

# 概 要

自治医科大学 医学部 環境予防医学講座

香山不二雄

## 1. 研究目的

我が国の平均的な鉛及びヒ素の曝露量は低い。しかし、上水道に残存する鉛管や地域限定的に土壤中鉛の高い地域がある。また、ホンダワラ科の海藻の多食者や井戸水および米からのヒ素経口曝露の高い事例が散見される。鉛及びヒ素曝露は胎児、小児がハイリスク集団であり、現時点での生体負荷量とその曝露源を確認し、健康影響および生体影響の可能性の有無について調査することを目的とする。

### 【貢献】

血中鉛濃度 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以下では、小児の IQ 低下との相関は明らかでないが、出生前後における低濃度の鉛曝露による小児の IQ の低下が危惧されており、JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 : FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives)、EFSA (欧州食品安全機関 : European Food Safety Authority) などで耐容摂取量の再評価が予定されている。胎児期および幼児期の無機ヒ素曝露の影響評価のためのバイオマーカーの検索が喫緊の課題である。さらに、食生活や曝露経路およびヒ素の化学型分布が欧米とは大きく異なるため、我が国の曝露実態と影響評価が必要である。

## 2. 研究方法

### 【調査地域の条件】

国内で鉛及びヒ素の曝露の高い可能性のある地域で、調査の実施可能性から、旭川市を選んだ。すなわち 有鉛ガソリン使用時に大気の停滞や沈降が多い盆地であり、その盆地内で農業が営まれ、その卵、野菜類など農業産品を食している集団が居る。ヒ素の高い可能性のある温泉水の流れている田圃がある。

胎児期曝露の評価のために臍帯血を集めてきた環境省エコチル調査の経験がある。以前の 3 歳児の血中鉛調査で神奈川県より旭川市の方が高かった。大雪山系の火山性土壌である。家屋の気密性が高く、室内で過ごす時間が長

く、室内ダスト吸入および経口摂取による鉛曝露の影響が高い可能性がある。また、農村地帯が広がる対照地区として、エコチル調査のパイロット調査を実施している自治医大のある栃木県下野市近郊を選んだ。さらに、これまでに共同研究の実績があるアガカーン大学医学部地域医療学講座 Zafar Fatmi 准教授とのパキスタンにおける調査地域（カラチ市及びインダス川流域のハイルプル地区ガンバット町）を、鉛及びヒ素曝露の陽性対照群として選んだ。因みに、パキスタンでは有鉛ガソリンや化粧品として硫化鉛を多く含むスルマがいまだに使用されているため鉛汚染ひどいとされており、また、インダス川流域では地下水のヒ素汚染が深刻であるとの報告がある。

#### 【実施計画】

調査地域で妊婦をリクルートし、出生児及びその兄姉（12～42 月齢）を被験者とする。25～27 年度に旭川市では吉田貴彦が、下野市では香山不二雄が、パキスタンのカラチ市およびハイルプル地区ガンバット町では Zafar Fatmi が、それぞれ被験者を募る。妊娠後期の時期に、リクルートした妊婦（母親）の家庭から、母親及び出生児の兄姉（小児）の 3 日分の陰膳、井戸水または上水道の飲料水、約 2 週間分のハウスダストなどを収集する。これらの鉛及びヒ素濃度を測定し、その耐容摂取量を算出し、鉛及びヒ素の曝露を評価する。生体負荷量としては、生体試料（母親末梢血、臍帯血、小児末梢血など）中の鉛及び総ヒ素濃度を測定する。健康影響に関しては、ヒ素曝露の高いパキスタンのハイルプル地区ガンバット町から収集する生体試料との差を解析する。また、平成 25、26 年度に、各地域（旭川、下野、カラチ、ガンバット）の試料を利用して、野原による解析遺伝子の候補検索、平成 27 年度に影響のバイオマーカーと推定される遺伝子発現及びエピジェネティック変異解析を実施する。

### 3．進捗状況及び見込まれる研究結果（達成度）

#### 【調査地域】

鉛及びヒ素の曝露が比較的高い旭川市を選び、その対照地区として栃木県下野市を選んだ。さらに、陽性対照群として、大気汚染や食品汚染からの鉛曝露の高い地域であるパキスタンのカラチ市を、汚染された地下水からのヒ素曝露が高い地域であるインダス川流域のハイルプル地区ガンバット町を調査地域として選んだ。

## 【実施計画】

調査地域で妊婦をリクルートし、出生児及びその兄姉（12～42 月齢）を被験者とした。25～27 年度に、旭川地域では吉田貴彦が、下野地域では香山不二雄が、パキスタンでは Zafar Fatmi が、それぞれ被験者を募った。それぞれの被験者から陰膳（3 日分）、飲料水、ハウスダスト（2 週間分）などを回収した。回収試料中の鉛及びヒ素濃度を測定し、その耐容摂取量を算出することで、陰膳等からの曝露量を明らかにした。また、被験者の血液、尿、爪等の生体試料を回収し、血中の鉛及び総ヒ素濃度を測定して生体負荷量を算出した。健康影響に関しては、現在調査中である。

## 【結果と考察】

平成 27 年度までに、下野地域では、自治医科大学附属病院産科、木村クリニック、樹レディースクリニック、和田マタニティクリニック、やまなかレディースクリニック、池羽レディースクリニック、こいけレディースクリニックにて妊婦のリクルートを実施し、合計 86 家族のリクルートに成功して陰膳等試料を回収した。旭川地域では、マンパワー不足と産科クリニックとの距離、少ない出産数など、リクルートがうまく進んでいなかった。そのため、妊婦（母親）と出生児兄姉（小児）が同一家族でなくともリクルート可とした。最終的に、母親 15 名、小児が 17 名のリクルートに成功し、陰膳等試料を回収することができた。パキスタンの調査では、研究代表者の香山がカラチ市のアガカーン大学に行き、試料の回収・調整等の指導を行った。Zafar Fatmi が陰膳およびハウスダスト等の収集を担当した。カラチ地域で 66 家族、ガンバット地域で 44 家族のリクルート並びに試料の回収に成功した。また、回収した陰膳等試料は、分析のために香山もしくは Fatmi が日本へ搬入した。

陰膳中の鉛及び総ヒ素、無機ヒ素濃度は、日本食品分析センターにて測定した。また、ハウスダスト中の鉛濃度は、栃木県産業技術センターにて測定した。さらに、飲料水中の鉛及び総ヒ素濃度、並びに、血中鉛及び総ヒ素濃度は国立環境研究所において測定した。

日本における陰膳からの鉛摂取量（幾何平均値、以降全て）は、母親で 0.98  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 2.70  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  と母親に比較して小児の方が多かった。ハウスダストからの推定鉛摂取量は、母親で 0.17  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 0.70  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。これらの結果から、日本における母親と小児の陰

膳とハウスダスト両方からの鉛摂取量は、2011年にJECFAにより撤回された鉛の旧耐用摂取量（PTWI：25 µg/kgBW/week）よりもかなり低いことが明らかになった。

一方、パキスタンにおける陰膳からの鉛摂取量は、母親で8.12 µg/kgBW/week、小児で18.29 µg/kgBW/weekであった。これは、母親の陰膳からの鉛摂取量が日本の約8倍、小児の陰膳からの鉛摂取量が約7倍多い量である。さらに、パキスタンにおける母親と小児の陰膳からの鉛摂取量は、鉛の旧PTWIを超える母親が5%、小児が30%みられ、パキスタンにおける食品の鉛汚染が大きな問題であることが明らかとなった。

日本の母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度は、それぞれ0.67 µg/dL、0.81 µg/dL、1.19 µg/dLと国際的な値と比較して、非常に低い範囲内であった。一方、パキスタンの母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度は、それぞれ8.87 µg/dL、7.01 µg/dL、15.28 µg/dLと日本と比較して非常に高い値であった。

パキスタンの血中鉛濃度は、カラチの場合に非常に高く、母親で14.52 µg/dL、臍帯血で12.52 µg/dL、小児で20.17 µg/dLであった。また、ガンバットの場合でも、母親で4.01 µg/dL、臍帯血で2.83 µg/dL、小児で10.84 µg/dLであり、カラチよりは低いですが、日本と比較すると高い値であった。これまでに、血中鉛濃度が10 µg/dL以下でも、小児の神経行動発達に異常が見られることが報告されている。カラチの小児血中鉛濃度は、その約2倍（最大で約5倍）の血中鉛濃度であり、カラチにおける鉛曝露は健康障害に危惧すべきレベルであることが示唆された。

日本の陰膳からの総ヒ素の摂取量は、母親で6.15 µg/kgBW/week、小児で16.68 µg/kgBW/weekであった。無機ヒ素の摂取量は、母親で1.45 µg/kgBW/week、小児で4.28 µg/kgBW/weekであった。特に、陰膳中のヒジキの有無による無機ヒ素の摂取量は、母親ヒジキ無し1.22 µg/kgBW/week、母親ヒジキ有り2.71 µg/kgBW/week、小児ヒジキ無し3.90 µg/kgBW/week、小児ヒジキ有り7.59 µg/kgBW/weekであった。この結果から、陰膳中にヒジキが含まれると母親と小児で共に無機ヒ素摂取量が約2倍高くなることが分かった。さらに、無機ヒ素の旧PTWI（15 µg/kgBW/week）を超過していた小児（1名）の陰膳中にも、3日間の食事全てにヒジキが含まれていたことが確認された。

一方、パキスタンの陰膳からの総ヒ素の摂取量は、母親で 2.08  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 4.46  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。また、無機ヒ素の摂取量は、母親で 1.49  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 5.81  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。カラチおよびガンバットの母親および小児の陰膳からの無機ヒ素の摂取量は、カラチに比較してガンバットの方が母親と小児共に摂取量が多い傾向が見られた。さらに、無機ヒ素の旧 PTWI を超過していた母親 1 名と小児 13 名は、すべてガンバットの被験者であった。カラチおよびガンバットの飲料水中総ヒ素濃度は、カラチ 1.25  $\mu\text{g}/\text{L}$ 、ガンバット 3.03  $\mu\text{g}/\text{L}$  であり、それどころか、ガンバットの飲料水には WHO の飲料水の暫定ガイドライン値 0.01  $\text{mg}/\text{L}$  (10  $\mu\text{g}/\text{L}$ ) 超えるものが 13 試料も含まれていた。これらのことから、ガンバットにおける陰膳からの無機ヒ素摂取は、井戸水に由来することが示唆され、井戸水が無機ヒ素の主要な曝露源であることが推定された。

日本の陰膳では、海産物の摂取量が多いために総ヒ素の摂取量が高くなり、総ヒ素に対する無機ヒ素の割合は 3 割と少なかった。一方、パキスタンの陰膳では、無機ヒ素を含む井戸水からの曝露が主な経路になるため、無機ヒ素の割合が 7~8 割と高い割合を示した。

影響評価については、現在、血中および尿中 8-OHdG 濃度、他の影響指標の検索は、別の研究予算を獲得して実施する予定である。また、エピゲノムへの影響については、現在解析を進めている。日本 105 名、パキスタン 70 名の 12~42 月齢の被験者小児に、Bayley III 発達調査を実施したが、現在、交絡因子を含め、解析途中である。

#### 【結果の総括】

日本の鉛曝露は十分に低く、陰膳とハウスダストに由来する鉛摂取量も十分に低いことが明らかとなった。ヒ素曝露については、総ヒ素が魚介類、海藻の摂取量に由来するためパキスタンに比べ高いが、無機ヒ素は FAO/WHO JECFA の旧耐用摂取量に比べて十分に低かった。しかしながら、陰膳にヒジキが含まれると、それに由来する無機ヒ素摂取量が増加するため、ヒジキが日本における無機ヒ素の曝露源となりうることを示された。

パキスタンでは、カラチの高鉛曝露の家族において、陰膳由来の鉛摂取量が多く、旧耐用摂取量を超えている家族も多数確認され、食品が鉛の主要な曝露源であることが示された。ヒ素曝露に関しては、ガンバットの様な特定地域の

地下水汚染が酷く、それが陰膳と飲料水を通して無機ヒ素の曝露源となっていることが示された。

鉛及びヒ素などの食品汚染物質の実態調査ならびにその健康影響に関する研究

( 課題番号 : H25-食品-一般-006 )

自治医科大学 医学部 環境予防医学講座

香山不二雄

## 1 . 背景

国際比較では、我が国の平均的な鉛及びヒ素の曝露量は低い。しかし、上水道に敷設された鉛管が残存することや、土壌中鉛濃度の高い地域の問題がある。また、日本はヒジキなどのホンダワラ科海藻中の高い無機ヒ素を摂取している状況や、井戸水及び米中の無機ヒ素の高い報告例がある。鉛及びヒ素は胎盤を通過するため、また鉛の消化管吸収率が小児期に特に高いため、胎児及び小児が当該物質曝露による健康影響のハイリスク集団である。

10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  以下の血中鉛濃度と小児の IQ 低下との相関は、これまでの調査では明らかにされていない。しかし、出生前後の低濃度鉛曝露により将来、小児の IQ が低下することが危惧され、FAO/WHO 合同食品添加物専門会議 ( JECFA )、European Food Safety Authority ( EFSA ) など耐容摂取量の再評価が予定されている。我が国の内閣府食品安全委員会でも、鉛及びヒ素の耐容摂取量に関する審議が予定されており、再評価と新たな耐容摂取量の設定ために、評価に資する疫学調査が必要である。

胎児期及び幼児期における低濃度の鉛及び無機ヒ素曝露の影響評価の可能なバイオマーカーの検索が喫緊の課題である。さらに、食生活や当該物質の曝露経路及びヒ素の化学型分布が欧米とは大きく異なるため、我が国の曝露実態調査とその影響評価とが必要である。

