、非喫煙群、禁煙群に比べ、有意に軽かったが、10ヶ月時には重い傾向がみられ、体重増加率は、他群に比べ著しく上昇し、catch-upをはるかに超えた成長から肥満になる可能性が示唆された。飲酒に関しても、妊娠中の軽度から中等度の飲酒は子宮内発育遅延を引き起こすことが報告されている(13)。本研究では、飲酒群から生まれた児の新生児身長は、非飲酒群に比べ、低い傾向がみられたが、10ヶ月時もその傾向が継続していた。身長増加率には差はみられず、出生後も成長に大きな変化はみられなかった。

今後、さらに胎児期の葉酸や喫煙・飲酒状況と乳幼児の発育との関連を明らかにするには、葉酸摂取量や喫煙・飲酒量を評価し、妊婦のホモシス테인値など胎児期の発育環境を示す指標や、胎児の最も成長する妊娠後期の血清葉酸値、臍帯血の葉酸値を詳細に検討することが必要と考えられた。

E. 結論

本研究により、血清葉酸値 7.1～8.6ng/ml 群で、体重、体重増加率、身長増加率が、残りの対象児に比べ有意に増加していた。体重増加率に関しては、喫煙群が非喫煙群に比べ増加し、身長に関しては、飲酒群が非飲酒群に減少した。これらの結果から、血清葉酸値 7.1～8.6ng/ml 群から生まれた児は、比較的良好に成長するのに対し、喫煙群から生まれた児は、体重増加率が著しく上昇し、肥満になる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし（準備中）

2. 学会発表

- (1) 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, 平成18年10月.
- (2) 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. 環境と子どもの健康に関する北海道 study: その2 妊婦の葉酸サプリメント摂取状況による児への影響. 第65回日本公衆衛生学会総会, 富山, 平成18年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

【参考文献】

1. Malinow MR, Rajkovic A, Duell PB, et al. The relationship between maternal and neonatal umbilical cord plasma homocyst(e)ine suggests a potential role for maternal homocyst(e)ine in fetal metabolism. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:228-233.
2. Ek J. Plasma and red cell folate in mothers and infants in normal pregnancies. Relation to birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1982;61:17-20.
3. Sram RJ, Binkova B, Lnenickova Z, et al. The impact of plasma folate levels of mothers and newborns on intrauterine growth retardation and birth weight. *Mutat Res.* 2005;591:302-310.
4. Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, et al. Serum concentrations of zinc, folate, vitamins A and E, and proteins, and their relationships to pregnancy outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1997;165:63-70.
5. 水上尚典他. 平成 17 年度厚生労働科学研究総括・分担研究報告書.
6. Ronnenberg AG, Goldman MB, Chen D, et al. Preconception homocysteine and B vitamin status and birth outcomes in Chinese women. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1385-1391.
7. de Weerd S, Steegers-Theunissen RP, de Boo TM, et al. Maternal periconceptional biochemical and hematological parameters, vitamin profiles and pregnancy outcome. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:1128-1134.
8. Hirsch S, Poniachick J, Avendano M, et al. Serum folate and homocysteine levels in obese females with non-alcoholic fatty liver. *Nutrition.* 2005;21:137-141.
9. Simpson WJ. A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:807-815.
10. von Kries R, Toschke AM, Koletzko B, et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood obesity. *Am J Epidemiol.* 2002;156:954-961.
11. Toschke AM, Koletzko B, Slikker W Jr, et al. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr.* 2002;161:445-448.
12. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol.* 2002;31:413-419.
13. Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. *Ann Epidemiol.* 1997;7:498-508.

