

注意欠損・多動性障害（ADHD）の発症に関わる環境化学物質（生活環境も含む）曝露とその代謝に関与する遺伝子多型と交互作用

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター センター長・特任教授

研究分担者 佐々木 成子 北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野 助教

研究分担者 吉岡 英治 旭川医科大学医学部健康科学講座地域保健疫学分野 准教授

研究要旨

注意欠損・多動性障害(Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)発症には、遺伝要因だけでなく、環境要因も重要である。ADHD の発症には幾つかの環境化学物質の関与が報告されている。環境化学物質の曝露要因とその代謝に関与する遺伝子多型との交互作用と、ADHD の関連を中心に、現在までの知見を整理するために、PubMed を用いて文献検索を行った。環境要因には生活環境(喫煙、飲酒)、環境化学物質(フタル酸エステル類、有機フッ素系化合物、有機塩素系化合物)、農薬(有機リン系、有機ハロゲン系)、無機ヒ素が研究されていた。遺伝要因については、脳内神経伝達物質に関与する遺伝子多型の研究が中心だった。母の能動・受動喫煙については、26 編であった。環境化学物質の曝露要因については、これまで 13 編の論文があった。さらにその代謝に関わる遺伝要因については、有機リン系農薬曝露とその代謝酵素の遺伝子多型との交互作用を検討した研究が 1 編あったが、結果は有意でなかった。今後、ADHD の発症に関わる要因を明らかにするためには、その他の環境化学物質についても、環境化学物質の曝露要因とその代謝酵素や神経伝達物質の遺伝子多型、および家庭の養育環境要因との交互作用など総合的な研究を行う必要があると考えられた。

研究協力者

小林 澄貴，馬場 俊明

(北海道大学大学院医学研究科
予防医学講座公衆衛生学分野)

池野 多美子

(北海道大学環境健康科学研究教育センター)

A. 研究目的

注意欠損・多動性障害(Attention-deficit/hyperactivity disorder: ADHD)は、発達年齢に比べて注意力障害、衝動性、多動性を示す児童期の神経行動障害である。欧米で ADHD に影響を与える要因について、家庭環境、生活スタイル、環境化学物質などの研究が進んでいる。例

えば、鉛中毒や鉄欠乏、食品添加物の摂取と ADHD 発症との関連が報告されている¹⁾。

一方、ADHD の発症には、家系内研究や双生児研究、養子縁組研究などから¹⁾、遺伝要因の関連も示唆されている。ADHD の発症要因について、遺伝要因は 79%との報告がある²⁾。ADHD の発症に関与する候補遺伝子の研究については、ドパミン系の関連遺伝子を中心だった¹⁾。

環境化学物質は体外から吸収されて体内に入った後、各組織に分布、そして代謝、排泄される。環境化学物質の曝露要因が、その代謝に関わる酵素やトランスポーターの遺伝子多型との交互作用(環境 - 遺伝交互作用)が ADHD の発症に影響するかもし

れない。

現在、環境化学物質の曝露要因とその代謝に関与する遺伝子多型との交互作用と、ADHD の発症との関連を明らかにする研究を計画中であり、現在までの環境化学物質(生活環境も含む)曝露と遺伝子多型との交互作用の知見を整理する必要がある。

そこで本研究は、生活環境や環境化学物質および農薬などの環境要因とこれらに関与する遺伝要因との交互作用と、ADHD の関連について先行研究を整理した。

B. 研究方法

検索に PubMed を用いた。環境要因では、ADHD と内分泌かく乱化学物質(67 種)³⁾、あるいは農薬(443 種)⁴⁾を組合せた検索式とした。遺伝要因と環境-遺伝交互作用では、[MeSH]を使い ADHD および genes、さらに environment, smoking, alcohols, environmental pollutants, endocrine disruptors, agrochemicals, dioxins, perfluorooctanoic acid, pesticides, 内分泌かく乱化学物質(67 種)³⁾、あるいは農薬(443 種)⁴⁾を組合せた検索式とした。さらに、ヒト、英語、日本語、子ども(0-18 歳)に制限し、本疾患と関係なかった論文は除いた。

環境要因の研究は、欧米中心に多数行われていた。ADHD の主要な要因は周産期の障害と考えられており、特に、喫煙や飲酒といった胎児期における環境化学物質の影響に関する研究が行われていた¹⁾。2003 年までの文献は吉益ら¹⁾や著者ら⁵⁾の総説を一部改編し、2003 年以降の論文を追加した。

環境 - 遺伝交互作用との研究は検索期間を絞らずに検索したが、ここ 10 年以内の研究が多かったため、これらの研究を中心に検討した。

C. 研究結果

生活環境曝露要因と ADHD について表

1 に示した。生活環境の曝露要因は喫煙が 26 編(26 編のうち 4 編は受動喫煙も検討)、飲酒が 3 編であった。

環境化学物質曝露要因と ADHD について表 2 に示した。環境化学物質の曝露要因について、フタル酸エステル類が 2 編、有機フッ素系化合物が 2 編、有機塩素系化合物が 1 編、有機臭素系化合物が 1 編、有機リン系農薬が 5 編、有機塩素系農薬が 1 編、無機ヒ素が 1 編であった。

ADHD に関わる環境要因と脳内神経伝達物質および環境化学物質の代謝に関わる遺伝要因について表 3 に示した。脳内神経伝達物質に関与する遺伝要因との関連には、喫煙が 5 編、飲酒が 2 編、出生季節が 1 編であった。環境化学物質の代謝に関わる遺伝子多型との関連について、有機リン系農薬の曝露研究が 1 編あった。Eskenazi ら(2010)は、有機リン系農薬(OP)曝露と OP の解毒酵素であるパラオキシゲナーゼ 1 型(*PON1*)との交互作用を分析した。その結果、児の *PON1*-108C>T 遺伝子多型において、ベイリーテストの MDI(Mental Development Index)点数については、CC 型と比べて、CT 型が 3.9 点低く(95%CI -6.6 to -1.2; $P<0.01$), TT 型が 5.7 点(95%CI -9.0 to -2.5; $P<0.01$)有意に低かった(P for trend=0.01)。妊婦の尿中ジアルキルリン酸ジメチル代謝物(DM DAPs)と児の *PON1*-108C>T 遺伝子多型において、ベイリーテストの MDI 点数については、CC 型が 2.2 点低く(95%CI -8.0 to 3.6), CT 型が 3.4 点低く(95%CI -7.4 to 0.6), TT 型が 5.9 点低かった(95%CI -11.1 to -0.6; $P<0.05$)(P for trend=0.91)⁵¹⁾。

