

## 5) 脳波検査

神経生理学的な検査として、2種類の脳波検査を実施した。第一に、聴性脳幹誘発電位（Brain-stem Auditory Evoked Potential, BAEP）、第二に事象関連電位（Event-Related Potential, ERP）である。

まず、BAEPについて報告する。BAEPは、音響刺激による感覚刺激信号が脳幹部の蝸牛神経を経て、感覚信号の中継点である視床に至るまでの聴覚上行路から発生する電気反応を頭皮上から導出したものである。音響刺激を与えた耳と同側の頭頂部からはI波、II波、III波、IV波、V波、VI波、VII波の7つの陽性波が記録されるが、本報告では、潜時第I波、III、およびV波の結果を報告する。また、第I-III、III-V、およびI-V波の頂点と頂点のインターバルの時間を算出しており、頂点潜時もの指標として解析に用いた。なお、75 dBのクリック音（反対側は45 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。BAEPの各成分はすべて潜時が10msec以内に存在する。

BAEPを実施できたのは調査に参加した455名のうち428名（男児225名、女児203名）であった。実施できなかった27名の内訳としては、PC等の不具合が18名、対象児が怖がったり、アトピーのために電極を貼れない等の対象児の都合によるものが8名であった。また、脳波検査の一部でてんかん症状を誘発させる可能性があるため、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1名を除く428名を対象に調査を実施した。検査時の月齢は83.9（最小-最大；80-88）ヶ月であった。

表8 BAEPで得られた結果

|               | Median | 5%tile | 95%tile |
|---------------|--------|--------|---------|
| 潜時右耳 (msec)   |        |        |         |
| I波            | 1.96   | 1.72   | 2.38    |
| III波          | 4.18   | 3.85   | 4.57    |
| V波            | 5.98   | 5.64   | 6.42    |
| 潜時左耳 (msec)   |        |        |         |
| I波            | 1.90   | 1.64   | 2.32    |
| III波          | 4.12   | 3.81   | 4.59    |
| V波            | 5.94   | 5.56   | 6.39    |
| 頂点潜時右耳 (msec) |        |        |         |
| 潜時 (I-III)    | 2.18   | 1.88   | 2.53    |
| 潜時 (III-V)    | 1.80   | 1.48   | 2.16    |
| 潜時 (I-V)      | 4.00   | 3.60   | 4.42    |
| 頂点潜時左耳 (msec) |        |        |         |
| 潜時 (I-III)    | 2.22   | 1.87   | 2.51    |
| 潜時 (III-V)    | 1.80   | 1.50   | 2.09    |
| 潜時 (I-V)      | 4.02   | 3.64   | 4.37    |

BAEPで得られた潜時および頂点潜時の結果を表8に示す。BAEPで算出された潜時および頂点潜時の正規性を検討した。その結果、頂点潜時左耳のI-V波において正規性が確認されたが、その他の指標においてはいずれも正規性が棄却された（表9）。そのため、一部解析ではノンパラメトリック解析を行った。

BAEPで得られた結果と関連のある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。なお、頂点潜時左耳のI-V波については、t検定およびPearsonの積率相関係数を算出した。その結果、統計学的に有意な関連性がみられたのは、検査時

月齢、生後84ヶ月時の身長および体重、子どもの性別、Ravenの得点、および母親の学歴であった。

表9 BAEPの結果の正規性の検討

|               | Kolmogorov-Smirnov | p     |
|---------------|--------------------|-------|
| 潜時右耳 (msec)   |                    |       |
| I 波           | 0.094              | 0.000 |
| III 波         | 0.057              | 0.002 |
| V 波           | 0.076              | 0.000 |
| 潜時左耳 (msec)   |                    |       |
| I 波           | 0.101              | 0.000 |
| III 波         | 0.094              | 0.000 |
| V 波           | 0.051              | 0.009 |
| 頂点潜時右耳 (msec) |                    |       |
| 潜時 (I-III)    | 0.164              | 0.000 |
| 潜時 (III-V)    | 0.078              | 0.000 |
| 潜時 (I-V)      | 0.055              | 0.003 |
| 頂点潜時左耳 (msec) |                    |       |
| 潜時 (I-III)    | 0.070              | 0.000 |
| 潜時 (III-V)    | 0.082              | 0.000 |
| 潜時 (I-V)      | 0.042              | 0.070 |

次に、ERPについて報告する。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。本コホートでは、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した。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である。

ERPを実施できたのは調査に参加した455名のうち413名（男児215名、女児198名）であった。実施できなかった42名の理由については、27名でPC不調、13名の対象児が集中できなかつたり実施を拒否した、1名がてんかんの既往歴のあることから調査の実施が出来なかつたことがあげられた。検査時の月齢は83.9（最小-最大；80-88）ヶ月であった。

ERPで得られた反応時間、正反応率、誤反応率については表10の通りである。Go/No-go課題の発達差を検証している先行研究では、7-8歳児の正答率は平均68%で、9歳以降に向上し、13-14歳で平均75%まで向上し、一定になる傾向が示されている。我々の結果では平均正反応率が69%であり、標準データとほぼ一致した数値が得られた。このことから、信頼性の高いデータを収集できたと考える。

これらの結果について、正規性を検討した結果、反応時間（ $H=0.042$ ,  $p<0.05$ ）で正規性が確認されたが、他の変数では正規性が確認されなかつた。そのため、正規性が確認できなかつた変数についてはノンパラメトリック解析を行った。

ERPの得点と関連のある要因を検討した。その結果、子どもの性別、生後84ヶ月時の身長および育児環境、Ravenの得点および母親の学歴が関連することが分かつた。

表10 EPRで得られた結果

|      | Median | 5%tile | 95%tile |
|------|--------|--------|---------|
| 反応時間 | 626    | 439    | 770     |
| 正反応率 | 69     | 38     | 90      |
| 誤反応率 | 30     | 10     | 62      |

## 6) アンケート調査について

実施したアンケート調査の内容として、育児環境評価や ADHD Rating Scale-IV (ADHD-RS) を実施した。その結果について報告する。

まず、育児環境評価について報告する。育児環境評価は 13 項目から構成されている。得点は 0～13 点で評価され、得点が高い場合に育児環境が良いと判断する。

データに欠損のなかった 449 名を解析の対象とする。平均得点は 12.1 (SD1.2、最小値 6、最大値 13) であり、高い得点が得られた。このことから、本コホートの対象児は育児環境が良いと判断される環境で生活をしていると考えられた。育児環境評価の得点について正規性の検討を行った。その結果、 $H(449) = 0.278$  ( $p = 0.000$ )、となり、正規性を棄却された。そのため、解析ではノンパラメトリック検定を行った。

これまでに生後 18 ヶ月および 30 ヶ月でも育児環境に関するアンケート調査を実施してきた。生後 18 ヶ月および 30 ヶ月時に実施した質問票は同一のものであるが、生後 84 ヶ月調査で実施した育児環境に関する質問票は異なる。生後 18 ヶ月および 30 ヶ月の得点間には高い関連性が認められている ( $\rho = 0.557$ ,  $p < 0.01$ )。生後 84 ヶ月と生後 18 ヶ月および 30 ヶ月の育児環境の関連性について Spearman の順位相関係数を算出した。両時期とも有意な関連は確認されなかった(表 11)。

