



[Environ Health Perspect.](#) 2018 March; 126(5): 032001-1 ~032001-6

Published online Published: 9 March 2018 doi: 10.1289/EHP2478

Reproductive Headache? Investigating Acetaminophen as a Potential Endocrine Disruptor

生殖の面倒な問題？ 潜在的内分泌攪乱物質としての アセトアミノフェンの研究

Lindsey Konkel

(Lindsey Konkel はニュージャージー州を本拠地として科学、健康、環境についてレポートするジャーナリストです。)

翻訳者：五島廉輔、五島綾子、上田昌文

* 段落番号は日本語訳と英語原文との参照がしやすくなるように訳者が付したものです。

1) The presumed safety profile of acetaminophen has made it a popular choice of painkiller among pregnant women.^{1,2} In fact, acetaminophen, also known as paracetamol, is the only analgesic that the U.S. Food and Drug Administration (FDA) considers safe, when used as recommended, to take throughout pregnancy.¹ However, researchers have found evidence that acetaminophen—although still considered the safest pain reliever for pregnant women—may interfere with the action of some key hormones in utero.

1) アセトアミノフェン¹⁾の安全性は今まで当然のこととして受け入れられてきましたので、妊婦の間で鎮痛薬として普及してきました。^{1,2} 事実、アセトアミノフェンはパラセタモールとしても知られ、ア

アメリカ食品医薬品局(FDA)が妊娠の期間中に服用しても安全であると推奨してきた唯一の鎮痛薬です。¹ 研究者たちは、アセトアミノフェンが妊婦にとって今でも最も安全な鎮痛薬であると考えていますが、その一方で、子宮のいくつかの重要なホルモン作用を阻害するかもしれないという証拠を見出してきました。

2) “There’s a perceived notion that because a medicine is over-the-counter [OTC], its use has been well studied in pregnancy,” says Christina Chambers, a reproductive and perinatal epidemiologist at the University of California, San Diego. But that is not necessarily the case. In reality, she explains, only limited pregnancy safety data are available for most OTC products, and safety recommendations are often based on assumptions rather than on rigorous evidence.³

2) “ある医薬品が医師の処方箋を必要としない市販薬（OTC）である場合、その薬の妊娠中の使用については十分に研究されているのだとの思い込みがあります。”とサンディエゴにあるカリフォルニア大学の生殖と周産期疫学者である Christina Chambers は述べています。しかしそのこの思い込みは必ずしも妥当とはいえません。実際には、ほとんどの OTC 製品で得られているのは限定された妊娠期間の安全データだけであり、安全勧告はしばしば正確な証拠というよりむしろ仮定に基づいていると、彼女は説明しています。³



Women may use mild analgesics for many reasons during pregnancy: headache, fever, chronic joint pain, or an acute injury such as a sprain. “Any time that illness or pain impacts the underlying general health of the mother, there’s reason to take measures to alleviate that pain,” says family physician Lynn Lillie. Image: © andriano.cz/Shutterstock. 女性は、妊娠期間中、頭痛、発熱、慢性関節痛あるいは捻挫のような急性傷害などの多くの理由で緩効鎮痛薬を使用する可能性があります。“病気あるいは痛みが母親の基本的な健康に影響する時には、いつも、その痛みを軽くする処置をする理由があるからです。”と家庭医の Lynn Lillie は言います。

3) The FDA gives acetaminophen a “B” rating for pregnancy risk in all three trimesters, meaning that animal studies have shown no risk of congenital birth defects but that effects in pregnant women have been either not studied or not confirmed.¹ This lack of research means that acetaminophen is being used with what some experts say is an unclear prenatal safety profile.⁴

3) FDA はアセトアミノフェンに対してトリメスター²⁾といわれる 3 期の妊娠期間すべてにおける妊娠リスクに対して “B” ランクをつけています。これは動物を用いた研究では、先天性異常のリスクがなかったことを示していますが、妊婦における影響は研究されていないか、または確証されていないことを意味しています。¹ こうした研究上の欠落があるために、一部の研究者が述べているように、アセトアミノフェンが胎児期の安全性が不確かなまま用いられることになるのです。⁴

4) At the same time, “Acetaminophen certainly is no thalidomide,” says Danish biologist David Kristensen, an assistant professor at the University of Copenhagen, referencing the notorious drug for morning sickness that caused severe birth defects in the 1950s and 1960s.⁵ The associations noted in studies to date—most commonly between acetaminophen exposure and abnormalities in the male reproductive tract—are quite subtle, Kristensen says.

4) 同時に、1950 年代と 1960 年代につわりの時期に服用して厳しい先天性異常を起こした悪名高い薬品を引用して、“アセトアミノフェンは確かにサリドマイドではない”とコペンハーゲン大学の准教授でデンマークの生物学者の David Kristensen は述べています。⁵ 最近の研究が示すところでは、男性の生殖器官がアセトアミノフェンに曝露されることで一般的に知られている異常が生じるかどうかはかなり微妙であるとも言っています。

5) He adds, however, that one must consider how many women use the drug in pregnancy. “When millions of pregnant women are using acetaminophen worldwide, even a low [potential] risk becomes concerning,” he says.

