

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 6 月 22 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B) (海外学術調査)

研究期間：2015～2018

課題番号：15H05288

研究課題名(和文) 開発途上国における環境汚染の小児健康影響に関する国際共同研究

研究課題名(英文) International Collaborative Research on the Child Health Effects of Environmental Pollution in Developing Countries

研究代表者

横山 和仁 (Kazuhito, Yokoyama)

順天堂大学・医学部・客員教授

研究者番号：00158370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,000,000円

研究成果の概要(和文)：近年、微量元素の低濃度曝露が妊婦およびその胎児・出生児の健康へ影響することが示唆されている。日本を含む先進国では大規模コホート調査が始まったが、その一方で、開発途上国における健康影響はあまり顧みられていない。本研究では、テヘラン(イラン)を中心に連携医療機関に協力を求め、妊娠36週の妊婦健診に来院した者を対象に、質問紙調査ならびに静脈血の採取を行なった。対象となる妊婦が出産をしたときの妊娠、分娩および新生児の状態をデータベース化する試みを継続した。各種検体中の微量元素濃度の測定は日本にて行い、質問紙調査から得られた妊娠、分娩、新生児の状態および小児の発達状況について解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、テヘランの研究者と協力して、環境汚染が胎児や小児に及ぼす疫学的影響を調査することができた。また、当該国に対して公衆衛生を改善するための予防策を開発するための科学的知見にもとづくデータを提供することができた。今後、日本との産業・経済交流が活発化することが予想される中東諸国の公衆衛生の向上に大きく貢献できたことは意義深い。産業・経済発展に伴う環境汚染対策における国際協力の価値は高い。特にイランのような発展途上国では、同国の研究者が研究を継続できるように研究費を得ることは非常に困難であることから、つづく大規模調査の礎となるパイロットデータを提供できたことは意義深いと考える。

研究成果の概要(英文)：In recent years, it has been suggested that low exposure to trace elements may affect the health of pregnant women and the fetus.

Large cohort studies have been initiated in developed countries, including Japan, but the health effects in developing countries have not been adequately studied.

In this study, in cooperation with the Cooperative Medical Center in Tehran (Iran), we conducted a study in which a pregnant woman was examined at 36 weeks of gestation at A questionnaire survey and collection of venous blood was conducted on women who came to the hospital. Umbilical cord blood was collected from the subject pregnant women at the time of delivery to determine their pregnancy, delivery and newborn status. We examined the relationship between trace element concentrations in the blood collected from the subjects and these outcomes.

研究分野：環境医学

キーワード：環境汚染 小児 妊産婦 鉛

1. 研究開始当初の背景

近年、重金属や農薬などの化学物質において、古典的な有害作用濃度に対し、これまで影響がないと考えられていた低い濃度でも生体影響が出現することが明らかになった。例えば、鉛の典型的な中毒所見である鉛蒼白、鉛縁、伸筋麻痺、鉛疝痛、鉛脳症などは100 µg/dl以上の高い血中鉛濃度で起こるのに対して、2005年のIwataらの検討によれば、血中鉛濃度が12.1~17.3 µg/dlでも成人の平衡機能に影響を及ぼすと推定されている。さらに、小児における鉛影響は成人と比較してさらに低い濃度で現れることが知られており、1990年初頭には聴覚に対する脳電位の電気生理学的異常や末梢神経の伝導速度の低下を理由に、米国環境保護庁や米国疾病管理予防センター(CDC)が小児の血中鉛濃度について10 µg/dlを越えないよう勧告した。さらに最近の研究によると血中鉛濃度が10 µg/dl以下であっても、3~10歳児の知能指数得点(IQ)と負に関連する知見が得られ、国際労働衛生委員会(ICOH)の神経中毒・精神生理学および金属毒性に関する合同科学委員会の国際ワークショップ(2006年)では、小児の血中鉛濃度を5 µg/dlまで下げるべきとする宣言を採択した。申請者等が実施した日本の妊産婦を対象とした調査では、母体血中鉛濃度が5 µg/dl以下であっても妊娠初期の鉛曝露が出生児の体重低下の危険因子となり、かつ男児の方が感受性が高いことが示唆された(Nishioka E., Yokoyama K. et.al. 2014)。

