

The result indicated that TTP could be reliably measured in Japanese based on the findings that 1. high response rate, and 2. the distribution of the TTP reported by our subjects was similar to that reported in previous studies in the USA and European countries and 3. the shape of the distribution seemed biologically plausible. Moreover, we found a statistical association between delayed TTP and frequent fish eating habit in that study, as well as that between TTP and smoking. This result suggested the adverse effect of chemicals on fecundity, and we intended to extend the TTP study to larger population with the study method involving not only questionnaire on fish-eating frequency but also hair mercury measurement.

## MATERIALS AND METHODS

We employed self-administered questionnaire that had been developed in our preliminary study. The subjects, who had a baby

born in two different hospitals in Sendai, Japan, were asked to fill the questionnaire on 3 days postpartum at the hospitals during the period of January 2002 to March 2004. Hair samples were obtained from the subjects on 2 days postpartum. We used total hair mercury level as an indicator of methylmercury intake (SUZUKI ET AL., 1993). Total mercury concentration in the hair samples was determined by cold vapor atomic absorption spectrometry (AKAGI AND NISHIMURA, 1991). Certified reference material from NIES was concurrently analyzed for quality assurance of hair mercury analysis.

The subjects were classified into two groups according to TTP: Group 1 (TTP  $\leq$  6 months) and Group 2 (TTP > 6 months). Biological attributes and life style parameters (dietary habits, smoking, drinking, intake of caffeine etc) of both female subject and her partner were compared between the two groups by chi-square test and U-test. Binominal logistic regression analysis was also employed.

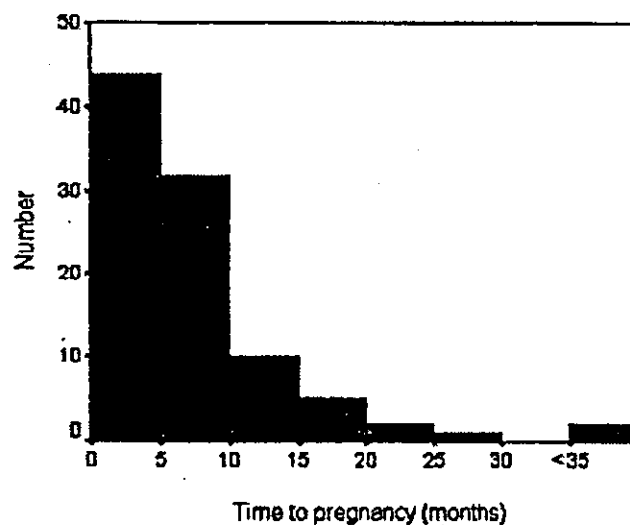


Figure 1. Histogram of time to pregnancy.

## RESULTS AND DISCUSSION

Of the 154 women approached, 106 (68.8%) could report TTP. We excluded subjects who had infertility treatment from data analysis (10 women) because their TTP may not present intact fecundity.

Figure 1 shows the TTP distribution of the present subjects, which was similar to those reported so far (e. g., CURTIS ET AL., 1999).

Of all of the variables tested for the association with TTP, frequency of fish consumption by female subject was the only variable with significance: there were statistically significantly more frequent fish eaters in Group 2 than in Group 1 ( $p=0.02$ , chi-square test).

So far we have obtained hair mercury concentration for only 48 subjects and we car-

ried out a tentative analysis on this limited data set. As shown in Figure 2, hair mercury level in Group 2, 2.9 mg/kg, was statistically higher than that of Group 1, 2.2 mg/kg ( $p<0.05$ , U-test). Although the data analysis so far suggests that fish consumption is associated with human fecundity, as has been reflected in the association between high mercury exposure level and delayed TTP, it does not necessarily mean that mercury is the causative agent to impair human fecundity. It is well recognized that fish consumption is associated with elevated intake of a variety of chemicals such as dioxins and PCBs as well as mercury. We have to specify which agent is involved in the impaired fecundity.

Total number of subjects of this study cohort is 298 and we will analyze total data set with logistic regression analysis including hair mercury level as independent variable.

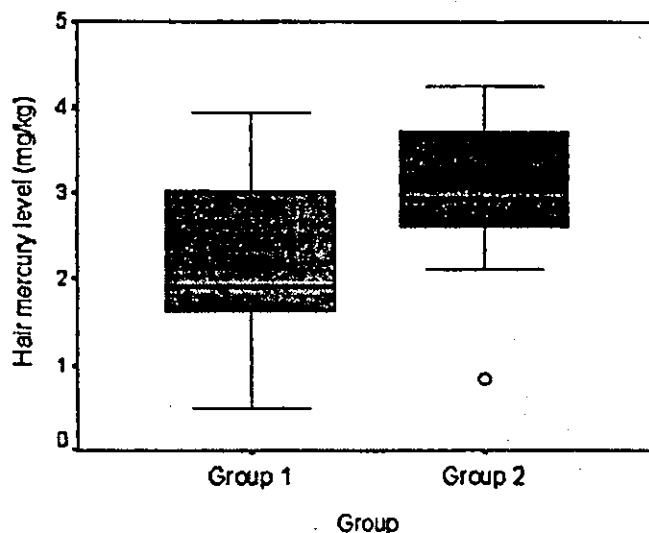


Figure 2. TTP of Group and hair mercury level.

## REFERENCES

- AKAGI, H., NISHIMURA, H. (1991): *Advances in Mercury Toxicology*; (SUZUKI, T., NOBUMASA, I., CLARKSON, T. W., Eds). Plenum Press, New York, pp. 53-76.
- BAIRD, D. D., WILCOX, A. J., WEINBERG, C. R. (1986): Use of time to pregnancy to study environmental exposures; *Am. J. Epidemiol.* 124, pp. 470-80.
- ARAKAWA, C., YOSHINAGA, J., MIZUMOTO, Y. AND ABE, M. (2003): Preliminary study on the measurement of human fecundity□| Applicability of time to pregnancy to Japanese subjects□| *Koshu eisei* 50, pp. 414-19.
- CURTIS, K. M., SAVITZ, D. A., WEINBERG, C. R., ARBUCKLE, T. E. (1999): The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. *Epidemiology* 10, pp. 112-7
- SUZUKI, T., HONGO, T., YOSHINAGA, J., IMAI, H., NAKAZAWA, M., MATSUO, N., AKAGI, H. (1993): The hair-organ relationship in mercury concentration in contemporary Japanese. *Arch. Environ. Health* 48, pp. 221-9

## 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法

Neurophysiological methods for children in environmental epidemiology



獄石美和子(写真) 村田勝敬

Miwako DAKEISHI and Katsuyuki MURATA

秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

◎小児を対象とした環境疫学研究を実施する場合、倫理的側面に配慮する必要があり、実際に使用できる神経生理学的検査法は限られる。小児で神経生理学的検査を行う際には非侵襲的で安全性が高いことが第一条件であり、かつ短時間に実施でき、客観的・定量的なデータが得られることが要求される。本稿では、小児を対象とした環境疫学研究で用いられてきた聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、心電図R-R間隔変動の測定方法と、その解釈にあたっての注意事項を過去の研究成果に照らして概説する。



Key word: 聴性脳幹誘発電位, 視覚誘発電位, 心電図R-R間隔変動, 小児, 環境疫学

臨床医学や産業医学領域における中枢神経系の機能評価法として古くより脳波検査があり、後者の例としてメチルプロマイド中毒における“痙攣波”<sup>1)</sup>のように大脳表層部の定性的な障害の同定に使われた。一方、情報処理技術の発達に伴い、中枢神経系の求心性機能を反映する各種誘発電位(短潜時体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位)や認知・判断機能に関連する事象関連電位(P300)などの機能別・定量的な脳電位の測定技術が幅広い分野で応用されている<sup>2)</sup>。とくに臨床医学においては、これらの神経機能検査は病態生理学的診断のためというお墨つきがあり、その利用は容易であろう。

上述の検査を環境疫学領域で利用する場合、対象者の大半がいわゆる健常人であり、同意を得ることがなかなか容易でない。たとえば、体性感覚誘発電位あるいは神経伝導速度を測定する場合、労働者や患者であれば、その測定意義を正しく理解してもらうことで本人の同意を得ることは可能である。しかし、対象が小児であれば、電気刺激を用いるので、親から同意を得ることが非常に難

しくなる。したがって、小児に適用できる神経生理学的検査は、聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、P300、心電図 R-R 間隔変動などのごく一部に限られる。

本稿では、すでに測定技術が確立し、生理的意義も十分に明らかになっているこれらの測定法を概説し、環境保健領域で適用した研究成績(とくにメチル水銀や鉛曝露)を紹介するとともに、その解釈にあたっての注意事項について述べる。

