

201035005A

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  
環境化学物質に対する感受性の解明

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者

北海道大学環境健康科学研究教育センター

岸 玲子

研究分担者

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

水上 尚典

札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科

遠藤 俊明

旭川医科大学医学部産婦人科学講座

千石 一雄

北海道大学大学院医学研究科外科治療学講座腎泌尿器外科学分野

野々村克也

北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座小児科学分野

有賀 正

北海道大学大学院獣医学研究科環境獣医科学講座毒性学分野

石塚真由美

福岡県保健環境研究所保健科学部生活化学課

梶原 淳睦

いであ株式会社環境創造研究所環境リスク研究センター

松村 徹

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

佐々木成子

平成 23 (2011) 年 3 月

# 目 次

I. はじめに .....	1
II. 総括研究報告書 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 要因と環境化学物質に対する感受性の解明 (岸 玲子ほか) .....	2
III. 分担研究報告書	
1. 先天異常の発生状況 (岸 玲子, 水上 尚典, 遠藤 俊明, 千石 一雄, 吉岡 英治ほか) .....	13
2. 出生時体重に影響を及ぼす妊婦の喫煙と葉酸代謝酵素遺伝子多型との関連 (岸 玲子, 吉岡 英治ほか) .....	26
3. 胎児期の抗エストロゲン様 PCBs 曝露が出生時体格に与える影響 (岸 玲子, 梶原 淳睦, 佐々木 成子ほか) .....	39
4. 妊婦血液中のダイオキシン, PCB および水酸化 PCB(OH-PCB)類濃度分析法の開発 (梶原 淳睦ほか) .....	45
5. 血液中のビスフェノール A(BPA)および 4-ノニルフェノール(NP)測定分析法の開発 (松村 徹ほか) .....	52
6. 有機フッ素化合物(PFCs)曝露による小児の体格および疾患への影響に関する疫学研究 のレビュー (岸 玲子, 吉岡 英治ほか) .....	62
7. 注意欠陥/多動性障害(ADHD)の環境要因, 遺伝的発症要因および交互作用に関する 文献レビュー (岸 玲子, 吉岡 英治ほか) .....	75
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	82

## I はじめに

先天異常モニタリングに関する前向きコホート研究は、これまで平成 14～16 年度および平成 17～19 年度さらに平成 20～22 年度厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）による「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環境化学物質に対する感受性の解明」として過去 9 年間研究を継続してきました。

尿道下裂・停留精巣をはじめとする先天異常は，最近増加しているとの報告が発表されていますが，わが国では，地域の一定集団を対象に発生率やリスク要因を評価することがなされていませんでした。また，世界的にも環境化学物質の次世代への直接的な影響と因果関係は，未だ十分に解明されるには至っておりません。

そこで本研究では，妊娠初期に説明と同意を得た妊婦さんの母体血または臍帯血中の葉酸，ダイオキシン・PCB 類，水酸化 PCB 類，有機フッ素化合物（PFOS・PFOA），農薬，およびビスフェノール A の測定を行いました。今後は有機フッ素化合物（PFDA・PFNA・PFHxS・PFUnDA）などの環境汚染物質の測定分析を行い，アウトカムである出生時の児の異常の有無や胎児発育への影響を研究して参ります。さらに，生後数年間の追跡により詳細な研究を進めて，小児のアレルギー発症や神経発達への影響についても検討する予定です。

また，環境化学物質の個体への影響の強弱は，曝露された個体の異物（薬物）代謝酵素類の遺伝子多型にも修飾されることが考えられますので，ダイオキシンや喫煙の曝露では環境遺伝相互作用の検討を行いました。同じ曝露濃度でも遺伝的ハイリスク群である者には，より予防的な対応を進めるという意味でこうした研究は重要であると思われまます。

本研究は北海道内の広範囲の産婦人科医療機関の御協力で進められております。今回の調査で 2 万人の参加者を得て多くの出生児を把握することになります。本研究のように地域をベースに胎児期から立ち上げ，次世代の子どもへの種々の影響を大きなサンプルサイズで追跡し，先天異常をモニタリングしながら環境測定を行っている研究は世界的にも初めてです。北海道で，予防医学（公衆衛生学，疫学）と臨床医学（産科，泌尿器科，小児科など）が共同で進めるこのような協力体制を続けることができましたならば，将来的には，生まれてくる児の早期医療など，予防医学的アプローチと QOL を一層高めるために有益になろうと思ひます。

最後に，多くの皆様の御協力により実施され，本年度報告書をこのようにまとめることができたことに対して，衷心より御礼申し上げます。

平成 23 年 3 月

研究代表者 岸 玲子

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環境化学物質に対する感受性の解明

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授

研究要旨

本研究は妊娠初期の12週までに同意を得た妊婦からの採血とPCB・ダイオキシン類や有機フッ素化合物(PFCs)、ビスフェノールA(BPA)などの環境化学物質濃度測定から、先天異常の有無など出生時点での児への影響を確認して環境化学物質との直接的因果関係を前向きコホート研究で評価するものである。妊娠中の母親への環境化学物質曝露が胎児および乳幼児への健康に及ぼす影響の解明と健康障害を予防する方策を明らかにすることを目的としている。平成15年1月から平成22年10月末までの参加妊婦18,446名のうち、既に出産し新生児個票が提出された新生児の先天異常有病率を種類別に把握した。対象とした16,878名のうち、先天異常の児総数は318名、マーカー異常228名、その他の異常118名、先天異常を有する児の出産頻度は1.88%であった。また、在胎22週以降の出産16,629件では、先天異常のある児は274名、有病率は1.65%であった。最も発生数の高い先天異常は心室中隔欠損27名で、次にDown症候群21名、口唇口蓋裂17名、多指症16名、水腎症14名、停留精巣・非触知精巣13名などであった。

妊婦の喫煙と葉酸代謝酵素が出生時体重に及ぼす影響については、葉酸の代謝に関与する遺伝子として、5,10-MTHFR 遺伝子(C677T および A1298C)の多型を解析した。5,10-MTHFR 遺伝子 AC/CC 型と比較して AA 型 では血清葉酸値が低く、妊婦の喫煙状況と 5,10-MTHFR 遺伝子多型を組み合わせると、非喫煙妊婦で 5,10-MTHFR 遺伝子 AC/CC 型と比較して喫煙妊婦で AA 型 では出生時体重が 107g 低下し、特に、男児では-117g とより低下した。