表 11 育児環境評価の連続性の検討

|                 | 生後 84 ヶ月時<br>育児環境評価 |
|-----------------|---------------------|
| 生後 18 ヶ月時育児環境評価 | 0.088               |
| 生後 30 ヶ月時育児環境評価 | 0.058               |

\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$

次に、ADHD-RS の結果について報告する。

ADHD-RS では、不注意尺度と多動性-衝動性尺度、総得点の 3 種の得点が算出される。ADHD-RS は 18 項目 (不注意尺度の 9 項目、多動性-衝動性尺度の 9 項目) から構成されており、得点が高い場合にそれぞれの症状が多く見られると判断される。ADHD-RS のデータに欠損のなかった 453 名を解析の対象とする。得られた得点を表 12 に示す。いずれの尺度も正規分布しなかったため、統計解析ではノンパラメトリック解析を実施した。

ADHD の心理学測定法として、いくつかの方法が開発されているが、その一つに質問票で酸くりニーングする ADHD-RS がある。上述でも報告したが、他覚的検査方法としては、CPT がある。双方とも ADHD のスクリーニング検査であることから、高い相関が予想された。これらで得られる得点の関連性を Spearman の順位相関係数から検討した。その結果、CPT の Hit RT については、ADHD-RS との関連性は確認されなかった。しかしながら、Omissions と Comissions においては統計学的に有意な関連性が示された (表 13)。この結果から、母親からみて衝動-多動性である子どもは CPT でも押してはけないときに押してしまい、母親からみて不注意である子どもは押さなければならぬときに押さない傾向にあることが分かった。

表 12 ADHD-RS で得られた得点

|        | Mean±SD | Min | Max |
|--------|---------|-----|-----|
| 不注意    | 5.1±4.1 | 0   | 22  |
| 衝動-多動性 | 3.4±3.5 | 0   | 21  |
| 総得点    | 8.5±7.1 | 0   | 37  |

表 13 CPT と ADHD-RS で得られた得点の関連性

|            | 総得点     | 不注意     | 衝動-多動   |
|------------|---------|---------|---------|
| Omissions  | 0.168** | 0.168** | 0.140** |
| Comissions | 0.141** | 0.114*  | 0.154** |
| Hit RT     | 0.018   | 0.045   | -0.016  |

\* p<0.05, \*\* p<0.01

### 7) 得られた指標間の関連性について

生後 84 ヶ月調査で実施した WISC-III、BNT、CPT、脳波検査で得られた結果の関連性を Spearman の順位相関係数から検討した。

まず、WISC-III と BNT の得点間の関連性を Pearson の積率相関係数および WISC-III や BNT の得点と関連のある検査時の月齢やテスター、出生順位や Raven の得点等の交絡要因の影響を制御変数とした偏相関係数から検討した。その結果、単相関でも偏相関でも統計学的に有意な関連性が確認された (図3、表14)。動作性IQに比べると言語性IQと語彙能力の間に高い関連性が認められた。

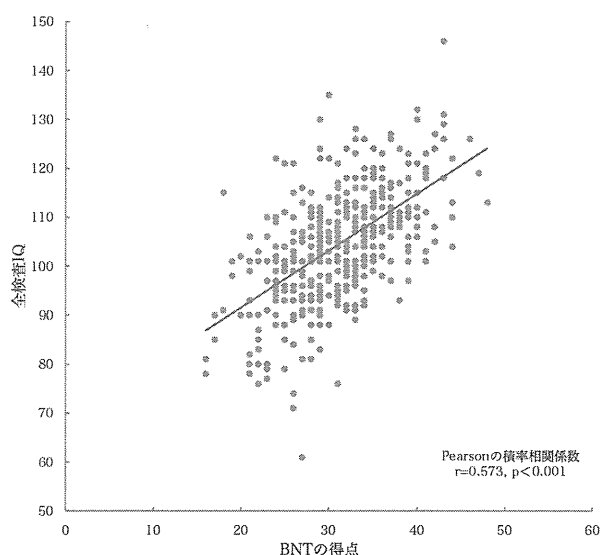


図3 WISC-III と BNT の関連性

表14 WISC-III と BNT の関連性

|       | BNT の得点 |         |
|-------|---------|---------|
|       | 単相関係数   | 偏相関係数   |
| 言語性IQ | 0.575** | 0.540** |
| 動作性IQ | 0.374** | 0.331** |
| 全検査IQ | 0.573** | 0.525** |

検査時平均月齢：83.9ヶ月 (SD1.8、Min80、Max88)

制御変数：検査時月齢、テスター、出生順位、妊娠中の喫煙の有無、Raven の得点、生後84ヶ月時の体重、生後84ヶ月時の家庭の収入、生後84ヶ月時の育児環境

\* p<0.05, \*\* p<0.01

WISC-III と CPT の関連性を検討した。その結果を表15に示す。WISC-III と CPT で得られた指標について単相関分析を行うと、Omissions についてはすべてのIQ指標と負の関連性が示された。Comissions については全検査IQとの間に負の関連性が示された。WISC-III や CPT の得点と関連のある検査時月齢、テスター、出生順位、子どもの性別、Raven の得点、生後84ヶ月時の家庭の収入や育児環境を制御変数とする偏相関係数を算出すると、単相関で見られた統計学的な有意性は消失することが分かった。

表15 WISC-III と CPT の得点の関連性

|            | 言語性     | 動作性      | 全検査      |
|------------|---------|----------|----------|
| Omissions  | -0.119* | -0.161** | -0.183** |
| Comissions | -0.075  | -0.083   | -0.100*  |
| Hit RT     | -0.004  | -0.059   | -0.044   |

\* p<0.05, \*\* p<0.01

Pearson の積率相関係数

WISC-III と脳波測定との関連性を検討した。まず、BAEP については、WISC-III と両耳の潜時および頂点潜時との間には統計学的に有意な関連性は

認められなかった。交絡要因で補正しても統計学的に有意な関連性は認められなかった。

次に、ERPについては、正反応率および誤反応率において、すべてのIQとの間に統計学的に有意な相関がみられた。交絡要因を制御変数とした偏相関分析においても、言語性IQでも有意な関連性が確認された（表16）。しかしながら、反応時間においては、統計学的な有意性は確認されなかった。

表16 WISC-IIIとERPの関連性（偏相関）

|      | 言語性     | 動作性      | 全検査      |
|------|---------|----------|----------|
| 反応時間 | -0.017  | -0.080   | -0.055   |
| 正反応率 | 0.099*  | 0.219**  | 0.188**  |
| 誤反応率 | -0.104* | -0.220** | -0.191** |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

制御変数として検査時月齢、テスター、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、家庭の収入

BNTの得点とCPTで得られた得点の関連性を検討した。その結果、CPTのいずれの指標とも統計学的に有意な関連性は確認されなかった。語彙力と注意集中機能は独立した機能を測定していると思われた。また、BNTの得点と脳波測定との関連性を検討した。その結果、BAEPおよびERP両検査において、BNTとの関連性は確認されなかった。

CPTと脳波検査の関連性を検討した。BAEPについては、CPTの得点と関連性はみられなかった。しかしながら、検査時月齢、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の育児環境および生後84ヶ月時の家庭の収入を制御変数とした偏相関においてはOmissionsと左耳の潜時Iとの間に正の関連が示された。また、右耳の頂点潜

時I-V、左耳の頂点潜時I-IIIおよびI-Vで負の関連性が示された。Comissionsについては、左耳の頂点潜時III-Vで有意な負の関連性が確認された。ERPについては、単相関でも偏相関でもOmissionsと正反応率および誤反応率、Comissionsと反応時間、正反応率および誤反応率、Hit RTと反応時間で有意な関連性が示された（表17）。

