

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

知能検査として、WISC-IIIを採用した。生後42ヶ月の検査ではK-ABCを用いていたが、知能をより詳細に測定するにはWISC-IIIが適切と判断した。WISCはウェクスラー (David Wechsler)によって作られた知能検査法であり、初版が1949年に、改訂版が1974年に、第2版は1979年に、そして第3版が2003年に発行されており、現在はわが国でもWISC-IIIが用いられている。

一人ひとりの子どもの全体的知能水準だけでなく、知能の個人内差について言語性知能と動作性知能の側面から表現し知能構造を明らかにする特色があり、子どもの持つ知能について詳しく調べることができることから世界中で広く使用される。検査は、6つの言語性検査(知識、類似、算数、単語、理解、数唱)と7つの動作性検査(絵画完成、符号、絵画配列、積木模様、組み合わせ、記号探し、迷路)の13の下位項目検査によって構成される。結果は、偏差IQ(平均100、SD 15)によって表され、言語性IQ、動作性IQおよび全検査IQ(言語性検査と動作性検査を合わせたもの)という3種類のIQが算出されるほか、4種類の群指数(言語理解、知覚統合、注意記憶、処理速度)によっても表される。所要時間は概ね60-70分程度と考えられる。調査に先立ち、WISC-IIIを含む検査法については、ボランティア児にて試験的に検査を実施した。その際の様子をFig. 1.に示す。

言語機能に関する検査

・ Boston Naming Test (BNT) (語彙発達検査)

語彙に関する検査でBNT方式(児童用)は日本にはなく、海外より輸入し入手した。Faroe諸島におけるコホート調査ではBNTが用いられ、メチル水銀の曝露影響を評価する上で鋭敏な指標であることが報告されている。BNTは原版は英語で作られたものであるが、Faroeなどで実施された際には、現地フェロー語に直訳され用いられた。心理検査では信頼性、妥当性、再現性などの予備検討を行い、一定の母集団を対象に基礎データを取得し標準化作業を実施した後に用いられることが多いが、Faroeではそのような手続きは踏まれていな

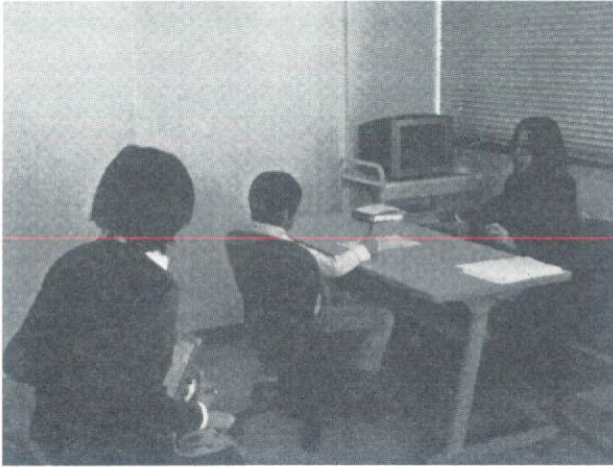
い。84ヶ月の追跡調査でも、直訳により日本語化して用いることとした。絵の中には日本人に馴染みのない、「首つり」、「プレッツェル」、「リース」、「ビーバー」、「イグルー」、「ドミノ」、「ノッカー」、「くち輪」、「ユニコーン」、「ラッチ」、「くびき」、「つる棚」などが含まれるが、原法に忠実に従って実施することとした。

注意機能に関する検査

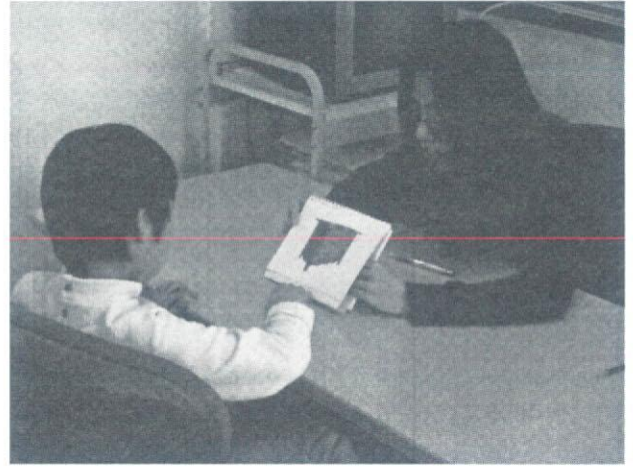
・ Conners' Continuous Performance Test (CPT)

CPTの概念は、1956年のRosvoldらの提唱による。それ以降、様々なCPTが報告されわが国でもいくつかの実施例が散見されるものの、商業的に入手できるものはない。このため本調査では米国で標準化が行われているConners' CPT IIを用いた。Connersらは1967年にCPTが注意および学習困難を測定する上で有用であり、また多動児の薬物処方の効果判定に鋭敏であることを示し、Conners' CPT II(以後、簡単にCPTと略す)の設定にいたっている。このCPTでは、X以外の文字が表示された時にスペースバーを押す作業課題を課し、その際の反応時間やエラー率を見るものである。特徴として、全体が6ブロックに分かれ、それぞれ20文字からなる3つのサブブロックから構成される(20文字 x 3サブブロック x 6ブロック = 360文字)。1つの文字の提示時間は250ミリ秒であり、文字の提示の間隔は1、2および4秒でブロック間で変化する。所要時間は14分程度であり、対象は6歳以上である。14分間に渡り単調な作業を行う必要があるため、注意力を維持することが求められることから、注意維持機能が測定される。結果は反応時間(正答、誤答)、正答/誤答率、評価点、Tスコアなどで表示される。

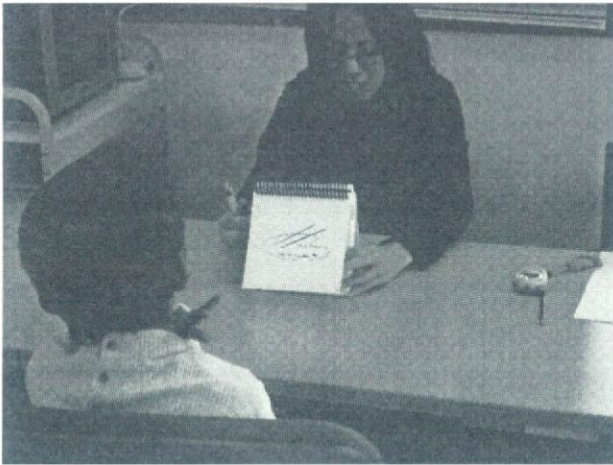
小学1年生で14分間に渡る注意集中の維持が可能かが懸念されたため、予備的検討の目的で7名の健康なボランティア児(7歳児)に参加してもらい、CPTを実施した(Fig. 1.)。その結果、全員が作業を完遂できたことを確認した。また、参考までに軽度発達障害(アスペルガー症候群)と診断されている児とその両親の協力を得てCPTを行ったケースでは、10分ほどで作業が中止となった(中止の場合はスコアが得られずNAとなる)。このような中止とな



