

201035018A

厚生労働科学研究費補助金
化学物質リスク研究事業

出生コホートによる難分解性有機汚染物質 (POPs) ばく露の
次世代影響の検証

(H21-化学-一般-007)

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 佐藤 洋 (東北大学大学院医学系研究科)

平成 23 (2011) 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) の胎児期ばく露に関する研究	3
	佐藤 洋	
III .	分担研究報告書	
1 .	母乳中難分解性有機汚染物質の濃度および新生児のばく露量	9
	仲井邦彦、黒川修行、龍田 希	
2 .	周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの発達 —生後84ヶ月の追跡調査の中間報告—	14
	村田勝敬、細川 徹、奈良隆寛、仲井邦彦、黒川修行、龍田 希	
3 .	臍帯血総PCB濃度と児の体格について	26
	黒川修行、仲井邦彦、村田勝敬、龍田 希	
4 .	化学物質ばく露と聴性脳幹誘発電位の関連性	32
	龍田 希、福土 審、仲井邦彦、黒川修行、村田勝敬	
5 .	過敏性腸症候群における神経発達過程の電気生理学的特性と養育環境の役割 —小児の消化器症状と聴覚脳幹誘発電位・母親の養育態度の関連性—	37
	福土 審	
6 .	周産期の環境因子が小児の循環器疾患リスクに与える影響	42
	浅山 敬、仲井邦彦、黒川修行、龍田 希	
IV .	研究成果の刊行に関する一覧表	49
V .	研究成果の刊行物・別添	51

I. 研究組織

研究代表者

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）の胎児期ばく露に関する研究

研究分担者

仲井邦彦（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 教授）

黒川修行（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教）

龍田 希（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助手）

研究分担課題

母乳中難分解性有機汚染物質の濃度および新生児のばく露量

研究分担者

村田勝敬（秋田大学大学院 医学計研究科 環境保健学 教授）

細川 徹（東北大学大学院 教育学研究科 人間発達臨床科学講座 教授）

奈良隆寛（宮城県立こども病院 部長）

仲井邦彦（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 教授）

黒川修行（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教）

龍田 希（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助手）

研究分担課題

周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの発達

-生後 84 ヶ月の追跡調査の中間報告-

研究分担者

黒川修行（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教）

仲井邦彦（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 教授）

村田勝敬（秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学 教授）

龍田 希（東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助手）

研究分担課題

臍帯血中総 PCB 濃度と 84 ヶ月児の体格について

研究分担者

龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助手)
福土 審 (東北大学大学院 医学系研究科 行動医学 教授)
仲井邦彦 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 教授)
黒川修行 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教)
村田勝敬 (秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学 教授)

研究分担課題

化学物質ばく露と聴性脳幹誘発電位の関連性

研究分担者

福土 審 (東北大学大学院 医学系研究科 行動医学 教授)

研究分担課題

過敏性腸症候群における神経発達過程の電気生理学的特性と養育環境の役割
—小児の消化器症状と聴覚脳幹誘発電位・母親の養育態度の関連性—

研究分担者

浅山 敬 (東北大学大学院 薬学研究科 医薬開発構想寄付講座 助教)
仲井邦彦 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 教授)
黒川修行 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助教)
龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 環境保健医学 助手)

研究分担課題

周産期の環境因子が小児の循環器疾患リスクに与える影響

II. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
総括研究報告書

出生コホートによる難分解性有機汚染物質（POPs）ばく露の次世代影響の検証

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

胎児期および新生児期は、中枢神経系が発達する時期であり、化学物質ばく露に対して感受性が高い。海外における先行研究により、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難分解性有機汚染物質（POPs）やメチル水銀などの重金属の周産期ばく露が出生児の成長と発達に影響することが危惧されている。実際に、海外における先行研究により、POPsや重金属の周産期ばく露が出生児の行動や知能等に影響することが報告されている。我々は、我が国におけるPOPsおよびメチル水銀のばく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ばく露を評価するとともに、出生児の成長と発達を追跡する前向きコホート調査を進めている。

我々のコホート調査では、妊娠22週目の女性に調査への協力を依頼し、599組の母子が登録された。出生児が生後3日目、7ヶ月、18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月、そして66ヶ月で調査を実施してきた。平成22年度は、主に平成20年より継続している生後84ヶ月調査を進めてきた。生後84ヶ月調査では、Wechsler Intelligence Scale for Children, Third edition（WISC-III）、Boston Naming Test（BNT）、Continuous Performance Test（CPT）、聴覚誘発電位、事象関連電位、血圧測定などの総合的な調査を実施してきた。平成20年度の開始時から平成22年12月15日までに498家族に案内を送付し、412件の調査を実施した（参加率82.7%）。また、授乳に伴う出生後のばく露影響を調べるために、母乳中PCBを測定しており、今年度で解析が終了する予定である。

生後84ヶ月調査で実施している検査と臍帯血PCBや母親の毛髪総水銀との関連性をまだ途中であるが検討した。知能検査では、臍帯血総PCBと言語性IQの間に性の関連がみられたが、検査時月齢およびテスターで補正するとその関連性は消失した。語彙力を測定するBNTでは、毛髪総水銀と負の関連がみられた。注意集中機能を測定しているCPTでは、毛髪総水銀とPCBで関連がみられた。

以上、周産期における化学物質ばく露の影響と子どもの成長、発達との関連性を明らかにするための前向きコホート調査を継続した。化学物質ばく露の影響は、子どもの成長とともに顕在化したり消失することがあると考えられ、また、子どもの成長、発達のある側面に影響があると考えられた。生後84ヶ月における総合的な追跡調査を待つ健康リスクの最終的な判断を行うことが重要と考えられた。

