

200941023A

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

出生コホートによる難分解性有機汚染物質 (POPs) ばく露の
次世代影響の検証

(H21-化学-一般-007)

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 洋 (東北大学大学院医学系研究科)

平成 22 (2010) 年 3 月

目次

I.	研究組織	1
II.	総括研究報告書	
	難分解性有機汚染物質（POPs）の胎児期ばく露に関する研究	3
	佐藤 洋	
III.	分担研究報告書	
	1 臍帯血PCB濃度と児の体格	9
	黒川修行、仲井邦彦、村田勝敬	
	2 周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの社会生活能力の関連性	
	-生後66ヶ月追跡調査の結果-	18
	細川 徹	
	3 周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの発達	
	-生後84ヶ月の追跡調査の中間報告-	26
	村田勝敬、細川 徹、奈良隆寛、福土 審、仲井邦彦、黒川修行	
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	37
V.	研究成果の刊行物・別刷	39

I. 研究組織

研究代表者

佐藤 洋（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授）

総括研究課題

難分解性有機汚染物質（POPs）の胎児期ばく露に関する研究

研究分担者

黒川修行（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教）

仲井邦彦（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 准教授）

村田勝敬（秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学 教授）

研究分担課題

臍帯血 PCB 濃度と児の体格

細川 徹（東北大学大学院 教育学研究科 人間発達臨床科学講座 教授）

研究分担課題

周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの社会生活能力の関連性—生後 66
ヶ月の追跡調査の結果—

村田勝敬（秋田大学大学院 医学計研究科 環境保健学 教授）

細川 徹（東北大学大学院 教育学研究科 人間発達臨床科学講座 教授）

奈良隆寛（宮城県立こども病院 部長）

福土 審（東北大学大学院 医学系研究科 行動医学 教授）

仲井邦彦（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 准教授）

黒川修行（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教）

研究分担課題

周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの発達—生後 84 ヶ月の追跡調査の
中間報告—

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)

総括研究報告書

出生コホートによる難分解性有機汚染物質 (POPs) ばく露の次世代影響の検証

主任研究者 佐藤 洋 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授)

研究要旨

海外における先行研究により、ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール(PCB)、有機塩素系農薬などの残留性有機汚染物質(POPs)およびメチル水銀などの重金属の周産期ばく露が出生児の成長と発達に影響することが報告されている。わが国でもPOPsおよびメチル水銀のばく露に起因した健康影響の有無を明らかにするため、周産期における化学物質ばく露を評価するとともに、出生児の成長と発達を追跡する前向きコホート調査を進めている。

これまでに599組の母子の登録を得て、新生児行動評価(NBAS、生後3日)、新版K式発達検査、Bayley Scales of Infant Development Second Edition(BSID-II)およびFagan Test of Infant Intelligence(FTII)(生後7ヶ月)、新版K式発達検査およびBSID-II(生後18ヶ月)、Child Behavior Checklist(CBCL/2-3)(生後30ヶ月)、Kaufman Assessment Battery for Children(K-ABC)(生後42ヶ月)、社会生活能力および不適応行動に関するアンケート(生後66ヶ月)までの追跡調査を終了した。現在は、生後84ヶ月における調査をWechsler Intelligence Scale for Children, Third edition (WISC-III)、Boston Naming Test(BNT)、Continuous Performance Test(CPT)、聴覚誘発電位、事象関連電位などによる総合的な評価により進めている。中間報告になるが、2010年1月末までに386家族に案内を送付し、318件の調査を実施した(参加率82.4%)。調査への参加率は十分に高く、順調に進行していると考えられた。

次に、生後66ヶ月の調査で得られた社会生活能力検査の指標とばく露指標(臍帯血PCBおよび母親毛髪総水銀)との関連性について、共変量を考慮して重回帰分析による統計学的な検討を行った。その結果、臍帯血PCBおよび毛髪総水銀との間に統計学的に有意な関連性は確認されなかった。生後84ヶ月調査で実施している知能検査や語彙検査についても臍帯血PCBとの関連性を検討したが、影響は観察されなかった。

以上、周産期における化学物質ばく露の影響と子どもの成長、発達との関連性を明らかにするための前向きコホート調査を継続した。生後66ヶ月の調査結果から、胎児期PCBばく露に関連した負の影響は観察されなかった。化学物質ばく露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり消失することがあると考えられ、また、子どもの成長、発達のある側面に影響があると考えられた。授乳に伴う出生後のばく露影響を含め、生後84ヶ月における総合的な追跡調査を待つ健康リスクの最終的な判断を行うことが重要と考えられた。

分担研究者

細川 徹 (東北大学教育学研究科・教授)
村田勝敬 (秋田大学医学系研究科・教授)
奈良隆寛 (宮城県立こども病院・部長)
福土 審 (東北大学医学系研究科・教授)
仲井邦彦 (東北大学医学系研究科・准教授)
黒川修行 (東北大学医学系研究科・助教)

A. 研究目的

海外の研究において、環境由来化学物質であるダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール(PCB)および有機塩素系農薬などの残留性有機汚染物質(POPs)およびメチル水銀による周産期ばく露に起因した健康影響について報告がある。ヒトは主に魚介類の摂取を通してPOPsを体内に取り込むと考えられており、魚介類を多食する我が国において、POPsおよびメチル水銀のばく露に起因した健康影響を明らかにすることが必要と考え、ダイオキシン類、PCB、有機塩素系農薬およびメチル水銀といった環境残留性を特徴とする環境由来化学物質による周産期ばく露と出生児の発達との関連性を明らかにするために前向きコホート調査が進められてきた。本報告では、これまでのコホート調査の進捗状況を概説し、その中で明らかにされた到達点とその結果をまとめた。

