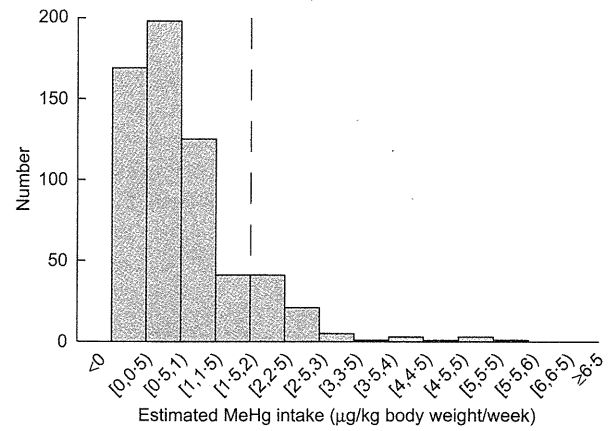


Table 2 Frequency and amount of consumption, and estimated methylmercury (MeHg) intake, for the thirteen seafood items: 609 pregnant Japanese women enrolled in the Tohoku Study of Child Development

	No. of consumers	Frequency (times/week)			Amount (g/week)			Ratio (%)			MeHg intake ($\mu\text{g}/\text{week}$)			Ratio (%)		
		Median	Mean	SD	Median	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Median	Mean	SD	Mean	SD
Large predatory fish	503	0.2	0.5	0.6	24.5	50.2	58.1	8.8	8.7	13.5	12.2	13.9	28.5	33.0	43.0	26.1
Bonito	398	0.2	0.3	0.4	14.2	21.2	32.1	5.1	6.2	6.1	8.1	2.3	3.4	5.2	6.8	9.5
Whale	14	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	5.2	0.1	0.9	0.1	2.0	0.0	0.0	0.5	0.1	1.6
Salmon	562	0.6	1.0	0.9	21.6	37.0	31.5	17.6	12.2	11.8	9.4	0.5	0.8	0.7	2.2	2.4
Eel	314	0.0	0.2	0.3	1.9	12.2	23.5	3.0	4.4	3.5	5.6	0.5	3.2	6.2	6.6	10.7
Yellowtail	309	0.1	0.2	0.4	5.1	14.8	29.9	3.5	5.0	3.9	5.8	0.6	1.7	3.5	3.4	5.5
Silvery blue fish	574	0.6	0.9	0.8	40.8	59.5	52.8	14.7	10.4	17.7	12.8	2.9	4.2	3.7	11.3	12.1
White-meat fish	480	0.6	0.7	0.7	50.8	60.2	70.5	10.7	9.7	15.6	13.7	5.0	6.0	7.0	12.7	13.3
Other fish	296	0.0	0.3	0.4	0.0	24.4	44.0	4.0	6.1	6.0	9.0	0.0	2.3	4.1	4.6	7.9
Squid	486	0.3	0.5	0.5	17.5	29.0	32.9	8.4	7.5	8.5	8.3	0.5	0.8	0.9	2.1	3.5
Shellfish	494	0.6	0.6	0.6	11.7	17.1	24.2	9.1	8.6	4.9	5.6	0.1	0.2	0.3	0.5	0.9
Salmon roe	276	0.0	0.3	0.9	0.0	5.1	15.3	3.8	6.5	1.3	2.5	0.0	0.1	0.2	0.1	0.3
Canned tuna	472	0.6	0.6	0.8	11.7	21.7	32.6	11.3	12.2	7.2	10.0	1.3	2.5	3.7	6.7	10.7
Total		5.4	6.1	3.6	309.7	352.6	215.5	100.0	100.0	100.0	100.0	42.3	53.7	42.9	100.0	100.0

The median, mean and sd were calculated for every subject (n 609).

**Fig. 2** Distribution of estimated methylmercury (MeHg) intake in 609 pregnant Japanese women enrolled in the Tohoku Study of Child Development. The median (5th, 95th percentile) of MeHg intake is 0.8 (0.2, 2.6) $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per week. The broken line indicates the Japanese tolerable weekly intake of 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per week

Discussion

In the present study, the MeHg intake was estimated to be 42.3 $\mu\text{g}/\text{week}$ (median), and nearly half of it was taken from large predatory fish such as tuna, swordfish and marlin. Tuna, a popular fish in Japan, is often eaten as 'sashimi' and 'sushi', and it has been reported that about one-third of the catch of tuna in the whole world is provided for Japan⁽²³⁾. In our study subjects, the large predatory fish consumption was also relatively high as shown Table 2. It was found that 12.5% of the subjects exceeded the Japanese TWI⁽⁷⁾ (Fig. 2). Additionally, considering the PTWI of 1.6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per week proposed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives⁽⁴⁾ and the RfD of 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ body weight per d proposed by the US Environmental Protection Agency⁽⁵⁾, 17.4% and 57.5% of our study subjects exceeded these reference points, respectively. Worldwide, the seafood consumption of our country is definitely not high⁽²³⁾, and the level of exposure to MeHg in our study subjects was not high compared with other studies^(1-3,24,25). Nevertheless, there was a group highly exposed to MeHg. Total seafood consumption of the subjects who exceeded the TWI was higher than for other subjects, and large predatory fish consumption, especially, was higher (Student's *t* test: $P < 0.0001$; data not shown). From these results, it could be thought that large predatory fish such as tuna, swordfish and marlin are the main sources of exposure to MeHg in the Japanese.

On the other hand, although containing MeHg, seafood is part of a nutritious diet and a good source of *n*-3 PUFA which are known to be beneficial for the brain in fetal development. In contrast to several studies⁽¹⁻³⁾, no consistent pattern of adverse effects of prenatal MeHg exposure was found in others such as the Seychells

study^(24,25), which focused on nutrients in fish^(26,27). Another large epidemiological study has also suggested the benefits of seafood intake⁽¹¹⁾. If pregnant women

excessively restrict seafood consumption to lessen MeHg intake, there will be a shortage of nutritious substances such as *n*-3 PUFA. Adverse effects of MeHg may depend on the balance between MeHg and beneficial nutritional components in the seafood consumed⁽²⁸⁾.

The main objective of the present study was to confirm the accuracy of the estimated value for MeHg by comparison with biomarkers. The correlation coefficients of the estimated values for T-Hg in RBC and hair were 0.325 ($P < 0.0001$) and 0.305 ($P < 0.0001$), respectively. In other studies, Sanzo *et al.*⁽²⁹⁾ reported that the correlation coefficient between T-Hg intake and T-Hg in RBC for 120 individuals in Spain was 0.36 ($P < 0.005$), Iwasaki *et al.*⁽³⁰⁾ reported one of 0.335 ($P < 0.001$) between T-Hg intake and T-Hg in hair for 154 Japanese women, and Ohno *et al.*⁽³¹⁾ reported a correlation coefficient of 0.551 ($P < 0.01$) between T-Hg intake and T-Hg in hair for fifty-nine Japanese women. Although the sample sizes and significance levels were different among studies, our result of 'about 0.3' was similar to the former two studies.

There are several factors that influence the association between estimated intake values and biomarkers. The first is the uncertainty of the dietary survey method, i.e. the FFQ. Although validity of the information collected by FFQ has been shown by many validation studies^(9,10), this information is not as detailed as that collected by dietary records because it involves a recall bias⁽³²⁾. It has been reported that the FFQ has a tendency of overestimate when there are many food items, and underestimate when there are few food items, compared with a dietary record⁽³²⁾. In the present study, from the large positive intercepts and gentle slopes in Fig. 3, it was found that MeHg intake had a tendency to be overestimated at lower exposure levels and underestimated at higher exposure levels. Another factor is the uncertainty of the database on mercury concentrations in seafood. Iwasaki *et al.*⁽³⁰⁾ reported that the average amount of estimated T-Hg intake determined using the FFQ was 15.3 µg/d (geometric mean), although they used a different database^(33,34) from the one used in our study for calculation. This estimated value is about 2.5 times higher than our result. If the exact amount of seafood consumption can be obtained, the estimated value will vary greatly contingent on the database. The concentration of mercury in

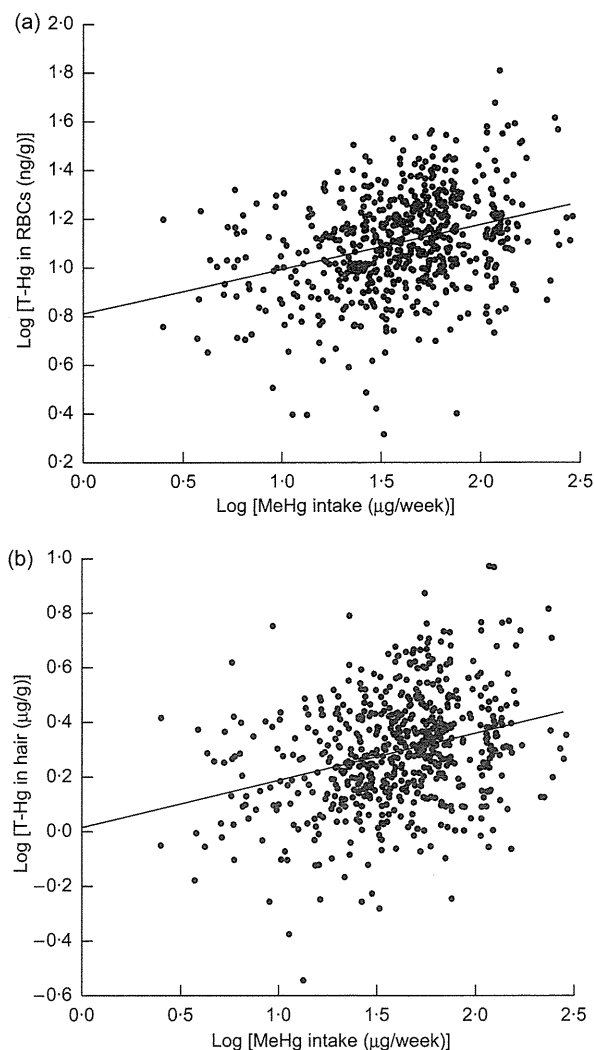


Fig. 3 Correlations between estimated methylmercury (MeHg) intake and total mercury (T-Hg) concentrations in red blood cells (RBC) (a) and hair (b), after log transformation, in 609 pregnant Japanese women enrolled in the Tohoku Study of Child Development. (a) MeHg intake and T-Hg in RBC (ng/g): $Y = 0.805 + 0.187X$ ($r = 0.325$, $P < 0.0001$). (b) MeHg intake and T-Hg in hair (µg/g): $Y = 0.016 + 0.175X$ ($r = 0.305$, $P < 0.0001$)

Table 3 Total mercury (T-Hg) concentrations in red blood cells (RBC) and hair by quartile of estimated methylmercury (MeHg) intake: 609 pregnant Japanese women enrolled in the Tohoku Study of Child Development

Quartile	MeHg intake (µg/week)	n	Log [T-Hg in RBC (ng/g)]		Log [T-Hg in hair (µg/g)]	
			Mean	SD	Mean	SD
1	≤25.5	152	1.01	0.20	0.20	0.20
2	>25.5–42.3	152	1.08	0.20	0.27	0.18
3	>42.3–66.8	152	1.16	0.17	0.36	0.18
4	>66.8	153	1.17	0.21	0.35	0.21
			$P < 0.0001$		$P < 0.0001$	

P values calculated by one-way ANOVA.

fish depends on size, age and the surroundings of the fish⁽¹⁷⁾. To estimate the MeHg intake accurately, a more detailed database that has a sufficient number of samples and considers these factors of concentration variability will be needed.