分担研究者

細川 徹 (東北大学教育学研究科・教授)
村田勝敬 (秋田大学医学系研究科・教授)
奈良隆寛 (宮城県立こども病院・部長)
福土 審 (東北大学医学系研究科・教授)
仲井邦彦 (東北大学医学系研究科・教授)
黒川修行 (東北大学医学系研究科・助教)
浅山 敬 (東北大学薬学研究科・助教)
龍田 希 (東北大学医学系研究科・助手)

A. 研究目的

海外における先行研究において、環境由来化学物質であるダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニール (PCB) および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ばく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。ヒトは主に魚介類の摂取を通してPOPsやメチル水銀等を体内に取り込むと考えられており、魚介類を多食する我が国において、POPsおよびメチル水銀のばく露に起因した健康影響を明らかにすることが必要と考え、POPsおよびメチル水銀による周産期ばく露と出生児の発達との関連性を明らかにするために前向きコホート調査が進められてきた。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結果についてまとめた。

B. 研究方法

本コホート調査では、妊娠22週目の女性に調査協力を依頼し、同意が得られた母子を追跡している。平成13年1月から平成15年9月の間に登録された599組の母親・新生児を対象とする。対象児が、

生後3日目に新生児行動評価、生後7ヶ月時に新版K式発達検査、Bayley Scales of Infant Development second edition (BSID-II)、Fagan Test of Infant Development (FTII)、生後18ヶ月時に新版K式発達検査、BSID-II、生後30ヶ月時にChild Behavior Checklist、生後42ヶ月時にKaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)、生後66ヶ月時に新版S-M社会生活能力検査および不適応行動尺度、生後84ヶ月時にWechsler Intelligence Scale for Children Third edition (WISC-III)、Boston Naming Test (BNT)、Conners' Continuous Performance Test (CPT)、脳波測定 (聴性脳幹誘発電位、事象関連電位)、心拍変動測定および家庭血圧測定からなる総合評価を実施している。平成22年度内に生後84ヶ月の子どもを対象とした調査が終了する計画である。

POPsは、胎盤および母乳を介して子どもに移行する。化学物質移行の「量」は経母乳ばく露の比重が大きい、「影響」は胎盤を介した胎児期ばく露が大きいとされる。このことを再検討し、母乳の安全性について検討するため、母乳分析を進めてきた。平成22年度は、母乳 (生後1ヶ月で採取) のPOPs分析を継続し、概ね終了している。現在、データの精査中である。また、生後84ヶ月調査で対象児の毛髪を採取しており、分析を開始した。

発達指標とばく露指標との関連性を重回帰分析により解析した。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ヶ月、30ヶ月、42ヶ月および84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 Observation 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。

なお、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）。さらに、84ヶ月調査が終了予定の2014年12月までの承認を得て調査を進めている（2008-14-9）。

C. 研究結果

1) コホート調査の進捗状況

平成22年度は主に生後84ヶ月調査を進めてきた。平成22年12月15日までに412組の調査が終了しており、平成22年3月末までに43組の実施を予定している。調査に出席することが出来ないが、アンケートだけでも協力したいと申し出てくれた対象者も1名いた。平成20年の開始時から合わせて450組以上の実施を目指している。现阶段で、出席率は8割を越えており、追跡率は維持できていると考える（Table 1）。なお、子ども

の発達とばく露指標との関連性については分担研究報告書を参照したい。

平成22年度は、生後30ヶ月時に実施したCBCL/2-3とばく露指標について再分析した。CBCL/2-3の内向尺度得点と臍帯血総PCBとの間に負の関連性が確認されたが、出生順位で調整するとその負の影響が消失することが分かった。PCBと子どもの発達を調べる際、出生順位が重要な交絡要因になることを報告した。現在論文を投稿している。

また、発達障害が注目を浴びており、その早期発見や早期療育が期待される。そこで、生後66ヶ月児を対象とした不適応行動を測定する質問紙尺度を開発し、信頼性と妥当性を確認した。すでに公刊された。

Table 1 コホート調査の進捗状況

	調査対象数	実施数	実施率
生後3日目	599	587	98.0%
生後7ヶ月	594	516	86.9%
生後18ヶ月	589	477	81.0%
生後30ヶ月	595	499	83.9%
生後42ヶ月	493	400	81.1%
生後66ヶ月	580	456	78.6%
生後84ヶ月	503	412	81.9%

実施率：調査対象者数（案内を送付した数）に対する比率
 生後84ヶ月は継続中である
 平成22年12月15日現在

2) ばく露指標について

出産後4日目に採取した母親の毛髪総水銀（メチル水銀ばく露の指標）、臍帯血総水銀、臍帯血メチル水銀、臍帯血PCB、臍帯血セレン、さらに一部で臍帯血ダイオキシン類の分析を終了した。PCBばく露評価のため、母乳を用いた解析を行っ

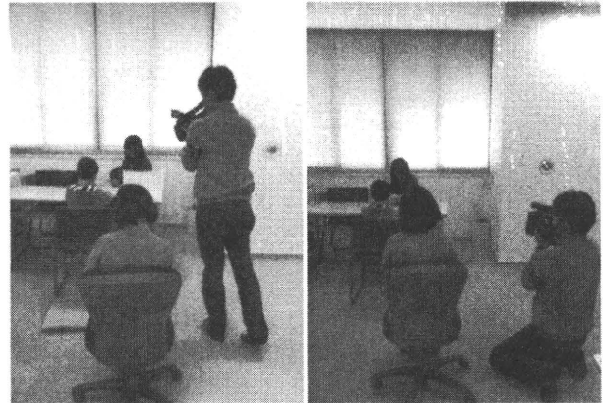
ており、平成22年度で解析が終了した。現在、データの精査を行っている段階で、精査が終了しているものについて、分担研究報告書にまとめた。さらに、平成22年度で終了予定の生後84ヶ月調査において、対象児の毛髪を採取しており、その毛髪より水銀分析を開始した。WISC-IIIやBNT、CPTとばく露指標との関連性については、分担研究報告書に詳細を記載した。