表17 CPTと脳波検査の関連性（偏相関）

|                    | Omissions | Comissions | Hit RT  |
|--------------------|-----------|------------|---------|
| BAEP 潜時右耳 (msec)   |           |            |         |
| I 波                | 0.043     | 0.064      | 0.031   |
| III 波              | 0.071     | -0.013     | 0.105   |
| V 波                | -0.048    | -0.056     | 0.036   |
| BAEP 潜時左耳 (msec)   |           |            |         |
| I 波                | 0.138**   | 0.059      | -0.019  |
| III 波              | 0.053     | 0.024      | 0.015   |
| V 波                | 0.008     | 0.006      | -0.018  |
| BAEP 頂点潜時右耳 (msec) |           |            |         |
| 潜時 (I-III)         | -0.004    | 0.004      | 0.051   |
| 潜時 (III-V)         | -0.128*   | -0.049     | -0.074  |
| 潜時 (I-V)           | -0.085    | -0.122*    | 0.012   |
| BAEP 頂点潜時左耳 (msec) |           |            |         |
| 潜時 (I-III)         | -0.103*   | -0.043     | 0.041   |
| 潜時 (III-V)         | -0.061    | -0.024     | -0.043  |
| 潜時 (I-V)           | -0.147**  | -0.060     | 0.002   |
| ERP                |           |            |         |
| 反応時間               | -0.038    | -0.483**   | 0.614** |
| 正反応率               | -0.245**  | -0.394**   | 0.089   |
| 誤反応率               | 0.253**   | 0.393**    | -0.090  |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

制御変数として検査時月齢、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、家庭の収入

#### D. 考察

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検討するために、出生コホート調査を進めてきた。研究期間内には、生後84ヶ月調査を主に進めてきた。本章では、生後84ヶ月調査で得られた結果についてをまとめたので報告した。知能検査においては、全体的に標準得点よりも若干高めの得点が得られた。語彙検査では、アメリカで作成された検査であることからアメリカの標準得点より低い得点が得られ、社会文化的背景の影響が反映していると思われた。CPTはADHD-RSで得られた得点と高い関連がみられ、ADHDのスクリーニングとして信頼性が高いと思われた。子どもを総合的に評価する指標として妥当な結果が得られたと考える。

次章において、ばく露指標との関連性について検討したので、その結果を報告する。

#### E. 結論

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。そのため、本コホートでは生後84ヶ月児を対象に調査を継続し、研究期間内に調査が完了した。生後84ヶ月調査は、対象児を総合的に評価することを目的に、知能検査や語彙検査、注意集中機能検査、客観的指標として脳波検査や血圧検査を実施した。最終的に8割を越える追跡率を維持することができ、コホートとしての機能を維持できたと考える。また、知能検査、語彙検査、注意集中機能検査、脳波検査のでも対象児を総合的に評価する指標として妥当なデータを収集することができた。また、日本では数少ない出生コホートであることから、貴重なデータになると思われた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし

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—

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  
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 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。前章において、生後84ヶ月児を対象として実施した調査の内容や得られた結果について報告したが、本章では、生後84ヶ月調査で得られた結果とばく露指標との関連性を検討した。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BAEP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大きい場合に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ことが確認された。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。

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

周産期における環境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。前章において、生後84ヶ月調査で得られた結果につ

いて報告した。そこで、本章では、調査結果とばく露指標の関連性について検討する。

## 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おり、また必要に応じて各項目で補足してきた。前章で報告した生後84ヶ月調査で得られた結果を発達指標（知能検査、語彙検査、注意集中機能検査、および脳波検査）とした。ばく露指標には、臍帯血総水銀、臍帯血PCBおよび臍帯血鉛を用いた。コホート調査に登録された対象者の臍帯血総水銀の中央値は9.9（5%tile - 95%tile; 4.3-22.2）ng/g、臍帯血総PCBは46.3（17.3-115.5）ng/g-lipid、臍帯血鉛は1.0（0.5-1.8） $\mu$ g/dLであった。

なお、家庭血圧については他章で報告する。

## C. 研究結果

### 1) WISC-IIIとばく露指標の関連性

451名（男児239名、女児212名）を対象に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の結果を表1、WISC-IIIの全検査IQのヒストグラムを図1に示す。検査時月齢は83.9（最小-最大80-88）ヶ月であった。

表1 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 |

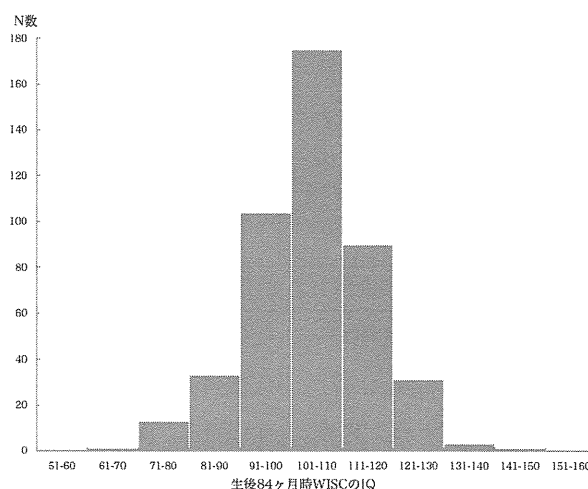


図1 WISCで得られた全検査IQのヒストグラム

ばく露指標およびWISC-IIIのデータが揃った389名（男児189名、女児200名）を解析の対象とした。ばく露指標とWISC-IIIの関連性を検討するため、Pearsonの積率相関係数を算出した（表2）。その結果、臍帯血総PCBと言語性IQとの間に有意な正の関連がみられた。これは、臍帯血総PCBへのばく露レベルが高い場合にIQが高くなると解釈する。一方、臍帯血総水銀および臍帯血鉛とIQとの間には関連性はみられなかった。

IQと関連のある子どもの性別、出生順位、分娩様式、Ravenの得点、家族の収入、WISC-IIIを実施したテスターおよび検査時月齢を制御変数とした偏相関係数を算出した（表3）。単相関分析では有意な正の関連がみられた臍帯血総PCBと言語性IQとの正の関連は交絡要因で制御すると消失した。一方、単相関では関連が認められなかった臍帯血鉛については、交絡要因で補正すると動作性IQおよび全検査IQとの間に有意な負の関連性が確認された（表3、図2）。これは、鉛へのばく露レベルが高い場合にIQが低くなることを意味する。臍帯血総水銀については、交絡要因の影



響を取り除いてもIQとの関連性はみられなかった。

表2 IQとばく露指標の関連性 (Pearsonの積率相関係数)

|         | 言語性IQ   | 動作性IQ  | 全検査IQ  |
|---------|---------|--------|--------|
| 臍帯血総水銀  | -0.005  | -0.002 | -0.007 |
| 臍帯血鉛    | -0.057  | -0.084 | -0.083 |
| 臍帯血総PCB | 0.130*  | -0.001 | 0.077  |
| PCBの同族体 |         |        |        |
| 1CBs    | 0.125*  | -0.046 | 0.050  |
| 2CBs    | 0.018   | -0.008 | 0.003  |
| 3CBs    | 0.105*  | -0.007 | 0.060  |
| 4 CBs   | 0.112*  | 0.023  | 0.079  |
| 5 CBs   | 0.120*  | -0.002 | 0.071  |
| 6 CBs   | 0.133** | 0.005  | 0.081  |
| 7 CBs   | 0.129*  | -0.009 | 0.071  |
| 8 CBs   | 0.117*  | -0.004 | 0.066  |
| 9 CBs   | 0.084   | -0.021 | 0.036  |
| 10 CBs  | 0.063   | -0.045 | 0.010  |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

