

平成22年 5月12日現在

研究種目：基盤研究（B）（海外）
 研究期間：2006～2009
 課題番号：18406026
 研究課題名（和文） 開発途上国における環境汚染の発生・生殖影響に関する国際共同研究
 研究課題名（英文） International corroboration research of effects of development and reproduction in development countries

研究代表者
 横山 和仁（YOKOYAMA KAZUHITO）
 順天堂大学・医学部・教授
 研究者番号：00158370

研究成果の概要（和文）：微量金属の非職業曝露を有する女性の妊娠、出産に至るまでの生殖機能影響、ならびにこれらの女性由来の胎児・新生児に出現する影響を明らかにするため、テヘラン、大連および上海で疫学調査を行った。臍帯または母体血ないし母体尿中の微量金属濃度と妊娠・分娩異常や胎児・新生児への影響との関係を検討した。低濃度の曝露レベルであったが、鉛、アンチモンおよびマンガンと妊娠高血圧性腎症、マンガンやヒ素と低体重児、さらに鉛と流産の関連について可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：To assess the effects of non-occupational exposures to trace metals on pregnancy outcome, the level of trace metals in the umbilical cord blood (UCB) and the mother whole blood (MWB) samples were measured in apparently healthy mothers and their newborns in Tehran, Shanghai and Dalian. The study indicated the relationships of lead, antimony and manganese, to preeclampsia to manganese and arsenic of low birth weight child, and of lead to abortion at low level of exposure.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	5,200,000	0	5,200,000
2007年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2008年度	2,700,000	810,000	3,510,000
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
年度			
総計	13,400,000	2,460,000	15,860,000

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：妊婦、胎児、微量金属、生殖機能影響

1. 研究開始当初の背景

近年、内分泌かく乱物質をはじめとする各種環境化学物質の低濃度曝露によるヒトへの

健康影響、とりわけ次世代に継代される生殖影響、あるいは胎児への急性・慢性毒性影響が世界規模で危惧され、その実態解明は

急務である。こうした中で、鉛および農薬というグローバルに使用されている環境化学物質と生殖・胎児毒性影響との因果関係を明らかにすることは、人類の存続に直接関わる生殖機能を正常に維持し、次世代を担う胎児の健全な出生をサポートするための予防医学的あるいは臨床医学的方策を決定する上で極めて重要である。また、急速に産業化しつつある中国およびこれまで学術交流が乏しいイランとの研究交流を推進することは重要な社会的かつ学術的意義があると考えられる。以上より本研究の構想にいたった。

2. 研究の目的

本研究では、各種微量元素の非職業低濃度曝露を有する女性の妊娠、出産に至るまでの生殖機能影響、ならびにこれらの女性由来の胎児・新生児に出現する先天異常障害の量-影響（反応）関係を、開発途上国を対象として明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

研究対象は、テヘラン医科大学、上海交通大学および大連医科大学の付属病院に出産の目的で訪れる妊婦、その配偶者および胎児であった。これらの妊婦・配偶者に研究目的と方法を十分説明し予め同意を得た上で（informed consent）、以下を収集した（海外研究協力者とその補助者が日本側研究者と打ち合わせて行った）。（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。（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、テヘラン医科大学および上海交通大学で一般生化学分析を行った。残りは冷凍保存（-20°C）してテヘランのサンプルは日本に搬送し、東京労災病院産業中毒センターや順天堂大学で鉛ほかの微量元素と農薬（および代謝物）の濃度を測定した。中国の資料は中国内で分析した。（2）は同様に保存・搬送して鉛および他の微量元素と農薬の濃度を測定した。（3）、（4）、（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）イランの調査

