

## 胎児期環境化学物質曝露による注意欠損多動性障害（ADHD）への影響

研究分担者 池野多美子 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師  
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特任教授

### 研究要旨

児童の発達障害の中でも発症頻度の高い注意欠損多動性障害（ADHD）のリスク要因として胎児期の環境化学物質曝露影響が示唆されている。本研究は、胎児期環境要因の一つとして喫煙曝露に注目し、妊娠中の母親血漿中コチニン値測定による評価と、発育過程の両親の喫煙状況を調査票で聴取して、ADHD 関連症状に及ぼす影響を検討することを目的とした。対象者は大規模コーホート 8 歳時調査を行い、その回答が得られた 619 名である。ADHD 関連症状は Conners3 日本語版の「不注意」「多動衝動」「Conners3 総合指標」の得点を用い、妊娠中血漿コチニン値、7 歳時の両親の喫煙状況、養育環境得点、ライフイベント数を評価し、喫煙との関連を解析した。その結果、妊娠中血漿コチニン値、妊娠前及び妊娠中の喫煙者は ADHD 関連症状の各得点が高い傾向を示したが有意ではなかった。調査票による 7 歳時の母親または父親の喫煙状況が ADHD に影響を及ぼすことが示唆されたが、さらに社会的要因も考慮した多変量解析を行う必要がある。生育環境の 1 つとしてストレスイベント数の多さが症状を強める一方、養育環境得点は負の相関が示唆された。今後は 7 歳時の受動喫煙曝露を生体試料により客観的に評価するとともに、一般環境中の化学物質や社会的環境の要因を考慮したリスク評価が課題である。

### 研究協力者

喜多 歳子

（北海道大学環境健康科学研究教育センター）  
小林 澄貴、馬場 俊明

（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）

室橋 春光（北海道大学教育学研究院）

### A. 研究目的

近年、発達障害殊に知能の遅れがない自閉症スペクトラムや注意欠損多動性障害（Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD）など軽度の発達障害が年々増えている。ADHD は、7 歳以前より認められ、発達水準にそぐわない不注意、多動、衝動性を主症状とする障害で、診断は 7 歳以降に確定される<sup>1)</sup>。ADHD の有病率は、日本では 3～7%前後の報告が多いが、正確な疫学データは報告ない。また相原らは特別支援教育を希望する児童生徒数が増えている

現状を検証し<sup>2)</sup>、小児療育施設における発達障害初診患者の調査からその総数は、平成 12 年頃より増加傾向を認め、平成 18 年より急激な増加が認められたと報告している。診断別では ADHD、広汎性発達障害、学習障害が 7 割にのぼる。

ADHD 発症の環境要因の先行研究では、喫煙との関連を報告したものが最も多く（表 1）、Weissman<sup>3)</sup>が 147 人を追跡した報告から Obel<sup>4)</sup>の 2 万人規模のコーホートまで、対象者人数は幅があり、喫煙の評価、アウトカムの評価基準とも様々であった（吉益<sup>5)</sup>、池野<sup>6)</sup>）。喫煙の曝露評価は、調査票による聞き取りをもとにした研究がもっとも多かったが、ニコチン代謝物であるコチニン測定といった客観的指標による評価は Cho らの 1 報<sup>7)</sup>しかなかった。また喫煙以外の要因として、胎児期の鉛や PCB といった化学物質、出生時の低出生

体重、出生後の強い社会的ストレス、甲状腺機能障害などがあげられている。養育環境では、母親の温かさ（Tulluら<sup>8)</sup>）や授乳期間の長さ（Julvetzら<sup>9)</sup>）がADHD症状の緩和に関連していたとの報告もあり、発達障害には胎児期と発育過程の環境要因も考慮した評価が重要である。

本研究では、北海道スタディ大規模コーホートの8歳時調査票をもとに、妊娠中の母親血漿中コチニン値や妊娠前・妊娠中、7歳時点の親の喫煙状況がADHD関連症状に影響しているか評価することを目的とする。

## B. 研究方法

対象者は、大規模コーホートで8歳に達し、8歳時調査票のデータが揃った619名である。喫煙曝露評価は、妊娠中母親血漿中のコチニン値を測定し、妊娠前、妊娠中、7歳時の喫煙状況は調査票により得た。ADHD関連症状は、国際的に用いられているConners3<sup>10,11)</sup>の日本語版保護者用を用いた。全110問から成り、ADHD主症状である「不注意」「多動性/衝動性（以下、多動衝動）」と「Conners総合指標」得点を用いた。3項目の得点は、いずれも年齢層別、男女別に分けてプロフィールでT得点化して解析した。その他の環境要因として、ライフイベント数は塩川宏郷のライフイベント質問票（25問）<sup>12)</sup>を、養育環境は安梅らの養育環境調査票（HOME）<sup>13)</sup>を一部学童期に合うよう改変した。養育環境が恵まれているほど高得点になるよう構成されている。

ADHD各得点と要因のカテゴリー間の比較には、Man-WhitneyのU検定、またはKruskal-Wallis検定を用いた。血漿中コチニン値とADHD得点の関連は、コチニン値の分布から3群に分けて検討した。そのほかの連続変数の検定にはT検定を、

ADHD各得点との関連はSpermanの相関係数を用いた。有意確率は5%とした。

（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

対象619名の基本属性を表2に示した。ADHDの診断または治療中の児は12名（1.9%）であった。喫煙習慣は、母親が妊娠前、妊娠初期より妊娠中に44名（7.1%）に低下していたが、7歳時点では母親102名（16.5%）、父親307名（49.6%）と上昇していた。

妊娠中の母親血漿中コチニン値の分布を図1に示した。分布は、25.00ng/mlまでが多数を占め、80.00ng/mlまでの群とそれ以上の3群に分かれた。妊娠前及び妊娠中の喫煙状況によるコチニン値は、喫煙本数別に算出し、全体の結果と合わせて表3に示した。

ライフイベントの調査結果を表4に、イベントの合計数の分布を図2に示した。

「（自分が）この子に対して傷つけるようなひどいことを言った」という回答が120名（18.6%）と最も多かった。経験したイベント数の平均1.2（SD1.6）であった。

養育環境調査票の項目と回答分布を表5に示した。読み聞かせや童謡を一緒に歌う、公園に行くといった頻度が少なかった。

ADHD関連症状の各得点分布を図3、4、5に示した。得点結果は全体と男女別にして表5に示した。全体の得点は「不注意」得点が平均52.6（SD11.0）、「多動衝動」得点が平均48.3（SD8.7）、「Conners3総合指標」得点が平均51.1（SD10.9）であった。男女別では、男児の得点が有意に

高かった（「不注意」得点：男児平均 54.0（SD11.5）、女児平均 51.0（SD10.2）、 $p=0.001$ 、「多動衝動」得点：男児平均 49.8（SD9.2）、女児平均 46.6（SD7.9）、 $p=0.000$ 、「Conners3 総合指標」得点：男児平均 52.9（SD11.6）、女児平均 49.0（SD9.7）、 $p=0.000$ ）。

喫煙と ADHD 関連症状得点について、妊娠中母体血の血漿中コチニン値の 3 群（25.00ng/ml 以下、25.01～79.9ng/ml、80.00ng/ml 以上）、妊娠前・妊娠中の母親の喫煙の有無、7 歳時母親・父親の喫煙状況別（非喫煙・禁煙・喫煙）で比較した結果を表 6 に示した。血漿中コチニンの 3 群間に、ADHD 各得点の差は見られなかった。調査票による喫煙の有無では、妊娠前に喫煙している群は、「多動衝動」得点が有意に高く（ $p=0.009$ ）、他の 2 得点も高い傾向を示した。7 歳時の母親の喫煙状況は、「不注意」「多動衝動」「Conners 総合指標」すべての得点が、喫煙している群で有意差が認められた（ $p=0.032\sim 0.006$ ）。父親の喫煙状況は「多動衝動」「Conners 総合指標」得点に差があった（ $p=0.014\sim 0.010$ ）。母親、父親とも、非喫煙者より喫煙しているほうが、また途中禁煙しても ADHD 関連症状の各得点が高い結果であった。