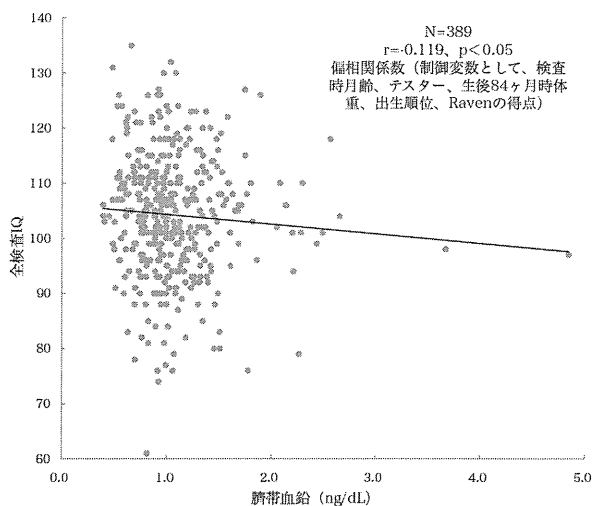


図2 臍帯血鉛と全検査IQの散布図

臍帯血総PCBと言語性IQの間に正の関連がみられたため、PCBの同族体についてもIQとの関連を調べた。その結果、1CBs / 3CBs / 4CBs / 5CBs / 6CBs / 7CBs / 8CBsと言語性IQとの間に正の関連が確認された (表2)。IQと関連のある要因を補正後にも1CBs / 7CBs / 8CBsと言語性IQの間に正の関連が確認された (表3)。

表3 IQとばく露指標の関連性 (偏相関係数)

|         | 言語性IQ  | 動作性IQ   | 全検査IQ   |
|---------|--------|---------|---------|
| 臍帯血総水銀  | 0.005  | 0.017   | 0.011   |
| 臍帯血鉛    | -0.084 | -0.119* | -0.119* |
| 臍帯血総PCB | 0.101  | -0.043  | 0.035   |
| PCBの同族体 |        |         |         |
| 1CBs    | 0.128* | -0.047  | 0.050   |
| 2CBs    | 0.056  | 0.000   | 0.030   |
| 3CBs    | 0.078  | -0.031  | 0.029   |
| 4 CBs   | 0.067  | -0.018  | 0.029   |
| 5 CBs   | 0.080  | -0.044  | 0.022   |
| 6 CBs   | 0.101  | -0.039  | 0.037   |
| 7 CBs   | 0.108* | -0.047  | 0.037   |
| 8 CBs   | 0.120* | -0.025  | 0.057   |
| 9 CBs   | 0.101  | -0.033  | 0.040   |
| 10 CBs  | 0.090  | -0.058  | 0.020   |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

制御変数: WISC-IIIのテスト、検査時月齢、子どもの性別、出生順位、分娩様式、Ravenの得点、家族の収入

## 2) BNTとばく露指標

451名 (男児238名、女児213名) を対象に語彙検査の一種である Boston Naming Test (BNT) を実施した。BNT で得られた平均正答数は30.9点 (SD5.8、最小値16点、最大値48点) であった。BNT で得られた得点のヒストグラムを図3に示す。検査時の月齢は83.9 (最小-最大80-88) ヶ月であった。

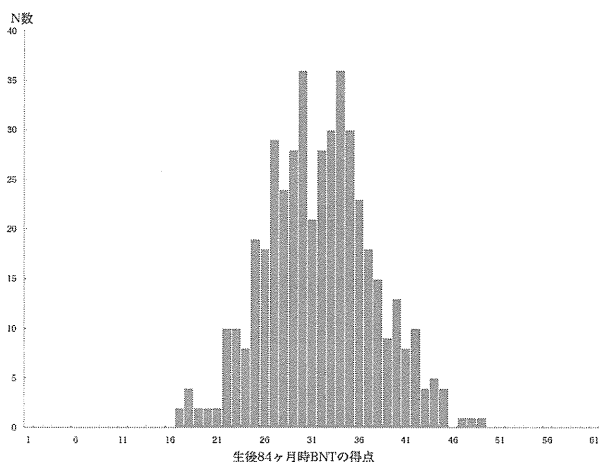


図3 BNTで得られた得点のヒストグラム

ばく露指標と BNT で得られた得点のデータが揃った 389 名（男児 189 名、女児 200 名）を解析の対象とした。BNT で得られた得点は、正規性が棄却されたため、統計解析にはノンパラメトリック手法を用いた。

ばく露指標と BNT の関連性を検討するため、Spearman の順位相関係数を算出した（表 4）。その結果、臍帯血総水銀と BNT の得点の間に負の関連性が認められた。一方、臍帯血 PCB および臍帯血鉛との関連性は認められなかった。臍帯血 PCB の同族体においても BNT で得られた得点との関連性を検討したが、これらに関連性は確認されなかった。BNT の得点と関連のある交絡要因（BNT のテスター、検査時月齢、生後 84 ヶ月時の体重、出生順位、Raven の得点）を制御変数とした偏相関係数を算出した（表 4）。その結果、臍帯血総水銀と BNT の得点との統計学的な負の有意性は消失した。単相関分析と同様に BNT の得点と臍帯血鉛および臍帯血 PCB との関連性は確認されなかった。臍帯血 PCB の同族体においても関連性はみられていない。

表4 BNTの得点とばく露指標の関連性

|         | 単相関     | 偏相関    |
|---------|---------|--------|
| 臍帯血総水銀  | -0.101* | -0.064 |
| 臍帯血鉛    | 0.003   | -0.052 |
| 臍帯血総PCB | 0.092   | 0.068  |

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

制御変数：BNTのテスター、検査時月齢、生後84ヶ月時の体重、出生順位、Ravenの得点

### 3) CPT とばく露指標

415 名（男児 216 名、女児 199 名）を対象に注意集中機能検査（Continuous Performance Test, CPT）を実施した。検査時の平均月齢は 83.8（最小-最大 80-88）ヶ月であった。

CPT では、パソコンの画面上に 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。押すべき時に押さなかった Omissions、X が表示されたときはボタンを押してはいけないが押してしまった Commissions の発生頻度が算出される。アルファベットが表示されてからボタンを押すまでの時間である Hit RT（Reaction Time）も解析に用いた。

ばく露指標と CPT の両データの揃った 357 名（男児 181 名、女児 176 名）を解析の対象とした。これらの関連性を Spearman の順位相関係数から検討した。その結果、臍帯血総水銀についてはいずれの指標とも関連性は認められなかった。臍帯血鉛では、Omissions と正の関連が認められた（ $\rho = 0.117$ ,  $p < 0.05$ ）。臍帯血総 PCB については、Hit RT と正の関連が認められた（ $\rho = 0.107$ ,  $p < 0.05$ ）。PCB の同族体ごとに調べると、Hit RT と 4CBs（ $\rho = 0.121$ ,  $p < 0.05$ ）、5CBs（ $\rho = 0.109$ ,  $p < 0.05$ ）、8CBs（ $\rho = 0.112$ ,  $p < 0.05$ ）、10CBs（ $\rho = 0.118$ ,  $p < 0.05$ ）で有意な関連性が示され

