

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¹⁻³⁾。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⁴⁾。

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⁵⁾。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⁶⁾、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⁷⁾。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⁶⁾。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⁶⁾。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⁸⁾。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

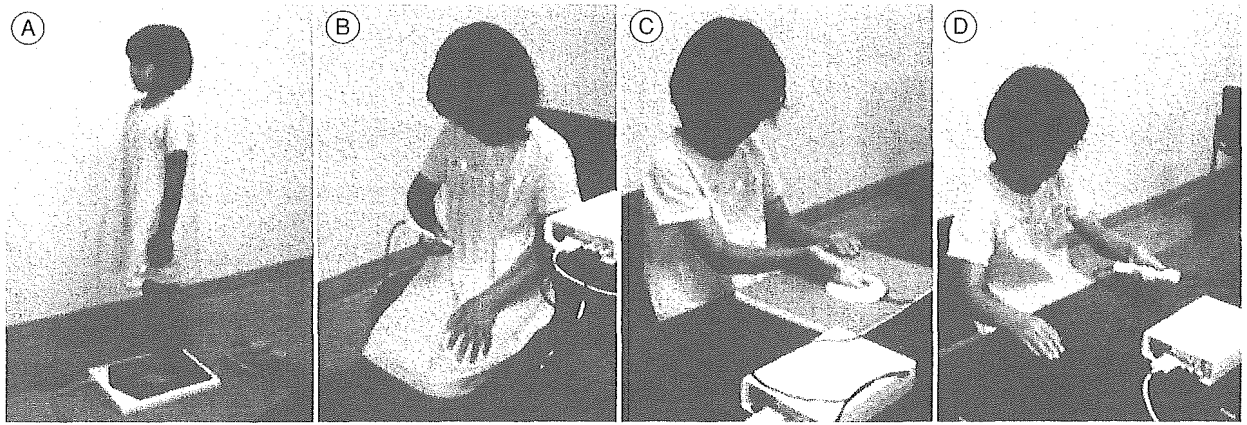


図 1 CATSYS システムで測定できる身体重心動揺(A), ふるえ(B), 耳-手協調運動(C), 反応時間の測定(D)光景

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^{9,10)}。

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だろう。

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⁶⁾。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⁵⁾、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¹¹⁾、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⁶⁾。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)信号を感知した後に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)⁶⁾。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⁵⁾。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[®]”を用いて行われたが、研究成果はまだ発表されていない⁷⁾。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¹²⁾。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)で有意差を認めたが、CATSYS のふるえ指標では有意差を検出できなかった¹³⁾。

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¹⁴⁾。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($\text{mg}/\text{m}^3/\text{yr}$)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¹⁵⁾。

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¹¹⁾。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⁷⁾。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。

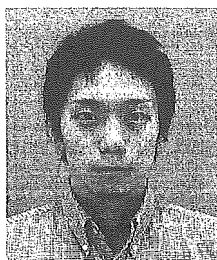
文献

- 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-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 Suzuki¹, Kunihiko Nakai¹, Tomoko Oka¹, Toru Hosokawa² and Hiroshi Satoh¹

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

◎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¹⁾。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 Singer²⁾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³⁾。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⁴⁾。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探索(注視)が起こ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^{3,5)}、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⁶⁾。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⁷⁻¹¹⁾。このほかにも周産期における PCB 曝露の影響や¹²⁻¹⁴⁾、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^{15,16)}、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⁶⁾。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)を馴化刺激と対呈示し、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¹⁷⁾。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
母親属性				
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/帝王切)			126/18	
出生児属性				
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

