



(図.)

油症患者にみられる末梢神経障害の評価

研究分担者 越智 博文 九州大学病院神経内科 講師
研究協力者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院神経内科 教授
大八木 保政 九州大学大学院医学研究院神経内科 准教授

研究要旨 目的：油症患者における末梢神経障害の特徴を明らかにし、その程度と質を評価する新たな主観的評価法と客観的検査法を模索し、その有用性を検討する。方法：これまでに油症患者で報告されてきた末梢神経障害について（1968年、1980年、2002年調査）、経時的に自覚的感覚異常と他覚的異常という観点から再検討し、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴を考察した。また患者の訴える感覚異常を、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴を考慮した上で主観的に評価する方法とともに、客観的に評価する方法を検索した。結果：1968年調査では、自覚的感覚異常が39.1%に存在し、その頻度は調査を重ねるごとに46.2%、59.4%と増加した。一方、再現性の高い他覚的検査であるアキレス腱反射検査で異常を認めた割合は、34.8%から34.6%、17.4%と経時的に減少した。油症患者では、客観的評価の難しい小径神経線維の障害が主体であると推察され、その障害は改善することなく持続している可能性がある。1968年調査で自覚的感覚異常を認めた患者の89%に他覚的異常神経症候（感覚異常、アキレス腱反射低下）あるいは末梢神経伝導速度の遅延を認めた。また、自覚症状のない43%の患者にも他覚的異常神経症候あるいは末梢神経伝導速度の遅延を認めた。他覚的異常神経症候が出現した後に、自覚症状が顕在化する一群が存在する可能性があり、自覚的感覚障害の性状を経時的に観察できる指標の確立が必要である。結論：油症患者では、客観的評価の難しい小径神経線維が障害されている可能性があり、小径神経線維の知覚機能を反映する電流知覚閾値測定による評価が有用である可能性がある。一方、自覚症状のない他覚的異常のみを呈する患者も存在することから、自覚症状について「視覚的アナログスケール」や「数値的評価スケール」を用いた経時的観察が重要であると考えられる。

A. 研究目的

1968年、PCB混入によるカネミ油症が出現した当初から、我々はカネミ油症患者（認定・非認定患者とも）に対して神経学的診察を、検診あるいは神経内科外来にておこなってきた^{1), 2), 3), 4)}。自覚的神経症状としては、頭重感を主とする頭痛や四肢末端、特に下肢末端のジンジン感や不快感が多く、客観的な異常神経症候としては四肢遠位部感覚鈍麻やアキレス腱反射の低下が認められる。また、末梢神経伝導検査にて伝導遅延が認められる症例がある¹⁾。

油症検診では、自覚的神経症状の問診のほ

か、アキレス腱反射検査に加え、他覚的感覚検査を毎年行っている。そこで、これまでに油症患者で報告されてきた末梢神経障害について、経時的（1968年、1980年、2002年調査）に自覚的感覚異常と他覚的異常という観点から再検討し、自覚的感覚異常と他覚的異常との関連について検討することで、油症患者における末梢神経障害の特徴を明らかにすることを第一の目的とした。また、油症患者にみられる末梢神経障害の程度と質を評価する、新たな主観的評価法と客観的検査法を模索し、認定患者のみならず非認定患者にも今後必要とされる検査法の確立を目的とした。

B. 研究方法

これまでに報告された油症検診結果から、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴を考察した。対象とした検診結果は、自覚的神経症状に関する問診のほか、他覚的感覚検査やアキレス腱反射検査を行っている1968年、1980年、2002年の油症検診結果とし、自覚的感覚異常と他覚的異常神経症候（感覚異常、アキレス腱反射低下）の関連とともに、それらの経時変化について検討・考察した。また、1968年の調査においては末梢神経伝導検査が実施されており、伝導異常と自覚的感覚異常との関連を検討・考察した。なお、解析対象者は、1968年は油症と診断された者、1980年・2002年は油症と認定された者である。

（倫理面での配慮）

個人情報とは原則的に検証の対象としていないが、個人のプライバシーが侵害されぬよう配慮した。

C. 研究結果

1. 自覚的異常感覚と他覚的異常神経症候の経時変化

自覚的感覚異常の頻度は、1968年調査時には39.1%であったが、その後、46.2%、59.4%と経時的に増加していた。一方、他覚的異常神経症候である他覚的感覚異常は、1968年調査時には21.7%であったものが、その後、7.7%、16.7%と減少していた。アキレス腱反射の低下を認める者の割合も、当初の34.8%から34.6%、17.4%と経時的に減少していた⁴⁾。

他覚的感覚検査は爪楊枝やティッシュペーパーなどを用いて触覚や痛覚、温度覚を評価する方法で、検者によって評価にばらつきがある可能性がある。しかし、アキレス腱反射検査は客観性の高い検査法であるため、アキレス腱反射低下の経時的な減少は、腱反射を構成するIa、Ib、 α 運動神経の経時的改善を示唆している可能性がある。一方、自覚的感覚異常は経時的に増加しており、腱反射を構

成する神経よりも小径の神経線維の障害が改善することなく持続している可能性が考えられる。油症患者の末梢神経障害を客観的に評価するためには、大径神経線維の機能をより反映する従来の末梢神経伝導検査に加え、最近開発された、小径神経線維の知覚機能を反映する電流知覚閾値測定による評価が有用である可能性がある。

2. 1968年調査における自覚的感覚障害と他覚的異常神経症候との関連

1968年の23名の油症認定患者においては、自覚的感覚異常のある者9名のうち8名(89%)に他覚的異常神経症候あるいは末梢神経伝導速度異常が存在し、自覚的感覚異常がない14名のうち6名(43%)に他覚的異常神経症候あるいは末梢神経伝導速度異常が存在していた⁴⁾。

検査時に他覚的異常神経症候が認められるにもかかわらず、自覚症状のない一群が存在する。この群では、後に自覚症状が顕在化する可能性があり、油症患者にみられる末梢神経障害の特徴に基づいた評価法により、経時的に観察することが重要であると考えられる。小径神経線維の障害では、脱力などの運動症候よりも、疼痛やしびれ感、異常感覚、冷感などを訴えることが多く、これらを評価項目に取り入れた「視覚的アナログスケール」や「数値的評価スケール」が有用である可能性がある。

