

母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との関連の検討

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

研究要旨

低濃度曝露での PCB・ダイオキシン類による次世代影響(免疫およびアレルギー疾患への影響)を検討する目的で、母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との関連を検討した。その結果、男児においてのみ Total PCDFs, Total PCDDs TEQ, Total PCDFs TEQ, Total PCDDs/PCDFs TEQ, Total TEQ 濃度と臍帯血 IgE との間に有意な負の関連が認められた。

研究協力者

鷲野 考揚, 佐々木 成子, 湯浅 資之,
吉岡 英治, 小西 香苗
(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 和大, 安武 大輔
(福岡県保健環境研究所)

は、妊娠中期から後期に採取した母体血とした。貧血で妊娠中採血できなかった場合、出産後の入院中に血液を採取した。母体血中の PCB・ダイオキシン類の濃度は、溶媒除去大量試料注入装置(SCLV-system)を装着した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)で測定した。ダイオキシン類の濃度は、それぞれ異性体毎に測定し(PCDDs 7 種類, PCDFs 10 種類, ノンオルソ PCBs 4 種類, モノオルソ PCBs 8 種類), Total 値, TEQ 値(WHO-2005)も算出した。これらの測定は全て福岡県保健環境研究所にて実施され、PCB・ダイオキシン類と、臍帯血 IgE がともに揃いかつ臍帯血 IgA 値が異常高値を示した 2 例を母体血の臍帯血への混入検体として解析対象から除外し、最終的に 235 例にて検討した。

PCB・ダイオキシン類、臍帯血 IgE ともに対数変換し、交絡要因を調整し、重回帰分析を行った結果を表 1 に、続いて性別にて層化した重回帰分析の結果を表 2, 3 に示す。なお検出限界以下に関してはダイオキシン類濃度、臍帯血 IgE 濃度ともに検出感度限界の半値を用い解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究はすべての対象者のインフォア

A. 研究目的

PCB・ダイオキシン類は難分解性で蓄積性があり、ヒトへの健康影響が懸念されている。動物実験においては免疫系への負の影響として、免疫グロブリン産生抑制などが報告されている。ヒトにおける免疫系への影響を見た疫学研究はまだ数が少なく限られており、特に化学物質に感受性の高いこどもにおける検討は急務である。ダイオキシン類の次世代影響(子どもの免疫およびアレルギー疾患への影響)を検討する目的で、低濃度曝露での母体血中ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との関連を検討した。

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。曝露評価

ムドコンセントを得て行われ、北海道大学医学部の疫学研究における倫理委員会の承認を得て行われた。

C. 研究結果

表 1 の重回帰分析の結果よりダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との間に関連は認められなかった。しかし、表 2 の男児のみの解析結果では Total PCDFs, Total PCDDs TEQ, Total PCDFs TEQ, Total PCDDs/PCDFs TEQ, Total TEQ 濃度と臍帯血 IgE との間に有意な負の関連が見られ、さらに異性体別に見ると 2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,4,7,8-HxCDD, 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度と臍帯血 IgE との間に有意な負の関連が見られた。表 3 の女児のみの解析結果では、異性体別に検討した結果で 2,3,4,7,8-PeCDF と臍帯血 IgE との間のみ有意な正の関連が認められたが、他では有意な関連は認められず男児に比べて影響はあるとしても限定的である可能性が示唆された。

D. 考察

低濃度 PCB・ダイオキシン類の胎児期曝露による児のアレルギー・免疫への影響を見た報告は数が少なく、オランダの 2 コホートでは、感染症の増加とアレルギー疾患の減少との関連を示し、感染症の増加が免疫を成熟させ、その結果アレルギー発症が抑制されると考察している^{1),2)}。一方で、我々の今回の解析結果は胎児期に既に IgE 産生が抑制されている可能性を示唆した。

また、臍帯血 IgE との関連を検討した報告は過去にスロバキアの横断研究 1 報告のみで³⁾、胎盤中 PCB118 濃度と臍帯血 IgE とに正の関連が見られたことを報告している。しかし、この研究報告は、横断研究であること、また臍帯血 IgE に影響をおよぼす交絡要因の検討をしてい

ない点が研究の限界である。今回の我々の報告は、ダイオキシン類を 29 異性体別に詳細に測定し、かつ前向きコホート研究で、必要な交絡要因を調整した解析結果を示した世界で初めての報告である。

また、PCB・ダイオキシン類の免疫への影響に関して性差をはじめ示したが、性差が生じるメカニズムは不明である。ダイオキシン類濃度と出生体重減少との関連の検討の過去の報告では、男児において出生体重減少が強く見られたとの報告もある⁴⁾ことから、男児は女児に比べて PCB・ダイオキシン類に対して感受性が高い可能性が示唆された。

今回我々は、免疫・アレルギーの指標として臍帯血 IgE を使用したが、胎児期はまだ IgE 産生能が低く、IgE 産生減少が将来のアレルギー減少になるか否かはっきりとした結論が得られていないため、今後前向きにアレルギー疾患・感染症の有病率との関連に関して調査を継続し評価していく必要がある。

本研究の限界としては、サンプルサイズが小さいことが挙げられる。

E. 結論

男児において胎児期の低濃度 PCB・ダイオキシン曝露と臍帯血 IgE 濃度とに負の関連が見られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 鷺野考揚, 小西香苗, 加藤静恵, 佐々木成子, 中島そのみ, 西條泰明, 佐田文宏, 飯田隆雄, 前田信彦, 岸玲子: PCB・ダイオキシン類と臍帯血 IgE の検討, 第 76 回日本衛生学会, 山口, 平成 18 年 3 月 25-28 日

2) 鷺野考揚, 西條泰明, 岸玲子: 生殖次

世代影響研究会，内分泌攪乱物質と小児
アレルギー，第 76 回日本衛生学会，山口，
平成 18 年 3 月 25-28 日

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

参考文献

- 1) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environmental Health Perspectives*. 2000;108:1203-1207
- 2) ten Tusscher GW, Steerenberg PA, van Loveren H, Vos JG, von dem Borne AE, Westra M, van der Slikke JW, Olie K, Pluim HJ, Koppe JG. Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect*. 2003;111:1519-1523.
- 3) Reichrtova E, Ciznar P, Prachar V, Palkovicova L, Veningerova M. Cord serum immunoglobulin E related to the environmental contamination of human placentas with organochlorine compounds. *Environmental Health Perspectives*. 1999;107:895-899
- 4) Hertz-Picciotto I, Charles MJ, James RA, Keller JA, Willman E, Teplin S. 2005. In-utero polychlorinated biphenyl exposures in relation to fetal and early childhood growth. *Epidemiology* 16:648-656.

