

有機塩素系農薬(OCP)への胎児期曝露が出生時体重に与える影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特別招へい教授
研究分担者 松村 徹 いであ株式会社環境創造研究所 取締役・環境創造研究副所長
研究分担者 荒木 敦子 北海道大学・環境健康科学研究教育センター 准教授
研究分担者 宮下 ちひろ 北海道大学・環境健康科学研究教育センター 特任准教授

研究要旨

高濃度の有機塩素系農薬(OCP)への胎児期曝露は出生時の体重を低下させることが指摘されている。本研究では低濃度の OCP 胎児期曝露が出生時の体重に及ぼす影響について検討する。札幌市の一産院でリクルートした妊婦 514 名のうち、379 名の母体血中有機塩素系農薬を測定した。有機塩素系農薬 29 種類について、ガスクロマトグラフィー/陰イオン化学イオン化質量分析計および高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計法により一斉分析を行った（いであ(株)環境創造研究所）。有機塩素系農薬 29 種類のうち、検出率が 80% 以上であった 15 種類を自然対数に変換した後、統計解析した。死産および双胎、妊娠高血圧症候群、妊娠性糖尿病、胎児心疾患を除く 490 名のうち、OCP データがある 374 名を解析の対象とした。OCP 濃度については自然対数に変換した後、出産時年齢、妊娠日数、母の BMI、教育歴、妊娠中の喫煙、妊娠中アルコール、血液採取時期、児の性別、出生順で調整した重回帰分析を行った。また、男女で層別化して同様の解析を行った。出生時体重は妊娠日数($r = 0.50, p < 0.01$)、出生時身長($r = 0.70, p < 0.01$)、胸囲($r = 0.81, p < 0.01$)、頭囲($r = 0.59, p < 0.01$)と有意に関連した。また、男児で女児よりも重かった($t = 2.8, p < 0.05$)。重回帰分析の結果、全体では OCP と出生時体重との間に有意な関連は見られなかったが、男女で層別化して解析を行ったところ、女児でのみ Parlar26 胎児期曝露濃度との間に負の関連が認められた($\beta = -169, CI: -319 -19, p < 0.05$)。低濃度 OCP への胎児期曝露による出生体重への影響は、性別により異なる可能性が示唆された。

研究協力者

山崎 圭子(北海道大学環境健康科学研究教育センター)
水谷 太, 苅木 洋一(いであ株式会社環境創造研究所)

A. 研究目的

高濃度の有機塩素系農薬(OCP)への胎児期曝露は出生時の体重を低下させることが指摘されている(Roberts, Karr, & Council

On Environmental, 2012)。特に DDE への胎児期曝露が出生体重の減少と関連したと報告した研究(Lenters et al., 2016; Lopez-Espinosa et al., 2011; Weisskopf et al., 2005)と関連がなかったとした研究は混在しており(Fenster et al., 2006; Govarts et al., 2012; Ribas-Fito et al., 2002; Sagiv, Tolbert, Altshul, & Korrnick, 2007)、結果は一貫していない。本研究に置ける有機塩素系農薬への曝露濃度は、本研

究と同一コホートの結果である Kanazawa et al. (2012)の結果から比較的低濃度であることが想定される。そこで本研究は、低濃度の有機塩素系農薬の胎児期曝露が出生時体重に及ぼす影響について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象者は2002年7月から2005年10月の期間に札幌市の一産科医療機関を受診した妊娠23週から35週の妊婦で、インフォームドコンセントが得られ、前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」に参加登録した母児514組であった。自記式調査票により、妊婦とその配偶者から、既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、医療診療録から母児の分娩情報、児の出生時所見、出生時体格（体重、身長、頭囲）や在胎日数などを得た。