本邦における化学物質の環境基準や規制値の多くは大人を基準にして決められている。小児の化学物質への感受性は大人よりも鋭敏であると考えられていることから、予防原則に基づき小児の健康影響を守るのであれば、前述した鉛のように小児のための基準作りが必要になる。1997年、米国マイアミにて開催されたG8における「子供の環境保健に関する宣言」以後、米国環境保護庁では「子供を環境リスクから守るアジェンダ」を作成し、食品や飲料水中に含まれる残留農薬の基準の見直しや、環境リスク評価に関する調査研究が進められている。デンマーク、ノルウェーでも10万人規模の小児を対象とする大規模な疫学調査が開始され、本邦においても、環境省が中心となって2010年より10万人規模のコホート研究「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」が開始された。これらの大規模調査の結果は、各国における化学物質規制の審査基準や環境基準への反映等、適切なリスク管理体制の構築につながる期待が寄せられている。このように先進国において、環境中微量元素の生体影響が検討されている一方で、開発途上国においてその曝露状態を含めた健康への影響についてはほとんど評価が行われてきていなかった。申請者等は平成18~21年度と平成23~26年度にかけてテヘラン(イラン)、大連(中国)、およびセルボン(インドネシア)において、微量金属の職業性曝露がない女性由来の胎児・新生児に出現する健康影響についての疫学調査を行ってきた。その結果、テヘランでは鉛、アンチモンおよびマンガンが母親の妊娠高血圧や妊娠高血圧腎症のリスクとなること(Vigeh M., Yokoyama K., et.al. 2004)、母親の血中マンガン濃度が子宮内発育不全と関連があること(Vigeh M., Yokoyama K., et.al. 2008)、中国においては母親の血中ヒ素濃度が男児の出生時体重を低下させること(Xu L., Yokoyama K., et.al. 2011)、小児の鉛曝露には社会的因子や性差が関与する可能性(Dewi U.I., Yokoyama K., et.al. 2012)を明らかにしてきた。

2. 研究の目的

微量元素の職業低濃度曝露がない母体の妊娠・出産影響とその出生時の先天異常障害、発達障害等の量-影響(反応)関係を、開発途上国の妊婦・出生児を対象として明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1)各開発途上国での疫学研究についてのフィージビリティ調査

今回の研究における申請時点において事前に協力の了承を得られたテヘラン(イラン)、大連(中国)、セルボン(インドネシア)については、平成23~26年度に調査した対象者をもとに、小児血中の微量元素濃度と健康状態についてのフォローアップ調査が可能かどうかを現地研究者と検討を行った。また、クアラルンプール(マレーシア)において各都市の連携医療機関において対象妊婦のリクルートが可能かどうか検討を開始した。その結果、実際に対象者の追跡をこころみたが、多くの対象者のフォローアップが困難なことが明らかとなった。またクアラルンプールでの調査も予算的に難しいことが明らかとなった。そこで、セルボン(インドネシア)については、住民の水環境の調査の必要性があるとのことで水中微量元素の調査を行った。

また、テヘランにおいては経済活動の影響から当時の対象者の追跡が困難であった。そのため、従前の調査から得られたデータを再分析して新たな知見をえるとともに、2016年1月にイランが科されてきた厳しい経済制裁が解除され、多くの海外資本が流入するようになり、妊婦や児をとりまく環境が激変していたため、妊産婦についての調査が妥当との現地研究者からの要請により妊産婦調査を行った。

(2)セルボン(インドネシア)での飲料水中微量元素調査

インドネシアの首都圏では、人口集中と経済活動の活発化によって引き起こされる水質汚濁が問題になっている。大気汚染、廃棄物を介しても水質汚濁が懸念されている。土壌などを介して汚染された井戸水を飲用している地域では、重金属汚染が懸念されている。また、井戸水以外

