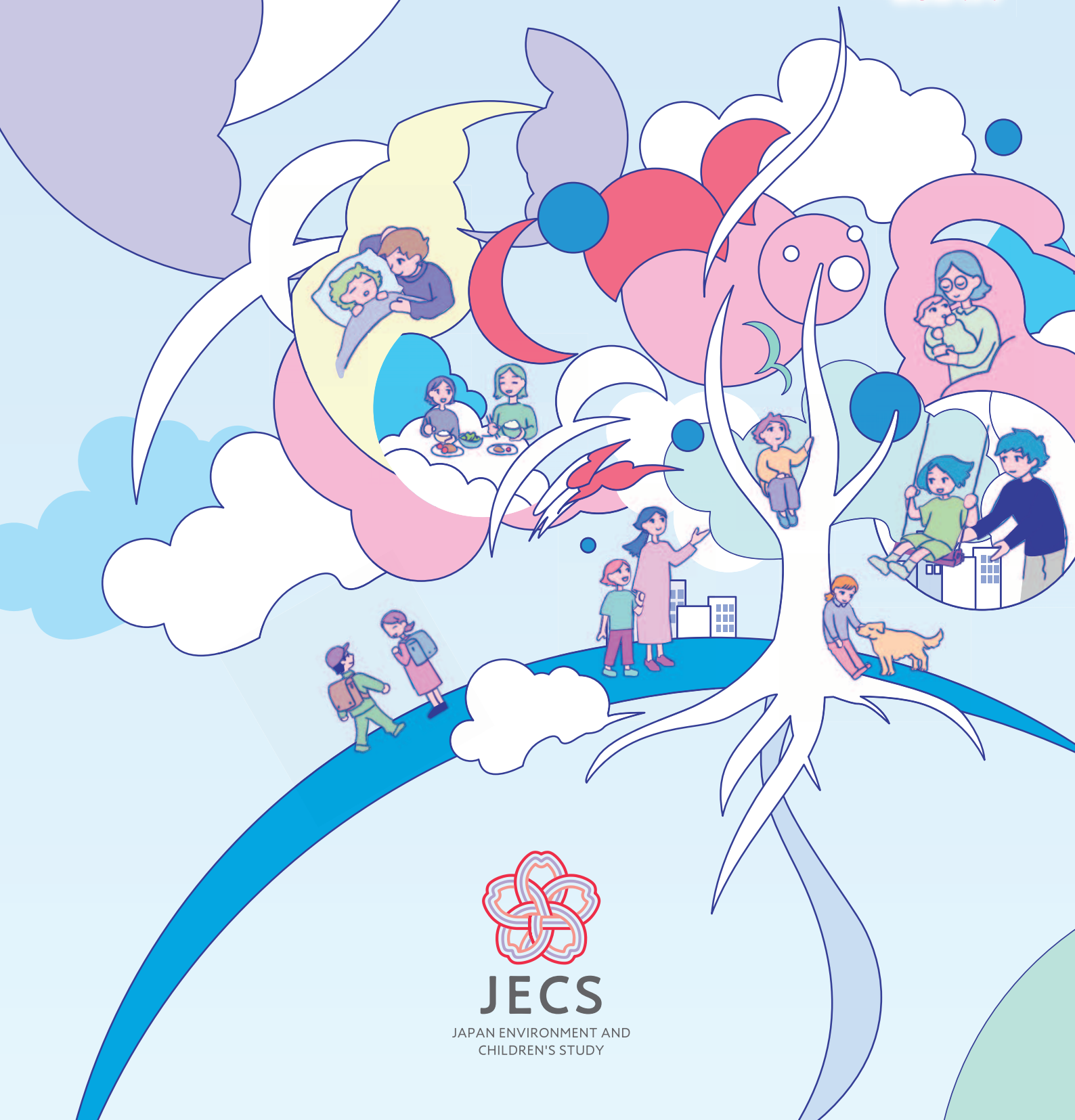
子どもの健康と環境に関する全国調査

エコチル調査

環境化学物質ばく露の影響に関する研究成果

~2024.4



JECS

JAPAN ENVIRONMENT AND CHILDREN'S STUDY

はじめに

近年、人々を取り巻く社会環境や生活環境は加速的に変化しており、環境要因が人の健康に悪影響を及ぼす可能性（＝環境リスク）についても未知の領域が増加しつつあるように思えます。中でも、人為的に合成された化学物質を含め、環境中の化学物質が子どもの成長・発達にもたらす影響について、国内外で大きな関心を集めています。成長・発達段階にある子どもはそうした外的要因に対して脆弱（ぜいじゃく）であり、その健全な成長・発達に環境要因が与える影響を明らかにすることは重要です。

化学物質のばく露や生活環境などが胎児期から小児期にわたる子どもたちの成長・発達に与える影響、そして、思春期以降に発症する疾病やその子どもの次の世代の子どもへの健康影響等を調べるために、環境省により企画され、国立環境研究所が中心機関となり全国 15 地域の大学や医療機関等と協働で進められている疫学調査がエコチル調査です。全国 10 万人の妊婦さんの参加協力を得て、そのお子さんを胎児期から 40 歳程度まで追跡していく壮大な調査・研究です。2010 年度に開始されて以降、これまでに生活習慣や病歴等を調査する質問票調査（アンケート調査）や採血や採尿等を行う対面式調査等、お子さんご本人からも協力を得ながら進められています。

エコチル調査では、環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにするために、「妊娠・生殖」「先天性形態異常」「精神神経発達」「免疫・アレルギー」「代謝・内分泌」の各分野で仮説をたて、調査・研究を進めています。本書では、これまでに得られた各分野の主要な成果をとりまとめました。

現在発表されている研究成果は、胎児期から乳幼児のものが中心ですが、今後は学童期の研究成果についても発表を進め、さらに、思春期、青年期、成人期における研究成果を得るべく調査・研究を進めていく計画としています。

本書が環境要因と子どもの健康や成長・発達との関連性に関わる科学的知見の理解と、エコチル調査をご理解いただくことの一助になりましたら幸甚です。

2025 年 3 月

国立環境研究所エコチル調査コアセンター長　**山崎　　新**

子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）とは

子どもの健康と環境に関する全国調査（以下、「エコチル調査」）は、胎児期から小児期にかけての化学物質ばく露が子どもの健康に与える影響を明らかにするために、平成 22（2010）年度から全国で約 10 万組の親子を対象として環境省が開始した、大規模かつ長期にわたる出生コホート調査です。さい帯血、血液、尿、母乳、乳歯等の生体試料を採取し保存・分析するとともに、追跡調査を行い、子どもの健康と化学物質等の環境要因との関係を明らかにしています。

エコチル調査は、国立環境研究所に研究の中心機関としてコアセンターを、国立成育医療研究センターに医学的支援のためのメディカルサポートセンターを、また、日本の各地域で調査を行うために公募で選定された 15 の大学等に地域の調査の拠点となるユニットセンターを設置し、環境省と共に各関係機関が協働して実施しています。

本書につきまして

本書は、2018 年から 2024 年 4 月までに調査の研究成果として報道発表された 53 報の資料を編集しまとめたものです。本文中で「※」がついている用語につきましては、巻末に解説を記載しています。

各研究で示された見解は、すべて著者の意見であり、環境省および国立環境研究所の見解ではありません。

本書に関するお問合せ

国立環境研究所エコチル調査コアセンター
〒 305-8506　茨城県つくば市小野川 16-2
国立研究開発法人　国立環境研究所
ホームページ：https://www.nies.go.jp/jecs/index.html

エコチル調査　研究成果選集
目 次

妊娠・生殖

化学物質にさらされることが子どもの性比、妊娠異常や母親の健康状態、胎児・新生児の成長や発達に影響する。

■子どもの性比への影響

● 父親の化学物質への職業性ばく露と出生児の性比との関連について …… 10
パートナーの妊娠前に父親が仕事で殺虫剤や医療用消毒剤を週 1 回以上使用すると、生まれてくる子どもの男児の割合がわずかではあるが低くなることが認められました。

● 妊婦の鉛ばく露と生まれた子どもの性比との関連について …… 12
妊婦の血液中の鉛濃度が高くなることと、男児の出生割合が大きくなることとの関連が示されました。

■妊娠異常

● 妊婦の血液中重金属濃度と早産の関係 …… 14
対象とした妊婦を血中カドミウム濃度によって四群に分けた時、最も血中カドミウム濃度が高い群では、早期早産の頻度が高いことがわかりました。

● 妊娠中の血中カドミウムおよび鉛濃度と妊娠糖尿病との関連性 …… 16
観察された血液中カドミウムおよび鉛濃度の範囲内で、妊婦の血液中カドミウム濃度および鉛濃度と妊娠糖尿病発症との有意な関連性は認められませんでした。

● 妊婦の血中金属類濃度と前置胎盤・癒着胎盤との関係 …… 18
対象とした妊婦を血中カドミウム濃度および鉛濃度によって四群に分けた時、最も濃度が低い群と比較してより高い群において前置胎盤の頻度が高いことがわかりました。

● 血中鉛濃度と妊婦のメンタルヘルスの関連 …… 20
血中鉛濃度の違いによって、うつ症状を有することのリスクに違いがあるかを調べましたが、妊娠中のうつ症状と血中鉛濃度に関連はみられませんでした。

● 妊娠中の望ましい体重増加量とその決定に与える重金属ばく露の影響について …… 22
妊娠期間中の望ましい体重増加量を算出しました。また、重金属ばく露が妊娠期間中の望ましい体重増加量の決定に影響する可能性が示唆されました。

● 妊娠中における調理済み食品の摂取頻度と妊娠帰結との関連 …… 24
妊娠中の調理済み食品（市販の弁当と冷凍食品）やカフェインを含む飲料の摂取頻度は妊娠帰結に関連する可能性が示されました。

● 妊婦の水銀ばく露と妊娠糖尿病との関連 …… 26
妊婦の血液中の水銀濃度が高くなることと、妊娠糖尿病の発症リスクが高まることの関連が示されました。

■胎児・新生児の成長・発達異常

● 妊婦の血中水銀およびセレン濃度と児の出生時体格との関連 …… 28

血中水銀濃度と出生時体格のうち出生頭囲との関連が認められました。血中セレン濃度と出生時体格との間に関連は認められませんでした。

● 妊娠中の血中マンガン濃度と出生児体格との関連 …… 30

血中マンガン濃度が低い、あるいは妊娠 12~40 週の血中マンガン濃度が高い時、男児の出生体重の減少と SGA リスクの増加が認められました。男女児とも、血中マンガン濃度が低いとわずかに頭囲が減少するという関係性が認められました。

● 妊娠期における母親の殺虫剤・防虫剤の使用と新生児の体重・身長の発育との関連 … 32

特定の殺虫剤・防虫剤の妊娠中の使用は、児の出生体重や身長増加量の減少と関連していたものの、個人レベルでは大きな影響があるとはいえませんでした。

● 母体の妊娠中の殺虫剤・防虫剤使用と、治療を要した新生児高ビリルビン血症との関連について …… 34

妊娠中の屋内でのスプレー式殺虫剤の使用と光線療法を要する新生児高ビリルビン血症発症との間に関連が示唆されました。

● 妊婦の血中カドミウム濃度と出生児の体格および SGA（small for gestational age）との関連 …… 36

妊娠後期の血中カドミウム濃度が高いと胎児の成長に影響を与える可能性が示唆されました。

● 妊娠中の血中鉛濃度と出生児体格との関連について …… 40

妊婦の血中鉛濃度は低濃度であっても、出生児の体重減少、SGA や低出生体重児の増加との関連が認められました。しかしながら、早産や妊娠期間の短縮との関連はありませんでした。

● 妊婦の職業上の化学物質ばく露と胎児死亡との関連について …… 42

妊娠初期から妊娠中期における週 1 回以上の毛髪染めへの職業上のばく露が、死産の発生と関連があることが示されました。

● 妊婦の血中元素濃度と新生児の出生時の体格について …… 44

鉛は胎児の成長を抑制し、マンガンは胎児の成長を助けるという関係が示されました。セレンは血中濃度が高すぎると胎児の成長を抑制する可能性があることがわかりました。

● 低出生体重に関連する要因それぞれの効果の大きさについて …… 46

これまでにエコチル調査で低出生体重との関連が報告された要因から算出された人口寄与割合（PAF）は、約 80% でした。妊娠中の鉛ばく露、喫煙を低減できれば、低出生体重を約 27% 低減できる可能性があることが示されました。

● 妊婦の血中およびさい帯血金属濃度と SGA 児の追いつき成長について …… 48

さい帯血中のカドミウムの濃度が高いことが、SGA で生まれた子どもが 3 歳および 4 歳までに成長が追いつかないことと関連していました。

先天性形態異常

化学物質にさらされることが、生まれつき体のつくりや内臓の機能が通常と異なる先天性の形態異常の発症に影響する。発症のリスクを高める遺伝子を持つことと化学物質へのばく露の複合的な作用により、先天性形態異常の発症に影響する。

- 妊娠中の自宅内装工事と児の先天性形態異常との関係について …… 52
  妊娠してから妊娠中期· 後期までの自宅内装工事と、出生した児の男児外性器異常（停留精巣、尿道下裂）の発生との関連が示唆されました。

- 妊娠期のパーソナルケア製品使用と男児新生児の泌尿器異常との関連について…… 54
  妊娠中のパーソナルケア製品の使用頻度と新生児の先天性腎尿路系異常との間に関連はみられませんでした。

- 妊婦の重金属ばく露（Pb、Cd、Se、Mn、Hg）と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との関連 …… 56
  調査で測定されたばく露濃度において、妊娠中期の妊婦の血中重金属濃度（Pb［鉛］、Cd［カドミウム］、Se［セレン］、Mn［マンガン］、Hg［水銀］）は生まれた子どもの先天性腹部形態異常の発生には影響しないことが明らかになりました。

- 妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連について …… 57
  妊婦の血中重金属濃度は低い傾向にあり、4 種類の金属（Hg［水銀］、Pb［鉛］、Cd［カドミウム］、Mn［マンガン］）への胎内ばく露は、児の口唇口蓋裂発生との関連を認めませんでした。

- 胎児期の金属ばく露と先天性腎尿路異常との関連 …… 58
  5 つの金属（Pb［鉛］、Cd［カドミウム］、Se［セレン］、Mn［マンガン］、Hg［水銀］）ばく露の影響を同時に解析した結果、母体血マンガン濃度が高いことと、児の他の臓器の形態異常を伴う複雑型先天性腎尿路異常のリスク減少に関連が認められました。

- 母親のスプレー製剤使用と子どもの腎泌尿器異常との関連…… 60
  調査では、泌尿器異常の発生率は出生 1,000 人あたり 9.5 人であり、妊娠中の防水スプレーや殺虫剤へのばく露は、泌尿器異常の発生、特に男児では膀胱尿管逆流症、女児では水腎症との関連が示唆されました。

- 妊婦の血中金属濃度と子どもの形態異常との関連 …… 62
  妊娠中の血中マンガン濃度が閾値を超えると、子どもの形態異常の発生率がわずかに上昇する可能性があることが示唆されました。

精神神経発達

化学物質にさらされることが、直接もしくは発症のリスクを高める遺伝子との複合的な作用により、発達障害および精神神経障害の発症に影響する。精神神経発達、統合失調症、うつ病、双極性障害、嗜癖の発症にも影響する。

● 妊娠中のハウスダスト忌避行動と子どもの精神神経発達との関連について …… 64
妊娠中のハウスダスト忌避行動が増えるにしたがって、発達の評価が " 精神神経発達が遅めである " という子が少ない状況が明らかとなりました。

● 妊婦の揮発性有機化合物へのばく露と生まれた子どもの 1 歳時の精神運動発達との関連について …… 66
妊婦の職業上のホルマリン・ホルムアルデヒドばく露が、生まれてきた子どもの 1 歳時の精神運動発達に影響を与える可能性が示唆されました。

● 胎児期のカドミウムばく露と 2 歳時点の神経発達との関連 …… 68
妊娠中に喫煙をした母親の子ども、妊娠糖尿病の母親の子ども、性別が男児の子ども、のそれぞれの場合について、いずれも胎児期のカドミウムばく露の上昇に伴い、発達の指標となる検査得点が低下することが明らかとなりました。

● 幼児期の室内空気汚染物質ばく露と精神神経発達との関連…… 70
3 歳時点で室内キシレン濃度が高いことと精神神経発達指数（ASQ-3 スコア）が低いことについて関連があることがわかりました。

● 妊婦およびさい帯の血中マンガン濃度と生まれた子どもの神経発達との関連について … 72
妊娠中の血中マンガン濃度が高くなる環境では、子どもの神経発達がやや遅れる可能性が示されました。

● 胎児期のカドミウムばく露が子どもの発達に与える影響について …… 74
出生前のカドミウムばく露は子どもの初期段階の発達に影響を与えますが、その影響は年齢が上がると消失することが示唆されました。

● 妊娠中の水銀およびセレン濃度と 4 歳時までの子どもの神経発達との関連…… 76
母体血中セレン濃度と 4 歳までの子どもの神経発達については、現時点では 4 歳までの健康状態に影響するものとは考えられませんでした。血中水銀濃度およびさい帯血中セレン濃度と 4 歳までの子どもの神経発達については、関連はありませんでした。

● 胎児期の鉛と小児期早期の神経発達との関連 …… 78
妊娠中の母体血とさい帯血の鉛濃度は、これまでの報告と比べて非常に低濃度であり、それらの濃度と子どもの 1 歳・2 歳・3 歳での神経発達遅延傾向に明らかな関連は認められませんでした。

● 母親の尿中ネオニコチノイド系農薬濃度と子どもの発達との関連について …… 79
妊娠初期および中後期のいずれの尿中ネオニコチノイド系農薬（NEO）濃度と、生まれた子どもの発達指標との間に関連はみられませんでした。

免疫・アレルギー

化学物質にさらされることが、川崎病のような免疫関連疾患や、ぜん息・ぜん鳴、その他のアレルギー疾患の発症に影響する。

- 妊婦の血液中金属濃度と IgE 抗体の関係について …… 82

  対象とした妊婦を各血中金属濃度によって四群に分けた時、血中の水銀、セレン濃度の高い群ではスギ特異的 IgE 抗体高濃度になる頻度が高いことがわかりました。反対に、血中水銀濃度の高い群ではハウスダストおよび動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度になりにくいことがわかりました。

- 妊娠中の自宅の増改築と生まれた子どもの生後 1 歳までのぜん鳴・反復性ぜん鳴の発症頻度との関連 …… 86

  妊娠中に自宅の増改築を行った妊婦から生まれた子どもでは、1 歳までのぜん鳴と反復性ぜん鳴の発症頻度の上昇が認められました。

- 妊婦の染毛剤使用と生まれた子どもの 3 歳時のアレルギー疾患との関連について … 88

  妊婦の染毛剤使用（自宅使用、職業使用）は、子どもの 3 歳時の気管支ぜん息とアレルギー性鼻炎のリスクとなる傾向がみられました。染毛剤の自宅使用では、使用頻度が高くなるほど、子どもが 3 歳時にアレルギー性鼻炎になりやすくなる傾向がみられました。

- 妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤使用と生まれた子どもの 3 歳時のアレルギー疾患との関連について …… 90

  医療用消毒殺菌剤を仕事で毎日使用していた妊婦から生まれた子どもは、使用していない妊婦から生まれた子どもと比べて、3 歳時に気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎になる割合が高いことが明らかになりました。

- 妊娠中の食事の地中海食指標と 4 歳時点での 1 型アレルギー罹患の関係について … 92

  妊娠中の地中海食らしい食生活は出生児の 4 歳時点でのぜん息罹患率を低下させる可能性がありました。

- 出生前の水銀、セレン、マンガンばく露と 3 歳までの子どものアレルギー疾患発生リスクとの関連 …… 94

  出生前セレンばく露は、特に水銀ばく露が低い場合に、子どものアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびいずれかのアレルギー疾患のリスク減少に有益である可能性が示唆されました。

- 妊婦の職業上の原油精製物使用と子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症の関連 …… 98

  妊娠中に職業上で原油系精製物質を扱う頻度が高いほど、生まれた子どもが生後 12 か月までにぜん息と診断される率が高くなることがわかりました。

- 妊婦の有機フッ素化合物（PFAS）ばく露と生まれた子どもの 4 歳時におけるぜん鳴・ぜん息症状の有無との関連 …… 100

  妊娠中の血中 PFAS 濃度と子どものぜん鳴およびぜん息症状の有無との間に明確な関連はみられませんでした。

●母体血の有機フッ素化合物（PFAS）濃度と 4 歳までの川崎病発症の解析について… 101
対象とした 25,256 名の子どものうち、4 歳までに川崎病を発症したのは 271 名でした。妊娠中の PFAS ばく露と川崎病の発症リスク増加との関連はみられませんでした。

●妊娠中の室内環境要因と 3 歳までの小児湿疹の発症リスクとの関連 …… 102
生後の室内環境や両親のアレルギー歴に関係なく、妊娠中の湿度環境の悪化とフローリング床の使用が 1 歳半までの湿疹のリスクとなることを示しました。

代謝・内分泌

化学物質にさらされることが、肥満や成長、甲状腺機能、その後の生活習慣病を含む内分泌代謝疾患に影響する。

●母親のヨードばく露と生まれた子どもの甲状腺機能低下症…… 106
出産時の母親のポビドンヨード消毒は子どもの一過性甲状腺機能低下症のリスクとなる可能性があるものの、1 歳時点の先天性甲状腺機能低下症のリスクにはなりませんでした。子宮卵管造影検査は子どもの一過性甲状腺機能低下症および 1 歳時点の先天性甲状腺機能低下症いずれのリスクにはなりませんでした。

その他

●妊婦の職業上の医療用物質の使用と出生児の乳児期の神経芽腫との関連 …… 110
妊婦の職業上の医療用物質（放射線、抗がん剤、麻酔薬）の取り扱いと出生した子どもの神経芽腫に関連がある可能性を示しました。

●妊婦の殺虫剤使用と生まれた子どもの 1 歳までの中耳炎との関連について…… 112
妊娠判明時から妊娠初期に週 1 回以上、半日以上かけて仕事で殺虫剤を使用した場合、生まれた子どもが 1 歳までに中耳炎にかかる頻度が増加することとの関連が認められました。また、保育施設に通っていない子どもでは、さらに関連があることがわかりました。

●幼児期のビタミン D 欠乏による成長障害 …… 114
対象とした 4 歳児の約 2 割にビタミン D 不足または欠乏がみられ、ビタミンD欠乏は身長の伸びを阻害する（年間 0.6cm）可能性があることが示唆されました。

●妊娠期の母親の血中元素濃度と 3 歳までの子どもの体重推移について …… 116
「出生時に小さくその後も小さく成長する」子どもが調査対象者全体の約 5%いることがわかりました。また、妊娠中の母親の血中元素濃度が子どもの成長パターンに影響することが示されました。

●父親の職業性ばく露と先天性心疾患発生リスクについて…… 118
父親のコピー機・レーザープリンタ、水性ペイント・インクジェットプリンタ、エンジンオイル、はんだなど鉛を含む製品、無鉛はんだ、微生物、有機溶剤、塩素系漂白剤・殺菌剤のばく露は、子どもの先天性心疾患の発生リスクの増加と関連しました。

● 妊娠前からの母親の食事の質が母体血中重金属濃度と児の低出生体重に及ぼす影響… 120
妊娠前からの栄養バランスがとれた質の高い食事は、重金属ばく露（特に、鉛とカドミウム）が少なく、さらに胎児期の鉛ばく露による低出生体重リスクを低減する可能性があることがわかりました。

● 小児白血病と母親の抗がん剤に対する職業性ばく露 …… 122
母親の職業性の抗がん剤ばく露が３歳までの子どもの白血病のリスクを増加させる可能性が示されました。

妊娠・生殖

妊娠・生殖分野における動向で、最近際だった変化を示しているのは、出生時体重と性比の変化です。近年、3,000 g以下の児の出生が増えており、児の出生時体重が低下してきています。これは、周産期医療の進歩により、未熟児が救命されるようになったことが一因と考えられていますが、妊娠異常による早産の増加や児の発育不良による体重低下も考えられています。また、近年、男児に対して女児の出生が相対的に増加し、性比も変化してきています。環境中の有害物に対して妊婦や児は脆弱(ぜいじゃく)であり、環境中の化学物質ばく露とこれらの現象との関連が懸念されています。

妊娠・生殖分野は、男女の妊孕(よう)性、受精、胚・胎児の発育・発達、妊娠維持ならびに児の出生までの一連の過程を対象とします。しかし、妊娠中の母親が産院や保健所を訪問したときにリクルートを行うため、妊孕(よう)性などの不妊関連については調査の対象に含まれません。性比の変化に関連する生殖器の異常と胎児発育と関連する新生児（生後４週まで）の発育異常については妊娠・生殖分野において担当しています

エコチル調査の中心仮説として指定されている本分野の報告は、2024 年 4 月末時点で 19 報となっています。妊娠・生殖分野における仮説として、以下の３つを掲げています。

1. 環境中の化学物質のカップルへのばく露が性比に影響を及ぼす。
2. 環境中の化学物質へのばく露により、妊娠異常が生じる。
3. 環境中の化学物質へのばく露により、胎児・新生児の成長・発達異常が生じる。

１つ目の仮説については、これまで父親の職業性の化学物質へのばく露と出生児の性比、妊婦の鉛ばく露と出生児の性比を検討した論文が報告されています。２つ目の仮説では、妊婦の水銀ばく露やカドミウムばく露と妊娠糖尿病の関連、妊婦の血中５元素（カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン）濃度と全治胎盤・癒着胎盤との関連、妊婦の血中鉛濃度とメンタルヘルスの関連、妊娠中の殺虫剤・防虫剤使用と治療を要した新生児ピリルビン血症との関連を検討した論文が報告されています。３つ目の仮説では、妊婦の血中元素（カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン）それぞれの濃度や複合ばく露、調理済み食品の摂取頻度、妊娠中の殺虫剤・防虫剤使用と、出生児の体格あるいは低出生体重（small for gestational age）との関連、妊婦の職業上の化学物質のばく露と胎児死亡との関連などを検討した論文が報告されています。

父親の化学物質への職業性ばく露と出生児の性比との関連について

兵庫ユニットセンター
足立　祥（兵庫医科大学）　島　正之（兵庫医科大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国データを用いて、パートナーの妊娠が判明するまでの約 3 か月間の父親の仕事における化学物質へのばく露と生まれた子どもの性比※との関連を調べました。
- 仕事での殺虫剤の使用頻度が高くなる父親ほど、生まれてきた子ども全体に占める男児の割合が低くなる傾向があり、殺虫剤を扱うことがなかった父親の子どもに比べて、週に 1 回以上使用した父親の子どもは男児の割合が低くなっていました。
- 母親の化学物質の使用などについて統計学的に調整しても、父親の殺虫剤使用と子どもの性比との関連がありました。
- 医療用消毒剤を週に 1 回以上使用した父親の子どもも男児の割合がわずかに低くなっていましたが、その関連は殺虫剤ほど強いものではありませんでした。
- 仕事で使用するその他の化学物質については、父親の使用頻度と生まれてくる子どもの性比との明確な関連はありませんでした。

◆研究の背景

わが国における出生性比は、昭和 43(1968)～55(1980)年には出生女児 100 人に対して男児が 106 ～ 107 人でしたが、昭和 56（1981）年以降の男児は 105 ～ 106 人とわずかに低下しています。日本だけでなく、他の先進国でも生まれる子どもの男児の割合が減少傾向にあることが報告されています。

これまでに行われた研究では、子どもが生まれる前に両親が特定の化学物質にばく露することが、生まれる子どもの性比に影響を与える可能性が指摘されています。しかし、こうした研究の多くは断面研究※であり、出生コホート研究では妊娠時の親の化学物質へのばく露と生まれてくる子どもの性比との関連はほとんど報告されていませんでした。

われわれは、エコチル調査で得られたデータを使用して、妊娠前に父親が仕事で使用してばく露された化学物質およびその頻度と、生まれてくる子どもの性比との関連性について、疫学的な手法を用いて検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、妊娠中の両親に対する自記式質問票に有効な回答があり、出生時の産科医師による医療記録から子どもの性別が判明した 50,283 名（男児 25,657 名、女児 24,626 名）のデータを使用しました。

23 種類の化学物質について、パートナーの妊娠が判明するまでの約 3 か月間に、父親が仕事で半日以上かけて使用した頻度を回答してもらい、生まれてきた子どもの性別の割合を比較しました。また、父親の職業分類、両親の年齢、飲酒歴、喫煙歴、社会経済状態等を考慮した修正ポアソン回帰モデル※によって検討し、男児が生まれる割合を比較しました。さらに、母親が妊娠初期に仕事で使用した化学物質の種類とその頻度について考慮した解析も行いました。

仕事で殺虫剤を使用することがない父親（42,185 名）のパートナーから生まれた子どもの男児の割合は 51.1% でしたが、月に 1 ～ 3 回使用する父親（4,551 名）では 50.7%、週 1 回以上使用する父親（659 名）では 44.5% であり、使用頻度が高くなるほど男児の割合が低いという結果でした（図 1 左）。医療用消毒剤についても、週 1 回以上使用する父親（2,428 名）のパートナーから生まれた子どもの男児の割合は 48.9% であり、使用することがない父親（43,214 名）の 51.1% よりも低くなっていました（図 1 右）。

さらに、父親の職業分類、両親の年齢、飲酒歴、喫煙歴、社会経済状態について統計学的に調整したところ、仕事で殺虫剤を使用しない父親（不使用群）での男児の生まれる割合を 1 としたときに、月に 1 ～ 3 回使用する父親では男児の生まれる割合の不使用群に対する比が約 0.96（約 4% 減）、週 1 回以上使用する父親では 0.86（約 14% 減）となっていました（図 2 左）。医療用消毒剤については、仕事で使用しない父親（不使用群）において、生まれてきた子ども全体に占める男児の割合を 1 としたときに、週 1 回以上使用する父親では、男児の生まれる割合の不使用群に対する比が 0.95（約 5% 減）となっていました（図 2 右）。

こうした関連性は、母親が妊娠初期に仕事で使用した化学物質の種類とその頻度について考慮してもほとんど同じでした。また、父親の仕事でのその他の化学物質の使用と出生した子どもの性比との関連はありませんでした。

◆今後の展開

今回の研究では、仕事での化学物質の使用やその頻度は質問票への回答によって評価したものであり、血中の化学物質濃度などの客観的な指標を用いたものではありません。また、殺虫剤の種類までは調べていません。そのため、これらの点に留意する必要があります。

今回の研究では、パートナーの妊娠前に父親が仕事で殺虫剤や医療用消毒剤を使用すると、生まれてくる子どもの男児の割合が低いという結果となり、特に殺虫剤の使用との関連は顕著でした。一方で、水銀や放射線を使用する職に関しては、子どもの性比との関連は認められませんでした。これまでに発表された他の研究には、父親が高濃度の水銀や放射線にばく露されることによって子どもの男児の割合が低くなるという報告がありますが、本研究の結果は、それらの先行研究とは一致していません。また、殺虫剤の使用と性比との関連については、過去に報告はなく、本研究を支持する成果が今後得られるかが重要であり、今後、両親の生体試料中の化学物質やその代謝物の濃度と子どもの性比との関連について検討を進めるなど、更なる知見の蓄積が必要となります。

エコチル調査では、妊娠中の両親の血液などの生体試料を採取して、化学物質濃度などの分析を行っており、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにするために、引き続き調査を進めていきます。

発表論文

Paternal occupational exposure to chemicals and secondary sex ratio: results from the Japan Environment and Children's Study
S Adachi, et al.
Lancet Planet Health. 2019 Dec; 3（12）: e529–e538.
DOI: 10.1016/S2542-5196（19）30239-6

◆参考図

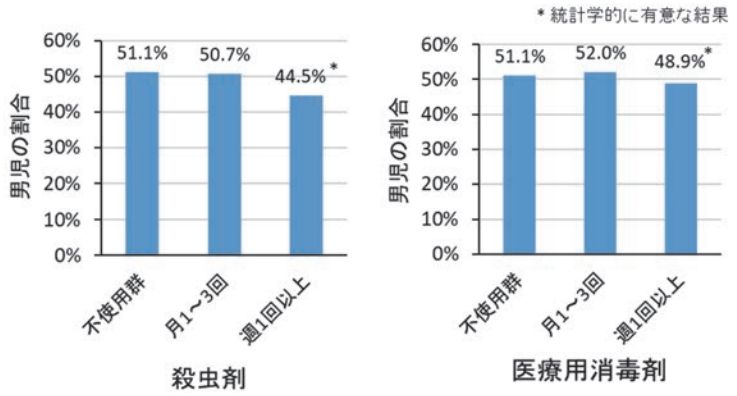


図 1. 父親の化学物質の使用頻度別にみた、生まれた子どもの男児の割合

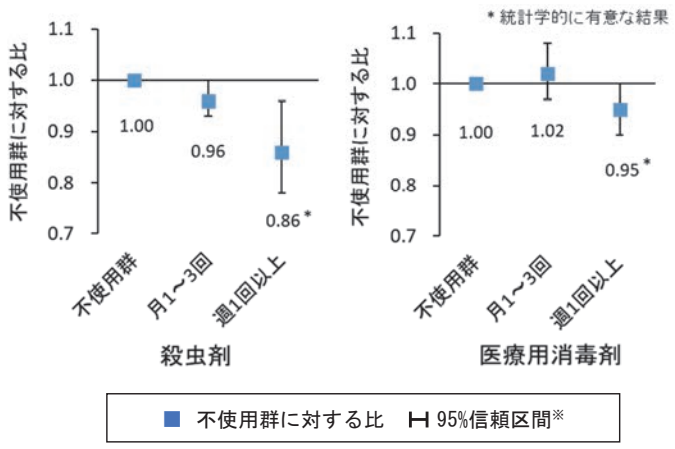


図 2. 父親の化学物質の使用頻度別にみた、男児が生まれる割合の不使用群に対する比

仕事で殺虫剤を使用しない父親のグループでの男児が生まれる割合を 1 としたときに、使用する父親での男児が生まれる割合が何倍になっているのかを示します。0.86 の場合、男児が生まれる割合が殺虫剤を使用しないグループに比較して 0.86 倍（14%減）であることを示します。

妊婦の鉛ばく露と生まれた子どもの性比との関連について

宮城ユニットセンター
龍田　希（東北大学）　仲井　邦彦（東北大学）

研究のポイント

- 妊婦の血液中の鉛※濃度（妊娠中期・妊娠末期）と出生性比※との関連を解析しました。
- 妊婦の血液中の鉛濃度が高くなることと、出生性比が大きくなる、つまり、男児の出生割合が大きくなることとの関連が示されました。

◆研究の背景

一般的に、女児 100 人に対する男児の出生数は 104-107 人と言われており、男児の方が多く生まれます。近年、出生性比は世界的にみて低下傾向にあり、男児の出生数が減少しています。そのため出生性比に影響を及ぼす要因の検討が進められており、その要因の 1 つとして化学物質や重金属のばく露※が指摘されております。鉛は流産や早産、低体重、高血圧などに影響を及ぼすことが知られていますが、出生性比への影響を調べた研究は少なく、限られた報告しか存在しません。そこで、エコチル調査に登録された方々を対象に、妊婦の血液中の鉛濃度とその妊婦から生まれた子どもの出生性比との関連を解析しました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査にご参加いただいた 104,602 組の親子のうち、データのそろっている 85,171 組を対象に解析を行いました。生まれた子どものうち男児の割合は 51.2%でした。妊婦の血液中の鉛濃度の中央値は 5.85 ng/g でした。この血液中の鉛濃度と、出生性比との関連を調べたところ、妊婦の血液中の鉛濃度が高くなることと、男児の出生割合が大きくなることとの関連が示されました（参考図）。図の棒グラフは、出生性比に影響を及ぼす変数で調整した結果になります。すなわち、妊婦の血液中の鉛濃度が高いほど男児が生まれる割合が大きくなり、鉛濃度が低いほど女児が生まれる割合が大きくなることを示します。

◆今後の展開

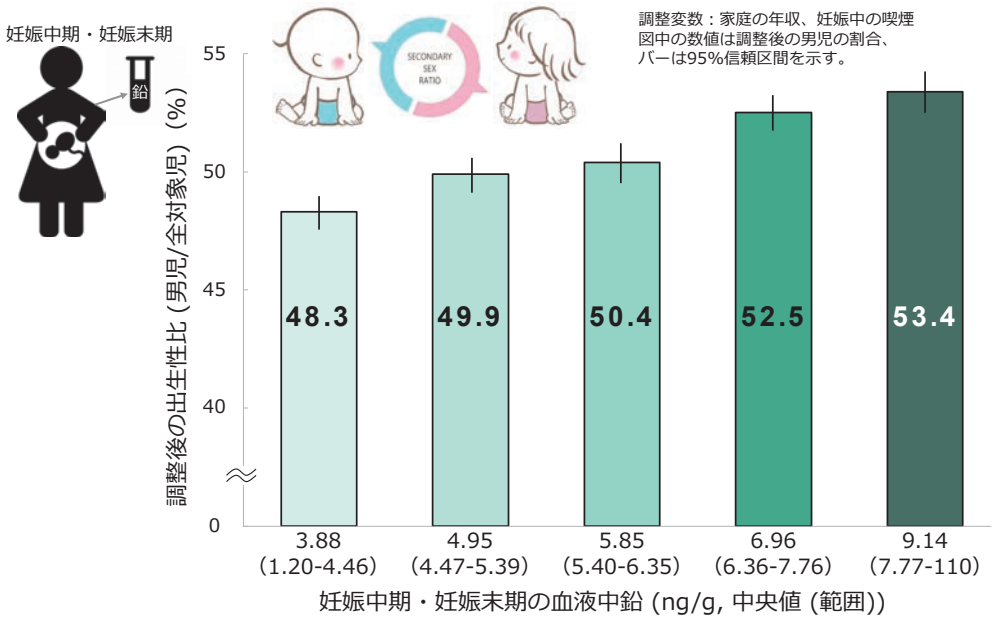
本研究では、妊婦の血液中の鉛濃度が高くなることと男児の出生割合が大きくなることとの関連が示されました。環境中の鉛濃度は人の鉛ばく露と密接に関連しているとされ、有鉛ガソリンの規制などが進むとともに大気中の鉛濃度は低下し、それに伴い人の血液中の鉛濃度も低下していることが諸外国のモニタリングデータからわかっています。近年、日本においても男児の出生割合が低下しており、大気中の鉛濃度の減少が出生性比の変化と関連している可能性が考えられます。ただし、出生性比に関連する要因は鉛以外にも多くあるため、妊婦の鉛ばく露が出生性比にどの程度影響しているかはまだ十分にはわかっていません。また、海外の研究では鉛と出生性比との間には関連がないという報告や、男児が減少するという報告もあることから、鉛が出生性比に及ぼす影響についてはメカニズムの解析を含めて今後の研究課題と考えます。また、父親の鉛ばく露が出生性比に影響を及ぼすことも海外の研究として報告されています。今後、父親の血液中の鉛濃度が出生性比に及ぼす影響についても検証していく必要があります。

エコチル調査は、環境省予算により長期にわたる出生コホート調査として進められてきた調査研究事業です。本研究にご参加いただいているご家族の皆様に感謝いたします。

発表論文

Effects of maternal exposure to lead on secondary sex ratio in Japan: The Japan Environment and Children's Study
N Tatsuta, et al.
Science of the Total Environment. 2022 Apr 15; 817: 152726.
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.152726

◆参考図



妊娠中期・妊娠末期の妊婦の血液中鉛濃度と出生性比の解析

妊娠中期・妊娠末期の妊婦の血液中鉛濃度について、濃度が低い方から高い方へ５つに分割して解析しました。男児の割合は、出生性比に影響を及ぼす家庭の年収と妊娠中の喫煙状況で調整した解析値です。妊婦の血液中鉛の濃度が高くなることと、男児の出生割合が大きくなることとの関連が示されました。

妊婦の血液中重金属濃度と早産の関係

福岡ユニットセンター
辻　　真弓（産業医科大学）　川本　俊弘（産業医科大学）　楠原　浩一（産業医科大学）

研究のポイント

- 血中カドミウム濃度を低い方から高い方に並べて四群に分けた時、最も低い濃度の群（第 1 四分位群）に比べて最も高い群（第 4 四分位群）では早期早産の頻度が 1.9 倍高いことがわかりました。（早期早産 22 ～ 33 週、後期早産 34 ～ 36 週、正期産 37 週～ 42 週未満）
  鉛、水銀、セレン、マンガンと早期・後期早産の間には関係が認められませんでした。
- たばこ、食品、環境中に含まれるカドミウムがばく露源として考えられますが、本研究ではばく露源は同定できません。今後はばく露源の探索が必要です。

◆研究の背景

早産とは 37 週に満たない時期の出産のことですが、出産の時期によってさらに早期早産と後期早産に分けられます。特に早期早産によって小さく生まれた赤ちゃんは、臓器や器官が未成熟であることが多くあるため、生存率の低下や後遺症のリスクが高くなることが指摘されています。早産の原因として様々な因子がありますが、近年海外の研究グループによって重金属ばく露が早産に関係している可能性が報告されています。しかしながら現在報告されている研究対象者の人数はそれほど大きいものではなく、測定されている重金属の数も少ないため、重金属ばく露と早産の関係はよくわかっていません。

そこで本研究では、エコチル調査の結果を用いて、妊婦血中の複数の金属濃度と早期・後期早産との関係を調べることにしました。エコチル調査のような大規模コホート調査の結果を用いて複数の金属と早産の関係を検証した研究は世界で初めてであり、画期的な研究といえます。

◆研究内容と成果

平成 28 年 4 月に固定された出産時全固定データ（出産に関する情報）および平成 29 年 4 月に固定された第一次金属類一部固定データ（妊婦 2 万人に関する重金属の分析結果）中の妊婦の血中金属濃度（カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン）を使用しました。解析対象者は単胎妊娠母親のうち、生産（死産を含まない）に限定しており 14,847 名が本論文に使用した最終解析対象者数です。対象者は早期早産（22 ～ 33 週）、後期早産（34 ～ 36 週）、正期産（37 週以降）の 3 群に分けて解析されました。各金属濃度は濃度の小さい方から大きい方へ 4 分割して解析に使用しました（第 1 四分位群：Q1、第 2 四分位群：Q2、第 3 四分位群：Q3、第 4 四分位群：Q4）。なお解析には多変量ロジスティック回帰分析を使用し、補正した因子は BMI（妊娠前）、喫煙歴（本人、配偶者）、飲酒歴、妊娠回数、出産回数、子宮の手術歴、子宮内感染の有無、収入、教育歴、児の性別の 11 因子です。

オッズは、早期早産数を正期産数で割って得られる値ですが、早期早産の出現オッズは第 1 四分位群に比べて第 4 四分位群の方が 1.9 倍高くなりました（参考図）。P=0.018 となり、このオッズ比の増加は統計学的に有意であると判断されました。なお、早期早産は妊娠 22 ～ 33 週、後期早産は 34 ～ 36 週、正期産は 37 週～ 42 週未満の出産です。

妊婦の血中鉛、水銀、セレン、マンガン濃度は早期・後期早産と統計学的に有意な関係を認めませんでした。

◆今後の展開

妊婦の血中カドミウム濃度が最も高い群は最も低い群と比較して、早期早産の頻度が 1.9 倍高いことがわかりました。妊婦の血中カドミウム濃度と後期早産の間に、統計学的に有意な関係は認められませんでした。しかしながら本研究では、カドミウムばく露が早期早産にどのような機序で影響を及ぼしているか推察するために必要と考えられる因子（例えば炎症性マーカーや妊娠を維持させるために必要なホルモン濃度）の測定は行っておらず、カドミウムばく露と早期早産の機序を明らかにすることはできません。今後様々な研究が行われ、機序の解明が行われることが期待されます。

本研究対象者の血中カドミウム濃度の中央値は 0.66（ng/g）でした。性や年齢によって違いはありますが、過去の研究による日本人の血中カドミウム濃度は大体 1.0（ng/g）ぐらいなので、必ずしも本研究対象者の血中カドミウム濃度は高いわけではありません。本研究ではカドミウムばく露源を同定することはできませんが、一般的にはたばこ、食品、環境中に含まれるカドミウムがばく露源として考えられています。本研究対象者の喫煙妊婦の血中カドミウム濃度の中央値は 1.07（ng/g）であり非喫煙妊婦の血中カドミウム濃度の中央値は 0.64（ng/g）でしたので、たばこがカドミウムのばく露源になっている可能性は考えられます。ただし、たばこをカドミウムのばく露源として考える場合、たばこの本数や受動喫煙によるばく露を

含めた検討が必要です。今後はたばこのみならず、食品や環境中に含まれるカドミウムも含めたばく露源の特定が必要になると考えられます。

本研究で早産と関係が認められなかったその他の金属のばく露が、必ずしも早産に関係がないとは断定できません。また今後の研究において、本研究と同様に妊婦の血中カドミウム濃度と早産の間に統計学的に有意な関係が認められるかはわかりません。今回は 20,000 人弱のデータを使用しての解析でした。これから 10 万人のデータを解析して、再度検討を行う必要があります。

早産に関係する因子は金属以外にもあります。本研究のみでは金属ばく露がどのくらいのリスクで早産に関係しているかはわかりません。例えばアメリカ人のカドミウムの平均血中濃度は 0.29（ng/g）と本研究対象者より低いですが、本研究の早産発生率は 4.5%、アメリカの早産発生率は約 10%であり、アメリカの早産発生率は本研究のおおよそ 2 倍です。本研究では検討されていない人種、遺伝的要因、ストレス、妊婦の既往歴といった早産の発症に関係する可能性のある因子を考慮した研究が金属ばく露と早産の関係を明らかにするために今後必要であると言えます。

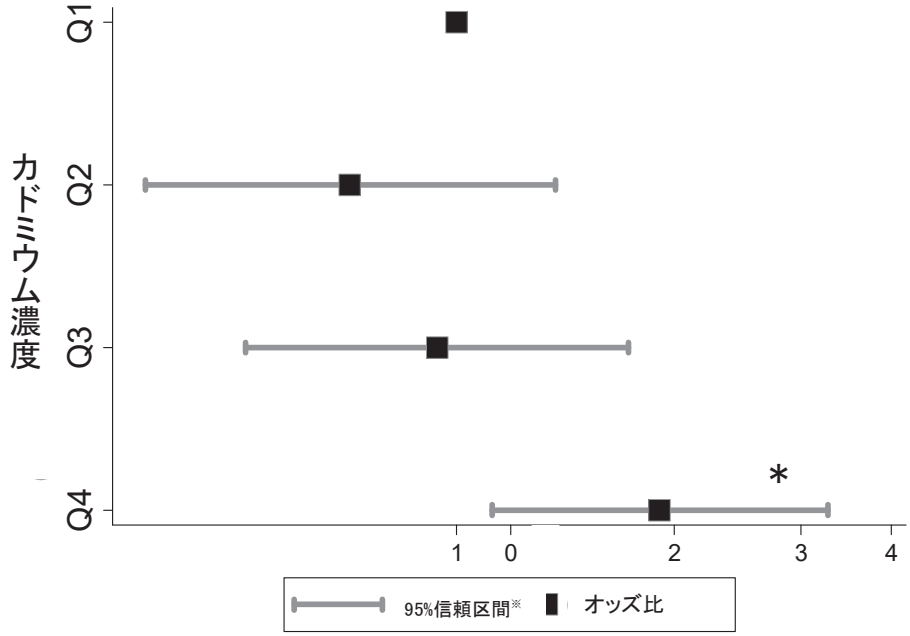
エコチル調査では、金属以外の環境因子、既往歴、社会経済的因子、精神的肉体的ストレス、さらには遺伝要因についても調べています。今後これらの因子と早産との関係についても知見が発表される予定です。これらも総合してカドミウムと早産の関係について検討する必要があります。

引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかになることが期待されます。

発表論文

The association between whole blood concentrations of heavy metals in pregnant women and premature births: The Japan Environment and Children's Study (JECS)
M Tsuji, et al.
Environmental Research. 2018 Oct; 166: 562-569.
DOI: 10.1016/j.envres.2018.06.025

◆参考図



妊娠期の金属濃度と早期早産の関係
カドミウム濃度：
Q1（≦ 0.497 ng/g）、Q2（0.498-0.661 ng/g）、Q3（0.662-0.901 ng/g）、Q4（≧ 0.902 ng/g）

妊娠中の血中カドミウムおよび鉛濃度と妊娠糖尿病との関連性

コアセンター
小栗　朋子（産業技術総合研究所）　**中山　祥嗣**（国立環境研究所）　**新田　裕史**（国立環境研究所）
愛知ユニットセンター
上島　通浩（名古屋市立大学）

研究のポイント

- 国立環境研究所と名古屋市立大学が共同で、妊婦の血中カドミウムおよび鉛と妊娠糖尿病の関連を調べました。
- 妊婦の血中カドミウムおよび鉛と妊娠糖尿病との間に関連は認められませんでした。この研究は妊婦のカドミウムおよび鉛ばく露※と妊娠糖尿病の関連を調べた初めての報告です。
- 従来の報告と同様に、母親の高齢、肥満、過去に妊娠糖尿病にかかった経験があることは妊娠糖尿病の予測因子でした。

◆研究の背景

妊娠糖尿病とは、妊娠期間中に初めて発見・発症した糖尿病に至っていない糖代謝異常のことです。妊娠糖尿病を発症することで、妊娠期間中の母親や子どもに対して様々な合併症を生じさせるリスクが増加します。さらに出産後も、母親や生まれた子どもの両方に対して、2 型糖尿病、肥満、メタボリックシンドロームが発症しやすくなる可能性があることが指摘されます。

糖代謝異常の原因として様々な要因がありますが、近年、海外の研究グループによる疫学研究では、カドミウムや鉛ばく露により糖尿病を引き起こす可能性や、動物実験では、カドミウムや鉛ばく露により高血糖や糖代謝異常を引き起こす可能性が指摘されています。しかしながら、妊娠中の糖代謝異常である妊娠糖尿病については報告がなく、カドミウムや鉛ばく露と妊娠糖尿病との関係性はよくわかっていません。

われわれは、カドミウムや鉛ばく露がすい臓の炎症や肝臓の糖代謝に影響しているという仮説があることから、妊婦のカドミウムおよび鉛ばく露と妊娠糖尿病が関係するのではないかと考えて、疫学的に検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、平成 28 年 4 月に確定された妊娠期間中の母親 10 万人のデータ「出産時全固定データ」と、妊娠 22 週から 28 週に採取した母親の血液のうち、最初の年度に測定された約 20,000 人分の母親の血中金属類元素濃度データ「金属類第一次固定データ（平成 29 年 4 月確定）」を使用しました。

このうち、子ども一人を妊娠した母親で、血中金属類元素濃度データおよび妊娠糖尿病の診断データがそろった 17,718 名のうち、1 型および 2 型糖尿病に以前かかったことがある方、糖代謝に関与する薬剤を使用して治療中の方など、環境要因とは別の要因による糖代謝異常をもった方 763 名を除き、16,955 名を解析対象としました。

本研究では、こうして得られた 16,955 名の金属類元素濃度データおよび妊娠糖尿病の診断データを用いて、妊婦の血中カドミウムおよび鉛濃度と妊娠糖尿病との関連について統計解析を行いました。

妊娠糖尿病のリスク因子※と考えられている、母親の年齢、妊娠前の体格指標、過去に妊娠糖尿病にかかった経験の有無、現在の妊娠高血圧症候群発症の有無、さらに喫煙習慣を考慮した研究デザインを用い、妊娠糖尿病発症の有無と、血中カドミウムおよび鉛濃度（カドミウムは 0.5 ng/g ごと、鉛は 5 ng/g ごとに 4 分割したもの）、これらの関係性についてロジスティック回帰分析※を行いました。

母親の出産経験の有無（初産、経産）で分け、それぞれの群について、ロジスティック回帰分析を行ったところ、血中カドミウム濃度および鉛濃度の両方を考慮したモデルでは、初産の血中カドミウム濃度についてのオッズ比※は 0.76（95% 信頼区間※ 0.28–2.08）、鉛濃度については 2.51（95% 信頼区間 0.72–8.72）、経産の血中カドミウム濃度についてのオッズ比は 0.64（95% 信頼区間 0.29–1.44）、鉛濃度については 0.31（95% 信頼区間 0.04–2.29）であり、妊娠糖尿病発症との間に統計的に有意な関係は認められませんでした。またカドミウムおよび鉛濃度それぞれを別々に解析したモデルも同様に、初産および経産ともに妊婦の血中カドミウムおよび鉛濃度と、妊娠糖尿病発症との間に統計的に有意な関係は認められませんでした。

経産の群における母親の年齢についてのオッズ比は 1.08（95% 信頼区間 1.05–1.11）、妊娠前の体格指標については 5.10（95% 信頼区間 2.97–8.78）、過去に妊娠糖尿病にかかった経験の有無については 7.75（95% 信頼区間 3.66–16.4）、現在の妊娠高血圧症候群発症の有無

については 2.25（95% 信頼区間 1.22–4.15）、喫煙習慣については 2.29（1.00–5.24）であり、母親の高齢、肥満、過去に妊娠糖尿病にかかった経験ありで、妊娠糖尿病発症との間に統計的に有意な関係は認められました。これは初産の群でも同様の傾向を示しました。

これまでカドミウムや鉛ばく露と妊娠糖尿病との関係性については報告がされていません。また糖尿病発症に影響するかどうかについても、まだほとんど疫学研究による検証がされておらず、数少ない既往報告においてはカドミウムや鉛ばく露と糖尿病発症の関係性は一貫していないことから、よくわかっていません。

本研究では妊娠糖尿病発症の有無は主治医からの報告に基づき、血糖やインスリンの個々の濃度測定値は解析していないため、妊娠糖尿病発症に至っていない軽度の糖代謝異常との関係やそのメカニズムに関しては明らかにすることができません。今後、様々な研究が行われ、これらの点に関して解明されることが期待されます。