た。CPTの得点と関連のある子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の育児環境、生後84ヶ月時の家庭の収入、検査時月齢を制御変数とした偏相関係数を算出した結果、臍帯血総水銀では、いずれの指標とも関連性は認められなかった。臍帯血鉛と Omissions、臍帯血総 PCB と Hit RT で統計学的に有意な関連が認められた。PCB の同族体毎に調べると、3CBs および 10CBs で Omissions と、6~10CBs と Hit RT との間に関連が認められた (表 5)。臍帯血鉛のばく露レベルが高い場合にアルファベットが表示されて、押すべきときに押すことが分かった。また、PCB のばく露レベルが高い場合にボタンを押すまでの反応時間が長いことが分かった。特に PCB の高塩素体で高い関連性が示された。

表 5 CPT の得点とばく露指標の関連性 (偏相関)

|         | Omissions | Comissions | Hit RT  |
|---------|-----------|------------|---------|
| 臍帯血総水銀  | 0.088     | 0.003      | -0.010  |
| 臍帯血鉛    | 0.120*    | 0.100      | 0.035   |
| 臍帯血総PCB | 0.064     | -0.027     | 0.113*  |
| PCBの同族体 |           |            |         |
| 1CBs    | 0.017     | -0.003     | 0.015   |
| 2CBs    | -0.024    | 0.050      | -0.034  |
| 3CBs    | 0.152**   | 0.017      | 0.058   |
| 4CBs    | 0.071     | -0.021     | 0.101   |
| 5CBs    | 0.042     | -0.004     | 0.092   |
| 6CBs    | 0.057     | -0.027     | 0.112*  |
| 7CBs    | 0.063     | -0.042     | 0.119*  |
| 8CBs    | 0.070     | -0.061     | 0.136*  |
| 9CBs    | 0.081     | -0.074     | 0.144** |
| 10CBs   | 0.111*    | -0.095     | 0.165** |

\*  $p < 0.05$ 、\*\*  $p < 0.01$

制御変数：検査時月齢、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の育児環境、生後84ヶ月時の家庭の収入

#### 4) 脳波検査とばく露指標

まず、聴性脳幹誘発電位 (Brain-stem Auditory Evoked Potential, BAEP) について報告する。BAEP は、428 名 (男児 225 名、女児 203 名) を対象実施した。検査時の月齢は 83.9 (最小-最大 80-88) ヶ月であった。BAEP およびばく露指標のデータが揃った 359 名 (男児 181 名、女児 178 名) を解析対象とした。

ばく露指標とBAEPとの関連性を検討するため、Spearmanの順位相関係数を算出した。その結果、右耳の潜時および頂点潜時ではばく露指標との関連性は認められなかった。左耳の潜時についても関連性は認められなかったが、頂点潜時 (I-III) と臍帯血総PCB ( $\rho = 0.123, p < 0.05$ )、頂点潜時 (I-V) と臍帯血総PCB ( $\rho = 0.111, p < 0.05$ ) および臍帯血総水銀 ( $\rho = 0.119, p < 0.05$ ) と統計学的に有意な関連性が認められた。臍帯血総PCB および臍帯血総水銀のばく露レベルが高い場合に頂点潜時の延長が認められた。PCBの同族体毎に調べると、左耳頂点潜時 (I-III) において3~8CBsおよび10CBs、左耳頂点潜時 (I-V) については、5~10CBsとの間に有意な正の関連性が認められた。BAEPで得られた得点と関連のある子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の育児環境、生後84ヶ月時の収入および検査時の月齢を制御変数とした偏相関係数を算出した。その結果、臍帯血総PCBおよび臍帯血鉛との関連性は認められなかった。一方、臍帯血総水銀において、左耳潜時V ( $r = 0.123, p < 0.05$ ) および左耳頂点潜時 (I-V) ( $r = 0.130, p < 0.05$ ) との間に統計学的に有意な正の関連が認められた。

次に、事象関連電位 (Event-Related Potential, ERP) について報告する。413 名 (男児 215 名、

女兒 198 名) を対象に調査を実施した。検査時の月齢は 83.9 (最小-最大 80-88) ヶ月であった。ERP およびばく露指標のデータが揃った 359 名 (男児 184 名、女児 175 名) を解析対象とした。

ばく露指標とERPとの関連性を検討するため、Spearmanの順位相関係数を算出した。その結果、統計学的に有意な関連性が確認された指標は存在しなかった。検査時月齢、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の育児環境、生後84ヶ月時の家庭の収入、生後84ヶ月時の体重を制御変数とする偏相関係数を算出すると、臍帯血鉛と正反応 ( $r=-0.116, p<0.05$ ) および誤反応 ( $r=0.115, p<0.05$ ) で統計学的に有意な関連性が確認された。正反応率が高く、誤反応が少ない場合には、注意制御が成熟していると解釈される。このことから、鉛へのばく露レベルが高い場合に、注意制御機能が未成熟であると思われた。

#### D. 考察

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を検討するために、コホート調査を進めてきた。本申請期間では、主に生後84ヶ月調査を主に進めてきた。本章では、生後84ヶ月調査で得られた結果とばく露指標との関連性を検討した (表6)。

ばく露指標別にまとめると、臍帯血総水銀については、知能および注意集中機能との関連性は認められなかった。一方、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することが示さ

れたが、交絡要因で補正するとその有意性は消失した。また、脳波検査のERPとの関連性は認められなかったが、BAEPの左耳の潜時や頂点潜時と有意な関連が認められ、延長することが示された。これは、海外の先行研究で得られた結果を支持するものであった。我々のコホート調査登録者の水銀ばく露レベルは海外の先行研究と比較すると極めて低い値であるが、その影響が示された。

次に、臍帯血総PCBについては、知能、語彙力、脳波検査との関連性は認められなかった。しかし、CPTのHit RTと正の関連が認められ、PCBへのばく露レベルが高い場合に反応時間が遅いことが示された。特にPCBの高塩素体へのばく露レベルが高い場合にHit RTと強い関連性が認められた。海外の先行研究により、PCBの高塩素体で毒性が強い可能性が報告されており、それを支持する結果が得られた。

最後に、臍帯血鉛についてまとめる。臍帯血鉛についてみると、語彙力との関連性は認められなかった。知能との関連性についてみると、単相関では関連性は認められないものの交絡要因で補正すると臍帯血鉛ばく露が大きい場合にIQが低下することが分かった。CPTについては、鉛ばく露レベルが高い場合に正しく反応していることが分かった。脳波検査のBAEPとの関連性は認められなかったものの、ERPの結果との関連が示され、正反応が少なく、誤反応が多くなることが分かった。この結果から、鉛へのばく露レベルが高い場合に、注意制御機能が未成熟であると思われた。

表6 ばく露指標と生後84ヶ月調査の関連性についてのまとめ

|         | WISC-III | BNT    | CPT      | BAEP     | ERP     |
|---------|----------|--------|----------|----------|---------|
| 臍帯血総水銀  |          | 濃度↑得点↓ |          | 濃度↑反応速度↓ |         |
| 臍帯血総PCB |          |        | 濃度↑反応速度↓ |          |         |
| 臍帯血鉛    | 濃度↑得点↓   |        |          |          | 濃度↑誤反応↑ |

