

隆、小西香苗、鷺野考揚、佐々木成子、
吉岡英治、湯浅資之、岸 玲子：「血液
及び母乳中のダイオキシン類濃度の比
較」、日本食品衛生学会、神戸市、2008
年9月18-19日

11. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、
中川礼子、吉村健清、岸礼子、長山淳
哉、古江増隆：「保存さい帯(へその緒)
と血液中ダイオキシン類濃度の比較」、
日本内分泌かく乱化学物質学会、東京
都、2008年12月13-14日

12. Yuko OTAKE1, Motoyuki Yuasa, Eiji
Yoshioka, Reiko Kishi, Sonomi
Nakajima : The review of
epidemiological studies on
gestational and parenting factors
for ADHD symptoms in preschoolers,
10th International Congress of
Behavioral Medicine、Tokyo, Japan,
From 27th To 30th August 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

先天異常の発生状況

研究代表者

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

研究分担者

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

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

千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座教授

湯浅 資之 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助教

研究要旨

目的：環境化学物質を含む環境要因が胎児の発育・発達に影響を及ぼすことが懸念されており、特に先天異常の発生に対する環境要因の関与に関する報告はあるが、その関連については未だ解明されていない。日本における先天異常の有病率は、全国規模に基幹病院が参加する「日本産婦人科医会先天異常モニタリング（JAOG）」があるだけで、地域ベースの正確な情報が不足している。そこで本研究では、北海道地域において前向きコホート研究を立ち上げ、種々の先天異常の有病率を把握する。対象および方法：平成14年1月から平成20年8月末までにコホートに参加し児の出産前後の情報を記載した新生児個票が提出された新生児を対象として、先天異常の有病率を種類別に把握した。結果および考察：本コホートの参加者のうち平成20年8月末までに出産（生産、死産、流産）した新生児（新生児個票が提出されたケース）13105名において、先天異常のある児の総数は250名、形態異常の総数は303（マーカー異常200、その他の異常103）で、先天異常を有する児の出産頻度は1.90%であり、JAOGの1.95%と同レベルであった。

研究協力者

鷲野 考揚、吉岡 英治、
小西 香苗、イーラ・タマ・アヨ、
岡田 恵美子、小林 澄貴
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、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、
勤医協札幌病院、釧路赤十字病院、慶愛
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
幌東豊病院、札幌徳州会病院、白石産科
婦人科病院、中標津町立病院、名寄市立
総合病院、函館五稜郭病院、函館中央病
院、はしもとクリニック、朋佑会札幌産
科婦人科、北海道大学病院、公立芽室病
院、市立稚内病院

学物質が妊娠女性の健康や出生後の乳幼児
の発育・発達に及ぼす影響についても十分
に解明されているとはいえない。

日本における先天異常の有病率について
は、日本産婦人科医会が実施している「日
本産婦人科医会先天異常モニタリング
（JAOG）」がある。これは全国規模のサーベ
イランスシステムであるが、地域の基幹病
院ベースで集計された調査結果を基にした
統計であり、必ずしも地域ベースを代表し
た数値にはなっていない。

以上の現状を鑑みて、妊娠時期、特に器
官形成期にあたる妊娠 13 週未満の妊娠初
期から出生時、出生後に至る時期を追跡し、
北海道内の地域ベースの産科クリニックか
ら医科大学附属病院を含む基幹となる産科
病院に至るまでの様々なレベルに亘る医療
機関をベースとした前向きコホートを設定
し、先天異常の有病率を明らかにする目的
から、当研究は実施された。

A. 研究目的

欧米諸国で実施されている先天異常監視
システムによると、近年、尿道下裂や停留
精巣の先天異常の有病率が増加してきてい
る（1, 2）。その背景に、内分泌かく乱作
用を持つ環境化学物質の胎児期曝露が原因
のひとつではないかと考えられている。例
えば、停留精巣児の脂肪中へプタクロロエ
ポキシド、ヘキサクロロベンゼンが健常児
と比べて有意に高いとする Hosie らの報告
（3）や、DES (diethylstilbestrol) 服用
（4）や環境ホルモン様物質を多く含む食
事をとる菜食主義者（5）の妊婦から出生
した男児に尿道下裂のリスクが増加する
との報告がある。だが、環境要因が先天異
常の発生に関与しているかどうかはほとん
どわかっていない。さらに、これらの環境化

B. 研究方法

1. 対象

平成 14 年 1 月から道内の約 40 の 産科医
療施設に出産前健診に訪れ本調査への参加
に同意した妊婦から生まれた新生児のうち、
平成 14 年 1 月から平成 20 年 8 月末まで
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
の属性や周産期情報などを記載した用紙）
のある者 13105 名を対象とした。

