

Table 5-2 (cont). Results of multiple linear regression analyses in infant serum TSH and FT4 by PFOS and PFOA levels

variables	log <sub>10</sub> transformed TSH			log <sub>10</sub> transformed FT4		
	Crude		Adjusted	Crude		Adjusted
	B	p value	B	p value	B	p value
<b>Blood sampling before delivery<sup>a</sup> (n=153)</b>						
log <sub>10</sub> transformed PFOS (ng/ml)	-0.035	0.776	-0.277	0.065	-0.023	0.446
log <sub>10</sub> transformed PFOA (ng/ml)	0.040	0.657	0.102	0.351	0.033	0.136
<b>Blood sampling after delivery<sup>a</sup> (n=51)</b>						
log <sub>10</sub> transformed PFOS (ng/ml)	-0.147	0.445	-0.113	0.584	0.049	0.337
log <sub>10</sub> transformed PFOA (ng/ml)	-0.043	0.816	0.193	0.353	-0.041	0.408
<b>Total of blood sampling before and after delivery<sup>a</sup> (n=204)</b>						
log <sub>10</sub> transformed PFOS (ng/ml)	-0.067	0.495	-0.195	0.097	-0.006	0.808
log <sub>10</sub> transformed PFOA (ng/ml)	0.021	0.794	0.120	0.193	0.019	0.335

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

<sup>b</sup>, 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.

## 母体血中ダイオキシン類濃度の出生時体重への影響

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

### 研究要旨

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

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

### 研究協力者

小西 香苗, 佐々木 成子, 坂 晋,  
金澤 文子, 鷲野 考揚, 馬場 俊明,  
Yila Thamar, 宮下 ちひろ, Braimoh  
Titilola, 榎野 いく子, 岡田 恵美子,  
小林 澄貴, 大竹 裕子, Mariko  
Limpar

(北海道大学大学院医学研究科  
予防医学講座公衆衛生学分野)

吉村 健清, 千々和 勝己, 黒川 陽一  
平川 博仙, 堀 就英, 中川 礼子,  
芦塚 由紀, 新谷 依子, 小野塚 大介  
飛石 和大, 安武 大輔  
(福岡県保健環境研究所)  
戸高 尊

(九州大学医学部)

飯田 隆雄

(北九州生活科学センター)

### A. 研究目的

ダイオキシン類などの一般生活環境におけるヒトへの影響は 1980 年代後半から報告されているが、特に経胎盤や経母乳による胎児や乳児への曝露影響が懸念されている。疫学的には PCB 類や DDT の胎児期曝露による早産や SGA のリスク上昇や、出生時体重や身長低下などが報告された。しかしダイオキシン類の影響について報告したものはまだ限定的

で、Vartiainen らはフィンランドで母乳中の PCDDs と PCDFs 濃度が出生時体重に弱い負の影響を与え、その関連は男児において顕著に認められたと報告している。しかし、これまでの研究は横断研究で母乳中ダイオキシン類濃度を胎児期曝露として代用していた。本研究ではダイオキシン類および PCB 類の胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響を明らかにすることを目的として、妊娠期から立ち上げたコホート研究にて前向きに検討を行った。また、ダイオキシン類の胎児期曝露をより正確に評価できる母体血を曝露指標として異性体レベルで詳細に検討し、さらに影響の性差も検討することを目的とした。

## B. 研究方法

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

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

PCB・ダイオキシン類濃度を、高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マスペクトロメトリー(HRGC/HRMS)

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

流産・死産・早期脱落者(10 名)および妊娠高血圧症候群・糖尿病・新生児心不全・双胎妊娠・早産児(43 名)を除いた 461 名のうち、母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度が得られた 398 名を最終解析対象者とした。異常値を示した 1 名は除いた。統計解析は SPSS Ver13.0 を用いて、出生時体重と対象者の属性および母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学大学院医学研究科の医の倫理委員会の承認を得た。

## C. 研究結果

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

母体血中ダイオキシン・PCB 類濃度と出生時体重との関連を、母親の出産歴、出産時年齢、身長、非妊娠時体重、妊娠中の喫煙習慣、近海魚摂取、採血時期、および妊娠週数、新生児性別で調整した重回帰分析で解析したところ、10 倍 Total PCDFs 濃度が上昇すると出生時体重が有意に減少した ( $\beta=-273g$ , 95%CI:-506 - -40)。同様に TEQ レベルでは、Total PCDDs TEQ ( $\beta=-232g$ , 95%CI:-417 - -46)、Total PCDFs TEQ

( $\beta=-259\text{g}$ , 95%CI:-446 - -72), Total PCDDs/PCDFs TEQ ( $\beta=-256\text{g}$ , 95%CI:-449 - -64), Total TEQ ( $\beta=-221\text{g}$ , 95%CI:-399 - -42)において、出生時体重が有意に減少したが、新生児性別で層別して解析すると、男児においてのみ負の関連が認められ、女児では有意な関連がみられなかった(表 3)。次に、異性体レベルで検討すると、2,3,4,7,8-PeCDF ( $\beta=-225\text{g}$ , 95%CI:-387 - -62)においてのみ出生時体重に有意な減少が認められた(表 4)。