有機塩素系農薬の濃度は、妊娠中期から後期の、379名の母体血を用いて行った。ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) 類 6 物質 (o,p'-DDD, p,p'-DDD, o,p'-DDE, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT), ドリン (Drin) 類 3 物質 (Aldrin, Dieldrin, Endrin), クロルデン (Chlordane) 類 5 物質 (cis-Chlordane, trans-Chlordane, oxychlordane, cis-Nonachlor, trans-Nonachlor), ヘプタクロル (Heptachlor) 類 3 物質 (Heptachlor, trans-Heptachlorepoxide, cis-Heptachlorepoxide), ヘキサクロロシクロヘキサン (Hexachlorocyclohexane) 類 4 異性体 (-HCH, -HCH, -HCH, -HCH), マイレックス (Mirex), トキサフェン (Toxaphene) 6 物質 (Parlar-26, 41, 40, 44, 50, 62) およびヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene : HCB) の合計

29種類について、ガスクロマトグラフィー/負イオン化学イオン化質量分析計 (GC/NCI MS) および高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/HRMS) 法により一斉分析を行った。有機塩素系 29 種類のうち、検出率が 80%以上であった 15 種類について以降の解析を行った。有機塩素系農薬については自然対数に変換した後、統計解析した。

死産および双胎、妊娠高血圧症候群、妊娠性糖尿病、胎児心疾患を除く 490 名のうち、OCP データがある 374 名を解析の対象とした。出産時年齢、妊娠日数、母の BMI、教育歴、妊娠中の喫煙、妊娠中アルコール、血液採取時期、児の性別、出生順で調整した重回帰分析を行った後、男女で層別化して同様の解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

C. 研究結果

母児の属性と出生体重との関連を表 1 に示す。出生時体重は妊娠日数 ($r = 0.50, p < 0.01$), 出生時身長 ($r = 0.70, p < 0.01$), 胸囲 ($r = 0.81, p < 0.01$), 頭囲 ($r = 0.59, p < 0.01$) と有意に関連した。また、男児で女児よりも重かった ($t = 2.8, p < 0.05$)。

有機塩素系農薬の濃度を表 2 に示す。中央値 (pg/g-wet) は、それぞれ、oxychlordane (39.5), cisNonachlor (10.0), transNonachlor (71.6), p,p'-DDD (1.5),

o,p'-DDE (1.3), p,p'-DDE (653.5), o,p'-DDT (3.5), p,p'-DDT (23.3), Dieldrin (16.5), cis-Heptachlorepoxide (26.6), HCB (101.9), γ -HCH (154.3), Mirex (6.0), Parlar26 (4.4), Parlar50 (6.5)であった。

有機塩素系農薬と出生時体重についての重回帰分析の結果を表3に示す。Crudeとmodelのいずれにおいても、有機塩素系農薬との関連性は観察されなかった。男女で層別化して同様の解析を行った結果を表4に示す。男児では有意な関連性は観察されなかったが、女児ではParlar26濃度が高い場合には有意に体重が減少していた(=)。

D. 考察

本研究で検出された有機塩素系農薬は同一コホートを用いた先行研究と一致して(Kanazawa et al., 2012), p,p'-DDEの濃度が最も高かった。この濃度はアメリカのFenster et al. (2006)の値(Median 1003.7 ng/g lipid)と比較すると低く、Govarts et al. (2012)がヨーロッパの15集団を統合した値(Median 527.9 ng/L)と比較するとほぼ同程度であった。

男女をともに解析した場合、OCPによる出生時体重への影響は観察されなかった。しかし男女で層別化した解析の結果、男児ではOCPによる有意な影響が見られなかったが、女児ではParlar26濃度が高い場合に体重の減少が見られることが示された。OCP胎児期曝露による出生体重への影響は、男女で異なっている可能性が考えられる。先行研究において、OCPによる出生体重への影響についての結果が一貫していないことの原因のひとつである可能性がある。しかしながら、男女の特徴を比較すると女児で男児よりも妊娠中の喫煙率が高かった。重回帰分析では妊娠中の喫煙による調整も行っているが、このことが影響した可能性

