

有機塩素農薬への胎児期曝露が生後6か月児の精神運動発達に与える影響

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任教授
研究分担者 池野 多美子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任講師
研究分担者 松村 徹 いであ株式会社環境創造研究所 取締役・環境創造研究所副所長

研究要旨

高濃度の有機塩素系（有機塩素系）農薬への胎児期曝露は乳幼児期初期の精神運動発達に悪影響を与えることが指摘されている。本研究では、北海道における低濃度の有機塩素系農薬の胎児期曝露が、6か月児の精神運動発達に及ぼす影響について検討した。札幌市の一産院でリクルートした妊婦514名のうち、379名の母体血中有機塩素系農薬を測定した。有機塩素系農薬29種類について、ガスクロマトグラフィー/陰イオン化学イオン化質量分析計および高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計法により一斉分析を行った（いであ(株)環境創造研究所）。有機塩素系農薬29種類のうち、検出率が80%以上であった15種類を自然対数に変換した後、統計解析した。精神運動発達については、ベイリー乳幼児発達検査-2（BSID2）を用いて274名を測定した。有機塩素系農薬およびBSID2のデータがそろっており、双胎でない174名について検討した。出産時年齢、妊娠日数、児性別、家庭環境得点、血液採取時期、出産時年齢、カフェイン摂取量、妊娠中喫煙、Totalダイオキシンで調整した重回帰分析を行った。重回帰分析の結果、有機塩素系農薬とMDI、およびPDIとの関連性は示されなかった。本研究におけるp,p'DDE濃度は、比較的low濃度であったことから、運動発達が急速に進む6か月児であっても、PDIへの影響が少なかったと考えられる。層別解析を行ったところ、男女間で異なる結果が観察されたことから、有機塩素系農薬の曝露機序は男女で異なる可能性が考えられる。

研究協力者

中島そのみ
（札幌医科大学保健医療学部作業療法学科）
山崎 圭子, 金澤 文子, 小林 祥子
（北海道大学環境健康科学研究教育センター）
水谷 太, 菅木 洋一
（いであ株式会社環境創造研究所）

A. 研究目的

難分解性の有機塩素系農薬は、内分泌攪乱作用を持つことが懸念されている。近年、有機塩素系農薬への胎児期曝露は、乳幼児

期の精神運動発達に悪影響を与えることが、複数の研究により指摘されている（Jurewicz, Polanska, & Hanke, 2013）。特に、母体血清中のp,p'DDT濃度は6か月および12か月児の、また、p,p'DDE濃度は6か月児でのみ、ベイリー乳幼児発達検査（BSID）における運動指標（PDI）と負の関連を持つことが示されている（Eskenazi et al., 2006）。同様に、Torres-Sanchez et al. (2007)は、妊娠の第一トリメスターにおけるDDE濃度が、生後12か月までの児について測定したBSIDのPDI得点の減衰と関

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

連するが、精神発達の指標である MDI とは関連しないことを示した。しかし、同じコホートをを用いた Torres-Sanchez et al. (2009) では、12 か月を過ぎた児については、DDE と PDI、MDI の関連性が示されず、家庭環境による影響が示唆された。彼らは、DDE による運動発達への影響は、可逆的であると結論している。

しかし、これらの結果はいずれも、高濃度の DDE および DDT についての結果であり、低濃度の有機塩素系農薬への曝露が及ぼす影響については、十分に明らかになっていない。本研究では、北海道における低濃度の有機塩素系農薬の胎児期曝露が、6 か月児の精神運動発達に及ぼす影響について検討することを目的とした。

また、本研究と同一コホートでの先行研究として、Nakajima et al. (2006) は、母体血中の PCBs・ダイオキシン類の異性体および Total TEQ の濃度が高くなると、6 か月児の BSID-2 における PDI が低くなることを示した。さらに、Nakajima et al. (in preparation) が解析を進めた結果、男児では同様の結果が観察されたのに対し、女児に関しては有意な効果が観察されなかった。化学物質の胎児期曝露による BSID-2 の得点の変動は、男女間で異なる機序によっておこる可能性がある。したがって、本研究では、男女差にも注目して解析を行うこととした。

B. 研究方法

対象者は 2002 年 7 月から 2005 年 10 月の期間に札幌市の一産科医療機関を受診した妊娠 23 週から 35 週の妊婦で、インフォームドコンセントが得られ、前向き出生コホート研究「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」に参加登録した母児 514 組であった。自記式調査票により、妊

婦とその配偶者から、既往歴、教育歴、世帯収入、ライフスタイルなどを、医療診療録から母児の分娩情報、児の出生時所見、出生時体格（体重、身長、頭囲）や在胎日数などを得た。ダイオキシンの濃度については、妊娠中期から後期に母親から採血し、高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マススペクトメトリー法（HRGC/HRMS 法）で、426 名の母体、中 PCBs、ダイオキシン類濃度を測定した。Total ダイオキシン濃度の TEQ を対数変換した値を分析に用いた。