2. 方法

出産後に医療機関で記載された新生児個
票を用いて、各先天異常の発生状況を算出
した。本研究では特定の先天異常を対象と
はせず、環境要因が原因であるかどうかを

検討するうえで重要と思われる先天性心疾患、口唇口蓋裂、停留精巣などのマーカー奇形 55 種およびその他の奇形に分類された先天異常の有無を観察した。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行った。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。個人識別情報は、記号・数字により匿名化を行い、解析等の際には、研究者においても個人を特定できないようにした。個人識別情報には、研究者とは別に個人識別情報管理者を置き、厳格な管理を行った。

C. 研究結果

本コホートで得られた先天性形態異常の発生状況を、表 1（マーカー奇形）、表 2（マーカー奇形以外の異常）、表 3（先天性心疾患の内容）に示した。平成 20 年 8 月末までに出産（生産、死産、流産）した新生児（すなわち、新生児個票が提出されたケース）13105 名のうち、先天異常のある児の総数は 250 名、形態異常の総数は 303（うちマーカー奇形 200、その他 103）で、先天異常を有する児の出産頻度は 1.90%であった。最も頻度の高かった先天異常は先天性心疾患で計 44 名であった。うち頻度の高いのは、心室中隔欠損症 19 人、心房中隔欠損症 6 人、動脈管開存症 6 人、ファロー四徴症 4 名、肺動脈閉鎖症 3 人、単心室 3 人であった。

続いて頻度順に、口唇口蓋裂 15 人、ダウン症候群 14 人、水腎症 14 人、停留精巣 10 人、多指症 9 人、横隔膜ヘルニア 8 人、口蓋裂 7 人、尿道下裂 6 人、副耳 6 人、胎児水腫 6 人であった。

日本で唯一の全国規模調査である「日本産婦人科医会先天異常モニタリング（JAOG）」（全国 331 病院が参加し、全国の出生児の約 1 割をカバーしている大規模な病院ベースの調査）と比較すると、本研究における先天異常の出産頻度は JAOG の 1.95%（2005 年）とほぼ同レベルにあった。しかし、形態異常ごとの頻度をみると、本研究では水頭症、消化管閉鎖、二分脊椎症、複雑な心奇形など、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。その理由は、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治療が必要な重篤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クリニックまで様々な規模の施設が参加しており（平成 16 年には北海道全出生数のうち 8.9%の出生が本コホートの対象であった）、地域の一般的傾向を JAOG よりよく反映しているためと考えられる。本研究と JAOG の形態異常頻度の違いはこれら研究デザインの違いに起因していると考えられた。

D. 考察

今回示した先天異常の有病率データは、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。先天異常の有病率は、これまでの報告が調査形態、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）（6）、横浜市立大学医学部先天奇形モニタリングセンター）（7）と比較すると、先天異常の出産頻度は、本研究では1.90%であり、JAOGの1.95%とほぼ同じレベルであった。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、食道閉鎖や小腸・十二指腸閉鎖などの消化管閉鎖、大動脈縮窄症、大動脈転位症などの複雑心異常など、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はJAOG調査よりも低い傾向がみられた。JAOGは全国の大規模な病院ベースの調査であり、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。

今後、本研究は2万人まで妊婦をリクルートする予定であるので、最終的には先天異常を有する児は350人以上、形態異常の総数は450以上が登録される計算になる。Kurahashiらが北海道の尿道下裂の手術症例を基に1971～98年の有病率が3.9人で年次変化を認めなかったと報告（8）しているが、今後は本研究により地域ベースの先

天異常の有病率をより正確に解明することが可能となるであろう。

E. 結論

本コホートの参加者のうち、平成20年8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）13105名のうち、先天異常のある児の総数は250名、形態異常の総数は303（うちマーカー奇形200、その他103）で、先天異常を有する児の出産頻度は1.90%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

湯浅資之、岸玲子. 前向き出生コホート研究の現状と課題－「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に－、日本衛生学会誌 in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. Källén B, Bertollini R, Castilla E, Czeizel A, Knudsen LB, Martinez-Frias ML, Mastroiacovo P, Mutchinick O. A joint international study on the epidemiology of hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986; 324: 1-52.
2. Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and

- cryptorchidism. Environ Health Perspect. 1999; 107: 297-302.
3. Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? Eur J Pediatr Surg. 2000; 10: 304-309.
 4. Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. Lancet. 2002; 359: 1102-1107.
 5. North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int. 2000; 85: 107-113.
 6. 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%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%A%E3%83%B3%E3%82%B0>
 7. 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>
 8. Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, Sata F, Kishi R. The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan. J Epidemiol. 2003; 14: 73-77.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表1 先天性形態異常の有病率（1）マーカ-奇形

