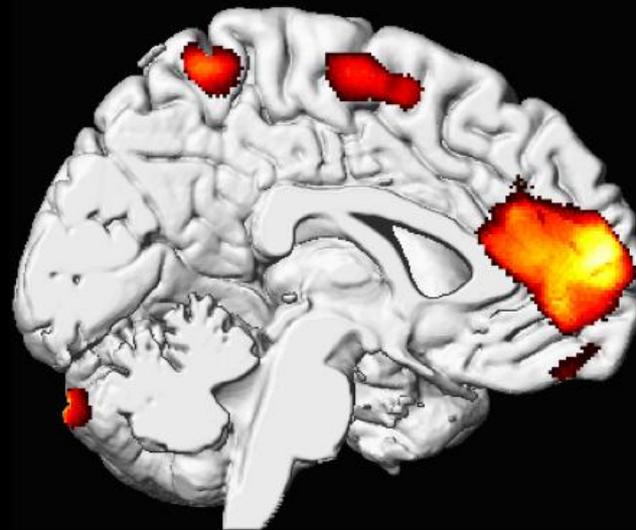
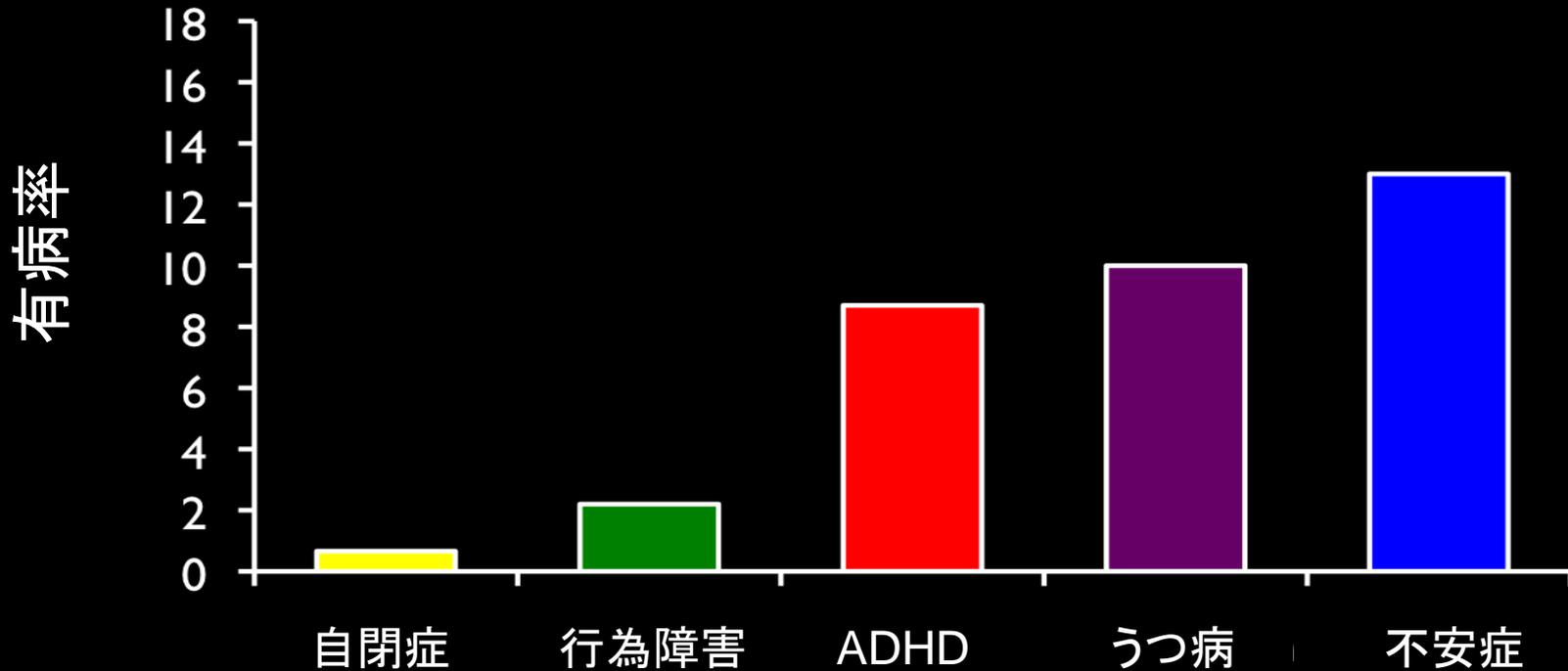


# 環境有害物質からの小児の保護



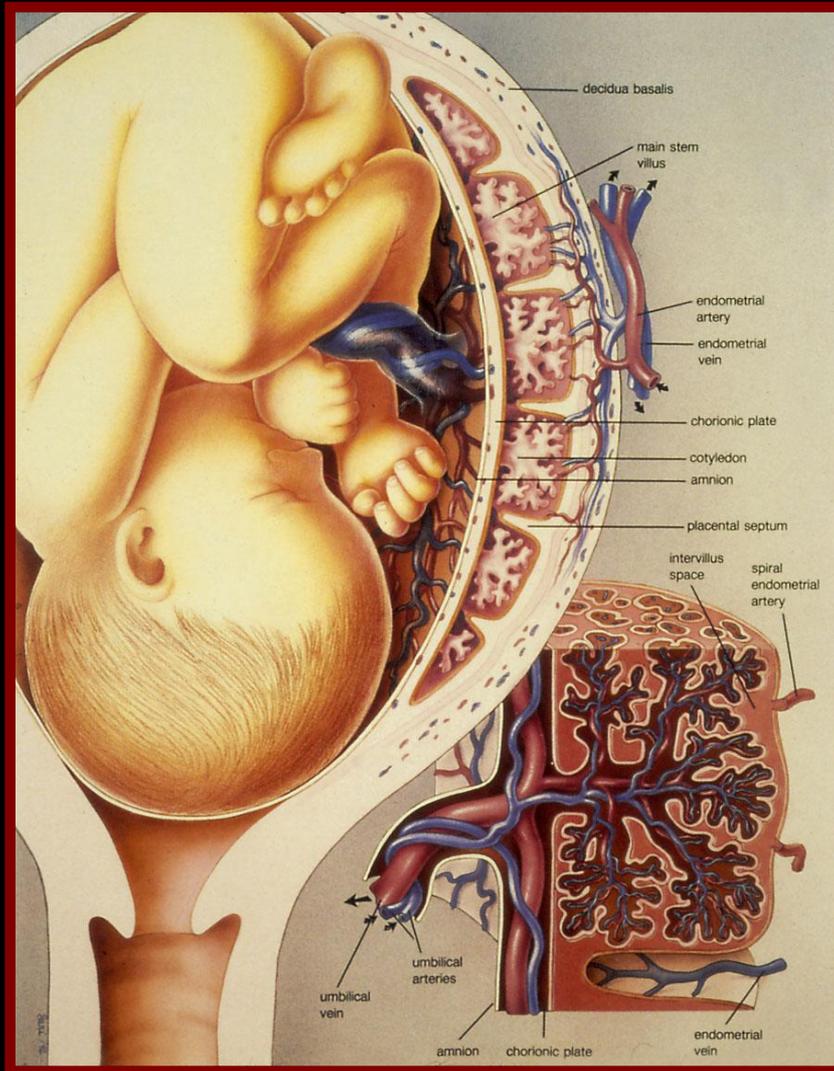
Bruce Lanphear, MD, MPH  
サイモンフレーザー大学 健康科学部 BC小児病院 Child&Family研究所  
JEPA、2013年11月24日

# 小児によく見られる行動障害



Boyle C, et al. Pediatrics 1994;93:399-403; Froehlich T, et al. Arch Ped Adolesc Med 2007;161:857-864; Braun J, et al. Environ Health Perspect 2008;116:956-962; Kovacs M. J Child Psychology Psychiatry 1997;38:287-298; Shaffer D, et al. J Am Acad Child Adolescent Psychiatry 1996;35:865-877.

