

we included the blood sampling period as a continuous variable (by week of pregnancy) for tighter adjustment of model 2. Additionally, the daily inshore and deep-sea fish intake were included as potential covariates for the levels of EPA, DHA, and omega 3 FA levels (Grandjean et al. 2001). After \log_{10} -transformation of PFOS and lipid levels (TG and fatty acids), we divided PFOS levels into four quartiles. Then, least square means (LSMs) and 95% confidence intervals (CIs) were calculated, and the LSMs and CIs were back transformed from \log_{10} to normal values. For calculation of p for trend, we used linear contrast coefficients $-3, -1, +1, +3$ assigned to quartiles 1, 2, 3, and 4, respectively. The same approach was applied to find the association between the PFC levels and infant birth size, and confounders as reported by our group previously (Washino et al. 2009) were maternal age, annual household income, alcohol intake and smoking status during pregnancy, maternal BMI, parity, the blood sampling period (categorical), and gestational age (weeks). In addition, the least square means of birth weight for each quartile were compared using the Hsu–Dunnnett method to accommodate for multiple comparisons. To examine the association with birth size, neonates were stratified by sex. We performed all of the statistical analyses using JMP pro 10 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). The results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Table 1 shows the maternal serum PFOS and PFOA concentrations in relation to the characteristics of the mothers and infants. The median (25–75 percentile) values of PFOS and PFOA were 5.6 ng/mL (4.0–7.5 ng/mL) and 1.4 ng/mL (0.9–2.0 ng/mL), respectively. The Spearman correlation coefficients detected a modest level of correlation between the PFOS and PFOA concentrations ($\rho = 0.223$, p -value < 0.001). We found statistically significant differences in the mean PFOS concentrations by parity, smoking during pregnancy, and the blood sampling period ($p \leq 0.001$). Additionally, we observed significant differences in the mean PFOA concentrations by parity, caffeine intake during pregnancy, and infant sex.

The maternal blood levels of TG and nine FA and their relation to the maternal and infant characteristics are shown in Table 2. The EPA levels increased with the higher frequency of inshore fish intake ($p < 0.001$). Maternal TG, palmitic acid, palmitoleic acid, and oleic acid increased significantly with increased gestation, but, inversely, DHA decreased with increased gestation. Maternal age, caffeine intake during pregnancy, and maternal education levels did not show significant

associations with maternal lipids (data not shown). Table 3 presents the results of the univariate and multivariate regression analyses for the maternal blood TG and FAs on the \log_{10} -transformed PFOS and PFOA concentrations. In the crude model, we found significant negative associations of PFOS exposure with TG, palmitic acid, and the palmitoleic and the oleic acids of monounsaturated FAs,

LA and AA of the omega 6 family, and ALA of the omega 3 family in maternal blood samples ($p < 0.01$). We considered two models for adjustment; in both models, maternal age, smoking and alcohol intake during pregnancy, annual household income, parity, and the blood sampling period (categorical in model 1; continuous in model 2) were used as confounding factors. In model 2,

Table 1. Maternal blood PFOS and PFOA levels (ng/mL) in relation to the characteristics of the subjects participating in the Hokkaido Study on Environment and Children's Health, Sapporo, Japan, 2002–2005 ($n = 306$).

Characteristic	n (%)	PFOS		PFOA	
		[mean \pm SD; median (25th–75th percentile), or correlation ^a (p -value)]	p -Value ^b	[mean \pm SD; median (25th–75th percentile), or correlation ^a (p -value)]	p -Value ^b
Mean (\pm SD)	306 (100.0)	6.02 \pm 2.67		1.52 \pm 0.89	
Median (25th–75th percentile)	306 (100.0)	5.60 (4.0–7.5)		1.40 (0.9–2.0)	
Maternal characteristics					
Age (years)					
< 28	87 (28.4)	6.72 \pm 0.28	0.020	1.68 \pm 0.09	0.140
28–33	151 (49.4)	5.77 \pm 0.21		1.43 \pm 0.07	
> 34	68 (22.2)	5.69 \pm 0.32		1.49 \pm 0.10	
Prepregnancy BMI (kg/m ²)					
< 18.5	44 (14.4)	6.18 \pm 0.40	0.519	1.55 \pm 0.13	0.955
18.5–25	236 (77.1)	6.05 \pm 0.17		1.51 \pm 0.05	
> 25	26 (8.5)	5.56 \pm 0.52		1.52 \pm 0.17	
Parity ^c					
0	161 (52.7)	6.54 \pm 0.20	0.001	1.80 \pm 0.06	< 0.001
≥ 1	144 (47.2)	5.46 \pm 0.21		1.20 \pm 0.07	
Educational level (years)					
≤ 12	138 (45.0)	5.78 \pm 0.22	0.195	1.50 \pm 0.07	0.330
≥ 13	168 (54.9)	6.22 \pm 0.20		1.53 \pm 0.06	
Annual household income (million yen) ^c					
< 5	210 (69.0)	5.96 \pm 0.18	0.567	1.54 \pm 0.06	0.934
> 5	94 (30.9)	6.13 \pm 0.27		1.47 \pm 0.09	
Smoking during pregnancy					
Yes	130 (42.4)	5.41 \pm 0.23	< 0.001	1.45 \pm 0.07	0.353
No	176 (57.5)	6.48 \pm 0.19		1.56 \pm 0.06	
Alcohol consumed during pregnancy					
Yes	97 (31.6)	5.95 \pm 0.27	0.868	1.45 \pm 0.09	0.560
No	209 (68.3)	6.06 \pm 0.18		1.55 \pm 0.06	
Caffeine intake during pregnancy (mg/day)					
144.3 \pm 123		$\rho = -0.058$	0.310	$\rho = -0.125$	0.028
Fish intake during pregnancy					
Inshore fish					
≤ 1 –2 times/month	166 (54.2)	6.00 \pm 0.20	0.750	1.55 \pm 0.06	0.996
≥ 1 –2 times/week	140 (45.7)	6.05 \pm 0.22		1.48 \pm 0.07	
Deep-sea fish					
≤ 1 –2 times/month	148 (48.3)	5.91 \pm 0.22	0.223	1.52 \pm 0.07	0.958
≥ 1 –2 times/week	158 (51.6)	6.14 \pm 0.21		1.51 \pm 0.07	
Blood sampling period					
23–31 weeks during pregnancy	137 (44.7)	6.35 \pm 0.22	< 0.001	1.59 \pm 0.07	0.079
32–34 weeks during pregnancy	82 (26.7)	6.51 \pm 0.28		1.49 \pm 0.09	
35–41 weeks during pregnancy	87 (28.4)	5.05 \pm 0.27		1.43 \pm 0.09	
Type of delivery					
Vaginal	255 (83.3)	6.14 \pm 0.16	0.109	1.52 \pm 0.05	0.915
Cesarean section	51 (16.6)	5.45 \pm 0.37		1.47 \pm 0.12	
Gestational age (days)	276.7 \pm 9.4	$\rho = 0.057$	0.314	$\rho = 0.051$	0.371
Infant characteristics					
Sex					
Male	141 (46.0)	6.18 \pm 0.22	0.409	1.59 \pm 0.07	0.040
Female	165 (53.9)	5.89 \pm 0.20		1.45 \pm 0.06	
Birth weight (g)					
Total	3076.9 \pm 377.4	$\rho = -0.067$	0.238	$\rho = -0.117$	0.039
Male	3093.6 \pm 374.2	$\rho = 0.075$	0.372	$\rho = -0.076$	0.367
Female	3062.5 \pm 380.6	$\rho = -0.185$	0.017	$\rho = -0.148$	0.056

^aSpearman's correlation (ρ) and p -value for continuous variables. ^b p -Values for Mann–Whitney U -test or Kruskal–Wallis test. ^cMissing data: parity ($n = 1$), annual household income ($n = 2$).

due to the importance of the blood sampling period for the PFC and lipid levels, blood sampling was included as a continuous variable (by week of pregnancy) for tighter adjustment. After adjusting models 1 and 2, for which the outcome and exposure levels were both log₁₀ transformed, significant associations remained for TG and all six mentioned FAs. In model 2, PFOS was negatively associated with the TG/FAs levels as follows: TG ($\beta = -0.130$; 95% CI: $-0.253, -0.011$), palmitic acid ($\beta = -0.175$; 95% CI: $-0.240, -0.044$), palmitoleic acid ($\beta = -0.168$; 95% CI: $-0.338, -0.058$), oleic acid ($\beta = -0.149$; 95% CI: $-0.242, -0.026$), linoleic acid ($\beta = -0.278$; 95% CI: $-0.745, -0.294$), α -linolenic acid ($\beta = -0.227$; 95% CI: $-0.739, -0.220$), and arachidonic acid ($\beta = -0.184$; 95% CI: $-0.555, -0.111$). Additionally, the prenatal PFOS levels were significantly negatively associated with EFAs ($\beta = -0.278$; 95% CI: $-0.745, -0.294$) and omega 6 FAs ($\beta = -0.272$; 95% CI: $-0.722, -0.277$). No significant associations between PFOS and stearic acid and EPA were detected in any model. We did not observe any significant association between PFOA and lipid levels, except a positive association of prenatal PFOA levels with palmitic acid after full adjustment ($\beta = 0.136$; 95% CI: $0.009, 0.152$).

We also examined the association between the plasma PFOS quartiles, TG and FAs. The PFOS concentrations were divided into quartiles: 1.5–4.0, 4.0–5.6, 5.6–7.5, and 7.5–16.2 ng/mL. In Figure 1

(see also Supplemental Material, Table S1), the quartile analysis after full adjustment showed decreasing trends for lipids in the fourth quartile of PFOS compared with the first quartile, with significant linear trend: TG (-16.1 mg/dL, p for trend < 0.003), palmitic acid (-422.1 μ g/mL, p for trend < 0.001), palmitoleic acid (-32.4 μ g/mL, p for trend < 0.001), oleic acid (-217.5 μ g/mL, p for trend = 0.002), LA (-373.6 μ g/mL, p for trend < 0.001), ALA (-5.2 μ g/mL, p for trend < 0.001), AA (-24.9 μ g/mL, p for trend < 0.001) and DHA (-6.4 μ g/mL, p for trend < 0.03). In addition, increasing PFOS quartiles were negatively associated with EFA (-379.5 μ g/mL, p for trend < 0.001) and omega 6 FAs (-399.7 μ g/mL, p for trend < 0.001). However, a nonsignificant negative association was observed between the PFOS levels and omega 3 FAs (-7.3 μ g/mL, p for trend = 0.068).

Maternal PFOS concentrations were negatively associated with birth weight among female infants but not male infants (Table 4). In the adjusted model, female infants whose mothers were in the highest quartile of PFOS concentration weighed -186.6 g less (95% CI: $-363.4, -9.8$) than female infants born to mothers with concentrations in the lower quartile. PFOS was not significantly associated with birth length, or with chest or head circumference in either sex (data not shown). Additionally, we did not observe a significant association between prenatal PFOA exposure and any of the birth size outcomes (data not shown).

Discussion

To our knowledge, this study is the first to address the association between PFCs and FAs in pregnant women. In our analysis, we found a significant negative association of relatively low PFOS levels with maternal TG and several FA levels including saturated (palmitic acid), monounsaturated (palmitoleic and oleic acids), omega 6 (LA and AA), and omega 3 (ALA) fatty acids during pregnancy in a Japanese birth cohort. There was a significant decreasing trend for TG, palmitic acid, palmitoleic acid, oleic acid, LA, ALA, AA, and DHA with increasing PFOS levels. Javins et al. (2013) reported a consistent decreasing trend of PFCs throughout all trimesters for pregnancy. Additionally, the levels of maternal TG and FAs increased in late pregnancy, consistent with the supply of the fetal levels (Herrera and Ortega-Senovilla 2010). To reduce the potential for bias due to confounding by sampling time, we included the blood sampling period as a continuous variable (by week of pregnancy) in the fully adjusted model (model 2), which had little influence on estimated associations. Our results provide important evidence regarding the association of low background levels of PFOS with the concentration of essential and long-chain polyunsaturated fatty acids. Furthermore, prenatal PFOS exposure was negatively associated with birth weight in female newborns. Unlike PFOS, the levels of PFOA did not have strong associations with the lipid levels or birth size.

Median concentrations for maternal PFOS and PFOA in the current study were

Table 2. Maternal blood TG and FA levels in relation to the characteristics of the mother–infant pairs ($n = 306$).