カドミウムや鉛ばく露がすい臓の炎症や肝臓の糖代謝に影響しているという仮説があることから、本研究では妊婦のカドミウムおよび鉛ばく露と妊娠糖尿病が関係するかどうかについて検証を行いました。妊娠糖尿病のリスク因子には、母親の高齢、肥満、過去に妊娠糖尿病にかかった経験のあることが指摘されています。本研究の結果は、母親の高齢、妊娠前の肥満、過去に妊娠糖尿病にかかった経験があることが、妊娠糖尿病発症と関係することを示しており、妊娠糖尿病発症に関与する要因を再確認する結果でした。

本研究は妊婦のカドミウムおよび鉛ばく露と妊娠糖尿病の関連を調べた初めての報告です。エコチル調査では、血中カドミウムや鉛濃度以外の環境要因、社会経済的要因、遺伝的要因についても調べています。エコチル調査では、今回の調査結果を踏まえつつ、引き続きさまざまな環境要因、社会経済的要因、遺伝的要因などと子どもの健康との関係を総合的に解析していく予定です。

発表論文

Associations between Maternal Blood Cadmium and Lead Concentrations and Gestational Diabetes Mellitus in the Japan Environment and Children's Study
T Oguri, et al.
International Archives of Occupational and Environmental Health. 2019 Feb; 92（2）: 209-217.
DOI: 10.1007/s00420-018-1367-7

妊婦の血中金属類濃度と前置胎盤・癒着胎盤との関係

福岡ユニットセンター
辻　真弓（産業医科大学）　川本　俊弘（産業医科大学）　楠原　浩一（産業医科大学）

研究のポイント

- 血中カドミウム濃度の低いグループと比べて、高いグループでは前置胎盤※の人が 2.1 倍多くいました。
- 血中鉛濃度と前置胎盤の関係においては、最も前置胎盤の人が多かったグループは血中濃度がやや低いグループであり、用量反応関係はありませんでした。
- 癒着胎盤※に関しては、血中金属濃度との間には統計学的に有意な関係はありませんでした。
- 喫煙や食事などを通してカドミウムを摂取していると考えられますが、本研究からカドミウムのばく露源は特定できません。
- 今回は 20,000 人弱のデータを使用しての解析でした。これから 10 万人のデータを解析して、再度検討を行う予定です。

◆研究の背景

前置胎盤や癒着胎盤は分娩時の大量出血の原因になることがあります。近年、妊娠期の環境中化学物質ばく露と前置胎盤・癒着胎盤との関連性が指摘されていますが、現在までの国内外の研究においてはまだ十分に検討されていません。そこで、大規模コホート調査の結果を用いて環境中化学物質のひとつである金属類の血中濃度と前置胎盤・癒着胎盤との関係を調べることにしました。

このような大規模コホート調査の結果を用いて複数の金属類と前置胎盤・癒着胎盤との関係を検証した研究は世界で初めてであり、画期的な研究といえます。

◆研究内容と成果

平成 28 年 4 月に確定した妊娠～出産時までのデータおよび平成 29 年 4 月に確定した妊婦約 20,000 人に関する金属類の分析データを使用しています。解析対象者は単胎妊娠母親のうち、生産（死産を含まない）に限定しており、本論文に使用した最終解析対象者は 17,414 名です。解析には多変量ロジスティック回帰分析を使用しました。補正した因子は年齢、喫煙歴（本人、配偶者）、飲酒歴、妊娠回数、出産回数、子宮の手術歴、居住地域の 8 因子です。

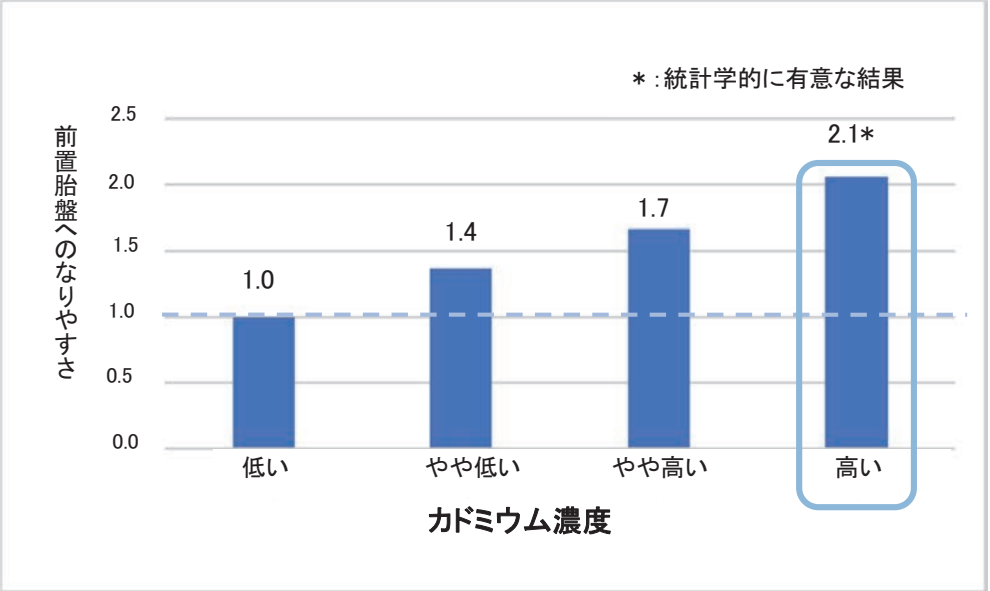


図 1. 血中カドミウム濃度と前置胎盤の関係
血中カドミウム濃度の低いグループと比べて、高いグループでは前置胎盤の人が 2.1 倍多くいました。

各グループの血中濃度は以下の通りです。（低い、やや低い、やや高い、高いの順）
カドミウム　≦ 0.496 ng/g,　0.497-0.661 ng/g,　0.662-0.904 ng/g,　≧ 0.905 ng/g

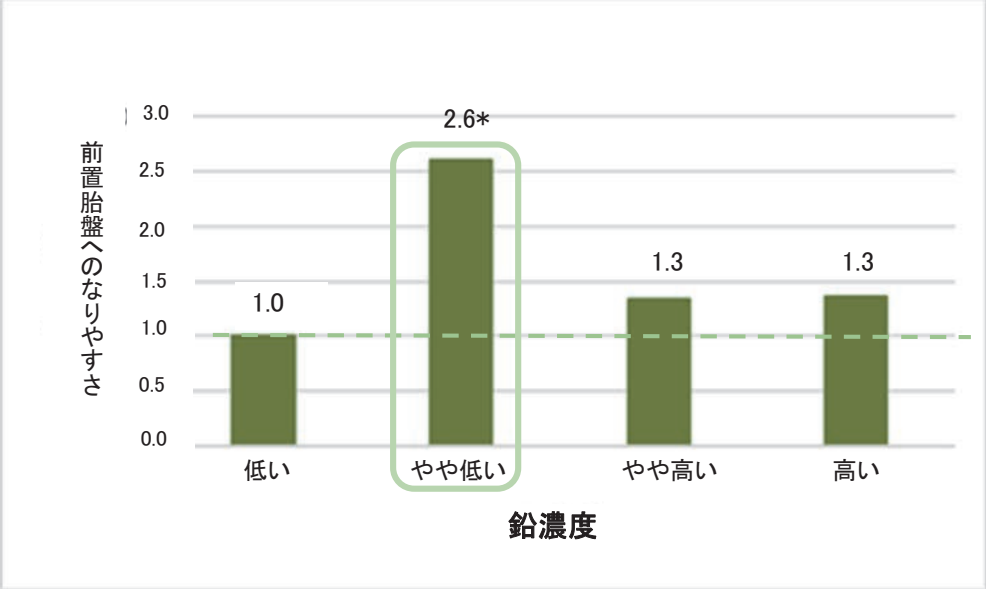


図 2. 血中鉛濃度と前置胎盤の関係

血中鉛濃度の低いグループと比べて、やや低いグループでは前置胎盤の人が 2.6 倍多くいました。しかしながら血中鉛濃度のやや高いグループ、高いグループでは低いグループと比べて統計学的に有意な関係はみられず、用量反応関係はありませんでした。

血中の水銀、セレン、マンガンの各濃度と前置胎盤へのなりやすさには統計学的に有意な関係は認められませんでした。

各グループの血中濃度は以下の通りです。（低い、やや低い、やや高い、高いの順）

鉛　≦ 4.79 ng/g，4.80-5.95 ng/g，5.96-7.44 ng/g，≧ 7.45 ng/g

◆今後の展開

今回の研究では、カドミウム、鉛のばく露と前置胎盤の機序との関係を明らかにすることはできません。今後様々な研究が行われ、機序の解明が行われることが期待されます。

一般的には、たばこ、食品、大気、水、土壌等が金属類のばく露源として考えられますが、本研究では金属類のばく露源を特定することはできません。今後は、妊娠期においてどのような経路で金属類にばく露しているかについて調査研究が必要であると考えられます。

本研究で血中濃度と前置胎盤・癒着胎盤と統計学的に有意な関係が認められなかった金属類のばく露が、必ずしも前置胎盤・癒着胎盤の発症に関係がないとは断定できません。

今回は 20,000 人弱のデータを使用しての解析でした。これから 10 万人のデータを解析して、再度検討を行う予定です。

エコチル調査では、金属類以外の環境因子、既往歴、社会経済的因子、精神的肉体的ストレス、さらには遺伝要因についても調べています。今後これらの因子と前置胎盤・癒着胎盤との関係についても知見が出てまいります。これらを総合して血中金属類濃度と前置胎盤・癒着胎盤の関係について検討する必要があります。

引き続き、子どもの成長や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかになることが期待されます。

発表論文

Associations between metal concentrations in whole blood and placenta previa and placenta accreta: the Japan Environment and Children's Study（JECS）
M Tsuji, et al.
Environmental Health and Preventive Medicine. 2019 Jun 7; 24（1）: 40.
DOI: 10.1186/s12199-019-0795-7

血中鉛濃度と妊婦のメンタルヘルスの関連

メディカルサポートセンター
石塚　一枝（国立成育医療研究センター）　**大矢　幸弘**（国立成育医療研究センター）

研究のポイント

- 妊婦の血中鉛濃度と妊婦のうつ症状との関連について調査を行いました。
- 血中鉛濃度の違いによって妊婦を 5 つのグループに分け、うつ症状を有することのリスクに違いがあるかを調べました。
- 妊婦の血中鉛濃度とうつ症状との間に関連性はみられませんでした。

◆研究の背景

鉛には神経毒性があり、成人ではうつなどの精神疾患のリスクを高めることが知られています。鉛の濃度は国によって異なりますが、例えば、アメリカの大規模調査である国民健康栄養調査（NHANES）によると、妊娠可能年齢の女性で、鉛濃度が高い場合は、うつやパニック障害のリスクが高まると報告されています。また、中国の調査でも、妊娠中の血中鉛濃度が高いとうつ症状を持つリスクが高まると報告されています。世界的に環境中の鉛は減っているものの、低濃度でも健康に悪影響を及ぼすことが懸念されています。

日本では、妊婦のうつと鉛との関連についての知見が乏しいという課題があり、今回エコチル調査で得られたデータを使用して妊婦のうつ症状と血中鉛濃度の関連性について調べました。

◆研究内容と成果

本研究は、エコチル調査に参加している女性のうち、平成 29（2017）年 4 月までに妊娠中の血中鉛濃度の測定が終了した 17,267 件を対象としました。また、うつ症状についてはメンタルヘルスを計測する質問票である K6※を用いて調べています。

本研究参加者の平均の血中鉛濃度は、0.58 μg/dl（範囲は 0.14–6.75 μg/dl）でした。なお、血中鉛濃度とは血液 1dl あたり、どれぐらいの量の鉛が含まれているかということを指します。血中の鉛濃度が低い方から 1 つのグループの同じ人数になるように 5 つのグループに分け（1 グループ：血中鉛濃度 0.143–0.433 μg/dl，2 グループ：0.434–0.523 μg/dl，3 グループ：0.524–0.616 μg/dl，4 グループ：0.617–0.7533 μg/dl，5 グループ：0.754–6.752 μg/dl）、それぞれのグループでうつ症状を有するリスクにどの程度違いが出るのかを検討しました。その結果、鉛濃度とうつ症状との間に関連がないことがわかりました。なお、これらの関連は、年齢、婚姻状態、社会経済状況を考慮した解析を行いましたが、結果は同じく鉛濃度とうつ症状との間に関連がありませんでした。

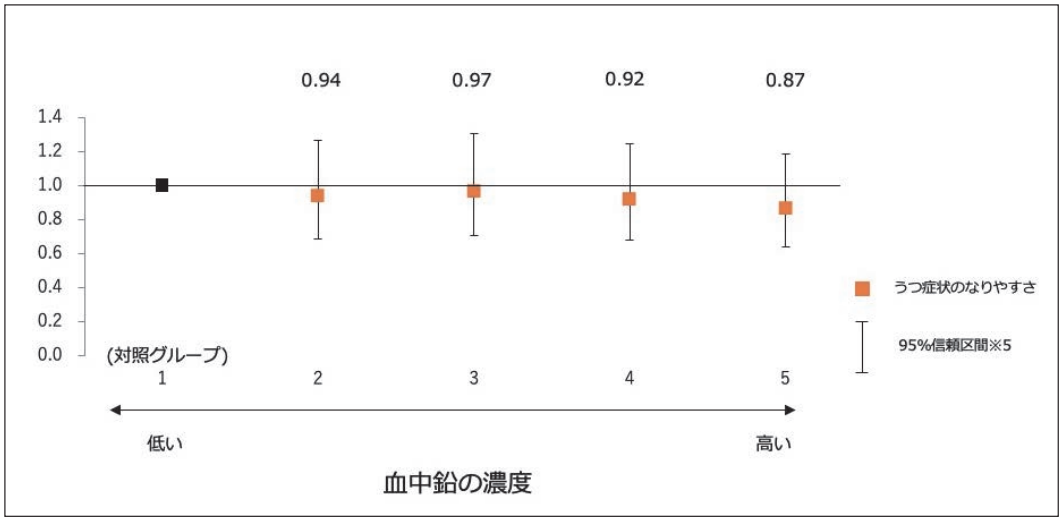
◆今後の展開

今回の研究では、妊娠中のうつ症状と血中鉛濃度に関連はみられませんでした。一方で、血中鉛濃度は社会的要因と関連がありました。今後、エコチル調査により、様々な化学物質と社会指標やメンタルヘルス・健康影響との関係が明らかとなることが期待されます。

発表論文

Association between blood lead exposure and mental health in pregnant women: results from The Japan Environment and Children's Study
K Ishitsuka, et al.
Neuro Toxicology. 2020 Jul; 79: 191-199.
DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.01.005

◆参考図



血中鉛濃度とうつ症状のリスクの関連性について

グループ 1 の女性がうつ症状になるリスクを 1 としたときに、他のグループの女性がうつ症状になる割合が何倍になるのかを示したグラフです。今回は、いずれのグループもグループ 1 と比べ 0.9 倍前後と 1 に近いため、鉛の血中濃度によるうつのリスクは差がない結果となりました。

妊娠中の望ましい体重増加量と その決定に与える重金属ばく露の影響について

コアセンター
鍾　朝仁（国立環境研究所）　山崎　新（国立環境研究所）　中山　祥嗣（国立環境研究所）

研究のポイント

- 妊娠期間中の体重増加（妊娠期間前と比べた体重の増加量）を望ましい範囲に管理することは、母親の健康と赤ちゃんの健やかな発達にとって重要です。望ましい体重増加量は、個人個人によって異なり、一律に決めることはできませんが、厚生労働省によって体型別に目安が示されています。
- 厚生労働省が示す日本人における妊娠中の推奨体重増加量は、妊娠前の体型に応じて、低体重（やせ）（BMI※：18.5 未満）：9 ～ 12 kg、ふつう（18.5 以上 25.0 未満）：7 ～ 12 kg、肥満（25.0 以上）：個別対応、となっています。
- 本研究では、エコチル調査の約 10 万人のデータを用いて、妊娠中の望ましい体重増加量を求めました。妊娠期および出産時の影響に加え、より長期的な影響として、出産後 6 か月の母親体重と 3 歳時点の子どもの身長・体重を加味して解析しました。
- エコチル調査のデータから求めた妊娠中の望ましい体重増加量は、やせ型：10 ～ 14 kg、普通体型：6 ～ 12 kg、肥満体型：4 ～ 8 kg でした。
- より長期間の影響を考慮した結果、やせ型の妊娠女性は、厚生労働省が示す推奨体重増加量の範囲よりも若干大きい値の体重増加が許容される可能性があることがわかりました。
- 重金属へのばく露※が、やせ型と肥満体型のグループでは、妊娠中の望ましい体重増加の範囲の決定に影響することがわかりました。
- 本研究は、化学物質ばく露が、妊娠中の望ましい体重増加量の範囲の決定に影響することを示す、世界で初めての研究です。

◆研究の背景

厚生労働省は、妊娠前の体格（BMI）ごとに、妊娠中の体重増加量の推奨範囲を示しています。ただし、より長期的な影響（出産後 6 か月の母親の体重や子どもが 3 歳になったときの身長・体重など）については、考慮したものではありません。

本研究では、BMI でグループ化した母親のデータから、望ましい妊娠中の体重増加範囲を検討するとともに、妊娠中の血中重金属濃度が、妊娠中の体重増加の適正範囲に影響するかを評価しました。

◆研究内容と成果

本研究では、103,060 人の妊娠女性のデータ、および、3 歳までの子どものデータを使用しました。そのなかで、調査への同意撤回、多胎、死産、流産、血中重金属濃度データに欠測がある人を除いた 58,670 人を対象として解析しました。

妊娠中の望ましい体重増加の範囲の検討の際には、短期的な健康指標として、1 分後アプガースコア 7 未満※、帝王切開、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群、低出生体重、SGA※、LGA※、巨大児、鉗子（かんし）分娩・吸引分娩、早産を用いました。長期的な健康指標としては、出産後 6 か月の母親体重と 3 歳時点の子どもの身長・体重を用いました。これらいずれかの健康指標があった場合を「影響あり」と定義しました。その他、妊娠中の体重増加とこれらの健康指標の両方に影響する要因についても考慮し、ロジスティック回帰分析※を用いて解析しました。

さらに、妊娠中の重金属（水銀、鉛、カドミウム）へのばく露によって、妊娠中の望ましい体重増加が変化するかを、血中濃度を四分位※にわけて検討しました。重金属の影響は、水銀、鉛、カドミウムについて解析しました。

その結果、まず、妊娠前にやせ型であった女性は、普通体型や肥満体型の女性に比べて、より多くの低出生体重や SGA の新生児を出産したり、鉗子（かんし）分娩・吸引分娩が多くなったり、出産後の体重の戻りが悪い傾向がみられました。反対に、肥満体型の妊娠女性は、1 分後アプガースコア 7 未満、LGA または巨大児の出産、帝王切開、妊娠糖尿病、妊娠高血圧症候群の割合が多いことがわかりました。

そして、短期的、長期的（母親と子ども）両方の健康影響を考慮した妊娠中の適切な体重増加量の範囲は、妊娠前の体格ごとに、やせ：10 ～ 14 kg、普通：6 ～ 12 kg、肥満：4 ～ 8 kg となりました。胎児に対する影響やより長期的な影響を加味した結果、特に、妊娠前にやせ型であった女性は、厚生労働省が示す推奨体重増加量より大きな値の体重増加が許容される可能性があることがわかりました（＊）。

また、妊娠中の重金属へのばく露が妊娠中の望ましい体重増加量の範囲の決定に影響することがわかりました。本研究では、血中水銀濃度が高く（5.21 ng/g 以上）やせの妊娠女性では、妊娠中の望ましい体重増加の範囲を決定することができませんでした。また、水銀（3.67 ～ 5.21 ng/g）、鉛（5.21 ng/g 以上）およびカドミウム（0.67 ng/g 以上）が高く肥満体型の妊娠女性でも同様でした。この結果は、重金属へのばく露が、妊娠中の望ましい体重増加の決定に影響することを示しています。

（＊）厚生労働省と本研究では、望ましい妊娠中の体重増加量の求め方が違いますので、比較する際には注意が必要です。

◆補足

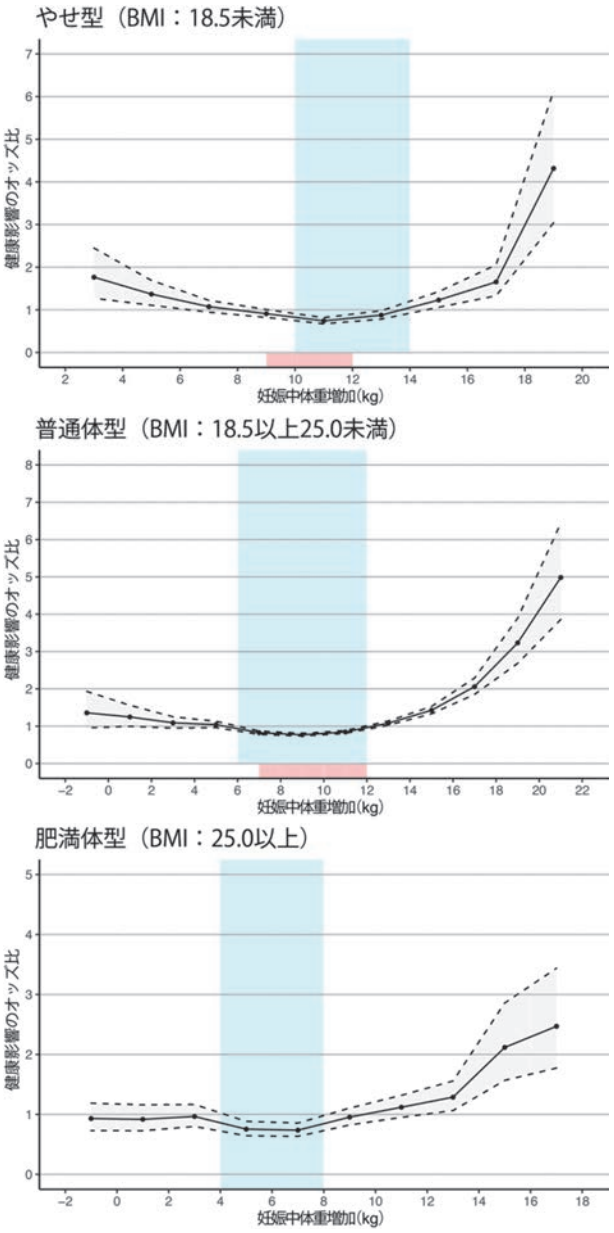
本研究の強みは、約 10 万人の追跡調査のデータを用いたことです。これによって十分な数の対象者を解析することが可能になり、より信頼性の高い結果が得られます。また、より長期的な影響を加味できたことも、本研究の特徴です。

一方で、本研究にはいくつかの限界があります。本研究では、母親と子どもの健康影響は、それぞれ同じ重要度を持っていると仮定しましたが、先行研究では、それぞれの健康影響について重み付けをしているものもあります。母親の血液は、妊娠中後期に採取されたものであり、その試料を用いて測定した重金属濃度は、必ずしも妊娠期間全部にわたるばく露を反映しているわけではありません。また、重金属以外の化学物質が、今回考慮した健康状態に影響することも報告されていますが、本研究では考慮していません。さらに、出産後 6 か月の母親の体重と 3 歳時の子どもの身長· 体重は、自記式の質問票から得られたデータで、正確ではない可能性があります。

発表論文

Exposure to heavy metal modifies optimal gestational weight gain: a large nationally representative cohort of the Japan Environment and Children's Study
J Chau-Ren, et al.
Environment International. 2021 Jan; 146: 106276.
DOI: 10.1016/j.envres.2018.06.025

◆参考図



妊娠前の体型別の妊娠中の望ましい体重増加範囲

妊娠女性と子どもの短期的・長期的健康影響のオッズ比※が 1 を超えない（影響がない）範囲を望ましい体重増加範囲としました。青はエコチル調査の結果から求めた望ましい体重増加範囲、ピンクは厚生労働省の示す推奨体重増加量の範囲です。実線は予測値、点線は予測値の 95% 信頼区間※を示しています。

妊娠中における調理済み食品の摂取頻度と妊娠帰結との関連

愛知ユニットセンター
玉田　葉月（名古屋市立大学）　杉浦　真弓（名古屋市立大学）　上島　通浩（名古屋市立大学）

研究のポイント

- 妊婦の週に 1 回以上の市販の弁当または冷凍食品の摂取頻度と死産※との関連が明らかとなりました。
- 本研究で調べた他の調理済み食品（レトルト食品、インスタント食品、缶詰食品）の摂取頻度については、死産との関連は認められませんでした。
- これまで報告されている他の研究の通り、妊婦のカフェインを含む飲料（コーヒーや茶類）の摂取頻度は、妊娠帰結（死産、早産※、SGA※）、低出生体重）と関連がありました。
- 本研究で示された妊婦の調理済み食品の摂取頻度と妊娠帰結との関連について、直接的に影響を及ぼしている物質やメカニズムは不明であり、今後さらなる研究が必要となります。

◆研究の背景

近年、人々の食生活は世界的に変化しており、調理済み食品の消費は増加傾向にあります。しかし、妊婦における調理済み食品の摂取が、生まれた子どもの健康、特に妊娠帰結にどのような影響があるかということは明らかにされていません。

そこで本研究では、妊婦の調理済み食品（市販の弁当、冷凍食品、レトルト食品、インスタント食品、缶詰食品）と市販の飲料（コーヒー豆や茶葉から抽出されたもの、ペットボトルや缶で販売されているコーヒーや茶類）の摂取頻度と妊娠帰結（死産、早産、SGA、低出生体重）との関連について、94,062 組の親子から得られたデータをもとに、調べました。

なお、94,062 組の親子における死産、早産、SGA、低出生体重の頻度はそれぞれ 0.9%（842）、4.8%（4,547）、7.0%（6,577）、8.1%（7,601）でした。本研究では初期流産との関連を調べることはできませんでした。

◆研究内容と成果

1）妊婦の調理済み食品の摂取と死産との関連

調理済み食品のうち、市販の弁当または冷凍食品の摂取頻度と死産には関連があることがわかりました（参考図）。その他の調理済み食品（レトルト食品、インスタント食品、缶詰食品）の摂取頻度と死産との関連は認められませんでした。

2）妊婦のコーヒーや茶類の摂取と妊娠帰結との関連

妊婦のカフェイン摂取が早産や低出生体重と関連があることが知られていますが、本研究でも同様に、死産、早産、SGA、低出生体重と関連があるという結果が得られました。

なお、本研究は、母親の年齢、体格、喫煙歴、飲酒歴、学歴、収入、体外受精、過去の妊娠、妊娠合併症、労働環境、エネルギー摂取量などの要因の影響を考慮して解析を行いました。

◆今後の展開

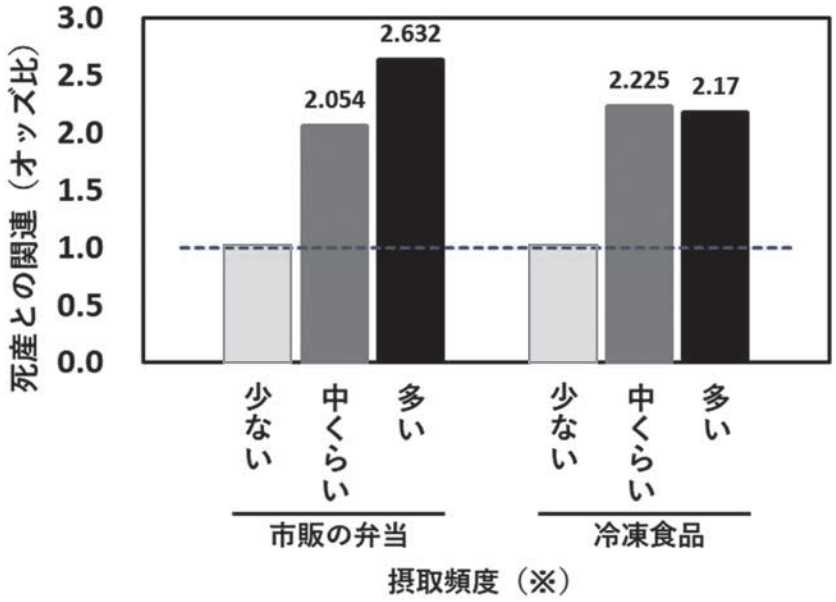
以上の結果から、調理済み食品（市販の弁当または冷凍食品）やカフェインを含む飲料の摂取頻度が妊娠帰結に影響を及ぼす可能性が示されました。しかし、本研究の重要な点は、直接の原因となる物質やメカニズムがわからないことが限界点であることです。また、本研究では扱わなかった他の要因（調理済み食品以外の食生活、生活習慣などの背景）の影響を完全に否定することはできません。そのため、今後は生体試料なども用いた詳細な検討が必要です。

このような研究を蓄積していくことにより、妊娠中の望ましい食生活（何をどのように食べるか）について、より詳細な根拠を社会に提示することができるようになると考えられます。

発表論文

Impact of ready-meal consumption during pregnancy on birth outcomes: The Japan Environment and Children's Study
H Tamada, et al.
Nutrients. 2022 Feb 20; 14（4）: 895.
DOI: 10.3390/nu14040895

◆参考図



妊婦の調理済み食品の摂取頻度と死産との関連

摂取頻度　少ない：週に１回未満、中くらい：週に１～２回、多い：週に３～７回以上

妊婦の水銀ばく露と妊娠糖尿病との関連

宮城ユニットセンター
龍田　　希（東北大学）　仲井　邦彦（東北大学）

研究のポイント

- 妊婦の血液中の水銀※濃度（妊娠中期・末期）と妊娠糖尿病※の関連性を解析しました。
- 妊婦の血液中の水銀濃度が高い場合に妊娠糖尿病の発症頻度が高まり、その発症リスクを示すオッズ比※が増加する様子が示されました。
- 妊娠糖尿病の発症要因は多様であり、水銀ばく露※の寄与は小さいと考えられますが、引き続きメカニズムなどの検証が必要と考えられます。

◆研究の背景

妊娠糖尿病は、妊婦自身にも出生児にも悪影響を及ぼすことがわかっていることから、発症を予防することが求められる疾患です。そのため妊娠糖尿病に関連する要因を調べる研究が多く進められており、これまでに喫煙や肥満、高年齢での出産など多様な要因が報告されています。海外の先行研究において、妊娠中の水銀ばく露が妊娠糖尿病の発症に関連することが報告されました。そこで、本研究ではエコチル調査に登録された方々を対象に、妊婦の血液中の水銀濃度と妊娠糖尿病の関連について解析しました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査にご参加いただいた 104,602 名の妊婦のうち、データのそろっている 78,964 名を対象に解析を行いました。全対象者のうち妊娠糖尿病の方の割合は 2.1%でした。妊婦の血液中の金属の中央値は、水銀が 3.6 ng/g でした。解析の結果、妊婦の血液中の水銀濃度が高くなることと、妊娠糖尿病の発症頻度が高くなることとの関連が示されました（参考図）。影響が観察される濃度を調べる解析結果によると、妊婦の血液中の水銀濃度が 4.99 ng/g 以上の場合に、妊娠糖尿病へ影響を与えることが示唆され、エコチル調査に登録された女性の 27.1% が超過していることが示されました。

◆今後の展開

本研究から、妊婦の血液中の水銀濃度が高くなることと妊娠糖尿病の発症頻度が高くなることとの関連が示されました。ただし、水銀に起因する妊娠糖尿病の発症リスクはオッズ比で 1.3 程度と大きくはない影響であると判断されます。妊娠糖尿病の発症要因は水銀以外にも喫煙や肥満、高年齢での出産など多くの要因が関与しますので、水銀のばく露を控えることだけで発症リスクを回避できるものではありません。また、妊娠糖尿病の発症メカニズムは未解明であることから、さらなる検討が求められます。

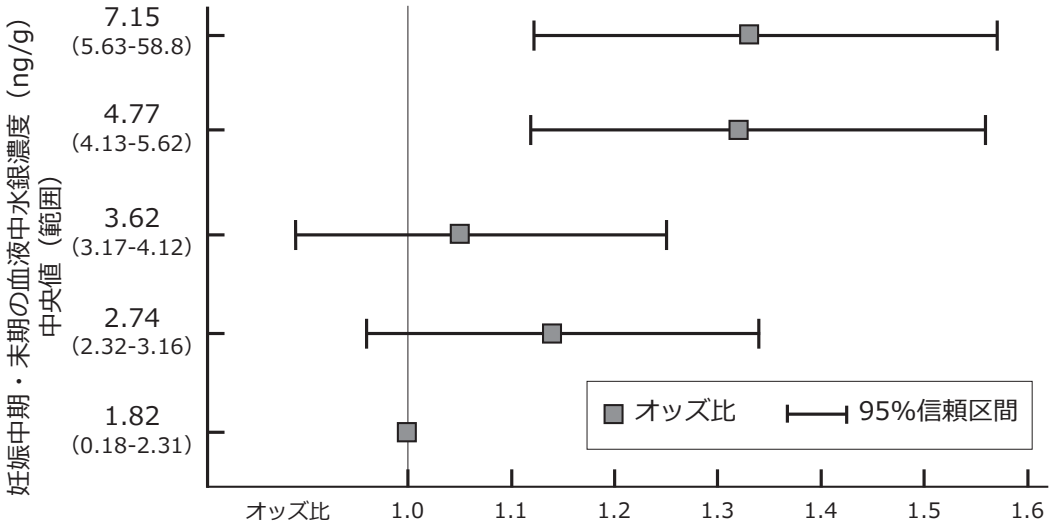
水銀は、食物連鎖で上位の魚に多く含まれています。このため、厚生労働省は、妊婦に対しメチル水銀含有量の高い特定の魚の摂取を控えるよう注意喚起を行っています。その一方、魚は胎児の成長を促す栄養素が豊富に含まれているため、妊娠中に積極的に摂取すべき食材でもあります。今回の研究結果により認められた影響は軽微であり、厚生労働省が推奨する魚の食べ方を見直す必要は現時点ではないと考えます。

エコチル調査は、環境省予算により長期にわたる出生コホート調査として進められてきた調査研究事業です。本研究にご参加いただいているご家族の皆様に感謝いたします。

発表論文

Association between whole blood metallic elements concentrations and gestational diabetes mellitus in Japanese women: the Japan Environment and Children's Study
N Tatsuta, et al.
Environmental Research. 2022 Sep; 212（PartB）: 113231.
DOI: 10.1016/j.envres.2022.113231

◆参考図



妊娠中期・妊娠末期の妊婦の血液中水銀濃度と妊娠糖尿病の発症の解析

妊娠中期・末期の妊婦の血液中水銀濃度について、濃度が低い方から高い方へ５つに分割して解析しました。低い群を基準（1.0）とし、高い群では妊娠糖尿病の発症リスクがやや高まることがわかりました。これらの関連は、母親の採血時年齢、妊娠前の BMI、妊娠糖尿病の既往歴などを考慮した解析を行った結果です。

妊婦の血中水銀およびセレン濃度と児の出生時体格との関連

北海道ユニットセンター
岸　　玲子（北海道大学）　小林　澄貴（北海道大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国データを用いて、国立環境研究所と北海道大学等が共同で、妊婦の血中水銀およびセレン濃度と出生時体格との関連を調べました。
- 血中水銀濃度と出生時体格（出生体重、出生身長、出生頭囲、出生胸囲など）との関連について、出生頭囲との関連が認められました。血中セレン濃度が最も低い群の中で、血中水銀濃度と出生時体格との関連を調べたところ、血中水銀濃度は出生体重および出生頭囲と関連が認められたもののわずかでした。
- 妊婦の血中セレン濃度と出生時体格との間に関連は認められませんでした。

◆研究の背景

出生時体格とは、子どもが生まれる時点の体格のことです。出生時体格（出生体重、出生身長、出生頭囲、出生胸囲など）は、胎児期の子どもの発育の指標でもあります。出生時体格が小さすぎる場合と大きすぎる場合に、生後に肥満、メタボリックシンドロームが発症しやすくなる可能性があることが指摘されています。

出生時体格が小さくなる原因として様々な要因がありますが、これまでに、海外の研究グループによる疫学研究では、胎児期のメチル水銀ばく露※が出生時体格に影響する可能性が指摘されています。わが国では、メチル水銀の主要ばく露源は魚介類であると言われています（多く蓄積している魚種と少ない魚種があります）。セレンは人にとって必須微量元素であり、主な摂取源は食事です。これまでに、動物実験からセレンは酸化ストレスを防ぐ可能性が指摘されています。また、セレンはその他有害金属と相互作用し、互いの毒性を軽減させることも報告されています。しかし、妊婦の水銀とセレンが出生時体格に及ぼす影響の報告はほとんどなく、妊婦の水銀およびセレンばく露と出生時体格との関連はよくわかっていません。

われわれは、妊婦の血中水銀とセレン濃度が子どもの出生時体格（出生体重、出生身長、出生頭囲、出生胸囲など）に影響しているのではないかと考え、疫学的手法を使って検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、平成 28 年 4 月に確定された妊婦約 10 万人のデータ「出産時全固定データ」と、妊娠中期（22 週以降）から後期までに採取した妊婦の血液のうち、ランダムに選んだ約 20,000 人分の妊婦の血中金属類元素濃度データ「金属類第一次固定データ」（平成 29 年 4 月確定）を使用しました。

このうち、血中金属類元素データおよび出生時体格のデータがそろった 17,998 人の妊婦のうち、死産、流産、および双子以上の場合、さらに関連因子と考えたものに何らかの欠測データがある人を除いた 15,444 人を解析対象としました。

出生時体格の関連因子として考えられている妊婦の年齢、妊娠前の妊婦の体格指標、出産歴、妊娠中の喫煙習慣、妊娠中の飲酒習慣、教育歴、世帯収入、在胎週数、子どもの性別、さらに出産様式（経腟分娩・帝王切開）を考慮した研究デザインを用い、血中水銀およびセレン濃度（水銀とセレン濃度はそれぞれ四分位※に 4 分割したもの）と出生時体格との関連について重回帰分析※あるいはロジスティック回帰分析※を使って検討しました。さらに血中水銀濃度と出生時体格との関連については血中セレン濃度別で分けた解析も行いました。

最も水銀濃度が低い妊婦集団（3,848 人）と比較して、最も水銀濃度が高い妊婦集団（3,868 人）から生まれた子どもは出生体重が 13 g（95% 信頼区間※：－ 28，3）小さかったものの、統計学的に有意な関連はありませんでした。また、最もセレン濃度が高い妊婦集団（3,928 人）と比較して、最もセレン濃度が低い妊婦集団（3,818 人）から生まれた子どもは出生体重が 9 g（95% 信頼区間：－ 6，25）大きかったものの、統計学的に有意な関連はありませんでした。

頭囲に関しては、最も水銀濃度が低い妊婦集団と比較して、最も水銀濃度が高い妊婦集団から生まれた子どもは出生頭囲が 0.076 cm（95% 信頼区間：0.014，0.137）小さいという結果でした。

妊婦のセレン濃度で分け、水銀濃度と出生時体格との関連を検討したところ、最もセレン濃度が低い妊婦集団の中で、最も水銀濃度が低い妊婦集団（1,423 人）と比較して、最も水銀濃度が高い妊婦集団（474 人）から生まれた子どもは出生体重が 41 g（95% 信頼区間：5，75）小さく、出生頭囲が 0.156 cm（95% 信頼区間：0.017，0.294）小さいという結果でした。

◆ 今後の展開

血中水銀濃度と出生時体格との関連について、血中セレン濃度でわけない全数での解析では出生頭囲との関連が認められました。さらに、最もセレン濃度が低い妊婦集団の中で、血中水銀濃度と出生体重および出生頭囲との関連が認められました。

血中水銀濃度と出生時体格との関連について、血中セレン濃度を考慮したとき、妊婦のセレン濃度が最も低い妊婦集団の中で、血中水銀濃度が最も低い妊婦集団と比較して最も高い妊婦集団で出生体重は 41g の減少、出生頭囲は 0.156 cm の減少が認められました。平均出生体重は 3025.9 g（標準偏差 405.3 g）、出生頭囲は 31.8 cm（標準偏差 1.8 cm）であり、検出された出生体重や出生頭囲の減少量は、その 1%前後の変化量でした。現時点では、出生児の健康状態が危惧されるような差ではないと考えられます。

本研究はわが国で妊婦の血中水銀およびセレン濃度と出生時体格との関連を調べた報告です。エコチル調査では、これらの金属以外の環境要因、遺伝要因、および社会経済要因も調べています。引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかとなることが期待されます。

発表論文

Association of blood mercury levels during pregnancy with infant birth size by blood selenium levels in the Japan Environment and Children's Study: a prospective birth cohort
S Kobayashi, et al.
Environment International. 2019 Feb 8; 125: 418-429.
DOI: 10.1016/j.envint.2019.01.051

妊娠中の血中マンガン濃度と出生児体格との関連

千葉ユニットセンター
山本　緑（千葉大学）　森　千里（千葉大学）

研究のポイント

- 国立環境研究所と千葉大学が共同で、妊婦の血中マンガン濃度と新生児の出生時体格との関連を調べました。
- 妊婦の血中マンガン濃度が低い場合と高い場合に、男児の出生体重の減少が認められました。
- 妊婦を血中マンガン濃度により 4 つのグループ（Q1 ～ Q4）に分けて比較すると、濃度が低いグループ（Q1）や高いグループ（Q4）はやや高いグループ（Q3）に比べて、男児の新生児が SGA※となるリスクが高いことが示されました。
- 女児の出生体重と妊婦の血中マンガン濃度との関連は認められませんでした。
- 男女児ともに、妊婦の血中マンガン濃度が低くなると、わずかに出生時の頭囲が減少することが示されました。

◆研究の背景

小さく生まれた赤ちゃんは、生後の疾患や成長後の慢性疾患のリスクが高くなることが指摘されています。エコチル調査では子どもの健康の一つの要素として、胎児の成長に関わる要因を調べる研究を進めています。

マンガンは人に必須な微量金属です。多くの食品に含まれ、体内の酵素の働きや骨の形成に関わっています。胎児の成長にも必要な栄養素です。一方、体内に多く取り込まれると神経毒性を示すことがあります。

これまでの海外の研究により、出産時の母親の血中マンガン濃度が出生体重と関連することが報告されています。妊娠中に体内に取り込まれたマンガンと胎児の成長との関わりを明らかにするためには、より多くの妊婦について血中マンガン濃度を測定する研究が必要ですが、これまでこのような研究はなく、妊娠中の血中マンガン濃度と新生児の体格との関連はよくわかっていませんでした。

◆研究内容と成果

本研究は、妊娠中の母親の血中マンガン濃度と、新生児の出生時の体重、身長、頭囲との関連について、解析を行いました。解析には、妊娠中の血中マンガン濃度を測定した母親と単胎（双子や三つ子でない）新生児 16,473 組のデータを使用しました。出生時の体格にかかわるさまざまな要因の影響を取り除くための統計学的な手法を用いて分析を実施しました。

1）妊婦の血中マンガン濃度と出生時の体格との関連

男児の出生体重は妊娠中の血中マンガン濃度 19 μg/L で最も多く、マンガン濃度が低値あるいは高値では出生体重の減少が認められました（図 1）。女児の出生体重は、妊婦の血中マンガン濃度との関連はみられませんでした。

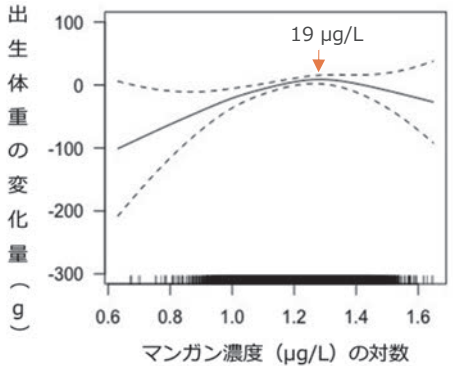


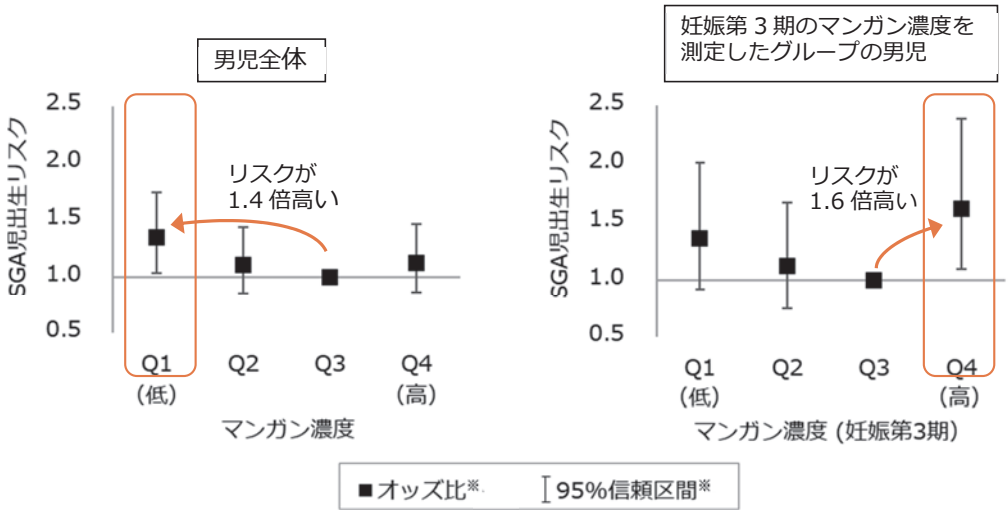
図 1．妊婦の血中マンガン濃度と男児の出生体重との関係
実線は出生体重の推計値、点線は 95% 信頼区間※、横軸上の縦線は一人一人の測定値を示しています。男児の出生体重は、妊婦の血中マンガン濃度 19 μg/L 付近で最も多く、低濃度、高濃度では出生体重が減少しました。

出生時の頭囲は男女児ともに、妊娠中の血中マンガン濃度が低値になるとわずかに減少する傾向が認められました。血中マンガン濃度と出生時の身長との関連はみられませんでした。

マンガンの影響は、妊娠時期により異なる可能性があるため、妊娠第 2 期（14 ～ 27 週）の血中マンガン濃度を測定したグループと妊娠第 3 期（28 ～ 40 週）の濃度を測定したグループに分けての分析も行いました。その結果、妊娠第 3 期の血中マンガン濃度が低値あるいは高値の場合にのみ男児の出生体重の減少が認められ、妊娠第 2 期の血中マンガン濃では男女児とも出生体重との関連は認められませんでした。

2）妊婦の血中マンガン濃度と SGA 児出生リスクとの関連

SGA は small-for-gestational-age の略で、新生児の出生体重が、在胎週数に見合う標準的な出生体重に比べて小さく生れてくることを指します。在胎週数毎のグループで 100 人中小さいほうから 10 番目以内に入る場合に SGA とみなされます。血中マンガン濃度を低い順に Q1 ～ Q4 の 4 つのグループに分け、SGA の新生児が生まれるリス



	マンガン濃度	SGA 児の割合
Q1	≤13.24μg/L	9.4%
Q2	13.25－16.07 μg/L	7.8%
Q3	16.08－19.54 μg/L	7.0%
Q4	19.55 μg/L ≤	7.5%

	マンガン濃度（妊娠第 3 期）	SGA 児の割合
Q1	≤14.50μg/L	9.7%
Q2	14.51－17.44 μg/L	7.9%
Q3	17.45－21.01 μg/L	6.8%
Q4	21.02 μg/L ≤	9.4%

図 2. 妊婦の血中マンガン濃度別に見た男児の SGA 児が生まれるリスク

クを比較しました。

男児では、妊婦の血中マンガン濃度が最も低いグループ（Q1）で、やや高いグループ（Q3）群と比較して SGA 児が生まれるリスクが 1.4 倍程度高くなりました（図 2 左）。女児の SGA 児が生まれるリスクは、妊婦の血中マンガン濃度との関連はみられませんでした。

妊娠時期別の分析では、妊娠第 3 期の血中マンガン濃度が最も高いグループ（Q4）で、やや高いグループ（Q3）と比較して男児の SGA 児が生まれるリスクが 1.6 倍程度高くなりました（図 2 右）。妊娠第 2 期のマンガン濃度と SGA 児が生まれるリスクとの関連は男女児とも認められませんでした。

◆ 今後の展開

本研究では、日本国内の妊婦約 16,000 人について測定を行いましたが、血中マンガン濃度は 4.3 ～ 44.5 μg/L（中央値※416.2 μg/L）で、過去の論文で報告された濃度と比較して、特に高い値はみられませんでした。血中マンガン濃度の低値や高値がどのような原因により生じたのかは、本研究ではわかりません。マンガンはさまざまな食品に含まれ、通常の食生活では欠乏しないと言われていますが、マンガンの血中濃度が低い場合は、食事からのマンガンの摂取量が少ないことが考えられます。一方、消化管にはマンガンの吸収を調節する仕組みがあるため、マンガンを多く含む飲食物をたくさん摂取しても、それによって血中マンガン濃度が高くなるとは限りません。鉄の摂取量が少ない場合には血中マンガン濃度が高くなる傾向があります。また、大気中に浮遊する物質を吸い込むことにより、マンガンが体内に吸収されることがあります。なお、国内でも海外でも、マンガンの血中濃度の基準値は定められていません。

本研究では、妊娠 28 週以降の血中マンガン濃度が低値あるいは高値の場合に、男児の出生時体重が減少し、SGA 児が生まれるリスクが高くなることが示されました。妊婦が体内に取り込むマンガンが少なくても多くても胎児の成長が抑制される可能性がありますが、その仕組みはまだ明らかになっていません。マンガンは胎盤を保護する酵素の成分であることから、胎児に栄養を供給する胎盤の機能に影響している可能性があります。この影響は男児のみに認められましたが、男女で差が生じた原因については、まだわかっていません。また、出生児の体格が、その後の健康や発達とどのように関連するかについては、今後さらに研究が必要です。

エコチル調査では、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにするため、金属以外の環境因子、社会経済的因子、精神的肉体的ストレス、遺伝的要因についても調べています。

発表論文

Association between Blood Manganese Level during Pregnancy and Birth Size: the Japan Environment and Children's Study (JECS)
M Yamamoto, et al.
Environmental Research. 2019 Feb 8; 172: 117-126.
DOI: 10.1016/j.envres.2019.02.007

妊娠期における母親の殺虫剤・防虫剤の使用と新生児の体重・身長の発育との関連

愛知ユニットセンター
松木　太郎（名古屋市立大学）　**上島　通浩**（名古屋市立大学）

研究のポイント

- 妊婦が燻煙式殺虫剤を使用した場合、使用しなかった場合に比べて、出生体重の推定平均値（＊）が約 12g 減少しました。
- 妊婦の蚊取り線香 / 電気式蚊取り器の使用頻度が増えるほど、生後 1 か月までの身長増加量の推定平均値が減少し、毎日使用した場合は一度も使用しなかった場合に比べ、推定平均値が約 0.1cm 小さくなることが示されました。
- 妊婦の殺虫剤・防虫剤使用の組み合わせパターン上位 5 つのうち、衣類用防虫剤、屋内用スプレー式殺虫剤、蚊取り線香 / 電気式蚊取り器、虫よけスプレー / 虫よけローションをすべて使用したパターンの身長増加量の推定平均値が最も小さく、衣類用防虫剤のみ使用および何も使用しなかったパターンに比べて推定平均値が約 0.2cm 小さくなることが示されました。
- これらの結果から、妊婦の殺虫剤・防虫剤の使用が子どもの体格の発育に及ぼす影響は、個人レベルで見ると大きくありませんでした。ただし、殺虫剤・防虫剤の妊娠中の使用が、子どもの体格の発育にとどまらない様々な発達とも関連するかについては十分に解明されていないため、今後はさらなる検討が必要です。

（＊）推定平均値は、母親の年齢や子どもの疾患の有無など、殺虫剤・防虫剤の使用および子どもの体格の発育に関わる様々な要因の影響を調整して算出した平均値です。そのため、実際に観測された平均値とは異なります。

◆研究の背景

日本では様々な害虫に対して、殺虫剤、防虫剤、虫よけ、除草剤などが一般家庭で使用されています。一方で、それらを妊娠中に母親が使用すると、生まれてくる子どもの体重や身長の発育にどのような影響が現れるかについては十分に明らかにされていません。そこで本研究では、妊娠期における母親の家庭内での殺虫剤や防虫剤（衣類用防虫剤、屋内用スプレー式殺虫剤、蚊取り線香 / 電気式蚊取り器、ウジやボウフラ用の液体殺虫剤、除草剤や園芸用殺虫剤、虫よけスプレー / 虫よけローション、燻煙式殺虫剤）の使用と、子どもの体格の発育の指標（出生時の体重・身長と生後 1 か月までの体重増加量・身長増加量）との関連について、93,718 名の妊婦が自身で回答した質問票から得られたデータと、医療機関で得られた出生時と生後 1 か月の子どもの身長・体重のデータをもとに、それぞれ調べました。

◆研究内容と成果

1）妊婦の燻煙式殺虫剤の使用と子どもの出生体重との関連

妊婦が燻煙式殺虫剤を使用した場合、使用しなかった場合に比べて、出生体重の推定平均値が 11.55g 減少しました（図 1）。

2）妊婦の蚊取り線香 / 電気式蚊取り器の使用と子どもの身長増加量との関連

妊婦の蚊取り線香 / 電気式蚊取り器の使用頻度が増えるほど生後 1 か月までの身長増加量の推定平均値が減少し、毎日使用した場合は一度も使用しなかった場合に比べ、推定平均値が 0.11cm 小さくなることが示されました（図 2）。

