

この結果をWilcoxonの符号付き順位検定によるノンパラメトリック解析で分析したところ、ポジティブ情動刺激—ネガティブ情動刺激間では $p < 0.05$ の有意差が認められた。

<顔表情刺激タスクによる実験>

図8に健常被験者全22名における脳血流動態変化と課題遂行率を、左右前頭葉 O_2Hb 濃度変化と課題の正答率の平均値としてそれぞれの課題ごとに求め、グラフに表した。課題遂行率はワーキングメモリを要しないNWM課題においてより高く、WM課題の遂行率は課題の難易度が上がるにつれ下降する結果が得られた。一方、左右前頭葉 O_2Hb 濃度は、課題3より漸時上昇し、課題3-6においては平均として右側優位に上昇していることが認められた。また、右側WM課題2-NWM課題2、及び左側WM課題3-NWM課題3間では、Mann-Whitney-Wilcoxonの検定により $p < 0.05$ の有意差を検出し、課題間での前頭葉血流量の切り替えが起きていることが示唆された。

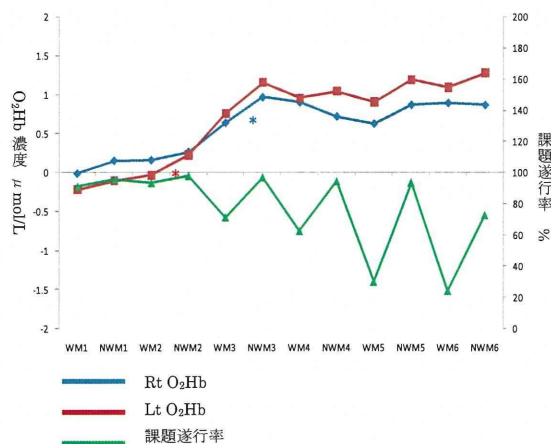
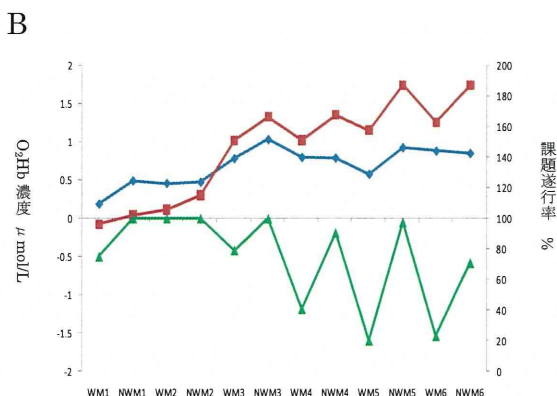
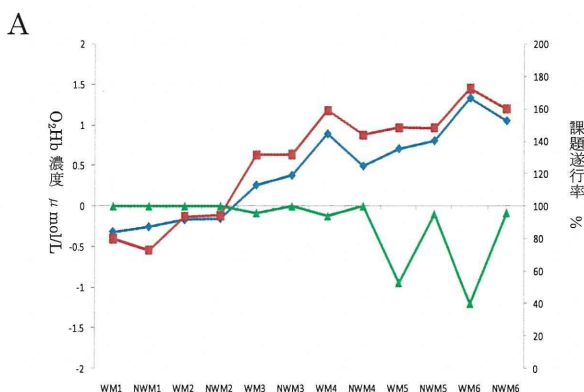


図8. 健常被験者22名における顔表情タスク遂行時の前頭葉内酸素化ヘモグロビン濃度の変化の平均、及び課題遂行率を表す。
* $p < 0.05$ Mann-Whitney-Wilcoxon test

次に、健常被験者間で正答率の差による前頭葉活動の差異の有無につき検討するため、全課題の遂行率の平均値をもとに健常群を三群に分類した。

即ち、遂行率の平均値から $0.5SD$ 以上を成績上位群($n=8$)、平均から上下 $0.5SD$ 以内を成績中位群($n=8$)、平均から $0.5SD$ 以下を成績下位群($n=6$)とした。



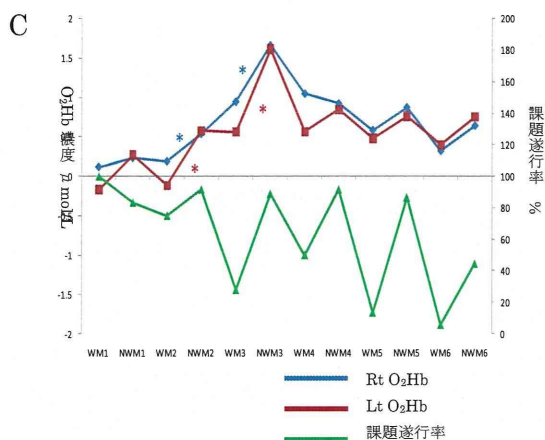


図9. 健常被験者 22 名をタスク遂行率により A. 成績上位群 (n=8) 成績中位群 (n=8)、成績下位群 (n=6) に分類した際の、顔表情タスク遂行時の前頭葉内酸化ヘモグロビン濃度の変化の平均、及び課題遂行率を表す。

* $p < 0.05$ Mann-Whitney-Wilcoxon test

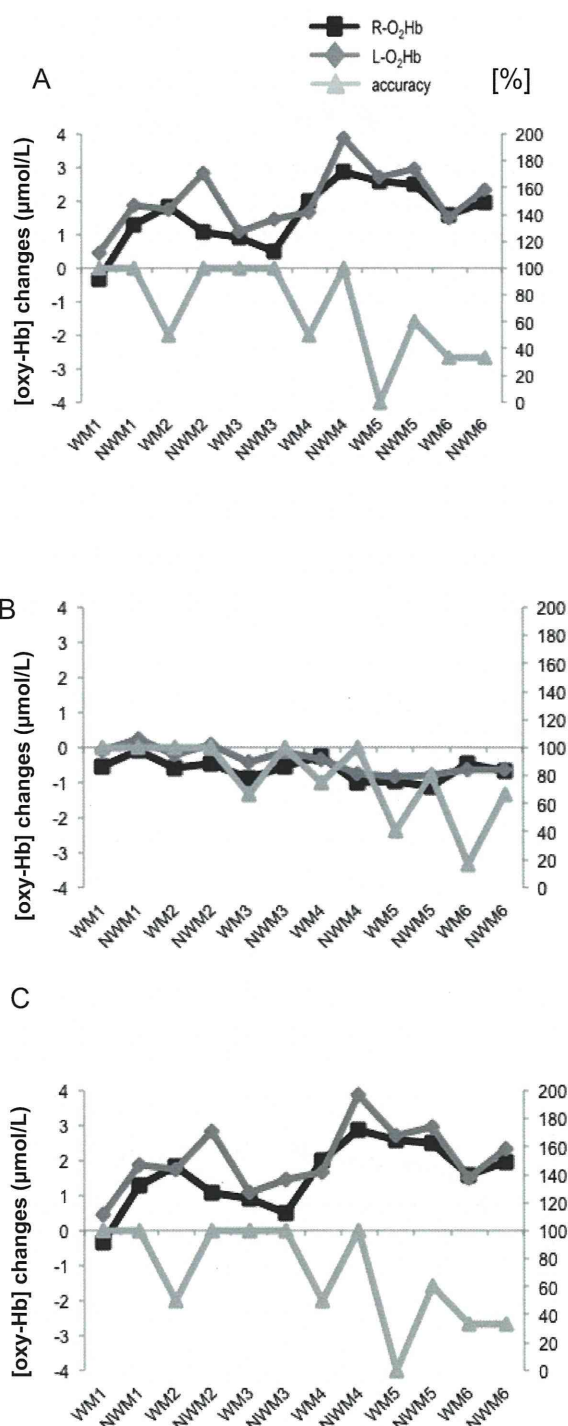
図 9 にそれぞれの群における脳血流動態変化と課題遂行率平均値のグラフを表した。図 9A に示した成績上位群では、WM 課題遂行時に O_2Hb 濃度が上昇し、NWM 課題遂行時に下降する傾向が認められ、全体として左側前頭葉の活性が優位に推移する laterality が観察された。これに対し図 9B に示した成績中位群では、上位群と異なり NWM 課題遂行時に O_2Hb 濃度が上昇し、WM 課題遂行時に下降する傾向が認められたが、laterality はやはり左側優位であった。