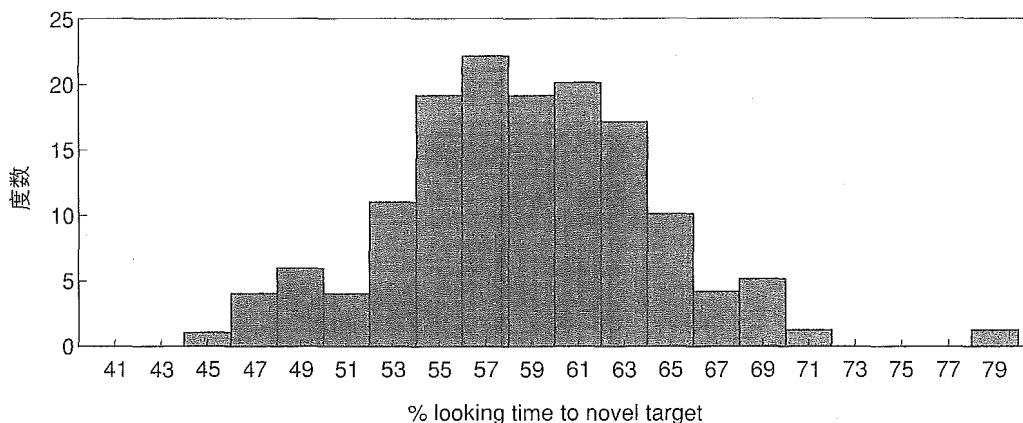


図 2 新奇選好スコアの度数分布

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

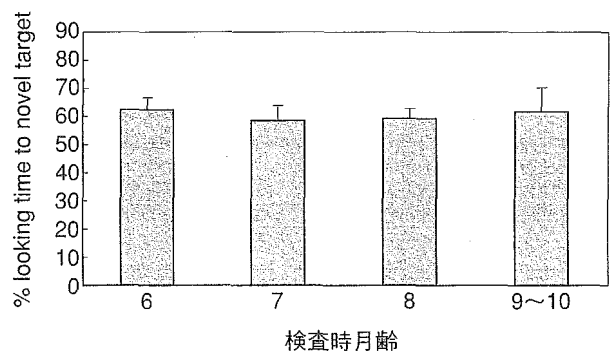


図 3 実施月齢と新奇選好スコアとの関連

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⁹⁾、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 Detterman⁹⁾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³⁾。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、測定の実誤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^{3,18)}。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実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¹⁹⁾。TSCD では 3 歳 6 カ月の時点で知能検査である Kauf-

man Assessment Battery for Children²⁰⁾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、日本において始めて使用した。新奇選好スコアはアメリカで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(FII). *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 Oka¹, Keita Suzuki¹, Kunihiko Nakai¹, Toru Hosokawa² and Hiroshi Satoh¹東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野¹, 同教育学研究科発達障害学分野²

◎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^{1,2)}や低体重児の発達のフォローアップ³⁾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^{4,5)}やPCBs⁶⁻⁸⁾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⁹⁾、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^{10,11)}。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¹⁻⁸⁾。

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¹¹⁾。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¹¹⁾。

わが国における発達検査

わが国にも BSID が紹介され⁹⁾、いくつかの使用例も報告¹²⁾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、研究報告は見当たらない。

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¹³⁾。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¹⁴⁾、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¹⁵⁾。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¹⁵⁾。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¹⁰⁾。

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¹⁶⁾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¹⁰⁾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的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⁷⁾。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.

- 8) Lai, T. J. et al. : Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children : a longitudinal study in Taiwan. *Br. J. Psychiat.*, **40** : s49-s52, 2001.
- 9) 網野武博 : Bayley 式乳幼児発達検査. 乳幼児発育評価マニュアル(小林 登・他編). 文光堂, 1993, pp.121-135.
- 10) Bayley, N. : Bayley Scales of Infant Development 2nd ed. The Psychological Corporation, San Antonio, 1993.
- 11) Black, M. M. and Matula, K. : Essentials of Bayley Scales of Infant Development-II assessment. John Wiley and Sons, New York, 2000.
- 12) 穂山富太郎・他 : 新生児行動と精神運動発達—0歳から5歳まで. 長崎大学医療技術短期大学部紀要, **4** : 19-27, 1990.
- 13) 生澤雅夫 : 新版 K 式発達検査法. ナカニシヤ出版, 1985.
- 14) 高 健, 郷間英世 : 中国版 K 式発達検査の標準化に関する研究(第1報)—1歳~3歳児の検査項目の適切性と難易度の検討. 民族衛生, **69** : 112-131, 2003.
- 15) Nakai, K. and Satoh, H. : Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J. Exp. Med.*, **196** : 89-98, 2002.
- 16) 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** : 227-237, 2004.