表1 一歳児 2537 人の基本的属性

属 性	有効人数 (人)	平均±標準偏差 (SD) または人数 (割合)
児性別	2509	
男児		1232 (49.1%)
女児		1277 (50.9%)
出生時体重 (g)	2535	3048±374
出生時身長 (cm)	2529	48.9±1.9
出生時頭囲 (cm)	2519	33.2±1.5
出生時胸囲 (cm)	2518	31.8±1.7
在胎週数 (週)	2305	39.1±1.4
Ponderal index (100g/cm ³)	2527	2.60±0.22
低出生体重児	2535	162 (6.4%)
早産児	2305	141 (6.1%)
母出産時年齢 (歳)	2431	30.5±4.4
母出産歴	2517	
初産		1207 (48.0%)
経産		1310 (52.0%)
児罹患アレルギー疾患	2537	
アトピー性皮膚炎		200 (7.9%)
気管支喘息		47 (1.9%)
食物アレルギー		31 (1.2%)
アレルギー性鼻炎		16 (0.6%)
栄養	2528	
母乳中心		1323 (52.3%)
人工栄養中心		427 (16.8%)
母乳・人工栄養混合		778 (30.8%)
母出生後喫煙状況	2428	
非喫煙		1848 (76.1%)
禁煙		40 (1.6%)
喫煙		540 (22.2%)
父出生後喫煙状況	2420	
非喫煙		864 (35.7%)
禁煙		91 (3.8%)
喫煙		1465 (60.5%)

表2 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と10ヶ月児1076人の体重、身長及び増加率

	体 重	P 値	体重増加率	P 値	身 長	P 値	身長増加率	P 値
	平均±SD		平均±SD		平均±SD		平均±SD	
血清葉酸値4分位*								
～5.7 (ng/ml)	8747±1210	0.050	578±89	0.023	71.1±3.9	0.146	2.21±0.39	0.057
5.8～7.0	8706±1327†		577±90		70.9±4.7		2.19±0.47†	
7.1～8.6	8976±1162		597±89		71.7±3.3		2.28±0.33	
8.7～	8756±1025		577±86††		71.4±3.3		2.25±0.30	
～7.1+8.7～**	8738±1182	0.006	577±88	0.002	71.1±4.0	0.056	2.22±0.39	0.030
妊娠時喫煙状況*								
非喫煙	8807±1148	0.126	582±89	0.003	71.3±3.5	0.362	2.24±0.35	0.174
禁煙	8743±1323		580±84		71.0±4.7		2.19±0.47	
喫煙	9025±1286		611±93†††,††		71.6±4.2		2.28±0.40	
妊娠時飲酒状況*								
非飲酒	8791±1178	0.218	580±87	0.257	71.3±3.8	0.094	2.22±0.38	0.423
禁酒	8877±1105		589±88		71.5±3.4		2.25±0.35	
飲酒	8683±1550		582±103		70.7±5.0‡		2.20±0.46	

*一元配置分散分析

**t 検定（血清葉酸値 7.1～8.6ng/ml 群と比較）

† p<0.1, †† p<0.05, ††† p<0.01（Tukey 検定，血清葉酸値 7.1～8.6ng/ml 群または非喫煙群と比較）

‡ p<0.1, †† p<0.05（Tukey 検定，禁煙群または禁酒群と比較）

表3 母親の妊娠中の血清葉酸値、喫煙・飲酒状況と10ヶ月児1076人の体重、身長及び増加率との関連*

	体 重			体重増加率			身 長			身長増加率		
	B	SE	P 値	B	SE	P 値	B	SE	P 値	B	SE	P 値
妊娠前 BMI (kg/m ²)	42.2	12.1	0.001	0.039	0.009	< 0.001	0.038	0.040	0.333	0.002	0.004	0.689
出産時年齢 (歳)	-14.7	9.6	0.126	-0.012	0.007	0.077	-0.003	0.031	0.925	0.002	0.003	0.493
血清葉酸値 4 分位												
～5.7 (ng/ml)	-256.5	112.9	0.023	-22.2	8.5	0.009	-0.591	0.370	0.110	-0.057	0.036	0.117
5.8～7.0	-209.3	111.5	0.061	-18.7	8.4	0.026	-0.612	0.365	0.094	-0.070	0.036	0.050
7.1～8.6	—	—	Ref.	—	—	Ref.	—	—	Ref.	—	—	Ref.
8.7～	-207.1	105.5	0.050	-20.2	7.9	0.011	-0.288	0.346	0.405	-0.029	0.034	0.396
妊娠時喫煙状況												
非喫煙	—	—	Ref.	—	—	Ref.	—	—	Ref.	—	—	Ref.
禁煙	-26.3	115.8	0.820	-0.7	8.8	0.934	-0.183	0.379	0.630	-0.043	0.037	0.243
喫煙	156.1	127.1	0.220	20.4	9.5	0.033	0.408	0.416	0.328	0.057	0.041	0.165
妊娠時飲酒状況												
非飲酒	—	—	Ref.	—	—	Ref.	—	—	Ref.	—	—	Ref.
禁酒	37.1	84.3	0.660	10.3	6.3	0.105	-0.112	0.276	0.684	-0.016	0.027	0.557
飲酒	-208.8	128.5	0.105	-2.9	9.7	0.769	-0.958	0.421	0.023	-0.032	0.041	0.441