D. 考察

本研究では、POPsおよびメチル水銀のばく露に起因した健康影響の有無を明らかにすることを目的とし、平成13年から追跡調査を実施してきた。平成22年度は、生後84ヶ月児を対象とし調査を中心に取り組んできた。コホート調査の追跡率が8割を越える予定であり、コホートとしての機能を維持できると期待される。また、化学分析も順調に進んでおり、母乳中PCBの解析も終了し、現在は精査中である。生後84ヶ月調査で採取した子どもの毛髪による水銀測定のみを残すばかりである。周産期における環境由来化学物質と出生児の発達、発育との関連についての解析を行う準備が順調に整ってきた。平成23年度は、対象児の毛髪総水銀測定、これまで収集してきたデータのデータベース化、さらに化学物質と子どもの発達との関連を検討する予定である。

平成21年2月に開催された国連環境計画（UNEP）第25回管理理事会において、国際的な水銀規制に関する条約の制定に向けて、平成25年までに条約制定を目指すことが合意された。それに向けて、平成23年に政府間交渉委員会を我が国で開催される予定である。このような会議においても情報を提供していく予定である。リスクコミ

ュニケーションにおけるリスク情報の提供という立場から社会貢献に向け、今後も積極的に取り組んでいく。



NHKによる知能検査実施中の撮影風景（撮影許可が得られたボランティア児で調査を実施した）
本コホート研究がNHKで取り上げられることになり、取材を受けた（写真）。

E. 結論

周産期における環境由来化学物質が子どもの発達に及ぼす影響について検討するため、599組の母子を対象としてコホート調査を実施してきた。平成22年度は、主に生後84ヶ月児を対象とした調査を進めてきた。その調査も平成22年度で終了する予定である。ばく露指標については、今年度は母乳中POPsの化学分析を概ね終了した。出生後ばく露の影響の評価を含め、今後とも子どもの発達と成長を追跡し、化学物質ばく露の健康リスク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

籠田希，仲井邦彦，鈴木恵太，島田美幸，柳沼梢，
黒川修行，佐藤洋，細川徹：日本語版不適應行動尺度の作成の試み，日本衛生学雑誌 65：
516-523，2010。

龍田希, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 島田美幸, 柳沼梢,
黒川修行, 佐藤洋, 細川徹: 日本語版不適応行
動尺度の信頼性と妥当性の検討. 医学のあゆみ
234: 1137-1138, 2010.

2. 学会発表

保坂実樹, 浅山敬, 佐藤倫広, 橋本貴尚, 目時弘
仁, 菊谷昌浩, 大久保孝義, 今井潤, 佐藤洋.
母乳栄養と7歳児の家庭血圧の関連: 東北スタ
ディ. 第33回日本高血圧学会総会, 福岡, 2010
年10月 (口演) .

保坂実樹, 浅山敬, 龍田希, 目時弘仁, 鈴木恵太,
黒川修行, 大久保孝義, 仲井邦彦, 今井潤, 佐
藤洋. 胎児期の水銀ばく露量と家庭血圧の関連
について- Tohoku Study of Child
Development より-. 第80回日本衛生学会, 仙
台, 2010年5月 (口演) .

黒川修行, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 龍田希, 柳沼梢,
島田美幸, 村田勝敬, 佐藤洋. 幼児期から学齢
期にかけての肥満のトラッキング現象. 第80
回日本衛生学会, 仙台, 平成22年5月 (口演) .

黒川修行, 龍田希, 鈴木恵太, 柳沼梢, 島田美幸,
村田勝敬, 仲井邦彦, 佐藤洋. 親の収入と児の
体格や知能指数との関連性について. 第81回
日本衛生学会, 東京, 平成23年3月25-28日 (口
演) .

仲井邦彦. 食品を介した環境化学物質のばく露-
子どもの成長と発達に与える影響-. 第57回日
本栄養改善学会学術総会教育講演, 坂戸, 2010
年9月 (口演) .

島田美幸, 仲井邦彦, 中村朋之, 柳沼梢, 龍田希,
黒川修行, 佐藤洋. メチル水銀と PCB 各異性
体の一般環境ばく露下における蓄積 -コホー

ト調査(TSCD)から-. 第 80 回日本衛生学会学
術総会, 仙台市, 2010 年 5 月 (口演) .

島田美幸, 龍田希, 黒川修行, 柳沼梢, 仲井邦彦,
佐藤洋. メチル水銀と PCBs の複合曝露に関
する研究-動物実験と子どもの発達に関する東
北スタディから-. 第 131 年会シンポジウム,
静岡, 2011 年 3 月 (口演) .

龍田希, 仲井邦彦, 柳沼梢, 島田美幸, 黒川修行,
櫻井香澄, 細川徹, 村田勝敬, 佐藤洋. 環境
由来化学物質の周産期ばく露と子どもの情緒
および行動の問題. 第59回東北公衆衛生学会,
山形, 2010 年 7 月 (口演) .

龍田希, 仲井邦彦, 鈴木恵太, 柳沼梢, 島田美幸,
黒川修行, 細川徹, 村田勝敬, 佐藤洋. 環境
由来化学物質の周産期ばく露と子どもの行動
上の問題: CBCL による解析から. 第 80 回日
本衛生学会, 仙台, 2010 年 5 月 (口演) .

