

200501146A

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の
前向きコホート疫学
(H15-化学-006)

平成17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18年3月

目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の前向き コホート疫学	3
佐藤 洋	
III. 分担研究報告書	
1. 就学期における子どもの発達調査で用いられる心理検査法について	15
細川徹、村田勝敬、堺武男	
2. 臍帯血中ダイオキシン類および PCBs 分析について	21
齋藤善則、岡村州博、仲井邦彦	
3. 周産期における重金属曝露の評価	26
仲井邦彦、齋藤善則、村田勝敬	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	31
V. 研究成果の刊行物・別刷	33

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

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の
前向きコホート疫学

分担研究者

細川 徹 (東北大学大学院 教育学研究科 発達障害学 教授)

村田勝敬 (秋田大学医学部 環境保健学 教授)

堺 武男 (宮城県立こども病院 副院長)

分担研究課題

就学期における子どもの発達調査で用いられる心理検査法について

齋藤善則 (宮城県保健環境センター 環境化学部 部長)

岡村州博 (東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学 教授)

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

臍帯血中ダイオキシン類および PCBs 分析について

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)

齋藤善則 (宮城県保健環境センター 環境化学部 部長)

村田勝敬 (秋田大学医学部 環境保健学 教授)

分担研究課題

周産期における重金属曝露の評価

II. 総括研究報告書

ダイオキシン類等による胎児期曝露が幼児の発達に及ぼす影響の 前向きコホート疫学

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

ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール (PCBs)、メチル水銀などの環境由来化学物質は、難分解性および脂溶性という二つの特徴を有しており、食物連鎖による生物濃縮が引き起こされる。このため環境中濃度は低いものの、人は主に魚介類の摂取を介して比較的高い曝露を受ける。この健康リスクに関して、中枢神経系が発生、発達期にある胎児および新生児は化学物質に対する感受性が高く、周産期曝露による児への影響が危惧されているところである。そこで、本研究では環境由来化学物質による周産期曝露に起因した健康影響を明らかにするために、周産期における化学物質曝露をモニタリングするとともに、出生児の成長、とくに認知行動面の発達を追跡する前向きコホート調査を計画し、599名の新生児の登録を得て調査研究を進めてきた。本年度は、生後18ヵ月で実施する新版K式発達検査およびBayley Scales of Infant Development (BSID)を終了するとともに、生後30ヵ月におけるアンケート調査をChild Behavior Checklist (CBCL/2-3)により、生後42ヵ月における発達調査をKaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)により進めた。化学物質曝露指標については、臍帯血PCBsについて高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析装置 (GC/MS) を用いた解析を継続した。すでに母親毛髪総水銀、臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標の分析を終了しており、さらに食物摂取頻度調査から得ている母親の魚摂取量を用いて、子どもの発達との関連性について重回帰分析による解析を実施した。その結果、生後3日目に実施した新生児行動評価 (NBAS) は、母親の総魚摂取量および背の青い魚の摂取量と、NBAS運動クラスターとの間にそれぞれ有意な関連性が見出され、母親の魚摂取が新生児の状態向上と関連することが示された。一方、母親毛髪総水銀はNBAS運動クラスターと負に相関し、メチル水銀曝露の負の効果を示唆するものと考えられた。臍帯血PCBsとNBASの間には有意な関連性は観察されなかった。次に、生後7および18ヵ月にて実施した新版K式発達検査およびBSIDについては、母親毛髪総水銀、臍帯血PCBs、母親魚摂取量のいずれも統計学的に有意な関連性は見出されなかった。ただし、臍帯血PCBsの分析は全例では終わっておらず、また母乳中PCBs曝露の分析は行っていないため出生後の曝露は未解析である。以上の結果をまとめると、a) メチル水銀曝露による負の影響が新生児期に示唆されたが、b) PCBsによる胎児期曝露の影響は生後18ヵ月までの追跡では観察されなかった。その一方で、c) 母親の魚摂取は、少なくとも新生児期における児の状態の向上に寄与することが示唆された。本研究は子どもの発達を追跡するコホート調査であり、引き続き児の成長を追跡するとともに、化学物質の分析を継続する。その際に、児が成長するとともに、知能、注意機能、言語、記憶、視覚運動機能などの各機能を特異的に、微細かつ高感度に測定することが可能となるため、検査法の選定が重要となることが示唆された。

分担研究者

細川 徹 東北大学教育学研究科 発達障害学・教授
岡村州博 東北大学医学系研究科 周産期医学・教授
堺 武男 宮城県立こども病院・副院長
村田勝敬 秋田大学医学部 環境保健学・教授
齋藤善則 宮城県保健環境センター環境化学部・部長
仲井邦彦 東北大学医学系研究科 環境保健医学・助教授

A. 研究目的

本研究はダイオキシン類、PCBs およびメチル水銀といった環境由来化学物質による周産期曝露と出生児の発達との関連性を明らかにするためのコホート調査である。これらの化学物質は、環境中では低濃度であるものの、難分解性および脂溶性という特性を有しており、そのため環境中に残存し、食物連鎖による生物濃縮を受けることとなる。人は主に魚介類を介してこれら化学物質を取り込むと考えられる。さらに、成人に比較し、中枢神経系の発生、成長過程にある胎児や新生児は化学物質の曝露に対しても感受性が高いと考えられる。従って、ダイオキシン類、PCBs およびメチル水銀といった化学物質の曝露に対する最大の標的集団は、胎児および新生児と考えられる。

これまでに、PCBs やメチル水銀の周産期曝露の健康影響について調査を行った海外のコホート調査が PCBs では 5 件、メチル水銀では 3

件ある。米国ロチェスター大学が進めているインド洋セイシェル共和国における調査を除き、いずれの調査でも PCBs またはメチル水銀による曝露と児の心理行動、認知面における発達への何らかの影響を示唆する結果となっている。我が国でもダイオキシン類、PCBs、メチル水銀などによる人体汚染が確認されており、その健康リスクの解析が必要である。

これらの化学物質の曝露経路は、我が国では主に魚介類の摂取によるものと考えられている。我が国は、上記の調査が行われた国とは異なる食習慣を有しており、特に魚摂取量が多い。従って、ダイオキシン類、PCBs およびメチル水銀といった化学物質の曝露を軽減するには魚摂取量を減らすことが最も簡単な方策となる。しかしながら、魚介類は栄養学的に優れた栄養素を含むと考えられており、特に魚に多い不飽和脂肪酸は新生児の中枢神経系の発達に必須とされている。すなわち、化学物質曝露の健康リスクを考えるときに、魚摂取の栄養学的な利点をも考慮に入れた評価が求められる。この点で示唆的な知見として、海外の疫学調査の中でセイシェル共和国で行われたメチル水銀に関するコホート調査では、メチル水銀曝露の負の影響は見い出されていない。興味あることに、このセイシェル共和国は多様な魚を摂取する食習慣を有しており、日本における魚摂取の状況に近

