

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

引用文献

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Nandor Acs, Ferenc Banhidy, Erzsebeth Puhó, and Andrew E. Czeizel. Acute respiratory infections during pregnancy and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Congenital Anomalies.* 2006; 46, 86-96.
5. HPM Smedts, JH de Vries, Mhsandehroo, MF Wildhagen, AC Verkleij-Hagoort, EA Steegers, RPM Steegers-Theunissen. High maternal vita, in E intake by diet or supplements is associated with congenital heart defects in the offspring; *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 2009; 116, 416-423.
6. 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>
7. 岸 玲子, 野々村克也. 尿道下裂とエストロゲンレセプター遺伝子多型との関連. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業 前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明（平成17年度～19年度 総合研究報告書）. 2008 ; 64-72.
8. 岸 玲子, 野々村克也. 尿道下裂リスクと葉酸代謝遺伝子多型 MTHFR との関連. 厚生労働科学研究費補助金 化学物質リスク研究事業 前向きコホート研究による先天異常モニタリング、特に尿道下裂、停留精巣のリスク要因と内分泌かく乱物質に対する感受性の解明（平成17年度～19年度 総合研究報告書）. 2008 ; 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. 母親の出産時年齢と出生児の属性

		平均±MD	範囲
母親	出産時年齢	30.6±4.8 歳	(16 - 48 歳)
出生児	在胎週数	38.4±3.3 週	(6-42 週)
	出生体重	2996.5±508.4g	(5-4750g)
n(%)			
性別	女性	7,431(48.8)	
	男性	7,600(49.9)	
	判定不能	117(0.8) 16週以降:28(0.2) (生産:6 死産:22)	
	未記入	72(0.5)	
出生児数	単胎	14,902(97.9)	
	双胎	262(1.7) (131組)	
	記載なし	56(0.4)	
(N15,220)			

表 2. 出産時期と生産・死産

	n(%)	生・死産別	n(%)
流産	202(1.3)	死産	202(1.3)
早産	872(5.7)	生産	822(5.4)
		死産	42(0.3)
		不明	8(0.1)
正期産	1,4082(92.5)	生産	1,4025(92.1)
		死産	5(0.003)
		不明	52(0.3)
過期産	32(0.2)	生産	32(1.3)
週数不明/確認中	32(0.2)	生産	29(0.2)
		死産	3(0.002)

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3. 先天性心疾患の症例数と有病率(H21年12月末現在)

横浜市立大学 国際先天異常モニタリングセンター2006年度報告との比較
 (*:2005年度報告との比較)

	症例数	北海道 (出産1万人対)	国際モニタリング センター (出産1万人対)
先天性心疾患全体	53	34.8	
心室中隔欠損症	23(1)	15.1	27.7
心房中隔欠損症	7(1)	4.6	8.7
動脈管開存症	6	3.9	7
ファロー四徴症	4(1)	2.6	6.2
肺動脈閉鎖症	4	2.6	
大血管転位症	3	2.0	4.3
大動脈縮窄症	2	1.3	4.1
大動脈弁狭窄症	2	1.3	
両大血管右室起始	2	1.3	
肺動脈狭窄症	2	1.3	
肺動脈弁狭窄症	2	1.3	
単心房単心室	2	1.3	
心臓内膜床欠損症	2	1.3	
左心低形成症候群	1	0.7	*5.6
右室低形成症	1	0.7	
単心室	1	0.7	
右胸心	1	0.7	
総肺静脈還流異常症	1	0.7	
動脈管動脈瘤症	1	0.7	
三尖弁閉鎖不全症	1	0.7	
心室内結節	1	0.7	
大動脈逆流弁	1	0.7	
心奇形疑い	5	3.5	

() は診断「疑い」件数

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4. マーカー奇形症例数と有病率（H21年12月末現在）

横浜市立大学 国際先天異常モニタリングセンター2006年度報告比較（#は1997-2005年年度比較）

		総数	北海道 (出生1万人対)	国際モニタリング センター (出生1万人対)			総数	北海道 (出生1万人対)	国際モニタリング センター (出生1万人対)		
頭部	A1	無脳症	5	3.3		心臓	G1	先天性心疾患	53	34.8	
	A2	脳瘤	1	0.7			消化器	H1	食道閉鎖	2	1.3
	A3	小頭症	1	0.7				H2	直腸肛門奇形	5	3.3
	A4	水頭症	3	2.0	6.5			H3	小腸閉鎖	4	2.6
	A5	全前脳胞症	2	1.3				H4	十二指腸閉鎖	3	2.0
眼部	B1	眼瞼欠損	0	0.0		泌尿器 生殖器	I1	水腎症	14	9.2	
	B2	小眼球症・無眼球症	0	0.0			I2	異形成腎	3	2.0	
	B3	白内障	0	0.0			I3	尿道下裂*	6	7.9	
耳部	C1	小耳症	1	0.7			I4	停留精巣・非触知精巣*	12	15.8	
	C2	外耳道閉鎖	2	1.3			I5	膀胱外反症・ 総排泄腔外反症	0	0.0	
	C3	埋没耳	3	2.0			I6	陰核肥大	0	0.0	
	C4	耳介低位	5	3.3	10.8		I7	性別不分明	1	0.7	
口顔部	D1	口唇裂	6	3.9	8.4		I8	陰欠損	0	0.0	
	D2	口蓋裂	8	5.3	6.4	下肢	J1	多趾症	5	3.3	
	D3	口唇口蓋裂	16	10.5	15.1		J2	合趾症	7	4.6	
	D4	顔面裂	0	0.0			J3	裂足症	1	0.7	
	D5	先天性歯	1	0.7			J4	下肢の減数異常	0	0.0	
上肢	E1	多指症	13	8.5	6.5		J5	下肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0	
	E2	合指症	5	3.3	5.1#	皮膚	K1	6個以上または巨大な色素異常斑	3	2.0	
	E3	裂手症	0	0.0			K2	継続する水疱・小水疱・ びらん形成(先天性表皮水疱症)	2	1.3	
	E4	上肢の減数異常	0	0.0			症候群・ 染色体異常	L1	Down症候群	18	11.8
	E5	上肢先天性絞扼輪症候群	0	0.0				L2	軟骨無形成症	1	0.7
	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)	5	3.3	5.0	L5		trisomy 18	3	2.0	
	F2	臍帯ヘルニア	3	2.0	4.3	L6		trisomy 13	0	0.0	
	F3	腹壁破裂	4	2.6							
	F4	その他の腹壁異常		14	9.2						
			横隔膜ヘルニア	8	5.3	6.1					
			鼠径ヘルニア	5	3.3						
			不明	1	0.7						

*: 男児7,600人対象に有病率算出

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5. その他の先天奇形症例数と有病率（H21年12月末現在）