70 異性体 PCBs 濃度をエストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、およびその他に 3 分類し、曝露を各エストロゲン様作用別 PCBs 濃度、非ダイオキシン様 PCBs 濃度(58 異性体)と総 PCBs 濃度(70 異性体)の 5 群として、胎児期の抗エストロゲン様 PCBs 曝露が出生時体格に与える影響を検討した。エストロゲン様 PCBs、その他の PCBs、非ダイオキシン様 PCBs(58 異性体)、および総 PCBs(70 異性体)と出生時体格との有意な関連は認められなかったが、初産女児群で、エストロゲン様作用 PCBs 濃度と出生時身長とに有意な正の関連が認められた。

曝露評価のために、微量血液中のダイオキシン、PCB および水酸化 PCB(OH-PCB)類と BPA および 4-ノニルフェノール(NP)濃度分析法の開発と測定を行った。ダイオキシン、PCB および OH-PCB 類測定については、本分析で検出された異性体別濃度と他機関での分析例での検出濃度を比較すると、良く一致しており、本分析法は OH-PCB の分析法として有効であった。今回開発した微量血液からダイオキシン、PCB および OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法により多種類の化学物質の測定が可能になり、汚染実態の解明が大きく進展することが期待できる。BPA および NP 測定については、同位体希釈 LC/MS/MS 法を採用し、前処理方法と組合せて検討した。血中 BPA および NP の分析方法を『手法』とし

ては確立できたが、NPについては試薬等由来のブランク値が非常に高く、現状では血中における一般的な濃度レベルにおいて評価可能なデータを取得することは困難であると考えられた。一方、BPAのブランク値は、用いる分析前処理部材の変更によって大きく低減できたが、定量下限値近傍の血中濃度を評価するまでには至らなかった。

PubMed, Medline on Ovidなどの検索エンジンを使用して、PFCs曝露による小児の体格および疾患への影響および注意欠陥/多動性障害(ADHD)の環境要因、遺伝的発症要因および交互作用に関する検索を行った。PFOS・PFOA曝露では、出生時体重や小児の体格には負の影響がみられたが、免疫系や神経行動発達系では関連が認められなかった。近年、産業界ではPFOS・PFOAの使用が規制されてきているために、他のPFCsを代用していることから、PFNA・PFHxS・PFDAなどPFOS・PFOA以外のPFCs曝露と体格や感染症、神経行動発達、ADHD、甲状腺疾患等との影響も検討する必要がある。ADHDの発症リスクに関する遺伝子多型と環境因子の交互作用は、喫煙、アルコール、強い心理的ストレスとの交互作用が観察されたが、これらのみではADHDの発症要因を十分に説明することはできず、さらなる遺伝環境要因の研究が必要である。

#### 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)  
野々村 克也  
(北海道大学大学院医学研究科  
外科治療学講座  
腎泌尿器科外科学分野教授)  
有賀 正  
(北海道大学大学院医学研究科  
生殖・発達医学講座小児科学分野教授)  
石塚 真由美  
(北海道大学大学院獣医学研究科  
環境獣医科学講座毒性学分野教授)  
梶原 淳睦  
(福岡県保健環境研究所  
保健科学部生活化学課 課長)  
松村 徹  
(いであ株式会社環境創造研究所

#### 環境リスク研究センター長)

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)  
佐々木 成子  
(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助教)

#### 研究協力者

金澤 文子, 鷲野 考揚, 小西 香苗,  
坂 晋, 馬場 俊明, 宮下 ちひろ,  
Yila Thamar, Braimoh Titilola,  
檜野 いく子, 岡田 恵美子,  
小林 澄貴, 大竹 裕子, 伊藤 久美子,  
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)  
櫻木 範明  
(北海道大学大学院医学研究科  
生殖・発達医学講座  
生殖内分泌・腫瘍学分野)  
長 和俊, 山田 俊  
(北海道大学病院周産母子センター)  
白石 秀明  
(北海道大学病院小児科)  
松浦 英幸  
(北海道大学大学院農学研究院

応用生命科学部門生命有機化学分野)  
馬場 剛  
(札幌医科大学産婦人科学講座)  
西條 泰明  
(旭川医科大学健康科学講座)  
宮本 敏伸  
(旭川医科大学産婦人科学講座)  
伊藤 善也  
(日本赤十字北海道看護大学  
臨床医学領域)  
花岡 知之  
(北海道療育園美幌療育病院)  
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)  
山本 潤, 菅木 洋一, 水谷 太  
(いであ株式会社 環境創造研究所)  
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)

#### 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, 札幌徳洲会病院, 白石産科婦人  
科病院, 町立中標津病院, 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

濃度のダイオキシン類・非ダイオキシン系 PCB 類や有機フッ素化合物(PFCs)などの環境化学物質による先天異常や Small for Gestational Age(SGA)などの次世代影響との関連について日本の疫学データをもって応えるために、北海道全域の地域病院に基づく尿道下裂や停留精巣等の先天異常モニタリング体制を立ち上げ、母体血および臍帯血の採取保存と曝露量の直接的測定を行っている。本研究では、前向きコホート研究で先天異常(マーカー奇形・異常 55 疾患)モニタリングを実施し、地域の病院ベースにおける先天異常発生率を把握する。生体試料中のダイオキシン・PCB 類, PFCs, 葉酸, コチニン濃度等を測定して、出生時体格などとの関連を質問票から得た住環境, 喫煙状況, 食生活等を考慮して検討する。また、胎児期曝露による児への影響評価を行うため、水酸化 PCB(OH-PCB)やビスフェノール A(BPA), 4-ノニルフェノール(NP)の分析法を開発し、測定する。近年、環境や食品中のダイオキシン, PCB 類濃度は低下しており、妊婦の血液中 OH-PCB を測定するため、より高感度に検出できる分析法が求められていることから、OH-PCB 類濃度を誘導体化せずに LC/MS/MS を用いて直接測定する簡便な一斉分析法を開発する。また、BPA および NP の体内負荷量の評価にはヒト血液中における濃度データが必要であるが、存在量は極低く測定分析が困難で、確からしい結果を用いて議論されているとは言えない状況であることから、ヒト血液中の BPA および NP を議論可能な濃度レベルで精確に測定する手法が必要である。

さらに、環境化学物質の代謝に関与する酵素の遺伝子多型も検討した環境要因による先天異常発生のリスク評価や生活習慣など交絡要因の影響評価と同時に遺伝的ハイリスク群を解明して環境と遺伝

