

する一方で、「ほとんど使用しなかった」と回答した者が 34.0%から 24.2%に減少し、ベビーフードの生産量も平成 17 年までの 10 年間で、レトルトの商品を中心に、著しく増加したことが報告されている。塩分の規制として、ベビーフード協議会による自主規格では、12 ヶ月までの商品には 200mg/100g 以下、12 ヶ月以降の商品には 300mg/100g 以下と規定されている。さらに、母親による手作りの離乳食は各家庭により塩分量が異なると考えられる。

本研究においては、授乳に関する情報は、母乳を主栄養源とした期間および断乳までの期間のみであり、完全母乳の期間や人工乳および離乳食等の情報を得られないことは、本研究の研究限界であり、ナトリウム摂取量の違いが児の血圧に及ぼす影響を本研究から明らかにすることは難しい。これまでに、母乳に限らず、ナトリウムをはじめとした乳幼児の栄養と後の血圧とを検討した研究は存在せず、今後、より詳細な授乳期間、および乳幼児期の摂取物の栄養成分調査等の実施により、母乳と血圧との関連が正確に分析され得るものと思われる。

3. 胎児期の水銀・PCB ばく露量と家庭血圧との関連

本調査の結果、胎児期の水銀ばく露量の指標である母親の毛髪総水銀値と、84 ヶ月児の血圧には関連性が認められず、昨年度の報告を覆すものではなかった。本研究で、先行研究にあるような成長期あるいは成長後の血圧と胎児期の水銀ばく露との有意な関連が否定的であった理由は明瞭ではない。仮説の一つとして、本研究対象における母親の毛髪水銀濃度が平均して低値であっ

た ($2.19 \pm 1.0 \text{ppm}$) ことが挙げられる。例えばフェロー諸島の出生コホートにおける母親の毛髪総水銀濃度は $5.65 \pm 4.3 \text{ppm}$ であり、セイシェル諸島では 6.8 (範囲 0.5~26.7) ppm である。厚生労働科学研究報告書によると、水銀ばく露原因のうち魚介類からのものがおよそ 8 割を占めると推測されている。平成 15 年に厚生労働省は、妊婦あるいは妊娠の可能性のある女性が魚介類等を摂食する際、分量・頻度に留意するよういくつかの具体例を挙げて勧告した。本研究は都市圏住民を対象としており、漁村を基盤とした先行コホート研究の対象者に比べて魚介類からの水銀摂取は相対的に少ない。このように水銀ばく露レベルが低い範囲においては、血圧調節機構に水銀ばく露の影響が及ばない可能性が示唆された。

成人を対象としたいくつかの断面的調査から、PCB と血圧高値との関連性が報告されており、難分解性有機汚染物質 (POPs) まで対象を広げると、頸動脈プラークならびに Intima-Media Thickness などの標的臓器障害に POPs 濃度が関連するとの先行報告もある。しかし、臍帯血ならびに母乳中総 PCB 濃度が 7 歳児の段階で既に血圧への明瞭な影響を及ぼすとの本解析結果は、循環器疾患リスクを早期に把握する方法の一つとして周産期 POPs 関連指標からのアプローチが有用である可能性を示すもので、本研究の新たな成果である。

本結果には、他の交絡因子、特に食事摂取状況が大きな影響を与えていると考えられる。幼年期から低飽和脂肪酸・高不飽和脂肪酸食を摂った子どもの血圧は、集団として低値であることが報告されている。また、社会経済レベルや生育期の生活習慣が血圧に影響するとする研究報告もある。

本研究の外的妥当性を確立し、胎児期の水銀や POPs ばく露の小児期血圧に対する真の影響を定量的に評価するためには、両ばく露レベルの高い漁村・漁業中心の地域集団における同様の解析と、本集団との厳密な比較に基づいた深化した検証が必要であると考えられた。

E. 結論

7歳児の家庭血圧は、母親の家庭血圧が正常である児に比べ、母親の家庭血圧が正常高値以上であった場合に高値を示した。母親の血圧高値の存在が、小児期の家庭血圧上昇に影響を与えることが示唆され、母親の家庭血圧が高値の場合、小児期から家庭血圧を用いて注意深く児の血圧の経過を観察していく必要があると考えられた。

一方、乳幼児期に母乳を主栄養源とした期間が長いほど、7歳児の家庭血圧が低値を示した。このことは、母乳摂取が小児期の血圧上昇を防止する一要因である可能性を示しており、また小児期の血圧を考慮する際には周産期因子だけでなく生育環境因子の検討も重要であることが示唆された。

さらに、胎児期の水銀ばく露は7歳児の血圧に大きな影響を与えなかったが、PCBばく露が7歳児の血圧の規定因子の一つである可能性が示唆され、周産期環境因子の定量評価に際する対象者の長期かつ大規模な追跡・比較の必要性が改めて浮き彫りとなった。

F. 研究発表

1. 論文発表

Asayama K, Staessen JA, Hayashi K, Hosaka M, Tatsuta 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* 2012. In press.

2. 学会発表

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, 2011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).

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

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

分担研究者 龍田 希 東北大学医学系研究科 環境保健医学・助手
細川 徹 東北大学教育学研究科 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 秋田大学医学系研究科 環境保健学・教授

研究要旨

Oswegoで進められているコホート調査の中で、臍帯血PCBと新生児期の発達および生後38ヶ月時の知能との間に負の関連がみられたことを報告している。PCBの中でも高塩素PCBで負の関連が示されたことから、高塩素PCBの毒性が強い可能性を示唆している。我々のコホート調査結果において、交絡要因調整後、周産期における臍帯血総PCBばく露が生後42ヶ月時に実施した知能検査の一種であるKaufman Assessment Battery for Children (K-ABC)の得点と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、臍帯血PCBの同族体毎にK-ABCの得点への影響を検討した。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。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9CBsとK-ABCの得点との間に負の関連が認められた。Oswego cohortの研究結果の一部と一致した見解が得られており、PCBばく露による健康影響を検討する際には、総PCBだけでなく、同族体や異性体ごとに解析する重要性が示された。