In conclusion, the correlation coefficient between the estimated MeHg intake based on the FFQ and biomarkers was 'about 0.3'. The accuracy of the estimated value was generally indicated because the association was statistically significant, and at a level similar to other studies^(29,30). Although the estimated value involves the uncertainties mentioned above, it appears that the FFQ is a useful tool for assessment of exposure to MeHg.

Acknowledgements

Sources of funding: This study was supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare (Research on Risk of Chemical Substances) and the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology (Grant-in-Aid for Scientific Research [B]), Japan. *Conflict of interest declaration:* There are no conflicts of interest. *Authorship responsibilities:* K.Y.-S. and H.S. conceived the study design and supervised data analysis. K.N. and K.S. organized the data collection of the cohort study. M.S., T.O. and S.K. carried out the analysis of total mercury. N.K. gave advice about statistical analysis. Finally, K.Y.-S. wrote the manuscript and the other authors critically revised the manuscript. *Acknowledgments:* We thank all the participants of this study.

References

- Grandjean P, Weihe P, White RF, Debes F, Araki S, Yokoyama K, Murata K, Sorensen N, Dahl R & Jorgensen PJ (1997) Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* **19**, 417–428.
- Crump KS, Kjellstorm T, Shipp AM, Silver A & Stewart A (1998) Influence of prenatal mercury exposure upon scholastic and psychological test performance: benchmark analysis of a New Zealand cohort. *Risk Anal* **18**, 701–713.
- Murata K, Weihe P, Renzoni A, Debes F, Vasconcelos R, Zino F, Araki S, Jorgensen PJ, White R & Grandjean P (1999) Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* **21**, 343–348.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (2003) Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, Sixty-first meeting, Rome, 10–19 June 2003, Summary and conclusions. http://www.who.int/entity/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary_61.pdf (accessed September 2008).
- US Environmental Protection Agency (2001) Integrated Risk Information System, Methylmercury (MeHg) (CASRN 22967-92-6). <http://www.epa.gov/iris/subst/0073.htm> (accessed September 2008).
- US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (1999) Toxicological profile for mercury. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp46.pdf> (accessed September 2008).
- Japan Food Safety Commission Secretariat (2005) Food Safety Risk Assessment Related to Methylmercury in Seafood. http://www.fsc.go.jp/english/topics/methylmercury_risk_assessment.pdf (accessed September 2008).
- World Health Organization (1990) *Methylmercury*. *Environmental Health Criteria* no. 101. Geneva: WHO.
- Mouratidou T, Ford F & Fraser RB (2006) Validation of a food-frequency questionnaire for use in pregnancy. *Public Health Nutr* **9**, 515–522.
- Segovia-Siapco G, Singh P, Jaceldo-Siegl K & Sabate J (2007) Validation of a food-frequency questionnaire for measurement of nutrient intake in a dietary intervention study. *Public Health Nutr* **10**, 177–184.
- Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C & Golding J (2007) Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet* **369**, 578–585.
- Oken E, Radesky JS, Wright RO, Bellinger DC, Amarasiwardena CJ, Kleinman KP, Hu H & Gillman MW (2008) Maternal fish intake during pregnancy, blood mercury levels, and child cognition at age 3 years in a US cohort. *Am J Epidemiol* **167**, 1171–1181.
- Nakai K, Suzuki K, Oka T *et al.* (2004) The Tohoku Study of Child Development: a cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med* **202**, 227–237.
- Date C, Yamaguchi M & Tanaka H (1996) Development of a food frequency questionnaire in Japan. *J Epidemiol* **6**, Suppl. 3, S131–S136.
- The Japan Ministry of Health, Labor and Welfare (2005) Mercury concentrations in seafood. <http://www-bm.mhlw.go.jp/shingi/2005/08/dl/s0812-3a1.pdf> (accessed September 2008).
- Honda S, Hylander L & Sakamoto M (2006) Recent advances in evaluation of health effects on mercury with special reference to methylmercury – a minireview. *Environ Health Prev Med* **11**, 171–176.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization (2004) Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series: 52. Prepared by the Sixty-first meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). <http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/924166052X.pdf#search='Safety%20evaluation%20of%20certain%20food%20additives%20and%20contaminants'> (accessed September 2008).
- Berglund M, Lind B, Björnberg KA, Palm B, Einarsson Ö & Vahter M (2005) Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. *Environ Health* **4**, 20.
- Yamamoto R & Suzuki T (1978) Effects of artificial hair-waving on hair mercury values. *Int Arch Occup Environ Health* **42**, 1–9.
- Dakeishi M, Nakai K, Sakamoto M *et al.* (2005) Effects of hair treatment on hair mercury – the best biomarker of methylmercury exposure? *Environ Health Prev Med* **10**, 208–212.
- Ohba T, Kurokawa N, Nakai K, Shimada M, Suzuki K, Sugawara N, Kameo S, Satoh C & Satoh H (2008) Permanent waving does not change mercury concentration in the proximal segment of hair close to scalp. *Tohoku J Exp Med* **214**, 69–78.
- Akagi H & Nishimura H (1991) Specification of mercury in the environment. In *Advances in Mercury Toxicology*, pp. 3–76 [T Suzuki, I Nobumasa and TW Clarkson, editors]. New York: Plenum Press.

23. Food and Agriculture Organization of the United Nations (2008) FAOSTAT. <http://faostat.fao.org/site/291/default.aspx> (accessed September 2008).
24. Davidson PW, Myers GJ, Cox C *et al.* (1998) Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* **280**, 701–707.
25. Myers GJ, Davidson PW, Cox C *et al.* (2003) Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* **361**, 1686–1692.
26. Myers GJ, Davidson PW & Strain JJ (2007) Nutrient and methyl mercury exposure from consuming fish. *J Nutr* **137**, 2805–2808.
27. Bonham MP, Duffy EM, Wallace JMW, Robson PJ, Myers GJ, Davidson PW, Clarkson TW, Shamlaye CF & Strain JJ (2008) Habitual fish consumption does not prevent a decrease in LCPUFA status in pregnant women (the Seychelles Child Development Nutrition Study). *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **78**, 343–350.
28. Mahaffey KR (2004) Fish and shellfish as dietary sources of methylmercury and the ω -3 fatty acids, eicosahexaenoic acid and docosahexaenoic acid: risks and benefits. *Environ Res* **95**, 414–428.
29. Sanzo JM, Dorronsoro M, Amiano P, Amurrio A, Aguinagalde FX & Azpiri MA (2001) Estimation and validation of mercury intake associated with fish consumption in an EPIC cohort of Spain. *Public Health Nutr* **4**, 981–988.
30. Iwasaki Y, Sakamoto M, Nakai K, Oka T, Dakeishi M, Iwata T, Satoh H & Murata K (2003) Estimation of daily mercury intake from seafood in Japanese women: Akita Cross-Sectional Study. *Toboku J Exp Med* **200**, 67–73.
31. Ohno T, Sakamoto M, Kurosawa T, Dakeishi M, Iwata T & Murata K (2007) Total mercury levels in hair, toenail, and urine among women free from occupational exposure and their relations to renal tubular function. *Environ Res* **103**, 191–197.
32. Tsubono Y & Hisamichi S (2001) *Nutritional Epidemiology*. Tokyo: Nankodo Press.
33. Yamamoto I, Matsuda K & Sato C (1990) *Contents of Heavy Metals in Seafood Along the Coast of Hokkaido*. Sapporo: Hokkaido Institute of Public Health.
34. Nakagawa R, Yumita Y & Hiromoto M (1997) Total mercury intake from fish and shellfish. *Chemosphere* **35**, 2909–2913.

特集

第78回日本衛生学会
公募シンポジウム10『環境と子どもの健康に関するコホート研究の現状と課題』

東北コホート調査とばく露評価

仲井 邦彦^{*1}, 中村 朋之^{*2}, 村田 勝敬^{*3}, 佐藤 洋^{*1}

^{*1} 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

^{*2} 宮城県保健環境センター

^{*3} 秋田大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

Tohoku Study of Child Development and Exposure Assessment

Kunihiko NAKAI^{*1}, Tomoyuki NAKAMURA^{*2}, Katsuyuki MURATA^{*3} and Hiroshi SATOH^{*1}

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

^{*2}Miyagi Prefectural Institute of Public Health and Environment

^{*3}Department of Environmental Health Sciences, Akita University Graduate School of Medicine

Abstract Dioxins, polychlorinated biphenyls (PCBs), and organochlorine pesticides are bioaccumulative chemicals that are considered to be toxic contaminants. These chemicals are classified as persistent organic pollutants (POPs). We have started a prospective cohort study to examine the effects of perinatal exposure to these chemicals as well as methylmercury on neurobehavioral development in Japanese children. In this article, the method and the consequence of exposure assessment were described. The concentrations of POPs in maternal blood, cord blood, and breast milk were determined by high-resolution gas chromatography-high-resolution mass spectrometry. In breast milk samples, *p,p'*-DDE was the predominant pollutant, total PCB and β -HCH being the other major constituents. Mirex and major toxaphenes were also detected in all samples even though these chemicals have never been used in Japan. Simple correlation analysis showed high correlations among the three sample materials, indicating that there was a high degree of consistency of chemicals in the body. Major chemicals were also intercorrelated with other chemicals in either of the three sample materials. These findings indicate the presence of coexposure to multiple POPs. Multiple regression analysis indicated that the concentrations of PCBs were affected by the age of mother, parity, and maternal fish intake. These results are informative in terms of considering the strategy to reduce the body burden of POPs in females. The chemical analysis were performed by two different institutes. Multiple regression analysis also showed that the result of chemical analysis was affected significantly by the difference in analyzing institute. This finding suggest the importance of consistency in chemical analysis and the necessity for quality and accuracy control using reference materials.