一方、図 9B に示した成績下位群においては、やはり上位群と異なり NWM 課題遂行時に O_2Hb 濃度が上昇し、WM 課題遂行時に下降する傾向が認められたが、laterality は右側優位であり、他の二群とは異なる傾向が見られた。また、他の二群が課題の難易度の上昇と共に左右 O_2Hb 濃度が上昇する傾向を呈したのに対し、成績下位群では NWM3 以降左右共に O_2Hb 濃度は下降していく傾向が観察

された。

一方、ASD 患者 5 名のうち、4 名における同じタスク施行での結果を図 10 に示す。

自閉症者においてはタスクパフォーマンスに呼応する相関は見られなかった。



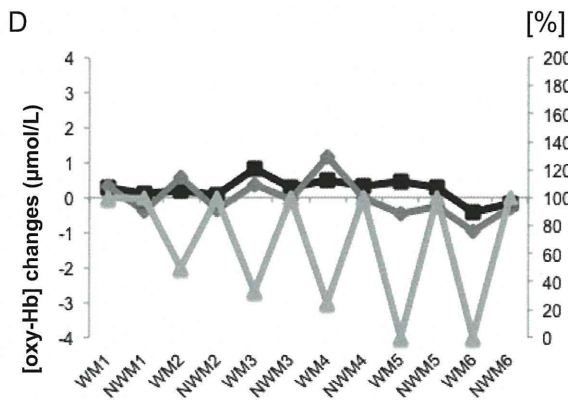
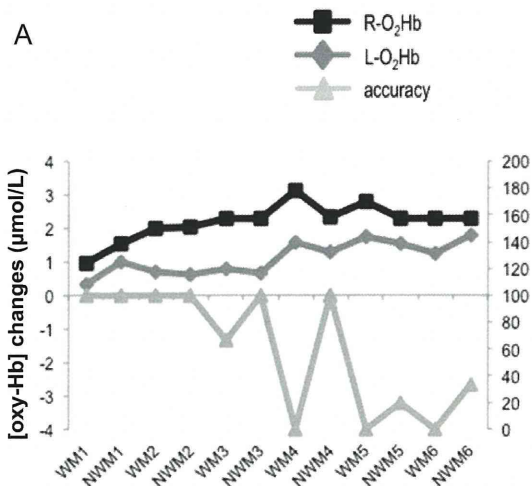


図 10. ASD 患者における O₂Hb 濃度相対値とタスク正答率
自閉症者 4 名(A~D)における、顔刺激スイッチングタスク (WM
と NWM) 施行中の O₂Hb 濃度相対値の変化を示す。
黒線は右側、濃灰色線は左側の O₂Hb 濃度相対値変化を示し、
淡灰色線はタスク正答率 (%) を表す。

ASD 患者のうち一名については、図形刺
激と顔刺激の両方のタスクを、2 チャン
ネルの NIRS と多チャンネル光トポグラフ
ィーそれぞれを施行し、O₂Hb 濃度相対値
を測定した。そして、前頭葉と側頭葉の賦
活について同時に検討したところ(図
11)、右紡錘状回に対応していると考えら
れるチャンネルにおいて、図形を用いた
WM タスクでは賦活が認められたのに対し、
顔刺激を用いた WM タスクでは賦活が認め
られなかった。



- Ch-5 (Lt prefrontal)
- Ch-7 (Rt prefrontal)
- Ch-21 (Lt temporal)
- Ch-35 (Rt temporal)

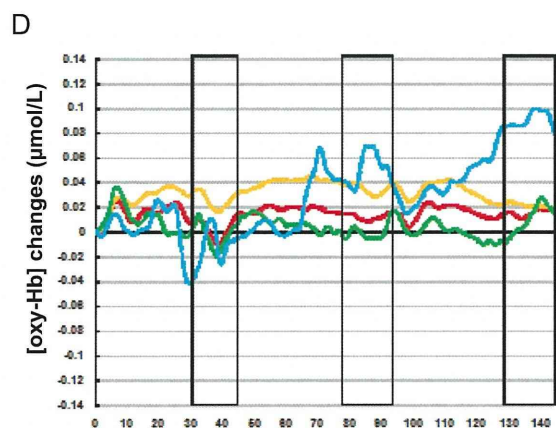
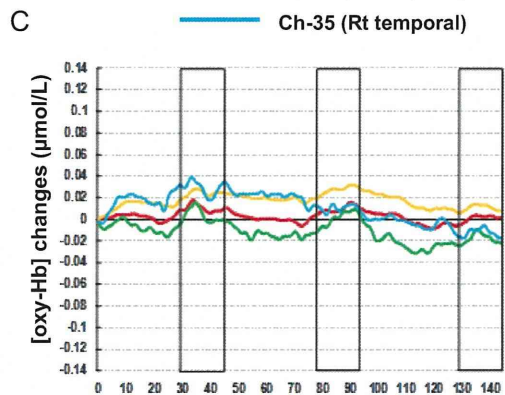


図 11 ASD 患者 1 名における O₂Hb 濃度相対値変化

- A: face expression switching task using NIRO-200.
- B: geometric shape switching task using NIRO-200.
- C: face expression switching task using OMM-2000.
- D: geometric shape switching task using OMM-2000.

D. 研究考察

今回、NIRS、TAS9 を用いた情動想起タスク中の前頭葉 O2Hb 濃度変化と自律神経機能変化を検索した結果、健常群ではポジティブ及びネガティブ情動想起タスクを行った際に、タスクとともに左側優位の前頭葉血流内 O2Hb 濃度の経時的な上昇が観察された (図 4)。この結果から、既報と同様⁵⁾、平均的には健常人において情動想起は前頭葉の活性化刺激であり、多くの場合左側優位の活性化が観察されることが推測された。

一方今回測定した ASD 患者 2 名においては、特にネガティブ情動想起を行った際に前頭葉血流が右側優位に増加する傾向を示すことが観察された (図 5)。脳波測定を用いて実験を行った既報において、ネガティブ感情やそれによって起こったストレスによって引き起こされる前頭葉活動は左側優位を示す個体が多く、中で右側優位を示す個体では、インフルエンザワクチンに対する免疫反応の相対的低下や、ストレス負荷に対する心拍の上昇が有意に観察されることが報告されている⁶⁾。さらに、NIRS を使用した谷田らの研究においては、ストレスを負荷されるタスクにおいて、右側優位の前頭葉活性を示す個体は皮膚の炎症、湿疹が多く出現する傾向があることを報告している^{14, 15)}。今回得られた NIRS による前頭葉機能測定からは、健常群では既報同様情動の働きと密接に関連し左側優位に賦活する傾向が観察されたが、ASD 患者においては右側優位の傾向がみられたことより、これら ASD 被験者においてはネガティブ

な感情やストレス負荷による耐性が低下している可能性が示唆された。実際に、ASD 患者では STAI 特性不安得点が健常群平均と比較して高い傾向が認められた (表 1)。

