

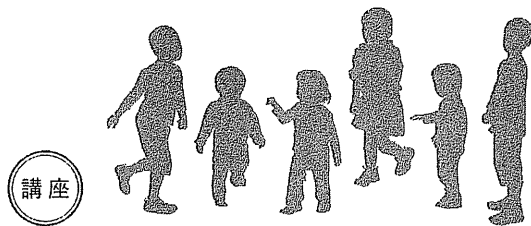


## まとめ

ヒトの発達初期である胎児期～乳幼児期の環境は、その時期のみならず、その後一生の健康にも大きな影響を与えることがわかってきた。特に、LBW など胎児発育遅延は、身長、体重などの体格だけでなく、免疫機能や神経行動発達にも関与している可能性がある。また最近では、DNA メチル化やヒストン修飾などエピジェネティックと疾病や健康との関連についても研究が進んでいる。今後の研究で、遺伝-環境相互作用を総合的に検討して遺伝的ハイリスク群の存在を解明し、効果的な予防対策を構築することが可能となれば、妊娠時や出生時だけでなく、乳幼児期～青年期の疾患の予防、さらには、成人期における生活習慣病発症の予防につながる事が期待できる。

### 文献

- 1) Sheung PN: Smoking during pregnancy: Subsequent effects on offspring immune competence and disease vulnerability in later life. *Reprod Toxicol* 23(3): 428-437, 2007
- 2) Wisborg K, et al: Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 154: 322-327, 2001
- 3) Nabet C, et al. Smoking during pregnancy according to obstetric complications and parity: results of the EUROPOP study. *Eur J Epidemiol* 22: 715-721, 2007
- 4) Habek D, et al. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 17: 367-371, 2002
- 5) Gluckman PD, et al: Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science* 305: 1733-1736, 2004
- 6) Silvestri M, et al: Smoke Exposure, Wheezing, and Asthma Development: A Systematic Review and Meta-Analysis in Unselected Birth Cohorts. *Pediatr Pulmonol* 50(4): 353-362, 2015
- 7) Stephan-Blanchard E, et al: Perinatal nicotine/smoking exposure and carotid chemoreceptors during development. *Respir Physiol Neurobiol* 185(1): 110-119, 2013
- 8) Lambe M, et al: Maternal smoking during pregnancy and school performance at age 15. *Epidemiology* 17(5): 524-530, 2006
- 9) Batty GD, et al. Effect of maternal smoking during pregnancy on offspring's cognitive ability: empirical evidence for complete confounding in the US national longitudinal survey of youth. *Pediatrics* 118(3): 943-950, 2006
- 10) Huijbregts SCJ, et al. Interrelations between maternal smoking during pregnancy, birth weight and sociodemographic factors in the prediction of early cognitive abilities. *Infant Child Dev* 15(6): 593-607, 2006
- 11) Cheraghi M, et al: Environmental tobacco smoke (ETS) and respiratory health in children. *Eur J Pediatr* 168(8): 897-905, 2009
- 12) Sasaki S, et al: Self-reported tobacco smoke exposure and plasma cotinine levels during pregnancy—A validation study in Northern Japan. *Sci Total Environ* 412-413: 114-118, 2011
- 13) Leonardi-Bee J, et al: Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93: F351-F361, 2008
- 14) Burke H, et al: Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 129(4): 735-744, 2012
- 15) Jones LL, et al: Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research* 12: 5, 2011
- 16) Hayes JD, et al: Glutathione S-transferase polymorphisms and their biological consequences. *Pharmacology* 61(3): 154-166, 2000
- 17) Baccarelli A, et al: Aryl-hydrocarbon receptor-dependent pathway and toxic effects of TCDD in humans: a population-based study in Seveso, Italy. *Toxicol Lett* 149: 287-293, 2004
- 18) Rybicki BA, et al: Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adduct formation in prostate carcinogenesis. *Cancer Lett* 239: 157-167, 2006
- 19) Sasaki S, et al: Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the Ah receptor, *CYP1A1* and *GSTM1* affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod* 12(2): 77-83, 2006
- 20) 小林澄貴, 他: 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(2): 37-48, 2015
- 21) Sasaki S, et al: Adverse Birth Outcomes Associated with Maternal Smoking and Polymorphisms in the N-Nitrosamine-Metabolizing Enzyme Genes *NQO1* and *CYP2E1*. *Am J Epidemiol* 167(6): 719-726, 2008



## 子ども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

湊屋 街子 岸 玲子

みなとや まちこ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任助教 連絡先：〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目  
きしれいこ 同 特別招聘教授

胎生期の種々の環境因子が、出生体重や健康に影響を与えることが懸念される。この20年ほどの間に、残留性有機汚染物質(POPs)や日用品等に含まれる化学物質への胎児期曝露が出生体重に及ぼす影響について、多く研究されるようになった。最近では、体内のPOPs蓄積レベルと肥満度の関連や、食品パッケージなどに使用されるフタル酸エステル類やビスフェノールA(BPA)の尿中のレベルが、子どもの肥満やBMIと関係することが報告されている。しかし、市場に出回る多くの化学物質については、まだ十分に理解されていない。本稿では、従来から出生体重への影響について報告の多い喫煙に加えて、環境化学物質の出生体重と特に肥満への影響について最新のデータを示し、胎児期の“obesogen(肥満源)”と呼ばれる化学物質の影響と今後の課題について考える。



### 児の出生体重の重要性

近年、肥満または肥満傾向の子どもの数は世界の多くの国で増加している<sup>1)</sup>。日本では、学校保健統計調査によると、1977年以降、肥満傾向の子どもは増加していたが、近年はほぼ横ばい状態で、20歳未満でBMIが25以上である割合は男性では15.3%、女性では12.4%である<sup>1)</sup>。肥満の増加は、従来から食生活の変化、運動、遺伝的要因によるところが大きいと考えられてきたが、生活環境中に存在する多様な化学物質の影響の可能性については、最近関心が持たれ始めている。

一方、胎芽期・胎生期における種々の環境因子が、成長後の健康や種々の疾病発症リスクに

影響を及ぼすという概念(DOHaD; Developmental Origins of Health and Disease)が提唱されており、臓器や組織が発達する胎児期は、外的因子に対して感受性が高く、たとえ出生時には影響が現れていなくても、成長していく過程の中で健康影響が顕在化してくる可能性も示唆される(図1)。例えば、低出生体重で生まれる

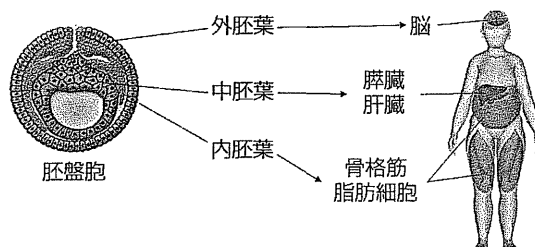


図1 胎児期の環境化学物質曝露と子どもの肥満の関連



と、発育期、成人期と長期にわたり、主に代謝系に影響を受けることが知られ、肥満、2型糖尿病、心疾患、メタボリックシンドロームが発症しやすくなるとされている<sup>2,3)</sup>。

日本では、1980年の男児の出生時の平均体重は3,230g、女児は3,160gであったのに対し、2010年の男児の平均体重は2,980g、女児は2,910gと減少傾向にある。さらに、低出生体重児(出生時体重が2,500g未満)の割合は、1975年に5.1%、1995年に7.5%、2010年に9.6%と増加傾向にある<sup>4)</sup>。この状況は先進諸国の中で特異な状況であり、原因は、日本の若年世代の女性のやせの増加が理由の一つと考えられるが、その他の環境因子(喫煙、母体の栄養不足など)も寄与していることが考えられる。

## POPs 曝露と出生体重

これまで喫煙をする妊婦の子どもは出生時体重が減少すること、低出生体重(LBW)のリスクが高まることはよく知られている(本連載第7回、佐々木ら参照)。

喫煙以外の環境化学物質では、表1のとおり、これまでの研究で、農薬やダイオキシン類などの環境化学物質、中でもPOPsの妊婦への曝露と、出生体重減少との関連が多数報告されている。かつて日本でも使用されていた、有機塩素系農薬であるジクロロジフェニルトリクロロエタン(DDT)や代謝物であるジクロロジフェニルジクロロエチレン(DDE)への胎児期曝露は、出生体重を低下させることが2000年代初めより報告されており、化学物質の中でも出生体重への影響について、比較的多数の研究が行われてきた。消毒剤などとして使用されたヘキサクロロベンゼン(HCB)と出生体重の関連は、ヨーロッパでの報告のみである。

ダイオキシン類については、北海道コーホートで2009年に、母体血中の総PCDF(ポリ塩

化ジベンゾフラン)濃度が高いほど、出生体重が有意に低下し、特に男児では総PCDD(ポリ塩化ジベンゾパラジオキシン)毒性等量が10倍増加すると、出生体重が有意に低下(マイナス331g)することを報告したのをはじめ<sup>5)</sup>、デンマークからも2014年に報告があった。PCB(ポリ塩化ビフェニル)の胎児期曝露と出生体重の関係は、ヨーロッパで行われた12の出生コホート研究のメタアナリシス(統合解析)で、母体中の1 $\mu$ g/LのPCB-153の増加が、児の出生体重を150g低下させると報告されている<sup>6)</sup>。

有機フッ素系化学物質(PFCs)曝露は、動物実験からも出生体重への影響が示唆されていたように、日本をはじめ台湾や中国、欧米諸国でもペルフルオロオクタンスルホン酸(PFOS)やペルフルオロオクタン酸(PFOA)曝露による出生体重の低下が報告された。近年はこれまで使用が多かったPFOS、PFOAがPOPs条約で使用規制されたのに伴い、まだ規制対象外である新しい有機フッ素系化学物質の使用も増加しており(本連載第4回原田ら参照)、例えばペルフルオロヘキサンスルホン酸(PFHxS)曝露による出生体重低下の報告がある<sup>7)</sup>。われわれのグループでも、母体血中のPFOS濃度が10倍増加すると、女児の出生体重が269g有意に低下したことを報告した<sup>8)</sup>。

