

厚生科学研究研究費補助金
生活安全総合研究事業

生活環境中の化学物質が胎児脳と出生後の発達に及ぼす影響の
疫学研究

(H12-生活-003)

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 佐藤 洋 (東北大学大学院医学系研究科)

平成14年3月

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
生活環境中の化学物質が胎児脳と出生後の発達に及ぼす影響の疫学研究 － 2 年目の到達点と中間報告－	3
佐藤 洋	
III. 分担研究報告書	
1. 周産期 PCB 曝露の健康影響に関する疫学の文献学的レビューとその教訓	11
佐藤 洋	
2. 選好注視による視覚再認記憶を指標とした 1 歳未満児の認知機能の評価	20
細川 徹	
3. コホート研究における育児環境調査－アンケート法の検討	26
岡村州博	
(参考資料 1) 育児環境調査票	29
4. 児の発達を追跡する発達および認知検査バッテリーの確立 － Bayley Scales for Infant Development および Fagan Test of Infant Intelligence の導入－	31
堺 武男	
(参考資料 2) Bayley Scales for Infant Development 実施マニュアル	36
(参考資料 3) Bayley Scales for Infant Development 採点表	58
5. ダイオキシン類による胎児期曝露の評価方法に関する検討 － 高分解能ガスクロマトグラフ質量分析法とバイオアッセイ法による比較－	60
助野典義	
6. 疫学研究のためのプロトコール再評価とマニュアルの作成	69
仲井邦彦	
(参考資料 4) 調査プロトコール	72
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	77
V. 研究成果の刊行物・別刷	79

I. 研究組織

主任研究者

佐藤 洋（東北大学 大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授）

総括研究課題

生活環境中の化学物質が胎児脳と出生後の発達に及ぼす影響の疫学研究
－ 2 年目の到達点と中間報告－

分担研究課題

周産期 PCB 曝露の健康影響に関する疫学の文献学的レビューとその教訓

分担研究者

細川 徹（東北大学 大学院 教育学研究科 発達臨床論 教授）

分担研究課題

選好注視による視覚再認記憶を指標とした 1 歳未満児の認知機能の評価

岡村州博（東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学 教授）

分担研究課題

コホート研究における育児環境調査－アンケート法の検討

堺 武男（東北大学医学部附属病院周産母子センター 助教授）

分担研究課題

児の発達を追跡する発達および認知検査バッテリーの確立
－ Bayley Scales for Infant Development および Fagan Test of Infant Intelligence の
導入－

助野典義（宮城県保健環境センター 副所長）

分担研究課題

ダイオキシン類による胎児期曝露の評価方法に関する検討
－ 高分解能ガスクロマトグラフ質量分析法とバイオアッセイ法による比較－

仲井邦彦（東北大学 大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教授）

分担研究課題

疫学研究のためのプロトコール再評価とマニュアルの作成

II. 総括研究報告書

生活環境中の化学物質が胎児脳と出生後の発達に及ぼす影響の疫学研究 － 2 年目の到達点と中間報告－

主任研究者 佐藤 洋（東北大学 大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授）

研究要旨

生活環境由来の化学物質による周産期曝露により、児の健康影響が危惧されている。本研究は、その健康影響を心理行動、認知の発達の遅れから評価を意図した前向きコホート研究である。そのため、妊婦の登録を進め、出生前後の児の脳をとりまく化学物質環境を把握するとともに、出生後の児の心理行動および知能の発達の追跡調査を行っている。本年度は 2 年目に当たり、疫学研究の到達点を報告し問題点を見直すと共に、追跡研究で必要な研究方法についての具体化を実施した。到達点は 2002 年 3 月において、事前説明を 739 名に実施し、その約 43% に当たる 321 名より同意が得られ、すでに 214 名が出生した。生後 3 日目で実施する新生児行動評価の実施例は 185 名であった。本研究の最終的な目標サンプル数は 450 程度を見込んでおり、十分に達成可能な数字であることが確認された。本年度は、さらに出生児の発達を追跡する心理検査についても具体化を実施し、生後 6-8 カ月での発達検査は新版 K 式発達試験を軸に、Bayley Scales For Infant Development、Fagan Test of Infant Intelligence を実施することとし、その実施プロトコルを作成した。すでに一部の追跡調査が進行しており、その参加率は 90% を越えており、脱落は極めて少数になるものと期待された。またダイオキシンや PCB の分析手法についても、ガスクロマトグラフィーを用いる方法に加え、レポータージーンアッセイの試験的評価を行った。児の成長を追跡する前向きコホート研究として、十分な体制を維持しているものと判断され、今後とも調査を継続したい。

分担研究者

細川 徹 東北大学大学院 教育学研究科 発達臨床論・教授
岡村州博 東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学・教授
堺 武男 東北大学医学部附属病院 周産母子センター・助教授
助野典義 宮城県保健環境センター・副所長
仲井邦彦 東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学・助教授

り、人間への健康影響が様々に危惧されている。化学物質としては、ダイオキシン、PCB、農薬、可塑剤など極めて多様であり、一方健康影響としては子宮内膜症、悪性新生物（特に乳癌）、新生児クレチン症、尿道下裂、精子数減少、児の心理行動、認知面の発達遅延などである。これらの健康影響のうち、海外で科学的なデータが提出されているものとして、周産期における PCB 曝露と児の心理行動、認知面への影響が指摘される。この点については本年度の研究であらためて詳細にレビューを行い後述の分担研究報告書にまとめた。人への曝露について、成人よりも胎児または新生児への曝露が

A. 研究目的

環境由来の様々な化学物質による曝露によ

重要であると考えられる理由であるが、まず第一に、この時期は脳の発生、発達時期に相当し、成長過程にある神経系は環境の変化に極めて感受性が高い。内分泌攪乱化学物質の多くは脂溶性であり、血液－脳関門を越えて中枢神経系に作用する。母体から経胎盤または経母乳に化学物質が移行した場合、児の脳がその標的となることが危惧されるためである。第二に、成人におけるこのような化学物質の主な摂取経路は食事であり、ダイオキシン類耐容一日摂取量(TDI)についてみれば多くの成人が基準以下とされている。しかしながら、児は母体に長年に渡って蓄積した化学物質を胎盤または母乳を通して短期間に受け取ることとなり、例えば新生児が母乳を通して摂取する量はTDIの40-100倍にも達すると試算されている。今のところ、乳幼児がこのTDIを越えても健康影響を引き起こさない、とする合理的な証拠は見当たらない。従って、内分泌攪乱物質の最大の標的集団は胎児または新生児と考えることが妥当と考えられる。本研究の目的は、環境由来化学物質による周産期曝露を把握し、生まれた児の健康影響、特に心理行動および知能の発達を前向きに追跡することであり、そのためにコホート研究を計画した。本年度は調査2年目に当たり、疫学研究の到達点を整理し、問題点を見直すと共に、追跡研究で必要な研究方法についての具体化を実施した。

