

- R. Kishi, C. Miyashita, M. H. Chen, W. S. Hsieh, M. E. Andersen, H. J. Clewell, 3rd and M. P. Longnecker, Associations of Perfluoroalkyl Substances (PFASs) with Lower Birth Weight: An Evaluation of Potential Confounding by Glomerular Filtration Rate Using a Physiologically Based Pharmacokinetic Model (PBPK), *Environ Health Perspect*, 2015.
3. C. Miyashita, S. Sasaki, Y. Saijo, E. Okada, S. Kobayashi, T. Baba, J. Kajiwara, T. Todaka, Y. Iwasaki, H. Nakazawa, N. Hachiya, A. Yasutake, K. Murata and R. Kishi, Demographic, behavioral, dietary, and socioeconomic characteristics related to persistent organic pollutants and mercury levels in pregnant women in Japan, *Chemosphere*, 2015, 133: 13-21.
4. C. Miyashita, S. Sasaki, T. Ikeno, A. Araki, S. Ito, J. Kajiwara, T. Todaka, N. Hachiya, A. Yasutake, K. Murata, T. Nakajima and R. Kishi, Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and polyunsaturated fatty acids on birth size, *Sci Total Environ*, 2015, 533: 256-265.
5. T. Mitsui, A. Araki, A. Imai, S. Sato, C. Miyashita, S. Ito, S. Sasaki, T. Kitta, K. Moriya, K. Cho, K. Morioka, R. Kishi and K. Nonomura, Effects of prenatal leydig cell function on the ratio of the second to fourth digit lengths in school-aged children, *PLoS One*, 2015, 10: e0120636.
6. R. Kishi, T. Nakajima, H. Goudarzi, S. Kobayashi, S. Sasaki, E. Okada, C. Miyashita, S. Itoh, A. Araki, T. Ikeno, Y. Iwasaki and H. Nakazawa, The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of Their Offspring: The Hokkaido Study, *Environ Health Perspect*, 2015, 123: 1038-45.
7. R. Kishi, T. Nakajima, H. Goudarzi, S. Kobayashi, S. Sasaki, E. Okada, C. Miyashita, S. Itoh, A. Araki, T. Ikeno, Y. Iwasaki and H. Nakazawa, The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Essential and Long Chain Polyunsaturated Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of their Offspring: The Hokkaido Study, *Environ Health Perspect*, 2015, 124.
8. S. J. Hanley, E. Yoshioka, Y. Ito and R. Kishi, HPV vaccination crisis in Japan, *Lancet*, 2015, 385: 2571.
9. Y. Ait Bamai, A. Araki, T. Kawai, T. Tsuboi, E. Yoshioka, A. Kanazawa, S. Cong and R. Kishi, Comparisons of urinary phthalate metabolites and daily phthalate intakes among Japanese families, *Int J Hyg Environ Health*, 2015, 218: 461-70.
10. 小林澄貴, 荒木敦子, 佐々木成子, 池野多美子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 岸玲子, 胎児期の母の受動喫煙と児の出生体重に関する最近の研究動向, *北海道公衆衛生学雑誌*, 28, 37-48. 2015

11. X. Jia, T. Tagawa, H. Yatsuya, H. Naito, Y. Hayashi, Y. Husna, S. Sasaki, A. Araki, C. Miyashita, T. Ikeno, R. Kishi and T. Nakajima, Association of maternal whole blood fatty acid status during the prenatal period with term birth dimensions: a cross-sectional study, *J Perinat Med*, 2015, 43(5) : 565-575.
 12. X. Jia, Y. Harada, M. Tagawa, H. Naito, Y. Hayashi, H. Yetti, M. Kato, S. Sasaki, A. Araki, C. Miyashita, T. Ikeno, R. Kishi and T. Nakajima, 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*, 2015, 20(3) : 168-178, DOI : 10.1007/s12199-014-0440-4.
 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.
- 2) 論文発表 (解説 査読無)
1. 岸玲子, 【講座 子供を取り巻く環境と健康】第1回「奪われし未来」にしない, *公衆衛生*, vol. 79, pp. 193-199. 2015.
 2. 梶原淳睦, 【講座 子供を取り巻く環境と健康】第3回 POPs (ダイオキシン・PCB類) の曝露実態, *公衆衛生*, vol. 79, pp. 347-352. 2015.
 3. 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 岸玲子, 【講座 子供を取り巻く環境と健康】第5回 短半減期化学物質の曝露実態, *公衆衛生*, vol. 79, 485-490. 2015.
 4. 佐々木成子, 小林澄貴, 岸玲子, 【講座 子供を取り巻く環境と健康】第7回 喫煙, 受動喫煙による児への影響, *公衆衛生*, vol. 79, pp. 637-643. 2015.
 5. 湊屋街子, 岸玲子, 【講座 子供を取り巻く環境と健康】第8回 胎児期の環境化学物質曝露が出生体重と生後発育へ与える影響, *公衆衛生*, vol. 79, pp. 719-724. 2015.
 6. 宮下ちひろ, 岸玲子, 【講座 子供を取り巻く環境と健康】第9回 乳幼児のアレルギー・感染症へのダイオキシン類, 有機フッ素系化学物質曝露による影響, *公衆衛生*, vol. 79, pp. 805-810., 2015.
 7. 荒木敦子, アイツバマイゆふ, 岸玲子, 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第10回 乳幼児のアレルギーと胎児期・小児期の可塑剤・難燃剤曝露, *公衆衛生*, vol. 79, pp. 876-881. 2015.
 8. 岸玲子, 世界における出生コーホート研究の現状, *Endocrine Disrupter News Letter* vol. 18. p. 1. 2015
 9. 宮下ちひろ, 岸玲子, 胎児期のPCBsダイオキシン類による出生体重とアレルギー感染症に与える影響, *Endocrine Disrupter News Letter* vol. 18. p. 3. 2015.
 10. 荒木敦子, 宮下ちひろ, 岸玲子, 胎児期の有機フッ素化合物曝露による児の健康への影響, *Endocrine Disrupter News Letter* vol. 18. p. 5. 2015.
 11. 三井貴彦, 武田正之, 篠原信雄, 野々村克也, 荒木敦子, 岸玲子, 環境化学物質がホルモン環境および身体的変化に与える影響について,

