

A. 研究目的

近代は様々な化学物質が生産、副生あるいは非意図的に生成され環境中や人体に蓄積されている。このような化学物質のなかでダイオキシン類および PCB 類は内分泌かく乱物質（EDC）として知られており、環境汚染物質として広く分布し、食物連鎖を介してヒト体内に蓄積されている。このため母体に取り込まれ、蓄積したダイオキシン、PCB 類が母胎内で胎児におよぼす影響が危惧されている。なぜなら胎児は EDC の影響を最も鋭敏に受けると考えられるからである。従って、妊婦体内に蓄積されたダイオキシン、PCB 類量と児の先天異常との関係を明らかにすることは極めて重要である。また、蓄積されたダイオキシン、PCB 類の一部は母乳に移行し、授乳により乳児が摂取することからその影響に関心が持たれている。しかし、ダイオキシン、PCB 類の人体汚染濃度の調査は困難である。すなわち、個々の妊婦からダイオキシン汚染状況を調査するために血液、母乳、臍帯血等の試料を多数に、大量に採取・収集することは、大きな困難を伴う。さらにダイオキシン類測定は多額の費用と長時間を要する。最近、我々は少量のヒト血液や母乳試料等から正確で迅速にダイオキシン、PCB 類を同一試料から測定できる一斉分析法を確立した。本分析法の開発により、大規模なヒト汚染状況調査が可能となった。

本研究では先天異常の疫学研究の基礎資料を得ることを目的に、妊婦血液及び母乳中のダイオキシン類濃度（PCDDs7 種、PCDFs10 種、ノンオルソ-PCB 4 種 モノオルソ-PCB 8 種 合計 29 種）及び非ダイオキシン様 PCB 類（58 異性体）濃度を精密に測定し、母体に蓄積されているダイオキシン類

及び PCB 類濃度を明らかにすることを目的とした。今年度までの 2003 年から 2008 年に母体血 426 件、母乳 250 件のダイオキシン類及び非ダイオキシン様 PCB 類の異性体ごとの濃度データを蓄積した。蓄積された母体血及び母乳中ダイオキシン類の異性体ごとの濃度データ中から 2002 年から 2004 年までに出産した 60 名の妊婦の血液中ダイオキシン類濃度と出産後の母乳中ダイオキシン類濃度を比較し、母体から母乳へのダイオキシン類の移行について解析した。さらに、2002 年から 2004 年までに採血した 195 名の妊婦の血液中非ダイオキシン様 PCB 類濃度に対する出産と年齢の影響を統計学的に解析し検証した

B. 研究方法

2008 年度は母乳 125 名分を分析対象とし、ダイオキシン類及び非ダイオキシン様 PCB 類を、超高感度精密分析法で測定した。分析方法は母乳 2g を秤取後凍結乾燥し、ダイオキシン類及び PCB 類の内標準を添加し、高速溶媒抽出器で脂質を抽出した。溶液を乾固した後、抽出された脂肪重量を測定した。これをヘキサンに再溶解後、硫酸処理し、硝酸銀シリカゲルカラムおよび活性炭カラムを直結して精製し、ダイオキシン類と PCB 等に分離した。ダイオキシン画分は濃縮して溶媒除去大量試料注入装置を装着した高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能マススペクトロメーター（HRGC/HRMS）で PCDDs 7 種、PCDFs 10 種、ノンオルソ-PCBs 4 種の合計 21 種を測定した。PCB 画分は GPC で精製した後、高分解能ガスクロマトグラフ・高分解能マススペクトロメーター（HRGC/HRMS）でモノオルソ-PCBs 8 種を含む PCB 類（66 異性体）を測定した。血液及

び母乳中のダイオキシン及び PCB 類濃度は抽出された脂肪重量当たりの濃度で解析した。また、ダイオキシン類の毒性等価量（TEQ）の計算には 2005 年に WHO が発表した毒性等価係数（TEF:WHO-05）を用いて計算した。

2003 年から 2008 年に測定した母体血 426 件、母乳 250 件のダイオキシン類及び PCB 類の異性体ごとの濃度データベースから、2002 年から 2004 年までに出産した 60 名の妊婦の血液及び母乳中ダイオキシン類濃度、2002 年から 2004 年までに採血した 195 名の妊婦の血液中 PCB 類濃度を抽出し解析した。統計学的解析には SAS 社の統計解析ソフトを用い Mann-Whitney's *U* test と Spearman の順位相関係数を計算した。

（倫理面への配慮）

ダイオキシン、PCB 類の測定は、本人の同意が得られた者のみを対象とした。研究成果の発表に際しては統計的に処理された結果のみを使い、個人を特定できるような情報は存在しない。

C. 研究結果

表 1、2 に 2008 年に分析した 125 名分の母乳中のダイオキシン類及び PCB 類の分析結果を示した。母乳中ダイオキシン類の初産婦および経産婦のダイオキシン類の Total TEQ の平均値はそれぞれ 11 及び 8.1 pg TEQ/g lipid であった。母乳中 PCB 類の初産婦および経産婦の Total PCB 類濃度の平均値はそれぞれ 95 及び 69 ng/g lipid であった。母乳中のダイオキシン類及び PCB 類濃度の平均値はいずれも初産婦の方が経産婦より高かった。また、年齢が高いとダイオキシン及び PCB 類濃度も高い傾向にあ

った。

2002 年から 2004 年までに出産した 60 名の妊婦の血液中ダイオキシン類濃度と出産後の母乳中ダイオキシン類濃度を表 1 に、血液-母乳中ダイオキシン類濃度の相関関係を図 1、表 4 に示した。母乳のダイオキシン類濃度は血液のそれに比べ Total TEQ の平均値及び、異性体のうち PCDDs、PCDFs、ノンオルソ-PCBs は低下しているが、モノオルソ-PCBs はほぼ同程度であった。特にモノオルソ-PCBs のうちの PentaCB(#105) 及び PentaCB(#118) は母乳の方が高い濃度を示した。

母体中の PCB 類濃度の出産および年齢による影響を解析するため、2003 年から 2005 年までに分析し血液中ダイオキシン類濃度を測定した 269 名の妊婦のうち出産前に採血された 195 名の妊婦の血液中非ダイオキシン様 PCB 類濃度を表 5 に示した。195 名の妊婦の内訳は初産婦 101 名、経産婦 94 名であり、平均年齢はそれぞれ 28.8 歳と 32.3 歳であった。初産婦と経産婦の血液中 Total 非ダイオキシン様 PCB 類濃度の平均値はそれぞれ 11 及び 10 ng /g lipid であった。初産婦及び経産婦の年齢と非ダイオキシン様 PCB 濃度の Spearman の順位相関係数を表 6 に示した。

D. 考察

2003 年から 2008 年までに毎年約 100 件の母体血もしくは母乳のダイオキシン類及び PCB 類濃度を分析し、合計 426 名の血液と 250 名の母乳中のダイオキシン類及び PCB 類濃度の分析データが蓄積されている。これまでも血液や母乳中ダイオキシン類濃度が出産により低下することや年齢が高いとダイオキシン類濃度も高いことが報告

されているが、このような大規模な母集団を対象とした解析は稀である。今年（2002年）から2004年までに出産した60名の妊婦の血液中ダイオキシン類濃度と同一人の出産後の母乳中ダイオキシン類濃度を異性体別に詳細に比較した。その結果、Total TEQ及びほとんどの異性体は血液から母乳に移行する際に脂肪重量当たりの濃度は低下するが、PentaCB(#105)及びPentaCB(#118)は母乳の方が高い濃度を示した。従って、乳児への健康影響を考える場合にこれら異性体については特に注意を払う必要がある。

