北海道の妊婦の全血中 POPs 系農薬の濃度 —「環境と子どもの健康に関する北海道研究」—

金澤 文子^{*1,2}, 宮下ちひろ^{*2}, 岡田恵美子^{*2}, 小林 澄貴^{*2}, 鷺野 孝揚^{*2}, 湯浅 資之^{*2},
佐々木成子^{*2}, 吉岡 英治^{*2}, 水谷 太^{*3}, 荻木 洋一^{*3}, 岸 玲子^{*4}

^{*1} 旭川大学女子短期大学部

^{*2} 北海道大学大学院医学研究科

^{*3} いであ株式会社環境創造研究所

^{*4} 北海道大学環境健康科学研究教育センター

Concentrations of Persistent Organochlorine Pesticides in Whole Blood of Pregnant Women in Hokkaido Study on Environment and Children's Health

Ayako KANAZAWA^{*1,2}, Chihiro MIYASITA^{*2}, Emiko OKADA^{*2}, Sumitaka KOBAYASHI^{*2},
Noriaki WASHINO^{*2}, Motoyuki YUASA^{*2}, Seiko SASAKI^{*2}, Eiji YOSHIOKA^{*2}, Futoshi MIZUTANI^{*3},
Youichi CHISAKI^{*3} and Reiko KISHI^{*4}

^{*1} Women's Junior College, Asahikawa University

^{*2} Department of Public Health Sciences, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

^{*3} IDEA Consultants, Inc.

^{*4} Center for Environmental and Health Sciences, Hokkaido University

Abstract Objectives: This study was performed to evaluate the levels of exposure to persistent organochlorine pesticides in pregnant women in Hokkaido.

Methods: Whole-blood samples were obtained from 70 pregnant women aged 17 to 39 years in Hokkaido and analyzed to quantify 29 organochlorine pesticides by gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry and gas chromatography/high-resolution mass spectrometry.

Results: Among 29 target compounds, 20 were detected in the whole-blood samples. Mirex, Parlar-26, and Parlar-50, which have never been used in Japan, were identified in all samples, as well as 11 compounds that have been used in Japan. Log-transformed concentrations of compounds with detection rates above 60% linearly correlated with each other ($p < 0.01$). *p,p'*-DDE exhibited the highest concentration, with a geometric mean of 730 pg/g wet weight. From the results of the Jonckheere-Terpstra trend test, body weight or age was positively associated with the concentrations of several compounds.

Conclusions: We detected 22 organochlorine pesticides including pesticides with no history of use in Japan in the whole-blood samples from pregnant women in Hokkaido. Through long-distance transport mechanisms, these pollutants may distribute widely, and further surveillance of human blood, in addition to foods and the environment, should be conducted.

Key words: persistent organochlorine pesticides (難分解性有機塩素系農薬), whole blood (全血), Japanese (日本人), pregnant women (妊婦), cross-sectional study (横断研究), Hokkaido Study (北海道研究)

はじめに

受付 2010 年 4 月 20 日, 受理 2010 年 10 月 4 日
Reprint requests to: Reiko KISHI, M. D. & Ph. D.
Center for Environmental and Health Sciences, Hokkaido University,
Kita-12, Nishi-7, Kita-Ku, Sapporo 060-0812, Japan
FAX: +81(11)706-4725
E-mail: rkishi@med.hokudai.ac.jp

難分解性の有機塩素系農薬は内分泌攪乱作用を持つと懸念されており, 1950 年代以後, 環境や健康への悪影響が懸念されるようになり, 1970 年代に日本を含む多くの国で使用できなくなった(付表 1)。これらは動物の体内

に蓄積し、環境よりも体内濃度が高い状態になっている。また、北極圏の環境と伝統的な食生活をしてきたイヌイットの血液、母乳から種々の産業由来の有機塩素系化合物が検出される。1991年に Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP) が設立され (<http://www.amap.no/>)、難分解性有機汚染物質 (Persistent Organic Pollutants, POPs) の曝露状況と、それによって次世代がどのような影響を受けるのかについて、継続調査がなされている (1, 2)。北極圏とその隣接地域に住む人々への POPs 曝露の好ましくない健康影響について報告されている (3-6)。

残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs 条約, 2004年5月発効) では、製造・使用の原則禁止の他に、調査研究、モニタリング、情報公開などの対策を講ずべきとされている。POPs 条約で規制対象となっている 12 物質のうちの 9 物質が難分解性有機塩素系化合物である。また、2009年5月の POPs 条約第4回締約国会議 (COP4) で、 α -Hexachlorocyclohexane (α -HCH)、 β -HCH、 γ -HCH が対象として追加された。

日本では、難分解性有機塩素系農薬の多くが 1970 年代の中ごろまでに使用できなくなったが、Heptachlor, Dieldrin, Chlordane 等が 1980 年代までシロアリ駆除剤として使用された。HCB は日本で農薬として登録されたことはないが、工業用に使用された実績がある化合物である。Toxaphene, Mirex は日本で製造されたことも、使用されたこともない。

難分解性有機塩素系農薬はヒトの脂肪組織、血液、母乳、臍帯血から検出されており、曝露による健康影響が懸念されてきた。甲状腺ホルモン濃度 (7-9)、胎児の子宮内発育遅延 (10)、新生児の体重 (11, 12)、流産・早産 (13, 14)、神経発達 (15, 16) などに対する難分解性有機塩素系農薬による曝露影響について疫学的に研究されている。

難分解性有機塩素系農薬が日本で使用されなくなっているから 30 ~ 40 年が経過しているが、ヒトの母乳や血液から検出される難分解性有機塩素系農薬濃度は経時的に減少し続けている (17-19)。Konishi ら (18) の大阪での調査によると、1970 年代から 1998 年までに母乳中の有機塩素系農薬濃度はピーク時の 3-13% までに減少している。地域的には、日本人の母乳から検出される有機塩素系農薬濃度は中国、香港、ベトナムに比べると低い (20-22)。

これらの物質は、日本国内で、低濃度ながら生物と環境から検出されている (23)。環境省は、国内での使用実績のない Mirex, Toxaphene を 2003 年から調査対象物質に加えたが、環境中から広範囲に検出された。汚染レベルの地球規模の地域的な高低があるが、これらの物質は遠距離飛散性があることから、時間の経過とともにその土地由来ではない物質によるあらたな汚染が検出されるようになってきている。

このような背景から、日本人への曝露レベルと次世代影響を明らかにする必要がある。本研究は、約 10 年前の 2001 年から既に実施している「環境と子どもの健康に関する北海道研究」(The Hokkaido Study on Environment and

Children's Health) (24) の一部である。既に、ダイオキシンと PCB の健康影響 (25, 26)、PFOS・PFOA による出生体重への影響 (27)、喫煙の影響 (28, 29) の報告をした。本報では、北海道での妊婦の有機塩素系農薬曝露状況の把握を目的として検討を行った。環境省では、平成 22 年度から全国規模で、母の妊娠時から児の 13 歳までを追跡し、環境汚染物質が児の成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、10 万組の母子ペアを対象とする「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」を開始することとなったが (<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>)、そのため化学物質、特に農薬測定 of feasibility をこの研究によって明らかにできたと考える。

対象と方法

対象

本研究の対象者は、2002 年から 2005 年にかけて札幌市の一産院を受診した妊娠中期から後期の 514 名の妊婦のコホート (The Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 環境と子どもの健康に関する北海道研究) (24-29) のうちの 70 名である。対象者の血液は 2002 年から 2003 年にかけて採取したものであり、医療記録から年齢、身長、体重、出産歴についての情報を得た。対象者の年齢は 30.7 ± 4.6 歳、BMI は 21.8 ± 3.6 であり、経産婦は 38 名、初産婦は 32 名であった (表 1)。

