



Title	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
Author(s)	西原, 進吉; 荒木, 敦子; 宮下, ちひろ 他
Citation	北海道公衆衛生学雑誌, 30(2), 27-40
Issue Date	2017-03-31
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/71758">https://hdl.handle.net/2115/71758</a>
Type	journal article
File Information	HJPH30_27.pdf



## 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

西原 進吉<sup>1)</sup>, 荒木 敦子<sup>1)</sup>, 宮下ちひろ<sup>1)</sup>, 山崎 圭子<sup>1)</sup>, 岸 玲子<sup>1)</sup>

### 要旨

我が国では神経発達障害の子どもが増加傾向にある。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。そこで、本稿では、胎児期、乳幼児期、学童期における農薬曝露と、注意欠如/多動性障害を中心とした神経発達への影響に関する近年の研究動向について検討を行うことを目的とした。医学文献データベースPubMedを用いて、有機塩素系、有機リン系、ピレスロイド系、カーバメイト系、ネオニコチノイド系農薬と、注意欠如・多動性障害、不注意、多動、神経発達、行動発達を検索用語として、文献検索を行った。得られた176編の論文から、農薬と神経発達に直接関係する疫学論文40編に焦点をあてて検討した。その結果、有機リン系農薬については、胎児期曝露の影響がみられること、生後曝露の影響は一貫しないこと、有機塩素系農薬についても、胎児期曝露の影響を示す報告が多いことが示された。一方、ピレスロイド系農薬では、胎児期よりも出生後の影響が強い可能性が示唆された。カーバメイト系農薬については、胎児期曝露の影響が示唆されたが、論文数は2編のみであった。ネオニコチノイド系農薬については報告が1編のみであった。精神発達においては、検索内容に関する評価項目が多岐にわたり、また、影響が表出する年齢も異なる可能性があることから、農薬曝露と精神発達との関連についての研究報告数は、現状では不十分であり、さらなる研究の蓄積が望まれる。

キーワード：農薬、注意欠如/多動性障害 (ADHD)、  
神経発達

### 1.1 緒言

2012年に実施された文部科学省の全国調査によると<sup>1)</sup>、通常学級に在籍する児童の約6.5%が発達障害疑いであり、特別支援教育を受けている児童の2.9%と合わせると、約1割近くの児童が神経発達障害である可能性が報告されている<sup>2)</sup>。その中でも、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、衝動性に特徴づけられた神経発達障害である<sup>3)</sup>。吉益ら (2006) の総説によれば<sup>4)</sup>、その有病率について、学校教育現場で査定を行った研究では、9.3%から15.3%であり、専門家の診断による場合は3%から7%程であろうとされている。小児期にADHDと診断された患者のうちの約50%~70%は18歳以降の成人期にまで中核症状と機能障害が継続するという報告もある<sup>5)</sup>。近年改訂されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disordersの第5版 (DSM-5) では、ADHDは、神経発達障害に分類され、自閉症スペクトラム障害 (Autism Spectrum Disorder; ASD) との合併も認められるようになり、DSMによる定義においても、ADHDは神経発達上の問題に含められることとなった<sup>6)</sup>。

### 1.2 農薬の曝露と神経発達

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ていると考えられている<sup>7)</sup>。実際、近年の研究では、ADHD等の発達障害の発病原因についても、遺伝的素因のみならず、環境要因、さらには、遺伝環境交互作用に焦点をあてた検討が多い<sup>8)</sup>。ADHDに影響を与える環境要因の一つに、胎児期、もしくは、出生後の農薬に対する曝露が挙げられ、2012年に米国小児学会は農薬曝露による発達障害への懸念について声明を出している<sup>9)</sup>。わが国では、2010年に、内閣府食品安全委員会が「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」と題して、農薬が子どもの神経発達に与える影響についての情報収集結果を公表しているものの<sup>9)</sup>、以降、農薬と神経発達に

1) 北海道大学環境健康科学研究教育センター  
連絡先：西原 進吉  
〒060-0812  
北海道札幌市北区北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 : nishihara@let.hokudai.ac.jp

焦点をあてた検討は行われていない。本研究では、農薬のうちの、主として殺虫用途で用いられる有機塩素系、有機リン系、ピレスロイド系、カーバメイト系、ネオニコチノイド系の農薬に焦点をあてた検討を行う。

### 1.3 農薬の曝露経路

農薬に対する曝露経路は、農薬使用者の経皮的な曝露、散布された農薬による吸入曝露、食品の残留農薬による経口曝露、が想定される<sup>10)</sup>。特に、農薬を直接使用しないことが多い都市部においては、公園や街路樹に散布される除草剤、家庭で使用される殺虫剤、建材から放散された殺虫剤を吸着したほこり・ちりなどからの曝露が考えられる<sup>11)</sup>。果物や野菜からの経口曝露を考えた場合、それが低濃度であったとしても、体重当たりの曝露量は子どもにおいては高くなり<sup>11)</sup>、大人よりも子どもの方が大きな影響を受けると考えられている。

### 1.4 農薬の系統と作用機序

対象生物に対する神経毒性を有する農薬としては、有機塩素系、有機リン系、カーバメイト系、ピレスロイド系、ネオニコチノイド系などがある<sup>11)</sup>。このうち、有機塩素系は1971年の規制により、我が国では使用されていない。しかしながら、その他の農薬については、現在も用いられており神経発達への影響が懸念されている<sup>12)</sup>。

有機塩素系農薬の作用機序は、神経細胞のナトリウムチャンネルに作用することで、情報伝達を阻害し、その殺虫毒性を発揮する<sup>11)</sup>。また、ヒトに対しては、甲状腺への影響など、内分泌錯乱作用も報告されている<sup>13)</sup>。既に述べたように、同農薬はわが国では既に使われなくなっているが、強い残存性を有しており、未だに妊婦の血液から検出されている<sup>14)</sup>。したがって、今もその影響が懸念される。

有機リン系農薬とカーバメイト系農薬は、有機塩素系農薬に代わり1960年代から徐々に使用量が増加している<sup>11)</sup>。殺虫における作用機序としては、共に、コリンエステラーゼに作用する神経毒性を有しており、シナプスにおける情報伝達が阻害されると考えられている<sup>8)</sup>。したがって、ヒトに対する影響も懸念される。

ピレスロイド系農薬は、比較的新しいものであり、都会における建造物の防虫対策、防虫スプレーやベットシャンプーなどに使用されている<sup>11)</sup>。殺虫の作用機序としては、有機塩素系農薬と同様、細胞膜のナトリウムチャンネルをブロックすることで、正常な神経伝達を遮断するとされている。また、ヒトに対しては内分泌を攪乱する可能性も指摘されている<sup>15)</sup>。

ネオニコチノイド系農薬は、新しい系統の農薬であり、

1990年代半ばから使用量を増やしてきた。ニコチンの類似物質であり、神経伝達物質であるアセチルコリン受容体の一種、ニコチン性受容体に作用することで殺虫毒性を発揮するとされる<sup>8)</sup>。近年、有機リン系やカーバメイト系の農薬の代替としてその使用量が増加しており、農業、家庭菜園、林業、養殖業と幅広い業種で使用されている<sup>16)</sup>。

本稿では、ADHDを中心とした神経発達とこれらの農薬曝露の関連を検討した先行研究の知見を整理し、これからの研究課題を示すことを目的とした。

## 2. 方法

文献検索には、米国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。農薬については、有機塩素系、有機リン系、ピレスロイド系、カーバメイト系、ネオニコチノイド系別に検索を実施した。検索キーワードは(1)上述した農薬の系統 (organochlorine, organophosphate, pyrethroid, carbamate, neonicotinoid) (2)さらなる検索用語として、ADHD, 不注意, 多動, 神経発達, 行動発達 (ADHD, hyperactivity, inattention, impulsivity, neurodevelopment, neurobehavior)を用いた。文献検索実施日は2016年12月1日であり、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とし、(1)と(2)をそれぞれand条件として検索したところ176編が得られた。そのうち、文献総説44編、ADHD、神経発達への影響以外の目的で行われた研究65編、実験論文19編を、および、重複して検索された論文を除外し、対象となった疫学論文に、著者らの過去の文献や、総説での引用文献を加えたところ、最終的に40編が検討対象となった。

## 3. 結果・考察

### 3.1 農薬曝露の影響

検索結果本数：有機塩素系農薬15編<sup>17-31)</sup>、有機リン系農薬19編<sup>17,32-49)</sup>、ピレスロイド系農薬7編<sup>44-46,50-54)</sup>、カーバメイト系農薬2編<sup>44,55)</sup>、ネオニコチノイド系農薬1編<sup>56)</sup>であった。このうち、複数の農薬を同時に検討しているものが4編あり、有機リンと塩素を検討したものが1編<sup>17)</sup>、有機リンとピレスロイドを検討したものが2編<sup>45,46)</sup>、有機リンとピレスロイドとカーバメイトを検討したものが1編<sup>33)</sup>であった。最も論文数が多いのが有機リン系農薬、次いで有機塩素系農薬、ピレスロイド系農薬、カーバメイト系農薬、ネオニコチノイド系農薬の順であった。以下に、農薬系統別の整理を試みる。