2003年から2005年に採取した195名の妊婦の血液中非ダイオキシン様PCB類濃度の解析により、初産婦、経産婦ともに100名前後の集団の血中非ダイオキシン様PCB類濃度を解析することができた。その結果、ダイオキシン類と同様に非ダイオキシン様PCB類の血中濃度が経産婦は初産婦より約30%低いことが明らかになった。また、初産婦、経産婦とも年齢が高いと非ダイオキシン様PCB類濃度も有意に高い（初産婦； $\rho = 0.547$, $p < 0.001$ 、経産婦； $\rho = 0.467$, $P < 0.001$ ）ことを統計学的に明らかにした。また、非ダイオキシン様PCBの異性体のうち最も濃度の高いHexaCB(#153)濃度と総非ダイオキシン様PCB濃度はよく相関しており、HexaCB(#153)が総非ダイオキシン様PCB濃度の指標となる可能性がある。今回の解析結果は今後の母体の血中ダイオキシン類濃度の研究において基礎的なデータとして利用されることが期待される。

E. 結論

先天異常の疫学研究の基礎資料を得ることを目的に、妊婦血液及び母乳中のダイオキシン類及びPCB類を精密に測定し、母体

に蓄積されているダイオキシン類及びPCB類濃度を測定した。これまでの研究で合計426名の母体血と250名の母乳中のダイオキシン類及びPCB類濃度の分析データが蓄積されている。このような大規模な母集団を対象とした解析の結果、60名の妊婦の血液と母乳中ダイオキシン類濃度を異性体別に詳細に比較することによりTotal TEQおよびほとんどの異性体は血液から母乳に移行する際に濃度が低下するが、2つの異性体〔PentaCB(#105)、PentaCB(#118)〕は母乳の方が濃度が高いことが明らかになった。次に、195名の妊婦の血液中非ダイオキシン様PCB類濃度の解析により、非ダイオキシン様PCB類の血液中濃度が経産婦は初産婦より約30%低いことが明らかになった。さらに初産婦、経産婦とも年齢が高いと非ダイオキシン様PCB類濃度が有意に高いことを統計学的に明らかにした。今回の解析結果は今後の母体の血液中ダイオキシン類及びPCB類濃度の研究において基礎的なデータとして利用されることが期待される。また、ダイオキシン類及びPCB類の胎児や乳幼児への影響解明に寄与することを期待する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Todaka T., Hirakawa H., Kajiwara J., Hori T., Tobiishi K., Onozuka D., Katou S., Sasaki S., Nakajima S., Saijo Y., Sata F., Kishi R., Iida T., Yoshimura T., and Furue M.: Concentrations of polychlorinated

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

dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood and breast milk collected from 60 mothers in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*, 72: 1152-1158, 2008.

2. Todaka T., Hori T., Hirakawa H., Kajiwara J., Yasutake D., Onozuka D., Washino N., Konishi K., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Yoshimura T., and Furue M.: Congener-specific analysis of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Chemosphere*, 73: 923-931, 2008.

3. Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Yasutake D., Onozuka D., Washino N., Konishi K., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Yoshimura T., and Furue M.: Dioxin and related chemicals concentrations in blood and breast milk collected from 125 mothers in Hokkaido, Japan. *Organohalogen Compounds*. 70: 1594-1596, 2008.

4. Todaka T., Hori T., Hirakawa H., Kajiwara J., Yasutake D., Onozuka D., Washino N., Konishi K., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Yoshimura T., and Furue M.: Concentration and congener profile of non-dioxin-like polychlorinated

biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. *Organohalogen Compounds*. 70: 1597-1600, 2008.

2. 学会発表

1. Kajiwara J., Todaka T., Hirakawa H., Hori T., Yasutake D., Onozuka D., Washino N., Konishi K., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Yoshimura T., and Furue M.: Dioxin and related chemicals concentrations in blood and breast milk collected from 125 mothers in Hokkaido, Japan. 28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Birmingham, England, (2007, August)

2. Todaka T., Hori T., Hirakawa H., Kajiwara J., Yasutake D., Onozuka D., Washino N., Konishi K., Sasaki S., Yoshioka E., Yuasa M., Kishi R., Iida T., Yoshimura T., and Furue M.: Concentration and congener profile of non-dioxin-like polychlorinated biphenyls in blood collected from 195 pregnant women in Sapporo City, Japan. 28th International Symposium on Halogenated Persistent Organic Pollutants, Birmingham, England, (2007, August)

3. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、飛石和大、安武大輔、小野塚大介、片岡恭一郎、中川礼子、吉村健清：「血液

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

中ダイオキシン類濃度測定のカロスチ
ェック」、環境化学討論会、神戸市、2008
年6月11-13日

哉、古江増隆：「保存さい帯（へその緒）
と血液中ダイオキシン類濃度の比較」、
日本内分泌かく乱化学物質学会、東京
都、2008年12月13-14日

4. 梶原淳睦、平川博仙、堀 就英、安武
大輔、小野塚大介、戸高 尊、古江増
隆、小西香苗、鷺野考揚、佐々木成子、
吉岡英治、湯浅資之、岸 玲子：「血液
及び母乳中のダイオキシン類濃度の比
較」、日本食品衛生学会、神戸市、2008
年9月18-19日

H. 知的所有権取得

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

5. 梶原淳睦、戸高尊、平川博仙、堀就英、
中川礼子、吉村健清、岸礼子、長山淳

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

表 1. 母乳中ダイオキシン類測定結果（2008年）

	Dioxin concentration in Breast Milk (n=125, pg/g lipid)									
	Primipara (n=54)					Multipara (n=71)				
	Mean	SD	Med	Min	Max	Mean	SD	Med	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	0.6	0.3	ND	ND	1.5	0.5	0.2	ND	ND	1.5
1,2,3,7,8-PeCDD	2.9	1.1	2.6	1.6	7.1	2.0	1.0	1.8	ND	5.3
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.1	0.3	ND	ND	2.5	1.0	0.2	ND	ND	2.5
1,2,3,6,7,8-HxCDD	9.1	4.3	8.3	4.2	30	7.2	3.9	6.3	ND	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1.3	0.6	ND	ND	3.4	1.2	0.6	ND	ND	4.3
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	6.9	3.9	6.1	2.9	25	5.7	3.2	5.2	ND	21
OCDD	50	35	42	20	186	48	43	40	14	349
Total PCDD	72	43	62	34	243	65	50	56	22	404
2,3,7,8-TCDF	0.5	0.2	ND	ND	1.7	ND				
1,2,3,7,8-PeCDF	ND					ND				
2,3,4,7,8-PeCDF	4.7	1.8	4.1	2.6	11.1	3.3	1.5	3.2	ND	7.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	1.1	0.5	ND	ND	3.5	1.0	0.2	ND	ND	2.6
1,2,3,6,7,8-HxCDF	1.3	0.8	ND	ND	4.6	1.1	0.4	ND	ND	3.2
2,3,4,6,7,8-HxCDF	ND					ND				
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND					ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1.2	0.8	ND	ND	6.2	1.0	0.3	ND	ND	3.0
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND					ND				
OCDF	ND					ND				
Total PCDF	15	3.3	14	12	28	13	2.0	12.7	ND	21
344'5-TCB(#81)	ND					ND				
33'44'-TCB(#77)	ND					ND				
33'44'5-PenCB(#126)	35	24	30	ND	176	24	17	22	ND	119
33'44'55'-HxCB(#169)	19	8.6	17	ND	51	14	6.5	13	ND	30
Total Non-ortho PCBs	65	30	59	30	223	48	22	42	ND	153
2'344'5-PeCB(#123)	115	95	101	17	710	74	56	63	ND	396
23'44'5-PeCB(#118)	6741	3090	6281	1946	16100	4562	2452	4221	1056	13308
2344'5-PeCB(#114)	353	165	319	156	912	260	138	245	51	718
233'44'-PeCB(#105)	1628	748	1511	409	3777	1105	627	933	224	3645
23'44'55'-HxCB(#167)	654	319	625	225	1966	468	238	430	92	1215
233'44'5-HxCB(#156)	1749	901	1654	594	5669	1354	674	1278	238	3689
233'44'5'-HxCB(#157)	434	212	388	198	1339	325	159	302	62	906
233'44'55'-HpCB(#189)	154	70	148	66	425	130	56	128	ND	284
Total Mono-ortho PCBs	11827	5353	10559	4771	29918	8278	4150	7908	1909	22535
◆ 【WHO-05】 ◆										
T PCDDs-TEQ	4.7	1.8	4.1	3.0	12	3.5	1.5	3.2	1.3	9.7
T PCDFs-TEQ	1.9	0.7	1.7	1.3	4.4	1.5	0.5	1.5	0.6	3.1
T Non-ortho PCBs-TEQ	4.1	2.6	3.5	0.9	19	2.8	1.8	2.5	0.7	13
T Mono-ortho PCBs-TEQ	0.4	0.2	0.3	0.1	0.9	0.2	0.1	0.2	0.1	0.7
Total-TEQ	11	4.6	10	6.1	30	8.1	3.6	7.7	2.7	21
Total-TEQ rate										
T PCDDs-TEQ	42.2%					43.6%				
T PCDFs-TEQ	17.5%					18.5%				
T Non-ortho PCBs-TEQ	37.1%					34.9%				
T Mono-ortho PCBs-TEQ	3.2%					3.1%				
Total TEQ	100.0%					100.0%				
Age	29.8	4.3	30	22	39	32.2	3.9	32	23	42
Lipid contents (%)	4.6	1.6	4.5	1.6	8.8	4.9	1.9	4.7	0.6	9.6