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないように配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。

測定対象物質

全 29 物質の測定を行い、その内訳は DDT 類 6 物質 (*o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDE, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDD, *p,p'*-DDD), Chlordane 類 5 物質 (*cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane, *cis*-Nonachlor, *trans*-Nonachlor, Oxychlordane), drin 類 3 物質 (Aldrin, Dieldrin, Endrin), Heptachlor 類 3 物質 (Heptachlor, *cis*-Heptachlor epoxide, *trans*-Heptachlor epoxide), Hexachlorobenzene (HCB), Hexachlorocyclohexane (HCH) の 4 異性体 (α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH), Mirex, Toxaphene 6 物質 (Parlar-26, 41, 40, 44, 50, 62) とした。

試薬

クリーンアップスパイクおよびシリンジスパイク内標準物質として用いた各測定対象物質の ^{13}C ラベルされた同位体または d 体は Cambridge Isotope Laboratory, Inc (Andover, MA, USA) のものを使用した。物質の内訳は、Aldrin $^{13}\text{C}_{12}$, Dieldrin $^{13}\text{C}_{12}$, Endrin $^{13}\text{C}_{12}$, *trans*-Chlordane $^{13}\text{C}_{10}$, Oxychlordane $^{13}\text{C}_{10}$, *cis*-Nonachlor $^{13}\text{C}_{10}$, *trans*-Nonachlor $^{13}\text{C}_{10}$, *p,p'*-DDD, *d*₈, *p,p'*-DDE $^{13}\text{C}_{12}$, *o,p'*-DDT $^{13}\text{C}_{12}$, *p,p'*-DDT

表1 対象者の年齢, 体格指数, 出産歴

Characteristics	n	中央値 (範囲)	平均±標準偏差
年齢 (歳)	70	31 (17-39)	30.7 ± 4.6
身長 (cm)	70	159 (150-169)	158.5 ± 4.8
妊娠前の体重 (kg)	70	52 (40-95)	54.8 ± 9.9
妊娠前の BMI (kg/m ²)	70	20.9 (16.4-35.8)	21.8 ± 3.6
過去の出産 (回)	70	1 (0-5)	0.8 ± 1.0
	n (%)		
出産歴, 有	38 (54.3)	—	—
無	32 (45.7)	—	—

¹³C₁₂, Heptachlor ¹³C₁₀, *cis*-Heptachlor epoxide ¹³C₁₀, α -HCH ¹³C₆, β -HCH ¹³C₆, γ -HCH ¹³C₆, Mirex ¹³C₁₀である。また, 有機溶剤は, ダイオキシン類測定用またはそれに準ずるグレードのものを使用した〔関東化学 (株), 東京および和光純薬工業 (株), 大阪〕。

分析

測定対象物質の分析は「ダイオキシン類等の化学物質の食品及び生体試料検査における信頼性と生体曝露モニタリング法の確立に関する研究」の別添2(30)の方法を元にして試料から脂肪の抽出を行い, 環境省の方法(31)を参考に抽出物の精製等を行って GC/HRMS 等で測定した。分析は, いであ (株) 環境創造研究所で実施した。

全血 10 mL にクリーンアップ内標準物質 (各 0.1 ng) を添加し, 飽和硫酸アンモニウム 6 mL および 25% エタノール/ヘキサン 24 mL を加えて 30 分間振とうして静置した。ヘキサン層と水層を分離し, 水層にヘキサン 20 mL を加えて 30 分間振とう, 静置した後, ヘキサン層を先のヘキサン層と合わせて粗抽出液とした。粗抽出液は純水 20 mL で水洗し, 無水硫酸ナトリウムで脱水, ろ過した後 10 mL に減圧濃縮し, 脂肪を除去するために, ヘキサン飽和アセトニトリル 30 mL を加えて 10 分間振とうし, 下層のアセトニトリル層を分取した。これを 2 回繰返し, アセトニトリル層を合わせて純水 3 mL を加え, ヘキサンを除去した。純水 60 mL を加えた後, ヘキサン 30 mL を加えて 10 分間振とうし, ヘキサン層を分取した。残ったアセトニトリル層にさらにヘキサン 30 mL を加えて 10 分間振とうし, 先のヘキサン層に合わせた。この抽出液を水洗, 脱水した後, 3:1 の割合で分割し, 前者を Fr. 1, 後者を Fr. 2 とした。Fr. 1 を予め湿式充填したシリカゲルカラム〔シリカゲル: ワコーゲル C-200, 和光純薬工業 (株), 大阪〕に負荷し, ヘキサン 150 mL を用いて溶出, クリーンアップを行ってシリンジスパイク内標準物質を添加し, 定容して Toxaphene 用測定溶液とした。Fr. 2 は予備洗浄済みのフロリジルカートリッジカラム (LC-Florisil, SUPELCO, Bellefonte, PA, USA) に負荷した後, 5% ジエチルエーテル/ヘキサン 10 mL で溶出, クリーンアップを行ってシリンジスパイク内標準物質を添加し, 定容して測定溶液 (Toxaphene を除く) とした。

Toxaphene の分析をガスクロマトグラフィー/負イオ

ン化学イオン化質量分析計 (GC/NCIMS) にて行った。DB-35 ms カラム (i.d. 0.25 mm × 30 m, Agilent Technologies 社, Santa Clara, CA, USA) を装着した 6890 series GC system (Agilent Technologies 社, Santa Clara, CA, USA) に質量分析計 (BU20, 日本電子社, 東京) を連結し, 220°C スプリットレス注入, カラム温度は, 130°C 2 分, 毎分 15°C で 220°C まで昇温, 毎分 2.5°C で 255°C まで昇温, 毎分 10°C で 280°C まで昇温後ホールドとして分離を行った。NCI 法で分解能 1,000 以上の条件で検出し (インターフェイス温度 250°C, イオン源温度 180°C, イオン化電流 300 μ A, エレクトロンエネルギー 200 eV, 加速電圧 2.5 kV), 測定質量数は, Parlar-26, 40, 41, 44 が 378.8543, 376.8572, Parlar-50 が 412.8153, 410.8182, Parlar-62 が 376.8387, 374.8417 であった。

その他の物質については高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/HRMS) にて分析した。Agilent 6890 series GC に質量分析計 (AutoSpec-Ultima, Micromass Limited 社, Manchester, UK) を連結し, Chlordane 類, drin 類, Heptachlor epoxide については BPX-Dioxin-I カラム [i.d. 0.15 mm × 30 m, 関東化学 (株), 東京] を用いて大量注入 (SCLV), カラム温度は, 160°C 1 分, 毎分 20°C で 300°C まで昇温し 8 分ホールド, 毎分 70°C で 160°C まで降温 1 分ホールド, 毎分 4°C で 300°C まで昇温後ホールドして分離を行い, それ以外の物質は RH-12 ms カラム (i.d. 0.25 mm × 30 m, InventX 社, Torrance, CA, USA) を用いて, スプリットレス注入, カラム温度は, 130°C 1 分, 毎分 15°C で 180°C まで昇温, 毎分 4°C で 250°C まで昇温, 毎分 15°C で 330°C まで昇温後ホールドして分離を行った。SIM 法で分解能 10000 以上の条件で検出した (インターフェイス温度 290°C, イオン源温度 320°C)。測定質量数は, HCH が 218.9116, 216.9145, DDD が 235.0081, 237.0052, DDE が 246.0003, 247.9974, DDT が 235.0081, 237.0052, HCB が 283.8102, 285.8072, Chlordane が 372.8260, 374.8230, Nonachlor が 408.7840, 406.7870, Oxychlordane が 386.8052, 388.8023, Mirex が 271.8102, 273.8072, Heptachlor が 271.8102, 273.8072, Heptachlor epoxide が 352.8442, 354.8413, Aldrin, Dieldrin, Endrin が 262.8570, 264.8540 であった。