当研究計画では、当該物質の曝露の高いパキスタンの生体試料を用いて、各組織における遺伝子やマイクロ RNA ( miRNA ) の発現制御に関わる DNA メチル化などのエピジェネティック変異パターンの解析および発現解析を行い、鉛及びヒ素曝露がエピゲノムと遺伝子発現に与える影響について調べる。また、日本における低濃度曝露群でも同様のエピジェネティック変異が起こるか否かを確認することにより、鉛及びヒ素の耐容摂取量を低減させるべきかどうか、判断する知見となり得る。

## 2. 目的

- 1) 母親（妊婦）胎児及びその兄姉（小児）の鉛及びヒ素曝露を把握する目的で、飲料水・陰膳を収集し、鉛及びヒ素濃度を測定し、経口曝露量を評価する。また、室内のハウスダスト中鉛濃度を測定して合わせて算定する。
- 2) 末梢・臍帯血、毛髪、爪、尿中の鉛及びヒ素濃度を測定することにより、当該物質への生体負荷量を求める。
- 3) 調査地域は、国内では鉛及びヒ素曝露が高い可能性のある旭川市、及び低いと想定される下野市近郊とする。パキスタンでは、鉛曝露の高いカラチ市、及びヒ素曝露が高いインダス川流域近郊とする。
- 4) 鉛及びヒ素の異なる曝露レベルの集団の臍帯血、胎盤、及び小児末梢血の遺伝子発現及びエピジェネティック変異について解析し、当該物質曝露との相関を検討する。

## 3. 研究方法

- 1) 対象地域及び対象者
  - ・ 低濃度の鉛及びヒ素曝露でも健康影響が危惧される胎児、小児を調査対象とする。母親（妊婦）血液中当該物質を測定することで、胎内曝露量を推定し、臍帯血で出生時の胎児の曝露量を評価する。また、小児血液中の当該物質濃度から小児の曝露量を評価する。
  - ・ 3歳児の血中鉛濃度が神奈川県に比べ旭川市で高いことを旭川医科大学吉田貴彦らは報告しており、日本の高濃度鉛曝露群として旭川市を、対照群として研究責任者の所属がある下野市近郊を調査地域とした。
  - ・ パキスタンのインダス川流域ハイルプル地区ガンバット町では、地下水中ヒ素濃度が高く、飲料水及び食品からのヒ素曝露が高いことが想定される。
  - ・ パキスタンの女性は新生児期から硫化鉛を含む化粧品のスルマをアイシャドーの様に使用しており、スルマの使用による意図しない新生児による鉛の経口摂取の可能性がある。また、カラチ市内では、依然として一部の自動車では有鉛ガソリンが使用されているので、鉛曝露の高い環境にある。



- ・ 下野市近郊の被験者は、胎児の他に 12～42 月齢の小児がいる妊婦を選び、かつ自治医科大学附属病院産科、木村クリニック、樹レディースクリニック、和田マタニティクリニック、やまなかレディースクリニック、池羽レディースクリニック、こいけレディースクリニックのいずれかを受診し出産する予定である妊婦とする。ただし、本人に同意がとれる 20 歳以上の妊娠女性に限る。
- ・ 旭川市近郊では、旭川医科大学の共同研究者が、エコチル調査のリクルートが終わる平成 26 年 3 月までは小児科医院で、それ以降は小児科、産科医院、附属病院産科にて、同様の条件でリクルートを行う。
- ・ パキスタンでは、アガカーン大学医学部地域医療学の共同研究者により、カラチ市内およびハイルプル地区ガンバット町近郊の産科施設で、同様の条件の妊婦をリクルートする。

> 【添付書類 1】計画書

< 対象地域略記 (英表記) >

- ✓ 旭川 (Asahikawa): 日本国 北海道 旭川市
- ✓ 下野 (Shimotsuke): 日本国 栃木県 下野市および近郊市町村
- ✓ 日本 (Japan): 旭川と下野の両地域
- ✓ カラチ (Karachi): パキスタン・イスラム共和国 シンド州 カラチ市 (Islamic Republic of Pakistan / Sindh province / Karachi)
- ✓ ガンバット (Gambat): パキスタン・イスラム共和国 シンド州 ハイルプル地区 ガンバット町 (Islamic Republic of Pakistan / Sindh province / Khairpur District / Gambat)
- ✓ パキスタン (Pakistan): カラチとガンバットの両地域

2) リクルート

- ・ 対象地域から対象者である 母親 (妊婦)、 出生児、 小児 (出生児兄弟のうち一人) の計 3 名を被験者としてリクルートする。
- ・ 3 年間の調査期間中に旭川 20 組、下野 80 組、カラチ 50 組、ハイルプル 50 組の家族の被験者、計 200 組 600 名を被験者としてリクルートする。なお、環境省エコチル調査の対象者はリクルートから除外する。

- > 【添付書類 2】 説明文書
- > 【添付文書 3】 同意書
- > 【添付文書 4】 同意撤回書

3) 試料の予定数および種類・量・測定項目

国	地域	予定数
日本	下野	80 組
	旭川	20 組
パキスタン	カラチ	50 組
	ガンバット	50 組

種類	量	測定項目
母親末梢血	5 ml	鉛、ヒ素、DNA/RNA 解析、葉酸
臍帯血	20 ml	鉛、ヒ素、DNA/RNA 解析、葉酸
小児末梢血	5 ml	鉛、ヒ素、DNA/RNA 解析、 アレルギー検査
胎盤	20 g	DNA/RNA 解析
母親頭髮	100 本	鉛、ヒ素
母親爪	少量	鉛、ヒ素
母親尿	20 ml	鉛、ヒ素
小児頭髮	100 本	鉛、ヒ素
小児爪	少量	鉛、ヒ素
小児尿	20 ml	鉛、ヒ素
母親陰膳	3 日間	鉛、ヒ素
小児陰膳	3 日間	鉛、ヒ素
飲料水	20 ml	鉛、ヒ素
ハウスダスト	14 日間	鉛
吸入性粉じん	24 時間	鉛

#### 4) 曝露評価

- ・ 鉛及びヒ素の曝露量評価は、研究者がクリニックに赴くか、妊婦の家庭を訪問して、飲料水、陰膳、掃除機によるハウスダストの収集などの実施方法を説明する。
- ・ 井戸水または上水道中の鉛及びヒ素濃度、母親および小児の3日間陰膳食品中の鉛及びヒ素濃度を調べ、当該物質への経口曝露量を求め、国際基準との比較を行う。
- ・ 掃除機により収集されたハウスダスト中の鉛濃度を測定し、経口曝露として合わせて評価する。
- ・ 気中鉛濃度の高いパキスタンでは、地上50cmでローボリューム・エアサンプラーを用いて24時間室内大気中吸入性粉じんを収集し、その鉛濃度を測定して、小児の吸入曝露量として評価する。

#### 5) 鉛曝露源解析

- ・ 鉛同位体比分析により、鉛曝露源の解析を行う。
- ・ 試験方法は、USEPA (2012)の「Standard Operating Procedure for an In Vitro Bioaccessibility Assay for Lead in Soil」を参考に、擬似消化液による可給態鉛の溶出を行い、これを国立環境研究所にて誘導結合プラズマ質量分析計 (ICP-MS) を用いて分析する。

#### 6) 生体負荷量評価

- ・ とちぎ子ども医療センターにて、医師により母親、小児(兄弟)から5mlの採血及び20mlの採尿を実施する。母親および小児の爪少量は各家庭で採取し、郵送していただき入手する。また、出産時に臍帯血を採取する。さらに、パキスタンにおいては母親および小児の毛髪100本を頭皮に近いところで切断し採取する。
- ・ 母親と小児の血液、毛髪、爪、尿、臍帯血中の鉛及びヒ素濃度を測定して、生体負荷量を調べる。
- ・ 遺伝子のエピジェネティック変異に影響を与える生体内葉酸レベルを、母親の血中葉酸濃度と臍帯血中葉酸濃度を測ることにより評価する。

## 7) 鉛及びヒ素濃度測定

- 鉛及びヒ素の濃度測定は、下記の3施設において所定の方法に従い、機器分析を実施する。

施設名	対象試料	元素	装置
日本食品分析センター	陰膳	鉛 総ヒ素 無機ヒ素	ICP-MS または HPLC-ICP-MS
栃木県産業技術センター	ハウスダスト	鉛	EDXRF
国立環境研究所	飲料水 血液	鉛 総ヒ素	ICP-MS

## 8) 健康影響

- 鉛及びヒ素への曝露が発達中の胎児・小児に与える影響のバイオマーカーとして、これまでに発現変化の報告例がある遺伝子やマイクロRNA (miRNA) に加え、新生児期の神経発達、呼吸器発達に関わる遺伝子や発がんに関わる遺伝子などについて、その発現を制御するDNAメチル化などのエピジェネティック変異の解析を実施し、日本国内の低曝露群とパキスタンの高曝露群の比較を行う。
- さらに詳細なエピジェネティック変異の解析が必要な場合は、匿名化された代表的な試料を用いて、マイクロアレイや大規模シーケンスなどを利用したゲノムワイドなエピゲノム解析を外部分析機関にて行う。
- 発がん関連遺伝子群の変異と鉛及びヒ素曝露との関連性を検討するために、臍帯血DNA、胎盤DNAおよび母体末梢血DNAを用いて、母子間での遺伝子多型やエピジェネティック変異を解析する。
- 鉛及びヒ素への曝露によって発現制御領域に遺伝子多型やエピジェネティック変異が生じている遺伝子やmiRNAが発見された場合、代表的なサンプルを用いてRT-PCR、real time PCR、マイクロアレイなどによる遺伝子発現解析を行い、遺伝子多型の出現やエピジェネティック変異が遺伝子発現に与える影響について検討する。

- ・ 被験者家族の 12～42 月齢の小児の精神運動発達調査として、Bayley Scales of Toddler and Infant development, 3rd Edition (Bayely-III 発達検査) を実施し、鉛やヒ素への曝露の影響を評価する。

#### 9) 生活習慣調査

- ・ 母親の既往歴、喫煙やアルコール摂取、食習慣、家庭環境や妊娠経過などに関する生活習慣および小児の生活習慣に関して、質問票および調査票を用いて調査する。

> 【添付文書 5】質問票

#### 10) アレルギー検査

- ・ 小児の血清中特異的 IgE (食物アレルギー; 卵白、牛乳、小麦、米など。室内アレルギー; ハウスダスト、コナヒョウヒダニ、ヤケヒョウヒダニなど。屋外アレルギー; スギ花粉、シラカバ花粉、ブタクサなど) について調べて、鉛及びヒ素曝露等の環境要因と関連性を検討する。

#### 11) 精神運動発達調査

- ・ 小児(兄弟)の精神身体発達の評価指標として、日本およびパキスタンでは、Bayley 乳幼児発達調査第三版(以下 Bayley-III) を実施して、曝露レベルとの関連性を検討する。

#### 12) 被験者への謝礼

- ・ 調査協力への謝礼は、母と小児の陰膳収集費用の補償および交通費として、2 万円を支払う。
- ・ 調査結果の報告をすることを、研究に協力して頂くためのインセンティブとする。すなわち、陰膳中、生体試料中、ハウスダスト中の鉛濃度、臍帯血中葉酸濃度、小児の血清中特異的 IgE 抗体価を調べ、簡単な解説を付けて郵送で報告する。
- ・ Bayley-III を受けた場合は、郵送で検査結果を報告し、発達に問題があった場合は、電話で報告するとともに、自治医大とちぎ子ども医療センター外来に紹介する。

### 13) 個人情報の保護の方法

- ・ 試料等は、本学の個人情報管理者に依頼して連結可能匿名化したうえで、研究に使用する。
- ・ データは、研究責任者が環境予防医学においてそれぞれパスワードを設定したファイルに記録し、CD に保存して、鍵の掛かるキャビネットに保管する。
- ・ 同意書も同様に鍵の掛かるキャビネットに保管する。
- ・ 匿名化された DNA 等の試料は、フリーザーに施錠して保管する。

### 14) 遺伝情報の開示に関する考え方

- ・ 遺伝情報の解析結果は、個人が特定されないように学術論文に開示する。個人の遺伝子解析結果は開示しない。
- ・ 鉛及びヒ素の異なる曝露レベル集団として、あるいは地域ごとの集団として、鉛及びヒ素の胎児期曝露と遺伝子のエピゲノム変異との関係を解析した結果は、提供者に分かり易く解説したニュースレターを郵送することで報告する。

### 15) 遺伝情報の安全管理の方法

- ・ 環境予防医学教室の常時施錠されている疫学資料保存室を兼ねるサーバー室内のサーバーに、遺伝情報は保存する。解析を行う際には、本学の個人情報管理者が連結可能匿名化したファイルのみを各自のコンピュータに複写して使用する。
- ・ 学内ネットワークシステムへの接続は、ソフトウェア・アップグレードなどの時に限り、極力ネットワークに繋がずに運用する。
- ・ 遺伝情報の安全管理は、遺伝情報の安全管理措置を定める手順の策定、事故等への対処法、研究者への遺伝情報の取り扱いに関する教育・指導方法、入退室管理の実施、盗難等の防止策等は大学の規程に則って行う。

16) 倫理審査委員会の承認

・ 研究計画書の遺伝子解析倫理審査

- 自治医科大学 平成 26 年 1 月 17 日承認 (第遺 13-38 号)
- 旭川医科大学 平成 26 年 1 月 27 日承認 (1660)
- 国立環境研究所 平成 26 年 2 月 26 日承認 (2013-9R)
- アガカーン大学 平成 26 年 3 月 17 日承認 (2196-chs-erc-14)

