

表7. その他の先天奇形症例数および有病率（平成22年10月末現在）

項目		総数	北海道 (出生1万別)
泌尿器・ 生殖器	1 無頭蓋骨	1	0.6
	2 頭蓋骨形成不全	1	0.6
	3 膈蓋上衣下蓋胎	1	0.6
	4 透明中核欠損	1	0.6
	5 膈蓋低形成	1	0.6
	6 小腸低形成	1	0.6
	7 頭部腫瘍 (頭頂部に水腫様突起物(高さ1.2cm、幅0.9cm))	1	0.6
	8 眼球異常(網膜欠損ほか)	1	0.6
	9 副耳	10	5.9
	10 片側難聴	1	0.6
	11 耳形状左右差、位置のアンプランス	1	0.6
	12 耳嚢孔	2	1.2
	13 耳介水平	2	1.2
	14 小顎	1	0.6
	15 鰓弓症候群	2	1.2
	16 鰓弓過剰(左頭部)	1	0.6
	17 齒槽のう胞	1	0.6
	18 頸部リンパ管腫	4	2.4
	19 左後頭部皮下水腫	1	0.6
	20 翼状頸	1	0.6
	21 声門狹窄	1	0.6
	22 肺底形成	1	0.6
	23 消化管穿孔	1	0.6
	24 乳び腫水	1	0.6
	25 ヒルシュスブルング病	1	0.6
	26 脊椎側彎	1	0.6
	27 脂肪腫(背部)	1	0.6
	28 背部リンパ管腫	1	0.6
	29 腹部腫瘍(左前上腹骨棘付近の皮下1.5cm大)	1	0.6
	30 仙尾部腫瘍	2	1.2
	31 体幹の変形(骨髄腫腫に伴う底葉性の変形)	1	0.6
	32 尿管遺残症	1	0.6
	33 多囊胎腎	1	0.6
	34 胎児水腎症	1	0.6
	35 両側腎盂拡張	1	0.6
	36 腎盂尿管移行部狭窄	1	0.6
	37 腎拡張	1	0.6
	38 巨大膀胱	1	0.6
	39 陰茎低形成	1	0.6
呼吸器	40 喉のう水腫*(男児8,442)	1	1.2
	41 外喉のう胞** (女児8,242)	1	1.2
	42 咽果のう胞** (女児8,242)	3	3.6
	43 Skene腺のう胞** (女児8,242)	1	1.2
	44 Prune belly症候群	1	0.6
	45 先天性魚鱗癬症	1	0.6
	46 血管腫(顔面、頸部)	2	1.2
	47 母斑(臀部)	1	0.6
	48 瘻(顔面)	1	0.6
	49 神経皮膚黒色症瘻い	1	0.6
	50 皮膚欠損(頭部)	2	1.2
	51 Pierre Robin症候群	1	0.6
	52 骨形成不全症候群	1	0.6
	53 レッグリンググハウゼン病	1	0.6
	54 Campomelic dysplasia	1	0.6
	55 マーカ一奇形以外の染色体異常症	9	5.3
56 手指形態異常	3	1.8	
57 手指の腫瘍	1	0.6	
58 内反足	2	1.2	
59 外反足	2	1.2	
60 手指爪欠損	1	0.6	
61 肢指爪欠損	1	0.6	
62 軟骨症形成症(四肢短縮症の疑い)	1	0.6	
63 下肢の形態異常	2	1.2	
64 先天性下肢奇形(右足第5足の変形(短足))	1	0.6	
65 片側下肢形成	1	0.6	
66 左膝関節脱臼	1	0.6	
67 骨形成不全	2	1.2	
68 limb-body wall complex	1	0.6	
69 関節拘縮	2	1.2	
70 四肢長の異常	3	1.8	
71 四肢短縮 (軟骨形成不全症、骨形成不全症を除く)	4	2.4	
72 内臓逆位	4	2.4	
73 膈一肺葉動脈	2	1.2	
74 ガスリー(副腎過形成)	1	0.6	
75 羊膜葉症候群	1	0.6	
76 胎児腹水胎児水腫	9	5.3	
他	71 四肢短縮 (軟骨形成不全症、骨形成不全症を除く)	4	2.4
	72 内臓逆位	4	2.4
	73 膈一肺葉動脈	2	1.2
	74 ガスリー(副腎過形成)	1	0.6
	75 羊膜葉症候群	1	0.6
	76 胎児腹水胎児水腫	9	5.3