Key words: cohort study (コホート調査), exposure assessment (ばく露評価), methylmercury (メチル水銀), PCB (ポリ塩化ビフェニル), POPs (残留性環境汚染物質)

A. はじめに

ダイオキシン類, ポリ塩化ビフェニル (PCB) および有機塩素系農薬は, 環境中における難分解性, 長距離移動性および生物蓄積性などを有する有害性の高い有機汚染物質として, 残留性環境汚染物質 (Persistent Organic Pollutants, POPs) と定義され, 地球規模でのモニタリングや発生源対策などが進められている。これらの化学物質は食物連鎖を通して生物濃縮され, ヒトは主に食事を

受付 2008 年 10 月 16 日, 受理 2009 年 1 月 14 日
Reprint requests to: Kunihiko NAKAI
Department of Environmental Health Sciences, Tohoku University
Graduate School of Medicine, 2-1 Seiryomachi, Aoba-ku, Sendai
980-8575, Japan
TEL: +81(22)717-8105, FAX: +81(22)717-8106
E-mail: nakaik@ehs.med.tohoku.ac.jp

介してばく露を受けることとなり、その健康への影響が懸念されている。特に、母体に蓄積した POPs は、胎盤または母乳を介して胎児または乳児に移行することが知られている。胎児期および乳児期は中枢神経系の発生、成長過程にあたり、化学物質ばく露に対して感受性が高いと考えられ、POPs に対する標的集団の一つは、胎児および新生児と懸念される (1)。実際に、胎児期または新生児期における PCB ばく露に関連して、神経行動学的な発達への影響 (2-6) や免疫学的な影響 (7) が報告されており、さらに、有機塩素系農薬またはその代謝物についても DDE (8, 9) や HCB (10) の胎児期ばく露と児の神経行動学的指標との間に関連性が報告されている。

さらに、魚を多食する食習慣を持つ集団では、メチル水銀に対するばく露も少なくない (11)。メチル水銀はかつて水俣病の原因となったことで知られるが、現在でも水銀は火山活動等を通して環境中に放出され、生態系の中でメチル化され、食物連鎖により魚に蓄積する。このためヒトは魚摂取を介して低レベルながら長期にわたるばく露を受ける。胎児期における低レベルのメチル水銀ばく露の影響については、関連性があるとする報告 (12) と、影響は必ずしも一貫したものではないとする報告 (13) があり、一致したものではない。いずれにしても、このように魚を介してヒトは POPs およびメチル水銀によるばく露を受けることとなる。その健康リスクについて、わが国で独自に疫学的調査を行う必要があると考えられる。

このような背景から、我々は、胎児期および新生児期における POPs およびメチル水銀によるばく露の影響を明らかにするため出生コホート調査 (以後、東北コ

ホート調査) を進めている。本稿では、東北コホート調査の概要を述べるとともに、POPs によるばく露の影響について先行する疫学研究を引用しつつ、ばく露指標に関する分析結果について報告する。なお、PCB についてはすでに多くの先行研究があり (14)、そのばく露評価に焦点を絞った総説も報告されている (15, 16)。東北コホートの PCB およびダイオキシン類についてはすでに報告済みであり (17)、本稿では POPs に焦点をあてる。

B. 東北コホート調査の概要

東北コホート調査は、POPs およびメチル水銀といった環境由来化学物質による胎児期および新生児期ばく露と出生児の成長と発達との関連性を明らかにするために計画された前向き出生コホート調査である (18)。図 1 に全体的な流れを示す。

登録作業は、2001年1月から2003年9月の期間に、宮城県都市部の二つの医療機関の協力を得て妊娠 22 週以降の妊婦を対象に実施した。登録に際して、甲状腺疾患、糖尿病、精神疾患などの既往がなく、不妊治療による妊娠ではないこと、さらに日本語を母国語とすることを条件とした。児については先天奇形がなく健康であり、単胎、妊娠期間 36 から 42 週、体重 2,400 g 以上を条件とした。インフォームド・コンセントについては、大学から派遣した看護師などから説明を行った後に、書面による同意を得て実施した。

子どもの成長と発達を追跡するため、プラゼルトン新生児行動評価 (生後 3 日目)、Fagan Test of Infant Intelligence (視覚再認検査, 7ヶ月)、Bayley Scales of Infant Devel-

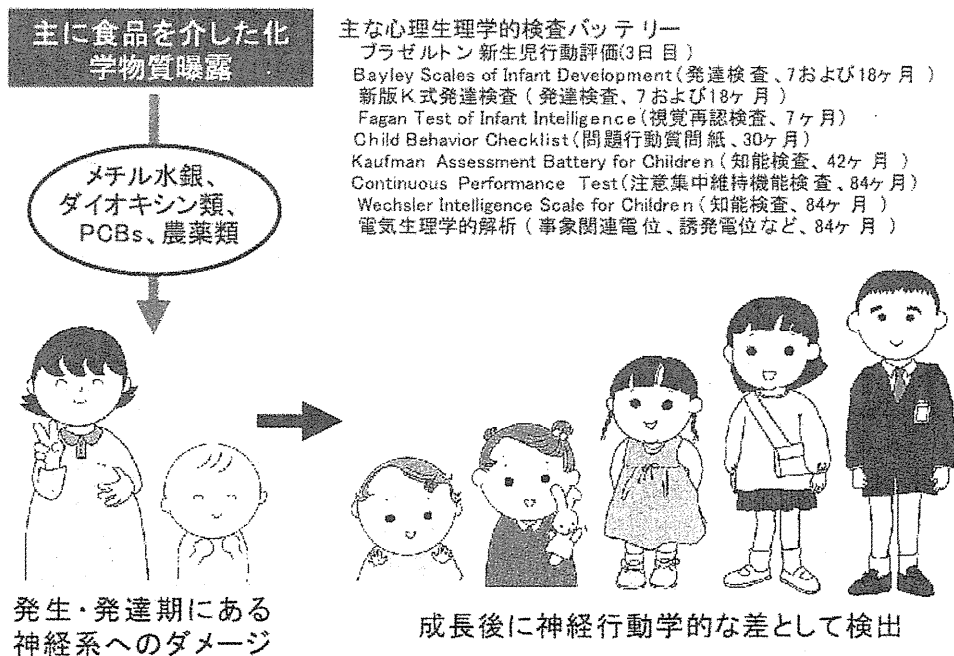


図1 東北コホート調査の概要

opment (BSID) および新版 K 式発達検査 (いずれも発達検査, 7 および 18ヶ月), Child Behavior Checklist (問題行動質問票, 30ヶ月), および Kaufmann Assessment Battery for Children (K-ABC, 知能検査, 42ヶ月) をこれまでに実施した。さらに, S-M 社会生活能力検査および Vineland Adaptive Behavior Scales (不適応行動質問票, 66ヶ月), Wechsler Intelligence Scale for Children (知能検査), Boston Naming Test (語彙検査), Continuous Performance Test (注意集中維持機能検査), CATSYS (重心動揺検査など), 心拍変動, 脳波検査 (聴覚誘発電位および事象関連電位, 以上 84ヶ月) などを実施中である。

交絡要因として, 母親の食物摂取頻度調査 (FFQ), 育児環境調査, 社会経済的環境調査を実施するとともに, 母親 IQ, 母親の喫煙と飲酒習慣, 授乳期間などに関するデータを収集した。FFQ については出産後に半定量式食物摂取頻度調査として実寸法師 (第一出版) および魚摂取に関する独自項目を追加した質問票により実施し, 母親の魚摂取量を算出した。母親 IQ の測定は Raven's Standard Matrices により実施し, 素点による解析を行った。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。

POPs のばく露評価を目的とし, 母体血 (妊娠 28 週頃), 臍帯血および母乳 (出産後 1ヶ月) を収集した。血液はヘパリンを用いて採取し, 化学分析まで全血を -80°C で凍結保存した。これまでに臍帯血 PCB 全異性体分析を行うとともに, 一部の臍帯血, 母体血および母乳について POPs 分析を実施した。メチル水銀のばく露評価として, 出産時の母親毛髪総水銀, ならびに臍帯血および母体血の総水銀およびメチル水銀分析を実施した。さらに, 母体血および臍帯血については, 甲状腺刺激ホルモンおよび甲状腺ホルモンの測定を行った。

化学分析は, 母体血 ($n=49$), 臍帯血 ($n=68$) および母乳 ($n=68$) でダイオキシン類, ドリン類, クロルデン類, DDT 類, ヘプタクロル類, ヘキサクロルベンゼン (HCB), ヘキサクロロシクロヘキサン類 (HCH), Mirex およびトキサフェン類の分析を行った。さらに, 臍帯血では PCB 全異性体分析を 466 件で実施した。化学分析は高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (HRGC-HRMS) により実施した (17)。試料を秤量後にクリーンアップスバイクを添加し, 脂質分を抽出した。粗脂肪分を秤量後, n -ヘキサンに再溶解し, 多層シリカゲルクロマトグラフにより精製を行い HRGC-HRMS での分析に用いた。以上の POPs 化学分析のうち, PCB 全異性体分析の作業は, 2つの民間分析機関に委託して実施した。

調査にあたって, 東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画を提出し承認を得るとともに, 長期間にわたる調査であることから, 調査期間の更新または子どもの成長に伴う検査方法の具体化に伴う研究計画追加のため, 必要に応じて追加申請を行って調査を進めている。

C. POPs について

これまでに母体血, 臍帯血および母乳の一部の試料で POPs 分析を行うとともに, 臍帯血については PCB 全異性体分析を実施した。その分析結果について, 1) POPs については母乳の濃度を例にばく露の全体を概観するとともに, 2) 多種の化学物質による複合ばく露, 3) 試料媒体間の関連性について述べる。さらに, 4) PCB については母親年齢, 出産数, および魚摂取量との関連性, 5) 化学分析の精度管理, について述べる。解析対象の基本属性を表 1 に記載した。統計解析に際して, POPs 濃度および母親魚摂取量は正規分布によらないため, 対数変換して解析に用いた。PCB 濃度に関連する要因を検討するため重回帰分析を行った。説明変数としては, 出産時の母親年齢, 出産順位, 妊娠中の喫煙習慣, 飲酒, 母親の魚摂取量に加え, 実際の化学分析作業を事情により 2社で行ったため, 分析機関の別を追加した。統計解析は JMP v5.1.2 による。

1) 母乳 POPs 濃度

母乳中の各化学物質の濃度を表 2 に示した (出産回数で階層化した結果を並記)。DDE の濃度が高いことが特徴であり, DDT 濃度も高い値であった。DDT は 1971 年 5 月に農業登録が失効, 1981 年に化審法第一種特定化学物質に指定され製造と輸入も禁止された有機塩素系農薬であり, 近年は使用されていない。未だに生体試料中の主要な環境由来汚染物質であるということは, DDT および DDE の環境残留性, 生物濃縮の特徴をあらためて示唆する結果と考えられた。さらに, 国内では農業登録や使用履歴がない有機塩素系農薬であるトキサフェンの代謝物 (Parlar-50 など) が見いだされ, 濃度は必ずしも高くはないものの, 主要代謝物である Parlar-50 は測定を実施した全試料で検出されたことが着目された。トキサフェンによるヒトのばく露経路については, 汚染された食品の輸入, 大気を介したわが国への長距離移動などが推測された。トキサフェンは北米で環境汚染が注目されるとともに (19), わが国の近隣では, 少なくとも中国において製造と使用が報告されている (20)。

2) 多種の化学物質による複合ばく露

POPs として分類される化学物質は, 難分解性および脂溶性という共通の特性を有しており, 環境中における生物濃縮も同じように様起こると考えられる。このため魚には多種の化学物質が重複して蓄積し (21, 22), わが国のような魚を多食する集団では, 多種の化学物質に同時にばく露されることが予想される。この複合ばく露の状況を把握するため, 母乳 POPs 分析結果から総 PCB, *trans*-Nonachlor, *p,p'*-DDE, Dieldrin, *cis*-Heptachloroepoxide, HCB, β -HCH および Parlar-50 を選び, 各化学物質間の関連性を解析した。