測定対象の下限値は, 検量線の最低濃度の標準溶液を繰返し測定 (n=7) し, その標準偏差の 3 倍を装置の

検出下限値 (instrumental detection limit, IDL), 10 倍を装置の定量下限値 (instrument quantitation limit, IQL) として, IDL および IQL を試料量, 定容量, 注入量等により試料換算して検出下限値 (limit of detection, LOD) および定量下限値 (limit of quantitation, LOQ) を求めた。操作ブランクからは, *cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane, *trans*-Nonachlor が IQL 未満, HCB が比較的高濃度に検出された (1.2 ± 0.26 pg/g, $n=7$)。そのため, HCB の場合には操作ブランクの標準偏差の3倍を LOD, 10 倍を LOQ とした。

統計処理

全血中農薬濃度の幾何平均値と 95%信頼区間の計算には, GraphPad Prism 5 (San Diego, CA, USA) を使用し, その他の統計処理に SPSS ver. 15 を使用した。対象者の体重および年齢の三分位で分割した三群間の血中農薬濃度の変化の傾向性について Jonckheere-Terpstra テストを行った。全血中農薬濃度を対数変換し, Pearson の相関係数を求めた。

結 果

内部標準の回収率 (平均値 $\pm$ 標準偏差, %) は次の通りであった: *p,p'*-DDT $^{13}\text{C}_{12}$, 85 ± 16 ; *p,p'*-DDT $^{13}\text{C}_{12}$, 87 ± 13 ; *p,p'*-DDD $^{13}\text{C}_{12}$, 87 ± 11 ; *p,p'*-DDE $^{13}\text{C}_{12}$, 73 ± 11 ; *trans*-Chlordane $^{13}\text{C}_{10}$, 90 ± 9 ; Oxychlordane $^{13}\text{C}_{10}$, 95 ± 14 ; *cis*-Nonachlor $^{13}\text{C}_{10}$, 94 ± 8 ; *trans*-Nonachlor $^{13}\text{C}_{10}$, 94 ± 11 ; Heptachlor $^{13}\text{C}_{10}$, 76 ± 12 ; *cis*-Heptachlor epoxide $^{13}\text{C}_{10}$, 102 ± 11 ; Aldrin $^{13}\text{C}_{12}$, 61 ± 9 ; Dieldrin $^{13}\text{C}_{12}$, 87 ± 7 ; Endrin $^{13}\text{C}_{12}$, 98 ± 16 ; HCB $^{13}\text{C}_6$, 40 ± 7 ; α -HCH $^{13}\text{C}_6$, 75 ± 11 ; β -HCH $^{13}\text{C}_6$, 52 ± 9 ; γ -HCH $^{13}\text{C}_6$, 89 ± 13 ; Mirex $^{13}\text{C}_{10}$, 43 ± 6 。

測定対象物質の定量下限値, 及び妊婦全血からの検出率を表2に示した。DDT 類のうちの *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE の3物質が全ての検体から検出され, *o,p'*-DDD は検出されなかった。Chlordane 類では *trans*-Chlordane の検出率が 38.6% と低かったが, 他の4物質 (*cis*-Chlordane, Oxychlordane, *cis*-Nonachlor, *trans*-Nonachlor) は全検体から検出された。Heptachlor は検出されず, その代謝物である *cis*-Heptachlorepoxyde が全検体から検出された。drin 類では Dieldrin が全検体から検出され, Aldrin, Endrin は検出されなかった。HCH 類では, β -異性体の検出率が 100% であり, 次いで α -異性体の検出率が 68.6% と高く, γ -異性体が 35.7% であり, δ -異性体は検出されなかった。さらに, HCB, Mirex, および Parlar-26, Parlar-50 の検出率は 100% であった。

表3には, 妊婦全血の難分解性有機塩素系農薬濃度の中央値と範囲, 幾何平均値と 95%信頼区間の数値を示した。最も検出濃度の高い物質は *p,p'*-DDE であり, 幾何平均は 700 pg/g wet であった。次いで β -HCH (幾何平均, 170 pg/g wet), HCB (幾何平均 100 pg/g wet) の濃度が高かった。Chlordane 類の中では *trans*-Nonachlor の濃度が最も高かった (幾何平均, 71 pg/g wet)。また, Oxychlordane

表2 難分解性有機塩素系農薬の定量下限値 (LOQ) と妊婦全血からの検出率 ($\geq$ LOQ)

物質名	LOQ (pg/g of wet)	≧ LOQ	
		<i>n</i> ^a	(%)
DDTs			
<i>o,p'</i> -DDT	0. 80	70	100
<i>p,p'</i> -DDT	0. 80	70	100
<i>o,p'</i> -DDD	1. 0	0	0
<i>p,p'</i> -DDD	1. 0	39	55. 7
<i>o,p'</i> -DDE	0. 80	64	91. 4
<i>p,p'</i> -DDE	1. 3	70	100
Chlordanes			
<i>cis</i> -Chlordane	0. 80	70	100
<i>trans</i> -Chlordane	0. 60	27	38. 6
Oxychlordane	1. 3	70	100
<i>cis</i> -Nonachlor	0. 80	70	100
<i>trans</i> -Nonachlor	0. 50	70	100
Heptachlors			
Heptachlor	1. 5	0	0
<i>cis</i> -Heptachlorepoxyde	0. 90	70	100
<i>trans</i> -Heptachlorepoxyde	1. 6	0	0
Drins			
Aldrin	0. 70	0	0
Dieldrin	0. 70	70	100
Endrin	1. 2	0	0
HCB	2. 6	70	100
HCH isomers			
α-HCH	1. 2	48	68. 6
β-HCH	1. 5	70	100
γ-HCH	1. 3	25	35. 7
δ-HCH	1. 2	0	0
Mirex	1. 3	70	100
Toxaphene			
Parlar 26	1. 5	70	100
Parlar 40	1. 4	0	0
Parlar 41	1. 1	8	11. 4
Parlar 44	1. 7	4	5. 7
Parlar 50	1. 8	70	100
Parlar 62	8. 3	0	0

^a LOQ 以上の濃度が検出された検体の数

の前駆物質の *cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane の濃度は低値であった (幾何平均 2.2 pg/g wet, 0.43 pg/g wet)。国内使用実績のない Mirex, Parlar-26, Parlar-50 のそれぞれの幾何平均濃度は 6.3 pg/g wet, 6.1 pg/g wet, 9.2 pg/g wet であり, 国内使用実績のある農薬のうちの *cis*-Nonachlor (幾何平均, 10 pg/g wet), γ -HCH (幾何平均, 6.3 pg/g wet) とほぼ同等の濃度であった。*o,p'*-DDT 類 (*o,p'*-DDT + *o,p'*-DDE), *p,p'*-DDT 類 (*p,p'*-DDT + *p,p'*-DDE + *p,p'*-DDD), Chlordane 類 (*cis*-Chlordane + *trans*-Chlordane + Oxychlordane) の中で代謝物が占める割合を見ると, 幾何平均として, *p,p'*-DDE が 96%, Oxychlordane が 94% と高く, *o,p'*-DDE が 28%, *p,p'*-DDD が 0.13% であった。