> 【添付文書 6】アガカーン大学倫理審査申請書

> 【添付文書 7】アガカーン大学との契約書

#### 4. 調査結果と考察

##### 4.1. 試料回収および分析

本調査において、日本の下野/旭川とパキスタンのカラチ/ガンバットの各地域より回収した試料の種類と数を表1に、これらのうち分析済みの試料の種類と数を表2に示した。

表1 本調査において回収した試料の種類と数

	日本			パキスタン		
	下野	旭川	計	カラチ	ガンバット	計
母親末梢血	89	16	105	100	74	174
臍帯血	81	13	94	100	72	172
小児末梢血	89	17	106	52	40	92
胎盤	85	16	101	103	61	164
母親頭髪	未回収			103	81	184
母親爪	87	16	103	75	64	139
母親尿	87	17	104	7	9	16
小児爪	87	17	104	64	42	106
小児尿	86	14	100	未回収		
母親陰膳	87	15	102	65	47	112
小児陰膳	88	17	105	65	47	112
飲料水	65	25	90	66	44	110
ハウスダスト	88	17	105	62	0	62
吸入性粉じん	未回収			66	14	80



表 2 分析済み試料の種類と数

	日本			パキスタン		
	下野	旭川	計	カラチ	ガンバット	計
母親末梢血	89	16	105	66	41	107
臍帯血	66	0	66	61	39	100
小児末梢血	89	17	106	52	42	94
胎盤	分析中			分析中		
母親頭髮	未回収			分析中		
母親爪	分析中			分析中		
母親尿	分析中			分析中		
小児爪	分析中			分析中		
小児尿	分析中			未回収		
母親陰膳	87	15	102	65	47	112
小児陰膳	88	17	105	65	47	112
飲料水	65	25	90	66	44	110
ハウスダスト	87	17	104	分析中		
吸入性粉じん	未回収			分析中		

#### 4.2. 鉛曝露について

日本（下野および旭川）の母親および小児の陰膳とハウスダストからの鉛の摂取量を、下野と旭川を合わせた日本を表3に、下野を表4に、旭川を表5にそれぞれ示した。

表3 日本の母親および小児の陰膳とハウスダストからの鉛の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N (GM)	GM	GSD	N (M)	Median	Range	
Mother	Diet	102	0.98	1.88	102	0.89	0.30	7.97
	House-dust	84	0.17	1.72	104	0.13	0.00	0.87
Child	Diet	105	2.70	1.83	105	2.66	0.28	13.64
	House-dust	104	0.70	2.78	104	0.83	0.02	3.82

Mother：母親、Child：小児、Diet：陰膳、House-dust：ハウスダスト、  
N(GM)：データ数（幾何平均値）、GM：幾何平均値、GSD：幾何標準偏差値、  
N(M)：データ数（中央値）、Median：中央値、Range：最小最大範囲

表4 下野の母親および小児の陰膳とハウスダストからの鉛の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N (GM)	GM	GSD	N (M)	Median	Range	
Mother	Diet	87	1.01	1.87	87	0.94	0.32	7.97
	House-dust	82	0.17	1.73	87	0.16	0.00	0.87
Child	Diet	88	2.71	1.86	88	2.67	0.28	13.64
	House-dust	87	0.74	2.56	87	0.85	0.02	3.13

表5 旭川の母親および小児の陰膳とハウスダストからの鉛の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N (GM)	GM	GSD	N (M)	Median	Range	
Mother	Diet	15	0.83	1.92	15	0.75	0.30	3.47
	House-dust	2	0.13	1.05	17	0.00	0.00	0.14
Child	Diet	17	2.61	1.72	17	2.57	0.97	8.56
	House-dust	17	0.54	3.96	17	0.79	0.02	3.82

日本における陰膳からの鉛摂取量(幾何平均値)は、母親で  $0.98 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で  $2.70 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。陰膳からの鉛摂取量は下野と旭川でほぼ同じレベルであり、両地域共に母親に比較して小児の方が多かった。

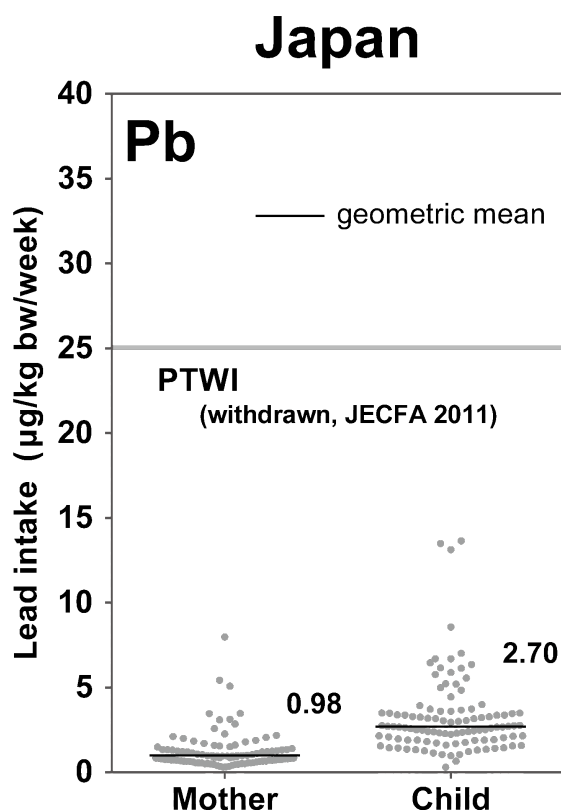


図1 日本の母親および小児の陰膳からの鉛摂取量  
鉛旧耐用摂取量 (PTWI)  $25 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  [JECFA, 2011]

日本の母親および小児の陰膳からの鉛摂取量を分散図(図1)に示した。2011年に JECFA により撤回された鉛の旧耐用摂取量 (PTWI)  $25 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  と比較した結果、母親と小児共に旧 PTWI よりも低いことが明らかになった。

また、陰膳以外にハウスダストによる鉛曝露も考えられるため、ハウスダストからの鉛摂取量を、米国環境保護庁のハウスダスト摂取量の報告値「成人 30 mg/日」と「小児 60 mg/日」をもとに算出した。ハウスダストからの推定鉛摂取量(幾何平均値)は、母親で  $0.17 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で  $0.70 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。ハウスダストからの鉛摂取量も、陰膳と同様に下野と旭川でほぼ同じレベルであり、両地域共に母親に比較して小児の方が多かった。

パキスタン（カラチおよびガンバット）の母親および小児の陰膳からの鉛の摂取量を、カラチとガンバットを合わせたパキスタンを表 6 に、カラチを表 7 に、ガンバットを表 8 にそれぞれ示した。なお、ハウスダストからの鉛摂取量については、現在分析中である。

表 6 パキスタンの母親および小児の陰膳からの鉛の摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N (GM)	GM	GSD	N (M)	Median	Range	
Mother	Diet	103	8.12	1.91	103	8.01	2.01	44.34
Child	Diet	102	18.29	2.19	102	17.14	1.76	171.93

表 7 カラチの母親および小児の陰膳からの鉛の摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N (GM)	GM	GSD	N (M)	Median	Range	
Mother	Diet	63	8.21	1.79	63	8.05	2.61	32.57
Child	Diet	62	15.35	2.13	62	14.66	1.76	111.77

表 8 ガンバットの母親および小児の陰膳からの鉛の摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N (GM)	GM	GSD	N (M)	Median	Range	
Mother	Diet	40	7.99	2.10	40	7.54	2.01	44.34
Child	Diet	40	23.99	2.13	40	20.83	7.59	171.93

パキスタンにおける陰膳からの鉛摂取量（幾何平均値）は、母親で  $8.12 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で  $18.29 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。パキスタンにおける陰膳からの鉛摂取量は、カラチとガンバットでほぼ同じレベルであり、両地域共に母親に比較して小児の方が多かった。母親に比較して小児の方が多いのは、日本の場合と同様の傾向である。

# Pakistan

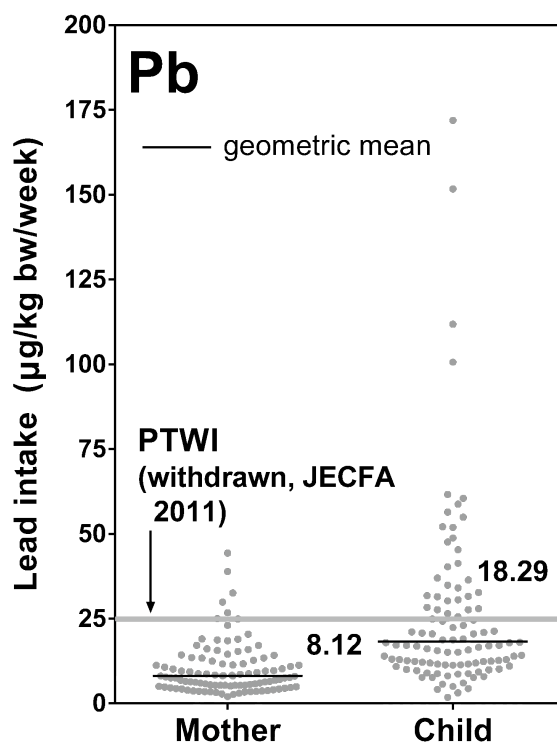


図2 パキスタンの母親および小児の陰膳からの鉛摂取量  
鉛旧 PTWI 25  $\mu\text{g/kgBW/week}$  [JECFA, 2011]

パキスタンの母親および小児の陰膳からの鉛摂取量を分散図(図2)に示した。鉛の旧 PTWI と比較した結果、PTWI を超える母親が約 5%、小児では約 30%に認められた。本結果より、パキスタンにおける食品の鉛汚染が大きな問題であることが明らかとなった。

次に、日本およびパキスタンの陰膳およびハウスダストからの鉛摂取量を図3に示した。母親の陰膳からの鉛摂取量は、パキスタンが8.12  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  と、日本の0.98  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  に比べて約8倍多い量であった。また、小児の陰膳からの鉛摂取量は、パキスタンが18.29  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  と、日本2.70  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  に比べてこちらも約7倍多い量であった。

さらに、ハウスダストからの鉛摂取量は、陰膳からの摂取量と比較して、母親で14%、小児で21%にあたり、小児の鉛曝露に対するハウスダストの寄与率が高いことが示された。なお、パキスタンのハウスダストの測定がまだ完了していないが、同様の傾向であると推定している。

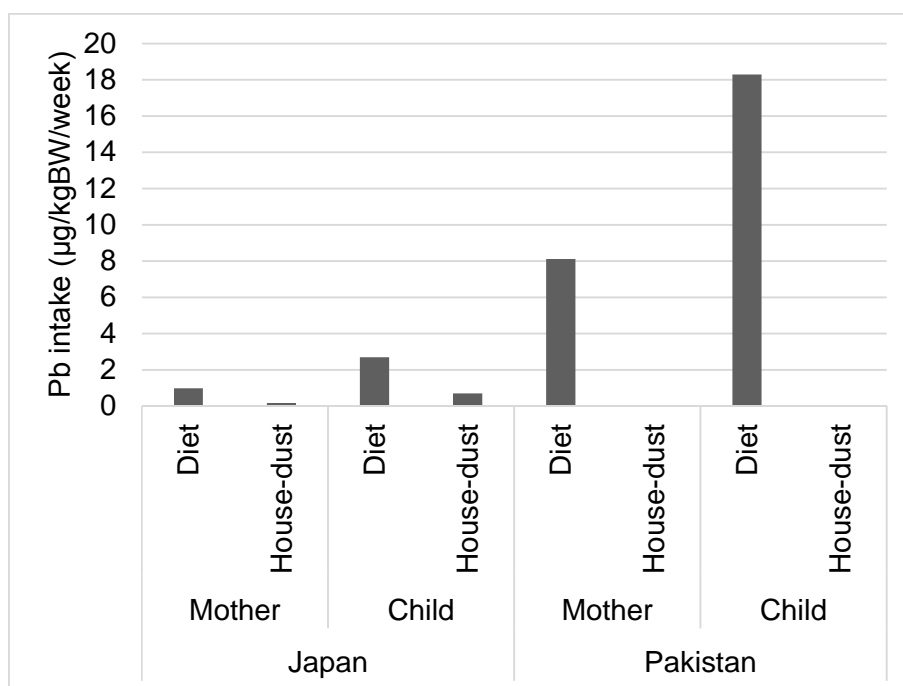


図3 日本およびパキスタンの陰膳およびハウスダストからの鉛摂取量

Pb intake : 鉛摂取量、Diet : 陰膳、House-dust : ハウスダスト、

Mother : 母親ハウスダスト、Child : 小児、

Japan : 日本、Pakistan : パキスタン

注) パキスタンのハウスダストは分析中

日本とパキスタンの母親末梢血、臍帯血および小児末梢血の血中鉛濃度を表 9 と図 4 に示した。

日本の母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度（幾何平均値）は、それぞれ 0.67  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、0.81  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、1.19  $\mu\text{g}/\text{dL}$  と他国での調査報告の値と比較して、非常に低い範囲内であった。

一方、パキスタンの母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度（幾何平均値）は、それぞれ 8.87  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、7.01  $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、15.28  $\mu\text{g}/\text{dL}$  と日本と比較して非常に高い値であった。

表 9 日本とパキスタンの血中鉛濃度 ( $\mu\text{g}/\text{dL}$ )

		N	GM	Median
Japan	Mother	105	0.67	0.64
	Cord	66	0.81	0.73
	Child	106	1.19	1.19
Pakistan	Mother	107	8.87	9.83
	Cord	100	7.01	8.79
	Child	94	15.28	15.93

