

145名と対照例145名で、母の既往歴、妊娠中の薬剤、飲酒など生活習慣、職業歴、血清葉酸値、血中コチニン濃度を調整したうえで、胎児期のPCBs・ダイオキシン類およびOH-PCB、およびPFCsが先天性心疾患リスクに与える影響を明らかにする予定である。今後も引き続きPCB・ダイオキシン類、PFCsの曝露評価を継続すると共に、環境化学物質の関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下裂・停留精巣78名をケースとして妊娠初期（器官形成期）の母体血血清を用いてBPA・フタル酸エステル類の曝露評価を行う。さらに発達やアレルギーへの影響は引き続き42か月、6歳、8歳、13歳の思春期前まで追跡を継続して、ダイオキシン類の胎児期曝露の影響がどの年齢まで及ぶか、内分泌攪乱物質作用を含めた検証を行う予定である。

これまでBPAが検出された試料についてBPAフリー体の測定を行い採血から保存中におけるBPAのコンタミネーションの状況の確認を行ったが、BPAのフリー体は検出されなかった。このため、本研究におけるBPAのコンタミネーションの影響は軽微であり、これまで報告を行った試料の分析値に与える影響は、ほとんどないものと考えられた。女兒では臍帯血BPA濃度と、TSH濃度に負の関連がみられた。この結果は、これまで報告された成人での横断研究と一致している(Meeker and Ferguson, 2011; Meeker et al, 2010)、一方で他の疫学研究では、BPAとTSHの負の関連は男児でのみ観察された(Brucker-Davis et al, 2011; Chevrier et al, 2013)。動物実験からは、BPAは甲状腺ホルモンフィードバック、BPAのエストロゲン作用とは独立して、脳下垂体からのTHSの分泌抑制をすることが示唆されている(Kaneko et al, 2008)。臍帯血BPA濃度と、6、18か月における児の神経行動発

達との関連はみられなかった。性別で層別化して解析したところ、男女でBPA濃度とスコアの関連の傾向が異なることが示唆された。これまでに7報の疫学研究が報告されているが、神経行動発達の評価指標や評価時期(時の年齢)が異なることや、BPAの曝露時期の評価も異なるために、結果を比較することは難しい。また本研究では、BPAの胎児期曝露に臍帯血濃度を用いたが、他の研究では尿中BPA濃度を測定している点でも、曝露レベルの直接的な比較を行うことは難しい。本研究での臍帯血BPA濃度はこれまでの報告よりも低く(Aris, 2014; Zhang et al, 2013; Kosarac et al, 2012; Chou et al, 2011; Brucker-Davis et al, 2008; Lee et al, 2008)、比較的低濃度での胎児期BPA曝露は児の甲状腺ホルモン濃度や、神経行動発達に影響を与えないことが示唆された。

母体尿中BPA濃度を曝露指標として胎児期BPA曝露による生後免疫機能の影響を検討したヒト疫学研究では、妊娠16週の母体尿中BPA濃度が増加すると、6ヵ月児の喘鳴リスクが上昇したが、3歳までにはその関連が減少し、妊娠26週や出生時のBPA曝露との関連はなかったことから、曝露の影響は妊娠初期の方が強いのではないかという報告がある。また、妊娠16週と26週のBPA曝露は4歳時の呼吸機能低下と関連があったが、生後のBPA曝露については有意な関連は示さなかったという報告がある。一方、妊娠後期の胎児期曝露は5歳児の喘鳴リスクと負の関連があり、生後のBPA曝露により5～7歳の喘鳴リスクが上昇したという報告や、妊娠12～32週のBPA曝露が生後6ヵ月～7歳までの喘鳴や呼吸器感染症、気管支炎と関連があったという報告など、これら先行研究では曝露評価時期やアウトカム評価時期が一樣ではないため、結果の解釈が難しいと考えられ

る。また、健康アウトカムも喘鳴や喘息などの呼吸器疾患が主となっている。

動物実験では、マウスで BPA 曝露によりアレルギー免疫反応が増大することが示唆されている。マウスでは、胎児期と生後 5 週の BPA 曝露によってアレルギー誘発 Th2 サイトカイン産生レベルが上昇したと報告されていることから、発達初期の BPA 曝露は生後の免疫機能に影響があると考えられるが、そのメカニズムはまだ明らかではない。また、BPA は経口曝露後、ヒトでは代謝された BPA-グルクロニドが肝臓から全身循環されて速やかに尿中に排泄されるのに対し、マウス、ラットなどのげっ歯類では胆汁中に排泄されて、腸管に存在するグルクロニダーゼにより BPA とグルクロン酸に解離されて再び血液中に吸収されるため、ヒトとげっ歯類では、BPA の体内動態に相違があり感受性が違うと考えられることから、BPA 曝露によるヒトへの影響を解明するには、ヒトでのデータをさらに蓄積する必要がある。本研究では、男児のみで胎児期 BPA 曝露により中耳炎 OR が上昇したが、同じコーホート集団で母体血中ダイオキシン類濃度と児の免疫機能を検討した報告では、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 OR が 2.8 (95%CI: 1.2-6.6) と有意に上昇し、特に男児では、OR が 5.3 (95%CI: 1.5-19.0) とさらに高くなったことから、化学物質への感受性は女児よりも男児で高い可能性が考えられる。アウトカム評価に関しては、生後 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、学童期までのアレルギー疾患・感染症の有病率との関連も評価していく予定である。

胎児期の PFCs 曝露が児の神経行動発達に与える影響については、母体中 PFOA と生後 6 か月のベイリー運動発達の精神スコ

ア (MDI) の低下が特に女児で認められた。しかし生後 18 か月ではこの関連は消え、母体血中 PFC 濃度と BSID II スコアに関連は認められなかった。PFC の胎児期曝露と乳幼児の神経行動発達の関連について先行研究はわずかである。Fei ら(2008)は、PFC(PFOS/PFOA)の出生前曝露と 6 および 18 か月時の発達診査の関連を検討した (n=1400)。妊娠初期の母体血中濃度(平均値)は PFOS : 35.3 ng/mL, PFOA : 5.5ng/mL であった。母が幼児の神経発達を精神(注意, 言語, 認知, 社会性発達)と、運動(微細および粗大運動機能)領域について出生前の PFC レベルと有意な関連を認めなかった。台湾の先行研究で、我々の結果に反して、PFOA でなく臍帯血中 PFOS 濃度と 2 歳神経行動発達(n=239)との間に有意な負の関連を報告した (Chen et al. 2013)。本研究の PFOS/PFOA レベルは先行研究より低レベルでサンプルサイズが小さかった。PFOS/PFOA は POPs 条約規制によりヒト血中濃度も減少したことが示唆された。PFCs の代替物質で蓄積性が高いことが報告されている PFNA, PFDA, PFUdA などの長鎖の PFCs 濃度の上昇が認められていることから、今後これらの化合物についても大規模コーホートを用いてより大きなサンプルサイズでリスク評価を行う必要があることが示唆された。