項目		総数	北海道 (出生1万別)
頭部	1 無頭蓋骨	1	0.6
	2 頭蓋骨形成不全	1	0.6
	3 膈蓋上衣下蓋胎	1	0.6
	4 透明中核欠損	1	0.6
	5 膈蓋低形成	1	0.6
	6 小腸低形成	1	0.6
	7 頭部腫瘍 (頭頂部に水腫様突起物(高さ1.2cm、幅0.9cm))	1	0.6
	8 眼球異常(網膜欠損ほか)	1	0.6
	9 副耳	10	5.9
	10 片側難聴	1	0.6
	11 耳形状左右差、位置のアンプランス	1	0.6
	12 耳嚢孔	2	1.2
	13 耳介水平	2	1.2
	14 小顎	1	0.6
	15 鰓弓症候群	2	1.2
	16 鰓弓過剰(左頭部)	1	0.6
	17 齒槽のう胞	1	0.6
	18 頸部リンパ管腫	4	2.4
	19 左後頭部皮下水腫	1	0.6
	20 翼状頸	1	0.6
	21 声門狹窄	1	0.6
	22 肺底形成	1	0.6
	23 消化管穿孔	1	0.6
	24 乳び腫水	1	0.6
	25 ヒルシュスブルング病	1	0.6
	26 脊椎側彎	1	0.6
	27 脂肪腫(背部)	1	0.6
	28 背部リンパ管腫	1	0.6
	29 腹部腫瘍(左前上腹骨棘付近の皮下1.5cm大)	1	0.6
	30 仙尾部腫瘍	2	1.2
	31 体幹の変形(骨髄腫腫に伴う底葉性の変形)	1	0.6
	32 尿管遺残症	1	0.6
	33 多囊胎腎	1	0.6
	34 胎児水腎症	1	0.6
	35 両側腎盂拡張	1	0.6
	36 腎盂尿管移行部狭窄	1	0.6
	37 腎拡張	1	0.6
	38 巨大膀胱	1	0.6
	39 陰茎低形成	1	0.6

母体血中ダイオキシン類と甲状腺機能との関連について

研究代表者 岸 玲子 北海道大学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 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
研究分担者 湯浅 資之 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 助教

研究要旨

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

研究協力者

小西 香苗, 佐々木 成子, 吉岡 英治,
金澤 文子, 鷺野 考揚, Yila Thamar,
宮下 ちひろ, Braimoh Titilola,
岡田 恵美子, 小林 澄貴
(北海道大学大学院医学研究科
予防医学講座公衆衛生学分野)
吉村 健清, 中川 礼子, 平川 博仙,
堀 就英, 芦塚 由紀, 村田 さつき,
松枝 隆彦, 飛石 和夫, 安武 大輔
(福岡県保健環境研究所)

の TSH 濃度との間に有意な相関が認められたと報告しているが⁽⁶⁾, Maervoet らは、臍帯血漿の PCB・ダイオキシン類濃度と FT3, FT4 との間に有意な関連を認めるものの、TSH との間には認めなかったと述べている⁽⁷⁾。Takser らは、低用量の曝露で母体血中 PCB 類と臍帯血清 TSH, FT4, T3 の間に有意な相関はなかったと報告している⁽⁸⁾。

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

A. 研究目的

Polychlorinated biphenyl (PCB)類やダイオキシン類は、甲状腺ホルモンであるトリヨードサイロニン(T3)やサイロキシン(T4)と化学構造が似ていることから、これらの環境化学物質による胎児期曝露あるいは出生後曝露は新生児の甲状腺機能へ影響を及ぼしていると考えられる^(1,2)。動物実験でも、妊娠ラットへ TCDD を投与すると胎盤と母乳を通して児へ移行することが確認され⁽³⁾、遊離型サイロキシン(FT4)の低下⁽⁴⁾、甲状腺刺激ホルモン(TSH)の増加を認めている⁽⁵⁾。しかし、ヒトを対象とした疫学研究では、その関連は必ずしも一致していない。Baccarelli らは、事故により TCDD の曝露が大きかった地域ほど新生児の TSH 濃度は高く、母の血漿 TCDD 濃度と新生児

B. 研究方法

札幌市内の産科病院を受診した妊娠 23-35 週の妊婦で、インフォームドコンセントの後参加に同意を得られた母子 514 組を対象とした。妊婦およびパートナーに対して既往歴、学歴、経済状況、生活環境、食品摂取状況などに関する自記式質問紙調査を行った。

