



# HOKKAIDO UNIVERSITY

|                  |                                                                                   |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Title            | 環境化学物質の胎児期曝露による児の神経発達への影響に関する疫学文献レビュー：注意欠如・多動性障害（AD/HD）・自閉症スペクトラム（ASD）を含めて        |
| Author(s)        | 小林，澄貴；池野，多美子；荒木，敦子 他                                                              |
| Citation         | 北海道公衆衛生学雑誌，29(2)，31-40                                                            |
| Issue Date       | 2016-03                                                                           |
| Doc URL          | <a href="https://hdl.handle.net/2115/61400">https://hdl.handle.net/2115/61400</a> |
| Type             | journal article                                                                   |
| File Information | Kobayashi_HJPH29(2)31-40.pdf                                                      |



環境化学物質の胎児期曝露による児の神経発達への影響に  
関する疫学文献レビュー：注意欠如・多動性障害（AD/HD）・  
自閉症スペクトラム（ASD）を含めて

小林 澄貴<sup>1)</sup>, 池野 多美子<sup>1)</sup>, 荒木 敦子<sup>1)</sup>, 山崎 圭子<sup>1)</sup>, 西原 進吉<sup>1)</sup>, 岸 玲子<sup>1)</sup>

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター  
(平成28年1月6日受理)

北海道公衆衛生学雑誌

第29巻 第2号 (平成28年3月) 別刷

# 環境化学物質の胎児期曝露による児の神経発達への影響に関する疫学文献レビュー：注意欠如・多動性障害（AD/HD）・自閉症スペクトラム（ASD）を含めて

小林 澄貴<sup>1)</sup>, 池野 多美子<sup>1)</sup>, 荒木 敦子<sup>1)</sup>, 山崎 圭子<sup>1)</sup>, 西原 進吉<sup>1)</sup>, 岸 玲子<sup>1)</sup>

## 要 旨

胎児期の化学物質曝露による児の神経発達への影響を概観し、今後の研究課題を探ることを目的とした。論文の検索年は絞らずに2015年12月までに発表された論文について、キーワードを（１）68種類の環境化学物質、（２）自閉症、注意欠如・多動性障害、神経発達あるいは神経毒性、（３）遺伝子多型とし、ヒト、英語または日本語、0～18歳を条件に、（１）and（２）、（２）and（３）の組合せでPubMedで検索した結果、338編がヒットした。原著論文を主として64編が検討対象となった。胎児期の環境化学物質曝露は濃度によっては児の神経発達に遅れが出ること、そして物質によっては母児の遺伝的感受性によってその遅れに差が認められる可能性が示唆された。今後、遺伝的にリスクの高い集団がいることを配慮した上で、妊婦が可能な限り胎児期の環境化学物質曝露を回避できる環境整備が重要である。

キーワード：環境化学物質、胎児期曝露、注意欠如・多動性障害（AD/HD）、自閉症スペクトラム（ASD）、神経発達

## 1. 緒 言

2012年のわが国において注意欠如・多動性障害（AD/HD）や自閉症スペクトラム（ASD）などの発達障害と考えられる児童生徒が、普通学級の中に6.5%在籍していると報告されており<sup>12)</sup>、絶対数は増加傾向にある<sup>2)</sup>。AD/

HDは不注意、衝動性および多動性の症状を特徴とする発達障害の一つであり<sup>3)</sup>、ASDは自閉症や特定不能な広汎性発達障害などの社会性発達の障害を連続体としてとらえる分類である。これらがおこる環境要因としては妊娠中の栄養状態、低出生体重や生後の強い心理社会的ストレスなどの心身の状態<sup>4)</sup>、妊娠中の喫煙や飲酒といった生活習慣<sup>5)</sup>、鉛、水銀、ヒ素、カドミウムあるいはマンガンといった重金属<sup>6～9)</sup>、環境化学物質まで多岐にわたる。先行研究では環境化学物質による児のAD/HDやASDへの影響の文献レビューは多いものの<sup>8, 10～12)</sup>、胎児期曝露に焦点を当てた影響を検討した文献レビューはほとんどない。

多くの環境化学物質がある中で、1998年に環境省が「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」で優先して調査研究を進めていく必要がある化学物質としてリストした67種類と<sup>13)</sup>、残留性有機汚染物質（POPs）検討委員会においてPOPsに関するストックホルム条約（POPs条約）への追加が審議中である有機フッ素化合物<sup>14)</sup>を加えた合計68種類について、これらの物質曝露における児のAD/HDやASD関連症状を含めた神経発達への影響の疫学的な知見をまとめ、今後の研究課題を探ることを目的とした。

## 2. 方 法

文献検索には、アメリカ合衆国の国立医学図書館が提供している医学文献データベースPubMedを用いた<sup>15)</sup>。環境化学物質は環境省の「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」に挙げられている67種類<sup>13)</sup>に、有機フッ素化合物<sup>14)</sup>を加えた合計68種類の化学物質とした（表1）。検索キーワードは（１）環境化学物質では68種類の各名称、（２）神経発達アウトカムでは自閉症、AD/HD、神経発達あるいは神経毒性、（３）遺伝子多型とした。検索年は絞らず、検索条件は対象をヒト、言語を英語あるいは日本語、対象年齢を0-18歳とし、（１）と（２）、および（２）と（３）をそれぞれand条件として検索したところ338編がヒットした。そのうち、文献レビュー66編、68種類以外の曝露

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター  
連絡先：小林 澄貴  
〒060-0812 札幌市北区北12条西7丁目中央キャンパス総合研究棟1号館  
北海道大学環境健康科学研究教育センター  
TEL：011-706-4748  
FAX：011-706-4725  
E-mail：sukobayashi@cehs.hokudai.ac.jp

表 1. 検討した68種類の環境化学物質のキーワード名

|                                       |
|---------------------------------------|
| ダイオキシン類                               |
| ポリ塩化ビフェニル (PCB) 類                     |
| ポリ臭化ビフェニル (PBB) 類                     |
| (農薬)                                  |
| ヘキサクロロベンゼン (HCB)                      |
| ペンタクロロフェノール (PCP)                     |
| ヘキサクロロシクロヘキサン (HCH・BHC)               |
| クロルデン                                 |
| オキシクロルデン                              |
| トランス-ノナクロル                            |
| 1,2-ジブロモ-3-クロロプロバン                    |
| ジクロロジフェニルトリクロロエタン (DDT)               |
| 1,1-ジクロロ-2,2-ビス (4-クロロフェニル) エタン (DDE) |
| ジクロロジフェニルジクロロエタン (DDD)・ロダン            |
| ケルセン (ジコホール)                          |
| アルドリン                                 |
| エンドリン                                 |
| ディルドリン                                |
| エンドスルファン (ベンゾエピン)                     |
| ヘプタクロル (3-クロロクロルデン)                   |
| ヘプタクロルエポキシド (エポキシヘプタクロル)              |
| マラチオン                                 |
| メトキシクロル (ジアニリルトリクロロエタン)               |
| マイレックス (デクロラン)                        |
| トキサフェン                                |
| オクタクロロスチレン                            |
| エチルパラチオン                              |
| カルバリル (NAC)                           |
| メソミル                                  |
| アルディカーブ                               |
| キーボン (クロルデコン)                         |
| マンゼブ (マンコゼブ)                          |
| マンネブ                                  |
| メチラム (ボリラム)                           |
| ジネブ (ダイファー・ダイセン)                      |
| ジラム (ジメチルジチオカルバミン酸亜鉛)                 |
| ベノミル (ベンラート)                          |
| ピンクロゾリン (ロニラン)                        |
| ジベルメトリン                               |
| エスフェンバレレート                            |
| フェンバレレート                              |
| ベルメトリン                                |
| ヘキサクロロベンゼン (HCB)                      |
| 2,4-ジクロロフェノキシ酢酸 (2,4-D)               |
| アミトロール                                |
| アトラジン                                 |
| アラクロール                                |
| シマジン (CAT)                            |
| ニトロフェン (ニクロフェン)                       |
| トリフルラリン                               |
| メトリブジン                                |
| (芳香族化合物)                              |
| ベンゾ (a) ピレン                           |
| ベンゾフェノン                               |
| 4-ニトロトルエン                             |
| スチレン二量体                               |
| スチレン三量体                               |
| (フタル酸・アジピン酸エステル類)                     |
| フタル酸-2-エチルヘキシル (MEHP)                 |
| フタル酸ブチルベンジル                           |
| フタル酸ジ-n-ブチル (DBP)                     |
| フタル酸ジクロロヘキシル                          |
| フタル酸ジエチル                              |
| フタル酸ジベンチル                             |
| フタル酸ジヘキシル                             |
| フタル酸ジプロピル                             |
| アジピン酸ジ-2-エチルヘキシル (DEHA)               |
| (トリブチルスズ (TBT) 化合物)                   |
| トリブチルスズ (TBT)                         |
| トリフェニルスズ                              |
| (有機フッ素化合物)                            |
| ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS)                |
| ペルフルオロオクタン酸 (PFOA)                    |