### 聴性脳幹誘発電位

#### 1. 測定方法

聴性脳幹誘発電位は一定レベルのクリック音による聴覚刺激後 10 ミリ秒以内に頭皮上で検出される電位変動であり、聴神経から脳幹に至る聴覚伝導路の機能が投影される<sup>2)</sup>。このうち聴神経、蝸牛神経核、上オリブ核および下丘に起源すると考えられている成分(それぞれ I, II, III, V)の頂点潜時および頂点間潜時が聴覚伝導機能の指標となる。聴性脳幹誘発電位は測定機器の諸特性により得られる潜時が多少異なり、またそれぞれの

検査室の電磁波の遮蔽対策によって波形の歪み具合が異なる。このため、潜時の評価はそれぞれの検査室で設定した値(平均値±標準偏差、あるいは95%信頼区間)を用いて行う。原則的に、病的状態で潜時が遅延する。なお、環境保健領域の疫学研究で多数の対象者を測定する場合、頭皮電極の貼り方や潜時の読み取り方が測定者によって異なる可能性があり、測定バイアスが生じやすくなる。また、環境有害因子の曝露レベルを検査者が測定前に知らされていると情報バイアスが生じる可能性もある。このため曝露情報をいっさい知らされていない同一の検査者が一連の研究対象者を測定することが望まれる<sup>3)</sup>。

聴性脳幹誘発電位に影響を及ぼす可能性のある交絡バイアスとして性、年齢、体温、喫煙歴、飲酒歴がある。このほか脱髄疾患(多発性硬化症ほか)、糖尿病、後頭蓋窩腫瘍、脳卒中、聴力損失などによる変化が観察されている。とくに聴力損失があると一定レベルの聴覚刺激が行われないことになるので、環境疫学研究においても可能なかぎり聴力測定を併用することが望まれる。

## 2. 研究報告

メチル水銀中毒では難聴が起こることから、古くより聴性脳幹誘発電位が測定され、胎児性水俣病患者でⅠ～ⅢおよびⅠ～Ⅴ頂点間潜時が有意に延長していた<sup>4)</sup>。環境疫学ではフェロー諸島出生コホート研究(7歳および14歳児1,022名)<sup>5-7)</sup>とマデイラ諸島の横断研究(7歳児149名)<sup>8)</sup>においてⅢ頂点潜時(およびⅠ～Ⅲ頂点間潜時)が出生時臍帯血水銀濃度(あるいは出生時曝露を反映するとされる母親の毛髪水銀濃度)と有意な正の関連性を示した(図1)。一方、日本でも同様の横断研究(7歳児327名)が行われたが、メチル水銀と聴性脳幹誘発電位潜時との有意な関連は認められなかった<sup>9)</sup>。これは出生時曝露を反映するとされる母親の毛髪水銀濃度が0.11～6.86 μg/g(中央値1.63 μg/g)と前二者の対象集団と比べかなり低かったことが理由と考えられた。

メチル水銀に汚染された食物のほかに、金抽出に使う水銀の蒸気に曝露されているエクアドルの金坑夫の子供31名(4～14歳、平均10歳)の聴性脳幹誘発電位を調べたCounterは血中水銀濃度

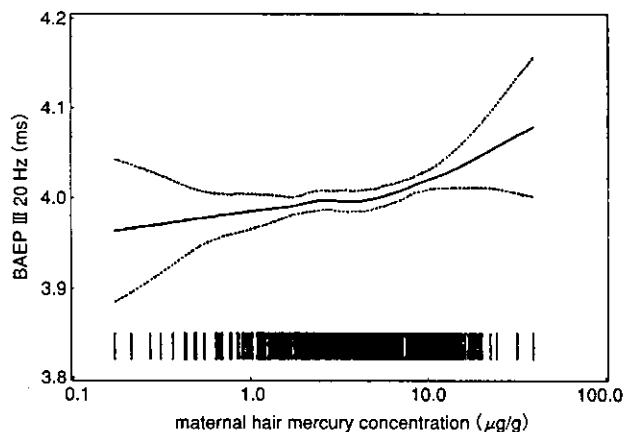


図1 フェロー諸島における出生時母親毛髪水銀濃度と14歳児聴性脳幹誘発電位第Ⅲ潜時の関係<sup>7)</sup>

が20～89 μg/lの子供のⅢ～ⅤおよびⅠ～Ⅴ頂点間潜時が20 μg/l未満の子供と比べて有意に延長していることを報告した<sup>10)</sup>。フェロー諸島の14歳児でもⅢ～Ⅴ頂点間潜時は14歳児の毛髪水銀濃度と有意な関係があったことから<sup>7)</sup>、聴神経の末梢側は胎児性曝露による不可逆的障害部位であり、脳幹側は後天性曝露による可逆的障害部位でないかと推量される<sup>7,9)</sup>。

高濃度の鉛曝露により末梢神経障害や鉛脳症が起こることが知られており、子供では成人よりも低い鉛曝露濃度で影響が現れる。Ottoらは、バッテリー工場で働く労働者の衣服に付着して持ち込まれる鉛や家の鉛塗料から曝露を受けた子供を5年間追跡した<sup>11)</sup>。これらの子供49名(6～12歳)の聴性脳幹誘発電位のⅢおよびⅤ頂点潜時は、血中鉛濃度(研究開始時濃度6～59 μg/dl)と有意な量依存関係を示した。

## 視覚誘発電位

### 1. 測定方法

視覚誘発電位は、目に光刺激を加えた後、大脳皮質視覚野(後頭葉)に生じる電位変動(N75, P100, N145成分)である。これらの成分は網膜から後頭葉皮質までの視覚求心路を経て視覚中枢へ至る伝導系の機能を反映すると考えられている<sup>2)</sup>。刺激には白黒の市松模様の反転刺激と閃光刺激の2種類あるが、前者のほうが視神経病変の検出率が高いとされている。しかし、乳幼児や動物は光刺激装置を固視することができないので、閃光

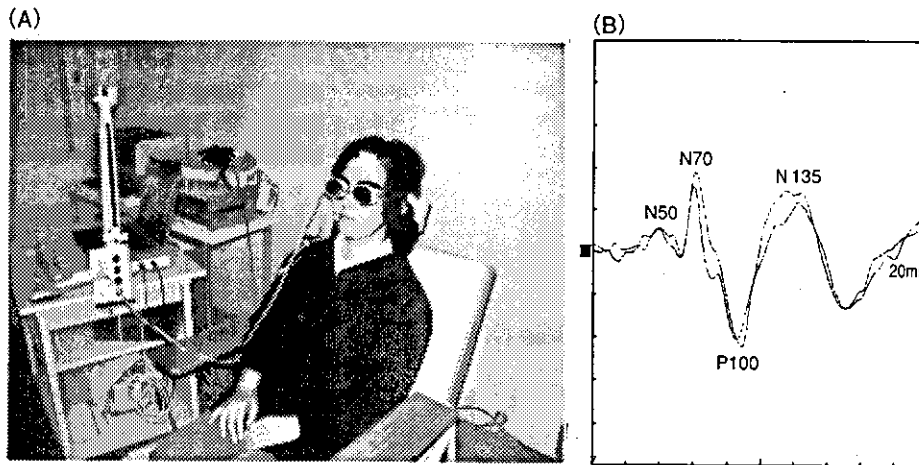


図 2 ゴーグルに固定した発光ダイオード(LED)刺激による視覚誘発電位の測定  
光景(A)とその波形(B)

刺激法に限られる。近年、閃光刺激の一法としてゴーグルに固定した発光ダイオード(LED)刺激が考案され、その実用化に向けて研究が積み重ねられつつある(図2)。このLED刺激は、①暗室を必要としない、②被験者が目を閉じていても十分な光刺激が可能であり、かつ、③比較的安定した波形が得られることが特徴であるが、長時間刺激を続けていると被験者が吐気などを訴えることがあるので、短時間の測定とし、かつ細心の注意を必要とする。

測定バイアス、情報バイアスに関する注意事項は聴性脳幹誘発電位の測定方法ですでに述べたとおりであり、同一の熟練の検査者が一連の検査を行うことが望まれる。聴性脳幹誘発電位と異なり視覚誘発電位の場合には波形が読みづらいことがたびたびありうるので、ピーク判定の基準またはルールを事前に定めておくことも重要である。視覚誘発電位潜時に影響する要因として性、年齢、刺激条件(照度、刺激パターン、視野の大きさ)、脱髄疾患、脳病変の既往などが報告されている。

## 2. 研究報告

フェロー諸島出生コホート研究(7歳および14歳児)で視覚誘発電位が測定されたが、メチル水銀曝露との有意な関連性は観察されなかった<sup>3,5)</sup>。この理由として、フェロー諸島住民が食べているゴンドウクジラの脂身の摂食回数が多い母親ほどドコサヘキサエン酸のような高度不飽和脂肪酸が高く、この不飽和脂肪酸は胎児や母乳栄養児の知能や視神経発達に必須の成分であることから、その

予防効果によりメチル水銀曝露の視覚誘発電位潜時への影響が打ち消されたのではないかと著者らは推測した。一方、マデエイラ諸島漁村で行われた横断研究(7歳児調査)では、視覚誘発電位のN145潜時が母親毛髪水銀濃度と有意な正の相関を示した<sup>8)</sup>。マデエイラでは“エスパーダ”というメチル水銀を多く含む深海魚を多食しているが、この魚が不飽和脂肪酸を多く含有しているかどうか明らかでない。