## その他の化学物質曝露と出生体重

半減期(血中濃度が半減するまでの時間)が比較的短い環境化学物質への胎児期曝露と、出生体重への影響の報告は、先述のPOPsに比べると少ない(表2)。日本で行われた9種類のフタル酸エステル類代謝物を対象とした疫学研究によると、フタル酸エステル類曝露による、出生体重への影響は認められなかった<sup>9)</sup>。

BPAは生産量が最も多い化学物質の一つである。われわれは、母体血と臍帯血では母児移

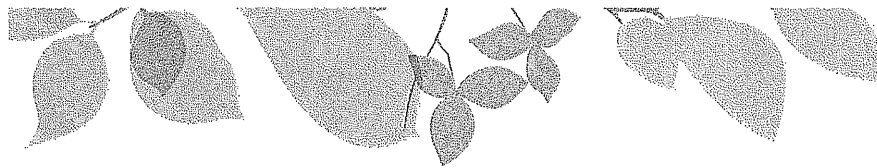


表 1 胎児期の環境化学物質曝露と出生体重低下に関する研究 (POPs)

調査年	国	サンプル		有機塩素系			ダイオキシン類		臭素系難燃剤	有機フッ素系化学物質		濃度 (中央値または平均値)
		種類	数	DDT	DDE	HCB	PCDF	PCB	BDE	PFOS	PFOA	
2002-2005	日本	母体血	428								↓	5.2 ng/mL
2003-2006	ノルウェー	母乳	300			↓						12 ng/g lipid
2002-2005	日本	母体血	398				↓					Total PCDF = 18.4 pg/g lipid
2002-2004	ポーランド グリーンランド	母体血	258(ポーランド) 572(グリーンランド)		↓							DDE = 357 ng/g lipid (ポーランド) DDE = 274 ng/g lipid (グリーンランド)
2004-2006	スペイン	臍帯血	494	↓	↓							DDT = 0.02 ng/mL DDE = 0.46 ng/mL
1990-2008	ヨーロッパ	母体血 母乳	7990					↓				PCB-153 = 139.6 ng/L
2005-2006	サウジアラビア	母体血	1518		↓							0.05 µg/L
2007	中国	母体血	158								↓	PFOA = 8.70 ng/mL (Chaonan) PFOA = 16.95 ng/mL (Guiyu)
2005-2006	アメリカ	母体血	710							↓		13.9 ng/mL
2004-2005	台湾	臍帯血	486							↓		5.67 ng/mL
1996-2010	スウェーデン	母乳	413						↓			3.1 ng/g lipid
2007-2008	ギリシャ	母体血	1117			↓						82.3 pg/mL

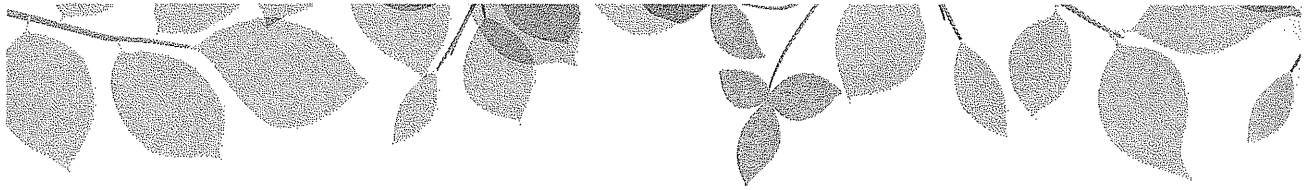
表 2 胎児期の環境化学物質曝露と出生体重低下に関する研究 (短半減期)

調査年	国	サンプル		フタル酸エステル類	多環芳香族炭化水素代謝物	フェノール類		濃度 (中央値)
		種類	数	DEEP	1-OHP	DCP	BPA	
2005-2008	日本	尿	149		↓			0.124 µg/g crea
2003-2008	台湾	尿	396				↓	15.98 µg/g crea
2002-2006	フランス	尿	191			↓		2, 5-DCP = 6.4 µg/L
2002-2006	オランダ	尿	219				↓	1.7 µg/g crea
2011-2012	中国	臍帯血	207	↓				3.84 µg/L

↓は表 1, 2 ともに出生体重低下を示す。

行は認められなかったが、臍帯血のレベルは母体血と同程度であったことから、BPA が確実に胎児へ移行していることが示唆された。日本の臍帯血中 BPA 濃度は、これまでの諸外国の報告より、低いレベルであった。台湾のコーホ

ート研究では、臍帯血中の BPA 濃度が日本の 10 倍程度であり、低出生体重や SGA (small for gestational age) のリスクが上昇すると報告されている<sup>10)</sup>。一方、韓国の 2 つのコーホートでは、胎児期 BPA 曝露は、出生体重を有意に増



加させる傾向にあると報告している。その他のフェノールでは、ジクロロフェノール(DCP)曝露では男児で、日焼け止めや化粧品に使用されているベンゾフェノン3(BP3)曝露では女児で、出生体重の低下が報告されている。

胎児期の重金属類への曝露は神経発達への影響があることはよく示されているが、出生体重への影響があることはあまり知られていない。

### 胎児期喫煙曝露と生後発育

喫煙する妊婦の子どもは出生時体重が減少し、その後急激に体重が増えて、過体重の児の比率が増加することが、多くの調査で確認されている。これは、妊娠中の喫煙は、胎盤血流と酸素供給を減らし、子宮の一種の栄養不足状態を引き起こすことが原因と考えられ、母体の栄養不足により胎児の「節約遺伝子」が発動する。その結果、インスリンの働きが悪くなり血糖が下がりにくくなり、肥満が促進する、という第二次世界大戦中オランダで飢餓にさらされた妊婦から生まれた子どもの追跡調査から、明らかになった有名な事実によって説明される。さらに胎児期の喫煙曝露の影響は、小児期・学童期のみならず、成長した18歳時点での過体重のリスクを上昇させることも報告されている<sup>11)</sup>。

前述のとおり、妊娠期のタバコ喫煙による出生体重の低下はよく知られるところであるが、生後発育への影響についても、大規模な調査結果がでている。両親の喫煙と小児期の肥満の関係を調べた12の研究に参加した、およそ11万人のデータから、母の喫煙による胎児期曝露は、父や家族からの胎児期受動喫煙曝露よりも、小児期の肥満に与える影響が大きいことが報告された<sup>12)</sup>。北海道スタディでも児の出生体重は、母が喫煙する場合はマイナス148gで、母が受動喫煙の影響を受ける場合よりも有意に大きく、母の能動喫煙の場合、肥満への影響も

大きくなると考えられる。

### 胎児期 POPs 曝露と生後発育

有機塩素系農薬曝露と生後発育については、調べた11の報告のうち、7報で胎児期のDDT曝露が、幼児期の急成長や子どもまたは成人でのBMIの増加や肥満、過体重に影響を与えるとした一方で、4報では明確な関連がないとしている。影響があると報告した中でも、男児のみの影響や、母親が肥満である場合にみに影響がみられるなど限定的なものも含まれた。

子ども、青年、成人を対象とした多くの研究では、ダイオキシン類やPCBsへの曝露は、生後の発育や肥満に影響を及ぼさないと報告されている。またPCBsの胎児期曝露の影響には、性差があり、特に女児での肥満への影響がいくつか報告されている。

PFCsの曝露が高いと出生体重の低下を引き起こす、と報告したイギリスの研究グループは、その後の発育を追跡調査し、PFOS濃度の高い母から生まれた子どもは、20カ月で有意に体格が大きいことをみつけた<sup>13)</sup>。このグループが報告した母のPFOS血中濃度は、日本で報告された値の4倍程度高いことを考慮すると、日本でも同様にPFOSの胎児期曝露が出生後の児の体格に影響を与えるかは、わからない。一方、炭素鎖の長い有機フッ素系化学物質については、日本などアジアで生産されており、かつ蓄積性がより強いので、今後生後発育への影響を検討することが必要である。

### その他の化学物質曝露と生後発育

フタル酸エステル類について、オランダの研究では、低濃度でのフタル酸エステル類への胎児期曝露は、出生後1年間のBMIの増加と関連がみられることが近年報告された<sup>14)</sup>。このよ



うな出生後短期間での急成長は、幼児期に肥満や過体重とされた子どもたちに特徴的であることも報告されており、生後の急成長と肥満の関係は、今後も注目の研究といえる。またフタル酸エステル類の影響は、種類によって大きく異なることや性差があることが示されている。

有機スズ(TBT)、BPAは動物実験では肥満の原因となりうることは知られているが、これまで疫学研究において、BPAと小児期の肥満の関連についての十分な知見は得られていない。またTBTと肥満との関連は報告されていない。これは、動物実験が、通常のヒトが曝露するレベルと比べ、高い濃度での曝露であることや、環境化学物質の代謝のメカニズムは、ヒトとマウスやラットでは異なることが要因と考えられる。

多環芳香族炭化水素(PAHs)は不完全燃焼の際に発生する化学物質で、ヒトへの発がん性や内分泌かく乱性が知られている。胎児期のPAHs曝露と小児期の体格の研究はこれまで1報のみで、胎児期のPAHs曝露が肥満のリスクを5歳で1.79倍、7歳で2.26倍に上昇させることが、報告されている<sup>15)</sup>。前述のとおり、喫煙と体重の関係についてはすでに知られているが、これまでは喫煙=ニコチン曝露の影響によるものとされていたが、喫煙はPAHsの発生源でもあるため、喫煙による体重への影響にはPAHsが寄与している可能性も考えられる。

### 代謝の変化を引き起こすメカニズム

化学物質が生体内の代謝系に影響を与えるメカニズムは複雑で、図2のとおり、①ホルモン受容体を介するもの、②脂肪蓄積の促進を活性化するペロキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR)を介するもの、③有害物質の体内蓄積を防ぐ生体内の異物センサーを介するものが提唱されている<sup>16)</sup>。