環境省の「環境ホルモン戦略計画SPEED'98」<sup>13)</sup>で検討されていた67種類の化学物質は、化学物質数個で1種類としているものもある。合計68種類について検討した。

物質60編，神経発達への影響以外のアウトカム25編，統計学的方法論1編，薬物治療・症例報告・バイオマーカー71編，ゲノムワイド分析・遺伝変異・遺伝毒性11編，細胞・動物・*in vitro*実験28編，生後の曝露評価13編を除外したところ，最終的に64編となった。

### 3. 結果・考察

#### 3.1. 胎児期環境化学物質の曝露評価による影響

研究デザインでは，前向きコホート研究が最も多く57編<sup>16～70)</sup>，次いで症例対照研究が6編<sup>71～76)</sup>，縦断研究が1編<sup>77)</sup>だった。64編のうち，胎児期の環境化学物質曝露と児の神経発達との関連が認められた論文は51編だった<sup>16～32,34～56,62～66,70～72,76,77)</sup>。一方，認められなかった論文は13編だった<sup>33,57～61,67～69,73～75)</sup>。規定ページ数の関係で，視覚誘発電位<sup>62,63,70)</sup>を除く胎児期環境化学物質曝露と児の神経発達との関連について表2に示した。併せてネガティブデータについても本文に概要を示した。

##### 3.1.1. 農薬

有機塩素系農薬では，1,1-ジクロロ-2,2-ビス (4-クロロフェニル) エタン (*p,p'*-DDE) (平均0.50ng/g lipid以上)<sup>21)</sup>，トランス-ノナクロル (幾何平均7.5ng/g lipid)<sup>22)</sup>， $\beta$ -ヒドロキシクロロヘキサン (HCH) (幾何平均1.9ng/g lipid)<sup>22)</sup>，ピペロニルブトキシド (中央値0.42ng/m<sup>3</sup>)<sup>23)</sup>，ヘキサクロロベンゼン (中央値0.73ng/mL)<sup>24)</sup>，プロボキシル (平均830ng/g)<sup>25)</sup>，マイレックス (平均0.38ng/g)<sup>26)</sup> およびクロロデコン (中央値0.14ng/mL)<sup>27,28)</sup> によって全般的な精神機能の低下<sup>16,18,19)</sup>，そして言語，記憶，運動および認知低下や心理社会的機能低下が0.5歳から5歳までみられた<sup>17～20,22～28)</sup>。そして，7歳のAD/HD多動衝動型のリスク増加<sup>43)</sup>やASDのリスク増加が認められた<sup>71)</sup>。さらに，児の神経発達との関連に解毒代謝酵素である児のグルタチオンS-転移酵素P1型 (*GSTP1*) 遺伝子多型によっても神経発達の影響に差が出てくると報告されていた<sup>76)</sup>。一方，*p,p'*-DDEでは，生後5日～2歳の全般的な精神機能<sup>33)</sup>や行動機能<sup>58,61)</sup>，7歳の全般的な精神機能や認知行動<sup>60)</sup>に影響がなく，平均8.2歳のAD/HDのリスク上昇<sup>68)</sup>，22歳までのAD/HDのリスク増加に影響が認められなかった報告<sup>69)</sup>もあった。それぞれの*p,p'*-DDEの平均濃度は6.3ng/mL<sup>33)</sup>，1,103.7ng/g lipid<sup>58)</sup>，0.6ng/mL<sup>61)</sup>，3,000ng/g lipid<sup>60)</sup>および2.5ng/mL<sup>69)</sup>，中央値濃度は0.31ng/g<sup>68)</sup>であり，児の神経発達に影響が認められたものよりも高濃度のものもあった。*p,p'*-DDEの生物学的半減期が4.2～5.6年であり<sup>78)</sup>，長期的なこの物質の体内蓄積が懸念される。しかし，*p,p'*-DDEを含めた有機塩素系農薬の濃度と比較して，金澤らの報告<sup>79)</sup>では北海道内妊婦の母体血中濃度は約7分の1～1万分の1低かったため，わが国