B. 研究方法

疫学研究での妊婦登録作業を本格的に開始しおよそ1年が経過し、登録作業に関する到達点

をまとめた。また、その調査プロトコルの細かい部分について必要に応じて見直しを実施した。

対象者の出産が始まっており、児の成長過程を追跡する調査を開始した。そのための検査バッテリーを検討し、検査法に合わせて具体的なプロトコルを策定するとともに、試験官の育成を行った。

生体試料の保存を行うと共に、その分析を想定して、ダイオキシン類やPCBについて化学分析とレポータージーンアッセイの比較検討を予備的に実施した。ただし、分析費上の制約と、分析法上の未解決な課題があり、予備的な分析のみを実施した。分析方法の詳細は分担研究報告書の通りであるが、化学分析は高分解能ガスクロマトグラフ質量分析法(HR-GC/MS法)により、レポータージーンアッセイ法はCALUX™ Assay法とした。

児の成長を追跡する上で、様々な交絡要因を把握しておく必要があり、その測定法の検討を行った。交絡要因としては、食事、育児環境、社会経済的環境、母親IQなどである。このうち、食事調査については前年度に検討を行い、半定量式食事摂取頻度調査用紙を確定し報告した。本年度は主に育児環境評価の方法について詳細に検討を行った。

以上の各検討課題を踏まえ、研究班全体としての方向性について佐藤が統括を行い、疫学研究の進展を目指した。

なお、東北大学医学部倫理委員会の承認は、2000年10月23日に取得(番号2000-96)済みであることを昨年度にすでに述べたとおりであ

Table 1. コホート調査の到達点 (2002年3月7日現在)

	母親			新生児		
	事前説明	同意数	同意率	出産数	NBAS実施数	母乳採取数
A 病院	292	141	48.3	117	92	80
B 病院	447	180	40.3	97	93	
合計	739	321	43.4	214	185	

コホートへの登録を本格化して実質的に14ヶ月が経過した。A病院に対してB病院での説明はさらに数ヶ月遅れて開始しており、本研究計画中に、400組以上の母親－新生児ペアの登録が終了するものと予想される。なお、登録に対して出産はおおよそ15週遅れで行行し、母乳収集はさらに4週遅れで進むため、実績の数値は一致しない。

る。承認の条件として、3 年を限度としそれを越える場合は継続申請を行うこと、告知を行う際にはあらためて倫理委員会に諮問することが条件とされた。

C. 研究結果

フィールドの確立

本研究の登録と出産状況の到達点を Table 1 に集計した。2002 年 3 月の時点で、事前説明を 739 名に実施し、その約 43% に当たる 321 名より同意が得られた。登録と出産には時間的な差があるために出産数はまだ少ないが、すでに 214 名が出産した（早産などの理由で対象外となった児を含む）。生後 3 日目で実施する新生児行動評価の実施例は 185 名である。出産数と新生児行動評価の数の差は、早期産、新生児の何らかの疾患、分娩室における対象者の見落とし（検体を採取せず出産してしまった場合）、などであった。この過程で調査対象とする基準の再検討を行い、妊娠期間は 36 週から 42 週のままとするも、厳密な正規産は 37 週からであり、

36 週での出産に際しては児の体重を 2500 g 以上とすることを明確にした。出産に関する条件については、研究プロトコルの検討を扱った分担研究報告書に詳細に記載した。いずれにしても、本研究の目標とするサンプル数はおよそ 450 組であり、1 年以内に登録作業が終了するものと判断された。

なお、倫理問題として、対象者から検査結果の告知を求める意見が絶えないことを明記した。この点は事前説明時に明確に「告知しないことを了解の上に、参加して下さい。告知を前提とすることを望まれる場合は参加できません」とした。従って、約束上は告知の義務はない。しかしながら道義的な責任として、検査結果を何らかの方法で返還することが必要と考えられ、その具体的な方策を検討することとした。しかし、血中や母乳中ダイオキシン濃度などはいわゆる「安全値」というものがなく、検査結果だけを返還してもその結果が独走して対象者の不安を煽ることも危惧される。さらに告知とカウンセリングは対をなすものであり、具

Table 2. 心理行動検査指標

方法	実施時期
Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Score (NBAS)	生後 3 日目
Bayley Scale for Infant Development (BSID)	6-8 カ月
新版 K 式発達試験	6-8 カ月
Fagan Test of Infant Development (FTII)	6-8 カ月

生後 6-8 カ月における検査の次ぎに、18 カ月、42 カ月における検査を予定している。心理検査としては、18 カ月に BSID、新版 K 式を、さらに 42 カ月にはこの 2 つの発達試験に加え知能試験である K-ABC を実施の予定。

Table 3. 交絡要因に関する測定

指標	方法
食事条件	半定量式食事摂取頻度調査
育児環境	育児環境調査票（浜松医大・安梅ら）
社会経済的環境	Hollingshead Four factor measures
母親 IQ	Raven's Coloured Progressive Matrices

体的なカウンセリング法の検討が必須と考えられた。

追跡調査の検査バッテリー

追跡調査で用いる検査バッテリーの確定を行った。生後（修正月齢で）7カ月、何らかの事情で誤差が生じて6-8カ月に追跡調査を行うこととし、検査法として新版K式発達試験を主に使用し、さらに Bayley Scales For Infant Development (BSID)、Fagan Test of Infant Intelligence (FTII)を実施することとし、検査マニュアルの翻訳を実施し実施プロトコルを作成した。詳細な方法は各分担研究報告書に記載した。新版K式は京都で開発され国内で標準化がすでに実施されている標準的な方法である。この方法に熟練した検査官は多く、訓練システムも充実しており、また広い範囲の年齢の児に適用可能である。一方、新版K式発達試験は英文としての報告が乏しく海外に紹介されていない。海外におけるPCB疫学の概要を分担研究報告書にまとめたが、そこで採用されている検査バッテリーにはある程度の共通の検査法が認められ、発達試験はそのほとんどがBSIDが用いられている。仮に本疫学でPCB曝露と児の発達で関連性が見出されなかった場合、検査法の精度や信頼性に対して疑問が集中する可能性があり、海外と共通の試験法の採用が有用と判断された。BSID採用の欠点は、日本での使用例がなく、従って標準化も行われていないことにある。そのため採点結果の標準化は行わず素点での解析を行うこととし、さらにBSID検査の訓練と精度管理を米国Rochester大学Strong Children Hospitalと共同で実施することとした。しかしながら、発達試験の最大の弱点は、児の認知の発達を予見し得ないことである。発達試験は身体的全体的な成長を評価するものであり、認知や知能のその後の発達を予見することは出来ない。知能試験は一般に42カ月くらいから実施可能であり、それ以前での評価法としてはFTIIが提唱されている。FTIIの原理やその応用については分担研究報告書に詳しく記載した。FTIIのもっとも合理的な使用法として、生後7カ月にFTIIを実施し、知能試験として最も早期に実施可能なKaufman Assessment Battery for

