

Table 1 日本語版不適応行動尺度 Part I の質問項目

1	指しゃぶりをする。
2	過度に人に頼る。
3	引きこもる。
4	おねしょをする。
5	拒食、過食、異食がある。
6	睡眠の障がいがある。
7	つめをかむ。
8	極端な不安を示したり、怖がる。
9	目や口元などにけいれん(チック)がある。
10	すぐに泣いたり笑ったりする。
11	視線が合いにくい。
12	過度に落ち込む。
13	起きているときでも歯ぎしりをする。
14	非常に衝動的である。
15	集中力や注意が不足している。
16	異常に活動的である。
17	かんしゃく持ちである。
18	反抗的、もしくは挑戦的である。
19	相手をからかったり、いじめたりする。
20	慎重に考えて物事を判断することが苦手である。
21	うそをついたり、だましたり、盗んだりする。
22	ものに八つ当たりする。
23	家出をする。
24	頑固、もしくは不機嫌である。
25	ずる休みをする。

(Avoids school or work) を除外した。さらに社会文化的な差異を考慮し、宗教意識に関する項目 (Swears in inappropriate situations) についても上述の翻訳家と協議の上で除外した。最終的に25項目の質問票となり、得点範囲は0-50点となった。実際に使用した日本語版不適応行動尺度の項目を Table 1 に示す。

2. 調査対象および調査方法

既存の疫学調査である周産期における化学物質ばく露と子どもの発達との関連を調べる前向きコホート研究 (Tohoku Study of Child Development, TSCD) (18) に登録された母子を対象とした。599組の母子が登録されており、子どもが生後66ヶ月になった最初の週に日本語版不適応行動尺度と新版 S-M 社会生活能力検査を送付した。TSCD では、子どもが生後30ヶ月(2歳6ヶ月)の時時点で CBCL を実施しており、生後66ヶ月で実施した日本語版不適応行動尺度によって得られた得点と比較した。

CBCL(19) は、1992年に Achenbach が作成した子どもの行動上の問題を主たる養育者が評価する質問票であり、海外の研究では、VABS と併用されることが多い(20, 21)。これを1999年に中田らが日本語版として標準化しており、本研究ではそれを用いた。100項目の質問項目からなり、回答時から過去2ヶ月間の子どもの状態について、「あてはまらない」(0点)、「ややまたはときどきあてはまる」(1点)、「よくあてはまる」(2点)の3段階で評価する。6つの問題尺度の得点とより広範囲な

2つの尺度の得点から特定の症状や問題の程度が評価される。なお、CBCLはT得点が算出され、その cutoff point から、臨床上、経過観察が必要と考えられる臨床域が区分される。T得点59点(累積度数分布の84%)以下を正常域、60点(累積度数分布の85%)から63点(累積度数分布の90%)までを境界域、64点以上を臨床域とするものである(16, 17)。

その他の交絡要因として、在胎週数、出生時の身長と体重、子どもの性別、出産時の母親年齢、出生順位(第一子かそれ以降)、分娩様式(自然分娩かそれ以外)についてカルテから転載した。妊娠中の喫煙および飲酒の習慣、母親の学歴(高校卒業までを13年未満、高校を卒業後も教育を受けた場合(例えば、専門学校卒業、短大卒業、大学卒業)を13年以上)については出産後4日目に自記式質問票により情報収集した。家族内喫煙者の有無、分煙状況については生後66ヶ月の調査時に自記式質問票により調べた。妊娠中の喫煙について、妊娠中も喫煙していた場合と妊娠を機にやめた場合を喫煙群、喫煙していなかった場合を非喫煙群とした。育児環境については、安梅らが作成した育児環境評価(22)を用いた。なお、これは子どもが生後18ヶ月(1歳6ヶ月)時に母親に回答を依頼した。

本研究は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、承認を得て実施した。

3. 統計学的解析

日本語版不適応行動尺度を構成する項目の内的整合性を検討するために Cronbach の α 係数を算出した。日本語版不適応行動尺度の得点と関連のある要因を検討するため、さまざまな交絡要因との関連性を Spearman の順位相関係数から検討した。子どもの性別、出生順位、妊娠中の飲酒、喫煙、分娩様式、母親の学歴、家族内喫煙者の有無、分煙の有無による不適応行動尺度の得点の差はクラスカル・ウォリス検定による。新版 S-M 社会生活能力検査で得られた得点(社会生活能力指数)と日本語版不適応行動尺度で得られた得点の関連性について、相関係数ならびに不適応行動尺度と関連のみられた要因を制御変数とした偏相関係数を算出した。CBCLの得点(T得点)と日本語版不適応行動尺度の得点の関連性についても、相関係数と偏相関係数を算出した。対象児をCBCLの cutoff point から、正常域、境界域、臨床域の3群に分類し、日本語版不適応行動尺度の得点について一元配置分散分析と Tukey の多重比較を行った。以上の統計処理には、SPSS version 13.0を用いた。統計学的有意水準は5%とした。

結 果

日本語版不適応行動尺度については、458名(回収率76.5%)から回答が得られ、回答に欠損値のなかった451名(男児230名、女児221名)(有効回答率98.5%)

Table 2 対象母子の基本属性

	N	平均値	標準偏差	最小値	最大値	%
在胎週数 (週)	451	39.5	1.3	36	42	
出生時身長 (cm)	451	49.0	1.8	44	55	
出生時体重 (g)	451	3067.2	341.7	2182	4240	
性別 (%女児)	451					49.0
出産時年齢 (歳)	451	31.4	4.2	20	42	
出生順位 (%第一子)	451					51.4
妊娠中の飲酒 (%有)	451					31.0
妊娠中の喫煙 (%有) ^a	451					7.1
分娩様式 (%自然分娩)	451					28.6
母学歴 (%13年以上)	451					76.3
育児環境評価の得点	376	28.1	3.4	14	37	
断乳時期	442	17.3	9.3	1	66	
家族内喫煙者 (%有)	433					40.6
分煙状況 (%分煙していない) ^b	176					49.4

^a妊娠中の喫煙は、妊娠を機に喫煙をやめたと回答した場合も有に含めた。

^b分煙状況については、家族内に喫煙者がいた176家族の結果を示した。

Table 3 日本語版不適応行動尺度の得点

	全対象児						男児					女児						
	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値	N	平均値	標準偏差	中央値	最小値	最大値
不適応行動尺度の得点	451	5.0	5.0	4	0	27	230	5.5	5.3	4	0	26	221	4.6	4.7	3	0	27
社会生活能力指数	372	116.1	19.9	—	76	188	185	113.7	20.0	—	76	181	187	118.5	19.5	—	79	187
CBCLのT得点	385	48.3	9.9	—	25	82	192	47.9	9.3	—	25	69	193	48.7	10.5	—	26	82
2歳6ヶ月時の検査時月齢	平均31.2, SD1.8																	
5歳6ヶ月時の検査時月齢	平均68.6, SD2.4																	

を分析の対象とした。回答時の対象児の平均月齢は、68.6ヶ月 (SD=2.4) であった。新版S-M社会生活能力検査と日本語版不適応行動尺度の関連性を検討する際には両データが揃った372名 (男児185名, 女児187名) を分析対象とした。また、生後30ヶ月時に実施したCBCLと日本語版不適応行動尺度の関連性を検討する際には両データが揃った385名 (男児192名, 女児193名) を分析対象とした。

1. 対象者の基本属性

対象母子の基本属性を Table 2 に示す。連続変数の在胎週数, 出生時身長, 出生時体重, 出産時の母親年齢, 育児環境評価の得点, 断乳時期については平均値 (Mean), 標準偏差 (SD), 最小値 (Min), 最大値 (Max) を示した。名義尺度変数である子どもの性別, 出生順位, 妊娠中の飲酒の有無, 妊娠中の喫煙の有無, 分娩様式, 母親の学歴, 生後66ヶ月時の家族内喫煙者の有無および分煙の有無については%値を示した。

2. 日本語版不適応行動尺度および各質問票の得点

日本語版不適応行動尺度で得られた得点, 新版S-M社会生活能力検査で得られた社会生活能力指数, CBCLで

得られたT得点を Table 3 に示す。不適応行動尺度で得られた得点については、標準化されていないため、中央値 (Median) も示した。日本語版不適応行動尺度の得点は正規分布しなかった (Fig. 1)。そのため、統計解析ではノンパラメトリック検定を実施した。

3. 内的整合性の検討

日本語版不適応行動尺度の内的整合性を検討した結果、 $\alpha=0.81$ (男児 $\alpha=0.82$, 女児 $\alpha=0.81$) であった。

4. 日本語版不適応行動尺度得点と関連のある要因

日本語版不適応行動尺度の得点と関連のあった要因は、出産時の母親年齢, 出生順位, 妊娠中の喫煙歴, 育児環境評価の得点, 子どもが生後66ヶ月時の分煙の有無であった (Table 4)。母親の年齢が低い場合, 対象児が第一子の場合, 妊娠中に喫煙をしていた場合, 育児環境評価の得点が低い場合, さらに分煙をしていない場合に日本語版不適応行動尺度の得点が高かった。