（H15年～21年12月末現在）

		総数	北海道 (出産1万人対)	
頭 頸 部	1 無頭蓋骨	1	0.7	
	2 頭蓋骨形成不全	1	0.7	
	3 脳室上衣下嚢胞	1	0.7	
	4 透明中核欠損	1	0.7	
	5 脳梁低形成	1	0.7	
	6 小脳低形成	1	0.7	
	7 頭部腫瘍	1	0.7	
	8 眼球異常(網膜欠損ほか)	1	0.7	
	9 副耳	10	6.6	
	10 小耳症	1	0.7	
	11 耳形状/位置アンバランス	1	0.7	
	12 耳瘻孔	2	1.3	
	13 耳介水平	1	0.7	
	14 小顎	1	0.7	
	15 鰓弓症候群	2	1.3	
	16 鰓弓遺残（左頸部）	1	0.7	
	17 歯槽のう胞	1	0.7	
	18 頸部リンパ管腫	4	2.6	
	19 左後頭部皮下水腫	1	0.7	
	20 翼状頸	1	0.7	
呼 吸 器	21 声門狭窄	1	0.7	
	22 肺低形成	1	0.7	
腹 部	23 消化管穿孔	1	0.7	
	24 乳び腹水	1	0.7	
	25 ヒルシュスブルグ病	1	0.7	
体 幹	26 脊椎側弯	1	0.7	
	27 脂肪腫（背部）	1	0.7	
	28 背部リンパ管腫	1	0.7	
	29 腹部腫瘍	1	0.7	
	30 仙尾部腫瘍	2	1.3	
	31 体幹の変形	1	0.7	
泌 尿 器・ 生 殖 器	32 尿管遺残症	1	0.7	
	33 多嚢胞腎	1	0.7	
	34 胎児水腎症	1	0.7	
	35 腎拡張	1	0.7	
	36 巨大膀胱	1	0.7	
	37 陰茎低形成	1	0.7	
	38 陰のう水腫	1	0.7	
	39 外陰のう胞	1	0.7	
	40 卵巣のう腫	3	2.0	
	41 Skene腺のう症	1	0.7	
	42 Prune belly症候群	1	0.7	
皮 膚	43 先天性魚鱗癬症	1	0.7	
	44 血管腫（顔面、頸部）	2	1.3	
	45 母斑（臀部）	1	0.7	
	46 痣（顔面）	1	0.7	
	47 神経皮膚黒色症疑い	1	0.7	
	48 皮膚欠損（頭部）	2	1.3	
	症 候 群・ 染 色 体 異 常	49 Pierre Robin症候群	1	0.7
		50 骨形成不全症候群	1	0.7
		51 レッグリングハウゼン病	1	0.7
		52 Campomelic dysplasia	1	0.7
		53 マーカー奇形以外の 染色体異常症	8	5.3
	四 肢	54 手指形態異常	3	2.0
		55 手指の腫瘍	1	0.7
		56 内反足	2	1.3
57 外反足		2	1.3	
58 手指爪欠損		1	0.7	
59 肢指爪欠損		1	0.7	
60 軟骨低形成症 (四肢短縮症の疑い)		1	0.7	
61 下趾の形態異常		1	0.7	
62 先天性下肢奇形		1	0.7	
63 片側下肢低形成		1	0.7	
他	64 左膝関節脱臼	1	0.7	
	65 骨形成不全	2	1.3	
	66 limb-body wall complex	1	0.7	
	67 関節硬縮	1	0.7	
	68 四肢長の異常	3	2.0	
	69 四肢短縮 (軟骨無形成症、骨形成不全症除外)	4	2.6	
	70 内臓逆位	3	2.0	
	71 単一臍帯動脈	2	1.3	
	72 ガスリー（副腎過形成）	1	0.7	
73 羊膜索症候群	1	0.7		
74 外表奇形（詳記なし）	0	0.0		
75 その他の奇形（詳細不明）	0	0.0		
76 胎児腹水/胎児水腫	8	5.3		

母体血中ダイオキシン類濃度の出生時体重への影響

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保健科学部生活化学課 専門研究員
研究分担者 吉岡 英治 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

一般生活環境におけるダイオキシン類の経胎盤や経母乳による胎児や乳児への次世代影響が懸念されている。疫学的にはPCB類やDDTの胎児期曝露による早産やSGAのリスク上昇や、出生時体重や身長の低下などが報告されているが、ダイオキシン類の影響について報告したものはまだ限定的である。本研究ではダイオキシン類の胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、妊娠期から立ち上げたコホート研究にて前向きに検討を行った。

研究対象者は妊娠23～35週の妊婦で同意を得た母児514組である。妊婦およびそのパートナーに対して、既往歴、教育歴、経済状況、生活習慣などに関する自記式質問紙調査を実施し、医療診療録から母親と児の妊娠・出産時情報を収集した。また、妊娠中期～後期および出産直後に母親から採血を行い、母体血中ダイオキシン・PCB類濃度を29種類の異性体につき測定を行った。母体血中ダイオキシン・PCB類の出生時体重への影響では、10倍Total PCDFs濃度が上昇すると出生時体重が有意に減少し、TEQレベルではTotal PCDDs TEQ、Total PCDFs TEQ、Total PCDDs/PCDFs TEQ、Total TEQにおいて出生時体重が有意に減少した。また児の性別で層別して解析すると、男児においてのみ負の関連が認められ、女児では有意な関連がみられなかった。さらに、異性体レベルで検討すると、2,3,4,7,8-PeCDFで出生時体重に有意な減少が認められ、異性体レベルで及ぼす負の影響を初めて明らかにした。

研究協力者

小西 香苗、佐々木 成子、坂 晋、
金澤 文子、鷺野 考揚、馬場 俊明、
Yila Thamar、宮下 ちひろ、Brammoh
Titilola、檜野 いく子、岡田 恵美子、
小林 澄貴、大竹 裕子、Mariko Limpar
(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、千々和 勝己、黒川 陽一
平川 博仙、堀 就英、中川 礼子、
芦塚 由紀、新谷 依子、小野塚 大介
飛石 和大、安武 大輔
(福岡県保健環境研究所)
戸高 尊
(九州大学医学部)
飯田 隆雄
(北九州生活科学センター)

A. 研究目的

ダイオキシン類などの一般生活環境におけるヒトへの影響は1980年代後半から報告されているが、特に経胎盤や経母乳による胎児や乳児への曝露影響が懸念されている。疫学的にはPCB類やDDTの胎児期曝露による早産やSGAのリスク上昇や、出生時体重や身長低下などが報告された。しかしダイオキシン類の影響について報告したものはまだ限定的で、Vartiainenらはフィンランドで母乳中のPCDDsとPCDFs濃度が出生時体重に弱い負の影響を与え、その関連は男児において顕著に認められたと報告している。しかし、これまでの研究は横断研究で母乳中ダイオキシン類濃度を胎児期曝露と

して代用していた。本研究ではダイオキシン類およびPCB類の胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、妊娠期から立ち上げたコホート研究にて前向きに検討を行った。また、ダイオキシン類の胎児期曝露をより正確に評価できる母体血を曝露指標として異性体レベルで詳細に検討し、さらに影響の性差も検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究は、環境化学物質によるヒト次世代影響の解明と予防医学的リスク評価を目的とした前向きコホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道研究（Hokkaido Study on Environment and Children's Health）」の一部である。研究対象者は、2002年7月～2005年10月に、札幌市内の一般病院産科を受診した妊娠23～35週の妊婦で、同意を得た母児514組である。妊婦およびそのパートナーに対して、既往歴、教育歴、経済状況、生活環境、喫煙習慣、食品摂取状況などに関する自記式質問紙調査を実施した。また、妊娠中期～後期および出産直後に母親から採血を行い、医療診療録から妊娠週数、新生児性別、出生時体格、出産歴などを含む母親と児の妊娠・出産時情報を収集した。