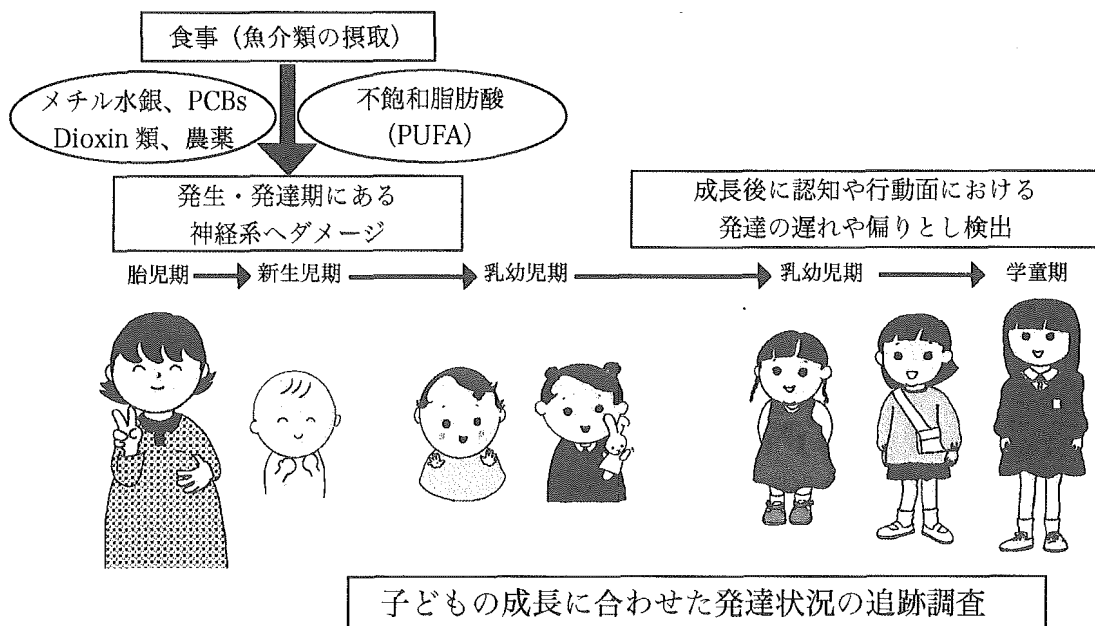


Fig. 1. 疫学調査全体の流れと到達点。2006年2月末の時点で、登録作業、生後3日目、7ヵ月および18ヵ月における検査を全例で終了し、生後30ヵ月および42ヵ月の検査を開始している。

い。セイシェル共和国ではPCBsによる魚の汚染がないとされており、我が国の汚染状況と単純な比較は難しいが、多様な魚を多食する食習慣を有する集団では化学物質の健康リスクも異なる可能性があることを示唆する結果とも考えられる。疫学調査を進める上で、化学物質曝露の健康リスクのみならず、魚摂取の意義を総合的に評価することが大切と考えられた。本研究ではこのような総合的な視野にたった疫学的アプローチを意図し研究計画を策定した。本報告では、コホート調査の本年度の進捗状況を概説し、その中で明らかにされた結果をまとめた。

B. 研究方法

調査のフィールド

2001年1月から2003年9月の期間に、仙台市内の複数の医療機関にて妊娠22週以降の妊婦を対象に事前説明とインフォームドコンセントを実施し、文書による同意を得て調査への参加を得た。出産後は、出生した児の発達を追跡するため、東北大学医学系研究科内のコラボスペースに発達検査の部屋を設置し調査を実施した。

児の成長と発達の追跡

児の成長と発達を追跡するための神経行動学的な手法に関して、Fig. 1に全体的な流れを示すとともに、検査法についてTable 1に

整理した。本年度は、生後18ヵ月における新版K式発達検査およびBayley Scales of Infant Development (BSID)を前年度に引き続き実施した。このうちBSIDに関しては、国内に標準化されたプロトコールが存在しないため、これまでの報告書で述べた通り、米国Rochester大学Golisano Children's Hospital at StrongのDavidson博士との共同作業で信頼性、妥当性評価を並行して実施した。

生後30ヵ月における調査では児の呼び出しは行わず、Child Behavior Checklist (CBCL/2-3)を用いたアンケート調査をとり進めた。

次に、生後42ヵ月における調査については、知能検査であるKauffmann Assessment Battery for Children (K-ABC)を用いると共に、重心動揺と上腕ふるえを測定するため、CATSYSによる測定を実施した。

化学分析

生体試料の化学分析について、有機塩素系化学物質のうち、PCBs全異性体分析をGC/MSによる方法とし実施した。GC/MSによる分析方法は平成17年度分担研究報告書に詳細を記載した。分析用試料として母体血、臍帯血、胎盤、臍帯、母乳を収集しているが、文献的考察から胎児期曝露の評価が最優先と考え、臍帯血を用いた解析を進めている。なお、母親毛髪総水銀

Table 1. 心理行動学的検査指標

方法	実施時期
Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)	生後3日目
Bayley Scales for Infant Development (BSID)	7ヵ月
新版K式発達検査	7ヵ月
Fagan Test of Infant Development (FTII)	7ヵ月
Bayley Scale of Infant Development (BSID)	18ヵ月
新版K式発達検査	18ヵ月
Child Behavior Checklist (CBCL/2-3)	30ヵ月
Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC)	42ヵ月
CATSYS	42ヵ月

ならびに臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標 (TSH、総および遊離 T3/T4) の分析は、全例ですでに終了している。総水銀分析は還元気化法により実施し、甲状腺ホルモン関連指標は化学発光イムノアッセイにより分析を実施した。

交絡要因

児の成長と化学物質曝露による影響を関連づける上で様々な交絡要因を把握しておく必要がある。育児環境調査、社会経済的環境、母親 IQ などについてデータを引き続き収集した。食事調査については出産後の入院中に実施した結果を用いた。母親 IQ の検査は Raven's Standard Matrices により実施したが、この方法は我が国では標準化されていないため、素点による解析を行った。

倫理申請

東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、2000年11月15日から2004年3月31日までの調査研究の承認を2000年10月23日に取得 (番号2000-96) した。さらに2004年3月末に更新申請し、2004年4月1

日から2009年3月31日までの5年間の研究期間の継続承認を得ている (番号2004-050)。

C. 研究結果

フィールドの確立

2001年1月から2003年9月に期間に、1500名に事前説明を実施し、687名の方から文書による同意を得た。同意率は46.7%であった。新生児の登録数は599名であり、88名が登録されなかった (内訳はこれまでの報告書を参照のこと)。なお、新生児の登録基準については、a) 在胎週数36週以上42週以下、b) 体重2400g以上、ただし在胎週数36週の場合は2500g以上、c) 先天奇形や感染症等の重大な疾患がないこと、である。

登録された新生児の追跡状況を Table 2 および Figure 3 に示した。生後3日目の NBAS および生後7ヵ月の発達検査では、それぞれ587名、516名の参加を得たことをすでに報告済みである (欠席等の内訳は前年度の報告書を参照)。本年度は、生後18ヵ月の追跡検査を2005年10月に全ての対象児で終了した。登録した新生児599名のうち、辞退などの理由から589名で呼び出しを行い、477名が参加 (参加率81.0

Table 2. コホート調査の到達点-登録、NBAS および母乳採取の状況

登録			追跡調査 (新生児行動評価)			母乳採取数
事前説明	同意数	同意率	対象数	NBAS 実施数	実施率	
1500	687	45.8%	599	587	98.0%	569

インフォームドコンセントの同意数と新生児の対象数の差は、出産前転院、辞退、低体重、早期産、死産、流産などによる。登録された児のうち、14例でNBASを実施できなかったが、主な理由は児の入院などによる。

Table 3. コホート調査の到達点-追跡調査 (2006年2月14日現在)

発達検査 (7ヵ月)			発達検査 (18ヵ月)			K-ABC (42ヵ月)		
対象数	実施数	実施率	対象数	実施数	実施率	対象数	実施数	実施率
594	516	86.9%	589	477	81.0%	295	249	84.4%

生後18ヵ月までの発達検査はすべて終了した。生後42ヵ月におけるK-ABC (知能検査) は現在も継続中であり、2007年9月に全ての児で検査を終える。表には示さないが、生後30ヵ月では郵送法によるCBCLのアンケート調査を実施中であり、2006年9月に終了する。