3）妊婦の殺虫剤・防虫剤使用の組み合わせパターン上位 5 つと子どもの身長増加量との関連

妊婦の殺虫剤・防虫剤使用の組み合わせパターン上位 5 つのうち、衣類用防虫剤、屋内用スプレー式殺虫剤、蚊取り線香 / 電気式蚊取り器、虫よけスプレー / 虫よけローションをすべて使用したパターンの身長増加量の推定平均値が最も小さく、衣類用防虫剤のみ使用および何も使用しなかったパターンに比べて、推定平均値が 0.21cm 小さくなることが示されました（表 1）。

◆今後の展開

本研究の結果から、特定の殺虫剤・防虫剤の使用は、出生時体重や身長増加量の減少と関連していたものの、出生体重の減少量は 12g 程度、生後 1 か月までの身長増加量の減少量は 0.1cm 程度であったため、個人レベルで見ると必ずしも大きな影響があったとは言えませんでした。しかし、これらの影響が子どものその後の体格の発育を含む様々な発達とどのように関わっていくのかについてはまだ十分に解明されていません。そのため、妊娠中の殺虫剤・

防虫剤の使用の子どもへの影響については、今後さらなる検討が必要です。

今回の研究の限界点は主に 2 つあります。ひとつは、本研究で用いた殺虫剤・防虫剤の使用に関する情報は、7 種類の殺虫剤・防虫剤をそれぞれどの程度使用したかについての妊婦の自己記入式質問票の回答に基づくため、実際の化学物質のばく露量はわからなかったことです。もうひとつは、殺虫剤・防虫剤に含まれる成分のうちどれが子どもの体格の発育と関わるかについての検討は困難であったことです。そのため、今後は生体試料なども用いた検討が必要になります。

こうした研究を蓄積していくことにより、殺虫剤・防虫剤の使用がもたらす恩恵とリスクのバランスについて、より詳細な評価を行うことが可能になると考えられます。

発表論文

Association between Prenatal Exposure to Household Pesticides and Neonatal Weight and Length Growth in the Japan Environment and Children's Study
T Matsuki, et al.
International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Jun 26; 17（12）: E4608.
DOI: 10.3390/ijerph17124608

◆参考図

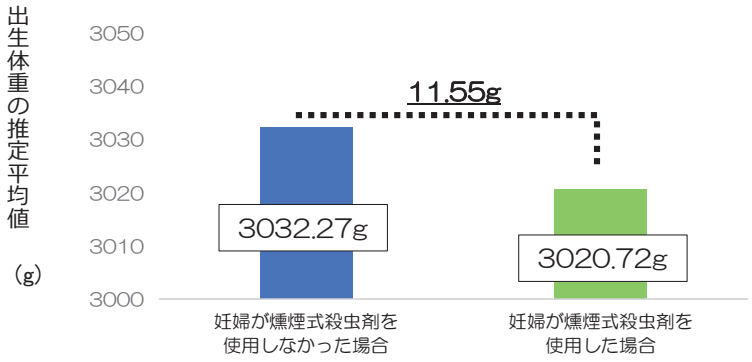


図 1. 妊婦の燻煙式殺虫剤の使用と子どもの出生体重との関連

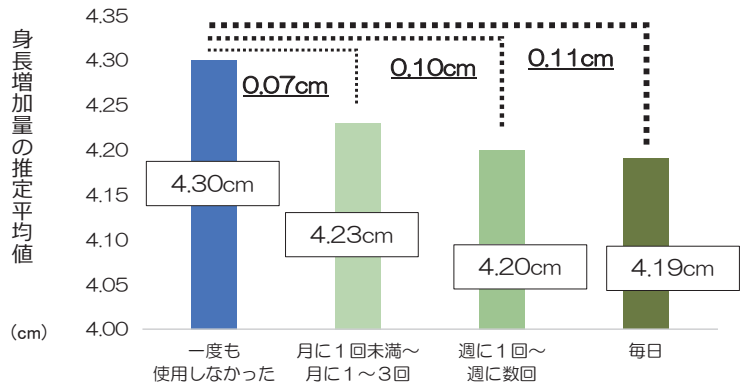


図 2. 妊婦の蚊取り線香 / 電気式蚊取り器の使用と子どもの身長増加量との関連

表 1. 妊婦の殺虫剤・防虫剤使用の組み合わせパターン上位 5 つと子どもの身長増加量

妊婦の殺虫剤・防虫剤使用の上位5パターン	全体におけるこのパターンの割合	出生後から生後1か月までの身長増加量(cm)
1位：衣類用防虫剤のみ使用	約15%	4.34
2位：何も使用しなかった	約13%	4.34
3位：衣類用防虫剤と屋内用スプレー式殺虫剤のみ使用	約4%	4.27
4位：衣類用防虫剤と蚊取り線香/電気式蚊取り器のみ使用	約4%	4.27
5位：衣類用防虫剤、屋内用スプレー式殺虫剤、蚊取り線香/電気式蚊取り器、虫よけスプレー/虫よけローションを使用	約3%	4.13

母体の妊娠中の殺虫剤・防虫剤使用と、治療を要した新生児高ビリルビン血症との関連について

甲信ユニットセンター
野見山哲生（信州大学）　**元木　倫子**（信州大学）　**柴崎　拓実**（信州大学）

研究のポイント

- 母親の妊娠中の殺虫剤・防虫剤の使用と児の高ビリルビン血症との関連について調べました。
- 屋内でのスプレー式殺虫剤の使用頻度が多いと光線療法を要する新生児高ビリルビン血症の発生が 1.21 倍高くなりました。
- スプレーもしくはローションタイプの虫よけ剤の使用頻度が多い場合は発症が 0.70 倍と低くなりました。
- 衣類用防虫剤、蚊取り線香・電気式蚊取り器、園芸用農薬・殺虫剤の使用に関しては、その頻度と治療を要する新生児高ビリルビン血症との関連は認められませんでした。

◆研究の背景

血清ビリルビンが高値になると黄疸となります。黄疸は新生児期によくみられる症状の一つで、一般的におよそ60% の児が顕性黄疸※を呈します。新生児期に黄疸を呈する頻度には人種による差があり、アジア人（黄色人種）は白色人種に比べて 2 倍、黒色人種の 3 倍の頻度です。高ビリルビン血症は核黄疸※、脳性麻痺※のリスク因子※であり、アジア人は核黄疸のリスクが他の人種よりも高いと考えられます。

世界中で広く使用されている農薬や殺虫剤、虫よけ剤には、有機リン、ピレスロイド、カーバメート、ネオニコチノイド系、DEET などがあります。これらの薬剤は体内で抗酸化作用を有する酵素である SOD（superoxide dismutase）、カタラーゼ、グルタチオンリダクターゼなどの活性低下を来し、酸化ストレスを誘導するとされています。過剰な酸化ストレスは赤血球の脂質過酸化から溶血を引き起こします。妊娠中の殺虫剤等のばく露により児の赤血球が溶血を来すと、新生児期の高ビリルビン血症のリスク因子となる可能性があります。

そこで本研究では、母親の妊娠中の殺虫剤・防虫剤の使用頻度が光線療法を要した新生児高ビリルビン血症の発生に与える影響について、疫学的手法を用いて調べることにしました。

◆研究内容と成果

本研究では、平成 28（2016）年 4 月に確定された妊婦約 10 万人のデータを使用しました。解析対象は、妊婦約 10 万人から、妊娠中の衣類用防虫剤、屋内でのスプレー式殺虫剤、蚊取り線香・電気式蚊取り器、園芸用農薬・殺虫剤、スプレーもしくはローションタイプの虫よけ剤の使用頻度に関するデータがそろった母親のうち、死産、流産、出生体重が 2,500g 未満の児、および関連因子と考えたものに何らかの欠測データがある人を除いた 61,751 名としました。

新生児高ビリルビン血症のため光線療法を受けていたのは 5,985 名（9.7%）でした。母体の殺虫剤・防虫剤へのばく露の程度は、妊娠中期 / 後期に行った自己記入式質問票への回答を使用しました。母親が妊娠中に衣類用防虫剤を使用していたのは 36,610 名（59.2%）、屋内でスプレー式殺虫剤を使用していたのは 20,352 名（33.0%）、蚊取り線香・電気式蚊取り器を使用していたのは 19,518 名（31.6%）、園芸用農薬・殺虫剤を使用していたのは 5,333 名（8.6%）、スプレーもしくはローションタイプの虫よけ剤を使用していたのは 15,309 名（24.8%）でした。

一般的に新生児高ビリルビン血症の関連因子として考えられているものには、妊婦の年齢、児の性別、在胎週数、出生体重、出生時仮死の有無、妊娠中の母体合併症の有無、産科的合併症の有無、世帯収入、母の教育歴などがあります。そのため、これらの影響について考慮した研究デザインを用い、妊娠中の殺虫剤・防虫剤の使用頻度と光線療法を要した新生児高ビリルビン血症の発生との関連についてロジスティック回帰分析※により検討しました。

その結果、母親が妊娠中に屋内でスプレー式殺虫剤を使用した頻度が週に数回以上と多い群では、全く使用していない母親から出生した児に比べて光線療法を要する新生児高ビリルビン血症の発生が 1.21 倍（95% 信頼区間※ 1.05-1.38）高いという結果でした。それ以外の使用に関しては、その使用頻度が高いことは光線療法を要する新生児高ビリルビン血症の発生の有無とは明らかな関連がありませんでした。一方、スプレーもしくはローションタイプの虫よけ剤については、全く使用していない群と比べて使用頻度が週に数回以上と多い群の方が、光線療法を要する新生児高ビリルビン血症の発生が 0.70 倍（95% 信頼区間 0.61-0.81）と低いという結果になりました。なお、出生体重が 2,500g 未満の低出生体重児を含めて解析した場合でも同様の傾向となりました。

◆今後の展開

本研究は、妊娠中の殺虫剤・防虫剤へのばく露が新生児に与える影響の１つとして、治療を要する新生児高ビリルビン血症を引き起こすリスクについて検討した初めての研究です。

今回の研究の結果、妊娠中に屋内でのスプレー式殺虫剤の使用頻度が週に数回以上と多い母親から出生した児は、使用していなかった群に比べ、光線療法を要する新生児高ビリルビン血症の発生の可能性が 1.21 倍高いという結果でした。一方、スプレーもしくはローションタイプの虫よけ剤の使用頻度が多い群の方が、光線療法を要する新生児高ビリルビン血症の発生の可能性が低くなる結果となった理由を説明しうる機序については不明です。

本研究では、母親の殺虫剤・防虫剤のばく露に関する情報が血中濃度など客観的なデータとして得られていません。また、調査時期が妊娠中期 / 後期であり、最も新生児の高ビリルビン血症に影響を与えると考えられる妊娠末期（出産直前）におけるばく露について正確に評価できていません。加えて、各医療機関で光線療法を行う基準となる血清ビリルビンの値が異なっている可能性もあり、これらの課題について考慮する必要があります。

エコチル調査では、化学物質以外の環境因子、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因等についても調べています。今後これらの因子と新生児高ビリルビン血症との関係についても知見が出てくることが予想されます。そのため、これらの化学物質以外の因子等との関係の知見も総合して殺虫剤・防虫剤ばく露と新生児高ビリルビン血症の発生との関係について検討する必要があります。引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかとなることが期待されます。

発表論文

Association between pesticide usage during pregnancy and neonatal hyperbilirubinemia requiring treatment: The Japan Environment and Children's Study
T Shibazaki, et al.
International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020 Jun 26; 17（12）: E4608.
DOI: 10.1038/s41390-020-1100-6

妊婦の血中カドミウム濃度と出生児の体格および SGA（small for gestational age）との関連

富山ユニットセンター
稲寺　秀邦（富山大学）

研究のポイント

- 富山大学と国立環境研究所が共同で、妊婦の血中カドミウム濃度と新生児の出生時体格との関連を調べました。
- 妊娠中の母親の妊娠中期および後期の血中カドミウム濃度とその母親から生まれた子どもの出生時の体重・身長・胸囲・頭囲および SGA との関連について男女別に解析を行いました。
- その結果、女児においては、母親の妊娠後期の血中カドミウム濃度が最も低いグループに比べ、最も高いグループで SGA※になる児が 1.9 倍多くなりました。
- 以上より、妊娠後期の血中カドミウム濃度が高いと、低い場合と比べて胎児の成長が抑制される可能性が示唆されますが、本研究で示した結果から断言できるものではありません。

◆研究の背景

赤ちゃんは、一定の期間をお母さんのお腹の中で過ごし、十分に成長してから出生します。しかし、十分に成長できず小さな体格で生まれると、小児期の疾患や成人になってから慢性疾患にかかるリスクが高くなることが指摘されています。そのため、お母さんの体内で赤ちゃんの成長に悪影響を与える物質について調べる研究は非常に重要です。

母親のカドミウム摂取と赤ちゃんの胎児期の成長との関連については、これまで海外で調査が行われていました。その中では、妊娠中の母親の血中カドミウム濃度が高いと出生体重が減少する、あるいは SGA 児の出生が多くなるという報告がありました。しかし、調査によって結果が異なっており、より精度の高い研究が求められていました。

◆研究内容と成果

解析には、平成 28（2016）年 4 月固定「出産時全固定データ（新生児の情報）」および平成 29（2017）年 4 月の「金属類第一次固定データ（妊婦 20,000 人に関する元素の血中濃度）」を使用し、そのうち 17,584 人の妊婦の血中カドミウム濃度と、その妊婦から生まれた新生児の出生時の体重、身長、頭囲、胸囲との関連について解析を行いました。また、SGA 児の出生割合の解析も行いました。

解析には、妊娠中に血中カドミウム濃度を測定した母親と双子や三つ子ではない単胎の新生児 17,584 組からの情報を使用しました。赤ちゃんの出生時の体格は、お母さん自身の年齢、体格、妊娠中の栄養摂取の状況など複数の要因が関連して決まると考えられます。そこで、赤ちゃんの体格に影響を与えると考えられる複数の要因も同時に検討し、統計学的な手法を用いてそれらの影響を取り除く分析を実施しました。

1）妊婦の血中カドミウム濃度

日本国内の妊婦 17,584 人について妊娠中後期に採血を行い、血中カドミウム濃度を ICP-MS 法※にて測定を行ったところ、血中カドミウム濃度は 0.11 ～ 4.73 μg/L（中央値※0.66 μg/L）でした。本研究では、濃度別に 4 つのグループ（濃度の最も低いグループを Q1 として濃度別に Q4 までに分類）に分けて出生時体格との検討を行いました（表 1）。これまでの海外の研究からは、男児より女児のほうが影響が出やすいという報告があったため、性別に分けて解析を行いました。また、カドミウムの影響は、妊娠時期により異なる可能性があります。そのため、血中カドミウム濃度を測定した時期別に、妊娠中期（14 ～ 27 週）と妊娠後期（28 ～ 40 週）に分けた解析も行いました。

2）妊婦の血中カドミウム濃度と出生児体格の関係

血中カドミウム濃度が最も低いグループ（Q1）と比べより濃度が高い Q2、Q3、Q4 において、出生体重、身長、胸囲、頭囲の平均値に差があるかを確認しました。その結果、出生体重の平均値は、Q1 と比べ、Q3、Q4 では減少する傾向がみられました（図 1）。性別や採血時期に分けた検討では、男児においては、いずれの採血時期においても、Q1 と比べより濃度が高いグループの間で出生体重、身長、胸囲、頭囲に何らかの傾向は認められませんでした。しかし、女児において、妊娠後期に血中カドミウム濃度を測定したグループに関しては、Q1 と比べ最も濃度が高いグループ（Q4）で出生体重と胸囲の減少が認められました。

表 1. 分析に用いた妊娠中の血中カドミウム濃度別グループ

	血中カドミウム濃度（μg/L）	検討した人数			
		男児		女児	
		妊娠中期	妊娠後期	妊娠中期	妊娠後期
Q1	≤ 0.497	1,426	817	1,361	779
Q2	0.498 - 0.663	1,349	936	1,292	840
Q3	0.664 - 0.906	1,288	954	1,194	949
Q4	≥ 0.907	1,270	1,014	1,134	981

3）妊婦の血中カドミウム濃度と SGA 児出生リスクの関係

今回は、SGA の判定に、日本小児科学会が日本国内の出生児の体重をもとに算出し、2014 年に発表した基準値を用いました。この分析では、帝王切開で生まれた子を除いた 13,969 組の母子を検討しました。

その結果、男児の検討においては、妊娠中期、妊娠後期ともに、Q1 と比べより濃度が高いグループの間で SGA 児が生まれるリスクに差はありませんでした（図 2-1, 図 2-2）。しかし、女児において、妊娠後期にカドミウム濃度を測定したグループに関しては、Q1 と比べ Q4 で SGA 児が 1.9 倍多く生まれました（図 2-4）。一方、女児においても、妊娠中期にカドミウム濃度を測定したグループでは、濃度が高いグループでも SGA 児が生まれる割合が上昇するわけではありませんでした（図 2-3）。

◆ 今後の展開

本研究では、妊娠後期（28 週以降）の血中カドミウム濃度が高値の場合に、低値の場合と比較して、女児の出生時体重と胸囲が減少し、SGA 児が生まれる割合が高くなることが示されました。この結果から、「妊娠後期の血中カドミウム濃度量が高いと胎児の成長が抑制される可能性」が示唆されますが、この報告から直ちに妊娠中の体内カドミウムの影響を断言できるものではありません。

本研究では、血中カドミウム濃度差、男女差、採血した妊娠期による差が観察されましたが、その理由は明らかではありません。今回の解析では、赤ちゃんの体格に関連する複数の項目を考慮しましたが、喫煙や飲酒といった項目は母親の質問票の回答から得ており客観的なデータではありません。また、カドミウム以外の化学物質濃度や遺伝的な背景については考慮できていません。さらに、カドミウムを測定した採血の時期を、妊娠中期、妊娠後期と区別しましたが、いずれかで測った人をグループ化したのみで、両時期で測定した経時的な変化を考慮したわけではありません。

以上のようなことから、本研究から示唆された「妊娠後期に体内カドミウム量が多いと胎児の成長が抑制される可能性」を明確にするためには、今後さらに別の検討を行って確かめていく必要があります。しかしながら、これまでの研究より多い 17,584 組の母子で確認できた点、カドミウム濃度の採血時期を明確にして確認した点で、これまでの研究より精度が高い報告といえます。

エコチル調査では、引き続き環境因子、社会経済的因子、遺伝的要因について調査し、子どもの発育や健康に影響を与える要因を検討していきます。

発表論文

Association of blood cadmium levels in pregnant women with infant birth size and small for gestational age infants: The Japan Environment and Children's Study
H Inadera, et al.
Environmental Research. 2020 Aug 5; 110007.
DOI: 10.1016/j.envres.2020.110007

◆ **参考図**

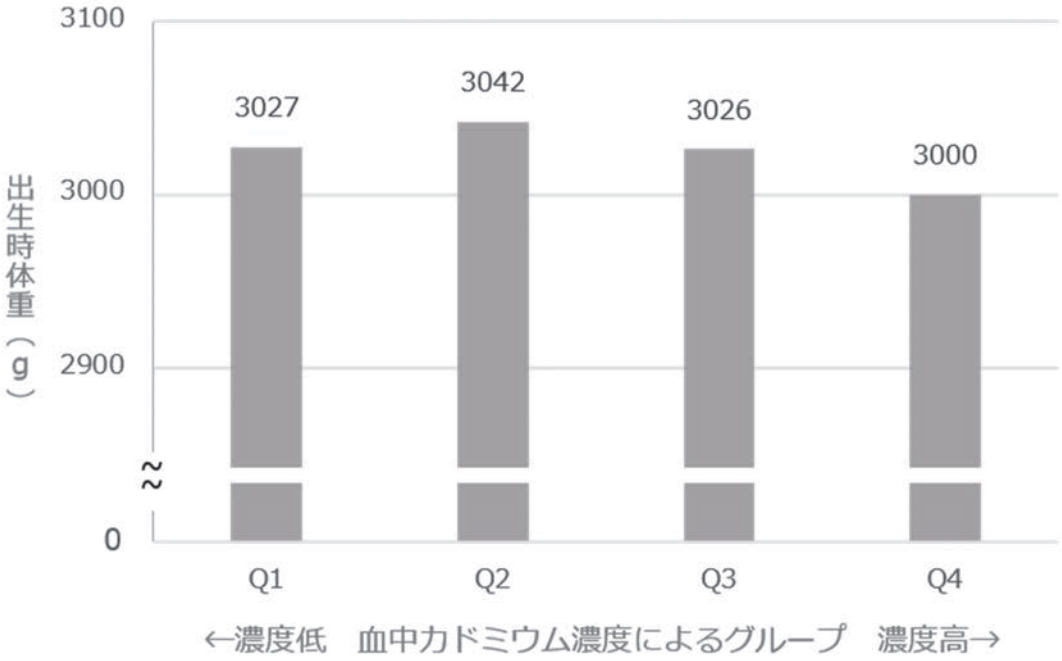


図 1．母親の血中カドミウム濃度別に見た出生児体重（男児・女児の合計の平均）

血中カドミウム濃度別の出生時体重の平均値を示している。このグラフは男児と女児を合わせて計算した平均値を示している。

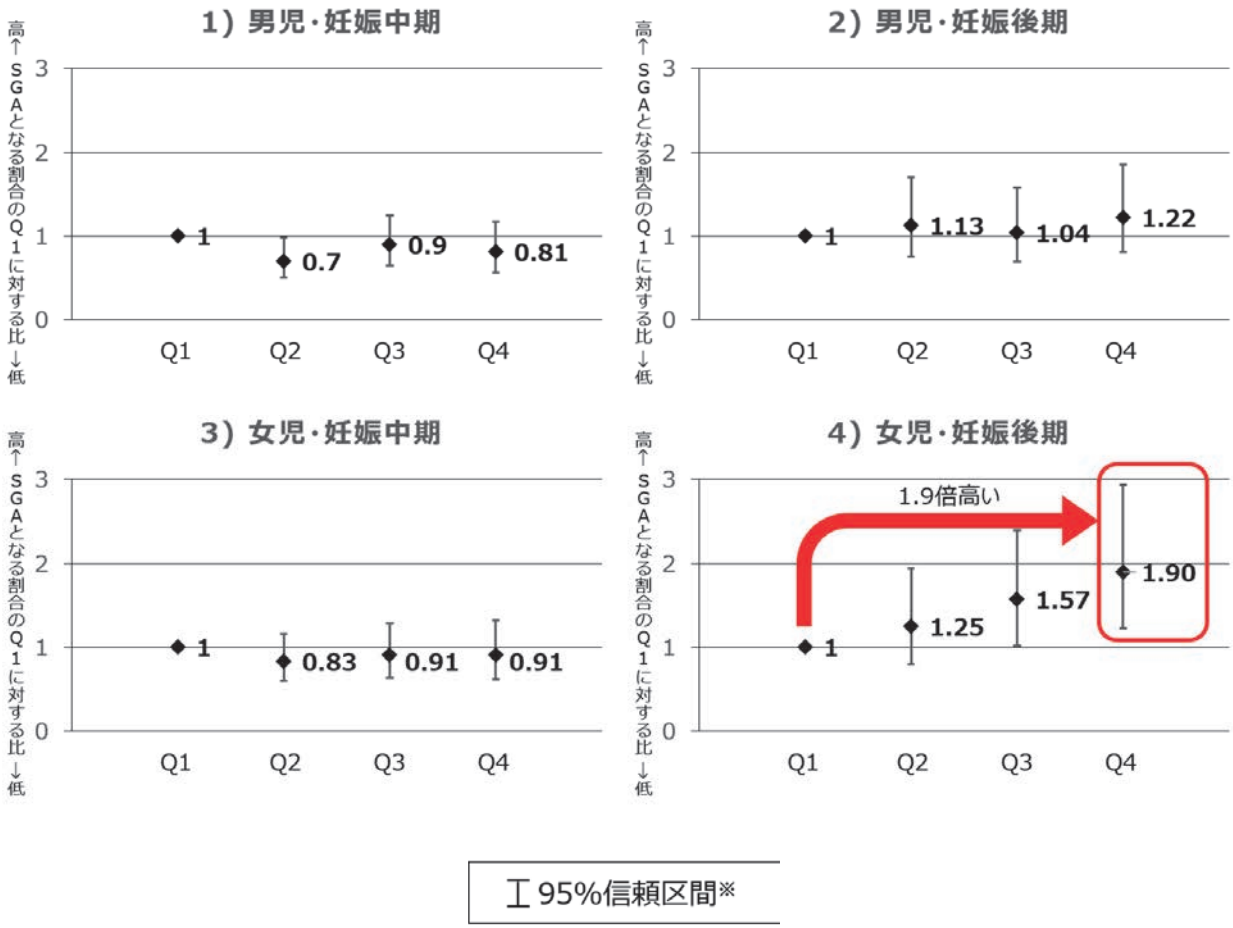


図 2．母親の血中カドミウム濃度別に見た、出生児が SGA となる割合のQ 1 に対する比

血中カドミウム濃度が最も低い Q1 とより濃度が高いグループとを比較したとき、SGA 児が生まれる割合の比を示した図。1）妊娠中期に採血したグループの男児、2）妊娠後期に採血したグループの男児、3）妊娠中期に採血したグループの女児では、Q1 と比較してより濃度が高い Q2、Q3、Q4 のいずれも SGA 児が生まれる割合に差はなかった。一方、4）妊娠後期に採血したグループの女児では、Q1 と比較して最も血中カドミウム濃度が高い Q4 で、約 1.9 倍 SGA 児が生まれる割合が高かった。

妊娠中の血中鉛濃度と出生児体格との関連について

京都ユニットセンター
後藤　禎人（京都大学）　**萬代真理恵**（京都大学）　**佐藤　俊哉**（京都大学）
中山　健夫（京都大学）

研究のポイント

- 京都大学と国立環境研究所が共同で、妊婦の血中鉛濃度と新生児の出生時体格との関連を調べました。
- 本邦における妊婦の血中鉛濃度は、他の国・地域からの報告と比べて、極めて低いことが明らかになりました。
- 妊婦の血中鉛濃度が高くなるにつれて、わずかですが新生児出生体重の減少が認められました。
- また、血中鉛濃度が高くなるにつれて、SGA※（在胎週数に見合う標準的出生体重に比して小さい）や低出生体重で生まれる児※が、わずかに多かったことがわかりました。
- 男女児ともに、妊婦の血中鉛濃度が高くなると、わずかに出生時の身長、頭囲が減少していたことが示されました。
- 本調査では、妊婦の血中鉛濃度と妊娠期間の短縮や早産※との関連は認められませんでした。
- 本調査の妊婦の血中鉛濃度の範囲では、新生児の出生時体格への個人的な影響は限定的であることがわかりました。

◆研究の背景

小さく生まれた赤ちゃんは、生後の疾患や成長後に慢性疾患になりやすいことが指摘されています。エコチル調査では子どもの健康の一つの要素として、胎児の成長に関わる要因を調べる研究を進めています。

鉛は、ばく露※すると人体に悪影響を及ぼすことが知られています。近年、ガソリンや塗料中の鉛使用が規制され、日常生活環境での高濃度のばく露は極めて少なくなりました。一方で、日常的な低濃度ばく露の影響があらたに報告されるようになってきました。なお、これらの鉛の慢性低濃度ばく露は、母体からばく露される胎児期から始まっていると想定されています。

これまでの海外での研究では、自然流産・早産の増加、先天性疾患、出生時体格への影響について報告がありますが、確定的なことは現在まで明らかになっていません。更に、本邦における出生児体格への影響を調べた全国的大規模調査はこれまでにありませんでした。

◆研究内容と成果

本研究は、調査に参加した妊婦の妊婦健診（妊娠中期と後期）時の血液を用いて、母体血中鉛濃度を測定しました。出生児の体格（体重、身長、頭囲）と妊娠期間、早産、SGA、低出生体重児の有無は、診療記録から調査しました。また、平成 28（2016）年 4 月までの出産時全固定データ（新生児の情報）および平成 29（2017）年 4 月までの金属類第一次固定データ（妊婦 2 万人に関する元素の血中濃度）を使用し、そのうち 16,243 人について解析を行いました。

結果：参加妊婦のうち、解析対象となった妊婦の血液中鉛濃度は、中央値※が 0.63（範囲 0.16-7.4）μg/dL であり、約 91%（14,755 人）が 1.0 μg/dL 以下、CDC（米国疾病予防管理センター）の参照水準（5.0 μg/dL 以上）を超える妊婦は 0.03%（4 人）でした。母体血液中の鉛濃度が 0.1 μg/dL 上昇するごとに、5.4g（95% 信頼区間※：3.4-7.5g）体重が減少していました。更に、母体血液中の鉛濃度が 0.1 μg/dL 上昇するごとに、SGA と低出生体重で生まれる児が 1.03 倍（95%CI: 1.02-1.04）多かったことがわかりました。一方で、妊娠期間の短縮や早産は変わりませんでした。以上のことからまとめると、妊娠中の血中鉛濃度が 1.0 μg/dL 以下と低濃度であっても、出生児体格に影響があることがわかりました。しかしながら、その影響は個人個人に対しては小さく、臨床的には、胎児期における鉛ばく露の影響は、極めて限定的であることがわかりました。

◆今後の展開

本研究における限界として、大多数の妊婦の血中鉛濃度が低く、高濃度のばく露の影響には言及できない点、血中鉛濃度の上昇や低下に関わる要因の詳細調査が未実施である点、があげられます。今回の出生時体格へのわずかな影響が、今後、児の成長発達に影響するのか、社会全体でどのような影響があるのか、さらに研究を進めます。

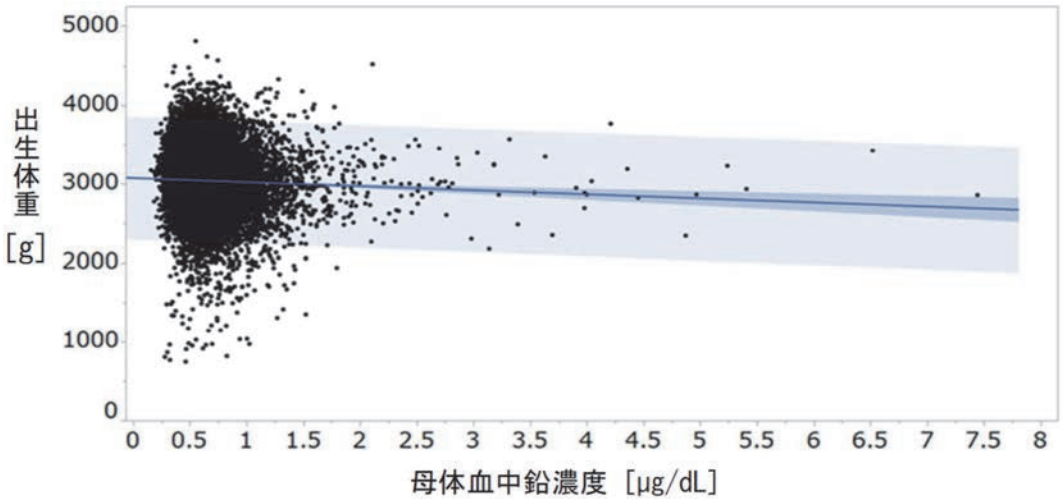
◆補足

妊娠中の鉛ばく露の胎児への影響は、知能などの中枢神経機能への悪影響が最も深刻と考えられています。そのため、妊婦の鉛ばく露濃度には安全と判断できる閾値は設定されていません。今回、妊娠中の低ばく露であっても、出生時体格との関連があったため、ばく露環境での影響は注意が必要だと考えられます。しかしながら、国内における通常の日常環境では、個人的な影響の程度は極めて限定的であり、妊婦健診などでの全員スクリーニング検査は不要と考えらます。

発表論文

Association of prenatal maternal blood lead levels with birth outcomes in the Japan Environment and Children's Study（JECS）: a nationwide birth cohort study
Y Goto, et al.
International Journal of Epidemiology. 2021 Mar 3; 50（1）: 154-164.
DOI: 10.1093/ije/dyaa162

◆参考図



大部分の妊婦の血中鉛濃度は 1.0 μg/dL であり、母体血中鉛濃度が高くなるほど、出生児体重は減少していました。ただし、母体血液中の鉛濃度が 0.1 μg/dL 上昇するごとに、5.4g（95%CI: 3.4-7.5g）の体重減少であり、その個人的な影響は限定的でした。

妊婦の職業上の化学物質ばく露と胎児死亡との関連について

甲信ユニットセンター
大岡　忠生（山梨大学）　**山縣然太朗**（山梨大学）

研究のポイント

- 妊婦の職業上の化学物質へのばく露と胎児の流産※（妊娠 22 週未満）· 死産※（妊娠 22 週以降）との関連を調べた結果、妊娠初期から中期において仕事で毛髪染めの使用頻度が高くなるほど、死産が発生する割合が大きくなる傾向が示されました。なお、妊娠初期の職業上の毛髪染めの使用頻度と流産の発生割合との関連は認められませんでした。
- 妊婦の年齢、喫煙習慣、病歴、業務時間、業務上の立ち時間の長さなどの影響を考慮しても、毛髪染めを使用することがない職に就いていた妊婦に比べて、週 1 回以上の頻度で毛髪染めを使用する職に就いていた妊婦で、死産発生の割合が大きいこととの関連がありました。
- また、妊婦の年齢、喫煙習慣、病歴、業務時間、業務上の立ち時間の長さなどの影響を考慮しても、妊娠発覚時の職業が美容師であることと死産の発生割合が大きいこととの関連が認められました。
- 仕事で使用するその他の化学物質（ガソリン、殺虫剤、漂白剤など）については、妊婦の職業上の使用頻度と流産·死産との関連は認められませんでした。

◆研究の背景

全世界において毎年約 260 万件の死産が発生しており、死産は重大な妊娠合併症の一つとして対策が急がれています。国際的には「妊娠 1,000 件あたり 12 件以下」の目標が掲げられていますが、わが国では年間で 1,000 件あたり約 20 件の死産が発生しており、死産の原因の更なる追究と対策が求められています。

胎児死亡の原因として、これまで妊婦の年齢、肥満、高血圧、糖尿病、喫煙習慣といった要因が明らかになっていますが、妊婦の化学物質ばく露※と死産の発生との関連についてはよくわかっていません。一方で、女性の社会進出が進む現代社会において、妊婦が仕事を続けることで、職種によっては意図せずして様々な化学物質にばく露される機会が増えている可能性が考えられます。

本研究では、妊婦の職業上の化学物質ばく露およびその頻度と、流産または死産の発生割合との関連について、疫学的な手法を用いて検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、妊婦に対する自記式質問票※に有効な回答があり、分娩時の産科医師による診療記録に生産か死産かの記録がある 101,446 人（うち流産：923 人、死産：379 人）のデータを使用しました。

日常的に用いることの多い 4 種類の化学物質（①灯油·石油·ベンジン·ガソリン②塩素系漂白剤③殺虫剤·除草剤④毛髪染め）について、妊娠初期と妊娠中期のそれぞれにおいて妊婦が仕事で半日以上かけて使用した頻度を回答してもらい、その後の流産と死産の発生割合との関連を調べました。関連を調べる上で、妊婦の年齢、喫煙習慣、病歴、業務時間、業務上の立ち時間の長さなど、死産や流産の発生と関連を持つ可能性がある要素については、それらの影響を考慮して解析を行い、オッズ比※を算出しました。更に、調査した職種のうち、化学物質に接する機会の多い美容師と農業従事者については、職業への従事そのものと流産·死産の発生割合との関連について調べる解析も行いました。

妊娠初期から中期において仕事で毛髪染めを使用することがない妊婦の死産の発生割合は 1,000 人当たり 1.6 件でしたが、月に 1 ～ 3 回使用する妊婦では 1.9 件、週 1 ～ 6 回使用する妊婦では 7.7 件、毎日使用する妊婦では 8.1 件となり、仕事で毛髪染めの使用頻度が高くなるほど死産の発生割合が大きいという結果でした(図 1)。また本研究で対象となった妊婦のうち、仕事で毛髪染めを月に 1 ～ 3 回使用する妊婦の割合は全体の約 9%、週 1 ～ 6 回使用する妊婦の割合は約 0.6%、毎日使用する妊婦の割合は約 0.4% でした。なお、妊娠初期の職業上の毛髪染めの使用頻度と流産の発生割合との関連は認められませんでした。

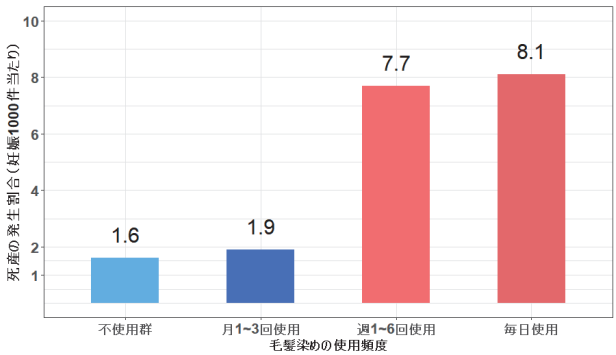


図 1．毛髪染めの使用頻度による死産の発生割合

さらに、妊婦の年齢、喫煙習慣、病歴、業務時間、業務上の立ち時間の長さなど、死産への影響が推測される他の要因の影響を考慮したところ、仕事で毛髪染めを使用しない妊婦（不使用群）に比べて、仕事で週 1 ～ 6 回使用する妊婦と毎日使用する妊婦で、死産の発生割合が大きいこととの関連がありました（図 2）。

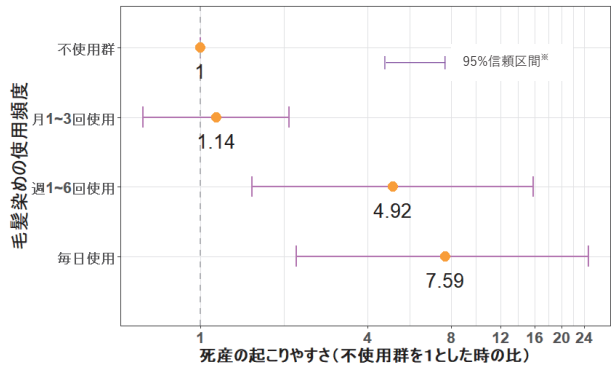


図 2. 毛髪染めの使用頻度による死産の起こりやすさの変化

また、妊娠判明時の職業については、妊娠判明時に美容師以外の職業であった妊婦の死産の発生割合は 1,000 人当たり 3.4 件でしたが、美容師の職についていた妊婦は 5.8 件であり、妊婦の職業が美容師であると他の職業よりも死産の発生割合が大きい結果となりました。

さらに、前述した死産へ影響が推測される妊婦の因子を考慮した上で、妊娠判明時の職業が美容師以外の妊婦と比較してみると、美容師である妊婦で死産の発生割合が大きいことと関連がありました（図 3）。

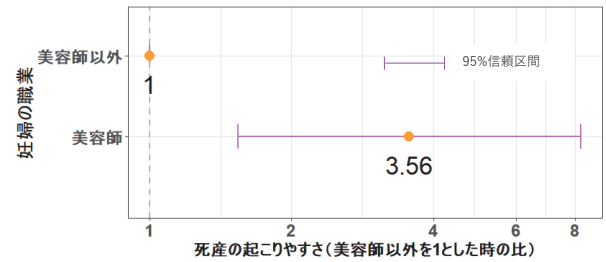


図 3. 妊婦の職業による死産の起こりやすさの変化

一方で、毛髪染め以外の化学物質（灯油・石油・ベンジン・ガソリン、塩素系漂白剤、殺虫剤・除草剤）については、流産・死産ともに発生割合との関連は認められませんでした。

また、妊娠判明時の職業が農業従事者であることと死産の発生割合との関連は認められず、流産に関しては妊娠判明時の職業が農業従事者であっても美容師であっても関連は認められませんでした。また、農業従事者によく利用される、殺虫剤・除草剤の使用頻度と流産、死産の発生割合との関連についても検討しましたが、いずれにおいても関連は認められませんでした。

本研究の限界は、妊婦の職業上の化学物質の使用やその頻度は質問票への回答によって評価したものであり、血中の化学物質濃度などの客観的な指標を用いたものではない点です。

◆ 今後の展開

分析の結果、妊娠初期から中期において妊婦が毛髪染めを仕事で週 1 回以上使用する群において死産の発生割合が大きいこととの関連が明らかとなり、毛髪染めの使用頻度が高くなるほど死産の発生割合が大きくなる傾向が示されました。

一般的な毛髪染めに含まれる成分であるアニリン誘導体※は、皮膚からの吸収や呼吸による吸引が多量に行われることによって、体内の酸素を運ぶ物質であるヘモグロビン※を酸素が運搬できないメトヘモグロビンに変化させ、死につながることもあるメトヘモグロビン血症※を起こすことが知られています。妊婦のお腹の中にいる胎児は、大人と比べてヘモグロビンがメトヘモグロビンに変化しやすいことが過去の研究で示されており、妊婦の皮膚や呼吸を通して体内に侵入した毛髪染めの成分（アニリン誘導体）が胎盤を通して胎児の血液中に移行し、メトヘモグロビン血症を引き起こすことで死産につながる可能性が考えられます。

これらのメカニズムは本研究から導かれる仮説であり、非常に身近な化学物質である毛髪染めの成分が胎児に与える影響を確認するために、妊婦の生体試料中の化学物質濃度等の客観的な指標を用いて今回示された関連を検証する疫学研究や、毛髪染めが胎児へ与える影響を検討する追加研究等が求められます。

発表論文

Association between maternal exposure to chemicals during pregnancy and the risk of foetal death: the Japan Environment and Children's Study
T Ooka, et al.
International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021 Nov 9; 18（22）: 11748.
DOI: 10.3390/ijerph182211748

妊婦の血中元素濃度と新生児の出生時の体格について

千葉ユニットセンター
高谷　具純（千葉大学）　森　　千里（千葉大学）

研究のポイント

- 本研究では血中元素（鉛、カドミウム、水銀、マンガン、セレン）濃度と新生児の出生時の体格との関連について、元素の複合的な影響を含めた解析を行いました。
- 大規模コホート調査であるエコチル全国調査の約 94,000 組の母子のデータを使用しました。
- 妊婦の鉛、セレンの血中濃度が高いほど、生まれた子どもの出生時体重、身長、頭囲、胸囲が減少するという関係がみられました。
- 妊婦のマンガンの血中濃度が高いほど、児の出生時体重、身長、頭囲、胸囲が増加するという関係がみられました。
- 元素の複合的な影響を考慮して解析すると、鉛は出生時の体重、身長、頭囲、胸囲を減少させる方向への関連が最も強いという結果でした
- これらの元素の複合的な影響は相加的であり、相乗的ではありませんでした。

◆研究の背景

本研究では、金属や半金属に分類される元素のうち、体内に入る量が多すぎると有害となる鉛、カドミウム、水銀と、人体に必須でありながら体内に入る量が多すぎると有害となるマンガン、セレンに注目しました。これらの元素は、成人が少量を体内に取り込んでも、明らかな有害事象が現れることはありません。妊婦が日常生活で体内に取り込むわずかな量の元素が、胎児の成長にどのような影響があるかということについては、研究が少なく、はっきりしたことはわかっていません。

小さく生まれた赤ちゃんは、生後の疾患や成長後の慢性疾患のリスクが高くなることが指摘されています。これまでの海外の研究により、妊婦の血液中の鉛、カドミウム、水銀などの有害金属の濃度が高いと、胎児の発達遅延などのリスクが高まることが報告されています。しかし、さまざまな種類の元素が複合的に妊婦の体内に取り込まれることによって、胎児にどのような影響があるかについては、あまり研究が進んでいません。

◆研究内容と成果

本研究ではエコチル調査のデータのうち、解析に必要なデータがあり、双子以上の出産を除いた約 94,000 組の母子のデータを使用して、妊婦の血中の元素濃度と新生児の出生時の体重、身長、頭囲、胸囲との関連について解析を行いました。

1）妊婦の血中元素濃度

鉛の血中濃度の 75 パーセンタイル値※は 7.34 ng/g で、米国産科婦人科学会が示した妊婦の望ましい血中濃度の上限（換算値 47.59 ng/g）と比べてかなり低い値でした。他の元素の 75 パーセンタイル値は、カドミウム 0.91 ng/g、水銀 5.19 ng/g、マンガン 18.70 ng/g、セレン 182.00 ng/g で、過去の研究報告と比べて特に高い値ではありませんでした。

2）妊婦の血中元素濃度と児の出生時体格との関係

それぞれの元素について解析を行った場合、鉛、セレンの血中濃度が高いほど、出生時の体重、身長、頭囲、胸囲が減少するという関連が示されました。また、カドミウムは体重、身長、胸囲の減少、水銀は頭囲の減少との関連が示されました。逆に、マンガンは血中濃度が高いほど、出生時の体重、身長、頭囲、胸囲が増加するという関連が示されました。

これらの元素類の複合的な影響を考慮した解析を行った場合、鉛、カドミウム、セレンは、出生時の体重、身長、頭囲、胸囲を減少させる方向の関連が示され、特に鉛の影響が最も強くみられました（参考図）。マンガンは成長を促進する方向の関連がみられました。最も胎児の成長抑制の影響が強くみられた鉛の場合、血中濃度が 2 倍に増えたときの出生体重の減少量は 39.8 g と推定され、個人の健康上問題があるような強い影響ではありませんでした。

3）妊婦の血中元素濃度と SGA 児出生リスクとの関連

SGA は Small-for-Gestational-Age の略で、新生児の出生体重が、在胎週数に見合う標準的な出生体重に比べて小さく、国内で作成された標準曲線の小さいほうから 10% 以内に入る場合に SGA とみなされます。

元素の複合的な影響を考慮した解析を行った場合、鉛は SGA 児が生まれるリスク増加との関連が最も強く、マンガンは SGA 児が生まれるリスク減少との関連がみられました。

4）元素の複合的な影響

これらの元素が同時に体内に存在することによって、各

元素が胎児の成長に及ぼす影響が変わる可能性について検討しました。その結果、出生時の体重、身長、頭囲、胸囲のいずれも、これらの元素の影響は相加的（それぞれの影響を足し合わせた程度）であり、相乗的（それぞれの影響を足し合わせたよりもさらに強い影響）ではないことが示されました。

◆今後の展開

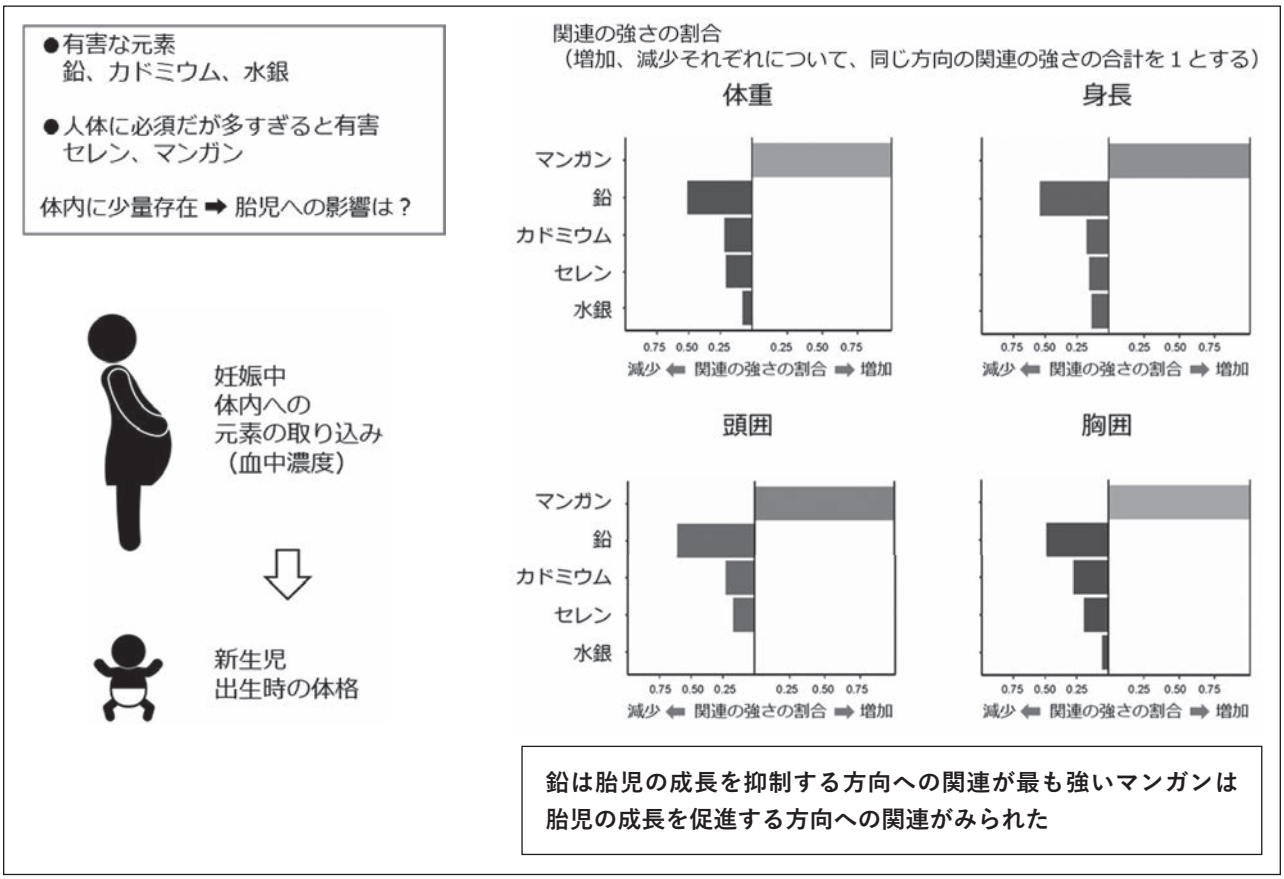
本研究では、妊婦の血中の元素濃度は、妊婦に個人の健康上の問題を引き起こすような値ではありませんでした。しかし、母体に影響はないような血中濃度であっても、鉛、セレン、カドミウムは、濃度が高くなると出生児の体重が少なくなり、これらの元素が体内に同時に存在すると、それぞれの影響が足し合わされることが示されました。妊婦の血液中の元素が胎児の発育を抑制するメカニズムは明らかではありませんが、細胞の障害を引き起こす活性酸素などが増えることによって胎児の発育を抑制する可能性が考えられます。本研究で測定された元素の血中濃度の範囲では、児の出生時の体格がそれほど小さくなることはありませんが、その後の健康や発達とどのように関連するかについては、今後さらに研究が必要です。

今後の調査で、子どもの発達や健康に影響を与える化学物質等の環境要因がさらに明らかになることが期待されます。

発表論文

Individual and mixed metal maternal blood concentrations in relation to birth size: An analysis of the Japan Environment and Children's Study (JECS)
T Takatani, et al.
Environment International. 2022 Jul; 165: 107318.
DOI: 10.1016/j.envint.2022.107318

◆参考図



低出生体重に関連する要因それぞれの効果の大きさについて

コアセンター
西浜柚季子（国立環境研究所） **山崎　新**（国立環境研究所） **中山　祥嗣**（国立環境研究所）

研究のポイント

- 低出生体重※と関連があった要因は、出産回数、子宮腺筋症※既往歴、妊娠高血圧症候群※、出産時の年齢、母の妊娠前 BMI※、妊娠時の体重増加量、鉛へのばく露、母の妊娠中の喫煙で、それらの人口寄与割合※は、総計約 80% でした。
- このうち、低出生体重に最も大きな影響を与えていたのは、妊娠中の体重増加量が 8 kg 未満であることでした（人口寄与割合：16.5%）。
- 環境要因である妊娠中の鉛へのばく露と喫煙の人口寄与割合は、あわせて約 27% でした。これは、妊娠中の鉛へのばく露を最低限のレベルにし、かつ妊娠中の喫煙をやめることで、低出生体重の発生を約 27% 低減できることを示しています。

◆研究の背景

低出生体重の子どもは、体の機能が未熟なまま生まれていることが多く、その後の成長・発達にも影響がおよびます。世界保健機関の報告書（WHO、2014 年）によると、世界の出生児の 15% から 20% が低出生体重にあたるとされ、2025 年までに低出生体重を 30% 減らすことを目指しています。日本では、1999 年（8.4%）と 2019 年（9.4%）の間で低出生体重の割合が微増しており（厚生労働省、2021 年）、これは東アジア・太平洋地域での低出生体重の割合の平均値 6%（WHO、2014 年）を上回っています。日本における低出生体重児を減らすために、関連がある要因を特定し、対策を立てることが重要です。

そこで、これまでエコチル調査で低出生体重と関連があると報告されたすべての要因について、それらが低出生体重の原因となる要因の寄与を示す人口寄与割合を算出しました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査によって得られたデータのうち、出産（生産）、単胎、血液および尿試料がそろっているという条件に該当する 91,559 組の母子のデータを解析対象としました。参加者が自ら記入する質問票から、出産時の母の年齢、母の妊娠前 BMI、出産回数、子宮腺筋症の既往歴、妊娠中の体重増加量、防虫・防カビ剤の使用、カフェインの摂取量、栄養状態のデータを、血液および尿試料の分析結果より、血中元素（水銀、セレン、鉛、マンガン）濃度と、喫煙状況を反映する尿中コチニン濃度のデータを収集しました。集めた要因について、それぞれの低出生体重に対する相対危険度※を推定し、その相対危険度と、その要因を持つ母親の割合を用いて人口寄与割合を算出しました。

その結果、低出生体重と関連があった要因は、出産回数、子宮腺筋症の既往歴、妊娠高血圧症候群、出産時の母の年齢、母の妊娠前 BMI、妊娠時の体重増加量、鉛へのばく露、母の妊娠中の喫煙でした。これらの人口寄与割合の総計は 79.4% であり、このうち妊娠中の体重増加量が 8 kg 未満であることが、低出生体重に最も大きな影響を与えていました（人口寄与割合：16.5%）。また、環境要因である鉛へのばく露と母の妊娠中の喫煙を合わせた人口寄与割合は 26.7% であり、妊娠中の体重増加量（8 kg 未満）を上回っていました。このことは、鉛へのばく露を減らし、母の妊娠中の喫煙をなくせば、低出生体重児を約 27% 減らせることを示唆しています。