Kei Asayama, Katsuhisa Hayashi, Takayoshi
Ohkubo, Atsuhiko Kanno, Azusa Hara,
Takuo Hirose, Taku Obara, Hirohito Metoki,
Ryusuke Inoue, Masahiro Kikuya, Kunihiro
Nakai, Yutaka Imai, Hiroshi Satoh: Birth
weight predicts the home blood pressure in
children 7 years of age: from the Tohoku
Study of Child Development (TSCD). The
20th European Meeting on Hypertension,
Oslo, June 2010 (poster).

Nozomi Tatsuta, Kunihiro Nakai, Miyuki
Shimada, Kozue Yaginuma, Keita Suzuki,
Naoyuki Kurokawa, Katsuyuki Murata, Toru
Hosokawa, Hiroshi Satoh: The association of
perinatal exposure to persistent
environmental pollutants with child

development: Tohoku Study of Child
Development. Dioxin 2010, San Antonio,
September 2010 (poster) .

仲井邦彦, 龍田希, 黒川修行, 奈良隆寛, 細川徹,
村田勝敬, 福土審, 佐藤洋. 環境由来化学物質
の周産期ばく露と子どもの発達: プロトコルと
途中経過について. 第80回日本衛生学会, 仙
台, 2010年5月 (示説).

仲井邦彦, 黒川修行, 村田勝敬, 佐藤洋. 環境由
来化学物質の周産期ばく露と子どもの発達-
KSPDとBSID-IIの関連性-. 第69回日本公衆衛
生学会, 東京, 2010年10月 (示説).

G. 知的所有権の取得状況
該当なし

III. 分担研究報告書

分担研究報告書

母乳中難分解性有機汚染物質の濃度および新生児のばく露量

分担研究者 仲井邦彦 東北大学医学系研究科 発達環境医学・教授
黒川修行 東北大学医学系研究科 環境保健医学・助教
龍田 希 東北大学医学系研究科 環境保健医学・助手

研究要旨

難分解性有機汚染物質（POPs）は、経胎盤および母乳を介して子どもに移行する。そこで我々は、母乳中POPsについて分析を進めてきた。本報告では、母乳の汚染レベルならびに想定される新生児のPOPsばく露量について検討した。その結果、本研究の対象集団のばく露レベルは、日本における先行研究と比較して、ほぼ同様なしはやや低めであり、日本の一般環境レベルにおけるばく露を反映したものと考えられた。またPCB以外のPOPsばく露について、特に p,p' -DDEの蓄積レベルは高く、その影響についても併せて視野に入れた解析が今後必要であると考えられた。

研究協力者

島田美幸（東北大学医学系研究科）

A. 研究目的

難分解性有機汚染物質（POPs）は、経胎盤的および母乳を介して子どもに移行する。化学物質移行の「量」を断片的にみると経母乳ばく露が大きい。しかしながら、その「影響」について、経胎盤あるいは経母乳のどちらの寄与が大きいかは、子どものリスクを考える上で重要な課題といえる。そこで我々は、母乳の安全性やその影響を考える上で重要な母乳中POPsの分析を進めてきた。本報告では、母乳を介した授乳期のばく露について、汚染レベルならびに想定される新生児のPOPsばく露量について検討したので報告する。

B. 研究方法

母乳分析の精査確認が終了した275件を解析対象とした。母乳は、出産1ヶ月後にガラス遠沈管により収集し、分析に供するまで-80°Cで保管した。

【母乳中POPs分析】

母乳中のPOPs分析では、PCB全異性体（PCBは10種の同族体、209種の異性体を対象とした）、クロルデン類（*cis,trans,oxy*-Chlordane、*cis,trans*-Nonachlor）、DDT類（ p,p' -DDE、 p,p' -DDT）、Heptachlor、ヘブタクロルエポキシド類（*cis,trans*-Heptachlorepoxyde）、HCB、HCH類（ $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -HCH）、Mirexおよびトキサフェン（Parlar-26, Parlar-41, Parlar-40, Parlar-44, Parlar-50, Parlar-62）を分析の対象と