*重回帰分析（在胎週数，出産歴，児性別で調整）

B: 偏回帰係数, SE: 標準誤差, BMI: body mass index

葉酸の経口摂取状況に関する文献研究

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

研究要旨

葉酸は、ホモシステインをメチオニンに転換する過程で不可欠である。欠乏すると、ホモシステインが高値となり、胎児発育遅延や低出生体重のリスクが高まることが報告されている。このことから、周産期疾患の予防の観点からも、葉酸は重要な栄養素であると考えられている。しかし、国内において、妊婦における葉酸値の疫学調査はほとんど行われていない。日本では 2000 年に厚生労働省から葉酸摂取の勧告と摂取基準が発表された。疫学研究から血中葉酸値への影響は遺伝子多型と喫煙の影響が示唆されている。人間の主な葉酸の摂取源は、食品かサプリメントである。そこで葉酸の経口摂取量と血中葉酸値の関係を明らかにするために、疫学調査を計画している。そのため、1950 年からの疫学研究を MEDLINE により検索し、文献レビューにした。今回の文献研究では、食品、サプリメントの両方の葉酸経口摂取で、血中葉酸値への影響が見られた。本邦における葉酸への既存知識は低く、今後は、妊婦や適齢期の女性に対する葉酸摂取の指導及び、知識の伝達が重要であると考えられる。

【研究協力者】

東 倫子、鈴木 佳奈、松澤 重行、
佐田 文宏

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

A. 研究目的

葉酸は生体内では DNA 合成の際の補酵として重要である。またアミノ酸であるホモシステインをメチオニンに転換する過程で重要である。葉酸が欠乏すると、高ホモシステイン血症になり、高ホモシステイン血症は流産や胎児発育遅延、胎児奇形の発生との関連も報告されており、周産期疾患予防の観点からも、葉酸は重要であると考えられる。近年、欧米を中心とした疫学調査により、妊娠前から妊娠初期の葉酸の十分な摂取が神経管欠損症（NTD）やその他の先天異常（先天性心疾患）に対し、予防効果が報告された。また、葉酸欠乏状態は早産や低出生体重になるリスクが上昇することが報告されている。また妊

婦を対象とした調査によると喫煙によって葉酸値が低下することが報告されている。一方、日本では欧米諸国と比較して、二分脊椎の発症率が低いことなどの理由から、これまで関連する疫学調査は行われていなかった。ICBDMS（国際先天異常監視機構）によると、わが国の二分脊椎の発症率が増加傾向にあることが報告された。今後、わが国の食生活の多様化により、食物摂取の個人格差が大きくなり、葉酸摂取量が減少する可能性があることから、日本においても妊娠可能な女性に対する葉酸摂取は、検討すべき課題であると考えられる。そこで本研究では、食事調査および、サプリメントによる葉酸の経口摂取量、血液中の葉酸値に注目し、さらに喫煙による食生活への影響を明らかにすることを目的とし、1950 年からの葉酸摂取に関する疫学研究を MEDLINE により検索し、文献レビューする。

B. 研究方法

1. 文献研究

食事調査および、サプリメントによる葉酸の経口摂取量、血液中の葉酸値及び喫煙の食生活に対する影響に注目し、1950年にさかのぼり、MEDLINEにて検索し、まとめた。

C. 研究結果・考察

葉酸の経口摂取量と血中濃度の関係についての研究は世界各国で行われている。葉酸の不足により、神経管欠損症(NTD)発症率が上昇することはこれまでの研究で報告されている。

食事調査による葉酸の経口摂取量と血中葉酸値の分析に関する先行研究を表1に示す。先行研究の対象者の食品による葉酸経口摂取量は $51.4\mu\text{g/d}$ ～ $356\mu\text{g/dl}$ であった(1、2)。これら対象者の血清・血漿葉酸濃度は 2.1ng/ml ～ 11.9ng/ml であった。血清葉酸値は食事による葉酸経口摂取量が多い方が、血中葉酸値濃度の上昇が見られた(1、3、4、5)。インド人の妊婦を対象とした研究では、妊婦の年齢や教育歴により、食生活を含む生活習慣の違いがあり、それが葉酸経口摂取量の差として見られた可能性があることが示唆された(1)。

