

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

難分解性有機汚染物質 (POPs) の胎児期暴露に関する研究
(H18-化学-一般-005)

平成18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 19 (2007) 年 3 月

目次

I. 研究組織	1
II. 総括研究報告書	
難分解性有機汚染物質 (POPs) の胎児期暴露に関する研究	3
佐藤 洋	
III. 分担研究報告書	
1. 周産期における PCBs 曝露の健康影響—新生児期から生後 18 ヶ月までの追跡調査の結果から	15
細川徹、岡村州博、堺武男、村田勝敬	
2. 社会生活能力を指標とした子どもの発達評価—生後 66 ヶ月時における追跡調査の方法について	24
細川徹	
3. 母乳中の残留性有機汚染物質 (POPs) の分析について	30
仲井邦彦、齋藤善則	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	43
V. 研究成果の刊行物・別刷	45

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

難分解性有機汚染物質 (POPs) の胎児期暴露に関する研究

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)

岡村州博 (東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学 教授)

堺 武男 (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)

分担研究課題

周産期における PCBs 曝露の健康影響—新生児期から生後 18 ヶ月までの追跡調査の結果から

細川 徹 (東北大学大学院 教育学研究科 発達障害学 教授)

分担研究課題

社会生活能力を指標とした子どもの発達評価—生後 66 ヶ月時における追跡調査の方法について

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)

分担研究課題

母乳中の残留性有機汚染物質 (POPs) の分析について

II. 総括研究報告書

難分解性有機汚染物質（POPs）の胎児期暴露に関する研究

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）、有機塩素系農薬などの残留性有機汚染物質（POPs）およびメチル水銀等の重金属による周産期曝露の健康影響を明らかにするため、周産期における化学物質曝露を評価するとともに、出生児の成長と発達、とくに認知行動面の成長と発達を追跡する前向きコホート調査を進めている。599名の新児の登録を得て、これまでに新生児行動評価（NBAS、生後3日）、新版K式発達検査、Bayley Scales of Infant Development Second Edition（BSID-II）およびFagan Test of Infant Intelligence（FTII）（生後7ヶ月）、新版K式発達検査およびBSID-II（生後18ヶ月）、Child Behavior Checklist（CBCL/2-3）（生後30ヶ月）を終えるとともに、現在は生後42ヵ月における調査をKaufman Assessment Battery for Children（K-ABC）により、生後66ヶ月における調査を社会生活能力および不適応行動に関するアンケートにより進めている。化学物質曝露の評価については、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、臍帯血PCBsを高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析装置（GC/MS）を用いて解析を進めてきた。母親の総魚摂取量は食物摂取頻度調査から求めた。曝露指標（母親毛髪総水銀、臍帯血PCBs、母親総魚摂取量）と発達指標（NBAS、BSID-II）の関連性について、交絡要因を考慮しつつ重回帰分析により解析した。生後3日目のNBAS（n=392）は、臍帯血総PCBsおよび母親総魚摂取量と関連しなかったものの、母親毛髪総水銀との間に関連性が認められ、NBAS運動クラスターと負の、状態の幅および原始反射クラスターと正の相関を示したことから、母親のメチル水銀曝露と新生児の神経行動学的な状態が関連することが示された。次に、生後7および18ヶ月におけるBSID-II（n=316）については、臍帯血総PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量のいずれとも相関は認められなかった。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認められず、c) 母親の魚摂取の利点も観察されなかった。化学物質曝露の影響は、子どもの成長とともに顕在化することがあり、引き続き児の成長を追跡する計画である。また、母乳を用いてPOPs全般の曝露評価を進める予定であり、その予備的な分析を行った。

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
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
福土 審 東北大学医学系研究科 行動医学・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

ダイオキシン類、PCBs、有機塩素系農薬など、難分解性、環境蓄積性、脂溶性を特徴とす

る Persistent Organic Pollutants (POPs) による人体汚染とその健康影響が懸念されており、その健康リスクを明らかにすることが求められている。POPs の環境中濃度は低濃度であるものの、食物連鎖を介して生物濃縮が起こる。人は主に魚介類の摂取を介して POPs を体内に取り込むと考えられている。特に、胎児や乳児はこの POPs を胎盤や母乳を介して受け取ることになるが、その時期は中枢神経系の発生、成長過程にあるため、成人に比較して化学物質曝露に対する感受性も高いと危惧される。このため、POPs 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。

魚の多食に関連して考慮すべき化学物質として、メチル水銀も重要な環境由来化学物質である。かつて水俣病の原因となったことで知られるが、現在でも低レベルながら魚摂取を介して人は長期にわたる曝露を受けている。POPs 同様に、メチル水銀に対して最も感受性が高い集団は胎児および新生児であることが知られ、我が国でも厚生労働省から妊娠女性に対する勧告が最近出されている。POPs の健康リスクを明らかにする際に、メチル水銀を同時に考慮した総合的な解析が必須と考えられる。

本疫学調査 (Tohoku Study of Child Development,

TSCD) は、これらダイオキシン類、PCBs、有機塩素系農薬およびメチル水銀といった環境残留性を特徴とする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前向きコホート調査である。本総括報告では、これまでのコホート調査の進捗状況を概説し、その中で明らかにされた到達点とその結果をまとめた。

