

注意欠如・多動性障害 (ADHD) の有病率と 養育環境要因に関する文献Review

池野 多美子¹⁾, 小林 澄貴²⁾, 馬場 俊明²⁾, 岸 玲子¹⁾

要 旨

本総説では, ADHDの有病率に関する近年の動向, ADHDと養育環境に関する文献を概観して, 今後の研究の課題を探ることを目的とした. その結果, ADHDの有病率は日本では3~7%前後の報告が多いが, 正確な疫学データはなかった. 有病率は, 用いる診断基準の違い, 診断的情報(評価指標など)の入手方法により差が生じると考えられ, 統一された診断基準を用いた児童精神専門家による診断が望ましい.

環境要因は, 喫煙を中心に養育環境との関連を検索した結果, 妊婦の喫煙がADHDと関連していた. しかし, 曝露評価が自記式である, 曝露時期が妊娠中に限られている, 受動喫煙の影響が検討されていない, サンプル数の少ない研究が多いなどの課題があった. 今後は出生前後の生体試料を用いた喫煙曝露評価を行い, ADHDへの影響を再評価する必要がある. 他の養育環境要因では母性的暖かさや授乳期間がADHD症状を緩和するとの報告があった.

Key words : 注意欠如・多動性障害 (ADHD), 有病率, 喫煙, 養育環境

I. 緒 言

近年, 発達障害殊に知能の遅れがない自閉症スペクトラムや注意欠如・多動性障害 (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; ADHD) など軽度の発達障害

が年々増えている. 相原らは特別支援教育を希望する児童生徒数が増えている現状を検証し¹⁾, 小児療育施設における14年間の発達障害初診患者の総数は, 平成12年頃より増加傾向を認め, 平成18年より急激な増加が認められたと報告している. 診断別ではADHD, 広汎性発達障害, 学習障害が7割を超えてきていた.

ADHDは, 7歳以前より認められる発達水準にそぐわない不注意, 多動, 衝動性を主症状とする障害で, 診断は7歳以降に確定される疾患である. 自閉症スペクトラムや学習障害 (LD) などに比べて頻度の高い疾患であり, かつ遺伝的素因が強く影響すると言われる. 注意力や多動性などは幼児期に一般的な行動であり, 発育と共に消失し社会に馴染んでゆける児童がいる一方で, 青年期や成人におけるADHDも少なくない. 児の学校生活適応だけでなく, 成人期にかけて就労や社会生活に関する適応も含めADHDは社会的問題といえる.

ADHDの疾病概念は, 1902年にStill,G.Fが「道徳的統制の異常な欠陥」として報告して以降, 微細脳機能障害 (1962年, 国際小児神経学会議) として, 脳の障害に分類されてきた. 診断基準に基づく疾病概念の変遷を表1に示した. 1968年, DSM-IIにおいて小児期の多動性反応と位置づけられてからは, WHOのICD-9においても多動を中心とした発達障害として扱われた. 年数の経過と共に, 多動の症状をもつ子どもたちの症例が蓄積され, DSM-IVの改訂で「不注意」「多動性」「衝動性」の主症状とその組み合わせによる下位分類を設定するに至った. しかし, 近年青年期, 成人期のADHDの増加により, 診断基準と合致しない症例も見られ, DSM-Vの改訂が注目されている.

本研究では, ADHDについて有病率を始めとする近年の動向, 喫煙を中心としたADHD発症と養育環境に関する先行研究を調べ, 今後の研究の課題を探ることを目的とする.

II. 有病率

ADHDの有病率については, 『注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン』²⁾, 吉益ら³⁾, 渡部⁴⁾

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター
2) 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
連絡先: 池野多美子
〒060-0812 北海道札幌市北区北12条西7丁目
北海道大学中央キャンパス総合研究棟1号館
北海道大学環境健康科学研究教育センター
T E L : 011-706-4748
F A X : 011-706-4725
E-mail : tikeno@cehs@hokudai.ac.jp

表1 疾病概念の変遷

| 年 | 診断基準* | 診断名・改訂内容 |
|-----------|-----------|-------------------------------------------------------------------------------|
| 1968 | DSM-II | 小児期の多動性反応 |
| 1977 | ICD-9 | 多動症候群 |
| 1980 | DSM-III | 多動を伴う/多動を伴わない注意欠陥障害 |
| | DSM-III-R | 注意欠陥障害:多動を伴うものに限定する |
| 1989 | DSM-10 | 多動症候群 |
| 1994 | DSM-IV | 注意欠陥/多動性障害:「不注意」「多動性」「衝動性」の主症状記載と症状の組み合わせによる「多動性-衝動性優勢型」「混合型」「不注意優勢型」の3下位分類設定 |
| 2000 | DSM-IV-TR | 注意欠陥/多動性障害:サブタイプの明確化、疫学的データや成人のADHDの附記 |
| 2013 (予定) | DSM-V | 注意欠如・多動性障害**の診断分類の改訂が予定されている |

* DSM: 米国精神医学会 精神疾患の分類と診断の手引き; ICD: WHO 国際疾病分類

** ADHDの訳語は『精神神経学用語集 改訂6版』(2008)において「注意欠陥/多動性障害」から「注意欠如・多動性障害」へと修正された

らの総説を参考にし、成長に伴う有病率の変化、性差、地域差などを整理した。

(1) 有病率

学童期の有病率は、ICD-10では多動性障害は1.5%、DSM-IVでは3~5%、DSM-IV-TRでは3~7%となっている⁴⁾。Polanczyk⁵⁾らは世界の7地域(北米、欧州、アジア、オセアニア、アフリカ、中東)における児童・思春期の子供を対象とした102編(対象者数171,756名)の研究を検討した結果、有病率は5.3%と見積もった。

ADHDが目立ってくるのは2~4歳頃と言われるが、米国での地域における就学前の疫学研究では罹病率は2~6%であり⁶⁾、年長児の罹病率と変わらない。学童期にADHDの診断を受けた者の30~50%前後が成人期にも移行するとの報告があり⁷⁾、最近の研究ではDopheide⁸⁾らが、学童期の有病率は6~9%で、ADHD児の6~8割は思春期にも機能障害が残り、半数は成人まで症状が持続すると報告している。ADHD児を前向きに追跡した研究には、The Montreal Study, The New York Study, The Milwaukee Study, Swedish Studyなどがあり、診断基準と評価者(自分か親の評価か)の違いはあるが、いずれも20歳代でも最大66%にADHDの症状が持続している。

有病率の不一致について、Polanczyk⁵⁾らは、①診断基準の違い(DSM-III, DSM-IV, ICD-10か)、②診断的情報の入手方法(回答は親のみか教師のみか、小児科医か)、③診断がなされるために(行動)機能障害を必要としているかによって影響を受けると指摘している。吉益もまた、有病率で留意すべきことは、児童精神科医による適切な判断が必須であると指摘している。その理由は、Polanczyk⁵⁾らとも共通している部分があるが、子どもが発達段階で適切であるか否か判断することの難しさ、場面により行動が異なる場合、評価者の情報源(親のみか教師のみか)により子どもの状態を把握することの難し

さ、広汎性発達障害との鑑別の重要性をあげている。評価者については、岡田ら⁹⁾も、教師評定と保護者評定の差異について報告し、差異が生じる要因として、教室場面と家庭場面で児童・生徒が異なる行動特徴を示している可能性があること、教師と保護者が異なる評価基準を持っている可能性があるかと考察している。

日本では正確な疫学データはないが、有病率は3~7%の範囲での報告が多い。小枝らは5歳児1,267名を対象にADHD(疑い含む)は4.7%(広汎性発達障害2.4%、学習障害0.2%)だったと報告した¹⁰⁾。学童期の調査では、文部科学省の全国5地域の公立小中学校を対象とした調査(2002年)¹¹⁾を参考にすると、「知的発達に遅れはないものの学習面や行動面で著しい困難を示す」と担任が回答した割合は在籍児の6.3%にのぼり、16人に1人の割合で学級内に障害に応じた教育指導が必要とされる。ADHD児の長期的追跡はいまだ報告がないのが現状であるが増加が懸念されている。近年の有病率の増加傾向の原因として、湯汲英史¹²⁾は①診断基準の変化(発達障害の概念が広がった)、②障害観の変化(保護者の間で、発達障害への抵抗が薄れた)、③教育制度の変化(特別支援教育の充実と、教育への期待の高まり)、④育児能力の低下や子育てへの不安、⑤未熟児医療の進歩や低体重出生の増加などの複合的な要因を想定していた。学童期にADHDと診断された児の6~8割に障害が残り、さらに半数は成人期にも症状が継続しているということは、早期発見と早期介入がいかに重要であるかが窺われる。教育分野での発達障害支援の体制が整いつつありものの、体制拡充のためにも日本における疫学調査が必要と考えられる。同時に障害の特徴的行動が児の生育中の一過性のことなのか、個人差なのか、それとも障害につながるものか、経過を追って見極めることが大切である。

(2) 性差

性差に関しては、ADHDは男児に多く女児の3~5

表2 妊娠期の喫煙とADHD (またはADHD関連症状) ~前向きコホート研究

| 著者/年/国 | 対象者 | 喫煙評価 | アウトカム | ADHDの評価指標 または診断基準 | 結果 | 調整因子 |
|------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fergussonら/1993 /New Zealand ¹²⁾ | 1,020人 8,10,12歳、男女 | 0, 1-19, 20本/日 | 行為障害、注意欠陥、 破壊的行動 | Rutterおよび Connerの質問紙 | 行為障害、注意欠陥、破壊 的行動障害 (行為障害+注 意欠陥) に有意に関連あり | 性、人種、家族数、母親の年齢と学歴、 経済状況、母親の養育態度、ライフ イベント、10歳までに通った学校数、 両親の不和や離婚、両親の薬物使用 |
| Borら/1997/ Australia ¹³⁾ | 5,296人 6か月→5歳 | 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 | CBCL | 3つのアウトカムいずれに ついても関連あり | なし |
| Weissmanら/ 1999/USA ¹⁴⁾ | 147人 6-23歳→17- 36歳 男女 | 10本以上/日 | ADHD | SADS-Life, Time Version, DSM-III | 男: 13歳未満 RR=0.444 95%CI 0.094-2.09 女: 13歳未満 RR=2.16 95%CI 0.135-34.71 | 子どもの精神状態に影響を与える 両親の精神状態、人口統計的要因、 周産期要因、家族要因のうち、妊娠 期の母親と関係のあるもの、子ども の年齢と母親の大きい病性障害 |
| Breslauら/2000/ USA ¹⁵⁾ | 823人 6歳→11歳 男女 | 喫煙の有無 | 外面的および内面的問 題行動、注意の問題 | CBCL (母)、 TRF(教師) | 外面的問題行動に関連あり (p<0.05) | 出生体重、評価者の違い、居住地、性、 母親の学歴 |
| Hillら/2000/USA ¹⁶⁾ | 150人 8-18歳→18歳 男女 | 喫煙の有無 | ADHD | K-SADS | 有意な関連なし | 妊娠中の飲酒、アルコール依存症の 家族歴 |
| Kotimaaら/2003/ Finland ¹⁷⁾ | 7,135人 0-8歳 男女 | 喫煙の有無 | Hyperactivity | Rutter B2 | OR=1.30 95%CI 1.1-4.1 | 性、家族構成、経済状況、母親の年 齢、妊娠期の飲酒 |
| Kahnら/2003/ USA ¹⁸⁾ | 161人 6か月→5歳 男女 | 喫煙の有無 | ADHD | DSM-IV | 多動及び衝動性と関連傾向 あり (p<0.08) | 生後の受動喫煙、経済状況、家庭環 境、性、同胞数 |
| Bastraら/2003/ Netherland ¹⁹⁾ | 1,186人 0→5.5→11歳 男女 | 0, 1-5, 6-10, 11-19, 20本以上/日 | 注意欠陥、外面・内面 的問題行動、計算・所 持障害 | 独自の作成による質 問紙 | 内面的問題行動を除いて関 連あり | 社会経済状況、妊娠期の母親の精神 障害および薬物使用などの周産期合 併症 |
| Obelら/2007/ Finland,Denmark ²⁰⁾ | 20,936人** 7-15歳 男女 | 0, 禁煙 (妊娠前喫煙) 1-9本/10本以上)、 喫煙 (妊娠中も喫煙) 1-9本/10本以上 | ADHD | Rutters sacle (教師) またはSDQ (教師 と母)、SDQ修正版 (母) | 非喫煙より禁煙・喫煙で有 意にリスクが上昇 2つのコホートで量反応 性が認められた | 性、妊娠中飲酒、両親の教育歴、家 族構成、経済状況、出生体重 |
| Choら/2010/ Corea ²¹⁾ | 667人 8-11歳 男女 | 妊娠中の喫煙の有無 最近の喫煙曝露の有無 児の尿中コチニン | ADHD、神経認知学評 価 | K-ARS (両親、教師) Continuous Pergformance Test, Stroop Word and Color Test, Children's Color Trail Test | 尿中コチニンは、ractivity との関連が見られたが、調 整後関連性は消失した尿中 コチニンは調整後も神経認 知学的能力との関連あり血 中鉛は調整後もK-ARS, 神 経認知能力と関連) | 性、年齢、父の教育歴、母のIQ、 児のIQ、居住地、出生体重、血中 鉛量**** |

