

PARS6 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.できる 12(57.1%)
- 2. 多少できるが年相応でない 9(42.9%)
- 3.できない 0(0.0%)

PARS7: いままで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 680(70.4%) 2.多少あり 241(24.9%)
- 3.あり 34(3.5%) 4.不明 11(1.1%)

PARS7: 幼児のみ

- 1.なし 162(72.3%) 2.多少あり 53(23.7%)
- 3.あり 5(2.2%) 4.不明 4(1.8%)

PARS7 現在: 上記で2.または3.と回答した 58 例の現在の状況

- 1.なし 20(34.5%) 2.多少あり 31(53.4%)
- 3.あり 3(5.2%) 4.不明 4(6.9%)

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 805(83.3%)
- 2.多少した 111(11.5%) 3.なし 41(4.2%)
- 4.不明 9(0.9%)

PARS8: 幼児のみ

- 1.した 191(85.3%) 2.多少した 26(11.6%)
- 3.なし 4(1.8%) 4.不明 3(1.3%)

PARS8 現在評定: 上記で2.または3.と回答 30 例の現在の状況

- 1.する 12(40.0%) 2.多少する 17(56.7%)
- 3.なし 1(3.3%)

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 822(85.1%) 2.多少あり 114(11.8%)
- 3.あり 10(1.0%) 4.不明 20(2.1%)

PARS9: 幼児のみ

- 1.なし 185(82.6%) 2.多少あり 29(12.9%)
- 3.あり 2(0.9%) 4.不明 8(3.6%)

PARS9 現在評定: 上記で2.または3.と回答した 31 例の現在の状況

- 1.なし 21(67.7%) 2.多少あり 9(29.0%)
 - 3.あり 0(0.0%) 4.不明 1(3.2%)
- (いままでは無回答で、現在多少あり 1 例)

PARS10: いままで CM などそのままの言葉で繰り返し言うことがあったか。

- 1.なし 496(51.3%) 2.多少あり 376(39.9%)
- 3.あり 82(8.5%) 4.不明 12(1.2%)

PARS10: 幼児のみ

- 1.なし 111(49.6%) 2.多少あり 93(41.5%)
- 3.あり 16(7.1%) 4.不明 4(1.8%)

PARS10 現在評定: 上記で2.または3.と回答した 109 例の現在の状況

- 1.なし 24(22.0%) 2.多少あり 71(65.1%)
- 3.あり 8(7.3%) 4.不明 6(5.5%)

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 680(70.4%) 2.多少あり 235(24.3%)
- 3.あり 39(4.0%) 4.不明 12(1.2%)

PARS11: 幼児のみ

- 1.なし 139(62.1%) 2.多少あり 64(28.6%)
- 3.あり 16(7.1%) 4.不明 5(2.2%)

PARS11 現在評定: 上記で 2.または 3.と回答した 80 例の現在の状況

1.なし 28(35.0%) 2.多少あり 44(55.0%)
3.あり 7(8.8%) 4.不明 1(1.3%)

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 825(85.4%)
2.多少あり 111(11.5%) 3.あり 20(2.1%)
4.不明 10(1.0%)

PARS12: 幼児のみ

1.なし 196(87.5%) 2.多少あり 20(8.9%)
3.あり 4(1.8%) 4.不明 4(1.8%)

PARS12 現在評定: 上記で 2.または 3.と回答した 24 例の現在の状況

1.なし 12(50.0%) 2.多少あり 11(45.8%)
3.あり 1(4.2%)

(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(±2.8)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 2745.9g(±495.6)で、PARS5 点未満児の 3019.5g(±443.1)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 111/565 (19.6%)、女児では 59/365 (16.2%)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 点以上の割合を出生順位で見ると 1 番目が 111/483 (23.0%)、2 番目 49/329 (14.9%)、3 番目 9/101(8.9%)、4 番目以降 1/16(6.3%)で、出生順位が早いほど有意に高く、出生時の体重は 2500g 未満 31/87(35.6%)、出生時の妊娠週数は 37 週未満 23/62 (37.1%)、37~38 週 40/215 (18.6%)、39 週以上 100/618(16.2%)と、出生体重と妊娠週数には有意差が認められた。また発達上の問題を指摘されたことのある児童も 41/71 (57.5%)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 153/809 (18.9%)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 137/743 (18.4%)、西~南では 29/180(16.1)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あると PARS 5 点以上児の割合は 41/204(20.1%)とやや高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 187m、5 点以上では平均 207m で差は認められなかった。化学物質を扱

う仕事の有無、及び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 45/209 (21.5%)、及び喫煙習慣あり 59/291 (20.3%)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や鼻炎の薬、ビタミン剤、鎮痛剤、貧血のための鉄剤、サプリメント、副腎皮質ホルモン剤などであった。

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のが東～北では PARS ピーク時 5 点以上の割合が 18.9%と、西～南の 13.6%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、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 173.2m、5 点未満で平均 177.6m 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/週が少ないほど、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。妊娠中の喫煙は有り 18/81 (22.2%)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。妊娠中に食事制限あり 31/121 (25.6%)で PARS ピーク時 5 点以上の割合が多く有意であった。食事制限の内容は塩分、甘い物(お菓子)、油物、カロリー、牛乳、肉、魚、酒、コーヒー、卵、等であった。