SD: standard deviation; ND: less than the determination limit.

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

表 2. 母乳中PCB類測定結果（2008年）

	PCB concentration in Breast Milk (n=125, pg/g lipid)											
	Primipara (n=54)						Multipara (n=71)					
	Mean	Rate	SD	Median	Min	Max	Mean	Rate	SD	Median	Min	Max
245-TrCB(#29)	7.4	0.01%	6.8	ND	ND	32	6.3	0.01%	4.4	ND	ND	28
244'-TrCB(#28)	925	0.97%	469	868	ND	2528	643	0.93%	340	611	ND	1602
344'-TrCB(#37)	16	0.02%	19	ND	ND	105	14	0.02%	15	ND	ND	74
22'55'-TeCB(#52)	358	0.37%	489	198	25	3073	214	0.31%	229	144	ND	1145
22'45'-TeCB(#49)	66	0.07%	68	40	ND	365	44	0.06%	38	32	ND	153
22'44'-TeCB(#47)	183	0.19%	90	180	ND	439	145	0.21%	82	142	ND	434
22'35'-TeCB(#44)	71	0.07%	62	51	ND	269	48	0.07%	47	34	ND	194
23'46'-TeCB(#71)	11	0.01%	20	ND	ND	123	7.7	0.01%	8.7	ND	ND	60
23'45'-TeCB(#63)	57	0.06%	27	57	ND	153	39	0.06%	21	35	ND	108
244'5'-TeCB(#74)	4724	4.94%	2352	3926	2070	12995	3182	4.60%	1809	2941	585	8903
23'45'-TeCB(#70)	46	0.05%	27	42	ND	132	33	0.05%	23	29	ND	116
23'44'-TeCB(#66)	843	0.88%	412	747	151	1934	601	0.87%	309	602	152	1552
233'4'-/2344'TeCBs(#56/60)	175	0.18%	84	156	23	419	122	0.18%	64	114	29	316
22'35'6'-PeCB(#95)	221	0.23%	170	174	ND	1057	145	0.21%	102	114	ND	500
22'355'-PeCB(#92)	309	0.32%	248	265	22	1555	201	0.29%	136	165	14	767
22'455'-PeCB(#101)	717	0.75%	592	605	90	3653	452	0.65%	283	400	34	1499
22'44'5'-PeCB(#99)	5110	5.35%	2255	4790	1800	12804	3490	5.04%	1735	3271	726	8566
23'45'6'-PeCB(#117)	221	0.23%	159	179	25	985	135	0.19%	73	117	21	386
22'345'-PeCB(#87)	178	0.19%	93	161	69	497	123	0.18%	55	108	30	273
22'344'-PeCB(#85)	77	0.08%	49	65	ND	254	54	0.08%	30	49	ND	183
233'4'6'-PeCB(#110)	87	0.09%	61	68	17	297	65	0.09%	37	63	ND	205
233'4'5'-PeCB(#107)	435	0.46%	268	377	85	1367	292	0.42%	204	276	49	1353
2'344'5'-PeCB(#123)	115	0.12%	95	101	17	710	74	0.11%	56	63	ND	396
23'44'5'-PeCB(#118)	6741	7.05%	3090	6281	1946	16100	4562	6.59%	2452	4221	1056	13308
2344'5'-PeCB(#114)	353	0.37%	165	319	156	912	260	0.38%	138	245	51	718
233'44'-PeCB(#105)	1628	1.70%	748	1511	409	3777	1105	1.60%	627	933	224	3645
22'355'6'-HxCB(#151)	377	0.39%	381	293	41	2134	245	0.35%	157	222	ND	794
22'33'56'-HxCB(#135)	167	0.17%	126	138	ND	621	117	0.17%	78	104	ND	459
22'34'56'-HxCB(#147)	144	0.15%	119	115	ND	602	89	0.13%	53	82	ND	248
22'344'6'-HxCB(#139)	275	0.29%	217	198	45	1074	199	0.29%	127	179	ND	702
22'33'56'-HxCB(#134)	20	0.02%	22	9.1	ND	115	12	0.02%	13	ND	ND	67
233'55'6'-HxCB(#165)	ND						ND					
22'34'55'-HxCB(#146)	3165	3.31%	1738	2840	913	10414	2267	3.27%	1072	2033	315	5060
22'33'46'-HxCB(#132)	119	0.12%	98	89	ND	496	87	0.13%	62	75	ND	445
22'44'55'-HxCB(#153)	21972	22.99%	10943	21153	9000	66655	15824	22.86%	7092	14779	2919	34637
22'3455'-HxCB(#141)	118	0.12%	92	93	ND	442	85	0.12%	55	79	ND	340
22'344'5'-HxCB(#137)	835	0.87%	383	810	341	2375	615	0.89%	293	590	129	1479
22'33'45'-HxCB(#130)	763	0.80%	470	635	ND	2836	493	0.71%	259	470	ND	1056
23'34'5'6'-HxCB(#164)	4054	4.24%	2070	3763	1368	12600	2960	4.28%	1413	2797	478	6294
22'344'5'-HxCB(#138)	13143	13.75%	6325	12274	5481	38496	9370	13.53%	4415	9007	1851	22496
22'33'44'-HxCB(#128)	328	0.34%	196	295	77	972	241	0.35%	134	208	32	663
23'44'55'-HxCB(#167)	654	0.68%	319	625	225	1966	468	0.68%	238	430	92	1215
233'44'5'-HxCB(#156)	1749	1.83%	901	1654	594	5669	1354	1.96%	674	1278	238	3689
233'44'5'-HxCB(#157)	434	0.45%	212	388	198	1339	325	0.47%	159	302	62	906
22'33'566'-HpCB(#179)	107	0.11%	96	83	ND	469	69	0.10%	52	64	ND	341
22'33'55'6'-HpCB(#178)	1058	1.11%	636	918	385	3951	822	1.19%	392	728	135	1840
22'344'56'-HpCB(#182)	4644	4.86%	3147	3965	1392	19543	3364	4.86%	1624	3080	558	8042
22'344'5'6'-HpCB(#183)	1373	1.44%	839	1240	528	5059	1008	1.46%	458	935	216	2240
22'344'56'-HpCB(#181)	16	0.02%	14	13	ND	66	11	0.02%	9	ND	ND	34
22'33'4'56'-HpCB(#177)	1496	1.57%	982	1334	353	6268	1096	1.58%	518	1039	177	2739
22'33'455'-HpCB(#172)	425	0.44%	251	389	166	1558	338	0.49%	151	303	46	756
22'344'55'-HpCB(#180)	8251	8.63%	4529	7818	3218	28071	6480	9.36%	2887	6025	1168	14547
233'44'5'6'-HpCB(#191)	99	0.10%	57	94	29	345	69	0.10%	34	65	ND	152
22'33'44'5'-HpCB(#170)	3118	3.26%	1611	2915	1193	10371	2543	3.67%	1151	2373	399	5489
233'44'55'-HpCB(#189)	154	0.16%	70	148	66	425	130	0.19%	56	128	ND	284
22'33'55'66'-OcCB(#202)	345	0.36%	195	299	94	1129	293	0.42%	142	262	37	742
22'33'45'66'-OcCB(#200)	69	0.07%	48	61	ND	240	54	0.08%	37	45	ND	231
22'33'45**'-OcCB(#201/198)	486	0.51%	271	444	148	1604	417	0.60%	215	369	60	1252
22'344'55'6'-OcCB(#203)	533	0.56%	286	481	163	1499	478	0.69%	234	445	43	1318
22'33'44'56'-OcCB(#195)	268	0.28%	148	257	98	871	236	0.34%	110	219	54	569
22'33'44'55'-OcCB(#194)	760	0.80%	420	688	248	2256	700	1.01%	349	627	116	2181
233'44'55'6'-OcCB(#205)	32	0.03%	20	28	ND	104	26	0.04%	15	26	ND	63
22'33'455'66'-NoCB(#208)	77	0.08%	56	62	ND	267	59	0.08%	32	55	ND	176
22'33'44'566'-NoCB(#207)	37	0.04%	29	28	ND	129	28	0.04%	17	27	ND	77
22'33'44'55'6'-NoCB(#206)	158	0.17%	107	124	25	558	142	0.20%	71	135	26	359
22'33'44'55'66'-DeCB(#209)	61	0.06%	36	52	15	189	53	0.08%	25	48	ND	126
Total TrCBs	949	0.99%	473	906	45	2622	664	0.96%	342	637	32	1681
Total TeCBs	6535	6.84%	3164	5625	2766	19798	4435	6.41%	2293	4158	916	11926
Total PeCBs	16190	16.94%	7454	14749	5821	42895	10957	15.83%	5515	10085	2371	30681
Total HxCBs	48322	50.56%	24123	44916	19080	148357	34758	50.21%	15627	32815	6449	77175
Total HpCBs	20742	21.70%	12081	19487	8038	76127	15930	23.01%	7025	14689	2769	34352
Total OcCBs	2494	2.61%	1361	2261	832	7671	2203	3.18%	1054	2030	327	6054
Total NoCBs	272	0.28%	187	223	46	939	229	0.33%	107	226	67	612
Total PCBs	95565	100%	47224	87651	38459	287017	69229	100%	30576	65105	14141	157889