D. 考察

妊娠中の生活環境要因には喫煙や飲酒が報告されていた。吉益らのメタ分析で、妊娠中の軽度喫煙者あるいは非喫煙者と比べて、重度喫煙者から産まれた児の ADHD

のオッズ比は 1.91 (95%CI 1.66-2.21) だった¹⁾。妊婦の喫煙との関連について、横断研究、症例 - 対照研究、前向きコホート研究で、有意な関連が認められたものが多かった。曝露評価の方法は、妊娠中の「喫煙の有無」あるいは「喫煙本数」など調査票であった。タバコ煙中の化学物質を定量したものではなかったため、情報バイアスや聞き取りバイアスがあると考えられた。また、能動喫煙の影響を評価した 26 編に対し、受動喫煙を研究したものは 4 編で^{23), 26), 29), 31)}、うち 2 編が児の曝露評価を生体試料で測定していた。喫煙について調査票のみからの情報を用い、コチニン値といった客観的な指標を使った研究が少なかった。この点で、曝露評価方法の妥当性に問題がある。また、研究ごとに曝露時期が異なるので、どの曝露時期が ADHD の発症に影響に及ぼしているのか明確でない。妊娠中の受動喫煙曝露は能動喫煙と同じく出生前後のアウトカムに影響を与える。例えば、妊娠中の受動喫煙曝露は受胎能力の減少⁵²⁾、新生児の抗酸化物質の減少⁵³⁾、胎児死亡の増加、未熟児の増加、胎児発育の低下⁵⁴⁾⁻⁵⁶⁾が報告されている。それゆえに、受動喫煙も胎児発育や発達に影響を及ぼすと考えられ、受動喫煙の曝露と ADHD の発症との関連について、妥当性のある研究が求められる。

飲酒と ADHD との関連では、アルコールを多量に飲む習慣のある者から産まれた児は注意症状と関連があった³²⁾。しかしこの研究の尿中や血中のアルコール濃度は不明であり、生体試料の曝露量に関する情報がない。

環境化学物質と ADHD との関連では、内分泌かく乱化学物質であるフタル酸エステル類^{33), 34)}、有機フッ素系化合物^{35), 36)}、有機塩素系化合物³⁷⁾、有機臭素系化合物³⁸⁾について報告があった。しかしながら、研

究数が少なく、曝露評価方法が一致していない上に、曝露濃度も大きく異なった。環境化学物質の曝露(例えば、皮膚の曝露、呼吸による肺の曝露など)や代謝経路など明らかになっていない点があり、解明していく必要がある。

農薬と ADHD との関連については、有機リン系農薬³⁹⁾⁻⁴³⁾と有機塩素系農薬⁴⁴⁾の研究があった。特に有機リン系農薬については、ジメチルリン酸エステル類代謝物(DMAP)とジエチルリン酸エステル類代謝物(DEAP)を指標としたものが最も多く研究されていた^{12)-14), 33)}。有機リン系農薬と ADHD との関連で、オッズ比は 1.55 だった⁴²⁾。有機リン系農薬曝露との関連に調整因子に遺伝要因を加えても ADHD 関連症状の評価尺度(ベイリーテストの MDI 点数)は有意な減少を示した⁵¹⁾。ADHD の発症については、環境要因と遺伝要因の両者が相互に関与している可能性が考えられた。

遺伝要因について、脳内神経伝達物質に関与する遺伝子多型を検討した研究が多い。Faraone ら(2005)のメタ解析の結果では、ドパミン系やセロトニン系に関与する遺伝子多型が ADHD と関連していた⁵⁷⁾。大村(2007)の報告によると、ドパミン D4 受容体(DRD4)、D5 受容体(DRD5)、ドパミントランスポーター(DAT)、ドパミン-β-水酸化酵素(DBH)、カテコール-O-メチル基転移酵素(COMT)、セロトニントランスポーター(5-HTT)、セロトニン受容体(HTR1B)、シナプトソーム関連タンパク(SNAP-25)が ADHD と強く関連した⁵⁸⁾。脳内神経伝達物質の遺伝子多型が環境要因と相互に作用し、ADHD 関連症状の出現に影響することが示唆された。環境要因のうち社会的環境(養育環境)要因に関して、母親の温かさや授乳期間が ADHD 症状を緩和した報告が見られた⁵⁾。家庭環境によって ADHD 発症関連の遺伝子多型を有しても発症を抑制す

る可能性がある。

ADHD の発症に関する生活環境の曝露要因と脳内神経伝達物質が関与する遺伝子多型との交互作用の研究については、喫煙曝露要因が最も多かった。その理由は次のことが考えられる。タバコ煙中の化学物質の一つであるニコチンとドパミンとの関係は、中脳のニコチン様アセチルコリン受容体にニコチンが結合し直接的にドパミンの脱抑制が起こるという、ニコチンによるドパミン活性化機序が知られている。さらに ADHD はドパミン機能の異常と関連していることが示唆されていたため、注目されたことと思われる。

Eskenazi ら(2010)⁵¹⁾は、体内における有機リン系農薬の代謝に関与する遺伝子多型との交互作用の影響を研究した。結果は有意ではなかったものの、農薬曝露とその代謝酵素の遺伝子多型との交互作用を検討した点で重要である。胎児期における環境化学物質の曝露とその代謝に関与する遺伝子多型との環境・遺伝交互作用が ADHD に与える影響を解明するためには、さらに大きなサンプルサイズで研究しなければならないと考えられた。また、他の環境化学物質の曝露要因やその代謝に関与する遺伝要因も研究する必要がある。今後、本報告の結果を踏まえ、研究計画に反映させる。

E. 結論

ADHD の発症と環境要因との関連には、生活環境(喫煙や飲酒)と環境化学物質(内分泌かく乱化学物質や農薬)の曝露があった。遺伝要因との関連については、これまでは脳内神経伝達物質、特にドパミン系、セロトニン系に関与する遺伝子多型に関する研究が中心だった。環境化学物質の曝露とその代謝に関与する遺伝子多型との環境・遺伝交互作用の影響については、有機リン系農薬とその代謝酵素の遺伝子多型の研究の

みだったが、環境・遺伝交互作用について有意でなかった。現在、環境化学物質の曝露とその代謝に関与する遺伝子多型との交互作用は未だ明らかになっていないことが多い。そのため、環境化学物質の曝露要因とその代謝に関与する遺伝子多型との環境・遺伝交互作用が ADHD にどのように影響する、さらには環境要因のうち社会的環境(養育環境)要因が ADHD 症状を緩和した報告が見られるので、家庭環境を考慮した研究を同時に行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

池野多美子,小林澄貴,馬場俊明,岸玲子.
注意欠損/多動性障害(ADHD)の有病率と養育環境要因に関する文献 Review. 北海道公衆衛生学雑誌. 25 (2):53-59, 2012.