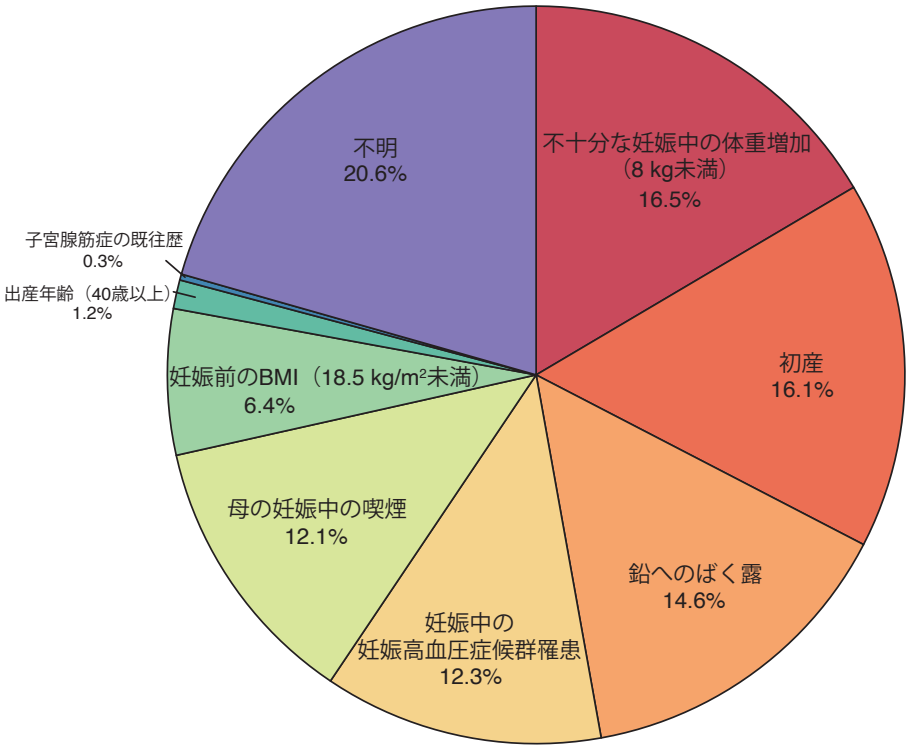
◆今後の展開

これまでエコチル調査で報告されてきた低出生体重と関連する要因から、低出生体重が発生する原因の約 80% が説明できることがわかりました。妊娠中の体重増加量の不足が低出生体重に最も大きく寄与しているのは、日本人女性のボディイメージ（やせ願望）との関連が指摘されています（Kasuga et al., J. Epidemiol, 2022）。また、妊娠中の鉛へのばく露と喫煙という環境要因を減らすことで、低出生体重児の発生を低減できる可能性が示唆され、低出生体重児を減らすためには、医学的な要因（疾患や病歴）・身体的な要因（出産年齢や妊娠前・中の体重等）だけではなく、環境要因も重要であることが示されました。体重増加の目安や、鉛ばく露の軽減方法、喫煙の危険性についての情報を、あらためて周知する必要があると考えられます。一方、本研究では考慮しきれていない低出生体重との関連要因が存在する可能性があること、また、リスク要因の重複により人口寄与割合を過大評価している可能性があることに留意する必要があります。まだ確認されていない低出生体重の原因を特定するためにも、エコチル調査でさらなる研究を行う予定です。

発表論文

Population attributable fraction of risk factors for low birth weight in the Japan Environment and Children's Study
Y Nishihama, et al.
Environment International. 2022 Oct 5; 170: 107560.
DOI: 10.1016/j.envint.2022.107560
E-mail：jecs-pr（末尾に @nies.go.jp をつけてください）

◆参考図



低出生体重に関連していた要因の人口寄与割合の合計は 79.4% でした。最も大きな割合を占めたのは、妊娠時の体重増加量（8 kg 未満）で 16.5% でした。環境要因である鉛へのばく露と母親の喫煙の合計は 26.7% で、妊娠中の体重増加量の人口寄与割合を上回っていました。

妊婦の血中およびさい帯血金属濃度と SGA 児の追いつき成長について

千葉ユニットセンター
高谷　具純（千葉大学）　森　　千里（千葉大学）

研究のポイント

- 本研究では妊婦の血中およびさい帯血金属（鉛、カドミウム、水銀、マンガン、セレン※）濃度と在胎不当過小（SGA）※児の追いつき成長との関連について解析を行いました。
- 大規模コホート調査であるエコチル全国調査の約 10 万組の母子で、SGA であった約 4,600 人の子どもと母親（妊婦）のデータを使用しました。
- さい帯血中のカドミウム濃度が高いほど、SGA 児の 3 歳での身長の伸び率が低下するという関係がみられました。
- さい帯血中のカドミウム濃度が高いほど、SGA 児の 3 歳および 4 歳時点で身長が基準範囲内に到達しないという関係がみられました。

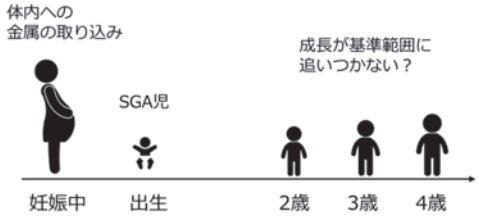
◆研究の背景

SGA は small-for-gestational-age の略で、子宮内の胎児の成長が遅れている状態を示します。今回の研究では、新生児の出生体重が、在胎週数に見合う標準的な出生体重に比べて小さく、小さいほうから 10% 未満に入る場合に SGA とみなしました。

SGA 児の多くは、出生後 2 歳くらいまでに身長が年齢の基準範囲内に到達する、追いつき成長がみられます。しかし、中には追いつくことができず、身長が低いままの子どももいます。SGA には、体質や環境など、さまざまな要因があります。これまでの研究により、妊婦の血液中の鉛、カドミウム、水銀といった有害金属などの濃度が高いと、子どもが SGA で出生する可能性が高まることが報告されています。しかし、妊婦の血液中の金属が SGA 児の出生後の成長にどのような影響があるかについては、あまり研究が進んでいませんでした。

◆研究内容と成果

本研究ではエコチル調査の約 10 万組の母子のうち、SGA 児であった約 4,600 人の子どもと母親（妊婦）のデータを使用して、妊婦の血液およびさい帯血の金属濃度と SGA 児の出生後の体重、身長との関連について解析を行いました（参考図）。血中濃度を測定した金属は、有害金属とされる鉛、カドミウム、水銀と、人体に必須でありながら摂取量が多すぎると有害となることがあるマンガン、セレンです。



1）妊婦血中およびさい帯血中の金属濃度と SGA 児の出生後の身長との関係

それぞれの金属について解析を行ったところ、妊婦血中のマンガン濃度は 2 歳時点での身長の伸び率の上昇との関連が示されました（図 1）。さい帯血中のカドミウム濃度は 3 歳時点での身長の伸び率の低下との関連が示されました。（図 2）

2）さい帯血中のカドミウム濃度と SGA 児の追いつき成長との関連

それぞれの金属について解析を行ったところ、妊婦血中の金属濃度は関連がありませんでしたが、さい帯血中のカドミウム濃度が高くなるほど SGA 児が 3 歳および 4 歳時点で身長が基準範囲に追いつけない可能性が高まることが示されました。（図 3）

◆考察と今後の展開

他のエコチル調査の研究結果から、カドミウムの摂取はほとんどが食品由来と推定されます。現在の日本では一般に、食品からのカドミウム摂取が健康に影響を及ぼす可能性は低いと考えられています。胎盤には妊婦から胎児へのカドミウムの移行を防ぐ働きがあり、さい帯血中カドミウム濃度は妊婦血中濃度と比べて、平均で約 6%とさらに低くなっていました。しかし、妊婦から胎児に移行するカドミウムの量には個人差があります。

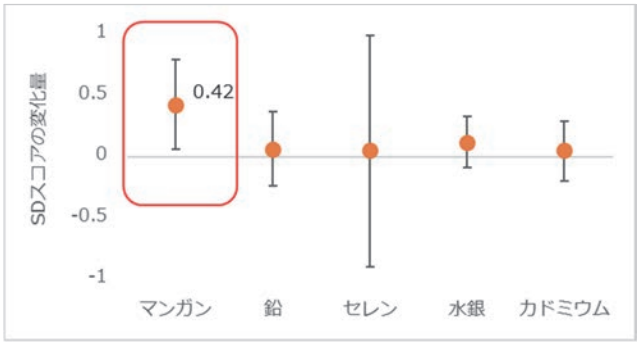
このように、本研究ではさい帯血のカドミウムの濃度は低い範囲にありました。しかし、低い濃度の範囲の中でも、濃度が高いほど SGA 児の出生後の成長を抑える影響があることが示されました。カドミウムによって出生後の成長が抑えられることと、子どもの今後の健康や発達がどのように関連するかについては、さらに研究が必要です。

今後の調査で、子どもの発達や健康に影響を与える化学物質等の環境要因がさらに明らかになることが期待されます。

発表論文

Association between maternal blood or cord blood metal concentrations and catch-up growth in children born small for gestational age: an analysis by the Japan Environment and Children's Study
T Takatani, et al.
Environmental Health. 2024 Feb 10; 23（1）: 18.
DOI：10.1186/s12940-024-01061-7

◆参考図

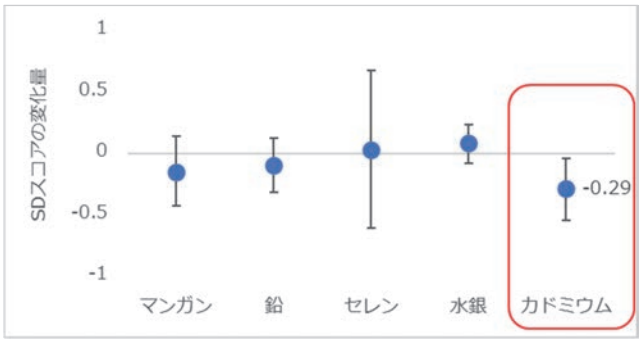


SDスコア：同じ年齢の子どもの平均値から標準偏差の何倍離れているかを示す値

SDスコアの変化量：血中金属濃度が2倍に増えたときに SD スコアがどれだけ変化するかを示す値

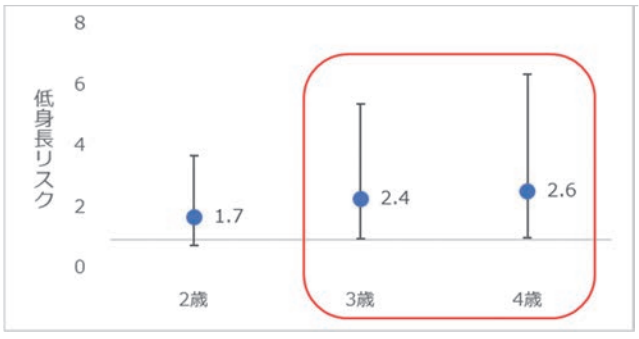
●推定値 I 95%信頼区間

図 1. 妊婦血中の金属濃度 2 倍増加あたりの 2 歳時点での身長の伸び率の変化



●推定値 I 95%信頼区間

図 2. さい帯血中の金属濃度 2 倍増加あたりの 3 歳時点での身長の伸び率の変化



低身長：身長が「平均ー(標準偏差×2)」よりも小さい

●推定値 I 95%信頼区間

図 3. さい帯血中カドミウム濃度 2 倍増加あたりの低身長リスク

先天性形態異常

環境中の化学物質ばく露において、本分野で懸念される事は、ばく露量の増加に伴い、遺伝的に脆弱（ぜいじゃく）な個体において様々な先天性形態異常の発症頻度が増加することです。環境化学物質ばく露に起因する先天性形態異常の発症は、遺伝的感受性と環境中の化学物質へのばく露との複合作用によります。

本分野は、世界保健機関（WHO）が定めた国際疾病分類　第 10 回改訂（ICD-10）の第 17 章に主として含まれる疾患群、特に環境要因との関連が報告されている先天異常、具体的には尿道下裂、停留精巣、口唇・口蓋裂、消化管閉鎖症、心室中隔欠損、染色体異常等の先天的な疾患や異常を対象としています。出産時点ないし出産後 1 年程度で明らかとなる形態異常全般が本分野に含まれます。

エコチル調査の中心仮説として指定されている本分野の報告は、2024 年 4 月末時点で 7 報となっています。大きく分けて、妊娠中の血中金属類元素（鉛、カドミウム、セレン、マンガン、水銀）の実測値と先天性形態異常との関連性が 4 報、質問票から得た妊娠中のその他化学物質のばく露との関連性が 3 報です。金属類元素との関連性は関連なしが 2 報、血液中マンガン濃度が高い場合、形態異常の発生率がわずかに上昇する可能性と複雑型先天性腎尿路異常の減少に関連する報告がそれぞれ 1 報ありました。その他の化学物質との関連性に関しては、パーソナルケア製品の使用との先天性腎尿路異常の関連性はなし、防水スプレーや殺虫剤へのばく露は泌尿器異常の発症に関連、妊娠中の自宅内装工事と男児外性器異常との関連性が報告されています。

先天性形態異常は、環境化学物質が作用する時間が胎児期と短期間であり、また、生後のライフスタイルや環境因子等、様々な交絡因子の影響も少ない疾患です。言い換えれば、遺伝因子が相対的に大きな比重を占める表現型といえます。今後、遺伝的感受性と環境中の化学物質へのばく露との複合作用と先天性形態異常との関連性解析が期待されます。

妊娠中の自宅内装工事と児の先天性形態異常との関係について

甲信ユニットセンター
野見山哲生（信州大学）　**元木　倫子**（信州大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国データを用いて、妊娠中の自宅内装工事（増改築を含む）や職業上の有機溶剤※の使用と、先天性形態異常の発生との関連を調べました。
- 先天性形態異常としては、先天性心疾患、男児外性器異常、四肢形成異常、口唇口蓋裂、消化管閉鎖の 5 種を対象としました。
- 妊娠中の自宅内装工事と、出生した児の男児外性器異常（停留精巣、尿道下裂）の発生との間に関連が認められました。
- 妊娠中の職業上の有機溶剤の使用については、先天性形態異常の発生との関連は認められませんでした。
- 本研究では、自宅内装工事や有機溶剤へのばく露※の正確な時期や量的な検討はできておりません。胎児の器官形成時期のこれらのばく露が先天性形態異常の発症に影響しているかについての検討が必要と考えられます。

◆研究の背景

先天性形態異常は臓器や体の部位の構造的な生まれつきの異常のことであり、小児の健康状態に重大な影響を及ぼすことがあります。先行研究からは、様々な職業的あるいは環境的な要因が先天性形態異常の発生に関与しているとされています。特に妊娠初期の 3 ～ 8 週の器官形成期の胎児の化学物質へのばく露と先天性形態異常との関連性が疑われています。また、胎児の各器官の形成時期の違いから、化学物質へのばく露のタイミングや、ばく露する量によって、発生する先天性形態異常の種類が異なる可能性が示唆されています。

内装工事に使用される塗料、染料、接着剤などに対する妊婦の職業的、あるいは非職業的ばく露は、出生する児の先天性形態異常の危険因子である可能性があると、海外の研究グループから報告されています。一方、関連がないとする報告もあり、因果関係ははっきりしていません。妊娠中の有機溶剤など内装工事に使用される材料へのばく露が先天性形態異常のリスクを増加させるかどうかについての研究は、これまで日本では行われていませんでした。

そこで本研究では、1）妊娠中の自宅内装工事（増改築を含む）、および 2）母親の職業上の有機溶剤やホルムアルデヒド※へのばく露が先天性形態異常の発生率に及ぼす影響について、疫学的手法を用いて調べることにしました。

◆研究内容と成果

本研究では、平成 28 年 4 月に確定された妊婦約 10 万人のデータを使用しました。解析対象は、妊婦約 10 万人から、妊娠中の自宅内装工事、職業上の有機溶剤やホルムアルデヒドへのばく露、先天性形態異常に関するデータがそろった母親のうち、死産、流産、および双子以上の場合、さらに関連因子と考えたものに何らかの欠測データがある人を除いた 67,503（うち、男児：34,342 人、女児：33,161 人）人としました。男児外性器異常については、男児のみを解析対象としました。

対象となる先天性形態異常は、生後 1 か月までに診断された先天性心疾患、男児外性器異常（停留精巣、尿道下裂）、四肢形成異常（多指、裂指、合指など）、口唇口蓋裂、消化管閉鎖（食道閉鎖、十二指腸閉鎖、鎖肛など）に分けて解析しました（それぞれ 756 人、253 人、176 人、160 人、45 人）。なお、染色体異常、上記 5 群以外の先天性形態異常を有する例、複数の異常を合併している例は除外して解析しました。妊娠に気づいて以降の自宅内装工事（増改築を含む）の有無、職業上の有機溶剤やホルムアルデヒドの使用については、妊娠中期 / 後期に行った自己記入式質問票への回答を使用しました。職業上の有機溶剤（シンナー、試験・分析・抽出用溶剤、ドライクリーニング用洗浄剤、染み抜き溶剤、ペイント塗料、除光液など）やホルムアルデヒドの使用があった例は、半日以上の使用が 1 か月に 1 回以上あった例としました。妊娠中に自宅内装工事が行われた母親は 2,106 人、職業上、有機溶剤やホルムアルデヒドを使用していた母親は 6,305 人でした。

先天性形態異常発生の関連因子として考えられている妊婦の年齢、妊娠前の体格指標（BMI）、喫煙歴（本人、配偶者）、飲酒歴、教育歴、世帯収入、妊娠中の母体合併症などについて考慮した研究デザインを用い、妊娠中の自宅内装工事や職業上の有機溶剤の使用と児の先天性形態異常との関連についてロジスティック回帰分析※により検討しました。

その結果、妊娠中に住居で自宅内装工事が行なわれた母親から出生した児は、行なわれていない母親から出生した児と比べて、男児外性器異常（停留精巣、尿道下裂）の発生が 1.81 倍（95% 信頼区間※ 1.03—3.17）高かったことがわかりました。他の先天性形態異常は、妊娠中の自宅内装工事の有無と統計学的に有意な関係を認めませんでし

た。妊娠中の職業上の有機溶剤やホルムアルデヒドを 1 か月に 1 回以上使用したとの回答と先天性形態異常の発生との間には統計学的に有意な関係を認めませんでした。

◆ 今後の展開

妊娠中に自宅で自宅内装工事が行なわれた母親から出生した児は、行なわれていない母親から出生した児に比べて、男児外性器異常（停留精巣、尿道下裂）の発生の可能性が 1.81 倍高かったことがわかりました。

しかし、本研究では妊娠中のどの時期に自宅内装工事が行われたかの情報は得られておらず、器官形成時期のばく露であったか正確な検討はできていません。また、自宅内装工事に使用される化学物質の種類は多く、どの物質がどの程度（量や頻度）影響しているかについても評価できていません。今後、これらの課題について考慮した研究が必要です。

本研究では、妊娠中の職業上のばく露と先天性形成異常との関連は認められませんでした。職業上の有機溶剤やホルムアルデヒドの使用頻度は低く、高頻度のばく露が少数であったため、量—反応関係については検討できていません。

男児外性器異常のうち、停留精巣については 1 歳くらいまでに自然軽快することもあります。従って、出生時のデータを使用している本研究では、発生数を過大評価している可能性があります。

以上の課題を考慮すると、本研究では器官形成期以外の自宅内装工事のばく露や自然軽快する可能性のある男児外性器異常の発生が含まれており、今回検出された自宅内装工事と男児外性器異常との関連性は、統計学的に偶然検出された可能性もあります。

エコチル調査では、化学物質以外の環境因子、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因等についても調べています。今後これらの因子と先天性形態異常との関係についても知見が出てくることが予想されます。そのため、これらの化学物質以外の因子等との関係の知見も総合して有機溶剤ばく露と先天性形態異常との関係について検討する必要があります。引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにする研究が必要です。

◆ 補足

先天性形態異常に影響を及ぼす環境化学物質の従来の研究は、本研究と同様の質問紙調査、面接、電話インタビューなど間接的な方法によるものがほとんどでした。最近は、尿道下裂・停留精巣に関して、胎盤、血液、母乳等の生体試料を用いて化学物質を測定する方法で、化学物質ばく露との関連を報告した研究が行われ始めてきていますが、一方で先天性形態異常は、発生数自体は少ないことから、より正確な科学的知見を得るには、対象者数の多いより大規模な研究を行うことが期待されています。

本研究では、ばく露の評価には質問紙調査から得られたデータを利用しました。今後は、ばく露量をより正確に反映する生体試料の分析結果を用いて、化学物質と先天性形態異常との関係を推論する研究も実施する予定です。

発表論文

Maternal Exposure to Housing Renovation During Pregnancy and Risk of Offspring with Congenital Malformation: The Japan Environment and Children's Study
N Motoki, et al.
Scientific Reports. 2019 Aug 9; 9（1）: 11564.
DOI: 10.1038/s41598-019-47925-8

妊娠期のパーソナルケア製品使用と男児新生児の泌尿器異常との関連について

コアセンター
西浜柚季子（国立環境研究所） **山崎　新**（国立環境研究所） **中山　祥嗣**（国立環境研究所）

研究のポイント

- エコチル調査の全国データを用いて、妊娠中の化粧品等のパーソナルケア製品※の使用と新生児の先天性腎尿路異常（水腎症、嚢胞性腎疾患、腎無形成、膀胱外反症）との関連について調べました。
- パーソナルケア製品としては、抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止めを対象としました。
- パーソナルケア製品の使用と新生児の先天性腎尿路異常との間に関連は認められませんでした。

◆研究の背景

先天性腎尿路異常は、低・異形成腎、腎無形成、後部尿道弁や様々な下部尿路障害による閉塞性尿路疾患などを含む病態で、小児慢性腎臓病あるいは末期腎不全の最大の原因と考えられています。海外の調査では、発症頻度は500人に1人とされていますが、日本では十分な統計が取られていません。また、原因についても特定されていません。

フタル酸、パラベン類、トリクロサンなどは、内分泌かく乱作用を有する疑いがあるとされていますが、プラスチックや化粧品、抗菌石けんなどのパーソナルケア製品に含まれています。これらの物質は、動物の体内で性ホルモン作用を示したり、性ホルモンの分泌を抑制したりする作用を示す疑いがあり、新生児の腎尿路系発達を妨げる可能性が指摘されています。

そこで本研究では、母親の妊娠中のパーソナルケア製品（抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止め）の使用頻度と新生児の先天性腎尿路系異常との関連について疫学的手法を用いて調べました。

◆研究内容と成果

本研究では、妊娠女性約10万人のデータを使用しました。解析対象は、調査への同意を撤回した人、多胎、死産、流産有無のデータ、パーソナルケア製品（抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止め）の使用頻度（よく使った、ときどき使った、あまり使わなかった、使用しなかった　の4段階）およびこれらの関連因子のデータに欠測がある人を除いた86,899人としました。

新生児先天性腎尿路系異常と診断されたのは215名で、1,000人に2.5人という頻度でした。母親のパーソナルケア製品（抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止め）の使用は、妊娠中後期に実施された自己記入式質問票への回答を使用しました。妊娠中（妊娠してから質問票に答えるまで）に、エコチル調査が対象としたパーソナルケア製品をどれか1点以上使用していた母親は、77,722人（89%）でした。

これまでの研究で、新生児先天性腎尿路異常の関連因子として報告されているものには、妊娠女性の年齢、喫煙、飲酒、葉酸の摂取、母親の腎疾患の既往歴、児の性別などがあります。とくに、母親の年齢は、パーソナルケア製品（抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止め）の使用状況と先天性腎尿路異常の発生の両方に関連していると考えられ、本研究では統計学的に母親の年齢の影響を取り除いた上で解析しました。

その結果、妊娠中に抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止めのどれか1点を使用した群では、全く使用しなかった群に比べて、先天性腎尿路異常の発生頻度は0.48 ~ 1.23倍でした。2点使用した群では0.60 ~ 1.46倍、3点以上使用した群では0.44 ~ 1.06倍でした。このように、母親の妊娠中のパーソナルケア製品使用と新生児先天性腎尿路異常との間に、関連はみられませんでした。

◆今後の展開

本研究は、妊娠中のパーソナルケア製品の使用と新生児の先天性腎尿路異常との間の関連を検討した初めての研究です。

今回の調査の結果、妊娠中のパーソナルケア製品の使用と新生児の先天性腎尿路異常との間に関連はみられませんでした。しかし本研究では、パーソナルケア製品（抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止め）の使用は、質問票を用いて調査しました。そのため、使用頻度が必ずしも正確に測れていない可能性があります。

発表論文

The association between gestational use of personal

care products and neonatal urological abnormality at birth: The Japan Environment and Children's Study
Y Nishihama, et al.
Reproductive toxicology. 2020 Jan 22; 93: 83-88.
DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.01.005

妊婦の重金属ばく露（Pb、Cd、Se、Mn、Hg）と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との関連

北海道ユニットセンター
岸　　玲子（北海道大学）　宮下ちひろ（北海道大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国約 10 万組の母子のデータを用いて、妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との関連を調べました。
- 妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との間には有意な関連は認められませんでした。
- 妊婦および妊娠を予定している女性に関して、胎児の器官形成を妨げない重金属のばく露※濃度がより明確になることが期待されます。

◆研究の背景

先天性腹部形態異常は、乳幼児の早期死亡、栄養摂取不足、生体機能障害などの原因となり得ます。妊娠中の母体を介した重金属ばく露により、胎児の成長発達への影響が生じる可能性が報告されています。しかし、妊婦の重金属ばく露と生まれた子どもの先天性腹部形態異常の発生との関連を十分に検討した先行研究はありません。本研究の目的は、妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの先天性腹部形態異常との関連を明らかにすることです。

◆研究内容と成果

本研究は日本の出生コホートである「エコチル調査」に参加した妊婦から生まれた単胎児のうち、先天性形態異常のない子ども（n = 89,134）と先天性腹部形態異常がある子ども（n = 139）（先天性横隔膜ヘルニア、さい帯ヘルニア、腹壁破裂、先天性消化管閉鎖、先天性消化管狭窄（きょうさく））を解析対象としました。妊娠中期から妊娠末期の母体血清中の水銀（Hg）、鉛（Pb）、カドミウム（Cd）、マンガン（Mn）、およびセレン（Se）を測定しました。医師による生まれた子どもの先天性形態異常の診断歴は、出生時または出生後 1 カ月間の診療記録情報から確認しました。母体血清中の重金属濃度を四分位※で 4 群に分け、最低濃度群に対する上位濃度群の先天性腹部形態異常の有病率に関して、交絡要因を調整した多変量解析※で検討しました。母体血清中の重金属濃度と生まれた子どもの先天性腹部形態異常の有病率において、統計的に有意な関連は認められませんでした。本研究から、妊婦の検出された重金属のばく露濃度では、生まれた子どもの先天性腹部形態異常の発生には影響しないことが明らかになりました。

◆今後の展開

本研究は、母体血中濃度で重金属ばく露濃度を検出し、妊婦の重金属ばく露が生まれた子どもの先天性腹部形態異常の発生とは関連しないことを初めて示した研究です。今後こうした研究を進めることにより、妊婦および妊娠を予定している女性に関して、胎児の器官形成を妨げない重金属のばく露の濃度がより明確になります。なお、本研究では妊婦の重金属ばく露と生まれた子どもの先天性腹部形態異常のみを解析しているため、他の化学物質や先天性形態異常、その後の健康影響については言及できないといった限界があります。そのため妊婦がさらされる他の化学物質と生まれた子どもの先天性形態異常やその後の健康影響については、さらに検討が必要です。

発表論文

Association between the concentrations of metallic elements in maternal blood during pregnancy and prevalence of abdominal congenital malformations: The Japan Environment and Children's Study
C Miyashita, et al.
International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021 Sep 26; 18（19）: 10103.
DOI: 10.3390/ijerph181910103

妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連について

神奈川ユニットセンター
竹内　正人（京都大学）　伊藤　秀一（横浜市立大学）

研究のポイント

- 重金属（鉛、カドミウム、マンガン、水銀）に関して、妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連は認められませんでした。

◆研究の背景

口唇口蓋裂は唇と上顎の形成不全を特徴とする先天性形態異常です。日本では出生 1 万人あたり 17-19 人に認められ、この頻度は世界の中でも高いとされています。口唇口蓋裂の原因に関しては複数の要因が関連するとされていますが、いまだ定まった見解はありません。ここ数年、海外からの報告では妊婦の重金属ばく露と生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連が示唆されています。しかし、これらの報告では妊婦が直接受けた重金属のばく露量を測定していないなどの問題もあります。

今回私たちの研究チームでは、エコチル調査のデータの中から、妊婦の血中重金属濃度を指標として、生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連について解析を行いました。

◆研究内容と成果

生後 1 ヶ月以内に口唇口蓋裂と診断された 192 人の子どもと、年齢や生活習慣（喫煙など）、ストレスなどの母親の特性を合わせた 1,920 人の口唇口蓋裂のない子どものデータを用いて比較を行いました。この結果、4 種類の重金属（鉛、カドミウム、マンガン、水銀）に関して、妊婦の血中重金属濃度は生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連を認めませんでした。また、対象集団や統計解析手法などを変えた追加解析においても同様の結果が得られました。

一方で、今回の妊婦の血中重金属濃度は、総じて国際的に設定されている危険域を超える水域ではないため、さらに高い妊婦の血中重金属濃度と生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連に関しては否定できず、今後の研究が待たれます。

◆今後の展開

今回の対象集団では、総じて妊婦の血中重金属濃度は低いものであり、このことが結果に影響を与えた可能性はあります。したがって、さらに高い妊婦の血中重金属濃度では、生まれた子どもの口唇口蓋裂との関連が認められる可能性があり、今回の対象集団と同じ妊婦の血中重金属濃度を維持または低減するような一層の努力が私たちに求められることが示唆されます。

引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにしていくことが期待されます。

発表論文

Association of maternal heavy metal exposure during pregnancy with isolated cleft lip and palate in offspring: Japan Environment and Children's Study (JECS) cohort study
M Takeuchi, et al.
PLoS One. 2022 Mar 24; 17（3）: e0265648.
DOI: 10.1371/journal.pone.0265648.

胎児期の金属ばく露と先天性腎尿路異常との関連

福岡ユニットセンター
大賀　正一（九州大学）　**岩屋　友香**（九州大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国 10 万組の親子のデータを用いて、エコチル調査九州大学サブユニットセンターは、胎児期の 5 つの金属（鉛、カドミウム、水銀、セレン、マンガン）へのばく露※と 3 歳までに診断された先天性腎尿路異常（Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: CAKUT）の関連を調べました。
- 妊娠中の母体血のマンガン濃度が高いことと、他の臓器の形態異常を伴うタイプ（複雑型）の CAKUT のリスク減少に関連があることが明らかになりました。

◆研究の背景

CAKUT は、多種多様な泌尿器系の形態異常を含み、先天形態異常全体の 20 ～ 30%を占め、小児期に末期腎不全になることも多い疾患です。原因として様々な種類の遺伝子異常が報告されていますが、そのような異常が見つかるのは患者さんの一部で、胎内環境の影響が推測されています。これまでに、母親のビタミン A· 葉酸の欠乏、飲酒、薬剤摂取や、肥満 · 糖尿病のような慢性疾患がリスク要因として報告されてきました。一方で、胎児期の金属のばく露と様々な先天形態異常との関連が報告されていますが、CAKUT との関連はほとんど調べられていませんでした。

そこで本研究では、胎児期の 5 つの金属（鉛、カドミウム、水銀、セレン、マンガン）へのばく露と CAKUT に関連があるかどうかを調査しました。CAKUT は、他の臓器の形態異常を伴っていないタイプの孤発型と伴うタイプの複雑型に分類でき、それぞれ違った病因が推定されるため、別々に金属ばく露との関連を検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、令和元年（2019 年）10 月に確定した、約 10 万組の妊婦と出生した子どものデータを使用しました。解析対象は、子どもの性別 · 在胎週数 · 出生体重と、母親の金属血中濃度 · 世帯収入 · 年齢 · 教育歴および妊娠中の喫煙 · 飲酒 · 葉酸の使用に関するデータがそろっている 85,806 人の子どもとしました。コホート内症例対照研究※として解析するために、CAKUT のある子どもと対照群を 1：4 の比率で抽出した結果、孤発型 CAKUT の子ども 351 人と対照群の子ども 1,404 人、それから、複雑型 CAKUT の子ども 79 人と対照群の子ども 316 人が最終的な解析対象となりました。

胎内での金属へのばく露は、妊娠第 2 期 · 第 3 期の母体血中の鉛、カドミウム、水銀、セレン、マンガンの濃度を測定することで推定しました。またアウトカム※としての CAKUT は、カルテ転記（出生時と 1 か月時）と質問票（6 か月、1 歳、2 歳、3 歳）を用いて、3 歳までに医師の診断を受けたものを収集しました。また CAKUT 以外の先天形態異常の情報も同様に収集し、CAKUT を孤発型と複雑型に分類しました。

一つ一つの金属と CAKUT の関連を検討するために、ロジスティック回帰分析※を行いました。それぞれの金属濃度を対数変換して解析した場合、高いセレン濃度は孤発型 CAKUT のリスク上昇と関連していました。一方で、高い鉛濃度と高いマンガン濃度は、複雑型 CAKUT のリスク減少と関連していました。しかし、このロジスティック回帰分析は、5 つの金属が混在した状態での影響を考慮に入れていないため、それを考慮して、ベイズ推計カーネルマシン回帰分析という特殊な方法を用いて解析を追加しました。その結果、高いマンガン濃度と複雑型 CAKUT リスク減少のみに関連が認められました。

マンガンは必須元素の一つで生体内の様々な機能に関与しており、胎児の臓器形成段階での重要性が示唆されていることから、マンガン欠乏が複雑型 CAKUT のリスクを増加させている可能性があると考えられました。また、このことより、子どもの先天形態異常を予防するためには、金属の過剰だけでなく欠乏にも注目する必要があるかもしれません。

◆今後の展開

これらの結果を踏まえて、今後、他の疫学研究で同様の結果が得られるのか、妊娠した動物に与えるマンガンの量を調整して CAKUT の発生率が変化するのかなどを検証する必要があります。

◆補足

この研究は、ばく露とアウトカムの関係性をみる、いわゆる観察研究と呼ばれるものであり、必ずしも因果関係を示すものではありません。また、CAKUT の診断方法が明確に定められていない、全ての参加者に精密な検査を行っているわけではない、母体血の採取時期にばらつきがあるなどの様々な制約があり、更なる詳細な調査が必要です。

しかし、この研究をきっかけとして、胎内でのマンガンへのばく露と CAKUT の関係についての研究が進むことを期待しています。

発表論文

Prenatal metal levels and congenital anomalies of the kidney and urinary tract: The Japan Environment and Children's Study
Y Iwaya, et al.
Science of the Total Environment. 2023 May 23; 890: 164356.
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.164356

母親のスプレー製剤使用と子どもの腎泌尿器異常との関連

兵庫ユニットセンター
谷口　洋平（兵庫医科大学）　下村　英毅（兵庫医科大学）　島　　正之（兵庫医科大学）

研究のポイント

- エコチル調査のデータを使用し、妊婦の有機溶剤、スプレー製剤の使用と、子どもが 1 歳になるまでに発見された腎泌尿器異常の頻度との関連について調べました。
- 妊婦の有機溶剤の使用と 1 歳までに発見される腎泌尿器異常の頻度に関連はありませんでした。
- 妊婦が防水スプレーを使用した場合に、男児において 1 歳までに発見される腎泌尿器異常の頻度が、使用していない群より高いという結果が得られました。
- 妊婦がスプレー式殺虫剤を使用した場合に、女児において 1 歳までに発見される腎泌尿器異常の頻度が、使用していない群より高いという結果が得られました。
- 疾患別解析では、妊婦が防水スプレーを使用した場合に、男児では膀胱尿管逆流症の頻度が使用しない場合と比べて高く、妊婦がスプレー式殺虫剤を使用した場合に、女児で水腎症の頻度が高いという結果が得られました。

◆研究の背景

腎泌尿器異常には、胎児期の腎発達異常を特徴とするさまざまな構造奇形が含まれ、小児の末期腎疾患の最も一般的な原因であり、小児慢性腎疾患の 62.2%を占めます。腎代替療法（腎移植、腹膜透析、血液透析）を受けた子どもの 41.3%に泌尿器異常を認めたとの報告もあり、腎泌尿器異常の早期診断・治療は重要と考えられています。また、妊娠中の有機溶剤へのばく露と子どもの腎泌尿器異常の関連について調べた報告は散見され、妊娠中に有機溶剤にばく露した母親から産まれた男児の外性器異常（停留精巣、尿道下裂）の発症率が有意に高かったことが報告されています。一方で、スプレー製剤へのばく露と子どもの腎泌尿器異常の関連は報告されていません。今回我々は胎児期から 1 歳までに発見される腎泌尿器異常の頻度と妊娠中の母親の有機溶剤およびスプレー製剤を含む家庭用品の使用との間に関連があるかどうかを調査しました。

◆研究内容と成果

本研究ではエコチル調査に登録され、妊娠初期から生後 1 歳までに実施された約 10 万組の親子のデータのうち自己記入式質問票に有効な回答があった 84,237 名を対象としました。双胎は対象から除外しました。このうち生後 1 歳までに腎泌尿器異常と診断された子どもは 799 名（0.95%）でした。妊娠中に母親の有機溶剤、スプレー製剤（防水スプレー、スプレー式殺虫剤、虫よけスプレー）、除草剤を使用したかどうかと腎泌尿器異常との関連について、母親の年齢、妊娠時のボディマス指数（BMI）、妊娠糖尿病、腎臓病の病歴、喫煙状況、早産を共変量※としてロジスティック帰分析※を用いて解析を行いました。また、詳細な解析として、腎泌尿器異常を膀胱尿管逆流症、水腎症、停留精巣に分けた解析も行いました。

その結果、妊婦が有機溶剤または除草剤を使用した場合と、子どもが 1 歳になるまでに発見される腎泌尿器異常の頻度に関連性は認めませんでした。次に、妊婦が防水スプレーを使用した群では、使用しなかった群に比べて、男女ともに 1 歳までに発見される腎泌尿器異常の頻度が高く、男子では有意に高いという結果が得られました。また、妊婦がスプレー式殺虫剤を使用した群では、使用しなかった群と比べて、女児の 1 歳までに発見される腎泌尿器異常の頻度が高いという結果でしたが、男子では差がみられませんでした。虫よけスプレーの使用と腎泌尿器異常の頻度との関連性は男女ともに認められませんでした。

詳細な疾患別の解析では、妊婦が防水スプレーを使用した群では、防水スプレーを使用しなかった群に比べて、男児の 1 歳までに発見される膀胱尿管逆流症の頻度が高いという結果が得られました。さらに、妊婦がスプレー式殺虫剤を使用した群では、使用しなかった群と比べて、女児の 1 歳までに発見される水腎症の頻度が高いという結果が得られました。

今回の研究ではいくつかの限界があります。まず母親のスプレー製剤の使用は質問票への回答によって評価したものであり、客観性に乏しいと考えられます。また、スプレー製剤の使用時期は正確に把握できていません。さらに、スプレー製剤を使用した経験との関連は解析できましたが、詳細に何と関連（例:使用した環境、含まれている成分など）があったのかは解析できませんでした。最後に、生後 1 歳までに診断された腎泌尿器奇形のデータを使用しましたが、それ以降に診断された症例があった可能性があります。

◆今後の展開

今後は、スプレー製剤を使用することの何が影響を及ぼしているのか、スプレー製剤の成分が影響を及ぼしているとしたらその成分や、ばく露量、時期などを明らかにする

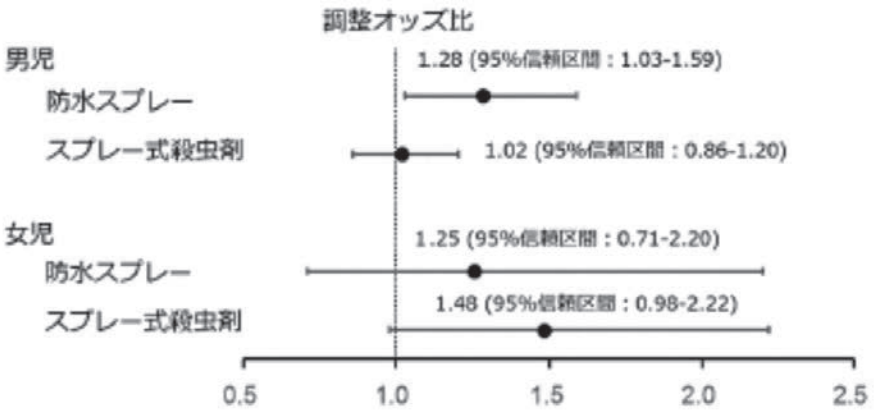
研究が必要であると考えられます。

エコチル調査からは引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかとなることが期待されます。

発表論文

Association between maternal use of spray formulations and offspring urological anomalies: The Japan Environment and Children's Study
Y Taniguchi, et al.
International Journal of Urology. 2023 Jun 20.
DOI: 10.1111/iju.15229

◆参考図



妊娠中のスプレー製剤の使用と子どもの腎泌尿器異常との関連（いずれも使用しなかったものを 1 としたときのオッズ比）

妊婦の血中金属濃度と子どもの形態異常との関連

北海道ユニットセンター
中村　雄一（北海道大学）　真部　　淳（北海道大学）　長　　和俊（北海道大学）
岸　　玲子（北海道大学）　小林　澄貴（北海道大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国データを用いて、妊婦の血中カドミウム※、鉛※、水銀※、セレン※およびマンガン※濃度と分娩時または生後 1 か月の子どもの形態異常※との関連を調べました。
- 血中マンガン濃度と分娩時または生後 1 か月の子どもの形態異常との関連について、関連が認められましたが、血中マンガン濃度が高いことによる形態異常の頻度の増加は小さなものでした。
- 妊婦の血中カドミウム、鉛、水銀、セレン濃度と分娩時または生後 1 か月の子どもの形態異常との関連は認められませんでした。

◆研究の背景

子どもの形態異常には様々な要因があると考えられています。これまでに、海外の研究グループによる疫学研究では、妊娠中のカドミウム、鉛、水銀、セレンやマンガンばく露が子どもの形態異常に影響する可能性を指摘するものもありますが、結果は一致していません。わが国においても、妊婦のカドミウム、鉛、水銀、セレンやマンガンが子どもの形態異常に及ぼす影響の研究報告はあるものの、その数は限られており、妊娠中のカドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガンばく露と子どもの形態異常との関連はよくわかっていません。

そこで、本研究では、妊婦の血中カドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン濃度が、生まれた子どもの形態異常に影響しているのではないかと考え、これらの関連を検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査参加者約 10 万人のデータを使用しました。このうち、人工妊娠中絶以外の方法で子どもを出産し、分娩時または生後 1 ヶ月の子どもの形態異常のデータが存在する 98,260 人の妊婦のうち、妊婦の血中カドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン濃度の血中濃度および関連因子と考えたものに何らかの欠測データがある人を除いた 89,887 人の妊婦のデータを解析対象としました。

妊婦に対する質問票から妊婦の情報を収集し、分娩時および生後 1 か月の診療録の内容を転記する調査票を用いて医療情報を得ました。

妊婦の血中カドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン濃度に加え、子どもの形態異常との関連因子として考えられている母親の年齢、分娩数、生殖補助医療※の有無、妊娠中の喫煙習慣、妊娠中の飲酒習慣、子どもの性別を考慮した研究デザインを用い、血中カドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン濃度（それぞれ対数変換したもの、またはそれぞれ四分位数※で 4 分割したもの）と生まれた子どもの形態異常の有無との関連についてロジスティック回帰モデル※を使って検討しました。

その結果、母体血中のマンガン濃度が最も低い第 1 四分位群の妊婦集団（≦ 12.5ng/g）と比較して、血中マンガン濃度が最も高い第 4 四分位群の妊婦集団（≧ 18.7ng/g）では形態異常で生まれた子どもは 1.06 倍だったという結果でした。一方、血中カドミウム、鉛、水銀、セレン濃度と生まれた子どもの形態異常については、関連はありませんでした。

◆今後の展開

研究の限界としては、はじめに、妊婦のカドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン以外の化学物質による健康影響を考慮できていない点があります。次に、生後 1 か月以降の形態異常を考慮できていない点があります。今後の課題として、妊婦の血中カドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン濃度と生まれた子どもの形態異常との関連を確認するための更なる研究が必要です。

エコチル調査では、妊婦の血中カドミウム、鉛、水銀、セレンおよびマンガン濃度以外の環境要因、遺伝要因、および社会経済要因も調べています。引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかとなることが期待されます。

発表論文

Prenatal metal concentrations and physical abnormalities in the Japan Environment and Children's Study
Y, Nakamura., et al.
Pediatric Research. 2023 Oct 19.
DOI: 10.1038/s41390-023-02851-4

精神神経発達

近年、自閉症等の精神神経症や、うつ病等の精神疾患が増加しており、その要因の 1 つとして化学物質の影響が懸念されます。2024 年 4 月末時点で、化学物質ばく露の精神神経発達への影響に関する論文は 9 報報告されています。

妊娠中にハウスダスト忌避行動の頻度と、6 ヶ月と 1 歳時の ASQ-3*の得点が低くなる児が少なくなることと関連がありました。妊娠中に日常生活または仕事上でホルマリン · ホルムアルデヒドを週 1 回以上扱う場合、そうではない女性から生まれた児と比べて 1 歳時の ASQ-3 の得点が低くなる傾向が観察されました。妊娠中の血液中マンガン濃度が高い場合に、3 歳までの ASQ-3 の点数がわずかに低くなりました。妊娠中の血液中カドミウム濃度が高い場合に、1 歳半までの ASQ-3 の得点が低下するものの、その影響は 2 歳～ 3 歳では見られませんでした。母体血とさい帯血中セレンと水銀は、4 歳までの ASQ-3 の得点との間に関連性は観察されませんでした。母体血とさい帯血中鉛は、3 歳までの ASQ-3 の得点との間に関連性は観察されませんでした。妊娠初期および中· 末期の尿中ネオニコチノイド系農薬濃度と、4 歳までの ASQ-3 の得点との間に関連性は観察されませんでした。1 歳 6 ヶ月と 3 歳時に家庭で測定した室内空気汚染物質であるキシレン濃度が高いと 3 歳時の ASQ-3 の得点が低くなりました。新版 K 式発達検査 2001**を指標とすると、妊娠中に喫煙をした女性の児、妊娠糖尿病の女性の児、性別が男児について、母体血カドミウム濃度が高い場合に、得点が低下することが明らかとなりました。

化学物質のばく露影響は、出生後すぐに観察されるものや、出生直後には観察されないものの、成長に伴って顕在化するものもあることが懸念されていります。化学物質のばく露が、今後の子どもたちの精神神経発達に及ぼす影響を継続して追跡していきます。

* 保護者が記入する乳幼児の発達評価ツール ASQ 第 3 版
**客観的に子どもの発達を評価する発達検査

妊娠中のハウスダスト忌避行動と子どもの精神神経発達との関連について

富山ユニットセンター
松村　健太（富山大学）　**稲寺　秀邦**（富山大学）

研究のポイント

- 富山大学は、81,106 名の子どもの生後 6 か月と 1 歳時の精神神経発達指標を調べました。
- 妊娠中のハウスダスト忌避行動として、部屋や寝具への掃除機の使用頻度、布団干しの頻度、防ダニカバー使用の有無に着目しました。
- 調べた上記の忌避行動はいずれも、「忌避行動の頻度が少ないと、精神神経発達が遅めと判定される子どもが多い」という関連がみられました。
- 以上より、妊娠中にハウスダスト忌避行動を多くすると、子どもの精神神経発達にプラスに影響する可能性が示唆されます。
- しかし本研究では、ハウスダスト忌避行動の測定は自記式質問票でなされており、ハウスダストそのもの（成分、量など）の測定をしていないため、どういったメカニズムで子どもの精神神経発達に影響するか判定できていません。そのため、今後さらなる研究が必要です。

◆研究の背景

赤ちゃんは一定の期間をお母さんのお腹の中で過ごし、お母さんから胎盤を通じて発達に必要な栄養を受け取って成長していきます。この妊娠中にお母さんが有害な物質にさらされると、赤ちゃんも影響を受ける可能性があり、出生直後の期間だけでなく小児期から成人になってからもいくつかの疾患のリスクが高まることが知られています。そのため、エコチル調査では、妊娠中にお母さんがさらされる様々な化学物質の情報を収集してきました。

ハウスダスト※は一般的にアレルギーの原因であることが知られていますが、ハウスダストには精神神経発達に悪影響を及ぼす化学物質（金属類、難燃剤、多環芳香族炭化水素など)も含まれていることが知られています。そこで、本研究では妊娠中のハウスダスト忌避につながる行動に注目し、子どもの発達との関連について調べました。

◆研究内容と成果

エコチル調査に登録された 81,106 組の母子の情報について解析しました。子どもの精神神経発達の指標は、生後 6 か月と 1 歳時点の ASQ-3※（保護者が記入する発達評価ツール）という指標を用いました。ASQ-3 はコミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会といった 5 つの領域の精神神経発達の状況を点数化して評価します。この研究では、5 つの領域ごとに点数を集計し、マイナス 2 標準偏差以下の得点※だった場合“発達が遅めである”と定義した上で、5 つの領域のうち、“発達が遅めである”と判定された領域数を点数として算出しました。

ハウスダスト忌避につながる行動としては、部屋や寝具への掃除機の使用頻度、布団干しの頻度、防ダニカバー使用の有無に着目しました。これらの行動において、最も忌避行動の頻度が少ないグループを 1 とした場合、より頻度の高い群において“発達が遅めであること”の起こりやすさを検討しました（参考図参照)。

その結果、いずれの行動も頻度が増えるにしたがって、“発達が遅めである”というお子さんが少ない状況が明らかになりました。以上より、妊娠中にハウスダスト忌避行動を多くすると、子どもの精神神経発達が遅めにならないようなプラスの効果がある可能性が示唆されました。しかし、本研究では、ハウスダスト忌避行動の測定は自記式質問票でなされており、ハウスダストそのもの（成分、量など）の測定をしていないため、どういったメカニズムで胎児の精神神経発達に影響するか判定できていません。そのため、今後さらなる研究が必要です。

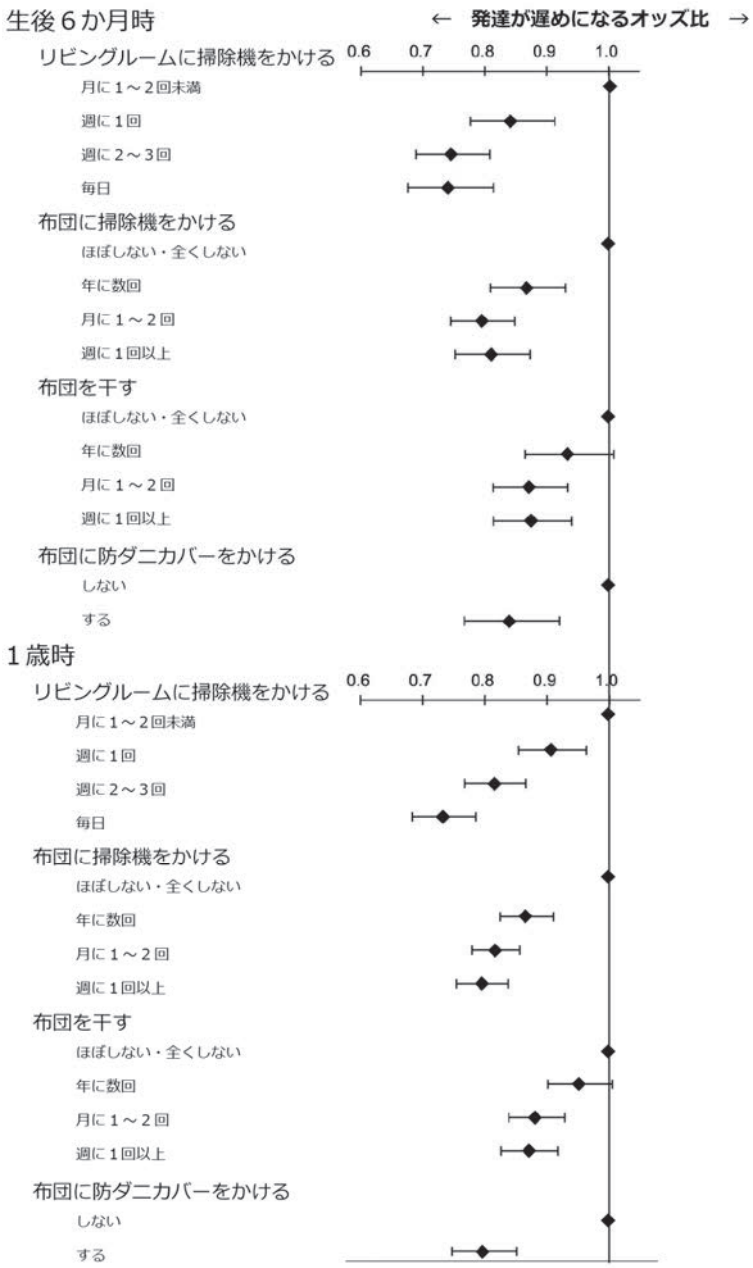
◆今後の展開

上述したように、ハウスダスト忌避行動の測定は自記式質問票でなされており、本研究では妊娠中に忌避したであろうハウスダストの成分や量、吸引・経口摂取した量の測定まではできていません。そのため、本研究で示唆された「妊娠中にハウスダストを忌避すると、子どもの精神神経発達が遅めにならないようなプラスの効果がある」ということをより明確に示すには、新規の研究計画を立ち上げ、ハウスダスト忌避行動と実際の忌避量や吸引・経口摂取量、体内で検出された有害化学物質の量も測定しそれぞれに関連があるか調べる必要があります。

