

## 〔小児神経発達への影響〕

## 2-10. 小児神経発達への影響

## 〔要旨〕

内分泌かく乱化学物質と小児神経発達に関する疫学研究の現状について文献的考察を行った。米国立医学図書館の医学文献データベース PubMed を利用して選択した文献は、2000年12月31日までに22件、そのうち日本人を対象とした研究は油症に関する1件のみであった。2001年1月1日から2004年10月31日までの文献は17件で、コホート研究が14件、断面研究が1件、症例対照研究が1件、地域相関研究が1件であったが、日本人を対象とした研究はなかった。海外の文献では出生前のPCB・ダイオキシン暴露は乳児期及び幼児期の神経発達へ影響を及ぼしているとする研究が多かった。しかし学齢期に達すると、母乳中の栄養、母乳保育による知的な刺激、良好な家庭環境がその影響を修飾している可能性もあることが示唆された。農薬などの化学物質による出生前暴露も児の身体発育や神経発達、認知機能に対して負の影響を及ぼしていることが示唆された。しかし、測定された暴露濃度や神経発達の指標、双方ともに測定時期や方法が多様であるため、明確な用量反応関係や因果関係は評価することはできなかった。今後は、我が国でも、神経発達への影響を総合的に検討できる前向きな研究デザインで、胎児期から学齢期まで長期的に追跡し、PCB・ダイオキシン類との関連のみならず児の神経発達に影響を与える可能性のある様々な環境化学物質や、児を取り巻く生活環境要因について考慮してリスク評価を行う必要がある。

## 〔研究目的〕

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

## 〔研究方法〕

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

## 〔研究結果〕

## 1. 有機塩素系化合物

有機塩素系化合物と小児神経発達との関連を検討した研究は、2000年12月31日までは22件であったが、2001年1月1日から2004年10月31日までの間に新たに14件の報告があった。14件のうち以前に報告された研究の年長児での追跡調査が11件、新たにコホートを立ち上げ

た国・地域における報告が3件であった。

### (1) コホート研究

コホート研究では、対象は①事故による高濃度暴露集団及び汚染地域、②湖などで蓄積暴露した魚を摂取した妊婦集団、③一般人口集団の妊婦の児の大きく3種類に分けられる。

#### ①高濃度暴露集団及び汚染地域

1968年に九州を中心に起こった油症で、Haradaら(1976)は、7年間に13人の患児において感情表出の欠落、筋緊張の低下、知能指数の低下が認められたと報告している。

1978～79に起こった台湾油症研究では、Roganら(1988)、Chenら(1992, 1994)は油症患者の母親から生まれた児について2歳から12歳まで追跡調査し、その結果、成長遅延、運動機能の発達遅延、認知機能の低下がみられたと報告している。Laiら(2001)は追跡調査として、2歳から12歳のYucheng児(暴露群)118名と地域が一致する対照群118例について検討し、PCBとそれらの誘導体の出生前暴露は、人における認知発達に対して長期的に有害な作用を及ぼすことが示唆された。さらにLaiら(2002)は、同じ対象に対しウエスクラー知能検査及び、CBCL(Achenbachの行動チェックリスト)とRutterの小児行動尺度Aを用い児の行動評価を行った。その結果、暴露群は対照群に比べIQが3ポイント低く( $p=.05$ )、CBCLが3ポイント高かった( $p=.002$ )。Rutterの行動尺度も暴露群で6ポイント高かった( $p<.001$ )。影響の性差はなかった。暴露による影響が年齢につれて回復するか否かについて検討したが、Rutterの行動尺度のみ有意に回復し暴露による差が認められなくなった。すなわちPCB出生前暴露は持続的な認知及び行動の問題を誘発するが、加齢により回復が一部認められたと報告している。

スペイン・電気化学工場近隣に住む92名の母子を対象に、Ribas-Fito Nら(2003)は、1997年～1999年に1歳児の神経発達と有機塩素化合物(OCs)及び母乳養育との関連を調査した。神経発達評価は13ヶ月でBSID-II(ベイリースケール)とGriffiths Scalesを実施し、暴露評価はHCB(ヘキサクロロベンゼン)、p,p'DDE、(ジクロロ・ジフェニル・ジクロロ・エチレン)PCBs(28,52,101,118,138,153)を臍帯血の血清より測定した。その結果、p,p'DDEの出生前暴露は13ヶ月における精神発達、運動発達の遅れと関連があった。HCBでは関連がなかった。またp,p'DDE濃度が比較的高く、母乳期間の短い乳児では、精神、運動発達の得点が低かった。したがって長期間の母乳養育は化学物質暴露による負の影響にむしろ拮抗し、影響を緩和する可能性があると報告している。