その他の連続変数で表される要因と ADHD 得点との相関を表 7 に示した。妊娠中の母体血血漿コチニン値は、コチニン値が高いほど、すなわち喫煙曝露を受けているほど「不注意」「多動衝動」「Conners3 総合指標」得点が高い傾向が示された

（ $r=0.086\sim 0.112$ 、 $p<0.05\sim 0.01$ ）。「不注意」得点は、家族人数が多いほど、養育環境得点が高いほど、ライフイベント数が多いほど「不注意」得点が高かった（それぞれ  $r=-0.146$ 、 $p<0.001$ 、 $r=-0.291$ 、 $p<0.001$ 、 $r=0.354$ 、 $p<0.001$ ）。「多動衝動」得点は、

とライフイベント数が多いほど（ $r=0.271$ 、 $p<0.001$ ）、養育環境得点が高いほど（ $r=-0.172$ 、 $p<0.001$ ）「多動衝動」得点が高かった。「Conners3 総合指標」得点も、ライフイベント数が多いほど（ $r=0.354$ 、 $p<0.001$ ）、養育環境得点が高いほど「Conners 総合指標」得点は高かった（ $r=-0.270$ 、 $p<0.001$ ）。

#### D. 考察

胎児期の環境曝露の中でも喫煙曝露に注目して ADHD 関連症状への影響を検討した。その結果、妊娠中血漿コチニン値を 3 群に分けて比較したところ、ADHD 関連症状各得点において有意な差は認められなかったが、全体の血漿中コチニン値が高いほど ADHD 関連症状得点が高くなる傾向は認められた。一方で、調査票による妊娠前の母親の喫煙と 7 歳時の母親または父親が喫煙している群において、喫煙を全くしない群より「不注意」「多動衝動」「Conners3 総合指標」得点が有意に高かった。

先行研究 Review（吉益<sup>5)</sup>、池野<sup>6)</sup>）では、喫煙曝露を調査票のみで評価するよりニコチンの代謝物であるコチニン値など客観的指標を用いる必要を指摘していたが、今回の結果ではその指摘を支持する確証は得られなかった。その理由として、コチニン値の高い群の対象者数が少ないことがあげられる。コチニン値の分布は偏っており、受動喫煙と能動喫煙の区別がつきにくいことも影響している可能性がある。今後対象者数を増やし、母親だけでなく家族や職場の喫煙状況（本数など）も考慮して検討していく。

妊娠前の喫煙の影響については、Obel<sup>4)</sup>が非喫煙より禁煙・喫煙でリスクが上がることを報告しており、今回の妊娠前の喫煙が ADHD 関連症状得点をあげる結果と一致

して、能動喫煙の影響の強さを示唆しているが、母親の喫煙習慣の背景要因（教育歴や経済状況など）も考慮する必要があると考える。

7歳時点の両親の喫煙がADHD関連症状得点を高めるという結果は、生育環境での喫煙影響を示唆している。学童期の喫煙曝露を検討した研究は、Cho<sup>4)</sup>の研究しかなく、Choは交絡要因調整後も尿中コチニンが神経認知学的能力に影響すると報告していた。本研究は胎児期の母体血漿中コチニン値と7歳時受動喫煙という出生の前と学童期においてADHDへの影響を評価している点で意義がある。しかし、受動喫煙の評価が調査票の回答を参考にしているため、本研究の大規模コーホート7歳時調査にて、一部対象者から収集した尿についても、コチニン値測定を行い、受動喫煙の影響を再検討する予定である。加えて、喫煙のADHD関連症状へのリスク評価は、経済状況や教育歴などの社会環境要因での調整した多重解析が必要である。

受動喫煙の児の健康への影響は、遺伝子多型分析も含め出生体格に影響することを佐々木<sup>14)</sup>、Yila<sup>15)</sup>、Blaimoh<sup>15)</sup>が報告しており、ADHDについても遺伝子解析を含めた検討が将来的な課題である。

性別の影響は、ADHD有病率が男児に多いという報告(Planczyk<sup>17)</sup>、吉益<sup>5)</sup>)と一致する。

生育環境要因として調査したライフイベントは経験数が多いほど、ADHD関連症状の得点を高めることが明らかとなった。出生後の心理社会的ストレスは、Linett<sup>18)</sup>がReviewでADHD発症に関わる要因としてあげている。本研究で用いたライフイベント調査票は、子どもが体験したイベントを養育者より把握するために作成した質問票である。具体的には過去6か月間の出来事を尋ねているが、両親の不仲や本人及び

家族の健康問題、災害・事故など経験内容により生活環境への間接的な影響の可能性も否定できない。社会的要因も考慮した検討が必要である。

養育環境得点は得点が高いほどADHD関連症状を強めることが示唆された。この理由として、不注意や落ち着きのなさといった子どもの行動傾向があるから、養育面で親が関与せざるを得ない可能性が考えられる。また質問には一緒に買い物をする機会や読み聞かせ、歌を歌うなど、就学により回数が減る項目もあり、質問内容ごとに詳細な分析を行う予定である。

さらには、有機フッ素化合物やPCB・ダイオキシン類など一般環境中の化学物質の曝露評価を行い、ADHD発症に関連する要因を明らかにすることが課題である。

## E. 結論

喫煙曝露がADHD関連症状に及ぼす影響を検討した結果、胎児期の喫煙曝露の影響は小さく、生育期の受動喫煙がより強く影響する可能性が示唆された。喫煙曝露以上に、ストレスフルライフイベント数の多さがADHD関連症状を強めていた。今後は7歳時の喫煙曝露の客観的評価、他の環境化学物質曝露評価、社会的要因も調整した多変量解析を行い、ADHD発症に関わる要因を解明する必要がある。

## 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. 渡部京太. 第4章 ADHDの中長期経過. 齋藤万比古, 渡部京太編. 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京. 2008 ; 221-224.
2. 相原正男, 畠山和男, 青柳閣郎, 他. 山梨県立あけぼの医療センター発達障害外来患者の推移. 平成20年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業 障害者自立支援調査研究プロジェクト編: いま, 発達障害が増えているか. 社団法人日本発達障害福祉連盟, 東京. 2009 ; 20-23.
3. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, et al. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 892-899.
4. Obel C, Linnet KM, Heriksen TB, et al. Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring-comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiology*. 2008; 38(3): 698-705.
5. 吉益光一, 山下洋, 清原千賀子, 他. 注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防. *日本公衛誌* 2006 ; 53(6):398-410.
6. 池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明, 岸玲子. 注意欠如・多動性障害 (ADHD) の有病率と養育環境要因に関する文献 Review . *北海道公衆衛生学雑誌* 2011 ; 25 : 53-59.
7. Cho SC, Kin BN, Hong YC, et al. Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *J of Child Psycho and Psych* 2010 ; 51(9) : 1050-1057.
8. Tully LA, Arseneault L, Caspi A, et al. Does Maternal Warmth Moderate the Effects of Birth Weight on Twins' Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms and Low IQ? *J of Consulting and Clinical Psychology* 2004 ; 72(2):218-226.
9. Julvetz J, Ribas-Fito N, Forms M, et al. Attention behavior and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatrica* 2007 ; 96(6); 842-847.
10. Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J.D.A., & Epstein, J.N. The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor structure, reliability, and criterion validity. *Journal of Abnormal Child Psychology* 1998; 26: 257-269.
11. C.Keith Conners. 田中康雄監訳. 坂本律訳. *Conners3TM 日本語版マニュアル*. 2012 金子書房, 東京.
12. 塩川宏郷. 幼児の養育者用ライフイベント質問票の作成. *自治医科大学紀要* 2007 ; 30 : 165-172.
13. 安梅勅江, 上田礼子, 平山宗宏. 質問紙による家庭養育環境スクリーニングの研究 HOME による HSQ 妥当性の研究. *小児保健研究* 1986 ; 455(4) ; 556-469.
14. Sasaki S, Sata F, Katoh S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, Konishi K, Ban S, Ishizuka M, Kishi R. Adverse Birth Outcomes associated with Maternal Smoking and Polymorphisms in the N-Nitrosamine-Metabolizing Enzyme Genes NQO1 and CYP2E1. *American Journal of Epidemiology*,

2008, 167(6):719-726.

