

Environment Research and Technology Development Fund

環境省環境研究総合推進費終了研究等成果報告書

胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達やADHD傾向との関連性
(5-1451)

平成26年度～平成28年度

Association of Child Development and ADHD with Prenatal and
Postnatal Exposures to Environmental Chemicals

東北大学
和歌山県立医科大学
名古屋市立大学

平成29年5月

環境省
総合環境政策局総務課環境研究技術室
環境保健部環境安全課環境リスク評価室
地球環境局総務課研究調査室

胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達やADHD傾向との関連性

(5-1451)

I. 成果の概要	i
1. はじめに（研究背景等）	i
2. 研究開発目的	ii
3. 研究開発の方法	iii
4. 結果及び考察	iv
5. 本研究により得られた主な成果	v
6. 研究成果の主な発表状況	vi
7. 研究者略歴	vii
II. 成果の詳細	
（1）胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達 （東北大学）	1
要旨	1
1. はじめに	2
2. 研究開発目的	3
3. 研究開発方法	5
4. 結果及び考察	9
5. 本研究により得られた成果	34
6. 国際共同研究等の状況	35
7. 研究成果の発表状況	35
8. 引用文献	38
（2）幼児期におけるADHDおよび疑似問題行動の評価 （和歌山県立医科大学）	43
要旨	43
1. はじめに	43
2. 研究開発目的	45
3. 研究開発方法	45
4. 結果及び考察	49
5. 本研究により得られた成果	59
6. 国際共同研究等の状況	60
7. 研究成果の発表状況	60
8. 引用文献	61
（3）幼児期における尿を用いた農薬ばく露評価 （名古屋市立大学）	64
要旨	64
1. はじめに	65
2. 研究開発目的	65
3. 研究開発方法	65
4. 結果及び考察	71
5. 本研究により得られた成果	83
6. 国際共同研究等の状況	84
7. 研究成果の発表状況	84
8. 引用文献	85
III. 英文Abstract	110

課題名 5-1451 胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達やADHD傾向との関連性
究

課題代表者名 仲井 邦彦（東北大学大学院医学系研究科 発達環境医学分野 教授）

研究実施期間 平成26～28年度

累計予算額 112,953千円（うち平成28年度：38,216千円）
予算額は、間接経費を含む。

本研究のキーワード エコチル調査、化学物質、出生コホート調査、胎児期ばく露、ドコサヘキサエン酸、注意
欠如多動性障害、知能指数、発達指数、メチル水銀、有機リン系農薬

研究体制

- (1)胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達（東北大学）
- (2)幼児期におけるADHDおよび疑似問題行動の評価（和歌山県立医科大学）
- (3)幼児期における尿を用いた農薬ばく露評価（名古屋市立大学）

研究概要

1. はじめに（研究背景等）

近年、多動性・衝動性と不注意を特徴とする注意欠如多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD）またはその傾向を示す子どもの割合が顕著に増加しており、実際に文部科学省の集計「通級による指導を受けている児童生徒数の推移（公立小・中学校合計）」（平成27年度通級による指導実施状況調査結果、文部科学省）でもADHDなどの発達障害が疑われる児童数は確実に増加している。これは、行動上の問題に関する疾患の発生率そのものが増えているのか、社会が特定の疾患について関心を持って観察しているために増えているように見える現象なのか議論はあるものの、少子化の中で行動上の問題を抱えている児童数は着実に増えていることから、ADHDは小児保健における重要な課題の一つと考えられる。ADHDは家族集積性が高いこと、養子や双生児研究から遺伝要因の関与が強いことが示されているが、その有病率が短期間で増加しているとするなら、近年の顕著の増加には後天的要因として環境要因の関与が強く疑われる。

子どものADHDまたはADH傾向の環境要因として、化学物質ばく露の関与が海外の先行研究から指摘されており、その候補物質として有機リン系農薬（OP）、残留性有機汚染物質（POPs）、鉛などが指摘され、なかでも農薬類および鉛との関連性が強調され、ばく露時期も胎児期および出生後の2つのばく露が着目されている。しかしながら、我が国にADH傾向と化学物質ばく露との関連性を検証した疫学的研究報告はほとんどない。

これらの化学物質に加え、メチル水銀による胎児期ばく露の健康影響が指摘されており、我が国でも比較的低濃度のばく露であっても、子どもの成長と発達への影響が示されている。このメチル水銀のばく露回避は簡単であり、摂取源となる魚摂取を抑制することで容易に達成される。一方で、魚には子どもの成長と発達に寄与するとされる多価不飽和脂肪酸の一つであるDHAなどの栄養素が含まれており、魚摂取の安易な抑制は、メチル水銀のばく露低減に効果があっても、DHAなどの栄養素不足を招き、リスクトレードオフに陥りかねない。このためメチル水銀のばく露回避とオメガ3脂肪酸摂取のバランスが重要となる。しかしながら、周産期におけるDHAの栄養学的ベネフィットに着目した疫学的調査は国内にはない。魚摂取におけるリスクとベネフィットのバランスを考える上で、我が国独自の疫学的エビデンスが必要である。なお、海外の先行研究から、メチル水銀のリスク解析に際して、統計解析時に共変量として血中DHAを投入することで、メチル水銀の影響がより明確になることがすでに示されており、統計学的にもDHAの評価が重要と考えられる。

2. 研究開発目的

子どもの認知行動面の成長と発達に着目し、化学物質のうちOPおよびメチル水銀のばく露との関連性の解明を目指した。認知行動面の指標として、ADH傾向（42ヶ月）、知能指標（42ヶ月）および発達指標（7ヶ月および24ヶ月）とした。この他に、エコチル調査で収集された産科学的指標についても解析対象とした。これらの作業テーマはエコチル調査の中心課題と重複するが、エコチル調査ではADH傾向については6歳まで、知能指標については10歳まで測定は行われず。さらに問題行動や発達指標について、エコチル調査では主に母親が解答する調査票による評価であり、第三者による客観的評価ではない。このため本追加研究は、エコチル調査での中心

仮説の検証を補強する意義があると考えられた。

OPのリスク評価は、胎児期ばく露の影響に加え、出生後の検査時のばく露の影響を解析する必要がある。そのため妊娠中期に収集した凍結尿を用いるとともに、42ヶ月で子どもの尿の収集を行った。まずOP代謝物の化学分析法を確立するとともに、体内半減期が短いことから、子どものOPばく露評価を適切に行うために必要な採尿回数を事前に検討した。

メチル水銀は、先行研究より胎児期ばく露が重要であることがすでに示されており、母親毛髪水銀を用いて胎児期のメチル水銀のばく露評価を行うこととした。一方で、メチル水銀の主な摂取は魚介類であるが、魚介類にはDHAなどの栄養素も含まれており、魚の摂取にはリスク(メチル水銀)とベネフィット(DHA)の両面性がある。このためDHAの栄養学的ベネフィットの解析を同時に行った。

研究対象者として、環境省が進めている「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」の機会を利用し、その中で南三陸沿岸部に在住の方を選択した。その対象者については、すでに母親毛髪水銀、母体血および臍帯血脂肪酸に加え、エコチル調査では測定が行われないものの、子どもの認知行動面の解析では必須となる母親IQ、育児環境スコアなどのデータが揃っており、精密なリスク評価が可能と期待された。

3. 研究開発の方法

(1) 胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達

本研究の対象者は、エコチル調査に参加し、さらに先行研究として実施された環境研究総合推進費(平成23～25年度「母親と新生児を対象とする化学物質ばく露のリスク評価と魚介類摂取のベネフィットの比較」(C-1153))の調査協力者1823名であり、その後の追跡を実施した。調査地として、魚摂取量が多く、そのために魚摂取量の分布も広いと想定される沿岸部の4自治体を対象とした。調査期間における母子健康手帳発行数を分母としたエコチル調査のカバー率は68.8%、追加調査のカバー率は60.2%であった。調査の実施に先立ち、東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画書を提出し、研究計画の承認を得て行った。

3つのサブテーマの役割分担は、サブテーマ1にて、コホート調査としての基盤的調査を担当し、発達検査、知能検査およびADH傾向調査を実施した。サブテーマ2にて、ADH傾向のスコア化の方法論開発および精度管理などを担当した。サブテーマ3にて、OP尿中代謝物の化学分析法検討と精度管理、およびOPばく露評価を担当した。特に、児の尿収集に際して、体内半減期が短い農薬代謝物のばく露評価法として、児より何回の尿採取が必要かの検討を行った。

発達検査については、7ヶ月および24ヶ月で発達検査(新版K式発達検査2001)を実施した。新版K式発達検査2001より、姿勢・運動(PM)、認知・適応(CA)、言語・社会(LS)の3つの領域に加え、総合的な全領域の発達指数(DQ)が算出される。

知能検査については、Kaufman Assessment Battery for Children II(K-ABC)を実施した。K-ABCは、脳の処理機能としての認知能力と、知識・技能の習得度の両面からの評価を目指すものである。認知尺度は同時処理や継次処理尺度から構成され、習得度尺度は語彙や算数尺度から構成され、それぞれ得点が算出される。

ADH傾向調査については、サブテーマ2にて評価尺度を確立し、その上で調査地域の保育所・幼稚園を訪問し、保育所・幼稚園の協力を得て調査を進めた。調査は、事前に養育者からの同意を得て行った。なお、保育所・幼稚園での調査であるため、未就園の子どもは調査対象外とした。調査説明時にはまだ通園していないものの、幼稚園年中時から通園する場合は入園後に調査を実施することで養育者の同意を得た。

このほかに、エコチル調査にて出産時データ固定が終了したことから、産科学的指標(在胎期間、出生体重、身長、頭囲、胸囲、ponderal index)の解析を行った。共変量として、育児環境スコア(養育者による自記式調査票、Evaluation of Environmental Stimulation, EES)、母親の知能指標(Raven's Standard Progressive Matrices)、母親の毛髪水銀(加熱気化法)、および母体血と臍帯血赤血球の脂肪酸分析(ガスクロマトグラフィー)についてはすでにデータ収集済みであり、データベース化して解析に用いた。統計解析はJMPまたはSASなどを使用した。

(2) 幼児期におけるADHDおよび疑似問題行動の評価

ADHDの診断基準の1つとして、多動・衝動や不注意等の症状が2つ以上の場所(例えば学校と家庭など)で見られることが挙げられる。そのため、ADH傾向調査については、養育者が評価を行うのではなく、保育所・幼稚園のクラス担任らに評価を担当してもらう方法を新たに開発し実施した。ADH傾向を教師が評価する方法は海外において先行研究があるものの、国内で疫学的な利用を行った報告はない。具体的には、ADH傾向を評価するために、Caregiver-Teacher Rating Form (C-TRF) および「行動特徴のチェックリスト」を用いて評価尺度を開発した。予備調査として、事前に少数例の子どもを対象に調査を実施し、評価尺度の信頼性と妥当性の検討を行った。C-TRFは、Achenbach System of Empirically Based Assessment(ASEBA)を構成するチェックリストの一つで、Child Behavior Checklist (CBCL) とほぼ同じ項目で全100項目から構成され、保育士などが記入する

様式である。下位尺度として、疾患ベースと症状ベースに分かれており、前者では1.うつ病性障害、2.不安障害、3.自閉スペクトラム症、4.ADHD、5.反抗挑戦性障害、後者ではI.情緒反応、II.不安/抑うつ、III.身体愁訴、IV.引きこもり、V.注意の問題、VI.攻撃的行動、の下位項目にそれぞれ分類評価される。ADH傾向の評価には、疾患ベースのADHDと症状ベースの注意の問題が有用と考えられた。

母親の精神や行動上の問題は、子どものADH傾向に影響を及ぼす可能性があり、同時に子どものADH行動も母親の精神的ストレス要因となりうると考えられる。このため母親の精神的健康度およびADH傾向を把握するために、ADH傾向調査と並行して母親を対象として精神疾患簡易構造化面接M.I.N.I.-International Neuropsychiatric Interview (MINI)と自記式成人ADHD評価尺度Conner's Adult ADHD Rating Scale (CAARS)を実施した。MINIについては電話調査によって行った。

(3) 幼児期における尿を用いた農薬ばく露評価

農薬のばく露影響評価の対象物質として、OPのばく露評価を進めた。OP親物質の体内半減期が極めて短いことから、尿中代謝物の分析が行われる。本研究ではOP共通代謝物のジメチルリン酸(DMP)、ジエチルリン酸(DEP)、ジメチルチオリン酸(DMTP)、ジエチルチオリン酸(DETP)、ジメチルジチオリン酸(DMDTP)、およびジエチルジチオリン酸(DEDTP)を測定対象とし、解析はDMP、DMTPおよびDMDTPの合計をジメチルアルキルリン酸(DMAP)とし、DEP、DETPおよびDEDTPをジエチルアルキルリン酸(DEAP)とした。さらにその総和をジアルキルリン酸(DAP)とした。代謝物の定量分析は、尿から固相抽出を行い、高速液体クロマトグラフトンデム型質量分析計(LC-MS/MS)により実施した。

OPはその生物学的半減期は短く、尿中濃度の日間変動が大きいと予想された。このため初年度に連続採取の予備調査を実施し、級内相関係数(ICC)を算出し、その検討に基づいて尿の収集方法を検討した。

胎児期におけるOPばく露評価を行うため、妊娠期間中に母親より提供を受けた尿(凍結保管)を用いて化学分析を実施した。分析はコホート内症例対照研究とし、症例群と対照群の選択は、24ヶ月の発達指数で上位100名と下位100名とし、その際に尿の性別は同数とした。また、ばく露指標として母親と尿の農薬代謝物のデータをデータベースに投入し統計解析を進めた。

4. 結果及び考察

(1) 胎児期および幼児期における化学物質ばく露と尿の発達

毛髪水銀値は、中央値で1.76 $\mu\text{g/g}$ (最小-最大:0.29-20.3)であった。日本人の場合、毛髪に含まれる総水銀のほとんどはメチル水銀であることがわかっており、毛髪総水銀はメチル水銀のばく露指標として利用される。海外ならびに我々の先行研究のばく露レベルと比較すると、現在の日本人のメチル水銀のばく露レベルは、海外の先行研究よりも低く、さらに本研究の調査対象者のばく露レベルは、我々の先行研究の調査対象者(仙台や気仙沼)と比較しても低いことが示された。

母体血(妊娠中期)および臍帯血中の赤血球膜に含まれる脂肪酸の分析結果より、母体血および臍帯血赤血球のDHA、EPAおよびアラキドン酸(ARA)の割合(全脂肪酸に占める各脂肪酸の割合)は、中央値で7.4%、0.7%および11.6%、ならびに6.8%、0.3%および15.5%であった。DHAの変動要因について重回帰分析(ステップワイズ法)により多様な指標との関連性を検討したところ、母体血DHAは、魚摂取量、母親の出産時年齢、出産季節、子どもの性別、喫煙習慣と関連し、臍帯血では母体血のDHAレベルにより強く影響を受け、在胎期間、妊娠期間中の体重増、子どもの性別であった。

メチル水銀の主な摂取経路は魚介類の摂取と考えられるが、DHAなどのオメガ3脂肪酸の主に摂取経路も魚介類である。実際に、母親毛髪水銀と母体血DHA(妊娠中期)の間にはピアソンの相関係数で $r=0.395$ ($n=1023$)が観察され、両者の間には弱いものの有意な関連性が確認された。

オメガ3脂肪酸の役割として、先行研究より出生体重に影響することなく在胎期間が延長することが報告されている。このため臍帯血DHAと産科学的指標(在胎期間、出生体重、身長、頭囲、胸囲およびponderal index)との関連性について重回帰分析(変数強制投入法)により検討を行った。その結果、在胎期間と臍帯血DHAの間には正の関連性が認められ、臍帯血のDHAレベルが1%増加すると、在胎日数は1.63日延長した。この効果量は先行研究とほぼ一致した。出生体重と臍帯血DHAとの間には関連性は認められなかった。一方で、メチル水銀ばく露に伴って我が国でも出生体重の減少が報告されているが、今回の解析では母親毛髪水銀と出生体重との間に負の関連性は認められなかった。理由として、今回の解析対象者のメチル水銀ばく露レベルが低かったことが考えられた。

出生後の子どもの成長と発達と、化学物質ばく露の影響について解析を行った。生後7および24ヶ月の発達指標、生後42ヶ月の知能指数、42ヶ月のADH傾向スコアとの関連性を解析したが、母親毛髪水銀と発達指標との間に関連性は認められなかった。一方で、臍帯血DHAは、生後7ヶ月および24ヶ月におけるDQおよびCAと正に関連し、臍帯血のDHAレベルが高いほどスコアは高くなった(図1)。ただし、DHAと生後42ヶ月の知能指標との

間には関連性は見出されなかった。さらに、子どもの行動特徴を保育所・幼稚園の協力を得てスコア化し、ばく露指標との関連性を検討した。その結果、メチル水銀ばく露や臍帯血DHAとの間に関連性は観察されなかった。

なお、ADH関連指標について、保育所・幼稚園での調査に加え、母親にも回答を依頼した。保育所・幼稚園での評価と母親による評価の間には統計学的な関連性が認められず、両者は一致しなかった。

以上より、メチル水銀については、先行研究で確認されている健康リスクは認められず、今回の解析対象者のばく露レベルが低いことがその理由と考えられた。一方、DHAについては産科学的指標のうち在胎期間と密接な関連性があり、また生後24ヶ月までの発達指標との間には正の関連性が観察され、栄養学的な利点が示唆された。メチル水銀の主な摂取経路は魚摂取であり、そのばく露回避には魚摂取量の制限が最も簡単な方策である。しかし、魚摂取量の安易な抑制はオメガ3脂肪酸の欠乏というリスクトレードオフを招く危険性があることが従来から指摘されている。本調査の結果は、そのリスクトレードオフが実際に起こりうることを示す結果であると考えられた。このためメチル水銀の汚染レベルが高い魚の摂取を控えながら、オメガ3脂肪酸に富む魚を積極的に摂取することが必要となる。

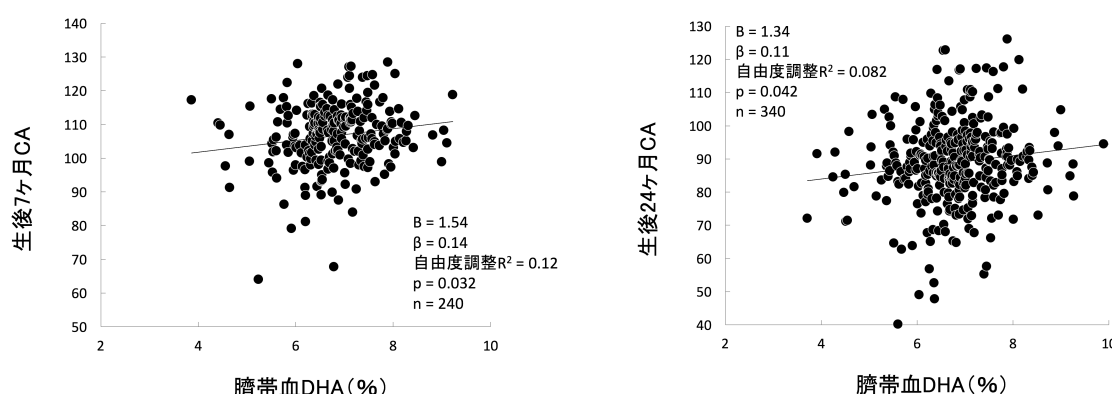


図1 生後7ヶ月(左)および生後24ヶ月(右)における新版K式発達検査の認知・適応指標(CA)と臍帯血DHAとの関連性(重回帰分析による偏回帰プロット)

(2) 幼児期におけるADHDおよび疑似問題行動の評価

対象児のADH傾向について、「行動特徴のチェックリスト」およびC-TRFからなる評価尺度を用いた調査を保育所・幼稚園の協力を得て進め、データベース化を行った。化学物質ばく露との関連性はサブテーマ1(メチル水銀、DHA)およびOP(サブテーマ3)にて行った。

母親自身の精神疾患の程度別にADH傾向の強さを見てみると、ADH傾向に関する全ての下位尺度において、1つ以上の精神疾患の診断に該当する母親は有意にADH傾向が強く、DSM-IVの総合ADHD症状では精神疾患有りでも有意にADHD症状スコアが高くなった。ただし、精神疾患もADH傾向も情報源は共に母親であり、母親の自覚症状に基づいているため、相互に強い関連性がみられたかもしれない。一方で、ADHDは成人期においても多彩な精神科合併症を伴うことが報告されており、今回の結果はその現象を反映している可能性も示唆された。さらに、うつ病にまでは至らなくても、ADHDにおいては一般に自己評価が低くなるため、構造化面接でも自己否定的な返答をしやすいことも考えられた。このように精神疾患、ADH傾向とも双方の評価は自己申告に基づいているため、ある程度の一致は当然の結果と考えられた。

母親ADH傾向と子どものADH傾向の相関についても、母親の総合ADHD症状と子どものADH傾向の間には弱い相関が認められた。特に症状ベースのC-TRFのADH傾向との間には有意に近い相関が認められた。母親のADH評価と子どものADH評価が独立して行われたことを考慮すると、申告バイアスの影響は考えにくいと考えられた。

(3) 幼児期における尿を用いた農薬ばく露評価

妊娠中期(200名)の母親尿中のOP農薬代謝物を分析した。DMAP、DEAPおよびDAP濃度はいずれも秋で濃度が高く、ついで冬に高い傾向が見られたが、OPは主に農業使用であるためと考えられた。また、本人の喫煙習慣があると代謝物濃度が低くなる傾向が観察された。

妊娠期のDMAPやDAPと体重増加、DMAPと在胎期間との間に弱い負の関連性が観察されたものの、統計学的には有意ではなかった。一方、妊娠期のOP代謝物濃度と児の発達検査結果との間には関連は見られなかった。また、24ヶ月時点の新版K式発達検査2001の得点高値群と低値群の2群に分けて解析した場合も、尿中農薬代謝物濃度に差は見られなかった。

表 1 妊娠中期の母親および子どもの尿中農薬代謝物と発達指標の関連性

Pearson's r							
n		母親尿(妊娠中期)					
		log-DMAP		log-DEAP		log-DAP	
		r	p	r	p	r	p
保育所・幼稚園でのADH行動評価							
BCL (ADH傾向)	34	0.08	0.64	-0.16	0.35	0.03	0.87
C-TRF (ADH疾患)	57	-0.05	0.74	-0.19	0.16	-0.06	0.66
C-TRF (ADH症状)	57	-0.07	0.63	-0.21	0.12	-0.09	0.48
母親による児のADH行動評価							
母によるBCL	65	-0.12	0.36	-0.11	0.40	-0.13	0.29
母自身ADHスコア	60	-0.17	0.20	-0.21	0.10	-0.18	0.16

n		児の尿(3歳半)					
		log-DMAP		log-DEAP		log-DAP	
		r	p	r	p	r	p
知能検査							
認知尺度	107	0.16	0.11	0.02	0.81	0.12	0.20
習得尺度	107	0.08	0.43	0.06	0.56	0.05	0.62
保育所・幼稚園でのADH行動評価							
BCL (ADH傾向)	87	0.00	0.99	-0.21	0.048	-0.04	0.68
C-TRF (ADH疾患)	87	0.01	0.94	-0.16	0.12	-0.01	0.94
C-TRF (ADH症状)	87	-0.01	0.92	-0.12	0.25	-0.02	0.77
母親による児のADH行動評価							
母によるBCL	55	0.00	0.99	0.13	0.33	0.01	0.96

子どものADH傾向と胎児期または42ヶ月時のOP代謝物濃度については、尿中DEAP濃度とADH傾向指標との間に負の関連性が観察された(表1)。このADH傾向の指標は、点数が高いほどその傾向があると判断されることから、今回の結果は農薬ばく露があるほどADH傾向が低いことを示唆していた。このため農薬ばく露の影響というよりは、農薬の摂取源となる野菜や果物等の食品の摂取頻度が異なる可能性など、別の要因を反映している可能性が推測された。

5. 本研究により得られた主な成果

(1) 科学的意義

環境省が以前より進めているエコチル調査と連携し、本研究をエコチル調査の追加調査として実施した。大規模疫学調査であるエコチル調査では採用されない指標でも、追加調査では採用が可能であり、子どもの発達を客観的な指標により評価することで、エコチル調査が目指している中心仮説の検証を補強できるものと期待された。特に、発達検査、知能検査およびADH傾向について、母からの自記式調査票ではなく第三者が評価を行うことで客観的指標とすることができるとともに、連続変数での解析が可能となった。さらに、ADH傾向のスコア化については、保育所・幼稚園のクラス担任が評価する方法を確立したが、これは我々が知る限り国内では最初の試みである。ADH様の行動は集団生活の中で観察されやすく、ADH傾向の評価法として最も適切な方法と考えられた。

OPばく露のリスクについては、妊娠期および子どもの検査時のばく露のいずれも、健康指標との間に負の関連性は観察されなかった。国内において、農薬の健康影響を解析した小児の疫学調査、特に出生コホート調査はないことから、本研究の結果はOPに関する初めてのリスク評価になると考えられた。

メチル水銀は、すでに国内でリスク評価とリスク管理に関するルールが確立されており、妊娠女性を対象とするガイドラインも公表されている。メチル水銀のばく露を避けるには魚の摂取を控えればよいものの、魚にはDHAなどの有用な栄養素も含まれており、そのバランスが大切である。しかし、国内にDHAの栄養学的利点を示した疫学的データはない。本研究の結果は周産期におけるDHAの有用性を在胎期間の延長、子どもの認知面の発達への貢献について、初めてエビデンスを示すことができた。DHAを摂取しながらメチル水銀のばく露を回避するための魚の食べ方について、重要な問題提起になると考えられる。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

＜行政が活用することが見込まれる成果＞

海外における先行研究から、ADHDと化学物質ばく露、特に有機リン系農薬との関連性が示唆されている。ADHの特徴を示す子どもたちの数がわが国の保育所・幼稚園や学校で急速に増えており、遺伝要因など介入が困難な要素も示唆されるものの、有病率の急な変化は環境要因の介在を強く示唆する。今回、妊娠中期の母親および検査時の子どもについて、有機リン系農薬のばく露評価を行い、その健康影響の解析を試みた。その結果、これまでのところ有機リン系農薬ばく露の負の影響は観察されなかった。対象者のばく露レベルは特に低いものではなく、概ね一般集団のばく露を反映すると思われた。従って、今回のデータからは有機リン系農薬ばく露の健康影響は懸念されるものではないと考えられた。ただし、本研究の例数はまだ限られており、今後さらに例数を追加して検証を行うことが必要と考えられた。

メチル水銀の有害性についても検討を行った。メチル水銀のばく露が主に魚介類摂取によることから、今回は魚摂取の栄養学的利点にも焦点を当て、オメガ3脂肪酸のうちDHAに着目し、リスク(メチル水銀)とベネフィット(DHA)の比較を検討した。その結果、メチル水銀の有害性よりも、DHAの栄養学的な利点が示された。この結果は、魚摂取にはリスクとベネフィットの両面性があることを改めて示し、メチル水銀によるばく露を回避しながらも、魚介類を積極的に摂取することが推奨される結果と考えられた。魚介類摂取について、食の安全と安心の視点から、適切なリスクコミュニケーションの進展が強く望まれた。

6. 研究成果の主な発表状況

(1) 主な誌上発表

＜査読付き論文＞

- 1) Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44, 121-31 (2014)
- 2) Kawabata T, Kagawa Y, Kimura F, Miyazawa T, Saito S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N. Polyunsaturated fatty acid levels in maternal erythrocytes of Japanese women during pregnancy and after childbirth. *Nutrients*, 9, 245 (2017)
- 3) Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Nakai K, Yaegashi N, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. *Environ Health Preventive Med*, 22, 22 (2017)

＜査読付論文に準ずる成果発表＞

特に記載すべき事項はない。

(2) 主な口頭発表(学会等)

- 1) 仲井邦彦, 龍田希. 臍帯血不飽和脂肪酸と産科学的指標—エコチル調査と連携した出生コホート調査より. 第73回日本公衆衛生学会総会(2014年11月5日～11月7日、宇都宮市)
- 2) 仲井邦彦, 齋藤彰治, 龍田希, 川端輝江, 木村ふみ子, 水野聖士, 西郡秀和, 有馬隆博, 八重樫伸生. 妊娠女性の末梢血赤血球 ω 3系不飽和脂肪酸の決定因子—エコチル調査の追加調査から. 第85回日本衛生学会学術総会(2015年3月26日～28日、和歌山市)
- 3) Nagano N, Abe Y, Saito E, Iwata F, Hara M, Hosono S, Takahashi S, Takahashi S, Okada T, Kawabata T, Nakai K, Mizuno S, Saitoh S, Arima T, Yaegashi N. Birth weight SD score and desaturase activity index in cord blood of term infants: an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study by Miyagi unit center. the 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research(2015年4月15日～18日、大阪市)
- 4) Nakai K, Saitoh S, Kawabata T, Kimura F, Tatsuta N, Nakagawa K, Miyazawa T, Arima T, Kagawa Y, Mizuno S, Nishigori H, Yaegashi N, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Polyunsaturated fatty acids profile of maternal erythrocytes and its determinants in Japanese pregnant women from an adjunct JECS cohort. the 12th Asian Congress of Nutrition (2015年5月14日～18日、横浜市)
- 5) Kimura F, Yamazaki I, Nakagawa K, Nakai K, Kawabata T, Kagawa Y, Saitoh S, Mizuno S, Yaegashi N, Arima T, Miyazawa T. The relation of the fatty acid composition between the placenta and maternal and

fetal erythrocyte in Japanese pregnant. the 12th Asian Congress of Nutrition (2015年5月14日～18日、横浜市)

- 7) 伊藤由起, 上山純, 中山祥嗣, 磯部友彦, 佐藤博貴, 仲井邦彦, 上島通浩. 尿中有機リン系殺虫剤代謝物測定施設間、個人間変動についての検討. 第43回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 (2015年10月2～3日、南知多町)
- 8) 仲井邦彦, 龍田希, 鈴木朋恵, 津野香奈美, 吉益光一, 伊藤由起, 上島通浩, 川端輝江, 木村ふみ子, 柳沼梢. エコチル調査の追加調査を活用した出生コホート調査の実施: 調査プロトコル. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日～13日、旭川市)
- 9) 伊藤由起, 上山純, 中山祥嗣, 磯部友彦, 佐藤博貴, 大矢奈穂子, 仲井邦彦, 上島通浩. 尿中有機リン系殺虫剤代謝物測定の個人間変動と施設間差についての検討. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日～13日、旭川市)
- 10) 津野香奈美, 吉益光一, 龍田希, 伊藤由起, 上島通浩, 仲井邦彦. 子どものADHD行動を評価する「行動特徴のチェックリスト」の評価者間精度と妥当性検証. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日～13日、旭川市)
- 15) 松本梓, 川端輝江, 木村ふみ子, 宮澤陽夫, 仲井邦彦, 龍田希, 有馬隆博, 八重樫伸生. 児の出生体重と母親の体格及び母体血・臍帯血中脂肪酸との関連－エコチル調査の追加調査より－. 日本脂質栄養学会第25回大会 (2016年9月16日～17日、秋田市)
- 16) Nakai K, Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Nakagawa K, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Yaegashi N, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Polyunsaturated fatty acids in erythrocytes of pregnant women: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment and Children's Study. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity. (2016年11月13日～16日、小倉市a)

7. 研究者略歴

課題代表者: 仲井 邦彦

北海道大学大学院環境科学研究科修了、学術博士。東京大学医科学研究所助手、現在、東北大学医学系研究科、発達環境医学分野 教授

研究分担者

1) 吉益 光一

九州大学医学部卒業、和歌山県立医科大学医学部助手、現在、和歌山県立医科大学医学部衛生学教室准教授

2) 伊藤 由起

名古屋大学医学部保健学科卒業、同大学院医学研究科修了。現在、名古屋市立大学医学研究科・環境労働衛生学講師

5-1451 胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達やADHD傾向との関連性**（１）胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達**

東北大学大学院医学系研究科発達環境医学分野

仲井邦彦

龍田 希

平成26～28年度累計予算額：112,954千円（うち平成28年度：38,000千円）

予算額は、間接経費を含む。

【要旨】

環境省が進めている「子どもの健康と環境に関する全国調査(エコチル調査)」の機会を利用し、化学物質ばく露と子どもの成長と発達との関連性を詳細に解析する出生コホート調査を追加調査として行なった。化学物質ばく露については、メチル水銀および有機リン系農薬ばく露の解析を進めた。メチル水銀は出産時の母親毛髪水銀値を指標とし、胎児期ばく露の影響の評価を目指した。このメチル水銀は魚摂取が主要なばく露源であり、魚介類に多いドコサヘキサエン酸（DHA）などのオメガ3脂肪酸の栄養学的なベネフィットとの比較についても検討した。有機リン系農薬のばく露評価は、妊娠中期の母親尿および3歳半の児の尿を用いて、尿中代謝物の化学分析により実施した。一方、健康指標として、産科学的指標である在胎期間や出生体重に加え、出生児の認知行動面の成長と発達を、発達指数（生後7および24ヶ月、新版K式発達検査2001）、知能指数（42ヶ月、K-ABC II）ならびに注意欠如多動傾向（ADH傾向）として解析を行った。ADH傾向は、保育所・幼稚園の協力を得て、集団生活の中での行動特徴を保育所・幼稚園のクラス担任らが観察しスコア化する方法を開発し実施した。その結果、メチル水銀について、いずれの指標でも負の影響は観察されなかった。母親毛髪水銀と臍帯血DHAの間には正の関連性が認められたが、DHAには在胎期間の延長、生後7および24ヶ月の発達指数の向上が認められた。このことから、メチル水銀のばく露は回避しつつ、DHA摂取を維持することが重要と考えられた。有機リン系農薬ばく露について、妊娠中期における母親へのばく露や、3歳半の児のばく露に関連した健康影響は観察されなかった。以上より、化学物質のうちメチル水銀および有機リン系農薬についてリスク解析を実施し、根拠に基づくリスク情報の確立を行なった。これらのリスク情報を用いたリスクコミュニケーションの具体化が今後必要と考えられた。

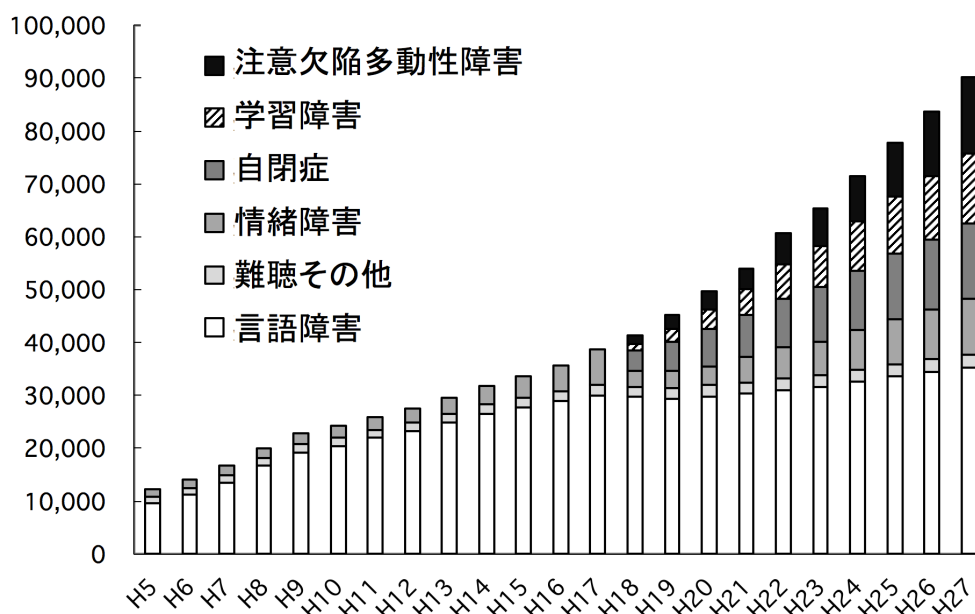
【キーワード】

化学物質、注意欠如多動傾向、発達、胎児期ばく露、コホート調査

1. はじめに

近年、子どもたちに多動性・衝動性と注意力の欠如を特徴とする注意欠如多動性障害（Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD）の出現率が増えており、文部科学省の集計でも「通級による指導を受けている児童生徒数の推移（公立小・中学校合計）」（平成27年度通級による指導実施状況調査結果（文部科学省）から作成）においてADHDを含む発達障害が疑われる児の数が毎年

着実に増加している（図(1)-1）。問題行動に関する疾患の発生率そのものが増えているのか、または社会が特定の疾患について関心を持って観察しているために増えているように見えるだけなのかの議論はあるものの、少子化の中で進行している現象であり、また直近の数年でも問題行動を抱えている児童数は増えていることから、ADHD は小児保健における重要な課題の一つと考えられた。ADHD には、家族集積性が高いこと、養子や双生児研究から遺伝要因の関与が高いことがすでに示されているが、短期間のうちに有病率が増加しているとするなら、近年の顕著な増加傾向は、後天的要因または環境要因の関与が強く疑われた。



図(1)-1 通級による指導を受けている児童生徒数の推移（公立小・中学校合計）。平成27年度「通級による指導実施状況調査結果から」（文部科学省、）に基づいて作図した。少子化にも関わらず通級による指導数が増えており、特にADHDに関連する増加が着目される。

http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/_icsFiles/afieldfile/2016/07/07/1370505_03.pdf

子どもの ADHD または ADH 傾向の環境要因の一つとして、化学物質ばく露の関与が海外における先行研究から指摘されている。懸念される化学物質の候補として有機リン系農薬、難分解性有機汚染物質（POPs）、鉛などが指摘されている¹⁻⁵⁾。なかでも、農薬類および鉛と問題行動との関連性が強調され⁶⁾、ばく露時期としては胎児期および出生後のばく露の2つについて着目されている。農薬の中では、有機リン系農薬の健康影響に関連して米国国民健康栄養調査研究（NHANES）より、ADHD 診断児の尿中代謝物（ジメチルアルキルリン酸）が高いことが報告され⁷⁾、5歳男児の ADHD 傾向と妊娠中の母親尿中代謝物との関連性も示されている⁸⁾。妊娠中の農薬ばく露については、児の神経行動学的な発達にも影響することが報告されており、生後24ヶ月児の発達指標との関連性が報告されている⁹⁾。ただし、これらの知見に対して、農薬そのものが原因ではなく、農薬使用に伴う農地環境などとの複合影響とする見解も示されている¹⁰⁾。次に、鉛ばく露と ADHD については、以前より知能指数との関連性を指摘する報告が多いが¹¹⁾、ADHD についても、児の調査時の血中鉛¹²⁻¹⁴⁾に加え、臍帯血鉛が7-8歳の ADHD 指標と関連することが報告された¹⁵⁾。さ

らに、メチル水銀による胎児期ばく露についてもメタ分析¹⁶⁾によれば、臍帯血総水銀と ADH 指標（学校における児の問題行動チェックリストによる測定）との関連性が指摘されている¹⁷⁾。しかしながら、我が国には ADH と化学物質ばく露との関連性を検証した疫学的な研究報告はほとんどない。ADH を含めた児の成長と発達について、化学物質ばく露との関連性を検討する疫学的データの集積が求められていると考えられる。

これらの化学物質に加え、胎児期ばく露についてはメチル水銀の健康影響が指摘されており、比較的低濃度のばく露であっても、子どもの成長と発達について、言語や記憶に加え¹⁸⁾、視覚誘発電位などの他覚的な生理学的指標¹⁹⁾によっても有害性が指摘されている。さらに、その胎児期ばく露の影響は 14 歳²⁰⁾や 22 歳²¹⁾でも観察されることが報告されている。メチル水銀のばく露は主に魚摂取によることがわかっているが、魚には子どもの成長と発達に寄与すると考えられている栄養素が含まれており、多価不飽和脂肪酸の一つである DHA などのオメガ 3 脂肪酸は、子どもの精神神経発達に必要と考えられている²²⁻²⁴⁾。その他に、DHA は出生体重に負の影響なしに在胎期間を延長し²⁵⁾、妊娠女性の産後うつ改善に役立つことが報告されている^{26, 27)}。オメガ 3 脂肪酸は ADHD の発症との関連性も指摘されており^{28, 29)}、ADHD を含む様々な精神科領域の治療への応用などが期待されている³⁰⁾。

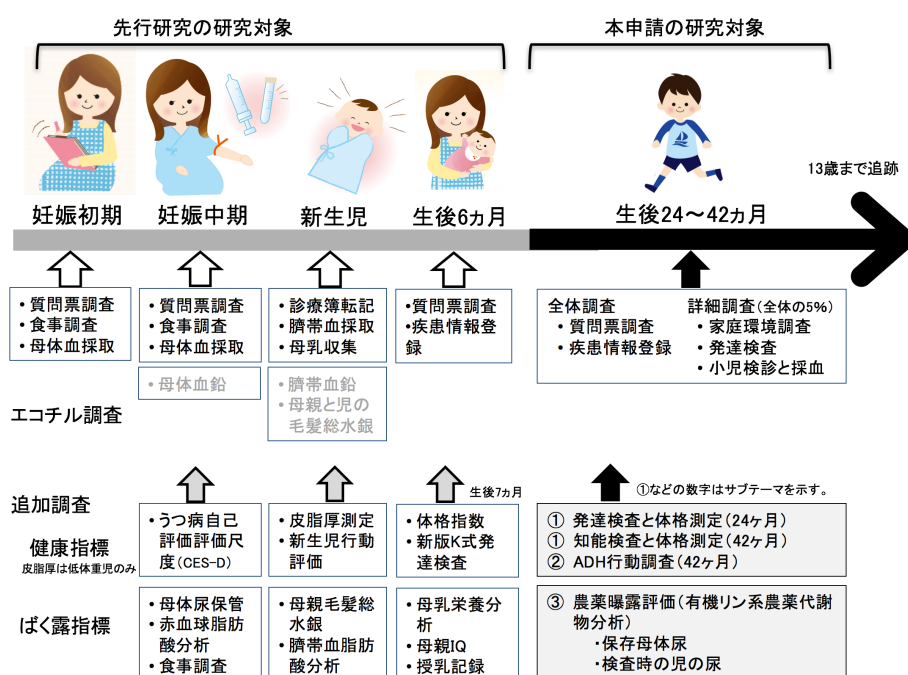
ところで、メチル水銀のばく露を回避することは簡単であり、メチル水銀の摂取源となる魚の摂取を抑制することで容易に達成される。しかしながら、魚摂取の機械的な抑制は、オメガ 3 脂肪酸などの栄養素の不足を招く可能性があり、リスクトレードオフを招く懸念がある。メチル水銀のばく露とオメガ 3 脂肪酸の摂取のバランスをどのように考えるのが重要となろう。しかしながら、周産期における DHA の栄養学的なベネフィットに着目した疫学的な調査は国内にはほとんどない。海外の先行研究が参考にはなるが、海外の調査はいずれも DHA の摂取量が低い集団を対象とした調査であり、食習慣として魚介類を多食する集団ではない。このため海外における介入調査の「介入群」が我が国の通常の妊娠女性の DHA の摂取量に相当する。我が国独自の疫学的エビデンスが必要と考えられる。