2. 学会発表

小林澄貴,池野多美子,馬場俊明,岸玲子.
注意欠損・多動性障害に関する文献 Review(2)-環境要因と遺伝要因,およびその交互作用. 第 82 回日本衛生学会学術総会. 京都市. 2012.3.24.-26.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

参考文献

- (1) 吉益光一,山下洋,清原千香子 他. 注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防. 日本公衆衛生学雑誌 2006; 53: 398-410.
- (2) Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, et al. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. Am J Psychiatry 2010; 167: 1357-1363.
- (3) 東京都健康安全研究センター. 内分泌かく乱化学物質(67 物質)データ集(環境

- ホルモン). 2011.
<http://www.tokyo-eiken.go.jp/topics/endocrin.html>
- (4) 内閣府食品安全委員会. ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査. 2011.
<http://www.fsc.go.jp/fsciis/survey/ssho/cho20110050001>
- (5) 池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明 他. 注意欠損/多動性障害(ADHD)の有病率と養育環境要因に関する文献 Review. 北海道公衆衛生学雑誌 In press.
- (6) Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-822.
- (7) McIntosh DE, Mulkins RS, Dean RS. Utilization of maternal perinatal risk indicators in the differential diagnosis of ADHD and UADD children. *Int J Neurosci* 1995; 81: 35-46.
- (8) Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention-deficit hyperactivity disorder in children? *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1138-1142.
- (9) Bor W, Najman JM, Andersen MJ, et al. The relationship between low family income and psychological disturbance in young children: an Australian longitudinal study. *Aust N Z J Psychiatry* 1997; 31: 664-675.
- (10) Milberger S, Biederman J, Faraone SV, et al. Further evidence of an association between maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder: findings from a high-risk sample of siblings. *J Clin Child Psychol* 1998; 27: 352-358.
- (11) Landgren M, Kjellman B, Gillberg C. Attention deficit disorder with developmental coordination disorders. *Arch Dis Child* 1998; 79: 207-212.
- (12) Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, et al. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 892-899.
- (13) Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11 years of age. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 1005-1011.
- (14) Hill SY, Lowers L, Locke-Wellman J, et al. Maternal smoking and drinking during pregnancy and the risk for child and adolescent psychiatric disorders. *J Stud Alcohol* 2000; 61: 661-668.
- (15) Mick E, Biederman J, Faraone SV, et al. Case-control study of attention-deficit hyperactivity disorder and maternal smoking, alcohol use, and drug use during pregnancy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002; 41: 378-385.
- (16) Kotimaa AJ, Molanen I, Taanila A, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 826-233.
- (17) Thapar A, Fowler T, Rice F, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1985-1989.
- (18) Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, et al. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood

- hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr* 2003; 143: 104-110.
- (19) Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioural problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Early Hum Dev* 2003; 75: 21-33.
- (20) Button TM, Thapar A, McGuffin P. Relationship between antisocial behavior, attention-deficit hyperactivity disorder and maternal prenatal smoking. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 155-160.
- (21) Obel C, Linnet KM, Henriksen TB, et al. Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring—comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiol* 2009; 38: 698-705.
- (22) Langley K, Holmans PA, van den Bree MB, et al. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior: investigation in clinical sample. *BMC Psychiatry* 2007; 7: 26.
- (23) Gatzke-Kopp LM and Beauchaine TP. Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev* 2007; 38: 255-269.
- (24) Stene-Larsen K, Borge AI, Vollrath ME. Maternal smoking in pregnancy and externalizing behavior in 18-month-old children: results from a population-based prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 283-289.
- (25) Kollins SH, Garrett ME, McClernon FJ, et al. Effects of postnatal parental smoking on parent and teacher ratings of ADHD and oppositional symptoms. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197: 442-449.
- (26) Yoshimasu K, Kiyohara C, Minami T, et al. Maternal smoking during pregnancy and offspring attention-deficit/hyperactivity disorder: a case-control study in Japan. *Atten Def Hyp Disord* 2009; 1: 223-231.
- (27) Cho SC, Kim BN, Hong YC, et al. Effect of environmental exposure to lead and tobacco smoke on inattentive and hyperactive symptoms and neurocognitive performance in children. *J Child Psychol Psychiatry* 2010; 51: 1050-1057.
- (28) Gustafsson P, Källén K. Perinatal, maternal, and fetal characteristics of children diagnosed with attention-deficit-hyperactivity disorder: results from a population-based study utilizing the Swedish Medical Birth Register. *Dev Med Child Neurol* 2011; 53: 263-268.
- (29) Xu X, Cook RL, Ilacqua VA, et al. Racial differences in the effects of postnatal environmental tobacco smoke on neurodevelopment. *Pediatrics* 2010; 126: 705-711.
- (30) Agrawal A, Scherrer JF, Grant JD, et al. The effects of maternal smoking during pregnancy on offspring outcomes. *Prev Med* 2010; 50: 13-18

- (31) Bandiera FC, Richardson AK, Lee DJ, et al. Secondhand smoke exposure and mental health among children and adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011; 165: 332-338.
- (32) Torvik FA, Rognmo K, Ask H, et al. Parental alcohol use and adolescent school adjustment in the general population: results from the HUNT study. *BMC Public Health* 2011; 11: 706.
- (33) Kim BN, Cho SC, Kim Y, et al. Phthalates exposure and attention-deficit/hyperactivity disorder in school-age children. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 958-963.
- (34) Engel SM, Miodovnik A, Canfield RL, et al. Prenatal phthalate exposure is associated with childhood behavior and executive functioning. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 565-571.
- (35) Hoffman K, Webster TF, Weisskopf MG, et al. Exposure to polyfluoroalkyl chemicals and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children 12-15 years of age. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1762-1767.
- (36) Stein CR and Savitz DA. Serum perfluorinated compound concentration and attention deficit/hyperactivity disorder in children 5-18 years of age. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1466-1471.
- (37) Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, et al. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 593-601.
- (38) Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, et al. Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int* 2011; 37: 605-611.
- (39) Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, et al. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the red river valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 441-449.
- (40) Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among Inner-city children. *Pediatrics* 2006; e1845-e1859.
- (41) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 792-798.
- (42) Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics* 2010; e1270-e1277.
- (43) Marks AR, Harley K, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: The CHAMACOS study. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1768-1774.
- (44) Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, et al. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social

- behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 447-450.
- (45) Roy A, Kordas K, Lopez P, et al. Association between arsenic exposure and behavior among first-graders from Torreón, Mexico. *Environ Res* 2011; 111: 670-676.
- (46) Todd RD, Neuman RJ. Gene-environment interactions in the development of combined type ADHD: evidence for a synapse-based model. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007; 144B: 971-975.
- (47) Neuman RJ, Lobos E, Reich W, et al. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 1320-1328.
- (48) Becker K, El-Faddagh M, Schmidt MH, et al. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr* 2008; 152: 263-269.
- (49) Palmason H, Moser D, Sigmund J, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder phenotype is influenced by a functional catechol-O-methyltransferase variant. *J Neural Transm* 2010; 117: 259-267.
- (50) Brookes KJ, Neale B, Xu X, et al. Differential dopamine receptor D4 allele association with ADHD dependent of proband season of birth. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2008; 147B: 94-99.
- (51) Eskenazi B, Huen K, Marks A, et al. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1775-1781.
- (52) Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, et al. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005; 20: 2531-2535.
- (53) Fayol L, Gulian JM, Dalmasso C, et al. Antioxidant status of neonates exposed in utero to tobacco smoke. *Bio Neonate* 2005; 87: 121-126.
- (54) Eskenazi B, Prehn AW, Christianson RE, et al. Passive and active maternal smoking as measured by serum cotinine: the effect on birthweight. *Am J Public Health* 1995; 85: 395-398.
- (55) Goel P, Radotra A, Singh I, et al. Effects of passive smoking on outcome in pregnancy. *J Postgrad Med* 2004; 50: 12-16.
- (56) Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* 2004; 15: 660-670.
- (57) Faraone SV, Perlis RH, Doyle AE, et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 1313-1323.
- (58) 大村一史. ADHD における衝動性への行動—遺伝的アプローチ. 山形大学紀要(教育科学)2007; 14: 55-64.

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

表 1. 生活環境曝露要因と ADHD(ADHD 関連症状も含む)

著者/地域/ 出版年	対象者/対象者 年齢/男児割合/ 研究デザイン	生活環境曝露要因	結果(関連ありのみ)
<喫煙>		対象/時期/曝露方法/ 妊娠中喫煙率/評価方法	
Fergusson ら 6)/ ニュージーランド/ 1993	1020 名 /8,10, 12 歳/不明/前向 きコーホート	妊婦/妊娠第三期, 産後 年 1 回 (5 歳まで)/ 能動喫煙/ 不明/ 0, 1-19, 20+本/日	妊娠中の喫煙本数が増加すると, 8 歳児の行為障害(80.08; $P=0.013$), 注意 欠損(8 0.011; $P=0.001$), 破壊的行動障害(8 0.001; $P=0.001$)のスコアは有 意に増加
McIntosh ら 7)/ アメリカ/1995	265 名/6-13 歳/ 不明/症例 - 対 照研究	妊婦/不明/能動喫煙/ 不明/ 喫煙の有無	関連あり ($P<0.03$)
Milberger ら 8)/ アメリカ/1996	260 名/6-17 歳/ 不明/症例 - 対 照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 22%/妊娠中 3 か月以上 20 本/日以上	非喫煙と比べて, 妊娠中の喫煙は児の ADHD 発症のオッズ比が 2.7 で有意 に高かった(OR 2.7; 95%CI 1.1-7.0; $P0.04$)
Bor ら 9)/ オーストラリア /1997	5296 名/5 歳/ 不明/前向きコ ーホート	妊婦/不明/能動喫煙/ 不明/重度(7.3%), 中度 (27.5%), なし(65.2%)	外面的および内面的問題行動, 社会性または注意思考に関する問題いずれ についても関連あり
Milberger ら 10)/ アメリカ/1998	271 名/6-17 歳/ 不明/症例 - 対 照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 不明/妊娠中 3 か月以上 20 本/日以上	非喫煙と比べて, 妊娠中の喫煙ありは児の ADHD 発症のオッズ比が 4.4 で 有意に高かった(OR 4.4; $P=0.02$)
Landgren ら 11)/ スウェーデン/ 1998	113 名/6 歳/ 80.5%/症例 - 対 照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 不明/機会喫煙以上 (smoking more than occasional cigarette during pregnancy)	非喫煙と比べて, 喫煙者の児の注意, 運動制御, 認知の障害(DAMP)の相 対リスクは 2.5 で有意に上昇(RR=2.5; 95%CI 0.8-7.3).
Weissman ら 12)/ アメリカ/1999	147 名/17-36 歳/ 不明/前向きコ ーホート	妊婦/不明/能動喫煙/ 不明/10 本/日以上	男 13 歳未満 相対リスク RR=0.444 (95%CI 0.094-2.09) 女 13 歳未満 相対リスク RR=2.16(95%CI 0.135-34.71)