## 心電図R-R間隔変動

### 1. 測定方法

心電図R-R間隔時間の変動係数は心電図のR波からつぎのR波までの1心拍の時間を100回以上連続して計測し、算出される標準偏差をその平均値で割った値( $CV_{RR}$ )である<sup>12)</sup>。この値はアトロピン(副交感神経遮断薬)の投与により著しく小さくなるが、プロプラノロール( $\beta$ 交感神経遮断薬)の投与では不変であることから、とくに副交感神経機能を反映すると考えられている。また、安静時仰臥位のR-R間隔変動はおもに呼吸性、血圧性および体温性の成分から構成されており、得られたR-R間隔時間のデータを周波数分析(高速Fourier変換、自己回帰モデルなど)後のそれぞれの周波数帯のパワースペクトル密度を算出することにより副交感神経活動(HFパワー)、交感神経活動(LFパワー)、交感神経バランスなどを定量的に検討できる。なお、 $CV_{RR}$ には性差はみられないが、心拍数には性差がある。

## 2. 研究報告

胎児性水俣病患者 9 名で  $CV_{RR}$  が測定され、HF パワー成分が対照群と比べ有意に低下していた<sup>13)</sup>。フェロー諸島出生コホートの 7 歳児の自律神経機能は LF パワーが臍帯血水銀濃度と有意な負の相関を示した<sup>6)</sup>。しかし、7 歳児の毛髪水銀濃度とも同様の関係を示したことから、胎児期曝露による影響が現時点の曝露による自律神経機能影響なのか判断できなかった。このコホートが 14 歳になったときに行われた同じ検査で、14 歳児の HF パワーおよび LF パワーが臍帯血水銀濃度とのみ有意な負の相関を示し、7 歳児毛髪水銀濃度や 14 歳児毛髪水銀濃度とは有意な関係を認めなかった<sup>6)</sup>。これらの結果は出生時のメチル水銀曝露が自律神経機能の不可逆的低下を招いていることの証左であり、また 7 歳では自律神経機能が発達過程にあり、十分成熟していなかったことを示唆していたのかもしれない。なお、日本の横断研究 (7 歳児) でも  $CV_{RR}$  が測定されたが、有意な量-影響関係はみられなかった<sup>9)</sup>。

### おわりに

環境疫学研究では、聴性脳幹誘発電位は 4 歳以上の子供が、視覚誘発電位は 5 歳以上の子供が、また心電図 R-R 間隔変動は 7 歳以上の子供が対象となって測定されている。しかし、発育の著しい低年齢で測定する際には、誘発電位波形が未分化であったり未成熟な自律神経機能のため心的動揺などで心拍数がおおいに変動する可能性も高く、また性・年齢以外の頭囲など身体要因に影響されやすいので<sup>14)</sup>、これらの交絡バイアスを除外して評価する必要があるであろう。いずれにせよ、今回紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後の環境疫学研究で利用する価値がありそうである。

## 文献

- 1) 荒記俊一・他：メチルブロマイド中毒症の臨床的研究。日本災害医学会誌, 18 : 447, 1970.
- 2) Araki, S. et al. : Neurophysiological methods in occupational and environmental health : methodology and recent findings. *Environ. Res.*, 73 : 42-51, 1997.
- 3) 村田勝敬, 嶽石美和子 : 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響——Faroe 研究を中心に。日本衛生学会雑誌, 57 : 546-570, 2002.
- 4) 浜田陸三・他 : 胎児性有機水銀中毒症における聴性脳幹反応の検討。神経内科, 16 : 283-285, 1982.
- 5) Grandjean, P. et al. : Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.*, 19 : 417-428, 1997.
- 6) Grandjean, P. et al. : Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity : 14-year follow-up of a Faroese Birth Cohort. *J. Pediatr.*, 144 : 169-176, 2004.
- 7) Murata, K. et al. : Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. *J. Pediatr.*, 144 : 177-183, 2004.
- 8) Murata, K. et al. : Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol. Teratol.*, 21 : 343-348, 1999.
- 9) Murata, K. et al. : Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health.* (in press)
- 10) Counter, S. A. : Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold miners. *J. Occup. Environ. Med.*, 45 : 87-95, 2003.
- 11) Otto, D. et al. : 5-year follow-up study of children with low to moderate lead absorption : electrophysiological evaluation. *Environ. Res.*, 38 : 168-186, 1985.
- 12) Murata, K. and Araki, S. : Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability : a review. *Am. J. Ind. Med.*, 30 : 155-163, 1996.
- 13) Oka, T. et al. : Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients : assessment of heart rate variability. *Tohoku J. Exp. Med.*, 198 : 215-221, 2002.
- 14) Rothenberg, S. J. et al. : Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. *Neurotoxicol. Teratol.*, 22 : 503-510, 2000.

## 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価

Assessment of neuromotor functions in children exposed to environmental hazardous factors



岩田豊人(写真) 村田勝敬

Toyoto IWATA and Katsuyuki MURATA

秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

◎神経行動学的検査は環境有害因子のリスク評価に古くより使用されている。現在、1つの鞆とノートパソコンを持ち歩けば、身体重心動揺、ふるえ、耳-手協調運動、反応時間、finger tapping の検査を実施することができる“CATSYS 2000®”がデンマークで製造販売されている。本稿では、これらの測定法(finger tapping を除く)と環境保健領域で得られた研究成果の概要を紹介する。この機器は運搬・操作が容易であるため欧米で使用されているが、この簡便性ゆえに研究者が予期せぬ落とし穴にはまったと思われる論文も散見される。

**Key word** : 神経運動機能評価, 身体重心動揺, ふるえ, 協調運動, 反応時間

環境有害因子による小児の神経行動学的評価に関する報告はいくつかある。低濃度メチル水銀の胎児期曝露による影響評価として、Child Behavior Checklist, McCarthy General Cognitive Test, California Verbal Learning Test, Bender Copying Test, Boston Naming Test, McCarthy Motor Test, 反応時間, Finger tapping などが使用され、これらの指標のいくつかは出生時メチル水銀曝露指標と有意な量-影響(反応)関係を示した<sup>1-3)</sup>。また、小児の鉛による神経行動学的影響に関する論文も多数ある<sup>4)</sup>。

本稿では、日本で行われた低濃度メチル水銀の胎児期曝露による7歳児神経運動機能影響の評価に用いられた身体重心動揺、ふるえ(tremor)、耳-手協調運動(ear-hand coordination)、反応時間について述べる<sup>5)</sup>。これらの測定はデンマークのDanish Product Development 社 (<http://www.catsys.dk/>)より発売されている“CATSYS 2000®”にすべて含まれており<sup>6)</sup>、フェロー諸島出生コホート研究の14歳児調査でも使用された<sup>7)</sup>。この装置はわが国では薬事申請されていないので、医療用診断目

的で使用することはできないが、調査研究用としての使用は可能である。以下、本装置を用いた測定法およびこれまでの研究成果を概観する。

### 身体重心動揺検査

この検査は身体の重心を固い床面に置いた板(重心動揺計)に投影し、その前後方向と左右方向の移動距離(偏位)や移動面積を計測する方法である(図1-A)。対象者に、裸足で重心動揺計の中央上にゆっくりと乗ってもらい、両足を1cm離して平行におき、直立姿勢を約1分(65.5秒)間保持してもら<sup>6)</sup>。開眼時検査では対象者は2m前方の壁に置かれた目印を見続ける。また、閉眼時検査では目を閉じたまま直立姿勢を保持してもら<sup>6)</sup>。小児の検査では、この後、厚さ約7cmのウレタンフォームを足と重心動揺計の間に入れ、さきほどの開眼時および閉眼時検査を繰り返す。フォームを置くことで足裏(下肢深部知覚)の不安定感が増し、揺れが強調され、曝露影響の検出率が高くなると考えられている<sup>8)</sup>。なお、身体重心動揺(およびふるえ)検査は4歳前後から測定可能と思われる



