

平成 16 年度 水銀による環境汚染問題の現状と今後の対応に関する研究班 メチル水銀を中心とした水銀の健康影響と国際的水銀汚染問題に 関する研究レビュー

研究者 佐藤 洋（東北大学医学系研究科教授）

研究要旨

本研究は、二つの課題からなる。「メチル水銀を中心とした水銀の健康影響のレビュー」としては、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据えてきた。本年度は、母親の食事由来の低濃度メチル水銀胎児期曝露の影響を検証する疫学的調査として良く知られているデンマーク領フェロー出生コホート研究（Faroes Birth Cohort Study）やセイシェル小児発達研究（Seychelles Child Development Study: SCDS）などのコホート研究において調査に用いられた小児の神経生理機能・神経運動機能の評価法、米国にて開発された乳幼児発達検査法である BSID 法と国内で標準的な発達検査である新版 K 式発達検査の比較、及び、乳幼児の持つ新奇嗜好を応用した視覚認知検査であり将来の知的能力と高い相関を持ち知的能力の予見性に優れた検査法とされる Fagan Test について、それぞれ概説した。また、「国際的水銀汚染問題に関する研究レビュー」については、世界各地でどのような水銀汚染問題があるかについて、文献検索により調査を行いレビューのための準備を行った。

キーワード：水銀汚染、メチル水銀、胎児期曝露、小児発達、神経機能、発達検査

研究協力者氏名

仲井邦彦（東北大学医学系研究科助教授）、亀尾聡美（東北大学医学系研究科助手）、永沼 章（東北大学薬学研究科教授）、村田勝敬（秋田大学医学部教授）、吉田 稔（聖マリアンナ医科大学助教授）、坂本峰至（国立水俣病研究センター部長）、岩田豊人（秋田大学医学研究科助手）、嶽石美和子（秋田大学医学研究科助手）、岡 知子（東北大学医学系研究科研究員）、鈴木恵太（東北大学医学系研究科研究員）

I 研究目的

メチル水銀による健康影響の全貌は科学的に明らかになっておらず、ことに低濃度曝露の影響については、閾値を含めて解明されていない。近年、魚類等に蓄積したメチル水銀の胎児期曝露の児の発育発達への影響に世界的にも関心が集まっており、これらの研究レビューを継続する必要がある。また、成人における極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連も指摘されている。そこで、本研究においては年齢幅の広いスペクトラムでの影響を文献的に概括し、メチル水銀による健康影響の全貌を出来るだけ明らかにすること、また、水銀汚染問題では世界各地での金採掘や精錬にともなう水銀の放出と作業員への水銀蒸気曝露と中毒の予防、さらに水銀蒸気的环境中への放散による地域の汚染の長期的変化と生態系におけるメチル化とそれに伴う影響を防ぐ必要があり、これらの実態を明らかにすることを目的とする。

II 研究方法

「国際的水銀汚染問題への対応に関する研究」としては、まず、世界各地でどのような水銀汚染問題があるかを文献によって調査した。本年度は、メチル水銀の健康影響に関する文献調査も引き続き行った。前年までの研究班のメチル水銀の健康影響に関する文献レビューを見直し、文献の漏れが無いかを確認した。その後水銀汚染問題を報告している文献も含めて、Medline、Dialog等のデータベースから検索・収集した。「メチル水銀の健康影響に関する研究のレビュー」としては、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据え、小児の神経神経生理機能・神経運動機能の評価方法、乳幼児発達検査法について概説した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮については、公開された文献の調査、及び調査の視察を中心とする研究であるので特に必要とは思われない。

III 研究結果

世界各地でどのような水銀汚染問題があるかについて先ず、文献検索により調査を行った。本年度は、2003-2005年を対象年として、Medlineを対象データベースとして、key words = mercury and pollution で検索した結果、124 (101) 論文がヒットした(カッコ内は本年度新規に検索されたもので内数)。本年度の検索にて新規に抽出された文献を別表-1 (英文) に挙げる。また学術論文のみではなく、新聞報道等のレビューのための検索準備を始めた。米国のみならずインドネシアなどの発展途上国などの諸外国で発行されている新聞報道なども Dialog 以外にウェブサイトを用いて検索可能であることを確認した。

また、key words = mercury & fetus/infant で検索すると 64 (48)論文がヒットした。本年度の検索にて新規に抽出された文献を、別表-2 (英文) に挙げる。さらに成人において極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連が指摘されており、児の発育発達への影響ばかりでなく、生涯にわたる健康影響を視野に入れる必要があると考えられるが、これらの研究レビューの準備のために、key words = mercury & Cardiovascular/ Cardiovascular disease (1996-2005年) で、検索したところ 27 論文がヒットした。結果を別表-3 (英文) に挙げる。

日本語文献については、医学中央雑誌 Web (医中誌 Web) 版データベースを用いて検索した。別表-4 は、水銀汚染に関する論文のうち、キーワード=水銀&汚染にて検索されたもの、別表-5 は、キーワード=水銀&小児/幼児/胎児にて検索されたものである。

*なお、別表-1～5の文献リストは、EndNote ファイル (Macにて作成) にて提供が可能です。

本年度は、「メチル水銀の健康影響に関する研究のレビュー」として、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据え、それら进行评估する方法として以下の項目に挙げている小児の神経生理機能、神経運動機能、乳幼児発達発育の評価方法について概説した。

内容項目：研究結果の内容項目は、以下に挙げる通りである。それぞれについて研究結果・考察・結論を述べた。

III-1 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法

(Neurophysiological methods for children in environmental epidemiology)

III-2 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価

(Assessment of neuromotor functions in children exposed to environmental hazardous factors)

III-3 Bayley 式乳幼児発達検査第 2 版の日本国内での実施の試み

(A trial to apply Bayley Scales of Infant Development second edition to Japanese children)

III-4 新奇選好を応用した乳幼児の視覚認知検査

(Visual recognition memory test of the infants applying novel preference – Fagan Test of Infant Intelligence-)

III-1 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法

Neurophysiological methods for children in environmental epidemiology

要旨 小児を対象とした環境疫学研究を実施する場合、倫理的側面に配慮する必要があり、実際に使用できる神経生理学的検査法は限られる。小児で神経生理学的検査を行う際には非侵襲的で安全性が高いことが第一条件であり、かつ短時間に実施でき、客観的・定量的なデータが得られることが要求される。本稿は、小児を対象とした環境疫学研究で用いられてきた聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、心電図 R-R 間隔変動の測定方法と、その解釈に当たっての注意事項を過去の研究成果に照らして概説する。

Kew word 聴性脳幹誘発電位 視覚誘発電位 心電図 R-R 間隔変動 小児 環境疫学

臨床医学や産業医学領域における中枢神経系の機能評価法として古くより脳波検査があり、後者の例としてメチルブロマイド中毒における「痙攣波」¹⁾のように大脳表層部の定性的な障害の同定に使われた。一方、情報処理技術の発達に伴い、中枢神経系の求心性機能を反映する各種誘発電位（短潜時体性感覚誘発電位、視覚誘発電位、聴性脳幹誘発電位）や認知・判断機能に関連する事象関連電位（P300）などの機能別、定量的な脳電位の測定技術が幅広い分野で応用されている²⁾。特に臨床医学においては、これらの神経機能検査は病態生理学的診断のためというお墨付きがあり、その利用は容易であろう。

上述の検査を環境疫学領域で利用する場合、対象者の大半がいわゆる健常人であり、同意を得ることがなかなか容易でない。例えば体性感覚誘発電位あるいは神経伝導速度を測定する場合、労働者や患者であれば、その測定意義を正しく理解してもらうことで本人の同意を得ることは可能である。しかし、対象が小児であれば、電気刺激を用いるので親から同意を得ることが非常に難しくなる。したがって、小児に適用できる神経生理学的検査は聴性脳幹誘発電位、視覚誘発電位、P300、心電図 R-R 間隔変動などのごく一部に限られる。本稿は、既に測定技術が確立し、生理的意義も次第に明らかになっているこれらの測定法を環境保健領域で適用した研究成績（特に、メチル水銀や鉛曝露）を紹介するとともに、その解釈に当たっての注意事項について述べる。