研究協力者

鈴木恵太（高知大学教育学部）
岩井美幸（東北大学大学院）
柳沼 梢（東北大学大学院）
阿部和真（東北大学大学院）

よばず影響を調べるために、出生コホート調査を進めている。胎児期のPCBばく露を臍帯血PCBから評価し、出生児が新生児期、生後38ヶ月、54ヶ月のときに子どもを評価し、それらの関連性を検討している。これまでに、高濃度ばく露を受けた新生児において自律神経系の未成熟が認められている（Lonky et al., 1996；Stewart et al., 2000）。生後38ヶ月および54ヶ月では知能検査の一種であるMcCarthy検査を実施しているが、生

A. 研究目的

Oswegoで進められているコホート調査では、周産期におけるPCBばく露が出生児の発達にお

後38ヶ月においては全般認知指標と臍帯血中の高塩素PCB（7CBs-9CBs）との間に負の関連性を認めた。しかし、生後54ヶ月時の知能検査結果との関連性はみられず、高濃度ばく露を受けて出生しても54ヶ月までにはキャッチアップすることを報告した（Stewart et al., 2003）。

我々は、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ことを目的とし、平成13年度よりコホート調査を進めてきた。これまでに、交絡要因調整後、臍帯血総PCBと生後42ヶ月時に実施したKaufman Assessment Battery for Children（K-ABC）で測定された認知処理過程尺度の得点との間に負の関連性を確認している。しかしながら、Oswego cohortで得られた研究結果の再現性については未検討であった。そこで、臍帯血によるPCBの同族体、および異性体毎の分析が終了していることから、同族体および異性体毎にK-ABCとの関連性を検証した。

B. 研究方法

1) 対象

コホート調査に登録された599組の母子のうち、400組の母子が生後42ヶ月時の調査に参加した。そのうち、ばく露指標および交絡要因等のデータの揃った387名（男児202名、女児185名）を解析対象とした。

2) 調査内容

Kaufman らが1983年に作成した知能検査であるKaufman Assessment Battery for Children（K-ABC）（日本語版は松原ら、1993）を開発した。K-ABCは、論理、分析、分類、推論、記憶等の知的なはたらきを調べる認知処理過程と、学校

教育などでどの程度の知識を身につけているかを調べる習得度の2種類の尺度から構成される。また、認知処理過程は視覚的、聴覚的にその場に同時に与えられる情報について比較したり分析したりする能力を調べる同時処理と、時間的に前後して提示される情報を記憶に基づいて動作やことばで再生する継次処理の各尺度に分かれる。本コホートでは、生後42ヶ月の知能を評価する指標として、K-ABCを用いた。解析の指標として、同時処理、継次処理、認知処理過程、習得度の4尺度で得られた得点を用いた。これらの4尺度の得点は標準得点（平均100、標準偏差15）で表される。

3) ばく露指標

臍帯血PCB、臍帯血総水銀、臍帯血鉛をばく露指標とした。臍帯血PCBは高分解能ガスクロマトグラフ質量分析、臍帯血総水銀は原子吸光光度法、臍帯血鉛はICP-MSにより分析した。詳細はこれまでに報告しているので、本章では省略する。

4) その他の交絡要因

交絡要因として、子どもの性別、出生時体重や出生順位等の情報を収集した。また、社会経済的地位、授乳期間、母親の知能指数（Intelligence Quotient, IQ）などの情報を収集してきた。社会経済的地位として、生後42ヶ月の調査時に一年間の父母の収入についてアンケートを実施した。授乳期間に関する情報は生後18ヶ月、30ヶ月、42ヶ月の調査時にアンケートにより収集した。母親IQについては、対象児が生後18ヶ月時にRaven's Standard Matricesにより実施し、素点による解析を行った（得点範囲0-60点）。

C. 結果

対象母子のプロフィールを表1、K-ABCで得られた得点を表2、ばく露レベルを表3に示す。

表1 対象母子のプロフィール

	Mean±SD	Min-Max	%
子どもの性別			52.2
出生順位			48.3
Ravenの得点	52.1±5.7	27-60	
生後42ヶ月時の家庭の収入			
1: 200万円未満			0.5
2: 200-400万円			8.5
3: 400-700万円			37.5
4: 700-1,200万円			40.1
5: 1,200-1,500万円			10.1
6: 1,500-3,000万円			2.6
7: 3,000万円以上			0.8
授乳期間	8.1±4.0	0-26	

検査時平均月齢42.1ヶ月 (SD 0.5)

表2 K-ABCの結果

	Mean±SD	Min-Max
同時処理尺度	97.1±15.2	55-139
継次処理尺度	88.2±16.7	67-140
認知処理過程尺度	92.7±14.2	62-130
習得度尺度	95.8±14.6	65-151

解析対象となった対象児の検査時の平均月齢は42.1 (SD0.5) ヶ月であった。また、K-ABCで得られる得点は、平均100、SD15になるように標準化されている。しかしながら、本コホートの結果を見ると全体的に得点が低かった。その理由として、対象児が人見知りや場所見知りをした、寝

起きだった等の理由で調査を実施することが出来なかったことが考えられた。ばく露指標についてみると、臍帯血総水銀や臍帯血総PCBについては日本人の一般成人女性の値とほぼ同等であった。

表3 対象母子のばく露レベル

	Median	5-95%tile
臍帯血総水銀(ng/g)	10.1	4.3-22.2
臍帯血鉛(μ g/dL)	1.0	0.5-1.8
臍帯血総PCB(ng/g-lipid)	46.5	16.7-115.7
同族体毎		
1CBs(ng/g-lipid)	28.3	13.8-67.4
2CBs(ng/g-lipid)	23.6	123.6-508.4
3CBs(ng/g-lipid)	833.3	416.9-1903.4
4CBs(ng/g-lipid)	3171.6	1210.8-7745.9
5CBs(ng/g-lipid)	6605.8	2330.7-17095.5
6CBs(ng/g-lipid)	21918.1	7058.3-54714.7
7CBs(ng/g-lipid)	11073.1	3787.3-28330.4
8CBs(ng/g-lipid)	1823.6	690.5-4834.7
9CBs(ng/g-lipid)	217.0	93.0-645.9
10CBs(ng/g-lipid)	104.0	43.0-321.3