B. 研究方法

平成13年1月から平成15年9月の期間に、仙台市内で登録された599組の母親-新生児が対象であり、これまでに生後3日目に新生児行動評価、生後7ヶ月時に新版K式発達検査、Bayley Scales of Infant Development second edition (BSID-II)、Fagan Test of Infant Development (FTII)、生

後18ヶ月時に新版K式発達検査、BSID-II、生後30ヶ月時にChild Behavior Checklist、生後42ヶ月時にKaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)、生後66ヶ月時に新版S-M社会生活能力検査および不適応行動尺度、生後84ヶ月時にWechsler Intelligence Scale for Children Third edition (WISC-III)、Boston Naming Test (BNT)、Conners' Continuous Performance Test (CPT)、脳波測定(聴性脳幹誘発電位、事象関連電位)、心拍変動測定および家庭血圧測定からなる総合評価を実施している。本年度の9月までに生後66ヶ月時の調査が終了し、現在は生後84ヶ月の調査を継続している。

化学物質のばく露評価については、臍帯血PCBの精査、母親の毛髪総水銀の分析(メチル水銀ばく露の評価指標)は既に終了している。母乳(生後1ヶ月で採取)のPOPs分析を継続した。

発達指標とばく露指標との関連性を重回帰分析により解析した。多変量解析時に考慮する交絡要因として、育児環境調査、社会経済的環境、授乳期間、母親IQなどを収集した。食事調査については、出産後に食物摂取頻度調査を実施し、その結果から母親の魚摂取量を算出した。母親IQの検査はRaven's Standard Matricesにより実施し、素点による解析を行った。授乳期間に関する情報は生後18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月および84ヶ月の調査時にアンケートにより収集した。育児環境調査は、Home Observation for Measurements of Environments (HOME)の質問紙版である育児環境調査用紙を用いて採点した。

なお、東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、2000年11月15日から2004年3月31日までの調査研究の承認を2000年10月23日に

取得（受付番号2000-96）し調査を開始した。その後、2004年3月末に期間更新を申請し2004年4月1日から2009年3月31日までの5年間に渡る研究期間の継続承認を得るとともに（受付番号2004-050）、2007年12月に生後84ヶ月調査の具体的な検査方法などについて内容を追加した変更申請を行って承認を得て調査を進めている（受付番号2007-426）。さらに、84ヶ月調査が終了予定の2014年12月までの承認を得て調査を進めている（2008-14-9）。

C. 研究結果

1) 調査の追跡状況

生後66ヶ月までの追跡調査は本年度の9月までに終了し、現在は生後84ヶ月の調査を継続している。最終的に580家族に質問紙を送付し、456件から回答を得た（回収率78.6%）。追跡調査の到達点を表1にまとめた。生後84ヶ月調査では、これまでに386家族に案内を送付し、318家族が調査に参加した（参加率82.4%）。生後84ヶ月調査は、2011年1月に終了する予定である。

2) 臍帯血PCBと社会生活能力検査の関連性

社会生活能力検査である新版S-M社会生活能力検査の社会生活能力指数とVineland Adaptive Behavior ScalesのMaladaptive Behavior Scaleをもとに作成された日本語版不適応行動尺度の得点と臍帯血PCBとの関連を検討したが、両指標においても関連性は観察されなかった。臍帯血PCBと適応行動または不適応行動の得点の間に有意な関連性は見いだされず、胎児期ばく露におけるPCBによる子どもの社会生活能力への影響は認められなかった。毛髪総水銀および母親の魚

摂取量についても同様に解析を行ったが、関連性は認められなかった。

3) 生後84ヶ月調査の中間報告

生後84ヶ月調査については、WISC-III、BNT、CPT、脳波検査の中間報告を分担研究報告書にまとめた。なお、生後42ヶ月において臍帯血PCB濃度とK-ABCの認知処理尺度との間に関連が認められたことから、生後84ヶ月で実施したWISC-IIIおよびBNTについて、ばく露指標との関連を重回帰により検討したが、今のところ、臍帯血PCB濃度との間に有意な関連性はみられなかった（解析結果は分担研究報告書を参照）。

表1 コホート調査の進捗状況

	調査対象数	実施数	実施率
生後3日目	599	587	98.0%
生後7ヶ月	594	516	86.9%
生後18ヶ月	589	477	81.0%
生後30ヶ月	595	499	83.9%
生後42ヶ月	493	400	81.1%
生後66ヶ月	580	456	78.6%
生後84ヶ月	380	318	83.7%

実施率：調査対象者数（案内を送付した数）に対する比率
 生後84ヶ月は継続中である
 平成22年2月28日現在

D. 考察

本研究の目的の一つは、周産期PCBばく露に起因した健康影響があるかを検証することにある。厚生労働省医薬局化学物質安全対策室による「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・中間報告書追補」の2-4-2項では「PCBの高濃度暴露は、甲状腺異常を来す可能性」があり、

「PCBは日常摂取されるレベルで、小児の神経系の発達に悪影響を与える可能性が示唆される」として問題提起されている。今回の結果、臍帯血PCBと生後7ヶ月における新版K式発達検査および生後42ヶ月におけるK-ABCそれぞれの結果との間に負の関連性が認められた。生後7ヶ月では心理指標、特に新版K式発達検査において言語・社会の領域で影響が観察され、生後42ヶ月ではK-ABCの認知処理尺度で影響が観察された。これらの結果から、低濃度PCBばく露であっても子どもの成長と発達に影響しうることが示された。

