

シリーズ 学術研究からの少子化対策—日本衛生学会からの提言に向けて

## 化学物質曝露と子どもの健康との関連に関する研究動向

岩井 美幸<sup>1</sup>, 中山 祥嗣<sup>1</sup>, 磯部 友彦<sup>1</sup>, 小林 弥生<sup>1</sup>, 鈴木 剛<sup>1</sup>, 野村 恭子<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 国立環境研究所環境リスク・健康研究センター

<sup>2</sup> 秋田大学大学院医学系研究科公衆衛生学講座

### Investigation of the Effects of Exposure to Chemical Substances on Child Health

Miyuki IWAI-SHIMADA<sup>1</sup>, Shoji F. NAKAYAMA<sup>1</sup>, Tomohiko ISOBE<sup>1</sup>, Yayoi KOBAYASHI<sup>1</sup>,  
Go SUZUKI<sup>1</sup> and Kyoko NOMURA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Health and Environmental Risk Research, National Institute for Environmental Studies

<sup>2</sup>Department of Public Health, Akita University Graduate School of Medicine

**Abstract** There is mounting concern about the effects of early-life exposure to chemical substances on children's health and development. We summarize the past and ongoing birth cohort studies carried out worldwide on the association between environmental exposure and children's health. Our PubMed search with the keywords 'birth cohort' revealed that the number of articles jumped from 200–300 in the 1980s to over 1,000 in the 1990s. Many of these articles reported elevated risks to children's health posed by chemical exposure owing their vulnerability. At the same time, policies implemented to reduce exposure to lead and dioxins were successful in the past few decades. Research also demonstrated that intervention to reduce exposure to certain chemicals whose exposure routes were well documented was also successful. We summarize the effects of early-life exposure to chemical substances on children's health and development. Our findings will hopefully help safeguard the environment in which future generations grow and live.

**Key words:** birth cohort (出生コホート), exposure (曝露), chemical exposure (化学物質曝露), child health (子どもの健康)

#### 1. はじめに

私たちは日常生活のなかで、多種多様な化学物質の曝露を受けている。曝露媒体として、食事、水、空気、たばこ煙（主流煙、副流煙）、ハウスダスト、日用品などが想定され、曝露経路も経口、経皮、吸入など多岐におよぶ。様々な化学物質が食事、水、空気あるいは日用品などに含まれ、その摂取あるいは使用等を通して、生涯

にわたって継続的に曝露される状況にある(1)。このような曝露に対して、特に胎児期や乳幼児期は、その影響が懸念される時期である。これまでに図1に示すような健康影響〔妊娠するまでの時間(妊孕力): time to pregnancy(2), 流産: miscarriage および早産: preterm birth(3–5), 先天異常: birth defects(4, 6, 7), 低出生体重: low birth weight(4, 5, 8, 9), 精神神経発達影響: neurodevelopmental disorders(5, 10), 内分泌かく乱作用: endocrine disruption(11), 性比: sex ratio(12)]と胎児期あるいは乳幼児期の化学物質曝露との関連が報告されてきた。また Landrigan ら(13)は、Global Burden of Disease Study 2015 の中で、様々な環境汚染による死亡リスクを算出し、その中でも大気汚染によるリスクが大きいことを示した。WHO 2012 でも同様の試算がなされている(表1)。また Landrigan らは、死亡時の年齢階層別に障

受付 2018 年 8 月 5 日, 受理 2018 年 10 月 5 日  
Reprint requests to: Miyuki IWAI-SHIMADA  
Center for Health and Environmental Risk Research, National  
Institute for Environmental Studies, 16-2 Onogawa, Tsukuba, Ibaraki  
305-8506, Japan  
TEL: +81(29)850-2796  
E-mail: iwai.miyuki@nies.go.jp

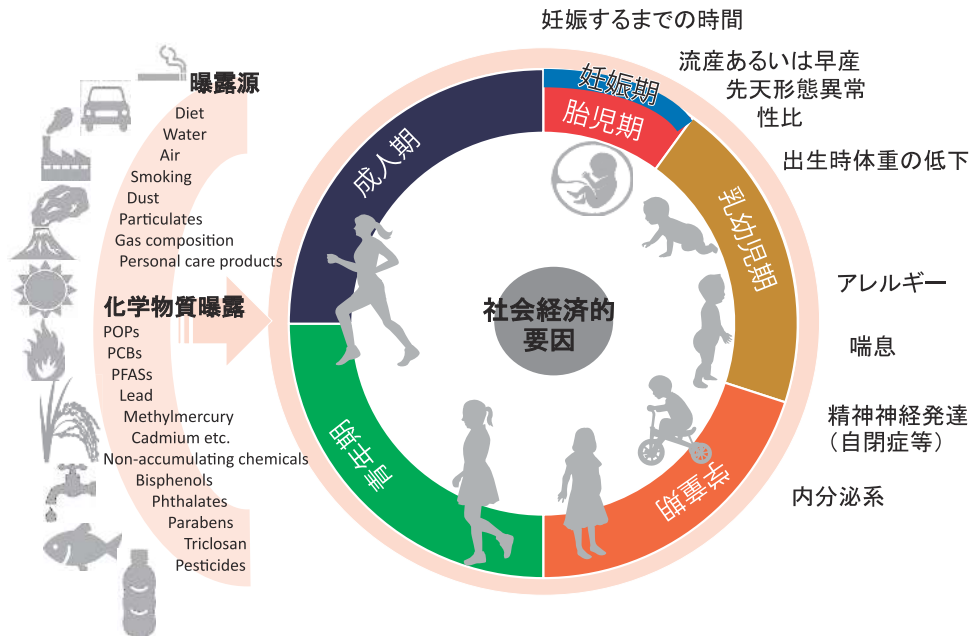


図 1 化学物質曝露とライフステージごとの有害事象との関連。POPs (Persistent Organic Pollutants: 残留性有機汚染物質), PCBs (polychlorinated biphenyls: ポリ塩化ビフェニル), PFAS (perfluoroalkyl substances: 有機フッ素化合物)

表 1 Global Burden of Diseases study (GBD: 2015) における環境汚染リスクファクターによるグローバル推定死亡数 (Global estimated death)

	Global estimated death (million)	95%CI (million)
空気	6.5	5.7-7.3
水	1.8	1.4-2.2
職業上	0.8	0.8-0.9
土壌, 重金属, 化学物質	0.5	0.2-0.8
鉛	0.5	0.2-0.8
全体	9.0	

Landrigan et al., Lancet (2018), p. 462-512, The Lancet Commission on pollution and health (13) を改変

害調整生命年 (disability-adjusted life year: DALY) に対する環境汚染の負荷を試算し、乳幼児期は他の年代と比べると推定された DALY が大きく、子どもの脆弱性を指摘した。本稿は、2018 年 3 月の第 88 回日本衛生学会学術総会で開催された「少子高齢化社会日本における学術研究からの問題提起」シンポジウムで発表した内容に加え、化学物質を対象とした出生コホート調査に関する報告とその影響についてより詳細に解説し、整理したものである。

## 2. 化学物質を対象とした世界各地のコホート調査

文献データベース PubMed を用いて、“birth cohort” というキーワードで検索すると、75,087 件が抽出された (2018 年 7 月 30 日現在)。図 2 は、1980 年代から現在に