また、顔刺激を用いた WM/NWM タスク施行において、ASD 患者では健常者にみられる、タスクパフォーマンスに応じてワーキングメモリ施行時に一致した前頭葉の脳血流量の増加が観察されなかった。

以前より我々は、図形をターゲットとした同様のスイッチングタスクを作成して同様に 2 チャンネル NIRS による前頭葉血流内 O2Hb 濃度の変化を測定する研究を行っており、その結果健常者においては WM タスクと NWM タスクのスイッチに呼応して O2Hb 濃度が推移することを示している。このことから、図形認知タスクにおいては、特に WM 処理時には前頭葉の背外側部を中心とした部位が賦活することが示唆される。一方、ASD 患者では、健常者で見られる著明な O2Hb 濃度の変化が観察されなかった。しかしタスク遂行率は健常者と大きな差異はなく、自閉症者でのい書生の WM タスク処理神経ネットワークの存在が考えられた¹³⁾。

今回、この結果をベースとして、図形とは違い情動賦活も推測される顔表情刺激を用いて ASD 患者で WM/NWM スwitchングタスクを行った。この結果、図形刺激とは異なり特に WM におけるタスク遂行率は、健常者と比べ極めて低下していた。この原因としては、健常者でも個体差が大きかったことより今回のタスクの難易度が高かったことにより、意欲の低下がみられたことがまず考えられる。また、

顔表情刺激は扁桃体を中心とする情動に係る神経ネットワークを賦活することが知られており、ASD 患者では元来大きく健常者と差異がみられることが報告されているため¹¹⁾、タスクの難易度の高さにより引き起こされた不安と情動想起神経ネットワークの不備の両者により、タスク遂行率の低下を引き起こしたと考えられる。

図形刺激と顔刺激のタスクパフォーマンスの差をさらに考察するために行った、多チャンネル光トポグラフィーを用いた ASD 患者一名での検索においては、図形刺激の際に通常健常者でみられる前頭葉の賦活は著明には観察されなかった一方で、側頭葉の異所性活性化が観察された。顔刺激においてはこの傾向は観察されなかったことより、ASD 患者においては、図形を用いた WM タスクを処理する際に、前頭葉ではなく側頭葉を用いて処理する異所性神経ネットワークが存在する可能性が示唆された。

E. 結論：

今回の研究から、①特にネガティブな情動刺激が、前頭葉の実行機能に影響を与え得る可能性が示唆され、特に ADHD を初めとする ASD のスペクトラム群での前頭葉機能異常がさらに学校現場などで受けるネガティブな情動により増強され、それが学習習得度の低下につながるとも考えられた。多様な種類の化学物質のばく露によっても引き起こされる可能性のある ASD 児者において、今回用いたような情動刺激タスク下における前頭葉機能変化や不安尺度を指標として用いること

は、病態の把握や補助的診断ツールとしての有用性があるかもしれない。また、②図形や顔表情刺激を用いたスイッチングタスクを用いることで、健常者と ASD 者における前頭葉血流の差異を検出することができた。また、ASD 者における異所性の神経ネットワークの存在も示唆された。

以上より、自閉症者における情動想起タスク、図形および顔刺激タスクなどを施行した時の前頭葉および側頭葉の脳血流測定が、診断補助ツールとして用いることができる可能性が示唆された。今後、さらに症例を増やし検討していく必要がある。

F. 参考文献：

1. 古荘純一，岡田俊：アスペルガー障害とライフステージ—発達障害臨床からみた理解と支援— 診断と治療社 2007
2. Wing, L. 1997. The autistic spectrum. *Lancet* 350:1761-1766.
3. 成田奈緒子：脳の進化で子どもが育つ 芽ばえ社 2006
4. Cook, E. H. J., and Leventhal, B. L. 1996. The serotonin system in autism. *Current Opinion in Pediatrics* 8.
5. Rosenkranz. M. A., Jackson. D. C, Dalton. K. M, et al : Affective style and in vivo immune response : Neurobehavioral mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A*

2003;100(19):11148-11152

cortical face specialization: What
autism teaches us about face processing.

6. Wang. J, Rao. H, Wetmore. S et al :
Perfusion functional MRI reveals
cerebral blood flow pattern under
psychological stress. Proc Natl Acad
Sci USA 2005;102(49):17804-17809

Developmental Psychobiology
2002;40:213-225

7. Tanida. M, Sakatani. K, Takano. R et
al : Relation between asymmetry of
prefrontal cortex activities and the
autonomic nervous system during a
mental arithmetic task : near infrared
spectroscopy study. Neuroscience
Letters 2004;369:69-74

8. Chugani, D. C. 2002. Role of altered
brain serotonin mechanisms in autism.
Mol. Psychiatry 7 Suppl 2:S16-S17.

9. Narita N , Saotome S, Higuchi H,
Narita M, Tazoe M, Sakatani K. Impaired
prefrontal cortical response by
switching stimuli in autism spectrum
disorders. Journal of Pediatric
Neurology, 2011, in press. Journal of
Pediatric Neurology, 2012 in press.

10. Spielberger. C. D, Gorsuch. R. L,
Lushene. R et al : Manual for the
State-Trait Anxiety Inventory
Consulting Psychologists Press, Inc.
1983

11. Grelotti DJ, Gauthier I, Schultz RT.
Social interest and the development of

G. 研究発表

英文論文

Narita N, Saotome S, Higuchi H, Narita M, Tazoe M, Sakatani K. Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders. *Journal of Pediatric Neurology*, 2011, in press.

Ida-Eto M, Oyabu A, Ohkawara T, Tashiro Y, Narita N, Narita M. Existence of manserin, a secretogranin II-derived neuropeptide, in the rat inner ear; relevance to modulation of auditory and vestibular system. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry*, 2011, in press.

Ohkawara T, Oyabu A, Ida-Eto M, Tashiro Y, Tano K, Nasu F, Narita N, Narita M. Secretogranin II and its derivative peptide, manserin, are differentially localized in Purkinje cells and unipolar brush cells in the rat cerebellum. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 2011, in press.

Ida-Eto M, Oyabu A, Ohkawara T, Tashiro Y, Narita N, Narita M. Embryonic exposure to thimerosal, an organomercury compound, causes abnormal early development of serotonergic neurons. *Neuroscience*

Letters, (2011) 505:61- 64.

Tashiro Y, Oyabu A, Imura Y, Uchida A, Narita N, Narita M.

Morphological abnormalities of embryonic cranial nerves after in utero exposure to valproic acid: implications for the pathogenesis of autism with multiple developmental anomalies. *International Journal of Developmental Neuroscience*, (2010) 16:55-61.

Tano K, Oyabu A, Tashiro Y, Kamada N, Narita N, Nasu F, Narita M.

Manserin, a secretogranin II-derived peptide, distributes in the rat endocrine pancreas colocalized with islet-cell specific manner. *Histochemistry and Cell Biology*. (2010) 134(1):53-7.

Kamada N, Tano K, Oyabu A, Imura Y, Narita N, Tashiro Y, Uchida A, Komada Y, Narita M.

Immunohistochemical localization of manserin, a novel neuropeptide derived from secretogranin II, in rat adrenal gland and its upregulation by physical stress.

International Journal of Peptide Research and Therapeutics, (2010) 16:55-61.

Narita M, Oyabu A, Imura Y, Kamada N, Yokoyama M, Tano K, Uchida A, Narita N,

Nonexploratory Movement and Behavioral Alterations in a Thalidomide or Valproic Acid-induced Autism Model Rat. Neuroscience Res. (2010) 66 : 2-6.