%)し、112名が欠席であった。欠席の内訳では、連絡はとれるものの不参加となったケースが52件、遠隔地への引っ越し9件、連絡がとれなかったケース51件であった。

生後30ヵ月では郵送によるCBCLの調査を行っているが、2006年2月の時点で498名に郵送し、431名より回収した(回収率86.5%)。CBCLによる調査はまだ継続中であり、2006年9月ごろに終了する予定である。

生後42ヵ月の追跡検査では、対象年齢に到達した295名の児の呼び出しを行い、2006年2月の時点で249名より参加を得ており、出席率は84.4%で推移している。生後42ヵ月における調査は2007年9月頃に終了する予定である。

化学分析

臍帯血ダイオキシン類、PCBsおよび有機塩

素系農薬のうち、これまでの分析からダイオキシン類と総PCBsの間にはきわめて高い相関が観察され、ダイオキシン類とPCBsの両方を分析する必要はないと判断された(Fig. 2)。このため、本年度はPCBs分析に集中して実施した(詳細を分担研究報告書に記載した)。総PCBsについて、これまでに得られた結果をFig. 3に示した。臍帯血PCBsの分析はまだ全例では終了していないため、以下の解析ではn=163での予備的な解析結果である。なお、その他の曝露指標としては、母親毛髪総水銀、母体血および臍帯血甲状腺ホルモン等の測定はすでに全例で分析を終了し報告した。ダイオキシン類、PCBsの主要な摂取経路が魚摂取であることを考慮し、母親の魚摂取量を食物摂取頻度調査の結果から算出し同様に解析に用いた。

児の成長と発達の追跡

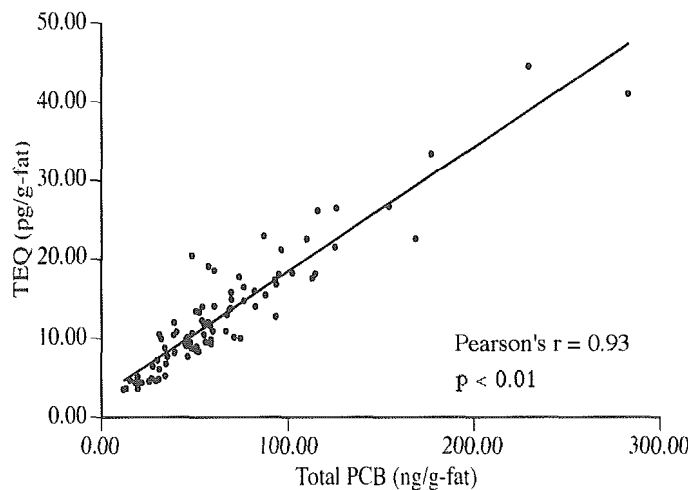


Fig. 2. 臍帯血中の総PCBsとダイオキシン類との相関。n=84

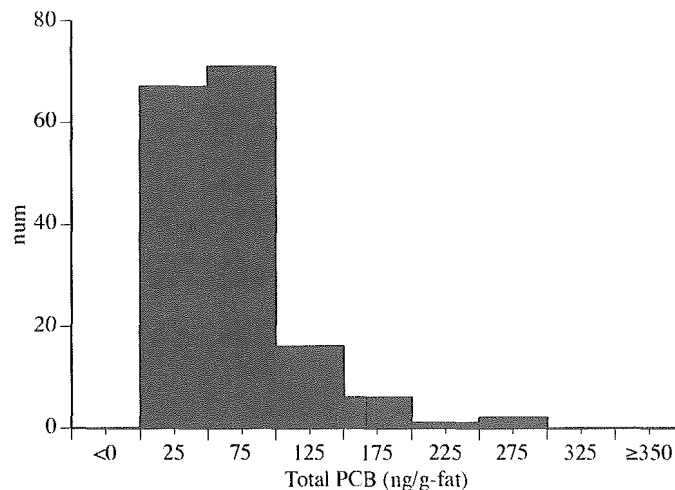


Fig. 3. 臍帯血中の総PCBsの分布。臍帯血全血中の濃度。n=163

Fig. 1 と Table 2 および 3 に整理したように、
 児の成長と発達を追跡する調査を計画通り進め
 ており、これまでに生後 18 ヶ月までの調査を
 終了した。生後 7 ヶ月および 18 ヶ月における
 BSID について、心理指標である MDI および運
 動指標である PDI の分布を Fig. 4 に示した。

曝露指標と子どもの発達との関連性

曝露指標と子どもの発達指標との関連性に関
 して、NBAS および BSID について重回帰分析
 を実施した。解析に用いた交絡要因を Table 4
 に示した。NBAS の結果の解析では、甲状腺ホ
 ルモンのうち総 T3 が独自に NBAS と関連した
 ため、重回帰分析における説明変数として追加
 した。

生後 3 日目に実施した NBAS について、母
 親の毛髪総水銀濃度および魚摂取量との関連
 を Fig. 5 および 6 に示した。母親毛髪総水銀は
 NBAS 運動クラスターと負に相関し、メチル水

銀の曝露レベルが高いほど、わずかではあるも
 のの運動クラスターにおいて統計学的に有意な
 スコアの低下が認められた (Fig. 5)。一方、母
 親の総魚摂取量と新生児の NBAS 運動クラ
 スターは正に相関し (Fig. 6)、母親の総魚摂取量
 が高いほど、新生児の運動機能は向上するこ
 とが示された。魚摂取量については、魚種別
 にも摂取量をアンケート調査しているが、魚
 種では「背の青い魚」の摂取量が運動クラ
 スターと正に相関した。NBAS と臍帯血総
 PCBs の関連については、NBAS のいずれの
 クラスターでも統計学的な関連性は見いだ
 されなかった (NBAS 運動クラスターと臍
 帯血総 PCBs との関連性を Fig. 7 に示した)。

次に、生後 7 ヶ月および 18 ヶ月に実施
 した BSID について、母親毛髪総水銀、魚
 摂取量、臍帯血 PCBs との関連性を解析し
 たが、いずれにおいても統計学的な関連性
 は見いだされなかった。臍帯血総 PCBs
 と生後 7 ヶ月および 18