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

Breslau ら ¹³⁾ / アメリカ/2000	823 名/11 歳/ 不明/前向きコ ーホート	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 31.0%/ 喫煙の有無	妊娠中に喫煙者の児は外面化問題が有意に増加($P<0.05$)
Hill ら ¹⁴⁾ / アメリカ/2000	150 名/18 歳/ 51.3%/前向きコ ーホート	妊婦/不明/能動喫煙/ 不明/ 喫煙の有無	関連なし
Mick ら ¹⁵⁾ / アメリカ/2002	522 名/6-17 歳/ 50%/ 症 例 - 対 照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 不明/妊娠中 3 か月以上 20 本/日以上	非喫煙と比べて、喫煙の ADHD 発症のオッズ比は 2.1 で有意に高かった (OR=2.1; 95%CI 1.1-4.1; $P=0.02$).
Kotimaa ら ¹⁶⁾ / フィンランド/ 2003	7135 名/8 歳/ 51.1%/前向きコ ーホート	妊婦/妊娠 8 週以降/ 能動喫煙/28.1%/喫煙の 有無, 妊娠 8 週以降に 禁煙の「有無」, 喫煙量 の「減少の有無」	非喫煙と比べて、喫煙者の児の多動症状発症のオッズ比は 1.78 で有意に高かった (OR=1.78; 95%CI 1.53-2.07). 男児 (OR=1.78; 95%CI 1.49-2.13), 女児においても有意に高かった (OR=1.81; 95%CI 1.53-2.07). 非喫煙と比べて、妊娠 8 週未満に禁煙した児 (OR=1.52; 95%CI 1.16-2.01; $P=0.003$), 喫煙量を減らした児 (OR=1.84; 95%CI 1.47-2.31; $P<0.001$), 喫煙量を同じあるいは増量した児 (OR=2.12; 95%CI 1.62-2.77; $P<0.001$) の多動症状発症のオッズ比は有意に高かった.
Thapar ら ¹⁷⁾ / アメリカ/2003	1452 組 (双 生 児)/5-16 歳/不明 /横断研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 14.3%/ 0, 1-9, 10-20, 21+本/日	ADHD 症状について、一変量 ADE モデルを用いると妊娠中喫煙は影響する ($s^2=0.01$; 95%CI 0.012-0.17).
Kahn ら ¹⁸⁾ / アメリカ/2003	161 名/5 歳/ 48.5%/前向きコ ーホート	妊婦/妊娠中全時期/ 能動喫煙/24%/ 喫煙の有無	非喫煙者と比べて、喫煙者は Conners スケールの反抗型点数は有意に増加 ($\beta=6.5$; $P=0.007$).
Batstra ら ¹⁹⁾ / オランダ/2003	1186 名/5.5-11 歳/55%/前向き コーホート	妊婦/妊娠中全時期なら びに産後 5 歳まで/能動 喫煙/48%/0, 1-5, 6-10, 11-19, 20+本/日	妊娠中非喫煙者と比べて、妊娠中喫煙者は注意欠損型 ($\beta=0.59$; $P<0.001$), 外面型 ($\beta=0.24$; $P<0.001$) で有意に増加.
Button ら ²⁰⁾ / イギリス/2005	2846 家族(双生 児)/5-18 歳 /46.9%/ 横 断 研 究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 29.1%/0, 1-10, 11-20, 21+本/ 日	ADHD 症状について、一変量 ADE モデルを用いると妊娠中喫煙は影響するが小さい (0.02; 95%CI 0.01-0.03).

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

Obel ら ²¹⁾ /フィンランド、デンマーク/ 2007	20936 名 /7-15 歳*/不明/前向き コーホート**	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 16-36%***/ 0, 1-9, 10+本/日	多動不注意型において、非喫煙者と比べて、喫煙者の児の ADHD 発症オッズ比は各コーホートにおいても、有意に上昇.
Langley ら ²²⁾ /イギリス/2007	356 名/6-16 歳/ 90%/ 横断研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 46%/ 喫煙の有無・本数	非喫煙者と比べて、喫煙者から産まれた児の集中障害発症 ($\beta=0.21$; $P=0.001$), 反抗行動発症は有意に上昇 ($\beta=0.58$; $P=0.03$).
Gatzke-Kopp ら ²³⁾ /アメリカ/ 2007	176 名/7-15 歳/ 75.6%/横断研究	妊婦/妊娠第一期・第二期・第三期/能動喫煙・ 受動喫煙/11.9%/ 能動喫煙は半箱までを 3 カテゴリー化, 半箱 から 1 箱までを 2 カテゴリー化, 1 箱以上. 受動喫煙は曝露の有無	非喫煙者と比べて、喫煙者から産まれた児の集中障害発症 ($\beta=0.25$; $P=0.023$), ADHD 発症は有意に上昇 ($\beta=0.31$; $P=0.007$).
Stene-Larsen ら ²⁴⁾ /ノルウェー/2009	22545 名/18 カ月/51%/前向き コーホート	妊婦/妊娠 17 週目/ 能動喫煙/13.1%/ 0, 1-9, 10+本/日	非喫煙者と比べて、10+本/日の喫煙者から産まれた児は外面的行動点数においてオッズ比 1.32 で有意に上昇 ($OR=1.32$; 95%CI 1.03-1.70; $P<0.05$)
Kollins ら ²⁵⁾ /アメリカ/2009	244 名/5-12 歳/ 59.84%/ 横断研究	妊婦/出産前・後/能動喫煙/7.79%/喫煙の有無 父/出産後/能動喫煙/不明/喫煙の有無	産後の喫煙状況を調整すると、出産前妊婦の喫煙者から産まれた児は、CPRS スケールの反抗型点数の Log 値が平均 4.31 点有意に上昇 ($P<0.05$).
Yoshimasu ら ²⁶⁾ /日本/2009	360 名/6-15 歳/ 77.4%/ 症例・対照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙・受動喫煙/20.3%/喫煙の有無	非喫煙者と比べて、性で調整した時のみ、妊娠中喫煙者の児の ADHD 発症オッズ比は 2.3 上昇 ($OR=2.3$; 95%CI 1.2-4.3).
Cho ら ²⁷⁾ /韓国/ 2010	667 名/8-11 歳/ 52.1%/前向き コーホート	妊婦/妊娠中・最近/能動喫煙/15.0%/喫煙の有無 児/8-11 歳/-/-/-尿中コチニン量	尿中コチニン値について、非喫煙環境の児(平均 2.75 ng/mL)と比べて、喫煙環境に置かれた児(7.78 ng/mL)は有意に高かった. 尿中コチニン値が上がると,Continuous Performance Test の Omission errors ($\beta=0.147$; $P=0.002$)と Commission errors ($\beta=0.120$; $P=0.009$) は有意に増加.