小児の神経発達から見た食の安全性

村田 勝敬 嶽石 美和子 岩田 豊人
秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野

和文抄録

1995年前後より胎児性メチル水銀曝露による小児の神経発達影響に関する研究が多数報告され、これらに基づいて魚介類摂食に関する注意事項が日本を含む各国政府機関より提示されている。一方、魚介類摂食による利点も明らかにされ、人々はますます困惑するばかりである。本稿は、これまでの一連の研究成果とリスク管理の方法を概説し、ひとり一人が食の安全性の問題をどのように考えるべきかについて述べた。

はじめに

昭和30年初夏に西日本一帯で発熱、色素沈着、貧血および肝腫を伴う流行病が乳児を中心に発生した。同年8月24日、当時噂のあった森永MF粉乳（MFは徳島工場で製造されたことを指す）に砒素が含まれている事実を岡山大学医学部小児科学教室浜本英次教授が突き止め、岡山県衛生部長の代理として森永MF粉乳による砒素中毒であることを発表した¹⁾。同じ頃、熊本県の水俣湾付近に住む漁民達において、口唇周辺や四肢末端のしびれ感、箸を上手く使えないあるいはシャツのボタンを上手くかけられない（共同運動失調）、足がもつれて一寸した物にもすぐに躓いてしまう（歩行障害）、病状が進行すると言葉が甘えたような口にもった喋り方になり、難聴や中心性視野狭窄が現れ、さらに手足の不随意運動も現れ、犬の遠吠えのような唸り声を発しながら苦悶死するという、これまでに経験したことのない奇妙でしかも悲惨な症状をもつ患者が発生していた²⁾。この原因不明の疾患は、昭和31年5月1日に新日本窒素（水俣工場）附属病院長細川一博士によって熊本県衛生部予防課に報告され、後に“水俣病”と呼ばれているメチル水銀中毒であった。日本で発生したこれ

ら砒素中毒やメチル水銀中毒は、死者および患者数から見ると世界的に最大規模のものであるが、日本の食品安全管理体制の杜撰さを例証する恥辱的事件でしかなかった。当時の疫学研究は原因究明にのみ奔走し、十分なリスク評価を行っていなかったため、世界の教訓になり得なかったのである。すなわち、有害物質の同定作業に時間が費やされ、将来の予防的措置に繋がる研究成果を何一つ醸成しえなかった。

リスク評価は、通常のプロセスにおいて①健康影響の観察（有害性の同定）、②高濃度から低濃度への外挿（量-反応関係の評価）および③曝露濃度と曝露人口の同定（曝露評価）を経て、有害物質のリスクを確定し、そのリスク評価を受けて、ヒトへの健康影響の深刻度と発生確率に照らして社会的規制を行う³⁾。これがリスク管理であり、代替案（代替物質）の提示あるいは摂食制限の勧告となる。また、経済的な費用効果や費用便益を考慮し、何もしないこともありうる。このようなリスク評価からリスク管理に橋渡しする過程で最も重要なのは「有害物質の臨界濃度の推定」（臨界濃度とは、ある物質が体内に蓄積し、細胞や臓器に有害な影響を現し始める濃度を示し、毒性学では閾値濃度とも呼ばれる）であるが、前述の砒素中毒もメチル水銀中毒も健康影響の観察および有害性物質の同定に終始し、高濃度から低濃度への外挿およ

受付 2005.12.5 受理 2005.12.12
〒010-8543 秋田市本道1-1-1
E-mail: winestem@med.akita-u.ac.jp

び曝露評価が全く実施されなかったので、一介の“事件”と見過ごされているのである。

近年、メチル水銀の曝露で胎児性水俣病患者が多数発生した経験と、有機水銀殺菌剤で汚染された小麦の種籾をパンにして食べたイラク農民の妊婦から生まれた子供達の疫学的研究から、メチル水銀に最も感受性が高くかつ脆弱な集団は胎児であろうと考えられている⁴⁾。「小児の神経発達から見た食の安全性」と題する本稿は、デンマーク自治領フェロー諸島および南インド洋にあるセイシェル共和国で実施された胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響の研究の概要を簡単に述べるとともに、秋田および鳥取県の小学1年生を対象として実施したメチル水銀曝露影響に関する研究を概括し、食品の安全な摂取方法について考察する。