15. Yila TA、 Sasaki S、 Miyashita C、 Braimoh TS、 Kashino I、 Kobayashi S、 Okada E、 Baba T、 Yoshioka E、 Minakami H、 Endo G、 Sengoku K、 Kishi R: Effects of Maternal 5、 10-Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T and A1298C Polymorphisms and Tobacco Smoking on Infant Birth Weight in a Japanese Population. *Journal of Epidemiology*, 2012、 22(2):91-102.
16. Braimoh T、 Sasaki S、 Yila TA、 Baba T、 Miyashita C、 Okada E、 Kashino I、 Ito K、 Kobayashi S、 Yoshioka E、 Kishi R: Effects of prenatal environmental tobacco smoke exposure on infant birth size. The American Public Health Association (APHA) 139th Annual Meeting and Exposition Washington, DC、 USA. Oct.29-Nov. 2、 2011.
17. Polanczyk G、 Lima MS、 Horta BL、 et al. Worldwide Prevalence of ADHD: a systematic review and Metaregression Analysis. *Am J Psychiatry* 2007 ; 164(6):942-948.
18. Linnet KM、 Dalsgaard S、 Obel C、 et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160(6): 1028-1040.

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 妊娠期の喫煙とADHD(またはADHD関連症状)～前向きコーホート研究 <sup>1)</sup>						
著者/年/国	対象者	喫煙評価	アウトカム	ADHDの評価指標 または診断基準	結果	調整因子
Fergussonら/ 1993/New Zealand	1,020人 8,10,12歳、男女	0, 1-19, 20本/ 日	行為障害、注意欠 陥、破壊的行動	Rutterおよび Connerの質問紙	行為障害、注意欠陥、破壊的行動障害 (行為障害+注意欠陥)に有意に関連あり	性、人種、家族数、母親の年齢と学歴、経済状況、母 親の養育態度、ライフイベント、10歳までに通った学校数、 両親の不和や離婚、両親の薬物使用
Borら/1997/ Australia	5,296人 6か月→5歳	重度(7.3%) 中度(27.5%) なし(65.2%)	外面的および内面的 の問題行動、社会性ま たは注意思考に關す る問題	CBCL	3つのアウトカムいずれについても関連あり	なし
Weissmanら/1999 /USA	147人 6-23歳→17-36歳 男女	10本以上/日	ADHD	SADS-Life, Time Version, DSM-III	男:13歳未満 RR=0.444 95%CI 0.094-2.09 女:13歳未満 RR=2.16 95%CI 0.135-34.71	子どもの精神状態に影響を与える両親の精神状態、 人口統計的要因、周産期要因、家族要因のうち、妊娠 期の母親と関係のあるもの、子どもの年齢と母親の大 うつ病性障害
Breslauら/2000/ USA	823人 6歳→11歳 男女	喫煙の有無	外面的および内面的 の問題行動、注意の問 題	CBCL(母)、 TRF(教師)	外面的問題行動に関連あり(p<0.05)	出生体重、評価者の違い、居住地、性、母親の学歴
Hillら/2000/USA	150人 8-18歳→18歳 男女	喫煙の有無	ADHD	K-SADS	有意な関連なし	妊娠中の飲酒、アルコール依存症の家族歴
Kotimaaら/2003/ Finland	7,135人 0-8歳 男女	喫煙の有無	Hyperactivity	Rutter B2	OR=1.30 95%CI 1.1-4.1	性、家族構成、経済状況、母親の年齢、妊娠期の飲 酒
Kahnら/2003/ USA <sup>20)</sup>	161人 6か月→5歳 男女	喫煙の有無	ADHD	DSM-IV	多動及び衝動性と関連傾向あり (p<0.08)	生後の受動喫煙、経済状況、家庭環境、性、同胞数
Bastraら/2003/ Netherlands	1,186人 0→5.5→11歳 男女	0, 1-5, 6-10, 11- 19, 20本以上/日	注意欠陥、外面・内 面的問題行動、計 算・所持障害	独自の作成による 質問紙	内面的問題行動を除いて関連あり	社会経済状況、妊娠期の母親の精神障害および薬物 使用などの周産期合併症
Obelら/2007/ Finland,Denmark	20,936人 7-15歳 男女	0, 禁煙(妊娠前喫 煙)1-9本/10本 以上、喫煙(妊娠 中も喫煙)1-9本/ 10本以上	ADHD	Rutter's scale(教 師)またはSDQ (教師と母)、SDQ 修正版(母)	非喫煙より禁煙・喫煙で有意にリスクが 上昇 2つのコーホートで量反応性が認められた	性、妊娠中飲酒、両親の教育歴、家族構成、経済状 況、出生体重
Choら/2010/ Corea	667人 8-11歳 男女	妊娠中の喫煙の有 無 最近の喫煙曝露の 有無 児の尿中コチニン	ADHD、神経認知学 の評価	K-ARS(両親、教 師) Continuous Performance Test, Stroop Word and Color Test, Children's Color Trail Test	尿中コチニンは、Hyperactivityとの関連 が見られたが、調整後関連性は消失した 尿中コチニンは調整後も神経認知的能 力との関連あり (血中鉛は調整後もK-ARS,神経認知能 力と関連)	性、年齢、父の教育歴、母のIQ、児のIQ、居住地、出 生体重、血中鉛量****
1)池野の論文より引用						
*: CBCL: Child Behavior Check List; TRF: Teacher's Report Form ; K-SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version; DSM- IV:						
** : Northern Finnish Birth Cohort, Aarhus Birth Cohort, Healthy Habits for Two cohortを合計した数.						
***2003年までの論文は吉武らの論文を一部改編し、以降の論文を追加した.						
***鉛と喫煙曝露によるADHD発症リスクを検討.現在の曝露評価を血中鉛量,尿中コチニンで評価.						