5) しかし、どの位の数の女性が妊娠中にその薬品を使用しているかを検討しなければならないと彼はつけ加えています。“世界中で数百万人の妊婦がアセトアミノフェンを使用しており、たとえ低い「潜在的な」リスクであっても懸念すべきことになる”と述べています。

6) In one 2005 analysis of data from two large U.S. case-control studies, roughly two-thirds of the pregnant women surveyed reported taking acetaminophen at some point during their pregnancy.⁶ Nearly 60% of these women had taken it during the first trimester, a period of rapid fetal development. Other studies have also reported common use of acetaminophen during pregnancy.^{7,8,9}

6) 二つの大きな米国の症例対照研究データの一つである 2005 年の分析では、おおよそ調査された妊婦の 2 / 3 が妊娠期間中のある時点でアセトアミノフェンを服用していたと報告されていました。⁶ これらの女性のほぼ 60%は急速な胎児の発育期間である第一期トリマスターに服用しています。もう一つの研究もまた妊娠期間中のアセトアミノフェンの通常の服用を報告しています。^{7,8,9}

7) Women may use mild analgesics for many reasons during pregnancy: headache, fever, chronic joint pain, or acute injury such as a sprain. Although complementary or alternative treatments, including acupuncture, massage, and relaxation techniques, can help soothe some ailments, other conditions may call for medication use, says Lynne Lillie, a family physician in Rochester, Minnesota, and member of the board of directors for the American Academy of Family Physicians.

7) 女性は妊娠中に多くの理由、たとえば、頭痛、発熱、慢性関節痛、あるいは捻挫のような急性傷害で緩和鎮痛薬を使用する可能性があります。針治療、マッサージおよびリラクゼーション療法を含む補完治療や代替治療は一部の不快を和らげる補助的な役割を果たしますが、そのほかの状態では薬物使用を必要とするかもしれないと、ミネソタ州、ロチェスターの家庭医で、米国家庭学会の取締役会のメンバーである Lynne Lillie は述べています。

8) “Any time that illness or pain impacts the underlying general health of the mother, there’s reason to take measures to alleviate that pain,” Lillie says. For example, a high fever could increase the risk of pregnancy complications, a toothache could prevent adequate nutrition, or a sore back could reduce mobility, she explains.

8) “病気または痛みが母親の基本的な健康に影響する時はいつも、その痛みを軽くする処置をする理由があります。”と Lynn は言っています。例えば、高熱は妊娠合併症のリスクを増やす可能性があり、歯痛は適当な栄養摂取を妨げる可能性があり、背中への痛みは動きにくくするかもしれませんと、彼女は説明しています。



Acetaminophen, also known as paracetamol, is the only analgesic considered safe to use throughout pregnancy. Nonpharmacologic approaches such as prenatal yoga, massage, acupuncture, and meditation may help manage some forms of pain during pregnancy. Image: © laflor/iStockphoto.

パラセタモールとしても知られているアセトアミノフェンは妊娠期間中に使用しても安全であると考えられてきた唯一の鎮痛薬です。出生前のヨガ、マッサージ、はり療法、瞑想のような投薬以外の手法は妊娠期間中のある種の痛みによく対処するのを助けるかもしれません。

9) The story of research on acetaminophen and fetal outcomes actually began with another chemical family: phthalates. There is evidence that certain phthalates used as plasticizers and solvents in numerous consumer products may contribute to male genital abnormalities in humans and laboratory animals.^{10,11,12,10} Some of the abnormalities reported include undescended testicles (or cryptorchidism) and a reduction in the distance between the anus and the base of the penis, a measure known as anogenital distance (AGD).¹⁰

9) アセトアミノフェンと胎児のアウトカムについての研究はじつのところ別の化学物質群であるフタル酸エステル³⁾とともに始まりました。多数の消費者用製品中で可塑剤や溶媒として使用されているある種のフタル酸エステルは人および実験動物で雄の生殖器異常の一因となるかもしれないという証拠があります。^{10,11,12} 今までに報告されたいくつかの異常には潜在精巣（または潜在睪丸）⁴⁾や肛門と陰茎基部間の距離、すなわち肛門性器間距離(AGD)として知られている測定値の減少が含まれています。¹⁰

10) Approximately two decades ago, researchers in Denmark proposed that abnormal gonadal development in fetal life may contribute to multiple adult reproductive disorders, including cryptorchidism, hypospadias, testicular germ cell cancer, and poor semen quality—a cluster of symptoms they called testicular dysgenesis syndrome.¹³ A few years later, Kristensen noticed a striking similarity between the chemical structures of some of the environmental chemicals suspected of disrupting male development—notably phthalates—and the mild analgesics most Danes kept in their medicine cabinets.¹⁴ “We wondered, ‘could these mild analgesics themselves be endocrine disruptors?’” remembers Kristensen.