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

推定摂取量(g)を算出して、解析に用いた。

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

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

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

母親および児の属性を Table 1 に、母親と児の甲状腺ホルモン濃度を Table 2 に、母体血中ダイオキシン類濃度を Table 3 に示した。Total PCDDs TEQ (WHO-2005; Toxicity Equivalency Quantity), Total PCDFs TEQ, Total coplanar PCBs TEQ, Total dioxins TEQ の平均濃度(最低値-最高値)は、それぞれ 7.3(1.7-29.3), 2.6(0.6-7.8), 5.0(0.7-23.9), 14.9(3.2-43.4) TEQ pg/g lipid であった。

母体血中総ダイオキシン類濃度と母親の TSH・FT4 濃度との関連を調べるため、両者を常用対数変換し、母の出産時年齢, BMI, 出産回数(第 1 子か否か), 母体血採取時期, 教育歴, 魚類推定摂取量, 喫煙習慣にて調整した重回帰分析の結果を Table 4 に示した。その結果、母体血中総ダイオキシン類

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

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

D. 考察

本研究により、母体血中の総ダイオキシン類濃度と母親の TSH・FT4 濃度との間に関連は認めなかったものの、PCDD 異性体の一部に有意な関連を認める結果であった。他方、新生児の甲状腺ホルモンと母体血中ダイオキシン類との間には関連を認めなかった。

母親における総ダイオキシン類濃度と TSH 濃度とのネガティブな結果は、カナダ人を対象とした Abdelouahab らの結果と一致した⁽⁹⁾。だが、母親における総ダイオキシン類濃度と FT4 濃度との結果は、Turyk らの一般的アメリカ人における FT4 濃度が低下したとする結果とは一致していない⁽¹⁰⁾。こうした不一致は、異性体をまとめて総ダイオキシン類として解析すること

により、研究結果間で相違が生じるものと考えられる⁽¹¹⁾。今後は、異性体レベルのより詳細な解析を行うことが求められる。

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

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

E. 結論

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

F. 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. Winneke G, Walkowiak J, Lilienthal H. PCB-induced neurodevelopmental toxicity in human infants and its potential mediation by endocrine dysfunction. *Toxicology* 181-182; 161-165, 2002.
2. Hagmar L. Polychlorinated biphenyls and thyroid status in humans: a review. *Thyroid* 13; 1021-1028, 2003.
3. Kakeyama M, Tohyama C. developmental neurotoxicity of dioxin and its related compounds. *Industrial Health* 41; 215-230, 2003.
4. Viluksela M, Raasmaja A, Lebofsky M, Stahl BU, Rozman KK. Tissue-specific effects of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) on the activity of 5'-deiodinase I and II in rats. *Toxicology Letters* 147; 133-142, 2004.
5. Nishimura N, Miyabara Y, Sato M, Yonemoto J, Tohyama C. Immunohistochemical localization of thyroid stimulating hormone induced by a low oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin in female Sprague-Dawley rats. *Toxicology* 171; 73-82, 2002.
6. Baccarelli A, Giacomini SM, Corbetta C, Landi MT, Bonzini M, Consonni D, Grillo P, Patterson DG, Pesatori AC, Bertazzi PA. Neonatal thyroid function in Seveso 25 years after maternal exposure to dioxin. *PLoS Med* 5; 1133-1142, 2008.
7. Maervoet J, Vermeir G, Covaci A, Van Larebeke N, Koppen G, Schoeters G, Nelen V, Baeyens W, Schepens P, Viaene MK. Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect* 115; 1780-1786, 2007.
8. Takser L, Mergler D, Baldwin M, Grosbois S, Smargiassi A, Lafond J. Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 113; 1039-1045, 2005.

9. Abdelouahab N, Mergler D, Takser L, Vanier C, St-Jean M, Baldwin M, Spear PA, Chan HM. Gender differences in the effects of organochlorines, mercury, and lead on thyroid hormone levels in lakeside communities of Quebec (Canada). *Environ Res* 107; 380-392, 2008.
10. Turyk M, Anderson HA, Persky VW. Relationships of thyroid hormones with polychlorinated biphenyls, dioxins, furans, and DDF in adults. *Environ Health Perspect* 115; 1197-1203, 2007.
11. Giacomini SM, Hou L, Bertazzi PA, Baccarelli A. Dioxin effects on neonatal and infant thyroid function: routes of perinatal exposure, mechanisms of action and evidence from epidemiology studies. *Int Arch Occup Environ Health* 79; 396-404, 2006.
12. Wilhelm M, Wittsiepe J, Lemm F, Ranft U, Kramer U, Furst P, Roseler SC, Greshake M, Imohl M, Eberwein G, Rauchfuss K, Kraft M, Winneke G. The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 659; 83-92, 2008.

Table 1. Characteristics of mothers and infants

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

^a; mean ± S.D.

