

200736019A

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19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 20 (2008) 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. 84 ヶ月調査で用いる検査バッテリーについて	17
細川 徹、福土 審、村田勝敬、堺 武男	
2. 臍帯血中の PCB 分析の結果について	23
齋藤善則、岡村州博、仲井邦彦	
3. 母体血、臍帯血、胎盤中の有害重金属および必須微量元素	28
仲井邦彦、齋藤善則	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
V. 研究成果の刊行物・別刷	37

---

# 1. 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)

福土 審 (東北大学大学院 医学系研究科 行動医学 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)

分担研究課題

84 ヶ月調査で用いる検査バッテリーについて

齋藤善則 (宮城県保健環境センター 環境化学部 部長)

岡村州博 (東北大学大学院 医学系研究科 周産期医学 教授)

仲井邦彦 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 准教授)

分担研究課題

臍帯血中の PCB 分析の結果について

仲井邦彦 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 准教授)

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

母体血、臍帯血、胎盤中の有害重金属および必須微量元素

## 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

海外における先行研究から、ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール（PCB）、有機塩素系農薬などの残留性有機汚染物質（POPs）およびメチル水銀などの重金属の周産期曝露が出生児の成長と発達に影響することが報告されている。わが国でも POPs およびメチル水銀の曝露に起因した健康影響の有無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発達を追跡する前向きコホート調査を進めている。これまでに 599 名の新生児の登録を得て、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）、Kaufman Assessment Battery for Children（K-ABC）（生後 42 ヶ月）を終えるとともに、現在は生後 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、生後 84 ヶ月における調査を Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd ed（WISC-III）、Continuous Performance Test（CPT）、聴覚誘発電位、事象関連電位などによる総合的な評価により進めている。化学物質の曝露評価については、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すでに終了し、臍帯血 PCB についても高分解能ガスクロマトグラフィー質量分析装置（GC/MS）を用いた解析を進めてきた。母親総魚摂取量は半定量食物摂取頻度調査によった。発達指標（NBAS、新版 K 式発達検査、BSID-II、CBCL、K-ABC）と曝露指標（母親毛髪総水銀、臍帯血 PCB、母親総魚摂取量）との関連性について、重回帰分析により解析した。

NBAS（n=403）のスコアは、臍帯血総 PCB 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 運動クラスターで負の相関が見られた。一方、母親の魚総魚摂取量は運動クラスターで正の相関が観察された。以上の結果は、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とともに、魚摂取の栄養学的な利点が示唆するものと考えられた。

新版 K 式発達検査と BSID-II については、臍帯血総 PCB が、生後 7 ヶ月における新版 K 式発達検査の言語・社会領域（L-S）、認知・適応領域（C-A）、全領

域で負に相関し (n=309)、PCB 曝露に関連した発達指数の減少が示唆されたものの、生後7ヶ月のBSID および生後18ヶ月の新版K式発達検査およびBSIDとの間には統計学的に有意な関連性は認められなかった。なお、新版K式発達検査およびBSIDともに母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量とはいずれとも相関は認められなかった。

CBCLについては、臍帯血総PCB、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量のいずれとも関連性は認められなかった。ただし、育児環境スコアとの間に高い関連性が観察され、児の問題行動の成因として環境条件の重要性を示唆する結果と考えられた。

K-ABCについては、臍帯血総PCBが認知処理尺度と負に相関し、PCB曝露に関連して知能指数の低下が示唆された。その一方で、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量とはいずれとも関連性は見られなかった。

以上の結果をまとめると、a) 新生児期にはNBASの結果からメチル水銀曝露による負の影響が示唆されたものの、b) 生後7ヶ月以降の調査ではメチル水銀曝露の影響は観察されなかった。一方、c) 生後7ヶ月以降、臍帯血総PCBsの影響が新版K式発達検査(生後7ヶ月)およびK-ABC(42ヶ月)で観察され、d) 周産期におけるPCB曝露の影響が懸念された。化学物質曝露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり消失することがあり、そのためには子どもの成長をまっぴり詳細な解析を行って結論することが必要である。さらに、これまでは臍帯血中PCBに着目し解析を行ってきたが、授乳に伴う出生後の化学物質曝露の影響評価が必要である。現在、生後66ヶ月および84ヶ月における追跡調査を進めるとともに、母乳中POPsの化学分析を行っているところであり、引き続き調査を進める計画である。

#### 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・准教授

#### A. 研究目的

環境由来化学物質であるダイオキシン類、PCB、有機塩素系農薬などは、難分解性、環境蓄積性を特徴とする Persistent Organic Pollutants (POPs) として定義され、ヒトでの健康影響が懸念されている。実際に、海外におけるいくつかの先行研究から、ヒトでの健

康リスクが問題提起されているところである。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通してPOPsを体内に取り込むと考えられている。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に対する感受性も高いと考えられ、POPsに対する最大の標的集団は、胎児および新生児ではないかと想定されている。

さらに、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。メチル水銀はかつて水俣病の原因となったことで知られるが、現在でも火山活動等を通して環境中に放出され、低レベルながら