表 2. 児の神経発達と胎児期の環境化学物質曝露との関連

| 文<br>献        | 年    | 国名    | 研究<br>デザイン | 対象者<br>数 | 環境化学物質                    |                 |                               | アウトカム      |                                                                       |
|---------------|------|-------|------------|----------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------|
|               |      |       |            |          | 物質名                       | 分析試料            | 濃度                            | 年齢         | 結果（評価検査）                                                              |
|               |      |       |            |          |                           |                 |                               |            |                                                                       |
| (農薬)          |      |       |            |          |                           |                 |                               |            |                                                                       |
| 16            | 2007 | メキシコ  | コホート       | 244名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 幾何平均 6.4ng/mL                 | 1歳         | 精神機能得点↓（BSID-II）                                                      |
| 17            | 2013 | メキシコ  | コホート       | 203名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 幾何平均 812.75ng/g lipid         | 3.5歳       | 言語得点↓、記憶得点↓（MSCA）                                                     |
| 18            | 2006 | メキシコ  | コホート       | 360名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 幾何平均 1436.9ng/g lipid         | 0.5歳<br>1歳 | 精神機能得点↓（BSID-II）<br>精神運動機能得点↓（BSID-II）                                |
| 19            | 2003 | スペイン  | コホート       | 92名      | <i>p,p'</i> -DDE          | 臍帯血清            | 中央値 0.85ng/mL                 | 1歳1か月      | 精神運動機能得点↓（BSID-II）                                                    |
| 20            | 2006 | スペイン  | コホート       | 475名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 臍帯血清            | 中央値 0.86ng/mL                 | 4歳         | 一般認知得点↓、記憶得点↓、言語得点↓（BSID-II）                                          |
| 21            | 2010 | アメリカ  | コホート       | 607名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 臍帯血清            | 中央値 0.50ng/g lipid            | 7～11歳      | 多動衝動型のオッズ比↑（Conner's rating scale）                                    |
| 76            | 2008 | スペイン  | コホート       | 326名     | <i>p,p'</i> -DDT          | 胎盤組織            | 平均 0.17ng/mL                  | 4歳         | 児の <i>GSTP1</i> -Ile/Val型あるいはVal/Val型において、言語得点↓、作業機能得点↓、実行機能得点↓（MCSA） |
| 33            | 2009 | メキシコ  | コホート       | 270名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 平均 6.3ng/g mL                 | 1～2.5歳     | 精神機能得点→、精神運動機能得点→（BSID-II）                                            |
| 58            | 2007 | アメリカ  | コホート       | 303名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 平均 1.103.7ng/g lipid          | 0.5～2歳     | 運動反射→（BNBAS）                                                          |
| 60            | 2012 | アメリカ  | コホート       | 1,100名   | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 平均 3,000ng/g lipid            | 7歳         | 精神機能得点→、精神運動機能得点→（BSID-II）                                            |
| 61            | 2007 | アメリカ  | コホート       | 311名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 平均 0.6ng/mL                   | 出産後退院前     | 運動反射→（BNBAS）                                                          |
| 69            | 2014 | デンマーク | コホート       | 876名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 母体血清            | 平均 2.5ng/mL                   | 記載なし～22歳   | AD/HD リスク→（診断）                                                        |
| 68            | 2010 | アメリカ  | コホート       | 788名     | <i>p,p'</i> -DDE          | 臍帯血             | 中央値 0.31ng/g                  | 平均8.2歳     | AD/HD リスク→（Conner's rating scale）                                     |
| 22            | 2014 | アメリカ  | コホート       | 175名     | トランス-<br>ノナクロル            | 母体血清            | 幾何平均 7.5ng/g lipid            | 4～5歳       | 内面化問題と関連（SRS）                                                         |
| 22            | 2014 | アメリカ  | コホート       | 175名     | $\beta$ -HCH              | 母体血清            | 幾何平均 1.9ng/g lipid            | 4～5歳       | 内面化問題と関連（SRS）                                                         |
| 23            | 2011 | アメリカ  | コホート       | 348名     | ビペロニル<br>ブトキシド            | バー ソ ナ<br>ルエア   | 中央値 0.42ng/m3                 | 3歳         | 精神運動機能得点↓（BSID-II）                                                    |
| 24            | 2007 | スペイン  | コホート       | 475名     | ヘキサクロ<br>ロベンゼン            | 臍帯血清            | 中央値 0.73ng/mL                 | 4歳         | 社会的能力と関連（CPSCS）                                                       |
| 69            | 2014 | デンマーク | コホート       | 876名     | ヘキサクロロ<br>ベンゼン            | 母体血清            | 中央値 0.5ng/mL                  | 記載なし～22歳   | AD/HD リスク→（診断）                                                        |
| 25            | 2012 | フィリピン | コホート       | 754名     | プロボキシル                    | 糞中              | 平均 830ng/g                    | 2歳         | 運動発達と関連（GDS）                                                          |
| 26            | 2010 | スペイン  | コホート       | 104名     | マイレックス                    | 胎盤組織            | 平均 0.38ng/g                   | 4歳         | ワーキング機能得点↓（MSCA）                                                      |
| 27            | 2013 | フランス  | コホート       | 141名     | クロルデコン                    | 臍帯血             | 中央値 0.24ng/mL                 | 1.5歳       | 微細運動機能得点↓（ASQ）                                                        |
| 28            | 2015 | フランス  | コホート       | 111名     | クロルデコン                    | 臍帯血             | 中央値 0.14ng/mL                 | 1.5歳       | 微細運動機能得点↓（ASQ）                                                        |
| 71            | 2007 | アメリカ  | 症例対照       | 7,440名   | 有機塩素系<br>農薬               | 地 理 情 報<br>システム | （－）                           | 7歳         | ASD リスク↑（診断）                                                          |
| 29            | 2007 | アメリカ  | コホート       | 396名     | DAP                       | 尿               | 幾何平均 113.5nmol/L              | 2歳         | 精神運動得点↓（BSID-II）                                                      |
| 30            | 2009 | アメリカ  | コホート       | 311名     | DAP                       | 尿               | 中央値 82.0nmol/L                | 産後5日       | 運動反射と関連（BNBAS）                                                        |
| 64            | 2011 | アメリカ  | コホート       | 404名     | DAP                       | 尿               | 中央値 81.3nmol/L                | 6～9歳       | 児の <i>PON1</i> <sub>182</sub> -QQ型において、知覚推理得点↓（WISC-IV）               |
| 65            | 2014 | アメリカ  | コホート       | 343名     | DAP                       | 尿               | 幾何平均 123.5nmol/L              | 7歳         | 母の <i>PON1</i> <sub>-108</sub> -TT型において、言語理解得点↓（WISC-IV）              |
| 66            | 2010 | アメリカ  | コホート       | 326名     | DAP                       | 尿               | 幾何平均 110nmol/L                | 2歳         | 児の <i>PON1</i> <sub>182</sub> -QQ型において、精神運動得点↓（BSID-II）               |
| (PCB・ダイオキシン類) |      |       |            |          |                           |                 |                               |            |                                                                       |
| 31            | 2013 | アメリカ  | コホート       | 1,175名   | PCB-153                   | 母体血清            | 幾何平均 39.81ng/mL               | 1歳2か月      | 精神機能得点↓（BSID-II）                                                      |
| 32            | 2014 | オランダ  | コホート       | 98名      | PCB-146                   | 母体血             | 幾何平均 9.0ng/g lipid            | 3か月        | 運動機能と関連（Touwen examination）                                           |
| 77            | 2013 | 日本    | 縦断研究       | 40名      | PCB-156                   | 臍帯血             | 平均 0.0015ng/g wet             | 4か月        | 表出言語得点↑（KIDS）                                                         |
| 77            | 2013 | 日本    | 縦断研究       | 40名      | PCB-159                   | 臍帯血             | 平均 0.0015ng/g wet             | 4か月        | 表出言語得点↑（KIDS）                                                         |
| 34            | 2014 | 日本    | コホート       | 387名     | PCB-<br>206/207/208       | 臍帯血             | 平均 46.5ng/g lipid<br>(209種合計) | 3歳         | 順次処理得点↓（K-ABC）                                                        |
| 35            | 2003 | アメリカ  | コホート       | 212名     | PCB16種類                   | 臍帯血             | 中央値 0.52ng/g lipid            | 3歳2か月      | 認知機能と関連（McCarthy GCI）                                                 |
| 21            | 2010 | アメリカ  | コホート       | 607名     | PCB4種類                    | 臍帯血清            | 中央値 0.19ng/g lipid            | 7～11歳      | 多動衝動型のオッズ比↑（Conner's rating scale）                                    |
| 36            | 2001 | デンマーク | コホート       | 435名     | PCB-153                   | 臍帯血             | 中央値 223ng/g lipid             | 7歳         | 思い出しの低下と関連（Boston naming test）                                        |
| 37            | 2012 | デンマーク | コホート       | 917名     | PCB                       | 臍帯血             | 幾何平均 1.86 ng/mL               | 7歳         | 思い出しの低下と関連（Boston naming test）                                        |
| 75            | 2012 | アメリカ  | 症例対照       | 52名      | PCB                       | 母体血清            | 中央値 1,000ng/g lipid           | 2歳         | 精神機能得点→、精神運動機能得点→（BSID-II）                                            |
| 69            | 2014 | デンマーク | コホート       | 876名     | PCB                       | 母体血清            | 中央値 3,400nmol/mL              | 記載なし～22歳   | AD/HD リスク→（診断）                                                        |
| 38            | 2009 | オランダ  | コホート       | 90名      | 40H-PCB-146               | 母体血清            | 中央値 0.1033ng/g                | 6歳         | 外面化問題得点と関連（CBCL）                                                      |
| 39            | 2009 | スロバキア | コホート       | 1,134名   | 40H-PCB-107               | 臍帯血清            | 中央値 0.012ng/g wet             | 1歳4か月      | 精神運動機能得点↓、精神機能得点↓（BSID-II）                                            |
| 40            | 2006 | 日本    | コホート       | 134名     | PCDD                      | 母体血             | 中央値 0.0072TEQ ng/g<br>lipid   | 0.5歳       | 精神運動機能得点↓（BSID-II）                                                    |
| 41            | 2015 | ドイツ   | コホート       | 234名     | Dioxin-like<br>PCB        | 母体血             | 中央値 0.00664TEQ ng/g<br>lipid  | 6～10歳      | 押し忘れ（Omission）と関連（KITAP）                                              |
| 42            | 2010 | スロバキア | コホート       | 750名     | Mono- <i>ortho</i><br>PCB | 臍帯血清            | 中央値 0.011ng/g lipid           | 1歳4か月      | 精神運動機能得点↓、精神機能得点↓（BSID-II）                                            |
| 43            | 2013 | ベルギー  | コホート       | 270名     | Dioxin-like<br>PCB        | 臍帯血漿            | 中央値 0.0244ng TEQ/g<br>fat     | 7～8歳       | 多動のリスク↑（SDQ）                                                          |

