

Environments (HOME) の質問紙法である育児環境調査用紙を用いて採点した。

倫理的な配慮として、インフォームド・コンセントについては登録時にすでに収集しているが、登録から時間も経過していることから、生後7ヶ月および18ヶ月のそれぞれの時点で追跡調査の内容を説明し、あらためて文書による同意を得て調査を進めた。

統計学的解析はNBASデータの解析と同じく重回帰分析（変数増減法）によった。交絡要因として、Table 4および5で#を付して示したように、新たに母親IQ（レーブンスコア）、家庭の収入、育児環境調査および授乳期間を追加した。家庭の収入は万円/年とし、1：0-100、2：100-300、3：300-600、4：600-900、5：900-1200、6：1200-3000、7：30000-、とし

Table 4. 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 5. 曝露指標

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親総魚摂取量 (kg/year)	25.5(16.8)	0.9	143.8
# 臍帯血総PCBs (ng/g-fat)	56.6(36.9)	11.7	276.4
# 母親毛髪総水銀 (μg/g)	2.2(1.0)	0.3	7.5
# 臍帯血TSH (μU/ml)	11.6(8.9)	2.2	55.9
臍帯血総T4 (μg/ml)	8.7(1.4)	5.2	14.8
# 臍帯血総T3 (ng/ml)	0.5(0.2)	0.3	1.4
臍帯血遊離T4 (ng/ml)	1.2(0.1)	0.9	1.6
臍帯血遊離T3 (pg/ml)	1.2(0.4)	0.6	2.6

# 重回帰分析に際して交絡要因として用いた。(n=316)

て得点化した。授乳期間は母乳栄養が主だった期間を聞き取り、1:2ヶ月以下、2:2-4ヶ月、3:4-6ヶ月、4:6ヶ月以上に分類して得点化した。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 4 に、曝露指標および甲状腺ホルモン関連の指標を Table 5 に示した。BSID の解析は素点で行った (Table 6)。

BSID と曝露指標の関連性について重回帰分析を実施した (Table 7)。生後 7 ヶ月および 18 ヶ月に実施した BSID の心理尺度および運動尺度のいずれも臍帯血総 PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との間に有意な関連性は認められなかった。

## D. 考察

周産期における PCBs 曝露の影響を明らかにするため、臍帯血総 PCBs と子どもの発達について新生児期および生後 7-18 ヶ月に実施した追跡調査の結果を、重回帰分析 (変数増減法) により解析した。その結果、臍帯血総 PCBs と発達指標との間に有意な関連性は見いだされず、周産期 PCBs 曝露の健康影響は認められなかった。これまでに海外より PCBs 曝露影響を報告する多数の先行研究があり、その報告と食い違う結果となった。この理由については、a) PCBs 曝露レベルは漸減状態にあり、海外でコホート調査が行われた 1990 年代当時に比較して PCBs 濃度が低くなっており、そのために健康影響が見られなかった可能性、b) 海外と比較して、日本人は魚を多食する食文化を有しており、魚摂取量やメチル水銀などの交絡要因が関

Table 6. BSID 素点の結果 (n=316)

	平均値 (SD)	Min	Max
生後 7 ヶ月における BSID			
心理尺度素点	65.1(3.4)	54	80
運動尺度素点	42.8(5.2)	29	59
生後 18 ヶ月における BSID			
心理尺度素点	108.2(5.9)	91	127
運動尺度素点	71.7(2.8)	62	85

Table 7. BSID 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		
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		
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)

与したために PCBs の影響が観察されなかった可能性、c) 曝露指標として総 PCBs を今回は用いたが、異性体ごとの解析が必要なこと、などが考えられた。

a) について、我が国でも PCBs 曝露は漸減しているのは間違いない。ただし、より鋭敏な指標を用いることで化学物質曝露の影響を見いだすことは可能と考えられる。本調査では、これまで検査バッテリーとして海外の先行研究を参考とし、また対象児も小さいこともあり、発達検査や知能検査など、子どもの能力を総合的に把握する検査法を用いてきた。ただし、このような方法は生後の環境にも大きく影響を受ける。今後の追跡調査では、小さな影響をより鋭敏に検出する工夫が求められると考えられた。b) については、我々はマウスを用いてメチル水銀と PCBs の複合曝露実験を実施し、それぞれ単独の曝露で得られた神経行動学的な変化が、重複曝露で相加的に表れるのではなく、拮抗するような現象も観察されることを確認している (Sugawara ら、投稿中)。ヒトでは、さらに魚摂取にともなう栄養学的な要因も交絡する。このような複合的な曝露要因を多変量解析の方法で切り分けるといふ困難な作業が必要であり、この点については今後とも統計手法について検討を加えたい。また、検査バッテリーとして、子どもの能力を総合的に把握する知能検査などではなく、注意集中、情動などの各機能を特異的に測定したり、他覚的な検査法である電気生理学的方法の利用が有効と考えられた。最後に、c) について、総 PCBs は各 PCB 異性体濃度やダイオキシン濃度とよく相関することから、今回は総 PCBs での解析とした。化学分析そのものは PCBs 全異性体分析を行っており、今後再解析を進めたい。

ただし、周産期における曝露影響については、出生後すぐに表れるのではなく、子どもの成長とともに顕在化したり、また検出可能となることがある。より困難な課題を課すには、子どもがある程度大きくなっていることも必要である。例えば、最近子どもの注意集中機能などが特異的に影響を受けることが海外の先行研究で示されている (詳細は最終章の分担研究報告書「母乳中の残留性有機汚染物質 (POPs) の分析について」に記載した)。このような注意集

中機能を測定するためには、やはり子どもがある一定以上の年齢に達している必要がある。以上から、コホート調査を今後とも継続し、対象児の成長と発達を追跡することが必要と結論された。

メチル水銀曝露の影響について、母親毛髪総水銀と NBAS の一部のクラスターに関連性が確認された。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、この結果は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を示すものと考えられた。このうち、運動及び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数えるため、スコアが低いほど状態が良好であることを意味する。従って、メチル水銀曝露は、新生児の運動および反射クラスターでは負の影響を、一方で状態の幅クラスターでは正の影響を与えたと考察された。運動及び反射クラスターの結果については、これまでに PCBs 指標を加えない統計モデルでも繰り返し観察されていたことから、メチル水銀の負の影響を示すものと考えられた。しかし状態の幅クラスターは、PCBs の値を目的変数に加えて初めて抽出された要因である。運動や反射クラスターの結果と矛盾する傾向であることも考慮し、この点については統計モデルを今後さらに検討したい。以上の結果は、胎児期におけるメチル水銀の負の影響を強く示唆するものであるが、統計学的に有意であるとはいえ、その大きさは小さく、実質的な健康リスクがあるかどうかはまだ議論のあるところと考えられる。さらに、メチル水銀の曝露影響は生後 7-18 ヶ月では消失した。BSID ではメチル水銀の影響を把握できない可能性があるとともに、またメチル水銀の影響は生後に消失する可能性も否定できない。この点を明らかにするためには、PCBs の影響について論じたように、子どもの成長と発達を引き続き追跡し検証する必要がある。

## E. 結論

PCBs およびメチル水銀曝露、ならびに母親の魚摂取について、新生児期および生後 7-18 ヶ月までの追跡調査の結果を重回帰分析により解析した。その結果、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) メチル水銀の影響は生後7および18ヶ月の発達調査では確認されず、さらにc) 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。以上の結果の総括として、1) 引き続き子どもの成長と発達を追跡して検証すること、2) その際に、子どもの全般的な能力ではなく、より特異的な能力、例えば注意集中機能などに焦点を当てるとともに、電気生理学的な他覚的な方法の採用が期待される。さらに、3) 多変量解析の統計手法の検討や、4) PCB異性体ごとの解析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

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.

