

特集：子どもの健康と環境に関するエビデンス

＜総説＞

先天異常に影響を及ぼす環境因子

佐田文宏

国立保健医療科学院 疫学部

Environmental Factors Affecting the Prevalence of Congenital Malformations

Fumihiko SATA

Department of Epidemiology, National Institute of Public Health

抄録

化学物質と主要な先天異常に関する最近の疫学研究をレビューした。尿道下裂・停留精巣のリスク要因としては、以前より妊娠中の医薬品の服用、農業従事などが指摘されてきた。近年、化学物質の直接的な曝露との関連について、生体試料中のDDT、DDE、農薬等の残留性有機汚染物質（POPs）と尿道下裂・停留精巣との関連等が報告されている。最近、これまでヒトへの影響が明らかでなかった化学物質、例えば、防燃剤として広く用いられている有機臭素系化合物と停留精巣との関連等も報告された。しかし、これらの研究では、サンプルサイズや測定技術は必ずしも十分とは言えない。ダイオキシン類など大量の検体を必要とし、高感度測定に相当の費用のかかる化学物質の測定はほとんど行われていない。一方、他の先天異常に関しては、質問紙調査、面接、電話インタビュー、地理的情報システム等の間接的な方法によるものがほとんどである。現時点では、生体試料を用い、直接、化学物質と先天異常との関連を示した研究はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。今後、信頼性の高い研究デザインを用いた大規模な疫学研究の必要性が示唆された。

キーワード： 先天異常，尿道下裂，停留精巣，環境因子，残留性有機汚染物質

Abstract

We have reviewed recent epidemiological studies that have examined the associations between congenital malformations and environmental chemicals. Medical therapies conducted during pregnancy and engagement in agriculture have been regarded as risk factors for hypospadias and cryptorchidism. The associations between these congenital malformations and exposure to the persistent organic pollutants (POPs) such as dichlorodiphenyl-trichloroethane (DDT), dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE), and other pesticides have been reported during the last 2 decades. Recently, an association was reported between cryptorchidism and environmental chemicals that had never before been reported as toxic substances for human beings, such as polybrominated diphenyl ethers (PBDEs), which are widely used as flame retardants. However, these studies did not have a large enough sample size and did not use high-resolution measurement technology. Because the measurement of dioxins is quite expensive and requires a large quantity of specimens, the measurement of these chemicals has rarely been conducted. In contrast, questionnaires, interviews, telephone interviews, and geographic information systems are measures that have been used to elucidate associations between other congenital malformations and environmental chemicals. Because few studies have measured biological specimens in order to show direct associations between these congenital malformations and chemical levels, it was difficult to demonstrate the causation. Thus, large-scale epidemiological studies with reliable study designs are

連絡先： 佐田文宏
〒 351-0197 埼玉県和光市南 2-3-6
2-3-6 Minami, Wako, Saitama 351-0197, Japan.
E-mail : sata@niph.go.jp
[平成22年11月4日受理]

needed as soon as possible in order to investigate associations between congenital malformations and chemical exposure.

keywords: congenital malformations, hypospadias, cryptorchidism, environmental factors, persistent organic pollutants(POPs)

I. はじめに

わが国における先天異常の有病率では、心室中隔欠損 (Ventricular septal defect), 心房中隔欠損 (Atrial septal defect), 動脈管開存 (Patent ductus arteriosus) などの先天性心疾患, 口唇・口蓋裂 (Cleft lip with cleft palate)・口唇裂 (Cleft lip) 及び口蓋裂 (Cleft palate), ダウン症候群 (Down syndrome), 髄膜瘤 (Spina bifida) などの神経管欠損 (Neural tube defect), 尿道下裂 (Hypospadias) などの泌尿・生殖器系先天異常の頻度が比較的高い^{1,2)}。なお, 停留精巣 (Cryptorchidism) は, わが国ではモニタリングされていない。

特に, 欧米諸国で尿道下裂・停留精巣の有病率の増加が報告されており, 内分泌かく乱物質をはじめ環境化学物質との関連が疑われてきた³⁻⁵⁾。日本産婦人科医会の先天異常モニタリングシステムにおける尿道下裂の有病率は, 出生1万人あたり1972年の1.1に対し, 1998年には3.5と増加傾向にあると報告され, 2002-2006年にも, 平均4.2と相変わらず増加傾向がみられる^{1,6)}。しかし, 北海道で尿道下裂の手術例全例を重度別に調査した報告では, この間の有病率の平均は, 出生1万人あたり3.9人で, 年次変動に差はみられなかった⁷⁾。日本では, 停留精巣のモニタリングは行われていないが, 欧米諸国では, 近年, 停留精巣の有病率はほとんど5.0~40の範囲内にある^{1,3)}。日本人と人種的に近い近隣アジア諸国では, 中国人は39, 韓国人は72.6と比較的高い有病率が報告されている^{8,9)}。

尿道下裂・停留精巣のリスク要因としては, 以前より妊娠中のプロゲステロン・エストロゲン製剤¹⁰⁻¹⁴⁾, 抗てんかん薬^{15, 16)}の服用, 農業従事¹⁷⁻¹⁹⁾などが指摘されてきた。近年, 化学物質の直接的な曝露との関連について, 胎盤組織中の o,p' -DDT, p,p' -DDT, lindane及びmirexと尿道下裂・停留精巣との関連の報告がある¹⁸⁾。また, 停留精巣患児の脂肪中のヘプタクロロエポキシド, ヘキサクロロベンゼンが, 健常児と比較して有意に高いという報告²⁰⁾の後, 患児の母親の母乳中や血清中の有機塩素系農薬も健常児の母親と比較して有意に高かったという報告もある^{21,22)}。さらに, ベジタリアンの妊婦から出生した男児に尿道下裂のリスクが有意に高かったことが報告され, 注目を浴びたが, 一致しない報告もみられる^{23,24)}。最近, これまでヒトへの影響が明らかでなかった化学物質, 例えば, 防燃剤として広く用いられている有機臭素系化合物の健康影響も懸念されている。ポリ臭化ジフェニルエーテル類 (PBDEs) に関して, 健常児の母親の母乳中濃度に比べ, 停留精巣患児の母親の母乳中PBDE濃度が高いと報告された²⁵⁾。

化学物質, 特に内分泌かく乱物質の曝露と尿道下裂・停留精巣との関連に関しては, 厚生労働省の内分泌かく乱物質の健康影響に関する検討会で, 詳細な検討が行われてき

た²⁶⁾。尿道下裂・停留精巣に関する文献は比較的多く, 検討会の報告書を踏まえ, 最近の文献を追加し, 単行本中にレビューとして刊行した²⁷⁾。一方, 化学物質と他の先天異常との関連に関する報告は非常に限られ, 生体試料を用いた直接的な曝露評価はほとんど行われていない。現時点では, 化学物質と先天異常との関連について, 一定した評価をするには, 未だ研究が乏しい状況である。今後, 信頼性の高い研究デザインと用いた研究の必要性が示唆された。

II. 先天異常に影響を及ぼす環境因子

1. 尿道下裂

(1) 環境化学物質

Fernandez (2007) らは, 2000-2002年にスペインで病院ベースの母児コホートを構築した ($n = 702$)¹⁸⁾。コホート内症例対照研究を行い, total effective xenoestrogen burden (TEXB) と男児の泌尿生殖器系先天異常との関連を検討した。新生児50例が尿道下裂または停留精巣と診断され, 在胎週数, 誕生日, 出産歴をマッチさせた先天異常を有しない対照114例と比較した。胎盤組織中の有機ハロゲン化合物由来のTEXBは, 72%の症例と54%の対照から検出され, 疾患に対して有意のリスクの上昇がみられた ($OR = 2.82, 95\% CI = 1.10-7.24$)。胎盤組織中の農薬は, 症例のほうが対照より多く検出され (9.34 ± 3.19 vs. 6.97 ± 3.93), o,p' -DDT ($OR = 2.25, 95\% CI = 1.03-4.89$), p,p' -DDT ($OR = 2.63, 95\% CI = 1.21-5.72$), lindane ($OR = 3.38, 95\% CI = 1.36-8.38$), mirex ($OR = 2.85, 95\% CI = 1.22-6.66$) 及びendosulfan alpha ($OR = 2.19, 95\% CI = 0.99-4.82$) において疾患リスクの上昇がみられた。また, 母親の農業従事 ($OR = 3.47, 95\% CI = 1.33-9.03$), 父親の外因性エストロゲンへの職業性曝露 ($OR = 2.98, 95\% CI = 1.11-8.01$) 及び母親の死産の既往 ($OR = 4.20, 95\% CI = 1.11-16.66$) も疾患リスクを上昇させた。

Ormond (2009) らは, 1997-1998年に東南イングランドで電話インタビューによる症例対照研究を実施し, 職業性内分泌かく乱化学物質曝露と尿道下裂との関連を検討した (尿道下裂症例471, 対照490例)²⁴⁾。ヘアースプレーの曝露 ($OR = 2.39, 95\% CI = 1.40-4.17$), 職業曝露マトリックス (job exposure matrix) から得られた職業性フタル酸エステル曝露 ($OR = 3.12, 95\% CI = 1.04-11.46$) は尿道下裂のリスクを高めた。

Weidnerら(1998)はデンマークの人口登録, 患者登録, 不妊症データベースのリンクによって, 両親の農業従事と尿道下裂・停留精巣の発生の関連をみる症例対照研究を行なった (停留精巣6,177例, 尿道下裂1,345例, 対照23,273例)²⁸⁾。1983年から1992年に生まれた児において, 母親の農業従事, 農業と園芸業従事で停留精巣児が出生するリスクの増