#### ②湖などで蓄積暴露した魚を摂取した妊婦集団での児の調査

米国の五大湖オンタリオ湖やミシガン湖周辺で、PCB類が食物連鎖で蓄積された魚を摂取する妊婦を対象とした研究が行われた。Feinら(1984)により出生時の体重、頭囲等への影響に始まり、Jacobsonら(1985,1990,1996)は5ヶ月から11歳までの神経発達について、出生前PCB暴露及び母乳期間との関連を調査した。Jacobsonら(2002)は、4歳、及び11歳時に認知発達の評価を行い、出生前PCB暴露の影響について、母乳期間、母親のIQ、HOME(家庭養育環境評価)、性差を交絡調整因子として検討した。その結果、母乳期間6週未満(56例)と6週以上(122例)の比較では、6週未満群でのみ各年齢とも認知発達と出生前PCB暴露に有意な関連性が認められた。一方、機能検査の中でmental rotation(心的回転)の処理速度は母乳が6週以上の群においてのみ出生前PCB暴露との関連性が見られた。また出生前PCB暴露と認知発達について、得点が低くなるパターンに性別による明らかな相違は認められなかった。さらにJacobsonら(2003)は、出生前PCB暴露と学齢での注意機能について4歳(154例)、及び11歳(148

例)時に評価検討している。その結果、母乳で育てられなかった(主に人工乳の)子どもたちでは出生前PCB暴露濃度と負の関連性が見られた。これらの子供では、出生前のPCB暴露は、より重度の衝動性、集中力低下、未熟な言語、視覚性・聴覚性ワーキングメモリーと有意の関連が認められた。なお両研究とも、母乳による(PCB暴露による神経学的有害作用の)低減作用が、母乳中の栄養素によるものか、母乳哺育中の母親の行動による適切な知的刺激によるものか、その機序を区別し明らかにするのは困難であったと考察している。

New York州Oswegoでは食物連鎖でPCB類が蓄積された魚を摂取する女性を対象とした研究が行われ、Lonkyら(1996)、Stewartら(2000)が暴露と新生児の行動観察との関連を調査している。その結果、高濃度暴露児で自律神経系の未熟性が認められた。Stewartら(2003)は、Oswego研究の212例に対し、38ヶ月、54ヶ月でMcCarthy検査を用い認知発達の評価を行い、出生前PCB暴露(臍帯血PCB)、及びメチル水銀(MeHg)との関連性について検討した。その結果、交絡要因調整後、38ヶ月においては、McCarthy検査のGCI(全般認知指標)と臍帯血中の高塩素化PCBに有意な関連性を認めた( $P=0.012$ )。しかし54ヶ月時には関連性は認められなかったことから比較的高濃度で暴露した児においても、54ヶ月までにはキャッチアップがなされることが明らかになったとされた。また、Stewartら(2003)は、4.5歳児189例に対し、CPT(連続遂行課題)検査を行い、出生前PCB暴露が反応制御を障害、特に誤反応(error of commission)を増加させるかを検討した。また、MRI検査を行い、後部脳梁の形態学的変化にどのように関連しているかを調査した。その結果、脳梁が小さいほど、PCBと誤反応の関連性が大きく、脳梁の発達が最適とは言えない小児では、特にPCBの影響を受けやすいとしている。

### ③低濃度暴露である一般人口集団での妊婦から出生した児の調査

ノースカロライナでの一般人口集団における研究において、Roganら(1985,1986,1991)、Gladenら(1988,1991,2000)は生下時から思春期までの追跡調査を行っている。神経発達評価では、ベイリースケールBSIDとの関連では暴露濃度が高くなるとPDI(運動発達)の得点が低くなる傾向にあった。しかし、神経発達の評価時期やその内容により暴露指標との間に一貫した結果は認められなかった。

