

### 3-10. 小児神経発達への影響

#### [要旨]

内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関する疫学研究の現状について文献的考察を行った。米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を利用して選択した文献は、2000年12月31日までに21件、そのうち日本人を対象とした研究は油症に関する1件のみであった。2001年1月1日から2004年10月31日までの文献は17件で、コホート研究が14件、断面研究が1件、症例対照研究が1件、地域相関研究が1件であった。日本人を対象とした outcome の出ている研究は1件もなかった。文献的に考察した結果、出生前による PCB・ダイオキシン暴露は乳児期および幼児期の神経発達へ負の影響を及ぼしていることが多かったが、学齢期には母乳中の栄養、母乳保育による知的な刺激、あるいは家庭環境が総合的によいことがその影響を修飾し拮抗する可能性が示唆されていた。農薬などの物質における出生前暴露は児の身体発育や神経発達、精神判断能力へ影響を及ぼしていることが示唆された。しかし、暴露指標、神経発達指標とその時期が多様であるため、明確な因果関係は評価することはできなかった。今後は、PCB・ダイオキシン類との関連のみならず児の神経発達に影響を与える可能性のある化学物質、また児を取り巻く生活環境について総合的に関連を検討できる疫学研究デザインを用いる必要性が示唆された。

#### [研究目的]

PCB、ダイオキシン等の有機塩素系化合物は脳血管閉塞の未成熟な胎児期から乳児期の脳神経の発達に影響を及ぼすことが示唆されている。それにより、児の認知、運動、行動面への影響が考えられ、注意欠陥多動症 (AD/HD) や学習障害 (LD) の発症を増加させている可能性も指摘されているが、未だ明らかにはされていない。そこで、PCB等の有機塩素系化合物などの化学物質と小児神経発達の影響に関する疫学研究の現状を把握する目的で、文献レビューを行った。

#### [研究方法]

米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>) をもちいて検索を行った。child AND (behavior OR development OR neurology) AND (insecticides OR pesticides OR chlorinated hydrocarbons OR pcbs OR phenol OR phthalate OR styrene OR furan OR organotin OR diethylstilbestrol OR ethinyl estradiol) AND (human) のキーワードで、2004年10月31日までの期間に出版された文献を検索した。さらに必要に応じて、これらの原著論文や、他の総説論文を参考にして論文を選択した。以下に、2001年1月1日から2004年10月31日までの文献は17件を中心に結果を示す。

#### [研究結果]

##### 1. 有機塩素化合物

##### (1) コホート研究

Jacobson JL, Jacobson SW.ら(2002)は、Lake Michigan での研究のフォローアップとして

4歳で11歳時で認知発達の評価を行い、出生前PCB暴露の影響を母乳期間、母親のIQ、HOME（家庭養育環境評価）、性差を調整因子として検討した。その結果、母乳期間6週未満（56例）と6週以上（122例）の比較では、6週未満群でのみ各年齢とも認知発達と出生前PCB暴露に有意な関連性が認められた。一方、処理速度は6週以上群においてのみ出生前PCB暴露との関連性が見られた。出生前PCB暴露と認知発達との関連性における性差の影響では、脆弱性パターンに性別による明らかな相違は認められなかった。また、Jacobson JL, Jacobson SWら(2003)は、4歳（154例）で11歳（148例）時に注意機能の評価も行い、出生前PCB暴露と学齢での注意機能について検討している。その結果、主に母乳で育てられなかった子どもたちで負の関連性が見られた。これらの子供の間で、出生前のPCB暴露は、より重度の衝動性、貧しい集中力、未熟な言語、視覚的・聴覚的ワーキングメモリーと関連があった。両研究についても、考察としては、結果がPCB暴露の神経科学的有害作用の現弱が母乳中の栄養によるものか、母乳哺育中の母親による適切な知的刺激によるものかを明らかにするのは困難であったと考察している。