環境化学物質が児の神経行動発達に与える影響については、PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露は、6 か月児点の神経行動で PCDFs, PCBs 異性体で、特に男児において顕著に表れていたが (Nakajima et al,2006), 臍帯血 PCBs 曝露と 2 歳, 4 歳の認知能には関連しない (Forns et al,2012), PCBs 低濃度曝露では 2 歳児の精神運動発達への影響はない (Lynch,2012) との報告がある。本研究では、一部異性体レベルが高いと児の認知能

が高い結果となった。背景として、社会経済要因（収入や教育歴）の高い妊婦の方は年齢が高く、同時に母親の年齢は化学物質曝露量にも関連しているため、年収で層別に解析したところダイオキシン類濃度と神経行動発達との関連は認められなかった。児の神経行動発達は生後の養育環境や栄養状態などに影響を受けるため、生後早期（6か月時点）に認められた胎児期の環境化学物質曝露による負の影響が、42か月の調査では生後の家庭環境要因（HOME など）の影響が大きくなり見えづらくなると考えられた。発達には生後の家庭を中心とした環境要因が相互に影響している可能性もあり、今後は性差や行動発達への影響を含め解析を進める。ダイオキシン類代謝に関する AHR (G>A) 遺伝子多型の GA/AA 型、CYP1A1 (T>C) 遺伝子多型の TT/TC 型、そして GSTM1 (Present/Absent) 遺伝子多型の Absent 型では、代謝能が低いことや酵素遺伝子の発現が低いことが報告されている (Landi ら, 1994; Daly ら, 1995; Vaury ら, 1995; Wong ら, 2001)。本研究と同じ集団での研究でも、AHR 遺伝子多型の GA/AA 型、CYP1A1 遺伝子多型の TT/TC 型をもった妊婦のダイオキシン類濃度は他の遺伝子型をもった妊婦よりも高濃度であった (Kobayashi ら, 2013)。これら 3 つの遺伝子多型の特定の遺伝子型をもった妊婦ではダイオキシン類に対して最も代謝されにくく、そして体内に残留されやすいと考えられた。本研究の結果から、胎児期のダイオキシン類異性体曝露と児の出生時体格との関連に遺伝的にハイリスクな妊婦がいる可能性が示唆された。

胎児期の内分泌攪乱物質曝露による児の DNA メチル化への影響については、PFOA 曝露による IGF2 低メチル化が示された。IGF2 低メチル化は出生時体格指数の減少と関連が見られ、PFOA 曝露が 10

倍ごとに体格指数 0.28 kg/m^3 の減少が推定された。先行研究において、臍帯血中 PFOA 濃度とゲノム全体のメチル化 (ELISA 法) との間に負の相関が報告されており、本研究の IGF2 メチル化と同様の傾向を示した。IGF2/H19 領域のメチル化は胎児期の成長に重要であり、また、小児期の肥満との関連も報告されている。今後は本研究で観察されたメチル化の変化が、児の生後発育にどれだけ影響しているか、検討する予定である。また、ダイオキシン PCBs の胎児期曝露については、その影響は児のエピゲノムレベルにまで及ぶことが明らかになった。また、その影響には性差が見られ、ダイオキシンである PCDF 曝露の影響は男児でより強く、PCBs のうち NoCBs・DeCB の影響は女児でより顕著であった。ダイオキシンの曝露影響には性差があり、本研究と同じ集団で行った小西らの報告によると、ダイオキシン、特に PCDDs・PCDFs の出生体重への影響は男児でより顕著に見られ、PCDDs/PCDFs 総量 (TEQ) が 10 倍ごとに 338.7 g の出生体重の減少が観察された ($p=0.022$) (Konishi et al. 2009)。本研究においても、PCDFs の影響は男児で顕著に見られ、曝露濃度が 10 倍となるごとに IGF2 メチル化の 4.21% の減少が認められた。本研究によって、男児における PCDFs による出生体重の減少は IGF2 メチル化が介在している可能性が示唆された。

難分解性の有機塩素系農薬については、本研究の DDT 類、HCB の濃度は 2002-2003 年に調査が実施された千葉市・山梨市 (Fukata et al., 2005) およびドイツ (Wittsiepe et al., 2008) の報告と近似し、スペイン (Jimenez Torre et al., 2006)、USA (Chevier et al., 2008) の農業地域より低値と推測された。母体血中有機塩素系濃度が増加すると臍帯血 IgE レベルが増

加し、生後 18 か月の感染症リスクが低下した。この結果は有機塩素農薬の胎児期曝露は生後早期の免疫機能に影響を与え、感染症リスクを低下させる報告（Cnattingius 2008）と一致した。さらに、有機塩素系農薬の胎児期曝露が幼児期以降の小児（Sunyer 2005, 2006; Gascon 2014）および成人（Hansen 2014）のアレルギー・感染症リスクを増加させると報告があり、今後、免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる小児以降も追跡調査する。生後 6 か月時点での運動発達においては、妊娠日数、母の年齢のほかに、家庭環境得点が影響する可能性がある。p, p'-DDE をはじめとする有機塩素系農薬への妊娠初期の曝露は、6 か月児の PDI に負の影響を与えることが示されているが（Torres-Sanchez et al., 2009, Llop et al., 2013）、本研究では同様の結果は観察されなかった。本研究における p, p'-DDE 濃度が、これらの先行研究と比較すると低濃度であったと推測される。そのため、運動発達が急速に進む 6 か月児であっても、有機塩素系農薬の曝露の影響が少なかったと考えられる。

本研究では、妊娠中のカフェイン摂取は出生時体格に有意な影響はなかったが、CYP1A2 遺伝子多型を考慮した場合は、カフェイン代謝が速い AA 型の妊婦では 1 日当たりのカフェイン摂取量が 300mg 以上になると出生時頭囲が交絡要因で調整しても有意に減少した。さらに、非喫煙妊婦では出生時体重と頭囲に有意な減少が認められた。CYP1A2G3858A 遺伝子多型と SGA との関連を検討した研究でも、1 日当たりのカフェイン摂取量との関連はなかったが、喫煙状況で層別すると AA 型でカフェイン高摂取(300 mg 以上)の非喫煙妊婦のリスクが高くなった。CYP1A2C164A 遺伝子多型 AA 型で 1 日当たりのカフェイン摂取量

が 300 mg 以上の日本人妊婦では不育症のリスクが高くなり、カフェイン代謝物であるパラキサンチンの関与が示唆されている。また、母体血や臍帯血中パラキサンチン濃度が増加すると、流産、IUGR, SGA のリスクが上昇することも報告されていることから、胎児に対する影響はカフェインそのものより代謝物であるパラキサンチンの方が大きいことが考えられるが、そのメカニズムはまだ明らかではない。わが国では妊婦のカフェイン摂取についてのガイドラインはない。本研究の妊婦は、1 日当たりのカフェイン摂取量は 22.7%が 200mg 以上、6.5%は 300mg 以上であった。また、日本人は約 39%が CYP1A2 遺伝子多型 AA 型であることから、今後はより大きな集団で検討してガイドライン策定に繋げることは意義があると考えられる。

日本における先行研究では社会経済要因（世帯年収が高いこと、父親の学歴が高いこと）が、SGA の発生リスクを有意に下げると報告されている。対象集団においても、母親の学歴が低いと出生体重の低下がみられたことから、日本においても母親の社会的経済要因が児の出生体重の低下に影響していることが考えられる。