にペットボトルの水やウォーターサーバーの水の飲用についても、その安全性を懸念する報告がある。そこで、インドネシアのジャカルタに隣接するタンゲラン市のセルボン地区の 102 家庭で実際に飲用している水のサンプリングを行い、pH の測定および誘導結合質量プラズマ分析計 (ICP-MS) を用いた重金属の測定を行い結果をインドネシアの飲料水水質基準値と比較検討を行った。

(2) テヘランでの妊産婦と児の追跡調査

対象は、分娩を目的にテヘラン医科大学およびその周辺の関連施設を受診している妊婦とその配偶者とした。これらの妊婦及び配偶者に本試験の目的と方法を十分に説明し、事前の同意を得た上で、以下のものを採取した。また生まれた児を 36 カ月まで追跡調査した。

(1) 母親 (妊婦) の静脈血および臍帯血 (出産時)、尿。(2) 対象者が常用する食物、飲料水、薬品 (民間薬等があれば)、化粧品のサンプル。(3) 母親の年齢、体重、身長、血圧、教育歴、収入、分娩形態、職歴、喫煙・飲酒、既往歴 (周産期異常を含む)、妊娠・出産歴、飲料水供給源 (水道、井戸など)、牛乳消費量等。(4) 新生児の出産週齢、身長、体重、頭囲、胸囲、Apgar score、先天異常 (体表奇形ほか) 等、また毛髪を追跡調査時に提供を受けた。(5) 父親 (配偶者) の年齢、体重、身長、血圧、教育歴、収入、職歴、喫煙・飲酒、既往歴、飲料水供給源 (水道、井戸など)、牛乳消費量等。

(1) は病院で採取し、一部は当該地域の研究協力施設で一般生化学分析を行う。残りは冷凍保存 (-20°C) して予定数の試料が集まったら日本に搬送し、順天堂大学にて微量元素濃度を測定した。(2) は同様に保存・搬送して日本において微量元素濃度を測定した。(3)、(4)、および(5) は病院の診療記録および本人への面接聞き取り調査により収集した。

4. 研究成果

(1) セルボンの住民水質調査

アルミニウム (基準値: 0.2 ppm 以下) は 1 家庭で 0.27 ppm、マンガン (基準値: 0.4 ppm 以下) は 5 家庭で 0.42-2.04 ppm、鉄 (基準値: 0.3 ppm 以下) は 4 家庭で 0.38-0.61 ppm、亜鉛 (3 ppm 以下) は 1 家庭で 4.02 ppm であり、インドネシアの飲料水の水質基準値を超えていた。pH について、インドネシアの基準値 6.5-8.5 であるが、102 家庭中 42 家庭で、基準範囲外で酸性 (3.5-6.5) を示した。ペットボトルについては、1 銘柄のみ基準外であり、pH 6.1 を示した。

本件の調査で、マンガン濃度が基準値以上の家庭が 5 家庭あった。このレベルのマンガン濃度による健康影響については検討が必要である。また、4 割の家庭で pH 値が基準外で酸性を示していたため、その原因について調査する必要がある。ペットボトルにおいても 1 銘柄は水道水の基準外であったことは注目に値する。

(2) テヘランでの妊産婦調査

1) 妊娠高血圧症の発生と母体血液中マンガン濃度

妊娠高血圧症は最も一般的な妊娠合併症であり、母体と胎児に重大なリスクをもたらす。環境因子が疾患発症に重要な役割を果たしているかどうかは完全には明らかにされていない。

方法: 出生前のマンガン曝露が妊娠血圧に及ぼす影響を調査するために、386 人の女性を調査した。

結果: 妊娠初期の血中マンガン曝露量は、妊娠血圧に有意に影響していた。妊娠初期の血中 Mn は、妊娠を通して血圧と有意に ($p < 0.05$) 相関していた。血中 Mn と妊娠前血圧のオッズの間には有意な関連が示された (OR: 1.150, 95% CI: 1.052-1.258)。