CB: chlorinated biphenyl; SD: standard deviation; ND: less than the determination limit.

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

表 3. 血液-母乳中ダイオキシン類測定結果

	Dioxin concentration in Blood and Breast Milk (n=60, pg/g lipid)									
	Blood					Breast Milk				
	Mean	SD	Median	Min	Max	Mean	SD	Median	Min	Max
2,3,7,8-TCDD	1.1	0.7	1.1	ND	3.1	0.7	0.4	ND	ND	2.8
1,2,3,7,8-PeCDD	4.6	1.9	4.2	ND	10	2.8	1.3	2.7	ND	8.9
1,2,3,4,7,8-HxCDD	1.8	0.9	ND	ND	4.0	1.1	0.3	ND	ND	3.2
1,2,3,6,7,8-HxCDD	15.4	7.0	15	2.4	33	8.3	4.1	7.8	ND	25
1,2,3,7,8,9-HxCDD	2.2	1.3	2.1	ND	5.8	1.2	0.5	ND	ND	3.0
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	25	8.5	23	11	51	5.4	2.5	5.0	2.2	14
OCDD	491	163	448	268	1043	38	20	32	8.2	106
Total PCDD	541	178	493	294	1139	57	26	50	19	136
2,3,7,8-TCDF	0.8	0.5	ND	ND	2.4	0.5	0.2	ND	ND	1.9
1,2,3,7,8-PeCDF	0.6	0.2	ND	ND	1.5	ND				
2,3,4,7,8-PeCDF	7.0	3.3	6.0	1.4	19.9	4.7	2.6	4.4	ND	18.5
1,2,3,4,7,8-HxCDF	2.8	1.7	2.6	ND	12.5	1.1	0.4	ND	ND	3.8
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2.9	1.5	2.6	ND	6.7	1.2	0.7	ND	ND	5.5
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.1	0.4	ND	ND	3.3	1.0	0.2	ND	ND	2.5
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND					ND				
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	3.1	2.8	2.5	ND	15.8	1.2	0.7	ND	ND	5.2
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND					ND				
OCDF	2.2	1.2	ND	ND	11.4	ND				
Total PCDF	4	2.0	3.9	1.2	12	3	1.4	2.7	0.7	11
344'5-TCB(#81)	ND					ND				
33'4'4'-TCB(#77)	15.6	5.5	15.4	ND	37.2	5.8	3.4	ND	ND	29.0
33'44'5-PenCB(#126)	45	25	38	ND	142	36	23	31	ND	156
33'44'55'-HxCB(169)	35	16.7	30.9	ND	86	18	10.3	16.7	ND	64
Total Non-ortho PCBs	100	41	96	35	270	65	35	58	ND	254
2'344'5-PeCB(#123)	135	81	116	24	459	127	85	104	20	531
23'44'5-PeCB(#118)	6905	3213	6162	1325	18746	7582	4216	6887	1440	29091
2344'5-PeCB(#114)	456	284	390	87	1695	438	263	403	94	1708
233'44'-PeCB(#105)	1699	826	1476	444	5051	1823	1018	1629	303	6952
23'44'55'-HxCB(#167)	841	396	785	159	2149	756	449	670	191	3184
233'44'5-HxCB(#156)	2388	1199	2105	441	6428	2081	1222	1822	419	7839
233'44'5'-HxCB(#157)	581	300	512	88	1537	481	277	412	102	1858
233'44'55'-HpCB(#189)	292	145	266	63	619	192	109	176	47	671
Total Mono-ortho PCBs	13303	6107	12393	3231	36266	13480	7433	12227	2762	51833
◆ 【WHO-05】 ◆										
T PCDDs-TEQ	8.0	3.3	7.4	1.7	17	4.6	2.1	4.2	1.3	15.0
T PCDFs-TEQ	3.0	1.3	2.6	0.9	7.8	1.9	0.9	1.8	0.6	7.0
T Non-ortho PCBs-TEQ	5.5	2.9	4.9	0.7	17	4.1	2.6	3.5	0.7	17
T Mono-ortho PCBs-TEQ	0.4	0.2	0.4	0.1	1.1	0.4	0.2	0.4	0.1	1.6
Total-TEQ	17	7.0	15.6	3.4	43	11.1	5.5	10.0	2.7	41
Total-TEQ rate										
T PCDDs-TEQ	47.3%					41.5%				
T PCDFs-TEQ	17.8%					17.5%				
T Non-ortho PCBs-TEQ	32.5%					37.3%				
T Mono-ortho PCBs-TEQ	2.4%					3.7%				
Total TEQ	100.0%					100.0%				
Age	31.2	5.5	30.5	21	47	31.2	5.5	30.5	21	47
Lipid contents (%)	0.38	0.09	0.36	0.26	0.72	3.97	1.10	3.95	1.29	7.05

SD: standard deviation; ND: less than the determination limit.