|                    |      |        |      |        |                  |          |      |                                         |          |                                    |
|--------------------|------|--------|------|--------|------------------|----------|------|-----------------------------------------|----------|------------------------------------|
| 38                 | 2009 | オランダ   | コホート | 90名    | BDE-47           | 母体血清     | 中央値  | 0.9ng/g lipid                           | 5～6歳     | 注意疑い得点↓ (DCDQ)                     |
| 38                 | 2009 | オランダ   | コホート | 90名    | BDE-99           | 母体血清     | 中央値  | 0.2ng/g lipid                           | 5～6歳     | 注意疑い得点↓ (DCDQ)                     |
| 38                 | 2009 | オランダ   | コホート | 90名    | BDE-153          | 母体血清     | 中央値  | 1.6ng/g lipid                           | 5～6歳     | 言語記憶得点↓ (DCDQ)                     |
| 67                 | 2011 | スペイン   | コホート | 482名   | BDE-47           | 臍帯血      | 中央値  | 2.01ng/g lipid                          | 4歳       | 運動機能→、認知機能→ (MSCA)                 |
| 67                 | 2011 | スペイン   | コホート | 482名   | BDE-99           | 臍帯血      | 中央値  | 0.38ng/g lipid                          | 4歳       | 運動機能→、認知機能→ (MSCA)                 |
| 67                 | 2011 | スペイン   | コホート | 482名   | BDE-153          | 臍帯血      | 中央値  | 19.3ng/g lipid                          | 4歳       | 運動機能→、認知機能→ (MSCA)                 |
| (有機フッ素化合物)         |      |        |      |        |                  |          |      |                                         |          |                                    |
| 44                 | 2015 | アメリカ   | コホート | 349名   | PFOA             | 母体血清     | 幾何平均 | 12.29ng/mL                              | 産後5週     | 緊張低下と関連 (NNNS)                     |
| 45                 | 2015 | 日本     | コホート | 173名   | PFOA             | 母体血      | 中央値  | 1.2ng/mL                                | 0.5歳     | 女兒のみ精神機能得点↓ (BSID-II)              |
| 46                 | 2013 | アメリカ   | コホート | 320名   | PFOA             | 母体血清     | 中央値  | 43.7ng/mL                               | 6～12歳    | IQ得点と関連 (WISC-IV)                  |
| 47                 | 2015 | デンマーク  | コホート | 990名   | PFOA             | 母体血漿     | 中央値  | 4.06ng/mL                               | 平均10.7歳  | AD/HD相対リスク↑ (病院情報登録データ)            |
| 57                 | 2011 | デンマーク  | コホート | 787名   | PFOA             | 母体血漿     | 中央値  | 5.4ng/mL                                | 7歳       | 多動のリスク→ (SDQ)                      |
| 69                 | 2014 | デンマーク  | コホート | 876名   | PFOA             | 母体血清     | 中央値  | 3.7ng/mL                                | 記載なし～22歳 | AD/HDリスク→ (診断)                     |
| 73                 | 2014 | スウェーデン | 症例対照 | 408名   | PFOA             | 臍帯血清     | 中央値  | 1.80ng/mL                               | 5～17歳    | AD/HDリスク→ (Conner’s questionnaire) |
| 48                 | 2008 | デンマーク  | コホート | 1,400名 | PFOS             | 母体血清     | 平均   | 35.2ng/mL                               | 1.5歳     | 言語と関連 (質問票による調査)                   |
| 49                 | 2013 | 韓国     | コホート | 239名   | PFOS             | 臍帯血漿     | 平均   | 2.6ng/mL                                | 2歳       | 粗大運動機能得点↓、微細運動機能得点↓ (CDIIT)        |
| 57                 | 2011 | デンマーク  | コホート | 787名   | PFOS             | 母体血漿     | 中央値  | 34.4ng/mL                               | 7歳       | 多動のリスク→ (SDQ)                      |
| 69                 | 2014 | デンマーク  | コホート | 876名   | PFOS             | 母体血清     | 中央値  | 21.4ng/mL                               | 記載なし～22歳 | AD/HDリスク→ (診断)                     |
| 73                 | 2014 | スウェーデン | 症例対照 | 408名   | PFOS             | 臍帯血清     | 中央値  | 1.80ng/mL                               | 5～17歳    | AD/HDリスク→ (Conner’s questionnaire) |
| 47                 | 2015 | デンマーク  | コホート | 990名   | PFNA             | 母体血漿     | 中央値  | 0.15ng/mL                               | 平均10.7歳  | AD/HD相対リスク↑ (病院情報登録データ)            |
| (生物学的半減期が短い環境化学物質) |      |        |      |        |                  |          |      |                                         |          |                                    |
| 30                 | 2009 | アメリカ   | コホート | 249名   | ビスフェノールA         | 尿        | 中央値  | 1.6 μ g/L                               | 2歳       | 外面化問題と関連 (BASC-2)                  |
| 50                 | 2013 | アメリカ   | コホート | 527名   | ビスフェノールA         | 尿        | 中央値  | 1.2 μ g/L                               | 7歳       | 内面化問題得点↑、うつ得点↑ (BASC-2)            |
| 59                 | 2011 | アメリカ   | コホート | 350名   | ビスフェノールA         | 尿        | 幾何平均 | 1.7 μ g/L                               | 産後5週     | 認知機能→ (NNNS)                       |
| 51                 | 2014 | ポーランド  | コホート | 165名   | MEHP             | 尿        | 中央値  | 0.2ng/mL                                | 2歳       | 運動機能得点↓ (BSID-II)                  |
| 52                 | 2013 | メキシコ   | コホート | 136名   | MEHP             | 尿        | 幾何平均 | 6.56ng/mL                               | 2～3歳     | 女兒のみ運動機能得点↓ (BSID-II)              |
| 53                 | 2015 | 台湾     | コホート | 122名   | MEHP             | 尿        | 幾何平均 | 19.1ng/mL                               | 8歳       | 非行行動得点↑、外面化問題得点↑ (CBCL)            |
| 74                 | 2015 | アメリカ   | 症例対照 | 144名   | DEHP             | ハウスダスト   | 平均   | 187 μ g/g                               | 2～5歳     | ASD オッズ比→ (診断)                     |
| 54                 | 2012 | アメリカ   | コホート | 253名   | PAH              | 自宅室内     | 平均   | 3.5ng/m <sup>3</sup>                    | 6～7歳     | 注意得点↑ (CBCL)                       |
| 55                 | 2008 | 中国     | コホート | 217名   | ベンゾ(a)ピレン-DNA付加体 | 臍帯血      | 中央値  | 0.20 adducts/10 <sup>9</sup> nucleotide | 2歳       | 運動機能得点↑ (GDS)                      |
| 56                 | 2008 | 中国     | コホート | 110名   | ベンゾ(a)ピレン-DNA付加体 | 臍帯血      | 中央値  | 0.32 adducts/10 <sup>9</sup> nucleotide | 1歳       | 運動機能得点↑ (GDS)                      |
| 72                 | 2010 | アメリカ   | 症例対照 | 2,829名 | スチレン             | 地理情報システム | 幾何平均 | 23.4ng/m <sup>3</sup>                   | 8歳       | ASD オッズ比↑ (診断)                     |