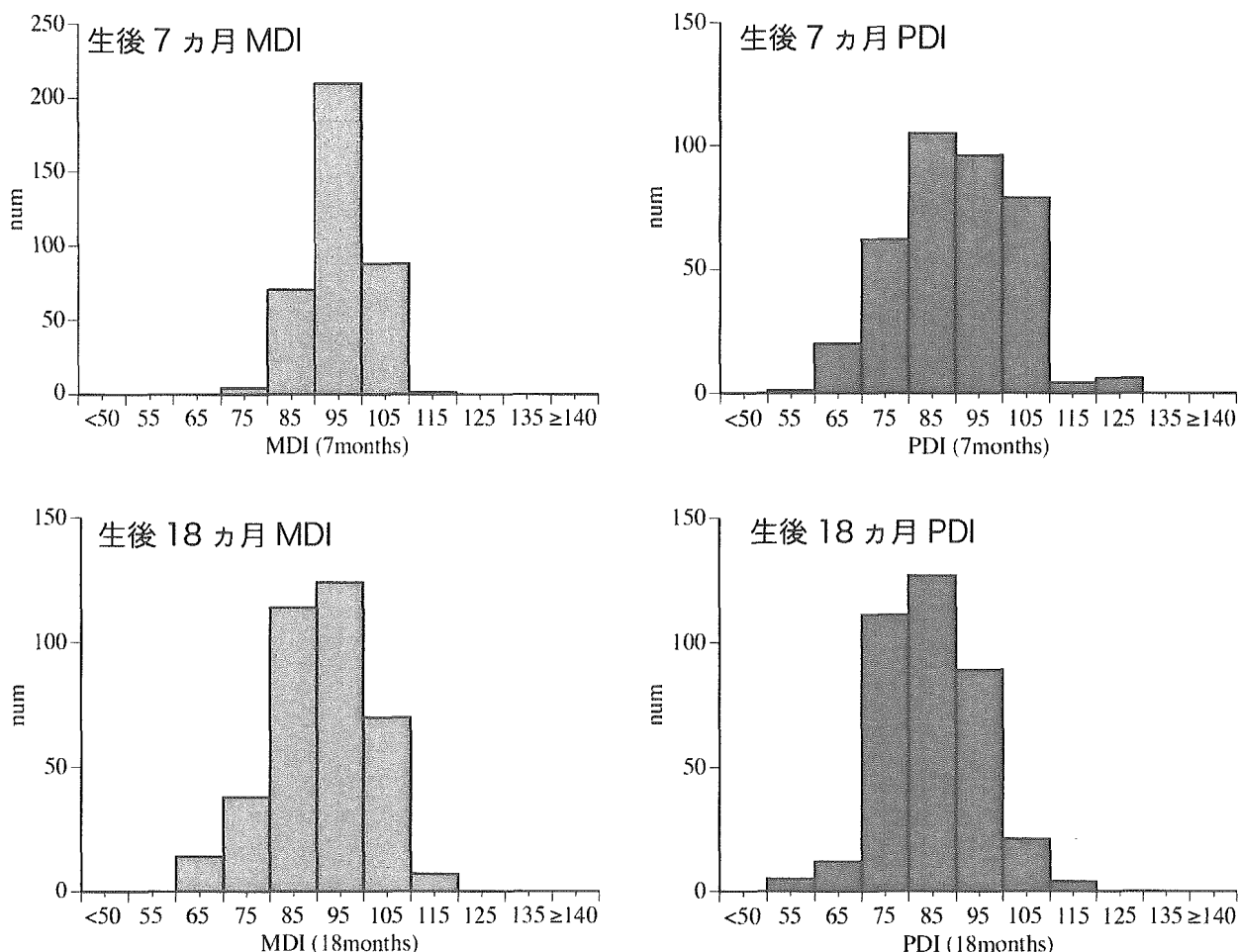


Fig. 4. 生後 7 ヶ月および 18 ヶ月における BSID の結果。心理指標 (MDI) および運動指標 (PDI) の分布を示す。

Table 4. 重回帰分析の際に交絡要因として用いた要因

	Mean (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.3 (4.3)	20.0	42.0
# 教育歴 (12 年以下 / 13 年以上)	128 / 396		
# 妊娠中の飲酒 (なし / あり)	416 / 113		
# 喫煙歴 (なし / 中止 / あり)	427 / 82 / 20		
# 出産形態 (自然 / 帝王切開)	457 / 72		
# 出生順位 (第 1 子 / 2 子以降)	269 / 260		
# 総エネルギー摂取量 (Kcal/day)	1600 (642)	399.3	6539
# 児の性 (男 / 女)	275 / 254		
# 在胎週数 (週)	39.6 (1.2)	36.0	42.0
# 出生時体重 (g)	3074 (330)	2412	4176
出生時身長 (cm)	49.0 (1.8)	44.0	55.0
# 頭囲 (cm)	33.5 (1.3)	28.0	37.0
# アプガースコア 1 分	8.2 (0.7)	1.0	10.0
# 臍帯血 T3 (ng/ml)	0.53 (0.15)	0.28	1.82

出生時体重と出生時身長および頭囲にはそれぞれ中等度以上の相関が認められたため (Pearson の相関係数でそれぞれ $r=0.7$, $r=0.5$)、多重共線性に配慮して、身長および頭囲を交絡要因から除外した。

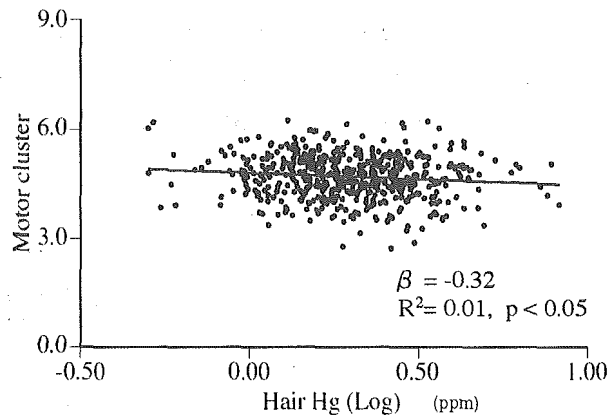


Fig. 5. 母親毛髪総水銀と NBAS 運動クラスターとの関連性。重回帰分析による。

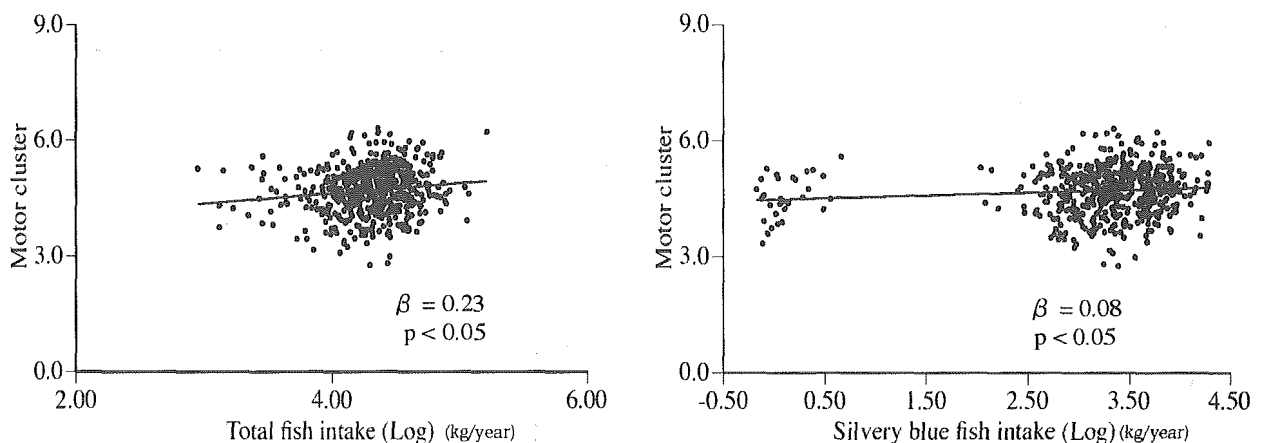


Fig. 6. 母親の総魚摂取量および背の青い魚摂取量と、NBAS 運動クラスターとの関連。重回帰分析による。

カ月の運動指標 PDI の関係について、Fig. 8 に示した。

内分泌かく乱作用について、甲状腺ホルモンかく乱が一つの仮説であるため、本調査でも

臍帯血もしくは母体血甲状腺ホルモン関連指標 (TSH、総 / 遊離 T4 および T3) の解析を実施し、臍帯血 PCBs および母親総魚摂取量との関連性を解析した。その結果、臍帯血 PCBs が増加す

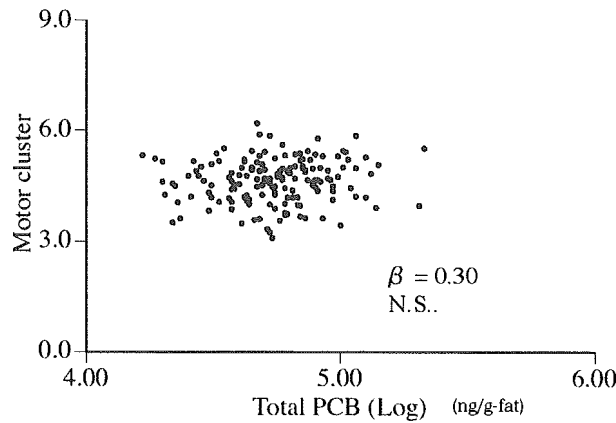


Fig. 7. 臍帯血 PCBs と NBAS 運動クラスターとの関連性. 重回帰分析による. n=163.