Stewart PWら(2003)は、Oswego研究のフォローアップとして212例に対し、38ヶ月、54ヶ月でMcCarthy検査を用い認知発達の評価を行い、出生前PCB暴露（臍帯血PCB）、およびMeHgとの関連性について検討した。その結果、交絡要因調整後、38ヶ月においては、McCarthy検査のGCIと臍帯血中の高塩素化PCBに有意な関連性が見られた（ $P=0.012$ 、脂質調整後 $P=0.008$ ）。しかし54ヶ月時には関連性は認められなかった。よって、比較的高濃度で暴露した児においても、54ヶ月までにはキャッチアップしていくことが明らかになったと報告している。また、Stewart PWら(2003)は、4.5歳児189例に対し、CPTを用い連続的作業検査を行い、出生前PCB暴露が反応制御を障害、特にコミッションエラーを増加させるかを検討した。また、MRIスキャンを行い、後部脳梁の形態学的変化に関連しているかを調査した。その結果、脳梁が小さいほど、PCBとコミッションエラー間の関連性が大きく、脳梁の発達が最適とは言えない小児では、特にPCBの影響を受けやすいと考えられた。

Vreugdenhil HJら(2002)は、オランダ・ロッテルダム研究のフォローアップ研究として、372組の母子を追跡し、6歳から7歳時で認知機能、運動能力の評価を行いPCB・ダイオキシン暴露の影響が就学年齢まで持続するかどうかを検討した。PCB暴露は、母体血と臍帯血中、母乳中、児の42ヶ月時のPCB-118, -138, -153, -180の総計と定義した。母乳については17種類のダイオキシン類も測定した。出生前暴露は母体と臍帯血中のPCB-118, -138, -153, -180の総計と定義した。さらに母乳については17種類のダイオキシン、6種類のダイオキシン様PCB、20の非ダイオキシン様PCBの測定も追加した。その結果、親および家庭環境が最適以下であった場合、認知および運動能力には出生前PCBとダイオキシン暴露による負の影響が認められた。よって、出生前PCBとダイオキシン暴露の神経発達への影響は就学年齢まで持続すること、また適切な家庭環境や親により知的刺激が行われることで、認知、運動能力に及ぼす出生前暴露の影響は拮抗される可能性があることが示唆された。さらにVreugdenhil HJら(2002)は同時期に158例について遊び行動を評価するPSAIで時の遊び行動を評価し、PCBとダイオキシン類の出生前暴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についても検討を行った。その結果、母胎、臍帯血中で測定した出生前PCB暴露の男性的、男女両性的尺度に及ぼす影

響は男児と女児で有意に異なっていた( $p<.05$ )。高濃度の出生前ダイオキシン値は女性的尺度による評価において、男女ともより女性的な遊び行動の多さと関連していた。このことから、環境レベルでの PCB、ダイオキシン類、その他の関連有機塩素系化合物の出生前暴露による出生前ステロイドホルモンの不均衡が誘発されることが示唆された。Vreugdenhil HJ ら(2004)は9歳児時点で、母乳群と人工乳群から暴露の高い児と低い児計83名に対し、さまざまな神経心理学的評価を実施し周産期暴露の影響を検討している。その結果、出生前の PCB レベルが高いことは反応時間が遅れることが関連し、また反応時間においてバラツキが多なり、神経心理学的評価の1つである Tower of London (TOL) の得点が低くなることと関連していた。また、Vreugdenhil HJ ら(2004)は、同対象83名に対し、中枢神経系の機能の直接的な評価である ERP s の P300 を用い、PCB による周産期暴露の神経毒性メカニズムを検討している。その結果、出生前暴露が高濃度であった児は、低濃度であった児よりも、P300 の潜時が長かった。母乳哺育による PCBs の授乳暴露は P300 の潜時と関連がなかった。P300 の潜時は6~16週間母乳哺育された子どもと人工乳で育てられた子どもにおいてよりも、少なくとも16週間母乳哺育された子どもで短かった。P300 の振幅は周産期における PCB 暴露や母乳哺育と関連がなかった。よって、母乳哺育が中枢神経系のメカニズムを促進するのに対して、PCB や関連した化合物の環境レベルによる出生前暴露は、適切に刺激を認識し、処理する中枢神経系のメカニズムの成熟を遅延させることを示唆していた。

