

小児のコホート研究

米国/ボストン (佐藤専門委員)

対象者		影響			血中鉛		結果・結論	文献	コメント				
数	特徴	測定年齢	指標(テスト名)	交絡因子	測定年齢	濃度($\mu\text{g/dL}$)							
249	・1207名から249名を登録 6ヶ月後に連絡がとれなくなった者が17名、双子が7組 ・中流から上中流家庭の子供 ・一つの病院(Brigham and Women's Hospital) ・白人割合(低群79.0%、中群95.2%、高群85.1%) ・母乳による哺育割合(低群82.7%、中群72.0%、高群63.0%) ・低群の母親で喫煙・飲酒・コーヒーの割合が少ない。	6ヶ月	Bayley Scales of Infant DevelopmentのMDI(Mental Development Index)とPDI(Psychomotor Development Index)	HOME総得点、妊娠期間など	臍帯血	低群(85名) 3未満 中群(88名) 6-7 高群(76名) 10以上	・臍帯血中鉛濃度のカテゴリ変数がMDIと有意に関連 ・MDIのクラスター変数と関連 ・PDIと関連しない	Bellinger DC, Needleman HL, Leviton A, Watermaux C, Rabinowitz MB, Nichols ML. Early sensory-motor development and prenatal exposure to lead. Neurobehav Toxicol Teratol. 1984 Sep-Oct;6(5):387-402. (参考文献1)	・対象者数が多く、社会経済的状況が日本に近いコホートと考えられる。 ・24ヶ月の小児で5 $\mu\text{g/dL}$ を超えるとIQが低下 ・血中鉛濃度の閾値が考察されていない。				
		6ヶ月			6ヶ月	低群4.5 \pm 3.9 中群6.9 \pm 7.8 高群7.1 \pm 9.1				・12ヶ月のMDIは臍帯血中鉛濃度と関連 ・臍帯血中鉛濃度の低群と高群のMDIの差は、6ヶ月で5.8、12ヶ月で7.3 ・6ヶ月、12ヶ月の血中鉛濃度はMDIと関連しない ・PDIの記述なし	Bellinger DC, Leviton A, Needleman HL, Watermaux C, Rabinowitz M. Low-level lead exposure and infant development in the first year. Neurobehav Toxicol Teratol. 1986 Mar-Apr;8(2):151-61. (参考文献2)		
		12ヶ月			12ヶ月	低群5.8 \pm 5.1 中群8.5 \pm 7.5 高群8.9 \pm 6.4							
		18ヶ月			18ヶ月	低群6.7 \pm 5.5 中群8.3 \pm 5.8 高群7.6 \pm 5.8						・臍帯血中鉛濃度が高群でMDIが低値 ・生後血中鉛濃度は上昇するが、中群と高群の2群では大きく異ならない ・生後血中鉛濃度はMDIとの関連なし	Bellinger DC, Leviton A, Watermaux C, Needleman H, Rabinowitz M. Longitudinal analyses of prenatal and postnatal lead exposure and early cognitive development. N Engl J Med. 1987 Apr 23;316(17):1037-43. (参考文献3)
		24ヶ月			24ヶ月	低群5.4 \pm 4.8 中群7.2 \pm 5.0 高群7.7 \pm 8.5							
		57ヶ月	McCarthy Scales of Children's AbilitiesのGCI(General Cognitive Index)	社会的階層、母親のIQ、母親の身分、通園、HOME総得点、薬物使用、ジェンダー、人種など	57ヶ月	6.4 \pm 4.1	・交絡調整後のGCIと血中鉛濃度の関連なし ・血中鉛濃度上昇によるGCIスコアの変化は交絡調整後の24ヶ月の血中鉛濃度だけが有意 ・McCarthyのサブスケールでは、Perceptual-Performanceだけが24ヶ月及び57ヶ月の血中鉛濃度と有意に関連	Bellinger DC, Sloman J, Leviton A, Rabinowitz M, Needleman HL, Watermaux C. Low-level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. Pediatrics. 1991 Feb; 87(2):219-27. (参考文献4)					
148		10歳(9.7-10.2)	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised(WISC-R) Kaufman Test of Educational Achievement-Brief Form (K-TEA) Neuropsychological Tests		6ヶ月	6.7 \pm 7.0	・交絡調整後のWISC-Rは24ヶ月の血中鉛濃度と関連 ・10 $\mu\text{g/dL}$ の増加に対して5.8ポイントWISC-Rが低下(95%CI:1.7-9.9) ・K-TEAも24ヶ月の血中鉛濃度と関連 ・10 $\mu\text{g/dL}$ の増加に対して8.9ポイントK-TEAが低下(95%CI:4.2-13.6)	Bellinger DC, Stiles KM, Needleman HL. Low-level lead exposure, intelligence and academic achievement: a long-term follow-up study. Pediatrics. 1992 Dec;90(6):855-61. (参考文献5)					
					12ヶ月	7.7 \pm 6.5							
18ヶ月	7.8 \pm 5.7												
24ヶ月	6.5 \pm 4.9												
57ヶ月	6.3 \pm 3.8	・Neuropsychological検査と血中鉛濃度には、WISC-Rでみられたような関連はほとんどない	Stiles KM, Bellinger DC. Neuropsychological correlates of low-level lead exposure in school-age children: a prospective study. Neurotoxicol Teratol. 1993 Jan-Feb;15(1):27-35. (参考文献6)										