加が認められたが、尿道下裂では両親の農業・園芸業のいずれも有意なリスク上昇を認めなかった（母親の農業・園芸業：OR = 1.27, 95% CI = 0.81-1.99；父親の農業・園芸業：OR = 1.19, 95% CI = 0.96-1.49）。停留精巣では母親の造園業従事者で有意なリスクの上昇が認められた（OR = 1.67, 95% CI = 1.14-2.47）。農業従事者では有意ではないがリスクの上昇が認められた（OR = 1.28, 95% CI = 0.94-1.73）。父親の農業・造園業従事者では、関連がみられなかった。

Kristensen (1997) らは、ノルウェーの出生登録、人口登録、農業登録のリンクから症例対照研究を行い（先天奇形 5,607 例、停留精巣 251 例、尿道下裂 270 例、全登録 253,768 例）、農業・畜産業従事者に種々先天奇形が生まれるリスクを報告した¹⁷⁾。トラクターでの農薬散布、トラクターでの農薬散布+穀類生産で尿道下裂児出生のオッズ比の上昇が認められ、農薬曝露との関連が示唆された（トラクターでの農薬散布：OR = 1.38, 95% CI = 0.95-1.99；トラクターでの農薬散布+穀類生産：OR = 1.51, 95% CI = 1.00-2.26）。停留精巣に関しては、有意なリスクの上昇がみられなかった（OR = 0.77, 95% CI = 0.58-1.03）。しかし、殺虫剤の曝露によりリスクの上昇がみられるとしている（殺虫剤の購入：OR = 1.70, 95% CI = 1.16-2.50；殺虫剤の購入と野菜の栽培：OR = 2.32, 95% CI = 1.34-4.01）。

Sun (2009) らは、1998-2007 年に中国において病院ベースの症例対照研究を行い、尿道下裂に対する出生前のリスク要因を検討した（症例 75/ 全対象者 8364）¹⁹⁾。母親の農業従事（OR = 2.41, 95% CI = 1.41-4.12）屋外の仕事への従事（OR = 1.62, 95% CI = 1.02-2.60）において尿道下裂のリスクが有意に上昇した。

Meyer (2006) らは、米国アーカンサス州のポピュレーションベースの先天異常登録システム ARHMS から 1998-2002 年に尿道下裂 354 例を同定し、出生証明書を基に対照群 727 例を選び、地理的情報システム geographic information system (GIS) によって農薬の曝露を評価した²⁹⁾。尿道下裂に関して、diclofop-methyl の曝露が 0.05 ポンド増すごとに 8 パーセントのリスクの上昇がみられた（OR = 1.08, 95% CI = 1.01-1.15）。一方、38 種の農薬総量（OR = 0.82, 95% CI = 0.70-0.96）、alachlor（OR = 0.56, 95% CI = 0.35-0.89）及び permethrin（OR = 0.37, 95% CI = 0.16-0.86）には負の関連がみられた。

Carbone (2006) らは、イタリアのシチリア島ラゲーズ地方の 12 の農業自治体で、農薬に対する環境曝露が尿道下裂と停留精巣の出生有病率及ぼす影響を検討した³⁰⁾。1998～2002 年の 2 つの先天異常の出生有病率に関するデータは、地域小児保健サービスから得られた。自治体は、地域の農業活動の強さの 3 段階の量的基準に基づいて、「農薬インパクト (pesticide impact)」の程度の順に並べられた。農薬インパクトが増加するほど、尿道下裂の出生有病率が高くなることが観察された (trend test, $P=0.003$)。停留精巣との関係は統計学的に有意ではなかった。しかし、2 つの先天異常を併せると、農薬インパクトが増加するほど有病率も増加した (trend test, $P=0.001$)。

Bianca (2003) らは、イタリアのシチリア島の産業都市で、精油所・石油副産物の化学製品工場が多く Hydrocarbon 曝露の可能性の高い Augusta、農業都市であり温室栽培が盛んで Pesticide 曝露の可能性の高い Vittoria で出生した尿道下裂児と、比較的曝露が少ないと考えられる商業都市 Catania で出生した尿道下裂児について、症例対照研究を行った³¹⁾。それによると、Augusta の発生率は、12.1 人/1000 男児出生、Vittoria の発生率は、7.4 人/1000 男児出生であり、イタリア・シチリア島の有病率から計算された期待有病率を基に比較すると、各々 RR=3.8 (95% CI=2.16-6.14)、RR=2.3 (95% CI=1.48-3.43) であった。Catania の発生率は 1.7 人/1000 男児出生であった。Augusta、Vittoria における、ポアソン分布に基づき全出生を対象とした予測値からの差は、統計学的に有意であった (Augusta: $P=0.00003$, Vittoria: $P=0.04$)。さらに、父親の職業性曝露についてオッズ比の上昇がみられ、Augusta (精油所での労働) では OR=5.5 (95% CI = 1.22-24.7), Vittoria (温室での労働) では OR = 2.9 (95% CI = 1.01-8.55) であった。

(2) 医薬品

Czeizel (1988) らは、流産防止薬として使用されていたプロゲステロン製剤のアリルエストレノール (allylestrenol) と尿道下裂のリスクとの関連を調べた¹¹⁾。ハンガリーの先天奇形登録を用いた症例対照研究（尿道下裂 207 例、対照 162 例）において、尿道下裂児妊娠中のアリルエストレノール内服率は対照に較べ有意に高かった ($P < 0.05$)。Correy (1991) らのオーストラリアの妊娠・出産を追跡したコホート研究（尿道下裂 77 例、対照 56,037 例）では、経口避妊薬と有意な関連が認められたのは凹足奇形のみであり、尿道下裂は関連の認められた奇形として挙げられてはいない³²⁾。一方、ICBDMS メンバーの 7 つのシステムで行なわれた症例対照研究によると、妊娠 8-16 週のホルモン製剤の使用により尿道下裂のリスクが有意に上昇すると報告されている (OR = 2.3, 95% CI=1.2-4.4)¹²⁾。

Klip (2002) らによると、オランダのコホート研究では、母親が子宮内合成エストロゲン製剤ジエチルstilbestrol (Diethylstilbestrol, DES) 曝露を報告した 205 例のうち 4 例が、DES 非曝露群 8,729 例のうち 8 例が尿道下裂であり、有病率比は 21.3 (95% CI = 6.5-70.1) と、子宮内で DES に曝露された男児における尿道下裂のリスクの上昇が示唆された¹³⁾。Brouwers (2007) らによる病院ベースの症例対照研究では、母親が DES 服用者の娘の場合、リスクの上昇傾向がみられた (OR = 3.5, 95% CI = 0.8-15.6)¹⁴⁾。

Rodriguez-Pinilla (2008) らは、スペインで現在進行中の病院ベースの症例対照研究 Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) において、薬物、生殖器系疾病の既往歴、家族歴等の出生前の曝露要因 312 項目と尿道下裂との関連を検討した（症例 2,393 例、対照 12,465 例）¹⁵⁾。出生前の抗てんかん薬バルプロ酸 valproic acid (VA) の曝露は尿道下裂のリスクを有意に上昇させた (OR = 5.71, 95% CI = 1.78-18.36)。本研究では、GABA

に対する VA の影響によって引き起こされた性腺刺激ホルモン放出の変化によって引き起こされた胎盤の生殖腺刺激性の変化が、尿道下裂発症のメカニズムである可能性が示唆された。

Diav-Citrin (2008) らは、イスラエルにおいて 1994-2004 年に Israeli Teratology Information Service (TIS) に基づいて、後ろ向きコホート研究を行い、VA 曝露と主要な先天奇形の有病率との関連を調べた (VA 曝露妊娠 154 例、非曝露 1,315 例)¹⁶⁾。妊娠初期に VA 曝露がある場合、主要な先天奇形の有病率が上昇した (VA 曝露妊娠 8/120、非曝露 34/1236, RR=8.72, 95% CI =4.16-18.30)。先天奇形を持つ児 8 例中、循環器系 5 例、精神遅滞 2 例、胎児性 VA 症候群の疑い 3 例であった。先天奇形を持つ男児 5 例中、尿道下裂は 2 例であった。

Luben (2008) らは、1998-2002 年の米国アーカンサス州の出生記録を用い、ポピュレーションベースの症例対照研究 (尿道下裂 320 例、対照 614 例) を行い、水殺菌のための塩素使用による殺菌副産物 (DBPs) のトリハロメタン (THM) とハロ酢酸 (HAA) と尿道下裂との関連を検討した³³⁾。THM と HAA の曝露評価には地理的情報システム (GIS) 等を利用した。対象者全体の解析では有意な関連はみられなかったが、経口曝露を評価した尿道下裂 40 例、対照 243 例において、中等度の THM 総量 (OR = 2.11, 95% CI = 0.89-5.00) と 5 種の最も一般的な HAA (OR = 2.45, 95% CI = 1.06-5.67) の曝露により、尿道下裂のリスクの上昇がみられた。吸入・経皮曝露を評価した場合には、THM 総量 (OR = 1.96, 95% CI = 0.65-6.42) の曝露はリスクの上昇傾向と弱い量反応関係がみられた。

(3) 食事

North (2000) らによると、1991-1992 年に行われた英国の出生コホート研究 Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood (ALSPAC) の参加者から男児 7,928 例の出生があり、51 例の尿道下裂児が同定された²³⁾。ベジタリアンの妊婦から出生した男児に尿道下裂のリスクが有意に高かった (OR = 4.99, 95% CI = 2.10-11.88)。鉄剤の服用 (OR = 2.07, 95% CI = 1.00-4.32) 及び妊娠 3 ヶ月以内のインフルエンザ感染 (OR = 3.19, 95% CI = 1.50-6.78) も尿道下裂のリスクを上昇させた。