表1 PCB全異性体分析の対象者の基本属性

		N	%	平均±SD または 中央値 (最小-最大)
出産時年齢 (年)		466		31.3±4.4
母親教育歴 (年) ¹	≤12	118	25.4	
	>12	346	74.6	
喫煙	喫煙歴なし	371	79.6	
	妊娠で止めた	64	13.7	
	妊娠中も喫煙	31	6.7	
妊娠中の飲酒習慣	なし	353	75.8	
	あり	113	24.2	
魚摂取量 (g/kg 体重 / 年) ¹		465		391.8 (0-2779)
在胎週数 (週)		466		39.6±1.3
出産順位	第1子	243	52.1	
	第2子以降	223	47.9	
分娩形態	経膈分娩	399	85.6	
	帝王切開	67	14.4	
出生体重 (g)		466		3080±331
身長 (cm)		466		49.1±1.8
頭囲 (cm)		466		33.6±1.3
性	男児	244	52.4	
	女児	222	47.6	
アプガースコア (1min) ¹		465		8 (1-10)

¹ 欠損値あり

表2 母乳中 POPs 濃度と出産回数との関連

	全体		
	中央値 (Min-Max)	第1子	第2子以降
TEQ	17.4 (4.2-45.3)	21.0 (10.3-45.3)	13.0 (4.2-31.8)
PCBs	102 (31-274)	112 (56-274)	91 (31-191)
<i>trans</i> -Nonachlor	22.5 (6.6-101)	26.9 (13.2-66.9)	16.3 (6.6-101)
<i>p,p'</i> -DDE	143 (32-331)	154 (68-323)	120 (32-331)
<i>p,p'</i> -DDT	7.6 (2.3-19.4)	8.1 (3.0-19.4)	7.0 (2.3-16.2)
Dieldrin	4.3 (2.1-17.5)	4.3 (2.4-10.4)	4.3 (2.1-17.5)
<i>cis</i> -Heptachloroepoxide	4.5 (1.8-24.1)	5.2 (2.8-24.1)	4.1 (1.8-9.6)
HCB	16.4 (6.9-37.3)	20.6 (9.9-37.3)	14.6 (6.9-27.8)
β-HCH	49.0 (11.5-214)	63.3 (15.5-214)	32.8 (11.5-138)
Mirex	0.74 (0.17-1.9)	0.77 (0.36-1.6)	0.71 (0.17-1.9)
Parlar-50	3.2 (1.3-12.5)	3.5 (1.3-12.5)	2.8 (1.4-6.4)

n = 68. ng/g-fat (TEQはpg-TEQ/g-fat)

化学物質相互間の単相関係数を表3に、また総PCBとその他の化学物質との散布図を図2に示した。ほとんどの組み合わせで統計学的に有意な相関関係が観察され、中でも総PCBは全ての化学物質と高い関連性が認められた。以上の結果は、POPsに分類される多様な化学物質による複合的なばく露を示唆する。同様な結果は母体血および臍帯血でも確認された(結果は示さず)。

化学物質の複合ばく露は、健康影響が見られた場合にその原因となる物質の特定を困難にすると考えられ、さらに統計学的には多重共線性の問題を提起する(16)。これまでにPCBばく露と小児神経発達との関連性を示す研究結果が報告され、PCB自体に207種もの異性体があることから、どの異性体(またはその代謝物)に有害性

があるのか議論されているところであるが、POPsも多様な化学物質から構成されていることから、同様な議論が想定される。例えば、今回の分析結果では、PCBはParlar-50と高い相関を示し、Parlar-50をPCBばく露の代替指標として用いることさえも不可能ではないように思われる。ある単一の化学物質のみを分析し、発達指標などとの関連性を解析し、統計学的に有意な関係が見いだされた場合、発達の遅れをその化学物質によるばく露に起因すると結論することがあるかもしれない。しかし、複合ばく露がある場合は、真の原因物質は分析した化学物質ではなく他に存在しているかもしれない。メキシコにおける出生コホート調査では、母体血DDEの分析が行なわれ、妊娠初期のDDE濃度が1歳までの発達指数(BSID)

表3 母乳中 POPs 相互の相関係数

	TEQ	PCB	<i>trans</i> -Nonachlor	<i>p,p'</i> -DDE	Dieldrin	<i>cis</i> -HCE	HCB	β -HCH	Parlar-50
TEQ	1.000								
PCB	0.870**	1.000							
<i>trans</i> -Nonachlor	0.803**	0.789**	1.000						
<i>p,p'</i> -DDE	0.735**	0.778**	0.605**	1.000					
Dieldrin	0.309*	0.391**	0.387**	0.208	1.000				
<i>cis</i> -Heptachloroepoxide	0.499**	0.511**	0.522**	0.381**	0.492**	1.000			
HCB	0.904**	0.797**	0.756**	0.707**	0.296*	0.551**	1.000		
β -HCH	0.714**	0.633**	0.525**	0.710**	0.128	0.447**	0.692**	1.000	
Parlar-50	0.662**	0.782**	0.711**	0.539**	0.533**	0.638**	0.662**	0.456**	1.000

Pearson's r.
n=68. * p<0.05, ** p<0.01.
cis-HCE, *cis*-Heptachloroepoxide.

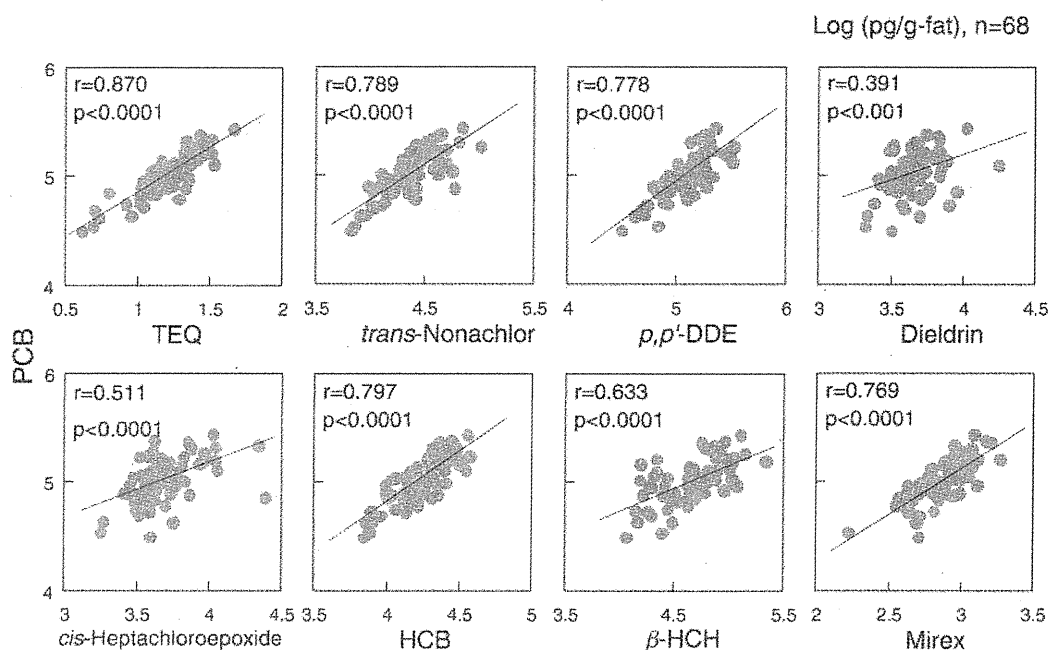


図2 母乳の総 PCB とその他の化学物質との関連性

に密接に関連することが報告されている (9)。メキシコでは最近までマラリア対策で DDT が用いられてきたが、DDT またはその代謝物である DDE の有害性を示唆する報告であるものの、メキシコの調査では DDE 以外の分析は行われていない。DDE を原因物質と結論していいのか議論のあるところである。相関関係から因果関係を論じることが困難な一つの事例と考えられた。

一方、スペインで行なわれている出生コホート調査では、臍帯血 PCB, HCB, DDT および DDE の化学分析を実施し、生後1歳では DDE が発達指標 (BSID) と関連し (8)、生後4歳でも DDE が発達指標 (McCarthy Scales of Children's Abilities) と (23) 関連するものの、HCB が ADHD スコア (教師によるスコアで、The California Preschool Social Competence Scale および ADHD-DSM-IV による採点) と関連したことが報告されている (10)。ADHD

スコアについては、説明変数として PCB, DDE および DDT を考慮しても HCB のみが有意な関連性が見られたことから、ADHD 傾向を示す要因として HCB ばく露が強調されている。化学物質の間に共線性があることが示唆されており、統計学的な扱いについて疑問が残るものの、化学物質によって関連性が示された目的変数が異なることから、因果関係に踏み込んだ議論が行なわれている。以上の先行研究から読み取れるものとして、単一の化学物質のみではなく POPs 全般について広い視野で検討を行う必要があること、さらに相関関係の大きさの差、目的変数 (発達指数) との関連性の違い、などから因果関係に関するヒントが得られることが示唆される。そしてそのためには、多種の化学物質から構成される POPs 全体について化学分析を行うことが必要と考えられる。

なお、メキシコの出生コホート疫学では、妊娠前の

表4 主な POPs の媒体間の相関係数

	母乳								
	TEQ	PCB	<i>trans</i> -Nonachlor	<i>p,p'</i> -DDE	Dieldrin	<i>cis</i> -HCE	HCB	β -HCH	Parlar-50
母体血	0.936	0.927	0.959	0.920	0.878	0.928	0.921	0.844	0.918
臍帯血	0.793	0.778	0.871	0.837	0.821	0.800	0.879	0.798	0.778

Pearson's r.

n = 68 for Breast milk and cord blood.

n = 49 for breast milk and maternal blood.

いずれも $p < 0.001$

女性を登録し、妊娠前、妊娠初期、中期および後期の母親末梢血を採取し DDE を解析した。その結果、妊娠初期の DDE のみが児の発達指標と関連したことから、妊娠初期のばく露の影響を強調するものとなっている。妊娠初期の血液試料の入手は疫学的な調査ではなかなか困難な作業であるが、ばく露評価を目的とした採血のタイミングについて重要な問題提起となっていることを補足したい。

3) 試料媒体間の関連性

東北コーホートでは、POPs 分析用の試料として、母体血 (妊娠 28 週頃)、臍帯血 (出産時) および母乳 (出産 1ヶ月後) を収集した。この3つの試料媒体間について、各化学物質濃度の関連性を表4に示した。3つの試料媒体の採取時期は一致しないものの、多くの化学物質で媒体間に高い相関係数が認められた。PCB もしくはダイオキシン類については、同様な現象がこれまでに報告されている (17, 24)。先行研究では、臍帯血または出産前の母体血の濃度から胎児期におけるばく露を推定し、一方で母乳濃度 (もしくは母乳濃度と授乳期間) から、出生後のばく露を推定することが試みられている (25)。試料媒体間の化学物質濃度には表4のように高い一致性が観察され、そのような単純な区分が可能かは疑問のあるところと考えられた。