# 学習障害および 行動障害のリスク要因



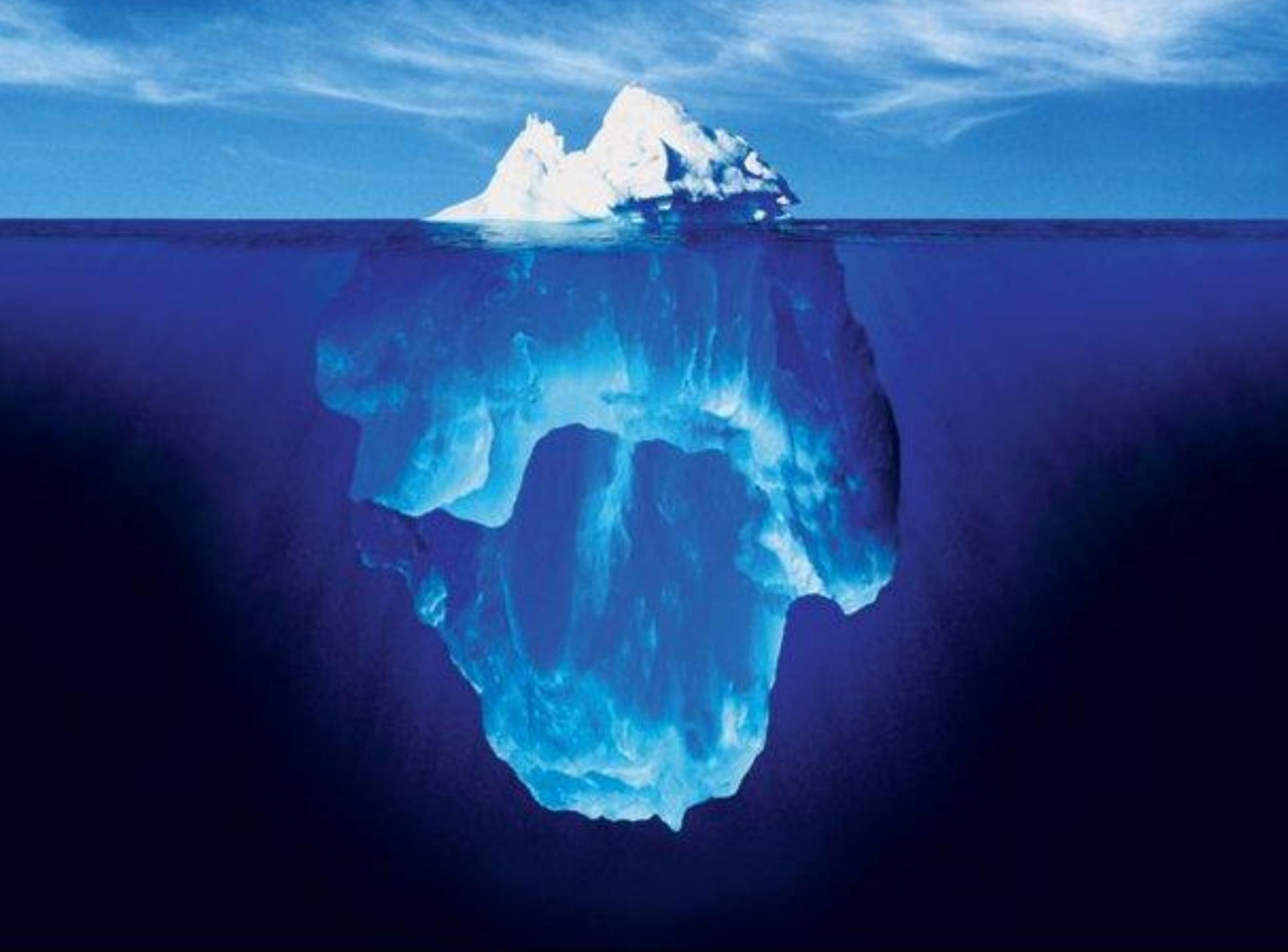
- 栄養不良
- 感染性因子
- 社会的格差
- 甲状腺機能障害
- 遺伝性疾患
- 環境有害物質

# 環境有害物質

- もっとも認識されている有害物質は、環境災害の結果としてのみ発見されてきた
- これまで安全であると思われていたレベルで、有害物質と疾病・障害との関連が次々と明らかになっている
- 規制を改正し、環境化学物質および環境有害物質への曝露を減らす必要がある

# 環境災害







# BodyBurden

## The Pollution in Newborns

A benchmark investigation of industrial chemicals, pollutants, and pesticides in human umbilical cord blood

