

小児環境保健疫学調査の目指すべき方向性

1. はじめに

子どもの健康やライフスタイルは、それを取り巻く家族、地域、学校、職場、国などのあり方に強く規定される。これら社会環境の改善と良好な状態の維持は子どもの健全な発育・発達にとって不可欠である。しかしながら、昨今の児童犯罪の報道等から察すると、全ての子どもが健全な精神発達を遂げているとは想像しがたい。また、産業構造が変化する中で、ヒトに対する安全性確認が十分に行われていない新たな化学物質や機器が巷間に出回り、子どもを含めたヒトの健康を脅かしている。さらに、地球温暖化は温熱曝露に脆弱な子どもや高齢者の生命危機の源となっている。この自然環境と社会環境からなる“環境”はヒトの生活空間を形成しているが、産業革命以後激変し、利便性や快適性の向上をもたらした反面、傍らで様々な健康リスクを誘発しているように思われる。この時流にあって、次世代を担う子どもの発育・発達に関わる負の要因を取り除くための試みが国際社会の中で進行している。その方策の一つが有害化学物質の同定とその健康影響の解明である。

1997年に米国で開催された先進8カ国の環境大臣会合で、世界中の子どもが環境中の有害因子の脅威に晒されていることが認識され、小児の環境保健を巡る問題に対して優先的に取り組む必要があることが宣言された。これを機に1998年11月に米国ホワイトハウス主催で「メチル水銀曝露による健康影響の評価に関わる科学的問題」のワークショップが開催された¹⁾。わが国においては、平成17年(2005年)12月に「小児の環境保健に関する懇談会」が設置され、小児の環境保健に関する現状と課題について検討を重ね、今後推進すべき施策の方向性についての提言が平成18年8月にまとめられた。環境省は、これに基づき、小児環境保健重点プロジェクトと位置づけて研究の推進を図っている。さらに、これは環境大臣の2大政策の1つとして掲げられた。このプロジェクトの基本計画は「小児環境保健疫学調査に関するワーキンググループ」によって現在作成中であるが、大筋として全国規模で約6万人の出生コホートを平成22年度以降に立ち上げ、胎児期から学童期(12歳頃)までの小児の健康状態を観察することになっている。

原因物質の定量化とともに、出生から臨床神経学的検査が行える年齢まで追跡した最初の研究報告は、我々が知る限り、イラクで発生したメチル水銀中毒(1971年)に関するものである。このメチル水銀禍では、メチル水銀殺菌剤で処理した種子小麦をパンの原料として使用した農家を中心に多くの犠牲者(入院患者約6,000人、

死亡者約500人)を出した²⁾。この時、母体内でメチル水銀曝露を受けた18ヵ月児の歩行遅延の有無と母親から採取された毛髪の出産時水銀濃度を統計的に解析し、推定最小影響水銀濃度が算出された³⁾。このように、母親の妊娠兆候が医学的に確認される時点の胎児期から一定年齢に達するまでの子ども集団(コホート)を追跡し、主に子宮内で曝露した推定原因因子によって生じる変化を発育・発達段階毎に影響指標で検証する方法を出生コホート研究と呼び、環境保健領域で近年盛んに用いられている。本稿では、この手法を用いて実施される「小児環境保健疫学調査」の周辺事情とその概要を紹介する。

2. わが国の環境問題

昭和31年5月1日に公式記録された水俣病は、チッソ工場から水俣湾に排出されたメチル水銀によって汚染された魚介類を摂食した漁民あるいはその家族に発生したメチル水銀中毒症である²⁾。これは、日本の高度経済成長期に突入する頃であり、重化学工業化が国の最優先課題であった時代に派生した悲劇の一つと言うことも可能であろう。同様の事例として、昭和30年4月以降中国地方を中心とした一帯で粉ミルクを飲んだ乳幼児に被害が出た森永ヒ素ミルク事件⁴⁾、昭和43年に西日本でポリ塩化ビフェニール(PCBs)やポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)の混入した米ぬか油を摂取した人々に発生したカネミ油症⁵⁾などがこの時期に集中した。前者の事件では、その後の追跡調査で知的発達障害の他、肢体障害、精神障害、てんかんなどの重複神経系障害を抱える被害者が多数見いだされた⁶⁾。後者では、当初座瘡様皮疹、皮膚・粘膜の色素沈着などが被害者に現れ、その後台湾で発生した同様の米ぬか油事件で胎児期に曝露した子どもに認知機能影響が現れることが明らかにされた⁷⁾。これらの毒性物質、発生場所、原因企業は異なるものの、共通項はいずれも犠牲者の多くが胎児ないし乳幼児であり、しかも重篤な神経精神障害を抱えたまま現在も生きているという厳粛な事実である。