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.

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 environ-

- mentally 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.
- 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.
- 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

## 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

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）

### 研究要旨

周産期における化学物質曝露により出生児の発達に遅れや偏りが生じることが危惧されており、その影響を調べる目的で前向きコホート調査を実施している。児の成長や発達を把握する方法として様々な指標があるが、自立した生活を支えるために必要な能力もその指標の一つとして用いられる。本報告では、生後66ヶ月における調査方法として、母親への郵送法による質問紙調査を検討し、子どもの生活能力に関する質問紙である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用いた。

### 研究協力者

龍田 希（東北大学教育学研究科 人間発達研究コース）

鈴木恵太（東北大学教育学研究科 人間発達臨床科学）

### A. 研究目的

American Association on Intellectual and Developmental Disabilities (AAIDD、旧アメリカ精神遅滞協会)は、知的および発達における遅れや偏りを生じさせる原因の一つとして化学物質曝露をあげている。本疫学調査(Tohoku Study of Child Development, TSCD)の目的も、周産期におけるPolychlorinated biphenyls (PCBs) およびメチル水銀などの環境由来化学物質曝露が児の発達に及ぼす影響を明らかにすることであり、そのために前向きコホート研究を実施している。研究計画の柱は、周産期における化学物質曝露の評価を進めるとともに、その健康影響を把握するために児の発達を多角的に推定していくことである。

行動面における発達の遅れや偏りは自閉症や注意欠陥多動性障害などにおいて重要な特徴の一つであるが、このような特徴は幼児期以降に初めて発見されることが多い。さらにこれら特徴の把握においては、不適応行動に代表される

行動面の遅れや偏りのみに注目するのではなく日常生活全般における生活能力を捉えることが有効である。そこで本調査では、幼児期における行動面の発達について生後66ヶ月(5歳半)時に調査を行うこととし、調査方法には、全般的な生活能力についてS-M社会生活能力検査、および不適応行動についてVineland Adaptive Behavior Scalesに含まれるMaladaptive Behavior Domainを参考に作成した質問紙を用いることとした。本報告では、これら幼児期における子どもの行動面の発達と周産期における化学物質曝露の関連を検討する方法について記述した。周産期における化学物質曝露が子どもの行動的発達に影響を及ぼすとすれば、全般的な生活能力および不適応行動などにおいても何らかの関連性が存在するものと思われる。

### B. 研究方法

調査は母親への郵送による質問紙調査とした。使用した質問紙は、a) S-M社会生活能力検査、b) Vineland Adaptive Behavior Scalesに含まれるMaladaptive Behavior Domainを基盤とした不適応行動を測定する質問紙尺度の2つであった。S-M社会生活能力検査における生活年齢の算出は、1ヶ月を30日と数え、年齢の日数は15日までは切り捨て、16日以上は切

り上げとなっているので、TSCD に登録している子どもが 66 ヶ月を迎える 15 日前に調査用紙を発送することとした。

調査に際しての一般的な質問を参考資料 1 に、S-M 社会生活能力検査用紙を参考資料 2 に（実際は S-M 社会生活能力検査用紙一式を送付した）、不適応行動に関する質問紙を添付資料 3 に掲げる。

#### a) S-M 社会生活能力検査

S-M 社会生活能力検査は、子どもが成人として自立した生活を営むために必要な能力がどの程度身についているかを測定する質問紙である。子どもの日常生活場面での行動が検査の対象となり、検査者が子どもを評価するのではなく、子どもの日常生活をよく知る保護者（主に母親）によって評価を行う。この質問紙調査では、生活全般における能力を「できる」、「できない」の 2 段階で評定する。また、社会生活能力の構成領域として、1) 身辺自立（衣服の着脱、食事、排泄などの身辺自立に関する生活能力）、2) 移動（自分の行きたいところへ移動するための生活行動能力）、3) 作業（道具の扱いなどの作業遂行に関する生活能力）、4) 意志交換（ことばや文字などによるコミュニケーション能力）、5) 集団参加（社会生活への参加の具合を示す生活行動能力）、6) 自己統制（わがままを抑え、自己の行動を責任持って目的に方向付ける能力）の 6 領域があり、領域別の社会生活年齢が算出される。

S-M 社会生活能力検査では、発達段階指標に応じて回答を求めるため、生後 66 ヶ月では IV から回答を始める。「できない」が 10 個連続した段階で回答を終える。また最初の 10 項目中に「できない」が存在した場合は、その前の年齢に遡って答えることとなる。回答に要する時間は、20 分程度である。

#### b) Vineland Adaptive Behavior Scales に含まれる Maladaptive Behavior Domain

Vineland Adaptive Behavior Scales は、Communication Domain、Daily Living Skills Domain、Socialization Domain、Motor Skills Domain、Maladaptive Behavior Domain の 5 つの側面に分類された質問紙調査である。

S-M 社会生活能力検査は適応行動についてのみの質問項目から構成されているが、PCBs およびメチル水銀といった環境由来化学物質が児に与える影響について、不適応行動という側面も検討する必要があると考えた。そこで Vineland Adaptive Behavior Scales に含まれる Maladaptive Behavior Domain を基盤に不適応行動であると判断される 40 の質問項目を独自に作成した。この項目の中には、発達障害の行動特性と捉えられるような項目も存在する。Vineland Adaptive Behavior Scales に倣い、3 件法（「はい」、「どちらともいえない」、「いいえ」）とした。回答に要する時間は 5 分程度である。

#### C. 結果と考察

近年、自閉症や ADHD などの発達障害が増加傾向にあるといわれるが、この原因として様々な要因について仮説が提唱されている。化学物質曝露もその一つであり、本報告書の他章でも触れられているように、海外では有機塩素系農薬類の周産期曝露と ADHD 傾向との関連性を示唆する報告もある。66 ヶ月におけるアンケート調査では、そのような子どもの行動に焦点をあてることを計画した。子どもの追跡調査は、66 ヶ月時点に続いて 84 ヶ月（7 歳）時点を予定している。その調査内容については、電気生理学的検査や注意集中機能を測定する機能検査を含む概要をすでに決めているものの、本調査の結果次第によっては変更、追加が可能である。そこで、平成 19 年度秋までの結果を中間総括し、84 ヶ月における追跡調査の検査バッテリーを改良する資料とする予定である。

生後 66 ヶ月におけるアンケート調査は開始したばかりであり、結果の分析は次年度以降に実施する予定である。S-M 社会生活能力検査については、回答方法がやや複雑であり、回答に記入漏れなどが生じることが危惧されるが、調査初期段階で記入漏れが多い場合には、記入方法の説明などを改良するなど、適切に対応する予定である。

#### D. 結論

生後 66 ヶ月における発達の偏りや遅れを把握する一つの方法として、自立した生活を営む

ために必要な能力を測定する質問紙法による調査を企画した。子どもの生活能力に関する質問紙である 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用いるものであり、郵送法として母親を対象に実施した。初期段階で方法の改良を行うとともに、平成 19 年度秋までの結果を中間総括し、84 ヶ月における追跡調査の検査バッテリーを改良する資料としても活用する予定である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

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.

