

201133007A

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23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 24 (2012) 年 3 月

目次

I.	研究組織	1
II.	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	3
	佐藤 洋	
III.	分担研究報告書	
	1. 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 ヶ月の追跡調査で得られた結果のまとめ—	13
	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 ヶ月の追跡調査結果とばく露指標の関連性—	24
	3. 生後 84 ヶ月時に採取した毛髪総水銀と生後 84 ヶ月時の発達との関連性	31
	4. 母乳中難分解性有機汚染物質と出生児の発達の関連性	38
	5. 周産期の鉛ばく露と小児の知的発達	43
	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	47
	7. 臍帯血 PCB の胎児期ばく露と出生児の発達との関連性：K-ABC による解析から	60
	8. 児の体格と親の経済的背景との関係について	67
IV.	研究成果の刊行に関する一覧表	73
V.	研究成果の刊行物・別添	75

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

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

研究分担者

細川 徹（東北大学大学院 教育学研究科 人間発達臨床科学 教授）

村田勝敬（秋田大学大学院 環境保健学 教授）

奈良隆寛（宮城県立こども病院 部長）

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（宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師）

浅山 敬（東北大学薬学研究科 医薬開発構想・分野研究員）

龍田 希（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 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 ヶ月の追跡調査で得られた結果のまとめ—

研究分担者

村田勝敬（秋田大学大学院 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 教授）

奈良隆寛（宮城県立こども病院 部長）

福土 審（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 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（宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師）

浅山 敬（東北大学薬学研究科 医薬開発構想・分野研究員）

龍田 希（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 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 ヶ月の追跡調査結果とばく露指標の関連性—

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（宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師）

龍田 希（東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 助手）

研究分担課題

— 生後 84 ヶ月時に採取した毛髪総水銀と生後 84 ヶ月時の発達との関連性—

研究分担者

龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 助手)
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 (宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師)

研究分担課題

母乳中難分解性有機汚染物質と出生児の発達の関連性

研究分担者

村田勝敬 (秋田大学大学院 医学系研究科 環境保健学 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)
龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 助手)

研究分担課題

周産期の鉛ばく露と小児の知的発達の関連性

研究分担者

浅山 敬 (東北大学薬学研究科 医薬開発構想・分野研究員)
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 (宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師)
龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 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

研究分担者

龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 助手)
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)
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 (宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師)
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

臍帯血 PCB の胎児期ばく露と出生児の発達との関連性：K-ABC による解析から

研究分担者

黒川修行 (宮城教育大学 教育学部 保健体育講座 講師)
龍田 希 (東北大学大学院 医学系研究科 発達環境医学 助手)
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)

研究分担課題

児の体格と親の経済的背景との関係について

II. 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 名誉教授）

研究要旨

海外における先行研究により、ポリ塩化ビフェニール（PCB）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による周産期ばく露が出生児の発達に影響をおよぼすことが報告されている。我が国におけるPOPsおよびメチル水銀ばく露に起因した健康影響を明らかにすることを目的とし、平成13年より出生コホート調査を進めてきた。

出生コホートは、599組の母子より同意を得て調査を開始した。これまでに、臍帯血総PCBと、生後7ヶ月時に実施した新版K式発達検査で得られた発達指数や生後42ヶ月時に実施したKaufman Assessment Battery for Childrenで得られた知能指数との間に負の関連性が確認されている。さらに、毛髪総水銀と生後3日目に実施した新生児行動評価の運動クラスターとの間に負の関連性が認められた。これらの健康影響がその後も観察されるかを調べるために、先行研究の知見を参考にしつつ、生後84ヶ月児を対象に調査を継続した。

継続した生後84ヶ月時の調査では、知能検査、語彙検査、注意集中機能検査、家庭血圧検査、脳波検査（聴性脳幹誘発電位、事象関連電位）等を実施し、子どもを総合的に評価した。調査では、8割を超える追跡率を維持することができた。ばく露指標との関連性については、臍帯血総水銀へのばく露レベルが高い場合に語彙力が低下し、脳波検査の聴性脳幹誘発電位の左耳の潜時や頂点潜時が延長することが分かった。臍帯血総PCBについては、CPTのHit RTとの関連が認められ、PCBのばく露レベルが高い場合に反応時間が遅くなることが示された。臍帯血鉛については、交絡要因調整後に臍帯血鉛ばく露が高い場合にIQが低下することが分かった。脳波検査のERPの結果との関連も示されており、鉛ばく露レベルが高い場合に注意制御に関する能力が未成熟である可能性が示された。これらの結果は、海外の先行研究結果と一致するものであり、低濃度であっても出生児の発達に軽微ながら負の影響をおよぼすことが分かった。

本年度は、生後84ヶ月児より採取した毛髪より総水銀を測定した。その中央値は $2.1 \mu\text{g/g}$ （5 and 95 percentiles, $0.7 - 4.6 \mu\text{g/g}$ ）であった。また、生後1ヶ月目に収集した母乳よりPCBを測定した。その中央値は、 45.8 ng/g-lipid （ $18.4 - 112.2 \text{ ng/g-lipid}$ ）であった。

このことから、PCBやメチル水銀の影響については、児童期に達しても周産期ばく露の影響が観察されることが示された。

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・分野研究員)
- 龍田 希 (東北大学医学系研究科・助手)