10) 約 20 年前、デンマークの研究者たちは胎児期の異常性器発育が潜在睪丸、尿道下裂、精巣胚細胞がんおよび乏精子症⁵⁾、すなわち彼らが睪丸形成異常症候群と名づけた兆候群を含めて、多くの成人の生殖障害の一因となるかもしれないと提起しました。¹³ 数年後に、Kristensen は男性の発育を攪乱する疑いがある一部の環境化学物質—特にフタル酸エステル—とほとんどのデンマーク人が薬品箱に保有している緩和鎮痛薬の化学構造の間に驚くべき類似性があることに気づきました。¹⁴ “我々は”緩和鎮痛剤それ自身が内分泌攪乱物質ではないか、と疑ったのです”と Kristensen はその当時のことを語っています。

Finding Fetal Impacts

胎児への影響の発見

11) In a paper published in 2010, Kristensen and colleagues provided evidence that mild analgesics may indeed act as antiandrogens in the fetal environment, although the findings were inconsistent. The

researchers asked 491 Danish women and 1,463 Finnish women in their third trimester of pregnancy with boys about their use of OTC analgesics, including acetaminophen, aspirin, and ibuprofen.¹⁵ Approximately 9% of the Danish boys and 2% of the Finnish boys were born with undescended testicles. The mothers of the Danish cryptorchid boys were an estimated 43% more likely to have reported using one or more mild analgesics during pregnancy than mothers of boys with normal testicles. However, in the Finnish cohort, mothers of cryptorchid sons were an estimated 26% less likely to have taken analgesics during pregnancy.

11) 2010年に発表された論文で、Kristensenと共同研究者は、緩和鎮痛薬が胎児の発育に抗アンドロゲン剤¹¹⁾として実際に作用するかもしれないという証拠を、一貫性は見いだせないものの、提示しました。研究者たちは男児を宿した妊娠第3期のトリメスターにある491人のデンマーク人女性と1463人のフィンランド人女性にアセトアミノフェン、アスピリン、イブプロフェンを含む市販薬（OTC）の鎮痛薬の使用について質問しました。¹⁵ おおよそ9%のデンマーク人男児と2%のフィンランド人男児が潜在精巣⁴⁾をもって生まれました。デンマーク人の潜在睾丸⁴⁾を持っている男児の母親は正常な睾丸を持つ男児の母親より概算でその43%以上が妊娠期間中に一種またはそれ以上の緩和鎮痛薬を使用したことが報告されました。しかし、フィンランドのコホート研究では、潜在睾丸の息子の母親で妊娠期間中に鎮痛薬を服用していた割合は概算で26%以下でした。

12) That study also included an experimental component in which the researchers fed pregnant rats doses of acetaminophen adjusted for their body weight. Male rat pups whose mothers were fed acetaminophen had a significantly shorter AGD than those with no prenatal acetaminophen exposure, suggesting a potential antiandrogenic effect.

12) その研究においては研究者たちが妊娠ラットにその体重に合った量のアセトアミノフェンを与えて飼育する実験も行っていました。アセトアミノフェンを与えられて飼育された母親の雄の子供のラットの場合は胎児期にアセトアミノフェンの曝露がない子供の子のラットに比べてAGD(肛門性器間距離)は顕著に短くなっていました。これは潜在的な抗アンドロゲン効果¹¹⁾を示唆していました。

13) Kristensen's experiments coincided with a larger study of 47,000 Danish mothers and sons that took place at the same time.¹⁶ However, positive associations were reported only for mothers who said they had used acetaminophen in both the first and second trimesters and for those who used acetaminophen for at least 4 weeks specifically during gestational weeks 8 through 14. These weeks are thought to be a critical window of development for testicular descent. The authors noted that they found no dose-response associations, possibly a result of imprecise dose measurements.

13) Kristensen の実験は同時に行ったデンマーク人の母親と息子 47,000 人から成る大規模な研究と一致していました。¹⁶ しかし、肯定的な関連は第一期と第二期のトリメスターにアセトアミノフェンを使用したと述べた母親と、特に妊娠 8 週から 14 週の間に少なくとも 4 週間アセトアミノフェンを使用した母親においてのみ報告されました。これらの週は精巣下降⁷⁾の成長を最も受ける時期と考えられています。著者たちは、恐らく不正確な用量測定のために用量応答相関が見いだせなかったと記していました。

14) In human pregnancy cohorts, use of acetaminophen specifically and of mild analgesics overall has been associated with shortened AGD in some research. Four pregnancy studies—three in Denmark^{8,15,16} and one in the United Kingdom¹⁷—found associations between maternal analgesic use and genital abnormalities in sons. However, studies of Finnish and French cohorts reported weaker or no such associations.^{15,18}

14) 妊婦のコホート研究において、特にアセトアミノフェンばかりでなく緩和鎮痛薬全般の使用によりいくつかの研究で肛門性器間距離(AGD)が短縮されることが観察されました。4つの妊娠研究（三つはデンマークで^{8,15,16} 一つは英国¹⁷⁾は母親の鎮痛薬使用と息子の生殖器異常との関連を見出していました。しかし、フィンランドとフランスのコホート研究においては、その関連は弱いあるいは全くなかったことが報告されました。^{15,18}

15) All said, the subject is far from settled, stated the authors of a recent review of prenatal acetaminophen exposures and male reproductive effects. “It cannot be concluded that exposure to

paracetamol is a direct cause of male reproductive disorders,” they wrote, “nor that analgesics should simply be avoided during pregnancy.”¹⁹

15) 胎児期のアセトアミノフェン曝露と男性の生殖器影響についての最近のレビューを発表した著者たちはその問題が解決したとは言い難いと述べています。“パラセタモール（アセトアミノフェン）の曝露が男性の生殖障害の直接の原因であると結論づけられないばかりか、鎮痛薬の使用を単に妊娠期間中避けるべきでもない”と記述しています。¹⁹



Multiple pregnancy studies have reported associations between maternal analgesic use and genital abnormalities in sons, although others reported weaker or no such associations. Less is known about potential effects in girls. Image: © Pikul Noorod/Shutterstock.