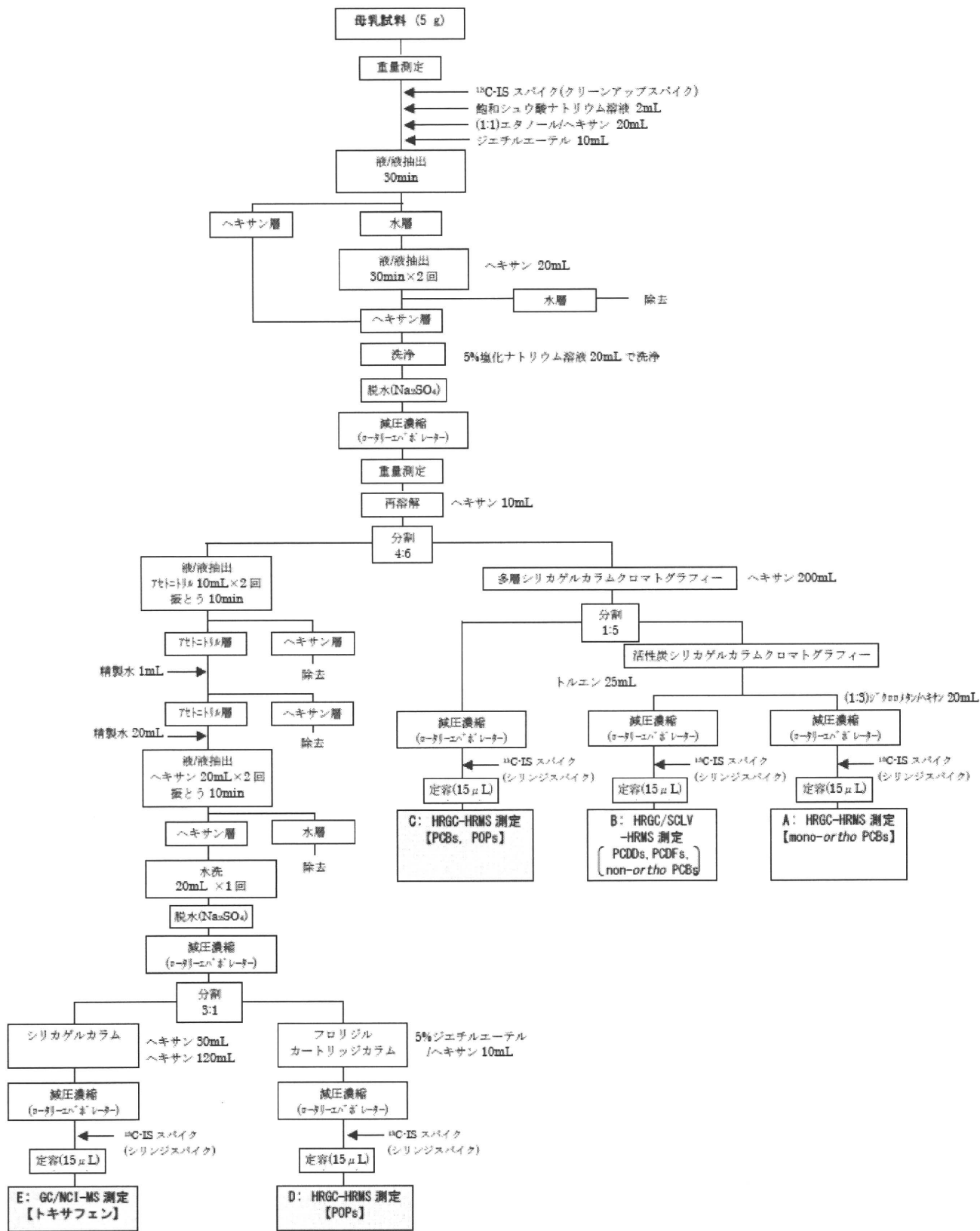


Fig.1 母乳分析フロー

した。これらを総称して残留性有機汚染物質 (POPs) と表記した。

【POPs分析】

母乳試料5g程度を秤量後、内標準物質であるクリーンアップスパイクを試料に添加し、抽出、濃縮、定容ののち、回収率算出のための内標準物質であるシリンジスパイクを添加し、高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計; HRGC (6890 series GCsystem, Agilent Technologies Inc., USA) – HRMS (AutoSpec-Ultima, Micromass Ltd., UK) にて測定を行った。分析再現性と精度を担保するため、「環境省・平成17年度POPsモニタリング実態解析 (ヒト生体試料) 分析調査」において採用された方法に準拠した。別添、分析フローを示す (Fig. 1)。トキサフェン画分のクリーンアップではシリカゲル充填カラムを用い、測定にはGC/NCI-MS法により分析を実施した。脂肪量は抽出・濃縮によって分離された脂肪を重量法で測定した。分析にあたって、設備の面から、いであ株式会社に分析を依頼した。SN比より検出下限値を算出し、下限値未満はN.D.とした。トキサフェンは装置アプリケーションの問題からSN比からの算出が困難なため繰り返しによる下限値を

Table 1 母乳中PCB濃度 (n=275)

同族体 (pg/g-wet)	中央値	CBs/総PCBs	最小値	最大値
1CBs	N.D.	0	N.D.	1.9
2CBs	1.8	0.1%以下	N.D.	21.9
3CBs	44.2	1.10%	10.6	511.5
4CBs	271.4	6.90%	42.6	870.7
5CBs	622.9	15.90%	100.3	2109
6CBs	1958.9	49.90%	238.3	6299.3
7CBs	892.4	22.70%	138.5	2856.9
8CBs	121.5	3.10%	24.6	465
9CBs	9.7	0.20%	1.8	47.6
10CBs	N.D.	0	2.8	12.7
Total PCBs (pg/g-wet)	4001.8		562.3	12458
Total PCBs (ng/g-lipid)	89.2		21.8	273.6

同族体1-9の数字は塩素数を示す。CBs/総PCBsは総PCB濃度に占める各同族体の割合を示す。総PCB濃度は中央値の和とし算出した (3922.8 pg/g-wet)。

算出し、下限値未満はN.D.とした。

C. 研究結果

1. POPsばく露レベル

PCB 各同族体の濃度レベルを Table 1 に、その他の POPs については Table 2 に記載した。POPs の抽出工程で得られた脂肪量は、中央値 4.4% (最小値 0.96-最大値 9.2) であった。母乳中 Total PCBs (pg/g-wet) は中央値で 4001.8 (最小値 562.3-最大値 12458.0) であった。脂肪量換算した Total PCBs (pg/g-lipid) では、Total PCBs (ng/g-lipid) は中央値で 89.2 (最小値 21.8-最大値 273.6) であった。6 塩素体 (6CBs) の割合が全体の 50% 近くをしめ、次に 7CBs (23%)、5CBs (16%) となった。275 名すべてに検出された POPs は、クロルデン類 (*cis*-, *oxy*-Chlordane、*cis*-, *trans*- Nonachlor)、