表 1, 母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との関連の検討(重回帰分析, n=235)

	Cord serum IgE	
	β [95%CI]	p-Value
PCDDs		
2,3,7,8-TCDD	-0.295[-0.657,0.067]	0.110
1,2,3,7,8-PeCDD	-0.079[-0.515,0.358]	0.722
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.308[-0.721,0.105]	0.143
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.190[-0.655,0.275]	0.421
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.080[-0.403,0.242]	0.624
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.055[-0.578,0.468]	0.836
OCDD	0.342[-0.166,0.849]	0.186
PCDFs		
2,3,7,8-TCDF	0.229[-0.212,0.669]	0.307
1,2,3,7,8-PeCDF	0.098[-0.496,0.691]	0.745
2,3,4,7,8-PeCDF	0.040[-0.413,0.494]	0.861
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.043[-0.318,0.404]	0.813
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.196[-0.550,0.157]	0.275
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-0.029[-1.142,1.085]	0.960
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.020[-0.261,0.301]	0.888
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND
OCDF	0.162[-1.447,1.770]	0.843
Non-ortho PCBs		
3,3',4',4'-TCB(77)	0.331[-0.018,0.679]	0.063
3,4,4',5-TCB(81)	ND	ND
3,3',4,4',5-PeCB(126)	-0.066[-0.374,0.242]	0.673
3,3',4,4',5,5'-HxCB(169)	0.184[-0.200,0.568]	0.346
Mono-ortho PCBs		
2,3,3',4,4'-PeCB(105)	-0.086[-0.439,0.267]	0.632
2,3,4,4',5-PeCB(114)	-0.165[-0.510,0.181]	0.348
2,3',4,4',5-PeCB(118)	-0.055[-0.421,0.311]	0.768
2',3,4,4',5-PeCB(123)	-0.137[-0.431,0.158]	0.361
2,3,3',4,4',5-HxCB(156)	0.072[-0.377,0.522]	0.751
2,3,3',4,4',5'-HxCB(157)	-0.048[-0.464,0.368]	0.820
2,3',4,4',5,5'-HxCB(167)	-0.023[-0.430,0.383]	0.910
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(189)	0.058[-0.359,0.475]	0.786
Total		
Total PCDDs	0.311[-0.211,0.834]	0.242
Total PCDFs	-0.072[-0.718,0.573]	0.826
Total PCDDs/PCDFs	0.307[-0.225,0.839]	0.257
Total non-ortho PCBs	0.096[-0.347,0.539]	0.669
Total mono-ortho PCBs	-0.031[-0.441,0.378]	0.880
Total coplanar PCBs	-0.031[-0.441,0.379]	0.882
Total	0.075[-0.374,0.523]	0.743
WHO-2005		
Total PCDDs TEQ	-0.184[-0.698,0.329]	0.480
Total PCDFs TEQ	-0.017[-0.556,0.521]	0.950
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-0.155[-0.691,0.381]	0.569
Total non-ortho PCBs TEQ	-0.048[-0.385,0.289]	0.778
Total mono-ortho PCBs TEQ	-0.003[-0.412,0.407]	0.989
Total coplanar PCBs TEQ	-0.022[-0.367,0.323]	0.900
Total TEQ	-0.131[-0.623,0.362]	0.602

母年齢, 母親のアレルギーの既往, 父親のアレルギーの既往, 妊娠中喫煙状況, 出産順位, 性別, 在胎週数, 遠洋魚の摂取頻度, 住居の幹線道路からの距離, 採血時期で調整

表 2, 母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との関連の検討
(重回帰分析, 男児のみ, n=112)

	Cord serum IgE	
	β [95%CI]	p-Value
PCDDs		
2,3,7,8-TCDD	-0.995[-1.535,-0.456]	<0.001**
1,2,3,7,8-PeCDD	-0.676[-1.375,0.023]	0.058
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.660[-1.268,-0.051]	0.034*
1,2,3,6,7,8-HxCDD	-0.684[-1.499,0.082]	0.080
1,2,3,7,8,9-HxCDD	-0.080[-0.403,0.242]	0.334
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.176[-0.954,0.602]	0.654
OCDD	-0.020[-0.757,0.717]	0.957
PCDFs		
2,3,7,8-TCDF	0.276[-0.376,0.928]	0.403
1,2,3,7,8-PeCDF	-0.897[-1.841,0.047]	0.062
2,3,4,7,8-PeCDF	-1.217[-2.001,-0.433]	0.003**
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.263[-0.859,0.334]	0.384
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.542[-1.088,0.003]	0.051
2,3,4,6,7,8-HxCDF	-1.280[-2.872,0.311]	0.114
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-0.142[-0.578,0.295]	0.521
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND
OCDF	0.192[-1.533,1.917]	0.825
Non-ortho PCBs		
3,3',4',4'-TCB(77)	0.216[-0.371,0.804]	0.467
3,4,4',5-TCB(81)	ND	ND
3,3',4,4',5-PeCB(126)	-0.433[-0.900,0.034]	0.069
3,3',4,4',5,5'-HxCB(169)	-0.496[-1.163,0.171]	0.143
Mono-ortho PCBs		
2,3,3',4,4'-PeCB(105)	-0.402[-0.936,0.132]	0.138
2,3,4,4',5-PeCB(114)	-0.472[-1.153,0.209]	0.172
2,3',4,4',5-PeCB(118)	-0.418[-0.993,0.157]	0.157
2',3,4,4',5-PeCB(123)	-0.369[-0.800,0.062]	0.093
2,3,3',4,4',5-HxCB(156)	-0.566[-1.348,0.216]	0.154
2,3,3',4,4',5'-HxCB(157)	-0.610[-1.283,0.063]	0.075
2,3',4,4',5,5'-HxCB(167)	-0.476[-1.136,0.184]	0.156
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(189)	-0.463[-1.163,0.238]	0.193
Total		
Total PCDDs	-0.061[-0.821,0.700]	0.875
Total PCDFs	-1.097[-2.127,-0.067]	0.037*
Total PCDDs/PCDFs	-0.088[-0.866,0.689]	0.822
Total non-ortho PCBs	-0.587[-1.305,0.132]	0.108
Total mono-ortho PCBs	-0.482[-1.137,0.172]	0.147
Total coplanar PCBs	-0.484[-1.140,0.171]	0.146
Total	-0.521[-1.275,0.234]	0.174
WHO-2005		
Total PCDDs TEQ	-1.008[-1.822,-0.194]	0.016*
Total PCDFs TEQ	-1.229[-2.113,-0.344]	0.007**
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-1.144[-2.006,-0.282]	0.010*
Total non-ortho PCBs TEQ	-0.498[-1.017,0.021]	0.060
Total mono-ortho PCBs TEQ	-0.482[-1.137,0.172]	0.147
Total coplanar PCBs TEQ	-0.514[-1.047,0.019]	0.058
Total TEQ	-1.011[-1.794,-0.229]	0.012*

母年齢, 母親のアレルギーの既往, 父親のアレルギーの既往, 妊娠中喫煙状況, 出産順位, 在胎週数, 遠洋魚の摂取頻度, 住居の幹線道路からの距離, 採血時期で調整.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

