



ている。2013年には国連環境計画(UNEP)とWHOの新しい報告書も出されている〔State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012(WHO/UNEP 2013)〕。これは10年前に出された、Global Assessment of the State-of-the-Science of Endocrine Disruptors(International Programme on Chemical Safety 2002)を全面的にアップデートしたものである。

現在、既にヨーロッパでは知見の集積と課題の確認、予防対策へと一歩を踏み出している〔例：デンマークでの可塑剤の使用規制やEFSA(欧州食品安全機関；European Food Safety Authority)によるBPAの基準見直しの動きなど〕。市民の関心も非常に高く、種々のNPOが活発な活動している。WHO Europe(WHOヨーロッパ地域事務局)では2014年7月にワークショップ「Identification of risks of endocrine-disrupting chemicals: overview of existing practices and steps ahead」を開催した。筆者も参加しこれまでの日本での調査研究を紹介する機会を得た。

一方、わが国では1998年には、当時の厚生省は問題を総合的に検討するため、「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会」を設置し、翌年には厚生省、環境庁、通商産業省、農林水産省および労働省による連絡会が設置され、本格的な各省庁の連携した検討体制が整備され、9関係省庁からなる「内分泌攪乱化学物質問題関係省庁課長会議」が設けられた。産業界においても、個々の化学物質や自社の製品の安全性について、情報の収集を始め、溶出試験や毒性試験を行うなど検討を進めた。また消費者団体においては、食品用容器などからの溶出試験や、消費者の認識についての調査を行うなどの取り組みを進めている。なお検討会は「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書」をとりまとめた。また環境省は1998年に「環境ホルモン戦略計画 SPEED'98」

を策定、さらに「ExTEND2005」および「EXTEND2010」では、化学物質の有害性と曝露を総合して、化学物質の内分泌かく乱作用に伴うリスクを評価し、必要に応じて規制するなど管理してゆくことを目指したが、現時点では特別な規制は行われていない。産業界は独自にプラスチック容器やラップへのノニルフェノールの使用や、缶詰やポリカーボネート製哺乳びんなどへのビスフェノールAの使用を自主規制し一定の効果があつた。メディアでは一時的には非常に注目し、特に生態系の異変を詳しく取り上げたが、その後、取り上げられる機会は少なくなつた。

このような1997年以降の日本と世界各国、および国際機関の動きを比較してみると、大きな違いは、海外では前向きコーホートのデータもリスク評価に活用し始めていることである。しかしわが国では、市民はもとより公衆衛生専門職の中でも、環境化学物質の次世代影響に関する疫学データについては十分理解されていない状況がある。



科学コミュニケーションの重要性

福島第一原発の事故以降、科学や科学者の役割、リスクコミュニケーションのあり方に関心が集まっている。本稿に関係深い化学物質のリスク評価と、アウトリーチ(科学的成果の国民への発信)はどうあるべきか考えてみよう。

科学コミュニケーションの基礎は、第一に研究者の側は科学的なエビデンスの確立に努めることである。第二に科学者は、健康障害の結果を正確に、率直に、隠さず、語ることであり、それらを通して、一般市民が科学の成果を正確に認識できるようになる。また第三に、たとえ現状の市民の認知が十分でなくても、科学者は市民の不安に向き合い、受け入れ、共有すること。第四に世界と日本の新しい環境問題におけ



表 1 連載予定(全 24 回のテーマ/執筆者)

1. 「奪われし未来」にしない/岸玲子
2. 環境化学物質の曝露(1)水銀, 農薬の曝露実態/仲井邦彦, 龍田希
3. 環境化学物質の曝露(2)POPs(PCB, ダイオキシン類)の曝露実態/梶原淳陸
4. 環境化学物質の曝露(3)有機フッ素系化学物質(PFCs)の曝露実態/原田浩二, 小泉昭夫
5. 環境化学物質の曝露(4)短半減期化学物質の曝露実態/荒木敦子, アイツバマイゆふ, 他
6. 人の環境化学物質曝露による母の栄養状態と次世代影響/那須民江
7. 環境化学物質胎児期曝露の出生体重, 生後発育への影響/湊屋街子, 岸玲子
8. 乳幼児のアレルギー, 感染症へのダイオキシン類, PFCs 曝露による影響/宮下ちひろ, 岸玲子
9. 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/荒木敦子, アイツバマイゆふ, 他
10. アトピー性皮膚炎の環境要因と遺伝要因/清水宏, 乃村俊史
11. 環境化学物質の内分泌ホルモン系への影響(1)甲状腺機能/伊藤佐智子, 岸玲子
12. 環境化学物質曝露による内分泌ホルモン系への影響(2)性ホルモン/荒木敦子, 伊藤佐智子, 他
13. 児の精神神経発達と環境化学物質(1)水銀, 農薬, PCB 曝露~東北スタディの成果ほか/龍田希, 仲井邦彦
14. 児の精神神経発達と環境化学物質(2)ダイオキシン類, PFCs 曝露~北海道スタディの成果ほか/中島そのみ, 他
15. 児の精神神経発達と環境化学物質(3)ADHD・小児自閉症/池野多美子, 小林澄貴, 他
16. 胎児期の化学物質曝露による後天的な遺伝子発現制御への影響/宮下ちひろ, 小林祥子, 他
17. 葉酸摂取の胎児発育や先天異常, 生後アレルギーへの影響/伊藤久美子, 宮下ちひろ, 他
18. 喫煙, 受動喫煙による児への影響(遺伝的ハイリスク群を含む)/佐々木成子, 小林澄貴, 他
19. 妊娠中カフェイン摂取の母児への影響/佐田文宏
20. 先天異常(尿道下裂, 停留精巣など)の動向と環境化学物質の曝露影響/三井貴彦
21. 先天異常(口唇口蓋裂, 心臓奇形など)の動向と環境化学物質の曝露影響/宮下ちひろ, グウダルジ H, 他
22. 社会経済要因の児への影響(1)死産, 早産, 出生時体格/花岡知之, 田村菜穂美, 他
23. 社会経済要因の児への影響(2)幼児期の神経行動発達/喜多歳子, 岸玲子
24. 環境と子どもの健康~今後のさまざまな課題/岸玲子

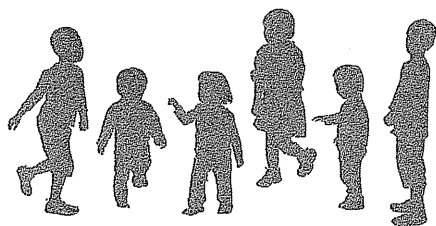
る予防のための施策の大切さ, 予防原則の重要性を国の政策に取り込むこと. そのためには(時には研究の協力者で, 時には問題に直面する当事者でもある)市民に対して, 不断に関心をもち監視や政策決定への参加をするよう求めていくことが必要である.

そこで本連載は, 環境と子どもの健康に関して, 世界各国の根拠のある科学的な成果, とりわけ, わが国の前向きコホート研究で今日までに peer review のある科学雑誌に掲載された最新の知見を中心に日本の読者に向けてわかりやすく伝える連載として企画した(表 1).

文献

- 1) 岸玲子: 特集 公衆衛生・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 78(8): 547-552, 2014
- 2) Kishi R, et al: 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
- 3) 吉田穂波, 他: 人口動態統計からみた長期的な出生時体重の変化と要因について. 保健医療科学 63(1): 2-16, 2014

- 4) Kurahashi N, et al: The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan. J Epidemiol 14(3): 73-77, 2004
- 5) Nakai K, et al: The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. Tohoku J Exp Med 202(3): 227-237, 2004
- 6) Grandjean P, et al: Cognitive Deficit in 7-Year-Old Children with Prenatal Exposure to Methylmercury. Neurotoxicol Teratol 19(6): 417-428, 1997
- 7) Fraser A, et al: Cohort Profile: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children: ALSPAC mothers cohort. Int J Epidemiol 42(1): 97-110, 2013
- 8) Eskenazi B, et al: In Utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposures and Neurodevelopment in the CHAMACOS Study. Environ Health Perspect 121(2): 257-262, 2013
- 9) Kawamoto T, et al: Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). BMC Public Health 14: 25-32, 2014
- 10) Landrigan P, Etzel R: Textbook of Children's Environmental Health. Oxford University Press, New York, 2014
- 11) Barker DJ, et al: Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1(8489): 1077-1081, 1986
- 12) Barker DJ, et al: Weight in infancy and death from ischaemic heart disease. Lancet 2(8663): 577-580, 1989



子どもを取り巻く環境と健康

第3回 環境化学物質の曝露(2)

POPs(ダイオキシン・PCB類)の曝露実態

梶原 淳睦

かじわら じゅんぼく 福岡県保健環境研究所 保健科学部 生活化学課長 連絡先: 〒818-0135 福岡県太宰府市向佐野 39

本稿では、はじめに環境化学物質測定背景を述べ、ダイオキシン、PCB類分析法および化合物の構造や特徴を簡潔に説明した。次に、北海道スタディの妊婦血液や母乳中のダイオキシン、PCB類の測定結果を記し、ダイオキシン、PCB類曝露の現状を明らかにした。また、過去の事例としてダイオキシン、PCB類の高濃度曝露事件であるカネミ油症事件の次世代影響の最近の知見を解説した。最後に人体のダイオキシン、PCB類の約90%は食品から摂取されていると推察されるので食品中ダイオキシン、PCB類濃度の過去から現在までの状況を解説し、今後の化学物質の曝露量がどのように変化するか考察を試みた。本稿が環境化学物質の曝露実態を理解する上で何らかの参考になれば幸いである。



分析の背景

近代は様々な化学物質が生産、副生あるいは非意図的に生成され環境中や人体に拡散している。このような化学物質のなかで残留性の高いダイオキシン、ポリ塩化ビフェニル(PCB)類は内分泌かく乱物質(EDC)として知られており、環境汚染物質として広く分布し、食物連鎖を介してヒト体内に蓄積されている。このため母体に取り込まれ、蓄積したダイオキシン、PCB類が母胎内で胎児に及ぼす影響が危惧されている。なぜなら胎児はEDCの影響を最も鋭敏に受けると考えられるからである。したがって、妊婦体内に蓄積されたダイオキシン、PCB類量と出生児の先天異常との関係を解析することは極めて重要と考えられている。また、蓄積されたダイオキシン、PCB類の一部は母乳に移