Table 2 母乳中POPs濃度 (測定数275, 単位はpg/g-wet)

総称	化合物名	検出数*	検出割合	中央値	最小値	最大値
クロルデン類	<i>cis</i> -Chlordane	275	100	31.3	6.1	267.4
	<i>trans</i> -Chlordane	274	99.6	0.5	2.2	57.2
	<i>oxy</i> chlordane	275	100	452.1	37.4	2760.4
	<i>cis</i> -Nonachlor	275	100	129.6	21	816.4
	<i>trans</i> -Nonachlor	275	100	869.3	110.6	6412.9
DDT類	<i>o,p'</i> -DDD	163	59.3	2.51	0.6	11.4
	<i>p,p'</i> -DDD	211	76.7	12.3	1.3	81.4
	<i>o,p'</i> -DDE	229	83.3	12.7	5.1	90.4
	<i>p,p'</i> -DDE	275	100	5523.8	701.7	36254.7
	<i>o,p'</i> -DDT	253	92	48.6	14.3	202.7
	<i>p,p'</i> -DDT	275	100	261	35	1916.8
Heptachlor	Heptachlor	82	29.8	10.6	2.3	76.6
	HCB	275	100	599.7	97.5	1753.2
	HCH					
HCH	α -HCH	248	90.2	10.6	2.3	76.6
	β -HCH	275	100	2035.1	119.7	14503
	γ -HCH	260	94.9	7.9	1.7	232.1
	δ -HCH	35	12.7	1.4	0.7	6.3
ドリリン類	Aldrin	46	16.7	0.3	0.1	18.4
	Dieldrin	273	99.3	178.3	35	918.2
	Endrin	40	14.5	0.9	0.2	298.9
Heptachloroepoxide	<i>cis</i> 体	273	99.3	183.3	33.7	1967
	<i>trans</i> 体	0	0			
トキサフェン	Mirex	274	99.6	29.6	4.3	109.8
	Parlar-26	275	100	53.1	4.6	195.4
	Parlar-40	7	2.5	3.7	3.2	5.2
	Parlar-41	267	97.1	6.6	2.3	23.4
	Parlar-44	259	94.2	8.3	2.3	31.8
	Parlar-50	275	100	92.2	6	316.7
	Parlar-62	68	24.7	25.3	2.6	48.6

*検出数は検出下限値以上が検出された数を示す。

DDT類 (p,p' -DDE, p,p' -DDT)、 β -HCH、トキサフェン (Parlar-26, Parlar-50) であった。

2. 想定される母乳からの生後1ヶ月児における1日あたりPCBならびにPOPsばく露量

新生児が1ヶ月時に飲む母乳量を100ml(100gと換算)、1日あたりの授乳回数を7回、1ヶ月児の体重を4kgと想定し、母乳中のPCBならびにその他POPs濃度から1日あたりのPCBおよびPOPsのばく露量を算出した。その結果、PCBの1日あたりのばく露量の中央値は0.7 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ (最小値0.1-最大値2.2)であった(Fig. 2a)。PCBも含めたPOPsで換算すると、1日あたりのPOPsばく露量は中央値2.4 $\mu\text{g}/\text{kgbw}/\text{day}$ (最小値0.3-最大値10.6)であった。このときPOPsとして換算したものは275名すべてで検出されたPOPsを対象とした。

D. 考察

本研究において分析された母乳中PCB濃度は、これまでの日本における研究(1990年後半以降に報告されたもの)と比較して、ほぼ同様なしはやや低めであった。これらのことを考慮すると、日本の一般環境レベルにおけるばく露を反映したものと考えられた。

POPsについては、中でもDDT代謝物である p,p' -DDEの蓄積濃度は高い。海外でも残留性の高さから問題視されている。DDTはマラリア駆除の目的で、途上国では現在も使用されていることから、 p,p' -DDEの影響についての詳細な検討が今後必要であると考えられる。また日本では使用されていないはずのMirexやトキサフェンも母乳中に検出されている。汚染経路や汚染源について幅広い調査が必要な可能性がある。

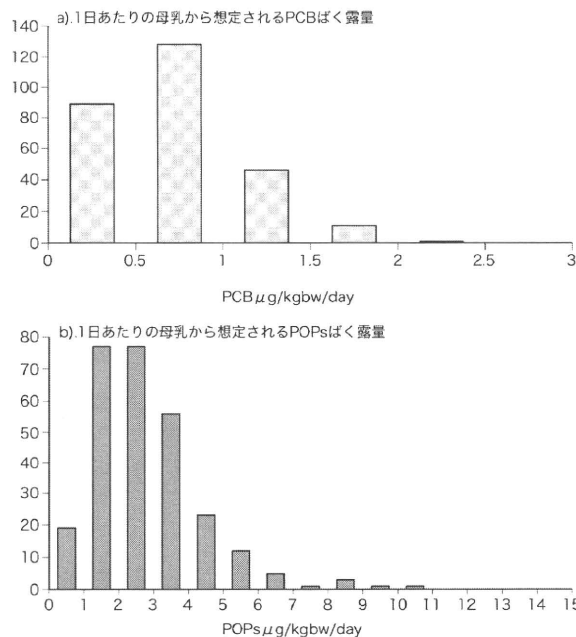


Fig. 2 想定される母乳からの生後1ヶ月児における1日あたりPCBならびにPOPsばく露量

想定される母乳からの生後1ヶ月児における1日あたりPCBならびにPOPsばく露量について算出した。その結果、「食品中に残留するPCBの規制について(厚生省昭和47年8月24日環食第442号)」に定められている成人のPCBの一日摂取許容量 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ からすると、本研究の対象集団にこの許容量を超えてPCBを摂取している児はいなかったと考えられる。しかしながら、PCBも含めたPOPsとして考えると、 $5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ を超えた対象者は275中23名で8.4%となった。母乳中には様々な残留性有機汚染物質が検出され、ひとつの化学物質の許容量だけでは判断できない部分があり、包括的な許容量のあり方が重要なのではないかと考えられた。今後、精査中の母乳分析データも含め検討していく予定である。