多数の妊娠研究では母親の鎮痛薬使用と息子の生殖器異常との関連が報告されました。他方、別の研究ではそのような関連はわずかであるか、皆無であると報告されています。少女に対する潜在的な影響についてはあまり知られていません。

16) Compared with what is known about effects on males, even less is known about potential impacts on the developing female reproductive tract. One mouse study published in 2016 showed that female pups exposed throughout pregnancy to doses of acetaminophen commonly measured in pregnant women in the United States and Europe were born with fewer ovarian follicles.²⁰ From middle age onward, the adult female mice born with fewer follicles had trouble breeding and experienced

premature ovarian insufficiency. They were completely infertile by 10 months, an age when female lab mice typically just begin to experience waning fertility.

16) 男性への影響についての知見に比べて、女性の生殖器系の発育への潜在的影響についてはあまり知られていません。2016 年に発表されたマウスを用いた一つの研究が注目されました。アメリカ合衆国とヨーロッパの妊婦に通常通りの投与量のアセトアミノフェンがマウスに与えられました。その結果、妊娠中を通して曝露された雌のマウスの子供の卵胞⁸⁾は少ないことがわかりました。²⁰ 中年期を過ぎると、より少ない卵胞をもって生まれ成長した雌マウスは繁殖が難しく、早産性卵巢不全を示していました。これらのマウスは雌の研究用マウスが生殖能力の衰えをまさに示し始める年齢、すなわち 10 か月まで完全に不妊でした。

17) In addition to studies on the reproductive organs, researchers have investigated prenatal acetaminophen exposure with respect to development of the brain and the immune system. Carl-Gustaf Bornehag, an epidemiologist at Karlstad University in Sweden, heads up the Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child Asthma and Allergy (SELMA) study, a pregnancy cohort of more than 2,000 mothers and their children.²¹ He has analyzed the breakdown products of acetaminophen in women's urine obtained during pregnancy. In preliminary findings among a small subset of 48 girls and 63 boys, the researchers found that girls whose mothers had higher levels of acetaminophen in their urine during pregnancy were more likely to experience language delays at 30 months of age than girls whose mothers had lower levels. Nonsignificant inverse associations were seen in boys.²²

17) 研究者たちは、生殖器官の研究に加えて、脳と免疫システムの発育に関して胎児期のアセトアミノフェン曝露を研究してきました。スウェーデンのカルスタード大学の疫学者である Carl-Gustaf Bornehag はスウェーデンでの母子の喘息とアレルギーの長期的研究（the Swedish Environmental Longitudinal Mother and Child Asthma and Allergy (SELMA)）研究、すなわち 2000 人以上の母親と息子についての妊娠コホート研究の責任者です。²¹ 彼は妊娠期間中に得られた女性の尿中のアセトアミノフェンの分解物を分析しました。48 人の少女と 63 人の少年の小さい集団の予備的な調査結果で、研究

者たちは妊娠の間、尿中により高いアセトアミノフェン濃度を示した母親から生まれた少女は低い濃度の母親から生まれた少女より 30 か月で言語発達遅滞を示していたらしいことを見出していました。少年では有意ではありませんが、反対の関連が見られました。²²

18) Studies in Denmark, Norway, Spain, and the United Kingdom have estimated positive associations between maternal use of acetaminophen in pregnancy and behavioral problems, symptoms of attention deficit/hyperactivity disorder, and diagnosis with an autism spectrum disorder.^{23,24,25,26} Studies of immune function also found associations between prenatal exposure to the medication and asthma in childhood.²⁷

18) デンマーク、ノルウェー、スペイン、英国での研究は妊娠中アセトアミノフェンを使用した母親と行動に関する問題、すなわち注意欠損/多動性障害症状⁹⁾ および自閉スペクトラム症¹⁰⁾ の診断結果との間で明確な関連を統計的に推測していました。^{23,24,25,26} 免疫機能の研究もまたその薬物への胎児期曝露と幼児期での喘息との間に関連を見出していました。²⁷

19) However, as with reproductive effects, the limitations of studies to date preclude the ability to draw firm conclusions.²⁸ Joseph Wax, chairman of the American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetrics Practice, adds that it is unclear whether the findings from many of the epidemiological studies are clinically significant. “In the human studies, you see very mild, very modest [associations] that could easily be explained by confounding variables,” he says.