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

Gustafsson ら ²⁸⁾ /スウェーデン/ 2010	237名/5-17歳/ 86.9%/症例-対 照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 36.2%/喫煙の有無	非喫煙者と比べて、喫煙者の児における ADHD 発症オッズ比は 1.35. (OR=1.35; 95%CI 1.14-1.60)
Xu ら ²⁹⁾ / アメリカ/2010	5475名/4-15歳/ 48.6%/症例-対 照研究	妊婦/妊娠中/能動喫煙/ 15.0%/喫煙の有無 児/4-15歳/受動喫煙/-/ 血清コチニン量	血清コチニン量 33 パーセントイル 0.035ng/mL, 67 パーセントイル 0.291 ng/mL. 親の ADHD 症状報告において、血清コチニン値が第一三分位と比べて、第 三三分位のオッズ比は 2.16 有意に上昇(OR 2.16; 95%CI 1.37-3.39). 非喫煙者と比べて、喫煙者のオッズ比は 2.06 で有意に上昇 (OR 2.06; 95%CI 1.40-3.03). 白人と黒人(ヒスパニック系を除く)、メキシコ系アメリカ人を除く民族に おいて、血清コチニン値が第一三分位と比べて、第二三分位のオッズ比は 4.81 (OR 4.81; 95%CI 1.27-18.2), 第三三分位のオッズ比は 5.32 (OR 5.32; 95%CI 1.55-18.3)で有意に上昇.
Agrawal ら ³⁰⁾ / アメリカ/2010	1342 名 /12-32 歳/不明/横断研 究	妊婦/妊娠第一期・第二 期・第三期・現在/14.2%/ 能動喫煙/喫煙の有無 父/現在/-/能動喫煙/喫 煙の有無・ニコチン依 存	非喫煙者と比べて、喫煙者の ADHD 発症は有意に増加(β =1.53; 95%CI 1.00-2.35).
Bandiera ら ³¹⁾ / アメリカ/2011	2901名/8-15歳/ 51.06%/横断研 究	妊婦/妊娠中/能動喫煙 (受動喫煙)/17.08%/喫 煙の有無(血清コチニン 量)	妊婦の血清コチニン値 平均 5.675 nmol/L. 非喫煙環境に置かれた児と比べて、受動喫煙曝露ありの児は DSM-IV の ADHD 点数は有意に増加(b =0.08; P <0.001)

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

<飲酒>	対象/時期/妊娠中飲酒 率/ 評価方法/ 血中アルコール濃度	
Mick ら ¹⁵⁾ / アメリカ/2002	522 名/ 6-17 歳/ 50%/ 症例 - 対 照研究	妊婦/妊娠中/3.6%/ 飲酒の有無/不明 非飲酒者と比べて、飲酒者の児の ADHD 発症のオッズ比は 2.5 で有意に上 昇(OR=2.5; 95%CI 1.1-5.5; <i>P</i> =0.03).
Kotimaa ら ¹⁶⁾ / フィンランド/ 2003	7135 名/ 8 歳/ 51.1%/前向きコ ーホート	妊婦/妊娠中/28.5%/ 飲酒の有無/不明 非飲酒者と比べて、飲酒者の児の多動症状発症のオッズ比は 1.32 で有意に 上昇(OR=1.32; 95%CI 1.07-1.63). 性別で層別化すると、男児にのみ有意に上昇(OR=1.51; 95%CI 1.18-1.93).
Torvik ら ³²⁾ / ノルウェー/ 2011	8984 名/ 13-19 歳/ 不明/前向き コーホート	妊婦/妊娠中/61.0%/ 「禁酒家」「低飲酒者」 「リスク飲酒者」「アル コール依存症」の 4 つ のカテゴリー化/不明 父/妊娠中/50.2%/ 「禁酒家」「低飲酒者」 「リスク飲酒者」「アル コール依存症」の 4 つ のカテゴリー化/不明 妊婦が低飲酒者の児と比べて、リスク飲酒者の児(Cohen's <i>d</i> =0.09; <i>P</i> <0.05)とアルコール依存症の児(<i>d</i> =0.27; <i>P</i> <0.05)の注意症状は有意な関 連あり. 父が低飲酒者の児と比べて、リスク飲酒者の児(Cohen's <i>d</i> =0.11; <i>P</i> <0.01) とアルコール依存症の児(<i>d</i> =0.21; <i>P</i> <0.01)の注意症状は有意な関連あり.

2003 年までの報告は吉益ら¹⁾、池野ら⁵⁾の論文を一部改編し、以降の論文を追加した。

*, **, ***; 3 つの前向きコーホートを合わせた研究. Northern Finnish Birth Cohort は児の対象者年齢 8 歳, 妊娠中喫煙率 16%.

Aarhus Birth Cohort は年齢 10, 11, 12 歳, 喫煙率 29%. Healthy Habits for Tow cohort は年齢 7-15 歳, 喫煙率 36%.

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

表 2. 環境化学物質曝露要因と ADHD(ADHD 関連症状も含む)

著者/地域/ 出版年	対象者/ 対象者年齢/ 男児割合/ 研究デザイン	曝露評価指標 対象/指標	評価物質・濃度 (平均:Ave; 幾何平均:GM;中央値: Med)	結果(関連ありのみ)
<フタル酸エステル類>				
Kim ら ³³⁾ / 韓国/2009	児 261 名/ 8-11 歳/ 54.0%/横断研 究	児/尿	代謝物 フタル酸モノ-2-エチルヘキシル (MEHP) (Ave. 34.0µg/dL) フタル酸モノ-2-エチル-5-オキソヘキシ ル(MEOP) (Ave. 23.4µg/dL) フタル酸ジブチル(DBP) (Ave. 46.723.4µg/dL)	ADHD は MEHP, MEOP と正の相関 MnBP は CPT のエラー数と正の相関
Engel ら ³⁴⁾ / アメリカ/ 2010	母児 177 組/ 4-9 歳/不明/ 前向きコーホ ート	妊婦/尿	代謝物モノエステルの分子量(250Da)で 2つのカテゴリー化 低分子量フタル酸代謝物 (LMWP) (Med.1.88 µM/L) 高分子量フタル酸代謝物 (HMWP) (Med. 0.43 µM/L)	HMWP の増加で BACS の適応性スケール得点低 下
<有機フッ素系化合物>				
Hoffman ら ³⁵⁾ / アメリカ/ 2010	571 名/ 12-15 歳/ 51.8%/横 断研究	児/血清	ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)(Med. 22.6µg/L) ペルフルオロオクタン酸(PFOA) (Med. 4.4µg/L) ペルフルオロノナン酸(PFNA) (Med. 2.2µg/L) ペルフルオロヘキシルスルホン酸 (PFHxS)(Med. 0.6µg/L)	血清中の PFOS, PFOA, PFHxS が 1µg/L 上昇に対する ADHD(親のレポートによる)ありのオッズ比(OR)は有 意に上昇. PFOS:OR=1.03(95%CI:1.01-1.05),PFOA:OR=1.12 (95%CI:1.01-1.23),PFHxS:OR=1.06(95%CI:1.02-1.11).
Stein and Savitz ³⁶⁾ / アメリカ/ 2011	10546 名/5-18 歳/ 51.6%/ 横断研究	児/血清	PFOS (Ave. 22.9 ng/mL) PFOA (Ave. 66.3 ng/mL) PFNA (Ave. 1.7 ng/mL) PFHxS (Ave. 9.3 ng/mL)	服薬中の ADHD 出現は PFHxS 濃度の第一四分位 (0.25-2.9ng/mL) と 比 べ て , 第 四 四 分 位 (10.1-276.4ng/mL) の オ ヅ 比 は 1.59 (95%CI,1.21-2.08)に上昇.