D. 考察

1. 知覚線維選択的侵害受容評価法

最近開発されたニューロメーターは、神経線維選択的知覚神経伝導閾値評価（電流知覚閾値評価）の手法を用いたシステムで、3つの異なる周波数（5 Hz、250 Hz、2000 Hz）による正弦波の経皮的電気刺激により、それぞれ無髄C線維、有髄A δ 線維、有髄A β 線維が選択的に活性化されるため、従来は困難であると考えられてきた末梢神経要素別の機能検

査が可能である。順次、刺激強度を強め、それぞれの線維応答について知覚感知可能な最小強度の各電流値 (current perception threshold: 電流知覚閾値 (CPT)) を、被験者の知覚応答により求めることで、それぞれの周波数に対応した神経線維の知覚機能が評価できる。与えられる電気刺激は、二重盲検法に基づいた「実物刺激」および「プラセボ刺激」で、ランダムに被験者に与えられるため、客観的で定量的な評価が可能である。また、通電ゲルをつけた2つの刺激電極を被験者の任意の測定領域に固定して検査するため、体表のあらゆる部位での検査が可能である。

本手法により、末梢神経要素別の客観的・定量的評価が可能となり、既に麻酔科領域(知覚測定や神経ブロックの評価など)や整形外科領域(外傷後の神経再生評価など)で臨床応用されている。また近年、神経内科領域でも、糖尿病患者における末梢神経機能評価法として注目されている。小径神経線維の障害が主体であると推察される油症患者の末梢神経機能評価に本手法を応用することで、患者の自覚的感覚異常を客観的・定量的に評価することが可能となることが期待される。

2. 自覚的感覚障害の強さの評価法

油症患者では小径神経線維の障害が主体である可能性がある。小径神経線維の障害では、脱力などの運動症候よりも、疼痛やしびれ感、異常感覚、冷感などを訴えることが多く、これらは共有できる感覚でないため、客観的に評価することも、被験者間で比較することも極めて困難である。しかし、患者の訴える感覚障害の程度を数値化して評価することは、臨床上必要なことでもある。痛みの領域では、その強さの評価法として、「視覚的アナログスケール」や「数値的評価スケール」、「口頭式評価スケール」、「フェイススケール」などがあり、臨床の場で用いられることが多い。最近、「視覚的アナログスケール」による経時的評価が、糖尿病患者の訴える自覚症状(上下

肢自発痛、上下肢しびれ感、感覚異常(過敏・鈍麻)、立ちくらみ、こむらがり、冷感、発汗異常、便秘)の経過観察に有用であることを示した報告がなされた⁵⁾。これらの評価項目は、油症患者の自覚症状に合致するところが大きく、油症患者の訴える自覚的感覚異常の主観的評価に、「視覚的アナログスケール」や「数値的評価スケール」などが有用であることが期待される。

E. 結論

油症患者では、従来の検査法では客観的評価が難しかった小径神経線維が障害されている可能性があり、新たに開発された小径神経線維の知覚機能を反映する電流知覚閾値測定による評価が有用である可能性がある。一方、自覚症状のない他覚的異常のみを呈する患者も存在することから、自覚症状について「視覚的アナログスケール」や「数値的評価スケール」を用いた経時的観察が重要であると考えられる。両評価法を組み合わせることで、油症患者の末梢神経機能を主観的・客観的に評価できるものと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 文献

- 1) 黒岩ら：福岡医誌 60: 462-463, 1969
- 2) 岩下ら：福岡医誌 68: 139-144, 1977
- 3) 柴崎ら：福岡医誌 72: 230-234, 1981
- 4) 古谷ら：福岡医誌 96: 152-156, 2005
- 5) Hotta N, et al : Diabetic Medicine 25: 818-825, 2008

H. 研究発表

なし

I. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 末梢神経機能検査法

検査手技	方法	備考
温度覚閾値検査	<ul style="list-style-type: none"> 温度計、冷覚計を皮膚に接触させ、温覚・冷覚が発生するまでの時間を測定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 小径有髄 (Aδ) ならびに無髄 (C) 神経線維の機能障害が評価できる。
二点識別能検査	<ul style="list-style-type: none"> 被験者を閉眼させ、2点または1点の触刺激を皮膚に与え、2点か1点かを識別させる。 	<ul style="list-style-type: none"> 刺激部位により、識別能が異なる。
ニューロメーター	<ul style="list-style-type: none"> 周波数 (5 Hz、250 Hz、2000 Hz) による正弦波の経皮的電気刺激により、それぞれ無髄 C 線維、有髄 Aδ 線維、有髄 Aβ 線維を選択的に活性化し、感覚閾値を測定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経要素別の機能検査が客観的・定量的に可能。 身体のどの部位でも測定可能。 皮膚温に影響を受ける。 感覚受容器の評価はできない。
末梢神経伝導検査	<ul style="list-style-type: none"> 運動神経伝導検査と感覚神経伝導検査に大別される。 運動神経伝導検査では、経皮的に神経に電気刺激を与え、支配筋からの誘発電位を記録する。 感覚神経伝導検査では、経皮的に感覚神経に電気刺激を与え、感覚神経電位を記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> 標準的には、α 運動線維や Ia 線維などの大径有髄神経線維の伝導が検査対象となる。
針筋電図検査	<ul style="list-style-type: none"> 筋肉に針電極を刺入して筋細胞膜に生じる電位変化を記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> ある程度の侵襲を伴い、被験者の協力も必要。
運動誘発電位検査	<ul style="list-style-type: none"> 経頭蓋的に運動野を磁気や電気刺激して下行性に末梢の筋肉から誘発電位を記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> 時間と手間がかかり、検査技術に習熟する必要がある。
体性感覚誘発電位検査	<ul style="list-style-type: none"> 末梢神経を電氣的に刺激して大脳皮質からの誘発電位を記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> 時間と手間がかかり、検査技術に習熟する必要がある。

油症患者における婦人科疾患に関する研究

研究分担者 月森 清巳 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 准教授

研究要旨 油症患者の閉経年齢について検討した。自然閉経年齢(平均値 ± SD)は、0-19 歳時曝露群(47.7 ± 6.2 歳)、20-29 歳時曝露群(49.6 ± 3.0 歳)、30-39 歳時曝露群(50.3 ± 4.2 歳)で、各群間に有意な差はなかった。早発閉経(40 歳未満に閉経)は 0-19 歳時曝露群 2 例(3.5%)、20-29 歳時曝露群 1 例(2.0%)、30-39 歳時曝露群 1 例(1.4%)に認められた。今後、血中ダイオキシン類濃度と閉経年齢との関連について検討することが必要であると考えられる。