Japan : 日本、Pakistan : パキスタン、  
 Mother : 母親末梢血、Cord : 臍帯血、Child : 小児末梢血、  
 N : データ数、GM : 幾何平均値、Median : 中央値

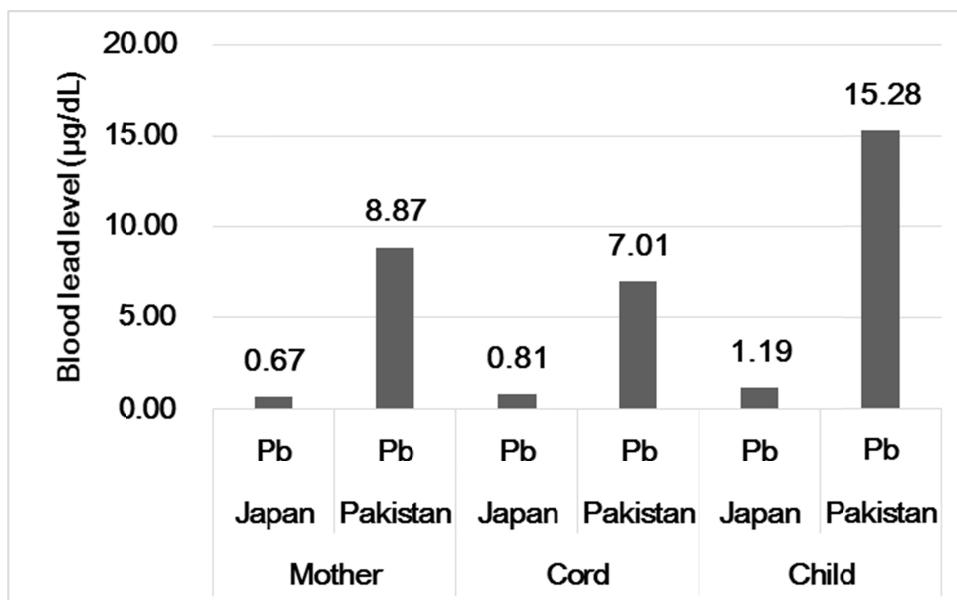


図 4 日本とパキスタンの血中鉛濃度

パキスタンの母親末梢血、臍帯血および小児末梢血の血中鉛濃度を、カラチとガンバットに分けて表 10 と図 5 に示した。

表 10 カラチとガンバットの血中鉛濃度 (  $\mu\text{g}/\text{dL}$  )

		N	GM	Median
Karachi	Mother	66	14.52	14.79
	Cord	61	12.52	12.69
	Child	52	20.17	20.11
Gambat	Mother	41	4.01	3.90
	Cord	39	2.83	2.96
	Child	42	10.84	10.52

Karachi : カラチ、Gambat : ガンバット

パキスタンの血中鉛濃度は、カラチの場合に非常に高く、その幾何平均値は、母親で  $14.52 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、臍帯血で  $12.52 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、小児で  $20.17 \mu\text{g}/\text{dL}$  であった。また、ガンバットの場合でも、母親で  $4.01 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、臍帯血で  $2.83 \mu\text{g}/\text{dL}$ 、小児で  $10.84 \mu\text{g}/\text{dL}$  とカラチよりは低いが、日本に比較すると高い値であった。

これまでの Surveillance for Elevated Blood Lead Levels Among Children United States, 1997-2001 ( <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss5210a1.htm> ) によると、血中鉛濃度が  $10 \mu\text{g}/\text{dL}$  以下でも、小児の神経行動発達に異常が見られることが報告されており、カラチの小児血中鉛濃度は、その幾何平均値で約 2 倍、最大では約  $50 \mu\text{g}/\text{dL}$  と約 5 倍の血中鉛濃度であった。このため、健康障害に危惧すべきレベルであることが示唆された。



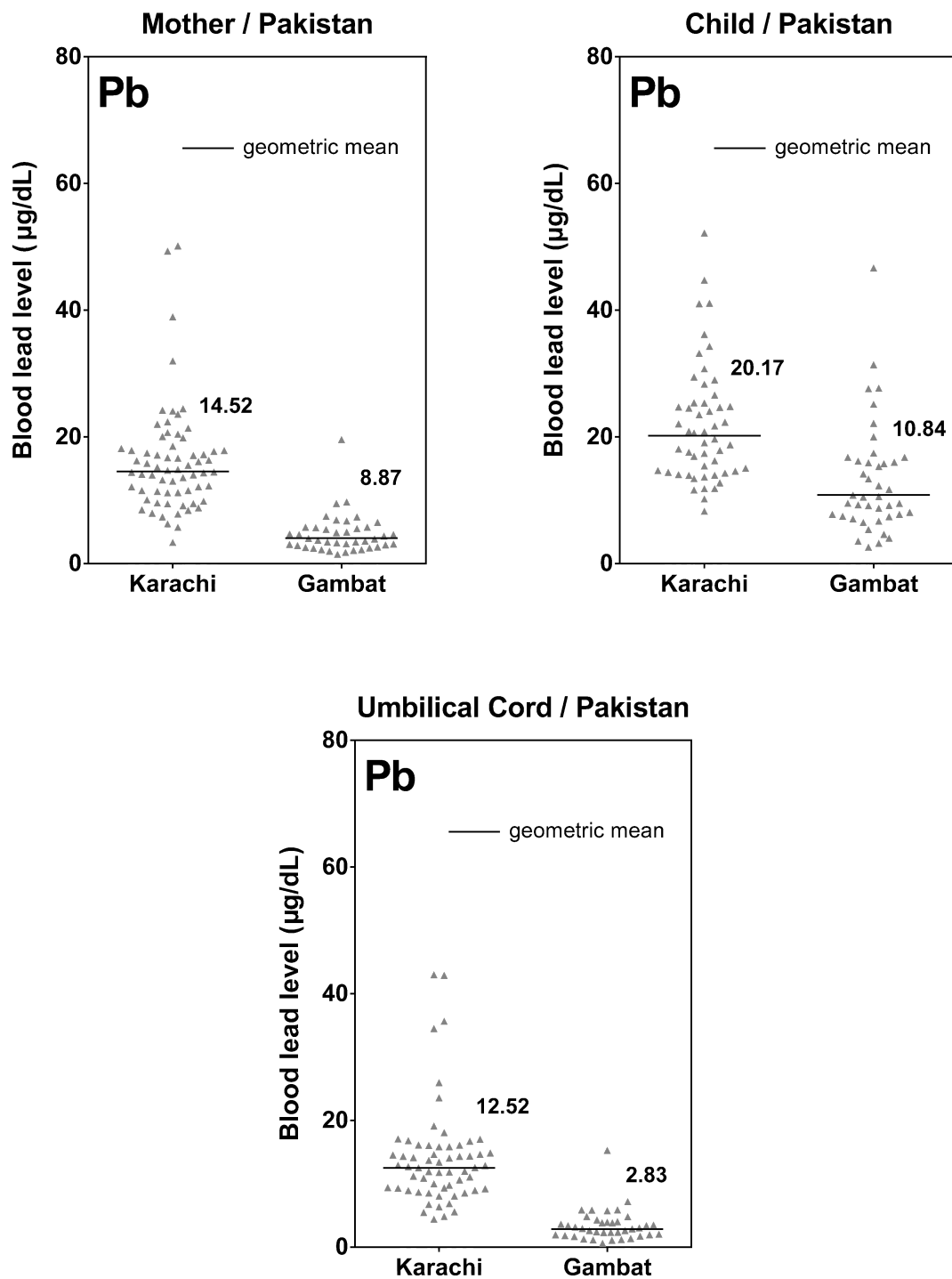


図5 カラチとガンバットの血中鉛濃度  
 上左：母親末梢血、上右：小児末梢血、下：臍帯血

#### 4.3. ヒ素曝露について

日本（下野および旭川）の母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の摂取量を、下野と旭川を合わせた日本を表 11 に、下野を表 12 に、旭川を表 13 にそれぞれ示した。

表 11 日本の母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N	GM	GSD	Median	Range	
Mother	tAs	102	6.15	2.16	6.4	1.03	73.8
	iAs	102	1.45	1.77	1.38	0.47	6.75
Child	tAs	105	16.68	1.86	17.17	3.68	57.39
	iAs	105	4.28	1.6	4.11	1.54	20.42

Mother : 母親、Child : 小児、tAs : 総ヒ素、iAs : 無機ヒ素、  
N: データ数、GM: 幾何平均値、GSD: 幾何標準偏差値、  
Median : 中央値、Range : 最小最大範囲

表 12 下野の母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N	GM	GSD	Median	Range	
Mother	tAs	87	5.96	2.13	6.60	1.03	45.23
	iAs	87	1.49	1.76	1.49	0.47	6.75
Child	tAs	88	16.23	1.89	17.08	3.68	57.39
	iAs	88	4.38	1.60	4.30	1.54	20.42

表 13 旭川の母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N	GM	GSD	Median	Range	
Mother	tAs	15	7.41	2.35	6.36	1.58	73.80
	iAs	15	1.23	1.82	1.10	0.63	4.93
Child	tAs	17	19.25	1.69	18.60	10.26	57.12
	iAs	17	3.79	1.59	3.71	1.75	7.56

日本の陰膳からの総ヒ素の摂取量は、母親で幾何平均 6.15  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 16.68  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。日本における総ヒ素摂取量は、魚介類や海藻などの海産物を頻繁に摂取する食習慣から高いことが知られており、アルセノベタインやアルセノコリンなどの有機ヒ素化合物が主体であると推定される。また、陰膳からの無機ヒ素の摂取量は、母親で幾何平均 1.45  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で 4.28  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。

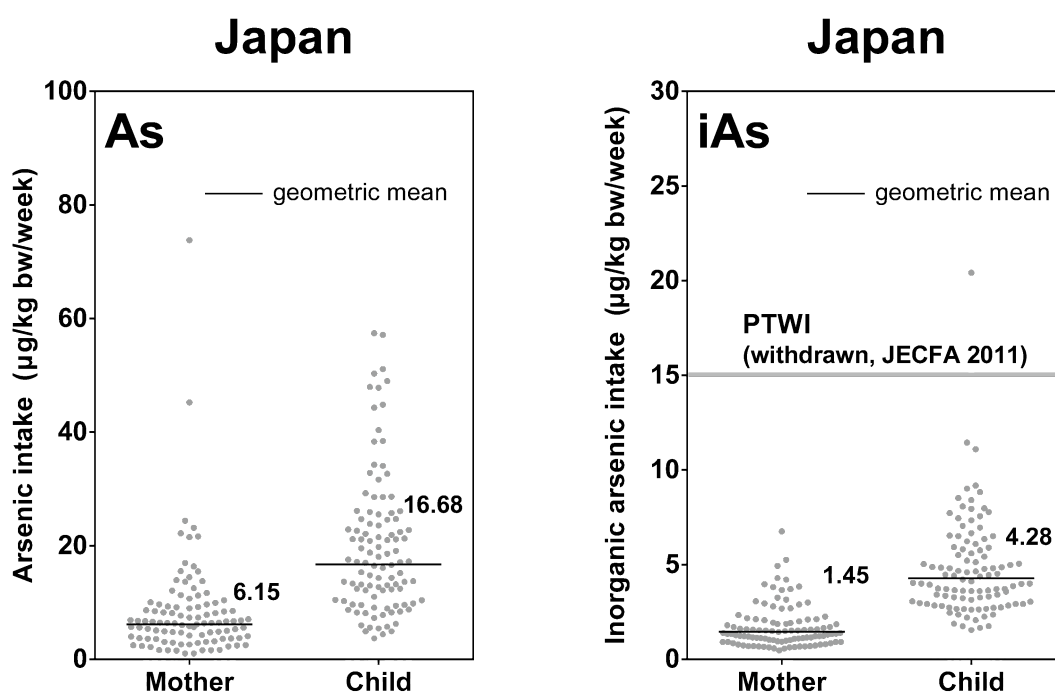


図6 日本の母親および小児の陰膳からの総ヒ素（左）  
および無機ヒ素（右）の摂取量  
無機ヒ素旧耐用摂取量（PTWI）15  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  [JECFA, 2011]

日本の母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の摂取量を散布図（図6）で示した。体重当たりの総ヒ素および無機ヒ素摂取量は、母親より小児の方が高い。また、2011年のJECFAにて撤回された無機ヒ素の旧耐用摂取量（PTWI）15  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  を超えている小児が1名含まれていた。

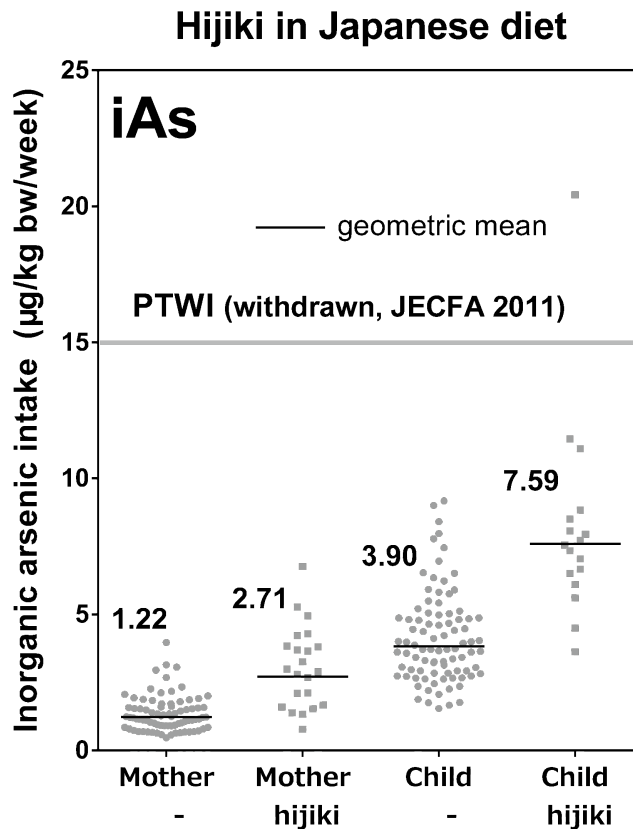


図7 陰膳中のヒジキの有無による無機ヒ素摂取量  
無機ヒ素旧 PTWI 15 µg/kgBW/week [JECFA, 2011]