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

<有機塩素系化合物>				
Sagiv ら ³⁷⁾ /アメリカ/ 2010	607 名/7-11 歳 (PCB 濃度の高い港湾近郊在住)/不明/前向きコーホート	妊婦/ 臍帯血 血清	モノオルソポリ塩化ビフェニル (Mono-ortho PCB) 105, 118, 156, 167, 189(合計 Ave. 7.20 pg/g lipid, Med. 4.45 pg/g lipid) ポリ塩化ビフェニル(PCB) 118, 138, 153, 180(合計 Ave. 0.26 ng/g, Med. 0.19 ng/g) <i>p,p'</i> -ジクロロジフェニルジクロロエチレン(DDE) (Ave. 0.50 ng/g, Med. 0.31 ng/g)	PCBs, Mono-ortho PCBs, <i>p,p'</i> -DDE 濃度の第一四分位と比べて、第四四分位の DSM-IV テストの ADHD リスク比は 1.79, 1.92, 1.69 で有意に上昇.
<有機臭素系化合物>				
Gascon ら ³⁸⁾ /スペイン/ 2010	244 名/4 歳/ 不明/前向きコーホート	妊婦/ 臍帯血 血清	ポリ臭化ジフェニルエーテル(PBDE) 47 (Med. 2.10 ng/g lipid) PBDE 99 (Med. 0.38 ng/g lipid) PBDE 100 (Med. 25.7 ng/g lipid) ポリ塩素ビフェニル(PCBs) 28, 52, 101, 118, 153, 138, 180(合計 GM 0.7 ng/mL) ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) (GM 0.1 ng/mL) ジクロロジフェニルジクロロエチレン (DDE)(GM 1.1 ng/mL) ヘキサクロロベンゼン(HCB) (GM 0.7 ng/mL)	出生後 PBDEs 曝露により ADHD の注意欠如のリスク増大(RR(95%CI)=1.8(1.0-3.2)).
		児/ 血清	PBDE 47 (Med. 0.12 ng/g lipid) PBDE 99 (Med. 0.12 ng/g lipid) PBDE 100 (Med. 0.12 ng/g lipid) PCBs (妊婦と同じ物質) (合計 GM 0.9 ng/mL) DDT (GM 0.1 ng/mL) DDE (GM 0.9 ng/mL) HCB (GM 0.3 ng/mL)	

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

			甲状腺刺激ホルモン(TSH) (GM 1.6 mcIU/mL) Total T3 (GM 149.2 ng/dL) Free T4 (GM 1.0 ng/dL)	
<有機リン系農薬>				
Garry ら ³⁹⁾ / アメリカ/ 2002	695 組(対象地 域の農薬散布 資格を保持し ていた男性の 家族)/不明/ 不明/横断研究	電話調査 を実施し、 この調査 実施 6 か 月後に質 問紙調査	除草剤、殺虫剤、くん煙剤、殺菌剤にカ テゴリー分け(物質名は聞いていない)	ホスホアミノ系除草剤を使用する親の児に ADD/ADHD が多く見られた (OR:3.6,95%CI:1.35-9.65).
Rauh ら ⁴⁰⁾ / アメリカ/ 2006	254 名/1-3 歳/ 高曝露群 48.0%/ 低曝露群 46.1%/後ろ向 きコーホート	妊婦/ 臍帯血 血漿	クロルピリホス(Ave. 6.17 pg/g 血漿)	高濃度曝露群(6.17pg/g 以上)の3歳児は、注意障害 のオッズ比上昇 OR=11.26(95%CI,1.79-70.99), ADHD 問題行動のオッズ比上昇 OR=6.5(95%CI,1.09-38.69).
Eskenazi ら ⁴¹⁾ / アメリカ/ 2007	531 組/6 ヶ月 396 名,12 ヶ月 395 名,24 ヶ月 372 名/49.4%/ 前向きコーホ ート	妊婦/尿	ジメチルリン酸エステル代謝物 (DMAP)(ジメチルリン酸エステル, ジ メチルチオリン酸エステル, ジメチルジ チオリン酸エステル)とジエチルリン酸 エステル代謝物(DEAP)(ジエチルリン 酸エステル, ジエチルチオリン酸エステ ル, ジエチルジチオリン酸エステル)の 6 代謝物(DAPs)(合計 GM 114.9 nmol/L)	関連なし
		児/尿	妊婦と同じ 6 代謝物(DAPs) (6 ヶ月 合計 GM 45.5 nmol/L, 12 ヶ月 合計 GM 59.5 nmol/L, 24 ヶ月 合計 GM 70.9 nmol/L)	
Bouchard ら ⁴²⁾ / アメリカ / 2010	1139 名/8-15 歳/53.2%/横断 研究	児/尿	DEAP (合計 GM 11.0 nmol/L) DMAP (合計 GM 41.3 nmol/L) DAPs (合計 GM 68.3 nmol/L)	DMAP 濃度が高いほど ADHD と診断される傾向 (DMAP 濃度が 10 倍高いとオッズ比 1.55 で有意に 上昇. OR=1.55,95%CI:1.14-2.10).

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

Marks ら 43)/ アメリカ/ 2010	348 名/3 歳半 331 名, 5 歳 323 名/46.8%/ 前向きコーホ ート	妊婦/尿	DEAP (合計 Ave. 17.7 nmol/L) DMAP (合計 Ave. 76.8 nmol/L) DAPs (合計 Ave. 109.0 nmol/L)	DAPs (nmol/L) 10 倍上昇すると 5 歳男児の注意症 状と ADHD の CBCL 点数は有意に上昇. 注意症状 $\beta=0.7(95\%CI,0.2-1.2)$ ADHD $\beta=1.3(95\%CI,0.4-2.1)$ (男児にのみ有意)
<有機塩素系農薬>				
Ribas-Fito ら 44)/ 2007/ スペイン	475 名/4 歳/ 不明/前向きコ ーホート	妊婦/ 臍帯血 血清	ヘキサクロロベンゼン(HCB) (Med. 0.73 ng/mL)	HCB 0.5ng/mL 未満と比べて, 1.5ng/mL 以上は, 4 歳児における社会適応不良の相対リスクが 4.04 (RR=4.04;95%CI.1.76-9.58), ADHD の症状得点の 相対リスクが 2.71(RR=2.71;95%CI.1.05-6.96) 増 加.
		児/尿	PCBs (Med. 不明., 調整因子) <i>p,p'</i> DDE (Med. 不明., 調整因子) <i>p,p'</i> DDT (Med. 不明., 調整因子)	
<無機ヒ素>				
Roy ら 45)/ メ キシコ/ 2011	526 名/6-7 歳 (メキシコ工業 地帯近郊在 住)/55.5%/ 前向きコーホ ート	児/尿	尿中ヒ素(UAs) (Med. 55.2 μ g/L) モノメチルアルソン酸(MMA) (Med. 6.7 μ g/L) ジメチルアルシン酸(DMA) (Med. 39.3 μ g/L)	関連なし