有害物質の体内負荷量

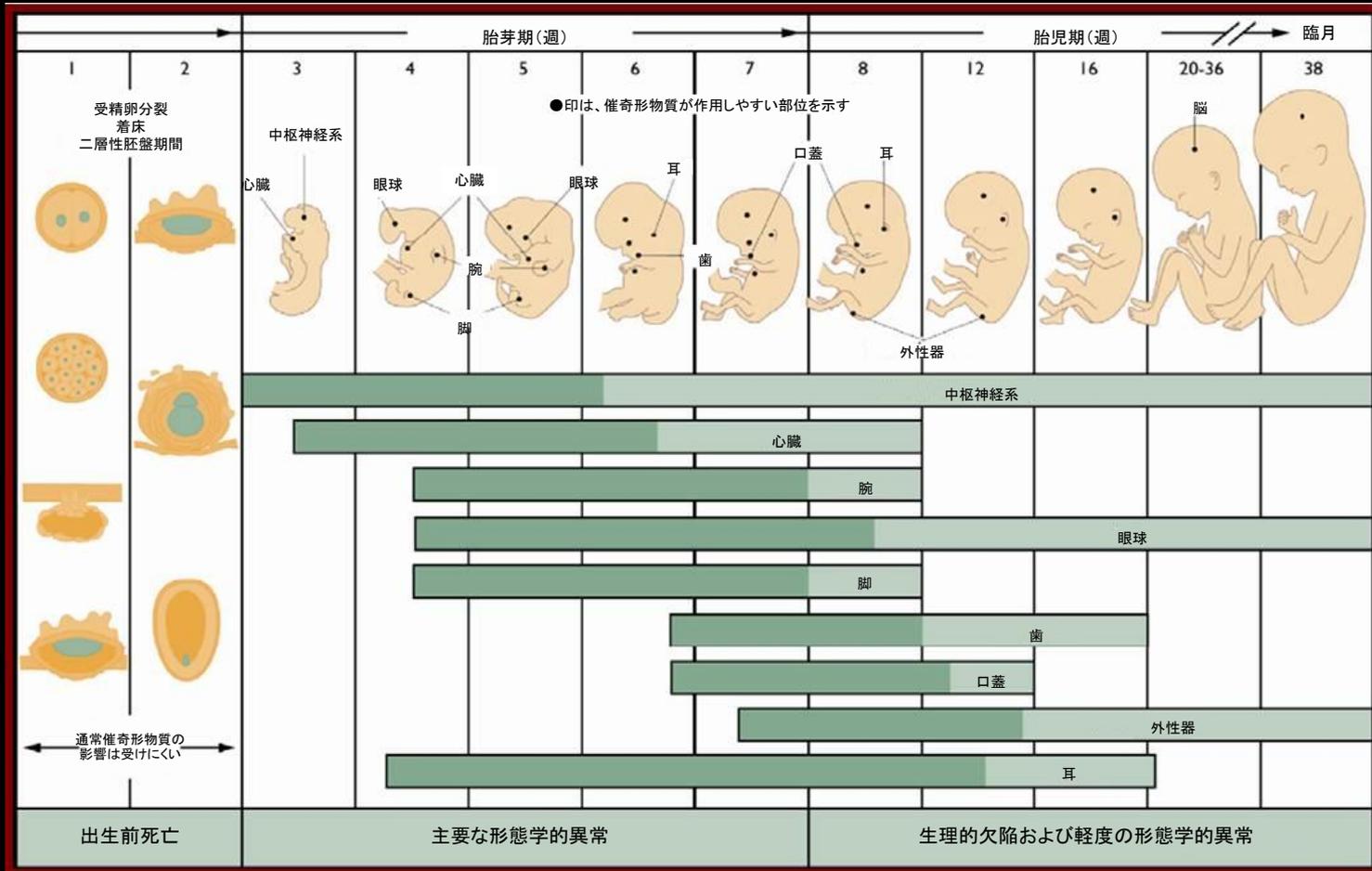
新生児における汚染

ヒト臍帯血中の工業化学物質、汚染物質  
および農薬に関するベンチマーク調査

# 発育中の脳の脆弱性

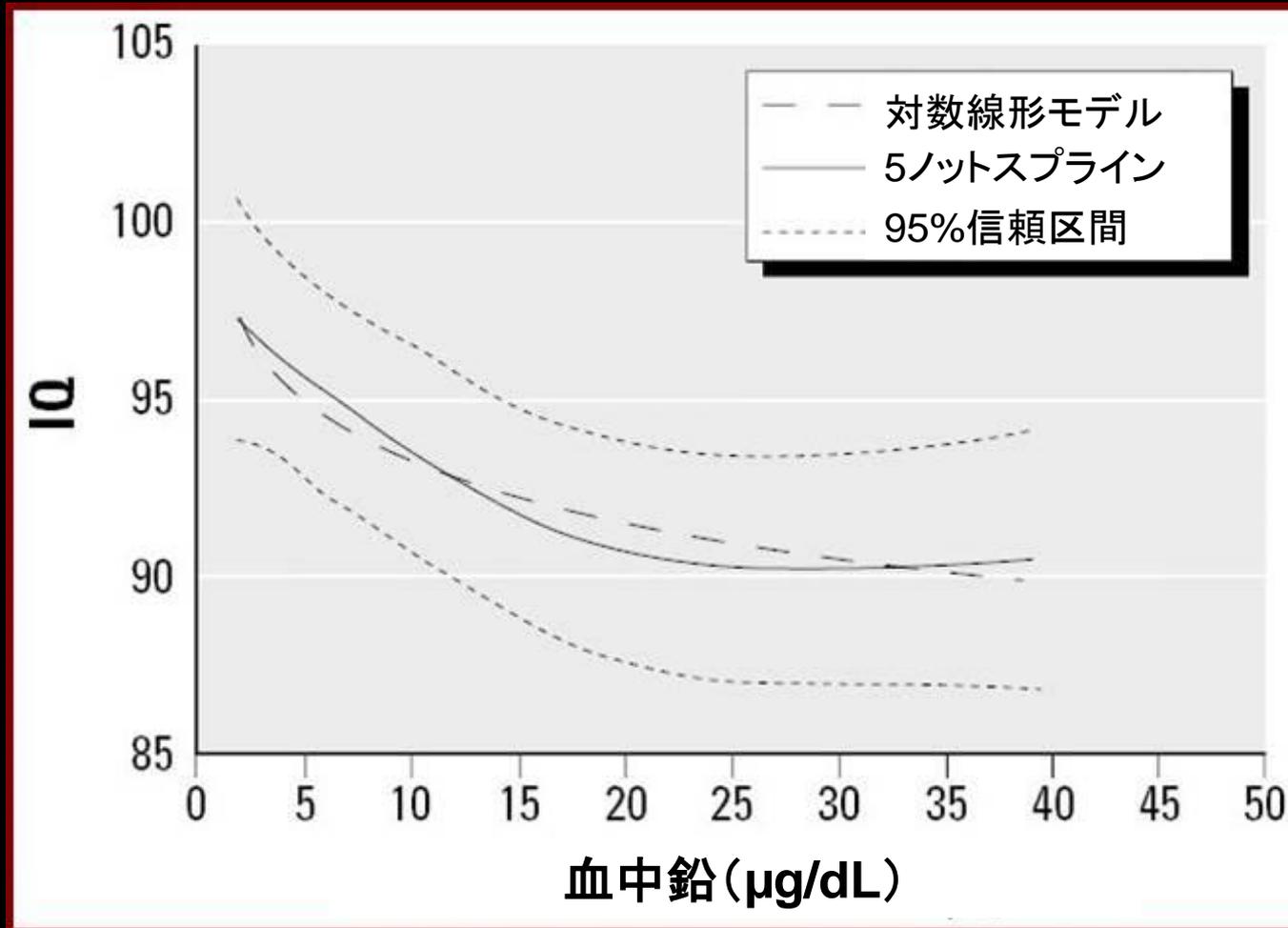
- 血液脳関門が完全には形成されていないため、有害物質に対してより透過性がある
- 急速に成長する細胞は、緩やかに成長する細胞よりも脆弱であることが多い
- 脳の発達は他の臓器よりも長期間にわたって生じる
- 胎児や小児は、汚染物質を解毒するための酵素が不足している可能性がある
- 小児は汚染物質に対し大量に曝露することが多い