5. 新版S-M社会生活能力検査との関連

新版S-M社会生活能力検査から算出された社会生活能力指数と日本語版不適応行動尺度の得点について、

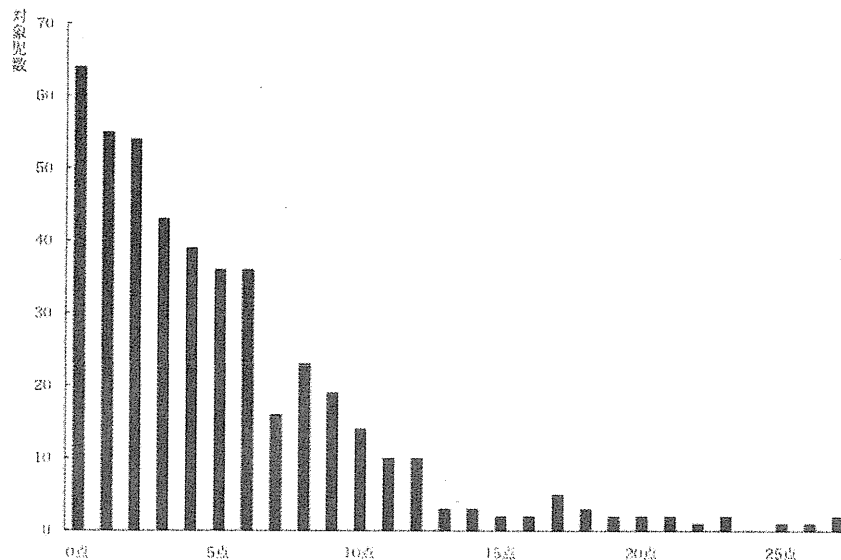


Fig. 1 日本語版不適応行動得点の得点分布

Table 4 日本語版不適応行動尺度得点との関連性

	自由度	H*	ρ^b
在胎週数 (週)	450		-0.07
出生時身長 (cm)	450		0.02
出生時体重 (g)	450		-0.03
性別 (%女児)	449	47475.0	
出産時年齢 (歳)	450		-0.19**
出生順位 (%第一子)	449	43888.5**	
妊娠中の飲酒 (%有)	449	70092.0	
妊娠中の喫煙 (%有) ^a	449	93082.5*	
分娩様式 (%自然分娩)	449	70606.5	
母学歴 (%13年以上)	449	75857.5	
育児環境評価の得点	375		-0.12*
断乳時期	441		-0.08
家族内喫煙者 (%有)	431	53645.5	
分煙状況 (%分煙していない) ^b	433	73257.5*	

^a 目的変数を日本語版不適応行動尺度の得点としたクラスカル・ウォリスの検定量H

^b 目的変数を日本語版不適応行動尺度の得点とした Spearman の順位相関係数 (ρ)

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

Spearman の順位相関係数を算出した。全対象児、および男児では有意な負の相関が確認されたが、女児では有意な相関は認められなかった (Table 5)。

日本語版不適応行動尺度の得点は出産時の母親年齢、出生順位、妊娠中の喫煙歴、育児環境評価の得点、分煙の有無と関連がみられたため、これらを制御変数とした偏相関係数を算出した。全対象児、および男児では有意な負の相関が確認されたが、女児では有意な相関は認められなかった (Table 5)。

6. CBCL との関連

生後30ヶ月時に実施したCBCLのT得点と日本語版不適応行動尺度の得点から相関係数を算出した。全対象児、男児のみ、女児のみいずれの場合にも有意な正の相関が認められた (Table 5)。出産時の母親年齢、出生順位、妊娠中の喫煙歴、育児環境評価の得点、分煙の有無を制御変数とした偏相関係数を算出したが、全対象児、男児のみ、女児のみいずれの場合にも有意な正の相関が認められた。

T得点の cutoff point から、対象児を正常域、境界域、臨床域の3群に分類した。正常域群330名 (85.7%)、境界域群36名 (9.4%)、臨床域群19名 (4.9%) であり、日本語版不適応行動尺度の得点における一元配置分散分析を行った結果、有意な主効果 ($F(2, 382) = 44.18, p < 0.01$) が得られた。その後、Tukeyの多重比較を行った結果、すべての群間に有意な差が認められた (Fig. 2)。

Table 5 新版 S-M 社会生活能力検査および CBCL と日本語版不適応行動尺度の関連

	全対象児		男児		女児	
	単相関	偏相関 ^a	単相関	偏相関 ^a	単相関	偏相関 ^a
社会生活能力指数との関連	-0.15**	-0.15*	-0.17*	-0.18*	-0.11	-0.04
CBCL の得点との関連	0.44**	0.38**	-0.40**	0.32**	0.50**	0.49**

^a 制御変数として検査時の月齢、出産時の母親年齢、出生順位、妊娠中の喫煙、育児環境得点、分煙の状況

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

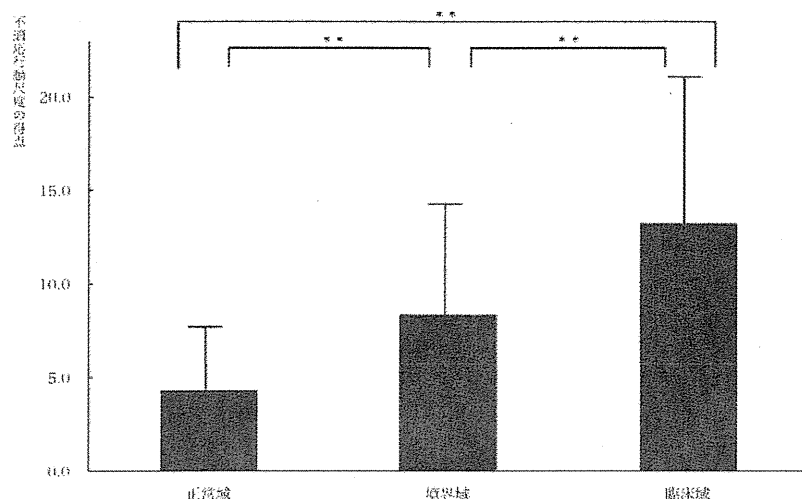


Fig. 2 CBCL で得られた正常域, 境界域, 臨床域ごとの日本語版不適応行動得点 (平均値, SD) ** $p < 0.01$

考 察

日本語版不適応行動尺度を作成し、その使用結果について検討した。日本語版不適応行動尺度の得点と関連のあった要因は、出産時の母親年齢、出生順位、妊娠中の喫煙歴、育児環境評価の得点、子どもが生後66ヶ月時の分煙の有無であった。

VABSのマニュアルによると Maladaptive Behavior Domain の米国における5歳児の平均値は7.1点 (SD=6.2)、6歳児は平均値が6.8点 (SD=5.1) であった。本研究では、平均値が5.6点 (SD=5.8) であり、原版に比べると低い得点であった。その理由の一つとして、対象児の年齢や社会文化的な差異を考慮し、原版から質問項目を2項目削除したことなどが影響したと考えられた。日本語版不適応行動尺度の内的整合性については十分に高い α 値が算出され、尺度の整合性が確認された。原版のマニュアルによると VABSを標準化する際に検討した内的整合性は、 $\alpha = 0.87$ であったと記されている。本研究で得られた値とはほぼ一致しており、今回作成した質問票の高い信頼性が示唆された。

新版 S-M 社会生活能力検査から算出される社会生活能力指数と日本語版不適応行動尺度の関連性を検討した。新版 S-M 社会生活能力検査では適応行動の程度を評価しており、日本語版不適応行動尺度では不適応行動の程度を評価しているため、負の関連性が予測された。男児においては、統計学的に有意な負の関連がみられたものの、その相関係数の値は大きいとはいえないものであった。一方、女児においては有意性が確認されなかった。以上の結果は、適応能力が高くても不適応状態にいたり、適応能力が低くても不適応状態にない子どもも存在することを示唆するものであった。つまり、適応行動と不適応行動は必ずしも反比例するとは限らないと考えられた。そのため、社会生活能力を把握するには適応能力を評価するだけでは不十分で、不適応状態の程度を評

価することの重要性が示唆された。

今回は既存の出生コホート調査である TSCD のフィールドを利用し、社会生活能力に関する調査を行った。このコホート調査では、子どもが生後30ヶ月の時点で CBCL を実施しており、比較を試みた。CBCL は、VABS の不適応行動と類似の行動上の問題を評価するものである。行動上の問題とは大人が社会生活を営む上での見方に則っており、他人に問題視される行動である (23)。不適応行動では子どもの内的な緊張や葛藤により、表出される行動であるため、類似の行動とはいえ大人がみた行動上の問題を評価する CBCL と今回作成した日本語版不適応行動尺度は異なるものである。CBCL で得られた T 得点と不適応行動尺度の得点の関連性を検討したところ、その関連性は比較的高く、生後30ヶ月時に行動上の問題が多くみられた子どもは生後66ヶ月に不適応行動が多くみられることが示された。海外の先行研究において、CBCL の得点と VABS の Maladaptive Behavior Domain の得点の関連を検討した研究があり、高い相関関係が報告されている (24)。従って、不適応行動は、幼少期における行動上の問題としてすでに存在しており、その間には連続性があるものと考えられた。

この連続性については、生後30ヶ月時の CBCL の T 得点から割り当てられた正常域、境界域、臨床域と日本語版不適応行動尺度の得点の関連性からも同様の結果が示された (Fig. 2)。生後30ヶ月時と生後66ヶ月時の得点の違いについて検討するため、CBCL と同様に日本語版不適応行動尺度得点の累積度数分布 84% まで (正常範囲)、85% から 90% まで (境界範囲)、91% 以上 (臨床範囲) の3群に分けた。その結果、正常範囲に 327 名 (84.9%)、境界範囲に 22 名 (5.7%)、臨床範囲に 25 名 (9.4%) が属した。群間移動についてみると、生後30ヶ月時に CBCL の T 得点から臨床域に属した子どものうち、生後66ヶ月時に正常範囲に属した子どもが 9 名 (47.4%) 確認された。反対に生後30ヶ月時には正常域に属していたが、生

後66ヶ月時に臨床範囲に属した子どもが20名(6.1%)確認された。これらから、集団としてみた場合には連続性が確認されたが、個別にみると生後30ヶ月時に行動上の問題が多かった子どもが必ずしも生後66ヶ月時に不適応行動が多いとは断定できないことが明らかとなった。つまり、検査結果の得点が高くても検査実施時に一時的に顕著にみられた行動を測定している可能性もあり、Coryellら(25)が指摘しているように、乳幼児期に実施した検査結果は検査時の子どもの発達の程度や状態、特徴を把握する一つの情報に過ぎないことが分かる。よって、子どもの検査時の年齢にあった検査を実施することが望ましいと考えられた。