発表論文

House dust avoidance during pregnancy and subsequent infant development: The Japan Environment and Children's Study
K Matsumura, et al.
International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021 Apr 17; 18（8）: 4277.
DOI: 10.3390/ijerph18084277

◆参考図



ハウスダスト忌避行動と、生後６か月時、１歳時の精神神経発達の関連
最も頻度が少ない集団を１とした時の、オッズ比※と 95%信頼区間※を示しています。１より低いものは、発達が遅れていると判定される子が少ないということを示しています。

妊婦の揮発性有機化合物へのばく露と生まれた子どもの 1 歳時の精神運動発達との関連について

千葉ユニットセンター
中岡　宏子（千葉大学）　久田　　文（千葉大学）　森　　千里（千葉大学）

研究のポイント

- 本研究では妊婦の揮発性有機物へのばく露と生まれた子どもの 1 歳時の精神運動発達の遅れとの関係について解析を行いました。
- 大規模コホート調査であるエコチル全国調査の約 72,000 組の母子のデータを使用して解析を行いました。
- 妊婦がばく露する環境中の化学物質が、生まれた子どもの精神運動発達に影響を与える可能性を仮定し、本研究を実施しました。
- 妊婦がホルマリン・ホルムアルデヒド※に仕事でばく露すると、生まれた子どもの精神運動発達の遅れに影響を与える可能性が示唆されました。
- 生まれた子どもの 1 歳以降の発達にどのような影響を与えるかについて、今後の調査が待たれます。

◆研究の背景

近年、胎児期や出生後の環境が子どもの将来の疾病の発症に関与するという DOHaD 説についての研究が進み、胎児期の環境の重要性が認識されてきています。また、いくつかの疫学調査では胎児期の環境化学物質ばく露が子どもの精神運動発達に影響を及ぼすかもしれないことが示唆されています。

揮発性有機化合物は常温で揮発し空気中に存在する化学物質で、家の建材、家具に使用されている接着剤や塗料、車のガソリンや洗剤、化粧品などの日用品などから放散されています。空気中でこれらの物質が高い濃度の場合、人間の健康に影響を及ぼすことがあることは知られていますが、妊婦が環境中あるいは仕事でこれらの化学物質にさらされた場合、生まれた子どもの精神運動発達にどのような影響があるかは解明されていません。

◆研究内容と成果

本研究ではエコチル調査の約 72,000 組の母子のデータを使用して、妊婦が日常生活で、あるいは仕事で揮発性有機化合物を扱う機会が多い場合、生まれた子どもの 1 歳時の精神運動発達に影響がみられるかどうか解析を試みました。

エコチル調査では、妊婦に対し、日常生活において「車のセルフ給油を行う頻度」、「塗料・シンナー等の有無」、「自宅の新築や改装の有無」、また、仕事において「灯油・ガソリン・油性マジック・水性ペイント・有機溶剤・コピー機・ホルムアルデヒド等を扱う機会の有無や頻度」について調査しています。また、生まれた子どもが 1 歳の時の質問紙で ASQ-3※を使用して精神運動発達を評価しています。

調査の結果、仕事で週に 1 回以上「灯油・ガソリン等」を扱う機会のあった妊婦は 2,399 人（3.3%）、「油性マジック」10,070 人（14.0 %）、「水性ペイント」7,236 人（10.2%）、「インクジェットプリンター」1,042 人（1.5%）、「ホルマリン・ホルムアルデヒド」は 161 人（0.2%）でした。本研究においてこれらのデータを解析したところ、仕事でホルマリン・ホルムアルデヒドを扱う機会が週に 1 回以上あった妊婦から生まれた子どもは、扱う機会がほとんどなかった妊婦から生まれた子どもに比べて 1 歳時の「問題解決領域」（手順を考えて行動するなど）でオッズ比※1.76（95% 信頼区間 0.99-3.12）、「個人-社会領域」（他人とのやり取りに関する行動など）でオッズ比 3.32（95% 信頼区間 1.46-7.55）で、発達の遅れが起こりやすくなる傾向がみられました。（参考図）

◆今後の展開

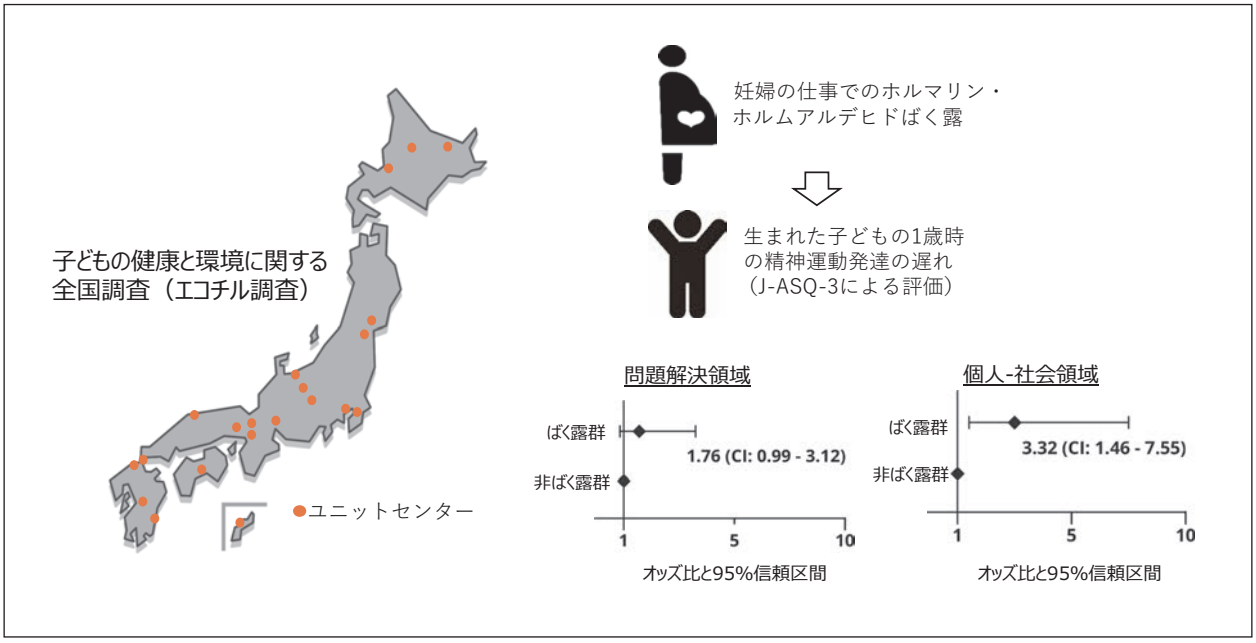
本研究では妊婦の化学物質ばく露により生まれた子どもの 1 歳時の精神運動発達に遅れが出る可能性が示唆されました。ただし、妊婦に対する質問票からの解析のため、実際に妊婦がどれくらいの濃度の化学物質にさらされたのかは本研究においては明らかになっていません。また、生まれた子どもの 1 歳時点の発達の傾向のみならず、その後の子どもの発達にどのような影響を与えるか調査を続けていくことが必要です。

今後の調査で、子どもの発達や健康に影響を与える化学物質等の環境要因がさらに明らかになることが期待されます。

発表論文

Associations between prenatal exposure to volatile organic compounds and neurodevelopment in 12-month-old children: The Japan Environment and Children's Study (JECS)
H Nakaoka, et al.
Science of the Total Environment. 2021 Nov 10; 794: 148643.
DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.148643

◆参考図



妊婦のホルムアルデヒドばく露と生まれた子どもの 1 歳時の精神運動発達の関係
エコチル調査の約 72,000 組の母子のデータを用いて、妊婦が仕事でホルマリン、ホルムアルデヒドを扱う機会が多い場合、生まれた子どもの精神運動発達が特定の領域において遅れが出る可能性が示唆された。

胎児期のカドミウムばく露と 2 歳時点の神経発達との関連

コアセンター
馬　超辰（国立環境研究所）　**山崎　新**（国立環境研究所）　**中山　祥嗣**（国立環境研究所）

研究のポイント

- 妊婦の血中カドミウム※濃度（妊娠中期および末期）とさい帯血中カドミウム濃度を測定し、生まれた子どもの 2 歳時の新版 K 式発達検査 2001 ※の得点との関連を検討しました。
- 妊娠中に喫煙していた母親から生まれた子ども、妊娠糖尿病の母親から生まれた子ども、性別が男児の子ども、のそれぞれの場合について、いずれも母体血中カドミウム濃度が高くなると、生まれた子どもの 2 歳時点の発達の指標となる検査得点が低下する（発達が遅れていることを示す）ことがわかりました。また妊娠糖尿病の母親から生まれた子どもについては、さい帯血中カドミウム濃度でも同様に発達の指標となる発達指数の得点低下が認められました。
- 本研究により、胎児期にカドミウムばく露※の影響を受けやすい子どもがいることが明らかとなりました。胎児期のカドミウムばく露とその後の神経発達との関係に対する妊娠糖尿病の影響を示唆した最初の研究です。

◆ 研究の背景

妊婦のカドミウムばく露と生まれた子どもの神経発達との関連については海外の先行研究例がいくつかありますが、結果に一貫性がないこと、国内の調査知見が十分ではないことから、エコチル調査で研究が進められています。また、母子の属性（性別や職業などの基本情報）や疾患等により、妊娠中のカドミウムばく露が子どもの発達に与える影響が異なるかどうかは、まだよくわかっていません。

本研究は、エコチル調査の詳細調査データを用いて、胎児期のカドミウムばく露と 2 歳時の神経発達との関連について、疫学的手法を用いて調べることにしました。

◆ 研究内容と成果

本研究では、詳細調査対象の 5,000 組の母子のうち、妊婦およびさい帯血の血中カドミウムの分析と生まれた子どもの発達検査の実施ができた 3,545 組の母子を解析対象としました。小児神経発達を評価するための検査には新版 K 式発達検査 2001（KSPD）を用い、生まれた子どもが 2 歳時点で実施しました。KSPD は発達の指標として、認知 - 適応、言語 - 社会、姿勢 - 運動の 3 つの領域得点と、これらを統合した発達指数がそれぞれ算出されます。胎児期のカドミウムばく露の指標となる母体血（妊娠中期および妊娠末期）中とさい帯血（出産時）中のカドミウム濃度は、誘導結合プラズマ質量分析法により測定しました。

小児神経発達について、母親の出産時年齢、妊娠中の喫煙状況、社会経済状態、妊娠中の水銀や鉛といった他の重金属ばく露等を考慮して、胎児期のカドミウムばく露と発達の指標ごとに、重回帰分析により評価しました。さらに層別解析を実施し、妊娠初期の母親の喫煙の有無、子どもの性別、母親の妊娠糖尿病の有無によって、カドミウムばく露と小児神経発達との関連性に違いを認めるか検証しました。

その結果、全体の解析では、胎児期のカドミウムばく露とその後の小児神経発達との間に関連はみられませんでした。しかしながら、層別解析により、1）妊娠中に喫煙していた母親から生まれた子ども、2）妊娠糖尿病の母親から生まれた子ども、3）性別が男児の子ども、というそれぞれの場合について、いずれも母体の血中カドミウム濃度の上昇に伴い、発達の指標となる検査得点が低下することがわかりました。また妊娠糖尿病の母親から生まれた子どもについては、さい帯血中カドミウム濃度でも同様に発達の指標となる発達指数の得点に低下が認められました。

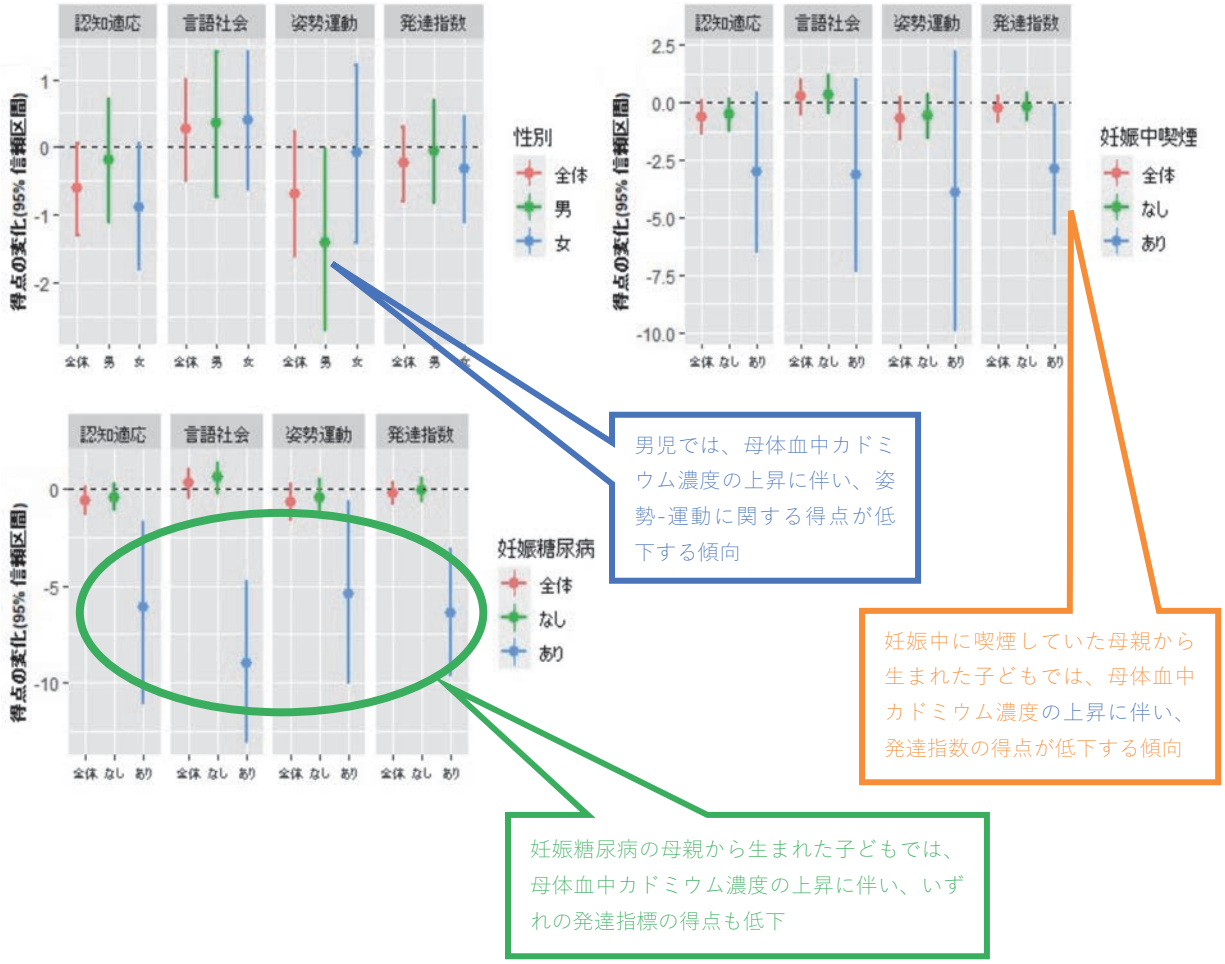
◆ 今後の展開

本研究は、3,545 組の母子データを用いて、胎児期のカドミウムばく露とその後の小児神経発達との関連について解析を行いました。その結果、これまでの研究では明らかになっていなかった、カドミウムによる健康影響を受けやすい集団がいることが明らかになりました。これは、胎児期のカドミウムばく露と小児神経発達との関係に対する妊娠糖尿病の影響を示唆した最初の研究になります。一方で、本研究の限界として、1）新版 K 式発達検査 2001（KSPD）は日本でのみ使用される発達検査であり先行研究と比較しにくいこと、2）妊娠糖尿病の母親（3,545 名中 82 名）、妊娠中に喫煙していた母親（3,545 名中 123 名）の人数が多くないこと、3）複数の化学物質の影響を評価できていないこと等があげられます。エコチル調査では、カドミウム以外にも様々な化学物質を測定しています。今後、複数の化学物質ばく露影響を評価した研究展開が期待されます。

発表論文

Association of prenatal exposure to cadmium with neurodevelopment in children at 2 years of age: The Japan Environment and Children's Study
C Ma, et al.
Environment International. 2021 Jul 10; 156: 106762.
DOI: 10.1016/j.envint.2021.106762

◆参考図



縦軸の数値が 0 の場合は発達の指標となる検査得点に変化がないこと、マイナスの場合には発達の指標となる検査得点が低下することを意味しています。またこの図において、男児と女児（または妊娠糖尿病の有無等）の得点の違いを比較したものではなく、それぞれのカテゴリーにおけるカドミウムばく露と各発達の指標との関連を示したものです。例えば、妊娠糖尿病の母親から生まれた子どもでは、母体血中カドミウム濃度が 2 倍増加すると、子どもの発達指数が 6.4 ポイント低下することを示しています（図の下段一番右）。

幼児期の室内空気汚染物質ばく露と精神神経発達との関連

コアセンター
Lina Madaniyazi（長崎大学）　Xerxes Seposo（長崎大学）

研究のポイント

- 家庭訪問をして測定した 1 歳 6 か月時、3 歳時の室内空気汚染物質濃度※と、子どもの発達との関連を調べました。
- ASQ-3 という保護者が回答する質問票による発達指数については、3 歳時点で室内キシレン※濃度が高いほど ASQ-3 スコアが低くなることがわかりました。
- 複数の室内空気汚染物質をまとめて解析した結果、3 歳時点での室内汚染物質濃度が高いことと ASQ-3 スコアのうち粗大運動に関するスコアが低いことについて関連があることがわかりました。

◆研究の背景

空気汚染物質は、呼吸器や心血管系への影響に加えて、脳への影響も報告されています。特に、胎児期から幼少期の大気汚染物質ばく露が、発達の遅れや生涯にわたる精神神経発達に影響する可能性が指摘されています。

本研究では、エコチル調査のデータを用いて、1 歳 6 か月時点と 3 歳時点での家庭の空気汚染物質の濃度と、子どもの発達との関連について調べました。

◆研究内容と成果

本研究では、詳細調査参加者のうち、1 歳 6 か月時と 3 歳時での家庭訪問による環境測定を実施した参加者であり、かつ、同時期に発達に関する質問票（英語版 Ages and Stages Questionnaire 第 3 版（ASQ-3）を出版社の許可のもと、日本語に翻訳したもの）に回答のあった参加者を解析の対象としました。ASQ-3 は、発達の指標を測定する質問票であり、保護者が子どもを観察し、各発達の段階ができるかどうかの質問に対する回答を記載するものです。ASQ-3 の結果は 5 つの領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人・社会）と全体でスコア化され、得点が算出されます。環境測定は、1 歳 6 か月時と 3 歳時の 2 回、家庭訪問を行い、室内の微小粒子状物質（PM2.5）、オゾン、二酸化窒素、二酸化硫黄および揮発性有機化合物※（ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、ベンゼン、トルエン、キシレン（2 種）、スチレン、エチルベンゼン、p-ジクロロベンゼン）を測定しました。

まず、1 歳 6 か月時、3 歳時のそれぞれの時期での、一つ一つの汚染物質と ASQ-3 スコアとの関連を調べました。その際に、母親に関する情報として、年齢、教育歴、職業、喫煙歴・受動喫煙、妊娠期間中アルコール摂取、葉酸摂取、不妊治療、出産形態、授乳状況、妊娠週数を、また生まれた子どもの出生体重を考慮して解析しました。次に、すべての汚染物質をまとめて解析しました。その際、重み付き分位数合計回帰（WQS）モデル※を用いました。加えて、長期的な影響を検討するため、1 歳 6 か月時と 3 歳時の汚染物質の濃度の幾何平均※と、3 歳時点での ASQ-3 スコアとの関連を解析しました。

その結果、まず、一つ一つの汚染物質の解析では、3 歳時点で室内キシレン濃度が高いほど ASQ-3 スコアが低くなることがわかりました（その他の物質では、個別解析では、影響はみられませんでした）。次に、WQS モデルを用いた解析の結果では、3 歳時点での室内汚染物質濃度指標（WQS 指標）が高いことと、ASQ-3 スコアのうち粗大運動に関するスコアが低いことについて関連があり（参考図）、主にベンゼン（影響の強さの割合（WQS 重み）：34%）、トルエン（26%）、o-キシレン（14%）およびエチルベンゼン（10%）等が影響していました。長期的な影響の解析では、室内キシレン濃度（1 歳 6 か月時と 3 歳時の幾何平均）が高いことと、ASQ-3 スコアのうち粗大運動に関するスコアが低いことについて、関連がありました。

◆今後の展開

本研究は、約 5,000 人の参加者の家庭訪問による環境測定の結果と ASQ-3 スコアとの関連を解析したもので、3 歳時点で室内キシレン濃度が高いことと ASQ-3 スコアが低いことについて関連がありました。また、複数の室内汚染物質の ASQ-3 スコアへの影響もみられました。本研究におけるキシレン濃度は、中央値※が m,p-キシレンが 3.4 μg/m^3（範囲 0.2–210 μg/m^3）、o-キシレンが 1.2 μg/m^3（範囲 0.1–98 μg/m^3）であり、ほとんどの場合、厚生労働省の定める室内濃度指針値 200 μg/m^3 よりも低い値でした。その他の物質についても同様に、室内濃度が室内濃度指針値を超える例はほとんどありませんでした。この結果から、キシレンを含む、低濃度の室内汚染物質ばく露でも、子どもの発達に影響がある可能性が考えられます。

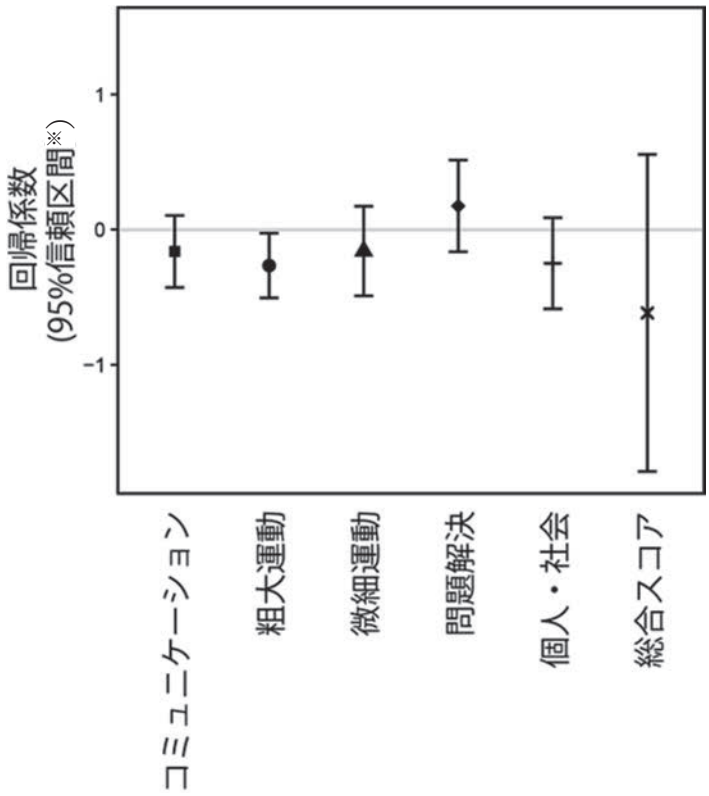
一方で、本研究の限界として、1）1 歳 6 か月時と 3 歳時点での室内汚染物質の測定は、それぞれ 1 週間という限定された期間における測定であり、実際のばく露状況を必ずしも反映していない可能性があること、2）母親の妊娠期間中の測定結果が得られておらず、胎児期の影響が検

討できていないこと、3）発達やその他の情報は自記式質問票によるものであり、正確ではない可能性があること、4）キシレンなどの室内汚染物質の上昇に関与し、かつ、ASQ-3 スコアの低下にも関与する要因（交絡要因）については、エコチル調査で収集できた情報のみを用いており、解析に含められなかった要因がある可能性等があげられます。特に、交絡要因は、室内汚染物質の ASQ-3 スコアへの「見かけ上」の関連を生じさせますが、観察研究であるエコチル調査では、その影響を完全に取り除くことができません。また、たくさんの解析による今回の結果が偶然におこった可能性も否定できません。したがって、複数の疫学調査によって、室内のキシレン濃度が高いことと発達スコアが低下することについて、証拠の確からしさを検証する必要があります。さらに、ASQ-3 スコアの低下が、どのような社会的インパクトがあるかについても、今後更なる研究が必要です。

発表論文

Early life exposure to indoor air pollutants and the risk of neurodevelopmental delays: The Japan Environment and Children's Study
L Madaniyaz, et al.
Environment International 2022 Jan; 158: 107004.
DOI: 10.1016/j.envint.2021.107004.

◆参考図



測定した室内汚染物質をまとめて解析した結果を示します。縦軸の数値は、0 の場合は 3 歳時点の ASQ-3 の各発達指標の得点に変化がないこと、マイナスの場合には WQS 指標が高くなると ASQ-3 スコアが低下することを意味しています。0 からの変化が大きいほど、ASQ-3 スコアがより多く低下することを示します。幅（ひげ）は、95% 信頼区間を示しています。粗大運動は走ったり、けったりする運動、微細運動とは指先を使った細かい作業を行う能力のことを指しています。

妊婦およびさい帯の血中マンガン濃度と生まれた子どもの神経発達との関連について

千葉ユニットセンター
山本　　緑（千葉大学）　森　　千里（千葉大学）

研究のポイント

- 本研究では、妊婦の血中マンガン濃度およびさい帯血中マンガン濃度と、生まれた子どもの 3 歳までの神経発達との関連について解析を行いました。
- 大規模コホート調査であるエコチル調査の親子のデータから、妊婦の血中マンガン濃度は約 63,800 組、さい帯血中マンガン濃度は約 3,800 組のデータを分析しました。
- 妊婦の血中マンガン濃度が高いことと、生まれた子どもの 6 か月～ 3 歳の粗大運動領域（腕や足など大きな筋肉をつかう動き）の神経発達の点数がわずかに低いこととの関連が示されました。
- さい帯血でも、血中マンガン濃度が高いことと、生まれた子どもの粗大運動領域の神経発達の点数が低いこととの関連が、一部の年齢において示されました。

◆研究の背景

マンガンは人に必須な微量金属です。多くの食品に含まれ、体内の酵素の働きや骨の形成に関わっており、子どもの成長にも必要な栄養素です。一方、空気中のマンガン濃度が高い職場等でマンガンを体内に多く取り込んだ場合に神経毒性を示すことが知られています。海外の疫学調査では、妊娠中に体内に取り込んだマンガンの量が多いと、生まれた子どもの神経発達が遅れる可能性が示されていますが、研究によって結果が異なっています。また、妊婦やさい帯の血中マンガン濃度と生まれた子どもの発達との関連を調べた研究は少なく、はっきりしたことはわかっていません。

◆研究内容と成果

本研究では、妊娠中に体内に取り込んだマンガンと生まれた子どもの発達との関連を調べるため、エコチル調査の約 63,800 組の母子のデータを使用して、妊婦およびさい帯の血中マンガン濃度と生まれた子どもの生後 6 か月～ 3 歳での神経発達との関連について解析を行いました。神経発達は、日本語版の ASQ-3 という質問票を用いて評価しました。ASQ-3 は「コミュニケーション（言葉の理解や話すこと）」「粗大運動（腕や足など大きな筋肉を使う動き）」「微細運動（手指の細かい動き）」「問題解決（手順を考えて行動するなど）」「個人と社会（他人とのやり取りに関する行動など）」という 5 つの領域について、保護者の回答をもとに子どもの発達を評価する指標で、米国では教育・保育施設、病院や診療所など幅広く利用されています。日本語版 ASQ-3 は、エコチル調査のパイロット調査の結果をまとめ、日本における基準値を設定したものです。基準値は年齢と領域により異なり、生後 6 か月～ 3 歳では、60 点満点中 4.53 点～ 39.26 点以下が発達の遅れが疑われるラインとなっています。

1）妊婦の血中金属濃度と生まれた子どもの神経発達との関連

粗大運動領域では、6 か月、1 歳、2 歳、2 歳 6 か月、3 歳において、妊娠中の血中マンガン濃度が高いことと、発達の点数がわずかに低いこととの関連が示されました（参考図）。ただし、点数の低下の度合いはそれほど大きいものではありませんでした。子どもの性別を分けて調べても、男女の違いはみられませんでした。

発達の遅れ（一定の点数以下）の頻度についても、同じ年齢（6 か月、1 歳、2 歳、2 歳 6 か月、3 歳）において、妊娠中の血中マンガン濃度が高いことと、粗大運動領域の発達の遅れの頻度が高いこととの関連が示されました。これらの結果から、血中マンガン濃度が高いと発達の遅れが起こりやすい可能性が示されました。

粗大運動以外の領域（コミュニケーション、微細運動、問題解決、個人と社会）でも、一部の年齢で血中マンガン濃度が高いことと、発達の点数が低いこととの関連が示されました。

2）さい帯血中マンガン濃度と生まれた子どもの神経発達との関連

粗大運動領域では、一部の年齢（1 歳、2 歳、2 歳 6 か月）で、さい帯血中マンガン濃度が高いことと、発達の点数がわずかに低いこととの関連が示されました。この結果から、胎盤を通じて胎児に移行したマンガンの濃度が高い場合、子どもの発達に影響する可能性があることが示されました。粗大運動以外の領域では、血中マンガン濃度と発達の点数との関連は示されませんでした。

◆今後の展開

本研究では、日本国内の妊婦約 63,800 人について血中マンガン濃度の測定を行いましたが、血中マンガン濃度

は 3.9–44.0 ng/g（5.8–36.9 μg/L）で、過去の論文で報告された濃度（6–151 μg/L）と比較して、特に高い値ではありませんでした。国内でも海外でも、血中マンガン濃度の基準値は定められていません。

血中マンガン濃度が高値となることがどのような原因により生じたのかは、本研究ではわかりません。マンガンは土壌や水の中に存在しているため、あらゆる食品に含まれます。一般環境の大気や粉じんなどに含まれるマンガンを吸い込むことによっても体内に吸収されます。消化管にはマンガンの吸収を調節する仕組みがあるため、マンガンを多く含む飲食物をたくさん摂取したからと言って、血中マンガン濃度が高くなるとは限りません。本研究では、妊婦やさい帯の血中マンガン濃度が高いことと、生まれた子どもの粗大運動領域の神経発達が遅れることとの関連が示されましたが、マンガンは胎児の成長のために必要な栄養素でもあります。妊娠中の食事でマンガンの摂取を控えることなく、適度にマンガンを摂取するような食事習慣が推奨されます。なお、通常の食生活では、マンガンの不足は起こらないと考えられています。

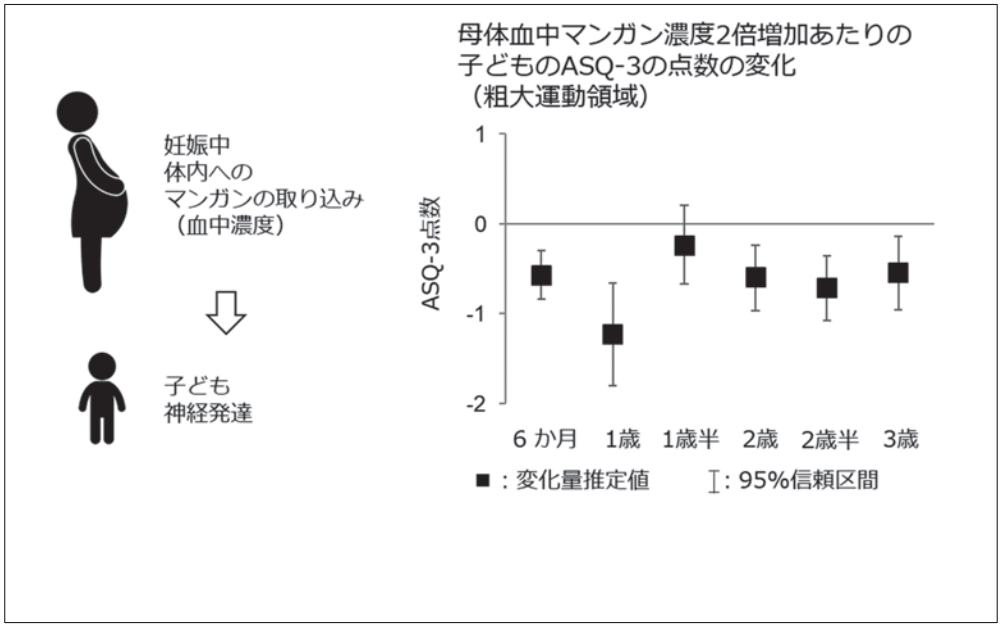
本研究の限界として、ほとんどの家庭では妊娠中と子どもが生まれた後の生活環境は同じと想定されるため、妊娠中の血中マンガン濃度が高い環境では、生まれた子どもは成長する過程でもマンガンを多く体内に取り込んでいる可能性があり、妊娠中の母体由来のマンガンと生まれた後のマンガンのどちらが子どもの発達に関連しているのかを本研究で明確にすることはできなかった点、等が挙げられます。今後この点を明らかにするため、子どもの血液を分析するなど、さらなる研究が必要です。

エコチル調査では、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにするため、さまざまな環境要因、生活習慣、遺伝的要因等について調査を続けています。今後の調査で、子どもの発達や健康に影響を与える化学物質等の環境要因がさらに明らかになることが期待されます。

発表論文

Longitudinal Analyses of Maternal and Cord Blood Manganese Levels and Neurodevelopment in Children up to 3 Years of Age: the Japan Environment and Children's Study (JECS)
M Yamamoto, et al.
Environment international. 2022 Mar; 161: 107126.
DOI: 10.1016/j.envint.2022.107126

◆参考図



粗大運動領域（腕や足など大きな筋肉を使う動き）では、神経発達がやや低下する傾向

胎児期のカドミウムばく露が子どもの発達に与える影響について

鳥取ユニットセンター
増本　年男（鳥取大学）　**中村　廣繁**（鳥取大学）

研究のポイント

- 妊娠中に採取した母親の血液中のカドミウム濃度と 6 ヶ月時点から 3 歳時点までの子どもの発達（ASQ-3※）との関連を調べました。
- 妊娠中の母親の血中カドミウム濃度と子どもの 6 ヶ月時点から 1 歳半時点までの発達の遅れとの間に関連がみられました。
- その関連は 2 歳以降、3 歳までの発達では観察されませんでした。

◆研究の背景

カドミウム※は自然界にありふれている重金属元素です。日本人にとっては、イタイイタイ病の原因となった重金属元素として有名です。現在の日本人の血中カドミウム濃度はイタイイタイ病を起こす濃度よりはるかに低いですが、血中カドミウム濃度が低い場合でもヒトの健康に影響を与える可能性があります。近年、動物実験にてカドミウムばく露が神経の発達に影響を与えることが報告されています。しかし、人間において、カドミウムばく露が神経発達にどのような影響を与えるのかはよくわかっていません。そこで、本研究では、エコチル調査のデータを用いて、胎児期のカドミウムばく露※と 3 歳までの発達との関連について、疫学的手法を用いて調べることにしました。

◆研究内容と成果

本研究では、全国約 10 万組の参加者のうち、死産と妊婦の血中カドミウムの分析ができなかった母子を除いて 96,165 組の母子を解析対象としました。子どもの神経発達を評価には、養育者が記入した ASQ-3 を用い、出生後半年ごとに評価しました。ASQ-3 は発達の指標として、コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決、個人 - 社会の 5 つの領域でそれぞれの値を算出します。胎児期のカドミウムばく露の指標として、母体血（妊娠中期または妊娠末期）中のカドミウム濃度を測定しました。カドミウム濃度別に 4 つのグループに分け、以降の解析に用いました。

妊娠中の喫煙状況、妊娠中の水銀や鉛といった他の重金属ばく露等を考慮して、胎児期のカドミウムばく露と子どもの発達について、母親の出産時の年齢や社会経済状況、既往歴などの影響を制御した解析方法を用いて検討しました。さらに、先に示した ASQ-3 の 5 つの領域について、各年齢時点で、遅延している領域の数とカドミウム濃度との関連性も検討しました。

その結果、全体の解析では、胎児期のカドミウムばく露の指標とした母体血中のカドミウム濃度と 6 ヶ月時点、1 歳時点、1 歳半時点での発達遅延とに関連がみられました。さらに、カドミウムばく露が、どの遅延している領域と関連しているのかについて調べてみると、微細運動および問題解決との関連がみられ、単一ではなく複数の領域での遅延と関連があることがわかりました。そして、これらの関連は 2 歳～3 歳ではみられなかったことから、カドミウムばく露による発達への影響は消失したと考えられます。

◆今後の展開

本研究は、96,165 組の母子データを用いて、胎児期のカドミウムばく露とその後の子どもの発達との関連について解析を行いました。その結果、胎児期のカドミウムばく露によって 1 歳半までの子どもの発達には影響があり、2 歳～ 3 歳については影響がみられないといった興味深い結果がみられました。一方で、本研究では以下のような問題点があります。1）子どもが出生後に受けたカドミウムばく露は考慮に入れておらず、その影響は制御できていないこと、2）胎児期のトータルとしてのばく露量ではなく、その期間中のある一時点で測定した母体血中濃度を指標としているので、胎児の受けた実際のカドミウムばく露量との関連性を評価したことにはならないこと、3）ASQ-3 は母親の目から見た発達の評価であるので、評価基準にばらつきがある可能性があること、4）ASQ-3 の評価結果が得られなかった参加者の情報が反映されていないことが挙げられます。エコチル調査では、カドミウム以外にも様々な化学物質を測定しています。引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因について調査します。

発表論文

Association between prenatal cadmium exposure and child development: the Japan Environment and Children's Study
T Masumoto, et al.

International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2022 June; 243: 113989.
DOI: 10.1016/j.ijheh.2022.113989

妊娠中の水銀およびセレン濃度と 4 歳時までの子どもの神経発達との関連

北海道ユニットセンター
小林　澄貴（北海道大学）　岸　　玲子（北海道大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国データを用いて、北海道大学、旭川医科大学、日本赤十字北海道看護大学、国立環境研究所、および名古屋市立大学が共同で、妊婦の血中水銀※およびセレン※濃度と 4 歳までの子どもの神経発達との関連を調べました。
- 血中セレン濃度と 4 歳までの子どもの神経発達との関連について、関連が認められましたが、子どもの健康状態に影響するものとは考えられません。
- 妊婦の血中水銀濃度と 4 歳までの子どもの神経発達との関連は認められませんでした。

◆研究の背景

子どもの神経発達の遅れには様々な要因があると考えられていますが、これまでに、海外の研究グループによる疫学研究では、妊娠中のメチル水銀やセレンばく露が子どもの神経発達の遅れに影響する可能性が指摘されています。わが国では、メチル水銀の主要ばく露源は魚介類であると言われています（多く蓄積している魚種と少ない魚種があります）。セレンは人にとって必須微量元素であり、主な摂取源は魚貝類、米類、野菜類、および卵類であり、日本人の 1 日当たりの平均摂取量は約 100 μg と報告されています。これまでに、動物実験からセレンは抗酸化作用が示唆されています。また、セレンはその他の金属と相互に作用し、水銀の毒性を軽減させることも報告されています。海外では研究報告数が多いにもかかわらず、わが国における妊婦の水銀とセレンが子どもの神経発達に及ぼす影響の研究報告数はあるものの現在限られており、妊婦の水銀およびセレンばく露と子どもの神経発達との関連はよくわかっていません。

われわれは、妊婦の血中水銀およびセレン濃度が、4 歳までの子どもの神経発達に影響しているのではないかと考え、これらの関連を検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査参加者約 10 万人のデータを使用しました。このうち、妊婦の血中水銀およびセレン濃度のデータおよび 4 歳までの子どもの神経発達のデータが全てそろった 50,323 人の妊婦のうち、関連因子と考えたものに何らかの欠測データがある人を除いた 48,481 人のデータを解析対象としました。神経発達のデータを得るために用いた子どもの神経発達に関する質問票 ASQ-3※は、発達の指標を測定する質問票であり、保護者が子どもを観察し、各神経発達の段階ができるかどうかの質問に対する回答を記載するものです。ASQ-3 の結果は 5 つの領域（コミュニケーション、粗大運動、微細運動、問題解決能力、個人· 社会）と全体でスコア化され、得点が算出されます。

妊婦の血中水銀およびセレン濃度に加え、4 歳までの子どもの神経発達との関連因子として考えられている出産歴、妊娠中の喫煙習慣、子どもの性別、子どもの身体的異常の有無、出産後 1 か月時の産後うつ症状の有無、そして妊娠中の n-3 系不飽和脂肪酸の摂取状況を考慮した研究デザインを用い、血中水銀およびセレン濃度（水銀とセレン濃度は対数変換したもの、またはそれぞれ四分位※で 4 分割したもの）と 4 歳までの子どもの神経発達との関連について一般化推定方程式※を使って検討しました。

母体血中セレン濃度が最も低い集団と比較して、母体血中セレン濃度が 2 番目に高い（やや高い）集団では 4 歳までの問題解決能力の遅れがみられた子どもが 1.08 倍であったという結果でした。また母体血中セレン濃度が最も高い集団では粗大運動の遅れがみられた子どもが 1.10 倍であり、微細運動の遅れがみられた子どもが 1.13 倍であり、そして問題解決能力の遅れがみられた子どもが 1.10 倍であったという結果であり、観察された人数の増加は小さいものと思われ、現時点では生まれた子どもの 4 歳までの健康状態に影響するほどではありませんでした。

一方、血中水銀濃度と 4 歳までの子どもの神経発達については、関連はありませんでした。そして、さい帯血中セレン濃度と 4 歳までの子どもの神経発達についても、関連はありませんでした。

本研究はわが国で妊婦の血中水銀およびセレン濃度と 4 歳までの子どもの神経発達との関連を調べた報告です。

◆今後の展開

本研究において考慮するべき点は子どもの神経発達の評価が医療従事者の客観的な診断データではないことがありますが、ASQ-3 は既に妥当性が確認されています。

エコチル調査では、妊婦の血中水銀およびセレン以外の環境要因、遺伝要因、および社会経済要因も調べています。

引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかになることが期待されます。

◆参考図

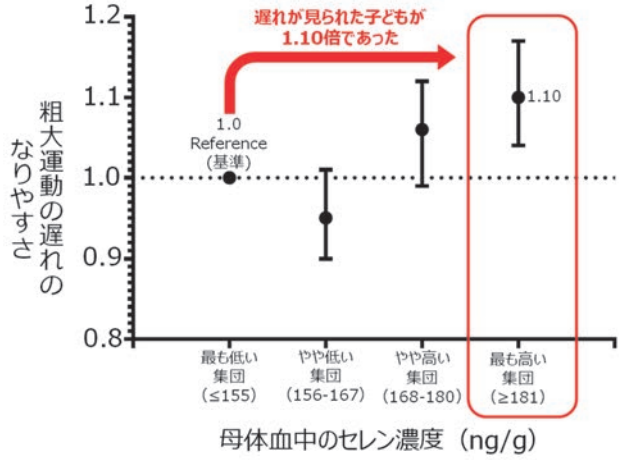


図 1. 母体血中のセレン濃度と 4 歳までの子どもの粗大運動の遅れとの関連

母体血中セレン濃度が最も低い集団と比較して、母体血中セレン濃度が最も高い集団では、4 歳までの粗大運動の遅れがみられた子どもが 1.10 倍であったという結果でした。

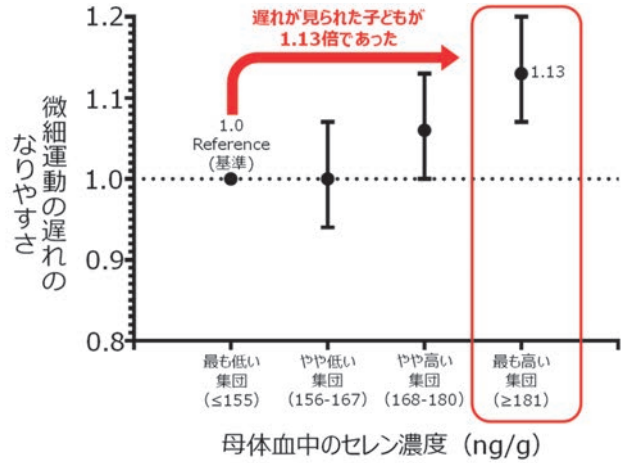


図 2. 母体血中のセレン濃度と 4 歳までの子どもの微細運動の遅れとの関連

母体血中セレン濃度が最も低い集団と比較して、母体血中セレン濃度が最も高い集団では、4 歳までの微細運動の遅れがみられた子どもが 1.13 倍であったという結果でした。

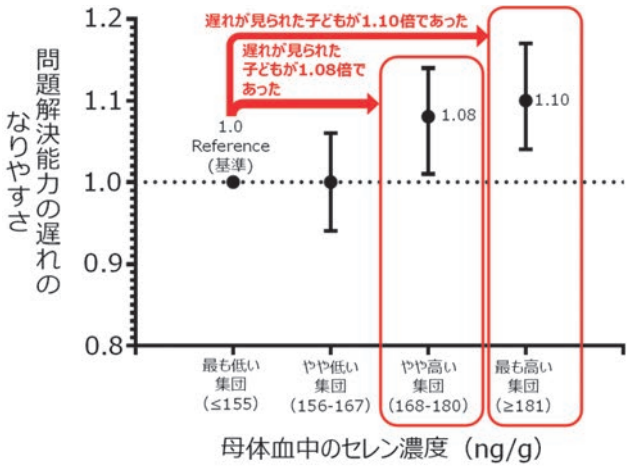


図 3. 母体血中のセレン濃度と 4 歳までの子どもの問題解決能力の遅れとの関連

母体血中セレン濃度が最も低い集団と比較して、母体血中セレン濃度が 2 番目に高い集団では、4 歳までの問題解決能力の遅れがみられた子どもが 1.08 倍であり、また、母体血中セレン濃度が最も高い集団では、4 歳までの問題解決能力の遅れがみられた子どもが 1.10 倍であったという結果でした。

発表論文

Impact of prenatal exposure to mercury and selenium on neurodevelopmental delay in children in the Japan Environment and Children's Study using the ASQ-3 questionnaire: a prospective birth cohort
S Kobayashi, et al.
Environment International. 2022 Aug 4; 168: 107448.
DOI: 10.1016/j.envint.2022.107448

胎児期の鉛と小児期早期の神経発達との関連

福岡ユニットセンター
大賀　正一（九州大学）　**井上　普介**（九州大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国 10 万組の親子のデータを用いて、エコチル調査九州大学サブユニットセンターは、胎児期の鉛へのばく露※と 3 歳までの神経発達の関連を調べました。
- 妊娠中の母体血と出生時のさい帯血の鉛濃度は、これまでの報告と比べて非常に低濃度で、それらの濃度と 1 歳・2 歳・3 歳での神経発達遅延傾向（遅延が疑われること）に明らかな関連は認められませんでした。

◆研究の背景

鉛は神経毒性のある重金属で、子どもの神経認知発達に悪影響を及ぼすことが知られています。しかしどのくらいの濃度であれば許容できるのかについて定められた基準はありません。出生後の鉛へのばく露が、神経認知機能に悪影響を及ぼすことは多数報告されていますが、出生前のばく露の影響については見解が定まっていません。日本では 1986 年の有鉛ガソリンの禁止により環境中の鉛が激減した結果、妊婦の血中鉛濃度も減少していますが、そのような低濃度のばく露が胎児に与える影響についてもよくわかっていません。

そこで本研究では、出生前の鉛濃度と 3 歳までの神経発達に関連があるかどうかを調査しました。

◆研究内容と成果

本研究では、平成 30 年（2018 年）3 月に確定した、約 10 万組の妊婦と出生した子どものデータを使用しました。解析対象は、双子・三つ子ではない満期産で、先天形態異常や重篤な疾患を持たず、かつ性別・出生体重・母体血またはさい帯血中の鉛濃度・神経発達に関するデータがそろっている 80,759 人の子どもとしました。

アウトカム※としての神経発達は、発達に関する質問票 ASQ-3※を用いて評価しました。エコチル調査のデータを基に独自に設定した基準値を使用した場合に、1 歳で 18.0%、2 歳で 16.2%、3 歳で 17.2% の子どもが神経発達遅延の疑い（神経発達遅延傾向）があると判断されました。胎内での鉛へのばく露は、母体血とさい帯血の鉛濃度で推定しますが、今回の研究では、80,747 人の母体血、4,302 人のさい帯血に関して、平均でそれぞれ 0.62μg/dL、0.50μg/dL と、これまでの報告と比べて非常に低濃度でした。

出生体重などを考慮に入れた多変量解析※を 2 つの方法で行いました。1 つ目は統計処理を有効に行うために鉛濃度を対数に変換した連続値を用いた解析で、さい帯血中鉛濃度はどの年齢の発達遅延傾向とも関連はみられませんでした。また母体血中鉛濃度については、1 歳と 2 歳時点の発達遅延傾向との関連はみられなかったのに対して、その濃度の高値は 3 歳時点の神経発達遅延傾向の減少と関連しており、リスクは 0.84（95% 信頼区間※は 0.75-0.94）倍と算出されました。しかし、鉛濃度が低いグループから高いグループまで 5 つのグループに分けた 2 つ目の解析では、さい帯血や母体血の鉛濃度と、どの年齢の神経発達遅延傾向にも用量反応関係※はみられず、明らかな関連は認められませんでした。

この研究では、母体血とさい帯血の鉛濃度は低く、その濃度と神経発達遅延傾向に明確な関連は認められませんでした。血中鉛濃度が低いことが理由である可能性もありますが、出生前の鉛へのばく露は、出生後のばく露に比べて影響が少ないということも考えられます。

◆今後の展開

今後、一部の参加者に対して対面式で実施されている詳細調査での採血や精神神経発達検査の結果を利用して、鉛へのばく露と精神神経発達の関連を検討する必要があります。そのことにより、出生前から出生後の子どもの鉛へのばく露が、どのように神経認知機能に影響を与えるのかを明らかにしたいと考えています。

この研究は、ばく露とアウトカムの関係性をみる、いわゆる観察研究と呼ばれるものであり、必ずしも因果関係を示すものではありません。また、母親の認知機能検査が実施されていない、さい帯血の解析数が限られているなど、様々な制約があります。しかし、この研究をきっかけとして、鉛へのばく露と神経発達の関係についての研究をさらに進めてまいります。

発表論文

No association between prenatal lead and neurodevelopment during early childhood in the Japan Environment and Children's Study
H Inoue, et al.
Scientific Reports. 2022 Sep 12; 12（1）: 15305.
DOI: 10.1038/s41598-022-19509-6

母親の尿中ネオニコチノイド系農薬濃度と子どもの発達との関連について

コアセンター
西浜柚季子（筑波大学） 山崎 新（国立環境研究所） 中山 祥祠（国立環境研究所）

研究のポイント

- 8,538 組の母子のデータを用いて、妊娠中の母親の尿からネオニコチノイド系農薬等ばく露を定量的に評価し、4 歳までの子どもの発達指標（保護者が記載した質問票）との関連について解析しました。
- 母親の妊娠中のネオニコチノイド系農薬等ばく露※と子どもの発達との間に関連はみられませんでした。

◆研究の背景

ネオニコチノイド系農薬は、多くの国で使用されており、使用できる作物の幅が広く、害虫に対する優れた防除効果があるため、特に日本では出荷量がここ約 20 年で 2 倍以上増えています。この農薬は、無脊椎動物である昆虫の神経伝達を阻害することで殺虫効果を発揮していますが、脊椎動物であるマウスなどの動物実験により、無脊椎動物だけではなく脊椎動物に対しても神経毒性があることが報告されるようになりました。

ネオニコチノイド系農薬の主な摂取源は、果物や野菜であると報告されています。妊娠女性を対象とした尿中ネオニコチノイド農薬等濃度の調査によると、ほぼ 100%の妊娠女性からネオニコチノイド系農薬等が検出されています（Anai et al., 2021; Mahai et al., 2021）。しかし、これまでの妊娠中のネオニコチノイド系農薬等のばく露と子どもの発達との関連についての研究は、農薬のばく露を質問票で評価（例えば使用頻度など）していました。

本研究では、エコチル調査に参加する母親から妊娠中に採取した尿を用いて、ネオニコチノイド系農薬等ばく露を定量的に評価し、子どもの 4 歳までの発達との関連を調べました。

◆研究内容と成果

エコチル調査で得られたデータのうち、妊娠初期（妊娠 22 週未満）と中後期（妊娠 23 週以降）の尿試料があり、妊娠中の体重が極端に軽いあるいは重い場合（平均値から標準偏差※5 以内）、かつ、双子以上の多胎で生まれた子どもを除き、生後 6 か月から 4 歳までの発達指標データがある 8,538 組の母子のデータを解析対象としました。母親の尿に含まれるネオニコチノイド系農薬等およびそれらの代謝物の濃度と、日本語版乳幼児発達検査スクリーニング質問票 ASQ-3※から得られた子どもの発達指標との関連について、世帯年収と母親の食品摂取量（茶、米、豆類、いも類、野菜類、果物類）を考慮して解析を行いました。また、母親の尿中ネオニコチノイド系農薬等濃度から推定一日摂取量を算出し、食品安全委員会が示す許容一日摂取量※と比較しました。

その結果、母親の尿中ネオニコチノイド系農薬等濃度と子どもの発達指標との間に関連はみられませんでした。また、ネオニコチノイド系農薬等の推定一日摂取量が許容一日摂取量を超える母親はいませんでした。

