

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：82406

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25862205

研究課題名(和文) 妊婦の蓄積性化学物質曝露による分娩および新生児の健康影響の解明

研究課題名(英文) Longitudinal study of pregnant women to elucidate the effect of toxic trace elements on pregnancy, delivery and newborn

研究代表者

西岡 笑子(NISHIOKA, Emiko)

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・その他部局等・教授)

研究者番号：70550797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はこれまで安全とされていた $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の妊婦の血中鉛(BPb)濃度と出生体重との関連を明らかにすることを目的とした。

病院産科外来を受診した妊娠初期を対象とした。対象者には質問紙調査、妊娠12週、25週および36週に母体血の採取を行った。分析は3回の採血を行うことができた386名を対象とした。交絡因子を調整した重回帰分析において男児のみ妊娠12週の $\log\text{BPb}$ と出生体重に有意な負の関連があった。以上より、妊娠初期の鉛の低濃度曝露が出生時体重低下の危険因子であり、かつ男児の方が感受性が高いことが示唆された。出生体重には多様な因子が影響するため、さらなる疫学および臨床研究が必要である。

研究成果の概要(英文)：To assess the relationship between birth weight and maternal blood lead levels (BPb), 386 pregnant women, aged 34.5 ± 4.8 (21-46) years, and their newborns were surveyed. Maternal BPb concentrations were 0.98 ± 0.55 (0.049 - 3.99), 0.92 ± 0.63 (0.049 - 3.96), and 0.99 ± 0.66 (0.049-3.96) $\mu\text{g}/\text{dl}$ at 12, 25 and 36th weeks of gestation, respectively. Gestational ages at the delivery of newborns (197 males and 189 females) were 38.9 ± 1.3 weeks (35-41). In male newborns, significant correlation between birth weight and $\log\text{BPb}$ at 12th of gestation was observed ($r_s = -0.145$, $p < 0.05$). Results of multiple regression analysis indicated that birth weight was significantly related to $\log\text{BPb}$ at 12th weeks of gestation, controlling for possible confounding variables. It is thus suggested that low-level exposure to lead at an early stage of gestation could be a risk factor for low birth weight in male fetus.

研究分野：母性看護学・助産学

キーワード：母性・女性看護学 妊娠 分娩 新生児 微量元素

1. 研究開始当初の背景

近年、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障害、あるいは胎児への急性・慢性毒性影響が危惧されており、その実態解明は喫緊の課題である。こうした中で、われわれが日常生活で曝露されている環境化学物質や微量元素と胎児影響との因果関係を明らかにすることは、次世代を担う母親や子どもの健全な発達をサポートするための予防法を開発するうえで極めて重要である。

一部の先進国で環境中の化学物質や微量元素が子どもに及ぼす影響についての大規模調査が行われ、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対象者は児童を中心としている。これに対し、我々の研究グループはテヘランの妊婦を対象とした検討において、極めて低濃度の鉛曝露が妊娠高血圧症候群および前期破水のような母体へのリスク因子となることを明らかにした。

各種環境化学物質の母体内の蓄積性と胎児への移行について考える際には、蓄積性の高い物質と低い物質に分けて考える必要がある。蓄積性の低い物質は母体内からの排泄が早いいため、妊娠中の曝露を予防することにより、胎児への移行を削減することが可能であると考えられる。しかし、蓄積性の高い物質は、妊娠前の母体への蓄積に影響するので、胎児移行を削減するためには妊娠前の母体への蓄積量を減らすことが必要である。そのため、今後は蓄積性の高い物質について明らかにするとともに、悪影響が認められる場合の予防法についても開発していく必要がある。現在のように初産時の年齢が高年齢化している社会的変化においてこれらの関係を明らかにすることは非常に大きな意味をもつと考えられる。

(1) 微量元素について

微量元素とは、生物の体内に保持されている量が比較的少ない元素であり、一般にヒトの構成元素をその存在濃度に基づいて分類した場合において体重1kgあたり1mg以下の存在量（存在比が0.01%以下）の元素の呼称である。さらに、微量元素のうち生命活動に欠かせないものを必須微量元素と呼んでいる。これらの微量元素については、体内における存在量が少なくなった場合に個々の元素に特有の欠乏症が、存在量が多くなった場合に生体に有害に作用して過剰症が出現することが知られている。一方、非必須の微量元素においては、生体内存在量が少量の場合は無作用であるが、無作用量を超えてしまった場合にはそれぞれの元素に特有の有害