オランダ・ロッテルダム研究では半数が母乳栄養児で、臍帯血、母体血、母乳で暴露評価を行った。Patandinら(1999)は生下時から42ヶ月までの身体発育との関連について、一般環境レベルのPCBなどによる子宮内暴露では生下児体重及び、生後3ヶ月までの発達に負の関連性があったと報告している。また、新生児の神経学的評価(Huismanら,1995)、3,7,18ヶ月児の神経発達評価(Huisman,1995)、Koopman-Esseboomら,1996)を実施し、さらに42ヶ月時の神経行動学的評価等を行った(Lantingら,1998、Patandinら,1999)が、その結果、3,7,18ヶ月では暴露と運動発達とに負の関連性が見られる傾向にあった。その後の追跡調査として、Vreugdenhilら(2002)は372組の母子を追跡し6歳から7歳時で認知機能、運動能力の評価を行いPCB・ダイオキシン暴露の影響が就学時年齢まで持続するかどうかを検討した。出生前暴露は母体と臍帯血中のPCB-118,-138,-153,-180の総計と定義した。さらに母乳については17種類のダイオキシン、6種類のダイオキシン様PCB、20の非ダイオキシン様PCBの測定も追加した。その結果、親及び家庭環境が最適ではなかった場合、認知及び運動能力には出生前PCBとダイオキシン暴露による負の影響が認められた。よって、出生前PCBとダイオキシン暴露の神経発達への影響は就学年齢まで持続すること、また適切な家庭環境や親による知的刺激が、認知、運動能力に及ぼす出生前暴露の影響に拮抗し、影響を緩和する可能性が示唆された。

さらにVreugdenhilら(2002)は7.5歳児158例についてPSAI(Pre-School Activity Inventory)で

児の遊び行動を評価し、PCBとダイオキシン類の出生前暴露の検討を行った。その結果、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( $p<.05$ )。高濃度の出生前ダイオキシン類の値は女性的尺度評価を行うと、男女ともより女性的な遊び行動の多さと関連していた。このことから、環境レベルでのPCB、ダイオキシン類、その他の関連有機塩素系化合物の出生前暴露によって、出生前ステロイドホルモンの不均衡が誘発されることが示唆された。Vreugdenhilら(2004)は、さらに9歳時点で、母乳群と人工乳群から暴露の高い児と低い児計83名に対し、さまざまな神経心理学的評価を実施し周産期暴露の影響を検討している。その結果、出生前のPCBレベルが高いことは反応時間の遅れに関連し、また反応時間のバラツキが多くなり、神経心理学的評価の1つであるTower of London (TOL)の得点が低くなることと関連していた。また、Vreugdenhilら(2004)は、同じ対象83名に対し、中枢神経系機能の直接的な評価法であるERP<sub>s</sub>(事象関連電位)のP300を用い、PCBによる周産期暴露の神経毒性メカニズムを検討している。その結果、出生前暴露が高濃度であった児は、低濃度であった児よりも、P300の潜時が長かった。母乳哺育によるPCBs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及び人工乳で育てられた子どもよりも、16週間以上母乳哺育された子どもで短かった。またP300の振幅は周産期におけるPCB暴露や母乳哺育と関連がなかった。したがって母乳哺育が中枢神経系の適切に刺激を認識し処理するERP<sub>s</sub>(事象関連電位)を促進するのに対して、PCBや関連した化合物によるオランダの環境暴露レベルの出生前暴露は、中枢神経系のメカニズムの成熟を遅延させると示唆している。

ドイツ・デュッセルドルフでの前向きコホート研究では、171名の健康母児ペアに対して、7ヶ月時にBISDとFagan Testを実施し、認知及び神経発達評価を実施した(Walkowiakら、1998)。さらにその追跡調査として7ヶ月時、18ヶ月時、30ヶ月時、42ヶ月時における幼児の精神・運動発達をBSID-II、Kaufman評価尺度を用いて評価した。18ヶ月時には家庭養育環境の質を「HOME(標準化された家庭環境指標)」を用いて評価し、PCB暴露が幼児における精神・運動発達に及ぼす影響について総合的に検討している(Walkowiakら、2002)。なお、出生前及び周産期PCB暴露については新生児臍帯血と母乳中のPCB-138、PCB-153、PCB-180濃度から推測した。その結果、30ヶ月時、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、母乳哺育による出生後PCB暴露の影響が認められたが、一方で、良好な家庭環境は30ヶ月以降の発達に正の影響を示した。このことから、バックグラウンドレベルでの出生前PCB暴露は42ヶ月時までの精神・運動発達を阻害するが、良好な家庭環境はこれらの影響とは拮抗し、発達にプラスの作用を示すことが示唆された。