有機塩素系農薬の濃度は、妊娠中期から後期の、379 名の母体血を用いて行った。ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT) 類 6 物質 (o,p'-DDD, p,p'-DDD, o,p'-DDE, p,p'-DDE, o,p'-DDT, p,p'-DDT), ドリン (Drin) 類 3 物質 (Aldrin, Dieldrin, Endrin), クロルデン (Chlordane) 類 5 物質 (cis-Chlordane, trans-Chlordane, oxychlordane, cis-Nonachlor, trans-Nonachlor), ヘプタクロル (Heptachlor) 類 3 物質 (Heptachlor, trans-Heptachlorepoxyde, cis-Heptachlorepoxyde), ヘキサクロロシクロヘキサン (Hexachlorocyclohexane) 類 4 異性体 (-HCH, -HCH, -HCH, -HCH), マイレックス (Mirex), トキサフェン (Toxaphene) 6 物質 (Parlar-26, 41, 40, 44, 50, 62) およびヘキサクロロベンゼン (Hexachlorobenzene : HCB) の合計 29 種類について、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/NCI MS) および高分解能ガスクロマトグラフ質量分析計 (GC/HRMS) 法により一斉分析を行った。有機塩素系 29 種類のうち、検出率が 80% 以上であった 15 種類の濃度を自然対数に変換した後、統計解析した。

精神運動発達については、ベイリー乳幼児発達検査-2 (BSID2) を用いて 274 名を測定した (Bayley, 1993)。BSID2 の測定結果から、子どもの認知、言語、対人・社会的側面の発達を評価する指標として Mental development index (MDI) を、運動面での発達を評価する指標として Psychomotor development index (PDI) を算出した。また、育児環境に関しては、Index of child care Environment を用いて測定を行った (Anme et al., 2013)。

妊娠中に重度の病気・合併症がなく、出産時のアプガースコアが 7 を超えた参加者の中から、有機塩素系農薬および BSID2 のデータがそろっており、双胎でない 174 名について検討した。出産時年齢、妊娠日数、児性別、家庭環境得点、血液採取時期、出産時年齢、カフェイン摂取量、妊娠中喫煙、Total ダイオキシン濃度で調整した重回帰分析を行った。

C. 研究結果

対象者の属性を表 1 に示す。母親の年齢は、31.2 ($SD = 4.8$) 歳であった。男児は 84 名 (48.3%)、女児は 90 名 (51.7%) であった。BSID-2 の平均得点は、MDI が 90.1 ($SD = 4.8$)、PDI が 89.9 ($SD = 12.7$) であった。BSID2 得点と参加者の属性の相関を表 2 に示す。MDI は妊娠日数との相関が有意であり ($r = .20, p < .05$)、PDI は母の年齢 ($r = -.19, p < .05$)、妊娠日数 ($r = .28, p < .05$)、家庭環境得点 ($r = -.16, p < .05$) との相関が有意であった。

有機塩素系農薬の濃度を表 3 に示す。中央値 (pg/g-wet) は、それぞれ、oxychlorane (37.8)、cis Nonachlor (9.4)、trans Nonachlor (65.7)、p,p'-DDD (1.3)、p,p'-DDE (1.3)、p,p'-DDE (637.5)、o,p'-DDT (3.5)、p,p'-DDT (24.4)、Dieldrin

(16.7)、cis-Heptachlorepoxide (25.33)、HCB (100.5)、 γ -HCH (153.6)、Mirex (5.93)、Parlar26 (4.8)、Parlar50 (7.2) であった。

有機塩素系農薬と MDI についての重回帰分析の結果を表 4 に、PDI についての結果を表 5 に示す。MDI、PDI のいずれにおいても、有機塩素系農薬との有意な関連性は示されなかった。

男女間での差について検討するため、層別に重回帰分析を行った。結果をそれぞれ、表 5、6 に示す。男児では MDI、PDI のいずれに関しても有意な差が観察されなかったのに対し、女児では、crude のみの Model1 で、PDI と cis Nonachlor ($\beta = -.23, CI: -18.3 -1.04, p < .05$)、Mirex ($\beta = -.25, CI: -20.7 -2.0, p < .05$)、Parlar26 ($\beta = -.22, CI: -15.6 -0.5, p < .05$)、Parlar50 ($\beta = -.22, CI: -17.1 -0.7, p < .05$) の関連性が観察された。また、Mirex に関しては、出産時年齢、妊娠日数、児の性別、育児環境得点、血液採取時期で調整した Model2 においても、関連が有意であった ($\beta = -.23, CI: -20.9 -.03, p < .05$)。しかし、カフェイン摂取量、妊娠中喫煙、Total ダイオキシン TEQ を調整として用いた Model3 では、これらの関連は消失した。

D. 考察

6 か月時点での運動発達においては、妊娠日数、母の年齢のほかに、育児環境得点が影響する可能性が示された。

一方、有機塩素系農薬と BSID 得点は関連しなかった。先行研究における有機塩素系農薬の濃度は、本研究と比較して非常に高く (Eskenazi et al., 2006; Torres-Sanchez et al., 2007)、DDT および DDE とその代謝物に関しては、低濃度曝露が児の精神運動発達に及ぼす影響はわずかである可能性が考

えられる。

他の有機塩素系農薬に関しては，Ribas-Fito et al. (2003)が、臍帯血中の HCB 濃度と 13 か月児の BSID 得点の関連がなかったことを報告している。この結果は、研究での結果と一致する。また、Mirex に関しては、Puertas et al. (2010)が、胎盤中における濃度と、児が 4 歳になったときの知能の関連について報告している。彼らは児の発達指標として、McCarthy Scaled of Children's Abilities (MSCA)を採用し、下位項目の運動能力には Mirex 濃度との関連がなく、ワーキングメモリ及び数量能力には負の関連があることを示した。BSID と有機塩素系農薬、および PCB の関連が示された先行研究(Eskenazi et al., 2006; Nakajima et al., 2006; Torres-Sanchez et al., 2007)は、生後 12 か月、あるいはそれ以前に発達検査を行い、運動指標に悪影響があることを示している。子どもの中樞神経系の発達が、生後の時期に異なった部位で起こり、それに対応して運動や認知機能が発達すると考えられている(Yakovlev PI, 1967)ことを踏まえると、有機塩素系農薬をはじめとした化学物質による運動・認知機能への影響は、神経系の各部位が発達する時期に対応して起こるかもしれない。