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

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

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

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

Table 3. Dioxin levels in maternal blood

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

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

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

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

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

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

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

Table 5. Relations of infant's serum TSH and FT4 with Dioxins

log ₁₀ scale	log ₁₀ transformed TSH ^b						log ₁₀ transformed FT4 ^b												
	Overall			Boys			Girls			Overall			Boys			Girls			
	β	p		β	p		β	p		β	p		β	p		β	p		
Total (pg/g lipid)																			
Total PCDDs	0.078	0.470	0.068	0.688	0.702	0.055	0.702	0.030	0.251	0.057	0.122	0.012	0.764						
Total PCDFs	0.113	0.347	0.131	0.486	0.557	0.093	0.557	0.027	0.362	0.043	0.298	0.020	0.654						
Total PCDDs/PCDFs	0.079	0.468	0.072	0.675	0.707	0.055	0.707	0.031	0.249	0.059	0.119	0.012	0.759						
Total non-ortho PCBs	0.024	0.803	0.040	0.809	0.999	0.000	0.999	0.028	0.239	0.066	0.064	0.004	0.905						
Total mono-ortho PCBs	0.040	0.648	0.000	0.997	0.537	0.068	0.537	0.031	0.144	0.038	0.229	0.030	0.317						
Total coplanar PCBs	0.040	0.648	0.001	0.996	0.539	0.068	0.539	0.031	0.144	0.038	0.227	0.030	0.319						
Total Dioxins	0.043	0.634	0.003	0.983	0.539	0.070	0.539	0.033	0.137	0.041	0.209	0.031	0.319						
WHO-2005 (TEQ pg/g lipid) ^a																			
Total PCDDs TEQ	0.010	0.923	0.044	0.802	0.978	-0.004	0.978	0.027	0.291	0.037	0.331	0.024	0.503						
Total PCDFs TEQ	0.125	0.240	0.120	0.501	0.335	0.129	0.335	0.025	0.335	0.047	0.224	0.013	0.719						
Total PCDDs/PCDFs TEQ	0.043	0.687	0.070	0.700	0.799	0.034	0.799	0.027	0.305	0.041	0.301	0.022	0.557						
Total non-ortho PCBs TEQ	0.013	0.865	0.017	0.890	0.989	-0.001	0.989	0.021	0.251	0.049	0.072	0.004	0.871						
Total mono-ortho PCBs TEQ	0.040	0.648	0.000	0.997	0.537	0.068	0.537	0.031	0.144	0.038	0.229	0.030	0.317						
Total coplanar PCBs TEQ	0.015	0.847	0.016	0.899	0.968	0.004	0.968	0.022	0.240	0.049	0.077	0.006	0.826						
Total Dioxins TEQ	0.033	0.748	0.038	0.826	0.821	0.029	0.821	0.028	0.274	0.051	0.176	0.016	0.652						

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

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

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

	Mother ^a			Infant ^b				
	TSH		FT4	TSH		FT4		
	β	<i>p</i>	β	β	<i>p</i>	β	<i>p</i>	
PCDDs (pg/g lipid)								
2,3,7,8-TCDD	-0.074	0.405	0.048	0.053	-0.032	0.382	0.001	0.965
1,2,3,7,8-PeCDD	-0.129	0.182	0.024	0.368	-0.034	0.697	0.030	0.170
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.151	0.130	0.061	0.029	0.038	0.676	0.001	0.977
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.204	0.045	0.058	0.044	-0.020	0.833	0.030	0.189
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.051	0.522	0.026	0.240	0.048	0.506	0.011	0.523
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.079	0.518	0.044	0.200	0.029	0.796	0.033	0.228
OCDD	-0.156	0.180	0.041	0.215	0.081	0.437	0.029	0.262
PCDFs (pg/g lipid)								
2,3,7,8-TCDF	0.113	0.275	-0.005	0.862	0.077	0.420	-0.019	0.414
1,2,3,7,8-PeCDF	0.183	0.213	-0.034	0.410	0.061	0.638	-0.027	0.392
2,3,4,7,8-PeCDF	-0.122	0.208	0.043	0.111	0.091	0.300	0.020	0.362
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.030	0.730	0.025	0.305	0.056	0.470	0.013	0.514
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.112	0.177	0.045	0.054	0.113	0.135	0.020	0.290
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-0.388	0.117	0.055	0.430	0.231	0.277	0.009	0.867
1,2,3,7,8,9-HxCDF	0.000	0.815	0.000	0.142	-0.034	0.355	-0.010	0.270
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.004	0.951	0.022	0.241	0.024	0.682	0.005	0.721
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.000	0.815	0.000	0.142	-0.034	0.355	-0.010	0.270
OCDF	0.179	0.378	-0.007	0.900	0.076	0.686	0.046	0.325