化学物質ばく露は、子どもの成長、発達のある側面に影響をおよぼすと仮説を立てたが、本研究で調べた水銀やPCB、鉛それぞれが異なる側面に影響することが示された。鉛については、別章でさらに検討を深めたので、それを参照されたい。

#### E. 結論

これまでに、臍帯血総PCBと、生後7ヶ月時の発達指数や生後42ヶ月時の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

ために生後84ヶ月調査を立案し、調査を継続した。その結果、生後84ヶ月でもばく露影響が確認され、低濃度であっても胎児期における周産期ばく露の影響は出生児の発達に軽微ながら負の影響をおよぼすと考えられた。

#### F. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

#### 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

## 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

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 宮城教育大学教育学部 保健体育講座・講師  
龍田 希 東北大学医学系研究科 環境保健医学・助手

### 研究要旨

本コホート調査では、周産期における環境由来化学物質が出生児におよぼす影響を検討している。我々が注目している化学物質は、ポリ塩化ビフェニル（PCB）およびメチル水銀であるが、ヒトは魚介類や海棲ほ乳類の摂取を通じて低濃度ながらばく露を持続的に受ける。そのため、周産期におけるばく露影響を調べるためには、現在のばく露を把握する必要がある。そこで、コホート調査の生後84ヶ月調査において、対象児の毛髪を採取し、根元から3cmの毛髪中の総水銀濃度を測定した。442名の対象者から毛髪の提供を受け、その総水銀脳波の中央値は、 $2.1 \mu\text{g/g}$  (5 and 95 percentiles,  $0.7 - 4.6 \mu\text{g/g}$ ) であった。この現在のばく露レベルと生後84ヶ月調査で実施した知能検査であるWISC-III、語彙検査であるBNT、注意集中機能検査であるCPT、脳波検査との関連性を検討した。その結果、水銀濃度が高い場合にBAEPの左耳の頂点潜時で延長が確認されたが、それ以外の指標においては関連性は確認されなかった。メチル水銀については、胎児期および周産期ばく露に対して感受性が高いことが示された。

### 研究協力者

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

要がある。そこで、本研究では生後84ヶ月調査時に対象児の毛髪を採取し、総水銀濃度を測定することとした。

本章では、生後84ヶ月調査で得られた対象児の毛髪から測定した総水銀について報告する。また、現在の水銀ばく露が生後84ヶ月時調査で得られた発達指標（知能検査、語彙検査、注意集中機能検査、脳波検査）におよぼす影響を調べたので、その結果についても報告する。

### A. 研究目的

我々は、魚介類を摂取することで低濃度ながら断続的に水銀のばく露を受けている。周産期におけるメチル水銀ばく露の健康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

### B. 研究方法

コホート調査に登録された599組の母子のうち、生後84ヶ月調査に出席した455名より毛髪採取を試みた。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。

毛髪は、後頭部付近より根元から30本程度採取した。採取した毛髪は、根元方向から順に0-3cm、3-6cm、6-9cmと3cm間隔で切り揃え、セグメント毎に総水銀濃度を分析した。毛髪に含まれる水銀のおよそ95%がメチル水銀であることが報告されている。本研究では、根本から0~3cm部分の毛髪総水銀濃度をメチル水銀のばく露指標として用いた。

測定方法を以下に記す。

灰化：均質化した試料(湿重量として0.5g以下)を精秤し、蒸留水1ml、 $\text{HNO}_3\text{-HClO}_4$  (1+1) 2 mlおよび $\text{H}_2\text{SO}_4$ 5mlを順次加え、200-230°Cのホットプレート上で30分間加熱処理した。放冷後、水を加えて定容し試験溶液とした。

測定：空試験溶液、総水銀測定用標準試験溶液および試験溶液の一定量Vml(通常5ml、最大10ml)を水銀分析装置(Hg-201, Sanso Seisakusho Co. Ltd., Tokyo, Japan)の反応びん内に静かに加えて栓を付す。次いで、10%  $\text{SnCl}_2$ 溶液0.5mlを加え、水銀蒸気を発生させ、257nmの吸光度を測定した(還元気化原子吸光光度法: CVAAS; cold vapor atomic absorption spectrometry)。空試験溶液、総水銀測定用標準試験溶液および試験溶液(またはその希釈溶液)の各一定量Vmlを測定して得られるピーク高(mm)をそれぞれPbl, PstdおよびPsとした。これら一連の操作は、水銀

分析マニュアル(環境省、2004)に従った。また、この水銀測定は出産直後に母親より採取した毛髪総水銀の測定方法と同様の行程である。総水銀分析の精度管理には、標準物質NIES CRM No13(Human Hair: 評定値  $4.42 \pm 0.20 \mu\text{g/g}$ )、TORT-2 (Lobster Hepatopancreas: 評定値  $0.27 \pm 0.06 \mu\text{g/g}$ )を用い、それぞれの測定値の平均は  $4.22 \pm 0.08 \mu\text{g/g}$  (CV1.9%, n=8)、 $0.29 \pm 0.01 \mu\text{g/g}$  (CV2.5%, n=8)であった。

生後84ヶ月調査では、知能検査(WISC-III)や語彙検査(BNT)、注意集中機能検査(CPT)、脳波の検査、家庭血圧検査等、多くの検査を実施し、子どもの発達を総合的に評価した。これらの子どもの発達に関する指標と生後84ヶ月時に採取した毛髪の水銀濃度の関連性を検討した。

なお、ばく露指標については対数変換後の値を解析に使用した。

## C. 研究結果

### 1) 生後84ヶ月時の毛髪総水銀レベル

442名の生後84ヶ月の対象児より収集した根元から3cmの毛髪総水銀の中央値は、 $2.1 \mu\text{g/g}$  (5 and 95 percentiles,  $0.7 - 4.6 \mu\text{g/g}$ )であった(図1)。毛髪総水銀値は正規分布を示さなかったため、対数変換後の値を用いて解析を行った。生後84ヶ月児の毛髪総水銀値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Pearsonの積率相関係数を算出した。その結果を表1に示す。妊娠中に飲酒をしていた場合および、喫煙をしていた場合に生後84ヶ月の毛髪総水銀濃度が統計学的に有意に低いことが分かった。子どもの性別を含めた他の変数について、有意な関連性は見られなかった。