オランダにおける出生コホート調査では、母体血 (出産 1ヶ月前)、臍帯血および母乳 (出産 2週間後) の総 PCB (IUPAC #118, #138, #153 および #180 の和)、ならびに母乳 TEQ が計算された。母乳濃度は脂肪重量当たりの表記であるが、血液試料中の脂肪濃度は測定されていないため、母体血および臍帯血中濃度は重量当たりの表記とした。発達指標との関連では、母乳 PCB および TEQ は新生児の神経行動学的指標 (Prechtl neurological examination) と関連したものの、母体血および臍帯血 PCB との関連性は見いだされなかった (26)。出生後ばく露の重要性を示唆する可能性も否定できないが、母乳の PCB または TEQ 濃度は高く、分析も容易であることから分析精度が向上し、結果的に母乳濃度が胎児のばく露レベルを正確に反映したためとする解釈も可能である (16)。実際、生後 42ヶ月の発達指標である K-ABC の結果と関連したのは母体血 PCB であり、母乳 PCB または TEQ 濃度

と授乳期間から算出した出生後ばく露との関連性は認められなかった (27)。以上から、オランダの出生コホート調査の結果は、主に胎児期ばく露の重要性を強調するものとなっている。

一方、ドイツにおける出生コホート調査では、臍帯血および母乳 PCB (出産後 2週間) をばく露指標として用いた (#138, #153 および #180 の和)。生後 7-42ヶ月に測定された発達指標と関連したのは母乳 PCB であり、臍帯血 PCB との間に関連性は観察されなかった (5)。このため、胎児期ばく露の重要性を否定するものではないものの、出生後の母乳を介したばく露の影響を強調する結果となっている。オランダとドイツで行われた調査結果は、どの時期のばく露の影響が大きいかを巡って結果は一致していない。その理由は不明であるが、可能性の一つとして、これらの疫学調査における化学分析はいずれも 1990 年代に行なわれたものであり、臍帯血など試料量が限られ、濃度も比較的低濃度の試料での分析では解析に堪えうる分析精度が確保されていなかったことも考えられる。これまでに出生コホート研究で臍帯血 PCB の全異性体分析を行った先行研究はなく、東北コーホート調査における PCB の分析結果と発達指標との関連性について今後解析する予定である。

4) 母親年齢、出産数および魚摂取量との関連性

POPs の生体内半減期は長く、年齢とともに体内負荷量は増加する (28-32)。胎盤および母乳を介して胎児または新生児に移行するため、出産回数が多く授乳歴が長いほど体内負荷量が減ると考えられている (28-30)。ばく露源の一つは魚摂取と考えられ、魚摂取量と正の相関があることが示されている (28, 32-34)。

母乳の POPs 濃度について、表2に出産歴別の濃度、表5に出産歴別に出産年齢、母親魚摂取量との関連性を整理した。初産において Dieldrin を除く化学物質で高い値が示され、出産歴を有すると体内負荷量が減少することが示された。出産歴別の解析では、出産時年齢は多くの化学物質で正相関が示され、年齢とともに増加する傾向が確認された。一方、魚摂取量については、出産歴別に解析しても有意な関連性は認められなかった。

一方、PCB については臍帯血で 466 件の分析を終えている。そこで、母親出産時年齢、出産順位、妊娠中の喫

表5 母乳中 POPs と出産年齢、魚摂取量の関連

	出産年齢				魚摂取量			
	第1子		第2子以降		第1子		第2子以降	
	相関 r	p	相関 r	p	相関 r	p	相関 r	p
TEQ	0.241	ns	0.186	ns	-0.130	ns	0.210	ns
PCBs	0.404	0.02	0.345	0.05	-0.111	ns	0.085	ns
<i>trans</i> -Nonachlor	0.057	ns	0.170	ns	-0.017	ns	0.227	ns
<i>p,p'</i> -DDE	0.479	0.004	0.173	ns	-0.113	ns	0.213	ns
<i>p,p'</i> -DDT	0.118	ns	0.121	ns	-0.112	ns	0.141	ns
Dieldrin	0.263	ns	0.233	ns	-0.121	ns	0.015	ns
<i>cis</i> -Heptachloroepoxide	0.196	ns	0.398	0.02	-0.164	ns	-0.130	ns
HCB	0.248	ns	0.087	ns	-0.276	ns	0.201	ns
β -HCH	0.566	<0.001	0.242	ns	0.061	ns	0.092	ns
Mirex	0.377	0.03	0.547	<0.001	0.091	ns	-0.112	ns
Parlar-50	0.205	ns	0.215	ns	-0.033	ns	0.211	ns

n=68. ng/g-fat (TEQはpg-TEQ/g-fat)

煙習慣、飲酒、魚摂取量および分析機関の別を説明変数として、臍帯血同族体を目的変数とする重回帰分析を行った(表6, 説明変数に欠損値がありn=463)。出産時年齢および出産順位はいずれも塩素数3以上の同族体でそれぞれ正の相関および負の相関が示され、これまでの報告と一致する結果となった。魚摂取量についても、塩素数3以上の同族体で正の相関が観察され、魚摂取量が寄与することが示された。なお、化学分析は2つの分析機関で実施しており、分析数が多い分析機関だけの分析結果でも同様な結果となった(n=403, 結果は示さず)。

摂取量が体内からの排泄量を上回る場合に、年齢との正相関が観察されると考えられる。POPsの体内半減期については、脂溶性であることから比較的長いと考えられ、比較的よく調べられているPCBについて異性体にもよるが概ね2-6年とされ、体内負荷量が低いほど半減期は長いとされている(35)。セブソにおいて計測されたdioxinの生体内半減期も、18歳未満では1.6年、18歳以上では3.2年であった(36)。今回の解析で観察された年齢との正の相関は、多くの化学物質で食事を介したばく露が引き続き継続していることを示唆する結果と考えられた。

女性における体外排出の重要な経路は、胎盤もしくは母乳を介した児への移行である。特に量的には授乳による低減が大きいと考えられ(37)、今回の解析でも出産歴と関連したものと考えられた。

魚摂取量については、臍帯血PCBの塩素数3以上の同族体で正の関連性が認められた。PCBの同族体ごとに見ると、塩素数4-6の同族体で標準化偏回帰係数が高く、さらに塩素数が増えると関連性が弱くなる傾向が見られた。ただし、PCBと魚摂取量の関連性は予想した程の強さではなく、魚摂取に関する質問票の精度、消費している魚の種類、大きさ、産地ごとで汚染レベルが必ずしも一致しないことなどがその要因の一つとも考えられたが、実際に妊婦を対象とした先行研究でも、化学物質の

体内負荷量と魚摂取量との間に関連性を認めないか(30)、認めても関連性が小さいことが多い(34, 38)。妊娠もしくは妊娠可能な女性のPOPs体内負荷量を低減しようとした場合、年齢や出産歴は制御することはできない。このため体内負荷の低減には魚摂取量が鍵を握ると考えられるが、今回の分析結果からは魚摂取量とPCB体内負荷量の関連性はそれほど大きいものではなく、妊娠期間中の短期間、魚摂取量を制限してもPOPs体内負荷量の低減はそれほど期待できないことも示唆された。POPsの主要なばく露源は魚であることは間違いないと推測される。妊娠女性のPOPs体内負荷量と魚摂取に関する情報、特に魚の種類や大きさについて、さらに詳しく調査し検討する必要があると考えられた。

なお、PCB同族体ごとの健康リスクについて、米国オンタリオ湖周辺で進められているOswegoの出生コホート調査から興味ある知見が報告されている。この調査では臍帯血および母乳PCBの同族体分析を実施し、塩素数ごとにカテゴリー化し低度塩素化PCB(塩素数1-3)、中等度塩素化PCB(塩素数4-6)および高度塩素化PCB(7-9)の3指標をばく露指標として用いた。このうち臍帯血の高度塩素化PCBのみが児の発達指標などと関連することから、塩素数の多いPCBに有害成分が含まれていることを主張している(4, 6)。

5) 化学分析結果の信頼性

POPs分析は、HRGC/HRMSなど高分解能・高感度機器分析を必要とするため、民間の分析専門機関に委託して実施した。複数年度にまたがる分析であり、入札などの事情により二つの分析機関で分析が行われた。このため臍帯血PCBの重回帰分析に際しては分析機関の別を説明変数として追加した(表6)。その結果、PCBの全ての同族体で分析機関が有意な要因として影響することが示され、特に塩素数が少ない同族体で顕著であった。

今回の分析では、同一試料ではなく異なった試料を別

表6 臍帯血 PCB 同族体と母親出産時年齢, 出産回数, 魚摂取量および分析機関 (標準化偏回帰係数)

	PCB									
	Mo	Di	Tr	Te	Pe	Hx	Hp	Oc	No	De
分析機関	0.42	-0.54	-0.40	-0.23	-0.9	-0.09	-0.10	-0.12	-0.12	-0.09
p	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.03	0.04	0.03	0.005	0.006	0.03
出産時年齢	0.00	0.06	0.20	0.32	0.26	0.33	0.41	0.53	0.48	0.43
p	ns	ns	<.0001	<.0001	0.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001
出産回数	0.04	0.02	-0.20	-0.33	-0.32	-0.34	-0.28	-0.18	-0.11	-0.04
p	ns	ns	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001	0.02	ns
魚摂取量	0.03	-0.03	0.09	0.15	0.16	0.14	0.13	0.12	0.13	0.10
p	ns	ns	0.04	0.0006	0.0004	0.002	0.003	0.003	0.003	0.02

臍帯血 PCB (pg/g-fat) について、塩素数ごとの同族体の値を計算し、出産時年齢、出産回数 (初産とそれ以外で2値化)、魚摂取量 (体重当たりの魚摂取量) および分析機関の別 (A社406, B社60, 名義変数) の標準化偏回帰係数を示した。この外に母親の喫煙習慣 (非喫煙, 妊娠をやめた, または妊娠中喫煙) および飲酒 (なし/あり) を説明変数として用いた。PCB濃度および魚摂取量は対数変換した。説明変数の一部に欠損値があり n=463。

の分析機関で測定を実施したため、たまたま濃度が偏った試料が配布された可能性は否定できないものの、分析機関の違いによる系統的な誤差の存在が強く疑われる結果と考えられた。この原因については明らかではなく、同一試料を両分析機関に配布して比較するなどの作業が必要と考えている。なお、今回、委託先を入札などで決定する前提として、検出下限値、定量下限値、回収率、分析再現性など、精度管理として求められる最小限の項目の条件設定を行った。分析後の総括でも、各分析機関ごとの下限値、回収率、分析再現性など良好な成績であり、各分析機関の内では正確な分析が行なわれたものと考えられる。今回の結果はあくまでも分析機関の間に存在する系統的な誤差によるものと判断された。

分析結果の信頼性を確保する上で、まず分析機関の間に見られる系統的な誤差の程度を知ることが前提であり、そのためには標準試料などを用いた比較が必要と考えられた。例えば、ラウンドロビン品質アセスメントなどが有用と思われる。ただし、このような系統的な誤差は、分析機関が異なれば多少ともつきまとう問題点と考えられる。さらに、許容される誤差は研究目的によっても異なる。一般の集団を対象とした疫学調査では、ばく露レベルは決して高くはない。その中での正確な比較を行うためには、分析値の信頼性、データの連続性などを確保することが重要と考えられる。特に、オランダやドイツにおける調査事例からは、分析値の精度が解析上で重要な鍵となることも示唆されている通りである。しかしながら、近年は予算執行上で単年度ごとの入札が求められ、年度ごとに分析機関が変更となるような事態も見られる。この課題は、サンプル数が多く単年度では分析を終了できない出生コホート調査のみならず、環境中 POPs モニタリングのように経年変化を明らかにするなど、データの連続性がプロジェクトの前提となるような分析計画において、重要なポイントと考えられる。分析精度を確保する視点からは、プロジェクト全体の研究期間を考慮した複数年度の分析計画の予算執行が必要とも考えられた。

