

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 5 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K19244

研究課題名(和文) 子どもにおける有機リン・ネオニコチノイド系農薬の日常曝露とADHD傾向との関係

研究課題名(英文) Relationship between daily exposure of Organophosphate and Neonicotinoid pesticides and ADHD tendency in children

研究代表者

西原 進吉(Nishihara, Shinkichi)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター・客員研究員

研究者番号：10584344

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、学童期の子どもの有機リン・ネオニコチノイド系農薬に対する曝露と、児のADHD傾向との関連が検討された。採取された尿サンプルから有機リン系農薬代謝物(DMP, DEP, DMTP, DMDTP, DETP, DEDTP)、ネオニコチノイド系農薬(ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジン、イミダクロプリド、チアクロプリド、アセタミプリド、アセタミプリド代謝物)を測定し、これらの濃度が児のADHD傾向のオッズ比を上昇させるかが検討された。ロジスティック回帰分析を実施した結果、DMTPの濃度とADHD傾向との間に、一部、有意な関連が観察された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined the relationship between the exposure to organophosphate and neonicotinoid pesticides and the ADHD tendency in children at school age. Organophosphorus pesticide metabolite and neonicotinoid pesticide were measured from the collected urine sample and it was examined whether these concentrations increase the odds ratio of ADHD tendency of children. As a result of the logistic regression analysis, a significant association was observed between the concentration of DMTP and the ADHD tendency.

研究分野：環境疫学

キーワード：ADHD 発達障害 農薬曝露 有機リン ネオニコチノイド

### 1. 研究開始当初の背景

(1) わが国では神経発達障害の子どもが増加傾向にある。中でも、注意欠如/多動性障害 (Attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD) は、代表的な疾病である。ADHD は、年齢あるいは発達に不釣り合いな注意力持続の困難や、多動性・衝動性に特徴付けられた神経発達障害である。

(2) 近年、殺虫用途等で使用される農薬への曝露がその一因であるとも考えられている。DOHaD (Developmental Origins of Health and Disease) 仮説によれば、疾病の発病リスクには、胎生期から出生後の発達期における様々な環境因子が大きな影響を与えたと考えられており (Barouki et al., 2012)、ADHD 等の発達障害についても、環境要因の影響を検討することは極めて重要である。

実際、農薬曝露と子どもの神経発達との関連を検討した研究自体は多数存在する。しかしながら、その多くは農業従事者や農業地帯居住者を対象とした、比較的曝露濃度の高い群を対象としたものであり、一般市民の日常的な曝露状況での影響を検討したものは少ない。また、曝露時期に関しても、出生後の農薬曝露と子どもの神経発達との関連を検討した研究の数は少ない状況である。さらに、わが国でも使用量の多い有機リン系農薬、そして、使用量が増加傾向にあるネオニコチノイド系農薬の影響については研究の数が十分ではなく、前者については一貫した結果が得られておらず (Oulhote et al 2013, Bouchard et al 2010)、後者については、生体試料を用いて曝露濃度を評価した研究自体が全く存在しないのが現状である。したがってこれらの検討を行うことは緊急の課題といえる。

### 2. 研究の目的

(1) 妊婦を対象に立ち上げた出生前向きコホート研究 (北海道スタディ) を継続し、子どもの農薬に対する日常曝露とその子の ADHD 傾向に関連が見られるか否かを検討することを目的とする。

(2) 具体的には、北海道スタディへの参加している児が 7 歳の段階で尿検体を収集 (凍結保存) し、8 歳の段階で児の ADHD 傾向評価するための情報を収集する。尿検体からは、有機リン系農薬の代謝物、おとび、ネオニコチノイド系農薬やその代謝物濃度を測定し、ADHD 傾向との関連を検討する。さらに、母が妊娠中から縦断的に収集されてきた情報をもとに、児の ADHD 傾向と関連する可能性があるいくつかの交絡因子を想定したモデルを用いた多変量解析を実施して、関連を検討する。

### 3. 研究の方法

(1) 研究デザインおよび研究対象者  
コホート内症例対照研究のデザインが採用された。検討対象とした児は 2003 年から 2009

年に生まれ、2017 年 11 月までに 8 歳に到達した児 16197 名の中から、まずは、8 歳のアウトカム評価のための調査票があり、母親の妊娠中の初期調査票があり、生後の新生児についての情報 (個票) があり、母体血中のコチニン濃度の情報と臍帯血があり、7 歳における尿検体がある 1535 名を選定した。その中から、ダウン症である児 1 名、広汎性発達障害の児 7 名、自閉症の児 9 名を除外した 1518 名からケース群とコントロール群をサンプリングした。

8 歳の調査票を用いてケースとコントロールの判定を実施したところ、ADHD ケースに該当する児が 195 名、コントロールに該当する児が 1323 名存在した。この中からランダムサンプリングを実施し、ケースとコントロールの比率がおよそ 1:2 になるように研究対象者を抽出した。最終的にはケース群 43 名、コントロール群 79 名の合計 133 名が本研究における研究対象者であった。

