特集

第78回日本衛生学会
公募シンポジウム10『環境と子どもの健康に関するコホート研究の現状と課題』

環境と子どもの健康に関するコホート研究について —子どもの発達評価とその課題—

中島そのみ^{*1}, 岸 玲子^{*2}

^{*1} 札幌医科大学保健医療学部作業療法学科

^{*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

Profiling Prospective Birth Cohort Studies on Relationship between Environment and Children's Health: Various Issues and Aspects Involved in Evaluating Development in Children

Sonomi NAKAJIMA^{*1} and Reiko KISHI^{*2}

^{*1}Department of Occupational Therapy, School of Health Sciences, Sapporo Medical University

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

Abstract Polychlorinated biphenyls (PCBs) and dioxins are persistent environmental pollutants. The effects of these pollutants on neurodevelopment in children have been assessed in longitudinal studies performed in areas with low-level contamination of PCBs and dioxins. Some of these studies have shown that the PCBs and dioxins induced adverse effects on the neurodevelopment of children. However, other studies did not reveal any negative effects of these chemicals on development. Thus, consistent results describing the effects of low-level PCB and dioxin exposure on children's development have not been obtained. To study the effects of these agents on the neurodevelopment of children, it is essential to identify the target of the study, determine the duration of the study, and devise a protocol for performing the studies, as these are important factors that affect research findings. Furthermore, detailed evaluations of neurodevelopment should be performed by longitudinal methods to obtain reliable measurements of outcomes. However, it is necessary to assess the burden on subjects; this step can help reduce the loss of subjects and determine the most suitable approach to evaluating neurodevelopment.

Key words: birth cohort (出生コホート), children's health (子どもの健康), endocrine-disrupting chemicals (内分泌かく乱化学物質), neurodevelopment (神経発達), developmental evaluation (発達評価)

1. はじめに

PCBsやダイオキシン類などの内分泌かく乱化学物質は生体に様々な影響を与えることが指摘され、高濃度汚染地域においては次世代影響として小児の成長や発達への

悪影響が報告されている。日常生活における曝露での小児の発達に関する調査は、1980年代後半から2005年までに、オランダ(1-9)、ドイツ/デュッセルドルフ(10, 11)、アメリカ・ノースカロライナ(12-16)において、乳児期から学齢期までの縦断研究が報告されている。また、2000年代に入り、アメリカ・11都市で1959年～1965年に出生した児の生後8ヶ月、7歳時点での調査が報告されている(17, 18)。しかし、これらからは必ずしも一致した見解が得られていない。

本邦では、多田らが、母乳で保育された児と、人工栄養で育てられた児について、母乳からのダイオキシン摂取が生後1歳時点での身体発育、精神発達、免疫機能、

受付2008年8月25日, 受理2009年1月16日

Reprints requests to: Sonomi NAKAJIMA

Department of Occupational Therapy, School of Health Sciences,
Sapporo Medical University, South 3, West 17, Chuo-ku, Sapporo
060-8556, Japan

TEL: +81(11)611-2111, FAX: +81(11)611-2155

E-mail: sonomi@sapmed.ac.jp

アレルギー、甲状腺機能への影響を調査している。身体発育、精神発達については、問診票による身体状況の確認、保護者の記載する調査票による発育状況や疾患の有無の結果が用いられている。結果として、母乳からのダイオキシン摂取量との間に有意な相関は認められず、明らかな影響は見られなかったと報告している (19, 20)。多田らの研究は、妊娠時からの birth cohort によるものではなく、したがって最も鋭敏な妊娠中の曝露評価が行われておらず、発達評価についても詳細な分析が行われていないという問題点があった。そこで、著者らは「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」(以下、北海道スタディ) において PCBs やダイオキシン類の日常生活における出生前曝露による児の発達に対する影響を明らかにするため、2002 年から前向きコーホート (Birth cohort) をを設定し、縦断的な調査を継続している。

児の発達への影響に関する研究では、曝露指標、交絡要因、アウトカムとなる発達評価を「いつ、何を、どのように」測定するのか、そのいずれもが、研究の結果にも大きく影響する重要な点である。本稿では発達評価の手法について整理し、北海道スタディのうち 1 病院小規模コーホートでの小児発達研究についての実際の結果を報告する。なお、北海道スタディは、北海道全体の産科施設を対象にした大規模コーホートと、札幌市内の 1 病院の妊婦を対象にした小規模詳細コーホートの 2 つからなり、両コーホートの特徴は本特集の湯浅らの論文に詳しく述べられている (21)。

また、発達という用語には、身長や体重の増加、歯が生えるなどの身体の量的変化を示す場合と、心身の機能に起こる質的变化を示す場合とがあり、前者は「成長」や「発育」、後者は狭義の「発達」とも言われている (22)。本稿では、狭義の「発達」への影響に関して述べ、「発達」と表記する。

