

胎児期環境化学物質曝露による出生時身体発育パラメータへの影響に関する研究

環境システム学専攻 環境健康システム学分野

56756 丹羽 麻裕

1. 緒言及び目的

我々は数万種といわれる多様な化学物質が存在する環境中で生活しており、その化学物質の中には人に対して有害なものも存在する。現代の有害化学物質の環境中濃度は公害が多発した高度経済成長期に比べ低下しているが、安心は出来ない。ある種の環境化学物質は、低濃度であっても長期的曝露することで通常の臨床所見とは見出されないような慢性的な不顕性の健康影響がある可能性があり、更に胎児などの外的因子に対して感受性の高い集団の場合、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大いに考えられる。現に学童期の発達障害には胎児期化学物質曝露が関与しているという報告もある¹⁾。このことから、胎児期の化学物質曝露と新生児から学童期の小児発達との関連を疫学的に調査する必要があると考えられる。しかし、そのための調査には膨大な時間が必要となる。そこで本研究では、将来の発達影響を予測するためのパラメータと、胎児期化学物質曝露との間の関係を評価することを考えた。出生時身体発育パラメータは後年の認知機能と関連があることが既往の研究で報告されている²⁻⁴⁾。本研究では胎児発育に影響を及ぼすことが懸念され、かつ一般環境中に遍在する物質の中から、多環芳香族炭化水素類(PAHs)と鉛を対象とすることとした。化学物質曝露評価には、収集しやすく、被験者に対し非侵襲的な妊婦尿を用いて評価することとした。

本研究では、日本の一般公衆における胎児期化学物質曝露の健康影響を調査する目的で、PAHs および鉛曝露レベルを妊婦の尿中 1-OHP と鉛濃度を指標として測定し、出生児の出生時身体発育状態(出生体重・身長・頭囲)を将来の発達障害を予測するためのパラメータとして調査を行い、両者の関係を評価することとした。

2. 研究方法

2-1. 調査の概要

2005年10月～2006年6月の間、東京都内某産婦人科を受診した妊婦とその出生児50名を対象とした。それぞれの妊婦の妊娠25-38週にスポット尿を採集し、分注後分析まで-20℃で冷凍保存した。妊婦が子供を出産次第、出生児の出生体重、出生身長、出生頭囲の情報及び胎児発育に影響を及ぼす一般的因子の情報を調査した。この胎児発育パラメータと尿中各代謝産物濃度との間にどのような関連があるかを重回帰分析にて分析した。これらの調査は当該病院の倫理審査によって承認されたものである。また、すべて被験者に対してインフォームドコンセントを得た後にサンプリングを行った。統計解析には、SPSS ver. 12 Jを用いた。

2-2. 尿分析方法

尿中1-OHP分析はFig. 1の手順に従って行った。HPLC移動層はメタノール:水=70:30、蛍光検出器は蛍光波長/励起波長=242/388 nmに設定した。尿中鉛の分析はFig. 2の手順に従って行った。内標準物質にTl(m/z=205)を用い、内標準法で測定を行った。ICP-MS試料導入にはFlow injection (FI)法を用いた。それぞれの尿中濃度はクレアチニンで尿量補正を行い、クレアチニン1gあたりの1-OHP、鉛量($\mu\text{g/g cre}$)を表記した。