Children (K-ABC)を42カ月で実施し、両者の関連性を比較検討することが想定された。

ダイオキシンなど分析法の予備検討

生体試料の分析はまだ本格的に実施していない。その分析法の選択を想定して、ダイオキシン類やPCBについて化学分析とレポータージーンアッセイの比較検討を予備的に実施した。まずダイオキシン類毒性当量の計算について、化学分析を高分解能ガスクロマトグラフ質量分析法（HR-GC/MS法）により行い、レポータージーンアッセイ法としてCALUX™ Assay法（日吉）を用いて比較した。詳細は分担研究報告書に記載したが、両者の絶対値はバイオアッセイで高くなる傾向が示されたものの、極めて高い相関が確認され、両者の相関は $R^2 = 0.99$ と良好な結果であった。またダイオキシン／ベンゾフランとコプラナーPCBはそれぞれ分画して別に測ることが化学分析の常識であるが、生体内では共存している。そのためダイオキシン類受容体であるAhレセプターをダイオキシンとPCBが競合的に奪い合い、生物活性の高いダイオキシンの活性が見かけ上抑制される可能性が想定される。そのため、ダイオキシンとPCBを分画して測った場合とそうでない場合を比較したが、両者はほぼ一致した結果となり、バイオアッセイでは分画せずに分析しても妥当な結果が得られることが示された。従って、少なくともダイオキシン類分析に関してはHR-GC/MS法ではなくCALUX™ Assay法によっても生理活性を十分に評価可能と示唆された。CALUX™ Assay法の利点は、価格が安く、必要とするサンプル量が節約でき、分析に要する時間も短いことである。さらに、その試料中に存在しAhレセプターに親和性を有する全ての化学物質を表現する上で有用な指標を提供可能と期待された。

交絡要因の測定

交絡要因に関しては、食事、育児環境、社会経済的環境、母親IQなどが重要と想定された。食事については前年度に検討を行いすでに半定量式食事摂取頻度調査用紙を報告した。次ぎに育児環境評価の方法について検討を行った。海

外疫学では主に訪問法である HOME (Home Observation for Measurement of Environment) が用いられている。しかし、本研究では戸別訪問は財政的にも人的にも不可能と判断し、アンケート法の採用を検討した。最終的に、HOME の発案者である Bradley RH 博士に相談し、その門下生である浜松医大・安梅教授が日本向けに開発した育児環境調査票の使用を決定した。安梅らは HOME と独自の質問票を同時に実施し、高い相関が得られることを確認済みである。その質問票については分担研究報告書に詳細に記載した。社会経済的環境の評価法は Hollingshead Four Factor Measures を用いることとし、その場合は職業を各国の実状に適するように再定義する必要がある、現在その作業を進めているところである。母親 IQ の測定に関しては、言語を用いないためどの言語を有する民族にも応用可能な知能検査である Raven's Coloured Progressive Matrices を採用した。日本国内では 45 歳以上で標準化されているのみであり、若年者での標準化データはない。素点での解析を想定して検討を進めている段階である。

前向きコホート研究では、各分担研究者がそれぞれの分担を担当しつつ、代表研究者が統括し、全体として一つの研究を進める形となる。その各部分の詳細は、すでに述べたとおり、各分担研究報告書に述べた。これまでに、登録、出産、さらに生後 7 カ月目における検査に関するプロトコルを具体化し、コホート研究に導入してきた。今後は生後 18 カ月以降を念頭に必要な事項について準備を進めると共に、順次出産または成長してくる児の計測を行う必要がある。そのための研究チームの準備と育成が重要と考えられた。

D. 考察

フィールドの確立

疫学研究では標本数が重要な鍵を握る。目標標本数として 450 組の新生児－母親のペアを設定しているが、研究計画の年度内である 2002 年度中に十分登録可能と期待され、疫学研究として必要なサンプル数の確保が可能になったと推測された。また、一部で生後 7 カ月の追跡検査

が開始されたが、乳児の検査の呼びかけに対し、まだ暫定的な値であるが、参加率は 90% 程度である。仮に 450 人の登録を行った場合、生後 7 カ月では少なくとも 400 組弱の標本数が確保可能と期待された。事前説明時における合意率は 43% 前後であり、ドイツの Dusseldorf における PCB 疫学で報告されている 70% には及ばない。ドイツと本研究との同意率の差の理由は明らかではないが、我々は事前説明時にこの調査は最低で 3 年程度継続するものであり、それを前提での参加を訴えてきた。仙台は通勤族が多く、そのために通勤が不可避な家族の登録率が減ったことも想定された。しかしその一方で、生後 7 カ月の参加率は予想よりも高く、調査への参加を決めた母親の意識は高いものと推測された。事前説明の応諾率は、この追跡調査の参加率を考慮すると妥当な値なのかもしれない。以上の状況を考え、現状では前向きコホート研究としては妥当なフィールドの確立に成功したものと期待された。

追跡調査の検査バッテリー

児の発達検査においては、同一の社会文化的背景を有する集団での標準化を行い、その集団の中における位置として評価される。そのために標準化された試験法が必要であり、我が国では新版 K 式発達試験が用いられている。しかし、「結果」で述べたように、海外の疫学では BSID が用いられており、調査結果が海外の疫学と異なった場合に、試験手法の精度や妥当性が問われることになることは容易に想像され、海外研究と共通のバッテリーを組むことも有用と考えられる。実際に、メチル水銀の疫学ではフェロー諸島における結果(メチル水銀の摂取により児の発達が遅れたという結果が出され、米国 EPA がメチル水銀の安全基準を定める上でのモデルとして採用された)に対し、セイシェルにおける結果と対立した(毛髪総水銀が高い方が児の認知の発達が進んでおり、水銀摂取は栄養摂取の単なるマーカーに過ぎないとされた)。その差異であるが、生態系が異なることがその主要な原因と思われるが、心理検査バッテリーが異なり、また英語版を現地語に翻訳する上での妥当性などを含め大きな議論が交

