

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 14 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590769

研究課題名(和文)子どもの喘息・アトピー、感染症罹患への妊娠期の化学物質曝露影響の解明

研究課題名(英文)The effects of maternal exposure of persistent organochlorine pesticides on allergic and infection's symptoms in infancy

研究代表者

金澤 文子(Kanazawa, Ayako)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・客員研究員

研究者番号：90201425

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：難分解性の有機塩素系(POC)農薬は内分泌攪乱作用を持つと懸念されている。POC農薬の胎児期曝露が次世代の小児アレルギーリスクに与える影響を明らかにするため、2002年から2005年の期間、札幌市の一産院で妊婦514名をリクルートし、POC農薬の母体血中濃度を320名で測定した。交絡要因を調整したロジスティック回帰分析で、母体血中POC農薬と18か月の小児アレルギー発症のリスクに有意な関連は認められなかった。曝露レベルが低い場合、生後の小児アレルギーに与える影響が低い可能性が示された。免疫機能が発達し、アレルギー症状の診断が明確になる学童期まで追跡調査する必要があると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Previous studies suggest that persistent organochlorine (POC) pesticides may contribute to endocrine disruption. The purpose of this study was to investigate the association between POCs levels in maternal blood and the risk of allergies in infancy. Between 2002 and 2005, 514 pregnant women were recruited in Sapporo Toho Hospital, and 29 POC pesticides in 320 whole blood samples were measured. No associations between POC pesticides levels and allergic symptoms at 18 month of age were observed in adjusted logistic regression analysis. At background levels, prenatal exposure to POC pesticides may alter immune function during childhood. Therefore, more long-term observations are needed to assess whether developmental exposure may result in allergic diseases in later childhood.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：母子保健 ヒト次世代影響 難分解性有機塩素系農薬 喘息 アトピー 感染症

1. 研究開始当初の背景

日本ならびに世界各国で、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、その要因として遺伝的要因の他に環境要因の急激な変化が関与している可能性が示唆されている (Eder et al., 2006; 学校保健統計調査)。難分解性の有機塩素系農薬は内分泌攪乱作用を持つと懸念されている。難分解性有機塩素系農薬は臍帯血中の免疫グロブリンや IgE を増加させることが報告されているが、小児アレルギー発症リスクへの影響は一致した結果が得られていない。このような背景から、本研究は日本人への難分解性有機塩素系農薬の胎児期曝露が次世代の小児アレルギーリスクに与える影響を明らかにすることを目的とした。

2. 研究の目的

- (1) 日本人の妊婦における母体血中有機塩素系農薬の濃度を明らかにする。
- (2) 有機塩素系農薬の胎児期曝露が次世代の小児アレルギーリスクに与える影響を明らかにする。

3. 研究の方法

本研究の対象者は、2002 年から 2005 年にかけて札幌市の一産院を受診した妊婦 514 名とその児である (環境と子どもの健康に関する北海道スタディ)。出産時情報として医療記録から母親の年齢、非妊娠時体重、身長、出産歴、児の出生体重・身長についての情報を得た。また生後 18 か月の追跡調査票から受動喫煙、母乳期間、感染症発症などの情報を収集した。さらに国際的に使用され、先行研究と調査結果が比較可能である ISSAC 質問票 (The International Study of Asthma and Allergies in Childhood) を用いて生後 18 か月の食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘息の発症リスクを検討した。

- (1) 妊娠中期から後期に採血した 320 名の母体血を用いて、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-Heptachlorepoxyde, cis-Heptachlorepoxyde)、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 種類の有機塩素系農薬 (POPs) 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。

- (2) POPs 29 種類のうち、検出率が 80% 以上であった 15 種類の有機塩素系農薬を統計解析に用いた。POPs と生後 18 か月の小児食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘息の発症リスクとの関連を、母親年齢 (連続変数)、妊娠前 BMI (連続変数)、母親の教育レベル (12 年未満, 以上)、出産歴 (第一子, または第二子以上)、両親アレルギー歴 (なし, あり)、児の性別、母乳栄養期間 (4 か月未満, 以上)、受動喫煙 (なし, あり)、集団保育 (なし, あり) および採血時期 (出産前, 出産後) で調整した多変量解析で検討した。双胎は対象から除外した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とし、統計解析は The Statistical Package for Social Science (SPSS) for Windows version 19.0J (日本語版 SPSS, Inc., Chicago, USA) を用いた。