胎児性水俣病は熊本大学水俣病研究班がフィールド調査を実施していた昭和33年に見つけられた。成人の水俣病では知覚(感覚)障害、運動失調、視野狭窄などの中核神経症状を主徴としたが、胎児性水俣病では新生児期から発育・運動機能の発達遅延の他に脳性麻痺に酷似した症状を示し、小児期以後は知能、神経機能両面の発達の遅れが著明であった⁸⁾。この患者の脳の病理組織所見が成人型水俣病と近似していることを病

理医が確認した後、この病気は胎児期に母親の子宮内で胎盤を介してメチル水銀を取り込んで発症したと判断された。

水俣病は世界的に有名な公害事例である。にもかかわらず、水俣病研究の多くは世界のメチル水銀研究者に殆ど引用されていない。これは原因因子であるメチル水銀濃度が被害者において測定されなかったためである。同様に、体内のヒ素、PCBs および PCDFs 濃度も当時調べられなかった。発信された“水俣の教訓”のうち、世界が唯一注目したのは「妊婦がメチル水銀に曝露されると、メチル水銀の影響は胎児ないし生まれてくる子ども(次世代)に現れる」という事実であった⁹⁾。このため、化学物質等の環境基準は、有害化学物質に曝露された労働者や実験動物で観察されたデータから算出されていたのであるが、胎児の曝露影響所見も考慮されるようになった。そして、ヒト胎児の曝露影響所見を得る方法が出生コーホート研究であり、この端緒を開いたのが胎児性水俣病なのである。

3. 何故、小児の研究が必要か

胎児や乳幼児の臓器は脆弱であり、かつ様々な外的因子に感受性が高い。このため、環境からの曝露により種々の健康悪影響が現れる可能性がある。胎児・乳児における神経毒性物質曝露による影響は一生残ることが示めされている¹⁰⁾。また、内分泌かく乱作用が疑われる化学物質の妊娠中曝露による発育、アレルギー、停留精巣、矮小陰茎などの影響が示唆されている^{11,12)}。しかし、多くの環境有害物質の曝露レベルは概して低濃度であり、また子どもの生活環境は大きく異なることから、頻度の低い疾患の場合は臨床医による個々の診断で健康悪影響が見落とされるか、あっても原因不明の異常と片付けられてしまう可能性が高い。逆に、先天異常の見つけられた児において内分泌かく乱化学物質の測定を臨床医が行った報告も殆どない。従って、子どもの健康に及ぼす環境有害因子の同定とその健康影響の評価のために、大規模な出生コーホート研究が必須となるし、さらに臨床医とともに環境保健・公衆衛生専門家の結束がなければ、この究極の目的を完遂することは難しい。

前述したように、メチル水銀の神経影響に関するコーホート研究(追跡調査)としてイラクのメチル水銀禍の報告がある。これは、水俣病と同様、“事故”による曝露であり、摂取量に照らして通常の食生活と大きくかけ離れた状況下で生じたものである。一方、メチル水銀を巡る世界の関心事は次世代に影響が現れ始める濃度(臨界濃度、critical concentration)である。この目的に照らし、日常生活の中で魚を多食する集団のいるニュージーランド、フェロー諸島、セイシェルで出生コーホート研究が1980年代前半にスタートしたのである¹³⁾。また、バックグ

ラウンドレベルにおけるダイオキシン類などの内分泌かく乱化学物質曝露による小児神経発達に関する調査は、1980年代後半から2005年までに、アメリカ、オランダ、ドイツで乳児期から学童期までの縦断研究として行われた¹⁴⁾。しかし、曝露レベルが比較的低くかつ多様な交絡因子(原因因子および影響指標の両者に関連する居住地、収入、家族構成人員数、保護者の学歴、生活時間など)が介在するためか、一貫性のある結果は得られていない。特に、小規模集団では交絡因子を調整することが困難であり、信頼性の高い結果は得られにくくなる。その上、臨界濃度の推定は食・生活習慣、遺伝子多型、対象集団の平均年齢などで大きく異なり得る。したがって、自国の小児調査の結果に基づいて臨界濃度を推定し、環境基準値などを設定することがもともと望まれる。