表 1. 有機塩素系農薬曝露と神経発達との関連

著者 年 国	①デザイン ②人数	①曝露期 ②検体 ③測定代謝物 (濃度)	①アウトカム, ②評価基準	調整因子	結果概要	番号
前向きコホート研究						
Engel et al 2007 USA (Mount Sinai Study)	①コホート ②新生児311人	①胎児期, ②母体血 ③測定代謝物 (濃度) PCB, DDE DEPs=24.7nmol/L, DMPs=47.8nmol/L MDA:<0.3 μg/L(中央値)	①神経発達 ②BNBAS	母年齢, 人種, 婚姻歴, 教育歴, 帝王切開, 麻 酔分娩, 児の年齢, 児 の性別, 黄疸, 喫煙, アルコール摂取, カフ ェイン摂取, 薬物使用, 検査者	・有機リン系代謝物の濃度と児 の反射異常に関連があったMDA (RR=2.24 95%CI: 1.55, 3.24). ・DAPs, DEPs, DMPsについても 同様の結果がみられた。 ・一方, 末梢血中のPCBやDDE濃度 とは関連しなかった。	17
Sagiv et al 2008 USA (New Bedford Cohort study)	①コホート ②新生児542人	①胎児期, ②臍帯血 ③測定代謝物 (濃度) PCB=0.19ng/g, p,p'-DDE=0.30ng/g (中央値)	①神経発達 ②BNBAS	検査時年齢, 生年, 最 終授乳からの時間, 検 査者, 母年齢, 教育, 結婚歴, 出産回数, 妊 娠中喫煙, 臍帯血中鉛 濃度	・胎児期の低レベルPCB, DDE曝露 が新生児期の注意問題と関連するこ とが示された。	18
Torres-Sanchez et al 2007 メキシコ	①コホート ②12ヶ月までの 乳児244人	①胎児期, ②母体血 ③測定代謝物 (濃度) p,p'-DDE=6.8ng/mL, (妊娠初期幾何平均)	①神経発達 ②BSID-2	出生体重, 評価時年 齢, 授乳ステータス, HOMEスコア	・妊娠初期のDDE曝露で児のPDI スコアの低下が観察された( $\beta = -0.52$ 95%CI: -0.96, -0.075). ・MDIの低下は認められなかった。	19
Eskenazi et al 2006 USA	①コホート ②6,12,24ヶ月児 244人	①胎児期, ②母体血 ③測定代謝物 (濃度) p,p'-DDE=6.8ng/mL, (妊娠初期幾何平均)	①神経発達 ②BSID-2	検査者, 性別, 出産年齢, 出産年, 収入, 検査時期, 検査場所, HOMEスコ ア, 授乳回数, 母就業	・p,p'-DDT濃度の増加と6ヶ月と12 ヶ月のPDIスコアで負の関連が観察 された。24ヶ月では観察されなかつ た。 ・p,p'-DDT, o,p'-DDT濃度の増加と12 ヶ月と24ヶ月のMDIスコアで負の関 連が観察された。	20
Ribas-Fito et al. 2003 スペイン	①コホート ②13ヶ月児92人	①胎児期, ②臍帯 ③測定代謝物 (濃度) p,p'-DDT=22.0ng/g p,p'-DDE=1436.9ng/g o,p'-DDT=1.8ng/g (幾何平均)	①神経発達 ②BSID-2	出産年齢, 妊娠中喫煙, 妊娠中飲酒, 母教育歴, 性別, 授乳, 保育園, 父職業	・p,p'-DDE濃度は生後13ヶ月に実施 されたBSID-2のMDI/PDIスコアと負 の関連を示した。 ・胎児期におけるp,p'-DDE曝露は, 1 歳頃の児の精神発達や運動発達の遅 れに関連する。	21
Gascon et al. 2013 スペイン	①コホート ②14ヶ月児1175 人	①胎児期, ②幼年期, ③母体 血 ③測定代謝物 (濃度) PCB153=39.81, DDE = 132.47, HCB = 42.74 ng/g lipid (幾 何平均) *生後曝露はモデルにより推 定値算出	①神経発達 ②BDID-2	地域, 性別, 在胎週, ダイケア有無, 出生体 重, 母社会階級, 母生 まれた地域, (胎児期分 析時: 授乳ステータス)	・有機塩素系農薬の胎児期曝露につ いて, 母体血中DDE濃度 (カテゴリ ー変数), HCB濃度共にBSID-2のス コアと有意な関連はなかった。 ・生後1年の授乳による曝露推定値を 用いた検討においても, 有意な関連 はなかった。	22
Boucher et al 2013 USA (Timoun study)	①コホート ②18ヶ月児141 人	①胎児期, ②臍帯血・母乳 ③測定代謝物 (濃度) chlordecone=0.41 μg/L, p,p'-DDE=1.12 μg/L, chlordecone=0.93 μg/L (母 乳) (平均)	①発達の遅れ ②ASQ	児の性別, 母教育歴, 子どもの年齢	・臍帯血中のクロルデコン濃度と微 細運動スコアの低下に関連がみられ た。 ・男女別に分析した場合, この関連 は男児において見られた。	23
Torres-Sanchez et al 2009 メキシコ	①コホート ②12-30ヶ月児 270人	①胎児期, ②母体血 ③測定代謝物 (濃度) p,p'-DDE=6.3ng/mL, p,p'-DDT=0.008ng/mL (妊娠初期幾何平均)	①神経発達 ②BSID-2	出産年齢, HOMEスコ ア, 出生体重, 授乳, 評価年齢, 頭囲, 児の 性別, 母IQ	・生後12ヶ月以降の児において, 母 体血中DDE濃度と神経発達スコアに 関連はみられなかった。	24
Ribas-Fito et al. 2006 スペイン	①前向きコホ ート ②4歳児475人 (2 地区)	①胎児期, ②臍帯血 ③測定代謝物 (濃度) p,p'-DDT=0.05ng/mL (Ribera d'Ebre) p,p'-DDE=0.86ng/mL (Ribera d'Ebre) p,p'-DDT=0.08ng/mL (Menorca) p,p'-DDE=1.03ng/mL (Menorca) (中央値)	①認知機能 ②MSCA	性別, 検査時期, 検査者, 授乳期間, 母社会クラ ス, 妊娠中喫煙, 妊娠 中飲酒	・DDT濃度は全体として低レベルで あったが, 4歳における全体的な認知 機能, 記憶, 数量, 言語スコアと負 の関連を示した。 ・DDT濃度が0.2ng/mL以上の児は, 最も濃度が低かった群と比較して認 知, 言語, 記憶と負の関連を示した。 またこの傾向は女児で強かった。	25
Morales et al. 2008 スペイン (The Menorca Cohort)	①前向きコホ ート ②4歳児326人	①胎児期, ②臍帯 ③測定代謝物 (濃度) 記述なし	①認知機能 ②MSCA	性別, 検査時期, 検査者, 授乳期間, 母社会クラ ス, 妊娠中喫煙, 妊娠 中飲酒	・GSTP1Val-105 alleleを持つ児では, p,p'-DDT濃度が認知機能, 記憶, 数量, 言語スキル, 実行機能, ワーキング メモリ機能と負の関連を示した。 ・p,p'-DDEとは関連が見られなかつ た。 ・GSTP1多型とp,p'-DDT曝露は, 認 知スキル, 数量スキル, 実行機能, ワーキングメモリにおいて交互作用 を示した。一方, GSTM1とGSTT1多 型については無関連であった。	26
Puertas et al. 2010 スペイン (INMA-Granada cohort)	①前向きコホ ート ②4歳児104人	①胎児期, ②胎盤抽出液 ③測定代謝物 (濃度) Mirex = 1.4 ng/g (>LODの中央値)	①神経発達 ②MSCA	評価時年齢, 在胎週, 母教育歴, 母健康状態, 母教育意欲, 検査者	・Mirex濃度が高いほどワーキングメ モリ得点 ( $\beta = -5.15$ ; $p = 0.02$ ) および, 数量スキル得点 ( $\beta = 7.33$ ; $p = 0.04$ ) が 低下した。	27

Sagiv et al. 2010 USA (New Bedford Cohort study)	①前向きコホート ②7-11歳児607人	①胎児期, ②臍帯血 ③測定代謝物(濃度) Σ PCBs=0.40ng/g, Σ PCBs=0.19ng/g p,p'-DDE=0.31ng/g(中央値)	①ADHD ②CRS-T	性別, 母出産年齢, 結婚歴, 妊娠中喫煙, 妊娠中飲酒, 妊娠中魚摂取, 薬物使用, HOMEスコア	・有機塩素系農薬への低レベル曝露がコナーズのADHD関連行動と関係することを示した。 ・p,p'-DDE濃度の最初の四分位を基準とした場合, 最後の四分位の児がコナーズを用いてADHDと判定されるリスク比は1.8倍であった。	28
Orenstein et al 2014 USA (New Bedford Cohort study)	①前向きコホート ②7-11歳393人	①胎児期, ②臍帯・毛髪 ③測定代謝物(濃度) 記述なし	①記憶, 学習能力 ②WRAML	性別, 検査者, 誕生日, 学年, 親学歴, 母出産年齢, 出生地, 収入, 妊娠中喫煙, 妊娠中アルコール摂取, オメガ3曝露, 母IQ	・毛髪中の水銀は, 言語記憶や学習スコアに影響を与えたが, DDEやPCBsは関連しなかった。	29
Strom et al 2014 デンマーク (DaFO88 Cohort)	①前向きコホート ②876人	①胎児期, ②母胎血 ③測定代謝物(濃度) PFOS=21.4ng/mL, PFOA=3.7ng/mL PCBs=3.4ng/mL p,p'-DDE=2.5ng/mL HCB=0.5ng/mL(中央値)	①ADHD, 抑うつ ②ICD-10 (22歳まで)	母出産年齢, 妊娠前BMI, 出産回数, 妊娠中喫煙, 母教育水準, 母コレステロール, 母中性脂肪, 児性別	測定バイオマーカーと, ADHD, 抑うつに関連はみられなかった。	30
横断研究						
Xu et al 2011 USA (NHANES)	①横断 ②6-15歳2546人	①学童期, ②児尿 ③測定代謝物(濃度) 2,4,5-TCP=1.03 μg/G 2,4,6-TCP=3.58 μg/G (LOD以上の中央値)	①ADHD ②DSM-IV	児の年齢, 性別, 収入指標, 妊娠中喫煙, 低出生体重, 血中鉛, 血清コチニン	・3,4,6-TCP濃度とADHDに有意な関連がみられた。検出下限を基準とした場合, 3.58 μg/G以上の児におけるADHDのオッズ比が1.77倍上昇した(OR=0.77, 95%CI:1.18, 2.66)。	31

研究デザイン: コホート, 前向きコホート研究; 横断, 横断研究; 症例対照, 症例対照研究。

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; HCB, ヘキサクロロベンゼン; PCB, ポリ塩化ビフェニル; DAP, ジアルキルリン酸; DEP, ジエチルリン酸; DMP, ジメチルリン酸; PFOA, ペルフルオロオクタノール; PFOS, ペルフルオロオクタノールスルホン酸; TCP, トリクロロフェノール; Mirex, マイレックス

遺伝子名: GSTP1, グルタチオンS-転移酵素P1型;

評価検査名: BSID-2, Bayley scales of infant development; MSCA, McCarthy scales of children's abilities; BNBAS, Brazelton neonatal behavioral assessment scale; SRS, social responsiveness scale; GDS, global deficit score; ASQ, Ages and stages questionnaires; CBCL, Child behavior checklist for children; SDQ, Stress and difficulties questionnaire; WISC-IV, Wechsler intelligence scale for children version IV; NNNS, Neonatal network neurobehavioral scale; BASC-2, Behavior assessment system for children 2; WRAML, Wide Range Assessment of Memory and Learning; CRS-T, Conners' Rating Scale for Teachers; NEPSY-2, Neuro Psychological Assessment second edition; K-CPT, Conners' Kiddie Continuous Performance Test; CRS-R, Conners' Parental Rating Scales-Revised; BASC-2, Behavior Assessment System for Children-2; CPT, Conners' Continuous Performance Test; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; SCQ, Social Communications Questionnaire; MSEL, Mullen Scales of Early Learning; VABS, Vineland Adaptive Behavioral Scale; BARS, Behavioral Assessment and Research System; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; GMDS, Griffiths Mental Developmental Scale; HOME, scale of quality of home environment.