- Endocrine Disrupter News Letter
vol. 18. p. 6. 2015.
12. 伊藤佐智子, 岸玲子; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第 12 回 環境化学物質曝露による内分泌系への影響 (1) 甲状腺機能. 公衆衛生. 80 (2):137-144, 2016.
 13. 荒木敦子, 伊藤佐智子, 岸玲子; 【講座 子どもを取り巻く環境と健康】第 13 回 環境化学物質曝露による内分泌系への影響 (2) 性ホルモン. 公衆衛生. 80 (3):221-227, 2016.
- 3) 学会発表
1. S. Kobayashi, C. Miyashita, S. Sasaki, A. Araki, F. Sata, S. Ban, J. Kajiwara, T. Todaka and R. Kishi, Effects of maternal AHR, CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and dioxins on infant birth weight: The Hokkaido Study, ISEE 2015, San Paulo, 2015. 8. 30. -9. 3.
 2. M. Minatoya, S. Sasaki, A. Araki, C. Miyashita, J. Yamamoto, T. Matsumura and R. Kishi, Prenatal BPA exposure and cord blood adipokines, birth weight and child growth: the Hokkaido Study of Environment and Children's health, ISEE 2015, San Paulo, 2015. 8. 30. -9. 3.
 3. A. Araki, Y. Ait Bamai and R. Kishi, Allergic disease in relation to phthalates in house dust and urine, ISEE 2015, San Paulo, 2015. 8. 30. -9. 3.
 4. H. Goudarzi, The Association of Prenatal Exposure to Perfluorinated Chemicals with Maternal Fatty Acids during Pregnancy and the Birth Weight of their Offspring: The Hokkaido Study, ISEE 2015, São Paulo, 2015. 8. 30-9. 3.
 5. H. Goudarzi, S. Kobayashi, C. Chen, A. Araki, C. Miyashita, S. Ito and R. Kishi, Effects of prenatal exposure to perfluoroalkyl acids on risk of allergic diseases at 4 years old children: The Hokkaido Study, 第67回北海道公衆衛生学会, 旭川, 2015. 11. 21.
 6. 湊屋街子, 佐々木成子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 山本潤, 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のアディポカイン, 出生体重, 子どもの体重への影響: 北海道スタディ. 第 67 回北海道公衆衛生学会. 旭川市. 2015. 11. 21.
 7. 宮下ちひろ, 荒木敦子, 三井貴彦, 伊藤佐知子, 佐々木成子, 戸高尊, 梶原淳睦, 長和俊, 野々村克也, 岸玲子. 胎児期ダイオキシン類曝露による臍帯血中性ホルモンへの影響: 環境と子供の健康北海道スタディ. 第 67 回北海道公衆衛生学会. 旭川市. 2015. 11. 21.
 8. 喜多歳子, 池野多美子, 岸玲子. 親の社会経済状態と 18 か月児の自閉症スペクトラム疑いリスクとの関連 環境とこどもの健康に関する前向きコホート研究 (北海道スタディ). 第 74 回日本公衆衛生学会大会. 長崎. 2015. 11. 4-6.
 9. 西原進吉, 池野多美子, 小林澄貴, 佐々木成子, 岸玲子. 胎児期の母と学童期の児の喫煙曝露と ADHD-RS との関連 - 北海道スタディ -. 第 74 回日本公衆衛生学会大会. 長崎. 2015. 11. 4-6.
 10. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 池野多美子, 伊藤佐智子, H. Goudarzi, 花岡知之, 岸玲子, 妊