#### D. 考察

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

濃度は 5 倍対象児群より高いことが報告されており(Guo, 2004), さらに油症患者の血中総 TEQ 濃度の 70% を 2,3,4,7,8-PeCDF が占めているとの報告(Masuda, 2001)もある。また、2,3,4,7,8-PeCDF が胎盤に特異的に蓄積することが報告されており、2,3,4,7,8-PeCDF が特異的に胎盤に蓄積して胎盤機能を障害し、あるいは胎児に直接的に移行して胎児発育に負の影響を与えている可能性も示唆された(Wang, 2004)。また、ダイオキシン類の出生時体重への影響は男児においてのみ有意にみられ、胎児期において男児の方が PCDDs や PCDFs により高い感受性を示すことが示唆された。ダイオキシン・PCB類曝露影響の性差は、これまで高濃度 TCDD 曝露での性比低下や一般生活の低濃度 PCB 類曝露での幼児期の女性的遊び行動の増加などが報告されており、男児のより高いダイオキシン類への感受性は性ホルモン等の関与が示唆されるが、今後さらに検討が必要である。

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

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

1.論文発表

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

2.学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

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）  
分担研究報告書

表1. 対象者の属性

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

<sup>a</sup> Student's *t*-test, Spearman's correlation coefficient test, ANOVA

<sup>b</sup> 平均値 ± 標準偏差.

<sup>c</sup> 中央値 (最小値 - 最大値)

<sup>d</sup> 欠損データ: 非妊娠時体重 (2), 世帯収入 (1)

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

表2. 母体血中PCDDs/PCDFs・DL-PCBs濃度 (n=398)

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

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）  
分担研究報告書

表3. 母体血中ダイオキシン類濃度と出生時体重との関連

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

<sup>a</sup>ダイオキシン類濃度が10倍増加した時の出生時体重の変化

\*p<0.05, \*\*p<0.01

表4. 母体血中PCDDs/PCDFs異性体濃度と出生時体重との関連

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

<sup>a</sup>ダイオキシン類濃度が10倍増加した時の出生時体重の変化

\*\*p<0.01

## 胎児期の抗エストロゲン様 PCBs 曝露が出生時体格に与える影響

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 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

### 研究要旨

低レベルの母体血中抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露と出生時体格との関連を検討した。対象者は一般病院・産科を受診した妊娠 23 週～35 週の妊婦で、妊婦とその配偶者から、自記式調査票により既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、また、医療診療録から母児の分娩・出産情報・児の出生時所見を得た。426 名の妊娠中期～後期の母体血中 PCBs 濃度を測定した。414 名についてエストロゲン様作用・抗エストロゲン様作用・その他に分類した PCBs 濃度と、出生時体重・身長・胸囲・頭囲との関連を多変量解析で検討した。交絡因子調整後の結果では、母体血中抗エストロゲン様作用 PCBs 濃度(log10)と出生時体格(体重: $\beta=-0.032$ ,  $p=0.49$ , 身長: $\beta=0.015$ ,  $p=0.8$ , 胸囲: $\beta=0.015$ ,  $p=0.8$ , 頭囲: $\beta=-0.05$ ,  $p=0.32$ )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(初産か経産)で解析を行ったが、有意な関連は認められなかった。低レベルの胎児期抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露は児の出生時体格に影響しない可能性が示唆された。

### 研究協力者

宮下 ちひろ, 金澤 文子, 坂 晋,  
鷺野 考揚, 小西 香苗, 馬場 俊明,  
Yila Thamar, Braimoh Titilola,  
榎野 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)  
平田 輝昭, 千々和 勝己, 黒川 陽一  
平川 博仙, 堀 就英, 中川 礼子,  
芦塚 由紀, 小野塚 大介, 高尾 佳子  
飛石 和大, 安武 大輔  
(福岡県保健環境研究所)  
戸高 尊  
(九州大学 医学部)  
飯田 隆雄  
(北九州生活科学センター)

### A. 研究目的

わが国において、近年、低出生体重児の増加が報告されている<sup>(1)</sup>。

胎児期のポリ塩化ビフェニル(PCBs)曝露が児の発育に負の影響を与えることが示唆されているが、一般環境レベル(低レベル)の PCBs に関する報告は結果が一致していない<sup>(2)</sup>。Murphy ら(2010)は、受胎前の母親の抗エストロゲン様作用 PCBs 濃度が増加するほど出生時体重が低下すると報告したが、一方で、妊娠中の PCBs 濃度と出生時体重との関連は認められなかった<sup>(3)</sup>。

これ以外に PCBs 濃度をエストロゲン様作用別に検討した報告はないことから、本研究では低レベルの母体血中抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露と出生時体格との関連を検討することを目的とした。

### B. 研究方法

対象者は 2002 年 7 月から 2005 年 10 月に札幌市の一般病院・産科を受診した妊娠 23 週～35 週の妊婦で、インフォームドコンセントを得られた母児 514 組で



ある。妊婦とその配偶者から、自記式調査票により既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、また、医療診療録から母児の分娩・出産情報・児の出生時所見を得た。妊娠中期～後期に母親から採血し、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) で、426 名の母体血中 PCBs 濃度(合計 70 異性体)を測定した。Cooke ら (2001) の分類に従い 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、の 3 群に分類した<sup>(4)</sup>。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)をアウトカムとして、在胎週数、非妊娠時 BMI、採血時期、出産歴、母親の年齢、帝王切開の有無、妊娠時飲酒歴、児の性別、世帯収入で調整して多変量解析を行った。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、在胎週数、非妊娠時 BMI、採血時期、母親の年齢、帝王切開の有無、妊娠時飲酒歴、世帯収入で調整後、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。