# 脆弱性の臨界期

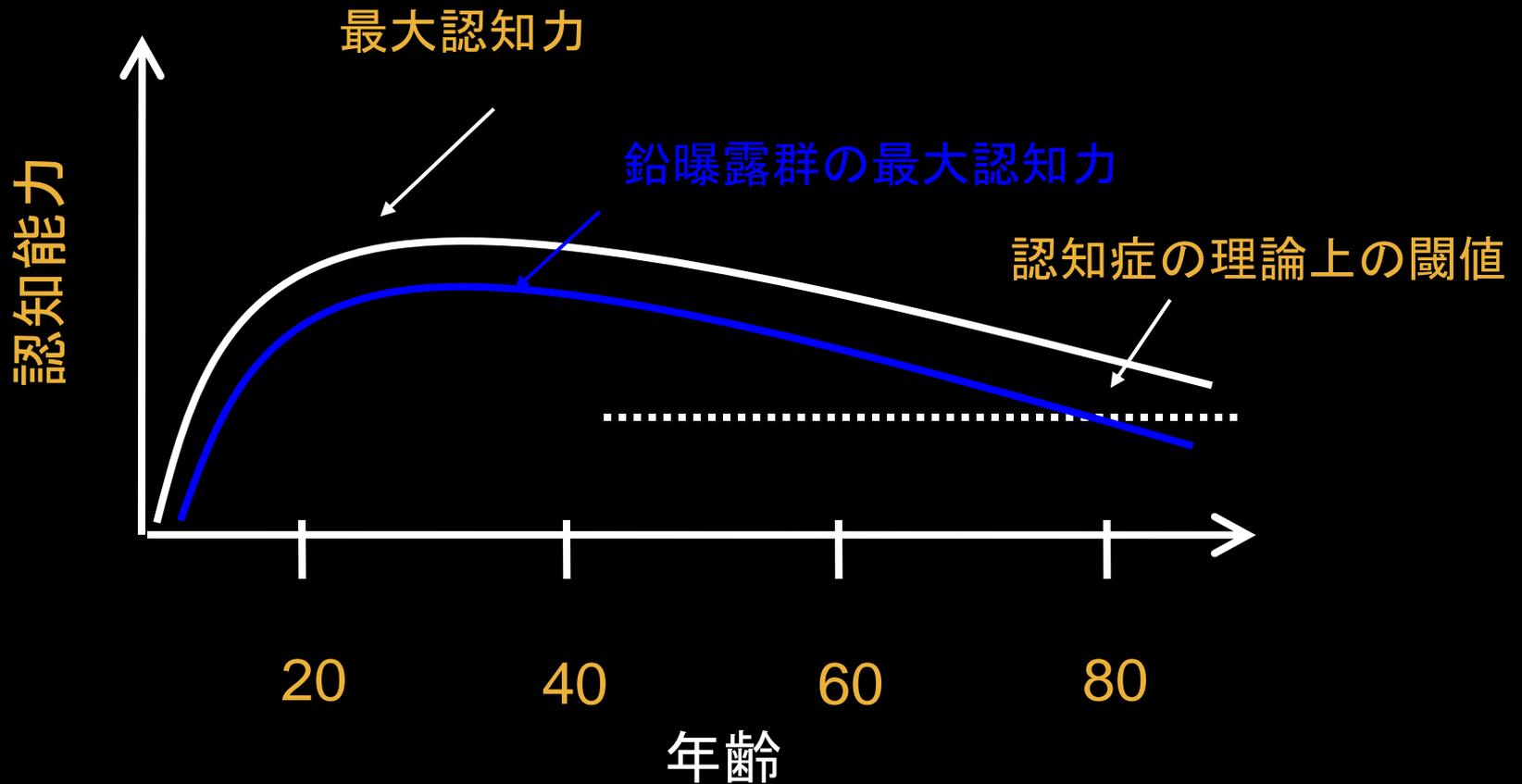


出典: Healthy Environment Primer: CPCHE Canada

# 現在行われている低レベル鉛毒性に関する 閾値調査



# 生涯にわたる疾患 鉛曝露、認知力および年齢



# 古代人、標準成人、および明らかな鉛中毒者における鉛の体内負荷量

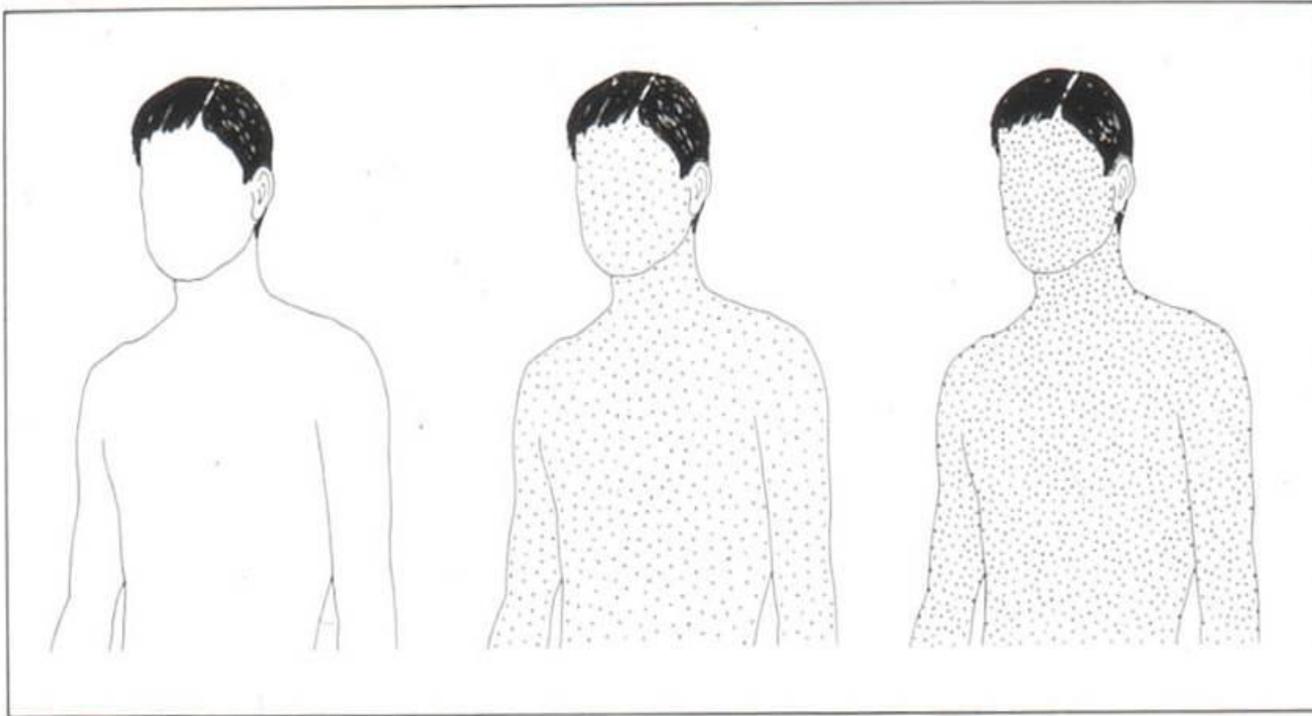


図1-1 工業用の鉛に汚染されていない古代人(左)、標準的なアメリカ人(中央)、および明らかな臨床的鉛中毒者の体内負荷量。各点はそれぞれ鉛 $40\mu\text{g}$ を表す。