1959年~1965年にかけて米国12の地域から登録された妊婦とその子ども1207名を対象としたマルチ・センター研究で、Danielsらは児の神経発達評価として、生後8ヶ月でBSIDを実施した。暴露評価は母親から妊娠中8週ごとと産後6週目で採血し、11種類のPCB同族体(PCB28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 180, 194, 203)をtotal PCBとして分析した。母親の血清中のPCBレベルと児の精神発達(MDI)、運動発達(PDI)の得点との関連は見られなかった(Danielsら、2003)。PCB暴露とMDI(精神発達面)との関連は見られないという本研究の結果は、それ以前に報告されている多くの先行研究と一致していた。PDI(運動発達面)との関連については、検査の時期、PCBの定量化の分析的方法を研究機関間で統一したにもかかわらず、12の研究機関によって相反する結果が見られた。研究センターによって結果が違うのは、食物、水銀・鉛の暴露など、今回測定していない特性に関連している可能性があるかもしれないと考察している

ミラノとその周辺地域で誕生し、少なくとも4ヶ月まで母乳哺育された25名の児について、Rivaら(2004)は、初乳中のPCBと12ヶ月での視覚機能の関連について調査した。生体資料は出産後2日目の初乳、1ヶ月と3ヶ月の母乳。サンプルはPCB 105、118、138、153、156、180、及びDDTとDDEを測定した。同時にすべての児において長鎖多価不飽和脂肪酸(LC-PUFAs)、C18:2 n-6、C18:3 n-3、C20:4 n-6、C20:5 n-3、及びC22:6 n-3の血漿レベルを出生後3日以内に分析した。血漿中のLC-PUFAsだけでなく初乳のPCBレベルは、周産期の供給を反映すると考えられた。また視覚機能は12ヶ月で視覚誘発電位(VEPs) P100を用い評価した。その結果、視角60分の大きさでの提示刺激P100の潜時はDDT濃度( $r = 0.513$ )及びPCB 180( $r = 0.504$ )濃度と関連があり、視角15分のVEP潜時はPCB 105を除く、DDT、DDE、及びすべての初乳のPCBレベルと関連があった(相関係数 $r = 0.401 \sim 0.618$ )。また児の血漿レベルにおけるC22:6 n-3は視角60分( $r = -0.418$ )、1Hz-2J( $r = -0.466$ )でのP100の潜時と負の関連があった。C22:6 n-3をコントロールした後に、初乳中PCB 180と視角15分のP100潜時の部分相関係数は0.403 ( $p = 0.07$ )であった。このように、12ヶ月の健康児の視覚機能と初乳中のPCBs、DDT、及びDDEの間で弱い関連が認められた。しかし影響は、出生数日後の児血漿中長鎖多価不飽和脂肪酸LC-PUFAsをコントロールした後は明らかではなくなったと報告している。

## 2. 農薬

農薬と小児神経発達との関連を検討した研究は、2001年1月1日から2004年10月31日までの間に3件の報告があり、断面研究、症例対象研究、地域相関研究が各1件ずつであった。

### (1) 断面研究

Pereraら(2003)は、アフリカ系アメリカ人116例、ドミニカ人146例を対象に、環境喫煙(ETS)、多環式芳香族炭化水素(PHA)と有機リン酸系殺虫剤による出生前暴露が児の出生児の体重、頭囲、身長などの基本的なアウトカムに及ぼす影響について検討した。PHAは各被験者の室内サンプリングによる室内PHAをモニタリングし、ETSは血漿中コチニン濃度を測定し、有機リン酸系殺虫剤は血漿中のクロルピリホス値より推定した。交絡因子で調整後、アフリカ系アメリカ人では、多環式芳香族炭化水素(PHA)の高濃度出生前暴露は出生時低体重( $p = .003$ )、頭周囲低値( $p = .01$ )に有意に関連していた。クロルピリホス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。PHAとクロルピリホスは出生児のアウトカムに対する有意な独立した決定因子であると考えられた。

