

The Hokkaido Study on Environment and Children's Health : Malformation, Development and Allergy

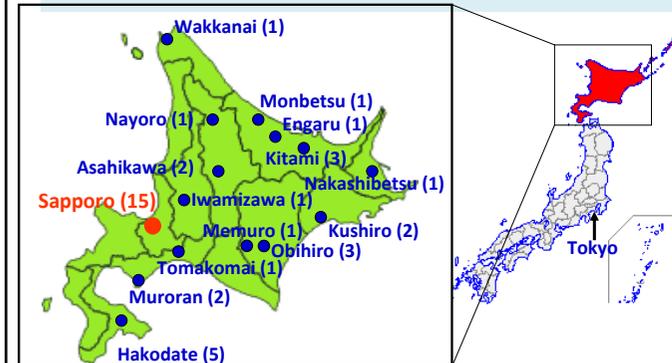
環境と子どもの健康に関する北海道研究:
先天異常、発達、アレルギー

岸 玲子

Reiko KISHI, MD, Ph.D. MPH
北海道大学環境健康科学研究教育センター
Center for Environmental & Health Sciences,
Hokkaido University

1

環境と子どもの健康(北海道スタディ)
人口 Populations: 5,6 millions 560万人
2つのコホート研究(20,000人と514人)
pregnant women and their offsprings



3

Background (研究の背景)

- **Many birth cohorts** have been established worldwide to investigate effects of environmental chemicals;
 コーホート研究は多いのですが低濃度レベルの影響を観察しているのは少ないです
- However, **only small number of reports** have been published on the **relationship between low-level exposures and adverse outcomes and health effects** to the offspring

2

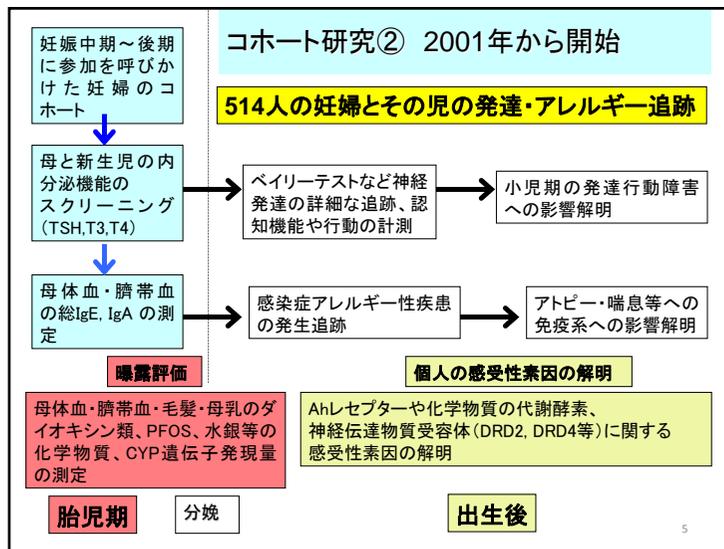
前向きコホート研究①2002年に開始



本調査で明らかにしたいこと

- ① 器官形成期の化学物質濃度と、先天異常の直接の因果関係
- ② 栄養、生活習慣と先天異常との関連
- ③ 化学物質代謝酵素などの遺伝子多型の解析により、個人の感受性素因と先天異常との関連