Akre (2008) らは、2000-2005 年にスウェーデンとデンマークにおいて質問紙調査による症例対照研究を行い、尿道下裂のリスク要因を検討した (尿道下裂症例 292 例、対照 427 例)³⁴⁾。妊娠時に魚介類や肉類を摂取しないと尿道下裂に対するリスクが 4 倍以上も上昇した (OR = 4.6, 95% CI = 1.6-13.3)。肥満女性 (BMI \geq 30) から生まれた児は、標準体重女性 (BMI=20-24) に比べ、尿道下裂に対するリスクが 2 倍以上も上昇した (OR = 2.6, 95% CI = 1.2-5.7)。妊娠高血圧症 (OR = 2.0, 95% CI = 1.1-3.7)、悪阻がないこと (OR = 1.8, 95% CI = 1.2-2.8) はいずれも 1.8-2.0 倍のリスクの上昇がみられた。一方、妊娠後期の悪阻は尿道下裂のリスクを高めた (OR = 7.6, 95% CI = 1.1-53)。本研究により、

肉と魚の摂取が不足している妊娠ダイエットは、生まれてくる児の尿道下裂のリスクが増すことが示唆された。

Giordano (2008) らは、イタリアにおいて 1998-2002 年にポピュレーションベースの症例対照研究を行い、食事と尿道下裂・停留精巣との関連を検討した³⁵⁾。尿道下裂に関しては、妊娠時に母親が頻繁に魚介類 (OR = 2.33, 95% CI = 1.03-5.31)、市場で購入した果物 (OR = 5.10, 95% CI = 1.31-19.82) を摂取するとリスクの上昇がみられた。停留精巣に関しては、妊娠時に母親が頻繁にレバー (OR = 5.21, 95% CI = 1.26-21.50)、燻製品 (OR = 2.46, 95% CI=1.15-5.29) を摂取するとリスクの上昇がみられた。尿道下裂と停留精巣を併せると、妊娠時に母親が頻繁にレバー (OR = 4.38, 95% CI = 1.34-14.26)、ワイン (OR = 1.98, 95% CI = 1.01-3.86) を摂取するとリスクの上昇がみられた。この研究から、妊娠中の母の食事要因が、男性の生殖器系の先天奇形の発生と関連することを示唆された。特に、汚染物質 (魚、レバー)、農薬 (市場に出された果物、ワイン) や潜在的な有害食品成分 (燻製品、ワイン、肝臓) の生体蓄積による内分泌かく乱作用の可能性を今後検討すべきと考えられた。

2. 停留精巣

(1) 環境化学物質

Hosie (2000) らは、ドイツにおいて、脂肪中における有機塩素化合物 26 種類の蓄積量を、停留精巣患者 18 人 (平均年齢 42 歳) とコントロール 30 人 (平均年齢 35 歳) で計測し、比較した²⁰⁾。その結果、停留精巣患者において Heptachlorepoxyde (HCE) ($P = 0.009$)、Hexachlorobenzene (HCB) ($P = 0.012$) が高濃度に蓄積されていた。その他の物質に関しては、有意な関連が認められなかった。

Damgaard (2006) らは、1997-2001 年のデンマーク、フィンランド合同の前向き出生コホート内症例対照研究において、停留精巣患児の母親の母乳 62 検体、健常児の母親の母乳 68 検体中の 27 種の有機塩素系農薬を測定した²¹⁾。以下の 8 種の有機塩素系農薬は、全ての検体から検出された。1,1-dichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) ethylene (*p,p*-DDE): 97.3/83.8; β -hexachlorocyclohexane (β -HCH): 13.6/12.3; hexachlorobenzene (HCB): 10.6/8.8; *a*-endosulfan: 7.0/6.7; oxychlordan: 4.5/4.1; 1,1,1-trichloro-2,2-bis (4-chlorophenyl) ethane (*p,p*-DDT): 4.6/4.0; dieldrin: 4.1/3.1; *cis*-heptachloroepoxide (*cis*-HE): 2.5/2.2 (中央値 ng/g lipid: 症例 / 対照)。8 種の有機塩素系農薬の総量 ($P = 0.032$) と trans-chlordane ($P = 0.012$) は、症例の検体中の濃度が対照の検体よりも有意に高かった。

Waliszewski (2005) らは、メキシコにおいて停留精巣患児の母親 30 例、健常児の母親 30 例の血清中の有機塩素系農薬を測定し、相対危険度を求めた²²⁾。HCB (OR = 1.16, 95% CI = 1.07-1.26)、 β -HCH (OR = 0.73, 95% CI = 0.66-0.79)、*p,p'*-DDE (OR = 1.11, 95% CI = 1.07-1.15)、*o,p'*-DDT (OR = 1.49, 95% CI = 1.16-1.82)、*p,p'*-DDT (OR = 1.43, 95% CI = 1.26-1.61) 及び DDT 総量 (OR = 1.12, 95% CI = 1.09-1.15) において、 β -HCH を除きいずれも症例の血清のほうの濃度が高かった。

Main (2005) らは、1997-2001年の前向きデンマーク・フィンランド研究において、胎盤（停留精巣 95例/対照 185例）と母乳（62/68）のポリ臭化ジフェニルエーテル類（PBDEs）の濃度を分析した²⁵⁾。86組の胎盤-母乳ペアにおいて、胎盤の脂肪重量当たりのPBDE濃度は母乳より低かった。停留精巣症例の母乳のPBDEs濃度（7種類のPBDE congener（BDE47, 153, 99, 100, 28, 66, 154の合計）は、対照群より有意に高かった（4.16 vs. 3.16ng/g fat, $P < 0.007$ ）。一方、胎盤のPBDEs濃度に有意差はみられなかった。

Wang (2002) らは、停留精巣患児 99例（年齢 1-14歳：左側 30例、右側 27例、両側 42例）を症例とし、1症例当たり対照例 2例をマッチさせて、質問票を用いて面接形式のアンケート調査による症例対照研究を行ったところ、父親の職業的農薬曝露で有意なオッズ比の上昇が認められた（OR = 12.79, 95% CI = 2.90-56.43）³⁶⁾。

Pierik (2004) らは、1999-2001年にオランダのロッテルダムにおいて男児 8,698例のコホートにおいて、停留精巣、尿道下裂に関するコホート内症例対照研究を行った（停留精巣 78例、尿道下裂 56例、対照 313例）³⁷⁾。父親の農薬曝露は停留精巣のリスクを有意に上昇させた（OR = 3.8, 95% CI = 1.1-13.4）。母親の健康状態の不良、教育レベルの低さ及び両親のトルコ系人種と両疾患と関連がみられた。早産は、停留精巣のリスクを上昇させた。

(2) 医薬品

DESによる子宮内曝露を受けた男児における症例対照

研究においては、尿路生殖器系に悪影響を及ぼすことが指摘されている。Gill (1979) らは、妊娠中のDESの影響を調べるために、妊婦に対してDESとプラセボによる二重盲検無作為抽出法を行った³⁸⁾。その結果、DES投与群の妊婦から出生した男児で、停留精巣、精巣上体嚢胞、精巣低形成、尿管狭窄等がプラセボ投与群より多くみられた。Whitehead (1981) らは、DES曝露歴のある48人の男性について、尿路生殖器の異常を調べたところ、主に停留精巣、精巣静脈瘤、精巣上体嚢胞、精巣低形成、尿管狭窄などが認められた³⁹⁾。Cosgrove (1977) らは、DES曝露歴のある男性の健康状況（先天奇形、手術歴、泌尿生殖器系の問題、癌）を調査したところ、尿路生殖器系では、主に停留精巣、尿管狭窄、精巣静脈瘤が認められた⁴⁰⁾。

(3) 糖代謝異常

Virtanen (2006) らは、フィンランドのトゥルクにおいて病院ベースの症例対照研究を行い（停留精巣 125例、対照 1163例）、母親の妊娠中の糖代謝異常と児の停留精巣との関連を検討した⁴¹⁾。母親の糖尿病診断に関する情報と妊娠中の75gの経口ブドウ糖負荷試験の結果は、診療記録から得られた。可能な限りの交絡要因（妊娠中の母親の喫煙、出産時年齢）と停留精巣のリスク要因（早産、子宮内発育遅延）で調整した後も、母親の糖代謝異常は停留精巣のリスクを有意に上昇させた（食事治療をうけている妊娠糖尿病：OR = 3.98, 95% CI = 1.97-8.05, $P = 0.0001$ ；食事治療をうけている妊娠糖尿病または経口ブドウ糖負荷試験の異常：OR = 2.44, 95% CI = 1.40-4.25, $P = 0.0016$ ）。