### 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. 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. 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. 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. International Conference on Child Cohort Studies. Oxford; September 12-14, 2006.

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. 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.  
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. 日本心理学会第 70 回大会. 福岡; 平成 18 年 11 月 3-5 日.  
鈴木 恵太, 仲井 邦彦, 中村 朋之, 岡村 州博, 細川 徹, 堺 武男, 齊藤 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. 第 77 回日本衛生学会. 大阪; 平成 19 年 3 月 25-28 日.

## F. 知的所有権の取得状況

なし



◆◆ ①アンケート調査 ◆◆

◎ 本アンケートの記入日、お母さまとお子さまのお名前、住所、電話番号の記入をお願いします。

記入日 2007 年 月 日

ふりがな

お母さまのお名前

ふりがな

お子さまのお名前

お電話番号

〒

ご住所

◎ お子さまが初めてことばを話した月齢とそのことばの内容、一人で歩き出した月齢を覚えている範囲で結構ですので、ご記入ください。

初めてことばを話した時期 月

初めて話したことば

例：マンマ、ネンネなど

初めて一人歩きをした時期 月

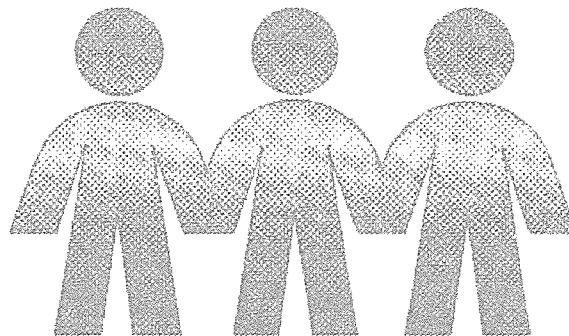
新版

# S-M 社会生活能力検査

適用範囲 乳幼児～中学生

監修 東京大学名誉教授 三木 安正

著者 旭出学園教育研究所  
日本心理適性研究所



子どもの名前 \_\_\_\_\_ 男・女

園・学校・施設名 \_\_\_\_\_

住所 \_\_\_\_\_ 都府 市 町 村  
道県

記録者名 \_\_\_\_\_ 検査年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

被検者(子ども)との関係 \_\_\_\_\_ 生年月日 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

被検者との接触期間  
(記録者が父兄以外の場合) \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ カ月 \_\_\_\_\_ 年 令 \_\_\_\_\_ 才 \_\_\_\_\_ カ月

 日本文化科学社

## ◆◇ ③行動に関する質問紙 ◇◆

	はい	どちらとも いえ ないも	いいえ
1 指しゃぶりをする。	2	1	0
2 過度に人に頼る。	2	1	0
3 引きこもる。	2	1	0
4 おねしょをする。	2	1	0
5 拒食、過食、異食がある。	2	1	0
6 睡眠の障がいがある。	2	1	0
7 つめをかむ。	2	1	0
8 極端な不安を示すしたり、怖がる。	2	1	0
9 目や口元などにけいれん(チック)がある。	2	1	0
10 すぐに泣いたり笑ったりする。	2	1	0
11 視線が合いにくい。	2	1	0
12 過度に落ち込む。	2	1	0
13 起きているときでも歯ぎしりをする。	2	1	0
14 非常に衝動的である。	2	1	0
15 集中力や注意が不足している。	2	1	0
16 異常に活動的である。	2	1	0
17 かんしゃく持ちである。	2	1	0
18 反抗的、もしくは挑戦的である。	2	1	0
19 相手をからかったり、いじめたりする。	2	1	0
20 慎重に考えて物事を判断することが苦手である。	2	1	0
21 うそをついたり、だましたり、盗んだりする。	2	1	0
22 ものに八つ当たりする。	2	1	0
23 場違いなところで乱暴な口をきく。	2	1	0
24 家出をする。	2	1	0
25 頑固、もしくは不機嫌である。	2	1	0
26 ずる休みをする。	2	1	0
27 一風変わったこだわりがある。	2	1	0
28 非常識なことを考えている。	2	1	0
29 奇妙な癖や習慣がある。	2	1	0
30 自傷行為がみられる。	2	1	0
31 自分や他人の物をわざと破壊する。	2	1	0
32 会話が噛み合わない。	2	1	0
33 身の周りで何が起こったか気づかない。	2	1	0
34 座っていても立っていても体を前後に揺り動かす。	2	1	0
35 小さな音に敏感である。	2	1	0
36 表情がかたい。	2	1	0
37 一人でいることを好む。	2	1	0
38 寒さや冷たいものに過度に反応する。	2	1	0
39 小さな虫などを過度に怖がる。	2	1	0
40 あまり自信がないようにみえる。	2	1	0

## 母乳中の残留性有機汚染物質（POPs）の分析について

分担研究者 仲井邦彦（東北大学医学系研究科 環境保健医学分野 助教授）

斎藤善則（宮城県保健環境センター 環境化学部 部長）

### 研究要旨

環境残留性有機汚染物質（Persistent Organic Pollutants, POPs）による周産期の曝露評価を行うため、試料として母乳を用いた POPs 分析を平成 19-20 年度に計画している。そこで、14 種類の POPs について母乳の化学分析を少数例で行うとともに、POPs 曝露による健康影響についてヒトを対象とした先行研究の文献調査を行った。母乳を用いた POPs の分析結果について、対象とした化学物質の多くが母乳から検出されたが、絶対濃度としては Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) とその代謝物の存在が強調されるとともに、我が国では使用歴がない Toxaphene および Mirex も検出され、その曝露経路等が懸念された。次に、先行研究の文献調査では、成人を対象とした報告と、周産期曝露に関する報告に分けてまとめた。成人を対象としたものでは、POPs による内分泌かくらん作用、生殖器がんの発生、心血管機能への影響などを示唆する報告があるものの、疫学的な根拠としては必ずしも十分とはいえない状況と考えられた。小児への影響としては、本疫学研究の発端となった Polychlorinated Biphenyls (PCBs) 曝露について多くの報告があるものの、その他の POPs については限られた報告のみであった。その中で、児の認知行動面の発達に関する報告として、スペインのグループによる Hexachlorobenzene (HCB) の影響、メキシコにおける Dichlorodiphenylchloroethylene (DDE) の影響を報告した研究が注目に値した。また、Toxaphene についても、リスク評価の現状について近年多くの問題提起や再評価が進んでいることから整理した。次年度より母乳を用いた POPs 分析を開始する上で、今回の知見を活用したい。

### 研究協力者

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 環境保健医学分野）

試料を用いた分析を実施するとともに、POPs 曝露の健康影響を議論する上で基礎資料となる先行研究について、ヒトを対象とした研究の文献調査を実施した。

### A. 研究目的

本疫学調査である Tohoku Study of Child Development (TSCD) は、POPs の周産期曝露の健康影響を把握するためのコホート調査であり、これまで POPs の一つである PCBs に着目し、臍帯血を用いた全異性体分析を進めてきた。今後はその他の POPs による曝露影響を解析する予定であるが、臍帯血では試料量が不足することから母乳を用いた化学分析を平成 19-20 年度に計画している。今回、その分析に先立ち、14 物質の POPs について、少数の母乳