■ 聴性脳幹誘発電位

1. 測定方法

聴性脳幹誘発電位は一定レベルのクリック音による聴覚刺激後 10 msec 以内に頭皮上で検出される電位変動であり、聴神経から脳幹に至る聴覚伝導路の機能が投影される²⁾。このうち聴神経、蝸牛神経核、上オリーブ核および下丘に起源すると考えられている成分（各々 I、II、III、V）の頂点潜時および頂点間潜時が聴覚伝導機能の指標となる。聴性脳幹誘発電位は、測定機器の諸特性により得られる潜時が多少異なり、また各々の検査室の電磁波の遮蔽対策で波形の歪み具合が異なる。このため、潜時の評価は各々の検査室で設定した値（平均値±標準偏差、あるいは 95% 信頼区間）を用いて行う。原則的に、病的状態で潜時が遅延する。なお、環境保健領域の疫学研究で多数の対象者を測定する場合、頭皮電極の貼り方や潜時の読み取り方が測定者で異なる可能性があり、測定バイアスが生じやすくなる。また、環境有害因子の曝露レベルを検査者が測定前に知らされていると情報バイアスが生じる可能性もある。このため、曝露情報を一切知らされて

いない同一の検査者が一連の研究対象者を測定することが望まれる³⁾。

聴性脳幹誘発電位に影響を及ぼす可能性のある交絡バイアスとして、性、年齢、体温、喫煙歴、飲酒歴がある。このほか脱髄疾患（多発性硬化症ほか）、糖尿病、後頭蓋窩腫瘍、脳卒中、聴力損失等による変化が観察されている。特に、聴力損失があると一定レベルの聴覚刺激が行われないことになるので、環境疫学研究においても可能な限り聴力測定を併用することが望まれる。

2. 研究報告

メチル水銀中毒では難聴が起こることから、古くより聴性脳幹誘発電位が測定され、胎児性水俣病患者でⅢ-ⅤおよびⅠ-Ⅴ頂点間潜時が有意に延長していた⁴⁾。環境疫学では、フェロー諸島出生コホート研究（7歳および14歳児1022名）^{5,7)}とマデエイラ諸島の横断研究（7歳児149名）⁸⁾において、Ⅲ頂点潜時（およびⅠ-Ⅲ頂点間潜時）が出生時臍帯血水銀濃度（あるいは出生時曝露を反映するとされる母親の毛髪水銀濃度）と有意な正の関連性を示した（図1）。一方、日本でも同様の横断研究（7歳児327名）が行われたが、メチル水銀と聴性脳幹誘発電位潜時との有意な関連は認められなかった⁹⁾。これは、出生時曝露を反映するとされる母親の毛髪水銀濃度が0.11～6.86 μg/g（中央値1.63 μg/g）と前二者の対象集団と比べかなり低かったことが理由と考えられた。

メチル水銀に汚染された食物の他に、金抽出に使う水銀の蒸気に曝露されているエクアドルの金坑夫の子供31名（4～14歳、平均10歳）の聴性脳幹誘発電位を調べたCounterは、血中水銀濃度が20～89 μg/lの子供のⅢ-ⅤおよびⅠ-Ⅴ頂点間潜時が20 μg/l未満の子供と比べて有意に延長していることを報告した¹⁰⁾。フェロー諸島の14歳児でも、Ⅲ-Ⅴ頂点間潜時は14歳児の毛髪水銀濃度と有意な関係があったことから⁷⁾、聴神経の末梢側は胎児性曝露による不可逆的障害部位であり、脳幹側は後天性曝露による可逆的障害部位でないかと推量される^{7,9)}。

高濃度の鉛曝露により末梢神経障害や鉛脳症が起こることが知られており、子供では成人よりも低い鉛曝露濃度で影響が現れる。Ottoらはバッテリー工場で働く労働者の衣服に付着して持ち込まれる鉛や家の鉛塗料から曝露を受けた子供を5年間追跡した¹¹⁾。これらの子供49名（6～12歳）の聴性脳幹誘発電位のⅢおよびⅤ頂点潜時は血中鉛濃度（研究開始時濃度6～59 μg/dl）と有意な量依存関係を示した。

■ 視覚誘発電位

1. 測定方法

視覚誘発電位は目に光刺激を加えた後、大脳皮質視覚野（後頭葉）に生じる電位変動（N75、P100、N145成分）である。これらの成分は網膜から後頭葉皮質までの視覚求心路を経て、視覚中枢へ至る伝導系の機能を反映すると考えられている²⁾。刺激には白黒の市松模様の反転刺激と閃光刺激の2種類あるが、前者の方が視神経病変の検出率が高いとされている。しかし、乳幼児や動物は光刺激装置を固視することができないので閃光刺激法に限られる。近年、閃光刺激の一法として、ゴーグルに固定した発光ダイオード（LED）刺激が考案され、その実用化に向けて研究が積み重ねられつつある（図2）。このLED刺激は、①暗室を必要としない、②被験者が目を閉じていても十分な光刺激が可能であり、かつ③比較的安定した波形が得られることが特徴であるが、長時間刺激を続けていると被験者が吐気等を訴えることがあるので短時間の測定とし、かつ細心の注意を必要とする。

測定バイアス、情報バイアスに関する注意事項は聴性脳幹誘発電位の測定方法で既に述べた通りであり、同一の熟練の検査者が一連の検査を行うことが望まれる。聴性脳幹誘発電位と異なり視覚誘発電位の場合には、波形が読みづらいことが度々ありうるので、ピーク判定の基準ないしルールを事前に定めておくことも重要である。視覚誘発電位潜時に影響する要因として、性、年齢、刺激条件（照度、刺激パターン、視野の大きさ）、脱髄疾患、脳病変の既往等が報告されている。

2. 研究報告

フェロー諸島出生コホート研究（7歳および14歳児）で視覚誘発電位が測定されたが、メチル水銀曝露との有意な関連性は観察されなかった^{3,5)}。この理由として、フェロー諸島住民が食べているゴンドウクジラの脂身の摂食回数が多い母親ほどドコサヘキサエン酸のような高度不飽和脂肪酸が高く、この不飽和脂肪酸は胎児や母乳栄養児の知能や視神経発達に必須の成分であることから、その予防効果によりメチル水銀曝露の視覚誘発電位潜時への影響が打ち消されたのではないかと著者等は推測した。一方、マデエイラ諸島漁村で行われた横断研究（7歳児調査）では視覚誘発電位のN145潜時が母親毛髪水銀濃度と有意な正の関係を示した⁸⁾。マデエイラでは“エスパーダ”というメチル水銀を多く含む深海魚を多食しているが、この魚が不飽和脂肪酸を多く含有しているかどうか明らかでない。

■ 心電図 R-R 間隔変動

1. 測定方法

心電図 R-R 間隔時間の変動係数は、心電図の R 波から次の R 波までの 1 心拍の時間を 100 回以上連続して計測し、算出される標準偏差値をその平均値で割った値 (CV_{RR}) である¹²⁾。この値はアトロピン（副交感神経遮断剤）の投与により著しく小さくなるが、プロプラノロール（ β 交感神経遮断剤）の投与では不変であることから、特に副交感神経機能を反映すると考えられている。また、安静時仰臥位の R-R 間隔変動は主に呼吸性、血圧性および体温性の成分から構成されており、得られた R-R 間隔時間のデータを周波数分析（高速フーリエ変換、自己回帰モデルなど）後の各々の周波数帯のパワースペクトル密度を算出することにより、副交感神経活動（HF パワー）、交感神経活動（LF パワー）、交感神経バランスなどを定量的に検討できる。なお、 CV_{RR} には性差は見られないが、心拍数には性差がある。