表4に妊婦の体重と全血中農薬濃度の関連について示した。体重を三分位で分割して三群とし, 体重と

表3 妊婦の全血中の難分解性有機塩素系農薬濃度および代謝物の占める率

	中央値 (範囲)	幾何平均 (95%信頼区間)
濃度 (pg/g wet)		
DDTs		
<i>o,p'</i> -DDT	4.0 (1.2-13)	4.0 (3.5-4.6)
<i>p,p'</i> -DDT	26 (10-120)	27 (23-30)
<i>p,p'</i> -DDD	1.1 (<1.0-4.4)	1.0 (0.80-1.1)
<i>o,p'</i> -DDE	1.6 (<0.80-6.2)	1.6 (1.3-1.8)
<i>p,p'</i> -DDE	670 (190-4600)	700 (590-820)
<i>p,p'</i> -DDT + <i>p,p'</i> -DDE	690 (200-4700)	730 (620-850)
Chlordanes		
<i>cis</i> -Chlordane	1.9 (1.2-18)	2.2 (2.0-2.5)
<i>trans</i> -Chlordane	<0.60 (<0.60-1.7)	0.43 (0.38-0.48)
Oxychlordane	39 (11-200)	42 (37-47)
<i>cis</i> -Nonachlor	9.9 (4.5-38)	10 (9.1-12)
<i>trans</i> -Nonachlor	63 (25-510)	71 (62-81)
Sum of 5 chlordanes	110 (42-770)	130 (110-140)
<i>cis</i> -Heptachlorepoxide	28 (9.9-200)	29 (26-33)
Dieldrin	19 (8.9-54)	19 (17-21)
HCB	100 (58-240)	100 (97-110)
HCH isomers		
α -HCH	1.3 (<1.2-3.9)	1.2 (1.1-1.3)
β -HCH	170 (32-770)	170 (150-190)
γ -HCH	<1.3 (<1.3-100)	1.0 (0.85-1.3)
Mirex	6.1 (2.3-30)	6.3 (5.6-7.2)
Toxaphene		
Parlar 26	5.6 (2.3-19)	6.1 (5.4-6.9)
Parlar 41	<1.1 (<1.1-1.8)	0.61 (0.57-0.65)
Parlar 44	<1.7 (<1.7-2.8)	0.90 (0.85-0.94)
Parlar 50	8.9 (3.5-27)	9.2 (8.2-10)
代謝物 / (前駆物質 + 代謝物) (%)		
<i>o,p'</i> -DDE/ <i>o,p'</i> -DDTs ^a	29 (13-44)	28 (26-29)
<i>p,p'</i> -DDE/ <i>p,p'</i> -DDTs ^b	96 (92-99)	96 (95-96)
<i>p,p'</i> -DDD/ <i>p,p'</i> -DDTs ^b	0.14 (0.030-0.58)	0.13 (0.11-0.15)
Oxychlordane / (<i>cis</i> -CL + <i>trans</i> -CL + OCL) ^c	94 (86-97)	94 (93-94)

^a *o,p'*-DDT + *o,p'*-DDE^b *p,p'*-DDT + *p,p'*-DDE + *p,p'*-DDD^c *cis*-Chlordane + *trans*-Chlordane + Oxychlordane

農薬濃度の関連を検討したところ、*p,p'*-DDT、*cis*-Heptachlorepoxide、Dieldrin、Parlar-26、Parlar-50について、体重が重い群ほど農薬濃度が高いという傾向性があった ($P < 0.05$)。

表5には、妊婦の年齢と全血中農薬濃度の関連について示した。年齢を三分位で分割して三群とし、年齢の違いと全血中の農薬濃度との関連を検討したところ、年齢の高い群ほど *p,p'*-DDE、*cis*-Chlordane、 β -HCH、Mirex の濃度が高いという傾向性があった ($P < 0.05$)。

農薬濃度を対数変換してから相関性を検討した結果を表6に示した。全ての物質間に有意な相関性を認めた。Mirex の場合、Dieldrin、*cis*-Heptachlorepoxide との相関性がやや低い、Chlordane 類との相関性は強い (Dieldrin, $r = 0.30$; *cis*-Heptachlorepoxide, $r = 0.35$; Chlordanes, $r = 0.72$)。Parlar-26 + Parlar-50 は他の物質全てと比較的強い相関性があった ($r = 0.48 \sim 0.68$)。

考 察

難分解性有機塩素系農薬の使用が規制される前の1960年代のUSA北東部とカリフォルニア州の妊婦339名の調査では、血清から *p,p'*-DDT が $15.0 \pm 8.8 \text{ ng/g}$ 、*p,p'*-DDE が $53.9 \pm 35.3 \text{ ng/g}$ 検出されている (32)。表7には、先行研究の日本人血中農薬濃度を記載した (33-39) (付表2)。1970年代の調査では、女性86名から *p,p'*-DDT が $7.5 \pm 7.0 \text{ ppb (ng/g)}$ 、*p,p'*-DDE が $15.7 \pm 9.3 \text{ ppb}$ 検出されている (33)。これら、日米の調査結果と比較すると、2002～2003年に採取した札幌市妊婦の血液からの検出濃度はかなり低い。ほぼ同時期に調査が実施された千葉市・山梨市 (39) の場合と多くの物質の検出濃度が近似している。一方、1999年に実施されたMinhら (36)、Hanaokaら (37) の研究の報告値は本研究のものより高いが、対象者の平均年齢が本研究の対象者より高いことが影響して

表4 体重の違いによる全血中有機塩素系農薬濃度の変化^a

物質名	T1 : ≤ 50 kg (n=28)	T2 : 51-56 kg (n=20)	T3 : ≥ 57 kg (n=22)	P value ^b
DDTs				
<i>o,p'</i> -DDT	3.5 (1.2-13)	3.9 (1.2-9.1)	5.2 (1.9-9.7)	0.05
<i>p,p'</i> -DDT	21 (10-120)	25 (10-63)	34 (14-100)	0.04
<i>p,p'</i> -DDD	<1.0 (<1.0-4.3)	1.1 (<1.0-1.5)	1.3 (<1.0-4.4)	0.31
<i>o,p'</i> -DDE	1.4 (<0.80-6.2)	1.5 (<0.80-3.0)	1.8 (0.93-4.6)	0.06
<i>p,p'</i> -DDE	630 (190-4600)	590 (200-2400)	750 (240-2200)	0.25
Chlordanes				
<i>cis</i> -Chlordane	1.9 (1.2-8.0)	2.1 (1.3-5.8)	1.9 (1.2-18)	0.99
<i>trans</i> -Chlordane	<0.60 (<0.60-1.3)	<0.60 (<0.60-1.7)	<0.60 (<0.60-0.86)	0.07
Oxychlordane	42 (18-170)	41 (27-94)	38 (11-200)	0.88
<i>cis</i> -Nonachlor	10 (4.5-33)	11 (5.3-23)	9.1 (4.6-38)	0.36
<i>trans</i> -Nonachlor	62 (32-380)	67 (33-170)	60 (25-510)	0.84
<i>cis</i> -Heptachlorepoide	25 (9.9-57)	26 (14-71)	38 (11-200)	0.03
Dieldrin	16 (8.9-53)	19 (8.9-36)	23 (9.9-54)	<0.01
HCB	94 (60-240)	110 (65-190)	110 (58-190)	0.17
HCH isomers				
α-HCH	1.5 (<1.2-3.9)	1.3 (<1.2-2.0)	1.2 (<1.2-3.1)	0.05
β-HCH	140 (50-770)	170 (90-460)	170 (32-500)	0.53
γ-HCH	<1.3 (<1.3-6.7)	<1.3 (<1.3-6.6)	<1.3 (<1.3-100)	0.85
Mirex	6.5 (3.0-24)	6.2 (3.0-30)	5.8 (2.3-13)	0.27
Toxaphene				
Parlar 26	4.8 (2.3-19)	6.2 (3.3-14)	7.1 (3.7-19)	<0.01
Parlar 50	7.8 (3.5-27)	9.6 (4.5-21)	9.7 (5.9-24)	0.03

^a 中央値 (範囲)^b Jonckheere-Terpstra トレンドテストによる P 値 (両側).表5 年齢の違いによる全血中有機塩素系農薬濃度の変化^a