ると TSH が減少する傾向 ($p=0.054$) が観察され、総 T3 は増加した (Fig. 9)。詳細は分担研究報告書に記載した。

D. 考察

胎児期曝露の重要性については、厚生労働省医薬局化学物質安全対策室による「内分泌かく乱化学物質の健康影響に関する検討会・中間報

告書追補」の 2-4-2 項において「PCB の高濃度曝露は、甲状腺異常を来す可能性」があり、「PCB は日常摂取されるレベルで、小児の神経系の発達に悪影響を与える可能性が示唆される」として問題提起されている。また、中間報告追補では、行政的な科学規準の策定を 2005 年度までに行うとしている。本研究の目的は、これらの問題提起に答えることにある。この点につい

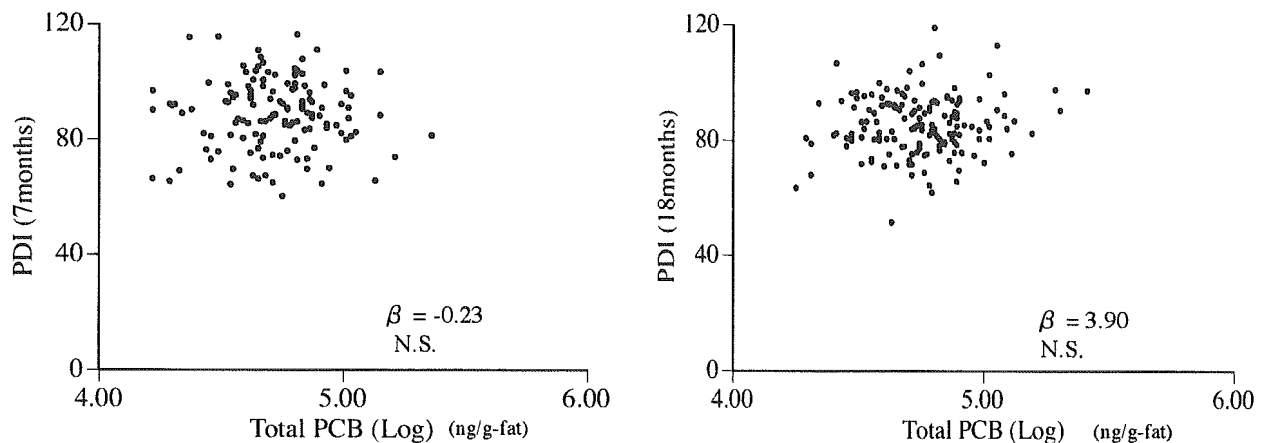


Fig. 8. 生後 7 ヶ月および 18 ヶ月における BSID 運動指標 (PDI) と、臍帯血総 PCBs との関連。重回帰分析による。n= 163

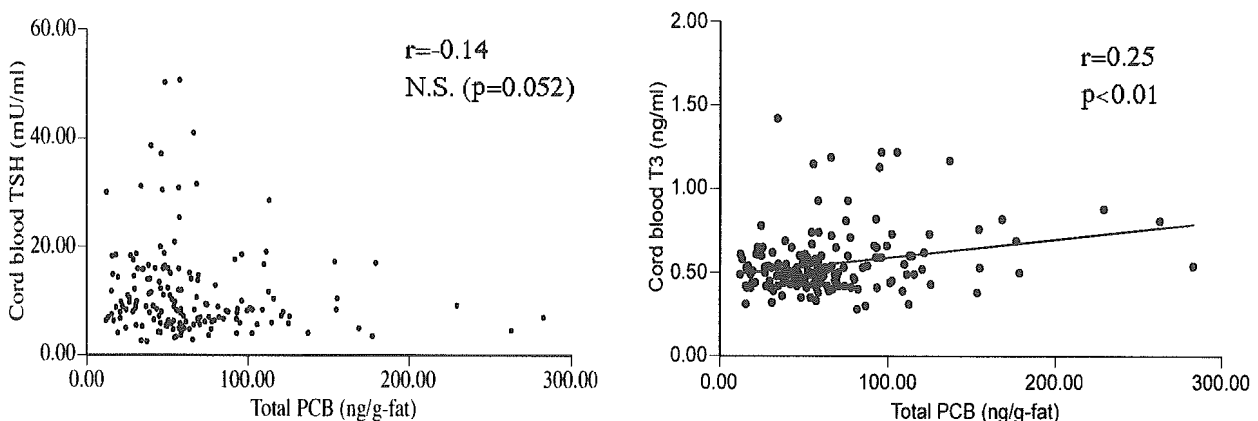


Fig. 9. 臍帯血総 PCBs と臍帯血 TSH および総 T3 の関連。n= 163

て、本調査結果は、a) 臍帯血総 PCB と児の生後 18 ヶ月までの発達については、有意な関連性は見いだせなかった。また、b) PCBs 曝露と甲状腺ホルモンとの関係については、臍帯血総 PCBs と臍帯血 TSH の間に負の相関が、総 T3 との間に正の相関が認められた。甲状腺ホルモンかく乱の機序について、ダイオキシン類および PCBs 曝露で T3 の代謝および不活化が加速し T3 が潜在的に欠乏、そのため代償的に TSH が増加する、という仮説がある。本研究の結果では逆に臍帯血総 PCBs 増加に伴い TSH は減少する傾向にあり、甲状腺ホルモンかく乱に関する上記の仮説に対して否定的な結果となった。従って、現時点で PCBs 曝露に対し重大な警告を出す根拠は得られていない。ただし、周産期における健康影響の有無については、認知面における特異的かつ高精度の検査が実施可能となる年齢まで児が成長するのを待つべきであり、今後とも児の成長を追跡し検討すべき課題と考えられた。また、臍帯血 PCBs 分析は全例での分析を終えておらず、経母乳曝露（母乳中化学物質の解析）はまだ始まったばかりである。本コホート調査では、2007 年秋に生後 42 ヶ月の発達検査を全て終了する予定であり、6 歳で計画している調査は 2009-2010 年まで待たなくてはならないが、厚生行政に有用な資料を提供すべく今後とも努力したい。

疫学調査において高い精度と検出力を確保する上で、サンプル数の確保とバイアスのコントロールが重要な鍵を握ると考えられる。生後 18 ヶ月における調査では、調査への出席率は 81% 弱であり、また生後 42 ヶ月の調査では出席率はもう少し高い。長期に及ぶ追跡調査としては良好な結果と考えられた。今後とも脱落を極力抑える工夫を考案し、サンプル数の確保につとめることが大切と考えられた。なお、生後 42 ヶ月における追跡調査の次は、6 歳における調査を計画中である。対象児は小学校に就学しており、調査はおのずと週末もしくは休み期間中での実施となるものと想定される。また、調査の間隔が長くなるため転居にともなう連絡先変更なども多いと予想される。調査のフォロー体制や担当者の配置など考慮したい。

生後 3 日目に実施した NBAS のスコアについて、母親毛髪総水銀、臍帯血総 PCBs、母親の

魚摂取量との関連性を解析した。その結果、母親毛髪総水銀および魚摂取量に関しては前年度にすでに述べた通りであるが、運動クラスターにおいて毛髪総水銀と負に関連し、魚摂取量および背の青い魚の摂取量と正に関連した。この結果は、全体として魚摂取の負の側面（メチル水銀曝露）と正の側面（栄養学的利点）を表現するものと考えられ、特に、魚種別には背の青い魚の摂取の利点が強調されていることから、不飽和脂肪酸など栄養学的な要因が強く示唆された。この結果は魚摂取の両面性を示す結果と解釈された。環境由来の化学物質曝露を回避するには魚摂取を一様に少なくすることで対応可能であると期待されるものの、それでは魚の栄養学的な利点をうまく利用できない。魚摂取に関する系統的な検討とリスク評価が必要と考えられた。