E. 結論

本コーホート参加妊婦で平成 25 年 1 月末までに新生児個票が確認された 18,333 人のうち、先天異常の児総数は 358 人、先天異常を有する児の出産頻度は 1.95%であった。今後は、地域病院ベースの先天異常の発生率をより正確に把握するとともに、PCBs・ダイオキシン類、PFOS 等の有機フッ素化合物（PFCs）およびビスフェノール A 曝露の影響について先天異常、SGA、免疫アレルギー、神経行動発達等についてケースコホート研究デザインで検討する。さらに、先天異常、発育など次世代影響の

重要な交絡要因となる母体血中葉酸濃度や葉酸サプリメント摂取，母の能動および受動喫煙の有無，代謝酵素遺伝子多型を考慮して，先天異常および胎児発育や乳幼児期から思春期前期の成長発育，免疫アレルギー，神経行動発達など環境化学物質による次世代影響について微量分析を確実に行うことにより，世界的にも初めて実証的に解明することが可能となるであろう。

F. 研究発表

1) 論文発表

1. Miyashita C., Sasaki S., Saijo Y., Okada E., Kobayashi S., Baba T., Kajiwara J., Todaka T., Iwasaki Y., Nakazawa H., Hachiya N., Yasutake A., Murata K., Kishi R. Demographic, behavioral, dietary, and socioeconomic characteristics related to persistent organic pollutants and mercury levels in pregnant women in Japan. *Chemosphere in press*.
2. Mitsui T., Araki A., Imai A, Sato S., Miyashita C., Ito S., Sasaki S., Kitta T., Moriya K. Cho K., Morioka K., Kishi R., Nonomura K. Effects of prenatal Leydig cell function on the ratio of the second to fourth digit lengths in school-aged children. *PLOS One* 2014 13:e437.
3. Jia X., Tagawa T., Yatsuya H., Naito H., Hayashi Y., Husna Y., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Ikeno T., Kishi R., Nakajima T. Association of maternal whole blood fatty acid status during the prenatal period with term birth dimensions: a cross-sectional study. *J Perinat Med* in 2014
4. Jia X., Harada Y., Tagawa M., Naito H., Hayashi Y., Yetti H., Kato M., Sasaki S., Araki A., Miyashita C., Ikeno T., Kishi R., Nakajima T. Prenatal maternal blood triglyceride and fatty acid levels in relation to exposure to di(2-ethylhexyl)phthalate: a cross-sectional study. *Environ Health Prev Med* 2014
5. Araki A., Mitsui T., Miyashita C., Nakajima T., Naito H., Ito S., Sasaki S., Cho K., Ikeno T., Nonomura K., Kishi R. Association between maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormone levels in fetal blood: The Hokkaido Study on Environment and Children's Health *PLOS ONE* 2014 9 (10):e109039.
6. Otake Y., Nakajima S., Uno A., Kato S., Sasaki S., Yoshioka E., Ikeno T., Kishi R. Association between maternal antenatal depression and infant development: a hospital-based prospective cohort study. *Environ Health Prev Med* 2014 19 (1):30-45.
7. Okada E., Sasaki S., Kashino I., Matsuura H., Miyashita C., Kobayashi S., Itoh K., Ikeno T., Tamakoshi A., Kishi R. Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int* 2014 65:127-134.
8. Yamada T., Morikawa M., Yamada T., Kishi R., Sengoku K., Endo T., Saito T., Cho K., Minakami H. Arch First-trimester serum folate levels and subsequent risk of abortion and preterm birth among Japanese women with singleton pregnancies.

- Gynecol Obstet 2013 287 (1):9-14.
9. Okada E., Kashino I., Matsuura H., Sasaki S., Miyashita C., Yamamoto J., Ikeno T., Ito M. Y., Matsumura T., Tamakoshi A., Kishi R. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int* 2013 60:89-96.
10. Kobayashi S., Sata F., Sasaki S., Ban S., Miyashita C., Okada E., Limpar M., Yoshioka E., Kajiwara J., Todaka T., Saijo Y., Kishi R. Genetic association of aromatic hydrocarbon receptor (AHR) and cytochrome P450, family 1, subfamily A, polypeptide 1 (CYP1A1) polymorphisms with dioxin blood concentrations among pregnant Japanese women. *Toxicol Lett* 2013 219 (3):269-278.
11. Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Okada E., Kobayashi S., Kashino I., Itoh K., Nakajima S., Health. The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's; Ten Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile - Updated 2013. *Environ Health Prev Med.* 18 (6):429-450, 2013.
12. 岸玲子【公害・環境問題の変貌と新展開】環境化学物質の次世代影響 出生コホート研究による成果と今後の課題. *公衆衛生* 2014 78 (8):547-552.
13. 小林澄貴, 佐田文宏, 佐々木成子, 坂晋, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, Limpar Mariko, 吉岡英治, 梶原淳睦, 戸高尊, 西條泰明, 岸玲子 妊婦のダイオキシン類代謝酵素遺伝子多型と母体血中ダイオキシン類濃度との関連北海道医学雑誌 2013 88 (4-5):145.
14. 喜多歳子, 池野多美子, 岸玲子 子どもの発達に及ぼす社会経済環境の影響: 内外の研究の動向と日本の課題. *北海道公衆衛生学雑誌* 2013 27 (2):33-43.
15. 岡田恵美子, 檜野いく子, 松浦英幸, 佐々木成子, 宮下ちひろ, 山本潤, 池野多美子, 伊藤陽一, 松村徹, 玉腰暁子, 岸玲子 北海道における妊婦の血中有機フッ素化合物濃度の経年変化. *北海道医学雑誌* 2013 88 (6):203.
- 2) 学会発表
16. Reiko Kishi, Atsuko Araki; Hokkaido Study on Environment and Children's Health: Cohort profile and findings of perinatal Perfluoroalkyl acid (PFAAs) exposure and various health outcomes. 2014 Conference of International Society for Environmental Epidemiology Asia Chapter. Shanghai, China. (2014.11.30-12.02)
17. Minatoya M, Sasaki S, Nakajima S, Yamamoto J, Araki A, Ito S, Miyashita C, Matsumura T, Nonomura K, Mitsui T, Cho K, Kishi R. Effects of prenatal bisphenol A exposure on birth weight, sex hormone levels and mental and motor development. 2014 Conference of International Society for Environmental Epidemiology Asia Chapter. Shanghai, China. (2014.11.30-12.02)
18. Reiko Kishi, Atsuko Araki, Sachiko Itoh, Chihiro Miyashita, Houman