研究デザイン：コホート、前向きコホート研究；症例対照、症例対照研究。  
↓、低下；↑、増加；→、関連なし。  
物質名：DDE, 1,1-ジクロロ-2,2-ビス (4-クロロフェニル) エタン；DDT, ジクロロジフェニルトリクロロエタン；β-HCH, β-ヘキサクロロヘキサン；PCB, ポリ塩化ビフェニル；OH-PCB, 水酸化ポリ塩化ビフェニル；PCDD, ポリ塩化ジベンゾ-p-ダイオキシン；BDE, 臭化ジフェニルエーテル；DAP, ジアルキルフォスフェート；PFOA, ペルフルオロオクタン酸；PFOS, ペルフルオロオクタンスルホン酸；PFNA, ペルフルオロデカン酸；MEHP, モノ (2-エチルヘキシル) フタレート；DEHP, ジ (2-エチルヘキシル) フタレート；PAH, 多環芳香族炭化水素。  
遺伝子名：*GSTP1*, グルタチオンS-転移酵素P1型；*PONI*, パラオキシナーゼ1型。  
評価検査名：BSID-II, Bayley scales of infant development; MSCA, McCarthy scales of children’s abilities; BNBAS, Brazelton neonatal behavioral assessment scale; SRS, social responsiveness scale; CPSCS, California preschool social competence scale; GDS, global deficit score; ASQ, Ages and stages questionnaires; KIDS, Kinder infant development scale; K-ABC, Kaufman assessment battery for children; McCarthy GCI, McCarthy global deficit competency inventory; CBCL, Child behavior checklist for children; KITAP, Computerized test battery for attention performance for children; SDQ, Stress and difficulties questionnaire; DCDQ, developmental disorder coordination questionnaire; WISC-IV, Wechsler intelligence scale for children version IV; NNNS, Neonatal network neurobehavioral scale; BASC-2, Behavior assessment system for children 2; WISC-IV, Wechsler intelligence scale for children; CDIIT, Comprehensive developmental inventory for infant and toddlers.

では、有機塩素系農薬による児の神経発達への影響は小さいと考えられた。

有機リン系農薬では、代謝物であるジアルキルフォスフェート (DAP) (平均82.0nmol/L以上)<sup>61)</sup> によって、2歳までの運動機能の低下に影響していた<sup>29,61)</sup>。2～9歳の言語、知覚推理、運動および記憶機能の低下の影響には、この農薬の代謝酵素である母児のパラオキシナーゼ1型 (*PONI*) 遺伝子多型の違いによって、差が出ると報告されていた<sup>64～66)</sup>。Ueyamaらの報告<sup>80)</sup> では、日本人女性の尿中DAP (中央値250.4～528.5nmol/gクレアチニン) は、

アメリカの濃度<sup>29,61)</sup> よりも高めと考えられるので、今後、地域差や人種差も考慮した結果が待たれる。

### 3.1.2. ポリ塩化ビフェニル (PCB)・ダイオキシン類 (水酸化物も含む) および臭素系難燃剤

PCB類には209異性体があるので、異性体とその濃度にもよるが生後4か月～7歳まで全般的な精神機能低下や運動、処理および記憶機能の低下に影響していた<sup>22,31,34～37)</sup>。一方、PCB曝露によって、2歳の全般的な精神機能に影響せず<sup>75)</sup>、22歳までのAD/HDリスク増加が認めなかった報告もあった<sup>69)</sup>。それぞれの中央値濃度は1,000ng/g lipid<sup>75)</sup> およ

び3,400nmol/L<sup>69)</sup> であった。代謝物である水酸化PCB (OH-PCB) 類の2つの異性体曝露によって1歳4か月～6歳の全般的な精神機能や運動・行動機能に影響していた<sup>38,39)</sup>。またダイオキシン類では、異性体とその濃度にもよるが0.5～10歳の全般的な精神機能低下、運動機能低下、そして押し忘れ (Omission error) に影響していた<sup>40～43)</sup>。さらに臭素系難燃剤 (臭化ジフェニルエーテル；BDE) では、異性体とその濃度にもよるが5～6歳の注意、言語および記憶機能の低下に影響していた<sup>38)</sup>。一方、BDE-47 (中央値2.01ng/g lipid), BDE-99 (中央値0.38ng/g lipid) およびBDE-100 (中央値19.3ng/g lipid) によって4歳の認知機能や運動機能に影響を及ぼさなかった報告もあった<sup>67)</sup>。PCB・ダイオキシン類は生物学的半減期がヒトで平均0.2～166.7年と長いので<sup>81,82)</sup>、曝露時期による差ではなく、全胎児期を通じた曝露として神経系への影響を引き起こす可能性を示唆していると思われる。その影響の持続について「環境と子どもの健康に関する北海道スタディ」<sup>40,45,83～85)</sup> では、0.5歳で認められた神経発達への負の影響<sup>40)</sup> が3歳では影響が消失した報告もあるので<sup>86)</sup>、今後さらに神経発達への検討が必要である。

#### 3.1.3. 有機フッ素化合物

ペルフルオロオクタン酸 (PFOA) では、濃度にもよるが0.5歳に女兒のみ全般的な精神機能低下<sup>45)</sup>、産後5日～12歳までの緊張や学習機能の低下<sup>44,46)</sup>、平均10.7歳のAD/HDの相対リスクの増加が認められた<sup>47)</sup>。ペルフルオロオクタンスルホン酸 (PFOS) では、1.5～2歳の運動機能<sup>49)</sup> および言語機能<sup>48)</sup> の低下が報告されていた。それぞれPFOSの平均濃度は2.6ng/mL<sup>49)</sup>、35.2ng/mL<sup>48)</sup> だった。ペルフルオロデカン酸 (PFNA) (中央値0.15ng/mL) では平均10.7歳のAD/HDの相対リスクの増加がみられた<sup>47)</sup>。胎児期のPFOSやPFOA曝露によって、児童期までの神経発達に影響を及ぼすことが示唆される論文もあるが、一方、成長に伴って影響が見えづらくなるという報告もあった<sup>45)</sup>。また、PFOSやPFOA曝露によって7歳の行動機能に影響がなく (中央値：PFOS, 34.4ng/mL; PFOA, 5.4ng/mL)<sup>57)</sup>、また5～17歳のAD/HD発症に影響がなかった報告 (中央値：PFOS, 6.92ng/mL; PFOA, 1.80ng/mL)<sup>73)</sup> もあった。デンマークの研究 (PFOSの中央値26.80ng/mL)<sup>47)</sup> では、濃度が非常に高かったにもかかわらず神経発達への影響が認められなかったので、アウトカムの違いも影響の有無に大きく関与するかもしれない。