さらに、男女の層別解析の結果、女児でのみ、Model1 (crude)では複数の物質と PDI に、model2 では Mirex と PDI に負の関連が観察された。ダイオキシンで調整した model3 では有意差は消失することから、Mirex と PDI の関連性を断定することはできないが、男女間での作用機序は異なる可能性が示唆された。今後は、18 か月以降についても解析することにより、神経系の各部位の発達時期と化学物質曝露の関係を明らかにする必要があるが、男女間での作用機序の違いについても検討する必要がある。

E. 結論

本研究の結果から、有機塩素系農薬と MDI、および PDI との関連性は示されなかった。低濃度の曝露の場合、精神運動発達との関連はわずかであると考えられる。一方、有機塩素系農薬に属する複数の物質と PDI の関連性の違いから、有機塩素系農薬曝露時の機序が男女間で異なる可能性が示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1) 論文発表 なし

2) 学会発表

1. 山崎圭子，宮下ちひろ，中島そのみ，池野多美子，荒木敦子，伊藤佐智子，小林祥子，水谷太，菅木洋一，岸玲子．胎児期の有機塩素系農薬曝露が 6 か月児の精神運動発達に及ぼす影響-北海道スタディ-. 第 85 回日本衛生学会学術総会. 和歌山市. 2015.3.26.-3.28.

参考文献

- 1) Anme, T., Tanaka, E., Watanabe, T., Tomisaki, E., Mochizuki, Y., & Tokutake, K. (2013). Validity and reliability of the Index of Child Care Environment (ICCE). *Public Health Frontier*.
- 2) Bayley, N. (1993). *Manual for the Bayley scales of infant development-II*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.
- 3) Eskenazi, B., Marks, A. R., Bradman, A., Fenster, L., Johnson, C., Barr, D. B.,

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

- & Jewell, N. P. (2006). In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics*, 118(1), 233-241.
- 4) Jurewicz, J., Polanska, K., & Hanke, W. (2013). Chemical exposure early in life and the neurodevelopment of children--an overview of current epidemiological evidence. *Ann Agric Environ Med*, 20(3), 465-486.
- 5) Nakajima, S., Saijo, Y., Kato, S., Sasaki, S., Uno, A., Kanagami, N., Kishi, R. (2006). 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*, 114(5), 773-778.
- 6) Puertas, R., Lopez-Espinosa, M. J., Cruz, F., Ramos, R., Freire, C., Perez-Garcia, M, Olea, N. (2010). Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. *Neurotoxicology*, 31(1), 154-160.
- 7) Ribas-Fito, N., Sala, M., Cardo, E., Mazon, C., De Muga, M. E., Verdu, A., Sunyer, J. (2003). Organochlorine compounds and concentrations of thyroid stimulating hormone in newborns. *Occup Environ Med*, 60(4), 301-303.
- 8) Torres-Sanchez, L., Rothenberg, S. J., Schnaas, L., Cebrian, M. E., Osorio, E., Del Carmen Hernandez, M., Lopez-Carrillo, L. (2007). In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect*, 115(3), 435-439.
- 9) Torres-Sanchez, L., Schnaas, L., Cebrian, M. E., Hernandez Mdel, C., Valencia, E. O., Garcia Hernandez, R. M., & Lopez-Carrillo, L. (2009). Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology*, 30(6), 1162-1165.
- 10) Yakovlev PI, L. A.-R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In M. A (Ed.), *Regional development of the brain in early life*. (pp. pp. 3-70.): Blackwell Scientific.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 1 Characteristics of mothers and infants (n=174).

| Characteristic | No. (%) |
|---|---------------|
| Maternal characteristics | |
| Age (years) ^a | 31.2 ±4.8 |
| Education Level (years) | |
| < 9 | 4 (2.3) |
| 10-12 | 63 (36.2) |
| 13-16 | 103 (59.2) |
| > 17 | 4 (2.3) |
| Economic status:annual income | |
| < 3,000,000 | 27 (15.5) |
| 3,000,000-5,000,000 | 84 (48.3) |
| 5,000,000-7,000,000 | 39 (22.4) |
| 7,000,000-10,000,000 | 20 (11.5) |
| >10,000,000 | 4 (2.3) |
| Worked during pregnancy | 20 (11.5) |
| Smoked during pregnancy | 23 (13.2) |
| Caffein intake during pregnancy (mg/day) ^a | 135.9 ±94.7 |
| Alcohol intake before pregnancy (g/day) ^a | 17.3 ±64.9 |
| Alcohol intake during pregnancy (g/day) ^a | 0.9 ±2.6 |
| Blood sampling period | |
| During pregnancy | 117 (67.2) |
| After delivery | 57 (32.8) |
| Total dioxin TEQ | 15.1 ±6.7 |
| Child characteristics | |
| Sex | |
| Male | 84 (48.3) |
| Female | 90 (51.7) |
| Gestational age (days) ^a | 277.3 ±8.1 |
| Birth weight (g) ^a | 3119.6 ±341.7 |
| Length (cm) ^a | 48.3 ±1.6 |
| Head circumference (cm) ^a | 33.3 ±1.3 |
| First-born | |
| Duration of breast-feeding, > 3months | |
| Age at testion (days) ^a | 187.1 ±4.5 |
| BSID-II mental index score: MDI ^a | 90.1 ±8.9 |
| BSID-II motor index score: PDI ^a | 89.9 ±12.7 |
| Index of Child Care Environment ^{a, b} | 22.3 ±3.5 |