①テヘランにおいて396人の職業性曝露のない妊婦を対象に調査を行った。母親の血中（MWB）と臍帯血中（UCB）の鉛、アンチモン、マンガン水銀、カドミウム、コバルトおよび亜鉛濃度と妊娠高血圧腎症との関連を調べた。対象者の内31名に妊娠高血圧腎症の発症が認められた。発症群と非発症群とでは臍帯血中の鉛、アンチモンおよびマンガンの濃度が有意に高かった。発症群の鉛、アンチモンおよびマンガン濃度の平均はそれぞれ4.30 (1.8-14.6) $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、4.16 (1.1-14.0) $\mu\text{g}/\text{l}$ 、46.87 (24.1-85.0) $\mu\text{g}/\text{l}$ であった（括弧内は範囲）。本調査において鉛、アンチモンおよびマンガンの妊娠高血圧腎症のリスクと、さらにその指標として母親の血中より臍帯血中の濃度の方が鋭敏であることが示唆された。

Table 1 Possible risk factors for preeclampsia: results of logistic regression analysis^a

Selected explanatory variables ^b	Unit risk	95%CI	p-value
log of UCB Pb ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	12.96	1.570-107.025	0.017
log of UCB Sb ($\mu\text{g}/\text{l}$)	6.11	1.114-33.534	0.037
log of UCBd Mn ($\mu\text{g}/\text{l}$)	34.20	1.805-648.042	0.019
Mother body mass index (kg/m^2)	1.09	1.003-1.191	0.042

Model p-value = 0.001, Cox & Snell R² 0.066

^a Independent variables: body mass index, nulliparity, multiple gestation, pregnancy gain weight, education, age, hematocrit and log of metals (Pb, Sb, Mn, Hg, Cd, Co and Zn) concentrations in UCB and MWB. Because of missing values, 23 preeclampsia cases and 265 controls were included.

^b Variables were selected by forward stepwise method: preeclampsia (=1) and non-preeclampsia (=0) as dependent variable.

②テヘランにおいて慢性疾患有病者、多胎児出産などを除く271例の母子を対象に調査を行った。母親の血中マンガン濃度は子宮内発育不全（IUGR）例（平均16.7, SD4.8 $\mu\text{g}/\text{l}$ ）の方が妊娠期間相当（AGA）例（平均19.1, SD5.9 $\mu\text{g}/\text{l}$ ）より有意に低かった。逆に臍帯血中のマンガン濃度はIUGR例（平均44.7, SD19.1 $\mu\text{g}/\text{l}$ ）の方がAGA例（平均38.2, SD13.1 $\mu\text{g}/\text{l}$ ）より有意に高かった。今回の調査では母親および臍帯の血中マンガン濃度ではIUGR例とAGA例で逆の結果が示された。しかし、IUGRは様々な因子が要因でありうることが考えられるため、今回のような調査を含め、さらなる疫学および臨床研究

が必要であることが示された。

Table 2 Possible risk for IUGR: results of logistic regression analysis^a

Selected explanatory variables ^b	Odds ratio	95%CI	p-value
Mn in MWB ($\mu\text{g/l}$)	0.868	0.796-0.947	0.001
Mn in UCB ($\mu\text{g/l}$)	1.044	1.017-1.072	0.001
Newborn sex (male)	0.436	0.206-0.924	0.046
End pregnancy weight (kg)	0.963	0.928-0.999	0.030

Model P-value < 0.001, Cox & Snell R² 0.101

^a Independent variables: UCB and MWB of Mn, nulliparity, systolic and diastolic blood pressure, pregnancy gain weight, mother body mass index, height, end pregnancy weight, hematocrit, height, age, gestational age and newborn sex (male = 1, female = 0).

^b Variables were selected by forward stepwise method: IUGR (=1) and normal weight (=0) as dependent variable.