A. 全体の検査風景 (WISC を実施中)。すべての検査は希望があれば家族立ち会いの元を実施する。



B. WISC の実施風景。間違いさがしの課題を実施中。WISC の所要時間はおよそ 60 分。



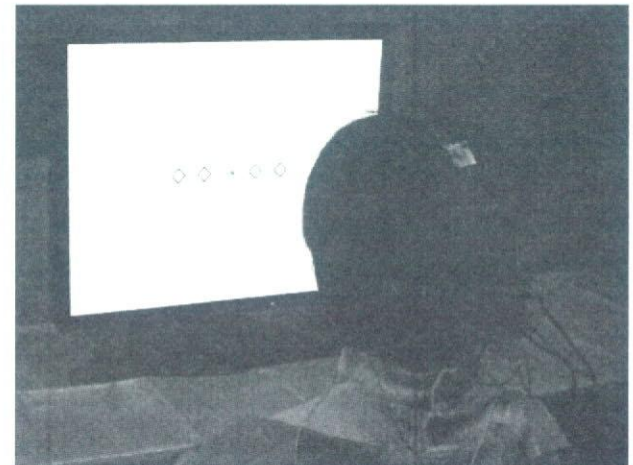
C. BNT の実施風景。日本では馴染みのない絵も出てくるが、原法に忠実に実施した。



D. CPT の検査風景。アルファベットの文字が提示されたらキーを押す課題であるが、文字が X の場合のみ押ししてはいけない。



E. 聴覚誘発電位の測定風景。刺激音は左右のヘッドフォンから提示した。



F. 事象関連電位の測定風景。被験児は両手にボタンを持ち、→の方向を押して応答する。ただし X の図形が同時に示された場合は押ししてはいけない。

Fig. 1. 84 ヶ月調査で使用するいくつかの検査法。調査開始前に、予備調査として実施した。(写真については、家族の同意を得て掲載した)。

るケースは調査でも遭遇すると考えられ、データ処理については検討の余地があるものと思われた。

### 神経生理学的検査

#### ・聴性脳幹誘発電位

聴性脳幹誘発電位 (Auditory Brain stem Evoked Potential, ABEP) の測定を実施する。ABEP は、聴覚神経系を刺激することによって得られる脳幹部での電位変化を頭皮上から記録したものである。蝸牛神経および脳幹部聴覚経路系の反応であり刺激 (音刺激) から 10 ミリ秒の間に発生する電位により構成される。ABEP は、検査時の状態 (意識化または睡眠時) の影響を受けにくく、また、各波形の起源も明らかにされていることから診断的価値が高く、乳幼

児の聴覚障害のスクリーニングや脳幹の障害等の診断などに利用されている。

本調査では、70 dB のクリック音 (反対側は 40 dB ホワイトノイズによりマスキング) を用い、刺激頻度 20 Hz、2000 回の刺激呈示により測定を行った。予備調査にて 7 名のボランティア児にて測定を行ったところ、Fig. 2. に示すような波形が得られ、聴性脳幹誘発電位の測定が可能であることを確認している。

#### ・事象関連電位

誘発電位が外部からの物理的刺激に対する自動応答としての脳電位反応であるのに対して、事象関連電位は刺激に対する認知的評価に伴って生じる電位反応を指す。ある特定の事象に関して何らかの判断や意味づけを行う際に生じる

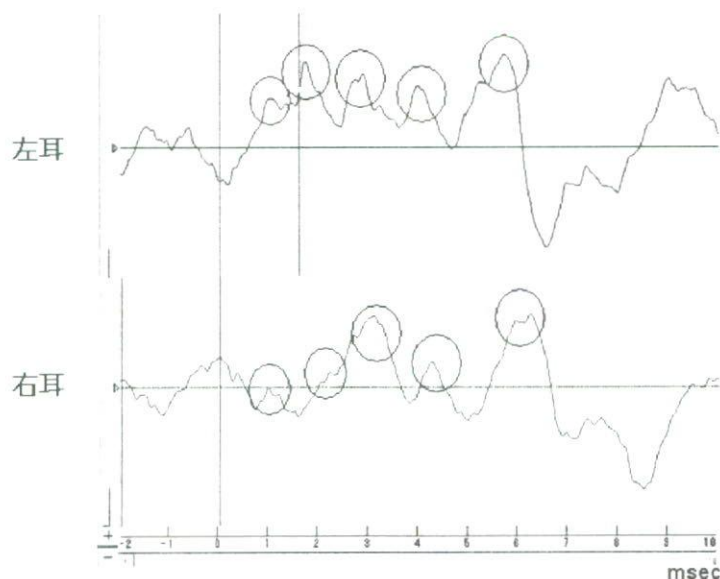


Fig.2. 84 ヶ月児での聴性脳幹誘発電位の測定例.

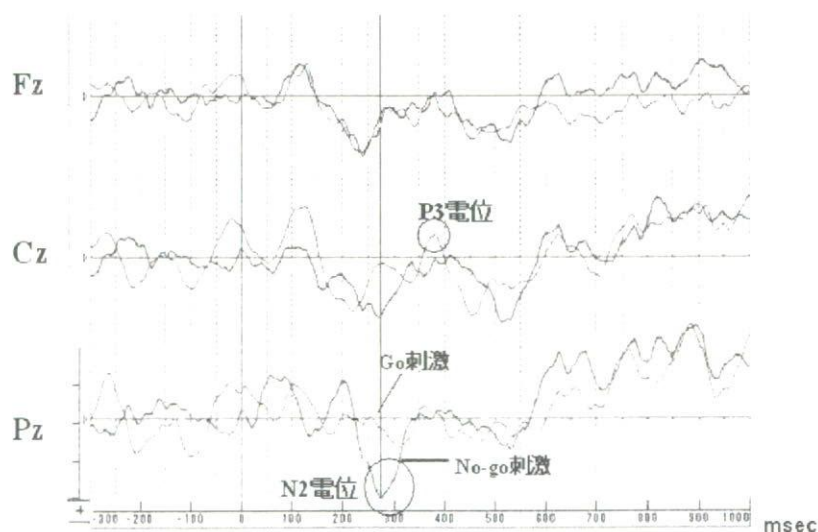


Fig.3. 84 ヶ月児での事象関連電位の測定例.