Walkowiak J ら(2002)は、デュッセルドルフ コホートの研究において171名の健康母児ペアを追跡調査し、7ヶ月時、18ヶ月時、30ヶ月時、42ヶ月時における幼児の精神・運動発達を BSID-II、Kaufman 評価尺度を用いて評価、さらに18ヶ月時には家庭環境の質を HOME を用いて評価し、環境レベルでの PCB 暴露が幼児における精神・運動発達に及ぼす影響について検討している。出生前および周産期 PCB 暴露は新生児臍帯血と母乳中から推測した (PCB-138, PCB-153, PCB-180)。その結果、すべての年齢時において母乳中の PCB と精神・運動発達には負の関連性が認められ、30ヶ月以降有意となっていた。42ヶ月時では、母乳哺育による出生後 PCB 暴露の影響が認められ、家庭環境は30ヶ月以降に正の影響を示した。このことから、バックグラウンドレベルでの出生前 PCB 暴露は42ヶ月時までの精神・運動発達を阻害するが、良好な家庭環境はこれらの影響を拮抗することが示唆された。

Lai TJ ら(2001)は、1978~79年に起きた台湾油症事件の追跡調査で油症患者の母親から生まれてきた Yucheng 児 (暴露群) 118名と地域が一致するバックグラウンドレベルで暴露した児 (対照群) 118例について、種々の評価を用い認知発達について評価を行い、出生前 PCB 暴露が小児の認知発達に及ぼす影響について検討を行った。その結果認知発達との関連では、2歳から12歳までにおいて、暴露群では対照群に比べ認知発達検査の得点が低かった。よって PCB とそれらの誘導体の出生前暴露は、人における認知発達に対して長期的に有害な作用を及ぼすことが示唆された。また、Lai TJ ら(2002)は、同対象に対し CBCL と小児行動尺度 A を用い児の行動評価を行った。その結果認知発達との関連では、2歳から12歳までにおいて、暴露群では対照群に比べ認知発達検査の得点が低かった。よって PCB とそれらの誘導体の出生前暴露は、人における認知発達に対して長期的に有害な作用を及ぼすことが示唆された。また、行動障害との関連については、暴露群

では対照群 IQ が 3point (P=.05) 低く、CBCL では 3point (P=.002) 高かった。小児行動尺度でも暴露群で 6point(p<.001)高かった。暴露児の加齢による影響の改善については、小児行動尺度のみ有意であった。よって、PCB 出生前暴露は持続的な認知および行動の問題を誘発するが、回復については若干のエビデンスが認められた。

Daniels JL ら(2003)は、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、児の神経発達評価として 8 ヶ月で BSID を実施した。暴露評価は母親の血液を妊娠中 8 週毎と産後 6 週目で採取し -20°C で保存し、11 種類の PCB 同族体 (PCBs 28,52,74,105,118,138,153,170,180,194,203) を total PCB として分析した。全体的な結果としては、母親の血清中の PCB レベルと児の精神発達 (MDI)、運動発達 (PDI) の得点との関連は見られなかった。(MDI:  $\beta = 0.1$ ,  $p = 0.71$ , PDI:  $\beta = 0.5$ ,  $p = 0.14$ )。ベイリー検査の時期、PCBs の定量化の分析的方法を研究機関の間で統一したにもかかわらず、研究機関によって PCB と PDI との関連に相反する結果が見られた。このことから、PCB と子どもの神経発達における MDI (精神発達面) との関連は見られないという本研究の結果は、今まで報告されている多くの先行研究と一致している。研究センターのよって結果が違うのは、食物、水銀・鉛の暴露などの今回測定していない特性に関連している可能性があるかもしれないと考察していた。