わが国で既に「小児環境保健疫学調査」の先行研究となる2つの出生コーホート調査が実施されている。そのうち、東北コーホート調査は難分解性環境汚染物質(POPs)およびメチル水銀による胎児～新生児期曝露と児の成長・発達との関連性を明らかにするために計画された。登録は2001年1月から2003年9月の間に仙台市の2つの医療機関の協力を得て妊娠22週以降の妊婦約600名を対象に実施された¹⁵⁾。この調査で調べられた母乳中のPOPsのうち、有機塩素系殺虫剤のDDTは、1971年5月に農薬登録が失効され1981年に製造・輸入も禁止されたにもかかわらず、高濃度で検出され、環境残留性および生物濃縮の特徴を改めて確認した。現在84ヶ月児調査を行っており、メチル水銀、PCBs、ダイオキシン類等を含むPOPsの小児神経発達に及ぼす影響がこれから報告される予定である。

もう一つは「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」である。これは札幌市内の1産院コーホート(対象者514名)と、北海道全域での大規模コーホート(妊婦の参加目標2万人、現在1万7千人が登録)の2つからなる。前者は母体血、臍帯血、毛髪、母乳のダイオキシン類、PFOSと呼ばれる有機フッ素系化合物、水銀等の化学物質による小児の出生時体格、神経発達、アレルギー疾患など健康影響を詳細に検討する目的で2002年に開始され、後者は先天異常発生と化学物質曝露の因果関係、化学物質代謝酵素等の遺伝子多型に基づく個人感受性素因の相違と先天異常との関連を解明する目的で2003年に立ち上げられた。これらの成果として、北海道における先天異常を有する児の出産頻度が2%であること、他、妊娠中母の喫煙と関連する遺伝子多型により児出生体重への影響が大きく異なること¹⁶⁾、ダイオキシン類曝露による神経発達や有機フッ素系化合物の出生体重への影響などが報告されている^{17,18)}。

4. 疫学調査の研究課題

小児環境保健疫学調査の目的は環境要因が子どもの健康に与える影響を明らかにすることである。特に、化学物質の曝露や生活環境が、胎児期から小児期にわたる子どもの健康にどのように関わり、どのような影響を与えるのか検討する。推定原因因子は環境中に存在する化学物質であり、主に母子の生体試料から測定される。結果因子として小児保健で問題となっている幾つかの健康事象が想定されており、出産時や乳児健診・アンケート調査時に調べられる。併せて、化学物質の曝露以外の交絡因子も検討予定であり、遺伝要因、人間生態要因、社会要因、生活習慣要因等がこれらに含まれる。実施体制としては、コアセンターを国立環境研究所に設置して各種データの集約を図り、またユニットセンターは全国複数箇所に公募・設置して、調査対象者の登録と生体試料の採取、小児の追跡を行うことになる。

小児環境保健疫学調査の仮説の設定に当たっては、広く国民の意見を伺うとともに、専門家からの具体的な調査仮説が公募された。これらに国の環境保健行政に関わる仮説を加えて基本計画が公表されることになる。同時期に進行している米国の National Children's Study (米国に住む 10 万人の小児を対象として出生前から 21 歳まで追跡し、小児の健康と発達に及ぼす環境影響を明らかにする調査、<http://www.nationalchildrensstudy.gov/>) を参考にすると、以下のような仮説が考えられよう。①化学物質曝露と性の決定(性比、性成熟の異常、脳における性分化など)、②化学物質曝露と妊娠異常(早産、妊娠高血圧症候群、切迫流産、流産、死産)、③化学物質曝露と発育障害(低出生体重・出生週数の早期化、身体発達)、④化学物質曝露と先天奇形、⑤化学物質曝露と精神発達障害、⑥化学物質曝露と免疫系異常(小児アレルギー、感染症)、⑦化学物質曝露と代謝・内分泌系異常(甲状腺の異常、耐糖能異常、若年性糖尿病、若年性肥満)、⑧化学物質曝露と不妊、⑨化学物質曝露と脳の形態・機能異常、⑩騒音曝露と精神神経発達異常。これらの仮説の採否は、研究の実行可能性とともに、6万人の全数調査、2~3万人規模の詳細調査、ユニットセンター内調査、コーホート内症例対照研究、付随研究(adjunct studies)等を念頭に置きながら取捨選択される。なお、わが国の 12 歳以降の継続についての最終判断は、期間内の研究成果、社会的要請、コーホートの追跡率等を勘案して下されることになろう。

