

表 1 有機塩素系化学物質の周産期曝露の影響に関する最近の調査(つづき)

研究名(調査地)	研究デザイン	登録年	サンプル数*	分析試料*	POPs 濃度(中央値(最小~最大)または平均+SD)	おもな結果	文献番号
The Ribera d'Ebre cohort and the Menorca cohort(スペイン)	Hospital-based, birth cohort study	1997~1999	475	臍帯血清	HCB 0.73 ng/ml(0.14~9.82) (参考:母体血清, n=72, 幾何平均値, 最小~最大) 総 PCB 1.64 ng/ml(0.23~7.74) p,p'-DDE 2.24 ng/ml(0.36~24.3) HCB 3.19 ng/ml(0.36~20.78)	臍帯血 HCB は 4 歳の ADHD DSM-IV コアと正相関した(per ln-unit β = 1.88, 95% CI 1.13 to 3.14). PCB は関連せず(本文参照).	5)

*: サンプル数は解析は解析で用いられた数であり, 各疫学調査の全体のサンプル数ではない。

曝露レベルの比較に, 日本人の数値として環境省 POPs モニタリング調査結果(<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=7896>, 幾何平均値, 最小~最大)の数値を母乳, 臍帯血および母体血清について以下に示す。なお, モニタリング調査結果は全血 ng/g-wet 表示のため, 血漿値を算出するため, 赤血球層に含まれる化学物質は無視できるとし, ヘマトクリットは 50 と仮定した。

総 PCB: 脂肪換算 120 ng/g-fat(34~310), 47(13~140), 85(23~180), 湿重量換算 9.4 ng/g-wet(2.2~48), 0.28(0.08~1.3), 1.12(0.34~2.6).
p,p'-DDE: 脂肪換算 130 ng/g-fat(32~330), 62(12~270), 82(17~390), 17(6.4~40), 14(5.6~40), 14(5.6~40), 湿重量換算 10.4 ng/g-wet(2.2~36), 0.36(0.08~3.2), 1.12(0.24~3.6).
HCB: 脂肪換算 16 ng/g-fat(5.8~37), 17(6.4~40), 14(5.6~40), 14(5.6~40), 湿重量換算 1.28 ng/g-wet(0.34~4.6), 0.10(0.04~0.24), 0.20(0.08~0.52).

要な汚染物質であるという事実は, その環境残留性, 生物濃縮性をあらためて示している。また, Mirex や Toxaphene がすべての母乳から検出されたが, 国内で農薬登録されていない化学物質であり, 海外からの移動が想定される。

2. 最近の疫学的知見

1980 年代以降, 海外で多くの出生コホート調査があり, 児の認知行動面の発達の遅れや偏りが示されている¹⁾。ただし, ヒトの曝露レベルは漸減しており, 現在のレベルで健康リスクがあるかが問題となる。報告数が多く網羅的なレビューではないが, 最近の話題を表 1 に整理した。

The Danish National Birth Cohort(DNBC)は 10 万人規模の出生コホートである。PCB について妊娠前 BMI 18.5~25 などの条件を満たす集団から, 食物摂取頻度調査に基づき fatty fish(サケ, ニシン, サバ, マス, オヒョウ)摂取量の違いで三群(各群 33~34, 合計 100)を無作為に抽出し母体血清 PCB を分析したが, PCB は出生体重および胎盤重量と負に関連した(表 1)²⁾。出生体重については, 著者らも臍帯血総 PCB との間に負の関連性があることを見出している³⁾。なお, この DNBC は国家プロジェクトの大規模出生コホートであり, 同様な事業がわが国でも環境省により計画されている(「サイドメモ 2」参照)。

ノースカロライナ州で進められている PIN Babies Study では, 母乳中総 PCB, p,p'-DDT およ

サイドメモ 2

子どもの健康と環境に関する全国調査

子どもをめぐって先天奇形, 喘息, 肥満, 自閉症, 出生体重減少, 出生児の男児比率低下など, さまざまな現象が報告されている。環境省では, 子どもは化学物質を中心とした有害物に対して脆弱であるとの考えに立ち, これらの事象における環境要因の関与を明らかにするため, 全国で 6 万人(予定)規模の出生コホート調査を立ち上げ, 子どもの成長を 12 歳まで追跡する。本調査開始を 2010 年とし, 現在, 仮説設定などの準備が行われており, 各専門領域からの協力が期待される。わが国で最初の, 国家規模の出生コホート調査と期待される(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>)。

び *p,p'*-DDE 濃度ならびに授乳期間から算出した経母乳曝露量と生後 12 カ月の児の発達を比較している(表 1)⁴⁾。POPs 濃度は、わが国の現在の曝露レベルと同等と考えられる。母乳中 n-3 系不飽和脂肪酸を共変量として用いた、男児の粗大運動指標が DDE と負に関連したものの、POPs の曝露影響はないと結論している。