も考えられる。さらに本研究の限界として、解析の実施数が多いことから、女児でのParlar26による影響は偶然に有意になった可能性がある。また、OCPの濃度は互いに高い相関を示すため、他の物質の影響を排除できていない。今後は構造化方程式モデルなどの手法を用いてさらなる解析を行う必要がある。

E. 結論

本研究における有機塩素系農薬への曝露は海外と比較して低濃度であった。低レベルの農薬への曝露は女児でのみ体重を減少させる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表 なし

2) 学会発表 なし

参考文献

- 1) Fenster, L., Eskenazi, B., Anderson, M., Bradman, A., Harley, K., Hernandez, H., . . . Barr, D. B. (2006). Association of in utero organochlorine pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population. *Environ Health Perspect*, 114(4), 597-602.
- 2) Govarts, E., Nieuwenhuijsen, M., Schoeters, G., Ballester, F., Bloemen, K., de Boer, M., . . . Enrieco. (2012). Birth weight and prenatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE): a meta-analysis within 12

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

- European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*, 120(2), 162-170.
- 3) Kanazawa, A., Miyasita, C., Okada, E., Kobayashi, S., Washino, N., Sasaki, S., . . . Kishi, R. (2012). Blood persistent organochlorine pesticides in pregnant women in relation to physical and environmental variables in The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ*, 426, 73-82.
- 4) Lenters, V., Portengen, L., Rignell-Hydbom, A., Jonsson, B. A., Lindh, C. H., Piersma, A. H., . . . Vermeulen, R. (2016). Prenatal Phthalate, Perfluoroalkyl Acid, and Organochlorine Exposures and Term Birth Weight in Three Birth Cohorts: Multi-Pollutant Models Based on Elastic Net Regression. *Environ Health Perspect*, 124(3), 365-372.
- 5) Lopez-Espinosa, M. J., Murcia, M., Iniguez, C., Vizcaino, E., Llop, S., Vioque, J., . . . Ballester, F. (2011). Prenatal exposure to organochlorine compounds and birth size. *Pediatrics*, 128(1), e127-134. doi:10.1542/peds.2010-1951
- 6) Ribas-Fito, N., Sala, M., Cardo, E., Mazon, C., De Muga, M. E., Verdu, A., . . . Sunyer, J. (2002). Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res*, 52(2), 163-167.
- 7) Roberts, J. R., Karr, C. J., & Council On Environmental, H. (2012). Pesticide exposure in children. *Pediatrics*, 130(6), e1765-1788.
- 8) Sagiv, S. K., Tolbert, P. E., Altshul, L. M., & Korrick, S. A. (2007). Organochlorine exposures during pregnancy and infant size at birth. *Epidemiology*, 18(1), 120-129.
- 9) Weisskopf, M. G., Anderson, H. A., Hanrahan, L. P., Kanarek, M. S., Falk, C. M., Steenport, D. M., . . . Great Lakes, C. (2005). Maternal exposure to Great Lakes sport-caught fish and dichlorodiphenyl dichloroethylene, but not polychlorinated biphenyls, is associated with reduced birth weight. *Environ Res*, 97(2), 149-162.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表1 Birth weight in relation to mother and infant characteristics (n=374)