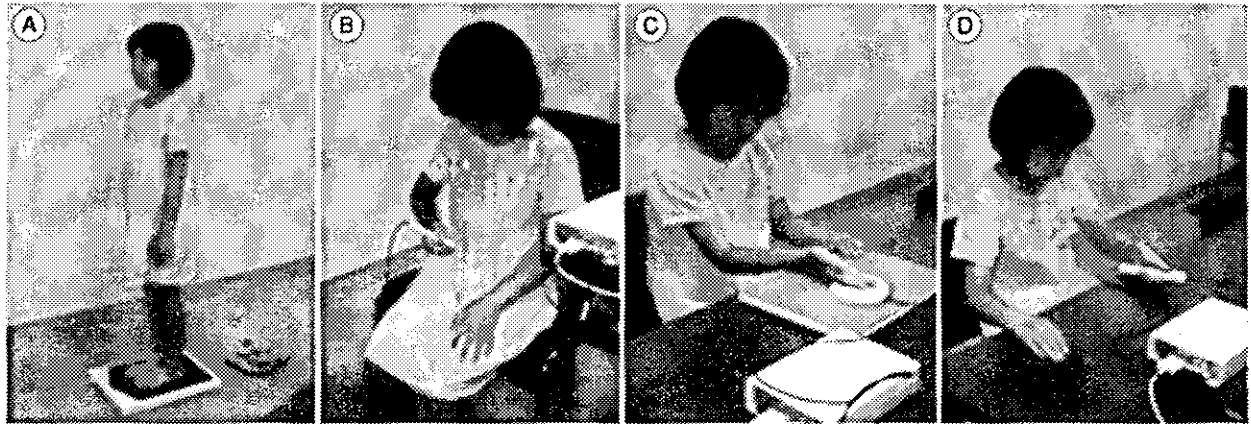


図 1 CATSYS システムで測定できる身体重心動揺(A), ふるえ(B), 耳-手協調運動(C), 反応時間の測定(D)光景

るが、測定時間を短縮し、かつ開眼時のみにしないと検査の完遂は困難であろう。

上述したように、身体重心の移動距離および面積、Romberg 比(開眼時と閉眼時の測定値の比)が得られるが、このほか偏位データを高速 Fourier 変換法によるスペクトル解析すると、身体重心の揺れの周波数 0~1.0, 1.0~2.0, 2.0~4.0 Hz の成分パワースペクトル密度を算出することも可能となる。横山らは、特徴的な障害部位を抱える患者の重心動揺を以下のように整理している<sup>9,10)</sup>。

① 前庭小脳路(lower vermis)障害では、揺れの周波数や方向に特徴がなく、視覚入力による調整が働かないため開眼時にも動揺が増加する。

② 下肢からの深部知覚上行路を含む脊髄小脳路障害では、閉眼時に 1 Hz 以下の揺れ周波数の動揺(どちらかといえば左右方向優位の動揺)が増加する。

③ 小脳前葉障害では、閉眼時に周波数 2~4 Hz の揺れで、おもに前後方向の動揺が増加する。

したがって、これらの点に注目すれば、平衡機能の障害部位をある程度推定することも可能となるろう。

### ふるえ検査

この検査では手のふるえ変化を加速度センサー内蔵の検出器で一定時間計測する。椅子の背もたれに接触しないように座った対象者に、上腕を体幹から離し、肘を 90 度屈曲し、手を腹臍部より 10 cm 離し、検出器を親指と人差指しで把持してもらう(図 1-B)。利き手および非利き手をそれぞれ

16.4 秒間測定し、平均ふるえ強度( $m/s^2$ )およびふるえの中心周波数(Hz)が算出される<sup>6)</sup>。このほか毎時のふるえ強度をスペクトル解析することにより、ふれ周波数 1.0~5.9, 6.0~9.9, 10.0~13.9 Hz の成分パワースペクトルを算出することが可能となる。

7 歳児(男子 167 名, 女子 160 名)で検討すると<sup>5)</sup>、ふるえ強度に男女差は認められなかったが、性・年齢は基本的な交絡因子(あるいは共変量)と考えるべきであろう。このほか、看護師の心拍数とふるえ強度との間に有意な正の相関が認められており<sup>11)</sup>、心臓拍動が上肢を経て手のふるえに影響する可能性が考えられる。

### 耳-手協調運動検査

この検査は一定の音刺激リズムに手の動きをどれほど合わせることができるかどうか調べる<sup>6)</sup>。すなわち、CATSYS システムから出る信号音に合わせて机の上においたスイッチ内蔵の円盤を手の回内位-回外位で交互に叩かせ、信号音に合わせて正確にスイッチが押されたのかどうかを時間差(毎回の時間のずれの平均)で表す(図 1-C)。信号音は 1 Hz および 2.5 Hz の一定間隔のものと、最初 1.6 Hz から 7.5 Hz まで 12 秒間に音刺激間隔を速めていくものの計 3 種類が用意されている。検査では利き手および非利き手を別々に調べる。

### 反応時間検査

この検査では音(あるいは光)信号を感知した後いかに敏捷にスイッチ操作に結びつけられるかを

調べる。対象者に押しボタン(スイッチ)のついた棒を片手でもたせ、不規則な時間間隔で発する信号音を聞く度にすぐにボタンを押させる(図1-D)<sup>6)</sup>。この音刺激からスイッチ操作までの平均時間を算出する。利き手および非利き手の両方を検査する。

## 測定成績

低濃度メチル水銀曝露による神経発達影響を検討した日本の横断研究(7歳児327名)では上述の神経運動検査すべてが測定された<sup>5)</sup>。性・年齢(および身長)補正を施した偏相関係数の解析で、母親毛髪水銀濃度と有意な関係がみられたのは、開眼時前後方向の移動距離(ウレタンフォームなし)と1 Hz リズムの耳-手協調運動平均時間差の2つであったが、多重有意性検定を行うと有意性( $p < 0.05$ )が消失する程度の弱い関係であった。また、フェロー諸島出生コホート研究(14歳児878名)では、ふるえ、耳-手協調運動、反応時間、finger tapping が“CATSYS 2000<sup>®</sup>”を用いて行われたが、研究成果はまだ発表されていない<sup>7)</sup>。これら両研究で、身体重心動揺のいずれの指標も男子のほうが女子より有意に大きい数値を示していた。この性差は、出生時の母親毛髪水銀濃度、出生時体重、測定時の年齢や身長などを用いても説明することができなかった。

Nadeau らは気中エタノール濃度 0, 250, 500, 1,000 ppm の空気を吸入させた対象者5名の神経運動機能(身体重心動揺、ふるえ、協調運動、反応時間)を調べたが、いずれも有意な変化はみられなかった<sup>12)</sup>。吸入曝露では限界があり、今後飲酒の神経運動機能への急性影響を確認する必要がある。

Carta らは魚(とくにマグロ)多食群22名とその対照群22名の比較を行い、いくつかの神経行動学的検査(color word reaction time, digit symbol reaction time など)で有意差を認めたと、CATSYS のふるえ指標では有意差を検出できなかった<sup>13)</sup>。

ノルウェーのマンガン合金工場で働く労働者100名(28~62歳)と年齢を合致させた対照群100名(28~61歳)の神経運動機能が測定された<sup>14)</sup>。前者の血中マンガン濃度は平均189(84~426)nmol/

lであり、後者は平均166(72~374)nmol/lであった( $p=0.002$ )。協調運動とふるえで有意差が認められたが、反応時間には有意差がみられなかった。また、ふるえ検査では喫煙者のほうが非喫煙者よりもふるえが大きいことが示された。

一方、南アフリカのマンガン精錬工509名(平均年齢45.1歳、血中マンガン濃度 $12.5 \pm 5.6 \mu\text{g/l}$ )と外部の非曝露集団67名(平均年齢38.6歳、血中マンガン濃度 $6.4 \pm 1.7 \mu\text{g/l}$ )を調べたMyers らは、WHOの神経行動テストバッテリー(NCTB)のdigit symbol 得点でマンガンの累積曝露指標( $\text{mg/m}^3/\text{yr}$ )の増加に伴って有意に低下することを見出したが、CATSYS のふるえ検査指標のいずれにおいても有意差あるいは有意な関係を観察することができなかった<sup>15)</sup>。

Ishii らは夜勤を含む交替制勤務の看護師と日勤のみの看護師の神経運動機能を調べた<sup>11)</sup>。交替制看護師の1 Hz リズム平均時間差は日勤看護師と比べ、有意に大きいことが見出された。しかし、飲酒量、コーヒー摂取回数、喫煙ではこの差を説明できなかった。その他の検査成績(身体重心動揺、ふるえ、反応時間)に有意差はみられなかった。

## おわりに

神経運動機能検査の測定法について概説した。これらの検査は、性・年齢、身長(身体重心動揺検査のとき)のほか、外傷(骨折、脱臼)、喫煙、飲酒などの影響を受ける可能性があるため、これらを確認する必要がある(フェロー諸島出生コホート研究の14歳児検査時に喫煙者や習慣的飲酒者が何人かいた)。そのうえで、これらの交絡因子(共変量)を統計的に調整しなければならない。また、神経運動機能検査のなかで相互に関連する指標(たとえば身体重心動揺検査とふるえ検査)もあるかもしれない。このような交絡因子(共変量)はこれまでほとんど検討されていない。また、神経運動機能は被験者が意図的にふるまえば、数値が大きく変わりうることを認識しておくべきであり、被験者の測定状況を正確に観察できる目を養うことも測定者に要求されるであろう。また、低年齢の子供を対象とするときは検査者の交代あるいは言動でデータが異なってくることもありうる。