作用が現れることから有害微量元素と呼ばれている。

鉛を初めとする有害元素は、近年の測定法の鋭敏化により特別な曝露がないヒトの生体内にも極めて微量に見出され、これまで許容濃度といわれてきた血中濃度であってもごく僅かな濃度差が健康に影響を及ぼす可能性が示唆されている。脳・神経系においても、必須微量元素は生体の機能維持に不可欠の構成成分であり重要な働きをする。特に胎生期においては必須微量元素の恒常性の破綻は神経系に影響をおよぼすことが知られ、実験動物を用いた検討では、これらの影響は脳の発達段階で異なることが示唆されている。また有害微量元素についても、水俣病で知られるような有機水銀中毒のように、その曝露は小児や成人よりも胎生期に強く影響するため、胎生期における必須微量元素ならびに有害微量元素の体内濃度と、新生児の状態についてより詳細な評価が求められている。

(2) 本研究の位置づけ

ヒトへの悪影響を考える際に、微量元素の複合による影響という問題を考慮して検討していく必要がある。我々のグループは既にイラン人における妊娠初期の母体の鉛血中濃度と前期破水との関連や母体血、臍帯血中マンガン濃度と子宮内胎児発育遅延(IUGR)との関連を明らかにしている。しかし、本邦において有害微量元素の低濃度曝露が妊娠、分娩および新生児に及ぼす影響に関する報告はほとんどない。

(3) 鉛の低濃度曝露による新生児の影響

鉛は、胎盤を通過し、自然流産・早産、低出生体重児、在胎週数に比べて小さい新生児、妊娠高血圧症候群および前期破水のリスクを増加させることが知られている。そのため、米国CDCは、出産年齢にある女性の血中鉛（以下BPb）濃度を5 μ g/dl以下とすることを推奨している。

これまで有鉛ガソリンの禁止などにより、一般環境の鉛曝露軽減がはかられてきた結果、一般人のBPb濃度は途上国および先進国ともに低下しつつある。近年、職業性鉛曝露のない妊婦のBPb濃度は途上国を含めておおむね10 μ g/dl以下となり、特に先進国では5 μ g/dl以下となっている。しかし、近年のいくつかの疫学調査により、5 μ g/dl以下のBPb濃度であっても妊婦に対する鉛の有害影響が見出され、明確な閾値を決めることができない可能性が示唆されている。さらに近年、鉛の健康影響に性差があることが明らかになってきたが、低濃度鉛曝露の新生児への影響について児の性差を考慮に入れた報告は見当たらない。

2. 研究の目的

(目的1) これまで安全とされていた $5 \mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の BPb 濃度の妊婦で、鉛がその児の出生体重に影響するかを明らかにし、さらにその影響の性差を検討する。

(目的2) BPb 濃度と妊娠高血圧症候群 (以下 PIH) との関連を明らかにする。

(目的3) 妊娠中の母体血中甲状腺ホルモン (以下 TSH、FreeT3、FreeT4) と出生体重との関連を明らかにする。

(目的4) 妊婦の血圧と妊娠初期から妊娠末期の母体血中マンガン (以下 Mn) 濃度と関連について明らかにする。

(目的5) 質問紙調査、分娩データを用いて、妊婦の運動習慣と分娩アウトカムとの関連を明らかにする。

3. 研究の方法

大学病院産科外来を受診した妊娠初期の妊婦に対し、調査概要を口頭および書面を用いて説明し書面による同意を得た。

(1) 妊娠 12、25、36 週の母体血採血、分娩時の臍帯血採血、産後 3 日目の母体血採血を行った。

(2) 母親の年齢、既往歴、現病歴、妊娠・出産歴、身長、非妊娠時体重、妊娠中の体重増加、血圧、尿検査結果、学歴、職歴、収入、飲酒、喫煙、食事、サプリメント摂取の有無、食習慣、妊娠経過、分娩形態、分娩所要時間、分娩時出血、父親の職業等。

(3) 新生児の出生週数、身長、体重、頭囲、胸囲、Apgar Score、先天異常 (外表奇形他) 等。

(1) は病院で採取し、病院内で一般生化学的分析を、大学内で微量元素濃度の測定を行った。微量元素濃度の測定は、酸分解ののち誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) により行った。

(2) (3) は診療録および自記式質問紙調査により情報を得た。

本研究は、順天堂大学医学部附属順天堂医院病院倫理委員会の承認後に実施した。

4. 研究成果

(目的1) 平成 25 年度の成果

妊娠 12、25 および 36 週の全てで採血を行うことができた 386 名を分析対象とした。母親の年齢は 34.5 ± 4.8 歳であった。出生児の在胎週数は 38.9 ± 1.3 週、出生体重は 3125.5 ± 362.9 g、また性別は男児 197 名および女児 189 名であった。妊娠 12、25 および 36 週の BPb 濃度はそれぞれ 0.98 ± 0.55