曝露評価のため、妊娠中期から後期に採血を行い、貧血のために妊娠中に採血ができなかったものは分娩後に実施した。

PCB・ダイオキシン類濃度を、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ロメトリー（HRGC/HRMS）により福岡県保健環境研究所で測定した。ダイオキシン・PCB類の異性体（29種類）の測定は、測定十分量の母体血のあった426検体について行った。

流産・死産・早期脱落者（10名）および妊娠高血圧症候群・糖尿病・新生児心不全・双胎妊娠・早産児（43名）を除いた

461名のうち、母体血中PCB・ダイオキシン類濃度が得られた398名を最終解析対象者とした。異常値を示した1名は除いた。統計解析はSPSS Ver13.0を用いて、出生時体重と対象者の属性および母体血中PCB・ダイオキシン類濃度との関連を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学大学院医学研究科の医の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

対象者の基本属性について、*t*-検定、ANOVA、スピアマンの相関係数により出生時体重との関連を検討した結果、新生児性別（ $p < 0.05$ ）、妊娠週数（ $p < 0.01$ ）、出生時身長（ $p < 0.05$ ）、出生時頭囲（ $p < 0.01$ ）、母身長（ $p < 0.05$ ）、母非妊娠時体重（ $p < 0.01$ ）で有意な関連がみられた（表1）。母体血中ダイオキシン・PCB類TEQ濃度（WHO-1998）の平均値は、Total TEQ値が17.5（3.4-16.5）TEQ pg/g lipidであった（表2）。

母体血中ダイオキシン・PCB類濃度と出生時体重との関連を、母親の出産歴、出産時年齢、身長、非妊娠時体重、妊娠中の喫煙習慣、近海魚摂取、採血時期、および妊娠週数、新生児性別で調整した重回帰分析で解析したところ、10倍Total PCDFs濃度が上昇すると出生時体重が有意に減少した（ $\beta = -273\text{g}$, 95%CI: $-506 - -40$ ）。同様にTEQレベルでは、Total PCDDs TEQ（ $\beta = -232\text{g}$, 95%CI: $-417 - -46$ ）、Total PCDFs TEQ（ $\beta = -259\text{g}$, 95%CI: $-446 - -72$ ）、Total PCDDs/PCDFs TEQ（ $\beta = -256\text{g}$, 95%CI: $-449 - -64$ ）、Total TEQ（ $\beta = -221\text{g}$, 95%CI: $-399 - -42$ ）において、出生時体重が有意に減少したが、新生児性別で層別して解析すると、男児においてのみ負の関連が認められ、女児では有意な関連がみられなかった（表3）。

次に、異性体レベルで検討すると、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF ($\beta = -225\text{g}$, 95%CI: $-387 - -62$)においてのみ出生時体重に有意な減少が認められた（表4）。

D. 考察

動物実験からダイオキシン類などの環境化学物質による次世代影響として、生殖毒性、催奇形性、胎児発育遅延、甲状腺機能障害、免疫機能低下、神経発達障害などが懸念されているが、ヒトの曝露評価に基づくデータは極めて少ない。本研究は、母体血中ダイオキシン類濃度を胎内曝露指標として出生時体重に及ぼす負の影響を、毒性メカニズム解明や公衆衛生学的予防のために重要である異性体レベルで明らかにした初めての報告である。本研究のダイオキシン・PCB類濃度（17.5 TEQ pg/g lipid）は、福岡県の女性（22.1 TEQ pg/g lipid）やオランダの女性（28.4 TEQ pg/g lipid）よりも低く、台湾の女性（13.6 TEQ pg/g lipid）よりもやや高いレベルであった。このように比較的low濃度曝露にもかかわらず、PCDDs TEQ や PCDFs TEQ において出生時体重が有意に減少していた。このことはフィンランドの研究で母乳中 PCDDs /PCDFs TEQ 濃度と負の相関関係がみられたとの報告とも一致する。異性体レベルでの検討では、母乳中 OCDD 濃度においてのみ出生時体重と関連がみられたとの報告(Tajimi, 2005)があるのに対して、本研究では2, 3, 4, 7, 8-PeCDF においてのみ関連がみられた。台湾油症児の2, 3, 4, 7, 8-PeCDFを含むPentaCDF血中濃度は5倍対象児群より高いことが報告されており（Guo, 2004）、さらに油症患者の血中総TEQ濃度の70%を2, 3, 4, 7, 8-PeCDFが占めているとの報告（Masuda, 2001）もある。また、2, 3, 4, 7, 8-PeCDFが胎盤に特異的に蓄積することが報告されており、2, 3, 4, 7, 8-PeCDFが特異的に胎盤に蓄積して胎盤機能を阻害し、あるいは胎児に

直接的に移行して胎児発育に負の影響を与えている可能性も示唆された（Wang, 2004）。また、ダイオキシン類の出生時体重への影響は男児においてのみ有意にみられ、胎児期において男児の方がPCDDsやPCDFsにより高い感受性を示すことが示唆された。ダイオキシン・PCB類曝露影響の性差は、これまで高濃度TCDD曝露での性比低下や一般生活の低濃度PCB類曝露での幼児期の女性的遊び行動の増加などが報告されており、男児のより高いダイオキシン類への感受性は性ホルモン等の関与が示唆されるが、今後さらに検討が必要である。

本研究は、ダイオキシン類の異性体レベルで詳細に検討を行い、より大きなサンプルサイズで、胎児期曝露を母乳より正確に評価できる母体血にて評価を行い、詳細な交絡因子の調整を行った点において、これまでの研究に比較して結果の信頼性が高いと考えられる。

E. 結論

母体血中ダイオキシン・PCB類の出生時体重への影響は、10倍TotalPCDFs濃度が上昇すると出生時体重が有意に減少し、とりわけ男児においてその関連が顕著に認められた。異性体レベルで検討すると、2, 3, 4, 7, 8-PeCDFで出生時体重に有意な減少が認められ、異性体レベルで及ぼす負の影響を初めて明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res.* 2009;109(7):906-913.