物質名	T1 : ≤ 29 years (n=26)	T2 : 30-33 years (n=25)	T3 : ≥ 34 years (n=19)	P value ^b
DDTs				
<i>o,p'</i> -DDT	3.8 (1.2-11)	3.9 (1.3-13)	4.7 (1.2-9.1)	0.50
<i>p,p'</i> -DDT	23 (10-120)	28 (11-49)	31 (10-100)	0.28
<i>p,p'</i> -DDD	<1.0 (<1.0-4.3)	1.2 (<1.0-3.0)	1.1 (<1.0-4.4)	0.24
<i>o,p'</i> -DDE	1.4 (<0.80-5.7)	1.7 (<0.80-6.2)	1.8 (0.93-4.6)	0.41
<i>p,p'</i> -DDE	550 (240-4600)	760 (190-2400)	930 (200-2100)	0.03
Chlordanes				
<i>cis</i> -Chlordane	1.7 (1.2-18)	1.9 (1.4-6.4)	2.2 (1.3-8.0)	0.04
<i>trans</i> -Chlordane	<0.60 (<0.60-1.7)	<0.60 (<0.60-1.3)	<0.60 (<0.60-1.4)	0.31
Oxychlordane	37 (11-200)	44 (18-110)	46 (23-170)	0.13
<i>cis</i> -Nonachlor	8.6 (4.6-38)	9.8 (4.5-24)	12 (5.3-33)	0.09
<i>trans</i> -Nonachlor	56 (25-510)	65 (32-200)	66 (39-380)	0.08
<i>cis</i> -Heptachlorepoide	27 (9.9-200)	30 (14-56)	27 (11-78)	0.16
Dieldrin	19 (8.9-53)	18 (10-39)	20 (8.9-54)	0.62
HCB	103 (58-240)	108 (60-180)	97 (68-190)	0.47
HCH isomers				
α-HCH	1.3 (<1.2-2.2)	1.4 (<1.2-3.9)	1.3 (<1.2-3.1)	0.26
β-HCH	130 (32-770)	170 (95-370)	200 (74-500)	0.01
γ-HCH	<1.3 (<1.3-3.6)	<1.3 (<1.3-100)	<1.3 (<1.3-6.6)	0.26
Mirex	4.9 (2.3-22)	6.4 (3.1-16)	8.6 (3.5-30)	<0.01
Toxaphene				
Parlar 26	5.4 (2.3-19)	5.8 (2.6-12)	6.6 (2.6-19)	0.22
Parlar 50	8.7 (3.5-27)	8.8 (4.3-18)	9.9 (3.5-24)	0.16

^a 中央値 (範囲)^b Jonckheere-Terpstra トレンドテストによる P 値 (両側).

表 6 主要物質の対数変換濃度の相関性—Pearson の相関係数^a

	<i>p,p'</i> -DDT + <i>p,p'</i> -DDE	Chlordanes	<i>cis</i> -Heptachlor epoxide	Dieldrin	HCB	β-HCH	Mirex	Parlar 26 + parlar 50
<i>p,p'</i> -DDT+ <i>p,p'</i> -DDE	1. 00**							
Chlordanes ^b	0. 58**	1. 00**						
<i>cis</i> -Heptachlorepoide	0. 60**	0. 66**	1. 00**					
Dieldrin	0. 49**	0. 47**	0. 77**	1. 00**				
HCB	0. 68**	0. 80**	0. 70**	0. 54**	1. 00**			
β-HCH	0. 71**	0. 74**	0. 66**	0. 43**	0. 83**	1. 00**		
Mirex	0. 52**	0. 72**	0. 35**	0. 30*	0. 55**	0. 48**	1. 00**	
Parlar 26+ parlar 50	0. 55**	0. 68**	0. 66**	0. 64**	0. 68**	0. 48**	0. 58**	1. 00**

^a LOQ 未満を LOQ/2 に置き換えたのち、全ての数値を対数変換してから相関係数を求めた。^b Chlordanes = *cis*-Chlordanes + *trans*-Chlordanes + Oxychlordanes + *cis*-Nonachlor + *trans*-Nonachlor.**, $P < 0. 01$

いると考える。Hue ら (40) による 53 人の男性についての調査では、年齢が高いほど有機塩素系化学物質血中濃度が高い。本研究では、全血試料を使用したのち、血清・血漿を分析した場合よりも低値である可能性がある。アカウミガメのデータによると、有機塩素系の環境汚染物質濃度は、全血あるいは赤血球より血漿でより高い (41)。

本研究の妊婦血液からの農薬の検出のパターンとしては、ある物質の濃度が高い場合にはその他の多種の物質濃度もそれぞれの濃度分布の高いという例が多かった。そのため、物質同士の相関係数が高い。多くの物質の濃度が正の相関性を示したが、その中には日本国内で農薬としての使用実績のない Mirex, Parlar-26, Parlar-50 も含まれていた (表 6)。Mirex, Parlar-26, Parlar-50 は対象者全員の血液から検出され、それらの濃度が国内使用実績のある多くの物質と有意な正の相関性を示したことから、輸入食品を介した曝露というよりも日本の環境そのものからの曝露影響が大きいことが疑われる。部分的には、難燃剤として Mirex を含んだ輸入工業製品の影響があるかもしれない。

POPs は長距離を移動し、遠隔地の環境にも影響を及ぼすことが知られている。1983 年の環境省による水質と底質の調査では Mirex と Toxaphene は検出されていない。その後、2003 年以降のモニタリング対象物質になるまではこれらについて調査されなかったが、2003 年度以降は Mirex, Parlar-26, Parlar-50, Parlar-62 が広範囲から検出されている。2004 年度モニタリング調査報告によると、Mirex が大気と生物 (貝類, 鳥類, 魚類) の全試料と約半数の地点の水質と底質から、Parlar-26 が生物 (貝類, 鳥類, 魚類) と大気から、Parlar-50 が生物 (貝類, 鳥類, 魚類) から、Parlar-62 が生物 (魚類, 鳥類) から検出された (23)。北極圏の大気からは多種の POPs が検出され、PCB のように経年的に濃度が低下傾向にある一方、逆に HCB, 難分解性の臭化物の気中濃度は増加している (42)。さらに、グリーンランド北部での 1976 年と 2004 年の食事調査結果では、海産の魚を介しての HCB, Mirex, Toxaphene の摂取量が増えていることが示されている (43-44)。環境と生体中の PCB, DDT 類の濃度が各

地で減少傾向にある中で、HCB, Mirex, Toxaphene, あるいは難燃性臭化物のような新規の化学物質などの汚染が地球規模で拡散しつつあり、日本人も越境汚染を受けている可能性がある。

次に対象者の属性と血中農薬濃度との関連について述べる。複数の物質について、体重が重いほど、あるいは年齢が高いほど血中濃度が有意に高いという結果を得た (表 4, 表 5)。体重の影響と年齢の影響の両方に統計的有意性が検出された物質はなく、二元分散分析では体重と年齢の有意な交互作用を認めず、それらの影響は互いに独立したものであった (data not shown)。BMI と血中農薬濃度、身長と血中農薬濃度、出産歴と血中農薬濃度との関連には統計的な有意性を認めなかった (data not shown)。DDT 類, Dieldrin, *cis*-Heptachlorepoide, Toxaphene などは体重が多い群ほど血中農薬濃度が高い傾向が顕著であったが、それら脂溶性物質を体内に保留する容量が大きいことが血中濃度に反映されているのではないと思われる。DDT 類では、DDD と DDE よりもその前駆体の DDT のほうが、体重が多い群ほど濃度が高いという傾向が顕著であった (表 4)。体重あるいは BMI の違いによって *p,p'*-DDT 類中の *p,p'*-DDE 率を比較した場合には、体重あるいは BMI が少ない群ほど *p,p'*-DDE 率が高かった (Mann-Whitney テストで $p=0. 07$, $p=0. 012$, data not shown)。*p,p'*-DDE ほど顕著ではなかったが、*p,p'*-DDD 率についても同様の傾向があった。つまりは、小柄あるいは痩せ形の体格で、体内脂肪中の化学物質保持量が少ない程、DDT から DDE, DDD への代謝が速やかであるのかもしれない。年齢による血中農薬濃度の差異について考えると、環境あるいは食品を介した継続的な曝露が背景にあり、排泄困難な POPs が滞留して加齢とともに体内濃度が上昇したこと、過去にさかのぼるほど環境汚染のレベルが高くその分だけ曝露レベルも高かったことが原因かもしれない。*p,p'*-DDT 濃度と年齢との関連を認めなかったが、その代謝物である *p,p'*-DDE の濃度は年齢が高いほど高値であった。年齢によって二群に分けて比較した結果では、年齢が高い群の *p,p'*-DDT 類中の *p,p'*-DDE 率は高く (Mann-Whitney テストで $p=0. 012$, data not