D. おわりに

東北コホートの概要について述べるとともに、POPs ばく露評価の問題点について報告した。胎児および新生児のばく露評価の方法について、どの試料を用いて、どのような化学物質の分析を行うのか、先行研究の事例を含め整理を試みた。特に、化学物質の複合ばく露については、原因物質の特定にとどまらず多重共線性といった統計学的な課題を提起するものであり、多数の化学物質のうち何を分析するのかという研究費の効率的な運用と合わせ重要な課題と考えられた。このうち、原因物質の特定については、疫学調査からは結論を得るのは難しく、最終的には動物実験など基礎研究との連携が必須と考えられた。本稿では触れなかったが、POPs の分野では化学物質濃度は脂肪重量当たりの化学物質の重量 (ng/g-fat など) で記載されることが多い。しかし、化学物質の生物作用を考えた場合、脂肪重量当たりの表記が妥当かは議論のあるところである。さらに、分子量が異なる POPs の影響を比較するにはモル濃度が適切とも考えられる。データの精度についても触れたが、疫学調査では得られた試料を複数年度にまたがって分析することが多い。データの信頼性、連続性を担保することが必須であるが、委託分析では実際は困難なことが少なくない。疫学調査におけるばく露評価作業について解決すべき課題は少なくないと考えられる。

謝 辞

本調査の全ての参加者および家族の方々に深く感謝いたします。本研究は、環境省 POPs モニタリング調査の結果を参照の上、厚生労働科学研究費化学物質リスク研究事業および文部科学研究費基盤研究 B の支援を受けて行われました。

文 献

- (1) 仲井邦彦, 堺 武男, 岡村州博, 細川 徹, 村田勝敬, 佐藤 洋. 環境由来化学物質による周産期曝露が出生児に及ぼす影響. 周産期学シンポジウム 23. 東京: メジカルビュー社, 2005:19-25.
- (2) Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr.* 1990;116:38-45.
- (3) Weisglas-Kuperus N. Neurodevelopmental, immunological and endocrinological indices of perinatal human exposure to PCBs and dioxins. *Chemosphere.* 1998;37:1845-1853.
- (4) Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol.* 2000;22:21-29.
- (5) Waikowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet.* 2001;358:1602-1607.
- (6) Stewart PW, Sargent DM, Reihman J, Gump BB, Lonky E, Darvill T, Hicks H, Pagano J. Response inhibition during Differential Reinforcement of Low Rates (DRL) schedules may be sensitive to low-level polychlorinated biphenyl, methylmercury, and lead exposure in children. *Environ Health Perspect.* 2006;114:1923-1929.
- (7) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. *Environ Health Perspect.* 2000;108:1203-1207.
- (8) Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. Breast-feeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics.* 2003;111:e580-585.
- (9) Torres-Sanchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrian ME, Osorio E, del Carmen Hernandez M, Garcia-Hernandez RM, del Rio-Garcia C, Wolff MS, Lopez-Carrillo L. In Utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: A perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect.* 2007;115:435-439.
- (10) Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Julvez J, Grimalt JO, Sunyer J. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect.* 2007;115:447-150.
- (11) 仲井邦彦, 佐藤 洋. 鉛と水銀, その古くて新しい重金属の中毒学. *医学のあゆみ* 2002;202:891-894.
- (12) Grandjean P, Weihe P, Burse VW, Needham LL, Storr-Hansen E, Heinzow B, Debes F, Murata K, Simonsen H, Ellefsen P, Budtz-Jorgensen E, Keiding N, White RF. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol.* 2001;23:305-317.
- (13) Davidson PW, Myers GJ, Weiss B, Shamlaye CF, Cox C. Prenatal methyl mercury exposure from fish consumption and child development: a review of evidence and perspectives from the Seychelles Child Development Study. *Neurotoxicology.* 2006;27:1106-1109.
- (14) Nakai K, Satoh H. Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med.* 2002;196:89-98.
- (15) Longnecker MP, Wolff MS, Gladen B, Brock JW, Grandjean P, Jacobson JL, Korrick SA, Rogan WJ, Weisglas-Kuperus N, Hertz-Picciotto I, Ayotte P, Stewart P, Winneke G, Charles MJ, Jacobson SW, Dewailly E, Boersma ER, Altshul LM, Heinzow B, Pagano JJ, Jensen AA. Comparison of polychlorinated biphenyl levels across studies of human neurodevelopment. *Environ Health Perspect.* 2003;111:65-70.
- (16) Schantz S, Widholm J, Rice D. Effects of PCB exposure on neuropsychological function in children. *Environ Health Perspect.* 2003;111:357-576.
- (17) Nakamura T, Nakai K, Suzuki K, Matsumura T, Kameo S, Suzuki S, Saito Y, Satoh H. Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, cord blood and maternal blood from residents of Tohoku, Japan. *Sci Total Environ.* 2008;394:39-51.
- (18) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Hosokawa T, Sakai T, Nakamura T, Saito Y, Kurokawa N, Kameo S, Satoh H. The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med.* 2004;202:227-237.
- (19) Hickey JP, Batterman SA, Chemyak SM. Trends of chlorinated organic contaminants in great lakes trout and walleye from 1970 to 1998. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2006;50:97-110.
- (20) Wong MH, Leung AOW, Chan JKY, Choi MPK. A review on the usage of POP pesticides in China, with emphasis on DDT loadings in human milk. *Chemosphere.* 2005;60:740-752.
- (21) Okumura Y, Yamashita Y, Isagawa S. Sources of polychlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), and coplanar polychlorinated biphenyls (Co-PCBs), and their bioaccumulation through the marine food web in Sendai Bay, Japan. *J Environ Monit.* 2003;5:610-618.
- (22) Damerud PO, Atuma S, Aune M, Bjersefius R, Glynn A, Grawe KP, Becker W. Dietary intake estimations of organohalogen contaminants (dioxins, PCB, PBDE and chlorinated pesticides, e.g. DDT) based on Swedish market basket data. *Food Chem Toxicol.* 2006;44:1597-1606.
- (23) Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, Munoz-Ortiz L, Julvez J, Grimalt JO, Sunyer J. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol.* 2006;164:955-962.
- (24) Wittsiepe J, Fürst P, Schrey P, Lemm F, Kraft M, Eberwein G, Winneke G, Wilhelm M. PCDD/F and dioxin-like PCB in human blood and milk from German mothers. *Chemo-*

- sphere. 2007;67:S286-S294.
- (25) Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr*. 2000;136:490-496.
- (26) Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Touwen BC, Boersma ER. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Human Develop*. 1995;41:111-127.
- (27) Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr*. 1999;134:33-41.
- (28) Harris CA, Woolridge MW, Hay AWM. Factors affecting the transfer of organochlorine pesticide residues to breast-milk. *Chemosphere*. 2001;43:243-256.
- (29) Jonsson BA, Rylander L, Lindh C, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Toft G, Pedersen HS, Ludwicki JK, Goralczyk K, Zvezday V, Spano M, Bizzaro D, Bonefeld-Jorgensen EC, Manicardi GC, Bonde JP, Hagmar L, Inuendo. Inter-population variations in concentrations, determinants of and correlations between 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) and 1,1-dichloro-2,2-bis (p-chlorophenyl)-ethylene (*p,p'*-DDE): a cross-sectional study of 3161 men and women from Inuit and European populations. *Environ Health: A Global Access Sci Source*. 2005;4:27.
- (30) Kunisue T, Muraoka M, Ohtake M, Sudaryanto A, Minh NH, Ueno D, Higaki Y, Ochi M, Tsydenov O, Kamikawa S, Tonegi T, Nakamura Y, Shimomura H, Nagayama J, Tanabe S. Contamination status of persistent organochlorines in human breast milk from Japan: Recent levels and temporal trend. *Chemosphere*. 2006;64:1601-1608.
- (31) Vaclavik E, Tjonneland A, Stripp C, Overvad K, JPW, Raaschou-Nielsen O. Organochlorines in Danish women: predictors of adipose tissue concentrations. *Environ Res*. 2006;100:362-370.
- (32) Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Turner W, Patterson DGJ, Needham L, Tsugane S. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ*. 2006;359:90-100.
- (33) Arisawa K, Matsumura T, Tohyama C, Saito H, Satoh H, Nagai M, Morita M, Suzuki T. Fish intake, plasma omega-3 polyunsaturated fatty acids, and polychlorinated dibenzo-p-dioxins/polychlorinated dibenzo-furans and co-planar polychlorinated biphenyls in the blood of the Japanese population. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76:205-215.
- (34) Takekuma M, Saito K, Ogawa M, Matumoto R, Kobayashi S. Levels of PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in human milk in Saitama, Japan, and epidemiological research. *Chemosphere*. 2004;54:127-135.
- (35) Shirai JH, Kissel JC. Uncertainty in estimated half-lives of PCBs in humans: impact on exposure assessment. *Sci Total Environ*. 1996;187:199-210.
- (36) Kerger BD, Leung HW, Scott P, Paustenbach DJ, Needham LL, Patterson DG Jr, Gerthoux PM, Mocarelli P. Age- and concentration-dependent elimination half-life of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin in Seveso children. *Environ Health Perspect*. 2006;114:1596-1602.
- (37) Schechter A, Ryan JJ, Papke O. Decrease in levels and body burden of dioxins, dibenzofurans, PCBS, DDE, and HCB in blood and milk in a mother nursing twins over a thirty-eight month period. *Chemosphere*. 1998;37:1807-1816.
- (38) Hanaoka T, Takahashi Y, Kobayashi M, Sasaki S, Usuda M, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. *Sci Total Environ*. 2002;286:119-127.

