

氏 名	大 津 真 弓
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	甲第 517 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 21 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	鉛とヒ素の食品汚染物質の実態調査ならびにその健康影響に関する研究
論 文 審 査 委 員	(委員長) 教 授 岡 崎 仁 昭 (委 員) 教 授 松 儀 実 広 教 授 山 形 崇 倫

論文内容の要旨

1 研究目的

WHO は公衆衛生上関心の高い 10 の化学物質を規定しており、その中に鉛とヒ素は含まれる。近年鉛への低濃度曝露($<10\mu\text{g/dL}$)で、IQ 低下や認知発達障害 (Lanpheart et al.;2000 etc.) を引き起こす報告が相次ぎ、鉛への規制は世界的に厳しくなっている。一方ヒ素は、近年低濃度曝露で知能への影響 (Wasserman et al.,2004;etc.) が報告されているが、発達への影響は未報告であり、これから研究が求められている。

本研究の目的は、日本（下野市近郊と旭川市近郊）とパキスタン（カラチ近郊とガンバット近郊）において、鉛とヒ素曝露に対し感受性が高く、ハイリスク集団となる妊婦と胎児及びその兄弟 (12~42 月齢) を対象に、それぞれの摂取量及び曝露量を調査し、さらに兄弟に対しては Bayley III 乳幼児発達調査（以下 BSID-III）を実施し、鉛及びヒ素曝露と BSID-III 結果の関連を調べることである。

2 研究方法

日本の下野市近郊に住んでいる 93 家族、旭川市近郊に住んでいる 15 人の妊婦と 17 人の子供を対象とした。妊娠中期から後期にかけて、リクルートした妊婦（母親）の家庭から、母親と出生児の兄弟（小児）の 3 日分の陰膳、井戸水または上水道等の飲料水、約 2 週間分のハウスダストを収集した。これらの鉛、総ヒ素および無機ヒ素濃度を測定し、鉛とヒ素の曝露を評価した。生体試料（母親末梢血、臍帯血、小児末梢血、爪）中の鉛とヒ素濃度を測定し、生体負荷量とした。

パキスタンのカラチ市では、三次医療を提供する病院へ妊娠 9 か月目に出産前検査に訪れた 323 人の妊婦に本調査の説明を行い、163 人の妊婦から本調査への参加の同意を得た。うち 124 人が同病院で出産し、説明と同意書の取得後母親末梢血及び臍帯血、胎盤組織の提供を受けた。このうち 65 名が出産 1 か月後に、各家庭訪問による聞き取り調査に同意した。55 名の母親が 12~42 月齢の兄弟の採血に同意した。この 55 家庭から、3 日間の母親と兄弟の陰膳およびハウスダスト、飲料水のサンプルを収集した。ハイルプル地区ガンバット町でも上記と同様の条件で段階的にリクルートを行い、最終的に 44 家庭からサンプルの提供を受けた。

飲食物中における鉛、総ヒ素および無機ヒ素の濃度は、自治医科大学で前処理を施した後、(財)

日本食品分析センターで測定した。飲料水は自治医大で試料の前処理と定容を行った後、国立環境研究所にて、ICP-MS により鉛と総ヒ素の濃度を測定した。ハウスダスト中の鉛分析は、蛍光 X 線分析装置を用いて実施した。血中鉛濃度と爪中ヒ素濃度の測定は国立環境研究所にて ICP-MS により測定した。

母親と小児の健康状態や生活習慣に関しては、質問紙を用いて調査した。

下野市近郊の BSID-III は、2 人の調査員が、旭川市近郊では 2 人の調査員が行った。調査中はビデオ撮影を行い、評価の信頼性を担保し、下野市近郊と旭川市近郊で結果に差が出ないように、テストの方法を合わせるように努めた。パキスタンでの調査では、BSID-III に熟練した 1 人の調査員が行った。