Characteristic	<i>n</i>	TG (mg/dL)	Palmitic acid (μ g/mL)	Palmitoleic acid (μ g/mL)	Stearic acid (μ g/mL)	Oleic acid (μ g/mL)	Linoleic acid (μ g/mL)	α -Linolenic acid (μ g/mL)	Arachidonic acid (μ g/mL)	EPA (μ g/mL)	DHA (μ g/mL)
All samples	306	90.8 \pm 46.1	2064.8 \pm 858.8	126 \pm 78.5	573.1 \pm 206.3	1214.5 \pm 564.5	721.2 \pm 419.7	10.7 \pm 8.3	71.2 \pm 42.4	10.2 \pm 8.4	30.2 \pm 21.6
Maternal characteristics											
Parity ^{a,b}											
0	161	88.5 \pm 3.6	2063.0 \pm 67.8	123.4 \pm 6.2	582.0 \pm 16.2	1207.4 \pm 44.6	711.9 \pm 33.1	10.5 \pm 0.6	71.0 \pm 3.3	10.1 \pm 0.6	29.0 \pm 1.7
≥ 1	144	92.7 \pm 3.8	2070.1 \pm 71.7	129.2 \pm 6.5	564.5 \pm 17.2	1223.5 \pm 47.1	729.7 \pm 35.0	10.9 \pm 0.6	71.4 \pm 3.5	10.2 \pm 0.7	31.4 \pm 1.8
Smoking during pregnancy ^a											
Yes	130	95.7 \pm 4.0	2121.9 \pm 75.3	133.3 \pm 6.8	563.5 \pm 18.1	1268.9 \pm 49.4	740.5 \pm 36.8	10.9 \pm 0.7	69.0 \pm 3.7	9.1 \pm 0.7	27.4 \pm 1.8
No	176	87.1 \pm 3.4	2022.6 \pm 64.7	120.6 \pm 5.9	580.2 \pm 15.5	1174.4 \pm 42.4	707.0 \pm 31.6	10.6 \pm 0.6	72.8 \pm 3.1	11.0 \pm 0.6	32.2 \pm 1.6
Alcohol intake during pregnancy ^a											
Yes	97	83.8 \pm 4.6	2020.1 \pm 87.2	118.4 \pm 7.9	573.7 \pm 20.9	1200.5 \pm 57.4	745.0 \pm 42.6	11.4 \pm 0.8	75.2 \pm 4.3	10.2 \pm 0.8	32.2 \pm 2.2
No	209	94.0 \pm 3.1*	2085.6 \pm 59.4	129.5 \pm 5.4	572.8 \pm 14.2	1221.0 \pm 39.1	710.2 \pm 29.0	10.4 \pm 0.5	69.4 \pm 2.9	10.2 \pm 0.5	29.3 \pm 1.5
Fish intake during pregnancy ^a											
Inshore fish											
≤ 1 –2 times/month	166	91.0 \pm 3.5	2054.1 \pm 66.7	127.6 \pm 6.1	566.3 \pm 16.0	1217.7 \pm 43.8	708.5 \pm 32.6	10.2 \pm 0.64	71.8 \pm 3.2	8.8 \pm 0.64	28.6 \pm 1.6
≥ 1 –2 times/week	140	90.5 \pm 3.9	2077.5 \pm 72.6	124.0 \pm 6.6	581.1 \pm 17.4	1210.8 \pm 47.7	736.4 \pm 35.5	11.3 \pm 0.70	70.5 \pm 3.5	11.8 \pm 0.7**	32.1 \pm 1.8
Deep-sea fish											
≤ 1 –2 times/month	148	91.6 \pm 3.7	2114.6 \pm 70.5	132.9 \pm 6.4	586.9 \pm 16.9	1248.7 \pm 46.4	723.7 \pm 34.5	10.7 \pm 0.6	72.0 \pm 3.4	9.8 \pm 0.6	28.8 \pm 1.7
≥ 1 –2 times/week	158	90.0 \pm 3.6	2018.1 \pm 68.3	119.5 \pm 6.2	560.2 \pm 16.4	1182.5 \pm 44.9	718.9 \pm 33.4	10.7 \pm 0.6	70.5 \pm 3.3	10.5 \pm 0.6	31.5 \pm 1.7
Blood sampling period (categorical) ^a											
23–31 weeks during pregnancy	137	81.2 \pm 3.8	1928.7 \pm 72.7	110.7 \pm 6.6	562.7 \pm 17.4	1095.8 \pm 47.3	686.3 \pm 35.8	10.3 \pm 0.7	70.9 \pm 3.5	10.5 \pm 0.7	32.3 \pm 1.8
32–34 weeks during pregnancy	82	93.5 \pm 5.0	2107.2 \pm 94.0	129.5 \pm 8.5	624.2 \pm 22.5	1252.1 \pm 61.2	726.6 \pm 46.3	10.9 \pm 0.9	80.1 \pm 4.6	10.1 \pm 0.9	32.0 \pm 2.3
35–41 weeks during pregnancy	87	103.2 \pm 4.8**	2239.2 \pm 91.2*	146.7 \pm 8.2*	541.2 \pm 21.9**	1366.2 \pm 59.4**	771.3 \pm 44.9	11.1 \pm 0.8	63.4 \pm 4.5	9.7 \pm 0.9	25.2 \pm 2.3*
Blood sampling period (week of pregnancy) ^d	306	$\rho = 0.198^{***}$	$\rho = 0.176^{***}$	$\rho = 0.208^{***}$	$\rho = 0.055$	$\rho = 0.223^{***}$	$\rho = 0.086$	$\rho = 0.035$	$\rho = -0.042$	$\rho = -0.009$	$\rho = -0.122^{**}$
Infant characteristics											
Birth weight ^d	306	$\rho = -0.007$	$\rho = -0.055$	$\rho = -0.076$	$\rho = -0.074$	$\rho = -0.011$	$\rho = 0.021$	$\rho = -0.022$	$\rho = 0.010$	$\rho = 0.052$	$\rho = 0.031$

Abbreviations: DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; TG, triglyceride. Data are means \pm SD or correlations unless otherwise indicated. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$. ρ -Values were calculated by ^aMann–Whitney U -test, ^bKruskal–Wallis test, or ^cSpearman's correlation (ρ); ^dmissing data: parity ($n = 1$).

5.60 and 1.40 ng/mL, respectively, which are lower than the median values of cohorts conducted in the United States (PFOS: 8.2 ng/mL, PFOA: 2.9 ng/mL) (Stein et al. 2012), Canada (PFOS: 16.6 ng/mL, PFOA: 2.1 ng/mL) (Monroy et al. 2008), Denmark (PFOS: 21.5 ng/mL, PFOA: 3.7 ng/mL) (Halldorsson et al. 2012), Norway (PFOS: 13 ng/mL, PFOA: 2.2 ng/mL) (Starling et al. 2014), Korea (PFOS: 9.3 ng/mL, PFOA: 2.6 ng/mL) (Lee et al. 2013), and China (PFOS: 6.7 ng/mL, PFOA: 4 ng/mL) (Jiang et al. 2014) among pregnant women.

To our knowledge, the association between PFCs and human FA levels has not been described prior to this study. Two studies described the association between PFCs and TG during pregnancy. In the Baltimore THREE Study, Apelberg et al. (2007) reported a negative association between cord blood PFOS and PFOA levels (median, 5 ng/mL and 1.6 ng/mL, respectively) and birth weight, the ponderal index, and head circumference in a cross-sectional study. However, they did not find an association between PFCs and cord blood TG and total cholesterol levels. Additionally, the associations between PFOS/PFOA and birth size persisted after adjustment for cord serum TG and cholesterol concentrations. In another cross-sectional study in Norway, no associations between maternal PFOS (median, 13 ng/mL) and PFOA (median, 2.2 ng/mL) and TG levels during pregnancy were found (Starling et al. 2014).

In contrast with our findings, Steenland et al. (2009) reported that serum TGs were positively associated with higher deciles of PFOS and PFOA in a cross-sectional study of adults living in close proximity to a chemical plant, with no statistical evidence of effect modification by sex. However, exposure levels in the previous study were substantially higher (median values of 19.6 and 26.6 ng/mL for PFOS and PFOA, respectively) than the low background levels in our study population (median values of 5.6 ng/mL and 1.4 ng/mL, respectively). In contrast, Château-Degat et al. (2010) reported a significant negative association between PFOS exposure levels (arithmetic mean, 23.1 ng/mL) and TG levels among nonpregnant women in an Inuit population of Nunavik ($n = 723$). Similarly, we observed a negative association between low PFOS exposure and maternal TG levels during pregnancy. In rodent studies, PFOS exposures were reported to reduce TG serum concentrations (Seacat et al. 2002, 2003; Thibodeaux et al. 2003), consistent with our findings.

A mode of action(s) that might explain the correlation between the PFC exposure and lipids concentration is not fully understood. Although there is weak activation of

PPAR (peroxisome proliferator-activated receptor) γ , the most likely target of PFCs has been shown to be PPAR α (Vanden Heuvel et al. 2006; Takacs and Abbott 2007). Curran et al. 2008 showed in rats that PFOS activated PPAR α and its downstream genes involved in lipid metabolism, thus resulting in decreased serum triglyceride. Therefore, further studies are needed to clarify the

effects of PPAR family polymorphisms on human lipid profile. Unlike PFOS, our estimates did not support an association between *in utero* exposure to PFOA and the levels of FAs (except a positive association with the levels of palmitic acid). Experimental studies suggested that PFOA is a stronger agonist than PFOS for the transactivation of PPAR α and PPAR γ in mouse and human

Table 3. The regression coefficients (95% CIs) between PFOS/PFOA concentrations (ng/mL) and the levels of TG and FAs in the maternal blood ($n = 306$).

Dependent variable	PFOS [β (95% CI)]	p -Value	PFOA [β (95% CI)]	p -Value
TG				
Crude	-0.197 (-0.313, -0.087)	< 0.001	0.008 (-0.078, 0.090)	0.888
Model 1	-0.147 (-0.272, -0.027)	0.016	0.059 (-0.045, 0.134)	0.333
Model 2	-0.130 (-0.253, -0.011)	0.032	0.066 (-0.039, 0.138)	0.273
Palmitic acid				
Crude	-0.215 (-0.264, 0.085)	< 0.001	0.084 (-0.016, 0.117)	0.138
Model 1	-0.204 (-0.264, -0.067)	0.001	0.126 (0.002, 0.147)	0.043
Model 2	-0.175 (-0.240, -0.044)	0.004	0.136 (0.009, 0.152)	0.027
Palmitoleic acid				
Crude	-0.227 (-0.397, -0.138)	< 0.001	-0.008 (-0.104, 0.090)	0.886
Model 1	-0.195 (-0.371, -0.088)	0.001	0.048 (-0.063, 0.146)	0.436
Model 2	-0.168 (-0.339, -0.058)	0.005	0.059 (-0.052, 0.155)	0.333
Stearic acid				
Crude	0.047 (-0.046, 0.112)	0.410	0.068 (-0.022, 0.093)	0.229
Model 1	0.017 (-0.074, -0.098)	0.779	0.055 (-0.034, 0.091)	0.374
Model 2	0.056 (-0.047, 0.126)	0.372	0.058 (-0.033, 0.094)	0.352
Oleic acid				
Crude	-0.214 (-0.291, -0.093)	< 0.001	0.051 (-0.040, 0.107)	0.369
Model 1	-0.179 (-0.270, -0.052)	0.003	0.101 (-0.013, 0.147)	0.102
Model 2	-0.149 (-0.242, -0.026)	0.014	0.112 (-0.055, 0.153)	0.067
Linoleic acid				
Crude	-0.264 (-0.701, -0.292)	< 0.001	0.036 (-0.104, 0.205)	0.524
Model 1	-0.295 (-0.777, -0.326)	< 0.001	0.051 (-0.100, 0.240)	0.420
Model 2	-0.278 (-0.745, -0.294)	< 0.001	0.055 (-0.095, 0.245)	0.385
α-Linolenic acid				
Crude	-0.222 (-0.705, -0.237)	< 0.001	0.010 (-0.158, 0.192)	0.849
Model 1	-0.248 (-0.782, -0.263)	< 0.001	0.021 (-0.160, 0.226)	0.735
Model 2	-0.227 (-0.739, -0.220)	< 0.001	0.026 (-0.152, 0.234)	0.675
Arachidonic acid				
Crude	-0.146 (-0.467, -0.062)	0.010	-0.017 (-0.173, 0.126)	0.756
Model 1	-0.201 (-0.584, -0.142)	0.001	-0.030 (-0.204, 0.123)	0.628
Model 2	-0.184 (-0.555, -0.111)	0.003	-0.031 (-0.206, 0.123)	0.619
EPA				
Crude	0.111 (-0.0004, 0.426)	0.054	0.017 (-0.133, 0.180)	0.764
Model 1 ^a	0.085 (-0.072, 0.398)	0.175	0.007 (-0.160, 0.179)	0.908
Model 2 ^a	0.101 (-0.041, 0.426)	0.107	0.011 (-0.154, 0.186)	0.854
DHA				
Crude	-0.062 (-0.339, 0.098)	0.278	-0.040 (-0.218, 0.102)	0.477
Model 1 ^a	-0.120 (-0.472, 0.005)	0.052	-0.055 (-0.253, 0.096)	0.377
Model 2 ^a	-0.103 (-0.440, 0.040)	0.102	-0.055 (-0.255, 0.097)	0.377
Essential fatty acids				
Crude	-0.264 (-0.700, -0.291)	< 0.001	0.036 (-0.104, 0.205)	0.521
Model 1	-0.295 (-0.776, -0.326)	< 0.001	0.051 (-0.100, 0.240)	0.419
Model 2	-0.278 (-0.745, -0.294)	< 0.001	0.055 (-0.095, 0.246)	0.384
Omega 6				
Crude	-0.256 (-0.676, -0.272)	< 0.001	0.032 (-0.108, 0.196)	0.571
Model 1	-0.289 (-0.753, -0.309)	< 0.001	0.045 (-0.106, 0.228)	0.474
Model 2	-0.272 (-0.722, -0.277)	< 0.001	0.049 (-0.102, 0.234)	0.440
Omega 3				
Crude	-0.041 (-0.225, 0.104)	0.473	-0.034 (-0.158, 0.083)	0.543
Model 1 ^a	-0.090 (-0.314, 0.047)	0.149	-0.047 (-0.182, 0.081)	0.452
Model 2 ^a	-0.069 (-0.283, 0.079)	0.268	-0.044 (-0.180, 0.085)	0.479

Abbreviations: DHA, docosahexaenoic acid; EPA, eicosapentaenoic acid; TG, triglyceride. Data are log₁₀-transformed exposure and outcomes. Units: TG (mg/dL); FAs (μ g/mL). Model 1 was adjusted for maternal age, smoking and alcohol intake during pregnancy, annual household income, parity, and blood sampling period (categorical). Model 2 was adjusted for maternal age, smoking and alcohol intake during pregnancy, annual household income, parity, and blood sampling period (by week of pregnancy).