- 娠初期における北海道内女性労働者の記述疫学的考察, 第95回北海道医学大会 (平成27年度日本産業衛生学会北海道地方会), 旭川市, 2015. 10. 17.
11. 小林祥子, 三浦りゅう, 川口章夫, 宮下ちひろ, 三宅邦夫, 松村徹, 山本潤, 石塚真由美, 荒木敦子, 久保田健夫, 岸玲子, 胎児期ビスフェノールA曝露影響に関する臍帯血DNA網羅的メチル化解析-北海道スタディ, 第4回日本DOHaD研究学術集会, 東京, 2015. 8. 1-2.
 12. 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, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26. -28.
 13. 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, 苜木洋一, 岸玲子, 胎児期の有機塩素系農薬曝露が6か月・18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, 2015. 3. 26. -28.
 14. 小林澄貴, 宮下ちひろ, 佐々木成子, 荒木敦子, 佐田文宏, 板晋, 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, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26. -28.
 15. 湊屋街子, 佐々木成子, 中島そのみ, 那須民江, 後藤裕子, 宮下ちひろ, 荒木敦子, 小林澄貴, 池野多美子, 岸玲子, 胎児期MEHP曝露による神経行動発達への影響-北海道スタディ, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26-28.
 16. 荒木敦子, 宮下ちひろ, 金澤文子, 伊藤佐智子, 三井貴彦, 佐々木成子, 水谷太, 苜木洋一, 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, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26-28.
 17. 岸玲子, 環境とこどもの健康に関する出生コーホート研究の現状: 北海道スタディ13年の経験から, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26-28.
 18. 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, 苜木洋一, 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, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26-2.
 19. 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, 第85回日本衛生学会学術総会, 和歌山, 2015. 3. 26-28.
- 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研究デザインによる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 特別招へい教授
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 梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所保健科学部 部長
研究分担者 花岡 知之 北海道大学環境健康科学研究教育センター 客員教授
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 准教授
研究分担者 宮下ちひろ 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

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 20,926 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 2015 年 12 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 330 名であり、そのうちマーカー奇形が 238 件、その他の異常が 109 件であり、先天異常を有する児の出産頻度は 1.7%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 19,005 名のうち、先天異常のある児は 295 名で、出産頻度 1.6%であった。わが国の先天異常の発生率は約 1.7~2%前後との報告があるが、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。平成 24,25,26 年度に 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 名が測定し、PCB58 異性体の中央値は 31.1 ng/g lipid, ダイオキシン類 29 異性体の中央値は 5.2 TEQ pg/g lipid であった。化学物質濃度と母児の各変数との関連を単変量解析で検討したところ、PCBs・ダイオキシン類濃度は母親の出産年、出産病院、出産時年齢、児の出生体重と有意に関連した。今後、多変量解析を用いて 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)

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)

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)

A. 研究目的

先天異常は世界の新生児死亡原因の11%を占める (UNICEF., 2015)。わが国でも新生児死亡原因の第1位は長年にわたって先天奇形・染色体異常で、死亡原因の40.3%を占める (厚生労働省, 人口動態調査., 2014)。主要な先天異常の出産頻度は2~5%と報告されており (Dolk H et al., 2003), わが国では約2.5%と報告されている。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大学や基幹病院を主体とした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) として実施され、主要な先天異常の出産頻度の報告を行っている。しかし、地域単位での先天異常児の出産頻度や先天異常の種類報告は少ない (Correa-villasenor A, et al. 2003; EUROCAT., 2005; 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20~25%を占める。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)。PCBやダイオキシン類とヒトの先天性心疾患に関する先行研究では廃棄物処理場の距離からダイオキシン類の曝露レベルを推定したところ関連は認められなかった (Cordier et al., 2004)。アメリカ (ボルチモア) で左心低形成症候群 (hypoplastic left heart syndrome (HLH)) の発生頻度が高く、大気中のPCBやダイオキシン類濃度と関連することが示唆された (Kuehl and Loffredo, 2006)。イタリアでは焼却炉の位置と大気中のダイオキシン類濃度により対象者の曝露程度を推定し、心室中隔欠損1名を含む4名の先天異常児との関連を検討した。先天異常リスクは増加したが (RR: 2.26) 統計的な信頼性が乏しかった (95%CI:0.57-6.14) (Vinceti et al., 2008)。日本で焼却炉からの距離と先天異常の発生リスクを検討したが関連は認められなかった (Tango et al., 2004)。妊娠初期のPCBsとダイオキシン類濃度と先天性心疾患について化学物質の体内曝露量を大気濃度や焼却場の距離で間接的に推定しており、血液などを用いた曝露評価のデータが乏しい。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。非職業性の低濃度なダイオキシン類レベルについて、器官形成期の生体試料を用いて曝露評価を実施して、先天異常リスクに与える影響を検討した研究が不足している。

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 55 疾患とその他の先天異常)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児の出産頻度を把握する。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 20,929 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、2015年12月までに受け付けた新生児個票19,280件について先天異常児の出産頻度を集計した。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)から先天異常児の出産頻度を算出した。

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

出産年2002年から2012年についての出産者の概要および先天異常を報告する。

本研究へのお産報告数を地域別で見ると、最も報告数の多い地域は道央圏38.7%で、そのほとんどは札幌地区である。次いで十勝圏28.8%、道南圏20.9%と続く(図1)。施設の規模別では、最も多いのは産科病院29.1%で、次に産科クリニック23.9%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34.7%であった(図2)。

母親の出産時年齢は 30.4 ± 4.9 歳、在胎週数 38.4 ± 3.2 週であった。児の性別では男児9,668名(50.1%)、女児9,444名(49.0%)であった。出産児の数は単胎18,894名(98.0%)、多胎386名(2.0%)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330件(1.7%)であった。そのうちマーカー奇形238件(1.2%)、その他の先天奇形109件(0.6%)であった。また、在胎22週以降の分娩19,005件中では、先天異常のある児は295件(1.6%)であった(表2)。