*: CBCL: Child Behavior Check List; TRF: Teacher's Report Form ; K-SADS: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Epidemiologic Version; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder Version IV; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire

** : Northern Finnish Birth Cohort, Aarhus Birth Cohort, Healthy Habits for Two cohort を合計した数. 分析はコホートごとに行ったが、性別、家族構成、両親の教育歴、妊娠中の飲酒、出生体重、出生週数にコホート間で差はなかった。

***2003年までの論文は吉武らの論文を一部改題し、以降の論文を追加した。

****鉛と喫煙曝露によるADHD発症リスクを検討。現在の曝露評価を血中鉛量、尿中コチニンで評価。

倍と言われ、Polanczykらは前出の102編の検討から男児は女児の2.45倍の有病率であると報告した。吉益らがメタアナリシスを行った結果、男子15.6%、女子8.5%、全体12.3%であった³⁾。さらにADHDのタイプ別に男女比に関して分析を行い、女子に対する男子のオッズ比を算出した結果、不注意優勢型で2.05 (95%CI 1.60-2.63)、多動性・衝動性優勢型3.13 (95%CI 1.90-5.20)、混合型では3.61 (95%CI 2.73-4.79)、全体では2.25 (95%CI 1.72-2.94)であった。この結果は従来の報告より低く、成人期に自己受診するADHDの男女比1.8-2.6¹³⁾に近いと述べていた。

性差については、男児の方が多動や衝動性が女児より目立ちやすく、事例化しやすいことも影響していると考えられる³⁾。

(3) 地域差

地域差に関しては、アフリカが8.5%、南米が11.8%と高い有病率であった一方、アジアは4.0%、欧州は4.6%、北米は6.2%と低く、地域による差の大きさを報告している³⁾。吉益らはDSM-IVの診断基準を用いた論文をレビューし、地域・学校ベースの有病率を比較した³⁾。ウクライナの地域在住10～12歳600名を対象に母親による質問票評価で19.8%と高かった一方、ブラジルの12～14歳1,013名を対象にした、教師と両親による質問票評価では5.8%と低かった。ドイツ、インド、コロンビア、オーストラリアなどは有病率10%以上あり、Polanczykらの報告より全般的に高い。また同じ学校ベースの小中学生以下を対象に教師による質問票評価で調査した研究において、有病率が6.8% (4,323名)と11.4% (8,253名)という報告もあり、地域による有病率の違いを示している。

Ⅲ. 養育環境要因

ADHDの発症に関わる環境要因は、化学物質（農薬を含む）曝露、養育環境、社会環境要因などに分けて考える必要がある。ADHDは遺伝要因との関連が強い(76%)と言われ、環境・遺伝交互作用の検討も重要であるが、本研究では両親の生活習慣を含む養育環境を中心に検討した。

検索に際し、よりエビデンスレベルの高いコーホート研究・介入研究を検討することとした。英文の引用文献は、PubMedのデータベースを用いた。検索キーワードは、[Mesh]を使い、“Attention Deficit Hyperactivity Disorders”, “Smoking” または “Home environment”, “cohort study”, “Review or Systematic Review” とした。さらにヒト、英語、日本語、子ども (0-18歳) とした。日本語論文は、医中誌データベースを用い、同一の検索キーワードを用いた。期間は2011年までの10年間とした。

検索の結果、日常生活習慣を含んだ養育環境要因では、喫煙とADHDとの関連が47本あった。喫煙に関するReview論文は海外で23本、国内では1本であった。家庭環境では4本抽出された。児の生育時期により環境リスク全般について網羅的に検討した英文論文は4本であった。

(1) 喫煙との関連

吉益は、1990～2004年に発表されたADHD関連行動と妊娠期の母親の喫煙との関連をコーホート研究や症例対照研究14本の研究について検討した。前向きコーホート研究に絞って、吉益らの報告以降の研究を追加し表2に示した^{14,24)}。多くの報告同様に妊娠中の喫煙がADHDと有意な関連を認めるものの、対象数の少ないものがあり、大半の研究が喫煙状況を聞き取り調査で評価し、ニコチンの代謝物であるコチニン測定を行っている研究はなかったと吉益は研究の課題を述べていた。Obelらは北欧の3つの前向きコーホート研究を比較検討し、まったく喫煙したことがない妊婦より、禁煙も含め妊娠中の喫煙がADHD発症リスクを上昇させることを明らかにした²²⁾。Choら²³⁾は8歳から11歳の667人を対象に、学童期の血中鉛と尿中コチニンを測定してADHDや神経認知能力と関連するか検討した。出生後の受動喫煙については、HermannがReviewした結果²⁴⁾、どちらも児の神経発達に影響していたことを報告していた。

出生前の喫煙との関連の研究が最も多く見られたが、Linnetや吉益が指摘するように、妊娠中の母親の喫煙状況を生体試料により客観的に評価した研究は乏しく、Choらが児の尿中コチニンを測定した1報告のみであった²³⁾。この研究は、受動喫煙の影響を生体試料で評価した点で貴重である。喫煙状況を聞き取りで調査すると思出しバイアスに加え、妊婦の意識も反映される。Obelらの北欧のコーホート研究²²⁾では、妊娠中喫煙曝露評価を、妊娠16～34週に聞き取っており、思出しバイアスの問題は除外できる。分析結果からは、妊娠を機に喫煙を中止しても、影響が残ることを明らかにした点は意義がある。とはいえ、胎児期曝露および児への曝露影響とADHDとの関連を解明するには、それぞれの時期の生体試料による曝露評価を行う必要がある。

(2) 養育環境との関連

喫煙以外の養育環境の研究は4本抽出され、表3に示した。母親の温かさ (Tulluら²⁵⁾) や授乳期間の長さ (Julvetzら²⁶⁾) がADHD症状の緩和に関連していた。テレビやゲームの視聴時間は注意機能に関連しており、その影響は青年期も同様に認められた (Swing²⁷⁾)。また、PelsserらはダイエットとADHDとの関連について無作為化対照試験を実施し²⁸⁾、ADHD児への介入プログラム

表3 養育環境とADHD (ADHD関連症状) との関連

| 著者/年/国 | 研究デザイン | 対象者 | 曝露評価 | ADHDの評価 | 結果 | 考察 |
|------------------------------------------|-------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Tullyら/2004/UK ²⁴⁾ | 後ろ向きコホート | 低体重出生の双子の5歳児2232組 | 母性的温かさ (ビデオ撮影された子どもの反応からコード化した感情表現) | 教員と養育者によるADHD症状の調査票 | ADHD得点において、児の体重と母性的温かさの間に有意な交互作用があった。IQとは関係しなかった | 低体重で生まれた児のADHD症状は、母性的温かさにより緩和し、低体重出生児のADHD症状にある問題行動を防ぐ可能性がある |
| Jurvetzら/2007/Spain ²⁵⁾ | 前向き出生コホート | 4歳児500名 | 授乳期間 (聞き取り) | ADHD-DSM-IVに基づく教員による調査票 MCSA (神経心理学検査) 教員によるCPCS | 授乳12週以上はADHD得点と社会適応の改善が認められた (ADHD) RR=0.56;95%CI0.37-0.85; 社会適応 RR=0.57;95%CI0.52-0.66) 授乳20週以上は実行機能と関連があった ($\beta=4.9$; 95%CI0.6-9.2) 交絡要因調整後も効果は維持した (12~20週:RR=0.56; 95%CI0.37-0.85; 21~28週:RR=0.47; 95%CI0.27-0.80; 28週以上:RR=0.61; 95% CI0.44-0.86) | 12週以上の授乳はADHD症状改善に関連している |
| Swingら/2009/USA ²⁶⁾ | 縦断研究 | (2箇所のコホート) | テレビやビデオゲームの視聴時間 (13ヶ月間) | 教員による注意機能の評価 | テレビやビデオゲームの視聴は注意機能と非常に関連している (OR=1.81, 95%CI1.56-2.11) | テレビだけでなくビデオゲームの視聴も注意機能に影響し、青年期との比較でも同様の結果であった |
| Pelsserら/2011/Netherlands ²⁷⁾ | クロスオーバーのRCT | 6歳から12歳1323名 | ダイエット (elimination diet;米,肉,野菜,梨,水など低刺激性の食品に,ジャガイモ,フルーツ,小麦などの特定の食品を補完するもの)。対照群は健康的な食事 | 小児科医によるADHD-RSとConners, SDQ,SPI | ダイエット群は対照群に比べて,ADHD症状評価指標のADHD-RS得点が23.7 (95%CI18.6-28.8; p<0.0001) 差があり, 両群を交差した結果, 30人中16人 (63%) に症状のぶり返しが認められた | ダイエット群は対照群よりADHD得点が低下した。食べ物由来のADHDにはダイエットプログラムの実施を考慮するとよい |

表4 児の発育時期によるADHD発症にかかわる要因

| 曝露時期 | 原因 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 出生前 | ニコチン, アルコール, 鉛, PCB, 毒物 (マリファナ, コカイン), 食品添加物, 貧血, 甲状腺機能低下症, ヨウ素欠乏, 母の心理的ストレス, 脳の発達異常, 染色体異常, ウイルス性発疹症 |
| 出生時 | 早産, 低出生体重, 低酸素・虚血性脳症, 髄膜炎, 脳炎 |
| 出生後 | 受動喫煙, 鉄欠乏, 脂肪酸欠乏, 強い心理社会的ストレス, ウイルス性髄膜炎, 脳炎, 脳外傷, 甲状腺機能障害, 中耳炎 |

※Linnetら (2003)²⁸⁾, Millichapら (2008)²⁹⁾, Banerjeeら (2007)³⁰⁾, Williamsら (2007)³¹⁾ を一部改編

としての可能性を報告していた。ADHD症状の緩和要因を明らかにすることは、ADHD症状の関連遺伝子を有しても、症状を和らげるあるいは発症を抑制するための環境情報を提供できる点で、社会に寄与できるだろう。

(3) 児の生育時期によるADHD発症に関わる要因

児の生育時期、すなわちADHD発症リスクを網羅的にReviewした論文の結果を表4に整理した。

Linnetらは、ADHD評価を、DSM診断基準とほかの妥当な診断を用いているか、またはADHDのスクリーニングツールとADHD症状のテストを用い、1973年から2002年に発表された研究についてメタアナリシスを

行った²⁹⁾。その結果、喫煙との関連が24本、アルコール摂取との関連が9本、心理社会的ストレスの関連が5本検出された。喫煙との関連は、妊娠中の母親の喫煙がADHD発症にもっとも強く関連していることが明らかとなった。妊娠中のストレスに関して一致した見解は認められなかったものの、出産後のADHD症状に若干影響することが示唆された。多くの研究で、思い出しバイアス、曝露評価、サンプル数の不足、交絡要因の補正が不十分であるなど方法論的な欠点が見出された。

Millichapは、ADHDの病因について、2007年までの論文を器質的、遺伝的、生物化学的要因から概観し、出

生前・出生時・出生後の環境リスク要因について整理した³⁰⁾。その結果、出生前・出生時のリスク要因には、妊娠中の喫煙とアルコール摂取、早産、ヨウ素欠乏が関連していた。

Banerjeeらは、疫学、神経心理学、神経イメージング、治療も含めADHDの関連要因について検討した結果、家族研究や双子研究などで遺伝的要因がADHD発症を規定している(79%)とはいえ、生物学的要因、環境要因もまたリスク要因であることを指摘し、食物添加物やダイエット、鉛汚染、喫煙とアルコール曝露、妊娠中の喫煙、低出生体重との関連を報告した³¹⁾。