至るまでの PubMed で抽出された論文数を年ごとに示している。1980 年代前半では、“birth cohort” というキーワードで抽出される論文数は年に 200 ~ 300 報程度であったが、1990 年代に入ると年に 1,000 報を超すようになった。2017 年には年 5,231 報もの論文が登録され、出生コホート調査という研究スタイルが広く世界各地で実施されていることがうかがえる。また、“birth cohort” に “exposure” というキーワードを追加して検索した場合、出生コホート調査研究の発表数の増加にともなって曝露を扱う論文数も増加する (必ずしも化学物質曝露だけが対象となっていない)。具体的には、1980 年代には年に 10 ~ 20 報程度であった論文数が、1990 年代後半には年に 100 報を超し、2017 年には年 724 報になった。これにはオープンアクセスジャーナルの広がりといった雑誌数自体の数が増えたことも推察されるが (14)、出生コホート調査において様々な曝露を評価する重要性が認識されたことを反映していると考えられる。実際、1980 年から 2018 年までについて、10 年ごとに “birth cohort” で検索される論文数に占める “exposure” の論文数の比をとり、その平均割合をみると、1980 年代 4%、1990 年代 8%、2000 年代 10%、2010 年代 12% と、徐々にその割合が上昇しており、“birth cohort” および “exposure” といった視点の研究に、世界中の研究者が重点を置いていることが示唆される。これら報告の多くは、子どもの健康リスクが増加しているのではないかと懸念、あるいは様々な曝露に対する小児の脆弱性への関心のあらわれである。

こうした背景の中、過去あるいは現在進行中の化学物質を対象とした出生コホート調査事例について、サンプ

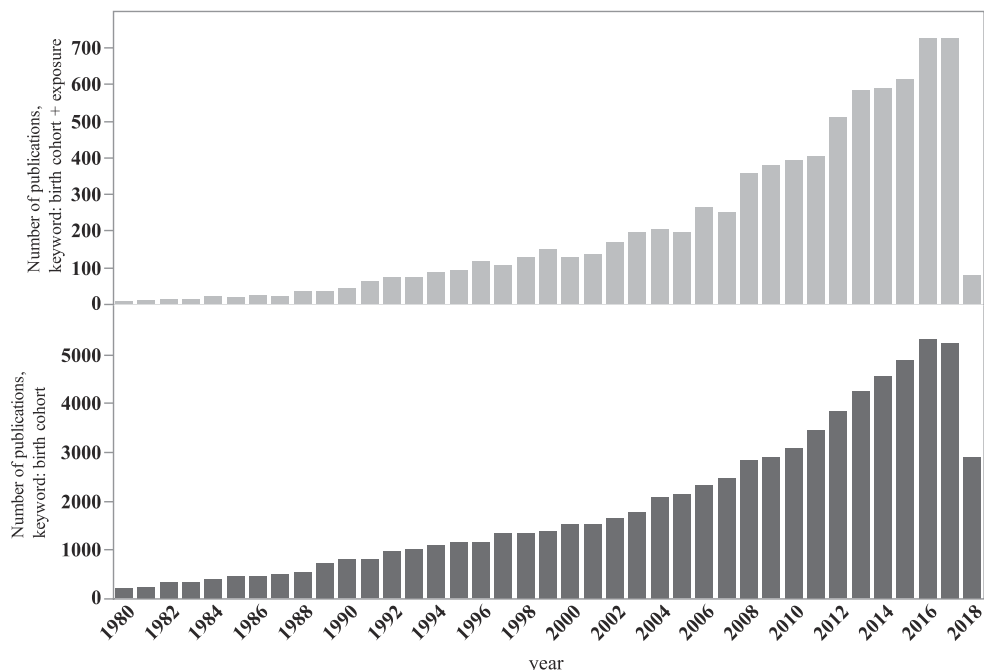


図 2 PubMed での birth cohort (下段), あるいは birth cohort + exposure (上段) をキーワードとした際の年別論文数の推移 (2018 年 7 月 30 日現在)

ルサイズ, 評価対象物質, 分析試料, 対象アウトカムおよび対象地域等を表 2 に整理する。国内で進行しているコホート調査として Japan Environment and Children's Study (JECS) は, 環境省事業として全国 10 万組の親子が参加する大規模な疫学調査「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」であり, 2011 年より実施されている。5 つの領域 (妊娠・生殖, 先天異常, 精神神経発達, 免疫・アレルギー, 代謝・内分泌) と金属類, polychlorinated biphenyls (PCBs), perfluoroalkyl substances (PFASs) 等の POPs (Persistent Organic Pollutants), 農薬, フェノール類およびフタル酸類等の化学物質曝露, 大気汚染, 生活環境あるいは社会経済状況との関連についての研究が進められている (15)。Hokkaido Study (北海道スタディ) は, 環境と子どもの健康に関する研究として 2002 年より進められている。先天異常 (特に尿道下裂, 停留精巣) のリスク要因, 出生体重あるいは神経発達と内分泌かく乱物質 (ダイオキシン類, PCBs, PFASs 等の POPs, フタル酸エステル類等) との関連について報告されている (16, 17)。Tohoku Study of Child Development は, 東北コホート調査として 2001 年より進められ, 出生体重あるいは神経発達とメチル水銀, PCBs あるいは鉛との関連について報告されている (18-20)。その他, メチル水銀の胎児期曝露影響に関して, 重要な知見をもたらした Seychelles Child Development Study, Faroese Birth Cohort および New Zealand Study (21), PCBs 等の POPs 曝露影響として Dutch PCB/Dioxin Study (22), Oswego Newborn and Infant Development Project (23), Michigan Cohort および North Carolina Cohort (24), 鉛の曝露影響

として Port Pirie Cohort, Cincinnati Lead Study Cohort, Boston Birth Cohort (25), Mexico City Prospective Lead Study (26) および Rochester Longitudinal Lead Study (27) などが挙げられる。これらのコホート調査は, 規模は小さいが, その研究成果は現在の出生コホート調査およびリスク評価の礎となっている。また, 2000 年以降アジアで非常に多くの出生コホート調査がはじまり, 例として, 中国では Laizhou Wan Birth Cohort, Nanjing Medical University Birth Cohort および Shanghai Birth Cohort, 韓国では Environment and Development of Children Study, The Mothers and Children's Environmental Health Study および Panel Study on Korean Children 等, マレーシアでは Universiti Sains Malaysia Pregnancy Cohort Study, ネパールでは Nepali Birth Cohort Study in Chitwan Valley, フィリピンでは Cebu Longitudinal Health and Nutrition Survey, 台湾では Taiwan Maternal and Infant Cohort Study などがあり, サンプルサイズも数百から数万まで多彩で非常に多くの出生コホートが進められている (17)。サンプルサイズの大きい国家規模のプロジェクトとしてエコチル調査 (15) の他に, ノルウェーの Norwegian Mother and Child Cohort Study (28), デンマークの Danish National Birth Cohort (29) および韓国の Korean Children's Environmental Health Study が進行中である。ノルウェーが 9 万人 (1999 年より開始), デンマーク (1997 年より開始) および韓国 (2015 年より開始) が日本と同じ 10 万人規模である。ノルウェーでは妊娠, 低体重, 先天形態異常, 喘息, アレルギー, 糖尿病, 癌, 自閉症等をアウトカムとし, 感染, 栄養, 職業およびライフスタイル (アルコール