我々は日本語版不適応行動尺度を作成し、新版S-M社会生活能力検査と併用することで子どもの社会生活能力における適応行動および不適応行動の総合的な評価を試みた。日本語版不適応行動尺度の内的整合性が確認され、行動上の問題とは有意な正の関連がみられたことから、不適応行動を評価することが十分に可能であると思われる。また、子どもの社会生活能力を把握するためには適応能力だけでなく、不適応状態の程度を把握することが重要であると示唆された。

今後、IQに顕著な遅れはみられないものの、集団行動がとれない・落ち着きがない等の行動を示す子どもの社会生活能力、特に不適応の状態について、日本語版不適応行動尺度を用いて的確に把握することが望まれ、そのような子どもの支援に繋げていくことが必要であろう。

謝 辞

コホート研究に参加されたご家族の方々に深謝するとともに、多くの共同研究者の協力を得たことをここに記す。本調査は厚生労働科学研究費補助金(化学物質リスク研究事業)および環境省「メチル水銀の低濃度ばく露による健康影響に関する調査」によって行われた。

文 献

- (1) 緒方康介. 子どもの社会生活能力の評価に影響する要因—児童相談所での心理検査結果から—. 生活科学研究誌 2006;5:1-9.
- (2) 福島 章. 性格と適応. 本明 寛, 依田 明, 福島 章, 安香 宏, 野原広太郎, 星野 命編, 性格心理学新講座3 適応と不適応. 東京:金子書房, 1989:3-40.
- (3) Atkinson L, Bevc I, Dickens S, Blackwell J. Concurrent validities of the Stanford-Binet (Fourth Edition), Leiter, and Vineland with developmentally delayed children. *J Sch Psychol.* 1992;30:165-173.
- (4) American Association on Mental Retardation Ad Hoc Committee on Terminology and Classification, and systems of support (9th ed.). Washington, DC. American Association on Mental Retardation, 1992.
- (5) Sparrow S, Balla D, Cicchetti D. Vineland Adaptive Behav-

- ior Scales. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1984.
- (6) Venter A, Lord C, Schopler E. A follow-up study of high-functioning autistic children. *J Child Psychol Psychiatry.* 1992;33:489-507.
- (7) Taylor L, Richards B, Moody L. Concurrent validity of the motor domain of the Vineland Adaptive Behavior Scales. *Percept Motor Skills.* 1990;71:685-686.
- (8) Wilson M, Marcotte C. Psychosocial adjustment and educational outcome in adolescents with a childhood diagnosis of attention deficit disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1996;35:579-587.
- (9) Szatmari P, Archer L, Fisman S, Steiner L, Wilson F. Asperger's syndrome and autism: differences in behavior, cognition, and adaptive functioning. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1995;36:1662-1671.
- (10) Hessel D, Nguyen V, Green C, Chavez A, Tassone F, Hagerman J, Senturk D, Schneider A, Lightbody A, Reiss L, Hall S. A solution to limitations of cognitive testing in children with intellectual disabilities: the case of fragile X syndrome. *J Neurodevel Disord.* 2009;1:33-45.
- (11) McDougle J, Scahill L, Aman G, McCracken T, Tierney E, Davies M, Arnold E, Posey J, Martin A, Ghuman K, Shah B, Chuang S, Swiezy B, Gonzalez N, Hollway J, Koenig K, McGough J, Ritz L, Vitiello B. Risperidone for the core symptom domains of autism: Results from the study by the autism network of the research units on pediatric psychopharmacology. *Am J Psychiatry.* 2005;162:1142-1148.
- (12) 辻井正次. 広汎性発達障害の適応状況評価ツールの開発に関する調査研究. 財団法人こども未来財団平成19年度 児童関連サービス調査研究等事業報告書, 2007.
- (13) Doll A, Manassis K. Vineland Social Maturity Scale. Circle Pines, MN: American Guidance Service, 1965.
- (14) 三木安正(監修) 旭出学園教育研究所・日本心理適性研究所. 新版S-M社会生活能力検査手引き. 日本文化科学社, 1980.
- (15) Sparrow S, Cicchetti D, Balla D. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). AGS Publishing/Pearson Assessments, 2005.
- (16) 中田洋二郎, 上林靖子, 福井知美, 藤井浩子, 北道子, 岡田愛香, 森岡由起子. 幼児の行動チェックリスト(CBCL/2-3)の日本語版作成に関する研究. *小児の精神と神経* 1999;39:305-316.
- (17) 中田洋二郎, 上林靖子, 福井知美, 藤井浩子, 北道子, 岡田愛香, 森岡由起子. 幼児の行動チェックリスト(CBCL/2-3)の標準化の試み. *小児の精神と神経* 1999;39:317-322.
- (18) Nakai K, Suzuki K, Oka T, Murata K, Sakamoto M, Okamura K, Satoh H. The Tohoku Study of Child Development: a cohort study of effects of prenatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med.* 2004;202:227-237.
- (19) Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist 2-3 and 1992 Profile. Burlington, VT: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1992.

- (20) Green L, Foster A, Morris K, Muir J, Morris D. Parent assessment of psychological and behavioral functioning following pediatric acquired brain injury. *J Pediatr Psychol.* 1998;23:289-299.
- (21) Paley B, O'Connor J, Frankel F, Marquardt R. Predictors of stress in parents of children with fetal alcohol spectrum disorders. *J Dev Behav Pediatr.* 2006;27:396-404.
- (22) 安梅勅江, 上田礼子, 平山宗宏. 質問紙による養育環境スクリーニングの研究. *小児保健研究* 1986;45:556-560.
- (23) 森 省二. 幼児期の問題行動. 本明 寛, 依田 明, 福島 章, 安香 宏, 野原広太郎, 星野 命編, 性格心理学新講座3 適応と不適応. 東京:金子書房, 1989:41-54.
- (24) Meyer W, Blakeney P, LeDoux J, Herndon D. Diminished adaptive behaviors among pediatric survivors of burns. *J Burn Care Rehabil.* 1995;49:511-518.
- (25) Coryell J, Provost B, Wilhelm J, Campbell K. Stability of Bayley Motor Scale scores in the first year of life. *Physical Therapy.* 1989;69: 834-841.

日本語版不適応行動尺度の信頼性と妥当性の検討

龍田 希 仲井邦彦 鈴木恵太 島田美幸 柳沼 梢 黒川修行 佐藤 洋 細川 徹

社会生活能力は適応行動と不適応行動により規定される^{1,2)}が、わが国には適応行動の程度を測定する質問票として新版 S-M 社会生活能力検査³⁾があるものの、不適応行動を測定する質問票はみあたらない。不適応行動は幼少期から連続してみられる行動²⁾であり、不適応行動の有無や程度の測定は発達障害の早期発見に役立つものと期待される。そこで、Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS)⁴⁾の Maladaptive Behavior Domain を基盤とし、日本語版不適応行動尺度(以下、不適応行動尺度)を作成した²⁾。本報告ではその信頼性と妥当性について検討した。

対象と方法

調査対象および調査方法：既存の疫学調査である周産期における化学物質ばく露と子どもの発達との関連を調べる前向きコホート研究(Tohoku Study of Child Development : TSCD)⁵⁾に登録された母子を対象とし、生後 66 カ月になった子どもの母親に質問票を送付した。2008 年 9 月～2010 年 1 月に返送のあった 217 組の母子のうち、回答に欠損のなかった 215 名(男児 112 名, 女児 103 名, 調査時平均月齢 66.5 カ月)を分析対象とした。

調査内容：不適応行動尺度については VABS を基盤に作成し、詳細についてはすでに報告した²⁾。その不適応行動尺度および新版 S-M 社会生活能力検査を対象母子に送付した。再検査信頼性および基準関連妥当性を検討するため、返送のあった 57 組の母子に対し回答日から 1 カ月後に不適応行動尺度および子どもの情緒と行動の問題を評価する Child Behavior Checklist for age 4-18 (CBCL)^{6,7)}を再送付した。

対象コホート調査は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、承認が得られている。

結果

日本語不適応行動尺度の得点分布：不適応行動尺度

の得点分布を図 1 に示す。得られた得点は正規分布しなかったため、統計解析にはノンパラメトリック分析を用いた。

内的整合性の検討：不適応行動尺度の内的整合性について Cronbach の α 係数を算出した結果、 $\alpha = 0.84$ であった。

新版 S-M 社会生活能力検査との関連性：不適応行動尺度の得点と新版 S-M 社会生活能力検査により算出される社会生活能力指数の関連性の分析にはデータの揃った 192 名を対象とした。Spearman の順位相関係数を算出した結果、全対象児および女児のみで負の相関がみられた(表 1)。

基準関連妥当性の検討：基準関連妥当性の検討には、データの揃った 51 名の CBCL の T 得点を用いた。Spearman の順位相関係数を算出した結果、有意な正の相関が認められた(表 1)。

再検査信頼性の検討：2 回実施した得点について級内相関係数を算出した結果、 $ICC = 0.90$ であった。

考察

本報告では不適応行動尺度の信頼性と妥当性を検証した。尺度の内的整合性について原版マニュアル⁴⁾の α 係数は 0.87 と報告されている。本報告の結果では 0.84 と高値を示し、項目全体の一貫性を確認することができた。新版 S-M 社会生活能力検査の社会生活指数との関連性については負の関連がみられたが、その相関係数の値は小さかった。この結果から、適応行動と不適応行動は独立して出現すると考えられた。さらに、CBCL との関連性を検討し、基準関連妥当性を確認した。2 度の不適応行動尺度の得点から再検査信頼性を検討し、再現性が示された。

以上より、著者らが作成した不適応行動尺度の信頼性と妥当性が確認された。また、適応行動と不適応行動の関連性の低さから、社会生活能力を把握するうえで不適応行動を測定する意義があると考えられた。

Reliability and validity of the Japanese version of the Maladaptive Behavior Scale