③テヘランにおいて 310 人の妊娠 12~16 週の妊婦のフォローを行った。その内 15 例において流産が認められた。流産が認められた集団の血中鉛濃度 (平均 3.56, SD2.43 $\mu\text{g/dl}$) がそうでない集団の濃度 (平均 3.20, SD1.72 $\mu\text{g/dl}$) より有意に高かった。この結果により流産における鉛の影響の可能性が血中鉛 5 $\mu\text{g/dl}$ 以下で示唆された。

(2) 中国の調査

①上海において 142 例 (男児 71 例、女児 71 例) の新生児の週齢および出生時体重と出産前の母親の血中および出産時の臍帯血中の微量元素 (ヒ素、鉛、カドミウム、マンガン、亜鉛、コバルト) 濃度との関連を検討した。母親の血中ヒ素濃度 (平均 4.13, 範囲 0.63-30.45 $\mu\text{g/l}$) は男児の出生時体重および週齢を低下させる可能性が示唆された。

Table 3 Results of multiple regression analysis for 69 male newborns^{a, b}

Dependent variable	Adjusted R ²	Independent variables selected (standardized regression coefficient)
Birth weight	0.209**	logAs in MWB (-0.250)*, gestational age (0.268)*, mother's height (0.270)*
Gestational age	0.157**	logAs in MWB (-0.253)*, birth weight (0.279)*

* p < 0.05, **p < 0.01;

^a 2 subjects were excluded because their Cd concentrations in MWB lower than the detection limit.

^b Independent variables entered and removed at p<0.05 were logAs (MWB), logCd

(MWB), gestational age, and mother's height and income for birth weight, and were logAs (MWB and UCB), logCd (MWB) and birth weight for gestational age.

②大連において 150 人の妊婦を対象として調査を行った。妊婦の静脈血と臍帯血中の必須および有害微量元素 (Fe, Zn, Ca, Mg, Co, Se, Cu, Cr, Mo, Mn, Ni, Pb, As, Cd, Be, Ag, Ba, Tl, Th, U, V) の濃度を測定した。血中濃度では Fe, Co, Se, Cr, Mo, As, Cd は成人の基準値範囲内に納まり、Zn, Ca, Cu, Pb, Ag, Ba は基準値範囲より低く、そして Mg, Mn, Ni, Tl は高かった。臍帯血中濃度と母親の血中濃度の比較では Zn, Co, Cu, Mn, Ni, Pb, As, Cd の臍帯血中濃度が低かった。同じく相関では Ca, Mg, Co, Pb, As, Be, Ag, Ba, Th で正の相関関係が認められた。これらの結果より母子双方の体内の微量元素をモニターすることの重要性が示された。

③大連において 150 人の妊婦を対象として調査を行った。妊婦の静脈血と臍帯血中のカドミウムの濃度を測定した。臍帯血中の濃度は母親の血中濃度より低かった。そして両者には正の相関関係が認められた。また、血中カドミウム濃度と社会・経済因子との関連を調べたところ、住居と幹線道路との距離、飲み水、および職業因子でカドミウムに対する回帰式を示すことができた。これらの結果より、環境や水質汚染に対する的確な対策が必要、さらに低い社会・経済状態は妊婦の健康に悪影響を及ぼす可能性が示された。

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 34 件)

① Vigeh M, Yokoyama K, Shinohara A, Afshinrokh M, Yunesain M: Early Pregnancy Blood Lead levels and the Risk of Premature Rupture of the Membranes. Reproductive Toxicology (in press), (査読有) .

② Vigeh M, Yokoyama K, Seyedaghamiri Z, Shinohara A, Matsukawa T, Chiba M, Yunesain M: Increase in Blood Lead at Currently Accepted Levels may Cause Preterm Labor. Occupational and Environmental Medicine (in press), (査読有) .

③ Li XW, Guan H, Piao FY, Li QJ, Xu L, Yokoyama K: The determination of 21 trace elements in maternal blood and cord blood in Dalian region. Chinese Journal of Birth Health & Heredity (in Chinese), (査読有), 17, 5:-57, 2009.

④ Guan H, Piao FY, Li XW, Liu XF, Li QJ, Li F, Xu L, Yokoyama K: Blood cadmium

levels of pregnant women and influencing factors. Journal of Dalian Medical University (in Chinese). (査読有), 31, 534-537, 2009.

⑤ Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Fakhriazad E, Seyedaghamiri Z, Araki S: Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. Reproductive Toxicology, (査読有), 25, 219-223, 2008.