5. 調査への期待と不安

殺虫剤を多量に使用するエクアドルのバラ栽培地域に住む子どもにおいて、母親の妊娠中に殺虫剤曝露を受けた子どもは収縮期血圧が対照群と比べて高く、また殺虫剤曝露した子どもで神経行動学的検査や幾つかの神経心理検査の成績が低下していたことが報告されている¹⁹⁾。殺虫剤、除草剤、殺菌剤、防カビ剤等の総称である

農薬には、有機リン系農薬、カーバメイト系農薬、有機塩素系農薬、パラコートなどがある。このため、単に農作物に噴霧・撒布する農薬だけでなく、家庭菜園や観葉植物における病害虫駆除剤、シロアリ・ゴキブリ駆除剤、虫除けスプレー等を含めると我々の生活空間に残留・使用されている農薬は枚挙に暇がない。これらの毒性検査は動物実験結果のみで評価されているので、ヒトへの毒性は有害影響が実際に現れるまで不明のことが多い。今回の調査の推定原因因子に、どれほどの農薬・ダイオキシン類あるいはその代謝産物の測定が含まれるのか定かでないが、ヒトへの催奇形性を含む健康影響の解明が進むことを期待してやまない。



(バラ栽培地域で見つけられた 7 歳児の手指)

近年注目されている小児の精神発達障害や問題行動として、自閉症、アスペルガー症候群、注意欠陥・多動性障害、学習障害、感情障害、適応障害等がある。これらの多くは原因不明のままであるが、一部において環境中の化学物質曝露の関与が示唆されている。したがって、妊娠中あるいは出生時の生体試料を用いた化学物質の測定により、因果関係を推定することは意義深い。しかしながら、これらの精神発達上の障害の解明を6万人規模で実施しようとする場合、診断基準の設定の難しさとともに診断者の違いによる測定誤差も無視できず、単に曝露評価を正確に行えば万全と考えるのは軽率の誹りを免れない。

米国では小児における鉛影響—たとえば神経行動障害—に関心が集まっている。最近の鉛の疫学的研究によると、血中鉛濃度は 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下であっても、3~10 歳児の知能指数 (IQ) 得点と負に関連することが報告されている^{20,21)}。小児は指を舐めたり、食物以外の物を口に入れる習性があるので、鉛の吸収や貯留は成人に比べて多い²²⁾。平成 18 年 6 月にイタリア・ブレシアで開催された国際労働衛生委員会 (ICOH) の 2 つの合同科学委員会の鉛、水銀およびマンガンの神経毒性に関する国際ワークショップは、小児の血中鉛レベルを 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ まで下げるべきとする宣言を採択した²³⁾。わが国で 2004~2005 年に調べられた 3ヶ月児から 15 歳児の平均血中鉛濃度

は2 µg/dl以下であり²⁴⁾、鉛の健康影響があまり問題視されていない。しかし、鉛精錬工場やバッテリー再生工場付近では鉛がヒュームの形で大気中に排出され、また橋梁や自動車の錆止め顔料として使用されている鉛化合物は腐蝕すると大気中に埃として飛散することもありうる。今回の調査で父親からの血液採取が行われるなら、不妊に関わる鉛の生殖毒性についてもある程度類推することが可能となるかもしれない。

この種の疫学調査で最も考慮されるべきことは、環境中の有害化学物質の曝露レンジが広がるよう対象集団を集める必要があるということである。当該有害化学物質の曝露濃度に関して、既知の安全基準値を超える対象者が集団内に含まれ、かつ全集団に有意な量－反応(影響)関係が認められるならば、因果関係の推定は比較的容易である。しかし、安全基準値以下の集団で統計的に有意な量－反応(影響)関係が見られる場合、我々は(重要な交絡因子の影響を完全に否定するまで)その因果関係を保証することが難しくなるのである。例えば、鉛の臨界濃度は成人の血中鉛で30~40 µg/dlと考えられてきたが²⁵⁾、米国の一般成人13,946人の血中鉛濃度は0.05~10 µg/dl(幾何平均値、2.58 µg/dl)であった²⁶⁾。この集団を12年間追跡した研究によると、血中鉛濃度1.94 µg/dl未満群(平均年齢36.7歳)に比べ、3.62 µg/dl以上群(平均年齢50.7歳)の全死因死亡リスクは1.25倍(95%信頼区間、1.04~1.51)であり、心血管系死亡リスクは1.55倍(同、1.08~2.24)であった。一方、鉛と無関係の論文の中で、睡眠が5時間以下の成人群の冠動脈性心疾患死亡リスクは、7時間睡眠の対照群と比べ、1.57倍(同、1.32~1.88)高くなり、また9時間以上の睡眠群で1.79倍(同、1.48~2.17)と発表されている²⁷⁾。すなわち、上の鉛論文では、平均年齢が14歳も違う集団の睡眠時間が交絡因子として調整されておらず、鉛と睡眠時間のいずれが死亡リスクに影響したのか、また血中鉛10~40 µg/dl間で曝露量の増加に伴い死亡リスクがさらに高くなるのか不明のままなのである。