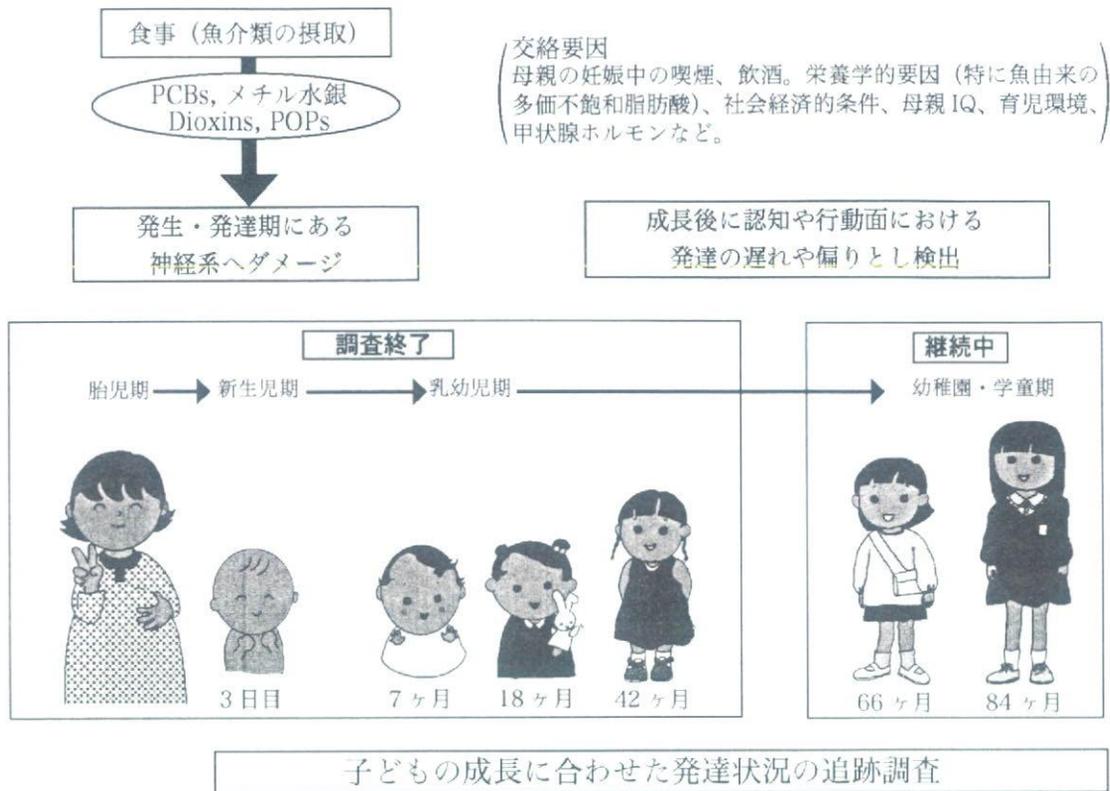


Fig. 1. コホート調査の流れと作業仮説。2008年3月末の時点で、登録作業、生後3日目、7ヶ月、18ヶ月、30ヶ月および42ヶ月における調査を全例で終了し、現在は66ヶ月および84ヶ月の調査を継続している。

Table 1. 心理行動学および生理学的検査指標

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ヵ月
BSID-II 新版K式発達検査	18ヵ月
Child Behavior Checklist (CBCL/2-3) (アンケート調査)	30ヵ月
Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC) CATSYS	42ヵ月
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ヵ月
Wechsler Intelligence for Children (WISC-III) Boston Naming Test Continuous Performance Test (CPT) CATSYS Auditory Brainstem Evoked Potentials (ABEV) Event-Related Potentials (EVP)	84ヵ月 (

84ヶ月（7歳）の調査は平成20年3月に開始した。その調査プロトコールの詳細については別章に詳細を記載した。

魚摂取を介して人は長期にわたる曝露を受けることが知られている。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り、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。

本調査は、これらダイオキシン類、PCB、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に計画された前向きコホート調査である。本報告では、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。特に、臍帯血総 PCB の化学分析の結果がほぼ出そろったため、臍帯血総 PCB と子どもの発達指標との関連性を中心に報告する。

## 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の協力を得て妊娠 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対象集団とした。出産後は、出生した児とその家族を対象として追跡調査を進めた。なお、追

跡調査に際しては、東北大学医学系研究科内のコラボスペースに専用の部屋を設置し実施した。

### 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 30 ヶ月における CBCL/2-3 によるアンケート調査を終了しており、本年度は生後 42 ヶ月に実施した K-ABC を終了した。生後 66 ヶ月における調査方法については、前年度分担研究報告書ですでに報告したように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用いて調査を行った。さらに、本年度は新たに生後 84 ヶ月の追跡調査を知能検査、注意集中機能検査、脳波検査等からなる多項目の検査バッテリーにより追跡調査を開始したが、その詳細は分担研究報告書に記載した。

### 化学分析

臍帯血 PCB 全異性体分析は前年度までにほぼ終了しており、本年度は母乳中 POPs の化学分析を GC/MS による方法とし継続して。その GC/MS による方法は前年度研究報告書に詳細

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)			発達検査 (7 ヶ月)		
事前説明	同意数	同意率	対象数	実施数	実施率	対象数 <sup>*1</sup>	実施数	実施率
1500	687	45.8%	599	587	98.0%	594	516	86.9%

Table 3. コホート調査の到達点-生後 66 ヶ月調査までの調査状況 (2008 年 3 月 20 日現在)

発達検査 (18 ヶ月)			CBCL (30 ヶ月)			K-ABC (42 ヶ月)			社会生活力 (66 ヶ月)		
対象数 <sup>*1</sup>	実施数	実施率	対象数 <sup>*1</sup>	実施数	実施率	対象数 <sup>*1</sup>	実施数	実施率	対象数 <sup>*2</sup>	実施数	実施率
589	477	81.0%	595	499	83.9%	493	400	81.1%	194 <sup>*2</sup>	144	75.8%

\*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。  
\*2 生後 66 ヶ月の社会生活力アンケート調査は現在も進行中であり、2009 年 9 月に全ての児で終了する。生後 84 ヶ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。