表7 日本人の血液中の有機塩素系農薬濃度

調査地 調査年	対象者	年齢		人数	試料	単位	p,p' -DDT	p,p' -DDE	p,p' -DDT + p,p' -DDE	HCB	β -HCH	文献
		M $\pm$ SD Med (range)										
久留米市 (出版, 1976)	男性 (自衛隊+ 病院受診者)	—	—	90	血漿	ppb (ng/g)	9.3 $\pm$ 5.3 (trace-19.6)	25.0 $\pm$ 14.0 (5.5-59.4)	34.1 $\pm$ 14.4 (11.6-71.5)	—	1.2 $\pm$ 35.6 (12.4-242.3)	(33)
	女性 (自衛隊+ 病院受診者)	—	—	80	血漿	ppb (ng/g)	7.5 $\pm$ 6.8 (trace-50.0)	15.7 $\pm$ 9.3 (4.0-57.1)	22.6 $\pm$ 13.6 (4.0-76.4)	—	54.1 $\pm$ 28.2 (10.6-119.7)	(34)
沖縄県・秋田県 1986-1988	男性 15	56. $\pm$ 13	—	23	全血	ppb (ng/g)	—	4.9 $\pm$ 4.0 (DDE)	—	—	2.0 $\pm$ 1.2 (HCHs)	(34)
	女性 8	58 (19-78)	—	—	—	—	—	4.1 (1.5-11)	—	—	1.5 (0.7-5.5)	(35)
全国11センター 1990-1995	女性, 対照	51.9 $\pm$ SE 0.4	—	278	血漿	ng/ml	1.1 (0.7-1.8)	6.1 (3.7-9.7)	—	0.29 (0.18-0.51)	0.50 (ND-0.94)	(36)
	女性, 乳癌患者	51.8 $\pm$ SE 0.6	—	139	血漿	ng/ml	1.1 (0.6-2.0)	7.0 (4.4-10.4)	—	0.29 (0.15-0.51)	0.51 (HCHs)	(36)
沖縄県宮古 1999	男性 13	40 $\pm$ 11	—	23	血漿	ng/ml	—	—	(含 p,p' -DDD)	—	—	(36)
	女性 10	41 (24-58)	—	—	—	—	—	—	1.3 (0.2-5.6)	0.03 (0.02-0.048)	0.17 (0.03-5.2)	(36)
佐久市 1999	男性 15	48 $\pm$ 9	—	32	血漿	ng/ml	—	—	(含 p,p' -DDD)	—	—	(36)
	女性 17	52 (28-59)	—	—	—	—	—	—	1.4 (0.12-11)	0.05 ($<$ 0.004-0.12)	0.14 (HCHs)	(36)
鳥取市 1999	男性 10	47 $\pm$ 9	—	22	血漿	ng/ml	—	—	(含 p,p' -DDD)	—	—	(36)
	女性 12	48 (30-59)	—	—	—	—	—	—	0.8 (0.14-2.0)	0.04 (0.02-0.06)	0.15 (0.04-0.38)	(37)
秋田県 1999	Population-base, 男性	— (45-68)	—	14	血清	ng/ml	—	—	7.6 $\pm$ SE1.9 (1.5-31)	0.28 $\pm$ SE0.07 (0.03-0.7)	0.56 $\pm$ SE0.06 (0.2-1.0)	(37)
	Population-base, 女性	— (41-69)	—	27	血清	ng/ml	—	—	5.8 (1.5-31)	0.15 (0.03-0.7)	0.6 (0.2-1.0)	(37)
名古屋 2001-2002	女性, 出産歴なし	32.0 $\pm$ 4.8	—	30	全血	ppb (ng/g)	—	0.91 $\pm$ 0.58	(含 p,p' -DDD)	0.22 $\pm$ SE0.03 5.0 (0.7-17.3)	0.53 $\pm$ SE0.07 0.50 (0.05-1.5)	(38)
	女性, 流産歴あり	31.6 $\pm$ 4.4	—	45	全血	ppb (ng/g)	—	0.70 $\pm$ 0.51	—	0.05 $\pm$ 0.02 —	0.50 —	(38)
千葉市・山梨市 (2002-2003)	女性, 妊婦 (帝王切開)	32.7 $\pm$ 4.0 (n=20) ^a ; 31.9 $\pm$ 4.9 (n=12) ^b	—	32	全血	ng/g wet	0.03 $\pm$ 0.03 (ND-0.09)	0.68 $\pm$ 0.27 0.64 (0.02-0.09)	—	0.04 $\pm$ 0.03 —	0.21 $\pm$ 0.08 (HCHs)	(39)
	女性, 妊婦	30.7 $\pm$ 4.6 31 (17-39)	—	70	全血	ng/g wet	0.03 $\pm$ 0.02 (0.01-0.12)	0.89 $\pm$ 0.74 0.67 (0.19-4.6)	—	0.12 $\pm$ 0.06 (0.08-0.2)	0.19 (0.10-0.43)	(39)
札幌市 (2002-2003)	女性, 妊婦	—	—	—	—	—	—	—	0.93 $\pm$ 0.76 0.69 (0.20-0.47)	0.11 $\pm$ 0.04 (0.06-0.24)	0.20 $\pm$ 0.12 0.17 (0.03-0.77)	本研究

^a 東京都内 A 大学付属病院産婦人科受診者^b 母体血と臍帯血を採取; * 母体血のみ採取M $\pm$ SD, 平均 $\pm$ 標準偏差; Med (range), 中央値 (範囲); SE, 標準誤差

shown), 過去の曝露影響が大きいことがうかがわれる。

本研究では、札幌市の妊婦70名の血液中の難分解性有機塩素系農薬の濃度を測定し、低濃度ながら多種の物質を検出した。全検体から検出された物質は、*p,p'*-DDEをはじめとする国内で使用実績のある11物質と使用実績のないMirex, Parlar-26, Parlar-50であった。これらの物質の濃度はそれぞれ有意な正の相関性を示した。農薬としての日本での使用実績のない物質について越境汚染と日本人への曝露影響が懸念される。環境と生物への汚染が低濃度ながらも持続することが予想されるため、環境、食品などその曝露由来を含むサーベイランスの継続と次世代・子どもへの影響評価など疫学的な検討が必要であると考ええる。

謝 辞

本研究は文部科学省科研費 13307015, 16209022, 19209024, 20590626の助成を受けて実施した研究の一部であり、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」のフィージビリティスタディ調査結果を参照して解析を実施した。