葉酸サプリメント摂取と血中葉酸値の分析に関する結果を表2に示す。サプリメント投与群の血清・血漿葉酸値は 7.4ng/ml ～ 11.24ng/ml であった(6、7)。葉酸サプリメントを投与した群において、血中葉酸値濃度の上昇が見られた(6、7、9)。Hiningerらによると、妊婦を対象とした血中葉酸値の測定の結果、継続的なサプリメントの投与により、血中濃度を保つことが可能であると報告している(6)。この結果については、日本人が対象である場合も同じことが言える(8)。

欧米と比較して本邦では、神経管欠損症の発症率が今までは低かったため、葉酸は十分

に摂取されていたと考えられていたためか、妊婦を対象とした血清葉酸値についての分析報告は少ない。葉酸に対する知識は諸外国に比べ、国内ではあまり広まっていず、一日の推奨量を満たしている対象者も少なかった(2)。

以上の結果より、本邦においても、早期に葉酸に対する認識を高める必要があると思われる。適齢期の女性に対する栄養バランスのとれた食生活や、葉酸摂取の指導を進めていくことが重要であると考えられる。

D. 結 語

近年、食生活の欧米化による葉酸摂取量の減少が指摘されている。葉酸値の低下は、神経管欠損症(NTD)やその他の先天性異常などへの影響が大きいことが示唆されている。今後、葉酸の経口摂取量と血中葉酸値及びサプリメントの使用状況などの調査から妊婦の葉酸摂取状況を明らかにすることが必要である。さらに、妊婦の葉酸に対する既存知識や態度の調査の必要性もあると思われる。

E. 参考文献

- (1) Pathak Priyali, Kapil Umesh, Kapoor Suresh Kumar, Saxwina Renu, Kumar Anand, Gupta Nandita, Dwivedi Sada Nand, Singh Rajvir, Singh Preeti: Prevalence of multiple micronutrient deficiencies amongst pregnant women in a rural area of Haryana. SYMPOSIUM ON MICRONUTRIENT DEFICIENCY DISORDERS 2004;71(11):1007-1014
- (2) Kondo A, Kamihira O, Shimosuka Y, Okai I, Gotoh M, Ozawa H: Awareness of the role of folic acid, dietary folate intake and plasma folate concentration in Japan. J Obstet Gynaecol Res. 2005; 31(2):172-7.

- (3) Georgios Petrakos, Perikles Panagopoulos, Ioannis Koutras, Avraam Kazis, Dimosthenis Panagiotakos, Apostolos Economou, Nikolaos Kannelopoulos, Emmanouil Salamalekis, Antonios Zabelas: A comparison of the dietary and total intake of micronutrients in a group of pregnant Greek women with the Dietary Reference Intakes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2005 5530-6
- (4) Synnove F. Knutsen, Gary E. Fraser, Kristian D. Linsted, W. Lawrence Beeson, and David J. Shavlik: Comparing Biological Measurements of Vitamin C, Folate, Alpha-Tocopherol and Carotene with 24-Hour Dietary Recall Information in Nonhispanic Blacks and Whites. *Ann Epidemiol* 2001(11)406-416
- (5) Maria Pufulete, Peter W. Emery, Michael Nelson and Thomas A. B. Sanders: Validation of a short food frequency questionnaire to assess folate intake. *British Journal of Nutrition* 2002(88)383-390
- (6) I. Hininger, M. Favier, J. Arnaud, H. Faure, J. M. Thoulon, E. Hariveau, A. Favier and A. M. Roussel: Effect of a combined micronutrient supplementation on maternal biological status and newborn anthropometric measurements: a randomized double-blind, placebo-controlled trial in apparently healthy pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004 ;58(3):52-59.
- (7) Jong-Im Lee, Jeong-A Lee and Hyeon-Sook Lim: Effect of time of initiation and dose of prenatal iron and folic acid supplementation on iron and folate nutrition of Korean women during pregnancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2005;82(4):843-849.
- (8) 近藤厚生、木村恭祐、磯部安朗、上平修、松浦治、後藤百万、岡井いくよ：二分脊椎症と葉酸：葉酸経口摂取量と葉酸血清濃度。日泌尿会誌、2003,94(5)551-559
- (9) Timothy J. Green, O. Brian Allen and Deborah L. O'Connor: A Three-Day Weighed Food Record and a Semiquantitative Food-Frequency Questionnaire Are Valid Measures for Assessing the folate and Vitamin B-12 Intakes of Women Aged 16 to 19 Years. *J. Nutr.* 1998 128:1665-1671.

