保健医療科学　2010　Vol.59 No.4 p.318－324

特集：子どもの健康と環境に関するエビデンス

＜総説＞

胎児発育抑制に影響を及ぼす環境因子

瀧本秀美

国立保健医療科学院　生涯保健部

Adverse Effects of Chemicals on Fetal Growth

Hidemi TAKIMOTO

Department of Health Promotion, National Institute of Public Health

抄録

胎児発育抑制の原因として母親の栄養状態が胎児発育に影響を与えることが知られている．しかし，様々な環境因子が母親を介してどのように胎児発育に影響するかということについては，環境因子の同定・測定・評価法が多岐にわたっているため，十分な検討がされているとはいえない．そこで，本研究では環境因子への曝露と胎児発育の抑制に焦点を当て，既存資料の整理を通じて分析を行った．2000 年以降に発表された論文から，喫煙と環境化学物質の影響について，39 の論文についてレビューした．胎児発育抑制に最も影響が大きかったのは妊婦の喫煙であり，非喫煙妊婦に比べオッズ比は約 2 ～ 3 倍であった．一方，受動喫煙の影響ははっきりしなかった．環境化学物質については，PCB 類や鉛の曝露は胎児発育抑制に影響していたが，大気汚染や水質汚染による影響は小さいと考えられた．しかしながら，環境化学物質の胎児への影響は子宮内での発育に限定されるものではなく，出生後の長期にわたる健康影響も懸念される．わが国の出生体重の回復には，妊娠中の禁煙推進が最も有効な公衆衛生学的手段であると考えられた．

キーワード：出生体重，胎児発育，喫煙，環境化学物質

Abstract

Maternal nutritional status has long been known to affect intrauterine fetal growth. However, the adverse effects of pollutants in the maternal environment have not yet been systemically documented because of the different methods applied in the determination of pollutants. A systematic search of recently published literature was undertaken in order to identify the risks of pollutant exposure on intrauterine growth restriction (IUGR) or on the small for gestational age (SGA) infants. Thirty-nine articles were reviewed. Active maternal smoking, and not passive smoking, in pregnancy was the most significant factor affecting fetal growth. High levels of maternal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and heavy metals such as lead were also significant factors. Excessive exposure to air or water pollutants were significant factors, but their effects were small compared to those of maternal smoking. Thus, the promotion of smoking abstinence during pregnancy is the most effective public health measure for preventing IUGR.

Keywords: birth weight, fetal growth, smoking, chemical compoundss

連絡先：　瀧本秀美
〒 351-0197　埼玉県和光市南 2-3-6
2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0197, Japan.
E-mail: thidemi@niph.go.jp
[平成 22 年 11 月 17 日受理]

Ⅰ．緒言

わが国は第二次世界大戦後，世界でも有数の急激な母子保健指標の改善がみられた国の一つである．人口動態統計調査[1]からわが国の乳児死亡率と妊産婦死亡率の年次推移をみると，1950年には，乳児死亡率は出生千対60.1と高値であったが，2006年には2.6と米国の6.7，英国の5.6などと比較して低い値を示している．また，妊産婦死亡率についても，1950年の出産十万対161.2から急速に低下し，2006年には3.1を示した．

このように，わが国の母子保健指標が良好な数値を示す一方で，胎児発育の指標である平均出生体重は低下傾向にある．図1に，人口動態統計調査からみた平均出生体重の年次推移を示した．平均出生体重は男女ともに1970年代半ばにピークを迎えたのち，2006年にはそれぞれ3.05kg，2.96kgへと低下している．また，出生体重2.5kg未満の低出生体重児割合も一貫して増加傾向にあり，男児で8.5%，女児では10.5%に達している（図2）．

出生体重の減少の背景としては，早産や多胎の増加の寄与割合が高いと考えられる[2]．また，母親の栄養状態が胎児発育に影響を与えることが知られている[3]．その一方で，様々な環境因子が母親を介してどのように胎児発育に影響するかということについては，環境因子の同定・測定・評価法が多岐にわたっているため，十分な検討がされているとはいえない．そこで，本研究では環境因子への曝露と胎児発育の抑制に焦点を当て，既存資料の整理を通じて分析を行った．