米国/ロチェスター (吉永専門参考人)

対象者		影響			血中鉛		結果・結論	文献	コメント
数	特徴	測定年齢	指標(テスト名)	交絡因子	測定年齢	濃度($\mu\text{g/dL}$)			
154	<ul style="list-style-type: none"> 1994-1995年出生(生後24-30ヶ月に登録)の172名の血中鉛濃度を6-60ヶ月に測定 172名のうち完全なデータが得られた小児は154名 非白人73% IQが高校生未満の母親32% 	3歳 5歳	Stanford-BinetのIntelligence Scale	母親のIQ、HOME総得点、性別、出生体重、鉄栄養、人種、母親教育年数、妊娠中喫煙、年収など	6ヶ月 12ヶ月 18ヶ月 24ヶ月 36ヶ月 48ヶ月 60ヶ月	Lifetime average 7.4±4.3 Peak 11.1±7.1 Concurrent 5.8±4.1 Average in infancy 7.0±3.8	<ul style="list-style-type: none"> 血中鉛濃度はIQと有意な負の相関 線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度の10$\mu\text{g/dL}$の上昇に対してIQは4.6ポイント低下 非線形モデルを適用した場合、Lifetime Averageの血中鉛濃度が1から10$\mu\text{g/dL}$に増加するとIQは7.4ポイント低下 血中鉛濃度が10$\mu\text{g/dL}$以下であっても血中鉛濃度と3歳あるいは5歳の小児のIQとは負の相関 血中鉛濃度が高い場合よりも低い場合の方が、一定の血中鉛濃度上昇に対するIQの低下の程度が大きい 	Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter. N Engl J Med 348;16, 2003 Apr;17:1517-26. (参考文献7)	<ul style="list-style-type: none"> コントロールの設定が不明確 非白人の割合が高く、社会経済的に低いスラム街の住民が対象 2歳児の血中鉛濃度がピーク (Canfield et al. 2003) ペンキによる曝露が高いと考えられる Jusko et al. 2008の6歳児のIQと血中鉛濃度との関係を示した棒グラフで血中鉛濃度5$\mu\text{g/dL}$以上でIQが低下する傾向
194	<ul style="list-style-type: none"> 1994-1995年出生で6ヶ月時に登録した276名から24-30ヶ月の小児をリクルート ハウスダストを管理 出生体重が2500g以下、在胎37週以下、ダウン症、英語を母国語としない小児を除外し194名が参加 このうち完全なデータが得られた小児は174名 	6歳 (72-80ヶ月)	Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-Revised(WPPSI-R)	Full-Scale IQ (全検査IQ) Performance IQ (動作性IQ) Verbal IQ (言語性IQ)	6ヶ月 12ヶ月 18ヶ月 24ヶ月 36ヶ月 48ヶ月 60ヶ月 72ヶ月	Lifetime average 7.2±4.1(中央値6.2) Peak 11.4±7.3 Concurrent 5.0±3.3 Infancy average 7.1±3.9	<ul style="list-style-type: none"> 交絡調整後のLifetime averageの血中鉛濃度はFull-Scale IQとPerformance IQスコアと負の相関 Lifetime averageの血中鉛濃度5$\mu\text{g/dL}$未満の小児と5~9.9$\mu\text{g/dL}$の子供を比較すると、Full-scale IQで4.9ポイント低い 非線形モデルを適用した場合、Peakの血中鉛濃度とFull-Scale IQとの間に負の相関(Peakの血中鉛濃度を2.1$\mu\text{g/dL}$へ引き下げる) 6歳児の血中鉛濃度が10$\mu\text{g/dL}$以下でも知能に障害 	Jusko TA., Henderson CR., Lanphear BP. et al. Blood lead concentrations <10 $\mu\text{g/dL}$ and child intelligence at 6 Years of Age. Environ Health Perspect 2008 Feb;116(2)243-8. (参考文献8)	