出生児の成長と発達を追跡するコホート調査を進めてきた。コホート調査全体の概要を図1に示す。平成20年度までに生後3日目、7ヶ月、18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月、66ヶ月の調査を継続してきた。これまでの我々の調査結果より、臍帯血総ポリ塩化ビフェニール (PCB) と生後7ヶ月の発達指数 (新版K式発達検査の認知-適応領域)、および生後42ヶ月の知能指数 (K-ABCの認知処理過程尺度得点) との間に負の関連性が確認された。メチル水銀については、毛髪総水銀と生後3日目の行動指標 (NBASの運動クラスター) との間に負の関連性が認められた。これらの研究結果から、化学物質ばく露の健康影響は、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

A. 研究目的

我々は、平成13年度より、周産期における残留性有機汚染物質 (POPs) およびメチル水銀ばく露に起因した健康影響を調べることを目的とし、

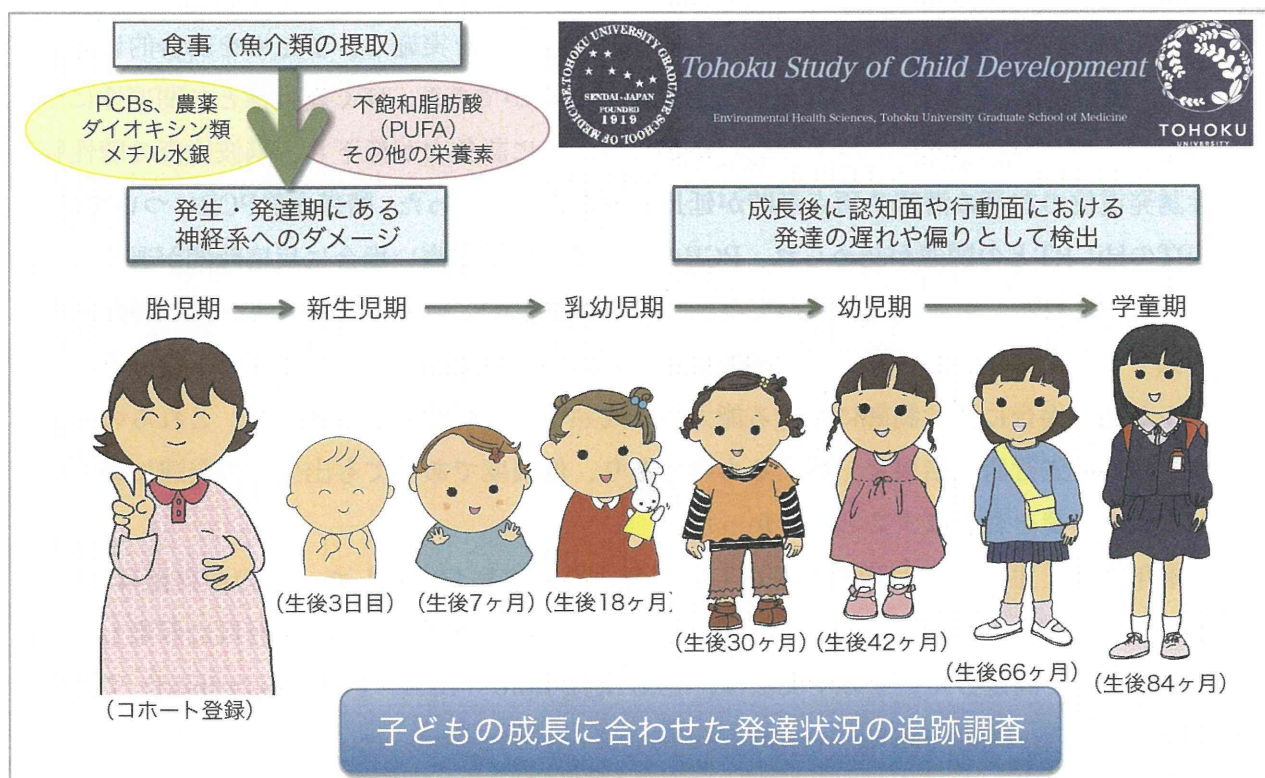


図1 コホート研究の概要 (TSCD)

れた。そこで、その後の発達に影響をおよぼすかを検証するため、生後84ヶ月での調査を決定し、平成21年度より本格的に調査を継続した。

調査の内容については、海外で進められている先行研究の知見を参考に検査バッテリーを決定し、PCBやメチル水銀の健康影響が生後84ヶ月でも観察されるかを検証した。

B. 研究方法

1) 発達指標

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-新生児を対象とした。これまでに、対象児が生後3日目に新生児行動評価（Neonatal Behavior Assessment Scale, NBAS）、生後7ヶ月時に新版K式発達検査、Bayley Scales of Infant Development second edition、Fagan Test of Infant Development、生後18ヶ月時に新版K式発達検査、およびBSID-II、生後30ヶ月時にChild Behavior Checklist age for 2-3（CBCL）、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を実施してきた。研究期間内には、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）、Conners' Continuous Performance Test（CPT）、脳波測定（聴性脳幹誘発電位（Brain-stem Auditory Evoked Potential, BAEP）、事象関連電位（Event-Related Potential, ERP）、心拍変動測

定および家庭血圧測定からなる調査を実施し、子どもを総合的に評価した。平成22年度までに生後84ヶ月調査を終了し、平成23年度はデータの精査やデータ入力を進めた上で、ばく露指標との関連性を検討した。