ことから、認知的な働きや脳の情報処理過程を反映するものと考えられる。各成分と脳の働きとの対応が明らかにされていることから、刺激の予期、刺激の物理特性の処理、知覚・注意・判断といった認知活動、運動反応の出力まで、脳の情報処理過程を時系列に沿って分析できる利点をもつ。

本調査では、注意制御の機能成熟の発達差を反映するとされる Go/No-go 課題中の事象関連電位の測定を実施する。Go/No-go 課題とは、継時的に呈示される刺激に対してボタン押し反応を求める状況下で、少数の不適切な刺激に対してボタン押しの抑制を求める課題のことである。この課題中に現れる事象関連 N2 電位の大きさは、反応抑制を反映するとされており、7 歳から 15 歳の間にかけて漸進的に機能が成熟する注意制御の発達差と有意に相関することが示されている。Fig. 3. に上記と同様に測定例を示す。

#### ・心拍変動解析

心拍動の変動は心血管系の恒常性機能の重要な徴候である。周期的な要因によって生起する心拍変動を統計的に定量するためには時系列解析を用いることが一般的である。これに加え、周波数分析を含む心拍変動スペクトル解析を行うことにより心臓の自律神経系活動を量的に評価することができる。時系列データを周波数分解することにより、高周波成分 (HF) と低周波成分 (LF) が得られるが、これらは副交感神経および交感神経の活動性をそれぞれ反映すると考えられている。本調査では心拍の RR 間隔の時間平均、標準偏差や変動係数、また HF と LF などの指標を解析する計画である。

心拍変動の解析に際しては、心電図の導出が必要となるが、これには標準化された条件下で高い再現性が得られることから、測定条件を一定にする必要がある。そのため、測定場所は温度、湿度や照度などが一定に制御されている脳波測定用防音室内とする。対象者に脳波記録用

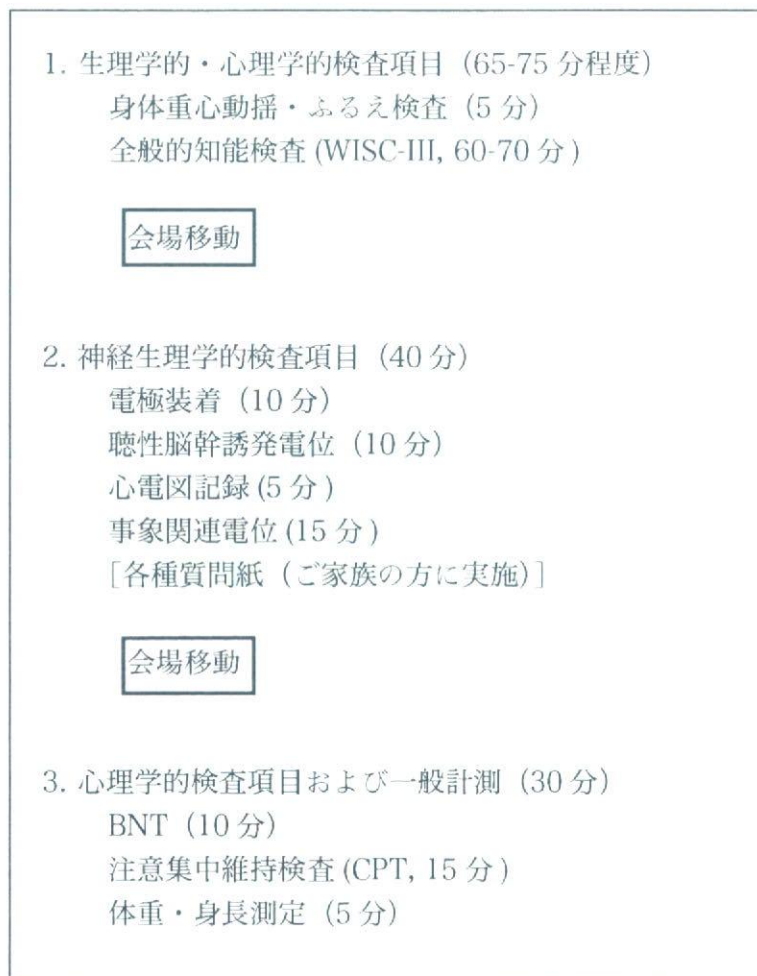


Fig.4. 84 ヶ月の児を対象とする追跡調査検査バッテリーとその流れ。

電極を装着し、はじめに横臥位にて聴性脳幹誘発電位を測定する。その測定後に心拍動を記録することとした。今回使用する心電図計は信号を無線で送信し受信するタイプであり、心電図用電極は脳波用電極装着時に一緒に装着することとした。心拍動は約5分程度記録し、記録されたデータから体動やノイズによる影響の少ない100個程度の測定値を解析に用いることとした。

・神経運動機能評価（身体重心動揺、ふるえなど）  
神経運動機能検査は従来より環境有害因子のリスク評価法の一つとして用いられてきており、Faroe 諸島におけるコホート調査でも有用性が示されている。本調査では、CATSYS2000を用いて身体重心動揺およびふるえ（tremor）の測定を計画する。

身体重心動揺検査では、身体の重心を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ものであり、開眼または閉眼で約1分間直立姿勢を維持するものである。今回は開眼での検査とする。ふるえ検査は、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。利き手および非利き手でそれぞれおれ16.4秒間測定し、平均ふるえ強度およびふるえの中心周波数を算出する。

#### D. 結論

84ヶ月の追跡調査で用いる検査バッテリーを決定した。検査実施の順番も考慮したリストをFig. 4に示した。検査バッテリーを構成するものは、全般的知能検査としてWISC-III、注意集中維持の検査としてCPT、語彙検査としてBNT、神経生理学的検査として、脳波測定を聴性脳幹誘発電位および事象関連電位、交感—副交感神経系の活動量の把握として心拍変動解析、神経運動機能評価法としてCATSYSを選択した。以上の検査について、実際に7歳のボランティア児にて予備的に実施したところ、いずれの検査も十分位実施可能であることを確認した。

#### E. 研究発表

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

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.

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, 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.

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.

#### F. 知的所有権の取得状況

なし

## 臍帯血中の PCB 分析の結果について

分担研究者 斎藤善則（宮城県保健環境センター 環境化学部 部長）  
岡村州博（東北大学医学系研究科 周産期医学分野 教授）  
仲井邦彦（東北大学医学系研究科 環境保健医学分野 准教授）

### 研究要旨

出生コホート調査における最初の曝露評価作業として臍帯血 PCB の全異性体分析を高分解能ガスクロマトグラフ／高分解能質量分析計（HRGC/HRMS）により実施してきた。その結果、中央値 48.7 ng/g-fat（最小 11.7、最大 274.5）であった。臍帯血 PCB 濃度に影響しうる要因を検討した結果、母親年齢、出産歴、母親魚摂取量、母親 BMI、妊娠期間中の体重増などの要因が抽出された。母親年齢は、塩素数 3 以上の同族体で正に相関し、出産歴は塩素数 3 から 8 までの同族体で負の相関であった。母親の魚摂取量は、塩素数 4 から 6 までの同族体のみで正の軽度の相関が観察された。その他に、母親 BMI は塩素数 7 から 10 の同族体で正の、妊娠期間中の体重増は塩素数 3 以上の同族体で負の相関が観察された。PCB 曝露を軽減する方策として魚摂取の抑制が考えられるものの、塩素数が大きい異性体では母親魚摂取量と臍帯血 PCB との関連性は明確ではなく、妊娠に関連した体内脂肪代謝の変動や、体内半減期の長さなどが関与するものと考えられた。魚の栄養学的な利点を生かしつつ、曝露を軽減するための食事指導法の開発を目指した研究が必要と考えられた。

### 研究協力者

中村朋之（宮城県保健環境センター）  
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

Tohoku Study of Child Development (TSCD) は、POPs による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、曝露評価作業として、臍帯血 PCB の全異性体分析を進めてきた。これまでに 356 件にて臍帯血の分析を終えたので、そのまとめを行った。