### (2) 症例対照研究

Ruckart PZら(2004)は、ミシシッピ州とオハイオ州の住居で害虫駆除のために違法で使用されていた有機リン殺虫剤であるメチル・パラチオン(MP)と子どもの神経行動学的発達との関連を評価した。1994年にオハイオの1郡、1996年から1997年にミシシッピの29郡において、住居にMPが撒かれたときに6歳以下であった子供251名を暴露群とし、同じ地域の児401名を対照群とし、Pediatric Environmental Neurobehavioral Test Battery (PENTB)を実施した。その結果、暴露されていた子ども達は短期記憶や注意に関するテストの成績が有意に低下していた。さらに暴露されていた子ども達の親は、暴露されていない子ども達の親に比較して、自分の子ども達がより行動や運動機能の問題があると報告していた。しかし、これらの結果は両地域で一貫してみられたわけではなかった。また一般的な知能、視覚と運動機能の統合、多段階の処理では両者の違いは全く見られなかった。以上のことから、MPが子供の短期記憶と注意の微妙な変化と関連し、また運動機能といくつかの行動についての問題に寄与する可能性を示唆す

るが、この結果は決定的ではないと報告している。

### (3) 地域相関研究

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

### 〔考察・結論〕

以上、世界5か国でコホート研究での追跡調査が行われており、生後数ヶ月から学齢期まで、注意機能や反応時間などの神経心理学的評価指標を使用し化学物質暴露との関連を検討し報告されていた。また、新たに3か国の地域においてコホート研究が開始されていた。

高濃度暴露集団における研究では、出生前暴露が児の神経発達等に負の影響を与えていたが、Laiら(2002)は暴露の負の影響が年齢とともに一部回復を認めた報告している。また、アジアにおけるコホート研究は台湾における「油症」研究の追跡調査しか行われていなかった。

暴露した魚を摂取した妊婦集団、一般人口集団については、Lake Michigan、オランダ、スペインの研究では、出生前暴露が児の神経発達等との間に負の関連性が見られるが、母乳は、化学物質の悪い影響に対してむしろ拮抗する作用がみられるとされている。また、オランダやドイツの研究においては、出生前暴露が児の神経発達等との間に負の関連性が見られるが、良好な家庭環境がその負の影響に拮抗する可能性があると報告されている。また、Danielsら(2003)の研究においては、研究センターによって結果が違っており、これは食物、水銀・鉛の暴露などの今回測定していない特性に関連している可能性があるかもしれないと報告している。また、Rivaらは(2004)は調整後、初乳中のPCBsと12ヶ月での視覚機能に関連がなかったとしている。このように、暴露した魚を摂取した妊婦集団、一般人口集団における追跡結果、ともに出生前暴露と児の神経発達等との間には負の関連性が見られる報告が多いが、必ずしも一致した見解が得られていない。また、乳幼児期に負の関連性が認められていても、学齢期にはその影響が改善する傾向が認められ、母乳保育や家庭環境が化学物質による負の影響を改善する要因と推定されるが、何がどのように改善するかは明確にはなっていない。

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

以上のように、PCB類や農薬など化学物質と小児神経発達との関連についてはコホート研究の追跡が進み、新たな疫学研究の知見が増えている。しかし、暴露指標としての測定物質は、研究間で相当異なっており、また児の神経発達指標などアウトカムの測定も研究によりそれぞれ

れ違いがあり、暴露濃度と影響の関係について、明確な因果関係は評価することは現時点ではできなかった。また、日本人集団での研究報告はいまだ全くなかった。したがって一般日本人妊婦集団を対象に妊娠中からたちあげ、乳児期から学齢まで縦断的に行う調査を早急に進めるとともに、胎児期、出生後のPCB・ダイオキシン類暴露との関連を検討すること、加えて児の神経発達に影響を与えそうな多くの環境化学物質、また児を取り巻く生活環境について総合的に神経精神発達との関連を検討できる前向きコホート研究デザインで実施する必要がある。

〔参考文献〕

Blanck HM, Marcus M, Tolbert PE, Rubin C, Henderson AK, Hertzberg VS, Zhang RH, Cameron L. Age at menarche and tanner stage in girls exposed in utero and postnatally to polybrominated biphenyl. *Epidemiology*. 2000 ;11:641-7.

Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ. Cognitive development of Yu-Cheng ("oil disease") children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA*. 1992;268:3213-8.

Chen YC, Yu ML, Rogan WJ, Gladen BC, Hsu CC. A 6-year follow-up of behavior and activity disorders in the Taiwan Yu-cheng children. *Am J Public Health*. 1994;84:415-21.

Daniels JL, Longnecker MP, Klebanoff MA, Gray KA, Brock JW, Zhou H, Chen Z, Needham LL. Prenatal exposure to low-level polychlorinated biphenyls in relation to mental and motor development at 8 months. *Am J Epidemiol*. 2003;157(6):485-92.