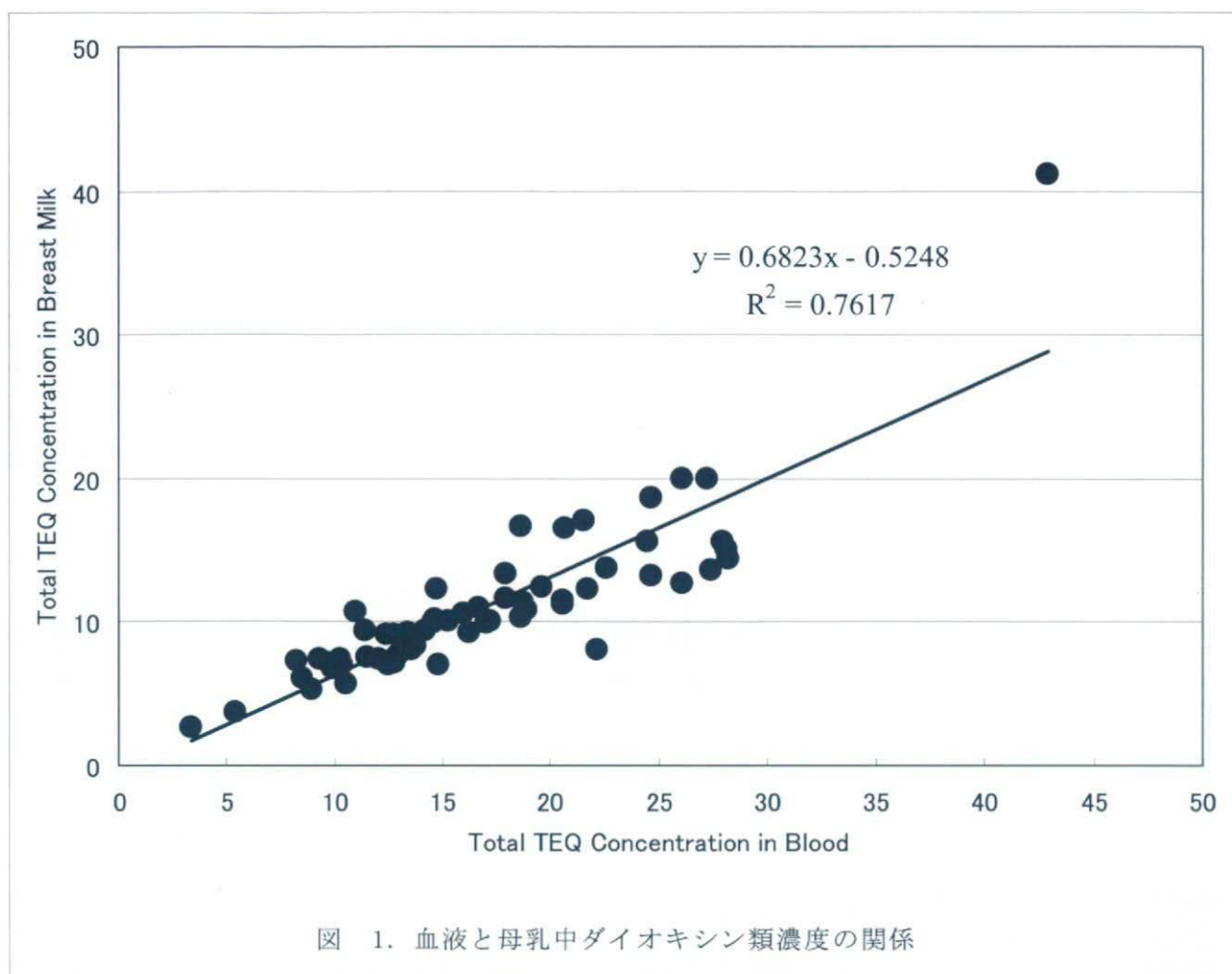


表 4. 初産、経産婦の血液と母乳のダイオキシン類濃度の相関係数

Isomers	Primipara (n=30)				Multipara (n=30)			
	Pearson correlations		Spearman correlations		Pearson correlations		Spearman correlations	
	r	p values	ρ	p values	r	p values	ρ	p values
PCDDs	0.809	<0.001	0.848	<0.001	0.849	<0.001	0.808	<0.001
PCDFs	0.844	<0.001	0.892	<0.001	0.767	<0.001	0.842	<0.001
Non-ortho PCBs	0.944	<0.001	0.932	<0.001	0.947	<0.001	0.896	<0.001
Mono-ortho PCBs	0.924	<0.001	0.912	<0.001	0.936	<0.001	0.918	<0.001
Total TEQ	0.871	<0.001	0.902	<0.001	0.891	<0.001	0.880	<0.001

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

表 5. 妊婦195名の血液中PCB類濃度(2003-2005年)

IUPAC #	PCB concentration in Blood (pg /g lipid)												p values
	Primipara (n=101)						Multipara (n=94)						
	Mean	Rate	Median	SD	Min	Max	Mean	Rate	Median	SD	Min	Max	
TriCB-28*	1357	1.2%	1267	660	ND	3603	1177	1.2%	1090	561	ND	3074	0.050
TriCB-29	14	0.0%	ND	24	ND	129	11	0.0%	ND	19	ND	123	0.262
TriCB-37	464	0.4%	ND	1770	ND	16060	336	0.3%	ND	1078	ND	6185	0.465
TetraCB-44	363	0.3%	338	197	ND	1238	325	0.3%	319	238	ND	1447	0.139
TetraCBs-47/48	441	0.4%	420	279	ND	1512	390	0.4%	381	286	ND	1431	0.163
TetraCB-49	244	0.2%	233	133	ND	890	244	0.2%	220	168	ND	924	0.696
TetraCBs-52/69*	822	0.7%	749	645	ND	3418	618	0.6%	623	546	ND	2483	0.029
TetraCBs-56/60	317	0.3%	274	204	32	1036	280	0.3%	255	155	ND	974	0.384
TetraCB-63	62	0.1%	52	42	ND	211	56	0.1%	49	41	ND	351	0.230
TetraCB-66	761	0.7%	625	494	63	2435	695	0.7%	615	405	88	2066	0.480
TetraCB-70	162	0.1%	170	113	ND	591	160	0.2%	154	163	ND	1204	0.292
TetraCB-71	94	0.1%	74	78	ND	401	114	0.1%	97	107	ND	708	0.272
TetraCB-74	3821	3.3%	3199	2425	1275	13798	2957	2.9%	2786	1359	784	6415	0.013
PentaCB-85	123	0.1%	99	118	ND	1083	114	0.1%	102	60	ND	340	0.855
PentaCB-87	350	0.3%	302	234	62	2071	314	0.3%	304	148	ND	759	0.512
PentaCB-92	363	0.3%	279	274	ND	1681	296	0.3%	244	198	ND	898	0.129
PentaCBs-93/95/98	443	0.4%	438	285	ND	1762	466	0.5%	451	259	20	1220	0.415
PentaCB-99	4657	4.1%	4208	2376	1214	14686	3814	3.8%	3534	1808	1011	8779	0.013
PentaCB-101*	830	0.7%	729	531	91	3433	748	0.7%	657	413	41	2014	0.305
PentaCBs-107/108	389	0.3%	330	284	70	1676	320	0.3%	280	192	55	856	0.149
PentaCB-110	219	0.2%	182	210	ND	1524	203	0.2%	190	160	ND	700	0.908
PentaCB-117	367	0.3%	302	243	113	1453	281	0.3%	262	133	11	712	0.020
HexaCB-128	467	0.4%	370	498	37	4766	409	0.4%	372	221	60	1130	0.764
HexaCB-130	768	0.7%	641	501	ND	2806	596	0.6%	542	370	ND	1394	0.024
HexaCB-132	108	0.1%	105	82	ND	398	112	0.1%	100	97	ND	452	0.990
HexaCB-134	12	0.0%	ND	14	ND	68	10	0.0%	5	11	ND	49	0.326
HexaCB-135	192	0.2%	177	117	ND	578	180	0.2%	143	120	ND	633	0.324
HexaCB-137	869	0.8%	770	435	262	2510	769	0.8%	727	348	217	1957	0.138
HexaCB-138*	14113	12.3%	12665	7466	4992	44627	12066	12.0%	11187	5916	3214	31747	0.045
HexaCB-139	260	0.2%	237	193	ND	881	273	0.3%	229	221	ND	1009	0.955