胎児期におけるダイオキシン類および総 PCBs 曝露の健康影響について、生後 18 ヶ月までの調査に基づく限り、有意な影響は観察されなかったことはすでに述べたとおりである。この点について、我々は、人で見られるメチル水銀と PCB の複合曝露をマウスに実験的に再現し、神経行動学的な評価を行った。本疫学調査とは直接的な関係はないものの、人での複合曝露の実態が研究計画立案の動機となった。その成果について、参考のためすでに刊行した業績を巻末集に添付したが (Sugawara N et al., Arch Toxicol, in press)、以下の特徴が示された。a) メチル水銀と PCB の曝露の影響は常に相加的もしくは相乗的であるという訳ではなく、b) 場合によっては単独曝露では影響がでて、複合曝露ではお互いの影響が相殺し、見掛け上影響が観察されないという現象が見られた。人での化学物質による曝露形態はつねに複合的であり、このことは仮に子どもで PCBs 曝露の影響が見掛け上見られなくても、健康リスクはゼロではないことを示唆するものかもしれない。この疑問点について明らかにするためには、人での疫学調査でより鋭敏で精度の高い測定方法を採用するとともに、動物実験に基づく基礎的な知見が必要であると考えられた。

E. 結論

PCBs、メチル水銀などの環境由来化学物質

による周産期曝露の健康リスクを明らかにするため、出生児の認知行動面の発達を追跡する前向きコホート調査を進めた。本年度は、生後18ヵ月で発達検査を終了するとともに、生後30ヵ月および生後42ヵ月における発達調査を進めた。化学物質曝露に関連する指標については、臍帯血PCBsのGC/MSによる解析を継続した。母親毛髪総水銀、臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標、母親の魚摂取量を加え、子どもの発達との関連性について重回帰分析による解析を実施した。その結果、生後3日目のNBASは、母親の総魚摂取量および背の青い魚の摂取量と、NBAS運動クラスターとの間に有意な関連性が見出され、母親の魚摂取が新生児の状態向上と関連することが示された。一方、母親毛髪総水銀はNBAS運動クラスターと負に相関し、メチル水銀曝露の負の効果を示唆するものと考えられた。臍帯血PCBsとNBASの間には有意な関連性は観察されなかった。次に、生後7および18ヵ月にて実施した新版K式発達検査およびBSIDについては、母親毛髪総水銀、臍帯血PCBs、母親魚摂取量のいずれも統計学的に有意な関連性は見出されなかった。以上の結果をまとめると、a)メチル水銀曝露による負の影響が新生児期に示唆されたが、b)PCBsによる胎児期曝露の影響は生後18ヵ月までの追跡では観察されなかった。その一方で、c)母親の魚摂取は、少なくとも新生児期における児の状態の向上に寄与することが示唆された。本研究は子どもの発達を追跡するコホート調査であり、引き続き児の成長を追跡するとともに、化学物質の分析を継続する。その際に、児が成長するとともに、知能、注意機能、言語、記憶、視覚運動機能などの各機能を特異的に、微細かつ高感度に測定することが可能となるため、検査法の選定が重要となることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murata K, Sakamoto M, Nakai K, Dakeishi M, Iwata Y, Liu X-J, Satoh H. Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* (in press).

Sugawara N, Nakai K, Nakamura T, Ohba T, Suzuki K, Kameo S, Satoh C, Satoh H. Developmental and neurobehavioral effects of perinatal exposure to polychlorinated biphenyls in mice. *Arch Toxicol.* (in press).

Iwata T, Nakai K, Sakamoto M, Dakeishi M, Satoh H, Murata K. Factors affecting hand tremor and postural sway in children. *Environ Health Preventive Med* 11:17-23 (2006).

佐藤洋. メチル水銀と魚介類の摂取. *からだの科学* 246: p107 (2006).

Kameo S, Nakai K, Kurokawa N, Kanehisa T, Naganuma A, Satoh H. Metal components analysis of metallothionein-III in the brain sections of metallothionein-I and metallothionein-II null mice exposed to mercury vapor with HPLC/ICP-MS. *Anal Bioanal Chem* 381:1514-1519 (2005).

Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M, Iwata T, Suzuki K, Liu XJ, Ohno T, Kurosawa T, Satoh H, Murata K. Effects of hair treatment on hair mercury-The best biomarker of methylmercury Exposure? *Environ Health Preventive Med* 10:208-212 (2005).

Sakamoto M, Murata K, Nakai K, Satoh H. Difference in methylmercury exposure to fetus and breast-feeding offspring: a mini-review. *Kor J Environ Health* 31:179-186 (2005).

仲井邦彦, 堺武男, 岡村州博, 細川徹, 村田勝敬, 佐藤洋. 環境由来化学物質の胎児期曝露の影響. In 周産期学シンポジウム No. 23. メディカルビュー社, 東京. pp19-26 (2005).

2. 学会発表

Okamura K, Nakai K, Suzuki K, Hosokawa T, Sakai T, Satoh H. Effects of perinatal exposure to heavy metals and persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: The association of neonatal neurobehavioral status with methylmercury exposure and maternal fish intake. 53rd Annual Meeting of Society for Gynecologic Investigation. Toronto, Canada, March 22-25 (2006).

鈴木恵太, 仲井邦彦, 大葉隆, 中村朋之, 岡村州博, 細川徹, 堺武男, 亀尾聡美, 村田勝敬, 佐藤洋. 環境由来化学物質の周産期曝露と子どもの発達との関連: Tohoku Study of Child De-

- velopment における検討．第 76 回日本衛生学会．宇部，2006 年 3 月 26-28 日．
- 仲井邦彦，中村朋之，鈴木恵太，小泉敦子，社本博司，山内慎，松村徹，大葉隆，亀尾聡美，佐藤洋．臍帯血中のダイオキシン類および PCB について：出生コホート調査である Tohoku Study of Child Development の結果から．第 76 回日本衛生学会，2006 年 3 月 26-28 日．
- 大葉隆，仲井邦彦，菅原典夫，鈴木恵太，島田美幸，黒川修行，亀尾聡美，佐藤洋．パーマ等による毛髪中総水銀濃度の変動に関する検討．第 76 回日本衛生学会，2006 年 3 月 26-28 日．
- 菅原典夫，仲井邦彦，大葉隆，中村朋之，鈴木恵太，黒川修行，島田美幸，亀尾聡美，佐藤洋．周産期のメチル水銀およびポリ塩化ビフェニル曝露による仔マウスの神経行動学的複合影響．第 76 回日本衛生学会．宇部，2006 年 3 月 26-28 日．
- 佐藤洋．私の水銀中毒学：有害化学物質の胎児期曝露の影響—Behavioral Teratology からのアプローチ．第 76 回日本衛生学会．宇部，2006 年 3 月 26-28 日．
- 佐藤洋．食品中の重金属と健康：メチル水銀のリスク評価から—シンポジウム．第 76 回日本衛生学会．宇部，2006 年 3 月 26-28 日．
- 佐藤洋．化学物質の胎児期曝露が幼児に及ぼす影響．平成 17 年度厚生労働科学研究（化学物質リスク研究推進事業）シンポジウム「乳児の発育と化学物質」富山 2005 年 11 月 25 日および東京 2006 年 2 月 24 日．
- 佐藤洋．子供の発達と環境汚染．第 4 回「新・赤ちゃん学国際シンポジウム」—子育てを科学する—東京 2005 年 11 月 27 日．
- 中村朋之，仲井邦彦，松村徹，他．臍帯血中のダイオキシン類及び PCBs 全異性体分析．日本内分泌攪乱化学物質学会第 8 回研究発表会．東京，2005 年 9 月 27-29 日．
- 荒川千夏子，吉永淳，鈴木恵太，仲井邦彦，佐藤洋．受胎待ち時間調査の地域間比較．日本内分泌攪乱化学物質学会第 8 回研究発表会．東京，2005 年 9 月 27-29 日．
- 仲井邦彦，鈴木恵太，菅原典夫，亀尾聡美，大葉隆，島田美幸，村田勝敬，黒川修行，佐藤洋．就業女性の出産について—周産期における環境汚染物質曝露の影響評価を意図した出生コホート調査の結果から．第 64 回日本産業衛生学会東北地方会 福島 2005 年 7 月 23 日
- 鈴木恵太，仲井邦彦，大葉隆，他．環境由来化学物質による周産期曝露の健康影響に関するコホート 第五報：母親の魚摂取量と新生児行動評価について．In: 第 54 回東北公衆衛生学会．福島，2005 年 7 月 22 日．
- 仲井邦彦，中村朋之，松村徹，他．臍帯血、母乳中 PCBs と dioxins 等の濃度の国際比較．第 14 回環境化学討論会．大阪，2005 年 6 月 15-17 日．
- 佐藤洋．環境汚染物質による食品の汚染：循環器疾患その他の健康リスク評価．老年病研究会講演会．前橋．2005 年 4 月 26 日．
- 仲井邦彦，鈴木恵太，菅原典夫，他．就業女性の出産に関わる検討—周産期における環境汚染物質曝露の影響評価を意図した出生コホート調査の結果から．第 78 回日本産業衛生学会．東京，2005 年 4 月 20-24 日．