(分担執筆)

和文論文

成田奈緒子、原田ゆかり、樋口大樹、田副真美、成田 正明 じゃれつき遊びによる前頭葉抑制機能の変化 文教大学教育学部紀要 45 ; 81-89: 2011,

絵本の事典 「障害に対応する絵本—障害・病気を理解するための絵本」 中川素子, 吉田新一, 石井光恵, 佐藤博一 編集 496-497 2011.11 朝倉書店 (分担執筆)

成田 奈緒子、田副 真美
リズム遊びを中核とする介入による幼児の生活習慣改善と脳機能発達への有用性の検討
日本小児科学会雑誌 (2010)
114(12):1882-1891.

Naoko Narita, Mami Tazoe, and Masaaki Narita. (分担執筆)

“Hyperkalemia and hyperdopaminemia along with psychological modification induced by an obsessive eating of banana in an anorexia nervosa adolescent.” in “Bananas: Nutrition, Diseases and Trade Issues” . 2011.2 : Nova Science (316p), editor Alisha E. Cohen.

成田 奈緒子・熊倉 悠佳・田副 真美・成田 正明・酒谷 薫
役割演技の脳科学的評価と学級活動への応用性の検討
文教大学教育学部紀要 (2010) 44:
25-23.

Naoko Narita, Mami Tazoe, and Masaaki Narita. (分担執筆)

“Obsessive Eating” in “The Handbook of Behavior, Diet and Nutrition.” 2011, in press: Springer, editor, Victor R. Preedy.

著書

胸部レントゲン写真 成田奈緒子 「発達障害児・者支援・教育・両方ハンドブック (仮)」金子書房 2012、印刷中 (分担執筆)

成田奈緒子 (単著)

脳の鍛え方 育て方 2010.5 すばる舎

成田奈緒子 (分担執筆)

くるくる変わる「育児の常識」 2010.3 小学館

自閉症スペクトラムの前頭葉機能 成田奈緒子 「NIRSの基礎と臨床」酒谷薫 他編集 新興医学出版社 193-197, 2012

早寝早起き朝ごはん全国協議会 リーフレット 早寝早起き朝ごはん 成田 奈緒子他 (分担執筆) 国立青少年教育振興

機構 2010.9(平成22年(2010)9月作成)

成田奈緒子(監修)

赤ちゃんの脳とこころを育てる親子レッスン 2010.3 ブティック社

東京都教育委員会 乳幼児期からの子供の教育支援プロジェクト

保護者向け資料:「小さいお子さんを育てている保護者のみなさんへ 乳幼児期を大切に〜心と体の基礎を育てるとき〜」(平成21年11月作成)(分担執筆)

心療内科ハンドブック 症例に学ぶ用語集 マイライフ社 2009年11月(分担執筆)

成田奈緒子 「朝ごはん、どう食べる 朝ごはん」と脳との働き(分担執筆)
食材の寺子屋―「食」から日本を考える
2009.10 NPO法人「良い食材を伝える会」

総説

成田奈緒子
ADHDの臨床症状と脳の実行機能―モノアミン神経系との関連について―
現代のエスプリ (2010) 513:70-77.

熊倉悠佳、成田奈緒子
役割演技の脳科学・生理的評価とその有用性の検討
教育研究ジャーナル (2009) 2(2):23-24.

成田奈緒子 有害化学物質の地域分布と

情動・認知行動異常発症との関連

―平成21-23年度厚生労働省科学研究補助金(化学物質リスク研究事業)研究より―
教育研究ジャーナル (2009) 2(2):7-8.

永田友美、成田奈緒子 特別な支援を必要とする児童への実践的支援の試み
教育研究ジャーナル (2009) 2(1):19-20.

子どもの脳を育てる生活習慣
エクスナレッジムック イリホリ
(2009) 1:5-7.

学会発表

Kaori Tano, Akiko Oyabu, Yasura Tashiro, Naoki Kamada, Fumihiro Nasu, Masaaki Narita
Manserin, a novel secretogranin II-derived peptide, distributes in the rat endocrine pancreas
The 39th Society For Neuroscience meeting 2010 Nov 13-17, San Diego, USA

Masaaki Narita*, Akiko Oyabu, Yasura Tashiro, Naoko Narita (招待講演)
Pediatric developmental disorder, autism, caused by perturbation of serotonergic neuronal development induced by embryonic thalidomide exposure
NeuroTalk 2010 .6.24-27 Singapore, Singapore

Immunohistochemical localization of manserin, a novel neuropeptide derived from secretogranin II, in the rat adrenal glands; relevance to stress response mechanism.

Kamada, K, Tano, K, Imura, Y, Oyabu, A, Yokoyaka, T, Narita, N, Tashiro, Y, Uchida, A, and Narita, N.

The 38th Society for Neuroscience Annual Meeting, Chicago, USA
2009. 10. 17-21

Impaired prefrontal cortical response by switching stimuli in autism spectrum disorders assessed by near-infrared spectroscopy.

Akiyuki Saotome, Mami Tazoe, Masaaki Narita, Kaoru Sakatani, Naoko Narita, International meeting for autism research, Chicago, USA 2009. 5. 7

江藤みちる、大薮明子、大河原剛、太城康、成田奈緒子、成田正明
胎生期有機水銀ばく露によるセロトニン神経異常

第 14 回環境ホルモン学会研究発表会
2011. 12. 1-2 東京大学山上会館

成田 奈緒子、田副 真美、成田 正明
自閉症スペクトラムにおけるタスクスイッチングへの呼応の遅延—近赤外線酸素モニターを用いた検討—

第 29 回日本小児心身医学会学術集会
2011. 9. 16-18 大阪

松川岳久、横山和仁、黒澤美智子、宇野洋太、内山登紀夫、成田奈緒子、成田正明
本邦における小児の毛髪中微量元素濃度とその情動・認知行動への影響
民族衛生学会 2011

成田正明、大薮明子、太城康良、成田奈緒子 (シンポジウム：招待講演)

自閉症の動物モデル
第 15 回 認知神経科学学会学術集会
2010. 7. 17-18 松江

成田奈緒子、五月女顕之、樋口大樹、熊倉悠佳

脳血流動態からみた発達障害—神経化学的アプローチに生かせるか—
第 52 回日本神経化学学会大会
2009. 6. 22-24 伊香保

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

有害化学物質と発達障害の関連に関する疫学研究

分担研究者 横山 和仁 順天堂大学医学部 教授

研究要旨

発達障害のリスク因子（化学物質、既往歴および社会・経済・心理因子等）を明らかにする目的で、発達障害児と健常児を対象とする疫学調査を開始した。本研究では小学校就学前検診のため受診会場に来場した児童、及び保育園、幼稚園、小学校に在園在籍の児童生徒及び保護者に協力頂いて、非侵襲的に生体試料（毛髪、抜去歯）を収集し、重金属や微量元素などの含有濃度を測定した。同時に保護者に対象児童の発達状況、妊娠中の薬物摂取歴、妊娠中の異常などの妊娠経過、生後の発達発育歴などについての質問紙調査を行った。平成21年度より調査を開始し、本年度までに質問紙調査票を842例回収し、現在までに入力終了した835例について集計・分析を行った（なおも順次分析中）。生体試料は、毛髪を737検体、歯牙を649検体収集した。毛髪の微量元素は、硝酸・過酸化水素によるマイクロウェーブ分解ののち誘導結合プラズマ質量分析計を用いて測定を行った。乳歯中の微量元素はエナメル質のみをレーザーアブレーション誘導結合プラズマ質量分析計で測定する方法の開発を行った。これまでの分析で、調査票では妊娠中に母親が薬剤服用歴があると発達に問題がある場合が多かった。また母親が子育てへ困難を感じている割合・児の身体愁訴・外遊びを好まないことなどと、児の情動認知行動の状況とに相関を認めた。毛髪中の微量元素については発達に問題がある児に、特定の微量元素が低値である結果が得られたが、その元素種には男女差があった。調査票・生体試料解析ともデータ・因子は膨大で、研究期間終了後も継続的な解析が必要である。