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。前年度までに生後 18 ヶ月における新版 K

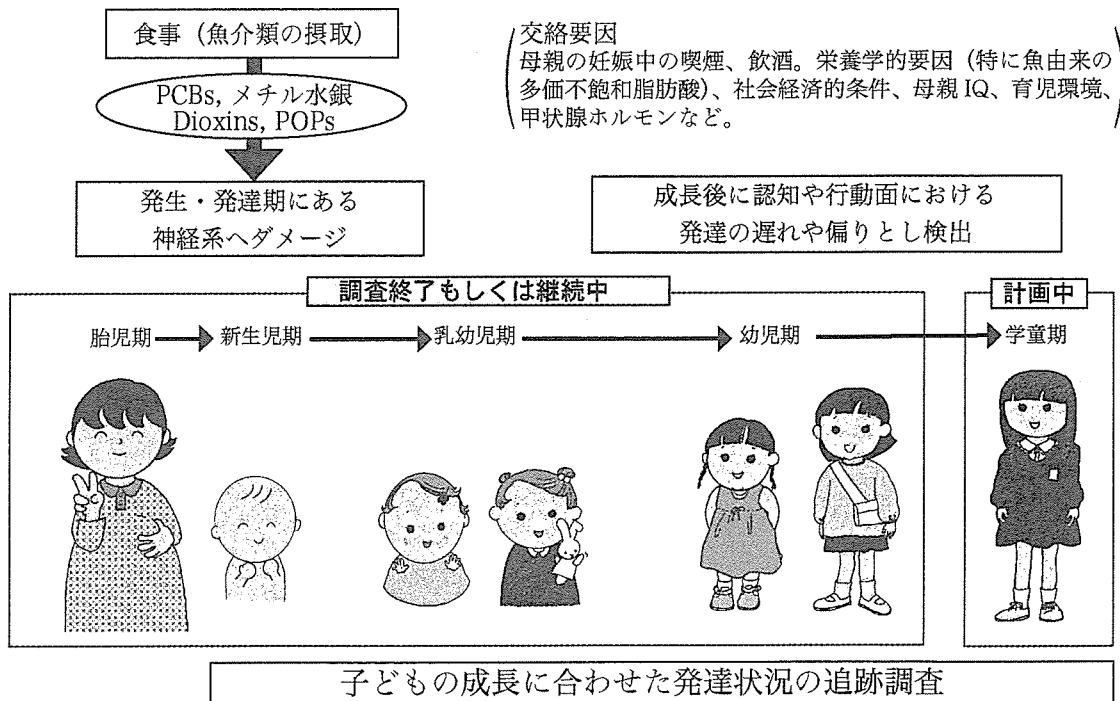


Fig. 1. コホート調査の流れと作業仮説。2007 年 3 月末の時点で、登録作業、生後 3 日目、7 ヶ月、18 ヶ月および 30 ヶ月における調査を全例で終了し、現在は 42 ヶ月および 66 ヶ月の調査を継続している。

式発達検査および BSID-II を終了しており、本年度は生後 30 ヶ月に実施した CBCL/2-3 によるアンケート調査を終了した。生後 42 ヶ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。生後 66 ヶ月における調査については、子どもの生活能力および問題行動を把握するため S-M 社会生活能力検査および Vineland Adaptive Behavior Scales を基盤に独自に開発した不適応行動に関する質問紙を実施した。使用した質問紙については分担研究報告書に記載した。

化学分析

臍帯血の PCBs 全異性体分析を GC/MS による方法とし実施した。GC/MS による分析方法は厚生労働科学研究費「ダイオキシン類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」平成 17 年度分担研究報告書に詳細を記載した。母親毛髪総水銀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。なお、臍帯血 PCBs については一部のデータで精査中であり本報告書準備段階では全データをまだ利用できないため、予備的な解析となる。

交絡要因

多変量解析時に考慮する交絡要因として、育児環境調査、社会経済的環境、授乳期間、母親 IQ などを収集した。食事調査については出産後の入院中に食物摂取頻度調査を実施し、その結果から母親の魚摂取量を算出した。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。授乳期間に関する情報は生後 18 および 30 ヶ月の調査時にアンケートにより収集した。育児環境調査は、Home Observatuin for Measurements of Environments (HOME) の質問紙版である育児環境調査用紙を用いて採点した。

Table 1. 心理行動学的検査指標

方法	実施時期
Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)	3 日
Bayley Scales for Infant Development Second Edition (BSID-II) 新版 K 式発達検査 Fagan Test of Infant Development (FTII)	7 ヶ月
BSID-II 新版 K 式発達検査	18 ヶ月
Child Behavior Checklist (CBCL/2-3) (アンケート調査)	30 ヶ月
Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC) CATSYS	42 ヶ月
S-M 社会生活能力検査 (アンケート調査) 不適応行動質問紙 (アンケート調査)	66 ヶ月
Wechsler Intelligence for Children (WISC-III) Boston Naming Test Continuous Performance Test (CPT) CATSYS Auditory Brainstem Evoked Potentials (ABEV) Event-Related Potentials (EVP)	84 ヶ月 (予定)

84 ヶ月 (7 歳) の調査は平成 19 年末に開始予定であり、調査プロトコールを具体化している段階にある。

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た（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月の間に、1500名に事前説明を実施し、687名の母親から文書による同意を得た（同意率は45.8%）。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）。新生児の登録基準は、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、とした。

登録された新生児の追跡状況をTable 2および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。

生後7ヵ月の追跡調査では、登録した新生児599名のうち、辞退などの理由から594名で呼び出しを行い、516名が参加（参加率86.9%）

した。生後18ヵ月の調査では589名で呼び出しを行い、477名が参加（参加率81.0%）した。

生後30ヵ月では郵送によるCBCLの調査を終了し、最終的に595名に郵送し、499名より回収した（回収率83.9%）。

生後42ヵ月の追跡検査では、対象年齢に到達した493名の呼び出しを行い、2007年3月の時点で400名より参加を得ており、出席率は81.1%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。

生後66ヵ月のアンケート調査については、調査が始まったばかりであり、回収率や記入上の欠損などを調査している段階である。

化学分析

臍帯血総PCBsは、平均（SD）56.6 ng/g-fat（34.9）、中央値49.2、最小-最大11.7-276.4（Fig. 2、n=406）。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ておりすでに報告した。このうち臍帯血総PCBsと母親毛髪総水銀との散布図をFig. 3に示した。サンプル数は臍帯血総PCBsに対して毛髪総水銀が3件で欠損したためn=403であった。

児の成長と発達の追跡

Fig. 1とTable 2および3に整理したように、

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	実施数	実施率	
1500	687	45.8%	599	587	98.0%	569

Table 3. コホート調査の到達点-追跡調査の状況（2007年3月28日現在）

発達検査（7ヶ月）			発達検査（18ヶ月）			CBCL（30ヶ月）			K-ABC（42ヵ月）		
対象数 ^{*1}	実施数	実施率	対象数 ^{*1}	実施数	実施率	対象数 ^{*1}	実施数	実施率	対象数 ^{*1}	実施数	実施率
594	516	86.9%	589	477	81.0%	595	499	83.9%	493 ^{*2}	400	81.1%