			症例数	北海道 有病率 (出生1万人対)	JAOG*1 (出生1万人対)				症例数	北海道 有病率 (出生1万人対)	JAOG*1 (出生1万人対)	
頭部	A1	無脳症	5	3.8		心臓	G1	先天性心疾患	44	33.8		
	A2	脳瘤	1	0.8			消化器	H1	食道閉鎖	2	1.5	5.7
	A3	小頭症	2	1.5				H2	直腸肛門奇形	5	3.8	6.6
	A4	水頭症	2	1.5	7.4			H3	小腸閉鎖	4	3.1	10.0
	A5	全前脳胞症	2	1.5				H4	十二指腸閉鎖	2	1.5	
眼部	B1	眼瞼欠損	0	0.0		泌尿器生殖器	I1	水腎症	14	10.8		
	B2	小眼球症・無眼球症	0	0.0			I2	異形成腎	5	3.8	5.4	
	B3	白内障	0	0.0			I3	尿道下裂*2	6	9.2	4.7	
耳部	C1	小耳症	2	1.5			I4	停留精巢*2	10	15.4		
	C2	外耳道閉鎖	2	1.5			I5	膀胱外反症・総排泄腔外反症	0	0.0		
	C3	埋没耳	3	2.3			I6	陰核肥大	0	0.0		
	C4	耳介低位	3	2.3	8.4		I7	性別不分明	7	5.4		
口顔部	D1	口唇裂	3	2.3	4.7		I8	膈欠損	0	0.0		
	D2	口蓋裂	7	5.4	6.9	下肢	J1	多趾症	4	3.1	4.7 [#]	
	D3	口唇口蓋裂	15	11.5	13.8		J2	合趾症	4	3.1	5.1 [#]	
	D4	顔面裂	0	0.0			J3	裂足症	1	0.8		
	D5	先天性歯	1	0.8			J4	下肢の減数異常	0	0.0		
上肢	E1	多指症	9	6.9	6.1		J5	下肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0		
	E2	合指症	4	3.1		皮膚	K1	6個以上または巨大な色素異常斑	3	2.3		
	E3	裂手症	0	0.0			K2	継続する水疱・小水疱・びらん形成	2	1.5		
	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	10.8	13.0	
	E5	上肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0			L2	軟骨無形成症	1	0.8		
	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)	4	3.1	4.9		L5	trisomy 18	3	2.3		
	F2	臍帯ヘルニア	2	1.5	3.9 [#]		L6	trisomy 13	0	0.0		
	F3	腹壁破裂	4	3.1								
	F4	その他の腹壁異常	0	0.0								

*1: 日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)2005(#は1997-2005)年との比較

*2: 男児を対象として有病率を計算した。

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表2 先天性形態異常の有病率（2）マーカー奇形以外の異常

		症例数	北海道有病率 (出産1万人対)	JAOG*1 (出産1万人対)			症例数	北海道有病率 (出産1万人対)	JAOG*1 (出産1万人対)	
頭頸部	無頭蓋骨	1	0.8		皮膚	先天性魚鱗癬症	1	0.8		
	脳内の形態異常	3	2.3			レックリングハウゼン病	1	0.8		
	眼球異常(網膜欠損ほ)	1	0.8			顔面血管腫	0	0.0		
	副耳	6	4.6			皮膚欠損(頭部)	2	1.5		
	耳介低形成	1	0.8		症候群・染色体異常	Prune belly症候群	2	1.5		
	顔面の小奇形	0	0.0			骨形成不全症	3	2.3		
	小顎	2	1.5	5.3		Pierre Robin症候群	1	0.8		
	鰓弓症候群	3	2.3			羊膜索症候群	1	0.8		
	歯槽のう胞	1	0.8			クラインフェルター症候	1	0.8		
	外表奇形(頭部)	1	0.8			Campomelic dysplasia	1	0.8		
頸部リンパ管腫	3	2.3		マーカー奇形以外の染色体異常症		5	3.8			
体幹	横隔膜ヘルニア	8	6.1	5.7	四肢	母指屈曲症	1	0.8		
	背部リンパ管腫	1	0.8			手指の形態異常	5	3.8		
	臍帯形態異常	0	0.0			内反足	2	1.5		
	単一臍帯動脈	2	1.5			外反足	2	1.5		
	そけいヘルニア	5	3.8			大腿骨短縮	1	0.8		
	脊椎側弯	1	0.8			足趾の形態異常	1	0.8		
	翼状頸	1	0.8			片側下肢低形成	1	0.8		
	背部の脂肪腫	1	0.8			屈曲肢異形成症	0	0.0		
	仙尾部奇形腫	2	1.5			大腿骨過成長	1	0.8		
呼吸器	声門狭窄	1	0.8			上腕骨過成長	1	0.8		
	肺低形成	1	0.8			四肢短縮(軟骨無形成症、骨形成不全症)	4	3.1		
消化	ヒルシュスプルング病	1	0.8			他	胎児水腫	6	4.6	
泌尿器生殖器	腎のう胞	1	0.8				limb-body complex	1	0.8	
	尿管遺残症	1	0.8		内臓逆位		1	0.8		
	卵巣のう腫*3	3	2.3		外表奇形(詳記なし)		2	1.5		
	巨大膀胱	1	0.8							
	外陰のう胞	2	1.5							