出典: Petterson et al., 1991; adapted from NRC, 1980

# 米国小児における読書スコアおよび受動喫煙曝露 米国全国健康栄養調査(NHANES)III (1988~1994)

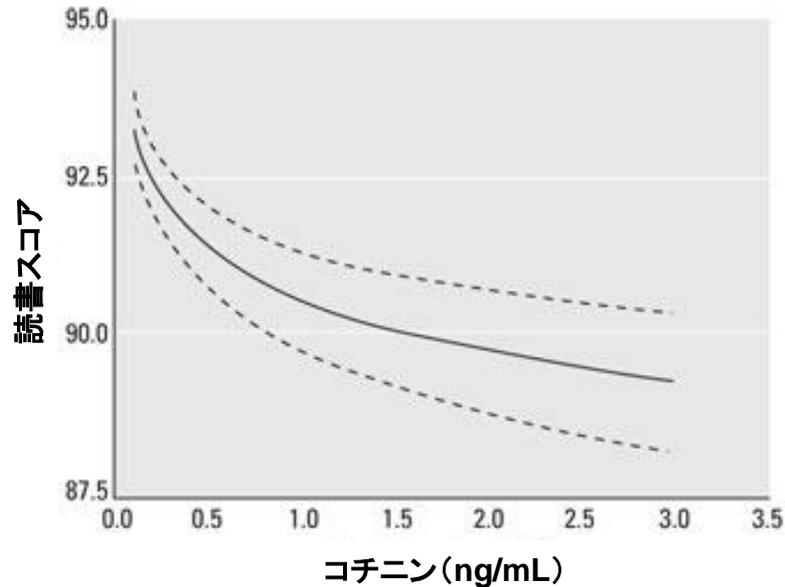


図1. 血清コチニン濃度による読書スコアの対数線形回帰線。点線は95%信頼区間を示す。

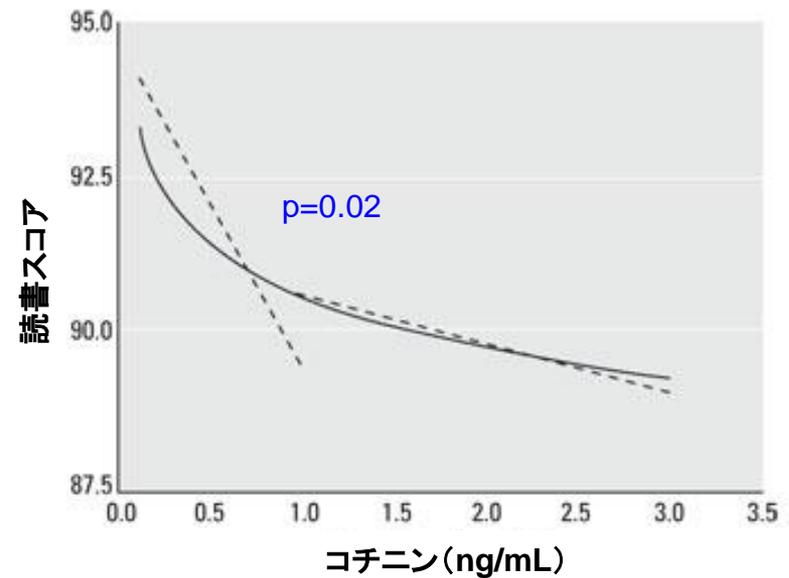
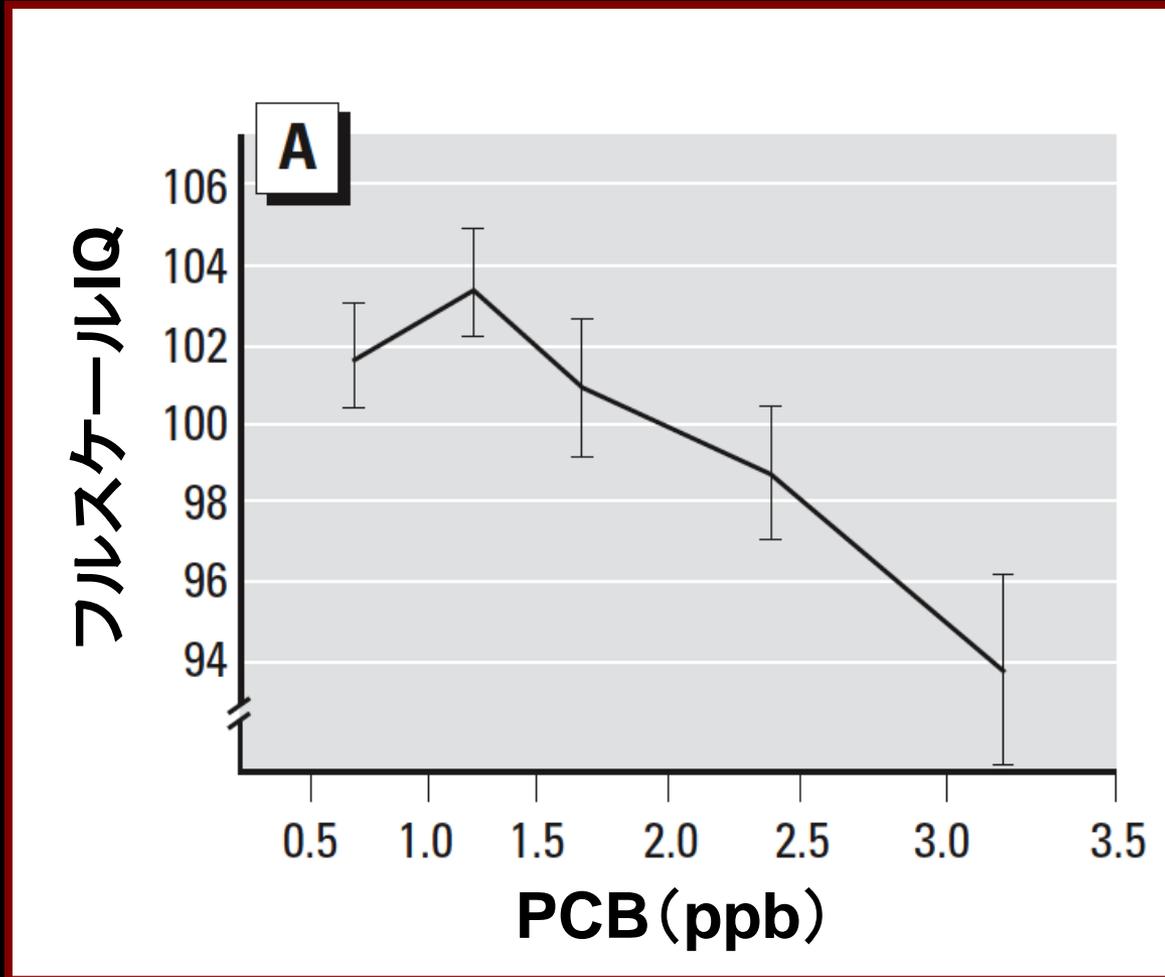
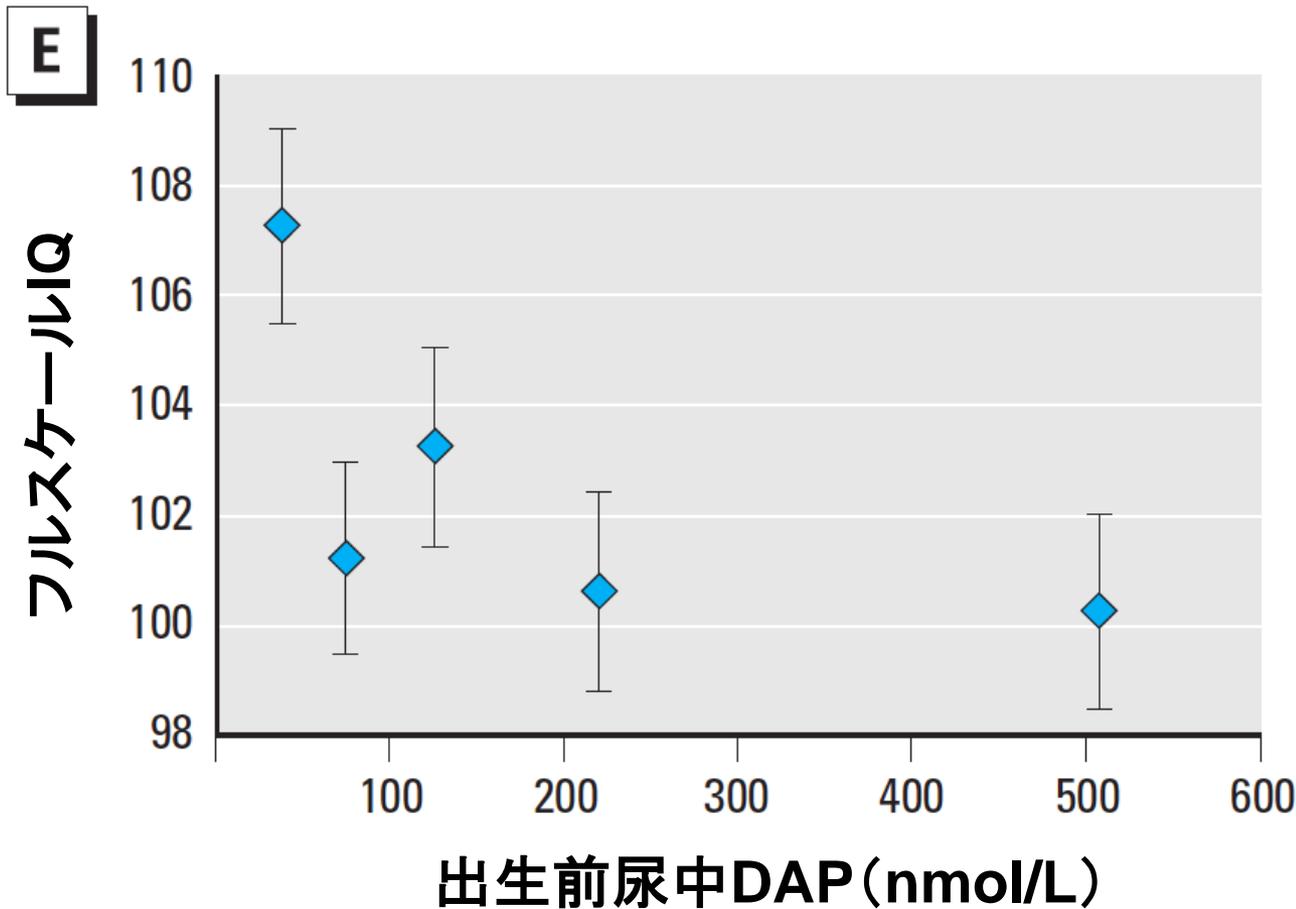