*1 各調査時の「対象数」は、調査からの脱退、疾病による除外、遠隔地への転出などを差し引いた調査対象の数。

30ヶ月のCBCLについては遠隔地であっても送付したため、対象数は18ヶ月の発達検査時よりも多くなった。

*2 生後42ヵ月のK-ABC（知能検査）は現在も進行中であり、2007年9月に全ての児で終了する。

生後66ヵ月の調査は開始したばかりであり、表には記載していない。

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 30 ヶ月のアンケート調査までを終了した。

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、重回帰分析による解析を実施した。

NBAS の解析に用いた交絡要因を Table 4 中に # で示した。この他に、甲状腺ホルモンのうち総 T3 が独自に NBAS と関連し、臍帯血 TSH が臍帯血 PCBs と関連したため、NBAS テスターの検査者とともに説明変数に追加した。

NBAS について、臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連を Table

5 に示した。臍帯血総 PCBs と母親の魚摂取量については、NBAS との間に統計学的に有意な関連性は認められなかった。しかし、母親毛髪総水銀は NBAS と関連性が認められ、運動クラスターと負に相関し、状態の幅クラスターと反射クラスターは正に相関した。運動クラスターと状態の幅クラスターはスコアが高いほど新生児の状態が良好であることを示し、反射クラスターは異常反射の数をスコアとするため、値が低いほど新生児の状態が良好であることを示す。運動クラスターおよび反射クラスターについては散布図を Fig. 4 および 5 に示した。

次に、生後 7 及び 18 ヶ月に実施した BSID-II と曝露指標の関連性について重回帰分析を実施

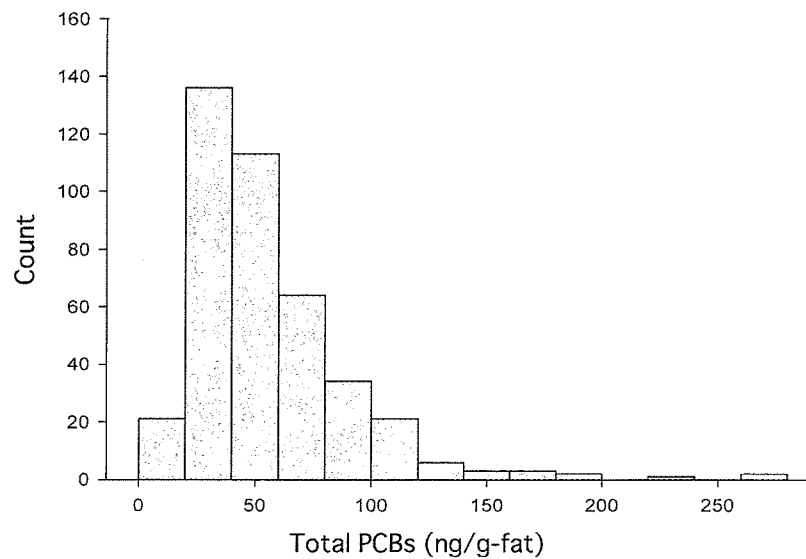


Fig. 2. 臍帯血中の総 PCBs の分布 . 臍帯血全血中の濃度 . n= 406.

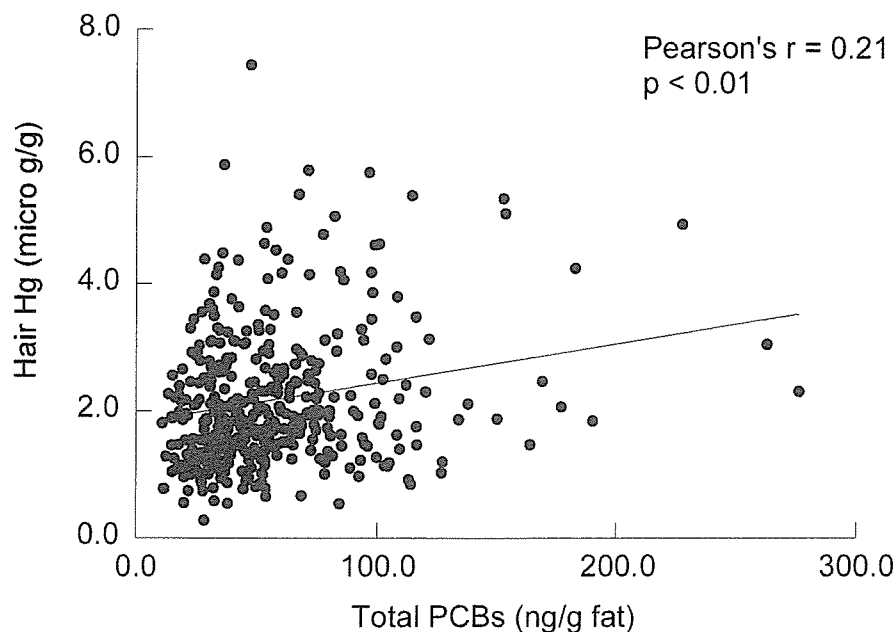


Fig. 3. 母親毛髪総水銀と臍帯血総 PCBs の相関 . n= 403.

した。この解析に用いた交絡要因を Table 6 中に # で示した。この他に、母親 IQ、育児環境測定、家庭の収入、授乳期間、臍帯血総 T3、臍帯血 TSH、BSID-II 検査者を付け加えた。生後 7 ヶ月および 18 ヶ月に実施した BSID-II について、臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連性を解析し Table 7 にまとめたが、いずれにおいても統計学的に有意な関連性は見いだされなかった。

以上の発達指標と曝露指標の関連性については、その解析方法と結果を分担研究報告書に詳細を記載した。

D. 考察

周産期における PCBs 曝露の健康影響について、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 項では「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。さらに中間報告追補では、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。本研究の第一の目標は、これらの問題提起に答えることにある。今回、曝露指標として臍帯血 PCBs を含むデータが揃っている n=392 にて、発達指標との関連性について解析を行った。その結果、臍帯血 PCBs と児の生後 18 ヶ月までの発達指標との間に統計学的な関連性は見いだせなかった。また、これまでの解析では母親の魚摂取量が多いほど、新生児の状態も良好となる様子が観察されていたが、そのような傾向は今回の解析では認められなかった。海外から報告されている PCBs に関する先行研究において、NBAS や BSID を指標とした場合、周産期の PCBs 曝

Table 4. 新生児期の解析で対象とした集団の基本属性 (n=392)

