

環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価

Assessment of neuromotor functions in children exposed to environmental hazardous factors

岩田豊人 村田勝敬 (秋田大学医学部社会環境医学講座環境保健学分野)

Toyoto IWATA and Katsuyuki MURATA

神経行動学的検査は環境有害因子のリスク評価に古くより使用されている。現在、1つの靴とノートパソコンを持ち歩けば、身体重心動揺、ふるえ、耳一手協調運動、反応時間、finger tapping の検査を実施することができる“CATSYS 2000”がデンマークで製造販売されている。本稿は、これらの測定法 (finger tapping を除く) と環境保健領域で得られた研究成果の概要を紹介する。この機器は運搬・操作が容易であるため欧米で使用されているが、この簡便性ゆえに研究者が予期せぬ落とし穴に嵌ったと思われる論文も散見される。

Key words 神経運動機能評価 身体重心動揺 ふるえ 協調運動 反応時間

環境有害因子による小児の神経行動学的評価に関する報告は幾つかある。低濃度メチル水銀の胎児期曝露による影響評価として、Child Behavior Checklist, McCarthy General Cognitive Test, California Verbal Learning Test, Bender Copying Test, Boston Naming Test, McCarthy Motor Test, 反応時間, Finger tapping などが使用され、これらの指標の幾つかは出生時メチル水銀曝露指標と有意な量-影響 (反応) 関係を示した¹⁻³⁾。また、小児の鉛による神経行動学的影響に関する論文も多数ある⁴⁾。したがって、これらを列挙するとすれば枚挙に暇がない。

本稿では、日本で行われた低濃度メチル水銀の胎児期曝露による7歳児神経運動機能影響の評価に用いられた身体重心動揺、ふるえ (tremor)、耳一手協調運動 (ear-hand coordination)、反応時間について述べる⁵⁾。これらの測定はデンマークのDanish Product Development 社 (<http://www.catsys.dk/>) より発売されている“CATSYS 2000”に全て

含まれており⁶⁾、フェロー諸島出生コホート研究の14歳児調査でも使用された⁷⁾。この装置はわが国では薬事申請されていないので、医療用診断目的で使用することはできないが、調査研究用としての使用は可能である。以下、本装置を用いた測定法およびこれまでの研究成果を概観する。

1. 身体重心動揺検査

この検査は、身体の重心を固い床面に置いた板 (重心動揺計) に投影し、その前後方向と左右方向の移動距離 (偏位) や移動面積を計測する方法である (図左)。対象者に、裸足で重心動揺計の中央上にゆっくりと乗ってもらい、両足を1 cm 離して平行に置き、直立姿勢を約1分 (65.5秒) 間保持してもらい⁶⁾。開眼時検査では、対象者は2 m 前方の壁に置かれた目印を見続ける。また、閉眼時検査では目を閉じたまま直立姿勢を保持してもらい。小児の検査では、この後厚さ約7 cm のウレタンフォームを足と重心動揺計の間に入れ、先程の開眼

時および閉眼時検査を繰り返す。フォームを置くことで足裏（下肢深部知覚）の不安定感が増し、揺れが強調され、曝露影響の検出率が高くなると考えられている⁸⁾。なお、身体重心動揺（およびふるえ）検査は4歳前後から測定可能と思われるが、測定時間を短縮し、かつ開眼時のみにしないと検査の完遂は困難であろう。

上述したように、身体重心の移動距離および面積、Romberg比（開眼時と閉眼時の測定値の比）が得られるが、このほか偏位データを高速フーリエ変換法によるスペクトル解析すると、身体重心の揺れの周波数0～1、1～2、2～4 Hzの成分パワースペクトル密度を算出することも可能となる。横山らは特徴的な障害部位を抱える患者の重心動揺を以下のように整理している⁹⁾。(1) 前庭小脳路（lower vermis）障害では、揺れの周波数や方向に特徴がなく、視覚入力による調整が働かないため開眼時にも動揺が生ずる、(2) 下肢からの深部感覚入力を含む脊髄小脳路障害では、閉眼時に1 Hz以下の揺れ周波数の動揺（どちらかと言えば、左右方向優位の動揺）が生ずる、(3) 小脳前葉障害では、閉眼時に2～4 Hzの揺れ周波数で、主に前後方向の動揺が生ずる。したがって、これらの点に注目すれば、平衡機能の障害部位をある程度推定することも可能となろう¹⁰⁾。