Williamsは胎児期の環境物質曝露がADHDや神経発達、精神健康などとの関連を前向きコホート研究に絞って検討し³²⁾、鉛とPCBsは脳の発達に、マリファナとアルコールは長期に(特に注意課題に対して)影響し、アルコールは妊娠年齢と飲酒頻度がより強く影響すると述べた。またコカインは年齢と共に影響は弱まるが、心理社会的要因がその影響を大きく緩和する一方で、喫煙との関連は妊娠中のニコチン曝露により遺伝子レベルの変化を介して影響すると報告した。

養育環境の中でも生活習慣である喫煙や飲酒といった発症リスクは、妊娠中および出産後の生活習慣改善により避けられるリスクである。

今回の先行研究の検索では、国内において出生前から出生後まで環境要因について評価した研究は未だ見られなかった。今後のADHDの発症環境要因の研究は、妊娠中から出生後の環境も考慮した長期の出生コホート研究により、過去に関連が報告された要因を調整した解析、遺伝的要因分析も求められると考える。

なお、本研究では、農薬を始めとする環境化学物質曝露や遺伝的要因については、検討していない。近年蓄積されつつある遺伝的要因ならびに環境-遺伝相互作用については別の機会に整理したいと考える。

まとめ

ADHDの有病率は、日本では3~7%前後の報告が多いが、正確な疫学データは報告がなかった。発達支援やADHDの長期予後への対策を考える上でも、日本における疫学データが求められる。そのために統一された診断基準を用いた児童精神専門家による診断が望ましい。ADHDの環境リスク要因の解明には、喫煙曝露の影響について一致した見解が出ているが、十分なサンプルの出生コホートにおいて、妊娠中から学童期までの曝露評価を客観的に行い、交絡要因を調整して再評価する必要がある。その上で、遺伝的要因がどの程度関連するか、環境-遺伝相互作用を検討するのが望ましい。環

境リスク要因の解明は、学童期前からの養育と普通学級に通級している児童へのADHD症状に対する予防や症状緩和策にも繋がるものと考えられる。

【引用文献】

- 1) 相原正男, 畠山和男, 青柳閣郎, 他. 山梨県立あけぼの医療センター発達障害外来患者の推移. 平成20年度厚生労働省障害者保健福祉推進事業 障害者自立支援調査研究プロジェクト編: いま, 発達障害が増えているか. 社団法人日本発達障害福祉連盟, 東京. 2009; 20-23.
- 2) 渡部京太. 第4章 ADHDの中長期経過. 齋藤万比古, 渡部京太編. 注意欠如・多動性障害-ADHD-の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京. 2008; 221-224.
- 3) 吉益光一, 山下洋, 清原千賀子, 他. 注意欠如多動性障害の疫学, 治療と予防. 日本公衛誌 2006; 53(6):398-410.
- 4) 渡部京太. ADHDの疫学と長期予後. 精神科治療学 2010; 25(6): 727-734.
- 5) Polanczyk G, Lima MS, Horta BL, et al. Worldwide Prevalence of ADHD: a systematic review and Metaregression Analysis. Am J Psychiatry 2007; 164(6):942-948.
- 6) Postner K, Pressman AW and Greenhill LL. : ADHD in preschool children. In: (ed.), Brown TE. ADHD Comorbidities-Handbook for ADHD Complications in Children and Adults, American Psychiatric Publishing, Inc., Arlington, VA, 2009; 37-53.
- 7) Roy-Byrne P, Scheele L, Ward N, et al. Adult attention-deficit hyperactive disorder: Assessment guideline based on clinical presentation to a specialty clinic. Compr. Psychiatry 1997; 38: 133-140.
- 8) Dopheide JA and Pliszka SR. :Attention-deficit-hyperactivity disorder: un update. Pharmacotherapy 2009; 29:656-679.
- 9) 岡田涼, 大西将史, 辻正次, 他. 日本の小中学生におけるADHD傾向 教師評定と保護者評定の違い. 精神医学2011; 53(3): 249-255.
- 10) 小枝達也. 5歳児健診の実際. 小枝達也編. 5歳児健診-発達障害の診療・指導エッセンス, 診断と治療社, 東京. 2008; 13-33.
- 11) 大南秀明研究代表. 通常の学級に在籍する特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する実態調査 調査結果 2002; <http://www.mext.go.jp>.
- 12) 湯汲英史. 発達障害の増加に関する医療面以外の調

- 査結果のまとめと今後の課題. 脳と発達 2010 ; 42 : S186
- 13) Barkley RA. Attention-deficit hyperactivity disorder. New York; The Guilford Press: 2006 ; 276-288.
- 14) Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993; 92: 815-822.
- 15) Bor W, Najman JM, Anderson 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.
- 16) 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.
- 17) Breslau N, Chilcoat HD. Psychiatric sequelae of low birth weight at 11years ago. *Bil Psychiatry* 2000; 47: 1005-1011.
- 18) 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.
- 19) Kotimaa AJ, Moilanen I, Taanila A, et al. Maternal smoking and hyperactivity in 8-year-old children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42: 826-833.
- 20) 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.
- 21) Batstra L, Hadders-Algra M, Neeleman J. Effect of antenatal exposure to maternal smoking on behavioral problems and academic achievement in childhood: prospective evidence from a Dutch birth cohort. *Eary Hum Dev* 2003; 75: 21-33.
- 22) Obel C, Linnert KM, Heriksen TB, et al. Smoking during pregnancy and hyperactivity-inattention in the offspring-comparing results from three Nordic cohorts. *Int J Epidemiol.* 2008 ; 38(3):698-705.
- 23) Cho SC, Kin 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 of Child Psycho and Psych* 2010 ; 51(9) : 1050-1057.
- 24) Hermann M, King K, Weitzman M. Prenatal tobacco smoke and postnatal secondhand smoke exposure and child neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr,* 2008 ; 20(2):184-190.
- 25) Tully LA, Arseneault L, Caspi A, et al. Does Maternal Warmth Moderate the Effects of Birth Weight on Twins' Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) Symptoms and Low IQ? *J of Consulting and Clinical Psychology* 2004 ; 72(2):218-226.
- 26) Julvetz J, Ribas-Fito N, Forms M, et al. Attention behavior and hyperactivity at age 4 and duration of breast-feeding. *Acta Paediatrica* 2007 ; 96(6); 842-847.
- 27) Swing EL, Gentile DA, Anderson CA, et al. Television and video game exposure and the development of attention problems. *Pediatrics* 2010 ; 126(2): 214-221.
- 28) Pelsser LM, Franken K, Toorman J, et al. Effects a restricted elimination diet on the behavior of children with attention-deficit hyperactivity disorder (INCA study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2011; 377:494-503.
- 29) Linnert KM, Dalsgaard S, Obel C, et al. Maternal lifestyle factors in pregnancy risk of attention deficit hyperactivity disorder and associated behaviors: review of the current evidence. *Am J Psychiatry* 2003 ; 160(6): 1028-1040.
- 30) Millichap JG. Etiologic classification of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2008 ; 121(2): e358-365.
- 31) Banerjee TD, Middleton F, Faraone SV. Environmental risk factors for attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Paediatr* 2007 ; 96(9): 1269-1274.
- 32) Williams JH, Ross L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in child and adolescents. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16: 243-253.

北海道の妊婦の全血中 POPs 系農薬の濃度 — 「環境と子どもの健康に関する北海道研究」 —

金澤 文子^{*1,2}, 宮下ちひろ^{*2}, 岡田恵美子^{*2}, 小林 澄貴^{*2}, 鷺野 孝揚^{*2}, 湯浅 資之^{*2},
佐々木成子^{*2}, 吉岡 英治^{*2}, 水谷 太^{*3}, 苅木 洋一^{*3}, 岸 玲子^{*4}

^{*1} 旭川大学女子短期大学部

^{*2} 北海道大学大学院医学研究科

^{*3} いであ株式会社環境創造研究所

^{*4} 北海道大学環境健康科学研究教育センター

Concentrations of Persistent Organochlorine Pesticides in Whole Blood of Pregnant Women in Hokkaido Study on Environment and Children's Health

Ayako KANAZAWA^{*1,2}, Chihiro MIYASITA^{*2}, Emiko OKADA^{*2}, Sumitaka KOBAYASHI^{*2},
Noriaki WASHINO^{*2}, Motoyuki YUASA^{*2}, Seiko SASAKI^{*2}, Eiji YOSHIOKA^{*2}, Futoshi MIZUTANI^{*3},
Youichi CHISAKI^{*3} and Reiko KISHI^{*4}

^{*1} Women's Junior College, Asahikawa University

^{*2} Department of Public Health Sciences, Graduate School of Medicine, Hokkaido University

^{*3} IDEA Consultants, Inc.

^{*4} Center for Environmental and Health Sciences, Hokkaido University

Abstract Objectives: This study was performed to evaluate the levels of exposure to persistent organochlorine pesticides in pregnant women in Hokkaido.

Methods: Whole-blood samples were obtained from 70 pregnant women aged 17 to 39 years in Hokkaido and analyzed to quantify 29 organochlorine pesticides by gas chromatography/negative ion chemical ionization mass spectrometry and gas chromatography/high-resolution mass spectrometry.

Results: Among 29 target compounds, 20 were detected in the whole-blood samples. Mirex, Parlar-26, and Parlar-50, which have never been used in Japan, were identified in all samples, as well as 11 compounds that have been used in Japan. Log-transformed concentrations of compounds with detection rates above 60% linearly correlated with each other ($p < 0.01$). *p,p'*-DDE exhibited the highest concentration, with a geometric mean of 730 pg/g wet weight. From the results of the Jonckheere-Terpstra trend test, body weight or age was positively associated with the concentrations of several compounds.

Conclusions: We detected 22 organochlorine pesticides including pesticides with no history of use in Japan in the whole-blood samples from pregnant women in Hokkaido. Through long-distance transport mechanisms, these pollutants may distribute widely, and further surveillance of human blood, in addition to foods and the environment, should be conducted.

Key words: persistent organochlorine pesticides (難分解性有機塩素系農薬), whole blood (全血), Japanese (日本人), pregnant women (妊婦), cross-sectional study (横断研究), Hokkaido Study (北海道研究)

はじめに

受付 2010 年 4 月 20 日, 受理 2010 年 10 月 4 日
Reprint requests to: Reiko KISHI, M. D. & Ph. D.
Center for Environmental and Health Sciences, Hokkaido University,
Kita-12, Nishi-7, Kita-Ku, Sapporo 060-0812, Japan
FAX: +81(11)706-4725
E-mail: rkishi@med.hokudai.ac.jp

難分解性の有機塩素系農薬は内分泌攪乱作用を持つと懸念されており, 1950 年代以後, 環境や健康への悪影響が懸念されるようになり, 1970 年代に日本を含む多くの国で使用できなくなった (付表 1)。これらは動物の体内

に蓄積し、環境よりも体内濃度が高い状態になっている。また、北極圏の環境と伝統的な食生活をしてきたイヌイットの血液、母乳から種々の産業由来の有機塩素系化合物が検出される。1991年に Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP) が設立され (<http://www.amap.no/>)、難分解性有機汚染物質 (Persistent Organic Pollutants, POPs) の曝露状況と、それによって次世代がどのような影響を受けるのかについて、継続調査がなされている (1, 2)。北極圏とその隣接地域に住む人々への POPs 曝露の好ましくない健康影響について報告されている (3-6)。

残留性有機汚染物質に関するストックホルム条約 (POPs 条約, 2004年5月発効) では、製造・使用の原則禁止の他に、調査研究、モニタリング、情報公開などの対策を講ずべきとされている。POPs 条約で規制対象となっている 12 物質のうちの 9 物質が難分解性有機塩素系化合物である。また、2009年5月の POPs 条約第4回締約国会議 (COP4) で、 α -Hexachlorocyclohexane (α -HCH), β -HCH, γ -HCH が対象として追加された。

日本では、難分解性有機塩素系農薬の多くが 1970 年代の中ごろまでに使用できなくなったが、Heptachlor, Dieldrin, Chlordane 等が 1980 年代までシロアリ駆除剤として使用された。HCB は日本で農薬として登録されたことはないが、工業用に使用された実績がある化合物である。Toxaphene, Mirex は日本で製造されたことも、使用されたこともない。