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

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

母体血中有機フッ素化合物と甲状腺機能との関連について

研究代表者 岸 玲子 北海道大学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 湯浅 資之 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 助教

研究要旨

有機フッ素化合物(PFOS・PFOA)の低用量での汚染による次世代影響を検討する目的で、母体血清中における PFOS・PFOA 濃度と妊婦及び新生児の甲状腺機能(甲状腺刺激ホルモン、遊離型サイロキシン)との関連を検討した。その結果、母体血清中 PFOS 濃度と妊婦の TSH において有意な負の関連が認められた($\beta = -0.216$, $p = 0.016$)。また、新生児では男児においてのみ、母体血清中 PFOS 濃度と児の TSH において有意な正の関連が認められた($\beta = 0.428$, $p = 0.008$)。

研究協力者

鷲野 考揚, 佐々木 成子, 吉岡 英治,
金澤 文子, 小西 香苗, Yila Thamar,
宮下 ちひろ, Braimoh Titilola ,
岡田 恵美子, 小林 澄貴
(北海道大学大学院医学研究科
予防医学講座公衆衛生学分野)
中澤 裕之, 斉藤 貢一, 伊藤 里恵,
岩崎 雄介, 仲田 尚生, 勝又 常信,
中田 彩子
(星薬科大学薬品分析化学教室)

ことも報告されている(9,10)。

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

A. 研究目的

有機フッ素化合物(PFOS・PFOA)は自然界、生物界に広く拡散しており、生体影響が未だ不明の環境化学物質である(1)。PCB やダイオキシン類と異なり、水溶性でありながら体内蓄積しやすく、半減期が長い特性を有している物質である。動物実験においては、出生体重の減少、先天奇形(口蓋裂・先天性心疾患)の発生、免疫系への影響、神経系への影響、甲状腺機能への影響、内分泌攪乱作用が報告されている(2,3)。ヒトへの健康影響に関しては、3M 社が同社工場労働者のリスク評価を実施し影響がないとしたが(4)、環境への蓄積性を理由に製造を中止した(5)。Maestri らは低濃度の曝露でも、PFOS・PFOA はヒトの各種臓器に蓄積していたことを報告している(6)。また、次世代影響については、母体血から母乳へ(7)、母体血から臍帯血へ移行することも確認されており(8)、出生体重との負の相関がある

B. 研究方法

札幌市内において調査協力が得られた産婦人科病院で、妊婦と新生児を対象に前向きコホート研究を実施した。曝露評価には妊娠中期から後期に採取した母体血を用いた。貧血などの理由で妊娠中に採血できなかった場合には、出産後の入院中に採血した。母体血清中の PFOS・PFOA 濃度は、LC/MS/MS 法で測定され、これらの測定は全て星薬科大学薬品分析化学教室で実施された。母親および児の甲状腺刺激ホルモン(TSH)と遊離型サイロキシン(FT4)は札幌市衛生研究所において乾燥濾紙に吸着させた血液を酵素免疫測定法(ELISA 法)により測定した。

447 名の母体血中 PFOS・PFOA 濃度を測定した。このうち双胎、妊娠高血圧症候群、糖尿病、胎児心不全および甲状腺疾患、甲状腺自己抗体保有者(ATG または AMC)を除外した 387 名にて検討した。母体血中

PFOS・PFOA 濃度を対数変換し、交絡要因を調整し、重回帰分析を行った。なお、PFOA 濃度の検出限界値以下の検体には、検出限界値の半値 0.25ng/ml を用いて解析を行った。統計解析には SPSS for Windows Ver14.0 を用いて行った。また、統計的有意水準を $p<0.05$ とした。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

母親および児の属性を Table 1 に、母体血中の有機フッ素化合物 PFOS・PFOA 濃度を Table 2 に、母親と児の甲状腺ホルモン濃度を Table 3 に示した。PFOS・PFOA 濃度と母親の TSH・FT4 濃度との関連を調べるため、両者を常用対数変換し、母の出産時年齢、BMI、出産回数(第 1 子か否か)、教育歴、アルコール飲料習慣、喫煙習慣にて調整した重回帰分析の結果を Table 4 に示した。その結果、交絡要因の未調整及び調整後でも、PFOS 濃度と母の TSH 濃度との間に有意な負の関連を認めたが ($p=0.016$)、FT4 との間に関連は認めなかった。一方、PFOS・PFOA 濃度と児の TSH・FT4 濃度との関連を調べるため、両者を常用対数変換し、在胎週数、出生体重、母の出産時年齢、BMI、出産回数(第 1 子か否か)、教育歴、アルコール飲料習慣、喫煙習慣にて調整した重回帰分析の結果を Table 5 に示した。その結果、交絡要因の未調整及び調整後でも、PFOS 濃度と男児の TSH 濃度との間に有意な正の関連を認めたが (Table 5-1)、女児では認めなかった。また、FT4 との間に有意な関連は認めなかった (Table 5-2)。