2. 研究報告

胎児性水俣病患者 9 名で CV_{RR} が測定され、HF パワー成分が対照群と比べ有意に低下していた¹³⁾。フェロー諸島出生コホートの 7 歳児の自律神経機能は、LF パワーが臍帯水銀濃度と有意な負の相関を示した⁶⁾。しかし、7 歳児の毛髪水銀濃度とも同様の関係を示したことから、胎児期曝露による影響か現時点の曝露による自律神経機能影響なのか判断できなかった。このコホートが 14 歳になった時に行われた同じ検査で、14 歳児の HF パワーおよび LF パワーが臍帯水銀濃度とのみ有意な負の相関を示し、7 歳児毛髪水銀濃度や 14 歳児毛髪水銀濃度とは有意な関係を認めなかった⁶⁾。これらの結果は、出生時のメチル水銀曝露が自律神経機能の不可逆的低下を招いていることの証左であり、また 7 歳では自律神経機能が発達過程にあり、十分成熟していなかったことを示唆していたのかもしれない。なお、日本の横断研究（7 歳児）でも CV_{RR} が測定されたが、有意な量-影響関係は見られなかった⁹⁾。

■ 考察・結論

環境疫学研究では、聴性脳幹誘発電位は4歳以上の子供が、視覚誘発電位は5歳以上の子供が、また心電図 R-R 間隔変動は7歳以上の子供が対象となって測定されている。しかしながら、発育の著しい低年齢で測定する際には、誘発電位波形が未分化であったり、未成熟な自律神経機能のため心的動揺などで心拍数が大いに変動する可能性も高く、また性・年齢以外の頭囲など身体要因に影響されやすいので¹⁴⁾、これらの交絡バイアスを除外して評価する必要があるだろう。いずれにせよ、今回紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後の環境疫学研究で利用する価値がありそうである。

■ 文献

- 1) 荒記俊一・他: メチルブロマイド中毒症の臨床的研究. 日災医誌 18: 447, 1970.
- 2) Araki, S. et al.: Neurophysiological methods in occupational and environmental health: methodology and recent findings. Environ. Res. 73: 42-51, 1997.
- 3) 村田勝敬・嶽石美和子: 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響—Faroe 研究を中心に—. 日衛誌 57: 546-570, 2002.
- 4) 浜田陸三・他: 胎児性有機水銀中毒症における聴性脳幹反応の検討. 神経内科 16: 283-285, 1982
- 5) Grandjean, P. et al.: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. Neurotoxicol. Teratol. 19: 417-428, 1997.
- 6) Grandjean, P. et al.: Cardiac autonomic activity in methylmercury neurotoxicity: 14-year follow-up of a Faroese Birth Cohort. J. Pediatr. 144: 169-176, 2004.
- 7) Murata, K. et al.: Delayed brainstem auditory evoked potential latencies in 14-year-old children exposed to methylmercury. J. Pediatr. 144: 177-183, 2004.
- 8) Murata, K. et al.: Delayed evoked potentials in children exposed to methylmercury from seafood. Neurotoxicol. Teratol. 21: 343-348, 1999.
- 9) Murata, K. et al.: Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. Int. Arch. Occup. Environ. Health (in press).
- 10) Counter, S.A.: Neurophysiological anomalies in brainstem responses of mercury-exposed children of Andean gold miners. J. Occup. Environ. Med. 45: 87-95, 2003.
- 11) Otto, D. et al.: 5-year follow-up study of children with low to moderate lead absorption: electrophysiological evaluation. Environ. Res. 38: 168-186, 1985.
- 12) Murata, K. and Araki, S.: Assessment of autonomic neurotoxicity in occupational and environmental health as determined by ECG R-R interval variability: a review. Am. J. Ind. Med. 30: 155-163, 1996.
- 13) Oka, T. et al.: Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: assessment of heart rate variability. Tohoku J. Exp. Med. 198: 215-221, 2003.
- 14) Rothenberg, S.J. et al.: Brainstem auditory evoked response at five years and prenatal and postnatal blood lead. Neurotoxicol. Teratol. 22: 503-510, 2000.

III-2 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価

Assessment of neuromotor functions in children exposed to environmental hazardous factors

要旨 神経行動学的検査は環境有害因子のリスク評価に古くより使用されている。現在、1つの鞆とノートパソコンを持ち歩けば、身体重心動揺、ふるえ、耳-手協調運動、反応時間、finger tapping の検査を実施することができる“CATSYS 2000”がデンマークで製造販売されている。本稿は、これらの測定法（finger tapping を除く）と環境保健領域で得られた研究成果の概要を紹介する。この機器は運搬・操作が容易であるため欧米で使用されているが、この簡便性ゆえに研究者が予期せぬ落とし穴に嵌ったと思われる論文も散見される。

Key word 神経運動機能評価 身体重心動揺 ふるえ 協調運動 反応時間

環境有害因子による小児の神経行動学的評価に関する報告は幾つかある。低濃度メチル水銀の胎児期曝露による影響評価として、Child Behavior Checklist、McCarthy General Cognitive Test、California Verbal Learning Test、Bender Copying Test、Boston Naming Test、McCarthy Motor Test、反応時間、Finger tapping などが使用され、これらの指標の幾つかは出生時メチル水銀曝露指標と有意な量-影響（反応）関係を示した¹⁻³⁾。また、小児の鉛による神経行動学的影響に関する論文も多数ある⁴⁾。したがって、これらを列挙するとすれば枚挙に暇がない。

本稿では、日本で行われた低濃度メチル水銀の胎児期曝露による7歳児神経運動機能影響の評価に用いられた身体重心動揺、ふるえ (tremor)、耳-手協調運動 (ear-hand coordination)、反応時間について述べる⁵⁾。これらの測定はデンマークの Danish Product Development 社 (<http://www.catsys.dk/>) より発売されている“CATSYS 2000”に全て含まれており⁶⁾、フェロー諸島出生コホート研究の14歳児調査でも使用された⁷⁾。この装置はわが国では薬事申請されていないので、医療用診断目的で使用することはできないが、調査研究用としての使用は可能である。以下、本装置を用いた測定法およびこれまでの研究成果を概観する。

1. 身体重心動揺検査

この検査は、身体の重心を固い床面に置いた板（重心動揺計）に投影し、その前後方向と左右方向の移動距離（偏位）や移動面積を計測する方法である（図左）。対象者に、裸足で重心動揺計の中央上にゆっくりと乗ってもらい、両足を1cm離して平行に置き、直立姿勢を約1分（65.5秒）間保持してもらおう⁸⁾。開眼時検査では、対象者は2m前方の壁に置かれた目印を見続ける。また、閉眼時検査では目を閉じたまま直立姿勢を保持してもらおう。小児の検査では、この後厚さ約7cmのウレタンフォームを足と重心動揺計の間に入れ、先程の開眼時および閉眼時検査を繰り返す。フォームを置くことで足裏（下肢深部知覚）の不安定感が増し、揺れが強調され、曝露影響の検出率が高くなると考えられている⁸⁾。なお、身体重心動揺（およびふるえ）検査は4歳前後から測定可能と思われるが、測定時間を短縮し、かつ開眼時のみにしないと検査の完遂は困難であろう。

上述したように、身体重心の移動距離および面積、Romberg 比（開眼時と閉眼時の測定値の比）が得られるが、このほか偏位データを高速フーリエ変換法によるスペクトル解析すると、身体重心の揺れの周波数 0~1.0、1.0~2.0、2.0~4.0 Hz の成分パワースペクトル密度を算出することも可能となる。横山らは特徴的な障害部位を抱える患者の重心動揺を以下のように整理している⁹⁾。(1) 前庭小脳路 (lower vermis) 障害では、揺れの周波数や方向に特徴がなく、視覚入力による調整が働かないため開眼時にも動揺が生ずる、(2) 下肢からの深部感覚入力を含む脊髄小脳路障害では、閉眼時に 1 Hz 以下の揺れ周波数の動揺（どちらかと言えば、左右方向優位の動揺）が生ずる、(3) 小脳前葉障害では、閉眼時に 2~4 Hz の揺れ周波数で、主に前後方向の動揺が生ずる。したがって、これらの点に注目すれば、平衡機能の障害部位をある程度推定することも可能となろう。