#### A. 研究目的

ヒトでの科学的な根拠が乏しかった低

の複合的評価を行う。

## B. 研究方法

### 1. 先天異常の発生状況

平成15年1月から北海道内の約40産科医療施設で同意を得られた妊婦と新生児を登録し、平成22年10月末までに新生児個票が提出された16,878名を対象とした。分娩後に医療機関で記載された新生児個票から尿道下裂・停留精巣等の先天異常(マーカー奇形・異常55疾患)の発生率を算出した。

### 2. 出生時体重に影響を及ぼす妊婦の喫煙と葉酸代謝酵素遺伝子多型との関連

北海道内の約40産科医療施設で同意を得られた妊婦を対象に、出生前向きコホート研究を実施した。対象者の属性は妊娠初期に実施した自記式調査票、出生時所見は新生児個票から得た。曝露評価のため、妊娠初期に採血を行い、母体血中葉酸濃度はCompetitive protein binding (CPB) chemiluminescence assayにより(株)エスアールエルで測定した。葉酸の代謝に関与する遺伝子として、5,10-MTHFR 遺伝子(C677TおよびA1298C)の多型をリアルタイム-PCR法で解析した。出生時体重をアウトカム指標として、胎児期の喫煙曝露と遺伝要因との関連を検討した。

### 3. 胎児期の抗エストロゲン様PCBs曝露が出生時体格に与える影響

札幌市内一産科病院を受診し同意を得た妊婦とその児を対象に、出生前向きコホート研究を実施した。対象者の属性は妊娠中期から後期に実施した自記式調査票、出生時所見は医療診療録から得た。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。母体血中PCBs類濃度(合計70異性体)

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)により福岡県保健環境研究所で測定した。70異性体PCBs濃度はエストロゲン様作用、抗エストロゲン様作用、およびその他、の3群に分類した。対数変換した各エストロゲン様作用別PCBs濃度、非ダイオキシン様PCBs濃度(58異性体)と総PCBs濃度(70異性体)の5群を曝露とし、出生時体格(体重・身長・胸囲・頭囲)との関連を検討した。さらに、母親の出産歴(初産か経産)と児の性別によって全体を4群に分類して解析を行った。妊娠高血圧症候群の妊婦・双胎は対象から除外した。

### 4. 妊婦血液中のダイオキシン、PCBおよび水酸化PCB(OH-PCB)類濃度分析法の開発

昨年度までに開発した血液および母乳中ダイオキシンおよびPCB類一斉分析方法の精製工程を検討し、市販のOH-PCB標準物質が分析工程のどの画分に分画されるか精査した。また、妊婦血液中のOH-PCB濃度を高感度に検出するために、固相カラムによる精製を加えた。さらに、LC/MS/MSでOH-PCBを測定するために分離用カラムと泳動バッファーについても検討した。

### 5. 血液中のビスフェノールA(BPA)および4-ノニルフェノール(NP)測定分析法の開発

BPAのみを測定分析対象化合物とし(NPの同時前処理操作を行わない)、ブランク試験として、全操作ブランク、前処理用カートリッジカラム(コンディショニング方法および構成部材)の検討を行った。測定方法は、昨年度開発したID-LC/MS/MS法を採用し、同位体希釈法の内標準スパイクとして、BPA-d<sub>16</sub>をクリーンアップスパイク、

BPA-2,2',6,6'-d<sub>4</sub>(BPA-d<sub>4</sub>)をシリンジス  
パイクとした。試験には、固相充填済み  
樹脂製カートリッジカラムとして  
ISOLUTE マルチモード(500mg/3mL,  
Biotage 社製; 904-0050-B)を用いた。

#### 6. 有機フッ素化合物(PFCs)曝露による 小児の体格および疾患への影響に関する 疫学研究のレビュー

PFOS・PFOA・PFNA・PFHxS・  
PFDAのような有機フッ素化合物 PFCs  
は、環境中に放出され自然界および生体  
内で分解を受けずに蓄積されることから、  
ヒトへ健康影響が懸念されている。特に、  
母体曝露から胎児への移行による出生時  
体格、出生後の神経行動発達、免疫・ア  
レルギー疾患、甲状腺疾患などへの影響  
が懸念されているが、多くの先行研究で  
は主に PFOS・PFOA に焦点が当てられ  
ており、他の PFCs 曝露がヒトに及ぼす  
影響については未だ明らかにされていな  
い。

ヒト一般環境レベルの PFCs 曝露によ  
る、小児の体格や疾患のアウトカムへの  
影響を検討した疫学研究をレビューする  
ため、英文文献を PubMed により検索し  
た。検索の key word は PFOS PFOA  
[MeSH]とした。一般環境レベルにおけ  
る PFCs を曝露要因とし、体格や感染症、  
神経行動発達、ADHD、甲状腺疾患など  
をアウトカムとするヒトの疫学研究で、  
英文の原著論文をレビューの対象とした。

#### 7. 注意欠陥/多動性障害(ADHD)の環境 要因、遺伝的発症要因および交互作用に 関する文献レビュー

ADHD は小児期に発症する精神科疾  
患の中で最も有病率が高く、かつ遺伝し  
やすいものの一つである。メタアナリシ  
スによれば、有病率は、アジア、アフリ  
カを含めた全世界で推定 5.3 %とされる。  
ADHD の遺伝性は双生児研究において

発症要因の 76%を説明すると報告され  
ているが、多くの遺伝子多型で結果が一  
致しない。ADHD 発症に影響する環境要  
因曝露に個体差があることが一因とされ  
ており、遺伝環境交互作用の検討が必要  
である。

ADHD 発症リスクに関する遺伝子多  
型と環境因子の交互作用を検討した疫学  
研究をレビューするため、英文文献を  
Medline on Ovid により検索した。検索  
の keyword は Attention Deficit  
Disorder with Hyperactivity/ AND  
environment/ AND genotype/とした。

#### 倫理面への配慮

疫学調査は北海道大学環境健康科学  
研究教育センターおよび北海道大学大  
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「ヒト組織およ  
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  
な配慮のうえ行った。

#### C. 研究結果

##### 1. 先天異常の発生状況

平成 22 年 11 月末までの参加妊婦は  
18,446 名であり、新生児個票が提出され  
た全出産(生産、死産、流産含む)16,878  
件のうち、先天異常のある児の総数は  
318 名であった。その中で、マーカー奇

形 228 名，その他の先天奇形 118 名で，先天異常有病率は 1.88%であった。また，在胎 22 週以降の出産 16,629 件では，先天異常のある児は 274 名，有病率は 1.65%であった。