#### (倫理面への配慮)

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研究協力施設の研究倫理委員会に諮り、承認を得たうえで実施した。

### C. 研究結果

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(表 1)。また、出生時体格は、平均体重:3077g, 身長:48.1cm, 胸囲:31.5cm, および頭囲:33.3cm であった(表 2)。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(log10)と出生時体格(体重: $\beta=-0.032, p=0.49$ , 身長: $\beta=0.015, p=0.8$ , 胸囲: $\beta=0.015, p=0.8$ , 頭囲: $\beta=-0.05, p=0.32$ )との関連は認められなかった(表 3)。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(表 4,5)。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が、初産女兒群では、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( $\beta=0.202, p=0.004$ )。

### D. 考察

本研究では、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なかった。また、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、初産女兒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。

環境化学物質に汚染された魚を高頻度に摂取する釣り人(平均血中 PCB 濃度 4.7ng/g)を対象にした Murphy ら(2010)の研究では、妊娠中の抗エストロゲン様作用 PCBs 濃度と出生時体重との関連は認められなかった。

本研究対象者の母体血中 PCBs 濃度は国内および諸外国と比較して低いレベルであり(平均血中 PCB 濃度 0.45ng/g)<sup>(5)</sup>、解析結果からより低レベルの胎児期抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露は出生

時体重、身長、胸囲、および頭囲に影響しない可能性が示唆された。

本研究では、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。しかし、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。

## E. 結論

低レベルの胎児期抗エストロゲン様作用 PCBs 曝露は、出生時体格に影響を与えないことが示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

- (1)宮下ちひろ, 佐々木成子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 西條泰明, 馬場俊明, 吉岡英治, 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 回日本衛生会学術総会, 東京, 2011.3.25-28)

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

## 参考文献

- (1)賀数いづみ,加藤尚美,金城忠雄: 低出生体重児の出生要因とリスクに関する研究—沖縄県A病院で出生した低出生体重児の分析—. 沖縄県立看護大学紀要. 4:48-56, 2003.
- (2) Tajimi M, Uehara R, Watanabe M, Oki I, Ojima T, Nakamura Y: Relationship of PCDD/F and Co-PCB concentrations in breast milk with infant birthweights in Tokyo, Japan. *Chemosphere*. 61(3): 383-388, 2005.

- (3) Murphy LE, Gollenberg AL, Buck Louis GM, Kostyniak PJ, Sundaram R: Maternal serum preconception polychlorinated biphenyl concentrations and infant birth weight. *Environ Health Perspect*. 118(2): 297-302, 2010.

- (4)Cooke PS, Sato T, Buchanan DL: Disruption of steroid hormone signaling by PCBs. In: PCBs: Recent Advances in Environmental Toxicology and Health Effects (Robertson LW, Hanson LG, eds). Louisville:University Press of Kentucky, 257–263, 2001.

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

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)  
分担研究報告書

表1 母体血中PCB レベル (pg/g lipid) (n=414)

	GM	(95%CI)	Minimum	Percentile			Maximum
				25th	50th	75th	
Estrogenic PCBs	27615.6	(26307.0-28989.3)	3800.6	19544.2	28513.6	39842.4	146164.6
Antiestrogenic PCBs	3949.3	(3755.8-4152.7)	621.1	2744.1	4069.6	5527.1	21741.7
Others PCBs	72640.2	(69123.9-76335.4)	11692.3	50653.5	74642.4	104085.9	331730.7
Non-dioxin-like PCBs PCBs(58)	93123.4	(88657.4-97814.2)	16016.9	64763.9	94990.7	132484.0	445249.4
Total PCBs(70)	104142.2	(99159.1-109375.7)	17814.8	72560.0	107372.5	148127.8	495062.9
estrogenic congeners: 4 + 10, 8 + 5, 15 +17, 18, 31, 44, 47, 48, 52, 70, 77 + 110, 99, 101, 126, 136, 153, and 188							
antiestrogenic congeners: 77 + 110, 105, 114,118, 126, 156 + 171, and 169							
others congeners: expected estrogenic and antiestrogenic congeners							

表2 出生時体重、身長、胸囲、および頭囲(414)

	Mean	SD	Mini	Percentile			
				25th	50th	75th	Max
Birth weight (g)	3077	374	1594	2857	3069	3300	4292
Length (cm)	48.1	1.9	33.0	47.0	48.0	49.2	53.0
Chest circumference (cm)	31.5	1.5	25.0	30.5	31.5	32.5	36.5
Head circumference (cm)	33.3	1.3	28.0	32.5	33.2	34.0	37.0

表3 母体血中のPCBレベル(pg/g lipid)と出生時の体重、身長、胸囲、および頭囲との関連 (n=414)