に記載した通りである。

なお、これまでに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) の分析を全例で終了している。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った。

#### 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、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。

#### 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 (受付番号 2000-96) し調査を開始した。その後、2004 年 3 月末に期間更新を申請し 2004 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの 5 年間に渡る研究期間の継続承認を得るとともに (受付番号 2004-050)、2007 年 12 月に生後 84 ヶ月調査の具体的な検査方法などについて内容を追加した変更申請を行って承認を得て調査を進めている (受付番号 2007-426)。

### C. 研究結果

#### コホートの状況

2001 年 1 月から 2003 年 9 月の間に、1500 名の母親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て、599 名の新生児の登録を行った。登録された新生児の追跡状況について、Table 2 に出産時の調査の到達点を、Table 3 にこれまでに終了または現在進行中の追跡調査の到達点をそれぞれ示した。

#### 化学分析

これまでに分析した臍帯血 PCB の結果を整理し分担研究報告書に記載した。臍帯血総 PCBs は、平均 (SD) 56.5 ng/g-fat (34.9)、中央値 48.7、最小 - 最大 11.7-274.5 であった。本年度は母乳中 POPs の化学分析を進めているところであり、次年度以降に結果をまとめたい。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。

#### 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

生後 3 日目に実施した NBAS の結果について、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 と関連したため、NBAS テスターの検査者ととともに説明変数に追加した。

NBAS について、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量は NBAS との間に関連性が認められ、母親毛髪総水銀は運動クラスターと負に、母親総魚摂取量は運動クラスターと正に相関した。一方、臍帯血 PCB 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。母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量と運動クラスターについては、偏回帰プロットを Fig. 2 および 3 に示した。この運動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ている。従って、母親のメチル水銀曝露は負の、母親の魚摂取は正の影響を、それぞれ独立に新生児に及ぼしていることが示唆された。

#### 新版 K 式発達検査および BSID

生後 7 及び 18 ヶ月に実施した新版 K 式発達検査および BSID-II と曝露指標の関連性について解析した。解析に際して用いた交絡要因について、生後 7 ヶ月における基本属性を例に Table 5 中に # で示した。この他に、母親 IQ、育児環境測定スコア、家庭の収入、授乳期間、検査時月齢、検査者を付け加えた。新版 K

式発達検査および BSID-II のスコアと、臍帯血総 PCB、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との間の単変量解析 (Pearson の相関係数) の結果を Table 6 に示した。母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量は新版 K 式発達検査および BSID-II のいずれでも有意な関連性は観察されなかった。しかしながら、生後 7 ヶ月で実施した新版 K 式発達検査では、認知・適応領域 (C-A)、言語・社会領域 (L-S) および全領域の発達指数において、臍帯血総 PCB 濃度との間に負の関連性が観察され、BSID-II でも心理運動発達指数と臍帯血総 PCB 濃度との間に負の相関が観察された。

交絡要因を加えた重回帰分析でも、新版 K 式発達検査の認知・適応領域 (C-A)、言語・社会領域 (L-S) および全領域の発達指数において、それぞれ臍帯血総 PCB 濃度との間に有意な負の関連性が確認された。しかし、BSID-II については統計学的に有意な関連性は見いだせなかった。新版 K 式発達検査の認知・適応領域 (C-A) または言語・社会領域 (L-S) と臍帯血総 PCB との偏相関プロットを Fig. 4 および 5 に示した。なお、生後 18 ヶ月の結果についても重回帰分析を行ったが、いずれの曝露指標とも発達検査のスコアとの間に関連性は観察されなかった。

PCB 曝露との関連に際して、新版 K 式発達検査と BSID-II で異なる傾向が観察されたた

め、新版 K 式発達検査と BSID-II の二つの検査法の比較を行った (Table 7 に性別、検査実施月齢を調整した偏相関係数を整理した)。新版 K 式発達検査の心理尺度と考えられる C-A は、BSID-II の心理尺度と考えられる心理発達指標と比較的高い相関が観察され、新版 K 式発達検査の運動尺度と考えられる P-M は、BSID-II の運動尺度と考えられる心理運動発達指標と高い相関が観察された。その一方で、生後 7 ヶ月の時点では、新版 K 式発達検査の L-S に相当する項目は BSID-II には該当する指標がないと考えられた。上記の重回帰分析では、最も高い相関が観察された発達指標は言語・社会 (L-S) であったことを考えると、新版 K 式発達検査と BSID-II の検査法の差異が、PCB 曝露との関連性で異なる傾向が見いだされた原因の一つと考えられた。

#### CBCL

生後 30 ヶ月に実施した CBCL と曝露指標の関連性について重回帰分析による解析を実施した。この解析に用いた交絡要因は上記の新版 K 式発達検査および BSID-II の解析で用いたものと同じとした。臍帯血総 PCB、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量と CBCL との間に有意な関連性は認められなかったものの、特徴的な現象としては、CBCL と育児環境スコアとの間に

Table 4. 新生児期の解析で対象とした集団の基本属性 (n=577)

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.3(4.3)	20	42
# 妊娠中の飲酒 (なし/あり)	432 / 145		
# 喫煙歴 (なし/中止/あり) *1	456 / 83 / 38		
# 出産形態 (自然/帝王切開)	485 / 92		
# 出生順位 (第 1 子/2 子以降)	292 / 285		
# 児の性 (男/女)	306 / 271		
# 在胎週数 (週)	39.5(1.3)	35.6	41.9
# 出生時体重 (g)	3072(332)	2348	4176
出生時身長 (cm)	49.0(1.8)	44.0	55.0
頭囲 (cm)	33.5(1.3)	28.0	37.5
# アプガースコア 1 分	8.2(0.7)	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。