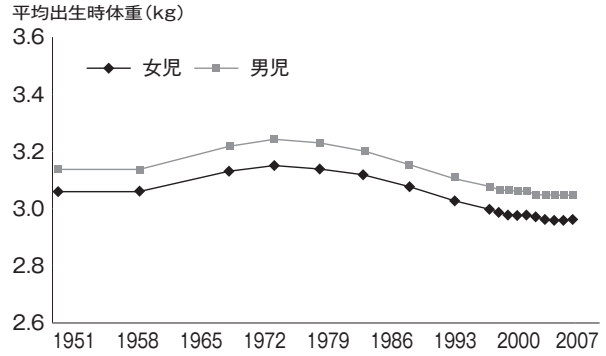

図１　我が国の平均出生体重の年次推移

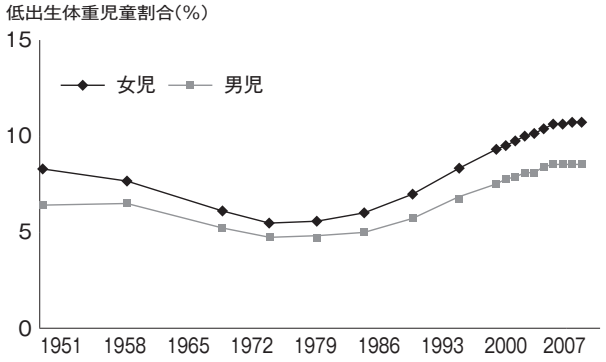

図２　我が国の低出生体重割合の年次推移

Ⅱ．方法

論文の検索は米国国立医学図書館の文献データベースPubMedを用いて行い，ヒトを対象とした研究かつ和文または英文で，抄録のあるものに限定した．検索で挙がってきた文献135件について抄録の内容を精査し，絞り込みを行った．論文の内容が環境因子への曝露と関連しないもの，胎児発育の診断や発育向上のための治療に関する内容であるものを除外した．さらに，この10年間発表された論文に絞ったところ，39件が該当した．なお，胎児発育抑制を表す用語としては，子宮内で発育・成熟の抑制又は異常が認められる児の総称である子宮内胎児発育不全（Intrauterine growth restriction: IUGR）と，出生時の身長・体重ともに妊娠期間に比較して10パーセンタイル未満の児を表すSmall for dates（SFD）・small for gestational age（SGA）[4]とがある．IUGRは胎児に，SFD／SGAは新生児に用いられることが多いが，論文で用いられた用語のまま示している．また，論文によっては正期産（在胎37週から41週）かつ低出生体重（2500 g未満）を指標に用いている場合もあったので，これらも含めた．

Ⅲ．結果

(1) 喫煙

喫煙と胎児発育抑制に関しては，多くの先行研究がなされている．ここでは妊婦の喫煙と，いわゆる受動喫煙のそれぞれについて，胎児発育への影響を検討した．2002年にまとめられたIUGRの様々な環境要因に関するレビューでは，最も重要な予防可能要因として母親の喫煙と飲酒を挙げられている[5]．また，IUGRの20%から30%は喫煙に起因するとしている報告もみられる[6]．

