

表 5. コンデショニング方法によるブランク値 (ng/mL)

ケース	試料 1	試料 2	試料 3	試料 4	試料 5	試料 6	平均
ケース 1	0.028	0.026	0.018	0.024	0.025	0.024	0.024
ケース 2	0.052	0.055	0.087	—	—	—	0.064
ケース 3	0.050	0.077	0.059	—	—	—	0.062
ケース 4	0.069	0.061	0.056	—	—	—	0.062
ケース 5	0.068	0.071	0.056	—	—	—	0.065
ケース 6	0.075	0.073	0.074	—	—	—	0.074
ケース 7	0.10	0.077	0.085	—	—	—	0.088

【備考】

()内は試験実施日

ケース 1 : アセトン 10mL,メタノール 10mL,アセトニトリル 10mL,水 5mL(2010年6月9日)

ケース 2 : アセトン 10mL,メタノール 10mL,アセトニトリル 10mL,水 5mL(2010年6月15日)

ケース 3 : アセトン 10mL,アセトニトリル 10mL,水 5mL(2010年6月15日)

ケース 4 : メタノール 10mL,アセトニトリル 10mL,水 5mL(2010年6月15日)

ケース 5 : アセトニトリル 10mL,水 5mL(2010年6月15日)

ケース 6 : アセトン 10mL,メタノール 10mL,アセトニトリル 10mL,水 5mL,2時間放置(2010年6月15日)

ケース 7 : アセトン 10mL,アセトニトリル 10mL,水 5mL,2時間放置(2010年6月15日)

表 6.カートリッジカラム(ISOLUTE マルチモード)の部品別ブランク値 (ng/mL)

溶媒の種類	試料 1	試料 2	試料 3	平均
充填剤	0.037	0.055	0.032	0.041
フリット	0.032	0.049	0.078	0.053
カートリッジ	5.0	7.8	5.3	6.1
コントロール(アセトニトリル) ^(注釈1)	0.076	0.046		0.061

(注釈1)充填剤, フリットおよびカートリッジのアセトニトリル浸出試験と同様にアセトニトリルのみで試験を行った。

表 7. カートリッジの種類による BPA のブランク (ng/mL)

溶媒の種類	試料 1	試料 2	試料 3	平均
ケース 1	2.4	0.23	1.4	1.3
ケース 2	1.7	1.6	3.2	2.2
ケース 3	0.014	0.0082	0.033	0.018
ケース 4	0.0066	0.014	0.028	0.016

【備考】

ケース 1: 固相充填済み樹脂製カートリッジカラム(ISOLUTE マルチモード)をコンデショニングして使用

ケース 2: 固相充填済み樹脂製カートリッジカラム(ISOLUTE マルチモード)をアセトニトリルおよび 20%アセトニトリル水で洗浄後, コンデショニングして使用

ケース 3: 樹脂製カラム(RESERVOIR-1 THK FRIT, 6mL CAPACITY, VARIAN 社製;12131015)に ISOLUTE マルチモードの樹脂を充填してコンデショニングして使用

ケース 4: ガラス製カラム(6mL ガラスチューブ,テフロンフリッツ 1 枚挿入済み,SUPELCO 社製;504394)に ISOLUTE マルチモードの樹脂(中身)を詰め替えてコンデショニングして使用