表 3 母体血中 PCB・ダイオキシン類濃度と臍帯血 IgE との関連の検討
 （重回帰分析，女児のみ，n=123）

	Cord serum IgE	
	β [95%CI]	p-Value
PCDDs		
2,3,7,8-TCDD	0.204[-0.307,0.715]	0.431
1,2,3,7,8-PeCDD	0.300[-0.302,0.902]	0.325
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.073[-0.677,0.532]	0.811
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.139[-0.480,0.759]	0.657
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.083[-0.390,0.555]	0.730
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.164[-0.954,0.625]	0.681
OCDD	0.625[-0.146,1.396]	0.111
PCDFs		
2,3,7,8-TCDF	0.137[-0.503,0.776]	0.673
1,2,3,7,8-PeCDF	0.704[-0.111,1.519]	0.090
2,3,4,7,8-PeCDF	0.595[0.027,1.162]	0.040*
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.282[-0.219,0.784]	0.267
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.050[-0.454,0.554]	0.844
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.164[-0.575,2.904]	0.187
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.143[-0.254,0.540]	0.477
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND
OCDF	ND	ND
Non-ortho PCBs		
3,3',4',4'-TCB(77)	0.370[-0.097,0.838]	0.119
3,4,4',5'-TCB(81)	ND	ND
3,3',4,4',5'-PeCB(126)	0.191[-0.242,0.624]	0.384
3,3',4,4',5,5'-HxCB(169)	0.482[-0.005,0.970]	0.052
Mono-ortho PCBs		
2,3,3',4,4'-PeCB(105)	0.134[-0.370,0.639]	0.599
2,3,4,4',5'-PeCB(114)	-0.144[-0.572,0.284]	0.506
2,3',4,4',5'-PeCB(118)	0.160[-0.347,0.668]	0.533
2',3,4,4',5'-PeCB(123)	0.094[-0.328,0.516]	0.659
2,3,3',4,4',5'-HxCB(156)	0.392[-0.195,0.979]	0.188
2,3,3',4,4',5'-HxCB(157)	0.283[-0.294,0.861]	0.333
2,3',4,4',5,5'-HxCB(167)	0.251[-0.292,0.794]	0.362
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(189)	0.296[-0.260,0.852]	0.294
Total		
Total PCDDs	0.594[-0.198,1.386]	0.140
Total PCDFs	0.590[-0.313,1.493]	0.198
Total PCDDs/PCDFs	0.607[-0.195,1.410]	0.136
Total non-ortho PCBs	0.479[-0.110,1.067]	0.110
Total mono-ortho PCBs	0.230[-0.330,0.790]	0.418
Total coplanar PCBs	0.232[-0.329,0.792]	0.415
Total	0.375[-0.219,0.970]	0.214
WHO-2005		
Total PCDDs TEQ	0.332[-0.376,1.039]	0.355
Total PCDFs TEQ	0.643[-0.065,1.352]	0.075
Total PCDDs/PCDFs TEQ	0.427[-0.299,1.153]	0.246
Total non-ortho PCBs TEQ	0.251[-0.217,0.719]	0.290
Total mono-ortho PCBs TEQ	0.230[-0.330,0.790]	0.418
Total coplanar PCBs TEQ	0.254[-0.224,0.732]	0.295
Total TEQ	0.406[-0.265,1.076]	0.233

母年齢，母親のアレルギーの既往，父親のアレルギーの既往，妊娠中喫煙状況，出産順位，
 在胎週数，遠洋魚の摂取頻度，住居の幹線道路からの距離，採血時期で調整。

*p<0.05, **p<0.01.

胎児期のダイオキシン類曝露が乳幼児期アレルギー症状および感染症へ与える影響

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 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

低レベルの母体血中ダイオキシン類の異性体別濃度と 18 ヶ月児の感染症(中耳炎)リスクとの関連を検討するため、妊娠中の母体血中ダイオキシン類濃度と生後 18 ヶ月までの感染症(中耳炎)の累積罹患率との関連を検討した。交絡因子を調整したロジスティック回帰分析の結果では、母体血中 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度の第 1 四分位に対する第 4 四分位の中耳炎オッズ比の有意な上昇が認められた(全体 OR:2.8,95%CI:1.2-6.6, 男児のみ OR:5.3,95%CI:1.5-19)。したがって、低レベルの胎児期ダイオキシン類曝露による児の感染症増加には、2,3,4,7,8-PeCDF の関与が特に男児で強いことが示唆された。

研究協力者

宮下 ちひろ, 佐々木 成子, 坂 晋,
金澤 文子, 鷲野 考揚, 小西 香苗,
馬場 俊明, Yila Thamar, Braimoh
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)

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)

疫への免疫抑制効果が観察された⁽¹⁾。ヒトの疫学研究では一般環境レベルの胎児期曝露と出生後の感染症増加との関連が報告された^(2,3)。

油症患者の母体血中 TEQ の 70%を PCDFs 異性体の 2,3,4,7,8-PeCDF が占め⁽⁴⁾, PCDFs レベルが増加するほど児の中耳炎発症が増加することが報告された。したがって, PCBs に比べ PCDFs が児の免疫機能により強く影響し⁽⁵⁾, この影響に 2,3,4,7,8-PeCDF が関連することが示唆された。また, 曝露源が異なるため, ダイオキシン類の血中濃度および異性体の構成比率が一般環境レベルの曝露と油症患者では異なることが報告された⁽⁶⁾。

北海道コホートでは相対的低レベルの母体血中ダイオキシン類濃度が高いほど, 児の中耳炎リスクが増加することを報告したが⁽⁷⁾, これまで一般環境レベルのダイオキシン類曝露が異性体レベルで児の免疫機能に与える影響についての報告はない。

本研究の目的は, 低レベルの母体血中ダイオキシン類の異性体別濃度と 18 ヶ月児の感染症(中耳炎)リスクとの関

A. 研究目的

ダイオキシン類は PCDDs, PCDFs, Dioxin-like PCBs (DL-PCBs) の化合物で構成される環境汚染物質である。動物実験では, 胸腺萎縮, T リンパ球系細胞の分化成熟阻害, 細胞性・液性免

連を検討することである。

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の得られた母児 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・出産情報を得た。さらに、18 ヶ月時に児の健康調査を郵送法で実施した。妊娠中期～後期に母親から採血し、貧血のため採血ができなかった場合は出産後に行った。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法により、426 名の母体血中ダイオキシン類異性体別濃度を測定した。ダイオキシン類濃度(四分位に分類)の、生後 18 ヶ月までの中耳炎発症率に対するオッズ比(OR)を検討した。母の教育歴、年長同胞の有無、採血時期、児の性別、母乳栄養期間、家庭内受動喫煙、集団保育歴で調整し、多重ロジスティック回帰分析を行った。双胎は対象から除外した。統計解析には SPSS Ver15.0 を用いた。

(倫理面への配慮)

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

両親および児の属性を Table1 に示した。ダイオキシン類の母体血中 TotalTEQ, Total 濃度および異性体濃度を Table 2,3 に示した。生後 18 ヶ月までの累積罹患率(人数)は中耳炎 18.5% (68 名)であった。中耳炎および