	Birth weight (g)		Length (cm)		Chest circumference (cm)		Head circumference (cm)	
	crude	adjusted	crude	adjusted	crude	adjusted	crude	adjusted
	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$
	p	p	p	p	p	p	p	p
Estrogenic PCBs	-0.018	-0.034	0.048	0.043	0.062	0.047	-0.066	-0.073
	0.71	0.47	0.33	0.38	0.21	0.33	0.18	0.15
Anti-estrogenic PCBs	-0.023	-0.035	0.02	0.013	0.03	0.014	-0.051	-0.053
	0.64	0.46	0.68	0.79	0.54	0.78	0.31	0.3
Others PCBs	-0.036	-0.049	0.028	0.03	0.039	0.026	-0.068	-0.082
	0.46	0.32	0.57	0.56	0.43	0.61721	0.17	0.12
Non-Dioxin like PCBs (58)	-0.032	-0.043	0.032	0.035	0.045	0.034	-0.072	-0.084
	0.51	0.38	0.52	0.5	0.36	0.51	0.14	0.11
Total PCBs(70)	-0.031	-0.045	0.033	0.033	0.045	0.032	-0.068	-0.08
	0.53	0.36	0.5	0.52	0.36	0.53	0.17	0.13

$\beta$ : standardized partial regression coefficients

adjusted for infant sex, parity, gestational age, pre-pregnancy BMI, blood sampling period, maternal age, type of delivery, maternal alcohol intake during pregnancy, annual household income, maternal smoking during pregnancy.

Because PCB levels were log10-transformed, standardised partial regression coefficients represent the expected change in dependent variables as a result of a 10-fold change in PCB levels.

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）  
 分担研究報告書

表4 母体血中のPCBレベル(pg/g lipid)と出生時の体重、身長、胸囲、および頭囲との関連（初産）

	Primiparous	Birth weight (g)		Length (cm)		Chest circumference (cm)		Head circumference (cm)	
		crude	adjusted	crude	adjusted	crude	adjusted	crude	adjusted
		$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$
		p	p	p	p	p	p	p	p
Male	Estrogenic PCBs	-0.116	-0.072	-0.065	-0.043	-0.044	-0.037	-0.084	-0.034
		0.27	0.47	0.54	0.71	0.67	0.71	0.43	0.74
	Anti-estrogenic PCBs	-0.089	-0.101	-0.073	-0.002	-0.043	-0.053	-0.059	-0.028
		0.4	0.32	0.49	0.98	0.67	0.61	0.58	0.8
	Others PCBs	-0.122	-0.111	-0.088	0.019	-0.045	-0.078	-0.074	-0.028
		0.24	0.29	0.41	0.87	0.67	0.46	0.48	0.8
Non-Dioxin like PCBs (58)	-0.116	-0.097	-0.082	0.027	-0.04	-0.065	-0.078	-0.029	
	0.27	0.35	0.43	0.81	0.71	0.54	0.46	0.79	
Total PCBs(70)	-0.12	-0.101	-0.082	0.024	-0.043	-0.066	-0.076	-0.029	
	0.25	0.33	0.44	0.83	0.68	0.53	0.47	0.79	
Female	Estrogenic PCBs	0.067	0.008	0.202	0.165	0.149	0.075	0.077	0.056
		0.49	0.94	0.04*	0.08	0.12	0.43	0.43	0.58
	Anti-estrogenic PCBs	0.06	0.013	0.165	0.122	0.082	0.018	0.042	0.025
		0.54	0.89	0.09†	0.18	0.4	0.84	0.67	0.8
	Others PCBs	0.062	0.013	0.18	0.139	0.121	0.055	0.051	0.036
		0.53	0.89	0.06†	0.13	0.22	0.55	0.6	0.72
Non-Dioxin like PCBs (58)	0.064	0.016	0.185	0.146	0.126	0.061	0.053	0.041	
	0.51	0.86	0.06†	0.11	0.2	0.52	0.59	0.69	
Total PCBs(70)	0.063	0.012	0.187	0.146	0.126	0.058	0.056	0.04	
	0.52	0.9	0.05†	0.11	0.2	0.53	0.57	0.69	

$\beta$ : standardised partial regression coefficients

adjusted for gestational age, pre-pregnancy BMI, blood sampling period, maternal age, type of delivery, maternal alcohol intake during pregnancy, annual household income, maternal smoking during pregnancy.

Because PCB levels were log10-transformed, standardised partial regression coefficients represent the expected change in dependent variables as a result of a 10-fold change in PCB levels.

\*, \*\*Statistically significant (p<0.05, p<0.01 respectively)