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 対象児の基本属性			
		全体	N
児の調査時月齢	平均±SD	102.2±2.9	619
性別	男児(%)	331 (53.5%)	619
出生体重	平均±SD (g)	3037.9±371.0	619
家族人数	平均±SD	4.2±1.1	617
健康状態	健康	468(75.6%)	619
	診断・通院中内訳		
	アトピー	51(8.2%)	619
	気管支喘息	37(6.0%)	619
	てんかん	5(0.8%)	619
	ADHD診断あり	12(1.9%)	619
	発達障害診断あり	14(2.3%)	619
母親の喫煙習慣あり	妊娠前	167(27.0%)	619
	妊娠初期	256(41.4%)	594
	妊娠中	44(7.1%)	619
	7歳時調査	102(16.5%)	555
父親の喫煙習慣あり	妊娠前	376(60.7%)	619
	妊娠初期	465(75.1%)	595
	妊娠中	351(56.7%)	619
	7歳時調査	307(49.6%)	546



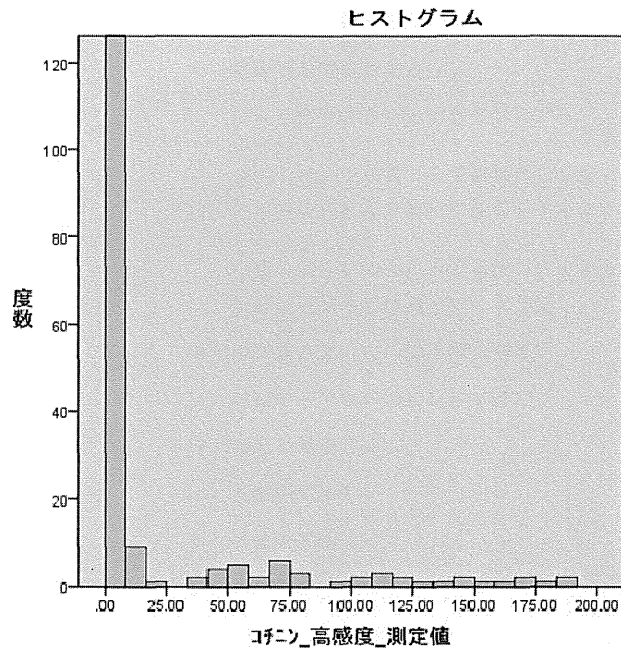


表3 母親の妊娠前、妊娠中の喫煙状況と血漿中コチニン値(ng/ml)

	喫煙本数	N	平均値	最小	25%	50%	75%	最大
全体	-	529	8.60	0.12	0.12	0.29	0.95	206.52
妊娠前 非喫煙	0本	387	1.59	0.12	0.12	0.22	0.54	162.55
喫煙	1-10本	72	15.40	0.12	0.23	0.76	2.85	173.17
	11-20本	63	34.98	0.12	0.23	2.22	68.11	206.52
	20本以上	7	88.48	0.54	0.80	105.00	151.39	183.00
妊娠中 非喫煙	0本	489	1.59	0.12	0.12	0.25	0.75	82.43
喫煙	1-10本	31	88.15	0.12	52.54	71.10	117.49	190.84
	11-20本	9	115.45	0.80	32.54	131.44	183.85	206.52

図1 母体血漿中コチニン値の分布

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 ライフイベント調査票 <sup>1)</sup> の内容と体験者数			
内容		あり	%
1	この子の仲のよい友達がなくなった（引っ越しなどで）	70	11.0
2	この子が他人に暴力をふるった	26	4.1
3	この子に対して（自分が）暴力をふるった	89	13.9
4	引っ越しをした	35	5.5
5	家を改築あるいは新築した（引っ越しはしていない）	15	2.4
6	家族に新しい大人が加わった	9	1.4
7	家族の収入の大幅な減少があった	30	4.7
8	父親が家にいる時間が増えた	38	6.0
9	父親が失業した	46	7.2
10	両親が離婚した	9	1.4
11	両親が別居した	11	1.7
12	両親の一方または双方が入院した	21	3.3
13	両親間の言い争いの回数が増えた	39	6.1
14	両親の一方または双方が失業した	13	2.0
15	（自分が）この子に対して傷つけるようなひどいことを言った	120	18.8
16	（自分が）育児を負担に感じるようになった	61	9.6
17	ひどく落ち込んだりやる気がないと感じたりするようになった	31	4.9
18	ひどく取り乱したり混乱したりした	37	5.8
19	自然災害の被害を受けた	1	0.2
20	この子が外から見てわかる障害・傷を負った	15	2.4
21	この子が病気で入院した	7	1.1
22	（自分が）この子の生命の危険を感じた	3	0.5
23	自分が暴力・犯罪の被害にあった	1	0.2
24	祖父母の一方あるいは双方が死亡した	11	1.7
25	両親の一方または双方が死亡した	0	0.0

1)塩川宏郷のライフイベント質問票：過去6か月の出来事を養育者に回答してもらう

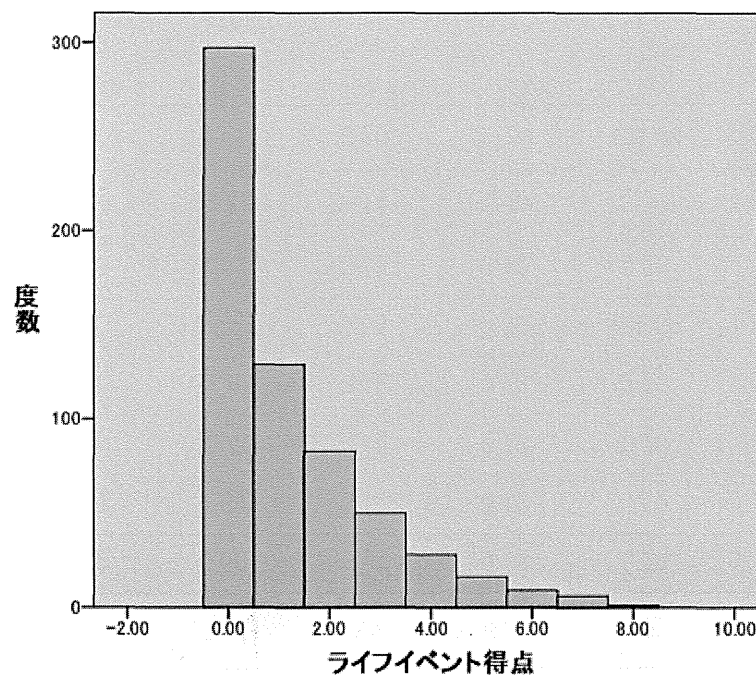


図2 ライフイベント合計数の分布

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 養育環境調査票 <sup>1)</sup> 結果						
質問内容						
		1) めったにない	2) 1週間に1~2回	3) 1週に3~4回	4) 1週に5~6回	5) ほぼ毎日
1	お子様と一緒に話す機会（子どもと向き合っ て過ごすこと）はどれくらいありますか？	2(0.3)	18(2.8)	21(3.3)	31(4.9)	545(85.9)
2	お子様と一緒に買い物に行く機会はどのくら いありますか？	49(7.7)	449(70.4)	83(13.0)	14(2.2)	5(0.8)
3	お子様に読み聴かせる機会はどのくらいあ りますか？	436(68.3)	107(16.8)	25(3.9)	9(1.4)	26(4.1)
4	あなたは童謡やお子様の好きな歌を一緒 に歌いますか？	324(50.8)	180(28.2)	52(8.2)	15(2.4)	34(5.3)
5	お子様と公園に行く機会はどのくらいあ りますか？	416(65.2)	144(22.6)	11(1.7)	2(0.3)	2(0.3)
6	お子様と同じくらいの年齢の子供を持つ友 人や親戚との程度の頻度で訪問したりされ たりしますか？	270(42.3)	210(32.9)	35(5.5)	8(1.3)	14(2.2)
7	お父様（お母様、または父親（母親）代 わりとなる方）はどの程度協力的ですか？	76(11.9)	168(26.3)	64(10.0)	29(4.5)	253(39.7)
8	お子様は両親（または母親、父親の代 わりとなる方）と一緒に食卓を囲んで食 べるのは何回くらいですか？	15(2.4)	49(7.7)	50(7.8)	17(2.7)	478(74.9)
		1) 子どもをたたく	2) 口でしかる	3) 何らかの方法で悪いこ とをわからせる	4) 別の方法でこぼさない ように考える	
9	お子様がわざと牛乳をこぼしたらどう しますか？あてはまるもの一つに○を つけてください。	29(4.5)	458(71.8)	34(5.3)	14(2.2)	
		1) 叩かない	2) 1~2回	3) 3~4回	4) 4~5回	5) ほぼ毎日
10	先週は何回くらいお子様を叩いたり しましたか？	454(71.2)	126(19.7)	14(2.2)	8(1.3)	4(0.6)
		1) ほとんどとれない	2) 1ヶ月に1回くらい	3) 週に1~2回	4) 1週に3~4回	5) ほぼ毎日
11	夫婦（または母親、父親の代わりとな る方）で子どもの話をする時間はどの 程度とれますか？	30(4.7)	18(2.8)	105(16.5)	116(18.2)	334(52.4)
		1) いない	2) いる			
12	学校以外に、お子様の面倒を見てく れる人がいますか？	38(6.0)	581(91.1)			
13	子育てについて誰か相談できる人 がいますか？	9(1.4)	610(85.8)			
		1) よくある	2) 時々ある	3) あまりない	4) 全くない	
14	お子様を育てながら、育児の自信 がなくなると感じることはありま すか？	76(11.9)	271(42.5)	209(32.8)	60(9.4)	
		1) 大変楽しみにしている	2) まあ楽しみにしている	3) どちらでもない	4) あまり行きたくない	5) いやがっている
15	15. お子様は小学校に行くのを楽 しみにしていますか？	254(39.8)	307(48.1)	44(6.9)	10(1.6)	4(39.8)