Ribas-Fito N ら(2003)は、スペイン・電気化学工場近隣に住む 1997 年～1999 年にリクルートされた 92 名の母子を対象に、1 歳児の神経発達と有機塩素化合物 (OCs) および母乳養育との関連を調査した。神経発達評価は 13 ヶ月で BSID-II と Griffiths Scales を実施し、暴露評価は HCB (ヘキサクロロベンゼン), p,p'-DDE, (ジクロロ・ジフェニル・ジクロロ・エチレン) PCBs(28,52,101,118,138,153)を臍帯血の血清より測定した。その結果、p,p'-DDE の出生前暴露は 13 ヶ月における精神発達、運動発達の遅れと関連があった。関連が見られなかったのはヘキサクロロベンゼン (HCB) による暴露であった。また p,p'-DDE 濃度が比較的高く、母乳期間の短い乳児では、精神、運動発達の得点が両方とも低かった。よって、長期間の母乳養育は発達に有益で、もしかすると母乳を通しこれらの化学物質の暴露の影響を拮抗する可能性が示唆された。

Riva E ら(2004)は、ミラノとその周辺地域で誕生し、少なくとも 4 ヶ月まで母乳哺育された児について、初乳中の PCBs と 12 ヶ月での視覚機能の関連について調査した。生体資料は出産後 2 日目の初乳、1 ヶ月と 3 ヶ月の母乳。サンプルは PCB 105、118、138、153、156、180 そして DDT と DDE を測定した。すべての児において、長鎖多価不飽和脂肪酸 (LC-PUFAs)、C18:2 n-6、C18:3 n-3、C20:4 n-6、C20:5 n-3、および C22:6 n-3 の血漿レベルは出生後の 3 日以内に分析されました。血漿中の LC-PUFAs のだけでなく初乳の PCB レベルは、周産期の供給を反映すると考えられた。視覚機能は 12 ヶ月で視覚誘発電位 (VEPs) P100 を用いた。その結果、視角 60 分の大きさの提示刺激 P100 の潜時が DDT( $r = 0.513$ )と PCB 180( $r = 0.504$ )と関連があった対して、視角 15 分の VEP 潜時は PCB 105 を除く、DDT、DDE、およびすべての PCBs の初乳のレベルと関連があった(相関係数  $r = 0.401$  から  $0.618$ )。児の血漿レベルにおける C22:6 n-3 は視角 60 分の P100 の潜時( $r = -0.418$ )、1Hz-2J( $r = -0.466$ )と負の関連があった。C22:6 n-3 をコントロールした後に、初乳中 PCB 180 と視角 15 分の P100 の潜時の部分相関係数は  $0.403$  ( $p = 0.07$ )であった。よって、12 ヶ月の健康な乳児の視覚機能の問題と初乳中の PCBs、DDT、および DDE の間で弱い関連が見

つかった。しかし、損傷の影響は、出生数日後の児の血漿中の LC-PUFAs をコントロールした後は明らかではなくなったと報告している。

## (2) システマティックレビュー

Ribas-Fito らは(2001)、小児の神経発達と PCB 暴露との関連性について検討した論文についてシステマティックレビューを行い、母体内での PCB 暴露が小児の神経発達と行動に影響を及ぼすかどうかを検討した。その結果、母体内での出生前 PCB 暴露は小児の神経学的発達と行動にわずかに悪影響を及ぼすことが示唆された。しかし、研究デザインの相違、いくつかの結果における不一致、適切な量的暴露データの欠如から、現在の暴露レベルでの神経学的発達に関連したリスクについて結論を導くことはできなかったと報告している。