^aMean±SD. ^bA perfect score is 30points.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 2 BSID-II MDI and PDI scores in relation to mother and infant characteristics (n=174)

| Characteristic | No. | MDI | | PDI | |
|--|-----|-----------------|---------|-----------------|---------|
| | | Mean±SD | p-value | Mean±SD | p-value |
| Maternal characteristics | | | | | |
| Age (years) | 174 | $r = -0.120$ | 0.11 | $r = -.188^*$ | 0.01 |
| Education Level (years) | | | | | |
| ≤ 12 | 67 | 91.4 ±4.4 | 0.08 | 92.0 ±11.0 | 0.09 |
| >13 | 107 | 89.3 ±10.8 | | 88.6 ±13.6 | |
| Economic status:annual income | | | | | |
| < 5,000,000 | 111 | 90.5 ±5.7 | 0.46 | 111.0 ±91.1 | 0.12 |
| ≥5,000,000 | 63 | 89.5 ±12.8 | | 63.0 ±87.9 | |
| Worked during pregnancy | | | | | |
| No | 20 | 88.5 ±21.9 | 0.70 | 85.6 ±23.5 | 0.36 |
| Yes | 154 | 90.3 ±5.5 | | 90.5 ±10.6 | |
| Smoked during pregnancy | | | | | |
| Caffein intake during pregnancy (mg/day) | 174 | $r = 0.053$ | 0.48 | $r = -0.039$ | 0.61 |
| Alcohol intake before pregnancy (g/day) | 174 | $r = -0.005$ | 0.95 | $r = -0.064$ | 0.40 |
| Alcohol intake during pregnancy (g/day) | 174 | $r = 0.114$ | 0.14 | $r = 0.031$ | 0.68 |
| Blood sampling period | | | | | |
| During pregnancy | 117 | 90.4 ±5.3 | 0.63 | 89.6 ±10.4 | 0.70 |
| After delivery | 57 | 89.5 ±13.7 | | 90.5 ±16.6 | |
| Total dioxin TEQ | 174 | $r = 0.060$ | 0.43 | $r = -0.093$ | 0.22 |
| Child characteristics | | | | | |
| Sex | | | | | |
| Male | 84 | 89.5 ±11.3 | 0.34 | 88.4 ±14.2 | 0.13 |
| Female | 90 | 90.7 ±5.9 | | 91.3 ±11.1 | |
| Gestational age (days) | 174 | $r = .203^{**}$ | 0.01 | $r = .284^{**}$ | 0.00 |
| Birth weight (g) | 174 | $r = 0.018$ | 0.81 | $r = 0.019$ | 0.81 |
| Length (cm) | 174 | $r = 0.053$ | 0.49 | $r = 0.084$ | 0.27 |
| Head circumference (cm) | 174 | $r = 0.013$ | 0.87 | $r = -0.062$ | 0.42 |
| First-born | | | | | |
| Yes | 91 | 90.3 ±10.9 | 0.81 | 90.0 ±14.6 | 0.90 |
| No | 83 | 90.0 ±6.2 | | 89.8 ±10.3 | |
| Duration of breast-feeding, > 3months | | | | | |
| Yes | 135 | 89.9 ±9.8 | 0.62 | 89.7 ±12.8 | |
| No | 39 | 90.7 ±4.8 | | 90.8 ±12.6 | 0.63 |
| Age at test (days) | 174 | $r = 0.120$ | 0.11 | $r = 0.074$ | 0.33 |
| Index of Child Care Environment | 174 | $r = 0.006$ | 0.93 | $r = -.155^*$ | 0.04 |

Student's t-test, Peason's correlation coefficient test: * p< 0.05, ** p<0.01

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
 分担研究報告書

表 3 Levels of organochlorine pesticides detected over 80 % of participants.

| | Detection Limit (pg/g-wet) | Detection Rate | Minimum | Percentile | | | Maximum |
|----------------------|-------------------------------|-------------------|---------|------------|--------|---------|---------|
| | | | | 25th | 50th | 75th | |
| oxychlordane | 0.90 | 100 | 8.19 | 26.98 | 37.77 | 55.74 | 250.94 |
| cisNonachlor | 0.40 | 100 | 1.63 | 6.52 | 9.44 | 15.00 | 38.07 |
| transNonachlor | 0.50 | 100 | 13.14 | 46.80 | 65.72 | 106.75 | 513.52 |
| p,p'-DDD | 0.40 | 90 | 0.20 | 0.89 | 1.33 | 2.26 | 6.28 |
| o,p'-DDE | 0.40 | 85 | 0.20 | 0.77 | 1.34 | 1.89 | 6.20 |
| p,p'-DDE | 0.60 | 100 | 99.52 | 409.92 | 637.53 | 1021.90 | 4575.67 |
| o,p'-DDT | 0.60 | 98 | 0.30 | 2.26 | 3.50 | 4.98 | 13.27 |
| p,p'-DDT | 0.40 | 100 | 2.38 | 16.56 | 24.39 | 34.73 | 121.52 |
| Dieldrin | 0.80 | 100 | 4.11 | 12.08 | 16.68 | 22.95 | 53.51 |
| cisHeptachlorepoxyde | 0.40 | 100 | 6.17 | 17.31 | 25.33 | 35.94 | 200.53 |
| HCB | 0.90 | 100 | 36.78 | 77.91 | 100.47 | 129.21 | 239.84 |
| HCH | 0.60 | 100 | 23.68 | 108.66 | 153.64 | 221.26 | 1667.12 |
| Mirex | 0.50 | 100 | 0.88 | 3.97 | 5.93 | 9.02 | 30.11 |
| Parlar26 | 1.00 | 97 | 0.50 | 3.20 | 4.76 | 7.13 | 18.86 |
| Parlar50 | 2.00 | 96 | 1.00 | 4.90 | 7.19 | 10.83 | 27.23 |