HexaCB-141	122	0.1%	110	102	ND	537	124	0.1%	92	109	ND	514	0.927
HexaCB-146	2329	2.0%	2021	2690	ND	13645	2299	2.3%	1911	2348	ND	10645	0.878
HexaCB-147	151	0.1%	132	101	ND	583	127	0.1%	114	84	ND	388	0.076
HexaCB-151	489	0.4%	382	377	98	2605	421	0.4%	326	295	ND	1386	0.180
HexaCB-153*	25239	22.0%	22935	13489	8848	77686	21850	21.8%	19070	11799	5721	62670	0.050
HexaCBs-163/164	5507	4.8%	4609	3462	1772	19612	4740	4.7%	3955	2781	1036	12897	0.120
HexaCB-165	1341	1.2%	ND	1948	ND	8699	878	0.9%	ND	1470	ND	5067	0.123
HeptaCB-170	6159	5.4%	5025	4110	1545	24488	5264	5.2%	4681	2738	1503	14140	0.323
HeptaCB-172	938	0.8%	739	660	238	3877	823	0.8%	724	456	199	2186	0.511
HeptaCB-177	1905	1.7%	1486	1315	566	7121	1567	1.6%	1370	869	349	4290	0.116
HeptaCB-178	1645	1.4%	1295	1143	364	7130	1440	1.4%	1151	976	322	5338	0.174
HeptaCB-179	85	0.1%	66	83	ND	658	80	0.1%	67	56	ND	283	0.832
HeptaCB-180*	17413	15.2%	13570	12100	3763	75056	15498	15.5%	13772	8731	4165	45142	0.563
HeptaCB-181	29	0.0%	24	26	ND	123	25	0.0%	24	19	ND	78	0.728
HeptaCBs-182/187	7557	6.6%	5847	5594	1857	36848	6463	6.4%	5347	4050	1638	21413	0.226
HeptaCB-183	2029	1.8%	1593	1520	578	11206	1778	1.8%	1577	1019	409	5109	0.363
HeptaCB-191	218	0.2%	182	145	ND	744	179	0.2%	160	102	ND	500	0.116
OctaCB-194	1733	1.5%	1488	1008	475	5781	1863	1.9%	1654	1083	480	7090	0.342
OctaCB-195	436	0.4%	370	261	83	1556	441	0.4%	390	250	104	1444	0.711
OctaCBs-196/203	1743	1.5%	1411	1078	456	6436	1809	1.8%	1508	1129	ND	7503	0.514
OctaCBs-198/201	2078	1.8%	1797	1283	625	7572	2140	2.1%	1856	1460	483	10610	0.839
OctaCB-200	103	0.1%	86	70	ND	475	105	0.1%	93	63	17	322	0.604
OctaCB-202	489	0.4%	409	290	86	1851	503	0.5%	418	349	98	2087	0.809
OctaCB-205	85	0.1%	72	45	ND	249	83	0.1%	76	43	ND	261	0.894
NonaCB-206	524	0.5%	453	291	162	1964	605	0.6%	513	371	100	2278	0.106
NonaCB-207	105	0.1%	89	59	ND	295	106	0.1%	92	61	ND	355	0.736
NonaCB-208	204	0.2%	160	126	62	728	222	0.2%	189	169	44	1045	0.554
DecaCB-209	439	0.4%	377	200	154	1035	523	0.5%	439	380	181	3300	0.124
Total TriCBs	1835	1.6%	1439	1895	317	17655	1523	1.5%	1193	1187	15	7871	0.069
Total TetraCBs	7087	6.2%	6239	3507	2340	23780	5838	5.8%	5791	2318	1952	12894	0.021
Total PentaCBs	7742	6.8%	7106	3933	1903	25548	6555	6.5%	6074	2784	1424	13960	0.058
Total HexaCBs	51967	45.4%	47104	27235	19278	165276	44855	44.7%	39627	22760	12612	118206	0.052
Total HeptaCBs	37978	33.2%	29844	26241	10651	167252	33118	33.0%	29585	18606	9096	96561	0.362
Total OctaCBs	6667	5.8%	5680	3933	2016	22738	6944	6.9%	6014	4255	1542	29270	0.594
Total NonaCBs	834	0.7%	703	457	264	2889	933	0.9%	783	585	204	3506	0.230
Total DecaCB	439	0.4%	377	200	154	1035	523	0.5%	439	380	181	3300	0.124
Total indicator PCBs	59774	52.2%	52156	31679	22319	178857	51958	51.8%	46680	25741	16949	131479	0.094
Total PCBs	114549	100.0%	98556	61059	42189	329326	100289	100.0%	91353	48226	31458	257960	0.135