妊娠中につわり以外の異常がありで PARS ピーク時 5 点以上の割合は 31/117 (26.5%)と有意に高かった。妊娠中の異常

は貧血、切迫流産または切迫早産、妊娠中毒症、子宮筋腫、むくみ、前置胎盤、尿たんぱく、湿疹や蕁麻疹、子宮経管無力症、ヘルペス、等々であった。

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 42/135(31.1%)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 点以上の割合が 22.2%とやや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お腹の張り止め、便秘薬や下剤、漢方薬、かぜ薬、切迫流産や切迫早産時の薬、葉酸、花粉症の薬、副腎皮質ホルモン、カルシウム、鎮痛剤、甲状腺ホルモン剤、抗うつ薬、抗ウイルス剤、等々であった。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、クロレラ、DHC、EPA 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」「一人で育てているという圧迫感がある」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(36.4%)、身体の症状を訴えることが多い(28.7%)という特徴が認められた。

(4) PARS ピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)と関連する要因

広汎性発達障害が強く疑われる PARS ピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)に影響する要因(母親の妊娠前の状況)を表9に示す。母親が最も長く生活していた県は東～北を1.00とすると、西～南のオッズ比は0.93(95%CI: 0.59-1.47)とやや低く、有意ではなかった。化学物質を扱う仕事をしている人のオッズ比は0.96(95%CI: 0.59-1.47)、魚の摂取頻度週2回以上のオッズ比は0.89(95%CI: 0.61-1.29)と、いずれもやや低く有意ではなかった。喫煙ありのオッズ比も1.13(95%CI: 0.79-1.63)と、有意ではなかった。

表10に広汎性発達障害が強く疑われる PARS ピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)に影響する要因(母親の妊娠中の状況)を示す。妊娠中に生活していた県(西～南)のオッズ比は0.72(95%CI: 0.42-1.24)、化学物質を扱う仕事をしている人のオッズ比は0.66(95%CI: 0.23-1.90)、喫煙有りのオッズ比は1.18(95%CI: 0.66-2.12)と、いずれも有意ではなかった。

魚の摂取頻度は「週2回未満」に対し「2回以上」のオッズ比が0.70(95%CI: 0.49-1.00)と有意に低く、食事制限「あり」のオッズ比は1.70(95%CI: 1.08-2.68)と有意に高かった。食事制限の内、塩分制限「あり」のオッズ比は1.27(95%CI: 0.51-3.19)、カロリー制限「あり」のオッズ比は2.97(95%CI: 0.95-9.14)とやや高かつ

たが有意ではなかった。

「つわり以外の異常あり」のオッズ比は1.88(95%CI: 1.20-2.96)と有意に高かったが、異常の内「貧血あり」のオッズ比は2.03(95%CI: 0.87-4.73)、「切迫流早産あり」のオッズ比は1.33(95%CI: 0.53-3.36)とやや高かったが有意ではなかった。「妊娠中毒症あり」はオッズ比が3.16(95%CI: 1.11-9.02)と有意に高かった。鉄剤以外の薬服用「あり」のオッズ比は2.35(95%CI: 1.20-2.96)と有意に高く、その内「お腹の張り止めあり」のオッズ比は2.15(95%CI: 1.03-4.47)と、有意に高かった。

表11に広汎性発達障害が強く疑われる PARS ピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)に影響する要因(出生時の状況)を示す。出生時体重は男女別に2500g以上と未満に分けて調査時年齢のみを調整して分析した。男児では出生体重2500g未満のオッズ比は1.27(95%CI: 0.62-2.58)と有意ではなかったが、女児では出生時体重2500g未満のオッズ比は6.22(95%CI: 2.98-12.97)と有意(p<0.001)に高かった。また出生時妊娠週数は39週以上を1.00とすると37～38週でオッズ比1.26(95%CI: 0.83-1.89)と有意ではなかったが、37週未満でオッズ比2.94(95%CI: 1.65-5.22)と有意に高かった。出生順位は3番目を1.00とすると2番目のオッズ比が1.70(95%CI: 0.83-3.50)、1番目のオッズ比が3.17(95%CI: 1.60-6.29)と、出生順位1番目のオッズ比が有意に高かった。

2. 生体試料の測定結果

(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。これら毛髪中の微量元素濃度において男児と女児に分けて解析を行った (表 12)。なお、解析には 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。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。

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。

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 (表 13) が、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 (表 14)。

(2) 毛髪試料の Hg 測定結果

毛髪中 Hg 濃度分布は対数正規分布を示す傾向にあり (図 1)、その幾何平均は男児で $2.13 \mu\text{g/g hair}$ (n=408)、女児で $2.16 \mu\text{g/g hair}$

(n=282)であり男女間で有意な差は認められなかった。また、毛髪中水銀濃度と PARS 点数との間に相関関係は認められなかった。PARS5 点以上とそれ以外の群で層別解析を行っても、毛髪中水銀濃度との関係は見いだせなかった。なお、一週間に魚を食べる回数と毛髪中水銀濃度について Spearman の順位相関をみたところ正の相関があった ($r = 0.120, p = 0.002$)。