2) ばく露指標

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が、「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、母乳に含まれるPCB分析を進めてきた。解析した母乳は、冷凍保管していた生後1ヶ月時のものである。分析方法については、平成22年度までの報告書を参照されたい。

周産期におけるメチル水銀ばく露が出生児の発達におよぼす影響が懸念されているが、周産期におけるメチル水銀のばく露影響を調べるためには、現在の水銀へのばく露レベルを把握する必要がある。そこで生後84ヶ月調査において、対象児の毛髪を採取し、総水銀値の分析を行った。分析方法については、平成22年度までの報告書を参照されたい。

その他のばく露指標（PCB指標：臍帯血PCB、メチル水銀指標：出産時の母親毛髪総水銀、臍帯血総水銀）はすでに分析済みであり、統計解析では説明変数として用いた。詳細については平成22年度までの報告書に記載した。

3) その他の交絡要因

交絡要因として、これまでに食事調査、育児環境調査、社会経済的環境、授乳期間、母親のIQな

どの情報を収集してきた。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評価 (Evaluation of Environmental Stimulation, EES) を用いて採点した。授乳期間に関する情報は生後18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月の調査時に自記式アンケートにより収集した。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。

生後84ヶ月時にもアンケート調査を実施し、育児環境調査、社会経済的環境、ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS) に関しても情報を収集した。これらのアンケートの詳細については、平成22年度までの報告書に記載している。

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 (受付番号2008-14-9)。

C. 研究結果

1) コホート調査の追跡率

本コホート調査は599組の母子より同意を得て調査を開始した。生後84ヶ月調査は541組の母

子を対象に調査の案内を送付しており、最終的に455組 (実施率84.1%) の母子が調査に参加した。コホート調査開始時 (N=599) からの追跡率は76.0%であり、10年あまり続けてきたコホート調査としては高い追跡率を維持することができ、コホートとしての機能を担保することが出来たと考える。コホート調査開始時からの追跡状況をTable 1に示す。

Table 1 コホート調査の追跡率

	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	541	455	84.1%

実施率：調査対象者数 (案内を送付した数) に対する比率

2) ばく露指標

研究期間内には、生後84ヶ月児の毛髪による水銀測定および出生児が生後1ヶ月時に収集した母乳によるPCB測定を実施した。

まず、生後84ヶ月調査時に採取した対象児の毛髪による総水銀について報告する。調査に参加した455名のうち、毛髪採取を拒否した7名、および短髪のために毛髪採取が出来なかった6名の計13名を除く442名 (男児229名、女児213名) の毛髪中総水銀濃度を測定した。その中央値は $2.1 \mu\text{g/g}$ (5 and 95 percentiles, $0.7 - 4.6 \mu\text{g/g}$) であった。周産期におけるメチル水銀ばく露の指標として、出産直後に母親より毛髪を採取し総水

銀濃度を測定している（中央値は $2.0\mu\text{g/g}$ ($0.9-4.4\mu\text{g/g}$) ($N=595$))。生後84ヶ月時に対象児から採取した毛髪総水銀と出産直後の母親毛髪総水銀との関連性をPearsonの積率相関係数から検討した。その結果、統計学的に有意な相関が確認された ($r=0.28$, $p<0.01$)。

次に、母乳中PCBでは、最終的に544名分の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) を測定した。母乳中総PCBの中央値は 93.1 ng/g-lipid であった。この値は、海外の先行研究と比較すると極めて低いばく露レベルである。我々は、これまでに臍帯血から総PCBを測定している。その中央値は、 45.8 ng/g-lipid であった。母乳中総PCBと臍帯血総PCBの間には高い相関関係が認められた ($r=0.793$, $p<0.01$, $N=469$)。

3) 発達指標とばく露指標との関連性

本報告では、研究期間内に収集した生後84ヶ月調査で得られた結果とばく露指標の関連性について報告する。上述のように、ばく露指標としては、生後84ヶ月時毛髪総水銀および母乳中PCBの他に、すでに分析が終了している臍帯血PCB、出産直後の母親毛髪総水銀、臍帯血総水銀を統計解析に用いた。

【臍帯血PCB】

知能検査：関連なし。

語彙検査：関連なし。

注意集中機能検査：Hit RT (反応時間) との間に正の関連あり (PCBの濃度が高い場合に、刺激呈示からの反応時間が遅くなる)。

脳波検査：関連なし。

家庭血圧：関連あり (PCBの濃度が高い場合に脈拍数が低い)。母親の家庭血圧も臍帯血PCBと関連が認められた。

【母乳中PCB】

知能検査：正の関連あり (PCB濃度が高い場合にIQが高い)。

語彙検査：正の関連あり (PCB濃度が高い場合に語彙力が高い)。

注意集中機能検査：関連なし。

家庭血圧：臍帯血PCBと同様の傾向。

【出産後の母親毛髪総水銀】

知能検査：関連なし。

語彙検査：負の関連あり。しかしながら、交絡要因で調整すると、その有意性は消失した。

注意集中機能検査：関連なし。

脳波検査：BAEPの左耳の潜時や頂点潜時と正の関連あり (水銀濃度が高い場合にBAEPの左耳の頂点潜時で延長する)。ERPでは関連なし。

家庭血圧：関連なし。

【生後84ヶ月時の毛髪総水銀】

知能検査：関連なし。

語彙検査：交絡要因調整後、関連なし (図2)。

注意集中機能検査：関連なし。

脳波検査：BAEPの左耳の潜時や頂点潜時と正の関連あり (水銀濃度が高い場合にBAEPの左耳の頂点潜時で延長する)。ERPでは関連なし。

本研究では、PCBやメチル水銀に着目して研究を進めてきたが、その交絡要因として、鉛やセレン等の重金属についても測定している。交絡よく院として、これらの変数も統計解析では使用してきた。その中で、興味深い結果が得られたので報告する。