負の関連性が認められ、育児環境の重要性が強調された。CBCLと臍帯血総PCBとの偏回帰プロットをFig. 6. に示した。

#### K-ABC

生後42ヶ月に実施したK-ABCと曝露指標の関連性について、この解析に用いた交絡要因をTable 8中に#で示した。この他に、新版K式発達検査の解析事例と同様に、家庭の収入、授乳期間、検査者、祖父祖母との同居の有無、両親の教育歴を付け加えた。重回帰分析の結果、臍帯血総PCBはK-ABCの認知処理尺度との間に負の関連性が認められたものの、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量には有意な関係は観

察されなかった。また、K-ABCの習得度尺度は曝露指標との間に有意な関連性は観察されなかった。

#### D. 考察

本研究の目的の一つは、周産期PCB曝露に起因した健康影響があるかを検証することにある。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

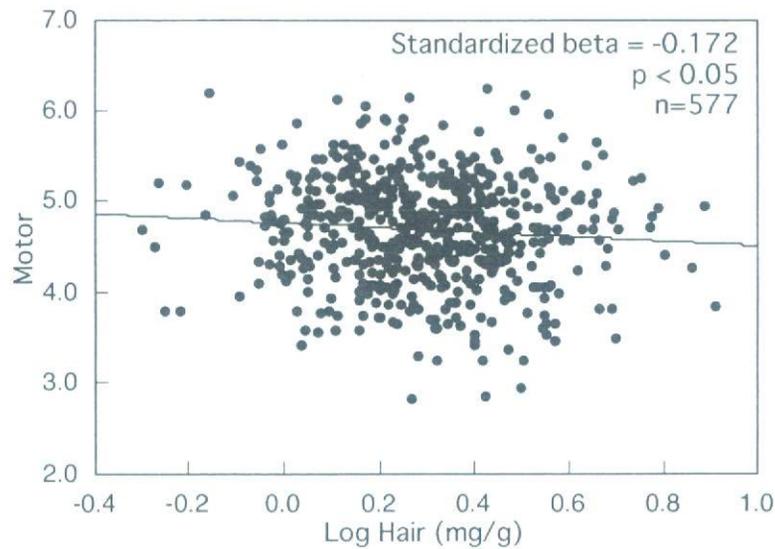


Fig. 2. NBAS 運動クラスターと母親毛髪総水銀の相関, n=577.

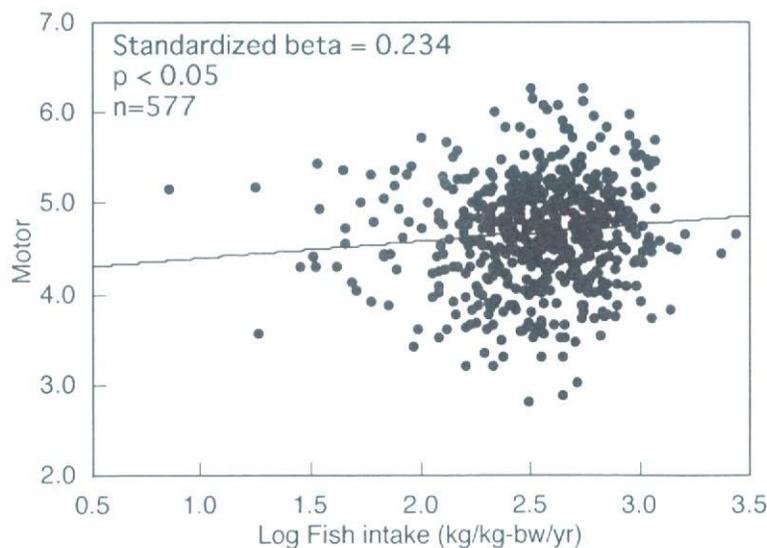


Fig. 3. NBAS 運動クラスターと母親総魚摂取量の相関, n=577.

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。今回の結果、臍帯血PCBと児の生後7ヶ月における新版K式発達検査および生後42ヶ月におけるK-ABC

との間に負の関連性が認められ、低濃度PCB曝露であっても子どもの成長と発達に影響することが示された。その特徴としては、生後7ヶ月では心理指標、特に新版K式発達検査にお

Table 5. 生後7ヶ月の発達検査の解析対象とした集団の基本的属性 (n=309)

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.3(4.2)	20	42
# 妊娠中の飲酒 (なし/あり)	233 / 76		
# 喫煙歴 (なし/中止/あり) *1	255 / 37 / 17		
# 出産形態 (自然/帝王切開)	260 / 49		
# 出生順位 (第1子/2子以降)	163 / 146		
# 児の性 (男/女)	161 / 148		
# 在胎週数 (週)	39.6(1.3)	35.6	41.7
# 出生時体重 (g)	3074(335)	2348	4176
出生時身長 (cm)	49.0(1.8)	44.0	55.0
頭囲 (cm)	33.5(1.4)	28.0	37.0
# 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	30.2(3.8)	17	39

# 重回帰分析の際の交絡要因とした。この他に、検査者、検査時月齢 (ヶ月)、家庭の収入<sup>2</sup>、授乳期間を説明変数に加え、ステップワイズにより変数を選択した。出生時身長および頭囲は出生時体重と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後、4分位に分類して解析に用いた。

Table 6. 新版K式発達検査およびBSID-II各指数と臍帯血総PCBs、母親毛髪総水銀および母親総魚摂取量との関連性 (Pearsonの相関係数)。

	新版K式発達検査				BSID-II	
	C-A	L-S	P-M	All	心理発達指数	心理運動発達指数
生後7ヶ月						
総PCBs (Log)	-0.15**	-0.12*	-0.08	-0.15**	-0.05	-0.11*
総水銀 (Log)	0.09	0.02	0.05	0.06	0.06	0.01
総魚摂取量 (Log)	0.01	-0.06	-0.03	-0.06	-0.00	0.04
生後18ヶ月						
総PCBs (Log)	-0.01	0.01	-0.02	-0.02	-0.01	0.09
総水銀 (Log)	0.03	0.00	0.06	0.05	0.01	0.07
総魚摂取量 (Log)	0.02	-0.01	0.02	0.03	0.03	0.06

\* p<0.05, \*\* p<0.01, n=365-460.