研究協力者

松川 岳久・順天堂大学 助教
黒澤美智子・同 准教授
篠原 光代・同 先任准教授
宇野 洋太・よこはま発達クリニック医師
内山 登紀夫・よこはま発達クリニック院長(福島大学大学院教授)
天笠 光雄・東京医科歯科大学大学院教授
山城 正司・同 講師
柚木 泰広・同 医員
鷹屋 光俊 労働安全衛生総合研究所 上
席研究員

A. 本研究の目的

精神・知能的な障害や身体的な障害を伴う発達遅延は発達障害と呼ばれる。このうち、社会性やコミュニケーションの障害、ならびに常同的行動、興味、あるいは活動の存在を特徴とする障害は広汎性発達障害と定義され、自閉性障害（自閉症）、レット障害、小児期崩壊性障害、アスペルガー障害、および特定不能の広汎性発達障害が含まれる。なお、知能指数が高いものは高機能広汎性発達障害と呼ばれることがある。

本研究の目的は、発達障害のリスク要

困（化学物質および社会心理学的因子）を疫学調査により明らかにすることにある。

B. 方法

1. 発達に関する質問紙調査票の配布、 歯や毛髪の収集

本研究は順天堂大学医学部倫理委員会（受付番号550、平成21年9月8日承認）、及び三重大学研究倫理委員会（受付番号1081、平成21年8月25日承認、）で審査を受け、承認されてから実施した。実施にあたっては、対象者に研究目的、内容等を記した文書を配布し、これには、質問紙調査票あるいは抜けた乳歯・毛髪などの返送をもって同意とみなすと明記した。質問紙調査票、生体試料に個人情報記載の記載は求めなかった。対象者は乳歯が抜ける時期にあたる保育園、幼稚園、または就学前健診の児童や小学生の保護者で、本調査の主旨を理解し協力を申し出た者とした。

H21～23年度に協力が得られた施設は、中富良野保育園、宇文小学校（北海道）、水沢小学校、松代小学校、（以上新潟県）、牧が丘幼稚園、萌丘幼稚園、にのみや幼稚園、久下田小学校、真岡西小学校、亀山小学校、真岡小学校（以上栃木県）、たちばな幼稚園、石下幼稚園、石下保育園、大宝保育園、あいの家、まつやま中央保育園、ひかり幼稚園、河和田幼稚園、もみの木保育園、川島第二保育園、八千代ひかり幼稚園、法泉寺保育園、ふたば保育園、明野保育園、はぐろ保育園、つくば保育園、白山保育所、みどりが丘保育園、梅ヶ丘小学校、古里小学校、川島小

学校、新治小学校、大村小学校、関城東小学校、関城西小学校、小栗小学校、村田小学校、大田小学校、中小学校、下館小学校、小田小学校、北条小学校、つくば養護学校、梅ヶ丘小学校、騰波ノ江小学校、取手小学校、豊加美小学校、宗道小学校、大宝小学校、大形小学校、下妻小学校、伊讚小学校、下結城小学校、上妻小学校、上辺見小学校、五所小学校、取手第一中学、常総学院中学（以上茨城県）、光徳保育園、桜田北保育園、東日暮里保育園、元宿幼稚園、第七狭田小学校、第二日暮里小学校、赤羽小学校、東十条小学校、なでしこ小学校、東加平小学校、清水台小学校、小名木川小学校、南篠崎小学校、丸山小学校、舎人小学校、千寿第八小学校、（以上東京都）、八木郷小学校、青木南小学校、（以上埼玉県）、きかり幼稚園、小倉台小学校、大森小学校（以上千葉県）、坂戸小学校（神奈川県）、長太の浦保育園、なりひら保育所、暁幼稚園、斎宮幼稚園、曙幼稚園、白塚幼稚園、一身田小学校、白塚小学校、南が丘小学校、三重大附属小学校、西が丘小学校、斎宮小学校（以上三重県）、高室保育園、観音寺中部保育園（以上香川県）、るんびに保育園（福岡県）、江永保育園、花高保育園、大黒保育所（以上長崎県）、新明保育園、旭志小学校（以上熊本県）、若狭幼稚園、安謝幼稚園、松島小学校（沖縄県）、であった。

対象者には調査説明書、質問紙調査票、生体試料採取ビニール袋および返信用封筒を配布した。調査票への記入と、生体試料（児童の抜去歯および毛髪）の提供を求めた。質問紙調査票（文末に添付）は保護者および児童の属性、母親の妊娠

前・妊娠中の化学物質曝露状況、妊娠中の経過、対象児の発達状況（PARS, Pervasive Developmental Disorders Autism Society Japan Rating Scale）等の項目から構成されている。総配布数は平成23年9月までに14068件である。記入済みの質問紙調査票および生体試料（歯および毛髪）は郵送法により回収した。回収した質問紙調査票は、入力後HALBAU7により集計・分析した。生体試料（歯および毛髪）については下記の予備実験を先に行うこととし、測定まで室温にて保管することとした。

質問紙調査票に用いたPARS評定項目は広汎性発達障害の特性の判定と支援に関する困難度を母親に面接し評定する尺度で、幼児期（就学前）ピーク評定（幼児期の症状が最も顕著な時）と現在評定（幼児用、小学生用、中学生用）で構成されている。幼児期ピーク評定項目は34項目あり、本調査では短縮版12項目と幼児用の現在評定短縮版12項目（調査票の項目37～48）を用いた。幼児期ピーク評定、現在評定共に各項目の評定に重み付けした合計点で評価される。幼児・児童対象の場合はスコアの合計点がピーク時5点以上、幼児期現在評定は7点以上で広汎性発達障害が強く疑われるとされている。ただし、PARSは本来面接で使用するものであり、本調査では母親の自記式であること、また面接で調査された場合でも、PARSの結果のみで判断されることはなく、専門家によって総合的に診断されるものであることに留意すべきであるとされる。

本研究では対象児のPARSピーク時得

点と幼児期現在評定の分布を確認し、広汎性発達障害が強く疑われるピーク時5点以上、幼児期現在評定は7点以上の割合を示した。次にPARSピーク時5点以上と5点未満の児童に異なる特徴があるか、母親の妊娠前・妊娠中の状況に違いがあるか確認するために、質問紙調査票の各項目別に χ^2 乗検定(Yatesの補正)を行い、p値を求めた。平均出生体重、出生時平均妊娠週数、幹線道路から居住地までの距離については対応のないt検定を行った。

2. 生体試料の分析

毛髪もしくは歯牙中の無機元素をそれぞれ以下の方法に従って分析した。毛髪中の元素濃度は、誘導結合プラズマ質量分析(ICP-MS)にて定量分析を行った。測定対象とした元素はLi, Al, Pb, Mn, As, Cu, Zn, Se, Na, Mg, K, Ca, Sr, Ba, Cd, B, Cr, CoおよびNiである。送付された毛髪を非イオン系界面活性剤により超音波洗浄後、超純水にて水洗し、乾燥させた。乾燥した毛髪試料をセラミック製のはさみで細切・粉末化することにより均質化し、その一部をフッ素樹脂分解容器に正確に秤量した。これに高純度硝酸(0.4mL)ならびに過酸化水素(0.2mL)を加え、マイクロウェーブ湿式分解装置を用いて分解した。分解液は超純水で適宜希釈したのち、ICP-MSにて測定した。なお、標準試料には国立環境研究所より提供されているNIES CRM No.13 (Human Hair)を用いた。毛髪は平成24年1月31日時点で737例の測定を行った。

