

表2 - 10 - 1 内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関するコホート研究

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
<b>高濃度暴露集団および汚染地域</b>								
<b>日本</b> Harada, 1976		1968	PCBs	汚染食用油	なし	記述なし	記述なし	出生前暴露児は感覚が鈍く、無感情で、筋緊張の低下があり知能低下があった
<b>Yucheng (台湾)</b> Rogan, 1988 Chen, 1992, 1994		1979	PCBs,PCDFs	汚染食用油	母子血清	認知発達	4-7歳	一貫してIQが5point差がある 量依存性なし
Lai TJ ,2001	236名  暴露群：118名  対照群：118名					Bayley Scale of Infant Development(BSID) ; 6-30ヶ月 ビネーIQテスト; 30ヶ月 - 6歳 レーブン色彩マトリックス検査(CPM); 5-9 レーブン漸進性マトリックス検査(SPM): 9歳 以降	6ヶ月-15歳	2歳から12歳までにおいて、暴露群では対照群に比べ認知発達検査の得点が低かった
Lai TJ ,2002	236名  暴露群：118名  対照群：118名					WISC-R Achenbach Child Behavior Checklist(CBCL) Rutter Child Behavior Scale A		暴露群は対照群に比べIQが3ポイント(p=.05)低かった。 暴露群は対照群に比べCBCLが3ポイント(p=.002)高かったが、性差による影響はなかった 暴露群は対照群に比べRutterの行動尺度が6ポイント(p<.001)高かった 暴露児の加齢による影響の改善については、Rutterの行動尺度のみ有意であった
<b>Michigan food chain (米国)</b> Blank, 2000	327名	1973 ~	PBBs	混入事故				高濃度暴露例(11.6歳)で初潮の発来が早かった organohalogenの経胎盤、母乳性暴露は思春期の発来にも影響している可能性がある
<b>スペイン</b> Ribas-Fito,2003	92名	1997 ~ 1999	PCBs(28,52,101,118,138,15)  HCB  p,p'DDE	電気化学工場近隣	臍帯血清	BSID- , Griffuths Scales	13ヶ月	p,p'DDE の出生前暴露は13ヶ月における精神発達、運動発達の遅れと関連があった p,p'DDE の量が倍増する毎に精神発達で3.5ポイント、運動発達で4.01ポイントの減少が見られた p,p'DDE 濃度が比較的高く、母乳期間の短い乳児では、精神、運動発達の得点が両方とも低かった
<b>暴露した魚を摂取した妊婦集団</b>								
<b>Lake Michigan (米国)</b> 魚を食べる妊婦のから生まれた新生児 魚を食べない妊婦から生まれた新生児	242名  71名	1980 ~ 81年	PCBs	汚染魚	母体血清, 臍帯血清, 母乳			
Fein, 1984	242名				平均濃度	生下時体重, 頭囲	新生児	在胎週数に比して生下時体重, 頭囲が不釣合いに小さい
Jacobson, 1985	123名 white male 69 female 54				PCE 母体血清 6±4 ng/mL 臍帯血清 3±2 ng/mL 母乳 841±38 ng/g PBB 母体血清 0±1 ng/mL 臍帯血清 3±4 ng/mL	視覚認知 Fagan Test	7ヶ月	出生前暴露乳児において暴露量(臍帯血PCB濃度)に依存して刺激に対する反応低下と関連がある  出生後暴露は影響がない