3 研究成果

以下日本と記載したものは下野市近郊と旭川市近郊に限定し、パキスタンと記載したものはカラチ近郊とガンバット近郊に限定される本調査で得られた結果を指す。

鉛曝露へのハイリスク集団のうち、妊婦や胎児と比べ子供が最も鉛の摂取量と曝露量ともに高かった。日本において鉛の総摂取量の幾何平均値は子供で $4.60 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であり、妊婦は $1.23 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であった。子供の血中鉛濃度は $1.19 \mu\text{g/dL}$ であり、妊婦と胎児はそれぞれ $0.65 \mu\text{g/dL}$ と $0.76 \mu\text{g/dL}$ であった。

パキスタンにおいては鉛の総摂取量の幾何平均値は子供で $18.2 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であり、妊婦は $8.12 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であった。子供の血中鉛濃度は $15.28 \mu\text{g/dL}$ であり、妊婦は $9.03 \mu\text{g/dL}$ であった。したがって、日本とパキスタンでは、パキスタンの方が鉛の総摂取量と曝露量ともに有意に高かった ($p < 0.01$; Mann-Whitney U test)。

日本において、発達調査結果で発達遅滞が疑われた子供の集団；遅延群と、年齢通りの発達；正常群、また発達が進んでいた子供の集団；発達群を比較して、認知での遅延群と正常群、遅延群と発達群の比較においてそれぞれの鉛血中濃度が有意に高かった ($p < 0.01$, $p < 0.05$; Tukey-Kramer)。

ヒ素曝露へのハイリスク集団のうち、妊婦よりも子供がヒ素の摂取量と曝露量ともに高かった。日本において食事からの総ヒ素摂取量の幾何平均値は子供で $16.68 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であり、妊婦で $6.17 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であった。食事からの無機ヒ素摂取量の幾何平均値は子供で $4.28 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であり、妊婦は $1.46 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であった。一方、パキスタンは、食事からの総ヒ素摂取量の幾何平均値は子供で $5.81 \mu\text{g/kg-BW/week}$ 、妊婦で $2.08 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であり、日本よりもずっと少なかった。しかし、食事からの無機ヒ素摂取量の幾何平均値は子供で $4.46 \mu\text{g/kg-BW/week}$ 、妊婦は $1.49 \mu\text{g/kg-BW/week}$ であり、母子共に日本との差がなかった。しかも、子供の無機ヒ素摂取量に至っては 102 名中 13 名が旧 PTWI ($15 \mu\text{g/kg-BW/week}$) を超えていた。

日本の子供の爪中総ヒ素濃度は 0.25 ppm であり、妊婦は 0.15 ppm であった。ヒ素への曝露量に関しても、有意に子供の方が高かった ($p < 0.01$; Mann-Whitney U test)。

日本において、遅延群と、正常群、発達群を比較して、陰膳中無機ヒ素含有量では、粗大運動での遅延群と正常群の比較において、遅延群の無機ヒ素含有量が有意に高かった ($p < 0.05$; Tukey-Kramer)。通常の食事からのヒ素摂取で、大きく体を動かすような粗大運動の発達に影響

を与える可能性が示唆された。

パキスタンにおいて、発達調査結果で遅延群と、正常群、発達群を比較して、陰膳中総ヒ素含有量の認知での遅延群と発達群の比較において有意に遅延群の総ヒ素含有量が高かった。 $(p < 0.05 ; \text{Tukey-Kramer})$ 。陰膳中無機ヒ素含有量においても、同様の結果であり、パキスタンの子供は、通常の食事からのヒ素摂取で認知の発達に影響を与える可能性が示唆された。

4 考察

日本の子供は、鉛の摂取量と曝露量は低い水準に保たれていたが、ハイリスクグループの基準（血中鉛濃度 $< 4 \mu\text{g/dL}$; 食品安全委員会, 2012）を超える事がある。