わされた(詳細は分担研究報告書に記載した)。このような事情を鑑み、本研究でも BSID を採用した。BSID の採用の問題点は国内で標準化されておらず、そのため 1) 標準化されている新版 K 式発達検査を実施する、2) BSID を並行して行って、新版 K 式発達検査と常に比較する、3) BSID のデータを米国のデータとつきあわせて絶対的な位置を決める、4) 心理検査官は米国で実施されている精度管理下に入り信頼性を確保する、などの方策を決定した。なお、成長後の知能を予見可能とされる選好刺激に対する反応を測定するため、古典的な FTII を行うとともに、その検査法の弱点である主観的な評価方法を改良するため、児の視線を他覚的に測定し分析する方法を考案し、予備的な検討を開始した。その結果を分担研究報告書にまとめた。

ダイオキシンなど分析法の予備検討

化学物質の分析に関して、分析対象の選定、分析法の決定、それらの精度管理、分析費用の確保、さらには必要な生体試料の確保など、様々な課題がある。分析法と分析費用は密接な関係にあり、特にダイオキシン類の分析は極めて多くの方法が提案されている段階であり、コスト・パフォーマンスの上からの検討が必要と考えられた。今回、ダイオキシン類の標準的な分析法である HR-GC/MS 法と、簡易分析として有望なレポータージーンアッセイである CALUX™ Assay 法を用いて、同一試料を分析し比較した。その結果、極めて良好な相関関係が確認され、CALUX™ Assay 法は分析法として有望と思われた。レポータージーンアッセイはダイオキシン類の生理活性である Ah 受容体を微生物に組み込み、人間で起きるであろうことを模擬的に再現しており、毒性を評価する上で合理的とも考えられた。さらに、価格面でも HR-GC/MS 法は 1 検体 20-30 万円必要であるが、CALUX™ Assay 法は 10 万円である。多検体の分析が必要な疫学では魅力的な点と考えられた。しかしながら、CALUX™ Assay 法は化学分析に比較して絶対値が高くなる傾向があり、この点をどう説明するか、その科学的な根拠がまだ不十分であり、関連学会や研究会に問題提起を行っていくことが必要と思われた。

交絡要因の測定

ドイツの Dusseldorf における PCB 疫学では、PCB 曝露に加え、交絡要因として育児環境が極めて重要であることが示されている。育児環境が児の発達に大きな影響を与えることについて改めて議論の余地はないものと思われ、この育児環境の評価について、高い精度での測定が必要と考えられた。海外では育児環境は訪問式である HOME によって測定されることが多いが、本研究ではそのアンケート版ともいえるものの採用を考えた。そのアンケート版と HOME との間には相関性が得られることはすでに確認されている。ただし、HOME 自体が社会の変遷に伴って頻繁に改変されていること、HOME とアンケート式の相関性が確認されたのは 10 年ほど前であること、などを考えると、あらためてアンケート法の妥当性や信頼性などについて検討することが適当と考えられた。この点については、いずれかの時点で pilot 研究を計画し検証することが必要と示唆された。その他の交絡要因に関しても順次検討し具体化する必要がある、今後の重要な課題と思われた。

本疫学の今後の課題は、生後 18 カ月の追跡研究の検査バッテリーの確立、交絡要因としての社会経済的環境の把握方法、生体試料の分析の実施などである。また、倫理的な課題としては、対象者から告知を求める意見が少なくなく、いかなる形で検査結果を返還するか、その方法に関して具体的な準備が必要であろう。

E. 結論

生活環境由来の化学物質と児の健康影響、特に心理行動および知能の成長との関連性を検証する前向きコホート研究を継続した。事前説明と登録、出産時の検査、生後 7 カ月の追跡調査などの状況が明確になりつつあり、いずれも良好な進展を見せており、疫学研究として必要な標本数と検査結果を確保することができているものと判断された。

F. 研究発表

Nakai K, Okamura K, Kumamoto K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Sukeno N, Satoh H. Effects of perina-

- tal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: an interim report. *Organohalogen Compounds* 53: 180-181, 2001.
- Satoh H, Nakai K, Kim C-Y, Watanabe C. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury. In methylmercury poisoning in Minamata and Niigata, Japan. Takizawa Y, Osame M. eds. Japan Public Health Association, Tokyo pp94-98, 2001.
- Nakai K, Kim C-Y, Liu Z-M, Satoh H. Effects of low dose methylmercury exposure for the lifetime in experimental mice: an interim report. In: Takizawa Y. ed. US-Japan workshop on human health effects of low dose methylmercury exposure. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2001; 1-11.
- Satoh H, Nakai K, Kameo S, Kim C-Y, Liu Z-M. Effects of long-term and low-dose methylmercury exposure in the experimental mice. In: Takizawa Y. ed. NIMC Forum 2001-Mercury Research: Today and Tomorrow-. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2001; 106-111.
- 仲井邦彦, 佐藤洋. 内分泌攪乱物質の健康影響に関する疫学研究から一周産期曝露の影響を中心として－. *最新医学* 57(2): 229-235, 2002.
- Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med.* 196:89-98, 2002.
- G. 知的所有権の取得状況
なし

III. 分担研究報告書

周産期PCB曝露の健康影響に関する疫学の文献学的レビューとその教訓

分担研究者 佐藤 洋（東北大学 大学院 医学系研究科 環境保健医学 教授）

研究要旨

母体に蓄積した環境由来化学物質が胎児または新生児に移行し、児の脳の発生と成長を障害し健康影響を惹起する危険性があり、本疫学ではその検証を目指し前向きコホート研究を開始した。児の追跡研究が本格化しつつあるが、そのコホートで留意すべき点について整理するため、関連分野で過去に報告されている疫学研究について文献学的なレビューを実施した。その結果、まず周産期曝露のうち、経胎盤曝露と経母乳曝露の健康影響の比重については、化学物質の移行量という視点では母乳を介する寄与が大きいものの、健康影響に関しては移行量が僅かでも神経系の発生期にある胎児期の曝露がより重要であり、影響の比重も大きいことが示唆された。さらに、児の成長を追う心理学指標の試験方法については、多くの疫学で採用されている試験法があり、標準的な組み合わせともいえるべき試験バッテリーが示唆された。その多くは未だ国内に導入されていないものが多いが、健康影響の検出感度、精度、さらに国際比較を想定して共通の試験バッテリーを用いることの利点を考慮し、各試験法の国内導入を計画した。その試験バッテリーについては各分担研究報告にて詳細に記されるが、本研究ではその簡単なレビューを行った。レビューからはその他にも多くの示唆が得られ、妥当かつ可能な範囲で本疫学の研究計画への導入を進めた。