さらに、海外におけるメチル水銀のリスク解析において、統計解析時に共変量として血中 DHA を投入した場合、メチル水銀の影響がより明確になり^{19, 31, 32)}、同時に DHA の栄養学的利点についても一層顕著になる現象³¹⁾が異なる研究グループから報告されており、メチル水銀ばく露のリスク評価を行う上で、共変量として血中 DHA の実測が必須と推測される。DHA とメチル水銀の統計学的な交互作用についても報告がある³³⁾。統計学的な意味でも化学物質のみではなく栄養学的要因の解析が重要と考えられる。

2. 研究開発目的

本研究では、環境省が進めている「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」の機会を利用し³⁴⁾、ADH を含む児の神経行動学的な発達と、化学物質ばく露との関連性を解析する出生コホート調査を、エコチル調査の追加調査として実施した³⁵⁾。児の健康指標として、ADH 傾向（42 ヶ月）、知能指数（42 ヶ月）および発達指数（7 および 24 ヶ月）を測定するとともに、エコチル調査で固定された産科学的指標のうち在胎期間、出生体重などの指標についても解析を行った。ばく露指標として、胎児期および検査時の有機リン系農薬ばく露、胎児期のメチル水銀ばく露について解析を目指した。

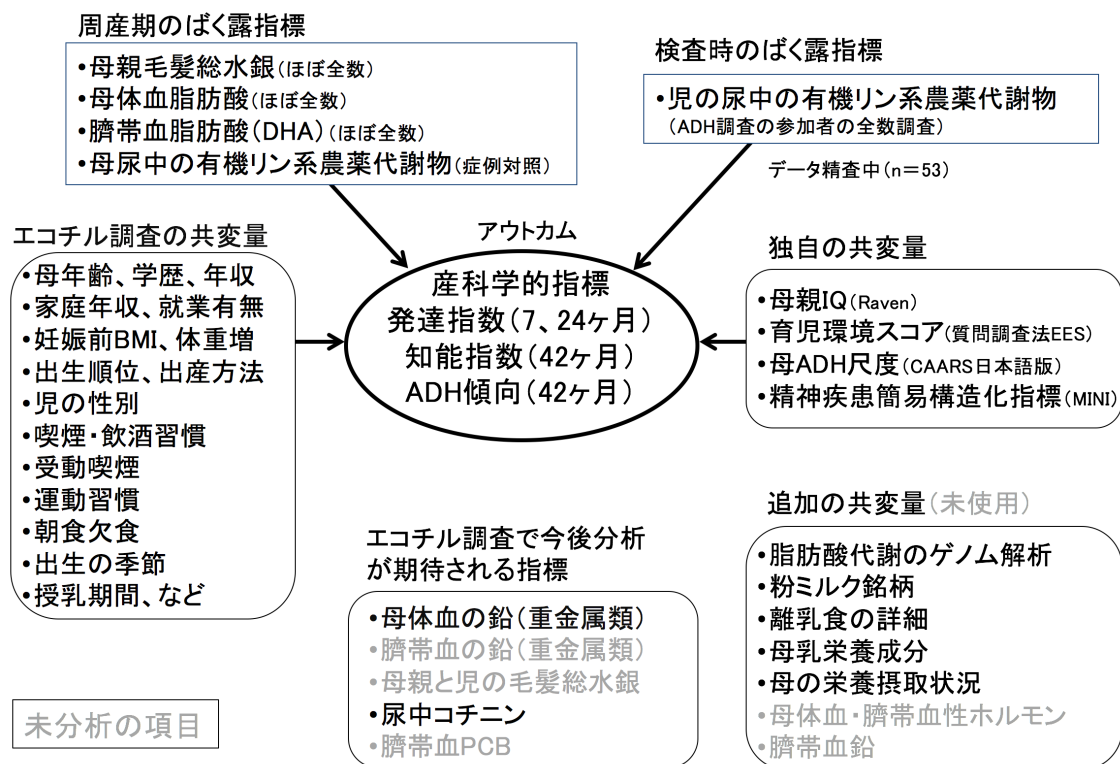
本研究のテーマはエコチル調査で検証が計画されている中心仮説に含まれるが、本研究では子どもの成長と発達を評価する際に、母親によるスコア化ではなく、第3者が評価する方法とした。ADH 傾向または ADHD については、関連する行動特徴が観察されやすいのは集団生活の中であることから、保育所・幼稚園の協力を得て、クラス担任らによる採点方法を開発し実施した。このADH 傾向の調査については、エコチル調査では6歳まで測定は行われず、6歳の調査でも質問票を郵送し養育者に記入をお願いする手法である。知能検査については、調査には含まれておらず、詳細調査の対象になっていない。また、2歳児の発達検査はエコチル調査の詳細調査でも実施されるものの、知能検査は実施されていない（6歳までの詳細調査においても行われず）。さらに本研究では、ADHD や知的発達を評価する上で必須と考えられるものの、エコチル調査で取り扱われない共変量として、母親IQ、母親末梢血および臍帯血のオメガ3脂肪酸、育児環境スコアなども独自に測定し解析に用いた。このため本研究は、エコチル調査の中心仮説を補強する意義があると考えられた。図(1)-2にエコチル調査と本研究との関連を、図(1)-3に解析で用いる健康指標とばく露要因との関わりの概要を示す。



図(1)-2 エコチル調査（全体調査）の概要と、それに対比させた本研究における健康指標とばく露指標との関連性。エコチル調査の全体調査（上段）に対して、そこでは測定されない指標について、追加調査（下段）にて独自に調査を実施した。

3つのサブテーマの役割分担については、サブテーマ1においてコホート調査を追加調査として実施する基盤的調査を担当し、2歳児の発達検査および3歳児の知能検査とADH傾向の調査の実施、調査地における市民とのコミュニケーションの実施、農薬による胎児期ばく露の評価（妊娠中に収集した母親尿を用いた化学分析）、およびサブテーマ2および3との連携を担当した。サブテーマ2では、ADH傾向のスコア化作業、保育所・幼稚園の評価者の精度管理、共変量で用いる

精神疾患半構造化面接のインタビュー調査を担当した。サブテーマ3では、有機リン系農薬の尿中代謝物の化学分析法の検討と精度管理、さらに、母体尿を用いた胎児期の農薬ばく露評価についてサブテーマ1と連携した。子どもの尿収集に際しても、体内半減期が短い農薬代謝物のばく露評価法として、児より何回の尿採取が必要かの最終的な検討を行った。



図(1)-3 本研究で扱う健康指標（アウトカム）とばく露指標の関連性。エコチル調査と共通の指標または独自に測定し追加する指標を整理した。なお、エコチル調査で分析計画があるものの、まだ結果が公開されていない指標はグレーで示す。

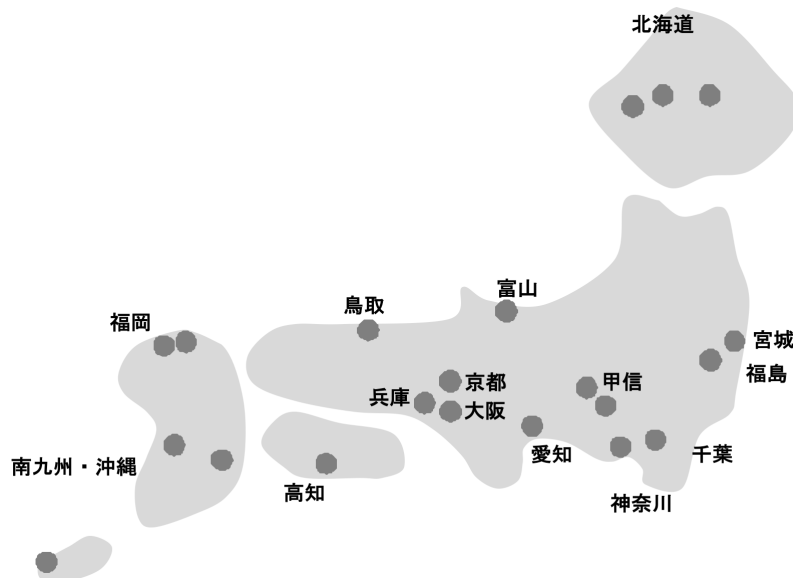
3. 研究開発方法

本研究の対象者は、先行研究として実施された環境研究総合推進費（平成23～25年度「母親と新生児を対象とする化学物質ばく露のリスク評価と魚介類摂取のベネフィットの比較」(C-1153)）で登録された追加調査の調査協力者1823名であり（図(1)-1）、その後の追跡を本研究にて実施した。エコチル調査は全国15ヶ所で実施されており（図(1)-4）、その1つである宮城ユニットセンターの調査地域のうち、魚摂取量が多くそのために魚摂取量の分布も広いと想定される沿岸部自治体を対象とし、南三陸に含まれる気仙沼市、南三陸町、女川町および石巻市の4市町で調査を行った（図(1)-5）。

調査参加者の募集については、産科医療機関にリサーチコーディネーターが待機し、妊娠女性を対象として、妊娠初期にエコチル調査の説明を行い、書面による同意を得て登録を行なった。エコチル調査への参加が得られたのちに、あらためて追加調査についても調査目的と概要を説明し、書面による同意を得てこの追加調査への登録とした。登録および除外基準はエコチル調査と同一と

した。

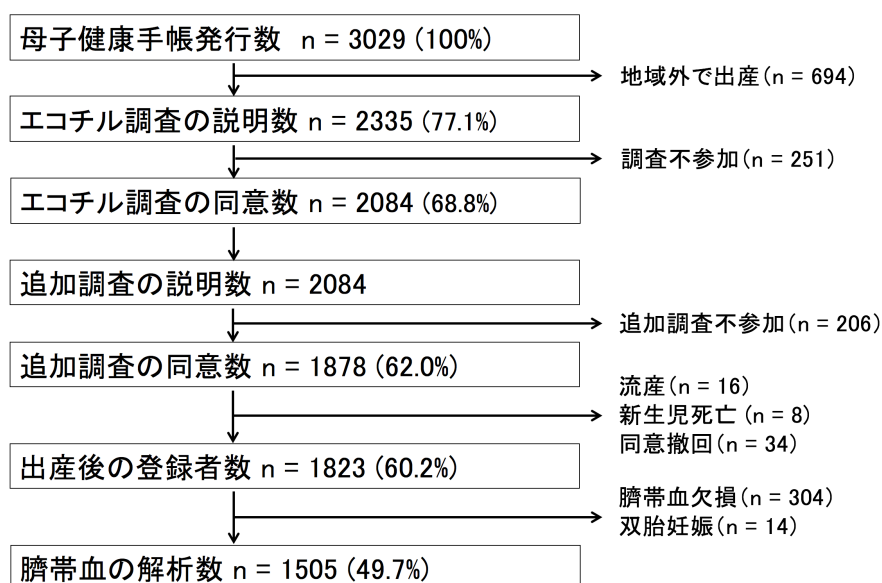
調査実施に先立ち、東北大学医学系研究科倫理委員会に研究計画書を提出し、承認を得て調査を行った。



図(1)-4 エコチル調査全体の調査地域。エコチル調査は全国15地域で進められており、そのうち宮城ユニットセンターが担当する調査地の中で本追加調査を実施した。



図(1)-5 宮城県内におけるエコチル調査と本追加調査の調査地域。沿岸部は魚摂取量が多い集団が含まれ、魚摂取量の分布も広いと考えられる南三陸沿岸部の自治体を対象として、本追加調査の調査参加者の登録を行った。



図(1)-6 追跡調査と全体調査の登録状況。追加調査への説明と登録については、エコチル調査へ登録した母親に対してあらためて追加調査の説明を実施し同意取得を行った。母子健康手帳発行数は自治体より提供を受けた。追加調査の登録期間における母子健康手帳の発行数（3029名）に対し、最終的に1823名の母親の参加を受けて調査を進めた。

追加調査の登録期間に行われたエコチル調査の全体調査の登録は、2335名の母親に声かけし2084名の参加を得ており、説明者数を分母とすると89.3%であった。その参加者に追加調査に関する説明を行い、追加調査への参加を同意した方は1878名であった（追加調査の説明者に対する参加率は90.1%であった）。流産および同意撤回があり、最終的に1823組の母親と新生児が登録された。追加調査の登録期間は2011年11月から2013年10月であり、その期間における母子健康手帳発行数を協力自治体より提供を受けて集計し（3029名）、母子健康手帳発行数を分母としたエコチル調査のカバー率は68.8%、追加調査のカバー率は60.2%であった（図(1)-6）。なお、本追加調査では臍帯血を用いた脂肪酸分析が重要な指標となるため、追加調査独自に臍帯血を取集し脂肪酸分析を行った。その分析数は1505件であり、臍帯血の分析ができなかった要因として、臍帯血の欠損（量不足のため分析できない場合を含む）が304件、双胎妊娠が14件であった（図(1)-6）。エコチル調査では追加調査よりも全国共通で進められている全体調査のprotocolsが優先されることから、臍帯血もエコチル調査を優先して採取が行われる。このため臍帯血の収集そのものが量不足だった場合や、また早期産や低体重などで胎盤血の量が限られる場合に、臍帯血試料の欠損が発生したと推測された。

発達検査については、7および24ヶ月で発達検査（新版K式発達検査2001）を実施し、先行研究から引き継いだデータベースに測定結果を追加した。この新版K式発達検査は、積木やお絵かきなどを通して、姿勢・運動（P-M）、認知・適応（C-A）、言語・社会（L-S）の3つの尺度に加え、総合的な全領域の発達指数（DQ）を算出する心理検査であり、各指標をアウトカムとして解析した。検査テスターは事前に京都国際社会福祉センターで開催された研修に派遣するとともに、必要な訓練を行って、検査精度を確認して検査を担当した。エコチル調査でも、詳細調査の2歳および

4歳の精神神経行動調査で採用されており、調査参加者が重複した場合は詳細調査として実施し、測定結果を活用した。新版K式発達検査の特徴として、3歳以上では認知・適応面、言語・社会面に重点が置かれており、適応は0歳から成人となっている。検査に要した時間は60分程度であった。

知能検査については、Kaufman Assessment Battery for Children II (K-ABC) を実施した。K-ABCは、知的能力を認知処理過程と知識・技能の習得度の両面から評価を目指すもので、適用年齢は2歳6ヶ月から12歳11ヶ月となっている。子どもの知能検査ではWechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence (WPPSI) もあるが、適用年齢は3歳10ヶ月からとなり、3歳児での実施は適さないと考えられた。本調査での実施月齢については、月齢が高いほど難易度の高い課題を実施でき、また検査の間座っていることができる月齢であること、また我々自身の先行研究において、胎児期におけるポリ塩化ビフェニル曝露と子どものIQとの関連性を解析した調査にて、生後42ヶ月の測定結果との間に関連性も見出されていることから³⁶⁾、生後42ヶ月での実施とした。発達検査および知能検査は面談調査として実施し、身長・体重の体格指標についても同時に測定を行った。



図(1)-7 ADH傾向調査の概念を示した図。注意欠如や多動などは集団生活の中で比較できることから、養育者やRCが採点するのではなく、保育所・幼稚園のクラス担任などに観察を依頼する方法を検討し、サブテーマ2にてその具体化と精度確認の作業を担当した（サブテーマ2にて後述）。

ADH傾向調査については、注意欠如や多動といった現象が集団生活の中で特徴的に観察されることが多いこと、養育者による評価では主観的なバイアスが大きいと懸念されること、海外の先行研究では教師による採点方法が疫学調査でも応用されていることなどから、養育者や検査テストが評価を行うのではなく、保育所・幼稚園のクラス担任らに採点を担当してもらう方法を新たに開発し実施した。ADH傾向の評価として、教師による採点方法として海外ではすでに先行研究があり総説³⁷⁾も出されているものの、国内には疫学的な利用を行なった報告は見当たらない。このためプロトコル作成と精度管理などをサブテーマ2が担当し方法の開発から行なった（教師による評価法の考え方を図(1)-7に示す）。保育所・幼稚園における調査の同意取得については、知能検査時の面談時に養育者に調査目的、保育所・幼稚園における調査方法を説明し、書面による同意

を得て進めた。行動観察の許可が得られた場合、保育所・幼稚園にて調査を実施した。保育所・幼稚園での調査であることから、保育所・幼稚園に通園しない子どもは調査対象外とした。面談時にまだ通園していないものの、幼稚園年中組から通園する場合は入園後に調査を実施することで養育者の同意を得て進めた。なお、保育所・幼稚園での調査であることから、調査地域内のほとんどの保育所・幼稚園を訪問し、公立施設については担当自治体の許可を得て、ADH 傾向に関する観察調査を実施した。なお、ADH 傾向の調査に同意が得られた場合、養育者に自記式調査票 (Conners' Adult ADHD Rating Scales (CAARS) 日本語版) および電話インタビュー (精神疾患簡易構造面接 (MINI) を電話インタビューで実施) を依頼するとともに (以上についてはサブテーマ 2 にて報告)、児の尿採取 (サブテーマ 3 にて報告) についても協力を依頼した。以上について、それぞれ書面による同意を得て調査を進めた。

42 ヶ月の追加調査で用いた自記式調査票の写しを参考資料 1 として添付した。育児環境調査 (養育者による自記式調査票、Evaluation of Environmental Stimulus, EES) を生後 24 ヶ月で実施しているが、生後 24 ヶ月調査を欠席の場合は 42 ヶ月に育児環境調査を実施した。参考資料 1 には育児環境調査票も含めた版を添付した。母親より自身の ADH 傾向調査に参加の同意が得られた場合は、参考資料 2 で示した CAARS を実施した。母親の知能検査を生後 7 または 24 ヶ月で実施しているが、そこに欠席の場合は生後 42 ヶ月調査にて Raven's Standard Progressive Matrices を実施した。厳密な意味での IQ 検査にはならないが、言語を用いない IQ 指標として、多くの国の先行研究で IQ 指標として活用されていることを考慮した^{38, 39)}。同様に、不飽和脂肪酸のゲノム解析の同意取得についても、過去に未実施の場合は調査目的を説明し同意を取得した。

面談調査への呼び出しに際して、エコチル調査 (全体調査および詳細調査) の登録では除外基準は設定されていない。しかしながら、通常の発達検査を行うことが難しいと考えられる場合は、面談調査を行っても評価できないことなどから、以下の疾患を有する場合は面談調査の呼び出しを行わないこととした。その疾患 (疾患名と分類は、エコチル調査のドクター調査票の分類による) は、無脳症、脳瘤、小頭症、水頭症、頭蓋瘍、全前脳胞症、脳梁欠損、その他の頭部脳異常、頭部・脳その他内容、眼瞼欠損、小眼球症 (無眼球症)、Down 症候群、trisomy18、trisomy13、Turner 症候群、その他の染色体異常、染色体異常その他、致死性骨異形成症、結合胎児、口唇口蓋裂、多指症などとした。

なお、先行研究の期間中にエコチル調査のデータ固定が間に合わなかった事情もあり、産科学的指標 (在胎期間、出生体重、身長、頭囲、胸囲、ponderal index) などについてもあらためて解析を行った。

4. 結果及び考察

調査参加者全体の基本属性を表(1)-1 に示す。エコチル調査参加者全体、本追加調査参加者および本調査不参加者に分けて示したが、本追加調査参加者と不参加者の間に基本属性で差異が観察された。サンプル数が多いことから有意差が出やすい傾向になると考えられるものの、本調査の調査参加者は、出産時年齢がやや高く、子の父の学歴で差があり、親との同居は少なく、喫煙習慣を有しており、受動喫煙の割合も高く、妊娠中の飲酒習慣は少なく、妊娠前 BMI はやや小さく、妊娠中の体重増もやや小さく、専業主婦が多く、在胎期間もやや短い傾向であり、単胎児のうち 2500g 未満の低体重児の割合が少し多い集団であった。

表(1)-1 調査参加者の基本属性

Variables	All JECS Participants		Participants of adjunct study		Non-participants		<i>p</i>
	n		n		n		
Mothers with live birth	8873		1823		7050		
Age at delivery (yrs)	8823	30.7 $\pm$ 5.1	1817	31.0 $\pm$ 5.3	7006	30.6 $\pm$ 5.0	0.0022
Marital status (Married, %)	8798	94.7	1807	94.3	6991	94.8	0.39
Maternal education (<13 yrs, %)	8746	47.1	1790	45.9	6956	47.7	0.27
Paternal education (<13 yrs, %)	8695	40.7	1778	37.1	6917	40.4	0.013
Household income (million Jap Yen) (%)							
<2	575	7.4	121	7.4	454	7.4	0.15
2 to <4	3111	39.9	694	42.6	2417	39.2	
4 to <6	2290	29.4	454	27.8	1836	29.8	
6 to <8	972	12.5	205	12.6	767	12.5	
≥ 8	842	10.8	157	9.6	685	11.1	
Living with parents (Yes, %)	8835	46.7	1818	43.3	7017	47.5	0.0012
Smoking habits (%)							
Never smoked	4324	49.0	842	46.4	3482	49.6	0.034
Ex-smokers before pregnancy	2099	23.8	440	24.2	1659	23.6	
Ex-smokers after pregnancy	1752	19.8	377	20.8	1375	19.6	
Smokers during early pregnancy	657	7.4	157	8.6	500	7.1	
Passive smoking (Yes, %)	8850	66.4	1819	69.2	7031	65.7	0.0047
Alcohol drinkers (%)	8767	2.5	1791	1.7	6976	2.7	0.013
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	8872	21.8 $\pm$ 3.6	1823	21.9 $\pm$ 3.9	7049	21.7 $\pm$ 3.6	0.019
Body weight gain at delivery (kg)	8822	10.8 $\pm$ 4.2	1813	10.4 $\pm$ 4.2	7009	10.9 $\pm$ 4.1	<0.0001
Physical activity (mets $\cdot$ min/week)	8766	480 (0-18400)	1792	480 (0-18400)	6974	480 (0-16400)	0.81
Obstetrical/gynecological disease (%)							
Diabetes mellitus	8866	0.73	1822	0.49	7044	0.80	0.16
Gestational diabetes mellitus	8866	1.5	1822	1.1	7044	1.6	0.11
Pregnancy-induce hypertension	8866	1.1	1822	2.4	7044	0.82	<0.0001
Hyperthyroidism	8866	0.43	1822	0.27	7044	0.47	0.23
Intrauterine growth restriction	8866	1.2	1822	1.4	7044	1.2	0.37
Placenta abruption	8866	0.20	1822	0.0	7044	0.26	0.035 ^a
Parity (Primipara, %)	8783	39.4	1789	37.8	6994	39.8	0.12
Infertility treatment (Yes, %)	8814	4.6	1812	5.9	7002	4.3	0.0059
Fish intake (g/day)	8757	29.1 (0.8-919)	1788	28.3 (1.2-612)	6969	29.4 (0.8-919)	0.11
Meat intake (g/day)	8762	54.6 (0.4-1740)	1789	55.5 (0.4-1581)	6973	54.3 (1.5-1740)	0.21
Supplemental use (%)							
Any kind	8774	38.8	1793	34.2	6981	40.0	<0.0001
EPA and/or DHA	8773	2.2	1792	2.5	5981	2.1	0.30
Breakfast skipper (Skipper, %)	8756	13.8	1788	14.8	6968	13.5	0.14
Housewife (Yes, %)	8742	44.0	1787	50.6	6955	42.3	<0.0001
Number of live births							
Singleton births (%)	8873	99.2	1823	99.2	7050	99.1	0.69
Gestational age at birth (day)	8857	274.1 $\pm$ 11.8	1819	273.6 $\pm$ 13.5	7038	274.3 $\pm$ 11.3	0.025
Preterm births (<37) (%)	8857	5.5	1819	5.4	7038	5.5	0.93
Sex (Male, %)	8865	51.0	1822	51.6	7043	50.9	0.35
Type of delivery (Cesarean, %)	8847	82.2	1819	81.9	7028	82.2	0.74
Birth weight (g, Singleton births)							
All	8850	3046 $\pm$ 441	1818	3031 $\pm$ 479	7032	3050 $\pm$ 431	0.12
Male	4481	3095 $\pm$ 433	939	3076 $\pm$ 485	3580	3089 $\pm$ 433	0.43
Female	4289	3010 $\pm$ 427	876	2984 $\pm$ 468	3450	3008 $\pm$ 424	0.15
Low birth weight (<2500g) (%)	8850	8.2	1818	9.8	7032	7.8	0.005

Mean $\pm$ SD or median (min-max)^a Fisher exact test

メチル水銀のばく露評価は出産時に母親より毛髪を採取し、加熱気化水銀測定装置（日本インストルメンツ）により分析した。毛髪水銀値は、中央値で 1.76 $\mu\text{g/g}$ （最小-最大：0.29-20.3）であった。日本人の場合、毛髪に含まれる総水銀のほとんどはメチル水銀であることがわかっており、毛髪総水銀はメチル水銀のばく露指標として利用される。海外ならびに我々の先行研究のばく露レベルと比較すると（表(1)-2）、現在の日本人のメチル水銀のばく露レベルは、海外の先行研究よりも低く、さらに今回の追加調査の参加者のばく露レベルは仙台⁴⁰⁾や気仙沼⁴¹⁾の調査対象者に比較しても低いことが示された。

表(1)-2 母親毛髪水銀を指標としたメチル水銀ばく露の比較

	母親毛髪水銀 $\mu\text{g/g}$	臍帯血水銀 $\mu\text{g/g}$	児毛髪水銀 $\mu\text{g/g}$	臍帯血PCB ng/g-fat	母乳PCB ng/g-fat
フェロー調査	4.3 ^a	22.4 ^b	3.4 ^c	1020 ^d	1500 ^e
セイシェル調査	6.8 ^f		6.5 ^f		
仙台調査	2.0 ^g	10.2 ^h	2.1	48.3 ^h	4.0
気仙沼調査	2.6 ⁱ	16.3 ⁱ	2.5 ⁱ		
本調査	1.8				

いずれも中央値を示した。

国内の調査での児毛髪水銀測定は生後84ヶ月調査で毛髪を採取し分析した。

文献情報がない場合は未発表データ。

文献

- ^a Am J Epidemiol. 150:301-305, 1999.
- ^b Pure Appl Chem. 82:383-391, 2010.
- ^c Neurotoxicol Teratol. 21:471-472, 1999.
- ^d Neurotoxicol Teratol. 23:305-317, 2001.
- ^e Environ Health. 4:12, 2005.
- ^f JAMA. 280:701-707, 1998.
- ^g Environ Res. 110:699-704, 2010.
- ^h Environ Res. 114:47-52, 2012.
- ⁱ Sci Total Environ. 596-597:207-211, 2017.

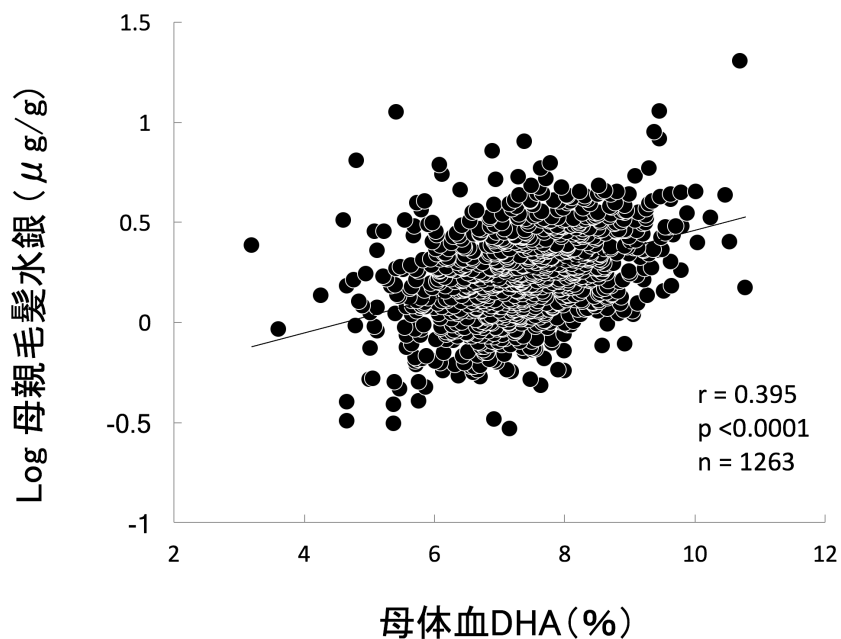
母体血（妊娠中期）および臍帯血中の赤血球膜に含まれる脂肪酸の分析結果を表(1)-3 に示す。母体血および臍帯血赤血球の DHA、EPA およびアラキドン酸（ARA）の割合（全脂肪酸に占める各脂肪酸の割合）は、中央値で 7.4%、0.7%および 11.6%、ならびに 6.8%、0.3%および 15.5%であった。

メチル水銀の主な摂取経路は魚摂取と考えられるが、DHA などのオメガ 3 脂肪酸も主に魚介類から取り込まれると考えられる。母親毛髪水銀と母体血 DHA（妊娠中期）の間にはピアソンの相関係数で $r=0.395$ ($n=1023$) が観察され、両者の間には弱いものの有意な関連性があることが確認された。た（図(1)-8）。

表(1)-3 母体血および臍帯血中赤血球に含まれる脂肪酸の割合

Fatty acid	Maternal blood (n=1623)	Cord blood (n=1505)
14:0	0.4 (0.2-1.2)	0.4 (0.0-0.9)
15:0	0.1 (0.0-0.5)	0.1 (0.0-0.3)
16:0	24.7 (20.4-30.4)	27.0 (23.1-32.3)
16:1n-7	0.3 (0.0-1.0)	0.4 (0.0-1.9)
18:0	15.7 (12.5-25.2)	18.0 (14.7-34.6)
18:1n-7	1.1 (0.0-1.7)	1.6 (0.1-2.3)
18:1n-9	12.8 (9.0-18.3)	10.0 (6.4-17.6)
18:2n-6 LA	9.1 (4.2-14.0)	4.2 (2.6-9.6)
18:3n-3 ALA	0.2 (0.0-2.7)	0.0 (0.0-0.6)
20:3n-6	1.3 (0.7-2.5)	2.4 (1.2-4.2)
20:4n-6 ARA	11.6 (6.6-16.2)	15.5 (9.1-20.0)
20:5n-3 EPA	0.7 (0.1-4.1)	0.3 (0.0-2.5)
22:0	1.2 (0.0-9.8)	1.0 (0.0-3.3)
22:4n-6	2.0 (0.2-4.3)	2.9 (0.8-5.2)
22:5n-3	1.9 (0.9-3.5)	0.7 (0.3-1.9)
22:6n-3 DHA	7.4 (3.2-11.0)	6.8 (3.1-10.7)
24:0	3.3 (0.9-6.8)	3.8 (2.9-5.5)
24:1n-9	4.1 (0.9-6.2)	2.9 (0.7-7.0)

Median (min-max).



図(1)-8 母体血赤血球DHAと母親毛髪水銀との関連性

表(1)-4 母体血および臍帯血赤血球DHA、EPAならびにARAと基本属性(連続変数)

Variables	Maternal blood				Cord blood			
	n	DHA	log-EPA	ARA	n	DHA	log-EPA	ARA
Age at blood collection	1524	0.157 (<.0001)	0.151 (<.0001)	-0.113 (<.0001)	-	-	-	-
Age at delivery	-	-	-	-	1439	0.048 (0.068)	0.083 (0.0016)	-0.068 (0.010)
Prepregnancy BMI	1547	-0.033 (0.19)	-0.014 (0.59)	-0.019 (0.46)	1442	0.002 (0.93)	0.009 (0.72)	0.003 (0.92)
Body weight gain at blood collection	1544	0.022 (0.39)	0.068 (0.0076)	-0.058 (0.023)	-	-	-	-
Body weight gain at delivery	-	-	-	-	1439	0.097 (0.0002)	0.033 (0.21)	-0.028 (0.29)
Gestational age at blood collection	1544	0.005 (0.85)	0.0043 (0.87)	-0.013 (0.61)	-	-	-	-
Gestational age at birth	-	-	-	-	1442	0.183 (<.0001)	0.005 (0.86)	-0.14 (<.0001)
Physical activity	1528	-0.021 (0.42)	-0.049 (0.056)	0.037 (0.16)	1432	-0.017 (0.53)	-0.025 (0.34)	0.034 (0.20)
Fish intake	1524	0.186 (<.0001)	0.233 (<.0001)	-0.149 (<.0001)	1428	0.109 (<.0001)	0.171 (<.0001)	-0.135 (<.0001)
Meat intake	1525	-0.040 (0.12)	-0.031 (0.23)	0.072 (0.0052)	1429	-0.043 (0.10)	-0.048 (0.070)	0.044 (0.87)
Each PUFA in maternal blood	-	-	-	-	1442	0.349 (<.0001)	0.625 (<.0001)	0.334(<.0001)

Examined with Pearson correlation, r (p).

表(1)-5 母体血および臍帯血赤血球DHA、EPAならびにARAと基本属性(離散変数)

Variables	Maternal blood				Cord blood			
	n	DHA	EPA	ARA	n	DHA	EPA	ARA
Maternal education								
<13	819	7.3 (3.2-11.0)	0.67 (0.11-2.96)	11.7 (7.3-14.5)	770	6.8 (3.3-10.5)	0.28 (0.02-2.54)	15.5 (9.0-19.9)
≥13	707	7.6 (4.1-10.7)	0.80 (0.16-4.10)	11.5 (6.6-16.2)	660	6.9 (3.1-10.7)	0.31 (0.03-2.30)	15.4 (9.7-20.0)
p		<.0001	<.0001	0.060		0.13	<.0001	0.11
Household income (million Japanese Yen)								
<2	105	7.3 (4.3-10.3)	0.68 (0.25-2.05)	11.6 (8.1-14.0)	97	6.8 (3.9-9.5)	0.29 (0.08-2.30)	15.5 (9.0-19.9)
2 to <4	592	7.3 (3.2-11.0)	0.68 (0.14-3.00)	11.7 (7.3-14.6)	556	6.8 (3.1-10.5)	0.27 (0.03-2.54)	15.5 (10.9-20.0)
4 to <6	395	7.4 (3.9-10.5)	0.74 (0.11-2.40)	11.6 (6.9-14.1)	364	6.8 (3.4-10.7)	0.30 (0.02-2.04)	15.5 (9.7-18.4)
6 to <8	171	7.7 (4.4-10.7)	0.80 (0.29-4.10)	11.5 (8.3-16.2)	160	7.0 (3.9-9.8)	0.33 (0.07-1.71)	15.4 (10.9-18.7)
≥8	133	7.7 (4.8-10.1)	0.87 (0.31-3.44)	11.4 (7.1-14.5)	126	6.9 (3.3-9.1)	0.31 (0.08-1.38)	15.3 (10.7-19.6)
p		0.0005	<.0001	0.14		0.67	0.0004	0.33
Living together with parents								
Yes	661	7.5 (3.2-11.0)	0.75 (0.16-3.44)	11.6 (7.1-14.3)	629	6.8 (3.3-10.7)	0.29 (0.03-2.54)	15.4 (9.7-20.0)
No	883	7.4 (3.9-10.9)	0.70 (0.11-4.10)	11.6 (6.6-16.2)	811	6.8 (3.1-10.5)	0.29 (0.02-2.30)	15.5 (9.0-19.9)
p		0.11	0.081	0.28		0.81	0.082	0.074
Smoking habits								
Never smoked	698	7.5 (3.9-11.0)	0.75 (0.24-4.10)	11.6 (6.6-16.2)	654	6.8 (3.1-10.5)	0.29 (0.05-2.54)	15.4 (9.0-19.6)
Ex-smokers before pregnancy	378	7.5 (4.3-10.3)	0.75 (0.11-2.88)	11.5 (7.2-14.3)	355	6.9 (3.3-9.4)	0.30 (0.02-1.60)	15.4 (9.7-18.6)
Ex-smokers after pregnancy	330	7.2 (3.2-10.8)	0.67 (0.14-2.16)	11.6 (7.3-14.5)	303	6.8 (3.4-10.7)	0.26 (0.03-1.69)	15.5 (9.7-20.0)
Smokers during pregnancy	137	7.1 (4.4-10.5)	0.68 (0.21-3.00)	11.7 (6.9-14.0)	126	6.8 (4.4-10.5)	0.27 (0.07-0.87)	15.5 (11.6-19.9)
p		<.0001	0.0010	0.16		0.75	0.0045	0.38
Passive smoking								
Yes	1075	7.3 (3.2-10.9)	0.70 (0.11-4.10)	11.6 (6.6-16.2)	1008	6.8 (3.1-10.5)	0.28 (0.02-2.54)	15.5 (9.0-20.0)
No	470	7.6 (3.9-11.0)	0.79 (0.25-2.68)	11.6 (7.2-14.6)	432	6.8 (3.3-10.7)	0.31 (0.05-1.38)	15.4 (10.2-18.6)
p		<.0001	<.0001	0.19		0.45	0.0014	0.11
Alcohol consumption								
Yes	29	7.6 (4.3-9.3)	0.75 (0.42-1.69)	11.2 (9.6-13.1)	26	7.0 (4.0-8.6)	0.27 (0.13-0.64)	15.3 (10.2-18.1)
No	1498	7.4 (3.2-11.0)	0.73 (0.11-4.10)	11.6 (6.6-16.2)	1405	6.8 (3.1-10.7)	0.29 (0.02-2.54)	15.5 (9.0-20.0)
p		0.78	0.50	0.12		0.91	0.87	0.72
Parity								
Primipara	574	7.4 (3.2-11.0)	0.72 (0.16-4.10)	11.6 (6.6-14.1)	525	6.8 (3.1-10.7)	0.30 (0.03-2.30)	15.4 (9.7-20.0)
Multipara	947	8.2 (3.9-10.7)	0.73 (0.11-3.44)	11.6 (6.9-16.2)	893	6.8 (3.3-10.5)	0.29 (0.02-2.54)	15.5 (9.0-19.9)
p		0.62	0.88	0.87		0.13	0.23	0.037
Supplemental use (Any kind)								
Yes	523	7.5 (4.1-10.9)	0.75 (0.14-4.10)	11.6 (6.6-14.4)	474	6.8 (3.3-10.1)	0.30 (0.02-1.69)	15.5 (10.7-18.6)
No	1006	7.4 (3.2-11.0)	0.72 (0.11-2.96)	11.6 (6.9-16.2)	959	6.8 (3.1-10.7)	0.29 (0.03-2.54)	15.5 (9.0-20.0)
p		0.012	0.042	0.27		0.44	0.60	0.37

表(1)-5 母体血および臍帯血赤血球DHA、EPAならびにARAと基本属性(離散変数) つづき

Supplemental use (EPA and/or DHA)									
Yes	43	7.3 (4.9-10.1)	0.74 (0.25-1.95)	11.6 (9.4-14.4)	37	6.9 (5.4-8.7)	0.30 (0.13-0.55)	15.5 (12.6-18.3)	
No	1485	7.4 (3.2-11.0)	0.73 (0.11-4.10)	11.6 (6.6-16.2)	1395	6.8 (3.1-10.7)	0.29 (0.02-2.54)	15.4 (9.0-20.0)	
p		0.87	0.72	0.91		0.95	0.93	0.38	
Breakfast skipper									
Skipper	235	7.3 (4.3-10.5)	0.70 (0.25-2.96)	11.7 (8.3-14.0)	222	6.8 (3.4-9.2)	0.29 (0.08-1.69)	15.7 (9.7-20.0)	
Eater	1289	7.4 (3.2-11.0)	0.73 (0.11-4.10)	11.6 (6.6-16.2)	1206	6.8 (3.1-10.7)	0.29 (0.02-2.54)	15.4 (9.0-19.6)	
p		0.028	0.18	0.40		0.97	0.65	0.010	
Housewife									
Yes	771	7.4 (3.2-11.0)	0.70 (0.11-4.10)	11.7 (7.2-14.6)	717	6.8 (3.3-10.7)	0.28 (0.03-2.54)	15.5 (9.0-20.0)	
No	752	7.4 (4.1-10.9)	0.76 (0.16-3.44)	11.6 (6.6-16.2)	710	6.8 (3.1-10.5)	0.30 (0.02-2.04)	15.4 (9.7-19.6)	
p		0.17	0.0001	0.41		0.53	0.10	0.15	
Sex of child									
Male	794	7.4 (3.2-10.8)	0.74 (0.14-3.44)	11.6 (6.6-14.6)	735	6.9 (3.1-10.5)	0.29 (0.05-2.54)	15.2 (9.7-20.0)	
Female	749	7.4 (3.6-11.0)	0.70 (0.11-4.10)	11.6 (6.9-16.2)	707	6.7 (3.3-10.7)	0.29 (0.02-1.71)	15.8 (9.0-19.9)	
p		0.045	0.0047	0.24		0.0002	0.49	<.0001	
Type of delivery									
Transvaginal	1318	7.4 (3.2-11.0)	0.72 (0.11-3.44)	11.6 (6.6-14.5)	1243	6.8 (3.1-10.7)	0.29 (0.02-2.54)	15.4 (9.0-20.0)	
Caesarean	226	7.5 (4.6-10.7)	0.76 (0.14-4.10)	11.6 (7.9-16.2)	199	6.6 (3.9-9.8)	0.31 (0.07-1.36)	15.7 (10.9-19.9)	
p		0.36	0.16	0.81		0.012	0.09	0.016	
Season at blood collection									
Spring	357	7.3 (3.6-10.5)	0.67 (0.16-2.16)	11.6 (8.8-14.1)	-	-	-	-	
Summer	442	7.4 (4.4-10.9)	0.69 (0.14-2.70)	11.6 (7.1-14.2)	-	-	-	-	
Autumn	373	7.4 (3.2-10.8)	0.77 (0.11-4.10)	11.7 (6.6-14.3)	-	-	-	-	
Winter	355	7.5 (3.9-11.0)	0.76 (0.23-2.68)	11.5 (6.9-16.2)	-	-	-	-	
p		0.046	<.0001	0.091	-	-	-	-	
Season at delivery									
Spring	-	-	-	-	355	6.7 (4.0-9.8)	0.28 (0.08-1.13)	15.5 (10.5-20.0)	
Summer	-	-	-	-	328	6.8 (4.0-9.2)	0.26 (0.02-2.04)	15.4 (11.9-19.9)	
Autumn	-	-	-	-	404	7.0 (3.1-10.7)	0.33 (0.04-2.54)	15.6 (9.0-19.6)	
Winter	-	-	-	-	355	6.9 (3.3-10.5)	0.30 (0.05-1.15)	15.4 (10.7-18.6)	
p						0.10	<.0001	0.98	

Median (min-max).