Nozomi TATSUTA^{1,2)}, Kunihiko NAKAI¹⁾, Keita SUZUKI³⁾, Miyuki SHIMADA^{1,4)}, Kozue YAGINUMA^{1,4)}, Naoyuki KUROKAWA¹⁾, Hiroshi SATOH¹⁾, Toru HOSOKAWA⁵⁾: 東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野¹⁾, 同教育学研究科人間発達研究コース²⁾, 高知大学教育学部学校教育教員養成課程³⁾, 日本学術振興会特別研究員⁴⁾, 東北大学大学院教育学研究科人間発達臨床科学講座⁵⁾

連絡先：龍田 希(東北大 〒980-8575 仙台市青葉区星陵町 2-1)

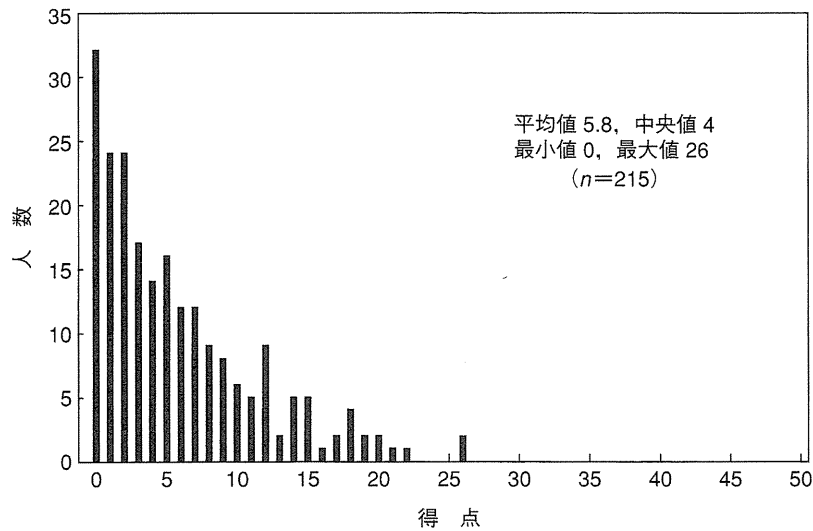


図 1 不適応行動尺度の得点分布

表 1 新版S-M社会生活能力検査およびCBCLと日本語版不適応行動尺度の関連

	全対象児	男児	女児
社会生活能力指数との関連	-0.15*	-0.13	-0.21*
CBCLの得点との関連	0.82**	0.85**	0.80**

*: $p < 0.05$, **: $p < 0.01$, Spearman の順位相関係数.

まとめ

不適応行動尺度の信頼性および妥当性を検証した。内的整合性、基準関連妥当性、再検査信頼性により、信頼性と妥当性を確認した。さらに、適応行動と不適応行動は独立して出現していることから、不適応行動の測定が重要であると示唆された。

謝辞：コホート調査に参加いただいたご家族の方々に感謝するとともに、多くの共同研究者の協力を得ていることをここに記す。本調査は環境省研究事業費(メチル水銀の低濃度ばく露による健康影響に関する調査)、厚生労働科学研究費補助金(H21-化学一般-007)によって行われた。

- 1) 福島 章：性格と適応。性格心理学新講座 3, 適応と不適応(福島 章編)。金子書房, 1989, pp.3-40.

- 2) 龍田 希・他：日本語版不適応行動尺度の作成の試み。日本衛生学雑誌, 65: 2010. (in press)
- 3) 旭出学園教育研究所・日本心理適性研究所：新版 S-M 社会生活能力検査 手引(三木安正監修)。日本文化科学社, 1980.
- 4) Sparrow, S. et al.: Vineland Adaptive Behavior Scales, 2nd ed.(Vineland- II). AGS Publishing/Pearson Assessments, 2005.
- 5) Nakai, K. et al.: The Tohoku Study of Child Development: a cohort study of effects of prenatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J. Exp. Med.*, 202: 227-237, 2004.
- 6) Achenbach, T.M.: Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington VT: University of Vermont, Department of Psychiatry, 1991.
- 7) 井潤知美・他：Child Behavior Checklist/4-18 日本語版の開発。小児の精神と神経, 41: 243-252, 2001.

* * *

メチル水銀曝露の多様性と健康リスク

村田 勝敬¹⁾ 坂本 峰至²⁾ 佐藤 洋³⁾

はじめに

平成 15 年 6 月 3 日に厚生労働省より発表された「水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項」以後、メチル水銀の健康影響に関する怪情報が世間を騒がせた。マスメディアによるキンメダイやサメを食べるとあたかも水俣病になるが如き報道の混乱も当初あった。しかし、喉もと過ぎれば人々の関心も薄れる。昨今の現役医学生に「メチル水銀について何か知っている？」と尋ねても「過去に水俣病がありました」と受験勉強で知り得た知識以上のことは出てこない。その当時から今日まで生き続けている言葉と言えば「リスクコミュニケーション」と「食品安全委員会」（平成 15 年 7 月 1 日設置）くらいであろう。

日本の高度経済成長期に突入する前の昭和 31 年 5 月 1 日に公式記録された水俣病は、チッソ水俣工場から排出された高濃度メチル水銀に汚染された魚介類を多食した人々に発症したメチル水銀中毒である。成人型水俣病は感覚障害、運動失調、視野狭窄などの中枢神経症状を主徴とした。胎児性水俣病では新生児期から発育・運動機能の発達遅延の他に、脳性麻痺に酷似した症状を示し、小児期以後は知能、神経機能の両面の発達の遅れが著明であった。このような臨床徴候が揃っている重症患者におけるメチル水銀中毒の鑑別診

断は比較的容易であるが、症状が一部しか見られない場合に診断は困難を窮める¹⁾。

本稿では、水俣病やその補償・救済の歴史などには触れず、低濃度メチル水銀曝露の神経および心血管影響に焦点を当てたりスク評価の最前線を述べる。また、メチル水銀中毒に近い臨床症状を示す金属水銀をめぐる最近の話題にも触れる。

メチル水銀の曝露評価

毛髪水銀濃度は試料採取の容易さゆえにメチル水銀研究の曝露指標として用いられている。特に、頭部毛根部から 1 cm ごとに測定した総水銀濃度は、アフリカ系および白人系頭髪が月当たり 1 cm 伸びることから、各々の妊娠時期を反映する曝露量として利用できると考えられてきた²⁾。最近の研究によると³⁾、日本人男女 20~35 歳の頭髪伸長速度は 1.3 ± 0.2 (平均 \pm SD) cm/4 週間であった。また、摂取したメチル水銀が頭髪水銀として現れるまでの時差は約 3 週間と推定されている。したがって、妊娠時期別の曝露指標として頭髪水銀濃度を使用する場合、当該集団のその伸長速度を事前に把握しておくことが重要となる。

近年、胎児期の曝露評価のための生体試料として臍帯が注目され、出産時の母親頭髪水銀濃度とともに、臍帯水銀濃度がメチル水銀の曝露指標として用いられている⁴⁾。すなわち、臍帯血水銀濃

1) むらた かつゆき：秋田大学大学院医学系研究科環境保健学教授 連絡先：☎ 010-8543 秋田県秋田市本道 1-1-1

2) さかもと みねし：国立水俣病総合研究センター疫学研究部長 連絡先：☎ 867-0008 熊本県水俣市浜 4058-18

3) さとう ひろし：東北大学大学院医学系研究科環境保健医学教授
連絡先：☎ 980-8575 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1

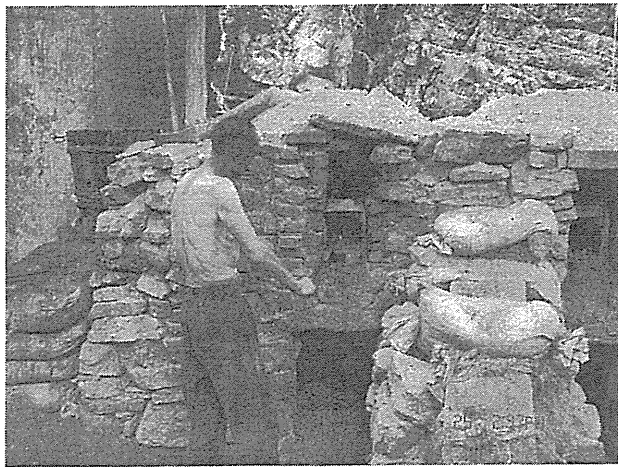


写真 中国・貴州省の水銀鉱石溶融作業場

度や臍帯組織メチル水銀濃度はより直接的な胎児の曝露量を表すと考えられるからである。臍帯血の赤血球中水銀濃度は、出産時の母親の毛根部1 cmの頭髮水銀濃度と相関が最も高かったことから、妊娠後期のメチル水銀レベルを反映すると推定される⁵⁾。また、臍帯血の総水銀濃度は出産時の母体血のそれより1.48(95%信頼区間, 1.29~1.67)倍高く、しかもその臍帯血/母体血比は個人差が大きい⁴⁾。以上より、出生時曝露とそれによる小児神経発達影響を検証する研究デザインの場合、臍帯水銀濃度の利用が推奨されよう。また臍帯組織の分析に当たっては、乾燥臍帯のほうが湿臍帯よりもメチル水銀測定の精度管理面で優れていると考えられており、日本では“保存臍帯(へその緒)”による後向きコホート研究などの活路が開かれている⁶⁾。

参考までに、日本人の妊娠可能年齢女性の頭髮水銀濃度の平均値は1.4 $\mu\text{g/g}$ と報告されている⁷⁾。また、食品摂取頻度調査から推定される水銀摂取量が0.67~25.5(平均値9.15) $\mu\text{g/日}$ であった女子学生(19~20歳)59名の頭髮水銀濃度は平均1.51(範囲, 0.49~3.60) $\mu\text{g/g}$ であり、尿中水銀濃度は0.86(0.28~2.06) $\mu\text{g/g Cr}$ (クレアチニン補正值)であった⁸⁾。なお、尿中水銀濃度は、毛髪水銀濃度とは逆に、大半が無機水銀である。