フェロー出生コホート研究

フェロー諸島は、メチル水銀やポリ塩化ビフェニル (PCB) を巡る話題に関心があれば、環境保健の世界で知らない者がいないくらい有名である。ノルウェーとアイルランドのほぼ真ん中に位置する北大西洋上の18群島からなるフェロー諸島では、1000年以上前に海洋哺乳類を狩猟する伝統をもった古代スカンジナビア人移住者が住み着き、長年にわたってゴンドウクジラを捕獲し、住民の蛋白源として食していた⁵⁾。このため、フェロー諸島の捕鯨は国際捕鯨委員会から認められている共同体レベルの非商業的捕鯨である。この地が研究対象となったのは、フェロー諸島の病院制度や社会保障制度が北欧社会と同じであり（研究集団の一般化が容易）、フェロー諸島とデンマーク本土とは物理的距離があり（飛行機で約2時間の距離であり、コホート集団の追跡が容易）、クジラを食べない人とともにクジラ摂食による高濃度メチル水銀曝露者が存在する（曝露レベルが広範囲）、島民が共通の言語（フェロー語とデンマーク語）を使用しているためである。

また、ゴンドウクジラに含まれる平均水銀濃度は 3.3 $\mu\text{g/g}$ （このうち約半分がメチル水銀）と高濃度であり、実際妊娠可能年齢の女性の血中水銀濃度（中央値 12.1 $\mu\text{g/l}$ ）はデンマーク本土の女性（中央値 1.6 $\mu\text{g/l}$ ）と比べ約8倍高かった。

1986～87年の21ヵ月間にフェロー諸島で出産し登録された母子1,023組（総出産数の75.1%）が研究対象となり、子供達が7歳と14歳になる1993～94年および2000～01年に神経発達検査が実施された⁶⁾。コホート登録時（すなわち、母親の子供出産時）に母親の毛髪および胎盤が採取され、妊娠経過、妊娠中の鯨および魚（主にタラ、含有平均水銀濃度は0.07 $\mu\text{g/g}$ ）の摂取量、飲酒・喫煙等の質問紙調査がなされた。臍帯血中水銀濃度は0.5～35.1（中央値24.2） $\mu\text{g/l}$ であり、母親の出産時毛髪水銀濃度（約95%以上がメチル水銀）は0.2～39.1（中央値4.5） $\mu\text{g/g}$ であった。これらの濃度は月当たりの鯨肉および週当たりの魚の摂食回数の増加に伴い高くなったので、フェロー諸島住民の高いメチル水銀濃度はクジラおよび魚摂食のためと考えられた。

7歳児の神経発達調査では、神経行動学的検査に含まれるフィンガータッピング検査、ボストン・ネーミング検査、カリフォルニア言語学習検査および反応時間検査の成績が臍帯血ないし出産時母親毛髪水銀濃度と有意な関連を持つことが示され、いずれもメチル水銀濃度が高くなるにつれ成績（記憶、注意、言語などの能力）が悪くなると推定された⁷⁾。また、聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、心電図RR間隔変動、身体動揺検査も調べられたが、これらは7歳児の毛髪水銀濃度と有意な関連を示さず、出生時の水銀濃度が聴性脳幹誘発電位のⅢ頂点潜時およびⅠ・Ⅲ頂点間潜時と有意な正の関連を示した⁸⁾。さらに、小児神経内科医によって測定された7歳児の血圧は収縮期血圧が 100 ± 8 mmHgであり、拡張期血圧が 65 ± 9 mmHgであったが、臍帯血中水銀濃度1～10 $\mu\text{g/l}$ （出産時母親の毛髪

水銀濃度 0.2~2 $\mu\text{g/g}$) の子供で水銀曝露の増加に伴い血圧が上昇することが示された⁹⁾。但し、臍帯血中水銀濃度が 10 $\mu\text{g/l}$ を超えると、この血圧における量-影響関係は見られなくなった。なお、フェロー諸島ではクジラの脂身も摂食するため、PCB 曝露も問題となる。このため、臍帯組織中の PCB 濃度を測定して多変量解析で検討したが、神経心理・行動学的検査の成績は PCB 濃度と有意な関係を持たず、水銀濃度とのみ有意な関連を示した¹⁰⁾。