(3) 歯牙試料の ICP-MS 測定結果

マイクロウェーブ湿式灰化分解した歯牙試料について、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 Ca, P, Na, Mg, K, Zn, Sr, Ba, Mn, Cu, Co, Sn, Pb, Li, Cr, Cd, および As とした。現時点までに測定が終了した 364 検体の各元素の測定値における男女別の中央値ならびに 25-75 パーセンタイル値は表 15 の通りである。なお、過去における文献等による歯牙中微量元素濃度の報告例と比較をしたところ、主要な元素については、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。男児では女児に比べて P と Ba が有意に低く、As が有意に高かった。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 Ca と P が PARS ピーク時 5 点以上児で有意に高く、Mg, K, Cu, および Co が PARS ピーク時 5 点以上児で有意に低かった。女児では P と As が PARS ピーク時 5 点以上児のほうが有意に高く、Na, Mg, K, および Cu について PARS ピーク時 5 点以上児のほうが有意に低かった (表 16、17)。

(4) 歯牙のLA-ICP-MSによる測定

エナメル質は胎生期から生成しはじめる。そのため、胎生期に生成されたエナメル質を測定することで、この時期に暴露された微量元素をレトロスペクティブに観察できると考えられる。しかし、エナメル質断面における極少領域の微量元素濃度を測定することは、前述した酸分解後の ICP-MS による測定では困難である。本研究では、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。LA-ICP-MS の測定最適条件を検討するために磁場分解型 ICP-MS と飛行時間型 ICP-MS の両方で検討を行った。

Ca、Mg および P などの主要な元素についてはエナメル質の場所毎で大きな違いはなかったが、Zn については、出生前エナメルと出生後エナメルともにエナメル質の外側で高い傾向がみられた。今回は飛行時間型質量分析計を用いたため、Pb や Ba など超微量の元素については検出下限に近く濃度分布を確認できなかった。

D. 考察

1. 質問紙調査票の分析

(1) 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

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 17.6% に認められた。PARS 5 点以上児は男児にやや多く、出生順位は 1 番目に最も多かった。出産時の平均妊娠週数は短く、出生時の平均体重は女児で低いという特徴があった。

今回の分析対象者には脳性麻痺や超未熟児が含まれており、発達障害とは異なる

要因と考えられる対象児も PARS 高得点者に含まれている。今後分析対象について検討する必要がある。

母親が妊娠前に幹線道路の近くに居住していたか、居住地と幹線道路までの距離、化学物質を扱う仕事に従事していたか、1 週間の魚摂取頻度、喫煙習慣と PARS 得点に関連は認められなかった。母親が妊娠前に定期的な薬の服用ありで PARS5 点以上の割合がやや多かったが、有意ではなかった。

妊娠中の貧血による鉄剤服用と PARS 得点に関連は認められなかったが、食事制限、つわり以外の異常あり、鉄剤以外の薬の服用あり、で PARS5 点以上の割合が高かった。食事制限の内容は塩分、甘い物、油物、カロリー制限などで特に注目すべき内容ではなかった。妊娠中に服用した薬については、今後詳細な分析を進める必要があるだろう。

また、本調査の母親の妊娠前の喫煙率は全体で 291/928 (31.4%) で、厚生省国民栄養調査平成元年～24 年の女性全体の喫煙率 9～12%、30 歳代 10.2～19.4%、と比べてかなり高いと思われる。本調査結果を考察する際には考慮すべきである。

PARS ピーク時 5 点以上の児童の母親は子育てに困難を感じていることが確認された。また、PARS5 点以上の児童は外遊びを好まず、身体の症状を訴えることが多いという特徴が認められたが、これらの項目は発達障害のリスク要因と考えるより、PARS5 点以上児の特徴を示していると思われる。

(2) PARS ピーク時評定スコア (5 点以上/5

点未満)に関係する要因

1. 母親の妊娠前の状況

母親が対象児を妊娠する前に居住していた地域や化学物質を扱う仕事への従事、魚の摂取頻度、喫煙習慣はいずれも広汎性発達障害(PARS 5点以上)に影響する要因とは認められなかった。

2. 母親の妊娠中の状況

妊娠中に居住していた地域、化学物質を扱う仕事への従事、喫煙習慣はいずれも広汎性発達障害(PARS 5点以上)に影響する要因とは認められなかったが、妊娠中の魚摂取頻度は週 2 回以上摂取のオッズ比が 0.7 (95%CI:0.49-1.00)と有意($p<0.05$)に低く、魚の摂取頻度は広汎性発達障害(PARS 5点以上)に影響している可能性が示唆された。

妊娠中の食事制限あり、つわり以外の異常あり、鉄剤以外の薬の服用ありはいずれも有意にオッズ比が高く、妊娠中のなんらかの異常、それによる食事制限や薬の服用は広汎性発達障害(PARS 5点以上)に影響している可能性が示唆された。

今回は食事制限の記載欄の内容を分類し、分析可能であった「塩分制限」「カロリー制限」について検討した。塩分制限のオッズ比は 1.27 (95%CI:0.51-3.19)とやや高く、カロリー制限のオッズ比は 2.94 (95%CI: 0.95-9.14)と高かったがいずれも有意ではなかった。つわり以外の異常についても記載欄の内容を分類し、分析可能であった「貧血」「切迫流早産」「妊娠中毒症」について検討した。貧血、切迫流早産のオッズ比は 2.03 (95%CI: 0.87-4.73)、1.33 (95%CI:0.53-3.36)とやや高かつ

たものの有意ではなかった。しかし妊娠中毒症はオッズ比 3.16 (95%CI: 1.11-9.02)と有意に高く、広汎性発達障害(PARS 5点以上)に影響している可能性が示唆された。本データで塩分制限、カロリー制限をしていた人はいずれも妊娠中毒症を有する割合が高く、食事制限の背景に妊娠中毒症があると思われる。