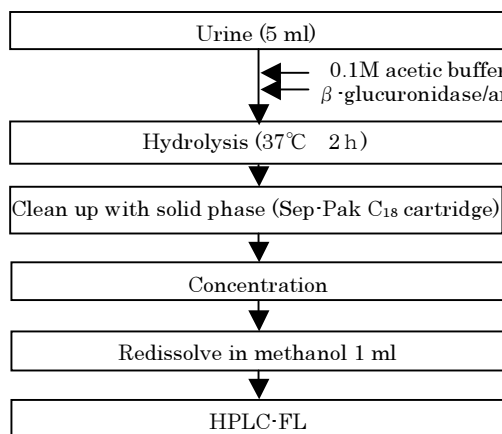


Fig. 1 Flowchart of the preparation of urine for 1-OHP analysis⁵⁾

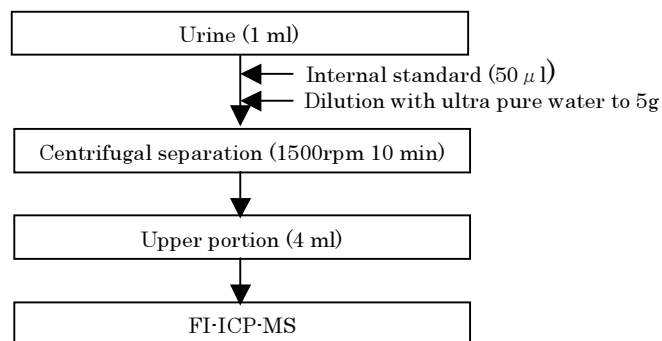


Fig. 2 Flowchart of the preparation of urine for lead analysis

2-3. 出生時身体発育状態と交絡因子の調査

出生体重、出生身長、出生頭囲に影響を及ぼす因子には、化学物質の他多数挙げられる。今回は、出生児の性別、在胎週数、母親の BMI、母親の年齢、出生順位を潜在的な交絡因子として調査した。調査方法は定期健診時に行われる問診票及びカルテから読み取った。

3. 結果及び考察

3-1. 尿中 1-OHP 濃度

妊婦 50 名の幾何平均値(幾何標準偏差) (以下、GM、GSD)は 0.109 (2.194) $\mu\text{g/g cre}$ となった。喫煙者(GM:0.385 $\mu\text{g/g cre}$, n=7)と非喫煙者(GM:0.089 $\mu\text{g/g cre}$, n=43)で 1-OHP 濃度平均値に有意差が見られた。喫煙者は非喫煙者より多くの PAHs に曝露していることが分かった。また既往の文献値と比較し、ほぼ同レベルであったことから、本研究の対象者と日本の一般公衆の PAHs 曝露レベルの間には偏りはなく、本対象者はごく一般的な曝露レベルであることが分かった。

Table 1 urinary concentration of 1-OHP and lead (n=50)

| | GM | GSD |
|-----------------------------|-------|------|
| Urinary 1-OHP concentration | 0.109 | 2.19 |
| Urinary lead concentration | 1.12 | 1.82 |

unit: $\mu\text{g/g cre}$

Table 2 Mean of urinary 1-OHP concentration of smoker and non-smoker

| | Smoker (n=7) | Non-smoker (n=43) |
|--|-----------------|----------------------|
| Urinary 1-OHP concentration ($\mu\text{g/g cre}$) | 0.385 | 0.089 |

3-2. 尿中鉛濃度

妊婦 50 名の GM (GSD) は 1.12 (1.82) $\mu\text{g/g cre}$ であった。喫煙者と非喫煙者の尿中鉛濃度には有意差はなかったため、喫煙は尿中鉛濃度に寄与していないことが示唆された。また、日本の一般公衆女性を対象とした既往の研究の尿中レベルと比較した結果、本研究結果とほぼ同レベルであることが分かった。

3-3. 出生時身体発育パラメータ及び交絡因子調査

出生体重、出生身長、出生頭囲の平均値と低出生体重児の割合と厚生労働省調査結果を比較したものを Table 2 に示した。本研究の平均値は厚生労働省の結果と類似していたことから、本集団の生物学的属性は、日本人の統計分布と類似していることが分かった。

また、出生体重、出生身長、出生頭囲の間には強い内部相関があることが分かった。また、出生体重・身長・頭囲において喫煙者と非喫煙者の平均値には有意な差があり、喫煙が胎児発育に強く影響を及ぼしていることが改めて認識された。