表1に，妊婦の喫煙と胎児発育抑制についての既報を示した．米国ユタ州で行われた研究では，妊婦喫煙群（n=37,076）と非喫煙群（n=387,836）を比較した結果，喫煙群において出生体重は低く，SGAの割合も高いことが明らかとなった（p<0.001）．妊婦の喫煙によるSGAのオッズ比は3.53であった（95%CI: 2.61–4.79）[7]．また双生児を対象にした妊婦喫煙の影響調査では，非喫煙群に比べて喫煙群では出生体重が182g軽く，SGAのオッズ比は1.91（95%CI：1.84–1.98）であった[8]．ニュージーランドの南オークランドで行われたPacific Islands Families Studyでは，SGAのオッズ比は非喫煙群の2倍であった．さらに妊婦の喫煙はタバコ1–9本／日で149.2g，タバコ10本以上／日で204.3g，出生体重を減少させることが示された[9]．1999年から2000年にかけてイタリアの9都市で，84人のIUGR児と対照群の858人の正常新生児について，母親の妊娠中の喫煙と重度IUGR（出生体重が妊娠期間に比して5パーセンタイル値未満）との関連を解析した研究では，妊娠中の喫煙により重度IUGRの調整オッズ比は2.10と有意であった（95% CI：1.13–3.68）[10]．チェコ共和国で行われた調査[11]でも，妊婦喫煙によるIUGRのオッズ比

は軽度喫煙者（1-10 本 / 日）で 2.41（95% CI: 2.00–2.90），重度喫煙者（11 本 / 日以上）で 4.77（95% CI: 3.29–6.90）と報告されている. 米国ユタ州の大規模出生コホート（1991 年から 2001 年までの出生）424912 件のうち，37076 件において妊婦喫煙が自己申告されていた．SGA の割合は喫煙妊婦において有意に高く，オッズ比は非喫煙群の 3.53 倍（95% CI: 2.61–4.79）と推定された [12].

妊婦の喫煙による胎児発育への影響は，妊娠の時期によっても異なることが報告されている．妊婦 1924 名について，妊娠初期と妊娠 32 週時点での喫煙状況を調査し，妊娠初期・中期・末期における超音波診断法で観察した胎児発育状況との関連を検討した研究 [13] では，継続的に喫煙していた妊婦では非喫煙群に比べ胎児の大腿骨長の成長が阻害されており，出生体重も 290g 少なかった．妊娠初期から末期にかけて喫煙本数を減らした群では胎児の大腿骨長の成長に差がみられなかったが, 出生体重は低かった. 一方，妊娠初期以降に禁煙した群では，非喫煙群と差がみられなかった.

表 1　妊婦喫煙と胎児発育抑制

調査実施国	喫煙状況の把握	対象者	結　果
米国 [7]	自己申告	喫煙群（n=37,076）非喫煙群（n=387,836）	SGA のオッズ比 3.53（95%CI：2.61–4.79）
米国 [8]	自己申告	双生児を出産した妊婦 163,901 名（うち喫煙者 n=19,234）	SGA のオッズ比 1.91（95%CI：1.84–1.98）
ニュージーランド [0]	自己申告	1398 組の新生児 - 母親ペア	1 日 1–9 本の喫煙によるオッズ比 2.10（95%CI：1.30–3.41） 1 日 10 本以上の喫煙によるオッズ比 2.72（95%CI：1.44–5.20）
イタリア [10]	自己申告	重度 SGA（5 パーセンタイル値未満）84 例と正常体重児 858 例	重度 SGA のオッズ比 2.10（95% CI：1.13–3.68）
チェコ [11]	出産時の質問紙調査と診療録	6,866 例の単胎児	軽度喫煙者（1–10 本 / 日）で IUGR のオッズ比 2.41（95% CI：2.00–2.90） 重度喫煙者（11 本以上 / 日）で IUGR のオッズ比 4.77（95% CI：3.29–6.90）
米国 [12]	自己申告	424,912 例の正期産単胎児	SGA のオッズ比 3.53（95% CI：2.61–4.79）

(2) 受動喫煙

イタリアの 9 都市での研究から，受動喫煙の IUGR リスクが調整オッズ比 2.51（95％ CI：1.59－3.95）と高く，家庭内の喫煙者数とも用量反応関係にあることが報告されている [10]．チェコ共和国で行われた調査では妊婦喫煙と受動喫煙の相互関係が調査されており，非喫煙群での受動喫煙への曝露で IUGR のオッズ比は 1.19（95% CI：0.96–1.47）と有意ではなかったが，喫煙群では受動喫煙への曝露でオッズ比は 2.13（95% CI: 1.70–2.67）に上昇することが確認された [11].