1) 養育環境調査票は安梅の開発した調査票を一部学童用に改変した

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

不注意IN\_Tscore

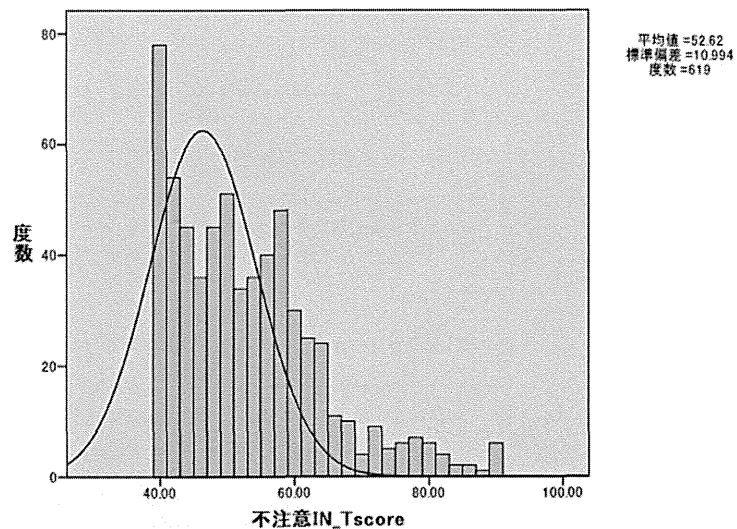


図3 不注意得点分布

多動衝動HY\_Tscore

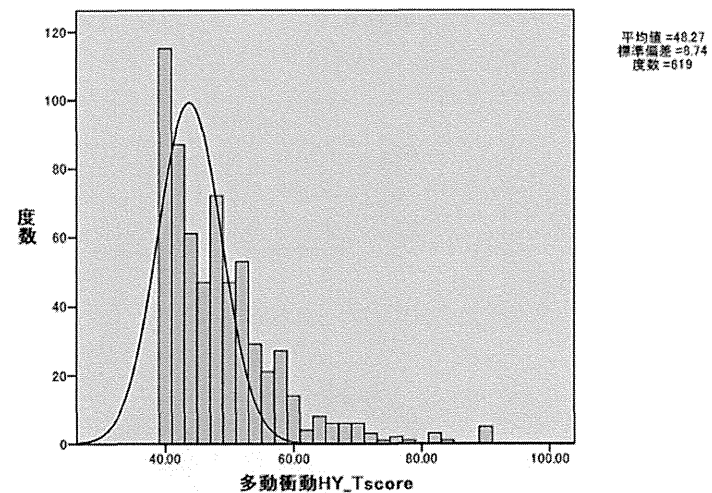


図4 多動衝動得点分布

3GI\_Tscore

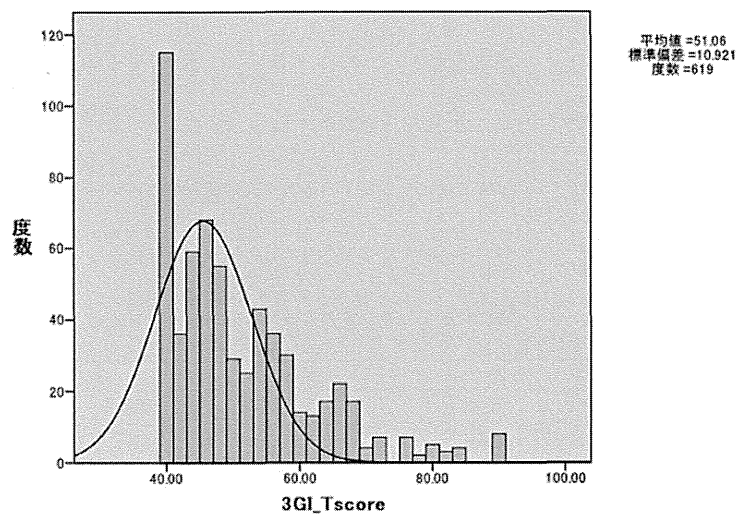


図5 Conners 総合指標得点分布

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6 喫煙とADHD関連症状の関連									
		N	不注意得点 平均±SD	p	多動衝動得点 平均±SD	p	Conners総合指標得点 平均±SD	p	
母体血漿中コチニン値 <sup>1)</sup>	≤25.00ng/ml	487	52.3 ±10.9	0.389	48.1 ±8.6	0.273	50.9 ±10.9	0.880	
	25.01～79.99ng/ml	20	55.0 ±13.4		52.0 ±12.3		52.9 ±14.4		
	80.00ng/ml≥	22	53.2 ±8.6		47.6 ±7.5		51.7 ±11.1		
妊娠前 <sup>2)</sup> 母	非喫煙	452	52.2 ±11.0	0.078	47.9 ±8.7	0.009	50.6 ±10.7	0.059	
	喫煙	167	53.6 ±10.9		49.3 ±8.9		52.3 ±11.4		
妊娠中 <sup>2)</sup> 母	非喫煙・禁煙	575	52.4 ±10.9	0.136	48.2 ±8.6	0.542	50.9 ±10.8	0.432	
	喫煙	44	55.0 ±12.0		49.2 ±10.1		52.7 ±12.4		
7歳 母 <sup>1)</sup>	非喫煙	453	52.1 ±10.7	0.032	47.7 ±8.0	0.006	50.4 ±10.3	0.021	
	禁煙	37	56.4 ±12.1		49.5 ±7.7		53.8 ±11.3		
	喫煙	65	53.9 ±10.6		50.5 ±10.2		53.4 ±12.2		
7歳 父 <sup>1)</sup>	非喫煙	239	51.4 ±10.2	0.021	47.0 ±7.6	0.014	49.4 ±9.5	0.010	
	禁煙	90	52.8 ±10.5		48.0 ±7.8		50.4 ±9.8		
	喫煙	217	53.9 ±11.5		49.3 ±9.1		52.8 ±12.1		
1)Kruscal-Walis検定									
2)Man-WhitneyのU検定									