表 2 化学物質を対象とした出生コホート調査事例

英語名	サイズ	評価物質	対象試料	アウトカム	対象地域	引用
Japan Environment and Children's Study	103,099	金属類, PCBs, PFASs 等の POPS, 農薬, フェノール類, フタル酸類等	母体血, 臍帯血, 母乳, 毛髪, 尿	妊娠・産後, 先天奇形, 精神神経発達, 免疫・アレルギー, 代謝・内分泌	全国 15 の地域	(15)
Hokkaido cohort: Hokkaido Study on Environment and Children's Health	20,926	ダイオキシン類, PCB, PFASs 等の POPS, フタル酸類, ビスフェノール A 等	母体血, 臍帯血, 母乳, 毛髪	先天異常, 出生体重, アレルギー, 神経発達	北海道内	(16, 42)
Sapporo cohort: Hokkaido Study on Environment and Children's Health	514	ダイオキシン類, PCB, PFOS 等の POPS, フタル酸類, ビスフェノール A 等	母体血, 臍帯血, 母乳, 毛髪	出生体重, アレルギー, 神経発達	札幌市内	(16, 42)
Tohoku Study of Child Development	1,323	メチル水銀, 鉛, PCB 等 POPS	母親の毛髪, 母体血, 臍帯血, 胎盤, 母乳	出生体重, 神経発達 (NBAS, KSPD, BSID, FTII, K-ABC, WISC (ほか))	宮城県内 2 地域	(17, 18)
Danish National Birth Cohort	101,042	※ 1	臍帯血, 母体血	妊娠の合併症・初期の曝露による子どもへの疾病・胎児の発育とその決定因子, 投薬と感染症の影響等	デンマーク国内	(29)
The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa)	90,000	※ 2	臍帯血, 母体血	妊娠: 出産, 子癩, 未熟児, 低体重, 先天異常, 喘息, アレルギー, 糖尿病, 癌, 多発性関節症, 自閉症, ADHD	ノルウェー国内	(28)
Christchurch Health and Development Study (CHDS)	1,265	鉛	乳歯	精神・神経発達影響	クライストチャーチ在住者	(43)
Faroese Birth cohort Study	1,022	メチル水銀, PCBs, 鉛等	母親の毛髪, 臍帯血	発達影響 (WISC-R, CVLT, BNT 等)	フェロー諸島住民	(21)
The North Carolina Cohort	912	PCBs, DDE	母乳	発達影響 (NBAS, BPDI, MSCA)	ノースカロライナ	(24)
Port Pirie Cohort	831	鉛	血液	発達影響	鉛精錬所のある市	(44)
The Seychelles Child Development Study	779	メチル水銀	母親の毛髪	発達影響 (WISC-III, CVLT, BNT 等)	セイシェル諸島住民	(21)
The Oswego Newborn and Infant Development Project	559	PCBs	母親の魚の摂取量	発達影響 (NBAS, CPT), MRI 脳梁	オスウェゴ	(23)
Mothers and Children's Health and Environment	500	鉛, 水銀, カドミウム	血液, 尿	発達影響, アレルギー, アトピー, 喘息等	韓国内の 3 地域	(17)
The Dutch PCB/Dioxin Study	418	PCBs	母体血, 母乳, 臍帯血, 子血液	発達影響, 甲状腺ホルモン	オランダ 2 地域	(22)
The Michigan Cohort	313	PCBs	母体血, 臍帯血	発達影響 (FT II, MSCA, WISC-R)	ミンガン	(24)
Cincinnati Lead Study Cohort	305	鉛	血液	発達影響 (BSID, WISC-R)	鉛汚染地域の低所得者層	(45)
Boston Birth Cohort	249	鉛	血液	発達影響 (WISC-R)	Brigham & Women's Hospital での出生児	(25)
Rochester Longitudinal Lead Study	240	鉛	血液	発達影響 (Stanford-Binet Intelligence Scale)	ロチェスター在住者	(27)
The New Zealand Study	238	メチル水銀	母親の毛髪	発達影響 (WISC-R (ほか))	ニュージーランド	(21)
Mexico City Prospective Lead Study	157	鉛	血液	発達影響 (WISC)	メキシコシティの出生児	(26)

※ 1 予め規定していない。母体血と臍帯血バンク, 食事調査

※ 2 感染, 職業, ライフスタイル (アルコール, 薬物, 喫煙, 社会状況), 母体血, 臍帯血バンク, 食事調査, 質問票

NBAS: Neonatal Behavioral Assessment Scale, KSPD: Kyoto Scale of Psychological Development, BSID: Bayley Scales of Infant Development, FTII: Fagan Test of Infant Intelligence, K-ABC: Kaufman Assessment Battery for Children, WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children, CVLT: California Verbal Learning Test, BNT: Boston Naming Test, WRAML: Wide Range Assessment of Memory and Learning, CPT: Continuous Performance Test, MSCA: McCarthy Scales of Children's Abilities, WPPSI: Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

ル、喫煙および社会状況等)を主な曝露要因として調査を進め、母体血、臍帯血のバンキングも実施される。デンマークでは、妊娠合併症、初期の曝露による子どもの疾病および胎児の発育をアウトカムとし進めている。ここでは特定の曝露を予め規定せず、母体血と臍帯血のバンキングも実施される。これら大規模な出生コホート調査は、2000年前後以降に開始された比較的新しい調査である。発生頻度の少ない疾病や複数の曝露影響を評価する上で重要であり、成果に至るまでの道のりは長いものの、得られる成果は大きい。

### 3. 胎児期・乳幼児期の化学物質曝露と 関連が報告されたアウトカム

表3では、胎児期・乳幼児期の曝露および現在の曝露(current exposure)に分け、関連が報告されたアウトカムを整理した。なお、Children's Healthの特集をしていることから、2010年以降にEnvironmental Health Perspectives 発表された論文のみを対象とした。ここで示したように、近年でも金属類、POPs、農薬、フェノール類あるいはフタル酸エステル類などの胎児期・乳児期曝露との関連が報告されていた。これらの物質の影響は多岐にわたり、妊孕力、先天異常、精神神経発達(ADHD: Attention-deficit hyperactivity disorder, LD: Learning disability および自閉症あるいはIQ: Intelligence quotient への影響など)、内分泌かく乱作用、肥満および免疫・アレルギーに関するものなどが報告されている。また胎児期・乳児期の化学物質曝露と成人以降のアウトカムとの関連を解析した報告もあり、長期的な追跡の必要性を示唆している。胎児期・乳児期の曝露のみならず、物質によっては現在の曝露との関連も報告され、適切な曝露評価のために、どの媒体(血液や尿など)をいつ(胎児期、乳児期など)採取するべきか、評価対象物質ごとに十分検討する必要がある。さらに、論文化されるデータは、ほとんどが曝露と影響に関連性の認められた場合のみに限られており、関連性が認められない場合については結果が公表されないことが多い(publication bias)。このように関連がみられなかった場合についても、本当に影響が無いのか、それとも想定外の交絡要因等により影響が観察されなかったのか、曝露レベルが低かったのかなど、注意深く取り扱う必要がある。大規模出生コホート調査のもう一つの特徴として、サンプルサイズが大きくなると検出力があがることから、大規模出生コホート調査で関連がみられなければ、結果の確実性が高くなる。一方で標本サイズが極端に大きいと、対立仮説の帰無仮説からの隔たりがわずかでも検出力が高くなりすぎることも指摘されており、検定結果だけでなく、効果の大きさ(オッズ比や回帰係数等)、信頼区間など指標も参考に結果を解釈していくべきとされている(30)。

## 4. 曝露源対策によって低減がみられた事例

### 4-1. 鉛

鉛は、加工しやすく古くから利用されてきた金属の一つで、生体に有害な金属であり、低濃度であっても子どもに対するIQ低下等の精神神経発達影響が報告されている(31, 32)。これまでに、有鉛ガソリンの廃止、鉛水道管の切り替えなど曝露削減の取り組みがなされている。図3に米国の年代ごとの血中鉛濃度、ガソリン中鉛使用の関係を示す。折れ線は米国のデータであるが、ガソリン中鉛の使用の低下とともに血中鉛濃度が低下している(13)。1970年代に米国、EUで無鉛ガソリンへの移行が進み、日本でも1975年にレギュラーガソリン、その後ハイオクガソリンへの鉛の添加が禁止され、それ以降は急激に大気中の濃度が減少していることが報告されている(33)。多くの先進国で、有鉛ガソリン廃止と環境汚染改善の結果、国民の血中鉛濃度を劇的に減少したと考えられる(34)。このような環境政策によって、一般人の血中鉛は低濃度になったものの、より低い濃度レベルでも胎児期および現在の曝露による子どもへの精神神経発達(特にIQ)への影響が報告され、さらなる曝露源対策が課題である。