### B. 母乳中 POPs の化学分析

#### B.1. 方法

コホート調査において同意を得て採取した母乳を用いて、高分解能ガスクロマトグラフィー／高分解能質量分析計（GC/MS）による測定を行った。母乳は生後 1 か月後に収集したものである。測定対象物質は 14 物質の POPs とし、母乳 5-10 ml を秤量後、クリーンアップパイプを添加し、脂質分を抽出した。粗脂肪重量を秤量した後、精製工程を経て GC/MS にて解析を

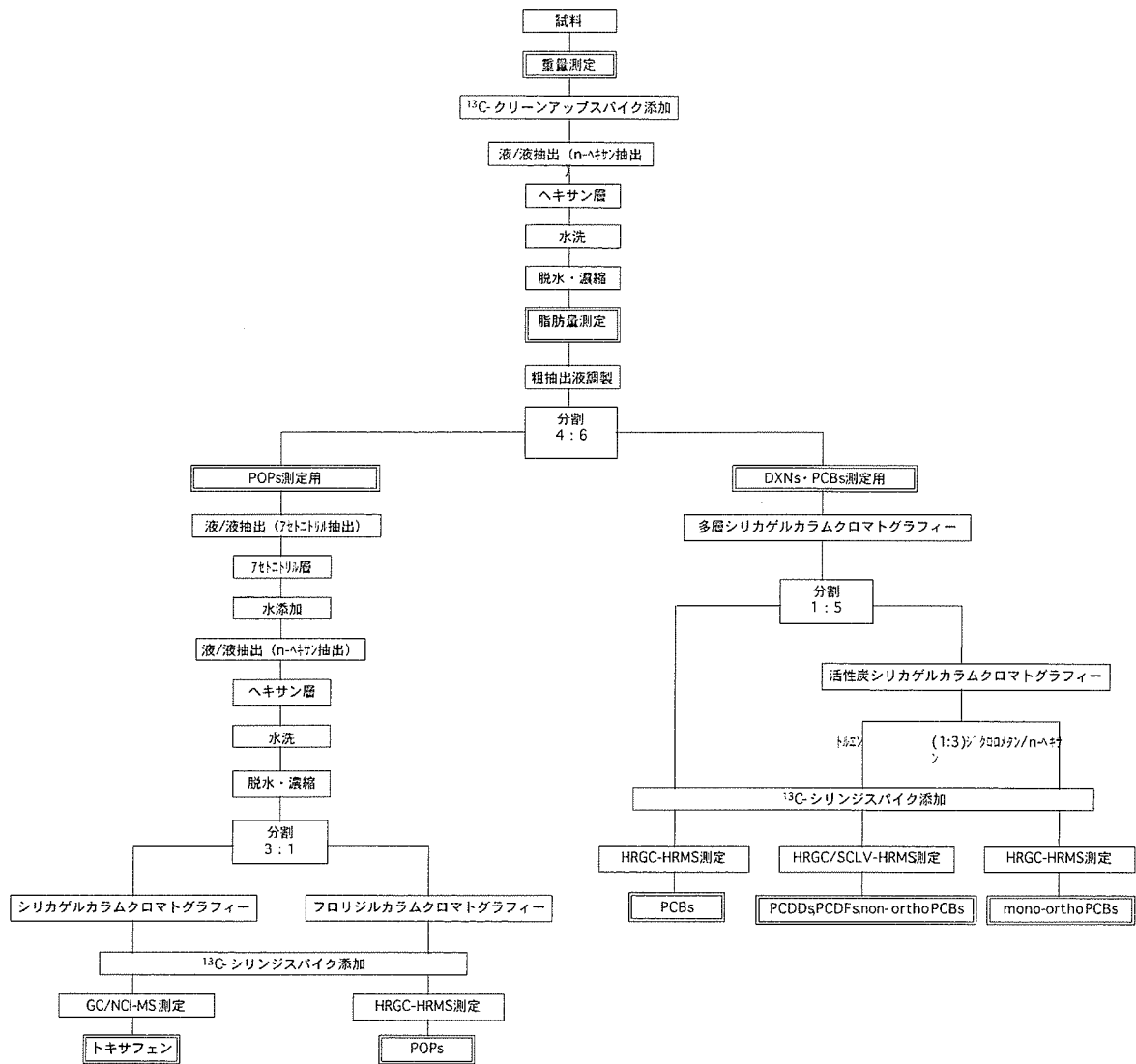


Fig. 1. 母乳中 POPs 分析の概略. POPs として、PCBs, Aldrin, Dieldrin, Endrin, Chlordanes (*cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane, Oxychlordane, *cis*-Nonachlor, *trans*-Nonachlor), Heptachlors (Heptachlor, *cis*-Heptachlorepoxide, *trans*-Heptachlorepoxide), HCB, Mirex, Toxaphenes (Parlar-26, Parlar-40, Parlar-41, Parlar-44, Parlar-50, Parlar-62), PCBs, DDTs (*o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDE, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDD, *p,p'*-DDD), Dioxins (PCDDs, PCDFs, Dioxin-like PCBs), および HCHs ( $\alpha$ -HCH,  $\beta$ -HCH,  $\gamma$ -HCH,  $\delta$ -HCH) を分析した。

実施した (Fig. 1 に分析の概略を示す)。検出下限値以下の場合、nd と表示したが、平均値等を計算する際は検出下限値の半量を用いて算出した。化学分析作業はいであ株式会社 (静岡県) に委託して実施した。

## B.2. 結果

母乳中の POPs 濃度の結果を Table 1 に示す。14 物質の POPs のうち、多くの化学物質が検出され、絶対量としては DDT およびその代謝物、PCBs が高く、次いで Oxychlordane、*trans*-Nonachlor、HCB および  $\beta$ -hexachloro-

cyclohexane (HCH) の濃度が高かった。また、国内で使用歴のない Toxaphene や Mirex も検出された。

## B.3. 考察

母乳中 POPs 濃度は、概ね予想されたものであったが、DDT および DDE の濃度が高いこと、また国内で使用歴のない Toxaphene や Mirex が検出されたことが注目された。DDT は日本では 1971 年 5 月に農薬登録が失効した有機塩素系農薬であり、近年は使用されていない。しかしながら、母乳中濃度は分析した POPs の中

Table 1 母乳中 POPs 濃度 . 脂肪重量換算の値 (pg/g-fat) を掲載した .