*: indicator PCB; CB: chlorinated biphenyl; SD: standard deviation; ND: less than the determination limit.

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

表 6. 初産、経産婦の血液中非ダイオキシン様PCB類濃度と年齢の
 Spearman順位相関係数

	Primipara (n=101)		Multipara (n=94)	
	ρ	<i>p</i> values	ρ	<i>p</i> values
TriCBs	0.049	0.625	0.063	0.546
TetraCBs	0.376	<0.001	0.253	0.014
PentaCBs	0.267	0.007	0.226	0.029
HexaCBs	0.515	<0.001	0.444	<0.001
HeptaCBs	0.557	<0.001	0.509	<0.001
OctaCBs	0.555	<0.001	0.574	<0.001
NonaCBs	0.549	<0.001	0.579	<0.001
DecaCB	0.495	<0.001	0.554	<0.001
Indicator PCBs	0.555	<0.001	0.471	<0.001
Total PCBs	0.547	<0.001	0.467	<0.001

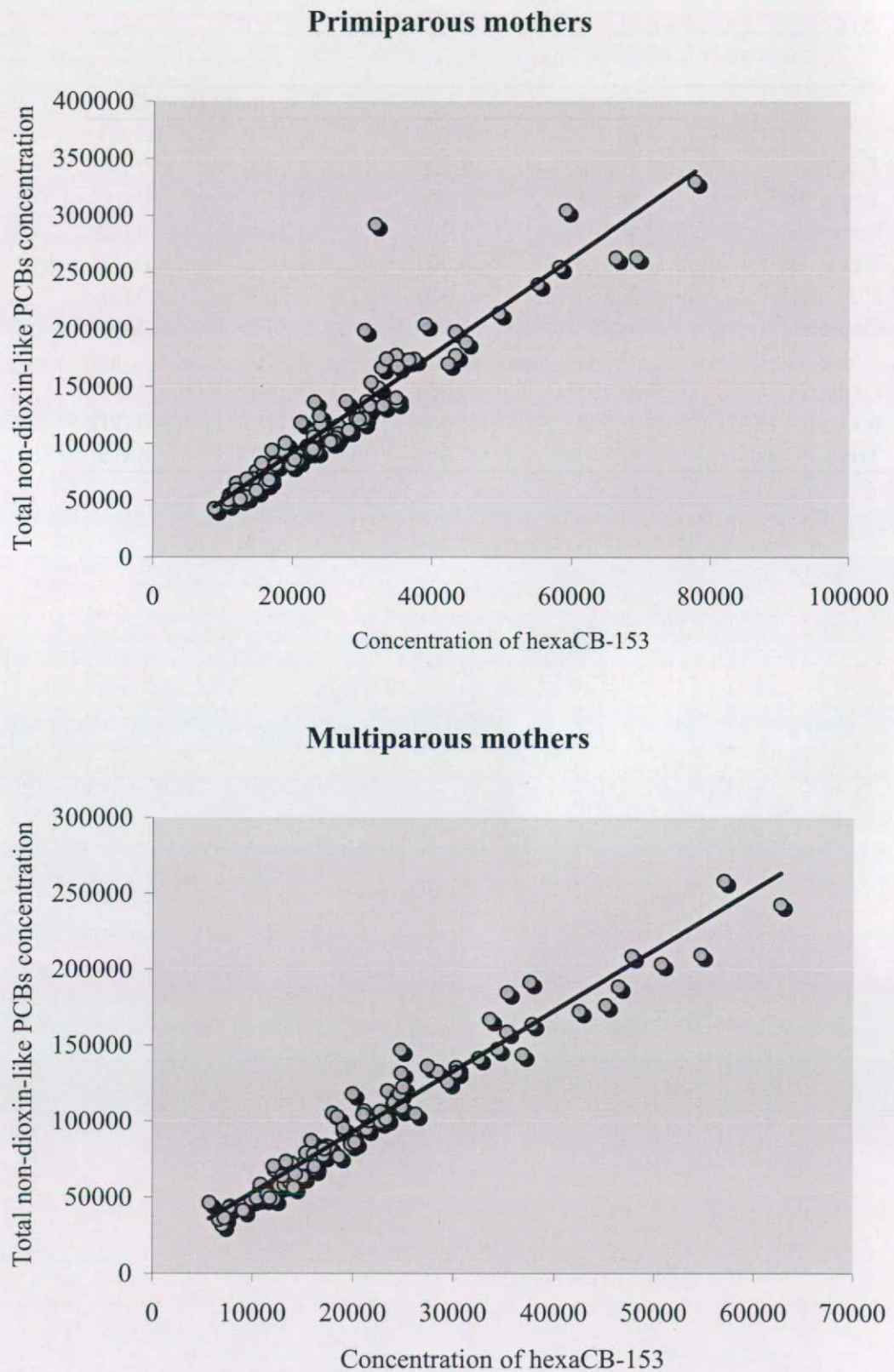


図 2. 初産婦と経産婦の血液中HexaCB(#153)と総非ダイオキシン様PCB濃度の関係

就学年齢前の子どもにおける ADHD 症状と妊娠期要因
および育児環境要因との関連に関する疫学研究のレビュー

研究代表者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野教授

研究要旨

本研究の目的は、国内および国外での妊娠期要因および育児環境要因に関する、就学時前の子どもにおける ADHD（注意欠損多動性障害）の疫学研究をレビューすることである。PubMed、医学中央雑誌データベース、Medical Online などの検索エンジンを使用して、2003～2008 年度に発行された ADHD に関する疫学分野の英文および和文の原著論文を検索した。条件に該当した英文論文は、31 のレビューを含む 300 編であった。このうち 8 編の原著論文が、就学前の子どもの ADHD 症状へ影響を及ぼす妊娠期および育児環境要因を調査していた。遺伝的要因、ヘキサクロロベンゼン、甲状腺刺激ホルモン、ニコチンへの曝露、母体の身体的および情緒的な健康、TV 番組の視聴が ADHD の症状と関連していると指摘されていた。また緩和要因としては、母親の暖かさと授乳期間が指摘されている。和文の疫学論文は、175 編が検索され、うち 1 編のみが妊娠期及び育児環境に関して就学前の子どもにおける ADHD の危険因子を調査していた。今後更に、ADHD の予防および早期の介入のために、就学前の子どもにおける ADHD 症状の予防因子および保護因子の研究が期待される。

研究協力者

大竹 裕子、吉岡 英治、湯浅 資之、
鷺野 考揚、佐々木成子、小西 香苗
北海道大学大学院医学研究科公衆衛生
学分野

A. 研究目的

注意欠陥多動性障害（ADHD）は、就学年齢前に発症する最も一般的行動障害の一つである。ADHD の発症は、遺伝的および環境的な様々な要因の影響を受ける。これまで、妊娠期の要因として、アルコール、鉛、ニコチン、PCB 類、水銀、いくつかの薬などへの曝露が調査されている。このほかに、育児ストレスや母親のうつ病は、ADHD 重症度の危険因子と考えられる育児に影響を与えることが示されている。さらに母親の温かさと子育ての父方の関与は、保護的な要因であることが示唆されている。

しかしながら、就学年齢前の子どもにおける ADHD を評価することは容易ではないため、これらの研究の対象者のほとんどは学校の就学年齢以上である。従って、どのような要因が就学年齢前の子どもの ADHD へ影響を及ぼすかは、まだ十分知られていない。

本研究の目的は、国内および国外での妊娠期要因および育児環境要因に関する、就学時前の子どもにおける ADHD の疫学研究をレビューすることである。

B. 研究方法

レビューの対象となる英文文献は、PubMed により検索した。検索の際の keyword は、“Attention Deficit Hyperactivity Disorders [MeSH]” と “epidemiology” とし、対象年齢は 6 歳未満、発行年は 2003-2008 とした。妊娠期および育児環境要因と就学前の子どもにおける ADHD または

ADHD 症状をアウトカムとするすべての人間の研究で、英文の原著論文をレビューの対象とした。

レビューの対象となる日本語文献は、PubMed、医学中央雑誌データベース、Medical Online という 3 つの検索エンジンで検索された（2003-2008 年に発行された文献とした）。PubMed では、キーワードを “Attention Deficit Hyperactivity Disorders [MeSH]” とした。医学中央雑誌データベースは、“Attention Deficit Hyperactivity Disorders” をキーワードとして、対象は 6 歳以下に限定、で検索された。メディカルオンラインは、“Attention Deficit Hyperactivity Disorders, early intervention, screening, infant, preschool” をキーワードとして検索された。

C. 研究結果

条件に該当する英文文献として 31 のレビューを含む 300 の研究が PubMed から検索された。8 編の原著論文が、就学前の子どもの ADHD 症状へ影響を及ぼす妊娠期および育児環境要因を調査していた。

Assessments of ADHD symptoms

研究では、アウトカムの評価として、妥当性が確認された診断法および、親または教師に対する妥当性が確認された質問表を使用していた。精神科医による診断をアウトカムとした調査はなかった。妥当性の確認された診断法としては、ADHD-DSM-IV、the ADHD-Rating Scale、the NIMH-Diagnostic Interview Schedule for Children-IV (NIMH-DISC-IV)、the Disruptive Behavior Rating Scale (DBRS) が使用されていた。妥当性が確認された質問表としては、The Behavior Assessment System for Children、the Child Behavior Checklist、

the Teacher Report Form が使用されていた。

Studies of risk factors for ADHD symptoms in preschoolers

妊娠期および育児環境に関する危険因子を調査した 6 編の研究を、table 1 と table 2 で示す。母親の暖かさ、授乳期間といった保護的因子を調査した 2 編のみは、table 3 で示した。

妊娠期の要因としては、遺伝的要因や、ヘキサクロロベンゼン、甲状腺刺激ホルモン、ニコチンへの曝露、母体の身体的および情緒的な健康は、ADHD の症状に重要な影響を及ぼすことが指摘されていた。育児環境要因としては、TV 番組の視聴は ADHD 症状と関係しており、暴力への曝露（地域または家庭内）は有意な影響は指摘されていない。母親の暖かさと授乳期間は、就学前の子どもにおける ADHD 症状を緩和する効果があることが示されていた。

日本における疫学研究

日本における疫学研究として 175 編の論文が検索された。この中で、1 編のみが妊娠期及び育児環境に関して就学前の子どもにおける ADHD の危険因子を調査していた。佐藤ら（2004）は NICU に滞在した 136 名の子どもにおける妊娠期の危険因子を調べた。この調査では、Minimum Neurological sign Test (MNT) と ADHD 診断が ADHD 評価のために、4～6 歳間で実施された。さらに出生時体重と妊娠時リスクの相互的な効果が調査された。非低出生体重（1500g ≤）の子どもたちにおいて、Apgar スコアは MNT スコアと関連していた。低出生体重（<1500g）の子どもたちにおいて、妊娠高血圧と IUGR は MNT スコアと関連していた。

D. 考察

今回のレビューの結果、妊娠期の要因および育児環境要因のいくつかは、就学前の子どもにおける ADHD 症状と関連していることが示唆された。

遺伝的要因や、母親の喫煙や母親のメンタルヘルスが ADHD 症状を増加させる一方で、養育に際しての母親の暖かさは、学童期の症状同様に、就学前の子どもの ADHD 症状を緩和した。しかしながら、いくつかの要因に関しては、まだ十分な調査がなされておらず、今後更に調査研究が必要と思われる。

妥当性が確認された様式を用いているものの、幾つかの研究では弱い統計的な価値しか示さなかった。さらにこれまでの調査では、就学前の子どもを評価することは難しいこと、サンプル数が十分でないこと、交絡因子として重要な要因が考慮されていないこと、が限界として上げられる。

今後更に、ADHD の予防および早期の介入のために就学前の子どもにおける ADHD 症状の予防因子および保護因子の研究が期待される。

引用文献

Blew H, Kenny G. Attention deficit hyperactivity disorder: the current debate and neglected dimensions. *J Child Health Care.* 2006 Sep;10(3):251-63.