### 4-2. ダイオキシン類

ダイオキシン類は、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)に含まれる物質であり、環境中での残留性、生物蓄積性、人や生物への毒性が高く、長距離移動性が懸念される残留性有機汚染物質(POPs)である。POPs条約では、これらPOPsに対して、製造及び使用の廃絶・制限、排出の削減、さらに、これらの物質を含む廃棄物等の適正処理等を規定している。環境省では、国民のダイオキシン類の曝露を低減するために、ダイオキシン類対策特別措置法の施行、焼却施設の改善、廃棄物の十分な管理を進めるとともに、「ダイオキシン類の人への蓄積量調査」(平成14~22年度)、「ダイオキシン類をはじめとする化学物質への人へのばく露量モニタリング調査」(平成23年度)及び「化学物質の人へのばく露量モニタリング調査」(平成24~28年度)などのバイオモニタリング事業を進めてきた(35)。当該調査で公表されている2002年から2015年の血中ダイオキシン類の各年の中央値(pg-TEQ/g-lipid)及び食事由来ダイオキシン類摂取量中央値(pg-TEQ/kg体重/日)と、環境省環境調査平成27年度報告書(36)の大気中(pg-TEQ/m<sup>3</sup>)、水質(pg-TEQ/L)のダイオキシン類測定結果を、年度ごとに図4に示した。各年度は調査地域、調査対象者は異なるが、近似曲線を見る限り徐々にその曝露レベルは低下していると考えられる。一方で、環境調査平成27年度報告書では大気や水質以外に土壌も調査しており、濃度の減少傾向が認められなかったことが今後の課題とされている。しかしながら、全体としては上述の通り、ダイオキシン類対策特別措置法の施行など

表 3 胎児期・乳幼児期曝露, 現在の化学物質曝露と関連が報告されたアウトカム

物質名	試料	アウトカムとの関連あり		関連なし	引用文献
		胎児期・乳幼児期曝露	現在の曝露		
Lead	blood	ADHD (7-8y, 臍帯血), 血圧 (7-13y, 臍帯血)	IQ (8-12y, 子血), IGF1 (10-13y, 子血), ADHD (8-13y, 子血), 自閉症 (5-13y, 子血), 聴力 (20-69y, 血)	胎児期・乳幼児期曝露 または現在の曝露評価の適切な選択	(45-50)
Cadmium	blood, urine	出生時体格 (妊尿)	LD, ホルモン (6-13y, 子尿), IQ (5y, 子尿) 聴力 (20-69y, 血), 高血圧 (尿), 心疾患死亡 (尿, 血液)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(51-57)
Manganese	hair, blood		IQ, 注意記憶, 問題行動 (6-13y, 子毛髪, 子血, 水)	現在の曝露評価	(46-51)
Polychlorinated biphenyls (PCBs)	blood, breast milk	ジアラリア抗体 (5-7y, 母乳), 過体重 (6-7y, 臍帯血), BMI (7y), ADHD, IQ (8y, 臍帯血), 喘息 (20y, 妊血), 発達 (6, 11mo)	IgG, IgA (6mo, 子血), IgE (7y, 子血)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(52-63)
Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs)	blood	IQ, 社会行動, ADHD, 自閉症 (1-7y, 妊血, 臍帯血, 母乳), BMI (7y, 妊血)		胎児期・乳幼児期の曝露評価	(64-75)
Dichloro-diphenyl-trichloroethanes (DDTs)	blood, breast milk	高血圧 (39-47y), ADHD (8y, 臍帯血), 発達 (4-5y, 妊血), BMI (5-7y, 妊血, 臍帯血)	IgG, IgA (6mo, 子血)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(52, 58, 62, 76-83)
Perfluoroalkyl substances (PFASs)	blood (serum)	過体重 (5-9y, 20y, 妊血), 精子の質 (19-21y, 妊血)	ADHD (5-18y, 子血), 喘息 (12-19y, 子血), IgE (10-15y, 子血), 甲状腺 H (-3-13-y, 子血)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(84-91)
Organophosphorus pesticide (OPs)	urine	先天異常 (居住地), 発達 (3y, 居住地), IQ (6y, 妊尿)	妊孕力 (尿), IQ (6-7y, 子尿)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(102-107)
Phthalates	urine	喘息 (5-11y, 妊尿), 発達 (-3y, 妊尿), 問題行動 (4-10y, 妊尿), 血圧 (7y, 妊尿), BMI, 過体重 (7y, 妊尿)	甲状腺ホルモン, IGF (4-9y, 子尿), アレルギン (大人尿), 喘息 (10y, 子尿), IQ (9y, 子尿), 肥満 (6-13y, 子尿)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(52, 92-106)
Parabens	urine		妊孕力 (尿), 生殖 (尿)	胎児期・乳幼児期および現在の曝露評価	(107-109)

y: 歳, mo: か月, 妊: 妊婦, 子: 子ども, ADHD: Attention-deficit hyperactivity disorder, SDQ: Strength and Difficulties Questionnaire, LD: Learning Disability, IQ: Intelligence Quotient, BMI: Body mass index, IGF: Insulin-like growth factor.

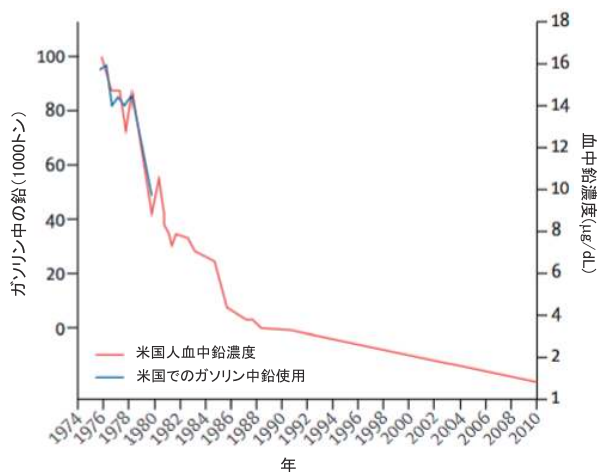


図3 米国の年代ごとの血中鉛濃度の推移。折れ線は血中鉛濃度（折れ線：赤）、米国ガソリン中鉛（折れ線：青）を示す。Landrigan et al., Lancet (2018), p. 462-512, The Lancet Commission on pollution and health を転載 (13)。

の環境政策によって国民の曝露は低減しており、行政による環境政策の良好事例といえる。ただし、ここではあくまで曝露の低減に貢献したという観点で紹介しており、曝露レベルと健康影響の関連や、基準値の根拠となる曝露シナリオ・エンドポイントについては、別途議論の余地がある。

### 4-3. 曝露源が明らかな場合の研究的介入による曝露リスクを最小限にする取り組み

本項ではメチル水銀を対象とし、研究的介入により曝露を最小限にする取り組みについて紹介する。メチル水銀は、食物連鎖を経て、大型魚へと次第に生物濃縮される(37)。そのため食物連鎖の上位にいるカジキ、マグロなどの大型魚および歯クジラ類は、比較的高濃度のメチル水銀を含有し、その摂取を介して我々はメチル水銀に曝露されている。厚生労働省は、国内に流通している