### 3.1.1 有機塩素系農薬

検討された15編の論文のうち, 前向きコホート研究が14編, 横断研究が1編であった。曝露評価に用いられた検体は, 臍帯血が7編, 母体血6編, 母体尿2編, 母乳1編, 毛髪1編, 胎盤抽出液1編であった。測定された物質は, 1,1-ジクロロ-2,2-ビス(4-クロロフェニル)エタン(1,1'-Dichloroethylidene)-2,2-bis(4-chlorobenzene);DDE), ジクロロジフェニルトリクロロエタン(1,1'-(2,2,2-Trichloroethylidene)bis[4-chlorobenzene];DDT), ヘキサクロロベンゼン(Hexachlorobenzene; HCB), マイレックス(Mirex), トリクロロフェノール(Trichlorophenol; TCP)であった。検討内容として, 神経発達全般に焦点をあてたものが12編, ADHD・注意関連機能に焦点をあてたものが2編, 抑うつが1編であった。曝露時期については, 胎児期曝露, 生後の曝露を検討したものはそれぞれ, 12編, 2編であり, 両方を同時に検討した論文は1編であった。胎児期曝露と神経発達への関連がみられた研究が7編, みられなかったものが5編存在した。

関連がみられたものは, 新生児の注意機能に対する負の関連<sup>18)</sup>, 半年毎の子どもの発達の遅れを測定できるAges and Stages Questionnaires (ASQ)において, 微細運動スコアの低下があり, 微細運動の低下は特に男児で

顕著であった<sup>23)</sup>。同じく乳幼児の発達の遅れや偏りを測定できるベイリー乳幼児発達尺度(Bayley Scales of Infant Development 2nd Edition; BSID-2)において, 12ヶ月児の心的発達指標(Mental Development Index; MDI), 精神運動発達指標(Psychomotor Developmental Index; PDI)が共に低下する<sup>20,21)</sup>, PDIのみが低下する<sup>19)</sup>という結果が示されている。また, 4歳の幼児では, 認知, 記憶, 数量, 言語スコアの低下や, 実行機能ワーキングメモリスコアの低下が報告されている<sup>25-27)</sup>。学童期の児においては, 臍帯血のDDE濃度とADHD発症の危険度が正の関連を見するという報告もなされている<sup>28)</sup>。

一方で, 関連が見られなかったものは, 新生児の反射異常<sup>17)</sup>, 12ヶ月以降の幼児のBSID-2スコア<sup>22,24)</sup>, 学童期の言語記憶や学習スコア<sup>29)</sup>, ADHD診断, および, 抑うつ<sup>30)</sup>であった。

出生後曝露の影響については, 学童期の児の尿中3,4,6-TCP濃度が高くなるとADHD有病の可能性が高くなると報告されている<sup>31)</sup>。

有機塩素系農薬については10編以上の研究報告があるが, そのほとんどが胎児期の曝露について検討したものであった。4編の論文では, 神経発達との関連を認めなかったが<sup>17,24,29,30)</sup>, その他の論文では神経発達への悪影響が示唆されている<sup>18-21,23,25-28)</sup>。一方で, 出生後の曝露に

については、研究報告が1編しかないことから<sup>30)</sup>、十分ではなく、今後のさらなる検討が必要である。

### 3.1.2 有機リン系農薬

検討された19編の論文のうち、研究方法で前向きコホート研究が12編、横断研究が6編、症例対照研究が1編であった。曝露評価に用いられた検体は、尿がほとんどであり、一部、臍帯血や農薬使用箇所からの居住距離が指標となっていた。尿から測定される有機リン系代謝物は、多くの農薬の共通代謝物であるジアルキルリン酸 (dialkyl phosphate ; DAP), ジエチルリン酸 (diethyl Phosphate ; DEP), ジメチルリン酸 (dimethyl

Phosphate ; DMP) が最も一般的に測定されており、研究によっては、3, 5, 6-トリクロロ-2-ピリジノール (3,5,6-trichloro-2-pyridinol ; TCPy), マラチオンジカルボン酸 (malathion dicarboxylic acid ; MDA) など、農薬特異的な代謝物を測定している研究報告もいくつか存在した。内容は、神経発達の遅れ全般を取り扱ったものが11編、ADHDの関連症状である注意機能に焦点を当てた研究が6編、ASD等の社会性発達に焦点をあてたものが2編存在していた。曝露時期については、胎児期に焦点をあてたものが13編、生後の曝露に焦点をあてたものが9編、これらを同時に検討したものが3編であった。以下に、曝露時期別に神経発達などで関連がみられ

表2. 有機リン系農薬曝露と神経発達の関連

著者 年 国	①デザイン ②人数	①曝露期 ②検体 ③測定代謝物 (濃度)	①アウトカム, ②評価基準	調整因子	結果概要	番号
前向きコホート研究						
Young et al 2005 USA (CHAMACOS Study)	①前向きコホート ②新生児381人	①胎児・乳児期, ②母尿・ 児尿 ③測定代謝物 (濃度) 母 (中央値) DAPs=132nmol/L, DMPs=97nmol/L, DEPs=21nmol/L 児 (中央値) DAPs=222nmol/L, MPs=160nmol/L, DMPs=27nmol/L	①神経発達 ②BNBAS	母年齢, 妊娠中の喫煙, 飲酒, カフェイン摂取, 通院回数, 妊娠中血圧, 出産回数, 出産方法 (対応石灰, 通常分娩) 分弁じ麻酔使用有無, 授乳開始, 貧困指標, 投薬, ビタミン摂取, 通院開始した妊娠月数	・尿中代謝物濃度の増加が新生児の異常反射回数と関連した。(DAPs $\beta=0.53$ , 95%CI: 0.23, 0.829)(DMPs $\beta=0.41$ , 95%CI: 0.12, 0.69), (DEPs $\beta=0.37$ , 95%CI: 0.09, 0.64)。 ・異常反射の出現有無とも関連あり (DAPs OR=4.9, 95%CI 1.5, 16.1)(DEPs OR=3.2, 95%CI: 1.1, 9.8)(DMPs OR=3.4, 95% CI: 1.2, 9.9)。 ・生後の尿とは関連なし。	32
Engel et al 2007 USA (Mount Sinai Study)	①前向きコホート ②新生児311人	①胎児期, ②母体血 ③測定代謝物 (濃度) DEPs=24.7nmol/L DMPs=47.8nmol/L MDA<0.3 $\mu$ g/L (中央値)	①神経発達 ②BNBAS	母年齢, 人種, 婚姻歴, 教育歴, 帝王切開, 麻酔分娩, 児の年齢, 児の性別, 黄疸, 喫煙, アルコール摂取, カフェイン摂取, 薬物使用, 検査者	・有機リン系代謝物の濃度と児の反射異常に関連があったMDA (RR=2.24 95%CI: 1.55, 3.24)。 ・DAPs, DEPs, DMPsについては同様の結果がみられた。 ・一方, 末梢血中のPCBやDDE濃度とは関連しなかった。	17
Yolton et al. 2013 USA (HOME study)	①前向きコホート ②新生児350人	①胎児, ②母尿 ③測定代謝物 (濃度) DE/DEP+DETP+DEDTP=9.4nmol/G Cr DM(DMP+DMP+DMTP+DMTP)=46.4nmol/G Cr DAP/DE+DM=73.5nmol/G Cr (幾何平均)	神経発達 NNNS (生後5週)	人種, 検査時年齢, 妊娠中体重, BMI	・有機リン系農薬への曝露濃度は一般的な低レベルであった。 ・新生児の神経行動に対する悪い影響はみられなかった。	33
Zhang et al 2014 中国	①前向きコホート ②新生児249人	①胎児, ②母尿 ③測定代謝物 (濃度) DMP=18.03 $\mu$ g/L DMTP=8.58 $\mu$ g/L DEP=7.14 $\mu$ g/L DETP=5.64 $\mu$ g/L DEDTP=ND (幾何平均)	①神経発達 ②BNBAS	母年齢, 教育歴, 在胎週数, 母BMI, 血中鉛濃度	・有機リン系農薬曝露は, 新生児の神経発達に影響を与えた。 ・DAPsはBNBNAのスコアを低下させた ( $\beta=-1.78$ , 95%CI: 2.12, -1.45)。 ・DAPs濃度で四分位に分けた場合, 最も曝露が高い群と低い群では2.11ポイント成績が低下した。	34
Eskenazi, B. 2007 (CHAMACOS Study)	①前向きコホート ②6ヶ月(396人) 12ヶ月(395人) 24ヶ月(372人)	①胎児・乳幼児期, ②母尿・ 児尿 ③測定代謝物 (濃度) 母 (中央値) DAPs=114.9nmol/L 児 (中央値) DAPs(6m)=44.5nmol/L DAPs(12m)=59.5nmol/L DAPs(24m)=70.9nmol/L	①ADHD, PDD ②B S I D - 2(6m,12m,24m), CBCL(24m)	検査者, 検査場所, 検査時年齢, 性別, 授乳期間, HOME得点, 世帯収入, 出産回数, 妊娠中母抑うつ	・妊娠中のDAPレベルはMDIと負の関連がみられた ( $\beta=-3.54$ , 95%CI -6.59 to -0.49)。 ・妊娠中 (OR=2.25 95%CI 0.99-5.16) と生後の子ども (OR=1.71 95%CI 1.02-2.87) のDAPレベルは広汎性発達障害のリスクと関連することが明らかになった。	35
Engel et al 2011 USA (Mount Sinai study)	①前向きコホート ②12ヶ月200人, 24ヶ月276人, 6~9歳児169人	①胎児, ②母尿 ③測定代謝物 $\Sigma$ DAP, $\Sigma$ DEP, $\Sigma$ DMP	①精神行動発達 ②B S I D - 2(12m,24m) WPPSI-3(6y) WISC-4(7y-9y)	性別, 人種, 母教育歴, 使用言語, 妊娠中飲酒, 尿収集のバッチ, 尿クレアチニン	・黒人とヒスパニックにおいて, $\Sigma$ DAP ( $\beta=-3.29$ 95%CI: -5.64, -1.06) と $\Sigma$ DMP ( $\beta=-3.35$ , 95%CI: -5.64, -1.06) が12ヶ月のMDIと関連した。 ・これらの関連はPONI Q192 QR/RR型の母から産まれた子どもでも強かった ( $\Sigma$ DAP $\beta=-4.94$ 95%CI: -7.81, -2.07; $\Sigma$ DMP $\beta=-4.47$ , 95%CI: -7.05, -1.89)。 ・6から9歳で実施された知能検査との関連においては, PONI Q192R QQ型の母から産まれた子どもにおいて, $\Sigma$ DAP ( $\beta=-7.52$ , 95%CI: -14.53, -0.51) と $\Sigma$ DMP ( $\beta=-6.15$ , 95%CI: -11.99, -0.31) がPerceptual Reasoningスコアと負の関連があった。 ・胎児期の有機リン系農薬曝露は子どもの認知発達に悪い影響を与える可能性があり, それは12ヶ月から学童期まで続く可能性もある。加えて, この関連にはPONIが重要である可能性がある。	36