2. 発達評価の方法

児の発達評価の方法は、児に実際に face to face で検査を実施するもの (以下、直接的検査) と養育者等に対して発達状況を聴取するもの (以下、間接的検査) に大別できる。直接的検査では、児の発達状況を専門的視点から詳細に評価できるが、多くの対象を評価する場合には多大な時間を要し、また検査時の児の状態が検査結果に大きな影響を与えることもある。間接的検査では、評価が簡易的であるため、母親が日常生活の様子から評価でき、また一斉に多くの対象を評価することができる。しかし、大まかな評価になってしまいがちで、評価者が異なるためバイアスも大きくなってしまう。とくに、直接的評価において発達評価をより正確に行うためには、発達点を多く取ることが理想であるが、手技が複雑となり実用性が低くなってしまいう問題がある (23)。このように両検査方法ともに利点と欠点が存在するが、調査内容や調査規模により両者をうまく組み合わせることで有効に使用できる。

評価時期については、一般的に乳幼児期においては発達チェックが行いやすい月齢 (key age) があるとされており、その条件としては、①判定しやすい運動発達の 1 つがあり、大部分の小児が達成できている月齢である、②脳の発達、反射の成熟からみて、ある発達段階が半ばを過ぎ、次の段階に大部分が入っている時期であること、③精神発達をテストする簡単な方法が存在し、大部分の小児が達成できている月齢である、と言われている (24)。乳児期では、運動発達は評価しやすいが精神発達は評価しにくいと言われるが、精神発達は運動発達とほぼ比例するといわれており、運動発達がメインで評価される場合が多い (23)。一般に発達評価の key age は 4 ヶ月、7 ヶ月、10 ヶ月、18 ヶ月とされ、4 ヶ月で顎定、原始反射、追視、7 ヶ月でお座り、視性立ち直り反射、物への

図1 PCBs・ダイオキシン類などの日常生活における曝露と児の発達に関する先行研究—評価時期と内容

	6M	18M	3.5y	6.5y以降
直接的検査	BSID-II JDDST Fagan test	BSID-II JDDST	K-ABC (母IQ)	＜神経学的検査＞ ○心理学的評価 WISC-III 前頭葉機能検査 ○運動機能評価 運動調整・運動遂行評価
間接的評価	育児環境評価	育児環境評価	育児環境評価	行動面・社会性の評価 生活環境の評価
その他		健診状況聴取	健診状況聴取	学校での様子など聴取

図2 北海道 study における発達評価に関する評価時期と内容

手のばし、10ヶ月でつかまり立ち、パラシュート反応、バイバイなどの真似、18ヶ月では歩行可能であること、意味のある単語を言う、などが主な検査項目とされている(23, 24)。

日常生活における曝露で、PCBsやダイオキシン類による小児の発達への影響を調査したコホート研究での発達評価の“時期と評価指標”について年齢との関係を総括的に考える意味で図1に示した。乳児期から縦断的に調査が行われている研究では、乳幼児期には前述した発達評価のkey ageや乳幼児健康診断が行われる時期で評価が実施されている。評価指標は、生後1ヶ月までにブラゼルトン新生児行動評価(NBAS)やPrechtl神経行動学的検査、乳児期～幼児期前半は主にBSIDやBSID-IIといった心理や運動の指標とした発達評価が実施されている。幼児期～学齢期前半になると、実施時期は先行研究において違いがあるが、評価指標は、神経心理学的検査の一つであるMcCarthy、WISCといった知能検査や認知心理学的検査であるK-ABCと、行動評価(適応行動、社会的行動など)が実施されている。学齢期中期から後期までの実施報告はオランダのみで、そこでは、後述するように記憶機能検査、注意機能検査、前頭葉機能検査といった詳細な神経心理学的評価が実施されている。

3. 北海道スタディにおける研究進捗状況と学齢期以降の発達評価について

北海道スタディにおける発達評価は、生後6ヶ月、1歳6ヶ月でBSID-IIと日本版デンバー式乳幼児発達検査を実施し調査はすでに終了している。3歳6ヶ月ではK-ABCによる認知心理学的検査、CBCLによる行動評価を行い、現時点で対象者の約3/4が終了している。また、すべての時期において養育環境調査も実施している。発達評価は直接的評価を用いすべて対面式で行い、保護者よりお子さんの発達における心配な点や、市で実施されている健診結果についても聴取している(図2)。