化学物質	平均値 (SD)	最小値	最大値	中央値
Total PCBs	101,000(67,000)	33,000	290,000	82,500
Aldrin	8.3(5.7)	ND	20	ND
Chlordane				
<i>cis</i> -Chlordane	1,290(1,290)	310	5,600	820
<i>trans</i> -Chlordane	200(420)	20	1,600	60
Oxychlordane	12,500(8,320)	3,000	40,000	9,750
<i>cis</i> -Nonachlor	3,510(2,950)	1,100	14,000	3,100
<i>trans</i> -Nonachlor	26,300(23,000)	7,800	110,000	19,500
DDTs				
<i>o,p'</i> -DDD	49(20)	10	80	60
<i>p,p'</i> -DDD	310(140)	100	550	290
<i>o,p'</i> -DDE	420(220)	120	1,000	365
<i>p,p'</i> -DDE	107,000(55,000)	40,000	200,000	97,000
<i>o,p'</i> -DDT	1,130(500)	310	2,300	1,250
<i>p,p'</i> -DDT	8,170(4,930)	3,400	18,000	6,300
Dieldrin	5,000(2,330)	2,200	11,000	4,600
Endrin	ND	ND	ND	ND
Heptachlor				
Heptachlor	24(61)	ND	270	ND
<i>trans</i> -Heptachlorepoide	ND	ND	ND	ND
<i>cis</i> -Heptachlorepoide	5,820(3,420)	2,200	16,000	5,100
HCB	13,900(5,270)	6,500	26,000	12,500
HCH				
$\alpha$ -HCH	288(156)	130	670	235
$\beta$ -HCH	50,300(30,700)	7,700	140,000	41,000
$\gamma$ -HCH	229(233)	70	1,000	150
$\delta$ -HCH	26(46)	ND	170	ND
Mirex	673(375)	140	1,600	665
Toxaphene				
Parlar-26	1,100(729)	420	3,400	955
Parlar-41	189(90)	73	420	170
Parlar-40	27(19)	ND	58	22
Parlar-44	177(86)	68	410	165
Parlar-50	2,080(1,340)	710	5,900	2,000
Parlar-62	255(149)	ND	560	230

ND: 検出限界以下。平均値の計算時には検出下限値の半量を用いた。(n=18)

では最も高いレベルにあり、環境残留性および生物濃縮という特徴が改めて確認された。人体汚染のレベルは漸減状態にあるものと思われるが、九州で Nagayama らが進めている調査では母乳中 PCBs、DDT および HCB の増加により甲状腺ホルモンのうち TSH が増加することが指摘されており (Nagayama, et al. 2007)、

POPs 曝露とクレチン症との関連性が疑われている。本研究でも甲状腺機能に及ぼす影響が今後の検討課題の一つと考えられた。

Toxaphene や Mirex は我が国で農薬としての登録はなく、使用歴はない。しかしながら、ほとんどの母乳から決して低くはないレベルが検出され、特に Toxaphene については予想さ

れない高い値であった。Toxapheneによるヒトの曝露経路については、海外から輸入された食品の汚染に起因するもの、また POPs は揮発性であり大気を介して長距離移動し、特に高緯度地域に蓄積する傾向があるとされており、大気を介した汚染が考えられた。後述するように、我が国の近隣では中国で Toxaphene を比較的大量に使用した事実があり、中国からの移動も懸念された。

臍帯血および母乳中の化学物質濃度は、それぞれ胎児期および出生後の曝露指標として用いられ、母体血は、その採取時期を考慮した曝露指標として用いられることが多い。例えば、ドイツのデュッセルドルフで行われた PCB 疫学では臍帯血ではなく母乳中の PCBs と児の発達が深く関連することが示され (Walkowiak, et al. 2001)、出生後の曝露の重要性が問題提起されている (ただし、母乳中の PCBs 濃度と児の発達指標との間に関連性が確認されたのはドイツの疫学調査のみであり、他の PCBs 疫学では臍帯血 PCBs との関連性が示されている)。しかしながら、臍帯血、母乳および母体血の3つの試料中の POPs はそれぞれ高い相関が観察されるものと推測され、いずれも広い意味で周産期曝露の曝露指標として考えるべきかもしれない。また、3つの試料中の化学物質濃度がお互いに高い相関を示した場合、統計学的には共線性の問題があり取り扱いには注意が必要となる。さらに、母乳中濃度を出生後の曝露指標として用いるには、厳密には授乳期間および授乳量を考慮する必要がある。TSCD では授乳期間および主として母乳を与えた期間を聞き取っているが、授乳量の算定までは行っていない。母乳は脂肪含量が高く、また採取も容易であるため、POPs 分析には適した試料と考えられる。母乳中の化学物質濃度をどのような曝露指標として用いるのか、検討する必要がある。

### C. POPs 曝露影響に関する先行研究

POPs 曝露の影響について、ヒトを対象として報告された先行研究の文献調査を行った。PCBs についてはこれまでも分担研究報告書や総説 (仲井邦彦, et al. 2005) などに記載してきており、本稿では PCBs 以外の POPs に着目した。その際に、成人への曝露の影響について

はおおまかに整理し、周産期曝露や小児曝露に関しては、出生児の認知行動面に関する先行研究について踏み込んだ整理を試みた。さらに、Toxaphene についてはヒトでの健康影響に関する知見は十分ではないものの、前述するように、我が国での使用歴がないにもかかわらずヒト生体試料から高頻度で検出されたため、有害性評価について整理を試みた。以上の文献調査について、引用文献を参考資料として付け加えた。

#### C.1. 成人への曝露の影響について

成人においては、POPs の健康影響について、内分泌かく乱作用を有する化学物質という視点から解析する報告が多い。中高年男性を対象とした調査では、血中 DDE と TSH の間に正の相関が、DDE と estradiol の間に負の相関があるものの、いずれの内分泌系も PCB-153 とは関連性が見られなかったとする報告がある (Rylander, et al. 2006)。同様に、(周産期曝露に関する報告であるが) 臍帯血 HCB と T4 との間にも相関が観察され (Sala, et al. 2001)、前述の Nagayama らの報告もあわせ (Nagayama, et al. 2007)、POPs 曝露による視床下部 - 下垂体 - 甲状腺系および視床下部 - 下垂体 - 生殖腺系への影響が示唆されている。生殖器のがんや先天奇形等については総説 (Toppari, et al. 1996) が出されているが、近年でも症例対象研究の手法により脂肪組織中 PCB-153、Chlordanes および HCB と前立腺がん (Hardell, et al. 2006) および精巣がん (Hardell, et al. 2006) のリスク要因となることが報告されている。乳がんについては、DDT による高濃度汚染地域とされるメキシコにおいて、曝露との関連性は否定されている (Lopez-Carrillo, et al. 1997)。POPs 曝露が糖尿病発症のリスク要因になるとする報告があり、横断的研究から血中の6つの POPs の和 (PCB-153、1,2,3,4,6,7,8-Heptachlorodibenzo-*p*-dioxin、1,2,3,4,6,7,8,9-Octachlorodibenzo-*p*-dioxin、Oxychlordane、*p,p'*-DDE、*trans*-Nonachlor) と糖尿病発症率が関連すること (Lee, et al. 2006)、Michigan PBB cohort (1976-1978 に登録) の25年間の追跡調査では登録時の血中 Polybrominated Biphenyls (PBBs) ではなく PCBs と女性の糖

尿病発症との間に関連性があること (Vasiliu, et al. 2006) が示されている。POPs 曝露評価法として、POPs を含む化学物質に汚染された可能性が高い地点を選定し、米国の zip code を利用して様々な疾患の有病率との関連性を解析した研究では、POPs 曝露と高血圧 (Huang, et al. 2006) および脳梗塞 (Shcherbatykh, et al. 2005) との関連性が示されている。