1) K-ABCとばく露指標の単相関分析

K-ABCで得られた得点とばく露指標の関連性を検討するために、Pearsonの積率相関係数を算出した。その結果を表4に示す。臍帯血総水銀および臍帯血鉛では統計学的に有意な関連性は認められなかった。また、臍帯血総PCBにおいてもK-ABCで得られた得点との関連性は認められなかった。PCBの塩素毎にみると、9CBsとK-ABCの継次処理および認知処理過程尺度との間に5%水準で有意な負の相関が認められた。これは、

9CBsの濃度が高い場合に継次処理尺度および認知処理尺度の得点が低下すると解釈する。

表4 ばく露指標とK-ABCの関連性 (単相関)

	同時	継次	認知	習得度
臍帯血総水銀	0.011	-0.001	0.006	-0.057
臍帯血鉛	-0.043	-0.030	-0.047	-0.003
臍帯血総PCB	-0.028	-0.041	-0.044	0.080
同族体毎				
1CBs	0.016	-0.013	-0.003	0.050
2CBs	0.059	-0.021	0.028	0.015
3CBs	0.010	0.003	0.005	0.073
4CBs	0.002	-0.025	-0.017	0.089
5CBs	-0.009	-0.040	-0.035	0.088
6CBs	-0.026	-0.033	-0.038	0.082
7CBs	-0.045	-0.048	-0.056	0.066
8CBs	-0.050	-0.069	-0.071	0.050
9CBs	-0.066	-0.108*	-0.102*	0.023
10CBs	-0.071	-0.097	-0.099	-0.028

* p<0.05、** p<0.01

上述の結果を詳細に検討するために、9CBsを構成する異性体である9CBs#206-208とK-ABCで得られた得点との関連性を検討した。9CBs#206-208のPCB濃度を表5に示す。9CBs#206-208とK-ABCの得点の関連性をPearsonの積率相関係数から算出した。その結果、9CBs#207と継次処理および認知処理過程尺度の得点、9CBs#208と認知処理過程尺度の得点との間に負の関連性が認められた(表6)。なお、同時処理および習得度については、関連性は確認されなかった。

表5 9CBsの異性体に関するばく露レベル

	Median	5-95%tile
#206	115.7	49.1-363.7
#207	36.5	15.4-96.0
#208	64.4	22.9-205.7

単位はng/g-lipid

表6 PCB異性体とK-ABCの関連性 (単相関)

	同時	継次	認知	習得度
#206	-0.070	-0.096	-0.099	0.025
#207	-0.057	-0.126*	-0.108*	0.025
#208	-0.055	-0.166*	-0.097	0.022

* p<0.05、** p<0.01

単位はng/g-lipid

2) K-ABCとばく露指標の重回帰分析

K-ABCとばく露指標の関連性を単相関分析から検討した結果、PCBの同族体である9CBsとK-ABCの継次処理尺度および認知処理過程尺度との間に負の関連性が認められた。そこで、K-ABCの得点と関連のある交絡要因を調整後の関連性を検討するために、重回帰分析を実施した。従属変数にK-ABCの得点、独立変数に臍帯血PCBの9CBs、臍帯血総水銀、臍帯血鉛、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、家庭の収入、授乳期間、PCBの分析会社、K-ABCを実施したテスター、検査時月齢を投入し、独立変数にはK-ABCの得点とした重回帰分析(強制投入法)を行った。継次処理尺度については、交絡要因で調整しても9CBsの負の影響は消えなかった。さらに、子どもの性別および出生順位が継次処理尺度の得点と関連した。認知処理過程尺度についても、9CBsによる負の影響が確認された(図1)。また、子どもの性別が認知処理過程尺度の得点と関連した(表7)。

9CBsの濃度が高い場合にK-ABCの得点（継次処理尺度得点および認知処理過程尺度得点）が低くなる、女兒よりも男児の方で得点が低くなる、また第一子の方がそれ以降の子どもより得点が低くなると解釈する。なお、臍帯血総水銀および鉛についてはK-ABCの得点との関連性は確認されなかった。

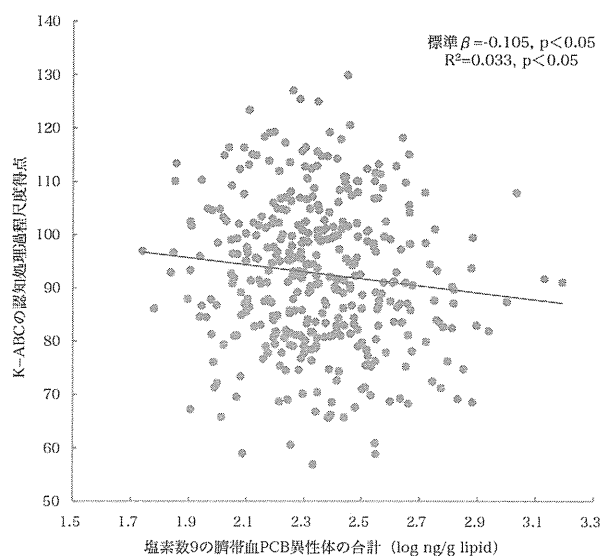


図1 認知処理過程尺度と9CBsの散布図

表7 重回帰分析の結果

	継次処理	認知処理
自由度調整済R2値	0.039**	0.033*
臍帯血PCBの9CBs	-0.104*	-0.105*
臍帯血総水銀	0.014	0.029
臍帯血鉛	-0.031	-0.047
子どもの性別(1:男)	-0.111*	-0.148**
出生順位(1:一子以降)	-0.137**	-0.080
Ravenの得点	0.089	0.079
家庭の収入	0.065	0.090
授乳期間(ヶ月)	-0.068	-0.069

調整変数：PCB分析会社、K-ABCテスター、検査時月齢
標準化βを示す

* p<0.05、** p<0.01

4) 性差による解析

K-ABCの得点は子どもの性別に影響を受けることが示されたため、K-ABCの得点の性差をt検定から調べた。その結果、同時処理、継次処理および、認知処理過程尺度において男児よりも女兒の方で得点が有意に高いことが示された（図2および表8）。ばく露指標については、統計学的に有意な差異は認められなかった。交絡要因については、発達障害と診断された経験の有無、疑われた経験の有無において、男児の方で多くみられたが、それ以外の要因については、差異はみられなかった。