(0.05 - 3.99)、 0.92 ± 0.63 (0.05 - 3.96) および 0.99 ± 0.66 (0.05 - 3.96) $\mu\text{g}/\text{dl}$ であった。男児にのみ、妊娠 12 週の logBPb と出生体重との有意な負の相関がみられた ($r_s = -0.145$, $p < 0.05$)。交絡因子を調整した重回帰分析でも、男児でのみ妊娠 12 週の logBPb と出生体重に有意な負の関連があった。

妊娠初期の低濃度鉛曝露が出生体重低下の危険因子であり、かつ男児の方が感受性が高いことが示唆された。出生体重には多様な因子が影響するため、さらなる疫学および臨床研究が必要である。

(目的2) 平成 25 年度の成果

PIH 発症率は全妊婦の 7~10% であり、産科領域における代表的疾患の一つである。本研究の調査対象者 512 名中、PIH 発症した者は 9 名 (1.8%) と日本人の PIH 発症率と比較して少なかった。更に PIH を発症している場合、妊娠 36 週末満で帝王切開等により妊娠が終了しているケースも複数みられた。そのため妊娠 12、25 および 36 週の全てで採血を行うことができた者は 3 名のみであった。これらの理由により、BPb 濃度と PIH との関連について分析することができなかった。

(目的3) 平成 26 年度の成果

甲状腺ホルモンは胎盤を通過し、胎児の発育や成長を促進する。妊娠初期から後期にかけての母体甲状腺刺激ホルモン濃度上昇と出生時体重との関連を調べた。163 名の正常な妊婦を対象に調査を行った。甲状腺ホルモン値は妊娠 12、25、および 36 週に測定した。低出生体重児 (以下 LBW) は、2500g 未満と定義した。ΔTSH12-36W は、妊娠 12 週と 36 週の TSH 濃度の差である。新生児 10 名 (6.1%) が LBW 児であった。FreeT3 と FreeT4 は、両群において全ての在胎週数で有意な差は見られなかったが、ΔTSH12-36W については、LBW 群は正常群と比較して有意に高かった。重回帰分析の結果、ΔTSH12-36 が出生体重に有意に関連していた。 ($\beta = -0.179$, $P = 0.008$)

正常妊娠において、妊娠初期から後期にかけての母体 TSH 濃度の増加は、出生体重に関連する潜在的因子であることが示唆された。

(目的4) 平成 27 年度の成果

平成 27 年度は、Cr, Mn, Co, Cu, Zn, Se, Rb, Sr, Mo, Cd, Sb, Ba, Hg の測定を行った。そのうち、母体血中 Mn 濃度と妊婦の血圧についての分析を行った。

妊娠初期の血中 Mn 濃度は妊娠期を通して血圧と相関した ($P < 0.05$)。妊娠中期の血中 Mn 濃度は正常血圧群 (120/80 以上) は、至適血圧群 (120/80 未満) と比較して有意に高

かった ($12.7 \pm 3.3 \mu\text{g/L}$, $11.7 \pm 3.1 \mu\text{g/L}$)。多重ロジスティック回帰分析においても有意な関連を示した (OR:1.150、95%CI:1.052-1.258, $P < 0.002$)。

妊娠中期の血中 Mn 濃度は妊婦の血圧を上昇させる潜在的な因子であることが示唆された。

(5) 平成 27 年度の成果

今回の分析は、初産婦のうち、帝王切開分娩、鉗子分娩、吸引分娩、および無痛分娩となった者を除いた、正常経産分娩初産婦 107 名を対象とした。妊娠 12 週、25 週、36 週時に「定期的に運動をしている」と回答した者は、妊娠 12 週では 13 名 (12.9%)、25 週では 31 名 (29.8%)、36 週では 37 名 (34.6%) であった。妊娠 12 週、25 週、36 週時のそれぞれの運動習慣あり群となし群の間に、母親の年齢、分娩週数、妊娠前の BMI、妊娠中の体重増加、分娩時出血量、出生時体重、およびアプガースコア (1 分/5 分) にいずれも有意な差は認められなかったが、妊娠 36 週の運動習慣あり群 (37 名) はなし群 (70 名) と比較し、分娩第 1 期から分娩第 3 期までの分娩所要時間が有意に短かった (運動習慣あり群 558.4 ± 328.1 分, なし群 733.3 ± 497.0 分)。妊娠 36 週の 1 週あたりの運動の頻度は 3.2 ± 2.3 回、1 回あたりの時間は 66.6 ± 39.1 分であった。妊娠 36 週の運動の種類は、ウォーキング、ヨガ、犬の散歩の順に多かった。なお、過去の運動習慣の有無では分娩所要時間に有意な差は認められなかった。