しかし，1989 年から 91 年に日本で行われた調査では，母親の受動喫煙の影響は有意ではなかった．7411 人の母親の喫煙状況と IUGR の関連を調べたところ，母親が妊娠中喫煙していた場合，IUGR リスクは有意に上昇していた（オッズ比：1.79；95%CI: 1.05–3.04）が，父親の喫煙ではリスクは上昇していなかった（オッズ比 0.95；95%CI: 0.71–1.26）[14].

受動喫煙に関する系統的レビューとメタ解析を行った研究 [15] では，20 の論文について検討が行われた．後方視的研究を実施した 9 つの論文からは，受動喫煙による SGA のオッズ比は 1.21（95%CI: 1.06－1.37）と有意であったが，8 つの前方視的研究や 3 つの症例対照研究からは，有意な結果は得られなかった.

(3) 環境化学物質

1）PCB 類

米国で，PCB 類の製造が禁止される前の 1959 年から 1965 年に行われた U.S. Collaborative Perinatal Project に参加した妊婦 1034 人の血清データをもとに，環境中の PCB 類について研究が行われた [16]．血清中の PCB 類濃度が 4μg/l 以上の妊婦では 2μg/l 以下の群に比べ SGA のオッズ比は 1.6（95%CI: 0.7－3.7）であった．また，血清 PCB 類濃度と出生体重・妊娠期間の長さには関連性がみられなかった．同様に，米国で 1976 から 1986 年に採取された妊婦の血清データから PCB 類濃度と SGA について解析した研究 [17] でも，血清値が 5.0ppb 以上の群で 5.0 未満群に比べ SGA のオッズ比は 1.89（95%CI: 0.90－3.98）であった．一方，オランダで 100 名の初産婦を対象に血漿中 PCB 類濃度と出生体重の関連を検討した研究 [18] では，対数変換した血漿 PCB 濃度（μg / l ）1 単位当たり，出生体重は 334 g 減少すると推定された.

2）重金属

ロシアで 1995 年から 2001 年まで行われたニッケル精錬に従事する女性 25,245 名の調査では，IUGR と妊娠初期のニッケル曝露の関連性は見出せなかった．妊娠初期からの水溶性ニッケルの吸引量と尿中排出量を個々人でモニタリングし，曝露レベルと IUGR のリスクを推定したが，調整オッズ比は 0.84（95% CI：0.75－0.93）であった [19].

米国は母体血中鉛濃度と SGA の関連について行われた調査 [20] では，血中鉛濃度高値群（10μg/dl 以上）では SGA のオッズ比 4.2（95%CI: 1.3－13.9）であった．また

アイダホ州で1973年に大気中の鉛汚染事故前後で妊娠転帰の比較調査が行われた[21]．鉛汚染が起こる前の1970−1973年，高鉛汚染時期の1973−1974年，その後の1975−1981年の3つの時期の比較を行ったところ，高鉛汚染時期では鉛汚染地域において非汚染地域に比べSGAのオッズ比が1.9（90%CI: 1.3−2.8）であった．また鉛汚染前後でSGAのオッズ比は非汚染地域と比べ，汚染前が1.0，汚染後が1.3であった．

富山県で妊婦の尿中カドミウム量と胎児発育との関連を57名の妊婦を対象に検討を行った報告では，SGAとの有意な関連は認められていない[22]．中国で44名の妊婦の血中・臍帯血中・胎盤中のカドミウム濃度と胎児発育との関連を解析した研究[23]では，臍帯血濃度が0.40μg/L以下の群に比べ，これより高値の群では児の身長が2.24cm少なかったが，出生体重には有意差を認めなかった．

3）農薬・殺虫剤

残留有機塩素系農薬への曝露がIUGRを引き起こす可能性を示唆した報告がある[24]．インドでIUGR児30例と正常体重児24例の母親から血液，胎盤，臍帯血を分娩中に採取し，それらの試料中のDDTやHCH（ヘキサクロロシクロヘキサン）濃度を分析し，比較を行った．IUGR群では，正常体重児群と比べ有意に母体血と臍帯血中のDDT代謝物とHCH濃度が高かった．また，メキシコでIUGR児79例と正常体重児292例の症例対照研究を行ったところ[25]，農薬への曝露を表すアセチルコリンエステラーゼ活性が20%未満だった者がIUGR群で18%と対照群の8%に比べ有意に高かった．

