

機関番号：10101

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20590626

研究課題名 (和文) 低濃度農薬曝露の次世代影響：大規模先天異常モニタリングに基づく症例対照研究

研究課題名 (英文) The affects of maternal exposure of pesticides on children health : Case-control study based on the large scale cohort of monitoring congenital anomaly

研究代表者

金澤 文子 (KANAZAWA AYAKO)

北海道大学・大学院医学研究科・客員研究員

研究者番号：90201425

研究成果の概要 (和文)：

2002 から 2005 年に札幌市の一産院で採取した 186 名の妊婦の全血中の有機塩素系農薬 (29 物質) の濃度を測定した。経年的な血中農薬濃度の減少、年齢、妊娠前体重、過去の妊娠歴が増す程に農薬濃度が高いことを明らかにした。出生時妊娠週数が 37 週未満の場合を除き、176 母子ペアについて母の曝露が児の出生時体格 (体重、身長、頭囲、胸囲) に与える影響を多変量解析したが、影響は小さく、統計的に有意な関連を認めなかった。

研究成果の概要 (英文)：

During 2002 and 2005, 514 pregnant women recruited in Sapporo Toho hospitals, and 29 persistent organochlorine (POC) pesticides from 186 whole blood samples were measured. The concentrations of those chemicals seemed to decline over time (years for blood collection). Maternal age and pre-pregnant body weight were associated with the increased concentrations of those chemicals. In terms of 176 mother-infant pairs, statistical significant associations of maternal POC concentrations and infant birth body size were not found from multi-variable analysis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009 年度	800,000	240,000	1,040,000
2010 年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：公衆衛生学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学

キーワード：農薬、次世代影響

1. 研究開始当初の背景

(1) 難分解性の有機塩素系農薬は、使用さ

れなくなって数十年が経過しても、未だ高い水準で人の血液、母乳から検出されている。

(2) 最近では輸入食品の増加とともに、国内では使用実績のない塩素系農薬が日本人の母乳から検出され、新たな農薬による汚染・曝露が生じていることが危惧される。

(3) 母乳や母の血液による農薬曝露によって、感受性の高い、胎児期曝露の次世代への影響がもっとも重要である。しかし、我が国ではこれまで全く検証されていなかった。

2. 研究の目的

(1) 札幌市の一産院の妊婦と出生児を追跡した Birth Cohort (514 人) で、186 人の妊婦の全血中の有機塩素系農薬濃度を測定した。

(2) 北海道の妊婦の農薬曝露のレベルを過去の研究報告と比較した。

(3) 妊婦属性と農薬濃度の関連を明らかにした。

(4) 176 母子ペアについて、出生児の体格と母の農薬曝露の影響を検討した。

3. 研究の方法

(1) 対象者は、2002 年から 2005 年にかけて札幌市の一産院を受診した妊娠中期から後期の 514 名の妊婦のうちの 186 名と出生児在胎週数が 37 週以上であった児 176 名であった。年齢、身長、体重、出産歴等についての情報をリクルート時調査票と医療記録から得た。

(2) 疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないように配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。

(3) 全 29 物質の測定を行い、その内訳は DDT 類 6 物質 (α , p' -DDT, p , p' -DDT, α , p' -DDE, p , p' -DDE, α , p' -DDD, p , p' -DDD)、Chlordane 類 5 物質 (*cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane, *cis*-Nonachlor, *trans*-Nonachlor, Oxychlordane)、Drin 類 3 物質 (Aldrin, Dieldrin, Endrin)、Heptachlor 類 3 物質 (Heptachlor, *cis*-Heptachlor epoxide, *trans*-Heptachlor epoxide)、Hexachlorobenzene (HCB)、Hexachlorocyclohexane (HCH) の 4 異性体 (α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH)、Mirex, Toxaphene 6 物質 (Parlar-26, 41, 40, 44, 50, 62) であった。