難分解性有機塩素系農薬はヒトの脂肪組織、血液、母乳、臍帯血から検出されており、曝露による健康影響が懸念されてきた。甲状腺ホルモン濃度 (7-9)、胎児の子宮内発育遅延 (10)、新生児の体重 (11, 12)、流産・早産 (13, 14)、神経発達 (15, 16) などに対する難分解性有機塩素系農薬による曝露影響について疫学的に研究されている。

難分解性有機塩素系農薬が日本で使用されなくなつてから 30 ~ 40 年が経過しているが、ヒトの母乳や血液から検出される難分解性有機塩素系農薬濃度は経時的に減少し続けている (17-19)。Konishi ら (18) の大阪での調査によると、1970 年代から 1998 年までに母乳中の有機塩素系農薬濃度はピーク時の 3-13% までに減少している。地域的には、日本人の母乳から検出される有機塩素系農薬濃度は中国、香港、ベトナムに比べると低い (20-22)。

これらの物質は、日本国内で、低濃度ながら生物と環境から検出されている (23)。環境省は、国内での使用実績のない Mirex, Toxaphene を 2003 年から調査対象物質に加えたが、環境中から広範囲に検出された。汚染レベルの地球規模の地域的な高低があるが、これらの物質は遠距離飛散性があることから、時間の経過とともにその土地由来ではない物質によるあらたな汚染が検出されるようになってきている。

このような背景から、日本人への曝露レベルと次世代影響を明らかにする必要がある。本研究は、約 10 年前の 2001 年から既に実施している「環境と子どもの健康に関する北海道研究」(The Hokkaido Study on Environment and

Children's Health) (24) の一部である。既に、ダイオキシンと PCB の健康影響 (25, 26)、PFOS・PFOA による出生体重への影響 (27)、喫煙の影響 (28, 29) の報告をした。本報では、北海道での妊婦の有機塩素系農薬曝露状況の把握を目的として検討を行った。環境省では、平成 22 年度から全国規模で、母の妊娠時から児の 13 歳までを追跡し、環境汚染物質が児の成長・発達にどのような影響を与えるのかを明らかにするため、10 万組の母子ペアを対象とする「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」を開始することとなったが (<http://www.env.go.jp/chemi/ceh/index.html>)、そのため化学物質、特に農薬測定の feasibility をこの研究によって明らかにできたと考える。

対象と方法

対象

本研究の対象者は、2002 年から 2005 年にかけて札幌市の一産院を受診した妊娠中期から後期の 514 名の妊婦のコホート (The Hokkaido Study on Environment and Children's Health, 環境と子どもの健康に関する北海道研究) (24-29) のうちの 70 名である。対象者の血液は 2002 年から 2003 年にかけて採取したものであり、医療記録から年齢、身長、体重、出産歴についての情報を得た。対象者の年齢は 30.7 ± 4.6 歳、BMI は 21.8 ± 3.6 であり、経産婦は 38 名、初産婦は 32 名であった (表 1)。

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会の倫理規定に従って実施した。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないように配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。

測定対象物質

全 29 物質の測定を行い、その内訳は DDT 類 6 物質 (*o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *o,p'*-DDE, *p,p'*-DDE, *o,p'*-DDD, *p,p'*-DDD), Chlordane 類 5 物質 (*cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane, *cis*-Nonachlor, *trans*-Nonachlor, Oxychlordane), drin 類 3 物質 (Aldrin, Dieldrin, Endrin), Heptachlor 類 3 物質 (Heptachlor, *cis*-Heptachlor epoxide, *trans*-Heptachlor epoxide), Hexachlorobenzene (HCB), Hexachlorocyclohexane (HCH) の 4 異性体 (α -HCH, β -HCH, γ -HCH, δ -HCH), Mirex, Toxaphene 6 物質 (Parlar-26, 41, 40, 44, 50, 62) とした。

試薬

クリーンアップスパイクおよびシリンジスパイク内標準物質として用いた各測定対象物質の ^{13}C ラベルされた同位体または d 体は Cambridge Isotope Laboratory, Inc (Andover, MA, USA) のものを使用した。物質の内訳は、Aldrin $^{13}\text{C}_{12}$, Dieldrin $^{13}\text{C}_{12}$, Endrin $^{13}\text{C}_{12}$, *trans*-Chlordane $^{13}\text{C}_{10}$, Oxychlordane $^{13}\text{C}_{10}$, *cis*-Nonachlor $^{13}\text{C}_{10}$, *trans*-Nonachlor $^{13}\text{C}_{10}$, *p,p'*-DDD, *d*, *p,p'*-DDE $^{13}\text{C}_{12}$, *o,p'*-DDT $^{13}\text{C}_{12}$, *p,p'*-DDT

表1 対象者の年齢, 体格指数, 出産歴

| Characteristics | n | 中央値 (範囲) | 平均±標準偏差 |
|------------------------------|-----------|------------------|-------------|
| 年齢 (歳) | 70 | 31 (17-39) | 30.7 ± 4.6 |
| 身長 (cm) | 70 | 159 (150-169) | 158.5 ± 4.8 |
| 妊娠前の体重 (kg) | 70 | 52 (40-95) | 54.8 ± 9.9 |
| 妊娠前のBMI (kg/m ²) | 70 | 20.9 (16.4-35.8) | 21.8 ± 3.6 |
| 過去の出産 (回) | 70 | 1 (0-5) | 0.8 ± 1.0 |
| | n (%) | | |
| 出産歴, 有 | 38 (54.3) | — | — |
| 無 | 32 (45.7) | — | — |

¹³C₁₂, Heptachlor ¹³C₁₀, cis-Heptachlor epoxide ¹³C₁₀, α-HCH ¹³C₆, β-HCH ¹³C₆, γ-HCH ¹³C₆, Mirex ¹³C₁₀ である。また, 有機溶剤は, ダイオキシン類測定用またはそれに準ずるグレードのものを使用した [関東化学 (株), 東京および和光純薬工業 (株), 大阪]。

分析

測定対象物質の分析は「ダイオキシン類等の化学物質の食品及び生体試料検査における信頼性と生体曝露モニタリング法の確立に関する研究」の別添2(30)の方法を元にして試料から脂肪の抽出を行い, 環境省の方法(31)を参考に抽出物の精製等を行ってGC/HRMS等で測定した。分析は, いであ (株) 環境創造研究所で実施した。

全血 10 mL にクリーンアップ内標準物質 (各 0.1 ng) を添加し, 飽和硫酸アンモニウム 6 mL および 25% エタノール/ヘキサン 24 mL を加えて 30 分間振とうして静置した。ヘキサン層と水層を分離し, 水層にヘキサン 20 mL を加えて 30 分間振とう, 静置した後, ヘキサン層を先のヘキサン層と合わせて粗抽出液とした。粗抽出液は純水 20 mL で水洗し, 無水硫酸ナトリウムで脱水, ろ過した後 10 mL に減圧濃縮し, 脂肪を除去するために, ヘキサン飽和アセトニトリル 30 mL を加えて 10 分間振とうし, 下層のアセトニトリル層を分取した。これを 2 回繰返し, アセトニトリル層を合わせて純水 3 mL を加え, ヘキサンを除去した。純水 60 mL を加えた後, ヘキサン 30 mL を加えて 10 分間振とうし, ヘキサン層を分取した。残ったアセトニトリル層にさらにヘキサン 30 mL を加えて 10 分間振とうし, 先のヘキサン層に合わせた。この抽出液を水洗, 脱水した後, 3:1 の割合で分割し, 前者を Fr. 1, 後者を Fr. 2 とした。Fr. 1 を予め湿式充填したシリカゲルカラム [シリカゲル: ワコーゲル C-200, 和光純薬工業 (株), 大阪] に負荷し, ヘキサン 150 mL を用いて溶出, クリーンアップを行ってシリンジスパイク内標準物質を添加し, 定容して Toxaphene 用測定溶液とした。Fr. 2 は予備洗浄済みのフロリジルカートリッジカラム (LC-Florasil, SUPELCO, Bellefonte, PA, USA) に負荷した後, 5% ジエチルエーテル/ヘキサン 10 mL で溶出, クリーンアップを行ってシリンジスパイク内標準物質を添加し, 定容して測定溶液 (Toxaphene を除く) とした。

Toxaphene の分析をガスクロマトグラフィー/負イオ

ン化学イオン化質量分析計 (GC/NCIMS) にて行った。DB-35 ms カラム (i.d. 0.25 mm × 30 m, Agilent Technologies 社, Santa Clara, CA, USA) を装着した 6890 series GC system (Agilent Technologies 社, Santa Clara, CA, USA) に質量分析計 (BU20, 日本電子社, 東京) を連結し, 220°C スプリットレス注入, カラム温度は, 130°C 2 分, 毎分 15°C で 220°C まで昇温, 毎分 2.5°C で 255°C まで昇温, 毎分 10°C で 280°C まで昇温後ホールドとして分離を行った。NCI 法で分解能 1,000 以上の条件で検出し (インターフェイス温度 250°C, イオン源温度 180°C, イオン化電流 300 μA, エレクトロンエネルギー 200 eV, 加速電圧 2.5 kV), 測定質量数は, Parlar-26, 40, 41, 44 が 378.8543, 376.8572, Parlar-50 が 412.8153, 410.8182, Parlar-62 が 376.8387, 374.8417 であった。

その他の物質については高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/HRMS) にて分析した。Agilent 6890 series GC に質量分析計 (AutoSpec-Ultima, Micromass Limited 社, Manchester, UK) を連結し, Chlordane 類, drin 類, Heptachlor epoxide については BPX-Dioxin-I カラム [i.d. 0.15 mm × 30 m, 関東化学 (株), 東京] を用いて大量注入 (SCLV), カラム温度は, 160°C 1 分, 毎分 20°C で 300°C まで昇温し 8 分ホールド, 毎分 70°C で 160°C まで降温 1 分ホールド, 毎分 4°C で 300°C まで昇温後ホールドして分離を行い, それ以外の物質は RH-12 ms カラム (i.d. 0.25 mm × 30 m, InventX 社, Torrance, CA, USA) を用いて, スプリットレス注入, カラム温度は, 130°C 1 分, 毎分 15°C で 180°C まで昇温, 毎分 4°C で 250°C まで昇温, 毎分 15°C で 330°C まで昇温後ホールドして分離を行った。SIM 法で分解能 10000 以上の条件で検出した (インターフェイス温度 290°C, イオン源温度 320°C)。測定質量数は, HCH が 218.9116, 216.9145, DDD が 235.0081, 237.0052, DDE が 246.0003, 247.9974, DDT が 235.0081, 237.0052, HCB が 283.8102, 285.8072, Chlordane が 372.8260, 374.8230, Nonachlor が 408.7840, 406.7870, Oxychlordane が 386.8052, 388.8023, Mirex が 271.8102, 273.8072, Heptachlor が 271.8102, 273.8072, Heptachlor epoxide が 352.8442, 354.8413, Aldrin, Dieldrin, Endrin が 262.8570, 264.8540 であった。

測定対象の下限値は, 検量線の最低濃度の標準溶液を繰返し測定 (n=7) し, その標準偏差の 3 倍を装置の

検出下限値 (instrumental detection limit, IDL), 10 倍を装置の定量下限値 (instrument quantitation limit, IQL) とし、IDL および IQL を試料量, 定容量, 注入量等により試料換算して検出下限値 (limit of detection, LOD) および定量下限値 (limit of quantitation, LOQ) を求めた。操作ブランクからは, *cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane, *trans*-Nonachlor が IQL 未満, HCB が比較的高濃度に検出された (1.2 ± 0.26 pg/g, n=7)。そのため, HCB の場合には操作ブランクの標準偏差の3倍を LOD, 10倍を LOQ とした。

統計処理

全血中農薬濃度の幾何平均値と95%信頼区間の計算には, GraphPad Prism 5 (San Diego, CA, USA) を使用し, その他の統計処理に SPSS ver. 15 を使用した。対象者の体重および年齢の三分位で分割した三群間の血中農薬濃度の変化の傾向性について Jonckheere-Terpstra テストを行った。全血中農薬濃度を対数変換し, Pearson の相関係数を求めた。