表1 葉酸の経口摂取量と血中葉酸値

筆 者	対象者	測定方法 ①経口摂取量の測定方法 ②生体試料測定物質	葉酸値の結果 ①経口摂取量 ②血中葉酸値 ③葉酸の経口摂取量(食事調査)と血中葉酸値の相関
近藤ら(日本、2003)	15歳以上の女性 222人	①3日間食物量測定 ②血清葉酸値	①葉酸経口摂取量 293 μ g/d ②血清葉酸値 8.1 ng/ml ③ $r=0.183(p=0.012)$
Timothy et al. (Canada、1998)	16歳～19歳の女性 105人	①食物摂取頻度調査、3日間 食物量測定 ②血清葉酸値、赤血球葉酸値	①食事摂取量頻度調査 346 μ g : 3日間食物量 測定 212 μ g ②血清葉酸値 : サプリメント未使用者 9.1nmol/l・使用者 20.4nmol/l 赤血球葉酸値 : サプリメント使用者 1138nmol/l・未使用者 626nmol/l ③ $r=0.05(p<0.01)$
Knutsen et al. (USA、2001)	ノンヒスパニック 193人(97人の黒人 と96人の白人)	①24時間思い出し法 ②赤血球葉酸値	①サプリメント服用者(黒人系 407.3 μ g・白人 系 485.0g), 非服用者(黒人系 306.6mcg・白 人系 372.7 μ g) ②赤血球葉酸値 : 黒人 315.5 ng/ml, 白人 452.6ng/ml ③食事調査と赤血球葉酸値 : $r=0.51(p=0.02)$
Pufulete et al. (United Kingdom、 2002)	22歳～65歳の36 人、妊婦は除外	①食事摂取頻度調査、7日間食 物量測定 ②血清葉酸値、赤血球葉酸値	①7日間秤量法 : 338 μ g/d 食物摂取量頻度 : 373 μ g ②平均値等記載なし ③食物摂取頻度調査と血清葉酸値 : $r=0.47(p<0.01)$ 食物摂取頻度調査と赤血球葉酸値 : $r=0.257$ 7日間食物量測定と血清葉酸値 : $r=0.46(p<0.01)$ 7日間食物量測定と赤血球葉酸値 : $r=0.27$
Kondo et al. (Japan、2005)	245人(妊婦41人)	①食物摂取頻度調査、3日間 食物量測定 ②血漿葉酸値	①妊婦の経口摂取量 : 356 μ g ②妊婦の血漿葉酸値 : 11.9 ng/ml
Priyali et al. (India、2004)	妊娠28週以上の18 歳以上の女性	①食事摂取頻度調査 ②血漿葉酸値	①51.4 μ g ②血清葉酸値 3.0ng/ml未満(葉酸欠乏)の群 2.1 \pm 0.6 ng/ml, 血清葉酸値 3.0ng/ml以上の 群 7.9 \pm 5.3 ng/ml
Petrakos et al. (Greece、2005)	ギリシャ人の妊婦 200人(第2トリメス ター98人、第3トリ メスター102人)	①食事摂取量頻度調査	①第2トリメスターの妊婦 1123 \pm 1906 μ g, 第3トリメスターの妊婦 : 1852 \pm 3069 μ g ②未測定