結論: 今回の研究結果は、妊娠初期の血中 Mn 濃度が妊娠血圧のリスクを高める潜在的な危険因子であることを示唆している可能性がある。

2) 自然流産の発生と母体血液中鉛濃度

妊産婦調査の結果、テヘランで自然流産が深刻な問題となっている裏付けを得た。妊娠の 10 ~ 15% で発生しており、その原因は明確ではない。本研究ではこれら自然流産に低レベルの鉛曝露が及ぼす影響を評価した。研究募集期間中に参加の同意の得られた 838 人の妊婦のうち、25% ($n=206$) が妊娠 16 週未満であった。妊娠初期に得られた静脈血液から血液サンプルを採取した後、各参加者を出産時もしくは流産時まで追跡した。血中鉛濃度は誘導結合質量分析計 (ICP-MS) で測定した。その結果、自然流産した女性の血中鉛濃度 (8.8 $\mu\text{g/L}$) は、正常妊娠した母親の血中鉛濃度よりも有意ではなかったが高い傾向にあった ($p=0.054$)。自然流産した母親の平均年齢は、それ以外の母親よりも 5.6 歳高かった。正常な妊娠の場合、過去に流産した経験が 40% であったのに対し、自然流産群においては過去に流産を経験した例は 50% であり、この 10% の差は McNemar 検定において有意であった ($p < 0.01$)。多重ロジスティック回帰分析の結果、妊娠初期の血中鉛の増加が共変量で調整した場合、自然流産の発生に有意に ($p < 0.01$) 関連することを示した (OR=1.045, $p < 0.01$)。

この研究の知見は、許容レベルであっても、鉛への出生前の母親の曝露は、自然流産を引き起こす可能性があることを示唆し、それらの血中鉛レベルは、妊娠中の女性のための "安全" ではない可能性がある。したがって、出産可能年齢の女性は、鉛の高レベルへの曝露を避けるべきで