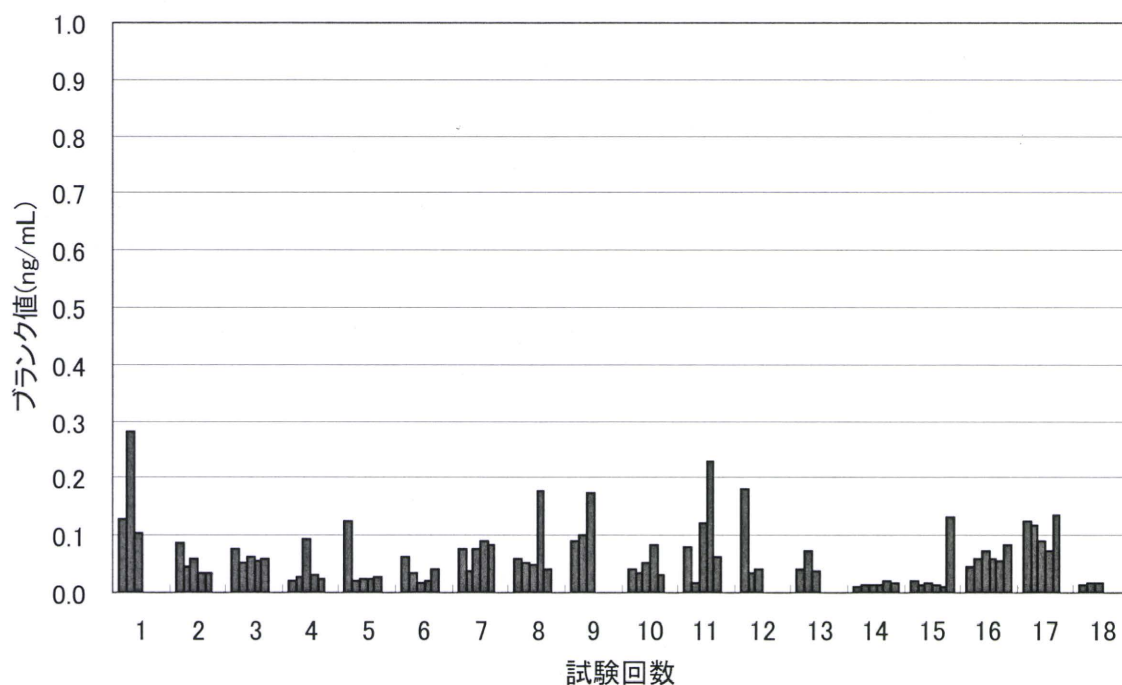


図 3. ガラス製カラム(6mL ガラスチューブ,テフロンフリッツ 1 枚挿入済み,SUPELCO 社製;504394)に ISOLUTE マルチモードの樹脂(中身)を詰め替えたカラムを用いた全操作ブランク値の履歴

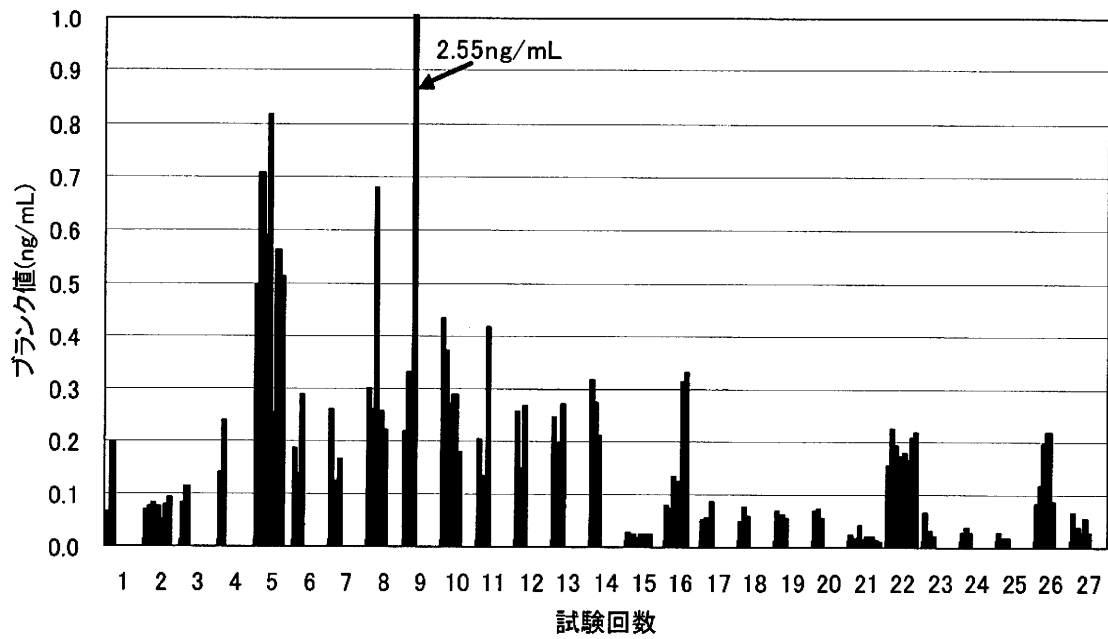


図 4. ISOLUTE マルチモードカラムを用いた全操作ブランク値の履歴

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

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 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(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ことを目的に、PubMed を用いて文献検索を行った。一般環境レベルにおける PFCs を曝露要因として、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。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 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への影響を検討した 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ており、いずれも正の関連が認められた。今後さらに、一般環境レベルでの PFC 曝露による免疫アレルギー疾患や神経行動発達、甲状腺疾患などへの影響についての研究が期待される。

研究協力者

岡田 恵美子，樫野 いく子，坂 晋，
金澤 文子，鷺野 考揚，小西 香苗，
馬場 俊明，Yila Thamar，
宮下 ちひろ，Brimoh Titilola，
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)
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)

建材、フッ素系の表面コーティング剤、界面活性剤などに広く使用されている。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¹⁾。

動物実験では、肝肥大、内分泌障害(甲状腺ホルモン減少、血清コレステロール値減少)、運動機能の低下、発達障害、免疫抑制、仔の出生体重減少などが示されている。

ヒトにおいては母体の曝露による胎盤透過性が報告され²⁻⁴⁾、胎児への移行が示唆されるとともに出生時体格、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。しかし、これまで多くの先行研究で