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）  
分担研究報告書

表5 母体血中のPCBレベル(pg/g lipid)と出生時の体重、身長、胸囲、および頭囲との関連（経産）

Multiparous		Birth weight (g)		Length (cm)		Chest circumference (cm)		Head circumference (cm)	
		crude	adjusted	crude	adjusted	crude	adjusted	crude	adjusted
		$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$	$\beta$
		p	p	p	p	p	p	p	p
Male	Estrogenic PCBs	-0.057	-0.049	0.026	-0.043	-0.022	-0.02	-0.165	-0.156
		0.56	0.62	0.8	0.68	0.83	0.84	0.09†	0.16
	Anti-estrogenic PCBs	-0.07	-0.014	0.02	-0.013	-0.014	0.005	-0.158	-0.137
		0.48	0.89	0.84	0.9	0.89	0.96	0.11	0.23
	Others PCBs	-0.093	-0.027	0.016	-0.031	-0.046	0.013	-0.169	-0.147
		0.35	0.8	0.87	0.78	0.64	0.9	0.09†	0.22
Non-Dioxin like PCBs (58)	-0.088	-0.033	0.015	-0.034	-0.043	0.004	-0.177	-0.158	
	0.37	0.75	0.88	0.76	0.66	0.97	0.07†	0.18	
Total PCBs(70)	-0.083	-0.032	0.02	-0.033	-0.04	0.005	-0.17	-0.151	
	0.4	0.76	0.84	0.76	0.69	0.96	0.09†	0.2	
Female	Estrogenic PCBs	0.035	0.012	0.056	0.016	0.146	0.141	-0.063	-0.085
		0.72	0.88	0.56	0.85	0.13	0.1	0.51	0.37
	Anti-estrogenic PCBs	0.007	-0.007	-0.016	-0.053	0.09	0.091	-0.016	-0.03
		0.94	0.93	0.86	0.54	0.35	0.29	0.87	0.75
	Others PCBs	-0.002	-0.017	0.016	-0.02	0.1	0.104	-0.078	-0.096
		0.98	0.83	0.87	0.82	0.3	0.23	0.41	0.31
Non-Dioxin like PCBs (58)	0.005	-0.008	0.025	-0.01	0.112	0.117	-0.078	-0.097	
	0.96	0.92	0.8	0.91	0.24	0.18	0.42	0.31	
Total PCBs(70)	0.008	-0.01	0.025	-0.013	0.114	0.115	-0.073	-0.093	
	0.93	0.91	0.8	0.88	0.24	0.18	0.45	0.33	

$\beta$ : standardised partial regression coefficients

adjusted for gestational age, pre-pregnancy BMI, blood sampling period, maternal age, type of delivery, maternal alcohol intake during pregnancy, annual household income, maternal smoking during pregnancy.

Because PCB levels were log<sub>10</sub>-transformed, standardised partial regression coefficients represent the expected change in dependent variables as a result of a 10-fold change in PCB levels.

## 胎児期有機フッ素化合物曝露が胎児発育へ及ぼす影響

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

### 研究協力者

鷲野 考揚, 佐々木 成子, 坂 晋,  
金澤 文子, 小西 香苗, 馬場 俊明,  
Yila Thamar, 宮下 ちひろ,  
Braimoh Titilola, 榎野 いく子, 岡  
田 恵美子, 小林 澄貴, 大竹 裕子,  
Mariko Limpar  
(北海道大学大学院医学研究科  
予防医学講座公衆衛生学分野)  
中澤 裕之, 斉藤 貢一, 伊藤 理恵,  
岩崎 雄介, 中田 彩子, 手塚 浩子  
(星薬科大学薬品分析化学教室)

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

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

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

#### (倫理面への配慮)

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会および共同研究施設の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントは「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」、 「疫学研究に関する倫理指針」およびヘルシンキ宣言に基づいて行った。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮し、対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。すべての実験・研究は、北海道大学大学院医学研究科で規定されている「ヒト組織及び動物を用いた実験指針」に従った。 以上のように、本研究は倫理面の十分な配慮のうえ行った。

#### C. 研究結果

交絡要因で調整後の重回帰分析の結果、PFOS濃度と出生体重との間に有意な負の関連が見られた(per  $\log_{10}$ -unit:  $\beta =$

$-148.8\text{g}$ , 95% CI:  $-297.0$  to  $-0.5$ ) (図1)。一方で、PFOA濃度と出生体重との間に関連は見られなかった(表3)。男女別に層化した後の交絡要因で調整後の重回帰分析においては、男児においてPFOS濃度と出生体重との間に関連は見られなかったが(表4)、女児においてPFOS濃度と出生体重との間に有意な負の関連が見られた(per  $\log_{10}$ -unit:  $\beta = -269.4\text{g}$ , 95% CI:  $-465.7$  to  $-73.0$ ) (表5)。

#### D. 考察

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

PFOA 濃度が中央値 1.6ng/mL (range, 0.3-7.1 ng/mL) としている。PFOS・PFOA 濃度の母体血血漿に対する臍帯血血漿の比がそれぞれ 0.60, 1.26 との報告が見られる, 加えて我々の過去の報告では PFOS 濃度の母体血血清に対する臍帯血血清の比が 0.32 と報告している。我々の母体血血清 PFOS 濃度は中央値 5.2 ng/mL (range, 1.3 -16.2 ng/mL), PFOA 濃度は中央値 1.3 ng/mL (range, <0.5-5.3 ng/mL) であったことから, 我々の報告はアメリカの報告に比して PFOS は低濃度で, PFOA 濃度は同様であったと考えられる。しかし, 我々は PFOA 濃度と出生体重には関連は見出せなかった。以上より過去の 2 報告との結果の不一致は PFOS・PFOA 濃度の違いでは説明できなかった。現在, 北海道全域を対象とした大規模コホート研究が進行中であり, はっきりとした結論を得るためより大きなサンプルサイズで検討していく予定である。なお, 我々の曝露濃度は諸外国および国内の非職業性曝露の報告と比較すると低濃度であった(表 7)。

我々の結果では女兒においてのみ PFOS 濃度と出生体重に負の関連が見られたが, 性差のメカニズムは不明である。また, 動物実験に比し低濃度で影響が見られており, PFOS の半減期の影響(ヒト 5 年, ラット 100 日)が一因として考えられた。感受性の違いに関しては現在まだ不明なため今後の更なる検討が必要である。

我々の研究は前向き研究であることが利点である。我々は交絡要因として考えられる妊娠中の食品摂取頻度や母体血中ダイオキシン・PCB 濃度も測定しているが, これらで調整しても解析結果は変わらなかった。研究の限界としてはサンプルサイズの問題, 低い参加率から生じる選択バイアスの問題が

挙げられる。

## E. 結論

比較的低濃度の PFOS 濃度と出生体重とに負の関連が見られ, 女兒においてその関連が顕著に見られた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4):660-667.