^aFor EPA, DHA, and omega 3 FAs, adjusted model 1 and 2 also included fish intake.

cells (Vanden Heuvel et al. 2006). PFOS has the highest inhibitory effect on the binding affinity of the liver fatty acid-binding protein for liver FAs whereas PFOA had the lowest potency among the examined PFCs (Luebker et al. 2002). Therefore, PFOS and PFOA may regulate lipid homeostasis with different potencies and modes of action. The maternal serum concentration of PFOA in this study was low, and the differences in the PFOS and PFOA concentrations could also be an alternative explanation.

In this study, we found a significant negative association between the levels of PFOS and female infant birth weight, but not among male infants. However, prenatal PFOA levels did not show significant association with birth weight. Apelberg et al. (2007) found a negative association between the cord blood levels of PFOS and PFOA and the birth weight of infants. Additionally, Maisonet et al. (2012) reported a negative association between the prenatal PFOS and PFOA concentrations and the birth weight

of British girls. It is difficult to compare our results with those of other studies because of the differences in the biological samples used to measure exposure, and the genetic background of our population; however, we found a negative association between prenatal PFOS levels and birth weight, especially in females, consistent with some previous reports (Apelberg et al. 2007; Maisonet et al. 2012). TG and FAs are sources of energy for fetuses, and FA deficiency during fetal development results in metabolic and energy programming

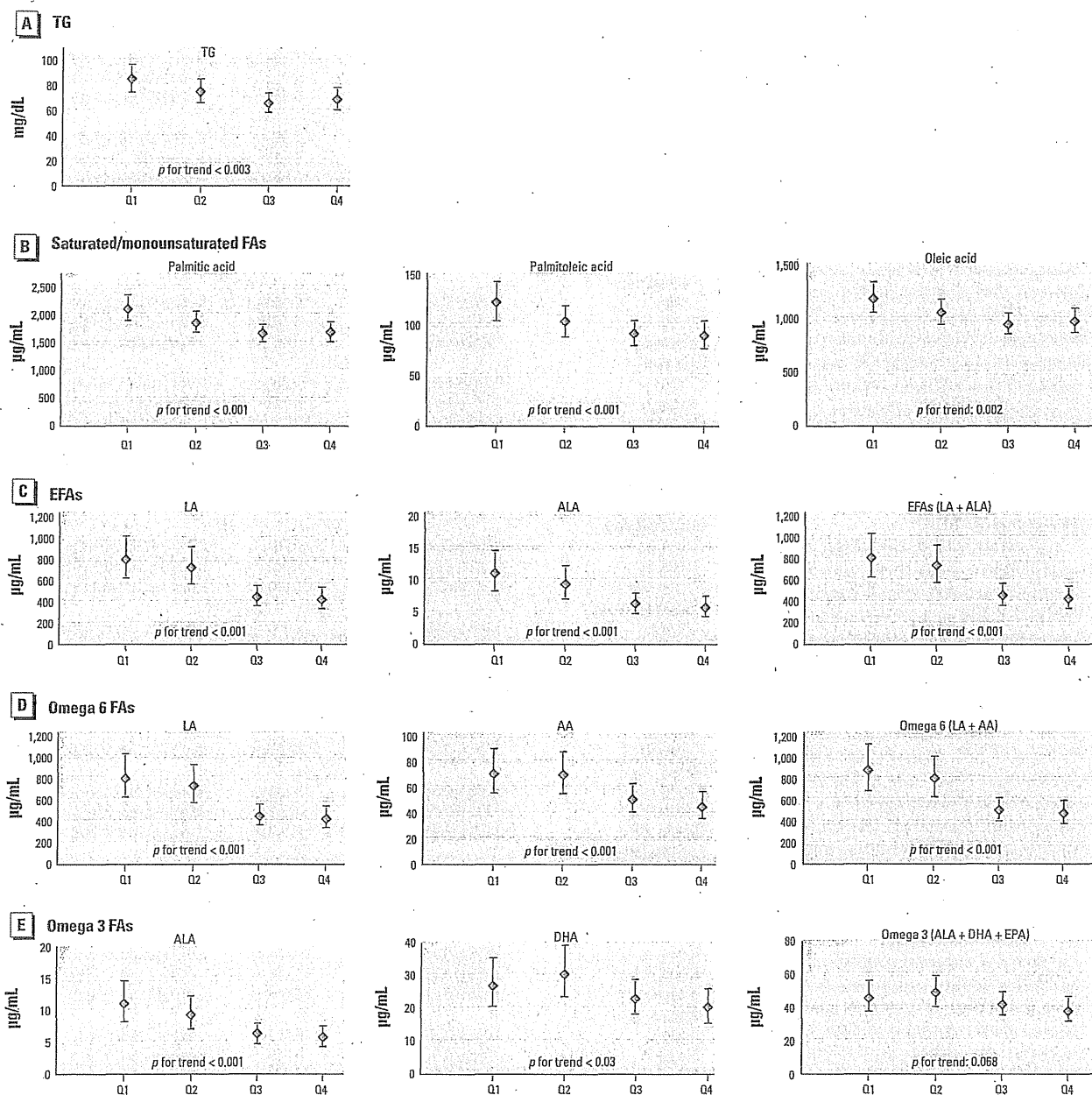


Figure 1. The dose-response relationship between the quartiles (Q) of PFOS and reduced levels of TG (A) and FAs (B–E) in maternal serum samples, Sapporo, Japan, 2002–2005 ($n = 306$). The LSMs were adjusted for maternal age, smoking and alcohol intake during pregnancy, annual household income, parity, and the blood sampling period (categorical). For EPA, DHA, and omega 3 FAs, the adjusted model also included fish intake. The LSMs were back transformed from \log_{10} to normal values, and the error bars depict 95% CIs.

Table 4. The crude and adjusted least square means (LSMs) and regression coefficients (β) for the birth weight (g) of male and female infants by quartiles of PFOS.

PFOS in quartiles (ng/mL)	Crude		Adjusted ^a	
	LSM	β (95% CI)	LSM	β (95% CI)
Male infants (n = 141)				
Quartile 1 (1.60–4.35)	3059.5	Reference	3069.2	Reference
Quartile 2 (4.35–5.80)	3010.6	-48.9 (-267.6, 169.8)	3012.4	-56.7 (-255.9, 142.4)
Quartile 3 (5.80–7.45)	3151.3	91.7 (-123.3, 306.8)	3099.7	30.5 (-169.7, 230.8)
Quartile 4 (7.45–16.20)	3144.1	84.5 (-136.9, 306.0)	3165.1	95.9 (-116.5, 308.4)
p for trend	0.182		0.187	
Female infants (n = 165)				
Quartile 1 (1.50–3.80)	3147.0	Reference	3125.4	Reference
Quartile 2 (3.80–5.50)	3034.6	-112.4 (-310.5, 85.6)	3055.2	-70.1 (-242.5, 102.2)
Quartile 3 (5.50–7.65)	3120.1	-26.9 (-217.7, 163.9)	3086.3	-39.1 (-216.1, 137.8)
Quartile 4 (7.65–13.30)	2934.6	-212.3 (-400.7, -24.0)*		-186.6 (-363.4, -9.8)*
p for trend	0.030		0.031	

^aAdjusted for gestational age, maternal age, prepregnancy BMI, smoking and drinking during pregnancy, parity, annual household income, and blood sampling period (categorical). *p < 0.05 compared with quartile 1 calculated by Hsu–Dunnnett method.

(Innis 2011). Although the extent to which these decreases in maternal blood FAs during the gestational period are clinically important to mothers is not apparent, the consequences of hypolipidemia during pregnancy on the growth, neurodevelopment, and metabolic end points of infants should be examined in the future.

This study has some potential limitations. Our study employed only a single measurement of TG and FA concentrations for each participant. Another potential limitation of this study is that we measured the lipids in nonfasting blood samples, and fasting is a routine process before the measurement of lipid profiles. However, recent data show that lipoproteins and lipids, including TG, change minimally following normal food intake (Langsted et al. 2008). Although this study is part of a birth cohort study, the analysis of maternal FAs and TG during pregnancy is cross-sectional in nature, thereby limiting causal inference. Potential selection bias may have occurred because this cohort was based in one hospital that cared for pregnant women in Sapporo and the surrounding areas. Additionally, the participation rate was low due to the exclusion of eligible women who decided to participate in the Japanese cord blood bank. Additionally, before data analysis, we excluded subjects whose blood samples were obtained after delivery (n = 105). The excluded subjects had annual household income levels, maternal education levels, and alcohol consumption similar to those of participants in this study, but the incidence of smoking and multiparity was higher, which may suggest the possibility of selection bias.

Previously, our group reported time trends of 11 types of PFCs between 2003 and 2011 in plasma samples of pregnant women in Hokkaido (Okada et al. 2013). The results indicated that PFOS and PFOA concentrations declined, whereas long-chain PFNA

and PFDA levels increased. Thus, focusing on the effects of PFCs with longer carbon chain—which may be more potent than ones with shorter chains on TGs, FAs, and other metabolic end points in pregnant women and their offspring—should be included in future studies.

Conclusions

This study supports the association between PFOS and lipid levels during pregnancy. We found that relatively low PFOS levels had a significant negative association with TG and saturated (palmitic acid), monounsaturated (palmitoleic and oleic acids), omega 6 (linoleic and arachidonic acids), and omega 3 (α -linolenic acid and DHA) FAs.

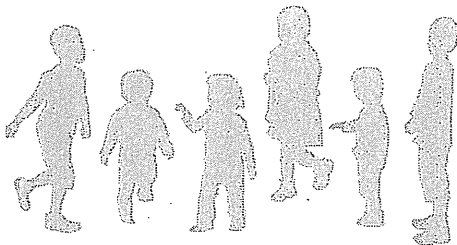
REFERENCES

- Abbott BD, Wolf CJ, Schmid JE, Das KP, Zehr RD, Helfant L, et al. 2007. Perfluorooctanoic acid induced developmental toxicity in the mouse is dependent on expression of peroxisome proliferator activated receptor- α . *Toxicol Sci* 98:571–581.
- Alvarez JJ, Montelongo A, Iglesias A, Lasunción MA, Herrera E. 1996. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J Lipid Res* 37:299–308.
- Apelberg BJ, Witter FR, Herbstman JB, Calafat AM, Halden RU, Needham LL, et al. 2007. Cord serum concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) in relation to weight and size at birth. *Environ Health Perspect* 115:1670–1676; doi:10.1289/ehp.10334.
- Barry V, Darrow LA, Klein M, Winquist A, Steenland K. 2014. Early life perfluorooctanoic acid (PFOA) exposure and overweight and obesity risk in adulthood in a community with elevated exposure. *Environ Res* 132:62–69.
- Château-Degat ML, Pereg D, Dallaire R, Ayotte P, Dery S, Dewailly É. 2010. Effects of perfluorooctanesulfonate exposure on plasma lipid levels in the Inuit population of Nunavik (Northern Quebec). *Environ Res* 110:710–717.
- Curran I, Hierlihy SL, Liston V, Pantazopoulos P, Nunnikhoven A, Tittlemier S, et al. 2008. Altered fatty acid homeostasis and related toxicologic

sequelae in rats exposed to dietary potassium perfluorooctanesulfonate (PFOS). *J Toxicol Environ Health A* 71:1526–1541.