難分解性有機汚染物質(POPs)の健康リスクと疫学的知見

Epidemiological studies on health effects of exposure to persistent organic pollutants



仲井邦彦(写真) 佐藤 洋

Kunihiro NAKAI and Hiroshi SATOH

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

◎難分解性有機汚染物質(POPs)は環境中において難分解性と長距離移動性を有し、野生生物やヒトで蓄積性および毒性が問題となる有機汚染物質の総称である。ダイオキシン類、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、有機塩素系農薬(OCs)に加え、最近あらたに有機フッ素系化学物質(PFC)が追加された。生体内蓄積性があり、低レベルの曝露でも健康リスクがあるのではないかと懸念されている。最近の疫学的知見について紹介する。



Key word

難分解性有機汚染物質(POPs)、有機塩素系化学物質、有機フッ素系化学物質、コホート、疫学

化学物質のうち生体内蓄積性を有する化学物質は、環境中濃度に比較して人体内で高濃度となり、その健康リスクも大きい(「サイドメモ1」参照)。胎児や乳幼児は中枢神経系を含め発達過程にあり、これら化学物質曝露に対する感受性が高く脆弱であると懸念される。

本稿では子どもを対象とした最近の疫学的知見について、ポリ塩化ビフェニル(PCB)、有機塩素系農薬(OCs)および有機フッ素系化学物質(PFC)に焦点を当て紹介する。

有機塩素系化学物質

1. 曝露の特徴と日本人の曝露レベル

POPsの多くは脂溶性化学物質であり、食物連鎖により生物濃縮される。このため、ヒトは食品、とくに魚介類の摂取により取り込むことになり、体内負荷量は魚摂取量と正相関する。PCBやダイオキシンの生体内半減期は、おおむね2~6年とされるが、その一方で血中濃度は年齢と正相関することから、排出量に対し摂取量が上まわっていると判断される。母乳中濃度は年齢を調整すると第1子よりも第2子以降で低濃度となり、妊娠や授

乳により児に移行すると考えられる。

母乳中POPs濃度は、*p,p'*-DDE、総PCB、 β -HCH、*trans*-Nonachlorと続く(「サイドメモ1」の環境省ホームページ参照)。DDE親物質であるDDTは1971年5月に農薬登録が失効、1981年に製造と輸入も禁止されたOCsである。いまだに主

サイド
メモ
1

難分解性有機汚染物質(POPs)

環境中において難分解性と長距離移動性を有し、野生生物やヒトで蓄積性および毒性が問題となる有機汚染物質の総称。2001年採択の“POPsに関するストックホルム条約”に基づき、地球規模で対策が開始された。これまでに12物質を登録。附属書Aは製造、使用の原則禁止(有機塩素系農薬類とPCB)。附属書Bは製造、使用の原則制限(DDT)。附属書Cは排出の削減(ダイオキシン・ジベンゾフラン、PCB)。あらたにPFOSおよびその類縁化合物(附属書AまたはB)を含む5物質が追加される予定であり、さらに4物質の登録が検討されている。PFOAは、いまのところ対象外。環境省からモニタリング結果が報告されている(<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=7896>)。

表 1 有機塩素系化学物質の周産期曝露の影響に関する最近の調査

研究名(調査地)	研究デザイン	登録年	サンプル数*	分析試料*	POPs 濃度[中央値(最小～最大)または平均±SD]	おもな結果	文献番号
The Danish National Birth Cohort(DNBC, デンマーク)	Population-base, birth-cohort study	1996～2002	100	母体血血漿(妊娠初期)	総 PCB 1.15 ng/ml <i>p,p'</i> -DDE 0.42 ng/ml HCB 0.14 ng/ml (以上, 中央値)	PCB は出生体重(per ln-unit $\beta = -334$ g, 95%CI -628 to -40 , $p=0.03$)および胎盤重量(per ln-unit $\beta = -174$ g, -291 to -57 , $p=0.004$)の減少と関連(本文参照).	2)
(アメリカ・マサチューセッツ州)	Hospital-base, birth-cohort study	1993～1998	542	臍帯血血清	総 PCB 0.25 ± 0.28 ng/ml (0.01～4.41) <i>p,p'</i> -DDE 0.48 ± 0.85 ng/ml (0～10.27)	PCB 濃度が増加すると, 新生児行動評価スコアの下位項目, たとえば“敏活な反応の質”スコアは PCB 濃度第 1 分位に対し第 4 分位で 0.51 点(95%CI 0.99 to 0.03, 採点は 9 点満点)低下. 出生体重も減少との報告あり.	22)
The Pregnancy, Infection and Nutrition Babies Study(PIN Babies Study, アメリカ・ノースカロライナ州)	Hospital-base, birth-cohort study	2001～2005	304	母乳(生後 3 カ月)	総 PCB 77 ng/g-fat(9～708) <i>p,p'</i> -DDT 5 ng/g-fat(<LOD～80) <i>p,p'</i> -DDE 121 ng/g-fat(1～2,140)	PCB, DDT および DDE と生後 12 カ月の the Mullen Scales of Early Learning スコアを解析. 男児で DDE と粗大運動指標(スコアが平均より 1 SD 下まわる調整オッズ比が DDE で 1.9, 95%CI 1.1 to 3.3)が関連したことを除き, 発達に影響しないと結論(本文参照).	4)
The Duisburg birth cohort study(ドイツ)	Hospital-base, birth-cohort study	2000～2002	104	母体血全血(妊娠後期)	総 PCB 149 ng/g-fat(8～512) PCDD/F 15.3 pg-TEQ/g-fat (2.7～36.7) (参考: 母乳値) 総 PCB 177 ng/g-fat(10～430) PCDD/F 13.1 pg-TEQ/g-fat (1.8～34.7)	母体血のダイオキシン類および PCB は, 臍帯血 testosterone および estoradiol と負に関連. とくに, testosterone 減少は女児で, estoradiol 減少は男児で顕著.	23)
(アメリカ・カリフォルニア州)	Hospital-base, birth cohort study	1999～2000	334	母体血血清(妊娠中期)	<i>p,p'</i> -DDE 1,302 ng/g-fat(50～159,000) 総 PCB 65.3 ng/g-fat(18.8～324) HCB 65.8 ng/g-fat(7.5～841) (幾何平均値, 最小～最大)	母親血清遊離 T4 は PCB(per log10-unit $\beta = -0.12$ ng/dl, 95% CI -0.24 to -0.01)および HCB(per log10-unit $\beta = -0.08$ ng/dl, 95% CI -0.15 to -0.01)と負に関連. 総 T4 も同様. TSH は関連性なし.	24)

表 1 有機塩素系化学物質の周産期曝露の影響に関する最近の調査(つづき)

研究名(調査地)	研究デザイン	登録年	サンプル数*	分析試料*	POPs 濃度[中央値(最小~最大)または平均+SD]	おもな結果	文献番号
The Ribera d'Ebre cohort and the Menorca cohort(スペイン)	Hospital-based, birth cohort study	1997~1999	475	臍帯血血清	HCB 0.73 ng/ml(0.14~9.82) (参考:母体血値, n=72, 幾何平均値, 最小~最大) 総 PCB 1.64 ng/ml(0.23~7.74) p,p'-DDE 2.24 ng/ml(0.36~24.3) HCB 3.19 ng/ml(0.36~20.78)	臍帯血 HCB は 4 歳の ADHD DSM-IV スコアと正相関した(per ln-unit β = 1.88, 95% CI 1.13 to 3.14). PCB は関連せず(本文参照).	5)

*: サンプル数は解析で用いられた数であり, 各疫学調査の全体のサンプル数ではない。

曝露レベルの比較に, 日本人の数値として環境省 POPs モニタリング調査結果(<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=7896>, 幾何平均値, 最小~最大)の数値を母乳, 臍帯血および母体血について以下に示す。なお, モニタリング調査結果は全血 ng/g-wet 表示のため, 血漿値を算出するため, 赤血球層に含まれる化学物質は無視できるとし, ハマトクリットは 50 と仮定した。

総 PCB: 脂肪換算 120 ng/g-fat(34~310), 47(13~140), 85(23~180). 湿重量換算 9.4 ng/g-wet(2.2~48), 0.28(0.08~1.3), 1.12(0.34~2.6).
p,p'-DDE: 脂肪換算 130 ng/g-fat(32~330), 62(12~390), 82(17~270). 湿重量換算 10.4 ng/g-wet(2.2~36), 0.36(0.08~3.2), 1.12(0.24~3.6).
HCB: 脂肪換算 16 ng/g-fat(5.8~37), 17(6.4~40), 14(5.6~40), 1.28 ng/g-wet(0.34~4.6), 0.10(0.04~0.24), 0.20(0.08~0.52).

要な汚染物質であるという事実は, その環境残留性, 生物濃縮性をあらためて示している。また, Mirex や Toxaphene がすべての母乳から検出されたが, 国内で農業登録されていない化学物質であり, 海外からの移動が想定される。

2. 最近の疫学的知見

1980 年代以降, 海外で多くの出生コホート調査があり, 児の認知行動面の発達の遅れや偏りが示されている¹⁾。ただし, ヒトの曝露レベルは漸減しており, 現在のレベルで健康リスクがあるかが問題となる。報告数が多く網羅的なレビューではないが, 最近の話題を表 1 に整理した。

The Danish National Birth Cohort(DNBC)は 10 万人規模の出生コホートである。PCB について妊娠前 BMI 18.5~25 などの条件を満たす集団から, 食物摂取頻度調査に基づき fatty fish(サケ, ニシン, サバ, マス, オヒョウ)摂取量の違いで三群(各群 33~34, 合計 100)を無作為に抽出し母体血 PCB を分析したが, PCB は出生体重および胎盤重量と負に関連した(表 1)²⁾。出生体重については, 著者らも臍帯血総 PCB との間に負の関連性があることを見出している³⁾。なお, この DNBC は国家プロジェクトの大規模出生コホートであり, 同様な事業がわが国でも環境省により計画されている(「サイドメモ 2」参照)。

ノースカロライナ州で進められている PIN Babies Study では, 母乳中総 PCB, p,p'-DDT およ

サイドメモ 2

子どもの健康と環境に関する全国調査

子どもをめぐって先天奇形, 喘息, 肥満, 自閉症, 出生体重減少, 出生児の男児比率低下など, さまざまな現象が報告されている。環境省では, 子どもは化学物質を中心とした有害物に対して脆弱であるとの考えに立ち, これらの事象における環境要因の関与を明らかにするため, 全国で 6 万人(予定)規模の出生コホート調査を立ち上げ, 子どもの成長を 12 歳まで追跡する。本調査開始を 2010 年とし, 現在, 仮説設定などの準備が行われており, 各専門領域からの協力が期待される。わが国で最初の, 国家規模の出生コホート調査と期待される(<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>)。

び *p,p'*-DDE 濃度ならびに授乳期間から算出した経母乳曝露量と生後 12 カ月の児の発達を比較している(表 1)⁴⁾。POPs 濃度は、わが国の現在の曝露レベルと同等と考えられる。母乳中 n-3 系不飽和脂肪酸を共変量として用いた。男児の粗大運動指標が DDE と負に関連したものの、POPs の曝露影響はないと結論している。

化学物質曝露と ADHD について、スペインから 4 歳児の ADHD スコア(ADHD DSM-IV チェックリスト教師版により測定)と臍帯血ヘキサクロロベンゼン(HCB)が正に関連したとの報告がある(表 1)⁵⁾。同様な調査として、横断的調査である全米健康栄養調査 1999~2000 にて、12~15 歳児の血中ダイオキシン類が高いと学習障害や注意欠陥障害(問診による聞き取り)といった発達障害の調整オッズ比が 2~3 となることが示されている⁶⁾。

オランダの出生コホート調査(登録 1990~1992 年, $n=158$)では、身体的な性ではなく、服装、ものの考え方、行動に表れる社会的・文化的な性への影響を調べるため、7.5 歳で児のジェンダー役割行動質問票(Pre-School Activities Inventory, 回答者は母親)を実施し、PCB 曝露に伴い、男児の男性的スコアの減少、女児の男性的スコア増加がみられることを報告した⁷⁾。母体血血漿総 PCB は 2.06 ng/ml(中央値)とやや高いが、性関連行動への影響を問題提起している。

有機フッ素系化学物質(PFC)