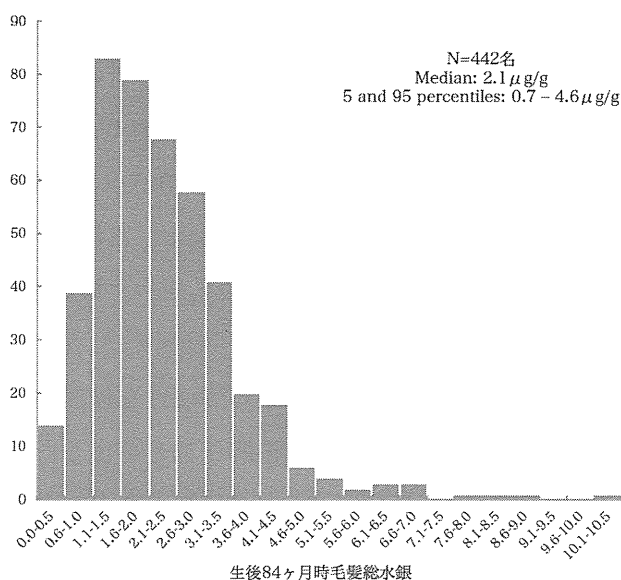


図1 生後84ヶ月時毛髪総水銀値の分布

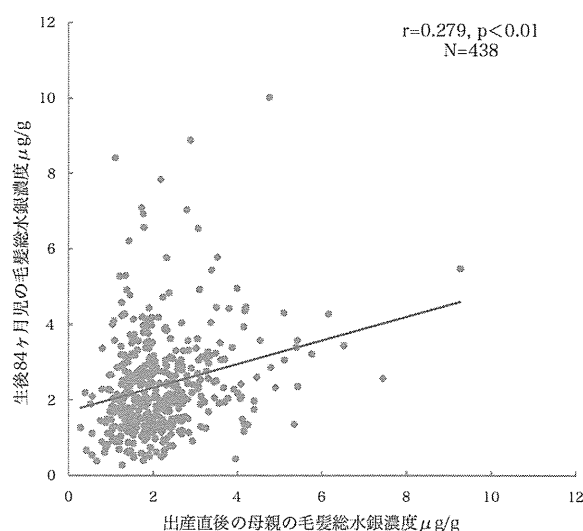


図2 出産直後の母親毛髪総水銀と  
生後84ヶ月児の毛髪総水銀の関連性

表1 交絡要因と84ヶ月毛髪総水銀の関連性

|                  | U 値    | r 値    |
|------------------|--------|--------|
| 対象母子の特性          |        |        |
| 子どもの性別           | 23899  |        |
| 出生順位             | 222624 |        |
| 分娩様式             | 19970  |        |
| 妊娠中の飲酒の有無        | 18528* |        |
| 妊娠中の喫煙の有無        | 5385*  |        |
| 出生時体重            |        | -0.020 |
| 出産時の母親年齢         |        | 0.034  |
| Raven の得点        |        | -0.067 |
| EES の得点          |        | -0.004 |
| 授乳期間             |        | -0.042 |
| 生後84ヶ月時に収集した交絡要因 |        |        |
| 受動喫煙の有無          | 22315  |        |
| 父親の飲酒の有無         | 9824   |        |
| 母親の飲酒の有無         | 21032  |        |
| 発達障害の有無          | -0.008 |        |
| 生後84ヶ月時の体重       |        | -0.015 |

\* p<0.05

周産期メチル水銀ばく露の健康影響を調べるために採取した出産後4日目の母親毛髪総水銀値の中央値は $2.0\mu\text{g/g}$  ( $0.9-4.4\mu\text{g/g}$ )であった。母親の出産直後と対象児が生後84ヶ月時の毛髪総水銀濃度の関連性を Pearson の積率相関係数から算出した。その結果、 $r=0.279$  ( $p<0.01$ )となり、統計学的に有意な関連性が確認された(図2)。なお、臍帯血総水銀とも統計学的に有意な関連性が確認された。

#### 1) WISC-IIIと生後84ヶ月時毛髪総水銀

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、総合的に判断する全検査IQが算出される。WISC-IIIは、平均100、SD15になるように構成され、標準化された知能検査である。

解析には、WISC-IIIおよび毛髪総水銀のデータが揃った439名(男児228名、女児211名)のデータを用いた。WISC-IIIの結果を表2に示す。検査



時の平均月齢は83.9ヶ月（最小値-最大値、80-88ヶ月）であった。

表2 知能検査の結果

|       | 平均    | SD   | Min | Max |
|-------|-------|------|-----|-----|
| 言語性IQ | 104.8 | 12.0 | 65  | 140 |
| 動作性IQ | 103.0 | 11.9 | 65  | 143 |
| 全検査IQ | 104.3 | 11.3 | 61  | 146 |

これらの関連性を検討するために、まず、Pearsonの積率相関係数を算出した。その結果、いずれのIQも検査時の毛髪総水銀とは統計学的に有意な関連性は認められなかった(表3)。次に、IQと関連の強い交絡要因(子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、家庭の収入、および生後84ヶ月時の受動喫煙の有無)やWISC-IIIのテスト、検査時の月齢を制御変数とした偏相関係数を算出した。単相関で得られた結果同様、交絡要因調整後も毛髪総水銀とIQの間に関連性は認められなかった(表3)。

表3 知能検査の結果

|       | 単相関   | 偏相関   |
|-------|-------|-------|
| 言語性IQ | 0.070 | 0.069 |
| 動作性IQ | 0.071 | 0.082 |
| 全検査IQ | 0.083 | 0.068 |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

制御変数：検査時月齢、知能検査テスト、Ravenの得点、家庭の収入、受動喫煙の有無および出生順位、子どもの性別

## 2) BNTと生後84ヶ月時毛髪総水銀

語彙検査は、BNTを用いた。BNTは、60枚の呈示された絵を見て、絵の名前を回答する課題であり、正答数が得点となる(得点範囲1-60点)。

BNT および毛髪総水銀のデータが揃った 440名(男児 228名、女児 221名)を解析の対象とした。検査時の月齢は 83.9ヶ月(80-88ヶ月)であった。BNTの得点の平均値は30.9点(SD5.7)であった。BNTの得点は正規分布を示さなかったため、統計解析ではノンパラメトリック検定を行った。

BNTの得点と毛髪総水銀の関連性を検討するために Spearman の順位相関係数を算出した。その結果、 $\rho=-0.022$  ( $p=0.651$ )となり、統計学的に有意な関連性は認められなかった(図3)。BNTの得点と関連の強い交絡要因(Ravenの得点、EESの得点、家庭の収入、生後84ヶ月時の受動喫煙の有無、および出生順位)やBNTのテスト、検査時の月齢を制御変数とした偏相関係数を算出した。その値は0.014 ( $p=0.797$ )であり、統計学的に有意な関連性はみられなかった。

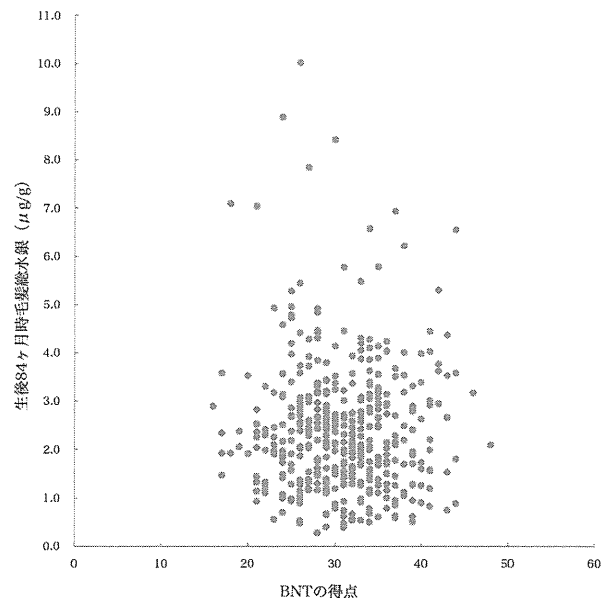


図3 BNTの得点と生後84ヶ月時の毛髪総水銀の関連性

### 3) CPT と生後 84 ヶ月時毛髪総水銀

注意集中機能を検査する手法として、CPT を用いた。CPT は、パソコンの画面上にアルファベットが表示された場合にボタンを押すが、「X」が表示されたときはボタンを押さないという課題である。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が、押すべきときに押さなかったものを Omissions、X が表示されたときはボタンを押してはいけないが押しってしまったものを Commissions という。評価は、それぞれの発生頻度が算出される。アルファベットが表示されてからボタンを押すまでの時間である Hit RT (Reaction Time) も解析に用いた。Hit RT についてはボタンを押すまでの時間の平均値が示される。本報告では、これらの 3 つの指標を CPT の得点として解析に用いた。