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.3(4.5)	20	42
# 妊娠中の飲酒 (なし/あり)	308 / 84		
# 喫煙歴 (なし/中止/あり) *1	316 / 55 / 18		
# 出産形態 (自然/帝王切開)	334 / 58		
# 出生順位 (第 1 子/2 子以降)	198 / 194		
# 総エネルギー摂取量 (kcal/day)	1603 (637)	399.3	6539
# 児の性 (男/女)	203 / 189		
# 在胎週数 (週)	39.6(1.2)	36.0	42.0
# 出生時体重 (g)	3075(331)	2400	3942
出生時身長 (cm)	49.1(1.8)	44.0	55.0
頭囲 (cm)	33.6(1.3)	28.0	37.5
# アプガースコア 1 分	8.1(0.8)	1	10

重回帰分析の際の交絡要因とした。この他に検査者を変数として採用した。出生時体重と、出生時身長および頭囲には中等度から高度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、出生時身長および頭囲を説明変数から除外した。

*1 母親の喫煙歴は、なし：習慣的喫煙歴のない者、中止：妊娠を機に喫煙を中止した者、あり：妊娠中も習慣的に喫煙していた者、として分類した。

Table 5. NBAS と臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連性

	漸減	方位	運動	状態の幅	状態	自律系	反射
総 PCBs (Log)	0.04	0.05	0.02	-0.01	0.08	-0.03	-0.01
総水銀 (Log)	0.06	0.03	-0.10*	0.12*	-0.03	0.03	0.11*
総魚摂取量	-0.06	0.02	0.08	-0.05	0.01	-0.05	0.02

Standardized beta values, * $p<0.05$.

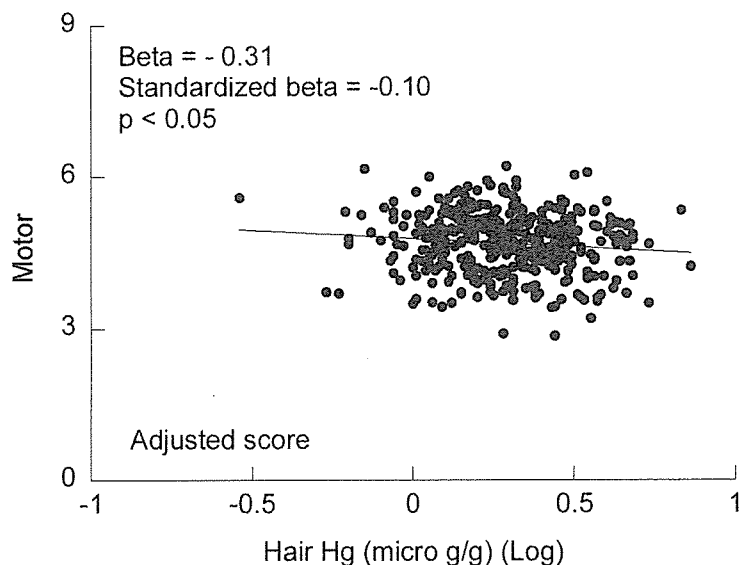


Fig. 4. NBAS 運動クラスターと母親毛髪総水銀の関連性 . n=392.

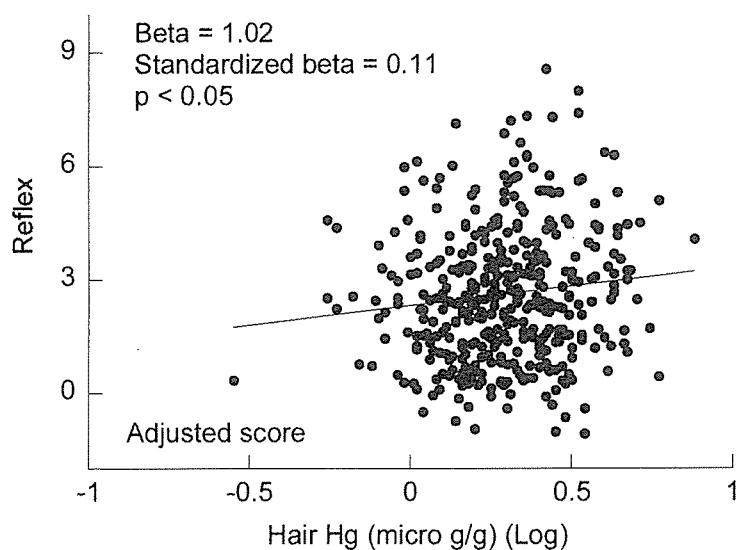


Fig. 5. NBAS 反射クラスターと母親毛髪総水銀の関連性 . n=392.

露との間に何らかの関連性が示されることが報告されている。本調査でも発達検査の指標として、海外の先行研究で用いられた NBAS および BSID（実際には BSID 第 2 版である BSID-II）を用いたが、異なる結果となった。この理由について、多変量解析に際して用いたモデル、PCBs 曝露の違い、食文化全体の影響など、様々な要因が考えられた。さらに、周産期における化学物質曝露の影響は児が成長して初めて見いだされることもある。以上の点について検討しつつ、今後とも児の成長と発達を追跡することが必要と考えられた。

NBAS データの解析の結果、母親の毛髪総水銀と新生児行動評価との間に関連性が見いだされ、母親のメチル水銀曝露による負の影響が示

唆された。この結果は、低レベルのメチル水銀曝露であっても、新生児に対して負の影響を及ぼすことを示す結果と推測された。ただし、生後 7 ヶ月または 18 ヶ月の発達指標とメチル水銀曝露の間には統計学的な関連性は見られない。メチル水銀の影響は出生後すぐにしか観察されないか、もしくは BSID のような発達検査では検出できないことが推測された。実際に、メチル水銀に関する先行研究はフェロー諸島意図とセイシェル共和国の 2 つで行われているが、前者では BSID は用いられておらず、後者では BSID が用いられたが、曝露指標との間に関連性は報告されていない（ただし、後者の研究では他の指標でもメチル水銀による負の影響そのものが観察されていない）。フェロー諸島

における研究では、メチル水銀の影響については、誘発電位や事象関連電位など神経生理学的な方法が有効とされており、そのような測定方法を採用し検証することも必要と考えられた。

本調査では、曝露指標としては臍帯血総PCBsおよび毛髪総水銀の2つの指標をとりあげ解析を行った。この2つの曝露指標の散布図はFig. 3に示した通りであるが、予想よりも