結 果

内部標準の回収率 (平均値 ± 標準偏差, %) は次の通りであった: *p,p'*-DDT ¹³C₁₂, 85 ± 16; *p,p'*-DDT ¹³C₁₂, 87 ± 13; *p,p'*-DDD d₈, 87 ± 11; *p,p'*-DDE ¹³C₁₂, 73 ± 11; *trans*-Chlordane ¹³C₁₀, 90 ± 9; Oxychlordane ¹³C₁₀, 95 ± 14; *cis*-Nonachlor ¹³C₁₀, 94 ± 8; *trans*-Nonachlor ¹³C₁₀, 94 ± 11; Heptachlor ¹³C₁₀, 76 ± 12; *cis*-Heptachlor epoxide ¹³C₁₀, 102 ± 11; Aldrin ¹³C₁₂, 61 ± 9; Dieldrin ¹³C₁₂, 87 ± 7; Endrin ¹³C₁₂, 98 ± 16; HCB ¹³C₆, 40 ± 7; α-HCH ¹³C₆, 75 ± 11; β-HCH ¹³C₆, 52 ± 9; γ-HCH ¹³C₆, 89 ± 13; Mirex ¹³C₁₀, 43 ± 6。

測定対象物質の定量下限値, 及び妊婦全血からの検出率を表2に示した。DDT類のうちの *o,p'*-DDT, *p,p'*-DDT, *p,p'*-DDE の3物質が全ての検体から検出され, *o,p'*-DDD は検出されなかった。Chlordane類では *trans*-Chlordane の検出率が38.6%と低かったが, 他の4物質 (*cis*-Chlordane, Oxychlordane, *cis*-Nonachlor, *trans*-Nonachlor) は全検体から検出された。Heptachlor は検出されず, その代謝物である *cis*-Heptachlorepoixide が全検体から検出された。drin類では Dieldrin が全検体から検出され, Aldrin, Endrin は検出されなかった。HCH類では, β-異性体の検出率が100%であり, 次いでα-異性体の検出率が68.6%と高く, γ-異性体が35.7%であり, δ-異性体は検出されなかった。さらに, HCB, Mirex, および Parlar-26, Parlar-50 の検出率は100%であった。

表3には, 妊婦全血の難分解性有機塩素系農薬濃度の中央値と範囲, 幾何平均値と95%信頼区間の数値を示した。最も検出濃度の高い物質は *p,p'*-DDE であり, 幾何平均は700 pg/g wetであった。次いでβ-HCH (幾何平均, 170 pg/g wet), HCB (幾何平均100 pg/g wet) の濃度が高かった。Chlordane類の中では *trans*-Nonachlor の濃度が最も高かった (幾何平均, 71 pg/g wet)。また, Oxychlordane

表2 難分解性有機塩素系農薬の定量下限値 (LOQ) と妊婦全血からの検出率 (≥ LOQ)

| 物質名 | LOQ (pg/g of wet) | ≥ LOQ | |
|----------------------------------|----------------------|----------------|------|
| | | n ^a | (%) |
| DDTs | | | |
| <i>o,p'</i> -DDT | 0.80 | 70 | 100 |
| <i>p,p'</i> -DDT | 0.80 | 70 | 100 |
| <i>o,p'</i> -DDD | 1.0 | 0 | 0 |
| <i>p,p'</i> -DDD | 1.0 | 39 | 55.7 |
| <i>o,p'</i> -DDE | 0.80 | 64 | 91.4 |
| <i>p,p'</i> -DDE | 1.3 | 70 | 100 |
| Chlordanes | | | |
| <i>cis</i> -Chlordane | 0.80 | 70 | 100 |
| <i>trans</i> -Chlordane | 0.60 | 27 | 38.6 |
| Oxychlordane | 1.3 | 70 | 100 |
| <i>cis</i> -Nonachlor | 0.80 | 70 | 100 |
| <i>trans</i> -Nonachlor | 0.50 | 70 | 100 |
| Heptachlors | | | |
| Heptachlor | 1.5 | 0 | 0 |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoixide | 0.90 | 70 | 100 |
| <i>trans</i> -Heptachlorepoixide | 1.6 | 0 | 0 |
| Drins | | | |
| Aldrin | 0.70 | 0 | 0 |
| Dieldrin | 0.70 | 70 | 100 |
| Endrin | 1.2 | 0 | 0 |
| HCB | 2.6 | 70 | 100 |
| HCH isomers | | | |
| α-HCH | 1.2 | 48 | 68.6 |
| β-HCH | 1.5 | 70 | 100 |
| γ-HCH | 1.3 | 25 | 35.7 |
| δ-HCH | 1.2 | 0 | 0 |
| Mirex | 1.3 | 70 | 100 |
| Toxaphene | | | |
| Parlar 26 | 1.5 | 70 | 100 |
| Parlar 40 | 1.4 | 0 | 0 |
| Parlar 41 | 1.1 | 8 | 11.4 |
| Parlar 44 | 1.7 | 4 | 5.7 |
| Parlar 50 | 1.8 | 70 | 100 |
| Parlar 62 | 8.3 | 0 | 0 |

^a LOQ以上の濃度が検出された検体の数

の前駆物質の *cis*-Chlordane, *trans*-Chlordane の濃度は低値であった (幾何平均2.2 pg/g wet, 0.43 pg/g wet)。国内使用実績のない Mirex, Parlar-26, Parlar-50 のそれぞれの幾何平均濃度は6.3 pg/g wet, 6.1 pg/g wet, 9.2 pg/g wet であり, 国内使用実績のある農薬のうちの *cis*-Nonachlor (幾何平均, 10 pg/g wet), γ-HCH (幾何平均, 6.3 pg/g wet) とほぼ同等の濃度であった。*o,p'*-DDT類 (*o,p'*-DDT + *o,p'*-DDE), *p,p'*-DDT類 (*p,p'*-DDT + *p,p'*-DDE + *p,p'*-DDD), Chlordane類 (*cis*-Chlordane + *trans*-Chlordane + Oxychlordane) の中で代謝物が占める割合を見ると, 幾何平均として, *p,p'*-DDE が96%, Oxychlordane が94%と高く, *o,p'*-DDE が28%, *p,p'*-DDD が0.13%であった。

表4に妊婦の体重と全血中農薬濃度の関連について示した。体重を三分位で分割して三群とし, 体重と

表 3 妊婦の全血中の難分解性有機塩素系農薬濃度および代謝物の占める率

| | 中央値 (範囲) | 幾何平均 (95%信頼区間) |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------|
| 濃度 (pg/g wet) | | |
| DDTs | | |
| <i>o,p'</i> -DDT | 4.0 (1.2-13) | 4.0 (3.5-4.6) |
| <i>p,p'</i> -DDT | 26 (10-120) | 27 (23-30) |
| <i>p,p'</i> -DDD | 1.1 (<1.0-4.4) | 1.0 (0.80-1.1) |
| <i>o,p'</i> -DDE | 1.6 (<0.80-6.2) | 1.6 (1.3-1.8) |
| <i>p,p'</i> -DDE | 670 (190-4600) | 700 (590-820) |
| <i>p,p'</i> -DDT+ <i>p,p'</i> -DDE | 690 (200-4700) | 730 (620-850) |
| Chlordanes | | |
| <i>cis</i> -Chlordane | 1.9 (1.2-18) | 2.2 (2.0-2.5) |
| <i>trans</i> -Chlordane | <0.60 (<0.60-1.7) | 0.43 (0.38-0.48) |
| Oxychlordane | 39 (11-200) | 42 (37-47) |
| <i>cis</i> -Nonachlor | 9.9 (4.5-38) | 10 (9.1-12) |
| <i>trans</i> -Nonachlor | 63 (25-510) | 71 (62-81) |
| Sum of 5 chlordanes | 110 (42-770) | 130 (110-140) |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoxide | 28 (9.9-200) | 29 (26-33) |
| Dieldrin | 19 (8.9-54) | 19 (17-21) |
| HCB | 100 (58-240) | 100 (97-110) |
| HCH isomers | | |
| α-HCH | 1.3 (<1.2-3.9) | 1.2 (1.1-1.3) |
| β-HCH | 170 (32-770) | 170 (150-190) |
| γ-HCH | <1.3 (<1.3-100) | 1.0 (0.85-1.3) |
| Mirex | 6.1 (2.3-30) | 6.3 (5.6-7.2) |
| Toxaphene | | |
| Parlar 26 | 5.6 (2.3-19) | 6.1 (5.4-6.9) |
| Parlar 41 | <1.1 (<1.1-1.8) | 0.61 (0.57-0.65) |
| Parlar 44 | <1.7 (<1.7-2.8) | 0.90 (0.85-0.94) |
| Parlar 50 | 8.9 (3.5-27) | 9.2 (8.2-10) |
| 代謝物/(前駆物質+代謝物) (%) | | |
| <i>o,p'</i> -DDE/ <i>o,p'</i> -DDTs ^a | 29 (13-44) | 28 (26-29) |
| <i>p,p'</i> -DDE/ <i>p,p'</i> -DDTs ^b | 96 (92-99) | 96 (95-96) |
| <i>p,p'</i> -DDD/ <i>p,p'</i> -DDTs ^b | 0.14 (0.030-0.58) | 0.13 (0.11-0.15) |
| Oxychlordane/(<i>cis</i> -CL+ <i>trans</i> -CL+OCL) ^c | 94 (86-97) | 94 (93-94) |

^a *o,p'*-DDT+*o,p'*-DDE

^b *p,p'*-DDT+*p,p'*-DDE+*p,p'*-DDD

^c *cis*-Chlordane+*trans*-Chlordane+Oxychlordane

農薬濃度の関連を検討したところ、*p,p'*-DDT、*cis*-Heptachlorepoxide、Dieldrin、Parlar-26、Parlar-50について、体重が重い群ほど農薬濃度が高いという傾向性があった ($P < 0.05$)。

表 5 には、妊婦の年齢と全血中農薬濃度の関連について示した。年齢を三分位で分割して三群とし、年齢の違いと全血中の農薬濃度との関連を検討したところ、年齢の高い群ほど *p,p'*-DDE、*cis*-Chlordane、β-HCH、Mirex の濃度が高いという傾向性があった ($P < 0.05$)。

農薬濃度を対数変換してから相関性を検討した結果を表 6 に示した。全ての物質間に有意な相関性を認めた。Mirex の場合、Dieldrin、*cis*-Heptachlorepoxide との相関性がやや低いが、Chlordane 類との相関性は強い (Dieldrin, $r = 0.30$; *cis*-Heptachlorepoxide, $r = 0.35$; Chlordanes, $r = 0.72$)。Parlar-26+Parlar-50 は他の物質全てと比較的強い相関性があった ($r = 0.48 \sim 0.68$)。

考 察

難分解性有機塩素系農薬の使用が規制される前の 1960 年代の USA 北東部とカリフォルニア州の妊婦 339 名の調査では、血清から *p,p'*-DDT が $15.0 \pm 8.8 \text{ ng/g}$ 、*p,p'*-DDE が $53.9 \pm 35.3 \text{ ng/g}$ 検出されている (32)。表 7 には、先行研究の日本人血中農薬濃度を記載した (33-39) (付表 2)。1970 年代の調査では、女性 86 名から *p,p'*-DDT が $7.5 \pm 7.0 \text{ ppb (ng/g)}$ 、*p,p'*-DDE が $15.7 \pm 9.3 \text{ ppb}$ 検出されている (33)。これら、日米の調査結果と比較すると、2002 ~ 2003 年に採取した札幌市妊婦の血液からの検出濃度はかなり低い。ほぼ同時期に調査が実施された千葉市・山梨市 (39) の場合と多くの物質の検出濃度が近似している。一方、1999 年に実施された Minh ら (36)、Hanaoka ら (37) の研究の報告値は本研究のものより高いが、対象者の平均年齢が本研究の対象者より高いことが影響して