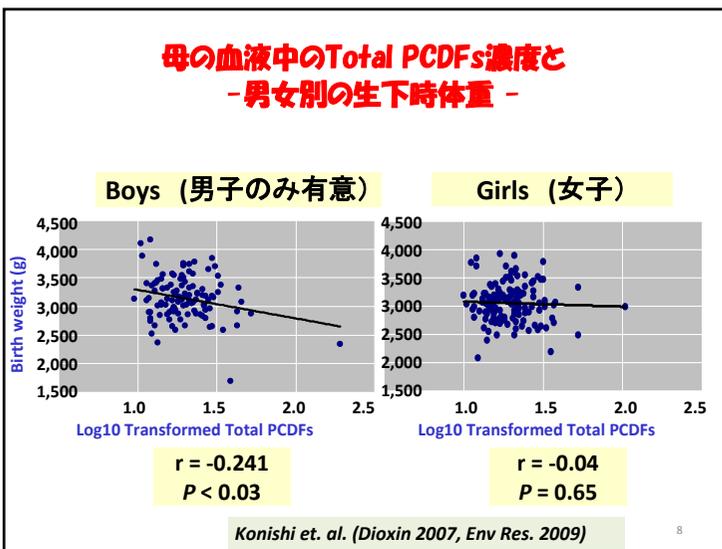
4



Birth weight, developments & Allergy and prenatal exposure to PCBs·Dioxin

生下時体重、発達 と PCBs·Dioxin

- Exposure measurements 曝露評価**
- ダイオキシン PCDDs 7種類, PCDFs 10種類, Non Ortho Co-PCBs 4種類, Mono Ortho Co-PCBs 8種類, Di OrthoPCBs 2種類,
 - PCB 68種類
 - ハイドロキシPCB (OH·PCB)
 - 有機フッ素系物質 PFOS/PFOA (etc)
 - 有機塩素系農薬 Organo Chlorine Pesticides (DDE, Aldrin etc)
 - フタル酸エステル類 Phthalates (DEHP, MEHP etc)
 - ビスフェノールA Bisphenol A
 - 有機リン系化学物質 Organo Phosphates Compounds
 - コチニン Cotinine



多重回帰分析の結果 (男女別PCDDs/PCDFs and DL-PCBs と出生体重)

log ₁₀ scale (pg/g lipid)	Male		Female	
	Beta ^a	p-values	Beta ^a	p-values
<Total>				
Total PCDDs	-125.7	0.371	-19.3	0.890
Total PCDFs	-237.6	0.191	-304.9	0.058
Total PCDDs/PCDFs	-136.6	0.340	-28.7	0.839
Total non-ortho PCBs	-90.7	0.491	-122.4	0.286
Total mono-ortho PCBs	-138.6	0.244	-104.3	0.315
Total DL-PCBs	-138.7	0.245	-105.3	0.311
Total PCDDs/PCDFs and DL-PCBs	-148.5	0.229	-106.8	0.319
<WHO-2006> (TEQ pg/g lipid)				
Total PCDDs TEQ	-331.4	0.019 *	-126.3	0.336
Total PCDFs TEQ	-269.8	0.070	-241.7	0.058
Total PCDDs/PCDFs TEQ	-338.7	0.022 *	-173.9	0.195
Total non-ortho PCBs TEQ	-107.3	0.288	-114.8	0.196
Total mono-ortho PCBs TEQ	-138.6	0.244	-104.3	0.315
Total DL-PCBs TEQ	-112.1	0.278	-117.5	0.195
Total TEQ	-289.5	0.037 *	-144.2	0.243

^a Beta coefficients represent the change in birth weight (g) for a 10-fold increase in the

* p < 0.05

新生児を性別で層別して解析すると、男児においてのみ有意な関連がみられ、女児では有意な関連がみられなかった。
男児の方が女児より体重の減少幅が大きかった。

Prenatal Exposure to Dioxins in Relation to IgE level of Newborn and Allergic and Infectious Diseases of Infants.

胎児期ダイオキシン曝露と 児のIgEレベル、生後の免疫アレルギー

11

母の血液中PCBs and Dioxins 異性体濃度が 児の6か月時の精神運動発達スコアに影響

	MDI			PDI		
	β	t	p	β	t	p
<PCDD>						
2,3,7,8-TCDD	-0.150	-1.714	0.089	-0.105	-1.235	0.219
1,2,3,7,8-PeCDD	0.067	0.771	0.442	-0.036	-0.423	0.673
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.035	-0.394	0.694	-0.124	-1.462	0.146
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.023	0.259	0.796	-0.045	-0.520	0.604
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.002	0.026	0.979	-0.189	-2.284	0.024 *
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.219	-2.395	0.018 *	-0.240	-2.749	0.007 **
OCDD	-0.173	-1.864	0.065	-0.172	-1.927	0.056
<PCDF>						
2,3,7,8-TCDF	-0.050	-0.584	0.560	-0.178	-2.175	0.031 *
1,2,3,7,8-PeCDF	0.014	0.158	0.875	-0.196	-2.412	0.017 *
2,3,4,7,8-PeCDF	0.022	0.252	0.801	-0.046	-0.544	0.588
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.107	-1.199	0.233	-0.137	-1.615	0.109
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.099	-1.117	0.266	-0.167	-1.990	0.049 *
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.026	0.302	0.763	-0.167	-2.012	0.046 *
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-0.042	-0.482	0.631	-0.064	-0.763	0.447
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	ND	ND	ND	ND
OCDF	-0.057	-0.656	0.513	-0.032	-0.390	0.697