水銀をめぐる健康リスク

水俣病の発生以後、水銀による環境汚染に伴う

健康被害は世界各国の大きな関心事である⁹⁾。特に、アマゾン川流域における金採掘に伴う水銀汚染は社会問題として注目された。金の抽出に使用される金属水銀は直接環境中に放出され、その地域のみならず、河川を汚染する。しかも、水中で無機水銀からメチル水銀への有機化が起これ、食物連鎖を通して魚介類に蓄積される。このメチル水銀による汚染が、食料源を魚介類に依存するアマゾン川流域の住民に対し、さらなる健康被害をもたらすと懸念されている。このように金採掘地域の水銀汚染は、アマゾン川流域に留まらず、アフリカやアジアの金産出国に共通する問題となっている。

国際労働機関によると、小規模金鉱山で働く鉱夫は1,100~1,300万人おり、うち女性250万人、子ども25万人で、多くの子どもが家族の生計を助けるために両親とともに働いている⁹⁾。インドネシアやジンバブエでは7歳頃から金採掘作業に携わり、水銀蒸気に曝露されている。これらの小規模金鉱山地区の授乳婦の母乳46検体の水銀濃度は中央値1.87 $\mu\text{g/l}$ であり、ドイツ(中央値0.37 $\mu\text{g/l}$)やスウェーデン(幾何平均0.6 $\mu\text{g/l}$)の値より高く、しかも米国環境保護庁が推奨する無機水銀の基準値0.3 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日を超える検体が22もあった。また、アマゾン川流域の小規模鉱山で働く鉱夫の視神経系に及ぼす影響として、網膜電位の低振幅や視覚誘発電位潜時の遅延が認められている。

中国貴州省にはいくつかの水銀鉱山が散在しており、産業活動に伴う深刻な水銀汚染問題が発生している⁹⁾。その中の1つ呉川水銀鉱山地区では(写真)、水銀鉱石溶融作業場付近の水銀蒸気濃度は40 $\mu\text{g/m}^3$ であり、周辺地域の米の総水銀濃度も6.0~113 ng/g (メチル水銀濃度は3.1~13.4 ng/g)であった。鉱夫13名の頭髮総水銀濃度は33.9 \pm 24.1 $\mu\text{g/g}$ (頭髮メチル水銀濃度0.95 \pm 0.37 $\mu\text{g/g}$)であり、周辺地域住民25名の21.5 \pm 23.4 $\mu\text{g/g}$ (同, 1.32 \pm 0.58 $\mu\text{g/g}$)より高かった。この周辺地域住民の水銀濃度が鉱山地区から離れた非曝露住民(頭髮総水銀濃度の幾何平均0.71 $\mu\text{g/g}$)よりも

高かったのは、水銀蒸気曝露の他にメチル水銀汚染米を摂食していたためであろう¹⁰⁾。また尿中水銀濃度が $1,060 \pm 1,510 \mu\text{g/g Cr}$ 、頭髮総水銀濃度が $69.3 \pm 44.4 \mu\text{g/g}$ であった手掘り水銀鉱夫 22 名の尿中 β_2 -ミクログロブリン量は $248 \pm 295 \mu\text{g/g Cr}$ であり、対照群の $73.5 \pm 36.2 \mu\text{g/g Cr}$ と比べてかなり高く、数人の鉱夫には腎機能障害が示唆された。この他、手指および眼瞼の振戦や歯肉炎などの中毒症状のある鉱夫も観察された。

低濃度メチル水銀の発達神経影響

平成 10 年以降、小児の神経発達に低濃度メチル水銀が影響するか否かの論争が魚多食集団を扱った 2 つの研究グループの間で続いている¹¹⁾。争点が噛み合わない主な理由は、両グループで測定した曝露指標と影響指標に共通性が少ないことであった。曝露指標として使用された生体試料は、セイシェル共和国では出産後数か月の間に母親から採取した毛根部より 9 cm の頭髮であり、フェロー諸島では出産後の母親毛根部から 3 cm ないし 9 cm 長の頭髮の他に、臍帯血が利用された⁴⁾。

世界有数の 1 人当たり魚摂食量を誇るセイシェル共和国で行われている研究(母子 779 組)では、母親の頭髮水銀濃度は平均 6.8(範囲 0.5~26.7) $\mu\text{g/g}$ であり、これらの母親から産まれた子どもの発達神経影響は 5.5 歳と 9 歳の時に調べられた(現在 17 歳児の結果を投稿中)。セイシェル小児発達研究では、メチル水銀と神経発達影響との関係に一貫性が見られず、わずかに 9 歳児の頭髮メチル水銀濃度と注意欠陥多動性障害指標の間に有意な関連が認められるのみであった¹²⁾。同じ研究グループの小児発達栄養研究では、魚由来の母体血漿多価不飽和脂肪酸が小児神経発達に有益な影響を及ぼすことを示したが、この有意な関係は母親の出産時頭髮水銀濃度(すなわち、メチル水銀の胎児期曝露)の影響を考慮すると消失した¹³⁾。その際、メチル水銀と神経発達の間に関連が観察された。

古くよりクジラ肉を蛋白源としてきたフェロー諸島で出生コホート研究(母子 1,022 組)が行わ

れ、曝露指標の母親頭髮水銀濃度は中央値 4.5 (0.2~39.1) $\mu\text{g/g}$ 、臍帯血水銀濃度は中央値 24.2 (0.5~351) $\mu\text{g/l}$ であった¹¹⁾。7 歳児と 14 歳児で神経系の検査が行われ、神経心理・行動検査では記憶、注意、言語などの能力が出生時メチル水銀の増加に伴って低下することが示された¹⁴⁾。同様に、聴性脳幹誘発電位潜時でも出生時メチル水銀の増加に伴い遅延することが、7 歳児、14 歳児調査で明らかにされた^{1,11)}。

日本におけるメチル水銀研究として、平成 13 年より始められた東北コホート調査があり、母子約 500 組が調査に参加した¹⁵⁾。出産直後の 3 cm 長の母親頭髮水銀濃度(中央値 1.96, 0.29~9.35 $\mu\text{g/g}$)の他、臍帯血漿 PCB(ポリ塩化ビフェニール)量、妊娠期間中の魚摂取量などが測定され、ブラゼルトン新生児行動評価も生後 3 日目に行われた¹⁶⁾。新生児行動評価の中の運動機能はメチル水銀や PCB の増加に伴い低下し、また魚摂取量が増えるとともに良好になるように思えた。これらの曝露指標と交絡因子を説明変数とし、新生児の運動機能を目的変数とする重回帰分析を行っても、メチル水銀は有害影響を、また魚摂取量は有益影響を及ぼすことが示唆されたが、PCB の影響は消失した。フェロー諸島出生コホート研究でも PCB は神経心理・行動学的検査成績と有意な関係が見られたが、メチル水銀の影響を考慮すると PCB の影響はないと判断された¹¹⁾。すなわち、PCB の健康影響を検討した報告はいくつか存在するが¹⁵⁾、交絡する化学物質(例えば、メチル水銀濃度)の測定を怠ると異なる結論が導かれ得ることを示唆している。

低濃度メチル水銀の心血管影響

胎児性水俣病患者の副交感神経機能は低下していた¹⁾。フェロー諸島出生コホート研究によると、低濃度メチル水銀でも血圧や心臓性自律神経機能に影響した¹¹⁾。同様に、臍帯組織メチル水銀濃度を曝露指標として用いた後向きコホート研究でも、低濃度メチル水銀が 7 歳児副交感神経の機能低下と関連していた⁷⁾。このようなメチル水銀

の心血管影響は、胎児期曝露だけでなく、成人曝露でも観察されている^{17,18)}。特に、日本の暫定的耐容週間摂取量(3.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週のメチル水銀量)のマグロを14週間食べ続けた介入群では平均頭髮水銀濃度が2.30 $\mu\text{g}/\text{g}$ から8.76 $\mu\text{g}/\text{g}$ まで上昇し、しかも日常食群(平均頭髮水銀濃度は2.1 $\mu\text{g}/\text{g}$)と比べて交感神経が優位状態になった³⁾。もっとも、マグロ摂取を止めて15週後に調べると両群に差は見られなくなった。

セイシェルおよびフェロー諸島の2つのコホート研究における論争と同様の構図が、低濃度メチル水銀の冠状動脈疾患リスクをめぐって、再来した³⁾。その発端は東部フィンランドに住む男性において「魚多食ないし高い毛髪水銀濃度の人は冠状動脈疾患のリスクが高い」という論文が『Circulation』誌に掲載されたことによる。そして、足指の爪水銀濃度を用いた2つの症例対照研究が『New England Journal of Medicine』誌の中で激突した。欧州人を主たる対象とした研究は冠状動脈疾患リスクと総水銀曝露との関連を支持し、米国男性医療従事者を対象とした研究では、この仮説を立証できなかった。その後もいくつか追跡研究が発表されたが、冠状動脈疾患の発症リスクを減ずる多価不飽和脂肪酸の効用を強調する多くの論文が学界を席卷し、メチル水銀が冠状動脈疾患の発症リスクを本当に高めるか否かは、今日に至るまで霧中状態にある。また、副交感神経機能の低下や交感神経優位状態が心筋梗塞や突然死のリスクとなり得るといふ仮説に対する反証もないままである。

今後の研究に向けて

最近の低濃度のメチル水銀研究を概観すると、多価不飽和脂肪酸やPCBなどの健康影響を評価する際に、出生時のメチル水銀影響を無視すると異なる結論を引き出してしまふ恐れがある。ところで、小児の神経系に影響する血中鉛濃度はこれまで10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上と考えられてきたが、平成17年以降の論文を読むと、知能指数(IQ)などへの鉛影響は5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後から現れ始めている¹⁹⁾。フェロー諸島出生コホート研究では臍帯血中鉛濃度

も測定されたが、中央値が1.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であることから、鉛の影響はないと当時判断された¹¹⁾。しかし、その臍帯血中鉛の範囲は1~11 $\mu\text{g}/\text{dl}$ であったので、今後再検討する必要があるかもしれない。同様に、日本の平成16~17年に調べられた3月児から15歳児の平均血中鉛濃度は2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下であったが²⁰⁾、5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を超える子どもは皆無ではない。このように、今後実施される小児環境保健疫学調査などにおいて、重要な要因の見落としがないよう進められるべきである。