フェロー諸島出生コホート研究では、神経心理学者が測定していた検査項目を時間の都合で熟練検査技師に代わったために、リスクの過小評価に結びついた可能性が報告されている<sup>7)</sup>。すなわち、上述のCATSYSの測定成績で有意な結果があまりみられなかったのは、測定手技が簡単であることに甘んじ、複数の未熟練測定者が検査を行った結果であったかもしれないのである。したがって、今後の調査研究においてはひとりの習熟した検査者が定められた手技に従って測定することが肝要であるように思われる。

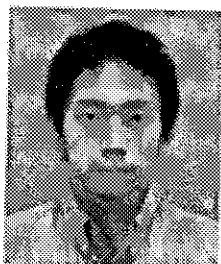
#### 文献

- 1) Davidson, P. W. 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.
- 2) Grandjean, P. et al. : Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.*, **19** : 417-428, 1997.
- 3) Kjellstrom, T. et al. : Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2, interviews and psychological tests at age 6 (Report 3642). National Swedish Environmental Protection Board, Stockholm, 1989.
- 4) International Programme on Chemical Safety : Inorganic Lead (Environmental Health Criteria 165). World Health Organization, Geneva, 1995.
- 5) Murata, K. et al. : Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to the Madeiran study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*. (in press)
- 6) Despres, C. et al. : Standardization of a neuromotor test battery : the CATSYS system. *Neurotoxicology*, **21** : 725-735, 2000.
- 7) 村田勝敬・他 : フェロー諸島における出生コホート研究. *環境科学会誌*, **17** : 169-180, 2004.
- 8) Bhattacharya, A. et al. : Effect of early lead exposure on children's postural balance. *Dev. Med. Child Neurol.*, **37** : 861-878, 1995.
- 9) Yokoyama, K. et al. : Subclinical vestibulo-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and post exposure. *Neurotoxicology*, **18** : 371-380, 1997.
- 10) 横山和仁 : サリン中毒一被災者の神経, 精神, 行動障害をめぐって. *日本職業・災害医学会会誌*, **49** : 415-421, 2001.
- 11) Ishii, N. et al. : Effects of shift work on autonomic and neuromotor functions in female nurses. *J. Occup. Health*, **46** : 352-358, 2004.
- 12) Nadeau, V. et al. : Neuromotor effects of acute ethanol inhalation exposure in humans : a preliminary study. *J. Occup. Health*, **45** : 215-222, 2003.
- 13) Carta, P. et al. : Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology*, **24** : 617-623, 2003.
- 14) Bast-Pettersen, R. et al. : Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health*, **77** : 277-287, 2004.
- 15) Myers, J. E. et al. : The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology*, **24** : 885-894, 2003.

\* \* \*

## 新奇選好を応用した乳幼児の視覚認知検査

Visual recognition memory test of the infants applying novel preference



鈴木恵太(写真) 仲井邦彦 岡 知子 細川 徹 佐藤 洋

Keita Suzuki<sup>1</sup>, Kunihiko Nakai<sup>1</sup>, Tomoko Oka<sup>1</sup>, Toru Hosokawa<sup>2</sup> and Hiroshi Satoh<sup>1</sup>

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野<sup>1</sup>, 同教育学研究科発達障害学分野<sup>2</sup>

◎Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) は、乳幼児のもつ新奇選好を応用した視覚認知検査である。将来の知的能力と高い相関をもち、知的能力の予見性に優れた検査法とされる。アメリカで標準化されたものであり、わが国での使用例はない。本稿では FTII の概要を述べるとともに、日本での使用経験に基づいた基礎的な検討を行ったので紹介する。

**Key word** 乳幼児, 新奇選好, 視覚認知検査, FTII

将来の知的能力と高い相関をもつとされる、乳幼児の視覚認知機能の測定が注目されてきている。

自閉症や学習障害、注意欠陥多動性障害などの認知・社会・情緒や知的側面における発達の遅れや偏りに対して適切な発達援助を行うには、その前提として児の発達状況を正しく把握・理解することが重要である<sup>1)</sup>。そのためには児の発達状況を適切に評価する評価測度を用いることが必要となる。

乳幼児期における発達検査の問題のひとつは、1歳未満での所見と後の知的能力との関連が明確ではない点である。Fagan と Singer<sup>2)</sup>によれば、Bayley Scale of Infant Development などの代表的な発達検査法を用いた生後5~7カ月時点でのスコアと、後のIQとの相関(Pearsonの相関係数)は、3歳時点で $r=0.25$ 、4~5歳時点では $r=0.20$ 、さらに6歳時点では $r=0.06$ であった。これは、乳幼児期における発達検査の項目がリーチングや把握、目-手協調運動など、おもに感覚運動系の能力に強く依存しており、幼児期に測定される知的能力とは質的に異なるためと考えられる<sup>3)</sup>。一方、

幼児期における知能検査の項目の多くは、記憶、分類、類推など成長に伴って発達する認知的な能力を強く反映している。したがって、知的能力の連続性や予見性を検討するためには、乳幼児期において、より認知的な機能と関連する能力を測定する必要がある。

このなかで注目されているのが、慣れ(habituation)や抑制(inhibition)、処理速度(processing speed)のほか、新奇刺激に対する選好注視(preferential looking)を応用した検査法である。選好注視とは乳幼児が特定の視覚的特徴に対して示す定位反応のことである<sup>4)</sup>。一般に乳幼児は見馴れた刺激(馴化刺激)よりも新奇な刺激(新奇刺激)をより注視することが知られている(新奇選好)。新奇刺激には馴化刺激に比べて新しい情報が多いために探索(注視)が起りやすいと考えられており、さらに、この過程には乳幼児の注意の分配や記憶などの情報処理機構が反映されているものと考えられている。乳幼児期の新奇選好と幼児期の知的能力との高い相関性については多数の報告があり<sup>3,5)</sup>、新奇選好による知的能力予見性には一定の評価が得られている。

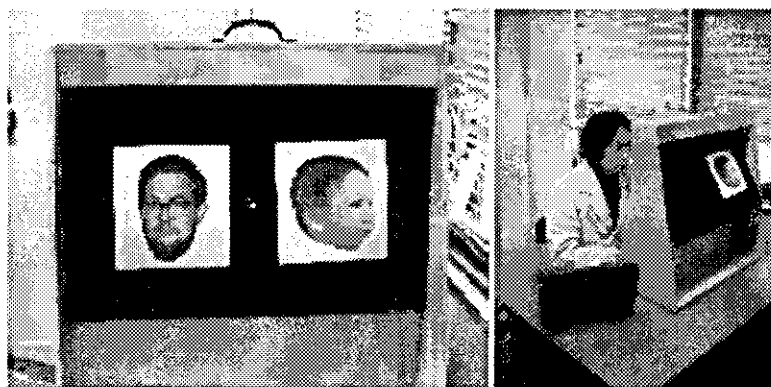


図 1 FTIIの検査風景

この乳幼児の新奇選好を応用した臨床的検査が Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) である<sup>6)</sup>。本検査は乳幼児期において後の知的発達の遅れをスクリーニングする目的で開発された。先行研究からは、極低出生体重児や自閉症を含む知的な障害が危惧された児におけるスクリーニング機能を検討したものや、一般集団を対象として知的能力との関連を検討したものなどが報告されている<sup>7-11)</sup>。このほかにも周産期における PCB 曝露の影響や<sup>12-14)</sup>、母親の嗜好品摂取(喫煙、飲酒、ドラッグ)の発達への影響など<sup>15,16)</sup>、周産期における環境因子が発達へ及ぼす影響を調べる疫学調査でよく用いられ、欧米では広く使用されている。しかし、日本における過去の使用例はなかった。

本稿では FTII の概要を述べるとともに、著者らの使用経験に基づき基礎的な検討を行ったので紹介する。

### FTIIの概要

FTII は馴化と選好注視を応用した視覚認知検査である<sup>6)</sup>。検査実施にあたっては検査キットをアメリカ INFANTEST 社より購入した。検査の概要は、最初にある刺激(馴化刺激)を一定時間乳幼児に注視させ、馴れさせる(馴化)。その後、馴化刺激とは異なる別の刺激(新奇刺激)を馴化刺激と対呈し、児がどちらの刺激をよくみるかを調べるものである。検査は 10 の課題から構成され、1 つの課題は馴化試行(familiarization trial)と新奇試行(novel trial)からなる。呈示される刺激はすべて顔写真(赤ちゃん、成人女性、成人男性)である。検査は被検児の受胎後の週齢により 67, 69, 79, 92

週(修正週齢(在胎週数を 40 週へ換算)により生後 27, 29, 39, 52 週)の 4 つのモードから構成されるが、その相違点は刺激の呈示時間のみである。実際の検査風景を図 1 に示した。刺激の呈示は検査者が担当するが、その呈示順序および呈示時間は傍らに置かれたコンピュータにより指示される。児は母親の膝に抱かれた状態でステージの前に座り刺激写真をみることとなる。検査者はステージ上のピンホールからのぞき込んで児の視線の動きをコンピュータに記録する。結果は、新奇試行時の全体に占める新奇刺激注視時間の割合(新奇選好スコア: % looking time to novel target)によって示される。