<p>Eskenazi et al 2010 USA (CHAMACOS study)</p>	<p>①前向きコホート ②2歳児353人</p>	<p>①胎児, ②母尿, ③測定代謝物 (濃度) DAPs=110nmol/L DM DAP=77nmol/L DE DAP=18nmol/L (幾何平均)</p>	<p>①精神行動発達 ②BSID-2</p>	<p>児の年齢, 性別, 母親出産歴, 授乳期間, HOMEスコア, 母学力, 世帯経済要因, 検査者, 検査場所, 母①産後抑うつ</p>	<p>・PONI-108Tの児は, CCを基準にした場合MDIとPDI得点が低下した。一方, PONI192については関連がみられなかった。 ・DAPsとMDIスコアの関連は, PONI-108Tの児で最も大きかった。しかしDAPsとPONIの交互作用は有意ではなかった。 ・PONI遺伝子多型が有機リン系農薬曝露と児の神経発達を媒介しているとはいえない。</p>	<p>37</p>
<p>Engel et al 2016 USA (4コホート; CHAMACOS, HOME, Columbia, Mount Sinai)</p>	<p>①前向きコホート ②24ヶ月936人</p>	<p>①胎児, ②母尿, ③測定代謝物 (濃度) 【CHAMACOS】(幾何平均) Σ DAP=111.7nm/gC Σ DEP=15.94nm/gC Σ DMP=71.58nm/gC 【HOME】(幾何平均) Σ DAP=76.17nm/gC Σ DEP=11.16nm/gC Σ DMP=44.19nm/gC 【Columbia】(幾何平均) Σ DAP=39.16nm/gC Σ DEP=7.77nm/gC Σ DMP=4.39nm/gC 【Mount Sinai】(幾何平均) Σ DAP=73.8nm/gC Σ DEP=11.46nm/gC Σ DMP=10.09nm/gC</p>	<p>①神経発達 ②BSID-2</p>	<p>母学歴, 婚姻歴, 出産時年齢, 妊娠中飲酒, 児性別, 生後3ヶ月の授乳, HOMEスコア</p>	<p>・農業地域であるCHAMACOSの集団において, MDIとΣ DAP (<math>\beta = -4.17, 95\%CI: -7.00, -1.33</math>), Σ DMP (<math>\beta = -3.64, 95\%CI: -5.97, -1.32</math>)に強い関連があり, それぞれの代謝物濃度が10倍増えるごとに, MDIの得点が1つ低下した。 ・一方, 他の3つのコホート集団では関連がみられなかった。 ・ヒスパニックにおいても, MDIとΣ DAP (<math>\beta = -2.91, 95\%CI: -4.71, -1.12</math>)に同様の関連があった。 ・全体としてΣ DAPとΣ DMPが, 24ヶ月のMDIと負の関連をみせており, 特に黒人とヒスパニックにおいて, 192Q PONI alleleが関与しているようだ。</p>	<p>39</p>
<p>Rauh, et al 2006 USA</p>	<p>①前向きコホート ②3歳児254名</p>	<p>①胎児, ②臍帯, ③測定代謝物 (濃度) chlorigyrisos 高曝露 &gt;6.17 pg/g plasma 低曝露 ≤6.17 pg/g plasma</p>	<p>①認知運動発達 ②BSID-2, CBCL</p>	<p>人種, 児の性別, 母親の教育歴, 母親のIQ, 胎週数, 胎児期の受動喫煙曝露, 養育環境得点</p>	<p>・クロルピリフォスの高濃度曝露は低濃度曝露に比べ, 3歳児のBSID-II運動得点6.5点, 精神得点3.3点低かった。 ・クロルピリフォスの高濃度曝露は, 3歳児のPDI, MDI, 注意問題, ADHD問題, PDD (広汎性発達障害)に有意に関与する。</p>	<p>40</p>
<p>Marks, et al 2010 USA (CHAMACOS Study)</p>	<p>①前向きコホート ②3.5歳児331人, 5歳児323人</p>	<p>①胎児・乳幼児期, ②母尿, 3.5歳児尿, 5歳児尿, ③測定代謝物 (濃度) 母 (平均) DAPs=109.0nmol/L, DEPs=17.7nmol/L, DMPs=76.8nmol/L 児3.5歳 (平均) DAPs=77.5nmol/L, DEPs=7.0nmol/L, DMPs=62.5nmol/L 児5歳 (平均) DAPs=92.6nmol/L, DEPs=7.2nmol/L, DMPs=72.4nmol/L</p>	<p>①注意機能 ②3.5歳: CBCL, NEPSY-II, 5歳: CBCL, K-CPT</p>	<p>心理測定士, 評価時期, 児の性別, 年齢, 児の養育時間, 授乳期間, 母親の教育歴, 母親抑うつ, PPVT</p>	<p>・妊娠中DAPsと3.5歳のADHDや注意機能とは関連は認められなかったが, 5歳児では関連があった。(CBCL注意機能<math>\beta = 0.7</math>points; 95%CI 0.2-1.2; ADHD指数<math>\beta = 1.3</math>points; 95%CI 0.4-2.1) ・妊娠中DAPsはK-CPT ADHD CI &gt;70percentile (OR=5.1; 95%CI 1.7-15.7), ADHD指標 (OR=3.5; 95%CI 1.1-10.7)と関連あり。 ・いくつかの指標で性差が認められ, 影響は男児に認められた。 ・児の尿中DMP, DEP濃度は, 部分的に5歳児の注意の問題やADHDリスクと関連した。</p>	<p>41</p>
<p>Fortenberry, et al 2014 メキシコ (ELEMENT study)</p>	<p>①前向きコホート ②6-11歳187名</p>	<p>①胎児, ②母尿, ③測定代謝物 (濃度) TCPy=1.76nmol/L (幾何平均)</p>	<p>①ADHD ②CRS-R, CPT, BASC-2</p>	<p>児の性別, 母親のIQ, 母親の教育歴, 収入, 検査時の児の年齢, Specific Gravity, 季節, 授乳期間, 鉛濃度, 出生時身長, 出生時頭囲</p>	<p>・母親の妊娠中の尿中TCPyはADHD評価指標と全く関連が認められなかった。 ・しかしながら, 男児で低い三分位に対して, 高い三分位のTCPy濃度でADHD指数が有意に上昇し (<math>\beta = 5.55</math> points, 95%CI 0.19, 11.3), <math>p=0.06</math>)。女児では中間の三分位TCPy濃度に対して注意問題が上昇した (<math>\beta = 5.81</math> points, 95%CI (-0.75, 12.4), <math>p=0.08</math>)</p>	<p>42</p>
<p>Furlong, et al 2014 USA (Mount Sinai study)</p>	<p>①前向きコホート ②7-9歳児136人</p>	<p>①胎児, ②母尿, ③測定代謝物 (濃度) Σ DAP=76.9nm/L Σ DEP=17.4nm/L Σ DMP=41.7nm/L (幾何平均)</p>	<p>①社会性発達 ②SRS</p>	<p>人種別検討: 母教育歴, 婚姻歴, 児性別, 家庭環境, 児年齢, クレアチニン 性別検討: 母教育歴, 婚姻歴, クレアチニン, 家庭環境, 子ども年齢, 人種</p>	<p>・黒人において, Σ DEPと社会的反応得点に関連があり, 悪い影響がみられた (<math>\beta = 5.1, 95\%CI: 0.8, 9.4</math>)。一方, 他の人種, および, Σ DAP, Σ DEPではみられなかった。 ・男児においてΣ DEPと社会的反応得点に同様の関連がみられた (<math>\beta = 3.5, 95\%CI: 0.2, 6.8</math>)。 ・女児ではみられなかった。</p>	<p>43</p>
<p>症例対照研究</p>						
<p>Shelton, et al 2014 USA (CHARGE study)</p>	<p>①症例対照 ②症例 ASD=486 (2~5歳) 症例DD=168 (2~5歳) 対照=316 (2~5歳)</p>	<p>①胎児, ②なし, ③測定代謝物 (濃度) なし *曝露指標は農薬使用箇所からの居住地距離を使用</p>	<p>①ASD, 発達の遅れ(DD) ②ADI-R, SCQ, MSEL, VABS</p>	<p>パートナー学歴, 家所有有無, 母出生地, 子ども人種, 妊娠中のビタミン摂取, 出産年</p>	<p>・有機リン系農薬について, 妊娠後期での曝露でASDのリスクが2倍上昇 (OR=2.0, 95%CI: 1.1, 3.6)。妊娠中期でのクロルピリフォスへの曝露は, ASDのリスクを3.3倍上昇させる (OR=3.3, 95%CI: 1.5, 7.4)。 ・ピレスロイド系農薬については, 妊娠後期の曝露で, ASD (OR=1.87, 95%CI: 1.02-3.43)とDD (OR=2.34, 95%CI: 1.18-4.67)のリスクが上昇した。 ・カーバメイト系農薬については, 妊娠中の曝露期間別の特定はできなかったものの, 妊娠中に農薬使用地から1.25キロ圏に在住の母親から生まれた子どもは, DDのリスクが2.48倍高くなった (OR=2.48, 95%CI: 1.04-5.91)。</p>	<p>44</p>
<p>横断研究</p>						
<p>Guodong et al 2012 中国</p>	<p>①横断 ②2歳児301人</p>	<p>①乳幼児期, ②児尿, ③測定代謝物 (濃度) DMP=2.52 μg/L DMTP=1.56 μg/L DEP=1.78 μg/L DETP=3.18 μg/L DEDTP=NC (幾何平均)</p>	<p>①知的発達 ②GDS</p>	<p>子性別, 母教育歴, 世帯収入, クレアチニン</p>	<p>・有機リン系農薬曝露と知的発達には関連がみられなかった。しかし, 今回のサンプルは曝露濃度が低かったため, この結果が中国全土に一般化できるかは慎重に考慮されるべきである。</p>	<p>38</p>