*1: 日本産婦人科医学会先天異常モニタリング(JAOG)2005(#は1997-2005)年との比較

*2: 女兒を対象として有病率を計算した。

表3 先天性心疾患の内容

	症例数	北海道 有病率 (出産1万人対)	JAOG*1 (出産1万人対)
先天性心疾患全体	44		
心室中隔欠損症	19	14.6	25.4
心房中隔欠損症	6	4.6	5.6
動脈管開存症	6	4.6	7.8
左心低形成症候群	1	0.8	5.6
大動脈弁逆流症	1	0.8	
大動脈弁狭窄症	0	0.0	
大動脈縮窄症	2	1.5	4.8 ^{##}
大血管転位症	0	0.0	4.5 ^{##}
ファロー四徴症	4	3.1	5.9
両大血管右室起始	2	1.5	
肺動脈閉鎖症	3	2.3	
肺動脈狭窄症	2	1.5	
右心低形成症	1	0.8	
単心房	2	1.5	
単心室	3	2.3	
心臓内膜床欠損症	2	1.5	
三尖弁逆流症	1	0.8	
右胸心	1	0.8	
総肺静脈還流異常症	1	0.8	
動脈管動脈瘤症	1	0.8	
詳細不明	6	4.6	

*1: 日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)2005
(##は2004年との比較)

母体血中ダイオキシン類と甲状腺機能との関連について

研究代表者

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

研究分担者

梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所専門研究員

湯浅 資之 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助教

研究要旨

ダイオキシン類 (PCDDs、PCDFs、Coplanar-PCBs) の低用量での汚染による甲状腺機能への影響を検討する目的で、母体血中ダイオキシン類濃度と妊婦及び新生児の甲状腺機能(甲状腺刺激ホルモン、遊離型サイロキシン) との関連を検討した。その結果、札幌市内の産婦人科病院で 2002 年～2005 年にリクルートした 381 名妊婦の母体血中の総ダイオキシン類濃度と母親の TSH・FT4 濃度との間に関連は認めなかったが、PCDD 異性体である 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD 及び 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD と TSH との間に負の、FT4 との間に正の有意な関連を認めた。他方、新生児の甲状腺ホルモンと母体血中ダイオキシン類との間には関連を認めなかった。

研究協力者

小西 香苗、佐々木 成子、吉岡 英治、
金澤 文子、鷺野 考揚、
イーラ・タマ・アヨ、宮下 ちひろ、
ブライモ・ローラ、岡田 恵美子、
小林 澄貴
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
吉村 健清、中川 礼子、平川 博仙、
堀 就英、芦塚 由紀、村田 さつき、
松枝 隆彦、飛石 和夫、安武 大輔
福岡県保健環境研究所

確認され (3)、遊離型サイロキシン (FT4) の低下 (4)、甲状腺刺激ホルモン (TSH) の増加を認めている (5)。しかし、ヒトを対象とした疫学研究では、その関連は必ずしも一致していない。Baccarelli らは、事故により TCDD の曝露が大きかった地域ほど新生児の TSH 濃度は高く、母の血漿 TCDD 濃度と新生児の TSH 濃度との間に有意な相関が認められたと報告しているが (6)、Maervoet らは、臍帯血漿の PCB・ダイオキシン類濃度と FT3、FT4 との間に有意な関連を認めるものの、TSH との間には認めなかったと述べている (7)。Takser らは、低用量の曝露で母体血中 PCB 類と臍帯血清 TSH、FT4、T3 の間に有意な相関はなかったと報告している (8)。

そこで、本研究は、低用量の曝露下にいる妊婦とその新生児を対象に、母親の母体血中ダイオキシン類と母及び新生児の甲状腺機能(特に、TSH と FT4) との関連を解明することを目的に実施した。

A. 研究目的

Polychlorinated biphenyl (PCB) 類やダイオキシン類は、甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン (T3) やサイロキシン (T4) と化学構造が似ていることから、これらの環境化学物質による胎児期曝露あるいは出生後曝露は新生児の甲状腺機能へ影響を及ぼしていると考えられる (1, 2)。動物実験でも、妊娠ラットへ TCDD を投与すると胎盤と母乳を通して児へ移行することが