2. ふるえ検査

この検査では手のふるえ変化を加速度センサー内蔵の検出器で一定時間計測する。椅子の背もたれに接触しないように座った対象者に、上腕を体幹から離し、肘を 90° 屈曲し、手を腹臍部より 10 cm 離し、検出器を親指と人差指で把持してもらう（図左中）。利き手および非利き手を各々 16.4 秒間測定し、平均ふるえ強度 (m/s²) およびふるえの中心周波数 (Hz) が算出される⁶⁾。このほか毎時のふるえ強度をスペクトル解析することにより、ふれ周波数 1.0~5.9、6.0~9.9、10.0~13.9Hz の成分パワースペクトルを算出することが可能となる。

7 歳児（男子 167 名、女子 160 名）で検討すると⁵⁾、ふるえ強度に男女差は認められなかったが、性・年齢は基本的な交絡因子（あるいは共変量）と考えるべきであろう。このほか、看護師の心拍数とふるえ強度との間に有意な正の相関が認められており¹⁰⁾、心臓拍動が上肢を経て手のふるえに影響する可能性が考えられる。

3. 耳—手協調運動検査

この検査は、一定の音刺激リズムに手の動きをどれほど合わせることができるかどうか調べる⁶⁾。すなわち、CATSYS システムから出る信号音に合わせて、机の上に置いたスイッスイッチ内蔵の円盤を手の回内位—回外位で交互に叩かせ、信号音に合わせて正確にスイッチが押されたのかどうかを時間差（毎回の時間のずれの平均）で表す（図右中）。信号音は 1 Hz および 2.5 Hz の一定間隔のものと、最初 1.6 Hz から 7.5 Hz まで 12 秒間に音刺激間隔を速めていくものの計 3 種類が用意されている。検査では、利き手および非利き手を別々に調べる。

4. 反応時間検査

この検査では、音（あるいは光）信号を感知した後いかに敏捷にスイッチ操作に結び付けられるかを調べる。対象者に押しボタン（スイッチ）のついた棒を片手で持たせ、不規則な時間間隔で発する信号音を聞く度に直ぐにボタンを押させる（図右）⁶⁾。この音刺激からスイッチ操作までの平均時間を算出する。利き手および非利き手の両方を検査する。

5. 測定成績

低濃度メチル水銀曝露による神経発達影響を検討した日本の横断研究（7 歳児 327 名）では上述の神経運動検査全てが測定された⁵⁾。性・年齢（および身長）補正を施した偏相関係数の解析

で、母親毛髪水銀濃度と有意な関係が見られたのは開眼時前後方向の移動距離（ウレタンフォーム無し）と1 Hz リズムの耳-手協調運動平均時間差の2つであったが、多重有意性検定を行うと有意性（ $p < 0.05$ ）が消失する程度の弱い関係であった。また、フェロー諸島出生コホート研究（14歳児 878名）では、ふるえ、耳-手協調運動、反応時間、finger tapping が“CATSYS 2000”を用いて行われたが、研究成果はまだ発表されていない⁷⁾。これら両研究で、身体重心動揺のいずれの指標も男子の方が女子より有意に大きい数値を示していた。この性差は出生時の母親毛髪水銀濃度、出生時体重、測定時の年齢や身長などを用いても説明することができなかった。

Nadeau らは気中エタノール濃度 0、250、500、1000 ppm の空気を吸入させた対象者5名の神経運動機能（身体重心動揺、ふるえ、協調運動、反応時間）を調べたが、いずれも有意な変化は見られなかった¹¹⁾。吸入曝露では限界があり、今後飲酒の神経運動機能への急性影響を確認する必要がある。

Carta らは魚（特にマグロ）多食群 22名とその対照群 22名の比較を行い、幾つかの神経行動学的検査（color word reaction time、digit symbol reaction time など）で有意差を認めたが、CATSYS のふるえ指標では有意差を検出できなかった¹²⁾。

ノルウェイのマンガン合金工場で働く労働者 100名（28～62歳）と年齢を合致させた対照群 100名（28～61歳）の神経運動機能が測定された¹³⁾。前者の血中マンガン濃度は平均 189（84～426）nmol/l であり、後者は平均 166（72～374）nmol/l であった（ $p = 0.002$ ）。協調運動とふるえで有意差が認められたが、反応時間には有意差が見られなかった。また、ふるえ検査では喫煙者の方が非喫煙者よりもふるえが大きいことが示された。一方、南アフリカのマンガン精錬工 509名（平均年齢 45.1歳、血中マンガン濃度 $12.5 \pm 5.6 \mu\text{g/l}$ ）と外部の非曝露集団 67名（平均年齢 38.6歳、血中マンガン濃度 $6.4 \pm 1.7 \mu\text{g/l}$ ）を調べた Myers らは、WHO の神経行動テストバッテリー（NCTB）の digit symbol 得点でマンガンの累積曝露指標（ $\text{mg/m}^3/\text{年}$ ）の増加に伴って有意に低下することを見出したが、CATSYS のふるえ検査指標のいずれにおいても有意差あるいは有意な関係を観察することができなかった¹⁴⁾。

Ishii らは夜勤を含む交替制勤務の看護師と日勤のみの看護師の神経運動機能を調べた¹⁰⁾。交替制看護師の1 Hz リズム平均時間差は、日勤看護師と比べ、有意に大きいことが見出された。しかし、飲酒量、コーヒー摂取回数、喫煙ではこの差を説明できなかった。その他の検査成績（身体重心動揺、ふるえ、反応時間）に有意差は見られなかった。

6. 考察・結論

神経運動機能検査の測定法について概説した。これらの検査は性・年齢、身長（身体重心動揺検査の時）のほか、外傷（骨折、脱臼）、喫煙、飲酒などの影響を受ける可能性があるため、これらを確認する必要がある（フェロー諸島出生コホート研究の14歳児検査時に喫煙者や習慣的飲酒者が何人かいた）。その上で、これらの交絡因子（共変量）を統計的に調整しなければならない。また、神経運動機能検査の中で相互に関連する指標（例えば、身体重心動揺検査とふるえ検査）もあるかもしれない。このような交絡因子（共変量）はこれまでほとんど検討されていない。また、神経運動機能は被験者が意図的に振る舞えば数値が大きく変わりうることを認識しておくべきである。例えば、特定の疾病患者に補償金が出るとなれば、身体重心動揺の値を大きくすることも、ふるえを作ることも可能となる。被験者の測定状況を正確に観察できる目を養うことも測定者に要求されるだろう。また、低年齢の子供を対象とする時は、検査者の交代あるいは言動で

データが異なってくることもありうる。フェロー諸島出生コホート研究では、神経心理学者が測定していた検査項目を、時間の都合で熟練検査技師に代わったためにリスクの過小評価に結びついた可能性が報告されている⁷⁾。すなわち、上述の CATSYS の測定成績で有意な結果があまり見られなかったのは、測定手技が簡単であることに甘んじ、複数の未熟練測定者が検査を行った結果であったかもしれないのである。したがって今後の調査研究においては、ひとりの習熟した検査者が、定められた手技に従って、測定することが肝要であるように思われる。

文献

- 1) Davidson, P.W. et al.: Effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure from fish consumption on neurodevelopment: outcomes at 66 months of age in the Seychelles Child Development Study. *JAMA* 280: 701-707, 1998.
- 2) Grandjean, P. et al.: Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol. Teratol.* 19: 417-428, 1997.
- 3) Kjellström, T. et al.: Physical and mental development of children with prenatal exposure to mercury from fish. Stage 2, interviews and psychological tests at age 6 (Report 3642). National Swedish Environmental Protection Board, Stockholm, 1989.
- 4) International Programme on Chemical Safety: Inorganic Lead (Environmental Health Criteria 165). World Health Organization, Geneva, 1995.
- 5) Murata, K. et al.: Effects of methylmercury on neurodevelopment in Japanese children in relation to Madeiran study. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* (in press).
- 6) Despres, C. et al.: Standardization of a neuromotor test battery: the CATSYS system. *Neurotoxicology* 21: 725-735, 2000.
- 7) 村田勝敬・他: フェロー諸島における出生コホート研究. *環境科学会誌* 17: 169-180, 2004.
- 8) Bhattacharya, A. et al.: Effect of early lead exposure on children's postural balance. *Dev. Med. Child Neurol.* 37: 861-878, 1995.
- 9) Yokoyama, K. et al.: Subclinical vestibule-cerebellar, anterior cerebellar lobe and spinocerebellar effects in lead workers in relation to concurrent and post exposure. *Neurotoxicology* 18: 371-380, 1997.
- 10) Ishii, N. et al.: Effects of shift work on autonomic and neuromotor functions in female nurses. *J. Occup. Health* 46: (in press).
- 11) Nadeau, V. et al.: Neuromotor effects of acute ethanol inhalation exposure in humans: a preliminary study. *J. Occup. Health* 45: 215-222, 2003.
- 12) Carta, P. et al.: Sub-clinical neurobehavioral abnormalities associated with low level of mercury exposure through fish consumption. *Neurotoxicology* 24: 617-623, 2003.
- 13) Bast-Pettersen, R. et al.: Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77: 277-287, 2004.
- 14) Myers, J.E. et al.: The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 24: 885-894, 2003