感染症は医師の診断歴がある者を症例とした。ダイオキシン類測定データと調査票データの両方が得られた 367 名について解析を行った。全体の解析で、OCDD (OR:2.6,95%CI:1.0-6.9) , 2,3,4,7,8-PeCDF (OR:2.8,95%CI:1.2-6.6) , 3,3',4,4',-TeCB(#77)(OR:3.4, 95%CI:1.6-7.3) , 2,3,3',4,4',5'-HxCB(#157) (OR:2.5,95%CI:1.1-5.9)の第 1 四分位に対する第 4 四分位の中耳炎罹 OR の有意な上昇が認められた。男児のみの解析で , 2,3,4,7,8-PeCDF (OR:5.3,95%CI:1.5-19) , 3,3',4,4',-TeCB(#77) (OR:3.5,95%CI:1.2-11) , 3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169) (OR:3.6,95%CI:1.1-12) , 2,3,4,4',5-PeCB(#114) (OR:4.9,95%CI:1.3-18) , 2,3',4,4',5,5'-HxCB(#167) (OR:3.7,95%CI:1.0-13) , 2,3,3',4,4',5'-HxCB(#157) (OR:7.5,95%CI:1.9-29)の第 1 四分位に対する第 4 四分位の中耳炎罹 OR の有意な上昇が認められた。女児のみの解析では , 3,3',4,4',-TeCB(#77) (OR:3.8,95%CI:1.2-12)の第 1 四分位に対する第 4 四分位の中耳炎 OR の有意な上昇が認められた(Table4, 5)。

D. 考察

本研究における、一般環境レベル曝露の母体血中ダイオキシン類濃度および異性体構成比率は油症患者と著しい違いが認められた。しかし、PCDFs の異性体 2,3,4,7,8-PeCDF 濃度増加と中耳炎リスク増加と有意な関連が認められ(表 4,5), 油症患者の報告と一致した⁽⁵⁾。

DL-PCBs 異性体レベルが増加するほ

ど中耳炎リスクの増加が認められたが、total TEQ では有意な関連が認められなかった。したがって、毒性等価量係数(TEF)によって相対的効果量を推定した結果、DL-PCBs は PCDFs に比較し感染症(中耳炎)リスクへの影響が相対的に低いことが示された。一般環境において、ヒトは多様な環境汚染物質による複合曝露を受ける。環境複合曝露への健康リスク評価に、TEF 方法により推定される相対的潜在効果量は有効であるが、アリル炭化水素(Ah)受容体を介さない毒性発現については信頼性が得られていない^⑧。ダイオキシン類の免疫機能への作用機序に Ah 受容体を介さない直接作用が示唆されており^⑨、中耳炎増加と有意な関連が認められた DL-PCBs 異性体の潜在的影響力は慎重に評価する必要がある。

男児と女児群の間で、母体血中 TEQ、異性体濃度および異性体の構成比率は全て有意な差が認められなかった。PCDDs、PCDFs および DL-PCBs 異性体の感受性は女児より男児で高い可能性が示された。また、本研究並びに先行研究で、免疫機能に対するダイオキシン類の毒性発現に強く関与すると示唆された 2,3,4,7,8-PeCDF への感受性は女児より男児で高い可能性が示唆された。

E. 結論

低用量の胎児期ダイオキシン類曝露による児の感染症増加には、2,3,4,7,8-PeCDF の関与が強いことが示された。

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, 鷲野考揚, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 岸玲子「母体血中ダイオキシン類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』-」(第 80 回日本衛生学会学術総会, 仙台, 2010.5.9-11)

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- (1)Luebke RW, Chen DH, Dietert R, Tang Y, King M, Luster ML. The comparative immunotoxicity of five selected compounds following developmental or adult exposure. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2006 Jan-Feb;9(1):1-26.
- (2)Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic Effects of Background Exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins in Dutch Preschool Children. *Environ Health Perspect.* 2000 Dec;108(12):1203-7.
- (3)Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett.* 2004 Apr 1;149(1-3):281-5.
- (4)Masuda Y. Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere.* 2001 May-Jun;43(4-7):925-30.
- (5)Yueliang L. Guo A George H. Lambert Chen-Chin Hsu A Mark M.

- L. Hsu. Yucheng: health effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dibenzofurans. *Int Arch Occup Environ Health* (2004) 77: 153.158.
- (6) Leung HW, Kerger BD, Paustenbach DJ, Ryan JJ, Masuda Y. Concentration and age-dependent elimination kinetics of polychlorinated dibenzofurans in Yucheng and Yusho patients. *Toxicol Ind Health*. 2007 Sep;23(8):493-501.
- (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「胎児期のダイオキシン類曝露と乳幼児期アレルギー症状および感染症との関連の検討-『環境と子どもの健康 北海道スタディ』-」(第 79 回日本衛生学会学術総会, 東京, 2009.3.29-4.1)
- (8) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, Fiedler H, Hakansson H, Hanberg A, Haws L, Rose M, Safe S, Schrenk D, Tohyama C, Tritscher A, Tuomisto J, Tysklind M, Walker N, Peterson RE. The 2005 World Health Organization Re-evaluation of Human and Mammalian Toxic Equivalency Factors for Dioxins and Dioxin-like. *Toxicol Sci*. 2006 October ; 93(2): 223.241.
- (9) Yoshizawa K, Heatherly A, Malarkey DE, Walker NJ, Nyska A. A critical comparison of murine pathology and epidemiological data of TCDD, PCB126, and PeCDF. *Toxicol Pathol*. 2007;35(7):865-79.

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

Table 1. Characteristics of parents and infants (n=364)

		No. (%)
Mother		
Age at delivery (years)		31 ± 4.5 ^a
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)		21 ± 3.2 ^a
Parity	0	175 (48)
	≥1	189 (52)
Allergic history	No	270 (74)
	Yes	94 (26)
Smoker during pregnancy	No	313 (86)
	Yes	51 (14)
Smoking	No	286 (79)
	Yes	78 (21)
Educational level	≤12 years	149 (41)
	>12 years	215 (59)
Blood sampling period	During pregnancy	251 (69)
	After delivery	113 (31)
Father		
Allergic history	No	298 (82)
	Yes	65 (18)
Smoking	No	164 (46)
	Yes	193 (54)
	Unknown	7 (1.9)
Infant		
Gender	Male	182.0 (50)
	Female	182.0 (50)
Gestational age (weeks)		39 ± 1.5 ^a
Birth weight (g)		3060 ± 373 ^a
Duration of breast-feeding	<4 months	91 (25)
	≥4 months	273 (75)
Early fed type	Breast-feeding	143 (39)
	Combined feeding	206 (57)
	Bottle-feeding	15 (4)
Day care attendance	No	288 (79)
	Yes	76 (21)
Birth season	Spring	105 (29)
	Summer	89 (24)
	Autumn	66 (18)
	Winter	104 (29)
Living environment		
Environmental tobacco exposure	No	154 (42)
	Yes	210 (58)
Possessed pets	No	302 (83)
	Yes	62 (17)
Annual household income	≤5 million yen	235 (65)
	>5 million yen	128 (35)
	Unknown	1 (0.3)
Distance of highway to home	≤100	191 (53)
	>100	172 (47)
	Unknown	1 (0.3)

^a Mean ± SD. BMI; body mass index

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

Table 2. Concentrations (pg/g lipid) and TEQ (TEQ pg/g lipid) for PCDD, PCDF and DL-PCB in maternal blood (n=364)