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 4 BSID-II mental development scores (MDI) for infants in relation to the organochlorine pesticides.

| persistent organochlorine pesticides | MDI | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|-------|--------|------|---------|-------|--------|------|---------|-------|--------|------|
| | Model 1 (crude) | | | | Model 2 | | | | Model 3 | | | |
| | 95%CI | | ρ | | 95%CI | | ρ | | 95%CI | | ρ | |
| oxychlordane | 0.09 | -2.28 | 8.38 | 0.26 | 0.08 | -2.60 | 8.12 | 0.31 | 0.09 | -4.06 | 10.80 | 0.37 |
| cisNonachlor | 0.09 | -2.17 | 8.00 | 0.26 | 0.08 | -2.50 | 7.71 | 0.31 | 0.10 | -3.78 | 10.56 | 0.35 |
| transNonachlor | 0.08 | -2.36 | 7.53 | 0.30 | 0.07 | -2.54 | 7.39 | 0.34 | 0.09 | -3.81 | 9.44 | 0.40 |
| p,p'-DDD | -0.01 | -4.09 | 3.54 | 0.89 | 0.01 | -3.55 | 4.06 | 0.89 | 0.02 | -3.52 | 4.40 | 0.83 |
| o,p'-DDE | 0.01 | -3.74 | 4.09 | 0.93 | -0.02 | -4.37 | 3.45 | 0.82 | -0.03 | -5.07 | 3.34 | 0.69 |
| p,p'-DDE | -0.06 | -6.39 | 2.57 | 0.40 | -0.07 | -6.62 | 2.26 | 0.33 | -0.12 | -8.87 | 1.58 | 0.17 |
| o,p'-DDT | 0.01 | -4.12 | 4.94 | 0.86 | -0.01 | -4.77 | 4.31 | 0.92 | -0.03 | -5.83 | 4.06 | 0.72 |
| p,p'-DDT | -0.01 | -5.41 | 5.03 | 0.94 | -0.01 | -5.50 | 4.86 | 0.90 | -0.05 | -8.20 | 4.78 | 0.60 |
| Dieldrin | -0.01 | -7.53 | 6.22 | 0.85 | -0.02 | -7.57 | 6.18 | 0.84 | -0.04 | -9.39 | 5.69 | 0.63 |
| cisHeptachlorepoide | 0.01 | -5.47 | 6.27 | 0.89 | 0.01 | -5.50 | 6.16 | 0.91 | 0.00 | -6.44 | 6.41 | 1.00 |
| HCB | 0.09 | -3.26 | 13.21 | 0.23 | 0.08 | -4.00 | 12.57 | 0.31 | 0.09 | -6.58 | 16.46 | 0.40 |
| HCH | -0.02 | -5.07 | 4.06 | 0.83 | -0.01 | -4.87 | 4.25 | 0.89 | -0.04 | -7.23 | 4.61 | 0.66 |
| Mirex | 0.03 | -4.24 | 6.28 | 0.70 | 0.04 | -4.04 | 6.58 | 0.64 | 0.06 | -5.09 | 8.94 | 0.59 |
| Parlar26 | 0.07 | -2.30 | 6.58 | 0.34 | 0.06 | -2.71 | 6.23 | 0.44 | 0.06 | -3.71 | 7.04 | 0.54 |
| Parlar50 | 0.08 | -2.03 | 7.08 | 0.27 | 0.08 | -2.28 | 6.84 | 0.33 | 0.08 | -3.18 | 8.00 | 0.40 |

Model2: 出産時年齢 妊娠日数 児性別 家庭環境得点 血液採取時期で調整

Model3: Model2 + カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙, Total dioxin TEQで調整

表 5 BSID-II psychomotor development scores (PDI) for infants in relation to the organochlorine pesticides.