図 CATSYS システムで測定できる身体重心動揺、ふるえ、耳-手協調運動、反応時間の測定光景



III-3 Bayley 式乳幼児発達検査第 2 版の日本国内での実施の試み

A Trial to apply Bayley Scales of Infant Development second edition to Japanese children

要旨

Bayley Scales of Infant Development (BSID) は 1969 年に米国にて開発され、1993 年に第 2 版 (BSID-II) に改訂された乳幼児発達検査法であり、児の発達の遅延や偏りの診断、および児の発達に関する様々な疫学的研究において海外で広く使用されている検査法である。しかし、BSID は我が国ではほとんど使用されたことがない。BSID は児の発達を国際比較する上で有用であると考えられ、本稿では BSID-II のプロトコルを紹介するとともに、国内で標準的な発達検査である新版 K 式発達検査 2001 (K 式発達検査) と BSID-II を同時に実施する機会を得たので、両者の比較について述べる。

Keywords:

Bayley Scales of Infant Development、新版 K 式発達検査、発達検査

乳幼児を対象とした発達検査法として、Bayley Scales of Infant Development (BSID) が欧米、東南アジアを含む 20 ヶ国以上で広く使用されている。乳幼児栄養疫学^{1,2)}や低体重児の発達のフォローアップ³⁾など多様な分野で多くの報告があり、また周産期における重金属^{4,5)}や PCBs⁶⁻⁸⁾による周産期曝露の健康影響を追跡したコホート調査でも用いられた。わが国にも過去に BSID が紹介されているが⁹⁾、1993 年に BSID 第 2 版 (BSID-II) に改定された以降は報告がほとんどない。我々は、化学物質の周産期曝露と児の発達を調査する前向きコホートを進める過程で BSID-II の日本語化とその利用を試みるとともに、新版 K 式発達検査 2001 (K 式発達検査) と比較する機会を得た。本稿では BSID のプロトコル概要を紹介するとともに、BSID-II と K 式発達検査との比較を報告する。

1. Bayley 式乳幼児発達検査

BSID は 1969 年に Nancy Bayley らにより米国で開発された乳幼児の発達検査方法である^{10,11)}。米国だけではなく、これまでに多くの国で使用され、乳幼児の発達の研究に広く使われている¹⁻⁸⁾。

この BSID は 1993 年に BSID-II に改訂されている。まず対象年齢がこれまでの 2-30 ヶ月から 1-42 ヶ月と拡大され、信頼性の向上や検査の円滑な施行を意図して、各検査項目の再検討が行われた¹¹⁾。心理尺度では 63 項目が追加、29 項目が削除され、178 項目となった。運動尺度では 44 項目が追加、8 項目が削除され、111 項目となった。行動評価尺度も全面的に改訂が行われている。また BSID-II の標準化の際に、ジェンダー、親の教育歴、人種などの検討も慎重に行われ、例えば、1-42 か月の児を 36 の年齢階級別に分け標準化を行い、人種については 1988 年の人口調査に基づいて、黒人 (14.8%) やヒスパニック (11.6%) の児を対象として加えている。

標準化は健康な児を対象として実施されているが、発達検査が発達の遅延した児を対象として行われることが多くなったことを受け、検査項目の選定では臨床からのデータも考慮されたと述べられている¹¹⁾。

2.わが国における発達検査

わが国にも BSID が紹介され⁹⁾、いくつかの使用例も報告¹²⁾されているが広く用いられたことはなく、BSID-II に改訂されてからは導入されていないようであり、研究報告は見あたらない。我が国で広く使用されている発達検査法は、K 式発達検査である。この K 式発達検査は 1983 年に、生澤らによって開発された¹³⁾。主に発達の遅延や偏りの診断に利用されてきており、2001 年に対象年齢の拡大と不適切な項目の是正を目的に新版に改訂されている。検査項目の内容は BSID に類似しているものも多いが、それは BSID が派生したと考えられている Gesell や Buhler らの検査をもとにしているからであろう。

K 式発達検査においては児の発達を姿勢・運動(Postural・Motor Area, P-M)、認知・適応(Cognitive・Adaptive Area, C-A)、言語・社会(Language・Social Area, L-S)の 3 領域に区分された 346 項目により採点し、各領域、および 3 領域合計の素点をもとに換算表を用いて発達年齢(Developmental Age; DA)を割り出し、それを実年齢(生活年齢 Chronological Age; CA)で除し 100 を積すことにより発達指数(Developmental Quotient; DQ)を算出する。この K 式発達検査は日本語で開発されており、海外での標準化や応用の試みも報告されているが¹⁴⁾、日本国外での使用例はまだ少ない。

3.周産期化学物質曝露と児の発達の研究

前述のように、周産期における化学物質への曝露と生後の児の発達の研究が近年注目されている¹⁵⁾。その多くは低濃度曝露であり、児の発達への影響も不顕性の場合も多い。そのために生理学、心理学、神経学等多面的な検索が行われているが、BSID もよく使われている検査法の一つである。

我々は、ことに魚食を通しての周産期化学物質曝露と児の発達を調査する前向きコホート研究を進めているが、発達の評価に BSID-II を採用している¹⁵⁾。その主な理由は、海外の類似の研究の多くが BSID-II を採用していることである。しかし、BSID-II がこれまで国内で使われたことが無く、また日本語化もされていなかったこと、またたとえ邦訳しても文化的な背景が異なる国での利用に妥当性があるのか検討する必要があること等ふまえておく必要があるであろう。

4.BSID II の概要

4-1.検査項目

BSID-II は、児に様々な課題を与えてそれに対する児の反応を記録、採点するものである。対象は生後 1 ヶ月から 42 ヶ月までの児であり、1) 記憶、慣習、問題解決、数字概念、一般化、分類化、発語、言語、および社会技術を評価する心理尺度(178 項目)、2) 微細・粗大運動筋群の調節を評価する運動尺度(111 項目)、および 3) 検査中の児の状態を集中/覚醒度、方位/検査に対する快活さ、感情コントロール、動きの質等で評価する行動評価尺度(30 項目)の 3 つより構成される¹⁰⁾。

4-2.検査の実際と採点

BSID-II では 300 余りの項目がすべての児で検査されるのではなく、児の暦年齢により施行される心理尺度と運動尺度の項目が定められている。さらに、BSID-II に特徴的な Basal & Ceiling Rules によって検査項目の範囲が変動する。検査は暦年齢によって定められた開始点の項目から

はじめ、終了点の項目に至るまで継続する。各項目は「通過 C: Credit」、「不通過 NC: No Credit」、「拒否 RF: Refused」、「不履行 O: Omit (児の状態により検査者の判断で検査を施行しなかった場合)」、「養育者による報告 RPT: Caregiver Report (検査場面では通過できなかったが、養育者が家庭での様子から普段は通過できていると報告した場合)」と評価されて記録される。