B. 研究方法

札幌市内の産科病院を受診した妊娠 23～35 週の妊婦で、インフォームドコンセント

の後参加に同意を得られた母子 514 組を対象とした。妊婦およびパートナーに対して既往歴、学歴、経済状況、生活環境、食品摂取状況などに関する自記式質問紙調査を行った。

リクルート時に妊婦の採血を行い、福岡県保健環境研究所において高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マスマスプロトメトリー（HRGC/HRMS 法）による母体血中 PCDDs、PCDFs、Coplanar-PCBs の濃度測定を行い解析に用いた。魚の推定摂取量は、魚摂取状況調査より 1 日あたりの推定摂取量（g）を算出して、解析に用いた。

妊娠中に重症の妊娠中毒症、高血圧症、糖尿病および甲状腺疾患、甲状腺自己抗体保有者（ATG または AMC）であった対象者および新生児心不全の対象者 70 名を除く 444 名を解析対象者とした。母体血中ダイオキシン類測定データは 381 人（うち 1 人は異常値を示したため除外）のデータを用いた。また、母親および児の TSH と FT4 は札幌市衛生研究所において乾燥濾紙に吸着させた血液を酵素免疫測定法（ELISA 法）により測定した。

解析には SPSS for Windows Ver14.0 (Chicago, USA) を用いて行った。また、統計的有意水準を $p < 0.05$ とした。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行った。個人データの漏洩が一切生じないように、研究者によりデータ保管を厳重に行った。採血の方法は日常の一般診療で行われている血液生化学検査の際の採血と全く同様であり、格段の危険性は伴わなかった。

C. 研究結果

母親および児の属性を表 1 に、母親と児の甲状腺ホルモン濃度を表 2 に、母体血中ダイオキシン類濃度を表 3 に示した。Total PCDDs TEQ (WHO-2005; Toxicity Equivalency Quantity)、Total PCDFs TEQ、

Total coplanar PCBs TEQ、Total dioxins TEQ の平均濃度（最低値-最高値）は、それぞれ 7.3(1.7-29.3)、2.6(0.6-7.8)、5.0(0.7-23.9)、14.9(3.2-43.4) TEQ pg/g lipid であった。

母体血中総ダイオキシン類濃度と母親の TSH・FT4 濃度との関連を調べるため、両者を常用対数変換し、母の出産時年齢、BMI、出産回数（第 1 子か否か）、母体血採取時期、教育歴、魚類推定摂取量、喫煙習慣にて調整した重回帰分析の結果を表 4 に示した。その結果、母体血中総ダイオキシン類濃度と母の TSH・FT4 濃度との間に有意な関連を認めなかった。次に、母体血中総ダイオキシン類濃度と児の TSH・FT4 濃度との関連を調べるため、両者を常用対数変換し、在胎週数、分娩時のストレスの有無（帝王切開または分娩誘発剤の使用のいずれかあり）、母の出産時年齢、BMI、出産回数（第 1 子か否か）、母体血採取時期、教育歴、魚類推定摂取量、喫煙習慣にて調整した重回帰分析の結果を、全新生児、男児、女児別に表 5 に示した。その結果、母体血中総ダイオキシン類濃度と児の TSH・FT4 濃度との間に有意な関連を認めなかった。

表 6 は、母体血中の PCDD 異性体 7 種と PCDF 異性体 10 種別濃度と母親および児の TSH・FT4 濃度との関連を調べるため、両変数を常用対数変換し、在胎週数、分娩時のストレスの有無（帝王切開または分娩誘発剤の使用のいずれかあり）、母の出産時年齢、BMI、出産回数（第 1 子か否か）、母体血採取時期、教育歴、魚類推定摂取量、喫煙習慣にて調整した重回帰分析の結果を示したものである。PCDD の異性体である 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD と 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD で母親の TSH 及び FT4 で有意な関連を認めた。一方、児の甲状腺ホルモンとの間には関連を認めなかった。

D. 考察

本研究により、母体血中の総ダイオキシン類濃度と母親の TSH・FT4 濃度との間に関連は認めなかったものの、PCDD 異性体の一

部に有意な関連を認める結果であった。他方、新生児の甲状腺ホルモンと母体血中ダイオキシン類との間には関連を認めなかった。

母親における総ダイオキシン類濃度と TSH 濃度とのネガティブな結果は、カナダ人を対象とした Abdelouahab らの結果と一致した (9)。だが、母親における総ダイオキシン類濃度と FT4 濃度との結果は、Turyk らの一般的アメリカ人における FT4 濃度が低下したとする結果とは一致していない (10)。こうした不一致は、異性体をまとめて総ダイオキシン類として解析することにより、研究結果間で相違が生じるものと考えられる (11)。今後は、異性体レベルのより詳細な解析を行うことが求められる。