| persistent organochlorine pesticides | PDI | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-----------------|--------|--------|------|---------|--------|--------|------|---------|--------|--------|------|
| | Model 1 (crude) | | | | Model 2 | | | | Model 3 | | | |
| | 95%CI | | ρ | | 95%CI | | ρ | | 95%CI | | ρ | |
| oxychlordane | -0.01 | -8.23 | 7.05 | 0.88 | -0.01 | -7.89 | 6.87 | 0.89 | 0.12 | -4.10 | 16.10 | 0.24 |
| cisNonachlor | -0.07 | -10.55 | 4.00 | 0.38 | -0.06 | -10.14 | 3.87 | 0.38 | 0.02 | -8.77 | 10.81 | 0.84 |
| transNonachlor | -0.02 | -8.21 | 5.96 | 0.75 | -0.02 | -7.92 | 5.73 | 0.75 | 0.08 | -5.23 | 12.81 | 0.41 |
| p,p'-DDD | -0.02 | -6.05 | 4.84 | 0.83 | 0.00 | -5.37 | 5.07 | 0.95 | 0.02 | -4.52 | 6.27 | 0.75 |
| o,p'-DDE | -0.05 | -7.48 | 3.69 | 0.50 | -0.07 | -8.10 | 2.59 | 0.31 | -0.04 | -7.20 | 4.25 | 0.61 |
| p,p'-DDE | -0.12 | -11.63 | 1.09 | 0.10 | -0.13 | -11.45 | 0.64 | 0.08 | -0.09 | -11.08 | 3.17 | 0.27 |
| o,p'-DDT | -0.06 | -9.25 | 3.67 | 0.40 | -0.08 | -9.45 | 2.96 | 0.30 | -0.04 | -8.65 | 4.80 | 0.57 |
| p,p'-DDT | -0.12 | -13.33 | 1.47 | 0.12 | -0.11 | -12.73 | 1.36 | 0.11 | -0.09 | -13.31 | 4.32 | 0.32 |
| Dieldrin | -0.08 | -14.69 | 4.89 | 0.32 | -0.06 | -13.14 | 5.68 | 0.44 | -0.02 | -11.80 | 8.75 | 0.77 |
| cisHeptachlorepoide | -0.01 | -8.73 | 8.03 | 0.93 | 0.00 | -7.75 | 8.23 | 0.95 | 0.06 | -5.12 | 12.34 | 0.42 |
| HCB | -0.04 | -14.88 | 8.72 | 0.61 | -0.04 | -14.22 | 8.57 | 0.62 | 0.07 | -10.57 | 20.84 | 0.52 |
| HCH | -0.11 | -11.29 | 1.67 | 0.14 | -0.08 | -9.89 | 2.56 | 0.25 | 0.00 | -8.17 | 7.95 | 0.98 |
| Mirex | -0.13 | -13.79 | 1.12 | 0.10 | -0.12 | -13.16 | 1.31 | 0.11 | -0.05 | -12.09 | 7.00 | 0.60 |
| Parlar26 | -0.08 | -9.90 | 2.76 | 0.27 | -0.08 | -9.48 | 2.77 | 0.28 | -0.02 | -8.23 | 6.42 | 0.81 |
| Parlar50 | -0.07 | -9.40 | 3.63 | 0.38 | -0.06 | -8.75 | 3.77 | 0.43 | 0.01 | -7.05 | 8.20 | 0.88 |

Model2: 出産時年齢 妊娠日数 児性別 家庭環境得点 血液採取時期で調整

Model3: Model2 + カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙, Total dioxin TEQで調整

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 6 BSID-II MDI for male infants in relation to the organochlorine pesticides.

| persistent organochlorine pesticides | MDI | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|--------|-------|------|---------|--------|-------|------|---------|--------|-------|------|
| | Model 1(crude) | | | | Model 2 | | | | Model 3 | | | |
| | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | |
| oxychlordan | 0.09 | -5.61 | 13.76 | 0.41 | 0.07 | -6.74 | 13.03 | 0.53 | 0.07 | -10.99 | 17.07 | 0.67 |
| cisNonachlor | 0.13 | -3.72 | 15.04 | 0.23 | 0.12 | -4.37 | 15.04 | 0.28 | 0.17 | -6.46 | 21.50 | 0.29 |
| transNonachlor | 0.09 | -5.25 | 12.68 | 0.41 | 0.08 | -5.96 | 12.47 | 0.48 | 0.09 | -9.13 | 16.18 | 0.58 |
| p,p'-DDD | 0.01 | -7.24 | 8.11 | 0.91 | 0.05 | -5.84 | 9.44 | 0.64 | 0.09 | -5.46 | 11.47 | 0.48 |
| o,p'-DDE | 0.04 | -5.70 | 7.87 | 0.75 | -0.01 | -6.99 | 6.59 | 0.95 | -0.01 | -7.26 | 6.95 | 0.97 |
| p,p'-DDE | -0.09 | -11.18 | 4.73 | 0.42 | -0.09 | -11.42 | 4.59 | 0.40 | -0.12 | -13.69 | 4.61 | 0.33 |
| o,p'-DDT | 0.03 | -6.80 | 8.93 | 0.79 | 0.01 | -7.47 | 8.37 | 0.91 | 0.01 | -8.21 | 8.72 | 0.95 |
| p,p'-DDT | 0.00 | -9.15 | 9.35 | 0.98 | -0.01 | -9.62 | 8.72 | 0.92 | -0.04 | -12.99 | 9.91 | 0.79 |
| Dieldrin | -0.05 | -15.08 | 9.37 | 0.64 | -0.04 | -14.16 | 10.29 | 0.75 | -0.06 | -16.79 | 10.39 | 0.64 |
| cisHeptachlorepoide | 0.00 | -10.37 | 10.12 | 0.98 | -0.03 | -11.75 | 8.96 | 0.79 | -0.05 | -14.15 | 9.73 | 0.71 |
| HCB | 0.13 | -6.66 | 25.49 | 0.25 | 0.10 | -8.59 | 23.84 | 0.35 | 0.14 | -13.15 | 34.51 | 0.37 |
| HCH | -0.05 | -10.24 | 6.16 | 0.62 | -0.06 | -10.77 | 6.47 | 0.62 | -0.13 | -15.57 | 6.20 | 0.39 |
| Mirex | 0.07 | -6.14 | 12.27 | 0.51 | 0.10 | -5.75 | 14.37 | 0.40 | 0.09 | -8.28 | 16.08 | 0.53 |
| Parlar26 | 0.13 | -3.29 | 13.18 | 0.24 | 0.11 | -4.19 | 12.46 | 0.33 | 0.12 | -5.25 | 14.54 | 0.35 |
| Parlar50 | 0.14 | -2.97 | 12.92 | 0.22 | 0.13 | -3.35 | 12.62 | 0.25 | 0.15 | -4.22 | 14.84 | 0.27 |