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

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

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. 対象者の属性

属性	No.	(%)	出生時体重	
			相関係数	平均値 ± 標準偏差
<児>				
性別				
男児	189	(47.5)		3160 ± 351 **
女児	209	(52.5)		3046 ± 338
妊娠週数 (週)	39.1 ± 1.2		r = 0.345	**
出生体重 (g)	3100.3 ± 348.5		-	
身長 (cm)	48.2 ± 1.8		r = 0.681	**
頭囲 (cm)	33.3 ± 1.3		r = 0.491	**
<母親>				
出産時年齢 (歳)	31.0 ± 4.7		r = 0.013	
身長 (cm)	158.2 ± 5.3		r = 0.102	*
非妊娠時体重 (kg) ^d	52.7 ± 8.0		r = 0.165	**
出産歴				
初産	192	(48.2)		3073 ± 355
経産	206	(51.8)		3125 ± 341
妊娠中における喫煙週間				
非喫煙	330	(82.9)		3107 ± 359
喫煙	68	(17.1)		3065 ± 294
妊娠中アルコール摂取				
はい	271	(68.1)		3091 ± 353
いいえ	127	(31.9)		3119 ± 339
アルコール摂取者における摂取量(g/日)	1.2 (0.3 - 51.8)		r = 0.034	
妊娠中カフェイン摂取量 (g/日)	118.1 (1.5 - 646.3)		r = -0.065	
妊娠中魚摂取				
近海魚				
≤1-2回/月	220	(55.3)		3111 ± 339
≥1-2回/週	178	(44.7)		3087 ± 360
遠洋魚				
≤1-2回/月	185	(46.5)		3092 ± 379
≥1-2回/週	213	(53.5)		3107 ± 321
教育歴				
12年	169	(42.5)		3071 ± 367
≥13年	229	(57.5)		3120 ± 333
世帯収入 ^d				
<500万円	264	(66.3)		3108 ± 353
≥500万円	133	(33.5)		3088 ± 339
採血時期 (在胎週)				
23-31週	66	(16.6)		3137 ± 314
32-34週	108	(27.1)		3040 ± 367
35-41週	103	(25.9)		3147 ± 333
出産後	121	(30.4)		3094 ± 358

^a Student's *t*-test, Spearman's correlation coefficient test, ANOVA

^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. 母体血中PCDDs/PCDFs・DL-PCBs濃度 (n=398)

	Mean ± SD	Min	Median	Max
<Total> (pg/g lipid)				
Total PCDDs	510.9 ± 224.4	99.0	457.1	1602.4
Total PCDFs	20.5 ± 12.0	9.5	18.4	192.4
Total PCDDs/PCDFs	531.3 ± 230.7	109.9	476.3	1637.5
Total non-ortho PCBs	81.2 ± 44.6	20.0	75.0	553.6
Total mono-ortho PCBs	12381.6 ± 6500.4	1777.9	11128.8	49632.0
Total DL-PCBs	12462.8 ± 6531.7	1797.9	11227.9	49813.4
Total PCDDs/PCDFs and DL-PCBs	12994.2 ± 6633.6	2104.9	11855.9	50477.5
<WHO-98> (TEQ pg/g lipid)				
Total PCDDs TEQ	7.3 ± 3.3	1.6	6.8	29.2
Total PCDFs TEQ	3.8 ± 1.6	0.7	3.6	11.8
Total PCDDs/PCDFs TEQ	11.1 ± 4.8	2.5	10.4	36.8
Total non-ortho PCBs TEQ	4.0 ± 2.5	0.6	3.6	22.3
Total mono-ortho PCBs TEQ	2.4 ± 1.2	0.3	2.2	10.1
Total DL-PCBs TEQ	6.4 ± 3.5	0.9	5.9	26.4
Total TEQ	17.5 ± 7.7	3.4	16.5	51.2

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3. 母体血中ダイオキシン類濃度と出生時体重との関連

log ₁₀ scale (pg/g lipid)	全体		男児		女児	
	Beta ^a	p-values	Beta ^a	p-values	Beta ^a	p-values
<Total>						
Total PCDDs	-92.5	0.338	-125.7	0.371	-19.3	0.890
Total PCDFs	-272.7	0.022 *	-237.6	0.191	-304.9	0.058
Total PCDDs/PCDFs	-101.7	0.301	-136.6	0.340	-28.7	0.839
Total non-ortho PCBs	-113.5	0.186	-90.7	0.491	-122.4	0.286
Total mono-ortho PCBs	-125.3	0.106	-138.6	0.244	-104.3	0.315
Total DL-PCBs	-125.9	0.105	-138.7	0.245	-105.3	0.311
Total PCDDs/PCDFs and DL-PCBs	-131.5	0.101	-148.5	0.229	-106.8	0.319
<WHO-2006> (TEQ pg/g lipid)						
Total PCDDs TEQ	-231.5	0.015 *	-331.4	0.019 *	-126.3	0.336
Total PCDFs TEQ	-258.8	0.007 **	-269.8	0.070	-241.7	0.058
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-256.4	0.009 **	-338.7	0.022 *	-173.9	0.195
Total non-ortho PCBs TEQ	-116.1	0.079	-107.3	0.288	-114.8	0.196
Total mono-ortho PCBs TEQ	-125.3	0.106	-138.6	0.244	-104.3	0.315
Total DL-PCBs TEQ	-119.9	0.076	-112.1	0.278	-117.5	0.195
Total TEQ	-220.5	0.016 *	-289.5	0.037 *	-144.2	0.243

^a ダイオキシン類濃度が10倍増加した時の出生時体重の変化

*p<0.05, **p<0.01

表4. 母体血中PCDDs/PCDFs異性体濃度と出生時体重との関連

log ₁₀ scale (pg/g lipid)	出生時体重 (全体) ^a		
	Beta ^a	(95% CI)	p-values
<PCDDs>			
2,3,7,8-TCDD	-65.3	(-203.5 - 72.9)	0.354
1,2,3,7,8-PeCDD	-136.0	(-296.8 - 24.9)	0.097
1,2,3,4,7,8-HxCDD	13.5	(-148.1 - 175.1)	0.870
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-164.7	(-333.8 - 4.3)	0.056
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-59.2	(-188.3 - 69.9)	0.368
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-96.1	(-290.2 - 98.0)	0.331
OCDD	-83.8	(-268.1 - 100.5)	0.372
<PCDFs>			
2,3,7,8-TCDF	-94.3	(-275.0 - 86.5)	0.306
1,2,3,7,8-PeCDF		-	
2,3,4,7,8-PeCDF	-224.5	(-387.4 - -61.5)	0.007 **
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-71.1	(-208.4 - 66.2)	0.309
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-121.2	(-252.8 - 10.5)	0.071
2,3,4,6,7,8-HxCDF		-	
1,2,3,7,8,9-HxCDF		-	
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-74.5	(-185.6 - 36.6)	0.188
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF		-	
OCDF		-	

^a ダイオキシン類濃度が10倍増加した時の出生時体重の変化

**p<0.01

胎児期のダイオキシン類曝露が乳幼児期アレルギー症状および感染症へ与える影響

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保健科学部生活化学課 専門研究員

研究分担者 吉岡 英治 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

低レベルの母体血中ダイオキシン類の異性体別濃度と18ヵ月児の感染症（中耳炎）リスクとの関連を検討するため、妊娠中の母体血中ダイオキシン類濃度と生後18ヵ月までの感染症（中耳炎）の累積罹患率との関連を検討した。交絡因子を調整したロジスティック回帰分析の結果では、母体血中2,3,4,7,8-PeCDF濃度の第1四分位に対する第4四分位の中耳炎オッズ比の有意な上昇が認められた（全体OR:2.8,95%CI:1.2-6.6、男児のみOR:5.3,95%CI:1.5-19）。したがって、低レベルの胎児期ダイオキシン類曝露による児の感染症増加には、2,3,4,7,8-PeCDFの関与が特に男児で強いことが示唆された。