表 1 尿道下裂・停留精巣に影響を及ぼす環境因子

研究デザイン	方法 / 試料	環境因子	尿道下裂	停留精巣	文献	
コホート内症例対照研究*	胎盤	Total effective xenoestrogen burden (TEXB)	OR = 2.82 (95% CI = 1.10-7.24)		18	
		<i>o,p'</i> -DDT	OR = 2.25 (95% CI = 1.03-4.89)			
		<i>p,p'</i> -DDT	OR = 2.63 (95% CI = 1.21-5.72)			
		lindane	OR = 3.38 (95% CI = 1.36-8.38)			
		mirex	OR = 2.85 (95% CI = 1.22-6.66)			
		endosulfan alpha	OR = 2.19 (95% CI = 0.99-4.82)			
		質問紙調査	母親の農業従事	OR = 3.47 (95% CI = 1.33-9.03)		
			母親の外因性エストロゲンへの職業性曝露	OR = 2.98 (95% CI = 1.11-8.01)		
母親の死産の既往	OR = 4.20 (95% CI = 1.11-16.66)					
症例対照研究	脂肪組織	Heptachlore-epoxide (HCE)		5.2 vs. 2.4 $\mu\text{g}/\text{kg fat}$, $P = 0.009$	20	
		Hexachlorobenzene (HCB)		61.2 vs. 20.1 $\mu\text{g}/\text{kg fat}$, $P = 0.012$		
コホート内症例対照研究	母乳	8種の有機塩素系農薬(<i>p,p</i> -DDE, β -HCH, HCB, α -endosulfan, oxychlorane, <i>p,p</i> -DDT, dieldrin, <i>cis</i> -heptachloroepoxide)の総量		$P = 0.032$	21	
		trans-chlordane		$P = 0.012$		
症例対照研究	母体血清	HCB	OR = 1.16 (95% CI = 1.07-1.26)		22	
		β -HCH	OR = 0.73 (95% CI = 0.66-0.79)			
		<i>p,p'</i> -DDE	OR = 1.11 (95% CI = 1.07-1.15)			
		<i>o,p'</i> -DDT	OR = 1.49 (95% CI = 1.16-1.82)			
		<i>p,p'</i> -DDT	OR = 1.43 (95% CI = 1.26-1.61)			
		DDT 総量	OR = 1.12 (95% CI = 1.09-1.15)			

先天異常に影響を及ぼす環境因子

前向き コホート研究	母乳	ポリ臭化ジフェニルエーテル類 (PBDEs): 7種類のPBDE congener (BDE47, 153, 99, 100, 28, 66, 154の合計)	4.16 vs. 3.16 ng/g fat, $P < 0.007$	25	
症例対照研究	電話調査	ヘアースプレー 職業性フタル酸エステル	OR = 2.39 (95% CI = 1.40-4.17) OR = 3.12 (95% CI = 1.04-11.46)	24	
症例対照研究	登録記録	母親の農業・造園業 農業 園芸業 父親の農業・造園業	OR = 1.27 (95% CI = 0.81-1.99) OR = 1.26 (95% CI = 0.68-2.33) OR = 0.85 (95% CI = 0.34-2.11) OR = 1.19 (95% CI = 0.96-1.49)	OR = 1.38 (95% CI = 1.10-1.73) OR = 1.28 (95% CI = 0.94-1.73) OR = 1.67 (95% CI = 1.14-2.47) OR = 1.08 (95% CI = 0.97-1.22)	28
症例対照研究	登録記録	トラクターでの農業散布 トラクターでの農業散布+穀類生産 殺虫剤の購入 殺虫剤の購入+野菜の栽培	OR = 1.38 (95% CI = 0.95-1.99) OR = 1.51 (95% CI = 1.00-2.26)	OR = 0.77 (95% CI = 0.58-1.03) OR = 1.70 (95% CI = 1.16-2.50) OR = 2.32 (95% CI = 1.34-4.01)	17
症例対照研究	診療記録	母親の農業従事 屋外の仕事への従事	OR = 2.41 (95% CI = 1.41-4.12) OR = 1.62 (95% CI = 1.02-2.60)	19	
症例対照研究	地理的情報 システム (GIS)	diclofop-methyl 38種の農業総量 alachlor permethrin	OR = 1.08 (95% CI = 1.01-1.15) OR = 0.82 (95% CI = 0.70-0.96) OR = 0.56 (95% CI = 0.35-0.89) OR = 0.37 (95% CI = 0.16-0.86)	29	
症例対照研究*	販売記録	農薬インパクト (pesticide impact)	trend test, $P = 0.003$ trend test, $P = 0.001$	30	
症例対照研究	質問紙調査	Augusta (工場都市 = Hydrocarbon) 父親の精油所での労働 Vittoria (農業都市 = Pesticide) 父親の温室での労働	RR = 3.8 (95% CI = 2.16-6.14) OR = 5.5 (95% CI = 1.22-24.7) RR = 2.3 (95% CI = 1.48-3.43) OR = 2.9 (95% CI = 1.01-8.55)	31	
症例対照研究	面接	父親の農業曝露	OR = 12.8 (95% CI = 2.9-56.4)	36	
コホート内症 症例対照研究	面接	父親の農業曝露	OR = 3.8 (95% CI = 1.1-13.4)	37	
症例対照研究		ホルモン製剤	OR = 2.3 (95% CI = 1.2-4.4)	12	
コホート研究	調査紙調査	ジエチルスチルベストロール (Diethylstilbestrol, DES)	OR = 21.3 (95% CI = 6.5-70.1)	13	
症例対照研究	調査紙調査	DES	OR = 3.5 (95% CI = 0.8-15.6)	14	
症例対照研究	面接	バルブロ酸	OR = 5.71 (95% CI = 1.78-18.36)	15	
後ろ向き コホート研究	電話調査	バルブロ酸	RR = 8.72 (95% CI = 4.16-18.30)	16	
症例対象研究	GIS	トリハロメタン (THM) 総量 5種のハロ酢酸 (HAA)	OR = 2.11 (95% CI = 0.89-5.00) OR = 2.45 (95% CI = 1.06-5.67)	33	
コホート内症 症例対照研究	質問紙調査	鉄剤 ベジタリアン インフルエンザ感染 (3ヵ月以内)	OR = 2.07 (95% CI = 1.00-4.32) OR = 4.99 (95% CI = 2.10-11.88) OR = 3.19 (95% CI = 1.50-6.78)	23	
症例対照研究	質問紙調査	魚介類・肉類摂取不足 肥満女性 (BMI ≥ 30) 妊娠高血圧症 悪阻がないこと (妊娠初期) 悪阻 (妊娠後期)	OR = 4.6 (95% CI = 1.6-13.3) OR = 2.6 (95% CI = 1.2-5.7) OR = 2.0 (95% CI = 1.1-3.7) OR = 1.8 (95% CI = 1.2-2.8) OR = 7.6 (95% CI = 1.1-53)	34	
症例対照研究*	面接	魚介類 果物 レバー 燻製品 レバー ワイン	OR = 2.33 (95% CI = 1.03-5.31) OR = 5.10 (95% CI = 1.31-19.82) OR = 5.21 (95% CI = 1.26-21.50) OR = 2.46 (95% CI = 1.15-5.29) OR = 4.38 (95% CI = 1.34-14.26) OR = 1.98 (95% CI = 1.01-3.86)	35	
症例対照研究	診療記録	食事治療をうけている妊娠糖尿病 食事治療をうけている妊娠糖尿病または 経口ブドウ糖負荷試験の異常	OR = 3.98 (95% CI = 1.97-8.05) OR = 2.44 (95% CI = 1.40-4.25)	41	

* 尿道下裂と停留精巣を併せて検討 (全項目または一部の項目)

3. 先天性心疾患

(1) 環境化学物質

Zierler(1988)らは、1980-1983年にマサチューセッツ州で出生した全児を対象とする登録ベースの症例対照研究を行い、母親が妊娠中に摂取した飲料水中の化学物質と先天性心疾患との関連を検討した(症例270例, 対照665例)⁴²⁾。母親の摂取した飲料水中の汚染物質レベルに関する情報は、母親が妊娠中に居住した地域の公共の水道水から得られたサンプルの定期的な水質分析の記録から利用できた。母親の健康、妊娠管理および人口統計学的特性は電話インタビューによって得られた。ヒ素、鉛、水銀及びセレン等の9種の無機金属が、先天性心疾患との関連を検出するために分析された。ヒ素はどのような検出できるレベルにおいても大動脈縮窄症のリスクを約3倍上昇させた(OR = 3.4, 95%CI = 1.3-8.9)。一方、飲料水中の検出できるレベルのセレンは、セレンを検出できない場合に比べて先天性心疾患のリスクを有意に低下させた(OR = 0.62, 95%CI = 0.40-0.97)。量反応関係は、セレン曝露の4レベルにおいて観察された。

Rankin(2009)らは、1985-1990年に英国の北部低汚染地域に居住する出産を経た母親を対象に、先天異常に関する症例対照研究を行い、妊娠初期の黒煙(BS; 空気力学的な直径 $4\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満の粒子状物質)及び二酸化硫黄(SO_2)の曝露と先天異常のリスクとの関連を検討した⁴³⁾。症例のデータは全てNorthern Congenital Abnormality Surveyの管理データにより確認され、対照は全出生に関する国のデータが使われた(症例3,197例: 先天性心疾患1,286例; 対照242,628例: 無作為標本15,000例)。周囲の大気汚染監視ステーションから得られたBSと SO_2 に関するデータは、妊娠初期に母親の住居の10km以内の全てのモニターから毎日読みとられたデータの総汚染曝露量の平均値を求めるのに使われた。神経系の先天異常とBSの間に有意であるが、弱い正の関連がみられた(総BSの $1000\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加につきOR = 1.10, 95%CI = 1.03-1.18)。全先天性心疾患及び動脈管開存と SO_2 との間に有意な負の関連がみられた(SO_2 の4分位の最低濃度群に対して他の群のOR < 1)。全体として、北部地域の母親のBS及び SO_2 への曝露は、先天異常のリスクに及ぼす影響は限定的なものであった。