1. 曝露の特徴

おもな PFC である Perfluorooctane sulfonate(PFOS) および perfluorooctanoic acid(PFOA)は表面処理剤や界面活性剤などに多用され、調理器具、衣類、建材など幅広く使用されてきた。このうち PFOS とその類縁化合物は POPs 条約の候補物質であり、経済産業省によれば、“化学物質の審査及び製造等の規制に関する法律”(化審法)に基づき、早ければ平成 21 年 11 月に製造・輸入・使用が禁止等される。一方、PFOA はアメリカ環境保護庁の指示で、製造企業による自主規制などがはじまっている。

PFC の生体内半減期は短いと想定され、実際にカニクイザルで 14~40 日、ラットでは数時間であった。しかし、ヒトでは腎尿細管における再吸

収機構が関与し、PFOS で 5.4 年、PFOA で 3.8 年と長く、種差が大きい。このため動物実験で得た無毒性量に基づく有害性評価は慎重であるべきであろう。参考に、ヨーロッパ食品安全機関が提案している耐容 1 日摂取量(TDI, 2008 年 7 月)は、PFOS 150 ng/kg/day(カニクイザル亜慢性曝露実験の NOAEL 0.03 mg/kg/day と、不確実係数 200)、PFOA 1,500 ng/kg/day(マウス毒性試験 BMDL10(10%増加ベンチマーク用量の 95%下方信頼限界値) 0.3 mg/kg/day)である⁸⁾。不確実係数の内訳は種差と個体差で 100、さらに試験期間が比較的短いこと、体内濃度速度論に関する不確実性で 2 を追加した。おもな曝露源は魚であるが、魚多食群でも TDI を超えないとされている。

2. 曝露源、体内負荷の変動要因

母親血中濃度は出産と授乳で低下し、妊娠前 BMI が小さいほど濃度も低い⁹⁾。男性に比べ女性で低く、月経による出血が関連するという¹⁰⁾。年齢と正に相関する。PFOS に比較して PFOA は胎盤を通過しやすい¹¹⁾。母乳中にも見出され¹²⁾、その濃度(PFOS 131 pg/ml, PFOA 43.8 pg/ml)から乳児の PFC 平均総摂取量は 23.5 ng/kg/day と算出され、無視できるレベルではないとされる。

幼児の PFC 摂取量は成人よりも高く(PFOS で幼児摂取量 5.7~219 ng/kg/day, 成人女性 3.2~54.8)、幼児は食品や飲料水のほかに、カーペットなどから手に付着し取り込む経路があるとされている¹³⁾。一方、フッ素加工された調理器具による曝露はわずかとされる。

日本国内では地域差があり、近畿地方の曝露レベルが高い¹⁰⁾。経年変化では、PFOS は 1980 年代後期からおおむね変化がないか漸増傾向であるが、PFOA は一貫して増加しているという。

3. PFOSおよびPFOAのヒトへの影響

周産期曝露と出生体重に関する報告が集まりつつあり、体重が減少するとする報告^{9,11,14-16)}に対し、変化はないとする報告もある^{17,18)}(表 2)。

DNBA では無作為に 1,400 名を選び解析し、PFOS は体重と関連なかったものの、PFOA は出生児体重と負に関連し、PFOA 濃度を 4 分位に分けて比較した場合、第 1 分位に対して第 4 分位の体重差は 105 g であった(表 2)¹¹⁾。出生時身長お

表 2 有機フッ素系化学物質による周産期曝露と出生児の体重に関する調査

研究名(調査地)	研究デザイン	登録年	サンプル数	分析試料	PFC 濃度(ng/ml) 〔中央値(最小～最大)または平均+SD〕	おもな結果	文献番号
The Danish National Birth Cohort(DNBC, デンマーク)	Population-base, birth-cohort	1996～2002	1,400	妊娠初期母体血漿	PFOS 35.3(6.4～106.7) PFOA 5.6(<0.5～41.5) (平均値, 最小～最大)	PFOS は関連せず. PFOA で出生体重が減少($\beta = -10.63$ g, 95% CI -20.79 to -0.47 , 対数変換せず). 4 分位の比較では, 出生体重は $Q1 > Q2, Q3, Q4$. 身長, 頭囲, 胎盤重量, 在胎週数は減少傾向(本文参照).	9,11,15)
The Baltimore THREE Study(アメリカ・the Johns Hopkins Hospital)	Hospital-base, cross-sectional study	2004～2005	293	臍帯血血清	PFOS 5.0(<0.2～34.8) PFOA 1.6(0.3～7.1) 両者 Spearman's $r=0.58$	PFOS(体重 per ln-unit $\beta = -69$ g, 95%CI -149 to 10 ; ponderal index(PI)per ln-unit $\beta = -0.074$ g/cm ³ ×100, 95%CI -0.123 to -0.025)および PFOA(体重 per ln-unit $\beta = -104$ g, 95%CI -213 to 5 ; PI per ln-unit $\beta = -0.070$ g/cm ³ ×100, 95%CI -0.138 to -0.001)ともに負の影響. 身長および在胎週数に変化なし.	14)
Hokkaido Study on Environment and Children's Health(北海道)	Hospital-base, birth cohort study	2002～2005	428	母体血血清(妊娠中期)	PFOS 5.2(1.3～16.2) PFOA 1.3(<0.5～5.3)	PFOS のみ出生体重と負に関連(per log10-unit $\beta = -148.8$ g (95%CI -297.0 to -0.5)). 男女別の解析では, 女兒でのみ有意.	16)
Family Study(カナダ)	Hospital-base, cohort study	2004～2005	89	母体血血清(妊娠中期)	PFOS 16.6(10.8～22.9) PFOA 2.13(1.46～3.14) (参考: 臍帯血値)PFOS 6.08(3.92～9.11), PFOA 1.58(1.09～2.37).	重回帰分析で出生体重との関連性なし. Family Study($n=1,058$)から臍帯血などが得られた 89 組で解析.	17)
(アメリカ・オハイオ州)	Cross-sectional study	2003～2005	1,555	上水道供給事業体別で推定	測定せず (参考)汚染地区内の成人女性の血中 PFOA 中央値は 320 ng/ml.	PFOA 曝露(上水道供給事業体別に曝露レベルを 3 段階に分類)と, 出生体重, 在胎週数, 低体重, 早期産などの指標との間に関連性なし(本文参照).	18)

日本人の数値として, 著者らも女性血清値(中央値, 最小～最大, $n=14$)で PFOS 4.87 ng/ml(1.65～11.1), PFOA 2.93 ng/ml(0.77～12.4)という数値を確認している.

よび腹囲の減少、胎盤重量、頭囲および体重指標のひとつボンダラル指数も減少した¹⁵⁾。PFCについては動物実験で多くの知見があり、仔の体重減少に加え、認知行動面の影響も報告されている¹⁹⁾。ヒトで出生体重の減少があるとするならば、精神発達面への影響も懸念される。DNBAでは電話による母親への構造化インタビューにより子どもの発達スコアを出しているが、発達指標とPFOA曝露との間には関連性はみられなかったという⁹⁾。

オハイオ州ワシントン郡では、飲料水の水源近くに大手化学メーカー、Dupontの工場があり、水源のPFOA汚染により住民が曝露された。血中PFOAは成人女性で320 ng/ml(中央値)ときわめて高い²⁰⁾。横断的調査が行われ、水道供給事業者の違いからPFOA曝露レベルを3段階に区分し、医療統計情報と比較したが、出生体重、在胎週数などに影響は観察されなかったという(表2)¹⁸⁾。一般集団に比較して曝露レベルはきわめて高く、症例対照研究などによる検証が期待される。

また、ミネソタ州3M社の化学工場に1年以上就業していた労働者を対象とした質問票調査がある。その結果では、職歴に基づく曝露評価と子の出生体重との間に関連性はなかったという²¹⁾。膀胱癌のリスクについても報告があるが、高曝露群でやや高い傾向がみられるものの、症例数が少なく、統計学的に有意ではない。

おわりに

POPs低用量域の曝露影響について、これまでに一貫した結果が得られているわけではなく、また化学物質の種類やその影響についても一貫していない。統計学的には有意であるものの、実質的な影響があるのかも議論のあるところであろう。しかし、いくつかの先行研究は現在の曝露レベルでも何らかの影響があることを示唆しているように思われる。さらに、PFCを含めPOPs曝露には魚摂取が関連するが、魚には不飽和脂肪酸など児の発達に必要な栄養素も含まれており、魚摂取量の抑制は栄養素の欠乏というあらたなリスクを惹起することとなる。ヒトの曝露レベルのモニタリングに加え、リスクとベネフィット推定を含むリスク評価が必要と考えられる。現在、国内では北

海道と東北で出生コホート調査が行われており、さらに環境省による大規模出生コホートが開始される。その成果が期待される。

文献/URL

- 1) 仲井邦彦・他：環境由来化学物質の胎児期曝露の影響。周産期学シンポジウム No.23, メジカルビュー社, 2005, pp.19-26.
- 2) Halldorsson, T. I. et al. : Linking exposure to polychlorinated biphenyls with fatty fish consumption and reduced fetal growth among Danish pregnant women : a cause for concern? *Am. J. Epidemiol.*, **168** : 958-965, 2008.
- 3) Kurokawa, N. et al. : Relationship between child birth weight and concentration of polychlorinated biphenyls(PCBs) of the mother in Japan—Tohoku Study of Child Development (TSCD)—. *Organohalogen Compounds*, **70** : 2256-2259, 2008.
- 4) Pan, I. J. et al. : Lactational exposure to polychlorinated biphenyls, dichlorodiphenyltrichloroethane, and dichlorodiphenyldichloroethylene and infant neurodevelopment : An Analysis of the Pregnancy, Infections, and Nutrition Babies Study. *Environ. Health Perspect.*, 10 Nov. 2008.(Online ; <http://www.ehponline.org/members/2008/0800063/0800063.pdf>)
- 5) Ribas-Fito, N. et al. : Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ. Health Perspect.*, **115** : 447-450, 2007.
- 6) Lee, D. H. et al. : Association of serum concentrations of persistent organic pollutants with the prevalence of learning disability and attention deficit disorder. *J. Epidemiol. Community Health*, **61** : 591-596, 2007.
- 7) Vreugdenhil, H. J. et al. : Effects of perinatal exposure to PCBs and dioxins on play behavior in Dutch children at school age. *Environ. Health Perspect.*, **110** : A593-A598, 2002.
- 8) Authority, T. E. F. S. : Perfluorooctane sulfonate (PFOS), perfluorooctanoic acid(PFOA) and their salts Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food chain.(http://www.efsa.europa.eu/EFSA/efsa_locale-1178620753812_1211902012_410.htm)
- 9) Fei, C. et al. : Prenatal exposure to perfluorooctanoate(PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ. Health Perspect.*, **116** : 1391-1395, 2008.
- 10) Harada, K. et al. : Historical and geographical aspects of the increasing perfluorooctanoate and perfluorooctane sulfonate contamination in human serum in Japan. *Chemosphere*, **66** : 293-301, 2007.
- 11) Fei, C. et al. : Perfluorinated chemicals and fetal growth : a study within the Danish National Birth Cohort. *Environ. Health Perspect.*, **115** : 1677-1682, 2007.
- 12) Tao, L. et al. : Perfluorinated compounds in human milk from Massachusetts, U. S. A. *Environ. Sci.*