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7 Conners3によるADHD関連症状得点と要因の関連					
	ADHD関連症状得点 <sup>1)</sup>				
	不注意得点		多動衝動得点		Conners3総合指標得点
対象児	r		r		r
母体血漿コチニン値 (ng/ml)	0.087 *		0.112 **		0.086 *
児の調査時月齢	0.048		0.018		0.049
母親妊娠時年齢	-0.027		0.001		0.022
出生体重	-0.049		-0.022		-0.053
家族人数	-0.146 ***		-0.070		-0.065
ライフイベント数	0.354 ***		0.271 ***		0.354 ***
養育環境得点	-0.291 ***		-0.172 ***		-0.270 ***
数値はSpearmanの相関係数 *: $p < 0.05$ 、**: $p < 0.01$ 、***: $p < 0.001$					
1)ADHD関連症状得点:各得点はT得点で関連を見ている					

## フタル酸エステル類およびビスフェノール A (BPA) 曝露による 先天異常への影響に関する文献レビュー

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授

研究分担者 荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師

### 研究要旨

フタル酸エステル類、およびビスフェノール A (BPA) の胎児期曝露による児の先天異常などに関するこれまでの疫学研究をレビューすることを目的に、PubMed を用いて文献検索を行った。フタル酸エステル類、および BPA を曝露要因として、出生した児の先天異常をアウトカムとする疫学研究のうち、英文の原著論文をレビュー対象とした。検索された文献は、フタル酸エステル類 136 編。そのうち、疫学研究は 10 編の総説を含む 29 編で、3 編がレビュー対象となる条件に該当した。BPA 曝露に関する文献は 30 編。そのうち、疫学研究は 8 編の総説を含む 28 編で、2 編が本研究のレビュー対象となる条件に該当した。肛門性器間距離 (AGD) については、フタル酸エステル類曝露に関する文献が 87 編。そのうち、疫学研究は 2 編の総説を含む 7 編で、新たに 4 編がレビュー対象となる条件に該当した。また、BPA については、AGD に関する文献は 2 編の総説を含む 23 編で疫学研究はなかった。最終的に本研究のレビュー対象となった文献は、フタル酸エステル類 7 編、BPA 2 編であった。フタル酸エステル類曝露による児の先天奇形との関連についての疫学研究は、停留精巣に関する報告が 1 編、尿道下裂に関する報告が 2 編、児の AGD に関する報告が 4 編と、限られた先天異常あるいは AGD のみの検討であった。また、サンプルサイズが小さいこと、母集団に偏りがあること、胎児期のフタル酸エステル曝露の指標となる生体試料の採取時期が適切でなく曝露評価の妥当性に問題があるなどの研究の限界が見られた。さらに、AGD については性差についての検討がされていた報告は 1 編のみであった。また、アウトカム評価の妥当性に問題が見られるなど、更なる検討が必要である。BPA については報告数も少なく、コーホートやコーホート内症例対照の研究デザインでの検討も必要である。

### 研究協力者

アイツバマイ ゆふ

(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)

### A. 研究目的

フタル酸エステル類は食品容器やおもちゃなどのプラスチック製品となるポリ塩化ビニルなどに柔軟性を与えるために添加される可塑剤やパーソナルケア製品に使用されている化学物質である。ビスフェノール A (BPA) はプラスチック製品となるポリカーボネートや食品缶詰の内面塗装となるエポキシ樹脂などの原料として使用されている化学物質である。これらの物質は経

口摂取後、その大部分が消化管から吸収されグルクロン酸抱合体となり速やかに尿中へ排泄されるが、様々な製品に汎用されているため、恒常的かつ長期的な曝露による健康影響が懸念されている。

動物実験では、フタル酸エステルで仔の発育率低下、体重減少、臓器重量の増加、停留精巣、尿道下裂、肛門一性器間距離 (AGD) の短縮 (雄)、精巣毒性、性腺機能への影響、ステロイドホルモンレベルの変化、肝細胞がん、無排卵などが報告されている。BPA では、生存仔率の減少、仔の思春期早発、神経発達への影響などが示されている。

先天異常発生への影響検討した動物実験

は、1970年代から報告がある。妊娠ラットに高濃度(1,000 mg/kg/day 以上)のDnBP, DiBP, BBzP, DEHPなどのフタル酸エステル類を曝露させた動物実験では、仔の神経管欠損<sup>1</sup>、口蓋裂<sup>2-4</sup>、肋骨や肋骨分節<sup>2,4</sup>、頸椎<sup>4</sup>などの骨奇形、腎盂肥大<sup>4,5</sup>、停留精巣<sup>6</sup>、AGD減少<sup>6</sup>の泌尿・生殖器奇形が報告されている。また、中濃度(500~1,000 mg/kg/day)のBBzP, DEHP, DiNPやその代謝物の曝露で、口蓋裂<sup>7,8</sup>、骨奇形<sup>7,8</sup>、乳頭・乳輪奇形<sup>9</sup>、腎盂肥大<sup>7,8</sup>、辜丸萎縮、停留精巣<sup>10</sup>、尿道下裂<sup>10</sup>、前立腺発育不全<sup>10</sup>、AGD減少<sup>9,11</sup>など泌尿・生殖器奇形が報告されている。さらにこれらの物質の低濃度(500 mg/kg/day 未満)の曝露では、骨化遅延<sup>12</sup>、停滞乳頭<sup>13</sup>、AGD減少<sup>14,15</sup>が報告されている。

一方、これまで多くの疫学研究では、フタル酸エステル類とBPAはともに、精子の質の低下、性ホルモン異常、不妊、早産、乳がんなどの生殖機能についての報告や、出生児の低体重、精神行動発達、喘息やアレルギー、思春期早発などの発達機能、肥満や糖尿病などの代謝異常などとの関連が示されている。しかし、児の先天異常についてはほとんど焦点が当てられておらず、これらの環境化学物質曝露によるヒトでの先天異常への影響については未だ明らかにされていない。

本研究の目的は、妊娠期のフタル酸エステル類およびBPAの曝露による児の先天異常への影響を検討した疫学研究をレビューすることである。

## B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献はPubMedにより検索した。先天奇形とマーカー奇形を先天異常のアウトカムとするため、検索Key wordを“(malformation [MeSH Terms]) AND phthalate”、および“(malformation [MeSH Terms]) AND

bisphenol A”とした。Limitsは“English”と“Humans”。妊娠中のフタル酸エステル類、およびビスフェノールA(BPA)曝露を曝露要因とし、出生時の先天異常をアウトカムとする疫学研究で原著論文をレビューの対象とした。さらに、これらの検索結果に漏れがないことを確認するため、北海道スタディで症例数の多かったマーカー奇形の停留精巣、水腎症、Down症候群、尿道下裂、多指症、口蓋裂をフタル酸エステル類とBPAについて“hypospadias”, “hydronephrosis”, “down syndrome”, “cryptorchidism”, “polydactylism”, “cleft palate”を[MeSH Terms]で検索し、確認した。

AGDは日本産婦人科医会(JAOG)の定める先天異常に分類されていない。しかし、新生児のAGDの短縮には胎児期の環境化学物質曝露による抗アンドロゲン作用が寄与していることから、近年、胎児期の環境化学物質曝露によるAGD減少が注目されている。このため、本研究でも“(anogenital distance) AND phthalate”および“(anogenital distance) AND bisphenol A”について追加検索を行った。

## C. 研究結果

検索されたフタル酸エステル類曝露に関する文献は136編。そのうち、疫学研究は10編の総説を含む29編で、3編がレビュー対象となる条件に該当した。BPA曝露に関する文献は30編。そのうち、疫学研究は8編の総説を含む28編で、2編が本研究のレビュー対象となる条件に該当した。AGDについての追加検索では、フタル酸エステル類曝露に関する文献は87編。そのうち、疫学研究は、2編の総説を含む7編で、新たに4編がレビュー対象となる条件に該当した。また、BPAについては、AGDに関する文献は2編の総説を含む23編だったが、疫学研究はなかった。