毛髪のHgに関してはICP-MSでの測定においてキャリーオーバーが著しいため、

上記の方法とは別に毛髪を直接、加熱気化全自動水銀測定装置(MA-200、日本インスツルメンツ)により分析をおこなった。

歯牙については純水中で超音波洗浄を行うことにより洗浄し、乾燥したのちテクノビット 4071(マルトー社製)にて包埋した。分析のための試験歯片は、試験台に包埋した歯を固定し、硬組織切断機により、歯の唇舌的長軸に沿って唇側の遠心的中央より厚さ約 150 μm の縦断切片を作成した。LA-ICP-MSは、固定した LA 試料に対して、光学顕微鏡下で観察できるエナメル質の各 500 μm ×250 μm に対して直径約 5 μm のレーザーを当てて走査的にサンプリングを行い ICP-MS にて元素量の測定を行った。LA によりサンプリングする範囲の妥当性、用いるレーザー光の波長、出力ならびに ICP の最適条件、同重体との分離方法、定量の基準となる認証標準品の選択等の基礎検討を行なった。歯牙の標準試料には、歯のマトリックスに近似すると考えられる NIST SRM 1486 (Bone Meal)を用いた。

C. 結果

1. 質問紙調査票の分析結果

平成 21-23 年度の質問紙調査票配布数は 14068 部、回収された質問紙調査票、計 835 例について集計・分析を行った。

(1) 対象者の属性

表 1 に平成 21~23 年度に幼稚園・保育園、小学校の保護者を対象に行った質問紙調査票回収数を年度別に示す。就学前児童は 209 例、小学生以上は 625 例、不明 1 例であった。回答者の居住県は北海

道 12 例、栃木 16 例、茨城 334 例、埼玉 51 例、千葉 34 例、東京 254 例、神奈川 2 例、新潟 10 例、三重 59 例、京都 1 例、広島、16 例、香川 6 例、長崎 19 例、福岡 4 例、熊本 9 例、沖縄 3 例、不明 5 例であった。質問紙調査票の回答者は母親 800 例(95.8%)、父親 27 例(3.5%)、その他 6 例(0.7%)、無回答 2 例(0.3%)であった。対象児の性別は男児 507 例 (60.7%)、女児 326 例 (39.0%)、無回答 2 例(0.2%)、所属は保育園(保育所) 121 例 (14.5%)、幼稚園 61 例(7.3%)、小学校 592 例(65.2%)、中学校 4 例(0.5%)、その他・記載なし 56 例 (6.7%) であった。出生順位は第 1 子が 431 例(51.6%)、2 番目 294 例(35.2%)、3 番目 91 例(10.9%)、4 番目 13 例(1.6%)、5 番目 1 例 (0.1%)、6 番目 1 例(0.1%)、無回答 4 例 (0.5%) であった。

対象児の年齢は 2 歳 3 例 (0.4%)、3 歳 1 例 (0.1%)、4 歳 5 例 (0.6%)、5 歳 56 例 (6.7%)、6 歳 196 例 (23.5%)、7 歳 136 例 (16.3%)、8 歳 138 例 (16.5%)、9 歳 93 (11.1%)、10 歳 86 例 (9.1%)、11 歳 73 例 (8.7%)、12 歳 31(3.7%)、13 歳 1 例(0.1%)、14 歳 2 例(0.2%)、不明 14 例 (1.7%) であった。

対象児の出生時平均体重は男児 3,080g (± 452.0)、女児 3,006g (± 389.2)、出生時の妊娠週数は平均 39.0 週 (± 1.92) であった。これまでに発達上の問題を指摘されたことがあるのは 63 例 (7.5%) で、内容は 0 歳時 (黄疸 2 例、脳性麻痺 2 例、アトピー 2 例、停留辜丸、水腎症、超未熟児、先天性の病気・両足内反足と弱視・低音聞きとりづらい、発達異常、低酸素性脳症後遺症、眼球腫瘍)、1 歳時 (脳質

周囲白質軟化症:PVL、知的障害・発達障害、自閉症、停留睾丸、アトピー性皮膚炎、言葉の遅れ、内容不明2例)、2歳時(言葉が遅い・学習障害、発達障害、言葉の遅れ、広汎性発達障害、アスペルガー、内容不明2例)、3歳時(言葉の遅れ3例、自閉症2例、発達障害、多動性、弱視、停留睾丸、移動性睾丸、成長ホルモン不足)、4歳時(広汎性発達障害、発達障害、場面かん黙、遠視性弱視、滑舌がよくない)、5歳時(発達障害、ADHD)、6歳時(斜視2例、ADHD・自閉症、知的発達障害、内容不明)、7歳時(ADHD)、8歳時(ADHD)、年齢不明(発達障害・知的障害)であった。

(2) PARS (広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度)短縮版の得点分布と短縮版構成各12項目の回答別人数(%)

表2に対象児のPARSピーク時の得点別人数と割合(%)を示す(対象児の所属無記入の場合は年齢で判断した)。PARS得点は0点が最も多く、全体の30.6%であった。広汎性発達障害が強く疑われるPARS5点以上は就学前児童(幼児)で209例中29例(13.9%)、小学生以上(児童)では625例中111例(17.8%)、合計834例中140例(16.8%)に認められた。

PARSピーク時、即ち幼児期の症状が最も顕著な時の評定でPDDの存在の示唆を評価し、幼児期現在の評定値は現在状態の参考値にもなる。就学前児童(幼児)のみの現在評定結果を参考までに表3に示す。

以下にPARS短縮版各12項目について全対象児、幼児対象者のみ、及び幼児

対象者の現在評定の回答選択肢別人数と割合を示す。

PARS1: お子さんはいままでに視線(目)が合いにくいことがありましたか?(怒られているときに目を合わせないのは除く。)

1.なし	768(92.0%)	2.時々あり	47(5.6%)
3.あり	12(1.4%)	4.不明	8(1.0%)

PARS1: 幼児のみ

1.なし	201(96.2%)	2.時々あり	6(2.9%)
3.あり	0(0.0%)	4.不明	2(1.0%)

PARS1 現在評定: 上記で2.または3.と回答6例の現在の状況

1.なし	4(66.7%)	2.時々あり	2(33.3%)
3.あり	0(0.0%)		

PARS2: 今までに他の子どもに興味(他の子どものすることに関心を持ったり、まねをしたりする)を示さないことがあったか。

1.なし	690(82.6%)	2.時々あり	123(14.5%)
3.あり	18(2.2%)	4.不明	4(0.5%)

PARS2: 幼児のみ

1.なし	189(89.5%)	2.時々あり	19(9.1%)
3.あり	2(1.0%)	4.不明	1(0.5%)

PARS2 現在評定: 上記で2.または3.と回答した21例の現在の状況

1.なし	13(61.9%)	2.時々あり	8(38.1%)
3.あり	0(0.0%)		

PARS3: お子さんはいままでに名前を呼んでも振り向かないことがあったか。

1.なし	690(82.6%)	2.時々あり	94(11.3%)
------	------------	--------	-----------

3.あり 8(1.0%) 4.不明 5(0.5%)

PARS3: 幼児のみ

1.なし 185(88.5%) 2.時々あり 23(11.0%)
3.あり 0(0.0%) 4.不明 1(0.5%)

PARS3 現在評定: 上記で2.または3.と回答した23例の、現在の状況

1.なし 7(30.3%) 2.時々あり 15(65.2%)
3.あり 0(0.0%) 4.不明 1(4.3%)

PARS4: 興味あるものを指さしてお母さんの顔を見て知らせたか。(大人の模倣は含まない)

1.知らせた 771(92.3%)
2.時々あり 42(5.0%) 3.なし 18(2.2%)
4.不明 4(0.5%)

PARS4: 幼児のみ

1.知らせた 201(96.2%) 2.時々あり 7(3.3%)
3.なし 0(0.0%) 4.不明 1(0.5%)

PARS4 現在評定: 上記で2.または3.と回答した7例の、現在の状況

1.知らせる 3(42.9%) 2.時々あり 4(57.1%)
3.なし 0(0.0%)

PARS5: お子さんにはいままでに言葉の遅れはありましたか?