研究協力者

宮下 ちひろ、佐々木 成子、坂 晋、
金澤 文子、鷺野 考揚、小西 香苗、
馬場 俊明、Yila Thamar、Braimoh
Titilola、檜野 いく子、岡田 恵美子、
小林 澄貴、大竹 裕子、Mariko Limpar
（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、千々和 勝己、黒川 陽一
平川 博仙、堀 就英、中川 礼子、
芦塚 由紀、新谷 依子、小野塚 大介
飛石 和大、安武 大輔
（福岡県保健環境研究所）
戸高 尊
（九州大学医学部）
飯田 隆雄
（北九州生活科学センター）

出生後の感染症増加との関連が報告された(2,3)。

油症患者の母体血中TEQの70%をPCDFs異性体の2,3,4,7,8-PeCDFが占め(4)、PCDFsレベルが増加するほど児の中耳炎発症が増加することが報告された。したがって、PCBsに比べPCDFsが児の免疫機能により強く影響し(5)、この影響に2,3,4,7,8-PeCDFが関連することが示唆された。また、曝露源が異なるため、ダイオキシン類の血中濃度および異性体の構成比率が一般環境レベルの曝露と油症患者では異なることが報告された(6)。

北海道コホートでは相対的低レベルの母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど、児の中耳炎リスクが増加することを報告したが(7)、これまで一般環境レベルのダイオキシン類曝露が異性体レベルで児の免疫機能に与える影響についての報告はない。

本研究の目的は、低レベルの母体血中ダイオキシン類の異性体別濃度と18ヵ月児の感染症（中耳炎）リスクとの関連を検討することである。

A. 研究目的

ダイオキシン類はPCDDs、PCDFs、Dioxin-like PCBs (DL-PCBs)の化合物で構成される環境汚染物質である。動物実験では、胸腺萎縮、Tリンパ球系細胞の分化成熟阻害、細胞性・液性免疫への免疫抑制効果が観察された(1)。ヒトの疫学研究では一般環境レベルの胎児期曝露と

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

B. 研究方法

対象者は2002年7月から2005年10月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児514組である。妊婦とその配偶者から、自記式調査票により既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、また、医療診療録から母児の分娩・出産情報を得た。さらに、18ヵ月時に児の健康調査を郵送法で実施した。妊娠中期～後期に母親から採血し、貧血のため採血ができなかった場合は出産後に行った。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法により、426名の母体血中ダイオキシン類異性体別濃度を測定した。ダイオキシン類濃度(四分位に分類)の、生後18ヵ月までの中耳炎発症率に対するオッズ比(OR)を検討した。母の教育歴、年長同胞の有無、採血時期、児の性別、母乳栄養期間、家庭内受動喫煙、集団保育歴で調整し、多重ロジスティック回帰分析を行った。双胎は対象から除外した。統計解析にはSPSS Ver15.0を用いた。

(倫理面への配慮)

北海道大学大学院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、承認を得たうえで実施した。

C. 研究結果

両親および児の属性を表1に示した。ダイオキシン類の母体血中 TotalTEQ、Total濃度および異性体濃度を表2,3に示した。生後18ヵ月までの累積罹患率(人数)は中耳炎18.5%(68人)であった。中耳炎および感染症は医師の診断歴がある者を症例とした。ダイオキシン類測定データと調査票データの両方が得られた367名について解析を行った。全体の解析で、OCDD (OR:2.6, 95%CI:1.0-6.9) 、 2,3,4,7,8-PeCDF

(OR:2.8, 95%CI:1.2-6.6) 、 3,3',4,4',-TeCB(#77) (OR:3.4, 95%CI:1.6-7.3) 、 2,3,3',4,4',5'-HxCB(#157) (OR:2.5, 95%CI:1.1-5.9)の第1四分位に対する第4四分位の中耳炎罹ORの有意な上昇が認められた。男児のみの解析で、2,3,4,7,8-PeCDF (OR:5.3, 95%CI:1.5-19) 、 3,3',4,4',-TeCB(#77) (OR:3.5, 95%CI:1.2-11) 、 3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169) (OR:3.6, 95%CI:1.1-12) 、 2,3,4,4',5-PeCB(#114) (OR:4.9, 95%CI:1.3-18) 、 2,3',4,4',5,5'-HxCB(#167) (OR:3.7, 95%CI:1.0-13) 、 2,3,3',4,4',5'-HxCB(#157) (OR:7.5, 95%CI:1.9-29)の第1四分位に対する第4四分位の中耳炎罹ORの有意な上昇が認められた。女兒のみの解析では、3,3',4,4',-TeCB(#77) (OR:3.8, 95%CI:1.2-12)の第1四分位に対する第4四分位の中耳炎ORの有意な上昇が認められた(表5)。

D. 考察

本研究における、一般環境レベル曝露の母体血中ダイオキシン類濃度および異性体構成比率は油症患者と著しい違いが認められた。しかし、PCDFsの異性体2,3,4,7,8-PeCDF濃度増加と中耳炎リスク増加と有意な関連が認められ(表4,5)、油症患者の報告と一致した(5)。

DL-PCBs異性体レベルが増加するほど中耳炎リスクの増加が認められたが、total TEQでは有意な関連が認められなかった。したがって、毒性等価量係数(TEF)によって相対的効果量を推定した結果、DL-PCBsはPCDFsに比較し感染症(中耳炎)リスクへの影響が相対的に低いことが示された。一般環境において、ヒトは多様な環境汚染物質による複合曝

露を受ける。環境複合曝露への健康リスク評価に、TEF 方法により推定される相対的潜在効果量は有効であるが、アрил炭化水素(Ah)受容体を介さない毒性発現については信頼性が得られていない(8)。ダイオキシン類の免疫機能への作用機序に Ah 受容体を介さない直接作用が示唆されており(9)、中耳炎増加と有意な関連が認められた DL-PCBs 異性体の潜在的影響力は慎重に評価する必要がある。

男児と女児群の間で、母体血中 TEQ、異性体濃度および異性体の構成比率は全て有意な差が認められなかった。PCDDs、PCDFs および DL-PCBs 異性体の感受性は女児より男児で高い可能性が示された。また、本研究並びに先行研究で、免疫機能に対するダイオキシン類の毒性発現に強く関与すると示唆された 2, 3, 4, 7, 8-PeCDF への感受性は女児より男児で高い可能性が示唆された。

E. 結論

低用量の胎児期ダイオキシン類曝露による児の感染症増加には、2, 3, 4, 7, 8-PeCDF の関与が強いことが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

宮下ちひろ、佐々木成子、岡田恵美子、小林澄貴、西條泰明、鷺野考揚、吉岡英治、梶原淳陸、戸高尊、岸玲子「母体血中ダイオキシン類の異性体濃度と乳幼児期の感染症との関連-『環境と子どもの健康 北海道スタディ』-」(第80回日本衛生学会学術総会、仙台、2010.5.9-11)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

(1)Luebke RW, Chen DH, Dietert R, Tang Y, King M, Luster ML. The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental or adult exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006 Jan-Feb;9(1):1-26.