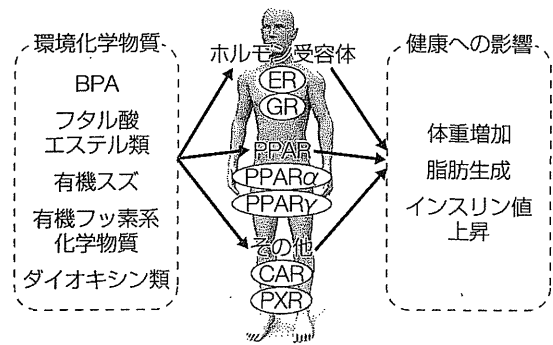


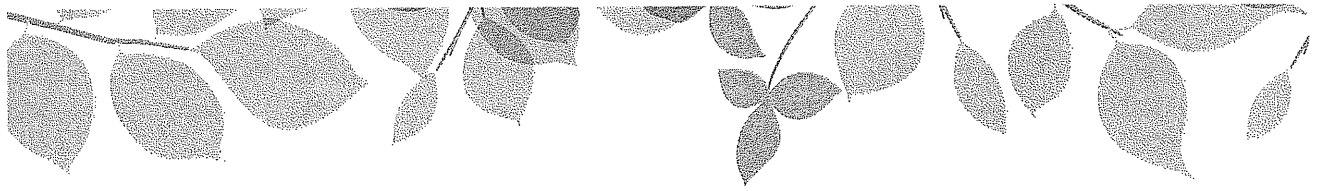
図2 化学物質の核内受容体への影響と健康への影響

ホルモン受容体の中でも、多くの環境化学物質のターゲットであるのが、脂肪生成、体重増加、インスリンレベルの調整に重要な役割を担うエストロゲン受容体(ER)、グルココルチコイド受容体(GR)である。BPAはこれらの受容体を介して、脂肪生成、体重増加、インスリンレベルを促進すると考えられる。

PPARは体内の様々な臓器で、脂肪酸の酸化の活性化や、脂肪細胞の分化を促進する。脂肪酸の酸化に重要なPPAR $\alpha$ は、PFCsやフタル酸エステル類によって活性化され、体重増加を抑制するとされる。一方、PPAR $\gamma$ はフタル酸エステル類、有機スズによって活性化され、脂肪生成を引き起こす。ダイオキシン類は、細胞の成長や分化に関わるアリル炭化水素受容体(AhR)に特異的に結びつきPPAR $\gamma$ を介して、脂肪生成を阻害するとされる。

近年、異物センサーとして知られるプレグナンX受容体(PXR)、構成的アンドロスタン受容体(CAR)は、脂肪酸、脂肪、グルコース代謝においても、役割を担うことが示唆され、フタル酸エステル類、BPA、PCBs、PFOSやPFOA、有機塩素系農薬など、多種の化学物質がPXRやCARを活性化し、代謝に影響を与えようと考えられるようになってきている。

しかし、環境化学物質のPXR、CAR、AhRを介した代謝への影響について、明らかになっ



た事実は限られている。化学物質が生体内でどのように作用するかを理解することは、化学物質がヒトの健康にどのような影響を及ぼすかを解明するために重要であり、これからの研究が期待される。

また化学物質による生体への影響は、これらのいくつかの経路が相互に干渉し合う結果であり、脂肪生成、体重の促進・抑制の双方への影響をもたらすと考えることが妥当である。



## 今後の課題

これまでに環境化学物質胎児期曝露の影響を、化学物質ごとに検討してきたが、いわゆる“obesogen”として明確になっている環境化学物質は極めて少ない。個々の化学物質の曝露による、発育への影響や、肥満との関連を明らかにしていくことは非常に重要な課題である。さらに、7万種類以上といわれている市場に出回る化学物質<sup>17)</sup>への複合的な曝露による、出生体重や生後発育への影響を明らかにしていくことも、課題といえる。

消費量が増加しているファストフード、加工食品、包装済食品容器には、BPA やフタル酸エステル類が使われていることが多く<sup>18)</sup>、これらの食事そのものが肥満の原因の一つであると同時に、環境化学物質の曝露の機会を増やしているといわれる。また POPs は脂溶性で、動物性脂肪に蓄積されるため、高脂肪の食事を摂ることは、POPs への曝露機会が増えるということである。疫学研究にて環境化学物質と肥満の関係を明らかにするうえで、これらの化学物質の主な曝露源が食事由来であることに留意しなくてはならない。

### 文献

1) Ng M, et al: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of

Disease Study 2013. *Lancet* 384(9945): 766–781, 2014

2) Clayton PE, et al: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 92(3): 804–810, 2007

3) Ong KK, et al: Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ* 320: 967–971, 2000

4) 厚生労働省: 乳幼児身体発育調査(平成 22 年)

5) Konishi K, et al: Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 109(7): 906–913, 2009

6) Govarts E, et al: Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorophenyldichloroethylene (DDE): A meta-analysis within 12 European birth cohorts. *EHP* 120(2): 162–170, 2012

7) Lee YJ, et al: Concentrations of perfluoroalkyl compounds in maternal and umbilical cord sera and birth outcomes in Korea. *Chemosphere* 90(5): 1603–1609, 2013

8) Washino N, et al: Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *EHP* 117(4): 660–667, 2009

9) Suzuki Y, et al: Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. *Environ Int* 36(7): 699–704, 2010

10) Chou WC, et al: Biomonitoring of bisphenol A concentrations in maternal and umbilical cord blood in regard to birth outcomes and adipokine expression: a birth cohort study in Taiwan. *Environ Health* 10(1): 94, 2011

11) Harris HR, et al: Parental smoking during pregnancy and risk of overweight and obesity in the daughter. *Int J Obes* 37(10): 1356–1363, 2013

12) Riedel C, et al: Parental smoking and childhood obesity: higher effect estimates for maternal smoking in pregnancy compared with paternal smoking—a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 43(5): 1593–1606, 2014

13) Maisonet M, et al: Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *EHP* 120(10): 1432–1437, 2012

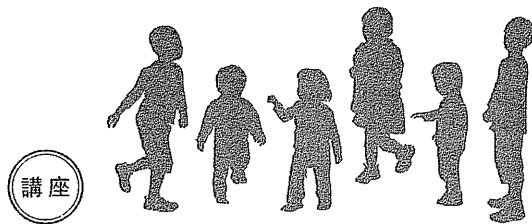
14) de Cock M, et al: First year growth in relation to prenatal exposure to endocrine disruptors—a Dutch prospective cohort study. *Int J Environ Res Public Health* 11(7): 7001–7021, 2014

15) Rundle A, et al: Association of childhood obesity with maternal exposure to ambient air polycyclic aromatic hydrocarbons during pregnancy. *Am J Epidemiol* 175(11): 1163–1172, 2012

16) Casals-Casas C, Desvergne B: Endocrine disruptors: from endocrine to metabolic disruption. *Ann Rev Physiol* 73: 135–162, 2011

17) Elobeid MA, et al: Putative Environmental-endocrine disruptors and obesity: A review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 15(5): 403–408, 2008

18) Rudel RA, et al: Food packaging and bisphenol A and bis (2-ethylhexyl) phthalate exposure: findings from a dietary intervention. *EHP* 119(7): 914–920, 2011



子ども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

宮下ちひろ 岸 玲子

みやした ちひろ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任准教授 連絡先: 〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目  
きし れいこ 同 特別招聘教授

近年、アレルギー疾患は有病率が増加すると共に発症の低年齢化が進んでおり、その原因として遺伝要因の他に化学物質を含む環境要因などの関与が示唆されている。本稿では、ダイオキシン類や有機フッ素系化学物質などの難分解性化学物質が、胎児期および出生後初期の発達途中で未熟な免疫機能に与える影響、および生後のアレルギー・感染症リスクとの関連について、北海道スタディでの日常生活での低濃度曝露による報告と諸外国での高濃度曝露による報告から紹介する。



### ダイオキシン類の胎児期曝露によるアレルギー・感染症への影響

#### 1. ダイオキシン類

ダイオキシン類については連載第3回で梶原が述べているが、世界中の環境や食物、生体組織から広く検出される環境化学物質である。日常生活でヒトは主に食物からダイオキシン類を摂取し、日本ではダイオキシン類の総摂取量のうち90%を海産物から摂取すると報告されている。ダイオキシン類は高い親油性および難分解性の性質を持つために、生体内半減期が5~20年程度と非常に長く、生体の脂肪組織に長期間蓄積する。したがって、年齢が高く、体重が重く、また海産物の摂取量が多いほど体内のダイオキシン類濃度が高くなる。

ダイオキシン類は妊婦の胎盤を通過して臍帯血を通して胎児の組織に移行する。妊娠中、脂質と共に臍帯血を通して母から胎児へダイオキシン類

が伝えられる。胎児期から生後早期の免疫機能は発達途中で未熟であるために環境要因に影響を受けやすく、この時期に受けた影響は生まれた後に生涯にわたって継続する可能性が示されている。

#### 2. 高濃度曝露による影響

1979年の中毒事故による台湾油症で、高濃度のダイオキシン類に母親が曝露され、その母親から生まれた児は、曝露されていない母親の児と比較し、生後6カ月の気管支炎の発症率の増加および血中免疫グロブリン(immunoglobulin; Ig) A, IgG, IgM濃度の低下、さらに6歳のインフルエンザおよび中耳炎の発症率の増加が報告された。その後、上記の台湾油症で、ポリ塩化ビフェニル(PCBs)よりむしろポリ塩化ジベンゾフラン(PCDF)が免疫毒性に関与する可能性が示された<sup>1)</sup>。