- Fei C, McLaughlin JK, Tarone RE, Olsen J. 2007. Perfluorinated chemicals and fetal growth: a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 115:1677–1682; doi:10.1289/ehp.10506.
- Fisher M, Arbutuckle TE, Wade M, Haines DA. 2013. Do perfluoroalkyl substances affect metabolic function and plasma lipids?—analysis of the 2007–2009, Canadian Health Measures Survey (CHMS) Cycle 1. *Environ Res* 121:95–103.
- Folch J, Lees M, Sloane Stanley GH. 1957. A simple method for the isolation and purification of total lipides from animal tissues. *J Biol Chem* 226:497–509.
- Frisbee SJ, Shankar A, Knox SS, Steenland K, Savitz DA, Fletcher T, et al. 2010. Perfluorooctanoic acid, perfluorooctanesulfonate, and serum lipids in children and adolescents: results from the C8 Health Project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 164:860–869.
- Grandjean P, Bjerve KS, Weihe P, Steierwald U. 2001. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 30:1272–1278.
- Halldórsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, et al. 2012. Prenatal exposure to perfluorooctanoate and risk of overweight at 20 years of age: a prospective cohort study. *Environ Health Perspect* 120:668–673; doi:10.1289/ehp.1104034.
- Herrera E, Ortega-Senovilla H. 2010. Disturbances in lipid metabolism in diabetic pregnancy—are these the cause of the problem? *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24:515–525.
- Hu W, Jones PD, Celius T, Giesy JP. 2005. Identification of genes responsive to PFOS using gene expression profiling. *Environ Toxicol Pharmacol* 19:57–70.
- Innis SM. 2011. Metabolic programming of long-term outcomes due to fatty acid nutrition in early life. *Matern Child Nutr* 2(suppl 2):112–123.
- Inoue K, Okada F, Ito R, Kato S, Sasaki S, Nakajima S, et al. 2004. 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* 112:1204–1207; doi:10.1289/ehp.6864.
- Javins B, Hobbs G, Ducatman AM, Pilkerton C, Tacker D, Knox SS. 2013. Circulating maternal perfluoroalkyl substances during pregnancy in the C8 Health Study. *Environ Sci Technol* 47:1606–1613.
- Jiang W, Zhang Y, Zhu L, Deng J. 2014. Serum levels of perfluoroalkyl acids (PFAAs) with isomer analysis and their associations with medical parameters in Chinese pregnant women. *Environ Int* 64:40–47.
- Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, Araki A, Miyashita C, Itoh S, et al. 2013. Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile—updated 2013. *Environ Health Perspect* 121:429–450.
- Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, et al. 2011. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epidemiol* 40:611–618.
- Kitajima M, Oka S, Yasuhi I, Fukuda M, Rii Y, Ishimaru T. 2001. Maternal serum triglyceride at 24–32 weeks' gestation and newborn weight in nondiabetic women with positive diabetic screens. *Obstet Gynecol* 97(5 pt 1):776–780.
- Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, et al. 2009. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res* 109:906–913.
- Langsted A, Freiberg JJ, Nordestgaard BG. 2008. Fasting and nonfasting lipid levels: influence of

- normal food intake on lipids, lipoproteins, apolipoproteins, and cardiovascular risk prediction. *Circulation* 118:2047–2056.
- Lau C, Anitole K, Hodes C, Lai D, Pfahles-Hutchens A, Seed J. 2007. Perfluoroalkyl acids: a review of monitoring and toxicological findings. *Toxicol Sci* 99:366–394.
- Lee YJ, Kim MK, Bae J, Yang JH. 2013. Concentrations of perfluoroalkyl compounds in maternal and umbilical cord sera and birth outcomes in Korea. *Chemosphere* 90:1603–1609.
- Luebker DJ, Hansen KJ, Bass NM, Butenhoff JL, Seacat AM. 2002. Interactions of fluorochemicals with rat liver fatty acid-binding protein. *Toxicology* 176:175–185.
- Luebker DJ, York RG, Hansen KJ, Moore JA, Butenhoff JL. 2005. Neonatal mortality from in utero exposure to perfluorooctanesulfonate (PFOS) in Sprague-Dawley rats: dose-response, and biochemical and pharmacokinetic parameters. *Toxicology* 215:149–169.
- Maisonet M, Terrell ML, McGeehin MA, Christensen KY, Holmes A, Calafat AM, et al. 2012. Maternal concentrations of polyfluoroalkyl compounds during pregnancy and fetal and postnatal growth in British girls. *Environ Health Perspect* 120:1432–1437; doi:10.1289/ehp.1003096.
- Monroy R, Morrison K, Teo K, Atkinson S, Kubwabo C, Stewart B, et al. 2008. Serum levels of perfluoroalkyl compounds in human maternal and umbilical cord blood samples. *Environ Res* 108:56–62.
- Nakashima R, Hayashi Y, Md K, Jia X, Wang D, Naito H, et al. 2013. Exposure to DEHP decreased four fatty acid levels in plasma of prepartum mice. *Toxicology* 309:52–60.
- Nakata A, Saito K, Iwasaki Y, Ito R, Kishi R, Nakazawa H. 2009. Determination of perfluorinated compounds in human milk and evaluation of their transition from maternal plasma [in Japanese]. *Bunseki Kagaku* 58:653–659.
- Okada E, Kashino I, Matsuura H, Sasaki S, Miyashita C, Yamamoto J, et al. 2013. Temporal trends of perfluoroalkyl acids in plasma samples of pregnant women in Hokkaido, Japan, 2003–2011. *Environ Int* 60:89–96.
- Olsen GW, Burris JM, Ehresman DJ, Froehlich JW, Seacat AM, Butenhoff JL, et al. 2007. Half-life of serum elimination of perfluorooctanesulfonate, perfluorohexanesulfonate, and perfluorooctanoate in retired fluorochemical production workers. *Environ Health Perspect* 115:1298–1305; doi:10.1289/ehp.10009.
- Sakr CJ, Kreckmann KH, Green JW, Gillies PJ, Reynolds JL, Leonard RC. 2007. Cross-sectional study of lipids and liver enzymes related to a serum biomarker of exposure (ammonium perfluorooctanoate or APFO) as part of a general health survey in a cohort of occupationally exposed workers. *J Occup Environ Med* 49:1086–1096.
- Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, et al. 2011. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med* 28:1053–1059.
- Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Clemen LA, Eldridge SR, Elcombe CR, et al. 2003. Sub-chronic dietary toxicity of potassium perfluorooctanesulfonate in rats. *Toxicology* 183:117–131.
- Seacat AM, Thomford PJ, Hansen KJ, Olsen GW, Case MT, Butenhoff JL. 2002. Subchronic toxicity studies on perfluorooctanesulfonate potassium salt in cynomolgus monkeys. *Toxicol Sci* 68:249–264.
- Starling AP, Engel SM, Whitworth KW, Richardson DB, Stuebe AM, Daniels JL, et al. 2014. Perfluoroalkyl substances and lipid concentrations in plasma during pregnancy among women in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Environ Int* 62:104–112.
- Steenland K, Tinker S, Frisbee S, Ducatman A, Vaccarino V. 2009. Association of perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate with serum lipids among adults living near a chemical plant. *Am J Epidemiol* 170:1268–1278.
- Stein CR, Wolff MS, Calafat AM, Kato K, Engel SM. 2012. Comparison of polyfluoroalkyl compound concentrations in maternal serum and amniotic fluid: a pilot study. *Reprod Toxicol* 34:312–316.
- Takacs ML, Abbott BD. 2007. Activation of mouse and human peroxisome proliferator-activated receptors (α , β/δ , γ) by perfluorooctanoic acid and perfluorooctane sulfonate. *Toxicol Sci* 95:108–117.
- Thibodeaux JR, Hanson RG, Rogers JM, Grey BE, Barbee BD, Richards JH, et al. 2003. Exposure to perfluorooctane sulfonate during pregnancy in rat and mouse. I: maternal and prenatal evaluations. *Toxicol Sci* 74:369–381.
- United Nations Environment Programme. 2007. POPRC3: Development of Risk Management Evaluation, UNEP/POPS/POPRC.3/20. Available: <http://chem.pops.int/Portals/0/Repository/poprc3/UNEP-POPS-POPRC.3-POPRC-3-5.English.PDF> [accessed 8 March 2013].
- Vanden Heuvel JP, Thompson JT, Frame SR, Gillies PJ. 2006. Differential activation of nuclear receptors by perfluorinated fatty acid analogs and natural fatty acids: a comparison of human, mouse, and rat peroxisome proliferator-activated receptor- α , - β , and - γ . *Toxicol Sci* 92:476–489.
- Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, et al. 2009. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect* 117:660–667; doi:10.1289/ehp.11681.
- Winquist A, Steenland K. 2014. Modeled PFDA exposure and coronary artery disease, hypertension, and high cholesterol in community and worker cohorts. *Environ Health Perspect* 122:1299–1305; doi:10.1289/ehp.1307943.



子どもを取り巻く環境と健康

第22期

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

伊藤佐智子 岸 玲子

いとう さちこ 北海道大学環境健康科学研究教育センター特任講師 連絡先：〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目
さし れいこ 同 特別招聘教授

胎児期は、内分泌系がホルモンかく乱作用を受けやすい。そのため、種々の環境化学物質曝露が母児の甲状腺機能へ影響を引き起こすことが示唆されている。本稿では、これまでの内外の報告をもとに、環境化学物質による甲状腺機能、特に出生時の児のホルモン値へ与える影響について紹介する。古くからクレチン症などの先天性の甲状腺機能低下症では、児の精神発達遅滞など生後長期にわたって影響を及ぼすことが知られているが、胎児期は特に中枢神経系発達では重要なシナプス形成時期であるので、化学物質による甲状腺機能への影響は児の中枢神経発達の面からも重要である。



甲状腺ホルモンと児の発達・成長

喉仏のどぼとけの下にある臓器、甲状腺から分泌される甲状腺ホルモンは、主に全身の代謝を調節する働きをもつサイロキシン(Thyroxine, T4)とトリヨードサイロニン(Triiodothyronine, T3)の2種類からなる。甲状腺ホルモンは胎児や生後まもない児にとって成長に必須な神経細胞の増殖・分化を制御し、脳分化・神経行動発達に対して重要な役割を果たしている。

図1¹⁾に児の甲状腺の発生とホルモン分泌および中枢神経系発達の経過を示した。胎生5週~20週頃は神経細胞の増殖期であり、また胎児期後半から生後1カ月にかけては神経シナプス・髓鞘形成などが大きく進む時期である。一方、胎児の甲状腺は胎生11~12週にはホルモンをつくり始め、胎生16週頃には自身で甲状

腺ホルモンの分泌を開始する。しかし、12週頃にはすでに胎児の大脳皮質中で甲状腺ホルモンが検出される。これは母親からの甲状腺ホルモンが胎盤を通じて胎児へ供給されていることを示している。その後も出生まで胎児は主に母親の甲状腺ホルモン供給に依存し、妊娠中の母親のわずかな甲状腺ホルモン値異常も胎児の神経発達へ影響を与えるとされる²⁾。

これまでの研究で、軽度でも甲状腺ホルモンの低下がある母親から出生した児は、出生時に新生児甲状腺ホルモンの低下がみられ、IQ値が低く多動症の発現率が高いことが報告されている³⁾。また、甲状腺ホルモンの上昇がある母親では、一過性ではあるが新生児甲状腺ホルモンの上昇がみられ、心拍数や呼吸数が増加し、体重が増えないなどの甲状腺ホルモンの影響と思われる症状を認める。このように、母の甲状腺機能の状態は胎児期の児にとって大変重要で

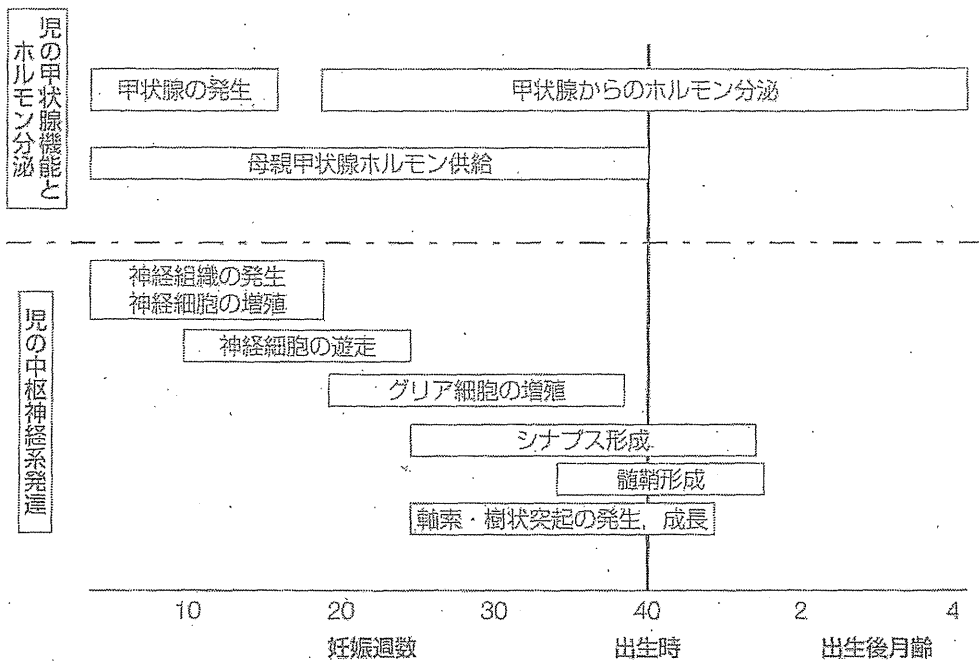


図1 児の甲状腺発生とホルモン分泌および中枢神経系発達の経過 (文献1を改変)