表2 葉酸サプリメント摂取と血中葉酸値

筆 者	対象者	研究デザイン	結 果
Hininger et al. (France、2004)	妊婦65人 (14週～38週)	2重盲検。プラセボ群とサプ リメント投与群の血漿葉酸値 と赤血球葉酸値を比較した。	血漿葉酸値 : プラセボ群 6.28 ng/ml, サプリメ ント投与群 11.24 ng/ml 赤血球葉酸値 : プラセボ群 526 ng/ml, サプ リメント投与群 773 ng/ml
Lee et al. (Korea、2005)	131人の妊婦	妊娠初期と後期に葉酸サプ リメントを175 μ g、350 μ g投 与し、出産時の非投与群(コ ントロール群)の血清葉酸値 と赤血球葉酸値と比較した。	血清葉酸値 : 非投与群 4.1 ng/ml, 妊娠初期投 与群(175 μ g) 7.4ng/ml, 妊娠初期投与群(350 μ g) 8.2ng/ml, 妊娠後期投与群(175 μ g) 7.4ng/ml, 後期投与群(350 μ g) 7.6ng/ml 赤血球葉酸値 : 非投与群 198.9ng/ml, 妊娠初期 投与群(175 μ g) 286.1ng/ml, 初期2倍量投与群 (350 μ g) 303.4ng/ml, 後期投与群(175 μ g) 278.6ng/ml, 後期投与群(350 μ g) 281.1ng/ml

482 pg/g lipid

母体血中 PFOS・PFOA 濃度と出生時体格との関連

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 中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授

研究要旨

有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）のバックグラウンドレベルでの汚染による次世代影響を検討する目的で、母体血中における PFOS・PFOA 濃度と出生時体格（体重・身長・胸囲・頭囲）との関連を検討した。その結果、母体血中 PFOS 濃度と出生時体重にて有意な負の相関が認められた（ $\beta = -160.6$, $p = 0.033$ ）。以上より、胎内におけるバックグラウンドレベルの PFOS 曝露は胎内発育を抑制する可能性が示唆された。

【研究協力者】

斉藤 貢一、伊藤 里恵、岩崎 雄介、
仲田 尚生、勝又 常信、中田 彩子

星薬科大学薬品分析化学教室

鷲野 考揚、湯浅 資之、吉岡 英治、
坂 晋、小西 香苗

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

A. 研究目的

有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）は難分解性で、環境中、野生動物、ヒトへの蓄積が問題とされ、健康影響が懸念されている物質である。動物実験においては、出生体重の減少、先天奇形（口蓋裂・先天性心疾患）の発生、免疫系への影響、神経系への影響、甲状腺機能への影響、内分泌攪乱作用が報告されているが、ヒトへの健康影響は報告も少なく不明で、化学物質に感受性の高い胎児期の影響を見た報告は数少ない。有機フッ素化合物の次世代影響を検討する目的で、バックグラウンドレベルでの母体血中有機フッ素化合物濃度の新生児体格への影響を検討した。

B. 研究方法

札幌市内において調査協力が得られた産婦

人科医院で、妊婦と小児を対象に 2002 年～2005 年に前向きコホート研究を実施した。曝露評価には、妊娠中期から後期に採取した母体血を用いた。貧血で妊娠中採血できなかった場合、出産後の入院中に血液を採取した。母体血清中の PFOS・PFOA 濃度は、LC/MS/MS 法で測定され、これらの測定は全て星薬科大学薬品分析化学教室で実施された。

447 名の母体血中 PFOS・PFOA 濃度が測定されたが、そのうち双胎、妊娠中毒症、糖尿病、高血圧、胎児心不全を除外した 387 例にて検討した。母体血中 PFOS・PFOA 濃度を対数変換し、交絡要因を調整し、重回帰分析を行った。なお、PFOA 濃度の検出限界値以下に検体は、検出限界値の半値 0.25ng/ml を用いて解析を行った。

C. 研究結果

母親、子の属性を表 1 に、有機フッ素化合物濃度の分布を表 2 に示した。PFOS・PFOA 濃度と出生時体格との関連を調べるため、母年齢、母学歴、妊娠中喫煙状況、母 BMI、妊娠週数、出産回数（第 1 子か否か）、児の性にて調整した偏回帰係数を表 3 に示す。解析の結果、PFOS と出生時体重で有意な負の相関が得られた（ $\beta = -160.6$, $p = 0.033$ ）。

D. 考察

成人の有機フッ素化合物製造従事者における健康影響では、血液・脂質・肝機能・甲状腺、尿検査において影響が見られなかったとの報告が見られる¹⁾、一方、有機フッ素化合物製造に従事していた妊婦において有機フッ素化合物濃度と出生時体格との間に関連が見られなかったとの報告もされている²⁾が、出生時体重に影響を強く与える妊娠週数の検討が行われていなかった。