鉄剤以外の薬については様々な薬が服用されており、分析可能であったのは「お腹の張り止め」のみであった。お腹の張り止め服用ありのオッズ比は 2.15 (95%CI:1.03-4.47)と有意に高かった。本データでお腹の張り止め薬を服用した人は切迫流早産の割合が高かった。

3. 出生時の状況

出生時妊娠週数は37週未満と女兒の出生時体重 2500g 未満でオッズ比が有意に高く、広汎性発達障害 (PARS 5点以上)に影響している可能性が示唆された。出生時妊娠週数については妊娠中になんらかの異常が背景にあると思われる。しかし、出生時体重の影響が男女で異なっている点については不明である。今回は、母親-子供の1対1ペアを調査している。出生順位 1 番目以降のオッズ比が有意に高かったが、同腹の兄弟姉妹を対象とした調査などで確認する必要があるだろう。

今回の質問票調査結果より、今後、妊娠中の異常と広汎性発達障害の関連についての詳しい研究が必要であると思われる。

今後、妊娠中の異常と広汎性発達障害との関連について詳しい研究が必要であると思われる。

2. 生体試料の分析

(1) 毛髪中微量元素濃度

毛髪中の元素濃度と PARS ピーク時点数との関係について、男女差がみとめられた。男児においては PARS ピーク時評定スコアと各毛髪中微量元素に関連は認められなかった。一方、女児において PARS 点数の関係が認められた元素のうち Mg, Ca, Ba の3種は第2類元素である。これらの元素は、Ca チャネル等の神経伝達に関与することが知られている元素群である。Mg や Ba は、Ca により通常媒介される神経伝達プロセスにおいて、Ca と競合し代替し得る化学的・生理学的特性を有する。とくに、副腎カテコールアミン、アセチルコリン、ノルアドレナリンなどの神経伝達物質類の放出に関連する。今回得られた結果から、女児においてのみではあるが、これら第2類元素の毛髪中における濃度と発達障害の指標である PARS ピーク時得点との間に関係が示唆されたことは、環境衛生の観点のみならず栄養学的にも興味深い事項である。

(2) 歯牙中微量元素濃度

歯牙中の元素濃度は毛髪中微量元素濃度とは相関しない傾向があった。P, Ba, As が男児と女児間で優位な差が認められた。この中で As は発達と関連する可能性が示唆されている元素であるが、歯牙中の As 濃度は著しく低く分析装置の検出限界に近いとため、その評価は慎重になされるべきだと考えた。男児および女児において PARS の点数により層別解析をした場合に有意な濃度差のある元素も見ら

れたが、現在は全700例のうち約400例を分析した途上であることから、今後も分析を進める必要があると考える。なお、今回の歯牙分析は、エナメル質、象牙質およびセメント質をまとめて測定した結果であることから、今後は LA-ICP-MS による、エナメル質極少部位ごとの元素濃度を測定する必要性があらためて示唆された。

(3) 歯牙の LA-ICP-MS による測定

微量元素の2次元分布を得るためのレーザー照射方法について基礎検討を行った。平成24年の基礎検討はラスタースキャン、すなわち、歯牙表面に線状にレーザーを当てて検体を連続的にエアロゾル化し、このエアロゾルを ICP-MS で分析することで当該線上の微量元素濃度変化を得、ついでこのレーザー軌跡に並行した線による分析を繰り返すことで、歯牙表面の微量元素の二次元微量元素分布を得る方法を検討してきた。しかし、レーザーにより形成されたエアロゾルが ICP-MS の分析部まで届くのに若干のタイムラグがあることから、ラスタースキャンでは ICP-MS で検出された測定対象の元素が正確に歯牙表面のどの位置にあるかを定めることが困難であった。そこで、乳歯エナメル質の分析においては、ラスタースキャンではなく、ドットマトリクスにより微量元素濃度分布を明らかにする方法がよいと考えられたため、平成25年度にはドットマトリクス法により検討を行った。この方法では、歯牙表面のある点をレーザーによりエアロゾル化し、そのエアロゾルを ICP-MS により分析することで当該点の微量元素濃度を得る。ある点の分析が終了

したのちに、レーザーを当てる位置を変え同様の分析を繰り返す。歯牙検体平面上を、これら点の集合体として2次元の微量元素濃度分布を得る方法である。ドットマトリクスを用いた場合にはICP-MSによる分析中にレーザーを当てる位置が移動しないため、歯牙表面の特定の場所における元素濃度を明確にすることができる。

LA-ICP-MSの検出部に関しては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る。一方、飛行時間型ICP-MSでは、磁場分解型ICP-MSより測定感度は低いが、一度に多種類の元素を同時測定できる。またドットマトリクスを用い出生前エナメル領域の点のみ、あるいは出生後エナメル領域の点のみの元素量をそれぞれ積算することが可能となるため、各層中の微量元素量も比較すること可能となると考えられる。今後は、歯のマトリクス中に高濃度に存在する元素のみならず低濃度の元素定量について検討を行っていく必要があると考えた。

E. 結論

平成21～26年度に回収された調査票のより、広汎性発達障害が強く疑われるPARSピーク時5点以上は就学前幼児で224例中32例(14.3%)、児童(小学生)では741例中138例(18.6%)、合計965例中170例(17.6%)であった。