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

Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, Schwartz PM, Dowler JK. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr*. 1984 ;105:315-20.

Gladen BC, Ragan NB, Rogan WJ. Pubertal growth and development and prenatal and lactational exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene. *J Pediatr*. 2000 ;136:490-6.

Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, Thullen J, Tingelstad J, Tully M. Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene transplacentally and through human milk. *J Pediatr*. 1988 ;113:991-5.

Gladen BC, Rogan WJ. Effects of perinatal polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethene on later development. *J Pediatr*. 1991 Jul;119(1 ( Pt 1)):58-63.

Harada M Intrauterine poisoning: clinical and epidemiological studies and significance of problem. *Bull Inst Constitue Med, Kumamoto Univ* 1976;25(suppl):1-60

Huisman M, Koopman-Esseboom C, Fidler V, Hadders-Algra M, van der Pauw CG, Tuinstra LG,

Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Touwen BC, Boersma ER. Perinatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins and its effect on neonatal neurological development. *Early Hum Dev.* 1995 ;41:111-27.

Huisman M, Koopman-Esseboom C, Lanting CI, van der Paauw CG, Tuinstra LG, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 18-month-old children perinatally exposed to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev.* 1995 ;43:165-76.

Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of exposure to PCBs and related compounds on growth and activity in children. *Neurotoxicol Teratol.* 1990;12:319-26.

Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE. Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr.* 1990;116:38-45.

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

Jacobson JL, Jacobson SW. Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med.* 1996;335:783-9.

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

Jacobson SW, Fein GG, Jacobson JL, Schwartz PM, Dowler JK. The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.* 1985 ;56:853-60.

Koopman-Esseboom C, Weisglas-Kuperus N, de Ridder MA, Van der Paauw CG, Tuinstra LG, Sauer PJ. Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infants' mental and psychomotor development. *Pediatrics.* 1996 ;97:700-6.

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

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

Lanting CI, Patandin S, Fidler V, Weisglas-Kuperus N, Sauer PJ, Boersma ER, Touwen BC. Neurological condition in 42-month-old children in relation to pre- and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins. *Early Hum Dev.* 1998 ;50:283-92.

Lonely E, Reihman J, Darvill T, Mather J, Daly H. Neonatal Behavioral Assessment Scale Performance



In humans Influenced by maternal consumption of environmentally contaminated Lake Ontario fish, Great Lake Res 22.

Patandin S, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Sauer PJ, Weisglas-Kuperus N. Effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr.* 1999 ;134:33-41.

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

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

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

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

Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, Koong SL, Shih LY, Taylor JS, Wu YC, Yang D, Ragan NB, Hsu CC. Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science.* 1988 ;241:334-6.

Rogan WJ, Gladen BC, McKinney JD, Carreras N, Hardy P, Thullen J, Tinglestad J, Tully M. Neonatal effects of transplacental exposure to PCBs and DDE. *J Pediatr.* 1986 ;109(2):335-41.

Rogan WJ, Gladen BC. PCBs, DDE, and child development at 18 and 24 months. *Ann Epidemiol.* 1991;1:407-13.

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

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

Stewart P, Reihman J, Lonky E, Darvill T, Pagano J. Prenatal PCB exposure and neonatal behavioral assessment scale (NBAS) performance. *Neurotoxicol Teratol.* 2000 ;22:21-9.

Stewart PW, Reihman J, Lonky EL, Darvill TJ, Pagano J. Cognitive development in preschool children

prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol.* 2003;25(1):11-22.

Vreugdenhil HJ, Lanting CI, Mulder PG, Boersma ER, Weisglas-Kuperus N. Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J Pediatr.* 2002;140(1):48-56.

Vreugdenhil HJ, Mulder PG, Emmen HH, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCBs on neuropsychological functions in the Rotterdam cohort at 9 years of age. *Neuropsychology.* 2004;18(1):185-93.

Vreugdenhil HJ, Slijper FM, Lanting CI, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. Effects of perinatal exposure to PCB and dioxin on play behavior in Dutch children at school age. *Environ Health Perspect.* 2002;110(10):A593-8.

Vreugdenhil HJ, Van Zanten GA, Brocaar MP, Mulder PG, Weisglas-Kuperus N. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and breastfeeding: opposing effects on auditory P300 latencies in 9-year-old Dutch children. *Dev Med Child Neurol.* 2004 ;46(6):398-405.

Walkowiak J, Wiener JA, Fastabend A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Steingruber HJ, Wundram S, Winneke G. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet.* 2001;358(9293):1602-7.