## C.2. 周産期曝露の影響について

PCBs 曝露の影響に関して、コホート疫学に基づくいくつかの報告があり、免疫学的指標 (Weisglas-Kuperus, et al. 2000), 神経行動学的指標 (Jacobson and Jacobson 1997) (Stewart, et al. 2000), 発達指標 (Weisglas-Kuperus 1998, Walkowiak, et al. 2001), 短期記憶や空間認知 (Jacobson, et al. 1990)、注意集中などの認知指標 (Stewart, et al. 2003) などとの関連性が報告されている (Nakai and Satoh 2002)。PCBs 以外については、DDT/DDE 曝露による発達の遅れ (Ribas-Fito, et al. 2003) (Torres-Sanchez, et al. 2007)、HCB 曝露による社会的行動の変化 (Ribas-Fito, et al. 2007) などが報告されており、詳細を後述する。

POPs 曝露と出生児の性比について関心が寄せられているが、知見は主にダイオキシンや PCBs 曝露にとどまる。Sweden および Greenland では血中 PCB-153 および DDE 濃度と精子中 Y 染色体の比率が正に相関することが報告されている (Tiido, et al. 2006)。ただし、同じ研究グループからは、Poland では同じ指標間の関係が負に相関するとされており、化学物質曝露と精子染色体の関係は単純なものではないと考えられる。実際に、疫学的なデータとしては、Seveso では父親のダイオキシン曝露により出生児の性比が女兒に傾いたことがよく知られ (Mocarelli, et al. 2000)、台湾油症でも、次世代影響の一つとして 20 歳前に曝露を受けた父親から生まれた出生児は女兒が多かったとされる (del Rio Gomez, et al. 2002)。その一方で、五大湖周辺で行われた疫学的調査では父親の POPs 曝露 (主に PCB と DDE) と男児の出生率の間に正の関連性が示唆されている (Karmaus, et al. 2002)。このうち、ダイオキシン曝露による性比の変化につ

いては、性ホルモンかく乱作用としてのダイオキシンによる抗アンドロゲン作用などが提唱されている (Jongbloet, et al. 2002)。POPs 曝露による出生児の体重の低下も大きな関心であり (Rylander, et al. 1995, Sagiv, et al. 2007)、 $\beta$ -HCH により早期産が増える傾向も指摘されている (Torres-Arreola, et al. 2003)。DDT については、1960 年代に San Francisco Bay で実施された疫学調査 (the Child Health and Development Study) の再評価が行われ、妊娠中の母親血清  $p,p'$ -DDE 平均値が 6.9  $\mu\text{g/g-fat}$  の時に、DDT 曝露により在胎週数がやや延長し、5 歳の時点で頭囲が大きくなることを観察するものの、無視できる範囲であると結論されている。

### C.2.1. DDT/DDE 曝露の影響

DDT/DDE 曝露影響については、児の認知行動面に与える影響を解析したものとして 3 つの疫学調査が報告されている。PCBs 疫学の一つである Michigan cohort では PCBs および DDE 曝露の影響が解析され、新生児行動評価 (NBAS) を指標とした場合、胎児期 PCBs 曝露は筋緊張および反射の低下と、DDE 曝露は反射の低下と関連することが報告されている。児の成長後も PCBs の影響は引き続き認められるものの、しかし DDE の影響は観察されなくなるとされている (Rogan, et al. 1986, Rogan and Gladen 1991)。

スペイン・カタロニア州で進められているコホート調査において、1 歳 (13 ヶ月) および 4 歳の時点で胎児期における DDT 曝露の影響が報告されている。疫学調査全体の概要は HCB の項目で後述べるが、1 歳の時点では  $n=92$ 、4 歳では 2 つの疫学調査を合わせ  $n=472$  の解析である。1 歳では発達検査として Bayley Scales of Infant Development (BSID) および Griffiths Scales of Infant Development (GSID) が実施れ、臍帯血血清中の  $p,p'$ -DDE レベルと発達検査のスコアが負に相関することが報告されている (Ribas-Fito, et al. 2003)。また、授乳による正の作用が観察されたことから、POPs は母乳を介した曝露が大きいものの、授乳そのものの利点があるため、授乳期間が短く、臍帯血中の POPs が高い新生児で影響が大きいこと



が示唆されている。4歳では McCarthy Scales of Children's Abilities (MSCA) を実施しているが、臍帯血血清中 *p,p'*-DDT 濃度が 0.20 ng/ml より高い児で、DDT 曝露によりスコアが有意に低下すること、この傾向は女児で強いこと、などが報告されている (Ribas-Fito, et al. 2006)。

メキシコではマラリア対策から 1999 年まで DDT が使用され、DDT とその代謝物である DDE による高濃度汚染地区であり、胎児期曝露影響が調べられている。1994-1995 年に行われた調査では、母乳中 DDT 濃度は授乳歴と負に相関し、農村での居住歴、塩蔵肉および魚摂取と正に相関した (Torres-Arreola, et al. 1999)。この時の母乳中濃度は、平均値 (範囲) で *p,p'*-DDT が 168 (3-4020) ng/g-fat、*o,p'*-DDT が 138 (1-4220) ng/g-fat、*p,p'*-DDE が 594 (12-7910) ng/g-fat と報告されている。次に、2001 から 2005 年にかけて 772 名の女性を妊娠前に登録し、出生児の発達を追跡したコホート調査が報告されている (Torres-Sachez, et al. 2007)。この調査の特徴は妊娠前に対象者の登録を行っていることにある。1585 名の女性に説明を行い、772 名の女性を登録、8 週毎に家庭訪問もしくは電話連絡を行って 517 名の妊娠を確認し、このうち 382 名の出産を追跡し、最終的に 244 組の母子を調査対象とすることができた。妊娠前および妊娠中の 3 段階 (計 4 回) で採血を行うとともに、生後 1、3、6 および 12 ヶ月にて BSID による出生児の発達検査が行われている (Torres-Sachez, et al. 2007)。母親血清中の *p,p'*-DDE レベル幾何平均は 6.8 (妊娠前) から 7.8 (第 3 三半期) ng/ml にあり、第 1 三半期にあたる妊娠初期の DDE のみが BSID の心理指標と相関し、他の時期に採取された血液中の DDE と心理指標との間には関連性は観察されなかった。BSID は心理指標と運動指標の 2 つから構成されるが、運動指標はいずれの曝露指標とも関連しなかった。このコホート調査の特徴は妊娠前より登録したことにより、このため DDE 曝露の影響について window 期間があること (=妊娠初期) を初めて示唆した研究報告である。さらに、小児発達では育児環境が大切な交絡要因となり、小児を対象とした疫学では訪問法である

Home Observation for Measurement of the Environment (HOME) による測定が行われる。DDT 疫学として育児環境を測定した報告はこのメキシコの研究のみであり、この意味でも質の高い研究と言える。ただし、化学物質曝露の交絡要因としては鉛分析が行われているものの、他の POPs は分析対象となっていない。

以上の疫学調査の結果は、DDT/DDE の胎児期曝露に起因する発達障害が起こりうることを問題提起するものと考えられた。我が国の DDT/DDE の曝露レベルは、今回の検討で母乳中 *p,p'*-DDE 濃度が 107 ng/g-fat (40-200) となっており、メキシコで報告されたレベルよりも低いものの、DDT/DDE 濃度は国内で見いだされる POPs の中でも突出しており、その影響の解析が必要と考えられた。