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Jacobson, 1990	236名			母乳	218±325 ng/g	認知発達, 処理 McCarthy scales of Children's Abilities	4歳	出生前暴露幼児において暴露量に依存して言語尺度, 数量尺度の両方で短期記名力の低下が認められる 出生後暴露は影響がない
				4歳児の血清	PCE 2±3 ng/ml PBB 0±1 ng/ml DDT 3±4 ng/ml		4歳	出生前暴露は知覚・遂行尺度および短期記憶低下と関連がある 出生後暴露は影響がない
Jacobson, 1996	212名			11歳児の血清	PCE 1±1ng/ml PBB 0±0 ng/ml DDE 1±1ng/ml	W ISC-R	11歳	出生前暴露は全検査及び言語性知能指数の有意な低下と 関連している 出生後暴露は影響がない
Jacobson, 2002	母乳期間6周末 満: 56名 母乳期間6周以 上: 122名			PCE 臍帯血清 2.6± 2.0ng/mL(N=144) 母体血清 5.7± 3.6ng/mL(N=158) 母乳 829.7±384.3ng/g of fat(N=124)	McCarthy scales of Children's Abilities W ISC-R	4歳, 11歳	4歳時, 11歳時ともに6週未満群でのみ認知発達と出生前PCB暴露 に有意な関連あった 11歳時での処理速度(mental rotation)で, 6週以上群においてのみ 出生前PCB暴露と有意な関連があった 11歳時では, 母親のPeabody語彙とHOMEでの調整後, 母乳と認知 発達には有意な関連はなかった	
Jacobson, 2003	4歳: 154名  11歳: 148名			PCE 臍帯血清 2.7± 2.1ng/mL(N=117)  母体血清 5.9± 3.8ng/mL(N=128)  母乳 859.3±388.2ng/g of fat(N=107)	4歳: 持続的注意, ワーキングメモリー 11歳: 持続的注意, 集中的注意, 実行機 能, ワーキングメモ リー, Seashore Rhythm, Mental	4歳, 11歳	主に母乳で育てられたなかった子どもたちで負の影響が見られた。  母乳で育てられたなかった子どもたちで, 出生前のPCB暴露は, よ り重度の衝動性, 貧しい集中力, 未熟な言語, 視覚的・聴覚的ワー キングメモリーと関連があった。  視空間の障害や多動性の増加は見られなかった。	
<b>Oswego, New York (米国)</b> オンタリオ湖の魚を食べない妊 婦 152名から生まれた乳児 オンタリオ湖の魚を食べる妊婦 141名から生まれた乳児		1991-94年						
Lonky, 1998			PCBs, HCB PCDDs dieldrin, lindane chlordane cadmium mercury mirex	汚染魚	なし	神経行動発達	12-48hr	高度暴露新生児では反射が弱く, 自律神経系の未熟性が強かった
Stewart, 2000						(NBAS)	25-48hr	高度塩化PCB濃度と慣れ現象, 自律系の安定性の 減弱の間に有意な関連がある
Stewart, 2003	212名  (38ヶ月: 194 名) (54ヶ月: 197 名)		PCBs, MeHg	臍帯血中PCBs  毛髪MeHg		McCarthy scales of Children's Abilities	38, 54ヶ月	交絡要因調整後, 38ヶ月においては, McCarthy検査のGCI (General Cognitive Index)と臍帯血中の高塩素化PCBに有意な関 連性が見られた (P=.012, 脂質調整後P=.008)。 54ヶ月時には関連性は認められなかった

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Stewart, 2003	189名		PCBs,		臍帯血中PCBs	continuous performance test(CPT) Michigan Catch the Cat test MRIスキャン	4.5歳	臍帯血中PCBsとCPTコミッションエラー数との間には量依存関係を示した  他の脳領域ではなく脳梁の大きさとコミッションエラーと関連を示し( $r^2=0.20$ ), 脳梁が小さいほど, PCBとコミッションエラー間の関連性が大きかった
<b>一般人口集団</b>								
<b>North Carolina (米国)</b>								
Rogan, 1986	912/930名	1978~82年	PCBs,DDE		母体血清, 臍帯血, 母乳、胎盤	行動発達(NBSA)	新生児	高PCB経胎盤暴露が有意に筋緊張および反射低下と関連している 高DDE経胎盤暴露は反射低下と関連がある
Gladden, 1988	802名					精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	6,12ヶ月	PCBの経胎盤高濃度暴露は6,12ヶ月時の精神運動スコアの  低値と関連があったが知能スコアとは関連がなかった 出生後(経母乳)暴露はBayleyスコアに関連がなかった DDE経胎盤暴露は一貫した影響はなかった
Rogan&Gladden, 1991						精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	18,24ヶ月	PCBsの出生前暴露は24ヶ月までの運動発達遅滞と関連がある  出生後(母乳)暴露は両テストのスコアに関連がなかった DDE暴露は一貫した影響はなかった
Rogan&Gladden, 1991	506名					精神運動発達 McCarthy scales of Children's Abilities	3,4,5歳	出生前暴露を受けた乳幼児にみられた  発達上の変化は幼児期には認めなかった
Gladden, 2000	594名							高DDE経胎盤暴露群男児で思春期の身長, 体重が大きい
<b>Rotterdam, Groningen (オランダ)</b>								
Huisman, 1995	418名		PCBs,PCDDs PCDFs	汚染産物 汚染油	母体血, 臍帯血, 母乳	神経行動発達 Prechtl	10-21日	母体血, 臍帯血中のPCB濃度は神経学的機能不全と 関連はなかった 母乳のPCBs, PCDDsPCDFs高濃度暴露は筋緊張低下と関連ある 強い神経学的影響は認めなかった
Huisman, 1995						神経行動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	18ヶ月	出生前暴露児は神経機能の有意な減弱が認められた  母乳暴露とは弱い相関があった
Koopman-Esseboom, 1996						精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	3,7,18ヶ月	出生前PCB暴露は3ヶ月児の神経運動スコアに若干の  負の影響を与える 経母乳PCB,dioxin暴露は7ヶ月児の神経運動発達には 負の影響があった 母乳は知的面では7ヶ月児に正の影響をあたえる, 出生前のPCBs,Dioxin高濃度暴露は負の影響をあたえる 18ヶ月では運動発達に若干の負の影響があった
Lanting, 1998	394名					神経行動発達 Touwen/Hempel法	42ヶ月	出生前, 出生後, 及び最近の暴露は影響はなかった