6. おわりに

小児環境保健疫学調査は、化学物質の有害性に科学的根拠を提供することを目指しているが、日本の将来を担う次世代を環境中の脅威から守り、健やかに成長できるようにする小児環境保健政策として行われる国家事業である。このため、全国で一般公募される各ユニットセンターが集める出生コーホートを用いて本事業と直接関連しない研究を行うことを否定するものではないが、本事業の中断はあってはならない。参加を希望する大学・研究機関(研究者)はこの趣旨を理解された上、疫学調査を支援して頂きたいと思う。また、追跡期間は当面12年間であり、これを維持できる人的体制を構築することも求められる。かかる意味で、長期に及ぶこの調査の成功への

鍵は、ユニットセンターの小児科、産婦人科、環境保健・公衆衛生の専門家チームの連携の持続性ととともに、対象地域の市町村自治体とその住民の息の長い参加・協力が握っている。

参考文献

- 1) 村田勝敬・嶽石美和子. 日衛誌 60: 4-14 (2005)
- 2) 佐藤洋 (編). Toxicology Today—中毒学から生体防御の科学へ. 金芳堂, pp.93-108 (1994)
- 3) Cox C, et al. Environ Res 49: 318-332 (1989)
- 4) 浜本英次 (編). 昭和30年8月岡山県における粉乳砒素中毒症発生記録. 岡山県衛生部 (1957)
- 5) 小栗一太他 (編). 油症研究—30年の歩み. 九州大学出版会 (2000)
- 6) Dakeishi M, et al. Environ Health 5: 31 (2006)
- 7) Lai TJ, et al. Br J Psychiatry 40(Suppl): 49-52 (2001)
- 8) 有馬澄雄 (編). 水俣病—20年の研究と今日の課題. 青林舎 (1979)
- 9) Social Scientific Study Group on Minamata Disease. In the hope of avoiding repetition of a tragedy of Minamata disease. National Institute for Minamata Disease (2001)
- 10) Murata K, et al. Am J Ind Med 50: 764-771 (2007)
- 11) Hosie S, et al. Eur J Pediatr Surg 10: 304-309 (2000)
- 12) Klip H, et al. Lancet 359: 1102-1107 (2002)
- 13) National Research Council. Toxicological effects of methylmercury. National Academy Press (2000)
- 14) 岸玲子, 他. 日衛誌 63: 285-292 (2008)
- 15) Nakai K, et al. Tohoku J Exp Med 202: 227-237 (2004)
- 16) Sasaki S, et al. Am J Epidemiol 167: 719-726 (2008)
- 17) Nakajima S, et al. Environ Health Perspect 114: 773-778 (2006)
- 18) Washino N, et al. Environ Health Perspect 117: 660-667 (2009)
- 19) Grandjean P, et al. Pediatrics 117: e546-556 (2006)
- 20) Canfield RL, et al. N Engl J Med 348: 1517-1526 (2003)
- 21) Lanphear BP, et al. Environ Health Perspect 113: 894-899 (2005)
- 22) Lanphear BP, et al. Public Health Rep 120: 305-310 (2005)
- 23) Landrigan PJ, et al. Am J Ind Med 50: 709-711 (2007)
- 24) Kaji M. Biomed Res Trace Elements 18: 199-203 (2007)
- 25) International Programme on Chemical Safety. Inorganic lead. WHO (1995)
- 26) Menke A, et al. Circulation 114: 1388-1394 (2006)
- 27) Shankar A, et al. Am J Epidemiol 158: 1367-1373 (2008)

村田勝敬*, 佐藤 洋**. 化学物質と環境 No.96: 5-9 (2009)

*秋田大学大学院医学系研究科環境保健学教授
**東北大学大学院医学系研究科環境保健医学教授

主な仕事: ヒトの化学物質の曝露・影響評価