G. 知的所有権の取得状況

なし

III. 分担研究報告書

就学期における子どもの発達調査で用いられる心理検査法について

分担研究者 細川 徹（東北大学教育学研究科 発達障害学 教授）
村田勝敬（秋田大学医学部 環境保健学 教授）
堺 武男（宮城県立こども病院 副院長）

研究要旨

Tohoku Study of Child Development (TSCD) は、環境由来化学物質、特にダイオキシン類、PCB などの化学物質による周産期曝露と、出生児の発達の関連を調べる前向きコホート調査である。まもなく6歳児を対象とした調査を計画しているが、健康影響の評価に用いる検査法については、信頼性、妥当性のみならず、我が国でも実施可能であり、かつ高い感度を有することなどが求められる。先行研究を参考にコホート調査で用いられている検査法を抽出し、それぞれの検査法で測定される機能、我が国での実施可能性を考慮し、6歳児における検査バッテリーについて考察を行った。その結果、全般的知能、注意機能、言語、記憶、視覚運動機能を評価する検査バッテリーを構成することが望ましいと思われた。

A. 研究目的

TSCD は、環境由来化学物質、特にダイオキシン類、PCB などの化学物質による周産期曝露と、出生児の発達の関連を調べる前向きコホート調査である。児の認知行動面に及ぼす影響を調査する場合、児がある程度成長し心理学的な検査が実施可能となるまで追跡する必要がある。また、健康影響は児の成長に伴い潜在化していく可能性や、逆に顕在化する可能性も考えられる。このため、疫学方法としてコホート調査の手法が求められ、本調査ではこれまでに生後3日目から生後42ヶ月までの調査を具体化してきた。今後の計画では、生後6歳における追跡調査が予定されている。そこで、本分担では6歳頃において実施可能な心理学的検査項目として何が妥当か、先行研究の事例を考察しつつ検討した。

PCBs、ダイオキシン、メチル水銀などの化学物質は、胎児期の成長過程にある脳や中枢神経系に作用することで、成長後の様々な発達の側面に影響が現れるものと考えられる。先行研究からは、PCBs やメチル水銀の周産期曝露により、幼児期での認知や行動面の発達の遅れ、

偏りなどとの関連が指摘されている。特に、認知や言語、記憶などの高次の精神機能や情報処理などの中枢神経機能面へ影響が危惧されている。本分担研究でも、幼児期における認知や言語、注意機能などの高次の精神機能に関する検査バッテリーに着目した。

B. 研究方法

我が国には発達疫学的なコホート調査を行った研究事例はほとんどなく、海外における先行研究を参考とした。Table1、2に、主なコホート調査における4～7歳時点での追跡調査の検査バッテリーと主な結果の概要を記載した。

次いで、心理認知面の検査法について、その概要、特徴、日本語化の有無などについて整理した。

最終的に、本コホート調査への適合度について考察を述べた。

C. 結果

先行研究で用いられた検査バッテリーについて概観すると、全般的知能検査では McCarthy scales がよく使用されており (Seychelles,

Oswego, North Carolina, Michigan, Netherlands の各研究)、Netherlands で臍帯血 PCBs と負の関連が認められている。Germany では 3.5 歳時において K-ABC が用いられている (表には示さず)。一方、Farøe の調査では WISC-R が用いられている。

注意機能に関する検査である Continuous performance test (CPT) が多くの研究で使用されており (Oswego, Michigan, Farøe など)、曝露指標との関連性も高く、児の健康リスクを評価する上で有用と考えられる。

その他では、Farøe 疫学において、言語機能検査 (Boston naming test (BNT))、記憶機能検査 (California verbal learning test (CVT))、視覚運動機能検査 (Bender gestalt test (BVT)) が用いられ、胎児期メチル水銀曝露指標 (総水銀値) との間に負の関連性が認められており、児の健康リスクを評価する上で感度が高い検査と考えられる。

D. 考察

先行研究を概観すると、周産期におけるメチル水銀、PCBs 曝露と発達との関連について、全般的知能、注意機能、言語、記憶、視覚運動機能などに影響が認められているようである。そこから、本調査においては、全般的知能、注意機能、言語、記憶、視覚運動機能を評価する検査バッテリーを組むことが望ましいように思われる。

以下に、それら機能を評価するための検査バッテリーの候補を挙げる。

[検査法に関する概説]

全般的知能検査

・WISC-III (Wechsler Intelligence Scale for Children- Third edition)

ウェクスラー (David Wechsler) によって作られた知能検査法である (1991、*初版は 1949、第 2 版は 1979)。日本語版は東ら (1998) によって作成された。一人ひとりの子どもの全般的知能水準だけでなく、知能の個人内差について言語性知能と動作性知能の側面から表現し知能構造を明らかにする特色がある。子どもの持つ知能について詳しく調べることができることから世界中で広く使用される。検査は、6 つ

の言語性検査 (知識、類似、算数、単語、理解、数唱) と 7 つの動作性検査 (絵画完成、符号、絵画配列、積木模様、組み合わせ、記号探し、迷路) の 13 の下位項目検査によって構成される。得られた結果は、偏差 IQ (平均 100、SD 15) によって表される。言語性 IQ、動作性 IQ および全検査 IQ (言語性検査と動作性検査を合わせたもの) という 3 種類の IQ が算出されるほか、4 種類の群指数 (言語理解、知覚統合、注意記憶、処理速度) によっても表される (群指数は第 2 版 [WISC-R] にはなく、第 3 版 [WISC-III] から加えられた)。

検査の対象は、5 歳から 16 歳 11 ヶ月までである (原版は 6 歳から 16 歳 11 ヶ月)。検査の所要時間は約 60 分である。

最も代表的な知能検査の一つであり、妥当性、信頼性ともに十分に保証されている。原版と日本語版での相違点もなく国際間の比較にも対応できる。子どもの発達を様々な側面から評価できる利点がある。しかしながら、実施や評価には修練が必要である。所要時間が約 60 分と長く児の注意を集中させる等のスキルも不可欠となる。検査者が集中して検査実施できる 1 日の検査数は 2 人程度。また他の検査項目と合わせて実施する場合、1 人の児に対する拘束時間が長くなるため、検査バッテリー全体の構成に関して配慮が必要となる。