## 2. 農薬

### (1) 断面研究

Perera FP ら(2003)は、アフリカ系アメリカ人 116 例、ドミニカ人 146 例を対象に、環境喫煙 (ETS)、多環式芳香族炭化水素 (PHA) と有機リン酸系殺虫剤による出生前暴露が児の出生児のアウトカムに及ぼす影響について検討した。PHA は各被験者の室内サンプリングによる室内 PHA をモニタリングし、ETS は血漿中コチニン濃度を測定し、有機リン酸系殺虫剤は血漿中のクロルピリホス(CPF)値より推定した。その結果、アフリカ系アメリカ人では、交絡因子で調整後、PHA の高濃度出生前暴露は出生時低体重( $p=.003$ )、頭周囲低値( $p=.01$ )に有意に関連していた。CPF は被験者全体における出生児体重と出生児体長( $p=.01, p=.003$ )、アフリカ系アメリカ人における出生児体重( $p=.04$ )、ドミニカ人における出生児体長( $p<.001$ )の低下に関連し、PHA におけるモデル内の共変数として組み込んだ。CPF に対する調整後、PHA と出生児アウトカムの関連性は本質的には変わらなかった。よって、PHA と CPF は出生児のアウトカムに対する有意な独立した決定因子であると考えられた。

### (2) 症例対照研究

Ruckart PZ ら(2004)は、ミシシッピとオハイオの住居で害虫駆除のために違法で使用されていた農業でのみ使用が許可されている有機リン殺虫剤であるメチル・パラチオン(MP)と子どもの神経行動学的発達との関連を評価した。1994 年にオハイオの 1 郡、1996 年から 1997 年にミシシッピの 2 9 郡において、住居に MP が撒かれたときに 6 歳もしくはそれよりも若かった子供 251 名を暴露群とし、同じ地域から暴露されていない児 401 名を対照群とし、Pediatric Environmental Neurobehavioral Test Battery(PENTB)を実施した。また、住居から得た MP と尿中 PNP から暴露状況を判定した。その結果、暴露されていた子ども達は短期記憶や注意に関するテストでより困難さを示した。さらに、暴露されていた子ども達の親は、暴露されていない子ども達の親よりも、自分の子ども達がより行動や運動機能の問題があると報告していた。しかし、これらの結果は、両地域で一貫してみられるわけではなかった。一般的な知能、視覚と運動機能の統合、多段階の処理で違いは全く見られなかった。以上のことから、MP が短期記憶と注意に微妙な変化と関連し、運動機能といくつかの行動についての問題に寄与するかもしれないことを示唆するが、この結果は決定的ではないと報告している。

### (3) 地域相関研究

Dorner G ら(2002)は、PISA (生徒の学習到達度) 研究加盟 11 カ国において、出生年 1984～1985 年中における母乳中ジクロロジフェニルトリクロロエタン(DDT)濃度と PISA2000 研究における生徒から得た精神判断能力の評価との関連性を検討した。また同様に 1994～1995 年のドイツにおける知的発達遅滞児の比率についても調査した。その結果、15 歳の生徒の精神判断能力と母乳中総 DDT 濃度には有意な逆相関が見られ( $p<.001$ )、社会経済学的状況による調整後もなお有意であった( $p=.001$ )。さらに三大陸中の 10 カ国とドイツにおける 14 の連邦州においても、PISA International と PISA National(2000)における 15 歳の生徒の精神判断能力は母乳中の総 DDT と有意な逆相関性を来した ( $P<.001$ )。さらにドイツにおける知的発達遅滞児の比率と 1984～1985 年の母乳中総 DDT 値には有意な正の相関が見られた( $p<.001$ )。以上の結果から、DDT は脳の発達とその後の生活における精神判断能力に有害な作用を誘発することが示唆された。