「ダイオキシン類等の化学物質の食品及び生体試料検査における信頼性と生体曝露モニタリング法の確立に関する研究」の別添 2 の方法を元にして、試料から脂肪の抽出を行

い、環境省の方法を参考に抽出物の精製等を行って GC/NCIMS、GC/HRMS 等で測定対象物質を測定した。分析は、いであ(株)環境創造研究所で実施した。

(4) 全血中農薬濃度の幾何平均値と 95% 信頼区間の計算には、GraphPad Prism 5 (San Diego, CA, USA) を使用し、その他の統計処理に SPSS ver. 15 を使用した。対象者の体重および年齢の三分位で分割した三群間の血中農薬濃度の変化の傾向性について Jonckheere-Terpstra テストを行った。全血中農薬濃度を対数変換し、Pearson の相関係数を求めた。児の性別、出生児体重、母の教育歴、年齢、BMI、妊娠中の喫煙、出産歴を調整変数として、児の出生児体重を従属変数、農薬濃度を独立変数として重回帰分析した。

4. 研究成果

(1) 参加者の属性を表 1 に示す。

(2) 29 物質のうち、検出率が 80% 以上の物質は、 α , p' -DDT, p , p' -DDT, p , p' -DDE, *cis*-chlordane, oxychlordane, *cis*-nonachlor, *trans*-nonachlor, *cis*-heptachlorepoide, dieldrin, HCB, β -HCH, Mirex, Parlar-26, Parlar-50 であり、検出濃度(幾何平均、95%CI)が高い物質は、 p , p' -DDE, 620 (560-680)、HCB, 100 (97-110)、 β -HCH, 150 (140-170) であった。表 2 に検出濃度の幾何平均と 95% 信頼区間を示した。

(3) 2002 年 (n=35)、2003 年 (n=64)、2004—2005 年 (n=87) と、採血年の比較によって、 α , p' -DDE, p , p' -DDE, Parlar 50 の濃度が経年的に低下したことがわかった。経年的に増加した物質は p , p' -DDD, *trans*-chlordane であった。

(4) 対数変換した農薬濃度は、それぞれ高い相関性を示した ($p < 0.01$, Pearson test)。

表 1 母子 176 組の属性

属性	平均値±標準偏差 (範囲)
母	
年齢 (歳)	30.7±4.8 (17-47)
身長 (cm)	158.5±5.1 (140-172)
妊娠前体重 (kg)	53.7±9.1 (38-95)
妊娠前 BMI	21.4±3.4
過去の妊娠回数	(16.2-35.8)
過去の出産回数	1.3±1.1 (0-6)
	0.7±0.8 (0-5)

	Number (%)		
喫煙歴		β -HCH	150 (140-170)
はい	91 (51.7%)	γ -HCH	1.2 (1.1-1.3)
いいえ	85 (48.3%)	δ -HCH	-
妊娠中の喫煙		Mirex	6.2 (5.7-6.7)
はい	22 (12.5%)	Toxaphene	
いいえ	154 (87.5%)	Parlar 26	4.7 (4.3-5.2)
教育レベル		Parlar 40	-
12年以下	68 (54.5%)	Parlar 41	-
13年以上	108 (61.4%)	Parlar 44	-
世帯収入 (円/年)		Parlar 50	7.0 (6.4-7.7)
<300万	29 (16.5%)	Parlar 62	-
300万—<500万	82 (46.4%)		
>500万	65 (36.9%)		
児			
男児	85 (46.0%)		
女児	95 (54.0%)		
出生時の在胎週数	39.5 \pm 1.2		
出生時体重 (g)	3126 \pm 342		
出生時身長 (cm)	48.4 \pm 1.6		
出生時頭囲 (cm)	33.4 \pm 1.2		
出生時胸囲 (cm)	31.6 \pm 1.4		

Table 2 全血中の農薬濃度 (n=186)

物質名	GM (95% CI)
DDTs	
<i>o, p'</i> -DDT	3.4 (3.1-3.7)
<i>p, p'</i> -DDT	24 (22-26)
<i>o, p'</i> -DDD	0.50 (0.50-0.51)
<i>p, p'</i> -DDD	1.2 (1.1-1.4)
<i>o, p'</i> -DDE	1.2 (1.1-1.3)
<i>p, p'</i> -DDE	610 (560-670)
Chlordanes	
<i>cis</i> -chlordane	2.1 (2.0-2.3)
<i>trans</i> -chlordane	0.60 (0.54-0.66)
oxychlordane	41 (38-44)
<i>cis</i> -nonachlor	10 (9.5-11)
<i>trans</i> -nanachlor	72 (66-77)
Heptachlors	
Heptachlor	-
<i>cis</i> -Heptachlorepoide	28 (26-30)
<i>trans</i> -Heptachlorepoide	-
Drins	
Aldrin	0.36 (0.34-0.37)
Dieldrin	18 (17-19)
Endrin	-
HCB	100 (97-110)
HCH isomers	
α -HCH	1.1 (1.0-1.1)