A. 研究目的

PFOS・PFOA・PFNA・PFHxS・PFDA のような有機フッ素化合物(PFCs)は、撥水の性質を利用して衣類、

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。

本研究の目的は、ヒト一般環境レベルの PFC 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ことである。

B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献は PubMed により検索した。検索の keyword 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、小児の体格や感染症、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。

C. 研究結果

検索された英文文献は 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。

1. PFCs 曝露と出生時体格との関連

PFCs 曝露とヒト胎児発育との関連についての疫学研究は、近年急速に注目を浴びている。2007 年以降、国内外での報告が相次いでおり、現在までの報告として 6 編が検索された(表 1)。そのうち、曝露要因として母体血もしくは臍帯血を用いている研究が 5 編であった。PFOA 濃度が高いほど出生時体重が低下するとした報告が 2 編⁵⁾⁶⁾、PFOS 濃度が高いほど出生時体重が低いと示した報告が 3 編^{5),7)8)}、関連がなかったものが 2 編^{4),9)}であった。Fei ら(2007) は、PFOS・PFOA 曝露と Low birth weight (LBW), Small for gestational age (SGA) との関連も検討したが、有意な関連は認められなかった⁸⁾

国内では、札幌市 1 産科病院を対象とした 428 名の研究から、女兒において PFOS 濃度と出生体重に負の関連が認められた⁸⁾。これは、出生前向きコホート研究における PFCs 曝露と出生時体格との関連を検討したわが国で初めての研究である。しかし、サンプルサイズが小さいことが研究の限界として挙げられた。

2. PFOS・PFOA 曝露と出生後アウトカムとの関連 (Danish National Birth Cohort)

Danish National Birth Cohort(DNBC)は、デンマークにおいて 1996 年 3 月～2002 年 11 月に登録された 91,827 名の妊婦を対象とした前向きコホート研究である。曝露要因となる検体は妊娠初期の母体血血漿を用い、high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry(高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法)を用いて測定した。

胎児期の PFOS・PFOA 曝露による出生後アウトカムへの影響については、不妊¹⁰⁾、出生時体重と 5 ヶ月・12 ヶ月時の身体測定値¹¹⁾、6 ヶ月・18 ヶ月時の神経行動発達¹²⁾、幼児期の感染症による入院リスク¹³⁾、および 7 歳時の行動・発達協調性運動障害¹⁴⁾ との関連を検討した計 5 編が検索された(表 2)。

Fei ら(2009) は、母体血中 PFOS・PFOA 濃度と不妊との関連について報告した(n=1,240)。不妊は、妊娠までの期間が 12 ヶ月以上、不妊治療の有無で評価した。妊娠までの期間が 12 ヶ月以上の妊婦では、PFOS・PFOA 濃度が高く、PFOS・PFOA 濃度が高いほど不妊のリスクが有意に上昇した。

Andersen ら(2010) は、母体血中 PFOS・PFOA 濃度と出生時体重、5 ヶ月・12 ヶ月時の体重・身長・Body Mass

Index (BMI) との関連について報告した(5 ヶ月時 n=1,154; 12 ヶ月時 n=1,076)。出生後の体格は、Child's book からのデータを用いて評価した。PFOS 濃度が高いほど 12 ヶ月時での体重・BMI が有意に低く、PFOA 濃度が高いほど出生時体重が有意に低かった。男女別に層化した結果、男児においては、PFOS 濃度が高いと 12 ヶ月時の体重・BMI が有意に低く、PFOA 濃度が高いと 5 ヶ月時・12 ヶ月時の体重・BMI が有意に低かった。また女児では、PFOS 濃度のみで出生時体重に有意な負の関連が認められた。

Fei ら(2008) は、母体血中 PFOS・PFOA 濃度とアプガースコアおよび 6 ヶ月・18 ヶ月時の神経行動発達との関連について報告した (n=1,399)。アプガースコアは、National Hospital Discharge Register (Copenhagen, Denmark)からのデータを用い、6 ヶ月・18 ヶ月時の神経行動発達は母による自記式調査票から評価した。調査票は、専門家(Child neuropsychologist)によって開発され、Motor functioning, Attention and Cognitive functions, Language development, Social-personal development を評価する項目で構成されたものである。アプガースコアおよび 6 ヶ月・18 ヶ月時の神経行動発達ともに、PFOS・PFOA 濃度との有意な関連は認められなかった。

Fei ら(2010a) は、母体血中 PFOS・PFOA 濃度と 5.8 歳~10.7 歳の感染症による入院のリスクとの関連を報告した (n=1,400)。感染症は、National Hospital Discharge Register からのデータを用い、International Classification of Diseases (ICD)-10 に従って診断を分類した。感染症による入院の罹患率はデンマークの先行研究と同様であったが (25.9%)、PFOS・PFOA 濃度との有意な関連は認められず、量反応関係もみられ