Compared with ANOVA.

EPA was analyzed after log-transformation.

表(1)-6 母体血赤血球DHA、EPAおよびARAと関連する要因 (ステップワイズ法)

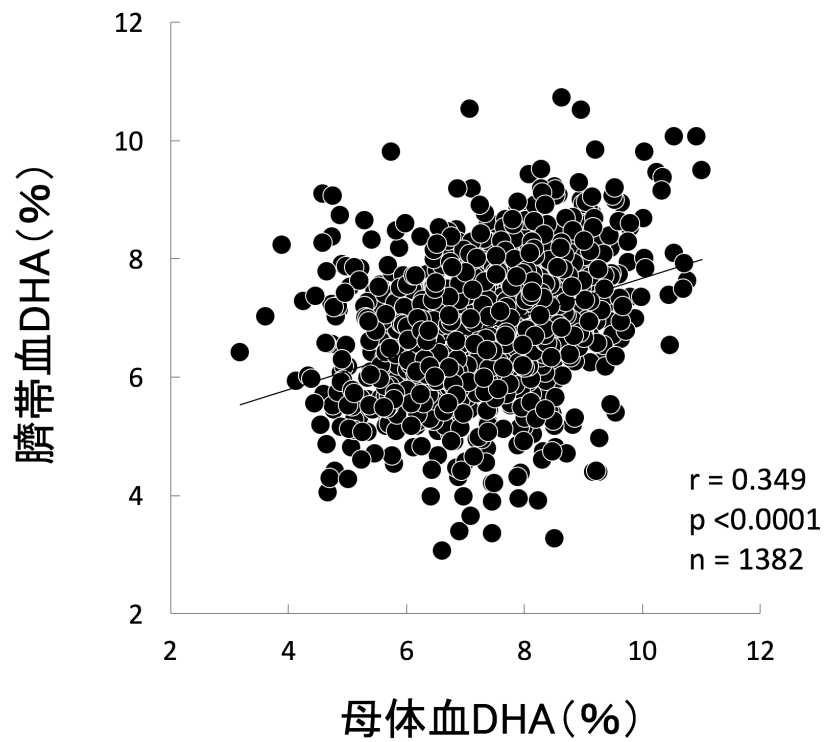
	DHA (n=1376)			log-EPA (n=1374)			ARA (n=1504)		
	B	Standardized	p	B	Standardized	p	B	Standardized	p
Adjusted model R ²	0.072			0.122			0.056		
Variables	B	Standardized	p	B	Standardized	p	B	Standardized	p
Maternal age at blood collection	0.025	0.12	<.0001	0.0034	0.090	0.0007	-0.020	-0.089	0.0005
Maternal education (<13 yrs)	0.056	0.049	0.078	0.019	0.10	0.0005	-		
Household income									
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference			-		
2 to <4	-0.084	-0.046	0.098	-0.021	-0.066	0.014	-		
4 to <6	-0.092	-0.046	0.11	-0.013	-0.034	0.19	-		
6 to <8	0.11	0.042	0.16	0.0079	0.018	0.54	-		
≥8	0.073	0.027	0.38	0.041	0.086	0.0034	-		
Smoking habits									
Never smoked	reference		reference			-			
Ex-smokers before pregnancy	-0.084	0.088	0.10	0.014	0.059	0.13	-		
Ex-smokers after pregnancy	-0.070	-0.048	0.23	-0.010	-0.038	0.34	-		
Smokers	-0.17	-0.10	0.032	-0.015	-0.049	0.27	-		
Body weight gain	-			0.0057	0.091	0.0004	-0.027	-0.072	0.0044
Fish intake	0.43	0.16	<.0001	0.094	0.20	<.0001	-0.57	-0.21	<.0001
Meat intake	-			-			0.58	0.17	<.0001
Sex (male)	0.055	0.049	0.061	0.0091	0.046	0.068	-		
Season at blood collection									
Spring	reference		reference			-			
Summer	-0.067	-0.043	0.17	-0.021	-0.076	0.012	-		
Autumn	0.051	0.031	0.32	0.032	0.11	0.0003	-		
Winter	0.087	0.052	0.097	0.028	0.097	0.0017	-		

Variables included in the model are indicated.

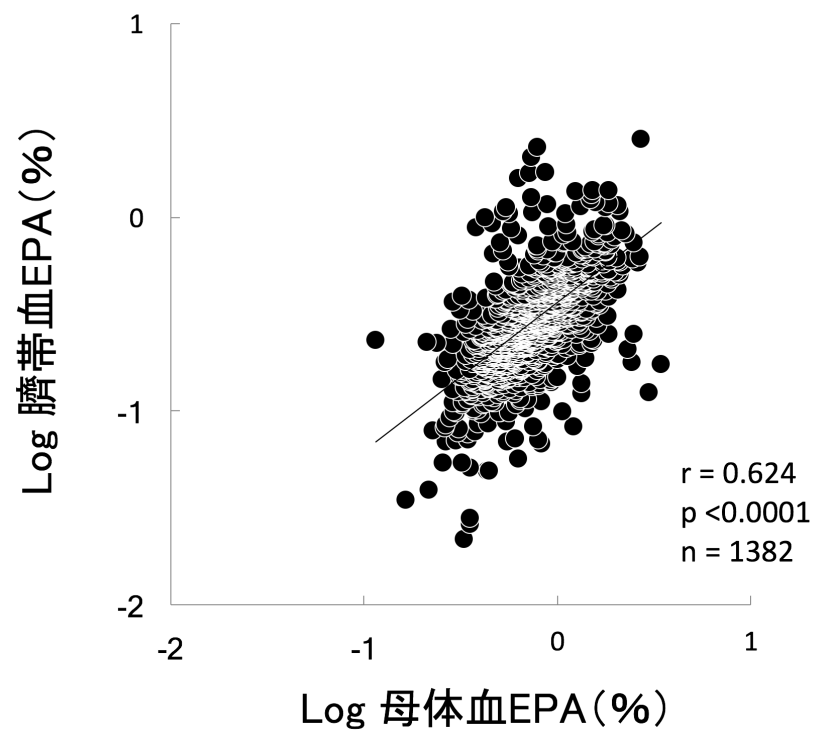
表(1)-7 脐带血赤血球DHA、EPAおよびARAと関連する要因(ステップワイズ法)

Variables	DHA (n=1379)			log-EPA (n=1247)			ARA (n=1365)		
	B	Standardized	p	B	Standardized	p	B	Standardized	p
Adjusted model R ²	0.165			0.348			0.171		
PUFA level in maternal blood	0.31	0.34	<.0001	0.32	0.54	<.0001	0.39	0.31	<.0001
Household income									
<2 (million Japanese Yen)	-			reference			-		
2 to <4	-			-0.022	-0.058	0.017	-		
4 to <6	-			0.008	0.019	0.45	-		
6 to <8	-			0.016	0.031	0.23	-		
≥8	-			-0.013	-0.022	0.40	-		
Smoking habits									
Never smoked	-			reference			-		
Ex-smokers before pregnancy	-			0.006	0.020	0.56	-		
Ex-smokers after pregnancy	-			-0.014	-0.046	0.19	-		
Smokers	-			-0.003	-0.007	0.86	-		
Body weight gain	0.016	0.064	0.011	-			-0.26	-0.079	0.0016
Fish intake	-			0.036	0.065	0.0061	0.13	0.065	0.0088
Breakfast skipper (Yes)	-			-			-0.024	-0.15	<.0001
Gestational age	0.020	0.18	<.0001	-			-0.26	-0.18	<.0001
Sex (male)	0.098	0.096	0.0001	-					
Season at birth									
Spring	-			reference			-		
Summer	-			-0.032	-0.095	0.0008	-		
Autumn	-			0.073	0.22	<.0001	-		
Winter	-			-0.023	-0.068	0.017	-		

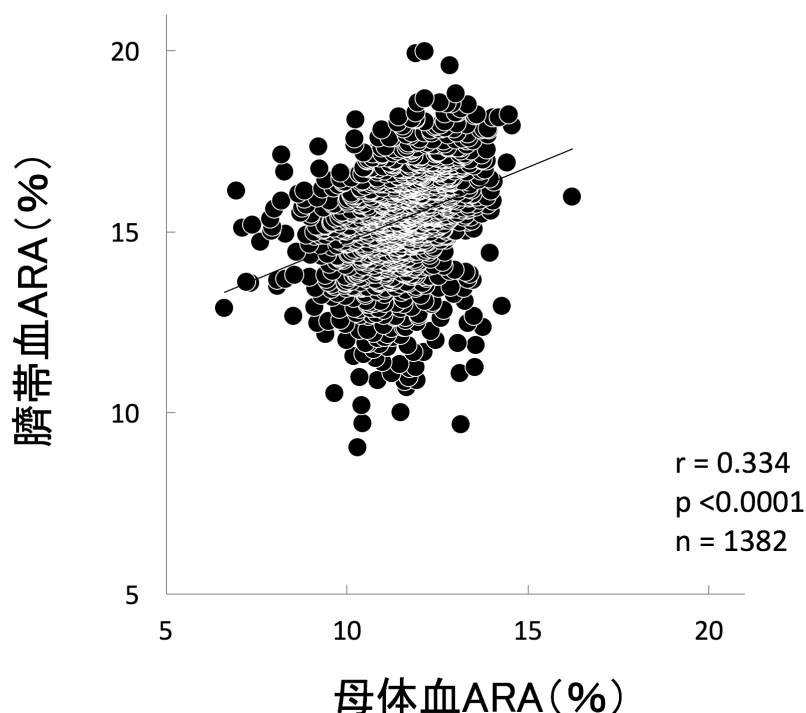
Variables included in the model are indicated.



図(1)-9 母体血および臍帯血赤血球のDHAの関連性



図(1)-10 母体血および臍帯血赤血球のEPAの関連性(対数変換)



図(1)-11 母体血および臍帯血赤血球のARAの関連性

不飽和脂肪酸の変動要因について基礎的な検討を行った。主な変動要因は、母親の魚摂取量と考えられるものの、脂肪酸は体内で代謝を受けることから、メチル水銀などの化学物質よりも多彩な要因があるものと推測された。このため、代表的な脂肪酸であるDHA、EPAおよびARAについて、基本属性との関連性をまず単変量解析で検討した（連続変数の結果を表(1)-4に、離散変数の結果を表(1)-5に示した）。その中で統計学的に有意な関連性が観察された変数に加え、先行研究から脂肪酸レベルとの関連性が指摘されている変数について、赤池情報量規準により変数を選択しステップワイズ法により解析を行った。EPAは対数正規分布を示したため解析は対数変換を実施して解析に用いた。母体血について、DHAは魚摂取量、母年齢と正に関連し、出産季節は秋と冬に、子どもの性別では男児で増加するとともに、喫煙者で減少した。EPAは魚摂取量、母教育歴、母年齢、妊娠期間における体重増と正に関連し、出産の季節は秋と冬に増加した。ARAは肉摂取量と正に関連し、一方で魚摂取量、妊娠期間中の体重増、母年齢と負に関連した。DHAやEPAが秋と冬の出産で増加したのは、この時期に脂肪に富む魚をよく摂取されることから、単純な魚摂取量に加え魚の質が関連すると考えられた。DHAと喫煙習慣の関連性については、喫煙に伴う酸化ストレスでDHAが過酸化された可能性が考えられた。

臍帯血については、いずれの脂肪酸も母体血のレベルにより強く影響を受けた。そのほかに、DHAは在胎期間、妊娠期間中の体重増と正に関連し、子どもの性別では男児で増加した。EPAは出産の季節で秋に高く、魚摂取量とも正に関連した。ARAは子どもの性別で男児で減少し、朝食欠食で高く、魚摂取量および在胎期間と負に関連した。なお、在胎期間と臍帯血脂肪酸の関連性については、因果の逆転がおきている可能性もあるものの、スクリーニング的な解析を行うことを意図し、在胎期間を説明変数に加えた。

表(1)-8 産科学的指標（在胎期間、出生体重）と関連する要因（単変量解析）

Variables	Gestational period		Birth weight		
(Continuous data with Pearson correlation)					
	n	r	p	r	p
Age at delivery	1,263	0.074	0.0083	0.012	0.67
Prepregnancy BMI	1,263	0.043	0.13	0.19	<.0001
Body weight gain	1,263	0.19	<.0001	0.24	<.0001
PUFA in maternal blood					
DHA	1,211	0.015	0.59	0.051	0.078
ARA	1,211	−0.014	0.63	−0.052	0.071
DHA/ARA	1,211	0.014	0.62	0.065	0.023
PUFA in cord blood					
DHA	1,263	0.19	<.0001	0.081	0.0041
ARA	1,263	−0.15	<.0001	−0.14	<.0001
DHA/ARA	1,263	0.24	<.0001	0.14	<.0001
Hair Hg	1,263				
(Categorical data with ANOVA)					
	n	Median (CI 95%)	Median (CI 95%)		
Maternal education					
<13	674	275.5 (274.8–276.2)	3091 (3060–3121)		
≥13	589	275.1 (274.4–275.8)	3098 (3065–3131)		
p		0.42	0.75		
Household income (million Japanese Yen)					
<2	93	274.1 (272.3–275.9)	3026 (2944–3108)		
2 to <4	541	275.5 (274.7–276.2)	3113 (3079–3147)		
4 to <6	355	275.1 (274.1–276.0)	3058 (3016–3100)		
6 to <8	151	275.7 (274.3–277.1)	3119 (3055–3184)		
≥8	123	275.6 (274.1–277.2)	3134 (3063–3206)		
p		0.65	0.076		
Housewife					
Yes	625	274.8 (274.1–275.5)	3090 (3058–3122)		
No	638	275.8 (275.1–276.5)	3098 (3066–3129)		
p		0.057	0.74		
Smoking habits					
Never smoked	579	275.2 (274.5–275.9)	3082 (3050–3115)		
Ex-smokers who quit before pregnancy	309	275.1 (274.2–276.1)	3136 (3091–3181)		
Ex-smokers who quit after pregnancy	265	276.0 (274.9–277.1)	3085 (3036–3134)		
Smokers during early pregnancy	110	274.5 (272.8–276.1)	3057 (2982–3133)		
p		0.44	0.18		
Passive smoking					
Yes	880	275.3 (274.7–275.9)	3078 (3051–3104)		
No	383	275.2 (274.3–276.1)	3132 (3091–3172)		
p		0.81	0.029		
Alcohol consumption					
Yes	22	272.4 (268.7–276.1)	3115 (2946–3284)		
No	1,241	275.3 (274.9–275.8)	3094 (3071–3116)		
p		0.12	0.81		
Physical activity					
Low	829	275.3 (274.6–275.9)	3094 (3066–3122)		
Moderate	290	275.2 (274.1–276.2)	3084 (3037–3130)		
High	144	275.8 (274.3–277.2)	3114 (3048–3180)		
p		0.77	0.76		

Breakfast skipper			
Skipper	195	275.5 (274.3-276.8)	3057 (3000-3114)
Eater	1066	275.2 (274.7-275.8)	3101 (3076-3125)
p		0.68	0.17
Parity			
Primipara	462	277.0 (276.2-277.8)	3064 (3027-3101)
Multipara	801	274.3 (273.7-274.9)	3111 (3083-3139)
p		<.0001	0.044
Supplemental use (any kind)			
User	417	275.3 (274.4-276.1)	3099 (3061-3138)
None	846	275.3 (274.7-275.9)	3091 (3064-3118)
p		0.98	0.73
Sex of child			
Male	647	274.9 (274.2-275.6)	3141 (3110-3172)
Female	616	275.7 (275.0-276.4)	3045 (3013-3077)
p		0.12	< .0001
Type of delivery			
Transvaginal	1,092	276.3 (275.8-276.6)	3117 (3093-3141)
Caesarean	171	268.7 (267.4-270.0)	2946 (2886-3006)
p		<.0001	<.0001
Birth season			
Spring	314	276.0 (275.0-277.0)	3103 (3058-3148)
Summer	287	275.8 (274.8-276.8)	3115 (3068-3162)
Autumn	344	275.1 (274.2-276.1)	3075 (3032-3117)
Winter	318	274.3 (273.3-275.2)	3087 (3042-3131)
p		0.059	0.61

前項に記したように、臍帯血の脂肪酸レベルを決定する最大の要因は、母体血の脂肪酸レベルであった。このため各脂肪酸の母体血と臍帯血の関連性を図(1)-9～11に示した。もっとも高い関連性はEPAで観察され、一方でDHAやARAの相関係数は低くなった。DHAに着目すると、母体血DHAが高くなると臍帯血DHAも増加するものの、母体血のDHAが6.6%を越えると臍帯血への移行する効率が低下する傾向が示唆された。

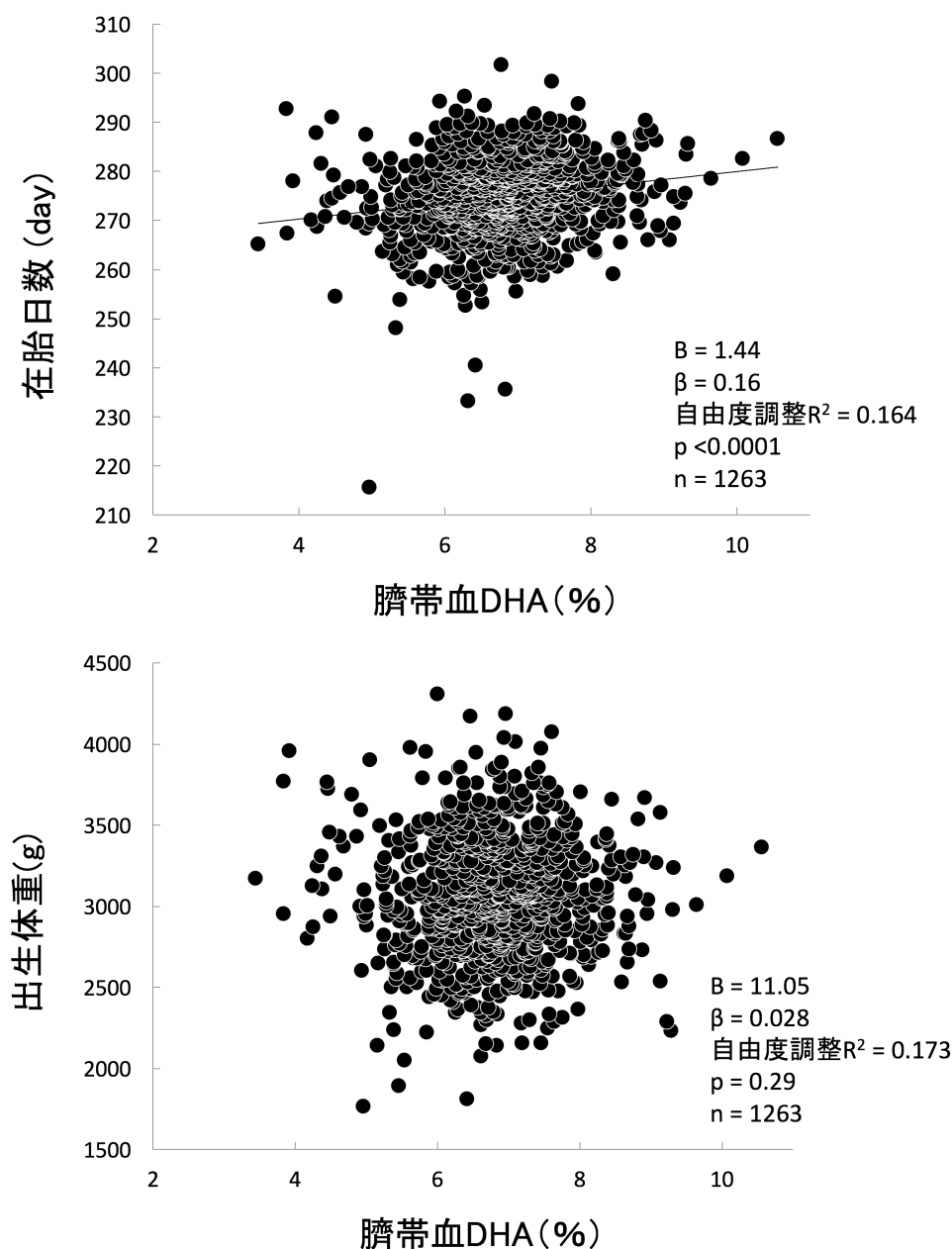
さて、オメガ3脂肪酸の役割として、先行研究より出生体重に影響することなく在胎期間が延長することが報告されている²⁵⁾。魚を多食する集団での調査ではなく、DHAのレベルが低い集団での介入研究であり、同じDHAの効果が魚を多食する日本人で同じように観察されるのか、検証が必要である。このため臍帯血DHAと産科学的指標（在胎期間、出生体重、身長、頭囲、胸囲およびponderal index）との関連性について検討を行った。解析対象者の基本属性は参考資料3 (n=1263)に示した（表(1)-1 (n=1823)と大きくは変わらないが、多変量解析で用いた変数に欠損がある場合は、解析対象から除外した）。在胎期間および出生体重と説明変数との関連性について、単変量解析の結果を表(1)-8に示した。重回帰分析では、産科学的指標を目的変数とし、表(1)-8に記した全変数を説明変数として強制投入した。解析結果について在胎期間および出生体重の結果を表(1)-9に示すとともに、その他の身長、頭囲、胸囲およびponderal indexは参考資料4および5に示した。

在胎期間と臍帯血DHAの間には正の関連性が認められ、臍帯血のDHAレベルが1%増加すると、在胎日数は1.63日延長した。この効果量は先行研究とほぼ一致し²⁵⁾、日本人でのDHAによる在胎期間の延長が確認された。一方、出生体重と臍帯血DHAとの間には統計学的に有意な関連性は認められず、この点でも先行研究の結果と一致した²⁵⁾。

表(1)-9 産科学的指標（在胎期間、出生体重）と関連する要因（重回帰分析）

Variables	Gestational period			Birth weight		
	B	β	<i>p</i>	B	β	<i>p</i>
Maternal age at delivery	-0.07	-0.04	0.271	-2.46	-0.03	0.40
Prepregnancy BMI	0.27	0.11	0.0006	30.2	0.28	<0.0001
Body weight gain	0.36	0.16	<0.0001	32.6	0.33	<0.0001
Parity						
Primipara	reference					
Multipara	-1.06	-0.11	0.0009	45.2	0.10	0.002
Type of delivery route						
Vagina birth	reference					
Cesarean	-3.97	-0.31	<0.0001	-100.5	-0.17	<0.0001
Child sex						
Boy	reference					
Girl	0.92	-0.10	0.0013	48.7	0.12	0.0003
Maternal education						
<13 yrs	reference					
13≤ yrs	-0.25	-0.03	0.41	-22.3	-0.05	0.12
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference					
2 to <4	-0.17	-0.01	0.71	36.3	0.05	0.12
4 to <6	0.90	0.05	0.11	19.3	0.03	0.45
6 to <8	0.80	0.04	0.28	-19.1	-0.02	0.57
≥8	0.41	0.02	0.61	10.5	0.01	0.77
Maternal working						
House wife	reference					
Working	0.46	0.05	0.14	-6.3	-0.02	0.65
Smoking habits						
Never smoked	reference					
Ex-smokers before pregnancy	-0.07	-0.01	0.89	56.1	0.11	0.023
Ex-smokers after pregnancy	0.60	0.05	0.29	-3.1	-0.01	0.91
Smokers	-0.51	-0.04	0.50	-39.5	-0.06	0.26
Passive smoking						
None	reference					
Smoker	0.15	0.01	0.67	-25.1	-0.05	0.11
Breakfast skipper						
Eater	reference					
Skipper	-0.04	-0.00	0.93	-17.6	-0.03	0.36
Alcpolic consumption						
None	reference					
Drinker	-0.49	-0.01	0.65	32.3	0.02	0.52
Physical activity						
Low	reference					
Moderate	-0.71	-0.06	0.17	-26.9	-0.05	0.25
High	0.69	0.05	0.26	17.8	0.03	0.53
Supplemental use						
None	reference					
User	-0.15	-0.02	0.63	11.8	0.03	0.41
Season at birth						
Spring	reference					
Summer	0.52	0.04	0.26	35.8	0.07	0.088
Autumn	0.49	0.04	0.37	10.2	0.02	0.68
Winter	-1.15	-0.08	0.032	-39.3	-0.06	0.11
Cord blood DHA	1.63	0.17	<0.0001	6.9	0.02	0.62
Hair Hg	-1.48	-0.04	0.26	-11.0	-0.01	0.86

n=1263, adjusted R² = 0.181.



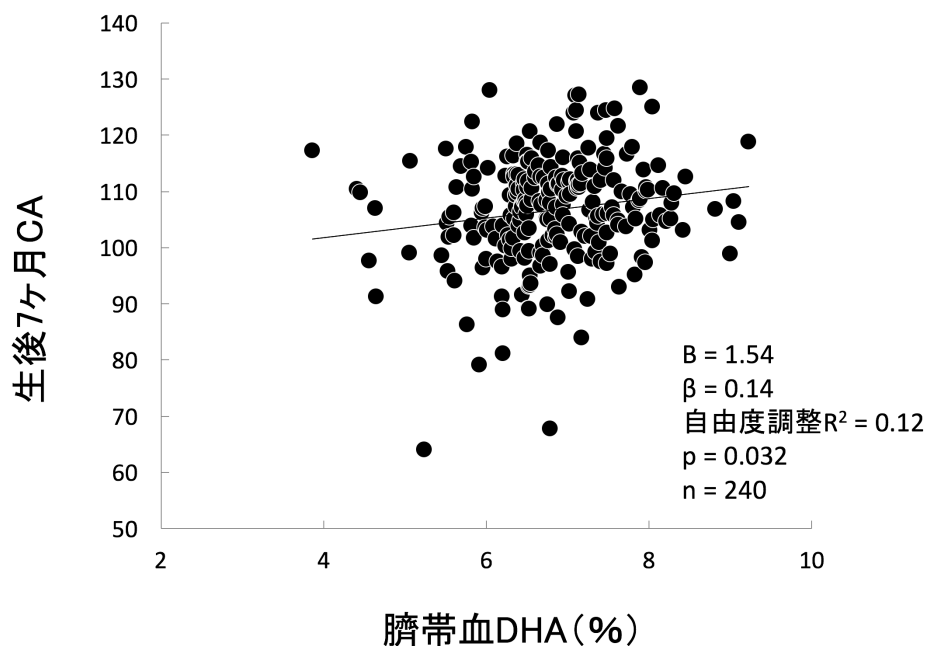
図(1)-12 臍帯血DHAと在胎期間（上）および出生体重（下）の偏回帰プロット。

臍帯血DHAは身長、頭囲、胸囲およびponderal indexとの間にも有意な関連性は観察されなかった。なお、在胎期間に着目すると、臍帯血DHA以外に、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、出生順位、出産経路、児の性別が関連し、出生季節も関連性が示唆された。出生体重については、妊娠前BMI、妊娠期間中の体重増、出生順位、出産経路、児の性別が関連し、喫煙とも関連性が示唆された。喫煙習慣と出生体重については、エコチル調査より既に報告が行われており⁴²⁾、喫煙習慣を有する場合に出生体重の減少が報告されている。

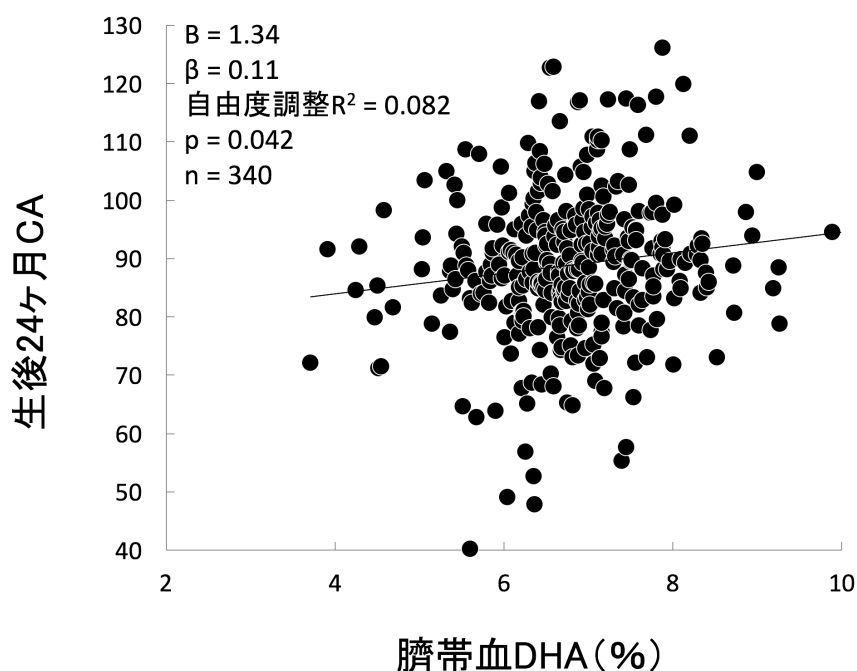
一方で、メチル水銀ばく露に伴って我が国でも出生体重の減少が報告されている⁴³⁾ものの、今回の解析では母親毛髪水銀と出生体重との間に負の関連性は認められなかった。この説明として、

表(1)-2 に示すように、今回の解析対象者のメチル水銀ばく露レベルが低かったことが考えられた。

出生後の子どもの成長と発達と、化学物質ばく露の影響について解析を行った。有機リン系農薬のばく露影響についてはサブテーマ3にて報告を行なうので、本稿ではメチル水銀とDHAについて解析結果を報告する。成長と発達の指標として、生後7および24ヶ月の発達指標、生後42ヶ月の知能指数および3歳半のADH傾向スコアとした。各年齢の解析対象者の基本属性は参考資料6～8にそれぞれ示した。重回帰分析では検査テスターをいずれも共変量として追加した。



図(1)-13 生後7ヶ月のCA（新版K式発達検査の認知・適応）と臍帯血DHAの偏回帰プロット



図(1)-14 生後24ヶ月のCA（新版K式発達検査の認知・適応）と臍帯血DHAの偏回帰プロット

表(1)-10 生後7ヶ月の発達指標 (DQ および CA) と関連する要因 (重回帰分析)

Variables	DQ (adjusted R ² =0.12, n=240)			CA (adjusted R ² =0.09, n=240)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	-0.21	-0.10	0.15	-0.27	-0.12	0.092
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multipara	-0.03	-0.00	0.97	0.01	0.00	0.99
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	0.64	0.06	0.32	0.64	0.06	0.36
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13 ≤ yrs	0.51	0.05	0.45	-0.24	-0.02	0.74
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	1.36	0.08	0.25	1.96	0.11	0.12
4 to <6	1.09	0.06	0.43	2.11	0.10	0.15
6 to <8	-0.78	-0.03	0.63	-0.06	-0.00	0.97
≥8	-0.69	-0.03	0.72	0.71	0.02	0.73
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	-0.89	-0.08	0.47	0.24	0.02	0.86
Ex-smokers after pregnancy	0.81	0.06	0.58	-0.08	-0.01	0.86
Smokers	0.77	0.05	0.74	-0.56	-0.03	0.82
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	0.29	0.03	0.69	0.48	0.04	0.54
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	0.91	0.02	0.80	0.84	0.01	0.82
Physical activity						
Low	reference			reference		
Moderate	0.99	0.09	0.39	0.63	0.05	0.60
High	-0.53	-0.04	0.71	-0.77	-0.05	0.62
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	2.91	0.23	0.023	4.32	0.33	0.0012
Autumn	-9.32	-0.52	<0.0001	-10.0	-0.53	<0.0001
Winter	1.72	0.14	0.16	1.37	0.11	0.30
Birth body weight (kg)	4.88	0.21	0.0016	4.42	0.18	0.0077
Apgar (5 min)	-0.84	-0.08	0.22	-0.50	-0.05	0.50
Raven (maternal IQ)	0.07	0.03	0.64	0.20	0.09	0.22
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	1.01	0.04	0.53	-0.42	-0.02	0.81
5 to 6	-2.19	-0.07	0.31	0.81	-0.03	0.73
≥7	0.86	0.05	0.50	0.10	0.01	0.94
EES	-0.15	-0.06	0.41	-0.28	-0.10	0.14
Cord blood DHA	1.54	0.14	0.032	1.74	0.15	0.024
Hair Hg	-2.60	-0.06	0.35	0.24	0.01	0.93

表(1)-11 生後7ヶ月の発達指標 (LS および PM) と関連する要因 (重回帰分析)

Variables	LS (adjusted R ² =0.03, n=240)			PM (adjusted R ² =0.07, n=240)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	-0.67	-0.00	0.99	-0.18	-0.05	0.51
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multipara	-1.91	-0.15	0.039	0.13	0.01	0.92
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	0.49	0.04	0.56	-0.11	-0.01	0.92
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13≤ yrs	0.70	0.06	0.43	1.81	0.10	0.15
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	2.15	0.10	0.16	-0.22	-0.01	0.92
4 to <6	1.84	0.08	0.30	-1.99	-0.06	0.43
6 to <8	1.06	0.04	0.61	-3.96	-0.09	0.18
≥8	0.70	0.02	0.78	-3.71	-0.08	0.30
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	1.95	0.14	0.22	-3.86	-0.19	0.088
Ex-smokers after pregnancy	-0.20	-0.01	0.91	3.95	0.17	0.13
Smokers	-2.17	-0.10	0.47	4.24	0.14	0.31
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	0.88	-0.07	0.35	-0.25	-0.01	0.85
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	-4.92	-0.07	0.28	1.54	0.02	0.81
Physical activity						
Low	reference			reference		
Moderate	0.90	0.06	0.54	1.91	0.09	0.36
High	-0.01	-0.00	0.99	-0.38	-0.01	0.89
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	0.64	0.04	0.70	-0.51	-0.02	0.93
Autumn	-0.25	-0.01	0.93	-7.39	-0.23	0.075
Winter	-1.17	-0.08	0.46	1.63	0.07	0.47
Birth body weight (kg)	3.23	0.11	0.11	5.56	0.14	0.049
Apgar (5 min)	0.17	0.01	0.83	-1.73	-0.09	0.17
Raven (maternal IQ)	0.18	0.07	0.37	-0.30	*0.08	0.29
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	0.089	0.03	0.67	5.34	0.13	0.073
5 to 6	-1.54	-0.04	0.58	-5.03	-1.10	0.20
≥7	-0.90	-0.04	0.58	2.68	0.07	0.25
EES	-0.55	-0.17	0.019	0.43	0.09	0.19
Cord blood DHA	2.12	0.16	0.022	0.34	0.02	0.79
Hair Hg	-6.57	-0.13	0.072	-6.29	-0.09	0.22

表(1)-12 生後 24 ヶ月の発達指標 (DQ および CA) と関連する要因 (重回帰分析)

Variables	DQ (adjusted R ² =0.08, n=340)			CA (adjusted R ² =0.08, n=340)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	-0.36	-0.15	0.013	-0.31	-0.11	0.55
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multupara	-0.30	-0.02	0.68	-0.14	-0.01	0.86
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	2.34	0.20	0.0003	2.64	-0.20	0.0004
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13 ≤ yrs	-0.14	-0.01	0.83	-0.13	-0.01	0.87
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	-1.68	-0.07	0.13	-1.24	-0.06	0.33
4 to <6	0.56	0.02	0.66	1.20	0.05	0.41
6 to <8	1.96	0.07	0.21	1.96	0.07	0.27
≥8	1.76	0.06	0.30	1.58	0.05	0.44
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	1.34	0.10	0.26	2.26	0.14	0.094
Ex-smokers after pregnancy	-0.59	-0.04	0.67	-1.20	-0.07	0.45
Smokers	-2.30	-0.12	0.27	-3.50	-0.16	0.14
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	-0.88	-0.07	0.23	-0.69	-0.05	0.40
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	2.19	0.05	0.38	5.30	0.10	0.062
Physical activity						
Low	reference			reference		
Moderate	0.48	0.04	0.68	0.37	0.02	0.78
High	1.56	0.09	0.32	1.22	0.06	0.50
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	0.11	0.01	0.92	0.24	0.01	0.85
Autumn	0.85	0.05	0.48	1.20	0.06	0.38
Winter	-0.48	-0.03	0.68	-1.07	-0.06	0.42
Birth body weight (kg)	10.2	0.04	0.51	15.1	0.05	0.40
Apgar (5 min)	-0.29	-0.03	0.57	-0.43	-0.04	0.45
Raven (maternal IQ)	0.19	0.07	0.22	0.25	0.08	0.16
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	0.81	0.03	0.60	1.10	0.04	0.53
5 to 6	1.68	0.05	0.41	2.14	0.06	0.36
≥7	-0.09	-0.00	0.94	-0.81	-0.04	0.55
EES	0.01	0.00	0.97	-0.00	-0.00	0.99
Cord blood DHA	1.33	0.11	0.042	1.75	0.13	0.020
Hair Hg	1.29	0.03	0.64	0.88	0.02	0.78

表(1)-13 生後24ヶ月の発達指標 (LSおよびPM) と関連する要因 (重回帰分析)

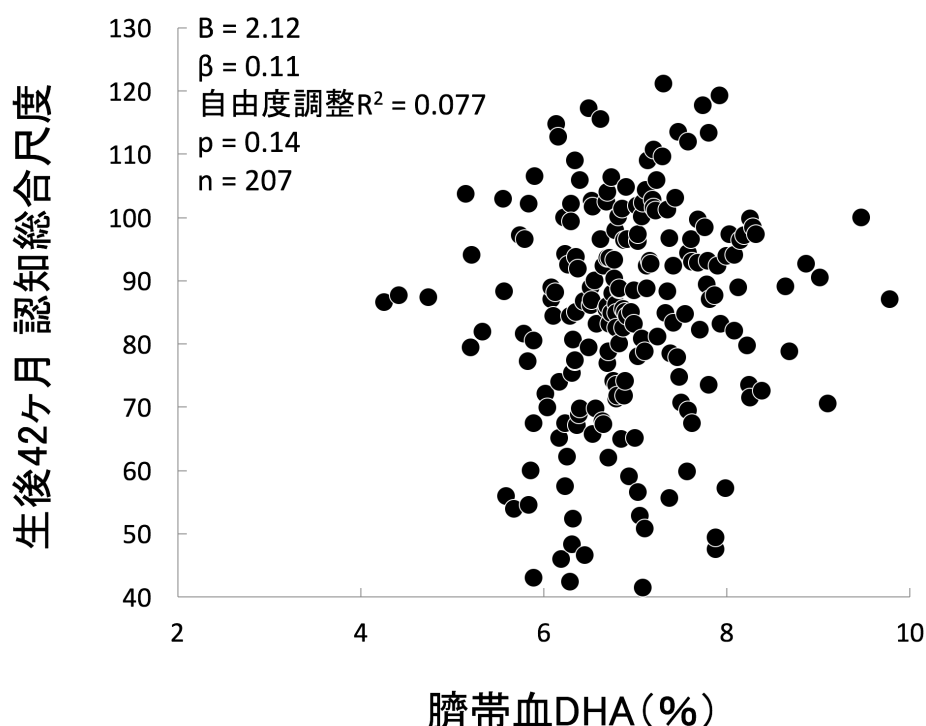
Variables	LS (adjusted R ² =0.09, n=340)			PM (adjusted R ² =0.12, n=340)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	-0.54	-0.18	0.0032	-0.02	-0.01	0.94
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multipara	-0.87	-0.05	0.34	1.87	0.10	0.091
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	3.09	0.21	0.0002	-0.36	-0.02	0.72
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13 ≤ yrs	0.19	0.013	0.83	-0.59	-0.03	0.58
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	-3.05	-0.12	0.033	1.60	0.06	0.36
4 to <6	0.28	0.01	0.86	0.49	0.01	0.80
6 to <8	1.35	0.00	0.50	1.34	0.03	0.58
≥8	3.15	0.08	0.17	-4.06	-0.09	0.15
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	0.88	0.05	0.56	0.28	0.01	0.88
Ex-smokers after pregnancy	-0.81	-0.04	0.65	1.46	0.06	0.50
Smokers	-1.47	-0.06	0.58	-0.14	-0.00	0.97
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	-1.02	-0.06	0.92	-0.68	-0.04	0.55
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	0.70	0.01	0.82	-5.30	-0.08	0.17
Physical activity						
Low	reference			reference		
Moderate	0.23	0.01	0.88	1.69	0.08	0.35
High	2.41	0.10	0.23	-1.40	-0.05	0.57
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	0.09	0.00	0.95	-2.07	-0.09	0.22
Autumn	0.34	0.02	0.83	0.83	0.03	0.66
Winter	0.82	0.04	0.58	-0.02	-0.00	0.99
Birth body weight (kg)	0.0005	0.01	0.82	0.00	0.04	0.50
Apgar (5 min)	-0.27	-0.02	0.67	0.19	0.01	0.81
Raven (maternal IQ)	0.21	0.06	0.27	-0.07	-0.02	0.78
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	2.82	0.09	0.14	-4.80	-0.12	0.043
5 to 6	-0.16	-0.00	0.95	4.36	0.09	0.17
≥7	1.07	0.04	0.48	-0.89	-0.03	0.63
EES	0.08	0.02	0.73	-0.11	-0.02	0.70
Cord blood DHA	1.26	0.083	0.13	-0.73	-0.04	0.48
Hair Hg	3.87	0.06	0.28	2.01	0.03	0.65