先行研究から、トリクロロエチレン(TCE)が選択的な心臓催奇形性があることが示唆されている。Yauck(2004)らは、TCEの発生源の近くに母親が居住することが、先天性心疾患(CHD)の児を出産する確率が高めるといふ仮説を検証するために、1997-1999年にウィスコンシン州ミルウォーキーで生まれた4,025人の幼児を対象に症例対照研究を行った⁴⁴⁾。対象者は病院と出生記録から疾患の有無を確認された。地理的情報システムを用いて、母の住居とTCEの発生源との距離を計算した。classification tree analysisにより、母親のTCE曝露及び年齢を2区分する適当な値を定義した(曝露群: 少なくとも1つのTCE発生源から1.32マイル以内の居住; 高齢群:

38歳以上)。母親が高齢・曝露群に属する割合は、患児のほうが対照よりも6倍以上高かった(3.3% [8/245] 対0.5% [19/3,780])。他の変数で調節した後でも、母親が高齢・曝露群に属する場合、CHDに対するリスクは、母親が高齢・非曝露群に属する場合に比べ3倍以上であった(OR = 3.2, 95%CI = 1.2-8.7)。母親の高齢、飲酒、慢性高血圧と糖尿病の既往は、各々CHDと関連がみられた(各々ORs = 1.9, 2.1, 2.8, 4.1; 95%CI = 1.1-3.5, 1.1-4.2, 1.2-6.7, 1.5-11.2)。しかし、TCE発生源の近くに居住するだけでは、有意な関連はみられなかった。これらの調査結果から、母親の年齢とTCE曝露との交互作用によりCHDのリスクが上昇することが示唆された。

TikkanenとHeinonen(1992)は、フィンランドで登録ベースの症例対照研究を行い、先天性心疾患に対する母親の職業性のリスク要因を、質問紙調査と面接により検討した⁴⁵⁾。症例は、1982-1983年にフィンランドで生まれ、CHDと診断された全症例で、対照は同時期に生まれた健康児から無作為に選ばれた(症例406例, 対照756例)。母親の職業性のあらゆる化学物質へ曝露は、症例群のほうが対照群よりも高頻度であった(35.8% vs. 26.2%, $P < 0.01$)。特定の化学物質では、母親の染料、ラッカーまたは塗料への曝露は、先天性心疾患のリスクに有意に関連していた。妊娠初期の有機溶媒への曝露は、心室中隔欠損のリスクを有意に増加させた($P < 0.05$)。

Strickland(2009)らは、ジョージア州アトランタで、1986-2003年に妊娠し、少なくとも妊娠20週に達している妊婦コホートを対象に、妊娠3-7週の居住地周囲の大気汚染レベルと心血管奇形のリスクとの関連を調べた⁴⁶⁾。このコホートを対象とし、ポピュレーションベースのサーベイランスを行っているMetropolitan Atlanta Congenital Defects Programから得られるサーベイランス記録は、心血管奇形を分類するためにレビューされた。最近8時間のオゾンの最大値、一酸化炭素、二酸化窒素、空気力学的な直径の平均値が $10\mu\text{m}$ 未満の粒子状物質(PM10)及び二酸化硫黄の24時間平均値は、中央に位置する固定モニターから得られた。これらの汚染物質と先天性心疾患との関連を、ポアソン回帰モデルを用いて解析された。PM10と動脈管開存との間にのみ有意な関連がみられた(PM10レベルが四分位の範囲の増加に対してOR = 1.60, 95%CI = 1.11-2.31)。

Baltimore-Washington Infant Studyでは、1981~1989年にメリーランド、コロンビア特別区及び北ヴァージニアの隣接した郡で発生したいくつかの主要な心臓奇形と関連した要因を発表した。Wilson(1998)らは、これらのうち主要な8奇形の潜在的な原因となる寄与因子(attributable fraction)を提示した⁴⁷⁾。要約すると、寄与因子は、発育不全左心(hypoplastic left heart)の13.6%(4因子)から完全な心室中隔を備えた大血管転位(transposition of great arteries)の30.2%(7因子)までの範囲であった。主な因子は以下の通りである。1) 完全な心室中隔を伴った大血管転位: 父親のマリファナ使用7.8%, 2) ファロー四徴症(tetralogy of Fallot): 父親の麻酔3.6%, 3) ダ

ウン症候群を伴った心房心室中隔欠損 (atrioventricular septal defect) : 塗装 5.1%, 4) 発育不全左心 : 溶剤 / 脱脂剤の曝露 4.6%, 5) 大動脈縮窄症 (coarctation of aorta) : 交感神経興奮薬 5.8%, 6) 分離された膜質の心室中隔欠損症 (ventricular septal defect) : 農薬の曝露 5.5%, 7) 複合 / 多重の膜質の心室中隔欠損症 : 毛染め剤 3.3%, 8) 心房中隔欠損症 (atrial septal defect) : 尿路感染症 6.4%. このような因子が疾病の原因ならば, 割合の高い寄与因子に関して, 妊娠前または妊娠中の特異的な介入を行うことによって, 疾病予防のできる可能性が示唆された.

4. 口唇・口蓋裂

(1) 環境化学物質

González (2008) らは, メキシコにおいて診療記録による後ろ向き調査を行った⁴⁸⁾. 5年間に発生した口唇・口蓋裂症例は, 男児 504 例及び女児 331 例で, 口唇裂, 口蓋裂と関連のある要因を検討した. 内訳は, 口唇・口蓋裂 (CLP) 70%, 口蓋裂 (CP) 21%, 口唇裂 (CL) 8%, 分離した口唇裂および口蓋裂 1% であった. 男女比は CLP では 1.7, CL では 1.7, および CP では 1 であった. 産業, 農業および陶器製造業の従事と同様, 先住民族が居住している自治体では高い有病率を示した. 母親及び父親の年齢, 流産率及び出産歴と疾患の間に有意な関連がみられた. 母親の農業従事から農薬曝露との関連が示唆された.

Romitti (2007) らは, 1966-2005 年に出版された論文をメタアナリシスすることにより, 口唇・口蓋裂と農薬曝露との関連を調べた⁴⁹⁾. 230 編の原著論文を詳細にレビューし, 19 編に絞り込んだうえで, 最終的な解析を行った. 母親の職業性の農薬曝露は, 口唇・口蓋裂のリスクを上昇させた (OR=1.37, 95% CI=1.04-1.81). 一方, 父親の職業性の農薬曝露 (OR=1.16, 95% CI=0.94-1.44) や母親の何らかの居住環境曝露 (OR=0.77, 95% CI=0.20-2.96) との関連は弱かった.

Hwang と Jaakkola (2008) は, 2001 ~ 2003 年における台湾の新生児 721,289 人中の口唇・口蓋裂 (CL/P) の全症例 653 例と無作為抽出された対照 6,530 例によるポピュレーションベースの症例対照研究を行った⁵⁰⁾. 地理的情報システム (geographic information systems, GIS) を利用して, 妊娠の最初の 3 ヶ月の間における二酸化硫黄 SO₂, 酸化窒素 NO_x, オゾン O₃, 一酸化炭素 CO 及び粒径が 10 μm 以下の大気中に浮遊している粒子状物質 (PM₁₀) に対する逆距離加重法 (inverse distance weighting method) による曝露指標を計算した. SO₂, NO_x, O₃ においては 10 ppb の変化に対する, CO においては 100 ppb の変化に対する, PM₁₀ においては 10 μg/m³ の変化に対するオッズ比を求め, 影響評価を行った. CL/P に対するリスクは, O₃ 濃度 (16.7ppb ~ 45.1ppb) に関連して, 妊娠の最初の 1 ヶ月 (OR = 1.20, 95% CI = 1.02-1.39) 及び次の 1 ヶ月 (OR = 1.25, 95% CI = 1.03-1.52) で上昇した. この程度の O₃ 濃度は, 全世界で多数の妊婦が遭遇するレベルである.

Cech (2007) らは, 時間 - 空間クラスタリングプログラ

ム SaTScan を使い, テキサス州ハリス郡において, 1990-1994 年における人口分布で調整した口腔顔面裂症例の地理統計学的分布 (住宅経度と緯度) を調べた⁵¹⁾. さらに, 郵便番号によって割り当てられた地域の症例の有病率と飲料水中のラジウムとラドンのレベルとの関連を可能な限り調べた. 1980 年代以降, 水道水中のラジウム (> 3pCi/L) とラドン (> 300pCi/L) が高レベルであることが知られているハリス郡北西地域において, 予想よりかなり大きい数の口腔顔面裂出生のクラスターが検出された (RR = 3.0, P = 0.043). 間接的な方法ではあるが, 本研究により, 口腔顔面裂症例の有病率と居住地域の放射線レベルとの正の関連が示唆された.

(2) 医薬品

Pradat (2003) らは, 大規模多機関合同 MADRE データベースを用い, 母親の副腎皮質ステロイド曝露と出生児の口唇・口蓋裂との関連を症例対照研究の形で調べた⁵²⁾. MADRE データベースは, 母親の妊娠初期の服薬歴とともに先天奇形児の情報を収集したデータベースで, 主要な 9 奇形の登録が行われている. 1990-2002 年の 13 年間に, 先天奇形症例 11,150 例の母親の妊娠初期の服薬歴が登録されている. 本研究では, 症例は, グループ I (口蓋・口唇裂) 982 例, グループ II (口蓋裂) 304 例及びグループ III (口唇裂) 645 例に分類され, 対照は口唇裂, 口蓋裂以外の先天奇形児とした. コルチコイドを全身で使用した場合に, 口唇裂のリスクが有意に上昇した (OR = 2.59, 95% CI = 1.18-5.67). 本研究から, 副腎皮質ステロイド曝露とダイオキシン曝露の交互作用と解釈することや, 胎児期の農薬曝露が副腎皮質ステロイドの催奇形を敏感にする可能性が考えられた.