C-A (認知・適応)、L-S (言語・社会)、P-M (姿勢・運動)。

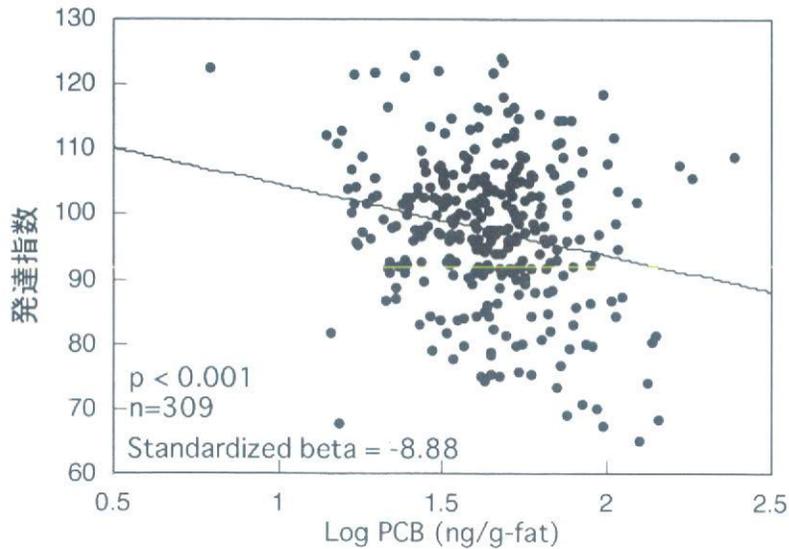


Fig. 4. 臍帯血総 PCB と新版 K 式発達検査 L-S (言語・社会) . n=309.

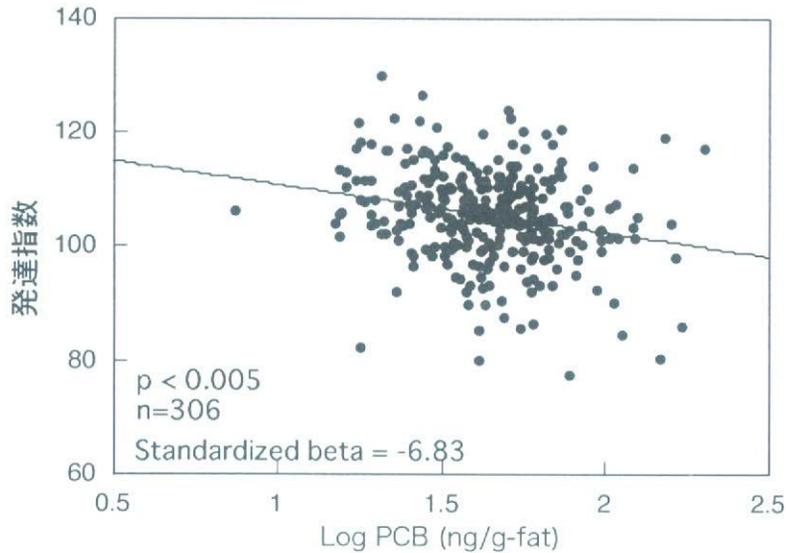


Fig. 5. 臍帯血総 PCB と新版 K 式発達検査 C-A (認知・適応) . n=306.

いて言語・社会として分類される領域で顕著な影響が観察され、生後 42 ヶ月では K-ABC の認知処理尺度で影響が観察されたことにある。

その一方で、結果に一貫性がない部分があり、解釈には注意を要すると考えられた。すなわち、新版 K 式発達検査と BSID-II は比較的相同な発達検査であるものの、両検査で等しく PCB の影響が観察された訳ではない。さらに、生後 7 ヶ月では PCB の影響が心理指標で観察されているものの、生後 18 ヶ月ではそのような現象は把握できなかった。以上の点については、新版 K 式発達検査と BSID-II は異なる検査であり、特に言語・社会領域は新版 K 式発達検査のみで抽出されているスコアであることが考えられた。また、子どもの発達はずいぶん単調では

なく、環境要因や成長と発達段階で様々な影響を受けるため、PCB の影響も見かけ上は消失したり顕著になったりする現象が考えられた。このため、子どもの成長を待って、詳細な解析を行うことが必須と考えられた。本調査では生後 66 ヶ月でアンケート法にて、子どもの社会生活能力の把握を目指すとともに、生後 84 ヶ月にて、子どもの発達や能力を、様々な方法を用いて総合的に解析することを計画している (生後 84 ヶ月の検査バッテリーについては分担研究報告書に詳細に記載した)。

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ヶ月以降の検査では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、もしくは発達検査または知能検査では検出できないことが推測された。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、就学時期にて誘発電位や事象関連電位など神経生理学的な方法を用いた解析が行われ、メチル水銀の影響が示されている。本調査でも生後84ヶ月にてフェロー諸島の方法論を参考に生理学的な検査法を採用した。