- Goudarzi, Sachiko Kobayashi, Seiko Sasaki, Ikuko Kashino, H Nakazawa, Tamie Nakajima, Takahiko Mitsui, Katsuya Nonomura; Perinatal PFAAs Exposure Cause Various Health Outcomes on Offspring Including Effects on Reproductive and Thyroid Hormones: The Hokkaido Study. PPTOX IV (Boston, MA, USA.(2014.10.26-29)
19. Kishi R.; Twelve years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: malformation, development and allergy. International Symposium of Environmental Medicine Program. Taipei, Taiwan. (2014.10.16-17.)
20. Kishi R.; Twelve Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Focused on Dioxins and PFCs. Summit on Child Health and the Environment 2014. Hong Kong, China. (2014.10.11-13.)
21. Kishi R.; Exposure levels of perfluoroalkyl acids and their effects on children's health - Hokkaido study. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
22. Itoh S., Araki A., Miyashita C., Nakazawa H., Mitsui T., Cho K., Sasaki S., Ikeno T., Nonomura K., Kishi R.; Effect of PFOS and PFOA exposure in utero on reproductive hormones levels at birth. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
23. Goudarzi H., Ikeno T., Kobayashi S., Araki A., Miyashita C., Sasaki S., Nakajima S., Nakazawa H., Kishi R.; Exposure to perfluoroalkyl chemicals and neurodevelopment at 6 months of age. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
24. Araki A., Mitsui T., Miyashita C., Nakajima T., Nakazawa H., Sasaki S., Ikeno T., Cho K., Itoh S., Nonomura K., Kishi R.; Association between maternal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate and sex hormone levels in fetal blood. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
25. Ait Bamai Y., Shibata E., Saito I., Araki A., Kanazawa A., Morimoto K., Nakayama K., Tanaka M., Takigawa T., Yoshimura T., Chikara H., Saijo Y., Kishi R.; Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - From Local to Global: Advancing Science for Policy in

- Environmental Health. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
26. Sata F., Eto A., Araki A., Mitsui T., Kanatani Y., Kishi R., Nonomura K.; Associations between fetal genetic polymorphisms and cord blood sex hormone and protein levels. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - From Local to Global: Advancing Science for Policy in Environmental Health. Seattle, USA. (2014.08.24-28)
27. Kobayashi S., Azumi K., Sasaki S., Ishizuka M., Nakazawa H., Okada E., Kobayashi S., Goudarzi H., Itoh S., Miyashita C., Ikeno T., Araki A., Kishi R.; The effects of perfluoroalkyl acids (PFAAs) exposure in utero on IGF2/H19 DNA methylation in cord blood. 26th Annual International Society for Environmental Epidemiology Conference - Seattle, USA. (2014.08.24-28)
28. Kita T., Nakajima S., Ikeno T., Kishi R.; The Association between Parental Socioeconomic Status and Intellectual Ability in Japanese Infants aged 42 month: The Hokkaido Study. The 20th IEA World Congress Of Epidemiology. Anchorage, USA. (2014.08.17-21)
29. Verner MA., Loccisano AE., Yoon M., Wu H., McDougall R., Maisonet M., Marcus M., Kishi R., Miyashita C., Chen MH., Hsieh W., Andersen M., Clewell III H., Longnecker MP.; The Association Between Prenatal Exposure to Perfluoroalkyl Substances (PFAS) and Reduced Birth Weight: Is Glomerular Filtration Rate the Underlying Cause? SOT's 53rd Annual Meeting. Phoenix, USA. (2014.03.23-27)
30. 荒木敦子、宮下ちひろ、金沢文子、伊藤佐智子、三井貴彦、佐々木成子、水谷太、菅木洋一、野々村克也、岸玲子。有機塩素系農薬への胎児期曝露による児の性ホルモン濃度への影響：北海道スタディー。第85回日本衛生学会学術総会。和歌山市。2015.3.26.-3.28.
31. 小林祥子、安住薫、佐々木成子、松村徹、山本潤、石塚真由美、宮下ちひろ、池野多美子、荒木敦子、岸玲子。臍帯血ビスフェノールA濃度と児のIGF2 DNAメチル化との関連—北海道スタディー。第85回日本衛生学会学術総会。和歌山市。2015.3.26.-3.28
32. 小林澄貴、宮下ちひろ、佐々木成子、荒木敦子、佐田文宏、坂晋、梶原淳睦、戸高尊、岸玲子。ダイオキシン類曝露と胎児発育との関連：遺伝的なリスクについて—北海道スタディー。第85回日本衛生学会学術総会。和歌山市。2015.3.26.-3.28.
33. 田村菜穂美、伊藤久美子、花岡知之、喜多歳子、西原進吉、宮下ちひろ、荒木敦子、小笠原克彦、岸玲子。児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究—北海道スタディー。第85回日本衛生学会学術総会。和歌山市。2015.3.26.-3.28
34. 宮下ちひろ、金澤文子、佐々木成子、池野多美子、荒木敦子、伊藤佐智子、小林祥子、水谷太、菅木洋一、岸玲子：有機塩素系農薬が乳幼児の免疫に与える影響—環境と子どもの健康北海道スタディー。第85回日本衛生学会学術総会。和歌山。March.26-28, 2015.

35. 山崎圭子, 宮下ちひろ, 中島そのみ, 池野多美子, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 小林祥子, 水谷太, 苮木洋一, 岸玲子. 胎児期の有機塩素系農薬曝露が6か月児の精神運動発達に及ぼす影響-北海道スタディ-. 第85回日本衛生学会学術総会. 和歌山市. 2015.3.26.-3.28.
36. 湊屋街子, 佐々木成子, 中島そのみ, 山本潤, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 宮下ちひろ, 松村徹, 野々村克也, 三井貴彦, 長和俊, 岸玲子. ビスフェノールAの胎児期曝露による出生体格, 臍帯血中ホルモン濃度, 神経発達への影響. 第17回環境ホルモン学会. 東京都. 2014.12.9-10
37. 宮下ちひろ, 金澤文子, 池野多美子, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 小林澄貴, 湊屋街子, Houman Goudarzi, 小林祥子, 田村菜穂美, 水谷太, 苮木洋一, 岸玲子: 胎児期の有機塩素系農薬が小児アレルギー発症に与える影響—環境と子どもの健康北海道スタディ—. 第66回北海道公衆衛生学会. 札幌市. (2014.12. 02.)
38. 田村菜穂美, 伊藤久美子, 小林澄貴, 岡田恵美子, 喜多歳子, Goudarzi Houman, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 岸玲子; 児の出生体重と母親の社会経済要因との関連についての疫学研究. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.05.25-27)
39. 小林澄貴, 佐々木成子, 佐田文宏, 宮下ちひろ, 池野多美子, 荒木敦子, 岸玲子; 胎児期の母の受動喫煙が児の出生時体格に及ぼす影響: 遺伝環境相互作用について. 第66回北海道公衆衛生学会. 札幌市. (2014.12. 02.)
40. 小林澄貴, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 池野多美子, 伊藤佐智子, 伊藤久美子, Goudarzi Houman, 田村菜穂美, 岸玲子; 北海道における妊婦の職域における化学物質曝露・受動喫煙および飲酒習慣が児の出生時体格に及ぼす影響. 平成26年度日本産業衛生学会北海道地方会. 札幌市. (2014.10.18.)
41. 荒木敦子, 岸玲子; フタル酸エステル類の胎児期曝露による次世代影響に関する疫学研究. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.05.25-27)
42. 荒木敦子, 三井貴彦, 宮下ちひろ, 那須民江, 伊藤佐智子, 佐々木成子, 長和俊, 池野多美子, 野々村克也, 岸玲子; DEHPへの胎児期曝露による児の性ホルモン濃度への影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.05.25-27)
43. 伊藤佐智子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 中澤裕之, 三井貴彦, 長和俊, 佐々木成子, 池野多美子, 野々村克也, 岸玲子; PFOS, PFOAの胎児期曝露が与える児の出生時性ホルモン濃度への影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.05.25-27)
44. 小林澄貴, 佐々木成子, 佐田文宏, 宮下ちひろ, 池野多美子, 荒木敦子, 岸玲子; 妊婦の受動喫煙が児の出生時体格へ及ぼす影響: 遺伝的なハイリスク群について—環境と子どもの健康に関する北海道スタディ—. 北海道小児保健研究会 平成26年度総会. 札幌. (2014.05.24)
45. 佐々木成子, 山本潤, 荒木敦子, 伊藤佐智子, 宮下ちひろ, 三井貴彦, 長和俊, 野々村克也, 松村徹, 岸玲子; 胎児期ビスフェノールA曝露による臍帯血中性ホルモン濃度への影響. 第84回日本衛生学会学術総会. 岡山. (2014.05.25-27)
46. 喜多歳子, 池野多美子, 小林澄貴; 親の世帯収入と42か月児の問題行動—