14 歳児調査の神経心理・行動学的検査では、持続反応時間(動物影絵版)の成績のみが報告されている¹¹⁾。この検査は7歳児で臍帯血中水銀濃度と有意な関連が示されたのであるが、14 歳児でも同様であり(相関係数 $r=0.09$ 、 $p=0.01$)、曝露影響は弱いものの 14 年経ても水銀曝露影響が残っていることを示唆している。また、14 歳児でも測定された聴性脳幹誘発電位の III および V 頂点潜時と I-III 頂点間潜時は臍帯血中水銀濃度(および出産時母親毛髪水銀濃度)の増加に伴って延長した¹²⁾。これに対し、III-V 頂点間潜時は 14 歳児の毛髪水銀濃度と有意な正の関係があり、後天性(postnatal)曝露の影響が示唆された。さらに、自律神経機能検査として心電図 RR 間隔変動が調べられ、臍帯血中水銀濃度の増加に伴い交感神経および副交感神経活動レベルが低下することが報告された¹³⁾。但し、自律神経活動レベルは7歳あるいは14 歳児の毛髪水銀濃度との間に有意な関係を持たなかった。

このフェロー出生コホート研究では、胎児性メチル水銀曝露により小児の神経発達に影響し始める濃度(critical concentration)を推定する方法としてベンチマークドーズ法(benchmark dose calculation)を使い、7歳児の運動速度、注意、視覚空間、言語記憶検査の影響指標から毛髪水銀濃度で 9.4~14 $\mu\text{g/g}$ と推定した¹⁴⁾。また、聴性脳幹誘発電位潜時から算出される臨界濃度は 7.5~10.5 $\mu\text{g/g}$ であった¹⁵⁾。

セイシェル小児発達研究

1970 年代のイラクのメチル水銀禍のヒトの健康影響を調査していた米国ニューヨーク州ロチェスター大学の研究グループは、胎児期のメチル水銀曝露が低濃度でも影響が起りうることから、魚多食民族であるセイシェル共和国を研究対象として選んだ。セイシェルが選択された理由は南インド洋に浮かぶ島国で人口移動が少ないことと教育水準が高いなどであるが、公用語は英語、仏語、クレオール語の3言語であり、アフリカ系、フランス系、インド系など人種的背景も複雑である¹⁶⁾。セイシェルで食される 25 種類の魚の総水銀濃度は 0.004~0.75 $\mu\text{g/g}$ であった。

1989~90 年の1年間に首都ビクトリアのあるマヘ島で生まれた 779 名の母子が登録され、5.5 歳(66 ヶ月)児および9歳児調査が行われた。曝露指標は妊娠中の毛髪水銀濃度と 5.5 歳児の毛髪水銀濃度であり、前者は平均 6.8(範囲 0.5~26.7) $\mu\text{g/g}$ であった。影響指標として、認知能力、言語の表現と理解能力、読書力と計算能力、視覚空間能力などの6つの検査が行われたが、いずれの検査成績も水銀曝露による影響を認めず、むしろ4つの検査では出生前あるいは出生後の水銀曝露が高い群で良い成績が得られた¹⁷⁾。また、1997~98 年に9歳児調査が行われ、神経心理および行動学的検査の 21 影響指標が測定された¹⁸⁾。このうち、母親毛髪水銀濃度と有意な関連が溝付きペグボード検査などの2検査で見られたが、この著者等は偶然(chance)の結果であると判断した。

セイシェル小児発達研究では、上述のように、有意な量-反応関係は認められなかった。このため、米国有害物質・疾病登録局(ATSDR)はセイシエルの曝露レンジの最も高い群の平均値(15.3 $\mu\text{g/g}$)を無毒性量(no observed adverse effect level、最も高い実験的曝露量)とした¹⁹⁾。また、ベンチマークドーズ法で毛髪水銀の臨界濃度として 19~30(平均 25) $\mu\text{g/g}$ であったと Crump らが報告したが²⁰⁾、これは確率

論の有意性原理を無視する立場と考えられている⁶⁾。

日本におけるメチル水銀の曝露評価

国立水俣病総合研究センターの安武らは水俣市、熊本市、鳥取県、和歌山県、千葉県に住む一般集団 3,686 名を対象として毛髪水銀濃度を調査した²¹⁾。これら5地域の男性の幾何平均毛髪水銀濃度は 2.55 (パーマをかけていない男性のみ、2.64) $\mu\text{g/g}$ 、女性は 1.43 (パーマをかけていない女性のみ、1.64) $\mu\text{g/g}$ であった。男性は 50~69 歳まで加齢に伴って毛髪水銀濃度が高くなる傾向を示したが、女性では加齢による影響は男性ほど著明でなかった。地域別には千葉が高く (男性 4.79 $\mu\text{g/g}$ 、女性 2.30 $\mu\text{g/g}$)、水俣市 (男性 2.39 $\mu\text{g/g}$ 、女性 1.23 $\mu\text{g/g}$) および熊本市 (男性 2.23 $\mu\text{g/g}$ 、女性 1.33 $\mu\text{g/g}$) が低かった。