#### [考察・結論]

5つの地域でコホート研究の追跡調査が行われており、学齢期には注意機能や反応時間などの神経心理学的評価を使用し暴露との関連を検討していた。また、新たに3地域においてコホート研究が開始されていた。その結果、Lake Michigan、オランダ、スペインの研究では、出生前暴露が児の神経発達等との間に負の関連性が見られるが、母乳によりそれが拮抗される作用がみられるとしている。また、オランダやドイツの研究においては、出生前暴露が時の神経発達等との間に負の関連性が見られるが、家庭環境の良さがその負の影響を拮抗する可能性があるとして報告されている。その作用が、母乳中の栄養によるものなのか、母乳保育による知的な刺激によるものなのか、他の要因なのかは明らかになってはいないとしている。また、Daniels JL ら(2003)の研究においては、研究センターによって結果が違っており、これは食物、水銀・鉛の暴露などの今回測定していない特性に関連している可能性があるかもしれないと報告している。また、Riva E らは(2004) は調整後、初乳中の PCBs と 12 ヶ月での視覚機能に関連がなかったとしている。また、アジアにおけるコホート研究は台湾における「油症」研究の追跡調査しか行われていなかった。その結果、PCB 出生前暴露は持続的な認知および行動の問題を誘発するが、回復については若干のエビデンスが認められたとしている。

このように、有機塩素化合物に関するコホート研究の追跡結果では、出生前暴露と児の神経発達等との間には負の関連性が見られる報告が多いが、一致した見解が得られていない。また、負の関連性が認められていても学齢期にはその影響が改善する傾向が認められ、母乳保育や家庭環境が改善要因と考えられるが明確にはなっていない。

環境喫煙 (ETS)、多環式芳香族炭化水素 (PHA) や有機リン酸系殺虫剤による出生前暴露の影響について、児の出生児体重、身長、頭囲、および児の注意機能に関して断面研究、症例対象研究がおこなわれている。また、母乳中ジクロロジフェニルトリクロロエタン(DDT)濃度と生徒から得た精神判断能力との関連では、有意な負の関連性が認められ、知的発達遅滞児の比率と正の相関が認められている。その結果、いずれも研究においても、児の発達に負の影響を示していた。

以上のように、内分泌かく乱化学物質と小児神経発達との関連についてはコホート研究の追跡とともに新たな疫学研究の知見が増えている。しかし、暴露指標としての測定物質および児の神経発達指標としての測定検査は研究により違いがあり、明確な因果関係は評価することはできなかった。また、新たに報告された日本人での研究はなかった。よって、一般日本人集団を対象に乳児期から縦断的に続ける長期的な調査研究を早急に進めるとともに、PCB・ダイオキシン類との関連のみならず、児の神経発達に影響を与えそうなそのほかの化学物質、また児を取り巻く生活環境全般について総合的に関連を検討できる研究デザインを用いる必要性が示唆された。

[参考文献]

Jacobson JL, Jacobson SW. Breast-feeding and gender as moderators of teratogenic effects on cognitive development. *Neurotoxicol Teratol.*2002;24(3):349-58.

Jacobson JL, Jacobson SW. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and attention at school age. *Pediatr.* 2003;143(6):780-8.

Stewart PW, Reihman J, Lonky EL, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol.*2003;25(1):11-22.

Stewart P, Fitzgerald S, Reihman J, Gump B, Lonky E, Darvill T, Pagano J, Hauser P. Prenatal PCB exposure, the corpus callosum, and response inhibition. *Environ Health Perspect.* 2003;111(13):1670-7.

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(1):48-56.

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(10):A593-8.

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(1):185-93.

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(6):398-405.

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(9293):1602-7.

Lai TJ, Guo YL, Guo NW, Hsu CC. Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *Br J Psychiatry Suppl*. 2001;40 s49-52.

Lai TJ, Liu X, Guo YL, Guo NW, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ. A cohort study of behavioral problems and intelligence in children with high prenatal polychlorinated biphenyl exposure. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59(11):1061-6.

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(6):485-92.

Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, Eulalia de Muga M, Mazon C, Verdu A, Kogevinas M, Grimalt JO, Sunyer J. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. 2003;111(5 Pt 1):e580-5.

Riva E, Grandi F, Massetto N, Radaelli G, Giovannini M, Zetterstrom R, Agostoni C. Polychlorinated biphenyls in colostrum milk and visual function at 12 months of life. *Acta Paediatr*. 2004;93(8):1103-7.

Prera FP, Rauh V, Tsai WY, Kinney P, Camann D, Barr D, Bernert T, Garfinkel R, Tu YH, Diaz D, Dietrich J, Whyatt RM. Effects of transplacental exposure to environmental pollutants on birth outcomes in a multiethnic population. *Environ Health Perspect*. 2003;111(2):201-5.

Ruckart PZ, Kakolewski K, Bove FJ, Kaye WE. Long-term neurobehavioral health effects of methyl parathion exposure in children in Mississippi and Ohio. *Environ Health Perspect*. 2004;112(1):46-51.

Dorner G, Plagemann A. DDT in human milk and mental capacities in children at school age: an additional view on PISA 2000. *Neuroendocrinol Lett*. 2002;23(5-6):427-31.

Ribas-Fito N, Sala M, Kogevinas M, Sunyer J. Polychlorinated biphenyls (PCBs) and neurological development in children: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(8):537-46. Review.



表3-10-1 内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関するコホート研究

(中略) 胎毒曝露のリスク評価作業中

地域・報告者	対象者	対象者数	追跡	化合物	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
世界各地での追跡調査									
Lake Michigan (米国)	魚を食べる妊婦から生まれた新生児 魚を食べない妊婦から生まれた新生児	242名 71名	1980~81年	PCBs	汚染魚	母体血清、臍帯血清、母乳 PCBは臍帯血清の70% 母体血清の22%で検出			
Fein, 1984		242名				平均濃度	生下時体重、臍固	新生児	在胎濃度に比して生下時体重、臍固が不釣り合いに小さい
Jacobson, 1985		123名 white male 69 female 54				PCB 母体血清 6±4 ng/mL 臍帯血清 3±2 ng/mL 母乳 841±38 ng/g PBB 母体血清 0±1 ng/mL 臍帯血清 3±4 ng/mL	視覚認知 Fagan Test	7ヶ月	出生前曝露乳児において曝露量(臍帯血PCB濃度)に依存して 刺激に対する反応低下と関連がある  出生後曝露は影響がない
Jacobson, 1990		236名				母乳 218±325 ng/g	認知発達、処理 McCarthy scales of Children's Abilities	4歳	出生前曝露幼児において曝露量に依存して言語尺度、 数量尺度の両方で短期記憶力の低下が認められる 出生後曝露は影響がない
						4歳児の血清 PCB 2±3 ng/ml PBB 0±1 ng/ml DDT 3±4 ng/ml		4歳	出生前曝露は知覚-実行尺度および短期記憶低下と関連がある 出生後曝露は影響がない
Jacobson, 1996		212名				11歳児の血清 PCB 1±1ng/ml PBB 0±0 ng/ml DDE 1±1ng/ml	WISC-R	11歳	出生前曝露は全検査及び言語性知能指数の有意な低下と 関連している 出生後曝露は影響がない
North Carolina (米国)	一般集団		1978~82年	PCBs, DDE		母体血清、臍帯血、母乳 胎盤			
Rogan, 1986		912/930名					行動発達 (NBSA)	新生児	高PCB経胎盤曝露が有意に膀胱括約筋および反射低下と関連している 高DDE経胎盤曝露は反射低下と関連がある
Gladen, 1988		802名					精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development	6,12ヶ月	PCBの経胎盤高濃度曝露は6,12ヶ月時の精神運動スコアの 低値と関連があったが知能スコアとは関連がなかった 出生後(経母乳)曝露はBayleyスコアに関連がなかった DDE経胎盤曝露は一貫した影響はなかった
Rogan&Gladen, 1991							精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development	18,24ヶ月	PCBの出生前曝露は24ヶ月までの運動発達遅滞と関連がある 出生後(母乳)曝露は四半スコアに関連がなかった DDE曝露は一貫した影響はなかった
Rogan&Gladen, 1991		506名					精神運動発達 McCarthy scales of Children's Abilities	3,4,5歳	出生前曝露を受けた乳幼児にみられた 発達上の変化は幼児期には認めなくなった
Gladen, 2000		594名							高DDE経胎盤曝露群男児で思春期の身長、体重が大きい
Oswego, New York (米国)	オンタリオ湖の魚を食べない妊婦152名から生まれた乳児 オンタリオ湖の魚を食べる妊婦141名から生まれた乳児		1991-94年						
Lonky, 1998				PCB、HCB PCDD、 dieldrin, lindane, chlordane cadmium mercury mirex	汚染魚	なし	神経行動発達	12-48hr	高濃度曝露新生児では反射が弱く、自律神経系の未熟性が強かった
Stewart, 2000							(NBAS)	25-48hr	高濃度PCB曝露と慣れ現象、自律系の安定性の 減弱の間に有意な関連がある
Rottterdam, Groningen (オランダ)									