(3) 食事

Wang (2009) らは, 世界の中で最も口唇・口蓋裂の有病率の高い地域の一つである北中国の瀋陽において, ポピュレーションベースの先天異常サーベイランスシステムを利用し, 症例対照研究を行った (症例 586 例, 対照 1,172 例)⁵³⁾. 2000 ~ 2007 年の間の全出生 360,990 例を対象に, 口唇裂, 口蓋裂をスクリーニングしたところ, 有病率は出生 1000 あたり 1.76 であった. 口蓋裂の有無にかかわらず口唇裂 (CL±P) と口蓋裂 (CP) の比率は 5.60:1 であった. 全体の男女比は, 2.02:1 であった. CLP と CL は男児の割合が多く (CLP: SR = 2.88:1; CL: SR = 1.86:1), CP は女児の割合が多かった (SR = 0.71:1). 妊娠時の母親の発熱または感冒の既往 (OR = 2.34, 95% CI = 1.06-5.60), 鎮痛剤と解熱剤の使用 (OR = 3.10, 95% CI = 1.41-6.86), 暖房時の換気が少ないこと (OR = 2.25, 95% CI = 1.10-4.60), 週 6 回以上の漬物の摂取 (OR = 3.86, 95% CI = 1.11-13.47) は口唇裂, 口蓋裂のリスクを上昇させた. 一方, 週 4 回以上の肉の摂取 (OR = 0.43, 95% CI = 0.28-0.67), 週 6 回以上の豆類の摂取 (OR = 0.60, 95% CI = 0.41-0.89) は疾病リスクを低下させた. CL±P と CP ではリスクの差がみられ, ほとん

どの環境要因はCPよりもCL±Pに対するリスクと強い関連を示した。

(4) 男女比

Calzolari (2004) らは、ヨーロッパ16ヶ国30登録からなるEUROCATネットワークを利用し、1980-1996年に600万例以上の出生から口蓋裂症例3,852例を同定した⁵⁴⁾。登録間及び同国内において口蓋裂の有病率に有意差がみられた。内訳は、孤発症例2,112例(54.8%)、多重先天奇形のような他の奇形を伴う症例694例(18.0%)、認められた条件に合致する症例1,046例(27.2%)であった。症例の男女比では、女兒の割合が多い傾向がみられ(男女比(sex ratio, SR) = 0.83)、特に、孤発症例でその傾向が強かった(SR = 0.78)。

Owens (1985) らは、1960～1982年にLiverpool Congenital Malformations Registryに登録された顔面裂症例を解析した⁵⁵⁾。1960～82年の間に、この地域には325,727の出生があり、うち544例が顔面裂症例であった。88例の症候群と多重奇形症例を除外すると、顔面裂の有病率は1,000出生当たり1.4だった。顔面裂は、口唇裂のみ(CL)137例、口唇裂と口蓋裂の合併(CL/P)166例、口蓋裂のみ(CP)153例に分類された。各グループの有病率は、それぞれ0.42、0.51と0.47であった。顔面裂の有病率の年次推移では、1960年代中期、後期と1970年代後期に上昇が観察された。CL及びCL/Pグループでは男児が優勢であったが、CPグループは同程度であった(CL 1.52:1, CL/P 1.98:1, CP 1:1)。CLグループの4.4%とCL/Pグループの3%に母親に癲癇の病歴があったが、CPグループには1例だけ(0.6%)だった。

5. 神経管欠損

(1) 環境化学物質

Brender (2006) らは、1995-2000年にテキサス州のメキシコ国境沿いの14郡のいずれかに居住するメキシコ系米国人を対象に症例対照研究を行い、インタビューによってヒ素、カドミウム、鉛及び水銀の重金属への曝露と神経管欠損(NTD)との関連を調べた(症例184例、対照225例)⁵⁶⁾。対象者の一部からは血液、尿の生体試料を採取し、血中鉛濃度、尿中ヒ素、カドミウム及び水銀濃度を測定した。対象者全体では有意な関連はみられなかったが、最も収入の多いグループでは、症例の母親群は、対照の母親群よりも約9倍、尿中水銀濃度が $562\mu\text{g/L}$ 以上の高いレベルを示した(95% CI = 1.4-57)。妊娠前後の期間に木炭を燃やしたことがあると報告した女性では、児がNTDであるリスクが42倍上昇した(95% CI = 1.1-16)。

Fear (2007) らは、イングランドにおいて診療記録を基に症例対照研究を行い、神経管欠損(NTD)と父親の職業との関連を検討した⁵⁷⁾。症例は、オックスフォードシャーまたは西部バークシア(イングランド)で1970～1987年にNTDと診断された694例で、対照には母親の出生年と妊娠年をマッチさせた694例が出生データベースから無作

為に選ばれた。父親の職業性の農薬(OR = 2.69, 95% CI = 1.09-6.65)と動物(OR = 2.51, 95% CI = 1.01-6.25)への曝露は、児のNTDのリスクを有意に高めた。症例の父親の職業では、農家、植木屋及び肉屋が対照より多かった。一方、父親の職業性の炭化水素の吸入(OR = 0.63, 95% CI = 0.46-0.87)や金属加工オイル・ミスト(OR = 0.48, 95% CI = 0.27-0.87)への曝露は、リスクを軽減した。

Lacasaña (2006) らは、メキシコにおいて2000-2001年の神経管欠損(NTD)の疫学サーベイランスシステムの記録に基づいて、151組の症例対照研究を行った⁵⁸⁾。対照は、症例と同じ産科施設利用者から選ばれ、質問紙調査(一般、食事)により両親の農業従事と児の無脳症との関連を検討した。母親が、最後の月経の3ヵ月前から1ヶ月後の期間(acute risk period, ARP)に農業に従事していたことは、無脳症のリスクを上昇させた(OR = 4.57, 95% CI = 1.05-9.96)。父親がARPまたはそれ以前の期間(non-acute risk period, NARP)にかかわらず農薬を使用したことは、無脳症のリスクを上昇させた(ARP: OR = 2.50, 95% CI = 0.73-8.64; NARP: OR = 2.03, 95% CI = 0.58-7.08)。

Rull (2006) らは、1987-1991年にカリフォルニアで行われた神経管欠損(NTD)に関する2つの症例対照研究のデータをプールして、妊娠初期に、特定の農薬または物理化学的性質が同じ農薬群が散布される地域の近くに居住することがNTDのリスクを上昇させるかを検討した⁵⁹⁾。母親の農薬散布の1,000m以内の居住は、母親の住所と農薬使用報告書及び作物地図で確認された。単一農薬モデルでは、いくつかの農薬は、研究集団、母の人種、教育レベル、喫煙及びビタミン摂取で調節後もNTDに関連していた。階層的複合農薬モデルでは、benomylとmethomylのみがNTDと関連する可能性が示唆された。NTDのリスクの上昇は、無脳症あるいは二分脊椎のサブタイプにおいても、アミド、ベンゾイミダゾール、カルバミン酸メチルあるいは有機リン剤に分類される化学物質への曝露及び曝露される農薬の種類の数に関連していた。

Blatter (1997) らは、オランダにおける多施設合同症例対照研究によって、母親の職業性の曝露と児の二分脊椎との関連を、郵送による質問紙調査と電話インタビューを併用して検討した⁶⁰⁾。症例は、オランダで1980～1992年に生まれ、対照は病院及び一般集団から補充された(症例112例、対照411例)。母親の農業従事(OR = 3.4, 95% CI = 1.3-9.0)は、児の二分脊椎のリスクを有意に上昇させた。父親の低濃度の溶接ヒューム(OR = 1.6, 95% CI = 1.0-2.6)及び溶接時のUV放射線(OR = 2.6, 95% CI = 1.2-5.6)への曝露は二分脊椎のリスクを有意に上昇させた。

Brender (1990) らは、1981-1986年にテキサスにおける出産・死産記録のデータを用いて、ポピュレーションベースの症例対照研究の形で、父親の職業と無脳症との関連を検討した(症例721例、対照1,464例)⁶¹⁾。父親の職業性の有機溶剤曝露(OR = 2.53, 95% CI = 1.56-4.10)、特に塗装工(OR = 3.43, 95% CI = 1.83-6.43)は無脳症のリスクを有意に上昇させた。父親の職業性の農薬曝露(OR

= 1.28, 95%CI = 0.77-2.13) は有意ではなかった。

(2) 食事

Milunsky (1989) らは、米国において妊娠 16 週頃、血清 α -フェトプロテインのスクリーにんぎまたは羊水穿刺を受けている女性 22,776 人を対象に、総合ビタミン剤、特に、葉酸摂取と神経管欠損のリスクとの関連を調べた⁶²⁾。対象者のうちの 49 人は神経管欠損を持つ児を出産した。神経管欠損の有病率は、妊娠前後に総合ビタミン剤を全く服用しなかったか、妊娠前のみ総合ビタミン剤を服用した女性では、出生 1000 当り 3.5 であった。一方、妊娠の最初の 6 週間に葉酸を含む総合ビタミン剤を服用した女性では、神経管欠損の有病率は、大幅に低下し、0.9 であった (有病率比 = 0.27, 95% CI = 0.12-0.59)。妊娠 7 週以降に、初めて葉酸を含有している総合ビタミン剤を服用した女性の有病率は、非服用者のと類似していた (有病率比は約 1.0)。