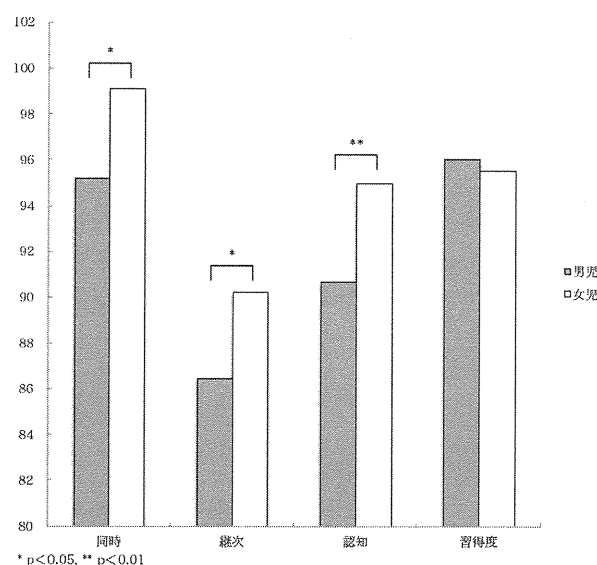


図2 K-ABCの得点における性差

表8 K-ABCの性差 (t検定)

	男児	女兒	t値
同時処理	95.2±14.4	99.1±15.9	2.537*
継次処理	86.4±17.1	90.2±16.0	2.228*
認知処理	90.7±13.8	95.0±14.4	2.994**
習得度	96.0±14.8	95.5±14.4	-0.326

* p<0.05、** p<0.01

次に、男女別に継次処理および認知処理過程尺度の得点とPCBの9CBsとの関連を検討するため、PCB分析会社、K-ABCを実施したテスター、検査時月齢、出生順位、Ravenの得点、家族の収入、授乳期間を制御変数とした偏相関係数を算出した。その結果、男児において、認知処理過程尺度の得点とPCBの9CBsと負の関連性が認められた ($r=-0.148, p<0.05$)。継次処理尺度の得点については関連性が認められなかった。なお、女児については、PCBの9CBsとK-ABCの得点間に関連性は認められなかった。

5) Oswego cohortの再現性

Oswego cohort では、PCBを低塩素(1CBs-3CBs)、中塩素(4CBs-6CBs)、高塩素(7CBs-9CBs)の3つに分類して子どもの知的発達との関連性を検討している。Oswego cohortの結果の再現性を検討するため、本コホートにおいてもPCBの値を3つに分類し、K-ABCの得点との関連性を検討した(表9)。

それぞれの塩素において、K-ABCで得られた得点とのPearsonの積率相関係数およびPCB分析会社、K-ABCを実施したテスター、検査時月齢、出生順位、Ravenの得点、家族の収入、授乳期間を制御変数とした偏相関係数を算出した。その結果、単相関でも偏相関でも統計学的に有意な関連性は確認されなかった(表10)。低塩素PCBとK-ABCの得点の相関係数に比べると、高塩素PCBとK-ABCの得点の相関係数の方が大きい値ではあったが、統計学的な有意性は確認されなかった。男女別にも解析を行ったが、関連性は確認されなかった。Oswego cohortの研究結果と一致した見解は得られなかった。

表9 低、中、高塩素レベル

	Median	5-95 %tile
低塩素 (1-3CBs)	3.0	2.8-3.4
中塩素 (4-6CBs)	4.5	4.0-4.9
高塩素 (7-9CBs)	4.1	3.7-4.5

表10 偏相関係数の結果

	同時処理	継次処理	認知処理	習得度
低塩素	0.031	0.009	0.021	0.067
中塩素	-0.026	-0.068	-0.058	0.046
高塩素	-0.053	-0.068	-0.073	0.038

制御変数：PCB分析会社、K-ABCのテスター、検査時月齢、子どもの性別、出生順位、Ravenの得点、授乳期間、過程の収入、臍帯血総水銀、臍帯血鉛

* $p<0.05$ 、** $p<0.01$

D. 考察

知能検査の一種であるK-ABCの得点と臍帯血PCB関連性を同族体および異性体毎に解析した。その結果、継次処理尺度および認知処理過程尺度で得られた得点と同族体9CBsの間に負の関連性がみられた。交絡要因で調整しても負の影響が確認された。我々のコホート調査対象者のPCBばく露レベル(0.120 ng/g wet, N=518)はOswego cohort対象者のばく露レベル(0.525 ng/g-wet, N=141)に比べると極めて低い値である。しかしながら、低濃度ばく露であっても負の影響が確認された。

また、PCBのばく露影響は女児よりも男児に顕著に表れる可能性が示された。これまでにメチル水銀では性差における差異が示されており、男児で発達に遅れや偏りが危惧されている。PCBについて精査に関する報告は存在しないが、本コホートの結果から、PCBばく露の影響においても性別による差異が懸念された。

以上より、PCBばく露による健康影響を検討する際には、総PCBだけでなく、同族体や異性体ごとに解析する重要性が示された。

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進めてきた。その中で、生後42ヶ月時に実施したK-ABCの得点と臍帯血総PCBとの間で交絡要因調整後に統計学的に有意な負の関連性が確認されていた。本報告では、PCBの同族体および異性体毎にK-ABCにおよぼす影響を再解析した。その結果、PCBの9CBsで負の関連がみられたことから、PCBの毒性は高塩素で強くみられる可能性が示された。この結果は、Oswego cohortで得られている結果を支持するものである。本コホートのPCBばく露レベルはOswego cohortに比較すると極めて低い値であるが、低濃度であってもPCBのばく露影響が確認されており、今後の

解析ではPCBの同族体や異性体毎に解析する必要が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

龍田希他：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、2012年3月。（口演）

阿部和真他：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、2012年3月（口演）

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

児の体格と親の経済的背景との関係について

分担研究者 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 東北大学医学系研究科 発達環境医学・助手
仲井邦彦 東北大学医学系研究科 発達環境医学・教授