その一方で、結果に一貫性がない部分があり、解釈には注意を要すると考えられた。例えば、新版K式発達検査とBSID-IIは比較的相同な発達検査であるが、臍帯血PCBと統計学的に有意な関連が観察されたのは新版K式発達検査の言語・社会の領域のみである。さらに、生後7ヶ月ではPCBの影響が心理指標で観察されているものの、生後18ヶ月ではそのような現象は確認できなかった。以上の点については、新版K式発達検査とBSID-IIは異なる検査であり、特に言語・社会領域は新版K式発達検査のみで抽出されているスコアであることが考えられた。また、子どもの発達は必ずしも単調ではなく、環境要因や成長と発達段階でさまざまな影響を受けるため、PCBの影響も見かけ上は消失したり顕著になったりする現象が考えられた。このため、子どもの成長を待つ、詳細な解析を行うことが必須と考えられた。本調査では生後84ヶ月にて、子どもの発達や能力を、様々な方法を用いて総合的に解析することを計画している。

NBASデータの解析の結果、母親の毛髪総水銀と新生児行動評価との間に関連性が見いだされ、

母親のメチル水銀ばく露による負の影響が示唆された。この結果は、低濃度のメチル水銀ばく露であっても、新生児に対して負の影響を及ぼすことを示す結果と推測された。ただし、生後7ヶ月以降の検査ではメチル水銀ばく露との間には統計学的な関連性は見られていない。メチル水銀の影響は出生後すぐにしか観察されないか、もしくは発達検査または知能検査では検出できないことが推測された。フェロー諸島における研究では、メチル水銀の影響については、就学時期にて誘発電位や事象関連電位など神経生理学的な方法を用いた解析が行われ、メチル水銀の影響が示されている。本調査でも生後84ヶ月にてフェロー諸島の方法論を参考に生理学的な検査法を採用した。

母親の魚摂取量と新版K式発達検査の結果について、魚摂取量が多いほど、新生児の状態も良好となる様子が観察された。この結果は、魚には不飽和脂肪酸など、子どもの脳の発達に有用と考えられる栄養素が含まれていると考えられ、栄養学的な利点を示唆するものと推測された。しかしながら、母親の魚摂取量の利点は生後7ヶ月以降の解析では観察されなかった。POPsおよびメチル水銀はともに魚から摂取される。魚摂取はリスクとベネフィットの両面性を有しており、母親の魚摂取の栄養学的な視点を含めた検証が必要と考えられた。

E. 結論

599組の母子を対象として開始した前向きコホート調査を継続し、追跡調査でも参加率をおおむね80%程度で推移した。生後66ヶ月で実施した社会生活能力とばく露指標との関連性を解析し、臍

帯血PCBと社会生活能力検査、不適応行動尺度との間には関連性がないことが確認された。母乳中POPsの化学分析を進めており、出生後ばく露の影響の評価を含め、今後とも子どもの発達と成長を追跡し、化学物質ばく露の健康リスクを明らかにすることが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yaginuma-Sakurai K, Shimada M, Ohba T, Nakai K, Suzuki K, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. Assessment of exposure to methylmercury in pregnant Japanese women by FFQ. *Public Health Nutr* 12: 2352-2358, 2009.

Sakamoto M, Murata K, Kubota M, Nakai K, Satoh H. Mercury and heavy metal profiles of maternal and umbilical cord RBCs in Japanese population. *Ecotoxicol Environ Saf* 73:1-6, 2010.

仲井邦彦, 中村朋之, 村田勝敬, 佐藤洋. 東北コホート調査と曝露評価. *日本衛生学雑誌*. 64:749-758, 2009.

2. 学会発表

Kawamoto T, Hasegawa M, Tsukamoto N, Kayama F, Nitta H, Murata K, Kishi R, Satoh H. Nation-wide birth cohort study on children's health and the environment in Japan. 3rd WHO International Conference on Children's Health and the Environment, Busan(Korea), June 7-10, 2008 (poster) .

佐藤洋. 食品による重金属ばく露と健康被害. 第36回日本トキシコロジー学会学術年会, 盛岡市, 平成21年7月5日(講演) .

龍田希, 柳沼梢, 島田美幸, 鈴木恵太, 黒川修行, 村田勝敬, 細川徹, 仲井邦彦, 佐藤洋. 乳幼児期の子どもの発達と環境要因の関連性. 第58回東北公衆衛生学会, 秋田市, 平成21年7月24日(口演) .

黒川修行, 浅山敬, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 龍田希, 福島直美, 今井潤, 佐藤洋. 働く母親の家庭血圧について. 第68回日本産業衛生学会東北地方会, 秋田市, 平成21年7月25日(口演) .

龍田希, 鈴木恵太, 細川徹, 佐藤洋. 生後7ヶ月、18ヶ月時と生後66ヶ月時の発達検査結果の関連について. 第47回日本特殊教育学会, 宇都宮市, 平成21年9月19-21日(示説) .

清野静, 渡辺諭史, 伊藤菜見子, 三浦祥子, 小澤鹿子, 金澤素, 仲井邦彦, 佐藤洋, 福土審. 小児機能性腸障害と脳幹刺激反応性ならびに両親養育態度の関連. 第68回日本心身医学会東北地方会, 仙台市, 平成21年9月28日(口演)

林克剛, 浅山敬, 大久保孝義, 保坂実樹, 今井潤, 佐藤洋. 小児期における家庭血圧と出生体重との関連:出生コホート調査から. 第32回日本高血圧学会総会, 大津市, 平成21年10月1-3日(口演) .

佐藤洋, 仲井邦彦, 黒川修行. 環境由来化学物質の周産期ばく露と子どもの発達—プロトコルと途中経過について. 第68回日本公衆衛生学会総会, 奈良市, 平成21年10月21-23日(示説) .