### コホート調査における使用経験

#### 1. 対象と方法

Tohoku Study of Child Development (TSCD) は、PCBs やメチル水銀などの環境由来化学物質の周産期曝露と児の発達との関連を調べるコホート調査である<sup>17)</sup>。その概要は健康な妊婦を対象とし、インフォームドコンセントを取得した後に、母体血、臍帯血、胎盤、母親毛髪、母乳など種々の生体試料を収集・分析し、化学物質曝露量を推定するとともに、児の成長に合わせ定期的に発達状況を追跡調査するものである。FTII はこのなかの生後 7 カ月時の追跡調査において実施された。

今回の検討では TSCD に登録された母親のうち、2001 年 7 月～2002 年 4 月に出産を終えた 148 組の健康な母子を対象とした。すべての児は、在胎週数 35～42 週、出生時体重に関しては在胎週数 35 週について 2,500 g 以上の児を、在胎週数 36

表 1 母親および出生児の属性

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
<b>母親属性</b>				
出産時年齢	31.2	4.23	20.70	41.55
妊娠中の喫煙(なし/あり)			140/4	
妊娠中の飲酒(なし/あり)			112/32	
出産形態(自然/帝切)			126/18	
<b>出生児属性</b>				
検査時月齢	7.12	0.64	6.33	10.71
性(男/女)			78/66	
出生順位(第1子/それ以降)			83/61	
在胎週数	39.64	1.31	35.71	42.00
出生時体重	3078.67	312.70	2348	3830
アプガースコア1分	8.14	0.688	4	10

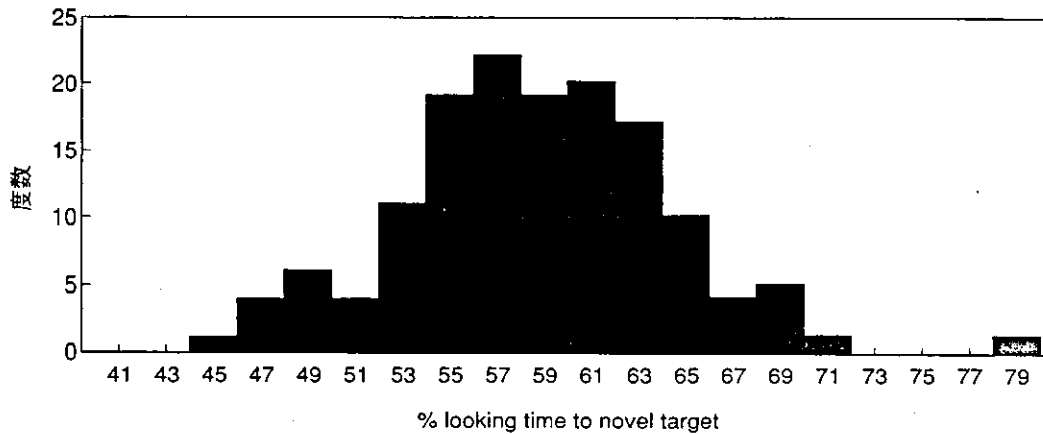


図 2 新奇選好スコアの度数分布

週以上についてはすべての児を対象とした。このうち4名(男児2名, 女児2名)が検査中の啼泣により検査を完了できなかった。そのため分析の対象は144組の母子となった(男児78名, 女児66名)。FTII実施時における対象児の平均月齢は7.12カ月(SD 0.64)であった。母親および児の属性を表1に示した。

FTIIの検査者は4名とし、事前に基礎的な訓練を実施した。分析は、新奇選好スコアの分布、実施月齢による違いを検討した。

## 2. 結果

新奇選好スコアの分布を図2に示した。平均値は58.62(SD 5.6)であり、新奇刺激への選好注視の傾向が示された。対象児の検査時月齢における新奇選好スコアの比較を図3に示したが、その平均値は生後6カ月58.19( $n=6$ )、生後7カ月58.76( $n=117$ )、生後8カ月59.84( $n=12$ )、生後9~10カ月62.93( $n=11$ )であった。生後10カ月での実施

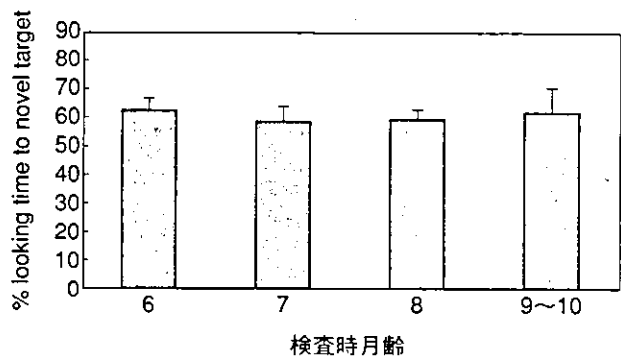


図 3 実施月齢と新奇選好スコアとの関連

が1名であったことから、分析では生後9カ月と合わせて生後9~10カ月の群とした。Kruskal-Wallis検定により実施月齢間の新奇選好スコアの違いを比較したが、有意な差は認められなかった( $H=2.33, p>0.05$ )。

## 3. 考察

これまでに日本でFTIIが用いられたことはなく、本報告は日本での最初のFTII使用経験とな

る。FTII の概要を述べるとともに、今回得られた基礎的なデータを紹介した。

新奇選好スコアの分布(図 2)は平均 58.62 であり、これは新奇刺激と馴化刺激を比べた場合に新奇刺激をより注視していたことを示している。また、本結果はアメリカにおける一般集団の分布とほぼ一致していることから<sup>8)</sup>、日本人を対象としても新奇選好の傾向を検出できることが示された。

Fagan と Detterman<sup>9)</sup>は生後 5~10 カ月児を対象に FTII を実施し、すべての月齢で同様の新奇選好の傾向が観察されることを報告している。そこで実施月齢と新奇選好スコアの関連を検討したが、実施月齢による差は認められなかった。ここから本結果は先行研究を支持するものと思われる。しかし、TSCD では追跡調査を生後 7 カ月時に実施しているため、実施数が生後 7 カ月に集中しており、実施月齢の  $n$  数に大きなばらつきがあった。月齢による新奇選好スコアの違いについて検討するためには、すべての月齢について同等の実施数があることが望ましく、それは今後の課題であろう。

FTII では児の視線を検査者がのぞき込んで観察し記録するため主観的な判断が入る。そのため評価の客観性や妥当性がかならずしも確保されないという批判がある<sup>3)</sup>。著者らは新奇選好スコアに対する検査者の影響を検討したが、統計学的に有意ではなかった(データ示さず)。FTII はその検査手続きに複雑な過程がなく、児の視線の判定も比較的容易であることから、測定の実差はそれほど大きくないものと思われる。先行研究では測定の信頼性についてビデオカメラを用いた視線の客観的測定法との比較も行われており、その多くは FTII の測定の信頼性は高いと報告している<sup>3,18)</sup>。

また、4 名の検査者はすべて事前に視線の判定などについて訓練を行っており、そのような基礎訓練を行うことで測定の誤差を制御できるものと思われる。

FTII の大きな特徴のひとつは知的能力の予見性に優れている点である。先行研究によれば、FTII と 3 歳ごろの IQ スコアとの相関(Pearson の相関係数)は 0.3~0.6 程度とされている<sup>19)</sup>。TSCD では 3 歳 6 カ月の時点で知能検査である Kauf-

man Assessment Battery for Children<sup>20)</sup>を実施する計画であり、その結果を待って FTII の知的能力の予見妥当性について検討したい。

## おわりに

アメリカで標準化された FTII を、日本においてはじめて使用した。新奇選好スコアはアメリカの一般集団とほぼ同様の分布を示し、日本人においても新奇選好の傾向が検出できることが示された。本検査法の大きな特徴は IQ の予見性であり、乳幼児期の認知機能を測定する検査法として臨床研究、基礎研究などの分野で有用であると期待された。

## 文献

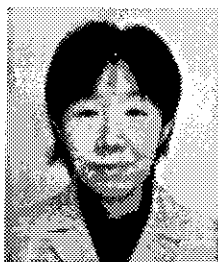
- 1) 秦野悦子：自閉症児の発達アセスメント。自閉症の診断と基礎的問題(野村東助編)。学苑社、1992。
- 2) Fagan, J. F. and Singer, L. T. : Infant recognition memory as a measure of intelligence. *In* : *Advances in infancy research*, vol. 2 (ed. by Lipsitt, L. P.). Ablex, Norwood, 1983.
- 3) Benasich, A. A. and Bejar, I. I. : The Fagan test of infant intelligence : a critical review. *J. Appl. Dev. Psychol.*, **13** : 153-171, 1992.
- 4) Fantz, R. L. : The origin of form perception. *Sci. Am.*, **204** : 66-72, 1961.
- 5) Anderson, H. W. : The Fagan test of infant intelligence : predictive validity in a random sample. *Psychol. Rep.*, **78** : 1015-1026, 1996.
- 6) Fagan, J. F. and Shepherd, P. A. : Fagan Test of Infant Intelligence : Training manual. Infant Corp, Cleaveland, 1987.
- 7) Fagan, J. F. et al. : Selective screening device for the early detection of normal or delayed cognitive development in infants at risk for later mental retardation. *Pediatrics*, **78** : 1021-1026, 1986.
- 8) Fagan, J. F. and Montie, J. E. : Identifying infants at risk for mental retardation : A cross validation study. *J. Dev. Behav. Pediatr.*, **7** : 199-200, 1986.
- 9) Fagan, J. F. and Detterman, D. K. : The Fagan test of infant intelligence : a technical summary. *J. Appl. Dev. Psychol.*, **13** : 173-193, 1992.
- 10) Cioni, G. et al. : Visual information processing in infants with focal brain lesions. *Exp. Brain Res.*, **123** : 95-101, 1998.
- 11) Smith, L. et al. : the relation of recognition memory in infancy and parental socioeconomic status to later intellectual competence. *Intelligence*, **30** : 247-259, 2002.
- 12) Jacobson, S. W. et al. : The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.*, **56**(4) : 853-860, 1985.
- 13) Darvill, T. et al. : Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology*, **21**(6) : 1029-1038,