全出産において，最も発生数の高い先天異常は心室中隔欠損 27 名で，次に Down 症候群 21 名，口唇口蓋裂 17 名，多指症 16 名，水腎症 14 名，停留精巣・非触知精巣 13 名などであった。その他の先天異常は，中枢神経系疾患，マーカー奇形以外の染色体異常，下肢形成不良などの重篤な大奇形から，副耳，臀部母斑などの小奇形まで 76 種の先天奇形が報告された。在胎 22 週以降の出産に関して先天異常有病率を平成 14-18 年度の JAOG 報告(ICBDSR Annual Report, 2008)と比較すると，尿道下裂の有病率が JAOG よりも 1.75，口蓋裂が 0.96，ダウン症が 0.55 高かった(いずれも出生 1 万対)。一方，心室中隔欠損症，ファロー四徴症，大血管転位症などの先天性心疾患，水頭症，脊髄髄膜瘤，臍帯ヘルニア，食道閉鎖，小腸閉鎖，異形成腎，18 トリソミーなどは JAOG よりも 5 割以下の有病率であった。

## 2. 出生時体重に影響を及ぼす妊婦の喫煙と葉酸代謝酵素遺伝子多型との関連

血清葉酸値データと遺伝子データの両方が得られた 1784 名について解析した。5,10-*MTHFR* 遺伝子 AC/CC 型と比較して AA 型では血清葉酸値が低かった。妊婦の喫煙状況と 5,10-*MTHFR* 遺伝子多型を組み合わせると，非喫煙妊婦で 5,10-*MTHFR* 遺伝子 AC/CC 型と比較して喫煙妊婦で AA 型では出生時体重が 107g (95%CI, -180 to -34,  $p = 0.004$ ) 低下し，特に，男児では -117g (95%CI, -218 to -15,  $p = 0.025$ )とより低下した。

## 3. 胎児期の抗エストロゲン様 PCBs 曝露が出生時体格に与える影響

母体血中 PCBs 濃度および出生時体格の両方が得られた母児 414 名を解析に用いた。各 5 群の PCBs 濃度は幾何平均値で，エストロゲン様作用 PCBs 27616 pg/g lipid, 抗エストロゲン様作用 PCBs 3949 pg/g lipid, その他の PCBs 72640 pg/g lipid, 非ダイオキシン様 PCBs (58 異性体) 93123 pg/g lipid, および総 PCBs(70 異性体) 104142 pg/g lipid であった。全体で解析した結果では，母体血中抗エストロゲン様作用 PCBs 濃度 ( $\log_{10}$ )と出生時体格との関連は認められなかった。さらに男女別および出産歴別で解析を行ったが，有意な関連は認められなかった。全体の解析では，エストロゲン様 PCBs, その他の PCBs, 非ダイオキシン様 PCBs(58 異性体), および総 PCBs(70 異性体)と出生時体格との有意な関連は認められなかった。一方，初産女児群では，エストロゲン様作用 PCBs 濃度と出生時身長とに有意な正の関連が認められた( $\beta=0.202$ ,  $p=0.004$ )。

## 4. 妊婦血液中のダイオキシン，PCB および水酸化 PCB(OH-PCB)類濃度分析法の開発

今回開発した血液中ダイオキシン，PCB および OH-PCB 一斉分析法の 5~7 塩化 OH-PCB/LC/MS/MS のクロマトグラムのうち，5 塩化から 7 塩化 OH-PCB の標準物質のクロマトグラムで 10 種の異性体が 7 つのピークに別れ検出された。ピークの重なりは 5 塩化 OH-PCB では 4H と 3H118, 6 塩化 OH-PCB は 4H130 と 3H138, 7 塩化 OH-PCB は 4H172 と 3H180 で見られた。各 OH-PCB の検出下限値は 0.05~1ng/ml であった。血液中 OH-PCB の LC/MS/MS のクロマトグラムでは，ヒト血液中に検出される OH-PCB は主に 6 異性体(4H109, 3H138,

4H146, 4H153, 4H172, 4H187)で各異性体のピークを検出できた。

### 5. 血液中のビスフェノール A(BPA)および 4-ノニルフェノール(NP)測定分析法の開発

全操作ブランク試験における BPA のブランク値は一定しなかった。カートリッジカラムのコンディショニングから前処理操作における個々の操作のブランク試験では、コンディショニングに用いた溶媒中の濃度が、他に比較して高く、コンディショニングの有効性が確認されたが、コンディショニング以降の分析操作段階でもブランク値が観測された。

本分析で用いる溶媒試薬中の BPA 濃度が十分低濃度であることは確認しているので、前処理用カートリッジカラムを起源とする BPA をコンディショニングによって低減することを検討した。コンディショニングの方法によってブランク値は異なるが、同一の操作でもブランク値には日間変動が観測された。ブランク値に決定的に寄与している要因が特定できず、また、同一操作におけるブランク値の再現性が低いことから、分析に使用し、試料に接する部材からの BPA の溶出と雰囲気汚染が要因と考えた。部材からの BPA の溶出を評価するために、カートリッジを分解し、構成される部品単位(充填剤, フリットおよびチューブ)で浸出試験を行った。カートリッジを構成するチューブからの BPA の溶出が確認されたが、この現症は定常的に出現しないことから、チューブを変更した。

作製したカートリッジカラムのブランク試験では、2 種類のカートリッジカラムのブランク値が ISOLUTE マルチモードに比較して低かったことから、前処理用カートリッジカラムの樹脂製チューブがブランク値に大きく影響する可能性が判明した。しかし、通常の使用において、

その影響は定常的ではなく、また、濃度レベルは一定しないため、前処理用カートリッジカラムの樹脂を抜き取り、ガラス製のカラムに充填して全操作ブランク試験を行い、また、比較のため、樹脂製カートリッジカラムを用いたブランク試験を行ったところ、ガラス製のカラムを用いることによってブランク値は減少し、ブランク値の再現性も改善された。

### 6. 有機フッ素化合物(PFCs)曝露による小児の体格および疾患への影響に関する疫学研究のレビュー

検索された文献は 17 編のレビュー文献を含む 361 編だった。そのうち 14 編が本研究のレビューの対象となる条件に該当した。PFOS・PFOA 曝露による出生時体重への影響は 6 編検索され、そのうち 4 編で PFOS もしくは PFOA と出生時体重との負の関連が示された。