### 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし



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)  
分担研究報告書

表 1. 母親 428 名の基本的属性

母親の基本的属性	No. (%)	PFOS		PFOA	
		Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	<i>p</i>	Median (25 <sup>th</sup> -75 <sup>th</sup> )	<i>p</i>
母親の出産年齢, mean ±SD, years	30.5 ±4.8	<i>r</i> = -0.173	<0.001	<i>r</i> = -0.095	0.051
母親の教育歴, years					
≤12	192 (44.9%)	4.9 (3.6-6.6)	0.119	1.2 (0.8-1.8)	0.256
≥13	236 (55.1%)	5.5 (3.4-7.4)		1.3 (0.8-1.8)	
世帯収入, million yen					
<3	86 (20.2%)	5.5 (3.8-7.8)	0.561	1.4 (0.8-2.0)	0.312
3-5	210 (49.4%)	5.0 (3.4-6.8)		1.2 (0.8-1.6)	
5-7	86 (20.2%)	5.5 (3.5-7.0)		1.3 (0.9-1.8)	
>7	43 (10.1%)	5.8 (3.4-7.2)		1.5 (0.9-2.4)	
母親の妊娠中喫煙状況					
喫煙なし	334 (78.0%)	5.3 (3.7-7.3)	0.021	1.3 (0.8-1.8)	0.298
喫煙あり	94 (22.0%)	4.7 (3.0-6.5)		1.2 (0.8-1.6)	
母親の妊娠中アルコール摂取状況					
アルコール摂取なし	299 (69.9%)	5.2 (3.5-6.9)	0.659	1.3 (0.8-1.8)	0.853
アルコール摂取あり	129 (30.1%)	5.3 (3.4-7.3)		1.3 (0.8-1.8)	
妊娠中アルコール推定摂取量 median (min-max), g/day	1.4 (0.4-152.0)	<i>r</i> = 0.024	0.788	<i>r</i> = -0.033	0.710
妊娠中推定カフェイン摂取量, median (min-max), mg/day	124.0 (2.0-1242.5)	<i>r</i> = -0.064	0.184	<i>r</i> = -0.131	0.007
妊娠前BMI, mean ±SD, kg/m <sup>2</sup>	21.1 ±3.1	<i>r</i> = -0.079	0.101	<i>r</i> = -0.091	0.061
採血時期					
妊娠中	310 (72.4)	5.6 (4.1-7.5)	<0.001	1.4 (0.9-2.0)	<0.001
分娩後	118 (27.6)	3.8 (2.5-5.6)		1.0 (0.6-1.5)	
分娩様式					
経膈分娩	343 (80.1)	5.4 (3.8-7.3)	0.002	1.3 (0.8-1.8)	0.229
帝王切開	85 (19.9)	4.3 (3.0-6.5)		1.2 (0.8-1.6)	
在胎週数, mean ±SD, days	275.5 ±9.9	<i>r</i> = 0.130	0.007	<i>r</i> = 0.107	0.027
性別					
男	198 (46.3)	5.2 (3.7-7.0)	0.424	1.4 (0.9-1.9)	0.027
女	230 (53.7)	5.2 (3.2-7.1)		1.2 (0.8-1.7)	
出生順位					
第1子	202 (47.2)	5.8 (4.0-8.0)	<0.001	1.6 (1.2-2.1)	<0.001
第2子以降	226 (52.8)	4.8 (3.0-6.4)		0.9 (0.6-1.4)	

Spearman 相関係数, Mann-Whitney U 検定, Kruskal-Wallis 検定

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）  
 分担研究報告書

表 2. PFOS および PFOA 濃度の分布(n=428)

	検出感度 (ng/ml)	検出感度以下 (%)	mean	min	25th	50th	75th	max	Geometric mean
PFOS	0.5	0(0)	5.6	1.3	3.4	5.2	7.0	16.2	4.9
PFOA	0.5	31(7.2)	1.4	<0.5	0.8	1.3	1.8	5.3	1.2

表 3. PFOS および PFOA 濃度と出生時体格との関連(n=428)