A. 研究目的

ダイオキシン類はホルモン様作用を有することからヒトの生殖現象に影響を及ぼすのではないかと危惧されている。油症曝露が生殖現象に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、油症患者の閉経年齢について検討した。

B. 研究方法

2005 年に行った婦人科問診調査のなかで、本人回答が得られた 287 名のなかで、油症曝露(1968 年)時年齢が 40 歳未満の 191 例を解析の対象とした。曝露時の年齢によって 0-19 歳(60 例)、20-29 歳(57 例)および 30-39 歳(74 例)の 3 群に分類した。これら各群における閉経年齢および早発閉経(40 歳未満での閉経)の頻度について解析した。

統計学的解析には、連続変数には一元配置分散分析法、Bonferroni t 検定を、カテゴリ変数には Fisher 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

データ解析にあたっては、連結不可能な匿名化データとして処理するなど、研究対象者へ倫理的な問題が生じないように配慮した。

C. 研究結果

対象群の臨床背景と平均閉経年齢を表 1 に示す。調査時閉経が認められたものは、0-19 歳時曝露群 27 例(45%)、20-29 歳時曝露群 57 例(100%)、30-39 歳時曝露群 74 例(100%)であった。このうち自然閉経となったものは、0-19 歳時曝露群 24 例(89%)、20-29 歳時曝露群 51 例(94%)、30-39 歳時曝露群 71 例(96%)であった。自然閉経年齢(平均値 ± SD)は、0-19 歳時曝露群(47.7 ± 6.2 歳)、20-29 歳時曝露群(49.6 ± 3.7 歳)、30-39 歳時曝露群(50.3 ± 4.2 歳)で、3 群間に有意な差はなかった。早発閉経の頻度は 0-19 歳時曝露群 2 例(3.5%)、20-29 歳時曝露群 1 例(2.0%)、30-39 歳時曝露群 1 例(1.4%)の順に多く認められたが、3 群間に有意な差はなかった。

D. 考察

ヒトにおけるダイオキシン類と閉経との関連については、イタリア・Seveso で発生した 2,3,7,8-Tetrachlorobenzo-p-dioxin (TCDD)曝露における検討では、TCDD 曝露では対照群と比較して閉経年齢が早くなることを報告している(Eskenazi et al, Environ Health Perspect 2005)。一方、Michigan で発生した polybrominated biphenyls (PBBs)曝露および台湾で発生し

た油症(Yucheng)における検討では、閉経年齢は曝露群と対照群の間に有意な差はないと報告している(Blank et al, Maturitas 2004; Yu et al, Int J Epidemiol 2000)。このように、PCBs およびダイオキシン類がヒト女性の閉経過程に及ぼす影響については明らかになっていないのが現状である。

今回、油症曝露が生殖現象に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、油症女性患者における閉経年齢を指標として検討した。平均閉経年齢は、0-19 歳時曝露群 47.7 歳、20-29 歳時曝露群 49.6 歳、30-39 歳時曝露群 50.3 歳であった。日本産科婦人科学会の報告によると、日本人女性の平均閉経年齢は 49.47 歳。50%閉経 (50%のひとが閉経)は 50.54 歳、10%閉経は 45.34 歳、90%閉経は 56.34 歳である。初経年齢が時代とともに低年齢化したのに対し、閉経年齢はほとんど変化せず、世界的にみてもいずれの国も 50 歳前後で地域差も認められない。これらの成績から、閉経の平均年齢には油症曝露の影響はないことが考えられる。

早発閉経については、Rochester における前向き追跡調査によれば、その頻度は 30 歳までに 1,000 人に 1 人、40 歳までで 100 人に 1 人であると報告されている (Coulam et al, Obstet Gynecol 1986)。わが国における川崎市北部 3 区で行った一般住民調査 (全 50 歳女性 1,436 人対象の自記式郵送調査)によれば、40 歳未満の自然閉経は 0.54%であった (麻生武志、日産婦誌 2002)。早発閉経の頻度は、0-19 歳時曝露群 3.5%、20-29 歳時曝露群 2.0%、30-39 歳時曝露群 1.4%で、症例数は少ないもののわが国における頻度より多く認められた。これらの成績から、油症曝露では早発閉経をきたす可能性があることが示唆された。今後、血中ダイオキシン類濃度と閉経年齢との関連について検討することが必要であると考えられる。

E. 結論

閉経の平均年齢には油症曝露の影響はないと考えられる。しかし油症患者では、症例数がすくないものの早発閉経となったものが認められるので、血中ダイオキシン類濃度と閉経年齢との関連について検討することが必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Tsukimori K, Tokunaga S, Shibata S, Uchi H, Nakayama D, Ishimaru T, Nakano H, Wake N, Yoshimura T, Furue M. Long-Term Effects of Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on Pregnancy Outcomes in Women Affected by the Yusho Incident. Environ Health Persp 2008;116:626-630.
- 2) Tsukimori K, Tokunaga S, Wake N, Uchi H, Yoshimura T, Furue M. Dioxins and pregnancy Outcomes in Women Affected by the Yusho Incident. Persistent organic pollutants (POPs) research in Asia. Ed Morita M, pp421-424, 2008.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 臨床背景と平均閉経年齢

	暴露時年齢		
	0-19 歳	20-29 歳	30-39 歳
症例数	60	57	74
調査時年齢 (歳) *	51.0 ± 2.8	62.3 ± 2.8	71.3 ± 2.8
閉経数 (%)	27 (45)	57(100)	74(100)
閉経の原因			
自然閉経 (%)	24 (89)	51 (94)	71 (96)
外科的閉経 (%)	3 (11)	6 (6)	3 (4)
自然閉経年齢 (歳) *	47.7 ± 6.2 (30-55)	49.6 ± 3.7 (38-55)	50.3 ± 4.2 (38-63)
早発閉経数 (%)	2 (3.5)	1 (2.0)	1 (1.4)

* データは mean ± SD (range) で示す。

油症患者におけるヘリコバクター・ピロリ感染率の検討

研究分担者 松本 主之 九州大学大学院病態機能内科学 助教
研究協力者 東 晃一 九州大学大学院病態機能内科学

研究要旨 油症患者における *Helicobacter pylori* の研究を開始するにあたって、その基礎的データを文献的に検討した。その結果、胃癌発症の観点から油症患者において *H. pylori* 感染感染を検討することの意義が確認できた。