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

北海道スタディの結果から一. 第2回
日本公衆衛生看護学会. 小田原.
(2014.01.13)

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

先天異常の発生状況とケースコホートを用いた曝露リスク評価に関する研究

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 水上 尚典 北海道大学大学院医学研究科生殖・発達医学講座産科・生殖医学分野 教授

研究分担者 遠藤 俊明 札幌医科大学医学部産科周産期科・生殖内分泌科 准教授

研究分担者 千石 一雄 旭川医科大学医学部産婦人科学講座 教授

研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座 准教授

研究要旨

北海道内の 37 産科医療施設において妊婦健診を受診し、本研究への参加に同意を得られた妊婦 20,818 名を対象とした前向きコホート研究の一環として北海道における先天異常発生状況を調査している。今回は 2003 年から 2014 年 1 月までに、分娩が終了し、出産施設から児の情報が得られた 18,333 名に対して、先天異常の出産頻度を算出した。先天異常のうち発生要因として環境要因の関与が考えられる異常をマーカー異常とした。なんらかの先天異常を有する児の総数は 381 名であり、そのうちマーカー奇形が 264 件、その他の異常が 166 件であり、先天異常を有する児の出産頻度は 2.08%であった。日本産婦人科医会の国際先天異常モニタリングセンター(Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG) は、在胎 22 週以降の先天異常を報告しているが、本研究参加者の妊娠 22 週以降の分娩者 18,166 名のうち、先天異常のある児は 340 名で、出産頻度 1.87%であった。わが国の先天異常の発生率は 1997 年から画像診断による心臓血管形態異常把握開始により、若干の増加を示し約 1.7~2%前後となりその後、大きな変動はみられていないとの報告があるが、本研究においても先天異常を有する児の出産頻度はほぼ同程度であった。2002 年から 2011 年までのリクルート年毎に無作為抽出された 500 名および、最終 2012 年の全員 369 名から構成される 4869 名のサブコホート集団を抽出した。ケースコホート研究デザインで先天性心疾患 145 名について曝露評価を実施している。PCB・ダイオキシン類は先天性疾患 118 名コントロール 118 名合計 236 名が測定済みである。今後も引き続き PCB・ダイオキシン類、PFCs の曝露評価を継続すると共に、環境化学物質の関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下裂・停留精巣 78 名をケースとし、妊娠初期（器官形成期）の母体血血清を用いて BPA・フタル酸エステル類の曝露評価を行う。

研究協力者

伊藤 久美子

(北海道大学大学院医学研究科
社会医学講座公衆衛生学分野)

宮下ちひろ, 小林澄貴

(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

長 和俊

(北海道大学病院周産母子センター)

山田 俊

(JCHO 北海道病院周産期医療センター)

馬場 剛

(札幌医科大学産婦人科学講座)

宮本 敏伸

(旭川医科大学産婦人科学講座)

研究協力機関

青葉産婦人科クリニック, 秋山記念病院,
旭川医科大学病院, えんどう桔梗マタニテ
ィクリニック, 王子総合病院, 帯広協会病
院, 帯広厚生病院, 北見赤十字病院, 勤医
協札幌病院, 釧路赤十字病院, 慶愛病院,
五輪橋産科婦人科小児科病院, 市立札幌病
院, 札幌医科大学附属病院, 札幌東豊病院,
札幌徳州会病院, 白石産科婦人科病院, 中
標津町立病院, 名寄市立総合病院, 函館五
稜郭病院, 函館中央病院, はしもとクリニ
ック, 朋佑会札幌産科婦人科, 北海道大学
病院, 公立芽室病院, 市立稚内病院

A. 研究目的

主要な先天異常の発生頻度は2~5%と報告されており (ICBDSR, 2014; Dolk H et al., 2003), わが国の0歳児の死亡原因の第1位は長年にわたって先天奇形, 変形・染色体異常である。一方, 副耳や多指などといった小奇形はさらに発生頻度が高く, 早急な治療を必要としない疾患が多いが, 主要な奇形を合併していることもあるため出生後の観察は重要である。わが国の先天異常発生

モニタリングは, 1972年より日本産婦人科医会による全国規模の先天異常モニタリングが実施され, その後, 国際先天異常モニタリングセンター (Japan Association of Obstetricians and Gynaecologists: JAOG) が実施しており, 主要な先天異常の発生頻度の報告はされているが, 先天異常全体の発生頻度の報告はされていない。他国でも同様に, 地域単位の先天異常全体の発生率や先天異常の種類は少ない

(Correa-villasenor A, et al. 2003; Langlois PH, et al. 2011; Kazim Oztarhan1, et al.2010; Keewan Kim, et al. 2013.)。

先天異常の原因は多彩であるが, 環境要因が関与する多因子遺伝によるものが多い。胎児期 PCBs・ダイオキシン類による先天異常への影響については, 動物実験においてダイオキシン類の胎児期曝露が心奇形を引き起こすことが報告された (Kopf et al. 2009)。疫学研究では母親がゴミ焼却炉から 2km 以内に居住する場合, その母親から生まれた先天性疾患を伴う児の死亡リスクが増加した (Tango et al. 2004)。フランスでは妊娠初期のダイオキシン濃度が高い群で, 停留精巣リスクが増加 (Cordier et al. 2010), デンマーク・フィンランド研究でも尿道下裂・停留精巣発症群の曝露濃度が対照群より高い傾向を認めた。胎児期 PFAAs 曝露による児の先天異常への影響については, 妊婦の血清中 PFOA が中央値 (21.2 ng/mL) 以上で新生児の先天異常リスクが中央値以下の群と比較し有意に増加した (Stein et al., 2009)。一方, 飲料水が高濃度 PFOA に汚染された地域で Zip codes により給水領域で分類した居住地域と先天異常発生リスクに関連はなく (Nolan et al., 2010)、臍帯血中 PFOS/PFOA レベルと児の停留精巣との関連は認められなかった (Vesterholm Jensen et al., 2013)。ビス