Danish National Birth Cohort(DNBC)では、前向きコホート研究において胎児期の PFOS・PFOA 曝露と不妊, 5 ヶ月・12 ヶ月時の身体測定値, 6 ヶ月・18 ヶ月時の神経行動発達, 幼児期の感染症による入院リスク, 7 歳時の行動・発達協調性運動障害との関連の 5 編が検索されたが、免疫系や神経行動発達系との関連は認められなかった。National Health and Nutrition Examination Survey では、3 編が PFOS・PFOA・PFNA・PFHxS 曝露と成人のコレステロール値, 甲状腺疾患, 12 歳～15 歳の ADHD との関連を横断研究で検討し、いずれも正の関連が認められた。

### 7. 注意欠陥/多動性障害(ADHD)の環境要因, 遺伝的発症要因および交互作用に関する文献レビュー

ADHD 発症における環境遺伝交互作用を検討した疫学研究は 8 編であった。

喫煙と DAT1 10-repeat allele では、

ADHD の頻度が喫煙単独および遺伝子多型単独より高いことが4編のうち3編で示され、交互作用が観察された。DRD4 7-repeat allele についても1編で同様な交互作用が観察された。

アルコールと DAT1 intron 8 多型が1編で、強い心理社会的ストレスと DAT1 intron 3 多型が1編で、また、両親の不仲に関する自責と 5HTTLPR 多型が1編で有意な交互作用が見られた。生まれた季節と DRD4 7-repeat とは、2編中1編で交互作用の存在が示唆されたが、症例群と対照群で夏生まれと冬生まれの allele の頻度が有意に異なっていた。一方、よりサンプル数の多い研究では、有意な交互作用が認められなかった。

#### D. 考察

本研究で示した先天異常発生状況のデータは、わが国における初めての大規模な地域病院ベースの貴重な情報である。先天異常データについては、これまでの報告では調査形態や対象者の選択基準が一定ではない等のために単純な比較は困難であるが、形態異常ごとの頻度をみると、水頭症、消化管閉鎖、二分脊椎症、心奇形等、胎児期に診断され、出生直後の集中的対応が要求される重篤な形態異常については、JAOG 調査よりも低い傾向がみられた。JAOG 調査の協力施設は主に大学病院や地域の大規模病院であり、胎児期から出生直後に集中的治療を行う必要がある重篤疾患が集積する傾向があるのに対して、本研究の協力医療機関は、北海道全域の大規模病院、専門病院から開業産科クリニックまでさまざまな規模の施設であることから、一般的な地域の傾向を JAOG よりよく反映しているためと考えられる。地域ベースの前向きコホート研究という特徴を有している本研究は一般的な地域の有病率を把握する上で、わが国で他に例のない非常に重要な

データと考えられる。

葉酸代謝遺伝子多型を考慮した検討では、MTHFR (A1298C) 遺伝子多型と喫煙の相互作用が出生時体重を低下させることが明らかになった。母体血中抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露による出生時体格低下への影響は認められず、出産歴および性別で解析しても関連は認められなかった。しかし、初産女児では母体血中エストロゲン様作用 PCBs 濃度が増加するほど出生時身長が増加した。男児より女児で PCBs のエストロゲン様作用に対して感受性が高い可能性が示されたが、環境からヒトは複合的な化学物質曝露を受けるため、他の環境化学物質の影響もさらに検討する必要がある。

PCB の代謝物である OH-PCB は甲状腺ホルモンと類似した構造を持つため、生体内で甲状腺ホルモンレセプターと結合し残留あるいは甲状腺ホルモン作用をかく乱する可能性があることが報告されており、母体内で胎児に及ぼす影響が危惧されている。OH-PCB 類の分析法には血液から抽出、精製後誘導体化し高分解能 GC/MS 等を用いて測定する方法があるが、誘導体化の際に異性体により反応性が異なる可能性があることや LC/MS/MS を用い分離測定が出来れば誘導体化を省略できることから、血液中ダイオキシン、PCB 一斉分析法で同時に OH-PCB も分析できるより簡便な分析法開発を検討した。本分析法で検出された異性体別濃度を他機関での分析例での検出濃度と比較したところ、良く一致しており、本分析法は OH-PCB の分析法として有効であるといえる。OH-PCB の一部は、生体内に残留しやすく PCB よりも毒性が強いと考えられていることから、母体内で胎児に及ぼす影響が危惧されている。微量血液からダイオキシン、PCB および OH-PCB 類を同時に測定できる一斉分析法の開発により多種類の化

学物質の測定が可能になり、汚染実態の解明が大きく進展することが期待できる。

血液中の BPA および NP 測定分析法では、同位体希釈 LC/MS/MS 法を採用し、前処理方法と組合せて検討した。血中 BPA および NP の分析手法を『手法』としては確立できた。しかし、NP については試薬等由来のブランク値が非常に高く、現状では血中における一般的な濃度レベルにおいて評価可能なデータを取得することは困難であると考えられた。一方、BPA のブランク値は、用いる分析前処理部材の変更によって大きく低減できたが、定量下限値近傍の血中濃度を評価するまでには至らなかった。

PFCs 曝露による小児の体格および疾患への影響に関する疫学研究のレビューにおいて、出生時体重をアウトカムにした研究では、横断研究であったり、曝露評価検体が生体試料ではなく水道水であるなど因果関係が明らかにできない報告があり、各研究により解析で調整されている交絡因子も異なっていた。さらに、サンプルサイズが小さいことも限界であった。女兒において出生時体重との負の関連が認められ、胎児期の環境化学物質の感受性に性差がある可能性が示唆された報告は、同じコホートでダイオキシン曝露の評価で男児にのみ出生時体重に有意な負の関連がみられたことから、性差についても解明する必要がある。DNBC において PFOS・PFOA 曝露では、出生時体重や小児の体格では負の影響がみられたが、免疫系や神経行動発達系では関連が認められなかった。アウトカム評価には、より感度が高い指標や、バイオマーカーを用いて評価する必要がある。PFOS・PFOA が小児の体格や免疫系、神経行動発達系に及ぼす影響に、異なった曝露経路や代謝経路が関与することが考えられるが、未だ明らかになっていないことが多く、さらなる研究が必要であ

る。近年、産業界では PFOS・PFOA の使用が規制されてきているために、他の PFCs を代用している。アメリカの一般環境レベルの血中 PFNA 濃度は経年して上昇していることが報告されていることから、PFNA・PFHxS・PFDA などの PFOS・PFOA 以外の PFCs 曝露の影響も検討する必要がある。

ADHD の環境要因、遺伝的発症要因および交互作用に関する文献レビューにおいて、喫煙に関しては 1 編を除くすべてで遺伝子多型との交互作用が認められており、交互作用の存在が強く示唆される。一方、ADHD の候補遺伝子は 4 編以上の研究があるものだけでも 18 種類ある。Genome Wide Association Study (GWAS) によってさらに多数の遺伝子との関連が示唆されているが、遺伝環境交互作用を検討した GWAS 研究はほとんどないことから、遺伝要因、環境要因、およびそれらの交互作用について今後もさらなる検討が必要である。