	PFOS		PFOA	
	$\beta$ (95%CI)	<i>p</i>	$\beta$ (95%CI)	<i>p</i>
体重(g)				
調整なし	-15.1(-178.3, 148.1)	0.856	-39.8(-166.1, 86.4)	0.536
在胎週数のみ調整	-148.7(-291.2, -6.2)	0.041	-119.1(-228.8, -9.3)	0.034
調整あり	-148.8(-297.0, -0.5)	0.049	-75.1(-191.8, 41.6)	0.207
身長(cm)				
調整なし	0.488(-0.283, 1.258)	0.214	0.216(-0.381, 0.813)	0.478
在胎週数のみ調整	-0.086(-0.779, 0.607)	0.807	-0.127(-0.660, 0.407)	0.641
調整あり	-0.183(-0.912, 0.546)	0.622	-0.140(-0.712, 0.432)	0.631
胸囲(cm)				
調整なし	0.138(-0.553, 0.829)	0.696	-0.067(-0.602, 0.468)	0.806
在胎週数のみ調整	-0.384(-1.003, 0.235)	0.224	-0.378(-0.854, 0.099)	0.120
調整あり	-0.389(-1.046, 0.268)	0.245	-0.194(-0.710, 0.322)	0.460
頭囲(cm)				
調整なし	-0.077(-0.641, 0.487)	0.788	-0.083(-0.519, 0.354)	0.710
在胎週数のみ調整	-0.280(-0.836, 0.277)	0.324	-0.202(-0.631, 0.227)	0.355
調整あり	-0.204(-0.781, 0.372)	0.486	-0.051(-0.503, 0.400)	0.823

重回帰分析，母年齢・母教育歴・妊娠中喫煙状況・母妊娠前 BMI・性別・第 1 子か否か・在胎週数・採血時期・分娩様式（頭囲のみ）で調整

表 4. 男児における PFOS および PFOA 濃度と出生時体格との関連(n=198)

	PFOS		PFOA	
	$\beta$ (95%CI)	<i>p</i>	$\beta$ (95%CI)	<i>p</i>
体重(g)				
調整なし	61.7(-184.8, 308.2)	0.622	-66.4(-254.0, 121.3)	0.486
在胎週数のみ調整	-68.7(-284.1, 146.7)	0.530	-166.4(-328.9, -4.0)	0.045
調整あり	12.1(-217.7, 242.0)	0.917	-68.1(-246.2, 110.0)	0.452
身長(cm)				
調整なし	1.230(0.075, 2.386)	0.037	0.026(-0.864, 0.916)	0.954
在胎週数のみ調整	0.659(-0.373, 1.690)	0.209	-0.422(-1.208, 0.364)	0.291
調整あり	0.802(-0.337, 1.942)	0.167	-0.241(-1.129, 0.648)	0.594
胸囲(cm)				
調整なし	0.511(-0.445, 1.468)	0.293	0.035(-0.695, 0.766)	0.924
在胎週数のみ調整	0.013(-0.827, 0.852)	0.976	-0.346(-0.984, 0.292)	0.286
調整あり	0.166(-0.740, 1.072)	0.718	-0.014(-0.717, 0.690)	0.970
頭囲(cm)				
調整なし	-0.029(-0.873, 0.815)	0.947	-0.378(-1.018, 0.263)	0.246
在胎週数のみ調整	-0.255(-1.082, 0.571)	0.543	-0.555(-1.180, 0.070)	0.081
調整あり	0.166(-0.306, 0.638)	0.488	-0.093(-0.783, 0.597)	0.791

重回帰分析，母年齢・母教育歴・妊娠中喫煙状況・母妊娠前 BMI・第 1 子か否か・在胎週数・採血時期・分娩様式（頭囲のみ）で調整

表 5. 女兒における PFOS および PFOA 濃度と出生時体格との関連(n=230)

	PFOS		PFOA	
	$\beta$ (95%CI)	<i>p</i>	$\beta$ (95%CI)	<i>p</i>
体重(g)				
調整なし	-90.7(-308.6, 127.1)	0.413	-35.9(-207.7, 136.0)	0.681
在胎週数のみ調整	-237.1(-425.0, -49.1)	0.014	-107.8(-256.1, 40.4)	0.153
調整あり	-269.4(-465.7, -73.0)	0.007	-76.7(-234.7, 81.3)	0.340
身長(cm)				
調整なし	-0.224(-1.237, 0.788)	0.663	0.228(-0.570, 1.026)	0.574
在胎週数のみ調整	-0.855(-1.752, 0.042)	0.062	-0.080(-0.787, 0.626)	0.823
調整あり	-0.936(-1.894, 0.022)	0.055	-0.020(-0.786, 0.746)	0.959
胸囲(cm)				
調整なし	-0.199(-1.190, 0.792)	0.693	-0.203(-0.984, 0.577)	0.608
在胎週数のみ調整	-0.774(-1.670, 0.121)	0.090	-0.490(-1.191, 0.212)	0.170
調整あり	-0.843(-1.797, 0.112)	0.083	-0.340(-0.721, 0.198)	0.263
頭囲(cm)				
調整なし	-0.227(-0.957, 0.504)	0.542	0.018(-0.557, 0.594)	0.950
在胎週数のみ調整	-0.443(-1.165, 0.278)	0.227	-0.086(-0.652, 0.479)	0.764
調整あり	-0.508(-1.270, 0.254)	0.191	0.001(-0.605, 0.608)	0.997

重回帰分析，母年齢・母教育歴・妊娠中喫煙状況・母妊娠前 BMI・第 1 子か否か・在胎週数・採血時期・分娩様式（頭囲のみ）で調整

表 6. 非職業性曝露における先行研究との濃度比較(1)