4）大気汚染

大気汚染と胎児の発育抑制との関連について調べた研究は多い．

Glinianaiaらは，1966年から2001年までに発表された12の研究について系統的レビューを行っている[26]．6つのコホート研究のうち4つでは，大気中微粒子濃度と胎児発育抑制との関連が指摘されているが，残り2つでは関連性がはっきり示されなかった．また，妊娠中のどの時期に曝露を受けたかという影響についても，はっきりした関連性が示されなかった．

同様に，近年発表された研究においても，10μm以下の大気中微粒子（PM_{10}）が与える影響に関して，米国ジョージア州において行われた症例対照研究でも確定的な結果は得られていない[27]．この研究は，①早産で極低出生体重（1500g未満）かつSGA（n=69），②早産で極低出生体重だが非SGA（n=59），③正期産で適正な出生体重（2500g以上）（n=197）の3群にわけ検討した．妊娠中のPM_{10}曝露に関しては，居住地域に大きな排出源となる工場等があるか，また出産した場所の地理的な条件に基づいた環境循環モデルから算出した値の2つの方法で評価を行った．しかしながら①と②の比較からは妊娠中のPM_{10}曝露と胎児発育抑制との関連は明らかではなかった．カナダでも，母親の住所と大気汚染観測所のデータから妊娠中のPM_{10}曝露と胎児発育について検討した報告がみられるが[28]，児の出生年で調整すると正期産低出生体重との関連は認められなかった．オーストラリアのブリスベーンで2000年から2003年に出生した26,617名の正期産単胎児を対象とした同様の研究[29]でも，SGAへの影響はみられていない．一方，1985年から2000年にカナダで出生した児について，母親の妊娠月数ごとの曝露との関連を見た研究[30]では，$PM_{2.5}$の曝露が妊娠初期，中期，末期でそれぞれ10μg/m^{3}増加するごとにIUGRのオッズ比が1.07，1.06（95% CI 1.03−1.10），1.06（95% CI 1.03−1.10）と有意に上昇した．また，ミュンヘンの中心部において交通による大気汚染の影響を検討した研究[31]では，$PM_{2.5}$の曝露が上位25%の群で下位25%の群に比べ正期産で出生体重が3kg未満となるオッズ比が1.7（95% CI 1.2−2.7）であった．米国ニュージャージー州での同様の研究[32]では，妊娠初期と末期において$PM_{2.5}$の曝露が4μg/m^{3}増えるごとにそれぞれSGAのリスクが4.1%と4.5%増加すると推定された．

微粒子以外の大気汚染物質の影響についても検討が行われている．米国ニュージャージー州では大気中の多環有機物質（polycyclic organ matter ; POM）と新生児のアウトカムの関連性を調査した横断研究がある[33]．1990年から1991年に同州に生まれた新生児のうち，POM汚染の高い地域の新生児211,746人とPOM非汚染地域の177,311人をコントロールとして比較したところ，POMと早産・SGAに関連がみられることが分かった．（早産のOR: 1.26, 95%CI: 1.07−1.49; SGAのOR: 1.22, 95%CI: 1.17−1.27）．また，多環芳香族炭化水素（polycyclic aromatic hydrocarbons: PAH）への曝露状況とIUGRについて調査した研究もみられる[34]．妊娠末期に空気モニタリングの機器を48時間着用してもらい，個人のPAH曝露を測定したところ，PAHへの曝露とIUGRの関連が認められたが，ドミニカ系女性においては有意な差はみられなかった．カリフォルニアで1975年から1987年に行われた子供健康調査で，オゾンと一酸化炭素（CO）の妊娠中の曝露と出生体重に関連を調査したところ，妊娠初期のCO曝露と妊娠末期のオゾン曝露はそれぞれ20% IUGRリスクを上昇させた[35]．また，米国ニュージャージーでの研究[32]では，窒素酸化物への曝露が10 ppb上昇するごとに，妊娠初期・中期・末期での極度のSGAのリスクが約7%上昇した．