## E. 結論

本研究の参加妊婦において、平成 22 年 10 月末までに新生児個票が提出された 16,878 名に関して先天異常の集計を行った。先天異常のある児の総数は 318 名、そのうちマーカー奇形発生数は 228 名、その他の先天異常発生数は 118 名であった。在胎 22 週以降の出産を対象とした先天異常有病率は 1.65%であった。北海道全域の地域病院ベースに基づく登録数が 2 万人に達すれば、先天異常を有する児は 300 人以上、形態異常の総数は 400 以上が登録される計算になる。それにより、地域病院ベースの先天異常の発生率をより正確に把握するとともに、ダイオキシン類・PCB、PFCs や BPA 曝露の影響について先天異常、SGA、免疫アレルギー、ADHD のような発達障害等について出生コホート内症例対照研究とし

て検討できる。さらに、先天異常、発育など次世代影響の重要な交絡要因となる母体血中葉酸濃度や母の能動および受動喫煙の有無と代謝酵素遺伝子多型を考慮して、先天異常および胎児発育や乳幼児期の神経発達、免疫アレルギーなど次世代影響を世界的にも初めて実証的に解明することが可能となるであろう。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, Konishi K, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res*. In press.
- 2) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H; for the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. Cohort Profile: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health in Japan. *Int J Epidemiol*. In press.
- 3) Sata F, Kurahashi N, Ban S, Moriya K, Tanaka KD, Ishizuka M, Nakao H, Yahata Y, Imai H, Kakizaki H, Nonomura K, Kishi R. Genetic Polymorphisms of 17beta-Hydroxysteroid Dehydrogenase 3 and the Risk of Hypospadias. *J Sex Med*. In press.
- 4) 金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 鷲野考揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 荻木洋一, 岸玲子. 北海道の妊婦の全血中 POPs 系農薬の濃度-「環境と子どもの健康に関する北海道研究」. *日本衛生学雑誌*. 2011;66(1):95-107.
- 5) Todaka T, Hirakawa H, Kajiwara J, Hori T, Tobiishi K, Yasutake D, Onozuka D, Sasaki S, Miyashita C, Yoshioka E, Yuasa M, Kishi R, Iida T, Furue M. Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere*. 2010;78(2):185-92.
- 6) 岸玲子, 佐々木成子. 環境化学物質の次世代影響に関するわが国における研究事例-北海道スタディの概要とこれまでの成果. *医学のあゆみ*. 2010; 235(11): 1117-1121.

### 2. 学会発表

- 1) 伊藤久美子, 佐々木成子, Yila TA, 馬場俊明, 宮下ちひろ, 榎野いく子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 吉岡英治, 岸玲子. 妊婦葉酸値と先天異常リスクとの関連-環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(1)-. 第81回日本衛生学会学術総会. 東京都. Mar. 25-28, 2011.
- 2) 宮下ちひろ, 佐々木成子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 西條泰明, 吉岡英治, 馬場俊明, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. 抗エストロゲン様作用PCBs曝露と出生体格との関連-環境と子どもの北海道スタディ(2)-. 第81回日本衛生学会学術総会. 東京都. Mar. 25-28, 2011.
- 3) 小林澄貴, 佐々木成子, 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, Limpar M, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子. AhRおよびAhRR遺伝子多型と母体血中ダイオ

- キシシン類濃度との関連-『環境と子どもの健康に関する北海道スタディ』。第21回日本疫学会学術総会。札幌市。Jan.21-22,2011
- 4) Sasaki S, Kobayashi S, Ban S, Yoshioka E, Miyashita C, Okada E, Limpar M, Yila TA, Baba T, Braimoh TS, Kashino I, Otake Y, Kanazawa A, Yuasa M, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Relationship between AhR gene polymorphisms and dioxin concentrations in maternal blood- Hokkaido Study on Environment and Children's Health-. ISES-ISEE 2010. Seoul, South Korea.Aug.28-Sep.1,2010.
- 5) Miyashita C, Sasaki S, Yoshioka E, Yila TA, Baba T, Braimoh TS, Kashino I, Okada E, Kobayashi S, Otake Y, Limpar M, Kajiwara J, Todaka T, Kishi R. Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to Allergy and Infection in Infancy- Hokkaido Study on Environment and Children's Health-. ISES-ISEE 2010. Seoul, South Korea.Aug.28-Sep.1,2010.
- 6) 岸玲子,佐々木成子,吉岡英治,湯浅資之, 佐田文宏,西條泰明,倉橋典絵,玉置淳子, 北海道スタディグループ。コホートプロファイル-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(1).第80回日本衛生学会学術総会。仙台市。May. 9-11, 2010.
- 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,梶原淳睦,戸高尊,岸玲子.母体血中ダイオキシン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」(2).第80回日本衛生学会学術総会。仙台市。May. 9-11, 2010.
- 8) 坂晋,佐々木成子,小西香苗,吉岡英治,鷺野考揚,戸高 尊,平川博仙,梶原淳睦,岸 玲子.妊婦の喫煙と血中ダイオキシシン類濃度との関連-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(3).第80回日本衛生学会学術総会。仙台市。May. 9-11, 2010.
- 9) 金澤文子,佐々木成子,鷺野考揚,宮下ちひろ,岡田恵美子,小林澄貴,吉岡英治,水谷 太,苜木洋一,岸 玲子.難分解性有機塩素系農薬の妊婦への曝露状況-「環境と子どもの健康 北海道スタディ」(4).第80回日本衛生学会学術総会。仙台市。May. 9-11, 2010.
- 10) Yila TA, Sasaki S, Baba T, Miyashita C, Braimoh TS, Kashino I, Kobayashi S, Okada E, Yoshioka E, Kishi R. First Trimester Serum Folate Status of Japanese Women in Hokkaido-The Hokkaido Study on Environment and Children's Health (5) -.第80回日本衛生学会学術総会。仙台市。May. 9-11, 2010.
- 11) Braimoh TS, Sasaki S, Yila TA, Baba T, Miyashita C, Okada E, Kashino I, Kobayashi S, Yoshioka E, Kishi R. Self-Reported Exposure to Environmental Tobacco Smoke and Plasma Cotinine during Pregnancy-The Hokkaido Study on Environment and Children's Health (6) -.第80回日本衛生学会学術総会。仙台市。May. 9-11, 2010.
- 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 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授  
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  
研究分担者 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  
研究分担者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座 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

