

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2014

課題番号：23406024

研究課題名(和文) 開発途上国における環境汚染の小児健康影響に関する国際共同研究

研究課題名(英文) Reproductive and developmental effects of lead and other trace metals: international collaboration studies between Japan, China, Indonesia, and Iran

研究代表者

横山 和仁 (Yokoyama, Kazuhito)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：00158370

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：微量元素の職業低濃度曝露がない母体の妊娠・出産影響とその出生時の先天異常障害、発達障害等の量-影響(反応)関係を、開発途上国を対象として調査した。テヘラン、大連、セルボンにおける現地調査を実施した。テヘラン、大連においては、過去にベースライン調査を行った平成18～21年度の調査対象者(児)に対して追跡調査を行なった。インドネシア共和国のセルボンにおいては、児童のベースライン調査を開始した。研究対象はインドネシア国立イスラム大学の近隣地域に居住する学齢期の児童である。以上の調査研究を継続し、同時に本邦においても同様の検討を開始した。得られた結果について開発途上国とのデータ比較を行った。

研究成果の概要(英文)：We have conducted epidemiological surveys on the reproductive and developmental effects of lead and other trace metals in Tehran, Dalian, Serpong and Tokyo. The survey in Tehran, we revealed that a relatively low level of prenatal lead exposure (mean < 6.5 micro-g/dL) associated with lower developmental scores in early childhood. The survey in Dalian revealed that newborn birth weight were affected by manganese concentration in mother whole blood and/or umbilical cord blood. The survey in Serpong revealed that lower socioeconomic status were associated with increased blood lead concentrations, especially in female children. The survey in Tokyo suggested that very low-level exposure to lead (< 5.0 micro-g/dL) in early gestation could be a risk factor for reduced birth weight in male offspring. Lead, manganese and other metals may cause adverse reproductive and developmental effects at levels believed to be safe.

研究分野：衛生学、環境医学

キーワード：小児 微量元素 環境 健康影響

1. 研究開始当初の背景

近年、重金属や農薬などの化学物質において、古典的な有害作用濃度に対し、これまで影響がないと考えられていた低い濃度でも生体影響が出現することが明らかになった。例えば、鉛の典型的な中毒所見である鉛蒼白、鉛緑、伸筋麻痺、鉛疝痛、鉛脳症などは 100 µg/dl 以上の高い血中鉛濃度で起こるのに対して、2005 年の Iwata らの検討によれば、血中鉛濃度が 12.1~17.3µg/dl でも成人の平衡機能に影響を及ぼすと推定されている。さらに、小児における鉛影響は成人と比較してさらに低い濃度で現れることが知られており、1990 年初頭には聴覚に対する脳電位の電気生理学的異常や末梢神経の伝導速度の低下を理由に、米国環境保護庁や米国疾病管理予防センター (CDC) が小児の血中鉛濃度について 10 µg/dl を越えないよう勧告した。さらに最近の研究によると血中鉛濃度が 10 µg/dl 以下であっても、3~10 歳児の知能指数得点(IQ)と負に関連する知見が得られ、国際労働衛生委員会 (ICOH) の神経中毒・精神生理学および金属毒性に関する合同科学委員会の国際ワークショップ (2006 年) では、小児の血中鉛濃度を 5 µg/dl まで下げるべきとする宣言を採択した。

本邦における化学物質の環境基準や規制値の多くは大人を基準にして決められている。小児の化学物質への感受性は大人よりも鋭敏であると考えられていることから、予防原則に基づき小児の健康影響を守るのであれば、前述した鉛のように、小児のための基準作りが必要になる。1997 年、米国マイアミにて開催された G8 における「子供の環境保健に関する宣言」以後、米国環境保護庁では「子供を環境リスクから守るアジェンダ」を作成し、食品や飲料水中に含まれる残留農薬の基準の見直しや、環境リスク評価に関する調査研究が進められている。デンマーク、ノルウェーでも 10 万人規模の小児を対象とす