陰膳中にヒジキが含まれていたか否かで分類し解析した結果を図7に示した。ヒジキの有無による無機ヒ素の摂取量は、母親の場合、無し 1.22 µg/kgBW/week に対して、有り 2.71 µg/kgBW/week と約2倍高かった。小児の場合も、無し 3.90 µg/kgBW/week に対して、有り 7.59 µg/kgBW/week と同様に約2倍高かった。このことから、ヒジキの有無により明らかな差が見られた。さらに、無機ヒ素の旧PTWIを超過していた小児は、その陰膳中にヒジキが含まれており、しかも陰膳を実施した3日間毎日摂取していたことが確認された。

パキスタン（カラチおよびガンバット）の母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の摂取量を、カラチとガンバットを合わせたパキスタンを表 14 に、カラチを表 15 に、ガンバットを表 16 にそれぞれ示した。

表 14 パキスタンの母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N	GM	GSD	Median	Range	
Mother	tAs	103	2.08	2.19	1.99	0.36	20.65
	iAs	103	1.49	2.34	1.29	0.33	20.89
Child	tAs	102	5.81	2.72	3.33	0.52	183.36
	iAs	102	4.46	2.60	5.34	0.54	188.13

表 15 カラチの母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N	GM	GSD	Median	Range	
Mother	tAs	63	1.44	1.62	1.48	0.36	3.46
	iAs	63	0.94	1.53	0.95	0.33	1.98
Child	tAs	62	3.53	1.77	3.65	0.54	11.20
	iAs	62	2.57	1.66	2.75	0.52	9.09

表 16 ガンバットの母親および小児の陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の  
摂取量 (  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  )

		N	GM	GSD	Median	Range	
Mother	tAs	40	3.74	2.27	3.27	0.90	20.65
	iAs	40	3.05	2.39	2.67	0.74	20.89
Child	tAs	40	12.57	2.52	11.62	2.09	188.13
	iAs	40	10.47	2.65	10.26	1.77	183.36

パキスタンの総ヒ素の摂取量は、母親で幾何平均値  $2.08 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で  $5.81 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。また、無機ヒ素の摂取量は、母親で幾何平均値  $1.49 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ 、小児で  $4.46 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  であった。

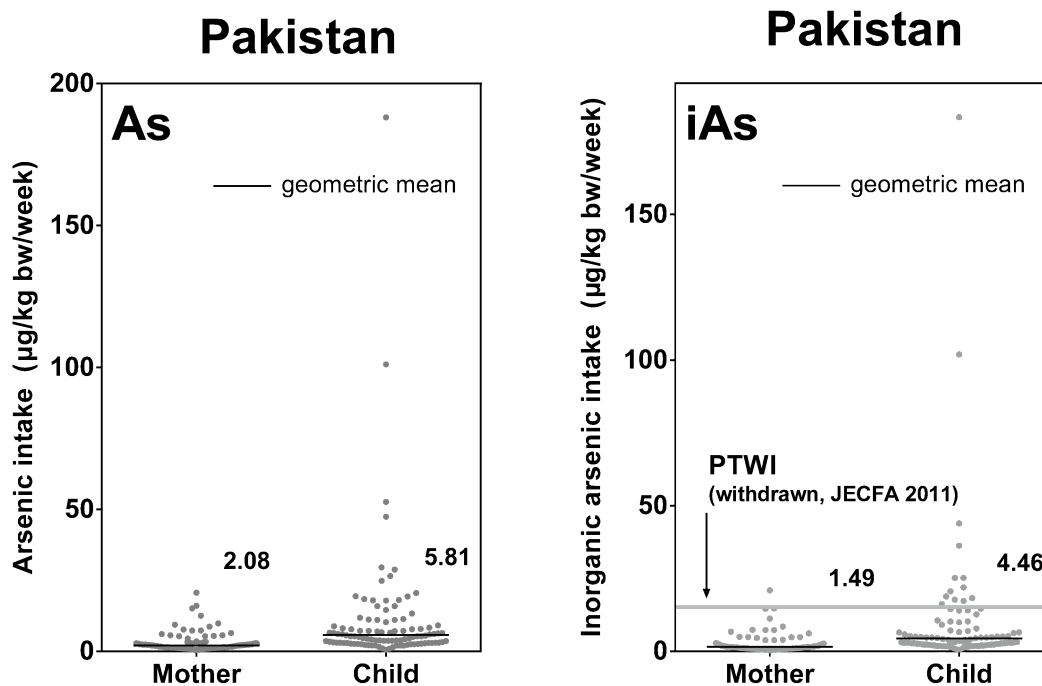


図8 パキスタンの母親および小児の陰膳からの総ヒ素（左）  
 および無機ヒ素（右）の摂取量  
 無機ヒ素旧 PTWI 15 µg/kgBW/week [JECFA, 2011]

パキスタンの母親および小児の総ヒ素および無機ヒ素の摂取量を散布図(図8)に示した。陰膳からの総ヒ素および無機ヒ素の摂取量は、母親よりも小児が高い傾向が見られた。また、パキスタンにおける無機ヒ素の摂取量では、母親で1名、小児で13名が無機ヒ素の旧 PTWI 15 µg/kgBW/week を超過していた。

## Pakistan diet

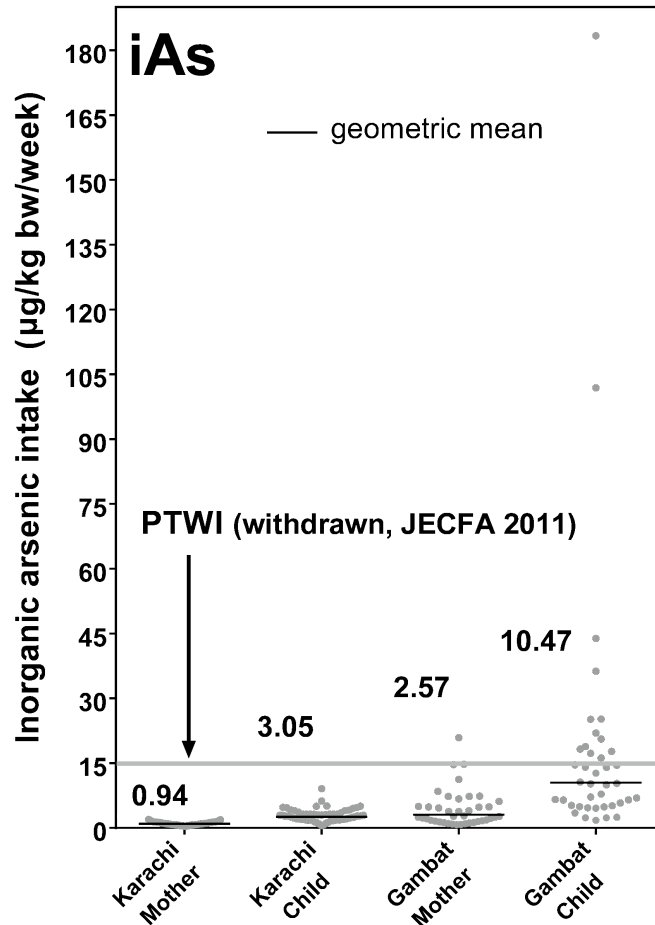


図9 カラチおよびガンバットの母親および小児の陰膳からの無機ヒ素の摂取量  
無機ヒ素旧 PTWI 15 µg/kgBW/week [JECFA, 2011]

カラチおよびガンバットの母親および小児の陰膳からの無機ヒ素の摂取量を分散図(図9)に示した。カラチに比較してガンバットにおける無機ヒ素の摂取量が母親と小児共に高い傾向が見られた。さらに、無機ヒ素の旧 PTWI を超過していた母親 1 名と小児 13 名は、すべてガンバットの被験者であった。

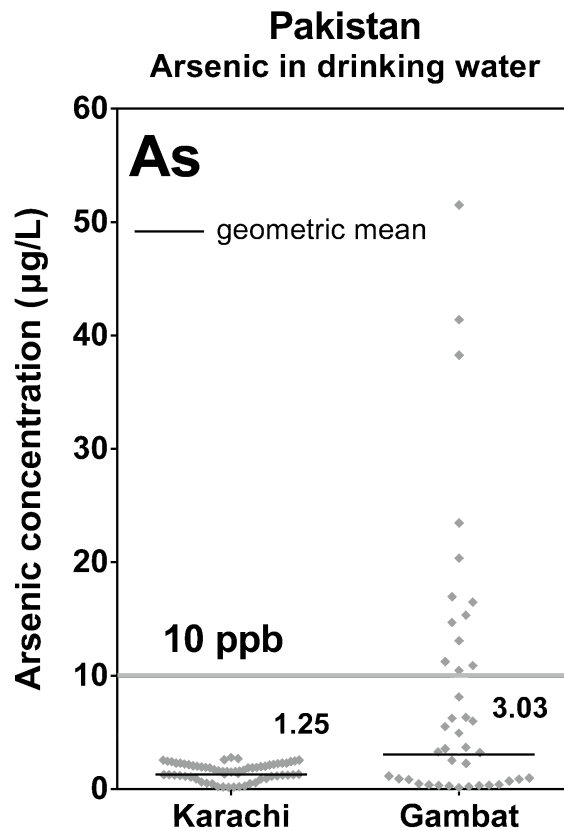


図 10 カラチおよびガンバットの飲料水中総ヒ素濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )  
WHO 飲料水暫定ガイドライン値  $0.01 \text{ mg/L}$  ( $10 \text{ ppb}$ )

カラチおよびガンバットの飲料水中総ヒ素濃度を分散図 (図 10) に示した。これらの幾何平均値は、カラチ  $1.25 \mu\text{g/L}$ 、ガンバット  $3.03 \mu\text{g/L}$  であった。さらに、ガンバットの飲料水には WHO の飲料水の暫定ガイドライン値  $0.01 \text{ mg/L}$  ( $10 \mu\text{g/L}$ ) 超えるものが 13 試料含まれていた。ガンバットにおける飲料水は、基本的に井戸水であり、多くの無機ヒ素を含むことが知られていた。本調査の結果から、ガンバットにおける陰膳からの無機ヒ素摂取の旧 PTWI 超過者 (母親 1 名、小児 13 名) は、陰膳 (食品の調理水と飲料水) の井戸水に由来するものであることが示唆された。



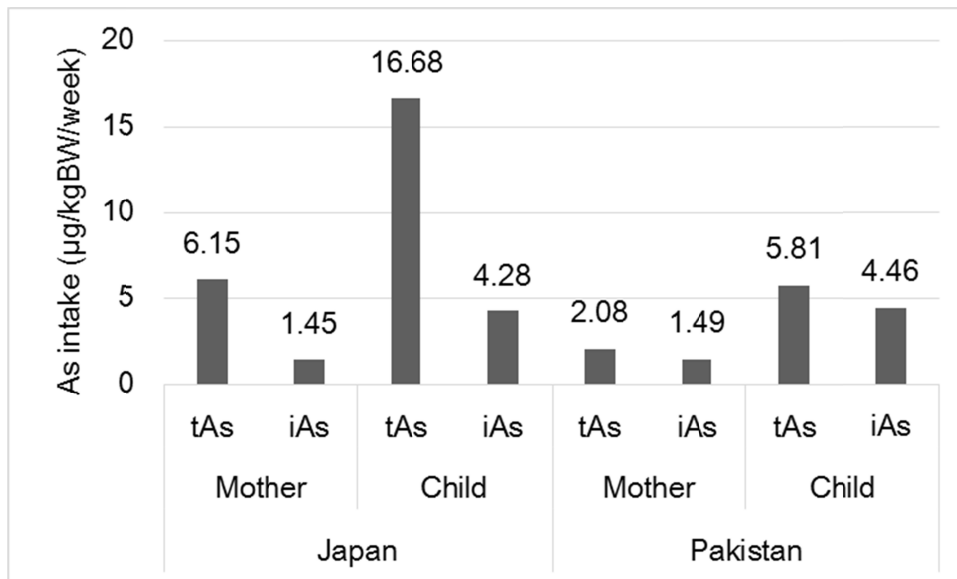


図 11 日本およびパキスタンの母親および小児の  
総ヒ素および無機ヒ素の摂取量

As intake : ヒ素摂取量、tAs : 総ヒ素、iAs : 無機ヒ素、  
Mother : 母親ハウスダスト、Child : 小児、  
Japan : 日本、Pakistan : パキスタン

日本およびパキスタンの母親および小児の総ヒ素および無機ヒ素の摂取量を図 11 に示した。日本の陰膳では、海産物の摂取量が多いために総ヒ素の摂取量が高くなり、総ヒ素に対する無機ヒ素の割合は 3 割と少なくなった。一方、パキスタンの陰膳では、無機ヒ素が井戸水に由来することから、無機ヒ素の割合が 7~8 割を占めた。これらの結果を合わせると、日本とパキスタンの陰膳からの無機ヒ素摂取量には、二国間であまり差が見られないことになった。