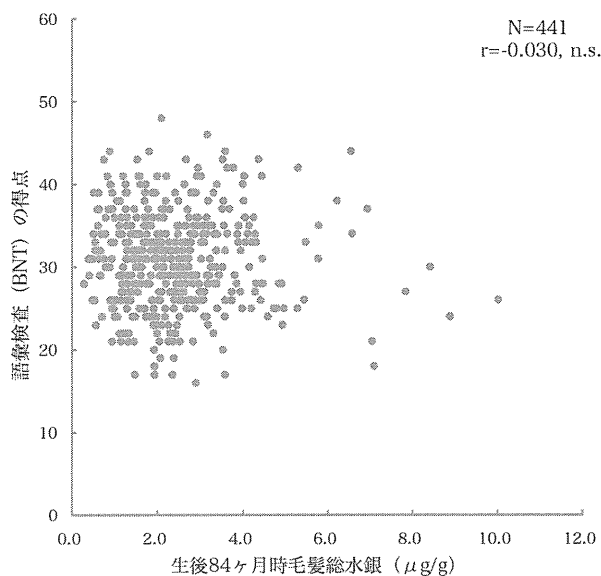


図2 語彙検査 (BNT) と生後84ヶ月時の毛髪総水銀の関連性

【臍帯血鉛】

臍帯血鉛については、単相関分析では関連性が確認されなかったものの、交絡要因調整後に臍帯血鉛ばく露が高い場合にIQが低下することが分かった ($r=-0.119, p<0.05$) (図3)。脳波検査のERPの結果との関連も示されており、鉛ばく露レベルが高い場合に注意制御に関する能力が未成熟である可能性が確認された。

鉛については、これまでも低濃度であっても子どもの発達に負の影響をもたらすことが報告されていた。しかしながら、日本人を対象とした低

濃度の鉛研究の中では再現性が確認されていなかった。よって、日本で始めて鉛の健康影響を実証することが出来た。

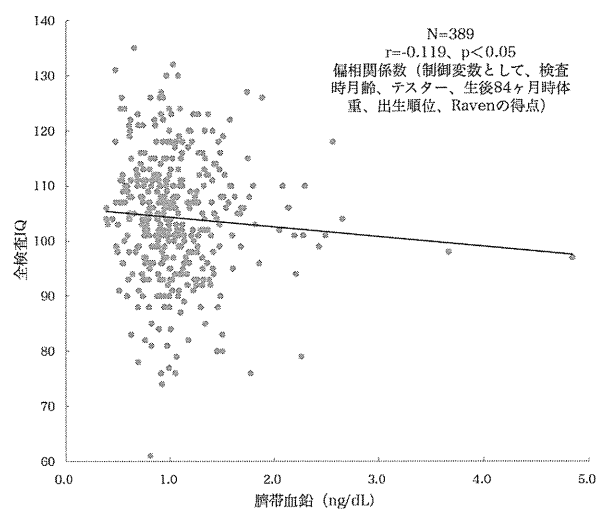


図3 臍帯血鉛と全検査IQの散布図

データの照合等を行うにあたり、生後42ヶ月時に実施したK-ABCとばく露指標の関連性を検討した。これまでに、交絡要因調整後、臍帯血総PCBとK-ABCで得られる得点との間に負の関連があることを確認したが、同族体毎の検討については未解析であった。そこで、PCBの同族体毎にK-ABCの得点への影響を検討した。その結果、総PCBとK-ABCとの間に単相関では関連がみられないものの、9CBsとの間に負の関連性がみられた (図4)。K-ABCの得点には子どもの性別が影響するため、男女別に解析を行った。その結果、男児においてPCBとK-ABCの得点との間に負の関連が認められた。

D. 考察

環境由来化学物質の胎児期ばく露と出生児の発達との関連性を検討するコホート調査の

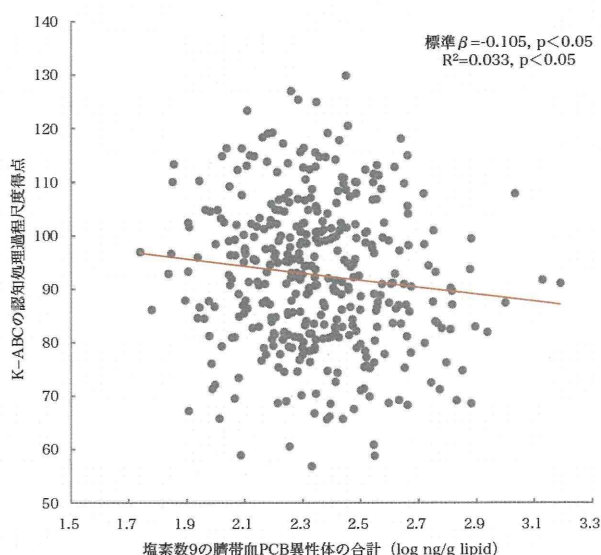


図4 認知処理過程尺度と9CBsの散布図

中で、出生児が生後84ヶ月でも影響が見られるかを調べるために調査を継続してきた。平成22年度までに生後84ヶ月調査は終了しており、平成23年度には生後84ヶ月調査で集積したデータの精査や入力を行い、ばく露指標の関連性を検討した。臍帯血総水銀濃度が高い場合に語彙力が低下し、脳波検査の聴性脳幹誘発電位の左耳の潜時や頂