これまでに解析結果として134名における母体血中のPCBs・ダイオキシン類濃度を異性体レベルで測定した結

果と、生後6ヶ月時のBSID-IIの結果との関連性について検討し報告している。この報告では、国内他地域、諸外国に比べ母体血中PCBs・ダイオキシン類濃度が低めであったが、いくつかの異性体において濃度が高くなると、Mental Development Index(心理発達指標(MDI))およびPsychomotor Development Index(心理運動発達指標(PDI))が有意に低くなり、PDIでより多くの異性体に有意な結果が得られている(25)。現在、この報告から41名が追加された175名についての解析が終了している(表1)。結果としては、PCDDs、PCDFsの異性体濃度とBSID-IIのスコアに、濃度が高くなるとスコアが低くなるという有意な負の関連がPDIに多く見られている。PCBs異性体濃度とBSID-IIの結果には有意な負の関連がPDIのみに、かつ、ほとんどの異性体で見られている。また、Total、TEQにおいてもBSID-IIの結果と有意な負の関連がPDIのみに見られている。よって現在のところ、北海道スタディでは母体血中PCBs・ダイオキシン類濃度の異性体およびTotal、TEQの濃度が高くなると、PDIが有意に低くなる傾向にある(最終的にはさらに十数名解析対象者が増える予定となっている)。

今後は小学校入学後の6歳半以降に調査を予定している。児の発達との関連についての調査は、近年、発症の増加が指摘されている学習障害(LD)、注意欠陥多動性障害(ADHD)、さらには高機能広汎性発達障害(HFPDD)といった軽度発達障害の発症原因が、環境化学物質に起因するかを解明することも大きな課題の一つになる。それらの疾病の罹患率に関しては、平成14年度に文部科学省が通常の学級の担任を対象に実施した実態調査によれば、通常の学級に約6.3%の軽度発達障害およびその障害が疑われる児童生徒が在籍している可能性があることが報告されている(26)。軽度発達障害は、知的障害を合併していない(IQ70以上)発達障害で、これらの原因はいずれも中枢神経系の機能障害が推定されているが、未だ明確になっていないのが現状である(27-29)。また、軽度発達障害やその障害が疑われる児の発達の特徴は、幼児期には言葉の遅れ、運動機能の未熟さや手先の不器用さ、落ち着きがないなどの行動面の問題を呈する場合が多

表1 北海道スタディにおける母体血中PCBs・ダイオキシン類濃度と6ヶ月児のBSID-II MDIおよびPDIとの関連性 (n=175)

① PCDDs, PCDFs

	MDI (心理発達指標)		PDI (心理運動発達指標)	
	β (標準化係数)	p 値	β (標準化係数)	p 値
PCDDs				
2,3,7,8-TCDD	-0.11	0.15	-0.14	0.05
1,2,3,7,8-PeCDD	0.07	0.33	-0.08	0.28
1,2,3,4,7,8-HxCDD	-0.05	0.51	-0.13	0.08
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.03	0.73	-0.10	0.18
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.03	0.73	-0.16	0.03 *
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-0.19	0.01 *	-0.14	0.06
OCDD	-0.13	0.09	-0.14	0.06
PCDFs				
2,3,7,8-TCDF	-0.14	0.06	-0.17	0.02 *
1,2,3,7,8-PeCDF	-0.06	0.46	-0.21	0.00 **
2,3,4,7,8-PeCDF	0.05	0.55	-0.14	0.05
1,2,3,4,7,8-HxCDF	-0.08	0.30	-0.15	0.05 *
1,2,3,6,7,8-HxCDF	-0.02	0.77	-0.15	0.05 *
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.04	0.58	-0.17	0.02 *
1,2,3,7,8,9-HxCDF	ND	ND	ND	ND
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-0.03	0.73	-0.06	0.45
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	ND	ND	ND	ND
OCDF	-0.03	0.67	-0.03	0.66

② PCBs

	MDI (心理発達指標)		PDI (心理運動発達指標)	
	β (標準化係数)	p 値	β (標準化係数)	p 値
Non-ortho PCBs				
33'4'4'-TCB (#77)	0.02	0.75	-0.08	0.27
344'5'-TCB (#81)	ND	ND	ND	ND
33'44'5'-PenCB (#126)	-0.05	0.49	-0.18	0.01 *
33'44'55'-HxCB (#169)	0.00	0.97	-0.16	0.03 *
Mono-ortho PCBs				
233'44'-PenCB (#105)	-0.04	0.58	-0.15	0.04 *
2344'5'-PenCB (#114)	-0.02	0.77	-0.18	0.02 *
23'44'5'-PenCB (#118)	-0.05	0.51	-0.18	0.02 *
2'344'5'-PenCB (#123)	0.00	1.00	-0.15	0.03 *
233'44'5'-HexCB (#156)	-0.02	0.81	-0.16	0.03 *
233'44'5'-HexCB (#157)	-0.03	0.72	-0.17	0.02 *
23'44'55'-HexCB (#167)	-0.03	0.66	-0.19	0.01 **
233'44'55'-HpCB (#189)	-0.11	0.15	-0.18	0.02 *
Di-ortho PCBs				
22'33'44'5'-HpCB (#170)	-0.04	0.56	-0.19	0.01 **
22'344'55'-HpCB (#180)	-0.04	0.57	-0.17	0.02 *