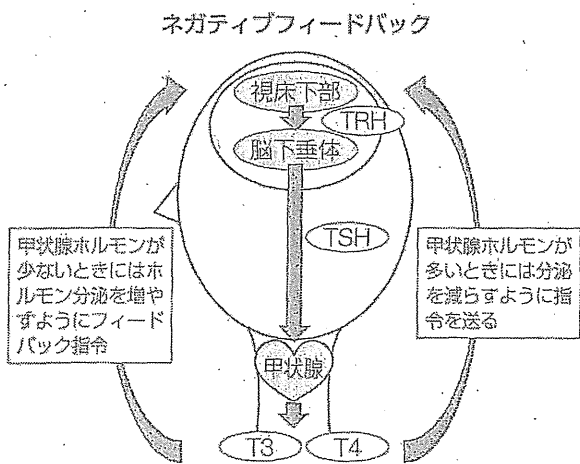


図2 視床下部・脳下垂体による甲状腺ホルモン分泌のコントロール

ある。

したがって、現在、日本など世界各国では、妊娠中の母の甲状腺機能異常は早期に発見することが必要であるとされ、異常があれば薬物などで甲状腺ホルモン値を正常に保つ治療を行う。また、児に対しても早期の先天性甲状腺機能異常の発見と治療開始に向けて、新生児マス

スクリーニング検査が行われている。日本では、^{かかと}踵から採血された「ろ紙血」のTSH(加えて、札幌など一部の地域ではTSHとFT4)を測定する(TSH:甲状腺刺激ホルモン, FT4:遊離サイロキシシン)。「先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン」⁴⁾によると、初回採血検体でTSH値が陽性基準(15~30 mIU/L)を上回った新生児は即精密検査と判定し、各自治体で定められた精密検査医療機関を速やかに受診させることを推奨している。また、血清FT4による重症度分類として、最重症を<0.4 ng/dL, 重症を0.4 ng/dLから0.7 ng/dL未満としている。

甲状腺ホルモンの分泌と制御のメカニズム

甲状腺ホルモンの分泌は、体内で巧妙に制御されている(図2)。視床下部は甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン(TRH)分泌によって脳下垂体を制御し、脳下垂体はTSHを分泌し、TSH

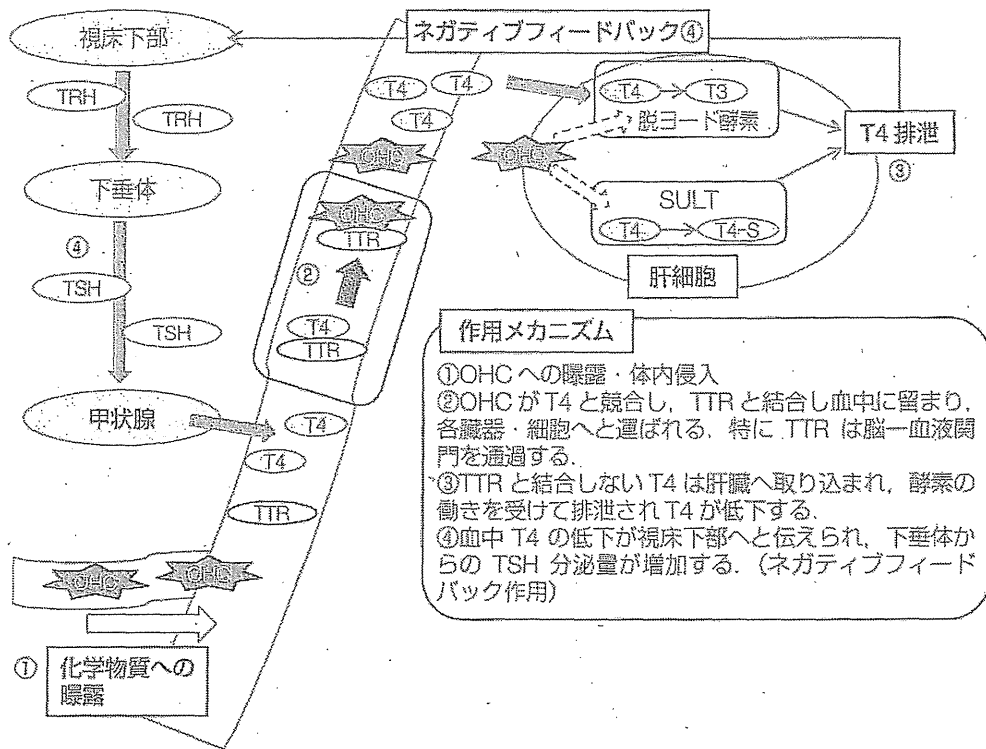


図3 有機ハロゲン化合物(OHC)の甲状腺ホルモンかく乱作用メカニズム
SULT: 硫酸転移酵素 (文献5を改変)

が甲状腺を活性化してT3とT4を生産・分泌する。血液に入ったT3とT4は視床下部に働きかけ、TSH、TRHの合成・分泌を抑制することで、血液中のホルモン濃度は一定に保たれる。この機構は、ホルモンが分泌されて濃度が上昇し、効果を発揮すると、今度はホルモン分泌を抑制する方向に働くため、「ネガティブフィードバックシステム」と言われる。血中の甲状腺ホルモンは98%以上がサイロキシン結合グロブリン(thyroxine-binding globulin; TBG)、トランスサイレチン(transthyretin; TTR)、アルブミンといった輸送タンパクと結合して存在している。ヒトで、甲状腺ホルモンと最も結合力が強いのはTBGである。一方、TTRは胎盤・脳血液関門を通過できるため、胎児にとっては非常に重要な結合タンパクである。タンパクと結合していないT3、T4は遊離T3(FT3)、遊離T4(FT4)と呼ばれる。前述

のように出生直後のスクリーニングテストでは、TSH、FT4の値を指標にしている。

化学物質による甲状腺への影響と、そのかく乱作用のメカニズム

近年の動物・細胞実験で、環境化学物質、特にポリ塩化ビフェニル(PCB)・ダイオキシン類や有機フッ素系化学物質(PFCs)を含む有機ハロゲン化合物(OHC)が甲状腺ホルモンとよく似た構造をもつことから、甲状腺ホルモンに代わってTTRと結合することで、甲状腺ホルモンのかく乱作用を起こすことが報告されている(図3)⁹⁾。体内に取り込まれた環境化学物質は、分泌されたT4と競合して代わりに血中のTTRと結合し、体内に留まる。減少したT4はネガティブフィードバック作用により脳下垂体に察知され、TSHの分泌が促進される。TTRと結合した環境化学物質は各臓器に到達

表1 胎児期の環境化学物質曝露と出生時の児甲状腺ホルモン値に関する研究

著者 発表年	研究実施年	国	サンプルサイズ	曝露評価	ホルモン評価 ()内は採取までの平均時間	PCB・ダイオキシン類			有機フッ素系化学物質(PFCs)			引用文献
						PCDD/ PCDF	PCB	DH-PCB	PFOS	PFOA	PFTtDA	
Herbstman 2008	2004-2005	米国	265	臍帯血	臍帯血 踵血(2日)		臍帯 TT4↓ 臍帯 FT4↓ 踵血 TT4↓					7
Maervoei 2007	2002-2004	ベルギー	198	臍帯血	臍帯血	FT3↓ FT4↓	FT3↓ FT4↓					8
Darnerud 2010	1996-1999	スウェーデン	150	母体血	児血 (3週/3カ月)	—	TT3↓					9
Chevrier 2007	1999-2000	米国	285	母体血	踵血(25時間)		TSH↑					10
Alvarez-Pedrerol 2008	1997-1998	スペイン	27	臍帯血	児血(3日)		TSH↑					11
Wang 2005	2000-2001	台湾	118	胎盤	臍帯血	—	FT4×TSH↓					12
Hisada 2014	2009-2010	日本	79	母体血	踵血(5日)		—	TSH↑				13
Otake 2007	2005	日本	23	臍帯組織	踵血		—	FT4↑				14
Dallaire 2009	1995-2001	カナダ	130	母体血 臍帯血	臍帯血		—	—				15
de Cock 2014	2011-2013	オランダ	83	臍帯血	踵血		—	—	—	T4↑		16
Lopez-Espinosa 2010	2004-2006	スペイン	453	臍帯血	踵血(>2日)		—					17
Wilhelm 2008	2000-2002	ドイツ	84	母体血	臍帯血	—	—					18
Ribas-Fitó 2003	1997-1999	スペイン	70	臍帯血	児血(3日)		—					19
Steuerwald 2000	1994-1995	デンマーク	182	母体血	臍帯血		—					20
Takser 2005	不明	カナダ	92	母体血 臍帯血	臍帯血		—					21
Dallaire 2008	1993-1997	カナダ	2コホートで それぞれ 410と260	臍帯血	臍帯血		—					22
Kim 2011	2008-2009	韓国	44	母体血	臍帯血				T3↓	—	T3↓ T4↓	23
				臍帯血	臍帯血				—	—	—	

↑/↓：各環境化学物質が高いと、甲状腺ホルモンが有意に高い/低いを示す。「—」は有意な相関なし、空欄は検討していないことを示す。

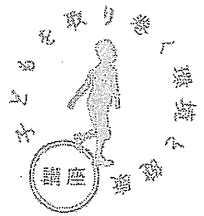
し、細胞核の甲状腺ホルモン受容体(TR)に作用したり、TR遺伝子の発現を変化させてそれぞれの毒性を発揮する。特に脳では甲状腺ホルモンが神経回路の形成に重要な神経細胞樹状突起の進展や髄鞘化に深く関与しているため、中枢神経系の発達に影響を及ぼす。一方、血中でTTRと結合できなかった遊離T4は肝臓で代謝され、体外へ排泄されるが、この代謝・排泄にも環境化学物質が関与しており、肝臓内の異物代謝酵素の働きを促進してT4の排泄を促

す。その結果、さらに血中でのT4濃度が減少すると考えられている。



環境化学物質と児の甲状腺ホルモン値に関する疫学研究

1990年に開始したオランダの母児400組を対象にしたコホート研究では、胎児期のPCB曝露濃度が高いと生後18カ月、42カ月の認知機能が低いなど、神経行動発達への影響が報告された。さらに同じコホートで、母乳中の



PCB・ダイオキシン類濃度が高いと、児のTSHが高かった⁶⁾。神経行動発達は、遺伝的要因、生後の成育環境などの様々な要因によって影響を受けるとされるが、オランダ(ロッテルダムとフローニンゲン)コーホート研究の結果から、環境化学物質の胎児期曝露による甲状腺機能の障害は生後の神経行動発達に影響を与える可能性が考えられている。

そこで本稿では、TTRに結合しやすいために甲状腺機能のかく乱作用が強いとされる、PCB・ダイオキシン類、および近年曝露量の大きいPFAAsの胎児期曝露と児の出生時甲状腺ホルモンへの影響を検討した疫学研究17報をまとめた(表1)⁷⁻²³⁾。

1. PCB・ダイオキシン類

PCB・ダイオキシン類の詳細は本連載第3回で梶原が述べている。環境化学物質としては最も古いPCBは1881年にドイツで開発された。その化学的安定性、難燃性から電気機器を中心に使用用途が世界的に広がった。わが国でPCB・ダイオキシン類の健康への影響が注目されるようになったのは、1968年に北九州市で起こった「カネミ油症事件」である。食用油の製造過程で使用されたPCBが油中に混入し、熱性によってダイオキシン類が生成された。この汚染された食用油を食べた人々に、色素沈着、脱毛、嘔吐、腹痛などの症状が出た。

先進国ではPCBの製造が1970~1980年代にかけて禁止されたが(日本では1972年)、その後も禁止以前に使用されたPCBによる汚染が続いている。神経行動発達への影響も古くから懸念されており、米国ミシガン湖周辺での調査では、食物連鎖でPCB類を蓄積した魚を多く食べた妊婦から生まれた子どもは、IQ値が有意に低かった²⁴⁾。そのため、PCB・ダイオキシン類は甲状腺ホルモンへの影響について、1990年代から多くの疫学研究がなされてきた。また、PCBの一部は生体内でcytochrome P450

による酸化を受けた後、大部分が水酸化PCB(OH-PCB)へ代謝され、PCB同様生体内や環境中に蓄積することが知られている。したがって、近年はOH-PCBの研究も進んでいる。