(2>Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic Effects of Background Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins in Dutch Preschool Children. *Environ Health Perspect.* 2000 Dec;108(12):1203-7.

(3>Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett.* 2004 Apr 1;149(1-3):281-5.

(4)Masuda Y. Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere.* 2001 May-Jun;43(4-7):925-30.

(5)Yueliang L. Guo A George H. Lambert Chen-Chin Hsu A Mark M. L. Hsu. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* (2004) 77: 153.158.

(6)Leung HW, Kerger BD, Paustenbach DJ, Ryan JJ, Masuda Y. Concentration and age-dependent elimination kinetics of polychlorinated dibenzofurans in Yucheng and Yusho patients. *Toxicol Ind Health.* 2007 Sep;23(8):493-501.

(7)宮下ちひろ、佐々木成子、鷺野考揚、小西香苗、岡田恵美子、吉岡英治、湯浅資之、梶原淳陸、戸高尊、岸玲子「胎児期のダイオキシン類曝露と乳幼児期アレルギー症状および感染症との関連の検討

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

- 『環境と子どもの健康 北海道スタ
ディ』 -」（第79回日本衛生会学術総会、東
京、2009.3.29-4.1）

(8) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison
M, De Vito M, Farland W, Feeley M,
Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws
L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama
C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M,
Walker N, Peterson RE. The 2005 World
Health Organization Re-evaluation of
Human and Mammalian Toxic Equivalency
Factors for Dioxins and Dioxin-like.
Toxicol Sci. 2006 October ; 93(2):
223-241.

(9) Yoshizawa K, Heatherly A, Malarkey
DE, Walker NJ, Nyska A. A critical
comparison of murine pathology and
epidemiological data of TCDD, PCB126,
and PeCDF. Toxicol Pathol.
2007;35(7):865-79.

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 parents and infants (n=364)

		No. (%)
Mother		
Age at delivery (years)		31 ± 4.5 ^a
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)		21 ± 3.2 ^a
Parity	0	175 (48)
	≥ 1	189 (52)
Allergic history	No	270 (74)
	Yes	94 (26)
Smoker during pregnancy	No	313 (86)
	Yes	51 (14)
Smoking	No	286 (79)
	Yes	78 (21)
Educational level	≤ 12 years	149 (41)
	> 12 years	215 (59)
Blood sampling period	During pregnancy	251 (69)
	After delivery	113 (31)
Father		
Allergic history	No	298 (82)
	Yes	65 (18)
Smoking	No	164 (46)
	Yes	193 (54)
	Unknown	7 (1.9)
Infant		
Gender	Male	182.0 (50)
	Female	182.0 (50)
Gestational age (weeks)		39 ± 1.5 ^a
Birth weight (g)		3060 ± 373 ^a
Duration of breast-feeding	< 4 months	91 (25)
	≥ 4 months	273 (75)
Early fed type	Breast-feeding	143 (39)
	Combined feeding	206 (57)
	Bottle-feeding	15 (4)
Day care attendance	No	288 (79)
	Yes	76 (21)
Birth season	Spring	105 (29)
	Summer	89 (24)
	Autumn	66 (18)
	Winter	104 (29)
Living environment		
Environmental tobacco exposure	No	154 (42)
	Yes	210 (58)
Possessed pets	No	302 (83)
	Yes	62 (17)
Annual household income	≤ 5 million yen	235 (65)
	> 5 million yen	128 (35)
	Unknown	1 (0.3)
Distance of highway to home	≤ 100	191 (53)
	> 100	172 (47)
	Unknown	1 (0.3)

^a Mean ± SD. BMI; body mass index

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 2. Concentrations (pg/g lipid) and TEQ (TEQ pg/g lipid) for PCDD, PCDF and DL-PCB in maternal blood (n=364)

	Minimum	25th	Median	75th	Maximum
Total TEQ (TEQ pg/g lipid)					
PCDDs	1.65	5.09	6.92	9.20	29.32
PCDFs	0.64	1.79	2.38	3.06	7.77
Non-ortho PCBs	0.65	2.75	4.22	5.86	23.17
Mono-ortho PCBs	0.05	0.23	0.34	0.47	1.49
Total Dioxins	3.17	10.14	13.89	18.35	43.35
Total concentration (pg/g lipid)					
PCDDs	92.7	365.5	460.9	609.0	1602.4
PCDFs	9.50	14.4	18.0	22.6	52.9
Non-ortho PCBs	20.0	53.4	76.0	99.5	281.7
Mono-ortho PCBs	1724.3	7747.1	11471.7	15641.8	49632.0
Total Dioxins	1847.6	8149.7	11968.1	16432.2	50477.5

Table 3. Concentrations of congeners (pg/g lipid) for PCDD, PCDF and DL-PCB in maternal blood (n=364)

	DL	ND (%)	TEF	Minimum	25th	Median	75th	Maximum
PCDDs								
2,3,7,8-TCDD	1	198 (54.4)	1	0.50	0.50	0.50	1.28	3.44
1,2,3,7,8-PeCDD	1	8 (2.2)	1	0.50	2.88	3.93	5.15	12.9
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2	227 (62.4)	0.1	1.00	1.00	1.00	2.28	13.6
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2	0 (0.0)	0.1	2.37	9.60	13.27	17.51	113.8
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2	160 (44.0)	0.1	1.00	1.00	2.18	3.00	25.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	2	0 (0.0)	0.01	8.35	18.31	23.31	30.99	85.4
OCDD	4	0 (0.0)	0.0003	75.5	325.8	412.2	556.5	1491.5
PCDFs								
2,3,7,8-TCDF	1	290 (79.7)	0.10	0.50	0.50	0.50	0.50	8.4
1,2,3,7,8-PeCDF	1	335 (92.0)	0.03	0.50	0.50	0.50	0.50	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	1	2 (0.5)	0.30	0.50	4.08	5.54	7.16	19.9
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2	146 (40.1)	0.1	1.00	1.00	2.22	2.88	12.5
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2	109 (29.9)	0.1	1.00	1.00	2.49	3.26	10.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2	345 (94.8)	0.1	1.00	1.00	1.00	1.00	3.9
1,2,3,7,8,9-HxCDF	2	ND	0.1					
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2	149 (40.9)	0.01	1.00	1.00	2.22	3.07	19.5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	2	ND	0.01					
OCDF	4	360 (98.9)	0.0003	2.00	2.00	2.00	2.00	11.4
Non-ortho PCBs								
344'5-TCB(#81)	10	363 (99.7)	0.0003	5.00	5.00	5.00	5.00	10.1
33'44'-TCB(#77)	10	132 (36.3)	0.0001	5.00	5.00	11.1	14.2	41.5
33'44'5-PeCB(#126)	10	13 (3.6)	0.10	5.00	21.62	34.3	48.3	218.8
33'44'55'-HxCB(#169)	10	19 (5.2)	0.03	5.00	16.82	24.5	32.6	85.9
Mono-ortho PCBs								
2'344'5-PeCB(#123)	10	6 (1.6)	0.00003	5.0	68.6	112.7	156.3	941.9
23'44'5-PeCB(#118)	10	0 (0.0)	0.00003	635.8	3875.4	5860.1	8454.3	25243.3
2344'5-PeCB(#114)	10	6 (1.6)	0.00003	5.0	231.0	343.9	475.6	1695.2
233'44'-PeCB(#105)	10	0 (0.0)	0.00003	256.1	992.2	1480.0	2069.1	5991.7
23'44'55'-HxCB(#167)	10	1 (0.3)	0.00003	5.0	482.2	713.2	1002.7	3430.7
233'44'5-HxCB(#156)	10	0 (0.0)	0.00003	282.1	1345.6	1978.7	2726.3	9421.8
233'44'5'-HxCB(#157)	10	1 (0.3)	0.00003	5.0	333.1	489.5	670.5	2712.7
233'44'55'-HpCB(#189)	10	3 (0.8)	0.00003	5.0	168.6	238.7	337.1	950.2