2. ふるえ検査

この検査では手のふるえ変化を加速度センサー内蔵の検出器で一定時間計測する。椅子の背もた

れに接触しないように座った対象者に、上腕を体幹から離し、肘を90°屈曲し、手を腹臍部より10 cm離し、検出器を親指と人差指で把持してもらう（図左中）。利き手および非利き手を各々16.4秒間測定し、平均ふるえ強度（ m/s^2 ）およびふるえの中心周波数（Hz）が算出される⁶⁾。このほか毎時のふるえ強度をスペクトル解析することにより、ふれ周波数1.0～5.9、6.0～9.9、10.0～13.9 Hzの成分パワースペクトルを算出することが可能となる。

7歳児（男子167名、女子160名）で検討すると⁵⁾、ふるえ強度に男女差は認められなかったが、性・年齢は基本的な交絡因子（あるいは共変量）と考えるべきであろう。このほか、看護師の心拍数とふるえ強度との間に有意な正の相関が認められており¹¹⁾、心臓拍動が上肢を経て手のふるえに影響する可能性が考えられる。

3. 耳—手協調運動検査

この検査は、一定の音刺激リズムに手の動きをどれほど合わせることができるかどうか調べる⁶⁾。すなわち、CATSYSシステムから出る信号音に合わせて、机の上に置いたスイッチ内蔵の円盤を手の回内位—回外位で交互に叩かせ、信号音に合わせて正確にスイッチが押されたのかどうかを時間差（毎回の時間のずれの平均）で表す（図右中）。信号音は1 Hzおよび2.5 Hzの一定間隔のものと、最初1.6 Hzから7.5 Hzまで12秒間に音刺激間隔を速めていくものの計3種類が用意されている。検査では、利き手および非利き手を別々に調べる。

図 CATSYSシステムで測定できる身体重心動揺、ふるえ、耳—手協調運動、反応時間の測定光景



4. 反応時間検査

この検査では、音（あるいは光）信号を感知した後いかに敏捷にスイッチ操作に結び付けられるかを調べる。対象者に押しボタン（スイッチ）のついた棒を片手で持たせ、不規則な時間間隔で発する信号音を聞く度に直ぐにボタンを押させる（図右）⁶⁾。この音刺激からスイッチ操作までの平均時間を算出する。利き手および非利き手の両方を検査する。

5. 測定成績

低濃度メチル水銀曝露による神経発達影響を検討した日本の横断研究（7歳児 327 名）では上述の神経運動検査全てが測定された⁵⁾。性・年齢（および身長）補正を施した偏相関係数の解析で、母親毛髪水銀濃度と有意な関係が見られたのは開眼時前後方向の移動距離（ウレタンフォーム無し）と 1 Hz リズムの耳－手協調運動平均時間差の 2 つであったが、多重有意性検定を行うと有意性 ($p < 0.05$) が消失する程度の弱い関係であった。また、フェロー諸島出生コホート研究（14 歳児 878 名）では、ふるえ、耳－手協調運動、反応時間、finger tapping が“CATSYS 2000”を用いて行われたが、研究成果はまだ発表されていない⁷⁾。これら両研究で、身体重心動揺のいずれの指標も男子の方が女子より有意に大きい数値を示していた。この性差は出生時の母親毛髪水銀濃度、出生時体重、測定時の年齢や身長などを用いても説明することができなかった。

Nadeau らは気中エタノール濃度 0, 250, 500, 1000 ppm の空気を吸入させた対象者 5 名の神経運動機能（身体重心動揺、ふるえ、協調運動、反応時間）を調べたが、いずれも有意な変化は見られなかった¹²⁾。吸入曝露では限界があり、今後飲酒の神経運動機能への急性影響を確認する必要がある。

Carta らは魚（特にマグロ）多食群 22 名とその対照群 22 名の比較を行い、幾つかの神経行動学的

検査（color word reaction time, digit symbol reaction time など）で有意差を認めたが、CATSYS のふるえ指標では有意差を検出できなかった¹³⁾。

ノルウェイのマンガン合金工場で働く労働者 100 名（28～62 歳）と年齢を合致させた対照群 100 名（28～61 歳）の神経運動機能が測定された¹⁴⁾。前者の血中マンガン濃度は平均 189 (84～426) nmol/l であり、後者は平均 166 (72～374) nmol/l であった ($p = 0.002$)。協調運動とふるえで有意差が認められたが、反応時間には有意差が見られなかった。また、ふるえ検査では喫煙者の方が非喫煙者よりもふるえが大きいことが示された。一方、南アフリカのマンガン精錬工 509 名（平均年齢 45.1 歳、血中マンガン濃度 $12.5 \pm 5.6 \mu\text{g/l}$ ）と外部の非曝露集団 67 名（平均年齢 38.6 歳、血中マンガン濃度 $6.4 \pm 1.7 \mu\text{g/l}$ ）を調べた Myers らは、WHO の神経行動テストバッテリー（NCTB）の digit symbol 得点でマンガンの累積曝露指標 ($\text{mg/m}^3/\text{年}$) の増加に伴って有意に低下することを見出したが、CATSYS のふるえ検査指標のいずれにおいても有意差あるいは有意な関係を観察することができなかった¹⁵⁾。