バックグラウンドレベルにおける胎内曝露影響を見た報告は過去に2報告のみ^{3) 4)}で、1報告はアメリカにおける横断研究で293例の臍帯血清中の有機フッ素化合物濃度（PFOS；5ng/ml、PFOA；1.6ng/ml、いずれも中央値）と出生時体重の検討³⁾をし、PFOS・PFOAともに有意ではないものの出生時体重と負の関連が見られている。また頭囲・ponderal indexにおいてPFOS・PFOAともに有意な負の関連が見られた。もう1報告はデンマークにおける前向きコホート研究で母体血漿中の有機フッ素化合物濃度（PFOS；35.3ng/ml、PFOA；5.6ng/ml、いずれも平均値）と出生時体重の検討⁴⁾をしており、PFOAでは有意な負の関連が見られたものの、PFOSでは関連は認められなかった。以上より、一致した結果が得られていないのが現状である。

表2より、本報告は、デンマークの報告⁴⁾よりもPFOS・PFOAともに低濃度曝露である。一方、胎盤透過性に関しては、11例における母体血と臍帯血のPFOS、PFOA濃度の比がそれぞれ0.60、1.26⁵⁾との報告があり、これより本報告はアメリカの報告³⁾に比べPFOSに関しては低濃度曝露であることがわかる。本報告では表3よりPFOSと出生体重のみで有意な負の関連が得られており、バックグラウンドレベルのPFOS曝露が過去の2報告よりも低濃度であるにもかかわらず胎内発育

を抑制する可能性が示唆された。一方、本研究結果は過去の2報告と異なりPFOAと出生時体格との関連は認められなかった。

表3より母体血中有機フッ素化合物濃度と出生時体格との検討において、有意ではなかったが出生体重に次いで胸囲において負の関連が見られている。胎盤機能が障害された場合の児の発育は、頭囲は比較的保たれ、胸囲が減少し胎児発育が抑制されることが知られており、PFOSは児に直接影響するのみでなく、胎盤機能にも影響して胎児発育に負の影響を及ぼす可能性も示唆された。出生体重・胸囲・頭囲とPFOS曝露との関連を明らかにするためにはより大きいサンプルサイズでの検討が必要と考えられた。一方、今回我々は解析対象387例のうち、247例で胎盤重量を測定しており、母喫煙、母BMI、出生順位、性別、妊娠週数で調整し対数変換した有機フッ素化合物濃度と胎盤重量との関連に関して重回帰分析を行ったところ、 $\beta = -32.5$, 95%CI: -92.4 to 27.4, $p = 0.286$ （以上PFOS）、 $\beta = -4.7$, 95%CI: -57.6 to 48.3, $p = 0.862$ （以上PFOA）との結果が得られた。PFOAに比べPFOSにおいて胎盤重量への負の影響が大きい可能性が示唆された。これよりPFOSは胎盤発育にも負の影響を及ぼし、児の発育に影響する可能性が示唆されたが、胎盤重量と有機フッ素化合物濃度との関連の検討に関してはサンプルサイズが少ないことが研究の限界であり今後より大きなサンプルサイズでの検討が必要である。また今後は胎盤重量以外にも有機フッ素化合物濃度と胎盤機能（尿中エストリオール）との検討が必要と思われた。

我々の研究結果は動物実験で得られた知見^{6) 7)}と同様である。しかし、動物実験に比べて曝露量が明らかに少なく、感受性における種差の存在が考えられる結果となった。

本研究の限界としては、先に述べたサンプル

サイズのほか、1 病院コホートでありかつ参加率が約 30%であったということによる選択バイアスの問題、体重に比べ身長・胸囲・頭囲において測定バイアスが生じやすいことが挙げられる。

E. 引用文献

- 1) Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med*. 2003 Mar;45(3):260-70.
- 2) Grice MM, Alexander BH, Hoffbeck R, Kampa DM. 2007. Self-reported medical conditions in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *J Occup Environ Med* 49:722-729.
- 3) Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, et al. 2007. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect*. 115:1670-6.
- 4) Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. 2007. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect*. 115:1677-82.
- 5) Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J. 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health*. 80:643-8.

- 6) Luebker DJ, Case MT, York RG, Moore JA, Hansen KJ, Butenhoff JL. 2005a. Two-generation reproduction and cross-foster studies of perfluorooctanesulfonate (PFOS) in rats. *Toxicology* 215:126-148.
- 7) Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA, Butenhoff JL. 2005b. Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology*. 215:149-69.

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 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)