表(1)-14 生後 42 ヶ月の知能指標（認知総合尺度および同時処理尺度）と関連する要因（重回帰分析）

Variables	Mental processing index (adjusted R ² =0.08, n=207)			Sequential processing scale (adjusted R ² =0.13, n=207)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	-0.00	-0.00	0.99	-0.11	-0.03	0.67
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multupara	-0.56	-0.03	0.70	-0.41	-0.03	0.72
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	2.45	0.13	0.083	1.77	0.11	0.12
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13 ≤ yrs	1.09	0.06	0.45	0.23	0.015	0.84
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	-4.28	-0.13	0.090	-3.71	-0.13	0.068
4 to <6	-3.49	-0.09	0.23	-2.20	-0.07	0.35
6 to <8	4.22	0.09	0.23	8.35	0.21	0.0039
≥8	5.04	0.09	0.21	3.85	0.09	0.23
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	0.24	0.01	0.93	0.04	0.00	0.99
Ex-smokers after pregnancy	-0.56	-0.02	0.87	-1.74	-0.08	0.53
Smokers	4.06	0.13	0.43	4.01	0.15	0.33
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	-4.46	-0.21	0.0034	-4.27	-0.25	0.0005
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	6.91	0.09	0.27	6.70	0.10	0.18
Physical activity						
Low	reference			reference		
Moderate	-2.14	-0.10	0.38	-1.98	-0.11	0.31
High	-2.11	-0.07	0.53	-0.27	-0.01	0.92
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	-0.21	-0.01	0.93	-0.48	-0.02	0.80
Autumn	0.74	0.02	0.80	0.01	-0.00	1.00
Winter	-1.58	-0.06	0.48	-0.82	-0.04	0.65
Birth body weight (kg)	-0.49	-0.01	0.89	-0.00	-0.05	0.52
Apgar (5 min)	-2.62	-0.12	0.094	-1.58	-0.09	0.21
Raven (maternal IQ)	0.19	0.07	0.22	0.13	0.04	0.59
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	2.17	0.05	0.53	0.15	0.00	0.96
5 to 6	-7.80	0.14	0.079	-7.84	-0.17	0.029
≥7	1.82	0.05	0.49	-0.14	-0.00	0.95
EES	0.62	0.12	0.13	0.48	0.11	0.14
Cord blood DHA	2.12	0.11	0.14	0.59	0.10	0.17
Hair Hg	2.37	0.03	0.69	3.26	0.05	0.50

表(1)-15 生後 42 ヶ月の知能指標（継時処理尺度および習得度尺度）と関連する要因（重回帰分析）

Variables	Simultaneous processing scale (adjusted R ² =0.005, n=207)			Achievement scale (adjusted R ² =0.06, n=207)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	0.22	0.05	0.53	0.50	0.12	0.12
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multipara	-0.65	-0.03	0.66	-3.19	-0.17	0.024
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	1.97	0.10	0.18	1.12	0.06	0.41
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13 ≤ yrs	1.48	0.08	0.32	-0.29	-0.02	0.84
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	-2.72	-0.08	0.30	-1.43	-0.04	0.56
4 to <6	-5.12	-0.13	0.093	-3.65	-0.10	0.20
6 to <8	-3.14	-0.07	0.40	2.19	0.05	0.52
≥8	3.46	0.06	0.41	5.34	0.10	0.17
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	0.04	0.00	0.99	0.93	0.04	0.72
Ex-smokers after pregnancy	1.93	0.07	0.59	6.09	0.24	0.069
Smokers	2.10	0.07	0.69	-6.56	-0.22	0.18
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	-2.81	-0.14	0.074	-3.86	-0.20	0.0089
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	2.76	0.03	0.67	6.55	0.09	0.28
Physical activity						
Low	reference			reference		
Moderate	-0.79	-0.04	0.75	-2.23	-0.11	0.34
High	-3.80	-0.13	0.27	3.71	0.13	0.25
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	0.25	0.01	0.92	2.22	0.08	0.34
Autumn	2.15	0.07	0.47	-0.21	-0.01	0.94
Winter	-2.52	-0.10	0.28	-0.77	-0.03	0.72
Birth body weight (kg)	0.00	0.02	0.78	-0.00	-0.05	0.50
Apgar (5 min)	-2.10	-0.10	0.28	-0.77	-0.04	0.61
Raven (maternal IQ)	0.13	0.03	0.69	0.20	0.05	0.51
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	3.42	0.08	0.34	0.50	0.01	0.88
5 to 6	-2.49	-0.04	0.59	-3.59	-0.07	0.40
≥7	3.16	0.09	0.25	-0.20	-0.01	0.94
EES	0.42	0.08	0.32	0.78	0.16	0.049
Cord blood DHA	1.31	0.07	0.38	0.75	0.04	0.58
Hair Hg	1.32	0.02	0.83	-1.46	-0.02	0.80



図(1)-15 生後42ヶ月の認知総合尺度（K-ABC II）と臍帯血DHAの偏回帰プロット

出生後の子どもの成長と発達について、まず生後7ヶ月の発達指標とばく露指標との関連性を検討した。新版K式発達検査のDQ、CA、LSおよびPMについて重回帰分析の結果を表(1)-10および表(1)-11に示した。母親毛髪水銀と発達指標との間に関連性は認められなかった。一方で、臍帯血DHAはDQおよびCAと正に関連し、臍帯血のDHAレベルが高いほどスコアは高くなった。その他に、DQには出生体重および出生の季節が関連し、出生体重が大きいほどスコアが高くなった。

生後24ヶ月の発達指標とばく露指標との関連性について、同じく新版K式発達検査のDQ、CA、LSおよびPMの重回帰分析の結果を表(1)-12および表(1)-13に示した。母親毛髪水銀と発達指標との間に関連性は認められなかった。一方で、臍帯血DHAは生後7ヶ月の結果と同様にDQおよびCAと正に関連し、臍帯血のDHAレベルが高いほどスコアは高くなった。その他にDQには母年齢および児の性別が関連し、母親が若いほどスコアが高く、男児よりも女児でスコアが高かった。

生後42ヶ月にて知能検査をK-ABC IIにて実施した。K-ABC IIからは指標として総合指標である認知総合尺度（Mental processing index）に加え、経時処理尺度（Sequential processing scale）、同時処理尺度（Simultaneous processing scale）および習得度尺度（Achievement scale）が得られる。それぞれについて、関連する要因を重回帰分析にて解析した（表(1)-14および表(1)-15）。変数として、新版K式発達検査と同じ変数を強制投入した。母親毛髪水銀と発達指標との間に関連性は認められなかった。また、臍帯血DHAについても統計学的な関連性は認められなかった。その他に、認知総合尺度については妊娠期間中に受動喫煙があった場合にスコアが低下したが、母親本人の喫煙習慣との関連性は観察されなかった。

表(1)-16 保育所・幼稚園における行動特徴（ADH 傾向スコア）と関連する要因

Variables	ADH Check list (adjusted R ² =0.04, n=86)			C-TRF (ADHD) (adjusted R ² =0.02, n=90)		
	B	β	p	B	β	p
Maternal age at delivery	-0.01	-0.14	0.31	-0.01	-0.16	0.22
Parity						
Primipara	reference			reference		
Multupara	0.01	0.03	0.80	0.03	0.07	0.47
Child sex						
Boy	reference			reference		
Girl	0.13	0.29	0.017	-0.03	-0.05	0.63
Maternal education						
<13 yrs	reference			reference		
13≤ yrs	-0.07	-0.17	0.20	0.02	0.05	0.66
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference			reference		
2 to <4	-0.19	-0.25	0.054	-0.14	-0.24	0.056
4 to <6	-0.04	-0.05	0.75	-0.07	-0.11	0.41
6 to <8	0.14	0.15	0.30	-0.03	-0.04	0.76
≥8	0.08	0.08	0.58	0.05	0.06	0.66
Smoking habits						
Never smoked	reference			reference		
Ex-smokers before pregnancy	0.17	0.33	0.062	0.19	0.43	0.014
Ex-smokers after pregnancy	0.00	0.01	0.98	-0.00	-0.00	0.99
Smokers	-0.04	-0.06	0.77	-0.06	-0.14	0.46
Passive smoking						
None	reference			reference		
Exposed	0.03	0.06	0.65	0.02	0.05	0.67
Alcohol consumption						
None	reference			reference		
Drinker	-0.09	-0.08	0.53	0.26	0.21	0.094
Season at birth						
Spring	reference			reference		
Summer	0.16	0.28	0.085	0.10	0.18	0.21
Autumn	-0.14	-0.22	0.18	-0.05	-0.10	0.51
Winter	-0.06	-0.09	0.57	-0.05	-0.09	0.51
Birth body weight (kg)	-0.19	-0.18	0.17	-0.32	-0.35	0.0065
Raven (maternal IQ)	0.01	0.08	0.50	-0.00	-0.02	0.87
Breastfeeding period (mo)						
0 to 2	reference			reference		
3 to 4	-0.08	-0.09	0.56	-0.08	-0.11	0.45
5 to 6	0.10	0.10	0.55	0.22	0.25	0.17
≥7	-0.05	-0.07	0.60	-0.00	-0.00	0.98
Cord blood DHA	0.07	0.15	0.24	0.04	0.11	0.37
Hair Hg	-0.33	-0.16	0.154	0.09	0.06	0.64

子どもの行動特徴を保育所・幼稚園の協力を得てスコア化した。ADH 傾向の指標は、幼児用 ADH 評価尺度として行動特徴チェックリスト（ADH Check list として表(1)-15 に記載）総得点および ADHD 調査目的で海外でも用いられている Caregiver-Teacher Rating Form (C-TRF) の ADHD 関連指標の結果（C-TRF (ADHA)として表(1)-15 に記載）を解析対象とした。これらの調査票ではスコアが高いほど ADH 傾向が強いと判断される。スコアは正規分布を示さないため対数変換して解析に

用いた。その結果、メチル水銀ばく露や DHA 摂取の影響は観察されなかった。一方で、行動特徴チェックリストは男児で高く、C-TRF の ADHD 関連項目は出生体重が小さな子どもでスコアが高くなった。

表(1)-16 ばく露指標およびADH傾向関連指標の関連性

	Hair Hg		Cord blood DHA		ADH Check list		C-TRF (ADHD)		ADH Check list by mother	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Hair Hg (μg/g, log)			0.24	<0.0001	0.02	0.87	0.14	0.13	-0.13	0.038
			n=979		n=113		n=116		n=257	
Cord blood DHA (%)					0.19	0.059	0.17	0.082	0.039	0.54
					n=101		n=105		n=252	
ADH Check list (log)							0.73	<0.0001	0.00	0.98
							n=100		n=55	
C-TRF (ADHD) (log)									0.03	0.82
									n=55	
ADH Check list (log) by mother										

Pearson correlation

なお、ばく露指標に加え、ADH 関連指標について、相互の関連性を表(1)-16 に示した。ADH 傾向については、保育所・幼稚園での調査に加え、母親にも回答を依頼した。その結果を追加したが、保育所・幼稚園での行動評価と母親による行動評価の間には全く関連性が認められず、両者は異なる現象を見ていると判断された。なお、サブテーマ 3 でも詳細な報告が行われるが、保育所・幼稚園での ADH 傾向と C-TRF (ADHD) の間には高い関連性が認められ、保育所・幼稚園での調査における ADH 傾向スコアには一貫性が示唆された。

メチル水銀とオメガ 3 脂肪酸の一つである DHA の 2 つのばく露指標を中心に、産科学的指標から生後 42 ヶ月までの成長と発達について、発達指数、知能指数および ADH 傾向について関連性を検討した。メチル水銀については、先行研究で確認されている健康リスクは認められず、今回の解析対象者のばく露レベルが低いことがその理由と考えられた。一方、DHA については産科学的指標のうち在胎期間と密接であり、また生後 24 ヶ月までの認知行動指標との間には正の関連性が観察され、栄養学的な利点が示唆された。メチル水銀のばく露経路は魚摂取であり、そのばく露回避には魚摂取量の制限が最も簡単な方策となる。一方で、魚摂取量の機械的な抑制はオメガ 3 脂肪酸の欠乏というリスクトレードオフを招く危険性があることが従来から指摘されてきた。本調査の結果は、そのリスクトレードオフが実際に起こりうることを示す結果であると考えられた。このためメチル水銀の汚染レベルが高い魚の摂取を控えながら、オメガ 3 脂肪酸に富む魚を積極的に摂取することが必要となる。

近年、子どもの多動と注意欠如を特徴とする問題行動が増加しており、本調査にて保育所・幼稚園での客観的な評価手法を開発し、ばく露指標値の関連性を検討した。本調査の結果から、少なくともメチル水銀との関連性はなく、また臍帯血 DHA のレベルも関連性は見出されなかった。ただし、本調査の限界点として、サンプル数がまだ少ないこと、胎児期ではなく検査時の DHA 摂取量との解析が未実施であることが指摘される。調査対象の集団の中にはまだ 3 歳未満の子どもが含まれており、もう 1 年かけて順次 3 歳半となることから、調査継続が望まれる。DHA の摂取量については、4 歳半にてエコチル調査で子どもの食事調査が行われており、食事調査の魚摂取量から DHA 摂取量を推定し解析することも可能と期待される。

さいごに、研究全体のテーマの一つとして、有機リン系農薬ばく露の健康リスクの解析を目指した。農薬分析はサブテーマ 3 で実施したことから、そのリスク解析はサブテーマ 3 で詳述した。ただし、ADH 傾向の調査方法はサブテーマ 2 で開発を行い、実際のコホート調査はサブテーマ 1 で担当し、データ共有を行なった。研究テーマ全体に対して、3 つのサブテーマで連携し調査を進めることができたと考えられた。また、調査当初には鉛のリスク評価を計画した。ただし、鉛の分析はエコチル調査の成果を利用する計画としていたが、本研究期間内に結果は公開されていないため、リスク解析は保留とした。いずれ分析結果が公開された時に改めて統計学的な解析を行う予定とした。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

環境省が以前より進めているエコチル調査（全体調査）と連携し、本研究をエコチル調査の追加調査として実施した。大規模疫学調査であるエコチル調査の全体調査では採用できない指標でも、追加調査では採用が可能であり、子どもの発達を客観的な指標により評価することで、エコ

チル調査が目指している中心仮説の検証と補強に寄与できるものと期待された。特に、発達検査、知能検査およびADH傾向について、母からの自記式調査票ではなく第3者がスコア化を行うことで客観指標とすることができるとともに、連続変数での解析が可能となった。さらに、ADH傾向のスコア化については、保育所・幼稚園のクラス担任が採点する方法を確立したが、我々が知る限り国内では最初の試みと考えられる。ADH傾向の評価はADH様の行動が観察されやすい集団生活の中で行うのが適切と考えられ、ADH傾向の評価法としてもより適切と考えられた。

有機リン系農薬およびメチル水銀の健康影響について、海外の先行研究より、低濃度レベルでも感受性が高い集団では影響があるとの懸念が指摘されている。国内に農薬の健康影響を解析した小児の疫学調査、特に出生コホート調査はない。有害な化学物質に関するリスク評価について、基礎的なデータを提供することができると考えられた。

（２）環境政策への貢献

＜行政が既に活用した成果＞

特に記載すべき事項はない。

＜行政が活用することが見込まれる成果＞

海外における先行研究から、ADHD と化学物質ばく露、特に有機リン系農薬との関連性が示唆されている。ADH の特徴を示す子どもたちの数がわが国の保育所・幼稚園や学校で急速に増えており、遺伝要因など介入が困難な要素も示唆されるものの、有病率の急な変化は環境要因の介在を強く示唆する。今回、妊娠中期の母親および検査時の子どもについて、有機リン系農薬のばく露評価を行い、その健康影響の解析を試みた。その結果、これまでのところ有機リン系農薬ばく露の負の影響は観察されなかった。対象者のばく露レベルは特に低いものではなく、概ね一般集団のばく露を反映すると思われた。従って、今回のデータからは有機リン系農薬ばく露の健康影響は懸念されるものではないと考えられた。ただしまだ例数は限られており、今後さらに例数を追加して検証を行うことが必要と考えられた。

メチル水銀の有害性についても検討を行った。メチル水銀のばく露は魚摂取を介することから、今回は魚摂取の栄養学的利点にも焦点を当て、オメガ3脂肪酸のうちDHAに着目し、リスク（メチル水銀）とベネフィット（DHA）の比較を検討した。その結果、メチル水銀の有害性よりも、DHAの栄養学的な利点が示された。この結果は、魚摂取にはリスクとベネフィットの両面性があることを改めて示しており、メチル水銀によるばく露を回避しながらも、魚介類を積極的に活用することが推奨される結果と考えられた。魚介類摂取について、食の安全と安心の視点から、適切なリスクコミュニケーションの進展が強く望まれた。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況（※別添報告書作成要領参照）

（１）誌上発表

＜論文（査読あり）＞

- 1) Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44, 121-31 (2014)
- 2) Kawabata T, Kagawa Y, Kimura F, Miyazawa T, Saito S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N. Polyunsaturated fatty acid levels in maternal erythrocytes of Japanese women during pregnancy and after childbirth. *Nutrients*, 9, 245 (2017)
- 3) Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Nakai K, Yaegashi N. Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. *Environ Health Preventive Med.* 22, 22 (2017)

<査読付論文に準ずる成果発表>

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表（査読なし）>

特に記載すべき事項はない。

（２）口頭発表（学会等）

- 1) 仲井邦彦, 龍田希. 臍帯血不飽和脂肪酸と産科学的指標—エコチル調査と連携した出生コホート調査より. 第73回日本公衆衛生学会総会（2014年11月5日～11月7日、宇都宮市）
- 2) 仲井邦彦, 齋藤彰治, 龍田希, 川端輝江, 木村ふみ子, 水野聖士, 西郡秀和, 有馬隆博, 八重樫伸生. 妊娠女性の末梢血赤血球ω3系不飽和脂肪酸の決定因子—エコチル調査の追加調査から. 第85回日本衛生学会学術総会（2015年3月26日～28日、和歌山市）
- 3) Nagano N, Abe Y, Saito E, Iwata F, Hara M, Hosono S, Takahashi S, Takahashi S, Okada T, Kawabata T, Nakai K, Mizuno S, Saitoh S, Arima T, Yaegashi N. Birth weight SD score and desaturase activity index in cord blood of term infants: an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study by Miyagi unit center. the 11th Congress of Asian Society for Pediatric Research（2015年4月15日～18日、大阪市）
- 4) Nakai K, Saitoh S, Kawabata T, Kimura F, Tatsuta N, Nakagawa K, Miyazawa T, Arima T, Kagawa Y, Mizuno S, Nishigori H, Yaegashi N. Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Polyunsaturated fatty acids profile of maternal erythrocytes and its determinants in Japanese pregnant women from an adjunct JECS cohort. the 12th Asian Congress of Nutrition（2015年5月14日～18日、横浜市）
- 5) Kimura F, Yamazaki I, Nakagawa K, Nakai K, Kawabata T, Kagawa Y, Saitoh S, Mizuno S, Yaegashi N, Arima T, Miyazawa T. The relation of the fatty acid composition between the placenta and maternal and fetal erythrocyte in Japanese pregnant. the 12th Asian Congress of Nutrition（2015年5月14日～18日、横浜市）

- 6) 川端輝江, 香川靖雄, 木村ふみ子, 宮澤陽夫, 仲井邦彦, 有馬隆博, 八重樫伸生. 臍帯血と妊娠期間中及び出産後の母体血間との赤血球脂肪酸組成における関連. 日本脂質栄養学会第24回大会 (2015年8月28日~29日、佐賀市)
- 7) 伊藤由起, 上山純, 中山祥嗣, 磯部友彦, 佐藤博貴, 仲井邦彦, 上島通浩. 尿中有機リン系殺虫剤代謝物測定施設間、個人間変動についての検討. 第43回産業中毒・生物学的モニタリング研究会 (2015年10月2~3日、南知多町)
- 8) 仲井邦彦, 龍田希, 鈴木朋恵, 津野香奈美, 吉益光一, 伊藤由起, 上島通浩, 川端輝江, 木村ふみ子, 柳沼梢. エコチル調査の追加調査を活用した出生コホート調査の実施: 調査プロトコル. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日~13日、旭川市)
- 9) 伊藤由起, 上山純, 中山祥嗣, 磯部友彦, 佐藤博貴, 大矢奈穂子, 仲井邦彦, 上島通浩. 尿中有機リン系殺虫剤代謝物測定個人間変動と施設間差についての検討. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日~13日、旭川市)
- 10) 津野香奈美, 吉益光一, 龍田希, 伊藤由起, 上島通浩, 仲井邦彦. 子どものADHD行動を評価する「行動特徴のチェックリスト」の評価者間精度と妥当性検証. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日~13日、旭川市)
- 11) 仲井邦彦, 川端輝江, 齋藤彰治, 木村ふみ子, 龍田希, 有馬隆博, 香川靖雄, 宮澤陽夫, 西郡秀和, 八重樫伸生. 臍帯血および母体中の赤血球中多価不飽和脂肪酸レベルを決める要因: エコチル調査の追加調査より. 第71回日本栄養・食糧学会大会 (2016年5月13日~5月15日、神戸市)
- 12) 鈴木美記子, 豊田なつ来, 木ノ内俊, 長田昌士, 川端輝江, 藤原幾磨, 仲井邦彦. 日本人母乳のビタミンD含量の実態ーエコチル調査の追加調査よりー. 第71回日本栄養・食糧学会大会 (2016年5月13日~5月15日、神戸市)
- 13) 仁田玲子, 川端輝江, 香川靖雄, 中山一大, 岩本禎彦, 木村ふみ子, 宮澤陽夫, 仲井邦彦, 鈴木朋恵, 龍田希, 有馬隆博, 八重樫伸生. 母児のFADS遺伝子多型と赤血球脂肪酸組成および血中脂質との関係ーエコチル調査の追加調査における検討ー. 第71回日本栄養・食糧学会大会 (2016年5月13日~5月15日、神戸市)
- 14) 川端輝江, 香川靖雄, 鈴木美記子, 長田昌士, 龍田希, 仲井邦彦. 母乳の成分分析を通じた児の栄養摂取状況に関する考察ーエコチル調査の追加調査より. 日本脂質栄養学会第25回大会 (2016年9月16日~17日、秋田市)
- 15) 松本梓, 川端輝江, 木村ふみ子, 宮澤陽夫, 仲井邦彦, 龍田希, 有馬隆博, 八重樫伸生. 児の出生体重と母親の体格及び母体血・臍帯血中脂肪酸との関連ーエコチル調査の追加調査よりー. 日本脂質栄養学会第25回大会 (2016年9月16日~17日、秋田市)
- 16) Nakai K, Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Nakagawa K, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Yaegashi N. Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Polyunsaturated fatty acids in erythrocytes of pregnant women: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment and Children's Study. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity (2016年11月13日~16日、小倉市)

（３）知的財産権

特に記載すべき事項はない。

（４）「国民との科学・技術対話」の実施

調査地における市民とのコミュニケーションの試みとして、石巻市が開催する石巻市民食育健康フェスティバルに参加し、エコチル調査の全体調査および追加調査に関する説明と紹介を行った（図(1)-16）。第３回（2014年10月26日、石巻市・遊楽館）、第４回（2015年10月4日、同）および第５回（2016年10月23日、同）であり、毎回100名以上のブース参加を得ることができた。



図(1)-16 調査地（石巻市）の市民への研究成果の報告の様子。2016年度は10月23日（日）に開催された石巻市民食育健康フェスティバルに参加し、エコチル調査と協力して追加調査に関する情報提供を行った。

（５）マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

（６）その他

特に記載すべき事項はない。

８．引用文献

- 1) Eubig PA, Aguiar A, Schantz SL. Lead and PCBs as risk factors for attention deficit/hyperactivity disorder. Environ Health Perspect, 118, 1654-1667 (2010).
- 2) Polanska K, Jurewicz J, Hanke W. Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit / hyperactivity disorder in children. Int J Occup Med Environ Health, 26, 16-38 (2013)

- 3) Daneshparvar M, Mostafavi SA, Zare Jeddi M, Yunesian M, Mesdaghinia A, Mahvi AH, Akhondzadeh S. The Role of Lead Exposure on Attention-Deficit/ Hyperactivity Disorder in Children: A Systematic Review. *Iran J Psychiatry*, 11, 1-14 (2016).
- 4) Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*, 219, 331-342 (2016).
- 5) Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*, 91, 549-599 (2017)
- 6) Rauh VA, Margolis AE. Research Review: Environmental exposures, neurodevelopment, and child mental health - new paradigms for the study of brain and behavioral effects. *J Child Psychol Psychiatry*, 57, 775-793 (2016)
- 7) Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125, e1270-1277 (2010)
- 8) Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C, Calderon N, Eskenazi B. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*, 118, 1768-1774 (2010)
- 9) Engel SM, Bradman A, Wolff MS, Rauh VA, Harley KG, Yang JH, Hoepner LA, Barr DB, Yoltson K, Vedar MG, Xu Y, Hornung RW, Wetmur JG, Chen J, Holland NT, Perera FP, Whyatt RM, Lanphear BP, Eskenazi B. Prenatal Organophosphorus Pesticide Exposure and Child Neurodevelopment at 24 Months: An Analysis of Four Birth Cohorts. *Environ Health Perspect*, 124, 822-830 (2016)
- 10) Fluegge K. Overlooking relevant confounders in the assessment of pesticides and human health: a reply to Mostafalou and Abdollahi. *Arch Toxicol*, 91, 601-602 (2017)
- 11) Skerfving S, Lofmark L, Lundh T, Mikoczy Z, Stromberg U. Late effects of low blood lead concentrations in children on school performance and cognitive functions. *Neurotoxicology*, 49, 114-120 (2015)
- 12) Nigg JT, Nikolas M, Mark Kottner G, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry*, 51, 58-65 (2010)
- 13) Choi WJ, Kwon HJ, Lim MH, Lim JA, Ha M. Blood lead, parental marital status and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in elementary school children: A longitudinal study. *Psychiatry Res*, 236, 42-46 (2016)
- 14) Huang S, Hu H, Sanchez BN, Peterson KE, Ettinger AS, Lamadrid-Figueroa H, Schnaas L, Mercado-Garcia A, Wright RO, Basu N, Cantonwine DE, Hernandez-Avila M, Tellez-Rojo MM. Childhood Blood Lead Levels and Symptoms of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD): A Cross-Sectional Study of Mexican Children. *Environ Health Perspect*, 124, 868-874 (2016)

- 15) Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van de Mieroop E, Croes K, Van Larebeke N, Nawrot TS, Schoeters G. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8years. *Environ Int*, 59, 225-231 (2013)
- 16) Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44, 121-131 (2014)
- 17) Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly E, Ayotte P, Forget-Dubois N, Jacobson JL, Muckle G. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*, 120, 1456-1461 (2012)
- 18) Grandjean P, Weihe P, Debes F, Choi AL, Budtz-Jorgensen E. Neurotoxicity from prenatal and postnatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol*, 43, 39-44 (2014)
- 19) Yorifuji T, Murata K, Bjerve KS, Choi AL, Weihe P, Grandjean P. Visual evoked potentials in children prenatally exposed to methylmercury. *Neurotoxicology*, 37, 15-18 (2013)
- 20) Debes F, Budtz-Jorgensen E, Weihe P, White RF, Grandjean P. Impact of prenatal methylmercury exposure on neurobehavioral function at age 14 years. *Neurotoxicol Teratol*, 28, 536-547 (2006)
- 21) Debes F, Weihe P, Grandjean P. Cognitive deficits at age 22 years associated with prenatal exposure to methylmercury. *Cortex*, 74, 358-369 (2016)
- 22) Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*, 111, e39-44 (2003)
- 23) Hibbeln JR, Davis JM, Steer C, Emmett P, Rogers I, Williams C, Golding J. Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): an observational cohort study. *Lancet*, 369, 578-585 (2007)
- 24) Oken E, Osterdal ML, Gillman MW, Knudsen VK, Halldorsson TI, Strom M, Bellinger DC, Hadders-Algra M, Michaelsen KF, Olsen SF. Associations of maternal fish intake during pregnancy and breastfeeding duration with attainment of developmental milestones in early childhood: a study from the Danish National Birth Cohort. *Am J Clin Nutr*, 88, 789-796 (2008)
- 25) Olsen SF, Sorensen JD, Secher NJ, Hedegaard M, Henriksen TB, Hansen HS, Grant A. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet*, 339, 1003-1007 (1992)
- 26) Hamazaki K, Harauma A, Otaka Y, Moriguchi T, Inadera H. Serum n-3 polyunsaturated fatty acids and psychological distress in early pregnancy: Adjunct Study of Japan Environment and Children's Study. *Transl Psychiatry*, 6, e737 (2016)

- 27) Shapiro GD, Fraser WD, Seguin JR. Emerging risk factors for postpartum depression: serotonin transporter genotype and omega-3 fatty acid status. *Can J Psychiatry*, 57, 704-712 (2012)
- 28) Schuchardt JP, Huss M, Stauss-Grabo M, Hahn A. Significance of long-chain polyunsaturated fatty acids (PUFAs) for the development and behaviour of children. *Eur J Pediatr*, 169, 149-164 (2010)
- 29) Gow RV, Matsudaira T, Taylor E, Rubia K, Crawford M, Ghebremeskel K, Ibrahimovic A, Vallee-Tourangeau F, Williams LM, Sumich A. Total red blood cell concentrations of omega-3 fatty acids are associated with emotion-elicited neural activity in adolescent boys with attention-deficit hyperactivity disorder. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 80, 151-156 (2009)
- 30) Bozzatello P, Brignolo E, De Grandi E, Bellino S. Supplementation with Omega-3 Fatty Acids in Psychiatric Disorders: A Review of Literature Data. *J Clin Med*, 5, 67 (2016)
- 31) Strain JJ, Davidson PW, Bonham MP, Duffy EM, Stokes-Riner A, Thurston SW, Wallace JM, Robson PJ, Shamlaye CF, Georger LA, Sloane-Reeves J, Cernichiari E, Canfield RL, Cox C, Huang LS, Janciuras J, Myers GJ, Clarkson TW. Associations of maternal long-chain polyunsaturated fatty acids, methyl mercury, and infant development in the Seychelles Child Development Nutrition Study. *Neurotoxicology*, 29, 776-782 (2008)
- 32) Choi AL, Mogensen UB, Bjerre KS, Debes F, Weihe P, Grandjean P, Budtz-Jorgensen E. Negative confounding by essential fatty acids in methylmercury neurotoxicity associations. *Neurotoxicol Teratol*, 42, 85-92 (2014)
- 33) Strain JJ, Yeates AJ, van Wijngaarden E, Thurston SW, Mulhern MS, McSorley EM, Watson GE, Love TM, Smith TH, Yost K, Harrington D, Shamlaye CF, Henderson J, Myers GJ, Davidson PW. Prenatal exposure to methyl mercury from fish consumption and polyunsaturated fatty acids: associations with child development at 20 mo of age in an observational study in the Republic of Seychelles. *Am J Clin Nutr*, 101, 530-537 (2015).
- 34) Kawamoto T, Nitta H, Murata K, Toda E, Tsukamoto N, Hasegawa M, Yamagata Z, Kayama F, Kishi R, Ohya Y, Saito H, Sago H, Okuyama M, Ogata T, Yokoya S, Koresawa Y, Shibata Y, Nakayama S, Michikawa T, Takeuchi A, Satoh H. Working Group of the Epidemiological Research for Children's Environmental Health. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health*, 14, 25 (2014)
- 35) Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Nakai K, Yaegashi N. Study Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's. Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan environment & Children's study. *Environ Health Prev Med*, 22, 22 (2017)

- 36) Tatsuta N, Nakai K, Murata K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Kurokawa N, Hosokawa T, Satoh H. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res*, 133, 321-326 (2014)
- 37) Mahone EM, Schneider HE. Assessment of attention in preschoolers. *Neuropsychol Rev*, 22, 361-383 (2012)
- 38) Counter SA, Buchanan LH, Ortega F. Neurocognitive screening of lead-exposed andean adolescents and young adults. *J Toxicol Environ Health A*, 72, 625-632 (2009)
- 39) Menezes-Filho JA, Novaes Cde O, Moreira JC, Sarcinelli PN, Mergler D. Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. *Environ Res*, 111, 156-163 (2011)
- 40) Suzuki K, Nakai K, Sugawara T, Nakamura T, Ohba T, Shimada M, Hosokawa T, Okamura K, Sakai T, Kurokawa N, Murata K, Satoh C, Satoh H. Neurobehavioral effects of prenatal exposure to methylmercury and PCBs, and seafood intake: neonatal behavioral assessment scale results of Tohoku study of child development. *Environ Res*, 110, 699-704 (2010)
- 41) Tatsuta N, Nakai K, Iwai-Shimada M, Suzuki T, Satoh H, Murata K. Total mercury levels in hair of children aged 7years before and after the Great East Japan Earthquake. *Sci Total Environ*, 596-597, 207-211 (2017)
- 42) Suzuki K, Shinohara R, Sato M, Otawa S, Yamagata Z. Association Between Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight: An Appropriately Adjusted Model From the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol*, 26, 371-377 (2016)
- 43) Tatsuta N, Kurokawa N, Nakai K, Suzuki K, Iwai-Shimada M, Murata K, Satoh H. Effects of intrauterine exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on birth weight in Japanese male and female newborns. *Environ Health Prev Med*, 22, 39 (2017)

5-1451 胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達やADHD傾向との関連性

(2) 幼児期におけるADHDおよび疑似問題行動の評価

公立大学法人 和歌山県立医科大学
医学部 衛生学教室

吉益光一
津野香奈美

平成26～28年度累計予算額：10,381千円（うち平成28年度：2,496千円）

予算額は、間接経費を含む。

[要旨]

注意欠如多動性障害は早期発見・早期療育が肝要であるが、5歳未満の幼児を対象とした注意欠如多動性（ADH）傾向の評価尺度はほとんど存在しない。今回、25項目からなる既存の幼児用ADH評価尺度（行動特徴のチェックリスト、BCL）を用いて、138名の幼稚園・保育園児を対象に、園に勤務する保育士に評価してもらい、この尺度の信頼性と妥当性を検証した。この結果、BCLは十分な信頼性（評価者間の一致）と妥当性（構成概念妥当性）を有することが確認された。

そこで、このBCLと、海外でも広く使用されているCaregiver-Teacher Rating Form（C-TRF）を用いて、3.5歳の子どものADH傾向の評価を保育士に依頼し、併せて簡易構造化面接MINIで評価した母親の精神疾患および成人ADHD評価尺度CAARSにより評価された母親のADH傾向と、子どものADH傾向の関連性について、ピアソンの相関係数および一元配置分散分析（ANOVA）とlogistic回帰分析により評価した。ANOVAでは母親の精神疾患の程度を①基本症状無し、②基本症状あるが診断基準を満たさない、③1つ以上の精神疾患の診断基準を満たす群、の3群に分けた。

ANOVAの結果、子どものADH傾向は、母親の精神疾患の程度によっては有意な違いは認められなかった。しかしながら、logistic回帰分析では精神疾患の診断基準を満たす母親において、子どものADH症状が強くなる傾向が認められた（オッズ比1.9）。母親と子どものADH傾向の間にも、有意ではないが、弱い関連性が観察された。

[キーワード]

幼児、不注意・多動傾向、信頼性、妥当性、精神疾患構造化面接。

1. はじめに

近年、我が国ではADHD（Attention-deficit/hyperactivity disorder：注意欠如・多動性障害）の子どもが増えていると指摘されている。例えば、文部科学省が毎年実施している通級による指導実施状況調査では、公立の小学校・中学校及び中等教育学校において、ADHDなどで通級による指導を受けている児童生徒数は年々増加傾向にあり、2015年時点では14,609名であったと報告されている¹⁾。我が国ではADHDに関する大規模な疫学調査は行われていないが、同じく文部科学省が2012年に実施した約5万人対象の調査では、全国の公立小中学校で通常学級に通う児童のうちの約6.5%

がADHDや自閉症などの発達障害を有する可能性がある」と報告している²⁾。この数字には特別支援学級に通う児童は入っていないため、実際にはさらに多くの児童がADHDに該当する可能性がある。

ADHDは不注意、多動性、衝動性を主な症状とする先天性の神経発達障害もしくは行動障害であり、これらの症状が原因で学習面・行動面で著しい困難を生じることが特徴である。ADHDは、家族集積性が高いこと、養子や双生児研究から遺伝要因の関与が高いことが知られているが³⁾、有病率が増加していることから、近年では後天的要因または環境要因（喫煙、環境化学物質等）の関与が疑われている^{4)~6)}。後天的要因としては、小児期に睡眠や食事に問題があったり、片親であったり、虐待があることなどが、ADHD症状あるいはその悪化と関連すると報告されている⁷⁾。また、ADHDにより社会生活に困難を生じた結果、二次障害として小児期あるいは青年期に睡眠障害やうつ病を発症することも明らかになっている^{8), 9)}。

ADHDの行動特徴を持つ児への早期介入は、二次障害の発症を予防する観点から、また育児困難を感じた養育者が育児放棄したり、虐待することを予防する観点からも重要である。例えば、早期に診断し、小児期に養育者のケアや薬物治療、カウンセリングなどの適切な対応を行うことで、症状の悪化を防ぐことができる可能性があり、7歳児未満での診断の重要性が指摘されている¹⁰⁾。しかし実際には、DSM-5やICD-10の診断基準は学童期以降の児を対象にしており、幼児期に早期発見することは難しい。その一方で、12年間の追跡調査では、保育園・幼稚園通園時期に多動性を示した幼児は、その後も同様の症状が続いていたという報告もある¹¹⁾。DSM-IVに基づいて4歳児を対象にADHDの診断を行い、その後6歳まで追跡した研究においても、少なくとも小学校低学年までは4歳時点での診断が妥当であったと報告している^{12), 13)}。したがって、確定診断は難しいとしても、幼児期にみられる不注意、多動性、衝動性が定型発達の範囲内なのか、ADHDの診断につながる可能性の高い状態なのかを明らかにできれば、学童期にあがる前から早期介入が可能であり、二次障害の発症を予防したり、育児困難を感じている養育者に対して支援を行うことが可能になると言える。

ADHD傾向の評価尺度には、親等の養育者や教師が記入するものと、自記式で本人が記入するものがあるが、幼児を対象とする場合は読解力や自己申告スキル不足により自記式尺度の使用が困難であるため、基本的には養育者や教師が回答する尺度が使用される¹⁰⁾。しかし、ADHDに特化した尺度は現在のところほとんどない。我が国で広く用いられている行動評価尺度に、親が記入するCBCL (Child Behavior Checklist)^{14)~17)}があるが、2~3歳用と4~18歳用に分かれており、1~6歳に渡る幼児期に共通に用いることが難しい。近年新しく日本語版が開発された新版は、1歳半~5歳児を対象としているが^{18), 19)}、既存のCBCLと同じく、ADHDに特化したものではなく、ひきこもり、身体的訴え、不安／抑うつ等を合わせて評価する尺度であり、項目数も100項目と多い。ADHD症状は集団の中でより顕著に見られるため、家庭での状況を主に見ている親よりも集団の中での行動を見ている保育所（園）や幼稚園の教師が評価する方がより客観的な情報が得られると考えられるが²⁰⁾、多くの児童を1人の保育士あるいは幼稚園教諭が評価するためには、項目数が少ない方が望ましい。

我が国では他に、幼児期の子どもを客観的に評価し、ADHDに関連する行動特徴を整理するために作成された「行動特徴のチェックリスト（本研究では便宜上、BCL [Behavior Check List] と呼ぶ）」²¹⁾がある。BCLは、既にADHDと診断された学童期の子どもの親から、乳幼児期に認めた行動上の問題をヒアリングし、収集された計66個のエピソードから、重複・類似項目・幼児期早期には認められない内容を除外して作成された25項目からなる幼児向けのADHD関連行動評価尺度である。項目数が少なく保育現場でも簡便に実施できるほか、1歳半、3歳、5歳時点での評価を行っており比較

が可能である。しかしながら、複数の評価者による評価の一致度や、世界的に広く使用されているCBCLの教師評価版であるCaregiver-Teacher Rating Form (C-TRF) のADHD評価項目等の外的基準との一致度は検討されていない。疫学研究でBCLを使用するためには、これらの信頼性・妥当性を統計的に検証する必要があると考えられた。

2. 研究開発目的

まず、評価者間信頼性を含めたBCLの信頼性・妥当性について検討することを目的に、ADHD関連の行動特徴が観察されやすい集団生活の中での評価を意図し、保育士又は幼稚園教諭による幼児の行動評価を実施した。信頼性・妥当性の評価としては、探索的因子分析によって既存の分類通り²¹⁾に因子が分かれるかを確認することで構造的妥当性を、BCLの各因子同士及びC-TRFのADHD評価項目との関連性を調べることで基準関連妥当性を、クロンバックの α 係数から内的一貫性を、園児1名に対して2名の保育士・幼稚園教諭が評価した場合に評価者間の評点は一致するかどうかを見て評価者間信頼性を評価し、総合的に疫学研究へのBCL応用の検討を行った。

3. 研究開発方法

1) ADHD評者尺度の信頼性妥当性検証

2015年1～2月に宮城県内の幼稚園・保育園11施設を訪問し、調査を依頼した。そのうち10施設から同意が得られ、各施設において2～5歳児1名に対して2名（1施設のみ人数が多かったため、4名）の保育士・幼稚園教諭に、BCL及びC-TRFを用いて幼児の日常の生活態度を評価してもらった。評価を担当する保育士・幼稚園教諭は基本的に担任・副担任とし、担任を第1評価者、副担任を第2評価者とするよう依頼した。保育士4名が評価を担当した施設では、さらに2つのグループに分かれ、それぞれ別のクラスの担任・副担任が各担当クラスの幼児の評価を行った。この結果、評価対象クラスは計11クラスとなった。記入を依頼した際は、記入者同士で相談し合わず、別々に同じ子の評価をする等の注意書きを記した予備調査マニュアルも一緒に手渡し、口頭で説明を行った。返送は返信用封筒を用いて施設ごとにまとめて研究者に郵送するよう依頼し、記入者には後日、事後アンケートへの記入の依頼と共に、謝礼を送付した。評価対象幼児の人数は、尺度研究ガイドラインCOSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement Instruments)²²⁾に倣い、BCLの項目数（25項目）×5かつ100名以上、つまり125名以上を必要人数とした。

C-TRFは、Achenbach System of Empirically Based Assessment (ASEBA) を構成するチェックリストの一つで、Child Behavior Check List (CBCL) とほぼ同じ項目で全100項目から成っているが、保育士などが記入する様式である。1歳6ヶ月～5歳までの幼児を対象とし、下位尺度として、疾患ベースと症状ベースに分かれており、前者では1. うつ病性障害、2. 不安障害、3. 自閉スペクトラム症、4. ADHD、5. 反抗挑戦性障害、後者ではI. 情緒反応、II. 不安/抑うつ、III. 身体愁訴、IV. 引きこもり、V. 注意の問題、VI. 攻撃的行動、の下位項目にそれぞれ分類評価される。ADH傾向の評価には、疾患ベースのADHDと症状ベースの注意の問題が使用できる。

BCLは全部で25項目、多動性（6項目）、旺盛な好奇心（7項目）、破壊的な関わり（4項目）、不適切な関わり（3項目）、強いかんしゃく（3項目）、運動のアンバランス（2項目）の6つの下位尺度から構成される尺度である。なおBCLには「6. 買い物につれていくとじっとできない」という項目があるが、保育所・幼稚園では買い物に行くことがないことから、本研究では原作者の許可を得