A. 研究目的

化学物質による周産期曝露の健康影響に関する疫学を進めているところであるが、その研究計画の具体化を行うために、改めて海外における同様な疫学研究の報告についてレビューを実施し、概要をまとめた。本研究では、開始に際して生体試料を可能な限り最大限収集し、将来の分析に備える計画となっている。しかしながら、ダイオキシン等の化学分析は極めて高価であり、全ての化学物質の分析は非現実的である。そこでどのような分析が最も適しているか、その分析戦略を策定するためにも、文献から考察した。次ぎに、追跡検査で用いる試験バッテリーについて、多くの疫学で共通で用いられている手法に関して同じくレビューによって整理した。その結果に基づき、すでに当初の研究計画を機動的に一部変更し、追跡検査に応用している。本報告書ではそのレビューの結果

を概説する。なお、疫学研究として適当なサンプルサイズの検討をおこなうため、各レビューにサンプルサイズを記載した。

B. 研究方法

胎児期曝露によって行動奇形を引き起こしうる化学物質と考えられている、PCB、ダイオキシン、メチル水銀を取り扱った疫学研究の報告を1980年代から検索し、レビューを実施した。対象となった主な疫学研究は、1) ミシガン湖で行われたJacobson Cohort (The Michigan Cohort)、2) ノースカロライナで行われたThe North Carolina Cohort (The North Carolina Breast Milk and Formula Project)、3) 五大湖で行われたThe Oswego Study (The Oswego Newborn and Infant Development Project)、4) オランダの都市部で行われたThe Dutch Breast Milk Study、5) ドイツで行われたThe Dusseldorf Cohort、さらにメチル

水銀の分野から 6) 北欧フェロー諸島で行われた The Faroese Islands Birth Cohort、7) インド洋のセイシェルで実施された The Seychelles Child Development Study の 7 つである。なお、PCB やダイオキシン類を扱う疫学研究として、後ろ向きコホート研究では胎児期曝露の評価が困難なためほとんど見当たらず、全て前向き型研究であった。メチル水銀の疫学では、児の母親毛髪 の値が胎児期曝露に近似するという仮定のもとでいくつかの横断的研究が実施されているが、周産期における PCB 曝露は考慮されていない。なお、引用文献は各節に分類して整理した。

C. 研究結果

1. The Michigan Cohort (The Jacobson Cohort)

ミシガン湖の魚を母親が多食する児の発達を追跡した前向きコホート調査である。1980-1981 年にかけて出生した児を対象とし、魚を食べない母親を持つ児を対照に、313 名が登録された (77% が多食群、23% が対照群)。魚種ごとに PCB 汚染の程度を決定し、汚染度が高い魚 (マス、サーモン、こい、なまず) の比係数を 1 とし、魚の摂取状況から PCB 摂取量の推定も行われている。出生後から 11 年間追跡が行われた。まず PCB 曝露群では出生児体重が低く (対照との差は 160-190 g)、妊娠期間が短かく (4.9-8.8 日)、それを補正しても頭囲も小さかった (1)。ただし、北欧から魚食そのものに起因して在胎期間が延長し、その期間の割に出生時の体重が小さいとする報告が行われている (20)。また魚を多食しない集団を対象とした PCB 疫学では、PCB 曝露によって低体重となる、という Jacobson らの仮説はすべて否定されている。従って、低体重という現象は化学物質曝露によるものではなく、魚食そのものに関連する栄養学的な現象かもしれない。日本人は魚を多食する集団であり、出生時の体重に影響しうる交絡因子として、化学物質そのものに加え、魚食が重要な要因となることが示唆された。この点は、疫学を進める上で調査対象の出生児の体重の基準を決める上でも悩ましいものであり、関係する分担研究報告書の中で調査プロトコールとして述べられているように、原則として 36 から 42 週の在胎期間で出生し、かつ 37 週以上の

正産では 2400 g 以上を対象とし、妊娠 36 週で生まれた場合のみ 2500 g 以上とする、という若干複雑な基準を設定した。この際の判断材料となったことを記す。

心理検査の評価であるが、PCB 疫学全体のまとめを Table 1 に記した。まず出生後 60 時間において Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS) が実施され、多食群において運動の未熟、状態易変化性の低下、驚愕反応の増加、原始反射の低下が確認されている。ただし、臍帯血 PCB と NBAS に相関は見られない。

生後 5 および 7 ヶ月に Bayley Scales of Infant Development (BSID) および Fagan's Test of Infant Intelligence (FTII) が実施されている。後者の FTII は映像を見せ判別させる視覚認知試験であり、この時期に実施可能な心理行動試験のうち、成長後の IQ と相関する唯一の試験とも考えられている。BSID は魚摂取量や臍帯血 PCB のいずれとも相関しなかった。一方、FTII も母乳中 PCB と相関しなかったものの、魚摂取量および臍帯血 PCB とよく相関した (2)。従って、母親から移行する PCB は量的には経母乳が圧倒的であるものの、脳の感受性などを考慮すると胎児期曝露がより重要であるという考察が導かれることとなる。

4 歳児の追跡調査は McCarthy Scales of Children's Abilities (MS) を中心とした試験が行われた。最も強く関連したのは臍帯血 PCB であり、言語および数字記憶と相関した (3)。彼らは 11 歳児にも知能試験を実施し、注意と記憶機能の遅れが臍帯血 PCB と相関することを示したが、母乳 PCB との間には関連性は見出せなかった (4)。

この研究の弱点の一つは、対照群の人数が曝露群の 1/3 程度しかなく、その選択も無作為に選ばれたため、交絡因子が必ずしも制御されていないことにある。特に社会経済的な要因や母親の IQ などの要因が十分には考慮されていない (5)。また、曝露群ではアルコール、カフェインの摂取が高く、妊娠中の風邪薬の使用も多い。さらに、魚摂取量を PCB 曝露指標の代替指標として用いる場合、胎児期曝露で同じく行動奇形を引き起こしうるメチル水銀も生物濃縮で魚に蓄積するため、メチル水銀が交絡因子とな

りうる。残念ながら、メチル水銀は測定されていない。対象集団の選定、交絡因子に関する十分な配慮が必要であることが、この研究報告から強く示唆された。

参考文献

- 1) Jacobson SW et al: Prenatal exposure to an environmental toxin: A test of the multiple effects model. *Dev Psychol* 20:523-532, 1984.
- 2) Jacobson SW et al: The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev* 56:853-860, 1985.
- 3) Jacobson JL et al: Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 116:38-45, 1990.
- 4) Jacobson JL et al: Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *New Engl J Med* 335:783-789, 1996.
- 5) Schantz SL. Developmental neurotoxicity of PCBs in humans: what do we know and where do we go from here? *Neurotoxicol Teratol* 18:217-227, 1996.