仲井邦彦, 黒川修行, 佐藤洋. 環境由来化学物質の周産期ばく露と子どもの発達—母親の喫煙

と新生児行動評価について。第68回日本公衆衛生学会総会，奈良市，平成21年10月21-23日（示説）。

島田美幸，仲井邦彦，中村朋之，柳沼梢，龍田希，黒川修行，佐藤洋。メチル水銀とPCBの一般環境ばく露下における蓄積 -出生コホート調査 (TSCD)から-。フォーラム2009：衛生薬学・環境トキシコロジー，沖縄市，2009年11月5-6日（口演）。

福島直美，黒川修行，浅山敬，仲井邦彦，鈴木恵太，龍田希，今井潤，佐藤洋。働く母親の晩の血圧、脈拍について。第19回日本産業衛生学会

産業医産業看護全国協議会，秋田市，2009年11月5-8日（示説）。

仲井邦彦、龍田希、黒川修行、佐藤洋、鈴木恵太、坂本峰至、村田勝敬。周産期におけるメチル水銀ばく露と子どもの発達：出生コホート調査の結果から。北陸大学学術フロンティア・サテライトミーティング，水俣市，2010年2月19-20日（口演）。

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

III. 分担研究報告書

臍帯血 PCB 濃度と児の体格

研究分担者 黒川修行（東北大学医学系研究科 環境保健医学 助教）
仲井邦彦（東北大学医学系研究科 環境保健医学 准教授）
村田勝敬（秋田大学医学系研究科 環境保健学 教授）

研究要旨

残留性有機汚染物質による周産期ばく露に起因した健康影響の有無を明らかにするために児の体格に着目し、特に体重はどのように変化するのかを明らかにすることを目的とした。生後 84 ヶ月の調査が実施されているが、調査が終了するにはまだ 1 年間の調査が必要であることから、今回は生後 42 ヶ月までの結果を整理した。389 組の母子から得られたデータを基に解析を行った。出生体重と妊娠中の喫煙や飲酒との間に関連性は認められなかったが、臍帯血中 PCB 濃度との間に負の相関関係が観察された。さらに、出生時身長とも負の関係が示され、胎児期における化学物質ばく露は周産期における児の発育に影響を与えることが示唆された。また、42 ヶ月時の Body Mass Index と臍帯血中 PCB 濃度に正の相関関係が認められた。このようなことから、胎児期における PCB ばく露が出生時体重に影響を与え、さらにはその後の児の発育に影響を及ぼす可能性が示唆された。

研究協力者

鈴木恵太（東北大学教育学研究科）
龍田 希（東北大学医学系研究科）
柳沼 梢（東北大学医学系研究科）
島田美幸（東北大学医学系研究科）
中村朋之（宮城県環境生活部原子力安全対策室）

A. 研究の背景および目的

胎児期や出生直後における栄養状態が将来の肥満や糖尿病などの生活習慣病の発症に関係することが示唆されている。また、受精時、胎児期または乳児期に、低栄養または過栄養にばく露され

ると、成人病素因が形成され、その後の生活習慣の負荷により成人病が発症する、という「成人病胎児期発症説」Fetal Origin of Adult Disease がある。約 20 年前にイギリスの Baker により提示された仮説である。この仮説は現在、健康と疾病の発症素因は胎児期、乳児期にあるとの概念に大きく発展している。この仮説は現在 DOHaD (Development Origins of Health and Disease) 説と言われている。さらに出生時体重と疾患罹患リスクは U 字型を示していることにも注目しなくてはならない。出生体重に関する最近の見解では英国人の場合 3800g、インド人の場合 2800g

前後が最も成人病発病リスクが低いことも明らかとなってきた。日本では 30 年前には約 3200g 程度であった出生体重の平均値が年々減少し、最近では男女児ともに 3000g 以下にまで減少してきている。出生体重の平均値の減少傾向が続いていることから、出生児の半数以上に糖尿病や高血圧などの生活習慣病のリスクが高くなりつつあることは危惧される。

出生後の児の発育の推移により生活習慣病の発症リスクが変わるとの報告もある。例えば、低体重で生まれた児の体重が乳幼児期に急激に増加するような現象（成長の Catch-Up）が起こった場合、将来の糖尿病のリスクが高まることが報告されている。さらに、この時期には体格指数の一つである Body mass index (BMI) の値が上昇し始める Adiposity Rebound が起こる。Adiposity Rebound は児の BMI が出生後、低下した後に再び上昇する「はね返り」の現象を指すが、この Rebound の始まる時期が若年で現れるほど、将来的に肥満になるリスクが増すとされている。

妊娠期の母体は胎児への栄養供給のバランスから母体の脂質代謝、特に脂肪分解が非妊娠時と大きく異なることが知られている。脂肪細胞はエネルギーを保持しているだけでなく、レプチンなどのアディポサイトカイン、そして PCBs やダイオキシンなどの脂溶性化学物質も含んでいる。従って、妊娠期にある母親の脂肪分解の促進は胎内環境に大きな変化を与えることも予想される。さらに、一部の脂溶性化学物質は筋肉においてエネルギー代謝や脂質代謝に関連する酵素活性や mRNA の発現を抑制させる働きがあることが報告されており、出生後のエネルギー代謝系の働きに影響を与える可能性がある。

そこで本研究では、胎内環境および出生後の生活環境等が出生時の体格およびその後の発育にどのような影響を与えるのか明らかにすることを目的とした。特に今回は胎内環境および出生後の生活環境等の違いにより、発育期にある児の体格、特に体重にどのような影響を与えるのか、明らかにすることを目的とした。

B. 研究の方法

調査対象

本研究は、2001 年 1 月から 2003 年 9 月の期間に仙台市内の複数の医療機関にて妊娠 22 週以降の妊婦を対象に事前説明とインフォームドコンセントを実施し、599 組の新生児と母親の登録を得て、出生コホートを進めてきた。このうち本報告では、臍帯血中 PCB の分析が終了し、出生時体重が揃っている 389 組、および 42 ヶ月の身長と体重のデータが揃っている 265 組を対象に解析を行った。なお、対象コホート研究は本研究課題実施中も継続されており、随時データの集積が行われている。