ND, no detectable

DL, detection limit

TEF, toxic equivalency factor according to the World Health Organization (Van den Berg et al. 2006)

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 4. Adjusted ORs (95% CIs) versus the quartile 1(reference) of total dioxins levels (quartiles for TEQs and quartiles for concentrations) for otitis media

		Adjusted						p-Value for trend ^a
		Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4		
		OR	(95%CI)	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)	
TEQ								
Whole								
	PCDDs	1.20	(0.53 2.71)	1.14	(0.50 2.56)	1.51	(0.65 3.51)	0.393
	PCDFs	1.60	(0.68 3.76)	2.19	(0.93 5.14)	2.50	(1.07 5.88)	* 0.027
	Non-ortho PCBs	1.82	(0.79 4.16)	2.52	(1.07 5.96)	1.51	(0.62 3.63)	0.293
	Mono-ortho PCBs	1.73	(0.76 3.95)	2.00	(0.87 4.60)	1.13	(0.47 2.75)	0.705
	Total Dioxins	2.10	(0.92 4.79)	1.66	(0.71 3.86)	1.69	(0.70 4.07)	0.376
Males								
	PCDDs	0.47	(0.13 1.78)	2.00	(0.65 6.19)	2.89	(0.83 10.10)	0.032 *
	PCDFs	0.97	(0.28 3.29)	2.92	(0.87 9.83)	3.80	(1.09 13.18)	* 0.012 *
	Non-ortho PCBs	2.40	(0.70 8.27)	2.89	(0.86 9.67)	3.61	(0.98 13.29)	0.050
	Mono-ortho PCBs	2.26	(0.63 8.11)	3.83	(1.18 12.41)	1.88	(0.50 7.05)	0.179
	Total Dioxins	2.07	(0.61 6.99)	2.19	(0.67 7.14)	4.44	(1.20 16.45)	* 0.032 *
Females								
	PCDDs	2.32	(0.71 7.57)	0.47	(0.11 1.99)	1.10	(0.30 4.11)	0.443
	PCDFs	4.03	(1.10 14.74)	1.23	(0.30 5.14)	1.28	(0.29 5.77)	0.411
	Non-ortho PCBs	1.32	(0.41 4.31)	1.90	(0.51 7.07)	0.83	(0.22 3.07)	0.856
	Mono-ortho PCBs	1.11	(0.37 3.40)	0.73	(0.18 2.96)	0.73	(0.21 2.59)	0.500
	Total Dioxins	2.60	(0.78 8.60)	1.01	(0.25 3.99)	1.04	(0.27 4.06)	0.571
Concentration								
Whole								
	PCDDs	2.77	(1.14 6.72)	2.70	(1.10 6.61)	2.08	(0.82 5.30)	0.191
	PCDFs	2.88	(1.16 7.15)	3.51	(1.41 8.77)	3.80	(1.45 9.97)	** 0.007 **
	Non-ortho PCBs	1.55	(0.67 3.59)	1.62	(0.69 3.83)	1.97	(0.85 4.53)	0.127
	Mono-ortho PCBs	1.68	(0.74 3.83)	1.70	(0.73 3.95)	1.23	(0.52 2.95)	0.685
	Total Dioxins	1.69	(0.74 3.88)	1.80	(0.78 4.15)	1.28	(0.54 3.06)	0.583
Males								
	PCDDs	2.31	(0.69 7.70)	2.81	(0.83 9.57)	2.16	(0.58 8.06)	0.222
	PCDFs	1.57	(0.44 5.62)	4.09	(1.18 14.18)	5.55	(1.39 22.05)	** 0.006 **
	Non-ortho PCBs	2.61	(0.72 9.48)	1.91	(0.52 7.08)	6.47	(1.75 23.92)	** 0.010 *
	Mono-ortho PCBs	2.06	(0.58 7.33)	3.00	(0.91 9.85)	2.24	(0.62 8.17)	0.160
	Total Dioxins	2.10	(0.57 7.75)	3.49	(1.07 11.40)	2.29	(0.64 8.24)	0.121
Females								
	PCDDs	5.72	(1.09 29.93)	3.47	(0.66 18.25)	3.22	(0.60 17.22)	0.456
	PCDFs	6.86	(1.36 34.63)	4.40	(0.83 23.24)	4.61	(0.82 25.94)	0.230
	Non-ortho PCBs	1.09	(0.33 3.58)	1.32	(0.39 4.45)	0.81	(0.23 2.87)	0.827
	Mono-ortho PCBs	1.11	(0.37 3.40)	0.73	(0.18 2.96)	0.73	(0.21 2.59)	0.500
	Total Dioxins	1.09	(0.36 3.31)	0.68	(0.17 2.76)	0.75	(0.21 2.65)	0.514

OR versus the first quartile (reference) in the logistic regression model adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance and blood sampling period (except infant gender in stratification model by gender)

^a; quartiles applied to ordinal variables in the adjusted logistic model

*; Statistically significant, *p*-value < 0.05

**; Statistically significant, *p*-value < 0.01

Table 5. Adjusted ORs (95% CIs) versus Quartile 1(reference) of selected congeners levels (quartiles) for otitis media

		Adjusted						p-Value for trend ^a	
		Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4			
		OR	(95%CI)	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)		
Whole									
	PCDDs	OCDD	3.42	(1.38 8.47)	2.77	(1.09 7.03)	2.63	(1.01 6.87)	* 0.120
	PCDFs	2,3,4,7,8-PeCDF	1.62	(0.68 3.88)	2.04	(0.88 4.77)	2.81	(1.20 6.59)	* 0.015 *
	Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	2.40	(0.99 5.85)	1.42	(0.61 3.29)	3.38	(1.57 7.29)	* 0.006 **
	Mono-ortho PCBs	233'44'5'-HxCB(#157)	2.39	(1.04 5.51)	1.08	(0.43 2.73)	2.51	(1.07 5.89)	* 0.157
Males									
	PCDFs	2,3,4,7,8-PeCDF	1.70	(0.48 6.01)	2.94	(0.87 9.96)	5.31	(1.45 19.4)	* 0.007 **
	Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	2.82	(0.85 9.42)	0.90	(0.24 3.41)	3.53	(1.15 10.8)	* 0.078
		33'44'55'-HxCB(#169)	0.97	(0.25 3.84)	2.98	(0.93 9.58)	3.59	(1.09 11.8)	* 0.013 *
	Mono-ortho PCBs	2344'5'-PeCB(#114)	2.35	(0.62 8.88)	4.51	(1.23 16.6)	4.87	(1.30 18.2)	* 0.011 *
		23'44'55'-HxCB(#167)	3.09	(0.83 11.5)	3.28	(0.91 11.8)	3.71	(1.02 13.5)	* 0.061
		233'44'5'-HxCB(#157)	4.51	(1.18 17.2)	1.55	(0.37 6.54)	7.54	(1.93 29.4)	** 0.016 *
Females									
	Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	1.43	(0.30 6.92)	1.49	(0.45 4.85)	3.79	(1.23 11.6)	* 0.031 *