ジンバブエでは，室内の大気汚染と児の出生体重についての調査が行われた[36]．調理用燃料理用燃料として木材，家畜の糞，わらを使用している妊婦はLPG，天然ガス，電気を使用している妊婦に比べ，175g（95% CI−300〜−50）軽い児を出産していた．またグアテマラでも家庭内で使用される調理用の木材燃料使用と出生体重について調査が行われた[37]．木材燃料を使用していた妊婦（n=490）の新生児では2,863g（95% CI: 2,824−2,902），電気またはガスなどを使用していた妊婦（n=365）の新生児は2,948g（95%CI: 2,898−2,998）（p<0.0001）と有意差が認められたが，経済状況などの交絡因子で調整後は有意ではなかった．

5）水質汚染

トリハロメタンやハロ酢酸などの消毒副生成物DBP

（Disinfection by-products）とIUGRとの関連が検討されている．米国でトリハロメタンと胎児発育について，1999年から2001年にかけてマサチューセッツ州の27地区において26,529人の新生児を対象に調査が行われた[38]．妊娠中期に70μg/l以上の高トリハロメタン曝露をした妊婦は正期産低出生体重児を出産するリスクが高いことが明らかとなった（OR: 1.50, 95%CI: 1.07−2.10）．また，トリハロメタンとハロ酢酸とIUGRリスクの関連についての米国での調査からは妊娠末期でトリハロメタンとハロ酢酸への曝露が75パーセンタイル値以上の群では最下位の群に比べIUGRリスクはそれぞれ1.28（95% CI: 1.08−1.51）と1.19（95% CI: 1.01−1.41）と有意に高かった[39]．また，マサチューセッツで1990年に出生した児56513人の児については，妊娠中期のトリハロメタンの曝露が80μg/l以上でSGAリスクを上昇させることを示し（オッズ比1.13, 95%CI: 1.03−1.24）[40]．

6）化学物質への職業暴露

米国ワシントン州において，製粉工場に勤務している父親から出産した新生児59人（男児：22人，女児：37人）のデータを対象に，低出生体重との関連について研究を行った[41]．データは1980年から2002年のものである．結果として，製粉工場勤務の父親から生まれた男児の平均出生体重は3,180g（95% CI: 2,971−3,389）であり，男児全体の平均体重3,511gに比べると低かった．しかしながら女児においては製粉工場勤務の父親群では3,602g（95% CI: 3,380−3,824）であり，女児全体の平均出生体重3,389gとくらべると高い事が分かった．

フランスでは1985年から1986年にかけて，細胞分裂抑制薬の職業的曝露と低出生体重の関連について症例対照研究が行われた[42]．この研究では466人の妊婦とその新生児420人を対象とした．妊婦のうち271人が妊娠前・中にこの薬剤の曝露をうけており，のこりの195人は非曝露であった．曝露群の新生児は非曝露群に比べ出生体重が85g低いことが分かったが，有意な差ではなかった（95%CI: −192.2- 22.2g）．

Ⅳ．考察

喫煙を含めた環境化学物質への曝露と胎児発育抑制に関する研究を概観した．表1に示したように，妊婦の喫煙の胎児発育に与える影響の大きさに比べ，受動喫煙を含めた各種の環境化学物質の影響は，PCB類を除くと非常に小さいものであった．しかしながら，胎児への影響は発育に限定されるものではなく，出生後の健康影響も懸念される．わが国の出生体重の回復については，妊娠中の禁煙推進が最も有効な公衆衛生学的手段であると考えられた．

謝辞

本研究は，環境省によるエコチルプロジェクトのための文献整理の一環として実施されました．本稿の執筆に当たりご協力いただいた大森美和様，そして貴重な発表の機会を与えて下さった国立保健医療科学院　院長林謙治先生に謹謝いたします．