A. 研究目的

我々は、油症における肝機能障害、肥満、高脂血症、耐糖能異常の経過を検討し、生活様式、および加齢が PCB、PCDF と相まって種々の代謝障害を惹起する可能性を報告してきた。一方、本研究班や欧米のデータから、ダイオキシン関連物質が胃癌のリスクであることが示されている。今回、胃癌に着目し、油症と胃癌の発症、および本症患者における胃癌管理の必要性があるか否かを明らかにするため、ダイオキシン、あるいはこれに関連した chemical modifier と胃癌、および胃癌発症の最も重要な環境要因である *Helicobacter pylori* (以下 *H. pylori*) 感染の観点から現状の文献的データについて分析した。

B. 研究方法

医学データベース (Pub-Med、および Web of Knowledge) から PCB、PCDF、ダイオキシン、胃癌、*H. pylori* 等を検索用語として約 250 編の論文から重要論文を抽出した。なお、本研究は、昨年までに構築された本研究班のデータベースを用いていないので、倫理面の問題はないと判断した。これと平行して、本年も油症患者の肝機能、代謝関係について検診を行った。

C. 研究結果

ダイオキシン暴露により悪性腫瘍の危

険率が上昇することは Bertazzi らの疫学調査で明らかにされているところである。一方、Kuznetsov らはダイオキシンが胃上皮細胞の CA-AhR 受容体を介してオステオポンチンの発現を抑制することで発癌に関与することを報告している。また、Andersson らの研究では CA-AhR 受容体の gain of function トランスジェニックマウスが胃癌を発症することを明らかにしている。これに対して、ダイオキシン類が *H. pylori* の制菌、あるいは殺菌作用を有するか否かに関しては現時点では明らかにされていない。

D. 考察

H. pylori の持続感染により表層性胃炎から萎縮性胃炎を経て腸上皮化生が惹起され、その一部から高分化腺癌が発生する。また、低分化腺癌の発生においても、*H. pylori* 感染が必須である可能性も示唆されている。このように、胃癌の発生において *H. pylori* が極めて重要な役割を担っていることは明らかな事実である。しかし、通常本菌の感染のみでは胃癌は発生しないため、他の環境要因として食塩、高血糖、高脂血症、ニトロソ化合物などが関与する可能性が示唆されている。

今回集積された文献データでは、ダイオキシンおよび関連物質が胃癌の発生に関与する可能性を支持するものが多くみら

れた。一方、PCBやPCDFなどの*H. pylori*の制菌作用に関しては未だ不明である。すなわち、本研究班が過去長期に渡って蓄積した臨床情報と血液データに*H. pylori*の感染状況を加えることで、油症患者における管理指針のみならず、ダイオキシン類の人体への影響の一部を解明することが出来ると考えた。以上より、平成21年度は油症患者の検診時に尿素呼気試験、および*H. pylori* IgG抗体を検討項目として加える方針とした。

E. 結論

油症患者において*H. pylori*感染感染を検討することは重要と思われる。

F. 健康危険情報

現時点ではない。

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。

油症についての疫学・統計学的研究

研究分担者 徳永 章二 九州大学病院医療情報部 助教

研究要旨 油症患者および油症患者より出生した児の初経年齢について血中ダイオキシン類濃度と初経年齢の関連を中心に統計学的に解析した。2005年に行った婦人科問診調査回答者から104名を解析対象とした。油症時に5歳以上、0-4歳、油症後に出生の3群間で初経年齢平均値に違いが見られたが、初経年齢を生年で調整するとその違いは統計的な有意水準の境界域にとどまった ($p = 0.05$)。血中ダイオキシンレベルが測定され、初経年齢との解析対象となったのは25名であった。油症発生時と初経年齢時の推定血中ダイオキシン類濃度と初経年齢の関連を、2,3,4,7,8-PeCDF、3,3',4,4',5-PeCB(CB-126)、3,3',4,4',5,5'-HxCB(CB-169)の3異性体について解析したが、統計学的に有意な関連は認められなかった。

A. 研究目的

油症の生殖現象に及ぼす影響を調べるため、油症患者および油症患者より出生した児の初経年齢について検討した。油症患者とその児の初経年齢については、分担研究者の月森氏により別報告書にまとめられているが、本研究では特に血中ダイオキシン類濃度と初経年齢の関連を中心に、統計学的に解析した。

B. 研究方法

2005年に行った婦人科問診調査回答者のなかで、本人回答または母親による代理回答が得られた287名より、油症時に初経を迎えていなかった者と油症患者より出生した者、計104名を解析対象として選んだ。対象者の選定基準が月森氏の場合より厳密であるため対象者数が若干減少している。

検討したダイオキシン類は人体への影響の可能性などを考慮し、2,3,4,7,8-PeCDF、3,3',4,4',5-PeCB(CB-126)、3,3',4,4',5,5'-HxCB(CB-169)の3異性体とした。油症発生時と初経時の血中濃度の推定は時間あたり一定の減少率を仮定した一次コンパート

メントモデルによった。油症発生時に誕生していなかった者について油症発生時のダイオキシン類レベル推定値を推定する事に意味はない。また、血中ダイオキシン類レベルが測定されたのは4名のみであったので、今回はダイオキシン類レベルと初経年齢の関連の解析対象から除いた。1回以上ダイオキシン類の測定が行われた25名を解析対象とした。1個人で複数回測定された場合は、各推定値の平均値をその個人の推定血中濃度とした。

初経年齢の比較には1元配置分散分析を用いた。血中ダイオキシン類濃度(対数変換値)と初経年齢の関連は直線回帰によった。なお、初経年齢は年々早くなる傾向が知られているので、プロビット解析により生年と初経年齢の関連を3次式により求め、初経年齢を生年により統計学的に調整した場合についても解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は観察疫学研究で対象者に直接有害となる介入は基本的に行っていない。ダイオキシン類測定のために採血をしたが、希望者のみについて行い、通常の検診などで行う採血方法と量であった。データ

解析にあたっては、匿名化データとして処理し、パスワードで保護されたPCに暗号化されたファイルとして保存するなど、対象者の個人情報漏洩への対策を施した。本研究を含む油症研究は九州大学の倫理委員会により承認された。

C. 研究結果

対象者である油症時に初経を迎えていなかった者と油症患者より出生した者の合計 104 名を油症発生時の年齢によって次の3群に分けた。1) 5歳以上、2) 0-4歳、3) 油症発生後に出生した児で、それぞれ 64名、28名、12名であった。

表1に3群(油症時に5歳以上、0-4歳、油症後に出生)別の初経年齢の平均値を示した。上記の順で初経年齢平均値が減少している。3群間の初経年齢平均値の違いは統計学的に有意であった ($p=0.008$)。