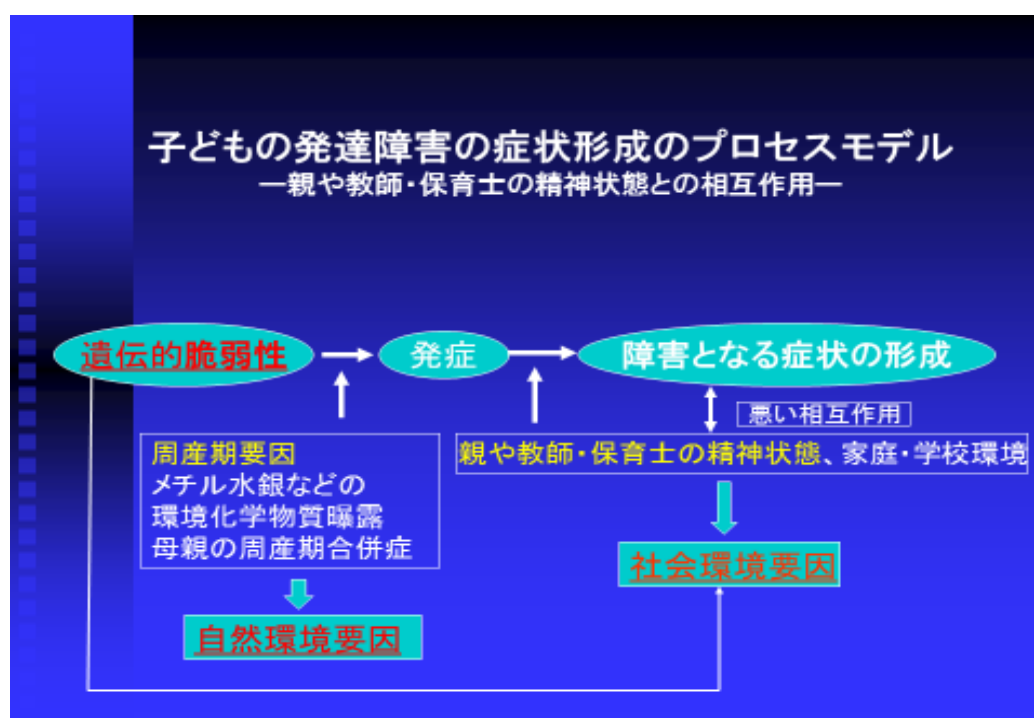
て「遠足につれていくとじっとできない」に変更し使用した。また、BCLとC-TRFに関して記入済の調査票を回収後、記入時の感想を聞くために別途アンケートを送付した。

解析は、まずクラス担任である第1評価者の回答データを用いて、BCL25項目に対し、探索的因子分析（最尤法、プロマックス回転）を行って因子構造を確認した。因子抽出は固有値1以上とし、その因子構造に沿って、各下位尺度並びに総合得点とC-TRFで得られたADHD得点との間に相関があるかをスピアマンの相関係数で確認した。同時に、クロンバック α 係数を用いて内的一貫性を測定した。最後に、評価者間信頼性（各施設において2名の評価者が同じ児に対し一致した回答をしているか）を検討するため、第1評価者と第2評価者の回答データを用いて級内相関係数（ICC）を算出した。なお統計解析にはSPSS 23.0を用い、両側5%を有意水準とした。

2) 母親の精神的健康度およびADH傾向

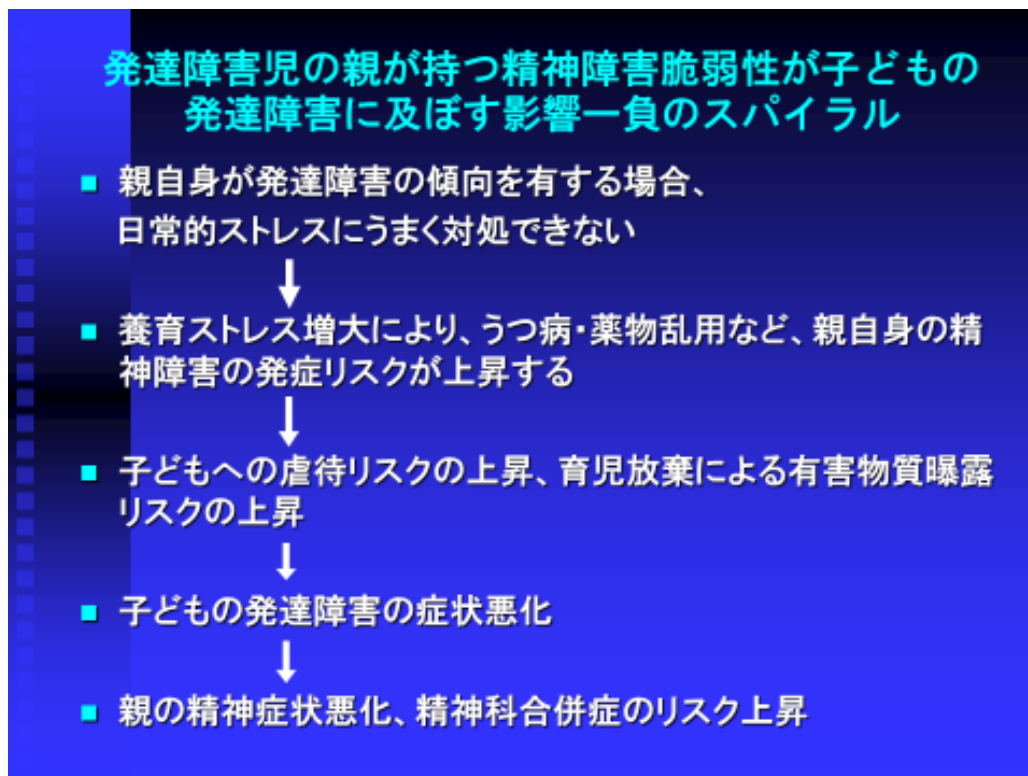
図(2)-1に示すように、親や教師の精神的健康度は子どものADHD症状を修飾する重要な環境要因（親の場合は遺伝要因でもある）である。

図(2)-1 ADHDの症状固定因子としての親や教師の精神状態

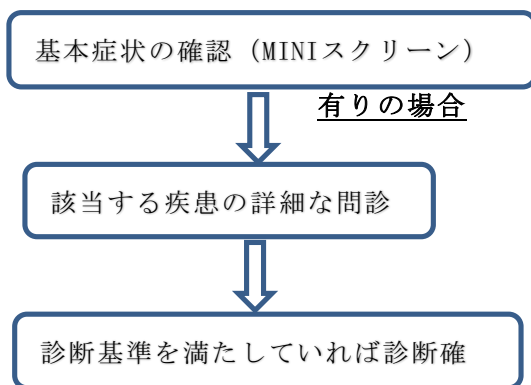


両親の精神的健康度およびADH傾向を把握するために、まず母親を対象として精神疾患簡易構造化面接M. I. N. I. -International Neuropsychiatric Interview (MINI)と自記式成人ADHD評価尺度Conner's Adult ADHD Rating Scale (CAARS)を実施した。これらを並行して実施した理由は、母親の精神や行動の問題が子どものADH傾向に影響を及ぼす可能性があり、同時に子どものADH行動も親の精神的ストレス要因となりうると考えられたためである（図(2)-2）。つまり、子どもの問題行動と親の精神状態は相互に影響を及ぼし合いながら流動的に変化していく。このうちCAARSにおいては、ADHDの遺伝要因の影響を把握することも目的とした。

図(2)-2 親と子ども双方の発達障害に起因する親子関係の悪循環



図(2)-3 MINI の流れ



各尺度について、MINIは原則的として対面式の面接によって実施すべきものであるが、ある程度専門的な知識を持つ訓練されたスタッフが行う必要があるため、精神科医又は訓練された者が電話調査によって行った。前年度の予備調査から、平均所要時間は13分であり、大規模疫学調査においても十分に実施可能であることを確かめて実施した。MINIで評価される精神疾患を表(2)-1に示すが、外傷後ストレス障害(PTSD)を除いて、疫学研究では原則的に時点有病率が算出される。MINIでは、Epidemiologic Catchment Area study やNational Comorbidity Survey などの過去の大規模疫学研究を基準として12ヶ月有病率が0.5%以上であるDSM-IVにおける17の1軸診断と1つ

の2軸診断（反社会性人格障害）および自殺の危険性を評価している。このうち、精神病性障害（統合失調症および関連精神障害）と反社会性人格障害は大規模疫学調査には適しないので、日本語版のスクリーニング項目からは除外されている。調査手順としては、まずMINI-スクリーンによって、上記の各疾患の診断に必須である基本症状の有無を幹質問（stem question）によって確認する。基本症状が陽性である場合には、さらに詳細に末端症状の有無を確認し、最終的にはDSM-IVまたはICD-10の基準に従って疾患の有無を確認した（図（2）-3）。

今回の電話調査から、MINIは大規模調査においても十分に実施可能と考えられたが、まだサンプル数が少ないことや母親のみに限定されているため、父親や精神科通院中の場合、さらに検討を要する可能性もあると考えられた。

CAARSは成人のADHD傾向を評価するための自記式質問調査票で、全66項目からなるが、以下のA～Hの8種の下位尺度によって構成されている。

- A：不注意/記憶の問題
- B：多動性/落ち着きのなさ
- C：衝動性/情緒不安定
- D：自己概念の問題
- E：DSM-IV 不注意型症状
- F：DSM-IV 多動—衝動性型症状
- G：DSM-IV 総合ADHD症状
- H：ADHD指標

各尺度から得られた素点を専用のチェックシートにプロットすることにより、T得点が求められる。T得点は性別、年齢別で標準化されており、平均値は50、標準偏差は10である。一般にT得点が70を超えるとADHDの可能性が高いと考えられている。なおADHD指標とは、ADHD関連症状の全体的なレベルを表す尺度で、ADHDの「リスクのある」人を特定するのに最適なスクリーニング手段とされている（CAARSを参考資料2に示した）。

3）幼児のADH傾向

上記1）で妥当性と信頼性を確認したBCLおよびC-TRFを用いて幼稚園・保育園の担当保育士に幼児のADH傾向についての評価を依頼した。

4）統計解析

C-TRFもCAARSと同様に臨床的評価には標準化されたT得点が用いられており、専用のチェックシートに素得点をプロットすることで、該当するT得点が求められる。しかしながら、既存のチェックシートは欧米人用のもので、日本人用のものはまだ開発途上である。予備研究から日本人と欧米人のT得点には大きな隔たりがあることが分かっている。対象者は基本的に一般人口から抽出された健常者集団であるためにCAARS、行動特徴のチェックリスト、C-TRFの得点分布は、0付近に偏りがある対数正規分布に近い。本来であれば標準化されたT得点を解析に用いるべきであるが、上述のように一部の指標については、未だ日本人用として標準化されていない。このため、解析に用いる数値は全ての尺度について $\log(\text{素点} + 1)$ とし、原則的にパラメトリック解析を行った。また、BCL又はCTR-F（疾患）の得点が上位10%をADH傾向有りとし、母親の精神疾患の保持状況を説明変数、

ADH傾向を結果変数とするlogistic回帰分析を行った。また母親の精神疾患と子どものADHDに関する先行研究についてのメタ分析を実施した。

4. 結果及び考察

1) ADH評者尺度の信頼性妥当性検証

合計で22名の評価者から、幼児138名について回答を得た。10施設・計11クラスの第1評価者、第2評価者いずれについても全員が女性であり、1名の支援員を除いて全員が保育士又は幼稚園教諭資格を有していた(表(2)-1)。免許の種類、幼児教育経験年数、対象児を知っている程度、対象児を知っている期間について、いずれも第1評価者、第2評価者の間に有意差は見られなかった。

今回対象となった11クラスそれぞれの園児数は7人～20人であり、園児138人のうち男児は47.1% (65人)、女児は52.9% (73人)であった(表(2)-2)。対象児童の平均年齢は4.03 (± 0.71)歳、対象施設の1クラスの人数は平均20 (± 10.0)人であり、児がそれぞれの施設で過ごした期間は平均で週に32.5 (± 11.6)時間であった。なお身体障害・知的障害・病気があると回答が得られた児が1名おり、その内容は発達遅滞であったが、本研究では評価対象となったクラスの全ての園児を対象にADHD関連行動を評価するという性質上、除外せず解析に使用した。

表(2)-1 評価者の属性 (N=22)

	評価者1 (n = 11)		評価者2 (n = 11)	
	平均(標準偏差)	人数(%)	平均(標準偏差)	人数(%)
性別				
女性		11 (100)		11 (100)
免許				
保育士		6 (54.5)		6 (54.5)
幼稚園教諭		4 (36.4)		5 (45.5)
支援員		1 (9.1)		0 (0.0)
幼児教育経験年数	10.7 (10.4)		13.2 (9.94)	
対象児を知っている程度†				
あまり知らない		1 (0.7)		3 (2.2)
普通		46 (33.3)		34 (24.6)
よく知っている		60 (43.5)		53 (38.4)
未回答/不明		31 (22.5)		48 (34.8)
対象児を知っている期間	14.1 (9.04)		14.4 (8.07)	

† 評価対象児についての回答のため、回答件数は138件

BCLの各項目について平均点と頻度を表(2)-3に示す。本研究の対象児の中で最もよく見られた行動は「13. 親がいなくても平気」であり、3割弱が「しばしばある」あるいは「非常にしばしばある」に当てはまっていた。次によく見られたのは「1. じっとしていることができない」(「しばしばある」「非常にしばしばある」合わせて13.8%)、「2. ちょろちょろ動いている」(13.1%)等の多動性や強い好奇心を示す項目であった。その一方で、「17. 人をける」(1.4%)、「21. 頭を床や壁に打ちつける」(1.5%)、「23. 反り返る」(1.5%)等の強いかんしゃく・破壊的行動を示す項目は「ときどきある」を除くと2%以下の児にしか見られなかった。

表(2)-2 評価対象児の属性 (N = 138)

	平均(標準偏差)	人数(%)
性別		
男児		65 (47.1)
女児		73 (52.9)
満年齢(年)	4.03 (0.71)	
特別な教育プログラムや支援紹介の有無		
なし		85 (61.6)
あり		2 (1.45)
わからない		51 (37.0)
身体障害・知的障害・病気の有無		
なし		130 (94.2)
あり		1 (0.7)
わからない		7 (5.1)
施設の種類		
保育所(園)		70 (50.7)
幼稚園		68 (49.3)
クラスの人数	20.0 (10.0)	
その施設で過ごす時間(週)	32.5 (11.6)	

BCLの妥当性を確認するため、探索的因子分析を実施したところ、固有値1以上の因子が6つ抽出された。しかしながら、「13. 親がいなくても平気」および「24. 爪かみ」に関してはいずれの因子に対しても負荷量が0.30未満と低く、共通性もそれぞれ0.029・0.125と低かったことから、これら2項目を除外して再解析を行った。その結果、再度6因子が抽出されたが、「4. 一定のところで遊べない」および「17. 人をける」の項目においては、2つの因子に重複して0.35以上の因子負荷量を示した。そこでさらにこれら2つの項目を除外して解析したところ、5つの因子に集約した(表(2)-4)。

原版作成者が「多動性」に分類していた項目に、「旺盛な好奇心」に分類されていた「8. 興味のあるものに突進する」「9. 何でも物をさわる」と、「運動のアンバランス」に分類されていた「25. 転んでケガばかりする」が新たに加わり、これを「多動性」とした。その一方、「旺盛な好奇心」に分類されていた「11. 誰にでも声をかける」「12. 誰にでもついていく」は独立した因子として抽出された。同じように、「10. ひとつの遊びに集中しない」は「旺盛な好奇心」から「かんしゃく」へ分類された。原版で「不適切な関わり」となっていた3項目は本研究でも全て1因子に集約されたが、自閉症の特徴をとらえていることから、本研究では「自閉性」と名付けることとした。このように、探索的因子解析では4つの項目に関して原版と異なる分類になったものの、それ以外は原版の分類通りに5因子(多動性、自閉性、破壊的な関わり、かんしゃく、旺盛な好奇心)に収束した。BCL開発者は因子分析結果からカテゴリー分けしたものではなく、臨床的見地からカテゴリー分けを行っているため本研究結果とは一概に比較はできないが、因子分析結果からも、BCLは臨床的なADHDの特徴を捉えた尺度であると考えられる。

表(2)-3 BCL項目頻度(%) (N=138)

	平均	標準 偏差	ないもし くはほと んどない	ときどき ある	しばしば ある	非常にし ばしばあ る
多動性						
1 じっとしていることができない	0.55	0.85	63.8	22.5	8.7	5.1
2 ちょろちょろ動いている	0.52	0.86	66.7	20.3	7.3	5.8
3 走り回っている	0.42	0.80	72.5	18.1	4.4	5.1
4 一定のところで遊べない	0.23	0.56	81.9	14.5	2.2	1.5
5 どこかにいっていなくなる	0.11	0.43	92.8	4.35	2.2	0.7
6 遠足につれていくとじっとできない	0.24	0.57	81.9	13.8	2.9	1.5
7 立ち止まることがない	0.19	0.59	88.4	6.5	2.9	2.2
旺盛な好奇心						
8 興味のあるものに突進する	0.45	0.84	71.7	17.4	5.1	5.8
9 何でも物をさわる	0.29	0.62	79.0	13.8	6.5	0.7
10 ひとつの遊びに集中しない	0.24	0.56	81.2	15.2	2.2	1.5
11 誰にでも声をかける	0.42	0.75	71.7	16.7	9.4	2.2
12 誰にでもついていく	0.28	0.65	81.2	10.9	6.5	1.5
13 親がいなくても平気	0.98	1.12	47.8	22.5	13.8	15.9
破壊的な関わり						
14 人のいやがることをする	0.23	0.50	79.7	18.1	1.5	0.7
15 誰にでもちょっかいをだす	0.18	0.44	84.7	13.1	2.2	-
16 人をたたく	0.19	0.49	84.1	13.0	2.2	0.7
17 人をける	0.04	0.31	97.8	0.7	0.7	0.7
不適切な関わり						
18 名前を呼んでも戻ってこない	0.13	0.43	89.9	8.0	1.5	0.7
19 返事がない	0.20	0.51	84.8	11.6	2.9	0.7
20 視線が合わない	0.19	0.51	85.5	10.9	2.9	0.7
強いかんしゃく						
21 頭を床や壁に打ちつける	0.03	0.24	98.6	-	1.5	-
22 ちょっとしたことでかんしゃくをおこす	0.16	0.49	88.4	8.0	2.9	0.7
23 反り返る	0.04	0.27	97.1	1.5	1.5	-
24 爪かみ	0.11	0.39	92.0	5.1	2.9	-
運動のアンバランス						
25 転んでケガばかりする	0.10	0.44	94.2	2.2	2.9	0.7

表(2)-4 BCL探索的因子分析（最尤法・プロマックス回転）(N=138)†

項目内容	因子1 多動性	因子2 自閉性 (不適切な 関わり)	因子3 破壊的な 関わり	因子4 かんしゃ く	因子5 旺盛な 好奇心
7 立ち止まることがない	0.942	0.139	-0.204	-0.033	-0.030
3 走り回っている	0.902	-0.036	0.029	0.001	-0.031
2 ちょろちょろ動いている	0.859	-0.042	0.055	-0.024	0.031
6 遠足につれていくとじっとできない	0.844	-0.018	-0.113	-0.060	0.210
1 じっとしていることができない	0.838	-0.125	0.093	0.015	0.036
8 興味のあるものに突進する	0.695	0.097	0.134	-0.035	0.052
5 どこかにいっていなくなる	0.682	0.298	-0.156	0.038	-0.109
25 転んでケガばかりする	0.482	-0.050	0.006	0.236	-0.014
9 何でも物をさわる	0.447	-0.037	0.309	0.049	0.195
19 返事がない	-0.112	0.986	0.100	0.079	0.042
18 名前を呼んでも戻ってこない	0.128	0.874	0.003	-0.185	0.012
20 視線が合わない	0.038	0.687	0.014	0.140	-0.086
15 誰にでもちょっかいをだす	-0.120	0.000	0.869	-0.162	0.098
14 人のいやがることをする	-0.090	0.120	0.792	-0.071	0.011
16 人をたたく	0.263	-0.061	0.666	0.118	-0.336
23 反り返る	-0.216	0.073	-0.114	0.977	0.087
21 頭を床や壁に打ちつける	0.171	-0.077	-0.073	0.729	-0.113
22 ちょっとしたことでかんしゃくをおこす	0.163	-0.018	0.012	0.432	-0.006
10 ひとつの遊びに集中しない	0.077	0.055	0.331	0.393	0.216
11 誰にでも声をかける	0.072	-0.020	-0.026	0.001	0.869
12 誰にでもついていく	0.133	-0.004	-0.012	0.000	0.833
寄与率(%)	20.6	27.6	8.3	6.2	5.0
固有値	4.3	5.8	1.7	1.3	1.1

† 項目4・13・17・24は除外。

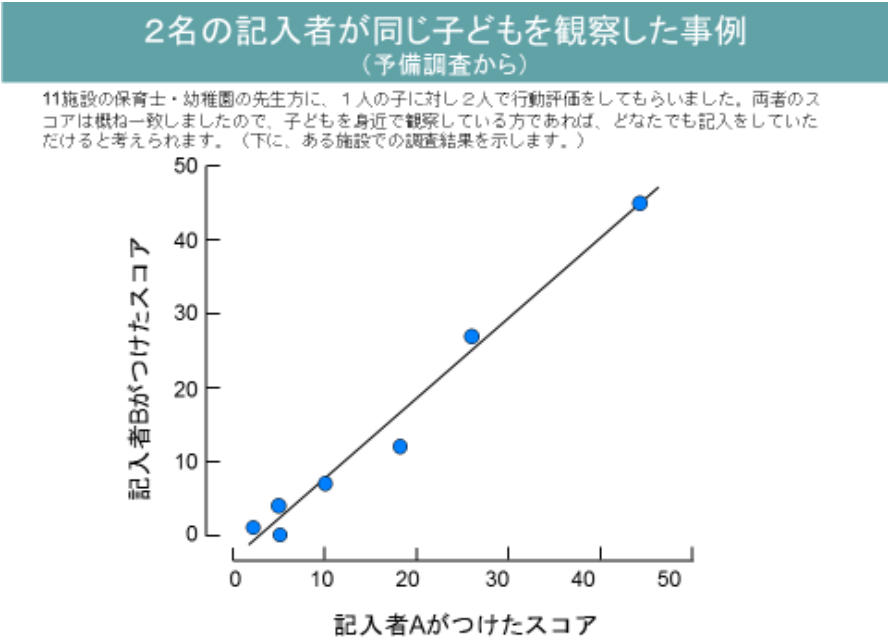
太字は因子負荷量0.35以上を示す。

BCLの下位尺度とC-TRFのADHD項目との相関を見たところ、BCLの全ての下位尺度とC-TRFとの間に有意な正の相関関係が見られた（表(2)-5）。また、BCL総合得点もC-TRF総合得点と有意な正の相関を示した。このことから、BCLの基準関連妥当性は高いと考えられた。また、BCL下位尺度のクロンバック α 係数は0.70～0.93であり、良好な内的一貫性が確認された。

第2評価者の回答に一部欠損が見られたため、それを除いた126名分の幼児の評価を基に、施設A～JのICCを算出した（表(2)-6）。その結果、どの施設においても2名の評価者間の回答に概ね一致が見られ、特に、評価対象児の少なかった施設Fで高い相関係数が得られた。一方、評価対象児の多いA、B、G、Jではばらつきが見られた。なお施設C-2（C-1と同じ施設、別クラス）は分散0により計算不可であったため、表から削除した。これは施設C-2においてBCL及びC-TRFの回答が全て0（ない、もしくはほとんどない）であったためである。下位尺度で見ると「かんしゃく」や「旺盛な好奇心」は評価者によって数値に差が生じやすい傾向が見られた一方、BCLの総合得点やC-TRFのADHD総合得点は一致度が高かった（図(2)-4）。

これらBCL下位尺度の評価者間信頼性は必ずしも高くなかったが、BCL総合得点で見ると比較的高い評価者間信頼性が確認され、今後さらに説明を加える等で一致度を高められる可能性がある。以上のことから、BCLはADHD関連の行動特徴を捉えた尺度であり、特に総合得点での利用において疫学研究での応用が期待され、かつ現場でも簡便に用いることのできる尺度であることが示唆された。BCLの全体については参考資料2に示した。

図(2)-4 行動特徴のチェックリスト 評価者間の一致度



図(2)-5 評価者間の一致度調査で寄せられた意見

予備調査に協力いただいた方々の感想から

個人を振り返り理解を深める良い機会となりました。
ありがとうございました。

2種類のチェックリストを行ったことで、その子どもの性格や特徴など、
改めて知ることができた。それにより、自分自身の普段の保育や、
保護者とのかわりも、見直すことができた。
貴重な経験もさせて頂き、ありがとうございました。

チェックリストの回答を考えるにあたって、一人ひとりの性格や行動を
見直す時間を持つことができた。回答するのは大変な作業ではあったが、
時間をかけて行うことで気付いたり、改めてよく見一人ひとりの課題を確認することができた。

・特徴として出されている内容が気になる子の内容に限定されているので、
記入しづらかった。す。
もう少し、簡単な内容だと記入しやすいと思います。

表(2)-5 BCL及びC-TRFの平均・標準偏差とスピアマンの相関係数(N=138)

尺度 (得点範囲)	平均	標準偏差	Cronbach α	1	2	3	4	5	6
1 多動性 (BCL: 0-3)	0.32	0.56	0.93	1					
2 自閉性 (BCL: 0-3)	0.17	0.44	0.89	0.30**	1				
3 破壊的な関わり (BCL: 0-3)	0.20	0.40	0.78	0.50**	0.27**	1			
4 かんしゃく (BCL: 0-3)	0.12	0.30	0.70	0.53**	0.40**	0.43**	1		
5 旺盛な好奇心 (BCL: 0-3)	0.35	0.67	0.88	0.56**	0.08	0.35**	0.31**	1	
6 ADHD (BCL: 0-63)	5.04	7.61	0.92	0.91**	0.46**	0.64**	0.64**	0.64**	1
7 ADHD (C-TRF: 0-26)	2.49	3.69	0.88	0.74**	0.37**	0.55**	0.58**	0.32**	0.76**

** $p < .01$.

表(2)-6 第1評価者と第2評価者の評価一致度：級内相関係数 (95%信頼区間) (N=126)

施設	n	多動性	自閉性	破壊的な関わり	かんしゃく	旺盛な好奇心	ADHD (BCL)	ADHD (C-TRF)
A	16	0.40 (-0.73 to 0.79)	0.00 (-1.90 to 0.65)	0.50 (-0.42 to 0.83)	0.60 (-0.16 to 0.86)	0.31 (-0.99 to 0.76)	0.43 (-0.62 to 0.80)	0.55 (-0.29 to 0.84)
B	16	0.66 (0.05 to 0.88)	0.74 (0.28 to 0.91)	0.78 (0.38 to 0.92)	0.00 (-1.76 to 0.64)	0.00 (-1.76 to 0.64)	0.56 (-0.21 to 0.84)	0.87 (0.64 to 0.95)
C-1	8	0.45 (-1.45 to 0.88)	0.00 (-3.03 to 0.75)	0.00 (-4.00 to 0.80)	0.29 (-1.88 to 0.82)	0.00 (-3.03 to 0.75)	0.38 (-2.09 to 0.88)	0.85 (0.31 to 0.97)
D	5	0.95 (0.52 to 1.00)	0.00 (-8.60 to 0.90)	0.83 (-0.64 to 0.98)	0.44 (-4.40 to 0.94)	-0.50 (-13.4 to 0.84)	0.97 (0.67 to 1.00)	0.91 (0.57 to 0.98)
E	8	0.65 (-0.56 to 0.92)	0.00 (-4.00 to 0.80)	0.39 (-1.71 to 0.86)	0.00 (-3.43 to 0.77)	0.00 (-3.43 to 0.77)	0.51 (-1.45 to 0.90)	0.07 (-3.13 to 0.79)
F	7	0.98 (0.87 to 1.00)	0.78 (-0.30 to 0.96)	0.83 (0.02 to 0.97)	0.95 (0.73 to 0.99)	0.93 (0.59 to 0.99)	0.99 (0.97 to 1.00)	0.90 (0.42 to 0.98)
G	19	0.74 (0.31 to 0.90)	0.00 (-1.53 to 0.60)	0.64 (0.09 to 0.86)	0.00 (-1.53 to 0.60)	-0.11 (-1.81 to 0.56)	0.55 (-0.17 to 0.83)	0.80 (0.49 to 0.92)
H	10	0.59 (-0.64 to 0.90)	0.00 (-3.03 to 0.75)	0.63 (-0.48 to 0.91)	-0.25 (-4.03 to 0.69)	0.58 (-0.70 to 0.90)	0.72 (-0.12 to 0.93)	0.79 (0.16 to 0.95)
I	11	0.71 (0.01 to 0.92)	-	0.00 (-2.47 to 0.71)	0.00 (-2.47 to 0.71)	0.24 (-1.63 to 0.78)	0.67 (-0.17 to 0.90)	0.61 (-0.35 to 0.89)
J	17	0.55 (-0.23 to 0.84)	0.67 (0.10 to 0.88)	0.61 (-0.03 to 0.86)	0.53 (-0.26 to 0.82)	0.45 (-0.47 to 0.80)	0.50 (-0.38 to 0.82)	0.83 (0.55 to 0.94)

ハイフンで示した箇所は分散0のため計算不可。

※施設C-2 (n=9) は分散0により計算不可であったため、表から除外。

予備調査終了後、所要時間や感想についてのアンケートを送付したところ、評価者20名全員から回答を得た。結果をまとめると、回答の際の平均所要時間はBCLが40.9分、C-TRFが77.3分であり、最短で5分、最長で180分であった。長時間となっている場合は、担当した数名の児童分まとめた回答時間である可能性に留意する必要がある。評価項目のわかりやすさの平均点はBCLが3.0、C-TRFが2.9点であり、同程度であった。自由記述欄においてC-TRFに対し「項目を理解するのに時間がかかる」「項目が多すぎる」という意見が一部あったものの、BCLに対しては「わかりやすい」と答えた回答者が多数であり、「2種類のチェックリストを行ったことで、その子どもの性格や特徴など、改めて知ることができた。それにより、自分自身の普段の保育や、保護者とのかかわりも、見直すことができた」等の意見が寄せられた（図(2)-5）。

2) 母親の精神的健康度およびADH傾向との関連性

母親の精神的健康度をMINIで評価した疾患を表(2)-7に示す。対象者の母親157名について、これらのうち少なくとも1つの診断基準を満たす群、基本症状は満たすが診断基準を満たさない群、基本症状も満たさない群の3グループに分けて、自身および子どもの不注意・多動性（ADH）傾向との関連性を検証した。これら精神疾患の有無によるグループ別にみた母親自身のADH傾向を表(2)-8に示す。

ADH傾向に関する全ての下位尺度において、1つ以上の精神疾患の診断に該当する母親は有意にADHの傾向が強いことが示された。母親の精神疾患の程度別にみた子どものADH傾向を表(2)-9に示す。1つ以上の精神疾患を有する群において、わずかに子どものADH傾向を示す得点が高くなる様子が観察されたものの、母親の精神疾患の程度によって分けた3群間では、有意な違いは認められなかった。

表(2)-7. MINIで取り上げている診断

診断	調査対象期間
大うつ病性障害	現在（過去2週間）
気分変調症	現在（過去2年間）
自殺傾向	現在（過去1ヶ月）
躁病	現在（過去1ヶ月）と生涯
パニック障害	現在（過去1ヶ月）と生涯
広場恐怖	現在（過去1ヶ月）
社会恐怖	現在（過去1ヶ月）
特定の恐怖症	現在（過去1ヶ月）
強迫性障害	現在（過去1ヶ月）
全般性不安障害	現在（過去6ヶ月）
アルコール依存	現在（過去12ヶ月）
アルコール乱用	現在（過去12ヶ月）
薬物依存	現在（過去12ヶ月）
薬物乱用	現在（過去12ヶ月）
神経性無食欲症	現在（過去3ヶ月）
神経性大食症	現在（過去1ヶ月）
心的外傷後ストレス障害（PTSD）	生涯

表(2)-8 母親自身の精神疾患とADH傾向

ADH傾向・下位尺度	基本症状なし (N=87)	基本症状あり (N=48)	診断あり (N=21)	Pvalue	MINI欠損群 (N=72)
不注意・記憶の問題	1.83 (0.78)	1.94 (0.68)	2.48 (0.56)	0.0014	1.89 (0.68)
多動性・落ち着きのなさ	1.85 (0.53)	1.84 (0.53)	2.34 (0.51)	0.0005	1.81 (0.50)
衝動性・情緒不安定	2.03 (0.67)	2.19 (0.64)	2.66 (0.50)	0.0005	2.17 (0.63)
自己概念の問題	1.68 (0.68)	1.84 (0.67)	2.24 (0.54)	0.0026	1.78 (0.66)
DSM-IV 不注意型症状	1.33 (0.72)	1.46 (0.63)	2.04 (0.69)	0.0002	1.38 (0.68)
DSM-IV 多動－衝動性型症状	1.18 (0.75)	1.29 (0.73)	1.88 (0.55)	0.0005	1.26 (0.67)
DSM-IV 総合ADHD症状	1.84 (0.77)	1.99 (0.64)	2.60 (0.64)	0.0001	1.91 (0.67)
ADHD指標（識別指標）	1.89 (0.67)	2.04 (0.66)	2.58 (0.50)	0.0001	2.03 (0.63)

数値は平均得点（標準偏差）を示す。

母親の精神疾患と子どものADH傾向の関連性をより明確にするために実施したlogistic回帰分析の結果を表(2)-10に示す。オッズ比が1.88と母親の精神疾患は子どものADHD傾向に関連する傾向が認められたが、統計学的には有意ではなかった。しかしながら、興味深いことに、このオッズ比の値は海外の先行研究のメタ分析から得られた数値(3.049)と近い値を示していた(図(2)-6)。

精神疾患の基本症状のみの群は子どものADHDとは全く関連性が認められなかった(オッズ比0.70 95%信頼区間0.21-2.34)。

表(2)-9. 母親の精神疾患と子どものADHD傾向

子どもの ADHD尺度	基本症状なし (N=70)	基本症状あり (N=39)	診断あり (N=17)	P-value	MINI欠損群 (N=72)
行動特徴の チェックリ スト	1.12 (1.06)	1.04 (0.98)	0.99 (1.25)	0.87	1.00 (1.01)
C-TRF (疾患)	0.98 (0.91)	1.04 (0.85)	1.07 (0.96)	0.91	0.89 (0.91)
C-TRF (症状)	0.87 (0.82)	0.89 (0.77)	0.83 (0.86)	0.97	0.70 (0.78)

数値は対数変換後の平均得点(標準偏差)を示す。

表(2)-10. 母親の精神疾患と子どものADHD傾向の関連性 (n=161)

精神疾患 ^a	粗オッズ比	95% 信頼区間
基本症状 (-)	1.00	基準群
基本症状 (+) 診断 (-)	0.70	0.21-2.34
診断 (+)	1.88	0.53-6.72

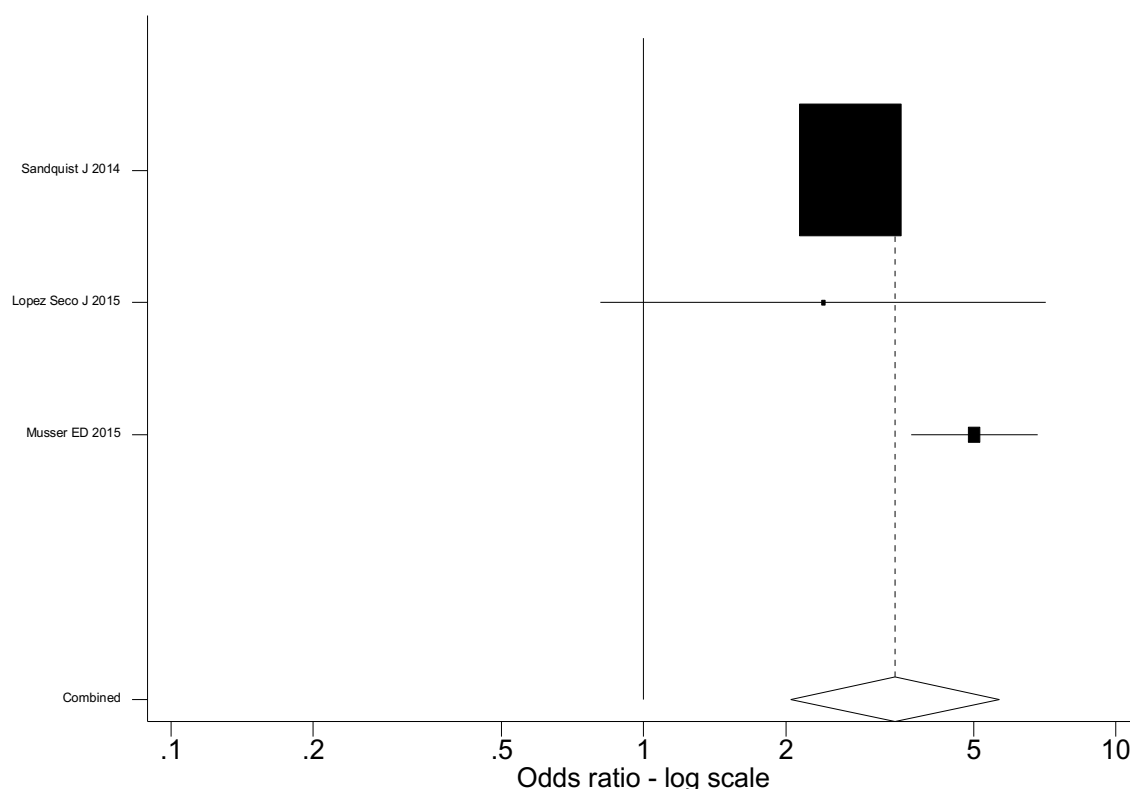
^a精神疾患簡易構造化面接MINIによる。

「行動特徴のチェックリスト」の得点、又はCTR-F(疾患)の得点が上位10%をADHD傾向有りとした。

表(2)-11. 母親のADHD傾向と子供のADHD傾向の相関 (N=183)

母親 子ども	DSM-IV 総合ADHD症状	ADHD指標 (識別指標)
行動特徴のチェックリスト	0.11 (0.12)	0.048 (0.52)
C-TRF (疾患)	0.11 (0.15)	0.043 (0.56)
C-TRF (症状)	0.13 (0.081)	0.051 (0.49)

数値はピアソンの相関係数、括弧内はP値を示す。



図(2)-6 母親の精神疾患と子どものADHDの関連性についてのメタ分析
 統合オッズ比 (95%信頼区間) =3.049 (2.048-5.674)

母親、子ども双方のADH傾向の相関を表(2)-11に示す。子どもと母親のADH傾向にはほとんど関連性は認められなかった。

以上の結果をまとめると、1つ以上の精神疾患の診断に該当する母親は、成人ADHD評価尺度CAARSに含まれる全てのADHD関連下位尺度において、有意に高い値を示した。精神疾患もADHD傾向も情報源は共に母親であり、母親の自覚症状に基づいているため、相互に強い関連性がみられたのは一部症状の重複に起因するかも知れない。例えばうつ病では注意力や集中力の減退が生じるが、これはADHDの不注意型の症状と一致している。一方で、ADHDは成人期においても多彩な精神科合併症を伴うことが報告されており、今回の結果はその現象を反映している可能性もある。さらにうつ病にまで至らなくても、ADHDにおいては一般に自己評価が低くなるため、構造化面接でも自己否定的な返答をしやすいことも考えられる。このように精神疾患、ADHD傾向とも双方の評価は自己申告に基づいているため、ある程度の一致は当然の結果かもしれない。

母親の精神疾患と子どものADH傾向の間には有意な関連性は認められなかった。一般に親の精神疾患と子どものADHDとの関係論において、親の精神疾患をADHDの遺伝的素因とみなしうることで、精神疾患に伴う不適切な養育によって、子どものADHDの症状が悪化することが考えられる。今回は親の精神疾患を簡易構造化面接で評価したが、この手法の限界点として、マニュアル的な操作的診断基準を紙面上で満たしているということに過ぎず、そこで評価された精神疾患が臨床的に意味のあるものであるとは限らない。対象者は臨床ベースではなく、地域住民からリクルートされた出生コホート集団で、基本的には健常者であり、強い精神疾患の遺伝負因を有しているものは少ない。

と思われる。さらに今回の研究に参加している時点で、子どもの行動に悪影響を与えるような虐待などの不適切養育がなされている家庭である可能性は低い。こうしたことが、母親の精神疾患と子どものADH傾向に関連性が見られなかった主要因であると思われる。しかし、子どものADHD傾向に従属変数としたlogistic 回帰分析では、有意ではなかったものの、オッズ比1.9と正の関連性を示した。母親の精神疾患と子どものADHDの関連性に関する先行研究のメタ分析ではオッズ比は約3であり、この点は先行研究に一致しており、興味深い所見である。

一方で、母親のADH傾向と子どものADH傾向の相関については、母親がADHDか否かを示すADHD指標とは全く相関が見られなかったが、母親の総合ADHD症状は、3つの指標で評価した子どものADH傾向との間に弱い相関が認められた。母親のADHD評価と子どものADHD評価が独立に行われたことを考慮すると、同一の評価・情報源による評価バイアスの影響は考えにくく、この結果は注目に値する。今後父親のADHD傾向に関するデータも収集して、遺伝要因としての影響を確認する必要がある。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

これまで我が国において、科学的に信頼性・妥当性が確立した、幼児のADH傾向の評価に特化した評価尺度は存在しなかった。ADHDは約70%が生涯にわたって症状が持続し、多様な精神・身体合併症を伴うと報告されており、長期予後の観点から早期発見・早期療育が極めて重要である。今回信頼性と妥当性が確認された「行動特徴のチェックリスト」(BCL)は後述のようにADHDのスクリーニング尺度として安易に用いるべきではないが、ADH傾向の強い幼児を把握し、注意深く観察することにより、ADHDの二次予防につなげることができる。

母親の精神疾患と自身のADH傾向の間には有意な関連が認められた。ADHDは成人においても多彩な精神科合併症を伴うことが海外の先行研究では報告されているが、本邦では疫学研究としてはほとんど報告がなく、学術的にも興味深い知見である。