PARSピーク時5点以上児の特徴は男児にやや多く、出生順位は1番目が最も多かった。出産時の平均妊娠週数は短く、出生時の平均体重は女児で低かった。

母親が妊娠前、妊娠中に幹線道路の近

くに居住、化学物質を扱う仕事への従事、1週間の魚摂取頻度、妊娠前の定期的な薬の服用とPARS得点に関連は認められなかった。妊娠前・中の喫煙習慣も有意な関連が認められなかったが、本調査の母親の妊娠前の喫煙率は31.4%と日本の女性の喫煙率よりも高いことがわかった。

妊娠中の貧血による鉄剤服用とPARS得点に関連は認められなかったが、食事制限、つわり以外の異常あり、鉄剤以外の薬の服用ありではPARS5点以上の割合が高かった。

PARSピーク時5点以上の児童の母親は子育てに困難を感じていることが確認された。また、PARS5点以上児は外遊びを好まず、身体の症状を訴えることが多いという特徴が認められた。

次に脳性麻痺、超未熟児を除く963例を用い、広汎性発達障害PARSピーク時評定スコア(5点以上/5点未満)に影響する要因を、多重ロジスティックモデルで分析した。調査票の妊娠中の「食事制限」、「つわり以外の異常」、「鉄剤以外の薬服用」に記載された具体的な内容を分類し、塩分制限、カロリー制限、貧血、切迫流早産、妊娠中毒症、お腹の張り止め薬服用を変数に追加して分析した。

母親の妊娠前の状況についてはPARSピーク時評定スコアに影響する要因は認められなかった。母親の妊娠中の状況に関する項目では魚摂取頻度週2回以上でオッズ比が有意に低く、魚を食べている方が良いという結果であった。食事制限あり、つわり以外の異常あり、鉄剤以外の薬の服用ありはオッズ比が有意に高く、妊娠中のなんらかの異常、それによる食

事制限や薬の服用は広汎性発達障害 (PARS 5 点以上) に影響している可能性が示唆された。今回追加した塩分制限、カロリー制限、貧血、切迫流早産は関連が認められなかったが、妊娠中毒症は広汎性発達障害 (PARS 5 点以上) に影響している可能性が示唆された。お腹の張り止め服用ありのオッズ比が高かった点については切迫流早産と合わせた検討が必要と思われる。出生時の状況に関する項目で出生時妊娠週数が広汎性発達障害 (PARS 5 点以上) に影響している可能性が示唆されたのは妊娠中になんらかの異常が背景にあると考えられる。しかし、出生順位の影響や出生体重の影響が男女で異なっている点について、その理由は不明である。

毛髪中の微量元素について、PARS ピーク時点数と相関がみられた元素種には性差があることが示唆された。歯牙中の微量元素と発達との関連を明らかにするため、LA-ICP-MS によるエナメル質中の微量元素濃度分析法を開発してきた。今回開発した方法により、乳歯エナメル質中の元素濃度、すなわち胎児期の微量元素曝露の指標が得られるため、発達のみならず他の多くのアウトカムとの解析をおこなうことが可能と考える。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

2014 年度

Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Ohtani K.: The relation of maternal blood arsenic to anemia

during pregnancy. *Women&Health* 2015. DOI:10.1080/03630242.2014.972016

Sasaki Y., Noguchi-Sasaki M., Matsuo-Tezuka Y., Matsumoto-Omori Y., Kurasawa M., Yorozu K., Shimonaka Y.: Epoetin beta pegol (C.E.R.A.) promotes utilization of iron for erythropoiesis through intensive suppression of serum hepcidin levels in mice. *International journal of hematology* 99: 561-569, 2014.

Yaginuma S., Sakuraba K., Kadoya H., Koibuchi E., Matsukawa T., Ito H., Yokoyama K., Suzuki Y.: Early bedtime associated with the salutary breakfast intake in Japanese nursery school children. *Internal Medicine Journal* (in press): 2014.

Nishioka E., Yokoyama K., Matsukawa T., Vigeh M., Hirayama S., Ueno T., Miida T., Makino S., Takeda S.: Evidence that birth weight is decreased by maternal lead levels below 5 μ g/dl in male newborns. *Reproductive Toxicology* 47: 21-26, 2014.

Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Ohtani K.: Low level prenatal bloodlead adversely affects early childhood mental development. *Journal of Child Neurology* 29:1305-1311, 2014.

Yokoyama K., Ito H., Kitamura F., Hagi N., Mashiko T., Matsukawa T.: Exercise practice is molded by past experience of athletics in Japanese workers. 13th International Congress of Behavioral Medicine, Groningen, 8/20-23, 2014.

Urakawa K., Yokoyama K., Itoh H., Matsukawa T., Kitamura F.: Exercise practice may increase stress coping ability and decrease depression among Japanese office workers. 13th International Congress of Behavioral Medicine, Groningen, 8/20-23, 2014.

篠原厚子, 松川岳久, 千葉百子, 大森由紀, 横山和仁: サマリウムの体内動態の性差. 第4回メタロミクス研究フォーラム, 11/7-8, 2014.

篠原厚子, 松川岳久, 大森由紀, 熊坂利夫, 千葉百子, 横山和仁: 経口摂取したセリウムとユーロピウムの吸収に及ぼす粒子サイズの影響. 第84回日本衛生学会学術総会, 岡山, 5/25-27, 2014.