しかしながら、上記の3群は出生年齢に違いがある。一般に最近になるほど初経年齢が早くなる傾向が指摘されている。初経年齢を生年で調整したところ、初経年齢平均値の違いは統計的な有意水準の境界域であった ($p=0.05$)。

上記104名のうち、油症発生後に出生し、かつ、ダイオキシン類レベルが測定できた患者は25名のみで、測定年(人数)は、2001年(2人)、2002年(5人)、2003年(9人)、2004年(6人)、2005年(6人)、2006年(10人)、2007年(11人)であった。測定回数(人数)は、1回(15人)、2回(4人)、3回(2人)、4回(2人)、6回(2人)であった。

油症発生前に出生した対象者の油症発生時と初経年齢時における推定血中ダイオキシン類濃度をそれぞれ表2a、2bに示す。

油症発生時の推定血中ダイオキシン類レベルは、油症時の年齢が高い群(5歳以上)の方が低い群(4歳以下)より高かった。

表3a、bに油症発生時と初経年齢時の推定血中ダイオキシン類濃度と初経年齢の関連を示す。油症発生時に5歳以上であった群では外れ値(初経年齢20歳)を含めた場合と含めない場合の両方で解析した。

どちらの油症発生年齢群も、初経年齢は3種類のダイオキシン類と統計学的に有意な関連を見出すことはできなかった。また、油症発生時に5歳以上の群では、外れ値の1例を除いて解析したが、やはり統計学的に有意な関連は認められなかった。

D. 考察

今回の解析では、年齢群間で初経年齢に差が見られたが、初経年齢を生年で調整すると年齢群間の違いは統計学的に有意でなくなった。また、油症発生時に5歳以上であった群には外れ値である初経年齢20歳の患者が1人含まれている。これらを考慮すると今回の解析では油症発生時の年齢、すなわち、曝露年齢と初経年齢に意味のある関連を見出すことはできなかった。

血中ダイオキシン類レベルの推定方法は一次コンパートメントモデルに依ったが、この推定は過去の曝露を過小に推定する可能性が指摘されている。このような限界についても考慮して解析結果を解釈する必要がある。

本研究では油症の曝露年齢と初経年齢、及び、血中ダイオキシン類レベルの推定値と初経年齢に統計学的に有意な差は見出せなかった。しかしながら、少ない患者数のために統計学的検出力が低かった事を考慮すると、真に差がないとは解釈し難い。初経年齢を含め、油症の生殖現象に及ぼす影響を評価するためには今後も継続的な調査が必要である。

表 1. 初経年齢の油症曝露年齢群間の比較

油症時年齢	n	初経年齢			初経年齢 (出生年齢により調整)		
		平均値	S D	p*	平均値	S D	p
5+	64	13.50	1.41		13.41	1.40	
0-4	28	12.93	1.19	0.008	13.00	1.18	0.05
油症後出生	12	12.29	1.05		12.46	1.04	

* 曝露年齢群間の平均値の違いの検定。

表 2 a. 推定血中ダイオキシン類濃度(幾何平均値, pg/g lipid)、油症発生時

油症時 年齢	n	2,3,4,7,8-PeCDF	3,3',4,4',5-PeCB(CB-126)	3,3',4,4',5,5'-HxCB(CB-169)
		幾何平均値(95%信頼区間)	幾何平均値(95%信頼区間)	幾何平均値(95%信頼区間)
5+	19	1071.7 (598.6 - 1918.7)	306.5 (263.5 - 356.6)	454.2 (321.8 - 641.2)
0-4	6	345.0 (102.4 - 1162.6)	236.3 (126.9 - 439.8)	189.8 (101.0 - 356.7)

表 2 b. 推定血中ダイオキシン類濃度(幾何平均値, pg/g lipid)、初経時

油症時 年齢	n	2,3,4,7,8-PeCDF	3,3',4,4',5-PeCB(CB-126)	3,3',4,4',5,5'-HxCB(CB-169)
		幾何平均値(95%信頼区間)	幾何平均値(95%信頼区間)	幾何平均値(95%信頼区間)
5+	19	733.6 (398.2 - 1351.6)	251.0 (210.6 - 299.1)	371.9 (262.8 - 526.4)
0-4	6	136.1 (40.1 - 461.3)	144.7 (79.5 - 263.3)	116.2 (62.3 - 216.7)

表 3 a. 推定血中ダイオキシン類濃度（油症発生時）と初経年齢の関連

油症時 年齢	2,3,4,7,8-PeCDF	3,3',4,4',5-PeCB(CB-126)	3,3',4,4',5,5'-HxCB(CB-169)
	β^* (95%信頼区間) p	β^* (95%信頼区間) p	β^* (95%信頼区間) p
5+	-0.391 (-2.014 - 1.232) 0.64	0.518 (-5.170 - 6.207) 0.86	-0.426 (-3.292 - 2.441) 0.78
5+**	0.669 (-0.318 - 1.657) 0.21	0.588 (-2.800 - 3.975) 0.74	0.539 (-1.189 - 2.267) 0.55
0・4	1.259 (-1.388 - 3.906) 0.45	0.933 (-4.950 - 6.816) 0.79	3.503 (-1.075 - 8.081) 0.27

* 血中ダイオキシン類レベル 10 倍増加に対する回帰係数. ** 初経年齢の外れ値 1 例 (20 歳) を除いた場合.

表 3 b. 推定血中ダイオキシン類濃度（初経時）と初経年齢の関連

油症時 年齢	2,3,4,7,8-PeCDF	3,3',4,4',5-PeCB(CB-126)	3,3',4,4',5,5'-HxCB(CB-169)
	β^* (95%信頼区間) p	β^* (95%信頼区間) p	β^* (95%信頼区間) p
5+	-0.280 (-0.730 - 0.170) 0.22	0.716 (-0.363 - 1.795) 0.20	-0.263 (-1.116 - 0.590) 0.55
5+**	-0.167 (-0.605 - 0.271) 0.46	0.750 (-0.285 - 1.785) 0.16	-0.104 (-0.929 - 0.721) 0.81
0・4	1.468 (-1.091 - 4.026) 0.38	1.261 (-4.341 - 6.864) 0.70	3.799 (-0.452 - 8.049) 0.22

* 血中ダイオキシン類レベル 10 倍増加に対する回帰係数. ** 初経年齢の外れ値 1 例 (20 歳) を除いた場合.