全分娩において、出産頻度(出産1万対)の最も高い先天異常は心室中隔欠損症16.8(33名)であった。次いで停留精巣・非触知精巣14.5(14名：男児のみ9,668

名で算出), 多指(趾) 13.1 (24名), Down 症候群 10.3(20名), 口唇および口蓋裂 18.1 (35名), 水腎症 9.3 (18名) などであった(いずれも染色体異常, 遺伝子疾患によるものは除外, 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多種多様の報告があった(表 6)。

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. 2013) 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, 多指(趾) 症 13.2 (JAOG 報告 6.7), 尿道下裂 8.3 (5.2) 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水頭症 1.1(7.8), 脊髄髄膜瘤 1.1(5.6), Down 症 8.9(13.2) などであった(表 4, 5)。

5. 2 歳までの調査における先天異常の確定状況

母親への出産 1 年後および 2 年後の自記調査で出生時情報では報告されなかった先天異常の報告がある。出生時情報のあるもので, 出産 2 年後調査で先天異常が報告されたのは 592 件であった。最も多く報告された先天異常は先天性心疾患で中でも心室中隔欠損 96 件, 心房中隔欠損 30 件が多かった。その他の先天異常では停留精巣 65 件, 先天性股関節脱臼 19 件などであった。

5. 化学物質濃度の基礎的検討

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。平成 24,25,26 年度に PCB・ダイオキシン類を先天性疾患 118 名コントロール 118 名合計 236 名が測定し, PCB58 異性体の中央値は 31.1 ng/g lipid, ダイオキシン類 29 異性体の中央値は 5.2 TEQ pg/g lipid であった。化学物質濃度と母児の各変数との関連を単変量解析で確認した。PCBs・ダイオキシン類濃度は母親の出産年, 出産病院, 出産時年齢, 児の出生体重と有意に関連した。一方で化学物質を測定した年度, 児の性別, 在胎週数, ケース/コントロールでは関連は認められなかった。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 2015 年 12 月までに出産施設から報告があった分娩のうち, 在胎 22 週以降の先天異常児の出産頻度は 1.6% であった。中国アンホイ省で 2008 年~2010 年に実施した The China-Anhui birth cohort study では, 単胎の生産児 13,454 名を対象にした先天異常の出産頻度は 3.9% であった (Fang-Biao et al.,2013)。また, イギリスのブラッドフォードで 2007 年~2011 年実施した the Born in Bradford study では対象者 11,396 名のうち先天異常児の出産頻度は 3.4% と報告している (Eamonn et al.,2013)。また, European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) の 2003~2007 年の報告では主要な先天異常の出産頻度を 23.9 (出産 1,000 人当たり) と報告している。北海道

スタディの先天異常児の出産頻度はこれらの報告よりも低い、JAOG 報告 1.7～2.0%とほぼ同程度であった。先天異常の集計は報告により妊娠週数や出生体重の基準が異なるため、一概に比較はできないが JAOG および北海道スタディにおける先天異常児の出産頻度は他国に比しても高くはないことが推測される。

疾患別にみると、多指（趾）症、尿道下裂などは JAOG よりも出産頻度が高かった。また、水頭症、脊髄髄膜瘤、Down 症などの出産頻度は低かった。また、心室中隔欠損症や口唇裂（口蓋裂合併も含む）の出産頻度が高かったことは JAOG 報告と同様であった。

北海道スタディでは、地域の先天異常児の出産状況を把握するために全分娩を対象とし、また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を発生器官別や心室中隔欠損症、停留精巣、口唇裂、多指症などの出産頻度の高い異常別に妊娠初期の生活・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た。263 名の PCB・ダイオキシン類濃度は母親の年齢と共に増加、採血した時期（年）が経過すると共に低下、児の出生体重と負の相関を示した。この結果はいずれも先行研究の報告と一致しており、環境からの曝露レベルが経年で減少していること、母親の年齢が高いと体内に蓄積する化学物質の量が増加することに起因すると考えられた。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。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

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. Dolk H, Vrijheid M. 2003. The impact of environmental pollution on congenital anomalies. *Br Med Bull* 68:25-45.
2. Committing to Child Survival: A Promise Renewed Progress Report 2015. Unicef
3. 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.
4. Cordier, S., et al., 2004. Risk of congenital anomalies in the vicinity of municipal solid waste incinerators. *Occupational and Environmental Medicine*. 61, 8-15.
5. 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.
6. 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.
7. EUROCAT. EUROCAT Statistical Monitoring Report – 2009. (Uploaded to EUROCAT website January 2012). http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/docs/eurocat_stat_2009_en.pdf.
8. Helen Dolk, Maria Loane, Ester Garne. 2010. The Prevalence of Congenital Anomalies in Europe. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 686; 349-364.
9. 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.
10. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2014. The international center on birth defects – ICBDSR Center.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Kuehl, K. S., Loffredo, C. A., 2006. A cluster of hypoplastic left heart malformation in Baltimore, Maryland. *Pediatric Cardiology*. 27, 25-31.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 21. Stein CR, Savitz DA, Dougan M. 2009. Serum levels of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol* 170:837-846.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Virtanen, H. E., et al., 2012. Associations between congenital cryptorchidism in newborn boys and levels of dioxins and PCBs in placenta. *International journal of andrology*. 35, 283-93.