研究要旨

家庭の経済的背景、特に親の年収が児の発育、身長や体重にどのような影響をあたえているのかを明らかにすることを目的とした。今回は主に生後 18 ヶ月、42 ヶ月および 84 ヶ月における結果を整理した。この 3 回の調査データが残されている 361 組から得られたデータを基に解析を行った。各月齢間における児の身長、体重や Body Mass Index（以下、BMI）の関係は多くの組み合わせで統計学的に有意な関連性を示した。また、児の体格と親の年収との間に統計学的に有意な関連性は、18 ヶ月時における親の年収と児の体重および BMI との間に確認できた。しかし、その他の月齢における親の収入と児の体格との間に関連性は認められなかった。今回の解析では各月齢間における体格の変化についても確認し、特に 84 ヶ月児の体格は 42 ヶ月の体格との間に正の相関関係が認められた。本研究において、親の経済的背景を示す指標の一つである年収と児の各月齢間における体格との間に明確な関係は認められなかった。しかし、18 ヶ月時における児の体格と親の年収に関連性が認められたことから、児の成長過程において、親の経済的背景と児の発育に影響を与える可能性は否定できないと考えられた。

研究協力者

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）
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）

の大きな変化に伴い育児機能の低下が指摘されている。また、子どもの成長は保護者の社会経済的背景により大きく影響を受けることが知られており、その背景は幼児期における育児環境との関連が指摘されている。また、育児環境は児の将来に渡ってのライフスタイルに影響を与えることが指摘されている。

A. 研究目的

少子化時代の育児環境にかつて無かったほどの関心が寄せられている。核家族化や社会環境

これまでに仙台市立の小学校に在籍する 6 年生の体格の推移を約 80 年間分のデータを用い

て検討してきた。戦中や戦後間もない頃、すなわち日本の経済的背景が今ほど良くなかった頃の児の体格は、現在に比べ非常に小さかったことを観察し、戦後、児の身長・体重は1990年代まで年々増加してきたことを明らかにした。この観察期間に日本は高度経済成長を経験し、日本国民のライフスタイルも大きく変化した。また、日本の社会経済的背景と子どもたちの体格がリンクしていることが観察できる。このことは育児環境も変化し、子どものライフスタイルもまた大きく変化してきたと推察できよう。

子どもの成長は保護者の社会経済的背景により大きく影響を受けることが知られている。米国のコホート研究では、子どもの心身の健康に幼児期の家庭環境の影響が報告されている。保育環境の要因を統計学的に調整しても、保護者の子どもに対する豊かで適切な関わりが子どもの健康に好ましい影響を与えることが示された。

これまでの仙台市の児童の発育状況の観察では、1999年に小学6年生の身長の平均値が最大値を示しているが、その後年々減少している。一方、体重は増加し続けており、肥満児の割合も増加してきた。1990年代後半の小・中学生は日本の社会経済状況がそれまでの状況と大きく変化した時期、すなわち育児環境も大きく変化したと考えられる時期に乳幼児期を過ごしてきた子どもたちである。このことから、欧米での結果を踏まえ、これまでの観察結果を考慮するならば、乳幼児期における保護者および家庭の社会経済的背景が学齢期以降の児の発育に影響を与えていることが予想される。

そこで、本研究では家庭の経済的背景が児の発育、また、肥満などの健康問題にどのように

影響をあたえるのか、明らかにすることを目的とする。

B. 研究の方法

調査対象

本研究は、2001年1月から2003年9月の期間に仙台市内の複数の医療機関にて妊娠22週以降の妊婦を対象に事前説明とインフォームドコンセントを実施し、599組の新生児と母親の登録を得て、出生コホートを進めてきた。このうち本報告では、親の収入のデータがある18ヶ月、42ヶ月および84ヶ月時の身長および体重の値が揃っている児を対象に解析を行った。

児の発育に影響を及ぼす要因の解明にあたって、下記に挙げた項目について解析を行った。

(基本特性) 児の性別、18ヵ月、42ヵ月および84ヶ月時身長、体重およびBMI

(経済的要因) 親の年収および学歴・教育歴

倫理的な配慮

東北大学大学院医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し、2012年12月までの研究継続の承認を得て、調査が進められている(受付番号2008-149)。調査への参加の同意については、出産前の登録の際に書面による同意を得た。

統計解析

統計解析には、単変量解析を用いて、児の体格と親の年収について検討し、その関連性について検討を行った。

統計学的有意水準は危険率5%未満とした。以上の統計処理にはJMP Pro 9.0.2を用いた。

C. 研究結果

解析対象について

対象コホート研究では在胎週数が 35 週に満たない場合、また児の出生時体重が 2400 g 未満の場合等、いくつか対象除外基準を設けているため、599 組の母児の登録があったが、本研究の基本的なデータである 18 ヶ月時、42 ヶ月時および 84 ヶ月時の体格に関するデータをすべて保有する児は 361 名であった。

出生時および各月齢における児の体格について

児の発育段階をみるために出生時および各月齢における児の体格（身長、体重および BMI）について解析を行った。解析対象数は 361 名（男児 189 名、女児 172 名）であった。

・出生時の体格

対象児の出生時の身長についてみると、全体の平均値および標準偏差は 49.0 ± 1.7 cm であった。また、女児 (48.6 ± 1.7 cm) と男児 (49.3 ± 1.5 cm) との間に統計学的に有意な差を認めた。体重についてみると、全体の平均値および標準偏差は 3055.2 ± 340.8 g であった。女児 (2988.6 ± 324.1 g)、男児 (3115.8 ± 345.1 g) であり、身長同様に統計学的に有意な差が認められた。

・18 ヶ月時の体格

18 ヶ月時の身長についてみると、全体の平均値および標準偏差は 80.1 ± 2.9 cm であった。また、女児 (79.6 ± 2.6 cm) と男児 (80.6 ± 3.1 cm) との間に統計学的に有意な差を認めた。また、体重についてみると、全体の平均値および標準偏差は 10.6 ± 1.1 kg であった。女児 (10.2 ± 1.0 kg)、男児 (10.9 ± 1.0 kg) であり、身長同様に統計学的に有意な差を認めた。