我々は、秋田県内に住む7歳児の母親 154 名の魚介類摂取状況を食品摂取頻度調査法で 2002 年に調べ、実物大の写真の魚介類 (25 種類) に含まれる水銀濃度を乗じ、1年間の推定水銀摂取量を算出した²²⁾。1日当たりに換算した推定水銀摂取量は 2.65~48.4 (幾何平均 15.3) $\mu\text{g/日}$ であり、これは 1980 年代半ばにフェロー諸島の女性が摂取している 36 $\mu\text{g/日}$ よりも相当低い値であった。また、毛髪水銀濃度は 0.49~5.82 (幾何平均 1.73) $\mu\text{g/g}$ であった。推定水銀摂取量が多い母親ほど毛髪水銀濃度が高くなる関係 (順位相関係数 $r_s=0.335$ 、 $p<0.001$) も認められ、毛髪水銀の多くは魚介類摂取によると考えられた。一方、居住地が市部と郡部あるいは漁港の有無別に母親を分けて水銀摂取量や毛髪水銀濃度を比較したが、有意な違いは見られなかった。7歳児の毛髪水銀濃度は 0.45~6.32 (幾何平均 1.64) $\mu\text{g/g}$ であり、子供の毛髪水銀濃度はフェローの7歳児 (幾何平均 0.60 $\mu\text{g/g}$) より高かった。これより、日本の子供達は母親と同量の魚介類 (但し、体重当たり) を摂取し、一方のフェロー諸島では成人以後クジラや魚を多量に食べていると

考えられた。

次に、秋田および鳥取県内に住む7歳児の母親 327 名 (年齢 24~49 歳) で上と同様の調査を行うと、推定水銀摂取量は 0.77~144.9 (中央値 15.0) $\mu\text{g/日}$ であり、また毛髪水銀濃度は 0.11~6.86 (中央値 1.63) $\mu\text{g/g}$ であった²³⁾。毛髪水銀濃度と推定水銀摂取量の間には有意な正の関連 ($r_s=0.245$ 、 $p<0.001$) が認められた。毛髪水銀濃度はパーマ処理の影響を受けることが以前より指摘されているので²¹⁾、推定水銀摂取量や毛染めの有無を調整してパーマ処理の影響を検討すると、パーマをかけている母親の平均水銀濃度は 1.81 $\mu\text{g/g}$ 、パーマ処理のない母親の平均は 1.29 $\mu\text{g/g}$ であり、パーマ処理で毛髪中の水銀量が約 30% 低くなる可能性が示された。これに対して、毛染めは毛髪水銀濃度に影響を及ぼさなかった ($p=0.21$)。

日本におけるメチル水銀曝露の神経発達影響

フェロー出生コホート研究やセイシェル小児発達研究の成果が続々と報告されている中で、日本でもコホート研究が立ち上げられている。フェロー諸島およびセイシエルの研究では結論が全く異なっており⁶⁾、どちらが正しいのか明らかにされる必要がある。東北大学が行っている東北小児発達研究では、出産時の臍帯、胎盤、母親の毛髪などを収集し、水銀濃度、PCB 濃度、ダイオキシン濃度などの測定が計画されており、また曝露影響としてブラゼルトン新生児行動評価などが実施されている²⁴⁾。その上、このコホートを6~7歳まで追跡し、日本人のメチル水銀曝露による神経発達影響を評価する予定である。また、北海道大学でも出生コホート研究を行っている。

我々は、上記のコホート研究とは別に秋田・鳥取で横断研究を行い、小児の神経発達影響を検討した。魚介類の食事摂取量が出産後大きく変わらなかった母親の毛髪水銀濃度を出生時毛髪水銀濃度と仮定して、7歳児 210 名の神経発達との関係を検討し