妊娠経過が正常である初産婦においては、過去の運動習慣よりも、妊娠末期の運動習慣が分娩時間短縮に有効である可能性がある。

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. Emiko Nishioka, Kazuhito Yokoyama, Takehisa Matsukawa, Mohsen Vige, Satoshi Hirayama, Tsuyoshi Ueno, Takashi Miida, Shintaro Makino, Satoru Takeda Evidence that birth weight is decreased by maternal lead levels below $5 \mu\text{g/dl}$ in male newborns Reproductive Toxicology 47, 21-26, 2014

2. Emiko Nishioka, Satoshi Hirayama, Tsuyoshi Ueno, Takehisa Matsukawa, Mohsen Vige, Kazuhito Yokoyama, Shintaro Makino, Satoru Takeda, Takashi Miida Relationship between maternal thyroid-stimulating hormone (TSH) elevation during pregnancy and low birth weight: a longitudinal study of

apparently healthy urban Japanese women at very low risk Early Human Development 91, 181-185, 2015

[学会発表] (計 7 件)

1. Nishioka Emiko, Yokoyama Kazuhito, Matsukawa Takehisa, Mohsen Vige, Miida Takashi, Hirayama Satoshi, Ueno Tsuyoshi, Makino Shintaro, Takeda Satoru Relationship between physical activity during pregnancy and mood changes after delivery in Japanese women. The 2nd Congress, International Academy of Sportology, 46, 2015.

2. Mohsen Vige, Emiko Nishioka, Takehisa Matsukawa, Katsumi Ohtani, Shigeki Koda, Kazuhito Yokoyama Prenatal exposure to low-level lead may reduce birth weight 51 st Congress of the European Societies of Toxicology Bridging Sciences for Safety Euro Tox.(2015)

3. ヴィージェ・モーセン, 西岡笑子, 松川岳久, 大谷勝己, 横山和仁 Low-level lead exposure during pregnancy and birth weight 第 74 回日本公衆衛生学会総会 (2015)

4. 上野 剛, 平山 哲, 田村 昌大, 笹本 健太, 長尾 侑紀, 小野塚 麻里, 杉原 匡美, 西岡笑子, 牧野 真太郎, 安部 勝美, 竹田 省, 三井田 孝 妊娠時の血中 ALP アイソザイム(胎盤由来 ALP4 型)活性の変動 第 62 回臨床検査医学会 (2015)

5. 平山 哲(順天堂大学), 上野 剛, 笹本 健太, 長尾 侑紀, 田村 昌大, 山 安希子, 小野塚 麻里, 杉原 匡美, 西岡笑子, 牧野 真太郎, 竹田 省, 三井田 孝 妊娠時の糖代謝指標に及ぼす貧血および甲状腺機能の影響 第 62 回臨床検査医学会 (2015)

6. 西岡笑子 妊婦の運動習慣と分娩アウトカムとの関連 第 30 回日本助産学会学術総会 (2016)

7. ヴィージェ・モーセン, 西岡笑子, 松川岳久, 大谷勝己, 横山和仁 血中マンガンの増加が妊娠高血圧を誘導する 第 74 回日本衛生学会総会 (2016)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西岡 笑子 (NISHIOKA, Emiko)
防衛医科大学校 医学教育部医学科進学
過程及び専門課程、動物実験施設、共同利
用研究・その他部局等・教授
研究者番号：70550797

(2) 研究協力者

横山和仁 (YOKOYAMA, Kazuhito)
順天堂大学 医学部衛生学講座・教授

松川岳久 (MATSUKAWA, Takehisa)
順天堂大学 医学部衛生学講座・助教

Vigeh Mohsen (ヴィージェ・モーゼン)
独立行政法人労働安全衛生研究所
有害性評価研究グループ研究員

三井田孝 (MIIDA, Takashi)
順天堂大学 医学部臨床検査医学講座・教
授

平山 哲 (HIRAYAMA, Satoshi)
順天堂大学 医学部臨床検査医学講座・准
教授

上野 剛 (UENO, Tsuyoshi)
順天堂大学 医学部臨床検査医学講座・協
力研究員

竹田省 (TAKEDA, Satoru)
順天堂大学 医学部産婦人科学講座・教授

牧野真太郎 (MAKINO, Shintaro)
順天堂大学 医学部産婦人科学講座・准教
授