	Minimum	25th	Median	75th	Maximum
Total TEQ (TEQ pg/g lipid)					
PCDDs	1.65	5.09	6.92	9.20	29.32
PCDFs	0.64	1.79	2.38	3.06	7.77
Non-ortho PCBs	0.65	2.75	4.22	5.86	23.17
Mono-ortho PCBs	0.05	0.23	0.34	0.47	1.49
Total Dioxins	3.17	10.14	13.89	18.35	43.35
Total concentration (pg/g lipid)					
PCDDs	92.7	365.5	460.9	609.0	1602.4
PCDFs	9.50	14.4	18.0	22.6	52.9
Non-ortho PCBs	20.0	53.4	76.0	99.5	281.7
Mono-ortho PCBs	1724.3	7747.1	11471.7	15641.8	49632.0
Total Dioxins	1847.6	8149.7	11968.1	16432.2	50477.5

Table 3. Concentrations of congeners (pg/g lipid) for PCDD, PCDF and DL-PCB in maternal blood (n=364)

	DL	ND (%)	TEF	Minimum	25th	Median	75th	Maximum
PCDDs								
2,3,7,8-TCDD	1	198 (54.4)	1	0.50	0.50	0.50	1.28	3.44
1,2,3,7,8-PeCDD	1	8 (2.2)	1	0.50	2.88	3.93	5.15	12.9
1,2,3,4,7,8-HxCDD	2	227 (62.4)	0.1	1.00	1.00	1.00	2.28	13.6
1,2,3,6,7,8-HxCDD	2	0 (0.0)	0.1	2.37	9.60	13.27	17.51	113.8
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2	160 (44.0)	0.1	1.00	1.00	2.18	3.00	25.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	2	0 (0.0)	0.01	8.35	18.31	23.31	30.99	85.4
OCDD	4	0 (0.0)	0.0003	75.5	325.8	412.2	556.5	1491.5
PCDFs								
2,3,7,8-TCDF	1	290 (79.7)	0.10	0.50	0.50	0.50	0.50	8.4
1,2,3,7,8-PeCDF	1	335 (92.0)	0.03	0.50	0.50	0.50	0.50	4.6
2,3,4,7,8-PeCDF	1	2 (0.5)	0.30	0.50	4.08	5.54	7.16	19.9
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2	146 (40.1)	0.1	1.00	1.00	2.22	2.88	12.5
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2	109 (29.9)	0.1	1.00	1.00	2.49	3.26	10.1
2,3,4,6,7,8-HxCDF	2	345 (94.8)	0.1	1.00	1.00	1.00	1.00	3.9
1,2,3,7,8,9-HxCDF	2	ND	0.1					
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	2	149 (40.9)	0.01	1.00	1.00	2.22	3.07	19.5
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	2	ND	0.01					
OCDF	4	360 (98.9)	0.0003	2.00	2.00	2.00	2.00	11.4
Non-ortho PCBs								
344'5-TCB(#81)	10	363 (99.7)	0.0003	5.00	5.00	5.00	5.00	10.1
33'44'-TCB(#77)	10	132 (36.3)	0.0001	5.00	5.00	11.1	14.2	41.5
33'44'5-PeCB(#126)	10	13 (3.6)	0.10	5.00	21.62	34.3	48.3	218.8
33'44'55'-HxCB(#169)	10	19 (5.2)	0.03	5.00	16.82	24.5	32.6	85.9
Mono-ortho PCBs								
2'344'5-PeCB(#123)	10	6 (1.6)	0.00003	5.0	68.6	112.7	156.3	941.9
23'44'5-PeCB(#118)	10	0 (0.0)	0.00003	635.8	3875.4	5860.1	8454.3	25243.3
2344'5-PeCB(#114)	10	6 (1.6)	0.00003	5.0	231.0	343.9	475.6	1695.2
233'44'-PeCB(#105)	10	0 (0.0)	0.00003	256.1	992.2	1480.0	2069.1	5991.7
23'44'55'-HxCB(#167)	10	1 (0.3)	0.00003	5.0	482.2	713.2	1002.7	3430.7
233'44'5-HxCB(#156)	10	0 (0.0)	0.00003	282.1	1345.6	1978.7	2726.3	9421.8
233'44'5'-HxCB(#157)	10	1 (0.3)	0.00003	5.0	333.1	489.5	670.5	2712.7
233'44'55'-HpCB(#189)	10	3 (0.8)	0.00003	5.0	168.6	238.7	337.1	950.2

ND, no detectable

DL, detection limit

TEF, toxic equivalency factor according to the World Health Organization (Van den Berg et al. 2006)

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

Table 4. Adjusted ORs (95% CIs) versus the quartile 1 (reference) of total dioxins levels (quartiles for TEQs and quartiles for concentrations) for otitis media

	Adjusted						p-Value for trend ^a
	Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4		
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)	
TEQ							
Whole							
PCDDs	1.20	(0.53 2.71)	1.14	(0.50 2.56)	1.51	(0.65 3.51)	0.393
PCDFs	1.60	(0.68 3.76)	2.19	(0.93 5.14)	2.50	(1.07 5.88) *	0.027 *
Non-ortho PCBs	1.82	(0.79 4.16)	2.52	(1.07 5.96) *	1.51	(0.62 3.63)	0.293
Mono-ortho PCBs	1.73	(0.76 3.95)	2.00	(0.87 4.60)	1.13	(0.47 2.75)	0.705
Total Dioxins	2.10	(0.92 4.79)	1.66	(0.71 3.86)	1.69	(0.70 4.07)	0.376
Males							
PCDDs	0.47	(0.13 1.78)	2.00	(0.65 6.19)	2.89	(0.83 10.10)	0.032 *
PCDFs	0.97	(0.28 3.29)	2.92	(0.87 9.83)	3.80	(1.09 13.18) *	0.012 *
Non-ortho PCBs	2.40	(0.70 8.27)	2.89	(0.86 9.67)	3.61	(0.98 13.29)	0.050
Mono-ortho PCBs	2.26	(0.63 8.11)	3.83	(1.18 12.41) *	1.88	(0.50 7.05)	0.179
Total Dioxins	2.07	(0.61 6.99)	2.19	(0.67 7.14)	4.44	(1.20 16.45) *	0.032 *
Females							
PCDDs	2.32	(0.71 7.57)	0.47	(0.11 1.99)	1.10	(0.30 4.11)	0.443
PCDFs	4.03	(1.10 14.74) *	1.23	(0.30 5.14)	1.28	(0.29 5.77)	0.411
Non-ortho PCBs	1.32	(0.41 4.31)	1.90	(0.51 7.07)	0.83	(0.22 3.07)	0.856
Mono-ortho PCBs	1.11	(0.37 3.40)	0.73	(0.18 2.96)	0.73	(0.21 2.59)	0.500
Total Dioxins	2.60	(0.78 8.60)	1.01	(0.25 3.99)	1.04	(0.27 4.06)	0.571
Concentration							
Whole							
PCDDs	2.77	(1.14 6.72) *	2.70	(1.10 6.61) *	2.08	(0.82 5.30)	0.191
PCDFs	2.88	(1.16 7.15) *	3.51	(1.41 8.77) **	3.80	(1.45 9.97) **	0.007 **
Non-ortho PCBs	1.55	(0.67 3.59)	1.62	(0.69 3.83)	1.97	(0.85 4.53)	0.127
Mono-ortho PCBs	1.68	(0.74 3.83)	1.70	(0.73 3.95)	1.23	(0.52 2.95)	0.665
Total Dioxins	1.69	(0.74 3.88)	1.80	(0.78 4.15)	1.28	(0.54 3.06)	0.583
Males							
PCDDs	2.31	(0.69 7.70)	2.81	(0.83 9.57)	2.16	(0.58 8.06)	0.222
PCDFs	1.57	(0.44 5.62)	4.09	(1.18 14.18) *	5.55	(1.39 22.05) *	0.006 **
Non-ortho PCBs	2.61	(0.72 9.48)	1.91	(0.52 7.08)	6.47	(1.75 23.92) **	0.010 *
Mono-ortho PCBs	2.06	(0.58 7.33)	3.00	(0.91 9.85)	2.24	(0.62 8.17)	0.160
Total Dioxins	2.10	(0.57 7.75)	3.49	(1.07 11.40) *	2.29	(0.64 8.24)	0.121
Females							
PCDDs	5.72	(1.09 29.93) *	3.47	(0.66 18.25)	3.22	(0.60 17.22)	0.456
PCDFs	6.86	(1.36 34.63) *	4.40	(0.83 23.24)	4.61	(0.82 25.94)	0.230
Non-ortho PCBs	1.09	(0.33 3.58)	1.32	(0.39 4.45)	0.81	(0.23 2.87)	0.827
Mono-ortho PCBs	1.11	(0.37 3.40)	0.73	(0.18 2.96)	0.73	(0.21 2.59)	0.500
Total Dioxins	1.09	(0.36 3.31)	0.68	(0.17 2.76)	0.75	(0.21 2.65)	0.514