D. 考察

ラットやマウスに PFOS を投与すると、甲状腺ホルモン(TT4,FT4)は低下し、TSH は変わらなかったとする報告がある^(12,13)。他方、妊娠ラットやマウスに投与すると、児の生存リスクは低下し⁽¹¹⁾、催奇形性も増加すると報告されている⁽¹³⁾。しかし、ヒトにおける有機フッ素化合物曝露による甲状腺機能への影響に関する報告は非常に限られている。さらに、妊娠中の有機フッ素化合物曝露による甲状腺機能低下は児の神経行動発達に負の影響を与える可能性が示唆されているものの、疫学研究は全くない。このため、本研究は PFOS・PFOA の胎児期曝露による妊婦と新生児の甲状腺機能への影響を検討した初めての研究である。

本研究における妊婦 428 名の母体血清中の有機フッ素化合物濃度の中央値は PFOS が 5.2ng/ml、PFOA で 1.3ng/ml であり、これは国内、諸外国と比べても低いレベルにあった。母親の TSH は PFOS と、母親の FT4 は母の出産時年齢および BMI との間に有意な相関を認めたが、相関係数はそれぞれ -0.167、-0.105、-0.114 と弱い相関であった(データは示していない)。一方、児の TSH と FT4 と有意な関連を認めたのは TSH では在胎週数、出産回数(第 1 子か否か)、FT4 では出生体重であったが、相関係数は 0.1 以下で相関性は弱かった(データは示していない)。

対数変換した PFOS のみ母親の TSH 濃度と有意な負の関連を認めた。しかし、この結果は、母体血清中で PFOA に比べて PFOS 濃度が高いこと、検出限界以下の PFOA 濃度を持つサンプルが多かったこと、十分なサンプルサイズが得られなかったことが影響しているかもしれないので、より大きなサンプルを使った疫学的検討が必要であろう。一方、母体血清中の PFOS は男児の TSH においてのみ正の関連を認めた。PFOA 濃度は男児において負の関連を認めたが、交絡要因で調整したところ有意性は消失した。PFOS と TSH との関係について、Chang らはラットに PFOS を投与しても

TSH 濃度に影響を与えなかったとする報告や⁽¹⁴⁾、前述の研究^(12,13)においても、両者に関連はないとする報告が多い。ただ、ラットとヒトの PFOS 半減期は 100 日、5 年と異なることがあるにせよ、今後サンプルのより大きな集団で慎重に再検討する必要があると思われる。

本研究の限界としては、先に述べたサンプルサイズのほか、1 病院コホートでありかつ参加率が約 30%であったということによる選択バイアスの存在などが挙げられる。しかし、PFOS・PFOA の胎児期曝露による妊婦と新生児の甲状腺機能への影響を検討した最初の研究である点で本研究の意義は深いと思われる。

E. 結論

札幌市内の産婦人科病院でリクルートした 428 名妊婦の母体血清中有機フッ素化合物(PFOS・PFOA)濃度の中央値は PFOS が 5.2ng/ml, PFOA で 1.3ng/ml であった。常用対数変換した PFOS のみ母親の TSH 濃度と有意な負の関連を認めた。一方、母体血清中 PFOS は男子の TSH においてのみ正の関連を認めた。本研究は PFOS・PFOA の胎児期曝露による妊婦と新生児の甲状腺機能への影響を検討した最初の研究である。