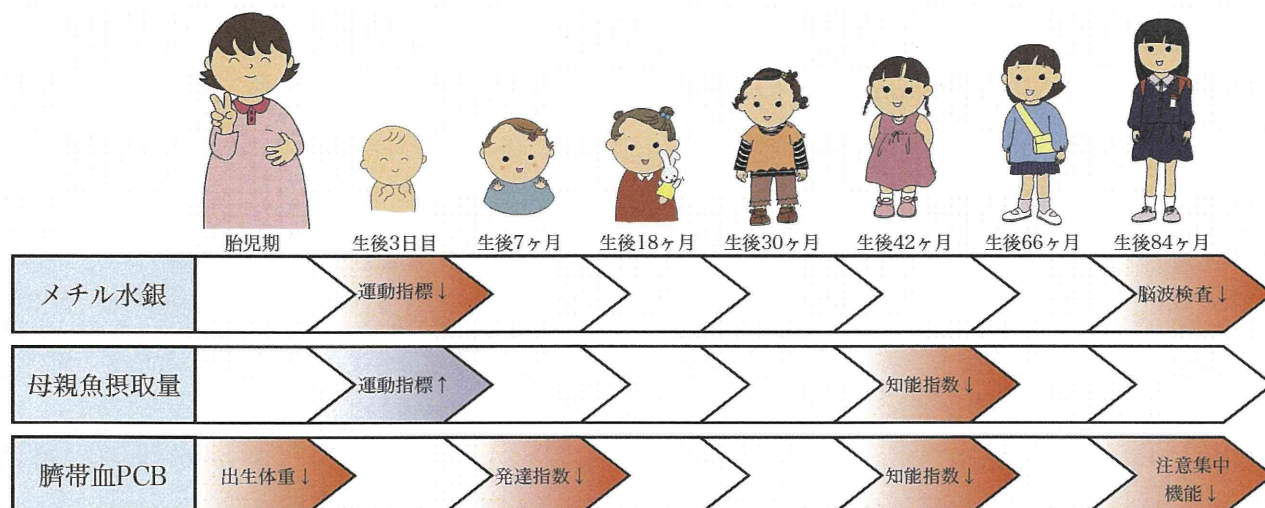
点潜時が延長する。臍帯血総PCBについては、PCB濃度が高い場合に反応時間が遅くなること が示された。臍帯血鉛については、交絡要因調整後に鉛濃度が高い場合にIQが低下したり、注意制御に関する能力が未成熟である可能性が示された。

これらの結果は、海外の先行研究結果と一致するものであり、低濃度であっても出生児の発達に軽微ながら負の影響をおよぼすことが分かったとともに、生後84ヶ月時でもばく露影響が見られることが分かった。

E. 結論

周産期における環境由来化学物質が出生児の発達におよぼす影響を調べるために出生コホート調査を継続してきた。これまでに対象児が生まれたときから7歳まで追跡し、発達段階毎の調査を終了した。

子どもの発達との関連性を検討したところ、化



子どもの成長とともに顕在化したり消失したりすることが示唆された周産期における環境由来化学物質の健康影響は児童期にも検出されることが示された。

図5 コホート調査で得られた結果の概要

学物質ばく露（メチル水銀やPCB、鉛等）の影響は、低濃度であっても健康影響が懸念され、また、子どもの成長とともに顕在化したり消失したりすることが示唆された（図5）。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と言われているが、本研究の結果からも現在のばく露よりも胎児期や新生児期のばく露が重要であることが分かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Asayama K., Staessen J.A., Hayashi, K., Hosaka M., Tatatsuta N., Kurokawa N., Satoh M., Hashimoto T., Hirose T., Obara T., Metoki H., Inoue R., Kikuya M., Ohkubo T., Nakai K., Imai Y., Satoh H. Mother-offspring aggregation in home *versus* conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD). *Acta Cardiologica*. In press.

Tatsuta N., Nakai K., Murata K., Suzuki K., Iwai-Shimada M., Yaginuma-Sakurai K., Kurokawa N., Nakamura T., Hosokawa T., Satoh H. Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems. *Environmental Research*. In press.

Seino S., Watanabe S., Ito N., Sasaki K., Shoji K., Miura S., Kozawa K., Nakai K., Sato H., Kanazawa M., Fukudo S. Enhanced auditory brainstem response and parental bonding style in children with

gastrointestinal symptoms. *PLoS ONE*. In press.

2. 学会発表

Kurokawa N. The association of body physique and intelligence quotient in children with family income in Tohoku Study of Child Development, Symposium 5: Early life experience and the life course approach. The international conference on social stratification and health. Tokyo, August 2011 (oral).

Tatsuta N., Nakai K., Murata K., Iwai-Shimada M., Yaginuma-Sakurai K., Suzuki K., Kurokawa N., Hosokawa T., Satoh H. The association of prenatal exposure to methylmercury with infant development in Tohoku Study of Child Development. The 10th International Conference on Mercury as a Global Pollutant, Halifax, July 2011 (oral).