4. 研究成果

(1) POPs29 種類の母体血中濃度分布、検出下限値、検出率を表1に示す。

表1 有機塩素系農薬の分布(n=320)

有機塩素系農薬(POPs)	検出下限値 (pg/g-wet)	検出率 (%)	N	パーセンタイル				
				最小値	25	50	75	最大値
Aldrin	1.00	0	320	0.00	0.00	0.00	0.00	12.83
Chlordane	0.70	63	320	0.00	0.00	1.25	2.32	17.53
Chlordane	0.50	48	320	0.00	0.00	0.49	0.78	3.79
Chlordane	0.90	100	320	7.93	27.65	39.67	56.73	250.94
Chlordane	0.40	100	320	1.63	6.73	9.86	14.22	37.58
Chlordane	0.50	100	320	13.14	49.67	69.79	104.78	513.52
DDT	0.50	10	320	0.00	0.00	0.00	0.26	1.16
DDT	0.40	88	320	0.00	0.86	1.39	2.30	9.04
DDT	0.40	84	320	0.00	0.72	1.27	1.79	6.20
DDT	0.60	100	320	103.31	394.20	627.09	967.19	4575.67
DDT	0.60	98	320	0.00	2.25	3.44	4.72	13.15
DDT	0.40	100	320	5.61	16.47	22.45	33.91	121.52
DDT	0.80	100	320	5.05	12.08	16.54	22.76	71.52
DDT	1.00	0	320	0.00	0.00	0.00	0.00	0.61
Heptachlor	0.80	1	320	0.00	0.00	0.00	0.15	1.14
Heptachlor	1.00	0	320	0.00	0.00	0.00	0.00	0.67
Heptachlor	0.40	100	320	6.48	18.91	28.75	38.94	200.53
Heptachlor	0.90	100	320	34.94	78.85	101.62	129.38	245.48
HCH	0.70	72	320	0.00	0.65	0.94	1.35	3.89
HCH	0.60	100	320	19.95	103.86	154.14	240.00	1202.52
HCH	0.90	62	320	0.00	0.67	1.09	1.69	100.92
HCH	0.70	1	320	0.00	0.00	0.00	0.00	1.11
HCH	0.50	100	320	1.08	4.07	5.97	8.59	34.97
HCH	1.00	97	320	0.00	2.83	4.37	6.47	20.82
Toxaphene	0.70	27	320	0.00	0.35	0.52	0.71	1.96
Toxaphene	2.00	1	320	0.00	0.00	0.06	0.15	2.43
Toxaphene	2.00	2	320	0.00	0.30	0.52	0.86	2.84
Toxaphene	2.00	96	320	0.00	4.42	6.57	9.75	29.29
Toxaphene	6.00	0	320	0.00	0.00	0.00	1.09	4.72

(2) 全ての環境化学物質の濃度は非正規分布を示した。スペインの先行研究で、DDEの胎児期曝露により、4歳と6歳の持続的な喘鳴リスクの増加が報告されており、母体血中の有機塩素系農薬濃度はp,p'-DDE: 1.03 ng/ml、HCB: 0.68 ng/mlであった(Sunyer et al 2005, 2006)。デンマークの先行研究で、HCBの胎児期曝露により20歳の喘息リスクの増加が報告されており、母体血中の有機塩素系農薬濃度はp,p'-DDE 2.47 ng/ml、HCB 0.54 ng/mlであった(Hansen et al 2014)。日本人を対象にした横断研究で、母乳中有機塩素系農薬と成人のアレルギーリスクとの関連は認められないと報告され、母乳中の-HCH 28.3 ng/g、HCB 7.0 ng/g、p,p'-DDE 71.6 ng/gであった(Miyake et al 2011)。本研究の母体血中有機塩素系農薬の濃度は中央値でp,p'-DDE 0.63 ng/ml、HCB 0.10 ng/mlに換算できる。本研究の有機塩素系農薬濃度は、スペイン、デンマークの先行研究と比較し、低いレベルにあると考えられた。日本人の母乳中濃度は2007-2008年に測定されており、血中より母乳は高脂質であるため本研究の対象集団より濃度が高いことが考えられた。