Poretta (2008) らは、スイスにおいて 2001-2007 年に Swiss Paediatric Surveillance Unit に報告されたデータを基に、神経管欠損 (NTD) の有病率とリスク要因を調べた⁶³⁾。140 症例のうち、髄膜瘤 (70%) が最も多く、次いで無脳症 (16%) と脳ヘルニア (14%) であった。2001 ~ 2007 年の NTD の有病率は 0.13 (対 1 千出生) であった。症例を持つ母親のうち、葉酸サプリメントを摂取していた母親は 5% に過ぎず、39% は外国人であったが、これはスイスに住む外国人の割合の約 2 倍であった。

6. ダウン症

(1) 電離放射線

チェルノブイリ事故 (1986 年 4 月 26 日) により、ベラルーシ人口の大部分は電離放射線に被曝した。Zatsepin (2007) らは、1981-2001 年の Belarus National Registry of Congenital Malformations のダウン症候群 (DS) に関するデータを用い、高い線量率の短い曝露か低用量の連続曝露のいずれが DS の有病率に影響を与えるかを、時間傾向を分析することにより検討した⁶⁴⁾。1987 年 1 月に DS 有病率の有意な上昇が観察された (観察された症例 26 例、予想される症例数 9.84; 観察された / 期待される比率 = 2.64, 95% CI = 1.72-3.76)。しかし、汚染または対照地域で長期時間傾向は認められなかった。

Bound (1995) らは、1957 ~ 1991 年にイングランドの北西部のランカシア地域の居住者に産まれる児の先天奇形を調べ、ダウン症候群と核実験による放射線降下量との関連を検討した⁶⁵⁾。ポアソン回帰モデルを用いるグリッド技術によって、その間のダウン症候群の有病率を求めた。調査期間中におよそ 250,000 から 300,000 以上にまで増加した調査地域の人口において、全部で 124,015 例の出産があり、そのうち症例は 167 例であった。1963 年と 1964 年にダウン症候群の有意な上昇ピークと 1958 年には統計学的に有意ではないが弱いピークが観察された。1963 ~ 64 年の増加した有病率が母親の年齢分布の変化の結果であ

たという証拠は得られなかったが、1958 年には 35 歳以上の母親の割合は有意に上昇していた。特にダウン症候群の有病率の増加と、原子兵器の地上核実験により放出された降下物の放射線との間の非常に有意な関連がみられた。1963 ~ 64 のピークは、推定された最大放射線量と一致した。1958 年の小さなピークは、1957 年 10 月に Windscale 原子炉で火災の後、おそらく地上の蓄積物により増強した降下物の放射線への被曝の増加と一致していた。

Sperling (1994) らは、1987 年 1 月の西ベルリンの 21 トリソミーの増加した有病率が、チェルノブイリ原子炉事故の結果として生じた電離放射線への曝露と因果関係があるのか、単に偶然の出来事に過ぎないのかを明らかにするため、1980-1989 年に西ベルリンの毎月の有病率を調査した⁶⁶⁾。当時の西ベルリンの隔離された島のような状況とそのよく組織されたヘルスサービスにより、21 トリソミーの確認は、ほぼ完璧に行われた。1987 年 1 月には、予想されていた 2 ~ 3 例と比較して 12 症例のクラスターが生じた。母親の年齢分布を含む交絡要因を除外した後も、チェルノブイリ原子炉事故の結果として生じた放射線への曝露だけは残った。余分の染色体を細胞遺伝学的解析のできた 7 症例のうち 6 例は母親由来だったことから、不分離が受胎の時期に起こったことを確認できた。母親の減数分裂が受胎時の外的な要因に影響されやすいエラーを起こしやすいプロセスであり、ベルリンにおけるヨウ素欠乏の高い有病率を、考慮すると、大量のヨウ素 -131 はごく短期間に蓄積したであろうと推察され、1987 年 1 月の西ベルリンの 21 トリソミーの有病率の増加は、チェルノブイリ原子炉事故の結果として生じた電離放射線への短期間の被曝と因果関係があると結論付けることができた。

Stoupe (2005) らは、1990-2000 年 (1991 年を除く) の間のイスラエルの全出生 1,108,449 例のデータを用い、ダウン症候群 (DS) の発生と太陽光線と宇宙線の活動のレベルとの関連を検討した⁶⁷⁾。総計 1,310 例の DS 症例が出生前あるいは出生時に検出された (ユダヤ人 1,172 例、非ユダヤ人 138 例)。太陽活動指標 (1989-1999 年における太陽黒点数と 10.7cm の波長における 2,800MHz の太陽電束) は、検出された DS 症例数との関連を検討された。太陽活動指標と、検出された DS 症例数の間に有意の負の相関が認められた (太陽黒点数: $r = -0.78, P = 0.008$; 太陽電束: $r = -0.76, P = 0.01$)。これらより太陽活動と負に関連する宇宙物理学的要因が染色体異常の原因となる可能性を検討すべきと考えられた。また、宇宙線活動レベルと DS の発生との関連がみられた。

(2) 有害廃棄物埋め立て地

EUROHAZCON 研究の研究結果から、有害廃棄物埋め立て地の近くで非染色体性奇形のリスクが 33% 増加したことが示されたが、Vrijheid (2002) らは、ヨーロッパの 23 の有害廃棄物埋め立て地の近くに住む染色体性奇形 245 例と対照 2,412 例に関して、このような地域の居住と染色体性奇形との間に関連があるかを検討した⁶⁸⁾。母の年齢

と社会経済状況による交絡を調整した後、有害廃棄物埋め立て地の近く (0-3km) に住む人々では、さらに離れた地域 (3-7km) に住む人々より染色体性奇形のリスクが有意に上昇した (OR = 1.41, 95% CI = 1.00-1.99)。この結果から、非染色体性奇形で観察されたのと同様に染色体性奇形の場合にもリスクが上昇することが示唆された。

Ⅲ. おわりに

化学物質と主要な先天異常に関して、最近の疫学研究をレビューした。尿道下裂・停留精巣に関しては、最近、少しずつではあるが、胎盤、血液、母乳等の生体試料を用い、直接的な方法で、疾病リスクとの関連を報告した研究が行われてきているが、サンプルサイズや測定技術は十分とは言えない。ダイオキシン類など大量の検体を必要とし、高感度測定に相当の費用のかかる化学物質の測定はほとんど行われていない。一方、他の先天異常に関しては、多くの尿道下裂・停留精巣の研究と同様に、質問紙調査、面接、電話インタビュー、地理的情報システムなど間接的な方法によるものがほとんどである。現時点では、生体試料を用い、直接、化学物質と先天異常との関連を示した研究はきわめて乏しく、両者の因果関係を適切に評価することは困難であった。今後、信頼性の高い研究デザインを用いた大規模な疫学研究の必要性が示唆された。

文献

- 1) The Center of the International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Annual Report 2008 with data for 2006. Rome: 2010.
- 2) 平原史樹, 主任研究者. 厚生労働科学研究費補助金子ども家庭総合研究事業「本邦における先天異常モニタリングの構築と外的・環境因子サーベイランスに関する研究」(課題番号: H19-子ども-一般007)平成20年度研究報告書. 2009.
- 3) Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 1999;107:297-302.
- 4) 倉橋典絵, 笠井世津子, 西條泰明, 佐田文宏, 岸玲子. 内分泌攪乱物質曝露に関する疫学研究の実際と課題—特に尿道下裂と停留精巣について. *日本衛生学雑誌* 2005;60:15-22.
- 5) 岸玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 倉橋典絵, 加藤静恵, 中島そのみ, 他. 内分泌かく乱化学物質の小児への影響に関する疫学研究—現状と課題. *日本衛生学雑誌* 2006;61:19-31.
- 6) Sumiyoshi Y, Hirahara F, and Skamoto S. Studies on the frequency of congenital malformations in Japan and Asian countries. *Congenit Anom* 2000;40:S76-86.
- 7) Kurahashi N, Murakumo M, Kakizaki H, Nonomura K, Koyanagi T, Kasai S, et al. The estimated prevalence of hypospadias in Hokkaido, Japan. *J Epidemiol* 2004;14:73-7.
- 8) Liang C, Wang K, Chen J. Epidemiological study of external genital diseases in 5172 adolescents. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1997;77:15-7. (in Chinese).
- 9) Choi H, Kim KM, Koh SK, Kim KS, Woo YN, Yoon JB, et al. A survey of externally recognizable genitourinary anomalies in Korean newborns. Korean Urological Association. *J Korean Med Sci* 1989;4:13-21.
- 10) Aarskog D. Clinical and cytogenetic studies in hypospadias. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1970;203:Suppl:201+.
- 11) Czeizel A, Huiskes N. A case-control study to evaluate the risk of congenital anomalies as a result of allylestrenol therapy during pregnancy *Clin Ther*. 1988;10:725-39.
- 12) Källén B, Martinez-Frias ML, Castilla EE, Robert E, Lancaster PAL, Kringelbach M, et al. Hormone therapy during pregnancy and isolated hypospadias: an international case-control study. *Int J Risk Safety Med* 1992;3:183-98.
- 13) Klip H, Verloop J, van Gool JD, Koster ME, Burger CW, van Leeuwen FE. Hypospadias in sons of women exposed to diethylstilbestrol in utero: a cohort study. *Lancet* 2002;359:1102-7.
- 14) Brouwers MM, Feitz WF, Roelofs LA, Kiemeny LA, de Gier RP, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr* 2007;166:671-8.
- 15) Rodriguez-Pinilla E, Mejias C, Prieto-Merino D, Fernandez P, Martinez-Frias ML. Risk of hypospadias in newborn infants exposed to valproic acid during the first trimester of pregnancy: a case-control study in Spain. *Drug Saf* 2008;31:537-43.
- 16) Diav-Citrin O, Shechtman S, Bar-Oz B, Cantrell D, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in utero exposure to valproate: evidence of dose relationship in teratogenic effect. *CNS Drugs* 2008;22:325-34.
- 17) Kristensen P, Irgens LM, Andersen A, Bye AS, Sundheim L. Birth defects among offspring of Norwegian farmers, 1967-1991. *Epidemiology* 1997;8:537-44.
- 18) Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, et al. Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect* 2007;115 Suppl 1:8-14.
- 19) Sun G, Tang D, Liang J, Wu M. Increasing