メキシコ/メキシコシティ (加治専門参考人)

対象者		影響			血中鉛		結果・結論	文献	コメント
数	特徴	測定年齢	指標(テスト名)	交絡因子	測定年齢	濃度($\mu\text{g/dL}$)			
294	<p>・Mexico Cityの産科病院で、低～中位所得者の妊婦・出生児をリクルート</p> <p>・1994年1月-1995年6月の分娩時にリクルートしたもの及び1997年5月-1999年7月の妊娠中または妊娠前にリクルートものを合わせた588名の小児から、在胎37週以上、出生体重2000g以上、12ヶ月及び24ヶ月の血中鉛濃度が$10\mu\text{g/dL}$未満の小児294名を対象。</p>	12ヶ月 24ヶ月	Bayley Scales of Infant Development II のMDIとPDI	出生体重、性別、母親のIQ など	臍帯血 12ヶ月 24ヶ月	4.85±3.00 4.27±2.14 4.28±2.25	<p>・12ヶ月の血中鉛濃度は、12ヶ月のMDI及びPDI、24ヶ月のMDIのいずれとも相関がみられなかったが、24ヶ月のPDIと負の相関</p> <p>・24ヶ月の血中有鉛濃度は、24ヶ月のMDIとPDIと負の相関</p> <p>・血中鉛濃度を対数変換した場合、12ヶ月の血中鉛濃度の1log-unit上昇につき24ヶ月のPDIは3.0ポイント低下</p> <p>・24ヶ月の血中鉛濃度の1log-unit上昇につき24ヶ月のMDIは4.7ポイント低下(12ヶ月のMDIで4.0ポイント低下)、PDIは5.4ポイント低下(12ヶ月時のPDIで2.5ポイント低下)</p> <p>・生後12ヶ月よりも24ヶ月の血中鉛濃度の方が神経発達への影響が大きい</p> <p>・血中鉛濃度の上昇に対応するMDIとPDI低下の程度は、血中鉛濃度5-10$\mu\text{g/dL}$の範囲よりも5$\mu\text{g/dL}$未満の方が大きい</p>	Tellez-Rojo MM, Bellinger DC et al. Longitudinal associations between blood lead concentrations lower than 10 $\mu\text{g/dL}$ and neurobehavioral development in environmentally exposed children in Mexico City. Pediatrics 2006 Aug;118(2):e323-30. (参考文献9)	<p>・Hu et al.(2006)では、胎児の血中鉛濃度に寄与する鉛は、母体の赤血球に結合した鉛よりも、むしろ血漿中の遊離鉛であるとの考え方から、妊娠中の母体の血漿中鉛濃度を用いて、小児の神経発達との関連を検討</p> <p>・Schnass et al.(2006)では、妊娠28週間前後の胎児脳の発達段階について考察(妊娠25週頃から髓鞘形成が開始)</p>
146	<p>・Mexico Cityの産科病院で、1997年5月-1999年7月、妊娠中の女性および今後妊娠を計画している女性をリクルートし、そのうち妊娠中の血中鉛濃度を測定し327名に選定。</p> <p>・327名から出生した小児のうち、在胎37週以上で、妊娠中の血漿鉛濃度の測定、母親の年齢・IQ、小児の24ヶ月時の血中鉛濃度・性別・体重・身長の情報がある小児146名を対象。