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Patandin, 1999	395名					認知発達 Kaufman Assessment Battery for Children	42ヶ月	P C B s の出生前暴露は認知スコア低値と有意の関連がある 出生後及び最近の暴露は4 2 ヶ月時には関連が認められない
Vreugdenhil, 2003	372名		母体血, 臍帯 血: PCB118, 138, 153, 180 母乳: 17種 dioxin, 6種の dioxin様PCB, 20の非ダイオ キシン様PCB			McCarthy scales of Children's Abilities	6-7歳	親および家庭環境が最適以下であった場合、認知および運動能力において出生前PCBとダイオキシン暴露による負の影響が認められた。
	母乳群: 194名							
	人工乳群: 178 名							
Vreugdenhil, 2003	158名					Pre-School Activity Inventory(PSAI): 遊び 行動評価	7.5歳	母体血、臍帯血中で測定した出生前PCB暴露の男性的、男女両性的 尺度に及ぼす影響は男児と女児で有意に異なっていた(p<.05) 男児では、男性的尺度(母体血中濃度p=.042; 臍帯血中濃度 p=.001)と男女両性的尺度(臍帯血中濃度p=.011)において、高 濃度の出生前PCB値は男性的遊び行動の有意な低下と関連してい た。 女児では、男女両性的尺度(母乳中PCB濃度p=.028)で高濃度出生 前`CB値は有意に男性的な遊び行動の多さに関連していた。 高濃度の出生前ダイオキシン値は女性的尺度(p=.048)で、男女とも より女性的な遊び行動の多さに関連していた
	母乳群: 85名 (男53,女32)							
	人工乳群: 73名 (男35,女38)							
Vreugdenhil, 2004	83名					神経心理学的検査 ( Rey Complex Figure Test , SRTT , Auditory-Verbal Learning Test , Tower of London )	9 歳	出生前のPCBレベルが高いことは反応時間が遅れることが関連し、 反応時間のバラツキも多くなる。またTower of London ( TOL ) の 得点が低くなることと関連していた。  長期に母乳で育てられた児はTOLの得点が低いが、空間構成能力が 良かった。
	低暴露群: 42名							
	高暴露群: 41名							
Vreugdenhil, 2004	83名					ERP s ( P300 )		出生前暴露が高濃度であった児は、低濃度であった児よりも、 P300の潜時が長かった。  母乳哺育によるPCBsの授乳暴露はP300の潜時と関連がなかった。 P300の潜時は6 ~ 16週間母乳哺育された子どもと人工乳で育てられ た子どもにおいてよりも、少なくとも16週間母乳哺育された子 どもで短かった。 P300の振幅は周産期におけるPCB暴露や母乳哺育と関連がなかつ た
<b>ドイツ</b>								
Winneke, 1998	171名		P C B s		臍帯血平均 0.55ng/ml 母乳中平均 427ng/gfat	神経学的最適性  認知運動発達	10-20日  7ヶ月	神経発達に影響はなかった  有意な影響はなかった
Winneke, 2002	171名		PCB(138,153, 180)		臍帯血, 母乳, 児の血液 (42ヶ月)	BSID- . Kaufman評 価尺度, HOME ( 18ヶ月)	7,18,30,42 ヶ月	30,42ヶ月時において母乳中のPCBと精神・運動発達には有意の負 の関連性が認められた。  42ヶ月時では、母乳保育による出生後PCB暴露の影響が認められ た。 家庭環境は30ヶ月以降に正の影響を示した。