出生週数、喫煙歴、採血時期で調整

* p < 0.05; ** p < 0.01

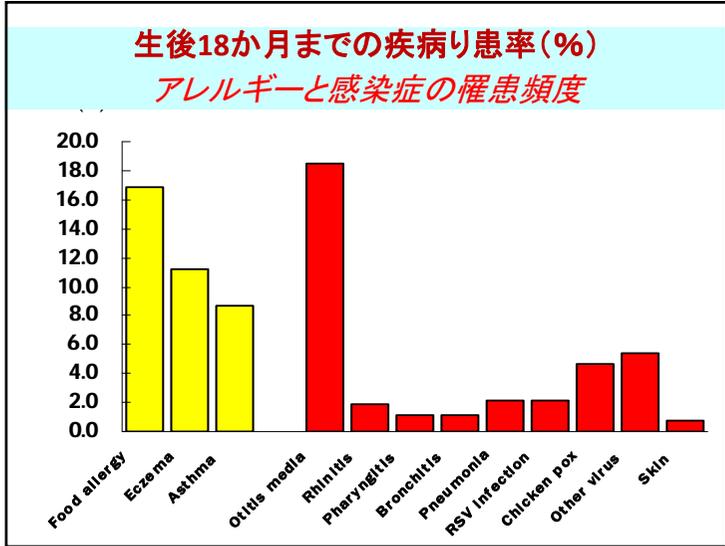
Nakajima et al., *Env. Health Perspectives*, 2006

母の血中ダイオキシンレベルと児の臍帯血 IgE (男児のみ負の関連、影響が見られた)

	Crude	P	Adjusted	P
Total				
Total PCDD	0.032	N.S.	-0.061	N.S.
Total PCDF	-0.630	N.S.	-1.097	<0.05
Total PCDD/PCDF	0.012	N.S.	-0.088	N.S.
Total Non-ortho PCBs	-0.201	N.S.	-0.587	N.S.
Total Mono-ortho PCBs	-0.252	N.S.	-0.482	N.S.
Total Coplanar PCB	-0.253	N.S.	-0.484	N.S.
Total Dioxins	-0.246	N.S.	-0.521	N.S.
WHO-2005				
Total PCDD TEQ	-0.630	<0.1	-1.008	<0.05
Total PCDF TEQ	-0.689	<0.1	-1.229	<0.01
Total PCDD/PCDF TEQ	-0.681	<0.1	-1.144	<0.05
Total Non-ortho PCBs TEQ	-0.234	N.S.	-0.498	<0.1
Total Mono-ortho PCBs TEQ	-0.252	N.S.	-0.482	N.S.
Total Coplanar PCB TEQ	-0.242	N.S.	-0.514	<0.1
Total TEQ	-0.535	N.S.	-1.011	<0.05

母の年齢、父母のアレルギー歴、妊娠中の喫煙、分娩回数、妊娠週数、深海魚の摂取回数、幹線道路から距離、採血時期で調整。

12



ロジスティック回帰分析:PCDF濃度が上がるほど中耳炎 のリスクが高い: OR相対危険度 (95%CI 信頼区間)

	Adjusted			p-Value for trend ^a
	Quartile 2 OR (95%CI)	Quartile 3 OR (95%CI)	Quartile 4 OR (95%CI)	
TEQ				
Whole				
PCDFs	1.6 (0.68-3.8)	2.2 (0.93-5.1)	2.5 (1.1-5.9)*	0.027*
Males				
PCDDs	0.47 (0.13-1.8)	2.0 (0.65-6.2)	2.9 (0.83-10)	0.032*
PCDFs	0.97 (0.28-3.3)	2.9 (0.87-9.8)	3.8 (1.1-13)*	0.012*
Total Dioxins	2.1 (0.61-6.9)	2.2 (0.67-7.1)	4.4 (1.2-16)*	0.032*
Concentration				
Whole				
PCDDs	2.8 (1.1-6.7)*	2.7 (1.1-6.6)*	2.1 (0.82-5.3)	0.191
PCDFs	2.9 (1.1-7.2)*	3.5 (1.4-8.8)**	3.8 (1.5-9.9)**	0.007**
Males				
PCDFs	1.6 (0.44-5.6)	4.1 (1.2-14)*	5.6 (1.4-22)*	0.006**
Non-ortho PCBs	2.6 (0.72-9.5)	1.9 (0.52-7.9)	6.5 (1.8-24)**	0.01*

濃度で4分位に分けて、第1分位(最も低い人)に対して、第2分位、第3分位、第4分位と濃度が高くなるほど相対リスクが上昇した。(P for trendは 傾向性の検定)
(母の教育歴、分娩回数、児の性、授乳期間、受動喫煙、保育園、採血時期で調整)