図2. コチニン(実線)の対数線形モデル対コチニン1ng/mL以上および1ng/mL以下(点線、~80パーセントイル値)を認める小児における線形モデル

# 9歳小児の出生前PCB曝露およびIQスコア (米国ニューヨーク州オスウィーゴ)



# 7歳小児における出生前有機リン系農薬濃度の五分位点による平均IQスコア



# 米國小児の精神遅滞患者数に対するIQスコア5ポイント低下が及ぼす影響

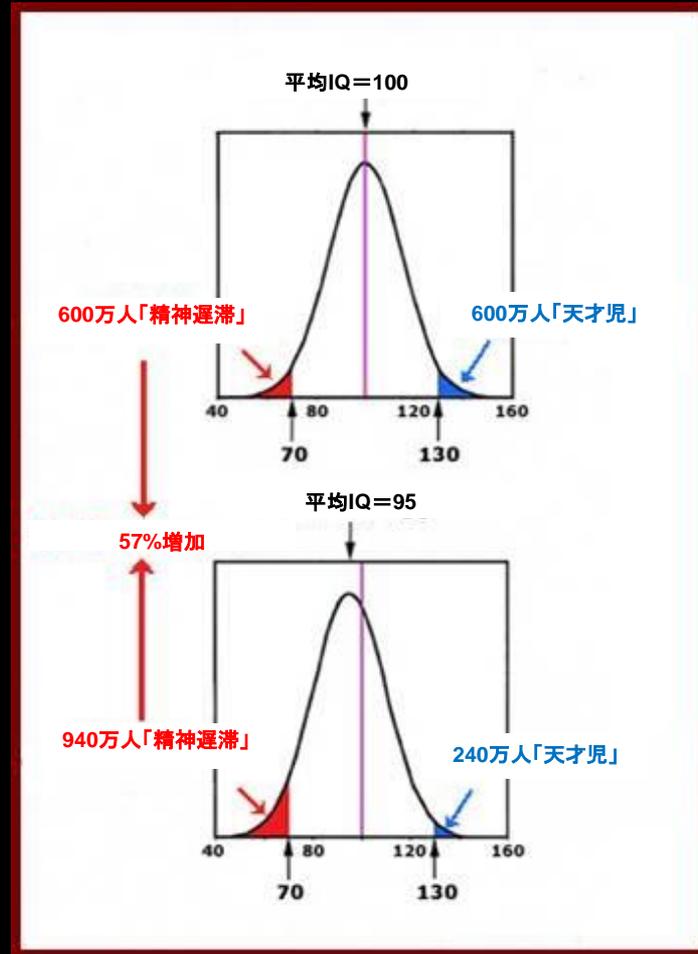


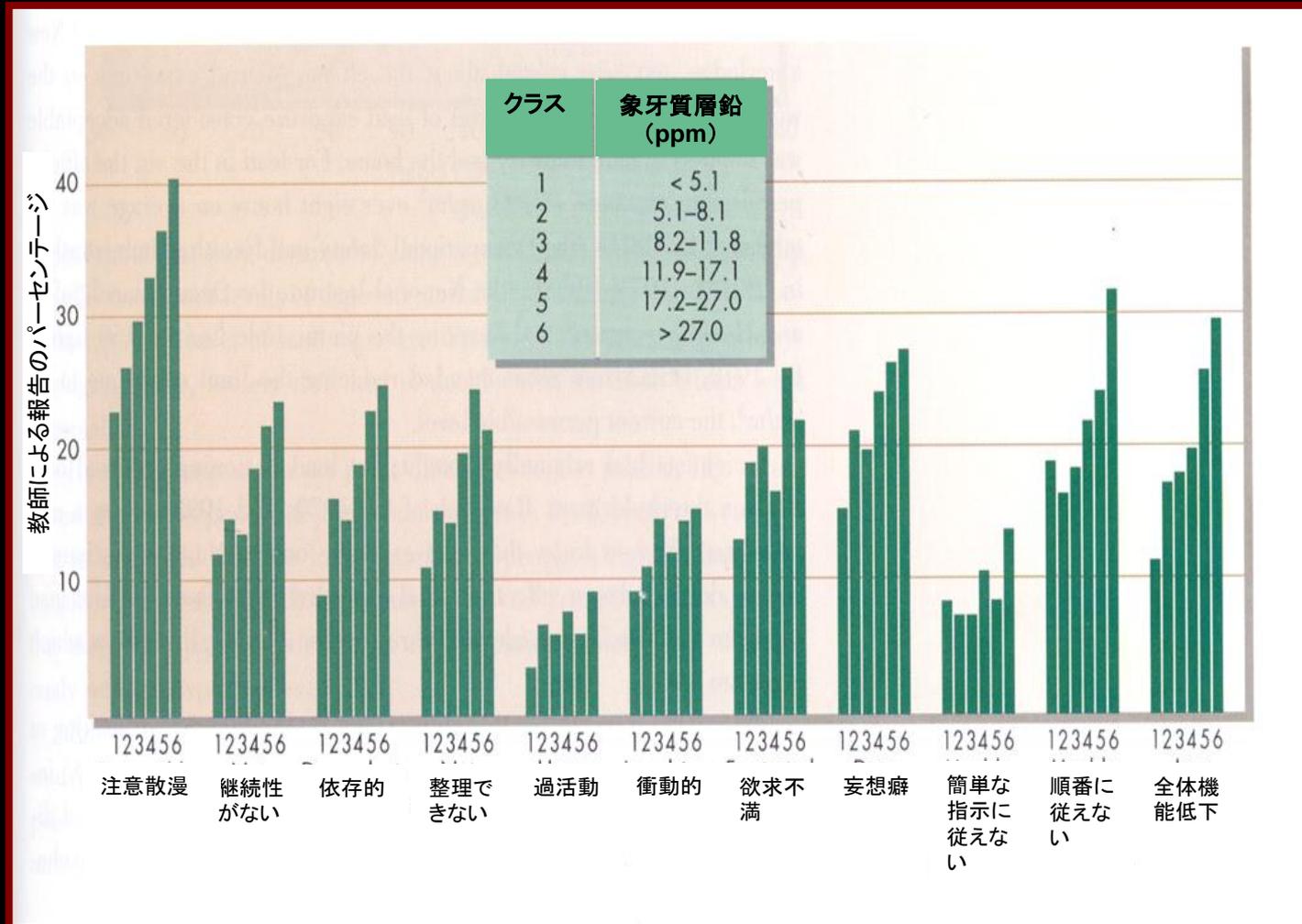
表2. 255万人あたりのさまざまなリスク要因に関連し  
推定されるフルスケールIQ (FSIQ)ポイントの減少

リスク要因	FSIQの総減少 ポイント数
<b>病状</b>	
先天性心疾患	104,805
<b>早産</b>	<b>34,031,025</b>
1型糖尿病	185,640
急性リンパ性白血病	135,788
脳腫瘍	37,288
デュシェンヌ型筋ジストロフィー	68,850
<b>神経発達障害</b>	
自閉症スペクトラム障害	7,109,899
小児双極性障害	8,164,080
<b>注意欠陥多動性障害</b>	<b>16,799,400</b>
出生後外傷性脳損傷	5,827,300
<b>社会経済的、栄養学的、心理社会的要因</b>	
非器質性発育障害	5,355,000
鉄欠乏	9,409,500
<b>環境化学物質曝露</b>	
<b>メチル水銀</b>	<b>284,580</b>
<b>有機リン農薬</b>	<b>16,899,488</b>
<b>鉛</b>	<b>22,947,450</b>

# さまざまなリスク 要因について推 定されるIQスコア の減少

# 低レベル有害物質と行動障害 との関連

# 歯の鉛濃度ごとにみる鉛が関係する小児の行動障害 および情緒障害



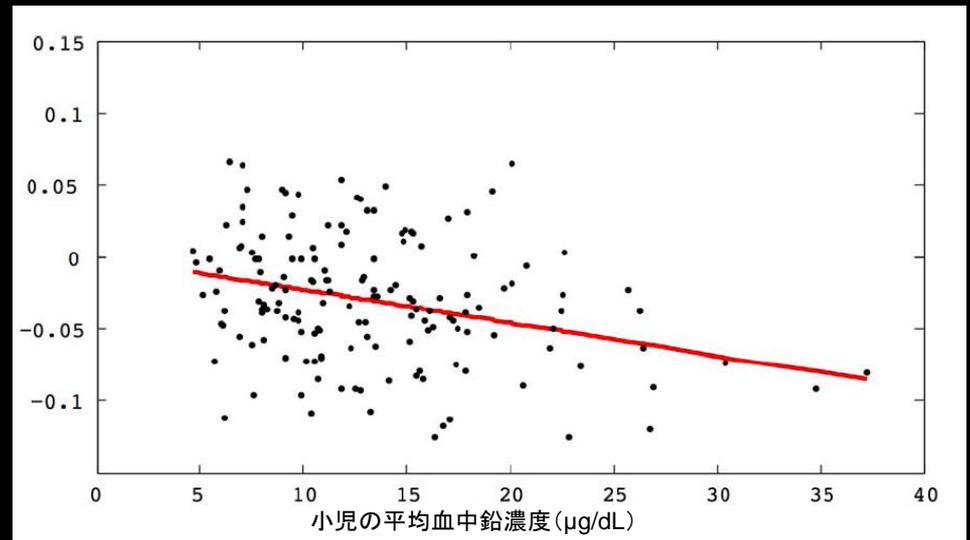
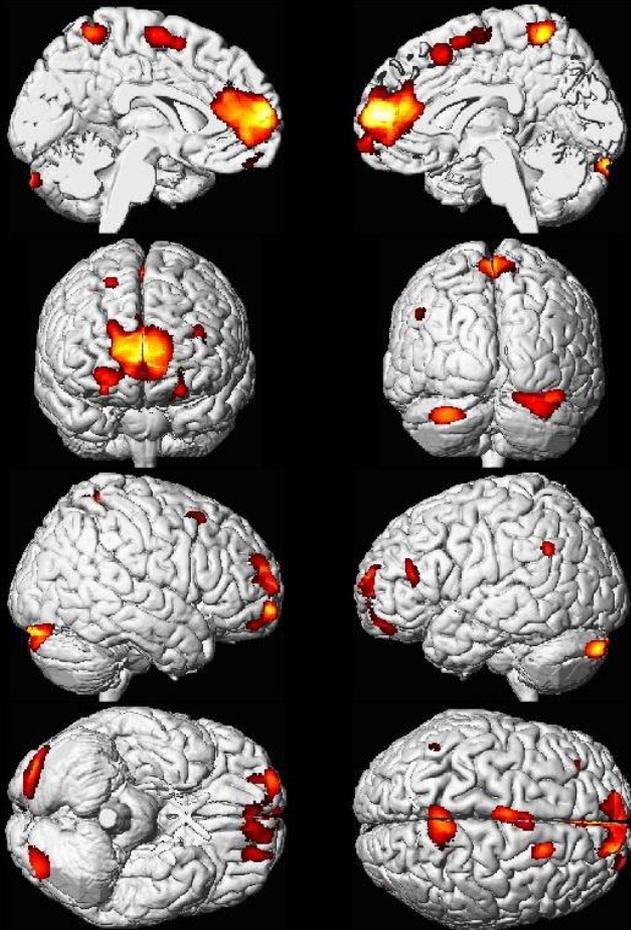
公衆衛生上重要な概念が  
「曲線のシフト」です