メチル水銀や鉛はヒトに神経障害をもたらすが、この他マンガンやヒ素も神経毒性物質として知られている¹⁾。有害化学物質には、水銀、鉛、ヒ素、カドミウムのように曝露量に比例して毒性が強まるものと⁸⁾、低いと欠乏症また高いと過剰症を起こすものが存在する。後者は、必須元素と呼ばれるマンガンやセレンなどで、肥満指数(BMI)と同様にU字型の健康影響を示す。また、評価される影響指標によって反応が変わる物質もある。習慣性の飲酒は、虚血性心疾患の発症に対して、少量であればリスクを軽減するが、大酒飲みになるとリスクは高まる。一方、血圧値は飲酒量の増加に伴い確実に高くなる。したがって、化学物質(あるいは交絡因子)の健康影響がいつも線型モデルに適合するという先入観を持つことは危険であり、かかる影響が認められない時は別の方法(例えば、非線形モデル)を勘案すべきである。

おわりに

ヒトにおけるメチル水銀曝露は通常魚介類の経口摂取で起こる。例外として、中国貴州省の例のように、環境中の水銀蒸気濃度が高い地域では、米などの摂食によっても取り込まれ得る^{9,10)}。また、メバチマグロの赤身は約1 $\mu\text{g}/\text{g}$ のメチル水銀を含有することから³⁾、体重60 kgの人が1週間にこのマグロ200 gを食べると上述の暫定的耐容週間摂取量に相当し、食べ続けると毛髪水銀濃度は5 $\mu\text{g}/\text{g}$ を超えてしまう。食品安全委員会は、過去の研究成果を吟味し、「魚介類等に含まれるメチル水銀に係わる摂食に関してハイリスクグル

ープを胎児, また耐容週間摂取量としてメチル水銀 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/週(Hg として)とする」旨の通知を, 平成 17 年 8 月 4 日厚生労働大臣に届けた²¹⁾。魚介類は多価不飽和脂肪酸(DHA など)やビタミン D などを豊富に含み, ヒトにとって有益であると考えられていることから, 妊婦あるいは妊娠している可能性のある人は, メチル水銀含量が少なく, かつ DHA などを多く含む魚を選択して食べることが望まれる。

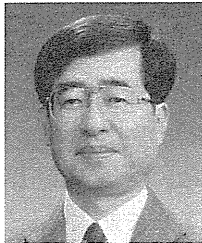
環境を取り巻くリスクに関する正確な情報を行政, 専門家, 市民が共有し, 相互に意思疎通を図ることをリスクコミュニケーションと言う。最初に述べた「キンメダイ騒動」は厚生労働省が何の予告もなく「注意事項」を突然流したことにより発生した。真に, リスクコミュニケーションの欠如例である。それはさて置き, メチル水銀のリスク評価に関する研究史を紐解くと, 問題の所在, そして解決の糸口は自ずと見えてくる。われわれが提唱する食品リスクの回避法は「多種類の食品を, 偏ることなく日々品を変え, 少量ずつ, バランス良く摂取する」ことである。

文 献

- Murata K, et al: Neurophysiological evidence of methylmercury neurotoxicity. *Am J Ind Med* 50: 764-771, 2007
- Mergler D, et al: Methylmercury exposure and health effects in humans; a worldwide concern. *Ambio* 36: 3-11, 2007
- Yaginuma-Sakurai K, et al: Intervention study on cardiac autonomic nervous effects of methylmercury from seafood. *Neurotoxicol Teratol* (in press, Published online: 2 September 2009)
- Yasutake A, et al: Current hair mercury levels in Japanese for estimation of methylmercury exposure. *J Health Sci* 50: 120-125, 2004
- Murata K, et al: Assessment of intrauterine methylmercury exposure affecting child development; messages from the newborn. *Tohoku J Exp Med* 213: 187-202, 2007
- Sakamoto M, et al: Changes in mercury concentrations of segmental maternal hair during gestation and their correlations with other biomarkers of fetal exposure to methylmercury in the Japanese population. *Environ Res* 106: 270-276, 2008
- Murata K, et al: Subclinical effects of prenatal methylmercury exposure on cardiac autonomic function in Japanese children. *Int Arch Occup Environ Health* 79: 379-386, 2006
- Ohno T, et al: 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, 2007
- 村田勝敬, 他: メチル水銀曝露による健康障害に関する国際的レビュー. 国立水俣病総合研究センター, 2009 http://www.nimd.go.jp/kenkyu/review/h20_mercury_analysis_review.pdf
- Sakamoto M, et al: High exposure of Chinese mercury mine workers to elemental mercury vapor and increased methylmercury levels in their hair. *Environ Health Prev Med* 12: 66-70, 2007
- 村田勝敬, 他: 胎児性メチル水銀曝露の小児発達影響と臨界濃度—セイシェルおよびフェロー諸島の研究を中心に. *日衛誌* 60: 4-14, 2005
- Myers GJ, et al: Postnatal exposure to methylmercury from fish consumption; a review and new data from the Seychelles child development study. *Neurotoxicology* 30: 338-349, 2009
- Strain JJ, et al: Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury and infant development in the Seychelles child development nutrition study. *Neurotoxicology* 29: 776-782, 2008
- Debes F, et al: Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol* 28: 363-375, 2006
- 仲井邦彦, 他: 東北コーホート調査と曝露評価. *日衛誌* 64: 749-758, 2009
- Suzuki K, et al: Tohoku study of child development, a cohort study to examine the effects of perinatal exposure to methylmercury, PCBs or dioxins on child development; the association of neonatal neurobehavioral status with maternal hair mercury concentration and fish intake. In: NIMD Forum 2006, pp 97-105, National Institute for Minamata Disease, Minamata, 2006
- Choi AL, et al: Methylmercury exposure and adverse cardiovascular effects in Faroese whalingmen. *Environ Health Perspect* 117: 367-372, 2009
- Lim S, et al: Low dose mercury and heart rate variability among community residents nearby to an industrial complex in Korea. *Neurotoxicology* (in press, Published online: 12 October 2009)
- Murata K, et al: Lead toxicity; Does the critical level of lead resulting in adverse effects differ between adults and children? *J Occup Health* 51: 1-12, 2009
- Kaji M: Blood lead levels in Japanese children—effects of passive smoking. *Biomed Res Trace Elements* 18: 199-203, 2007
- 村田勝敬, 他: 妊婦における魚摂取の考え方. *臨床栄養* 102: 191-194, 2006

“エコチル調査” 前史

The circumstances leading up to the Japan Environment & Children's Study (JECS)



佐藤 洋

Hiroshi SATOH

東北大学大学院医学系研究科環境保健医学分野

◎環境(とくに化学的環境)が子どもの発達・発育に及ぼす影響についての関心が高まっているが、子どもは環境からの影響に対する感受性が高く脆弱でもある。胎児性水俣病の経験などから胎盤関門は完璧ではなく、胎児期には成人より化学物質に対する感受性が高い時期(time window)があると認識されるようになった。動物実験で、胎仔期曝露は出生後の仔の発達・発育に作用し、生涯にわたって種々の影響があらわれてくる、とする行動奇形学の枠組みが形成された。出生後の環境曝露も小児独自の行動特性などによって、成人よりリスクが高い。このような背景から“子どもの健康と環境に関する疫学調査”が必要と考えられた。そして出生コホート調査として、母体血や臍帯血中の化学物質汚染を中心に、さまざまな環境の発達・発育への影響を調べる研究が計画されることになった。



水俣病, 行動奇形学, time window, 小児の高感受性と脆弱性, 出生コホート調査

環境が子どもの発達・発育に及ぼす影響についての関心が高まっているが、現在の子どもの発達・発育にさまざまな懸念が生じていることが根本にある。また、科学や医学の進歩とともに、子どもの環境からの影響に対する感受性の高さや脆弱性が明らかにされてきていることも考えられる。環境省の事業として開始される“子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)”は、このような懸念に答えることが期待されている¹⁾。ここでは環境の子どもの発達・発育に及ぼす影響がどのように認識されるようになったか、述べてみたい。

小児の高感受性——公害からの経験

1950年代に起こったもっとも重大な公害による健康被害、水俣病はメチル水銀が原因である²⁾。工場排水中のメチル水銀が水俣湾に放出され、食物連鎖で魚介類に蓄積・濃縮された。その汚染魚介類を大量に食べた人びとに、中枢神経系症状を

中心とするさまざまな健康被害が生じた。母親の胎内において曝露された胎児は、出生直後には異常が認められなかったが、生後の発育・発達に伴って影響があらわになった。母親には水俣病の典型症状はみられず、あったとしても手先や口唇のしびれなど、極軽度の症状であった。これらの事実から、胎児は成人に比べて感受性が高いと認識されるようになった。

1970年代のイラクのメチル水銀中毒禍でも、胎児期曝露された子どもの生後の発達に遅れが観察されている³⁾。母親の毛髪中水銀濃度が長軸に沿って詳細に分析された。ある部位の水銀濃度は、それがつくられたときの血中メチル水銀濃度を反映し、過去にさかのぼって妊娠中の曝露レベルも把握された。母親の毛髪中水銀濃度と子どもの神経発達の遅れについて解析され、妊娠中の母親の毛髪中水銀ピーク濃度が10~20 ppmで子どもの発達へのリスクが生じると結論された^{4,5)}。

胎児は子宮内で守られながら育っていくか ——胎盤関門の限界

これらから、胎児は有害物質の作用から十分には守られていないことが推測された。

胎盤は、妊娠維持に必要なホルモンを分泌したり、胎児に酸素や栄養素などを供給し、不要になった老廃物を除去する。母子の血液は混合せず、外来の異物が胎児側に侵入しないようにも働くと考えられ、胎盤関門とよばれてきた⁶⁾。