③ Total, TEQ

	MDI (心理発達指標)		PDI (心理運動発達指標)	
	β (標準化係数)	p 値	β (標準化係数)	p 値
Total				
Total PCDD	-0.13	0.09	-0.14	0.06
Total PCDF	-0.02	0.76	-0.16	0.03 *
Total PCDD/PCDF	-0.13	0.10	-0.14	0.05
Total Non-ortho PCBs	-0.02	0.78	-0.17	0.02 *
Total Mono-ortho PCBs	-0.04	0.59	-0.18	0.02 *
Total Coplanar PCB	-0.04	0.59	-0.18	0.02 *
Total Dioxin	-0.04	0.56	-0.18	0.01 *
Total	-0.04	0.56	-0.18	0.01 *
WHO-98				
T PCDDs-TEQ	0.02	0.84	-0.11	0.13
T PCDFs-TEQ	0.02	0.76	-0.15	0.04 *
T PCDDs/PCDFs-TEQ	0.02	0.81	-0.13	0.09
T Non-ortho PCBs-TEQ	-0.05	0.53	-0.18	0.01 *
T Mono-ortho PCBs-TEQ	-0.03	0.70	-0.17	0.02 *
T Coplanar PCBs-TEQ	-0.04	0.62	-0.18	0.01 *
Total TEQ	0.00	0.99	-0.15	0.04 *

• 解析には重回帰分析を用い、母体血中PCBs・ダイオキシン類濃度はlog変換して使用。
また、gestation age (days), smoking during pregnancy (yes, no), blood sampling (during pregnancy, after delivery) で調整。

• * p<0.05; ** p<0.01

• 引用文献 (25) Nakajima S (2005) Table 4 を改変して使用

い。学齢期にはいり、読み書きなどの学習面の問題、対人関係や社会性の問題が顕在化し、その症状も明確化してくる。これらの疾患は、症状が軽微であるほど、健常との境界が不明確で、各疾患の症状も相互に重なるところが多く、鑑別診断および早期発見・早期治療の困難さが指摘されている。

北海道スタディでは、軽度発達障害が中枢神経系の機能障害に起因していると推定されることから、それらを反映する評価手法となりうる神経心理学的検査および神経運動・行動学的評価を実施し、曝露評価と発達との関連の有無を見ていくことで軽度発達障害と環境要因の関連性を検討していく予定である (図 2)。軽度発達障害児における神経学的検査については、ADHD 児に対して実施した前頭葉機能検査において、実行機能、抑制機能の障害、注意機能の問題が示唆されている。これまで ADHD に実施されてきた注意機能評価であるが、HFPDD 児においても注意機能の問題が指摘されており、持続的注意集中力検査 (Continuous Performance Test 以下 CPT) を用いた研究が散見されている (30)。よって、北海道スタディにおける学齢期以降の評価は、軽度発達障害児の発達特性や疾患特性を明らかにする神経学的検査のうち、神経心理学的検査として知能全般を測定する WISC-III, ADHD や高機能自閉症で特異的な結果が示されている注意機能評価、また、神経学的検査の運動面の評価として運動調整や運動遂行機能の評価の実施を計画している。そのほかに、軽度発達障害児の発達特徴を反映した行動面、社会性に関するアンケート調査、また、児の発達に影響を与える交絡要因となりうる社会的な養育環境 (生活環境) についてもアンケート調査を継続する予定である。さらに、実際に学校ではどのような様子なのか、学習状況や友達関係などについても、母親から直接状況を聴取する予定である。

4. 環境化学物質による児の発達への影響について

日常生活における曝露での児の発達への影響については、諸外国の先行研究を既に著者ら (31, 32) によって 2006 年にその詳細を紹介しているが、表 2 には PCBs やダイオキシン類などの日常生活における曝露による児の発達への影響に関する研究のうち、海外の主要な研究 (オランダ、ドイツ/デュッセルドルフ、アメリカ・ノースカロライナ、アメリカ・11 都市) と、国内の北海道スタディ (25) および東北スタディ (33) についてこれまで発表された結果をまとめた。

オランダ・ロッテルダムの研究は最も長期的な研究で既に詳細な成果が発表されている。母乳群とほぼ同数の人工乳で育てられた児を比較し、胎生期の高曝露は 3 ヶ月時の BSID の PDI の低スコアと関連がみられた。生後母乳中濃度が高い場合は新生児期、7 ヶ月時点での PDI と負の関連があった。18 ヶ月では、臍帯血中 PCBs 濃度と neurological optimality score による運動発達のスコアと負