たが、水銀曝露量は聴性脳幹誘発電位、心拍変動係数、身体重心動揺、反応時間、協調運動、手のふるえなどのいずれとも有意な関連を示さなかった²⁵⁾。ポルトガル・マデエイラ諸島で深海魚エスパーダを食べて高い毛髪水銀濃度を示している母親から生まれた7歳児の神経発達に関する横断的研究が実施されている²⁶⁾。これは秋田・鳥取で行った研究デザインと全く同じであることから、両者の対象を合わせて再検討すると、マデエイラの母親の毛髪水銀濃度 1.12~54.4 (中央値 10.9) $\mu\text{g/g}$ は我々の対象集団と比べかなり高く、同じマデエイラの7歳児の聴性脳幹誘発電位のⅢおよびⅤ頂点潜時とⅢ・Ⅴ頂点間潜時は日本の7歳児より有意に延長していた²⁵⁾。また、この日本とマデエイラの7歳児の聴性脳幹誘発電位潜時と母親の毛髪水銀濃度のデータから、臨界濃度 6.90~10.49 (平均 8.65) $\mu\text{g/g}$ を算出した。

母親の毛髪水銀濃度はパーマ処理の有無で30%位変動する²³⁾。このため、我々は母親から「臍の緒」を収集し、臍帯組織中のメチル水銀濃度を測定し、心臓性自律神経機能に及ぼす影響を後ろ向きコホート研究で検討した²⁷⁾。臍の緒の提供者は145名であったが、神経学的障害、先天奇形、出生時低体重(2500g未満)であった者を除く136名の臍帯組織中メチル水銀濃度は0.017~0.367 (中央値 0.089) $\mu\text{g/g}$ であり、このメチル水銀濃度は7歳児の副交感神経活動レベルおよび交感神経優位状態を示す指標と有意な関連を認めた。これに対し、7歳児の毛髪水銀濃度は有意な関連を示さなかった。同時に解析された反応時間および心電図QTc時間にはメチル水銀による影響は認められなかった。なお、赤木らの研究によると毛髪水銀濃度(母親の出産時)は $25.24 \times [\text{臍帯組織メチル水銀濃度}]$ で推定されるので²⁸⁾、今回の7歳児の出生時の母親毛髪水銀濃度は0.43~9.26 (中央値 2.24) $\mu\text{g/g}$ と考えられた。

妊婦から胎児へのメチル水銀の移行

胎児は母親から胎盤を介して成長に必要な栄養分や酸素を取り込み、また乳児は母乳を介して栄養等を取り込む。厄介なことに、メチル水銀を筆頭とする有害物質の中には胎盤や母乳を介して胎児や乳児に移行するものもある。国立水俣病総合研究センターの坂本らは褥婦58名から母体血と胎盤血を採取し、赤血球中の水銀濃度を測定した²⁹⁾。出産直後の母親の平均赤血球中水銀濃度は8.4 ng/g、臍帯血のそれは13.3 ng/gであり、胎児の方で有意に高かった。次に、乳児が生後3ヶ月になった時に母乳と乳児血を16組から採取して測定すると、臍帯血の平均赤血球中水銀濃度は12.0 ng/g、乳児のそれは6.5 ng/g、母乳中のメチル水銀濃度は0.21 ng/gであり、乳児のメチル水銀濃度は3ヶ月間に約半分まで減少した($p < 0.01$)。これより、体内に取り込まれたメチル水銀は妊婦から胎児に選択的に移行するが、乳児の発育に伴い乳児の体内のメチル水銀濃度は急激に減少することを明らかにした。

ドコサヘキサエン酸(DHA)は魚介類に含まれる高度不飽和脂肪酸であり、ヒトの脳の発達に重要であると考えられている。坂本らは褥婦およびその臍帯から血液を63組収集し、赤血球中水銀濃度とDHAを測定した³⁰⁾。臍帯血中DHA濃度と母親血中DHA濃度の間には有意な関係が見られ($r=0.37$, $p < 0.01$)、かつ臍帯血においてDHA濃度と水銀濃度は有意な正の関係を示した($r=0.35$, $p < 0.01$)。メチル水銀もDHAも魚介類摂取を通してヒト体内に入り、いずれも母体から胎児へ移行する。したがって、妊婦は魚を食べるのを止める必要はなく、メチル水銀含有量の少ない魚をバランス良く食べることを推奨した。