カナダ、ケベック州の北部に居住するイヌイットは、伝統的に海洋哺乳類(アザラシ等)を頻りに摂取している。海洋哺乳類は食物連鎖の上位に



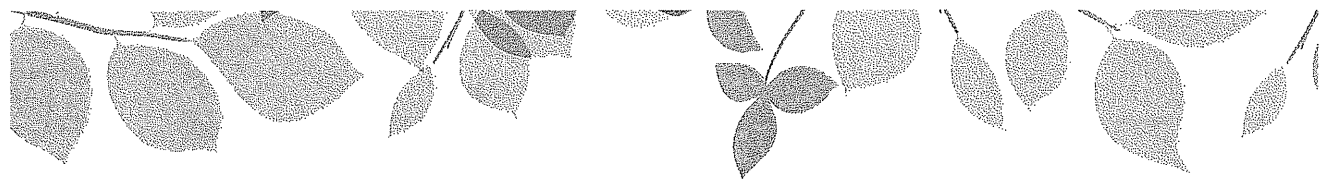


表1 低濃度ダイオキシン類の胎児期曝露によるアレルギー感染症への影響

報告者(年), 国	対象者(年齢)	曝露の種類と濃度	結果
Miyashita C, et al(2011) 文献6 日本(札幌)	514組の母児(児は18カ月)	ダイオキシン類(PCDD, PCDF, ダイオキシン様PCB)(母体血:16.5, 母乳:10 TEQ pg/lipid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>アレルギー/ダイオキシン類: 関連なし</li> <li>感染症(中耳炎)の増加/ダイオキシン類: OR=2.5(1.1-5.9)</li> </ul>
ten Tusscher GW, et al (2003)文献7 オランダ(アムステルダム)	27組の母児(児は8歳)	17 PCDDs/PCDFs(母乳:27.8 TEQ pg/lipid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>アレルギー診断/ダイオキシン類: 正の相関(Slope=-0.14(P=0.023))</li> <li>感染症/ダイオキシン類: 関連なし</li> </ul>
Weisglas-Kuperus N, et al (2000)文献4 オランダ(ロッテルダム)	193組の母児ペア(児は42カ月)	PCBs(118, 138, 153, 180)(母体血), ダイオキシン類(PCDD, PCDF, モノオルソPCB)(母乳:35.8 TEQ pg/lipid)	<ul style="list-style-type: none"> <li>喘鳴を伴う息切れの低下/<math>\Sigma</math>PCB(母体血): OR=0.44(0.18-0.99)</li> <li>中耳炎リスクの増加/モノオルソPCBs(母乳): OR=1.2(1.0-1.3)</li> <li>咳, 胸部うっ血, 痰の増加/ダイオキシン類(母乳): OR=1.1(1.0-1.1)</li> </ul>

位置し、高脂質であるためにダイオキシン類で高汚染されている。1990年代からのイヌイットを対象にした研究では、母体血中 PCBs 曝露が高いほど、出生後に児の感染症の有病率が有意に高いことが報告された<sup>2)</sup>。デンマークのフェロー諸島でも伝統的に海洋哺乳類(クジラ等)を頻繁に摂取することが知られている。フェロー諸島に居住する住民を対象にした研究で、母体血清中の PCBs レベルが高いほど、生後8カ月や7歳のワクチン抗体反応が減少することが報告された<sup>3)</sup>。

このように、中毒事故、海洋哺乳類の頻繁な摂取による高濃度曝露を対象にした研究では、ダイオキシン類の胎児期曝露が児の免疫機能に影響して感染症の増加やワクチン抗体反応減少が報告された。

### 3. 日常生活での低濃度曝露による影響

高濃度に曝露を受ける集団を対象にした疫学研究は行われていたが、日常生活での低濃度なダイオキシン類の胎児期曝露についてヒトの疫学研究はわずかであった。2000年代のオランダ・ロッテルダム研究では、母血中の PCBs および母乳中のダイオキシン類の濃度(35.8 TEQ pg/lipid)は、喘鳴の有訴の低下、および中耳炎と水痘のより高い罹患率に関連した<sup>4)</sup>。さらに、生後42カ月でのリンパ球 CD4/CD8, T細胞, 予防接種への抗体産生の減少などが報告された<sup>5)</sup>。一方

で、オランダ・アムステルダム研究では、母乳中のダイオキシン類濃度は感染症ではなく8歳のアレルギー減少と関係が認められた(表1)<sup>4,6,7)</sup>。

日本では、母親の母乳中ダイオキシン類は、生後10カ月の幼児における末梢血中のリンパ球サブセット比を増加させた<sup>8)</sup>。しかし、この関連は、別の日本人を対象にした研究では認められなかったので結果は不一致であった<sup>9)</sup>。

以上のように、欧州を中心に日常生活レベルのダイオキシン類への胎児期曝露について若干の報告があるが、食生活や生活習慣の違いにより曝露状況が諸外国で異なるために、各地域、特に日本国内やアジアでの検討が必要であった。

### 4. 日本の妊婦の曝露レベルと児の免疫系への影響(北海道スタディの研究成果)

日常生活レベルの低濃度曝露された集団で、ダイオキシン類への胎児期曝露によるアレルギー・感染症への影響が懸念された。またダイオキシン類への胎児期曝露による性別あるいは異性体ごとの特性的な影響の差異を検討した報告はなかった。

そこで、2001年より「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」の札幌一産院コーホートにおいて、世界で初めて高精度のGC/MS分析(ガスクロマトグラフィー質量分析)を用いて、特にカネミ・ライスオイル事件で問題となったPCDD, PCDFなどの同族異性体分析およ



びダイオキシン様 PCBs 濃度を初めて測定し曝露評価を実施した。また、WHO (世界保健機関) が設定した毒性等価係数 (toxic equivalency factor; TEF) を用いてダイオキシン類 (29 種類) の毒性等価量 (toxic equivalents; TEQ) の算出を行い、交絡要因を調整した検討を行った。

まず初めに、曝露レベルについては、札幌コーホートの母体血中総ダイオキシン類濃度は 16.5 TEQ pg/g lipid (中央値) で、出産可能年齢の女性と比較した場合、国内 (福岡: 22.1 TEQ pg/g lipid)、およびオランダ (35.8 TEQ pg/lipid) やドイツ (28.4 TEQ pg/lipid)、米国 (NY) (39.1 TEQ pg/lipid) などの諸外国より低かった<sup>10)</sup>。

さらに、免疫アレルギーについては、母のダイオキシン類濃度が高いほど臍帯血 IgE レベルが低下し (表 2)<sup>11)</sup>、生後 18 カ月までの感染症増加と関連が認められた。PCDFs TEQ レベルを 25% ごとに 4 つに分けたところ (四分位)、最も濃度が低い第 1 四分位に対して、最も濃度が高い第 4 四分位では中耳炎オッズ比が 2.5 倍に増加した。男女で分けて解析した場合、男児のみ母体血中ダイオキシンレベル増加に伴い中耳炎オッズ比の有意な増加が認められた (図 1)<sup>6)</sup>。なお PCB とは有意の関連は認められなかった。

性別で分けると、ダイオキシン類への感受性は男児でより強かった。この結果は、出生性別の比率、リンパ球サブセット比および出生時体重について男児の方が影響を受けやすいというこれまでの疫学研究の報告と一致した。動物実験でも同様に、妊娠した母親ラットに TCDD を投与した場合、その仔動物に免疫抑制を起こす最小毒性量 (LOAEL) は、雌より雄仔動物は 3 分の 1 程度で低いことが報告されている。

北海道スタディの結果は、油症などの高濃度な曝露で報告された結果と一致し、日常生活の低濃度曝露においても、ダイオキシン類の胎児期曝露は児の免疫機能に影響して、生後の感染症を増加させ児の免疫への影響を異性体レベル

表 2 母体血中ダイオキシン類と臍帯血 IgE

	B	P
母体血中濃度 (pg/g lipid)		
PCDDs	-0.061	N.S.
PCDFs	-1.097	<0.05
PCDDs/PCDFs	-0.088	N.S.
ノンオルソ PCBs	-0.587	N.S.
モノオルソ PCBs	-0.482	N.S.
コプラナー PCBs	-0.484	N.S.
総ダイオキシン類	-0.521	N.S.
TEQ レベル (WHO 2005) (TEQ pg/g lipid)		
PCDDs TEQ	-1.008	<0.05
PCDFs TEQ	-1.229	<0.01
PCDD/PCDFs TEQ	-1.144	<0.05
ノンオルソ PCBs TEQ	-0.498	<0.1
モノオルソ PCBs TEQ	-0.482	N.S.
コプラナー PCBs TEQ	-0.514	<0.1
総ダイオキシン類 TEQ	-1.011	<0.05

重回帰分析を母の年齢、出産歴、在胎週数、遠海魚の摂取、両親のアレルギー歴、自宅から高速道路までの距離、採血時期で調整。\* $P < 0.1$ , \*\* $P < 0.05$ , \*\*\* $P < 0.01$ 。B = 偏回帰係数, N.S. = 有意差なし。ダイオキシン類と IgE 濃度は対数変換して投入。B はダイオキシン類濃度が 10 倍になる毎の  $\log_{10}$  IgE 濃度の変化量。(文献 11 より改変)

について世界で初めて報告したものである<sup>6)</sup>。

## 有機フッ素系化学物質の胎児期曝露によるアレルギー・感染症への影響

### 1. 有機フッ素系化学物質

連載第 4 回で原田らが述べているように有機フッ素系化学物質 (perfluorochemicals; PFCs) は、絶縁性、撥水撥油性をはじめとする優れた表面特性を有する環境化学物質である。界面活性剤、難燃剤、接着剤、半導体など幅広い分野で汎用された。末端に持つスルホン酸またはカルボン酸によって分類され、炭素鎖の長さにより物質が異なる。生物学的半減期は PFOS 5.4 年、PFOA 3.8 年と長く、難分解性・高残留性の物質であることから体内蓄積によるヒトへの健康影響が危惧される。動物実験で PFOS、PFOA 曝露が免疫系に与える影響として免疫抑制、抗体産生抑制、胸腺重量の減少、リンパ重量の減少が報告されている<sup>12)</sup>。

### 2. 高濃度曝露による影響

高濃度の PFOA に曝露された地域住民を対

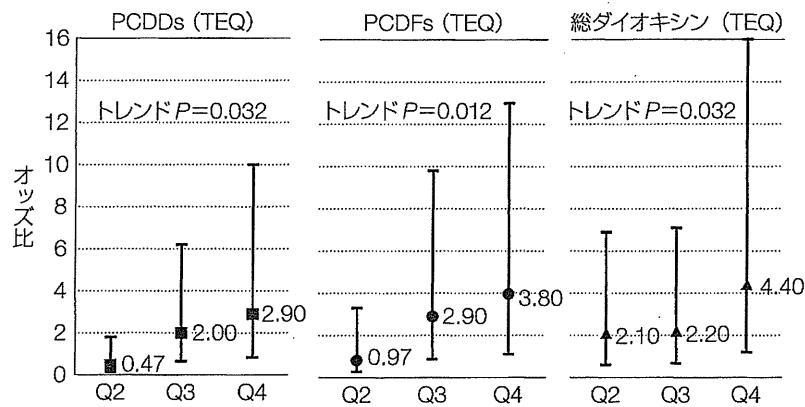


図1 母体血中ダイオキシン類と男児の中耳炎リスク

オッズ比(95%信頼区間)：第1四分位(Q1)に対する第2, 3, 4四分位(Q2, Q3, Q4)の解析結果。ロジスティック回帰分析は以下の要因で調整：母親の教育歴, 出産歴, 採血時期, 1歳6カ月の受動喫煙, 母乳栄養期間, 集団保育歴。トレンドP：各四分位を順位変数として解析 \*P<0.05, \*\*P<0.01；統計的有意, P-value (文献6より改変)