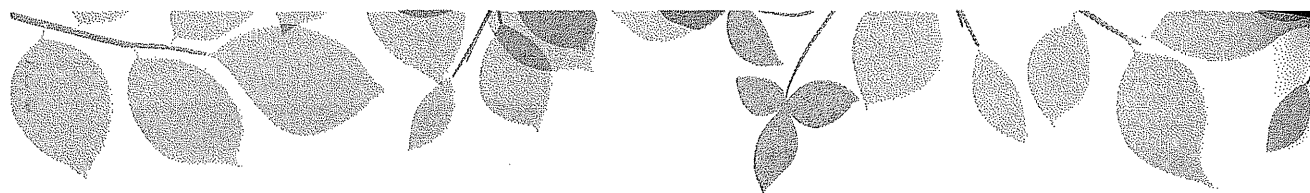
行し、授乳により乳児が摂取することからその影響にも関心を持つ必要がある。

われわれは先天異常の疫学研究の基礎情報を得ることを目的に、2002年から2005年に札幌市内の産婦人科病院で出産した妊婦血液(426人)および母乳(250人)中のダイオキシン類およびPCB類濃度を明らかにし、その影響を解析してきた。ここでは北海道スタディの妊婦さんの血液中ダイオキシン、PCB類濃度を中心に環境汚染物質であるダイオキシン、PCB類曝露の実態を解説する。

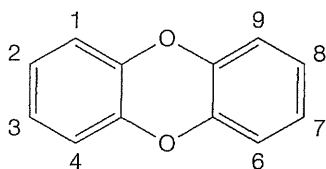


ダイオキシン、PCB類分析法 および化合物の概説

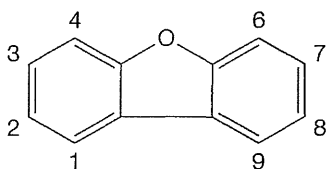
ダイオキシン、PCB類の人体汚染濃度の調査は困難である。すなわち、ダイオキシン汚染状況を調査するためには個々人から多量の血液(50 mL)、母乳、臍帯血等の試料を多数、大量



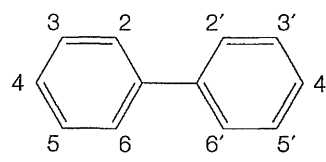
ダイオキシン類の構造



ポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン(PCDD)



ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)



ポリ塩化ビフェニル(PCB)

毒性等価係数(TEF : Toxicity Equivalency Factor)

- WHO により決められたダイオキシン類の毒性評価係数
- 2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ジオキシン(TeCDD)の毒性を「1」とした時の相対的毒性評価
- PCDD(7種), PCDF(10種), ノンオルソ PCB(4種), モノオルソ PCB(8種)の合計 29 化合物に係数が定められている

主なダイオキシン類化合物と TEF

PCDD	TEF	PCDF	TEF	PCB	TEF
2, 3, 7, 8-TeCDD	1	2, 3, 7, 8-TeCDF	0.1	Non-ortho	
1, 2, 3, 7, 8-PeCDD	1	1, 2, 3, 7, 8-PeCDF	0.03	3, 3', 4, 4'-TeCB(#77)	0.0001
1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDD	0.1	2, 3, 4, 7, 8-PeCDF	0.3	3, 3', 4, 4', 5-PeCB(#126)	0.1
1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDD	0.1	1, 2, 3, 4, 7, 8-HxCDF	0.1	3, 3', 4, 4', 5, 5'-HxCB(#169)	0.03
1, 2, 3, 7, 8, 9-HxCDD	0.1	1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDF	0.1	Mono-ortho	
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDD	0.01	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HpCDF	0.01	2, 3, 3', 4, 4'-PeCB(PCB#105)	0.00003
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDD	0.0003	1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9-OCDF	0.0003	2, 3, 3', 4, 4', 5-HxCB(PCB#156)	0.00003

図1 ダイオキシン, PCB 類分析法および化合物の概説

に採取・収集することが必要で、大変な困難を伴い、ダイオキシン類測定には多額の費用と長い時間を要するからである。

われわれは1968年に西日本を中心に発生したカネミ油症事件の患者認定基準である血液中PCB, ダイオキシン類濃度を測定し患者認定や治療法開発の基礎資料を提供してきた。その過程で2000年に少量のヒト血液(5 mL)や母乳(2 mL)試料等から正確で迅速にダイオキシン類を測定できる分析法¹⁾を確立し、2003年にPCB類を²⁾、2010年に水酸化PCB類を³⁾同一試料から測定できる一斉分析法を確立した。本分析法の開発により、大規模なヒト汚染状況調査が可能となった。

人体に取り込まれたダイオキシン類は芳香族炭化水素レセプター(AhR)に結合し毒性が発揮されると考えられている(図1)。最も毒性の高い2, 3, 7, 8-TeCDDの毒性を1とし毒性等価係数(TEF)を定め、各異性体濃度とTEF

の積の合計値(TEQ: 2, 3, 7, 8-TeCDD 毒性等価量)を用いることにより、ダイオキシン類の毒性評価が行われている。TEFが定められた化合物はポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン(PCDD)7種、ポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)10種、ノンオルソPCB4種、モノオルソPCB8種の合計29種で、これらをまとめてダイオキシン類と呼んでいる。また、ダイオキシン類は体内では脂肪中に溶けて存在すると考えられるため血液中脂肪含量変化の影響を勘案し脂肪重量当たりの濃度 pg TEQ/g lipid で評価される報告が多く見られる。

PCBは分子内に存在する塩素の数が1~10個で209種類の異性体が存在し、各異性体には#1から#209までの通し番号が付けられている。環境中には全種類の異性体が検出されるが、生体内では吸収・代謝により、5~7塩素化合物を中心に50種程度の異性体が検出されている。通常、最も高濃度に検出される異性体

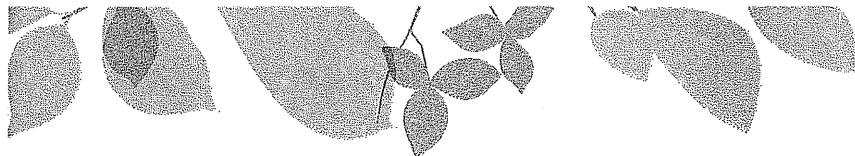


表1 血液，母乳中のダイオキシン，PCB類濃度

		ダイオキシン類濃度 (pg-TEQ/g lipid)	PCB類濃度 (ng/g lipid)
北海道スタディ (妊婦)	血液	15(文献4)	106(文献5)
	母乳	11(文献6)	90(文献6)
カネミ油症患者	血液	161(文献7)	1,600(文献10)※ (4.8 ppb)
一般住民(過去)	血液	60.6(文献8)	933(文献10)※ (2.8 ppb)
	母乳	66~11(文献9)	—

※文献10におけるppb単位での報告量を血中脂肪含量を0.3%として換算した値

は6塩化物の2, 2', 4, 4', 5, 5'-HxCB (#153)であり，検出されたPCB異性体濃度の総和，総PCB類濃度で体内濃度や健康影響を評価する報告が多く見られる。

北海道スタディ(妊婦)の血液，母乳中ダイオキシン，PCB類測定

1. 妊婦血液中ダイオキシン類濃度の実態

北海道スタディで採取された426人の妊婦血液中ダイオキシン類濃度の平均は15 pg TEQ/g lipid(最小3.7~最大43 pg TEQ/g lipid)であった(表1)⁴⁻¹⁰⁾。これは同時期の同様他研究報告¹¹⁾と同レベルであるが，1990年頃の一般人の血液中濃度(60.6 pg TEQ/g lipid)に比べると4分の1程度，2002年のカネミ油症患者の血液中濃度(161 pg TEQ/g lipid)に比べると10分の1以下の低い値であった。近年，環境汚染物質に対する規制が強化され，環境，食品および人体のダイオキシン類濃度の低下が指摘されており，その成果が反映したと思われる。

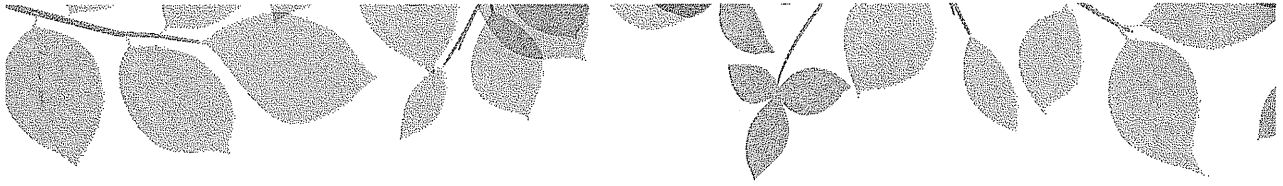
妊婦さんを初産婦と経産婦に分け比較すると初産婦の血液中ダイオキシン類濃度は17.4 pg TEQ/g lipidで経産婦は14 pg TEQ/g lipidと出産により約20%血液中ダイオキシン類濃度は低下していた⁴⁾。出産により胎盤や胎児へ移行したダイオキシン類や，母乳に分泌されたダイオキシン類は母体から排除されるため母体の血液中ダイオキシン類濃度は低下したと推察さ

れる。さらに，経産婦の30歳以下の血液中ダイオキシン類濃度の平均は11.7 pg TEQ/g lipid，31歳以上のそれは15.3 pg TEQ/g lipidで年齢が高いと血液中ダイオキシン類濃度も高くなる傾向が見られた⁴⁾。ダイオキシン類は食品を介して人体に蓄積されると考えられており，年齢が上がるとダイオキシン類の蓄積も進むと考えられる。

北海道スタディで測定した妊婦さんの血液中ダイオキシン類濃度はカネミ油症事件や過去の一般住民の血液中ダイオキシン濃度と比べると10分の1から4分の1程度低い。低濃度のダイオキシン類曝露による健康影響として，児の出生体重，発育状況を詳細に比較し，異性体別，性別に影響が異なることが明らかにされており，本連載の中で説明する予定である。