CPT および毛髪総水銀のデータが揃った 406 名 (男児 208 名、女児 198 名) を解析の対象とした。検査時の月齢は 83.9 ヶ月 (80-88 ヶ月) であった。CPT の得点については、表 4 の通りである。CPT の得点と毛髪総水銀の関連性を検討するために、Omissions および Commissions では Pearson の積率相関係数、Hit RT については Spearman の順位相関係数を算出した。その結果を表 5 に示す。統計学的に有意な関連性は確認されず、注意集中機能と毛髪総水銀の間に関連性は認められなかった。

表 4 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 |

表 5 CPT と毛髪総水銀の関連性

|            | Pearson | Spearman | 偏相関    |
|------------|---------|----------|--------|
| Omissions  | 0.023   |          | 0.019  |
| Comissions | -0.020  |          | -0.003 |
| Hit RT     |         | 0.070    | 0.056  |

\* p<0.05, \*\* p<0.01

制御変数：検査時月齢、子どもの性別、出生順位、妊娠中の喫煙の有無、Raven の得点、授乳期間、生後 84 ヶ月時の受動喫煙の有無、生後 84 ヶ月時体重

### 4) 脳波検査と生後 84 ヶ月時毛髪総水銀

まず、BAEP について報告する。BAEP は、音響刺激による感覚刺激信号が脳幹部の蝸牛神経を経て、感覚信号の中継点である視床に至るまでの聴覚上行路から発生する電気反応を頭皮上から導出したものである。BAEP 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、75 dB のクリック音 (反対側は 45 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。

BAEP および毛髪総水銀のデータの揃った 359 名 (男児 181 名、女児 178 名) を解析の対象とした。得られた結果については表 6 に示す。ばく露指標との関連性については、Spearman の順位相関係数から調べた。統計学的に有意な関連性が認められたのは、左耳の頂点潜時 (I-V) であった (表 7)。水銀のばく露濃度が高い場合に延長がみられると解釈する。BAEP の得点と関連のある子どもの性別、出生順位、Raven の得点、生後 84 ヶ月時の体重、検査時の月齢を制御変数とした偏相関係数を算出すると、左耳の潜時 V および頂点潜時

(I-V)において統計学的に有意な正の関連がみられた(表7)。

表6 BAEPで得られた結果

|               | Median | 5%tile | 95%tile |
|---------------|--------|--------|---------|
| 潜時右耳 (msec)   |        |        |         |
| I波            | 1.96   | 1.74   | 2.38    |
| III波          | 4.18   | 3.88   | 4.58    |
| V波            | 5.98   | 5.66   | 6.42    |
| 潜時左耳 (msec)   |        |        |         |
| I波            | 1.88   | 1.64   | 2.30    |
| III波          | 4.12   | 3.80   | 4.60    |
| V波            | 5.94   | 5.56   | 6.38    |
| 頂点潜時右耳 (msec) |        |        |         |
| 潜時 (I-III)    | 2.20   | 1.90   | 2.54    |
| 潜時 (III-V)    | 1.80   | 1.48   | 2.16    |
| 潜時 (I-V)      | 4.00   | 3.60   | 4.42    |
| 頂点潜時左耳 (msec) |        |        |         |
| 潜時 (I-III)    | 2.22   | 1.86   | 2.52    |
| 潜時 (III-V)    | 1.80   | 1.50   | 2.08    |
| 潜時 (I-V)      | 4.02   | 3.66   | 4.36    |

表7 BAEPで得られた結果と毛髪総水銀

|               | 単相関    | 偏相関     |
|---------------|--------|---------|
| 潜時右耳 (msec)   |        |         |
| I波            | 0.023  | 0.008   |
| III波          | -0.024 | 0.007   |
| V波            | -0.026 | 0.016   |
| 潜時左耳 (msec)   |        |         |
| I波            | -0.029 | -0.006  |
| III波          | 0.016  | 0.050   |
| V波            | 0.076  | 0.121*  |
| 頂点潜時右耳 (msec) |        |         |
| 潜時 (I-III)    | -0.032 | 0.015   |
| 潜時 (III-V)    | -0.001 | 0.009   |
| 潜時 (I-V)      | -0.018 | 0.009   |
| 頂点潜時左耳 (msec) |        |         |
| 潜時 (I-III)    | 0.042  | 0.066   |
| 潜時 (III-V)    | 0.097  | 0.073   |
| 潜時 (I-V)      | 0.111* | 0.137** |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

制御変数：子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の体重、検査時の月齢

次に、ERPについて報告する。ERP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。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。

ERPおよび毛髪総水銀のデータの揃った359名(男児184名、女児175名)を解析の対象とした。得られた結果については表8に示す。ばく露指標との関連性については、Spearmanの順位相関係数から調べた(表9)。統計学的に有意な関連性は認められなかった。子どもの性別、生後84ヶ月時の体重、生後84ヶ月時の育児環境、Ravenの得点および検査時月齢を制御変数とした偏相関係数を算出した。その結果、単相関分析の結果と同様に統計学的に有意な関連性は認められなかった(表9)。

表8 ERPで得られた結果と毛髪総水銀

|      | Median | 5%tile | 95%tile |
|------|--------|--------|---------|
| 反応時間 | 630    | 438    | 770     |
| 正反応率 | 70     | 36     | 90      |
| 誤反応率 | 30     | 11     | 64      |

表9 ERPで得られた結果と毛髪総水銀

|      | 単相関    | 偏相関    |
|------|--------|--------|
| 反応時間 | 0.059  | 0.031  |
| 正反応率 | 0.067  | 0.048  |
| 誤反応率 | -0.067 | -0.049 |

\* p<0.05、\*\* p<0.01

制御変数：子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、生後84ヶ月時の育児環境、生後84ヶ月時の体重、検査時の月齢

#### D. 考察

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、現在の水銀ばく露レベルを把握する必要があり、生後84ヶ月調査でも毛髪を採取した。生後84ヶ月時の毛髪総水銀値の中央値は、 $2.1 \mu\text{g/g}$  (5 and 95 percentiles,  $0.7 - 4.6 \mu\text{g/g}$ ) であった。毛髪総水銀濃度は、対象児の性別や出生順位等の交絡要因との差異は見られなかった。生後84ヶ月時の調査で得られた指標とばく露指標との関連性を検討した結果、水銀ばく露レベルが高い場合に脳波検査のBAEPによる左耳の頂点潜時 (I-V) で延長することが示された。しかしながら、それ以外の知的能力、語彙力、注意集中機能等の指標との関連性はみられなかった。現在のメチル水銀へのばく露影響よりも周産期や胎児期のメチル水銀ばく露の影響の方が大きいことが示された。

#### E. 結論

生後84ヶ月時の毛髪総水銀は一般成人と同等のばく露濃度であることが示され、出産直後の母親の毛髪総水銀と中程度の相関が確認された。また、現在のメチル水銀へのばく露は知能や言語能力、注意集中機能と関連していないことが示された。このことから、メチル水銀については、胎児期および周産期ばく露に対して感受性が高く、その影響が強いと示唆された。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

該当なし

##### 2. 学会発表

該当なし

#### G. 知的所有権の取得状況

該当なし