- 2000.
- 14) Winneke, G. et al. : Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls(PCBS) : cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol. Lett.*, **28** : 102-103, 423-428, 1998.
  - 15) Jacobson, S. W. et al. : Prenatal alcohol exposure and infant information processing ability. *Child Dev.*, **64**(6) : 1706-1721, 1993.
  - 16) Jacobson, S. W. et al. : Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics*, **109**(5) : 815-825, 2002.
  - 17) Nakai, 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.*, **202**(3) : 227-237, 2004.
  - 18) O'Neill, J. M. et al. : Evidence of observer reliability for the Fagan test of infant intelligence(FTII). *Infant Behav. Dev.*, **17** : 465-469, 1994.
  - 19) Sharbaugh, C. et al. : Comparable measures of cognitive function in human infants and laboratory animals to identify environmental health risks to children. *Environ. Health Perspect.*, **111**(13) : 1630-1639, 2003.
  - 20) Kaufman, A. S. et al. : Introduction to the kaufman assessment battery for children(K-ABC)for pediatric neuroclinicians. *J. Child Neurol.*, **2**(1) : 3-16, 1983.



## Bayley式乳幼児発達検査第2版の日本国内での実施の試み

A trial to apply Bayley Scales of Infant Development second edition to Japanese children



岡 知子(写真) 鈴木恵太 仲井邦彦 細川 徹 佐藤 洋

Tomoko Oka<sup>1</sup>, Keita Suzuki<sup>1</sup>, Kunihiko Nakai<sup>1</sup>, Toru Hosokawa<sup>2</sup> and Hiroshi Satoh<sup>1</sup>

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野<sup>1</sup>, 同教育学研究科発達障害学分野<sup>2</sup>

©Bayley Scales of Infant Development (BSID) は 1969 年にアメリカで開発され、1993 年に第 2 版 (BSID-II) に改訂された乳幼児発達検査法であり、児の発達の遅延や偏りの診断、および児の発達に関するさまざまな疫学的研究において、海外で広く使用されている検査法である。しかし、BSID はわが国ではほとんど使用されることがない。BSID は児の発達を国際比較するうえで有用であると考えられ、本稿では BSID-II のプロトコールを紹介するとともに、国内で標準的な発達検査である新版 K 式発達検査 2001 (K 式発達検査) と BSID-II を同時に実施する機会を得たので、両者の比較について述べる。



Key word : Bayley Scales of Infant Development, 新版K式発達検査, 発達検査

乳幼児を対象とした発達検査法として、Bayley Scales of Infant Development (BSID) が欧米、東南アジアを含む 20 カ国以上で広く使用されている。乳幼児栄養疫学<sup>1,2)</sup>や低体重児の発達のフォローアップ<sup>3)</sup>など多様な分野で多くの報告があり、また周産期における重金属<sup>4,5)</sup>や PCBs<sup>6-8)</sup>による周産期曝露の健康影響を追跡したコホート調査でも用いられた。わが国にも過去に BSID が紹介されているが<sup>9)</sup>、1993 年に BSID 第 2 版 (BSID-II) に改訂された以降は報告がほとんどない。著者らは、化学物質の周産期曝露と児の発達を調査する前向きコホートを進める過程で、BSID-II の日本語化とその利用を試みるとともに、新版 K 式発達検査 2001 (K 式発達検査) と比較する機会を得た。

本稿では BSID のプロトコール概要を紹介するとともに、BSID-II と K 式発達検査との比較を報告する。

### Bayley式乳幼児発達検査

BSID は、1969 年に Bayley らによりアメリカで開発された乳幼児の発達検査方法である<sup>10,11)</sup>。ア

メリカだけではなく、これまでに多くの国で使用され、乳幼児の発達の研究に広く使われている<sup>1-8)</sup>。

この BSID は 1993 年に BSID-II に改訂されている。まず、対象年齢がこれまでの 2~30 カ月から 1~42 カ月と拡大され、信頼性の向上や検査の円滑な施行を意図して各検査項目の再検討が行われた<sup>11)</sup>。心理尺度では 63 項目が追加、29 項目が削除され、178 項目となった。運動尺度では 44 項目が追加、8 項目が削除され、111 項目となった。行動評価尺度も全面的に改訂が行われている。また、BSID-II の標準化の際に、ジェンダー、親の教育歴、人種などの検討も慎重に行われ、たとえば 1~42 カ月の児を 36 の年齢階級別に分け標準化を行い、人種については 1988 年の人口調査に基づいて、黒人 (14.8%) やヒスパニック (11.6%) の児を対象として加えている。

標準化は健康な児を対象として実施されているが、発達検査が発達の遅延した児を対象として行われることが多くなったことを受け、検査項目の選定では臨床からのデータも考慮されたと述べら

れている<sup>11)</sup>。

## わが国における発達検査

わが国にも BSID が紹介され<sup>9)</sup>、いくつかの使用例も報告<sup>12)</sup>されているが、広く用いられたことはなく、BSID-II に改訂されてからは導入されていないようであり、研究報告は見当らない。

わが国で広く使用されている発達検査法は K 式発達検査である。この K 式発達検査は 1983 年に、生澤らによって開発された<sup>13)</sup>。おもに発達の遅延や偏りの診断に利用されてきており、2001 年に対象年齢の拡大と不適切な項目の是正を目的に新版に改訂されている。検査項目の内容は BSID に類似しているものも多いが、それは BSID が派生したと考えられている Gesell や Buhler らの検査をもとにしているからであろう。

K 式発達検査においては児の発達を姿勢・運動 (postural-motor area : P-M)、認知・適応 (cognitive-adaptive area : C-A)、言語・社会 (language-social area : L-S) の 3 領域に区分された 346 項目により採点し、各領域、および 3 領域合計の素点をもとに換算表を用いて発達年齢 (developmental age : DA) を割り出し、それを実年齢 (生活年齢, chronological age : CA) で除し、100 を積すことにより発達指数 (developmental quotient : DQ) を算出する。この K 式発達検査は日本語で開発されており、海外での標準化や応用の試みも報告されているが<sup>14)</sup>、日本国外での使用例はまだ少ない。

## 周産期化学物質曝露と児の発達の研究

前述のように、周産期における化学物質への曝露と生後の児の発達の研究が近年注目されている<sup>15)</sup>。その多くは低濃度曝露であり、児の発達への影響も不顕性の場合も多い。そのために生理学、心理学、神経学など多面的な検索が行われているが、BSID もよく使われている検査法のひとつである。

著者らは、とくに魚食を通しての周産期化学物質曝露と児の発達を調査する前向きコホート研究を進めているが、発達の評価に BSID-II を採用している<sup>15)</sup>。そのおもな理由は海外の類似の研究の多くが BSID-II を採用していることにある。しか

し、BSID-II がこれまで国内で使われたことがなく、また日本語化もされていなかったこと、また、たとえ邦訳しても、文化的な背景が異なる国での利用に妥当性があるのか、検討する必要があることなど踏まえておく必要がある。

## BSID-II の概要

### 1. 検査項目

BSID-II は児にさまざまな課題を与えて、それに対する児の反応を記録、採点するものである。対象は生後 1~42 カ月の児であり、

① 記憶、慣習、問題解決、数字概念、一般化、分類化、発語、言語、および社会技術を評価する心理尺度 (178 項目)、

② 微細・粗大運動筋群の調節を評価する運動尺度 (111 項目)、

③ 検査中の児の状態を集中/覚醒度、方位/検査に対する快活さ、感情コントロール、動きの質などで評価する行動評価尺度 (30 項目)、の 3 つより構成される<sup>10)</sup>。