松川岳久, 横山和仁, 平田岳史, 林秀男, 篠原厚子, 千葉百子, 大森由紀: 乳歯エナメル質を用いた胎児期有害元素曝露評価法の開発. 第84回日本衛生学会学術総会, 岡山, 5/25-27, 2014.

大森由紀, 横山和仁, 松川岳久, 角田弘子, 宮田美恵子, 鈴木良雄, 桜庭景植, 門屋遥香, 柳沼志保, 鯉渕絵里: 幼児の毛髪中有害元素濃度とBDHQから推定され

た食事摂取量との関係. 第84回日本衛生学会学術総会, 岡山, 5/25-27, 2014.

篠原厚子: 希土類化合物の生体内挙動に関する研究(日本希土類学会賞【塩川賞】受賞). 第31回希土類討論会, 東京, 5/22-23, 2014.

篠原厚子, 千葉百子, 松川岳久, 大森由紀, 横山和仁: 妊娠マウスに投与したサマリウムの体内動態と胎児への移行. 第31回希土類討論会, 東京, 5/22-23, 2014.

千葉百子, 武田志乃, 松川岳久, 及川将一, 石川剛弘, 篠原厚子, 横山和仁: 毛髪試料を使用した有害元素への曝露様態の基礎検討. 第4回共用施設(PASTA&SPICE、NASBEE)共同研究成果報告会, 千葉, 3/20, 2014.

横山和仁: 環境と健康に関する国際共同研究と公衆衛生活動(グループ研究賞受賞). 平成25年度東京都医師会 医学研究賞・グループ研究賞 受賞記念講演会, 東京, 3/16, 2014.

2013年度

Vigeh M., Yokoyama K., Ohtani K., Shahbazi F., Matsukawa T.: Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy. Hypertension in pregnancy : official journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy 32: 214-224, 2013.

Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Ohtani K.: Low level prenatal blood lead adversely affects early childhood mental development. *Journal of Child Neurology* (in press): 2013.

Guan H., Wang M., Li X., Piao F., Li Q., Xu L., Kitamura F., Yokoyama K.: Manganese concentrations in maternal and umbilical cord blood: related to birth size and environmental factors. *The European Journal of Public Health*: 1-7, 2013.

横山和仁: 鉛 —古くて新しい問題—。保健の科学 55 (1): 4-6, 2013.

北村文彦, 横山和仁: 産業保健国内関連ニュース 第20回日本産業精神保健学会 (平成25年8月9・10日東京)。産業医学ジャーナル 36 (6): 64-68, 2013.

Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Shahbazi A., Ohtani K.: 291 Prenatal blood lead level and childhood neurobehavioral deficit. 23rd Conference on Epidemiology in Occupational Health, Netherlands, 6/18-21, 2013.

ヴィージェ・モーセン, 横山和仁, 松川岳久, 大谷勝己: 妊娠女性における血中ヒ素の顕著な上昇に関して。第72回日本公衆衛生学会総会, 三重, 10/23-25,

2013.

松川岳久, 横山和仁, 角田弘子, 宮田美恵子, 大森由紀: 幼児のミネラル摂取と毛髪中元素濃度の関係。第72回日本公衆衛生学会総会, 三重, 10/23-25, 2013.

平田岳史, 向山翔, 坂田周平, 岡林識起, 篠原厚子, 松川岳久, 横山和仁: レーザーアブレーション-ICP 質量分析法 (LA-ICPMS 法) の生体応用。プラズマ分析研究会 第87回講演会, 東京, 3/8, 2013.

2012年度

横山和仁, 篠原光代, 黒澤美智子, 松川岳久, デヴィウタミイリアニ: 環境中の微量元素による小児の情動・認知行動への影響に関する研究, 平成22年度順天堂大学ハイテク・リサーチ・センター環境医学研究所紀要: pp20-22, 2011.

千葉百子, 篠原厚子, 松川岳久: マグネシウムと健康-栄養, 医薬品, 環境の観点から, *Biomedical Research on Trace Elements*: 22: 59-65, 2012.

横山和仁, 松川岳久, 丁申, 篠原光代, 西岡笑子: 微量元素の胎児期曝露ストレスによる小児発達障害への影響に関する研究, *順天堂医学* 58: 460, 2012.

松川岳久, 横山和仁, 鷹屋光俊, 黒沢美智子, 宇野洋太, 内山登紀夫, 成田奈緒子, 成田正明: 小児の毛髪中微量元素濃度と情動・認知行動への影響。第82回日本衛生

学会学術総会, 京都, 3/24-29, 2012.

Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Afshinrokh R. M., Ohtani K.: Increased blood lead in early pregnancy may adversely affect child development. International Conference on Occupational Health & Safety Summit, Philadelphia, 9/5-7, 2012.

松川岳久, 向山翔, 平田岳史, 横山和仁: 乳歯エナメル質を用いた胎児期の内部被曝評価法の開発. 第77回日本民族衛生学会総会, 東京, 11/16-17, 2012.

松川岳久, 向山翔, 平田岳史, 横山和仁: 微量元素の胎児期曝露指標 - 乳歯エナメル質中の微量元素分析法の開発 -. 第24回産業神経・行動学研究会, 東京, 12/8, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

I. 文献

PARS 委員会 (編著) : PARS (Pervasive Developmental Disorders Autism Society

Japan Rating Scale) 広汎性発達障害日本自閉症協会評定尺度。スペクトラム出版社、東京、2008.