しかし、胎盤関門は完璧ではない。能動的に母体から胎児に輸送される栄養素に類似した構造をもつ有害物質は胎児に運ばれてしまう。メチル水銀はメチオニン類似の構造のメチル水銀-システイン複合体を形成⁶⁾し、能動的に輸送される⁷⁾。母体血と臍帯血のメチル水銀濃度比は、ほぼ 1.6 倍と高値である⁸⁾。

Behavioral teratology : 行動奇形学

胎盤関門を通過した有害物質は胎芽・胎児の発育・発達に大きな影響を及ぼし、曝露量が大きければ流・死産や奇形をもたらす⁹⁾。さらに、曝露量が小さい場合には、発育遅延や機能発達異常を呈する。

Behavioral teratology (BT : 行動奇形学と和訳) は、胎児期曝露の影響が出生後の発育・発達に伴い生涯にわたってあらわれてくる、とする学説である。

BT は、妊娠ラットに投与した向精神薬の、出生後の仔の行動への影響を研究していた Werboff らによって 1960 年代に提唱された¹⁰⁾。形態学的な異常(先天奇形)を発生させずに出生後に行動異常として出現するが、薬は代謝され直接的な影響がなくなっているため、行動“奇形”とされた。

1970 年代初頭 Spyker らは、胎仔期曝露動物実験でメチル水銀による出生後の仔の行動異常を明らかにし、BT のフレームワークを整理し示した¹¹⁾。影響は多岐で、観察する期間は生涯にわたり、出生直後の奇形(birth defect)、小児期の発達異常(abnormal development)、行動異常(behavioral deviation)、神経学的異常(neurological disorder)、免疫異常(immunological deficiency)、老年期の早期衰弱(generalized debilitation)、寿命短縮(prema-

ture death)と、7つの D(7Ds)といわれる。後に谷村が生殖の異常(reproductive debility)を付け加え、8Ds になった¹²⁾。

DOHaD学説

BT とは別に、“胎児期に低栄養状態であることが成人期における心血管障害のリスク因子である”とする“Barker 仮説”もあり、“developmental origins of health and disease(DOHaD)学説(人の健康および疾患の素因の多くは、受精卵環境、胎内環境、乳児期環境にある)”として拡大・発展している¹³⁾。基本的には BT と同じと考えられるが、BT は影響のとらえ方が幅広く、長く、一生涯にわたる。加齢が促進させる生活習慣病は、老年期の早期衰弱と入れ替えることが可能であろう。生涯にわたる健康の根本は胎児期や乳児期の環境にあり、その時期の環境と後の健康を関連づける研究は重要である。

成人より大きい小児期の曝露

哺乳中の子どもの食物は母乳やミルクに限られ、それらを介した有害物質への曝露は重大である。ヒ素が混入した森永ヒ素ミルク中毒事件のような極端な例は別にしても、母乳にはダイオキシン類をはじめ、残留性有機汚染物質(persistent organic pollutants : POPs)が含まれている。保存されていた母乳のダイオキシン類濃度は、1970 年代より 2000 年にかけて一貫して減少傾向を示した¹⁴⁾が、現在でも母乳にダイオキシン類は検出される。POPs の第一子のときの母乳中濃度は高く、第二子以降では低下する¹⁵⁾。母体に蓄積されていた POPs は母乳に移行し、母親の胎内負荷量を減少させるためである。

離乳後の子どもの食物は成人に比べて種類が少ないが、体重当りの食物摂取量では成人よりも多くなる¹⁶⁾。食物中の有害物質への曝露量も体重当りでは成人よりも大きくなる。

乳児期までは生活範囲が限られ、ほとんどの時間を過ごす室内や寝具が汚染されていれば、曝露は大きくなる。子どもの涎によって繁殖した微生物が、リネンなどの難燃剤であるアンチモン化合物を還元して発生したガスが乳児突然死症候群の

原因とする説がある¹⁷⁾。

ほふくや指しゃぶりをするため、床のハウスダストや土壌の摂取量は成人よりも多く、含有される鉛やダイオキシン類などの曝露は大きい。背が低い床近くのダストや重い蒸気の曝露を受けやすく、また、熱せられた地面に近いことは、熱中症の発生とも関連する。これらはまさしく乳児の行動特性による曝露のリスクであろう。

発達中の臓器・器官系には脆弱性が存在し、未発達の血液脳関門は鉛曝露による脳症発症のリスクを上昇させる。この脆弱性は影響を受けやすい時期も規定する。すなわち、time window という、発育・発達の過程で影響を受けやすい時期がある¹¹⁾。胎児期は影響を受けやすい時期であるが、そのなかでもさらに特定の時期の曝露は特定の臓器・器官系での影響となることが知られている。

化学物質と子どもの発育・発達

子どもの発育・発達に影響を与える化学物質は、上記のメチル水銀・ヒ素・鉛などの重金属類やダイオキシン類やPCB だけではない。有機塩素系および有機リン系農薬、難燃剤をはじめとする臭素系化合物、さらにはフッ素系化合物など、その数は増加しつつある。これらの物質が臍帯血あるいは母乳に検出されたと報告されており、量の多寡は別として胎児や乳児への曝露を示す¹⁸⁾。

それが子どもの発育・発達に影響するのか、もしそうであるならばその程度はどうか、これは母親だけでなく、多くの国民の懸念であろう。また、小児科の医師や公衆衛生関係者にとっても懸念であり、興味のあるところであろう。さらに、化学物質の管理においても産業の場とはまったく異なる管理の考え方が要求され、環境施策にどう反映すべきかの検討が必要とされよう。

そして疫学調査へ——おわりに変えて

小児の高感受性と脆弱性や time window を考慮した疫学調査が必要であること、それがエコチル調査の根源的な推進力となった。子どもの発育・発達に影響を及ぼす要因は化学物質だけではなく、遺伝要因や化学物質以外の環境要因、養育態度や方法、家庭環境や地域の文化的環境など数多

くある。これらとの交絡を考えたうえで、胎児期や出生後の有害物質への曝露の影響を明らかにすることが重要である。曝露物質は多種であり、考慮すべき交絡要因は多数ある。そのために数多くの対象者が必要である。また、子どもの発育・発達につれて明らかになる症状や機能の異常・偏倚をとらえるため、前向きコホート調査になる。また、通常の成人の癌や生活習慣病のコホート調査と異なり、エンドポイントが発育・発達につれて変化するのも大きな特徴であろう。出生コホートは、子どもとともに育っていく。

文献/URL

- 1) 環境省：子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）。<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/connection/index.html>
- 2) 土井陸雄：水俣病。Toxicology Today(佐藤 洋編)。金芳堂、1994、pp.93-108.
- 3) Marsh, D. O. et al. : Dose-response relationship for human fetal exposure to methylmercury. *Clin. Toxicol.*, **18** : 1311-1318, 1981.
- 4) Cox, C. et al. : Dose-response analysis of infants prenatally exposed to methyl mercury : An application of a single compartment model to single-strand hair analysis. *Environ. Res.*, **49** : 318-332, 1989.
- 5) WHO : Methylmercury. <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc101.htm>
- 6) Rozman, K. K. and Klaassen, C. D. : Absorption, distribution, and excretion of toxicants. In : Casarett and Doull's Toxicology, 6th ed(ed. by Klaassen, C. D.). McGraw-Hill, New York, 2001, pp.107-132.
- 7) Kajiwara, Y. et al. : Methylmercury transport across the placenta via neutral amino acid carrier. *Arch. Toxicol.*, **70** : 310-314, 1996.
- 8) Sakamoto, M. et al. : Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus. *Environ. Sci. Technol.*, **38** : 3860-3863, 2004.
- 9) 谷村 孝：生殖・発生毒性の歴史と定義。発生毒性(谷村 孝編)。地人書館、1992、pp.1-8.
- 10) 佐藤 洋：行動奇形学。医学のあゆみ、**129** : 1383, 1984.
- 11) Spyker, J. M. : Assessing the impact of low level chemicals on development : Behavioral and latent effects. *Fed. Proc.*, **34** : 1835-1844, 1975.
- 12) Satoh, H. : Behavioral teratology of mercury and its compounds. *Tohoku J. Exp. Med.*, **201** : 1-9, 2003.
- 13) 福岡秀興：Dohad : Developmental origins of health and disease をめぐって。周産期医学、**37** : 589-594, 2007.
- 14) 厚生労働省：平成 9-11 年度厚生科学研究「母乳中のダイオキシン類濃度等に関する調査研究」の総括について。<http://www.mhlw.go.jp/topics/>

- 0012/tp1228-1.html
- 15) Nakamura, T. et al. : Determination of dioxins and polychlorinated biphenyls in breast milk, maternal blood and cord blood from residents of Tohoku, Japan. *Sci. Total Environ.*, **394** : 39-51, 2008.
- 16) 環境省：小児の環境保健に関する懇談会報告書,
<http://www.env.go.jp/chemi/report/h18-04/index.html>
- 17) Gates, P.N. et al. : Sudden infant death syndrome and volatile antimony compounds. *Lancet*, **345** : 386-387, 1995.
- 18) 佐藤 洋：化学的環境は子どもの発達にどのような影響をおよぼすのか. 学術の動向, **15** : 40-45, 2010.