これまでの報告では、米国・ベルギー・スウェーデンにおいて母体血・臍帯血のPCB・ダイオキシン類濃度が高いと、臍帯血・新生児の踵血のT3・T4が低かった⁷⁻⁹⁾。また、米国、スペインの研究では母体血・臍帯血のPCB濃度が高いと、児血中・踵血中のTSHが高かった^{10,11)}。いずれも甲状腺機能低下を疑わせる結果であり、これまでの動物実験の結果とも一致する。また、台湾の報告では胎盤中PCB濃度が高いと臍帯血中FT4×TSHが低く、ネガティブフィードバックがうまく働かず、血中ホルモン値のバランスが一定に保たれていないことを示している¹²⁾。

また、OH-PCBではこれまで3報の報告がある。日本では、Hisadaら¹³⁾は曝露評価に母体血を用いてOH-PCBの異性体ごとで検討を行い、母体血中4-OH-CB165(3-OH-CB153)、OH-HpCB isomer Bが高いと児のTSHが高かった。また、Otakeら¹⁴⁾の報告では、臍帯組織中のOH-PCB濃度を測定し、OH-PCB187、ΣOH-PCBが高いと児のFT4が高かった。いずれもPCBでは甲状腺ホルモン値に関連がみられなかった。一方、カナダの報告ではOH-PCBと甲状腺ホルモン値に関連はみられなかった¹⁵⁾。このことから、OH-PCBはPCBより甲状腺ホルモン値へより大きな影響があることが示唆されるが、3報はサンプルサイズが小さく、今後はより人数の多い集団で検討を行う必要がある。

Hisadaら¹³⁾、Otakeら¹⁴⁾の報告ではPCBでは関連がみられないが、OH-PCBでは関連がみられたという点で一致した結果であった。PCB・ダイオキシンでは関連が認められなかった報告でも¹⁶⁻²²⁾、実際はむしろ体内で直接的に

作用すると考えられる代謝物 OH-PCB による影響が存在した可能性がある。われわれの北海道スタディの結果でも、母体血中 PCB・ダイオキシン類と児の踵血 TSH, FT4 との間には関連はみられなかった一方、母体血中総 OH-PCB 濃度が高いと男児の踵血 FT4 が高く、女児の踵血 TSH が高かった。

2005 年以降に行われた研究では、PCB・ダイオキシン類と甲状腺ホルモン値の関連が認められなかった主な理由は、製造規制により PCB・ダイオキシン類の濃度が低下しているためと考えられる。しかし、1990 年代のカナダのイヌイットを対象にした研究¹⁵⁾では、PCB の主な摂取源である魚摂取量が多いため、血中濃度が非常に高かった。しかし、それにもかかわらず、関連がみられなかった。この理由として、イヌイットでは魚摂取により甲状腺ホルモンの材料となるヨードも多量に摂取していることが挙げられる。多量のヨード摂取は甲状腺疾患を予防することが知られている。さらに、最近の研究で、PCB・ダイオキシン類が体内で代謝される過程で関わる受容体や酵素が、個人によって遺伝子の型が異なることがわかっている。そのため、遺伝子の型によっては、同濃度の PCB・ダイオキシン類の曝露でも、体内での代謝が速い人は毒性の影響を受けにくく、逆に代謝が遅い人は毒性の影響を受けやすいことが考えられる。今後は代謝関連の遺伝子型の違いを考慮した研究も必要と考えられる。

2. 有機フッ素系化学物質

本連載第 4 回で原田・小泉が述べているように有機フッ素系化学物質 (Perfluorochemicals; PFCs) は 1950 年代から製造されてきた環境化学物質である。撥水性をもち、水にも油にも溶けやすいため、界面活性剤、防汚剤など幅広い用途で使用されている。PFCs の中で最も多く検出されるペルフルオロオクタンスルホン酸 (Perfluorooctane sulfonate; PFOS)、ペルフル

オロオクタン酸 (Perfluorooctanoic acid; PFOA) は動物の体内で代謝をほとんど受けない。残留性が非常に高く、生物学的半減期は PFOS 5.4 年、PFOA 3.8 年と長く、2009 年から PFOS が POPs 条約に含まれ規制された後も環境中、ヒトの血液から検出されている。

これまで胎児期の有機フッ素系化学物質曝露が児の甲状腺ホルモン値へ与える影響については 2 報の疫学論文がある。韓国の報告では、母体血中・臍帯血中の PFC 濃度、臍帯血中の T3, T4 および TSH を測定し、臍帯血中の PFOS 濃度 (中央値: 1.26 ng/mL) が高いと T3 値が低く、PFTrDA 濃度 (中央値: 0.47 ng/mL) が高いと T3, T4 が低かった²⁰⁾。オランダの報告では女児において臍帯血中の PFOA 濃度 (中央値: 0.89 ng/mL) が高いと出生後の児踵血 T4 が高かった¹⁶⁾。われわれの北海道スタディでも PFOS 濃度が 1.3~3.5 ng/mL の母親から生まれた児に比べて、PFOS 濃度が 5.4~7.1 ng/mL の母親から生まれた児は TSH 濃度が 50% 高かった。本連載第 9 回で宮下らが述べているように、北海道スタディ参加者の血中 PFCs 濃度 (PFOS の中央値: 5.2 ng/mL) は諸外国と比較して低いにもかかわらず、影響が認められた。

神経発達については、われわれの研究では 6 カ月の児の神経発達への影響が認められ²¹⁾、また、台湾のコホート²²⁾では、臍帯血中の PFOS 曝露が高いと、2 歳児の運動能力が低かった。今後は胎児期の PFCs 曝露が出生時の甲状腺ホルモン値へ与える影響と、その後児の発達へどのような影響を及ぼすのか、関連の検討が必要である。近年 PFOS, PFOA に代わって炭素鎖の長い有機フッ素系化学物質が使用されているが、半減期が長く、代謝されにくいいため、より大きな健康影響が懸念されている。現在、長炭素鎖のペルフルオロノナン酸 (Perfluorononanoic acid; PFNA) などによる影

響の検討と、甲状腺ホルモンを臍帯血、踵血両方で評価を行い、臍帯血では抗甲状腺抗体も測定して検討を行っている。

甲状腺ホルモン：今後の課題

人間の体内では環境化学物質によってあるホルモン値が影響を受けても、負の影響をカバーする機構が備わっている。T3、T4が低下してもネガティブフィードバック効果によってTSHが上昇し、T3、T4の分泌を促すため、個人の各ホルモンレベル変動は少ない。そのため、通常ホルモン基準値を外れることはほとんどない。したがって、サンプルサイズの小さな研究では曝露によるわずかなホルモンレベルの変動が見えにくく、はっきりとした曝露影響を検出するのは難しい。

また、人は通常は数種類の環境化学物質に同時に曝露していると考えられ、リスク要因となる物質同士の濃度相関も高い(例えば北海道スタディではPFOSとPFOA：相関係数0.8、PCBとPFOS：0.3など)。さらにT3、T4、TSHも緊密にネガティブフィードバック効果によって制御されているため、相互の関連性が高い。そこで、北海道スタディでは今後はグラフィカルモデリングなど、環境化学物質同士、甲状腺ホルモン同士の複雑な関連性を整理した解析が求められる。今後、食品容器の包装や化粧品など日常的に使用されているビスフェノールAやフタル酸エステル類など新たな化学物質の影響も考慮し、解析を行っていく予定である。

文献

1) Bernal J: Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3(3): 249-259, 2007
2) de Escobar GM, et al: Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 18(2): 225-248, 2004

3) Patel J, et al: Thyroid hormones and fetal neurological development. *J Endocrinol* 209(1): 1-8, 2011
4) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会, 日本マス・スクリーニング学会: 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版), 2014
5) Kodavanti PR and Curras-Collazo MC: Neuroendocrine actions of organohalogen: thyroid hormones, arginine vasopressin, and neuroplasticity. *Front Neuroendocrinol* 31(4): 479-496, 2010
6) ten Tusscher GW and Koppe JG: Perinatal dioxin exposure and later effects—a review. *Chemosphere* 54(9): 1329-1336, 2004
7) Herbstman J, et al: Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal thyroid hormone status. *Thyroid* 18(1): 67-76, 2008
8) Maervoet J, et al: Association of thyroid hormone concentrations with levels of organochlorine compounds in cord blood of neonates. *Environ Health Perspect* 115(12): 1780-1786, 2007
9) Darnerud PO, et al: POP levels in breast milk and maternal serum and thyroid hormone levels in mother-child pairs from Uppsala, Sweden. *Environ Int* 36(2): 180-187, 2010
10) Chevrier J, et al: Associations between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and neonatal thyroid-stimulating hormone levels in a Mexican-American population, Salinas Valley, California. *Environ Health Perspect* 115(10): 1490-1496, 2007
11) Alvarez-Pedrerol M, et al: Thyroid disruption at birth due to prenatal exposure to beta-hexachlorocyclohexane. *Environ Int* 34(6): 737-740, 2008
12) Wang SL, et al: In utero exposure to dioxins and polychlorinated biphenyls and its relations to thyroid function and growth hormone in newborns. *Environ Health Perspect* 113(11): 1645-1650, 2005
13) Hisada A, et al: Associations between levels of hydroxylated PCBs and PCBs in serum of pregnant women and blood thyroid hormone levels and body size of neonates. *Int J Hyg Environ Health* 217(4-5): 546-553, 2014
14) Otake T, et al: Thyroid hormone status of newborns in relation to in utero exposure to PCBs and hydroxylated PCB metabolites. *Environ Res* 105(2): 240-246, 2007
15) Dallaire R, et al: Thyroid hormone levels of pregnant Inuit women and their infants exposed to environmental contaminants. *Environ Health Perspect* 117(6): 1014-1020, 2009
16) de Cock M, et al: Prenatal exposure to endocrine disrupting chemicals in relation to thyroid hormone levels in infants—a Dutch prospective cohort study. *Environ Health* 13: 106, 2014
17) Lopez-Espinosa MJ, et al: Prenatal exposure to organochlorine compounds and neonatal thyroid stimulating hormone levels. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 20(7): 579-588, 2010
18) Wilhelm M, et al: The Duisburg birth cohort study: influence of the prenatal exposure to PCDD/Fs and

dioxin-like PCBs on thyroid hormone status in newborns and neurodevelopment of infants until the age of 24 months. *Mutat Res* 659(1-2) : 83-92, 2008

19) Ribas-Fitó N, et al: Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occup Environ Med* 60(4) : 301-303, 2003

20) Steuerwald U, et al: Maternal seafood diet, methylmercury exposure, and neonatal neurologic function. *J Pediatr* 136(5) : 599-605, 2000

21) Takser L, et al: Thyroid hormones in pregnancy in relation to environmental exposure to organochlorine compounds and mercury. *Environ Health Perspect* 113(8) : 1039-1045, 2005

22) Dallaire R, et al: Effects of prenatal exposure to organochlorines on thyroid hormone status in newborns

from two remote coastal regions in Québec, Canada. *Environ Res* 108(3) : 387-392, 2008

23) Kim S, et al: Trans-placental transfer of thirteen perfluorinated compounds and relations with fetal thyroid hormones. *Environ Sci Technol* 45(17) : 7465-7472, 2011

24) Jacobson JL and Jacobson SW: Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies. *Toxicol Ind Health* 12(3-4) : 435-445, 1996

25) Goudarzi H, et al: Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy; The Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 541 : 1002-1010, 2016

26) Chen MH, et al: Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiology* 24(6) : 800-808, 2013

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

人体の構造と機能 第4版

Essentials of Human Anatomy & Physiology, 11/e

著 エレイン N. マリーブ

◎A4変型 頁656 2015年
定価:本体5,200円+税
[ISBN978-4-260-02055-8]

解剖・生理に加え、病態生理に関する知識が平易な言葉でバランスよく取載されていると定評の本書。今回新たに「コンセプト・リンク」欄が加わり、個々の器官と全身との関係をより意識できるようになった。複雑な組織や構造の理解を促すため、イラストも刷新。各章に要約、復習問題や臨床的な応用問題があり、知識の整理や自己学習にも役立つ。苦手意識を克服し、知識を臨床実践に活かせるよう、随所に工夫が詰まった1冊。

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

Maternal passive smoking and infant birth weight: Literature review

小林 澄貴¹⁾, 荒木 敦子¹⁾, 佐々木成子²⁾, 池野多美子¹⁾,
宮下ちひろ¹⁾, 伊藤佐智子¹⁾, 岸 玲子¹⁾

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター

2) 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

(平成27年1月15日受理)