一方、新生児においては甲状腺ホルモンと母体血中ダイオキシン類との間に統計的有意な関連を認めなかった。これは、最近のドイツの前向きコホート研究での結果と一致するが、1990 年代のポジティブな結果とは一致していない (12)。これは Wilhelm らも述べているように、以前に比べダイオキシン類の環境濃度が相対的に低下しており、最近では甲状腺ホルモンを攪乱するレベルに至っていないことも考えられる。

本研究の限界としては、札幌市内の 1 産科病院でリクルートした妊婦を対象としているために、選択バイアスが存在することが挙げられる。また、サンプルサイズの小さいことが統計的に有意な結果をもたらさなかった可能性も考えられる。

E. 結論

札幌市内の産婦人科病院でリクルートした 381 名妊婦の母体血中の総ダイオキシン類濃度と母親の TSH・FT4 濃度との間に関連は認めなかったが、PCDD 異性体である 1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD 及び 1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD と TSH との間に負の、FT4 との間に正の有意な関連を認めた。他方、新生児の甲状腺ホルモンと母体血中ダイオキシン類との間には関連を認めなかった。

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

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 引用文献

1. Winneke G, Walkowiak J, Lilienthal H. PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology* 181-182; 161-165, 2002.
2. Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 13; 1021-1028, 2003.
3. Kakeyama M, Tohyama C. developmental neurotoxicity of dioxin and its related compounds. *Industrial Health* 41; 215-230, 2003.
4. Viluksela M, Raasmaja A, Lebofsky M, Stahl BU, Rozman KK. Tissue-specific effects of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the activity of 5' -deiodinase I and II in rats. *Toxicology Letters* 147; 133-142, 2004.
5. Nishimura N, Miyabara Y, Sato M, Yonemoto J, Tohyama C. Immunohistochemical localization of thyroid stimulating hormone induced by a low oral dose of 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 171; 73-82, 2002.
6. Baccarelli A, Giacomini SM, Corbetta C, Landi MT, Bonzini M, Consonni D, Grillo P, Patterson DG, Pesatori AC, Bertazzi PA. Neonatal thyroid

- function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med* 5; 1133-1142, 2008.
7. Maervoet J, Vermeir G, Covaci A, Van Larebeke N, Koppen G, Schoeters G, Nelen V, Baeyens W, Schepens P, Viaene MK. Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect* 115; 1780-1786, 2007.
 8. Takser L, Mergler D, Baldwin M, Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 113: 1039-1045, 2005.
 9. Abdelouahab N, Mergler D, Takser L, Vanier C, St-Jean M, Baldwin M, Spear PA, Chan HM. Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environ Res* 107; 380-392, 2008.
 10. Turyk M, Anderson HA, Persky VW. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDF in adults. *Environ Health Perspect* 115; 1197-1203, 2007.
 11. Giacomini SM, Hou L, Bertazzi PA, Baccarelli A. Dioxin effects on neonatal and infant thyroid function: routes of perinatal exposure, mechanisms of action and evidence from epidemiology studies. *Int Arch Occup Environ Health* 79; 396-404, 2006.
 12. Wilhelm M, Wittsiede J, Lemm F, Ranft U, Kramer U, Furst P, Roseler SC, Greshake M, Imohl M, Eberwein G, Rauchfuss K, Kraft M, Winneke G. The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 659; 83-92, 2008.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 1. Characteristics of mothers and infants

Characteristics	n (%)
Characteristics of mothers	
Age (years) at delivery	30.6 ± 4.8 ^a
BMI (kg/m ²) before pregnancy	21.1 ± 3.2 ^a
Parity (times)	
0	216 (48.6)
1 ≤	228 (51.4)
Educational duration (years)	
≤9	12 (2.7)
10–12	187 (42.1)
13–16	237 (53.4)
17 ≤	8 (1.8)
Annual income (millions yen)	
<3	83 (18.7)
3–5	223 (50.2)
5–7	88 (19.8)
7 ≤	47 (10.6)
unknown	3 (0.7)
Alcohol consumption	
Never	311 (70.0)
Drinking during pregnancy	133 (30.0)
Estimated fish consumption (g/day)	47.9 ± 39.6 ^a
Smoking	
Never	201 (45.3)
Quit smoking	169 (38.1)
Smoking during pregnancy	74 (16.7)
Characteristic of infants	
Sex	
Boy	211 (47.5)
Girl	233 (52.5)
Gestational age (weeks)	38.9 ± 1.5 ^a
Birth weight (g)	
Boy	3108.4 ± 392.5 ^a
Girl	3018.7 ± 357.6 ^a

^a; mean ± S.D.