19) しかし、生殖に及ぼす影響と同様に、これまでの研究がかかえている限界によって確実な結論が導けないできました。²⁸ 米国産科婦人科学会分婭委員会（the American Congress of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetrics Practice）の委員長である Joseph Wax は多くの疫学的研究による発見が、臨床上、重要であるかどうかは不明確であるとしてつけ加えています。“人の研究では、交絡変数¹¹⁾ にを持ち出せば非常に軽度でささやかな [関連性] など簡単にそのせいだと説明できてしまうことがわかるでしょう。”

Next Steps for Research

研究の次のステップ

20) It is becoming apparent that study limitations must be addressed in future research. “In these studies, you run into issues with confounding by indication for use,” says Shanna Swan, a reproductive health scientist at Icahn School of Medicine at Mount Sinai who has worked with Bornehag. In other words, it is possible that an adverse developmental outcome may be caused not by the medication but by the health complaint that caused the mother to take it in the first place.

20) 研究を制限するものについて将来の研究で取り組む必要があるでしょう。“これらの研究では、使用上の指示による交絡¹¹⁾との問題にあなた方は出くわすことになります。”とマウント・シナイのアイカーン医科大学の生殖保健科学者である Shanna Swan（Bornehag と一緒に研究している）は述べています。別の言い方をすると、有害な発育アウトカムはその薬物によるのではなくて、最初にそれを服用した母親に生じた健康不調によって起こった可能性があるということです。

21) There is another common pitfall in studies that rely on participants to remember how much medicine they took and when: this is known as recall bias. People may not remember accurately, or they may not even know whether they used a particular medication, explains Kristensen. The latter is quite likely in the case of acetaminophen: A search for “acetaminophen” on the National Library of Medicine’s Pillbox database turns up nearly 2,600 OTC and prescription products that contain the drug.²⁹

21) 参加者がどのくらい薬を服用したか、そしていつであるかを思い出すことに頼る研究では別のよく起こる落とし穴があります。これは想起バイアス¹²⁾として知られている現象です。人々は正確に覚えていないかもしれないし、またはある特定の薬品を使用したかどうかさえ知らないかもしれないと、Kristensen は説明しています。後者がアセトアミノフェンの場合に当てはまるようです。国立医学図書館のピルボックスデータベースで“アセトアミノフェン”を検索してみると、ほぼ 2600 の市販薬（OTC）とその薬品を含む医療用薬品が検出されます。²⁹



In multiple surveys, large percentages of women have reported taking acetaminophen at some point during pregnancy. But because acetaminophen is found in hundreds of products, prospective mothers may not realize they have even taken it. Image: © mandritoiu/Shutterstock.

多様な調査により、大部分の女性は妊娠中いくつかの時点でアセトアミノフェンを服用したことが報告されています。しかしアセトアミノフェンは数百の製品に見出されていますから、将来の母親たちはそれを服用したことさえ気づいていないのかもしれません。

22) Kristensen and colleagues learned about this the hard way in their initial study in 2010, when they asked women to report the amount of acetaminophen they used during pregnancy. Roughly 26% reported using the compound. But when the women were asked about specific acetaminophen-containing medications by brand name, that number jumped to 57%.¹⁵

22) Kristensen と共同研究者たちは 2010 年の最初の研究で、妊娠期間中の女性たちに使用したアセトアミノフェンの量を報告することを女性たちに依頼した時に、苦労して想起バイアス^{1 2)}について学びました。おおよそ 26% がその薬物の使用を報告しました。しかし商標名で特定のアセトアミノフェンを含んでいる薬品について質問した時には、その数は 57% に跳ね上がりました。¹⁵

23) One way to solve problems with recall bias is to use biomarkers, says Bornehag. Biomarkers are measurable substances in blood or urine that indicate an individual has been exposed to a given

compound. Acetaminophen has a plasma half-life of 1.5–2.5 hours and is almost completely excreted within 24 hours,³⁰ so biomarkers may only be useful to identify chronic users or those who happened to take acetaminophen recently.

23) 想起バイアス^{1 2)}の問題を解決する一つの方法は、バイオマーカー（生体指標）を用いることであり、Bornehag は語ります。バイオマーカーは個人が特定の化合物に曝露されていたことを示す血液及び尿中の測定可能な化合物だからです。アセトアミノフェンは血漿中での半減期は 1.5～2.5 時間であり、24 時間以内にほとんど完全に排出されます。³⁰ そのためにバイオマーカーは長期にわたる使用者、または最近たまたまアセトアミノフェンを服用した人たちを確認するために、唯一役に立つ方法かもしれません。

24) It is impossible to prove cause and effect based on the evidence to date, points out Bornehag.

“We’re identifying potential bad actors and raising hypotheses that other scientists in experimental toxicology can then test for causality in the laboratory animal and cell models,” he says.

24) 今日までに得られたこうした証拠に基づいて因果関係を立証することは不可能ではないかと、Bornehag は指摘しています。“我々は潜在的に悪い作用をもたらす因子を確認しつつあり、他の実験毒性学の科学者たちに実験動物や細胞モデルを用いて因果関係を検証してもらえるような仮説を打ち立てつつあるのです”と述べています。

25) Mechanistic studies that get at the how and why of acetaminophen’s potential effects are an essential piece of future research in this area, according to investigators. This type of research can help scientists to understand whether developmental outcomes across different domains—reproduction and neurodevelopment, for example—are related to disruption of the same hormonal processes during pregnancy. These types of studies could also show whether acetaminophen might work through the same cellular pathways as other environmental agents, such as phthalates. If this were the case, it would raise concerns about additive effects, says Bornehag.