フェノール A およびフタル酸類と先天異常の関連では、母体血中 BPA および妊娠中の尿中フタル酸代謝物レベルは児のコントロール群と比較し尿道下裂群で有意に増加した(Choi et al., 2012)。妊婦の就業形態をサロゲートとしてフタル酸エステル類の職業曝露を推定すると、推定曝露量と共に児の尿道下裂リスクが有意に増加した(Ormond et al., 2009)。一方で、児の停留精巣とコントロール群で臍帯血中 BPA 濃度には有意差は認められない (Fenichel et al., 2012)、母乳中フタル酸代謝物濃度と児の停留精巣群とコントロール群に有意な差は認められない (Main et al., 2006) など結果は一致していない。

ヒトを対象にした環境化学物質と先天異常に関する先行研究は、生体試料を用いた胎児期の曝露評価が不十分で異性体レベルで測定した研究もなかった。特に生体影響が PCBs より高いと懸念される OH-PCB に関する疫学報告は内外でほとんどない。わが国で 2010 年に PFOS, PFOSF が化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律の第一種特定化学物質（一部用途以外の製造・輸入禁止）に指定された。そこで PFOS, PFOA 以外の代替品で長鎖の化合物を含めた PFCs の妊婦の曝露評価を行う必要がある。ビスフェノール A (BPA) は従来の毒性試験で NOAEL とされた用量より低い用量の BPA 胎児期曝露で、仔の思春期早発や神経発達への影響などが報告されたが、先天異常については停留精巣と尿道下裂の報告が若干あるのみでヒトでのデータは不足している。

本研究は、2002 年から現在進行中の前向きコホート研究によって、北海道全域の産科クリニックから大学病院まで多様な規模の参加施設の協力のもと、先天異常(マー

カー奇形・異常 55 疾患)モニタリングを実施し、地域の病院ベースにおける先天異常発生率を把握する。また、既に得られた妊娠中の母体血を用いて今後曝露評価をケースコホート研究デザインで行うために大規模コホート集団からサブコホート集団を抽出する。

先行研究は、生後の母乳中化学物質濃度や就業形態を胎児期化学物質曝露の指標に用いており、曝露評価が不十分であると考えられた。また停留精巣と尿道下裂の報告のみで他の先天異常について検討がまだない。そこで本研究は、出生前向きコホート「環境と子どもの健康 北海道スタディ」において、先天異常の発生に強く関与する器官形成期の母体血を用いてフタル酸エステル類および BPA について微量測定を行う。また既に参加登録した母児 2 万人の出生時情報を用いて、胎児期フタル酸エステル類と BPA が先天異常（停留精巣、尿道下裂など）、出産異常（死産、早産）に与える影響をケースコホート研究で明らかにする予定である。

B. 研究方法

1. 対象

2002 年から 2012 年までに、北海道内の 36 産科医療施設で妊婦健診を行い、本調査への参加に同意した妊婦は 20,818 名である。参加登録妊婦が出産した場合、出産施設に「新生児個票」への記載を依頼しており、2014 年 1 月までに受け付けた新生児個票 18,333 件について先天異常発生頻度を集計した。また、1 歳、2 歳に母親へ質問紙を送付して、児の健康状態の情報を得た。

2. 方法

参加登録妊婦が出産した場合には、出産

施設に新生児の健康状態を7日間観察し、研究班作成の「新生児個票」に記入後、郵送による返送を依頼した。「新生児個票」の質問項目は、出産日、在胎週数、出生時体重、児性別、単・多胎、生・死・流産、妊娠中の疾患、先天異常の有無、先天異常内容などである。先天異常の内容は、先天異常発生に環境要因の関与が考えられる先天性心疾患、口唇口蓋裂、停留精巣などの奇形55種をマーカー奇形として設定し、その他の先天奇形については自由記載とした。提出された全新生児個票(流産、死産含む)から先天異常の発生数を算出した。

環境化学物質の曝露評価をケースコホート研究デザインで実施するため、大規模出生コホートからサブコホートを抽出した。先天異常のケースは出生時の新生児個票と生後の質問票から抽出し、コントロールはケースを除いたサブコホート群から出産病院、出産年、母親の出産時年齢、児の在胎週数からマッチングして抽出した。

(倫理面への配慮)

本研究は、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・医の倫理委員会の承認を得た。本研究によって得られた個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

C. 研究結果

1. 出産報告の概要

本研究へのお産報告数を地域別でみると、最も報告数の多い地域は道央圏 38%

で、そのほとんどは札幌地区である。次いで十勝圏 29.1%、道南圏 21.0%と続く(図1)。施設の規模別では、最も多いのは産科病院 29.8%で、次に産科クリニック 25.0%であった。NICUを持つ地域周産期母子医療センター、総合周産期母子医療センター、道内3大学附属病院を合わせると30.9%であった(図2)。

母親の出産時年齢は29.9(14-48)歳、在胎週数38.5(6-42)週であった。児の性別は男児9,194名(50.2%)、女児9,036名(49.3%)であった。出産児の数は単胎17,998名(98.2%)、複胎335名(1.8%)であった(表1)。

3. 先天異常の発生状況

生産、死産、流産を含む全分娩のうち、何らかの先天異常のある児の総数は381件(2.08%)であった。そのうちマーカー奇形264件(1.44%)、その他の先天奇形166件(0.91%)であった。また、在胎22週以降の分娩18,166件中では、先天異常のある児は340件(1.87%)であった(表2)。

全分娩において、発生頻度(出産1万対)の最も高い先天異常は心室中隔欠損症19.1(35名)であった。次いで停留精巣・非触知精巣15.2(14名:男児のみ9,194名で算出)、多指(趾)13.1(24名)、Down症候群10.9(20名)、口唇口蓋裂8.7(16名)、水腎症8.7(16名)、尿道下裂8.7(8名:男児のみ9,194名で算出)などであった(表3)。マーカー奇形、先天性心疾患の内訳を表4および表5に示した。マーカー奇形以外の先天異常は、中枢神経系疾患、マーカー奇形以外の染色体異常、下肢形成不良などの重篤な大奇形から、副耳、臀部母斑などの小奇形まで90種の報告があった(表6)。

1歳、2歳に母親に送付した質問紙から、

新たな先天異常の報告があった主要な疾患では、心室中隔欠損症が最も多く1歳時に46件、2歳時に8件の新規の報告があった（表7）。

4. 先天異常の頻度：JAOG との比較

在胎22週以降の分娩に関して先天異常の発生頻度をJAOG報告(ICBDSR Annual Report, 2012)の先天異常発生頻度と比較すると、JAOGの頻度よりも高かった異常は、尿道下裂8.8(JAOG報告4.78)、口蓋裂6.1(5.20)であった(いずれも出生1万対)。一方、発生頻度の低かった異常は、18トリソミー1.1(9.39)、水頭症1.1(7.55)、脊髄髄膜瘤1.1(5.46)、食道閉鎖1.1(4.49)などであった(表4、5)。

5. 2002年から2011年までのリクルート年毎に無作為抽出された500名および、最終2012年の全員369名から構成される4869名のサブコホート集団を抽出した。ケースコホート研究デザインで先天性心疾患145名について曝露評価を実施している。PCB・ダイオキシン類は先天性疾患118名コントロール118名合計236名が測定済みである。PFCsは先天性心疾患145名コントロール145名を測定した。