Table 2. Concentration of TSH and FT4 in maternal and infant's serum

	detection limit ^a	no detectable (%)	min ^b	P25 ^b	med ^b	P75 ^b	max ^b
In maternal serum							
TSH (mU/L)	<0.50	92 (20.5)	0.25	0.50	0.90	1.60	6.50
FT4 (ng/dl)	-	0	0.51	0.87	0.99	1.13	3.25
In infant serum							
TSH (mU/L)	<0.50	21 (4.8)	0.25	1.30	2.20	3.80	25.20
FT4 (ng/dl)	-	0	0.96	1.77	2.03	2.29	3.26

^a: For subjects with a level below the detection limit, we used a value equal to half the detection limit.

^b: min=minimum, P25=25th percentile, med=median, P75=75th percentile, max=maximum

Table 3. Dioxin levels in maternal blood

	mean ± SD	geometric mean	min ^b	med ^b	max ^b
Total (pg/g lipid)					
Total PCDDs	510.3 ± 224.5	469.6	92.7	457.6	1602.4
Total PCDFs	20.4 ± 12.2	18.8	9.5	18.5	192.4
Total PCDDs/PCDFs	530.8 ± 230.8	489.5	103.2	476.4	1637.5
Total non-ortho PCBs	80.1 ± 37.8	72.2	20.0	76.6	281.7
Total mono-ortho PCBs	12409.1 ± 6594.2	10856.1	1724.3	11120.0	49632.0
Total coplanar PCBs	12489.2 ± 6625.2	10930.8	1744.3	11206.5	49813.4
Total Dioxins	13020.0 ± 6725.6	11476.7	1847.6	11833.9	50477.5
WHO-1998 (TEQ pg/g lipid) ^a					
Total PCDDs TEQ	7.2 ± 3.2	6.6	1.6	6.8	29.2
Total PCDFs TEQ	3.7 ± 1.6	3.4	0.8	3.5	11.8
Total PCDDs/PCDFs TEQ	11.0 ± 4.7	10.0	2.5	10.3	36.8
Total non-ortho PCBs TEQ	4.1 ± 2.5	3.4	0.6	3.7	22.3
Total mono-ortho PCBs TEQ	2.4 ± 1.3	2.1	0.3	2.2	10.1
Total coplanar PCBs TEQ	6.5 ± 3.5	5.6	0.9	6.0	26.4
Total Dioxins TEQ	17.4 ± 7.7	15.8	3.4	16.5	51.2
WHO-2005 (TEQ pg/g lipid) ^a					
Total PCDDs TEQ	7.3 ± 3.3	6.7	1.7	6.9	29.3
Total PCDFs TEQ	2.6 ± 1.1	2.3	0.6	2.4	7.8
Total PCDDs/PCDFs TEQ	9.9 ± 4.2	9.1	2.5	9.3	34.4
Total non-ortho PCBs TEQ	4.6 ± 2.7	3.9	0.7	4.2	23.2
Total mono-ortho PCBs TEQ	0.4 ± 0.2	0.3	0.1	0.3	1.5
Total coplanar PCBs TEQ	5.0 ± 2.9	4.2	0.7	4.6	23.9
Total Dioxins TEQ	14.9 ± 6.6	13.5	3.2	14.0	43.4

^a, WHO-1998 and WHO-2005 of TEQ (toxicity equivalency quantity) was estimated by World Health Organization 1998 and 2005 toxic equivalent factor values, respectively.

^b, min=minimum, med=median, max=maximum

Table 4. Relations of maternal serum TSH and FT4 with Dioxins

log ₁₀ scale	log ₁₀ transformed TSH ^b		log ₁₀ transformed FT4 ^b	
	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>
Total (pg/g lipid)				
Total PCDDs	-0.158	0.185	0.044	0.192
Total PCDFs	-0.019	0.889	0.054	0.145
Total PCDDs/PCDFs	-0.157	0.196	0.045	0.182
Total non-ortho PCBs	-0.142	0.189	0.019	0.526
Total mono-ortho PCBs	-0.065	0.499	0.012	0.651
Total coplanar PCBs	-0.065	0.496	0.012	0.649
Total Dioxins	-0.068	0.488	0.014	0.612
WHO-2005 (TEQ pg/g lipid) ^a				
Total PCDDs TEQ	-0.165	0.145	0.049	0.126
Total PCDFs TEQ	-0.128	0.274	0.056	0.090
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-0.157	0.182	0.053	0.109
Total non-ortho PCBs TEQ	-0.127	0.128	0.013	0.579
Total mono-ortho PCBs TEQ	-0.065	0.499	0.012	0.651
Total coplanar PCBs TEQ	-0.125	0.141	0.013	0.578
Total Dioxins TEQ	-0.152	0.178	0.039	0.224

^a; WHO-2005 of TEQ was estimated by WHO 2005 toxic equivalent factor values.