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
<b>米国</b>								
Daniels JL,2003	1207名	1959～1965	PCB s (28,52,74,10 5,118,138,153, 170,180,194,2 03)		母体血血清：平均3.1 μg/liter	BSID	8ヶ月	血清中のPCBレベルと児の精神発達 (MDI),運動発達 (PDI) との 関連は見られなかった。(MDI: = 0.1, p= 0.71, PDI: = 0.5, p=0.14) .
<b>イタリア</b>								
Riva E,2004	25名	2000	PCB( 105, 118、138、 153、156、 180)  DDT  DDE	母乳 ( 出産後 2 日目 , 1 ケ 月 , 3 ケ月 )		視覚誘発電位 (VEPs) P100	12ヶ月	視角60分の大きさの提示刺激P100の潜時がDDT(r = 0.513)とPCB 180(r = 0.504)と関連があった .  視角15分のVEP潜時はPCB 105を除く、DDT、DDE、およびすべ てのPCBsの初乳のレベルと関連があった(相関係数r = 0.401から 0.618) . C22:6 n-3をコントロールした後に、初乳中PCB 180と視角15分の P100の潜時の部分相関係数は0.403(p = 0.07)であった。 よって12ヶ月の健康な乳児の視覚機能の問題と初乳中のPCBs、 DDT、およびDDEの間で弱い関連であった .

表2 - 10 - 2 内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関する断面研究

地域・対象者	対象者数	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Perera,2003 (米国)							
アフリカ系アメリカ人	116名	多環式芳香族炭化水素 (PHA)	室内PHA	アフリカ系アメリカ人:0.6ng/mL	出生時のoutcome	出生時	交絡因子で調整後、PHAの高濃度出生前暴露は出生時低体重(p=.003)、頭周囲低値(p=.01)に有意に関連。CPFは被験者全体における出生児体重と出生児体長(p=.01,p=.003)、アフリカ系アメリカ人における出生児体重(p=.04)、ドミニカ人における出生児体長(p<.001)の低下に関連した。調整後も変化なし。
ドミニカ人	146名	環境喫煙 (ETS) : コチニン濃度 有機リン酸系殺虫剤: クロルピリホス(CPF)	母体血血漿中コチニン濃度 血漿中CPF	ドミニカ人 : 0.5ng/mL アフリカ系アメリカ人:3.5ng/m3 ドミニカ人:3.9ng/m3 アフリカ系アメリカ人:8.0pg/g 人:7.1pg/g	出生時体重、身長、頭囲		

表2 - 10 - 3 内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関する症例対象研究

地域・対象者	対象者数	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Ruckart,2004 (米国)							
ミシシッピ, オハイオの地域に住むMP暴露児と非暴露児	暴露群 132名  非暴露群 147名	メチル・パラチオン(MP)	害虫駆除のための有機リン酸殺虫剤の違法使用  尿中PNP	住居から得たMP  尿中PNP	Pediatric Enviromental Neurobehavioral Test Battery  Performance-based tests  Informant-based tests	7歳以降	暴露されていた子ども達は短期記憶や注意に関するテストでより困難さを示した。  暴露されていた子ども達の親は、暴露されていない子ども達の親よりも、自分の子ども達がより行動や運動機能の問題があると報告していた。
				ミシシッピ暴露群：MP 150 μg / cm2,もしくは PNP 100ppb オハイオ暴露群：MP 132.9 μg / cm2,もしくは PNP 100ppb ミシシッピ非暴露群：MP < 25 μg / cm2 オハイオ非暴露群：MP 35 μg / cm2,もしくは：MP=0, PNP > 25ppb 高暴露群：MP 1000 μg / cm2,もしくは PNP 300ppb			

表2 - 10 - 4 内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関する地域相関研究

地域・対象者	対象者数	化合物	暴露経路	暴露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Dorner G,2002 ( PISA研究加盟 11 力国 ) 1984-85年に出生した15歳 の生徒		DDT	母乳中総 DDT		精神判断能力 ( 読み 書き , 数学 , 理科 )	15歳	PISA Internationalでの精神判断能力と母乳中総 DDT値には有意な負の相関があった(p<0.001) 三大陸中の10力国とドイツにおける14の連邦 州においても、PISA InternationalとPISA National(2000)における15歳の生徒の精神判断能 力は母乳中の総DDTと有意な負の相関があった ( P<.001 ) ドイツ連邦州の知的発達遅滞児の比率と1984-85 年の母乳中総DDT値には有意な正の相関があった (p<0.001)