あると考えられた。出産時のリスク低減のためにも、妊娠初期に血中鉛濃度を測定すべきであることが示唆された。

3) 20～36ヶ月の子供の体重と毛髪金属濃度

多くの有毒金属への曝露レベルは低下しているが、これらの金属が子供の成長と発達に及ぼす悪影響は、依然として深刻な公衆衛生上の問題である。コバルトの毛髪濃度は、体重の低いパーセントイルの子供では、体重の高い子供よりも有意に ($P < 0.05$) 高かった (それぞれ 0.026 ± 0.04 vs. 0.015 ± 0.01 $\mu\text{g/g}$)。鉛、コバルトおよびアンチモンの毛髪含有量は、男子よりも女子の方が有意に高かった ($P < 0.05$) (鉛 8.08 ± 8.7 vs. 4.92 ± 5.6 $\mu\text{g/g}$ 、コバルト 0.026 ± 0.03 vs. 0.16 ± 0.02 $\mu\text{g/g}$ 、アンチモン 0.188 ± 0.29 vs. 0.102 ± 0.12 $\mu\text{g/g}$)。また、子どもの毛髪中の鉛と他の金属との間にも有意な相関が見られた。これらは、性別が金属の吸収や蓄積に重要な役割を果たしていることを示唆していると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Vigeh M, Nishioka E, Ohtani K, Omori Y, Matsukawa T, Koda S, Yokoyama K	4. 巻 76
2. 論文標題 Prenatal mercury exposure and birth weight	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Reproductive Toxicology	6. 最初と最後の頁 78～83
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.reprotox.2018.01.002	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Vigeh M, Yokoyama K, Matsukawa T, Shinohara A, Shariat M, Ohtani K.	4. 巻 46
2. 論文標題 Effects of Hair Metals on Body Weight in Iranian Children Aged 20 to 36 Months.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Iran J Public Health	6. 最初と最後の頁 1018-1027
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Suzuki Y, Sakuraba K, Shinjo T, Maruyama-Nagao A, Nakaniida A, Kadoya H, Shibata M, Matsukawa T, Itoh H, Yokoyama K	4. 巻 13
2. 論文標題 Physical inactivity associated with the risk of non-communicable diseases in Japanese working mothers with young children: A cross-sectional study in Nagano city, Japan	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Experimental and Therapeutic Medicine	6. 最初と最後の頁 3103～3108
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/etm.2017.4311	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Vigeh M, Nishioka E, Yokoyama K, Ohtani K, Matsukawa T	4. 巻 35
2. 論文標題 Increased prenatal blood manganese may induce gestational blood pressure.	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Hypertension in Pregnancy	6. 最初と最後の頁 583-592
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/10641955.2016.1219364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Matsukawa T, Yokoyama K, Vige M, Nishioka N	4. 巻 73
2. 論文標題 Effects of Trace Environmental Chemicals on Child Health-Lead as an Example	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Nihon Eiseigaku Zasshi	6. 最初と最後の頁 210-214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.1265/jjh.73.210.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Vigeh M, Yokoyama K, Matsukawa T, Ohtani K	4. 巻 75
2. 論文標題 Reproductive toxicity of metals: critical time of prenatal exposure	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Occupational & Environmental Medicine	6. 最初と最後の頁 A510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/oemed-2018-ICOAbstracts.1445	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Nishioka E, Yokoyama K, Matsukawa T, Vige M, Miida T, Hirayama S, Ueno T, Makiko S, Takeda S	4. 巻 62
2. 論文標題 Relationship Between Physical Activity During Pregnancy and Mood Changes After Delivery in Japanese Women	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 Juntendo Medical Journal	6. 最初と最後の頁 125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14789/jmj.62.s125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 ヴィージェ・モーセン, 西岡笑子, 松川岳久, 甲田茂樹, 大谷勝己, 横山和仁
2. 発表標題 妊娠中の血中水銀濃度と新生児の体重
3. 学会等名 第90回日本産業衛生学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 ヴィージェ・モーセン, 西岡笑子, 大谷勝己, 松川岳久, 横山和仁
2. 発表標題 妊娠中の血液水銀は誕生体重を減らす.
3. 学会等名 第88回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 ヴィージェ・モーセン, 西岡笑子, 松川岳久, 甲田茂樹, 大谷勝己, 横山和仁
2. 発表標題 血中マンガンの増加が妊娠高血圧を誘導する
3. 学会等名 日本産業衛生学会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 細川まゆ子, 横山和仁, 松川岳久
2. 発表標題 インドネシア タンゲラン市の飲料水中の重金属の調査
3. 学会等名 日本公衆衛生学会総会
4. 発表年 2015年

1. 発表者名 ヴィージェ・モーセン, 大谷勝己, 横山和仁
2. 発表標題 鉛の男性不妊症への影響
3. 学会等名 第87回日本衛生学会学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Ohtani K.
2. 発表標題 Reproductive toxicity of metals: Critical time of prenatal exposure.
3. 学会等名 International Commission on Occupational Health 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	竹田 省 (Takeda Satoru) (20143456)	順天堂大学・医学部・特任教授 (32620)	
研究分担者	清水 俊明 (Shimizu Toshiaki) (30260889)	順天堂大学・医学部・教授 (32620)	
研究分担者	西岡 笑子 (Nishioka Emiko) (70550797)	防衛医科大学校 (医学教育部医学科進学課程及び専門課程、動物実験施設、共同利用研究施設、病院並びに防衛・その他・教授 (82406)	
研究分担者	千葉 百子 (Chiba Momoko) (80095819)	順天堂大学・医学部・客員教授 (32620)	
研究分担者	Mohsen Vigeh (Vigeh Mohsen) (80455485)	独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所・産業疫学研究グループ・主任研究員 (82629)	