(5) 初産婦ほど *cis*-chlordane, oxychlordane, *cis*-nonachlor, *trans*-nonachlor, HCB, β -HCH, Parlar 26, Parlar 50 の血中濃度が高値であった。

(6) 妊婦の年齢が高いほど濃度が高い物質は、*p, p'*-DDE, *cis*-chlordane, oxychlordane, *trans*-nonachlor, *cis*-nonachlor, *cis*-heptachlorepoide, HCB, β -HCH, Mirex, Parlar 50 であった。

(7) 妊娠前体重が多いほど、dieldrin, Parlar-26, Parlar-50 の濃度が高値であった。

(8) 母の農薬曝露の出生時体重への影響を重回帰分析で検討した結果、有意な結果は得られなかった。

(9) 妊婦全血中の農薬濃度を 3 分位に分け、新生児体重を比較した場合 (共分散分析、共変量として新生児性別、出生時の在胎週数、妊娠前 BMI、妊娠中の喫煙、教育歴)、有意な差を検出しなかった。新生児体格に影響を与えるほど北海道の妊婦の曝露レベルは高くないと思われる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

- ① 金澤文子、宮下ちひろ、岡田恵美子、小林澄貴、鷺野孝揚、湯浅資之、佐々木成子、吉岡英治、水谷太、荳木洋一、岸玲子 「北海道の妊婦の全血中 POPs 系農薬の濃度—環境と子どもの健康に関する北海道研究」2011; 日本衛生学雑誌 66: 95-107. (査読有)
- ② Kanazawa A, Saito I, Araki A, Takeda M, Ma M, Saijo Y, Kishi R. Association between indoor exposure to semi-volatile organic compounds and building-related symptoms among the occupants of residential dwellings, 2010; Indoor Air 20:72-84. (査読有)

〔学会発表〕（計4件）

- ① 金澤文子、佐々木成子、鷺野孝揚、宮下ちひろ、岡田恵美子、小林澄貴、吉岡英治、水谷太、苮木洋一、岸玲子「難分解性有機塩素系農薬の妊婦への曝露状況—環境と子どもの健康 北海道スタディ（4）」
第80回日本衛生学会学術総会、平成22年5月10日～11日、仙台国際センター
- ② 金澤文子、佐々木成子、加藤静恵、鷺野孝揚、宮下ちひろ、岡田恵美子、小林澄貴、岡田恵美子、吉岡英治、岸玲子、水谷太、苮木洋一
「北海道における有機塩素系農薬への曝露状況」第61回北海道公衆衛生学会、平成21年11月11日～12日、札幌医科大学
- ③ 佐々木成子、坂晋、湯浅資之、吉岡英治、金澤文子、鷺野孝揚、小西香苗、宮下ちひろ、小林澄貴、岡田恵美子、佐田文宏、近藤朋子、岸玲子「胎児発育に影響を及ぼす母のスタディー」第19回日本疫学会学術総会、平成21年1月23日～24日、金沢市文化ホール
- ④ 小林澄貴、佐々木成子、坂晋、近藤朋子、湯浅資之、吉岡英治、金澤文子、鷺野孝揚、小西香苗、梶原惇睦、戸高尊、平原博仙、堀就英、安武大輔、岸玲子「胎児発育に影響を与えるダイオキシン類の曝露と遺伝要因の関連—環境と子どもの健康 北海道スタディ」第19回日本疫学会学術総会、平成21年1月23日～24日、金沢市文化ホール

6. 研究組織

(1) 研究代表者

金澤 文子 (KANAZAWA AYAKO)
北海道大学・大学院医学研究科・客員研究員
研究者番号：90201425

(2) 研究分担者

吉岡 英治 (YOSHIOKA EIJI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教
研究者番号：70435957

(3) 連携研究者

岸 玲子 (KISHI REIKO)
北海道大学・大学院医学研究科・教授
研究者番号：80112449
湯浅 資之 (YUASA MOTOYUKI)
北海道大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：30463748
坂 晋 (SUSUMU BAN)
北海道大学・大学院医学研究科・学術研究員
研究者番号：30399828