D. 考察

2002年から2014年1月までに出産施設から報告があった分娩のうち、在胎22週以降の先天異常発生率は1.87%であり、JAOG報告1.7~2.0%とほぼ同程度であった。しかし、尿道下裂、口蓋裂などはJAOGよりも高かった。また、消化管系閉鎖、脊髄髄膜瘤、水頭症などの発生頻度は低かった。The China-Anhui birth cohort studyでは中国省で2008年~2010年に実施した調査では単胎の生産児13454名を対象にした先天異常の発生頻

度は3.9であった(Fang-Biao et al.,2013)。また、the Born in Bradford studyではイギリスのブラッドフォードで2007年~2011年実施した調査では11396名では先天異常の発生頻度は3.4%と報告している(Emonn et al.,2013)。北海道スタディの先天異常の発生頻度は、低い結果であった。しかし、それぞれの調査では対象条件が異なる(例えば、全分娩か生産のみか、全奇形か大奇形のみとするかなど)。北海道スタディでは、地域の先天異常発生状況を把握するために全分娩を対象とし、また奇形も小奇形も含めた全奇形としている。今後は、先行研究の対象条件を吟味し、北海道における先天異常の発生特徴を検討していく。また、北海道スタディでは出産時情報だけではなく、母親への1歳、2歳時調査も実施している。そのため、出産時には診断されなかった先天異常がその後の乳児健診などでスクリーニングされることも多い。今後は、これら生後2年までに報告された先天異常をもとに、妊娠初期の生活・環境要因との関連を検討していく。

先天異常との関係では、生産した18,083名を対象に、引き続いてPCBs・ダイオキシン類・OH-PCB、およびPFCs11種類の分析を実施し、最終的にケースコホート研究デザインにおいて、先天性心疾患症例145名と対照例145名で、母の既往歴、妊娠中の薬剤、飲酒など生活習慣、職業歴、血清葉酸値、血中コチニン濃度を調整したうえで、胎児期のPCBs・ダイオキシン類およびOH-PCB、およびPFCsが先天性心疾患リスクに与える影響を明らかにする予定である。今後も引き続きPCB・ダイオキシン類、PFCsの曝露評価を継続すると共に、環境化学物質の

関与が示唆されるマーカー奇形の尿道下裂・停留精巣 78 名をケースとし、妊娠初期（器官形成期）の母体血血清を用いて BPA・フタル酸エステル類の曝露評価を行う。

本研究の研究協力施設は、北海道全域を網羅しており、分娩施設の規模も産科クリニックから大学病院まで様々である。研究を開始して 10 年以上が経過し、この間に約 2 万人以上の女性の協力を得られた。地域ベースによる長期間の先天異常モニタリングは、北海道における先天異常発生動向を把握する上では極めて重要であり、今後は先天異常発生への関連要因解明に向けて検討を進めて行く。

E. 結論

2003 年から 2014 年 1 月までに新生児個票が提出された 18,333 名に対して先天異常の集計を行った。先天異常のある児の総数は 381 名、そのうちマーカー奇形発生数は 264 件、その他の先天異常発生数は 166 件であった。先天異常の発生頻度は 2.08%であった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- (1) 湯浅資之, 岸玲子. 前向き出生コホート研究の現状と課題-「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に-, 日本衛生学会誌. 2009; 64(4):774-781.

2. 学会発表

- (1) 妊婦葉酸値と先天異常リスクとの関連-環境と子どもの健康に関する北海道スタディ(1)-, 伊藤久美子, 佐々木成子, Yila TA, 馬場俊明, 宮下ちひろ, 樫野いく子, 岡田恵美子, 小林澄貴, 吉岡英治, 岸玲子, 第 81 回日本衛生学

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. Choi H, Kim J, Im Y, Lee S, Kim Y. 2012. The association between some endocrine disruptors and hypospadias in biological samples. *J Environ Sci Heal A* 47:2173-2179.
2. Cordier S, Lehebel A, Amar E, Anzivino-Viricel L, Hours M, Monfort C, et al. 2010. Maternal residence near municipal waste incinerators and the risk of urinary tract birth defects. *Occup Environ Med* 67:493-499.
3. Correa-Villasenor A, Cragan J, Kucik J, O'Leary L, Siffel C, Williams L. 2003. The metropolitan atlanta congenital defects program: 35 years of birth defects surveillance at the centers for disease control and prevention. *Birth Defects Res A* 67:617-624.
4. Dolk H, Vrijheid M. 2003. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull* 68:25-45.
5. Fenichel P, Dechaux H, Harthe C, Gal J, Ferrari P, Pacini P, et al. 2012. Unconjugated bisphenol a cord blood levels in boys with descended or undescended testes. *Hum Reprod* 27:983-990.
6. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2014. The international center on birth defects - ICBDSR Center.
7. Jensen DV, Christensen J, Virtanen HE, Skakkebaek NE, Main KM, Toppari J,

- et al. 2014. No association between exposure to perfluorinated compounds and congenital cryptorchidism: A nested case-control study among 215 boys from denmark and finland. *Reproduction* 147:411-417.
8. Kim K, Wang Y, Kirby RS, Druschel CM. 2013. Prevalence and trends of selected congenital malformations in new york state, 1983 to 2007. *Birth Defects Res A* 97:619-627.
 9. Kopf PG, Walker MK. 2009. Overview of developmental heart defects by dioxins, pcbs, and pesticides. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 27:276-285.
 10. Langlois PH, Marengo LK, Canfield MA. 2011. Time trends in the prevalence of birth defects in texas 1999-2007: Real or artifactual? *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 91:902-917.
 11. Main KM, Mortensen GK, Kaleva MM, Boisen KA, Damgaard IN, Chellakooty M, et al. 2006. Human breast milk contamination with phthalates and alterations of endogenous reproductive hormones in infants three months of age. *Environ Health Persp* 114:270-276.
 12. Nolan LA, Nolan JM, Shofer FS, Rodway NV, Emmett EA. 2010. Congenital anomalies, labor/delivery complications, maternal risk factors and their relationship with perfluorooctanoic acid (pfoa)-contaminated public drinking water. *Reprod Toxicol* 29:147-155.
 13. Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. 2009. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: Case-control study. *Environ Health Persp* 117:303-307.
 14. Oztarhan K, Gedikbasi A, Yildirim D, Arslan O, Adal E, Kavuncuoglu S, et al. 2010. Prevalence and distribution of congenital abnormalities in turkey: Differences between the prenatal and postnatal periods. *Congenit Anom (Kyoto)* 50:221-225.
 15. Sheridan E, Wright J, Small N, Corry PC, Oddie S, Whibley C, et al. 2013. Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: An analysis of the born in bradford study. *Lancet* 382:1350-1359.
 16. Stein CR, Savitz DA, Dougan M. 2009. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 170:837-846.
 17. Tango T, Fujita T, Tanihata T, Minowa M, Doi Y, Kato N, et al. 2004. Risk of adverse reproductive outcomes associated with proximity to municipal solid waste incinerators with high dioxin emission levels in japan. *J Epidemiol* 14:83-93.
 18. Tao FB, Hao JH, Huang K, Su PY, Cheng DJ, Xing XY, et al. 2013. Cohort profile: The china-anhui birth cohort study. *Int J Epidemiol* 42:709-721.