Ishii らは夜勤を含む交替制勤務の看護師と日勤のみの看護師の神経運動機能を調べた¹¹⁾。交替制看護師の 1 Hz リズム平均時間差は、日勤看護師と比べ、有意に大きいことが見出された。しかし、飲酒量、コーヒー摂取回数、喫煙ではこの差を説明できなかった。その他の検査成績（身体重心動揺、ふるえ、反応時間）に有意差は見られなかった。

6. おわりに

神経運動機能検査の測定法について概説した。これらの検査は性・年齢、身長（身体重心動揺検査の時）のほか、外傷（骨折、脱臼）、喫煙、飲酒などの影響を受ける可能性があるため、これらを確認する必要がある（フェロー諸島出生コホート研究の 14 歳児検査時に喫煙者や習慣的飲酒者が

何人かいた)。その上で、これらの交絡因子 (共変量) を統計的に調整しなければならない。また、神経運動機能検査の中で相互に関連する指標 (例えば、身体重心動揺検査とふるえ検査) もあるかもしれない。このような交絡因子 (共変量) はこれまでほとんど検討されていない。また、神経運動機能は被験者が意図的に振る舞えば数値が大きく変わりうることを認識しておくべきである。例えば、特定の疾病患者に補償金が出るとなれば、身体重心動揺の値を大きくすることも、ふるえを作ることも可能となる。被験者の測定状況を正確に観察できる目を養うことも測定者に要求されるだろう。また、低年齢の子供を対象とする時は、検査者の交代あるいは言動でデータが異なってくることもありうる。フェロー諸島出生コホート研究では、神経心理学者が測定していた検査項目を、時間の都合で熟練検査技師に代わったためにリスクの過小評価に結びついた可能性が報告されている⁷⁾。すなわち、上述の CATSYS の測定成績で有意な結果があまり見られなかったのは、測定手技が簡単であることに甘んじ、複数の未熟練測定者が検査を行った結果であったかもしれないのである。したがって今後の調査研究においては、ひとりの習熟した検査者が、定められた手技に従って、測定することが肝要であるように思われる。

文 献

- 1) Davidson, P.W. *et al.*: Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* **280**: 701-707, 1998.
- 2) Grandjean, P. *et al.*: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* **19**: 417-428, 1997.
- 3) Kjellström, T. *et al.*: Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2, interviews and psychological tests at age 6 (Report 3642). National Swedish Environmental Protection Board, Stockholm, 1989.
- 4) International Programme on Chemical Safety: Inorganic Lead (Environmental Health Criteria 165). World Health Organization, Geneva, 1995.
- 5) Murata, K. *et al.*: Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in the relation to Madeiran study. *Int. Arch. Occup. Environ.* **77**: 571-579, 2004.
- 6) Despres, C. *et al.*: Standardization of a neuromotor test battery: the CATSYS system. *Neurotoxicology* **21**: 725-735, 2000.
- 7) 村田勝敬・他: フェロー諸島における出生コホート研究. *環境科学会誌* **17**: 169-180, 2004.
- 8) Bhattacharya, A. *et al.*: Effect of early lead exposure on children's postural balance. *Dev. Med. Child Neurol.* **37**: 861-878, 1995.
- 9) Yokoyama, K. *et al.*: Subclinical vestibule-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and post exposure. *Neurotoxicology* **18**: 371-380, 1997.
- 10) Iwata, T. *et al.*: Critical dose of lead affecting postural balance in workers. *Am J Ind Med.* **48**: 319-325, 2005.
- 11) Ishii, N. *et al.*: Effects of shift work on autonomic and neuromotor functions in female nurses. *J. Occup. Health* **46**: 352-358, 2004.
- 12) Nadeau, V. *et al.*: Neuromotor effects of acute ethanol inhalation exposure in humans: a preliminary study. *J. Occup. Health* **45**: 215-222, 2003.
- 13) Carta, P. *et al.*: Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology* **24**: 617-623, 2003.
- 14) Bast-Pettersen, R. *et al.*: Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **77**: 277-287, 2004.
- 15) Myers, J.E. *et al.*: The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* **24**: 885-894, 2003.