児の発育に影響を及ぼす要因の解明にあたって、下記に挙げた項目と児の体格やその変化の関連性について解析を行った。

（基本特性）出生児の性別、在胎週数、出生時身長、体重、42 ヶ月時の身長、体重および BMI

（身体的要因）妊娠前および妊娠期における母親の体重およびその変化、児の身長・体重の推移

（社会経済的要因）親の学歴・教育歴、職業、収入、同居の家族

（食生活状況）半定量式食物摂取頻度調査表を用いて、妊娠期間中の食物摂取量、魚摂取量など

（化学物質のばく露状況）臍帯血 PCB 濃度

臍帯血 PCB の測定は高分解能ガスクロマトグラフィ―/高分解能質量分析計によった（分析方法の詳細については、これまでの報告書を参照）。表記は脂肪重量当たりの濃度とし、対数変換し解析に用いた。

倫理的な配慮

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、2012年12月までの研究継続の承認を得て、調査を進めた（受付番号 2008-149）。調査への参加の同意については、出産前の登録の際に書面による同意を得た。

統計解析

統計解析には（1）単変量解析を用いて、児の体重と関連する要因（妊娠期にある母の食生活状況、特に魚摂取量に着目）を検討し、（2）（1）で出生時体重と有意な関連を示した要因について、モデルを作成し、児の体格にどのような因子が影響を及ぼすのか、多変量解析を用いて検討を行った。

具体的には重回帰分析を強制投入法により実施し、児の体格（身長、体重および BMI）を従属変数とした。なお独立変数は既報の成績などを基に、臍帯血 PCB 濃度、出産時の母親の年齢、母親の妊娠前の体格（身長、体重および BMI）、出生順位、在胎週数、出産形態、子どもの性別、母親の学歴などとした。臍帯血中 PCB 濃度、母親の妊娠前体格や児の出生時体重など、対数正規分布が確認された変数に関しては、適宜対数変換を実施し、解析に用いた。

統計学的有意水準は危険率 5%未満とした。以上の統計処理には JMP7.0.2 が用いられた。

C. 研究結果

解析対象について

対象コホート研究では在胎週数が 35 週に満たない場合、また児の出生時体重が 2400 g 未満の場合等、いくつか対象除外基準を設けているため、599 組の母児の登録があったが、本研究の基本的なデータである出生時体重、臍帯血中 PCB 濃度および食事調査のデータを保有する児は 389 名であった。

出生児の基本属性について

対象児の性についてみると、男児 201 名、女児 188 名であった。在胎週数についてみると、平均在胎週数は 39.5 週であり、最短で 35.6 週、最長で 41.9 週であった。児の出生時の体格と関連が深いと考えられた出産形態についてみると、自然分娩が 282 名で最も多く、次に帝王切開による分娩が 46 名、その他 61 名であった。

対象児の出生体重についてみると、全体の平均値および標準偏差は 3071.7 ± 333.6 g（中央値 3058）であり（図 1）、女児（ 3026 ± 313.2 g、最小値 2414g、中央値 3018g、最大値 3892g）に比し、男児（ 3113.9 ± 347.1 g、最小値 2420g、中央値 3102g、最大値 4240g）で統計学的に有意に大きい値を示した。なお、出生体重の分布は右に裾が伸びる対数正規分布が確認された。

出生時の身長についてみると、全体の平均値および標準偏差は 49.0 ± 1.78 cm（中央値 49.0cm）であり、体重同様に女児（ 48.7 ± 1.73 cm、最小値 44.0cm、中央値 49.0cm、最大値 55.0cm）に比し、男児で統計学的に有意に大きい値（ 49.3 ± 1.79 cm、最小値 44.5cm、中央値 49.5cm、最大値 54.0cm）を示した。

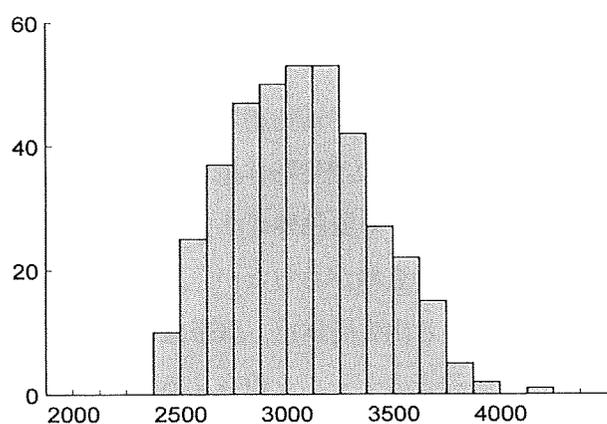


図 1. 出生体重の分布について

表 1. 対象母子の主な基本属性について

項目	
児の性	男児 201 名 女児 188 名
在胎週数	39.5±1.25 週
母親の妊娠前 BMI	20.9±2.82kg/m ²
母親の出産時年齢	31.2±4.43 歳
出生順位 (第 1 子)	194 名 (49.9%)
妊娠中の飲酒 (有)	88 名 (22.6%)
妊娠中の喫煙 (有)	20 名 (5.1%)
魚摂取量 (1 年間)	23,419±16,126g
臍帯血 PCB 濃度	54.2±37.8ng/g-fat

平均値±標準偏差で示した。

母親の基本属性について

母親の基本属性についてみると、母親の体格では、身長平均値および標準偏差は 158.6±4.67cm (最小値 147cm、中央値 158.0cm、最大値 173.0cm) であった。また、妊娠前の体重の平均値および標準偏差は 52.6±7.59kg (最小値 40.5kg、中央値 51.5kg、最大値 118.0kg) であった。BMI の平均値および標準偏差は 20.9±2.8kg/m² (最小値 17.2kg/m²、中央値 20.4kg/m²、最大値 45.0kg/m²) であった。また、BMI が