表4 体重の違いによる全血中有機塩素系農薬濃度の変化^a

| 物質名 | T1 : ≤50 kg (n=28) | T2 : 51-56 kg (n=20) | T3 : ≥57 kg (n=22) | P value ^b |
|-------------------------------|--------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| DDTs | | | | |
| <i>o,p'</i> -DDT | 3.5 (1.2-13) | 3.9 (1.2-9.1) | 5.2 (1.9-9.7) | 0.05 |
| <i>p,p'</i> -DDT | 21 (10-120) | 25 (10-63) | 34 (14-100) | 0.04 |
| <i>p,p'</i> -DDD | <1.0 (<1.0-4.3) | 1.1 (<1.0-1.5) | 1.3 (<1.0-4.4) | 0.31 |
| <i>o,p'</i> -DDE | 1.4 (<0.80-6.2) | 1.5 (<0.80-3.0) | 1.8 (0.93-4.6) | 0.06 |
| <i>p,p'</i> -DDE | 630 (190-4600) | 590 (200-2400) | 750 (240-2200) | 0.25 |
| Chlordanes | | | | |
| <i>cis</i> -Chlordane | 1.9 (1.2-8.0) | 2.1 (1.3-5.8) | 1.9 (1.2-18) | 0.99 |
| <i>trans</i> -Chlordane | <0.60 (<0.60-1.3) | <0.60 (<0.60-1.7) | <0.60 (<0.60-0.86) | 0.07 |
| Oxychlordane | 42 (18-170) | 41 (27-94) | 38 (11-200) | 0.88 |
| <i>cis</i> -Nonachlor | 10 (4.5-33) | 11 (5.3-23) | 9.1 (4.6-38) | 0.36 |
| <i>trans</i> -Nonachlor | 62 (32-380) | 67 (33-170) | 60 (25-510) | 0.84 |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoxyde | 25 (9.9-57) | 26 (14-71) | 38 (11-200) | 0.03 |
| Dieldrin | 16 (8.9-53) | 19 (8.9-36) | 23 (9.9-54) | <0.01 |
| HCB | 94 (60-240) | 110 (65-190) | 110 (58-190) | 0.17 |
| HCH isomers | | | | |
| α-HCH | 1.5 (<1.2-3.9) | 1.3 (<1.2-2.0) | 1.2 (<1.2-3.1) | 0.05 |
| β-HCH | 140 (50-770) | 170 (90-460) | 170 (32-500) | 0.53 |
| γ-HCH | <1.3 (<1.3-6.7) | <1.3 (<1.3-6.6) | <1.3 (<1.3-100) | 0.85 |
| Mirex | 6.5 (3.0-24) | 6.2 (3.0-30) | 5.8 (2.3-13) | 0.27 |
| Toxaphene | | | | |
| Parlar 26 | 4.8 (2.3-19) | 6.2 (3.3-14) | 7.1 (3.7-19) | <0.01 |
| Parlar 50 | 7.8 (3.5-27) | 9.6 (4.5-21) | 9.7 (5.9-24) | 0.03 |

^a 中央値 (範囲)^b Jonckheere-Terpstra トレンドテストによる P 値 (両側).表5 年齢の違いによる全血中有機塩素系農薬濃度の変化^a

| 物質名 | T1 : ≤29 years (n=26) | T2 : 30-33 years (n=25) | T3 : ≥34 years (n=19) | P value ^b |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------------|-----------------------|----------------------|
| DDTs | | | | |
| <i>o,p'</i> -DDT | 3.8 (1.2-11) | 3.9 (1.3-13) | 4.7 (1.2-9.1) | 0.50 |
| <i>p,p'</i> -DDT | 23 (10-120) | 28 (11-49) | 31 (10-100) | 0.28 |
| <i>p,p'</i> -DDD | <1.0 (<1.0-4.3) | 1.2 (<1.0-3.0) | 1.1 (<1.0-4.4) | 0.24 |
| <i>o,p'</i> -DDE | 1.4 (<0.80-5.7) | 1.7 (<0.80-6.2) | 1.8 (0.93-4.6) | 0.41 |
| <i>p,p'</i> -DDE | 550 (240-4600) | 760 (190-2400) | 930 (200-2100) | 0.03 |
| Chlordanes | | | | |
| <i>cis</i> -Chlordane | 1.7 (1.2-18) | 1.9 (1.4-6.4) | 2.2 (1.3-8.0) | 0.04 |
| <i>trans</i> -Chlordane | <0.60 (<0.60-1.7) | <0.60 (<0.60-1.3) | <0.60 (<0.60-1.4) | 0.31 |
| Oxychlordane | 37 (11-200) | 44 (18-110) | 46 (23-170) | 0.13 |
| <i>cis</i> -Nonachlor | 8.6 (4.6-38) | 9.8 (4.5-24) | 12 (5.3-33) | 0.09 |
| <i>trans</i> -Nonachlor | 56 (25-510) | 65 (32-200) | 66 (39-380) | 0.08 |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoxyde | 27 (9.9-200) | 30 (14-56) | 27 (11-78) | 0.16 |
| Dieldrin | 19 (8.9-53) | 18 (10-39) | 20 (8.9-54) | 0.62 |
| HCB | 103 (58-240) | 108 (60-180) | 97 (68-190) | 0.47 |
| HCH isomers | | | | |
| α-HCH | 1.3 (<1.2-2.2) | 1.4 (<1.2-3.9) | 1.3 (<1.2-3.1) | 0.26 |
| β-HCH | 130 (32-770) | 170 (95-370) | 200 (74-500) | 0.01 |
| γ-HCH | <1.3 (<1.3-3.6) | <1.3 (<1.3-100) | <1.3 (<1.3-6.6) | 0.26 |
| Mirex | 4.9 (2.3-22) | 6.4 (3.1-16) | 8.6 (3.5-30) | <0.01 |
| Toxaphene | | | | |
| Parlar 26 | 5.4 (2.3-19) | 5.8 (2.6-12) | 6.6 (2.6-19) | 0.22 |
| Parlar 50 | 8.7 (3.5-27) | 8.8 (4.3-18) | 9.9 (3.5-24) | 0.16 |

^a 中央値 (範囲)^b Jonckheere-Terpstra トレンドテストによる P 値 (両側).

表6 主要物質の対数変換濃度の相関性—Pearsonの相関係数^a

| | <i>p,p'</i> -DDT + <i>p,p'</i> -DDE | Chlordanes | <i>cis</i> -Heptachlor epoxide | Dieldrin | HCB | β-HCH | Mirex | Parlar 26 + parlar 50 |
|------------------------------------|----------------------------------------|------------|-----------------------------------|----------|--------|--------|--------|--------------------------|
| <i>p,p'</i> -DDT+ <i>p,p'</i> -DDE | 1.00** | | | | | | | |
| Chlordanes ^b | 0.58** | 1.00** | | | | | | |
| <i>cis</i> -Heptachlorepoide | 0.60** | 0.66** | 1.00** | | | | | |
| Dieldrin | 0.49** | 0.47** | 0.77** | 1.00** | | | | |
| HCB | 0.68** | 0.80** | 0.70** | 0.54** | 1.00** | | | |
| β-HCH | 0.71** | 0.74** | 0.66** | 0.43** | 0.83** | 1.00** | | |
| Mirex | 0.52** | 0.72** | 0.35** | 0.30* | 0.55** | 0.48** | 1.00** | |
| Parlar 26+parlar 50 | 0.55** | 0.68** | 0.66** | 0.64** | 0.68** | 0.48** | 0.58** | 1.00** |

^a LOQ未満をLOQ/2に置き換えたのち、全ての数値を対数変換してから相関係数を求めた。

^b Chlordanes = *cis*-Chlordanes + *trans*-Chlordanes + Oxychlordanes + *cis*-Nonachlor + *trans*-Nonachlor.

**₁, *P* < 0.01

いると考える。Hueら(40)による53人の男性についての調査では、年齢が高いほど有機塩素系化学物質血中濃度が高い。本研究では、全血試料を使用したのち、血清・血漿を分析した場合よりも低値である可能性がある。アカウミガメのデータによると、有機塩素系の環境汚染物質濃度は、全血あるいは赤血球より血漿でより高い(41)。

本研究の妊婦血液からの農薬の検出のパターンとしては、ある物質の濃度が高い場合にはその他の多種の物質濃度もそれぞれの濃度分布の高いという例が多かった。そのため、物質同士の相関係数が高い。多くの物質の濃度が正の相関性を示したが、その中には日本国内で農薬としての使用実績のないMirex, Parlar-26, Parlar-50も含まれていた(表6)。Mirex, Parlar-26, Parlar-50は対象者全員の血液から検出され、それらの濃度が国内使用実績のある多くの物質と有意な正の相関性を示したことから、輸入食品を介した曝露というよりも日本の環境そのものからの曝露影響が大きいことが疑われる。部分的には、難燃剤としてMirexを含んだ輸入工業製品の影響があるかもしれない。

POPsは長距離を移動し、遠隔地の環境にも影響を及ぼすことが知られている。1983年の環境省による水質と底質の調査ではMirexとToxapheneは検出されていない。その後、2003年以降のモニタリング対象物質になるまではこれらについて調査されなかったが、2003年度以降はMirex, Parlar-26, Parlar-50, Parlar-62が広範囲から検出されている。2004年度モニタリング調査報告によると、Mirexが大気と生物(貝類, 鳥類, 魚類)の全試料と約半数の地点の水質と底質から、Parlar-26が生物(貝類, 鳥類, 魚類)と大気から、Parlar-50が生物(貝類, 鳥類, 魚類)から、Parlar-62が生物(魚類, 鳥類)から検出された(23)。北極圏の大気からは多種のPOPsが検出され、PCBのように経年的に濃度が低下傾向にある一方、逆にHCB, 難分解性の臭化物の気中濃度は増加している(42)。さらに、グリーンランド北部での1976年と2004年の食事調査結果では、海産の魚を介してのHCB, Mirex, Toxapheneの摂取量が増えていることが示されている(43-44)。環境と生体中のPCB, DDT類の濃度が各

地で減少傾向にある中で、HCB, Mirex, Toxaphene, あるいは難燃性臭化物のような新規の化学物質などの汚染が地球規模で拡散しつつあり、日本人も越境汚染を受けている可能性がある。

次に対象者の属性と血中農薬濃度との関連について述べる。複数の物質について、体重が重いほど、あるいは年齢が高いほど血中濃度が有意に高いという結果を得た(表4, 表5)。体重の影響と年齢の影響の両方に統計的有意性が検出された物質はなく、二元分散分析では体重と年齢の有意な交互作用を認めず、それらの影響は互いに独立したものであった(data not shown)。BMIと血中農薬濃度、身長と血中農薬濃度、出産歴と血中農薬濃度との関連には統計的な有意性を認めなかった(data not shown)。DDT類, Dieldrin, *cis*-Heptachlorepoide, Toxapheneなどは体重が多い群ほど血中農薬濃度が高い傾向が顕著であったが、それら脂溶性物質を体内に保留する容量が大きいことが血中濃度に反映されているのでないと思われる。DDT類では、DDDとDDEよりもその前駆体のDDTのほうが、体重が多い群ほど濃度が高いという傾向が顕著であった(表4)。体重あるいはBMIの違いによって*p,p'*-DDT類中の*p,p'*-DDE率を比較した場合には、体重あるいはBMIが少ない群ほど*p,p'*-DDE率が高かった(Mann-Whitneyテストで*p*=0.07, *p*=0.012, data not shown)。*p,p'*-DDEほど顕著ではなかったが、*p,p'*-DDD率についても同様の傾向があった。つまりは、小柄あるいは痩せ形の体格で、体内脂肪中の化学物質保持量が少ない程、DDTからDDE, DDDへの代謝が速やかであるのかもしれない。年齢による血中農薬濃度の差異について考えると、環境あるいは食品を介した継続的な曝露が背景にあり、排泄困難なPOPsが滞留して加齢とともに体内濃度が上昇したこと、過去にさかのぼるほど環境汚染のレベルが高くその分だけ曝露レベルも高かったことが原因かもしれない。*p,p'*-DDT濃度と年齢との関連を認めなかったが、その代謝物である*p,p'*-DDEの濃度は年齢が高いほど高値であった。年齢によって二群に分けて比較した結果では、年齢が高い群の*p,p'*-DDT類中の*p,p'*-DDE率は高く(Mann-Whitneyテストで*p*=0.012, data not