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. Hekster FM, Laane RW, de Voogt P. Environmental and toxicity effects of perfluoroalkylated substances. *Rev Environ Contam Toxicol* 2003; 179: 99-121.
2. Ankley GT, Kuehl DW, Kahl MD, Jensen KM, Butterworth BC, Nichols JW. Partial life-cycle toxicity and bioconcentration modeling of perfluorooctanesulfonate in the northern leopard frog (*Rana pipiens*). *Environ Toxicol Chem* 2004; 23: 2745-2755.
3. Butenhoff JL, Olsen GW, Pfahles-Hutchens A. The applicability of biomonitoring data for perfluorooctanesulfonate to the environmental public health continuum. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1776-1782.
4. Olsen GW, Burlew MM, Marshall JC, Burris JM, Mandel JH. Analysis of episodes of care in a perfluorooctanesulfonyl fluoride production facility. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 837-846.
5. Olsen GW, Burris JM, Burlew MM, Mandel JH. Epidemiologic assessment of worker serum perfluorooctanesulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) concentrations and medical surveillance examinations. *J Occup Environ Med* 2003; 45: 260-270.
6. Maestri L, Negri S, Ferrari M, Ghittori S, Fabris F, Danesino P, Imbriani M. Determination of perfluorooctanoic acid and perfluorooctanesulfonate in human tissues by liquid chromatography/single quadrupole mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2006; 20: 2728-2734.
7. Karrman A, Ericson I, van Bavel B, Darnerud PO, Aune M, Glynn A, Lignell S, Lindstrom G. Exposure of perfluorinated chemicals through lactation: levels of matched human milk and serum and a temporal trend, 1996-2004, in Sweden. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 226-230.
8. Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, Uno A, Saijo Y, Sata F, Yoshimura Y, Kishi R, Nakazawa H. Perfluorooctane

- sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: Assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1204-1207.
9. Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, Goldman LR. Cord serum concentrations of Perfluorooctane Sulfonate (PFOS) and Perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1670-1676.
10. Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlation between prenatal exposure to Perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 2009 in press.
11. Lau C, Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Stanton ME, Butenhoff JL, Stevenson LA. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. II: Postnatal evaluation. *Toxicol Sci* 2003; 74: 382-392.
12. Martin MT, Brennan RJ, Hu W, Ayanoglu E, Lau C, Ren H, Wood CR, Corton C, Kavlock RJ, Dix DJ. Toxicogenomic study of triazole fungicides and perfluoroalkyl acids in rat livers predicts toxicity and categorizes chemicals based on mechanisms of toxicity. *Toxicol Sci* 2007; 97: 595-613.
13. Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Barbee BD, Richards JH, Butenhoff JL, Stevenson LA, Lau C. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: Maternal and prenatal evaluations. *Toxicol Sci* 2003; 74: 369-381.
14. Chang SC, Thibodeaux JR, Eastvold ML, Ehresman DJ, Bjork JA, Froehlich JW, Lau CS, Singh RJ, Wallace KB, Butenhoff JL. Negative bias from analog methods used in the analysis of free thyroxine in rat serum containing perfluorooctanesulfonate (PFOS). *Toxicology* 2007; 234: 21-33.

Table 1. Characteristics of mothers and infants

Characteristics	n (%)
Characteristics of mothers	
Age (years) at delivery	30.6 ± 4.9 ^a
BMI (kg/m ²) before pregnancy	21.1 ± 3.2 ^a
Parity (times)	
0	213 (47.8)
1 ≤	229 (51.3)
unknown	4 (0.9)
Educational duration (years)	
≤9	13 (2.9)
10–12	187 (41.9)
13–16	238 (53.4)
17 ≤	8 (1.8)
Annual income (millions yen)	
<3	84 (18.8)
3–5	223 (50.0)
5–7	88 (19.7)
7 ≤	48 (10.8)
unknown	3 (0.7)
Alcohol consumption	
Never	313 (70.2)
Drinking during pregnancy	133 (29.8)
Smoking	
Never	202 (45.3)
Quit smoking	169 (37.9)
Smoking during pregnancy	75 (16.8)
Characteristic of infants	
Sex	
Boy	211 (47.3)
Girl	234 (52.5)
unknown	1 (0.2)
Gestational age (weeks)	38.9 ± 1.5 ^a
Birth weight (g)	
Boy	3108.4 ± 392.5 ^a
Girl	3020.2 ± 357.5 ^a

^a; mean ± S.D.

Table 2. Concentration of PFOS and PFOA in maternal serum by blood sampling period of PFOS/PFOA

	detection limit ^a	no detectable (%)	min ^b	P25 ^b	med ^b	F75 ^b	max ^b
Blood sampling before delivery (n=285)^c							
PFOS (ng/ml)	0.5	0 (0)	1.5	4.2	5.3	7.4	16.2
PFOA (ng/ml)	0.5	18 (6.3)	3.25	0.9	1.3	1.9	5.3
Blood sampling after delivery (n=84)^c							
PFOS (ng/ml)	0.5	0 (0)	1.3	2.4	3.7	5.3	14.3
PFOA (ng/ml)	0.5	8 (9.5)	3.25	0.6	1.3	1.4	2.7