さらに、臍帯血 PCB 濃度に影響しうる要因を明らかにするため、重回帰モデルによる解析を行った。仮に臍帯血 PCB が子どもの成長と発達と関連することが示された場合、妊娠女性もしくは妊娠を予定している女性の曝露を軽減することが必要である。特に、魚摂取量がどの程度影響するかについて検討を行った。

なお、臍帯血を用いた化学分析において当初

は PCB 全異性体分析に加え、ダイオキシン類の分析も行っていたが、両者の間にきわめて高い相関があることが判明したため（平成 16 年度分担研究報告書）、その後は PCB 分析に研究上の資源を集中した。本稿では臍帯血 PCB について報告する。また、現在は出生後の曝露評価および PCB 以外の POPs 曝露評価を目指しており、母乳中 POPs の HRGC/HRMS 分析を進めている。その途中経過は平成 18 年度分担研究報告書に記載しているが、いずれ結果をまとめたい。

### B. 研究方法

調査において母親の同意を得て採取した臍帯血を用いて、HRGC/HRMS による測定を行った。臍帯血の採取に際しては、臍帯より新生児が離れた後、抗凝固剤としてヘパリンを用いてガラス瓶に直接採取した（シリンジ等を用いていない）。全血の状態にて -80°C にて凍結し、分析

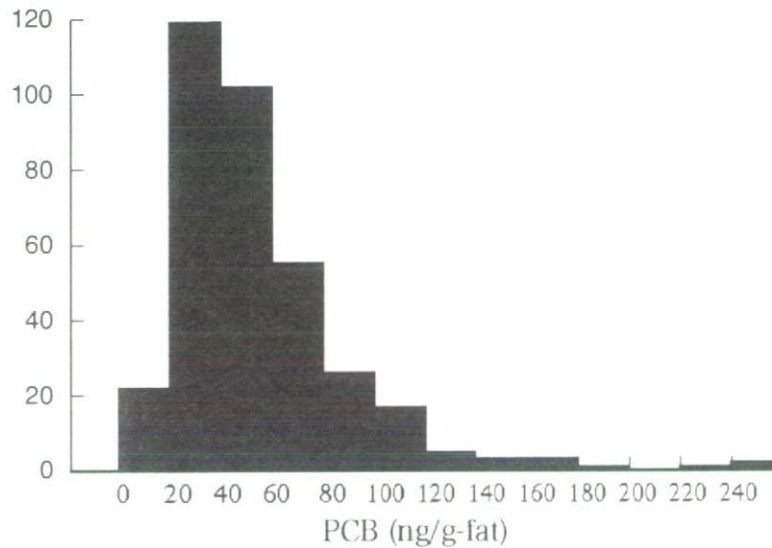


Fig. 1. 臍帯血総 PCB の度数分布 (n=356).

まで保管した。HRGC/HRMS による化学分析作業はいであ株式会社（東京都）に委託して実施した。化学分析の方法は平成 16 年度分担研究報告書に詳述した。交絡要因について、母親魚摂取量は半定量式食物摂取頻度調査を行い、「過去 1 年間の摂取頻度と一回当たりの摂取量」を聞き取って推定した。妊娠期間中の飲酒の有無も食物摂取頻度調査用紙に含まれるアルコール類への回答から算定した。妊娠期間中の喫煙については、喫煙なし、以前に喫煙していたがすでに止めた、妊娠を機に喫煙をやめた、妊娠中も喫煙をした、のうち、前の 2 項目を「喫煙なし」、残りの 2 項目を「喫煙あり」として解析した。母親の BMI は妊娠前の体重と身長から算出し、妊娠期間中の体重増はカルテから得た出産直前の体重から算出した。

### C. 結果

臍帯血総 PCB の濃度 (n=356) は、湿重量換算で中央値 120.1 pg/g-wet (最小 25.1、最大 800.3)、脂肪重量換算で中央値 48.7 ng/g-fat (最小 11.7、最大 274.5) であった。脂肪重量換算した総 PCB の度数分布を Fig. 1. に示した。塩素数 1 から 10 までの同族体、総 PCB などの中央値、最小値および最大値を Table 1 にまとめた。

臍帯血 PCB 濃度に影響を与える要因を検討するため、母親年齢、出産歴（第 1 子／第 2 子以上）、母親総魚摂取量 (kg/kg-bw/yr)、喫煙（あり／なし）、飲酒（あり／なし）、母親 BMI、妊娠期間中の体重増加 (kg) を説明変数として、重回帰モデルにより解析した。Table に同族体 PCB、総 PCB、および塩素数 7-9 の高度塩素化

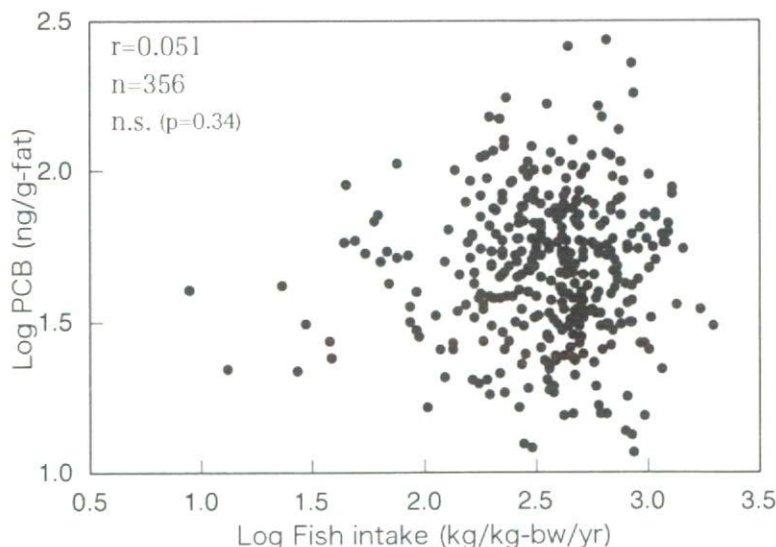


Fig. 2. 母親の総魚摂取量と臍帯血総 PCBs の関連性 (Pearson's  $r$ ).

Table 1. PCB 同族体濃度 (ng/g-fat)

	中央値	最小	最大
MoCB	0.02	0.00	0.26
DiCB	0.22	0.09	1.73
TrCB	0.83	0.21	3.62
TeCB	3.35	0.65	19.70
PeCB	6.88	1.39	41.82
HxCB	22.54	5.04	140.34
HpCB	11.48	2.13	68.51
OcCB	1.97	0.38	12.72
NoCB	0.22	0.05	1.61
DeCB	0.11	0.03	1.11
Σ PCB	46.68	11.69	274.51
CL1-3	1.08	0.37	4.79
CL 4-6	33.17	8.25	189.59
CL 7-9	13.86	2.56	82.56

CL1-3：塩素数 1-3 同族体の和、CL 4-6：塩素数 4-6 同族体の和、7-9：塩素数 7-9 同族体の和。

PCB について、自由度調整 R2 および調整  $\beta$  の値をまとめた。なお、魚摂取量および PCB 濃度 (ng/g-fat) は対数変換を行って解析に用いた。