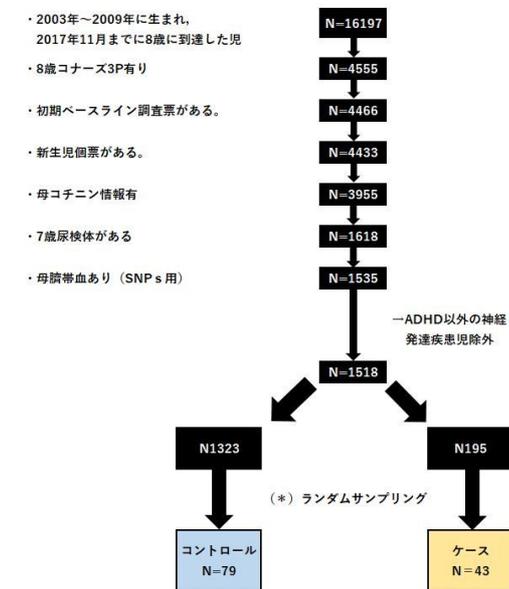


図 1 本研究における研究対象者のサンプリングフロー

### (2) アウトカム評価

8 歳時点における ADHD 傾向を評価するためにコナース 3P が用いられた。同質問紙の 3AI スコア、不注意得点、多動衝動得点のいずれかが T>65 の児が ADHD ケース群として定義した。

### (3) 曝露評価

凍結保存された尿検体中の有機リン系農薬の代謝物、ネオニコチノイド系農薬、および、代謝物が測定された。測定は LC/MS/MS 法を用いて行われた。測定された有機リン系農薬の代謝物は 6 種であり、DMP、DEP、DMTP、DETP、DMDTP、DEDTP であった。ネオニコチノイド系農薬については、ジノテフラン、ニテンピラム、チアメトキサム、クロチアニジ

ン、イミダクロプリド、チアクロプリド、アセタミプリドとアセタミプリド代謝物が測定された。検出下限値は DMP が 0.58ng/mL、DEP が 0.52 ng/mL、DMTP が 0.12 ng/mL、DMDTP が 0.092 ng/mL、DETP が 0.049 ng/mL、DEDTP が 0.22 ng/mL、ジノテフランが 0.15 ng/mL、ニテンピラムが 0.43 ng/mL、チアメトキサムが 0.19 ng/mL、クロチアニジンが 0.17 ng/mL、イミダクロプリドが 0.13 ng/mL、チアクロプリドが 0.017 ng/mL、アセタミプリドが 0.023 ng/mL、アセタミプリド代謝物が 0.01 ng/mL であった。

#### (4) 交絡要因

大規模前向きコホート研究である北海道スタディでは、妊娠初期に参加登録した母児の情報が縦断的に収集されている。結果に対する交絡の影響を検討するため、これらの情報が利用された。具体的には、妊娠初期の喫煙、アルコール摂取、母と父の学歴や出産時の年齢、世帯年収、児の在胎週数等であった。また、児が7歳時のニコチン代謝物である尿中コチニン濃度の値も、児の喫煙曝露の指標として同様に用いられた。

#### 4. 研究成果

本研究の結果として、世界的にみても緊急な課題であると思われる、有機リン・ネオニコチノイド系農薬曝露と ADHD 傾向との関係を検討し、有機リン系農薬曝露について、関連の一部を明らかにすることができた。

表 1 研究対象者の基本属性

	ケース (N=43)		コントロール (N=79)		P-value
	N	Number, %SD	N	Number, %SD	
<b>両親の特徴</b>					
母出産時年齢	43	29.8	79	31.6	4.08
父出産時年齢	41	31.9	78	33.7	4.71
母教育水準	42		79		0.311
中学卒		0.0%	1	1.3%	
高校卒	3	7.1%	28	35.4%	
短大・専門卒	16	38.1%	40	50.6%	
大学卒	21	50.0%	9	11.4%	
Others	2	4.8%	1	1.3%	
0	0	0.0%			
父教育水準	42		79		<.001 *
中学卒	2	4.8%	4	5.1%	
高校卒	14	33.3%	25	31.6%	
短大・専門卒	19	45.2%	8	10.1%	
大学卒	7	16.7%	41	51.9%	
Others	0	0.0%	1	1.3%	
世帯年収	43		79		0.557
300万未満	7	16.3%	11	13.9%	
300-500万	19	44.2%	29	36.7%	
500-700万	9	20.9%	26	32.9%	
800万以上	3	7.0%	4	5.1%	
5	11.6%	9	11.4%		
出産回数	42		78		0.014 *
初産	26	61.9%	30	38.5%	
非初産	16	38.1%	48	61.5%	
妊娠中飲酒	40		76		0.495
なし	36	90.0%	65	85.5%	
あり	4	10.0%	11	14.5%	
妊娠中喫煙	42		78		0.713
なし	40	95.2%	73	93.6%	
あり	2	4.8%	5	6.4%	
<b>児の特徴</b>					
性別	43		79		0.129
男	32	74.4%	48	60.8%	
女	11	25.6%	31	39.2%	
在胎週数	43		78		0.539
36週>	2	4.7%	2	2.6%	
37週<	41	95.3%	76	97.4%	
7歳時尿中コチニンレベル(ng/mL)	42		71		0.175
0.12>	11	26.2%	23	32.4%	
<0.23	6	14.3%	18	25.4%	
<0.48	11	26.2%	18	25.4%	
0.48<	14	33.3%	12	16.9%	

Statistical analysis is performed using chi-square test or Kruskal-Wallis test.