る大規模な疫学調査が開始され、本邦においても、環境省が中心となって 2010 年より 10 万人規模のコホート研究「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」が開始された。これらの大規模調査の結果は、各国における化学物質規制の審査基準や環境基準への反映等、適切なりスク管理体制の構築につながる期待が寄せられている。このように先進国において、環境中微量元素の生体影響が検討されている一方で、開発途上国においてその暴露状態を含めた健康への影響についてはほとんど評価が行われてきていなかった。

2. 研究の目的

微量元素の職業低濃度曝露がない母体の妊娠・出産影響とその出生時の先天異常障害、発達障害等の量 - 影響 (反応) 関係を、開発途上国を対象として明らかにする。同時に我が国の現状と比較をする。

3. 研究の方法

テヘラン (イラン)、大連 (中国) については、平成 18~21 年度に調査した対象者をもとに、小児血中の微量元素濃度と健康状態についてのフォローアップを行った。セルボン (インドネシア) においては各都市の連携医療機関にて基本的な環境測定および現在の小学生の元素曝露状況について調査を行った。

テヘランでは平成 18~21 年度の調査対象者 (児) に対して、改めて研究目的と方法を十分説明し予め同意を得た上で、調査協力を得た。テヘランの共同研究者による調査は 2011 年 11 月および 2012 年 1 月 (3 か月間) で行った。追跡可能であった母子は、出産時に母体血をとった者 (n=364)、臍帯血の提供を受けた者 (n=174) であった。平成 24 年 2 月時点の最終的なフォローアップ数は 25 名であった。具体的な調査項目としては就学前児

童のための発達上/行動質問紙調査 (Harold Ireton Early Child Development Inventory) を行い、身体検査のパラメータならびに母親と子どもから尿、髪および血液サンプルを採取した。得られた調査データは匿名化ののち生体試料とともに順天堂大学衛生学講座に送られた。各生体試料中の元素濃度は誘導結合プラズマ質量分析計により測定した。

大連市では、中山区と甘井子区の婦幼保健センターと衛生防治院の追跡データからフォローアップデータの取得を試みた。ベースライン調査では、125 組の母子について調査をおこなったが、その後、区の婦幼保健センターに存在する妊娠初期と晩期の診察データより、妊娠初期・中期から児の発育まで追跡するデータを母体血中元素濃度と臍帯血中元素濃度とともに得た。フォローアップデータについては、平成 26 年度までで 33 組のデータが確認できた。

インドネシア共和国のジャカルタにおいて、児童のベースライン調査を開始した。研究対象はインドネシア国立イスラム大学の近隣地域に居住する学齢期の児童である。これらの対象者および保護者に研究目的と方法を十分説明し予め同意を得た上で調査を開始した。セルボン地域の 39 校の小中学校から無作為に選択した 6~7 歳の児童 108 名(男子 56 名、女子 52 名)を対象とした。社会経済因子に関する質問紙調査は保護者に記入してもらった。血液中鉛濃度は原子吸光光度計を用いて測定を行った。

質問紙調査については、対象者が常用する食物、飲料水、薬品(民間薬等があれば)、化粧品のサンプル。母親の年齢、体重、身長、血圧、教育歴、収入、分娩形態、職歴、喫煙・飲酒、既往歴(周産期異常を含む)、妊娠・出産歴、飲料水供給源(水道、井戸など)、牛乳消費量等、保護者の年齢、体重、身長、血圧、教育歴、収入、職歴、喫煙・飲酒、既往歴、飲料水供給源。血液は現地看護師が採

血を行い、全血中の鉛濃度の測定を行った。また、周辺環境のうち微量元素の曝露要因として特に重要と考えられる飲料水についても元素濃度の調査を行った。

また、我が国でも同様の調査を開始した。東京都内の病院産科外来を受診した妊娠初期の妊婦に対し、調査概要を口頭および書面を用いて説明し書面による同意を得た。対象者には、基本属性および生活習慣に関する自記式質問紙調査を行うとともに、妊娠初期・中期・後期に母体血の採取を行ない誘導結合プラズマ質量分析計により血中元素濃度を測定した。