2. The North Carolina Cohort (The North Carolina Breast Milk and Formula Project)

Roganらによってノースカロライナで行われた疫学では、ハイリスク集団ではなく一般の妊婦から対象者が選ばれており、この点で前項の疫学と異なる。1978-1982年に880組以上の母親-新生児のペアが登録され、内部比較により対照が設定され、規模も大きい。出生後から5歳まで追跡が行われた。臍帯血PCB濃度が低く十分な精度での議論が出来なかったため、出生直後の母乳中PCBを胎児期曝露の指標として用いている。その母乳中PCBは出生時体重、頭囲と関連しなかったが、3.5 mg/mLを越す高濃度群の母親から生まれた児は、生後72時間後に実施されたNBASで筋緊張や活動性の低下、原始反射群の低下が観察され(6)、この結果はThe Michigan Cohortと同様な傾向であった。また農薬のDDE (DDTの代謝物)が高い場合にも原始反射の異常が観察された。

2歳までの追跡調査ではBSIDが採用され、PCBはBSIDの心理行指標のスコアのみと相関し、著者らは胎児期曝露によって運動系の機能の成長がわずかではあるが遅延したと考察して

いる。3から5歳にかけての追跡調査ではPCB曝露との間に相関は見出されておらず(7)、従ってThe Michigan Cohortで報告された短期記憶への影響も確認されていない。また、本研究では2歳までの時点で運動面の成熟の遅延が示されていたが、検査法が異なるとはいえ3歳以上では運動面の遅れはなく、2歳での遅延は解消されたものと理解される。

本研究は対照の取り方、標本数、交絡因子の定義など疫学的にも信頼度が高いものであるが、母親のIQや家庭内環境など児の認知行動の発達に影響しうると考えられる要因についての考慮が十分ではない(5)。また臍帯血PCB測定値の多くが検出限界以下となり、胎児期曝露の指標として出産直後の母乳中PCBの値で代替したこと、その出産直後の母乳を採取できなかった場合は欠落データを回避するために、追跡調査の過程で得られた時間的に後の母乳の値から推定した「予想値」を用いたこと(8)、を指摘しておきたい。最後に、The Michigan Cohortに比べ人口構成から見ると本研究では高学歴の女性の構成比が高く、そのため本研究の対象者の母乳保育の割合も高いと予想される。実際に母乳保育によりスコアが良くなることが確認されており(9)、母乳保育のプラス面が環境汚染というマイナス面を代償したことも想定される。現在、母乳の安全性について多くの議論があるが、この研究成果は母乳の意義を評価する結果となっている。

参考文献

- 6) Rogan WJ et al: Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr* 109:335-341, 1986.
- 7) Gladen B et al: Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethane on later development. *J Pediatr* 119:58-63, 1991.
- 8) Rogan WJ et al: Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dichlorodiphenyl dichloroethane (DDE) in human milk: effects of maternal factors and previous lactation. *Am J Public Health* 76:172-177, 1986.
- 9) Rogan WJ et al: Breast-feeding and cognitive development. *Early Human Develop* 31:181-193, 1993.

3. The OSWEGO Study (The Oswego Newborn and Infant Development Project)

NY州Oswego郡において行われたものであり、The Michigan Cohortの再現性確認を意識した疫学として1991年より進行している。この調査の特徴は、PCB、DDE、HCBに加え、Mirex、鉛、及び毛髪総水銀なども解析されたことである。鉛やメチル水銀も行動奇形を引き起こしうる化学物質であり、特にメチル水銀はPCBと同様に魚に生物濃縮するため、PCBなどの影響を評価する上で重要な交絡要因となる。

対象者はオンタリオ湖の魚を習慣的に食べる母親141名と食べない母親152名であり、母親の魚摂取状況の聞き取りが行われている。心理行動検査は生後1-2日目にNBASが実施され、慣れ反応(睡眠中に与えられる光や音刺激に対する反応の漸減を見るもの)、自律系の安定性、原始反射において、スコアの減少が母親の魚摂取の習慣とよく相関した。臍帯血PCBは総PCBではNBASスコアと相関しないが、PCBの結合塩素数で細分し、高塩素化(塩素数7-9個)PCBがNBASの成績とよく相関することが示されている(10)。この報告はPCBの中に生物活性を有するPCB化学種が存在する可能性を示し、その特定のための基礎研究と特異的な分析手法の確立の必要性を強調するものであり、本疫学研究でも主要な検討課題となっている。

次に児が67週(230名)または92週(216名)にてFTIIが行われた。PCBとFTIIの成績はよく相関するものの、Mirex、DDE、鉛および毛髪総水銀は相関しない(11)。一方、母乳中PCBの分析は容易で高濃度のPCBが検出されたものの、母乳中PCBとFTIIに関連性は見出されなかった。授乳期の曝露よりも胎児期曝露の重要性を示唆するものであり、The Michigan Cohortの結果とよく一致する。ただし、PCB曝露で変動するFTIIの成績の絶対値は小さく、心理行動検査の鋭敏性の良さを示唆するものではあるものの、健康影響の程度を考慮する上で慎重な取り扱いが必要であろう。

参考文献

10) Stewart P et al: Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol* 22:21-29, 2000.

11) Darvill T et al: Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicol* 21:1029-1038, 2000.