胎児期ダイオキシン類曝露が出生体重に与える影響

— 妊娠中の喫煙の関与について —

研究分担者	岸 玲子	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	教授
研究協力者	湯浅 資之	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	助教
	吉岡 英治	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	助教
	佐々木成子	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	研究員
	金澤 文子	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	研究員
	鷲野 考揚	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	大学院生
	小西 香苗	北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野	大学院生

研究要旨 ダイオキシン類の胎児期曝露による次世代影響が懸念されている。これまで我々は、低用量における胎児期ダイオキシン類曝露が出生体重へ与える影響を明らかにしてきた。今回我々は、喫煙が母体血中ダイオキシン類濃度に与える影響を検討し、胎児期ダイオキシン類曝露と出生体重との関連に与える、喫煙の交互作用の検討を行った。交絡因子で調整した重回帰分析の結果では、Total non-ortho PCBs、Total non-ortho PCBs TEQ、Total coplanar PCBs TEQ において有意に喫煙群の母体血中濃度が非喫煙群より低い傾向であった。妊娠中の母親の喫煙により、ダイオキシン類とりわけ Coplanar-PCB 類の代謝が促進されている可能性が示唆された。また、喫煙習慣別に母体血中ダイオキシン類濃度が児の出生体重へ与える影響を、重回帰分析にて検討を行った結果、非喫煙群に比べ喫煙群は、出生体重がより減少する傾向が PCDD 類及び PCDF 類濃度において認められ、とりわけ 1, 2, 3, 7, 8-PeCDD、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF において顕著にみられた。一方、Coplanar-PCB 類においてはそのような傾向はみられなかった。ダイオキシン類の出生体重への影響が喫煙によって修飾されている可能性が示唆された。

A. 研究目的

PCB・ダイオキシン類は胎児および乳幼児の発育遅延、神経発達遅延、甲状腺機能障害、免疫障害、生殖への影響、発ガン性など、負の健康影響を引き起こすことが懸念されている(1, 2)。また、これら化学物質の出生前あるいは出生後曝露によって次世代に与える健康影響がとりわけ懸念されている。これまで我々は、低用量胎児期ダイオキシン類曝露が出生体重へ与える影響を検討してきた。その結果、Total PCDDs TEQ濃度やTotal PCDFs

TEQ濃度において有意な負の関連を見出した。また、妊娠中の喫煙が与える胎児への様々な健康影響が知られている(3)。Ah レセプターはタバコの煙に含まれる多環芳香族炭化水素(PAHs)やTCDDなどの受容体として知られており、薬物代謝酵素CYP1A1、CYP1B1、GSTなどを誘導することも報告されている(4)。

そこで本研究では、喫煙が母体血中ダイオキシン類濃度に与える影響を検討し、胎児期ダイオキシン類曝露と出生体重との関連に与える、喫煙の交互作用を検討

することを目的として実施した。

B. 研究方法

対象者は2002年7月から2005年10月の間に、札幌市の一般病院・産科を受診した妊娠23週～35週の妊婦で、インフォームドコンセントの得られた母子514組である。

自記式調査票にて、両親の既往歴、妊娠中の健康状況、受動喫煙を含む喫煙習慣、両親の教育歴、世帯年収、妊娠中の就業状況、食物摂取状況、カフェイン摂取状況、アルコール摂取状況、職場や家庭での化学物質曝露状況などの情報を収集した。また、医療診療録より、単胎・双胎、児の性別、妊娠週数、出生体重、新生児身長、新生児頭囲、母親の年齢、母親の身長、非妊娠時体重、出産歴、妊娠中の既往歴などの情報を収集した。

母体血サンプルは末梢静脈より40ml採血を行い、 -80°C にて冷凍保存した。貧血のため妊娠中採血が出来なかった妊婦は、出産後1週間以内に同様に採血を行った。母体血中ダイオキシン類濃度は、高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マススペクトメトリー (HRGC/HRMS) で測定し、母体血中 PCDDs/PCDFs、Coplanar-PCBs の29種類ダイオキシン類異性体濃度測定を426名について行った。このうち母体血中ダイオキシン類濃度の異常値を示した1名は除外した。

流産、死産、引越、追跡初期の脱落者などの10名、および妊娠から出産までに重篤な病気のみられた対象者(n=12)、新生児心不全(n=1)、双胎児(n=7)の20名も解析より除外した。また、妊娠37週未満に出生した早産児(n=23)も妊娠期間より独立した胎児発育を評価するために本解析対象から除外し、対象者は461名となった。このうち、母体血中ダ

イオキシン類濃度測定値のある398名を最終解析対象者とした。

喫煙群と非喫煙における対象特性の検定は、Student T検定、Mann-Whitney検定および χ^2 検定にて検討を行なった。喫煙習慣が与える母体血中ダイオキシン類濃度への影響は、Mann-Whitney検定及び母体血中ダイオキシン類濃度へ影響を与える交絡因子を調整した重回帰分析にて検討を行った。出生体重と母体血中ダイオキシン類濃度との関連は交絡因子にて調整した重回帰分析を行った。全ての統計解析はSPSSver13.0J (SPSS, Inc., USA)を用いて行なった。

(倫理面への配慮)

北海道大学医学研究科・医の倫理委員会および研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得た上で実施した。

C. 研究結果

対象者の基本属性を表1に示した。喫煙群は非喫煙群に比べ、年齢が若く、身長が高い傾向であり、妊娠中のカフェイン摂取、遠洋魚摂取が多い傾向であった。また、教育レベル、世帯年収が低い傾向であった。

喫煙習慣が母体血中ダイオキシン類濃度に与える影響を検討した(表2)。喫煙群の母体血中ダイオキシン類濃度は、全てのダイオキシン類濃度及びTEQ濃度において非喫煙群に比べて低い濃度であった。とりわけ、この傾向はTotal Non-ortho PCBs、Total PCDDs TEQ、Total PCDDs/PCDFs TEQ、Total non-ortho PCBs、Total coplanar PCBs TEQ、Total TEQ (Mann-Whitney検定)においてみられた。この関連を母体血中ダイオキシン類濃度に影響を与える可能性のある交絡因子で調整した重回帰分析の結果では、Total

non-ortho PCBs、Total non-ortho PCBs TEQ、Total coplanar PCBs TEQにおいて有意に喫煙群の濃度が低い傾向であった。