Brown CJ et.al: A sampling and analytical methodology for dental trace element analysis. The Analyst 127: 319-323, 2002.

Harkins DK, Susten AS: Hair Analysis: Exploring the State of the Science.

Environmental Health Perspectives 111: 576-578, 2003.

Yoshinaga J et. al.: New human hair certified reference material for methylmercury and trace elements. Fresenius' Journal of Analytical Chemistry 357: 279-283, 1997.

Yasuda H et.al. : Mineral imbalance in children with autistic disorders. Biomed Res Trace Elements 16:285-292, 2005.

Park H. S. et. al: Assessment of reference values for hair minerals of Korean preschool children. Biological trace element research 116: 119-130, 2007.

表1 幼稚園・保育園、または小学生の保護者を対象に行った質問紙調査回収数

年度	就学前児童	小学生以上	不明	合計
21年度	132人	96人	0人	228人
22年度	72人	412人	0人	484人
23年度	5人	117人	1人	123人
24年度	5人	74人	0人	79人
25年度	10人	42人	0人	52人
合計	224人	741人	1人	966人

表2 就学前児童と小学生の PARS ピーク時得点別人数(%)

PARS ピーク時得点	幼児(就学前)	児童(小学生)	合計
0	63(28.1)	223(30.1)	286(29.6)
1	29(12.9)	107(14.4)	136(14.1)
2	36(16.1)	112(15.1)	148(15.3)
3	34(15.2)	79(10.7)	113(11.7)
4	17(7.6)	60(8.1)	77(8.0)
5	8(3.6)	42(5.7)	50(5.2)
6	9(4.0)	31(4.2)	40(4.1)
7	7(3.1)	24(3.2)	31(3.2)
8	4(1.8)	2(0.3)	6(0.6)
9	0(0.0)	6(0.8)	6(0.6)
10	3(1.3)	8(1.1)	11(1.1)
11	0(0.0)	5(0.7)	5(0.5)
12	0(0.0)	4(0.5)	4(0.4)
13	0(0.0)	6(0.8)	6(0.6)
14	1(0.4)	1(0.1)	2(0.2)
15	0(0.0)	2(0.3)	2(0.2)
16	0(0.0)	3(0.4)	3(0.3)
17	0(0.0)	2(0.3)	2(0.2)
18	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
19	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
20	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
21	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
22	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
23	0(0.0)	1(0.1)	1(0.1)
24	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
不明	13(5.8)	22(3.0)	35(3.6)
合計	224(100)	741(100)	965(100)

表3 対象児のうち幼児(就学前児童)のみの PARS 得点別人数 (%) : 現在評定

PARS 得点	幼児(就学前)
0	99(44.2)
1	46(20.5)
2	26(11.6)
3	14(6.3)
4	11(4.9)
5	7(3.1)
6	1(0.4)
7	1(0.4)
8	1(0.4)
9	2(0.9)
10	1(0.4)
不明	15(6.7)
合計	224(100)

表4 PARS ピーク時5点以上(広汎性発達障害が疑われる)児の属性

項目	PARS 5点以上 / 該当数 (%)	p 値 (χ^2 検定)
性	男 111/565(19.6)	NS
	女 59/365(16.2)	
出生順位	1 番目 111/483(23.0)	<0.001
	2 番目 49/329(14.9)	
	3 番目 9/101 (8.9)	
	4 番目以降 1/ 16 (6.3)	
出生時体重	2500g 未満 31/ 87 (35.6)	<0.001
	2500g 以上 139/836(16.6)	
出生時妊娠週数	37 週未満 23/ 62 (37.1)	<0.001
	37~38 週 40/215(18.6)	
	39 週以上 100/618(16.2)	
発達上の問題指摘	あり 41/ 71 (57.5)	<0.001
	なし 125/854(14.6)	
現在の居住県	東~北 153/809(18.9)	NS
	西~南 14/116(12.1)	

注) 不明を除く

表5 PARS ピーク時5点以上(広汎性発達障害が疑われる)児の母親の妊娠前の特徴

項目	PARS 5点以上 / 該当数 (%)	p 値 (χ^2 検定)
母親が最も長く生活していた県		NS
東～北	137/743(18.4)	
西～南	29/180(16.1)	
最も長く居住していた場所は幹線道路の 近くか		NS
いいえ	129/724(17.8)	
はい	41/204(20.1)	
化学物質を扱う仕事		NS
していなかった	158/866(18.2)	
していた	11/ 61 (18.0)	
母親が魚を食べていた回数		NS
0～2 回未満/週	53/264(20.1)	
2～4 回未満/週	106/610(17.4)	
5 回以上/週	10/ 49 (20.4)	
定期的な薬の服用		NS
なし	124/715(17.3)	
あり	45/209(21.5)	
喫煙		NS
なし	110/637(17.3)	
あり	59/291(20.3)	