(1)前述した通り、本研究では、研究対象者をケースとコントロールに分類した。研究対象者の基本属性は表1の通りであった。

ケースとコントロール間で各属性に有意な違いがあるか否かを検討するために、連続変数の差に関してはKruskal-Wallis検定を、頻度の違いについては2検定を実施した。その結果、母出産時年齢、父教育水準、出産回数において有意な差が観察された。

(2)研究対象者の尿サンプルから、有機リン系農薬代謝物、ネオニコチノイド系農薬と代謝物を測定した。結果は表2の通りであり、有機リン系農薬代謝物の検出率が高いことが明らかになった。ネオニコチノイド系農薬の中では、ジノテフランとクロチアニジンが比較的高い検出率であった。また、アセタミプリドの検出率は低いものの、その代謝物の検出率は100%であった。

表 2 研究対象者の尿中農薬濃度

有機リン系農薬代謝物(ng/mL)		
	検出率	中央値
DMP	94.30%	3.05
DEP	100%	5.3
DMTP	100%	6.55
DMDTP	100%	0.115
DETP	86.90%	0.415
DEDTP	0%	N D
ネオニコチノイド系農薬(ng/mL)		
	検出率	中央値
ジノテフラン	77.9%	0.626
ニテンピラム	8.2%	N D
チアメトキサム	9.8%	N D
クロチアニジン	65.6%	0.361
イミダクロプリド	13.1%	N D
チアクロプリド	2.5%	N D
アセタミプリド	10.7%	N D
アセタミプリド (代謝物)	100%	0.33

(3)これらの結果を踏まえて、ADHD ケースであるか否かを従属変数としたロジスティック回帰分析を実施した。なお、各農薬の曝露濃度は四分位にカテゴライズされ、一番濃度の低いクラス(25パーセント未満)をリファレンスとしたオッズ比が算出された。ロジスティック回帰分析においては、農薬曝露の影響を単変量として分析した後、表1においてケースとコントロール間で有意な差がみられた項目(母出産時年齢、父教育水準、出産回数)を調整したモデルの検討も実施された。

その結果、ネオニコチノイド系農薬につい

ては ADHD 傾向に対する悪い影響を示唆するような関連はみられなかった。

有機リン系農薬については、単変量の解析においては有意な関連がみられなかった。しかし、母出産年齢、父教育水準、出産回数を調整した多変量の回帰モデルを適用したところ、DMTP の濃度が 25 - 50 パーセンタイルに分類される児のオッズが、最も低濃度のリファレンス群の 3.7 倍に上昇した(OR=3.71; 95%CI: 1.03-13.37)。しかしながら、より高濃度である 50-75 パーセンタイル、および、75 パーセンタイル以上の児に対しては有意なオッズ比の上昇が認められておらず(それぞれ、OR=1.66; 95%CI: 0.46-5.93 ; OR=1.52; 95%CI: 0.39-5.94)、本結果の解釈については慎重に行う必要がある。

#### <引用文献>

Barouki R, Gluckman PD, Grandjean P, et al. Developmental origins of non-communicable disease: implications for research and public health. Environmental health: a global access science source 2012; 11:42.

Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. Environmental health perspectives. 2013; 121:1378-1384.

Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. Pediatrics. 2010; 125: 1270-1277.

#### 5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 1 件)

西原進吉、荒木敦子、宮下ちひろ、山崎圭子、岸玲子、殺虫用途の農薬への曝露と ADHD を中心とした神経発達障害との関連についての疫学研究動向、北海道公衆衛生学雑誌、査読有、30 巻、2017、27-40

〔学会発表〕(計 1 件)

西原進吉・小林澄貴・池野多美子・湊屋街子・岸玲子、家庭内での分煙行動と子どもの尿中コチニン値の関係 北海道スタディ 日本公衆衛生学会第 75 回大会 於：グランフロント大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

ホームページ等

北海道大学 環境健康科学研究教育センター

<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/>

北海道スタディ

<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/>

環境と健康ひろば

<http://www.cehs.hokudai.ac.jp/hiroba/>

#### 6 . 研究組織

(1)研究代表者

西原 進吉 (NISHIHARA, Shinkichi)

北海道大学・環境健康科学研究教育センター

・客員研究員

研究者番号：10584344