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

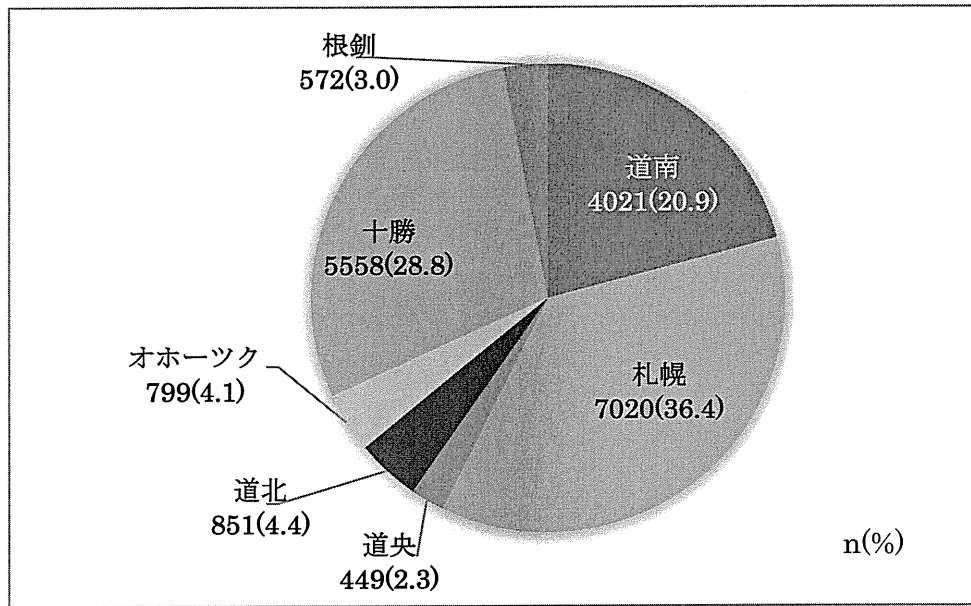


図 1. 地域別の出産報告数

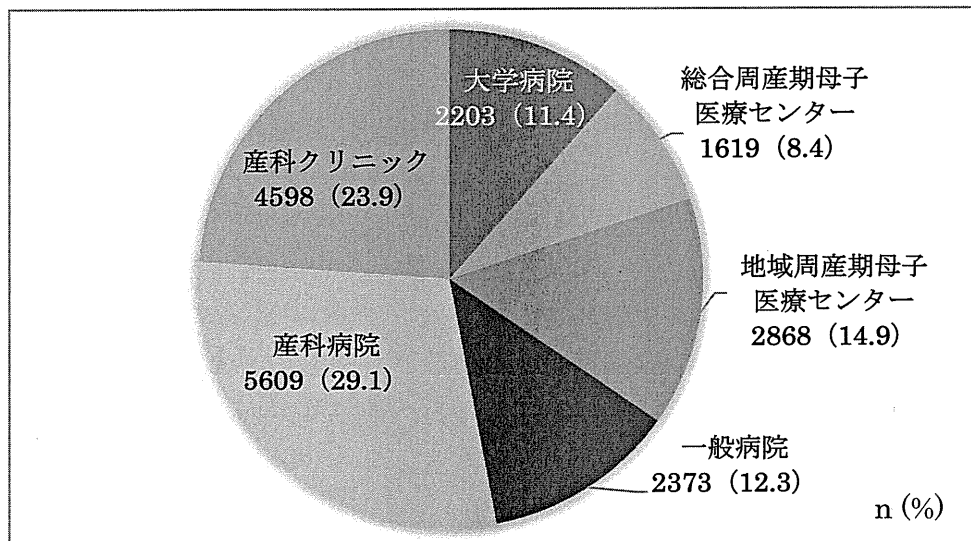


図 2. 出産施設規模別の出産報告数

表 1. 対象母児の属性

	Mean ± SD (range) N (%)
出産時年齢 (歳)	30.4 ± 4.9 (15-48)
<20	164 (0.01)
20-24	2,159 (0.11)
25-29	5,887 (0.31)
30-34	7,027 (0.37)
≥35	4,016 (0.21)
Missing	27
出産回数 (回)	
0	8,321 (0.5)
≥1	10,030 (0.5)
Missing	929
分娩帰結	
生産	18,941 (98.3)
死産	64 (0.3)
流産	265 (1.1)
Missing	10
在胎週数 (週)	38.4 ± 3.2 (6-42)
<22	251 (1.3)
22-36	1,197 (6.2)
37-41	17,774 (92.3)
≥42	34 (0.2)
Missing	24
出産児数	
単胎	18,894 (98.0)
多胎	386 (2.0)
児の性別	
男児	9,668 (50.1)
女児	9,444 (49.0)
Missing	103
出生時体重 (g)	2990.3 ± 513.3 (10-4750)
<2500	2,003 (10.5)
≥2500	17,153 (89.5)
Missing	124

表 2. 先天異常の出産頻度

	全分娩(n=19,280) n (%)	在胎 22 週以降 (n=19,005) n (%)
先天異常の出産数	330 (1.7)	295 (1.6)
マーカー奇形の出産数	238 (1.2)	221 (1.2)
その他の奇形の出産数	109 (0.6)	93 (0.5)

表3. 出産頻度の高い先天異常(2015年12月現在)

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2007-2011 年度比較
 (ICBDSR. Annual Report 2013.)