地域	検体採取年	サンプルサイズ	検体	PFOS	PFOA
デンマーク Fei et al. (2007)	1996-2002	1400人	母体血血漿 (妊娠第1期)	(mean, range) 35.3 ng/ml, 6.4-106.7 ng/ml	(mean, range) 5.6 ng/ml, <1.0-41.5 ng/ml
米国 Apelberg et al. (2007)	2004-2005	293人	臍帯血清	(median, range) 5 ng/ml, <0.2-34.8 ng/ml	(median, range) 1.6 ng/ml, 0.3-7.1 ng/ml
北海道スタディ 北海道、日本	2002-2005	428人	母体血血清 (妊娠第2～3期、 一部分娩後)	(median, mean, range) 5.2 ng/ml, 5.6 ng/ml 1.3-16.2 ng/ml	(median, mean, range) 1.3 ng/ml, 1.4 ng/ml <0.5-5.3 ng/ml

表 7. 非職業性曝露における先行研究との濃度比較(2)

地域	検体採取年度	サンプルサイズ	血清PFOS濃度 (median)	血清PFOA濃度 (median)
ミシガン(米国)	2000	46	28.9	4.4
コロンビア	2003	25	7.3	5.6
ブラジル	2003	17	8.4	<20
韓国	2003	25	11.3	30.9
ポーランド	2003	15	33.8	23.2
東北(宮城・仙台)	2003 - 2004	20	9.9	2.9
中部(高山・松岡)	2003 - 2004	20	7.9	2.5
近畿(京都・大阪・西宮)	2003 - 2004	33	15.0	8.6
中国四国(下関・高知)	2003 - 2004	20	13.4	4.1
沖縄	2003 - 2004	10	13.1	4.0
札幌	2002 - 2005	428	5.2	1.3

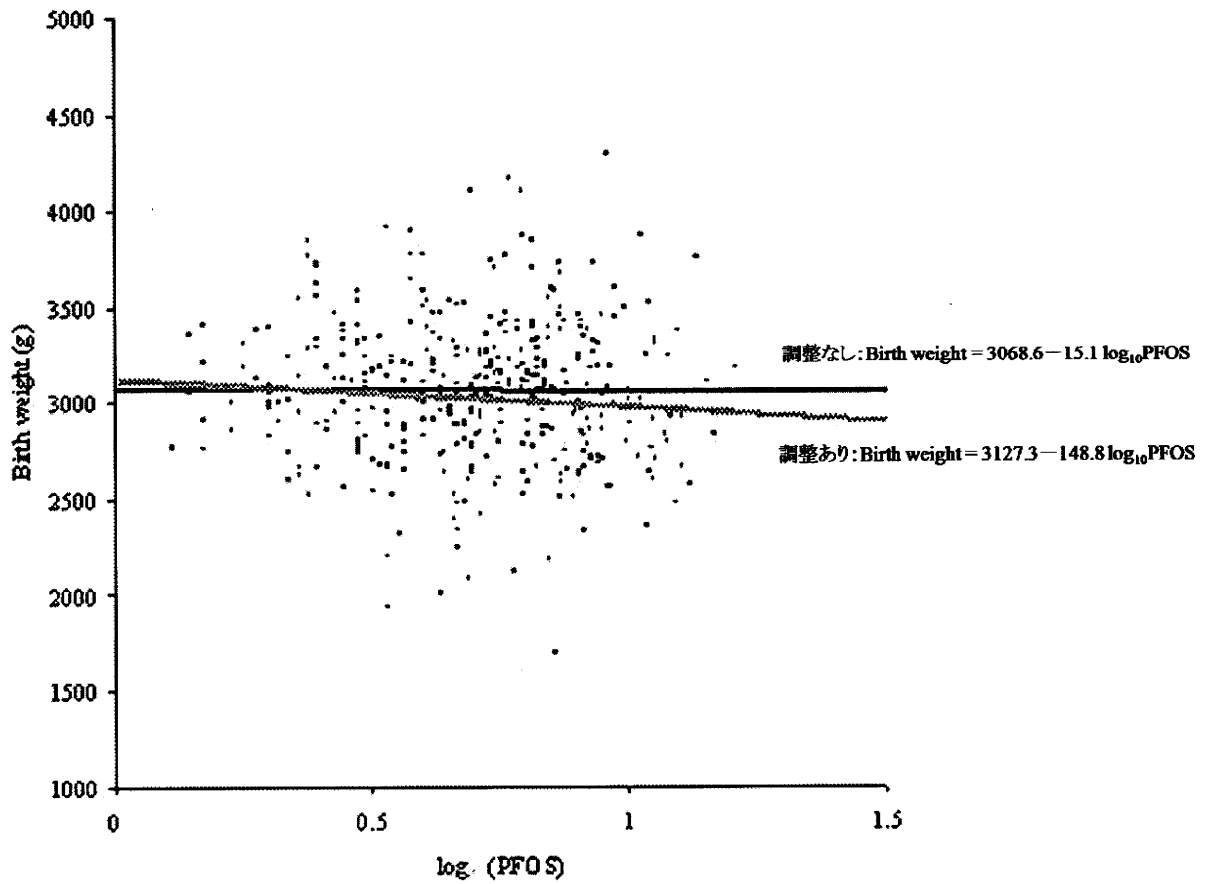


図 1. PFOS 濃度と出生時体重との関連(n=428)