象とした米国の横断研究 C8 Health Project では、女性の PFOA 濃度が高いほど IgE 濃度が低かった。また、PFCs 曝露とワクチン抗体価との関連も報告されている。フェロー諸島の前向きコホート研究では、母親の PFOS 濃度と5歳児のジフテリア抗体価が負の相関を示し、5歳児の PFCs 濃度と5歳・7歳児の破傷風およびジフテリアワクチン抗体価が負の相関を示した<sup>13)</sup>。ノルウェーの前向きコホート研究では、母体血中 PFOA, PFNA, PFHxS, PFOS 濃度が高いほど3歳児の麻疹ワクチン抗体価が減少した。これらの先行研究は、PFOA, PFOS 曝露が液性免疫機能に動物実験の結果と一致した。さらに、PFCs 曝露による免疫抑制や IgM 抗体産生抑制免疫毒性作用は PFCs の評価されるエンドポイントにより変化することが示唆された<sup>12,14)</sup>。

### 3. 低濃度曝露での免疫感染症への影響

#### 1) PFOS・PFOAの影響(札幌小規模コホート)

有機フッ素系化学物質は1950年頃から世界的に難燃剤として使用されてきた。しかし、残留性や生物蓄積性が問題となり、2009年にはPFOSは残留性有機汚染物質に関するストック

ホルム条約(POPs条約)により使用が制限され、PFOAは米国環境保護庁等により自主的な削減がなされた。

北海道スタディではまず、2004年に胎盤を経て母子移行が直線的であることを世界で初めて指摘した<sup>15)</sup>。さらに、札幌コホートのPFCs曝露レベルは米国(オハイオ)やデンマーク、およびノルウェーなどの諸外国より低かったが(図2)<sup>10,12,16)</sup>、免疫アレルギーへの影響を調べると、母体血中PFOS・PFOA濃度とIgE濃度との間に曲線関係が認められ、女兒においてPFOA濃度が高いと臍帯血IgE濃度が有意に低く、log<sub>10</sub>PFOA濃度が0.3 ng/mLから0.7 ng/mLに変化したときlog<sub>10</sub>IgE濃度は-0.863 IU/mLと大きく低下した(図3)。生後18カ月のアレルギー・感染症リスクとは有意な関連が認められなかった<sup>12)</sup>。

#### 2) 炭素鎖の長いフッ素系化学物質の影響(北海道大規模コホート)

PFCsはPFOS, PFOA以外にも炭素鎖が長いPFNA, PFDA, PFUnDA, PFTrDAなど多く存在する。長鎖のPFCsは生物濃縮性が高く半減期が長いことが示唆されている。さら

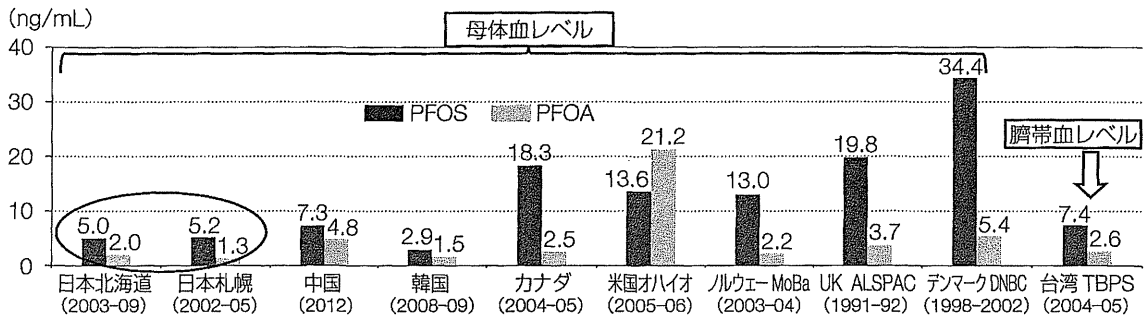
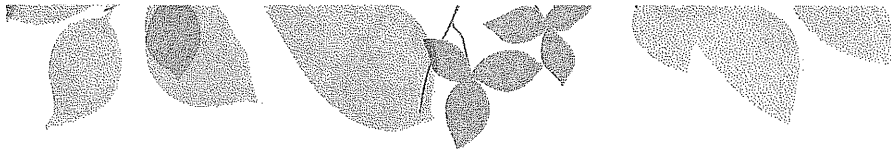


図2 血中有機フッ素化学物質濃度 諸外国との比較

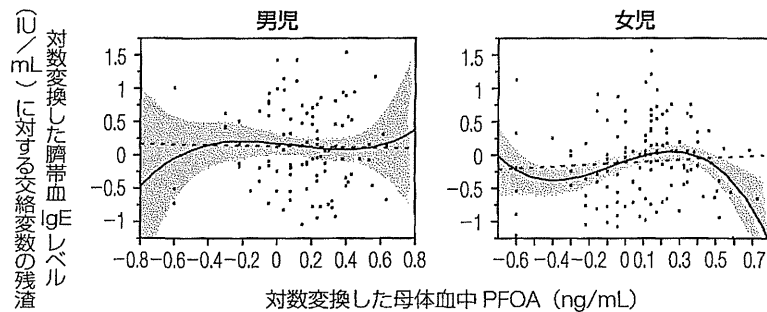


図3 母体血中有機フッ素化合物(PFOA)と臍帯血中IgEレベルの関連

対数変換した母体血中PFOA(ng/mL), および臍帯血IgEレベル(IU/mL)に対する交絡変数の残差の関連。破線は、重回帰分析により予測された直線。実線は、三次多項回帰分析で予測された曲線。グレーはその95%信頼区間。

(文献12より改変)

に、近年、ビト血液中PFNA, PFDA濃度は経年して上昇していることが報告された。そこで、北海道大規模コホートにおいて、2003～2011年にPFCs11種類(PFHxA, PFHpA, PFOA, PFNA, PFDA, PFUnDA, PFDoA, PFTrDA, PFTeDA, PFHxS, PFOS)を測定した結果、近年PFOS/PFOA濃度は規制が強まったため有意に減少したが、炭素鎖が長く、毒性が強いとされる、血中PFNAとPFUnDAの母体血の濃度は年ごとにそれぞれ4.7%および2.4%の増加が認められた<sup>16)</sup>。さらに、免疫アレルギーについては、1歳時のアレルギー症状との関連を食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息について検討した結果、有意な関連は認められなかったが、2歳時では、女兒のみにおいて母体血中PFUnDA, PFTrDA濃度が高い

ほど、湿疹の発症リスクが量反動的に低下し<sup>12)</sup>、免疫抑制の可能性が示唆された(図4)<sup>14)</sup>。引き続き母体血中PFCs濃度と4歳のアレルギー疾患および感染症との関連を検討する予定である。

### 今後の課題

北海道スタディの対象集団は国内および諸外国と比較して低い曝露レベルであったが、ダイオキシン類、有機フッ素系化学物質による胎児期曝露は次世代のアレルギー・感染症に影響を与え、この影響には大きな性差があることを示し男児に影響が著しかった。われわれの結果は現在の胎児期曝露でも依然として安全なレベルではない可能性を示唆しているので妊婦の体内負荷量を増加させない、または低減させること

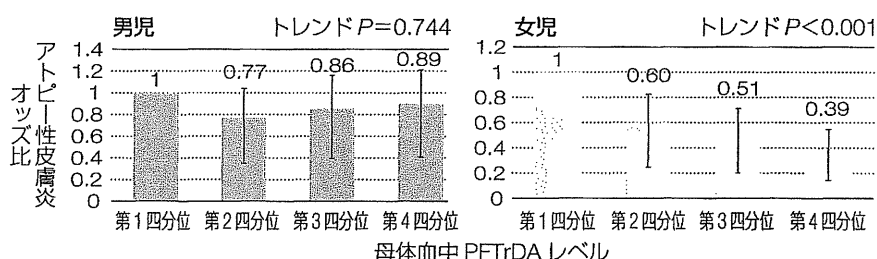


図4 母体血中PFTrDAと2歳時のアトピー性皮膚炎(女児で関連が見られた)

オッズ比(95%信頼区間):第1四分位(リファレンス)に対する各四分位の数値を解析。ロジスティック回帰分析は以下の要因で調整:母親の年齢,教育歴,両親のアレルギー歴,児の受動喫煙,および母乳栄養期間。トレンドP:各四分位を順位変数として解析 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;統計的有意, P-value (文献14より改変)

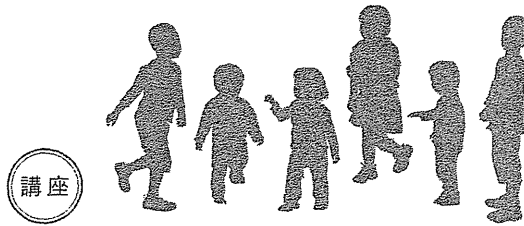
が望ましいと考えられる。今後のリスク評価については、北海道スタディでは近年増加する小児アレルギー・感染症への影響についてアレルギー診断が明確になる学童期から思春期にかけてさらに検討する予定である。低濃度曝露による次世代影響について国内の疫学データでリスク評価を行うことは重要であり、特に、POPs条約で濃度が低下したPFOSとPFOAに比べて、近年、国内で曝露量が増加しているPFNA、PFDAなど炭素鎖が長いPFCsのリスク評価を行うことで、規制などの対策に活用することを今後の課題として捉えている。