25) 研究者の見解によりますと、アセトアミノフェンの潜在的影響がどの程度で、どんな理由なのかを突きとめる反応機構に関する研究は、この分野の将来の研究の重要な要素です。このタイプの研究は異

なる領域（例えば、生殖と神経発育）の発育アウトカムが妊娠期間中に同じホルモンによる作用の攪乱に関与しているかどうかを理解する上で科学者の役に立つからです。これらのタイプの研究によって、アセトアミノフェンがもしかしてフタル酸エステルのような他の環境作用物質と同じ細胞内経路を経て作用するのかどうかを、示すことができるかもしれません。もしそうであるならば、それは悪影響が追加されることになり、それへの懸念が生まれるでしょう、と Bornehag は述べています。

26) The prenatal period is important in setting up reproductive development, but exposures at other points in the life course must be studied too, researchers say. Studies that look for associations between the use of mild analgesics in adulthood and hormonal disruption may provide a new perspective on reproductive outcomes, says Melissa Smarr, an epidemiologist at the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Health.

26) 胎児期は生殖器の発育上、重要な時期です。しかしライフコースにおける別の時点での曝露についても研究されなければならないと、研究者たちは言っています。成人期での緩和鎮痛剤の使用とホルモン作用の攪乱との関連を追及する研究は生殖アウトカムに新しい展望を提供するかもしれないと、米国ユニス・ケネディ・シュライバー国立小児保健発達研究所の疫学者である Melissa Smarr は述べています。

27) Last year, Smarr and colleagues conducted a preliminary study of the relationship between concentrations of acetaminophen in urine and time to pregnancy in 501 U.S. couples who were trying to conceive.³¹ Spot urine samples showed that nearly all study participants had measurable levels of the chemical or its breakdown products in their urine. Roughly 70% of couples achieved pregnancy during the study, and most of these pregnancies occurred within six menstrual cycles. However, couples in which the men had the highest concentration of acetaminophen in his urine took slightly longer to get pregnant than those in which the men had the lowest levels. The researchers found no association between the female partner's urinary acetaminophen levels and time to pregnancy.

27) 昨年、Smarr と共同研究者たちは妊娠を求めているアメリカ人 501 のカップルで尿中のアセトアミノフェンの濃度と妊娠までの時間との関連の予備的研究を行いました。³¹ 無作為抽出尿サンプルはほと

んどすべての参加者の尿中に測定可能なレベルのアセトアミノフェンとその分解生成物を含んでいたことを示していました。おおよそ 70% のカップルが研究の期間中に妊娠し、妊娠した人たちのほとんどは 6 回の月経周期内でした。しかし、男性の尿中のアセトアミノフェン濃度が最も高かったカップルは男性のそれが最も低かったカップルと比べて、妊娠するのにわずかに長くかかりました。これらの研究者たちはパートナーの女性の尿中アセトアミノフェンレベルと妊娠までの時間との間に関連を見出すことはできませんでした。



In addition to acetaminophen exposure in utero, exposures at other points in life should be assessed for potential reproductive effects. One preliminary study suggested that a couple's time to pregnancy could be affected by the male partner's exposure to acetaminophen. Image: © RuslanDashinsky/iStockphoto.

子宮でのアセトアミノフェン曝露に加えて、生涯の別の時期での曝露が潜在的な生殖影響として評価されるべきです。一つの予備的研究は妊娠までの時間がパートナーの男性のアセトアミノフェン曝露に影響されているかもしれないことを示唆していました。

28) Soon, Smarr hopes to compare urinary levels of acetaminophen in men with known reproductive problems, such as poor sperm quality, to those in men with no known reproductive abnormalities. This information could prove useful in understanding the relative importance and consequences of adult exposures, says Smarr. "I think researchers are beginning to recognize that acetaminophen is an

[endocrine-disrupting chemical],” she says. “But we have miles to go before we can come up with a conclusive statement about what those exposures mean for human health and whether they are cause for medical concern.”

28) 近いうちに、精子減少症のような生殖問題がわかっている男性の尿中アセトアミノフェンレベルを生殖異常が知られていない男性のそれと比較することを Smarr は望んでいます。この情報は成人の曝露がどれくらい効いてどんな結果をもたらすのかといったことを知るのに役立つかもしれないと、Smarr は述べています。“研究者たちはアセトアミノフェンが「内分泌攪乱物質」であることを認め始めていると私は思います。しかし、アセトアミノフェン曝露が人の健康にどのような意味を持っているのか、そして曝露がその医学的な懸念の原因であるかどうかについて確定的なことが言えるまでには道のりは長いのです”とも言っています。