E. 結論

本研究の対象集団のばく露レベルは、日本における先行研究と比較して、ほぼ同様なしはやや低めであり、日本の一般環境レベルにおけるばく露を反映したものと考えられた。しかしながら、

PCB以外のPOPsばく露について、特に p,p' -DDEの蓄積レベルは高くその影響についても併せて視野に入れた解析が必要である。今後、精査中の母乳分析データも含め検討していく予定である。

該当なし

2. 学会発表

該当なし

E. 研究発表

1. 論文発表

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

周産期における環境由来化学物質ばく露と子どもの発達
-生後84ヶ月の追跡調査の中間報告-

分担研究者	村田勝敬	秋田大学医学系研究科	環境保健学・教授
	細川 徹	東北大学教育学研究科	人間発達臨床科学・教授
	奈良隆寛	宮城県立こども病院	部長
	仲井邦彦	東北大学医学系研究科	発達環境医学・教授
	黒川修行	東北大学医学系研究科	環境保健医学・助教
	浅山 敬	東北大学大学院薬学研究科	医薬開発構想・助教
	龍田 希	東北大学医学系研究科	環境保健医学・助手

研究要旨

難分解性有機汚染物質（POPs）およびメチル水銀による周産期ばく露に起因した健康影響の有無を明らかにするため、子どもが生後84ヶ月に調査を実施した。この84ヶ月調査は、2011年2月末日まで継続予定であるが、これまでの結果を中間報告として整理した。生後84ヶ月調査では、知能検査（Wechsler Intelligence for Children Third edition, WISC-III）、語彙検査（Boston Naming Test, BNT）、注意集中機能検査（Continuous Performance Test, CPT）、重心動揺および手のふるえ検査（CATSYS）、聴性脳幹誘発電位（Brain-stem Auditory Evoked Potential, BAEP）、事象関連電位（Event Related Potentials, ERP）、心拍変動測定（Heart Rate Variability, HRV）を行うとともに、養育者に対して育児環境に関する質問票やADHD質問票（ADHD Rating Scale-IV）などへの回答を依頼した。本報告では、WISC-III、BNTおよびCPTとばく露指標との関連性についての中間報告を行った。

研究協力者

保坂実樹（東北大学薬学研究科）
鈴木恵太（高知大学教育学部）
渡辺諭史（東北大学医学系研究科）
金澤 素（東北大学医学系研究科）
島田美幸（東北大学医学系研究科）
柳沼 梢（東北大学医学系研究科）

A. 研究目的

周産期における化学物質由来化学物質ばく露が出生児の成長と発達に及ぼす影響を明らかにすることを目的とし、平成13年より前向きコホート調査を進めてきた。生後84ヶ月における調査は、平成18年度に調査方法について事前検討を行い、平成19年に少数例での予備調査を実施し、検査バッテリーを確定した。平成20年春より、本格的な調査を開始しており、平成22年度内に全ての調査

が終了する予定である。本報告において、これまでの途中経過について報告する。

B. 研究方法

生後84ヶ月調査では、知能検査（Wechsler Intelligence for Children Third edition, WISC-III）、語彙検査（Boston Naming Test, BNT）、注意集中機能検査（Continuous Performance Test, CPT）、重心動揺および手のふるえ検査（CATSYS）、聴性脳幹誘発電位（Brain-stem Auditory Evoked Potential, BAEP）、事象関連電位（Event Related Potentials, ERP）、心拍変動測定（Heart Rate Variability, HRV）を行うとともに、養育者に対してADHD質問票や育児環境評価などの自記式調査票への回答を依頼した。各方法については、平成19年度、ならびに20年度の報告書に記載しており、また必要に応じて各項目で補足して、説明を得た。

本報告では、平成22年12月15日までに調査を終えた事例のうち、検査毎に精査を終えたものを対象とした。

C. 研究結果

1) WISC-III

知能検査は、WISC-IIIを用いた。WISC-IIIでは、聴覚的情報理解や言語表出を測定する言語性IQ、視覚的情報理解やその表現を測定する動作性IQ、そしてこれらを総合的に判断する全検査IQが算出される。Faroe諸島の小児発達コホート調査において804名の9歳児を対象としてWISC-IIIを実施し、言語性IQと毛髪総水銀の間に負の関連が報告されている。我々もばく露指標とWISC-IIIを実施することとした。

まず、WISC-IIIを実施した概要について報告する。WISC-IIIを実施できたのは、調査に参加した413名中408名であった。実施できなかった5名の理由として、1名はアンケート調査のみに参加し、知能検査を受けることが出来なかった。これまでに発達障害の診断を受けており、ことばを話すことが苦手な子どもが2名、落ち着きがない子どもが1名、さらに極度の人見知りのために実施できなかった子どもが2名確認された。調査を実施できた408名（男児221名、女児187名）のWISC-IIIの結果をTable 1に示す。WISC-IIIの全検査IQの同数分布をFig. 1に示す。WISC-IIIの結果は概ね正規分布を示した。

Table 1 知能検査の結果

	平均	SD	Min	Max
言語性IQ	104.3	12.2	65	140
動作性IQ	102.9	12.2	65	143
全検査IQ	104.0	11.6	61	146