Table 6. 生後7-18ヶ月の発達検査の解析対象とした集団の基本的属性 (n=316)

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.7(4.3)	20	42
# 妊娠中の飲酒 (なし/あり)	246 / 70		
# 喫煙歴 (なし/中止/あり) *1	261 / 42 / 13		
# 出産形態 (自然/帝王切開)	264 / 52		
# 出生順位 (第1子/2子以降)	156 / 160		
# 総エネルギー摂取量 (kcal/day)	1612 (642)	399.3	6539
# 児の性 (男/女)	148 / 168		
# 在胎週数 (週)	39.5(1.3)	35.6	41.9
# 出生時体重 (g)	3072(330)	2400	3972
出生時身長 (cm)	49.1(1.8)	44.0	55.0
頭囲 (cm)	33.6(1.4)	28.0	38.0
# アプガースコア1分	8.2(0.7)	1	10
# 母親IQ (素点)	52.6(4.6)	35	60
# 育児環境測定	30.0(3.6)	18	38
# 家庭の収入 *2	3.6(0.9)	1	7
# 授乳期間 *3	3.4(0.9)	1	4

重回帰分析の際の交絡要因とした。この他に、検査者および検査時月齢(ヶ月)を説明変数に加えた。出生時体重と、出生時身長および頭囲には中等度から高度の相関が認められたため、多重共線性に配慮して、出生時身長および頭囲を説明変数から除外した。

*1 母親の喫煙歴は、なし：習慣的喫煙歴のない者、中止：妊娠を機に喫煙を中止した者、あり：妊娠中も習慣的に喫煙していた者として分類した。

*2 家庭の収入は万円/年として、1：0-100、2：100-300、3：300-600、4：600-900、5：900-1200、6：1200-3000、7：30000-、として得点化した。

*3 授乳期間は母乳栄養が主だった期間として、1：2ヶ月以下、2：2-4ヶ月、3：4-6ヶ月、4：6ヶ月以上として得点化した。

Table 7. BSID-II と臍帯血総PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連性

	心理尺度素点	運動尺度素点
生後7ヶ月におけるBSID-II		
総PCBs (Log)	-0.00	-0.07
総水銀 (Log)	0.04	-0.04
総魚摂取量	0.03	-0.01
生後18ヶ月におけるBSID-II		
総PCBs (Log)	-0.04	0.03
総水銀 (Log)	0.04	0.03
総魚摂取量	0.00	0.02

Standardized beta values, いずれも有意性なし。(n=316)

低い関連性であった。いずれの化学物質もその主要な曝露経路は魚摂取と報告されているが、Fig. 3の結果は魚を多食すれば両物質とも曝露が増加する、という単純な関係にはないことを示唆している。魚の嗜好に個人差があり、また魚介類の化学物質汚染レベルにも差があることから、魚ごとの汚染度を考慮しつつ両物質の曝露経路の特徴についてさらに踏み込んだ解析が必要と考えられた。例えば、ハイリスクの集団である妊婦に対して、メチル水銀の曝露を回避するためには、マグロやカジキを避けた魚の摂取が推奨されるが、PCBs曝露を低減させることにはならない。さらに、魚全体の摂取そのものを控えた場合、化学物質の曝露軽減には有効と推測されるが、不飽和脂肪酸の不足という新しいリスクとのトレードオフが危惧される。毒性学的な視点に加え、栄養学的な視点を考慮したアプローチが重要と考えられた。なお、POPsについては、我が国ではダイオキシン類の曝露は、ダイオキシンそのものより dioxin-like PCBs の比率が大きいとされる。さらに、最近では PCB の代謝物である水酸化体による健康影響も危惧されている。本調査では代謝物の測定は行っていないが、代謝物の毒性評価および曝露経路に関する動物実験や栄養疫学的な知見の集積が期待される。また、本疫学調査でも食事調査を行っており、どのような食物摂取の特徴が POPs 曝露のリスクに関わるかの解析を進める必要がある。

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30ヶ月の調査を終了するとともに、生後42ヶ月および生後66ヶ月における調査を進めた。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 では、母親のメチル水銀曝露による負の影響が示唆されたものの、NBAS と臍帯血総 PCBs お

よび母親魚総摂取量との間に有意な関連性は観察されなかった。さらに、生後7および18ヵ月にて実施した BSID-II については、臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親魚総摂取量のいずれもとも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 による周産期曝露の影響は生後18ヵ月までのどの調査でも観察されなかった。化学物質曝露の影響を詳細に解明するには、子どもの様々な機能や能力を特異的に、微細かつ高感度に測定することが必要であるが、そのためには子どもがある程度成長することが必要である。引き続き児の成長と発達を追跡するとともに、これまで得られた結果の再評価を進めることが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Sakamoto M, Kaneko T, Murata K, Nakai K, Satoh H, Akagi H. Correlations between mercury concentrations in umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* 103:106-111, 2007.
- Suzuki K, Nakai K, Hosokawa T, Oka T, Okamura K, Sakai T, Satoh C, Satoh H. Association of maternal smoking during pregnancy and infant neurobehavioral status. *Psychol Reports* 99: 97-106, 2006.
- Arakawa C, Yoshinaga J, Okamura K, Nakai K, Satoh H. Fish consumption and time to pregnancy in Japanese women. *Int J Hyg Environ Health* 209:337-344, 2006.
- Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Koizumi A, Shamoto H, Yamauchi M, Matsumura T, Saito Y, Kameo S, Satoh H. Concentrations of dioxins and PCBs in cord blood in Japanese children from the Tohoku Study of Child Development. *Organohalogen Compounds* 68:1631-1634, 2006.
- Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Kameo S, Murata K, Satoh H. Effects of perinatal

exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status. *Organohalogen Compounds* 68:1201-1204, 2006.

Suzuki K, Nakai K, Murata K, Sakamoto M, Satoh H. Tohoku Study of Child Development, a cohort study to examine the effects of perinatal exposure to methylmercury, PCB or dioxins on child development; the association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration and fish intake. In: *Proceedings of NIMD Forum 2006. Recent Topics of Fetal Methylmercury Exposure and its effects.* Minamata: National Institute for Minamata Disease, 2006;97-105.