2. 妊婦血液中PCB類濃度の実態

北海道スタディの妊婦血液中総PCB類濃度の平均は106 ng/g lipid(最小16~最大445 ng/g lipid)で，この濃度も同時期の同様他研究報告¹¹⁾と同レベルであった。過去の汚染レベルと比較すると，1973年の一般人の血液中総PCB類濃度(2.8 ppb)，カネミ油症患者の血液中総PCB類濃度(4.8 ppb)であった。血液中の脂肪含量は0.3~0.4%であるので，脂肪含量を0.3%とすると一般人は933 ng/g lipid，カネミ油症患者は1,600 ng/g lipid程度と推察されるため，今回の濃度は10分の1程度の低い値であった。



PCB も 1972 年の PCB 製造、使用の禁止等管理強化の成果で環境や人体の汚染レベルが低下している。

血液中総 PCB 類濃度も初産婦と経産婦に分け比較すると初産婦の血液中総 PCB 類濃度は 114 ng/g lipid で経産婦は 100 ng /g lipid と出産の影響により血液中総 PCB 類濃度は低下していた⁵⁾。さらに、30 歳以下と 31 歳以上の血液中総 PCB 類濃度の平均も年齢が高いと高くなる傾向が見られた⁵⁾。ダイオキシン類と PCB 類は化合物の物理化学的性状が似ており、生体内での挙動は同じように変化していると推察される。

PCB の毒性は PCB そのものより、PCB が代謝されて生じる水酸化 PCB の影響が懸念されている。水酸化 PCB の異性体の中に甲状腺ホルモンと似た構造を持つものがあり、数種類が血液中を高濃度に検出されている。北海道スタディで採取された 426 人のうち 256 人分の血液を用い血液中に検出される 5 種類の水酸化 PCB 濃度を測定した。その結果、血液中総水酸化 PCB 濃度の平均は 32 pg/g (最小 ND~最大 140 pg/g)、最も濃度の高かった水酸化 PCB 異性体は 4OH-CB187 で平均 13 pg/g (最小 ND~最大 52 pg/g) であった。血液中水酸化 PCB 濃度についても出生児の先天異常、発育状況を詳細に比較し解析しているところである。

3. 母乳中ダイオキシン、PCB 類濃度の実態

北海道スタディで血液を採取した 426 人の妊婦さんのうち、出産後に 250 人分の母乳中ダイオキシン、PCB 類を測定した。母乳中のダイオキシン類濃度の平均値は 11 pg TEQ/g lipid (最小 5.7~最大 41 pg TEQ/g lipid)、総 PCB 類濃度は 90 ng/g lipid (最小 34~最大 370 ng/g lipid) で、この濃度も同時期の同様な研究報告¹¹⁾と同レベルであった。母乳中のダイオキシン類濃度は小西ら⁹⁾により大阪府で 1972 年か

ら 2004 年まで継続して測定している。その結果によると 1974 年の 66 pg TEQ/g lipid が最も濃度が高く、その後徐々に低下して 2004 年は 11.3 pg TEQ/g lipid で今回の測定レベルと同等の値となっている。

母乳中ダイオキシン類濃度を初産婦と経産婦に分け同一人の血液中ダイオキシン類濃度と比較¹²⁾すると、初産婦の母乳中ダイオキシン類濃度の平均は 12.3 pg TEQ/g lipid、血液中ダイオキシン類濃度の平均は 18.4 pg TEQ/g lipid、経産婦では母乳は 9.8 pg TEQ/g lipid、血液は 15.5 pg TEQ/g lipid、と初産婦、経産婦とも母乳中ダイオキシン類濃度は血液中の濃度と比べ 30% 程度低下していた。個別の異性体では OCDD の移行が少なく、2, 3, 3', 4, 4'-PeCB(#105)や 2, 3', 4, 4', 5-PeCB(#118)は母乳の方が僅かに濃度が高いことが明らかになった。また、血液中の濃度と同様に初産婦より経産婦の方が母乳中ダイオキシン、PCB 類濃度は低下し、年齢が高いと母乳中ダイオキシン、PCB 類濃度も高くなる傾向が見られた¹²⁾。

母乳中のダイオキシン類濃度によっては乳児のダイオキシン類の摂取が 1 日許容摂取量 (ADI) を超える場合も想定される。しかし、ADI は生涯を通じて摂取した場合の安全基準であり母乳の摂取は短期間であることや母乳摂取による抗体移行など様々な利点を考慮して乳児の母乳保育が推奨されている。母乳中ダイオキシン濃度を推測する手段として、初産婦の血液と母乳の異性体別濃度を解析し、血液と母乳のダイオキシン、PCB 類濃度の相関を解析した⁶⁾。その結果、血液中で最も高濃度に検出される HxCB(#153)濃度を指標に母乳中ダイオキシン、PCB 類濃度を推測することが可能と思われた。



カネミ油症患者のダイオキシン, PCB 類測定結果

カネミ油症事件は1968年に西日本を中心に発生し、2000人以上の患者が認定されている。事件発生当初はPCBが米ぬか油に混入し発生した食中毒事件と考えられていたが、PCBを熱媒体として高温に加熱して使用したため派生したPCDFが毒性の主体であると考えられている。事件発生後1970年代にはPCB類の測定が開始され、2000年以降は血液中ダイオキシン類濃度も測定している。カネミ油症事件はダイオキシン、PCB類による大規模な人体汚染事例で、これら化合物による生体影響に関する多くの知見が得られている。

カネミ油症事件においても次世代への健康影響が懸念されている。そこでダイオキシン類の母子間の移行を解析するため、1948年から1995年にカネミ油症患者の母親が出産した児の保存されていた「へその緒」中のダイオキシン類濃度を測定した¹³⁾。その結果、事件発生後13年以内(1970~1981年)に生まれた児において一部のへその緒から高濃度のダイオキシン類が検出され、2000年以降に測定された母親の血液中ダイオキシン濃度が高い場合はへその緒のダイオキシン濃度も高く、血液中ダイオキシン濃度が低い場合はへその緒のダイオキシン濃度も低いことが明らかになった。

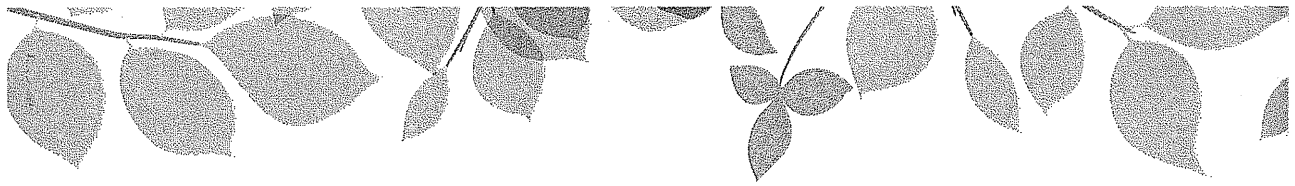
カネミ油症患者の母親の血液中ダイオキシン類濃度と生まれた子どもの出生体重を比較すると母親の血液中ダイオキシン類濃度が高いと男児で低体重になりやすい傾向が見られた¹⁴⁾。ダイオキシン類の胎児への影響には性差があると考えられた。次に、低体重や色素沈着など胎児性油症が疑われる事例について、発症率と母親の血液中のダイオキシン類異性体別濃度を比較すると1, 2, 3, 6, 7, 8-HxCDDが最も重要な誘引異性体と考えられた¹⁵⁾。

食品中ダイオキシン, PCB 類濃度 の変遷

人体に蓄積されたダイオキシン、PCB類の90%以上は食品を介して摂取されると推察されている。食品を介したダイオキシン類等有害化学物質摂取量は厚生労働科学研究班により、PCB類は1977年から、ダイオキシン類は1999年から継続して調査されている¹⁶⁾。手法はマーケットバスケット方式によるトータルダイエット(TDS)試料を用いて、ダイオキシン類等有害化学物質の国民平均1日摂取量を求めている。TDS試料は国民健康・栄養調査の地域別国民平均食品摂取量に基づいて各地で食品を購入し調製している。

PCB類の国民平均1日摂取量は1980年以前は $3\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ 程度であったものが1990年代に $1\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ を下回り、2012年は $0.39\mu\text{g}/\text{man}/\text{day}$ でPCBのADI比では約0.2%と大幅に下回っていることが報告されている。ダイオキシン類の国民平均1日摂取量は1999年は $1.75\text{pg TEQ}/\text{kg body weight (bw)}/\text{day}$ 、2006年に $0.90\text{pg TEQ}/\text{kg bw}/\text{day}$ 、2012年は $0.68\text{pg TEQ}/\text{kg bw}/\text{day}$ でダイオキシン類の耐容1日摂取量 $4\text{pg TEQ}/\text{kg bw}/\text{day}$ の17%と報告されている。

血液中ダイオキシン、PCB濃度は食品を介して人体に蓄積されると考えられており、年齢が上がるとダイオキシン、PCB類の蓄積も進むと考えられる。しかし、これまで述べたように食品中のダイオキシン、PCB類濃度は減り続けているため、人体への蓄積量も低下し、血液中ダイオキシン、PCB類濃度も低下することが期待される。一方、化学物質による毒性にはEDC活性のように新たな毒性が発見される場合もあり、今後も監視を続ける必要がある。

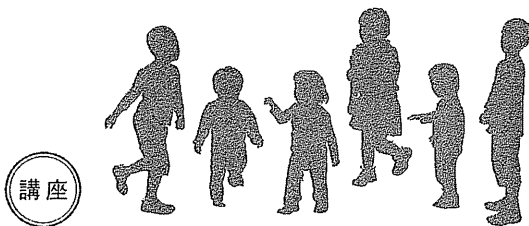


おわりに

化学物質の多くは生活や産業に不可欠のものであるが、危険性が明らかになったものは使用が取りやめられ、より安全な他の物質に置き換えられている。ダイオキシン、PCB類も1970年代から環境や人体での汚染が問題になり、様々な対策が講じられることで人体や食品、環境中のダイオキシン、PCB類濃度は低下していると考えられる。今後もそれらの対策を継続していく必要がある。また、北海道スタディやエコチル調査により、低濃度のダイオキシン、PCB類曝露による健康影響が明らかになることが期待される。