本研究は、厚生労働省科学研究、文部科学省科学研究、および環境省環境研究総合推進費の研究助成を受けて実施している。参加者、協力医療機関関係者、多くの共同研究者などに多大なご協力を賜り、厚く感謝申し上げます。

#### 文献

- Masuda Y: Fate of PCDF/PCB congeners and change of clinical symptoms in patients with Yusho PCB poisoning for 30 years. *Chemosphere* 43: 925-930, 2001
- Dallaire F, et al: Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on incidence of acute respiratory infections in preschool Inuit children. *Environ Health Perspect* 114(8): 1301-1305, 2006
- Heilmann C, et al: Reduced antibody responses to vaccinations in children exposed to polychlorinated biphenyls. *PLoS Med* 3(8): e311, 2006
- Weisglas-Kuperus N, et al: Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 108(12): 1203-1207, 2000

- Weisglas-Kuperus N, et al: Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch school children. *Toxicol Lett* 149: 281-285, 2004
- Miyashita C, et al: Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environ Res* 111(4): 551-558, 2011
- ten Tusscher GW, et al: Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old Dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 111(12): 1519-1523, 2003
- Nagayama J, et al: Immunologic effects of perinatal exposure to dioxins, PCBs and organochlorine pesticides in Japanese infants. *Chemosphere* 67(9): S393-398, 2007
- Kaneko H, et al: Effects of dioxins on the quantitative levels of immune components in infants. *Toxicol Ind Health* 22(3): 131-136, 2006
- Konishi K, et al: Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 109(7): 906-913, 2009
- Washino N, et al: In: Proceeding from the Effect of Prenatal Exposure to Dioxins on Cord Serum IGE, 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, 2007
- Okada E, et al: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and relationship with allergies and infectious diseases in infants. *Environ Res* 112(1): 118-125, 2012
- Grandjean P, et al: Serum vaccine antibody concentrations in children exposed to perfluorinated compounds. *JAMA* 307(4): 391-397, 2012
- Okada E, et al: Prenatal exposure to perfluoroalkyl acids and allergic diseases in early childhood. *Environ Int* 65: 127-134, 2014
- Inoue K, et al: Perfluorooctane sulfonate (PFOS) and related perfluorinated compounds in human maternal and cord blood samples: assessment of PFOS exposure in a susceptible population during pregnancy. *Environ Health Perspect* 112(11): 1204-1207, 2004
- Okada E, et al: Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003-2011. *Environ Int* 60: 89-96, 2013



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

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

連載第9回で宮下らは、世界各国でのアレルギー疾患の有病率の増加および発症の低年齢化の原因の1つとして、ダイオキシン類や有機フッ素系化学物質など残留性有機汚染物質(POPs)曝露による影響について述べた。本稿では、乳幼児のアレルギーの一因として、可塑剤・難燃剤として多くの日用品に汎用されているフタル酸エステル類・リン酸トリエステル類曝露による影響について、最近の科学的知見を紹介する。

アレルギーの有病率が過去50年間で急激に増加していることが、世界的な問題となっている。近年の食生活の変化、衛生環境の変化など様々な要因が考えられるが、1980年頃より室内環境とアレルギーに関する疫学研究が北欧やヨーロッパで盛んに行われるようになった。中でも、1990年後半にポリ塩化ビニル(PVC)製の内装材が使用されている住居で子どもの喘息や喘鳴が多いことが北欧の研究で明らかとなったことから<sup>1)</sup>、PVCの可塑剤として用いられるフタル酸エステル類がアレルギーのリスク要因の1つとして世界的に注目されるようになった。難燃剤もフタル酸エステル類同様、内装材に使用され、特にリン系難燃剤はその使用量が増加していることから健康影響が懸念される。

### 乳幼児のアレルギーとフタル酸エステル類

#### 1. 世界で明らかになってきたこと

子どものアレルギーと、胎児期・小児期のフタル酸エステル類曝露に関するこれまでの報告を、表1にまとめた<sup>2-15)</sup>。

床材などの内装材に用いられるPVCには、フタル酸エステル類の中でも、生産量・流通量ともに多いdi(2-ethylhexyl)phthalate(DEHP)や、butylbenzyl phthalate(BBzP)が、主な可塑剤として含有されている。可塑剤として添加されたフタル酸エステル類は、製品の内部から徐々にしみ出し、室内空気やハウスダストに吸着して環境中に存在することが知られている。一般住宅の約半数がPVC製の床材を使用しているスウェーデンでは、DEHPやBBzPがハウスダスト中から検出され、曝露源となる。スウェーデン、ブルガリア、デンマーク、および



表1 フタル酸エステル類と子どものアレルギーとの関連

曝露時期 (曝露測定)	国	アレルギー評価時期	サンプルサイズ	喘息・喘鳴	鼻炎	湿疹・アトピー性皮膚炎	IgE	引用文献	
胎児期の曝露 (母の尿)	米国	2y	339	—	—	BBzP ↑	—	2	
	米国	5-11y	300	BBzP ↑ DnBP ↑	—	—	—	3	
	スペイン	4y	391	BBzP ↑ DEHP ↑	—	関連なし	—	4	
	台湾	2y, 5y	161	—	—	関連なし	—	5	
	台湾	8y	136	BBzP ↑	—	—	DEHP ↑	6	
小児期の曝露	(児の尿)	デンマーク	3-5y	440	関連なし	関連なし	DEP ↑	—	7
		米国	4-9y	244	DEP ↑ BBzP ↑	—	—	—	8
		米国	6-17y	779	DnBP ↓ DEHP ↓ DiDP ↓	関連なし	—	—	9
		ノルウェー	10y	623	DnOP ↑ DiDP ↑	—	—	—	10
		台湾	2y, 5y	219, 192	—	—	BBzP ↑ (2y)	—	5
		台湾	8y	171	DEHP ↑	—	—	DEHP ↑	6
		台湾	3-9y	101	BBzP ↑	関連なし	関連なし	—	11
	(ハウスダスト)	ブルガリア	2-7y	102	DEHP ↑	関連なし	関連なし	—	12
		デンマーク	3-5y	500	DEHP ↑	関連なし	関連なし	—	13
		スウェーデン	3-8y	346	BBzP ↑ DEHP ↑	BBzP ↑	BBzP ↑	—	14
		台湾	3-9y	101	関連なし	BBzP ↑	BBzP ↑	—	11
		日本 (筆者ら)	2-14y	126	関連なし	DEHP ↑ (結膜炎)	DiBP ↑ BBzP ↑	—	15

y: 歳, ↑: 濃度が上がるとアレルギーまたは IgE 増加, ↓: 濃度が上がるとアレルギーが減少.  
DnOP: di-n-octyl phthalate, DiDP: di-iso-decyl phthalate

台湾の研究から、喘息や鼻炎、湿疹がある子どもが住む家では、棚の上など部屋の高い場所から採取したハウスダスト中の DEHP, BBzP 濃度は、症状のない子どもが住む家よりも高かった<sup>11,12,14)</sup>。これらの研究から、DEHP や BBzP 曝露が喘息や湿疹などのアレルギー症状のリスク要因になった可能性があるといえる。

ハウスダストのほか、胎児期や小児期の曝露として妊娠中の母や児の尿に含まれるフタル酸エステル類代謝物濃度を曝露評価に用いた研究も実施されている。児の喘鳴・喘息など呼吸器症状への影響については、胎児期の BBzP 曝露が小児の喘息発症リスクを上げるという一致した結果が得られている<sup>3,4,6)</sup>。加えて、小児期の曝露でも、喘息のある児の尿中 BBzP 代謝物濃度が健康な児と比較して有意に高く<sup>11)</sup>、また気

道の炎症マーカー (FE<sub>NO</sub>) と尿中 BBzP 代謝物濃度は正の相関を示した<sup>8)</sup>。台湾の出生コホート研究では、児のアレルギー発症について、胎児期および小児期のフタル酸エステル類曝露を同一の集団で検討している。この研究では、胎児期の DEHP 曝露が児の総 IgE 量を上げ、また小児期の DEHP 曝露も総 IgE 量や喘息のリスクを上げた<sup>6)</sup>。しかし、別の研究で小児期の DEHP などフタル酸エステル類曝露がむしろ喘息のリスクを下げたという知見<sup>9)</sup>もある。また、児の湿疹やアトピー性皮膚炎への影響については、胎児期や生後2歳での BBzP 曝露でアトピー性皮膚炎の有意なリスク上昇がみられたという報告<sup>2,5)</sup>があるが、一方で胎児期の曝露では有意な関連は認められなかった<sup>4)</sup>という結果もある。以上のことから、胎児期・小児期

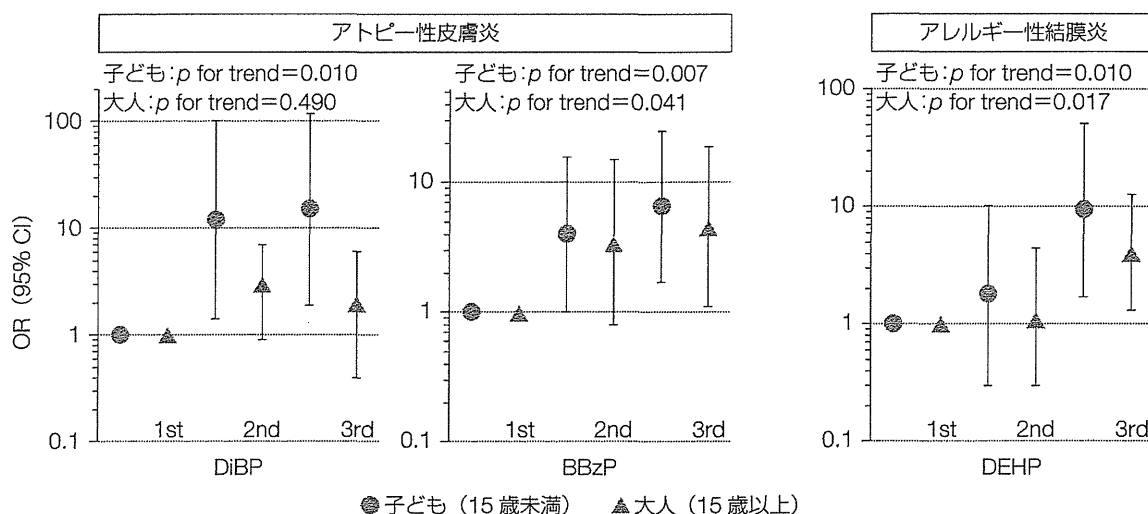


図1 ハウスダスト中のフタル酸エステル類濃度とアレルギーとの関連(子どもと大人の比較)

(文献15より)

のBBzP, DEHP曝露は, 喘息や呼吸器症状のリスクを上げる, しかしその他のフタル酸エステル類曝露による影響や, アトピー性皮膚炎への影響については, 結果が曝露時期や曝露評価の方法により異なる. したがって, さらなる研究が必要である.