なかった。

さらに、Fei ら(2010b) は、母体血中 PFOS・PFOA 濃度と 7 歳時の行動・発達協調性運動障害との関連についても報告した (SDQ n=787; DCDQ n=526)。行動障害は、親の自記式による Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ) から評価した。SDQ は、Emotional, Conduct, Hyperactivity, Peer and Social disorders の 5 項目で構成され、小児の多動性と注意力をスクリーニングするツールである。妥当性・信頼性が得られており、標準化されて疫学研究で用いられている。90 パーセント以上をケースと定義した。発達協調性障害は、Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCD)を用い、10 パーセント以下をケースと定義した。デンマークの先行研究において SDQ による行動障害の有病率は 10%であったが、この研究では 5%~6%であった。PFOS・PFOA 濃度と 7 歳時の行動・発達協調性運動障害との有意な関連は認められなかった。

3. PFCs 曝露と疾患との関連 (National Health and Nutrition Examination Survey)

National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)は、アメリカ合衆国において Centers for Disease Control (CDC)が 1960 年代前半から実施している全国調査である。成人および小児の健康・栄養状態を評価するプログラムであり、1999 年に新たな必要性から健康と栄養の計測値に焦点を当てた調査になった。

NHANES において、PFCs を曝露要因とし疾患等への影響を検討した報告は 3 編検索された(表 3)。全て横断研究であった。血清中 PFCs 濃度は、automated solid-phase extraction coupled to

reversed-phase high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (自動固相抽出/同位体希釈高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法)を用いて測定した。

Nelson ら (2010) は、成人男女 860 名の血清中 PFOS・PFOA・PFNA・PFHxS 濃度と血中 Total cholesterol(TC)・High-density lipoprotein(HDL)・Non high-density lipoprotein(Non-HDL)・Low-density lipoprotein(LDL)との関連を報告した。PFOS 濃度が高いほど TC・Non-HDL が有意に高く、PFOA 濃度が高いと Non-HDL が有意に高く、また、PFNA 濃度が高いほど TC・Non-HDL が有意に高いという結果であった。PFHxS 濃度は反対の傾向がみられ PFHxS 濃度が高いほど TC・Non-HDL が有意に低いという結果であった。

Melzer ら(2010) は、成人男女 3,966 名の血清中 PFOS・PFOA 濃度と甲状腺疾患との関連について報告した。甲状腺疾患は、甲状腺疾患の診断の有無(既往歴・現病歴)と治療薬使用の有無で評価した。男性において、PFOS 濃度が高いほど甲状腺疾患の現病歴のリスクが有意に高く、女性では、PFOA 濃度が高いほど甲状腺疾患の既往歴および現病歴のリスクが有意に高かった。

Hoffman ら(2010) は、12 歳～15 歳の男児と女児 586 名を対象とし、血清中 PFOS・PFOA・PFNA・PFHxS 濃度と Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) との関連について報告した。ADHD は、親からの回答による ADHD 診断の有無、ADHD 治療薬使用の有無で評価した。女児よりも男児で ADHD が有意に多かった (OR=4.50; 95%CI 2.17-9.37)。PFOS・PFOA・PFNA・PFHxS 濃度が高いほど ADHD のリスクが有意に高かった。

D. 考察

出生時体重をアウトカムにした研究では、横断研究のデザインであったり⁵⁾、曝露評価の検体が血液ではなく水道水であるなど⁹⁾因果関係が明らかにできない報告があった。また、各研究により解析で調整されている交絡因子が異なっていた¹⁸⁾。Washino ら(2009)の報告ではサンプルサイズが 428 名と小さく、他 2 編も、293 名⁵⁾、101 名⁴⁾と対象者数が少ないことから、より大きなサンプルサイズで検討する必要がある。

また、Washino ら (2009) の報告では、女児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。しかし、同コホートにおいて、ダイオキシン曝露の評価では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¹⁹⁾、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。Fei ら (2008) の報告では、6 ヶ月・18 ヶ月時の神経行動発達のアウトカム評価として専門家によって開発された調査票を用いているが、妥当性・信頼性が得られている標準化された手法を用いていない。さらに、Fei ら(2010a) の報告において、感染症のアウトカム評価は Hospital Register からのデータのみを用いており、血液中の IgE などは検討していない。アウトカムには、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や神経行動発達系に及ぼす影響には、曝露経路や代謝経路が異なる可能性が考えられるが、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。動物実験では高濃度曝露で影響が認められていることから、ヒトにおいても疫学

的に評価していく必要がある。また、Fei ら (2010b) の報告では、7歳時の行動・発達協調性運動障害をアウトカムとしているが、子どものPFCs曝露量は成人と異なることから、子どものPFCs曝露のより包括的な評価が必要である。