表7 日本人の血液中の有機塩素系農薬濃度

| 調査地 調査年 | 対象者 | 年齢 | 人数 | 試料 | 単位 | <i>p,p'</i> -DDT | <i>p,p'</i> -DDE | <i>p,p'</i> -DDT + <i>p,p'</i> -DDE | HCB | β -HCH | 文献 |
|-------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----|----|---------------|--------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|
| | | M \pm SD Med (range) | | | | | | | | | |
| 久留米市 (出版, 1976) | 男性 (自衛隊+ 病院受診者) | — | 90 | 血漿 | ppb (ng/g) | 9.3 \pm 5.3 (trace-19.6) | 25.0 \pm 14.0 (5.5-59.4) | 34.1 \pm 14.4 (11.6-71.5) | — | 1.2 \pm 35.6 (12.4-242.3) | (33) |
| | 女性 (自衛隊+ 病院受診者) | — | 80 | 血漿 | ppb (ng/g) | 7.5 \pm 6.8 (trace-50.0) | 15.7 \pm 9.3 (4.0-57.1) | 22.6 \pm 13.6 (4.0-76.4) | — | 54.1 \pm 28.2 (10.6-119.7) | (34) |
| 沖縄県・秋田県 1986-1988 | 男性 15 | 56. \pm 13 | 23 | 全血 | ppb (ng/g) | — | 4.9 \pm 4.0 (DDE) | — | — | 2.0 \pm 1.2 (HCHs) | (34) |
| | 女性 8 | 58 (19-78) | | | | | | | | | |
| 全国 11 センター 1990-1995 | 女性, 対照 | 51.9 \pm SE 0.4 | 278 | 血漿 | ng/ml | 1.1 (0.7-1.8) | 6.1 (3.7-9.7) | — | 0.29 (0.18-0.51) | 0.50 (ND-0.94) | (35) |
| | 女性, 乳癌患者 | 51.8 \pm SE 0.6 | 139 | 血漿 | ng/ml | 1.1 (0.6-2.0) | 7.0 (4.4-10.4) | — | 0.29 (0.15-0.51) | 0.51 (0.22-1.10) | (36) |
| 沖縄県宮古 1999 | 男性 13 | 40 \pm 11 | 23 | 血漿 | ng/ml | — | — | (含 <i>p,p'</i> -DDD) | — | — | (36) |
| | 女性 10 | 41 (24-58) | | | | | | | | | |
| 佐久市 1999 | 男性 15 | 48 \pm 9 | 32 | 血漿 | ng/ml | — | — | (含 <i>p,p'</i> -DDD) | — | — | (36) |
| | 女性 17 | 52 (28-59) | | | | | | | | | |
| 鳥取市 1999 | 男性 10 | 47 \pm 9 | 22 | 血漿 | ng/ml | — | — | (含 <i>p,p'</i> -DDD) | — | — | (36) |
| | 女性 12 | 48 (30-59) | | | | | | | | | |
| 秋田県 1999 | Population-base, 男性 | — (45-68) | 14 | 血清 | ng/ml | — | — | 7.6 \pm SE1.9 (1.5-31) | 0.28 \pm SE0.07 (0.03-0.7) | 0.56 \pm SE0.06 (0.2-1.0) | (37) |
| | Population-base, 女性 | — (41-69) | 27 | 血清 | ng/ml | — | — | 5.6 \pm SE0.7 5.0 (0.7-17.3) | 0.22 \pm SE0.03 (0.02-0.5) | 0.53 \pm SE0.07 0.50 (0.05-1.5) | (38) |
| 名古屋市 2001-2002 | 女性, 出産歴なし | 32.0 \pm 4.8 | 30 | 全血 | ppb (ng/g) | — | 0.91 \pm 0.58 | — | 0.05 \pm 0.02 | — | (38) |
| | 女性, 流産歴あり | 31.6 \pm 4.4 | 45 | 全血 | ppb (ng/g) | — | 0.70 \pm 0.51 | — | 0.04 \pm 0.03 | — | (39) |
| 千葉市・山梨市 (2002-2003) | 女性, 妊婦 (帝王切開) | 32.7 \pm 4.0 (n=20) ^a ; 31.9 \pm 4.9 (n=12) ^b | 32 | 全血 | ng/g wet | 0.03 \pm 0.03 0.02 (ND-0.09) | 0.68 \pm 0.27 0.64 (0.02-0.09) | — | 0.12 \pm 0.06 (0.08-0.2) | 0.21 \pm 0.08 0.19 (0.10-0.43) | (39) |
| | 札幌市 (2002-2003) | 女性, 妊婦 | | | | 30.7 \pm 4.6 31 (17-39) | 70 | 全血 | ng/g wet | 0.03 \pm 0.02 0.03 (0.01-0.12) | 0.89 \pm 0.74 0.67 (0.19-4.6) |

^a 東京都内 A 大学付属病院産婦人科受診者

^b 母体血と臍帯血を採取; ^c 母体血のみ採取

M \pm SD, 平均 \pm 標準偏差; Med (range), 中央値 (範囲); SE, 標準誤差

shown), 過去の曝露影響が大きいことがうかがわれる。

本研究では、札幌市の妊婦70名の血液中の難分解性有機塩素系農薬の濃度を測定し、低濃度ながら多種の物質を検出した。全検体から検出された物質は、*p,p'*-DDEをはじめとする国内で使用実績のある11物質と使用実績のないMirex, Parlar-26, Parlar-50であった。これらの物質の濃度はそれぞれ有意な正の相関性を示した。農薬としての日本での使用実績のない物質について越境汚染と日本人への曝露影響が懸念される。環境と生物への汚染が低濃度ながらも持続することが予想されるため、環境、食品などその曝露由来を含むサーベイランスの継続と次世代・子どもへの影響評価など疫学的な検討が必要であると考える。

謝 辞

本研究は文部科学省科研費 13307015, 16209022, 19209024, 20590626の助成を受けて実施した研究の一部であり、環境省の「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」のフォービリティスタディ調査結果を参照して解析を実施した。

文 献

- (1) Hansen JC. The human health programme under AMAP. AMAP Human Health Group. Arctic Monitoring and Assessment Program. *Int J Circumpolar Health*. 1998;57:280-291.
- (2) Hansen JC, Reiersen LO, Wilson S. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP); strategy and results with focus on the human health assessment under the second phase of AMAP, 1998-2003. *Int J Circumpolar Health*. 2002;61:300-318.
- (3) Dallaire F, Dewailly E, Muckle G, Vezina C, Jacobson SW, Jacobson JL, Ayotte P. Acute infections and environmental exposure to organochlorines in Inuit infants from Nunavik. *Environ Health Perspect*. 2004;112:1359-1365.
- (4) Bonde JP, Toft G, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A, Spano M, Manicardi GC, Bizzaro D, Ludwicki JK, Zvezday V, Bonefeld-Jorgensen EC, Pedersen HS, Jonsson BA, Thulstrup AM. Fertility and markers of male reproductive function in Inuit and European populations spanning large contrasts in blood levels of persistent organochlorines. *Environ Health Perspect*. 2008;116:269-277.
- (5) Dewailly E, Ayotte P, Bruneau S, Gingras S, Belles-Isles M, Roy R. Susceptibility to infections and immune status in Inuit infants exposed to organochlorines. *Environ Health Perspect*. 2000;108:205-211.
- (6) Dallaire R, Dewailly E, Pereg D, Dery S, Ayotte P. Thyroid function and plasma concentrations of polyhalogenated compounds in Inuit adults. *Environ Health Perspect*. 2009;117:1380-1386.
- (7) Asawasinsopon R, Prapamontol T, Prakobvitayakit O, Vaneesorn Y, Mangklabruks A, Hock B. The association between organochlorine and thyroid hormone levels in cord serum: A study from northern Thailand. *Environ Int*. 2006;32:554-559.
- (8) Pelletier C, Doucet E, Imbeault P, Tremblay A. Associations between weight loss-induced changes in plasma organochlorine concentrations, serum T3 concentration, and resting metabolic rate. *Toxicol Sci*. 2002;67:46-51.
- (9) Sala M, Sunyer J, Herrero C, To-Figuera J, Grimalt J. Association between serum concentrations of hexachlorobenzene and polychlorobiphenyls with thyroid hormone and liver enzymes in a sample of the general population. *Occup Environ Med*. 2001;58:172-177.
- (10) Siddiqui MK, Srivastava S, Srivastava SP, Mehrotra PK, Mathur N, Tandon I. Persistent chlorinated pesticides and intra-uterine foetal growth retardation: A possible association. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76:75-80.
- (11) Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Noguera M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P, Olea N. Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environ Res*. 2008;106:1-6.
- (12) Ribas-Fito N, Sala M, Cardo E, Mazon C, De Muga ME, Verdu A, Marco E, Grimalt JO, Sunyer J. Association of hexachlorobenzene and other organochlorine compounds with anthropometric measures at birth. *Pediatr Res*. 2002;52:163-167.
- (13) Khanjani N, Sim MR. Maternal contamination with dichlorodiphenyltrichloroethane and reproductive outcomes in an Australian population. *Environ Res*. 2006;101:373-379.
- (14) Pathak R, Ahmed RS, Tripathi AK, Guleria K, Sharma CS, Makhijani SD, Banerjee BD. Maternal and cord blood levels of organochlorine pesticides: Association with preterm labor. *Clin Biochem*. 2009;42:746-749.
- (15) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Fenster L, Johnson C, Barr DB, Jewell NP. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics*. 2006;118:233-241.
- (16) Torres-Sanchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, Cebrian ME, Osorio E, Del Carmen Hernandez M, Garcia-Hernandez RM, Del Rio-Garcia C, Wolff MS, Lopez-Carrillo L. In utero *p,p'*-DDE exposure and infant neurodevelopment: A perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect*. 2007;115:435-439.
- (17) Dallaire F, Dewailly E, Laliberte C, Muckle G, Ayotte P. Temporal trends of organochlorine concentrations in umbilical cord blood of newborns from the lower north shore of the St. Lawrence river (Quebec, Canada). *Environ Health Perspect*. 2002;110:835-838.
- (18) Konishi Y, Kuwabara K, Hori S. Continuous surveillance of organochlorine compounds in human breast milk from 1972 to 1998 in Osaka, Japan. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2001;40:571-578.
- (19) Lackmann GM. Neonatal serum *p,p'*-DDE concentrations in Germany: Chronological changes during the past 20 years and proposed tolerance level. *Paediatr Perinat Epidemiol*.