References

1. Servey J, Chang J. 2014. Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 90(8):548–555, PMID: 25369643.
2. Kristensen DM, Mazaud-Guittot S, Gaudriault P, Lesné L, Serrano T, Main KM, et al. 2016. Analgesic use—prevalence, biomonitoring and endocrine and reproductive effects. *Nat Rev Endocrinol* 12(7):381–389, PMID: 27150289, 10.1038/nrendo.2016.55.
3. Chambers C. 2015. Over-the-counter medications: risk and safety in pregnancy. *Semin Perinatol* 39(7):541–544, PMID: 26452317, 10.1053/j.semperi.2015.08.009.
4. Brune K, Renner B, Tiegs G. 2015. Acetaminophen/paracetamol: a history of errors, failures and false decisions. *Eur J Pain* 19(7):953–965, PMID: 25429980, 10.1002/ejp.621.
5. Newbronner E, Atkin K. 2017. In press. The changing health of Thalidomide survivors as they age: a scoping review. *Disabil Health J*, PMID: 29109034, 10.1016/j.dhjo.2017.09.004.
6. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. 2005. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 193(3pt1):771–777, PMID: 16150273, 10.1016/j.ajog.2005.02.100.
7. Harris GE, Wood M, Eberhard-Gran M, Lundqvist C, Nordeng H. 2017. Patterns and predictors of analgesic use in pregnancy: a longitudinal drug utilization study with special focus on women with migraine. *BMC Pregnancy Childbirth* 17(1):224, PMID: 28705177, 10.1186/s12884-017-1399-0.

8. Lind DV, Main KM, Kyhl HB, Kristensen DM, Toppari J, Andersen HR, et al. 2017. Maternal use of mild analgesics during pregnancy associated with reduced anogenital distance in sons: a cohort study of 1027 mother-child pairs. *Hum Reprod* 32(1):223–231, PMID: 27852690, 10.1093/humrep/dew285.
9. Gunawardana L, Zammit S, Lewis G, Gunnell D, Hollis C, Wolke D, et al. 2011. Examining the association between maternal analgesic use during pregnancy and risk of psychotic symptoms during adolescence. *Schizophr Res* 126(1–3):220–225, PMID: 21146371, 10.1016/j.schres.2010.10.021.
10. Swan S. 2008. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res* 108(2):177–184, PMID: 18949837, 10.1016/j.envres.2008.08.007.
11. Braun JM, Sathyanarayana S, Hauser R. 2013. Phthalate exposure and children's health. *Curr Opin Pediatr* 25(2):247–254, PMID: 23429708, 10.1097/MOP.0b013e32835e1eb6.
12. Grady R, Sathyanarayana S. 2012. An update on phthalates and male reproductive development and function. *Curr Urol Rep* 13(4):307–310, PMID: 22723150, 10.1007/s11934-012-0261-1.
13. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod* 16(5):972–978, PMID: 11331648, 10.1093/humrep/16.5.972.
14. Kristensen DM, Skalkam ML, Audouze K, Lesné L, Desdoits-Lethimonier C, Frederiksen H, et al. 2011. Many putative endocrine disruptors inhibit prostaglandin synthesis. *Environ Health Perspect* 119(4):534–541, PMID: 21081300, 10.1289/ehp.1002635.
15. Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, et al. 2011. Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 26(1):235–244, PMID: 21059752, 10.1093/humrep/deq323.
16. Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, et al. 2010. Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 21(6):779–785, PMID: 20805751, 10.1097/EDE.0b013e3181f20bed.
17. Fisher BG, Thankamony A, Hughes IA, Ong KK, Dunger DB, Acerini CL. 2016. Prenatal paracetamol exposure is associated with shorter anogenital distance in male infants. *Hum Reprod* 31(11):2642–2650, PMID: 27609981, 10.1093/humrep/dew196.
18. Philippat C, Giorgis-Allemand L, Chevrier C, Cordier S, Jégou B, Charles MA, et al. 2011. Analgesics during pregnancy and undescended testis. *Epidemiology* 22(5):747–749, PMID: 21811116, 10.1097/EDE.0b013e318225bf33.
19. Kilcoyne KR, Mitchell RT. 2017. Assessing the impact of in-utero exposures: potential effects of paracetamol on male reproductive development. *Arch Dis Child* 102(12):1169–1175, PMID: 28588045, 10.1136/archdischild-2016-311374.