文献

- 1) Todaka T, et al: New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94(5): 148-157, 2003
- 2) 堀就英, 他: ゲル浸透クロマトグラフィー(GPC)及び高分解能ガスクロマトグラフィー/高分解能質量分析法(HRGC/HRMS)による血中PCB異性体別分析. *福岡医学雑誌* 96(5): 220-226, 2005
- 3) Tobiishi K, et al: Improvement of measurement method for hydroxylated polychlorinated biphenyls(OH-PCBs) in blood samples using LC/MS/MS. *Fukuoka Igaku Zasshi* 104(4): 128-135, 2013
- 4) Todaka T, et al: Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 69(8): 1228-1237, 2007
- 5) Todaka T, et al: Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 73(6): 923-931, 2008
- 6) Todaka T, et al: Relationship between the concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and polychlorinated biphenyls in maternal blood and those in breast milk. *Chemosphere* 78(2): 185-192, 2010
- 7) Masuda Y, et al: Concentrations of PCBs, PCDFs and PCDDs in the blood of Yusho patients and their toxic equivalent contribution. *Chemosphere* 37(9-12): 1773-1780, 1998
- 8) Todaka T, et al: Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. *Chemosphere* 66(10): 1983-1989, 2007
- 9) 小西良昌, 他: ダイオキシン類による母乳汚染の経年推移—「ダイオキシン類対策特別措置法」の効果—. *環境化学* 16(4): 677-689, 2006
- 10) 高松誠, 他: 血液中PCBの診断学的意義. *福岡医学雑誌* 65(1): 28-31, 1974
- 11) Nakamura T, et al: Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. *Sci Total Environ* 394(1): 39-51, 2008
- 12) Todaka T, et al: Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere* 72(8): 1152-1158, 2008
- 13) 梶原淳陸, 他: 油症患者の保存さい帯(へその緒)中のダイオキシン類濃度. *福岡医学雑誌* 100(5): 179-182, 2009
- 14) Tsukimori K, et al: Maternal exposure to high levels of dioxins in relation to birth weight in women affected by Yusho disease. *Environ Int* 38(1): 79-86, 2012
- 15) Tsukimori K, et al: Blood levels of PCDDs, PCDFs, and coplanar PCBs in Yusho mothers and their descendants: Association with fetal Yusho disease. *Chemosphere* 90(5): 1581-1588, 2013
- 16) 松田りえ子: 厚生労働科学研究費補助金 食品の安全確保推進研究事業「食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究」平成24年度総括・分担研究報告書. 2013



子どもを取り巻く環境と健康

第5回 環境化学物質の曝露(4)

短半減期化学物質の曝露実態

荒木敦子 アイツバマイゆふ 岸 玲子

あらき あつこ 北海道大学環境健康科学研究教育センター准教授 連絡先: 〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目
あいつばまい ゆう 同 学術研究員
きし れいこ 同 特別招聘教授

生体内での代謝速度が速い短半減期化学物質としてフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、ビスフェノール A (BPA) がある。これらは普段の生活で日常的に使用する製品に含まれるため、胎児期から常に曝露され続けていることが問題となる。フタル酸エステル類や BPA は、近年内分泌かく乱作用が疑われ、一部使用規制や代替物質への移行などの対策が行われている。しかし、依然として生体や環境中から検出されることに加えて、代替物質の安全性の検証が不十分であること等、課題は多い。本稿では、これら短半減期化学物質の曝露源、曝露実態、曝露評価における課題について解説する。

短半減期化学物質とは、化学物質が生体内に取り込まれてから、代謝や排泄等により濃度が半分に減少する速度が速い化学物質で、可塑剤や化粧品に広く使用されるフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、ビスフェノール A (BPA) 等がある。これらの化学物質は、体内に取り込まれてから、数時間から数日で体外に排泄される。親油性で半減期が7年以上のポリ塩化ビフェニル (PCB) などの残留性有機汚染物質と比較すると体内蓄積性は低いが、日常的に曝露され続けることが問題となる。近年、フタル酸エステル類や BPA は動物実験で免疫系、性ホルモンや生殖機能等への内分泌かく乱作用、軽度発達障害等の健康影響が指摘されたことから、ヒトへの曝露実態の解明および健康リスク評価が実施されている。

そこで本稿では短半減期環境化学物質としてフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、および BPA の曝露実態について記述する。

フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、BPA の化学構造と用途

フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、BPA の用途と基本構造を表 1、図 1 に示す。フタル酸エステル類は、ベンゼン環に2つのアルキル基がエステル結合した環境化学物質である(図 1a)。沸点が 240~400°C とアルデヒド類や揮発性有機化合物 (VOC) より高く、半揮発性有機化合物 (SVOC) に分類される。可塑剤として食品容器や玩具、医療用具等のプラスチック製品、あるいは化粧品や洗剤等のパーソナルケア製品、そして塗料や接着剤など、多くの生活用品に含有される。フタル酸エステル類のうち、di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) は生産量・流通量ともに最も多く、主にポリ塩化ビニル (PVC) の可塑剤として用いられる。製品内部から徐々にしみ出すため、環境中ではガス状物質、浮遊粒子状物質、またはハウスダス



表 1 主なフタル酸エステル類, リン酸トリエステル類, ビスフェノール類

一般名	略語 CAS 番号	構造式	沸点 (°C)	分子 量	用途
フタル酸エステル類					
Dimethyl phthalate フタル酸ジメチル	DMP 131-11-3	$R_1, R_2 = -CH_3$	284	194	アセテートセルロースプラスチック, 顔料ラッカー製造, 塩化ビニルフィルム, 香料保留剤, 等
Diethyl phthalate フタル酸ジエチル	DEP 84-66-2	$R_1, R_2 = -C_2H_5$	295	222	ゴム製品, 接着剤, 合成樹脂用添加剤, 香料保留剤, 等
Di-iso-butyl phthalate フタル酸ジイソブチル	DiBP 84-69-5	$R_1, R_2 = -(iso-C_4H_9)$	297	278	樹脂用添加剤, 塗料, 光沢剤, 等
Di-n-butyl phthalate フタル酸ジ-n-ブチル	DnBP 84-74-2	$R_1, R_2 = -C_4H_9$	340	278	ラッカー, 接着剤, レザー, 印刷インキ, セロハン, 染料, 織物用潤滑剤, 等
Butylbenzyl phthalate フタル酸ブチルベンジル	BBzP 85-68-7	$R_1 = -C_4H_9, R_2 = -C_6H_5$	370	312	合成樹脂, 樹脂用添加剤, 床壁用タイル, 塗料, 人造皮革, 室内装飾用品, 等
Di(2-ethylhexyl) phthalate, Dioctyl phthalate フタル酸ジ(2-エチルヘキシル), フタル酸ジオクチル	DEHP, DOP 117-81-7	$R_1, R_2 = -C_8H_{17}$	386	391	ポリ塩化ビニル製品可塑剤(シート, レザー, 電線被覆材, 農業用ビニルフィルム, 等)
Di-iso-nonyl phthalate フタル酸ジイソノニル	DINP 68515-48-0	$R_1, R_2 = -C_9H_{19}$	>400	418	ポリ塩化ビニル製品可塑剤, ゴム製品, インク, 塗料, 潤滑剤, シーリング材, 等
リン酸トリエステル類					
Triphenyl phosphate リン酸トリフェニル	TPhP 115-86-6	$R_1, R_2, R_3 = -C_6H_5$	370	326	ウレタンフォーム, 等
Tris(2-chloro-iso-propyl) phosphate リン酸トリス(2-クロロイソプロピル)	TCIPP 13674-84-5	$R_1, R_2, R_3 = -(iso-C_3H_6Cl)$	235-248	328	ウレタンフォーム, 繊維, 等
Tris(1, 3-dichloro-2-propyl) phosphate リン酸トリス(1, 3-ジクロロ-2-プロピル)	TDCIPP 13674-87-8	$R_1, R_2, R_3 = -CH-(CH_2Cl)_2$	237	431	ラテックス, 発泡体, ウレタンフォーム, 等
Tris(2-butoxyethyl) phosphate リン酸トリス(2-ブトキシエチル)	TBOEP 78-51-3	$R_1, R_2, R_3 = -C_4H_9-C_3H_6CH_3$	228	399	フロアワックス用可塑剤, 等
ビスフェノール類					
Bisphenol A ビスフェノール A	BPA 80-05-7	$R_1, R_2 = -CH_3$	220	228	缶詰の内側, CD, 歯科治療用の詰め物, 感熱紙の顔色剤, 等(ポリカーボネート, エポキシ樹脂の原料として)
Bisphenol F ビスフェノール F	BPF 87139-40-0	$R_1, R_2 = -H$	—	200	
Bisphenol S ビスフェノール S	BPS 80-09-1		—	250	

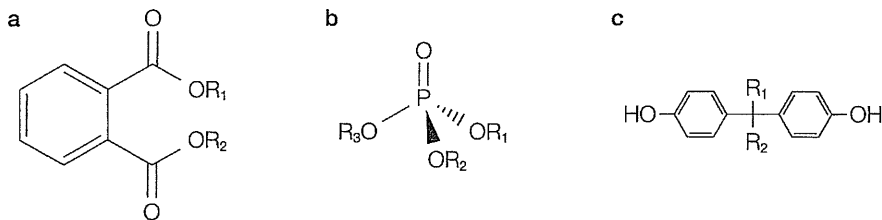


図1 フタル酸エステル類(a), リン酸トリエステル類(b), ビスフェノール類(c)の基本構造

トに吸着して存在している。

リン酸トリエステル類は、リン酸の3個の水素がアルコールとエステル結合した化学物質である(図1b)。難燃性可塑剤として主に住宅内装材や建材、ウレタン素材、繊維製品、電化製品、ゴム製品等に用いられている。以前は臭素系難燃剤が多く用いられていたが、日本では欧米に先駆けて1990年代初頭に業界の自主規制によりリン系難燃剤へと移行した。欧州連合(EU)や米国でも2003年には臭素系難燃剤が規制され、リン系へと移行している。フタル酸エステル類と同様、環境中では空気中やハウスダストに吸着して存在する。