Table 3 Comparison of this study with Health, Labor and Welfare Ministry (MHLW) study

| | This study | MHLW study |
|---------------------------------------|------------|------------|
| Low birth weight (%) | 8 | 8.0* |
| Mean of birth weight (g) | 3042 | 3030* |
| Mean of birth length (cm) | 48.3 | 48.9** |
| Mean of birth head circumference (cm) | 33.3 | 33.3** |

*MHLW(2005), **MHLW(2001)

Table 4 Comparison of birth outcomes of smoker with non-smoker

| | Smoker | Non-smoker |
|--|--------|------------|
| Mean of birth weight (g)* | 2746 | 3090 |
| Mean of birth length (cm)* | 46.9 | 48.6 |
| Mean of birth head circumference (cm)* | 32.3 | 33.5 |

*Statistically significant (p<0.05)

3-4. 胎児期 PAHs、鉛曝露と胎児発育の関係解析方法

尿中 1-OHP 濃度と尿中鉛濃度の間には強い相関関係 ($r=0.387$, $p<0.01$) が得られたことから、個別に解析をすることにした。尿中 1-OHP、鉛濃度と胎児発育の単純な関係を Pearson の積率相関係数を用いて検討した。尿中濃度は対数変換した値を用いた。次に胎児成長に影響を与える他因子からの影響も考慮して重回帰分析を行った。投入した因子は出生児の性別、在胎週数、母親の BMI(対数変換)、母親の年齢、出生順位である。

3-5. PAHs 曝露と胎児発育の関係

喫煙者と非喫煙者で尿中 1-OHP 濃度に差が見られたことから、喫煙者を含む場合と含まない場合の両方の解析を行った。喫煙者を含む解析では 1-OHP 濃度と出生身長との間のみ有意な負の相関関係が見られた ($r=-0.321$, $p=0.023$)。しかし、非喫煙者のみで同様に解析を行うとその有意性は低下し、どの胎児発育状態とも有意な関係は見られなかった。また、重回帰分析の結果も同様で、喫煙者を含む解析では負の関連が見えていたが、非喫煙者のみの解析では有意な関連は見られなかった。このことから、喫煙者を入れた解析で 1-OHP が有意になったのは、喫煙による PAHs 過剰曝露以外の要因で胎児の発育が抑制されたためであり、1-OHP と胎児発育指標との間の関連は、見かけ上のものに過ぎないことが考えられた。

Table 5 Associations between all covariates and birth length by multiple linear regressions

| Independent variable | All (n=50) | | Non-smoker (n=43) | |
|---------------------------|------------|-------|-------------------|-------|
| | β | p | β | p |
| Log 1-OHP concentration | -0.274* | 0.037 | -0.081 | 0.555 |
| Gender (male:1, female:0) | 0.298* | 0.030 | 0.286 | 0.061 |
| Gestational age (week) | 0.489** | 0.001 | 0.522** | 0.001 |
| Log maternal BMI | -0.053 | 0.686 | -0.051 | 0.725 |
| Maternal age (year) | -0.128 | 0.389 | -0.107 | 0.509 |
| Birth order (-) | 0.308 | 0.053 | 0.309 | 0.062 |

*Statistically significant (p<0.05) **Statistically significant (p<0.01)

3-6. 鉛曝露と胎児発育の関係

尿中鉛濃度と出生体重・身長・頭囲の相関関係を調べたところ、出生体重と出生身長において尿中鉛濃度と有意な負の相関関係が見られた ($r=-0.369$, $p=0.008$; $r=-0.405$, $p=0.003$)。また

重回帰分析の結果、尿中鉛は出生体重と出生身長において有意な独立変数となった。また尿中鉛濃度の外れ値(最大値:7.95 $\mu\text{g/g cre}$)による影響を除いた 49 名での重回帰分析の結果は出生体重を従属変数にした解析では有意な独立変数ではなくなったが、出生身長では 50 名での結果とほぼ同じく、尿中鉛は出生身長に対し負に関連する有意な独立変数であった。このことから、一般公衆レベルの鉛曝露は胎児発育に負の影響を及ぼしていることが示唆された。