保坂実樹、浅山敬、龍田希、佐藤倫広、橋本貴尚、小原拓、目時弘仁、黒川修行、菊谷昌浩、大久保孝義、仲井邦彦、Jan A. Staessen、今井潤、佐藤洋. 母の家庭血圧が7歳児の家庭血圧値および家庭心拍数に与える影響について：Tohoku Study of Child Development. 第34回日本高血圧学会総会. 宇都宮, 平成23年10月（ポスター）.

Asayama K., Staessen J.A., Hayashi K., Hosaka M., Tatsuta N., Nakai K., Imai Y., Satoh H. Mother-offspring aggregation in home *versus* conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD).

2011 Scientific Meeting of the Belgian Hypertension Committee, Liège, October 2011 (oral).

龍田希、保坂実樹、浅山敬、仲井邦彦、黒川修行、佐藤洋. 小学 1 年生の家庭血圧と授乳期間の関連について. 第 47 回宮城県公衆衛生学会学術総会. 仙台, 平成 23 年 12 月 (口演).

龍田希、仲井邦彦、岩井美幸、黒川修行、柳沼梢、阿部和眞、奈良隆寛、村田勝敬、細川徹、佐藤洋. 環境由来化学物質の胎児期ばく露と出生児の発達との関連性: 生後 42 ヶ月時の発達. 第

82 回日本衛生学会学術総会. 京都, 平成 24 年 3 月 (口演).

阿部和眞、仲井邦彦、龍田希、岩井美幸、黒川修行、柳沼梢、村田勝敬、佐藤洋. 臍帯血中のポリ塩化ビフェニル濃度に影響する要因. 第 82 回日本衛生学会総会. 京都, 平成 24 年 3 月 (口演).

G. 知的所有権の取得状況

該当なし

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

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ヶ月の追跡調査で得られた結果のまとめ—

分担研究者	細川 徹	東北大学教育学研究科 人間発達臨床科学・教授
	村田勝敬	秋田大学医学系研究科 環境保健学・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 行動医学・教授
	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	宮城教育大学教育学部 保健体育講座・講師
	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 発達環境医学・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、平成13年度よりコホート調査を継続してきた。これまでの我々の調査結果より、臍帯血総ポリ塩化ビフェニール（PCB）と生後7ヶ月の発達指数（新版K式発達検査の認知-適応領域）、および生後42ヶ月の知能指数（K-ABCの認知処理過程尺度得点）との間に負の関連性が確認された。メチル水銀については、毛髪総水銀と生後3日目の行動指標（NBASの運動クラスター）との間に負の関連性が認められた。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ることから、生後84ヶ月児の発達への健康影響を調べることにした。本報告では、生後84ヶ月調査で得られた知能検査、語彙検査、注意集中機能検査、脳波検査の結果の概要を報告する。次章で、これらの結果とばく露指標の関連性について検討する。

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）
岩井美幸（東北大学医学系研究科）
柳沼 梢（東北大学医学系研究科）
清野 静（東北大学医学系研究科）

A. 研究目的

ヒトの中樞神経系は、胎児期および新生児期に発達する。この神経系は、環境由来化学物質ばく露に対して感受性が高く、特に発生・発達の過程にある中樞神経系が影響を受けやすい。そのため、低濃度のばく露であっても、胎児および新生児の化学物質ばく露による健康影響が懸念される。

そこで、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。研究期間内には、主に生後84ヶ月児を対象とした調査を進めてきた。本報告では、生後84ヶ月調査の追跡率および調査で得られた結果について報告する。次章では、生後84ヶ月調査で得られた発達指標とばく露指標の関連性について報告する。

B. 研究方法

生後84ヶ月調査の調査内容や調査方法については、平成19年度以降の報告書に記載してきた。生後84ヶ月調査では、知能検査、語彙検査、注意集中機能検査、家庭血圧検査、脳波検査（聴性脳幹誘発電位、事象関連電位）等を実施し、対象児を総合的に評価した。本報告では、生後84ヶ月調査で得られた知能検査や語彙検査、注意集中機能検査、脳波検査、アンケート調査等の結果をまとめた。家庭血圧検査については、別章にて報告する。

C. 研究結果

1) 調査への追跡率について

我々のコホートでは、妊娠22週目の女性より同意を得て、除外基準（以前の報告書参照）に該当しなかった599組の母子（男児315名、女児284名）を登録した。その後、調査からの脱退、疾病による除外、遠隔地転出に伴う脱落等を差し引いた541組の母子に調査への参加を依頼し、455組の母子（男児241名、女児214名）が調査に参加した（参加率84.1%）。なお、対象母子の都合により調査には参加できなかったが、育児環境や

ADHDに関するアンケート調査に参加した対象母子が2組あった。

調査への参加率は8割を越えていることから、コホートとしての機能を維持することができたと考える。最終的なコホート調査全体の追跡状況を表1に示す。

表1 コホート調査の追跡率

	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	541	455	84.1%

実施率：調査対象者数（案内を送付した数）に対する比率
調査からの脱退、疾病による除外、遠隔地転出に伴う脱落等を差し引いた調査対象者数

2) WISC-III

知能検査の一種であるWechsler Intelligence for Children Third edition (WISC-III) を実施した。WISC-IIIでは、言語性IQ、動作性IQ、および全検査IQが算出される。これらは、平均値100、SD15で標準化されており、IQ85-115の間に約68%の子どもが含まれる。