ビスフェノール類は2個のヒドロキシフェニル基を有する(図1c)。この2個のヒドロキシフェニル基がプロパン基に結合した化合物をビスフェノールA(BPA)という。その他、ビスフェノールF(BPF)、ビスフェノールS(BPS)などのビスフェノール類が合成されている。ポリカーボネート、エポキシ樹脂と呼ばれるプラスチックの合成に使用され、缶詰の内面塗装にも用いられる。その他、感熱紙の顕色剤、歯科治療用の詰物、医療用具、断熱材など多くの日用品に含まれ、環境中では、ハウスダストや空気からも検出される。



曝露源と曝露経路

低分子量のフタル酸エステル類は、環境中ではガス状で存在しているため吸入による曝露が

大きい。化粧品やパーソナルケア用品からの経皮曝露もあり、その利用量が多い10代以上の女性の曝露量は乳幼児や男性よりも大きい。高分子量のフタル酸エステル類は主にPVC製品に含まれる。このうちDEHP曝露は食品の包装・保存容器からの汚染による経口曝露が大部分を占め、畜肉や加工肉、乳製品からも検出される^{1,2)}。また、室内ではハウスダストに吸着しているため、ダストも重要な曝露源である。特に乳幼児は這い這いなどで手についたダストを口に入れるなど、子どもに特有の行動による経口曝露には注目すべきである。

リン酸トリエステル類はその用途が室内の建材・内装材や電化製品等であるため、室内空気の吸入、ダストの摂食や経皮曝露される。食品容器等には含まれないため食事由来の経口曝露はほとんどない。

BPAは主にポリカーボネート樹脂で作られた食品容器、缶や瓶の内側にコーティングされているエポキシ樹脂からの溶出が曝露源となる。特に酸性食品の缶詰や缶飲料からの経口曝露が多い。ポリカーボネート製の哺乳瓶にも使用されているが、熱湯を入れるとBPAが溶出することから、乳幼児への曝露が懸念され、最近では国内外でポリカーボネート製の哺乳瓶の流通量は少なくなってきている。歯科治療用の詰物も曝露源となる。

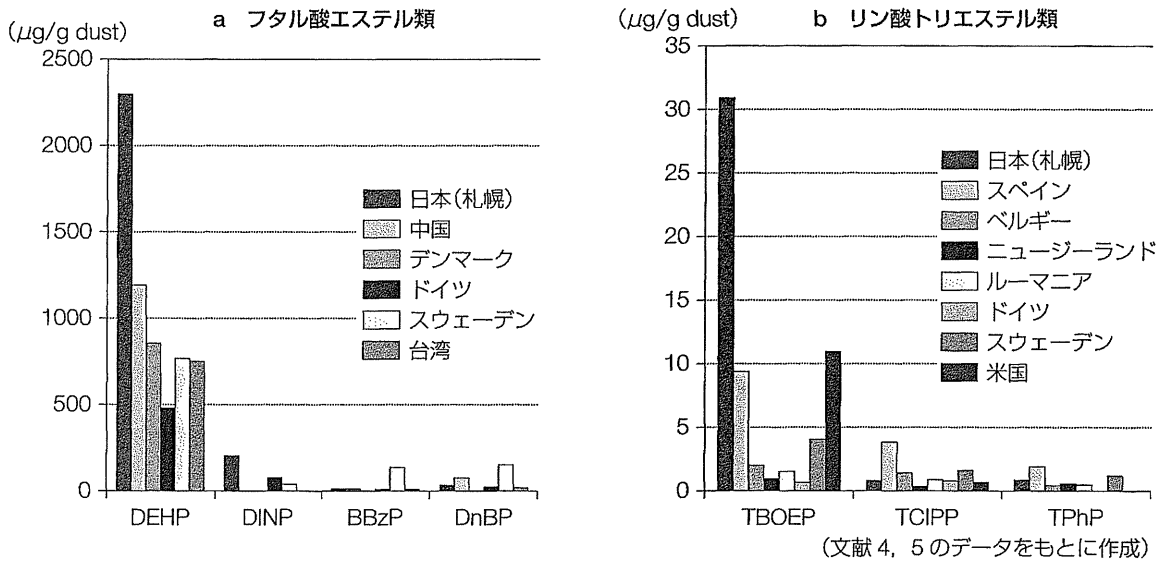
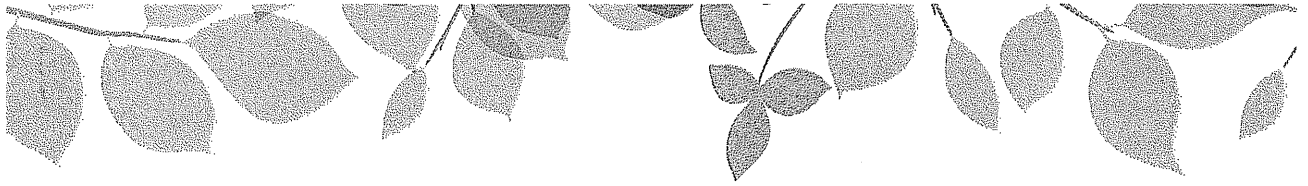


図2 日本と諸外国のダスト中フタル酸エステル類・リン酸トリエステル類濃度の中央値

使用規制

フタル酸エステル類はDEHPによる動物実験で性腺機能への内分泌かく乱作用が報告されたことから、一部の製品への使用規制が各国で制定されている。日本では、2002年に厚生労働省より油性食品に触れる包装容器や器具へのDEHPの使用が禁止されるとともに、医療現場における輸液セットやカテーテルにはDEHPが含まれない代替品の利用が推奨された。次いで2010年には、子どもが口に入れる可能性のある玩具や育児用品への使用が規制された³⁾。EUや米国でも、同様の規制が行われている。BPAは、日本では食品安全委員会により、ポリカーボネート製器具および容器・包装からの溶出試験規格が定められている³⁾。米国、カナダでは、ポリカーボネート製の哺乳瓶の使用に関する注意喚起を行うとともに引き続きリスク評価の検討を継続することを表明している。

曝露実態

室内の多くの製品に含まれるフタル酸エステル類・リン酸トリエステル類は、環境からの曝露源となる室内のダストや空气中濃度が曝露評価に用いられる。われわれは札幌市内の一般住居から採取したダストを分析し、DEHP、DINP (di-iso-nonyl phthalate)、TBOEP [tris (2-butoxyethyl) phosphate] 濃度は欧米と比較して高いが、BBzP (butylbenzyl phthalate) 濃度は低いことを報告した(図2)^{4,5)}。

一方、尿や血中の代謝物濃度を測定することで、食事由来並びに粉じん、化粧品等からの曝露を評価することができる。札幌市の子どもはフタル酸エステル類の尿中代謝物濃度は同年齢の子どもを対象とした各国の疫学研究の値と同程度から高めであった。尿中代謝物濃度から推定したフタル酸エステル類の1日摂取量、およびフタル酸エステル類の体重当たりの曝露量とともに、子どもは大人より多いため子どもへの影響が懸念される⁶⁾。また、リン酸トリエステル類の尿中代謝物濃度は、世界的にも測定法が確