2. 学会発表

Suzuki K, Nakai K, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kameo S, Satoh H. Cohort study to examine effects of perinatal exposures to methylmercury and PCBs on neurobehavioral development. In: *XVth Biennial International Conference on Infant Studies.* Kyoto; June 19-23, 2006.

Suzuki K, Nakai K, Sakamoto M, Murata K, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Ohba T, Sugawara N, Shimada M, Nakamura T, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. Tohoku study of child development, a cohort study to examine the effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: The association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration. In: *8th International Conference on Mercury as a Global Pollutant.* Madison, Wisconsin, U.S.A.; August 6-11, 2006.

Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Satoh H. Relationships of fatty acids, amino acids and methylmercury profiles

between maternal and fetal blood; risks and benefits of fish consumption to fetus. In: *8th International Conference on Mercury as a Global Pollutant.* Madison, Wisconsin, U.S.A.; August 6-11, 2006.

Sakamoto M, Murata K, Nakai K, Satoh H. Comparison of mercury concentrations between umbilical cord tissue and other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in Japanese population. In: *8th International Conference on Mercury as a Global Pollutant.* Madison, Wisconsin, U.S.A.; August 6-11, 2006.

Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Kameo S, Murata K, Satoh H. Effects of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status. In: *24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs.* Oslo, Norway; August 21-25, 2006.

Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Koizumi A, Shamoto H, Yamauchi M, Matsumura T, Saito Y, Kameo S, Satoh H. Concentrations of dioxins and PCBs in cord blood in Japanese children from the Tohoku study of child development. In: *24th International Symposium on Halogenated Environmental Organic Pollutants and POPs.* Oslo, Norway; August 21-25, 2006.

Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Murata K, Satoh H. The cohort study on the effects of perinatal exposure to heavy metals and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children: The association of neonatal neurobehavioral status with methylmercury exposure and maternal fish intake. In: *International Conference on Child Cohort Studies.* Oxford; September 12-14, 2006.

Okamura K, Nakai K, Suzuki K, Hosokawa T,

Sakai T, Satoh H. Effect of perinatal exposure to environmentally persistent organic pollutants and heavy metals on neurobehavioral development in Japanese children: PCBs exposure and neonatal neurobehavioral status. In: 54th Annual Scientific Meeting of the Society for Gynecologic Investigation. Reno, Nevada; March 14-17, 2007.

中村 朋之, 仲井 邦彦, 鈴木 恵太, 小泉 敦子, 社本 博司, 山内 慎, 松村 徹, 大葉 隆, 亀尾 聡, 佐藤 洋. 臍帯血、母乳中PCBsとdioxins等の濃度の国際比較. In: 第15回環境化学討論会. 仙台; 平成18年6月20-22日.

鈴木 恵太, 仲井 邦彦, 中村 朋之, 岡村 州博, 細川 徹, 堺 武男, 島田 美幸, 櫻井 梢, 亀尾 聡美, 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 developmentの結果から. In: 第42回宮城県公衆衛生学会学術総会. 仙台; 平成18年6月30日.

大葉 隆, 島田 美幸, 櫻井 梢, 鈴木 恵太, 中村 朋之, 黒川 修行, 亀尾 聡美, 仲井 邦彦, 佐藤 洋. メチル水銀の曝露評価に関する毛髪バイオマーカーとしての有用性の検討. In: 第55回東北公衆衛生学会. 盛岡; 平成18年7月21日.

中村 朋之, 仲井 邦彦, 鈴木 恵太, 亀尾 聡美,

斎藤 善則, 松村 徹, 佐藤 洋. 臍帯血中のダイオキシン類及びPCBs. In: 環境ホルモン学会(日本内分泌攪乱化学物質学会)第9回研究発表会. 東京; 平成18年11月11-12日. 細川 徹, 鈴木 恵太, 龍田 希, 仲井 邦彦, 佐藤 洋. 生後7ヶ月時における新奇選好と3歳6ヶ月時における認知機能との関連. In: 日本心理学会第70回大会. 福岡; 平成18年11月3-5日.

櫻井 梢, 鈴木 恵太, 島田 美幸, 中村 朋之, 黒川 修行, 亀尾 聡美, 仲井 邦彦, 佐藤 洋. 食事からのメチル水銀摂取量推定のためのモデル構築の試み. In: 第77回日本衛生学会. 大阪; 平成19年3月25-28日.

仲井 邦彦, 中村 朋之, 鈴木 恵太, 櫻井 梢, 島田 美幸, 黒川 修行, 亀尾 聡美, 佐藤 洋. 周産期におけるダイオキシン類とPCBs曝露の推定方法について: 臍帯血、母体血および母乳中濃度の関連性. In: 第77回日本衛生学会. 大阪; 平成19年3月25-28日.

鈴木 恵太, 仲井 邦彦, 中村 朋之, 岡村 州博, 細川 徹, 堺 武男, 斎藤 善則, 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: 臍帯血PCBsと新生児行動評価. In: 第77回日本衛生学会. 大阪; 平成19年3月25-28日.

G. 知的所有権の取得状況

なし

Ⅲ. 分担研究報告書

周産期における PCBs 曝露の健康影響—新生児期から生後 18 ヶ月までの追跡調査の結果から

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

研究要旨

周産期における化学物質曝露と児の認知行動面の発達との関連性を明らかにするため、前向きコホート調査で得られた結果について、新生児期及び生後 7-18 ヶ月の追跡調査の結果を解析した。新生児期における解析では、生後 3 日目に実施した新生児行動評価 (NBAS) と、臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親の総魚摂取量との関連性を解析した。対象は 392 名の新生児で、交絡要因として母親出産時年齢、妊娠中の飲酒、喫煙歴、出産形態、児の出生順位、母親総エネルギー摂取量、児の性、在胎週数、出生児体重、アプガースコア 1 分、臍帯血 TSH、臍帯血総 T3、NBAS テスターを採用した。NBAS の 7 つのクラスターを目的変数として、重回帰分析 (変数増減法) により解析を行った。NBAS は、臍帯血総 PCBs および母親総魚摂取量とは関連しなかったものの、母親毛髪総水銀との間に有意な関連性が認められ、NBAS 運動クラスターと負の、状態の幅および原始反射クラスターと正の相関が認められ、母親のメチル水銀曝露と新生児の神経行動学的な状態が関連することが示された。次に、生後 7-18 ヶ月の追跡調査の解析では、生後 7 及び 18 ヶ月で実施した Bayley Scales of Infant Development (BSID) と曝露指標との関連性を 316 名の子どもで同様に解析した。説明変数には新たに母親 IQ、家庭の収入、育児環境調査、授乳期間を組み入れた。BSID は心理尺度素点および運動尺度素点を説明変数としたが、BSID のスコアはいずれの曝露指標とも有意な関連性は認められなかった。以上の結果より、胎児期におけるメチル水銀曝露の影響が示唆されたものの、周産期における PCBs 曝露の影響は観察されないことが示された。周産期における健康影響は児が成長後になって初めて観察されることもあるため、引き続き追跡調査を進めるとともに、統計学的な解析方法についてもさらに検討を行う必要がある。