### C.2.2. HCB 曝露の影響

HCB はダイオキシン受容体である Ah 受容体に親和性を有する DXN-like な有機塩素系化学物質であり、また IARC によって Group 2B の possible human carcinogen に分類される。非腫瘍性影響について、WHO ワーキンググループによる経口摂取の耐容 1 日摂取量 (Tolerable Daily Intake, TDI) は、0.17  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  であり、腫瘍性影響の評価指針値は 0.16  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  とされている。

我が国における 1995 年当時の HCB 排出量の推定値は 900-10000 kg/年であり、主な排出源はペンタクロロベンゼン中不純物、テトラクロロエチレン副生成物、アルミ製錬工程などと報告されている (酒井伸一, et al. 2001)。HCB 排出量推定値の上限で TEQ に換算すると、当時のダイオキシン排出量のほぼ 10% に相当するとされる。我が国で過去において HCB そのものが農薬として使用されたことは否定できないものの、その割合は相対的に低かったとされており、HCB については我が国は低レベル汚染地区に該当する。一方、欧州では HCB は農薬そのものとして大量消費された経緯があり、高レベル汚染地帯とされる。母乳中の TEQ 計算に際して、ダイオキシン類に加え HCB を加算した場合、スペイン、スロバキア、チェコでは TEQ 値が 6 倍程度まで増加するとの報告もある (van Birgelen 1998)。ただし、大気および土壌

中濃度から比較すると、スペインよりは北欧の高緯度地域の汚染濃度がはるかに高い (Barber, et al. 2005)。

HCB 曝露について、スペインから胎児期曝露 (臍帯血血清の HCB) と心理行動指標の関連性をコホート調査により解析した結果が報告されている。スペイン・カタロニア州 Ribera d' Ebre 郡 Flix (人口 5000 人、Flix は地名) に 1898 年に設立された化学工場周辺の疫学調査に基づく報告である。工場では 100 年あまりに渡る化学物質の製造の歴史があり、DDT 製造中止は 1971 年、PCB 製造中止は 1987 年。その過程で無視できない環境汚染と人体曝露があったものとされている。実際に、著者らは 1994 年の調査で成人血清中の HCB は 36.7 ng/ml と極めて高い値が見いだされることを確認し (Sala, et al. 1999)、14 歳以上を対象とした横断研究ならびに妊婦を対象とする出生コホート調査の 2 つの疫学研究に着手している。著者らのバックグラウンドは呼吸器疾患であり、POPs 曝露によって喘息が引き起こされるとの仮説も持っており、後述するように並行して喘息に関する疫学調査も着手している。

出生コホート調査は、1997 年から 1999 年にかけて 102 組の母児を登録、発達を追跡したものである。出生時の解析 (n=70) では、臍帯血 HCB は出生体重と関連しないものの、体長 (Crown-heel length) および在胎週数と負の関連性が見られたという (Ribas-Fito, et al. 2003)。DDE や総 PCB とも同様な傾向が観察されたと述べられている。HCB 曝露によりポルフィリン症が惹起されることがトルコにおける汚染事例 (種まき用の種子を間違えてパンに加工して摂取した事故。防腐剤として HCB が付着していたもの) から報告されており、スペインの出生コホート調査でもポルフィリン代謝の解析が行われたが (n=68)、母親の喫煙との関連性は観察されたものの、HCB 曝露との関連性は見いだされなかった (Ozalla, et al. 2002)。また、臍帯血 TSH との関連性を解析した報告 (Ribas-Fito, et al. 2003) では、HCH を除く POPs のいずれも TSH との関連性は見いだしていない (n=70)。

1 歳児を対象とした追跡 (n=92) では、前述したように BSID および GSID を実施。HCB

と発達指標に関連性は見られないものの、DDE が BSID の心理、運動指標とそれぞれ負に関連した (GSID もほぼ同じ傾向) (Ribas-Fito, et al. 2003)。

次に、4 歳児を対象とした解析では、サンプルサイズを大きくするため、Asthma Multicenter Infant Cohort study を合わせて解析している。この喘息のコホート調査は地中海 Menorca 島にて 1997 年に開始された調査である。スペイン・カタロニア州 Ribera d' Ebre 郡にて 1997-1999 年に登録された 70 名、および Menorca 島の The Asthma Multicenter Infants Cohort で登録された 422 名から構成される。すでに DDT の項目で述べたが、DDT を曝露指標とした解析では、DDT 曝露による MSCA スコアの低下が報告されている (Ribas-Fito, et al. 2006)。この DDT 論文には HCB はまったく触れられていない。

同じ 4 歳での調査では、その後に HCB を曝露指標に追加し、測定指標に MSCA のほかに California Preschool Social Competence Scale (CPSCS) と Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) score (アメリカ精神医学会の精神障害診断統計便覧 DSM-IV) の判定を解析に加えた報告が出された (Ribas-Fito, et al. 2007)。CPSCS と ADHD score は、対象児が通う幼稚園担任による主観的評価に基づくものである。多重ロジスティック解析により、臍帯血 HCB 濃度が高くなると、CPSCS と ADHD score が大きくなる (問題行動が増える) と報告されている。MSCA との関連性はなかった。曝露指標として DDE や PCB を追加しても全体の傾向に影響せず、HCB が主要な原因となったと結論されている。

なお、スペインの出生コホート調査の曝露レベルであるが (Sala, et al. 2001)、臍帯血 (血清) HCB 幾何平均値は 1110 pg/ml (130-5770)、総 DDT 50 pg/ml (10-1870)、*p,p'*-DDE 830 pg/ml (50-7110)、総 PCB 360 pg/ml (70-3850)、 $\beta$ -HCH 260 pg/ml (10-3200) と報告されている。我が国のレベルとの比較では、環境省が進めている平成 16-17 年度 POPs モニタリング事業 (全血での解析。POPs は主に血清に存在するため、ヘマトクリットを考慮して全血値を倍とすると比較できる) によると、幾

何平均値（範囲）で臍帯血全血 HCB 48 pg/g-wet (18-120)、*p,p'*-DDT 7.2 pg/g-wet (1.8-31)、*p,p'*-DDE 180 pg/g-wet (41-1600)、総 PCB 140 pg/g-wet (38-650)、および  $\beta$ -HCH 75 pg/g-wet (12-400) である。HCB についてはスペインの汚染レベルはわが国に比べてかなり高いことがわかるが、ほかの化学物質についても高い傾向にある。

本論文にはいくつかの疑問がある。作業仮説は、化学工場から排出された HCB による健康被害を検証する目的で行われたものであったが、胎児期 HCB 曝露レベルは特定の汚染源がない Menorca 島において高い値が観察され、特定汚染源の健康影響よりは環境全般に関する解析事例と考えられた。さらに、POPs は複合曝露の形態をとることから、それぞれの影響をどう切り分けるのか、または複合影響をどう仮定するかはヒトを対象とする疫学調査では重要な課題となる。本論文については、PCB などの影響が過小評価されている可能性が懸念された。例えば、PCBs 調査である Oswego のコホートでも、8 歳の調査で注意集中機能を測定する Continuous Performance Test と臍帯血 HCB に関連性が見られたものの、多変量解析では関連性が消失し、塩素数 7-9 の PCBs 曝露との関係が強調されている。相関関係のみから因果関係を論じることの難しさを物語る事例とも考えられた。