母親の魚摂取量について、NBAS 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た。この結果は、魚には不飽和脂肪酸など、こどもの脳の発達に有用と考えられる栄養素が含まれていると考えられ、栄養学的な利点を示唆するものと推測された。しかしながら、母親の魚摂取量の利点は生後7ヶ月以降の解析では観察されなかった。POPs およびメチル水銀はともに魚から摂取される。魚摂取はリスクとベネフィットの両面性を有しており、母親の魚摂取の栄養学的な視点を含めた検証が必要と考えられた。

#### E. 結論

POPs、メチル水銀などの環境由来化学物質

Table 7. BSID-II の2つの指標と新版 K 式発達検査指数との偏相関係数

BSID-II	新版 K 式発達検査			
	C-A (認知・適応)	L-S (言語・社会)	P-M (姿勢・運動)	All
生後7ヶ月 (n=456)				
心理発達指標 (MDI)	0.582**	0.278**	0.254**	0.544**
心理運動発達指標 (PDI)	0.498**	0.121**	0.728**	0.667**
生後18ヶ月 (n=458)				
心理発達指標 (MDI)	0.501**	0.569**	0.193**	0.617**
心理運動発達指標 (PDI)	0.171**	0.138*	0.494**	0.3427**

性別、検査実施月齢により調整した。\* p<0.05, \*\* p<0.01.

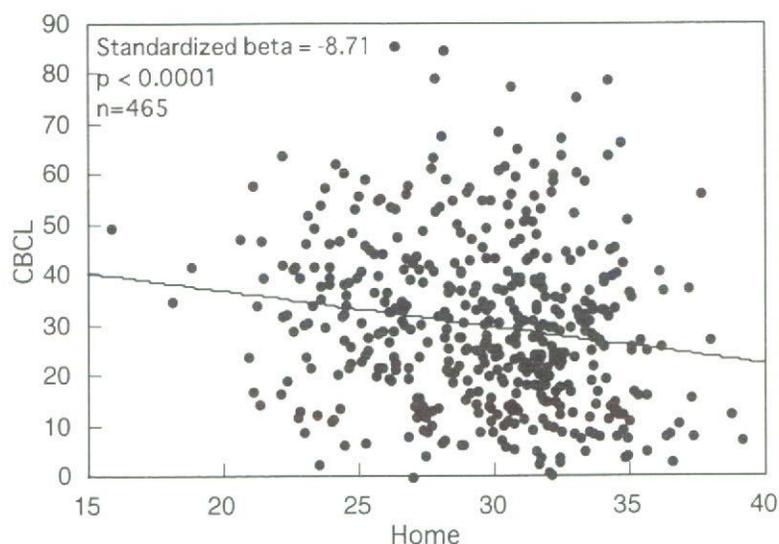


Fig. 6. 育児環境測定スコアと CBCL (生後30ヶ月), n=465.

Table 8. 生後 42 ヶ月の発達検査の解析対象とした集団の基本的属性 (n=323)

	平均 (SD)	Min	Max
# 母親出産時年齢	31.4(4.1)	20	42
# 妊娠中の飲酒 (なし/あり)	243 / 80		
# 喫煙歴 (なし/中止/あり) *1	265 / 41 / 17		
# 出産形態 (自然/帝王切開)	275 / 48		
# 出生順位 (第 1 子/2 子以降)	168 / 155		
# 児の性 (男/女)	172 / 151		
# 在胎週数 (週)	39.5(1.3)	35.6	41.9
# 出生時体重 (g)	3067(338)	2348	4176
出生時身長 (cm)	49.1(1.8)	44.0	55.0
頭囲 (cm)	33.6(1.4)	28.0	37.0
# 調査時体重 (kg)	15.3(1.6)	11.7	21.1
調査時身長 (cm)	97.1(3.3)	88.2	104.6
# 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	29.7(4.0)	15	39

# 重回帰分析の際の交絡要因とした。この他に、検査者、検査時月齢 (ヶ月)、家庭の収入<sup>2</sup>、授乳期間、幼稚園等への通園の有無、祖父祖母との同居の有無、両親の教育歴を説明変数に加え、ステップワイズにより変数を選択した。出生時身長および頭囲は出生時体重と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。

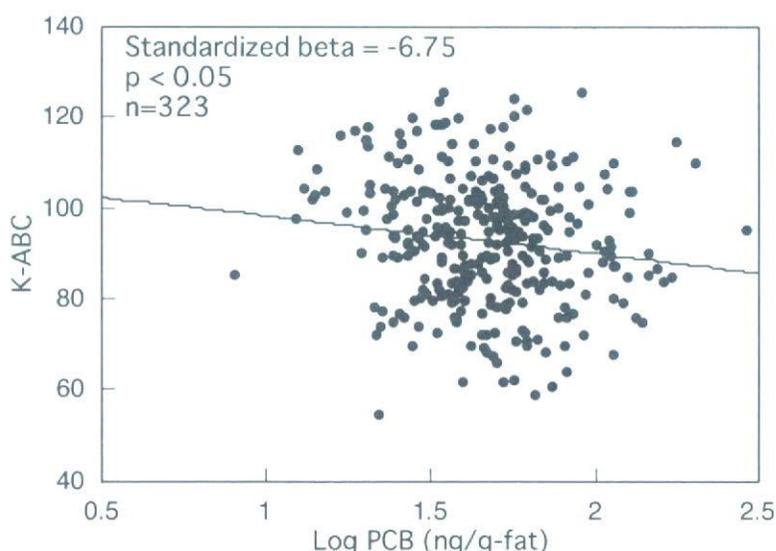


Fig. 7. 臍帯血総 PCB と K-ABC 認知処理尺度, n=323.