研究協力者

鈴木恵太 (東北大学教育学研究科 人間発達臨床科学)
中村朋之 (宮城県保健環境センター、東北大学医学系研究科 環境保健医学)

の先行研究から明らかにされている。本疫学調査 (Tohoku Study of Child Development, TSCD) は、PCBs を含む環境由来化学物質の曝露影響を調べる目的で我が国で初めて実施された前向きコホート調査である。本調査の特徴は、その検査バッテリーとして、海外の先行研究で用いられた手法をそのまま導入することとし、新生児期には NBAS を、生後 7 及び 18 ヶ月には BSID を採用したことにある。このことによ

A. 研究目的

周産期における PCBs 曝露により、出生児の認知行動面に影響があることが海外の複数

り、解析結果をそのまま先行研究と比較することが可能である。BSID は国内に標準化されたプロトコルがなく、そのために精度管理を実施するため米国 Rochester 大学との共同研究も進めてきた。また、先行研究はいずれも魚を多食しない集団を対象としていたため、TSCD では母親の魚摂取量の測定を実施した。さらに、PCBs やダイオキシンの影響は甲状腺ホルモンかく乱を介するとの学説があるため、臍帯血および母体血の甲状腺ホルモンの分析も実施した。本分担報告では、生後 18 ヶ月までの調査結果を、臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親の総魚摂取量と解析した。

B. 新生児期における解析

1. 研究方法

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。最終的に 599 組の新生児-母親のペアを登録した。

臍帯血 PCBs の分析が終了した 406 例のうち、NBAS を実施し、毛髪総水銀、臍帯血甲状腺ホルモンなどの種々の交絡要因のデータが揃った 392 組の家族を解析の対象とした。なお、臍帯血 PCBs については 60 件ほどのデータの精度検定が終わり次第にデータが追加できる予定である。

臍帯血の PCBs 全異性体分析は GC/MS による方法とした。母親毛髪を出産後 2 日目に外後頭隆起付近より 20 本程度採取し、毛根部より

Table 1. 新生児期の解析で対象とした集団の基本属性 (n=392)

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.3(4.5)	20	42
# 妊娠中の飲酒 (なし/あり)	308 / 84		
# 喫煙歴 (なし/中止/あり) *1	316 / 55 / 18		
# 出産形態 (自然/帝王切開)	334 / 58		
# 出生順位 (第 1 子/2 子以降)	198 / 194		
# 総エネルギー摂取量 (kcal/day)	1603 (637)	399.3	6539
# 児の性 (男/女)	203 / 189		
# 在胎週数 (週)	39.6(1.2)	36.0	42.0
# 出生時体重 (g)	3075(331)	2400	3942
出生時身長 (cm)	49.1(1.8)	44.0	55.0
頭囲 (cm)	33.6(1.3)	28.0	37.5
# アプガースコア 1 分	8.1(0.8)	1	10

重回帰分析に際して交絡要因として用いた指標。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、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。

*1 母親の喫煙歴は、なし：習慣的喫煙歴のない者、中止：妊娠を機に喫煙を中止した者、あり：妊娠中も習慣的に喫煙していた者として分類した。

Table 2. 曝露指標

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親総魚摂取量 (kg/year)	25.9(17.8)	0.9	143.8
# 臍帯血総 PCBs (ng/g-fat)	55.9(35.3)	11.7	276.4
# 母親毛髪総水銀 (μg/g)	2.2(1.1)	0.3	7.5
# 臍帯血 TSH (μU/ml)	11.5(8.2)	1.9	55.9
臍帯血総 T4 (μg/ml)	8.7(1.4)	1.1	17.7
# 臍帯血総 T3 (ng/ml)	0.5(0.2)	0.3	1.8
臍帯血遊離 T4 (ng/ml)	1.2(0.1)	0.9	2.3
臍帯血遊離 T3 (pg/ml)	1.2(0.4)	0.6	7.0

重回帰分析に際して交絡要因として用いた。(n=392)

3cmを分析対象として、還元気化原子吸光高度法により分析した。母親魚摂取量は出産4日目に実施した半定量式食物摂取頻度調査 (FFQ) より推定した。FFQでは各食品について過去1年間における摂取頻度と1回量を聞き取る方法とした。臍帯血および母体血甲状腺ホルモン関連指標 (チロキシン (T4)、トリヨードサイロニン (T3)、遊離 T4、遊離 T3 および甲状腺刺激ホルモン (TSH)) の分析は化学発光イムノアッセイによった。母体血の採血は妊娠28週頃に行った。

東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、2004年4月1日から2009年3月31日までの5年間の研究継続の承認を得ている (番号2004-050)。

統計学的解析には重回帰分析を用いた。NBASの各クラスターの値を目的変数として、臍帯血総PCB、母親毛髪総水銀、母親総魚摂取量および交絡要因を説明変数として、ステップワイズ (変数増減法) により分析を行った。採用した交絡要因はTable 1および2に#で示すとともに、その他にNBAS検査者を加えた。このうち、甲状腺ホルモンの総T3が独自にNBASと関連し、TSHがPCBs曝露と関連したため、重回帰分析における説明変数に加えた。統計学的有意水準は5%とした。

2. 研究結果

解析対象の集団の基本属性をTable 1に、曝露指標および甲状腺ホルモン関連の指標をTable 2に示した。

NBASの各クラスターについて、臍帯血総PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連をTable 3に示した。PCBsと母親の魚摂取量については、NBASとの間に統計学的