母のダイオキシン濃度が高いほど中耳炎の罹患頻度が高い

	Total		Male		Female	
	OR	P	OR	P	OR	P
<Total> (pg/g lipid)						
Total PCDD	1.01	<0.05	1.02	N.S.	1.01	N.S.
Total PCDF	1.81	<0.01	2.42	<0.01	1.51	N.S.
Total PCDD/PCDF	1.01	<0.05	1.02	N.S.	1.01	N.S.
Total Non-ortho PCBs	1.07	N.S.	1.12	<0.05	1.04	N.S.
Total Mono-ortho PCBs	1.00	N.S.	1.00	N.S.	1.00	N.S.
Total Coplanar PCB	1.00	N.S.	1.00	N.S.	1.00	N.S.
Total Dioxin	1.00	N.S.	1.00	N.S.	1.00	N.S.
<WHO-05> (TEQ pg/g lipid)						
Total PCDD-TEQ	1.04	N.S.	1.16	N.S.	1.01	N.S.
Total PCDF-TEQ	1.36	<0.05	1.56	<0.05	1.30	N.S.
Total PCDD/PCDF-TEQ	1.05	N.S.	1.12	<0.05	1.02	N.S.
Total Non-ortho PCBs-TEQ	1.05	N.S.	1.12	N.S.	1.00	N.S.
Total Mono-ortho PCBs-TEQ	1.14	N.S.	6.03	N.S.	0.24	N.S.
Total Coplanar PCB-TEQ	1.04	N.S.	1.11	N.S.	0.99	N.S.
Total Dioxin-TEQ	1.03	N.S.	1.07	<0.05	1.01	N.S.

母の教育歴、分娩回数、児の性、母乳授乳期間、受動喫煙、保育園、採血時期で調整

ORはダイオキシン濃度が10倍になるごとに中耳炎罹患リスクがどれだけ高くなるかを示す

ダイオキシン異性体濃度と中耳炎罹患のリスク

		Adjusted			trend p ^a
		Quartile 2 OR (95%CI)	Quartile 3 OR (95%CI)	Quartile 4 OR (95%CI)	
Whole					
PCDDs	OCDD	3.4 (1.4-8.5)*	2.8 (1.1-7.0)*	2.6 (1.0-6.9)*	0.12
PCDFs	2,3,4,7,8-PeCDF	1.6 (0.7-3.9)	2.0 (0.88-4.8)	2.8 (1.2-6.6)*	0.02*
Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	2.4 (0.99-5.9)	1.4 (0.61-3.3)	3.4 (1.6-7.3)*	0.01**
Mono-ortho PCBs	233'44'5'-HxCB(#157)	2.4 (1.0-5.5)*	1.1 (0.43-2.7)	2.5 (1.1-5.9)*	0.16
Males					
PCDFs	2,3,4,7,8-PeCDF	1.7 (0.48-6.0)	2.9 (0.87-10)	5.3 (1.5-19)*	0.01**
Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	2.8 (0.85-9.4)	0.9 (0.24-3.4)	3.5 (1.2-11)*	0.08
	33'44'55'-HxCB(#169)	1.0 (0.25-3.8)	3.0 (0.93-9.6)	3.6 (1.1-12)*	0.01*
Mono-ortho PCBs	2344'5'-PeCB(#114)	2.4 (0.62-8.9)	4.5 (1.2-16.6)*	4.9 (1.3-18)*	0.01*
	23'44'55'-HxCB(#167)	3.1 (0.83-11)	3.3 (0.91-11)	3.7 (1.0-13)*	0.06
	233'44'5'-HxCB(#157)	4.5 (1.2-17)*	1.6 (0.37-6.5)	7.5 (1.9-29)*	0.02*
Females					
Non-ortho PCBs	33'44'-TCB(#77)	1.4 (0.3-6.9)	1.5 (0.45-4.9)	3.8 (1.2-12)*	0.03*

濃度で4分位に分けて、第1分位(最も低い人)に対して、第2分位、第3分位、第4分位と濃度が高くなるほど相対リスクが上昇した。母の教育歴、分娩回数、児の性、授乳期間、受動喫煙、保育園、採血時期で調整したリスクを示す

* P < 0.05, ** P < 0.01;

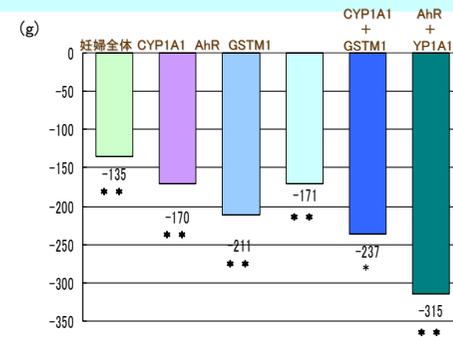
遺伝的感受性素因

どのような人がハイリスクになるのだろうか？

Who has the most highest risks?