食品を介した汚染物質摂取に関する実態を明らかにすることを目的として、汚染物質摂取量調査を行った。その調査の結果、最近10年間の水銀の推定1日摂取量は平均8.4 µg/人/日で、そのほとんどが魚介類由来であることが分かった(38)。また、柳沼らは日本の妊娠女性を対象に食物頻度摂取量調査(FFQ)の実施とともに13項目の魚介類摂取量を調査し、推定メチル水銀摂取量は42.3 µg/week (6.0 µg/day)と算出され、そのうち43%がマグロやカジキといった大型魚であったと報告している(39)。こういった背景から、メチル水銀の曝露を低減するには、大型魚の摂取量や頻度を控えるような情報提供が効果的と考えられる。その一方で、メチル水銀の曝露を気にして魚食を避けるという食行動は、魚食でしか得られない docosahexaenoic acid (DHA) や eicosapentaenoic acid (EPA) などの不飽和多価脂肪酸などの栄養素が不足する可能性もある(リスクのトレードオフ)。Okenらは、妊娠12~22週の女性に、メチル水銀濃度の低い魚及びDHAを多く含む魚に関して情報提供するランダム化比較介入研究を実施した(40)。対照群、魚摂取に関する情報提供をする群および情報提供+謝礼を渡す群の3群を設定した。その結果、対照群と比較し、情報提供する群および情報提供+謝礼を渡す群において、魚食による水銀の摂取量を増やさずに、DHA摂取量の増加がみられたという介入の効果を報告した。さらに、情報提供+謝礼を渡す群でその介入効果がより顕著であったと報告した。Kirkらも妊娠女性を対象に、魚摂取に関する情報提供を行う介入調査を実施し、3ヶ月で平均毛髪中水銀濃度が21%減少したと報告した(41)。メチル水銀の場合、最も影響が懸念される時期は胎児期である(21)。単に魚食を避けるだけでなく、曝露リスクを最小限にすると共に、必要な栄養素をバランスよく摂取するという情報提供型介入研究は、曝露源が明らかな物質については重要な研究スタイルとなりうる。

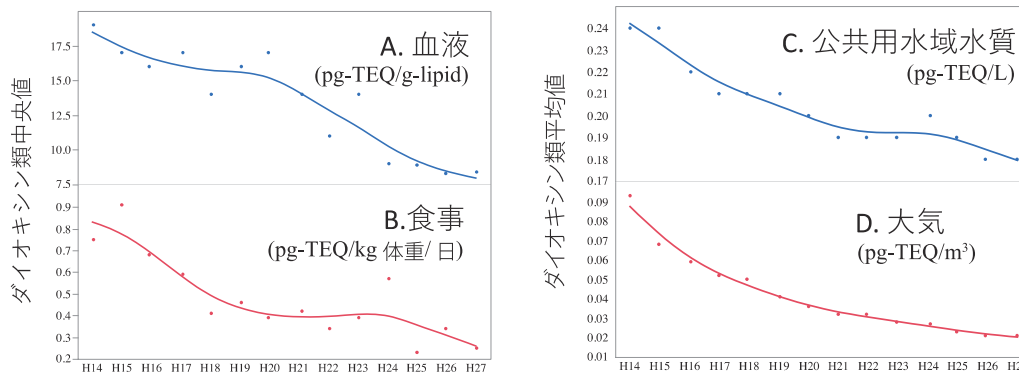


図4 年度ごとの総ダイオキシン濃度推移に対する近似曲線(A: ヒト血中ダイオキシン類濃度中央値, B: 食事由来ダイオキシン類摂取量中央値, C: 公共用水域水質濃度平均値, D: 大気中ダイオキシン類濃度平均値)。引用: 環境省平成14年から平成27年までの日本人における化学物質曝露調査(AおよびB) [http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja_full.pdf) (35), 環境省環境調査平成27年度報告(CおよびD) <https://www.env.go.jp/press/103804.html> (36)

## 5. 結 語

出生コホート調査に関する論文発表の増加とともに曝露に関する論文数も増加していた。このことは、様々な曝露が子どもの健康に影響を与えることへの懸念と考えられた。一方で、環境政策によって曝露レベルを下げることでできた鉛やダイオキシンの事例や、曝露源を特定して体内レベルを低下させることができた介入研究の取り組みは、今後のリスクコントロールを検討する上で重要と考えられた。現在進行中の出生コホート調査（小さなものから大きなものまで含めて）を通して、次の世代の未来を見据え、子どもにとって良い環境に関する科学的な知見の集積が必要である。

## 謝 辞

すべてのコホート調査参加者に感謝致します。

本総説において述べたことは、すべて著者らの責任によるものである。

本研究に関わる利益相反はない。

## 文 献

- (1) 中山祥嗣, 磯部友彦, 岩井美幸, 小林弥生, 小栗朋子, 竹内文乃. エコチル調査における化学物質曝露評価. 日本衛生学雑誌 2018;73(2):156-163.
- (2) Bach CC, Vested A, Jorgensen KT, Bonde JP, Henriksen TB, Toft G. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and measures of human fertility: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 2016;46(9):735-755.
- (3) Ferguson KK, O'Neill MS, Meeker JD. Environmental contaminant exposures and preterm birth: a comprehensive review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2013;16(2):69-113.
- (4) Nieuwenhuijsen MJ, Davvand P, Grelhier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health* 2013;12:6.
- (5) Wigle DT, Arbuckle TE, Turner MC, Berube A, Yang QY, Liu SL, et al. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J Toxicol Environ Health B* 2008;11(5-6):373-517.
- (6) Chen EK, Zmirou-Navier D, Padilla C, Deguen S. Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 2014;11(8):7642-7668.
- (7) Nicoletti D, Appel LD, Siedersberger Neto P, Guimaraes GW, Zhang L. Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2014;30(12):2491-2529.
- (8) Bach CC, Bech BH, Brix N, Nohr EA, Bonde JP, Henriksen TB. Perfluoroalkyl and polyfluoroalkyl substances and human fetal growth: a systematic review. *Crit Rev Toxicol* 2015;45(1):53-67.
- (9) El Majidi N, Bouchard M, Gosselin NH, Carrier G. Relationship between prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and birth weight: A systematic analysis of published epidemiological studies through a standardization of biomonitoring data. *Regul Toxicol Pharm* 2012;64(1):161-176.
- (10) Grandjean P, Landrigan PJ. Neurobehavioural effects of developmental toxicity. *Lancet Neurol* 2014;13(3):330-338.
- (11) Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2015;40(1):241-258.
- (12) 仲井邦彦, 龍田 希. 化学物質ばく露とヒト出生性比. *臨床環境医学* 2016;25(1):9-14.
- (13) Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 2018;391(10119):462-512.
- (14) Laakso M, Bjork BC. Anatomy of open access publishing: a study of longitudinal development and internal structure. *BMC Med* 2012;10:124.
- (15) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, et al. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health* 2014;14:25.
- (16) Kishi R, Araki A, Minatoya M, Hanaoka T, Miyashita C, Itoh S, et al. The Hokkaido Birth Cohort Study on Environment and Children's Health: cohort profile-updated 2017. *Environ Health Prev Med* 2017;22(1):46.
- (17) Kishi R, Zhang JJ, Ha EH, Chen PC, Tian Y, Xia Y, et al. Birth Cohort Consortium of Asia: Current and Future Perspectives. *Epidemiology* 2017;28 Suppl 1:S19-S34.
- (18) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, et al. The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* 2004;202(3):227-237.
- (19) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, et al. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res* 2010;110(7):699-704.
- (20) Tatsuta N, Murata K, Iwai-Shimada M, Yaginuma-Sakurai K, Satoh H, Nakai K. Psychomotor Ability in Children Prenatally Exposed to Methylmercury: The 18-Month Follow-Up of Tohoku Study of Child Development. *Tohoku J Exp Med* 2017;242(1):1-8.
- (21) National Research Council. Toxicological effects of Methylmercury. Washington, DC: National Academy Press, 2000.
- (22) Tuinstra LG, Traag WA, van Rhijn JA, vd Spreng PF. The Dutch PCB/Dioxin Study. Development of a method for the determination of dioxins, planar and other PCBs in human milk. *Chemosphere* 1994;29(9-11):1859-1875.