# 小児期の鉛曝露による 灰白質の喪失

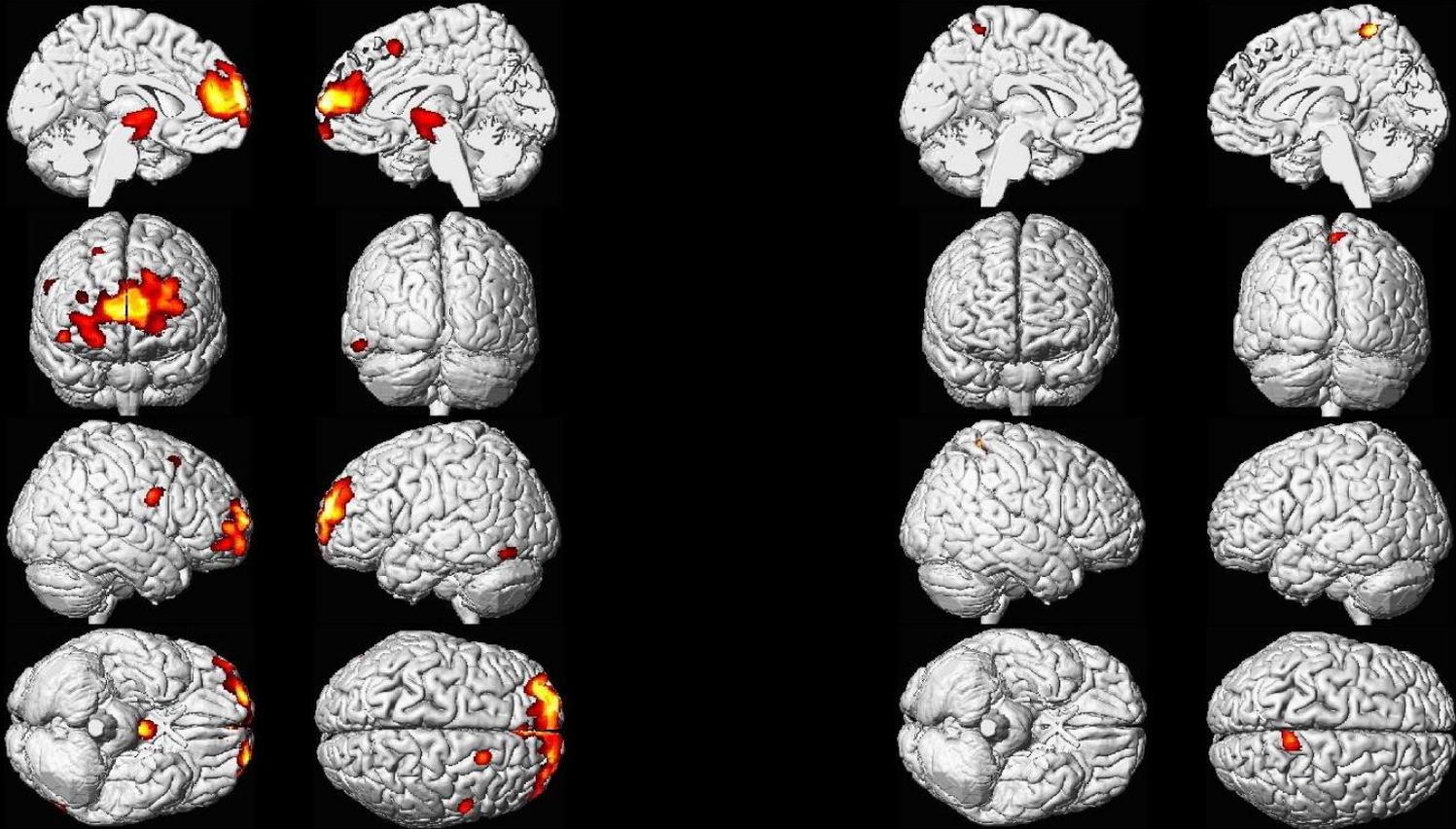


小児の年齢、出生時体重にて補正済み。性別、妊娠期間、IQ、出生前のタバコ・アルコール・マリファナ、総頭蓋内容量、SESおよびHOME Inventoryは結果を修正していない。(Cecil K, et al. PLoS Medicine 2008)

# 小児期の鉛曝露および性別による 灰白質の喪失

男性 (n=83)

女性 (n=74)



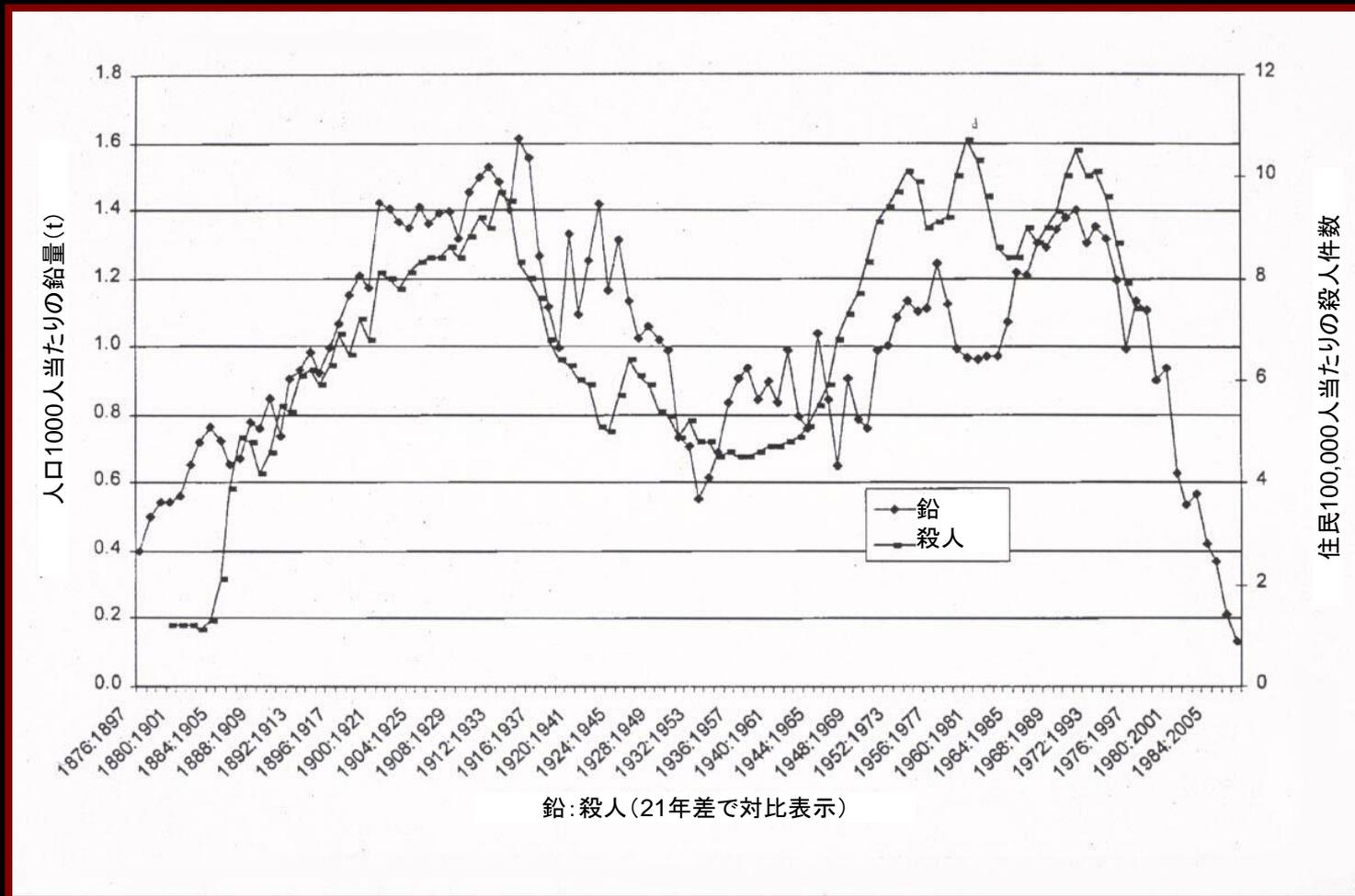
小児の年齢、出生時体重にて補正済み。性別、妊娠期間、IQ、出生前のタバコ・アルコール・マリファナ、総頭蓋内容量、SESおよびHOME Inventoryは結果を修正していない。(Cecil K., et al. PLoS Medicine 2008)

# 歯の鉛濃度と犯罪行動

結果	鉛濃度(μg/g)				
	0-2	3-5	6-8	9-11	12+
補正後の 暴力・財産 侵害有罪 平均件数 (14~21 歳)	0.24	0.39	0.63	1.03	1.67
† 補正後の自 首・暴力・財 産侵害平均 件数(14~ 21歳)	5.91	7.22	8.81	10.76	13.13
‡					

Fergusson D, et al. J Epidemiol Community Health 2008;62:1045-1050.  
SES、母性教育、民族性、家庭争議、虐待、妊娠中の母親の喫煙、両親の犯罪、両親のアルコール依存性にて補正済み。

# 1876年～2010年の米国における鉛曝露と 殺人率(/100,000)





# 鉛管理の総費用および便益

	見積もり金額 (控え目)	見積もり金額 (楽観的)
鉛削減による便 益総額	\$192.38	\$270.45
鉛管理の総費用	\$11.02	\$1.22
純便益	\$181.37	\$269.23
費用—便益	1-17	1-221

すべての費用および便益は単位: 10億USDドル  
(1996年度)で表記

# 新たに生じている有害物質と 学習障害・行動障害との関連

# 小児における出生前のPBDE曝露とIQスコア (CHAMACO Study)

結果	<i>n</i>	母親 $\Sigma$ PBDE <sup>a,b</sup>
		$\beta$ (95%信頼区間)
フルスケール	231	-4.7 (-9.4, 0.1)*
言語の理解力IQ	258	-5.5 (-10.0, -1.0)**,#
知覚論知的思考IQ	258	-2.4 (-7.6, 2.9)
作業記憶IQ	231	-2.4 (-7.2, 2.3)#
処理速度IQ	232	-2.3 (-6.8, 2.3)

Eskenazi B, et al. EHP 2013;121:257-262.