#### 3.1.4. 生物学的半減期が短い環境化学物質

ビスフェノールA (BPA) (中央値1.2～1.6 μ g/L) では、2～7歳で問題行動の増加と関連が認められた<sup>30,50)</sup>。一方、同じレベル (幾何平均1.7 μ g/L) でも産後5週の認知機

能に影響が認められなかった報告もあり<sup>59)</sup>、結果が一貫していなかった。藤巻らの報告<sup>87)</sup> によると、日本人妊婦の尿中BPA中央値は0.76～1.7 μ g/Lでこれらの研究<sup>30,50)</sup> と同じ程度の濃度であるため、わが国でもBPA曝露による問題行動への影響がみられるか、今後引き続き注視する必要があると考えられた。フタル酸エステル類のモノ (2-エチルヘキシル) フタレート (MEHP) では、濃度にもよるが2～8歳において運動機能の低下や問題行動の増加に影響していた<sup>51～53)</sup>。一方、胎児期におけるハウスダストのフタル酸エステル類 (ジ (2-エチルヘキシル) フタレート (DEHP) の平均187 μ g/g) 曝露は2～5歳のASDのリスクに影響しなかった報告もあった<sup>74)</sup>。これら以外に、多環芳香族炭化水素 (PAHs)<sup>54)</sup>、PAHsの1つであるベンゾ (a) ピレンとDNAとの付加体<sup>55,56)</sup> およびスチレン<sup>72)</sup> による児の神経発達への影響の報告が、それぞれ1～2編あった。化学物質の生物学的半減期は、BPAが24時間未満<sup>88)</sup>、フタル酸エステル類が4.3～6.6時間<sup>89)</sup>、PAHsが2.4～4.6時間<sup>90)</sup>、スチレンが3日<sup>91)</sup> である。これらの研究では曝露評価を1回しか実施していないにもかかわらず、神経発達への影響が認められたのは、これらの化学物質の持続的な曝露による影響のためである可能性が考えられた。Suzukiらの論文<sup>92)</sup> によると、日本人妊婦の尿中MEHP中央値は5.84ng/mLであり、神経発達への影響が認められた先行研究<sup>51～53)</sup> とほぼ同濃度だった。わが国でも、胎児期のフタル酸エステル類曝露による児の神経発達への影響について今後注視する必要があると考えられた。

## 4. まとめと今後の研究に向けて

胎児期の母の環境化学物質曝露による児の神経発達に及ぼす影響に関する先行研究のレビューから、有機塩素系農薬、有機リン系農薬、PCB・ダイオキシン類・臭素系難燃剤、有機フッ素化合物、BPAおよびフタル酸エステル類では、濃度によっては、生後の神経発達に負の影響を及ぼすことが明らかとなった。また農薬では、その代謝関連の*PONI*と*GSTP1*遺伝子多型によって、生後の児の神経発達の遅れに差が出ることがわかった。

本研究の文献レビューから、環境化学物質の曝露量にも依るものの曝露時期が中枢神経系の発達期である妊娠8週以降<sup>93)</sup> であると児の神経発達に遅れが出ると考えられる。

今後の研究課題は、この高い感受性の時期における環境化学物質の曝露量と児の神経発達の遅れとの量反応関係を明確にすることである。神経発達の遅れに至る閾値が明らかになると環境化学物質の曝露量を抑える対策を講じやすい。また、遺伝的なリスクの高い集団を基準と

した環境基準の策定が求められ、妊婦が環境化学物質曝露を回避できる環境整備が重要である。

#### 参考文献

- (1) 文部科学省. 通常の学級に在籍する発達障害の可能性のある特別な教育的支援を必要とする児童生徒に関する調査結果について. [http://www.mext.go.jp/a\\_menu/shotou/tokubetu/material/\\_icsFiles/afieldfile/2012/12/10/1328729\\_01.pdf](http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/_icsFiles/afieldfile/2012/12/10/1328729_01.pdf) (2015年11月10日検索).
- (2) 伊藤雅治, 井部俊子, 梅田珠実, 他編. 厚生指針増刊 国民衛生の動向 2015/2016 第3章 障害児のための教育 (特別支援教育). 厚生労働統計協会, 東京, 2015; 62: 384-386.
- (3) ADHDの診断・治療指針に関する研究会, 齊藤万比古, 渡部京太, 他編. 第3版注意欠如・多動性障害—ADHD—の診断・治療ガイドライン. じほう, 東京, 2010; 1-27.
- (4) 池野多美子, 小林澄貴, 馬場俊明, 他. 注意欠如・多動性障害 (ADHD) の有病率と養育環境要因に関する文献Review. 北海道公衆衛生学雑誌 2011; 25: 53-59.
- (5) 吉益光一, 山下洋, 清原千香子, 他. 注意欠陥多動性障害の疫学, 治療と予防. 日本公衆衛生雑誌 2006; 398-410.
- (6) Yoshimasu K, Kiyohara C, Takemura S, et al. A meta-analysis of the evidence on the impact of prenatal and early infancy exposures to mercury on autism and attention deficit/hyperactivity disorder in childhood. *Neurotoxicity* 2014; 44: 121-131.
- (7) Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, et al. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioral disorders in children: a systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ* 2013; 454-455: 562-577.
- (8) Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Exposure to environmental and lifestyle factors and attention-deficit / hyperactivity disorder in children - a review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health* 2012; 25: 330-355.
- (9) Arnold LE, DiSilvestro RA. Zinc in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 619-627.
- (10) Froehlich TE, Anixt JS, Loe IM. Update on environmental risk factors for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2011; 13: 333-344.