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

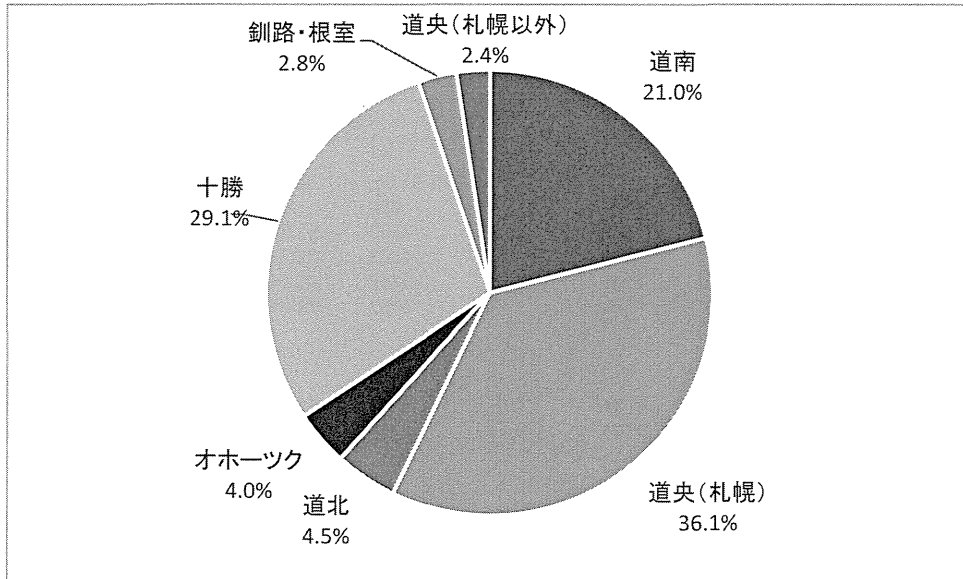


図 1. 地域別出産報告数

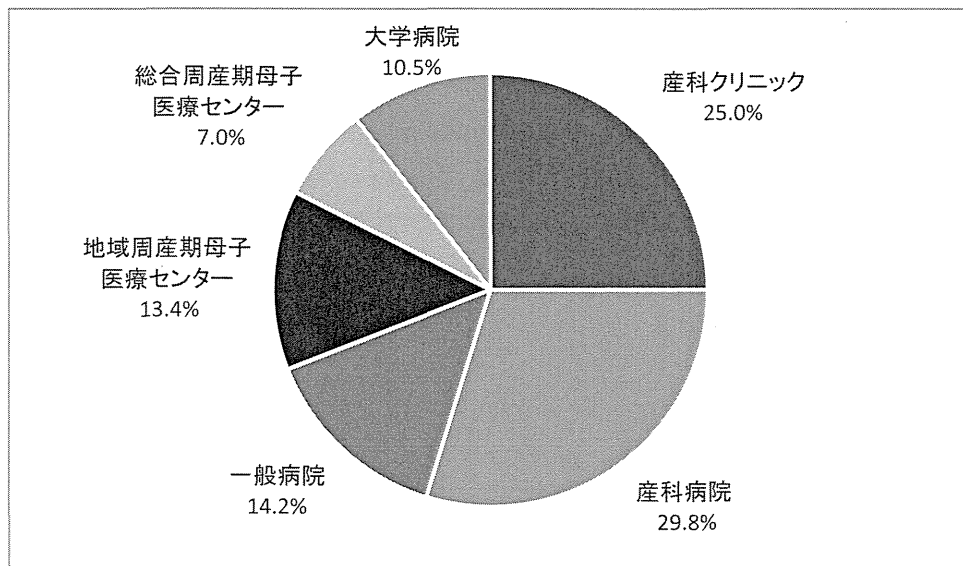


図 2. 出産施設規模別の出産報告数

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. 対象母児の属性

	全分娩者 (n18333)		先天異常なし(n17952)		先天異常あり (n381)		P
出産時年齢 (歳)	29.9±4.8(14-48) ^a 歳		29.9±4.8(14-48) ^a 歳		29.9±4.9(18-42) ^a 歳		
<20	264	1.4%	258	1.4%	6	1.6%	0.901
20-24	2346	12.8%	2296	12.8%	50	13.2%	
25-29	5979	32.6%	5863	32.7%	116	30.6%	
30-34	6481	35.4%	6346	35.4%	135	35.5%	
35<	3260	17.8%	3187	17.8%	73	19.2%	
Missing	3						
出産回数(回)							
0	7065	42.8%	6928	42.8%	137	43.6%	0.404
≥1	9441	57.2%	9264	57.2%	177	56.4%	
Missing	1827						
分娩帰結							
生産	18102	98.7%	17767	99.0%	335	87.9%	<0.001
死産	102	0.6%	85	0.5%	17	4.5%	
流産	129	0.7%	100	0.6%	29	7.6%	
在胎週数 (週)	38.5±2.9(6-42) ^a 週		38.6±2.7(6-42) ^a 週		36.0±7.0(10-41) ^a 週		
<22	179	1.0%	139	0.8%	40	10.5%	<0.001
22-36	1022	5.6%	995	5.5%	27	7.1%	
37-41	17095	93.3%	16728	93.5%	313	82.4%	
≥42	33	0.2%	33	0.2%	0	0.0%	
Missing	4						
出産児数							
単胎	17998	98.2%	17624	98.2%	374	98.2%	0.968
複胎	335	1.8%	325	1.8%	7	1.8%	
児の性別							
男児	9194	50.2%	8997	50.4%	197	54.4%	0.07
女児	9036	49.3%	8871	49.6%	165	45.6%	
Missing	103				362		
出生時体重 (g)	3005.6±490.8(10-4750) ^a g		3012.0±477.5(10-4750) ^a g		2664.0±894.6(17-4156) ^a g		<0.001
<2500	1761	9.6%	1677	9.4%	84	22.2%	
≥2500	16536	90.4%	16242	90.6%	294	77.8%	
Missing	36				378		

* a mean (範囲)

表 2. 先天異常件数

	全分娩(n=18,333)		在胎22週以降 (n=18,166)	
	n	%	n	%
先天異常発生数	381	2.08	340	1.87
マーカ-奇形発生数1)	264	1.44	250	1.38
その他の奇形発生数2)	166	0.91	108	0.59

*「疑い」「不明」を含む

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. 発生頻度の高い先天異常(2014年1月現在)

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2006-2010 年度比較
(ICBDSR. Annual Report 2012.)

	全分娩 n=18,333		在胎22週以降の分娩 n=18,166		JAOG
	数	北海道スタディ (出産1万対)	数	北海道スタディ (出産1万対)	2006-2010年 (出産1万対)
心室中隔欠損症	35	19.1	35	19.3	
停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ(全9,194人/22週以降9,135人)	14	15.2	14	15.3	
多指(趾)症	24	13.1	24	13.2	6.40
Down症候群	20	10.9	18	9.9	12.02
水腎症	16	8.7	15	8.3	
尿道下裂 * 男児のみ(全9,194人/22週以降9,135人)	8	8.7	8	8.8	4.78
口唇口蓋裂	16	8.7	16	8.8	
口蓋裂	11	6.0	11	6.1	5.20
心房中隔欠損症	10	5.5	10	5.5	