小児の年齢、性別、HOME Inventory、言語、母親の米国での居住年数にて補正済み。

# 妊娠時尿中BPA濃度が10倍の増加を認めた 小児の行動(3歳時)の変化

行動スコアの変化、  
推定(95%信頼区間)

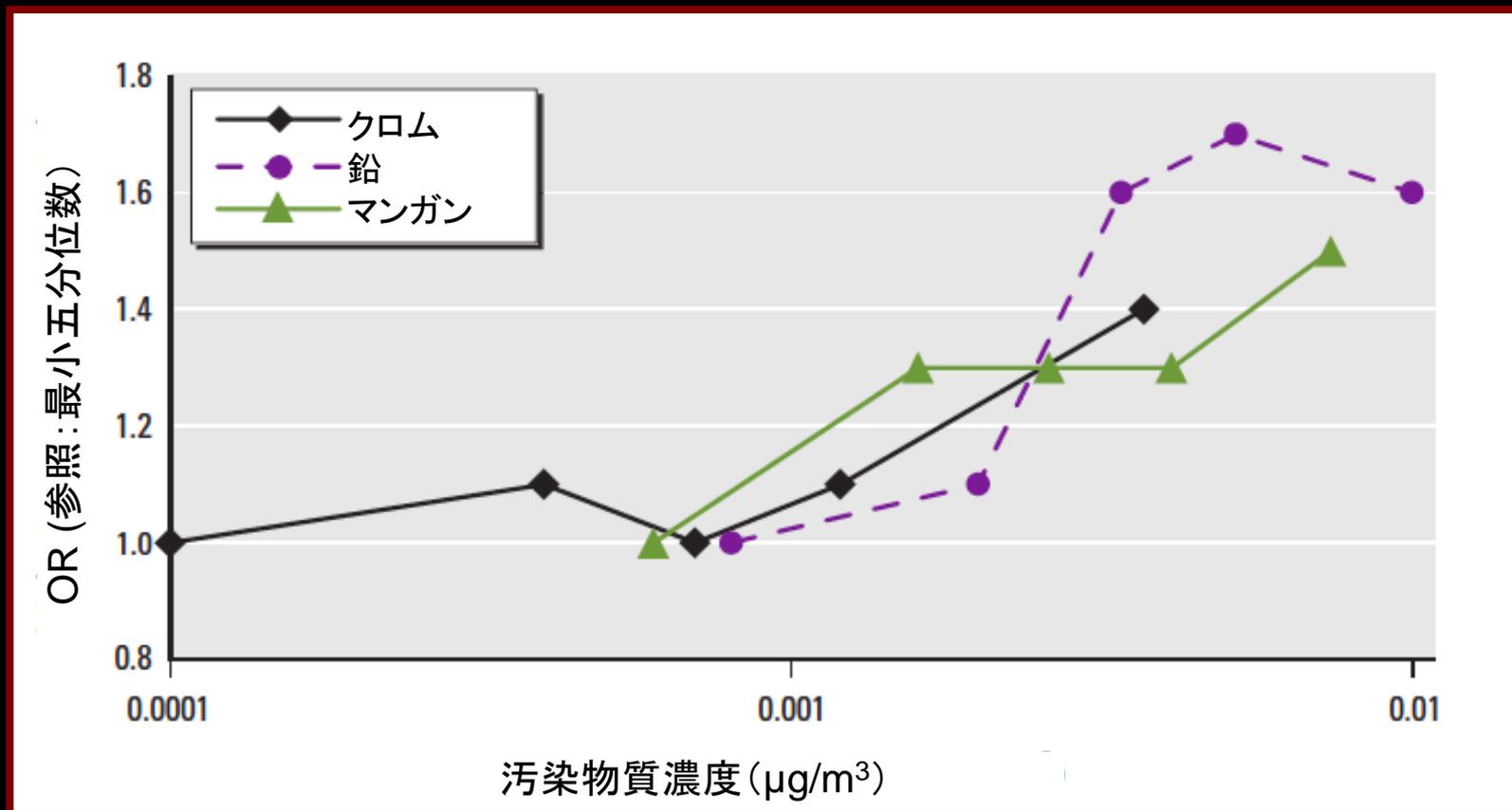
女兒(補正済み) 男児(補正済み)

過活動スケール*	9.1 (3.1~15)	-6.3 (-12~-0.6)
不安症スケール*	12 (4.7~20)	1.3 (-5.8~8.4)
うつ病スケール*	11 (3.6~18)	-0.5 (-7.2~6.2)
情緒管理スケール*	9.1 (2.8~15)	1.1 (-5.1~7.2)
抑制スケール*	9.3 (1.8~17)	0.4 (-7.0~7.8)

Braun J, et al. Pediatrics 2011;128:873-882.

人種、収入、教育、婚姻区分、妊娠時のうつ病、HOMEスコア、コチニン濃度、フタル酸濃度により補正済み。

# 大気中金属による自閉症スペクトラム障害のリスク



Roberts et al. EHP 2013.

母親の年齢、生まれ年、人口調査標準地域により補正済み。

# 限界

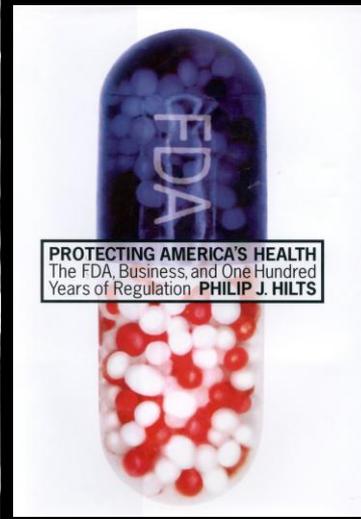
- 研究はすべての関連リスク要因を説明できるわけではない(例:両親の精神病理)
- ADHDの診断およびその他の障害については、しばしば両親の報告を基にした有効調査情報を使用している
- タバコなど、その他の曝露はしばしば母親の報告に依拠している

# 毒性試験の失敗

- 3000近くの高生産量化学物質のうち、75%がもっとも基本的な毒性試験を行っていない<sup>1</sup>
- EPAが神経毒性を持つと考えている140の登録農薬のうち、大部分が発達神経毒性に対する試験を行っていない<sup>1</sup>
- 動物試験は人間を守れるほど十分な精度を持っていない可能性がある<sup>2</sup>



# FDAからの レッスン

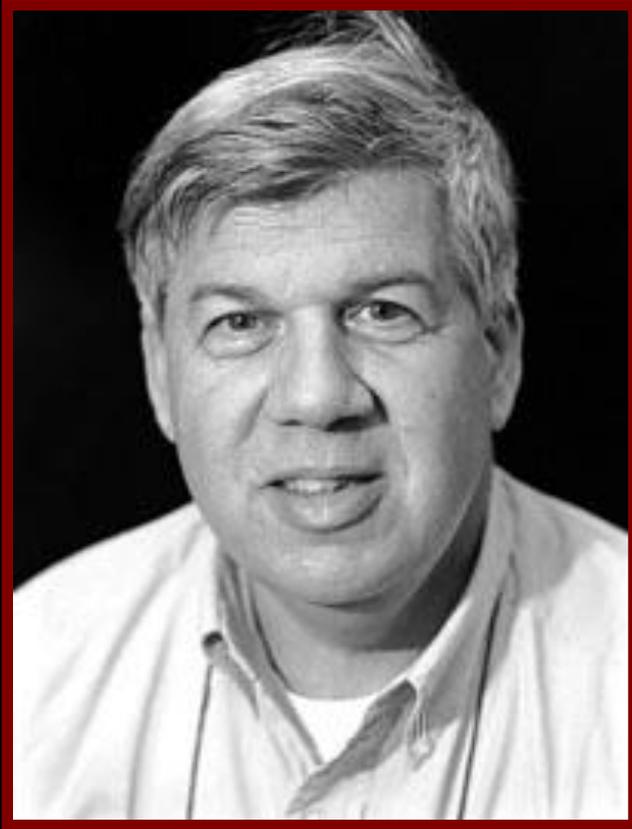


# 健康に対する有害物質の影響

- 環境有害物質はこれまで安全または無害と思われてきたレベルでも毒性を持っている
- 認知、行動または心理的パラメーターのわずかな変化は、年長児や成人における病気や機能障害の予兆である
- 環境有害物質に関連する病気や機能障害は予防可能である

# 拡大している環境有害物質から 小児を守るための明示

- バイオマーカーを使用した化学物質および有害物質への低レベル曝露に関する研究(JECS出生群試験)
- 高生産量化学物質すべてに対する発達毒性試験を必須とする
- 環境有害物質と認められているもの、あるいは環境有害物質との疑いがあるものの禁止、代替あるいは管理



「潜在的な可能性があると誤って識別される場合を除き、外部から制限を課されることによる悲劇が、生活を阻害するほど甚大になりうることはほとんどなく、不正が努力や希望を抱く機会を否認するよりも深刻になることもほとんどない」

Stephen Jay Gould