Model2: 出産時年齢 妊娠日数 家庭環境得点 血液採取時期で調整

Model3: Model2 + カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙, Total dioxin TEQで調整

表 7 BSID-II PDI for male infants in relation to the organochlorine pesticides.

| persistent organochlorine pesticides | PDI | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|--------|-------|------|---------|--------|-------|------|---------|--------|-------|------|
| | Model 1(crude) | | | | Model 2 | | | | Model 3 | | | |
| | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | |
| oxychlordan | 0.08 | -7.75 | 16.67 | 0.47 | 0.06 | -8.68 | 15.58 | 0.57 | 0.16 | -8.41 | 26.02 | 0.31 |
| cisNonachlor | 0.06 | -8.60 | 15.19 | 0.58 | 0.06 | -8.59 | 15.36 | 0.58 | 0.16 | -8.32 | 26.20 | 0.31 |
| transNonachlor | 0.08 | -7.17 | 15.45 | 0.47 | 0.07 | -7.80 | 14.83 | 0.54 | 0.16 | -7.27 | 23.79 | 0.29 |
| p,p'-DDD | 0.01 | -9.38 | 9.96 | 0.95 | 0.04 | -7.41 | 11.35 | 0.68 | 0.08 | -7.02 | 13.89 | 0.52 |
| o,p'-DDE | 0.01 | -8.15 | 8.96 | 0.93 | -0.02 | -9.19 | 7.46 | 0.84 | -0.01 | -9.25 | 8.30 | 0.91 |
| p,p'-DDE | -0.15 | -16.75 | 3.14 | 0.18 | -0.12 | -15.37 | 4.20 | 0.26 | -0.13 | -17.32 | 5.23 | 0.29 |
| o,p'-DDT | -0.07 | -12.92 | 6.87 | 0.54 | -0.06 | -12.26 | 7.14 | 0.60 | -0.05 | -12.71 | 8.17 | 0.67 |
| p,p'-DDT | -0.09 | -16.43 | 6.78 | 0.41 | -0.09 | -15.89 | 6.51 | 0.41 | -0.10 | -19.53 | 8.63 | 0.44 |
| Dieldrin | -0.12 | -23.73 | 6.89 | 0.28 | -0.08 | -20.26 | 9.66 | 0.48 | -0.07 | -21.97 | 11.55 | 0.54 |
| cisHeptachlorepoide | 0.01 | -12.53 | 13.28 | 0.95 | 0.01 | -12.19 | 13.22 | 0.94 | 0.04 | -12.62 | 16.85 | 0.78 |
| HCB | 0.07 | -14.27 | 26.48 | 0.55 | 0.07 | -13.83 | 26.10 | 0.54 | 0.18 | -12.52 | 46.11 | 0.26 |
| HCH | -0.10 | -15.04 | 5.53 | 0.36 | -0.06 | -13.31 | 7.84 | 0.61 | -0.06 | -16.32 | 10.65 | 0.68 |
| Mirex | -0.03 | -13.22 | 10.03 | 0.79 | -0.01 | -12.73 | 12.07 | 0.96 | 0.01 | -14.62 | 15.53 | 0.95 |
| Parlar26 | 0.01 | -10.09 | 10.83 | 0.94 | 0.00 | -10.13 | 10.43 | 0.98 | 0.02 | -11.12 | 13.44 | 0.85 |
| Parlar50 | 0.04 | -8.38 | 11.81 | 0.74 | 0.04 | -7.82 | 11.92 | 0.68 | 0.08 | -8.04 | 15.61 | 0.53 |

Model2: 出産時年齢 妊娠日数 家庭環境得点 血液採取時期で調整

Model3: Model2 + カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙, Total dioxin TEQで調整

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

表 8 BSID-II MDI for female infants in relation to the organochlorine pesticides.