調査に参加した455名のうち451名（男児239名、女児212名）を対象にWISC-IIIを実施した。実施できなかった4名については、2名は発達障害と診断を受けている、1名は発音が明瞭ではないために話をしたくない、1名は極度の人見知りであったことが原因でWISC-IIIを実施できなかった。WISC-IIIを実施できた451名の検査時の平均

月齢は、83.9ヶ月（最小-最大；80-88）であった。言語性IQ、動作性IQ、全検査IQの結果を表2に、全検査IQのヒストグラムを図1に示す。本コホートの対象児のIQをみると、いずれのIQも平均が100を越えていることから、若干ではあるが、IQの高い集団であったと考えられた。また、IQ85-115の間に361名（全体の80.0%）の対象児が含まれており、標準集団よりも多かった。その理由として、本コホートでは、登録除外基準が設けられており、出産時に障害がないことや体重が一定程度重たいこと、出生時に入院が必要な場合や発達に顕著な遅れや偏りがみられた場合には登録から除外されたためであると考えられた。よって、本コホートの対象児は、標準よりもIQの高い集団であったと思われた。さらに、知的障害と診断されるIQ70以下の対象児が1名確認された。該当した対象児の家族には専門の病院を紹介した。そこで知的障害と診断を受け、現在も通院中である。

表2 知能検査の結果

	平均	SD	Min	Max
言語性IQ	104.6	12.2	65	140
動作性IQ	102.9	12.0	65	143
全検査IQ	104.2	11.4	61	146

本コホートで得られた言語性IQ、動作性IQ、および全検査IQについて正規性を検討するために、正規性の検定を行った。言語性IQでH(449) = 0.046 (p = 0.022)、動作性IQでH(449) = 0.048 (p = 0.015)、全検査IQでH(449) = 0.055 (p = 0.002) となり、正規性が棄却された。統計解析ではノンパラメトリック検定を行った。

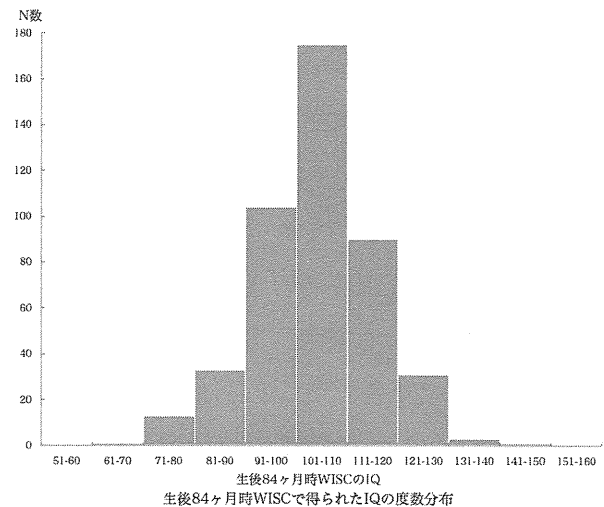


図1 WISC-IIIで得られた全検査IQの度数分布

WISC-IIIで得られたIQと関連のある交絡要因を検討するために、Mann-WhitneyのU検定、またはSpearmanの順位相関係数を算出した。その結果を表3に示す。出生順位が第一子である場合、Ravenの得点が高い場合、妊娠中に喫煙をしていない場合、父親および母親の学歴が13年以上の場合、生後84ヶ月時の育児環境が良い場合、生後84ヶ月時の家庭の収入が多い場合にIQが高くなることが示された。

表3 WISC-IIIで得られたIQと関連のある要因

	言語性	動作性	全検査
出生順位	18982.5**	20300.5**	18397.5**
Ravenの得点 [†]	0.223**	0.214**	0.252**
妊娠中の喫煙	6156.0	4756.0**	5167.5**
父親の学歴	14410.0**	16318.5**	14043.0**
母親の学歴	12990.0**	16587.5*	13624.5**
育児環境評価 [†]	0.099*	0.052	0.094*
42m家庭の収入 [†]	0.123*	0.049	0.111*

[†] Spearmanの順位相関係数

* p<0.05, ** p<0.01

3) BNT

語彙検査には、Boston Naming Test (BNT) を実施した。BNT は 60 枚の絵の名前を回答する課題であり、得点範囲は 0~60 点である。BNT のマニュアルによると米国における 7 歳児の平均値は 34 点 (SD=4.7) であった。

調査に参加した 455 名のうち 451 名(男児 238 名、女児 213 名) を対象に BNT を実施した。実施できなかつた 4 名のうち 2 名は発達障害と診断を受けている、1 名は発音が明瞭ではないために話をしなかつた、1 名は気分が乗らなかつたために調査を実施することが出来なかつた。BNT を実施することのできた 451 名の検査時平均は 83.9 (最小-最大; 80-88) ヶ月であった。BNT の平均得点は 30.9 点 (SD5.8 点、最小値 16 点、最大値 48 点) であった (図 2)。アメリカの 7 歳児の平均得点と比べると低い得点であった。その理由として、社会文化的背景の差異が考えられた。BNT の絵の中には日本人に馴染みのない、「プレツェル」、「イグルー」、「ノッカー」、「口輪」、「ラッチ」、「くびき」等が含まれており、これらの項目への回答率が低かつた。このことから、アメリカの 7 歳児に比べると得点が低かつたと思われた。