化学物質曝露と ADHD について、スペインから 4 歳児の ADHD スコア(ADHD DSM-IV チェックリスト教師版により測定)と臍帯血ヘキサクロロベンゼン(HCB)が正に関連したとの報告がある(表 1)⁵⁾。同様な調査として、横断的調査である全米健康栄養調査 1999~2000 にて、12~15 歳児の血中ダイオキシン類が高いと学習障害や注意欠陥障害(問診による聞き取り)といった発達障害の調整オッズ比が 2~3 となることが示されている⁶⁾。

オランダの出生コホート調査(登録 1990~1992 年, $n=158$)では、身体的な性ではなく、服装、ものの考え方、行動に表れる社会的・文化的な性への影響を調べるため、7.5 歳で児のジェンダー役割行動質問票(Pre-School Activities Inventory, 回答者は母親)を実施し、PCB 曝露に伴い、男児の男性的スコアの減少、女児の男性的スコア増加がみられることを報告した⁷⁾。母体血血漿総 PCB は 2.06 ng/ml(中央値)とやや高いが、性関連行動への影響を問題提起している。

有機フッ素系化学物質(PFC)

1. 曝露の特徴

おもな PFC である Perfluorooctane sulfonate (PFOS) および perfluorooctanoic acid (PFOA) は表面処理剤や界面活性剤などに多用され、調理器具、衣類、建材など幅広く使用されてきた。このうち PFOS とその類縁化合物は POPs 条約の候補物質であり、経済産業省によれば、“化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律”(化審法)に基づき、早ければ平成 21 年 11 月に製造・輸入・使用が禁止等される。一方、PFOA はアメリカ環境保護庁の指示で、製造企業による自主規制などがはじまっている。

PFC の生体内半減期は短いと想定され、実際にカニクイザルで 14~40 日、ラットでは数時間であった。しかし、ヒトでは腎尿管における再吸

収機構が関与し、PFOS で 5.4 年、PFOA で 3.8 年と長く、種差が大きい。このため動物実験で得た無毒性量に基づく有害性評価は慎重であるべきであろう。参考に、ヨーロッパ食品安全機関が提案している耐容 1 日摂取量(TDI, 2008 年 7 月)は、PFOS 150 ng/kg/day(カニクイザル亜慢性曝露実験の NOAEL 0.03 mg/kg/day と、不確実係数 200)、PFOA 1,500 ng/kg/day(マウス毒性試験 BMDL10(10%増加ベンチマーク用量の 95%下方信頼限界値) 0.3 mg/kg/day)である⁸⁾。不確実係数の内訳は種差と個体差で 100、さらに試験期間が比較的短いこと、体内濃度速度論に関する不確実性で 2 を追加した。おもな曝露源は魚であるが、魚多食群でも TDI を超えないとされている。

2. 曝露源、体内負荷の変動要因

母親血中濃度は出産と授乳で低下し、妊娠前 BMI が小さいほど濃度も低い⁹⁾。男性に比べ女性で低く、月経による出血が関連するという¹⁰⁾。年齢と正に相関する。PFOS に比較して PFOA は胎盤を通過しやすい¹¹⁾。母乳中にも見出され¹²⁾、その濃度(PFOS 131 pg/ml, PFOA 43.8 pg/ml)から乳児の PFC 平均総摂取量は 23.5 ng/kg/day と算出され、無視できるレベルではないとされる。

幼児の PFC 摂取量は成人よりも高く(PFOS で幼児摂取量 5.7~219 ng/kg/day, 成人女性 3.2~54.8)、幼児は食品や飲料水のほかに、カーペットなどから手に付着し取り込む経路があるとされている¹³⁾。一方、フッ素加工された調理器具による曝露はわずかとされる。

日本国内では地域差があり、近畿地方の曝露レベルが高い¹⁰⁾。経年変化では、PFOS は 1980 年代後期からおおむね変化がないか漸増傾向であるが、PFOA は一貫して増加しているという。

3. PFOSおよびPFOAのヒトへの影響

周産期曝露と出生体重に関する報告が集まりつつあり、体重が減少するとする報告^{9,11,14-16)}に対し、変化はないとする報告もある^{17,18)}(表 2)。

DNBA では無作為に 1,400 名を選び解析し、PFOS は体重と関連なかったものの、PFOA は出生児体重と負に関連し、PFOA 濃度を 4 分位に分けて比較した場合、第 1 分位に対して第 4 分位の体重差は 105 g であった(表 2)¹¹⁾。出生時身長お