	全分娩 n=19,280		在胎22週以降の分娩 n=19,005		JAOG 2007-2011年 (出産1万対)
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	
心室中隔欠損症	33	17.1	37	17.4	-
停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ 全9,668人/22週以降9,586人	14	14.5	14	14.6	-
口唇裂(口蓋裂合併含む)	24	12.4	24	12.6	21.67
多指症(多趾症含む)	25	13.0	25	13.2	6.74
水腎症	18	9.3	17	8.9	-
Down症候群	20	10.4	17	8.9	13.19
尿道下裂 * 男児のみ 全9,668人/22週以降9,586人	8	8.3	8	8.3	5.19
口蓋裂	11	5.7	11	5.8	5.05
心房中隔欠損症	10	5.2	10	5.3	-
肺動脈(弁)狭窄/閉鎖症	10	5.2	10	5.3	-

※ 染色体異常, 遺伝子疾患および症候群による場合は含めていない

表4. マーカー奇形の出産頻度 (2015年12月現在)

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2007-2011年度比較 (ICBDSR. Annual Report 2013.)

項目	全分娩 n=19,280		在胎22週以降の分娩 n=19,005		JAOG 2007-2011年 (出産1万対)	
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)		
頭部	A1 無脳症	4	2.1	0	-	0.74
	A2 脳瘤	1	0.5	0	-	-
	A3 小頭症	1	0.5	1	0.5	1.56
	A4 水頭症	2	1.0	2	1.1	7.82
	A5 全前脳胞症	2	1.0	2	1.1	1.17
眼部	B1 眼瞼欠損	0	-	0	-	-
	B2 小眼球症・無眼球症	0	-	0	-	0.68/0.27
	B3 白内障	0	-	0	-	-
耳部	C1 小耳症	2	1.0	2	1.1	2.12
	C2 外耳道閉鎖	2	1.0	2	1.1	-
	C3 埋没耳	3	1.6	3	1.6	-
	C4 耳介低位	6	3.1	4	2.1	-
口顔部	D1 口唇裂(口蓋裂合併含む)	24	12.4	24	12.6	21.67
	D2 口蓋裂	11	5.7	11	5.8	5.05
	D3 口唇口蓋裂	16	8.3	16	8.4	-
	D4 顔面裂	0	-	0	-	-
	D5 先天性歯	1	0.5	1	0.5	-
上肢	E1 多指症(多趾症含む)	25	13.0	25	13.2	6.74
	E2 合指症	10	5.2	9	4.7	-
	E3 裂手症	0	-	0	-	-
	E4 上肢の減数異常	0	-	0	-	-
	E5 上肢先天性絞扼輪症候群	0	-	0	-	-
	E6 橈骨側の異常	0	-	0	-	-
	E7 尺骨側の異常	0	-	0	-	-
体幹	F1 脊髄髄膜瘤(二分脊椎)	3	1.6	2	1.1	5.59
	F2 臍帯ヘルニア	4	2.1	3	1.6	3.73
	F3 腹壁破裂	0	-	0	-	-
	F4 横隔膜ヘルニア	6	3.1	6	3.2	6.67
心臓	G1 先天性心疾患	67	34.8	67	35.3	-

項目	全分娩 n=19,280		在胎22週以降の分娩 n=19,005		JAOG 2007-2011年 (出産1万対)	
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)		
消化器	H1 食道閉鎖	2	1.0	2	1.1	-
	H2 直腸肛門奇形	6	3.1	6	3.2	-
	H3 小腸閉鎖	5	2.6	5	2.6	7.82
	H4 十二指腸閉鎖	3	1.6	2	1.1	-
泌尿器・生殖器	I1 水腎症	18	9.3	17	8.9	-
	I2 異形成腎	2	1.0	1	0.5	-
	I3 尿道下裂 * 男児のみ 全9,668人/22週以降9,586人	8	8.3	8	8.3	5.19
	I4 停留精巣・非触知精巣 * 男児のみ 全9,668人/22週以降9,586人	14	14.5	14	14.6	-
	I5 膀胱外反症・ 総排泄腔外反症	1	0.5	1	0.5	0.23
	I6 陰核肥大	0	-	0	-	-
下肢	I7 性別不分明	1	0.5	1	0.5	-
	I8 陰欠損	0	-	0	-	-
	J1 多趾症	9	4.7	9	4.7	-
	J2 合趾症	6	3.1	4	2.1	-
	J3 裂足症	1	0.5	1	0.5	-
	J4 下肢の減数異常	0	-	0	-	-
	J5 下肢先天性絞扼輪症候群	0	-	0	-	-
	皮膚	K1 6個以上または 巨大な色素異常斑	4	2.1	4	2.1
K2 継続する水疱・小水疱 ・びらん形成(先天性表皮水疱症)		2	1.0	2	1.1	-
症候群・染色体異常	L1 Down症候群	20	10.4	17	8.9	13.19
	L2 軟骨無形成症	0	-	0	-	-
	L3 Apert症候群	0	-	0	-	-
	L4 先天性多発性関節拘縮症	0	-	0	-	-
	L5 trisomy 18	4	2.1	3	1.6	9.9
	L6 trisomy 13	1	0.5	1	0.5	2.03
結合双生児	M1 結合双生児	0	-	0	-	-

※ 染色体異常, 遺伝子疾患および症候群による場合は含めていない

表5. 先天性心疾患の内訳（2015年12月現在）

JAOG:日本産婦人科医会先天異常モニタリング 2007-2011 年度比較
(ICBDSR. Annual Report 2013.)