OR versus the first quartile (reference) in the logistic regression model adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance and blood sampling period (except inf)

^a; quartiles applied to ordinal variables in the adjusted logistic model

*; Statistically significant, *p*-value < 0.05

**; Statistically significant, *p*-value < 0.01

胎児期有機フッ素化合物曝露が胎児発育へ及ぼす影響

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 吉岡 英治 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)の低濃度曝露による次世代影響を検討する目的で、母体血清中の PFOS・PFOA 濃度と胎児発育の指標として出生体重および出生体格(身長, 胸囲, 頭囲)との関連を検討した。その結果, 胎児発育への影響は, PFOS 濃度と出生体重に負の関連が認められ, 特に女兒においてその関連が顕著にみられた。

研究協力者

鷲野 考揚、佐々木 成子、坂 晋、
金澤 文子、小西 香苗、馬場 俊明、
Yila Thamar、宮下 ちひろ、Braumoh
Titilola、樫野 いく子、岡田 恵美
子、小林 澄貴、大竹 裕子、Mariko
Limpar

(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 理恵、
岩崎 雄介、中田 彩子、手塚 浩子
(星薬科大学薬品分析化学教室)

を対象とした横断研究では PFOS・PFOA 濃度と出生体重減少との関連の報告が見られ, デンマークの 1400 人の母子を対象とした前向きコホート研究では PFOA 濃度のみと出生体重減少との関連の報告が見られているが, まだ東洋人を対象とした研究はない。本研究では日本人を対象として非職業性曝露の PFOS・PFOA 濃度と胎児発育の指標として出生体重および出生体格(身長, 胸囲, 頭囲)との関連の検討をすることを目的とした。

A. 研究目的

有機フッ素化合物は, 製造開始後 50 年以上経過している物質であるが, 工業製品や日用品に汎用されている。有機フッ素化合物であるパーフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS), パーフルオロオクタン酸 (PFOA) は自然界で分解を受けないため世界規模での環境, 野生動物, ヒトの汚染が最近深刻な問題となっている。動物実験ではげっ歯類に PFOS・PFOA を投与後に産まれた仔の出生体重減少の報告が見られているがはっきりとしたメカニズムは未だ不明である。非職業性曝露の PFOS・PFOA 濃度と出生体重減少との関連を示したヒトにおける疫学研究は過去に 2 報告存在し, アメリカの 293 人の母子

B. 研究方法

札幌市内の 1 産婦人科医院で, 妊婦と小児を対象に前向きコホート研究を実施した。対象者は 2002 年 7 月～2005 年 10 月に登録された妊娠 23～35 週の日本人妊婦である。はじめに参加に同意した 514 名のうち 10 名が調査開始前に早期脱落した。妊娠第 2 期に自記式調査票で, 喫煙状況, アルコール推定摂取量, カフェイン推定摂取量, 世帯収入, 教育歴, 食品摂取頻度を調査し, 除外基準および調整要因に必要な情報(母年齢, 妊娠前 BMI, 妊娠合併症, 在胎週数, 児の性別, 出生順位, 児の病歴, 児の体重, 身長, 胸囲, 頭囲, 分娩様式)は産科医に記載されたカルテ情報を引用した(表 1)。測定検体は母

体血を用い、妊娠第2期以降に40ml採血した。貧血で妊娠中に採血ができなかった場合は分娩後に採血し、オンライン固相抽出-LC/MS/MS法を用い星薬科大学薬品分析化学教室で447例の血清PFOS・PFOA濃度を測定した(表2)。PFOS・PFOA濃度と出生体重との関連の検討のために、妊娠高血圧症候群、糖尿病、胎児心不全、双子を除外し、最終的に428例で重回帰分析を行った。重回帰分析の際にPFOS・PFOA濃度を対数変換し、検出感度以下を検出感度限界の半値とし、最終的な調整要因を母年齢、教育歴、妊娠中喫煙状況、妊娠前BMI、出生順位、児の性別、在胎週数、分娩様式(経膈分娩か帝王切開か、頭位のみ)、採血時期とし $p < 0.05$ を統計学的に有意とした。

(倫理面への配慮)

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会および共同研究施設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「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「疫学研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。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た。すべての実験・研究は、北海道大学大学院医学研究科で規定されている「ヒト組織及び動物を用いた実験指針」に従った。以上のように、本研究は倫理面の十分な配慮のうえに行った。

C. 研究結果

交絡要因で調整後の重回帰分析の結果、PFOS濃度と出生体重との間に有意な負の関連が見られた(per log₁₀-unit: $\beta =$

-148.8g, 95% CI: -297.0 to -0.5) (図1)。一方で、PFOA濃度と出生体重との間に関連は見られなかった(表3)。男女別に層化した後の交絡要因で調整後の重回帰分析においては、男児においてPFOS濃度と出生体重との間に関連は見られなかったが(表4)、女児においてPFOS濃度と出生体重との間に有意な負の関連が見られた(per log₁₀-unit: $\beta = -269.4g$, 95% CI: -465.7 to -73.0) (表5)。

D. 考察

本報告ではPFOS濃度のみと出生体重との間に負の関連が見られたが、これは非職業性曝露のPFOS・PFOA濃度と出生体重減少との関連を示した過去の2報告と異なる(表6)。血液検体、採血時期及び測定機関の違いの影響も考えられるが、過去の2報告との不一致を十分に説明できるものではない。交絡要因の違いを検討してみたが過去の2報告と同様の調整要因で重回帰分析を行っても解析結果は目立って変わる事はなかった。曝露濃度の違いに関しては、デンマークの報告では母体血漿PFOS濃度が平均35.3 ng/mL(range, 6.4-106.7 ng/mL), PFOA濃度が平均5.6 ng/mL(range, <1.0-41.5 ng/mL)と報告している。PFOS・PFOAの血漿と血清の濃度比はともに1:1であるとの報告があり、我々の母体血血清PFOS濃度は平均5.6 ng/mL(range, 1.3-16.2 ng/mL), PFOA濃度は平均1.4 ng/mL(range, <0.5-5.3 ng/mL)であったことから我々の濃度はPFOS・PFOA濃度ともにデンマークの報告に比し低濃度と考えられる。しかし我々はPFOS濃度のみと出生体重に負の関連が見られ、逆の結果であった。一方でアメリカの報告では臍帯血血清PFOS濃度が中央値5ng/mL(range, <0.2-34.8 ng/mL),