(3) 母親の出産時年齢は30.1±5.0(平均値±SD)、非妊娠時BMI 21.4±3.3(平均値±SD)、初産婦47%、児の性別の割合は男児47%、女児53%であった。18か月の小児アレルギー有病率は食物アレルギー18%、アトピー性皮膚炎18%、喘息13%であった。ロジスティック回帰分析において18か月の小児アレルギー発症リスクとPOPs濃度に有意な関連は認められなかった(表2)。本研究は、スペイン、デンマーク、および日本の先行研究より曝露レベルが低く、生後の小児アレルギーに与える影響が低い可能性が示唆された。しかし先行研究は幼児期以降のアレルギーリスクとの有意な関連を報告しており、免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる学童期まで追跡調査する必要があったと考えられた。

表2 有機塩素系農薬と小児アレルギーとの関連(n=320)

POPs		Crude	adjusted
		OR (95%CI)	OR (95%CI)
Food allergy			
Chlordane	oxychlordane	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (0.99, 1.01)
Chlordane	cis-Nonachlor	0.99 (0.94, 1.04)	0.99 (0.94, 1.05)
Chlordane	trans-Nonachlor	1.00 (0.99, 1.00)	1.00 (0.99, 1.00)
DDT	p,p'-DDD	0.92 (0.73, 1.16)	0.90 (0.70, 1.17)
DDT	o,p'-DDE	0.98 (0.72, 1.34)	0.94 (0.66, 1.34)
DDT	p,p'-DDE	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
DDT	o,p'-DDT	1.04 (0.92, 1.18)	1.02 (0.89, 1.18)
DDT	p,p'-DDT	1.00 (0.98, 1.01)	1.00 (0.98, 1.03)
DDT	Dieldrin	1.00 (0.97, 1.03)	1.00 (0.97, 1.04)
Eczema			
Heptachlor	cis-Heptachlorepoxyd	1.01 (0.99, 1.02)	1.01 (0.99, 1.02)
Heptachlor	HCB	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (0.99, 1.01)
HCH	β-HCH	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
HCH	Mirex	0.98 (0.92, 1.05)	0.96 (0.89, 1.05)
Toxaphene	Parlar-26	0.99 (0.90, 1.08)	0.99 (0.90, 1.10)
Toxaphene	Parlar-50	1.00 (0.94, 1.06)	1.00 (0.93, 1.07)
Asthma			
Chlordane	oxychlordane	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (0.99, 1.01)
Chlordane	cis-Nonachlor	1.00 (0.94, 1.05)	1.00 (0.94, 1.07)
Chlordane	trans-Nonachlor	1.00 (0.99, 1.00)	1.00 (0.99, 1.01)
DDT	p,p'-DDD	0.85 (0.64, 1.13)	0.82 (0.58, 1.16)
DDT	o,p'-DDE	0.90 (0.62, 1.31)	0.95 (0.61, 1.46)
DDT	p,p'-DDE	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
DDT	o,p'-DDT	0.88 (0.74, 1.05)	0.88 (0.73, 1.06)
DDT	p,p'-DDT	1.00 (0.98, 1.02)	1.00 (0.98, 1.03)
DDT	Dieldrin	1.01 (0.98, 1.04)	1.02 (0.98, 1.06)
Eczema			
Heptachlor	cis-Heptachlorepoxyd	1.00 (0.98, 1.02)	1.00 (0.99, 1.02)
Heptachlor	HCB	1.00 (0.99, 1.01)	1.00 (0.99, 1.01)
HCH	β-HCH	1.00 (1.00, 1.00)	1.00 (1.00, 1.00)
HCH	Mirex	0.98 (0.91, 1.06)	1.01 (0.92, 1.10)
Toxaphene	Parlar-26	0.97 (0.87, 1.08)	0.97 (0.86, 1.10)
Toxaphene	Parlar-50	1.00 (0.93, 1.07)	1.00 (0.92, 1.09)

adjusted for maternal age, pre-pregnancy BMI, parental allergic history, maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance, and blood sampling period

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 8件)

Cong S., Araki A., Ukawa S., Ait Bamai Y., Tajima S., Kanazawa A., Yuasa M., Tamakoshi A., Kishi R.; Association of Mechanical Ventilation and Flue Use in Heaters With Asthma Symptoms in Japanese Schoolchildren: A Cross-Sectional Study in Sapporo, Japan. J Epidemiol. 査読有, 2014, 10.2188/jea.JE20130135