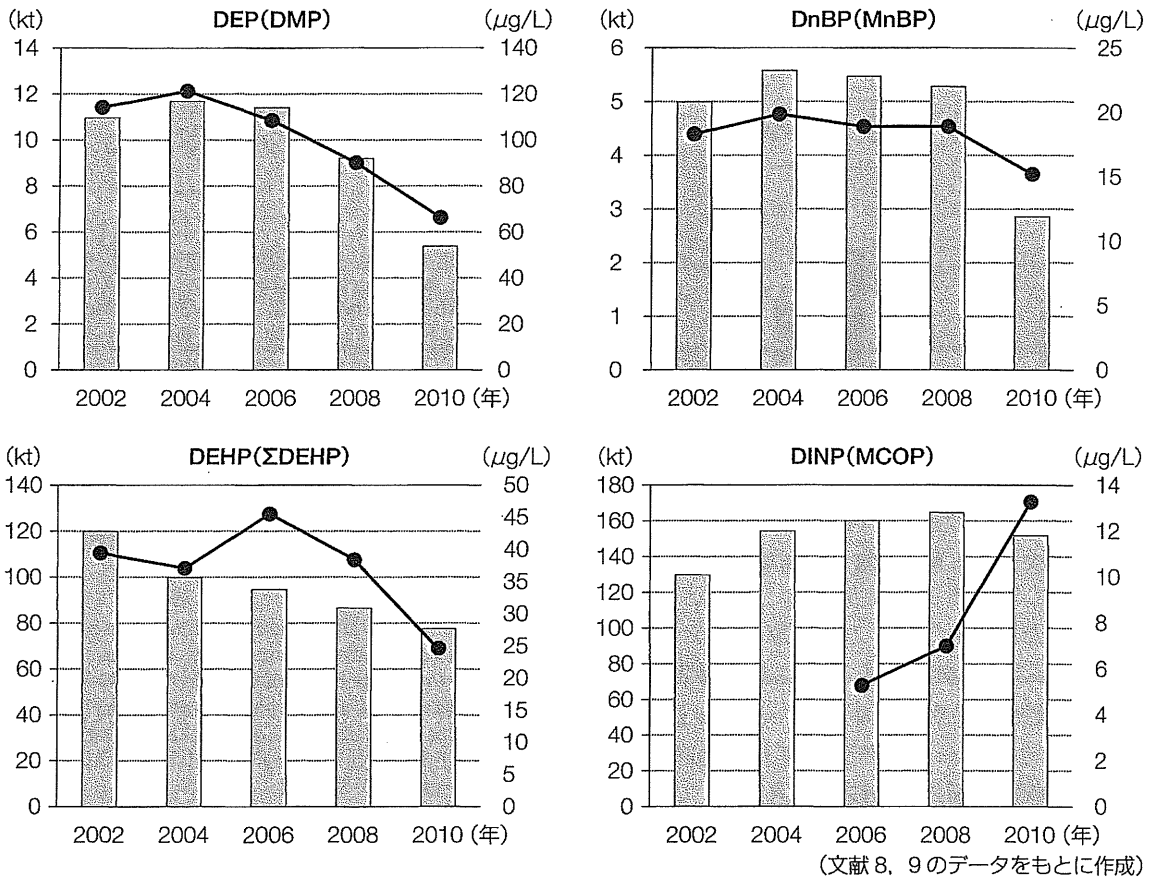


図3 米国のフタル酸エステル類の年間消費量と尿中代謝物濃度の幾何平均値の経年推移

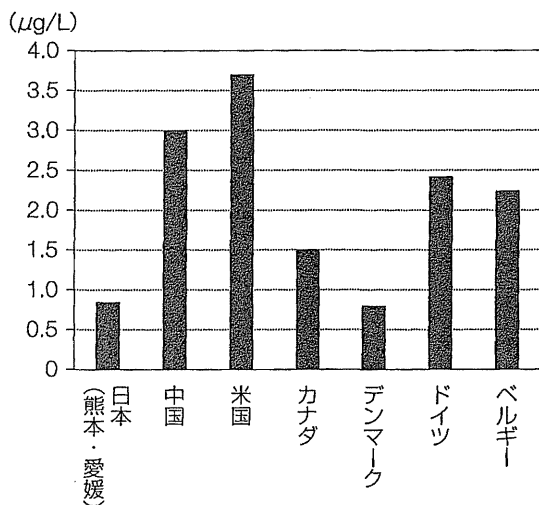
■消費量(kt) ●尿中代謝物濃度(μg/L) ()内は尿中代謝物名

立され始めたところであり、今後の研究による曝露実態の把握が必要である。

一方、血中濃度を測定した論文は少ないが、札幌の妊婦の血中 DEHP 代謝物濃度はスウェーデン、米国、オーストラリアより高かった⁷⁾。2000年と2012年の年間消費量は日本では224 kt から161 kt と30%の減少にとどまっているが⁸⁾、米国では290 kt から70 kt、EUでは395 kt から80 kt と75~80%減少している。日本では2012年の DEHP 消費量は米国やEU諸国の約2倍と多いことが室内ダスト中濃度、あるいは妊婦や子どもの DEHP 代謝物濃度が高い理由と考えられる。

米国のデータになるが、2002年から2010年までのフタル酸エステル類消費量⁸⁾と、尿中代謝物濃度の経年変化⁹⁾を図3に示す。規制の対象になった DEHP、DnBP(di-n-butyl phthalate)は消費量が減少し、その尿中代謝物濃度も減少している。一方、DEHPの代替化合物である DINP 消費量およびその代謝物濃度はいずれも上昇している。今後は、代替物質の健康リスク評価が求められる。

BPAについては各国で尿中 BPA 濃度が測定されている。米国、カナダ、デンマーク、ドイツ、ベルギー、中国、日本の各国の研究ではいずれも高頻度で検出され、大きな差は認めら



(文献 10, 11 のデータをもとに作成)

図 4 各国の尿中 BPA 濃度の幾何平均値の比較

れなかった(図 4)^{10,11)}。フタル酸エステル類、BPA とともに臍帯血からも測定され、母児移行が示されている¹²⁾。



曝露評価における課題

短半減期化合物であるフタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、BPA の代謝物濃度は日内・日外変動がある。食事が曝露源となる BPA や DEHP は濃度の変動が大きい¹³⁾。反復測定を行うことが望ましいが、一方で、疫学研究を実施する上では実行可能性も含めた検討が必要になる。特に、胎児期曝露の場合は、器官や臓器の発達において最も影響を受けやすい時期の曝露評価を行うことが重要である。



おわりに

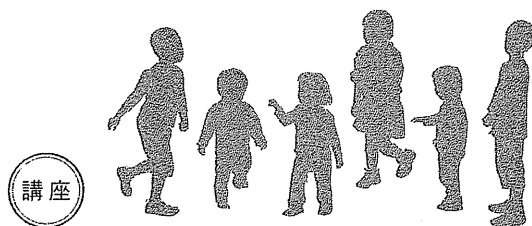
フタル酸エステル類、リン酸トリエステル類、BPA 等は人類が快適に過ごせるよう産業の発展に伴い流通されるようになった化合物であり、現在の生活からこれらの化合物を完全に無くしてしまうことは難しい。ヒトへの曝露を

最小限に抑えるためには、曝露源・曝露経路の特定を行う必要がある。さらに、使用規制等により新しく合成された代替物質を含めた曝露実態の把握と健康リスク評価が望まれる。

文献

- 1) Schecter A, et al: Phthalate concentrations and dietary exposure from food purchased in New York State. *Environ Health Perspect* 121 (4): 473-494, 494e1-4, 2013
- 2) Serrano SE, et al: Phthalates and diet: a review of the food monitoring and epidemiology data. *Environ Health* 13 (1): 43, 2014
- 3) 厚生労働省: 器具・容器包装, おもちゃ, 洗浄剤に関する情報.
http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/shokuhin/kigu/index.html
- 4) Ait Bamai Y, et al: Associations of phthalate concentrations in floor dust and multi-surface dust with the interior materials in Japanese dwellings. *Sci Total Environ* 468-469: 147-157, 2014
- 5) Tajima S, et al: Detection and intake assessment of organophosphate flame retardants in house dust in Japanese dwellings. *Sci Total Environ* 478: 190-199, 2014
- 6) Ait Bamai Y, et al: Comparisons of urinary phthalate metabolites and daily phthalate intakes among Japanese families. *Int J Hyg Environ Health*. 2015 Apr 3. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.03.013.
- 7) Araki A, et al: 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* 9(10): e109039, 2014
- 8) Bizzari SN, et al: Chemical Economics Handbook: Plasticizers. IHS Chemical, 2013
- 9) Zota AR, et al: Temporal trends in phthalate exposures: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2010. *Environ Health Perspect* 122(3): 235-241, 2014
- 10) Geens T, et al: Determinants of bisphenol A and phthalate metabolites in urine of Flemish adolescents. *Environ Res* 134: 110-117, 2014
- 11) Zhang Z, et al: Urinary bisphenol A concentrations and their implications for human exposure in several Asian countries. *Environ Sci Technol* 45(16): 7044-7050, 2011
- 12) Zhang T, et al: Blood and urinary bisphenol A concentrations in children, adults, and pregnant women from china: partitioning between blood and urine and maternal and fetal cord blood. *Environ Sci Technol* 47(9): 4686-4694, 2013
- 13) Preau JL, et al: Variability over 1 week in the urinary concentrations of metabolites of diethyl phthalate and di(2-ethylhexyl) phthalate among eight adults: an observational study. *Environ Health Perspect* 118(12): 1748-1754, 2010

(URL 最終確認 2015.3.31)



子ども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

遺伝的ハイリスク群を含む

佐々木成子 小林澄貴 岸 玲子

ささき せいこ 北海道大学大学院医学研究科公衆衛生学分野 助教 連絡先：〒060-8638 北海道札幌市北区北 15 条西 7 丁目
こばやし すみたか 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任助教
きし れいこ 同 特別招聘教授

喫煙は、がん、心疾患、呼吸器疾患や糖尿病など、様々な疾病を引き起こす最大の危険因子であるが、妊娠中の母親が喫煙すると、流産や低出生体重(LBW)、乳幼児突然死症候群(SIDS)など、子どもの健康に大きな影響を及ぼす。中でも、LBWは成人期における高血圧、糖尿病、循環器疾患等のリスクを高める危険因子の一つである。また、胎児期のみならず、乳幼児期など発達初期においても受動喫煙の影響は大きく、成人してからの疾病や健康に影響を与える要因となっている。近年、薬物代謝に関わる遺伝子多型により疾患に対する個体感受性が異なることが明らかとなり、喫煙の場合も同じ曝露レベルであっても感受性の高い集団がいることが示唆されていることから受動喫煙対策を急ぐ必要がある。



日本における喫煙率の推移

「平成 25 年国民健康・栄養調査」によると、日本の喫煙率は、男性 32.2%、女性 8.2%、総数 19.3% であり、10 年前の男性 46.8%、女性 11.3%、総数 27.7% からは減少している。これは、喫煙による健康影響の周知や受動喫煙防止法による禁煙・分煙対策、たばこ増税政策などによる変化といえる。しかし、他の先進諸国と比べると、特に男性では、米国の 16.4%、カナダの 17.4%、スウェーデンの 13.9% (OECD: Health policies and data, 2011) より未だにはるかに高い。また、世代による差があり、妊娠可能な女性の喫煙率はほぼ横ばいで推移しているが、これは他国でも同じ傾向である。



妊婦の喫煙による化学物質曝露と児への健康影響

たばこ煙中には、4000 種以上の化学物質が含まれており、うち 60 種以上は発がん物質、発がん促進物質である(表 1)。主な有害物質には、ニコチン、一酸化炭素のほか、カドミウム、ベンゼン、ベンツピレンなどの多環芳香族炭化水素(PAHs)、N-ニトロソノルニコチンなどのニトロソアミン類、ダイオキシン類などがある。ニコチン、PAHs や鉛などの重金属類は胎盤通過性があることから、喫煙により胎児にも影響を及ぼすことが懸念される。また、ニコチンの薬理作用によって臍帯や胎児の血管が収縮し、血流量が減少して低酸素状態になる。その結果、細胞増殖や分化に影響する。あるいは、酸素欠乏で胎盤の細胞栄養芽層に影響する



表1 たばこ煙中(主流煙と副流煙)に含まれる主な化学物質

たばこ煙中化学物質	主流煙	副流煙		
発がん物質 (ng/本)	ベンツピレン	20~40	68~140	
	ジメチルニトロソアミン	5.7~43	680~820	
	メチルエチルニトロソアミン	0.4~5.9	9.4~30	
	N-ニトロソノルニコチン	100~550	500~2750	
	ニトロソピロリジン	5.1~22	200~380	
	キノリン	1700	18000	
	メチルキノリン類	700	8000	
	ヒドラジン	32	96	
	2-ナフチルアミン	1.7	67	
	4-アミノピフェニール	4.6	140	
	O-トルイジン	160	3000	
	その他の有害物質 (mg/本)	ニコチン	0.46	0.27
		アンモニア	0.16	7.4
一酸化炭素		31.4	148	
二酸化炭素		63.5	79.5	
窒素酸化物		0.014	0.051	
フェノール類		0.228	0.603	