Characteristic	No.	Birth weight	
		Mean±SD	p-value
Maternal			
Age (years)	374	$r = -0.061$	0.24
Education Level (years)			
≤ 12	159	3046 ±391	0.42
> 13	215	3078 ±372	
Economic status:annual income			
< 5,000,000	255	3091 ±366	0.06
≥5,000,000	118	3010 ±404	
Worked during pregnancy			
No	333	3052 ±380	0.09
Yes	41	3160 ±370	
Smoked during pregnancy			
No	318	3064 ±392	0.98
Yes	56	3065 ±307	
BMI	372	$r = 0.076$	0.14
Alcohol intake during pregnancy			
No	260	3056 ±395	0.56
Yes	114	3082 ±344	
Blood sampling period			
During pregnancy	243	3075 ±379	0.44
After delivery	131	3044 ±382	
Infants			
Sex			
Male	174	3122 ±392	0.01
Female	200	3013 ±363	
Gestational age (days)	374	$r = .506^{**}$	0.00
Length (cm)	374	$r = .704^{**}$	0.00
Chest circumference (cm)	374	$r = .810^{**}$	0.00
Head circumference (cm)	374	$r = .591^{**}$	0.00
First-born			
Yes	192	3075 ±392	0.55
No	182	3052 ±367	

Student's t-test, Pearson's correlation coefficient test: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

表2 Levels of organochlorine pesticides (pg/g-wet) detected over 80 % of participants

	Detection Limit	Detection Rate	Percentile				Mean	SD	
			Min	25th	50th	75th			Max
oxychlordane	0.9	100	8.0	27.1	39.5	56.0	251.0	44.6	26.3
cisNonachlor	0.4	100	2.0	6.8	10.0	14.4	38.0	11.3	6.3
transNonachlor	0.5	100	13.0	49.7	71.6	108.0	514.0	85.4	57.3
p,p'-DDD	0.4	90	0.0	0.9	1.5	2.3	9.0	1.8	1.3
o,p'-DDE	0.4	85	0.0	0.8	1.3	1.8	6.0	1.4	1.0
p,p'-DDE	0.6	100	100.0	406.3	653.5	1011.6	4576.0	798.6	586.9
o,p'-DDT	0.6	98	0.0	2.3	3.5	4.9	17.0	4.0	2.5
p,p'-DDT	0.4	100	2.0	16.6	23.3	34.0	122.0	27.8	16.8
Dieldrin	0.8	100	4.0	12.1	16.5	22.6	72.0	18.7	9.7
cisHeptachlorepoxyde	0.4	100	6.0	18.9	26.6	37.3	201.0	30.7	18.9
HCB	0.9	100	35.0	80.2	101.9	130.1	245.0	107.8	38.3
HCH	0.6	100	20.0	106.2	154.3	244.2	1667.0	198.6	160.8
Mirex	0.5	100	1.0	4.1	6.0	8.3	35.0	7.0	4.6
Parlar26	1.0	97	1.0	2.9	4.4	6.7	21.0	5.3	3.4
Parlar50	2.0	96	1.0	4.4	6.5	9.7	29.0	7.6	4.8

(pg/g-wet)

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表3 Birth weight in relation to the organochlorine pesticides

	ALL							
	Crude				Model			
	95%CI		<i>p</i>		95%CI		<i>p</i>	
oxychlordane	-25.1	-190.9	140.7	0.77	-115.4	-261.2	30.4	0.12
cisNonachlor	-57.3	-216.4	101.8	0.48	-119.0	-256.4	18.4	0.09
transNonachlor	-35.1	-189.5	119.3	0.66	-103.8	-237.9	30.4	0.13
p,p'-DDD	17.7	-86.0	121.3	0.74	10.1	-78.1	98.3	0.82
o,p'-DDE	58.0	-48.6	164.5	0.29	0.6	-90.5	91.8	0.99
p,p'-DDE	103.8	-29.0	236.6	0.13	33.7	-82.0	149.4	0.57
o,p'-DDT	27.8	-105.5	161.2	0.68	10.3	-104.9	125.6	0.86
p,p'-DDT	22.6	-134.8	180.1	0.78	-17.9	-151.9	116.0	0.79
Dieldrin	52.3	-141.8	246.4	0.60	21.0	-153.0	195.1	0.81
cisHeptachlorepoxyde	-24.4	-194.5	145.8	0.78	-48.8	-199.4	101.8	0.52
HCB	3.7	-243.0	250.4	0.98	-156.9	-367.6	53.7	0.14
HCH	-6.0	-136.2	124.2	0.93	-78.8	-198.0	40.3	0.19
Mirex	-63.4	-220.2	93.4	0.43	-94.4	-247.9	59.2	0.23
Parlar26	-27.6	-158.1	102.9	0.68	-65.8	-178.7	47.2	0.25
Parlar50	-2.1	-139.0	134.8	0.98	-62.6	-180.4	55.3	0.30