の関連があった。42 ヶ月では母乳群では PCBs 濃度と K-ABC による認知機能のスコアとの関連はなかったが、人工乳群では、母体血、臍帯血の濃度と認知機能のスコアと負の関連があった。この結果から日常生活における出生前 PCBs 曝露は 42 ヶ月時までの発達を阻害するが、母乳哺育や親、家庭環境など良好な生育環境はこれらの影響を拮抗することが示唆された (1-5)。6~7 歳の時点では、親および家庭環境が最適以下であった場合、認知および運動機能には PCBs とダイオキシン類の出生前曝露による負の影響が認められた (6)。7.5 歳時には、児の遊び行動を「Pre-School Activities Inventory (PSAI)」を用い母の回答により評価し、PCBs とダイオキシン類の出生前曝露が就学年齢時の「遊び行動」に及ぼす影響とその影響に性差が見られるか検討を行った。その結果、母体血、臍帯血で測定した出生前 PCBs 曝露の「男性的」、「男女両性的」尺度に及ぼす影響は、男児では曝露濃度の高さが「男性的遊び」の少なさと有意に関連し、女児では有意ではないがそれとは逆に「男性的遊び」が増える傾向にあり、現れ方が異なっていた。出生前ダイオキシン類濃度が高くなると「女性的尺度」評価において、男女とも「より女性的な遊び行動」の多くなることと関連していた。このことから日常生活における PCBs, ダイオキシン類の曝露や、その他の関連有機塩素系化合物の出生前曝露は生後の子どもの遊び行動に影響する可能性が示唆された (7)。また、9 歳では母乳群と人工乳群から曝露濃度の高い児と低い児を計 83 名比較し、さまざまな神経心理学的検査を実施し周産期曝露の影響を検討した。その結果、出生前の PCBs 濃度が高いことは反応時間が遅れること、反応時間のバラツキが多くなることと関連し、神経心理学的検査の 1 つである「Tower of London (TOL)」のスコアが低くなることと関連していた (8)。以上の 6~7 歳、および 9 歳児の研究からも、出生前曝露が運動発達や認知機能へ負の影響を示しているが、母乳哺育であった児や、適切な家庭環境であった児ではそのような影響は見られなかったとも報告された (6, 8)。さらに 9 歳時では対象 83 名に対し、中枢神経系機能の直接的な評価指標である誘発電位 ERPs の P300 を用い、PCBs による周産期曝露の神経毒性発現メカニズムを検討した。その結果、出生前曝露が低濃度であった児に比べ、より高濃度であった児で P300 の潜時が長かった。しかし母乳による PCBs の曝露濃度よりも授乳期間の長さが P300 の潜時と関係し、人工乳で育てられた子どもや 6~16 週間母乳哺育された子どもよりも、16 週間以上の長期間にわたって母乳哺育された子どもで潜時が短かった。一方、P300 の振幅については周産期における PCBs 曝露や母乳哺育とは関連がなかった。よって、母乳哺育が中枢神経系機能を促進するのに対し、日常生活における出生前曝露は、外的刺激を適切に認識し処理する中枢神経系機能の成熟を遅延させることを示唆していた (9)。