日本とパキスタンの母親末梢血、臍帯血および小児末梢血の血中総ヒ素濃度を表 17 と図 12 に示した。日本の母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中総ヒ素濃度（幾何平均値）は、それぞれ 4.57  $\mu\text{g/L}$ 、3.65  $\mu\text{g/L}$ 、5.13  $\mu\text{g/L}$  であった。一方、パキスタンの母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の血中鉛濃度（幾何平均値）は、それぞれ 1.07  $\mu\text{g/L}$ 、0.94  $\mu\text{g/L}$ 、1.90  $\mu\text{g/L}$  であった。

日本の血中総ヒ素濃度は、母親末梢血、臍帯血、小児末梢血の全てがパキスタンに比べ明らかに高かった。これは、海産物の頻繁な摂取により、血中の総ヒ素濃度が高くなったものと推定される。

表 17 日本とパキスタンの血中総ヒ素濃度 ( $\mu\text{g/L}$ )

		N	GM	Median
Japan	Mother	105	4.57	4.45
	Cord	66	3.65	3.66
	Child	106	5.13	4.75
Pakistan	Mother	107	1.07	1.38
	Cord	100	0.94	0.92
	Child	94	1.90	1.96

Japan : 日本、Pakistan : パキスタン、  
 Mother : 母親、Cord : 臍帯血、Child : 小児、  
 N : データ数、GM : 幾何平均値、Median : 中央値

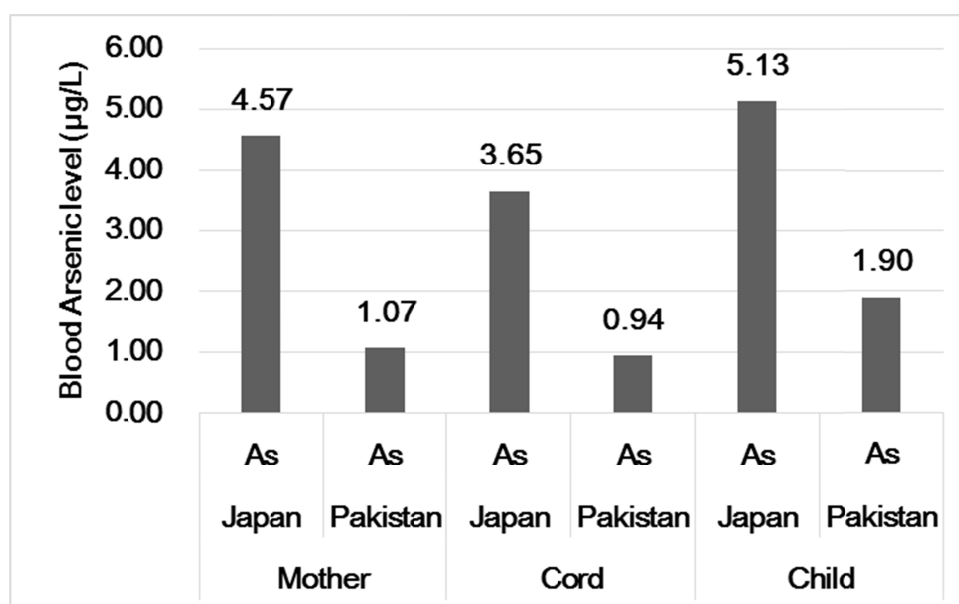


図 12 日本とパキスタンの血中総ヒ素濃度

#### 4.4. 小児発達調査について

Bayley 乳幼児発達調査第三版とは、イギリスで開発された国際的に使用可能な発達調査である。評価可能年齢：16 days ~ 42 months 15 days であり、認知 (Cognitive)、言語 (Language)、運動 (Motor) の三領域で評価され、うち言語は受動的コミュニケーション力：RC (Receptive Communication) と表出的コミュニケーション力：EC (Expressive Communication) に、運動は微細運動：FM (Fine Motor) と粗大運動：GM (Gross Motor) に分けて評価される。

本調査法は月齢で start point が異なる。全部で 16 の start point があり、今回のぴーばす調査では I ~ P (生後 12 months 16days ~ 42 months 15 days) の start point となる対象児の調査を実施した。結果の評価にはそれぞれの項目で Scaled Score を算出した。このスコアは 8~12 であれば正常と判断され、7 未満で発達に遅れがあり、13 以上で発達が早いと判断される。表 17 に結果の算術平均値の比較を示した。

表 17 発達調査結果 Scaled Score の平均値の比較

日本	Cognitive	RC	EC	FM	GM
下野 88	9.7	10.4	8.4	10.9	8.7
旭川 17	11.2	9.9	8.6	13.6	8.8
計 105	10.5	10.1	8.5	12.3	8.8

パキスタン	Cognitive	RC	EC	FM	GM
Karachi 48	10.6	8.6	7.9	10.1	9.3
Gambat 26	8.6	7.9	7.1	8.9	8.0
計 74	10	8.4	7.5	9.7	8.7

RC: Receptive Communication, EC: Expressive Communication

FM: Fine Motor, GM: Gross Motor

平均値を比較すると、言語の発達は日本よりもパキスタンの方に遅れを認められた。ただし、Bayley III がイギリスで開発されたものであり、公用語が英語でない日本とパキスタンにおいては、SS で 8~12 が正常と判断される基準が適切でない可能性がある。

次に評価する領域毎に start point で分けた SS 値の散布図を図 13~17 として示す。

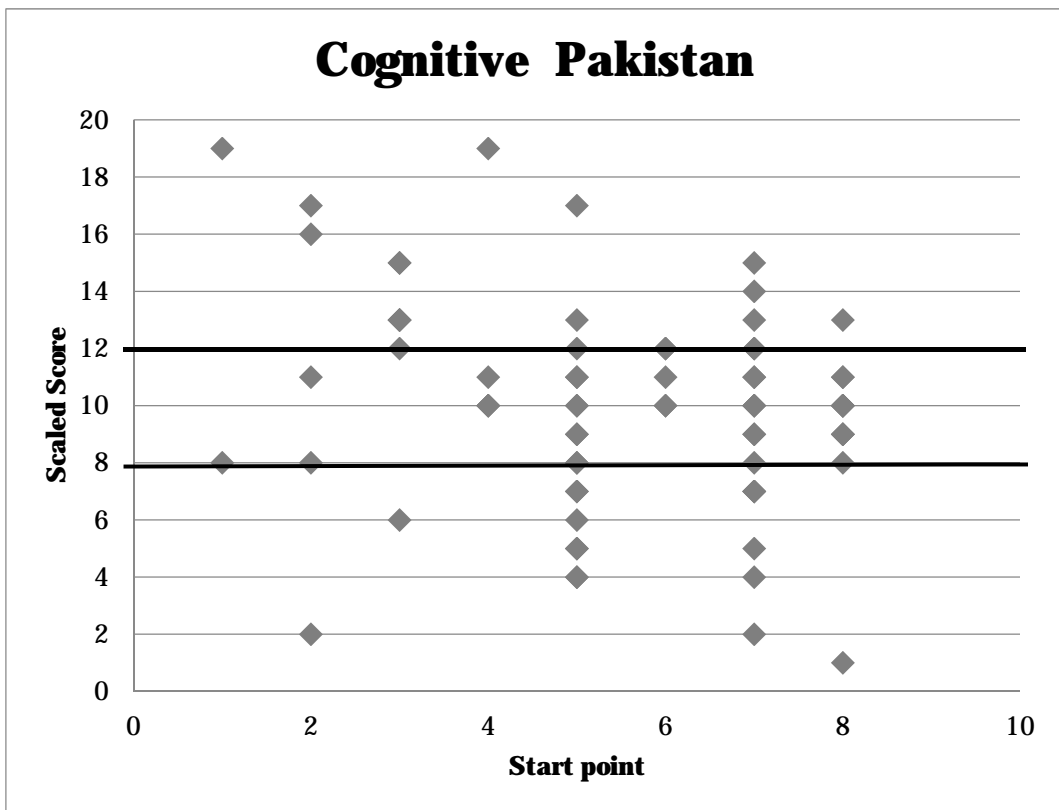
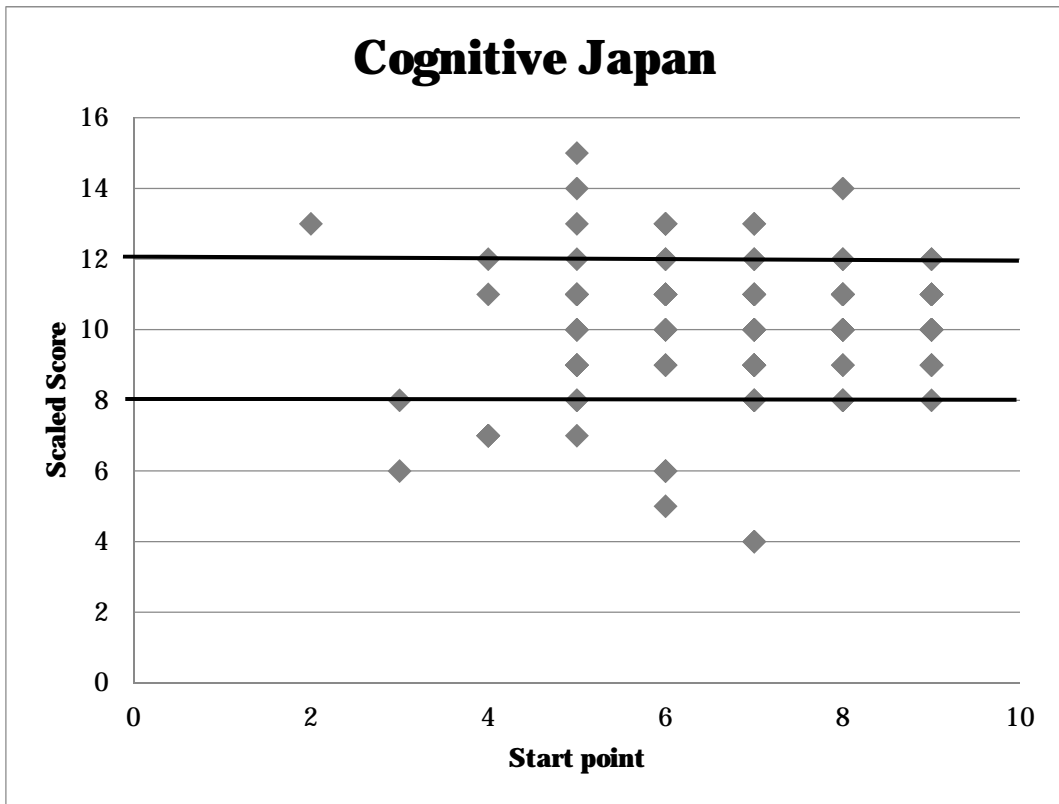


図 13 start point 別 Cognitive の SS 値 日本 vs パキスタン  
 (1 I, 2 J, 3 K, 4 L, 5 M, 6 N, 7 O, 8 P)