- 2005;19:31-35.
- (20) Haraguchi K, Koizumi A, Inoue K, Harada KH, Hitomi T, Minata M, Tanabe M, Kato Y, Nishimura E, Yamamoto Y, Watanabe T, Takenaka K, Uehara S, Yang HR, Kim MY, Moon CS, Kim HS, Wang P, Liu A, Hung NN. Levels and regional trends of persistent organochlorines and polybrominated diphenyl ethers in Asian breast milk demonstrate POPs signatures unique to individual countries. *Environ Int.* 2009;35:1072-1079.
- (21) Solomon GM, Weiss PM. Chemical contaminants in breast milk: Time trends and regional variability. *Environ Health Perspect.* 2002;110:A339-347.
- (22) Wong MH, Leung AO, Chan JK, Choi MP. A review on the usage of pop pesticides in china, with emphasis on DDT loadings in human milk. *Chemosphere.* 2005;60:740-752.
- (23) 環境省. 平成16年度モニタリング調査結果. 平成17年度(2005年度)化学物質と環境2006.
- (24) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, Yuasa M, Sata F, Saijo Y, Kurahashi N, Tamaki J, Endo T, Sengoku K, Nonomura K, Minakami H. Cohort profile: The Hokkaido Study on environment and children's Health in Japan. *Int J Epidemiology.* 2010 (in press).
- (25) Nakajima S, Saijo Y, Kato S, Sasaki S, Uno A, Kanagami N, Hirakawa H, Hori T, Tobiishi K, Todaka T, Nakamura Y, Yanagiya S, Sengoku Y, Iida T, Sata F, Kishi R. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect.* 2006;114:773-778.
- (26) Konishi K, Sasaki S, Kato S, Ban S, Washino N, Kajiwara J, Todaka T, Hirakawa H, Hori T, Yasutake D, Kishi R. Prenatal exposure to PCDDs/PCDFs and dioxin-like PCBs in relation to birth weight. *Environ Res.* 2009;109:906-913.
- (27) Washino N, Saijo Y, Sasaki S, Kato S, Ban S, Konishi K, Ito R, Nakata A, Iwasaki Y, Saito K, Nakazawa H, Kishi R. Correlations between prenatal exposure to perfluorinated chemicals and reduced fetal growth. *Environ Health Perspect.* 2009;117:660-667.
- (28) Sasaki S, Kondo T, Sata F, Saijo Y, Katoh S, Nakajima S, Ishizuka M, Fujita S, Kishi R. Maternal smoking during pregnancy and genetic polymorphisms in the ah receptor, cyp1a1 and gstm1 affect infant birth size in Japanese subjects. *Mol Hum Reprod.* 2006;12:77-83.
- (29) Sasaki S, Sata F, Katoh S, Saijo Y, Nakajima S, Washino N, Konishi K, Ban S, Ishizuka M, Kishi R. Adverse birth outcomes associated with maternal smoking and polymorphisms in the n-nitrosamine-metabolizing enzyme genes nqo1 and cyp2e1. *Am J Epidemiol.* 2008;167:719-726.
- (30) 柳澤健一郎, 中澤裕之, 織田 肇, 米谷民雄, 松木容彦. 少量試料による血液ダイオキシン類測定分析方法(暫定版), ダイオキシン類等の化学物質の食品及び生体試料検査における信頼性確保と生体曝露モニタリング法の確立に関する研究. 厚生労働科学研究(食品安全確保研究事業)平成15年度総括・分担研究報告書. 2004;42-66.
- (31) 環境省総合環境政策局 環境保健部環境安全課. 化学物質環境実態調査実施の手引き(平成17年度版)2006.
- (32) James RA, Hertz-Picciotto I, Willman E, Keller JA, Charles MJ. Determinants of serum polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides measured in women from the child health and development study cohort, 1963-1967. *Environ Health Perspect.* 2002;110:617-624.
- (33) Yamaguchi S, Kaku S, Kuwahara Y, Yamada A. Epidemiological findings and evaluation of the amount of organochlorine pesticides in human blood plasma in Japan. *Arch Environ Contam Toxicol.* 1975;3:488-460.
- (34) Sasaki K, Ishizaka T, Suzuki T, Takeda M, Uchiyama M. Accumulation levels of organochlorine pesticides in human adipose tissue and blood. *Bull Environ Contam Toxicol.* 1991;46:662-669.
- (35) Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Kurahashi N, Itoh H, Usuda M, Tsugane S. Plasma organochlorine levels and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: A nested case-control study. *Sci Total Environ.* 2008;402:176-183.
- (36) Minh TB, Watanabe M, Kajiwara N, Iwata H, Takahashi S, Subramanian A, Tanabe S, Watanabe S, Yamada T, Hata J. Human blood monitoring program in Japan: Contamination and bioaccumulation of persistent organochlorines in Japanese residents. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2006;51:296-313.
- (37) Hanaoka T, Takahashi Y, Kobayashi M, Sasaki S, Usuda M, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S. Residuals of beta-hexachlorocyclohexane, dichlorodiphenyltrichloroethane, and hexachlorobenzene in serum, and relations with consumption of dietary components in rural residents in Japan. *Sci Total Environ.* 2002;286:119-127.
- (38) Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. PCBs, hexachlorobenzene and DDE are not associated with recurrent miscarriage. *Am J Reprod Immunol.* 2003;50:485-489.
- (39) Fukata H, Omori M, Osada H, Todaka E, Mori C. Necessity to measure PCBs and organochlorine pesticide concentrations in human umbilical cords for fetal exposure assessment. *Environ Health Perspect.* 2005;113:297-303.
- (40) Hue O, Marcotte J, Berrigan F, Simoneau M, Dore J, Marceau P, Marceau S, Tremblay A, Teasdale N. Plasma concentration of organochlorine compounds is associated with age and not obesity. *Chemosphere.* 2007;67:1463-1467.
- (41) Keller JM, Kucklick JR, McClellan-Green PD. Organochlorine contaminants in loggerhead sea turtle blood: Extraction techniques and distribution among plasma and red blood cells. *Arch Environ Contam Toxicol.* 2004;46:254-264.
- (42) Hung H, Kallenborn R, Breivik K, Su Y, Brorstrom-Lunden E, Olafsdottir K, Thorlacius JM, Leppanen S, Bossi R, Skov H, Mano S, Patton GW, Stern G, Sverko E, Fellin P. Atmospheric monitoring of organic pollutants in the Arctic under the Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP): 1993-2006. *Sci Total Environ.* 2009;408:2854-2873.
- (43) Johansen P, Muir D, Asmund G, Riget F. Human exposure to contaminants in the traditional Greenland diet. *Sci Total Environ.* 2004;331:189-206.

- (44) Deutch B, Dyerberg J, Pedersen HS, Asmund G, Moller P, Hansen JC. Dietary composition and contaminants in north Greenland, in the 1970s and 2004. *Sci Total Environ.* 2006; 370:372-381.
- (45) Tsukino H, Hanaoka T, Sasaki H, Motoyama H, Hiroshima M, Tanaka T, Kabuto M, Turner W, Patterson DG, Jr., Needham L, Tsugane S. Fish intake and serum levels of organochlorines among Japanese women. *Sci Total Environ.* 2006;359:90-100.
- (46) Itoh H, Iwasaki M, Hanaoka T, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Tsugane S. Serum organochlorines and breast cancer risk in Japanese women: A case-control study. *Cancer Causes Control.* 2009;20:567-580.

付表1 難分解性有機塩素系農薬の登録期間および概要

| 物質群 | 農薬登録 ^a (年) | 農薬失効 ^a (年) | 第一種特定化学 物質指定 ^b (年) | 概要 (主な用途・その他) ^c |
|------------|--------------------------|--------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| DDT | 1948 | 1974 | 1981 | <ul style="list-style-type: none"> ・防疫用殺虫剤 (薬事法の医薬部外品), 農業用殺虫剤。 ・マラリア発生地域では現在も使用している。 ・DDE (難分解性で蓄積性が高い) へと分解する経路と DDD を経て DDA などへの分解経路がある。 ・1971年, 農薬としては使用禁止。 |
| Chlordane | 1950 | 1971 | 1986 | <ul style="list-style-type: none"> ・農業用殺虫剤, シロアリ駆除剤, キクイムシ防除剤。 ・シロアリ駆除剤, 木材処理剤としての使用が多く, 輸入量は農薬登録失効後も増加した。 ・製品は, Octachlor の立体異性体, および heptachlor, nonachlor 等, 数十成分を含む混合物である。 ・oxychlordane は, <i>trans</i>-, <i>cis</i>-chlordane の代謝物である。 |
| Heptachlor | 1957 | 1975 | 1986 | <ul style="list-style-type: none"> ・農業用殺虫剤, シロアリ駆除剤。 ・Heptachlorepoide はその代謝物である。 |
| Aldrin | 1954 | 1975 | 1981 | <ul style="list-style-type: none"> ・農業用殺虫剤 (土壌害虫駆除)。 ・揮発性があり, 比較的残効が少ない。 ・魚毒性が強い。 ・体内で Dieldrin となり脂肪組織に蓄積する。 ・1971年, 農薬としては使用禁止。 |
| Dieldrin | 1954 | 1975 | 1981 | <ul style="list-style-type: none"> ・農業用殺虫剤, 衛生害虫駆除, シロアリ駆除剤。 ・シロアリ駆除の目的での木材, 接着剤への使用, 家具, 什器への塗布も行われた。 ・1971年, 農薬としては使用禁止。 ・1978年に羊毛製品防虫加工における使用規制。 |
| Endrin | 1954 | 1975 | 1981 | <ul style="list-style-type: none"> ・農業用殺虫剤, 殺鼠剤。 ・魚毒性が強い (水田での使用禁止)。 ・Dieldrin の異性体である。 ・1971年, 農薬としては使用禁止。 |
| HCB | — | — | 1979 | <ul style="list-style-type: none"> ・殺菌剤 (国内での農薬としての利用はない)。 ・除草剤の PCP の製造原料として使用された。 ・工業的に利用され (難燃剤, 可塑剤など), 多くの産業からの排出がある。 |
| HCH | 1949 | 1971 | — | <ul style="list-style-type: none"> ・農業用農薬, 家庭用殺虫剤, 防疫用薬剤, シロアリ駆除剤等 ・異性体混合物の状態日本で使用された。β- 体は安定で, 環境, 生体内中などで残留性が高い。γ- 体が殺虫効果を持つ。 ・POPs 指定される可能性あり。 ・1971年, 家庭用殺虫剤として使用禁止。 |
| Mirex | — | — | 2002 | <ul style="list-style-type: none"> ・難燃剤, 殺虫剤 (国内での使用実績なし)。 |
| Toxaphene | — | — | 2002 | <ul style="list-style-type: none"> ・殺虫剤 (国内での使用実績なし)。 ・現在も外国で綿花栽培に使用されている。 |

^a DDT, chlordane, heptachlor, dieldrin, HCH は農林水産消費安全技術センター提供資料 <http://www.acis.famic.go.jp/toroku/sikkouseibun.htm>, HCB は環境省提供資料, その他の物質については内分泌かく乱化学物質 (67物質) データ集 (東京都立衛生研究所, 1998) を参照した。

^b 厚生労働省提供資料を参照した。

^c 内分泌かく乱化学物質 (67物質) データ集 (東京都立衛生研究所, 1998) と POPs 条約対象 12物質の概要 (日本環境化学会) を参照した。

付表2 日本人の血液中の有機塩素系農薬濃度 (Lipid-base)

| 調査地 | 調査年 | 対象者 | 年齢 | | 人数 | 試料 | 単位 脂質測定法 | <i>p,p'</i> -DDT | <i>p,p'</i> -DDE | <i>p,p'</i> -DDT + <i>p,p'</i> -DDE | HCB | β -HCH | 文献 |
|----------------------|-----|------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--|-----|----|----------------------|-----------------------------|--------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|------|
| | | | M \pm SD Med (range) | | | | | | | | | | |
| 沖縄県宮古 1999 | | 男性 13 | 40 \pm 11 | | 23 | 血漿 | ng/g lipid (重量測定) | — | — | (含 <i>p,p'</i> -DDD) 310 \pm 320 | 8.3 \pm 3.3 | (HCHs) 43 \pm 35 | (36) |
| | | 女性 10 | 41 (24-58) | | | | | | | | | | |
| 佐久市 1999 | | 男性 15 | 48 \pm 9 | | 32 | 血漿 | ng/g lipid (重量測定) | — | — | (含 <i>p,p'</i> -DDD) 370 \pm 500 | 12 \pm 7.2 | (HCHs) 36 \pm 20 | (36) |
| | | 女性 17 | 52 (28-59) | | | | | | | | | | |
| 鳥取市 1999 | | 男性 10 | 47 \pm 9 | | 22 | 血漿 | ng/g lipid (重量測定) | — | — | (含 <i>p,p'</i> -DDD) 210 \pm 130 | 10 \pm 2.7 | (HCHs) 37 \pm 19 | (36) |
| | | 女性 12 | 48 (30-59) | | | | | | | | | | |
| 東京都と近郊 1999-2000 | | 女性 | 32.9 (26-43) | | 80 | 血清 | ng/g lipid (方法不明) | — | — | — | — | — | (45) |
| 名古屋市 2001-2002 | | 女性, 出産歴 なし | 32.0 \pm 4.8 — | | 30 | 全血 | ng/g lipid (重量測定) | <LOD (IQR, <LOD-<LOD) | 221 (IQR, 146-359) | — | <LOD (IQR, <LOD-<LOD) | 93.2 (IQR, 60.8-171) | (38) |
| | | 女性, 流産歴 あり | 31.6 \pm 4.4 | | 45 | 全血 | ng/g lipid (重量測定) | — | — | — | — | — | (38) |
| | | 女性, 健康診断 受診者 | 53.9 \pm 0.5 | | 403 | 血清 | ng/g lipid (酵素法) | 9.9 (IQR, 7.2-16) | 370 (IQR, 220-660) | — | 27 (IQR, 23-34) | 64 (IQR, 41-110) | (46) |
| 長野県 2001-2005 | | 女性, 健康診断 受診者 | 53.9 \pm 0.5 | | 403 | 血清 | ng/g lipid (酵素法) | — | — | — | — | — | (46) |
| | | 女性, 乳癌患者 | 53.7 \pm 0.5 | | 403 | 血清 | ng/g lipid (酵素法) | 9.3 (IQR, 6.2-15) | 360 (IQR, 190-620) | — | 27 (IQR, 22-33) | 65 (IQR, 41-110) | (46) |
| 千葉県・山梨市 2002-2003 | | 女性, 妊婦 (帝王切開) | 32.7 \pm 4.0 (n=20) ^b ; 31.9 \pm 4.9 (n=12) ^c | | 32 | 全血 | ng/g lipid (酵素法) | 3.4 \pm 3.2 24 (ND-11) | 89.7 \pm 33.6 93 (19-150) | — | 15.5 \pm 6.2 16 (3.6-31) | (HCHs) 27.4 \pm 10.6 26 (1.3-5.5) | (39) |

^a 東京都内A大学付属病院産婦人科受診者

^b 母体血と臍帯血を採取; ^c 母体血のみ採取

IQR, 四分位数間範囲; LOD, 検出限界値; M \pm SD, 平均 \pm 標準偏差; Med (range), 中央値 (範囲)