* * *

わが国における研究事例：東北スタディ

A birth cohort study in Japan, Tohoku Study of Child Development

仲井邦彦 佐藤 洋

Kunihiko NAKAI¹ and Hiroshi SATOH²東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野¹, 同環境保健医学分野²

◎Tohoku Study of Child Development (TSCD) は、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曝露の健康影響を検証するために立案された出生コホート調査である。東北地方の2地域で2001年から実施され、およそ1,300組の母児の協力を得て追跡調査が進められており、現在は7歳での調査が行われている。これまでにPCBやメチル水銀の曝露と出生児のいくつかの指標との間に関連性が示されており、わが国の現在の曝露レベルでも健康影響が懸念されることが示唆された。本稿では、TSCDの枠組みとその知見について紹介する。



難分解性有機汚染物質, 有機塩素系化学物質, メチル水銀, 出生コホート調査, 疫学

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といった難分解性環境汚染物質 (persistent organic pollutants: POPs) に加え、メチル水銀などの環境由来化学物質の周産期曝露による健康影響が強く示唆されている^{1,2)}。これらの化学物質は食物連鎖を通して生物濃縮され、ヒトは食事、とくに魚摂取を介して曝露を受ける。

とくに日本人は魚を多食する食文化を有していることから、その健康リスクの解明が求められている。著者らはわが国で独自の疫学的調査が行う必要があると考え、Tohoku Study of Child Development (TSCD) を立案した³⁾。その際に、現在の日本人の曝露について高いレベルではなく、低用量域における健康影響を明らかにすることが求められる。胎児期に受けた有害物質による曝露の影響がその後の成長過程においてさまざまな形で現れるという behavioral teratology の視点 (「サイドメモ」参照) に立ち^{4,5)}、神経行動学的な指標を用いて、児の成長と発達を追跡する前向き出生コホート調査として設計した (図1)。

TSCDの概要

TSCDの登録作業は2001~2006年の期間に、東北地方の基幹都市Aおよび沿岸部都市Bの2地域において、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

サイド
メモ

Behavioral teratology

“Behavioral teratology” は日本語では“行動奇形学”と訳され、胎児期に受けた有害物質による曝露の影響が一生涯にわたってさまざまな形で観察されるというフレームワークのもとに、有害物質の影響を明らかにしようという考え方である^{4,5)}。影響は出生後から死亡まで順に、birth Defects, abnormal Development, behavioral Deviation, neurological Disorder, reproductive Debility, immunological Deficiency, generalized Debilitation, premature Death に分類され、8Ds とよばれる。たとえば、胎児期曝露後に、一見すると異常なく出生した仔マウスでも、水泳負荷やオープンフィールド試験では行動の異常または偏倚が観察されるといった現象を指す。

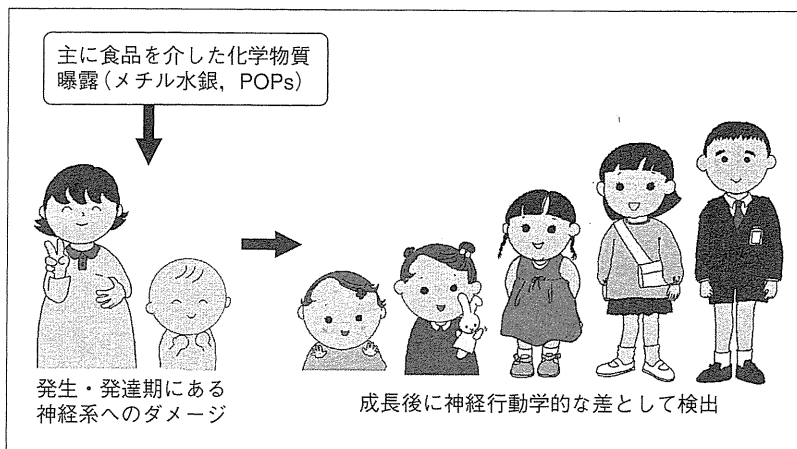


図 1 出生コホート調査の概要

などの既往がなく、不妊治療による妊娠ではないこと、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 36~42 週、体重 2,400 g 以上を条件とした。

子どもの成長と発達を追跡するため、おもに神経行動学的な指標による測定を行った。概要を図 2 に示したが、生後 3 日目に新生児行動評価を実施し、生後 7 カ月および 18 カ月に発達検査を実施した。生後 30 カ月で質問票調査(child behavior checklist, 問題行動質問票)を行い、42 カ月で知能検査を心理・教育アセスメントバッテリー(K-ABC)により実施した(以上の調査は終了した)。

現在、生後 66 カ月で質問票調査として、S-M (Social Maturity Scale) 社会生活能力検査および不適応行動質問票 (Vineland Adaptive Behavior Scales: VABS, 以上 66 カ月)を行うとともに、生後 84 カ月で WISC-III (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, 家庭血圧測定, 脳波検査 (聴覚誘発電位および事象関連電位, 以上 84 カ月)などを実施中である。このうち海外から導入した Bayley Scales of Infant Development-II (BSID, 生後 7 カ月および 18 カ月の発達検査で使用)は日本語化後に、ロチェスター大学・Davidson 博士の指導と評価を受けて実施した⁶⁾。VABS は日本語化し、信頼性と妥当性を検証して用いた^{7,8)}。

交絡要因として母親の食物摂取頻度調査 (FFQ), 育児環境評価 (Home Observation for Meas-

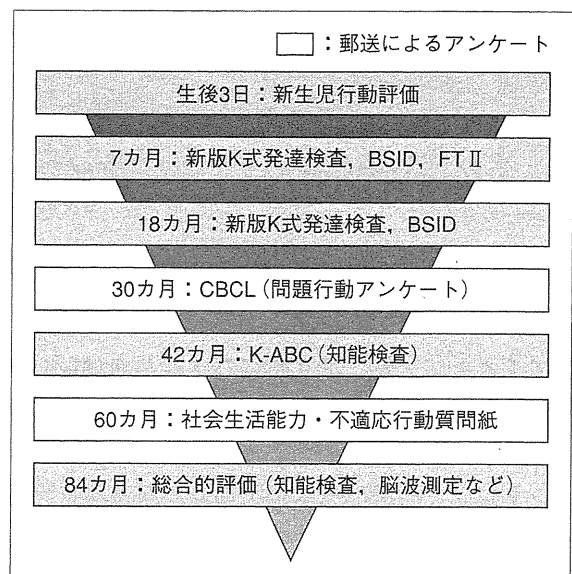


図 2 追跡調査の方法

BSID: Bayley scales of infant development-II, FTII: Fagan test of infant intelligence, CBCL: Child behavior checklist, K-ABC: Kaufman assessment battery for children.

urements of Environments の質問紙版である育児環境調査用紙によった), 社会経済的環境調査を実施するとともに、母親 IQ (Raven's standard matrices), 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。出産後に FFQ 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。

POPs の曝露評価を目的とし、母体血(妊娠 28 週ごろ), 臍帯血および母乳(出産後 1 カ月)を収集

表 1 出生コホート間の曝露レベルの比較¹²⁾

	母親毛髪水銀 ($\mu\text{g/g}$)	母乳 PCB (ng/g-fat)	児血清 PCB (ng/g)	母血清 PFOS (ng/ml)	PFOA (ng/ml)
フェロー	4.5(0.2~39) ¹⁷⁾	1,500 ¹⁸⁾	7.8 ¹⁹⁾	23.7 ²⁰⁾	2.4 ²⁰⁾
セイシェル	6.6(0.6~36) ²¹⁾	—	<LOD(0.2) ²²⁾	—	—
東北基幹都市	2.0(0.3~9.4)	102	—	4.9	3.0

中央値(最小~最大), 毛髪総水銀以外は中央値のみ, LOD: 検出下限値.

表 2 新生児行動評価の運動クラスターと毛髪総水銀, 臍帯血 PCB および母親魚摂取量¹¹⁾

	Model 1	Model 2	Model 3
自由度調整 R ²	0.070	0.079	0.151
標準偏回帰係数			
母親毛髪総水銀($\mu\text{g/g}$)	-0.090*	-0.119*	-0.116*
臍帯血 PCB(ng/g-fat)	-0.083**	-0.084**	0.034
母親魚摂取量(g/yr)		0.102*	0.078

重回帰分析では新生児行動評価テストおよび PCB 分析機関を調整した, $n=498$, *: $p<0.05$, **: $p<0.10$.

Model 1: 母親毛髪総水銀および臍帯血 PCB を加えた.

Model 2: 母親魚摂取量をさらに追加した.

Model 3: 交絡要因として出産時母親年齢, 妊娠前 BMI, 母親教育歴(12 年以下で 2 値化), 総エネルギー摂取量, 臍帯血 T3 および TSH, 妊娠中の飲酒習慣と喫煙(有/無), 分娩様式(自然分娩とそれ以外で 2 値化), 出産順位, 児の性, 在胎週数, 出生体重およびアプガースコア(1 分)を追加した.

母親毛髪総水銀, 臍帯血 PCB および母親魚摂取量については, 対数変換し解析に用いた.

した. これまでに A 地域の臍帯血 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(B 地域では未分析)^{9,10)}. メチル水銀の曝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.

これまでの成果

これまでに新生児行動評価の結果などを報告しており^{11,12)}, 本稿ではその概要を紹介する. 曝露指標については既報を参照されたい^{9,10,13)}. メチル水銀に関する先行研究との曝露指標の比較を表 1 にまとめた.

新生児行動評価は 7 つのクラスターで構成され, 下位検査項目として 26 の検査項目と 18 の原始反射項目からなる検査法であり, TSCD では生後 3 日目に実施した. その 7 つのクラスターのうち, 運動クラスターでは単変量解析で母親毛髪総水銀が負に, 母親の魚摂取量が正に相関した(運動

クラスターはスコアが高いほど児の状態がよいことを示す). 交絡要因を考慮した重回帰分析の結果を表 2 にまとめたが¹²⁾, メチル水銀曝露による運動クラスターのスコア低下は一貫したものであり, メチル水銀曝露の負の影響が懸念された. 一方, 母親魚摂取量の正の影響については, 交絡要因を考慮するとその影響は消失した. PCB 曝露の影響も同様であり, 交絡要因を考慮すると PCB の負の影響は明らかではなかった. なお, 新生児行動評価からは妊娠中の喫煙の影響を明らかにすることができており^{14,15)}, 神経行動学的な指標として有用であることが示唆されている.

出生体重への影響を表 3 に示した¹¹⁾. 母親の妊娠前 BMI, 在胎週数および児の性が出生体重に強く影響し, 曝露指標については, メチル水銀曝露の影響は見出されないものの, PCB 曝露の負の影響が示唆された. 母親の魚摂取量は正の影響が認められた.

これまでの結果をみるかぎり, メチル水銀また