⑥ Guo P, Yokoyama K, Suenaga M, Kida H: Mortality and life expectancy of Yokkaichi Asthma patients, Japan: Late effects of air pollution in 1960-70s. (査読有), Environmental Health 7, 8, 2008.

⑦ Vigeh M, Yokoyama K, Ramezanzadeh F, Dahaghin M, Sakai T, Morita Y, Kitamura F, Sato H, Kobayashi Y: Lead and other trace metals in preeclampsia: a case-control study in Tehran, Iran. (査読有), Environmental Research 100, 268-275, 2006.

[学会発表] (計 53 件)

① Vigeh M: Low-levels of Blood Lead and Abortion. 29th International Congress on Occupational Health, 2009年3月, Cape Town, South.

② 許蕾, 横山和仁, 北村文彦, 木田博隆: 上海市における非職業性低濃度微量金属曝露による新生児体重への影響. 第 23 回三重母性衛生学会総会・学術総会, 2008年12月, 津.

③ モーセン ヴィージェ, 斉藤宏之, 横山和仁: ヒトの生殖機能におけるマンガンの毒性: 妊娠結果について. 第 81 回日本産業衛生学会, 2008年6月, 札幌.

③ Yokoyama K, Guo P, Suenaga M, Kida H: Mortality and life expectancy of Yokkaichi Asthma patients, Japan: Late effects of sulfur oxide air pollution occurred in 1960-1970s. The 20th International Conference on Epidemiology in Occupational Health and 10th International symposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Environmental and Occupational Health, 2008年6月, Costa Rica.

④ 篠原厚子, 千葉百子, 松川岳久, 稲葉裕, Mohsen Vigeh, Elham Fakhriazad, 北村文彦, 横山和仁: 血中の超微量元素測定法の検討と臍帯血への応用. 第 19 回日本微量元素学会学術総会, 2008年7月, 東京.

⑤ Guo P, Yokoyama K, Suenaga M, Kida H: Respiratory mortality and life expectancy of Yokkaichi Asthma patients. 第 7 回国際環境シンポジウム「四日市学」三重大学, 2007

年7月, 津.

[図書] (計 10 件)

① 横山和仁 (横山和仁, 下光輝一, 野村忍編): はじめに. 第 1 章-1. 付録 1. 2. 診断・指導に活かす POMS 事例集 初版第 6 刷, ii-iii, 1-7, 142-145, 金子書房, 東京, 2009年.

② 北村文彦, 横山和仁: 鉛中毒. 渡邊昌, 和田攻 (監修): 病氣予防百科, 1000-1001, 日本医療企画, 東京, 2007.

③ Yoshida K, Morio K, Yokoyama K: Epidemiology and environmental pollution: a lesson from Yokkaichi Asthma, Japan. In: Progress in Environmental Research, Willis IC (Ed), 268-278, Nova Science Publishers, Inc, NY, 2007.

④ 横山和仁, 角田弘子: 環境問題への疫学的アプローチの意義. 朴恵叔 (編): 四日市学講義, 180-188, 風媒社, 名古屋, 2007.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

横山 和仁 (YOKOYAMA KAZUHITO)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号: 00158370

(2) 研究分担者

北村 文彦 (KITAMURA FUMIHIKO)

三重大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 20301145

木田 博隆 (KIDA HIROTAKA)

三重大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 00402678

千葉 百子 (CHIBA MOMOKO)

国際医療福祉大学・大学院薬科学研究科・教授

研究者番号: 80095819

モーセン ビージェ (MOHSEN VIGEH)

労働安全衛生総合研究所・国際情報・労働

衛生研究振興センター・研究員

研究者番号: 80455485

(3) 連携研究者

杉山 隆 (SUGIYAMA TAKASHI)

三重大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 10263005

駒田 美弘 (KOMADA YOSHIHIRO)

三重大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 80186791

荒記 俊一 (ARAKI SHUNICHI)

順天堂大学・医学部・客員教授

研究者番号: 00111493

小林 廉毅 (KOBAYASHI YASUKI)

東京大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 70178341