Model: Adjusted for maternal age, annual income, working and smoking during pregnancy, maternal BMI, blood sampling period, gestational days

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表4 Birth weight for male and female infants in relation to the organochlorine pesticides

	Male								Female							
	Crude				Model				Crude				Model			
	95%CI		<i>p</i>		95%CI		<i>p</i>		95%CI		<i>p</i>		95%CI		<i>p</i>	
oxychlordane	-81.6	-331.9	168.7	0.52	-166.8	-385.9	52.2	0.13	9.6	-209.0	228.2	0.93	-61.8	-260.1	136.5	0.54
cisNonachlor	-68.5	-304.9	167.9	0.57	-81.1	-286.7	124.5	0.44	-47.7	-260.6	165.3	0.66	-131.1	-320.4	58.2	0.17
transNonachlor	-96.2	-327.6	135.1	0.41	-139.9	-339.9	60.1	0.17	4.8	-200.2	209.8	0.96	-59.5	-242.8	123.8	0.52
p,p'-DDD	140.2	-21.5	302.0	0.09	89.0	-48.6	226.6	0.20	-77.4	-209.1	54.3	0.25	-40.3	-156.4	75.7	0.49
o,p'-DDE	59.9	-96.0	215.8	0.45	41.5	-91.0	174.0	0.54	68.5	-76.4	213.4	0.35	-17.4	-145.9	111.0	0.79
p,p'-DDE	37.5	-171.8	246.9	0.72	57.5	-124.6	239.6	0.53	155.0	-13.5	323.5	0.07	48.7	-103.2	200.7	0.53
o,p'-DDT	32.0	-161.8	225.9	0.74	109.0	-57.3	275.2	0.20	36.9	-145.6	219.3	0.69	-35.5	-202.0	131.0	0.67
p,p'-DDT	121.0	-113.1	355.1	0.31	121.4	-79.5	322.3	0.23	-63.2	-273.1	146.7	0.55	-103.6	-287.6	80.4	0.27
Dieldrin	151.8	-130.7	434.3	0.29	169.7	-86.1	425.5	0.19	-9.4	-275.2	256.3	0.94	-123.9	-365.4	117.6	0.31
cisHeptachlorepoide	-81.0	-331.1	169.1	0.52	-92.9	-324.6	138.8	0.43	22.9	-207.1	252.8	0.84	-0.7	-206.0	204.5	0.99
HCB	-36.2	-428.7	356.2	0.86	-84.4	-421.0	252.3	0.62	30.2	-281.6	341.9	0.85	-180.0	-455.9	95.9	0.20
HCH	-77.4	-281.2	126.3	0.45	-121.6	-310.2	67.0	0.20	52.2	-114.0	218.5	0.54	-31.1	-186.6	124.4	0.69
Mirex	-0.7	-234.6	233.2	1.00	18.2	-205.2	241.6	0.87	-158.2	-367.8	51.4	0.14	-172.7	-390.8	45.4	0.12
Parlar26	61.2	-135.4	257.9	0.54	86.6	-88.1	261.3	0.33	-97.6	-269.4	74.1	0.26	-168.9	-318.9	-19.0	0.03
Parlar50	36.6	-160.2	233.4	0.71	33.1	-139.3	205.6	0.71	-37.6	-226.9	151.7	0.70	-136.7	-302.9	29.5	0.11

Model: Adjusted for maternal age, annual income, working and smoking during pregnancy, maternal BMI, blood sampling period, gestational days