Diethyl phthalate (DEP)や di-n-butyl phthalate (DnBP)などのフタル酸エステル類は医薬品, また保湿剤などのパーソナルケア用品や洗剤に香料として含まれるため, 抗アレルギー薬の服用や保湿剤の使用, また洗剤を用いた頻繁な室内の清掃, といったアレルギー症状を予防する行為によりフタル酸エステル類の曝露濃度が高くなる可能性がある. 特にアレルギー症状の評価と曝露評価を同時に行っている横断研究では, 因果の逆転が起こりうるため, 研究間で結果が一致しなかった可能性もある.

## 2. 日本の研究からわかってきたこと

筆者らは, これまでに日本の新築戸建て住宅や, 学童が居住する住宅で, 訪問による住宅環境調査と居住者の健康(シックハウス症候群やアレルギー症状)について研究を行った. この

調査では, 諸外国の先行研究と同じように棚などの高い場所に加え, 床面からもハウスダストを分けて採取した. この結果, 高い場所から採取したハウスダストの方が床面からのハウスダストよりもフタル酸エステル類濃度が高かったにもかかわらず, アレルギーとの関連は床面より採取したハウスダストの方が顕著であった. さらに, 子ども(15歳未満)と大人(15歳以上)に分けて検討したところ, いずれも子どもで大人よりも顕著なアトピー性皮膚炎と di-iso-butyl phthalate (DiBP), BBzP 濃度, アレルギー性結膜炎と DEHP 濃度との有意な量-反応関係が認められた<sup>15)</sup>. ハウスダスト中のBBzP濃度が高いとアトピー性皮膚炎のリスクが上がることは, 諸外国の結果と同様であった. 加えて, ハウスダストを介したフタル酸エステル類曝露によるアレルギーへの影響は, 環境化学物質に, より脆弱で, かつハウスダストの曝露をより受けやすい子どもが大人よりも大きいことが示唆された(図1). 子どもの体重当たりの吸気量は成人より多い. さらに乳幼児は, 床を這う, 手や物を口に入れるという行動により, 大



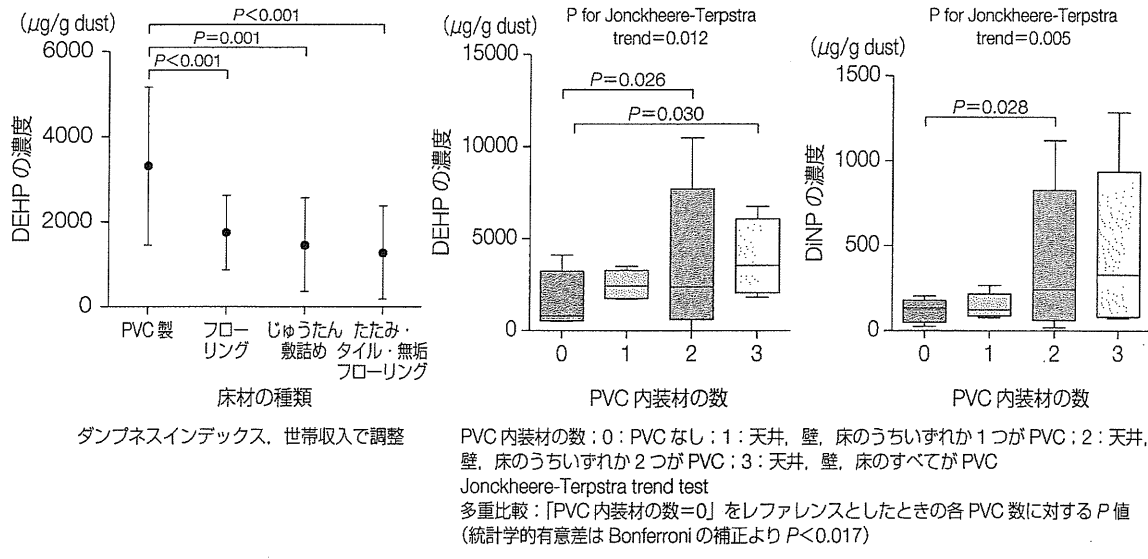


図2 ハウスダスト中のDEHPおよびDiNP濃度と住宅の床材の種類やPVC内装材の数との関連 (文献16より)

人よりもハウスダストを体内により多く取り込むため、室内環境における床面など低い場所のハウスダストに含まれるフタル酸エステル類が、特に乳幼児のアレルギーの要因となりうるということが明らかになった。

日本の一般住宅は、フローリングの床材が主流ではあるが、PVC製の床材を使用している住居では、他の床材を使用している住居に比べてハウスダスト中のDEHP濃度が高く、またPVCの使用箇所が多いほどDEHPやdi-isobutyl phthalate (DiNP)濃度が高かった(図2)。諸外国よりも日本ではハウスダスト中のDEHP濃度が高いが、これは発生源となるPVCの使用が主に床材に限定される北欧と比較し、日本では壁材や天井材など使用面積が広いと認められる<sup>16)</sup>。

加えて、これまでの疫学研究によりアレルギーのリスク要因として示されたDEHPおよびBBzPについて、ハウスダスト中の濃度と小学生の子どもの尿中代謝物濃度との相関を検討した。この結果、床面より採取したハウスダスト中のDEHPおよびBBzP濃度と、その尿中代

謝物濃度が有意な正の相関を示した(図3)<sup>17)</sup>。すなわち、DEHPやBBzPは食事を介した曝露に加えて、床面など低い場所のハウスダストが、特に子どもにとって重要な曝露源となりうる。また、日本のハウスダスト中のDEHP濃度および子どものDEHPの尿中代謝物濃度はともに海外の先行研究の濃度より高めであり<sup>16,17)</sup>、日本のDEHP曝露量は諸外国と比較して高いことが示唆される。1日の大半を過ごす室内環境においては、ハウスダストを極力少なくすることでフタル酸エステル類への曝露量を減らすことができるだろう。

### 3. フタル酸エステル類曝露によるアレルギーへの作用機序

フタル酸エステル類曝露によるアレルギーへの作用機序としては、胎仔期曝露による胎仔の肺機能への影響、生後の曝露に関してはアレルギーへのアジュバント作用が動物実験で報告されている。DEHPをラットの子宮内に曝露させると、新生仔の肺の成熟遅延や間質組織の増加、血中の好中球由来の炎症反応が報告されている<sup>18)</sup>。成獣のラットにアレルゲンとDEHP

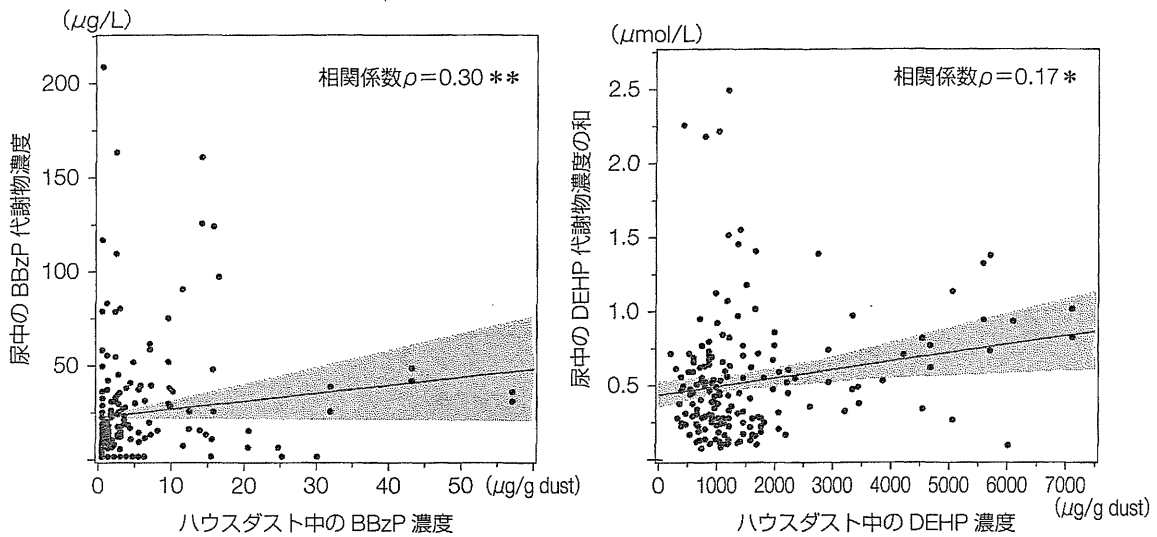
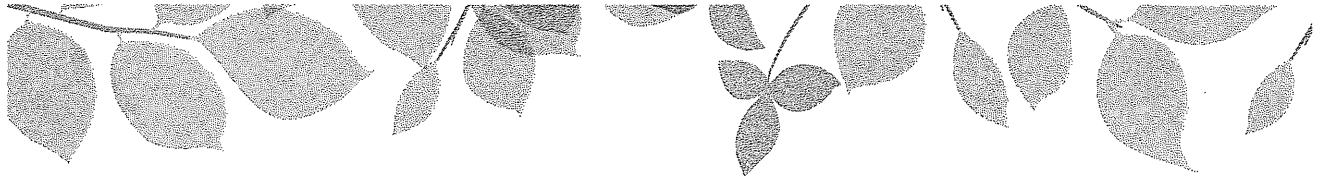


図3 ハウスダストとその尿中代謝物濃度の相関：BBzP(左)およびDEHP(右)

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$

(文献 17 より)