- (23) Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25(1):11–22.
- (24) Jacobson JL, Jacobson SW. Dose-response in perinatal exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs): the Michigan and North Carolina cohort studies. *Toxicol Ind Health* 1996;12(3–4):435–445.
- (25) Mushak P. New directions in the toxicokinetics of human lead exposure. *Neurotoxicology* 1993;14(2–3):29–42.
- (26) Cantonwine D, Hu H, Tellez-Rojo MM, Sanchez BN, Lamadrid-Figueroa H, Ettinger AS, et al. HFE gene variants modify the association between maternal lead burden and infant birthweight: a prospective birth cohort study in Mexico City, Mexico. *Environ Health* 2010;9:43.
- (27) Hornung RW, Lanphear BP, Dietrich KN. Age of Greatest Susceptibility to Childhood Lead Exposure: A New Statistical Approach. *Environ Health Perspect* 2009;117(8): 1309–1312.
- (28) Magnus P, Birke C, Vejrup K, Haugan A, Alsaker E, Daltveit AK, et al. Cohort Profile Update: The Norwegian Mother and Child Cohort Study (MoBa). *Int J Epidemiol* 2016;45(2):382–388.
- (29) Olsen J, Melbye M, Olsen SF, Sorensen TIA, Aaby P, Andersen AMN, et al. The Danish National Birth Cohort—its background, structure and aim. *Scand J Public Health* 2001;29(4):300–307.
- (30) Lin MF, Lucas HC, Shmueli G. Too Big to Fail: Large Samples and the p-Value Problem. *Inform Syst Res* 2013; 24(4):906–917.
- (31) Bellinger DC. A strategy for comparing the contributions of environmental chemicals and other risk factors to neurodevelopment of children. *Environ Health Perspect* 2012;120(4):501–507.
- (32) Reuben A, Caspi A, Belsky DW, Broadbent J, Harrington H, Sugden K, et al. Association of Childhood Blood Lead Levels With Cognitive Function and Socioeconomic Status at Age 38 Years and With IQ Change and Socioeconomic Mobility Between Childhood and Adulthood. *JAMA* 2017;317(12):1244–1251.
- (33) 食品安全委員会. 鉛に関する食品健康影響について一次報告. 2012. <http://www.fsc.go.jp/fscis/meeting/Material/show/kai20120322ka1> (2019.1.31)
- (34) 産業技術総合研究所. 鉛リスク評価書 (暫定版). [https://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/zantei\\_0.4/Pb\\_0.4.pdf](https://unit.aist.go.jp/riss/crm/mainmenu/zantei_0.4/Pb_0.4.pdf) (2019.1.31)
- (35) 環境省. 日本人における化学物質ばく露量について. 2017. [http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja\\_full.pdf](http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/2017ja_full.pdf) (2019.1.31)
- (36) 環境省. 平成 27 年度ダイオキシン類に係る環境調査結果について. 2017. <https://www.env.go.jp/press/files/jp/105365.pdf> (2019.1.31)
- (37) 島田 美, 佐藤 洋. 水銀. 糸川嘉則 (編). ミネラルの科学と最新応用技術. 特殊ミネラルの機能. 東京: 株式会社シーエムシー出版, 2008, 349–358.
- (38) 渡邊敬浩, 堤 智昭, 片岡洋平, 天倉吉章, 畝山智香子, 松田りえ子. 食品を介したダイオキシン類等有害物質摂取量の評価とその手法開発に関する研究: 国立医薬品食品衛生研究所. 2015. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201522007A> (2019.1.31)
- (39) Yaginuma-Sakurai K, Shimada M, Ohba T, Nakai K, Suzuki K, Kurokawa N, et al. Assessment of exposure to methylmercury in pregnant Japanese women by FFQ. *Public Health Nutr* 2009;12(12):2352–2358.
- (40) Oken E, Guthrie LB, Bloomingdale A, Platek DN, Price S, Haines J, et al. A pilot randomized controlled trial to promote healthful fish consumption during pregnancy: The Food for Thought Study. *Nutr J* 2013;12:33.
- (41) Kirk LE, Jorgensen JS, Nielsen F, Grandjean P. Public health benefits of hair-mercury analysis and dietary advice in lowering methylmercury exposure in pregnant women. *Scand J Public Health* 2017;45(4):444–451.
- (42) 岸 玲子, 荒木敦子, 宮下ちひろ, 伊藤佐智子, 湊屋街子, 小林澄貴, 他. 2 万人規模の出生コーホートと, 500 人規模の小コーホートからなる北海道スタディが目指してきたもの: 環境と子どもの健康—先天異常・発達・アレルギーの 15 年におよぶ経験と成果—. *日本衛生学雑誌* 2018;73(2):164–177.
- (43) Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Early dentine lead levels and subsequent cognitive and behavioural development. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34(2):215–227.
- (44) Tong S, Baghurst P, McMichael A, Sawyer M, Mudge J. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11–13 years: The Port Pirie cohort study. *Br Med J* 1996;312(7046):1569–1575.
- (45) Dietrich KN, Berger OG, Succop PA, Hammond PB, Bornschein RL. The developmental consequences of low to moderate prenatal and postnatal lead-exposure-intellectual attainment in the Cincinnati Lead Study Cohort following school entry. *Neurotoxicol Teratol* 1993;15(1):37–44.
- (46) Riojas-Rodriguez H, Solis-Vivanco R, Schilman A, Montes S, Rodriguez S, Rios C, et al. Intellectual function in Mexican children living in a mining area and environmentally exposed to manganese. *Environ Health Perspect* 2010;118(10):1465–1470.
- (47) Bouchard MF, Sauve S, Barbeau B, Legrand M, Brodeur ME, Bouffard T, et al. Intellectual impairment in school-age children exposed to manganese from drinking water. *Environ Health Perspect* 2011;119(1):138–143.
- (48) Khan K, Factor-Litvak P, Wasserman GA, Liu X, Ahmed E, Parvez F, et al. Manganese exposure from drinking water and children's classroom behavior in Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2011;119(10):1501–1506.
- (49) Oulhote Y, Mergler D, Barbeau B, Bellinger DC, Bouffard T, Brodeur ME, et al. Neurobehavioral function in school-age children exposed to manganese in drinking water. *Environ Health Perspect* 2014;122(12):1343–1350.
- (50) Chung SE, Cheong HK, Ha EH, Kim BN, Ha M, Kim Y, et al. Maternal Blood Manganese and Early Neurodevelopment: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study. *Environ Health Perspect* 2015;