引用文献

1）厚生労働省大臣官房統計情報部．平成20年人口動態統計．上巻．東京：財団法人日本厚生統計協会；2010.
2）Takimoto H, Yokoyama T, Yoshiike N, Fukuoka H. Increase in low-birth-weight infants in Japan and associated risk factors, 1980-2000. J Obstet Gynaecol Res Aug 2005;31(4):314-22.
3）Stein AD, Zybert PA, van de Bor M, Lumey LH. Intrauterine famine exposure and body proportions at birth: the Dutch Hunger Winter. Int J Epidemiol Aug 2004;33(4):831-6.
4）Larsen EH, Hansen M, Paulin H, Moesgaard S, Reid M, Rayman M. Speciation and bioavailability of selenium in yeast-based intervention agents used in cancer chemoprevention studies. J AOAC Int Jan-Feb 2004;87(1):225-32.
5）Gazzaniga CA. Prevention of intrauterine growth retardation. J Okla State Med Assoc Jun 2002;95(6):381-3.
6）Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. Semin Neonatol Aug 2000;5(3):231-41.
7）Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. Basic Clin Pharmacol Toxicol Feb 2008;102(2):182-90.
8）Salihu HM, Aliyu MH, Kirby RS. In utero nicotine exposure and fetal growth inhibition among twins. Am J Perinatol Nov 2005;22(8):421-7.
9）Carter S, Percival T, Paterson J, Williams M. Maternal smoking: risks related to maternal asthma and reduced birth weight in a Pacific Island birth cohort in New Zealand. N Z Med J 2006;119(1238):U2081.
10）Fantuzzi G, Vaccaro V, Aggazzotti G, et al. Exposure to active and passive smoking during pregnancy and severe small for gestational age at term. J Matern Fetal Neonatal Med Sep 2008;21(9):643-7.
11）Dejmek J, Solansk y I, Podrazilova K, Sram RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. Environ Health Perspect Jun 2002;110(6):601-6.
12）Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal

factors on fetal growth. Am J Obstet Gynecol Jan 2008;198(1):e61-6.
13) Prabhu N, Smith N, Campbell D, et al. First trimester maternal tobacco smoking habits and fetal growth. Thorax Mar 2010;65(3):235-40.
14) Matsubara F, Kida M, Tamakoshi A, Wakai K, Kawamura T, Ohno Y. Maternal active and passive smoking and fetal growth: A prospective study in Nagoya, Japan. J Epidemiol Sep 2000;10(5):335-43.
15) Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed Sep 2008;93(5):F351-61.
16) Longnecker MP, Klebanoff MA, Brock JW, Guo X. Maternal levels of polychlorinated biphenyls in relation to preterm and small-for-gestational-age birth. Epidemiology Sep 2005;16(5):641-7.
17) Givens ML, Small CM, Terrell ML, et al. Maternal exposure to polybrominated and polychlorinated biphenyls: infant birth weight and gestational age. Chemosphere Oct 2007;69(8):1295-304.
18) Halldorsson TI, Thorsdottir I, Meltzer HM, Nielsen F, Olsen SF. Linking exposure to polychlorinated biphenyls with fatty fish consumption and reduced fetal growth among Danish pregnant women: a cause for concern? Am J Epidemiol Oct 15 2008;168(8):958-65.
19) Vaktskjold A, Talykova LV, Chashchin VP, Odland JO, Nieboer E. Small-for-gestational-age newborns of female refinery workers exposed to nickel. Int J Occup Med Environ Health 2007;20(4):327-38.
20) Jelliffe-Pawlowski LL, Miles SQ, Courtney JG, Materna B, Charlton V. Effect of magnitude and timing of maternal pregnancy blood lead (Pb) levels on birth outcomes. J Perinatol Mar 2006;26(3):154-62.
21) Berkowitz Z, Price-Green P, Bove FJ, Kaye WE. Lead exposure and birth outcomes in five communities in Shoshone County, Idaho. Int J Hyg Environ Health Mar 2006;209(2):123-32.
22) Nishijo M, Nakagawa H, Honda R, et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. Occup Environ Med.Jun 2002;59(6):394-6; discussion 397.
23) Zhang YL, Zhao YC, Wang JX, et al. Effect of environmental exposure to cadmium on pregnancy outcome and fetal growth: a study on healthy pregnant women in China. J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng 2004;39(9):2507-15.
24) 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 Feb 2003;76(1):75-80.
25) Levario-Carrillo M, Amato D, Ostrosky-Wegman P, Gonzalez-Horta C, Corona Y, Sanin LH. Relation between pesticide exposure and intrauterine growth retardation. Chemosphere Jun 2004;55(10):1421-7.
26) Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. Epidemiology Jan 2004;15(1):36-45.
27) Rogers JF, Dunlop AL. Air pollution and very low birth weight infants: a target population? Pediatrics Jul 2006;118(1):156-64.
28) Dugandzic R, Dodds L, Stieb D, Smith-Doiron M. The association between low level exposures to ambient air pollution and term low birth weight: a retrospective cohort study. Environ Health 2006;5:3.
29) Hansen C, Neller A, Williams G, Simpson R. Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. Environ Res Mar 2007;103(3):383-9.
30) Liu S, Krewski D, Shi Y, Chen Y, Burnett RT. Association between maternal exposure to ambient air pollutants during pregnancy and fetal growth restriction. J Expo Sci Environ Epidemiol Aug 2007;17(5):426-32.
31) Slama R, Morgenstern V, Cyrys J, et al. Traffic-related atmospheric pollutants levels during pregnancy and offspring's term birth weight: a study relying on a land-use regression exposure model. Environ Health Perspect Sep 2007;115(9):1283-92.
32) Rich DQ, Demissie K, Lu SE, Kamat L, Wartenberg D, Rhoads GG. Ambient air pollutant concentrations during pregnancy and the risk of fetal growth restriction. J Epidemiol Community Health Jun 2009;63(6):488-96.
33) Vassilev ZP, Robson MG, Klotz JB. Associations of polycyclic organic matter in outdoor air with decreased birth weight: a pilot cross-sectional analysis. J Toxicol Environ Health A Dec 21 2001;64(8):595-605.
34) Choi H, Rauh V, Garfinkel R, Tu Y, Perera FP. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and risk of intrauterine growth restriction. Environ Health Perspect May 2008;116(5):658-65.
35) Salam MT, Millstein J, Li YF, Lurmann FW, Margolis HG, Gilliland FD. Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: results from the Children's Health Study.

Environ Health Perspect Nov 2005;113(11):1638-44.
36) Mishra V, Dai X, Smith KR, Mika L. Maternal exposure to biomass smoke and reduced birth weight in Zimbabwe. Ann Epidemiol Nov 2004;14(10):740-7.
37) Boy E, Bruce N, Delgado H. Birth weight and exposure to kitchen wood smoke during pregnancy in rural Guatemala. Environ Health Perspect Jan 2002;110(1):109-14.
38) Lewis C, Suffet IH, Ritz B. Estimated effects of disinfection by-products on birth weight in a population served by a single water utility. Am J Epidemiol Jan 1 2006;163(1):38-47.
39) Hinckley AF, Bachand AM, Reif JS. Late pregnancy exposures to disinfection by-products and growth-related birth outcomes. Environ Health Perspect Dec 2005;113(12):1808-13.
40) Wright JM, Schwartz J, Dockery DW. Effect of trihalomethane exposure on fetal development. Occup Environ Med Mar 2003;60(3):173-80.
41) Milham S, Ossiander EM. Low proportion of male births and low birth weight of sons of flour mill worker fathers. Am J Ind Med Feb 2008;51(2):157-8.
42) Stucker I, Mandereau L, Hemon D. Relationship between birthweight and occupational exposure to cytostatic drugs during or before pregnancy. Scand J Work Environ Health Jun 1993;19(3):148-53.