・42 ヶ月時の体格

42 ヶ月時の身長についてみると、全体の平均値および標準偏差は 96.8 ± 3.4 cm であった。また、出生時および 18 ヶ月時同様に女児 (96.4 ± 3.1 cm) と男児 (97.1 ± 3.6 cm) との間に統計学的に有意な差を認めた。体重についてみると、全体の平均値および標準偏差は 15.2 ± 1.6 kg であった。女児 (14.9 ± 1.4 kg)、男児 (15.5 ± 1.7 kg) であり、同様に統計学的に有意な差を認めた。さらに 42 ヶ月児の BMI についてみると、全体の平均値および標準偏差は 16.2 ± 1.1 kg/m² であった。女児 (16.0 ± 1.0 kg/m²)、男児 (16.3 ± 1.2 kg/m²) であり、統計学的に有意差を認めた。

・84 ヶ月時の体格

84 ヶ月時の身長についてみると、全体の平均値および標準偏差は 120.3 ± 4.7 cm であった。また、女児 (120.0 ± 4.4 cm) と男児 (120.6 ± 5.0 cm) であり、これまでの傾向とは異なり、統計学的に有意な差を認めなかった。体重についてみると、全体の平均値および標準偏差は 23.4 ± 3.6 kg であった。女児 (22.9 ± 3.1 kg)、男児 (23.8 ± 4.0 g) であり、身長の傾向とは異なり、統計学的に有意な差を認めた。また、BMI についてみると、全体の平均値および標準偏差は 16.1 ± 1.7 kg/m² であった。女児 (15.9 ± 1.6 kg/m²)、男児 (16.3 ± 1.9 kg/m²) であり、体重同様に統計学的に有意な差を確認することができた。

出生時および各月齢における児の体格の相関関係について

出生時および各月齢における関係性を確認するために、各測定項目の相関係数を算出した。

なお、出生時および各月齢において、身長、体重の値に統計学的な有意な差が認められていることから、男女別に相関係数を算出した。

多くの組み合わせで統計学的に有意な相関関係が認められた。そのうち、相関係数がもっとも高い値を示したのは、男女ともに42ヶ月時の身長と84ヶ月時の身長の相関係数であった。男児のそれは0.909、女児のそれは0.898であった。また、肥満度の一つの指標であるBMIについても、42ヶ月時と84ヶ月時の組み合わせにおいて、男女ともにそれぞれの相関係数は有意な関連性を認めた(男児:0.650、女児0.613)。一方、いくつかの組み合わせでは統計学的に有意な相関関係が認められないものもあった。特に出生時における体重と42ヶ月および84ヶ月時におけるBMIは、男女ともに相関係数が低く、統計学的に有意な関連性を確認することができなかった。

親の年収について(表1)

親の年収について、400万円未満、400万円以上700万円未満、700万円以上1200万円未満、1200万円以上の4つに区分し解析を行った。児の18ヶ月時、42ヶ月時および84ヶ月時で行った調査におけるアンケートで得られた結果について、表1に示した。

その結果、いずれの月齢においても、最も割合が高いのは、700万円以上1200万円未満のグループであった。18ヶ月時のそれは全体の38.2%、42ヶ月時で39.4%、84ヶ月時で41.2%をそれぞれ占めていた。次に割合が高いのが、400万円-700万円のグループであり、1200万円以上、そして400万円未満のグループの順で

あった。なお、18ヶ月時、42ヶ月時および84ヶ月時における、いずれの調査においても、この傾向は同じであった。

表1. 親の年収について

年収	割合
18ヶ月時調査	
400万円未満	11.7%
400万円-700万円	37.0%
700万円-1200万円	38.3%
1200万円以上	13.0%
42ヶ月時調査	
400万円未満	10.0%
400万円-700万円	36.0%
700万円-1200万円	39.4%
1200万円以上	14.6%
84ヶ月時調査	
400万円未満	8.7%
400万円-700万円	30.8%
700万円-1200万円	41.2%
1200万円以上	19.3%

児の体格と親の年収について

児の体格と親の年収との関係について、児の体格を従属変数、親の年収を説明変数、そして性を補正項目とした共分散分析を用いて、各月齢別に解析を行った。

・18ヶ月時について

身長においては統計学的に有意な関連性は認められなかった。体重についてみると、400万円未満の群は、1200万円以上の群に比べ、統計学的に有意に軽いことが示された($p < 0.05$ 、表2)。

表 2. 親の年収と体重について (18 ヶ月時)

年収 (18 ヶ月時調査)	体重の平均値
400 万円未満	10.1 (9.8-10.4)
400 万円-700 万円	10.6 (10.4-10.8)
700 万円-1200 万円	10.6 (10.4-10.8)
1200 万円以上	10.7 (10.3-11.0)

体重の平均値は最小 2 乗法によって算出された。括弧内は 95%信頼区間、また、体重の単位は kg。

・ 42 ヶ月時について

身長、体重および BMI、いずれの項目においても、18 ヶ月時とは異なり、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

・ 84 ヶ月時について

84 ヶ月時における体格も 42 ヶ月時調査同様に、身長、体重および BMI のいずれの項目においても、統計学的に有意な関連性は認められなかった。

過去の経済状況が現在の体格に与える影響

既報の成績で、過去における経済状況が現在の児の発育状況に影響を与えることが示唆されている。そこで、18 ヶ月における親の年収と 42 ヶ月時および 84 ヶ月時の児の体格、また 42 ヶ月時における親の年収と 84 ヶ月時における児の体格について検討を行った。

その結果、18 ヶ月時における親の年収と 42 ヶ月時における児の体重および BMI との間に統計学的に有意な関連性が認められた ($p < 0.001$)。しかし、年収が高くなるにつれて、体重が一定方向に増減する関係性は認められなかった (表 3)。

表 3. 親の過去の年収と BMI について

年収 (18 ヶ月時調査)	BMI の平均値
400 万円未満	15.9 (15.5-16.2)
400 万円-700 万円	16.3 (16.1-16.5)
700 万円-1200 万円	16.2 (16.0-16.4)
1200 万円以上	16.2 (15.8-16.5)