Basal & Ceiling Rules では、児の発達の早さ (あるいは遅さ) によって月齢の大きい (あるいは小さい) 項目の検査を追加することとなる。すなわち **Basal Rule** とは、暦年齢によって定められた範囲で通過出来た項目が心理尺度で 5 項目、運動尺度で 4 項目未満ならば一つ前の月齢の開始点の項目にさかのぼって検査を行う。そこでの結果、通過項目が上述のように少なければさらに同じ事を繰り返す。一方、**Ceiling Rule** とは、不通過の項目が心理尺度で 3 項目、運動尺度で 2 項目未満であれば、次の月齢の終了点の項目まで検査を継続する。そこにおいても不通過項目が、心理尺度で 3 項目、運動尺度で 2 項目以上あれば **Ceiling** が満たされたとし、さらに次の月齢の終了点の項目までの検査の継続を繰り返す。

採点では、「通過」とそれ以外に区分され、各尺度の「通過」と判定された項目に開始点以前の項目数を加えたものが得点 (素点) とされる。得点から心理発達指標 (Mental Development Index; MDI) および心理運動発達指標 (Psychomotor Development Index; PDI) への変換は換算表が用いられるが、これは標準化の過程で得られた得点 (素点) 分布から作成された平均が 100、標準偏差を 15 とする正規分布に基づく。例えば平均から 1 SD より下の児の割合はおよそ 16% 存在することとなる。換算表は健康な児のみを対象として作成されたため、換算表で計算可能な MDI と PDI は、50-150 点の範囲に入る。しかし、実際には発達遅延がある場合には 50 点以下となる割合が 0.1% 程度存在し、その場合の指標は計算されず、別表から DA を換算することになる。なお、プロトコールによれば 69 以下が「明らかな発達遅延」、70-84 が「発達遅延の疑い」、85-114 が「正常範囲」、115 以上が「早期発達児」とされている。

5. コホート調査における使用経験

5-1. 対象と方法

我々のコホート調査¹⁶⁾において、明らかな異常の認められない 7 ヶ月児 110 名 (男児 53 名、女児 58 名) を対象として BSID-II を実施した。この時 K 式発達検査も同時に実施し、BSID-II との比較を行った。実施にあたり、BSID-II 実施マニュアル¹⁰⁾および記録用紙の日本語化を行った。また、米国 Rochester 大学小児科 Davidson 教授らのもとで、実施と採点の研修を修了した者が検査を行った。K 式発達検査では、検査者のうち 3 名は京都国際社会福祉センター主催の初級者研修を修了した者であり、その他の検査者は研修を修了した検査者から伝達研修を受けた。

5-2. 結果

BSID-II の各尺度の素点および米国で標準化された換算表を用いた MDI、PDI の結果を表-1 に示す。心理尺度での標準偏差は素点でも発達指標でもやや小さく、心理運動発達指標では、平均がやや低めであるが、標準偏差は 15.0 であった。この 4 つの得点の分布はいずれもほぼ正規分布であった。

BSID-II と K 式発達検査との比較では、BSID-II の心理尺度と K 式発達検査の認知・適応 (C-A) および言語・社会 (L-S) の 2 領域、および BSID-II の運動尺度と K 式発達検査の姿勢・運動 (P-M) 領域が概念的に類似すると考えられる。そこで、MDI と DQ C-A、MDI と DQ L-S、PDI と DQ

P-M等の組み合わせを中心にマトリックス的に相関係数(Pearson)を計算した(表-2)。概念的に類似すると考えられた組み合わせでは、比較的高い相関係数が得られた。なお、K式発達検査では心理指標が認知・適応(C-A)、言語・社会(L-S)の2つに分けられるが、BSID-IIではMDI一つとなっている。そこで仮にC-A+L-Sの合計とMDIの相関係数を計算すると0.628となり、相関性はC-AとMDIとの関係よりも若干高い結果となった。

6.考察

今回、我々は7ヶ月児を対象としてBSID-IIとK式発達検査を同時に施行した。BSID-IIの結果は、心理尺度と運動尺度のいずれの得点についても分布には正規性が認められた。米国で作成された換算表に基づき標準化されたMDIとPDIは60-123の値が認められ、これらの分布にも正規性が認められた。MDIとPDIは平均を100、標準偏差を15の分布とする50-150の範囲であるので、我々の得た結果は値の範囲としては妥当であると思われた。しかしながら、平均値、とくにPDIについては米国より低値に偏っていた。運動発達に関する人種的あるいは文化的な差異が主な理由ではないかと考えられるが、米国で作成された換算表をそのまま用いて標準化したことも含めて、今後の検討が必要である。

BSID-IIとK式発達検査はともにGesellやBuhlerの検査から派生した乳幼児の発達検査であり、概念的には非常によく似た検査である。しかし、BSID-IIではBasal & Ceiling Rulesの適用があるが、K式発達検査では類似のルールが無い等、検査の実施の詳細が異なる。また検査に使用する道具(おもちゃ)も、開発された国の文化背景によって異なっている。対象年齢の幅もK式発達検査では0歳から14歳、あるいは発達遅延の場合には成人にも適応可能とされており広い。結果の表現方法も相違しており、BSID-IIでは、標準偏差得点という方式をとっているのに対し、K式発達検査では発達年齢という概念を用いている。

このように様々な点で異なった二つの方法で得た指標をあえて比較してみたが、BSID-IIの各指標とK式発達検査の類似する領域の指標であると思われるDQとの間にはPearsonの相関係数で0.6を越える相関関係が認められた。方法の異なる2つの検査結果の相関係数としては高い値ではないかと思われる。しかし、言語領域のDQ L-Sでの相関係数は0.382と低かった。言語文化的な検査項目では、児になじみのある対象物や発音しやすい対象物の名前などが、国や地域では当然異なると考えらる。また、今回は生後7か月での検査であり、K式発達検査では生後6-12か月の範囲でことばに関する項目は1項目とわずかである。一方、BSID-IIでは生後6-12か月の範囲でことばに関する項目が10項目あり、生後7か月に限っても「3つの母音を発声」、「発声の模倣」、「2つのことばの聞き分け」、「母音と子音の繰り返し」が含まれる。K式発達検査に比較してBSID-IIでは発語を見る項目が多い。今回の比較では、発達検査において発声を項目としてどれくらい取り上げているか、両検査の違いを反映する結果とも考えられた。

今回、試みに算出したMDI、PDIの2指標は米国の換算表を用いており、それをそのまま日本で用いることはできないであろう。研究の目的によっては素点をそのまま解析することも可能であり、いくつかの研究でも素点での解析が行われている。しかしながら、発達の度合いの表現としては指標を用いる事が望ましく、BSID-IIの日本での標準化が期待される。

7.結論

最後に、BSID-II は欧米を中心に海外で広く使用されている検査法であり、環境、栄養など発達を取り巻く要因を研究する上で十分な検出力と信頼性を有する検査法と考えられ、国際比較が求められる分野では有用な検査法と考えられる。今後、疫学領域を含め様々な分野での BSID II の応用が期待される。