NHANES は横断研究であることが限界であるが、アメリカの一般住民を対象としていることが強みである。Hoffman ら(2010) の報告は、PFCs曝露による子どものADHDとの関連を検討した初めての研究であり、有意な正の関連が認められたことから、今後、他の研究での成果が期待される。また、これまで研究の対象とされてきたPFOS・PFOA以外のPFNA・PFHxSの影響を検討した点で重要である。近年では、産業界で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¹⁵⁾。PFOS・PFOA以外のPFCsとヒト胎児発育との関連について検討した研究は1編のみであることから⁴⁾、PFNA・PFHxS・PFDAなどのその他のPFCs曝露の影響も検討する必要がある。今後さらに、一般環境レベルでのPFCs曝露による免疫アレルギー疾患や神経行動発達、甲状腺疾患などへの影響についての研究が期待される。

E. 結論

有機フッ素化合物(PFCs)曝露による、小児の体格や感染症、神経行動発達、ADHD、甲状腺疾患などへの影響については、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。

F. 研究発表

1.論文発表

なし

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. Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect.* 115, 1298–1305.
2. Inoue K, Okada F, Ito R, Kawaguchi M, Okanouchi N, Nakazawa H. 2004. Determination of perfluorooctane sulfonate, perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonylamide in human plasma by column-switching liquid chromatography-electrospray mass spectrometry coupled with solid-phase extraction. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 810, 49–56.
3. Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J. 2007. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health.* 80, 643–648.
4. Monroy R, Morrison K, Teo K, Atkinson S, Kubwabo C, Stewart B, et al. 2008. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in

- human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res.* 108, 56–62.
5. Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, et al. 2007. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect.* 115, 1670–1676.
 6. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. 2007. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 115, 1677–1682.
 7. Stein CR, Savitz DA, Dougan M. 2009. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol.* 170, 837–846.
 8. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. 2009. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 117, 660–667.
 9. Nolan LA, Nolan HM, Schofer FS, Rodway NV, Emmett EA. 2009. The relationship between birth weight, gestational age and perfluorooctanoic acid (PFOA)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol.* 27, 231–238.
 10. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. 2009. Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod.* 24, 1200–1205.
 11. Andersen CS, Fei C, Gamborg M, Nohr EA, Sørensen TI, Olsen J. 2010. Prenatal exposures to perfluorinated chemicals and anthropometric measures in infancy. *Am J Epidemiol.* 172, 1230–1237.
 12. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. 2008. Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ Health Perspect.* 116, 1391–1395.
 13. Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J. 2010a. Prenatal exposure to PFOA and PFOS and risk of hospitalization for infectious diseases in early childhood. *Environ Res.* 110, 773–777.
 14. Fei C, Olsen J. 2010b. Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals and Behavioral or Coordination Problems at Age 7. *Environ Health Perspect.* in press.
 15. Nelson JW, Hatch EE, Webster TF. 2010. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and cholesterol, body weight, and insulin resistance in the general U.S. population. *Environ Health Perspect.* 118, 197–202.
 16. Melzer D, Rice N, Depledge MH, Henley WE, Galloway TS. 2010. Association between serum perfluorooctanoic acid (PFOA) and thyroid disease in the U.S.

- National Health and Nutrition Examination Survey. Environ Health Perspect. 118, 686–692.
17. Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, Weinberg J, Vieira VM. 2010. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in u.s. Children 12-15 years of age. Environ Health Perspect. 118, 1762–1767.
 18. Olsen GW, Butenhoff JL, Zobel LR. 2009. Perfluoroalkyl chemicals and human fetal development: an epidemiologic review with clinical and toxicological perspectives. Reprod Toxicol. 27, 212–230.
 19. Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. 2009. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. Environ Res. 109, 906–913.

表 1. PFCs 曝露と出生時体格との関連

著者, 国, 年	研究デザイン	サンプルサイズ	検体採取年	曝露要因 (検体)	PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)	結果	文献 No.
Apelberg et al. アメリカ (2007)	横断研究	293	2004- 2005	臍帯血血清	4.9	1.6	PFOS・PFOA とともに出生時体重・ponderal index・頭囲と負の関連がみられた[出生時体重(per ln-unit: $\beta = -69$ g, 95% CI, -149 to 10 for PFOS; $\beta = -104$ g, 95% CI, -213 to 5 for PFOA), ponderal index (per ln-unit: $\beta = -0.074$ g/cm ³ × 100, 95% CI, -0.123 to -0.025 for PFOS; $\beta = -0.070$ g/cm ³ × 100, 95% CI, -0.138 to -0.001 for PFOA), 頭囲(per ln-unit: $\beta = -0.32$ cm, 95% CI, -0.56 to -0.07 for PFOS; $\beta = -0.41$ cm, 95% CI, -0.76 to -0.07 for PFOA)].	5
Fei et al. デンマーク (2007)	前向きコホート研究	1,399	1996- 2002	母体血漿 (妊娠初期)	35.3	5.6	PFOA のみにおいて出生時体重と負の関連がみられた (adjusted $\beta = -10.63$ g; 95% CI, -20.79 to -0.47 g). LBW・SGA との関連は認められなかった。	6
Monroy et al. カナダ (2008)	前向きコホート研究	101	2004- 2005	母体血漿(出産時) 臍帯血漿	16.2 7.2	2.2 1.9	有意な関連は認められなかった。	4
Washino et al. 日本 (2009)	前向きコホート研究	428	2002- 2005	母体血漿 (妊娠中期)	5.2 5.6	1.3 1.4	PFOS のみで出生時体重と負の関連がみられた(per log10 unit: $\beta = -148.8$ g; 95% CI, -297.0 to -0.5 g). 特に女兒において PFOS と有意な関連が認められた(per log10 unit: $\beta = -269.4$ g; 95% CI, -465.7 to -73.0 g).	8
Nolan et al. アメリカ (2009)	横断研究	1,360	2003- 2005	低濃度曝露水道水 高濃度曝露水道水	-	0.007 6.78	有意な関連は認められなかった。	9