OR versus the first quartile (reference) in the logistic regression model adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance and blood sampling period (except infant gender in stratification model by gender)

^a; quartiles applied to ordinal variables in the adjusted logistic model

*; Statistically significant, p-value < 0.05

**; Statistically significant, p-value < 0.01

Table 5. Adjusted ORs (95% CIs) versus Quartile 1 (reference) of selected congeners levels (quartiles) for otitis media

	Adjusted						p-Value for trend ^a	
	Quartile 2		Quartile 3		Quartile 4			
	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)	OR	(95%CI)		
Whole								
PCDDs	OCDD	3.42	(1.38 8.47) *	2.77	(1.09 7.03) *	2.63	(1.01 6.87) *	0.120
PCDFs	2,3,4,7,8-PeCDF	1.62	(0.68 3.88)	2.04	(0.88 4.77)	2.81	(1.20 6.59) *	0.015 *
Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	2.40	(0.99 5.85)	1.42	(0.61 3.29)	3.38	(1.57 7.29) *	0.006 **
Mono-ortho PCBs	233'44'5'-HxCB(#157)	2.39	(1.04 5.51) *	1.08	(0.43 2.73)	2.51	(1.07 5.89) *	0.157
Males								
PCDFs	2,3,4,7,8-PeCDF	1.70	(0.48 6.01)	2.94	(0.87 9.96)	5.31	(1.45 19.4) *	0.007 **
Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	2.82	(0.85 9.42)	0.90	(0.24 3.41)	3.53	(1.15 10.8) *	0.078
	33'44'5'5'-HxCB(#169)	0.97	(0.25 3.84)	2.98	(0.93 9.58)	3.59	(1.09 11.8) *	0.013 *
Mono-ortho PCBs	2344'5'-PeCB(#114)	2.35	(0.62 8.88)	4.51	(1.23 16.6) *	4.87	(1.30 18.2) *	0.011 *
	23'44'5'5'-HxCB(#167)	3.09	(0.83 11.5)	3.28	(0.91 11.8)	3.71	(1.02 13.5) *	0.061
	233'44'5'-HxCB(#157)	4.51	(1.18 17.2) *	1.55	(0.37 6.54)	7.54	(1.93 29.4) **	0.016 *
Females								
Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	1.43	(0.30 6.92)	1.49	(0.45 4.85)	3.79	(1.23 11.6) *	0.031 *

OR versus the first quartile (reference) in the logistic regression model adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance and blood sampling period (except inf

^a; quartiles applied to ordinal variables in the adjusted logistic model

*; Statistically significant, p-value < 0.05

**; Statistically significant, p-value < 0.01

有機フッ素化合物の胎児期曝露による免疫アレルギーへの影響
- 乳幼児期のアレルギー症状と感染症、および臍帯血 IgE との関連 -

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

有機フッ素化合物は、難分解性、高残留性の物質であることからヒトへの健康影響が懸念されている。また近年、我が国では小児アレルギー疾患の増加と低年齢化が進んでいる。その要因として、遺伝要因の他に環境化学物質の影響などによる環境要因が考えられている。しかし現在、ヒトにおける有機フッ素化合物の免疫アレルギーへの影響を検討した報告はない。そこで本研究では、前向きコホート研究において、有機フッ素化合物の胎児期曝露と乳幼児期のアレルギー症状および感染症、臍帯血中 IgE 濃度との関連について検討を行った。その結果、母体血中 PFOS・PFOA 濃度と児の 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症、臍帯血中 IgE 濃度との間に有意な関連は認められなかった。このことから、ヒトにおいて一般環境レベルの有機フッ素化合物の胎児期曝露は、乳幼児期の免疫アレルギーに影響を与えない可能性が示唆された。

研究協力者

岡田 恵美子, 佐々木 成子, 坂 晋,
金澤 文子, 鷲野 考揚, 小西 香苗,
馬場 俊明, Yila Thamar, 宮下 ちひろ,
Brimoh Titilola, 榎野 いく子,
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)

されている¹⁻³。次世代への影響を検討した研究では、胎児期曝露と出生体重との負の関連が報告されており^{4,5}、我々のコホートでは母体血中 PFOS 濃度が高いほど児の出生体重が有意に低い結果が得られた⁶。免疫系における動物実験では、免疫抑制および IgM 抗体産生抑制や、IgE 濃度の上昇が認められたことから⁷⁻¹⁰、ヒトへの影響を疫学的に評価する必要がある。しかし現在、ヒトにおける有機フッ素化合物の免疫アレルギーへの影響を検討した報告はない。本研究では、出生前向きコホート研究において、有機フッ素化合物の胎児期曝露と児の乳幼児期のアレルギー症状および感染症との関連を明らかにすることを目的とし、免疫アレルギー指標のひとつである IgE 濃度との関連についても検討を行った。

A. 研究目的

有機フッ素化合物は表面活性剤、接着剤、殺虫剤などとして広く使用され、難分解性、高残留性の物質であることからヒトへの健康影響が懸念されている。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)およびパーフルオロオクタンスルホン酸(PFOA)は、ヒトにおいて胎盤透過性が報告され児への移行が示唆