^b; adjusted for maternal age at delivery, maternal BMI, parity, period of taking maternal blood, maternal educational duration, estimated fish consumption, and smoking status.

Table 6. Relations of maternal and infant's serum TSH and FT4 with PCDDs/PCDFs congener levels

	Mother ^a						Infant ^b					
	TSH			FT4			TSH			FT4		
	β	p		β	p		β	p		β	p	
PCDDs (pg/g lipid)												
2,3,7,8-TCDD	-0.074	0.405	0.048	0.053	0.382	0.001	0.965					
1,2,3,7,8-PeCDD	-0.129	0.182	0.024	0.368	0.697	0.030	0.170					
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.151	0.130	0.061	0.029	0.676	0.001	0.977					
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.204	0.045	0.058	0.044	0.833	0.030	0.189					
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.051	0.522	0.026	0.240	0.506	0.011	0.523					
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.079	0.518	0.044	0.200	0.796	0.033	0.228					
OCDD	-0.156	0.180	0.041	0.215	0.437	0.029	0.262					
PCDFs (pg/g lipid)												
2,3,7,8-TCDF	0.113	0.275	-0.005	0.862	0.420	-0.019	0.414					
1,2,3,7,8-PeCDF	0.183	0.213	-0.034	0.410	0.638	-0.027	0.392					
2,3,4,7,8-PeCDF	-0.122	0.208	0.043	0.111	0.300	0.020	0.362					
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.030	0.730	0.025	0.305	0.470	0.013	0.514					
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.112	0.177	0.045	0.054	0.135	0.020	0.290					
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-0.388	0.117	0.055	0.430	0.277	0.009	0.867					
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.000	0.815	0.000	0.142	0.355	-0.010	0.270					
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.004	0.951	0.022	0.241	0.682	0.005	0.721					
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.000	0.815	0.000	0.142	0.355	-0.010	0.270					
OCDF	0.179	0.378	-0.007	0.900	0.686	0.046	0.325					

^a; adjusted for maternal age at delivery, maternal BMI, parity, period of taking maternal blood, maternal educational duration, estimated fish consumption, and smoking status.

^b; adjusted for gestational weeks, stress during delivery, maternal age at delivery, maternal BMI, parity, period of taking maternal blood, maternal educational duration, estimated fish consumption, and smoking status.

母体血中有機フッ素化合物と甲状腺機能との関連について

研究代表者

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

研究分担者

湯浅 資之 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助教

研究要旨

有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）の低用量での汚染による次世代影響を検討する目的で、母体血清中におけるPFOS・PFOA濃度と妊婦及び新生児の甲状腺機能（甲状腺刺激ホルモン、遊離型サイロキシン）との関連を検討した。その結果、母体血清中PFOS濃度と妊婦のTSHにおいて有意な負の関連が認められた（ $\beta = -0.315$, $p = 0.001$ ）。また、新生児では男児においてのみ、母体血清中PFOS濃度と児のTSHにおいて有意な正の関連が認められた（ $\beta = 0.291$, $p = 0.015$ ）。

研究協力者

鷺野 考揚、佐々木成子、吉岡 英治、
金澤 文子、小西香苗、

イーラ・タマ・アヨ、宮下 ちひろ、

ブライモ・ローラ、岡田 恵美子、

小林 澄貴

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

中澤 裕之、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

度の曝露でも、PFOS・PFOAはヒトの各種臓器に蓄積していたことを報告している(6)。また、次世代影響については、母体血から母乳へ(7)、母体血から臍帯血へ(8)移行することも確認されており、出生体重との負の相関があることも報告されている(9, 10)。

しかし、胎児の脳形成や神経発達に不可欠とされる甲状腺機能に対する影響に関しては、動物実験でPFOS・PFOAの母体曝露が児の生存リスクを低下させるとの研究はあるものの(11)、ヒトに関しての疫学的報告はほとんどない。そこで本研究では、有機フッ素化合物の次世代影響、特に母体曝露による母子の甲状腺機能への影響を検討する目的で、低用量での母体血中有機フッ素化合物濃度と母及び新生児の甲状腺ホルモン濃度との関連を検討した。

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病院で、妊婦と新生児を対象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。貧血などの理由で妊娠中に採血できなかった場合には、出産後の入院中に採血した。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

A. 研究目的

有機フッ素化合物（PFOS・PFOA）は自然界、生物界に広く拡散しており、生体影響が未だ不明の環境化学物質である(1)。PCBやダイオキシン類と異なり、水溶性でありながら体内蓄積しやすく、半減期が長い特性を有している物質である。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(2, 3)。ヒトへの健康影響に関しては、3M社が同社工場労働者のリスク評価を実施し影響がないとしたが(4)、環境への蓄積性を理由に製造を中止した(5)。Maestriらは低濃