- (11) Kalkbrenner AE, Schmidt RJ, Penlesky AC. Environmental chemical exposures and autism spectrum disorders: a review of the epidemiological evidence. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2014; 44: 277-318.
- (12) Rosignol DA, Genuis SJ, Frye RE. Environmental toxicants and autism spectrum disorders: a systematic review. *Transl Psychiatry* 2014; 4: e360.
- (13) 環境省. 外因性内分泌攪乱化学物質問題への環境庁の対応方針について—環境ホルモン戦略計画SPEED'98—. <http://www.env.go.jp/chemi/kurohon/http1998/html/speed.html> (2015年11月10日検索).
- (14) 経済産業省. POPs条約. [http://www.meti.go.jp/policy/chemical\\_management/int/pops.html](http://www.meti.go.jp/policy/chemical_management/int/pops.html) (2015年11月10日検索).
- (15) National Center for Biotechnology Information (NCBI). PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed> (2015年11月10日検索).
- (16) Torres-Sánchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, et al. In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 435-439.
- (17) Torres-Sánchez L, Schnaas L, Rothenberg SJ, et al. Prenatal p,p'-DDE exposure and neurodevelopment among children 3.5-5 years of age. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 263-268.
- (18) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. In utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) and neurodevelopment among young Mexican American children. *Pediatrics* 2006; 118: 233-241.
- (19) Ribas-Fitó N, Cardo E, Sala M, et al. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics* 2003; 111: e580-e585.
- (20) Ribas-Fitó N, Torrent M, Carrizo D, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 955-962.
- (21) Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, et al. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *Am J Epidemiol* 2010; 171: 593-601.
- (22) Braun JM, Kalkbrenner AE, Just AC, et al. Gestational exposure to endocrine-disrupting chemicals

- and reciprocal social, repetitive, and stereotypic behaviors in 4- and 5-year-old children: The HOME study. *Environ Health Perspect* 2014; 122: 513-520.
- (23) Horton MK, Rundle A, Camann DE, et al. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics* 2011; 127: e699-e706.
- (24) Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, et al. Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy and children's social behavior at 4 years of age. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 447-450.
- (25) Ostrea EM Jr, Reyes A, Villanueva-Uy E, et al. Fetal exposure to propoxur and abnormal child neurodevelopment at 2 years of age. *Neurotoxicology* 2012; 33: 669-675.
- (26) Puertas R, Lopez-Espinosa MJ, Cruz F, et al. Prenatal exposure to mirex impairs neurodevelopment at age of 4 years. *Neurotoxicology* 2010; 31: 154-160.
- (27) Boucher O, Simard MN, Muckle G, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicity* 2013; 35: 162-168.
- (28) Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, et al. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: the Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res* 2015; 138: 271-278.
- (29) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 792-798.
- (30) Braun JM, Yolton K, Dietrich KN, et al. Prenatal bisphenol A exposure and early childhood behavior. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1945-1952.
- (31) Gascon M, Verner MA, Guxens M, et al. Evaluating the neurotoxic effects of lactational exposure to persistent organic pollutants (POPs) in Spanish children. *Neurotoxicology* 2013; 34: 9-15.
- (32) Berghuis SA, Soechitram SD, Sauer PJ, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and their hydroxylated metabolites is associated with neurological functioning in 3-month-old infants. *Toxicol Sci* 2014; 142: 455-462.
- (33) Torres-Sánchez L, Schnaas L, Cebrián ME, et al. Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12

- to 30 months of age. *Neurotoxicology* 2009; 30: 1162-1165.
- (34) Tatsuta N, Nakai K, Murata K, et al. Impacts of prenatal exposures to polychlorinated biphenyls, methylmercury, and lead on intellectual ability of 42-month-old children in Japan. *Environ Res* 2014; 133: 321-326.
- (35) Stewart PW, Reihman J, Lonky EI, et al. Cognitive development in preschool children prenatally exposed to PCBs and MeHg. *Neurotoxicol Teratol* 2003; 25: 11-22.
- (36) Grandjean P, Weihe P, Burse VW, et al. Neurobehavioral deficits associated with PCB in 7-year-old children prenatally exposed to seafood neurotoxicants. *Neurotoxicol Teratol* 2001; 23: 305-317.
- (37) Grandjean P, Weihe P, Nielsen F, et al. Neurobehavioral deficits at age 7 years associated with prenatal exposure to toxicants from maternal seafood diet. *Neurotoxicol Teratol* 2012; 34: 466-472.
- (38) Roze E, Meijer L, Bakker A, et al. Prenatal exposure to organohalogens, including brominated flame retardants, influences motor, cognitive, and behavioral performance at school age. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1953-1958.
- (39) Park HY, Park JS, Sovcikova E, et al. Exposure to hydroxylated polychlorinated biphenyls (OH-PCBs) in the prenatal period and subsequent neurodevelopment in eastern Slovakia. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 1600-1606.
- (40) Nakajima S, Saijo Y, Kato S, et al. Effects of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins on mental and motor development in Japanese children at 6 months of age. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 773-778.
- (41) Neugebauer J, Wittsiepe J, Kasper-Sonnenberg M, et al. The influence of low level pre- and perinatal exposure to PCDD/Fs, PCBs, and lead on attention performance and attention-related behavior among German school-aged children: Results from the Duisburg Birth Cohort Study. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 153-162.
- (42) Park HY, Heltz-Picciotto I, Sovcikova E, et al. Neurodevelopmental toxicity of prenatal polychlorinated biphenyls (PCBs) by chemical structure and activity: a birth cohort study. *Environ Health* 2010; 9: 51.



- (43) Sioen I, Den Hond E, Nelen V, et al. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7-8 years. *Environ Int* 2013; 59: 225-231.
- (44) Donauer S, Chen A, Xu Y, et al. Prenatal exposure to polybrominated diphenyl ethers and polyfluoroalkyl chemicals and infant neurobehavior. *J Pediatr* 2015; 166: 736-742.
- (45) Goudarzi H, Nakajima S, Ikeno T, et al. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and neurodevelopment in early infancy: the Hokkaido Study. *Sci Total Environ* 2015; 541: 1002-1010.
- (46) Stein CR, Savitz DA, Bellinger DC. Perfluorooctanoate (PFOA) and neuropsychological outcomes in children. *Epidemiology* 2013; 24: 590-599.
- (47) Liew Z, Ritz B, von Ehrenstein OS, et al. Attention deficit/hyperactivity disorder and childhood autism in association with prenatal exposure to perfluoroalkyl substances: a nested case-control study in the Danish National Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 367-373.
- (48) Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, et al. Prenatal exposure to perfluorooctanoate (PFOA) and perfluorooctanesulfonate (PFOS) and maternally reported developmental milestones in infancy. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1391-1395.
- (49) Chen MH, Ha EM, Liao HF, et al. Perfluorinated compound levels in cord blood and neurodevelopment at 2 years of age. *Epidemiology* 2013; 24: 800-808.
- (50) Harley KG, Gunier RB, Kogut K, et al. Prenatal and early childhood bisphenol A concentrations and behavior in school-aged children. *Environ Res* 2013; 126: 43-50.
- (51) Polanska K, Ligocka D, Sobala W, et al. Phthalate exposure and child development: the Polish Mother and Child Cohort Study. *Early Hum Dev* 2014; 90: 477-485.
- (52) Téllez-Rojo MM, Cantoral A, Cantonwine DE, et al. Prenatal urinary phthalate metabolites levels and neurodevelopment in children at two and three years of age. *Sci Total Environ* 2013; 461-462: 386-390.
- (53) Lien YJ, Ku HY, Su PH, et al. Prenatal exposure to phthalate esters and behavioral syndromes in children at 8 years of age: Taiwan Maternal and Infant Cohort study. *Environ Health Perspect* 2015; 123: 95-100.
- (54) Perera FP, Tang D, Wang S, et al. Prenatal

- polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) exposure and child behavior at age 6-7 years. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 921-926.
- (55) Perera F, Li TY, Zhou ZJ, et al. Benefits of reducing prenatal exposure to coal-burning pollutants to children's neurodevelopment in China. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1396-1400.
- (56) Tang D, Li TY, Liu JJ, et al. Effects of prenatal exposure to coal-burning pollutants on children's development in China. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 674-679.
- (57) Fei C, Olsen J. Prenatal exposure to perfluorinated chemicals and behavioral or coordination problems at age 7 years. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 573-578.
- (58) Fenster L, Eskenazi B, Anderson M, et al. In utero exposure to DDT and performance on the Brazelton neonatal behavioral assessment scale. *Neurotoxicology* 2007; 28: 471-477.
- (59) Yolton K, Xu Y, Strauss D, et al. Prenatal exposure to bisphenol A and phthalates and infant neurobehavior. *Neurotoxicol Teratol* 2011; 33: 558-566.
- (60) Jusko TA, Klebanoff MA, Brock JW, et al. In-utero exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and cognitive development among infants and school-aged children. *Epidemiology* 2012; 23: 689-698.
- (61) Engel SM, Berkowitz GS, Barr DB, et al. Prenatal organophosphate metabolite and organochlorine levels and performance on the Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale in a multiethnic pregnancy cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 1397-1404.
- (62) Cartier C, Muckle G, Jacobson SW, et al. Prenatal and 5-year p,p'-DDE exposures are associated with altered sensory processing in school-aged children in Nunavik: a visual evoked potential study. *Neurotoxicology* 2014; 44: 8-16.
- (63) Saint-Amour D, Roy MS, Bastien C, et al. Alterations of visual evoked potentials in preschool Inuit children exposed to methylmercury and polychlorinated biphenyls from a marine diet. *Neurotoxicity* 2006; 27: 567-578.
- (64) Engel SM, Wetmur J, Chen J, et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environ Health Perspect* 2011; 119: 1182-1188.

- (65) Eskenazi B, Kogut K, Huen K, et al. Organophosphate pesticide exposure, PON1, and neurodevelopment in school-age children from the CHAMACOS study. *Environ Res* 2014; 134: 149-157.
- (66) Eskenazi B, Huen K, Marks A, et al. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1775-1781.
- (67) Gascon M, Vrijheid M, Martínez D, et al. Effects of pre and postnatal exposure to low levels of polybromodiphenyl ethers on neurodevelopment and thyroid hormone levels at 4 years of age. *Environ Int* 2011; 37:605-611.
- (68) Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, et al. Neuropsychological measures of attention and impulse control among 8-year-old children exposed prenatally to organochlorines. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 904-909.
- (69) Strøm M, Hansen S, Olsen SF, et al. Persistent organic pollutants measured in maternal serum and offspring neurodevelopmental outcomes—a prospective study with long-term follow-up. *Environ Int* 2014; 68: 41-48.
- (70) White RF, Palumbo CL, Yurgelun-Todd DA, et al. Functional MRI approach to developmental methylmercury and polychlorinated biphenyl neurotoxicity. *Neurotoxicity* 2011; 32: 975-980.
- (71) Roberts EM, English PB, Grether JK, et al. Maternal residence near agricultural pesticide applications and autism spectrum disorders among children in the California central valley. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1482-1489.
- (72) Kalkbrenner AE, Daniels JL, Chen JC, et al. Perinatal exposure to hazardous air pollutants and autism spectrum disorders at age 8. *Epidemiology* 2010; 21: 631-641.
- (73) Ode A, Källén K, Gustafsson P, et al. Fetal exposure to perfluorinated compounds and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *PLoS One* 2014; 9: e95891.
- (74) Philippat C, Bennett DH, Krakowiak P, et al. Phthalate concentrations in house dust in relation to autism spectrum disorder and developmental delay in the Childhood Autism Risks from Genetics and Environment (CHARGE) study. *Environ Health* 2015; 14: 56.
- (75) Lynch CD, Jackson LW, Kostyniak PJ, et al. The effect of prenatal and postnatal exposure to polychlorinated biphenyls and child neurodevelopment at age twenty for months. *Reprod Toxicol* 2012; 34: 451-456.
- (76) Morales E, Sunyer J, Castro-Giner F, et al. Influence of glutathione S-transferase polymorphisms on cognitive functioning effects induced by p,p'-DDT among preschoolers. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 1581-1585.
- (77) Doi H, Nishitani S, Fujisawa TX, et al. Prenatal exposure to a polychlorinated biphenyl (PCB) congener influences fixation duration on biological motion at 4-months-old: a preliminary study. *PLoS One* 2013; 8: e59196.
- (78) Smith D. Worldwide trends in DDT levels in human breastmilk. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 179-188.
- (79) 金澤文子, 宮下ちひろ, 岡田恵美子, 他. 北海道の妊婦の全血中POPs系農薬の濃度—「環境と子どもの健康に関する北海道研究」—. *日本衛生学雑誌* 2011; 66: 95-107.
- (80) Ueyama J, Harada KH, Koizumi A, et al. Temporal levels of urinary neonicotinoid and dealkylphosphate concentrations in Japanese women between 1994 and 2011. *Environ Sci Technol* 2015; 49: 14522-14528.
- (81) Hofp NB, Ruder AM, Waters MA, et al. Concentration-dependent half-lives of polychlorinated biphenyls in sera from occupational cohort. *Chemosphere* 2013; 91: 172-178.
- (82) Milbrath MO, Wenger Y, Chang C, et al. Apparent half-lives of dioxins, furans, and polychlorinated biphenyls as a function of age, body fat, smoking status, and breast-feeding. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 417-425.
- (83) Kishi R, Sasaki S, Yoshioka E, et al. Cohort profile: the Hokkaido study on environment and children's health in Japan. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 611-618.
- (84) Kishi R, Kobayashi S, Ikeno T, et al. Ten years of progress in the Hokkaido birth cohort study on environment and children's health: cohort profile-update 2013. *Environ Health Prev Med* 2013; 18: 429-450.
- (85) 北海道大学環境健康科学研究教育センター. 環境と子どもの健康に関する研究・北海道スタディ. <http://www.cehs.hokudai.ac.jp/hokkaidostudy/> (2015年11月10日検索).

(86) 中島そのみ, 岸玲子. 公衆衛生 子どもを取り巻く環境と健康 児の精神神経発達と環境化学物質 (2) ダイオキシン類曝露と児の精神運動発達. 医学書院, 東京, 2016 (印刷中)

(87) 藤巻可弓, 荒川千夏子, 吉永淳, 他. 尿中代謝産物排泄量から推定した日本人妊婦のビスフェノール A 摂取量. 日本衛生学雑誌 2004 ; 59 : 403-408.

(88) Stahlhut RW, Welshons WV, Swan SH. Bisphenol A data in NHANES suggest longer than expected half-life, substantial nonfood exposure, or both. Environ Health Perspect 2009; 117: 784-789.

(89) Kesslev W, Numtip W, Völkel W, et al. Kinetics of di(2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) and mono(2-ethylhexyl) phthalate in blood and of DEHP metabolites in urine of male volunteers after single ingestion of ring-deuterated DEHP. Toxicol Appl Pharmacol 2012; 264: 284-291.

(90) Gurttoo HL, Vaught JB, Marinello AJ, et al. High-pressure liquid chromatographic analysis of benzo(a)pyrene metabolism by human lymphocytes from donors of different aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and antipyrine half-lives. Cancer Res 1980; 1305-1310.

(91) Engstrom J, Bjurstrom R, Astrand I, et al. Uptake, distribution and elimination of styrene in man. Concentration in subcutaneous tissue. Scand J Work Environ Health 1978; 4: 1-9.

(92) Suzuki Y, Niwa M, Yoshinaga J, et al. Prenatal exposure to phthalate esters and PAHs and birth outcomes. Environ Int 2010; 36: 699-704.

(93) Kusama T, Ota K. Radiological protection for diagnostic examination of pregnant women. Congenital anomalies 2002; 42: 10-14.