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 42 ヶ月の調査を終了するとともに、生後 66 ヶ月および生後 84 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、母乳 POPs の GC/MS による解析を継続した。これまでに分析を行ってきた臍帯血 PCB の結果を

まとめ、母親毛髪総水銀、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PCB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。生後7および18ヵ月にて実施した新版K式発達検査およびBSID-IIについては、生後7ヶ月の新版K式発達検査で臍帯血総PCBとの間に負の関連性が認められ、さらに生後42ヶ月のK-ABC認知処理尺度との間にも同様に負の関連性が認められた。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)メチル水銀の影響は生後7ヶ月以降の追跡調査では観察されなかった。c)PCBによる周産期曝露の影響は生後7ヶ月および42ヶ月で実施したいくつかの指標で負の関連性が観察され、周産期PCB曝露の影響が懸念された。

今後の課題として、臍帯血のみではなく母乳中POPsの曝露影響の検証(出生後の曝露の影響評価)、生後66ヶ月および84ヶ月における追跡調査における解析が必要と考えられた。特に、生後84ヶ月では子どもも成長し、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可能と期待される。その上で、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総合的な評価が必要と考えられた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Nakamura T, Nakai K, Matsumura T, Suzuki S, Saito Y, Satoh H. Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. *Sci Total Environ* 2008 (in press).

Sakamoto M, Kubota M, Murata K, Nakai K, Sonoda I, Satoh H. Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res.* 106:270-6, 2008.

Ohba T, Nakai K, Shimada M, Suzuki K, Sugawara N, Kameo S, et al. 2007. Changes in Total Mercury Concentration of Hair Subjected to Permanent Waving, Straightening or Coloring. *Tohoku J Exp Med* 21:69-78, 2008.

Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Shibata Y, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood. *Organohalogen Compounds* 69: 1953-1956, 2007.

Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Kameo S, Suzuki S, Saito Y, Shibata Y, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutants in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood. *Organohalogen Compounds* 69: 1957-1960, 2007.

Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Murata K, Satoh H. Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury and maternal fish intake, in the Tohoku Study of Child Development. *Organohalogen Compounds* 69: 2102-2105, 2007.

### 2. 学会発表

亀尾聡美, 仲井邦彦, 鈴木 恵太, 黒川修行, 島田美幸, 櫻井梢, 佐藤洋. 母体血、臍帯血及び胎盤中の有害重金属と必須微量元素 -Tohoku Study of Child Development-. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.

仲井邦彦, 村田 勝敬, 細川 徹, 堺 武男, 岡村 州博, 佐藤洋. 東北コーホート調査の到達点と課題—曝露評価の重要性を含めて—. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日. 仲井邦彦, 鈴木 恵太, 中村朋之, 櫻井梢, 島田

- 美幸, 黒川修行, 亀尾聡美, 岡村 州博, 村田勝敬, 細川 徹, 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: 母親毛髪総水銀、臍帯血PCBsと新生児行動評価の関連性. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 島田美幸, 仲井邦彦, 大葉 隆, 櫻井梢, 黒川修行, 佐藤 智恵子, 鈴木 恵太, 亀尾聡美, 佐藤洋. 胎児期におけるメチル水銀の曝露評価 - Tohoku Study of Child Development から -. 第78回日本衛生学会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 櫻井梢, 島田美幸, 鈴木 恵太, 黒川修行, 佐藤智恵子, 亀尾聡美, 仲井邦彦, 佐藤洋. 妊娠女性におけるメチル水銀摂取量の推定 - FFQを用いた試み -. 第78回日本衛生学会総会, 熊本, 2008年3月28-31日.
- 仲井邦彦, 鈴木恵太, 岡村州博, 堺武男, 細川徹, 村田勝敬, 佐藤洋. PCBおよびメチル水銀による周産期曝露と新生児行動評価. 第19回産業神経・行動学研究会, 秋田, 2007年11月10日.
- Satoh H, Shimada M, Ohba T, Kameo S, Suzuki K, Sakurai K, Kurokawa N, Murata K, Sakamoto M, Nakai K. Exposure assessment of methylmercury in the Japanese pregnant women ISTERH/NTES/HTES' 07 (the joint conference on Trace Elements in Diet, Nutrition, & Health: Essentiality and Toxicity), Crete, Greece, 2007, October 21-26, 2007.
- Kameo S, Nakai K, Shimada M, Suzuki K, Sakurai K, Kurokawa N, Satoh H. Levels of toxic heavy metals and essential trace elements in maternal blood, cord blood, and placental tissues in Japanese pregnant women. ISTERH/NTES/HTES' 07 (the joint conference on Trace Elements in Diet, Nutrition, & Health: Essentiality and Toxicity), Crete, Greece, 2007, October 21-26, 2007.
- Nakai K, Sakurai K, Suzuki K, Shimada M, Nakamura T, Kameo S, Satoh H. Fish intake and maternal plasma polyunsaturated fatty acids in pregnant women. 10th Asian Congress of Nutrition, Taipei, Taiwan, 2007, September 9-13.
- Sakurai K, Nakai K, Suzuki K, Shimada M, Nakamura T, Kameo S, Satoh H. Daily methylmercury intake estimated by food frequency questionnaire. 10th Asian Congress of Nutrition, Taipei, Taiwan, 2007, September 9-13.
- Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Shibata Y, Murata K, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutions in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, 2007, September 2-7.
- Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Kameo S, Suzuki S, Saito Y, Shibata Y, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Satoh H. The biological monitoring program of persistent organic pollutions in Japan: 2. Concentrations of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, 2007, September 2-7.
- Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Murata K, Satoh H. Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury and maternal fish intake, in the Tohoku Study of Child Development. 27th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Tokyo, Japan, 2007, September 2-7.
- 佐藤洋. 魚介類等に含まれるメチル水銀の健康リスク評価. 第18回日本微量元素学会学術集会, 福井, 2007年7月5-6日.
- 中村朋之, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 鈴木滋, 斎藤善則, 柴田康行, 佐藤洋. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 1-ダイオキシン類およびPCBs -. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.