一方、ドイツの研究では、104 名の児を対象とし、母乳中 PCBs 濃度と乳幼児期 (7 ヶ月, 18 ヶ月, 30 ヶ月) の

表 2 PCBs・ダイオキシン類の日常生活における曝露による児の発達への影響に関する先行研究

研究名・リクルート時期	測定試料	測定化学物質	アウトカム指標	評価年齢	結果
(オランダ) Rotterdam Cohort 1990-1992 年	母体血	non-planarPCBs	Prechtl テスト (神経行動発達)	10-21 日	母体血、臍帯血中の 4 種類の PCBs 濃度と神経学的機能は関係なし。母乳中高濃度 PCBs、PCDDs、PCDFs では、新生児神経学的最適性が減少。母乳中 Planar-PCBs 高レベルは、hypotonia と関連。高い胎内曝露と高い出生後曝露が重ると、神経学的最適性を減少させる。
	臍帯血	non-planarPCBs	年齢特異的神経学的検査 (精神行動発達)	18 ヶ月	出生前 PCBs 曝露は 18 ヶ月児で負の神経学的影響。経胎盤曝露に比べて、経母乳曝露の方が曝露量が多いにも関わらず、経母乳曝露の影響は見られず。
	母乳	non-planarPCBs PCDDs PCDFs coplanar-PCBs	BSID オランダ版 (発達検査：心理・運動/尺度)	3 ヶ月 7 ヶ月 18 ヶ月	母乳栄養群の方が 3, 7, 18 ヶ月時点での心理発達指標発達 (MDI), 心理運動発達指標 (PDI) の得点が高い。7 ヶ月では母乳栄養群の方が、人工栄養群より有意に高いスコア。母乳保育による認知発達の効果は 18 ヶ月には、認められなくなる。PCBs の胎内汚染、母乳汚染の程度、栄養法などからの影響は見られなくなる。母乳栄養群を合わせると、胎内 PCBs 曝露量と 3 ヶ月児の PDI に有意な負の関連。
	42 カ月児血液	non-planarPCBs	Touwen/Hempel 法 (神経学的検査)	42 ヶ月	胎内 PCBs 曝露および PCBs・ダイオキシン類経母乳曝露の影響は見られない。
			K-ABC オランダ版 (認知機能検査) Reynell Language Development Scale (言語理解機能) McCarthy Scales (知能検査)	42 か月 42 ヶ月	胎児期 PCBs 曝露は K-ABC の継次処理尺度と認知処理過程尺度の低さと関連。高 PCBs 曝露群は低 PCBs 曝露群に比較し、K-ABC の 3 つの全ての尺度において、4 ポイント低い。乳児期の栄養法 (母乳・人工乳) と PCBs 体内負荷量は 42 ヶ月児の認知機能に関連なし。
(ドイツ) Düsseldorf Cohort 1993-1995 年			PSAI (幼稚園遊び行動)	7.5 歳	胎児期 PCBs 曝露は GCI (一般知能)、記憶、運動スコアに負の影響。胎児期 PCBs・ダイオキシン類曝露の影響は、学齢期まで持続。認知・運動発達をわずかに遅らせているかもしれない。
			RTs (反応時間) Tower of London: TOL (神経心理学的検査)	9 歳	出生前 PCBs 曝露の男性的・男女両性の尺度に及ぼす影響は、男児と女児で有意に異なっていた。高濃度の胎児期ダイオキシン類濃度は、男女ともより女性的な遊び行動の多さと関連。
			事象関連電位 (ERPs) P300	9 歳	胎児期 PCBs 曝露レベルが高いことは反応時間の遅れに関連、また反応時間のバラツキが多くなり、TOL スコアも低くなる。長い授乳期間では TOL スコア低値、空間組織能力がむしろ良い傾向。
			BSID-II (発達検査：心理・運動/尺度) Fagan Test (視覚認知記憶検査)	7 ヶ月	胎児期に高濃度曝露であった児では、低濃度の児よりも、P300 の潜時が長い。経母乳PCBs曝露はP300の潜時と関連しないが、潜時を短縮する。母乳中PCBs濃度とベリリースケールのMDIとの間に有意な負の関連、PDI は差なし。
	臍帯血 母体血 母乳 42 カ月児血液	PCBs	BSID-II (発達検査：心理・運動/尺度) K-ABC (認知機能検査) HOME (家庭環境調査) :18 カ月	7 ヶ月 18 ヶ月 30 ヶ月 42 ヶ月	すべての年齢で、母乳中 PCBs と PDI に負の関連。30 ヶ月以上では、母乳脂肪中 PCBs 濃度下位 5 パーセントと上位 95 パーセントでは BSID-II の MDI が 8.3 減少し、PDI が 9.1 減少。42 ヶ月でも、母乳 PCBs 曝露で負の効果が見られた。30 ヶ月以降は、家庭環境は正の効果 (MDI が 9.4 高い)。

表 2 (続き)

研究名・リクルート時期	測定試料	測定化学物質	アウトカム指標	評価年齢	結果
(米国) North Carolina 1978-1982 年	胎盤 母体血 臍帯血 母乳	PCBs DDE	NBAS (新生児行動評価)	1 ヶ月未満	「誘発反応クラスター」スコアは、PCBs・DDE 曝露と有意な関連。母乳中 PCBs の高濃度曝露群では、筋緊張低下と反射低下、母乳中 DDE 高濃度曝露群では反射低下との関連、「記憶」については関連が認められず。
			BSID (発達検査：心理・運動尺度)	6 ヶ月 12 ヶ月	PCBs 経胎盤曝露では高濃度でより PDI が低い。最も高いグループと低いグループの差は、生後 6 ヶ月で 7 ポイント、生後 12 ヶ月で 8 ポイント。生後 6 ヶ月では、DDE 経胎盤曝露は MDI と関連が見られ、その高いグループと低いグループ間のポイント差は 6 ポイント。生後 12 ヶ月では、DDE との関連はなし。経母乳曝露との関連はなし。
			BSID (発達検査：心理・運動尺度)	18 ヶ月 24 ヶ月	生後 18 ヶ月と 24 ヶ月の調整後の PDI は、経胎盤 PCBs 曝露の上位 5 パーセントタイルにおいて、4 ～ 9 ポイント低い傾向であった。生後 24 ヶ月で有意な傾向が見られた。経母乳 PCBs 曝露からの矛盾のない効果は見られなかった (DDE 曝露も同じ)。
			McCarthy Scales (知能検査)	3 歳 4 歳 5 歳	PCBs と DDE の経胎盤曝露と経母乳曝露の両方とも、統計的に有意な関連はなし。
(米国) Multi-center Study 1959-1965 年	母体血 臍帯血	PCBs	BSID (発達検査：心理・運動尺度)	8 ヶ月	胎児期 PCBs 曝露と児の MDI, PDI との間に関連なし。検査の時期、PCBs の定量化の分析方法を研究機関間で統一したにもかかわらず、12 の研究機関によって相反する結果が見られた。
			WISC (知能検査) WRAT (個別学力検査)	7 歳	PCBs 濃度が高くなると WISC および WRAT のほとんどのスコアが有意に高くなり、濃度の高さと IQ の低さに関連はなかった。
			BSID-II (発達検査：心理・運動尺度)	6 ヶ月	母体血中 PCBs およびダイオキシン類濃度と 6 ヶ月での BSID-II には、曝露濃度が高くなるとスコアが有意に低くなる傾向が、PCDD と PCDF の異性体中、MDI では 1 種類の異性体と、PDI では 5 種類の異性体で有意であった。また、PDI では Total 値と、さらに MDI, PDI とともに TEQ 値との有意な関連は見られなかった。
(日本) Tohoku Study of Child Development 2001-2003 年 2002-2006 年	臍帯血 母親毛髪 (母親魚摂取量)	non-planar PCBs PCDDs PCDFs coplanar-PCBs Total PCBs Total hair Hg	NBAS (新生児行動評価)	生後 3 日目	臍帯血総 PCB 濃度および母親魚摂取量と NBAS の間に関連性は見られなかった。一方、母親毛髪総水銀と NBAS の運動および反射クラスターにおいて統計学的に有意な負の関連性が認められた。