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

Stein et al. アメリカ (2009)	前向きコホ ート研究	4,561 (PFOS) 1,589 (PFOA)	2005- 2006	母体血漿	15.0 13.6	48.8 21.2	50パーセンタイル以上のPFOSレベルに おいて、出生時体重の低下のリスク増加が みられた(adjusted OR = 1.5; 95% CI, 1.1 to 1.9)。奇形では、90パーセンタイル以上 のPFOAレベルのみにおいて、弱い関連が みられた(adjusted OR = 1.7; 95% CI, 0.8 to 3.6)。	7
--------------------------------	---------------	--	---------------	------	--------------	--------------	---	---

表 2. PFOS・PFOA 曝露と出生後アウトカムとの関連 (Danish National Birth Cohort)

著者, 国, 年	研究デザイン	サンプルサイズ	検体採取年	曝露要因 (検体)	PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)	アウトカム	結果	文献 No.
Fei et al. デンマーク (2009)	前向きコホート研究	1,240	1996-2002	母体血漿 (妊娠初期)	35.5	5.6	妊娠までの期間が12ヵ月以上, 不妊治療の有無	妊娠までの期間が長いほど PFOS・PFOA 濃度が高かった ($P < 0.001$). PFOS・PFOA の第1四分位と比較し, 第2・3・4四分位で不妊のリスクは増加した (adjusted OR = 1.70, 2.34 and 1.77 for PFOS, OR = 2.06, 1.60 and 2.54 for PFOA).	10
Fei et al. デンマーク (2008)	前向きコホート研究	1,399	1996-2002	母体血漿 (妊娠初期)	35.3	5.6	アプガースコア, 6ヵ月・18ヵ月時の神経行動発達(母の自記式調査票)	有意な関連は認められなかった。	12
Andersen et al. デンマーク (2010)	前向きコホート研究	1,154 (5ヵ月) 1,076 (12ヵ月)	1996-2002	母体血漿 (妊娠初期)	33.4	5.2	出生時体重, 5ヵ月・12ヵ月時の身体計測値 (体重, 身長, BMI), (child's book からのデータ)	PFOS・PFOA とともに児の5ヵ月時・12ヵ月時の体重と負の関連がみられた [adjusted regression coefficients: -1.1 g (95% CI: -4.6, 2.3) at 5 months and -5.8 g (95%CI: -10.4, -1.2) at 12 months for PFOS; -10.6 g (95% CI: -30.2, 8.9) at 5 months and -19.7 g (95% CI: -45.9, 6.5) at 12 months for PFOA]. BMI においても類似の傾向がみられた。	11
Fei et al. デンマーク (2010a)	前向きコホート研究	1,400 (5.8-10.7歳)	1996-2002	母体血漿 (妊娠初期)	35.3	5.6	感染症による入院リスク [Danish National Hospital Register からのデータ (ICD-10 に従って診断を分類)]	有意な関連は認められなかった。	13

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

Fei et al. デンマーク (2010b)	前向きコホ ート研究	787 [SDQ] 526 [DCDQ] (7歳)	1996- 2002	母体血血漿 (妊娠初期)	34.4	5.4	行動・発達協調性運 動障害[行動障害; SDQ, 発達協調性 障害; DCDQ (親の 自記式調査票)]	有意な関連は認められなかった。	14
--------------------------------	---------------	---------------------------------------	---------------	-----------------	------	-----	--	-----------------	----

表 3. PFCs 曝露と疾患との関連 (National Health and Nutrition Examination Survey)