Fiedler et al 2015 タイ	①横断 ②6-8歳54人	①生後、②児尿 ③測定代謝物 (濃度) DAP=646.3 $\mu$ mol/G Cr DEAP=454.3 $\mu$ mol/G Cr DMAP=192.1 $\mu$ mol/G Cr TCPy=8.85 $\mu$ mol/G Cr DCCA=2.53 $\mu$ g/G Cr 3-PBA=1.74 $\mu$ g/G Cr (平均)	①神経行動発達 ②BARS	年齢, HOMEスコア	・有機リン系代謝物, ビレスロイド代謝物と神経発達との明確な関連はなかった。 ・一部, 記憶スコアとビレスロイド代謝物との関連がみられたが, サンプル数が少ないためさらなる検討が望まれる。	45
Oulhote et al 2013 カナダ (CHMS)	①横断 ②6-11歳1081人	①生後、②児尿 ③測定代謝物 (濃度) DMP=34.6nmol/L DMTP=17.6nmol/L DMDTP<1.9nmol/L DEP=19.6nmol/L DETP<3.5nmol/L DEDTP<1.6nmol/L cis-DBCA<0.006 $\mu$ g/L 4F-3-PBA<0.008 $\mu$ g/L 3-PBA=0.2 $\mu$ g/L cis-DCCA=0.05 $\mu$ g/L trans-DCCA=0.15 $\mu$ g/L (中央値)	①多動・不注意, 問題行動 ②SDQ	性別, 年齢, 人種, 収入, 親の教育歴, 妊娠中の喫煙, 出生体重, 血中鉛レベル, 尿中クレアチニン	・多動・不注意スコアについては, 尿中の有機リン系農薬・ビレスロイド系農薬代謝物濃度との関連は観られなかった。 ・SDQの Total Difficultyについては, ビレスロイド系農薬の代謝物 cis-DCCAの濃度が10倍増加すると, オッズが2倍上昇することが明らかになった (OR=2.0 95%CI:1.1-3.6)。	46
González-Alzaga 2015 スペイン	①横断 ②6-11歳305人	①生後、②児尿 ③測定代謝物 (濃度) 低曝露時期 DAPs=10.6nmol/L, DEPs=2.0nmol/L, DMPs=5.5nmol/L 高曝露時期 DAPs=15.7nmol/L, DEPs=2.2nmol/L, DMPs=9.8nmol/L (幾何平均)	①知的発達 ②WISC-IV	子どもの年齢, 性別, 母年齢, 母IQ, パートナーの教育歴, 父の産まれた場所, 果物と野菜の購買頻度, フルーツ摂取習慣, クレアチニン	・DAPレベルはIQ ( $\Sigma$ DAPs $\beta$ =-0.84, 95%CI: -1.61, -0.08)や言語理解能力を低下させた ( $\Sigma$ DAPs $\beta$ =-1.19, 95%CI: -2.22, -0.16)。これは女兒より男児において顕著であった。	47
Lizardi et al 2008 USA (CPS)	①横断 ②7歳児48人	①学童期、②児尿 ③測定代謝物 (濃度) DMP, DMTP, DMDTP, DEP, DETP, DEDTP 曝露群: (DMP=110 $\mu$ g/L) 非曝露群: (DMP=49 $\mu$ g/L)	①注意機能 ②WCST WISC-3 CBCL	なし	・尿中DAPsと注意関連の成績に関連がみられた。	48
Bouchard et al 2010 USA (NHANES)	①横断 ②8-15歳1139人	①学童期、②児尿 ③測定代謝物 (濃度) DEP=4.7nmol/L, DETP=2.0nmol/L, DEDTP=0.5nmol/L, DMP=10.7nmol/L, DMTP=13.7nmol/L, DMDTP=1.7nmol/L, DEPs=11.0nmol/L, DMPs=41.3nmol/L (幾何平均)	①ADHD ②DSM-4	性別, 子ども年齢, 人種, 社会経済状況, 絶食期間	・DAPが高い子ども, 特にDMAPが高い子どもは, ADHDであることが多かった。 ・DMAP濃度の増加(10倍)はADHDと関連した (OR=1.55, 95%CI: 1.14-2.20) ・DMAPが, 検出濃度の中央値よりも高い子どもにおいては, 検出されなかった子どもを1とした場合ADHDのオッズ比が2倍に上昇した (OR=1.93; 95%CI: 1.23-3.02)。	49

研究デザイン: コホート, 前向きコホート研究; 横断, 横断研究; 症例対照, 症例対照研究。

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; PCB, ポリ塩化ビフェニル; DAP, ジアルキルリン酸; DEP, ジエチルリン酸; DMP, ジメチルリン酸; TCPy, トリクロロピリジノール; MDA, マラチオンジカルボン酸; 3-PBA, 3-フェノキシ安息香酸; DCCA, ジメチルシクロプロパンカルボン酸; DBCA, ジメチルクロプロパンカルボン酸。

遺伝子名: *PON1*, パラオキシナーゼ1型。

評価検査名: BSID-2, Bayley scales of infant development; MSCA, McCarthy scales of children's abilities; BNBAS, Brazelton neonatal behavioral assessment scale; SRS, social responsiveness scale; GDS, global deficit score; ASQ, Ages and stages questionnaires; CBCL, Child behavior checklist for children; SDQ, Stress and difficulties questionnaire; WISC-IV, Wechsler intelligence scale for children version IV; NNNS, Neonatal network neurobehavioral scale; BASC-2, Behavior assessment system for children 2; WRAML, Wide Range Assessment of Memory and Learning; CRS-T, Conners' Rating Scale for Teachers; NEPSY-2, NEUROPSYCHOLOGICAL Assessment second edition; K-CPT, Conners Kiddie Continuous Performance Test; CRS-R, Conners' Parental Rating Scales-Revised; BASC-2, Behavior Assessment System for Children-2; CPT, Conners' Continuous Performance Test; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; SCQ, Social Communications Questionnaire; MSEL, Mullen Scales of Early Learning; VABS, Vineland Adaptive Behavioral Scale; BARS, Behavioral Assessment and Research System; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; GMDS, Griffiths Mental Developmental Scale; HOME, scale of quality of home environment.

たものとみられなかったものの整理を試みる。

まずは, 胎児期曝露に関して, 新生児を対象とした研究では, 代謝物濃度と新生児の発達評価尺度である, ブラゼルトン新生児行動評価 (Brazelton neonatal behavioral assessment scale; BNBAS) などの神経発達スコアとの負の関連<sup>34,57)</sup>, 異常反射出現回数の増加との正の関連<sup>17,32)</sup>が報告されている。乳幼児を対象とした研究では, BSID-2の得点との負の関連が報告されているおり, MDIスコアの低下<sup>35-37,39,40)</sup>, PDIスコアの低下<sup>37)</sup>が示されている。注意の課題について, 3歳半ではADHDや注意機能との関連は無いが, 5歳では関連が生じるという報告もあった<sup>41)</sup>。また, 2から5歳のASD傾向の発症危険

度を2.0~3.3倍上昇させるとの結果もあった<sup>44)</sup>。学童期の児を対象とした研究では, 社会的適応スコアの低下が報告されていた<sup>43)</sup>。

一方, 新生児の神経発達<sup>33)</sup>, 学童期の注意関連機能<sup>42)</sup>に関しては, 有機リン系農薬の胎児期曝露と有意な関連を示さない研究が1報ずつ存在した。

次いで, 生後の曝露の影響に関しては, 幼児期の児の尿中DAP値と広汎性発達障害の発症危険度が関連していた<sup>35)</sup>。また, 5歳児の尿中DEP, DMP値の高さと, 注意の問題やADHD罹患危険度の上昇が示されていた<sup>41)</sup>。学童期の児を対象とした研究では, IQや言語理解スコアを低下させる<sup>47)</sup>, 尿中DAP値と注意機能ス

コアの低下が関連する<sup>48)</sup>、尿中DAP、特にDMAP値が、ADHDの罹患危険度を1.5倍から2倍上昇させるという報告もあった<sup>49)</sup>。

一方、新生児の異常反射出現数<sup>32)</sup>、2歳児<sup>38)</sup>、学童期の児の神経発達スコア<sup>45)</sup>、学童期の児のADHD・注意関連スコア<sup>46)</sup>への有意な影響を認めない研究もあった。

有機リン系農薬への胎児期曝露の影響については、多くの研究で児の神経発達や社会性発達に関する負の影響が認められている。一方で、注意機能に関しては、影響が認められる研究<sup>41)</sup>と認められない研究<sup>42)</sup>があった。影響が認められた研究は曝露濃度が高値であり、影響が認められなかった研究は低値であることを考えると、曝露濃度の違いによって注意機能への影響が異なる可能性がある。胎児期曝露と注意機能の関連についてはさらなる検討が必要である。他方、生後の曝露の影響に関しては、胎児期と生後の曝露の影響を同時に検討した研究<sup>32,35,41)</sup>に注目すると、胎児期と生後で共に、広汎性発達障害発症との関連が認められた研究<sup>35)</sup>以外は、胎児期曝露の影響のみが観察されている。このことは、生後の有機リン系農薬の曝露は、児の神経発達にはそれほど関連しないことを示唆する。一方で、生後の曝露の影響のみを検討した研究をみてみると、有機リン系農薬曝露の影響は一貫しない印象であった。これらの研究方法は横断研究であり、特に胎児期の調整因子については後ろ向きに質問している。例えば、妊娠中の喫煙行動など、社会的に望

ましくない行動の記憶については、実際の行動頻度と異なった回答をするなどの、思い出しバイアス等の影響を受けている可能性も考えられる<sup>46,49)</sup>。したがって、出生後の曝露の影響を評価するに当たっては、この点に注意深くなる必要がある。

### 3.1.3 ピレスロイド系農薬

検索された8件の論文のうち、前向きコホート研究が3編、横断研究が4編、症例対照研究が1編であった。曝露評価に用いられた検体は、母の尿を用いた研究が2編、児の尿が4編、臍帯血を用いた研究が1編、生活空間の空気から測定したのも1編存在した。測定された代謝物は、3-フェノキシ安息香酸 (3-phenoxybenzoic acid ; 3-PBA)、4-フルオロ-3-フェノキシ安息香酸 (4-fluoro-3-phenoxybenzoic acid ; 4-F-3-PBA)、シス-3-(2,2-ジクロロビニル)-2, 2-ジメチルクロプロパンカルボン酸 (cis-3-(2,2-dichlorovinyl)-2, 2-dimethylcyclopropane carboxylic acid; cis-DCCA)、トランス-3-(2, 2-ジクロロビニル)-2, 2-ジメチルシクロプロパンカルボン酸 (trans-3-(2,2-dichlorovinyl)-2, 2-dimethylcyclopropane carboxylic acid ; trans-DCCA)、シス-3-(2,2-ジブromoビニル)-2, 2-ジメチルクロプロパンカルボン酸 (cis-3-(2,2-dibromovinyl)-2, 2-dimethylcyclopropane carboxylic acid ; cis-DBCA)、トランス-3-(2,2-ジブromoビニル)-2, 2-ジメチルクロプロパンカルボン酸 (trans-3-(2,2-dibromovinyl)-2,