◆今後の展開

本研究の限界として、子どもの発達指標の調査に用いられた質問票は、発達全体の遅れをスクリーニング※するものであり、ネオニコチノイド系農薬等が持つ神経毒性を直接評価できていない可能性があります。今回の研究では、ネオニコチノイド系農薬等ばく露と子どもの発達との間に関連はみられませんでしたが、一つの疫学調査の結果だけでは十分な証拠とはいえず、さらなる調査の積み重ねが必要です。

発表論文

Association between maternal urinary neonicotinoid concentrations and child development in the Japan Environment and Children's Study
Y Nishihama, et al.
Environment International. 2023 Nov; 181: 108267.
DOI: 10.1016/j.envint.2023.108267

免疫・アレルギー

アレルギー疾患には、気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、花粉症、食物アレルギー、アナフィラキシー等があります。日本では、国民の約2人に1人が何らかのアレルギー疾患をもつとされており、生活の質に多大な影響をもたらすことから、アレルギー対策基本法が2014年に公布され、アレルギー疾患対策を総合的に推進する研究の必要性が明記されています。

エコチル調査では、子どものアレルギー疾患・免疫を評価するにあたり、遺伝的な要因も寄与することから妊娠中の母親とその父親のアレルギー疾患についても調査しています。アレルギー性鼻炎（花粉症）の有病率は、母親父親共に3割に達していることが明らかとなりました。さらに、3歳までの子どもの即時型食物アレルギーの有病率は、5～8%程度あることがわかり、これらの報告は、全国規模の調査データを用いたアレルギーに関するはじめての評価となりました。

エコチル調査では、2024年4月末時点で、化学物質ばく露等の環境要因とアレルギー疾患との関連を解析した論文は、10報発表されています。妊婦の血中元素濃度（カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン）と総IgEや特異的IgE（卵白、ハウスダスト、スギ、動物上皮、蛾（が））との関連、3歳までの子どものアレルギー疾患発症リスクとの関連、妊娠中の増改築と出生後の子どものぜん鳴、妊婦の染毛剤使用や妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤使用と3歳時点のアレルギー疾患発症、妊娠中の室内環境要因と3歳までの小児湿疹の発症リスク等の報告がなされています。さらに、母体血の有機フッ素化合物（PFAS）濃度と子どもの川崎病発症やぜん鳴およびぜん息症状等についても発表されています。

アレルギー疾患は、年齢と共にその病態も変化することや、生涯にわたって悩まされる可能性や、青年期以降に様々な免疫疾患の発症もあることから、13歳以降も追跡調査を継続することにより、胎児期や小児期における化学物質ばく露、さらには青年期以降のアレルギー・免疫との関連について科学的根拠を蓄積していきます。

妊婦の血液中金属濃度と IgE 抗体の関係について

福岡ユニットセンター
辻　真弓（産業医科大学）　川本　俊弘（産業医科大学）　楠原　浩一（産業医科大学）

研究のポイント

- 妊婦の血中金属類濃度は 4 つのグループ（低い、やや低い、やや高い、高い）に分け、特異的 IgE 抗体は低濃度（<0.35 UA/mL）、高濃度（≧ 0.35 UA/mL）の 2 つのグループに分けて解析しました。
- 血中水銀濃度の低いグループと比べて、高いグループではスギ特異的 IgE 抗体高濃度（≧ 0.35 UA/mL）の人が 1.4 倍いました。
- 血中セレン濃度の低いグループと比べて、高いグループではスギ特異的 IgE 抗体高濃度（≧ 0.35 UA/mL）の人は 1.3 倍いました。

◆研究の背景

近年、海外の研究グループによって金属ばく露と IgE 抗体に関係がある可能性が報告されています。またさい帯血の IgE 抗体と小児のアレルギー疾患との関係も指摘されています。したがって妊婦の金属ばく露と IgE 抗体との関係を明らかにすることは、お母さんと生まれてくる赤ちゃんの健康の保持・増進のために重要なことであると考えられます。

そこで本研究では、妊婦の血中金属類濃度（カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン）と IgE 抗体との関係を調べることにしました。本研究は大規模コホート調査の結果を用いて複数の金属と特異的 IgE 抗体（卵白・ハウスダスト・スギ・動物上皮・蛾）の関係を検証した世界で初めての研究であり、画期的な研究といえます。

◆研究内容と成果

2016 年 4 月に固定された出産時全固定データ（出産に関する情報）および 2017 年 4 月に固定された第一次金属類一部固定データ（妊婦約 20,000 人に関する重金属の分析結果）中の妊婦の血中金属類濃度（カドミウム、鉛、水銀、セレン、マンガン）を使用しました。金属類濃度を測定しており、かつ総 IgE および特異的 IgE 抗体（卵白・ハウスダスト・スギ・動物上皮・蛾）値を測定した母親 14,408 名が解析対象者数です。

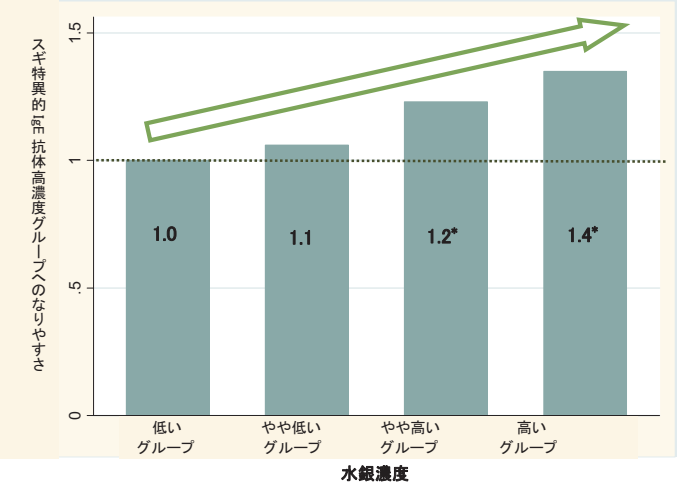
妊婦の血中金属類濃度は 4 つのグループ（低い、やや低い、やや高い、高い）に分け、特異的 IgE 抗体は低濃度（<0.35 UA/mL）、高濃度（≧ 0.35 UA/mL）の 2 つのグループに分けて解析しました。

解析には多変量ロジスティック回帰分析※を使用しました。補正した因子は年齢、BMI（妊娠前）、アレルギー既往歴、喫煙歴（本人、配偶者）、飲酒歴、ペットの有無、血液採取時期、エコチル調査登録ユニットの 9 因子です。

各金属グループの血中濃度は以下の通りです。（低い、やや低い、やや高い、高いの順）

水銀　≦ 2.55 ng/g, 2.56-3.61 ng/g, 3.62-5.11 ng/g, ≧ 5.12 ng/g
セレン　≦ 156 ng/g, 157-168 ng/g, 169-181 ng/g, ≧ 182 ng/g
マンガン　≦ 12.4 ng/g, 12.5-15.1 ng/g, 15.2-18.4 ng/g, ≧ 18.5 ng/g

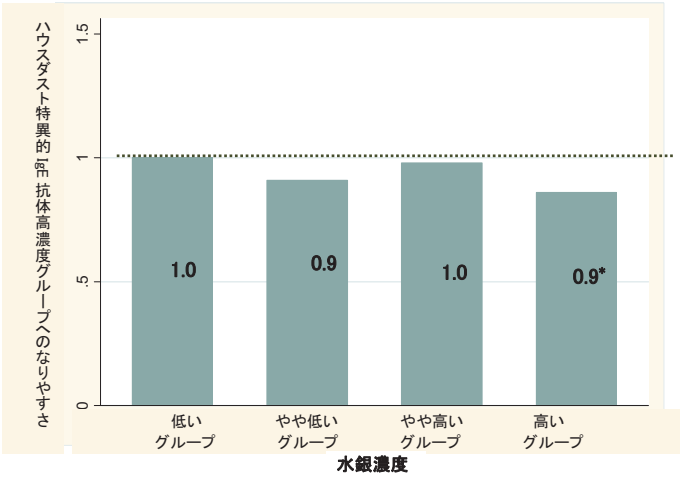
特異的 IgE 抗体高濃度グループへのなりやすさ（オッズ比※）



＊：統計学的に有意な結果

図 1. 水銀濃度とスギ特異的 IgE 抗体の関係

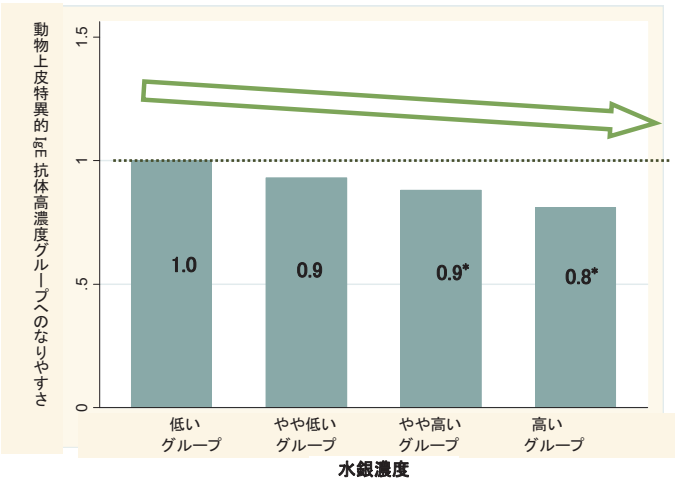
スギ特異的 IgE 抗体高濃度を 0.35 UA/mL 以上としたとき、血中水銀濃度の低いグループと比べて、やや高いグループでは 1.2 倍、高いグループでは 1.4 倍スギ特異的 IgE 抗体高濃度の人がいました。



＊：統計学的に有意な結果

図 2. 水銀濃度とハウスダスト特異的 IgE 抗体の関係

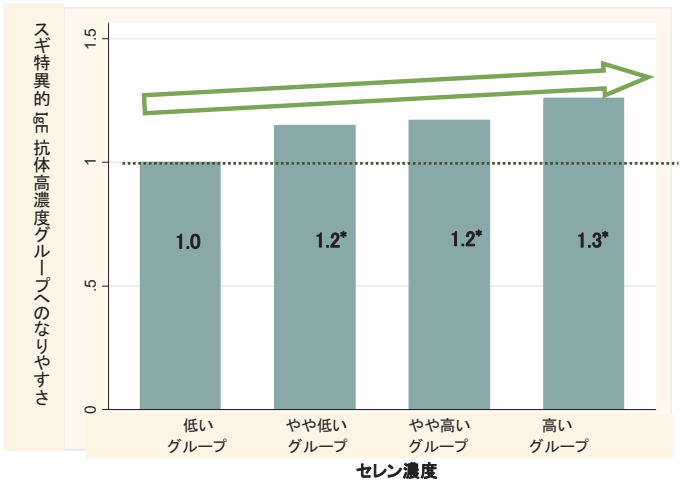
血中水銀濃度の低いグループと比べて、高いグループは 0.9 倍ハウスダスト特異的 IgE 抗体高濃度の人がいました。（すなわち、水銀濃度が高いグループの方がハウスダスト特異的 IgE 抗体高濃度の人が少なくなりました。）



＊：統計学的に有意な結果

図 3. 水銀濃度と動物上皮特異的 IgE 抗体の関係

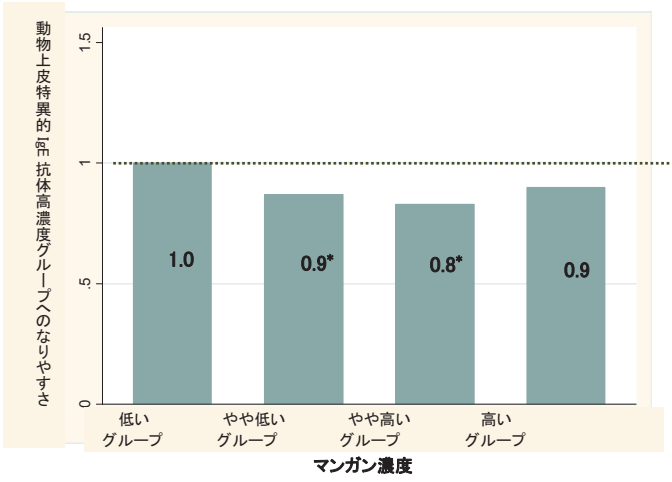
血中水銀濃度の低いグループと比べて、やや高いグループは 0.9 倍、高いグループは 0.8 倍動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度の人がいました。（すなわち、水銀濃度が高いグループの方が動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度の人が少なくなりました。）



＊：統計学的に有意な結果

図 4. セレン濃度とスギ特異的 IgE 抗体の関係

血中セレン濃度の低いグループと比べて、やや高いグループは 1.2 倍、高いグループでは 1.3 倍スギ特異的 IgE 抗体高濃度の人がいました。



＊：統計学的に有意な結果

図 5. マンガン濃度と動物上皮特異的 IgE 抗体の関係

血中マンガン濃度の低いグループと比べて、やや低いグループは 0.9 倍、やや高いグループでは 0.8 倍動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度の人がいました。（すなわち、マンガン濃度が高いグループの方が動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度の人が少なくなりました。）

血中水銀濃度の低いグループと比べて、やや高いおよび高いグループではスギ特異的 IgE 抗体高濃度の人が多く、反対に血中水銀濃度の低いグループと比べて高いグループでは、ハウスダストおよび動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度の人が少なくなりました。血中水銀濃度は特異的 IgE 抗体によって、特異的 IgE 抗体高濃度グループが高い場合と低い場合とがありました。

ヒトの細胞や動物を用いた実験において、水銀ばく露が IgE 産生に関わるリンパ球の活性化に関係しているという報告もありますが、どのような機序で IgE 産生を促進しているかはわかっていません。今後様々な研究が行われ、機序の解明が行われることが期待されます。

血中セレン濃度は、低いグループと比べて、やや高いおよび高いグループではスギ特異的 IgE 抗体高濃度の人が多くなりました。血中マンガン濃度については、低いグループと比べて、やや高いグループでは動物上皮特異的 IgE 抗体高濃度の人が少なくなりました。

セレン、マンガンは必須微量元素といわれ、我々の生命活動に必要な元素です。セレンおよびマンガンばく露が IgE 産生に影響を及ぼすのかどうかを調べる研究は、現在までにほとんど行われていません。今後、様々な研究をもとに必須微量元素と IgE 産生の関係が明らかにされていくことが期待されます。

◆ 今後の展開

本研究は 1 時点での金属類と特異的 IgE 抗体の関係をみたものであり、因果関係を明らかにした研究ではありません。これを明らかにするためには、要因である金属類の濃度と結果である特異的 IgE 抗体濃度の測定に時間的な前後関係のある研究により検討を行う必要があります。

また、今回使用された血液は採取された時期が個々人で異なります。スギ特異的 IgE 抗体値はスギ花粉の飛散量によって影響を受ける可能性があります。従って血液採取の時期やスギ花粉の飛散量等を考慮した研究が今後必要です。

小児期における抗原へのばく露が成人期の特異的 IgE 抗体値に影響を及ぼしている可能性があります。今回の研究の対象者は成人期である妊婦を対象とした横断研究です。従って今後は小児期～成人期を通した縦断的な研究が必要です。

本研究の限界として、1 時点での金属類と特異的 IgE 抗体の関係をみたものであること、使用された血液は採取された時期が個々人で異なり、スギ特異的 IgE 抗体値はスギ花粉の飛散量によって影響を受ける可能性があること、成人期である妊婦を対象としていますが、小児期における抗原へのばく露が成人期の特異的 IgE 抗体値に影響を及ぼしている可能性があることがあげられます。今後は、これらを考慮した研究が必要です。

本研究対象者の金属のばく露源は本研究ではわかりません。今後は食品や環境中に含まれる金属のばく露源の特定が必要になると考えられます。また、IgE 抗体の多寡が必ずしもアレルギーの発症や臨床症状と相関するわけではありません。今回 IgE 抗体との関連がみられた水銀、セレン、マンガンなどの金属類が必ずしもアレルギーの発症につながることを意味するものではありません。

今回は約 20,000 人のデータを使用しての解析でした。今後の研究において 10 万人のデータを解析して、本研究と同様に妊婦の血中金属類濃度と特異的 IgE 抗体値の間に統計学的に有意な関係が認められるかについて、検討を行う必要があります。

引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかとなることが期待されます。

◆ 補足

IgE 抗体とは

私たちの体には異物が体内に入ってくると攻撃し排除する仕組みがあります。この侵入してきた物質を抗原といいます。抗原の中でも特にアレルギーの原因となるハウスダスト、花粉、食物などをアレルゲンと呼んでいます。そしてアレルゲンを認識して排除する仕組みをアレルギー反応と呼んでいます。

アレルギー反応に関係する物質には様々な物質がありますが、今回私共の研究で着目した物質は IgE 抗体です。IgE 抗体の中でも特に固有のアレルゲンにだけ結合することのできる抗体を特異的 IgE 抗体と呼びます。アレルゲンが体内に侵入することで産生される IgE 抗体は、体内の細胞や血球の表面にくっつきアレルゲンと出会うのを待ちます。これを感作と呼びます。感作されただけではアレルギー反応はおこりませんが、感作された状態で再びアレルゲンが侵入して IgE 抗体と反応すると、ヒスタミンやロイコトリエンといったアレルギー症状を引き起こす様々な物質が放出されます（即時型アレルギー反応）。IgE 抗体の値と臨床症状とは必ずしも相関するわけではないという点は注意する必要がありますが、特異的 IgE 抗体の量はアレルギー診断の参考値として広く臨床の現場で使用されています。

発表論文

Associations between metal levels in whole blood and IgE concentrations in pregnant women, based on data from the Japan Environment and Children's Study
M Tsuji, et al.
Journal of Epidemiology. 2019; 29（12）: 478-486.
DOI: 10.2188/jea.JE20180098

妊娠中の自宅の増改築と生まれた子どもの生後 1 歳までのぜん鳴・反復性ぜん鳴の発症頻度との関連

兵庫ユニットセンター
藤野　哲朗（兵庫医科大学）　奥田真珠美（兵庫医科大学）　島　　正之（兵庫医科大学）

研究のポイント

- 妊娠中に自宅の増改築を行った妊婦から生まれた子どもでは、1 歳までのぜん鳴と反復性ぜん鳴の発症頻度の上昇が認められました。
- 一方で、妊娠中に自宅を新築した妊婦から生まれた子どもでは、1 歳までのぜん鳴と反復性ぜん鳴の発症頻度の上昇はみられませんでした。
- 妊婦をアレルギー疾患の既往がある群とない群に分けた検討では、どちらの群においても妊娠中に自宅の増改築を行った妊婦から生まれた子どもは 1 歳までのぜん鳴の発症頻度が高くなっていました。
- 生まれた子どもを 1 歳までに呼吸器感染症に罹患した群と罹患しなかった群に分けた検討でも、どちらの群でも妊娠中に自宅の増改築を行った妊婦から生まれた子どもは 1 歳までのぜん鳴の頻度が高くなっていました。

◆研究の背景

乳幼児は年長児に比べて解剖学的な特徴などから、気道が狭くなりやすく、ぜん鳴（ぜーぜー、ヒューヒューする呼吸）が起こりやすいとされています。また、ぜん息の約 80 ～ 90%は 6 歳までに発症しており、小児ぜん息の発症において乳児期のぜん鳴の管理が重要と考えられています。乳幼児ぜん鳴、ぜん息の原因としてはウイルス感染、受動喫煙、ハウスダストやダニなどの吸入抗原や、家族歴、性別、アレルギー素因などの個体因子も発症リスクと関連していることがこれまでに報告されています。

加えて、妊娠中の喫煙が生まれた子どものぜん息発症を増加させることや、妊娠中の農村での居住がぜん息の発症を減少させることが報告されており、妊娠中の環境因子が生まれた子どものぜん息発症に関連していることがこれまでに知られています。しかしながら、様々な環境因子に対しての検討は十分とはいえない状況です。今回、我々は、妊娠中の新築や増改築と生まれた子どものぜん鳴との関連について検討を行いました。

◆研究内容と成果

本研究ではエコチル調査に登録された妊婦の妊娠中期、生まれた子どもの生後 1 カ月および 1 歳の時に実施された両親に対する約 10 万人のデータのうち自記入式質問票に有効な回答があった 75,731 名に対して、妊娠中に新築・増改築を行った妊婦と生まれた子どもの生後 1 歳でのぜん鳴と反復性ぜん鳴の関連についてそれぞれ検討を行いました。

妊婦の喫煙歴・アレルギー疾患の既往・社会経済背景、生まれた子どもの性別・アレルギー疾患の既往・呼吸器感染の既往などを共変量※としてロジスティック回帰分析※を用いて統計解析をしました。さらに、これまでに子どものぜん鳴、ぜん息のリスク因子として知られている、妊婦のアレルギー疾患の既往、生まれた子どもの呼吸器感染症の既往の有無で層別化し、追加で解析を行いました。

自宅の増改築について、データの不備等を除き、最終的に 74,968 名の妊婦が検討の対象となり、生まれた子どものぜん鳴の有症率は、妊娠中に増改築した妊婦から生まれた子どもでは 23.3%（545/2,341 名）、しなかった妊婦から生まれた子どもでは 19.3%（13,996/72,627 名）でした。ロジスティック回帰分析では、妊娠中に増改築をした妊婦から生まれた子どもでは、しなかった妊婦から生まれた子どもに比べて生後 1 歳までのぜん鳴の頻度が 1.33 倍、反復性ぜん鳴（本研究では 4 回以上の繰り返すぜん鳴エピソードを「反復性ぜん鳴」と定義）の頻度が 1.22 倍となっていました。

一方、妊娠中に自宅を新築した妊婦と生まれた子どものぜん鳴の発症頻度との関係は明らかではありませんでした。妊婦のアレルギー疾患の既往の有無で層別化した解析では、妊婦のアレルギー疾患の既往の有無に関わらず、妊娠中に増改築を行った妊婦の群は、増改築をしなかった妊婦の群に比べて生まれた子どものぜん鳴のリスクが上昇していました（アレルギー疾患の既往あり群 1.25 倍、アレルギー疾患の既往なし群 1.44 倍）。生まれた子どもの呼吸器感染症の既往歴の有無で層別化した解析では、生まれた子どもの呼吸器感染既往の有無に関わらず妊娠中に増改築を行った妊婦の群は、増改築をしなかった妊婦の群に比べて、生まれた子どものぜん鳴発症のリスクが上昇していました（既往あり群 1.18 倍、既往なし群 1.51 倍）。一方で、妊娠中に自宅を新築した妊婦と生まれた子どものぜん鳴との関係は、層別化解析でも関連はみられませんでした。

今回の検討の結果から、妊娠中に増改築した妊婦から生まれた子どもは、そうでない妊婦から生まれた子どもと比較して、1 歳までのぜん鳴と反復性ぜん鳴の頻度が高いことが観察されました。また、妊娠中に増改築した妊婦から

生まれた子どもは、そうでない妊婦から生まれた子どもと比較して、妊婦のアレルギー疾患の既往や生まれた子どもの呼吸器感染症の既往という、これまでに知られているぜん鳴のリスク因子の有無に関わらずぜん鳴の頻度が高くなっていました。

◆今後の展開

今後は、妊娠中に増改築を行ったことと生まれた子どもの１歳以降のぜん息との関連を検討していくことで、妊娠中に増改築を行うことが生まれた子どもの乳児期のぜん鳴だけでなくぜん息の発症にも関係していくかが判明する可能性があると考えています。また、妊娠中に増改築を行うことが生まれた子どものぜん鳴に影響を与える機序や、新築と増改築でなぜ異なる結果となったかなどについて、さらなる研究が必要です。

エコチル調査からは引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかとなることが期待されます。

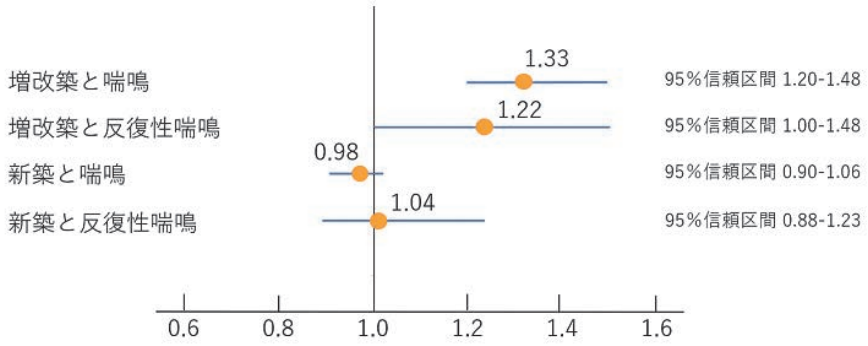
本研究の限界としては、増改築やぜん鳴の有無は質問票への回答によって評価したものであり、増改築の種類や程度、ぜん鳴の重症度は明らかでないこと、また、妊娠中の増改築と生まれた子どもの乳児期のぜん鳴との関連の機序が不明であることなどがあげられます。

発表論文

Association between house renovation during pregnancy and wheezing in the first year of life: The Japan Environment and Children's Study
T Fujino, et al.
Allergology International. 2021; S1323-8930（21）00052-6.
DOI: 10.1016/j.alit.2021.05.003

◆参考図

妊娠中の増改築・新築と出生した子どもの１歳までの喘鳴・反復性喘鳴の関係



新築・増改築していない群との比

妊婦の染毛剤使用と生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患との関連について

甲信ユニットセンター
小島　令嗣（山梨大学）　山縣然太朗（山梨大学）

研究のポイント

- 染毛剤は接触性皮膚炎を起こしやすく、まれにじんましんやアナフィラキシー、気管支ぜん息を引き起こすと報告されていますが、妊婦の染毛剤使用と生まれた子どものアレルギー疾患発症の関連は今まで検討されていませんでした。
- 妊婦の染毛剤の使用状況と、生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患発症との関連を解析した結果、染毛剤を自宅で使用した妊婦と職業で使用した妊婦はともに、使用していない妊婦と比べて、生まれた子どもが3歳時に気管支ぜん息やアレルギー性鼻炎を発症しやすい傾向があることが明らかになりました。
- 妊婦の染毛剤の自宅使用の頻度が上がるほど、生まれた子どもが3歳時にアレルギー性鼻炎を発症する可能性も高まる傾向にありました。
- 本研究は、妊婦の染毛剤の使用が、生まれた子どもの気管支ぜん息やアレルギー性鼻炎の発症につながる可能性があることを示す、世界で初めての研究です。
- 妊婦の染毛剤の使用については、自記式での質問票の回答によるものです。

◆研究の背景

染毛剤は接触性皮膚炎を起こしやすく、まれにじんましんやアナフィラキシー、気管支ぜん息を引き起こすと報告されていますが、妊婦の染毛剤使用と、生まれた子どものアレルギー疾患発症との関連は今まで検討されていませんでした。本研究では、妊婦の染毛剤の使用状況と生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患発症との関連を評価しました。

◆研究内容と成果

本研究では、104,062人の妊婦のデータおよび生まれた子どもの3歳時のデータのうち、調査への同意撤回、死産、流産、妊婦の染毛剤の使用および生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患のデータに欠測がある人を除いた77,303人を対象として解析しました。

妊婦の染毛剤の使用状況は、妊娠中期の質問票から美容院、自宅、職業での使用の有無と頻度を調査しました。美容院と自宅での使用頻度については、「使用しなかった」「あまり使わなかった」「ときどき使った」「よく使った」から回答してもらい、職業での使用頻度については、半日以上かけて扱った回数を「いいえ」「月1～3回」「週1～6回」「毎日」から回答してもらいました。生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患は、3歳質問票にて気管支ぜん息、アレルギー性鼻炎、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの医師による診断の有無を調査しました。

上記のデータを使用し、妊婦の染毛剤使用と生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患発症の関連について、多変量ロジスティック回帰分析※を用いて解析しました。一般的に小児のアレルギー疾患の関連因子として考えられているものには、妊娠前の母のBMI、妊娠時の母の年齢、妊婦のアレルギー疾患の既往、妊娠中の受動喫煙、世帯収入、分娩様式、早産、生まれた子どもの同胞の数、出生体重、生まれた子どもの性別、母乳栄養による育児、生まれた子どもの1歳時の保育所通園、生まれた子どものRSウイルス感染症罹患歴があり、それらを考慮した解析をしました。

その結果、妊婦の染毛剤の自宅使用と職業使用では、いずれも使用しなかった妊婦と比べて、生まれた子どもが3歳時に気管支ぜん息やアレルギー性鼻炎になりやすくなる傾向があることが明らかになりました（図1）。一方、妊婦の染毛剤の使用による生まれた子どもの3歳時のアトピー性皮膚炎と食物アレルギー発症への影響はありませんでした。

また妊婦の染毛剤の自宅使用では、使用頻度が高くなるほど、生まれた子どもが3歳時にアレルギー性鼻炎になりやすくなる傾向がありました（図2）。職業使用でも同様の傾向がみられました。

◆今後の展開

本研究の強みは、約80,000組の妊婦および生まれた子どもの追跡調査のデータを用いたことです。これによって十分な数の対象者を解析することが可能となり、より信頼性の高い結果が得られます。

一方で、本研究には限界があります。本研究では、妊婦の染毛剤の使用状況については、自記式の質問票で尋ねており、必ずしも実際の染毛剤のばく露状況を反映しているとは限らないことです。

発表論文

Association between gestational hair dye use and allergies at 3 years old: the Japan Environment and Children's Study

R Kojima, et al.
Environmental Research. 2021 Jun 24; 201: 111530.
DOI: 10.1016/j.envres.2021.111530

◆参考図

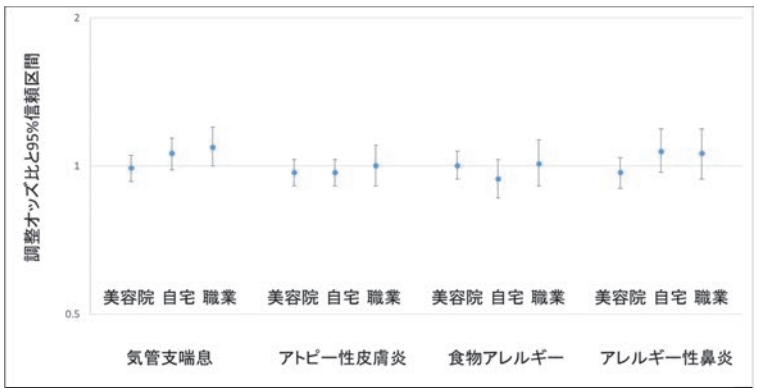
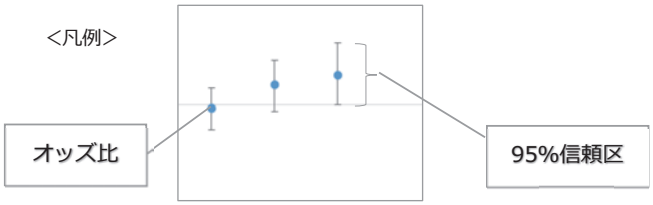


図 1. 染毛剤使用場所ごとのアレルギー性疾患発症（3 歳時）のオッズ比



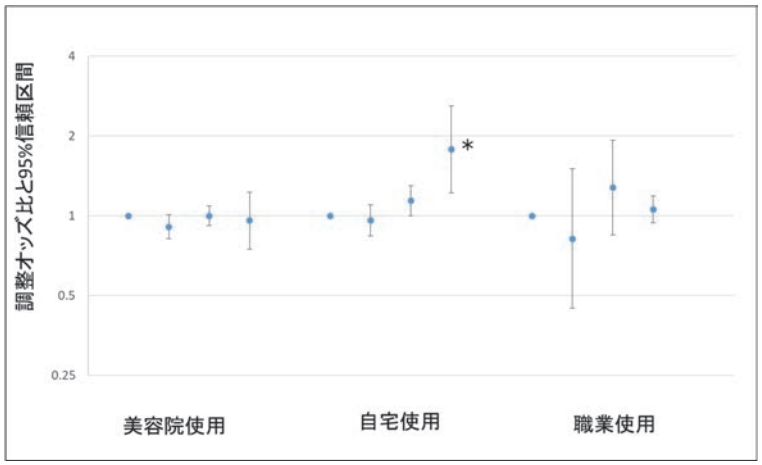


図 2. 染毛剤使用頻度ごとのアレルギー性鼻炎発症（3 歳時）のオッズ比

妊娠前の母の BMI、妊娠時の母の年齢、妊婦のアレルギー疾患の既往、妊娠中の受動喫煙、世帯収入、分娩様式、早産、生まれた子どもの同胞の数、出生体重、生まれた子どもの性別、母乳栄養による育児、生まれた子どもの 1 歳時の保育所通園、生まれた子どもの RS ウイルス感染症罹患歴を考慮したオッズ比※と 95% 信頼区間※を示します。美容院と自宅での使用頻度は、左から「使用しなかった」「あまり使わなかった」「ときどき使った」「よく使った」、職業での使用頻度は、左から「いいえ」「月 1 ～ 3 回」「週 1 ～ 6 回」「毎日」を示します。

＊は染毛剤の使用頻度が多くなるほどにオッズ比が上昇することを示します。

妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤使用と生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患との関連について

甲信ユニットセンター
小島　令嗣（山梨大学）　山縣然太朗（山梨大学）

研究のポイント

- 医療用消毒殺菌剤は医療現場で広く使用されており、まれに職業性の気管支ぜん息を引き起こすと報告されていますが、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤使用と生まれた子どものアレルギー疾患発症の関連は今まで検討されていませんでした。
- 妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用状況と、生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患発症との関連を解析した結果、仕事で医療用消毒殺菌剤を毎日使用していた妊婦から生まれた子どもは、使用していない妊婦から生まれた子どもと比べて、3歳時に気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎になる割合が高いことが明らかになりました。
- 妊婦の仕事での医療用消毒殺菌剤の使用頻度が上がるほど、生まれた子どもが3歳時に気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎を発症する可能性が高まる傾向にありました。
- 本研究は、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用が、生まれた子どもの気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎の発症につながる可能性があることを示す、世界で初めての研究です。
- 妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用については自記式での質問票の回答によるものです。

◆研究の背景

医療用消毒殺菌剤は医療現場で広く使用されており、まれに職業性の気管支ぜん息を引き起こすと報告されていますが、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤使用と生まれた子どものアレルギー疾患発症の関連は今まで検討されていませんでした。本研究では、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用状況と生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患発症との関連を評価しました。

◆研究内容と成果

本研究では、104,062人の妊婦のデータおよび生まれた子どもの3歳時のデータのうち、調査への同意撤回、死産、流産、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用および生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患のデータに欠測がある人を除いた78,915人を対象として解析しました。

妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用状況は、妊娠中期の質問票から職業での使用頻度を調査しました。使用頻度については、妊娠してから妊娠中期まで医療用消毒殺菌剤を仕事で半日以上かけて扱った回数を「いいえ」「月1～3回」「週1～6回」「毎日」から選択して回答してもらいました。生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患は、3歳質問票にて気管支ぜん息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーの医師による診断の有無を調査しました。

前述の質問票のデータを使用し、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤使用と生まれた子どもの3歳時のアレルギー疾患発症との関連について、多変量ロジスティック回帰分析※を用いて解析しました。一般的に小児のアレルギー疾患の関連因子として考えられているものには、妊娠前の母親のBMI、妊娠時の母親の年齢、両親のアレルギー疾患の既往、妊娠中の受動喫煙、妊娠中の飲酒歴、世帯収入、妊娠中の母親の職業、子どもが1歳時の母親の復職、分娩様式、早産、生まれた子どものきょうだいの数、生まれた子どもの出生体重、生まれた子どもの性別、母乳栄養による育児、生まれた子どもの1歳時の保育施設通園などがあり、それらを考慮した解析をしました。

その結果、仕事で医療用消毒殺菌剤を毎日使用していた妊婦から生まれた子どもは、使用していない妊婦から生まれた子どもと比べて、3歳時に気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎になる割合が高いことが明らかになりました（図1）。一方、妊婦の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用と、生まれた子どもの3歳時の食物アレルギー発症との関連は認められませんでした。また、妊婦の仕事での医療用消毒殺菌剤の使用頻度が上がるほど、生まれた子どもが3歳時に気管支ぜん息やアトピー性皮膚炎を発症する可能性が高まる傾向にありました（図1）。

生まれた子どもが1歳時に母親が復職したかどうかで分けて解析をしたところ、復職の有無にかかわらず、仕事で医療用消毒殺菌剤を毎日使用していた妊婦は、使用していない妊婦と比べて、生まれた子どもが3歳時にアトピー性皮膚炎になりやすいことが明らかになりました（図2）。

◆今後の展開

本研究の強みは、約80,000組の親子の追跡調査のデータを用いたことです。これによって十分な数の対象者を解析することが可能となり、より信頼性の高い結果が得られます。

一方で、本研究には限界があります。本研究では、妊婦

の職業上の医療用消毒殺菌剤の使用状況については、自記式の質問票で尋ねており、必ずしも実際の医療用消毒殺菌剤のばく露状況を反映しているとは限らないことです。

発表論文

Prenatal occupational disinfectant exposure and childhood allergies: the Japan Environment and Children's Study
R Kojima, et al.
Occupational and Environmental Medicine. 2022 Aug; 79（8）: 521-526.
DOI: 10.1136/oemed-2021-108034

◆参考図

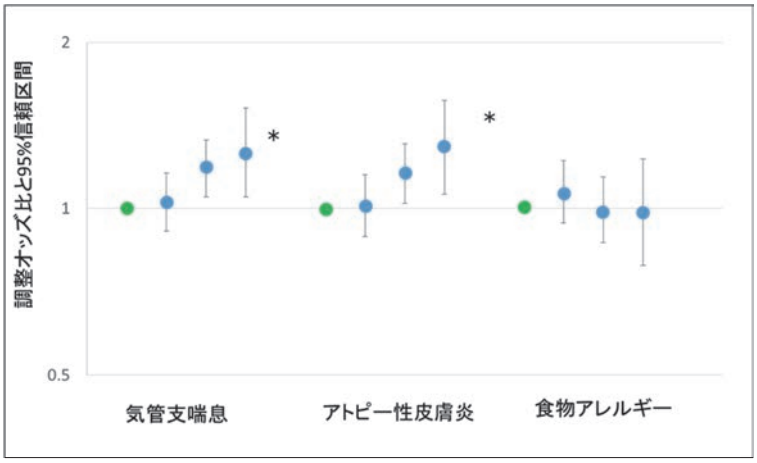


図 1. 消毒薬使用頻度ごとのアレルギー性疾患発症（3 歳時）のオッズ比

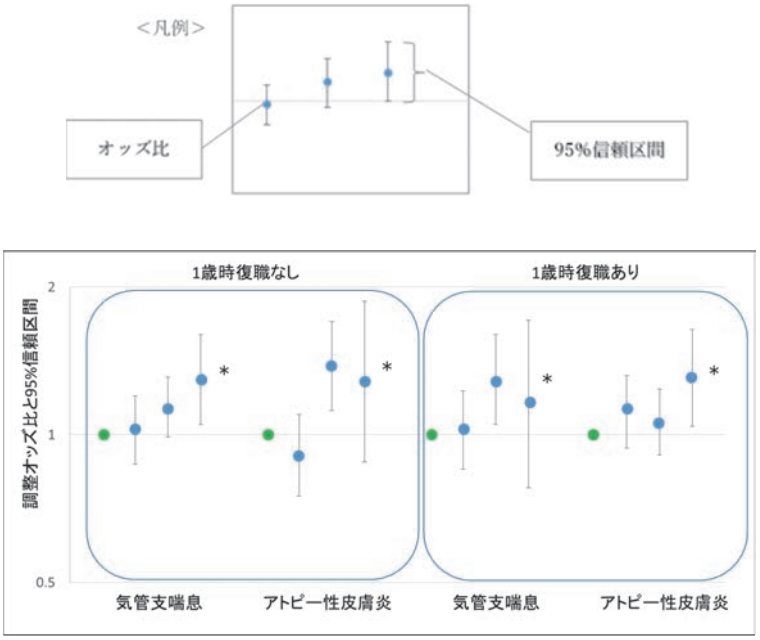


図 2. 復職の有無ごとの消毒薬使用とアレルギー性疾患発症（3 歳時）のオッズ比

妊娠前の母親の BMI、妊娠時の母親の年齢、両親のアレルギー疾患の既往、妊娠中の受動喫煙、妊娠中の飲酒歴、世帯収入、妊娠中の母親の職業、子どもが 1 歳時の母親の復職、分娩様式、早産、生まれた子どものきょうだいの数、出生体重、生まれた子どもの性別、母乳栄養による育児、生まれた子どもの 1 歳時の保育施設通園を考慮したオッズ比*と 95% 信頼区間*を示します。医療用消毒殺菌剤の使用頻度は、左から「いいえ」「月 1 ～ 3 回」「週 1 ～ 6 回」「毎日」を示します。

＊は妊婦が仕事で医療用消毒殺菌剤の使用頻度が多くなるほどにオッズ比が上昇することを示します。

妊娠中の食事の地中海食指標と 4 歳時点での 1 型アレルギー罹患の関係について

南九州・沖縄ユニットセンター
中野　魁太（熊本大学）　**加藤　貴彦**（熊本大学）

研究のポイント

- 妊娠中の地中海食摂取は出生児の 4 歳時点でのぜん息罹患率を低下させました。
- 地中海食による健康効果の評価では、適切な指標と基準値を選択する必要があります。
- 地中海沿岸地域以外でも、地中海食スコアを適用した解析が可能です。

◆研究の背景

地中海食はスペインやイタリア、ギリシャといった地中海沿岸地域における伝統的な食事様式で、「①豆類、未精製の穀物（全粒粉など）、野菜、果物の摂取量が多い、②肉および肉製品の消費量が少ない（魚をよく食べる）、③牛乳および乳製品を適度に摂取、④オリーブオイルをよく使う、⑤適度にワインを飲む」といった特徴があります。地中海沿岸地域の集団において心血管系の疾患発症リスクが低いという報告から、地中海食は健康食のひとつとして注目されることとなりました。

近年、地中海食による健康効果を示す多くの報告がある中、妊娠中の地中海食摂取が出生した児に影響を与えることがわかってきました。しかし、大規模な解析は行われておらず、明確な関連性はまだ明らかではありません。また、地中海沿岸地域外での地中海食研究はほとんど検討されていませんでした。

◆研究の内容と成果

今回の研究では、エコチル調査のデータから、妊娠中の食事内容に関する質問票調査の結果、出生児の 4 歳時点での 1 型アレルギー罹患を抽出し、最終的に 46,532 組の母子を対象としました。1 型アレルギーは IgE 抗体に関連したもので、即時型アレルギーとも言われます。今回は 1 型アレルギーとして、①ぜん息、②食物アレルギー、③アトピー性皮膚炎、④アレルギー性結膜炎、⑤アレルギー性鼻炎の 5 疾患について検討しています。妊娠中の食事内容から“地中海食らしさ（＝地中海食スコア）”を算出し、高得点群と低得点群におけるアレルギー罹患率の関係性について解析を行いました。

これまでにも多くの地中海食に関する研究が実施されていますが、地中海食スコアを算出するための指標は複数報告されています。今回の研究では、これまでの地中海食研究において使用頻度の高い 3 つ指標：MDS、rMED、PMDS を用いてスコア（得点）を算出し、それぞれ高得点群と低得点群に群分けを行い解析しました。MDS および rMED では高得点群と低得点群の間に明らかな差が認められませんでしたが、妊婦用の地中海食指標である PMDS を用いた解析（参考図）では、高得点群の妊婦からの出生児ではぜん息罹患率が低いことが明らかとなりました（高得点群：7.9%，低得点群：8.8%，オッズ比：0.896）。これは、妊娠中の地中海食への遵守（継続的に地中海食らしい食生活を送ること）が出生した児のぜん息罹患を下げるという報告を、地中海沿岸以外の地域で再現した初めての報告となります。

また、今回の研究で地中海食スコアを算出する際には、地中海沿岸地域での研究に基づいて得られた値を基準値として用いました。この基準値をエコチル調査から得られた値に変更したところ、結果が大きく変わることがわかりました。このことから、地中海沿岸以外の地域で地中海食スコアを算出する場合でも、地中海沿岸地域の基準値を用いるべきであるという可能性が示されました。

本研究では、エコチル調査のデータを活用することで、妊娠中の継続的な地中海食摂取が児のぜん息罹患率を低下させる可能性を示しました。また、地中海食の健康効果の評価には適切な地中海食指標の選択と基準値の選定が重要であることも明らかとなりました。しかし、地中海食がどのようなメカニズムでぜん息の発症に関与しているかは明らかではありません。また、食文化の異なる地域での地中海食スコアの算出が適切かどうかに関しても今後更なる検討が必要ですが、本研究をきっかけに地中海食の研究が地中海沿岸以外の地域へと進展することが期待されます。

◆今後の展開

妊娠中の地中海食がこどもの健康にどのように影響するのか引き続き調査を継続していきます。また、こども自身の食生活についても検討することで、更なる関連性についても明らかとなることが期待されます。さらに、地中海食の摂取がどのようなメカニズムで影響を与えるのかについて、摂取食品のひとつひとつを詳細に解析することで、健康的な食生活に関する適切な指標の提言につながると考えられます。

エコチル調査では引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかとなることが期待されます。

発表論文

Relationship between the Mediterranean Diet Score in Pregnancy and the Incidence of Asthma at 4 years of Age: The Japan Environment and Children's Study
K Nakano, et al.
Nutrients. 2023 Apr; 15（7）: 1772.
DOI: 10.3390/nu15071772

◆参考図

1型アレルギー	全体 46532 人	
	PMDS高得点群 31920 人	PMDS低得点群 14612 人
喘息	2533 人（7.9%）	3647 人（8.8%）
食物アレルギー	1772 人（5.6%）	844 人（5.8%）
アトピー性皮膚炎	2687 人（8.4%）	1267 人（8.7%）
アレルギー性結膜炎	844 人（2.6%）	379 人（2.6%）
アレルギー性鼻炎	2393 人（7.5%）	1133 人（7.8%）

地中海食指標（PMDS）と 1 型アレルギー罹患の関係

出生前の水銀、セレン、マンガンばく露と 3 歳までの子どものアレルギー疾患発生リスクとの関連

大阪ユニットセンター
宮﨑　潤二（大阪大学）

研究のポイント

- 出生前の水銀、セレン、マンガンのばく露※が、3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生リスクに影響するかどうか検討しました。
- 出生前の水銀、またはマンガンのばく露は、3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生リスクとの関連はありませんでした。
- 一方、セレンについては、母親の血中セレン濃度が最も高いグループでは、最も低いグループと比べて子どものアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、およびいずれかのアレルギー疾患の発生リスクの低下が確認されました。ただし、その関連は、血中水銀濃度の高い場合にはみられませんでした。

◆研究の背景

水銀は、環境汚染物質の一つとして健康被害への懸念があり、出生前のばく露が子どものアレルギー疾患発症との関連を示唆する報告もなされています。それに対して、セレン、マンガンは細胞や組織を保護し、人間の生体機能を維持するために必要な微量元素です。出生前のばく露と子どものアレルギー疾患との関連についてはいまだに議論があり、一定の結論には至っていません。また、水銀とセレンとの間には相互に影響し合うことも報告されていますが、アレルギー疾患との関連については明らかではありません。

そこで、本研究では、大規模な出生コホート※であるエコチル調査により、水銀、セレン、マンガンによる出生前のばく露が、3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生リスクに関連するかどうかを解析しました。

◆研究内容と成果

本研究では、妊娠中の母体血中水銀、セレン、およびマンガン濃度のデータがあり、母親の自記式質問票に有効な回答があった 94,794 組を対象としました。子どものアレルギー疾患の累積発生については、医療機関にて医師により診断されたアトピー性皮膚炎、食物アレルギー、ぜん息の有無を、1 歳、1.5 歳、2 歳、3 歳時のそれぞれの質問票で確認しました。

解析は、修正ポアソン回帰分析※を用いて、3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生リスクについて、妊娠中の母体血中水銀、セレン、およびマンガン濃度別の累積発生比（Cumulativ e incidence ratio: CIR）※および 95%信頼区間（CI）※を推定しました。また、交絡因子※として母親の年齢、調査地域、血中金属元素、採血時の妊娠週数、妊娠中の魚介類摂取、妊娠前の母親の BMI 妊娠中の喫煙習慣および飲酒習慣、母親の教育歴および雇用形態、世帯収入、婚姻状況、母親のアレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、ぜん息、アレルギー性鼻炎）の既往歴、妊娠回数、出産時の妊娠週数、子どもの性別を調整しました。

妊娠中の母体血中水銀、セレン、およびマンガン濃度の中央値四分位範囲］ng/g は、それぞれ 3.6［2.5 5.2］、168.0［156.0 182.0］、15.4［12.6 18.6］でした。

94,794 人の生存児のうち、3 歳までのアレルギー疾患（アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、ぜん息のいずれかもしくは合併）の発生が 26,238 人（28.5%）でした。疾患別では、アトピー性皮膚炎が 9,715 人（10.3%）、食物アレルギーが 10,897 人（11.5%）、ぜん息が 9,857 人（10.4%）、アレルギー性鼻炎が 4,630 人（4.9%）でした。

調査の結果、出生前の水銀ばく露およびマンガンばく露と 3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生との間には、関連はみられませんでした。しかしながら出生前のセレンばく露に関して、母体血中濃度を対数変換して 2 倍増えるごとの発生比を算出した結果、アトピー性皮膚炎（CIR=0.73、95%CI: 0.65-0.83）、食物アレルギー（CIR=0.81、95%CI: 0.72-0.90）、アレルギー性鼻炎（CIR=0.82、95%CI: 0.68-0.98）、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、ぜん息、アレルギー性鼻炎のいずれかのアレルギー疾患（CIR=0.85、95%CI: 0.80-0.91）の発生リスクが低いことが示されました（図 1）。また、各金属元素濃度を低い濃度から高い濃度まで順に並べて人数が均等になるように 5 つのグループに分け、それぞれのアレルギー疾患発生リスクを確認したところ、セレンばく露に関して、最も濃度が低いグループに比べて最も濃度が高いグループで発生リスクが低く、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、いずれかのアレルギー疾患で直線的に発症リスクが低くなる傾向が確認されました（図 2）。さらに、水銀濃度を低い濃度から高い濃度まで順に並べて人数が均等になるように 3 つのグループに分け

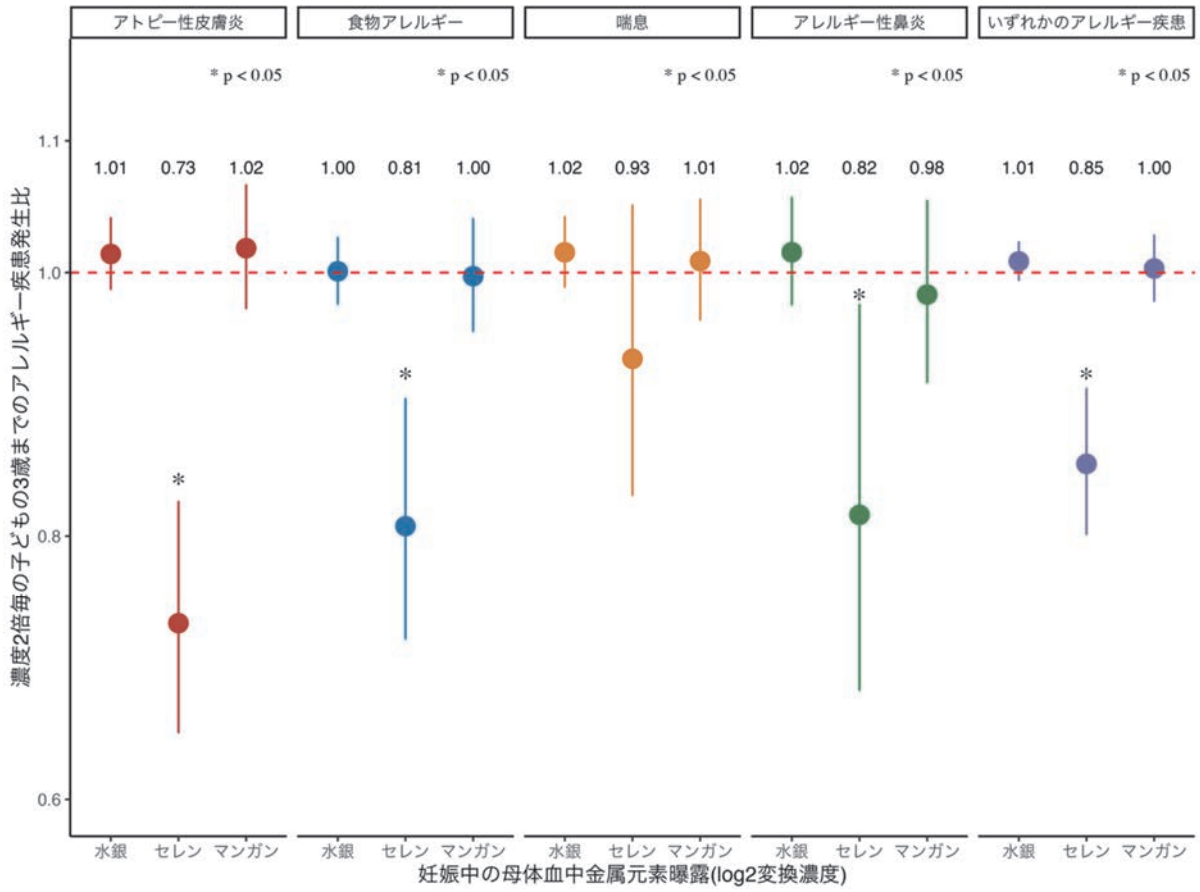


図 1. 出生前の水銀、セレン、マンガンばく露と 3 歳までの子どものアレルギー疾患発生リスクとの関連（Log2 変換した金属元素濃度 2 倍毎の発生比）

てセレン濃度濃度とアレルギー疾患の発生との関連を検討したところ、水銀濃度が最も低い場合には、セレン濃度濃度ととアトピー性皮膚炎アトピー性皮膚炎（CIR=0.88、95%% CI: 0.81–0.96）、食物アレルギー（CIR=0.87、95% CI: 0.80–0.94）、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー、ぜん息、アレルギー性鼻炎のいずれかのアレルギー疾患（IR=0.91、95% CI: 0.87–0.95）の発生との間に負の関連がみられましたが、水銀濃度が高い場合にはセレン濃度といずれかのアレルギー疾患の発生との間には関連はみられませんでした（図 3）。子どものアレルギー疾患に関して、水銀濃度とセレン濃度との間に交互作用※が認められました（交互作用の P=0.015）（図 3）。