- 123(7):717–722.
- ( 51 ) Haynes EN, Sucharew H, Kuhnell P, Alden J, Barnas M, Wright RO, et al. Manganese Exposure and Neurocognitive Outcomes in Rural School-Age Children: The Communities Actively Researching Exposure Study (Ohio, USA). *Environ Health Perspect* 2015;123(10):1066–1071.
- ( 52 ) Agay-Shay K, Martinez D, Valvi D, Garcia-Esteban R, Basagana X, Robinson O, et al. Exposure to Endocrine-Disrupting Chemicals during Pregnancy and Weight at 7 Years of Age: A Multi-pollutant Approach. *Environ Health Perspect* 2015;123(10):1030–1037.
- ( 53 ) Boucher O, Burden MJ, Muckle G, Saint-Amour D, Ayotte P, Dewailly E, et al. Response inhibition and error monitoring during a visual go/no-go task in inuit children exposed to lead, polychlorinated biphenyls, and methylmercury. *Environ Health Perspect* 2012;120(4):608–615.
- ( 54 ) Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly E, Ayotte P, Forget-Dubois N, et al. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1456–1461.
- ( 55 ) Grandjean P, Poulsen LK, Heilmann C, Steuerwald U, Weihe P. Allergy and sensitization during childhood associated with prenatal and lactational exposure to marine pollutants. *Environ Health Perspect* 2010;118(10):1429–1433.
- ( 56 ) Hansen S, Strom M, Olsen SF, Maslova E, Rantakokko P, Kiviranta H, et al. Maternal concentrations of persistent organochlorine pollutants and the risk of asthma in offspring: results from a prospective cohort with 20 years of follow-up. *Environ Health Perspect* 2014;122(1):93–99.
- ( 57 ) Heilmann C, Budtz-Jorgensen E, Nielsen F, Heinzow B, Weihe P, Grandjean P. Serum concentrations of antibodies against vaccine toxoids in children exposed perinatally to immunotoxicants. *Environ Health Perspect* 2010;118(10):1434–1438.
- ( 58 ) Jusko TA, De Roos AJ, Lee SY, Thevenet-Morrison K, Schwartz SM, Verner MA, et al. A Birth Cohort Study of Maternal and Infant Serum PCB-153 and DDE Concentrations and Responses to Infant Tuberculosis Vaccination. *Environ Health Perspect* 2016;124(6):813–821.
- ( 59 ) Jusko TA, Sisto R, Iosif AM, Moleti A, Wimmerova S, Lancz K, et al. Prenatal and Postnatal Serum PCB Concentrations and Cochlear Function in Children at 45 Months of Age. *Environ Health Perspect* 2014;122(11):1246–1252.
- ( 60 ) Jusko TA, Sonneborn D, Palkovicova L, Kocan A, Drobna B, Trnovec T, et al. Pre- and postnatal polychlorinated biphenyl concentrations and longitudinal measures of thymus volume in infants. *Environ Health Perspect* 2012;120(4):595–600.
- ( 61 ) Orenstein ST, Thurston SW, Bellinger DC, Schwartz JD, Amarasiriwardena CJ, Altshul LM, et al. Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the New Bedford Harbor Superfund site, Massachusetts. *Environ Health Perspect* 2014;122(11):1253–1259.
- ( 62 ) Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, Altshul LM, Korrick SA. Neuropsychological Measures of Attention and Impulse Control among 8-Year-Old Children Exposed Prenatally to Organochlorines. *Environ Health Perspect* 2012;120(6):904–909.
- ( 63 ) Valvi D, Mendez MA, Martinez D, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J, et al. Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect* 2012;120(3):451–457.
- ( 64 ) Chen AM, Yolton K, Rauch SA, Webster GM, Hornung R, Sjodin A, et al. Prenatal Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Neurodevelopment in U.S. Children through 5 Years of Age: The HOME Study. *Environ Health Perspect* 2014;122(8):856–862.
- ( 65 ) Chevrier J, Harley KG, Bradman A, Gharbi M, Sjodin A, Eskenazi B. Polybrominated diphenyl ether (PBDE) flame retardants and thyroid hormone during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2010;118(10):1444–1449.
- ( 66 ) Erkin-Cakmak A, Harley KG, Chevrier J, Bradman A, Kogut K, Huen K, et al. In Utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether Exposures and Body Mass at Age 7 Years: The CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect* 2015;123(6):636–642.
- ( 67 ) Eskenazi B, Chevrier J, Rauch SA, Kogut K, Harley KG, Johnson C, et al. In Utero and Childhood Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposures and Neurodevelopment in the CHAMACOS Study. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):257–262.
- ( 68 ) Gascon M, Fort M, Martinez D, Carsin AE, Forns J, Grimalt JO, et al. Polybrominated Diphenyl Ethers (PBDEs) in Breast Milk and Neuropsychological Development in Infants. *Environ Health Perspect* 2012;120(12):1760–1765.
- ( 69 ) Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjodin A, Eskenazi B. PBDE concentrations in women’s serum and fecundability. *Environ Health Perspect* 2010;118(5):699–704.
- ( 70 ) Herbstman JB, Sjodin A, Kurzton M, Lederman SA, Jones RS, Rauh V, et al. Prenatal exposure to PBDEs and neurodevelopment. *Environ Health Perspect* 2010;118(5):712–719.
- ( 71 ) Hoffman K, Adgent M, Goldman BD, Sjodin A, Daniels JL. Lactational Exposure to Polybrominated Diphenyl Ethers and Its Relation to Social and Emotional Development among Toddlers. *Environ Health Perspect* 2012;120(10):1438–1442.
- ( 72 ) Makey CM, McClean MD, Braverman LE, Pearce EN, He XM, Sjodin A, et al. Polybrominated Diphenyl Ether Exposure and Thyroid Function Tests in North American Adults. *Environ Health Perspect* 2016;124(4):420–425.
- ( 73 ) Vuong AM, Webster GM, Romano ME, Braun JM, Zoeller RT, Hoofnagle AN, et al. Maternal Polybrominated Diphenyl Ether (PBDE) Exposure and Thyroid Hormones in Maternal and Cord Sera: The HOME Study, Cincinnati, USA. *Environ Health Perspect* 2015;123(10):1079–1085.