表 2 有機フッ素系化学物質による周産期曝露と出生児の体重に関する調査

研究名(調査地)	研究デザイン	登録年	サンプル数	分析試料	PFC濃度(ng/ml) (中央値(最小~最大)または平均+SD)	おもな結果	文献番号
The Danish National Birth Cohort(DNBC, デンマーク)	Population-base, birth-cohort	1996~2002	1,400	妊娠初期母体血液	PFOS 35.3(6.4~106.7) PFOA 5.6(<0.5~41.5) (平均値, 最小~最大)	PFOS は関連せず, PFOA で出生体重が減少($\beta = -10.63$ g, 95% CI -20.79 to -0.47 , 対数変換せず). 4 分位の比較では, 出生体重は Q1>Q2, Q3, Q4, 身長, 頭囲, 胎盤重量, 在胎週数は減少傾向(本文参照).	9,11,15
The Baltimore THREE Study(アメリカ・the Johns Hopkins Hospital)	Hospital-base, cross-sectional study	2004~2005	293	臍帯血血清	PFOS 5.0(<0.2~34.8) PFOA 1.6(0.3~7.1) 両者 Spearman's $r=0.58$	PFOS(体重 per ln-unit $\beta = -69$ g, 95% CI -149 to 10 ; ponderal index (PI) per ln-unit $\beta = -0.074$ g/cm ³ × 100, 95% CI -0.123 to -0.025)および PFOA(体重 per ln-unit $\beta = -104$ g, 95% CI -213 to 5 ; PI per ln-unit $\beta = -0.070$ g/cm ³ × 100, 95% CI -0.138 to -0.001)ともに負の影響, 身長および在胎週数に変化なし.	14
Hokkaido Study on Environment and Children's Health(北海道)	Hospital-base, birth cohort study	2002~2005	428	母体血血清(妊娠中期)	PFOS 5.2(1.3~16.2) PFOA 1.3(<0.5~5.3)	PFOS のみ出生体重と負に関連(per log10-unit $\beta = -148.8$ g (95% CI -297.0 to -0.5), 男女別の解析では, 女兒でのみ有意.	16
Family Study(カナダ)	Hospital-base, cohort study	2004~2005	89	母体血血清(妊娠中期)	PFOS 16.6(10.8~22.9) PFOA 2.13(1.46~3.14) (参考: 臍帯血値)PFOS 6.08 (3.92~9.11), PFOA 1.58 (1.09~2.37).	重回帰分析で出生体重との関連性なし, Family Study($n=1,058$)から臍帯血などが得られた 89 組で解析.	17
(アメリカ・オハイオ州)	Cross-sectional study	2003~2005	1,555	上水道供給事業体別で推定	測定せず (参考)汚染地区内の成人女性の血中 PFOA 中央値は 320 ng/ml.	PFOA 曝露(上水道供給事業体別に曝露レベルを 3 段階に分類)と, 出生体重, 在胎週数, 低体重, 早期産などの指標との間に関連性なし(本文参照).	18

日本人の数値として, 著者らも女性血清値(中央値, 最小~最大, $n=14$)で PFOS 4.87 ng/ml(1.65~11.1), PFOA 2.93 ng/ml(0.77~12.4)という数値を確認している.

よび腹囲の減少、胎盤重量、頭囲および体重指標のひとつポンドラル指数も減少した¹⁵⁾。PFCについては動物実験で多くの知見があり、仔の体重減少に加え、認知行動面の影響も報告されている¹⁹⁾。ヒトで出生体重の減少があるとするならば、精神発達面への影響も懸念される。DNBAでは電話による母親への構造化インタビューにより子どもの発達スコアを出しているが、発達指標とPFOA曝露との間には関連性はみられなかったという⁹⁾。

オハイオ州ワシントン郡では、飲料水の水源近くに大手化学メーカー、Dupontの工場があり、水源のPFOA汚染により住民が曝露された。血中PFOAは成人女性で320 ng/ml(中央値)ときわめて高い²⁰⁾。横断的調査が行われ、水道供給事業者の違いからPFOA曝露レベルを3段階に区分し、医療統計情報と比較したが、出生体重、在胎週数などに影響は観察されなかったという(表2)¹⁸⁾。一般集団と比較して曝露レベルはきわめて高く、症例対照研究などによる検証が期待される。

また、ミネソタ州3M社の化学工場に1年以上就業していた労働者を対象とした質問票調査がある。その結果では、職歴に基づく曝露評価と子の出生体重との間に関連性はなかったという²¹⁾。膀胱癌のリスクについても報告があるが、高曝露群でやや高い傾向がみられるものの、症例数が少なく、統計学的に有意ではない。

おわりに

POPs低用量域の曝露影響について、これまでに一貫した結果が得られているわけではなく、また化学物質の種類やその影響についても一貫していない。統計学的には有意であるものの、実質的な影響があるのかも議論のあるところであろう。しかし、いくつかの先行研究は現在の曝露レベルでも何らかの影響があることを示唆しているように思われる。さらに、PFCを含めPOPs曝露には魚摂取が関連するが、魚には不飽和脂肪酸など児の発達に必要な栄養素も含まれており、魚摂取量の抑制は栄養素の欠乏というあらたなリスクを惹起することとなる。ヒトの曝露レベルのモニタリングに加え、リスクとベネフィット推定を含むリスク評価が必要と考えられる。現在、国内では北