先天奇形(変形および染色体異常を含む)は、わが国において乳幼児期の死亡原因 1 位であり、全新生児死亡の 38.8%を占める。成因の一つとして環境化学物質を含む環境要因があげられ、例えば、尿道下裂、停留精巣と妊娠中のホルモン製剤、農薬や有機塩素化合物曝露との関連、あるいは神経管欠損症と妊娠前の血中葉酸濃度低値との関連が報告されている。しかし、先天異常発生における環境要因の関与については未だ解明されていない部分が多い。日本産婦人科医会先天異常モニタリング(JAOG)が、国際的な先天異常モニタリングシステムである International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research(ICBDSR)に報告を行っているが、JAOG の登録施設は大学病院や地域基幹病院中心であるため、選択バイアスの問題が指摘されている。本研究では北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の施設で妊婦を対象とした前向きコホート研究の一環として北海道における先天異常発生状況を調査している。平成 15 年 1 月から平成 22 年 11 月末までに、北海道内の約 40 産科医療施設で妊婦健診を受け、本調査への参加に同意した妊婦 18,446 名のうち、平成 22 年 10 月末まで提出された新生児個票 16,878 件(生産、死産、流産)を対象として先天異常の有病率を算出した。先天異常のある児の総数は 318 名、マーカー異常 228 名、その他の異常 118 名で、先天異常を有する児の出産頻度は 1.88%であった。また、JAOG 分析基準の在胎 22 週以降では、出産数 16,629 名、先天異常のある児は 274 名で、出産頻度 1.65%は JAOG 2006 年度報告 1.80%よりも若干低かった。

### 研究協力者

伊藤 久美子，鷺野 考揚，坂 晋，  
金澤 文子，小西 香苗，馬場 俊明，  
Yila Thamar ，宮下 ちひろ，Brimoh  
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)  
長 和俊，山田 俊  
(北海道大学病院周産母子センター)  
馬場 剛  
(札幌医科大学産婦人科学講座)  
宮本 敏伸  
(旭川医科大学産婦人科学講座)

### 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，札幌徳洲会病院，白石産科  
婦人科病院，町立中標津病院，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

### A. 研究目的

先天奇形(変形および染色体異常を含む)は、わが国において乳幼児期の死亡原因 1 位であり、全新生児死亡の 38.8%を占めている(『平成 21 年度人口動態調査』厚生労働省)。先天奇形の成因は、単一遺伝子疾患、多因子遺伝子疾患、染色体異常、催奇形因子(食品、薬剤、化学物質など)、母体感染症、母体疾患などと多様である。男児の尿道下裂、

停留精巣は、妊娠中のホルモン製剤(プロゲステロン・エストロゲン)の服用、農薬や有機塩素化合物曝露による内分泌攪乱作用の関与が報告されている(倉橋ら. 2005)。また、先天性心疾患は妊娠初期の呼吸器感染症罹患との関連が報告されている(Smedts *et al.* 2009)。神経管欠損症は妊娠前の血中葉酸濃度低値との関連が示唆されたことから、アメリカやカナダなどの政府は食品への葉酸添加を義務付けた結果、有病率が低下したことが報告された(篠崎ら. 2010)。しかし、先天異常発生における環境要因の関与については未だ解明されていない部分が多い。

国際的な先天異常モニタリングとして International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research(ICBDSR)が登録国の先天異常有病率を報告している。わが国では日本産婦人科医会先天異常モニタリング(Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG)が ICDBMS への報告を行っている。JAOG は全国 270 施設が登録し、わが国の出産の約 9%をカバーしている(ICBDSR Annual Report. 2008)。しかし、JAOG 登録施設は大学病院や地域基幹病院中心であるため、選択バイアスの問題が指摘されている(湯浅ら. 2009; 篠崎ら. 2010)。本研究では北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の施設で妊婦を対象とした前向きコホート研究の一環として北海道における先天異常発生状況を調査しており、平成 15 年から平成 22 年年 10 月までの先天異常発生状況を把握することを目的とした。

### B. 研究方法

#### 1. 対象

平成 15 年 1 月から平成 22 年 11 月末ま

で、北海道内の約 40 産科医療施設に妊婦健診に訪れ、本調査への参加に同意した妊婦は 18,446 名である。参加登録妊婦が出産した場合、出産施設に「新生児個票」への記載を依頼しており、平成 22 年 10 月末までに受け付けた新生児個票 16,878 件について先天異常発生状況を集計した。

## 2. 方法

参加登録妊婦が出産した場合には、出産施設に新生児の健康状態を 7 日間観察し、研究班作成の「新生児個票」に記入後、郵送による返送を依頼した。「新生児個票」の質問項目は、出産日、在胎週数、出生時体重、児性別、単・多胎、生・死・流産、妊娠中の疾患、先天異常の有無、先天異常内容などである。先天異常の内容は、異常発生に環境要因の関与が考えられる先天性心疾患、口唇口蓋裂、停留精巣などの奇形 55 種をマーカー奇形として設定し、その他の先天奇形については自由記載とした。提出された全新生児個票(流産、死産含む)から先天異常の発生状況を算出した。新生児個票は出産地域別、医療施設別に分類した。医療施設は、産科クリニック、産科病院、一般病院、地域/総合周産期母子医療センター、大学病院の 6 つに分類した。地域/総合周産期母子医療センター認定施設は日本産婦人科医学会母子保健部会ホームページに基づいて分類した(それぞれ平成 21 年 4 月 1 日現在、平成 22 年 4 月 1 日現在の認定施設)。

$\chi^2$  検定で出産地域、医療施設、出産時期、児性別による先天異常の有無を、また、t 検定で母親年齢、在胎週数、出生時体重による先天異常の有無を検討した。

## (倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび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およ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

1) 北海道 6 医療圏別・医療施設別出産数  
協力病院から提出された新生児個票を北海道 6 医療圏別に分類すると、道央が最も多く 6681 件(39.6%)、次いで十勝 4756 件(28.2%)、道南 3293 件(19.5%)であった。道北、オホーツク、釧路・根室圏の出産割合は 5%以下であった(図 1)。また、道央圏の出産数のうち 94%は札幌市内の病院であった。

医療施設別出産数で、最も多かったのは産科病院の 5629 件(33.4%)で、次に産科クリニック 3737 件(22.1%)、一般病院 3059 件(18.1%)、地域周産期母子医療センター 2166 件(12.8%)、大学病院 1774 件(10.5%)、総合周産期母子医療センター 513 件(3.0%)であった(図 2)。また、北海道 6 医療圏の医療施設別で全出産における先天異常出産数をみると、道南、道央、道北地域の先