1.なし 695(83.2%) 2.多少あり 103(12.3%)
3.あり 30(3.6%) 4.不明 7(0.8%)

PARS5: 幼児のみ

1.なし 171(81.8%) 2.多少あり 29(13.9%)
3.あり 5(2.4%) 4.不明 4(1.9%)

PARS5 現在評定: 上記で2.または3.と回答した34例の、現在の状況

1.なし 26(76.5%) 2.多少あり 7(20.6%)
3.あり 1(2.9%)

PARS6 お子さんはいままでに年齢相応の会話はできましたか?

1.できた 743(89.0%)
2.多少できるが年相応でない 72(8.6%)
3.できない 9(1.1%) 4.不明 11(1.3%)

PARS6: 幼児のみ

1.できた 187(89.5%)
2.多少できるが年相応でない 18(8.6%)
3.できない 1(0.5%) 4.不明 3(1.4%)

PARS6 現在評定: 上記で2.または3.と回答した19例の、現在の状況

1.できる 12(63.2%)
2.多少できるが年相応でない 7(36.8%)
3.できない 0(0.0%)

PARS7: いままでに自分の言いたいことだけを一方通行的に言うことがあったか?

1.なし 599(71.7%) 2.多少あり 199(23.8%)
3.あり 27(3.2%) 4.不明 10(1.2%)

PARS7: 幼児のみ

1.なし 154(73.7%) 2.多少あり 48(23.0%)
3.あり 3(1.4%) 4.不明 4(1.9%)

PARS7 現在: 上記で2.または3.と回答した51例の現在の状況

1.なし 18(35.3%) 2.多少あり 28(54.9%)
3.あり 2(3.9%)

PARS8: いままで友達とごっこ遊び(ま
まごと、電車ごっこ、など)をよくしたか?

1.した 699(83.7%) 2.多少した 98(11.7%)
3.なし 32(3.8%) 4.不明 6(0.7%)

PARS8: 幼児のみ

1.した 179(85.6%) 2.多少した 24(11.5%)
3.なし 3(1.48%) 4.不明 3(1.4%)

PARS8 現在評定: 上記で2.または3.と回答
27例の現在の状況

1.する 12(44.4%) 2.多少する 15(55.6%)
3.なし 0(0.0%)

PARS9: お子さんはいままでオウム返し
が目立ったことがありましたか?

1.なし 707(84.7%) 2.多少あり 103(12.3%)
3.あり 9(1.1%) 4.不明 16(1.9%)

PARS9: 幼児のみ

1.なし 171(81.8%) 2.多少あり 29(13.9%)
3.あり 1(0.5%) 4.不明 8(3.8%)

PARS9 現在評定: 上記で2.または3.と回
答した30例の現在の状況

1.なし 21(70.0%) 2.多少あり 8(26.7%)
3.あり 0(0.0%) 4.不明 1(3.3%)
(いままでは無回答で、現在多少あり1例)

PARS10: いままで CM などをものまま
の言葉で繰り返す言うことがあったか。

1.なし 431(51.6%) 2.多少あり 331(39.6%)
3.あり 63(7.5%) 4.不明 10(1.2%)

PARS10: 幼児のみ

1.なし 104(49.8%) 2.多少あり 88(42.1%)
3.あり 13(6.2%) 4.不明 4(1.9%)

PARS10 現在評定: 上記で2.または3.と回
答した101例の現在の状況

1.なし 23(22.8%) 2.多少あり 65(64.4%)
3.あり 7(6.9%) 4.不明 6(5.9%)

PARS11: いままで同じ質問をしつこく
する(同じ質問を繰り返す)ことがあった。

1.なし 590(70.7%) 2.多少あり 199(23.8%)
3.あり 35(4.2%) 4.不明 11(1.3%)

PARS11: 幼児のみ

1.なし 130(62.2%) 2.多少あり 60(28.7%)
3.あり 14(6.7%) 4.不明 5(2.4%)

PARS11 現在評定: 上記で2.または3.と回
答した74例の現在の状況

1.なし 26(35.1%) 2.多少あり 40(54.1%)
3.あり 7(9.5%) 4.不明 1(1.4%)

PARS12: 普段通りの状況や手順が急に
変わる(予定・習慣の変更等)と混乱する
ことがありましたか?

1.なし 713(85.4%) 2.多少あり 98(11.7%)
3.あり 17(2.0%) 4.不明 7(0.8%)

PARS12: 幼児のみ

1.なし 185(88.5%) 2.多少あり 18(8.6%)
3.あり 2(1.0%) 4.不明 4(1.9%)

PARS12 現在評定: 上記で2.または3.と回
答した20例の現在の状況

1.なし 11(55.0%) 2.多少あり 8(40.0%)
3.あり 1(5.0%)

(3) PARS ピーク時 5 点以上 (広汎性発達障害が疑われる)の児童の特徴

PARS ピーク時 5 点以上の対象児の出産時妊娠週数平均は 38.3 週(±2.7)で、PARS ピーク時 5 点未満の対象児の出産時妊娠週数 39.1 週(±1.7)と比べると短かった($p<0.01$)。出生時の平均体重は男児では差が認められなかったが、女児では PARS5 点以上児の平均出生体重 2747.9g(±469.5)で、PARS5 点未満児の 3053.5g(±365.2)と比べて低かった($p<0.001$)。

表 4 に対象児の属性別に PARS ピーク時 5 点以上の人数と割合及び p 値を示す。PARS ピーク時 5 点以上は男児では 95/497(19.1%)、女児では 45/313 (14.4%)と男児における割合の方が多かったが有意ではなかった。PARS5 点以上の割合は出生順位で見ると 1 番目が 90/417 (21.6%)、2 番目 43/289 (14.9%)、3 番目 6/88(6.8%)、4 番目以降 1/15(6.7%)と、出生順位が早いほど有意に高く、出生時の体重は 2500g 未満 27/74(36.5%)、出生時の妊娠週数は 37 週未満 19/59(32.2%)、37~38 週 37/189 (19.6%)、39 週以上 80/536(14.9%)と短いほど、有意に高かった。また発達上の問題を指摘されたことのある児童も 33/60(55.0%)と多かった。居住県を東~北(新潟、群馬、埼玉、東京、神奈川より東または北)と西~南(富山、長野、山梨、静岡より西または南)に分けて比較したところ、PARS5 点以上は東~北で 122/682(17.9%)とやや多かったが有意ではなかった。

表 5 に対象児を妊娠する前の母親の状況別に PARS ピーク時 5 点以上の人数と

割合及び p 値を示す。母親が対象児妊娠前に最も長く生活していた県が東~北では PARS ピーク時 5 点以上は 114/628(18.2%)、西~南では 22/175(12.6)と、東~北でやや高かったが、有意ではなかった。

母親が妊娠前に居住していた場所が幹線道路の近くでは 35/178(19.7%)と PARS 5 点以上児の割合はやや多かったが有意ではなかった。幹線道路から居住地までの距離は PARS ピーク時 5 点未満では平均 179m、5 点以上では平均 234mと差は認められなかった。化学物質を扱う仕事の有無と PARS ピーク時得点に関連は認められなかった。また、母親が魚を食べていた回数/週と PARS5 点以上の割合に差は認められなかった。定期的な薬の服用有り 37/179 (20.7%)と喫煙習慣有り 46/251 (18.3%)で PARS5 点以上の割合がやや高かったが、有意ではなかった。定期的に服用していた薬は花粉症薬、ビタミン剤、鎮痛剤、便秘薬、睡眠薬などであった。