平成22年12月15日現在

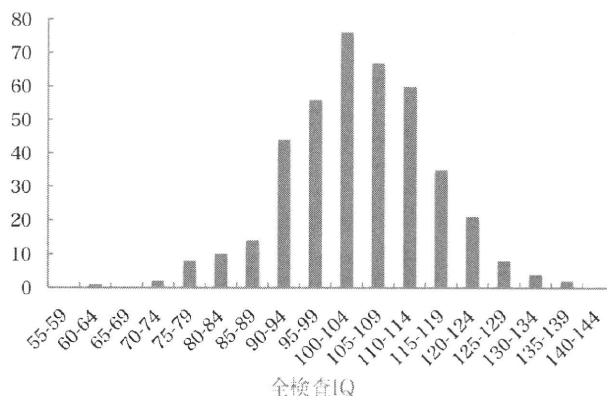


Fig. 1 知能検査（全IQ）の度数分布

次に、生後84ヶ月時に実施したWISC-IIIと以前に実施した発達検査や知能検査との関連性を報告する。本コホートでは、出生児が生後3日目、7ヶ月、18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月、そして66ヶ月でさまざまな調査を実施してきたため、それらの

関連性について検討した。その結果、有意な関連がみられた部分のみをTable 2に示す。生後84ヶ月のWISC-IIIの結果と関連が強いのは、生後84ヶ月と検査を実施した時期に近い検査結果が多かった。すなわち、生後3日目や7ヶ月時の調査結果よりも生後42ヶ月時や66ヶ月時との関連性の方が高かった。また、生後84ヶ月時に実施した知能検査との関連を検討したため、生後30ヶ月時に実施したCBCLの得点とは関連がみられなかった。これらの結果から、知能と行動や発達全般の関連性は低く、測定している側面が異なると関連がみられにくいことが示された。

Table 2 検査間の関連性について

	生後84ヶ月		
	動作性IQ	言語性IQ	全検査IQ
生後3日目 (NBAS)			
運動クラスター	-0.11 *	-0.06	-0.10
生後7ヶ月 (BSID-IIおよびKSPD)			
BSID-PDI	0.10	0.09	0.11 *
生後18ヶ月 (BSID-IIおよびKSPD)			
BSID-MDI	0.23 **	0.19 **	0.24 **
KSPD-CA	0.25 **	0.13 *	0.22 **
KSPD-LS	0.13 *	0.21 **	0.20 **
KSPD-PM	0.11 *	-0.06	0.02
KSPD-DQ	0.27 **	0.15 **	0.24 **
生後42ヶ月 (K-ABC)			
継次処理尺度	0.25 **	0.35 **	0.35 **
同時処理尺度	0.33 **	0.33 **	0.39 **
認知処理過程尺度	0.36 **	0.41 **	0.45 **
習得度尺度	0.26 **	0.43 **	0.41 **
生後66ヶ月			
新版S-M社会生活能力検査	0.10	0.22 **	0.19 **
日本語版不適応行動尺度	-0.11 *	-0.02	-0.06

* p<0.05, ** p<0.01

最後に、生後84ヶ月で実施したWISC-IIIとばく露指標との関連性について検討した。ばく露指標については、精査が終了しているデータを使用した。そのため、毛髪総水銀のデータが揃った404名、臍帯血総水銀のデータがある382名、臍帯血メチ

ル水銀のデータがある379名、臍帯血総PCBのデータがある253名をそれぞれ解析の対象とした。ばく露指標については、対数変換後の数値を解析に使用し、ばく露指標とWISC-IIIの関連性をPearsonの積率相関係数から検討した。その結果、臍帯血総PCB (lipid) とWISC-IIIの言語性IQとの間について、 $r=0.15$ となり5%水準で統計学的に有意な正の関連がみられた (Fig. 2)。これは、水銀の濃度が高い場合にWISC-IIIの言語性IQが高くなると解釈する。一方、毛髪総水銀、臍帯血総水銀、臍帯血メチル水銀との関連性はみられなかった。次に、WISC-IIIを実施した検査時の月齢およびテスターを制御変数としてばく露指標とWISC-IIIの関連を偏相関係数から検討した。その結果、いずれのばく露指標においても統計学的に有意な関連性は確認されず、臍帯血PCB (lipid) との関連性も消失した。

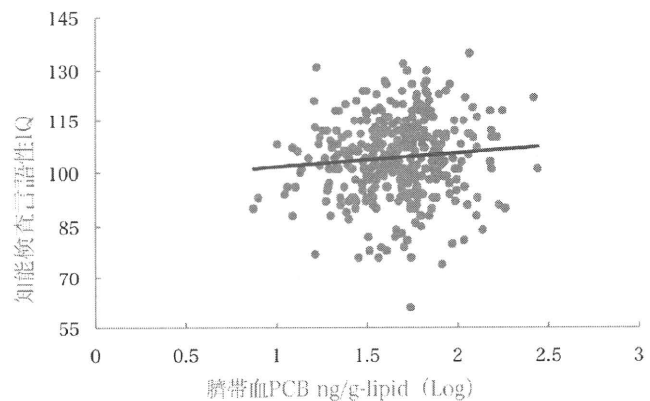


Fig. 2 知能検査と臍帯血PCBの関連性 (単相関)

毛髪総水銀と生後84ヶ月の知能との関連性が確認されなかったことから、Faroe諸島の小児発達コホート調査と一致した結果は得られなかった。また、生後42ヶ月の調査では、K-ABCの認知処理尺度得点と臍帯血PCBとの間に負の関連性が認められたものの、現時点においては生後84ヶ月で測定された知能との間には関連性が認め