著者, 国, 年	研究デザイン	サンプルサイズ	検体採取年	曝露要因 (検体)	PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)	PFNA (ng/ml)	PFHxS (ng/ml)	アウトカム	結果	文献 No.
Nelson et al. アメリカ (2010)	横断研究	860 [451;男性 409;女性] (20-80 歳)	2003- 2004	血清	21.0	3.9	1.0	1.8	TC, HDL, Non-HDL, LDL	PFOS・PFOA・PFNA は TC との正の関連がみられたが, 反対に PFHxS は Non-HDL と負の関連がみられた。PFOS の第 1 四分位と比較し, 第 4 四分位では TC レベルが高かった (effect estimates = 13.4 mg/dL (95% CI, 3.8-23.0) for PFOS, 9.8 (95% CI, -0.2 to 19.7) for PFOA, 13.9 (95% CI, 1.9-25.9) for PFNA, -7.0 (95% CI, -13.2 to -0.8) for PFHxS)。	15
Melzer et al. アメリカ (2010)	横断研究	3,966 [1,900; 男性 2,066; 女性] (20-80 歳)	1999- 2000, 2003- 2004, 2005- 2006	血清	男性; 25.1 女性; 19.1	男性; 4.9 女性; 3.8	-	-	甲状腺疾患の診断 (既往歴・現病歴, 甲状腺疾患治療薬使用の有無)	PFOA の第 4 四分位 (≧ 5.7 ng/mL) の女性は, 第 1・2 四分位 (≦ 4.0 ng/mL) と比較し, 甲状腺疾患リスクが増加した (OR for thyroid disease current with medication = 2.24; 95% CI, 1.38-3.65; p = 0.002)。男性においても類似の傾向がみられた (OR = 2.12; 95% CI, 0.93-4.82; p = 0.073)。PFOS では, 第 4 四分位 (≧ 36.8 ng/mL) の男性は, 第 1・2 四分位 (≦ 25.5 ng/mL) と比較し, 甲状腺疾患リスクが増加したが (OR for thyroid disease current with medication = 2.68; 95% CI, 1.03-6.98; p = 0.043), 女性では関連がみられなかった。	16

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

Hoffman et al. アメリカ (2010)	横断 研究	586 [296;男児 290;女児] (12-15歳)	1999- 2000, 2003- 2004	血清	22.6	4.4	0.6	2.2	ADHD 診 断(親のセ ルフレポー ト, ADHD 治療薬利用 の有無)	PFOS・PFOA・PFHxS と親のセル フレポートによる ADHD との有意 な正の関連がみられたが(adjusted ORs with 1 µg/L increase = 1.03; 95% CI 1.01-1.05 for PFOS, OR=1.12; 95% CI 1.01-1.23 for PFOA, OR=1.06; 95% CI 1.02-1.11 for PFHxS), PFNA との関連は認め られなかった。	17
----------------------------------	----------	---------------------------------------	---------------------------------	----	------	-----	-----	-----	--	--	----

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

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 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

注意欠陥/多動性障害(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を検討した疫学研究をレビューすることを目的に Medline on Ovid を用いて文献検索を行った。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。

研究協力者

馬場 俊明，金澤 文子，坂 晋，
鷺野 考揚，小西 香苗，Yila Thamar，
宮下 ちひろ，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)
池野 多美子
(北海道大学環境健康科学研究教育
センター)

A. 研究目的

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 (Polanczyk *et al.* 2007)。

ADHD 発症の環境要因に関するレビューは平成 20 年度にも行っているが，近年の研究について結果が一貫しないものも含め，表 1 にまとめた。ADHD 発症のリスクは，妊婦の喫煙を検討した研究が最も多い。それらの中でサンプルサイズが大きく，前向きで曝露測定を行っている研究はすべてで有意な関連が見られた (Linnet *et al.* 2003)。

遺伝要因に関しては，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 (Faraone *et al.* 2005)。Gizer(2009)らは，小児の ADHD の候補遺伝子に関する Transmission Disequilibrium Test (TDT)研究および症例対照研究すべてについてメタアナリシスの手法を用いて包括的なレビューを行った。18 の候補遺伝子が解析対象となり，そのうち DAT1, DRD4, DRD5, 5HTT, HTR1B および SNAP25 の 6 種類に有意な関連が認められたが(表 2)，オッズ比は 1.12 から 1.33 の間であった。また，DAT1, DRD4, DRD5, DBH, ADRA2A, 5HTT, TPH2, MAOA, および SNAP25 は研究により結果が相反していた。

多くの遺伝子多型で結果が一致しない原因として対象群，男女比，診断法や遺伝子解析法の違いや ADHD 発症に影響する環境要因曝露に個体差があることが示唆されており，遺伝環境交互作用の研究が近年行われている。

本研究の目的は，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ことである。

B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献は 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。

C. 研究結果

ADHD 発症における環境遺伝相互作用を検討した疫学研究は 8 編であった（表 3）。

喫煙と DAT1 10-repeat allele を組み合わせると、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、相互作用が観察された。DRD4 7-repeat allele についても 1 編で同様な相互作用が観察された。