B. 研究方法

北海道札幌市の 1 産科病院を受診した妊

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（「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」）。対象者は、2002 年 7 月～2005 年 10 月に研究への参加依頼をした妊娠 23 週～35 週の妊婦 514 名である。妊娠中期から後期に、既往歴、教育歴、世帯収入、喫煙状況、妊娠中の食品摂取頻度などの妊婦とその配偶者に関する自記式調査票を実施した。医療診療録より、母の年齢、身長、非妊娠時の体重、出産経歴、在胎週数、児の性別、児の出生体重などの情報を収集した。児の 18 ヶ月時には、母乳栄養、両親の喫煙状況、児の受動喫煙状況、ペット飼育、18 ヶ月時の体格、集団保育歴、アレルギー症状および感染症の既往歴・現病歴などに関して、母親による自記式調査票を実施し 390 名から回答を得た。曝露評価のために、妊娠中期から後期に採血を行い、貧血のために採血ができなかった場合は分娩後に実施した。オンライン固相抽出-LC/MS/MS 法で 447 名の母体血血清中 PFOS・PFOA 濃度を星薬科大学にて測定した。また、分娩時に臍帯血を採取し、ELISA 法で 268 名の臍帯血血清中総 IgE 濃度を株式会社エスアールエルにて測定した。母体血中 PFOS・PFOA 濃度と臍帯血中 IgE 濃度との関連をみるために、両方の測定結果が揃った 231 名を解析対象とした。PFOS・PFOA 濃度と IgE 濃度は常用対数変換し、検出感度以下の対象者は検出感度限界の半値を用いた。最終的に母の年齢、母のアレルギー疾患既往歴、出産経歴、児の性別、出生季節、自宅の幹線道路からの距離、採血時期、および妊娠中の遠洋魚の摂取で調整し重回帰分析を行った。さらに、PFOS・PFOA 濃度と児の 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症との関連をみるために、両方のデータが得られた 343 名に関してロジスティック回帰分析を行った。アレルギー

症状は母の年齢、教育歴、非妊娠時 BMI、両親のアレルギー疾患既往歴、出産経歴、児の性別、母乳栄養期間、18 ヶ月時の家庭内受動喫煙、集団保育歴および採血時期、感染症は母の年齢、教育歴、年長同胞の有無、児の性別、母乳栄養期間、18 ヶ月時の家庭内受動喫煙、集団保育歴、および採血時期で調整し、PFOS・PFOA 濃度は四分位にして解析を行った。 $p<0.05$ を統計学的有意とした。

（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承認を得て実施し、インフォームドコンセントは全対象者から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き行った。

C. 研究結果

母体血血清中 PFOS 濃度は中央値 5.2 ng/mL、PFOA 濃度は中央値 1.3 ng/mL、臍帯血血清中 IgE 濃度は中央値 0.21 IU/mL であった (Table1)。対象者の基本的属性と母体血中 PFOS・PFOA 濃度との関連について単変量解析の結果、母の年齢が高いほど PFOS・PFOA 濃度が有意に低かった (PFOS $p=0.006$; PFOA $p=0.035$)。出産経歴がある群は、出産経歴がない群と比較して有意に低く (PFOS $p=0.001$; PFOA $p<0.001$)、分娩後採血の群は、妊娠中採血の群と比較し有意に低かった (PFOS $p<0.001$; PFOA $p=0.003$) (Table2)。母児の属性と臍帯血中 IgE 濃度との関連について単変量解析の結果、臍帯血中 IgE 濃度は母のアレルギー疾患既往歴がある群 ($p=0.002$)、妊娠中の遠洋魚摂取が週 1 回以上の群 ($p=0.026$)、児の性別が男児 ($p=0.007$) で有意に高かった (Table3)。児の出生から 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症の累積罹患率は、食物アレルギー 57 名 (16.6%)、アトピー性皮膚炎 37 名

(10.8%), 気管支喘息 33 名(9.6%), 中耳炎 61 名(17.8%)であった (Table4)。PFOS・PFOA 濃度と IgE 濃度との関連について多変量分析の結果, 未調整において有意な関連は認められず, 交絡因子を調整後も関連はみられなかった (Table5)。また PFOS・PFOA 濃度と 18 ヶ月までの食物アレルギー, アトピー性皮膚炎, 気管支喘息, 中耳炎との関連についても未調整, 調整後ともに有意な関連は認められなかった (Table6,7)。男女別および採血時期別に層化して解析を行ったが, 結果は変わらなかった。その他の交絡因子と考えられる妊娠中の食品摂取頻度や, ダイオキシン・PCB 類で調整しても変化はみられなかった。

D. 考察

本研究は, ヒトにおいて有機フッ素化合物曝露による免疫アレルギーへの影響を検討した世界で初めての報告である。胎児期の PFOS・PFOA 曝露と 18 ヶ月までのアレルギー症状および感染症, 臍帯血中 IgE 濃度との関連について検討したが, 有意な関連は認められなかった。母体血中 PFOS・PFOA 濃度は, アメリカやヨーロッパ諸国などの国外や国内の他地域で報告されている濃度と比較して低かった¹¹⁻¹³。我々のコホートでは, 母体血と臍帯血において PFOS 濃度で有意な相関がみられたことから胎児へ移行することが示唆され¹, また PFOS 濃度と出生体重とに負の関連が報告されている⁶。動物実験では, 免疫系への影響が認められているが高用量曝露である⁷⁻¹⁰。以上のことから, 本研究の一般環境レベルにおいては, ヒトでの胎児期曝露が出生後の免疫アレルギーに影響を与えない可能性が示唆された。さらに, 同じ対象でダイオキシン類曝露との関連を検討した報告では, ダイオキシン類濃度が高いほど IgE 濃度が低く¹⁴, 中耳炎のリスクが

上がる可能性が示されている。このことから PFOS・PFOA 曝露の免疫アレルギーへの影響は, ダイオキシン類よりも小さいか, あるいは認められないことが示唆された。アウトカム評価に関しては, 18 ヶ月までのアレルギー症状の確定診断が難しく, 正確に結果に反映できなかったことも考えられるため, 学童期まで追跡し前向きに検討していく必要がある。本研究はサンプルサイズが小さく, 地域ベースの 1 産科病院を対象としていることや, 低い参加同意率による選択バイアスの問題が研究の限界として挙げられる。さらに大きなサンプルサイズで, 詳細な曝露評価と長期的な追跡を行い, より明確に有機フッ素化合物の胎児期曝露による免疫アレルギーへの影響を検討する必要がある。

E. 結論

有機フッ素化合物の胎児期曝露と乳幼児期のアレルギー症状および感染症, 臍帯血中 IgE 濃度との間に, 関連は認められなかった。しかし, ヒト免疫アレルギーに対する一般環境レベルの有機フッ素化合物曝露の影響を, 前向きコホート研究にて疫学的に評価したことは大変意義深いと考えられる。