注) 不明を除く

表 6 PARS ピーク時 5 点以上(広汎性発達障害が疑われる)児の母親の妊娠中の特徴

項目	PARS 5 点以上 / 該当数 (%)	p 値 (χ^2 検定)	
生活していた県	東～北	147/778(18.9)	NS
	西～南	19/140(13.6)	
居住していた場所は幹線道路の近くか	いいえ	115/623(18.5)	NS
	はい	52/298(17.4)	
	化学物質を扱う仕事	していなかった	
していた	5/ 35 (14.3)		
魚を食べていた回数	0～1 回/週	63/277(22.7)	NS
	2～4 回/週	98/593(16.5)	
	5 回以上/週	8/ 57 (14.0)	
喫煙	なし	152/848(17.9)	NS
	あり	18/ 81 (22.2)	
食事制限	なし	139/808(17.2)	<0.05
	あり	31/121 (25.6)	
つわり以外の医学的な異常	なし	138/807(17.1)	<0.05
	あり	31/ 117(26.5)	
貧血のため鉄剤服用	なし	114/624(18.3)	NS
	あり	56/299(18.7)	
鉄剤以外の服用	なし	128/788(16.2)	<0.001
	あり	42/135(31.1)	
栄養剤やサプリメント服用	なし	143/810(17.7)	NS
	あり	26/117(22.2)	

注) 不明を除く

表7 PARS ピーク時5点以上(広汎性発達障害が疑われる)児の母親の子育てについて

項目	PARS 5点以上 / 該当数 (%)	p 値 (χ^2 検定)
子供のことでどうしたらよいかわからない		<0.001
よくある	22/ 47 (46.8)	
時々ある	98/433(22.6)	
ほとんどない	42/373(11.3)	
全くない	7/ 73 (9.6)	
子育てに失敗するのではないかと思う		<0.001
よくある	22/ 47(46.8)	
時々ある	97/431(22.5)	
ほとんどない	41/361(11.4)	
全くない	10/ 90(11.1)	
この子がうまく育つのかどうか不安になる		<0.001
よくある	32/ 77 (41.6)	
時々ある	88/396(22.2)	
ほとんどない	41/361(11.4)	
全くない	9/ 95 (9.5)	
子育てに自信がない		<0.001
よくある	23/ 67 (34.3)	
時々ある	93/426(21.8)	
ほとんどない	45/368(12.2)	
全くない	9/ 70 (12.9)	
どう育てたらよいかわからないことがある		<0.001
よくある	18/ 43 (41.9)	
時々ある	95/421(22.6)	
ほとんどない	47/380(12.4)	
全くない	9/ 82 (11.0)	
子供のことでイライラすることがある		<0.01
よくある	61/229 (26.6)	
時々ある	90/561(16.0)	
ほとんどない	18/126 (14.3)	
全くない	1/ 14 (7.1)	
子供のことをうまく育てていると思う		<0.001
よくある	13/111 (11.7)	
時々ある	103/593(17.4)	
ほとんどない	44/208(21.2)	
全くない	8/ 12 (66.7)	

表7の続き

項目	PARS 5 点以上 / 該当数 (%)	p 値 (χ^2 検定)
自分一人で育てているという圧迫感		<0.01
よくある	20/ 55 (36.4)	
時々ある	47/237(19.8)	
ほとんどない	67/420(16.0)	
全くない	36/217(16.6)	
子育てのために毎日同じことの繰り返しと 思う		NS
よくある	24/ 84 (28.6)	
時々ある	67/364(18.4)	
ほとんどない	58/340(17.1)	
全くない	21/140(15.0)	
子どもを育てるのに我慢ばかりしている		NS
よくある	8/ 32 (25.0)	
時々ある	72/333(21.6)	
ほとんどない	71/434(16.4)	
全くない	18/122 (14.8)	

表 8 PARS ピーク時 5 点以上(広汎性発達障害が疑われる)児の特徴

項目	PARS 5 点以上 / 該当数 (%)	p 値 (χ^2 検定)
外遊びを好む	はい 118/788(15.0)	<0.001
	いいえ 51/140(36.4)	
チックがあると言われたことあり	14/ 64 (21.9)	NS
	いいえ 151/853(17.7)	
手の甲を向こうに向けてバイバイする	5/ 15 (33.3)	NS
	いいえ 165/913(18.1)	
身体の症状を訴えることがよくある	27/ 94 (28.7)	<0.01
	いいえ 142/836(17.0)	
テレビゲーム する	47/214(22.0)	NS
	しない 123/717(17.2)	
朝食は毎日食べる 必ず	157/877(17.9)	NS
	必ずではない 12/ 52 (23.1)	
睡眠 ほとんど目を覚まさず朝まで寝る	156/881(17.6)	NS
	一晩に一回以上目を覚ます 13/ 46 (28.3)	
朝の寝起きの機嫌 良い	124/722(17.2)	NS
	悪い 46/196(23.5)	

表 9 広汎性発達障害が強く疑われる PARS ピーク時評定スコア(5 点以上/5 点未満)に影響する要因(母親の妊娠前の状況)

項目(変数)	PARS 5 点以上/対象数	オッズ比	95%信頼区間	p 値 (多重ロジスティックモデル)
母親が最も長く生活していた県				
東～北	131/731	1.00	-	0.75
西～南	29/176	0.93	0.59-1.47	
化学物質を扱う仕事				
していなかった	152/852	1.00	-	0.91
していた	10/58	0.96	0.47-1.94	
母親の魚摂取頻度				
週に 2 回未満	50/260	1.00	-	0.53
週に 2 回以上	113/650	0.89	0.61-1.29	
喫煙				
なし	108/628	1.00	-	0.50
あり	54/283	1.13	0.79-1.63	

注 1) 不明を除く

注 2) 性、調査時年齢で調整