アルコールは、1 編で DAT1 intron 8 多型との間に相互作用が観察された。

強い心理社会的ストレスは、1 編で DAT1 intron 3 多型との間に相互作用が観察された。

両親の不仲に関する自責は、1 編で 5HTTLPR 多型との間に有意な相互作用が見られた。Non-linear triallelic model で CPIC self-blame(両親の不仲に関する自責)得点と ADHD index 得点が有意な相関を示した ($b=0.17$, CI 0.06-0.24, $p<0.001$, $R^2=0.13$)。

生まれた季節は、2 編中 1 編で相互作用の存在が示唆され、症例群と対照群それぞれにおいて、DRD4 7-repeat allele の頻度が夏生まれと冬生まれで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、有意な相互作用が認められず、DRD4 が 7-repeat allele (exon 3) かつ 3-9 月生まれの ADHD 発症の OR=1.08, 9-3 月生まれの OR=1.3 で、OR の差の nominal $p=0.22$ であった (Brookes *et al.* 2008)。

D. 考察

喫煙に関しては 1 編を除くすべてで遺

伝子多型との相互作用が認められており、相互作用の存在は強く示唆される。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 種類あり (Gizer *et al.* 2009), Genome Wide Association Study 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 (Franke *et al.* 2009), 遺伝環境相互作用を検討した GWAS 研究はほとんどない。今後はさらに多くの遺伝子多型と物理化学的および心理社会的環境要因との相互作用の検討が必要である。

E. 結論

いくつかの研究で ADHD の遺伝環境相互作用が観察されているが、遺伝要因、環境要因、およびそれらの相互作用について今後もさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

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

- Banerjee, T. D., F. Middleton, et al. (2007). "Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder." *Acta Paediatr* 96(9): 1269-1274.
- Becker, K., M. El-Faddagh, et al. (2008). "Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms." *J Pediatr* 152(2): 263-269.
- Brookes, K. J., J. Mill, et al. (2006). "A common haplotype of the

- dopamine transporter gene associated with attention-deficit/hyperactivity disorder and interacting with maternal use of alcohol during pregnancy." *Archives of General Psychiatry* 63(1): 74-81.
- Brookes, K. J., B. Neale, et al. (2008). "Differential dopamine receptor D4 allele association with ADHD dependent of proband season of birth." *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 147B(1): 94-99.
- Faraone, S. V., R. H. Perlis, et al. (2005). "Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Biological Psychiatry* 57(11): 1313-1323.
- Franke, B., B. M. Neale, et al. (2009). "Genome-wide association studies in ADHD." *Hum Genet* 126(1): 13-50.
- Gizer, I. R., C. Ficks, et al. (2009). "Candidate gene studies of ADHD: a meta-analytic review." *Hum Genet* 126(1): 51-90.
- Kahn, R. S., J. Khoury, et al. (2003). "Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors." *J Pediatr* 143(1): 104-110.
- Laucht, M., M. H. Skowronek, et al. (2007). "Interacting effects of the dopamine transporter gene and psychosocial adversity on attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms among 15-year-olds from a high-risk community sample." *Arch Gen Psychiatry* 64(5): 585-590.
- Linnet, K. M., S. Dalsgaard, et al. (2003). "Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence." *Am J Psychiatry* 160(6): 1028-1040.
- Millichap, J. G. (2008). "Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder." *Pediatrics* 121(2): e358-365.
- Neuman, R. J., E. Lobos, et al. (2007). "Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype." *Biological Psychiatry* 61(12): 1320-1328.
- Nikolas, M., K. Friderici, et al. (2010). "Gene x environment interactions for ADHD: synergistic effect of 5HTTLPR genotype and youth appraisals of inter-parental conflict." *Behav Brain Funct* 6: 23.
- Polanczyk, G., M. S. de Lima, et al. (2007). "The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis." *Am J Psychiatry* 164(6): 942-948.
- Seeger, G., P. Schloss, et al. (2004). "Gene-environment interaction in hyperkinetic conduct disorder (HD + CD) as indicated by season of birth variations in dopamine receptor (DRD4) gene polymorphism." *Neuroscience Letters* 366(3): 282-286.
- Swing, E. L., D. A. Gentile, et al. (2010). "Television and video game exposure and the development of attention problems." *Pediatrics* 126(2): 214-221.

表 1. ADHD の環境リスク要因

時 期	要 因
出生前	脳の発達異常，染色体異常，ウイルス性発疹症，アルコール，ニコチン，鉛，PCB，コカイン，貧血，甲状腺低下症，ヨウ素欠乏，母の心理的ストレス
出生時	早産，低出生体重，低酸素・虚血性脳症，髄膜炎，脳炎
出生後	ウイルス性髄膜炎，脳炎，脳外傷，甲状腺機能障害，鉄欠乏，脂肪酸欠乏，中耳炎，強い心理社会的ストレス，テレビの視聴，テレビゲーム

(Linnet 2003; Banerjee 2007; Millichap 2008; Swing, 2010 より一部改変)