Winneke G, Bucholski A, Heinzow B, Kramer U, Schmidt E, Walkowiak J, Wiener JA, Steingruber HJ. Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett.* 1998 ;102-103:

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	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
<b>高濃度曝露集団および汚染地域</b>								
日本 Harada, 1976		1968	PCBs	汚染食用油	なし	記述なし	記述なし	出生前曝露児は感覚が鈍く、無感情で、筋緊張の低下があり知能低下があった
Yucheng (台湾) Rogan, 1988 Chen, 1992, 1994		1979	PCBs, PCDF	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  曝露群: 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歳 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、曝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  曝露群: 118名 対照群: 118名					WISC-R Achenbach Child Behavior Checklist (CBCL) Rutter Child Behavior Scale A		曝露群は対照群に比べIQが3ポイント(p=.05)低かった。 曝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 曝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 曝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				高濃度曝露例(11.6歳)で初潮の発来が早かった organohalogenの経胎盤、母乳性曝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(28,52,101,118,138,153) HCB p,p'DDE	電気化学工場近隣	臍帯血清	BSID-II, Griffiths Scales	13ヶ月	p,p'DDEの出生前曝露は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>曝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 PCBは臍帯血清の70% 母体血清の22%で未検出			
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				PCB 母体血清 6±4 ng/mL 臍帯血清 3±2 ng/mL 母乳 841±38 ng/g PBB 母体血清 0±1 ng/mL	視覚認知 Fagan Test	7ヶ月	出生前曝露乳児において曝露量(臍帯血PCB濃度)に依存して刺激に対する反応低下と関連がある  出生後曝露は影響がない

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
					臍帯血清 3±4 ng/mL			
Jacobson, 1990	236名				母乳 218±325 ng/g	認知発達, 処理 McCarthy scales of Children's Abilities	4歳	出生前曝露幼児において曝露量に依存して言語尺度, 数量尺度の両方で短期記名力の低下が認められる 出生後曝露は影響がない
					4歳児の血清 PCB 2±3 ng/ml PBB 0±1 ng/ml DDT 3±4 ng/ml		4歳	出生前曝露は知覚-遂行尺度および短期記憶低下と関連がある 出生後曝露は影響がない
Jacobson, 1996	212名				11歳児の血清 PCB 1±1ng/ml PBB 0±0 ng/ml DDE 1±1ng/ml	WISC-R	11歳	出生前曝露は全検査及び言語性知能指数の有意な低下と 関連している 出生後曝露は影響がない
Jacobson, 2002	母乳期間6週未 満: 56名 母乳期間6周以 上: 122名				PCB 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 WISC-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曝露 に有意な関連があった 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曝露と有意な関連があった 11歳時では, 母親のPeabody読解と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				PCB 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 中の注意、実行機能、 ワーキングメモリー、 Seashore Rhythm、 Mental Rotation	4歳, 11歳	主に母乳で育てられなかった子どもたちで負の影響が見られ た。  母乳で育てられなかった子どもたちで、出生前のPCB曝露は、 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 1991-94年 オンタリオ湖の魚を食べる妊婦 141名から生まれた乳児								
Lonky, 1998			PCBs, HCl 汚染魚 PCDDs dieldrin, lindane chlordane cadmium mercury mirex		なし	神経行動発達	12-48hr	高度曝露新生児では反射が弱く、自律神経系の未熟性が強かった
Stewart, 2000						(NBAS)	25-48hr	高度塩化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	曝露経路	曝露指標・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が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経胎盤曝露が有意に筋緊張および反射低下と関連している 高DDE経胎盤曝露は反射低下と関連がある
Gladen, 1988	802名					精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	6,12ヶ月	PCBの経胎盤高濃度曝露は6,12ヶ月時の精神運動スコアの 低値と関連があったが知能スコアとは関連がなかった 出生後(経母乳)曝露はBayleyスコアに関連がなかった DDE経胎盤曝露は一貫した影響はなかった
Rogan&Gladen, 1991						精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	18,24ヶ月	PCBsの出生前曝露は24ヶ月までの運動発達遅滞と関連がある 出生後(母乳)曝露は両テストのスコアに関連がなかった DDE曝露は一貫した影響はなかった
Rogan&Gladen, 1991	506名					精神運動発達 McCarthy scales of Children's Abilities	3,4,5歳	出生前曝露を受けた乳幼児にみられた 発達上の変化は幼児期には認めなくなった
Gladen, 2000	594名							高DDE経胎盤曝露群男児で思春期の身長, 体重が大きい
<b>Rotterdam, Groningen (オランダ)</b>								
Huisman, 1995	418名		PCBs,PCDD 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高濃度曝露は筋緊張低下と関連ある 強い神経学的影響は認めなかった
Huisman, 1995						神経行動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	18ヶ月	出生前曝露児は神経機能の有意な減弱が認められた 母乳曝露とは弱い相関があった
Koopman-Esseboom, 1996						精神運動発達 Bayley Scale of Infant Development(BSID)	3,7,18ヶ月	出生前PCB曝露は3ヶ月児の神経運動スコアに若干の 負の影響を与える 経母乳PCB,dioxin曝露は7ヶ月児の神経運動発達には 負の影響があった 母乳は知的面では7ヶ月児に正の影響をあたえる, 出生前のPCBs,Dioxin高濃度曝露は負の影響をあたえる 18ヶ月では運動発達に若干の負の影響があった
Lanting, 1998	394名					神経行動発達 Touwen/Hempel法	42ヶ月	出生前, 出生後, 及び最近の曝露は影響はなかった