#### D. 考察

臍帯血総 PCB の濃度について、既報に比較してほぼ同等の結果が得られた。例えば、Fukata らは国内 2 カ所で 32 名の母親より臍帯血を得て、血清中の総 PCB 濃度は平均 63.8 ng/g-fat (23.3 SD) であることを報告している (Environ Health Perspect 113:297-303,

2005)。

PCB の体内負荷量に関連する要因として、年齢および魚摂取量が指摘されており、女性の場合にはさらに出産歴や授乳が関与すると考えられる。今回の重回帰モデルによる検討でも、母親年齢は塩素数 3 以上の同族体の臍帯血中濃度と正に相関し、年齢に伴う母親の体内負荷量の増加を反映するものと考えられた。出産歴も塩素数 3 から 8 個の同族体の同族体濃度と負に相関しており、PCB が胎盤および授乳を介して児に移行した結果と推測された。塩素数 1 および 2、ならびに塩素数 9 および 10 の同族体では出産歴との関連性は見いだされなかったが、この理由として、これらの同族体では濃度が低く測定誤差などが大きかったためか、それとも塩素数に関連した現象なのか、明らかではない。母親の妊娠中の喫煙習慣と臍帯血 PCB 濃度との間に統計学的な関連性は見られなかった。飲酒も塩素数 3 の同族体を除いて、同様な結果であった。母親 BMI は塩素数が小さな同族体では正の相関を示す傾向があるものの、塩素数増加に伴って負の相関が認められた。さらに、妊娠期間中の体重増は塩素数が 2 以上の同族体では負の強い相関が認められた。半減期が長い異性体では、摂取量が一定であるならば、体重増による体内脂肪量の増加にともなって希釈効果が起こり、そのために児に移行する PCB 量も減少した可能性が示唆された。

PCB など POPs の主要な曝露源は魚と考えられており、PCB 曝露を軽減するには魚摂取

Table 2. PCB 同族体濃度に及ぼす要因 (調整  $\beta$  を表示)

	MoCB	DiCB	TrCB	TeCB	PeCB	HxCB	HpCB	OcCB	NoCB	DeCB	Σ PCB	CL7-9
自由度調整 R2	.00	.02	.14	.19	.16	.20	.24	.31	.27	.25	.21	.25
母親年齢	-.00	.04	.11***	.20***	.17***	.23***	.27***	.33***	.29***	.28***	.23***	.28***
出産歴	.03	.01	-.05***	-.08***	-.08***	-.08***	-.06***	-.04**	-.02	-.00	-.07***	-.06***
魚摂取量	.02	-.00	.06	.12**	.12**	.09*	.07	.06	.05	.05	.09*	.08
喫煙 (あり)	.05	.03	-.02	.01	-.01	.04	.04	.03	.02	.03	.03	.04
飲酒 (あり)	.01	.02	.03*	.02	.03	.02	.01	.02	.02	.03	.02	.02
BMI	.18	.11*	.09	.09	.05	-.06	-.12*	-.17**	-.20***	-.23***	-.05	-.13*
体重増加	-.00	-.03	-.16***	-.14***	-.15***	-.17***	-.18***	-.17***	-.17***	-.17***	-.16***	-.18***

母親年齢、出産歴 (第 1 子/第 2 子以降)、母親総魚摂取量 (kg/kg-bw/yr)、母親 BMI、妊娠期間中の体重増 (kg)、喫煙 (非喫煙/妊娠をやめた & 妊娠中喫煙)、飲酒 (なし/あり) を説明変数 (固定) とし、重回帰モデルにより解析した。PCB 濃度 (ng/g-fat) および魚摂取量は対数変換した。n=352。



の抑制が有効と考えられる。しかしながら、本調査の結果は魚摂取量と臍帯血PCBとの間に高い関連性は見いだされず、Fig. 2. に示したように母親総魚摂取量とPCBとの散布図でも有意な関連性は認められない。以上の結果を単純に解釈すれば「魚摂取量を減らしても臍帯血PCBを下げる効果は期待できない」ことが示唆される。この理由について、第一に今回用いた半定量式食物摂取頻度調査の特徴と限界が考えられた。食事調査では「過去1年間」について聞き取っているものの、半減期が長い異性体ではもっと長期間にわたる聞き取り調査が必要かもしれない。また、このような質問紙調査の結果では定量的な解析には限界があると考えられる。第二に妊娠期間には体内の脂質代謝が大きく変動し、母親の体内に蓄積したPCBの動態になんらかの変化が生じていた可能性も考えられた。本報告書の総括報告書でも述べられているように、胎児期PCB曝露に関連して発達指数などの低下が示されており、PCB曝露を軽減する方策を具体的に検討する必要があると考えられる。PCBの主要な曝露源は魚であると仮定するならば、どのような魚にどのPCB異性体が多く含まれているのか、各異性体の体内半減期はどれくらいなのか。そのような基本的な資料が必要と考えられた。魚には必須不飽和脂肪酸を含め栄養学的に価値の高い成分も含まれている。魚の利益と不利益をよく考慮した摂取法に関する研究開発が求められている。

## E. 結論

臍帯血PCBについて、これまでの分析結果をまとめた。さらに、臍帯血PCB濃度に関連する要因を検討し、母親年齢、出産歴、魚摂取量、BMIおよび妊娠期間中の体重増などが関連することを明らかにした。PCB曝露を軽減するには魚摂取量の抑制が有効と考えられるものの、魚摂取量と相関しない同族体が認められた。これらの同族体は高度塩素化PCBなど、有害性が指摘されているものも含まれている。PCBの体内半減期などを考慮した上で、魚摂取との関連性を明らかにすること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).

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.

### 2. 学会発表

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.

Nakai K, Nakamura T, Suzuki K, Shibata Y, Murata K, 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. 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 pollutants 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.

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。

G. 知的所有権の取得状況

なし

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

母体血、臍帯血、胎盤中の有害重金属および必須微量元素

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 准教授）  
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

胎児期における低濃度重金属曝露の影響を検討するため、難分解性有機汚染物質（POPs）と並行して、重金属の分析を実施した。本報告では、対象者の母体血、臍帯血および胎盤中の有害重金属濃度と微量元素濃度を測定し、有害重金属の胎児期曝露レベルを明らかにすること、有害重金属に対する胎盤関門のかかわり、有害重金属と必須微量元素との関連を検討すること、さらに有害重金属の一つの例として鉛曝露と出生時体重との関連性を検討することを目的とした。有害重金属としてカドミウムや鉛に加え、ヒ素、スズ、アンチモンおよびビスマスの分析を実施しその曝露レベルを検討した。必須微量元素としては、銅、亜鉛およびセレンを分析した。生体サンプル中の各元素はICP-MS装置により分析を行った。カドミウム、鉛およびヒ素は、母体血、臍帯血および胎盤の全ての試料において検出された。このうち鉛は、これまでの諸外国および日本での報告に比べて低濃度であった。アンチモン、スズおよびビスマスは、近年、鉛フリーはんだの原料として使用されているが、母体血と臍帯血では定量下限値以下のものが多く、本研究の対象者では曝露レベルは高くないことが示された。次に、母親から胎児への有害重金属の移行性を検討した。臍帯血鉛濃度は、母体血とほぼ同程度の値を示し、母体血と臍帯血鉛濃度の間に正の相関が観察され、これまでの研究でも指摘されているように、鉛は胎盤関門を通過し胎児側へ移行していることが明らかとなった。ヒ素についても同様な傾向が観察され、ヒ素も胎盤関門を通過することが示唆された。重金属の児への影響として、鉛の出生時体重への影響を検討したが、鉛濃度と児の出生時体重との間に関連性は観察されなかった。