表3. ピレスロイド系農薬曝露と神経発達の関連

著者 年 国	①デザイン ②人数	①曝露期 ②検体 ③測定代謝物 (濃度)	①アウトカム, ②評価基準	調整因子	結果概要	番号
前向きコホート研究						
Horton et al. 2011 USA (The CCECH study)	①前向きコホート ②36ヶ月児 348人	①胎児, ②臍帯・空気 ③測定代謝物 (濃度) Personal air(中央値) Piperonyl butoxide=0.42ng/m <sup>3</sup> Cis-permethrin<LOD Trans-permethrin<LOD 臍帯血 (中央値) cis-permethrin<LOD trans-permethrin<LOD	①神経運動発達 ②BDID-2	性別, 人種, 在胎週, 母非言語IQ, 母教育水準, HOMEスコア, 妊娠中喫煙曝露, クロロピロフォス濃度	・ピレスロイド殺虫剤用共力剤である、ピペロニルブトキシドの空気中濃度(妊娠中)と児の36ヶ月における神経発達に負の関連がみられた。 ・ピレスロイド系殺虫剤であるベルメトリンの影響はみられなかった。	50
Watkins et al. 2016 メキシコ (ELEMENT study)	①前向きコホート ②24・36ヶ月児 187人	①胎児, ②母尿 ③測定代謝物 (濃度) 3-PBA=<0.25ng/mL (Median)	①神経行動発達 ②BSID-2	尿比重, 母IQ, 教育歴, SESスコア, 血中鉛, 児の性別 (層別分析除く)	・24ヶ月のMDIについては、全体と女兒について、3-PBAの濃度との弱い関連がみられた(それぞれp for trend =0.07, 0.08)。 ・その他 (24ヶ月PDI, 36ヶ月のMDIとPDI)に関しては全く関連がみられなかった。 ・さらなる検討が望まれる。	51
Viel, J. F et al. 2015 フランス (The PELAGIE cohort)	①前向きコホート ②6歳児287人	①胎児・生後, ②母尿・児尿 ③測定代謝物 (濃度) 母 (中央値) 3-PBA=<0.008 μg/L, 4-F-3-PBA=<0.003 μg/L, cis-DCCA=0.09 μg/L, trans-DCCA=0.140 μg/L, trans-DBCA=0.105 μg/L 児 (中央値) 3-PBA=0.018 μg/L, 4-F-3-PBA=<0.003 μg/L, cis-DCCA=0.099 μg/L, trans-DCCA=0.222 μg/L, trans-DBCA =0.220 μg/L	①知的発達 ②WISC-4	母教育水準, 母IQ, HOME, 子のピレスロイド代謝物, クレアチニン, 有機リン系代謝物 (胎児期曝露の検討) 母教育水準, 母IQ, HOME, 母ピレスロイド代謝物, 母有機リン代謝物 (生後曝露の検討)	・母の妊娠中のピレスロイド系農薬曝露は、子どものWISCスコアと関連しなかった。 ・一方、児のピレスロイド系農薬曝露は、児の言語理解(3-PBA, cis-DBCA)およびワーキングメモリスコア(cis-DBCA)と負の関連がみられた。 ・児の低レベル曝露でも認知スコアに影響がある。	52

症例対照研究						
Shelton, et al 2014 USA (CHARGE study)	①症例対照 ②症例 ASD=486 (2 ~5歳) 症例DD = 168 (2~5歳) 対照 = 316 (2 ~5歳)	①胎児, ②なし ③測定代謝物 (濃度) なし *曝露指標は農薬使用箇所 からの居住地距離を使用	①ASD, 発 達の遅れ(DD) ②ADI-R, SCQ, MSEL, VABS	パートナー学歴, 家 所有有無, 母出生地, 子ども人種, 妊娠中 のビタミン摂取, 出 産年	・有機リン系農薬について, 妊娠後期の 曝露でASDのリスクが2倍上昇 (OR=2.0, 95%CI: 1.1, 3.6)。妊娠中期でのクロピロフォ スへの曝露は, ASDのリスクを3.3倍上昇さ せる (OR=3.3, 95%CI: 1.5, 7.4)。 ・ピレスロイド系農薬については, 妊娠後期 の曝露で, ASD (OR=1.87, 95% CI: 1.02-3.43) とDD (OR=2.34, 95%CI: 1.18-4.67)のリスク が上昇した。 ・カーバメイト系農薬については, 妊娠中 の曝露期間別の特定はできなかったものの, 妊娠中に農薬使用地から1.25キロ圏内に在 住の母親から生まれた子どもは, DDのリスク が2.48倍高くなった (OR=2.48, 95%CI: 1.04- 5.91)。	44
横断研究						
Fiedler et al 2015 タイ	①横断 ②6-8歳54人	①生後, ②児尿 ③測定代謝物 (濃度) DAP=646.3 μ mol/G Cr DEAP=454.3 μ mol/G Cr DMAP=192.1 μ mol/G Cr TCPy=8.85 μ mol/G Cr DCCA=2.53 μ g/G Cr 3-PBA=1.74 μ g/G Cr (平均)	①神経行動発 達 ②BARS	年齢, HOMEスコ ア	・有機リン系代謝物, ピレスロイド代謝物と神 経発達との明確な関連はなかった。 ・一部, 記憶スコアとピレスロイド代謝物との 関連がみられたが, サンプル数が少ないためさ らなる検討が望まれる。	45
Ouhote et al 2013 カナダ (CHMS)	①横断 ②6-11歳1081 人	①生後, ②児尿 ③測定代謝物 (濃度) DMP=34.6nmol/L DMTP=17.6nmol/L DMDTP<1.9nmol/L DEP=19.6nmol/L DETP<3.5nmol/L DEDTP<1.6nmol/L cis-DBCA<0.006 μ g/L 4-F-3-PBA<0.008 μ g/L 3-PBA=0.2 μ g/L cis-DCCA=0.05 μ g/L trans-DCCA=0.15 μ g/L (中央値)	①多動・不注 意, 問題行動 ②SDQ	性別, 年齢, 人種, 収入, 親の教育歴, 妊娠中の喫煙, 出生 体重, 血中鉛レベル, 尿中クレアチニン	・多動・不注意スコアについては, 尿中の有機 リン系農薬・ピレスロイド系農薬代謝物濃度と の関連は観られなかった。 ・SDQのTotal Difficultyについては, ピレスロ イド系農薬の代謝物 cis-DCCAの濃度が10倍増 加すると, オッズが2倍上昇することが明らか になった (OR=2.0 95%CI:1.1-3.6)。	46
Quiros-Alcala et al 2014 USA (NHANES)	①横断 ②6-15歳1680 人	①生後, ②児尿 ③測定代謝物 (濃度) 3-PBA=0.32 μ g/L (GM) cis-DCCA=0.21 μ g/L (75th-percentile) trans-DCCA=0.68 μ g/L (75th-percentile)	①LD,ADHD ②専門家から の指摘の有無 (親報告)	性別, 人種, 低出生 体重, 教育レベル, 母出産時年齢, 妊娠 中母喫煙, 新生児集 中治療室経験有無, デイケア有無, 健康 保険有無	・ピレスロイド系農薬代謝物とLD,ADHDとの 関連はみられなかった。	53
Wagner-Schuman et al 2015 USA (NHANES)	①横断 ②8-15歳687 人	①生後, ②児尿 ③測定代謝物 (濃度) 3-PBA=1.14 μ g/L (平均), 3-PBA=0.29 μ g/L (中央値)	①ADHD ②DSM-IV	児の年齢, 人種, 収入, 健康保険有無, 妊娠中喫煙, 血中鉛 濃度, 尿中有機リン 代謝物, クレアチニン	・3-PBAが検出下限より上の児は, 検出下限以 下の児よりもADHDのリスクが約2倍上昇した (AOR=2.42, 95%CI: 1.06, 5.57)。 ・多動・衝動タイプの児は, 3-PBAレベルが10 倍増えると約50%増加した (AOR=1.50, 95%CI: 1.03, 2.19)。 ・男女で層別分析を行った場合, 上記の傾向は 男児においてみられた。	54

研究デザイン: コホート, 前向きコホート研究; 横断, 横断研究; 症例対照, 症例対照研究。

物質名: DAP, ジアルキルリン酸; DEP, ジエチルリン酸; DMP, ジメチルリン酸; TCPy, トリクロロピリジノール; MDA, マラチオンジカルボン酸; 3-PBA, 3-フェノキシ安息香酸; DCCA, ジメチルシクロプロパンカルボン酸; DBCA, ジメチルシクロプロパンカルボン酸; Piperonyl butoxide, ピペロニルブトキシド。評価検査名: BSID-2, Bayley scales of infant development; MSCA, McCarthy scales of children's abilities; BNBAS, Brazelton neonatal behavioral assessment scale; SRS, social responsiveness scale; GDS, global deficit score; ASQ, Ages and stages questionnaires; CBCL, Child behavior checklist for children; SDQ, Stress and difficulties questionnaire; WISC-IV, Wechsler intelligence scale for children version IV; NNNS, Neonatal network neurobehavioral scale; BASC-2, Behavior assessment system for children 2; WRAML, Wide Range Assessment of Memory and Learning; CRS-T, Conners' Rating Scale for Teachers; NEPSY-2, NEUROPSYCHOLOGICAL Assessment second edition; K-CPT, Conners Kiddie Continuous Performance Test; CRS-R, Conners' Parental Rating Scales-Revised; BASC-2, Behavior Assessment System for Children-2; CPT, Conners' Continuous Performance Test; ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; SCQ, Social Communications Questionnaire; MSEL, Mullen Scales of Early Learning; VABS, Vineland Adaptive Behavioral Scale; BARS, Behavioral Assessment and Research System; WCST, Wisconsin Card Sorting Test; GMDS, Griffiths Mental Developmental Scale; HOME, scale of quality of home environment。

2-dimethylcyclopropane carboxylic acid; trans-DBCA)であったが, 一部, 共力剤として, ピレスロイド系殺虫剤の作用を増強させるピペロニルブトキシド (Piperonyl butoxide)を測定した研究もあった<sup>50)</sup>。検討課題については, 神経発達の遅れに焦点をあてたものが5編, ADHD・注意関連機能に焦点を当てたものが3編, ASD・社会性発達に焦点をあてたものが1編, 問題行動に焦点をあてたものが1編であった。曝露時期については, 胎児期に焦点をあてたものが4編, 生後に焦点をあてたものが5編, このうち,

両方についての検討を行ったものが1編あった。

ピレスロイド系農薬に対する胎児期曝露との関係について, 幼児期におけるASD傾向や発達の遅れが上昇するという報告や<sup>44)</sup>、妊婦の生活空間中のピペロニルブトキシド濃度と36ヶ月の児の発達の遅れには有意な関連がみられる報告があった<sup>50)</sup>。一方, 幼児期の神経行動発達への影響<sup>51)</sup>や, 学童期の知的発達<sup>52)</sup>には影響がなかった。また, 上述したHortonらの研究では臍帯血中のピレスロイド系代謝物濃度も測定しているが, 児の発達の

遅れとの有意な関連は観察されなかった<sup>50)</sup>。

出生後の曝露では、6歳児の尿中代謝物濃度と言語理解やワーキングメモリスコアとの負の関連<sup>52)</sup>、学童期の児のADHDリスクの上昇<sup>54)</sup>、学童期の問題行動との正の関連<sup>46)</sup>があった。関連が見られなかったものとしては、学童期のADHD・注意関連機能<sup>46,53)</sup>であった。