文 献

- (1) Hansen JC. The human health programme under AMAP. AMAP Human Health Group. Arctic Monitoring and Assessment Program. Int J Circumpolar Health. 1998;57:280-291.
- (2) Hansen JC, Reiersen LO, Wilson S. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP); strategy and results with focus on the human health assessment under the second phase of AMAP, 1998-2003. Int J Circumpolar Health. 2002;61:300-318.
- (3) Dallaire F, Dewailly E, Muckle G, Vezina C, Jacobson SW, Jacobson JL, Ayotte P. Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik. Environ Health Perspect. 2004;112:1359-1365.
- (4) Bonde JP, Toft G, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Ludwicki JK, Zvyetzday V, Bonefeld-Jorgensen EC, Pedersen HS, Jonsson BA, Thulstrup AM. Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines. Environ Health Perspect. 2008;116:269-277.
- (5) Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles-Isles M, Roy R. Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. Environ Health Perspect. 2000;108:205-211.
- (6) Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, Dery S, Ayotte P. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. Environ Health Perspect. 2009;117:1380-1386.
- (7) Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Vaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock B. The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: A study from northern Thailand. Environ Int. 2006;32:554-559.
- (8) Pelletier C, Doucet E, Imbeault P, Tremblay A. Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum T3 concentration, and resting metabolic rate. Toxicol Sci. 2002;67:46-51.
- (9) Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figueras J, Grimalt J. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. Occup Environ Med. 2001;58:172-177.
- (10) Siddiqui MK, Srivastava S, Srivastava SP, Mehrotra PK, Mathur N, Tandon I. Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: A possible association. Int Arch Occup Environ Health. 2003;76:75-80.
- (11) Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P, Olea N. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. Environ Res. 2008;106:1-6.
- (12) Ribas-Fito N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, Marco E, Grimalt JO, Sunyer J. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. Pediatr Res. 2002;52:163-167.
- (13) Khanjani N, Sim MR. Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population. Environ Res. 2006;101:373-379.
- (14) Pathak R, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Sharma CS, Makhijani SD, Banerjee BD. Maternal and cord blood levels of organochlorine pesticides: Association with preterm labor. Clin Biochem. 2009;42:746-749.
- (15) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, Jewell NP. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. Pediatrics. 2006;118:233-241.
- (16) Torres-Sanchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrian ME, Osorio E, Del Carmen Hernandez M, Garcia-Hernandez RM, Del Rio-Garcia C, Wolff MS, Lopez-Carrillo L. In utero *p,p'*-DDE exposure and infant neurodevelopment: A perinatal cohort in Mexico. Environ Health Perspect. 2007;115:435-439.
- (17) Dallaire F, Dewailly E, Laliberte C, Muckle G, Ayotte P. Temporal trends of organochlorine concentrations in umbilical cord blood of newborns from the lower north shore of the St. Lawrence river (Quebec, Canada). Environ Health Perspect. 2002;110:835-838.
- (18) Konishi Y, Kuwabara K, Hori S. Continuous surveillance of organochlorine compounds in human breast milk from 1972 to 1998 in Osaka, Japan. Arch Environ Contam Toxicol. 2001;40:571-578.
- (19) Lackmann GM. Neonatal serum *p,p'*-DDE concentrations in Germany: Chronological changes during the past 20 years and proposed tolerance level. Paediatr Perinat Epidemiol.

- 2005;19:31-35.
- (20) Haraguchi K, Koizumi A, Inoue K, Harada KH, Hitomi T, Minata M, Tanabe M, Kato Y, Nishimura E, Yamamoto Y, Watanabe T, Takenaka K, Uehara S, Yang HR, Kim MY, Moon CS, Kim HS, Wang P, Liu A, Hung NN. Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environ Int.* 2009;35:1072-1079.
- (21) Solomon GM, Weiss PM. Chemical contaminants in breast milk: Time trends and regional variability. *Environ Health Perspect.* 2002;110:A339-347.
- (22) Wong MH, Leung AO, Chan JK, Choi MP. A review on the usage of pop pesticides in china, with emphasis on DDT loadings in human milk. *Chemosphere.* 2005;60:740-752.
- (23) 環境省. 平成16年度モニタリング調査結果. 平成17年度(2005年度)化学物質と環境2006.
- (24) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H. Cohort profile: The Hokkaido Study on environment and children's Health in Japan. *Int J Epidemiology.* 2010 (in press).
- (25) Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Todaka T, Nakamura Y, Yanagiya S, Sengoku Y, Iida T, Sata F, Kishi R. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect.* 2006;114:773-778.
- (26) Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res.* 2009;109:906-913.
- (27) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117:660-667.
- (28) Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, Ishizuka M, Fujita S, Kishi R. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the ah receptor, cyp1a1 and gstm1 affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:77-83.
- (29) Sasaki S, Sata F, Katoh S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, Konishi K, Ban S, Ishizuka M, Kishi R. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the n-nitrosamine-metabolizing enzyme genes nqo1 and cyp2e1. *Am J Epidemiol.* 2008;167:719-726.
- (30) 柳澤健一郎, 中澤裕之, 織田 肇, 米谷民雄, 松木容彦. 少量試料による血液ダイオキシン類測定分析方法(暫定版), ダイオキシン類等の化学物質の食品及び生体試料検査における信頼性確保と生体曝露モニタリング法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究(食品安全確保研究事業)平成15年度総括・分担研究報告書. 2004;42-66.
- (31) 環境省総合環境政策局 環境保健部環境安全課. 化学物質環境実態調査実施の手引き(平成17年度版)2006.
- (32) James RA, Hertz-Picciotto I, Willman E, Keller JA, Charles MJ. Determinants of serum polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides measured in women from the child health and development study cohort, 1963-1967. *Environ Health Perspect.* 2002;110:617-624.
- (33) Yamaguchi S, Kaku S, Kuwahara Y, Yamada A. Epidemiological findings and evaluation of the amount of organochlorine pesticides in human blood plasma in Japan. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1975;3:488-460.
- (34) Sasaki K, Ishizaka T, Suzuki T, Takeda M, Uchiyama M. Accumulation levels of organochlorine pesticides in human adipose tissue and blood. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1991;46:662-669.
- (35) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Itoh H, Usuda M, Tsugane S. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: A nested case-control study. *Sci Total Environ.* 2008;402:176-183.
- (36) Minh TB, Watanabe M, Kajiwara N, Iwata H, Takahashi S, Subramanian A, Tanabe S, Watanabe S, Yamada T, Hata J. Human blood monitoring program in Japan: Contamination and bioaccumulation of persistent organochlorines in Japanese residents. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2006;51:296-313.
- (37) Hanaoka T, Takahashi Y, Kobayashi M, Sasaki S, Usuda M, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. *Sci Total Environ.* 2002;286:119-127.
- (38) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. PCBs, hexachlorobenzene and DDE are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:485-489.
- (39) Fukata H, Omori M, Osada H, Todaka E, Mori C. Necessity to measure PCBs and organochlorine pesticide concentrations in human umbilical cords for fetal exposure assessment. *Environ Health Perspect.* 2005;113:297-303.
- (40) Hue O, Marcotte J, Berrigan F, Simoneau M, Dore J, Marceau P, Marceau S, Tremblay A, Teasdale N. Plasma concentration of organochlorine compounds is associated with age and not obesity. *Chemosphere.* 2007;67:1463-1467.
- (41) Keller JM, Kucklick JR, McClellan-Green PD. Organochlorine contaminants in loggerhead sea turtle blood: Extraction techniques and distribution among plasma and red blood cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2004;46:254-264.
- (42) Hung H, Kallenborn R, Breivik K, Su Y, Brorstrom-Lunden E, Olafsdottir K, Thorlacius JM, Leppanen S, Bossi R, Skov H, Mano S, Patton GW, Stern G, Sverko E, Fellin P. Atmospheric monitoring of organic pollutants in the Arctic under the Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP): 1993-2006. *Sci Total Environ.* 2009;408:2854-2873.
- (43) Johansen P, Muir D, Asmund G, Riget F. Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet. *Sci Total Environ.* 2004;331:189-206.