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Patandin, 1999	395名					認知発達 Kaufman Assessment Battery for Children	42ヶ月	PCBsの出生前曝露は認知スコア低値と有意の関連がある 出生後及び最近の曝露は42ヶ月時には関連が認められない
Vreugdenhil, 2003	372名  母乳群：194名  人工乳群：178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悪以下であった場合、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。
Vreugdenhil, 2003	158名  母乳群：85名（男 53,女32）  人工乳群：73名 （男35,女38）					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曝露の男性的、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
Vreugdenhil, 2004	83名  低暴露群：42名  高暴露群：41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、空間構成能力 が良かった。
Vreugdenhil, 2004	83名					ERP s (P300)		出生前曝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の授乳曝露はP300の潜時と関連がなかつ 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曝露や母乳哺育と関連がなかつ た
ドイツ Winneke, 1998	171名		PCBs		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(138,15 3,180)		臍帯血、母乳、児の血液 (42ヶ月)	BSID-II、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曝露の影響が認められ た。

地域・対象者	対象者数	追跡	化合物	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
								家庭環境は30ヶ月以降に正の影響を示した。
米国								
Daniels JL, 2003	1207名	1959～1965	PCBs (28, 52, 74, 105, 118, 138, 153, 170, 18 0, 194, 203)		母体血血清：平均3.1μ g/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: $\beta = 0.1$ , $p = 0.71$ , PDI: $\beta = 0.5$ , $p = 0.14$ )
イタリア								
Riva E, 2004	25名	2000	PCB( 105, 118、138、 153、156、 180)  DDT  DDE	母乳 (出産後 2 日目、1ヶ 月、3ヶ月)	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	曝露経路	曝露指標・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)		ドミニカ人 : 0.5ng/mL	出生時体重、身長、頭囲		
			母体血漿中コチニン濃度	アフリカ系アメリカ人:3.5ng/m <sup>3</sup> ドミニカ人:3.9ng/m <sup>3</sup>			
			血漿中CPF	アフリカ系アメリカ人:8.0pg/g ドミニカ人:7.1pg/g			



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	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Ruckart,2004 (米國)							
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	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	住居から得たMP	ミシシッピ暴露群： MP $\geq$ 150 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> 、もしくはPNP $\geq$ 100ppb	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。
	非暴露群 147名			尿中PNP	オハイオ暴露群：MP $\geq$ 132.9 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> 、もしくはPNP $\geq$ 100ppb  ミシシッピ非暴露群：MP<25 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> オハイオ非暴露群：MP $\geq$ 35 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> 、もしくは：MP=0, PNP>25ppb 高暴露群：MP $\geq$ 1000 $\mu$ g/cm <sup>2</sup> 、もしくはPNP $\geq$ 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	曝露経路	曝露指標・濃度	測定項目	年齢	調査結果
Dorner G,2002 (PISA研究加盟11カ国)							
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	<p>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&lt;0.001)</p> <p>三大陸中の10カ国とドイツにおける14の連邦州においても、PISA InternationalとPISA National(2000)における15歳の生徒の精神判断能力は母乳中の総DDTと有意な負の相関があった (P&lt;.001)</p> <p>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&lt;0.001)</p>