25kg/m²以上の過体重および肥満と判定される母親は全体の 5.1%で、20 名であった。今回が初産である母親は 194 人、全体の 49.9%となり、初産と経産の数はほぼ同数であった。

母親の飲酒および喫煙状況についてみると、妊娠中に飲酒をしていたと回答した人は 88 人で、全体の 22.6%であり、喫煙していたと回答した人は 20 人、全体の 5.1%であった。母親の食生活状況についてみると、1 日当たりの総エネルギー摂取量の平均値および標準偏差は 2342±687kcal (最小値 832.2kcal、中央値 2217.4kcal、最大値 6221.5kcal) であった。

また、一年間の魚摂取量の平均値及び標準偏差は 23418±16126g (最小値 0g、中央値 20370g、最大値 147278g) であり (図 2)、1 日あたりに換算すると平均 64.2g であった。次に学歴についてみると、中学卒業及び高校卒業までが 104 人 (全体の 26.7%)、短大・専門学校・高等専門学校卒業で 165 人 (42.4%)、大学卒業及び大学院修了以上が 118 人 (30.3%) であり、短大・専門学校・高等専門学校卒業が最も高い割合を示した。

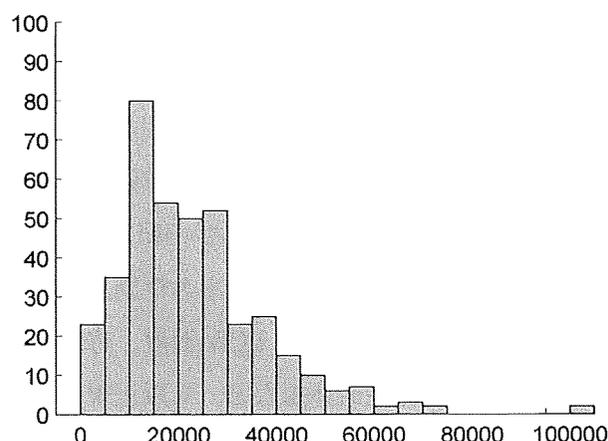


図 2. 一年間の魚摂取量の分布について

臍帯血 PCB 濃度について

臍帯血 PCB 濃度についてみると、平均値およ

び標準偏差は湿重量当たり 147.6 ± 110.2 pg/g-wet (最小値 25.1 pg/g-wet、中央値 118.3 pg/g-wet、最大値 800.3 pg/g-wet) であった。また、脂肪重量での換算値では、 54.2 ± 34.8 ng/g-fat (最小値 0.77 ng/g-fat、中央値 4.6 ng/g-fat、最大値 274.5 ng/g-fat) であった (図 3)。

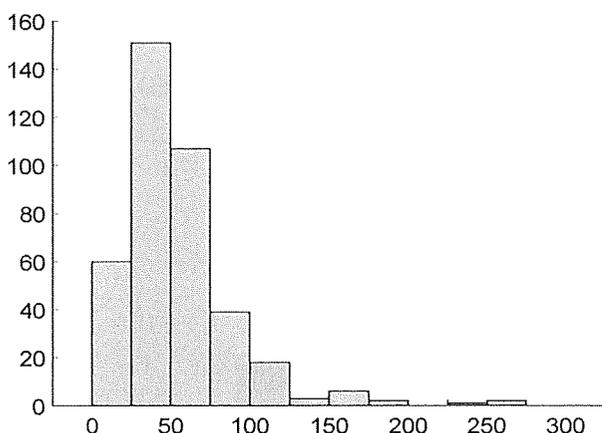


図 3. 臍帯血 PCB 濃度の分布について

児の出生時体重と関連がある因子について-重回帰分析による検討

児の出生時の体格にどのような因子が影響を及ぼすのか、多変量解析を用いて、検討を行った。出生時身長、体重を従属変数とし、次の項目を説明変数として、重回帰分析を行った。

説明変数：出生児の性、出生順位、在胎週数、母親の出産時年齢、母親の妊娠前 BMI、母親の妊娠期における喫煙および飲酒の有無、母親の最終学歴、母親の魚摂取量、臍帯血 PCB 濃度 (児の出生時体重、母親の魚摂取量、母親の妊娠前の BMI、母親の臍帯血 PCB 濃度については対数変換後に解析を行った。)

出生時の体重について (表 2)

統計学的に有意な関連性を示したのは、児の性、

在胎週数、母親の妊娠前 BMI および臍帯血 PCB 濃度であった。このうち、臍帯血 PCB 濃度の偏回帰係数は -0.016 と負の値を示し、PCB 濃度が高くなるにつれて、出生体重は小さくなることが示された (図 4)。

既報の成績では、妊娠中の母親の喫煙や飲酒が出生体重に影響を与えることが示されているが、本研究における対象者ではその関係を見いだすことは出来なかった。また、説明変数間に多重共線性は確認されなかった。

表 2. 重回帰分析の結果 (出生体重)

説明変数	β	標準化 β	p 値
児の性 (女児)	-0.007	-0.150	0.001
在胎週数	0.014	0.364	<0.001
母親の妊娠前 BMI	0.067	0.168	<0.001
母親の出産時年齢	0.001	0.081	0.127
出生順位 (第 1 子)	-0.004	-0.077	0.143
妊娠中の飲酒 (有)	-0.001	-0.024	0.607
妊娠中の喫煙 (有)	0.002	0.011	0.746
魚摂取量	0.005	0.014	0.233
臍帯血 PCB 濃度	-0.016	-0.197	<0.001

β は偏回帰係数を、標準化 β は標準化偏回帰係数を示す。

出生時の身長について (表 3)

統計学的に有意な関連性を示したのは、児の性、在胎週数および母親の臍帯血 PCB 濃度であった。臍帯血 PCB 濃度の偏回帰係数は負の値を示し、出生時の体重同様、PCB 濃度が高くなるにつれて、出生時の身長が小さくなることが示された。また、妊娠中の母親の喫煙や飲酒との関係も出生時身長での解析では関連性を認められなかった。