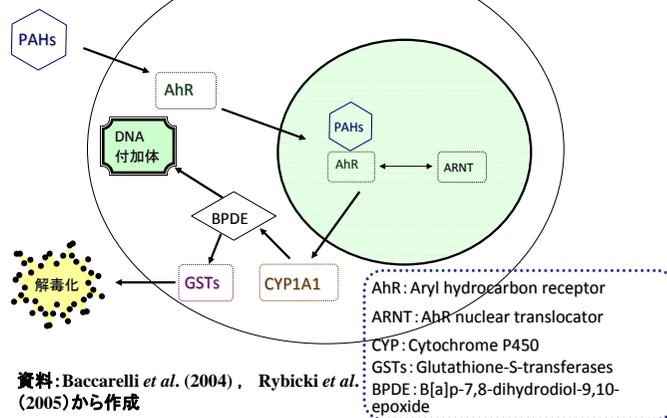
17

ハイリスク群は？ 喫煙群の新生児平均体重は母のPAHs代謝関連遺伝子多型で影響が異なる

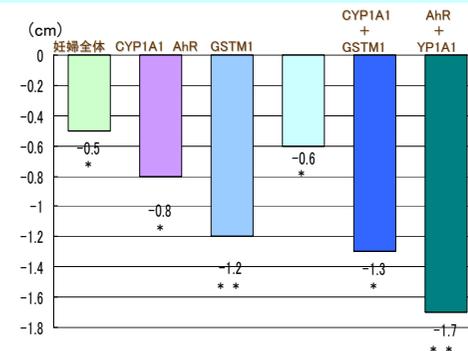


妊婦の年齢, 身長・妊娠前体重, 妊娠中飲酒量, 出産歴, 新生児性別, 在胎週数, 世帯収入で調整 * p<0.05 ** p<0.01 (Sasaki et al, 2005)

ダイオキシンやタバコなどの多環芳香族炭化水素 (PAHs) 代謝図



ハイリスク群は？ 喫煙群の新生児平均身長も母のPAHs代謝関連遺伝子多型で影響を受ける



妊婦の年齢, 身長・妊娠前体重, 妊娠中飲酒量, 出産歴, 新生児性別, 在胎週数, 世帯収入で調整 * p<0.05 ** p<0.01 (Sasaki et al, 2005)

20

Summary まとめ

①男児に影響が大きい

Our results indicate that **male offspring might be more susceptible to dioxin than female offspring** i.e., **birth weight, neurobehavioral development, Ig E level and infection**

②ハイリスクグループの存在 High risk groups

③小児の発達につれて、ダイオキシン類の作用は見えづらくなってきている。社会的要因が修飾?

Dioxin effects have been disappeared according with **age increase, i.e. social economical factors might influence during developmental stages.**

21

謝辞:協力医療機関

- 札幌東豊病院、慶愛病院、えんどう桔梗マタニティクリニック、白石産科婦人科病院、公立芽室病院、青葉産婦人科クリニック、帯広協会病院、秋山記念病院、札幌医科大学付属病院、北海道大学病院、北見赤十字病院、朋佑会札幌産科婦人科小児科病院、五輪橋産科婦人科小児科病院、はしもとクリニック、旭川医科大学付属病院、函館中央病院、王子総合病院、中標津町立病院、札幌徳州会病院、旭川赤十字病院、稚内市立病院、釧路労災病院、札幌厚生病院、市立土別総合病院、日鋼記念病院、市立札幌病院、幌南病院、市立函館病院、道立紋別病院、天使病院、函館五稜郭病院、中村病院、勤医協札幌病院、北見レディースクリニック、帯広厚生病院。
- 本研究は、文部科学省および厚生労働省の研究助成で進めています。

23

Thank you very much!

妊婦さん、子どもさんと協力医療機関の皆様に深く感謝します。

共同研究機関(Collaboration)

- 北海道大学環境健康科学研究教育センター
- 医学研究科(小児科学分野、産科・生殖医学分野、婦人科学分野、腎泌尿器外科分野)
- 札幌医科大学産婦人科学講座
- 旭川医科大学産婦人科学講座
- 北海道大学獣医学研究科
環境獣医科学講座・毒性学分野
- 福岡県保健環境研究所
- 星薬科大学薬品分析化学講座
- 札幌市立衛生研究所
- (株)いであ環境創造研究所

22