BMI の平均値は最小 2 乗法によって算出された。括弧内は 95%信頼区間、また、BMI の単位は kg/m^2 。

D. 考察

児の体格と親の収入との間で統計学的に有意な関連性を認めたのは、18 ヶ月時における親の年収と 42 ヶ月時における児の体重および BMI との関係においてのみであった。また、この関係についても、年収が高くなるにつれて、体重および BMI が一定方向に変化するものではなく、グループ間における差によって示されたものであった。

欧米における既報の成績では、貧困層において、肥満をはじめとする健康障害のリスクが高まることが示されている。貧困層においては、価格の安い食品、特に炭水化物や脂肪を含む割合が高い食品類を購入し、摂取することになる。その結果、摂取する栄養のバランスが乱れ、肥満や糖尿病等の生活習慣病およびメタボリックシンドロームを発症しやすいと考えられている。子どもにおいても体重の増加と保護者の経済的状況の関係性について示されている。このようなことから、本コホート研究においても、同様の傾向が確認できるか、解析を行った。18 ヶ月時調査で得られた親の収入の情報と 42 ヶ月時における児の体重および BMI の関係に危険率 5%水準で有意な関連性を示した。しかし、平均値の差はわずかに 900 g 程度の差であったこと、

また、年収の変化とともに体重も一定の傾向を持って変化していなかった。従って、親の年収と児の体格の間に明確な関係性を示したと言うことは難しい。

今回の解析においては、これまでの児の体格の変化について確認した。その結果、出生時および各月齢における体格はそれぞれ高い相関関係にあることが示された。一方で、親の収入も月齢間で統計学的に有意な関連性を認めた。このようなことから、親の収入と児の体格の間に関連性が認められることが予想されたが、そのような関連性は認められなかった。このことから、児の成長期間における食生活、睡眠や運動など、日々の生活習慣などがより強い影響を与えた結果、親の年収との関係が見出されなかったと考えられる。

また、乳児期や小児期にかけての発育は個々によって大きく異なっている。このようなことから、集団としての解析のみならず、個の成長パターンなども考慮した更なる詳細な解析が必要であると考えられた。

親の収入は児の生活環境およびその状況に影響を与えると考えられる。そして、経済的要因の影響は個人の生活史を通じて蓄積され、健康に影響を与える可能性も指摘されていることから、今後さらなる観察が必要であると考えられた。

E. 結論

発育期にある児の体格と親の経済的背景としての年収との関係を検討することを目的とし、解析を行った。その結果、18ヶ月時における親の年収と42ヶ月時における児の体重および

BMIとの間に統計学的に有意な関連性を示した。しかし、収入間における体重の差は大きくなく、親の経済的背景と児の体格との関連性を明確に示しているとは考えられなかった。しかしながら、特に42ヶ月時の体格と84ヶ月時の体格は統計学的に有意な相関関係が認められているとともに、42ヶ月時調査と84ヶ月時調査における親の収入も関係性があることが確認された。このことから、親の収入が児の発育に与えている可能性は排除できないと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

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、2011.

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 2011, Tokyo, 2011.

G. 知的所有権の取得状況

該当無し

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表雑誌	巻名	ページ	出版年
村田勝敬, 他	メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向	日本衛生学雑誌	66	682-695	2011
村田勝敬, 他	被災地公務員の心的負担	産業衛生学雑誌	53	A41-43	2011
Asayama K.他	Mother-offspring aggregation in home versus conventional blood pressure in the Tohoku Study of Child Development (TSCD)	Acta Cardiologica		In press	2012
Tatsuta N.他	Prenatal exposures to environmental chemicals and birth order as risk factors for child behavior problems.	Environmental Research		In press	2012
Seino S, et al.	Enhanced auditory brainstem response and parental bonding style in children with gastrointestinal symptoms	PLos ONE		in press	2012

V. 研究成果の刊行物・別刷

メチル水銀毒性に関する疫学的研究の動向

村田 勝敬^{*1}, 吉田 稔^{*2}, 坂本 峰至^{*3}, 岩井 美幸^{*4}, 柳沼 梢^{*4},
龍田 希^{*4}, 岩田 豊人^{*1}, 荻田 香苗^{*5}, 仲井 邦彦^{*4}

^{*1} 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座

^{*2} 八戸大学人間健康学部

^{*3} 国立水俣病総合研究センター

^{*4} 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

^{*5} 杏林大学医学部衛生学公衆衛生学教室

Recent Evidence from Epidemiological Studies on Methylmercury Toxicity

Katsuyuki MURATA^{*1}, Minoru YOSHIDA^{*2}, Mineshi SAKAMOTO^{*3}, Miyuki IWAI-SHIMADA^{*4},
Kozue YAGINUMA-SAKURAI^{*4}, Nozomi TATSUTA^{*4}, Toyoto IWATA^{*1},
Kanae KARITA^{*5} and Kunihiko NAKAI^{*4}

^{*1}Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine

^{*2}Hachinohe University Faculty of Human Health

^{*3}Department of Epidemiology, National Institute for Minamata Disease

^{*4}Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine

^{*5}Department of Hygiene and Public Health, Kyorin University School of Medicine

Abstract More than fifty years have passed since the outbreak of Minamata disease, and large-scale methylmercury poisoning due to industrial effluents or methylmercury-containing fungicide intoxication has scarcely happened in developed countries. On the other hand, widespread environmental mercury contamination has occurred in gold and mercury mining areas of developing countries. In this article, we provided an overview of recent studies addressing human health effects of methylmercury, which we searched using the PubMed of the US National Library of Medicine.

The following suggestions were obtained for low-level methylmercury exposure: (1) In recent years, the proportion of human studies addressing methylmercury has tended to decrease. (2) Prenatal exposure to methylmercury through fish intake, even at low levels, adversely affects child development after adjusting for polychlorinated biphenyls and maternal fish intake during pregnancy, whereas maternal seafood intake has some benefits. (3) Long-term methylmercury exposure through consumption of fish such as bigeye tuna and swordfish may pose a potential risk of cardiac events involving sympathovagal imbalance. (4) In measuring methylmercury levels in preserved umbilical cord collected from inhabitants born in Minamata areas between 1945 and 1989, the elevated concentrations ($\geq 1 \mu\text{g/g}$) were observed mainly in inhabitants born between 1947 and 1968, and the peak coincided with the peak of acetaldehyde production in Minamata. (5) Since some developing countries appear to be in similar situations to Japan in the past, attention should be directed toward early recognition of a risky agent and precautions should be taken against it.