亀尾聡美, 仲井邦彦, 中村朋之, 柴田康行, 佐藤洋. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 2 - DDT, HCH, ヘプタクロル, クロルデン, ドリン類. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.

仲井邦彦, 中村朋之, 亀尾聡美, 柴田康行, 佐藤洋. ヒト生体試料の残留性有機汚染物質モニタリング: 3 - Toxaphene と Mirex. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.

中村朋之, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 鈴木滋, 斎藤善則, 柴田康行, 佐藤洋. 母親末梢血、臍帯血および母乳中の残留性有機汚染物質 - ダイオキシン類およびPCBsについて-. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.

仲井邦彦, 中村朋之, 亀尾聡美, 柴田康行, 佐藤洋. 母親末梢血、臍帯血および母乳中の残留性有機汚染物質 - 農薬類について. 第16回環境化学討論会, 北九州, 2007年6月20-22日.

Ohba T, Nakai K, Kurokawa N, Shimada M, Suzuki K, Sugawara N, Kameo S, Satoh C, Satoh H Hair mercury concentration and hair treatment International Conference

on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Torshavn, Faroe Islands, 2007, May 20-24.

Satoh H, Suzuki K, Nakai K, Sakurai K, Kameo S, Okamura K, Hosokawa T, Murata K, Sakai T Perinatal exposure to methylmercury and PCBs in Japan International Conference on Fetal Programming and Developmental Toxicity, Torshavn, Faroe Islands, 2007, May 20-24.

仲井邦彦, 櫻井梢, 鈴木恵太, 島田美幸, 中村朋之, 黒川修行, 亀尾聡美, 佐藤洋. 周産期における化学物質曝露と子どもの発達の前向きコホート調査 - 妊娠女性の血中不飽和脂肪酸について -. 第61回日本栄養・食糧学会大会, 京都, 2007年5月17-20日.

櫻井 梢, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 島田美幸, 中村朋之, 黒川修行, 亀尾聡美, 佐藤洋. 周産期における化学物質曝露と子どもの発達の前向きコホート調査 - FFQ から推定したメチル水銀摂取量 -. 第61回日本栄養・食糧学会大会, 京都, 2007年5月17-20日.

G. 知的所有権の取得状況

なし

### III. 分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）  
分担研究報告書

84 ヶ月調査で用いる検査バッテリーについて

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）  
福土 審（東北大学医学系研究科 行動医学・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）

研究要旨

84 ヶ月における追跡調査で用いる検査バッテリーの構成を決定した。全般的知能検査を筆頭に、先行研究における知見を参考するとともに、注意集中維持、交感 - 副交感神経系の活動量などの評価を行うことを目的とした。言語、教育、文化的な要因に影響されない神経心理学的な指標の応用も考慮した。具体的には、Wechsler Intelligence Scale for Children, 3rd ed (WISC-III、知能検査)、Conner's Continuous Performance Test (CPT、注意集中維持の検査)、Boston Naming Test (BNT、語彙検査)、聴性脳幹誘発電位、事象関連電位、心拍変動解析（心電図 R-R 間隔）、身体重心動揺などから構成することとした。予備的検討として、実際に、少数ながら同一年齢の子どもを対象に予備調査を実施し、検査バッテリーとして十分に適用可能であることを確認した。

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）  
渡辺諭史（東北大学医学系研究科 行動医学分野）  
櫻井梢（東北大学医学系研究科 環境保健医学分野）

A. 研究目的

84 ヶ月（小学1年生）における追跡調査で用いる検査バッテリーの構成を検討した。6-7 歳前後の検査法としては、平成 17 年度研究報告書にすでに「就学期における子どもの発達調査で用いられる心理検査法について」と題した分担研究報告をまとめた。その報告を参考に最終的な検査バッテリーの選定を進めた。その際に、基本となる検査として知能検査を採用するとともに、メチル水銀の先行研究として Faroae 諸島におけるコホート調査を、PCB の先行研究として Oswego におけるコホート調査を参考にした。さらに、文化的な要因に影響されず、言語や教育にも影響を受けにくい客観的な指標として、神経生理学的な検査も候補とした。

B. 研究方法

海外における先行研究については、平成 17 年度研究報告書に整理して記載した通りである。

各検査法の概要は次章以下に整理して述べる。検査に際して、心理検査法では WISC を除き国内で入手することができないため、BNT、Conners' CPT は海外より入手した。脳波の記録に際して、脳波電極は横川 GE メディカル社製の Ag-AgCl 電極、脳波用生体アンプは日本電気三栄社製の 6R12 を使用した。誘発電位記録ソフトウェアには、キッセイコムテック社製の EPLYZER と BIMUTAS を使い、視聴覚刺激の呈示制御には、メディカルトライシステム社製 Multitrigger System を用いた。心電図の記録には Polar 社製 RS800sd を用いて記録し、心拍変動解析を行った。神経運動機能評価（身体重心動揺、ふるえなど）には Danish Product Development 社製 CATSYS2000 を用いた。

C. 結果と考察  
全般的知能検査