一方、母親の精神疾患と子どものADH傾向の間には、logistic回帰分析の結果、有意ではないが正の関連性が認められた。この点も前述のように海外の先行研究と一致しており、本邦ではほとんど報告がみられないことから、興味深い知見であると思われる。また母親のADHD症状と子どものADH傾向の間には弱い相関が認められた。親のADH傾向はADHDの遺伝要因として評価している側面もあるので、今後父親にも対象を拡大して調査する必要性があると考えられた。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

幼児用のADH傾向評価尺度BCLの妥当性と信頼性が確認されたことは、3歳児健診や幼稚園での集団健診において幼児のADH傾向を評価するうえで、BCLが有用であることを示している。しかしながら、原作者も指摘しているように、BCLは注意欠如多動性障害ADHDのスクリーニング尺度ではなく、あくまでも幼児の不注意・多動傾向(ADH傾向)の評価尺度として用いるべきであり、ADH傾向の強

い幼児が将来的にADHDに発展する可能性があるという注意喚起を促すものである。

そもそも3歳～5歳の幼児においてはADHDの診断をつけること自体が困難であり、BCLの得点が高いことが、必ずしも精密検査の必要性を意味するものではない。そういう意味でスクリーニング尺度としての使用は望ましくない。

母親自身のADH傾向や精神疾患と、子どものADH傾向の間には、統計学的に有意ではないが、弱い関連性が認められた。調査数が少なく、父親の精神疾患を評価していないので、結論は出せないが、精神疾患の影響により親が上手く子育てができず、これによって子どものADH症状が助長されている可能性はある。ADHDの二次予防（早期発見・早期治療）のためには、親のメンタルヘルスケアが重要であることを示唆する結果である。行政としても、家庭環境政策として、育児中の母親に対するメンタルヘルス政策の充実が期待される。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況（※別添報告書作成要領参照）

（1）誌上発表

<論文（査読あり）>

- 17) Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44:121-31, 2014.
- 18) Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Nakai K, Yagegashi N, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. *Environ Health Preventive Med.* (in press)

<査読付論文に準ずる成果発表>

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表（査読なし）>

特に記載すべき事項はない。

（2）口頭発表（学会等）

- 19) 仲井邦彦, 龍田希, 鈴木朋恵, 津野香奈美, 吉益光一, 伊藤由起, 上島通浩, 川端輝江, 木村ふみ子, 柳沼梢. エコチル調査の追加調査を活用した出生コホート調査の実施：調査プロトコル. 第86回日本衛生学会学術総会（2016年5月11日～13日、旭川市）

- 20) 津野香奈美, 吉益光一, 龍田希, 伊藤由起, 上島通浩, 仲井邦彦. 子どものADHD行動を評価する「行動特徴のチェックリスト」の評価者間精度と妥当性検証. 第86回日本衛生学会学術総会 (2016年5月11日～13日、旭川市)
- 21) 吉益光一. 親の精神疾患と子供のADHD傾向. シンポジウム: 発達障害と環境要因. 第87回日本衛生学会学術総会 (2017年3月26日～28日、宮崎市)

(3) 知的財産権

特に記載すべき事項はない。

(4) 「国民との科学・技術対話」の実施

- 1) 市民健康講座「注意欠如・多動性障害 (ADHD) の特徴と原因について」 (主催: 東北大学大学院医学系研究科・発達環境医学分野、平成27年2月7日、気仙沼プラザホテル、観客約50名) にて講演
- 2) 市民健康講座「注意欠如・多動性障害 (ADHD) の特徴と原因について」 (主催: 東北大学大学院医学系研究科・発達環境医学分野、平成27年2月8日、石巻グランドホテル、観客約50名) にて講演
- 3) 市民健康講座「子どものADHDの特徴とその支援について」「成人期ADHDの臨床的特徴と支援について」 (主催: 東北大学大学院医学系研究科・発達環境医学分野、平成28年1月23日、石巻市遊楽館、観客約20名) にて講演
- 4) 市民健康講座「子どものADHDの特徴とその支援について」「成人期ADHDの臨床的特徴と支援について」 (主催: 東北大学大学院医学系研究科・発達環境医学分野、平成28年1月24日、気仙沼市松岩公民館、観客約10名) にて講演

※参考に、市民健康講座で使用した資料の一部を参考資料10で示す。

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

特に記載すべき事項はない。

8. 引用文献

- 1) 文部科学省. 平成26年度通級による指導実施状況調査結果. 2015
http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/__icsFiles/afieldfile/2015/03/27/1356210.pdf (2017.1.13)
- 2) 文部科学省. 「通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査」調査結果. 2012.
http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/__icsFiles/afieldfile/2012/12/10/1328729_01.pdf (2017.1.13)

- 3) Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder: a selective overview. *Biol Psychiatry* 2005;57:1215-1220.
- 4) Heyer DB, Meredith RM. Environmental toxicology: Sensitive periods of development and neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* 2017;58:23-41.
- 5) Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit / hyperactivity disorder in children - a review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*. 2012;25:330-55.
- 6) Thapar A, Cooper M, Eyre O, Langley K. What have we learnt about the causes of ADHD?. *J Child Psychol Psychiatry* 2013;54:3-16.
- 7) Hemmi MH, Wolke D, Schneider S. Associations between problems with crying, sleeping and/or feeding in infant and long-term behavioural outcomes in childhood: a meta-analysis. *Arch Dis Child* 2011;96:622-629.
- 8) Vaidyanathan S, Shah H, Gayal T. Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): comparative study with healthy siblings. *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2016;25:145-151.
- 9) Yoshimasu K, Barbaresi WJ, Colligan RC, Voigt RG, Killian JM, Weaver AL, Katusic SK. Adults with persistent ADHD: Gender and psychiatric comorbidities—a population-based longitudinal study. *J Atten Disord* (Epub 2016.11.18), pii: 1087054716676342.
- 10) Scheeringa MS, Haslett N. The reliability and criterion validity of the Diagnostic Infant and Preschool Assessment: a new diagnostic instrument for young children. *Child Psychiatry Hum Dev* 2010;41:299-312.
- 11) McGee R, Partridge F, Williams S, Silva PA. A twelve-year follow-up of preschool hyperactive children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991;30:224-32.
- 12) Lahey BB, Pelham WE, Stein MA, Loney J, Trapani C, Nugent K, Kipp H, Schmidt E, Lee S, Cale M, Gold E, Hartung CM, Willcutt E, Baumann B. Validity of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder for younger children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998;37:695-702.
- 13) Lahey BB, Pelham WE, Loney J, Kipp H, Ehrhardt A, Lee SS, Willcutt EG, Hartung CM, Chronis A, Massetti G. Three-year predictive validity of DSM-IV attention deficit hyperactivity disorder in children diagnosed at 4-6 years of age. *Am J Psychiatry* 2004;161:2014-2020.
- 14) Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1991.
- 15) Achenbach TM. Manual for the Child Behavior Checklist/2-3 and 1992 Profile. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry; 1992.
- 16) 中田洋二郎, 上林靖子, 福井知美, 藤井浩子, 北道子, 岡田愛香, 森岡由起子. 幼児の行動チェックリスト (CBCL/2-3) の日本語版作成に関する研究. *小児の精神と神経* 1999;39:305-316.
- 17) 井濶知美, 上林靖子, 中田洋二郎. Child Behavior Checklist/4-18 日本語版の開発. *小児の精神と神経* 2001; 41:243-252.

- 18) Achenbach TM, Rescorla LA. Manual for the ASEBA preschool forms & profiles: an integrated system of multi-informant assessment; child behavior checklist for ages 1 1/2-5; language development survey; caregiver-teacher report form. Burlington: University of Vermont, Department of Psychiatry; 2000.
- 19) 長沼葉月, 北道子, 上林靖子, 河内美恵. ASEBA 就学前子どもの行動チェックリスト親記入様式および保育士・幼稚園教諭記入様式の日本語版の開発. 小児の精神と神経 2012;52(3):193-208.
- 20) 独立行政法人 国立特殊教育総合研究所(編). 慢性疾患, 心身症, 情緒及び行動の障害を伴う不登校の子どもの教育支援に関するガイドブック. 神奈川: 独立行政法人 国立特殊教育総合研究所, 2006, 47-55.
- 21) 林隆. ADHD の早期発見(幼児期における ADHD スクリーニング用の問診票). 齊藤万比古, 渡部京太(編). 注意欠如・多動性障害(ADHD)診断・治療ガイドライン 第3版, 東京: じほう, 2008, 91-96.
- 22) Terwee CB, Mokkink LB, Knol DL, Ostelo RW, Bouter LM, de Vet HC. Rating the methodological quality in systematic reviews of studies on measurement properties: a scoring system for the COSMIN checklist. Qual Life Res 2012;21:651-657

5-1451 胎児期および幼児期における化学物質ばく露と児の発達やADHD傾向との関連性に関する研究

(3) 幼児期における尿を用いた農薬ばく露評価

名古屋市立大学 大学院医学研究科

伊藤 由起

平成26(開始年度)～28年度累計予算額：34,522千円（うち平成28年度：11,089千円）

予算額は、間接経費を含む。

[要旨]

これまでに、注意欠陥多動性障害(ADHD)や注意欠陥多動(ADH)傾向の環境要因の一つとして、化学物質曝露の関与が懸念され、その候補として、鉛等の重金属などに加え、短半減期物質である有機リン系農薬(OP)などが挙げられている。これまでに、OP曝露とADHDをはじめとした神経発達影響の負の関係を示唆する論文が幾つかあるが、その多くが、参加者の負担の少ない単回の採尿による曝露評価を行っている。しかし、OPの尿中代謝物濃度は日間変動が大きいことが推察され、単回の採尿による曝露量評価では誤分類を引き起こす可能性が考えられた。

そこで、本研究では、まず初めにOP代謝物測定法の開発を行い、その上で、既存の方法と測定方法のクロスチェックを行った。大規模疫学研究においては測定機関が複数にまたがる可能性が考えられるが、国際認証を取得している2つの測定機関の結果は概ね良好であると考えられた。しかし、一部の妊婦尿において外れ値が観察されており、その原因については今後さらなる研究が必要である。

次に、就学前後の児9人の早朝尿4回、午後のスポット尿2回分計8回分の個人内変動について検討した。OPの曝露は主に食事を介しているため、日間変動が観察された。ICCの値は、全検体が検出限界以下だったジエチルジチオリン酸(DEDTP)以外のジアルキルリン酸(DAPs)において0.2～0.6であった。今回の結果は、他の報告に比べて高く、諸外国とのOP使用状況の違いや食事内容の違いに加え、今回の児の尿は全て5日間連続尿であったことが関与していると考えられた。サロゲートカテゴリーアナリシスの結果、3回測定を行うことで、大方誤分類の可能性を3割未満に抑えることができることが示唆された。

これを踏まえ、3回採尿を実施し、OP曝露のADHDやADH傾向への影響を評価した結果、OP曝露による負の影響は観察されなかった。

[キーワード]

有機リン系殺虫剤(OP)、尿中代謝物、幼児、曝露、エコチル調査

1. はじめに

海外における先行研究からは、ADHDまたはADH傾向の環境要因の一つとして化学物質曝露の関与が懸念され、候補として有機リン系農薬、難分解性有機汚染物質（POPs）、鉛などが指摘されている^{1,2)}。特に、農薬類および鉛との関連性が強調され³⁾、有機リン系農薬については、米国国民健康栄養調査研究（NHANES）より、ADHD診断児の尿中代謝物（ジメチルアルキルリン酸）が高いことが報告され⁴⁾、また5歳男児のADHD傾向と妊娠中の母親尿中代謝物との関連性も示されている⁵⁾。妊娠中の農薬曝露については、児の神経行動学的な発達にも影響することが報告されている⁶⁾。鉛については以前より知能指数との関連性が報告されているが、ADHDについても、児の調査時の血中鉛⁷⁾に加え、臍帯血鉛が7-8歳のADHD指標と関連することが報告された⁸⁾。さらに、メチル水銀による胎児期曝露についてもメタ分析⁹⁾によれば、臍帯血総水銀とADH指標（学校における児の問題行動チェックリストによる測定）との関連性が指摘されている¹⁰⁾。しかしながら、我が国にはADHと化学物質曝露との関連性を検証した調査はほとんどない。ADHを含めた児の成長と発達について、化学物質曝露との関連性を検討する疫学的データの集積が求められていると考えられた。

2. 研究開発目的

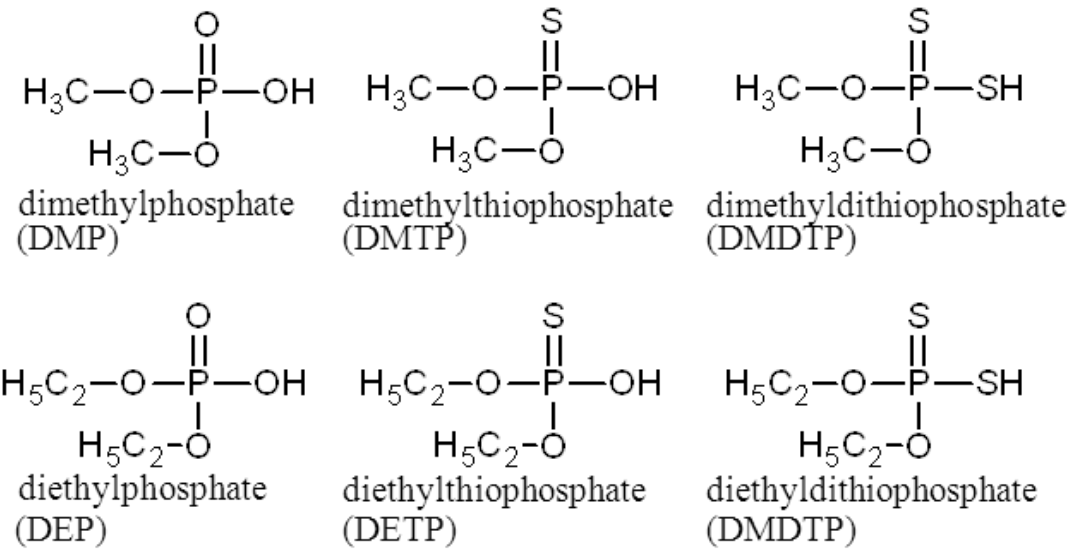
前述の通り、本研究ではメチル水銀や鉛のような重金属に加え、短半減期物質である農薬曝露の影響についても扱う。近年、幾つかの疫学研究で、有機リン系殺虫剤（OP）曝露と発達障害との関係が示唆されている¹¹⁻¹³⁾。胎児期もしくは新生児期のOP曝露と注意欠陥多動性障害^{4,5)}、広汎性発達障害¹⁴⁻¹⁶⁾、精神神経発達遅延¹⁴⁻¹⁷⁾、低い知能指数¹⁸⁻²⁰⁾などの影響を示唆するものが報告されている。このようなOP曝露の神経発達への影響を評価する上で、正確な曝露評価は欠かせない。

一方、多くの疫学研究では単回のスポット尿の採取が行われており、それによりOP曝露の発達への影響を評価している。我々は主に食事によりOPに曝露している²¹⁾。OPの生物学的半減期は12-36時間²²⁾と短く、数時間から数日で体の外に排泄される²³⁾（Barr 2008）。したがって、尿中のOP濃度は変動しやすいことが推察される。実際、幾つかの論文において、幼児の個人間の変動に比べ、個人内の変動の方が大きく、級内相関係数（ICC）が小さいことが示唆されている²⁴⁻²⁷⁾。このように変動が大きいことにより、曝露量の誤分類を起こす可能性が考えられる。

以上より、OP曝露評価を正確に行うことが、OP曝露の神経発達への影響を評価する上で、重要であるが、OPの使用薬剤は日本と海外諸国で異なり、さらに食事の影響が大きいことから、本邦で曝露変動について検討することが必要であると考えられた。

3. 研究開発方法

農薬の曝露影響評価の対象物質として、本研究では前述の通り児の発達に負の影響が示唆されているOPを取り扱う。OPの曝露評価は、農薬の親物質の体内半減期が極めて短いことから、尿中代謝物の分析が行われる。有機リン系農薬とその共通代謝物との関連性を図(3)-1および図(3)-2に示すが、本研究では共通代謝物（ジアルキルリン酸類、DAP）のジメチルリン酸（DMP）、ジエチルリン酸（DEP）、ジメチルチオリン酸（DMTP）、ジエチルチオリン酸（DETP）、ジメチルジチオリン酸（DMDTP）、およびジエチルジチオリン酸（DEDTP）の一斉分析を行った。



図(3)-1 OPの共通代謝物の構造。

DAP									
DMAP					DEAP				
	DMP	DMTP	DMDTP			DEP	DETP	DEDTP	
Pesticide				Pesticide					
Dichlorvos (DDVP)	*			Chlorthoxyphos	*	*			
Dicrotophos	*			Chlorpyrifos	*	*			
Dimethylvinfos	*			Coumaphos	*	*			
Mevinphos	*			Diazinon	*	*			
Naled	*			Ethylparathion	*	*			
Tetrachlorovinphos	*			Isoxathion	*	*			
Trichlorfon	*			Parathion	*	*			
Chlorpyrifos methyl	*	*		Pyridafenthion	*	*			
Fenitrothion	*	*		Sulfotepp	*	*			
Fenthion	*	*		Ethion	*	*	*		
Isazaphos methyl	*	*		Disulfoton	*	*	*		
Mesulfenfos	*	*		Phorate	*	*	*		
Methylparathion	*	*		Phosalone	*	*	*		
Oxydemeton methyl	*	*		Terbufos	*	*	*		
Pirimiphos methyl	*	*							
Temefos	*	*							
Azinphosmethyl	*	*	*						
Dimethoate	*	*	*						
Marathion	*	*	*						
Methidathion	*	*	*						
Phosmet	*	*	*						

図(3)-2 OPの親物質と共通代謝物。

（１）尿中農薬共通代謝物のDAPの測定法の確立

農薬代謝物の化学分析法については、エコチル調査でもすでに尿を用いた分析法の検討が行われており、本研究でも同じ分析法を参考に測定方法の構築を目指した。簡単には、尿から固相抽出を行い、高速液体クロマトグラフタンデム型質量分析計(LC/MS/MS)で代謝物を測定する方法とした。

（２）曝露評価の精度に影響する要因の検討

曝露評価に際して、前向きコホート研究であるエコチル調査参加者の尿検体を測定する前に、1)分析機関の差異による測定値の精度と、2)個人内の尿中濃度の変動の2点検証する必要がある。そこで、この2点の検証を行った。

1) 分析機関間による測定値の差異について

前向きコホート研究において曝露評価をする際には、その時点によって測定機関が異なる可能性が考えられる。しかし、測定機関の違いによって系統誤差を生じている場合、測定時点において仮に曝露濃度が異なっているとしても、実際に曝露濃度が異なるとはいえない。そこで、既に別機種のLC/MS/MSを用いて既存の測定法²⁸⁾でDAPの測定を行っている測定機関Aとの新たに開発した測定法（開発法）で行う測定機関Bで同一検体を測定し、分析機関内の測定値の一致性を検証した。測定対象は検出率の比較的高いDMP, DEP, DMTP, DETPのみとした。測定機関Aと測定機関Bのそれぞれのサンプル作成方法は、尿からの固相抽出を行いLC/MS/MSで測定するという大まかな流れは同一であるが、使用カラム、LC条件が一部異なった。測定機関A, Bともに、国際精度管理のGerman External Quality Assessment Scheme (G-EQUAS)の認証を得ている。

分析数は当初は5名のエコチル調査参加妊娠女性から得た尿各2回分および3歳児の尿13名分を用いて分析を行った。その後、データの精査過程で、9名の妊娠女性から得た尿各2回分を追加し、妊娠女性の尿が14名×2回の28スポット分、3歳児尿13名分と合わせて、のべ41検体の尿を用いて分析機関内の測定値の誤差について検討した。

また、今後の実サンプルの分析用に尿マトリックスを含む検量線サンプル（既知濃度を添加したプール尿）及び精度管理用サンプルを作成し、必要量に分注した後-80℃で保存した。

2) 個人内の尿中DAP濃度の変動について

有機リン系農薬の代謝物の生物学的半減期は短く、尿中濃度の日間変動が大きいと予想される。このため尿を用いた曝露評価を行う場合、「児の尿を何回採取すれば、児の農薬曝露指標の代表値として使えるのか」の検討が必要となる。そこで児より尿を繰り返し収集し、一回採取の場合と繰り返し採取の場合とで尿中代謝物の測定値の比較を行った。分析対象の児の尿は、国立環境研究所で収集された尿試料の提供を受けて分析に供した。その試料は、国立環境研究所が小児を対象に尿を朝夕2回、4日採取し、分析まで凍結保管（-80℃）されたもので、5～6歳の9名の児（男児6名、女児3名分）を用いた。また、尿中クレアチニン濃度は酵素法で測定済みであったため、その値を用いて、補正した。スピアマンの順位相関係数（ r_s ）、級内相関係数（ICC）を算出し、その結果を元に採尿回数を検討した。また、サロゲートカテゴリーアナリシス(図(3)-3)を行い、誤分類の可能性を検討した。

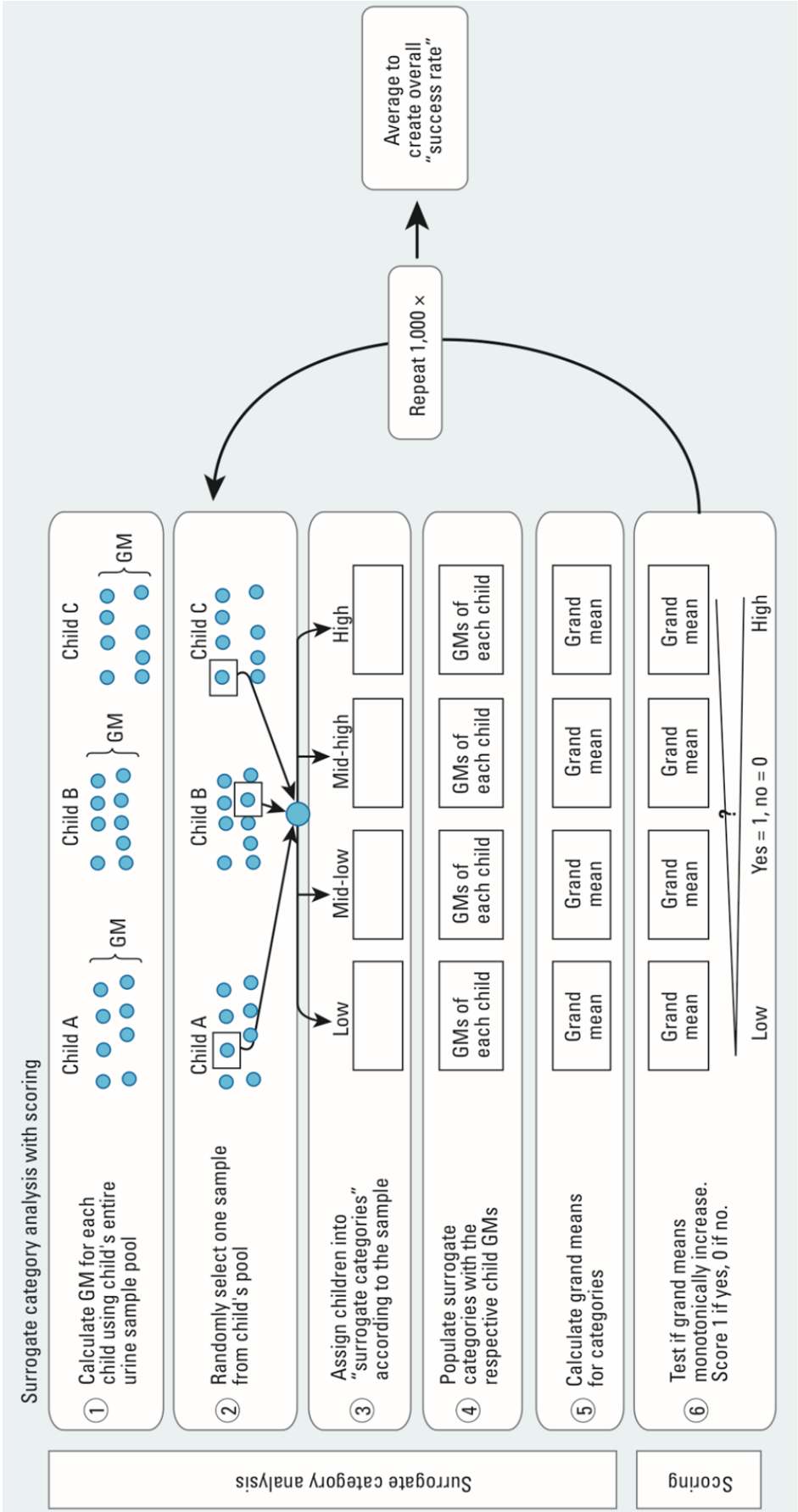


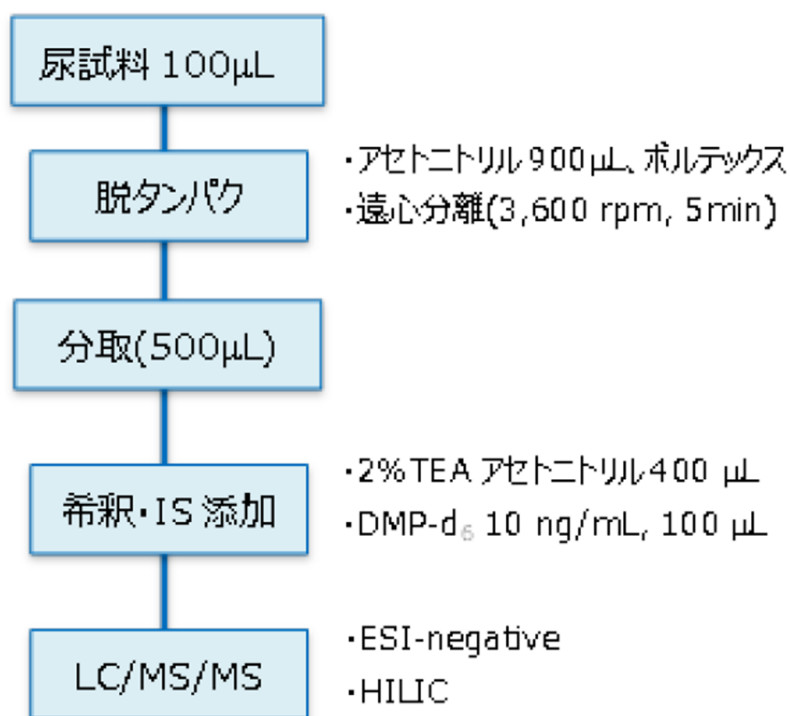
図 (3) -3 サロゲートカテゴリリーアナリシスの方法 (Attfield et al. 2014 より転用)

(3) エコチル調査参加者の尿中DAP濃度の測定

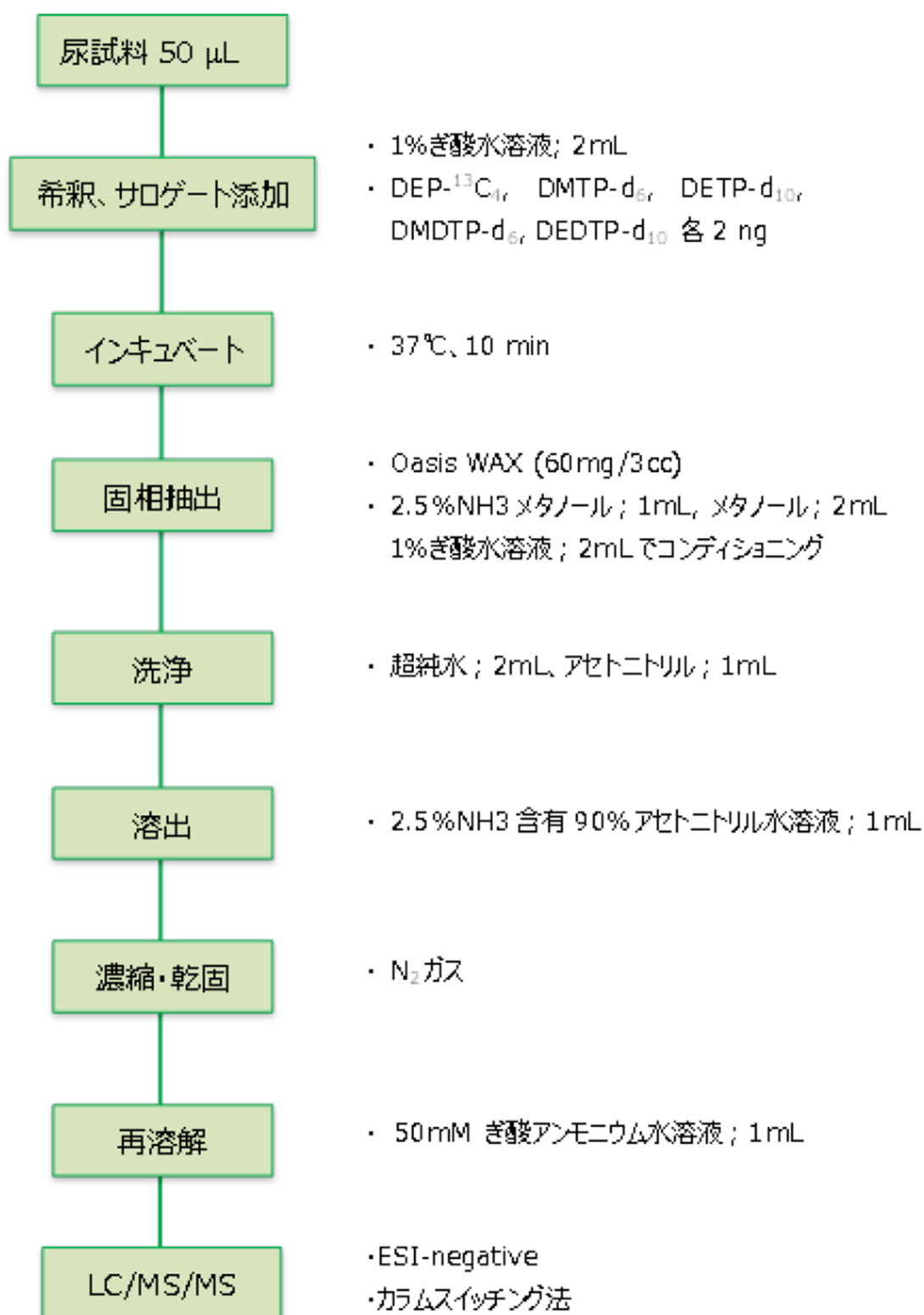
上記の(2)-2)の検討に基づいて体内半減期が短い農薬代謝物の曝露評価法として、児の尿の収集については、連続しない3日間の早朝尿の収集を行うことを条件として実施した。具体的には、サブテーマ1と連携しながら、調査参加者にばく露評価法に関して事情を説明し児の尿の収集を進めた（説明用のパンフレットを参考資料9として準備して進めた）。

期間内に回収できた42ヶ月児の尿116人分を分析に供した。また、胎児期における農薬の曝露評価を行うため、妊娠中期に母親より提供を受け冷凍保管していた尿を用いて農薬代謝物の化学分析を実施した。

なお、この胎児期の有機リン系農薬曝露の影響評価は、コホート内症例対照研究とし、発達指数で上位100名と下位100名を症例と対照として選択し、その際に、児の性別は同数とした。また、曝露指標として母親尿の農薬代謝物、メチル水銀および鉛を含めてデータベース構築を進め、統計解析を行った。それぞれのデータについて精度を検証し、解析に用いた。農薬代謝物については、DMP、DMTPおよびDMDTPの合計をジメチルアルキルリン酸（DMAP）として合計し、DEP、DETPおよびDEDTPをジエチルアルキルリン酸（DEAP）として合計し、さらにその総和をジアルキルリン酸（DAP）とした（図(3)-2）。

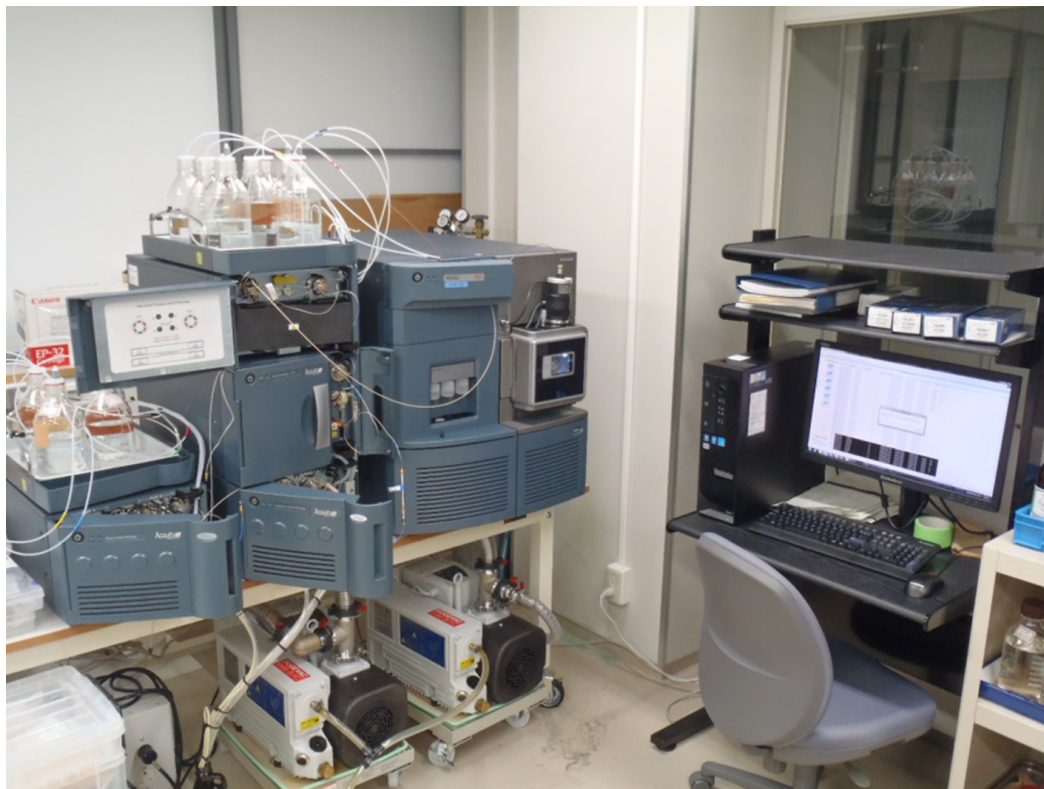


図(3)-4 DMP の前処理方法



図(3)-5 DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP の前処理方法

今回測定に用いたLC/MS/MSは図(3)-6に示す。また、それぞれの物質の測定条件は図(3)-7～図(3)-9、および表(3)-1に示す。



図(3)-6 測定機器

4. 結果及び考察

(1)新しく開発した測定方法（開発法）

一斉分析を行うと、DMPの感度が下がるため、DMPのみ別の前処理方法を行うこととなった。

DMPの前処理方法は図(3)-4の通りである。尿試料100 μL をプラスチックチューブにはかりとり、アセトニトリル900 μL を加え、十分に攪拌・混合する。遠心分離（3,600 rpm 5 min）後、得られた上澄み500 μL を分取した後、これに2%トリエチルアミン含有アセトニトリル400 μL 及びDMP（内標準溶液DMP-d6；10 ng/mL）100 μL を加えたものをDMP測定用試料液とし、LC/MS/MSで測定した。残りのDEP, DMTP, DETP, DMDTP, DEDTPの前処理方法は、図(3)-5の通りである。尿試料50 μL および1%ギ酸水溶液2 mLをマイクロピペットで正確に量り取り、これにサロゲート混合溶液（DEP-13C4, DMTP-d6, DETP-d10, DMDTP-d6, DEDTP-d10；各20 ng/mL）100 μL を加えた。37℃で10 min インキュベートした後、Oasis WAXカートリッジ（予め2.5%アンモニア水含有メタノール1 mL、メタノール2 mL、1%ギ酸水溶液2 mLでコンディショニングしたもの）に試料全量を負荷した。超純水2 mL、アセトニトリル1 mLでカートリッジを洗浄した後、2.5%アンモニア水含有90%アセトニトリル水溶液1 mLで試験管内に溶出した。N₂ガスで濃縮・乾固（40℃）した後、50 mMギ酸アンモニウム水溶液1 mLを加え、超音波照射（5 min）により再溶解した。これをDEP, DMTP, DETP, DMDTP, DEDTP測定用試料液とし、LC/MS/MS（カ

ラムスイッチング法) で測定した

LC 機種 : ACQUITY UPLC *H-Class* (Waters 社製)

MS 機種 : Xevo TQ-S (Waters 社製)

分析カラム : BEH HILIC (2.1×100 mm, 1.8μm, Waters 社製)

リテンションギャップ用カラム : BEH Amide (2.1×100 mm, 1.8μm, Waters 社製)

移動相 : A : 2mM 酢酸アンモニウム含有 70%アセトニトリル水溶液

B : 2mM 酢酸アンモニウム含有 98%アセトニトリル水溶液

グラジエント条件 :

0 → 2.5 min	A : 0.5 → 35	B : 99.5 → 65	linear	gradient
2.5 → 8.0 min	A : B = 35 : 65			
8.0 → 8.1 min	A : 35 → 0.5	B : 65 → 99.5	linear	gradient
8.1 → 15.5 min	A : B = 0.5 : 99.5			

カラム温度 : 40 °C

オートサンプラー内温度 : 4 °C

流速 : 0.25 mL/min

試料注入量 : 10μL

測定モード : ESI-negative SRM

モニターイオン :

DMP 124.9 > 78.9 (定量用) 124.9 > 62.9 (確認用)

DMP-d₆ 130.8 > 78.9

図(3)-7 DMP 測定条件

LC 機種 : ACQUITY UPLC (Waters 社製)

MS 機種 : Xevo TQ-S (Waters 社製)

分析カラム① : Hss T3 (2.1×100 mm, 1.8 μm, Waters 社製)

分析カラム② : Scherzo SM-C18 (2.0×100 mm, 3μm, Imtakt 社製)

移動相(LC pump-A) : A : 2mM ギ酸アンモニウム水溶液

B : 2mM ギ酸アンモニウム含有 80%アセトニトリル水溶液

移動相(LC pump-B) : A : 1mM ギ酸含有 30%アセトニトリル水溶液

B : 10mM ギ酸/ギ酸アンモニウム含有 80%アセトニトリル水溶液

グラジエント条件(LC pump-A) :

0→2.5 min	A : B=98 : 2			
2.5→4.5 min	A : 98→75	B = : 2→25	linear	gradient
4.5→6.5min	A : B=75 : 25			
6.5→6.6min	A : 75→20	B = : 25→80	linear	gradient
6.6→15 min	A : B=20 : 80			
15→15.1min	A : 20→98	B = : 80→2	linear	gradient
15.1→20 min	A : B=98 : 2			

グラジエント条件(LC pump-B) :

0→3.0 min	A : B=100 : 0			
3.0→6.0 min	A : 100→80	B = : 0→20	linear	gradient
6.0→8.0 min	A : 80→60	B = : 20→40	linear	gradient
8.0→10min	A : B=60 : 40			
10.0→11.5min	A : 60→50	B = : 40→50	linear	gradient
11.5→13.0min	A : 50→30	B = : 50→70	linear	gradient
13.0→16min	A : 30→5	B = : 70→95	linear	gradient
16.0→16.1min	A : 5→100	B = : 95→0	linear	gradient
16.1→20.0 min	A : B=100 : 0			

カラム温度:40°C

流速 : 0.2mL/min

試料注入量 : 30 μ L

測定モード : ESI-Negative SRM

モニターイオン :

DEP ; 152.8>78.8 (定量用)、152.8>124.8 (確認用)

DMTP ; 140.9>95.8 (定量用)、140.9>125.9 (確認用)

DETP ; 168.9>94.9 (定量用)、168.9>140.9 (確認用)

DMDTP ; 156.8>141.8 (定量用)、156.8>111.7 (確認用)

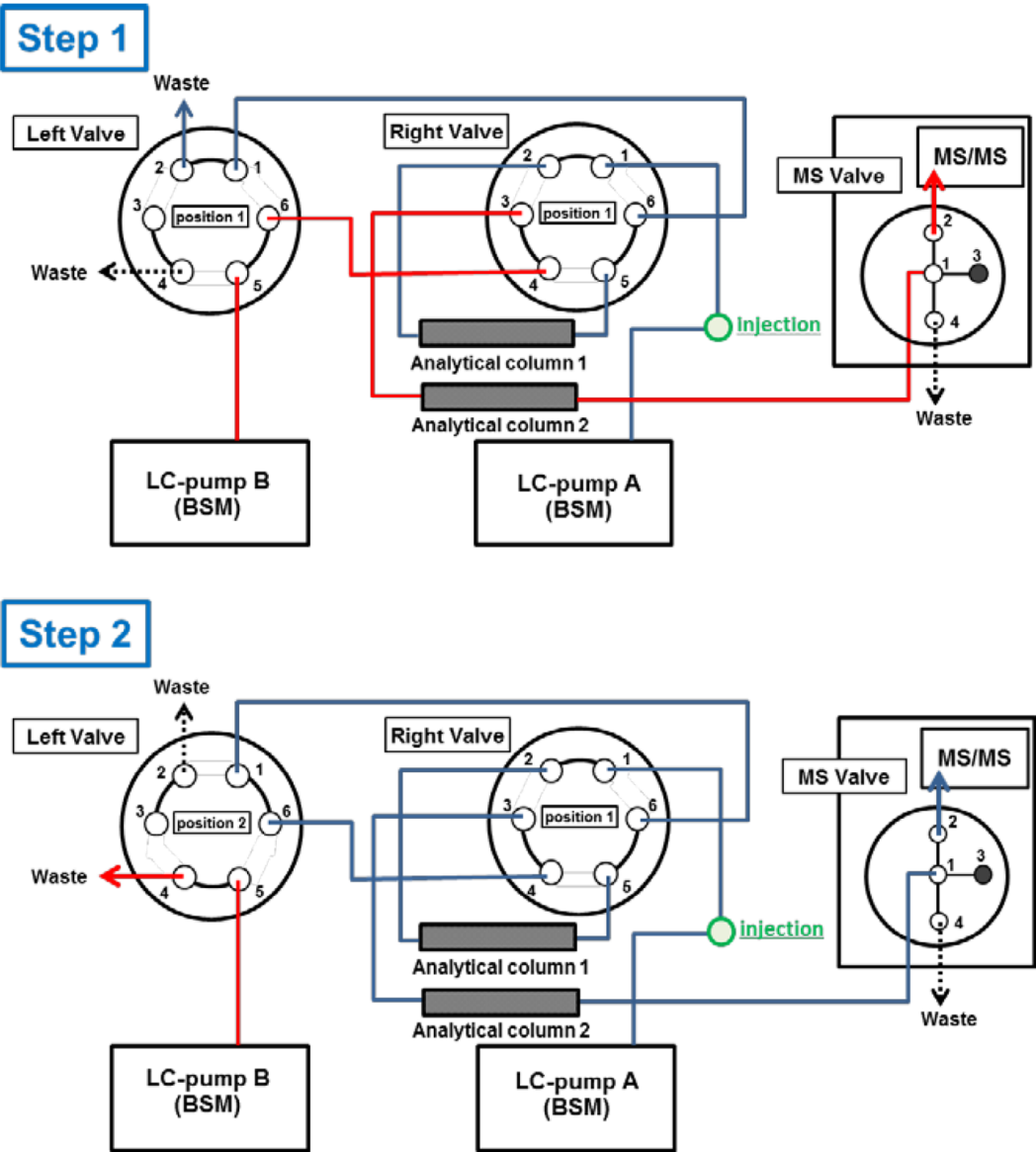
DEDTP ; 184.9>110.8 (定量用)、184.9>156.7 (確認用)