地域・報告者	対象者	対象者数	経路	化合物	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Huisman, 1995		418名		PCBs, PCDDs, PCDFs	汚染産物、汚染油	母体血、臍帯血、母乳	神経行動発達 Prechtl	10-21日	母体血、臍帯血中のP C B濃度は神経学的遅延不全と関連はなかった 母乳のPCBs, PCDDs, PCDFs高濃度曝露は筋緊張低下と関連ある強い神経学的影響は認めなかった
Huisman, 1995							神経行動発達 Bayley Scale of Infant Development	18ヶ月	出生前曝露児は神経機能の有意な減弱が認められた 母乳曝露とは弱い相関があった
Koopman-Esseboom, 1996							精神運動発達	3,7,18ヶ月	出生前PCB曝露は3ヶ月児の神経運動スコアに若干の負の影響を考ふる 経母乳PCB, dioxin曝露は7ヶ月児の神経運動発達には負の影響があった 母乳は知能面では7ヶ月児に正の影響をあたえる、 出生前のPCBs, Dioxin高濃度曝露は負の影響をあたえる 18ヶ月では運動発達に若干の負の影響があった
Lanting, 1998		394名					神経行動発達 Touwen/Hempel法	42ヶ月	出生前、出生後、及び最近の曝露は影響はなかった
Patandin, 1999		395名					認知発達 Kaufman Assessment Battery for Children	42ヶ月	P C Bの出生前曝露は認知スコア低値と有意の関連がある 出生後及び最近の曝露は42ヶ月時には関連が認められない
ドイツ Winneke, 1998		171名		P C B s		臍帯血平均 0.56ng/ml 母乳中平均 427ng/gfat	神経学的最適性 認知運動発達	10-20日 7ヶ月	神経発達に影響はなかった 有意な影響はなかった
<b>高濃度曝露者の追跡研究</b>									
日本 Harada, 1976	油症		1968	PCBs	汚染食用油	なし	記述なし	記述なし	出生前曝露児は感覚が鈍く、無感情で、筋緊張の低下があり知能低下があった
Yucheng (台湾) Rogan, 1988 Chen, 1992, 1994	油症		1979	PCBs, PCDFs	汚染食用油	母子血清	認知発達	4-7歳	一貫してIQが5point差がある 量依存性なし
Michigan food chain (米蘭) Blank, 2000	女性	327名	1973-	PBBs	混入事故				高濃度曝露例(11.6歳)で初期の発来が早かった organohalogenの経胎盤、母乳性曝露は最悪期の発来にも影響している可能性がある