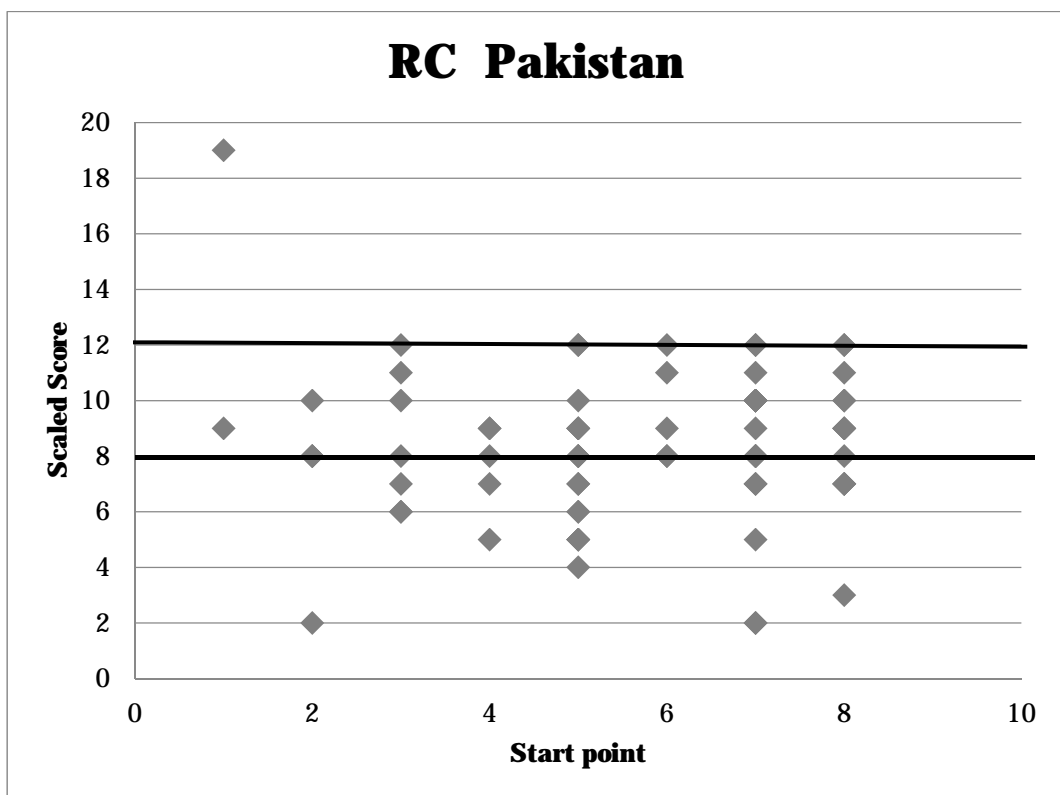
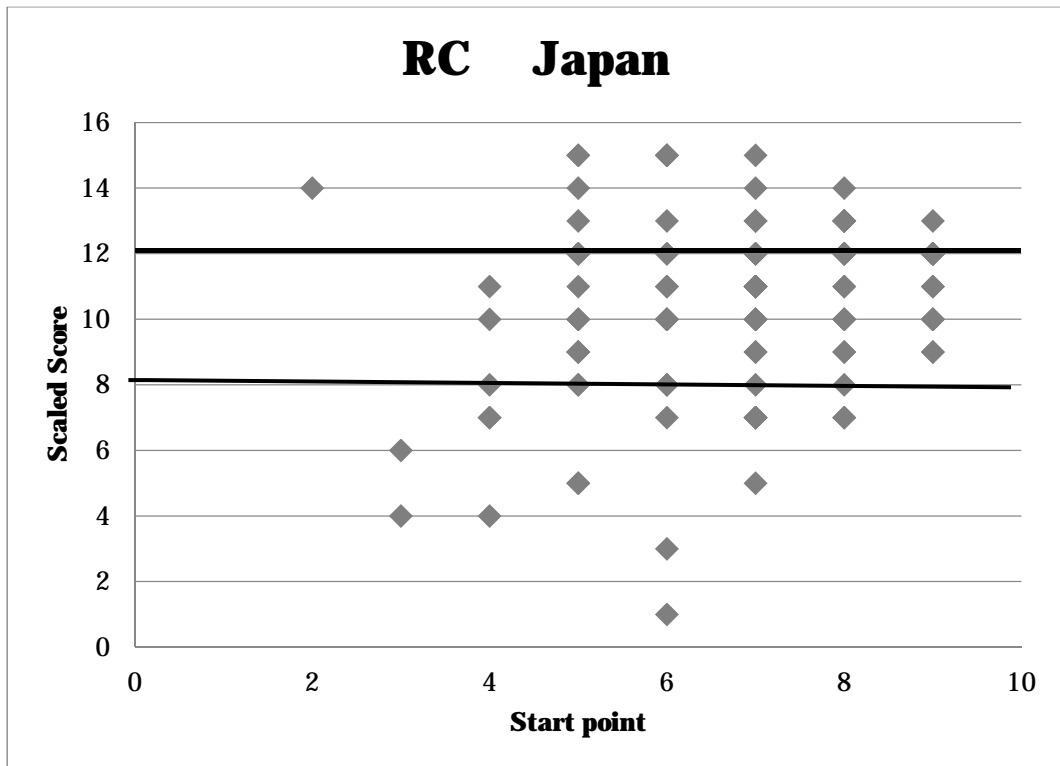


図 14 start point 別 RC の SS 値 日本 vs パキスタン  
 (1 I,2 J,3 K,4 L,5 M,6 N,7 O,8 P)

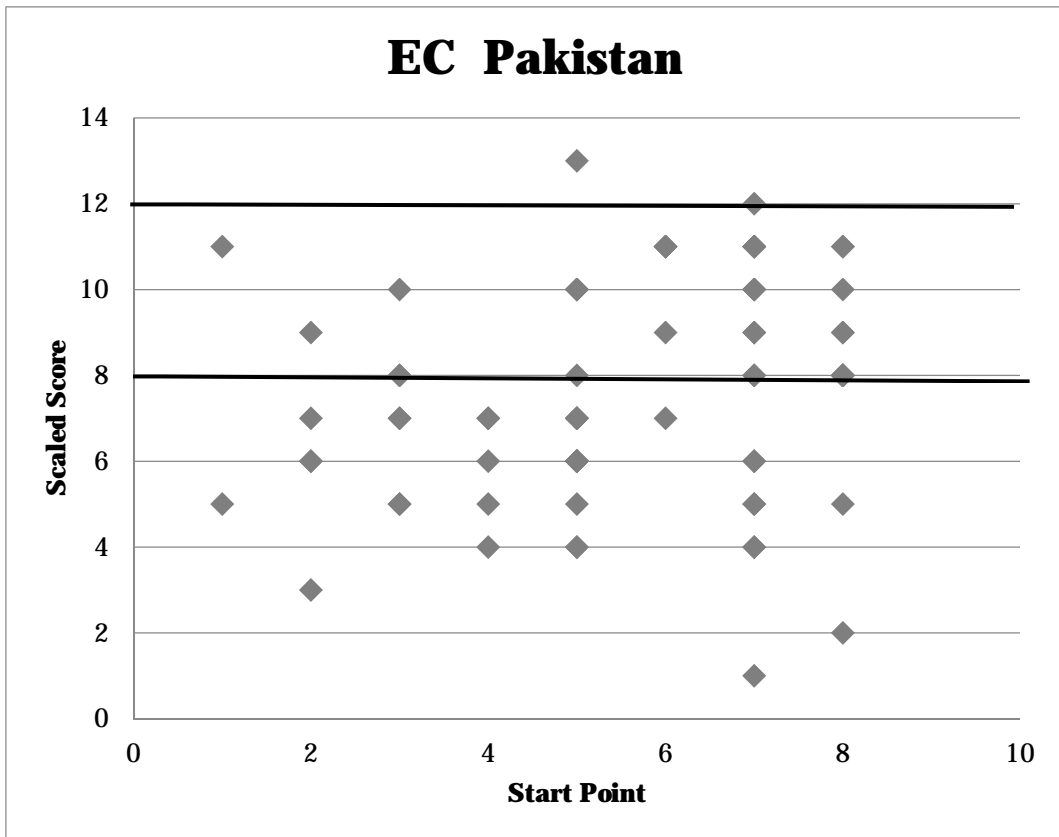
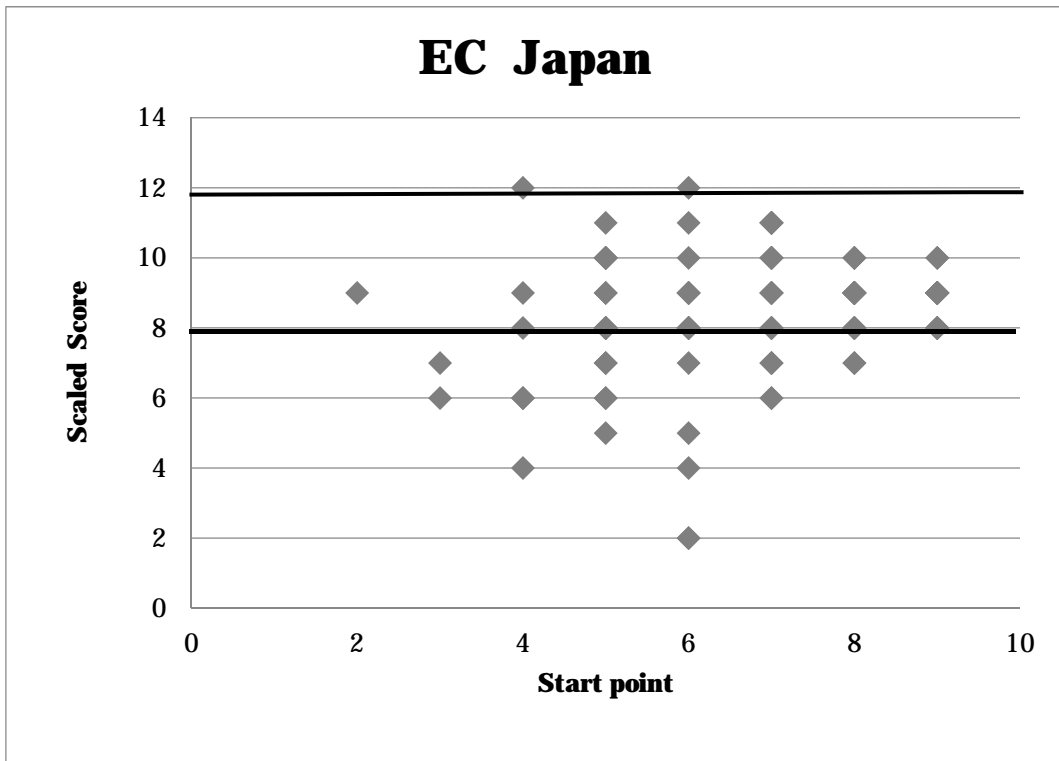


図 15 start point 別 EC の SS 値 日本 vs パキスタン  
 (1 I, 2 J, 3 K, 4 L, 5 M, 6 N, 7 O, 8 P)

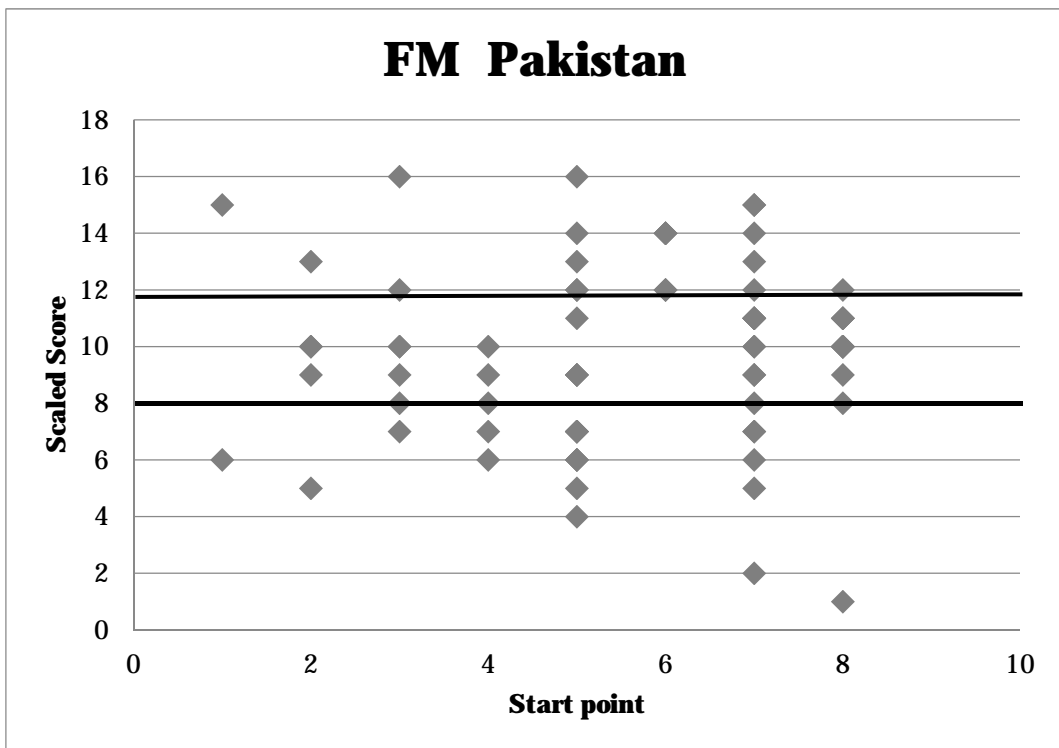
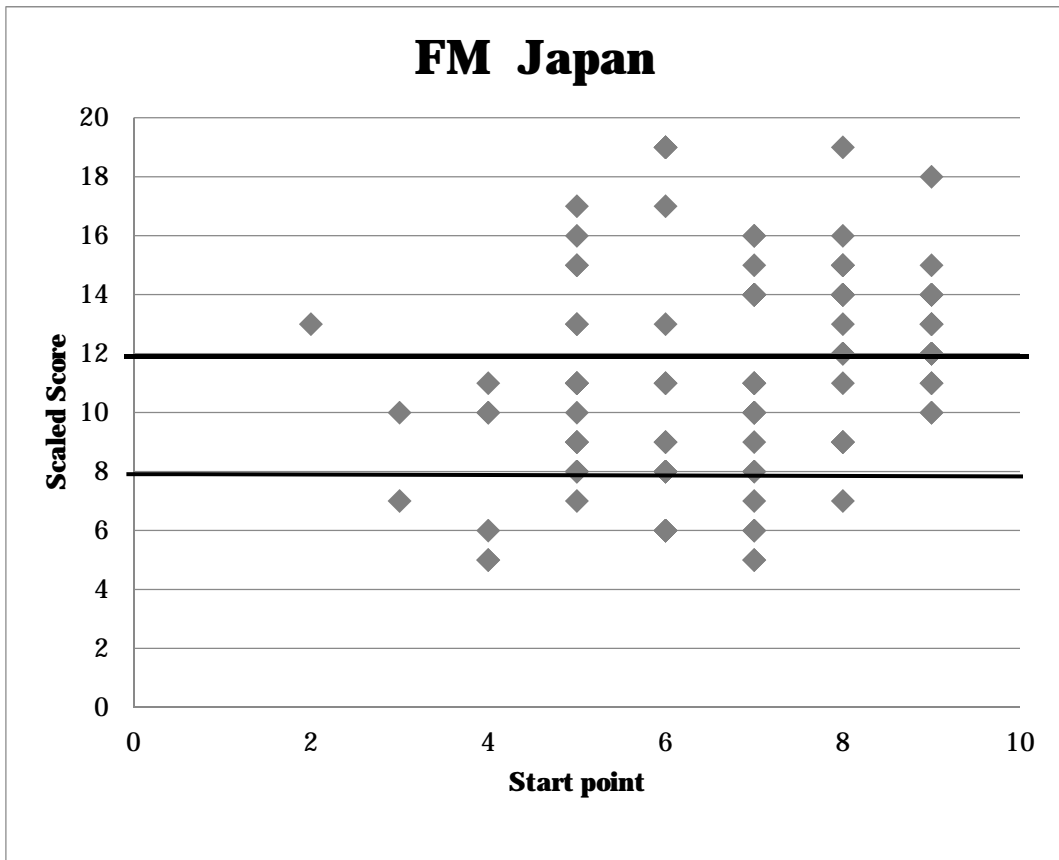