表 6 に対象児妊娠中の母親の状況別に PARS ピーク時 5 点以上の人数と割合及び p 値を示す。母親が対象児妊娠中に居住していた県が東~北では PARS ピーク時 5 点以上の割合が 18.2%で、西~南の 11.7%と比べて高かったが、有意ではなかった。居住地が幹線道路の近くか、化学物質を扱う仕事の有無と PARS ピーク時 5 点以上の割合に関連は認められなかった。幹線道路から居住地までの距離は PARS ピーク時 5 点以上で平均 178.4m、5 点未満で平均 187.3m とほぼ同程度であった。妊娠中に母親が魚を食べていた回

数は少ない方(週 0~1 回 21.2%)が、妊娠中の喫煙は有り 16/77 (20.8%)の方が PARS ピーク時 5 点以上の割合が高かったが有意ではなかった。母親が食事制限をしていると、28/108 (25.9%)と PARS ピーク時 5 点以上の割合が多く、有意であった。食事制限の内容は甘い物(お菓子)、塩分、油物、カロリー、炭水化物、肉、魚、牛乳等であった。

妊娠中につわり以外の異常があると PARS ピーク時 5 点以上児の割合は 24/100 (24.0%)と高かったが有意ではなかった。妊娠中の異常は貧血 7 例、切迫流産または切迫早産 5 例、妊娠中毒症 3 例、むくみ 2 例、門脈圧亢進症、前置胎盤、お腹の張り、HELLP 症候群の疑い、子宮筋腫、妊娠中毒症・羊水過多などであった。

妊娠中貧血による鉄剤服用の有無と PARS 得点に関連は認められなかったが、鉄剤以外の服用有りで、PARS ピーク時 5 点以上児が 34/112(30.4%)と多かった ($p<0.001$)。妊娠中の栄養剤やサプリメント服用有りでも PARS ピーク時 5 点以上児の割合が 23.5%と高かったが有意ではなかった。

PARS ピーク時 5 点以上児の母親が妊娠中に服用した薬は下剤、便秘薬、お腹の張り止め、かぜ薬、漢方薬、気管支拡張薬、副腎皮質ホルモン、ホルモン注射(プロゲホルモン)、切迫時の薬、甲状腺ホルモン剤、ビタミン D 製剤、頭痛薬、葉酸、フルタイド(吸入)、抗うつ薬などであった。同じく妊娠中の栄養剤やサプリメント剤はビタミン、葉酸、鉄分、カルシウム、DHC、プロテインなどであった。

表 7 に PARS ピーク時 5 点以上児の母親が子育てについて感じていることを示す。「子供のことでどうしたらよいかわからないときがある」、「子育てに失敗しているのではないかと思う」、「この子がうまく育つのかどうか不安になる」、「子育てに自信がない」、「どう育てたらよいかわからないことがある」、「子供のことでイライラする」、「子供のことをうまく育てていると思えない」といった項目で PARS ピーク時 5 点以上の割合が高かった。

表 8 に PARS ピーク時 5 点以上児の特徴を示す。PARS5 点以上児は外遊びを好まず(35.1%)、身体の症状を訴えることが多く(27.6%)、テレビゲームをする(23.6%)という特徴が認められた。

(4) 生体試料の測定結果

(4)-1 毛髪試料の ICP-MS 測定結果

マイクロウェーブ湿式灰化分解した毛髪試料について、ICP-MS を用いて微量元素濃度の分析を行った。測定対象元素は Li, Al, Pb, Mn, As, Cu, Zn, Se, Na, Mg, K, Ca, Sr, Ba, Cd, B, Cr, Co および Ni とした。測定された 737 検体の各元素の測定値における中央値ならびに 25-75 パーセンタイル値は表 9 の通りである。なお、過去における文献等による毛髪中微量元素濃度の報告例と比較をしたところ、これらの微量元素の濃度分布において大きな差はみられなかった。

次に、これら毛髪中の微量元素濃度において男児と女児での差について検討を行った(表 10)。なお、検討には PARS 質問項目の全てに回答し、毛髪の提供が

分析に必要な十分量提供された 700 例を対照とした。ほぼすべての元素において毛髪中元素濃度の測定値の分布が対数正規に近似の分布を示しているため、Mann-Whitney の U 検定を用いた。男女間における毛髪中元素濃度の差を見ると、Li, Mn, Na, K および B において男児が有意に高く、Pb, Cu, Se, Mg, Ca, Sr, Ba, Cd および Ni においては女児が有意に高かった。

次に男児および女児における各微量元素濃度の対数値と PARS 現在値評定スコアとの相関を示した (表 11)。男児においては、Li, Pb および Ba においていずれも有意な負の相関が認められた。一方、女児においては Mg, Ca, Ba, Cd, Cr および Ni においていずれも有意な負の相関が認められた。さらに、PARS ピーク時 5 点以上児についてそれ以外の児との各毛髪中微量元素濃度の比較を行ったところ、男児ではいずれの元素においても有意な差は認められなかったのに対し、女児では As, Mg, Ca, Sr, Ba, Cd, Cr, Co および Ni のいずれにおいても PARS ピーク時 5 点以上児のほうが有意に低かった。

(4)-2 毛髪試料の Hg 測定結果

図 1 に現在測定を完了した 82 例の Hg 濃度分布を示した。毛髪中 Hg 濃度分布は対数正規分布を示す傾向にあり、その中央値は男児で $1.74 \mu\text{g/g hair}$ 、女児で $2.29 \mu\text{g/g hair}$ であった (図 2)。今後例数がそろい次第、他の微量元素と同様に性差や PARS の点数との相関について統計処理を行なっていく。

(4)-3 歯牙の LA-ICP-MS による測定

歯牙についてはマイクロウェーブ湿式分解のち、ICP-MS による測定、グラファイトファーネス原子吸光度計での微量元素濃度測定を試みたが、試料マトリックス中における Ca, Mg の濃度が高いため、微量元素の測定に十分な精度が得ることが困難なことが明らかとなった。そこで、これら Ca, Mg の影響を回避する方法として、近年実用が可能となったレーザーアブレーション ICP-MS (LA-ICP-MS) の歯牙検体分析への応用を検討した。図 3 には結果の一例を示した。乳歯のエナメル質と象牙質の境界について $500 \mu\text{m} \times 250 \mu\text{m}$ の範囲にわたり Mg, Cr, As および Sr を LA-ICP-MS にて測定し、得られた濃度分布を 2 次元イメージングとしたものを示した。元素ごとに濃度は異なるが、明るい領域が元素濃度が高く、暗い領域は元素濃度が低い。例えば、Mg においてはエナメル質に比べて象牙質のほうが明確に濃度が高いことが知られているが、この傾向は本測定の結果からも観察できた。一般に乳歯エナメル質中の微量元素は極低濃度であるが、LA-ICP-MS の検出部にマルチコレクターを使用することで多くの元素について ppb オーダーの測定が可能となった。また、レーザーアブレーションによる測定領域を広げる、またレーザー出力を上げて原子化する量を増やすなどの工夫を行うことによりエナメル質中の微量元素を精度よく定量する方法を確立した。

D. 考察

発達障害が疑われる PARS ピーク時得点 5 点以上は対象児の 16.8% に認められたが幼児期現在評定で発達障害が疑われる PARS 7 点以上の児童はわずか 1.4% と