- (44) Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS, Asmund G, Moller P, Hansen JC. Dietary composition and contaminants in north Greenland, in the 1970s and 2004. *Sci Total Environ.* 2006; 370:372-381.
- (45) Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Turner W, Patterson DG, Jr., Needham L, Tsugane S. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ.* 2006;359:90-100.
- (46) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009;20:567-580.

付表 1 難分解性有機塩素系農薬の登録期間および概要

物質群	農薬登録 ^a (年)	農薬失効 ^a (年)	第一種特定化学 物質指定 ^b (年)	概要 (主な用途・その他) ^c
DDT	1948	1974	1981	<ul style="list-style-type: none"> 防疫用殺虫剤 (薬事法の医薬部外品), 農業用殺虫剤。 マラリア発生地域では現在も使用している。 DDE (難分解性で蓄積性が高い) へと分解する経路と DDD を経て DDA などへの分解経路がある。 1971 年, 農薬としては使用禁止。
Chlordane	1950	1971	1986	<ul style="list-style-type: none"> 農業用殺虫剤, シロアリ駆除剤, キクイムシ防除剤。 シロアリ駆除剤, 木材処理剤としての使用が多く, 輸入量は農薬登録失効後も増加した。 製品は, Octachlor の立体異性体, および heptachlor, nonachlor 等, 数十成分を含む混合物である。 oxychlordane は, <i>trans</i>-, <i>cis</i>-chlordane の代謝物である。
Heptachlor	1957	1975	1986	<ul style="list-style-type: none"> 農業用殺虫剤, シロアリ駆除剤。 Heptachlorepoide はその代謝物である。
Aldrin	1954	1975	1981	<ul style="list-style-type: none"> 農業用殺虫剤 (土壌害虫駆除)。 揮発性があり, 比較的残効が少ない。 魚毒性が強い。 体内で Dieldrin となり脂肪組織に蓄積する。 1971 年, 農薬としては使用禁止。
Dieldrin	1954	1975	1981	<ul style="list-style-type: none"> 農業用殺虫剤, 衛生害虫駆除, シロアリ駆除剤。 シロアリ駆除の目的での木材, 接着剤への使用, 家具, 什器への塗布も行われた。 1971 年, 農薬としては使用禁止。 1978 年に羊毛製品防虫加工における使用規制。
Endrin	1954	1975	1981	<ul style="list-style-type: none"> 農業用殺虫剤, 殺鼠剤。 魚毒性が強い (水田での使用禁止)。 Dieldrin の異性体である。 1971 年, 農薬としては使用禁止。
HCB	—	—	1979	<ul style="list-style-type: none"> 殺菌剤 (国内での農薬としての利用はない)。 除草剤の PCP の製造原料として使用された。 工業的に利用され (難燃剤, 可塑剤など), 多くの産業からの排出がある。
HCH	1949	1971	—	<ul style="list-style-type: none"> 農業用農薬, 家庭用殺虫剤, 防疫用薬剤, シロアリ駆除剤等 異性体混合物の状態で日本で使用された。β-体は安定で, 環境, 生体内中などで残留性が高い。γ-体が殺虫効果を持つ。 POPs 指定される可能性あり。 1971 年, 家庭用殺虫剤として使用禁止。
Mirex	—	—	2002	<ul style="list-style-type: none"> 難燃剤, 殺虫剤 (国内での使用実績なし)。
Toxaphene	—	—	2002	<ul style="list-style-type: none"> 殺虫剤 (国内での使用実績なし)。 現在も外国で綿花栽培に使用されている。

^a DDT, chlordane, heptachlor, dieldrin, HCH は農林水産消費安全技術センター提供資料

<http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, HCB は環境省提供資料, その他の物質については内分泌かく乱化学物質 (67 物質) データ集 (東京都立衛生研究所, 1998) を参照した。

^b 厚生労働省提供資料を参照した。

^c 内分泌かく乱化学物質 (67 物質) データ集 (東京都立衛生研究所, 1998) と POPs 条約対象 12 物質の概要 (日本環境化学会) を参照した。

付表2 日本人の血液中の有機塩素系農薬濃度 (Lipid-base)

調査地	調査年	対象者	年齢		人数	試料	単位 脂質測定法	<i>p,p'</i> -DDT	<i>p,p'</i> -DDE	<i>p,p'</i> -DDT + <i>p,p'</i> -DDE M ± SD Med (range)	HCB	β-HCH	文献
			M ± SD	Med (range)									
沖縄県宮古 1999		男性 13	40 ± 11		23	血漿	ng/g lipid (重量測定)	—	—	(含 <i>p,p'</i> -DDD) 310 ± 320	8.3 ± 3.3	(HCHs) 43 ± 35	(36)
		女性 10	41 (24-58)				—	—	—	230 (56-1400)	7.8 (4.6-20)	28 (7.6-130)	(36)
佐久市 1999		男性 15	48 ± 9		32	血漿	ng/g lipid (重量測定)	—	—	(含 <i>p,p'</i> -DDD) 370 ± 500	12 ± 7.2	(HCHs) 36 ± 20	(36)
		女性 17	52 (28-59)				—	—	—	220 (32-2700)	13 (<1.0-32)	34 (0.81-100)	(36)
鳥取市 1999		男性 10	47 ± 9		22	血漿	ng/g lipid (重量測定)	—	—	(含 <i>p,p'</i> -DDD) 210 ± 130	10 ± 2.7	(HCHs) 37 ± 19	(36)
		女性 12	48 (30-59)				—	—	—	200 (34-490)	9.8 (5.1-16)	34 (9.2-95)	(45)
東京都と近郊 ^a 1999-2000		女性	32.9 (26-43)		80	血清	ng/g lipid (方法不明)	< LOD	221 (IQR, 146-359)	—	< LOD	93.2	(45)
								(IQR, < LOD-< LOD)	(IQR, 146-359)	—	(IQR, < LOD-< LOD)	(IQR, 60.8-171)	(38)
名古屋 2001-2002		女性, 出産歴 なし	32.0 ± 4.8 —		30	全血	ng/g lipid (重量測定)	—	487 ± 370	—	21.2 ± 10.0	—	(38)
		女性, 流産歴 あり	31.6 ± 4.4		45	全血	ng/g lipid (重量測定)	—	347 ± 201	—	7.6 ± 10.2	—	(38)
長野県 2001-2005		女性, 健康診断 受診者	53.9 ± 0.5		403	血清	ng/g lipid (酵素法)	—	—	—	—	—	(46)
		女性, 乳癌患者	53.7 ± 0.5		403	血清	ng/g lipid (酵素法)	9.9 (IQR, 7.2-16)	370 (IQR, 220-660)	—	27 (IQR, 23-34)	64 (IQR, 41-110)	(46)
千葉市・山梨市 2002-2003		女性, 妊婦 (帝王切開)	32.7 ± 4.0 (n=20) ^b ; 31.9 ± 4.9 (n=12) ^c		32	全血	ng/g lipid (酵素法)	9.3 (IQR, 6.2-15)	360 (IQR, 190-620)	—	27 (IQR, 22-33)	65 (IQR, 41-110)	(39)
							3.4 ± 3.2 24 (ND-11)	89.7 ± 33.6 93 (19-150)	—	—	15.5 ± 6.2 16 (3.6-31)	27.4 ± 10.6 26 (1.3-5.5)	(39)

^a 東京都内 A 大学付属病院産婦人科受診者

^b 母体血と臍帯血を採取 ; ^c 母体血のみ採取

IQR, 四分位数間範囲 ; LOD, 検出限界値 ; M ± SD, 平均 ± 標準偏差 ; Med (range), 中央値 (範囲)