BSID-II と HOME (家庭環境), 42ヶ月時点の K-ABC との関連性を検討した。その結果, 7ヶ月と 18ヶ月の調査では, 18ヶ月時点でのみ Motor Scale (運動尺度) の Raw Score (粗点) と母乳中 PCBs 濃度に有意な負の関連があった。30ヶ月では心理尺度の粗点, 運動尺度の粗点ともに母乳中 PCBs 濃度に有意な負の関連性を示した。42ヶ月では K-ABC と母乳中 PCBs 濃度に有意な負の関連を示した。このことから, 日常生活における母乳中 PCBs 曝露濃度は幼児期により負の影響を及ぼすことが示唆された (10, 11)。

アメリカのノースカロライナ研究では PCBs のより高濃度経胎盤曝露は, 6, 12, 24ヶ月において BSID の PDI の低下と関連していたが, その後の 3 から 5 歳では児の発達評価との関連は認められなかった (12-16)。

1959 年～1965 年にかけて米国 12 の地域から登録された妊婦とその子ども 1207 名を対象とした研究では 11 種類の PCB 同族体 (PCBs 28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203) を total PCBs として分析したが, 胎生期の曝露 (母体血中濃度) と生後 8ヶ月に児に実施した BSID の MDI や PDI との有意な関連は見られなかった。一方, 12 箇所の研究センターによって結果が違うのは, 測定していない要因が関連している可能性があるかもしれないと考察されている (17)。また, 7歳で実施した WISC (ウェスクラー知能検査), WRAT (個別学力検査) と PCBs との関連では, 濃度が高くなると WISC および WRAT のほとんどのスコアが有意に高くなり, 濃度の高さと IQ の低さに関連は見られなかった (18)。

本邦における出生コホートの 1 つである東北スタディでは, 392 名の児を対象として, 臍帯血総 PCB 濃度, 母親の毛髪水銀, 母親の魚摂取量と生後 3 日目に実施したブラゼルトン新生児行動評価 (NBAS) との関連性を検討した。その結果, 臍帯血総 PCB 濃度および母親の魚摂取量と NBAS の間に関連性は見られなかった。一方, 母親の毛髪総水銀と NBAS の運動および反射クラスターにおいて統計学的に有意な負の関連性が認められた (33)。

著者らの研究を含めて, これまでの研究では乳幼児期においては BSID, BSID-II の心理尺度よりも運動尺度への影響が示されている傾向にあり (3, 11, 13, 14, 23), PCBs やダイオキシン類の日常生活における曝露, 特に異性体レベルの研究からは乳幼児期の運動機能の発達に対し比較的低濃度でも影響を与える可能性が考えられる。

5. 縦断的評価の重要性

これまでに実施された PCBs やダイオキシン類といった環境化学物質の日常生活における曝露による児の発達に関する先行研究においては, 児の発達への影響の有無と程度については必ずしも一致した見解が得られていない。この原因としては, 先行研究ごとに, 測定試料や測

定化学物質の種類, 検査された発達指標の種類とその測定時期等が一致していないことが影響している可能性がある。しかし, 同一コホート研究においても, 発達経過でその影響の有意性は異なり, たとえ妊娠中の化学物質曝露が一旦, 乳幼児期には発達への負の影響を及ぼしていたとしても, 学齢期には母乳中の栄養, 母乳哺育による知的な刺激, 家庭環境の良さがその影響をさらに修飾・拮抗し, むしろキャッチアップするといった複雑さも示されている (12, 14)。また, 乳幼児期には発達の個人差があるため, ある時期に急激に能力が発達する場合もある。また, 曝露評価と発達評価との間に負の関連が見られたとしても, かならずしも発達に悪影響とは言えず, 発達評価のスコア自体大きな問題となるスコアなのかどうか, 乳児期の発達評価の結果とその後の発達評価に関連があるのかについても詳しく検討し, 総合的に評価と判断を実施する必要がある。