	全分娩 n=19,280		在胎22週以降の分娩 n=19,005		JAOG
	数	北海道 (出産1万対)	数	北海道 (出産1万対)	2007-2011年 (出産1万対)
先天性心疾患全体	64	33.2	64	33.7	-
心室中隔欠損症	33	17.1	33	17.4	-
心房中隔欠損症	10	5.2	10	5.3	-
肺動脈（弁）狭窄/閉鎖症	10	5.2	10	5.3	-
動脈管開存症	7	3.6	7	3.7	-
大動脈縮窄症	6	3.1	6	3.2	6.65
ファロー四徴症	5	2.6	5	2.6	7.03
大血管転位症	4	2.1	4	2.1	4.69
心内膜床欠損症	4	2.1	4	2.1	-
単心房	3	1.6	3	1.6	-
左室低形成	2	1.0	2	1.1	4.53
両大血管右室起始	2	1.0	2	1.1	-
その他	12	6.2	12	6.3	-

※ 染色体異常、遺伝子疾患および症候群による場合は含めていない

表6. その他の先天奇形の出産頻度（2015年12月現在）

項目		全出産 n=19,280		項目		全出産 n=19,280		
		数	北海道 (出産1万対)			数	北海道 (出産1万対)	
Q00-07 神経系	1 脳室拡大	1	0.5	Q65-79 筋骨格系	32 手指欠損	2	1.0	
	2 透明中隔欠損	1	0.5		33 手指形態異常	1	0.5	
	3 脳梁低形成	2	1.0		34 内反足	3	1.6	
	4 小脳低形成	2	1.0		35 外反足	4	2.1	
	5 脳動静脈奇形	1	0.5		36 爪欠損（手/趾）	3	1.6	
	6 キアリ奇形第2奇形	1	0.5		37 軟骨低形成症	1	0.5	
Q10-18眼、耳、顔 面及び頸部	7 眼球異常（網膜欠損ほか）	1	0.5		38 無頭蓋骨	2	1.0	
	8 副耳	10	5.2		39 頭蓋骨形成不全	2	1.0	
	9 耳形状左右差、位置のアンバランス	1	0.5		40 クルーゾン症候群	1	0.5	
	10 耳瘻孔	2	1.0		41 下趾の変形	1	0.5	
	11 耳介水平	1	0.5		42 下肢低形成	1	0.5	
	12 小顎	1	0.5		43 骨形成不全	1	0.5	
	13 鋸弓症候群	2	1.0		44 脊椎側弯	1	0.5	
	14 鋸弓遺残（左頸部）	1	0.5		45 屈曲肢異形成症	1	0.5	
	15 先天性歯	1	0.5		46 関節拘縮	2	1.0	
	16 先天性真珠腫	1	0.5		47 四肢長の異常	2	1.0	
	17 oral-facial-digital syndrom II	1	0.5		48 四肢短縮（軟骨無形成症、骨形成不全症を除く）	2	1.0	
Q30-34 呼吸器系	18 声門狭窄	1	0.5		Q80-89 その他：皮膚	49 先天性魚鱗癬症	1	0.5
	19 肺低形成	1	0.5			50 血管腫（顔面、頭部）	2	1.0
Q38-45 消化器系	20 消化管穿孔	1	0.5			51 母斑	1	0.5
	21 胆のう拡張	1	0.5			52 脂腺母斑	2	1.0
	22 ヒルシュスブルング病	1	0.5			53 イボ	1	0.5
Q50-56 生殖器系	23 陰茎低形成（男児9,668人）	2	2.1			54 瘻（顔面）	1	0.5
	24 外陰のう胞（女児9,444人）	2	2.1			55 リンパ管腫	5	2.6
Q60-64 腎泌尿器系	25 腎盂拡張	1	0.5			56 皮下水腫	1	0.5
	26 腎盂尿管移行部狭窄	1	0.5			57 頭部腫瘍（頭頂部に水腫瘍突起物）	1	0.5
	27 腎拡張	1	0.5			58 先天性皮膚欠損症	3	1.6
	28 腎のう胞	1	0.5		Q80-89 その他：先天奇形 症候群、その他	59 内臓逆位	1	0.5
	29 尿管遺残症	3	1.6			60 詳細不明の奇形	3	1.6
	30 巨大膀胱小結腸管紙ゼンどう症候群	1	0.5		Q90-99 染色体異常	61 筋ジストロフィー（デュシャンヌ型）	1	0.5
	31 Prune belly syndrom	2	1.0			62 染色体異常症	8	4.1