表 3. 重回帰分析の結果 (出生身長)

説明変数	β	標準化 β	p 値
児の性 (女兒)	-0.292	-0.164	<0.001
在胎週数	0.556	0.390	<0.001
母親の妊娠前 BMI	1.213	0.080	0.084
母親の出産時年齢	0.042	0.105	0.052
出生順位 (第 1 子)	-0.056	-0.032	0.553
妊娠中の飲酒 (有)	-0.032	-0.015	0.756
妊娠中の喫煙 (有)	0.266	0.066	0.159
魚摂取量	0.121	0.033	0.485
臍帯血 PCB 濃度	-0.359	-0.117	0.025

β は偏回帰係数を、標準化 β は標準化偏回帰係数を示す。

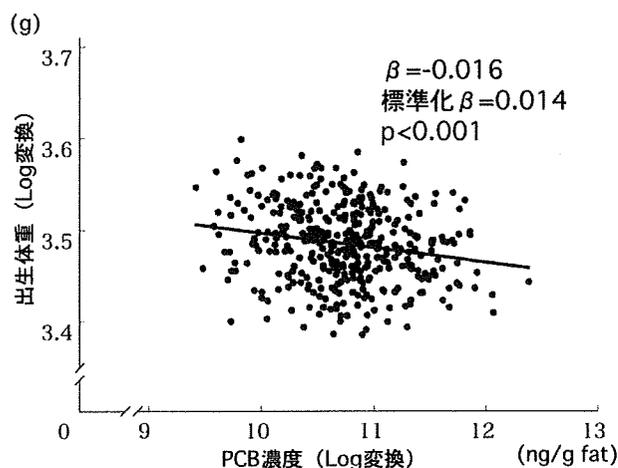


図 4. 臍帯血中 PCB 濃度と出生体重との関係

42 ヶ月における児の体格について

出生後の発育段階をみるために 42 ヶ月における児の体格 (身長、体重および BMI) について解析を行った。解析対象数は 265 名であり、男児 145 名、女児 120 名であった。対象児の 42 ヶ月時の体重についてみると、全体の平均値および標準偏差は $15.2 \pm 1.63\text{kg}$ (中央値 15.1kg) であり、女児 ($15.0 \pm 1.57\text{kg}$ 、最小値 12.1kg 、中央値 14.9kg 、最大値 20.0kg) に比し、男児 ($15.4 \pm$

1.66kg 、最小値 11.7kg 、中央値 15.4kg 、最大値 20.2kg) で統計学的に有意に大きい値を示した。

身長についてみると、全体の平均値および標準偏差は $96.8 \pm 3.31\text{cm}$ (中央値 96.6cm) であり、体重の傾向とは異なり、女児 ($96.4 \pm 3.08\text{cm}$ 、最小値 90.1cm 、中央値 96.6cm 、最大値 103.8cm) と男児 ($97.1 \pm 3.47\text{cm}$ 、最小値 90.4cm 、中央値 96.7cm 、最大値 104.5cm) との間に統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.105$)。

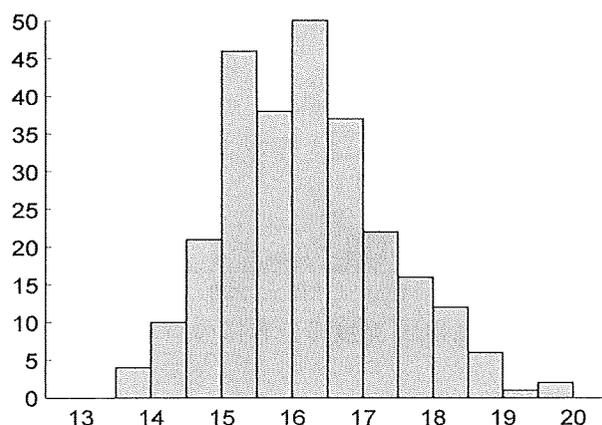


図 5. 42 ヶ月児の BMI の分布について

BMI についてみると、全体の平均値および標準偏差は $16.2 \pm 1.15\text{kg/m}^2$ (中央値 16.1kg/m^2) であった (図 5)。なお、女児 ($16.1 \pm 1.00\text{kg/m}^2$ 、最小値 13.8kg/m^2 、中央値 16.1kg/m^2 、最大値 18.6kg/m^2) と男児 ($16.3 \pm 1.25\text{kg/m}^2$ 、最小値 13.9kg/m^2 、中央値 16.1kg/m^2 、最大値 19.9kg/m^2) との間に統計学的な有意差は認められなかった ($p=0.093$)。

42 ヶ月における児の体格と関連がある因子について-重回帰分析による検討

42 ヶ月時の体格にどのような因子が影響を及ぼすのか、多変量解析を用いて、検討を行った。出生時身長、体重および BMI を従属変数とし、

次の項目を説明変数として、重回帰分析を行った。

説明変数：児の性、出生順位、在胎週数、母親の出産時年齢、母親の妊娠前 BMI、母親の妊娠期間における喫煙および飲酒の有無、母親の最終学歴、妊娠時の母親の魚摂取量、臍帯血 PCB 濃度（児の出生時体重、母親の魚摂取量、母親の妊娠前の BMI、母親の臍帯血 PCB 濃度については対数変換後に解析を行った。）

表 4. 重回帰分析の結果（42 ヶ月時体重）

説明変数	β	標準化 β	p 値
児の性（女兒）	-0.146	-0.089	0.144
在胎週数	-0.172	-0.134	0.030
母親の妊娠前 BMI	2.839	0.183	0.003
母親の出産時年齢	0.017	0.042	0.538
出生順位（第 1 子）	-0.103	-0.063	0.363
妊娠中の飲酒（有）	0.018	0.009	0.883
妊娠中の喫煙（有）	0.235	0.062	0.306
魚摂取量	0.206	0.060	0.323
臍帯血 PCB 濃度	0.293	0.107	0.112