北海道公衆衛生学雑誌

第28巻 第2号 (平成27年3月) 別刷

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

Maternal passive smoking and infant birth weight: Literature review

小林 澄貴¹⁾, 荒木 敦子¹⁾, 佐々木成子²⁾, 池野多美子¹⁾,
宮下ちひろ¹⁾, 伊藤佐智子¹⁾, 岸 玲子¹⁾

要 旨

妊娠中の受動喫煙曝露が児の出生体重に及ぼす影響について、この影響を修飾する遺伝的感受性の関与も含めて現在までの知見をまとめ、今後の研究の課題を探ることを本総説の目的とした。検索開始年は絞らずに2014年12月までに発表された論文について、(1) “Secondhand smoke”, (2) “Passive smoking”, あるいは (3) “Environmental tobacco smoke” と “Birth weight” をそれぞれキーワードとしand条件として、PubMedで文献検索をおこなったところ37編となった。妊娠初期後半以降における母の受動喫煙が出生体重を減少させ、低出生体重やSGA (Small-for-gestational-age) のリスクを2倍まで上げることがわかった。今後の研究課題は、胎児期の曝露時期別による受動喫煙が出生体重に及ぼす影響についての検討をさらに進めると同時に、そのタバコ煙中の化学物質の代謝に関与する遺伝子多型についても解析し、明らかにすることである。出生体重に影響を受けやすい時期と遺伝的にリスクが高い群がいることを考慮した上で、妊婦の受動喫煙を避ける環境整備が重要である。

キーワード：受動喫煙, 胎児期曝露, 妊婦, 出生体重,
文献レビュー

緒 言

タバコ煙中には約4,000種類の化学物質が含まれ¹⁾, そのうち約60種類が発がん物質である²⁾。近年、タバコ煙

に含まれる化学物質代謝に関わる遺伝子多型により、タバコ煙への感受性に個体差があることが明らかとなり、悪性腫瘍、高血圧、心疾患などの生活習慣病も喫煙と遺伝要因の交互作用によって発症することが分かってきている³⁾。タバコ煙には喫煙者が直接吸う主流煙と、タバコから立ち上る煙の副流煙に分けられる。この煙に含まれる化学物質の成分には違いがない。しかし、化学物質の比率が異なり⁴⁾、主流煙よりも副流煙のほうに多くの化学物質が含まれる。喫煙者が主流煙として吸い込んだ後に吐き出された煙(呼出煙)と副流煙によって、環境タバコ煙(Environmental Tobacco Smoke: ETS)は構成される。呼出煙および副流煙が混ざった煙を吸わされることが受動喫煙である。わが国における2014年の男性の喫煙率は30.3%で減少傾向にあるものの⁵⁾、経済協力開発機構(Organization for Economic Co-operation and Development: OECD)加盟国34か国中第6位であり、他の先進国と比較して約2倍高い喫煙率である⁶⁾。また、女性の喫煙率は9.8%で横ばい傾向にある⁶⁾。とりわけ2010年における北海道の女性の喫煙率は16.2%であり、全国2位の青森県と比較しても3.5ポイント高く⁶⁾、北海道においては特に女性の喫煙対策は喫緊の課題となっている。受動喫煙率については政府から出されている正式なデータはまだないものの、妊婦については、北海道内の40産科病院で参加登録した前向きコホート研究で、全妊婦のうち53%が受動喫煙をしていたと報告されている⁷⁾。また、女性の非喫煙者において、発がん性の化学物質の一つであるベンゾ[a]ピレンやニトロソアミンは母体血や臍帯血で検出されており、環境タバコ煙中の化学物質は胎盤を介し児への移行が確認されている⁸⁾。これらの報告から、妊婦の受動喫煙による児への健康影響が懸念される。本研究では、妊娠中の受動喫煙が児の出生体重に及ぼす影響について現在までの知見をまとめた。さらに北海道における受動喫煙対策の現状をまとめた上で、今後の研究の課題を探ることとした。

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター
2) 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
連絡先：小林 澄貴
〒060-0812 札幌市北区北12条西7丁目
北海道大学中央キャンパス総合研究棟1号館
北海道大学環境健康科学研究教育センター
TEL: 011-706-4748
FAX: 011-706-4725
E-mail: sukobayashi@cehs.hokudai.ac.jp

方法

検索開始年は絞らずに2014年12月までに発表された論文について、(1) “Secondhand smoke”, (2) “Passive smoking”, あるいは(3) “Environmental tobacco smoke” と “Birth weight” をそれぞれキーワードとしand条件として、PubMedで文献検索をおこなった。その結果、(1)では22編、(2)では179編、(3)では111編が抽出された。ここから日本語と英語以外で書かれている論文を除くと(1)では20編、(2)では124編、(3)では97編となった。さらに、(1)では、文献レビュー5編と本稿の目的に合わない重金属や化学物質などの環境タバコ煙曝露ではないもの2編、神経発達や死亡率などの児の出生体重以外の影響を論じているもの6編、コチニンやリポタンパクなどの環境タバコ煙曝露によるバイオマーカーのみの論文1編、禁煙教育1編、室内環境2編を除くと3編となった。(2)では、文献レビュー11編と曝露が異なるもの11編、アウトカムが異なるもの48編、バイオマーカーのみの論文14編、禁煙教育3編、室内環境2編、そして細胞・動物実験4編を除くと31編となった。(3)では、文献レビュー13編、曝露が異なるもの13編、アウトカムが異なるもの18編、バイオマーカーのみの論文7編、禁煙教育1編、室内環境1編、そして細胞・動物実験7編を除くと37編となった。さらに重複している文献を除くと最終的に37編となり、これらの論文を検討対象とした(図1)。

結果・考察

I 受動喫煙の定義

各論文における胎児期の受動喫煙の定義と評価を表1と表2に示す。

(1) 曝露時期

胎児期の受動喫煙の曝露時期として妊娠中の全期間を評価した論文が最も多かった(25編)。妊娠初期のみを

曝露時期として検討した論文では、2か月(8週)までが1編⁴²⁾、16週までが1編⁴¹⁾、12週から16週までが1編あった²³⁾。妊娠中期を検討した論文では、20週から24週までが1編あった⁴³⁾。妊娠中期～後期では、18週から出産時までが1編²⁴⁾、26週から32週までが1編あった²³⁾。妊娠後期では、28週から36週までが1編あった²⁵⁾。

(2) 定義と評価

ほとんどの論文では質問票を用いており(36編)、バイオマーカーとして血清や尿中コチニン濃度を測定した論文は2編のみだった^{19,43)}。受動喫煙の評価には、自宅や職場に喫煙者がいる・いない(有無)でおこなっているもの^{17,21,25-27,28,32,34,35,37,41,42,44,46)}、喫煙者の人数でおこなっているもの^{15,29,35,47)}、パートナーの喫煙状況でおこなわれているもの²³⁾、受動喫煙の機会がある時間でおこなっているもの^{13,14,16,17,19,22,24,39,46)}、受動喫煙する本数や消費量でおこなっているもの^{12,18,20,30,33,36,38,40,45,46)}、バイオマーカーであるコチニン濃度でおこなわれているもの^{19,43)}、あるいはこれら複数によるものがあつた。各調査の仮説が異なっているため、このように受動喫煙の曝露評価方法や定義が一定していなかった。

II 研究デザインと地域

37編のうち、14編が前向きコホート研究^{12,25)}(表3と表4)、7編が後ろ向きコホート研究^{25,32)}(表5)、11編が横断研究^{33,43)}(表6)、5編が症例対照研究であった^{44,48)}(表7)。ヨーロッパが14編で最も多く(イタリア3編^{16,36,37)}、デンマーク^{18,22)}、イギリス^{25,42)}、ポーランド^{34,43)}各2編、オランダ²⁴⁾、ノルウェー³⁰⁾、ギリシア⁴⁶⁾、セルビア²⁷⁾、チェコ³⁰⁾各1編)、2番目にアジアが13編(日本^{14,21,39,45)}、インド^{36,41,44,45)}各4編、マレーシア2編^{26,35)}、台湾¹²⁾、韓国¹⁹⁾、中国²⁰⁾各1編)、3番

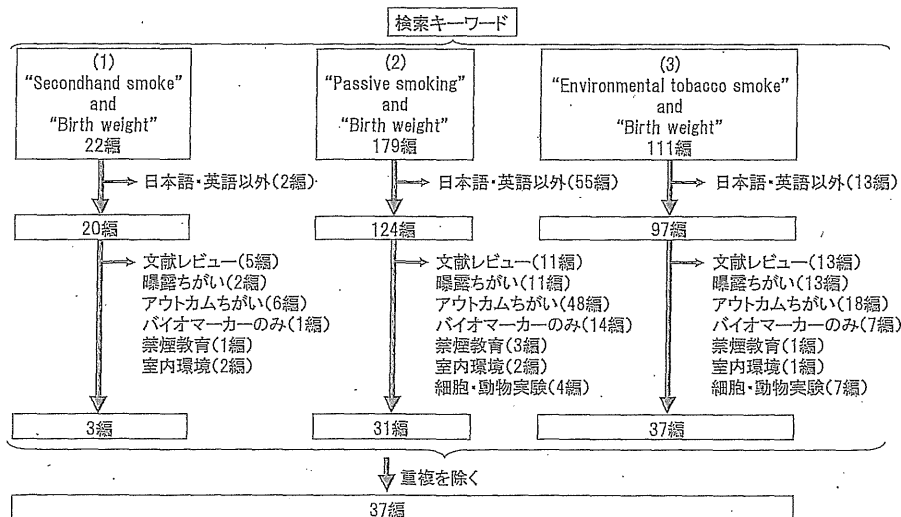


図1. 文献レビューの流れ

表 1. 受動喫煙の定義と評価：コーホート研究

著者・国・年	研究デザイン	妊婦の曝露評価				備考	
		時期	質問票 生体試料	場所	対象者・指標		基準
Koら ¹⁹ 台湾 2014	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅	パートナー	喫煙本数	パートナーのたばこ1本以上の人が受動喫煙者
Abu-Bakerら ¹⁹ アメリカ 2010	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場 屋外	同居喫煙者（パート ナー含む） 同僚喫煙者 自宅と職場以外の 受動喫煙	曝露時間	1週間あたりの同居喫煙者からの曝露時間で評価 1週間あたりの同僚喫煙者からの曝露時間で評価 1週間あたりの受動喫煙の曝露時間で評価
Matsubaraら ¹⁹ 日本 2000	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場 その他	ETS	曝露時間	
Wangら ¹⁹ アメリカ 1997	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者	人数	同居喫煙者数1名以上の人が受動喫煙者
Lazzaroniら ¹⁶ イタリア 1990	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場	受動喫煙	曝露時間	曝露時間1時間以上が受動喫煙者
Martinら ¹⁷ アメリカ 1986	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場	ETS	有無 曝露時間	1日あたり2時間以上曝露の人が受動喫煙者
Rubinら ¹⁸ デンマーク 1986	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅	パートナー	喫煙本数	1日あたり1本以上の人が受動喫煙者
Hongら ¹⁹ 韓国 2003	前向き コーホート	妊娠中	質問票 尿中コチニン	記載なし	ETS 尿中コチニン	曝露時間 濃度	1日当たり平均1時間以上の人が受動喫煙者 120 μg/g以上の人が受動喫煙者
Wuら ²⁰ 中国 2007	前向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者	喫煙本数	同居喫煙の1日あたり1本以上の人が受動喫煙者
Miyakeら ²¹ 日本 2013	前向き コーホート	妊娠5週 ～ 妊娠30週	質問票	自宅 職場	ETS	有無	ETSありの人が受動喫煙者
Hegaardら ²² デンマーク 2006	前向き コーホート	妊娠12週 ～ 妊娠39週	質問票	自宅 自宅外	ETS	曝露時間	1日あたり1時間未満と以上の人が受動喫煙者
Steynら ²³ アメリカ 2006	前向き コーホート	妊娠12週 ～ 妊娠16週	質問票	自宅	パートナー	喫煙状況	たばこ煙を鼻から吸う人が受動喫煙者
Jaddoeら ²⁴ オランダ 2008	前向き コーホート	妊娠18週 ～ 出生時	質問票	自宅 職場	ETS	曝露時間	機会的喫煙を除く1日あたり1時間未満と以上の 人が受動喫煙者
Brookeら ²⁵ イギリス 1989	前向き コーホート	妊娠28週 ～ 妊娠36週	質問票	自宅	同居喫煙者（パート ナー含む）	有無	同居喫煙者ありの人が受動喫煙者
Norsa'adahら ²⁶ マレーシア 2014	後ろ向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場	パートナーや同居 喫煙者 同僚の喫煙	有無 有無	パートナーや同居喫煙者ありの人が受動喫煙者 1週間あたり3日以上かつ1日あたり15分以上の 職場におけるたばこ煙曝露有の人が職場の受動 喫煙者
Krstevら ²⁷ セルビア 2013	後ろ向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者（パート ナー含む）	有無	同居喫煙者ありの人が受動喫煙者
Wadiら ²⁸ イラク 2011	後ろ向き コーホート	妊娠中	質問票	記載なし	パートナーの喫煙	有無	パートナーの喫煙ありの人が受動喫煙者
Pogodinaら ²⁹ アメリカ 2009	後ろ向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者（パート ナー含む）	人数	同居喫煙者1人以上ありが受動喫煙者
Dejmekら ³⁰ チェコ 2002	後ろ向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場	他人	喫煙本数	1日あたり5本以上の人が受動喫煙者
Haugら ³¹ ノルウェー 2000	後ろ向き コーホート	妊娠中	質問票	自宅 職場	パートナーなど	喫煙状況	喫煙者から曝露されている人が受動喫煙者
Craneら ³² カナダ 2011	後ろ向き コーホート	記載なし ～ 妊娠20週	質問票	記載なし	ETS	有無	ETSありの人が受動喫煙者