パキスタンでは、発達調査結果で遅延群と、正常群、発達群を比較して、血中鉛濃度の有意差は認めなかった。パキスタンは発達調査に影響を与える因子として、血中鉛濃度よりも児の栄養や親の年収等の社会的要因が強く影響している可能性がある。

日本の場合、陰膳中ヒジキの有無で、発達調査結果を比較したところ、粗大運動では有意差を認めた $(p < 0.05, ; \text{Brunner-Munzel test})$ 。ヒジキのように無機ヒ素を多く含む食品を摂取することで、子供の発達、特に粗大運動能力の発達を遅らせる可能性がある。

5 結論

ハイリスク集団（妊婦や子供）に対し、鉛とヒ素の摂取・曝露量は減らしていく努力が必要である。

子供に対し、鉛によって引き起こされる神経発達障害への閾値を定めるために、さらなる研究が必要である。

ハイリスク集団には、ヒジキの積極的な摂取を奨める事を差し控えたほうがよい。

論文審査の結果の要旨

○研究内容の具体的なエッセンス

本研究の目的は、日本（下野市近郊と旭川市近郊）とパキスタン（カラチ近郊とガンバット近郊）において、鉛とヒ素曝露に対し感受性が高く、ハイリスク集団となる妊婦と胎児及びその兄弟（12～42 月齢）を対象に、それぞれの摂取量及び曝露量を調査し、さらに兄弟に対しては Bayley III 乳幼児発達調査（以下 BSID-III）を実施し、鉛及びヒ素曝露と BSID-III 結果の関連を調べるものである。

○学問的意義、新規性、独創性

近年鉛への低濃度曝露で、IQ 低下や認知発達障害を引き起こす報告が相次ぎ、鉛への規制は世界的に厳しくなっている。一方ヒ素は、近年低濃度曝露で知能への影響が報告されているが、発達への影響は未報告であり、本報告はこの点で、新規性が認められる。

○結果と考察

日本の子供は、鉛の摂取量と曝露量は低い水準に保たれていたが、ハイリスクグループの基準を超える事があることを明らかにした。

日本の場合、陰膳中ヒジキの有無で、発達調査結果を比較したところ、粗大運動では有意差を

認めた。ヒジキのように無機ヒ素を多く含む食品を摂取することで、子供の発達、特に粗大運動能力の発達を遅らせる可能性を指摘した。

○判定結果：合格

研究の目的、方法、結果のまとめ方、統計技法および考察について、いずれもその問題点、限界を十分に理解しており、結果の解釈にも慎重であった。以上から審査員全員一致で合格と判定した。

最終試験の結果の要旨

審査員からの質問にも適切に答え、指摘された点もすべて修正された。

主な事項を列挙する。

- 1 表題で鉛とヒ素の食品汚染物質の実態調査ならびに その健康影響 に関する研究を 乳幼児発達への影響 に関する研究に修正
- 2 下野市と旭川市を調査地とする妥当性の説明と、2都市だけの調査で日本の代表値とできるのか？

修正された論文要旨では

「以下日本と記載したものは下野市近郊と旭川市近郊に限定し、パキスタンと記載したものはカラチ近郊とガンバット近郊に限定される本調査で得られた結果を指す」と修正された。

- 3 結論に研究目的である乳幼児発達との関連が触れられていなかった。

修正された論文要旨では

「ハイリスク集団（妊婦や子供）に対し、鉛とヒ素の摂取・曝露量は減らしていく努力が必要である。子供に対し、鉛によって引き起こされる神経発達障害への閾値を定めるために、さらなる研究が必要である。ハイリスク集団には、ヒジキの積極的な摂取を奨める事を差し控えたほうがよい」と修正された。

- 研究の目的、方法、結果のまとめ方、統計技法および考察について、いずれもその問題点、限界を十分に理解しており、結果の解釈にも慎重であった。また指摘された修正点に対しても迅速に対応した。

以上から審査員全員一致で合格と判定した。