◆ 今後の展開

本研究の結果から、出生前のセレンばく露は、3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生リスク低下と関連していることが示されました。しかし、水銀のばく露が高い場合はその傾向がみられませんでした。

本研究での母体血中セレン濃度は、欧州の先行研究と比べて高い傾向が認められ、その理由として、一般に日本人は、欧米人に比べて、食事からセレンを十分に摂取していることが挙げられます。しかし、すべての人がセレンの摂取量が適量とは限らないため、妊娠中はバランスの良い食事を心がける一方、サプリメントによるセレンの過剰摂取や、水銀へのばく露を避ける必要があると考えられます。比較的水銀量が多いとされている大型の魚などの摂取には注意が必要です。

本研究の限界として、出生前の水銀、セレン、およびマンガンと 3 歳までの子どものアレルギー疾患の発生リスクとの間に、測定されていない未知の要因による影響がある可能性があります。

エコチル調査では、妊娠中の両親の血液などの生体試料を採取して、化学物質濃度などの分析を行っており、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにするために、引き続き調査を進めていきます。

発表論文

Prenatal exposure to selenium, mercury, and manganese during pregnancy and allergic diseases in early childhood: the Japan Environment and Children's study
J Miyazaki, et al.
Environment International. 2023 Aug 5; 179: 108123.
DOI: 10.1016/j.envint.2023.108123

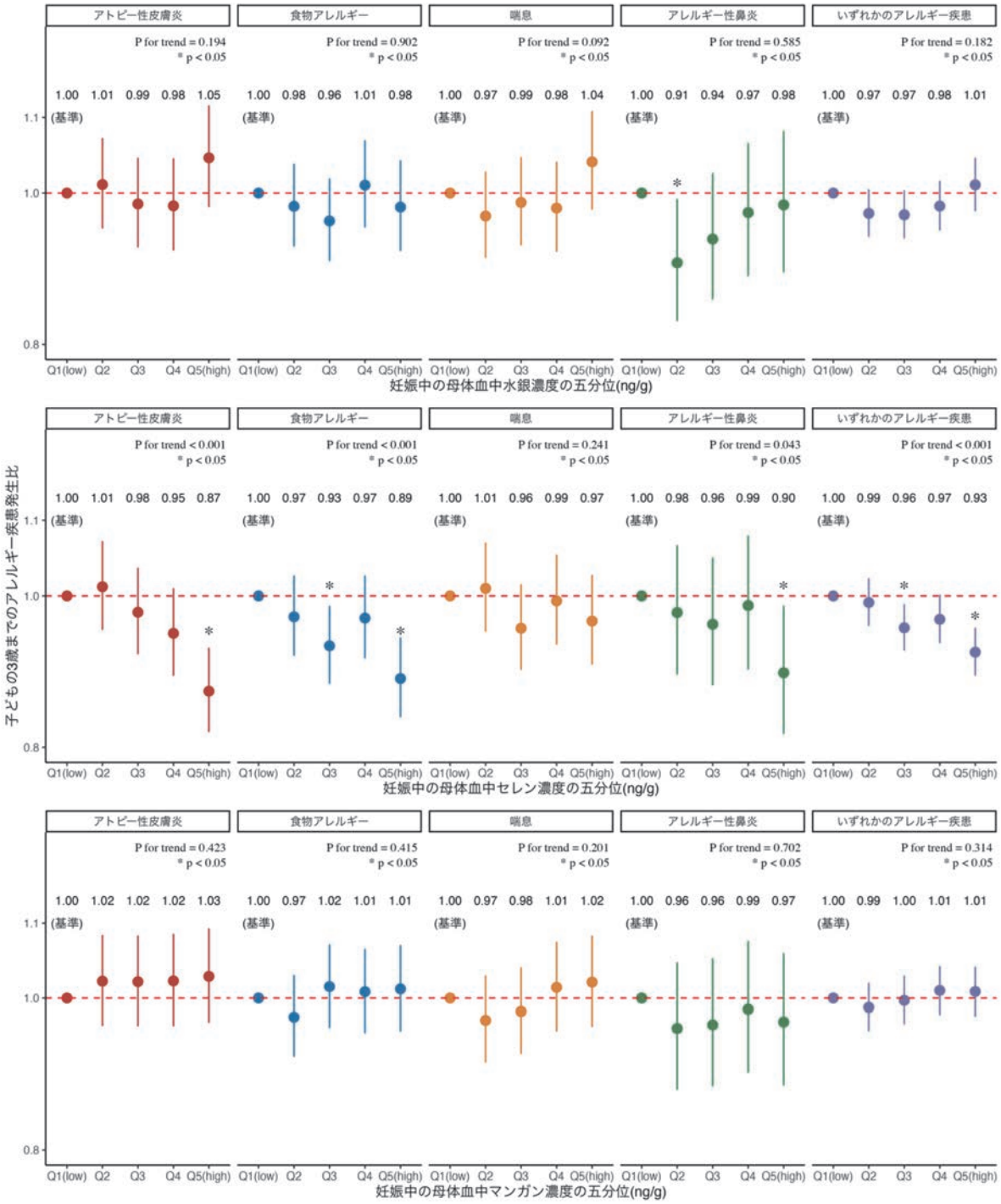


図 2. 出生前の水銀、セレン、マンガンばく露と 3 歳までの子どものアレルギー疾患発生リスクとの関連
（金属元素濃度五分位別の発生比）

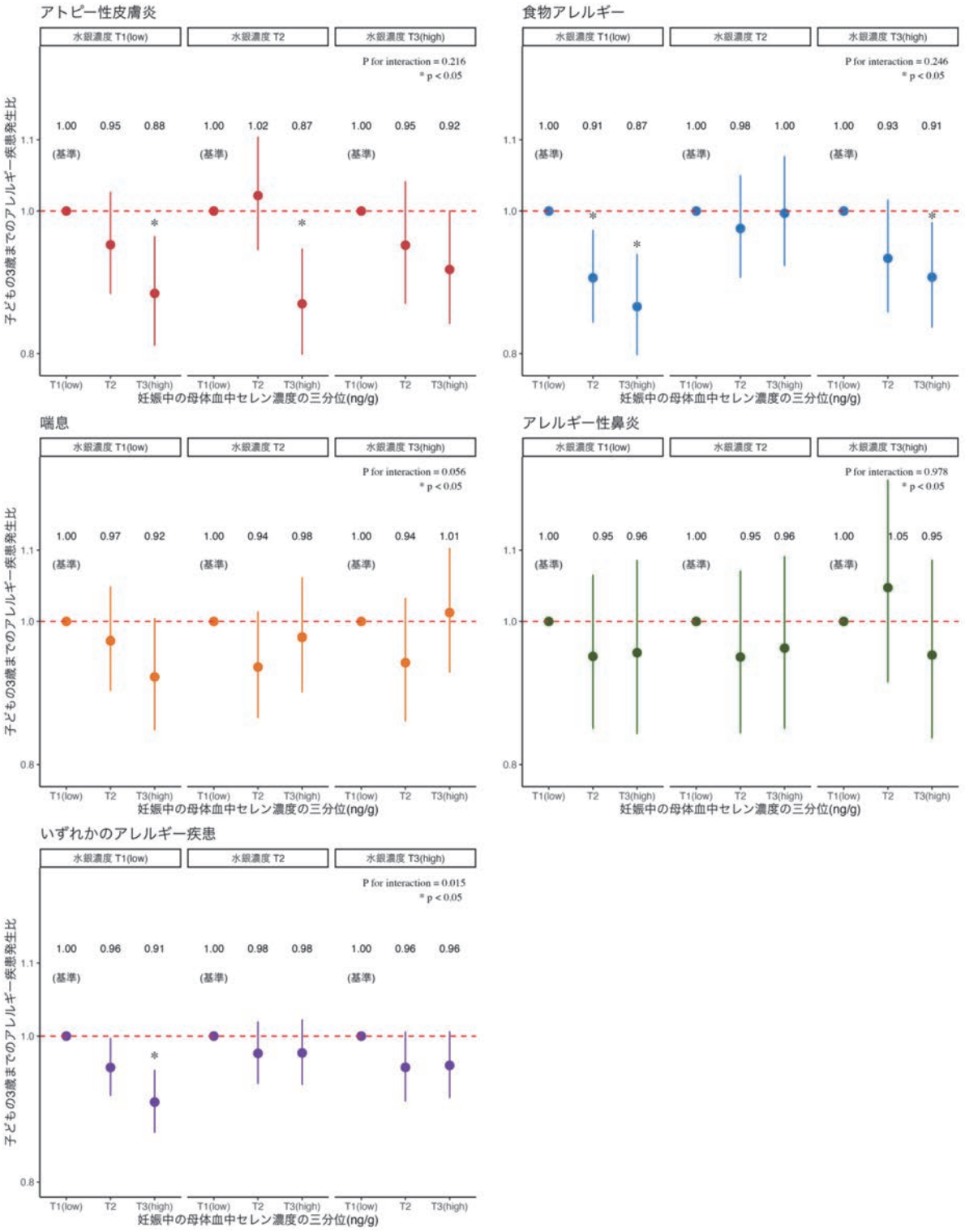


図 3. 妊娠中の母体血中水銀濃度別の、出生前セレンばく露と 3 歳までの子どものアレルギー疾患発生リスクとの関連

妊婦の職業上の原油精製物使用と子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症の関連

福岡ユニットセンター
川村　卓（産業医科大学）　下野　昌幸（産業医科大学）　辻　真弓（産業医科大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国約 40,000 組の親子のデータを用いて、エコチル調査産業医科大学サブユニットセンターは、母親が妊娠時に職業上で原油精製物（灯油、石油、ベンジン、ガソリン）を扱う頻度と、出生した子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症頻度との関連について調べました。
- 職業上で妊婦が原油精製物を扱う頻度が高いほど、生まれた子どもが生後 12 か月までにぜん息と診断される率が高まり、妊婦の職業上の原油精製物使用と生後 12 か月までの子どものぜん息（ぜん鳴）発症に関連があることが明らかとなりました。
- 妊娠 22 ～ 28 週より、妊娠 12 ～ 16 週の時期に原油精製物を扱った方が、子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症頻度がより高いという結果が得られました。

◆研究の背景

近年女性の社会進出に伴い、男性と同様に女性も職業上で原油系精製物質（灯油、石油、ベンジン、ガソリン）を使用している状況があります。原油系精製物質は燃料として使用する時にガスや揮発成分が発生しますが、これらを吸うことで健康被害を起こすことが知られています。しかし、妊娠中の女性が通常の仕事を行う範囲で原油系精製物質を取り扱った場合、出生後の子どもにどのような健康影響があるかは、よくわかっていませんでした。

そこで本研究では、妊婦の職業上の原油系精製物質（灯油、石油、ベンジン、ガソリン）使用頻度と子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症との関連について調査しました。

◆研究内容と成果

1）使用データ

本研究では、エコチル調査で得られた参加者データのうち、妊娠前期から生後 1 歳までに実施された自己記入式の質問票（妊娠前期、妊娠中後期、1 か月健診時、生後 6 か月時、生後 1 歳時）および医師記入の調査票（妊娠前期、出産時、1 か月健診時）で得られたデータを使用しました。

2）解析の方法

エコチル調査参加者約 10 万組の親子のうち、単胎妊娠（双子や三つ子を除いた胎児 1 名の妊娠）且つ、生産（死産を含まない）だった妊婦に限定し、妊婦の職業上での原油精製物（灯油、石油、ベンジン、ガソリン）使用頻度のデータ、および出生した子どもの生後 12 か月までのぜん息診断有無の質問票回答データがそろった妊婦より、関連因子と考えたものに何らかの欠測データがある人を除いた母子 39,736 組のデータを解析対象としました。

妊婦の職業上での原油精製物使用頻度は、妊娠中に回答いただいた質問票データより調査しました。解析対象者を頻度に応じて 3 つのグループ（扱った頻度：「使用なし」、「月単位で扱った」、「週単位で扱った」）に分けました。それぞれのグループにおいて、生まれた子どもが生後 12 か月を迎えるまでにぜん息の診断を医師から受けているかを 1 歳質問票のデータより調査し、関連について解析を行いました。また原油精製物使用頻度について、妊娠 12 ～ 16 週（平均 14 週）と妊娠 22 ～ 28 週（平均 23 週）の回答者に分け、それぞれで解析を行いました。

解析にはロジスティック回帰分析※を使用し、結果に影響を与える可能性が考えられる以下の項目について、共変量※（＊）として調整を行いました。

＊共変量：母親の年齢、母親のアレルギー既往、妊娠前の母親の体重、妊娠中の体重増加、妊娠中および出産後の母親の喫煙習慣、母親の最終学歴、世帯年収、自宅の構造、自宅加湿状態、灯油暖房器具の種類、出生児の性別、在胎週数

3）主な結果

本研究では原油精製物の使用頻度以外に子どものぜん息（ぜん鳴）発症に関与すると考えられる因子を共変量としました。これらを考慮して解析を行い、妊娠 12 ～ 16 週と妊娠 22 ～ 28 週での原油精製物の使用頻度が生後 12 か月までのぜん息診断に与える影響を検討しました。

妊娠 12 ～ 16 週では、原油精製物の使用頻度が「使用なし」のグループに比べ、「月単位で扱った」グループで 1.36 倍、「週単位で扱った」では 1.67 倍、生まれた子どもの生後 12 か月までのぜん息診断ありの人が多くなる傾向がみられ、共に統計学的に有意な関係があることがわかりました（図 1）。

妊娠 22 ～ 28 週では、原油精製物の使用頻度が「使用なし」のグループに比べ、「月単位で扱った」グループで

1.03 倍、「週単位で扱った」グループで 1.35 倍、生まれた子どもの生後 12 か月までのぜん息診断ありの人が多くなる傾向がみられ、「週単位で扱った」グループにのみ統計学的に有意な関係がありました（図 2）。

上記の結果から、妊娠中の職業上の原油精製物使用頻度は、妊娠 12 ～ 16 週および妊娠 22 ～ 28 週のいずれの時期も生まれた子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）の発症と相関が有り、妊娠 12 ～ 16 週でより強く子どものぜん息（ぜん鳴）発症に注意が必要となる可能性が明らかとなりました。

◆今後の展開

本研究では以下のような限界があり、妊娠中の原油精製物使用と子どもの健康影響には今後さらなる研究が必要であると考えられます。

1. 本研究で使用した､妊婦の職業上での原油精製物(灯油、石油、ベンジン、ガソリン）使用頻度のデータや母親の職業のデータ、出生した子どもの生後 12 か月までのぜん息診断有無のデータは質問票への回答によるものであり、客観的な評価が得られていません。

2. 生後 12 か月までの年齢においては、ぜん息診断は確定的でない可能性があります。

3. 本研究では、どの原油精製物を 1 日どれ位使用したのか正確に把握できておらず、今後は個別の調査が必要です。

4. 本研究では、総務省の日本標準職業分類の項目に基づき、職業上の原油精製物使用有無を調査しましたが、実際はどの様な職業が原油精製物質を使用するのかを同定できていません。

5. 本研究では、職業上での原油精製物使用有無に着目しましたが、例えばガソリンや灯油は日常生活でも使用が考えられるため、日々の生活でも注意が必要と思われます。

6. 本研究結果より、妊娠 22 ～ 28 週の原油精製物質使用も生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症に関与していると考えられますが、妊娠 12 ～ 16 週の時期の使用とどの程度の影響の差が有るのかは本研究ではわかっていません。

エコチル調査からは引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかとなることが期待されます。

◆参考図

妊婦の職業上での原油精製物使用頻度と
子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症頻度

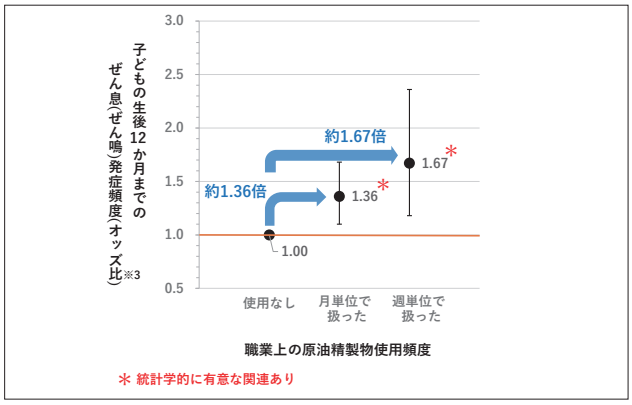


図 1. 妊娠 12 ～ 16 週での原油精製物使用頻度

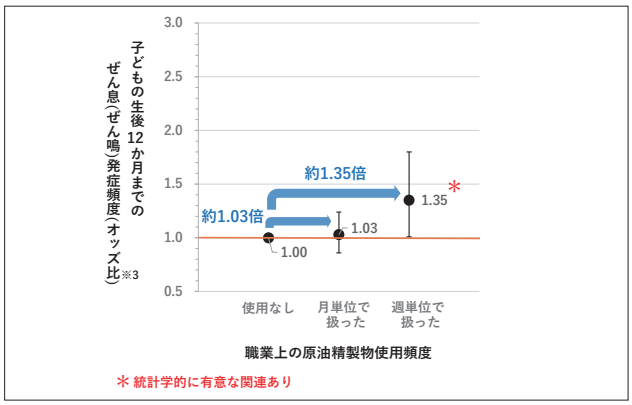


図 2. 妊娠 22 ～ 28 週での原油精製物使用頻度

○基準となるグループ（職業上の原油精製物使用頻度が「使用なし」のグループ）の「子どもの生後 12 か月までのぜん息（ぜん鳴）発症頻度」を 1.0 とした時に、比較したグループでぜん息（ぜん鳴）発症頻度が何倍に増加したか（オッズ比※）を示しています。

○グラフ中の縦軸は 95%信頼区間※を示しています。

◆補足

本研究では、原油精製物（灯油、石油、ベンジン、ガソリン）と一括りで調査を実施しましたが、先行研究では、ガソリン、軽油と灯油の燃焼物質とぜん息（ぜん鳴）の関連は報告が有りますが、ベンジンとの関連は報告が得られていません。

発表論文

Occupational Exposure of Pregnant Women to Refined Oil and Infant Wheezing: Japan Environment and Children's Study findings.
M Kawamura, et al.
Clinical and Experimental Allergy. 2023 Dec; 53(12): 1302-1306.
DOI: 10.1111/cea.14404

妊婦の有機フッ素化合物（PFAS）ばく露と生まれた子どもの４歳時におけるぜん鳴・ぜん息症状の有無との関連

甲信ユニットセンター
野見山哲生（信州大学）　長谷川航平（信州大学）　安宅　拓磨（信州大学）

研究のポイント

- 母親の妊娠中の血中 PFAS 濃度と子どものぜん鳴およびぜん息※症状の有無との間に明確な関連はみられませんでした。
- 子どもの性別および母親のぜん息の有無によるによる明確な関連の違いはみられませんでした。
- 地域による関連の不均一性がみられました。

◆研究の背景

ぜん息※はせきやぜん鳴※を生じる、小児でよくみられる疾患の一つです。妊娠中や生後の化学物質へのばく露※は、ぜん息のリスク因子の１つとして考えられています。化学物質のうち、有機フッ素化合物（PFAS）※は免疫系への影響を生じることが知られていますが、PFAS のばく露と小児のぜん息症状の有無との関連ははっきりとわかっておらず、人を対象とした研究でも結果が一致していませんでした。そこで本研究では、母親の妊娠前期の血中 PFAS 濃度と生まれた子どもの４歳時におけるぜん鳴およびぜん息症状の有無との関連を疫学的な手法を用いて調べることにしました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査に参加する約 10 万組の母子のうち、母親の妊娠中の血中 PFAS 濃度が測定されている約 25,000 組の母子のデータを使用しました。その中から、今回の解析に必要なデータがそろった 17,856 組のデータを使用しました。

子どものぜん鳴およびぜん息症状の有無については、４歳時点での質問票の回答を用いました。PFAS については、６種類の PFAS（PFOA、PFNA、PFDA、PFUnA、PFHxS、PFOS）を分析対象としました。子どものぜん息症状の有無の関連因子として考えられている母親の年齢、BMI、母親のぜん息、教育歴、喫煙歴、世帯収入、出産回数の影響も考慮した上で、母親の妊娠中の血中 PFAS 濃度と子どものぜん鳴およびぜん息症状の有無との関連についてロジスティック回帰分析※で検討を行いました。

検討の結果、母親の妊娠中の血中 PFAS 濃度と子どものぜん鳴およびぜん息症状の有無との間に明確な関連はみられませんでした。ばく露反応曲線※は直線で、ほぼへいたんな直線がみられました。子どもの性別および母親のぜん息の有無による明確な関連の違いはみられませんでした。また、地域による関連の不均一性がみられました。

◆今後の展開

本研究では、母親の妊娠中の血中 PFAS 濃度と子どものぜん鳴およびぜん息症状の有無との間に明確な関連はみられませんでした。しかしながら、長期的な影響については今後の研究が必要です。

発表論文

Associations between prenatal exposure to per- and polyfluoroalkyl substances and wheezing and asthma symptoms in 4-year-old children: The Japan Environment and Children's Study
T Atagi, et al.
Environmental Research. 2024 Jan 1; 240（Pt 1）: 117499.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.envres.2023.117499

母体血の有機フッ素化合物（PFAS）濃度と4歳までの川崎病発症の解析 について

北海道ユニットセンター
岸　　玲子（北海道大学）　岩田　啓芳（北海道大学）

研究のポイント

- エコチル調査にご協力いただいた妊婦のうち、約 25,000 名の血中 PFAS 濃度を測定しました。
- 上記血中 PFAS 濃度を測定した妊婦から誕生した子どもを 4 歳まで追跡した結果、約 250 名の川崎病※発症を確認しました。
- 測定対象とした 28 種類の PFAS のうち、60% 以上の妊婦において報告限界値を超える値が確認された 7 種類の PFAS（PFOA, PFNA, PFDA, PFUnA, PPFTrDA, PFHxS, PFOS）を解析に用いました。
- これら 7 種類の PFAS 濃度と川崎病発症の増加との関連性は認められませんでした。

◆研究の背景

川崎病は、発症後に心血管合併症を引き起こすリスクのある小児に好発する疾患ですが、その正確な病因は未だ不明と言われています。有機フッ素化合物（PFAS: 正式名称 Per- and polyfluoroalkyl substances）※は、多くの疾患発症との関連が指摘されており、また免疫抑制作用がある合成化学物質として注目されています。本研究は、胎児期の PFAS のばく露が川崎病発症のリスクに影響を与えるかどうかを評価することを目的として解析を行いました。

◆研究内容と成果

当研究はエコチル調査に参加した妊婦 25,040 名から採取した血液中の 28 種類の PFAS 濃度を測定するとともに、当該妊婦から 2011 年から 2014 年に生まれた子ども（25,256 名）を 4 歳まで追跡しました。その結果、川崎病を発症した子どもは 271 名（約 1.1%）でした。28 種類の PFAS のうち、参加者の 60％以上で報告限界値（Method reporting limit）※を超えるレベルで測定された 7 種類の PFAS（パーフルオロオクタン酸（PFOA），パーフルオロノナン酸（PFNA），パーフルオロデカン酸（PFDA），パーフルオロウンデカン酸（PFUnA），パーフルオロトリデカン酸（PFTrDA），ペルフルオロヘキサンスルホン酸（PFHxS），パーフルオロオクタンスルホン酸（PFOS））を解析対象としました。解析方法は回帰分析※とし、複数ある PFAS 物質の混合効果の影響も評価しました。

その結果、今回の研究において、解析に用いた 7 種類の PFAS が川崎病発症を増加させるような結果は認められませんでした。

◆今後の展開

今回、解析対象とした 7 種類以外の PFAS と川崎病発症との総合的な関連については今後も引き続き検討が必要です。これにより、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかとなることが期待されます。

なお、今回の結果は、妊娠中の母体の血中 PFAS 濃度とその子どもの川崎病発症との関連を解析したものであり、川崎病を発症した子どもの血中 PFAS 濃度の測定は行っておりません。

発表論文

The association between prenatal per-and polyfluoroalkyl substance levels and Kawasaki disease among children of up to 4 years of age: A prospective birth cohort of the Japan Environment and Children's Study
H Iwata, et al.
Environment International. 2024 Jan; 183: 108321.
DOI: 10.1016/j.envint.2023.108321.

妊娠中の室内環境要因と 3 歳までの小児湿疹の発症リスクとの関連

北海道ユニットセンター
岸　　玲子（北海道大学）　**アイツバマイゆふ**（北海道大学）

研究のポイント

- エコチル調査にご協力いただいた参加者のうち、1 歳半（母児 71,883 組）、3 歳（58,639 組）の小児湿疹の発症に関連する妊娠中の室内環境要因（住宅の種類、使用する暖房機器、床材の種類、清掃頻度、カビの発生、ペット飼育、殺虫剤の使用頻度等）について解析しました。
- その結果、妊娠中のカビ指数（カビの発生がある部屋数：0 ～ 5 段階）が高いこと、ガス暖房の使用、複合フローリング床材の使用、殺虫剤の頻用が 1 歳半時点の湿疹と関連することが認められました。
- 高いカビ指数、集積フローリング床材の使用は、3 歳でも同様の関連性が認められ、特に両親共にアレルギー歴がない場合で顕著でした。
- 生後の室内環境や両親のアレルギー歴に関係なく、妊娠中の湿度環境の悪化と複合フローリング床の使用が 1 歳半時点の湿疹と関連することが示されました。
- 住宅の床材は簡単に改修できませんが、妊娠中からの適切な湿度環境の維持が小児湿疹の予防につながると考えられます。

◆ 研究の背景

小児湿疹は子どもの生活の質（QOL: Quality of Life）を低下させ、その後の成長発達にも関わる疾患です。その病因には、遺伝的要因、皮膚表皮バリア機能低下、免疫異常の他、身の回りの環境（環境要因）があると言われています。環境要因のうち、子どもが過ごしている住居の湿度環境の悪化（カビ、結露、水漏れ等）がアトピー性皮膚炎や小児湿疹の発症要因の一つであることは多くの疫学研究で報告されています。しかし、出生前（妊娠中）のどのような室内環境要因が生後の小児湿疹のリスクとなるかについて遺伝的要因や生後の室内環境要因の影響を考慮して検討した研究はほとんどありません。そこで、本研究は、1 歳半と 3 歳までの小児湿疹発症に関連する妊娠中の室内環境要因を明らかにすることを目的としました。

◆ 研究内容と成果

本研究は、妊娠中の質問票調査に回答したエコチル調査参加者（妊婦 104,062 名）から 2011 ～ 2014 年に生まれた子ども（96,230 名）のうち、出産後に引っ越しした者を除外した母児ペアを 1 歳半（71,883 組）、3 歳（58,639 組）まで追跡しました。妊娠中のどのような室内環境要因が 1 歳半および 3 歳までの小児湿疹の発症と関連するかを明らかにするため、多重ロジスティック回帰分析※を用いて検討しました。

小児湿疹の発症率は 1 歳半で 11.5%、3 歳では 12.2%でした。妊娠中のカビ指数（カビの発生がある部屋数：0 ～ 5 段階）※が高いこと、ガス暖房の使用、複合フローリング床材※の使用、殺虫剤の頻用が 1 歳半時点の湿疹のリスクを 1.2 ～ 1.5 倍高める結果でした。3 歳では高いカビ指数と複合フローリング床材の使用について、湿疹との関連が認められ、これは特に両親共にアレルギー歴がない場合で顕著でした。

さらに、小児湿疹のリスク要因である遺伝的要因や生後の室内環境要因（家庭内喫煙者、カビの発生）の影響を取り除いても、妊娠中の高いカビ指数と複合フローリング床材の使用と 1 歳半時点の湿疹の関連が認められました。しかし、この関連は 3 歳では認められませんでした。これは、1 歳半までは両親のアレルギー歴や生後の室内環境に関わらず、妊娠中の湿度環境および床材の影響が小児湿疹の発症に大きく寄与している可能性を示しており、一方で、3 歳では妊娠中よりも生後の室内環境要因の影響の方が強いことを示唆しています。

◆ 今後の展開

本研究では、妊娠中の室内の湿度環境の悪化と複合フローリング材の使用が小児湿疹発症のリスクとなることを明らかにしました。住居の床材は容易に変更できませんが、出産前から適切な湿度環境の維持を心がけることが小児湿疹の予防につながる可能性があると言えます。

なお、今回の解析に用いた情報は全て自記式質問票から得られた情報であり、小児湿疹や室内環境について医師の診断や環境測定を行ったものではありません。今後、より定量的に評価された情報を用いた結果の検証が期待されます。

発表論文

Prenatal risk factors of indoor environment and

incidence of childhood eczema in the Japan Environment and Children's Study
Y Bamai, et al.
Environmental Research. 2024 Apr 4; 252（Pt 2）: 118871
DOI: 10.1016/j.envres.2024.118871

代謝・内分泌

生命や恒常性、代謝機能を維持し、正常な機能を保つにはホルモンの働きが重要であり、ホルモン分泌の異常や、ホルモンが作用する対象臓器の異常を総称して内分泌代謝疾患と呼んでいます。内分泌代謝疾患には、糖尿病や高脂血症等いわゆる生活習慣病あるいは非感染性疾患（NCDs）と呼ばれる疾患が含まれます。生活習慣病の発症には、食習慣、身体活動、休養、喫煙、飲酒等の生活習慣が深く関与しており、環境要因や遺伝的要因等複数の要因が複雑に影響すると考えられています。2024 年 4 月末時点で、化学物質ばく露と内分泌代謝疾患との関連を解析した論文は 1 報報告されています。

母親が妊娠中にポビドンヨード消毒を受けたこと、および子宮卵管造影検査を受けたことは、子どもの 1 歳時点の先天性甲状腺機能低下症と関連は認められませんでした。一過性甲状腺機能低下症については、ポビドンヨード消毒を受けていると発症率が高い傾向を示しましたが、子宮卵管造影検査との関連は認められませんでした。

幼少期に身につけた生活習慣は、成人期以降にも維持されるという考え方をトラッキングと呼び、幼少期に適切な生活習慣を身につけることにより、生活習慣病の予防につながると考えられています。エコチル調査の目的は、胎児期の環境要因と出生後の健康や発達との関連を検証することであり、妊娠中のばく露と子どもの健康アウトカムに着目して解析が進められてきました。生活習慣病は、主として青年期以降、加齢と共に発症率が増加することや、学童期の肥満傾向児が長期的に見ると増加していること等から、13 歳以降も追跡調査を継続することにより、胎児期や小児期における化学物質ばく露と成人期の生活習慣病発症との関連について科学的根拠を蓄積していきます。

母親のヨードばく露と子どもの甲状腺機能低下症

甲信ユニットセンター
横道　洋司（山梨大学）　**山縣然太朗**（山梨大学）

研究のポイント

- 出産時の母親にポビドンヨード消毒※をした場合、生まれた子どもが新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査）で陽性となるリスクは、ポビドンヨード消毒なしの場合に比べて 1.97 倍でしたが、1 歳までに先天性甲状腺機能低下症※と診断されたかどうかとは関連性はありませんでした。
- 不妊時の検査と治療を兼ねて実施されるヨード剤を用いた子宮卵管造影検査※は、その後生まれてくる子どもの甲状腺機能への影響が懸念されています。今回の研究結果から、この検査は新生児期の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング陽性、1 歳までの先天性甲状腺機能低下症発症のどちらとも関連はみられませんでした。
- 正期産（妊娠 37 週から 41 週）の子どもが 1 歳までに「先天性甲状腺機能低下症の疑いあり」とされるのは 736 人に 1 人であるのに対し、妊娠 31 週から 36 週の早産児で 560 人に 1 人、妊娠 22 週から 30 週の早産児では 90 人に 1 人でした。
- 母親がバセドウ病（甲状腺機能亢進症）であった場合に生まれた子どもが 1 歳までに先天性甲状腺機能低下症とされるリスクは 7.06 倍であり、母親が橋本病（慢性甲状腺炎）であった場合には 5.93 倍でした。
- この解析で使った 1 歳までの先天性甲状腺機能低下症発症の記録は医師の回答ではなく、保護者への質問票調査の回答によります。

◆研究の背景

先天性甲状腺機能低下症は、適切な治療を受けなければ子どもの運動機能の発達と知的発達が遅れる重篤な疾患です。この疾患のリスクとして母親のヨードばく露が指摘されています。たとえば、母親のバセドウ病（甲状腺機能亢進症）と子どもの先天性甲状腺機能低下症の罹患リスクの増加は関連することが知られています。

医療行為のなかで母親のヨードばく露として懸念されているのは、出産時のポビドンヨード消毒と、不妊時に検査と治療を兼ねて行われる子宮卵管造影検査で用いるヨード系造影剤です。本研究は、これら 2 つの母親へのヨードばく露が生まれてくる子どもの甲状腺機能低下症発症に関わっているかを明らかにするために行われました。

◆研究内容と成果

本研究は、環境省のエコチル調査に参加している日本の約 10 万組の親子の出生コホートデータの解析結果です。

登録時の母親（妊婦）への質問票、分娩時の医師への調査票、1 歳時の保護者への質問票のデータから、妊娠週数、母親の甲状腺疾患・出産時のポビドンヨード消毒・妊娠までの 3 ヶ月以内の子宮卵管造影検査の既往別に解析しました。生まれた子どもが 1 歳までに先天性甲状腺機能低下症と医師に診断されたかどうかの回答を基に罹患率を計算し、これらの既往が先天性甲状腺機能低下症の罹患にどの程度影響しているかをオッズ比※により計算しました。

また、新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査）と同様の方法を用いて、生後 4~6 日目にかかとから血液をろ紙に採取し、先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング検査の基準で陽性・陰性を判定しました。この検査で陽性基準に該当したが、1 歳までに先天性甲状腺機能低下症と診断されなかった子どもを「一過性甲状腺機能低下症」と定義して、同様に既往別にオッズ比が何倍かを計算しました。

1 歳までに先天性甲状腺機能低下症と言われた子どもは 100,286 人中 144 人（0.14%）、新生児期のろ紙血で先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング基準陽性となった子どもは 56,050 人中 389 人（0.7%）でした。

正期産（妊娠週数 37-41 週）に比べて、妊娠週数 22-30 週の早産の子どもは 1 歳で先天性甲状腺機能低下症を発症するリスクが 8.23 倍に、母親がバセドウ病（甲状腺機能亢進症）の診断を受けたことがある場合は診断を受けたことがない場合に比べて 7.06 倍に、母親が橋本病（慢性甲状腺炎）の診断を受けたことがある場合は受けたことがない場合に比べて 5.93 倍でした。これらはいずれも統計学的に有意※な結果でした。

一方、妊娠 31-36 週で生まれた子どもは正期産に比べて 1.31 倍、出産時に母親がポビドンヨード消毒を受けた場合は受けていない場合に比べて 1.13 倍、妊娠までの 3 ヶ月以内に子宮卵管造影検査を受けたことがある場合は受けたことがない場合に比べて 0.47 倍でした。これらはいずれも統計学的に有意な結果ではなく、科学的にこれらが生まれた子どもの先天性甲状腺機能低下症のリスクとなっているとはいえない結果でした。

この研究で「一過性甲状腺機能低下症」との関連性について解析したリスクのうち、統計学的に有意な結果として、母親のバセドウ病（甲状腺機能亢進症）の既往が 4.16 倍、ポビドンヨード消毒の既往が 1.99 倍となりました。統計学的に有意でない結果として、妊娠 31-36 週が 0.49 倍、

子宮卵管造影検査の既往が 0.63 倍でした。

本研究から、出産時の母親のポビドンヨード消毒は、生まれた子どもの一過性甲状腺機能低下症のリスクと関連があると考えられましたが、1 歳までの先天性甲状腺機能低下症のリスクとは関連していませんでした。妊娠までの 3 ヶ月以内の子宮卵管造影検査は、生まれた子どもの 1 歳までの先天性甲状腺機能低下症および一過性甲状腺機能低下症のいずれのリスクとも関連がありませんでした。

◆今後の展開

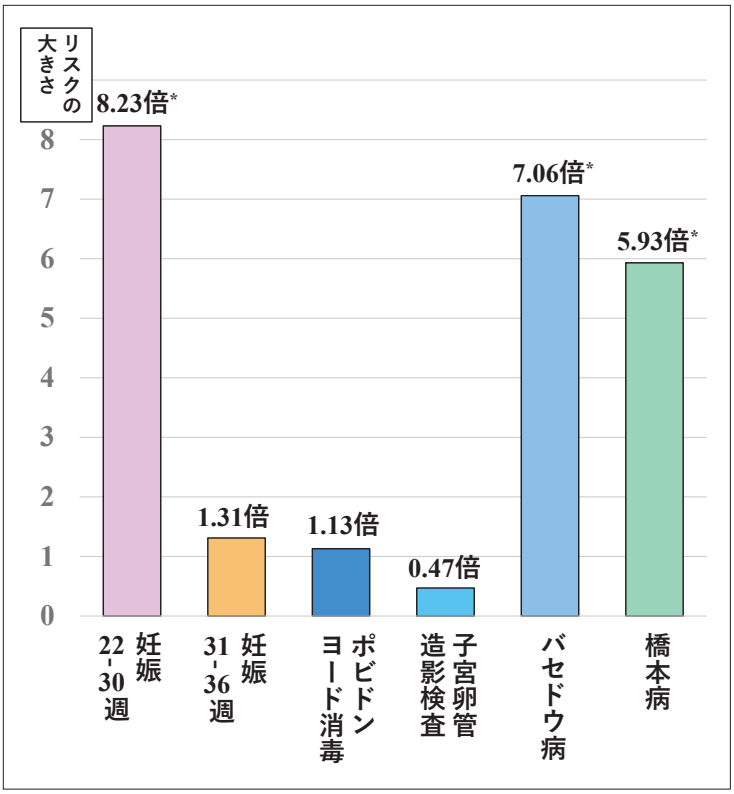
本研究において、妊娠までの 3 ヶ月以内の子宮卵管造影検査は、その後生まれてくる子どもの甲状腺機能低下症のリスク増加とは関連がなく、妊娠前にこの検査を実施することが生まれる子どもの甲状腺機能低下症をもたらすかもしれないという医療上の懸念を減らす結果となりました。

この研究は医師に対する調査結果ではありません。生まれた子どもが 1 歳までに「先天性甲状腺機能低下症」と診断されたかを保護者に聞くアンケート調査結果です。従来の報告では、先天性甲状腺機能低下症の罹患率は 0.025%から 0.05% 程度とされています。エコチル調査で新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査）と同様の方法および基準で検査したところ、0.7% の子どもが陽性と判定される結果でした。新生児期の先天性甲状腺機能低下症は、新生児マススクリーニング（先天性代謝異常等検査）で陽性判明後、医師による精密検査の結果に基づいて診断されます。先天性甲状腺機能低下症の正確な発症率については、医師による精密検査の結果に基づいた計算が必要です。

発表論文

Mother's iodine exposure and infants' hypothyroidism: The Japan Environment and Children's Study.
H Yokomichi, et al.
Endocrine Journal. 2021 Aug 26.
DOI: 10.1507/endocrj.EJ21-0168

◆参考図



母親にその既往があれば子どもが 1 歳までに何倍先天性甲状腺機能低下症とされるかを示す。ポビドンヨード消毒・子宮卵管造影検査でリスクは上がっていない。＊は統計学的に有意

その他

研究成果はアウトカム（ばく露に関連して発生する結果）によって、「妊娠・生殖」「先天性形態異常」「精神神経発達」「免疫・アレルギー」「代謝・内分泌」に分類しています。これらのいずれにもあてはまらない課題について、「その他」としてまとめています。

「その他」では、これまで、出生児の乳児期の神経芽腫（小児がんの１つ）や、子どもの中耳炎、子どもの成長、先天性心疾患、小児白血病との関連について検討した論文が報告されています。

妊婦の職業上の医療用物質の使用と出生児の乳児期の神経芽腫との関連

福岡ユニットセンター
大賀　正一（九州大学）　古賀　友紀（九州大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国 10 万人のデータを用いて、エコチル調査九州大学サブユニットセンターは、乳児期発症の小児がんと両親が職業で取り扱った医療用物質の関連を調べました。
- 乳児の神経芽腫の発生は、妊婦が放射線を取り扱った場合に、そうでない場合と比べて多いという結果になり、関連がある可能性があることを示しました。
- ただし、妊婦が放射線を取り扱った方法・時期・量や、がんの正確な分類が明らかでない、神経芽腫を発症した児の症例数が少ないといった制約があり、更なる詳細な調査が必要です。

◆研究の背景

小児がんはまれですが、命を脅かす可能性のある疾患です。はっきりとした原因はわかっていませんが、これまでの研究でいろいろな環境因子の関与が指摘されています。様々な職業の中で、医療従事者は、放射線や抗がん剤のような有害な影響を与えうる物質を業務として取り扱うことがあります。これまでに、妊婦が職業で取り扱った医療用物質と、出生した子どもの乳児期の腫瘍の関連をみた報告はありませんでした。

本研究では、両親が職業で取り扱った医療用物質と出生した子どもの 1 歳までのがんの発生に関連があるかどうかを調査しました。

◆研究内容と成果

本研究では、平成 30 年（2018 年）3 月に確定した、約 10 万組の妊婦と出生した子どもおよび約 50,000 人の父親のデータを使用しました。解析対象は、性別・出生体重・両親の医療用物質の取り扱い・子どものがんに関するデータがそろっている 92,619 人の子どもとしました。

約 92,000 人の妊婦のうち、妊娠期間中に、放射線を 2,142 人（2.3%）、抗がん剤を 1,298 人（1.4%）、麻酔薬を 1,015 人（1.1%）が、月 1 回以上取り扱っていました。生まれた子ども約 92,000 人のうち、1 歳までに 15 人の神経芽腫、8 人の白血病、3 人の脳腫瘍が発生していました。放射線を取り扱った 2,142 人の妊婦から生まれた子どものうち、3 人が神経芽腫を発症していました。その発生率は 10 万人当たり 140.1 人で、取り扱っていない妊婦から生まれた子どもの発症率（10 万人当たり 13.3 人）よりも高い傾向がありました。ちなみに、その 3 人の子どもの母親のうち、2 人は抗がん剤と麻酔薬も取り扱っていました。上記の 3 種類の医療用物質を取り扱った妊婦から出生した子どもで、白血病や脳腫瘍を発症した子どもはいませんでした。出生体重などを考慮に入れた多変量解析※では、放射線を取り扱った母親の子どもは、神経芽腫のリスクが 10.68（95% 信頼区間※は 2.98-38.27）倍と算出されました。

一方、父親の情報は母親の約半数の 45,000 人で、そのうち放射線を 1,446 人（3.2%）、抗がん剤を 289 人（0.6%）、麻酔薬を 328 人（0.7%）が、月 1 回以上取り扱っていました。父親のデータがある子ども約 45,000 人のうち、7 人の神経芽腫、3 人の白血病、3 人の脳腫瘍が発生していましたが、それらの医療用物質を取り扱った父親はいませんでした。

この研究は、妊婦の医療用物質の取り扱いと子どもの神経芽腫に関連がある可能性を示した最初の報告になります。ただし、この研究では①質問票から得られた情報を使用したため取り扱いの様式・時間・量およびがんの分類などがわからないこと、②神経芽腫を発症した児の症例数が少ないこと、③父親の情報は母親の約半数であることなど、様々な制約があります。

◆今後の展開

今後、子どもの年齢が上がってくるにつれて、より多くの小児がんが発生してくることが予測され、それぞれの医療用物質の関与が明らかになると考えられます。ちなみに今回の結果はあくまでも可能性を示したもので、結果が本当かどうかを見極めるためには、動物実験でのメカニズムについての研究や国際的な小児がん登録を含めた詳細な検討が必要です。

◆補足

この研究は、ばく露※とアウトカムの関係性をみる、いわゆる観察研究と呼ばれるものであり、必ずしも因果関係を示すものではありません。しかし、この研究をきっかけとして、小児がんの原因についての研究が進むことを期待しています。

発表論文

Infantile neuroblastoma and maternal occupational exposure to medical agents
Y Koga, et al.
Pediatric Research. 2021 Jul 9.
DOI: 10.1038/s41390-021-01634-z

妊婦の殺虫剤使用と生まれた子どもの1歳までの中耳炎との関連について

兵庫ユニットセンター
宇都宮　剛（兵庫医科大学）　島　　正之（兵庫医科大学）

研究のポイント

- エコチル調査のデータを使用し、妊婦の殺虫剤の使用頻度と生まれた子どもが1歳までに中耳炎にかかることとの関連について調べました。
- 妊娠判明時から妊娠初期に妊婦が週1回以上、半日以上かけて仕事で殺虫剤を使用した場合、生まれた子どもが1歳までに中耳炎にかかる頻度が増加することとの関連が認められました。
- 子どもが1歳時点での保育施設の通所別にみると、保育施設に通っていない群でのみ、妊娠判明時から妊娠初期に妊婦が週1回以上、半日以上かけて仕事で殺虫剤を使用した場合、生まれた子どもが1歳までに中耳炎にかかる頻度が増加することとの関連が認められました。
- 一方で、妊娠判明時から妊娠中期に妊婦が週1回以上、半日以上かけて仕事で殺虫剤を使用した場合、生まれた子どもが1歳までに中耳炎にかかる頻度が増加することとの関連は認められませんでした。

◆研究の背景

中耳炎は子どもによくみられる病気であり、急性中耳炎、滲出性中耳炎、慢性中耳炎からなります。急性中耳炎の罹患率は1年に100人あたり約10.8人といわれており、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などが原因になります。中耳炎のリスク因子としては、男児であること、反復する中耳炎の家族歴があること、たばこの煙へのばく露、年上のきょうだいがいること、保育施設に通っていることなどが知られています。また、生後6か月間母乳栄養で育てることが中耳炎の予防になるとされています。

殺虫剤については、ピレスロイドと有機塩素化合物が主な成分であり、妊婦のばく露が生まれた子どもに与える影響について調べた報告はいくつかみられます。妊婦のピレスロイドへのばく露が生まれた子どもの2歳から4歳における注意欠陥多動性障害と関連があるという報告がある一方、妊婦のピレスロイド代謝物質の濃度と生まれた子どもの認知スコアとの間には関連がないというものや、妊婦のピレスロイド殺虫剤へのばく露が生まれた子どもの発達によい影響を及ぼすといった報告もあります。妊婦の殺虫剤へのばく露と中耳炎の罹患の関係について調べた報告では、イヌイットの妊婦において有機塩素化合物へのばく露が急性中耳炎のリスク因子になるとされています。今回我々は1歳までに子どもが中耳炎にかかることと妊婦の殺虫剤の使用頻度の間に関連があるかどうかを解析しました。

◆研究内容と成果

本研究ではエコチル調査に登録され、妊娠初期から生まれた子どもの生後1歳までに実施された約10万組の親子のデータのうち、子どもが生産、単胎であり自記入式質問票に有効な回答があった98,255名に対して、妊娠判明時から妊娠初期および妊娠判明時から妊娠中期における妊婦の殺虫剤の使用頻度と子どもが生後1歳までに中耳炎にかかった頻度との関連を解析しました。

性別、生後6か月まで母乳栄養かどうか、母親の年齢、在胎週数、出生体重、生後6か月時点で同居するきょうだいの有無、1歳時点で保育施設に通っているかどうか、母親の慢性中耳炎の既往歴、子ども自身のワクチンの接種歴、母親および父親の喫煙歴、母親の受動喫煙の有無、不妊治療の有無、母親の職業別分類などを共変量※としてロジスティック回帰分析※を用いて解析をしました。さらにこれまでに中耳炎のリスク因子として知られている保育施設に通っているかどうか、きょうだいがいるかどうか、母親の慢性中耳炎の既往歴で層別化し、追加で解析を行いました。

解析の結果、生まれた子どもが1歳までに中耳炎にかかる群とかからない群で、妊婦の殺虫剤の使用頻度に有意な差は認められませんでした。ロジスティック回帰分析では、妊婦が妊娠初期に週1回以上殺虫剤を使用した群で、殺虫剤を使用しなかった群と比べて、1.30倍中耳炎にかかる頻度が高くなっていました。

層別化解析の結果、保育施設に通っていない子どもでは、妊婦が妊娠初期に週1回以上殺虫剤を使用した群で、殺虫剤を使用しなかった群と比べて、1.76倍中耳炎にかかる頻度が高くなっていました。なお、殺虫剤の使用期間を妊娠判明時から妊娠中期までとした場合には、いずれの関連も認められませんでした。

今回の研究ではいくつかの限界があります。まず妊婦の殺虫剤の使用は質問票への回答によって評価したものであり、その種類や使用量は明らかではなく、妊婦の生体試料中の殺虫剤成分の分析も行っていません。また、質問票に回答する時点で殺虫剤を使用した時期について、回答者が勘違いをしていた可能性もあります。さらに、中耳炎の罹患に影響

を及ぼす未知の交絡因子が存在するかもしれません。

本研究の結果から、妊婦が妊娠初期に仕事で週１回以上、半日以上かけて殺虫剤を使用した場合、生まれた子どもの１歳までの中耳炎の頻度が高くなることとの関連が認められました。また、子どもが保育施設に通っていない群では、さらに関連があることがわかりました。

◆今後の展開

今後、妊娠初期に使用する殺虫剤の種類や量と子どもの中耳炎の罹患との関連を明らかにする必要があると考えています。また、中耳炎の罹患に影響を与える他の因子についてもさらなる研究が必要です。

エコチル調査では引き続き、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかとすることが期待されます。

◆参考図

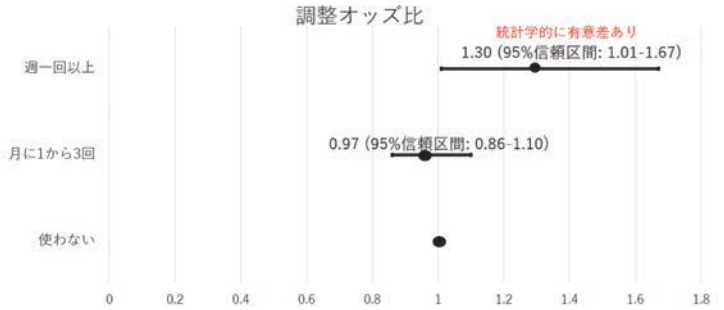


図１．妊娠判明時から妊娠初期の殺虫剤の使用頻度と１歳までの中耳炎の既往の関係

妊婦が妊娠初期に週１回以上殺虫剤を使用した群では、殺虫剤を使用しなかった群と比べて、1.30 倍中耳炎にかかる頻度が高くなっていました。

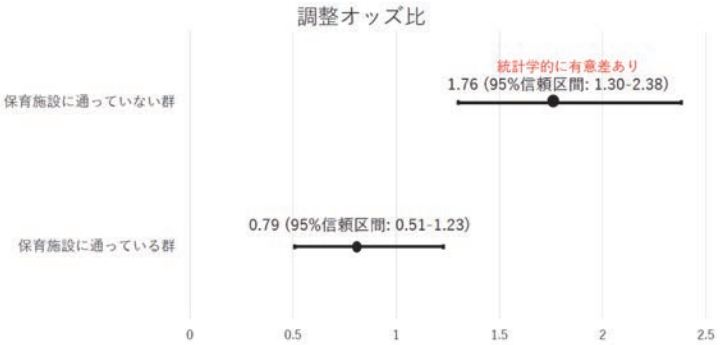


図２．妊娠判明時から妊娠初期の母親の殺虫剤の使用頻度が週１回以上で、１歳時点で保育施設に通っている群と通っていない群での中耳炎の発生頻度

週１回以上殺虫剤を使用した妊婦から生まれた子どもの中耳炎の発生頻度は、殺虫剤を使用しなかった群と比べて、保育施設に通っていない群で1.76（上段）である一方、保育施設に通っている群では 0.79（下段）であり、保育施設に通っていない群においてのみ中耳炎にかかる頻度が高くなっていました。

発表論文

Association between maternal insecticide use and otitis media in one-year-old children in the Japan Environment and Children's Study
T Utsunomiya, et al.
Scientific Reports. 2022 Jan 25; 12（1）: 1365.
DOI: 10.1038/s41598-022-05433-2

幼児期のビタミン D 欠乏による成長障害

南九州・沖縄ユニットセンター
倉岡　将平（熊本大学）　加藤　貴彦（熊本大学）

研究のポイント

- 4 歳児の約 2 割にビタミン D の不足または欠乏がみられました。
- 標準的な小児においても、ビタミン D 欠乏は身長の伸びを阻害しました。
- 冬の屋外活動の減少はビタミン D 欠乏のリスク因子です。

◆研究の背景

ビタミン D は腸管からのカルシウム吸収に必須のビタミンです。ビタミン D は食事からの摂取だけではなく、日光を浴びることで皮膚でも産生されます。ビタミン D 不足があるとカルシウムを十分に吸収できないため、小児では「くる病」、そして成人では「骨軟化症」を発症します。さらに、潜在的なビタミン D 欠乏は骨粗しょう症や骨折のリスクを高めることもわかっています。

近年、ビタミン D は骨に関する作用だけでなく、免疫機能や心疾患、糖尿病、がんなどと強い関連を持つことが報告されています。小児では、低身長の子どもで血中ビタミン D 値が低いことが報告されていますが、低身長に限らない標準的な小児における血中ビタミン D 値と成長についての関連は明らかではありませんでした。