β は偏回帰係数を、標準化 β は標準化偏回帰係数を示す。

体重について（表 4）

統計学的に有意な関連性を示したのは、母親の妊娠前 BMI と在胎週数のみであった。母親の妊娠前 BMI の偏回帰係数は正の値を示し、妊娠前 BMI が大きいと体重が重くなることが示された。一方、在胎週数が長いと体重が減少することが観察された。臍帯血 PCB 濃度とは統計学的に有意な関係を見いだせなかった。なお、説明変数間に多重共線性は確認されなかった。

身長について（表 5）

統計学的に有意な関連性を示したのは、体重同様に母親の妊娠前 BMI と在胎週数のみであった。母親の妊娠前 BMI の偏回帰係数は正の値を示し、妊娠前 BMI が大きいと児の身長が高くなることが示され、在胎週数が長いと身長が低くなることが観察された。

表 5. 重回帰分析の結果（42 ヶ月時身長）

説明変数	β	標準化 β	p 値
児の性（女兒）	-0.222	-0.067	0.285
在胎週数	-0.405	-0.156	0.014
母親の妊娠前 BMI	4.369	0.138	0.025
母親の出産時年齢	0.033	0.041	0.567
出生順位（第 1 子）	0.343	0.104	0.147
妊娠中の飲酒（有）	0.077	0.020	0.760
妊娠中の喫煙（有）	0.053	0.007	0.911
魚摂取量	0.115	0.017	0.792
臍帯血 PCB 濃度	0.320	0.058	0.403

β は偏回帰係数を、標準化 β は標準化偏回帰係数を示す。

BMI について（表 6）

統計学的に有意な関連性を示したのは、出生順位と母親の妊娠前 BMI であった。出生順位が遅くなると BMI が大きくなることが確認された。また、母親の妊娠前 BMI の偏回帰係数は正の値を示し、妊娠前 BMI が大きいと児の BMI も大きくなることが示された。臍帯血 PCB 濃度とは統計学的に有意な関係を見いだせなかったものの、偏回帰係数は正の値を示し、PCB 濃度が高いと BMI が大きくなる傾向を示した（ $p=0.078$ ）。こ

の結果は、出生時体重で見られた関係とは逆の結果であった。

表 6. 重回帰分析の結果 (42 ヶ月時 BMI)

説明変数	β	標準化 β	p 値
児の性 (女児)	-0.002	-0.068	0.260
在胎週数	-0.001	-0.051	0.405
母親の妊娠前 BMI	0.043	0.148	0.014
母親の出産時年齢	<0.001	0.021	0.764
出生順位 (第 1 子)	-0.006	-0.200	0.005
妊娠中の飲酒 (有)	-0.001	0.008	0.888
妊娠中の喫煙 (有)	0.007	0.098	0.107
魚摂取量	0.004	0.060	0.324
臍帯血 PCB 濃度	0.006	0.119	0.078

β は偏回帰係数を、標準化 β は標準化偏回帰係数を示す。

D. 考察

出生時の身長および体重と臍帯血中 PCB 濃度に負の相関関係が認められた。このことに加え、42 ヶ月時における児の BMI と臍帯血 PCB 濃度に正に相関する傾向が確認された。このことは、胎児期における化学物質ばく露が児の成長に影響を与えていることを強く示唆するものであった。

交絡因子としての妊娠中の母親の魚摂取量と出生時の児の体格との関係をみると、本研究では統計学的に有意な関係性は認められなかった。妊娠中の魚摂取は不飽和脂肪酸の摂取など栄養学的な利点が報告されている。このことから、本研究においても同様の傾向が観察されることが期待されたがそのような関係性が認められなかった。PCB や水銀なども生物濃縮により魚に蓄積することが分かっており、妊娠期における魚の摂取は

胎児期における化学物質ばく露の一要因になると言えよう。

また、42 ヶ月時における児の体重と臍帯血 PCB 濃度に正の関係が認められた。42 ヶ月児における肥満の判定基準が明確となっていないこと、また低出生体重児がほとんど含まれていないことから、未解析であったが、既報の成績では、低出生体重と小児期および成人期の肥満との関係が報告されている。本研究における臍帯血 PCB 濃度と出生時体格との関係を考慮するならば、この結果は胎児期における化学物質ばく露が成長期における児の肥満発症と関連する可能性を示唆するものと考えられた。

しかしながら、化学物質ばく露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり、消失することが考えられる。また、特に小児期から成人期にかけての発育は個々によって大きく異なっている。胎児期における化学物質ばく露が児の発育に影響を与えているかについても、集団としての解析のみならず、個の成長パターンなどを考慮した更なる詳細な解析が必要であると考えられた。

E. 結論

臍帯血 PCB 濃度と出生時の体格およびその後の児の発育について検討することを目的とし、解析を行った。その結果、臍帯血中 PCB 濃度と出生時の体重に負の相関関係が観察された。さらに成長が進んだ 42 ヶ月時においても統計学的に有意ではないものの、臍帯血中 PCB 濃度と児の BMI が正の相関関係をもつ傾向が認められた。これらことから、胎児期における化学物質のばく露が児の発育に影響を与えていることが示唆された。現在進められている 84 ヶ月における児の体格と

も関係していることが考えられる。小学生における肥満の判定基準は文部科学省から提示されている標準体重法などを用いて行う事ができることから、今後胎児期における化学物質のばく露と肥満の発症との関係性についても検討する必要があると考えられた。

F. 研究発表

1.論文発表
該当なし

2.学会発表
該当無し

G. 知的所有権の取得状況
該当無し