Araki A., Saito I., Kanazawa A., Morimoto K., Nakayama K., Shibata E., Tanaka M., Takigawa T., Yoshimura T., Chikara H., Saijo Y., Kishi R.; Phosphorus flame retardants in indoor dust and their relation to asthma and allergies of inhabitants. Indoor Air. 査読有, 24, 2014, 3-15. 10.1111/ina.12054

Ait Bamai Y., Shibata E., Saito I., Araki A., Kanazawa A., Morimoto K., Nakayama K., Tanaka M., Takigawa T., Yoshimura T., Chikara H., Saijo Y., Kishi R.; Exposure to house dust phthalates in relation to asthma and allergies in both children and adults. Sci Total Environ. 査読有, 485-486C, 2014, 153-163. 10.1016/j.scitotenv.2014.03.059

Ukawa S., Araki A., Kanazawa A., Yuasa M., Kishi R.; The relationship between atopic dermatitis and indoor environmental factors: a

cross-sectional study among Japanese elementary school children. Int Arch Occup Environ Health. 査読有, 86, 2013, 777-787.

10.1007/s00420-012-0814-0

Kishi R., Kobayashi S., Ikeno T., Araki A., Miyashita C., Itoh S., Sasaki S., Okada E., Kobayashi S., Kashino I., Itoh K., Nakajima S., The members of the Hokkaido Study on Environment and Children's Health.; Ten Years of Progress in the Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: Cohort Profile - Updated 2013. Environ Health Prev Med. 査読有, 18, 2013, 429-450.

10.1007/s12199-013-0357-3

Kanazawa A., Miyashita C., Okada E., Kobayashi S., Washino N., Sasaki S., Yoshioka E., Mizutani F., Chisaki Y., Saijo Y., Kishi R.; 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. 査読有, 426, 2012, 73-82.

10.1016/j.scitotenv.2012.02.073

Araki A., Kanazawa A., Kawai T., Eitaki Y., Morimoto K., Nakayama K., Shibata E., Tanaka M., Takigawa T., Yoshimura T., Chikara H., Saijo Y., Kishi R.; The relationship between exposure to microbial volatile organic compound and allergy prevalence in single-family homes. Sci Total Environ. 査読有, 423, 2012, 18-26.

10.1016/j.scitotenv.2012.02.026

金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 小林澄貴, 鷲野孝揚, 湯浅資之, 佐々木成子, 吉岡英治, 水谷太, 菅木洋一, 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. 日本衛生学雑誌. 査読有, 66, 2011, 95-107.
<http://search.jamas.or.jp/link/ui/2011192746>

〔学会発表〕(計 3件)

叢石, 荒木敦子, 鷲川重和, アイツバマイゆふ, 多島秀司, 金澤文子 et al.; 札幌市内小学生の自宅における暖房、および機械換気の有無と児童の喘息. 第65回北海道公衆衛生学会. 札幌.
(2013.11.14-15)

アイツバマイゆふ, 荒木敦子, 河合俊夫, 坪井樹, 多島秀司, 叢石, 湯浅資之, 金澤文子 et al.; 尿中フタル酸代謝物濃度とハウスダスト中フタル酸エステル濃度との関連: 札幌市児童における調査. 第65回北海道公衆衛生学会. 札幌. (2013.11.14-15)

鷲川重和, 荒木敦子, 金澤文子 et al.; 自宅住環境とアトピー性皮膚炎に関する調査-札幌市の小学生4,500名を対象として-. 第63回北海道公衆衛生学会. 札幌. (2011.11.10-11)

〔その他〕

環境健康科学研究教育センターweb サイト 研究業績
<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/research/yearly/>

環境健康科学研究教育センター 成果発信 web サイト「環境と健康ひろば」
<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/hiroba/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

金澤 文子 (KANAZAWA, Ayako)
北海道大学・環境健康科学研究教育センター・客員研究員
研究者番号: 90201425

(2)研究分担者

半田 康 (HANDA, Yasushi)
北海道大学・遺伝子病制御研究所・客員研究員
研究者番号: 70571785

宮下 ちひろ (MIYASHITA, Chihiro)
北海道大学・環境健康科学研究教育センター・特任助教
研究者番号: 70632389