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 3. ADHD に関わる環境要因と脳内神経伝達物質および環境化学物質の代謝に関わる遺伝要因(ADHD 関連症状も含む)

著者/地域/ 出版年	対象者/ 対象者年齢/ 男児割合/研 究デザイン	環境曝露評価	遺伝子多型	結果(関連ありのみ)
【脳内神経伝達物質に関わる遺伝要因】				
<喫煙>		対象/時期/曝露方法/ 妊娠中喫煙率/評価方法		
Kahn ら ¹⁸⁾ / アメリカ/2003	161 名/5 歳/ 48.5%/ 前 向 き コーホー ト	妊婦/妊娠中全時期/能動喫煙/ 24%/喫煙の有無	児/ <i>DAT1</i> VNTR	妊娠中に喫煙曝露を受け, <i>DAT1</i> 10-repeat アレル 2 コピー型は, 妊娠中に非喫煙で, <i>DAT1</i> 10-repeat アレルなし型と比べて, Conners スケールの多動衝動型点数($P<0.01$)と反抗型点数($P<0.001$)が有意に増加.
Todd ら ⁴⁶⁾ / アメリカ/2007	812 名/7-19 歳/62.0%/ 前 向 き コーホー ト	妊婦/妊娠 3 カ月/能動喫煙/ 26.9%/喫煙の有無	児/ <i>DRD4</i> エキソン 3 VNTR, <i>CHRNA4</i> エキ ソン 5 C>T (rs1044396), <i>DAT1</i> 3'- 非転写領域 VNTR	<i>CHRNA4</i> C アレルはリスクあり (OR=3.0; 95%CI 1.1-8.4)
Neuman ら ⁴⁷⁾ / ア メ リ カ / 2007	747 名(双生 児)/7-19 歳/ 62.7%/症例- 対照研究	妊婦/妊娠中全時期/能動喫煙/ 24.4%/喫煙の有無	児 / <i>DAT1</i> VNTR, <i>DRD4</i> VNTR	<i>DAT1</i> VNTR あり群において非喫煙妊婦と比べて,喫煙妊婦から産まれた児の ADHD のオッズ比は 1.8 に上昇 (OR=1.8, 95%CI 1.01-3.36).
Becker ら ⁴⁸⁾ / ドイツ/2008	305 名/15 歳/ 47.9%/ 前 向 き コーホー ト	妊婦/妊娠 3 カ月/能動喫煙/ 26.9%/喫煙の有無	児/ <i>DAT1</i> 3'-非転写領域 VNTR	関連なし
Pálmason ら ⁴⁹⁾ / ドイツ/2010	166 名/6-13 歳/84.3%/ 症 例-対照研究	妊婦/妊娠 3 カ月目以降/ 能動喫煙/28.9%/喫煙の有無	児/ <i>COMT</i> エキソン 4 Val158Met (rs4680)	Met/Met と Val/Met は, Val/Val と比べて ADHD 症状に有意に増加 (B=6.8, $P=0.001$; B=5.3, $P=0.004$)

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

<飲酒>		対象/時期/妊娠中飲酒率/ 評価方法/アルコール濃度		
Neuman ら ⁴⁷⁾ / アメリカ/2007	747 名(双生 児)/7-19 歳/ 62.7%/症例- 対照研究	妊婦/妊娠中全時期/5.0%/ 飲酒の有無/不明	児 / <i>DAT1</i> VNTR, 関連なし <i>DRD4</i> VNTR	
Pálmason ら ⁴⁹⁾ / ドイツ /2010	166 名/6-13 歳/84.3%/症 例-対照研究	妊婦/妊娠 3 カ月目以降/12.0%/ 飲酒の有無/不明	児/ <i>COMT</i> エキソン 4 関連なし Val158Met (rs4680)	
<出生季節>		出生季節時期の評価方法・分布 割合		
Brookes ら ⁵⁰⁾ / ヨーロッパ*/ 2008	600 名/4-15 歳 /89-92%/ 前向きコー ホート(4 つ 合体)	夏季(3 月 22 日 - 9 月 22 日) 54.1%;冬季(9 月 23 日 - 3 月 21 日) 45.9% の 2 つの群に分けた	児/ <i>DRD4</i> エキソン 3 関連なし VNTR	
【環境化学物質の代謝に関わる遺伝要因】				
<有機リン系農薬>		対象/指標/ 評価物質・濃度（幾何平均; GM)		
Eskenazi ら ⁵¹⁾ / アメリカ/2010	371 名/2 歳 /49.1%/前向 きコーホー ト	妊婦/尿/ ジメチルリン酸エステル代謝 物(DMAP)(ジメチルリン酸エ ステル, ジメチルチオリン酸エ ステル, ジメチルジチオリン酸 エステル) (合計 GM 77 nmol/L) ジエチルリン酸エステル代謝 物(DEAP)(ジエチルリン酸エ ステル, ジエチルチオリン酸エ ステル, ジエチルジチオリン酸	妊婦・児/ <i>PON1</i> (-108 C>T, 192 R>Q)	児の <i>PON1</i> (-108 C>T)TT 型において, 母体血 中 DM AP 濃度が 10 倍増えると, ベイリー MDI(Mental Development Index)スコアは 5.9 点有意に減少($P=0.03$). しかし, 交互作用 は有意でなかった($P=0.91$).

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

エステル)
(合計 GM 18 nmol/L)
の 6 代謝物(DAPs)(合計 GM
110 nmol/L)

*; ベルギー, イギリス, ドイツ, ホーランド, アイルランド, イスラエル, スペイン, スイス