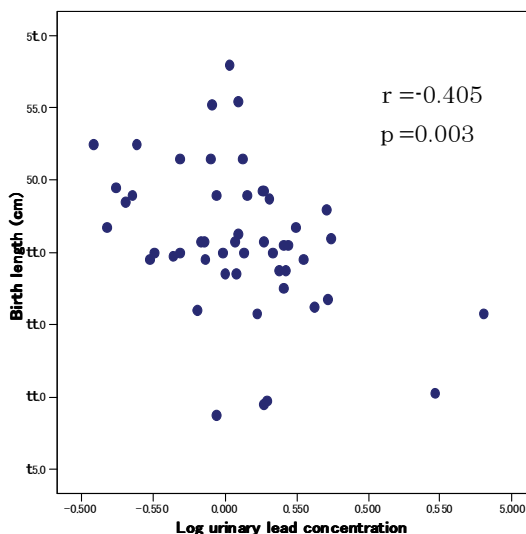


Fig. 3 Correlation of urinary lead concentration with birth length (n=50)

Table 6 Associations between all covariates and birth outcomes by multiple linear regressions

| Independent variable | Birth length (cm) | | | | Birth weight (g) | | | |
|---------------------------|-------------------|-------|-----------------------|-------|------------------|-------|-----------------------|-------|
| | All (n=50) | | Except outlier (n=49) | | All (n=50) | | Except outlier (n=49) | |
| | β | p | β | p | β | p | β | p |
| Log lead concentration | -0.320* | 0.014 | -0.312* | 0.018 | -0.265* | 0.030 | -0.231 | 0.063 |
| Gender (male:1, female:0) | 0.246 | 0.064 | 0.236 | 0.083 | 0.331** | 0.010 | 0.335** | 0.010 |
| Gestational age (week) | 0.466** | 0.001 | 0.466** | 0.001 | 0.445** | 0.001 | 0.455** | 0.001 |
| Log maternal BMI | -0.079 | 0.538 | -0.074 | 0.574 | 0.042 | 0.727 | 0.041 | 0.740 |
| Maternal age (year) | -0.013 | 0.929 | -0.009 | 0.954 | 0.036 | 0.796 | 0.035 | 0.805 |
| Birth order (-) | 0.141 | 0.366 | 0.131 | 0.416 | 0.258 | 0.083 | 0.265 | 0.087 |

*Statistically significant ($p < 0.05$) **Statistically significant ($p < 0.01$)

4. まとめ

日本の一般公衆非喫煙妊婦の PAHs 曝露レベルであれば胎児発育にほとんど影響を及ぼさないことが明らかとなった。一方、本集団の鉛曝露レベルは一般公衆曝露レベルであったにもかかわらず、胎児発育に負の影響が見いだされた。これは、日本の一般公衆母集団全体に鉛曝露による負の影響の危険が潜在している可能性を示唆している。また、妊娠中の母親の喫煙が胎児発育に強く影響しているということも改めて確認された。妊婦尿は妊娠期間に採取、分析することで曝露モニタリングが可能で、必要に応じて対象者の環境改善を図ることが可能である。本研究の結果を基に、胎児発育環境向上のための有用な施策がとられることが期待される。

5. 参考文献

1) Colborn T. et al., Environ Health Perspect, 112, (2004) 944-949. 2) Matte T. D. et al., BMJ, 323, (2001), 310-314. 3) Tong S. et al., J Paediatr Child Health, 42, (2006), 98-103. 4) Breslau N. et al., Biol Psychiatry, 40, (1996), 389-397. 5) Chetiyakornkul T. et al., J Chromatog. A, 961, (2002) 107-112. 6) 厚生労働省, 国民健康・栄養調査結果の概要について, (2005). 7) 厚生労働省, 乳幼児身体発育調査報告書, (2001).