さらに、マーカ奇形の停留精巣、水腎症、Down 症候群、尿道下裂、多指症、口蓋裂について検索を行ったが、新たにフタル酸エステル類および BPA との関連に該当する文献はなかった。最終的にフタル酸エステル類については 7 編、BPA については 2 編を本研究のレビュー対象とした。

## 1. フタル酸エステル類曝露による先天異常への影響との関連

フタル酸エステル類曝露による児の先天奇形との関連についての疫学研究は、検索の結果 AGD との関連を含めて 7 編<sup>16-22</sup>が該当した。停留精巣に関する報告が 1 編<sup>19</sup>、尿道下裂に関する報告が 2 編<sup>17, 20</sup>、児の AGD に関する報告が 4 編<sup>16, 18, 21, 22</sup>であった。

### a. 停留精巣との関連

Main ら（2006）<sup>19</sup> は、妊婦の産後 1-3 ヶ月時の母乳中フタル酸代謝物濃度と児の停留精巣との関連をコーホート内症例対照のデザインで検討した（Danish-Finnish cohort study）。Danish-Finnish cohort study は、デンマークおよびフィンランドのそれぞれ 1 大学病院でリクルートされた妊婦と出生後の児の停留精巣の地域性や生殖器奇形に影響するリスクファクター（ライフスタイルや環境化学物質曝露）を明らかにすることを目的に行われた 2 国共同コーホートである。児の停留精巣は出生時および生後 3 ヶ月で診断された。デンマークでは、症例の停留精巣児は 29 名、対照児は出生コーホートからランダムに抽出された 36 名。フィンランドでは停留精巣児 33 名に対し、母の出産回数、喫煙、糖尿病、在胎週数、出生日でマッチングされた児 32 名を対照児とし、2 国合わせて症例 62 名と対象児 68 名のコーホート内症例対照研究とした。母乳中 MMP, MEP, MBP, MBzP, MEHP, MiNP が測定されたが、どの代謝物

濃度においても症例児と対照児間で有意な差は見られなかった [症例 vs. 対照: 0.094 vs. 0.103  $\mu\text{g/L}$  MMP; 0.898 vs. 0.976  $\mu\text{g/L}$  MEP; 10.25 vs. 9.09  $\mu\text{g/L}$  MBP; 1.25 vs. 1.20  $\mu\text{g/L}$  MBzP; 10.55 vs. 10.51  $\mu\text{g/L}$  MEHP; 98.52 vs. 91.75  $\mu\text{g/L}$  MiNP;  $p = 0.440-0.823$ ]。

### b. 尿道下裂との関連

Ormond ら（2009）<sup>20</sup> は、イギリス南東部の主要外科センターでリクルートされた尿道下裂のある児 471 名と、対照のランダムに抽出された健康な 490 名の児からなる症例対照研究である。妊娠 3 ヶ月時点での就業形態（職位、所属、主業務、職業曝露の可能性）を job exposure matrix（Van Tongeren et al. 2002）で分類してフタル酸エステル類、整髪料、印刷インク、洗剤などへの職業曝露を評価し、児の尿道下裂との関連を検討した。妊娠中の整髪料 [曝露 vs. 非曝露, odds ratio (OR) = 2.39; 95% confidence interval (CI), 1.40-4.17]、およびフタル酸エステル類 (OR = 3.12; 95% CI, 1.04-11.46) の職業曝露が児の尿道下裂のリスクを上げた。

Choi ら（2012）<sup>17</sup> は、韓国の症例対照研究で尿中フタル酸エステル類およびその代謝物濃度と児の尿道下裂との関連を報告した。採尿時期は不明。母の尿中 DEHP は児の尿道下裂と有意な関連があった ( $P = 0.006$ )。

### c. AGD 短縮との関連

Swan ら（2005）<sup>22</sup> は、アメリカ 4 都市の 4 大学病院産科で 18 歳以上の妊婦をリクルートし、妊婦とそのパートナーの精子の質などの生殖機能が調査された Study for Future Families I (SFFI) の追跡調査 (SFFII) を行い出生コーホートデザインで妊娠中の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGI [anogenital index (mm/kg) : AGD /

weight] との関連を検討した。SFFIのうち、追跡調査（SFF II）が可能であった母児 134 名から、児の AGD と妊娠中の尿中フタル酸代謝物が揃う 85 名を対象とした。尿の採取時期は不明である。測定されたフタル酸代謝物は、MMP, MEP, MiBP, MBP, MBzP, MCP, MEHP, MEHHP, MEOHP である。尿中 MBP と MiBP は、低濃度群に対し中濃度群、高濃度群がともに予測 AGI よりも実測 AGI が小さくなるリスクの上昇がみられた[低濃度群に対するオッズ（95% 信頼区間）MBP：中濃度群：3.8（1.2-12.3）；高濃度群：10.2（2.5-42.2）；MiBP：中濃度群：3.4（1.1-10.5）；高濃度群：9.1（2.3-35.7）]。MEP は低濃度群に対して高濃度群のみで予測 AGI よりも実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[4.7（1.2-17.4）]。MBzP は低濃度群に対して中濃度群、高濃度群ともにそれぞれ予測 AGI よりも実測 AGI が小さくなるリスクが上昇した[MBzP：中濃度群：3.1（1.002-9.8）；高濃度群：3.8（1.03-13.9）]。

Huang ら（2009）<sup>18</sup> は、台湾の出生前向きコーホートで羊水、および妊娠時の尿中フタル酸代謝物濃度と出生した児の AGD, AGI-W（AGD / birth weight）, AGI-L（AGD / birth length）との関連を検討した。対象者は、35 歳以上もしくは血液検査(alpha fetal protein と free  $\beta$ -hCG) に異常のあった者のどちらかのうち羊水穿刺を受け、正常と診断を受けた妊婦と、その新生児 65 名である。羊水穿刺は不明（一般的には妊娠 15-20 週で行われる）。採尿は羊水穿刺の 15-20 分前に行われた。妊娠時の羊水、および尿中 MBP, MEHP, MEP, MBzP, MMP が測定され、女児でのみ羊水 MBP 濃度と AGI-W, AGI-L との間に有意な負の関連があった ( $R^2 = -0.143$ ,  $p = 0.043$ ;  $R^2 = -0.159$ ,  $p = 0.032$ )。また、重回帰分析において在胎週数で調整後は、AGI-W での

み有意な負の関連があった ( $\beta = -2.73$ ,  $P = 0.041$ )。尿中 MBP は AGI-W, AGI-L との間に負の傾向が見られた ( $R^2 = -0.099$ ,  $p = 0.09$ ;  $R^2 = -0.073$ ,  $p = 0.15$ ) が統計学的に有意な関連ではなかった。

Suzuki ら（2012）<sup>21</sup> は、都内 1 病院でリクルートされ出産した母児 111 組を対象とした横断研究で、妊娠時の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGD および AGI との関連を検討した。採尿時期は妊娠 9-40 週（平均 29 週）。母の尿中 MEHP と児の AGI との間に有意な負の相関が見られ ( $\beta = -0.226$ ,  $p = 0.017$ )、非喫煙妊婦 ( $n = 107$ ) では、この関連は強くみられた ( $\beta = -0.246$ ,  $p = 0.011$ )。