</p>	24ヶ月	Bayley Scales of Infant Development II のMDI	出生体重、性別、母親のIQ など	<p>(全血)</p> <p>妊娠12週前後 妊娠24週前後 妊娠34週前後 分娩時 臍帯血 12ヶ月 24ヶ月</p>	<p>7.1±5.1(第1三半期)</p> <p>6.1±3.2(第2三半期)</p> <p>6.9±4.2(第3三半期)</p> <p>7.3±4.3</p> <p>6.2±3.9</p> <p>5.2±3.4</p> <p>4.8±3.7</p>	<p>・第1三半期の母体血中鉛濃度(全血、血漿)と、24ヶ月の小児のMDIとの間に負の相関(それ以外の血中鉛濃度とMDIの間には相関は見られない)</p> <p>・血中鉛濃度を対数変換した場合、第1三半期の母体血漿中鉛濃度の1log-unit上昇につき24ヶ月のMDIは3.5ポイント低下、第1三半期の母体血中鉛濃度の1log-unit上昇につき、24ヶ月のMDIは2.4ポイント低下</p> <p>・第1三半期の母体血漿中鉛濃度と24ヶ月のMDIとの逆相関関係は非線形で、鉛濃度が低いほどグラフの傾きが急で、中央値(0.01226$\mu\text{g/dL}$)以下の領域で鉛濃度0.01$\mu\text{g/dL}$の上昇につきMDIは15ポイント低下、中央値以上の領域で鉛濃度0.01$\mu\text{g/dL}$の上昇につきMDIは4ポイント低下(血漿中鉛濃度0.01$\mu\text{g/dL}$は全血中鉛濃度4.2$\mu\text{g/dL}$に相当)</p> <p>・胎児期(特に第1三半期)の鉛曝露は、小児の神経発達に悪影響を及ぼし、特に妊婦の全血中鉛濃度が4.2$\mu\text{g/dL}$以下でも、出生後の小児の神経発達に悪影響を及ぼすことから、小児の鉛曝露予防と同様に妊婦(特に妊娠初期)の鉛曝露予防も重要</p>	Hu H, Tellez-Rojo MM, Bellinger D, et al. Fetal lead exposure at each stage of pregnancy as a predictor of infant mental development. Environ Health Perspect 2006 Nov;114(11):1730-35. (参考文献10)	<p>・Schnass et al.(2006)のデータでは、2歳児で血中鉛濃度がピーク</p> <p>・メキシコシティは標高が高い盆地であることから、大気汚染がひどく、吸入曝露による影響が強いと考えられる。</p> <p>・日本の曝露状況とは異なるコホートと考えられる。</p>
175	<p>・1987-1992年に国立周産期研究所で出生し、2002年まで同所でフォローされていた小児175名。</p> <p>・母親は妊娠12週の妊婦をリクルートし、分娩時まで8週間毎の母体血と臍帯血の鉛濃度を測定</p>	6-10歳 (毎年)	Wechsler Intelligence Scale for Children-Revised(WISC-R)	母親のIQ、家族の学歴、職業、年収	妊娠中 1-5歳 6-10歳	<p>平均8.0(1-33)</p> <p>平均9.8(2.8-36.4)</p> <p>平均6.2(2.2-18.6)</p>	<p>・第3三半期(妊娠28週間前後)の血中鉛濃度の自然対数と6-10歳時のIQとの間に負の相関(血中鉛濃度が低い領域にあるほど、鉛濃度の上昇がIQ低下に大きく寄与する)</p> <p>・閾値なし</p> <p>・第3三半期(妊娠28週間前後)の鉛曝露が子どもの知能発達に大きな影響を及ぼす</p>	Schnass L et al. Reduced intellectual development in children with prenatal lead exposure. Environ Health Perspect 2006 May;114(5):791-97. (参考文献11)	