研究協力者

亀尾聡美（東北大学医学系研究科 環境保健医学分野）

A. 研究目的

本研究では、対象者の母体血、臍帯血および胎盤の有害重金属濃度と微量元素濃度を測定し、有害重金属の胎児期曝露レベルを明らかにすること、有害重金属に対する胎盤関門のかかわり、有害重金属と必須微量元素との関連を検討すること、さらに有害重金属の一つの例として鉛（Pb）曝露と出生時体重との関連性を検討することを目的とした。

有害重金属の一つであるPbの毒性に関しては、古くから小児性Pb中毒症や乳児のPb脳

症などの事例が知られている。これらの症状が起こるのは、Pbが胎盤関門・脳血液関門を通過しやすいためであり、血中Pb濃度が高いほど、児の知能指数が低いなどの報告がある。胎児期のPb曝露の影響について継続的な調査が必要であると考えられた。今回の報告でも、母体血から胎盤および臍帯血へのPbの移行性、さらに喫煙との関連性などについても検討を試みた。

その他に、カドミウム（Cd）は多様な毒性を有しているとされ、低濃度のCd曝露による健康影響が懸念されている。特に、日本は土壤中のCd濃度が高く、作物に移行することにより食品を介したCd曝露があるといわれている。

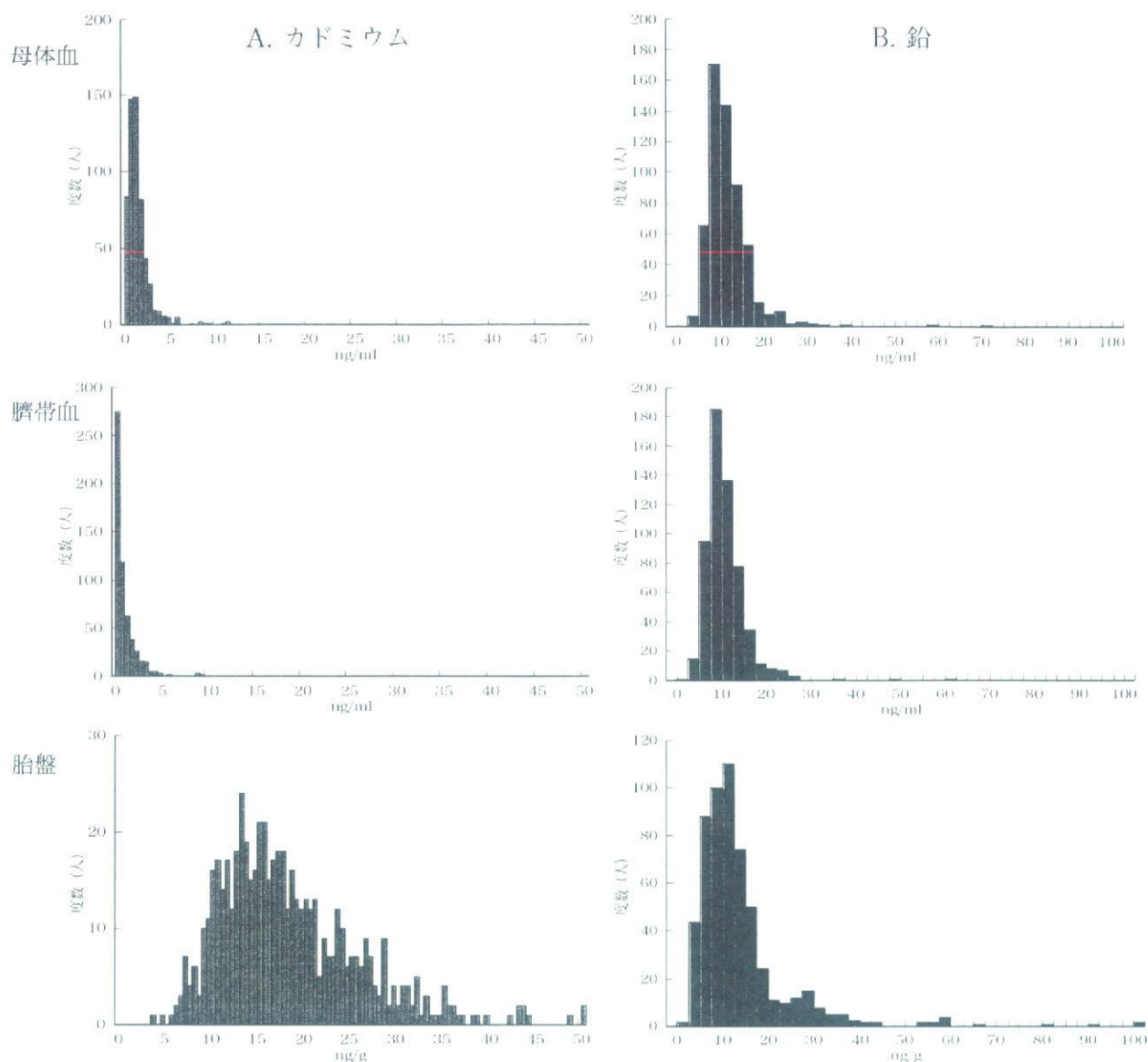


Fig. 1. カドミウム (A) と鉛 (B) のヒストグラム

さらに、ヒ素 (As) は、海藻などの海産物からの食品由来の曝露が懸念されている。日本人は、海藻を食する機会が多いため、妊娠中も As に曝露されている可能性があり、母体血および臍

帯血の As についても検討した。

## B. 研究方法

本研究の対象は Tohoku Study of Child

Table 1. 母体血、臍帯血および胎盤中の各元素濃度

	母体血 (ng/ml)		臍帯血 (ng/ml)		胎盤 (ng/g)	
	中央値	範囲	中央値	範囲	中央値	範囲
Cu	1284	501-2155	511	244-1430	705	443-1419
Zn	4771	2707-8889	2007	1104-8209	9100	6772-17382
Se	176	93-323	192	74-376	295	172-504
Cd	1.2	0.1-11.2	0.5	0.1-10.5	17	3.5-51.5
Pb	10.9	3.1-70.2	9.9	3.66-61.6	11.3	2.1-125
As	4.1	0.5-17.6	3.7	0.5-22.4	4.4	1-17.5
Sn	nd		nd		11.9	1-67.7
Sb	nd		0.4	0.15-11.0	nd	
Bi	nd		nd		nd	