(厚生省(編)：喫煙と健康—喫煙と健康問題に関する報告書，第2版，1993より作成)

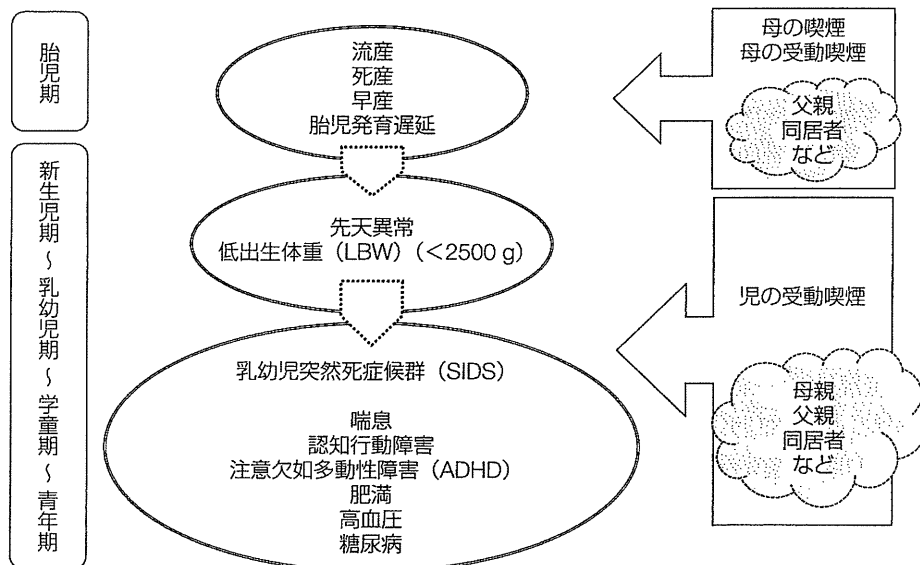


図1 たばこ煙曝露による児への健康影響

ことなどが示されている¹⁾。これらのたばこ煙曝露による児への健康影響を図1に示した。

1. 胎児期，乳幼児期の子どもの発育への影響

妊娠中の喫煙によって，死産，早産，新生児死亡，低出生体重(low birth weight; LBW)のリスクが高まることが報告されている。デンマークの妊婦 25,102 人の前向きコーホート研究

では，妊娠中の喫煙で死産リスクが 2.0 倍 [95%CI(信頼区間):1.4-2.9]，新生児死亡リスクが 1.8 倍(95%CI:1.3-2.6)であったと報告された²⁾。また，ヨーロッパ 10 カ国で行われた症例対照研究(症例群 3,787 人，対照群 5,602 人)では，妊娠中 1 日 10 本以上の喫煙で早産リスクが 1.39 倍(95%CI:1.20-1.60)であった³⁾。



LBWでは量反応関係もみられており、クロアチアの妊婦の1日当たりの喫煙本数が5~10本では出生体重が250g、20本以上では350g低下した⁴⁾。

胎児発育遅延によるLBWは肥満、高血圧、糖尿病、心疾患発症やメタボリックシンドロームの危険因子となることが示唆されている。胎児期に低栄養状態であると、血流の再配分や代謝調節など環境に適応して生き延びるための体質が胎児にプロミングされるが、出生後の環境が母乳や粉ミルクが十分に摂取できる状態であると過栄養となり、小児期の肥満や成人期の慢性疾患につながることを考えられている。さらに現在では、胎児期だけでなく乳幼児期の環境も成人期の疾病や健康に影響を与える要因であるという概念「Developmental Origins of Health and Diseases(DOHaD)」に発展している⁵⁾。

2. 子どものアレルギー疾患への影響

妊婦の喫煙は子どもの発育だけではなく、呼吸器疾患、喘息、アトピーなどのアレルギー疾患といった免疫機能にも影響を与える。13の研究を統合分析した結果では、乳幼児期~就学前期の喘鳴リスクが1.36倍(95%CI:1.19-1.55)であり⁶⁾、7つの研究を統合分析した結果では、学童期~青年期の喘鳴および喘息リスクが1.22倍(95%CI:1.03-1.44)であったと報告された⁶⁾。胎児発育遅延による肺、気道などの臓器形成阻害や機能の未発達、特に呼吸器疾患の要因の一つとして挙げられていて、呼吸機能を管理する神経系への影響が、乳幼児突然死症候群(sudden infant death syndrome;SIDS)にも関与するのではないかと考えられている¹⁾。

3. 子どもの神経行動発達への影響

たばこ煙中化学物質、特にニコチンには発達期の脳形成における神経毒性があることがわかっており、胎児はニコチン代謝酵素が未発達なため蓄積しやすい⁷⁾。スウェーデンにある4つのポピュレーション・ベースの登録システム

(the Medical Birth Register;the Education Register;the 1990 Census Database;the National School Register)では、それぞれの情報が登録IDによって連結されている。その中の375,000人で15歳時の成績を比較した研究では、妊娠中1日当たりの喫煙本数1~9本では成績低下リスクが1.59倍(95%CI:1.55-1.63)、10本以上になると1.92倍(95%CI:1.86-1.98)になり、量反応関係も認められたことが報告されたが⁸⁾、一方で、IQ低下や問題行動、注意欠如多動性障害(ADHD)などを検討した研究では、母の教育歴など両親の属性や養育環境で調整すると、有意な関連が見られなくなったという報告もいくつかあるため^{9~10)}、今後さらに検討する必要がある。



妊婦の受動喫煙による化学物質曝露と児への健康影響

たばこ煙には喫煙者本人が吸う主流煙と点火したたばこの先から立ち昇る副流煙の2つがある。さらに主流煙は喫煙者が吐き出す呼出煙こしゅつえんとなり、副流煙と混じって「環境たばこ煙(environmental tobacco smoke;ETS)」になる。受動喫煙とは非喫煙者がこのETSに曝されることである。たばこ煙に含まれる有害物質は主流煙よりも副流煙のほうが数倍~数十倍も多く、微粒子のため気道奥に侵入しやすいと言われる¹¹⁾。非喫煙妊婦の家庭での受動喫煙曝露量を検討した報告では、家庭内に喫煙者がいない妊婦と比較して、「配偶者の1日当たりの喫煙本数が20本以上」「同居する喫煙者数が2人以上」「1週間当たりの受動喫煙頻度が毎日」では、非喫煙者妊婦の血中コチニン濃度が2~4倍と有意に増加し、喫煙習慣のない妊婦においても、配偶者や自宅の喫煙状況が重要であることが示された¹²⁾。

妊婦の受動喫煙も妊婦本人の喫煙と同じく胎児発育や免疫機能に影響を与えることが報告さ



れている。9つの研究を統合分析した結果では、LBWリスクが非受動喫煙妊婦と比較して1.32倍(95%CI:1.07-1.63)であった¹³⁾。呼吸器疾患についても、5つの研究を統合分析した結果で5~18歳時の喘鳴リスクが1.52倍(95%CI 1.23-1.87)であったと報告されており¹⁴⁾、その影響は受動喫煙のほうが大きいのではないかと、いう指摘もある。

生後の両親の喫煙による化学物質曝露と児への健康影響

妊娠中に喫煙をしていた母親は出産後も喫煙を続ける場合が多く、子どもは生後もたばこの煙に曝されることになる。特に、呼吸器疾患との関連を検討した報告が多く、例えば、20の研究を統合分析した結果では、母親の喫煙で中耳炎リスクが1.62倍(95%CI:1.33-1.97)になった¹⁵⁾。また、9つの研究を統合分析した喘鳴リスクの結果は、母親の喫煙で3~4歳児の喘鳴リスクが1.65倍(95%CI:1.20-2.68)、5~18歳児では1.18倍(95%CI:0.99-1.40)になったが¹⁵⁾、継続喫煙者では妊娠中と生後の影響を区別するのは難しいことがある。

一方、父親の喫煙では5~18歳児の喘鳴リスクが1.38倍(95%CI:1.05-1.85)、同居者に喫煙者がいる場合は1.32倍(95%CI:1.12-1.55)であった¹⁴⁾。喘息リスクについては喘鳴よりも関連が弱く、母親の喫煙で5~18歳児のリスクが1.20倍(95%CI:0.98-1.46)、父親の喫煙で0.98倍(95%CI:0.71-1.36)、同居者の喫煙で1.30倍(95%CI:1.04-1.62)となり、量反応関係も見られた¹⁴⁾。

両親の喫煙が子どもの神経行動発達に及ぼす影響については、妊婦の喫煙と同じく母親の教育歴や妊娠中の喫煙の有無、あるいは社会経済的要因で調整すると有意な関連が見られなくなるという報告が多く、まだ一致した結果は得られていない。

喫煙による化学物質曝露と遺伝的感受性の交互作用による児への健康影響

1. たばこ煙中化学物質と薬物代謝酵素の遺伝子多型

たばこ煙中化学物質は生体内に入った後、薬物代謝酵素によって代謝されて体外に排出される。主要な代謝酵素として、シトクロム P450 (CYP)があり、第Ⅰ相反応で物質の活性化や排泄などに関与する。また、第Ⅱ相反応で代謝物の解毒に関わる酵素としてグルタチオン転移酵素(GSTs)があり、これら薬物代謝酵素活性能には個体差があることがわかっている。生物の遺伝情報は、アデニン(A)、チミン(T)、シトシン(C)、グアニン(G)の4種類の塩基の配列でコードされていて、ヒトには約30億個の塩基があるが、1000~2000個に1個の割合で個体により異なる配列部分が存在する。例えば、アデニン(A)からチミン(T)への変異のように(A>T)、遺伝子の塩基配列が1カ所だけ違うことを「一塩基多型」といい、薬の効果の違いや体質など個体差を決定する要因になる。また、遺伝子の変異にはその遺伝子が完全に欠損していることがあり、GSTM1遺伝子やGSTT1遺伝子の多型では、遺伝子欠損がある場合をNull型と表し、酵素活性が欠損しているため解毒能が低くなる。このような遺伝子レベルでの変異や欠損という遺伝子多型の関与により、生体内で生成される中間代謝物の毒性が高くなる、あるいは迅速に解毒されないという有害な影響が生じて、発がんなど生体に影響を及ぼすリスクが上昇する¹⁶⁾。