参考文献

- 1) Schmidt, M. K., et al.:Mental and psychomotor development in Indonesian infants of mothers supplemented with vitamin A in addition to iron during pregnancy. *Br J Nutr*, 91:279-86, 2004.
- 2) Birch, E. E., et al.:A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol*, 42:174-81, 2000.
- 3) Rao, M. R., et al.:Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr*, 91:267-74, 2002.
- 4) Gomaa, A., et al.:Maternal bone lead as an independent risk factor for fetal neurotoxicity: a prospective study. *Pediatrics*, 110(1 Pt 1):110-8, 2002.
- 5) Davidson, P. W., et al.:Association between prenatal exposure to methylmercury and developmental outcomes in Seychellois children: effect modification by social and environmental factors. *Neurotoxicol*, 20:833-41, 1999.
- 6) Koopman-Elseboom, C., et al.:Effects of polychlorinated biphenyl/dioxin exposure and feeding type on infant's mental and psychomotor development. *Pediatr*, 97:700-706, 1996.
- 7) Walkowiak, J., et al.:Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 358:1602-1607, 2001.
- 8) Lai, T. J., et al.:Effect of prenatal exposure to polychlorinated biphenyls on cognitive development in children: a longitudinal study in Taiwan. *Br J Psychiat*, 40:s49-52, 2001.
- 9) 網野武博:Bayley 式乳幼児発達検査. ed. 小林登、前川喜平、高石昌弘, 乳幼児発育評価マニュアル, pp 121-135, 1993.
- 10) Bayley, N.:Bayley Scales of Infant Development Second edition. The Psychological Corporation, San Antonio, 1993.
- 11) Black, M. M. and Matula, K.:Essentials of Bayley Scales of Infant Development-II assessment. John Wiley & Sons, Inc., New York, 2000.
- 12) 梶山富太郎, et al.:新生児行動と精神運動発達—0歳から5歳まで—長崎大医療短大紀要, 4:19-27, 1990.
- 13) 生澤雅夫:新版 K 式発達検査法. ナカニシヤ出版, 京都, 1985.
- 14) 高健, 郷間英世:中国版 K 式発達検査の標準化に関する研究(第 1 報)1 歳～3 歳児の検査項目の適切性と難易度の検討. *民族衛生*, 69:112-131, 2003.
- 15) Nakai, K. and Satoh, H.:Developmental neurotoxicity following prenatal exposures to methylmercury and PCBs in humans from epidemiological studies. *Tohoku J Exp Med*, 196:89-98, 2002.
- 16) Nakai, K., et al.:The Tohoku Study of Child Development: A Cohort Study of Effects of Perinatal Exposures to Methylmercury and Environmentally Persistent Organic Pollutants on Neurobehavioral Development in Japanese Children. *Tohoku J Exp Med*, 202:227-237, 2004.

表-1. 7ヶ月児 110名における BSID II 各尺度の素点および各指標得点

	平均	標準偏差	範囲
心理尺度素点	64.5	4.3	50～75
MDI	94.6	9.1	65～118
運動尺度素点	41.9	5.3	30～54
PDI	88.0	15.0	60～123

表-2. BSID II の各指標と K 式発達検査発達指数との相関関係

	DQ C-A	DQ L-S	DQ P-M	DQ
MDI	0.616	0.382	0.313	0.679
PDI	0.461	-0.052	0.779	0.653

数字は Pearson の相関係数を示す

III-4 新奇選好を応用した乳幼児の視覚認知検査

Visual recognition memory test of the infants applying novel preference – Fagan Test of Infant Intelligence

要旨

Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) は乳幼児の持つ新奇選好を応用した視覚認知検査である。将来の知的能力と高い相関を持ち知的能力の予見性に優れた検査法とされる。米国にて標準化されたものであり我が国での使用例はない。本稿では FTII の概要を述べるとともに日本での使用経験に基づいた基礎的な検討を行った。

Key word : 乳幼児、新奇選好、視覚認知検査、FTII

1. はじめに

将来の知的能力と高い相関を持つとされる、乳幼児の視覚認知機能の測定が注目されてきている。

自閉症や学習障害、注意欠陥多動性障害などの認知、社会、情緒や知的側面における発達の遅れや偏りに対して、適切な発達援助を行うには、その前提として、児の発達状況を正しく把握・理解することが重要である¹⁾。そのためには児の発達状況を適切に評価する評価測度を用いることが必要となる。

乳幼児期における発達検査の問題の1つは、1歳未満での所見と後の知的能力との関連が明確ではない点である。Fagan²⁾とSinger²⁾によれば、Bayley Scale of Infant Developmentなどの代表的な発達検査法を用いた生後5-7ヵ月時点でのスコアと、後のIQとの相関(Pearsonの相関係数)は、3歳時点で $r=0.25$ 、4-5歳時点では $r=0.20$ 、さらに6歳時点では $r=0.06$ であった。これは乳幼児期における発達検査の項目が、リーチングや把握、目-手協調運動など主に感覚運動系の能力に強く依存しており、幼児期に測定される知的能力とは質的に異なるためと考えられる³⁾。一方、幼児期における知能検査の項目の多くは、記憶、分類、類推など成長に伴って発達する認知的な能力を強く反映している。したがって、知的能力の連続性や予見性を検討するためには、乳幼児期において、より認知的な機能と関連する能力を測定する必要がある。

この中で注目されているのが、慣れ(Habituation)や抑制(Inhibition)、処理速度(Processing speed)のほか、新奇刺激に対する選好注視(Preferential looking)を応用した検査法である。選好注視とは乳幼児が特定の視覚的特徴に対して示す定位反応のことである⁴⁾。一般に乳幼児は、見馴れた刺激(馴化刺激)よりも新奇な刺激(新奇刺激)をより注視することが知られている(新奇選好)。新奇刺激には馴化刺激に比べて新しい情報が多いため探索(注視)が起こりやすいと考えられており、さらに、この過程には乳幼児の注意の分配や記憶などの情報処理機構が反映されているものと考えられている。乳幼児期の新奇選好と幼児期の知的能力との高い相関性については多数の報告があり³⁾⁵⁾、新奇選好による知的能力予見性には一定の評価が得られている。

この乳幼児の新奇選好を応用した臨床的検査がFagan Test of Infant Intelligence (FTII)である⁶⁾。本検査は乳幼児期において後の知的発達の遅れをスクリーニングする目的で開発された。

先行研究からは、極低出生体重児や自閉症を含む知的な障害が危惧された児におけるスクリーニング機能を検討したものや、一般集団を対象として知的能力との関連を検討したものなどが報告されている⁷⁻¹¹⁾。この他にも、周産期における PCB 曝露の影響や¹²⁻¹⁴⁾、母親の嗜好品摂取（喫煙、飲酒、ドラッグ）の発達への影響など^{15) 16)}、周産期における環境因子が発達へ及ぼす影響を調べる疫学調査でよく用いられ、欧米では広く使用されている。しかしながら日本における過去の使用例はなかった。本稿では FTII の概要を述べるとともに、我々の使用経験に基づき基礎的な検討を行ったので紹介する。

2. FTII の概要

FTII は馴化と選好注視を応用した視覚認知検査である⁶⁾。検査実施に当たっては、検査キットを米国 INFANTEST. Corp より購入した。検査の概要は、最初にある刺激（馴化刺激）を一定時間乳幼児に注視させ馴れさせる（馴化）。その後、馴化刺激とは異なる別の刺激（新奇刺激）を馴化刺激と対呈示し、児がどちらの刺激をよく見るかを調べるものである。検査は 10 の課題から構成され、1 つの課題は馴化試行（familiarization trial）と新奇試行（novel trial）からなる。呈示される刺激はすべて顔写真（赤ちゃん、成人女性、成人男性）である。検査は被検児の受胎後の週齢により、67、69、79、92 週 {修正週齢（在胎週数を 40 週へ換算）により生後 27、29、39、52 週} の 4 つのモードから構成されるが、その相違点は刺激の呈示時間のみである。実際の検査風景を図 1 に示した。刺激の呈示は検査者が担当するが、その呈示順序および呈示時間は傍らに置かれたコンピュータにより指示される。児は母親の膝に抱かれた状態でステージの前に座り刺激写真を見ることとなる。検査者はステージ上のピンホールからのぞき込んで児の視線の動きをコンピュータに記録する。結果は新奇試行時の全体に占める新奇刺激注視時間の割合（新奇選好スコア：% Looking time to novel target）によって示される。

3. コホート調査における使用経験

3-1. 対象と方法

Tohoku Study of Child Development (TSCD) は PCBs やメチル水銀などの環境由来化学物質の周産期曝露と児の発達との関連を調べるコホート調査である¹⁷⁾。その概要は、健康な妊婦を対象とし、インフォームドコンセントを取得した後に、母体血、臍帯血、胎盤、母親毛髪、母乳など種々の生体試料を収集・分析し化学物質曝露量を推定するとともに、児の成長に合わせ定期的に発達状況を追跡調査するものである。FTII はこの中の生後 7 ヶ月時の追跡調査において実施された。