BNT の得点について正規性の検討を行った。その結果、 $H(449) = 0.060$ ($p = 0.002$) となり、正規性が棄却された。そのため、解析ではノンパラメトリック検定を行った。

BNT の得点と関連のある交絡要因を検討するために Mann-Whitney の U 検定または Spearman の順位相関係数を算出した。その結果、出生順位、Raven の得点、父親および母親の学歴、生後 84 ヶ月時の体重、生後 84 ヶ月時の家庭の収入、そして生後 30 ヶ月時の育児環境との間に有

意な関連性が確認された (統計学的に有意な関連がみられた要因のみ表 4 に示す)。出生順位が第一子である場合、Raven の得点が高い場合、父親および母親の学歴が 13 年以上である場合、生後 84 ヶ月時の体重が重い場合、生後 84 ヶ月時の家庭の収入が多い場合、生後 30 ヶ月時の育児環境が良い場合に BNT の得点が高くなることが示された。育児環境については、生後 84 ヶ月時の育児環境ではなく生後 30 ヶ月時の育児環境が影響することが示された。

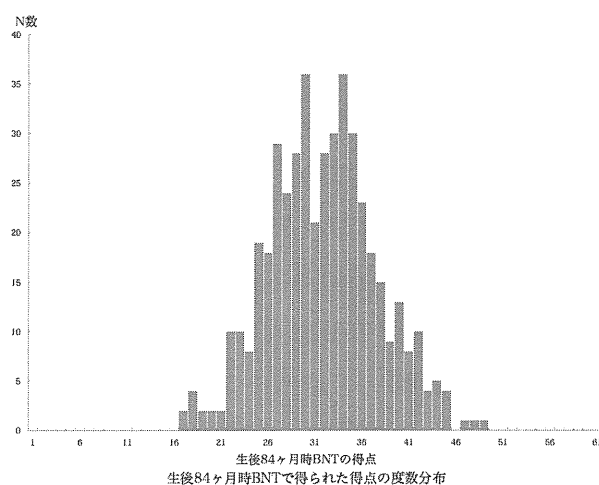


図2 BNTで得られた得点の度数分布

表4 BNTで得られた得点と関連のある要因

	U値	r値
出生順位	19616.5**	
Ravenの得点		0.268**
父親の学歴	17163.0**	
母親の学歴	15231.5**	
84ヶ月時の体重		0.111*
家庭の収入		0.095*
30ヶ月時の育児環境評価		0.094

* Spearmanの順位相関係数

** $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

4) CPT

注意欠陥多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD）の心理学測定法の一つである注意集中機能検査（Continuous Performance Test, CPT）を実施した。CPTでは、PCの画面上にX以外のアルファベットが表示されたときにボタンを押す。ボタンを押すべきときに押さなかったものをOmission、押してはいけないときに押ししてしまったものをComissionという。評価は、それぞれの発生頻度で行なわれる。また、アルファベットが表示されてからボタンを押すまでの平均反応時間（Hit Reaction Time, Hit RT）も算出される。これらの指標を解析に用いた。

調査に参加した455名中415名（男児215名、女児200名）を対象にCPTを実施した。実施することが出来なかった40名については、25名の対象児が途中で飽きてしまったり、拒否してしまった、14名はPCの不調により実施できなかった。また、CPTはてんかん症状を誘発させる可能性があるため、本コホート調査ではてんかんの既往歴がある場合には調査を実施しないこととした。てんかんの既往歴がある対象児が1名についてもCPTは実施しなかった。CPTを実施できた415名の結果を表5に示す。検査時の月齢は、検査時の月齢は83.8（最小-最大；80-88）ヶ月であった。

表5 CPTで得られた得点

	Mean±SD	Min	Max
Omissions	45.48±7.28	37.17	91.91
Comissions	49.59±10.18	15.28	68.11
Hit RT	47.66±9.76	18.54	85.08

CPTの得点について正規性の検討を行ったところ、Hit RTは正規性が確認されたが、それ以外のOmissionsおよびComissionsでは正規性が棄却された（表6）。解析では、一部ノンパラメトリック検定を行った。

CPTの得点と関連のある交絡要因を検討するためにMann-WhitneyのU検定またはSpearmanの順位相関係数を算出した。統計学的に有意な関連が示された交絡要因のみを表7に示す。CPTの得点には多くの要因が影響を与えていることが示された。また、関連のある要因が指標毎の異なっており、一貫性がみられない。CPTで得られる得点はいずれも独立した指標であることが分かる。

表6 CPTの得点の正規性の検討

	Kolmogorov-Smirnov	p
Omissions	0.175	0.000
Comissions	0.103	0.000
Hit RT	0.035	0.200

表7 CPTの得点に関連のある要因の検討

	Omissions	Comissions	Hit RT
在胎週数 [†]	-0.024	-0.069	0.099*
Ravenの得点 [†]	-0.104*	-0.157**	0.034
授乳期間 [†]	-0.093	-0.112*	-0.015
子どもの性別	19753.0	18145.5**	21387.0
出生順位	20605.0	16919.0**	17700**
妊娠中の喫煙	3936.5**	4819.5	4886.0
父親の学歴	15945.5	15096.0*	17083.5
母親の学歴	12149.0**	13132.5**	15304.0

* p<0.05, ** p<0.01

[†]Spearmanの順位相関係数