### 2. 検査の実際と採点

BSID-II では 300 あまりの項目がすべての児で検査されるのではなく、児の暦年齢により施行される心理尺度と運動尺度の項目が定められている。さらに、BSID-II に特徴的な Basal and Ceiling Rules によって検査項目の範囲が変動する。検査は暦年齢によって定められた開始点の項目からはじめ、終了点の項目に至るまで継続する。各項目は、“通過 credit : C”、“不通過 no credit : NC”、“拒否 refused : RF”、“不履行 omit : O (児の状態により検査者の判断で検査を施行しなかった場合)”、“養育者による報告 caregiver report : RPT (検査場面では通過できなかったが、養育者が家庭での様子から普段は通過できていると報告した場合)”と評価されて記録される。

Basal and Ceiling Rules では、児の発達の早さ (あるいは遅さ) によって月齢の大きい (あるいは小さい) 項目の検査を追加することとなる。すなわち Basal Rule とは、暦年齢によって定められた範囲で通過できた項目が、心理尺度で 5 項目、運動尺度で 4 項目未満ならば、1 つ前の月齢の開始点の項目にさかのぼって検査を行う。そこでの結果・

通過項目が上述のように少なければさらに同じことを繰り返す。一方、Ceiling Rule とは、不通過の項目が心理尺度で3項目、運動尺度で2項目未満であれば、つぎの月齢の終了点の項目まで検査を継続する。そこにおいても不通過項目が心理尺度で3項目、運動尺度で2項目以上あれば Ceiling が満たされたとし、さらにつぎの月齢の終了点の項目までの検査の継続を繰り返す。

採点では“通過”とそれ以外に区分され、各尺度の“通過”と判定された項目に開始点以前の項目数を加えたものが得点(素点)とされる。得点から心理発達指標(mental development index: MDI)および心理運動発達指標(psychomotor development index: PDI)への変換は換算表が用いられるが、これは標準化の過程で得られた得点(素点)分布から作成された平均が100、標準偏差を15とする正規分布に基づく。たとえば、平均から1SDより下の児の割合はおよそ16%存在することとなる。換算表は健康な児のみを対象として作成されたため、換算表で計算可能なMDIとPDIは50~150点の範囲に入る。しかし、実際には発達遅延がある場合には50点以下となる割合が0.1%程度存在し、その場合の指標は計算されず、別表からDAを換算することになる。なお、プロトコールによれば69以下が“明らかな発達遅延”, 70~84が“発達遅延の疑い”, 85~114が“正常範囲”, 115以上が“早期発達児”とされている。

## コホート調査における使用経験

### 1. 対象と方法

著者らのコホート調査<sup>16)</sup>において明らかな異常の認められない7カ月児110名(男児53名, 女児58名)を対象としてBSID-IIを実施した。このときK式発達検査も同時に実施し、BSID-IIとの比較を行った。実施にあたり、BSID-II実施マニュアル<sup>10)</sup>および記録用紙の日本語化を行った。また、アメリカRochester大学小児科Davidson教授らのもとで、実施と採点の研修を修了した者が検査を行った。K式発達検査では、検査者のうち3名は京都国際社会福祉センター主催の初級者研修を修了した者であり、その他の検査者は研修を修了した検査者から伝達研修を受けた。

表1 7カ月児110名におけるBSID-II各尺度の素点および各指標得点

	平均	標準偏差	範囲
心理尺度素点	64.5	4.3	50~75
MDI	94.6	9.1	65~118
運動尺度素点	41.9	5.3	30~54
PDI	88.0	15.0	60~123

表2 BSID-IIの各指標とK式発達検査発達指数との相関関係

	DQ C-A	DQ L-S	DQ P-M	DQ
MDI	0.616	0.382	0.313	0.679
PDI	0.461	-0.052	0.779	0.653

数字はPearsonの相関係数を示す。

## 2. 結果

BSID-IIの各尺度の素点およびアメリカで標準化された換算表を用いたMDI, PDIの結果を表1に示す。心理尺度での標準偏差は素点でも発達指標でもやや小さく、心理運動発達指標では平均がやや低めであるが、標準偏差は15.0であった。この4つの得点の分布はいずれもほぼ正規分布であった。

BSID-IIとK式発達検査との比較では、BSID-IIの心理尺度とK式発達検査の認知・適応(C-A)および言語・社会(L-S)の2領域、およびBSID-IIの運動尺度とK式発達検査の姿勢・運動(P-M)領域が概念的に類似すると考えられる。そこで、MDIとDQ C-A, MDIとDQ L-S, PDIとDQ P-Mなどの組合せを中心にマトリックス的に相関係数(Pearson)を計算した(表2)。概念的に類似すると考えられた組合せでは、比較的高い相関係数が得られた。なお、K式発達検査では、心理指標が認知・適応(C-A)、言語・社会(L-S)の2つに分けられるが、BSID-IIではMDIひとつとなっている。そこで、かりにC-A+L-Sの合計とMDIの相関係数を計算すると0.628となり、相関性はC-AとMDIとの関係よりも若干高い結果となった。

## 3. 考察

今回、著者らは7カ月児を対象としてBSID-IIとK式発達検査を同時に施行した。BSID-IIの結果は心理尺度と運動尺度のいずれの得点についても分布には正規性が認められた。アメリカで作成

された換算表に基づき、標準化された MDI と PDI は 60~123 の値が認められ、これらの分布にも正規性が認められた。MDI と PDI は、平均を 100、標準偏差を 15 の分布とする 50~150 の範囲であるので、著者らの得た結果は値の範囲としては妥当であると思われた。しかし、平均値、とくに PDI についてはアメリカより低値に偏っていた。運動発達に関する人種あるいは文化的な差異がおもな理由ではないかと考えられるが、アメリカで作成された換算表をそのまま用いて標準化したことも含めて今後の検討が必要である。

BSID-II と K 式発達検査はともに Gesell や Buhler の検査から派生した乳幼児の発達検査であり、概念的には非常によく似た検査である。しかし、BSID-II では Basal and Ceiling Rules の適用があるが、K 式発達検査では類似のルールがないなど、検査の実施の詳細が異なる。また、検査に使用する道具(おもちゃ)も、開発された国の文化背景によって異なっている。対象年齢の幅も K 式発達検査では 0~14 歳、あるいは発達遅延の場合には成人にも適応可能とされており広い。結果の表現方法も相違しており、BSID-II では標準偏差得点という方式をとっているのに対し、K 式発達検査では発達年齢という概念を用いている。

このようにさまざまな点で異なった 2 つの方法で得た指標をあえて比較してみたが、BSID-II の各指標と K 式発達検査の類似する領域の指標であると思われる DQ との間には Pearson の相関係数で 0.6 を超える相関関係が認められた。方法の異なる 2 つの検査結果の相関係数としては高い値ではないかと思われる。しかし、言語領域の DQ L-S での相関係数は 0.382 と低かった。言語文化的な検査項目では、児になじみのある対象物や発音しやすい対象物の名前などが国や地域では当然異なると考えられる。また、今回は生後 7 カ月での検査であり、K 式発達検査では生後 6~12 カ月の範囲でことばに関する項目は 1 項目とわずかである。一方、BSID-II では生後 6~12 カ月の範囲でことばに関する項目が 10 項目あり、生後 7 カ月に限っても“3 つの母音を発声”“発声の模倣”“2 つのことばの聞き分け”“母音と子音の繰返し”が含まれる。K 式発達検査に比較して BSID-II では発語

をみる項目が多い。今回の比較では、発達検査において発声を項目としてどれくらい取り上げているか、両検査の違いを反映する結果とも考えられた。

今回、試みに算出した MDI, PDI の 2 指標はアメリカの換算表を用いており、それをそのまま日本で用いることはできないであろう。研究の目的によっては素点をそのまま解析することも可能であり、いくつかの研究でも素点での解析が行われている<sup>7)</sup>。しかし、発達の度合いの表現としては指標を用いることが望ましく、BSID-II の日本での標準化が期待される。

## おわりに

BSID-II は欧米を中心に海外で広く使用されている検査法であり、環境、栄養など、発達をとりまく要因を研究するうえで、十分な検出力と信頼性を有する検査法と考えられ、国際比較が求められる分野では有用な検査法と考えられる。今後、疫学領域を含め、さまざまな分野での BSID-II の応用が期待される。

## 文献

- 1) Schmidt, M. K. et al. : Mental and psychomotor development in Indonesian infants of mothers Supplemented with vitamin A in addition to iron during pregnancy. *Br. J. Nutr.*, **91** : 279-286, 2004.
- 2) Birch, E. E. et al. : A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev. Med. Child Neurol.*, **42** : 174-181, 2000.
- 3) Rao, M. R. et al. : Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr.*, **91** : 267-274, 2002.
- 4) Gomaa, A. et al. : Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity : a prospective study. *Pediatrics*, **110**(1 Pt. 1) : 110-118, 2002.
- 5) Davidson, P. W. et al. : Association between prenatal exposure to methylmercury and developmental outcomes in Seychellois children : effect modification by social and environmental factors. *Neurotoxicology*, **20** : 833-841, 1999.
- 6) Koopman-Esseboom, C. et al. : Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infant's mental and psychomotor development. *Pediatrics*, **97** : 700-706, 1996.
- 7) 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.