に有意な関連性は認められなかった。しかし、母親毛髪総水銀はNBASと関連性が認められ、運動クラスターと負に相関し、状態の幅クラスターおよび反射クラスターと正に相関した。運動クラスターと状態の幅クラスターはスコアが高いほど新生児の状態が良好であることを示し、反射クラスターは異常反射の数によるため、値が低いほど新生児の状態が良好であることを示す。統計学的に有意な関連性が認められた場合について、Fig. 1-3に図示した。

C. 生後7-18ヶ月における解析

1. 研究方法

新生児期における解析と異なる点について述べる。臍帯血PCBの分析が終了した406例の中で、毛髪総水銀、臍帯血甲状腺ホルモン値、母親IQ、育児環境調査、社会経済的状況など種々な交絡要因のデータが揃った316組の家族を解析の対象とした。

生後7ヶ月および18ヶ月時における追跡調査においてBSID-IIを実施した。検査は各月齢に応じて決められた検査項目を実施し、それら成績から素点および評価点 (心理発達指標 (MDI, Mental Developmental Index) と運動発達指標 (PDI, Psychomotor Developmental Index)) の2つを算出した。BSID-IIは我が国では標準化されていないため、米国の標準集団から算出される評価点 (MDIおよびPDI) は使用すべきではないと考え、参考までにMDIおよびPDIの評価点を算出したが、解析では心理尺度素点および運動尺度素点を使用した。母親IQの検査はRaven's Standard Matricesにより実施し、素点による解析とした。育児環境調査は、欧米で標準的な方法となっているHome Observatuin for Measurements of

Table 3. NBASと臍帯血総PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連性

	漸減	方位	運動	状態の幅	状態	自律系	反射
総PCBs (Log)	0.04	0.05	0.02	-0.01	0.08	-0.03	-0.01
総水銀 (Log)	0.06	0.03	-0.10*	0.12*	-0.03	0.03	0.11*
総魚摂取量	-0.06	0.02	0.08	-0.05	0.01	-0.05	0.02

Standardized beta values, * p<0.05. (n=392)

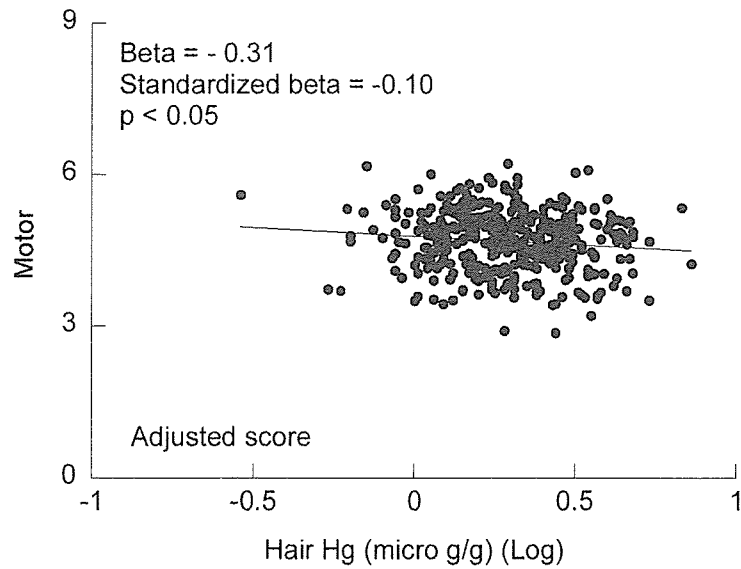


Fig. 1. NBAS 運動クラスターと母親毛髪総水銀の関連性 . n=392.

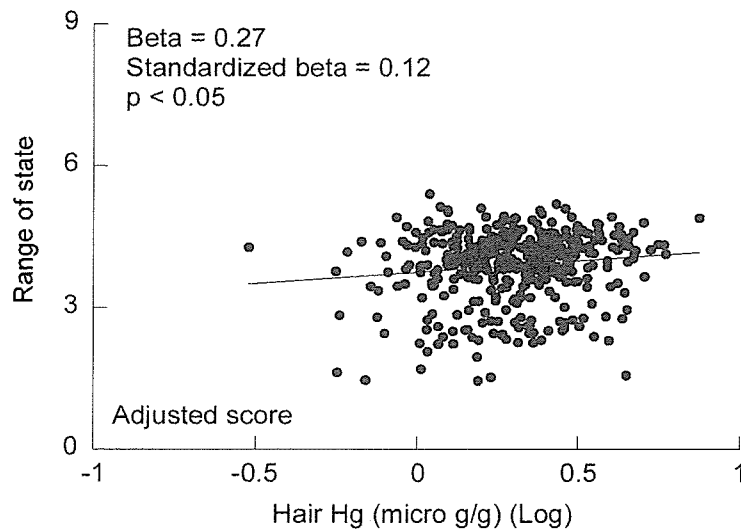


Fig. 2. NBAS 状態の幅クラスターと母親毛髪総水銀の関連性 . n=392.

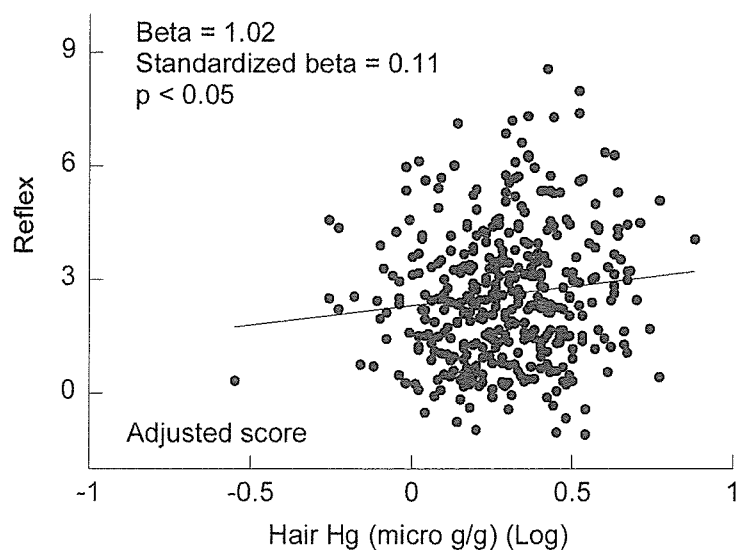


Fig. 3. NBAS 反射クラスターと母親毛髪総水銀の関連性 . n=392.