Ehringer MA, Rhee SH, Young S, Corley R, Hewitt JK. Genetic and environmental contributions to common psychopathologies of childhood and adolescence: a study of twins and their siblings. *J Abnorm Child Psychol.*

2006 Feb;34(1):1-17. Epub 2006 Feb 8.

Harris K, Boots M, Talbot J, Vance A. Comparison of psychosocial correlates in primary school age children with attention deficit/hyperactivity disorder- combined type, with and without dysthymic disorder. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2006 Summer; 36(4):419-26.

Humphrey JL, Storch EA, Geffken GR. Peer victimization in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *J Child Health Care.* 2007 Sep;11(3):248-60.

Isaacs D. Attention-deficit/hyperactivity disorder: are we medicating for social disadvantage? (For). *J Paediatr Child Health.* 2006 Sep;42(9):544-7.

Kalyva E. Prevalence and influences on self-reported smoking among adolescents with mild learning disabilities, attention deficit hyperactivity disorder, and their typically developing peers. *J Intellect Disabil.* 2007 Sep;11(3):267-79.

Marshal MP, Molina BS. Antisocial behaviors moderate the deviant peer pathway to substance use in children with ADHD. *J Clin Child Adolesc Psychol.* 2006 Jun;35(2):216-26.

Nigg J, Nikolas M, Friderici K, Park L, Zucker RA. Genotype and

neuropsychological response inhibition as resilience promoters for attention-deficit/hyperactivity disorder, oppositional defiant disorder, and conduct disorder under conditions of psychosocial adversity. Dev Psychopathol. 2007 Summer;19(3):767-86.

Pavuluri MN, Schenkel LS, Aryal S, Harral EM, Hill SK, Herbener ES, Sweeney JA. Neurocognitive function in unmedicated manic and medicated euthymic pediatric bipolar patients. Am J Psychiatry. 2006 Feb;163(2):286-93.

Sato Masuko, Aotani Hirofumi, Hattori Ritsuko, Funato Masahisa. Behavioral outcome including attention deficit hyperactivity disorder/hyperactivity disorder and minor neurological signs in perinatal high-risk newborns at 4-6 years of age with relation to risk factors. Pediatrics International(1328-8067)46 卷 3 号 Page346-352(2004.06).

Volk HE, Todd RD. Does the Child Behavior Checklist juvenile bipolar disorder phenotype identify bipolar disorder? Biol Psychiatry. 2007 Jul 15;62(2):115-20. Epub 2006 Sep 1.

Yen JY, Ko CH, Yen CF, Wu HY, Yang MJ. The comorbid psychiatric symptoms of Internet addiction: attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD), depression, social phobia, and hostility. J Adolesc Health. Jul;41(1):93-8. Epub 2007 Apr 12.

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1. Yuko OTAKEI, Motoyuki Yuasa, Eiji Yoshioka, Reiko Kishi, Sonomi Nakajima: The review of epidemiological studies on gestational and parenting factors for ADHD symptoms in preschoolers, 10th International Congress of Behavioral Medicine、Tokyo, Japan、From 27th To 30th August 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Table 1 Risk factors of ADHD symptoms in preschoolers (cohort studies)

Author, Year	Country	N	Age	Risk factor	Outcome	Outcome measure	Results
Huibregts, 2007	Canada	1,745	17-42m	Maternal prenatal smoking (original questionnaire at 5m)	Physical Aggression, Hyperactivity-Impulsivity	Original modify version of CBCL, the Ontario Child Health Study Scales, and the Preschool Behavior Questionnaire.	Prenatal smoking was a significant predictor of Physical Aggression, Co-Occurring PA and HI, but not of only Hyperactivity-Impulsivity.
Graham-Bermann, 2005	USA	160	3-4y	Violence; community violence, domestic violence. PTSD	ADHD	the Teacher Report Form (more than 6 symptoms that lasted for more than 1 year)	No significant association was found.
Ribas-Fito, 2007	Spain	475	4 y	prenatal exposure to Hexachlorobenzene; HCB (serum)	Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms, Cognitive Performance, Social Competence	ADHD-DSM-IV (teachers rating questionnaire), MCSA (trained neuropsychologists), CPSCS (teachers)	HCB >1.5 ng/mL increased risk of ADHD (RR=2.71; 95%CI, 1.05-6.96; p<.05), poor Social Competence (RR=4.04; 95%CI. 1.76-9.58; p<.05). No association was found between HCB and the cognitive performance.

Alvarez-Pedrerol, 2007	Spain	342 (289)	4 y	thyroid hormones; TH, thyroid stimulating hormones; TSH (serum)	attention deficit and hyperactivity/impulsivity symptoms	ADHD-DSM-IV (teachers rating questionnaire), MCSA (trained neuropsychologists)	The highest quartile of TSH (=2.21-5.01mU/l), compared from the lowest TSH (=0.45-1.24 mU/l), had a high risk of having more than six attention deficit symptoms (OR=4.94, 95%CI; 1.05-23.16, p<0.05) and 1-5 hyperactivity/impulsivity symptoms (OR=3.17, 95%CI; 1.16-8.66, p<0.05).
------------------------	-------	-----------	-----	---	--	--	---

ADHD-DSM-IV; Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
MCSA; the McCarthy Scales of Children's Abilities
CPSCS; the California Preschool Social Competence Scale

Table 2 Risk factors of ADHD symptoms in preschoolers (Case-control studies)

Author, Year	Country	N	Age	Risk factor	Outcome	Outcome measure	Results
Harvey, 2007	USA	258	3 y	Family history of behavioral problems (parents' ADHD, ODD, CD by DISC interview). Prenatal/perinatal factors (prenatal maternal physical and emotional health, substance use,	hyperactivity (HYP), oppositional-defiance (OD), hyperactivity/oppositional-defiance	BASC-PRS, BASC-TRS, DBRS (including ADHD-RS), modified the NIMH-DISC-IV	Compared with non-problem group, the HYP group showed more family history of HYP (p<.001) and ODD (p<.01), prenatal physical and emotional adversities (p<.05). Compared with non-problem group, the HYP/OD group showed more

					(HYP/OD)	family history of HYP and ODD and CD ($p < .001$), prenatal emotional adversities ($p < .001$) and substance use ($p < .05$).
difficult delivery, prematurity, acute anoxia/hypoxia)						
Miller, 2007	USA	case=11 6, control =54	m=4.31 (SD=0.51, range= 2.90-5.87)	Television viewing (semistructured interview)	ADHD	ADHD-DSM-IV (parents and teachers rating questionnaire), Actigraphs (objectively measured activity level)
						Television viewing accounted for parent rating ADHD ($R^2 = .21$, $p = .06$), teacher reported ADHD ($R^2 = .115$, $p = .001$), objectively measured activity level ($R^2 = .42$, $p = .002$)

ADHD-DSM-IV; Attention-Deficit Hyperactivity Disorder Criteria of Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition
 MCSA; the MacCarthy Scales of Children's Abilities
 CPSCS; the California Preschool Social Competence Scale

Table 3 Protective factors to ADHD symptoms in preschoolers (cohort studies)

Author, Year	Country	N	Age	Risk factor	Outcome	Outcome measure	Results
Julvez, 2007	Spain	500	4 y	Breastfeeding (interview)	Attention-Deficit Hyperactivity Symptoms, Cognitive Performance, Social Competence	ADHD-DSM-IV (teachers rating questionnaire), MCSA (trained neuropsychologists), CPSCS (teachers)	More than 12 weeks breast-feeding was associated with the improvement of attention-deficit hyperactivity symptoms scores (RR=0.56; 0.37-0.85, $p \leq 0.05$), social competence scores (RR=0.57; 0.52-0.66, $p \leq 0.05$). More than 20 weeks was associated with Executive function scores (RR=4.9; 0.6-9.2, $p \leq 0.05$)
Tully, 2004	UK	2,232 (low birth weight children)	5 y	maternal warmth	ADHD symptoms	mother's and teacher's rating questionnaire	A significant interaction between children's birth weight and maternal warmth in predicting ADHD.