このように, 児の発達への影響を検討するには, 信頼性のある発達結果の縦断的な調査が重要となる。そのためには, まず, 対象者の脱落を増やさないこと, 親や子どもへの負担を最小限にすることが必須となる。特にこのような長期的な調査研究では交絡要因を含め 1 人の対象者から, さまざまなデータを収集することになる。そのため, 対象者への負担を軽減するため, アウトカムとなる発達評価については, 何との関連を検討したいのか, すべきなのかを十分検討し, 評価方法をうまく組み合わせ調査を実施することが必要であると思われる。

文 献

- (1) Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Touwen BC, Boersma ER. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev.* 1995;41:111-127.
- (2) Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev.* 1995;43:165-176.
- (3) Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics.* 1996;97:700-706.
- (4) Lanting CI, Patandin S, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev.* 1998;50:283-292.
- (5) Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities

- in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr.* 1999;134:33-41.
- (6) Vreugdenhil HJ, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N. Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr.* 2002;140:48-56.
 - (7) Vreugdenhil HJ, Slijper FM, Lanting CI, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCB and dioxin on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect.* 2002;110:A593-A598.
 - (8) Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology.* 2004;18:185-193.
 - (9) Vreugdenhil HJ, Van Zanten GA, Brocaar MP, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46:398-405.
 - (10) Winneke G, Bucholski A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Walkowiak J, Wiener JA, Steingruber HJ. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett.* 1998;102-103:423-428.
 - (11) Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet.* 2001;358:1602-1607.
 - (12) Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr.* 1986;109:335-341.
 - (13) Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr.* 1988;113:991-995.
 - (14) Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol.* 1991;1:407-413.
 - (15) Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr.* 1991;119:58-63.
 - (16) Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr.* 2000;136:490-496.
 - (17) Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, Zhou H, Chen Z, Needham LL. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol.* 2003;157:485-492.
 - (18) Gray KA, Klebanoff MA, Brock JW, Zhou H, Darden R, Needham L, Longnecker MP. In utero exposure to background levels of polychlorinated biphenyls and cognitive functioning among school-age children. *Am J Epidemiol.* 2005;162:17-26.
 - (19) 多田 裕. 母乳中のダイオキシン類に関する研究. 平成10年度厚生科学研究費補助金研究報告書, 1999.
 - (20) 多田 裕. 環境汚染とこどもの健康. 小児保健研究 2002;61:169-173.
 - (21) 湯浅資之, 岸 玲子. 前向き出生コーホート研究の現状と課題—「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」を基に—. *日本衛生学雑誌* 2009;64:774-781.
 - (22) 岡田正章, 千羽喜代子他. 現代保育用語辞典. 東京: フレーベル館, 1997:341.
 - (23) 前川喜平. 小児の神経と発達の診かた. 東京: 新興医学出版社, 2003:5-10.
 - (24) 前川喜平, 小枝達也. 写真で見る乳幼児検診の神経学的チェック法. 東京: 南山堂, 2007:105-111.
 - (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) 文部科学省: 特別支援教育の在り方に関する調査研究について—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全国実態調査—. http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301i.htm.
 - (27) 横山浩之. 軽度発達障害の臨床. 東京: 診断と治療社, 2005.
 - (28) 文部省: 学習障害児に対する指導について(報告). http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/002.htm.
 - (29) 文部科学省: 今後の特別支援教育の在り方について(最終報告)—参考資料3. ADHD及び高機能自閉症の定義と判断基準(試案)等. http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/chousa/shotou/018/toushin/030301j.htm.
 - (30) 本射正太郎, 宇野正章, 竹内義博, 黒田吉孝. 聴覚および視覚ノイズ発生型CPTによる健常児・HFPDD児・AD/HD児の反応特性の検討. *障害者問題研究* 2007;34:290-297.
 - (31) 岸 玲子, 中島そのみ, 加藤静恵, 小西香苗. 内分泌かく乱物質による小児の健康への影響—特に神経行動発達について—. *ホルモンと臨床* 2006;54:73-82.
 - (32) 岸 玲子, 佐田文宏, 西條泰明, 倉橋典絵, 加藤静恵, 中島そのみ, 佐々木成子. 内分泌かく乱化学物質の小児への影響に関する疫学研究—現状と課題—. *日本衛生学雑誌* 2006;61:19-31.
 - (33) Suzuki K, Nakai K, Nakamura T, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Murata K, Satoh H. Associations of neonatal neurobehavioral status with cord blood PCB, maternal hair mercury, and maternal fish intake in The Tohoku Study of Child Development. *Organohalogen Compounds.* 2007;69:2102-2105.