DEP-¹³C₄ ; 156.8>126.8、 DMTP-d₆ ; 146.9>128.8

DETP-d₁₀ ; 178.9>94.8、 DMDTP-d₆ ; 162.8>144.8

DEDTP-d₁₀ ; 194.8>163.0

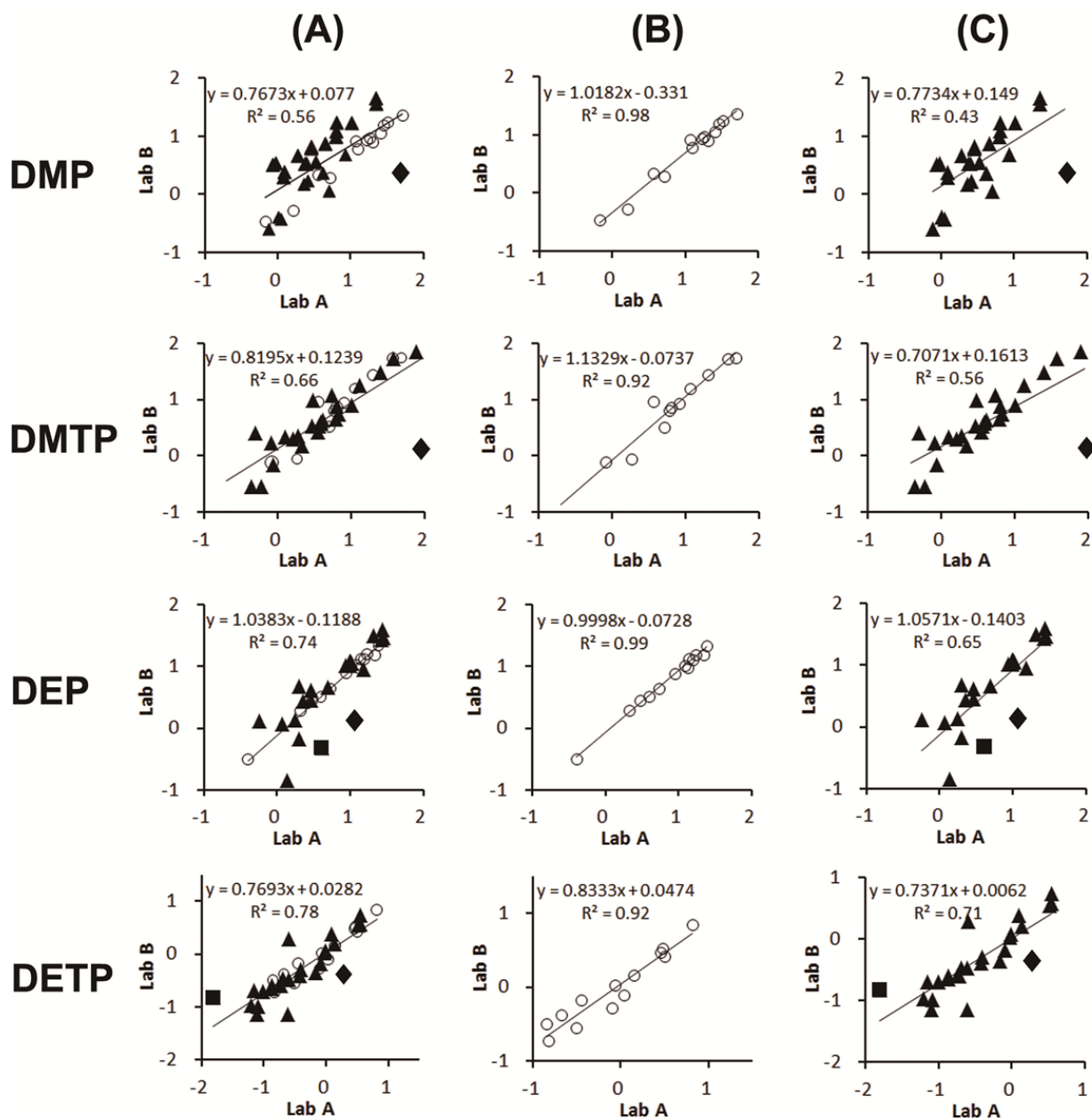
図(3)-8 DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP 測定条件



図(3)-9 カラムスイッチングによる送液流路切り替え

表(3)-1 カラムスイッチング法のパルプ切り替え時間

Time (min)	Valve	Positoin
0	Left	Step 1
1.2	Left	Step 2
3.2	Left	Step 1
5.1	Left	Step 2
6.7	Left	Step 1



図(3)-10 尿中の有機リン系農薬代謝物に関する2つの分析機関 (Lab A, Lab B) による測定結果の比較。

Lab Aは参照法、Lab Bは開発法を用いて測定した。妊娠初期～中期、妊娠中期～後期の2回採尿した14名の妊婦尿と3歳児13人分の、のべ41人のスポット尿を用いて行った。測定値は対数変換した後プロットした。DMPは2検体が、DMTPは4検体が、DEPは6検体が、DETPは2検体がどちらかの測定機関で定量下限以下であったため、除外してある。(A)41人分、(B)3歳児13人分、(C)妊婦14名の28スポット尿分のLab Aの測定結果(X軸)のLab Bの測定結果(Y軸)に対する線形回帰を示す。 R^2 は各回帰直線の決定係数を示す。DMTPの外れ値◆は、他のDAPsであるDMP, DEP, DETPも外れていた。また、別の外れ値■はDETPとDEPで共通して外れており、DMP, DMTPは検出下限値以下であった。

(2) 曝露評価の精度に影響する要因の検討

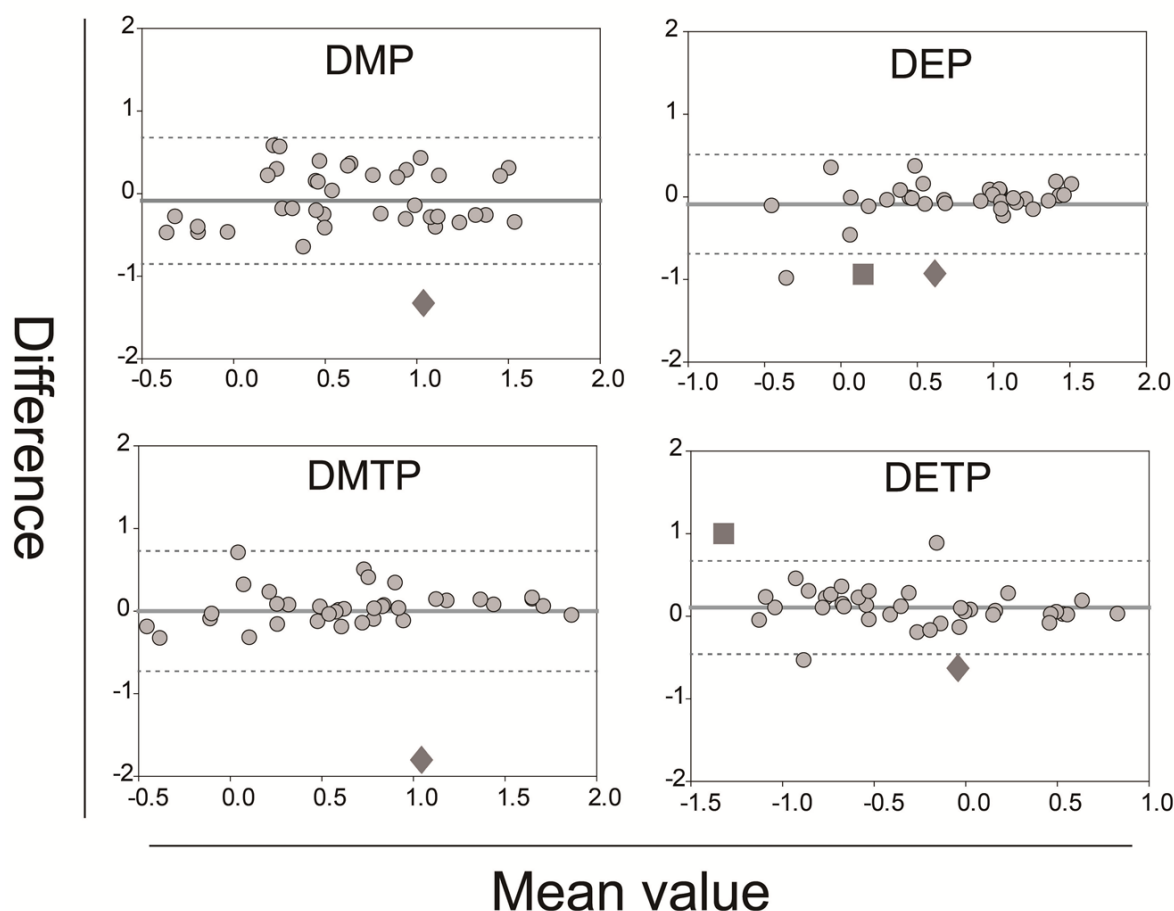
1) 分析機関間（参照法と開発法による差も含む）による測定値の差異について

尿中の有機リン系農薬代謝物を用いた曝露評価に際して、分析精度の確認を意図して、異なる2つの施設(Lab AとLab B)で同一検体を測定し比較した。両測定結果の間には高い相関が確認され(定量下限値以下をLOD/ $\sqrt{2}$ の代入した場合とその検体を除外した場合、それぞれ $r_s=0.77$ または 0.76 (DMP)、 $r_s=0.84$ または 0.80 (DMTP)、 $r_s=0.89$ または 0.90 (DEP)、 $r_s=0.93$ または 0.92 (DETP) (全て $p<0.01$))、良好な結果であることが示された。それぞれの値を対数変換後線形回帰分析を行った結果、決定係数が最も小さかったのは、妊婦尿検体のDMPで $R^2=0.43$ 、子ども尿検体のDEPで $R^2=0.99$ であった(図(3)-10)。どの物質においても子ども尿は非常に良好な直線回帰が見られ、DETP以外は傾きもほぼ1であった(図(3)-10(B))のに対して、妊婦尿はDEP以外傾きも1より小さく、決定係数も小さかった(図(3)-10(C))。特に、DMTPにおいて顕著な外れ値◆が観察され、この検体の結果はいずれの物質においても外れる傾向にあった。また、DETPにおける外れ値■はDEPでも外れる傾向にあり、DMP、DMTPは定量下限以下であったため、比較できなかった。特に、DETPの外れ値■以外はいずれもLab Aに比べてLab Bの値の方が低かった。したがって、外れ値の原因として、①開発法の前処理過程でのDAPsのロス、②妊娠期に変化した尿中のマトリックス成分による妨害が考えられた。①について、参照法では遠心操作の前に沈殿物の加温操作があるが、開発法では加温操作がないため、開発法では沈殿物と共に遠心操作でDAPsが除去されている可能性を考えた。しかし、この部分の操作を参照法と同様にしても結果は変わらなかった(data not shown)ことから、①の可能性は低いと考えた。②について、妊娠に伴う生理的变化で、尿中の成分が変わっており、それが作用した可能性を考えた。しかし、いずれの検体も著明な沈殿物の増加は観察されなかった。また外れ値◆は13週齢、外れ値■は25週齢時の尿であること、どちらも別時点の検体は外れ値にはならなかったことから、妊娠週数の変化、個人特有のマトリックスというのも考えにくい。妊娠期と非妊娠期で尿中に検出される蛋白数は妊娠期の方が少ないことも報告されており²⁹⁾、尿中マトリックスが妨害していると推測されるが、妊娠期特有のものかは今後さらなる検討が必要である。

次に、lab Aで行った参照法とlab Bで行った開発法の測定値を対数変換後、Bland-Altman解析を行った結果を図(3)-11に示す。Bland-Altmanプロットは横軸に参照法と開発法の測定値の平均、縦軸に参照法と開発法の測定値の差分をプロットし、加算誤差や比例誤差などの系統誤差の有無を検討する方法である。

DEHPは僅かにプラスのバイアスが観察されたが(95% CI, 0.01~0.20)が観察されたが、それ以外のDAPsのバイアスの95% CIはそれぞれDMPが-0.21~0.04、DMTPが-0.12~0.12、DEPが-0.19~0.02であった。DETPの加算誤差は外れ値■を仮に除くと、バイアスが無くなるため、この外れ値が効いていると考えられ、偶発的な外れ値以外には系統誤差は見られないと考えられた。DMPとDMTPはいずれも1つの外れ値以外は全て許容範囲内に入っていた。DEPとDETPは外れ値◆と■以外にも僅かに許容範囲を外れるものがあつたが、いずれの物質も全体的にlab Aとlab Bのバラツキが小さく、その結果許容範囲が非常に狭くなったことに起因すると考えられた。

以上より、G-EQUASの認証を得ている2つの分析機関の測定値は概ね高い相関がみられ、比較可能なデータであると結論付けた。



図(3)-11 参照法(lab A)と開発法(lab B)間の Bland-Altman プロット

測定値を対数変換後プロットした。41検体のうち、DMPは2、DMTPは4、DEPは6、DETPは2検体が定量下限値以下であったため、除外した。外れ値♦と■は図(3)-10と同じ検体を示している。実線はバイアスの平均、点線はバイアス $\pm 1.96 \times$ 標準偏差（許容範囲）を示す。

2) 個人内の尿中DAP濃度の変動について

一般に農薬の曝露経路は食事が主であると考えられている²¹⁾。また、大半のOP殺虫剤は生物学的半減期がたったの12-36時間であり²²⁾、数時間から数日の間に体の外に排泄される²³⁾。以上から、日間変動が大きいことが予想された。9名の5歳～6歳の児の尿8回分を元にICCを算出した（表(3)-2）。今回は検体数が少ないため、早朝尿と午後のスポット尿に分けて解析は行わなかった。また、DEDTPは全ての検体で定量下限値以下であったため、DEDTPの単独での解析はできなかったが、DAPやDEAPの算出に用いた。Landis & Koch agreement (1977)のICCの定義³⁰⁾では、0.8以上を‘almost perfect’、0.60～0.80を‘substantial’、0.40～0.60を‘moderate’、0.4未満を‘fair’と定義している。したがって、今回のOP代謝物の結果は概ね‘substantial’であった。クレアチニン補正による改善はほとんど見られなかった。実際、尿中クレアチニンは性別、年齢、筋肉量、体格などの影響を受けるため³¹⁾、幼児におけるクレアチニン補正の意義については、意見が分かれている。

表(3)-2 各 OP 代謝物測定回数と ICC との関係

	Detection rate (%)	ICC							
		0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2
DMP	100	6	3	2	1				
DMP/Cr		6	3	2	1				
DMTP	61.6	10	4	3	2	1			
DMTP/Cr		8	4	2	1				
DMDTP	34.2	22	10	6	4	3	2	1	
DMDTP/Cr		32	14	8	5	4	2	2	1
DEP	100	9	4	2	2	1			
DEP/Cr		9	4	2	1				
DETP	68.5	14	6	4	2	2	1		
DETP/Cr		17	8	4	3	2	1		
Σ DMAPs		9	4	2	1				
Σ DMAPs/Cr		7	3	2	1				
Σ DEAPs		9	4	2	2	1			
Σ DEAPs/Cr		9	4	2	1				
Σ DAPs		8	3	2	1				
Σ DAPs/Cr		7	3	2	1				

Cr: クレアチニン、 Σ DMAPはDMP, DMTP, DMDTPの総和、 Σ DEAPはDEP, DETP, DEDTPの総和、
 Σ DAPは6物質全ての総和を示す。

DAPのICCに関しては、幾つか報告がある。妊娠週数18週未満、18-25週、25週以降の妊娠中3回採尿した際の Σ DMAP、 Σ DEAP、 Σ DAPのICCは0.28、0.24、0.30であった³²⁾と報告されている。また、DETPとDMTPしか報告されていないが、妊婦に置いて尿比重補正の有無にかかわらずDETPとDMTPのICCが大体0.2 (95% CIは約0.05-0.47)との報告がある³³⁾。また、3～6歳の幼児に関しては、スポット尿の場合クレアチニン補正した Σ DMAP、 Σ DEAP、 Σ DAPのICCがそれぞれ0.32、0.37、0.11であったと報告されている²⁵⁾。この論文においては早朝尿の方が若干高値であった。

これらの報告と比べると今回の我々の結果はICCが高いが、幾つか結果の解釈に注意が必要である。1つ目は、検出率が低い物質は値の代入が影響をしている可能性があること、2つ目として、測定値は対数変換後ICCを算出しているが、正規分布に必ずしもなっていないこと、3つ目として、今回提供を受けた児の尿は全て5日連続採尿であったこと、4つ目としてすべての検体が11月から採尿開始であった点である。1つ目の値の代入に関しては、今回化学物質の定量下限値の代入法とし

てよく用いられる $LOD/\sqrt{2}$ を行って解析したが、最尤推定法で行っている論文もあり、他の代入法を試す必要があるかもしれない。2つ目として、他の論文において、対数変換をしたと記載してある場合においても対数変換後正規分布に従っているか記載がないため、この点についてはよくわからない。しかし、ICCは正規分布に従っていることを条件としているため、結果の解釈に注意が必要であると考ええる。3つ目と4つ目の点であるが、これら2つの要因が他の報告に比べてICCを高くした可能性が考えられる。前述の通り、OPは数時間から数日のうちに排泄されるため、連続採尿の場合は、キャリーオーバーが考えられる。また、ICCは秋が最も高く、春、夏の順番であるとの報告がある²⁴⁾ため、この2点がICCに影響している可能性が考えられる。

そこで、分布によらない方法として、サロゲートカテゴリーアナリシスを行った結果が表(3)-3の通りである。単回の測定結果による4分位の分類で全体の測定結果に基づく分類と同じ結果になった成功率を示している。単回採尿の測定結果では、概ね半分以上が誤分類を引き起こすことが明らかとなった。特に、 Σ DMAPと Σ DEAPのクレアチニン補正值は極めて低くなった。

表(3)-3 サロゲートカテゴリーアナリシスの結果

Metabolites	1 sample success rate (%)	2 sample success rate (%)	3 sample success rate (%)
DMP	49.9	69.8	77.2
DMP/Cr	56.1	78.2	87.6
DEP	51.7	62.3	70.5
DEP/Cr	45.6	69.8	82.9
Σ DMAPs	40.1	59.5	70.1
Σ DMAPs/Cr	11.5	46.7	67.9
Σ DEAPs	49.5	60.9	69.8
Σ DEAPs/Cr	9.6	31.6	40.1
Σ DAPs	47.2	65.6	75.7
Σ DAPs/Cr	52.5	75.3	83.8

Cr: クレアチニン、 Σ DMAPはDMP, DMTP, DMDTPの総和、 Σ DEAPはDEP, DETP, DEDTPの総和、

Σ DAPは6物質全ての総和を示す。

採尿ならびに測定回数を増やすことで誤分類の頻度は抑えられ、3回の採尿で概ね7割以上成功することから、3回の採尿が望ましいと考えられた。DAPでのサロゲートカテゴリーアナリシスの報告はないが、OPの特異代謝物である3,5,6-trichloro-w-pyridinol and malathion dicarboxylic acidにおいては、4回の採尿で成功率が55-66%であったと報告されている²⁴⁾。 Σ DAPに関しては、子どもの尿中 Σ DAP濃度の週の平均上位20%と40%の感度、特異度の報告がある²⁵⁾。上位20%の感度は、単回で46%、2回で60%であり、3回になると顕著な改善は見られなかったとしている。また、上位40%に関しては、20%に比べて感度が高く、単回が63%、2回が76%であったとしている。上位20%、40%ともに特異度は75%以上で概ね高い結果であった。

以上のことから、OP曝露量の尿中DAPによる評価は少なくとも複数回の採尿、可能な限り3回採尿が望ましいことが示唆された。

(3) エコチル調査参加者の尿中DAP濃度の測定

200名の妊娠中期の母親尿乳農薬代謝物と関連要因を表(3)-4に示す。DMAP、DEAP、DAP濃度共に採尿季節による違いは見られなかったが、いずれも秋で有機リン系殺虫剤代謝物濃度が高く、ついで冬が高い傾向が見られた。有機リン系殺虫剤は虫よけスプレー等の一般的な家庭用殺虫剤ではなく、農業使用が主であるため、夏が高値にならなかったのは、こうした影響が考えられる。本人の喫煙習慣について、統計的有意差は見られなかったが、喫煙者で代謝物濃度が低い傾向が観察された。同様に受動喫煙がある人の代謝物濃度はDEAPとDAP濃度が有意に低かった。母親の学歴や世帯収入については代謝物濃度との間に関連は見られなかった。

表(3)-4 妊娠中期の母親尿中農薬代謝物と関連要因

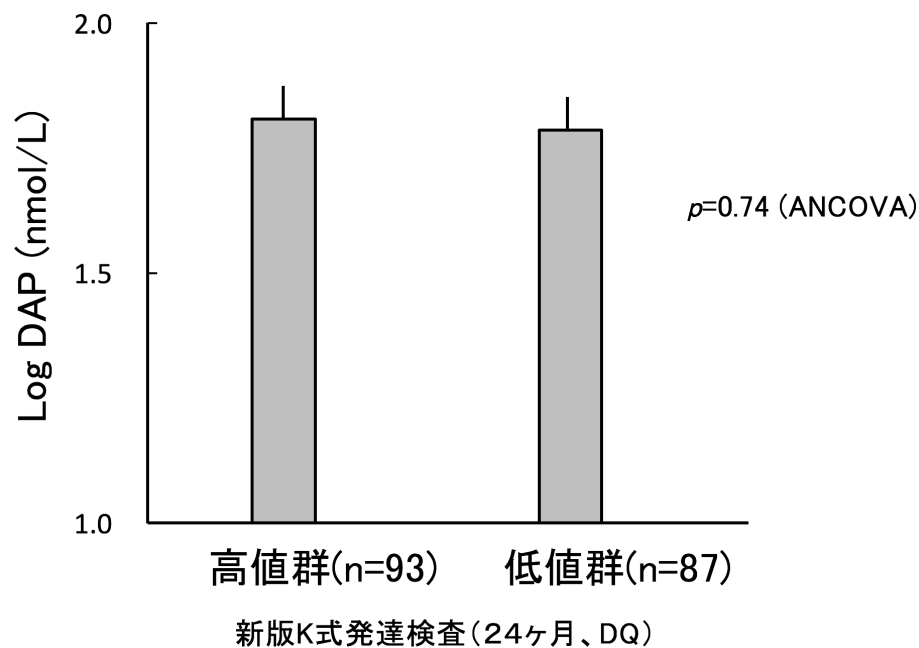
		nmol/L, 中央値(95% CI)					
	n	DMAP		DEAP		DAP	
採尿の季節							
春	51	41.8 (5.1-989.0)	0.12	13.0 (3.6-126.3)	0.24	54.3 (8.8-1043.7)	0.11
夏	69	32.3 (5.7-474.3)		13.7 (3.6-109.1)		50.0 (9.6-494.5)	
秋	49	78.4 (6.4-632.6)		16.6 (3.8-101.2)		105.1 (11.1-668.5)	
冬	29	63.4 (5.1-3223)		15.0 (3.8-103.5)		76.4 (11.3-3310.1)	
喫煙習慣							
喫煙なし	89	57.4 (5.3-2550.2)	0.10	17.2 (3.6-120.0)	0.081	74.1 (10.3-2623.2)	0.063
妊娠前に禁煙	50	43.8 (5.1-413.8)		14.9 (3.6-97.0)		60.0 (9.38-462.1)	
妊娠で禁煙	47	32.4 (5.1-1112.4)		11.7 (3.6-120.6)		43.0 (9.3-1135.0)	
喫煙	14	26.1 (5.1-180.9)		12.3 (3.6-92.1)		39.9 (9.0-205.9)	
受動喫煙							
あり	140	40.0 (5.1-602.0)	0.12	130. (3.6-96.4)	0.0013	57.4 (9.5-649.1)	0.051
なし	60	61.6 (5.1-2970.8)		18.7 (3.6-141.8)		86.8 (10.4-3073.0)	
母学歴							
<12年	106	43.6 (5.1-555.2)	0.71	14.9 (3.8-103.6)	0.31	65.0 (9.9-629.6)	0.92
13年以上	94	43.0 (5.1-2214.0)		13.8 (3.6-110.8)		59.1 (9.3-2279.8)	
家庭総収入							
<200万円	12	48.0 (12.0-131.5)	0.38	16.8 (9.1-103.9)	0.38	65.4 (21.1-235.4)	0.25
<400万円	76	59.1 (5.1-1562.4)		16.4 (3.8-105.7)		75.1 (9.0-1591.4)	
<600万円	49	35.5 (5.1-511.4)		13.0 (3.6-131.6)		55.6 (9.0-581.0)	
<800万円	20	51.6 (5.1-3222.6)		12.6 (3.6-92.1)		84.8 (16.6-3310.1)	
それ以上	24	40.3 (5.1-259.0)		15.4 (3.6-124.8)		56.1 (11.3-304.4)	

妊娠期のDMAP、DEAPおよびDAPを対数変換した値と妊娠帰結ならびに児の生後の発達指標の関連性を表(3)-5に示す。統計的有意差はいずれも観察されなかったが、妊娠期間中の体重増加とDMAPおよびDAP、在胎期間とDAMAPの間に弱いながら負の関連性が観察された。妊娠期の尿中農薬代謝物濃度と児の発達検査結果との間には関連は見られなかった。また、24ヶ月時点の新版K式発達検査スコアの高値群と低値群の2群に分けて解析した場合も、尿中農薬代謝物濃度に差は見られなかった。

た（図(3)-12）。

表(3)-5 妊娠中期の母親尿中農薬代謝物と妊娠帰結および児の生後の発達検査結果

	n	Pearson's r					
		log-DMAP		log-DEAP		log-DAP	
		r	p	r	p	r	p
母妊娠前BMI	200	0.11	0.11	-0.033	0.65	0.089	0.21
妊娠期間中体重増	199	-0.13	0.063	-0.065	0.36	-0.12	0.085
在胎期間	200	-0.12	0.092	-0.060	0.40	-0.10	0.16
出生体重	200	-0.054	0.45	0.021	0.77	0.044	0.54
身長	200	-0.017	0.94	0.024	0.74	0.0045	0.95
生後7ヶ月新版K式発達検査							
認知・適応	120	0.082	0.38	0.032	0.73	0.087	0.35
姿勢・運動	120	-0.021	0.82	-0.071	0.44	-0.030	0.75
言語・社会	120	0.01	0.91	-0.020	0.83	0.013	0.89
全領域	120	0.045	0.63	-0.015	0.87	0.045	0.62
生後24ヶ月 新版K式発達検査							
認知・適応	197	0.070	0.33	0.0039	0.96	0.066	0.35
姿勢・運動	197	0.10	0.17	-0.020	0.78	0.085	0.23
言語・社会	197	0.050	0.48	0.010	0.88	0.044	0.53
全領域	197	0.073	0.31	0.011	0.88	0.065	0.37
生後42ヶ月 K-ABC II (知能検査)							
認知尺度	97	0.063	0.54	-0.039	0.70	0.057	0.58
習得尺度	97	0.10	0.30	0.044	0.67	0.10	0.31



図(3)-12 24ヶ月時点の新版K式発達検査結果と胎児期の尿中DAP濃度

今回サブテーマ1、2で行った行動評価の結果と胎児期または42か月時点の農薬代謝物濃度との関連をそれぞれ表(3)-6に示す。幼児のOP代謝物濃度に関しては、前述の通り、クレアチニン補正の意義について異論が存在するため、クレアチニン補正は行っていないデータである。誤分類を防ぐため、1回目の採尿結果が高かった児に関しては、2回目、3回目を全て測定して幾何平均を求めて解析した。また、今までのところ3回採尿の全検体は測定できなかったが、一部ランダムにピックアップし、複数回採尿の結果を元に同様に幾何平均を求めて解析に用いた。

表(3)-6 妊娠中期の母親尿中農薬代謝物と行動評価結果の相関

Pearson's r							
n		母親尿(妊娠中期)					
		log-DMAP		log-DEAP		log-DAP	
		r	p	r	p	r	p
保育所・幼稚園でのADH行動評価							
BCL (ADH傾向)	34	0.08	0.64	-0.16	0.35	0.03	0.87
C-TRF (ADH疾患)	57	-0.05	0.74	-0.19	0.16	-0.06	0.66
C-TRF (ADH症状)	57	-0.07	0.63	-0.21	0.12	-0.09	0.48
母親による児のADH行動評価							
母によるBCL	65	-0.12	0.36	-0.11	0.40	-0.13	0.29
母自身ADHスコア	60	-0.17	0.20	-0.21	0.10	-0.18	0.16

n		児の尿(3歳半)					
		log-DMAP		log-DEAP		log-DAP	
		r	p	r	p	r	p
知能検査							
認知尺度	107	0.16	0.11	0.02	0.81	0.12	0.20
習得尺度	107	0.08	0.43	0.06	0.56	0.05	0.62
保育所・幼稚園でのADH行動評価							
BCL (ADH傾向)	87	0.00	0.99	-0.21	0.048	-0.04	0.68
C-TRF (ADH疾患)	87	0.01	0.94	-0.16	0.12	-0.01	0.94
C-TRF (ADH症状)	87	-0.01	0.92	-0.12	0.25	-0.02	0.77
母親による児のADH行動評価							
母によるBCL	55	0.00	0.99	0.13	0.33	0.01	0.96

児の採尿の応諾率が高くなかったため、n数がそれほど多くはないが、児の尿中DEAP濃度と保育所・幼稚園でのADH行動評価のうち、BCLの結果ならびにC-TRFのADH傾向との間に負の相関が観察された。このADH行動評価の点数は高い程ADH傾向があるため、今回の結果は、農薬の代謝物濃度が低いほど、ADH傾向にあることを示している。これは、農薬の摂取源となる野菜や果物等の食品の摂取頻度が異なる可能性等別の要因が寄与している可能性がある。先行研究において、尿中DAP濃度が高い母親の方が社会経済地位が高く、新鮮な果物や野菜の摂取が多かったという報告があり³⁴⁾、今回の結果もこれを反映していると考えられる。仮にクレアチニン補正を行ったlog-DEAPとBCLの結果ならびにC-TRFのADH傾向との間の相関は、それぞれ-0.42 (p=0.001)、-0.20 (p=0.062)であり、同様の傾向を示した。一方、母親尿中のOP濃度(胎児期OP曝露)と児の行動評価の間にはこのような関係性は見られなかった。以上のことから、OP曝露による児の行動に関して、負の関係性(悪影響)は観察されなかった。

5. 本研究により得られた成果

(1) 科学的意義

本邦における幼児のOP曝露量を明らかにした論文は限られている。本研究では、幼児のOP曝露量、さらに母親の妊娠期のOP曝露量（胎児期OP曝露）を明らかにしただけではなく、それらの曝露量と児の発達との影響を検討した。母親の妊娠期の尿に関しては、単回測定であるものの、生後7か月、24か月の発達検査結果との連結が100人を超える人数で可能となり、前向きコホート研究の利点を生かした解析が可能となる。また、42か月齢の発達検査時点でのOP曝露量に関しては、採尿参加児が少なかったものの、3回採尿に協力していただいたことで、OP曝露量の誤分類の少ないデータとなった。OP曝露と児の発達の間には負の関係は見られなかったが、今後、参加児のn数を増やしたり、予算の都合上測定できなかった検体のOP曝露量を測定したりすることで、OP曝露と児の発達との関係についてより強固なデータを提供できると考えられる。

本研究では、食事が主の曝露源と考えられる短半減期のOP代謝物の尿中濃度の変動と、それに伴う誤分類の可能性について国内で初めて明らかにした。近年諸外国ではこのような報告がされ始めているが、食事が異なるため、海外のデータをそのまま用いることは難しいと考えられる。したがって、国内の一般の幼児を対象としたこのような研究は非常に重要であると考えられる。また、エコチル調査のように大規模な前向きコホート研究においては、1つの時点において複数の分析機関が測定をする可能性と、時点の経過に伴い別の分析機関が測定を担当する可能性と両方が考えられる。いずれにしても、複数の分析機関が同じ物質の測定を担当する際に、どのような点に気を付けるべきか明らかになった。本研究の結果を元に、OP代謝物に関しては、国際認証を取得済みの機関での測定結果は比較可能であること、検量線用のプール尿と精度管理用の検体を作成し、これを配布することで、系統誤差を少しでも小さくすることが必要であることを結論付けた。

さらに、今後OP曝露以外で食事の影響を受けやすい短半減期の化学物質の影響を明らかにする際にも、このように3回採尿した検体が存在し、また影響指標である発達検査の結果が存在することは、誤分類の可能性を下げ、エビデンスレベルの高い研究をする上で、大きなアドバンテージとなる。

(2) 環境政策への貢献

<行政が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない。

<行政が活用することが見込まれる成果>

本研究では母親妊娠中期及び子どもの検査時（42ヶ月）におけるOP曝露と健康影響の関連性を検証した。母親の妊娠中の曝露について、出生体重や在胎期間、子どもの認知行動面の発達に対する負の影響は観察されなかった。子どもの検査時のOP曝露についても、知能検査や注意欠如・多動傾向への負の影響は観察されなかった。以上の結果から、OP曝露による健康リスクを示唆する結果は得られなかった。

エコチル調査において、OPのような短半減期物質の曝露評価が今後本格的に始まると考えられる。中心仮説の検証の際には、正しい曝露評価を行うことが必須である。その際に、本研究で算

出したICCの結果や誤分類の頻度については、測定対象者数をいくつにするかを決定する上で、参考になる。また、42か月齢児の3回採尿のOP曝露量はまだ全ての検体の測定ができていないが、n数が少ないけれども信頼できる曝露評価結果と発達指標との関係性を精査することで、より多くのエコチル参加者で検討が必要か明らかになる。

6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

7. 研究成果の発表状況

(1) 誌上発表

<論文（査読あり）>

- 1) Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Miyazawa T, Mizuno S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Nakai K, Yagegashi N, Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Determinants of polyunsaturated fatty acid concentrations in erythrocytes of pregnant Japanese women from a birth cohort study: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. Environ Health Preventive Med, 22, 22 (2017)

<査読付論文に準ずる成果発表>

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表（査読なし）>

特に記載すべき事項はない。

(2) 口頭発表（学会等）

- 22) 伊藤由起, 上山純, 中山祥嗣, 磯部友彦, 佐藤博貴, 仲井邦彦, 上島通浩. 尿中有機リン系殺虫剤代謝物測定の実施間、個人間変動についての検討. 第43回産業中毒・生物学的モニタリング研究会（2015年10月2～3日、南知多町）
- 23) 仲井邦彦, 龍田希, 鈴木朋恵, 津野香奈美, 吉益光一, 伊藤由起, 上島通浩, 川端輝江, 木村ふみ子, 柳沼梢. エコチル調査の追加調査を活用した出生コホート調査の実施: 調査プロトコル. 第86回日本衛生学会学術総会（2016年5月11日～13日、旭川市）
- 24) 伊藤由起, 上山純, 中山祥嗣, 磯部友彦, 佐藤博貴, 大矢奈穂子, 仲井邦彦, 上島通浩. 尿中有機リン系殺虫剤代謝物測定の実施間、個人間変動と施設間差についての検討. 第86回日本衛生学会学術総会（2016年5月11日～13日、旭川市）
- 25) 津野香奈美, 吉益光一, 龍田希, 伊藤由起, 上島通浩, 仲井邦彦. 子どものADHD行動を評価する「行動特徴のチェックリスト」の評価者間精度と妥当性検証. 第86回日本衛生学会学術総会（2016年5月11日～13日、旭川市）
- 26) Nakai K, Saito S, Kawabata T, Tatsuta N, Kimura F, Nakagawa K, Miyazawa T, Mizuno

S, Nishigori H, Arima T, Kagawa Y, Yoshimasu K, Tsuno K, Ito Y, Kamijima M, Yaegashi N. Miyagi Study Group of Japan Environment & Children's Study. Polyunsaturated fatty acids in erythrocytes of pregnant women: study protocol and baseline findings of an adjunct study of the Japan Environment and Children's Study. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity. (2016年11月13日～16日、小倉市)

(3) 知的財産権

特に記載すべき事項はない。

(4) 「国民との科学・技術対話」の実施

- 1) 「化学物質の安全と安心―農薬を例として」環境と健康に関する講演会～子どもたちのADHDや農薬について～2016/01/23（気仙沼、松岩公民館）
- 2) 「化学物質の安全と安心―農薬を例として」環境と健康に関する講演会～子どもたちのADHDや農薬について～2016/01/24（石巻、遊楽館）

(5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

(6) その他

農薬に関する小冊子をサブテーマ 1 と協力し作成し、エコチル調査参加者および一般市民への情報提供として活用した（参考資料 9）。

8. 引用文献

- 1) Polanska K, Jurewicz J, Hanke W. Review of current evidence on the impact of pesticides, polychlorinated biphenyls and selected metals on attention deficit/hyperactivity disorder in children. *Int J Occup Med Environ Health*, 26, 16-38 (2013)
- 2) Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*, 91, 549-599 (2017)
- 3) Rauh VA, Margolis AE. Research Review: Environmental exposures, neurodevelopment, and child mental health-new paradigms for the study of brain and behavioral effects. *J Child Psychol Psychiatry*, 57, 775-793 (2016).
- 4) Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, Weisskopf MG. Attention - deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics*, 125, e1270-1277 (2010)
- 5) Marks AR, Harley K, Bradman A, Kogut K, Barr DB, Johnson C, Calderon N, Eskenazi B. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environ Health Perspect*, 118, 1768-1774 (2010)
- 6) Andersen HR, Debes F, Wohlfahrt VC, Murata K, Grandjean P. Occupational pesticide

- exposure in early pregnancy associated with sex-specific neurobehavioral deficits in the children at school age. *Neurotoxicol Teratol*, 47,1-9 (2015)
- 7) Nigg JT, Nikolas M, Mark KG, Cavanagh K, Friderici K. Confirmation and extension of association of blood lead with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and ADHD symptom domains at population-typical exposure levels. *J Child Psychol Psychiatry*, 51, 58-65 (2010)
 - 8) Sioen I, Den HE, Nelen V, Van ME, Croes K, Van LN, Nawrot TS, Schoeters G. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8years. *Environ Int*, 59, 225-231 (2013)
 - 9) Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, Nakai K. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in the childhood. *Neurotoxicology*, 44, 121-131 (2014)
 - 10) Boucher O, Jacobson SW, Plusquellec P, Dewailly E, Ayotte P, Forget-Dubois N, Jacobson JL, Muckle G. Prenatal methylmercury, postnatal lead exposure, and evidence of attention deficit/hyperactivity disorder among Inuit children in Arctic Quebec. *Environ Health Perspect*, 120, 1456-1461 (2012)
 - 11) Burns CJ, McIntosh LJ, Mink PJ, Jurek AM, Li AA. Pesticide exposure and neurodevelopmental outcomes: review of the epidemiologic and animal studies. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*, 16, 127-283 (2013)
 - 12) Gonzalez AB, Lacasana M, Aguilar-Garduno C, Rodriguez-Barranco M, Ballester F, Rebagliato M, Hernandez AF. A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicol Lett*, 230, 104-121 (2014)
 - 13) Munoz-Quezada MT, Lucero BA, Barr DB, Steenland K, Levy K, Ryan PB, Iglesias V, Alvarado S, Concha C, Rojas E, Vega C. Neurodevelopmental effects in children associated with exposure to organophosphate pesticides: a systematic review. *Neurotoxicology*, 39, 158-168 (2013)
 - 14) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, Harley K, Barr DB, Johnson C, Morga N, Jewell NP. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect*, 115, 792-798 (2007)
 - 15) Jurewicz J, Hanke W. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*, 21, 121-132 (2008)
 - 16) Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, Andrews HF, Hoepner L, Barr DB, Whitehead R, Tang D, Whyatt RW. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*, 118, e1845-1859 (2006)
 - 17) Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL, Wolff MS. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect*, 119, 1182-1188 (2011)

- 18) Gunier RB, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Eskenazi B. Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children. *Environ Health Perspect* (2017) [Epub ahead of print]
- 19) Rowe C, Gunier R, Bradman A, Harley KG, Kogut K, Parra K, Eskenazi B. Residential proximity to organophosphate and carbamate pesticide use during pregnancy, poverty during childhood, and cognitive functioning in 10-year-old children. *Environ Res*, 150, 128-137 (2016)
- 20) Stein LJ, Gunier RB, Harley K, Kogut K, Bradman A, Eskenazi B. Early childhood adversity potentiates the adverse association between prenatal organophosphate pesticide exposure and child IQ: The CHAMACOS cohort. *Neurotoxicology*, 56, 180-187 (2016)
- 21) Lu C, Toepel K, Irish R, Fenske RA, Barr DB, Bravo R. Organic diets significantly lower children's dietary exposure to organophosphorus pesticides. *Environ Health Perspect*, 114, 260-263 (2006)
- 22) Needham LL. Assessing exposure to organophosphorus pesticides by biomonitoring in epidemiologic studies of birth outcomes. *Environ Health Perspect*, 113, 494-498 (2005)
- 23) Barr DB. Biomonitoring of exposure to pesticides. *Journal of Chemical Health and Safety*, 15, 20-29 (2008)
- 24) Attfield KR, Hughes MD, Spengler JD, Lu C. Within- and between-child variation in repeated urinary pesticide metabolite measurements over a 1-year period. *Environ Health Perspect*, 122, 201-206 (2014)
- 25) Bradman A, Kogut K, Eisen EA, Jewell NP, Quiros-Alcala L, Castorina R, Chevrier J, Holland NT, Barr DB, Kavanagh-Baird G, Eskenazi B. Variability of organophosphorous pesticide metabolite levels in spot and 24-hr urine samples collected from young children during 1 week. *Environ Health Perspect*, 121, 118-124 (2013)
- 26) Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, Barr DB, Panuwet P, Bellinger D, Schnaas L, Solano-Gonzalez M, Ettinger AS, Hernandez-Avila M, Hu H, Tellez-Rojas MM. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health*, 217, 405-412 (2014)
- 27) Griffith W, Curl CL, Fenske RA, Lu CA, Vigoren EM, Faustman EM. Organophosphate pesticide metabolite levels in pre-school children in an agricultural community: within-and between-child variability in a longitudinal study. *Environ Res*, 111, 751-756 (2011)
- 28) Ueyama J, Saito I, Takaishi A, Nomura H, Inoue M, Osaka A, Sugiura Y, Hayashi Y, Wakusawa S, Ogi H, Inuzuka K, Kamijima M, Kondo T. A revised method for determination of dialkylphosphate levels in human urine by solid-phase extraction and liquid chromatography with tandem mass spectrometry: application to human urine samples from Japanese children. *Environ Health Prev Med*, 19, 405-413 (2014)