図2に代表的なたばこ煙中化学物質であるPAHsの代謝模式図を示した^{17,18)}。細胞内に入ったPAHsはCYPの調整因子であるアリル炭化水素受容体(AhR)と結合して核内へと移行し、AhR核移送体(AhR nuclear translocator;

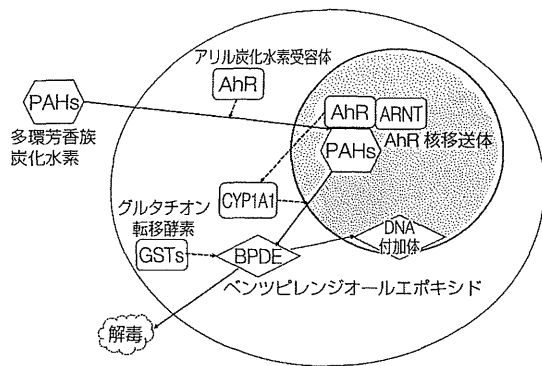


図2 多環芳香族炭化水素 (PAHs) の代謝模式図
(文献 17, 18 より作成)

ARNT) と結合して薬物代謝酵素である CYP1A1 遺伝子の発現を誘導する。そして、代謝中間物質であるベンツピレンジオールエポキシド (B [a] p-7, 8-dihydrodiol-9, 10-epoxide; BPDE) と反応して DNA が損傷した付加体が形成される。一方、GSTs が働くと物質は解毒されて体外へ排泄される。

2. PAHs 代謝に関与する遺伝子多型と出生体格への影響

胎児発育にもこの遺伝子多型が関与していることがわかっている。われわれは札幌の妊婦 293 人で検討した。妊娠中に母が喫煙すると出生体重が平均で 135 g の低下であったが、遺伝子型で分類すると、母親の CYP1A1 遺伝子多型 (T>C) が TC/CC 型では出生体重が 170 g 低下した。また、GSTM1 遺伝子多型が Null 型では 171 g、AhR 遺伝子多型 (G>A) が GG 型では 211 g 低くなり、さらに、遺伝子の多型を組み合わせると CYP1A1 遺伝子 TC/CC 型で GSTM1 遺伝子 Null 型では 237 g、AhR 遺伝子 GG 型で CYP1A1 遺伝子 TC/CC 型では 315 g さらに有意に低下した¹⁹⁾ (図 3)。CYP1A1 遺伝子 TC/CC 型では TT 型よりも酵素活性が上昇しているため、ベンツピレンジオールエポキシドなどの発がん性物質の生成が促進されることがわかっている。一方、GSTM1 遺伝子の

Null 型は酵素活性の欠損で解毒能が低いことから、母の遺伝子多型により胎児や胎盤系への影響に個体差がみられたと考えられる¹⁹⁾。

母親の妊娠中の受動喫煙でも遺伝的感受性の関与が報告されている。北海道コーホート研究の妊婦 1,336 人では、受動喫煙の有無では出生体格に差はなかったが、非喫煙の母親と比較して、CYP1A1 遺伝子多型 (A>G) が AG/GG 型で出生体重が 78 g (p=0.019)、ミクロソームエポキシドヒドラーゼ 1 (EPHX1) 遺伝子多型 (Try>His) が His/His 型で出生体重が 154 g (p<0.001) 低下し、EPHX1 遺伝子 His/His 型と N-アセチルトランスフェラーゼ 2 (NAT2) 遺伝子多型 (G>A) が GG 型を組み合わせると出生体重が 145 g (p=0.003)、出生身長が 1.1 cm (p=0.003) 有意に低くなり (図 4) (Brimoth TS, 学位論文)、たとえ妊婦自身が喫煙しなくても胎児発育への影響が大きいことが北海道のコーホート研究でわかった²⁰⁾。

3. PAHs 代謝に関与する遺伝子多型と子どものアレルギー疾患への影響

GSTM1 遺伝子や GSTT1 遺伝子多型は、呼吸器疾患とも関連がある。ドイツの 3,054 人で母親が妊娠中に喫煙した児の GSTM1 遺伝子多型が Null 型では、学童期の喘息リスクが 5.5 倍 (95%CI: 1.6-18.6) になった⁶⁾。

4. ニトロソアミン類代謝に関与する遺伝子多型と出生体格への影響

札幌の妊婦 460 人では、ニトロソアミン類の代謝に関与する酵素である NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 (NQO1) 遺伝子多型 (C>T) の影響についても報告されている²¹⁾。NQO1 遺伝子は基質によって代謝活性化と解毒化双方の働きをする酵素であるが、ニトロソアミン類では代謝の活性化に働く。妊娠中に喫煙した場合、出生体重の低下が NQO1 遺伝子 CT/TT 型の 77 g に比べると CC 型ではより大きく 199 g になった。また、出生身長と出生頭

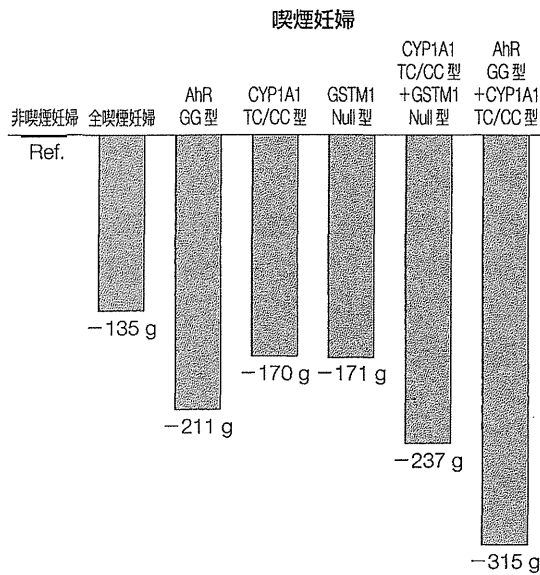


図3 喫煙妊婦における出生体重と AhR, CYP1A1 および GSTM1 遺伝子多型との関連
(札幌コーホート妊婦 293 人, 2002~2005 年)
(文献 19 のデータより作成)

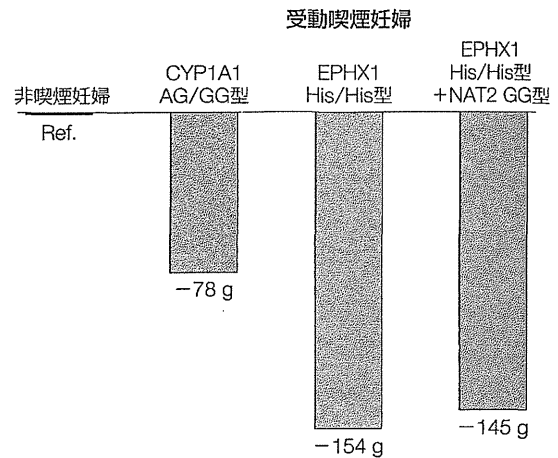


図4 受動喫煙妊婦における出生体重と CYP1A1, EPHX1 および NAT2 遺伝子多型との関連
(北海道コーホート妊婦 1,336 人, 2003~2013 年)
Braimoh TS の学位論文データより作成 (Braimoh TS : Effects of maternal secondhand smoke exposure and gene polymorphisms of CYP1A1, EPHX1 and NAT2 on infant birth size. 2012. 北海道大学, 学位論文)

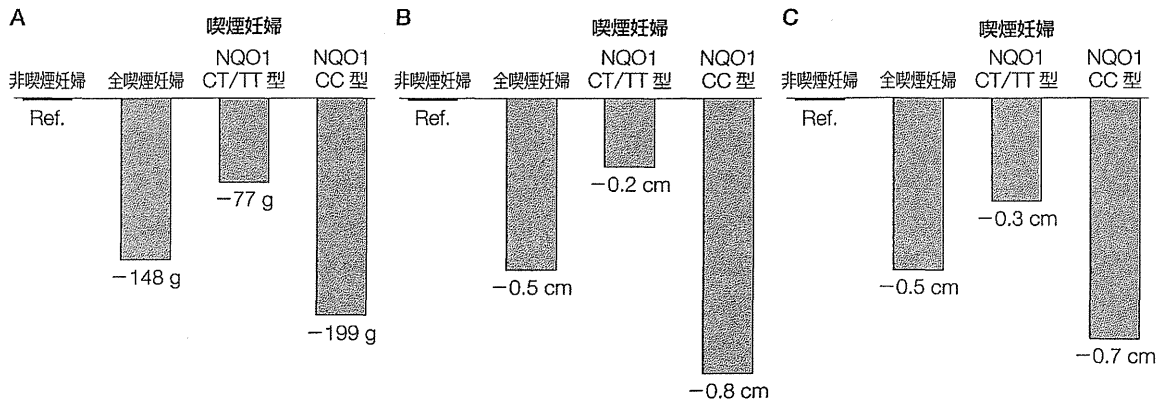


図5 喫煙妊婦における出生体重(A), 出生身長(B), 出生頭囲(C)と NQO1 遺伝子多型との関連
(札幌コーホート妊婦 460 人, 2002~2005 年)

(文献 21 のデータより作成)

囲もより大きな低下を示し、それぞれ 0.8 cm と 0.7 cm となり、同じ喫煙妊婦でも遺伝子多型によって児の出生体格への影響に大きな差がみられた²¹⁾(図 5)。ニトロソアミン類は肺腺がん発症との関連が示唆されている発がん物質

で、わが国では非喫煙の女性に肺腺がん患者が多いのは受動喫煙の影響とも考えられている。