- prevalence of hypospadias associated with various perinatal risk factors in chinese newborns. *Urology* 2009;73:1241-5.
- 20) Hosie S, Loff S, Witt K, Niessen K, Waag KL. Is there a correlation between organochlorine compounds and undescended testes? *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:304-9.
 - 21) Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, et al. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ Health Perspect* 2006;114:1133-8.
 - 22) Waliszewski SM, Infanzon RM, Arroyo SG, Pietrini RV, Carvajal O, Trujillo P, et al. Persistent organochlorine pesticides levels in blood serum lipids in women bearing babies with undescended testis. *Bull Environ Contam Toxicol* 2005;75:952-9.
 - 23) North K, Golding J. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int* 2000;85:107-13.
 - 24) Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, et al. Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect* 2009;117:303-7.
 - 25) Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame retardants in placenta and breast milk and cryptorchidism in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2007;115:1519-26.
 - 26) 厚生労働省医薬食品局化学物質安全対策室. 内分泌かく乱化学物質問題の現状と今後の取組 内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会中間報告書追補その2. 2005.
 - 27) 佐田文宏. 先天奇形. 林謙治監修, 加藤則子, 滝本秀美, 藤原武男, 須藤紀子, 編. 子どもをとりまく環境と食生活—妊娠期からのすこやかな発育・発達のために. 東京: 日本小児医事出版社: 2010. p. 217-59.
 - 28) Weidner IS, Moller H, Jensen TK, Skakkebaek NE. Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect* 1998;106:793-6.
 - 29) Meyer KJ, Reif JS, Veeramachaneni DN, Luben TJ, Mosley BS, Nuckols JR. Agricultural pesticide use and hypospadias in eastern Arkansas. *Environ Health Perspect* 2006;114:1589-95.
 - 30) Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, et al. Cryptorchidism and hypospadias in the Sicilian district of Ragusa and the use of pesticides. *Reprod Toxicol* 2006;22:8-12.
 - 31) Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, Ettore G, Barone P, Lupo L, et al. Elevated incidence of hypospadias in two sicilian towns where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Reprod Toxicol* 2003;17:539-45.
 - 32) Correy JF, Newman NM, Collins JA, Burrows EA, Burrows RF, Curran JT. Use of prescription drugs in the first trimester and congenital malformations. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1991;31:340-4.
 - 33) Luben TJ, Nuckols JR, Mosley BS, Hobbs C, Reif JS. Maternal exposure to water disinfection by-products during gestation and risk of hypospadias. *Occup Environ Med* 2008;65:420-9.
 - 34) Akre O, Boyd HA, Ahlgren M, et al. Maternal and gestational risk factors for hypospadias. *Environ Health Perspect* 2008;116:1071-6.
 - 35) Giordano F, Carbone P, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Figa-Talamanca I. Maternal diet and the risk of hypospadias and cryptorchidism in the offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2008;22:249-60.
 - 36) Wang J, Wang B. Study on risk factors of cryptorchidism. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 2002;23:190-3.
 - 37) Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect* 2004;112:1570-6.
 - 38) Gill WB, Schumacher GF, Bibbo M, Straus FH, 2nd, Schoenberg HW. Association of diethylstilbestrol exposure in utero with cryptorchidism, testicular hypoplasia and semen abnormalities. *J Urol* 1979;122:36-9.
 - 39) Whitehead ED, Leiter E. Genital abnormalities and abnormal semen analyses in male patients exposed to diethylstilbestrol in utero. *J Urol* 1981;125:47-50.
 - 40) Coscove MD, Benton B, Henderson BE. Male genitourinary abnormalities and maternal diethylstilbestrol. *J Urol* 1977;117:220-2.
 - 41) Virtanen HE, Tapanainen AE, Kaleva MM, Suomi AM, Main KM, Skakkebaek NE, et al. Mild gestational diabetes as a risk factor for congenital cryptorchidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4862-5.
 - 42) Zierler S, Theodore M, Cohen A, Rothman KJ. Chemical quality of maternal drinking water and congenital heart disease. *Int J Epidemiol* 1988;17:589-94.
 - 43) Rankin J, Chadwick T, Natarajan M, Howel D, Pearce MS, Pless-Mulloli T. Maternal exposure to ambient air pollutants and risk of congenital anomalies. *Environ Res* 2009;109:181-7.
 - 44) Yauck JS, Malloy ME, Blair K, Simpson PM, McCarver DG. Proximity of residence to

- trichloroethylene-emitting sites and increased risk of offspring congenital heart defects among older women. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:808-14.
- 45) Tikkanen J, Heinonen OP. Occupational risk factors for congenital heart disease. *Int Arch Occup Environ Health* 1992;64:59-64.
 - 46) Strickland MJ, Klein M, Correa A, Reller MD, Mahle WT, Riehle-Colarusso TJ, et al. Ambient air pollution and cardiovascular malformations in Atlanta, Georgia, 1986-2003. *Am J Epidemiol* 2009;169:1004-14.
 - 47) Wilson PD, Loffredo CA, Correa-Villasenor A, Ferencz C. Attributable fraction for cardiac malformations. *Am J Epidemiol* 1998;148:414-23.
 - 48) Gonzalez BS, Lopez ML, Rico MA, Garduno F. Oral clefts: a retrospective study of prevalence and predisposal factors in the State of Mexico. *J Oral Sci* 2008;50:123-9.
 - 49) Romitti PA, Herring AM, Dennis LK, Wong-Gibbons DL. Meta-analysis: pesticides and orofacial clefts. *Cleft Palate Craniofac J* 2007;44:358-65.
 - 50) Hwang BF, Jaakkola JJ. Ozone and other air pollutants and the risk of oral clefts. *Environ Health Perspect* 2008;116:1411-5.
 - 51) Cech I, Burau KD, Walston J. Spatial distribution of orofacial cleft defect births in Harris County, Texas, 1990 to 1994, and historical evidence for the presence of low-level radioactivity in tap water. *South Med J* 2007;100:560-9.
 - 52) Pradat P, Robert-Gnansia E, Di Tanna GL, Rosano A, Lisi A, Mastroiacovo P. First trimester exposure to corticosteroids and oral clefts. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003;67:968-70.
 - 53) Wang W, Guan P, Xu W, Zhou B. Risk factors for oral clefts: a population-based case-control study in Shenyang, China. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009;23:310-20.
 - 54) Calzolari E, Bianchi F, Rubini M, Ritvanen A, Neville AJ. Epidemiology of cleft palate in Europe: implications for genetic research. *Cleft Palate Craniofac J* 2004;41:244-9.
 - 55) Owens JR, Jones JW, Harris F. Epidemiology of facial clefting. *Arch Dis Child* 1985;60:521-4.
 - 56) Brender JD, Suarez L, Felkner M, Gilani Z, Stinchcomb D, Moody K, et al. Maternal exposure to arsenic, cadmium, lead, and mercury and neural tube defects in offspring. *Environ Res* 2006;101:132-9.
 - 57) Fear NT, Hey K, Vincent T, Murphy M. Paternal occupation and neural tube defects: a case-control study based on the Oxford Record Linkage Study register. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007;21:163-8.
 - 58) Lacasana M, Vazquez-Grameix H, Borja-Aburto VH, Blanco-Muñoz J, Romieu I, Aguilar-Garduño C, et al. Maternal and paternal occupational exposure to agricultural work and the risk of anencephaly. *Occup Environ Med* 2006;63:649-56.
 - 59) Rull RP, Ritz B, Shaw GM. Neural tube defects and maternal residential proximity to agricultural pesticide applications. *Am J Epidemiol* 2006;163:743-53.
 - 60) Blatter BM, Hermens R, Bakker M, Roeleveld N, Verbeek AL, Zielhuis GA. Paternal occupational exposure around conception and spina bifida in offspring. *Am J Ind Med* 1997;32:283-91.
 - 61) Brender JD, Suarez L. Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol* 1990;131:517-21.
 - 62) Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, et al. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-52.
 - 63) Poretti A, Anheier T, Zimmermann R, Boltshauser E. Neural tube defects in Switzerland from 2001 to 2007: are periconceptual folic acid recommendations being followed? *Swiss Med Wkly* 2008;138:608-13.
 - 64) Zatsepin I, Verger P, Robert-Gnansia E, Gagnière B, Tirmarche M, Khmel R, et al. Down syndrome time-clustering in January 1987 in Belarus: link with the Chernobyl accident? *Reprod Toxicol* 2007;24:289-95.
 - 65) Bound JP, Francis BJ, Harvey PW. Down's syndrome: prevalence and ionising radiation in an area of north west England 1957-91. *J Epidemiol Community Health* 1995;49:164-70.
 - 66) Sperling K, Pelz J, Wegner RD, Dorries A, Gruters A, Mikkelsen M. Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine months after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation? *BMJ* 1994;309:158-62.
 - 67) Stoupel EG, Frimer H, Appelman Z, Ben-Neriah Z, Dar H, Fejgin MD, et al. Chromosome aberration and environmental physical activity: Down syndrome and solar and cosmic ray activity, Israel, 1990-2000. *Int J Biometeorol* 2005;50:1-5.
 - 68) Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Fazarinc I, et al. Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites. *Lancet* 2002;359:320-2.