4. The Dutch Breast Milk Study

オランダの工業都市Rotterdamおよびその比較で都市化程度が低いGroningenの2地域を対象に、1990-1992年にかけて合計400名程度の児が登録され、前向きコホートが進行中である。母乳保育群と人工栄養群から構成されており、母体血および臍帯血から4つの代表的な非コプラナーPCBを分析し、生後2週目の母乳からダイオキシン類、26種類のPCBの分析が行われた。

生後10から21日目に行われた心理行動検査では、NBASに類似のThe Prechtl Neurological Examinationが採用されている。その成績は、母体血と臍帯血PCBとの間に相関はないものの、母乳中ダイオキシン類、PCBとよく相関し、特にPCDD+PCDFのTEQ、またはPCBを加えた総TEQとの間に高い相関が観察された(12)。

追跡調査では生後3, 7および18ヶ月の時点でBSIDが実施されている。臍帯血PCBおよびダイオキシンは生後3ヶ月までの心理行動指標と関連し、また母乳PCBおよびダイオキシンは生後7ヶ月の知能関連指標と相関したが、18ヶ月では相関は認められなかった(13)。なお、母乳保育と人工栄養の結果を比較しており、行動の成熟度は母乳栄養群で得点が高く、母乳によって化学物質の移行も進むが、母乳にはプラス面があることも強調されている。次に、生後18ヶ月(14)および42ヶ月(15)における追跡調査では、独自に開発された発達試験も採用され、握、着座、腹這い、起立、および歩行について評価が行われた。18ヶ月目では母乳PCB類は発達試験の成績と相関せず、臍帯血PCBがわずかに相関した。一方、生後42ヶ月ではPCBやダイオキシン曝露との関連性は消失していたという。生後42ヶ月では言語能力も試験されているが、この場合は母体血PCB濃度と言語能力がわずかに相関していることが示されている(16)。オランダの疫学研究の結果は、全体として、母乳栄養の優位性を示し、曝露時期としては胎児期がより重要であることを示すものであろう。

参考文献

- 12) Huisman M et al: Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Human Develop* 41:111-127, 1995.
- 13) Koopman-Esseboom C et al: Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infant's mental and psychomotor development. *Pediatr* 97:700-706, 1996.
- 14) Huisman M et al: Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Develop* 43:165-176, 1995.
- 15) Lanting CI et al: Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Human Develop* 50:283-292, 1998.
- 16) Patandin S et al: Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 134:33-41, 1999.

5. The Dusseldorf Cohort

1993年から2年間にわたり Dusseldorf 市内 3 病院で 171 組の母親—新生児が登録され、説明者の 70% から参加同意が得られている。臍帯血および生後 2 週後の母乳中 PCB の分析が行われた。PCB は IUPAC 138、153、180 の総和を使用している。生後 7、18、30、42 ヶ月で BSID が実施された(17)。BSID はドイツに標準化されておらず、そのため素点によって解析を行なわれている。以上の概要については、我々の疫学では同意率は 50% 未満であり、ドイツの成績は高いように思われる。また日本でも BSID は標準化されておらず、その標準化を試みることを念頭に調査を継続するものの、当面は素点による解析が可能であることが確認された。

BSID の結果であるが、7、18、30、42 ヶ月のいずれの時点においても、BSID の心理指標、運動指標のいずれでも母乳中 PCB と相関が観察されている。さらに、生後 42 ヶ月では児の知能を Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) によって測定し、同じく母乳 PCB との関連性を証明した。しかし、以上の指標は臍帯血 PCB とは一切の相関が観察されなかった。一方、生後 7 ヶ月における FTII は、いずれの PCB とも関連しなかった。以上の結果は、新生児期

における経母乳曝露がのちの児の発達に強く影響することを示唆するものであり、これまでの PCB 疫学で母乳の相対的安全性を示唆する結果と大きく異なるものである。この説明については明確な記述はなく、PCB 分析上の原因によるものなのか、または生態系の差異に起因するものなのか、判断できない。

参考文献

- 17) Winneke G et al. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett* 102-103:423-428, 1998.
- 18) Walkowiak J et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet* 358:1602-1607, 2001.

6. The Faroese Islands Birth Cohort

PCB やダイオキシンの主な摂取経路は魚であるが、すでに述べたとおり、メチル水銀もまた魚に生物濃縮され摂取される。低濃度のメチル水銀による胎児期曝露の影響が、鯨を多食するハイリスク集団を対象に Faroe 諸島で調査が行われている。初期の調査では 1986-1987 年に出生した 1000 名以上の児が登録され、出生時の母親毛髪総水銀と臍帯血総水銀の分析が行われた。すでに多くの報告があるが、特徴的な点は 7 歳の時点でも、The Boston Naming Test、The California Verbal Learning Test、The Continuous Performance Test で胎児期曝露との間に関連性が認められ、出産時の母親の毛髪総水銀が 10 ppm を越える場合、児の言語能力、注意や短期記憶、空間認知とそれに関連する運動系の発達に影響を残すことが示されたことである。毛髪総水銀が 10 ppm を越える妊婦の割合は、日本国内でも数%程度は存在すると危惧されている。

その後、PCB 曝露の影響を考慮した疫学が追加され、すでに 435 人の 7 歳児での報告が出されている(19)。児の出生時における臍帯組織 PCB は臍帯血総水銀と高い相関を有し ($r=0.42$)、臍帯組織 PCB は児の認知行動の成長の遅れとよく相関した。著者らはメチル水銀の影響がより大きいとするものの、PCB との間に

複合的な影響があることを認めている。なお、この調査では臍帯血 PCB と臍帯組織 PCB がよく相関することを予め確かめた後に、曝露指標として臍帯PCBが用いられた。臍帯や胎盤は採取も容易で試料としても大きく、かつ廃棄される臓器であり、疫学研究では魅力的な試料である。本研究でもその有効性について検討を行っており、特に臍帯血は欠損する場合があります、その際に臍帯または胎盤濃度によって推定し欠損を埋めることが期待される。

参考文献

- 19) Grandjean P et al: Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxins. *Neurotoxicol Teratol* 23:305-317, 2001.
- 20) Grandjean P et al. Birthweight in a fishing community: significance of essential fatty acids and marine food contaminants. *Int J Epidemiol* 30: 1272-1278, 2001.

7. The Seychelles Child Development Study

同様なメチル水銀曝露の健康影響を念頭に置いた疫学研究がインド洋の Seychelles 島でも行われている。約 800 組の母親－新生児が登録され、メチル水銀による胎児期曝露は出産時における母親毛髪総水銀から推定された。母親毛髪の平均総水銀濃度は 6.8 ppm、66 ヶ月における児の毛髪の平均総水銀濃度は 6.5 ppm であった。臍帯血や母乳は収集されていない。血中鉛が極めて低いことは事前に確認されている。結果であるが、メチル水銀の胎児期曝露と認知行動面の指標との間に相関は確認されていない(検査は BSID、FTII などが用いられている)(21)。逆に、母親毛髪総水銀が高い場合に Preschool language Scale で高得点になり、また 66 ヶ月の児の毛髪総水銀が高い場合に空間認知能力を試験する Bender Gestalt Errors が減少し、成績が高いことが示された(22)。この結果は The Faroese Islands Birth Cohort と対立するものであり、両者の間で多くの議論がかわされた。この 2 つの研究の差異については、Seychelles 島ではより多様な魚が消費され、セレンや不飽和脂肪酸などの有益な成分に加え、PCB など他の有害化学物質による曝露も Faroese 諸島とは異なったものと想定される。すなわち、両地区は生態系が異