Key words: methylmercury (メチル水銀), low-level exposure (低濃度曝露),
child development (小児発達), gold and mercury mining (金・水銀鉱山)

1. はじめに

受付 2011 年 6 月 13 日, 受理 2011 年 6 月 24 日
Reprint requests to: Katsuyuki MURATA
Department of Environmental Health Sciences, Akita University
Graduate School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan
TEL: +81(18)884-6082, FAX: +81(18)836-2608
E-mail: winestem@med.akita-u.ac.jp

日本はメチル水銀汚染による広汎な健康被害を「水俣病」として経験し(1-3), そのメチル水銀に関する情報を世界に向けて発信してきた(4-11)。しかしながら, メチル水銀・水銀を巡る問題を地球規模で概観すると, 魚

介類等由来の食餌性メチル水銀曝露だけでなく(12)、発展途上国における金採掘(13, 14)や不法な水銀精錬(15, 16)に伴う水銀・メチル水銀汚染なども顕在化している。また、フェロー諸島とセイシェルで行われた出生コホート研究の胎児性メチル水銀曝露による小児発達影響に関する論争(17-25)の結末、あるいはNew England Journal of Medicine誌の中で激突した心血管系疾患に及ぼすメチル水銀影響(26-28)のその後の進展がどうなったのか、判然としないままである。日進月歩の科学の世界において、これらの結論を科学的根拠に基づいて整理していく必要がある。

これまでに国際誌を賑わせたメチル水銀の小児発達影響に関する疫学研究の争点やメチル水銀の曝露指標としての臍帯水銀濃度の有用性について、我々は本誌で既に概観した(24, 29)。今回は、主に2007年以降に提示された疫学的事実に照らして上述の議論がどのように帰結したのか検討し、これらの研究から見えてくるメチル水銀に関する今後の研究課題を探索した。

II. メチル水銀の疫学研究の推移

メチル水銀(methylmercury)がキーワードとなっている論文総数を2000年から2010年までPubMedで検索すると、1年間当たり124~298編(全言語)であった(Table 1)。このうち、ヒトを対象とした論文数は55~109編/年であった。ヒトを対象とした研究は、2000~2004年まで4割台を維持していたが、2005年以降PubMedの登録雑誌数の増加とともに幾分低率になり、特に2008年以降メチル水銀関連論文に占めるヒト研究は総数および率ともに減少の一途を辿っている。同様に、水銀(mercury)をキーワードとする論文も、2005年以降ヒトを対象とした論文数の割合が減少傾向にある。

1998~2000年にメチル水銀を巡るフェロー諸島出生コホート研究とセイシェル小児発達研究の一大論争があり、それに伴いメチル水銀のヒト健康(特に、小児発達)影響に関する論文が多数発表された(17-25)。また、機を同じくして2002年に米合衆国の医学雑誌で冠動

脈疾患リスクに関連するメチル水銀の話題提供があり(27, 28)、メチル水銀が世間を騒がせた。その後の2008年にセイシェル小児発達栄養研究の成果が発表され(30, 31)、フェロー諸島とセイシェルを舞台としたメチル水銀論争に一定の方向性が見えてくるとともに、メチル水銀に関する疫学研究への関心が薄らいでいるように思われる。

III. 水俣病発生当時の曝露評価

水俣病は、化学工場から排出されたメチル水銀を高濃度に蓄積する魚介類の摂食によって起きたメチル水銀中毒であり、環境への配慮を欠いた産業活動がもたらした公害の原点である(1-3)。水俣病の歴史を描いた和書は多数あるが、英文で記した書は必ずしも多くない(4-11)。これらの文献によると、水俣病が発生していた当時の生体試料中の水銀測定法は十分に確立されていなかった。このため、メチル水銀の量-反応関係を評価する際に、世界の研究者はイラクで発生したメチル水銀中毒禍のデータを利用するものの(32-34)、曝露データを持たない水俣病の研究を殆ど引用しなかった。水俣病研究を世界に再認識させる契機となったのは保存「臍の緒」(臍帯組織)から測定されたメチル水銀濃度であり(5, 35, 36)、この歴史的意義を再評価したのは2010年のEnvironmental Health Perspectives誌に掲載されたGrandjeanら(9)の総説である。

1950年代を挟む歴史的時期に熊本県の水俣地域で集められた臍帯組織のメチル水銀濃度の大半は藤木、西垣、赤木らによって国立水俣病総合研究センターで測定され、その臍帯組織メチル水銀データは異なる機関から発表された(5, 35-38)。ここでは2010年に発表されたSakamotoら(38)の報告を紹介する。対象は水俣市および隣接する地域で1945~1989年に生まれた人々であり、集められた臍帯組織メチル水銀濃度の中央値(その25~75パーセントイル値、臍帯数 n)は、1945-49年が0.401 $\mu\text{g/g}$ (0.205~0.747 $\mu\text{g/g}$, $n=6$)、以下1950-54年0.166 $\mu\text{g/g}$ (0.082~0.539 $\mu\text{g/g}$, $n=43$)、1955-59年0.777

Table 1 Scientific papers addressing "methylmercury" or "mercury" published in the period of 2000-2010 on the basis of PubMed of the US National Library of Medicine

	Year										
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
Number of scientific papers addressing "methylmercury"	148	145	124	143	159	201	227	298	294	249	267
Number of human studies in them	62	59	55	60	74	67	75	106	109	82	75
Proportion (%)	41.9	40.7	44.4	42.0	46.5	33.3	33.0	35.6	37.1	32.9	28.0
Number of scientific papers addressing "mercury"	820	834	931	897	980	1227	1320	1414	1479	1403	1464
Number of human studies in them	342	351	366	361	374	398	440	453	493	422	349
Proportion (%)	41.7	42.1	39.3	40.2	38.2	32.4	33.3	32.0	33.3	30.1	23.8