- (74) Ward MH, Colt JS, Deziel NC, Whitehead TP, Reynolds P, Gunier RB, et al. Residential Levels of Polybrominated Diphenyl Ethers and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia in California. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1110–1116.
- (75) Windham GC, Pinney SM, Voss RW, Sjodin A, Biro FM, Greenspan LC, et al. Brominated Flame Retardants and Other Persistent Organohalogenated Compounds in Relation to Timing of Puberty in a Longitudinal Study of Girls. *Environ Health Perspect* 2015;123(10):1046–1052.
- (76) Cupul-Uicab LA, Klebanoff MA, Brock JW, Longnecker MP. Prenatal exposure to persistent organochlorines and childhood obesity in the US collaborative perinatal project. *Environ Health Perspect* 2013;121(9):1103–1109.
- (77) Iszatt N, Stigum H, Verner MA, White RA, Govarts E, Murinova LP, et al. Prenatal and Postnatal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Infant Growth: A Pooled Analysis of Seven European Birth Cohorts. *Environ Health Perspect* 2015;123(7):730–736.
- (78) Mendez MA, Garcia-Esteban R, Guxens M, Vrijheid M, Kogevinas M, Goni F, et al. Prenatal Organochlorine Compound Exposure, Rapid Weight Gain, and Overweight in Infancy. *Environ Health Perspect* 2011;119(2):272–278.
- (79) Merrill ML, Cirillo PM, Terry MB, Krigbaum NY, Flom JD, Cohn BA. Prenatal Exposure to the Pesticide DDT and Hypertension Diagnosed in Women before Age 50: A Longitudinal Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2013;121(5):594–599.
- (80) Robledo CA, Yeung E, Mendola P, Sundaram R, Maisog J, Sweeney AM, et al. Preconception Maternal and Paternal Exposure to Persistent Organic Pollutants and Birth Size: The LIFE Study. *Environ Health Perspect* 2015;123(1):88–94.
- (81) Torres-Sanchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, Cebrian ME, Osorio-Valencia E, Hernandez MD, et al. Prenatal p,p'-DDE Exposure and Neurodevelopment among Children 3.5–5 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):263–268.
- (82) Valvi D, Mendez MA, Martinez D, Grimalt JO, Torrent M, Sunyer J, et al. Prenatal Concentrations of Polychlorinated Biphenyls, DDE, and DDT and Overweight in Children: A Prospective Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2012;120(3):451–457.
- (83) Warner M, Schall RA, Harley KG, Bradman A, Barr D, Eskenazi B. In Utero DDT and DDE Exposure and Obesity Status of 7-Year-Old Mexican-American Children in the CHAMACOS Cohort. *Environ Health Perspect* 2013;121(5):631–636.
- (84) Dong GH, Tung KY, Tsai CH, Liu MM, Wang D, Liu W, et al. Serum Polyfluoroalkyl Concentrations, Asthma Outcomes, and Immunological Markers in a Case-Control Study of Taiwanese Children. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):507–513.
- (85) Halldorsson TI, Rytter D, Haug LS, Bech BH, Danielsen I, Becher G, et al. Prenatal Exposure to Perfluorooctanoate and Risk of Overweight at 20 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2012;120(5):668–673.
- (86) Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, Weinberg J, Vieira VM. Exposure to Polyfluoroalkyl Chemicals and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in U.S. Children 12–15 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2010;118(12):1762–1767.
- (87) Hoyer BB, Ramlau-Hansen CH, Vrijheid M, Valvi D, Pedersen HS, Zvezdai V, et al. Anthropometry in 5- to 9-Year-Old Greenlandic and Ukrainian Children in Relation to Prenatal Exposure to Perfluorinated Alkyl Substances. *Environ Health Perspect* 2015;123(8):841–846.
- (88) Humblet O, Diaz-Ramirez LG, Balmes JR, Pinney SM, Hiatt RA. Perfluoroalkyl Chemicals and Asthma among Children 12–19 Years of Age: NHANES (1999–2008). *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1129–1133.
- (89) Stein CR, Savitz DA. Serum Perfluorinated Compound Concentration and Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Children 5–18 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2011;119(10):1466–1471.
- (90) Vested A, Ramlau-Hansen CH, Olsen SF, Bonde JP, Kristensen SL, Halldorsson TI, et al. Associations of in Utero Exposure to Perfluorinated Alkyl Acids with Human Semen Quality and Reproductive Hormones in Adult Men. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):453–458.
- (91) Lopez-Espinosa MJ, Mondal D, Armstrong B, Bloom MS, Fletcher T. Thyroid Function and Perfluoroalkyl Acids in Children Living Near a Chemical Plant. *Environ Health Perspect* 2012;120(7):1036–1041.
- (92) Bertelsen RJ, Carlsen KCL, Calafat AM, Hoppin JA, Haland G, Mowinckel P, et al. Urinary Biomarkers for Phthalates Associated with Asthma in Norwegian Children. *Environ Health Perspect* 2013;121(2):251–256.
- (93) Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedus L, Hilsted L, et al. Childhood Exposure to Phthalates: Associations with Thyroid Function, Insulin-like Growth Factor I, and Growth. *Environ Health Perspect* 2010;118(10):1458–1464.
- (94) Bornehag CG, Carlstedt F, Jonsson BAG, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Anogenital Distance in Swedish Boys. *Environ Health Perspect* 2015;123(1):101–107.
- (95) Buckley JP, Engel SM, Mendez MA, Richardson DB, Daniels JL, Calafat AM, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Childhood Fat Mass in a New York City Cohort. *Environ Health Perspect* 2016;124(4):507–513.
- (96) Cho SC, Bhang SY, Hong YC, Shin MS, Kim BN, Kim JW, et al. Relationship between Environmental Phthalate Exposure and the Intelligence of School-Age Children. *Environ Health Perspect* 2010;118(7):1027–1032.
- (97) Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, Zhu CB, Silva MJ, Calafat AM, et al. Prenatal Phthalate Exposure Is Associated with Childhood Behavior and Executive Functioning. *Environ Health Perspect* 2010;118(4):565–571.
- (98) Hoppin JA, Jaramillo R, London SJ, Bertelsen RJ, Salo PM, Sandler DP, et al. Phthalate Exposure and Allergy in the US Population: Results from NHANES 2005–2006. *Environ Health Perspect* 2013;121(10):1129–1134.

- (99) Kim Y, Ha EH, Kim EJ, Park H, Ha M, Kim JH, et al. Prenatal Exposure to Phthalates and Infant Development at 6 Months: Prospective Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study. *Environ Health Perspect* 2011;119(10):1495–1500.
- (100) Kobrosly RW, Evans S, Miodovnik A, Barrett ES, Thurston SW, Calafat AM, et al. Prenatal Phthalate Exposures and Neurobehavioral Development Scores in Boys and Girls at 6–10 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2014;122(5):521–528.
- (101) Lien YJ, Ku HY, Su PH, Chen SJ, Chen HY, Liao PC, et al. Prenatal Exposure to Phthalate Esters and Behavioral Syndromes in Children at 8 Years of Age: Taiwan Maternal and Infant Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2015;123(1):95–100.
- (102) Maresca MM, Hoepner LA, Hassoun A, Oberfield SE, Mooney SJ, Calafat AM, et al. Prenatal Exposure to Phthalates and Childhood Body Size in an Urban Cohort. *Environ Health Perspect* 2016;124(4):514–520.
- (103) Trasande L, Attina TM, Sathyanarayana S, Spanier AJ, Blustein J. Race/Ethnicity-Specific Associations of Urinary Phthalates with Childhood Body Mass in a Nationally Representative Sample. *Environ Health Perspect* 2013;121(4):501–506.
- (104) Valvi D, Casas M, Romaguera D, Monfort N, Ventura R, Martinez D, et al. Prenatal Phthalate Exposure and Childhood Growth and Blood Pressure: Evidence from the Spanish INMA-Sabadell Birth Cohort Study. *Environ Health Perspect* 2015;123(10):1022–1029.
- (105) Whyatt RM, Liu XH, Rauh VA, Calafat AM, Just AC, Hoepner L, et al. Maternal Prenatal Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Child Mental, Psychomotor, and Behavioral Development at 3 Years of Age. *Environ Health Perspect* 2012;120(2):290–295.
- (106) Whyatt RM, Perzanowski MS, Just AC, Rundle AG, Donohue KM, Calafat AM, et al. Asthma in Inner-City Children at 5–11 Years of Age and Prenatal Exposure to Phthalates: The Columbia Center for Children's Environmental Health Cohort. *Environ Health Perspect* 2014;122(10):1141–1146.
- (107) Dodge LE, Williams PL, Williams MA, Missmer SA, Toth TL, Calafat AM, et al. Paternal Urinary Concentrations of Parabens and Other Phenols in Relation to Reproductive Outcomes among Couples from a Fertility Clinic. *Environ Health Perspect* 2015;123(7):665–671.
- (108) Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. *Environ Health Perspect* 2011;119(2):252–257.
- (109) Smith KW, Braun JM, Williams PL, Ehrlich S, Correia KF, Calafat AM, et al. Predictors and variability of urinary paraben concentrations in men and women, including before and during pregnancy. *Environ Health Perspect* 2012;120(11):1538–1543.
- (110) Tatsuta N, Kurokawa N, Nakai K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Murata K, et al. Effects of intrauterine exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on birth weight in Japanese male and female newborns. *Environ Health Prev Med* 2017;22(1):39.