◆研究内容と成果

今回の研究では、エコチル調査の詳細調査の参加者の中から、正期産で基礎疾患のない 3,624 人の子どもを対象としました。2 歳時と 4 歳時の身長および体重、4 歳時に採取した血液から血中ビタミン D 濃度、さらに 4 歳時の質問票（2015 年から 2018 年に実施）から屋外活動（外遊び）の時間を抽出し、その関連について解析を行いました。

解析の結果、全体の 23.1%がビタミン D 不足（血中ビタミン D 濃度が 20 ng/ml 未満）であることがわかりました。さらに、全体の 1.1%がビタミン D 欠乏（血中ビタミン D 濃度が 10 ng/ml 未満）であることも明らかとなりました。ビタミン D と成長の関連を検討したところ、血中ビタミン D 濃度が 10ng/ml 未満であった子どもは、そうでない子どもに比べて身長の伸びが有意に小さいことがわかりました（図 1）。ビタミン D 不足のない子どもの身長は年間約 8 cm 伸びているのに対し、ビタミン D 欠乏がみられた子どもの身長の伸びは年間 7.4 cm に満たないという結果でした。

また血中ビタミン D 濃度と屋外活動の時間の関係性についても検討したところ、血中ビタミン D 濃度が低いグループでは日中に屋外で遊ぶ時間が短い傾向があり、特に冬における差が大きいという結果がみられました（図 2）。血中ビタミン D 濃度は日照時間の短い冬に下がりやすいため、冬の期間に屋外活動の時間が少ないとビタミン D 不足を増悪させることが明らかとなりました。

本研究では、エコチル調査のデータを活用することで、標準的な小児においてビタミン D 欠乏が身長の伸びに関連しているということを世界で初めて明らかにすることができました。この成果は、ビタミン D 不足が子どもの低身長や成長障害のリスク因子であることを示唆しています。しかし、本研究では経時的に対象者の血中ビタミン D 濃度を測定しているわけではなく、また血中カルシウム濃度や骨密度などの評価も行っておりません。そのため、ビタミン D 欠乏がどのようなメカニズムで身長の伸びを阻害するのかを明らかにすることはできていません。今後の研究で、そのメカニズムが解明されることが期待されます。

◆今後の展開

ビタミン D 欠乏の子どもの成長がどのように推移するのか引き続き調査を継続していきます。また、子どもの成長だけでなく免疫機能や心疾患、糖尿病などとの関連についても明らかとなることが期待されます。

また、ビタミン D 欠乏の子どもを対象としたさらなる解析（血中カルシウム濃度や骨密度の測定）によって、ビタミン D 欠乏が身長の伸びを抑制するメカニズムが解明されていくと思われます。加えて、介入研究（ビタミン D の補充など）によって、ビタミン D 欠乏に対する治療法や対処法を確立していくことも重要です。

エコチル調査からの調査結果を含め、今後の調査により、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因が明らかにされることが期待されます。

発表論文

Impaired Height Growth Associated with Vitamin D Deficiency in Young Children from the Japan Environment and Children's Study
S Kuraoka, et al.
Nutrients. 2022 Aug 13; 14（16）: 3325.
DOI: 10.3390/nu14163325

◆参考図

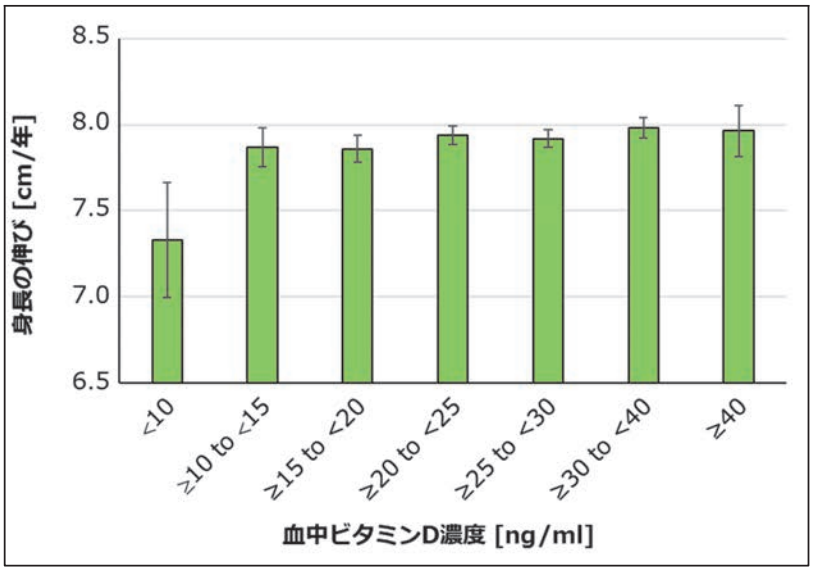


図 1. ビタミン D と身長の伸び
血中ビタミン D 濃度で分類されたグループにおける、1 年あたりの身長の伸びの平均値

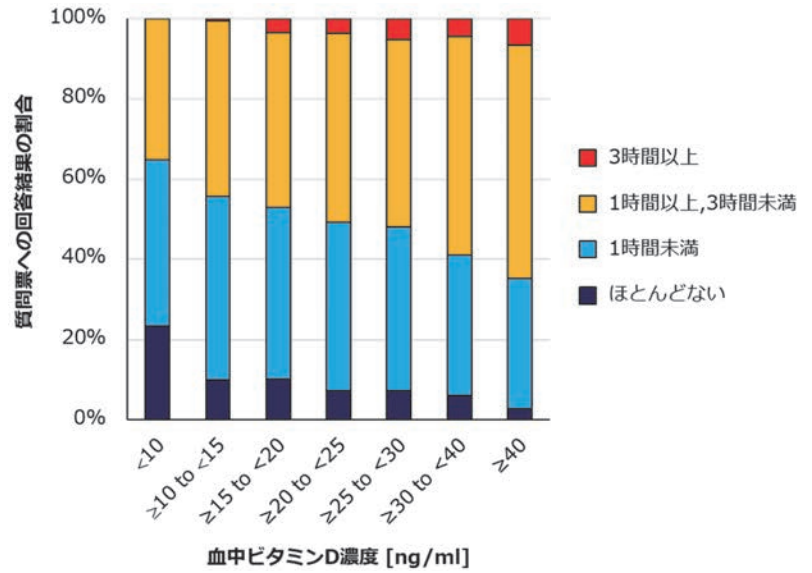


図 2. ビタミン D と冬の外遊びの時間
11 月～2 月の日中（9 ～ 17 時）に屋外で遊ぶ時間についての質問票への回答

妊娠期の母親の血中元素濃度と3歳までの子どもの体重推移について

コアセンター
谷口　優（国立環境研究所）　山崎　新（国立環境研究所）　中山　祥嗣（国立環境研究所）

研究のポイント

- 出生から3歳までの間に体重データが収集できた約99,000名の情報をもとに、子どもの成長パターンを類型化しました。
- 追跡期間中に、日本小児内分泌学会が示す平均体重に近い成長パターンは全体の約21.9%でした。その他にも、標準的な体重で生まれてその後小さく成長する群（全体の約31.3%）や、出生時は大きくその後標準的な体重になる群（全体の約28.1%）、出生時に大きくその後も大きく成長する群（全体の約14.0%）、出生時に小さくその後も小さく成長する群（全体の約4.7%）が存在することがわかりました。
- 母親の妊娠中の血中元素類と出生後の子どもの成長パターンとの関連を調べたところ、母親の血中鉛※濃度やセレン※濃度が高い場合に、子どもが「出生時に小さくその後も小さく成長する群」となるリスクが高くなることが明らかになりました。
- 母親の血中水銀※濃度が高いことまたは血中マンガン※濃度が低いことが子どもの成長パターンに影響することが明らかになりました。
- 本研究では、我が国における子どもの成長パターンを解析した結果、全体の約5%が小さい成長パターンを示すことが明らかになりました。本研究は、妊娠中の母親の血中元素濃度と、子どもの成長パターンとの関連を示した初めての報告です。

◆研究の背景

これまでの国内外の研究では、子どもの体重を出生時の低体重（Low Birth Weight）のみで評価した研究が多く、子どもの成長パターンを大規模な繰り返し調査のデータを基に評価している研究はありませんでした。また、母親の妊娠中の血中元素濃度が、子どもの成長パターンに影響するのかどうかは明らかにされていませんでした。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査の対象者のうち、出生から3歳までの間に体重データが収集できた約99,000名の情報をもとに、子どもの成長パターンを類型化しました。また、約95,000名の母親の妊娠中の血中元素濃度（カドミウム・マンガン・水銀・セレン・鉛）と子どもの成長パターンとの関連性を調べました。

子どもの体重は、出生時、1か月、0.5歳、1歳、1.5歳、2歳、2.5歳、3歳の合計8時点の体重データのうち、2時点以上データがそろったものを解析対象者としました。体重データは、性別と月齢毎の体重SDスコア※に換算し、統計モデルにより成長パターンを類型化しました。母親の血中元素濃度を4グループに分けた上で、子どもの成長パターンとの関連性を分析しました。

その結果、出生から3歳までの間の子どもの成長パターンは5つに分類できることがわかりました。「標準的な成長」を示した群（全体の約21.9%）、「標準的な体重で生まれてその後小さく成長」を示した群（全体の約31.3%）、「出生時は大きくその後標準的な体重になる成長」を示した群（全体の約28.1%）、「出生時に大きくその後も大きく成長」を示した群（全体の約14.0%）、そして、「出生時に小さくその後も小さく成長」を示した群（全体の約4.7%）が存在することがわかりました。

母親の血中元素濃度と子どもの成長パターンの関連性を調べた結果、妊娠中の母親血中鉛濃度やセレン濃度が高い場合、子どもが「出生時に小さくその後も小さく成長」を示すリスクが高いことが明らかになりました。また、母親の血中水銀濃度が高いことやマンガン濃度が低いことも子どもの発育パターンに影響することが明らかになりました。

本研究により、我が国における子どもの成長パターンが明らかになり、「出生時に小さくその後も小さく成長」を示す子どもが全体の約5.0%いることがわかりました。妊娠中の母親の血中元素濃度が、子どもの成長パターンに影響することを示した初めての報告です。

◆今後の展開

本研究では、出生時から3歳までの子どもの体重の推移を調べたことで、全体の約4.7%が「出生時に小さくその後も小さく成長」を示すことがわかりました。また、全体の約31.3%が「標準的な体重で生まれてその後小さく成長」を示し、本研究対象者の3人に1人は標準的なグループに比べて小さく成長するパターンを示すことがわかりました。出生以降に低水準で成長する子どもに対する

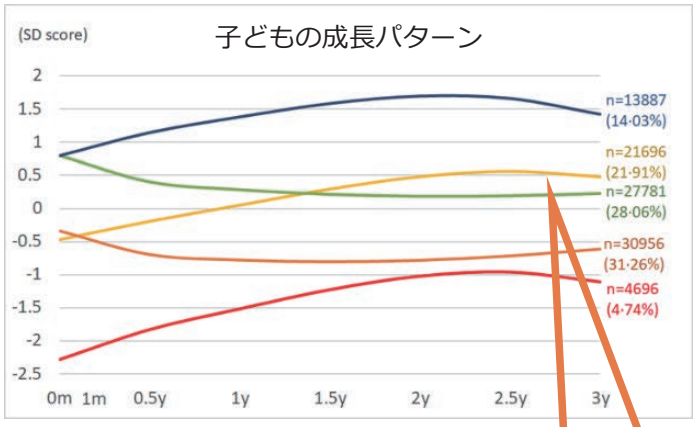
介入や対策の構築は、公衆衛生上重要な課題です。また、小児期を通じて体重が小さく推移する子どもにどのような健康事象が発生しやすいのかは、今後の研究課題です。さらに、小学校に入学するまでの幼児期や、学童期、思春期においても体重の変化は健康管理の重要な指標になるため、追跡期間を延長して体重の変化パターンを明らかにすることも今後の検討課題です。

なお、セレンは生命を維持するために必要な元素（必須微量元素）であり、適切な量を摂取することが必要です。

発表論文

Maternal metals exposure and infant weight trajectory: the Japan Environment and Children's Study (JECS)
Y Taniguchi, et al. S
Environmental Health Perspectives. 2022 Dec; 130 (12) : 127005
DOI: 10.1289/EHP10321

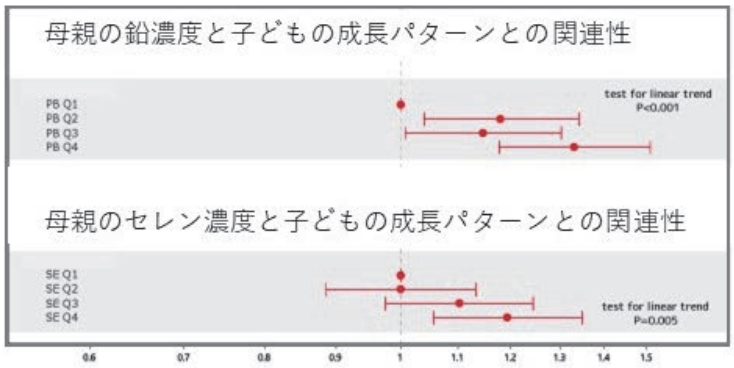
◆参考図



横軸は年齢、縦軸は SD スコア※を示す

全体の約 4.7%は、「出生時に小さくその後低い水準の成長」パターンを示した。

全体の約 21.9%は、「標準的な成長」パターンを示した。



横軸は「標準的な成長」に対する「出生時に小さくその後低い水準の成長」を示すリスク、縦軸は血中元素濃度を示す

妊娠中の母親血中鉛濃度やセレン濃度が高い場合、子どもが「出生時に小さくその後低い水準の成長」を示すリスクが高い。

父親の職業性ばく露と先天性心疾患発生リスクについて

大阪ユニットセンター
磯　　博康（大阪大学）

研究のポイント

- 父親の化学物質等への職業性ばく露※の頻度が、生まれた子どもの先天性心疾患発生リスクに影響するかどうか検討しました。
- コピー機・レーザープリンタ、水性ペイント・インクジェットプリンタの使用が「週１回以上」の場合と、エンジンオイル、はんだなど鉛を含む製品、無鉛はんだ、微生物の使用が「月１～３回」の場合は、使用がない場合と比べて生まれた子どもの先天性心疾患の発生リスクが高くなりました。これらの物質は、その他の物質と組み合わさってばく露した場合も同様の結果が認められました。
- 有機溶剤、塩素系漂白剤・殺菌剤は、その他の物質と組み合わさって「月１～３回」使用した場合、使用のない場合と比べて先天性心疾患の発生リスクが高くなりました。
- 本研究の限界点として、化学物質の使用やその頻度は、質問票によって評価したものであり、生体試料（血液中や尿中）の化学物質濃度（ばく露量）などの客観的な指標を用いたものではないことが挙げられます。

◆研究の背景

先天性心疾患は主要な先天性疾患の一つで、アジアでは先天性心疾患の頻度がヨーロッパに比べ多いことが報告されています。これまでに、父親の化学物質ばく露と子どもの先天性心疾患発生との関連を示唆する報告がいくつかありましたが、大規模な前向き研究はありませんでした。そこで、本研究では、大規模な出生コホートであるエコチル調査により、父親の化学物質への職業性ばく露の頻度が、生まれた子どもの先天性心疾患発生リスクに影響するかどうか検討しました。

◆研究内容と成果

本研究では、父親の自記式質問票に有効な回答があった28,866人を対象としました。化学物質への職業性ばく露については、パートナーの妊娠が判明するまでの約３か月間に父親が仕事で半日以上かけて使用した頻度を回答してもらい、「不使用」、「月１～３回」、「週１回以上」の３群に分類しました。また、出生時の医療記録から生まれた子どもの先天性心疾患の有無の情報を得ました。ロジスティック回帰分析※を用いて、生まれた子どもの先天性心疾患の発生リスクについて職業性ばく露別の頻度のオッズ比（OR）※および95%信頼区間（CI）※を算出しました。なお、交絡因子として両親の年齢、先天性心疾患の既往歴、糖尿病（母親は糖尿病または妊娠糖尿病）、教育歴、喫煙習慣、飲酒習慣、BMI（母親は妊娠前のBMI）、母親のてんかん、結合組織疾患、風疹、薬剤使用歴、および世帯収入を調整しました。

28,866人の生存児のうち、120人に先天性心疾患の発生がありました（発生率4.16/1,000）。コピー機・レーザープリンタ（OR=1.38、95%CI: 1.00–1.91）、水性ペイント・インクジェットプリンタ（OR=1.60、95% CI: 1.08-2.37）の使用が「週１回以上」の場合、使用のない場合と比べて、生まれた子どもの先天性心疾患の発生リスクが高くなりました。また、エンジンオイル（OR=1.68、95% CI: 1.02–2.77）、はんだなど鉛を含む製品（OR=2.03、95 % CI: 1.06–3.88）、無鉛はんだ（OR=3.45、95% CI: 1.85–6.43）、微生物（OR=4.51、95% CI: 1.63–12.49）の使用が「月１～３回」の場合、使用のない場合と比べて先天性心疾患の発生リスクが高くなりました（図１）。これらの物質は、その他の物質と組み合わさってばく露した場合も同様の結果が認められました。さらに、有機溶剤（OR=1.69、95% CI: 1.04-2.74）、塩素系漂白剤・殺菌剤（OR=1.57、95% CI: 1.00-2.46）も、その他の物質と組み合わさって「月１～３回」使用した場合、使用のない場合と比べて先天性心疾患の発生リスクが高くなりました（図２）。

◆今後の展開

本研究の結果から、コピー機・レーザープリンタ、水性ペイント・インクジェットプリンタの「週１回以上」の職業性ばく露は生まれた子どもの先天性心疾患の発生リスク増加と関連していることが示されました。また、エンジンオイル、はんだなど鉛を含む製品、無鉛はんだ、微生物の「月１～３回」の職業性ばく露は、生まれた子どもの先天性心疾患の発生リスク増加と関連していることが示されました。これらの物質は、その他の物質と組み合わさってばく露した場合も同様の結果が認められました。さらに、有機溶剤、塩素系漂白剤・殺菌剤も、その他の物質と組み合わさって「月１～３回」ばく露した場合、生まれた子どもの先天性心疾患の発生リスク増加と関連していることが示されました。

エンジンオイル、はんだなど鉛を含む製品、無鉛はんだ、微生物が「週１回以上」ではなく「月１～３回」のばく露で先天性心疾患のリスクの増加と関連していた理由としては、定期的（週１回以上）にばく露する人の数が少なく、子どもの先天性心疾患の症例が限られていることが考えられます。また、日本ではこれらの職業性ばく露に対して、厳しい対策が行われている背景が推察されます。

本研究の限界点として、化学物質等の使用やその頻度は、質問票によって評価したものであり、生体試料（血液中や尿中）の化学物質濃度（ばく露量）などの客観的な指標を用いたものではないことが挙げられます。

エコチル調査では、妊娠中の両親の血液などの生体試料を採取して、化学物質濃度などの分析を行っており、子どもの発育や健康に影響を与える化学物質等の環境要因を明らかにするために、引き続き調査を進めていきます。

発表論文

Paternal Occupational Exposures and Infant Congenital Heart Defects in the Japan Environment and Children's Study
M Hayama-Terada, et al.
Environmental Health and Preventive Medicine. 2023; 28: 12.
DOI: 10.1265/ehpm.22-00202

◆参考図

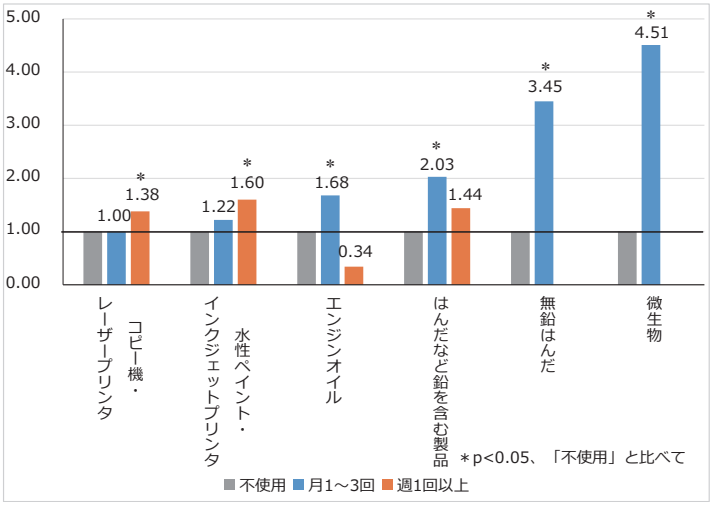


図 1. 父親の化学物質への職業性ばく露と子どもの先天性心疾患発生リスクとの関連

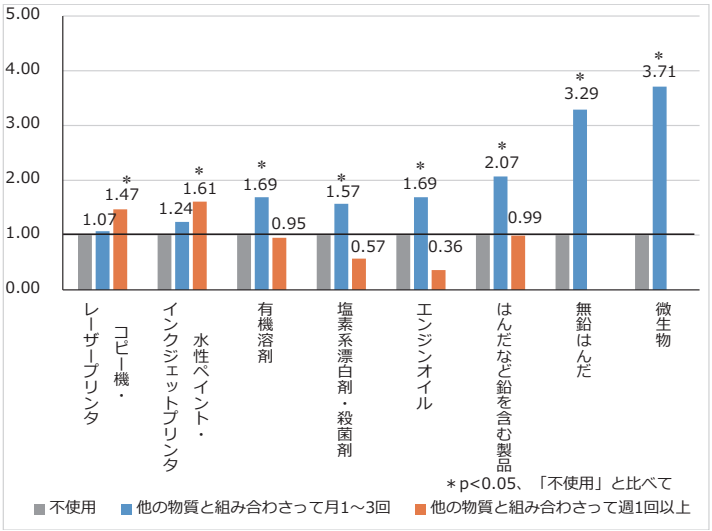


図 2. 父親の複合的な化学物質への職業性ばく露と子どもの先天性心疾患発生リスクとの関連

妊娠前からの母親の食事の質が母体血中重金属濃度と児の低出生体重に及ぼす影響

コアセンター
大久保公美（国立環境研究所） **山崎　新**（国立環境研究所） **中山　祥嗣**（国立環境研究所）

研究のポイント

- 本研究では、血中重金属濃度や胎児の成長に対する食事全体の影響を調べるために、「食事の質」に注目した解析を行いました。
- 妊娠前の母親の食事の質が高いと鉛やカドミウムの血中濃度が低く、一方で水銀濃度は高くなる傾向がみられました。
- 妊娠前からの栄養バランスのとれた質の高い食事は、生まれた子どもの低出生体重リスクの低減に関係していることが示されました。特に、胎児の成長に対する鉛ばく露の影響は、母親の食事によって低減される可能性があることがわかりました。
- 本研究は、重金属の影響を考慮した上で、母親の食事の質と低出生体重リスクとの関連を明らかにした世界で初めての研究です。

◆研究の背景

これまでの国内外の研究により、胎児が健康に成長するためには、妊娠前および妊娠中の母親の適切な食事が重要であることは、よく知られています。食事は、胎児の成長·発達に必要な栄養素の摂取源である一方で、胎児に有害な影響をもたらす可能性のある重金属が母体内に取り込まれる主要な経路でもあります。エコチル調査でも、水銀、鉛、カドミウムについて、母親の血中濃度と低出生体重との関連を報告しています。しかしながら、これまでの研究では重金属のばく露源となる主な個々の食品は調べられていますが、多様な食品から構成されている食事全体が重金属へのばく露にどのように関係しているのか、また胎児の成長に及ぼす食事と重金属の複合的な影響については、まだよくわかっていません。食事が健康に及ぼす効果や影響をより正しく理解するためには、食事の有用性（栄養素等）と有害性（重金属等）の双方を考慮する必要があります。

そこで本研究では、妊娠前からの母親の食事全体の質に注目し、食事の質と妊娠中の母体血中重金属濃度および生まれた児の低出生体重との関連について調べました。さらに胎児の成長に及ぼす重金属の有害な影響が、母親の食事の質によって異なるかを調べました。

◆研究内容と成果

本研究では、エコチル調査のデータのうち、妊娠前の母親の食事、母体血中重金属濃度、単胎で生まれた子どもの出生体重など、解析で使用するデータがそろっている母子72,317 組を解析対象としました。妊娠前の食事の質の評価には、2005 年に厚生労働省と農林水産省の共同により策定された食事バランスガイド※で示されている目安範囲の下限値を用い、食事バランススコア（得点が高いほど、食事の質が高い）を算出しました。このスコアをもとに対象者を 4 群に分け、各群の血中重金属濃度と低出生体重のリスクを比較しました。

食事バランススコアが低い群と比較して、高い群ほど母親の血中鉛およびカドミウム濃度が低く、水銀濃度は高くなる傾向がみられました。さらに、食事バランススコアが高い群は、低い群よりも、低出生体重児が生まれるリスクが低い傾向が認められました。そして、食事の質が高いと、鉛による低出生体重への影響を低減する可能性があることがわかりました。

◆今後の展開

栄養バランスのとれた質の高い食事は、重金属（特に鉛やカドミウム）の腸管吸収を防ぐカルシウム、鉄、亜鉛などのミネラルや、重金属によって引き起こされる酸化ストレスまたは炎症作用を緩和する抗酸化栄養素を豊富に含んでいます。これらが重金属の吸収を抑え、胎児の成長に対する有害な影響を減らした可能性が考えられます。一方で、母親の食事の質が高いと、わずかながら血中の水銀濃度が高くなる傾向がみられました。これは質の高い食事ほど、水銀の主要な摂取源である魚介類の摂取量が多いことが関係している可能性があります。今回の結果から、質の高い食事は水銀濃度の上昇はみられたものの、全体としては低出生体重リスクの低下がみられ、妊娠前から質の高い食事をとることの重要性が示されました。今後は、さらに水銀の主な摂取源である魚介類の種類やその上限摂取量を考慮した上で、食事の質と重金属が子どもの健康や発達にどのように影響しているかをより詳細に調べていく予定です。

発表論文

Periconceptional maternal diet quality influences blood heavy metal concentrations and its harmful effects on low birth weight: the Japan Environment and Children's Study

H Okubo, et al.
Environment International. 2023 Mar; 173: 107808.
DOI: https://doi.org/10.1016/j.envint.2023.107808

◆ 参考図

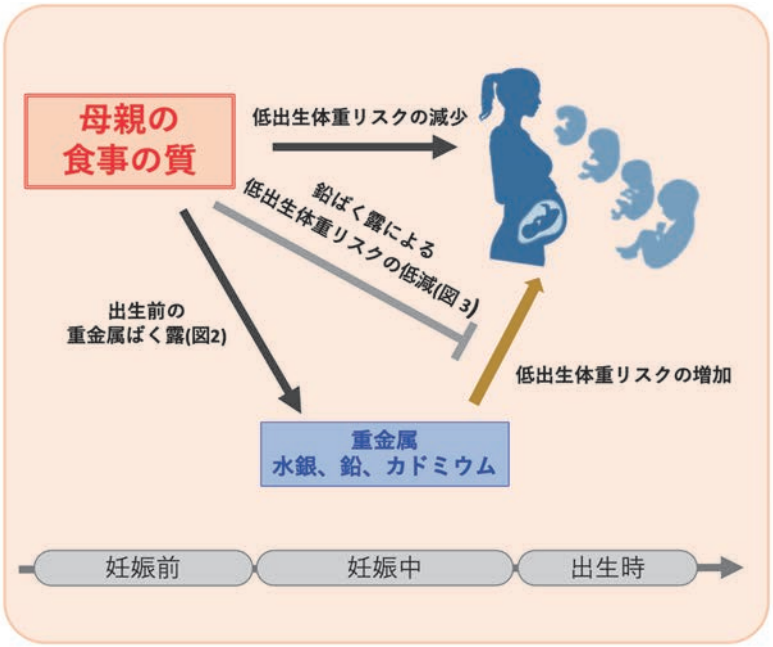


図 1.
妊娠中の重金属へのばく露※は、低出生体重※などの有害な影響をもたらすと考えられていますが、母親の食事の質が高いことが、重金属ばく露や低出生体重リスクの低減につながる可能性があることがわかりました。

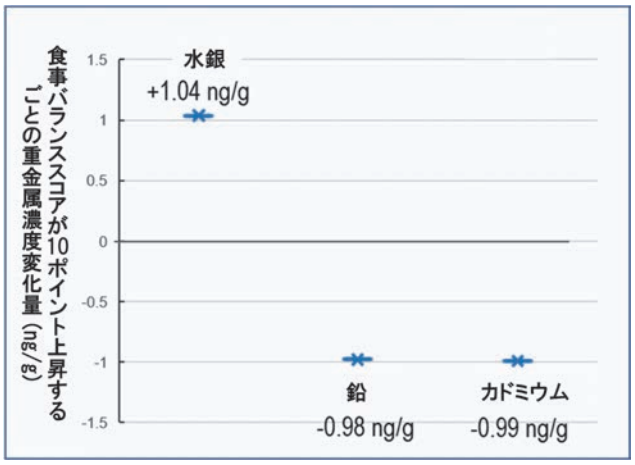


図 2.
食事バランススコアが 10 ポイント上昇するごとに、血中濃度として、水銀は 1.04 ng/g 増加し、鉛は 0.98 ng/g、カドミウムは 0.99 ng/g 減少しました。

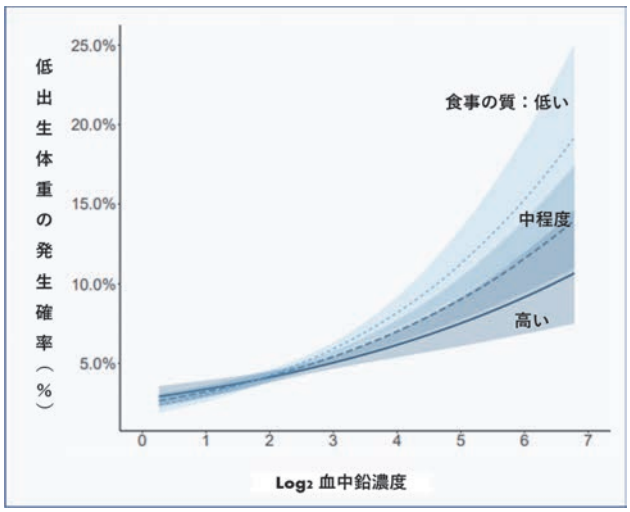


図 3.
血中鉛濃度と低出生体重リスクとの関連が母親の食事の質によって異なるかどうかを検討した結果、血中鉛濃度の高い母親において、食事バランススコア（食事の質）が高いほど低出生体重リスクがより低下していました。

小児白血病と母親の抗がん剤に対する職業性ばく露

福岡ユニットセンター
大賀　正一（九州大学）　古賀　友紀（九州大学）　山本　俊亮（九州大学）

研究のポイント

- エコチル調査の全国 10 万人のデータを用いて、エコチル調査九州大学サブユニットセンターは、3 歳までの小児がんと両親が職業で取り扱った医療用物質の関連を調べました。
- 3 歳までの小児白血病の発生は、妊婦が抗がん剤を取り扱った場合に、そうでない場合と比較して多いという結果になり、関連がある可能性が示唆されました。
- ただし、妊婦が抗がん剤を取り扱った方法・時期・量が明らかでない、小児白血病を発症した児の症例数が少ないといった制約があり、さらなる詳細な調査が必要です。

◆研究の背景

小児がんはまれですが、命を脅かす可能性のある疾患です。はっきりとした原因はわかっていませんが、これまでの研究でいろいろな環境因子の関与が指摘されています。様々な職業の中で、医療従事者は、放射線や抗がん剤のような有害な影響を与えうる物質を業務として取り扱うことがあります。

以前、本研究チームは、両親が職業で取り扱った医療用物質と出生した子どもの 1 歳までのがんの発生について解析を行いました。1 歳までの調査では、両親の医療用物質の取り扱いと乳児期の白血病と脳腫瘍の発症の間に明らかな関連はみられませんでした。しかし、乳児期に生じるがんと 1 歳以降に生じるがんは、しばしばその特徴が異なることが知られており、妊婦が職業で取り扱った医療用物質と、出生した子どもにおける乳児期以降の小児がんの発症との関連を報告した研究はありませんでした。

本研究では、両親が職業で取り扱った医療用物質と出生した子どもの 3 歳までのがんの発生に関連があるかどうかを調査しました。

◆研究内容と成果

本研究では、約 10 万組の妊婦と出生した子どもおよび約 50,000 人の父親のデータを使用しました。解析対象は、性別・出生体重・親の医療用物質の取り扱い・子どものがんに関するデータが揃っている 93,207 人の子どもとしました。

約 93,000 人の妊婦のうち、妊娠期間中に、放射線を 2,145 人（2.3%）、抗がん剤を 1,291 人（1.4%）、麻酔薬を 1,005 人（1.1%）が半日以上・最低月 1 回以上の頻度で取り扱っていました。生まれた子ども約 93,000 人のうち、3 歳までに 29 人の白血病、7 人の脳腫瘍が発生していました。抗がん剤を取り扱った 1,291 人の妊婦から生まれた子どものうち、4 人が白血病を発症していました。その発生率は 10 万人あたり 309.8 人で、取り扱っていない妊婦から生まれた子どもの発症率（10 万人あたり 27.2 人）よりも高い傾向がありました。出生体重などを考慮に入れた多変量解析※では、抗がん剤を取り扱った母親の子どもは、そうでなかった子どもに比較して、小児白血病のリスクが 7.99（95% 信頼区間※は 1.98-32.3）倍であったと算出されました。

一方、放射線を取り扱った妊婦や麻酔薬を取り扱った妊婦から生まれた子どものうち、それぞれ 2 人と 1 人が白血病を発症していました。放射線を取り扱った母親の子どもおよび麻酔薬を取り扱った母親の子どもでは、多変量解析で明らかなリスクの増加は確認されませんでした。なお、上記 3 種類の医療用物質を取り扱った妊婦から出生した子どもで、脳腫瘍を発症したものはいませんでした。

父親の情報は母親の約半数の 51,897 人で、そのうち放射線を 1,457 人（3.2%）、抗がん剤を 278 人（0.6%）、麻酔薬を 328 人（0.7%）が、月 1 回以上取り扱っていましたが、医療用物質を取り扱った父親の子どもで白血病や脳腫瘍の発生はありませんでした。

この研究は、妊婦の医療用物質の取り扱いと 3 歳までの子どもの白血病の発症に関連がある可能性を示唆した最初の報告になります。ただし、この研究では、①質問票から得られた情報を使用したため取り扱いの様式・時間・量の詳細がわからないこと、②白血病を発症した児の症例数が少ないこと、③父親の情報は母親の約半数であることなど様々な制約があります。

◆今後の展開

今後、子どもの年齢が上がってくるにつれて、コホート研究の進展とともにそれぞれの医療用物質の関与がさらに明らかになることも考えられます。また、年齢によって白血病や脳腫瘍の特定の型の発症頻度が異なることが知られており、本研究を継続することで、医療用物質の取り扱いと特に関係のあるがんの型の詳細が明らかになる可能性があります。

しかし、今回の結果はあくまでも可能性を示したもので

あり、結果が本当かどうかを見極めるためには、他の大規模コホート研究でも確認を行う必要があります。

◆補足

この研究は、ばく露とアウトカムの関係性をみる、いわゆる観察研究と呼ばれるものであり、必ずしも因果関係を示すものではありません。しかし、この研究をきっかけとして、小児がんの原因についての研究が進むことを期待しています。

発表論文

Pediatric leukemia and maternal occupational exposure to anticancer drugs: The Japan Environment and Children's Study
S Yamamoto, et al.
Blood. 2023 Oct 3; blood.2023021008.
DOI: 10.1182/blood.2023021008

用語解説

ア

アウトカム

ばく露に関連して発生する結果のことで、疾患も含めた健康状態や検査結果も含まれます。

アニリン誘導体

染料（毛染め剤）、プラスチック、発色色素などに含まれる化学物質です。皮膚障害やメトヘモグロビン血症を起こすことが知られています。

一般化推定方程式

ある一つの現象を、複数の要因によって説明する統計モデルを用いた解析手法です。

1 分後アプガースコア 7 未満

出生直後の子どもの状態を 5 項目（心拍数、呼吸、筋緊張、刺激に対する反応、皮膚色）で評価し点数をつけて示す指標で、7 未満は仮死状態を示します。

黄疸（おうだん）

高ビリルビン血症により、ビリルビンが皮膚や粘膜に沈着し、黄色く見える状態のことをいいます。

オッズ比

ある現象の起こりやすさを、2 つのグループで比較した統計学的な尺度です。1 を超えるとより起こりやすい、1 を下回るとより起こりにくいことを示します。

重み付き分位数合計回帰（WQS）

複数の化学物質ばく露の影響を解析するモデルとして開発されたものです。

カ

回帰分析

「ある物質、または何かを行うことが、ある結果にどのような影響を及ぼしたか」という因果関係を明らかにする解析手法です。

核黄疸（かくおうだん）

新生児期にビリルビン値が異常に高くなることにより、脳（大脳基底核や脳幹核）へのビリルビンの沈着が原因で起こる脳の損傷のことをいいます。

カドミウム

カドミウムは自然環境に広く存在する重金属です。自然に、また産業活動の結果として環境中に排出されたカドミウムは、動植物が育つ過程で土や水などから取り込まれ、農畜水産物などの食品やタバコに含まれることがあります。食品、喫煙などを通じて人の体の中に入ることで、人の健康に悪影響を及ぼす可能性があります。

川崎病

主に子どもにおいて発熱・リンパ節腫脹などを呈し、後遺症として心臓に分布する血管（冠動脈）に瘤を呈することがあり、早期発見と治療が重要な疾患です。日本の患者数は増加傾向にありますが、その原因は今なお不明で、発症に影響する環境要因も特定されておらず、国内外で活発に研究がなされています。

幾何平均

すべての値を掛け合わせ、その n 乗根を取ったもの（n 個の値があった場合）で、低い値が多く観察され、高い値がまれである場合（対数正規分布）などに用いられます。

キシレン

分子量 106.17 の芳香族化合物で、ベンゼンの水素のうち 2 つをメチル基で置換したもので、メチル基の位置により、m-、p-、o- キシレンの 3 種類があります。主な用途は、合成原料として染料、有機顔料、香料、可塑剤、医薬品、溶剤として塗料、農薬、医薬品など一般溶剤、石油精製溶剤です。

揮発性有機化合物

揮発性を有し、大気中で気体状となる有機化合物の総称です。ホルムアルデヒド、アセトアルデヒドは、接着剤などに使用されています（室温が高くなると濃度が高くなる傾向があります）。ベンゼンは、ストーブなどの燃焼でも発生しますが、主に外気由来です。トルエン、スチレン、エチルベンゼンは、石油ストーブ・ヒーター、および外気由来が多いと考えられます。p- ジクロロベンゼンは防虫剤などが由来です。

95% 信頼区間

同じ調査を 100 回行えば、確率的に 95 回程度の頻度で「真の値がこの範囲の間にある」という結果が得られることを示す統計用語です。調査の精度を表し、精度が高ければ範囲は狭くなり、低ければ範囲は広くなります。

共変量

結果に影響を与えると考えられ、解析で考慮する因子のことを指します。

許容一日摂取量

環境汚染物質等の非意図的に混入する物質について、人が生涯にわたって毎日摂取し続けたとしても、健康への悪影響がないと推定される 1 日当たりの摂取量のことです。

形態異常

妊娠中（胎児期）に生じる形態的な異常のことをいいます。形態異常は出生時から生後間もないころに明らかになることが知られています。

顕性黄疸

血清ビリルビン値が 2 ～ 3mg/dl 以上となり、皮膚や眼球結膜（白目の部分）などが見た目に黄色く見える状態のことをいいます。

交互作用

複数の要因が互いに関連し合って結果に影響して得られる変化を示す統計的な指標です 。

交絡因子

ばく露要因や結果の両方に影響を与える可能性のある、他の変数や要因のことをいいます。

コホート内症例対照研究

エコチル調査はリクルートした参加者の集団（コホート）を長期間追跡するコホート研究ですが、そのコホート内で疾患を持つ参加者（症例）と、同じようなプロフィールを持つ参加者（対照群）を選択して比較する研究で、疾患の発生に影響を与える他の要因（交絡因子）の影響を減らすことができます。

サ

自記式質問票

調査の対象者自身が調査票の質問を読み、回答を記入する質問用紙のことを指します。

子宮腺筋症

子宮内膜に類似した組織が子宮筋組織の中にできる疾患で、月経痛、月経血量過多等の症状があらわれます。

子宮卵管造影検査

造影剤で子宮と卵管の両方の像を撮影し、それらがつまっていないか、形が整っているかを確認する検査で、不妊治療で行われる検査の一つでもあります。造影剤には脂溶性と水溶性のものがあり、かつては脂溶性のものが頻用されていました。しかし脂溶性の造影剤は生まれてくる子どもの甲状腺機能低下症発症のリスク増加と関連があるという報告が多数あり、現在では水溶性の造影剤がよく使われます。

死産

妊娠 22 週以降に子宮内で赤ちゃんが亡くなり、亡くなった赤ちゃんを出産することを指します。

四分位

データの値を小さい順に並べて、一つのグループが同じ人数になるように、四つのグループに分けるときの範囲をいいます。

重回帰分析・ロジスティック回帰分析

ある一つの現象を、複数の要因によって説明する統計モデルを用いた解析手法です。

修正ポアソン回帰モデル

ある一つの現象を、複数の要因によって説明する統計モデルを用いた解析手法です。

出生コホート

子どもが生まれる前から成長する期間を追跡して調査する疫学手法です。胎児期や小児期の環境因子が、子どもの成長と健康にどのように影響しているかを調査します。大人になるまで追跡する場合もあります。

詳細調査

エコチル調査では、10 万組の親子からランダムに抽出した 5,000 組を対象に医学的検査、精神神経発達検査、環境測定などを行い、子どもの健康と環境要因との関係をより詳細に調べています。

食事バランスガイド

望ましい食生活についてのメッセージを示した「食生活指針」を具体的な行動に結びつけるものとして、1 日に「何を」「どれだけ」食べたらよいかの目安をわかりやすくイラストで示したものです。厚生労働省と農林水産省の共同により 2005 年 6 月に策定されました。

人口寄与割合

ある集団における全疾患のうち、特定のばく露が原因となる割合、言い換えれば、そのばく露がなくなれば発生しない疾患の割合を示す指標です。

新版 K 式発達検査 2001

発達の指標として、認知 - 適応、言語 - 社会、姿勢 - 運動の 3 つの領域得点と、これらを統合した発達指数を算出します。発達指数の得点は平均 100 となるように設計され、発達を評価する際に使用されます。

水銀

水銀は自然環境に広く存在する重金属の 1 つであり、さまざまな分野で利用されてきました。生物濃縮されることから、食物連鎖の上位に位置する魚に蓄積し、それを摂取することで人の体内に取り込まれます。

スクリーニング

調査する集団から、疾患の発症が予測される人をふるい分けることをいいます。

生殖補助医療

体外受精・胚移植や凍結胚移植など、近年行われるようになった不妊治療法の総称です。

性比

生まれた子どもの男女比を指します。例えば、男児の数を全対象者数で割った値が 50%の場合には、男児と女児の出生数が同数であることを意味し、50%よりも大きい場合に男児の割合が多いと判断されます。

セレン

人が摂取することで得る生命維持にとって欠かせない元素（必須元素）の一つで、魚貝類、米類、野菜類、および卵類に含まれています。不足した場合は、心不全、四肢の筋肉痛、筋力低下がみられます。過剰摂取では、下痢、頭痛、しびれ、神経過敏などの症状がみられます。

ぜん息（喘息）

長期的な気管支の炎症により、わずかな刺激でも腫れたり、咳や痰（たん）が出たり、ぜん鳴が出るなどで、呼吸が苦しい状態を繰り返す状態です。

ぜん鳴（喘鳴）

気管や気管支が狭くなるなど、呼吸の際に「ヒューヒュー」や「ゼーゼー」という音がする状態です。

前置胎盤

胎盤が正常より低い位置（膣に近い側）に付着してしまい、そのために胎盤が子宮の出口の一部または全部を覆っている状態をいいます。

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）

新生児の甲状腺のはらたきが生まれつき弱いなどにより甲状腺ホルモンが不足する疾患です。2,000 人から 4,000 人に 1 人程度発症するとされ、甲状腺ホルモン補充療法を行わなければ運動機能の発達や知的発達が正常に遂げられません。

早産

妊娠 37 週未満での出産を示します。

相対危険度

ある要因を持つ集団と、それを持たない集団を比べたとき、その要因を持つことで疾患の発生率が何倍になるのかをあらわし、ある要因と疾患の発生との関連の強さを示す指標となります。

タ

多変量解析

ある一つの現象を、複数の要因によって説明する統計モデルを用いた解析手法です。

多変量ロジスティック回帰分析

ある一つの現象を、複数の要因によって説明する統計モデルを用いた解析手法です。

断面研究

ある一時点において、要因と結果との関連を調べる研究手法です。例えば、子どもが生まれたときに両親の化学物質にさらされる頻度について調べるような方法です。

中央値

50% の人がそれ以下となり、残りの 50% の人がそれ以上になる値です。

低出生体重児

生まれてきた子どもの体重が 2,500 g 未満のことをいいます。低出生体重の子どもは体の機能が十分に成熟していないまま生まれてくることが多く、出生体重が少ないほど重篤な障害を起こしやすいとされています。

統計学的に有意

確率的に偶然ではなく、誤差とは考えにくいという意味です。

ナ

75 パーセンタイル値

75% の人がそれ以下となり、残りの 25% の人がそれ以上になる値です。

鉛

鉛は自然環境に広く存在する重金属であり、さまざまな分野で利用されてきました。しかし、高濃度の鉛ばく露があった場合に、造血系、中枢・末梢神経系などに障害がでることがあります。

妊娠帰結

妊娠がどのような結果となったか。正期産、死産、早産、低出生体重などがあります。

妊娠高血圧症候群

妊娠 20 週以降、分娩後 12 週までに高血圧がみられる状態をさします。

妊娠糖尿病

妊娠を機に発症する糖尿病です。妊婦の高血圧や流産などのリスクが高まることが知られていますが、出生児の健康への影響も危惧されています。

脳性麻痺

胎児期から生後 4 週までの間に、周産期仮死、核黄疸（おうだん）、低出生体重等が原因で受けた脳の損傷によって引き起こされる、運動機能の障害を来す症候群のことをいいます。

ハ

ハウスダスト

ハウスダストを日本語訳すると「家の中のホコリ」となりますが、ホコリの中でも特に 1mm 以下の大きさのものを指しています。このような小さなホコリには、衣類などの繊維のクズ、ダニの死がい・フン、砂ぼこり、花粉などさまざまなものがあり、鉛、難燃剤、多環芳香族炭化水素などの有害化学物質が含まれています。ハウスダストは吸引（呼吸）だけでなく、経口によっても体内に入ります。これまでは主にぜん息や鼻炎などアレルギーの原因として知られておりましたが、近年は精神神経発達への影響も懸念されています。

ばく露

私たちが化学物質などの環境にさらされることをいいます。身体の表面から中に入ってくることは吸収などと呼び、ばく露とは区別しています。

ばく露反応曲線

ばく露濃度と反応の関係を示したグラフのことです。

パーソナルケア製品

日用品のうち、身体の手入れに用いられる製品。エコチル調査では、パーソナルケア製品として、抗菌石けん、制汗剤、香りの強い化粧品、マニキュア、ヘアカラー、日焼け止めを対象としています。

標準偏差

あるデータの平均値からどのくらい大きい（小さい）かを示す指標です。すべての測定値を順に並べた時に中央の値を示します。

ヘモグロビン

赤血球の大部分を占めているタンパク質で、酸素と結合する性質を持ち、肺から全身へと酸素を運搬する役割を担っています。

報告限界値

ある分析手法を用いて測定を行い、その結果を報告する際に、値が一定の信頼性を持ち、検出や測定が確実に行われているといえる値の範囲の最小値を示すものです。

ポビドンヨード消毒

手術・出産時に用いられることがある焦げ茶色の消毒薬です。茶色のうがい薬と同じ成分です。広い範囲の病原性微生物を消毒することができます。

ホルマリン

ホルマリンはホルムアルデヒドの水溶液で、生物の標本作製のための固定・防腐処理に使用されます。

ホルマリン・ホルムアルデヒド

常温で空気中に揮発する揮発性有機化学物質の一種で、接着剤や塗料、防腐剤などに用いられます。

ホルムアルデヒド

合成樹脂や接着剤、塗料などに幅広く使われている化学物質で、吸い込むと目や鼻の粘膜を刺激し、接触により皮膚の硬化や潰瘍を起こす可能性があります。また、呼吸器のアレルギー症状を引き起こす可能性があり、発がん性も報告されています。

マ

マイナス２標準偏差以下の得点

順位を付けた場合、おおよそ、下から 2.5% に入る得点に相当します。

マンガン

土壌や水、さまざまな食品に含まれる必須微量元素です。不足した場合は、糖代謝異常や生殖機能が低下する可能性があります。中毒症状としては、中枢神経系障害、マンガン肺炎などが起こる可能性があります。

メトヘモグロビン血症

何らかの原因でヘモグロビンが機能不全にいたると、酸素を運搬できない異常ヘモグロビンであるメトヘモグロビンに変化します。この結果、血液中のメトヘモグロビンの濃度が上昇し、全身に酸素不足が引き起こされる状態のことをメトヘモグロビン血症といいます。

ヤ

有機フッ素化合物（PFAS）(Per- and polyfluoroalkyl substances)

有機フッ素化合物（PFAS）は、炭素とフッ素の結合を含む有機化合物の総称で、撥水・撥油性を有するため撥水撥油剤、界面活性剤、消火剤、調理器具のコーティング剤などへ使用されています。環境中で分解されにくい性質から、環境・生態系並びに人への影響が危惧されています。

有機溶剤

他の物質を溶かす性質を持つ有機化合物の総称であり、溶剤として塗装、洗浄、印刷等の作業に幅広く使用されています。有機溶剤は常温では液体ですが、一般に揮発性が高いため、蒸気となって呼吸を通じて体内に吸収されやすく、また油脂に溶ける性質があることから皮膚からも吸収されます。

癒着胎盤

胎盤が母体の子宮に癒着して剥がれない状態をいいます。

用量反応関係

ある物質と、それが与えられたときの生体の反応との間にみられる関係。用量（化学物質の濃度）が大きければ大きいほど、反応（アウトカム）に与える影響が大きいということになれば、アウトカムに対するその化学物質の影響が確からしいというように判断する根拠の一つとなります。

ラ

リスク因子

ある病気を引き起こす因子。多くの疾病は一般に単一の原因では起こりません。体質にさまざまな因子が複合して発症すると考えられています。その個々の因子をリスク因子と呼んでいます。

流産

妊娠したにもかかわらず、妊娠 21 週までに何らかの原因で妊娠が継続できない（赤ちゃんが死んでしまう）状態のことを指します。妊娠 12 週までにおきる流産を早期流産、12 ～ 22 週未満に起きる流産を後期流産といいます。

累積発生比

ある現象の起こりやすさを、2 つのグループで比較した統計学的な尺度です。1 を超えるとより起こりやすい、1 を下回るとより起こりにくいことを示します。

ロジスティック回帰分析

ある一つの現象を、複数の要因によって説明する統計モデルを用いた解析手法です。

アルファベット

ASQ-3（Ages and Stages Questionnaire 3rd edition）

米国で開発された乳幼児の発達評価ツールで、保護者が子どもを観察して回答する質問票から指標を得ます。コミュニケーション（話す、聞くなど、相手との意思疎通をスムーズにするための能力）、粗大運動（立つ、歩くなど、身体全体を大きく使った運動）、微細運動（指先で物をつかむなど、手、指、足や腕を細かく使った運動）、問題解決（問題が起こった時に対応可能な解決策を考え、問題を解決に導く能力）、個人・社会（自分自身を理解する能力や、人と人とが関わりながら生きていくための能力）の 5 つの領域について各年齢時での発達の度合いを評価します。

BMI（body mass index）

肥満度を表す国際的な体格指数です。［体重（kg）／身長（m）の二乗］で計算されます。

ICP-MS 法

誘導結合プラズマ質量分析法（Inductively Coupled Plasma-Mass Spectrometry）の略で、調べたい物質にどのような元素が含有されているかを明らかにする目的で、プラズマのエネルギーを照射し含有されている元素（原子）を励起させて計測する方法です。励起された元素の質量より、元素の種類を識別します。

K6

Ronald C. Kessler らが開発した心理的ストレスを評価する国際的な質問票で、疫学調査で使われています。うつ・不安のスクリーニングにも使用されています。Kessler 心理的ストレス尺度とも呼ばれています。

LGA（large-for-gestational-age）

新生児の出生体重が、在胎週数に見合う標準的な出生体重に比べて大きい状態を指します。在胎週数ごとグループの標準体重の 90 パーセンタイル以上の体重のとき LGA といいます。

SD スコア

子どもの体重が、同じ年齢の子どもの標準値からどの程度離れているかを表したスコアで、標準値より重くなるほど数字が大きくなり、標準値より軽くなるほど数字が小さく（マイナスに）なります。

SGA（small-for-gestational-age）

新生児の出生体重が、在胎週数に見合う標準的な出生体重に比べて小さい状態を指します。在胎週数ごとのグループで 100 人中小さいほうから 10 番目以内に入る場合に SGA とみなされます。

JECS
JAPAN ENVIRONMENT AND CHILDREN'S STUDY

国立研究開発法人
国立環境研究所
National Institute for Environmental Studies

環境省
Ministry of the Environment

国立環境研究所 エコチル調査コアセンター
https://www.nies.go.jp/jecs/index.html
エコチル調査