ピレスロイド系農薬については、胎児期曝露の検討をした4編の論文中、神経発達への影響を示唆する結果を示した論文が1編のみである<sup>33)</sup>。残りの3編には、共力剤との関連を示した論文が1編あるものの<sup>50)</sup>、ピレスロイド系農薬の代謝物との関連では有意な差が得られていない。すなわち、4編中の3編が神経発達との関連を示していないという結果であった。このことから、胎児期曝露の影響は弱いと考えるのが妥当かもしれない。他方、生後曝露の影響については、神経発達への影響を示唆するものと示唆しないものがあり結果は一貫していない。しかし、胎児期曝露と生後曝露の両方の影響を同時に検討した論文では、生後曝露においてのみ有意な関連が示されていた<sup>52)</sup>。したがってピレスロイド系農薬については、胎児期よりも生後曝露の影響が強い可能性がある。しかしながら、現状では研究数が十分とはいえず、さらなる検討が望まれる。

3.1.4 カーバメイト系農薬

検索された2編の論文のうち、前向きコホート研究が1編、症例対照研究が1編であった。使用された曝露指標としては、胎便中のプロボクシル濃度、カーバメイト農薬使用地からの居住距離であった。アウトカムとし

ては、神経発達、ASDや発達の遅れが検討されていた。曝露時期はいずれも胎児期に焦点があてられていた。

胎便中のプロボクシル濃度と2歳児の運動発達スコア<sup>55)</sup>に負の関連がみられた。また、妊娠中にカーバメイト農薬使用地から1.25キロ以内に居住していた母親から生まれた子どもは、発達の遅れを有する確率が約2.5倍上昇するという報告があった<sup>33)</sup>。一方で、ASDのリスクと居住地距離に関連はみられなかった<sup>33)</sup>。

カーバメイト系農薬については、胎児期曝露についてのみ、神経発達との関連を示した論文が2編存在したが、やはり、現状では研究報告数が少なく、今後のさらなる検討が望まれる。

3.1.5 ネオニコチノイド系農薬

ネオニコチノイド系農薬と神経発達について検討した文献は1編のみであった。Keilら(2014)では、ネオニコチノイド系殺虫成分であるイミダクロプリドを含むペット用の防虫剤の使用実績を後ろ向きに収集し曝露評価を行っている。その結果、防虫剤を頻繁に使用している場合に限り、ASDの発症危険度が上昇することを報告しているが、著者らはさらなる研究の必要性に言及している<sup>56)</sup>。ネオニコチノイド系農薬は、世界各地で生じているハチの消滅現象の原因のひとつとして考えられており、近年では、ネオニコチノイドがマルハナバチのニューロン機能に悪影響を及ぼすことを示した研究もある<sup>58)</sup>。しかし、ヒトへの影響は不明であり、今後、ヒトに対する影響を検討することが求められる。同農薬は水溶性であり、野菜や果物等の内部に染みこむため、洗う

表4. カーバメイト系農薬曝露と神経発達との関連

著者 年 国	①デザイン ②人数	①曝露期 ②検体 ③測定代謝物(濃度)	①アウトカム, ②評価基準	調整因子	結果概要	番号
前向きコホート研究						
Ostrea et al. 2011 USA	①前向きコホート ②2歳児696人	①胎児, ②母髪・胎便 ③測定代謝物(濃度) Propoxur濃度記述なし	①神経発達 ②GMDS	性別, 社会経済ステータス, 母知能, HOMEスコア, 生後プロボクシル濃度, 血中鉛レベル	・農業地帯にて妊婦をリクルート。 ・パス解析を実施したところ、胎便中のプロボクシル濃度と2歳児の運動発達スコアに負の関連がみられた。	55
症例対照研究						
Shelton, et al 2014 USA (CHARGE study)	①症例対照 ②症例 ASD=486 (2~5歳) 症例 DD = 168 (2~5歳) 対照 = 316 (2~5歳)	①胎児, ②なし ③測定代謝物(濃度) なし *曝露指標は農業使用箇所からの居住距離を使用	①ASD, 発達の遅れ(DD) ②ADI-R, SCQ, MSEL, VABS	パートナー学歴, 家所有有無, 母出生地, 子ども人種, 妊娠中のビタミン摂取, 出産年	・有機リン系農薬について、妊娠後期での曝露でASDのリスクが2倍上昇(OR=2.0, 95%CI: 1.1, 3.6)。妊娠中期でのクロピロフォスへの曝露は、ASDのリスクを3.3倍上昇させる(OR=3.3, 95%CI: 1.5, 7.4)。 ・ピレスロイド系農薬については、妊娠後期の曝露で、ASD(OR=1.87, 95%CI: 1.02-3.43)とDD(OR=2.34, 95%CI: 1.18-4.67)のリスクが上昇した。 ・カーバメイト系農薬については、妊娠中の曝露期間別の特定はできなかったものの、妊娠中に農業使用地から1.25キロ圏内に在住の母親から生まれた子どもは、DDのリスクが2.48倍高くなった(OR=2.48, 95%CI: 1.04-5.91)。	45

研究デザイン: コホート, 前向きコホート研究; 横断, 横断研究; 症例対照, 症例対照研究。

物質名: Propoxur, プロボクシル

評価検査名: ADI-R, Autism Diagnostic Interview-Revised; SCQ, Social Communications Questionnaire; MSEL, Mullen Scales of Early Learning; VABS, Vineland Adaptive Behavioral Scale; GMDS, Griffiths Mental Developmental Scale; HOME, Scale of quality of home environment.

表5. ネオニコチノイド系農薬曝露と神経発達との関連

著者 年 国	①デザイン ②人数	①曝露期 ②検体 ③測定代謝物 (濃度)	①アウトカム ②評価基準	調整因子	結果概要	番号
症例対照研究						
Keil, et al 2014 USA (CHARGE study)	①症例対照 ②症例 ASD=461 (2 ~5歳) 対照=280 (2 ~5歳)	①胎児, ②なし ③測定代謝物 (濃度) なし *イミダクロプリド含有ペ ット防虫剤使用頻度にて評 価	① ASD ② SCQ	母教育歴, 児調査年 齢, 母人種, 児性別, 出産回数	・ペット防虫剤の使用 ASD の発症危険度に 弱い関連が示された (OR=1.3, 95%CI: 0.78, 2.2)。 ・ペット防虫剤を毎月使用していたと自己 報告した参加者のみで解析を実施した場合, ASD の発症危険度は約2倍となった (OR=2.0, 95%CI: 1.0, 3.9)。	56

研究デザイン: コホート, 前向きコホート研究; 横断, 横断研究; 症例対照, 症例対照研究.  
評価検査名: SCQ, Social Communications Questionnaire

ことによって曝露を回避することが難しい<sup>8)</sup>。このよう  
な観点からも、ヒトへの影響に関する早急な検討が求め  
られる。

#### 4. まとめと今後の研究に向けて

有機塩素系農薬曝露による神経発達の影響に関して、胎  
児期曝露で負の影響を示した報告は、13編中9編であった。  
その内訳は、発達の遅れ<sup>20,21,23)</sup>、認知・記憶等の遅れ<sup>25~27)</sup>、  
ADHD発症の可能性・注意関連機能<sup>18,28)</sup>と多岐にわたり、  
有機塩素系農薬への胎児期曝露は、神経発達全般に対して  
悪い影響があると考えられる。影響が見られなかった4編  
中の検討内訳も、発達の遅れ<sup>22,24)</sup>、記憶<sup>29)</sup>、ADHD発症の  
可能性<sup>30)</sup>であり、内容にあまり違いはみられなかった。また、  
表出年齢についても明らかではなかった。例えば、有機塩  
素系農薬への胎児期曝露が乳幼児の神経発達へ与える影  
響について検討した Torres-Sanchezらは、生後12ヶ月以前  
のBSID-2スコアには負の影響がみられるが、12ヶ月以降で  
は影響が消失すると主張している<sup>19, 24)</sup>。一方、Eskenaziら  
の結果では、12ヶ月以降も、有意な負の関連が示されてい  
る<sup>20)</sup>。このことは、Eskenaziらのコホートが農業従事者を  
対象としており、曝露濃度が高いことに起因するかもしれ  
ない。しかし、胎児期曝露と神経発達問題の表出年齢との  
関係をみるには研究報告数が不足しているといえる。また、  
有機塩素系農薬の生後曝露の影響についても、研究報告が  
2本のみであり、検討不能であった。

有機リン系農薬曝露の胎児期曝露の影響についても、多  
くの研究で児の神経発達に対する負の影響が報告されてい  
る (13編中11編)。その内容も、新生児の反射異常<sup>32,34)</sup>、発  
達の遅れ<sup>35~37,39,40)</sup>、認知機能の低下<sup>36)</sup>、ADHD発症の可能  
性・注意関連機能<sup>41)</sup>、社会性スコアの低下<sup>43)</sup>と多岐にわたり、  
有機塩素系農薬同様、有機リン系農薬への胎児期曝露  
も、神経発達全般に悪影響を与えると考えることができる。  
他方、生後曝露の影響について、神経発達と有意な負の関  
連を報告したものは約半数の4編のみであり、有意な関連  
が報告されなかった研究との明確な特徴の違いについても  
明らかではなかった。有機リン系農薬は、近年、横断研究

を中心に、研究が増加傾向にあるものの、それでもやはり、  
影響について結論づけることができる研究報告数は揃って  
いるとはいえない。

ピレスロイド系農薬の影響については、農薬の代謝物  
濃度を用いて胎児期曝露の検討を行った3編では、い  
ずれも、有意な関連がみとめられていない<sup>50~52)</sup>。他方、  
生後の曝露では、学童期の問題行動<sup>46)</sup>、知的発達<sup>52)</sup>や  
ADHD・注意関連機能<sup>54)</sup>に対する負の関連が示されて  
いる。このことは、ピレスロイド系農薬への曝露の影響  
は、胎児期では弱く、生後では強いことを示唆している  
可能性がある。実際、ピレスロイド系の殺虫剤は、防虫  
スプレーや建材の防腐剤、ペットシャンプー等で使われ  
ており、他の種類の農薬よりも、子どもが直接曝露しや  
すい状況にある。胎児期曝露と生後曝露での影響の出方  
の違いは、このような曝露経路の違いによるものかもしれ  
ない。しかしながら、やはり、ピレスロイド系農薬曝  
露の影響についても、研究の報告数が少なく、現状では  
何も結論づけることはできない。

カーバメイト系農薬も、研究報告数が2編と少なく、  
現段階で神経発達への影響について生産的な議論するこ  
とができない。ネオニコチノイド系農薬も研究報告数が  
1編のみであり<sup>58)</sup>、特にこれらの比較的新しい農薬につ  
いては、今後の検討が急務であろう。

本論文では、検討対象として、ADHDを中心とし  
た神経発達障害の文献検索を行った。しかしながら、  
ADHDそのものが、疾患として不明確な部分が多く、  
重症度の基準も一定ではない。したがって、アウトカム  
の評価法が異なれば、本検討結果も異なってくる可能性  
があることを念頭に入れておく必要がある。