※ 染色体異常、遺伝子疾患および症候群による場合は含めていない

Predictors of folate status among pregnant Japanese women: the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 2002 -2012

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 特別招へい教授
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 准教授
研究分担者 宮下ちひろ 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婦人科学講座 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 佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科 助教
研究分担者 花岡 知之 北海道大学環境健康科学研究教育センター 客員教授

研究要旨

The International Clearinghouse for Birth Defects, Surveillance and Research (ICBDSR) reports a rise in the prevalence rate of spina bifida in Japan. We determined first trimester folate status of Hokkaido women and identified potential predictors. Participants were 15266 pregnant women of The Hokkaido Study on Environment and Children's Health Cohort. Data was extracted from self-reported questionnaires and biochemical assay results. Demographic determinants of low folate status were younger maternal age (Adjusted odds ratio [AOR]: 1.48, 95% CI: 1.32, 1.66); lower educational level (AOR: 1.27, 95% CI: 1.17, 1.39); and lower annual income (AOR: 1.11, 95% CI: 1.01, 1.22). Plasma cotinine concentrations of 1.19 – 65.21nmol/L increased the risk of low folate status (AOR: 1.20, 95% CI: 1.10, 1.31); and concentration > 65.21nmol/L further increased the risk (AOR: 1.91, 95% CI: 1.70, 2.14). Most favorable predictor was folic acid (FA) supplements use (AOR: 0.19, 95% CI: 0.17, 0.22). Certain socio-demographic factors influence folate status among pregnant Japanese women. Modifiable negative and positive predictors are active and passive tobacco smoking, and folic acid supplements use. Avoiding both active and passive tobacco smoking, and using folic acid supplements could improve folate status of Japanese women.

研究協力者

Yila Thamar Ayo、伊藤久美子、小林澄貴、馬場俊明、 Braimoh Tiilola
(北海道大学環境健康科学研究教育センター)
Houman Goudaruzi (外国人特別研究員)

A. 研究目的

Folate as a cofactor in one-carbon metabolism is very essential in all cellular processes, especially in conditions of

rapid cell replications and tissue growth like pregnancy. The role of synthetic folic acid (FA) supplements in the prevention of neural tube defects (NTDs) has been well documented^{1,2}. Several countries with policies of FA food fortification, do report a 30.00% to 70.00% reduction in the incidence of NTDs³. As reported by the International Clearinghouse for Birth Defects, Surveillance and Research

(ICBDSR), Japan has experienced an increase in the prevalence of spina bifida over the past few decades. While in countries like the United States and England the prevalence of NTDs is about 3 per 10,000 births, Japan has a prevalence of 5.2⁴; ⁵. Efforts have been made to determine folate status of pregnant Japanese women in other regions of Japan but not Hokkaido⁶; ⁷; ⁸; ⁹. However, probable small sample sizes, different folate assay techniques and varied folate status definitions/cut-off levels, might have yielded inconsistent results. For instance, three previous studies have reported a wide range of folate status among pregnant Japanese women. A study from Aichi Prefecture which defined normal versus inadequate folate status as $\geq 6.80\text{nmol/L}$ and $< 6.80\text{nmol/L}$ respectively, reported folate inadequacy in 1.00% of 41 pregnant and 154 non pregnant participants⁶. Another study from Tokyo metropolis among pregnant women in all trimesters reported low folate status in 67.00% of 118 women in their first trimester and 79.30% overall. The study defined normal, low and deficient folate statuses as having $> 13.60\text{nmol/L}$, $6.80 - 13.60\text{nmol/L}$, and $< 6.80\text{nmol/L}$, respectively⁸. The third study from Tokyo metropolis was conducted among 58 young university women. Normal folate status was categorized as having $\geq 13.60\text{nmol/L}$; low status as having $6.80 - 13.59\text{nmol/L}$; while folate deficient group had $< 6.80\text{nmol/L}$ of folate concentration. Results showed 12.10% had folate deficiency, and 58.60% had low status⁹. In Hokkaido Prefecture, such reports are scarce. We recently conducted a genetic study using the first

part of this cohort's data. Low folate status was reported among 28.70% of the study population ($N = 1784$), but the scope of the study excluded a detailed exploration of the demographic and lifestyle predictors of folate status¹⁰. In contrast to previous smaller studies in Japan, this study uses data from a large cohort to explore the various demographic and lifestyle factors that may influence first trimester folate status of Japanese women in Hokkaido.

B. 研究方法

Study location and population

Participants of this study were pregnant women recruited during their first trimester (< 13 weeks of gestation) from thirty-seven health facilities across Hokkaido Prefecture. They are participants of the ongoing large-scale birth cohort of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health. The study is broadly aimed at observing the health effects of intrauterine exposures to various environmental and genetic factors on fetal development, outcomes of pregnancy, and subsequent childhood health. Details of the study have been described elsewhere¹¹; ¹². Briefly, the ongoing large-scale cohort started in 2002, with a full blown large scale version from February 2003. A total of 20816 women were recruited between 2002 and March 2012. All pregnant Japanese women who presented at any of the participating healthcare facilities for prenatal care during their first trimester, were considered eligible for the study. However, only those who agreed to participate in the study were contacted and recruited. Data was generated from these