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

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

^c: Data for blood sampling were missing for one pair of mother and boy infant

Table 3. Concentration of TSH and FT4 in maternal and infant serum

	detection limit ^a	no detectable (%)	min ^b	P25 ^b	med ^b	P75 ^b	max ^b
In maternal serum (n=408)							
TSH (mIU/L)	<0.50	92 (22.5)	0.25	0.50	0.90	1.60	6.50
FT4 (ng/dl)	-	0	0.51	0.87	0.99	1.13	3.25
In infant serum (n=440)							
TSH (mIU/L)	<1.00	15 (3.4)	0.50	1.30	2.20	3.78	25.00
FT4 (ng/dl)	-	0	0.96	1.76	2.03	2.29	3.26

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

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

Table 4. Results of multiple linear regression analyses in maternal serum TSH and FT4 by PFOS and PFOA levels

variables	log ₁₀ transformed TSH			log ₁₀ transformed FT4		
	Crude		Adjusted	Crude		Adjusted
	B	p value	B	p value	B	p value
Blood sampling before delivery^a (n=265)^c						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	-0.231	0.036	-0.191	0.141	0.028	0.307
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	0.064	0.419	0.076	0.442	0.013	0.504
Blood sampling after delivery^b (n=84)^c						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	-0.459	0.009	-0.579	0.011	0.057	0.333
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	0.073	0.634	-0.101	0.589	-0.040	0.434
Total of blood sampling before and after delivery^b (n=350)^c						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	-0.279	0.001	-0.261	0.016	0.039	0.106
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	0.058	0.406	0.043	0.619	0.004	0.816

^a: adjusted for maternal age at delivery, BMI, parity, smoking, intake of seaweeds, in take of iodines including supplements/eggs and blood sampling gestational week of thyroid hormones.

^b: adjusted for maternal age at delivery, BMI, parity, blood sampling period of PFOS/PFOA before and after delivery, smoking, intake of iodines including supplements/eggs and blood sampling gestational week of thyroid hormones.

^c: Data for blood sampling were missing for one pair of mother and boy infant.

Table 5 (total). Results of multiple linear regression analyses in infant serum TSH and FT4 by PFOS and PFOA levels

variables	log ₁₀ transformed TSH			log ₁₀ transformed FT4		
	Crude		Adjusted	Crude		Adjusted
	B	p value	B	p value	B	p value
Blood sampling before delivery^a (n=282)						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	0.053	0.593	-0.002	0.988	-0.021	0.366
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	-0.055	0.434	0.023	0.795	0.014	0.407
Blood sampling after delivery^a (n=94)						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	0.114	0.440	0.081	0.609	0.015	0.627
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	-0.165	0.199	-0.042	0.757	-0.012	0.714
Total of blood sampling before and after delivery^a (n=377)						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	0.064	0.411	0.081	0.384	-0.011	0.545
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	-0.078	0.197	0.014	0.852	0.007	0.607

^a: adjusted for gestational weeks, birth weight, maternal age at delivery, BM, parity, smoking, intake of seaweeds, and intake of iodines including supplements/eggs.

^b: adjusted for gestational weeks, birth weight, maternal age at delivery, BM, parity, blood sampling period of PFOS/PFOA before and after delivery, smoking, intake of seaweeds, and intake of iodines including supplements/eggs.

^c: Data for blood sampling were missing for one pair of mother and boy infant.

Table 5-1 (boy). Results of multiple linear regression analyses in infant serum TSH and FT4 by PFOS and PFOA levels

variables	log ₁₀ transformed TSH			log ₁₀ transformed FT4		
	Grude		Adjusted	Grude		Adjusted
	B	p value	B	p value	B	p value
Blood sampling before delivery^a (n=129)^c						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	0.202	0.222	0.469	0.032	-0.012	0.737
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	-0.186	0.108	-0.072	0.685	-0.009	0.726
Blood sampling after delivery^a (n=43)^c						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	0.363	0.110	0.250	0.422	-0.022	0.670
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	-0.237	0.202	-0.067	0.747	0.013	0.762
Total of blood sampling before and after delivery^b (n=173)^c						
log ₁₀ transformed PFOS (ng/ml)	0.233	0.057	0.428	0.008	-0.015	0.577
log ₁₀ transformed PFOA (ng/ml)	-0.192	0.046	-0.117	0.388	-0.002	0.919

^a: adjusted for gestational weeks, birth weight, maternal age at delivery, BMI, parity, smoking, intake of seaweeds, and intake of iodines including supplements/eggs.

^b: adjusted for gestational weeks, birth weight, maternal age at delivery, BM, parity, blood sampling period of PFOS/PFOA before and after delivery, smoking, intake of seaweeds, and intake of iodines including supplements/eggs.

^c: Data for blood sampling were missing for one pair of mother and boy infant.