20. Holm JB, Mazaud-Guittot S, Danneskiold-Samsøe NB, Chalmey C, Jensen B, Nørregård, MM, et al. 2016. Intrauterine exposure to paracetamol and aniline impairs female reproductive development by reducing follicle reserves and fertility. *Toxicol Sci* 150(1):178–189, PMID: 26732887, 10.1093/toxsci/kfv332.
21. Bornehag C-G, Moniruzzaman S, Larsson M, Lindström CB, Hasselgren M, Bodin A, et al. 2012. The SELMA Study: a birth cohort study in Sweden following more than 2000 mother-child pairs. *Paediatr Perinat Epidemiol* 26(5):456–467, PMID: 22882790, 10.1111/j.1365-3016.2012.01314.x.
22. Bornehag C-G, Reichenberg A, Hallerback MU, Wikström S, Koch HM, Jonsson BA, et al. 2017. Prenatal exposure to acetaminophen and children's language development at 30 months. *Eur Psychiatry*, PMID: 29331486, 10.1016/j.eurpsy.2017.10.007.
23. Brandlistuen RE, Ystrom E, Nulman I, Koren G, Nordeng H. 2013. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: a sibling-controlled cohort study. *Int J Epidemiol* 42(6):1702–1713, PMID: 24163279, 10.1093/ije/dyt183.
24. Stergiakouli E, Thapar A, Davey Smith G. 2016. Association of acetaminophen use during pregnancy with behavioral problems in childhood: evidence against confounding. *JAMA Pediatr* 170(10):964–970, PMID: 27533796, 10.1001/jamapediatrics.2016.1775.
25. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, et al. 2016. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol* 45(6):1987–1996, PMID: 27353198, 10.1093/ije/dyw115.
26. Liew Z, Ritz B, Virk J, Olsen J. 2016. Maternal use of acetaminophen during pregnancy and risk of autism spectrum disorders in childhood. A Danish national birth cohort study. *Autism Res* 9(9):951–958, PMID: 26688372, 10.1002/aur.1591.
27. Thiele K, Kessler T, Arck P, Erhardt A, Tiegs G. 2013. Acetaminophen and pregnancy: short- and long-term consequences for mother and child. *J Reprod Immunol* 97(1):128–139, PMID: 23432879, 10.1016/j.jri.2012.10.014.
28. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Publications Committee. 2017. Prenatal acetaminophen use and outcomes in children. *Am J Obstet Gynecol* 216(3):B14–B15, PMID: 28126365, 10.1016/j.ajog.2017.01.021.
29. National Library of Medicine. 2016. Pillbox. <https://pillbox.nlm.nih.gov> [accessed 23 January 2018].
30. Prescott LF. 1980. Kinetics and metabolism of paracetamol and phenacetin. *Br J Clin Pharmacol* 10(suppl2):291S–298S, PMID: 7002186, 10.1111/j.1365-2125.1980.tb01812.x.
31. Smarr MM, Grantz KL, Sundaram R, Maisog JM, Honda M, Kannan K, et al. 2016. Urinary paracetamol and time-to-pregnancy. *Hum Reprod* 31(9):2119–2127, PMID: 27412248, 10.1093/humrep/dew172.

注 (文責：五島廉輔)

1) アセトアミノフェン・・・acetaminophen

解熱鎮痛薬の一つで、発熱、頭痛などの症状改善に使用され、市販薬（鎮痛薬、感冒薬）にも含まれている。パラセタモール（Paracetamol）ともよばれている。

2) トリメスター・・・Trimester

米国では臨月を第 9 月と表現し、妊娠 9 か月を 3 分割し、第一期（first trimester）、第二期（second trimester）、第三期（third trimester）とよぶ。

3) フタル酸エステル・・・phthalates

フタル酸とアルコールのエステルの総称。内分泌攪乱物質である疑いが強く、ヨーロッパでは近年使用規制の動きが強まっている。

4) 潜在精巣・潜在睾丸・・・undescended testicles・cryptorchidism

日本語では停留精巣・停留睾丸とも言われ、四つとも同じ意味。出生前に腹部で発生した精巣の一つあるいは両方が腹部から陰嚢へと移動することができない疾患。

5) 乏精子症(精子減少症)・・・poor semen quality

通常、1 ml の精液中の精子数の基準値は 1500 万個以上で、その数が少ない時、乏精子症または精子減少症と見なしている。

6) 抗アンドロゲン剤・・・antiandrogens

人体における男性ホルモン（アンドロゲン）の働きを抑制する薬物の総称。抗男性ホルモン剤ともいう。

7) 睾丸下降・・・testicular descent

胎生期から出生期にかけて腹腔内の腎臓直下に形成された精巣(睾丸)が陰嚢内に下降して収まる現象。

8) 卵胞・・・ovarian follicle

卵巣にある、卵子を含んだおおよそ球状の細胞の集団であり、排卵によりそこから卵子が放出される。

9) 注意欠陥/多動性障害・・・attention deficit,/hyperactivity disorder(AD/HD)

これは多動性（過活動）や衝動性、また不注意の症状を特徴とする神経発達症もしくは行動障害である。

10) 自閉スペクトラム症・・・autism spectrum disorder(ASD)

自閉症やアスペルガー症候群などが統合をできた診断名で、コミュニケーションに困難さがあり、限定された行動、興味、反復行動などが起きる。

11) 交絡変数・・・confounding variable

交絡（confounding）とは曝露と疾病の関連性が、第三の要因の影響によって過大または過少に評価されてしまう現象。例えば喫煙と肺がんの関連性を調べる場合、調べようとする要因（喫煙）以外の要因（飲酒など）ががんの発生率に影響を与えている可能性がある。この時飲酒が交絡要因に該当し、飲酒

が調査に影響を与えないようにデータを補正する必要がある。

Weblio 辞書より

交絡変数とは一つの事象について影響を与える他の要因の関与の程度を示す統計学上の指数

12) 想起バイアス・・・recall bias

過去の出来事や経験の記憶を想起するとき、その正確さと完全さが異なるために生じるバイアス（偏り）。