#### 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\\_](http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/_icsFiles/afieldfile/2012/12/10/1328729_01.pdf)  
[menu/shotou/tokubetu/material/\\_icsFiles/afieldfile](http://www.mext.go.jp/a_menu/shotou/tokubetu/material/_icsFiles/afieldfile/2012/12/10/1328729_01.pdf)  
[/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) 杉山登志郎. 神経発達障害とは何か. 森則夫, 杉山登志郎, 編. 神経発達障害のすべて. 日本評論社, 東京, 2014: 14-9.
- (3) Polanczyk GR, Luis A. Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. *Current Opinion in Psychiatry* 2007; 20: 386-92.
- (4) 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. 日本公衆衛生学会誌. 2006; 53: 398-410.
- (5) Barkley RA. ADHD; long-term course, adult outcome, and comorbid disorders in Attention Deficit Hyperactivity disorder. Civic Research Institute, Kingston, 2002; 1-19.
- (6) 森則夫, 杉山登志郎, 中村和彦. 神経発達障害と精神医学. 森則夫, 杉山登志郎, 編. 神経発達障害のすべて. 日本評論社, 東京, 2014: 2-13.
- (7) 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.
- (8) 黒田洋一郎, 木村-黒田純子. 発達障害増加の原因としての, PCB, 農薬など環境化学物質汚染の危険性. 黒田洋一郎, 木村-黒田純子, 編. 発達障害の原因と発症メカニズム. 河出書房新社, 東京, 2014: 241-264.
- (9) 内閣府食品安全委員会. ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査. <https://www.fsc.go.jp/fscii/attachedFile/download?retrievalId=cho20110050001&fileId=001.pdf> (2016年12月20日検索)
- (10) 財団法人残留農薬研究所. 農薬吸入毒性評価手法確立調査(環境省請負業務報告書). [https://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/hisan\\_risk/hyoka\\_tih/rep/1pdf](https://www.env.go.jp/water/dojo/noyaku/hisan_risk/hyoka_tih/rep/1pdf) (2016年12月20日検索)
- (11) Roberts JR, Karr CJ. Pesticide exposure in children. *Pediatrics*. 2012; 130: 1765-1788.
- (12) 環境省環境保健部環境リスク評価室. 日本人におけるダイオキシン類等の曝露量. <http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/cd/index.html>. (2016年12月20日検索)
- (13) Pearce EN, Braverman LE. Environmental pollutants and the thyroid. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. 2009; 23: 801-813.
- (14) Kanazawa A, Miyasita C, Okada E, et al. Blood persistent organochlorine pesticides in pregnant women in relation to physical and environmental variables in The Hokkaido Study on Environment and Children's Health. *Sci Total Environ*. 2012;426:73-82.
- (15) Koureas M, Tsakalof A, Tsatsakis A, et al. Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. *Toxicology letters*. 2012; 210:155-168.
- (16) Cimino AM, Boyles AL, Thayer KA, et al. Effects of Neonicotinoid Pesticide Exposure on Human Health: A Systematic Review. *Environmental health perspectives*. 2017;125:155-162.
- (17) 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. *American journal of epidemiology*. 2007;165:1397-1404.
- (18) Sagiv SK, Nugent JK, Brazelton TB, et al. Prenatal organochlorine exposure and measures of behavior in infancy using the Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS). *Environmental health perspectives*. 2008;116:666-673.
- (19) Torres-Sanchez L, Rothenberg SJ, Schnaas L, et al. In utero p,p'-DDE exposure and infant neurodevelopment: a perinatal cohort in Mexico. *Environmental health perspectives*. 2007;115:435-439.
- (20) 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;118:233-41.
- (21) Ribas-Fito N, Cardo E, Sala M, et al. Breastfeeding, exposure to organochlorine compounds, and neurodevelopment in infants. *Pediatrics*. 2003;111: 580-585.
- (22) 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.
- (23) Boucher O, Simard MN, Muckle G, et al. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology*. 2013;35:162-8.
- (24) Torres-Sanchez L, Schnaas L, Cebrian ME, et al.

- Prenatal dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) exposure and neurodevelopment: a follow-up from 12 to 30 months of age. *Neurotoxicology*. 2009;30:1162-1165.
- (25) Ribas-Fito N, Torrent M, Carrizo D, et al. In utero exposure to background concentrations of DDT and cognitive functioning among preschoolers. *American journal of epidemiology*. 2006;164:955-962.
- (26) 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. *Environmental health perspectives*. 2008;116:1581-1585.
- (27) 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.
- (28) Sagiv SK, Thurston SW, Bellinger DC, et al. Prenatal organochlorine exposure and behaviors associated with attention deficit hyperactivity disorder in school-aged children. *American journal of epidemiology*. 2010;171:593-601.
- (29) Orenstein ST, Thurston SW, Bellinger DC, et al. Prenatal organochlorine and methylmercury exposure and memory and learning in school-age children in communities near the New Bedford Harbor Superfund site, Massachusetts. *Environmental health perspectives*. 2014;122:1253-1259.
- (30) Strom 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.
- (31) Xu X, Nembhard WN, Kan H, et al. Urinary trichlorophenol levels and increased risk of attention deficit hyperactivity disorder among US school-aged children. *Occupational and environmental medicine*. 2011;68:557-561.
- (32) Young JG, Eskenazi B, Gladstone EA, et al. Association between in utero organophosphate pesticide exposure and abnormal reflexes in neonates. *Neurotoxicology*. 2005;26:199-209.
- (33) Yolton K, Xu Y, Sucharew H, et al. Impact of low-level gestational exposure to organophosphate pesticides on neurobehavior in early infancy: a prospective study. *Environmental health : a global access science source*. 2013;12:79.
- (34) Zhang Y, Han S, Liang D, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and neurobehavioral development of neonates: a birth cohort study in Shenyang, China. *PLoS One*. 2014;9: 884-891.
- (35) Eskenazi B, Marks AR, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environmental health perspectives*. 2007;115:792-798.
- (36) Engel SM, Wetmur J, Chen J, Zhu C, Barr DB, Canfield RL, et al. Prenatal exposure to organophosphates, paraoxonase 1, and cognitive development in childhood. *Environmental health perspectives*. 2011;119:1182-1188.
- (37) Eskenazi B, Huen K, Marks A, et al. PON1 and neurodevelopment in children from the CHAMACOS study exposed to organophosphate pesticides in utero. *Environmental health perspectives*. 2010;118:1775-1781.
- (38) Guodong D, Pei W, Ying T, et al. Organophosphate pesticide exposure and neurodevelopment in young Shanghai children. *Environ Sci Technol*. 2012;46:2911-2917.
- (39) Engel SM, Bradman A, Wolff MS, et al. Prenatal Organophosphorus Pesticide Exposure and Child Neurodevelopment at 24 Months: An Analysis of Four Birth Cohorts. *Environmental health perspectives*. 2016;124:822-830.
- (40) Rauh VA, Garfinkel R, Perera FP, et al. Impact of prenatal chlorpyrifos exposure on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Pediatrics*. 2006;118: 1845-59.
- (41) Marks AR, Harley K, Bradman A, et al. Organophosphate pesticide exposure and attention in young Mexican-American children: the CHAMACOS study. *Environmental health perspectives*. 2010;118:1768-1774.
- (42) Fortenberry GZ, Meeker JD, Sanchez BN, et al. Urinary 3,5,6-trichloro-2-pyridinol (TCPY) in pregnant women from Mexico City: distribution, temporal variability, and relationship with child attention and hyperactivity. *Int J Hyg Environ Health*. 2014;217:405-412.
- (43) Furlong MA, Engel SM, Barr DB, et al. Prenatal exposure to organophosphate pesticides and

- reciprocal social behavior in childhood. *Environ Int.* 2014;70:125-31.
- (44) Shelton JF, Geraghty EM, Tancredi DJ, et al. Neurodevelopmental disorders and prenatal residential proximity to agricultural pesticides: the CHARGE study. *Environmental health perspectives.* 2014;122:1103-1109.
- (45) Fiedler N, Rohitrattana J, Siri Wong W, et al. Neurobehavioral effects of exposure to organophosphates and pyrethroid pesticides among Thai children. *Neurotoxicology.* 2015;48:90-9.
- (46) Oulhote Y, Bouchard MF. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children. *Environmental health perspectives.* 2013;121:1378-1384.
- (47) Gonzalez-Alzaga B, Hernandez AF, Rodriguez-Barranco M, et al. Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environ Int.* 2015;85:229-37.
- (48) Lizardi PS, O'Rourke MK, Morris RJ. The effects of organophosphate pesticide exposure on Hispanic children's cognitive and behavioral functioning. *J Pediatr Psychol.* 2008;33:91-101.
- (49) Bouchard MF, Bellinger DC, Wright RO, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and urinary metabolites of organophosphate pesticides. *Pediatrics.* 2010;125: 1270-1277.
- (50) Horton MK, Rundle A, Camann DE, et al. Impact of prenatal exposure to piperonyl butoxide and permethrin on 36-month neurodevelopment. *Pediatrics.* 2011;127: 699-706.
- (51) Watkins DJ, Fortenberry GZ, Sanchez BN, et al. Urinary 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA) levels among pregnant women in Mexico City: Distribution and relationships with child neurodevelopment. *Environ Res.* 2016;147:307-313.
- (52) Viel JF, Warembourg C, Le Maner-Idrissi G, et al. Pyrethroid insecticide exposure and cognitive developmental disabilities in children: The PELAGIE mother-child cohort. *Environ Int.* 2015;82:69-75.
- (53) Quiros-Alcala L, Mehta S, Eskenazi B. Pyrethroid pesticide exposure and parental report of learning disability and attention deficit/hyperactivity disorder in U.S. children: NHANES 1999-2002. *Environmental health perspectives.* 2014;122:1336-1342.
- (54) Wagner-Schuman M, Richardson JR, Auinger P, et al. Association of pyrethroid pesticide exposure with attention-deficit/hyperactivity disorder in a nationally representative sample of U.S. children. *Environmental health : a global access science source.* 2015;14:44.
- (55) 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;33:669-75.
- (56) Keil AP, Daniels JL, Hertz-Picciotto I. Autism spectrum disorder, flea and tick medication, and adjustments for exposure misclassification: the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Environmental health : a global access science source.* 2014;13:3-10.
- (57) Yolton K, Cornelius M, Ornoy A, et al. Exposure to neurotoxicants and the development of attention deficit hyperactivity disorder and its related behaviors in childhood. *Neurotoxicology and teratology.* 2014;44:30-45.
- (58) Moffat C PJ, Sharp S, Samson AJ, et al. Chronic exposure to neonicotinoids increases neuronal vulnerability to mitochondrial dysfunction in the bumblebee (*Bombus terrestris*). *The FASEB Journal.* 2015;29:2012-2019.