ETS； Environmental tobacco smoke（環境タバコ煙）

表2. 受動喫煙の定義と評価：横断研究・症例対照研究

著者・国・年	研究デザイン	妊婦の曝露評価					備考
		時期	質問票 生体試料	場所	対象者・指標	基準	
Hassanら ³³⁾ エジプト 2011	横断研究	妊娠中	質問票	自宅 職場	同居喫煙者（パート ナー含む）と同 僚	喫煙本数	1日あたり1本以上の人が受動喫煙者
Wdowiakら ³⁴⁾ ポーランド 2009	横断研究	妊娠中	質問票	自宅 職場	受動喫煙	有無	受動喫煙ありの人が受動喫煙者
Rameshら ³⁵⁾ マレーシア 2004	横断研究	妊娠中	質問票	自宅 職場	ETS	有無	ETSありの人が受動喫煙者
Goelら ³⁶⁾ インド 2004	横断研究	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者（パート ナー含む）	人数 喫煙本数	指標物から「exposure index（曝露指数）」を 求めてETSを評価
Lucianoら ³⁷⁾ イタリア 1998	横断研究	妊娠中	質問票	自宅 職場	受動喫煙	有無	受動喫煙ありの人が受動喫煙者
Fortierら ³⁸⁾ カナダ 1994	横断研究	妊娠中	質問票	自宅 職場	パートナーと同僚	喫煙本数	1日あたり2時間以上曝露の人が受動喫煙者
Ogawaら ³⁹⁾ 日本 1991	横断研究	妊娠中	質問票	自宅 職場 その他	受動喫煙	曝露時間	1日あたり1本以上の人が受動喫煙者
Chenら ⁴⁰⁾ カナダ 1989	横断研究	妊娠中	質問票	自宅	パートナーと同居 喫煙者	タバコ 消費量	1日当たり平均1時間以上の人が受動喫煙者 120 μ g/g以上の人が受動喫煙者
Metgudら ⁴¹⁾ インド 2012	横断研究	記載なし ～ 妊娠16週	質問票	記載なし	パートナーの喫煙	有無	パートナーの喫煙ありの人が受動喫煙者
MacArthurら ⁴²⁾ イギリス 1987	横断研究	記載なし ～ 妊娠2か月	質問票	記載なし	パートナーの喫煙	有無	パートナーの喫煙ありの人が受動喫煙者
Hankeら ⁴³⁾ ポーランド 2004	横断研究	妊娠20週 ～ 妊娠24週	血清コチニン	記載なし	血清コチニン	濃度	2-10 ng/mLの人が受動喫煙者
Khattarら ⁴⁴⁾ インド 2014	症例対照研 究	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者（パート ナー含む）	有無	同居喫煙者ありの人が受動喫煙者
Singhら ⁴⁵⁾ インド 2014	症例対照研 究	妊娠中	質問票	自宅	パートナー	喫煙本数	1週間あたり5本以上の人が受動喫煙者
Abusalahら ⁴⁶⁾ ギリシア 2012	症例対照研 究	妊娠中	質問票	自宅 職場	パートナーと同居 喫煙者	喫煙本数 喫煙時間	1日あたり0分以外の曝露時間とパートナーの喫 煙本数が1日あたり1本以上の人が受動喫煙者
Fantuzziら ⁴⁷⁾ イタリア 2008	症例対照研 究	妊娠中	質問票	自宅	同居喫煙者（パート ナー含む）	人数	1人以上の人が受動喫煙者
Ojimaら ⁴⁸⁾ 日本 2004	症例対照研 究	妊娠中	質問票	自宅 職場	ETS	有無	ETSありの人が受動喫煙者

ETS; Environmental tobacco smoke (環境タバコ煙)

目に北アメリカが8編（アメリカ合衆国5編^{13,15,17,23,29}）、カナダ3編^{32,38,40}）、その他の地域としてイラクが1編²⁸、エジプトが1編あり³³、中南米とオセアニア以外で検討されていた。対象者数では、112名³⁷から23410名³¹までと開きがあり、112～500名が12編^{13,16,19,26,28,34,35,37,42,43,44,46}）、500～1000名が7編^{15,18,33,36,45,47,48}）、1000～5000名までが11編^{17,20,23,25,27,29,38,40,41}）、5000～10000名までが3編^{24,30,39}）、10000～23410名が4編あった^{12,14,31,32}）。

(1) コーホート研究

前向きコーホート研究は14編あり^{12,25}）、うち2編は遺

伝要因も考慮した結果であった^{19,20}）。7編では受動喫煙曝露による児の出生体重の減少や低出生体重のリスク増加が認められた（表3）。最も少ない対象者数が428名¹⁶）であり、最も多い対象者数が21248名¹²）だった。連続変数である出生体重をアウトカムとした場合、対象者が548名¹⁸）や740名¹⁵）と比較的少人数でも有意に出ていた。

曝露評価はコチニン濃度、本数や時間数といった連続変数、または受動喫煙があったかどうかといった2区分変数で評価することができるが、曝露評価を尿中コチニン濃度、パートナーの喫煙本数、1日あたりのETS時間数、および1日当たりの受動喫煙時間数など比較的サ

表3. 胎児期受動喫煙と出生時体格との関連：前向きコホート研究

著者・国・年	受動喫煙評価		アウトカム	調整因子	結果
	対象者数 時期	指標 場所			
Miyakeら ²⁰⁾ 日本 2013	1565名 妊娠中	ETSの有無 自宅・職場	低出生体重 早産 SGA 出生体重	母の年齢, 居住地域, 児(兄弟姉妹)の数, 母の教育歴, 雇用状況, 妊娠前1か月の飲酒量, BMI, 在胎週数, 児の性別	自宅あるいは職場で, 非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児の平均出生体重で有意な違いは認められなかった(自宅 $P = 0.86$; 職場 $P = 0.41$)
Koら ¹²⁾ 台湾 2014	21248名 妊娠中	パートナーの喫煙本数 自宅	低出生体重 早産 SGA	母の年齢, 人種, 母の教育歴, 出産歴, 妊娠中の体重増加量, 児の性別, 単双胎別, 妊娠中の喫煙状況	非喫煙者(0本)と比較して, 妊娠初期あるいは中～後期の受動喫煙者(20本以上)の児の出生体重はそれぞれ16.30g, 18.95g小さかったものの有意な違いは認められなかった(初期 $P = 0.234$; 中～後期 $P = 0.168$).
Abu-Bakerら ¹³⁾ アメリカ 2010	300名 妊娠中	ETSの曝露時間 自宅・職場・屋外	低出生体重 出生体重	在胎週数, 妊娠中の体重増加量	妊娠中期に自宅, 職場, 屋外でETS曝露時間が週当たり1時間増えるごとに, それぞれ17.92g ($P < 0.001$), 51.54g ($P = 0.002$), 25.98g ($P < 0.001$) 減少した.
Matsubaraら ¹⁴⁾ 日本 2000	15207名 妊娠中	パートナーの喫煙と ETS曝露時間 自宅・職場・その他	低出生体重 早産 IUGR	母の年齢, 身長, BMI, 教育歴, 雇用状況, アルコール摂取量, 出産歴, 児の性別, 在胎週数	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の低出生体重, 早産, IUGRのリスクはそれぞれ0.99 (95%CI: 0.75, 1.30) 倍, 0.92 (95%CI: 0.68, 1.23) 倍, 0.95 (95%CI: 0.71, 1.26) 倍であり有意ではなかった.
Wangら ¹⁵⁾ アメリカ 1997	740名 妊娠中	1日あたりの喫煙本数と 尿中コチニン濃度 自宅	出生体重 出生身長 出生頭圍	アルコール摂取, 人種	妊娠中において, 尿中コチニン濃度が1000ng増えるごとに, 出生時体重のZ値(g)が0.12減少した ($P < 0.05$).
Lazzaroniら ¹⁶⁾ イタリア 1990	428名 妊娠中	1日あたりの受動喫煙 時間 自宅・職場	出生体重	母の年齢, 体重, 教育歴, 在胎週数, 児の性別, 出産歴	受動喫煙が1日当たり1時間長くなると, 児の出生体重は16.858g減少する傾向を示した ($P = 0.0686$).
Martinら ¹⁷⁾ アメリカ 1986	3891名 妊娠中	受動喫煙の有無 自宅・職場	出生体重	在胎週数, 出産歴, 人種	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児は235 (95%CI: -59.9, 12.8) g小さく生まれたものの有意な違いは認められなかった ($P = 0.2050$).
Rubinら ¹⁸⁾ デンマーク 1986	548名 妊娠中	パートナーの喫煙本数 自宅	出生体重	母の年齢, 喫煙歴, アルコール摂取, 妊娠中既往歴, 婚姻状況, 出産歴, 経済状況	パートナーの1日当たりの喫煙本数が1本増えるごとに, 出生体重は6.1gずつ有意に減少した ($P < 0.03$).
Hegaardら ²²⁾ デンマーク 2006	1612名 妊娠12週 ～妊娠16週	1日あたりのETS時間 自宅・自宅外	出生体重	母の年齢, 妊娠前BMI, 妊娠週数, 出産歴, 児の性別	非喫煙者(ETS曝露が0時間)と比較して, 1日当たり2時間以上の受動喫煙者の児は54.9 (-113.9, 4.0) g 小さく生まれた ($P = 0.07$). また, 自宅あるいは自宅外の受動喫煙者の児は78.9 (95%CI: -143.7, -14.1) g 小さく生まれた ($P = 0.02$).
Steynら ²³⁾ アメリカ 2006	1593名 妊娠26週 ～妊娠32週	受動喫煙の有無 自宅	出生体重	調整なし	非喫煙者と比較して, 1人以上同居喫煙者がいる受動喫煙者の児は有意な違いが認められなかった(非喫煙者 3147.6g, 受動喫煙者 3136.9g; $P = 0.8923$).
Jaddoeら ²⁴⁾ オランダ 2008	9778名 妊娠18週 ～出産時	1日あたりの受動喫煙 時間 自宅・職場	出生体重 低出生体重 早産	母のBMI, アルコール摂取量, 教育歴, 出産歴, 母の年齢, 児の性別	妊娠後期においてのみ, 非喫煙者と比較して, 1日当たり3時間以上の受動喫煙者の児の出生体重は44 (95%CI: -108, 20) g小さく生まれ (P for trend < 0.001), 低出生体重のリスクは4.10 (95%CI: 1.81, 9.27) 倍であった (P for trend = 0.010).
Brookeら ²⁵⁾ イギリス 1989	1860名 妊娠28週 ～妊娠36週	受動喫煙の有無 自宅	出生体重	在胎週数, 母の身長, 児の性別, 出産歴	非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児の出生体重に有意な違いは認められなかった(非喫煙者 3682g, 受動喫煙者 3664g, $P = 0.56$).

ETS; Environmental tobacco smoke (環境タバコ煙). SGA; Small-for-gestational-age. IUGR; Intrauterine growth restriction (子宮内胎児発育遅延).

ンプルサイズが小さくても統計学的パワーが大きくなる連続変数であった場合に, 統計学的に有意な結果が得られることが多かった^{13,15,17,22,24}). 妊娠中にパートナーの1日当たりの喫煙本数が1本増えるごとに, 出生体重は6.1gずつ有意な減少を示し¹⁸⁾, また尿中コチニン値が1000ng増えるごとに, 出生体重のZ値が0.12ずつ有意な減少を示した¹⁵⁾. 非喫煙者と比較して, 自宅あるいは自宅外の受動喫煙者の児は78.9g有意に小さく生まれた²²⁾. 自宅, 職場, そして屋外において1週間当たりのETS曝露時間が1時間増えるごとに児の出生体重がそれぞれ17.92g ($P < 0.001$), 51.54g ($P = 0.002$), 25.98g ($P < 0.001$) 有意に減少した¹³⁾. 非喫煙者と比較して, 1日当たり3時間以上の受動喫煙者の児の出生体重は44g有意に小さ

く生まれ, 低出生体重のリスクは4.10倍高かった²⁴⁾.

早産, SGA (Small-for-gestational-age) をアウトカムとした場合には, 受動喫煙の影響に統計学的有意差は得られなかった^{12,14,21)}.

一方, 7編の後ろ向きコホート研究のうち^{26,32)}, 6編では有意に出生体重が減少し^{26,30,32)}, また児の低出生体重や早産のリスクが有意に上昇した^{27,29,30,33)} (表5). これらの論文の曝露要因はすべて受動喫煙の有無や喫煙本数をカテゴリー化して分けた2区分変数であった^{26,28,30,32)}.

妊娠中の非喫煙者と比較して, 受動喫煙者の児は151.3g²⁶⁾あるいは281.7g有意に小さく²⁸⁾, 低出生体重のリスクは1.29倍から²⁹⁾ 2.73倍であった²⁷⁾. また受動喫煙者の早産のリスクは1.87倍であった³²⁾. 後ろ向きコホー