4. 研究成果

テヘランでの調査では、妊娠時の妊婦のアウトカムと妊娠中母体血中元素濃度の関係について、解析を行った。ロジスティック回帰分析の結果、妊娠高血圧の発生と、妊娠初期もしくは中期の血中マンガン濃度について、それぞれ有意な関連があった[OR (95% CI)=47.0 (4.0-556.4) and 5.5 (1.1-29.0)]。妊娠高血圧について、妊娠中の母体血マンガン濃度が関連することが示唆された。また、妊娠初期の母体血中ヒ素濃度は、妊娠時に貧血を示さなかった群(12.4 ± 3.4 μg/L)に比べ、貧血を示した群(14.8 ± 4.0 μg/L)では、有意に高かった(p < 0.001)ことから、妊娠時の貧血と母体血中ヒ素の関係についても示唆された。

追跡調査により、これら母親から生まれた児について、妊娠中の母体血元素濃度と就学前児童のための発達上/行動質問紙調査のスコアの関連について検討を行った。その結果、今回対象とした児の発達スコア下位 20% 子供たちの群では、それ以外の児に比べ、母親の妊娠初期の母体血中鉛濃度が有意に高かった(4.0 ± 1.9 μg/dL vs 6.3 ± 1.9 μg/dL, p = 0.01)。また妊娠初期の母体血中鉛濃度は、児の発達スコアと負の相関を示した(r = -0.155,

P = 0.041)。ロジスティック回帰分析の結果、妊娠初期の母体血中鉛濃度は、低い発達スコアと有意な関連が認められた[OR (95% CI) 1.74 (1.18-2.57) p = 0.005]。これらの結果は、比較的低い母体血中鉛濃度(平均で<6.5 µg/dL)でも、その後の児の発達に影響を及ぼす可能性を示唆するものであった。

大連の調査からは、母体血および臍帯血中のマンガン濃度が出生体重と関係することが明らかとなった。臍帯血中マンガン濃度は母体血中マンガン濃度と有意な正の相関を示した。臍帯血中マンガン濃度は母体血中マンガン濃度に比べて高い傾向を示した。生まれてきた児の出生体重は母体血中マンガン濃度が低い群と高い群では低くなり、母体血中マンガン濃度が中程度では高いという、傾向を示した。重回帰分析の結果、妊娠時に危険な職業についていたかとの質問に“はい”と答えた母親は母体および児の血中マンガン濃度が著しく高かった。また、主要幹線道路の近く(500m以内)に住んでいる者についても母体マンガン濃度が高かった。

インドネシアのセルボンでは対象児全員の血中鉛濃度(平均±標準偏差)は6.4±2.0 µg/dlであった。これら血中鉛濃度には性差が認められ、男児(6.8±2.0 µg/dl)が女児(5.9±1.9 µg/dl)より有意に高かった(p < 0.05)。父親の収入、母親の教育歴などが低い、あるいは井戸水を飲料水に使用している場合、有意に血中鉛濃度が高く、この傾向は女児において顕著であった。また井戸水の使用率は、社会経済レベルが低い家庭において有意に高率であった(p < 0.05)。以上より、低社会経済状態に伴う井戸水使用の結果、小児の鉛曝露が高くなったと示唆された。こうした曝露には性による行動の違いが影響するものと思われる。10 µg/dl以上の血中鉛濃度をもつ小児については、特に介入が必要であると考えられた。

また、我が国での調査では、これまで安全と

されていた5 µg/dl以下での妊婦の血中鉛濃度と出生体重との関連を明らかにし、さらに性差を検討した。妊娠12週、25週および36週の全てで採血を行うことができた母親386名とその出生児を分析対象としたところ、出生児が男児のときにのみ、妊娠12週の母体血中鉛濃度と出生体重との有意な負の相関がみられた(rs = -0.145, p < 0.05)。交絡因子を調整した重回帰分析でも、男児のみ妊娠12週の母体血中鉛濃度と出生体重に有意な負の関連があった。妊娠初期の鉛の低濃度曝露が出生時体重低下の危険因子であり、かつ男児の方が感受性が高いことが示唆された。