Table 2. 各元素の母体血、臍帯血、胎盤中濃度の関係

Element	Material compared	r	p
Cu	Maternal blood - cord blood	-0.031	ns
	Maternal blood - Placenta	0.164	<0.001
	Placenta - cord blood	0.131	0.0016
Zn	Maternal blood - cord blood	0.012	ns
	Maternal blood - Placenta	0.023	ns
	Placenta - cord blood	0.037	ns
Se	Maternal blood - cord blood	0.228	<0.001
	Maternal blood - Placenta	0.202	<0.001
	Placenta - cord blood	0.259	<0.001
Cd	Maternal blood - cord blood	0.074	ns
	Maternal blood - Placenta	0.260	<0.001
	Placenta - cord blood	0.073	ns
Pb	Maternal blood - cord blood	0.428	<0.001
	Maternal blood - Placenta	0.162	<0.001
	Placenta - cord blood	0.256	<0.001
As	Maternal blood - cord blood	0.192	<0.001
	Maternal blood - Placenta	0.235	<0.001
	Placenta - cord blood	0.555	<0.001

Development (TSCD) の登録者のうち、母体血、臍帯血および胎盤の全ての試料が揃っている対象者 (N=578) の各サンプルである。インフォームドコンセントを得た後、妊娠 28 週前後に母体血を、分娩時に臍帯血および胎盤を採取し、分析まで  $-80^{\circ}\text{C}$  にて保存した。食事調査 (半定量式食物摂取頻度調査: FFQ)、喫煙歴調査などのアンケートを実施した。出生時体重は病院カルテより記載した。母体血全血 (以下母体血)、臍帯血全血 (以下臍帯血)、胎盤の重金属分析は、保存サンプルをマイクロウェーブ灰化装置を用いて硝酸分解した後、誘導結合プラズマ質量分析 (ICP-MS) 装置により実施した。分析対象とした元素は、銅 (Cu)、亜鉛 (Zn)、セレン (Se)、Cd、Pb、As、スズ (Sn)、アンチモン (Sb)、およびビスマス (Bi) である。各元素間の相関は、値を対数変換した後に相関係数 (Pearson) を算出し評価した。母体血および臍帯血 Pb 濃度と出生時体重との関連については重回帰分析により実施した。喫煙との関連については Pb 濃度の四分位による比較により行った。

### C. 結果

#### 各元素濃度

サンプル中の各元素濃度 (中央値) は、以下の通りであった。母体血: Cu, 1284 ng/ml;

Zn, 4771 ng/ml; Se, 176 ng/ml; Cd, 1.2 ng/ml; Pb, 11 ng/ml; As, 4 ng/ml、臍帯血: Cu, 511 ng/ml; Zn, 2007 ng/ml; Se, 192 ng/ml; Cd, 0.5 ng/ml; Pb, 10 ng/ml; As, 3.7 ng/ml、胎盤: Cu, 705 ng/g; Zn, 9100ng/g; Se, 295 ng/g; Cd, 17 ng/g; Pb, 11 ng/g; As, 4.4 ng/g (Table 1)。母体血、臍帯血および胎盤中の Cd と Pb の分布 (ヒストグラム) を Fig.1. に示した。

Cd、Pb および As は、母体血、臍帯血および胎盤の全ての試料において検出された。しかしながら、Pb はこれまでの諸外国および日本での報告に比べて低濃度であることが明らかとなった。Sb、Sn および Bi は、近年、Pb フリーはんだの原料として使用されているが、定量下限値以下のものが多く、その曝露レベルは高いことが示された。有害重金属のうち Cd は、母体血よりも臍帯血において低い濃度であった。

#### 母体血と臍帯血および胎盤の元素濃度の関係

母体血、臍帯血および胎盤の各元素濃度の相関を調べた (Table 2)。母体血および臍帯血 Pb の間には、有意な正の相関 ( $r=0.428$ ,  $p<0.001$ ) が観察された。母体血および臍帯血 As との間にも同様に正の相関 ( $r=0.192$ ,

Table 3. 有害重金属と微量元素の関係

Element	Material compared		r	p
Maternal Blood	Maternal Blood	Cord Blood		
Cd	Cu		-0.097	0.020
		Zn	0.196	<0.001
		Se	0.158	<0.001
		Cu	0.171	<0.001
		Zn	0.096	0.0206
		Se	-0.071	ns
Pb	Cu		-0.101	0.015
		Zn	0.243	<0.001
		Se	0.139	0.001
		Cu	0.120	0.004
		Zn	0.087	0.038
		Se	0.042	ns
As	Cu		0.150	0.000
		Zn	0.183	<0.001
		Se	0.220	<0.001
		Cu	-0.075	ns
		Zn	-0.062	ns
		Se	-0.103	0.014

p<0.001) が観察された。母体血および胎盤 Pb (r=0.162, p<0.001)、臍帯血および胎盤 Pb (r=0.256, p<0.001) との間にも有意な正の相関関係が観察された。胎盤に Pb は蓄積しているものの、臍帯血 Pb は母体血中 Pb とほとんど変わらない濃度を示しており、胎盤関門を通過することが示唆された。As についても、臍帯血 As は母体血濃度とほとんど変わらない値を示しており、Pb と同様に胎盤関門を通過することが示唆された。母体血および臍帯血 Cd との間には有意な相関関係は認められず、臍帯血および母体血 Cd との間にも関連性は認められなかった。また母体血および胎盤 Cd の間には正の相関 (r=0.260, p<0.001) が認められ、これまでの報告にもあるように、Cd は胎盤に蓄積し、胎児側への移行が抑制されることが示唆される結果となった。

#### 有害重金属と必須微量元素の関係

有害重金属濃度と必須微量元素濃度の間について検討した (Table 3)。母体血 Cd と母体血 Cu の間に有意な負の相関が観察されたものの (r=-0.097, p=0.020)、母体血 Cd と臍帯血 Cu の間には有意な正の相関 (r=0.171,

p<0.001) が観察された。同様に、母体血 Pb と母体血 Cu の間には有意な負の相関が観察されたものの (r=-0.101, p=0.015)、母体血 Pb と臍帯血 Cu の間には有意な正の相関 (r=0.120, p=0.004) が観察された。母体血 Cd と母体血 Zn の間には有意な正の相関が観察されたものの (r=0.196, p<0.001)、母体血 Cd と臍帯血 Zn については、弱い正の相関が見られただけであった。母体血 Pb と母体血 Zn の間には有意な正の相関が観察されたものの (r=0.243, p<0.001)、母体血 Pb と臍帯血 Zn については弱い正の相関が見られただけであった。母体血の As については、臍帯血の Cu および Zn との間有意な相関は見られなかった。これらの結果から、母親の Cd および Pb 濃度が、児の側の血中 Cu 濃度に影響を与える可能性が推測された。その変動要因については明らかではなく、今後の検討が必要である。

#### 血液中 Pb 濃度と出生時体重との関連

出生時体重と Pb 曝露との関連性を検討するため、重回帰分析により検討した (Table 4)。出生時体重に及ぼす要因として、在胎週数、胎盤重量、児の性、魚摂取量が示されたが、母体

Table 4. 出生時体重に及ぼす要因について（重回帰分析）

	母体血鉛		臍帯血鉛	
	標準化β	p 値	標準化β	p 値
自由度調整 R2	0.529		0.529	
n	549		549	
在胎週数	0.362	<0.001	0.361	<0.001
胎盤重量	0.602	<0.001	0.604	<0.001
児の性（女）	-0.131	<0.001	-0.131	<0.001
魚摂取量	0.028	0.33	0.028	0.33
喫煙 (Brinkman 指数) <sup>1</sup>	-0.027	0.36	-0.029	0.34
鉛	-0.019	0.52	-0.011	0.72