| persistent organochlorine pesticides | MDI | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|-------|------|------|---------|-------|------|------|---------|--------|-------|------|
| | Model 1(crude) | | | | Model 2 | | | | Model 3 | | | |
| | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | |
| oxychlordane | 0.09 | -3.00 | 7.08 | 0.42 | 0.10 | -3.31 | 7.90 | 0.42 | 0.10 | -5.04 | 10.01 | 0.51 |
| cisNonachlor | 0.01 | -4.51 | 4.99 | 0.92 | 0.01 | -4.93 | 5.46 | 0.92 | -0.05 | -8.07 | 5.95 | 0.76 |
| transNonachlor | 0.07 | -3.16 | 6.21 | 0.52 | 0.08 | -3.48 | 6.82 | 0.52 | 0.06 | -5.20 | 8.00 | 0.67 |
| p,p'-DDD | -0.04 | -3.97 | 2.67 | 0.70 | -0.04 | -3.96 | 2.77 | 0.72 | -0.05 | -4.22 | 2.72 | 0.67 |
| o,p'-DDE | -0.07 | -5.15 | 2.67 | 0.53 | -0.07 | -5.22 | 2.75 | 0.54 | -0.13 | -6.98 | 2.34 | 0.32 |
| p,p'-DDE | -0.03 | -5.01 | 3.67 | 0.76 | -0.05 | -5.50 | 3.35 | 0.63 | -0.12 | -8.03 | 2.99 | 0.37 |
| o,p'-DDT | -0.03 | -5.27 | 3.78 | 0.75 | -0.05 | -5.73 | 3.45 | 0.62 | -0.11 | -7.58 | 3.08 | 0.40 |
| p,p'-DDT | -0.02 | -5.57 | 4.56 | 0.84 | -0.04 | -6.15 | 4.25 | 0.72 | -0.11 | -9.26 | 4.06 | 0.44 |
| Dieldrin | 0.03 | -5.59 | 7.79 | 0.74 | 0.04 | -5.37 | 8.11 | 0.69 | 0.03 | -6.61 | 8.26 | 0.83 |
| cisHeptachlorepoide | 0.03 | -5.10 | 6.52 | 0.81 | 0.04 | -4.97 | 6.97 | 0.74 | 0.03 | -5.60 | 7.14 | 0.81 |
| HCB | 0.04 | -6.14 | 8.59 | 0.74 | 0.03 | -6.89 | 8.65 | 0.82 | -0.01 | -10.81 | 9.96 | 0.94 |
| HCH | 0.05 | -3.27 | 5.45 | 0.62 | 0.05 | -3.54 | 5.80 | 0.63 | 0.04 | -5.01 | 6.76 | 0.77 |
| Mirex | -0.05 | -6.30 | 4.04 | 0.66 | -0.06 | -7.60 | 4.61 | 0.63 | -0.15 | -11.20 | 4.03 | 0.35 |
| Parlar26 | -0.04 | -4.88 | 3.40 | 0.72 | -0.03 | -4.92 | 3.77 | 0.79 | -0.09 | -7.05 | 3.69 | 0.53 |
| Parlar50 | -0.03 | -5.07 | 3.94 | 0.80 | -0.01 | -5.02 | 4.43 | 0.90 | -0.07 | -7.57 | 4.50 | 0.61 |

Model2: 出産時年齢 妊娠日数 家庭環境得点 血液採取時期で調整

Model3: Model2 + カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙, Todal dioxin TEQで調整

表 9 BSID-II PDI for female infants in relation to the organochlorine pesticides.

| persistent organochlorine pesticides | PDI | | | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|----------------|--------|-------|--------|---------|--------|-------|---------|---------|--------|-------|------|
| | Model 1(crude) | | | | Model 2 | | | | Model 3 | | | |
| | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | | 95%CI | | p | |
| oxychlordane | -0.12 | -14.90 | 3.84 | 0.24 | -0.06 | -12.28 | 7.37 | 0.62 | 0.09 | -8.97 | 16.73 | 0.55 |
| cisNonachlor | -0.23 | -18.32 | -1.04 | 0.03 * | -0.18 | -16.31 | 1.56 | 0.10 | -0.15 | -17.98 | 5.80 | 0.31 |
| transNonachlor | -0.15 | -14.85 | 2.50 | 0.16 | -0.09 | -12.71 | 5.28 | 0.41 | 0.00 | -11.25 | 11.31 | 1.00 |
| p,p'-DDD | -0.03 | -7.17 | 5.24 | 0.76 | -0.03 | -6.74 | 5.04 | 0.77 | -0.02 | -6.37 | 5.49 | 0.88 |
| o,p'-DDE | -0.16 | -12.62 | 1.83 | 0.14 | -0.14 | -11.77 | 2.04 | 0.16 | -0.09 | -11.18 | 4.77 | 0.43 |
| p,p'-DDE | -0.10 | -12.09 | 4.06 | 0.33 | -0.12 | -12.20 | 3.16 | 0.25 | -0.04 | -10.87 | 8.04 | 0.77 |
| o,p'-DDT | -0.08 | -11.79 | 5.06 | 0.43 | -0.10 | -12.02 | 3.97 | 0.32 | -0.05 | -10.95 | 7.31 | 0.69 |
| p,p'-DDT | -0.16 | -16.46 | 2.22 | 0.13 | -0.15 | -15.74 | 2.22 | 0.14 | -0.09 | -15.51 | 7.24 | 0.47 |
| Dieldrin | -0.04 | -15.04 | 9.95 | 0.69 | -0.01 | -12.13 | 11.47 | 0.96 | 0.06 | -9.20 | 16.15 | 0.59 |
| cisHeptachlorepoide | -0.04 | -12.73 | 8.97 | 0.73 | 0.00 | -10.21 | 10.68 | 0.96 | 0.07 | -7.29 | 14.41 | 0.52 |
| HCB | -0.17 | -24.60 | 2.52 | 0.11 | -0.14 | -22.44 | 4.46 | 0.19 | -0.06 | -21.52 | 13.91 | 0.67 |
| HCH | -0.12 | -12.90 | 3.29 | 0.24 | -0.09 | -11.50 | 4.79 | 0.41 | 0.04 | -8.58 | 11.50 | 0.77 |
| Mirex | -0.25 | -20.72 | -2.00 | 0.02 * | -0.23 | -20.93 | -0.03 | 0.049 * | -0.21 | -22.49 | 3.30 | 0.14 |
| Parlar26 | -0.22 | -15.59 | -0.49 | 0.04 * | -0.15 | -13.13 | 1.86 | 0.14 | -0.09 | -12.33 | 5.98 | 0.49 |
| Parlar50 | -0.22 | -17.11 | -0.69 | 0.03 * | -0.16 | -14.39 | 1.91 | 0.13 | -0.09 | -13.94 | 6.63 | 0.48 |

Model2: 出産時年齢 妊娠日数 家庭環境得点 血液採取時期で調整

Model3: Model2 + カフェイン摂取量, 妊娠中喫煙, Todal dioxin TEQで調整