POPs の中でもなぜ HCB が児の注意集中と関連するのかが明らかではない。わが国では HCB 曝露レベルはかなり低いものの、小児保健分野では ADHD などの問題が顕著になってきており、POPs 曝露全体と児の認知行動面、特に注意集中機能との関連性に配慮した調査研究が必要と考えられた。

### C.2.3. Toxaphene に関する有害性評価

Toxaphene について、我が国では使用歴がなくなじみがない化学物質であり、まず Toxaphene について概説する。次に、ヒトの健康影響を解析対象とした疫学的な調査事例が乏しく、先行研究の整理については動物実験に基づく有害性評価について整理を行った。

Toxaphene は塩素化ボルナン、塩素化ボルネン、塩素化カンフェンなど複数の成分から構

成される化学物質であり、異性体の数は多く、塩素化ボルナンに限定しても異性体数は理論的には 32768 種が存在する (Saleh 1991)。1950 年から 1993 年まで世界における生産量は 130 万トンとされており、世界で最も汎用された農薬の一つである (Newsome and Ryan 1999)。特に、旧ソビエト連邦、アメリカ合衆国、およびエジプトはその使用頻度と散布量が高い地域とされている。1982 年、アメリカ合衆国は在庫をのぞく国内での使用を規制し、イギリスやカナダなどの主要工業国でも前後して相次いで使用禁止措置がとられ、一部の国（メキシコ、アルゼンチン）での限定的使用を除き、1980 年代前半以降は使用されていない。我が国の近隣では、中国で 1964-1980 年にかけておよそ 2 万 4 千トン製造され、1987 年に完全使用禁止とされているが、中国において使用された POPs の中では、DDT、HCB に次いで使用量が多い農薬である (Wong, et al. 2005)。我が国では農薬としての登録はなく、そのため環境省によって 1974 年以来実施されてきた化学物質環境汚染実態調査でもモニタリング対象として採用されてこなかった経緯がある。2004 年 5 月に発効した「残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約」(POPs 条約) を契機に、国内でも 2004 年からモニタリングが開始された古くて新しい化学物質であり、国内の汚染状況等不明な部分が多い。

Toxaphene については大気による長距離移動が強調されて降り、環境汚染や健康影響が問題となっている地域は、散布地ではなく高緯度地域である。特にカナダの高緯度地域の汚染が問題となっており、カナダにおける Toxaphene の使用量は限定的なものであったことから (Van Oostdam, et al. 1999)、米国南部、特に DDT の使用が 1972 年に禁止されて以降、Toxaphene 使用が急拡大し、米国南部から移動してカナダの汚染が進んだと考えられている。

有害性評価について、米国 ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) 発行の Toxicological Profile によると、急性経口曝露 MRL (Minimal Risk Level) として 0.005 mg/kg/day、亜慢性経口曝露の MRL として 0.001 mg/kg/day が示されている (ATSDR

1996)。急性曝露 MRL は、ラットに 100 ppm の toxaphene を含有する餌を 8 日間与え、その後摘出肝の灌流実験を行い、イミプラミンの代謝および胆汁への排泄から肝機能を評価した報告に基づく (Mehendale 1978)。亜慢性曝露 MRL は、各群 10 匹のラットに 0-500 ppm の Toxaphene を含有する餌を 13 週に渡って与え、各臓器の組織学的検索と血液学的解析を行った報告に基づく (Chu, et al. 1986)。MRL は、「特定の期間において、がん以外の特に問題となる明らかな健康影響が見られないであろう、有害化学物質に対するヒトの一日曝露量」と定義され、動物実験によるがん以外の健康影響（ただし、不可逆性の肝、腎傷害と発生毒性を除く）に基づき、無毒性量 (NOAEL) と不確実係数により算出される。MRL は有害廃棄物の特定および有害廃棄物処理における健康影響を検討するためのスクリーニングを意図して検討されており、規制値としては用いられていない。

カナダ保健省による有害性評価では、Toxaphene の暫定 TDI (provisional TDI) として 1990 年に 0.0002 mg/kg/day が設定された (Health Canada 1992, Health Canada 1995, Arctic Monitoring and Assessment Programme 1997, Berti, et al. 1998)。この pTDI を基準とした場合、北極圏のエスキモーの中にはその値を越えるケースが少なくないことが指摘され (Kuhnlein, et al. 1995)、pTDI の再評価のための動物実験が行われた。カニクイザルを被験動物として用い、Toxaphene を 75 週間に渡り経口投与し、血液生化学、組織病理学、免疫学的な指標などを用いた詳細な解析が行われ結果、組織病理学的な影響はほとんどないものの (Bryce, et al. 2001)、液性免疫については IgM 産生能の低下が 0.4 mg/kg/day で認められ、無作用量 (NOEL) は 0.1 mg/kg/day と確認された。曝露雌を用いた繁殖実験では、受胎能、在胎期間、出生仔の性比、出生体重などに影響は観察されなかったものの、出生仔の雌の成長率が加速する一方、雄の成長率と体重は小さくなる傾向があったとされる (Indian and Northern Affairs Canada 2003)。以上の実験的報告に基づいた TDI 見直し作業が気になるところであるが、まだその報告はない。

ヒトでの Toxaphene に起因する発癌は報告されていない。しかしながら、マウスでの肝癌、ラットでの甲状腺癌が報告されており、米国 EPA は、Toxaphene をクラス B2 の probable human carcinogen に分類し、経口曝露に関して 1.1 mg/kg/day の cancer potency factor を採用している。

環境中に残留する Toxaphene は経年変化で本来の工業用 Toxaphene と組成が異っており、例えば、土壌中における主要な分解経路は還元脱塩素化であり、母乳中で高い割合を占める異性体は Parlae 26 および Parlar 50 とされている (高澤嘉一, et al. 2003)。有害性評価の根拠となった動物実験はいずれも工業 Toxaphene が用いられており、ヒトへの曝露で問題となる Toxaphene とは異なる。毒性に差があることを考慮した pTDI の見直しも今後の課題と考えられる。

Toxaphene は国内で使用実績がないものの、今回の化学分析でも母乳中から検出された。我が国で Toxaphene 曝露による直接的な健康リスクは考えにくいものの、国内の環境および人体の曝露について基礎的データが必要と考えられた。

#### D. 考察

POPs 曝露と健康影響との関係について、十分な疫学的なデータがそろっているものは少なく、また系統的な引用は控えたが、関連性を否定する報告もある。POPs による健康影響については、今後の慎重な調査や検証が必要であろう。我々が東北地方で進めている出生コホート調査では、今後は母乳中 POPs 濃度の化学分析に取り組み、周産期における POPs 曝露と子どもの発達指標との関連性を検討する予定である。

健康影響を把握するための指標として、これまで発達や知能などを測定し解析する疫学調査が多かった。しかし、文献調査の対象としたスペインのコホート調査のように、ADHD などの行動面に焦点を当てた調査も必要と考えられた。TSCD の次回の追跡調査は 7 歳で計画されており、その中に Continuous Performance Test など子どもの注意集中などを測定する計画であるが、質問紙法による解析も可能なら追加