<sup>1</sup>Brinkman 指数：1 日の喫煙本数 x 喫煙年数．非喫煙者は 0 として算出した．

Table 5. 臍帯血鉛 (Pb) 濃度の四分位による比較

	全体	Q1	Q2	Q3	Q4	p <sup>2</sup>
人数	593	148	149	148	148	
Pb (ng/ml)	3.66-61.61	3.66-8.02	8.02-9.89	9.89-12.50	12.51-61.61	
児出生時体重 (g)	3044(363)	3053 (355)	3059 (354)	3034(350)	3028 (395)	0.868
児の性 (男%)	51.8	46.0	59.7	47.3	54.1	0.009
在胎週数 (週)	39.1(1.3)	39.1 (1.3)	39.1 (1.4)	39.0 (1.2)	39.0 (1.3)	0.94
喫煙 (Brinkman 指数) <sup>1</sup>	29.1(65.3)	20.0(51.3)	21.0(48.2)	28.7(69.0)	46.5(84.0)	0.0014
胎盤重量 (g)	556(104)	557(93)	554(95)	570(98)	552(100)	0.36
魚摂取量 (kg/year)	16.8 (11.7)	16.5(11.0)	17.7(12.4)	15.8(11.8)	17.0(11.8)	0.54

児の性を除き Mean(SD) で表示．

<sup>1</sup>Brinkman 指数：1 日の喫煙本数 x 喫煙年数．非喫煙者は 0 として算出した．

<sup>2</sup>ANOVA または  $\chi^2$  検定による．

血 Pb 濃度および臍帯血 Pb 濃度については有意な関連性は認められなかった。

#### 血液中 Pb 濃度と母親の喫煙との関連

児の Pb 曝露と母親の喫煙の関係を調べるために、一日喫煙本数 x 年数 (Brinkman 指数) と臍帯血 Pb 濃度との関連性を検討したが、Pb 濃度の高い群において、Brinkman 指数の値が高くなるという結果が得られた。母親の喫煙歴と児への Pb の移行の関連が示唆された。

#### D. 考察

Pb 濃度について、今回の分析対象者においては、これまで報告されている諸外国および日本人の血中濃度と比べても、比較的低濃度の Pb 曝露であることが示された。ただし、臍帯血 Pb は、母体血と比べ若干低いかほぼ同じ値が観察され、母体血と臍帯血 Pb の間には有意

な正の相関が認められた。これまでの先行研究でも報告されているように、胎盤関門は Pb に対して有効な障害にはなりえず、Pb は胎児側に移行することが強く示唆される結果となった。

タバコの葉には、Pb が含まれていることが知られる。このため、喫煙者は血中 Pb 濃度が高く、親の喫煙による受動喫煙によっても幼児の血中 Pb 濃度が高くなることが報告されている (Kaji M, :Blood Lead Levels in Japanese Children-Effects of Passive Smokings-, Biomed Res Trace Elements, 18(3),199-203, 2007)。Pb は胎盤関門を通過することから、妊娠中の母親の喫煙による胎児期の Pb 曝露影響が懸念される。例えば、小児期の Pb 曝露が知能指数の低下を示すことが多くの研究により示されており、血液中 Pb レベルが 100 ng/ml (10  $\mu$  L/dL) 増加する毎に、子供の知能指数が 4-7 ポイントずつ低下するとの報告もある (アメリカ科学

アカデミー、1993年)。低濃度曝露の影響については、Schnaasらは、妊娠28週頃の母親の血液中Pb濃度20-30ng/ml (2-3  $\mu$ g/dL)程度でも子供の知能指数の低下が起こっていると報告している。(Schnaas, L, et.al :Reduced Intellectual Development in Children with Prenatal Lead Exposure. Environmental Health Perspective, 114 (5), 791-797, 2006)。胎児期Pb曝露による影響として、母親の血中Pb濃度、臍帯血Pb濃度と低出生時体重との関連性についてのいくつかの報告がある。その閾値として、血液中Pb濃度100 ng/ml (10  $\mu$ g/dL)以上という報告が多いが、血液中Pb濃度40 ng/ml (4  $\mu$ g/dL)という低濃度のグループでも出生時体重に低下が観察されるとする報告がある。

今回、Pbと喫煙との関連では、Pb濃度の高い群でBrinkman指数の値が高くなるという結果が得られた。母親の妊娠期間以前の喫煙歴を含めた解析であるが、喫煙によるPbの蓄積と児への移行が示唆された。さらに、今回の対象者の中には臍帯血Pb濃度が20 ng/ml以上の児もいたことから、出生時体重への影響はみられなかったものの、低濃度Pb曝露による出生児の発達への影響についても注意深く見ていく必要があるものと思われる。今後、低濃度曝露におけるPb曝露経路について食物摂取頻度調査の結果と比較し考察すると共に、児の心理調査結果等との関連について調査を進める予定である。

Asは、海藻などに多く含まれ、海産物の食品由来の曝露が懸念されている。Sn、SbおよびBiは、金属合金の材料として広く使われ、近年、Pbフリーはんだの原料として使用されており、環境中からの曝露が懸念される。Biについては止痢薬や外用薬として使われることもあり、これら医薬品からの曝露の可能性も排除できない。今回、これらの有害性の疑われる重金属(As、Sn、Sb、Bi)濃度を母体血と臍帯血で解析した。母体血と臍帯血では、As、Sn、SbおよびBi濃度は低値を示し、もしくは定量下限値以下のものが多数を占め、今回の検討ではこれらの重金属による曝露はほとんどないものと判断された。ただし、これらの重金属による次世代影響については未知な部分もあり、引き続きモニタリングなどの検討が必要であると

考えられた。

## E. 結論

本研究において、母体血、臍帯血および胎盤の有害重金属ならびに微量元素を分析することにより、本対象者における母親と胎児側の曝露レベルを確認した。今回の対象者ではPb、Sn、Sb、Biによる曝露は比較的低濃度のレベルにあり、具体的なリスクはないものと推測された。しかしながら、先行研究ではより低濃度の曝露においても健康影響が見られるとする報告がある。今後は子供の発育、発達との関連の中で、重金属曝露の影響について引き続き検討を加えたい。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

### 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.

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.



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.

G. 知的所有権の取得状況  
なし

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

著者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
Suzuki K. et al.	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
Nakai K. et al.	The biological monitoring program of persistent organic pollutions in Japan: 1. Concentrations of organochlorine pesticides in breast milk, cord blood and maternal blood	Organohalogen Compounds	69	1953-1956	2007
Nakamura T. et al.	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	Organohalogen Compounds	69	1631-1634	2007
Ohba T. et al.	Permanent waving does not change mercury concentration in the proximal segment of hair close to scalp	Tohoku J Exp Med	214	69-78	2008
Sakamoto M. et al.	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	270-276	2008

## V. 研究成果の刊行物・別刷