食事制限に関する動向

米国環境保護庁(EPA)は、メチル水銀に感受性の高い特定集団(特に、妊娠中に曝露を受けた胎児)の健康を脅かす有害影響を防止するために、メチル水銀の基準摂

取量（毎日摂取しても人体に影響を及ぼさないとされる量、*RfD*）を米国ロチェスター大学の Marsh らのイラク研究に基づいて 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日と 1995 年に定めた²⁾。その後、2000 年 7 月 11 日付けの米国科学アカデミー諮問委員会の勧告に従い、上述のフェロー出生コホート研究の成績から 2001 年に再計算した（*RfD* は同じ値となった）。また、2003 年 6 月に開催された第 61 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門委員会（JECFA）は、メチル水銀の暫定的耐容週間摂取量（PTWI）として 1972 年に定めた 3.3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週を、1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週に変更した。しかしながら、上述の秋田および鳥取の研究で推定された母親の平均メチル水銀摂取量は 0.21～0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日であり^{22,23)}、EPA が推奨している *RfD* の 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日を超える母親が 90%以上、また JECFA の PTWI を超える母親が約 6 割になると推定された。

世界の各国政府は、EPA の勧告に倣って、メチル水銀の胎児への健康影響を避けるために食事制限を出している。フェロー諸島では、フェロー出生コホート研究の結果を踏まえ、1998 年に以下のような勧告を出している。鯨肉はフェロー諸島住民の水銀曝露源であることから、①月 2 回を超えて摂食しない、②3 ヶ月以内に妊娠を予定している女性や現在妊娠中あるいは授乳中の女性は鯨肉を食べない、またクジラの脂身には高濃度の PCB が含まれるので、③成人でも脂身の摂食は月に最大 2 回までに抑える、④潜在的な PCB の有害影響に胎児が晒されないために、女性は出産を終えるまでクジラの脂身を食べない。

日本でも、厚生労働省は薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品・毒性合同部会の検討結果を踏まえて、「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」を平成 15 年 6 月 3 日に発表した。この中で、1 回 60～80 g として、バンドウイルカについては 2 ヶ月に 1 回、ツチクジラ、コビレゴンドウ、マッコウクジラおよびサメについては週 1 回以下、またメカジ

キ、キンメダイについては週 2 回以下にすることが望ましいと述べた³¹⁾。この食事制限については、水産業者に風評被害が出るなどリスクコミュニケーションの不味さが指摘され、また第 61 回 JECFA において発育途上の胎児を十分に保護するため水銀の再評価が実施された（上述の PTWI の変更）ことなどを踏まえ、厚生労働省は平成 16 年 7 月 23 日に内閣府食品安全委員会にメチル水銀のリスク評価を依頼した。そして平成 17 年 8 月 4 日に食品健康影響評価結果として「魚介類等に含まれるメチル水銀に係わる摂食に関してハイリスクグループを胎児、また耐容週間摂取量としてメチル水銀 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週（Hg として）とする」旨の返事が厚生労働大臣宛に届けられた。現在、厚生労働省のホームページ上で平成 17 年 11 月 2 日付の薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会乳肉水産食品部会の注意事項が公表されており、以前含まれていなかったクロマグロ、マカジキ、ミナミマグロ、キダイなども妊婦の注意すべき魚介類として挙げられている³¹⁾。

おわりに

メチル水銀も砒素も有害物質であることを疑う者はいない。しかし、緊急度の高い有害因子（SARS や鳥インフルエンザなど）の事例においては火急的にリスク管理を必要とするが、緊急度の低い有害物質（例えば、メチル水銀、砒素、鉛等の低濃度曝露）では曝露濃度と曝露人口の同定（曝露評価）とともに量-反応評価を厳密に行い、その上でリスクコミュニケーションとリスク管理を実施すべきであろう³⁾。ゼロリスクを指向するヨーロッパで、鉛ハンダが 2007 年より全廃されようとしている。鉛は主に工業界で使用され、そこで発生する蒸気が経気道的にヒトの生体曝露に繋がる。したがって、鉛の神経毒性を予防する意味では非常に好ましい動向かもしれない。しかし、無鉛ハンダの使用はハンダの融点が高くなることを意味し、以前より電力消費量を高めるだろう。その上、代替