海道と東北で出生コホート調査が行われており、さらに環境省による大規模出生コホートが開始される。その成果が期待される。

文献/URL

- 1) 仲井邦彦・他：環境由来化学物質の胎児期曝露の影響。周産期学シンポジウム No.23, メジカルビュー社, 2005, pp.19-26.
- 2) Halldorsson, T. I. et al.: Linking exposure to polychlorinated biphenyls with fatty fish consumption and reduced fetal growth among Danish pregnant women: a cause for concern? *Am. J. Epidemiol.*, **168**: 958-965, 2008.
- 3) Kurokawa, N. et al.: Relationship between child birth weight and concentration of polychlorinated biphenyls (PCBs) of the mother in Japan—Tohoku Study of Child Development (TSCD)—. *Organohalogen Compounds*, **70**: 2256-2259, 2008.
- 4) Pan, I. J. et al.: Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant neurodevelopment: An Analysis of the Pregnancy, Infections, and Nutrition Babies Study. *Environ. Health Perspect.*, 10 Nov. 2008. (Online; <http://www.ehponline.org/members/2008/0800063/0800063.pdf>)
- 5) Ribas-Fito, N. et al.: Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ. Health Perspect.*, **115**: 447-450, 2007.
- 6) Lee, D. H. et al.: Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J. Epidemiol. Community Health*, **61**: 591-596, 2007.
- 7) Vreugdenhil, H. J. et al.: Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ. Health Perspect.*, **110**: A593-A598, 2002.
- 8) Authority, T. E. F. S.: Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid (PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain. (http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902012_410.htm)
- 9) Fei, C. et al.: Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ. Health Perspect.*, **116**: 1391-1395, 2008.
- 10) Harada, K. et al.: Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate contamination in human serum in Japan. *Chemosphere*, **66**: 293-301, 2007.
- 11) Fei, C. et al.: Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.*, **115**: 1677-1682, 2007.
- 12) Tao, L. et al.: Perfluorinated compounds in human milk from Massachusetts, U. S. A. *Environ. Sci.*

- Technol.*, **42** : 3096-3101, 2008.
- 13) Trudel, D. et al. : Estimating consumer exposure to PFOS and PFOA. *Risk Analysis*, **28** : 251-269, 2008.
 - 14) Apelberg, B. J. et al. : Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ. Health Perspect.*, **115** : 1670-1676, 2007.
 - 15) Fei, C. et al. : Fetal growth indicators and perfluorinated chemicals : a study in the Danish National Birth Cohort. *Am. J. Epidemiol.*, **168** : 66-72, 2008.
 - 16) Washino, N. et al. : Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ. Health Perspect.*, 4 Nov. 2008. (Online ; <http://www.ehponline.org/members/2008/11681/11681.pdf>)
 - 17) Monroy, R. et al. : Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ. Res.*, **108** : 56-62, 2008.
 - 18) Nolan, L. A. et al. : The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod. Toxicol.*, **13** Nov. 2008. [Epub ahead of print]
 - 19) Lau, C. et al. : Perfluoroalkyl acids : a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol. Sci.*, **99** : 366-394, 2007.
 - 20) Emmett, E. A. et al. : Community exposure to perfluorooctanoate : relationships between serum concentrations and exposure sources. *J. Occup. Environ. Med.*, **48** : 759-770, 2006.
 - 21) Grice, M. M. et al. : Self-reported medical conditions in perfluorooctanesulfonyl fluoride manufacturing workers. *J. Occup. Environ. Med.*, **49** : 722-729, 2007.
 - 22) Sagiv, S. K. et al. : Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environ. Health Perspect.*, **116** : 666-673, 2008.
 - 23) Cao, Y. et al. : Environmental exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls reduce levels of gonadal hormones in newborns : results from the Duisburg cohort study. *Int. J. Hyg. Environ. Health*, **211** : 30-39, 2007.
 - 24) Chevrier, J. et al. : Effects of exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides on thyroid function during pregnancy. *Am. J. Epidemiol.*, **168** : 298-310, 2008.

* * *

厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業

難分解性有機汚染物質（POPs）の胎児期暴露に関する研究
（H18-化学-一般-005）

平成18年度～20年度 総合研究報告書（平成21年3月）

発行責任者 主任研究者 佐藤 洋

発 行 仙台市青葉区星陵町2-1

東北大学大学院医学系研究科 医科学専攻

社会医学講座 環境保健医学分野

Tel 022-717-8105

Fax 022-717-8106