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11件)

- 1) Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Ohtani K.: The relation of maternal blood arsenic to anemia during pregnancy. *Women&Health* 55: 42-57, 2015. (査読・有)
- 2) Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Ohtani K.: Low level prenatal bloodlead adversely affects early childhood mental development. *Journal of Child Neurology* 29:1305-1311, 2014. (査読・有)
- 3) Vigeh M., Yokoyama K., Ohtani K., Shahbazi F., Matsukawa T.: Increase in blood manganese induces gestational hypertension during pregnancy. *Hypertension in Pregnancy : Official Journal of the International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* 32: 214-224, 2013. (査読・有)
- 4) Guan H., Wang M., Li X., Piao F., Li Q., Xu L., Kitamura F., Yokoyama K.: Manganese concentrations in maternal and umbilical

cord blood: related to birth size and environmental factors. European Journal of Public Health: 1-7, 2013. (査読・有)

- 5) Iriani D. U., Matsukawa T., Tadjudin M. K., Itoh H., Yokoyama K.: Cross-sectional study on the effects of socioeconomic factors on lead exposure in children by gender in Serpong, Indonesia. International Journal of Environmental Research and Public Health 9: 4135-4149, 2012. (査読・有)

[学会発表] (計 12 件)

- 1) Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Shahbazi A., Ohtani K.:291 Prenatal blood lead level and childhood neurobehavioral deficit. 23rd Conference on Epidemiology in Occupational Health, Netherlands, 6/18-21, 2013.
- 2) Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Shariat M., Ohtani K.:Increased blood lead during pregnancy induces children's developmental problems. International Toxicology Summit & Expo, San Antonio, 11/26-28, 2012.
- 3) Vigeh M., Yokoyama K., Matsukawa T., Shinohara A., Afshinrokh R. M., Ohtani K.: Increased blood lead in early pregnancy may adversely affect child development. International Conference on Occupational Health & Safety Summit, Philadelphia, 9/5-7, 2012.
- 4) Iriani U. D., 松川岳久, 横山和仁: 小児の鉛曝露に及ぼす社会経済因子の影響とその性差、および認知機能との関連 - インドネシア共和国セルボン地域の調査 - 第 77 回日本民族衛生学会総会, 東京, 11/16-17, 2012.
- 5) Yokoyama K., Vigeh M., Lei X., Kitamura

E., Tian Y., Piao F., Shinohara A., Matsukawa T., Kurosawa M.:Reproductive and developmental effects of lead and other trace metals:international collaboration studies between Japan, Iran and China. 13th International Neurotoxicology Association Meeting and 11th International Symposium on Neurobehavioral Synposium on Neurobehavioral Methods and Effects in Occupational and Environmental Health, Xi'an, 6/5-10, 2011.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

横山 和仁 (YOKOYAMA, Kazuhito)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号 : 00158370

(2)研究分担者

竹田 省 (TAKEDA, Satoru)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号 : 20143456

清水 俊明 (SHIMIZU, Toshiaki)
順天堂大学・医学部・教授
研究者番号 : 30260889

千葉 百子 (CHIBA, Momoko)
順天堂大学・医学部・客員教授
研究者番号 : 80095819

篠原 厚子 (SHINOHARA, Atsuko)
清泉女子大学・人文科学研究所・教授
研究者番号 : 90157850

ヴィージェ モーセン (VIEGH, Mohsen)
労働安全衛生総合研究所・研究員
研究者番号 : 80455485

(2)連携研究者

西岡 笑子 (NISHIOKA, Emiko)

防衛医科大学・看護学部・教授

研究者番号：70550797

北村 文彦 (KITAMURA, Fumihiko)

順天堂大学・医学部・准教授

研究者番号：20301145

細川 まゆ子 (HOSOKAWA, Mayuko)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：70582013

松川 岳久 (MATSUKAWA, Takehisa)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：60453586