を同時に曝露すると、インターロイキン-5やIgG1の産生亢進など、アレルギー反応を増強させるヘルパーT2へのアジュバント作用が報告されている<sup>19,20)</sup>。一方、動物実験で検討しているフタル酸エステル類の曝露レベルは、ヒトが一般的に曝露されているレベルに比べ高い。疫学研究から曝露時期や曝露経路によりアレルギーへの影響が異なる可能性が考えられることから、今後、より一般環境に近い濃度レベルで、異なる曝露時期や曝露経路による作用機序が明らかになることが期待される。

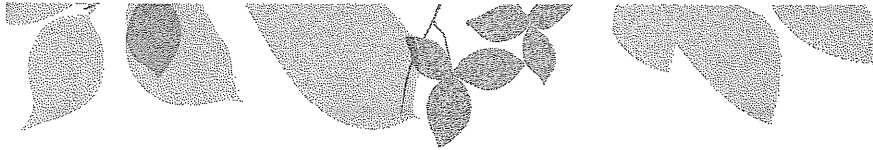
### 乳幼児のアレルギーとリン系難燃剤

リン酸トリエステル類は、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る(連載第5回参照)。臭素系難燃剤の内分泌かく乱作用が懸念されたことから、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。日本の住宅のハウ

スダスト中リン系難燃剤濃度は諸外国と比べて高く、さらに、ハウスダスト中のtris(1,3-dichloro-2-propyl)phosphate濃度が高いとアトピー性皮膚炎、tributyl phosphate濃度が高いと喘息のリスクがそれぞれ1.8~2.8倍上昇することが明らかになった<sup>21)</sup>。リン系難燃剤は、動物実験では皮膚や粘膜の炎症や発赤を起こすことが報告されている。しかし、ヒトの健康への影響については世界的にも知見が乏しく、アレルギーとの関連についてはわれわれの報告のみである。加えて、リン系難燃剤の尿中代謝物濃度は、世界的にも測定法が確立され始めたところであり、今後研究の積み重ねが必要である。

### おわりに

今後さらなる検証が必要ではあるが、これまでに蓄積された知見に鑑みると、予防原則の観点からフタル酸エステル類への曝露量を抑えることが薦められる。製品にフタル酸エステル類が含まれていることが記載されていないのが現



状であるため、消費者の知識が求められるが、フタル酸エステル類の曝露を軽減する対策としては、一般的にはPVCやプラスチック製品、香料を含む化粧品や住宅用洗剤などの不必要な使用を控えること、電子レンジで食品を温める際には陶磁器や耐熱ガラスなどの容器を利用することがある。加えて、手に付着したフタル酸エステル類の除去には手洗いが有効である。

#### 文献

- 1) Jaakkola JJ, et al: Plastic wall materials in the home and respiratory health in young children. *Am J Public Health* 90(5): 797-799, 2000
- 2) Just AC et al: Prenatal Exposure to Butylbenzyl Phthalate and Early Eczema in an Urban Cohort. *Environ Health Perspect* 120(10): 1475-1480, 2012
- 3) Whyatt RM, et al: Asthma in Inner-City Children at 5-11 Years of Age and Prenatal Exposure to Phthalates: The Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort. *Environ Health Perspect* 122(10): 1141-1146, 2014
- 4) Gascon M, et al: Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and childhood respiratory tract infections and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 135(2): 370-378, 2014
- 5) Wang IJ, et al: Early life phthalate exposure and atopic disorders in children: a prospective birth cohort study. *Environ Int* 62: 48-54, 2014
- 6) Ku HY, et al: Prenatal and postnatal exposure to phthalate esters and asthma: a 9-year follow-up study of a taiwanese birth cohort. *PLoS One* 10(4): e0123309, 2015
- 7) Callesen M, et al: Phthalate metabolites in urine and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic dermatitis in preschool children. *Int J Hyg Environ Health* 217(6): 645-652, 2014
- 8) Just AC, et al: Children's urinary phthalate metabolites and fractional exhaled nitric oxide in an urban cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 186(9): 830-837, 2012
- 9) Hoppin JA, et al: Phthalate Exposure and Allergy in the U.S. Population: Results from NHANES 2005-2006. *Environ Health Perspect* 121(10): 1129-1134, 2013
- 10) Bertelsen RJ, et al: Urinary biomarkers for phthalates associated with asthma in Norwegian children. *Environ Health Perspect* 121(2): 251-256, 2013
- 11) Hsu NY, et al: Predicted risk of childhood allergy, asthma, and reported symptoms using measured phthalate exposure in dust and urine. *Indoor Air* 22(3): 186-199, 2012
- 12) Kolarik B, et al: The association between phthalates in dust and allergic diseases among Bulgarian children. *Environ Health Perspect* 116(1): 98-103, 2008
- 13) Callesen M, et al: Associations between selected allergens, phthalates, nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, and bedroom ventilation and clinically confirmed asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic dermatitis in preschool children. *Indoor Air* 24(2): 136-147, 2013
- 14) Bornehag CG, et al: The association between asthma and allergic symptoms in children and phthalates in house dust: A nested case-control study. *Environ Health Perspect* 112(14): 1393-1397, 2004
- 15) Ait Bamai Y, et al: Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. *Sci Total Environ* 485-486: 153-163, 2014
- 16) 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
- 17) Ait Bamai Y, et al: Comparisons of urinary phthalate metabolites and daily phthalate intakes among Japanese families. *Int J Hyg Environ Health* 218(5): 461-470, 2015
- 18) Chen SQ, et al: Perinatal exposure to di-(2-ethylhexyl)phthalate leads to restricted growth and delayed lung maturation in newborn rats. *J Perinat Med* 38(5): 515-521, 2010
- 19) Tanaka M, et al: In vivo immunoamplifying effects of di-(2-ethylhexyl)phthalate on cytokine response. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 35(1): 147-150, 2013
- 20) Hansen JS, et al: Adjuvant effects of inhaled mono-2-ethylhexyl phthalate in BALB/cJ mice. *Toxicology* 232(1-2): 79-88, 2007
- 21) Araki A, et al: Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. *Indoor Air* 24(1): 3-15, 2014

# ENDOCRINE DISRUPTER NEWS LETTER

June 2015  
Vol. 18 No. 1

Japan Society of Endocrine Disrupter Research  
環境ホルモン学会 (正式名 日本内分泌攪乱化学物質学会)

<http://www.jsedr.jp/>

## 目次

巻頭言..... 1  
研究最前線..... 2

総会報告..... 7  
INFORMATION..... 8

## 第1号

### 巻頭言

### 世界における出生コーホート研究の現状



岸 玲子 北海道大学

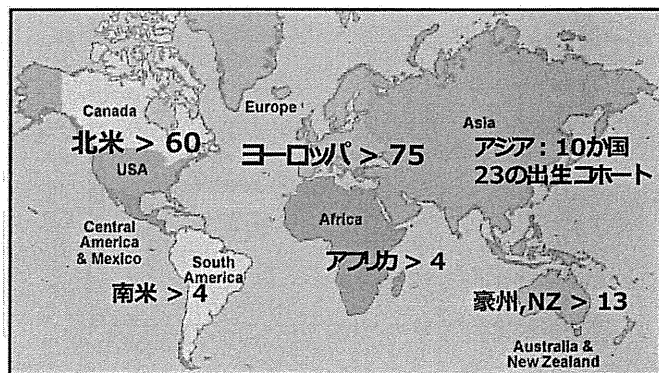
「奪われし未来」が1996年に発刊されたことで、世界的に環境化学物質、特に内分泌かく乱作用による影響に関心が高まった。さらにG8環境大臣会議において「子どもの環境保健」は最優先事項であるとされ、「マイアミ宣言」を採択。その後、WHOでは、内分泌かく乱物質問題に対するリスク評価と、健康影響を緊急の課題として、必要な限りの手段をとることを決議した。これらをうけ、WHO/IPCSはヒト、実験動物、および野生生物への内分泌かく乱物質による影響について2002年に「Global Assessment of the State-of-the Science of Endocrine Disruptors」を発行した。その後10年が経過し、全面的に更新した新しい報告書「State of the Science of Endocrine Disrupting Chemicals 2012」がUNEP (国連環境計画) とWHOから刊行され、さらにWHO本部から「Endocrine Disrupting Chemicals and child health: Possible developmental early effects of endocrine disruptors on child health」も出版された。現時点で世界での大きな関心は実際の人での疫学研究の成果である。特に出生コーホート研究での科学的なエビデンスが急速に増加している。下図は世界5大陸でon going の出生コーホート研究の数を示した。重要なのは、人の疫学研究のデータをリスク評価に利用し、政策に結びつける方向性である。例えばEU では、2007-2013年には第7次フ

レームワークプログラムとして出生コーホートの研究成果を、戦略的に環境政策につなげようとしており、2009年にはENRIECO : Environmental Health Risks in European Birth Cohorts が設立されデータ統合やリスク評価が共同で行われ始めた。それに倣いアジアでも日本

(Hokkaido Study)、韓国 (MOCEH)、台湾 (TBPS) の3つのコーホートの主任研究者が提案してBiCCA (Birth Cohort Consortium of Asia) が設立され、現在20か国23の出生コーホートが参加している。さらに日本では環境省エコチル研究が2011年から3年間をかけて約10万人の母児 (一部は父も参加) の登録が終わり本年4月から5000人を対象に詳細調査が始まった。今後の追跡と化学物質分析に期待が集まっている。

そこで本特集では、アジアのBiCCA主要メンバーである台湾のTMICSコーホートと、日本の東北コーホート、北海道コーホートの最新のデータを紹介したい。なお、本年4月から私の所属する北海道大学の環境健康科学研究教育センターは「環境化学物質からの健康障害予防のためのWHO協力機関」の一つに指定を受けることになった。地味な疫学研究成

### 世界各地で行われている出生コーホート



果を戦略的に環境政策につなげようとする地球規模の取り組みにアジアから大きな貢献ができる時代になったことは嬉しい限りである。今後は本学会をはじめ、日本の大学や研究機関の最新の動向も合わせて情報を発信し、化学物質のリスク評価・マネジメントに結びつけていくようにしたいと考えている。北海道大学環境健康科学研究教育センター (WHO Collaborating Centre for Environmental Health and Prevention of Chemical Hazards) 岸 玲子