・K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children)

Kaufman A & Kaufman N によって 1983 年に作られた知能検査法である (日本語版は松原ら、1993)。幼児・児童の知能と習得度を個別に測定し、知能の特性を継時処理—同時処理のモデルから明らかにすることを目的としている。検査は認知処理過程尺度と習得度尺度からなり、認知処理過程尺度は継時処理尺度と同時処理尺度からなる。これら 4 つの総合尺度の結果は標準得点 (平均 100、標準偏差 15) で表される。認知処理過程尺度の標準得点は継時処理尺度と同時処理尺度を総合したもので知能の発達水準を示す。また K-ABC では知能と習得度を個別に測定することを目的としているため認知処理過程尺度と習得度を総合する得点は存在しない。

検査の対象は2歳から12歳11ヶ月までである。検査の所要時間は、5歳半児を対象とした場合、40分程度と思われる。

WISC-IIIよりは簡単に実施が可能である。3歳半でも用いることができることから、本コホート調査でもすでに採用しており、6歳での調査に際して特に新しい手技を習得する必要もない。原版と日本語版との相違点も殆どなく国際間の比較にも使用できる。仮に3歳半の時点で曝露指標とK-ABCとの間に関連が認められた場合、同一の尺度を使うことで連続した機能評価が可能となる。ただし、WISC-IIIの方が知能に関してより全体的・包括的に評価することができると思われる。

視覚運動機能検査

・Bender Gestalt Test (BGT)

L, Bender (1946) によって作られた図形模写テストである。日本語版は高橋ら (1968) による。ベンダーはウェルトハイマーの考案した、ゲシュタルト心理学の原理を示す9つの図形を改変して、視覚—運動ゲシュタルト機能を測定する検査法を考案した。これは9つの図形を模写するという内容で、脳器質障害の鑑別、精神病（情緒障害）の診断、児童の視覚—運動ゲシュタルト機能の発達評価などが検査法の目的である。検査は9つのゲシュタルト図形を1枚ずつ提示し被験者に模写させる。結果は、図形模写の経過の臨床的観察と一定基準による結果の得点化から採点される。採点方法は、対象者の年齢により異なっている。5～10歳までの児童には「コピッツ法」、11歳以上の児童と成人には「パスカル・サッチル法」などである。いずれもテストの基本原則であるゲシュタルト心理学の原理を反映して、全体一部分の構造化が重視されている。

検査の対象は5歳～成人である。検査の所要時間は6歳児を対象とした場合、10分程度と思われる。

簡単な図形（点や線で描かれており、全体としてみると何らかの図形に見える）を模写する内容であり、実施は簡単である。所要時間も約10分と短い。全般的知能検査と併用も可能と思われる。ただし、結果の解釈（採点）には修練が必要と思われる（アトランダムに描かれた

線や点に基準を当てはめて採点するため）。本検査法に関しては講習会などが開かれている情報は入っていない。調査で使用した場合、採点のみ外部委託という選択肢もある。

言語機能に関する検査

・Picture Vocabulary Test (PVT) (絵画語い発達検査)

語いに関する検査でBNT方式（児童用）は日本にはなく、PVTが候補となった。PVTは上野ら (1978) によって作られた検査法である (1991年に修正版発行)。言語の理解力の中でも、特に基本的な「語いの理解力」の発達度を調べる検査法である。検査は、4コマの絵の中から検査者の言う単語に最もふさわしい絵を選択させる内容である。結果は、評価点および語い年齢で表される。

対象年齢は3～10歳までであり、検査の所要時間は10分程度と思われる。

検査手続きおよび評価方法に煩雑さがなく簡単に使える検査法である。他の検査法との併用も可能と思われる。ただし、日本で作成されたものであるため諸外国での認知度はない。FaroeではBNT検査を使用しているが日本語版はない。BNTは被験者が絵の名前を言う方式をとっているが、PVTは検査者が名前を言い被験者は絵の中からふさわしいものを選ぶ方式をとっている。両者は同じ検査とは言えないと考えられる。また、検査自体の難易度はBNTの方が高いと思われる。

BNTはFaroe調査では曝露指標に対してきわめて鋭敏な指標であることが報告されている検査である。BNTは原版は英語で作られたものであるが、Faroeなどで実施された際には、現地フェロー語に直訳され用いられた。心理検査では信頼性、妥当性、再現性などの予備検討を行い、一定の母集団を対象に基礎データを取得し標準化作業を実施した後に用いられることが多い。Faroeではそのような手続きは踏まれている。仮に日本でBNTを実施する際には、標準化などの手続きを踏まずに日本語化することになるものと思われる。

注意機能に関する検査

・Conners' Continuous Performance Test (CPT)

Table 1. メチル水銀疫学における児童期（5～7歳時点）での調査と主な結果

Study Test	Major Findings	Correlation with prenatal exposure	
		Prenatal exposure	Current exposure
Seychelles study (5.5 歳、n=711)			
McCarthy	胎児期曝露（出産時母親毛髪総水銀） および生後曝露（対象児毛髪総水銀） と発達指標との関連なし	なし	なし
PLS			
BGT			
Woodcock			
CBCL			
Faroe study (7 歳、n=923)			
WISC-R	数唱、絵画完成、積木模様で関連あり	あり	—
BNT	成績の低下	あり	—
BGT	誤答数と関連あり（計算方法により）	あり	—
CVT	成績の低下	あり	—
CPT	誤反応増加、反応時間延長	あり	—
CBCL	なし	なし	—
Finger tapping	利き手側	あり	—
Eye-hand	なし	なし	—
EP	聴性脳幹反応で潜時延長	あり	—

—：検査時における子どもの曝露評価せず

Table 2. PCBs 疫学における児童期（4～7歳）での調査と主な結果

Study		Correlation with perinatal exposure
Oswego study		
McCarthy (4.5 歳、n=197)	38 ヶ月時に見られた関連は再現せず	なし
CPT (4.5 歳、n=189)	"errors of commission" で成績低下	あり
CSRS (4.5 歳、n=189)	高曝露群で課題に対する低い満足度	なし
MRI (6.5 歳、n=60)	脳梁サイズと CPT の成績にに関連あり	あり / なし
North Carolina		
McCarthy (3, 4, 5 歳、n=712)	なし	なし
Michigan study		
McCarthy (4 歳、n=236)	言語、記憶項目の成績低下	あり
CPT (4 歳、n=152)	なし	なし
Netherland study		
McCarthy (6.5 歳、n=376)	成績低下（家庭環境を考慮した場合）	あり
CPP study		
WISC (7 歳)	なし	なし

McCarthy, McCarthy scales of childrens' abilities（全般的知能検査）；PLS, Preschool children language scale（言語機能に関する検査）；BGT, Bender gestalt test（視覚運動機能検査）；Woodcock, Woodcock-Johnson test of achivement（全般的知能検査）；CBCL, Child behavior checklist（行動面に関する検査）；WISC-R, Wechsler intelligence scale for children-revised edition（全般的知能検査）；BNT, Boston naming test（言語機能の検査）；CVT, California verbal learning test（記憶機能の検査）；CPT, Continuous performance test（注意機能の検査）；Eye-hand, Eye-hand coordination test（目-手協調運動に関する検査）；EP, Evoked potentials（誘発電位）；R-R intervals, R-R intervals variability（心拍 R-R 間隔）；CSRS, Child satisfaction rating scale（課題の満足度に関する質問紙）；MRI, Magnetic resonance imaging（磁気共鳴画像法）。