喫煙習慣別に母体血中ダイオキシン類濃度が児の出生体重へ与える影響を、重回帰分析にて検討を行った(表3)。Totalダイオキシン類濃度、Total TEQ濃度および29種類異性体のうち有意差のみられた異性体についてのみ表3に表記した。非喫煙群に比べ喫煙群は、出生体重がより減少する傾向がPCDD類及びPCDF類濃度において認められた。とりわけ、1,2,3,7,8-PeCDDにおいては非喫煙群で出生体重が199g減少するのに比較して、喫煙群では392gとより多く減少する結果であった。同様の傾向が、2,3,4,7,8-PeCDFにおいても顕著にみられた(非喫煙群： β =-196.5g、喫煙群： β =-336.8g)。一方、Coplanar-PCB類においてはそのような傾向はみられなかった。

D. 考察

全てのダイオキシン類濃度において、喫煙群は非喫煙群に比べ濃度が低く、喫煙により母体血中ダイオキシン類濃度が減少する傾向が伺えた。この傾向は、とりわけTotal non-ortho PCBs、Total non-ortho PCBs TEQ、Total coplanar PCBs TEQにおいて顕著であり、Coplanar-PCB類が喫煙の影響を受けやすいことが考えられた。喫煙により薬物代謝酵素(特にCYP1A1、CYP1A2)が活性化されCoplanar-PCB類の代謝を促進しているとの報告もあり(5,6)、本研究の結果はこのことを裏付けるものであった。また、妊娠中の母親の喫煙習慣について、喫煙群の母親から出生した新生児の血中PCB類濃度は、受動喫煙群、非喫煙群の母親より出生した児よりも有意に高く、妊娠

中の喫煙が新生児におけるPCB類曝露を有意に増加させていることが報告されている(7)。本研究の結果より、妊娠中の母親の喫煙により、ダイオキシン類とりわけCoplanar-PCB類の代謝が促進され、他の臓器や胎児・胎盤に移行している可能性が示唆された。

喫煙習慣別ダイオキシン類の出生体重への影響では、Coplanar-PCB類は喫煙群と非喫煙群で出生体重への影響に顕著な差はみられなかったが、喫煙群においてより影響が減少する傾向であった。このことより、Coplanar-PCB類は喫煙により代謝されたが、胎盤・胎児への移行はあまりなかった可能性が考えられる。

一方PCDD類とPCDF類、とりわけ1,2,3,7,8-PeCDD、2,3,4,7,8-PeCDFにおいては、出生体重への影響が喫煙群でより大きくなっており、喫煙により低下した母体血中ダイオキシン類は胎盤・胎児へ移行し、出生体重への影響を大きくしているのかもしれないことが示唆された。

E. 結論

妊娠中の母親の喫煙により全てのダイオキシン類、とりわけCoplanar-PCB類の代謝が促進されている傾向が伺えた。また、ダイオキシン類の出生体重への影響が喫煙によって修飾されてい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

2. 学会発表

小西香苗、佐々木成子、鷲野考揚、宮下ちひろ、岡田恵美子、吉岡英治、湯浅資

之、梶原淳睦、戸高尊、岸玲子. 胎児期ダイオキシン類曝露が出生体重に与える影響 - 喫煙の交互作用. 環境と子どもの健康に関する北海道スタディー (1). 第79回日本衛生学会学術総会、東京、平成21年3月

参考文献

- 1) Schantz SL, Widholm JJ, Rice DC. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. 2003. *Environ Health Perspect* 111(3):357-376.
- 2) Toft G, Hagmar L, Giwercman A, Bonde JP. Epidemiological evidence on reproductive effects of persistent organochlorines in humans. 2004. *Reprod Toxicol* 19(1):5-26.
- 3) Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. 2004. *Nicotine Tob Res.* Apr;6 Suppl 2:S125-40.
- 4) Harper PA, Wong JY, Lam MS, Okey AB. Polymorphisms in the human AH receptor. 2002. *Chem Biol Interact.* 20;141(1-2):161-87.
- 5) Flesch-Janys D, Becher H, Gurn P, Jung D, Konietzko J, Manz A, Pöpke O. Elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans in occupationally exposed persons. 1996. *J Toxicol Environ Health.* 47(4):363-78.
- 6) Uehara R, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H. Dioxins in human milk and smoking of mothers. 2007. *Chemosphere.* 68(5):915-20.
- 7) Lackmann GM, Angerer J, Töllner U. Parental smoking and neonatal serum levels of polychlorinated biphenyls and hexachlorobenzene. 2000. *Pediatr Res.* 47(5):598-601.

表1. 対象者の属性

Characteristics	Overall (N=398)	Non-smoking (N=330)	Smoking (N=68)	P-value ^a
	No. (%)	No. (%)	No. (%)	
＜児＞				
性別				
男児	189 (47.5)	164 (49.7)	25 (36.8)	
女児	209 (52.5)	166 (50.3)	43 (63.2)	0.052
妊娠週数 (週)	39.1 ± 1.2 ^b	39.1 ± 1.2 ^b	39.3 ± 1.1 ^b	0.109
出生体重 (g)	3100.3 ± 348.5 ^b	3107.5 ± 358.6 ^b	3065.3 ± 294.0 ^b	0.365
身長 (cm)	48.2 ± 1.8 ^b	48.3 ± 1.9 ^b	48.0 ± 1.4 ^b	0.316
頭囲 (cm)	33.3 ± 1.3 ^b	33.4 ± 1.3 ^b	33.2 ± 1.2 ^b	0.175
＜母親＞				
出産時年齢 (歳)	31.0 ± 4.7 ^b	31.3 ± 4.6 ^b	29.9 ± 5.1 ^b	0.029 [*]
身長 (cm)	158.2 ± 5.3 ^b	158.0 ± 5.4 ^b	159.5 ± 4.8 ^b	0.030 [*]
非妊娠時体重 (kg) ^d	52.7 ± 8.0 ^b	52.4 ± 8.0 ^b	54.1 ± 7.8 ^b	0.120
出産歴				
初産	192 (48.2)	155 (47.0)	37 (54.4)	
経産	206 (51.8)	175 (53.0)	31 (45.6)	0.263
妊娠中アルコール摂取				
はい	271 (68.1)	228 (69.1)	43 (63.2)	
いいえ	127 (31.9)	102 (30.9)	25 (36.8)	0.346
妊娠中カフェイン摂取量 (g/日)	118.1 (1.5 - 646.3) ^e	110.3 (1.5 - 640.0) ^e	151.0 (15.0 - 646.3) ^e	<0.001 ^{**}
妊娠中魚摂取				
近海魚				
≤1-2回/月	220 (55.3)	185 (56.1)	35 (51.5)	
≥1-2回/週	178 (44.7)	145 (43.9)	33 (48.5)	0.488
遠洋魚				
≤1-2回/月	185 (46.5)	161 (48.8)	24 (35.3)	
≥1-2回/週	213 (53.5)	169 (51.2)	44 (64.7)	0.042 [*]
教育歴				
12年	169 (42.5)	126 (38.2)	43 (63.2)	
≥13年	229 (57.5)	204 (61.8)	25 (36.8)	<0.001 ^{**}
世帯収入 ^d				
<500万円	264 (66.3)	211 (63.9)	53 (77.9)	
≥500万円	133 (33.5)	118 (35.8)	15 (22.1)	0.028 [*]
採血時期 (在胎週)				
23-31週	66 (16.6)	56 (17.0)	10 (14.7)	
32-34週	108 (27.1)	86 (26.1)	22 (32.4)	
35-41週	103 (25.9)	85 (25.8)	18 (26.5)	
出産後	121 (30.4)	103 (31.2)	18 (26.5)	0.700