Bustamente-Montes ら（2013）<sup>16</sup> はメキシコの 1 産科クリニックでリクルートされた 18 歳以上、非喫煙者、中級階層の妊婦とその新生児 73 名を対象とした出生コーホートで、妊娠後期の尿中フタル酸代謝物濃度と児の AGD、および陰茎計測値（全長、幅、周囲）との関連を検討した。測定されたフタル酸代謝物は MEP, MBP, MBzP, MEHP の 4 化合物および、4 代謝物の総和（total Phthalate）を総フタル酸エステル曝露の指標としている。母の尿中 MEHP と児の陰茎長との間に負の関連が見られた ( $\beta = -0.26$  mm per 1  $\mu\text{g/L}$ ,  $P = 0.050$ )。total Phthalate は児の AGD ( $\beta = -0.191$ ,  $P = 0.037$ )、陰茎幅 ( $\beta = -0.04$ ,  $P = 0.050$ )、陰茎長 ( $\beta = -0.21$ ,  $P = 0.034$ ) との間に負の関連が見られた。

## 2. BPA 曝露による先天奇形への影響との関連

BPA 曝露による児の先天奇形との関連についての検索の結果、疫学研究は 2 編<sup>17, 23</sup> が該当した。いずれも症例対照研究で、停留精巣との関連を検討したものが 1 編<sup>23</sup>、尿道下裂との関連が 1 編<sup>17</sup>であった。

#### d. 停留精巣との関連

Fenichel ら（2012）<sup>23</sup>はフランス南西部の男児出生コーホートを対象とした症例対照研究である。症例の停留精巣のある児 46 名に対し、在胎週数、出生時体重、可能な限り両親の出身地をマッチングさせた児 106 名を対照とし、臍帯血中 BPA 濃度と停留精巣との関連を報告した。症例群と対照群とで BPA 濃度には有意な差は見られなかった（症例:  $1.26 \pm 1.13$  ng/ml v.s. 対照:  $1.12 \pm 0.86$ ;  $P=0.38$ ）。

#### e. 尿道下裂との関連

Choi ら（2012）<sup>17</sup>は韓国の症例対照研究で、母体血中 BPA 濃度と児の尿道下裂との関連について報告した。BPA は児の尿道下裂と有意な関連があった（ $P<0.001$ ）。

### D. 考察

これまでにフタル酸エステル曝露による先天異常への影響に関して報告されている疫学研究論文は、停留精巣が 1 編、尿道下裂が 2 編であった。また、AGD に関するものは 4 編であった。限られたアウトカムへの検討しかなされておらず、動物実験では報告されている神経管欠損症や口蓋裂などのその他の先天異常へのヒトへの影響については未だ明らかにされていない。

フタル酸エステル曝露による児の先天奇形への影響を検討した研究は、動物実験では 1970 年代から報告があるが、疫学研究では、Main ら（2006）<sup>19</sup>によって母乳中のフタル酸代謝物濃度と児の停留精巣との関連が報告されたのが初めてである。母乳中フタル酸代謝物濃度は、いずれも症例児と対照児間で有意な差は見られなかった。しかし、生後 3 ヶ月で採取された母乳中のフタル酸代謝物濃度は出生後の曝露評価となるため、停留精巣のような先天異常のアウトカムとの検討は適切ではなく、より適

切な曝露評価での検討が必要である。

尿道下裂との関連については、Ormond ら（2009）<sup>20</sup>によって報告されているが、妊娠 3 ヶ月時点での就業形態（job matrix）をサロゲートとしてフタル酸エステルの曝露を評価しているため、実際の曝露量との因果関係は未だ明らかにされていない。Choi ら（2012）は妊娠中の尿中フタル酸代謝物と児の尿道下裂との関連を症例対照研究で検討し、関連があったとしているが詳細は不明である（論文取り寄せ確認後に詳細記述）。

AGD をヒトへ適用しフタル酸エステルの胎児期曝露との関連を検討した Swan ら（2005）<sup>22</sup>、Huang ら（2009）<sup>18</sup>、Bustamante-Montes ら（2013）<sup>16</sup>はいずれもサンプルサイズが 65-85 名と少なく、より大きなサンプルサイズでの検討が必要である。また、AGD 測定が行われた児の月齢が一律でない<sup>22</sup> [ (2-36 ヶ月 (mean  $\pm$  SD:  $12.6 \pm 6.9$  months) ]、AGD 測定者間の誤差の問題<sup>21</sup>など、妥当性・信頼性が確立された、より厳密なプロトコルのもとの検討も課題となっている。Huang ら（2009）<sup>18</sup>の報告では、女児のみで羊水 MBP 濃度と児の AGI-W、および WGI-L との負の関連が認められ、胎児期のフタル酸エステル類曝露の感受性に性差があることが示唆された。しかし、女児の AGD について検討した研究は Huang ら（2009）<sup>18</sup>のみで、やはり負の関連が見られた男児の研究<sup>16, 21, 22</sup>と併せて、性差についても解明する必要がある。また、Bustamante-Montes ら（2013）<sup>16</sup>の報告では、総フタル酸エステル曝露として 4 代謝物濃度（MEP, MBP, MBzP, MEHP）の和である total Phthalate と新生男児の AGD との間に負の関連を報告しているが、測定された代謝物濃度の検出率が全て 50% 以下であったことや、代謝物濃度が対数変換されていないなど、統計解析の点においての問題

が考えられる。

その他、フタル酸エステル類曝露の指標に用いる生体試料の採取時期が記述されていない報告<sup>17, 18, 22</sup>や、記述はされているが、先天異常の有無が決定する器官形成期（妊娠 4-7 週）で生体試料採取が行われていない研究<sup>19, 16, 21</sup>もあり、曝露評価の妥当性に問題が見られた。また、妊婦が大学病院の産科でリクルートされていることや<sup>19, 22</sup>、35 歳以上もしくは血液検査に異常が認められた妊婦（後の羊水穿刺では正常と診断された）が対象となっている<sup>18</sup>など、研究対象者の偏りが生じている可能性があるため、より一般に近い集団での検討も必要である。

BPA 曝露による先天異常のアウトカムを検討した疫学研究は 2 編<sup>17, 19</sup>で、いずれも症例対照研究であった。アウトカムは尿道下裂と停留精巣の各 1 編ずつで限られていたことから、今後も BPA の胎児期曝露による先天異常への影響についての検討が必要である。

#### E. 結論

フタル酸エステル類の胎児期曝露による児の先天異常との関連についての疫学研究は、2000 年以降報告され始め、ごく限られた先天異常のアウトカムでのみの検討であった。また、サンプルサイズが小さいこと、母集団に偏りがあること、アウトカムや曝露評価の妥当性に問題があるなど、研究の限界が見られた。さらに、AGD については性差についての検討がされていた報告は 1 編のみであり、今後は性差についての更なる検討が必要である。BPA については報告数も少なく、コーホートやコーホート内症例対照の研究デザインでの検討も必要である。

#### F. 研究発表

- 1) 論文発表  
なし
- 2) 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし

#### 参考文献

- 1) Shiota K, Mima S. Assessment of the teratogenicity of di(2-ethylhexyl) phthalate and mono(2-ethylhexyl) phthalate in mice. *Archives of Toxicology* 1985;56(4):263-6.
- 2) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Effect of period of exposure on the developmental toxicity of butyl benzyl phthalate in rats. *Journal of Applied Toxicology* 1992;12(1):57-61.
- 3) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic phase specificity of butyl benzyl phthalate in rats. *Toxicology* 1993;79(1):11-9.
- 4) Ema M, Harazono A, Miyawaki E, Ogawa Y. Developmental effects of di-n-butyl phthalate after a single administration in rats. *Journal of Applied Toxicology* 1997;17(4):223-9.
- 5) Ema M, Itami T, Kawasaki H. Teratogenic evaluation of butyl benzyl phthalate in rats by gastric intubation. *Toxicology Letters* 1992; 61(1):1-7.
- 6) Ema M, Miyawaki E, Kawashima K. Critical period for adverse effects on development of reproductive system in male offspring of rats given