- 29) Zheng J, Liu L, Wang J, Jin Q. Urinary proteomic and non-prefractionation quantitative phosphoproteomic analysis during pregnancy and non-pregnancy. *BMC genomics*, 14, 777 (2013)
- 30) Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33, 159-174 (1977)
- 31) Boeniger MF, Lowry LK, Rosenberg J. Interpretation of urine results used to assess chemical exposure with emphasis on creatinine adjustments: a review. *Am Ind Hyg Assoc J*, 54, 615-627 (1993)
- 32) Spaan S, Pronk A, Koch HM, Jusko TA, Jaddoe VW, Shaw PA, Tiemeier HM, Hofman A, Pierik FH, Longnecker MP. Reliability of concentrations of organophosphate pesticide metabolites in serial urine specimens from pregnancy in the Generation R Study. *J Expo Sci Environ Epidemiol*, 25, 286-294 (2015)
- 33) Lewis RC, Cantonwine DE, Del Toro LV, Calafat AM, Valentin-Blasini L, Davis MD, Montesano MA, Alshawabkeh AN, Cordero JF, Meeker JD. Distribution and determinants of urinary biomarkers of exposure to organophosphate insecticides in Puerto Rican pregnant women. *Sci Total Environ*, 512-513, 337-344 (2015)
- 34) Donauer S, Altaye M, Xu Y, Sucharew H, Succop P, Calafat AM, Khoury JC, Lanphear B, Yolton K. An Observational Study to Evaluate Associations Between Low-Level Gestational Exposure to Organophosphate Pesticides and Cognition During Early Childhood. *Am J Epidemiol*, 184, 410-418 (2016)

参考資料1（42ヶ月調査で使用した自記式調査票の写し。生後24ヶ月調査に欠席した場合、育児環境調査を含めており、その版を示す。）

この度は、調査にご協力いただきまして誠にありがとうございます。この質問票は、お子さまのご家庭での様子や家族構成に関するものです。記入中に、わかりにくい箇所や疑問がありましたら、調査時にお尋ねください。回答したくない質問項目がありましたら、回答していただくことなく構いません。質問票は3ページから構成されています。分量が多く、大変恐縮ですがよろしくお願いいたします。

ご回答いただいている方とお子さまとの関係 母 父 その他（続柄）

1. お子さまと同居しているご家族に○をつけてください。

祖父 祖母 お父さま お母さま（あなたご自身です）

兄 人（ 歳、 歳、 歳） 姉 人（ 歳、 歳、 歳）

弟 人（ 歳、 歳、 歳） 妹 人（ 歳、 歳、 歳）

その他（ ） 合計 人（お子さまを含めた同居家族の人数）

2. お父さまとお母さまの最終学歴についてお聞きします。○をつけてください。

お父さま： 中学校 高校 高専 専門学校 短大 大学 大学院 その他

お母さま： 中学校 高校 高専 専門学校 短大 大学 大学院 その他

3. ご家庭（父母）の年収（税込み）についてお聞きします。○をつけてください。

なし 100 万以下 200 万以下 300 万以下 400 万以下 500 万以下 600 万以下
700 万以下 800 万以下 900 万以下 1,000 万以下 1,000 万-1,500 万以下
1,500 万-2,000 万以下 2,000 万-3,000 万以下 3,000 万以上

4. 喫煙についてお聞きします。○をつけてください。

お父さま： 1. 吸わない

2. 吸う → a. 子どもの前では喫煙しない（完全分煙）
b. 少し分煙している
c. 分煙していない

3. 以前吸っていたが、現在は吸っていない

お母さま： 1. 吸わない

2. 吸う → a. 子どもの前では喫煙しない（完全分煙）
b. 少し分煙している
c. 分煙していない

3. 以前吸っていたが、現在は吸っていない

お父さま、お母さま以外の同居家族の方で、喫煙する方はおられますか？

1. いない
2. いる →
 - a. 子どもの前では喫煙しない（完全分煙）
 - b. 少し分煙している
 - c. 分煙していない
3. 以前吸っていたが、現在は吸っていない

5. 飲酒についてお聞きします。○をつけてください。

- お父さま：
1. 飲まない
 2. 飲む →
 - a. 毎日飲む
 - b. 機会があれば飲むが普段は飲まない
 3. 以前飲んでいたが、現在は飲んでいない

- お母さま：
1. 飲まない
 2. 飲む →
 - a. 毎日飲む
 - b. 機会があれば飲むが普段は飲まない
 3. 以前飲んでいたが、現在は飲んでいない

6. 母乳を与え終えた時期を覚えている範囲でご記入ください。「泣いたときだけ吸わせた」等の場合は、まだ継続していると考え、完全に母乳を断乳した時期をご記入ください。

1. _____ 年 _____ ケ月
2. 継続中

7. スマートフォン、タブレット、PC、TV 等の電子機器をお子さまに見せることはありますか？

1. 見せない
2. 見せる → その頻度 _____
(例：週に2回くらい、30分ほど見せることがある)

8. お子さまは電子機器でゲームやアプリをしていますか？

1. していない
2. している → その頻度 _____
(例：毎日1時間くらい遊んでいる)

9. お子さまの様子について、あてはまるものをお答えください。

	ない もしくは ほとんどない	ときどき ある	しばしば ある	非常に しばしば ある
1 じっとしていることができない	☐	☐	☐	☐
2 ちょろちょろ動いている	☐	☐	☐	☐
3 走り回っている	☐	☐	☐	☐
4 一定のところで遊べない	☐	☐	☐	☐
5 どこかにいっていなくなる	☐	☐	☐	☐
6 買い物につれていくとじっとできない	☐	☐	☐	☐
7 立ち止まることがない	☐	☐	☐	☐
8 興味のあるものに突進する	☐	☐	☐	☐
9 何でも物をさわる	☐	☐	☐	☐
10 ひとつの遊びに集中しない	☐	☐	☐	☐
11 誰にでも声をかける	☐	☐	☐	☐
12 誰にでもついていく	☐	☐	☐	☐
13 親がいなくても平気	☐	☐	☐	☐
14 人のいやがることをする	☐	☐	☐	☐
15 誰にでもちょっかいをだす	☐	☐	☐	☐
16 人をたたく	☐	☐	☐	☐
17 人をける	☐	☐	☐	☐
18 名前を呼んでも戻ってこない	☐	☐	☐	☐
19 返事がない	☐	☐	☐	☐
20 視線が合わない	☐	☐	☐	☐
21 頭を床や壁に打ちつける	☐	☐	☐	☐
22 ちょっとしたことでもかんしゃくをおこす	☐	☐	☐	☐
23 反り返る	☐	☐	☐	☐
24 爪かみ	☐	☐	☐	☐
25 転んでケガばかりする	☐	☐	☐	☐

このアンケートは、お子さまの健康や家での様子についてお尋ねするものです。これ以外の目的のためには使用するものではありませんし、また個人の名前が出ることはありませんのでどうかありのままをご記入くださいますようお願い致します。

記入の仕方：選択肢のあるものは、最も近い項目の数字を○で囲み、（ ）内には数字や文字を記入してください。

1 お子さまと一緒に遊ぶ機会はどのくらいありますか。	1 めったにない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
2 お子さまは遊んでいる時いつも親から見える範囲にいますか。	1 ほとんどない 3 ほとんどいる	2 半分はいる 4 いつもいる
3 いつ頃お子さまに話しかけを始めましたか。	1 特にしていない 3 ()ヶ月より 4 子どもが理解できるようになった時	2 妊娠中から
4 子どもが眠る時にお話をしたり、子守歌を歌ってあげますか。	1 めったにない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
5 おうちの人はどのくらいお子さまに本を読んだり絵を見せてやったりしていますか。	1 めったにない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
6 お子さまは歌、童謡などを知っていますか。 * 「はい」であれば、どこで覚えましたか？ (複数回答可)	1 いいえ 1 保育園などで 3 母親や父親から 5 その他 ()	2 はい 2 兄や姉から 4 テレビから
7 お父さま（または父親代わりの方）は育児に協力的ですか。 * 「はい」であればどのくらいの頻度で協力してくれますか。	1 いいえ 1 1ヶ月に1回位 3 週に3～4回位	2 はい 2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
8 お子さまが両親と一緒に食卓を囲んで食べるのは何回くらいですか。	1 めったにない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
9 お子さまには兄弟がいますか。	1 いいえ	2 はい
10 お子さまが道路の方に歩きだしたとき、あなたはいつもどうしますか。(複数回答可)	1 声をかけてもどるようにいう 2 駆けて行って手を引いてひきもどす 3 その他 ()	
11 一日に平均何回位お子さまを抱き上げますか。	1 ほとんどない 3 3～4回位	2 1～2回位 4 5回以上
12 お子さまについてはだいたいどのように感じていますか。(複数回答可)	1 いつも微笑み機嫌がよい 3 親が相手になってやると喜ぶ 4 思うようにならないと怒る 5 しばしば泣く 6 その他 ()	2 ひとりでいたがる

13 先週は何回くらいお子さまをたたいたりしましたか。	1 たたかない 3 3～4回位	2 1～2回位 4 5回以上
14 お子さまがわざと牛乳をこぼしたらどうしますか。（複数回答可）	1 子どもをたたく 3 何等かの方法で悪いことを分からせる方法（ 4 別の方法でこぼさないように考える 5 その他（	2 口でしかる （ （ （
15 お子さまは毎日どのくらい子ども用の椅子に腰かけたりベビーサークルを使ったりしていますか。	1 全くない 3 1～2時間くらい	2 1時間未満 4 3時間以上
16 遊びなど、つい手を出してしまう方ですか。	1 いいえ 3 その他（	2 はい （
17 お子さまに時々自分で選ばせているものはどれですか。（複数回答可）	1 朝食や昼食で食べる物の一部 2 食料品店で気に入った食べ物 3 子どもの着たい服 4 その他（ 5 特にない	（ （ （ （
18 お子さまの本は、何冊くらいありますか。	1 ほとんどない 3 3～4冊位	2 1～2冊位 4 5冊以上
19 お子さまは一日どのくらいテレビを見ますか。	1 ほとんど見ない 3 3～4時間位	2 1～2時間位 4 5時間以上
20 お子さまがいつでも使える状態にあるおもちゃをチェックしてください。（複数回答可）	1 三輪車、車、スクーター 3 ボール 5 はさみ 7 棒さし 9 クレヨン・絵具 10 レコード・カセット・CD・ビデオ 11 おもちゃまたは本物の楽器 12 五十音を使ったおもちゃ 13 数字を使ったおもちゃ 15 ままごと 17 その他（	2 絵本 4 粘土 6 積木・ブロック 8 パズル 14 人形 16 ミニカー・電車 （
21 お子さまに音楽などを聞かせますか。	1 めったにない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
22 おもちゃ以外でお子さまの遊びに使わせているものは次のどれですか。（複数回答可）	1 水 3 食べ物 5 がらくた 6 フィンガーペイント（指絵具） 7 その他（ 8 これらのどれも使わせていない	2 砂 4 どろ （ （

23 お子さまを食料品店・スーパーなどへ連れて行きますか。	1 めったに行かない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
24 公園などに散歩によく連れて行きますか。	1 めったに行かない 3 週に3～4回位	2 週に1～2回位 4 ほぼ毎日
25 お子さまは動物園、レストラン、ドライブなどに外出する機会がありますか。	1 めったに行かない 3 2週に1回位	2 1ヶ月に1回位 4 1週に1回位
26 お子さまを連れてしばしば祖父母、親戚、友人宅などへ出かけますか。	1 めったに行かない 3 2週に1回位	2 1ヶ月に1回位 4 1週に1回位
27 近隣に同じ年頃の子どもがいますか。	1 いいえ 3 その他（ ）	2 はい
28 お子さまと同じくらいの年齢の子どもを持つ友人や親戚とつきあっていますか。	1 めったにつきあわない 3 2週に1回位	2 1ヶ月に1回位 4 1週に1回位
29 お子さまを連れてしばしばお子さまの友人宅などへ出かけますか。	1 めったに行かない 3 2週に1回位	2 1ヶ月に1回位 4 1週に1回位
30 家族ぐるみでつきあっている家族がありますか。	1 いない	2 いる
31 お子さまの発達をチェックするため等で定期的に保健センターなどに連れて行きますか。	1 いかない 3 年に3～4回位	2 年に1～2回位 4 年に5回以上
32 あなたは自分用の本が何冊ありますか。	1 ほとんどない 3 10～19冊位	2 1～9冊位 4 20冊以上
* その本をどこに置いていますか。	1 箱に入れておく 3 その他見える場所に置いてある 4 その他（ ）	2 本棚にたてておく
33 お子さまはおもちゃをしまうおもちゃ箱とか特別な場所がありますか。	1 ない 3 その他（ ）	2 ある
34 お家に何か植物がありますか。	1 ない 3 その他（ ）	2 ある
35 お宅は片付いている方ですか。	1 それほどきれいではない 3 いつもきちんと片付いている 4 その他（ ）	2 まあまあ片付いている
36 お子さまを世話する人が2人以上いますか。	1 いいえ 2 はい：子どもが（ ）ヶ月の頃より	
* 2人以上いる場合どのくらいお互いに子どもに関して話合い（連絡等）をしていますか。	1 ない	2 1ヶ月に（ ）回位
37 近くに育児について相談する人がいますか。	1 いない 3 その他（ ）	2 いる

38 夫婦で子どもの話をする時間はとれますか。	1 いいえ	2 はい
	3 その他 (	)
39 育児について、祖父母など親戚と意見が合いますか。	1 いいえ	2 はい
* どのような点ですか。	(	)
40 母親学級を受けたことがありますか。	1 いいえ	2 はい

以上でアンケートは終了となります。ご協力ありがとうございました。

参考資料2（調査参加者の同意が得られた場合に、母親自身に記入をお願いしたCAARS。）

（お母さま用）最近のあなたについて、あてはまるものをお答えください。

私は…	まったく ない	まった く当て はまら ない	ほと んの少 し当て はまる とき どきあ る	しば しばあ る	ほと んど当 てはま る	と ても 頻 繁に あ る	非 常 に 当 て は ま る
1 活動的なことをするのが好きだ。	0	1	2	3			
2 （やることのリスト、鉛筆、本、道具など）課題や活動に必要なものをなくす。	0	1	2	3			
3 前もって計画を立てない。	0	1	2	3			
4 うっかり口をすべらせてしまう。	0	1	2	3			
5 進んで危険をおかす、または向こう見ずだ。	0	1	2	3			
6 自分を非難する。	0	1	2	3			
7 やり始めたものごとを最後までやり終えない。	0	1	2	3			
8 怒りっぽい。	0	1	2	3			
9 しゃべりすぎる。	0	1	2	3			
10 いつも、まるで「エンジンで動かされるように」行動する。	0	1	2	3			
11 整理整頓ができない。	0	1	2	3			
12 考えずにものを言う。	0	1	2	3			
13 1つの場所に長時間いることが難しい。	0	1	2	3			
14 余暇活動を静かに楽しむことが難しい。	0	1	2	3			
15 自分に自信がない。	0	1	2	3			
16 いくつものことを同時に把握したり、進行したりできない。	0	1	2	3			
17 じっとしているべきときでも、常に動いている。	0	1	2	3			
18 ものごとを覚えておくことを忘れてしまう。	0	1	2	3			
19 気が短い／すぐにカッとなる。	0	1	2	3			
20 あきっぽい。	0	1	2	3			
21 席を離れてはいけないうきに離れる。	0	1	2	3			
22 列に並んで待ったり、他の人と交代で何かをしたりするのが苦手だ。	0	1	2	3			
23 今でもかんしゃくを起こす。	0	1	2	3			
24 工作中、何かに集中しているのが苦手だ。	0	1	2	3			
25 ペースの速い、刺激的な活動を求める。	0	1	2	3			
26 自分の能力に自信がないので、新しいことに挑戦するのを避ける。	0	1	2	3			
27 じっと座っているときでも、内心は落ち着かない。	0	1	2	3			

私は…	まったく ない	まったく 当ては まらない	ほんの 少し 当ては まる とき どき ある	ほとん ど 当ては まる しば しば ある	と ても 頻 繁 に あ る	非 常 に あ て は ま る
28 集中しようとしているときに、何かが目に入ったり聞こえたりすると気がそれてしまう。	0		1	2	3	
29 毎日の活動を忘れてしまう。	0		1	2	3	
30 ささいなことですぐ腹を立てる。	0		1	2	3	
31 静かで内省的な活動は嫌いだ。	0		1	2	3	
32 必要なものをなくす。	0		1	2	3	
33 人の話を聞くのが苦手だ	0		1	2	3	
34 本来の能力を十分発揮できない。	0		1	2	3	
35 他人の話をさえぎる。	0		1	2	3	
36 計画や仕事を途中で変える。	0		1	2	3	
37 いっけん問題なく振る舞うが、内心では自信がない。	0		1	2	3	
38 いつもあちこち動き回っている。	0		1	2	3	
39 後で取り消したくなるようなことを言う。	0		1	2	3	
40 はっきりした期限がないと、ものごとを最後まで終えられない。	0		1	2	3	
41 手足をそわそわと動かす、またはいすの上でもじもじする。	0		1	2	3	
42 (学業や仕事において) 不注意な過ちをおかす、または細部を見落とす。	0		1	2	3	
43 意図せずに、他人が傷つくようなことを言う。	0		1	2	3	
44 作業を始めるのが難しい。	0		1	2	3	
45 他人のじゃまをする。	0		1	2	3	
46 じっと座っているために大変な努力が必要だ。	0		1	2	3	
47 気分が変わりやすい。	0		1	2	3	
48 いろいろと考えて行わないといけな勉強や仕事の課題が嫌いだ。	0		1	2	3	
49 日々の活動中にボーっとしていることがある。	0		1	2	3	
50 落ち着きがない、またはエネルギーがありすぎる。	0		1	2	3	
51 生活の秩序を整えたり、細かいことを処理したりするのに他人を頼る。	0		1	2	3	
52 悪気はないが、他人を困らせる。	0		1	2	3	
53 細かいことに集中しすぎるときもあるいつぼうで、周りにあるすべてのことに気が散ってしまうときもある。	0		1	2	3	
54 もじもじしたり、そわそわする傾向がある。	0		1	2	3	

	まったく当てはまらない	ほんの少し当てはまる ときどきある	しばしばある	ほとんど当てはまる	非常に当てはまる とても頻繁にある
私は…					
55 本当に興味のあることでないと、集中して続けられない。	0	1	2	3	
56 自分の能力にもっと自信をもてればいいのと思う。	0	1	2	3	
57 長時間じっと座ってられない。	0	1	2	3	
58 質問が終わる前に出し抜けて答えてしまう。	0	1	2	3	
59 1つの場所にいるよりは、常にあちこち動き回っているのが好きだ。	0	1	2	3	
60 仕事や学業の課題をやり遂げることが難しい。	0	1	2	3	
61 いらいらしやすい。	0	1	2	3	
62 仕事や遊んでいる最中の人のじゃまをする。	0	1	2	3	
63 過去の失敗のせいで、自分に自信がもてない。	0	1	2	3	
64 外からの刺激によって容易に注意をそらされる。	0	1	2	3	
65 課題や活動を順序立てることが困難である。	0	1	2	3	
66 何かをしたり、どこかに行ったりするのにかかる時間を読み違える。	0	1	2	3	

以上で終了となります。
お忙しい中、ご協力ありがとうございました。

参考資料 3 産科学的指標の解析対象者の基本属性

Variables	Results	
Age at delivery (yrs)	1,263	31.0±5.1
Marital status at registration (Married, %)	1,258	95.1
Maternal education (<13 yrs, %)	1,263	53.4
Paternal education (<13 yrs, %)	1,260	64.3
Household income (million Japanese Yen) (%)		
<2	93	7.4
2 to <4	541	42.8
4 to <6	355	28.1
6 to <8	151	12.0
≥8	123	9.8
Living together with parents (Yes, %)	1,263	41.1
Smoking habits (%)		
Never smoked	579	45.8
Ex-smokers who quit before pregnancy	309	24.5
Ex-smokers who quit after pregnancy	265	21.0
Smokers during early pregnancy	110	8.7
Passive smoking (Yes, %)	1,263	70.0
Alcohol consumption (Drinkers, %)	1,263	1.7
Prepregnancy BMI (kg/m ²)	1,263	21.9±3.7
Body weight gain at delivery (kg)	1,263	10.4±4.1
Physical activity		
Low	829	65.6
Moderate	290	23.0
High	144	11.4
Parity (Primipara, %)	1,263	36.6
Infertility treatment (Yes, %)	1,260	4.5
Fish intake (g/day)	1,261	29.4 (1.2-612)
Meat intake (g/day)	1,262	55.7 (0.4-1,581)
Supplemental use (%)		
Any kind	1,263	33.0
EPA and/or DHA	1,263	2.8
Breakfast skipper (Skipper, %)	1,263	15.4
Housewife (Yes, %)	1,263	49.5
Gestational age at birth (day)	1,263	275.3±8.9
Preterm births (<37) (%)	36	2.9
Sex (Male, %)	1,263	51.2
Type of delivery (Cesarean, %)	1,263	13.5
Birth season (%)		
Spring	314	24.9
Summer	287	22.7
Autumn	344	27.2
Winter	318	25.2
Birth weight (g, Singleton births)	1,263	3,093±404
Low birth weight (<2500g) (%)	86	6.8

Mean±SD or median (min-max)

参考資料 4 産科学的指標の解析結果（子どもの出生身長、頭囲）

Variables	Height			Head circumference		
	B	β	<i>p</i>	B	β	<i>p</i>
Maternal age at delivery	0.01	0.04	0.33	-0.01	-0.03	0.49
Prepregnancy BMI	0.12	0.23	<0.0001	0.06	0.17	<0.0001
Body weight gain	0.12	0.25	<0.0001	0.07	0.21	<0.0001
Parity						
Primipara	reference					
Multupara	0.09	0.04	0.22	0.14	0.09	0.0075
Type of delivery route						
Vagina birth	reference					
Cesarean	-0.33	-0.12	0.0003	0.00	0.00	0.99
Child sex						
Boy	reference					
Girl	-0.29	-0.14	<0.0001	0.28	0.20	<0.0001
Maternal education						
<13 yrs	reference					
13 ≤ yrs	-0.14	-0.07	0.05	0.05	0.04	0.30
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference					
2 to <4	0.20	0.06	0.08	0.02	0.01	0.77
4 to <6	0.15	0.04	0.26	0.03	0.01	0.75
6 to <8	-0.05	-0.01	0.78	-0.06	-0.02	0.60
≥8	0.00	0.00	0.99	0.30	0.09	0.018
Maternal working						
House wife	reference					
Working	0.03	0.02	0.63	-0.14	-0.10	0.0056
Smoking habits						
Never smoked	reference					
Ex-smokers before pregnancy	0.29	0.11	0.019	0.08	0.05	0.36
Ex-smokers after pregnancy	-0.01	-0.00	0.93	-0.01	-0.00	0.93
Smokers	-0.25	-0.08	0.19	-0.09	-0.04	0.46
Passive smoking						
None	reference					
Smoker	0.01	0.00	0.91	-0.04	-0.03	0.43
Breakfast skipper						
Eater	reference					
Skipper	0.05	0.02	0.59	-0.01	-0.01	0.83
Alcpolic consumption						
None	reference					
Drinker	0.05	0.01	0.84	-0.03	-0.01	0.84
Physical activity						
Low	reference					
Moderate	-0.25	-0.10	0.033	-0.13	-0.08	0.10
High	0.23	0.08	0.10	0.08	0.04	0.39
Supplemental use						
None	reference					
User	-0.15	-0.02	0.63	-0.00	-0.00	0.92
Season at birth						
Spring	reference					
Summer	0.09	0.03	0.39	0.13	0.07	0.081
Autumn	0.19	0.06	0.12	0.02	0.01	0.78
Winter	-0.24	-0.08	0.047	-0.15	-0.07	0.075
Cord blood DHA	0.11	0.06	0.10	0.02	0.01	0.69
Hair Hg	0.14	0.02	0.63	-0.36	-0.06	0.084

n=1263, adjusted R² = 0.181.

参考資料 5 産科学的指標の解析結果（胸囲、ponderal index）

Variables	Chest circumference			Ponderal index		
	B	β	<i>p</i>	B	β	<i>p</i>
Maternal age at delivery	-0.01	-0.03	0.40	-0.04	-0.08	0.030
Prepregnancy BMI	0.10	0.21	<0.0001	0.07	0.10	0.0037
Body weight gain	0.12	0.30	<0.0001	0.10	0.15	<0.0001
Parity						
Primipara	reference					
Multipara	0.21	0.11	0.0011	0.24	0.09	0.014
Type of delivery route						
Vagina birth	reference					
Cesarean	-0.26	-0.11	0.0009	-0.40	-0.11	0.0013
Child sex						
Boy	reference					
Girl	-0.16	-0.09	0.0067	0.05	0.02	0.57
Maternal education						
<13 yrs	reference					
13 ≤ yrs	-0.10	-0.06	0.093	-0.01	-0.00	0.91
Household income						
<2 (million Japanese Yen)	reference					
2 to <4	0.11	0.04	0.28	0.04	0.01	0.80
4 to <6	0.06	0.018	0.61	-0.02	-0.00	0.89
6 to <8	-0.17	-0.04	0.25	-0.08	-0.01	0.74
≥8	0.18	0.04	0.25	0.05	0.01	0.85
Maternal working						
House wife	reference					
Working	-0.07	-0.04	0.28	-0.10	-0.04	0.28
Smoking habits						
Never smoked	reference					
Ex-smokers before pregnancy	0.20	0.09	0.072	0.01	0.00	0.95
Ex-smokers after pregnancy	-0.08	-0.03	0.49	0.05	0.01	0.78
Smokers	-0.08	-0.03	0.61	0.03	0.01	0.90
Passive smoking						
None	reference					
Smoker	-0.06	-0.03	0.35	-0.27	-0.09	0.012
Breakfast skipper						
Eater	reference					
Skipper	0.04	0.02	0.54	-0.22	-0.06	0.098
Alcohol consumption						
None	reference					
Drinker	0.12	0.02	0.58	0.23	0.023	0.50
Physical activity						
Low	reference					
Moderate	-0.21	-0.10	0.035	0.13	0.04	0.40
High	0.12	0.05	0.32	-0.22	-0.06	0.25
Supplemental use						
None	reference					
User	0.04	0.02	0.54	0.03	0.10	0.76
Season at birth						
Spring	reference					
Summer	0.14	0.06	0.12	0.18	0.05	0.20
Autumn	-0.03	-0.01	0.78	-0.20	-0.05	0.24
Winter	-0.17	-0.07	0.10	0.01	0.00	0.94
Cord blood DHA	-0.15	-0.02	0.56	-0.34	-0.03	0.41
Hair Hg	0.03	0.02	0.59	-0.11	-0.04	0.27

n=1263, adjusted R² = 0.181.

参考資料 6 生後 7 ヶ月の解析対象者の基本属性

Variables	Results (n=240)
Maternal age at delivery	31.5±4.8
Parity (Primipara, %)	64.2
Child sex (Male, %)	52.1
Maternal education (<13 yrs, %)	48.8
Household income (million Jap Yen) (%)	
<2	4.6
2 to <4	47.9
4 to <6	24.6
6 to <8	14.2
≥8	8.8
Smoking habits (%)	
Never smoked	47.1
Ex-smokers before pregnancy	30.4
Ex-smokers after pregnancy	17.5
Smokers	5.0
Passive smoking (Yes, %)	66.2
Alcohol drinkers (%)	0.8
Physical activity (%)	
Low	66.3
Moderate	23.8
High	10.0
Season at birth (%)	
Spring	32.1
Summer	30.0
Autumn	5.4
Winter	32.5
Birth body weight (kg)	3064±431
Apgar (5 min)	9 (0-10)
Raven (maternal IQ)	29.8±4.6
Breastfeeding period (%)	
0-2 mo	5.4
2-7	14.2
5-6	5.8
<7	74.6
EES	28.3±3.8
Cord blood DHA	6.8±0.9
Hair Hg	1.73 (0.31-20.3)

Mean±SD or median (min-max)

参考資料 7 生後 24 ヶ月の解析対象者の基本属性

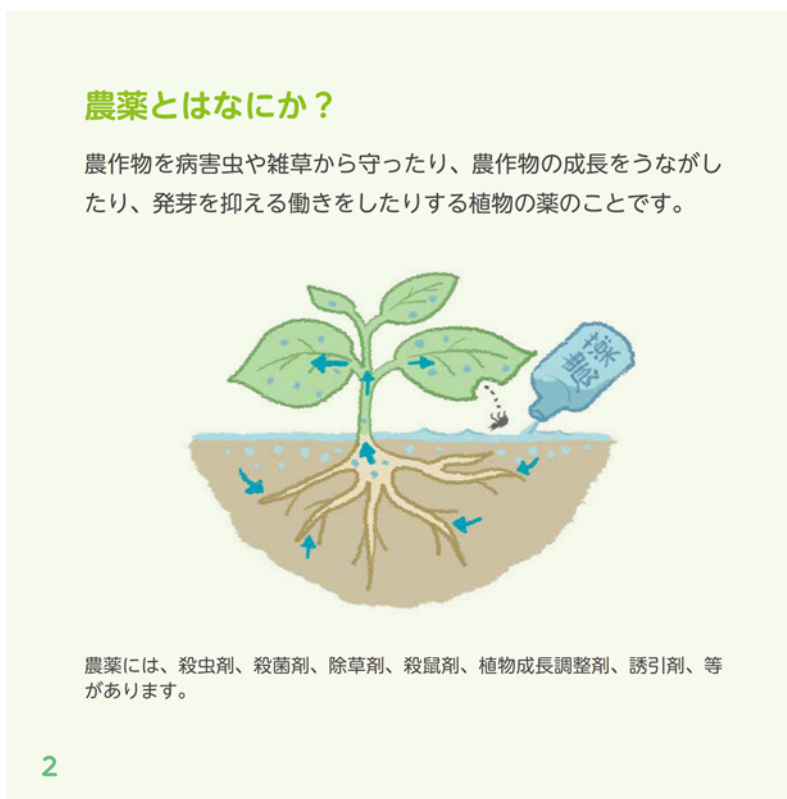
Variables	Results (n=340)
Maternal age at delivery	31.5±4.9
Parity (Primipara, %)	66.2
Child sex (Male, %)	53.5
Maternal education (<13 yrs, %)	46.2
Household income (million Jap Yen) (%)	
<2	6.2
2 to <4	45.5
4 to <6	24.4
6 to <8	14.1
≥8	9.7
Smoking habits (%)	
Never smoked	46.5
Ex-smokers before pregnancy	29.4
Ex-smokers after pregnancy	17.9
Smokers	6.2
Passive smoking (Yes, %)	69.1
Alcohol drinkers (%)	1.8
Physical activity (%)	
Low	67.9
Moderate	23.5
High	8.5
Season at birth (%)	
Spring	23.5
Summer	28.8
Autumn	22.6
Winter	25.0
Birth body weight (kg)	3058±425
Apgar (5 min)	9 (0-10)
Raven (maternal IQ)	30.1±4.4
Breastfeeding period (%)	
0-2 mo	6.2
2-7	14.7
5-6	6.5
<7	72.6
EES	28.3±3.7
Cord blood DHA	6.8±1.0
Hair Hg	2.04 (0.31-20.3)

Mean±SD or median (min-max)

参考資料 8 生後 42 ヶ月の解析対象者の基本属性

Variables	Results (n=207)
Maternal age at delivery	31.8±4.6
Parity (Primipara, %)	63.2
Child sex (Male, %)	53.1
Maternal education (<13 yrs, %)	46.4
Household income (million Jap Yen) (%)	
<2	3.9
2 to <4	47.8
4 to <6	26.1
6 to <8	13.0
≥8	9.2
Smoking habits (%)	
Never smoked	52.2
Ex-smokers before pregnancy	28.5
Ex-smokers after pregnancy	13.5
Smokers	5.8
Passive smoking (Yes, %)	68.6
Alcohol drinkers (%)	1.4
Physical activity (%)	
Low	65.7
Moderate	25.6
High	8.7
Season at birth (%)	
Spring	22.7
Summer	24.2
Autumn	17.9
Winter	32.3
Birth body weight (kg)	3062±412
Apgar (5 min)	9 (0-10)
Raven (maternal IQ)	29.8±4.6
Breastfeeding period (%)	
0-2 mo	5.3
2-7	15.0
5-6	6.3
<7	73.4
EES	28.5±3.8
Cord blood DHA	7.0±1.0
Hair Hg	2.08 (0.37-20.3)
Mean±SD or median (min-max)	

参考資料9 調査を進めるにあたって、調査参加者や一般市民に対して農薬に関する情報提供を意図して作成した資料



農薬には登録制度があります

農薬は、一度にたくさんの量が体の中に入った場合や、長い間連続して体の中に入った場合の安全性、そして魚や鳥など環境への影響がないかを確かめて、基準をクリアしたものが登録され、農薬として販売されています。



登録制度：農薬取締法に基づく登録がされており、使用できる作物や使用できる時期、使用してよい量などの基準が決められています。

3

農薬は安全なの？

環境中にずっと残ってしまうような農薬^{*1}は、今は使用できませんし、使用の仕方も食べ物中や環境中に残らないように工夫がされています。

食べ物の中にも農薬がほんの少し残っていることがあります。が、厳しい残留基準^{*2}を下回っていることが確かめられています。

安全性を守るための基準値についても、動物実験などに基づいて厳しく設定されています^{*3}。



^{*1} 有機塩素系殺虫剤 DDT などや除草剤の PCP などは現在使用が禁止されています。

^{*2} 食品衛生法に基づき、残留農薬基準値が設定されています。

^{*3} 基準値である ADI や ARfD の算出には安全係数がかけられています。

4

農薬のうち、殺虫剤について補足すると、虫の神経に影響を与えて、害虫を殺すタイプがあります。

しかし、虫とヒトでは神経系が異なっており、害虫の神経には影響を与えるけれども、人間の神経には効かないようにした農薬が使われています*。



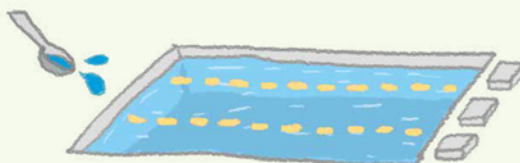
* 選択毒性が高い薬剤が使用されており、殺虫効果をもたらす量ではヒトには毒性を引き起こさないレベルで使用されています。

5

私たちの体の中には どれぐらいの農薬が入ってくるの？

農薬を摂取すると、その農薬は体内で代謝されて、翌日にはほとんどの農薬が尿の中に分解物として排泄されます（体内半減期は短い化学物質です）。

農薬を摂取といっても、その量はオリンピックの50 m プールに小さじ1杯くらいというごく少ない量です。



6

農薬の健康影響は？

現在の学術的証拠からは、日常生活で体内に入る農薬量では、健康への影響はないと考えられています。

ただし安全基準は主に動物実験によって決められています。また、個々の一人一人を見ただけでは、影響が観察されない場合でも、大人数の集団で観察した時に、農薬摂取の影響が検出される可能性は否定できません。

このため、エコチル調査では、ヒトを対象とした調査を実施し、その安全性を確かめる計画です。



7

全国のエコチル参加者の皆さんが長い間調査にご協力いただくことで、日本の使用状況下での農薬の安全性をより正確に調べることができます。その成果は、いずれ政策にも生かされると期待されます。

この農薬に関する調査は、東北大学と名古屋市立大学の共同で進めています。

エコチル調査については、下記にご連絡ください。

追加調査に関するご質問・ご相談は、お気軽にお問い合わせください。

東北大学大学院医学系研究科
発達環境医学分野
TEL 022-717-7893
E-mail info@dem.med.tohoku.ac.jp



エコチル調査全般のご質問は以下までご連絡ください。

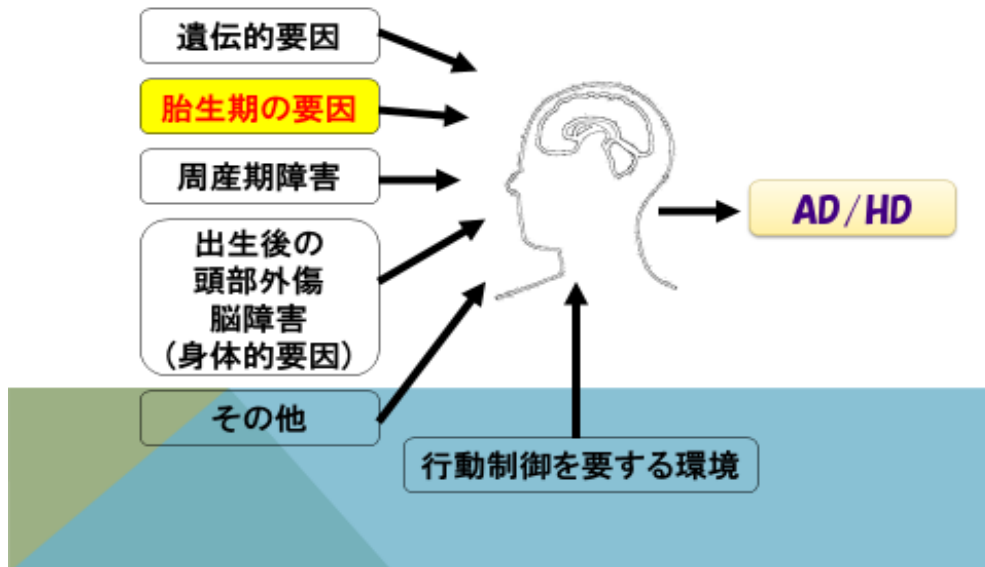
東北大学大学院医学系研究科
エコチル調査宮城ユニットセンター
TEL 022-717-8082
E-mail ec-muc@egrc.med.tohoku.ac.jp



この印刷物はアーク・ミヤギに適合した印刷
材料を使用して、グリーン・プリンティング
認定工場が印刷・製造されました。
印刷は責任をもって管理された森林から採
れたFSC®認証紙を使用し、インキは環境
にやさしい植物油インキを使用しています。
印刷：興和出版印刷株式会社

参考資料10 市民健康講座で使用したADHDに関する資料の一部

ADHDの原因として挙げられているもの



胎生期の要因

母親の妊娠中の喫煙(受動・能動)

母親の妊娠中の過度の飲酒

母親の妊娠中の過度の精神的ストレス

母親の妊娠中の化学物質ばく露



メチル水銀、鉛、有機リン化合物などを食物、飲料水などから、また住居環境などの物理的接触により体内に取り込むと考えられています。

Association of Child Development and ADHD with Prenatal and Postnatal Exposures to Environmental Chemicals

Principal Investigator: Kunihiro NAKAI

Institution: Department of Development and Environmental Medicine

Tohoku University Graduate School of Medicine, 2-1, Seiryomachi,
Aoba-ku, Sendai, Miyagi 980-8573, Japan

TEL +81-22-717-8949 FAX +81-20-4623-5681

E-mail: nakaik@med.tohoku.ac.jp

Cooperated by: Department of Hygiene, School of Medicine, Wakayama Medical University; Department of Occupational and Environmental Health, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences

[Abstract]

Key Words: Attention-deficit hyperactivity symptoms, Birth cohort study, Chemical exposure, Development index, Docosahexaenoic acid, Intelligence Quotient, the Japan Environment & Children's Study, Methylmercury, Organophosphorus pesticides, Prenatal exposure

Chemicals such as pesticides and heavy metals may affect pregnancy and child neurodevelopment. We performed a birth cohort study to assess the effects of prenatal exposures to organophosphorus pesticides (OPs) and methylmercury (MeHg) and postnatal OPs exposure on obstetric and neurobehavioral outcomes of children in an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. Although pregnant women were exposed to MeHg through fish consumption, they were also exposed to beneficial nutrients such as docosahexaenoic acid (DHA). Thus, we examined the effects of concomitant exposures to MeHg and DHA.

The neurobehavioral outcomes were assessed with Kyoto Scale of Psychological Development at 7 and 24 months old and with Kaufman Assessment Battery for Children-II at 42 months old. We also evaluated attention-deficit hyperactivity (ADH) symptoms at the same age. Since there is almost no validated evaluating tool for infants' ADH symptoms in Japanese language, the reliability and validity of scales to assess ADH symptoms in nursery schools or kindergartens were evaluated before use.

OPs exposure was evaluated in pregnant women and children by analyzing urinary metabolites with LC/MS/MS. We previously examined how to know longer-term OPs exposure using urinary assessment. Finally, we asked the mothers to provide child first

morning void urine three times. Maternal hair mercury and erythrocyte fatty acids in maternal and cord blood were utilized in the analyses.

Prenatal exposures to MeHg and OPs had no adverse effects on obstetric outcomes, while there was a positive correlation between cord blood DHA and gestational period, suggesting beneficial effects of DHA. Prenatal exposures to MeHg and OPs had also no adverse effects on neurodevelopment of children at 7 to 42 months old. Postnatal OP exposure had also no adverse effects at 42 months old. There were beneficial effects of cord blood DHA in developmental quotient and cognitive composite scores at 7 and 24 months old, while there were no effects on behavioral outcomes at 42 months old.

Our findings indicate that mothers and children were exposed to OPs, but there were no adverse effects at current exposure levels. There were also no observed adverse effects of prenatal MeHg exposure in this study. Beneficial effects of prenatal DHA intake had been found in the child neurobehavioral development. While moderate fish consumption is recommended for pregnant women, further information regarding beneficial effects and chemical exposure to chemicals through fish consumption will be necessary for women of childbearing age.