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. 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 Aug;112(11):1204-7.
2. Midasch O, Drexler H, Hart N, Beckmann MW, Angerer J. Transplacental exposure of neonates to perfluorooctanesulfonate and perfluorooctanoate: a pilot study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2007 Jul;80(7):643-8.
 3. Monroy R, Morrison K, Teo K, Atkinson S, Kubwabo C, Stewart B, Foster WG. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res.* 2008 Sep;108(1):56-62.
 4. Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2007 Nov;115(11):1677-82.
 5. 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 Nov;115(11):1670-6.
 6. 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 Apr;117(4):660-7.
 7. Peden-Adams MM, EuDaly JG, Dabra S, EuDaly A, Heesemann L, Smythe J, Keil DE. Suppression of humoral immunity following exposure to the perfluorinated insecticide sulfluramid. *J Toxicol Environ Health A.* 2007 Jul;70(13):1130-41.
 8. Keil DE, Mehlmann T, Butterworth L, Peden-Adams MM. Gestational exposure to perfluorooctane sulfonate suppresses immune function in B6C3F1 mice. *Toxicol Sci.* 2008 May;103(1):77-85.
 9. Dewitt JC, Copeland CB, Strynar MJ, Luebke RW. Perfluorooctanoic acid-induced immunomodulation in adult C57BL/6J or C57BL/6N female mice. *Environ Health Perspect.* 2008 May;116(5):644-50.
 10. Fairley KJ, Purdy R, Kearns S, Anderson SE, Meade BJ. Exposure to the immunosuppressant, perfluorooctanoic acid, enhances the murine IgE and airway hyperreactivity response to ovalbumin. *Toxicol Sci.* 2007 Jun;97(2):375-83.
 11. Harada K, Koizumi A, Saito N, Inoue K, Yoshinaga T, Date C, Fujii S, Hachiya N, Hirosawa I, Koda S, Kusaka Y, Murata K, Omae K, Shimbo S, Takenaka K, Takeshita T, Todoriki H, Wada Y, Watanabe T, Ikeda M. Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and

- perfluorooctane sulfonate
contamination in human serum in
Japan. *Chemosphere*. 2007
Jan;66(2):293-301.
12. Kannan K, Corsolini S, Falandysz
J, Fillmann G, Kumar KS,
Loganathan BG, Mohd MA, Olivero
J, Van Wouwe N, Yang JH, Aldoust
KM. Perfluorooctanesulfonate and
related fluorochemicals in human
blood from several countries.
Environ Sci Technol. 2004 Sep
1;38(17):4489-95.
13. Jensen AA, Leffers H. Emerging
endocrine disrupters:
perfluoroalkylated substances. *Int
J Androl*. 2008 Apr;31(2):161-9.
14. Washino N, Saijo Y, Konishi K,
Kato S, Sasaki S, Ban S, Kajiwara
J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T,
Inoue S and Kishi R. The Effect of
Prenatal Exposure to Dioxins on
Cord Serum IgE. 27th International
Symposium on Halogenated
Persistent Organic Pollutants.
Tokyo 2007.9.

Table1. Concentrations of PFOS and PFOA (ng/mL) in maternal serum (n=343) and concentrations of IgE (IU/mL) in cord serum (n=231).

	Detection limit	ND, No. (%)	Mean	Minimum	25 th	50 th	75 th	Maximum	Geometric Mean
Maternal serum PFOS	0.5	0 (0)	5.6	1.3	3.4	5.2	7.2	16.2	5.0
Maternal serum PFOA	0.5	22 (6.4)	1.4	ND	0.8	1.3	1.7	5.3	1.2
Cord serum IgE	0.05	26 (15.2)	0.62	ND	0.08	0.21	0.58	10.9	0.22

ND, nondetectable.

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

Table2. Maternal PFOS and PFOA concentrations in relation to characteristics (n=343).

	No. (%)	PFOS (ng/ml)		PFOA (ng/ml)	
		Median (25 th -75 th)	p-value	Median (25 th -75 th)	p-value
Parents characteristics					
Maternal age (years) ^a	31.3±4.4 ^d	r= -0.149	0.006 ^{**}	r= -0.114	0.035 [*]
Maternal pre-pregnancy BMI (kg/m ²) ^a	21.2±3.5 ^d	r= -0.08	0.24	r= -0.53	0.32
Annual household income (million yen) ^b					
< 5	224 (65.6)	5.2 (3.4-7.1)	0.82	1.3 (0.8-1.7)	0.64
≥ 5	114 (34.5)	5.5 (3.3-7.2)		1.3 (0.9-1.8)	
Maternal educational level (years) ^c					
≤ 9	4 (1.5)	6.7 (3.4-8.2)	0.08	0.75 (0.3-1.1)	0.14
10-12	139 (40.5)	4.8 (3.3-6.4)		1.3 (0.8-1.8)	
13-16	195 (56.9)	5.6 (3.5-7.6)		1.3 (0.8-1.7)	
≥ 17	5 (1.5)	3.0 (2.8-6.4)		0.8 (0.4-1.5)	
Maternal smoking status during pregnancy ^b					
Nonsmoker	292 (85.1)	5.3 (3.5-7.4)	0.08	1.3 (0.8-1.8)	0.78
Smoker	51 (14.9)	4.6 (2.8-6.6)		1.2 (0.9-1.6)	
Parity ^b					
0	163 (52.3)	5.7 (3.9-8.0)	0.001 ^{**}	1.5 (1.2-2.2)	< 0.001 ^{***}
≥ 1	179 (40.6)	4.8 (3.0-6.7)		0.9 (0.6-1.4)	
Blood sampling period ^b					
During pregnancy	246 (71.7)	5.6 (4.1-7.6)	< 0.001 ^{***}	1.4 (0.9-1.8)	0.003 ^{**}
After delivery	97 (28.3)	3.6 (2.5-6.1)		1.1 (0.7-1.6)	
Maternal allergic history ^b					
No	251 (73.2)	5.3 (3.3-7.4)	0.30	1.3 (0.8-1.7)	0.65
Yes	92 (26.8)	4.6 (3.4-6.6)		1.3 (0.8-1.8)	
Paternal allergic history ^b					
No	280 (81.6)	-	-	-	-
Yes	63 (18.4)	-	-	-	-
Infant characteristics					
Sex					
Male	169 (49.3)	-	-	-	-
Female	174 (50.7)	-	-	-	-
Birth season					
Spring	103 (30.0)	-	-	-	-
Summer	70 (20.4)	-	-	-	-
Autumn	70 (20.4)	-	-	-	-
Winter	100 (29.2)	-	-	-	-
Breast-feeding period (months)					
< 4	70 (16.5)	-	-	-	-
≥ 4	273 (83.5)	-	-	-	-
Environmental tobacco smoke exposure at 18 months					
No	210 (61.0)	-	-	-	-
Yes	133 (39.0)	-	-	-	-
Day care attendance at 18 months					
No	269 (79.1)	-	-	-	-
Yes	71 (20.9)	-	-	-	-
Distance of highway to home					
< 100 m	183 (53.5)	-	-	-	-
≥ 100 m	159 (46.5)	-	-	-	-

^a Spearman's correlation test, ^b Mann-Whitney *U*-test, and ^c Kruskal-Wallis test. ^d Mean±SD.

Statistically significant, * p<0.05, ** p<0.01, *** p<0.001.