なり、そこに住む人間の健康影響への関連性も大きく異なることが示唆されよう。なお、両研究の差が、採用された検査法の差異や、原語から現地語への翻訳なども関連する可能性は否定できない。本疫学でも、両疫学で採用された検査法について、可能な限り共通のものを採用し、比較を容易とする努力が必要かと思われた。なお、両研究では、当初はメチル水銀のみを測定する疫学として開始されたが、追加して PCB 等の分析も開始されており、いずれ詳細な結果が示されると予測される。PCB やダイオキシンの摂取経路は主に魚食である。魚はメチル水銀も多く、重要な交絡要因となる。PCB 等の内分泌攪乱物質の健康影響を論ずる上で、メチル水銀などの影響を詳細に把握する必要性が、この The Faroese Islands Birth Cohort と The Seychelles Child Development Study の結果の食い違いからも強く示唆された。

参考文献

- 21) Davidson PW et al: Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 280:701-707, 1998.
- 22) Davidson PW et al. Methylmercury and neurodevelopment: Reanalysis of the Seychelles Child Development Study Outcomes at 66 months of age. *JAMA* 285:1291-1293, 2001.

D. 考察

内分泌攪乱物質と同様に、メチル水銀も魚を介して摂取される。特に日本人はメチル水銀の汚染度が高いマグロなどを好み、メチル水銀の摂取量は欧米に比べ高い。欧米などと比較して、日本人は固有の食習慣を有し、栄養学的にも有害化学物質の摂取においても特徴的と理解され、従って内分泌攪乱物質による健康影響を論ずる上でも、独自の疫学データに基づく検証が必要であろう。

欧米の多くの調査からは母乳を介した曝露ではなく胎児期曝露がより重要であることが示された。国内では母乳汚染をモニタリングする疫学が進められており、母乳中の化学物質と甲状腺ホルモンとの関連性を解析した優れた疫学研究が九州大学の長山らによって行われている

(Nagayama J et al, *Chemosphere* 37:1789-1793, 1998)。しかしながら、臍帯血や胎盤を利用した疫学調査は少なく、指標として児の心理行動、認知を解析したものもない。我が国でも、児の心理行動面の発達を追跡する前向きコホート調査に基づく基礎資料が希求されよう。今回の文献学的レビューにおいても、未だアジア地区で行われた類似の疫学研究は見当たらず、児の心理行動の発達を追跡する研究としては、本疫学はアジア地区における初めての本格的な前向きコホートと位置づけられよう。

出生児や流産児の性比異常、精子数減少、性成熟の早熟化、乳癌の増加、子宮内膜症の増加、アトピーの増加などの異常現象が観察されており、内分泌攪乱物質による曝露との因果関係が取りざたされているが、実証的な疫学データは必ずしも明確ではない。しかし、本分担研究のテーマである胎児期曝露に起因した児の心理行動や認知への影響は、かなり確からしいと思われる。その際に胎児期曝露がより重要であり、母乳にはPCBなどが含まれるものの、母乳保育の優位性とその汚染の影響を凌駕するものと考えられ、授乳行為を肯定する研究報告が多数を占めた。しかし、母親の体内に蓄積したPCB量は自身が新生児期に哺乳で受け取った部分もあると考えられ、その意味では次世代影響が考慮されるべきである。また、ドイツで行われたThe Duserdolf Cohortのみ、臍帯血ではなく母乳中のPCBが児の発達の遅れと最も強く関連するという警告を発している。母乳の安全性を議論する上で、生態系が異なる場合には、改めて科学的な証拠を収集し独自のデータに基づいて論じることが必要であると結論された。

追跡調査の頻度として、多くの疫学研究の方法からみて、7ヶ月、18ヶ月、42ヶ月における実施が有望と想定される。一部の疫学では、乳児期に健康影響が観察されるものの、成長に伴って観察されなくなる現象が述べられている。成長に伴って消失してしまうような健康影響の評価は難しいところであり、極論を言えば6歳程度の段階で評価して残存していないなら、無視しても構わない、従って6歳まで追跡調査も必要ない、との考え方も成立すると思われる。しかしながら、胎児期曝露の影響が成長

過程で一時的にも検出できる、という事実は人間と環境の関係を考察する上で重要なデータであり、その健康影響の重みの解釈についてはまだ議論の余地があるものの、追跡調査自体はやはり慎重に詳しく行うべきであることが示唆された。

その追跡検査で用いられる検査については、多くの疫学で共通で用いられているものがあり、本研究でもその採用を考慮すべきと考えられた。具体的には、乳児期におけるBSIDとFTIIである。この両試験法については、担当の分担研究者からその報告が行われる。

E. 結論

内分泌攪乱物質、特にPCBによる周産期曝露の健康影響について、心理行動および認知への影響を解析した疫学研究を解説した。母親のPCB曝露が児の出生後の心理行動、認知の発達に影響することが示されており、児への移行は量的には母乳を介するものが多いが、健康影響では胎児期曝露の比重が大きいことが明らかにされている。よってPCBによる曝露の最大の標的は乳児ではなく胎児と考えられた。またメチル水銀、鉛、カドミウムの摂取も重要な交絡因子であり、このような化学物質の摂取には食習慣、食文化が深く関わり、我が国独自の疫学の必要性が示唆された。

F. 研究発表

- Nakai K, Okamura K, Kumamoto K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Sukeno N, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: an interim report. *Organohalogen Compounds* 53: 180-181, 2001.
- Satoh H, Nakai K, Kim C-Y, Watanabe C. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury. In methylmercury poisoning in Minamata and Niigata, Japan. Takizawa Y, Osame M. eds. Japan Public Health Association, Tokyo pp94-98, 2001.
- Nakai K, Kim C-Y, Liu Z-M, Satoh H. Effects of low dose methylmercury exposure for the lifetime in experimental mice: an interim report. In: Takizawa Y. ed. US-Japan workshop on human health effects of low dose methylmercury exposure. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2001; 1-11.
- Satoh H, Nakai K, Kameo S, Kim C-Y, Liu Z-M. Effects

of long-term and low-dose methylmercury exposure in the experimental mice. In: Takizawa Y. ed. NIMC Forum 2001-Mercury Research: Today and Tomorrow-. Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2001; 106-111.

仲井邦彦, 佐藤洋. 内分泌攪乱物質の健康影響に関する疫学研究から一週産期曝露の影響を中心として-. 最新医学 57: 229-235, 2002.

Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. Tohoku J Exp Med. 196:89-98, 2002.

G. 知的所有権の取得状況

なし