図 16 start point 別 FM の SS 値 日本 vs パキスタン  
 (1 I, 2 J, 3 K, 4 L, 5 M, 6 N, 7 O, 8 P)

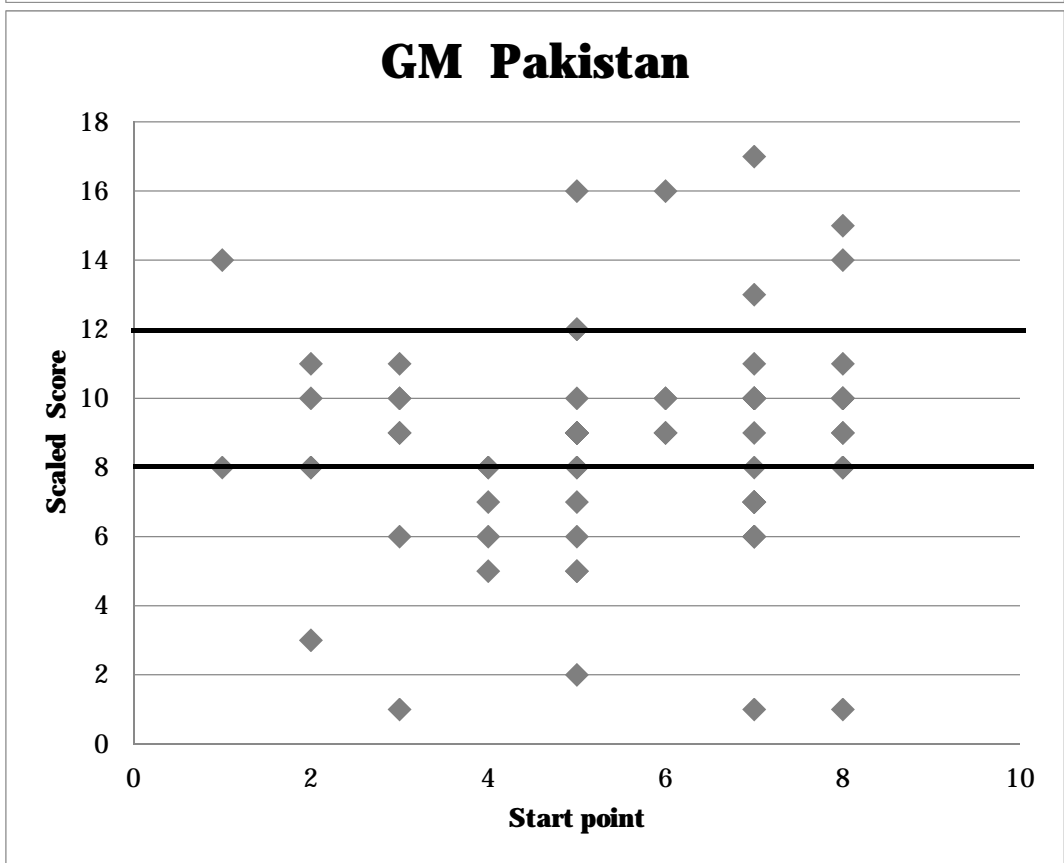
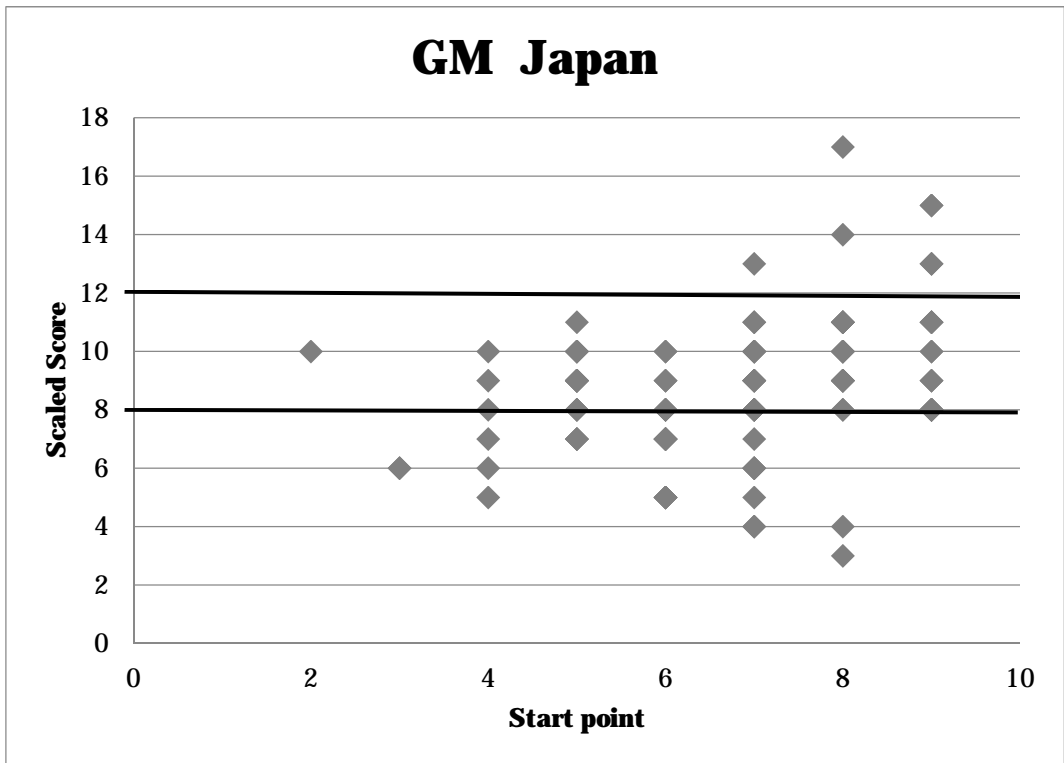


図 17 start point 別 GM の SS 値 日本 vs パキスタン  
 (1 I,2 J,3 K,4 L,5 M,6 N,7 O,8 P)



日本と比較し、パキスタンの方が全体的に結果のばらつきを認め、個人差が大きい事が伺えた。認知力はパキスタンの方が遅い児の割合が多く、早い児の割合も多かった。特にガンバットでは認知力の発達の遅い児が多かった。

日本は細かい運動能力の発達が早く、50%近くの児が基準を超えていた。一方で粗大運動の発達の遅い児の割合は高く、23.8%も該当した。パキスタンでは、微細運動と粗大運動の発達の遅い児の割合はそれぞれ27%と30%と高かった。特に、ガンバットで運動能力の発達の遅れが目立つ結果であった。

言語の遅れは前述したように評価基準の問題もあるが、パキスタンでは言葉を表現する力の発達の遅れは実に50%の児に見られた。

表18～20に日本における陰膳中の鉛、無機ヒ素、総ヒ素量と発達調査結果の平均値の比較をそれぞれ示した。日本では微量の鉛やヒ素の摂取量の違いで、小児の発達に差は認めなかった。日本では無機ヒ素の摂取量で旧PTWI 15  $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  [JECFA, 2011]を超えた児1人がいたが、その発達調査の結果では、表出的コミュニケーション力と粗大運動に遅れを認めた。

表 18 日本における陰膳中の鉛摂取量と発達調査の結果の平均値

Pb intake ( $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ )	該当人数(人)	SS(Cog)	SS(RC)	SS(EC)	SS(FM)	SS(GM)
<1	3	8.7	7.7	7.7	13.3	8.7
1<Pb intake<2	26	9.9	10.1	8.4	11.5	9.0
2<Pb intake<3	31	10.3	10.2	8.5	10.9	8.8
3<Pb intake<4	25	9.9	10.7	8.8	11.6	9.0
4<Pb intake<5	3	8.7	10.3	8.3	9.7	8.0
5<Pb intake<6	5	9.5	9.8	8.3	11.4	8.7
6<Pb intake<7	6	10.0	11.2	8.7	10.3	7.3
7<Pb intake<14	5	9.7	10.5	8.5	10.8	8.4
合計	104					

表 19 日本における陰膳中の無機ヒ素摂取量と発達調査の結果の平均値

iAs intake ( $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ )	該当人数(人)	SS(Cog)	SS(RC)	SS(EC)	SS(FM)	SS(GM)
<2	5	10.4	10.8	9.6	12.6	10.0
2<iAs intake<3	20	10.2	11.2	8.6	11.7	8.6
3<iAs intake<4	24	9.6	9.3	8.4	11.3	9.3
4<iAs intake<5	19	9.8	9.7	8.2	11.9	9.1
5<iAs intake<6	11	9.0	8.8	7.5	10.7	8.5
5<iAs intake<7	8	11.1	11.5	9.3	12.1	8.0
7<iAs intake<8	8	10.9	12.1	8.4	11.4	8.4
8<iAs intake<12	8	10.1	10.5	8.6	11.7	8.8
15<	1	10.0	10.0	7.0	9.0	7.0
合計	104					

表 20 日本における陰膳中の総ヒ素摂取量と発達調査の結果の平均値

As intake ( $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ )	該当人数(人)	SS(Cog)	SS(RC)	SS(EC)	SS(FM)	SS(GM)
<10	24	9.7	10.1	8.3	11.8	9.3
10<As intake <20	36	10.1	10.6	8.5	11.8	8.8
20<As intake<30	27	10.0	10.4	8.7	10.8	8.4
30<As intake<40	7	9.7	9.7	7.9	8.9	8.3
40<As intake<50	6	10.7	11.3	8.5	13.0	9.5
50<As intake<60	4	10.3	9.5	7.8	11.5	7.0
合計	104					

表 21～23 にパキスタンにおける陰膳中の鉛、無機ヒ素、総ヒ素量と発達調査結果の平均値の比較をそれぞれ示した。鉛の摂取量が  $25 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  より多い児は、少ない児に比べて認知・言語・運動の三つの領域で発達が遅れていた。無機ヒ素の摂取量が  $15 \mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$  より多い児は、少ない児に比べて、認知・言語と微細運動で発達が遅れていた。総ヒ素の摂取量が多くなればなるほど、認知と言語の二つの領域では発達の遅れが目立つようになった。

表 21 パキスタンにおける陰膳中の鉛量と発達調査の結果の平均値

Pb intake ( $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ )	該当人数(人)	SS(Cog)	SS(RC)	SS(EC)	SS(FM)	SS(GM)
Pb intake<25	44	10.5	8.5	7.8	9.9	9.1
25<Pb intake	20	9.5	7.9	7.2	9.3	8.3
total	64	10	8.4	7.5	9.7	8.7

表 22 パキスタンにおける陰膳中の無機ヒ素量と発達調査の結果の平均値

iAs intake ( $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ )	該当人数(人)	SS(Cog)	SS(RC)	SS(EC)	SS(FM)	SS(GM)
iAs intake<15	56	10.3	8.5	7.6	9.9	8.8
15<iAs intake	8	6.9	6.5	6.5	7.9	7.9
total	64	10	8.4	7.5	9.7	8.7

表 23 パキスタンにおける陰膳中の総ヒ素量と発達調査の結果の平均値

As intake ( $\mu\text{g}/\text{kgBW}/\text{week}$ )	該当人数(人)	SS(Cog)	SS(RC)	SS(EC)	SS(FM)	SS(GM)
<10	51	10.4	8.6	7.7	9.9	8.9
10<As intake <20	7	8.9	7.6	6.9	10.0	7.7
20<As intake<30	5	7.4	6.8	6.8	8	8.8
30<As intake<40	0					
40<As intake<50	1	2	2	1	2	1
50<As intake<60	0					
total	64	10	8.4	7.5	9.7	8.7

#### 4.5. その他の健康影響について

健康影響評価については、現在、血中および尿中 8-OHdG 濃度、他の影響指標の検索は、別の研究予算を獲得して実施する予定である。また、エピゲノムへの影響については、現在解析を進めている。

#### 4.6. 結果の総括

日本の鉛曝露は十分に低く、陰膳とハウスダストに由来する鉛摂取量も十分に低いことが明らかとなった。ヒ素曝露については、総ヒ素が魚介類、海藻の摂取量に由来するためパキスタンに比べ高いが、無機ヒ素は FAO/WHO JECFA の旧耐用摂取量に比べて十分に低かった。しかしながら、陰膳にヒジキが含まれると、それに由来する無機ヒ素摂取量が増加するため、ヒジキが日本における無機ヒ素の曝露源となりうることを示された。

パキスタンでは、カラチの高鉛曝露の家族において、陰膳由来の鉛摂取量が多く、旧耐用摂取量を超えている家族も多数確認され、食品が鉛の主要な曝露源であることが示された。ヒ素曝露に関しては、ガンバットの様な特定地域の地下水汚染が酷く、それが陰膳と飲料水を通して無機ヒ素の曝露源となっていることが示された。

## 5 . 謝辞

本調査は、自治医科大学産婦人科学、同小児科学、研究支援課、木村クリニック、樹レディースクリニック、和田マタニティクリニック、やまなかレディースクリニック、池羽レディースクリニック、こいけレディースクリニック、旭川医科大学産婦人科学、アガカーン大学医学部、独立行政法人国立環境研究所、一般財団法人日本食品分析センターの教員、スタッフの皆様のご協力の下に実施することが出来ました。

また、本調査にご参加いただいた日本ならびにパキスタンの調査参加者の方々のご協力にも感謝いたします。

最後に、本調査に関わった全ての皆様に深く感謝いたします。