天異常発生数に有意な差が認められた(表 1)。

## 2) 対象母児の属性

全出産の母児の属性をみると、母親の出産時年齢は 30.2±4.8 歳、児の性別は男児 8,440 名(50.2%)、女児 8,240 名(49.0%)であった。また、判定不能 128 名のうち在胎週数 16 週以降は 29 名であり、死産 23 名、生産 6 名であった(表 2)。

次に、生・死産別の母親年齢、児の属性を表 3 に示した。先天異常の有無と母親の出産時年齢、児の属性との関連をみると、生産児において先天異常のある児は在胎週数、出生児体重が有意に低く(それぞれ  $p=0.026$ ,  $p=0.01$ )、性別では男児に先天異常発生が有意に高かった( $p=0.045$ )。

## 3) 先天異常の発生状況

生産、死産、流産含む全出産 16,878 件のうち、先天異常のある児の総数は 318 名であった。その中で、マーカー奇形 228 名、その他の先天奇形 118 名で、先天異常有病率は 1.88%であった。また、在胎 22 週以降の出産 16,629 件では、先天異常のある児は 274 名、有病率は 1.65%であった。

全出産において、最も発生数の高い先天異常は心室中隔欠損 27 名で、次に Down 症候群 21 名、口唇口蓋裂 17 名、多指症 16 名、水腎症 14 名、停留精巣・非触知精巣 13 名などであった(表 4)。マーカー奇形、先天性心疾患の内訳を表 5 および表 6 に示した。その他の先天異常は、中枢神経系疾患、マーカー奇形以外の染色体異常、下肢形成不良などの重篤な大奇形から、副耳、臀部母斑などの小奇形まで 76 種の先天奇形が報告された(表 7)。

## 4) 先天異常有病率：JAOG との比較

在胎 22 週以降の出産に関して先天異常有病率を平成 14-18 年度の JAOG 報告(ICBDSR Annual Report. 2008)と比較すると、尿道下裂の有病率が JAOG よりも 1.75、口蓋裂が 0.96、ダウン症が 0.55 高かった(いずれも出生 1 万対)。一方、心室中隔欠損症、ファロー四徴症、大血管転位症などの先天性心疾患、水頭症、脊髄髄膜瘤、臍帯ヘルニア、食道閉鎖、小腸閉鎖、異形成腎、18 トリソミーなどは JAOG よりも 5 割以下の有病率であった(表 5, 6)。

## D. 考察

### 1) 先天異常発生数：JAOG との比較

JAOG は昭和 47 年から先天異常全国調査を開始し、昭和 63 年から ICBDSR に加盟した。現在、全国 270 施設が登録、わが国の全出産の 9%をカバーしている。分析対象は妊娠 22 週以降の出産であるため、本研究の妊娠 22 週以降の出産の先天異常有病率と比較したところ、先天異常全体の有病率は JAOG の 1.80%(平成 18 年度)に対して 1.62%と低く、尿道下裂は 1.75(出生 1 万対)高かった。わが国の尿道下裂は近年上昇傾向が報告されているが(ICBDSR Annual Report. 2008)、倉橋ら(2005)は JAOG の尿道下裂の有病率を解釈するうえで、(1)モニタリング対象数が限定されることによる選択バイアスの存在、(2)モニタリング初期段階の軽症例の見落とし、(3)診断基準の地域差を考慮することを指摘している。北海道における尿道下裂発生と要因に関しては、岸ら(2008)が遺伝子 *ESR1* の haplotype(*Xba* I)と *ESR2* 2681-4A>G 多型や葉酸代謝酵素との関連を報告している。尿道下裂だけではなく、発生率の高い疾患に関しては、北海道の地域環境との関

連の検討が必要である。本研究は妊娠初期の妊婦を対象とした前向きコホート「環境と子どもの健康に関する北海道研究」の一環として、妊婦の生活や健康状態、化学物質曝露に関する自記式質問紙調査を妊娠初期に実施している。さらに妊娠初期、中期後および出産後の母体血採取と臍帯血採取を行っている。今後は、これらデータを統合し、先天異常発生要因の検討をさらに深めていく予定である。

## 2) 地域ベースの先天異常発生動向把握の重要性

本研究産科施設は、北海道内6医療圏全域を網羅している。出産報告数は、道央圏が最も多い6681件(39.6%)で、その大半は札幌市内の施設が占めていた。一方、道北、オホーツク、釧路・根室医療圏域は各10%以下であり医療圏域による出産報告数の差異がみられたが、この医療圏域の産科医師不足による産科施設閉鎖の影響が一因にあることが考えられる。また、地域毎の医療施設別先天異常出産数には道南、道央、道北に有意な差が認められたが、これら地域には3大学病院、総合あるいは地域周産期母子医療センターが集中しているため、妊娠中に母児の異常が疑われた場合の母体搬送、転院が先天異常児出産増加に繋がっていると考えられる。

医療施設別出産数は、産科クリニックおよび産科病院で約半数を占めていることから、北海道における先天異常発生動向を十分に把握することが可能であるといえる。しかし、一方で新生児個票記載期日の生後7日までには確定診断がつかない症例もあることから、今後は生後4ヵ月、1歳時調査や、出産施設から紹介を受けた医療施設への問い合わせなどによって先天異

常情報の確認を行い、調査結果の精度を高めていく必要がある。

## E. 結論

平成22年10月末までに新生児個票が提出された16,878名に関して先天異常の集計を行った。先天異常のある児の総数は318名、そのうちマーカー奇形発生数は228名、その他の先天異常発生数は118名であった。在胎22週以降の出産を対象とした先天異常有病率は1.65%であり、JAOG平成18年度報告1.80%よりも低かった。

## F. 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. 2009; 64(4):774-781.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

1. 倉橋典絵,笠井世津子,西篠泰明 他.内分泌攪乱物質曝露に関する疫学研究の実際と課題-特に尿道下裂と停留精巣について-. 日本衛生学会誌. 2005,60:15-22.
2. 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.

3. 篠崎圭子,田中敏博,伊藤真也.葉酸による神経管閉鎖障害の一次予防.日本小児科学会誌.2010,114(3):447-453.
4. ICBDSR Annual Report 2008 ,International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research; <http://www.icbdsr.org/>
5. 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. 2009,64(4):774-781.
6. 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.
7. 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.