^a Student's *t* 検定, Mann-Whitney 検定, χ^2 検定

^b 平均値 ± 標準偏差

^c 中央値 (最小値 - 最大値)

^d 欠損データ: 非妊娠時体重 (2), 世帯収入 (1)

p* < 0.05, *p* < 0.01

表2. 喫煙習慣が母体血中ダイオキシン類濃度に与える影響

	Non-smoking (N=330)		Smoking (N=68)	p-values ^a	Non-smoking (N=330)		Smoking (N=68)	p-values ^b
	Median	Median			log ₁₀ scale	Beta ^c		
<Total> (pg/g lipid)								
Total PCDDs	467.9	428.2	0.053		Ref.	-0.089	0.071	
Total PCDFs	18.9	16.7	0.197		Ref.	-0.075	0.128	
Total PCDDs/PCDFs	488.4	442.5	0.052		Ref.	-0.090	0.067	
Total non-ortho PCBs	77.4	58.6	0.005	**	Ref.	-0.115	0.020	*
Total mono-ortho PCBs	11471.6	9364.0	0.075		Ref.	-0.036	0.441	
Total coplanar PCBs	11554.7	9409.5	0.074		Ref.	-0.037	0.434	
Total Dioxins	12097.9	9851.2	0.067		Ref.	-0.039	0.414	
<WHO-06> (TEQ pg/g lipid)								
Total PCDDs TEQ	7.1	6.2	0.042	*	Ref.	-0.057	0.225	
Total PCDFs TEQ	2.5	2.1	0.116		Ref.	-0.062	0.198	
Total PCDDs/PCDFs TEQ	9.6	8.3	0.046	*	Ref.	-0.060	0.202	
Total non-ortho PCBs TEQ	4.3	3.2	0.002	**	Ref.	-0.136	0.005	**
Total mono-ortho PCBs TEQ	0.3	0.3	0.075		Ref.	-0.036	0.441	
Total coplanar PCBs TEQ	4.7	3.5	0.003	**	Ref.	-0.130	0.007	**
Total TEQ	14.2	12.1	0.011	*	Ref.	-0.091	0.054	

^a Mann-Whitney検定^b 重回帰分析は母親出産時年齢, 非妊娠時体重, 出産歴, 妊娠中カフェイン摂取量, 妊娠中アルコール摂取量, 近海魚摂取, 採血時期にて調整を行った^c Beta値はNon-smoking群に対してSmoking群における、ダイオキシン類濃度の変化量(log₁₀濃度)を示す

*p<0.05, **p<0.01

表3. 喫煙習慣別 母体血中ダイオキシン類濃度と出生体重との関連

log ₁₀ scale	Overall (N=398) ^a		Non-smoking (N=330) ^b		Smoking (N=68) ^b	
	Beta ^c	p-values	Beta ^c	p-values	Beta ^c	p-values
<Total> (pg/g lipid, n=398)						
Total PCDDs	-80.9	0.402	-45.9	0.668	-265.6	0.293
Total PCDFs	-293.9	0.006	-269.9	0.025	-342.7	0.147
Total PCDDs/PCDFs	-90.7	0.356	-54.9	0.614	-276.7	0.279
Total non-ortho PCBs	-123.5	0.140	-113.8	0.225	-93.1	0.637
Total mono-ortho PCBs	-117.7	0.133	-129.9	0.146	-31.6	0.849
Total coplanar PCBs	-118.3	0.132	-130.4	0.145	-32.2	0.846
Total dioxins	-123.1	0.129	-134.2	0.147	-38.8	0.821
<WHO-2005> (TEQ pg/g lipid, n=398)						
Total PCDDs TEQ	-213.6	0.022	-197.3	0.061	-285.7	0.166
Total PCDFs TEQ	-264.7	0.006	-241.5	0.024	-334.7	0.122
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-239.7	0.013	-222.5	0.041	-305.7	0.149
Total non-ortho PCBs TEQ	-114.0	0.088	-104.0	0.170	-110.0	0.454
Total mono-ortho PCBs TEQ	-117.7	0.133	-129.9	0.146	-31.6	0.849
Total coplanar PCBs TEQ	-117.3	0.086	-108.8	0.160	-106.3	0.478
Total TEQ	-220.0	0.016	-207.8	0.045	-239.9	0.232
<Dioxins isomers> (pg/g lipid, n=398)						
1,2,3,7,8-PeCDD	-226.5	0.004	-199.0	0.024	-392.4	0.040
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-150.6	0.071	-128.9	0.175	-256.8	0.160
2,3,4,7,8-PeCDF	-223.4	0.005	-196.5	0.026	-336.8	0.073
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-128.0	0.055	-93.7	0.215	-286.2	0.045
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-90.4	0.081	-59.2	0.321	-175.2	0.104
23445PeCBB#114	-115.1	0.066	-124.8	0.087	-52.6	0.677

^a 重回帰分析は妊娠週数, 母親出産時年齢, 母親の身長非妊娠時体重, 出産歴, 児の性別, 近海魚摂取, 採血時期, 妊娠中の喫煙習慣にて調整を行った^b 重回帰分析は妊娠週数, 母親出産時年齢, 母親の身長非妊娠時体重, 出産歴, 児の性別, 近海魚摂取, 採血時期にて調整を行った^c Beta値はダイオキシン類濃度が10倍に上昇した場合の出生体重(g)の変動を示す

*p<0.1, **p<0.05, ***p<0.01