今回の検討では TSCD に登録された母親のうち 2001 年 7 月より 2002 年 4 月までに出産を終えた 148 組の健康な母子を対象とした。すべての児は在胎週数 35~42 週、出生時体重に関しては在胎週数 35 週について 2500g 以上の児を、在胎週数 36 週以上についてはすべての児を対象とした。このうち 4 名（男児 2 名、女児 2 名）が検査中の啼泣により検査を完了できなかった。そのため分析の対象は 144 組の母子となった（男児 78 名、女児 66 名）。FTII 実施時における対象児の平均月齢は 7.12 ヶ月（SD 0.64）であった。母親および児の属性を表 1 に示した。

FTII の検査者は 4 名とし、事前に基礎的な訓練を実施した。分析は、新奇選好スコアの分布、実施月齢による違いを検討した。

3-2. 結果

新奇選好スコアの分布を図2に示した。平均値は58.62 (SD 5.6) であり、新奇刺激への選好注視の傾向が示された。対象児の検査時月齢における新奇選好スコアの比較を図3に示したが、その平均値は生後6ヶ月:58.19 (n=6)、生後7ヶ月:58.76 (n=117)、生後8ヶ月:59.84 (n=12)、生後9-10ヶ月:62.93 (n=11)、であった。生後10ヶ月での実施が1名であったことから、分析では生後9ヶ月と合わせて生後9-10ヶ月の群とした。Kruskal-Wallis検定により実施月齢間の新奇選好スコアの違いを比較したが有意な差は認められなかった ($H=2.33, p>0.05$)。

3-3. 考察

これまでに日本でFTIIが用いられたことはなく、本報告は日本での最初のFTII使用経験となる。FTIIの概要を述べるとともに、今回得られた基礎的なデータを紹介した。

新奇選好スコアの分布(図2)は平均58.62であり、これは新奇刺激と馴化刺激を比べた場合に新奇刺激をより注視していたことを示している。また本結果は米国における一般集団の分布とほぼ一致していることから⁸⁾、日本人を対象としても新奇選好の傾向を検出できることが示された。

FaganとDetterman⁹⁾は生後5~10ヶ月児を対象にFTIIを実施し、すべての月齢で同様の新奇選好の傾向が観察されることを報告している。そこで実施月齢と新奇選好スコアの関連を検討したが、実施月齢による差は認められなかった。ここから本結果は先行研究を支持するものと思われる。しかしながら、TSCDでは追跡調査を生後7ヶ月時に実施しているため実施数が生後7ヶ月に集中しており、実施月齢のN数に大きなばらつきがあった。月齢による新奇選好スコアの違いについて検討するためにはすべての月齢について同等の実施数があることが望ましく、それは今後の課題であろう。

FTIIでは、児の視線を検査者がのぞき込んで観察し記録するため主観的な判断が入る。そのため評価の客観性や妥当性が必ずしも確保されないという批判がある³⁾。我々は新奇選好スコアに対する検査者の影響を検討したが統計学的に有意ではなかった(データ示さず)。FTIIはその検査手続きに複雑な過程がなく児の視線の判定も比較的容易であることから、測定の誤差はそれほど大きくないものと思われる。先行研究では、測定の信頼性についてビデオカメラを用いた視線の客観的測定法との比較も行われており、その多くはFTIIの測定の信頼性は高いと報告している³⁾¹⁸⁾。また4名の検査者はすべて事前に視線の判定などについて訓練を行っており、そのような基礎訓練を行うことで測定の誤差を制御できるものと思われた。

FTIIの大きな特徴の1つは知的能力の予見性に優れている点である。先行研究によれば、FTIIと3歳頃のIQスコアとの相関(Pearsonの相関係数)は、0.3-0.6程度とされている¹⁹⁾。TSCDでは、3歳6ヶ月の時点で知能検査であるKaufman Assessment Battery for Children²⁰⁾を実施する計画であり、その結果を待ってFTIIの知的能力の予見妥当性について検討したい。

4. 考察・結論

米国にて標準化されたFTIIを日本において初めて使用した。新奇選好スコアは米国での一般集団とほぼ同様の分布を示し、日本人においても新奇選好の傾向が検出できることが示された。本検査法の大きな特徴はIQの予見性であり、乳幼児期の認知機能を測定する検査法として、臨床研究、基礎研究などの分野で有用であると期待された。

参考文献

- 1) 秦野悦子: 自閉症児の発達アセスメント. 野村東助編 自閉症の診断と基礎的問題. 学苑社, 1992.
- 2) Fagan JF. & Singer LT.: Infant recognition memory as a measure of intelligence. In Lipsitt LP(Eds). *Advances in infancy research* (vol. 2). Ablex, Norwood NJ, 1983.
- 3) Benasich AA. & Bejar II.: The Fagan test of infant intelligence: a critical review. *J Appl Dev Psychol.* 13: 153-171, 1992.
- 4) Fantz RL.: The origin of form perception. *Sci Am.* 204: 66-72, 1961.
- 5) Anderson HW.: The Fagan test of infant intelligence: predictive validity in a random sample. *Psychol Rep.* 78: 1015-1026, 1996.
- 6) Fagan JF. & Shepherd PA.: *Fagan Test of Infant Intelligence: Training manual.* Infant Corp, Cleaveland, 1987.
- 7) Fagan JF. et al.: Selective screening device for the early detection of normal or delayed cognitive development in infants at risk for later mental retardation. *Pediatrics.* 78: 1021-1026, 1986.
- 8) Fagan JF. & Montie JE.: Identifying infants at risk for mental retardation: A cross validation study. *J Dev Behav Pediatr.* 7: 199-200, 1986.
- 9) Fagan JF. & Detterman DK.: The Fagan test of infant intelligence: a technical summary. *J Appl Dev Psychol.* 13: 173-193, 1992.
- 10) Cioni G. et al.: Visual information processing in infants with focal brain lesions. *Exp Brain Res.* 123: 95-101, 1998.
- 11) Smith L. et al.: the relation of recognition memory in infancy and parental socioeconomic status to later intellectual competence. *Intelligence.* 30: 247-259, 2002.
- 12) Jacobson SW. et al.: The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Dev.* 56(4): 853-860, 1985.
- 13) Darvill T. et al.: Prenatal exposure to PCBs and infant performance on the fagan test of infant intelligence. *Neurotoxicology.* 21(6): 1029-38, 2000.
- 14) Winneke G. et al.: Developmental neurotoxicity of polychlorinated biphenyls (PCBS): cognitive and psychomotor functions in 7-month old children. *Toxicol Lett.* 28:102-103:423-8, 1998.
- 15) Jacobson SW et al. Prenatal alcohol exposure and infant information processing ability. *Child Dev.*, 64(6): 1706-21, 1993.
- 16) Jacobson SW. et al.: Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. *Pediatrics.* 109(5): 815-25, 2002.
- 17) Nakai K. et al.: The Tohoku Study of Child Development: A cohort study of effects of perinatal exposures to methylmercury and environmentally persistent organic pollutants on neurobehavioral development in Japanese children. *Tohoku J Exp Med.* 202(3): 227-37, 2004.
- 18) O'Neill JM. Et al.: Evidence of observer reliability for the Fagan test of infant intelligence

- (FTII). *Infant Behav Dev.* 17: 465-469, 1994.
- 19) Sharbaugh C. et al.: Comparable Measures of Cognitive Function in Human Infants and Laboratory Animals to Identify Environmental Health Risks to Children. *Environ Health Perspect.* 111 (13): 1630-1639, 2003.
- 20) Kaufman AS. et al.: Introduction to the Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC) for pediatric neuroclinicians. *J Child Neurol.* 2(1): 3-16, 1983.

Table 1. 母親および出生児の属性

	平均値	標準偏差	最小値	最大値
母親属性				
出産時年齢	31.2	4.23	20.70	41.55
妊娠中の喫煙(なし/あり)		140/4		
妊娠中の飲酒(なし/あり)		112/32		
出産形態(自然/帝切)		126/18		
出生児属性				
検査時月齢	7.12	0.64	6.33	10.71
性(男/女)		78/66		
出生順位(第1子/それ以降)		83/61		
在胎週数	39.64	1.31	35.71	42.00
出生時体重	3078.67	312.70	2348	3830
アプガ-スコア1分	8.14	0.688	4	10



図 1. FTII の検査風景

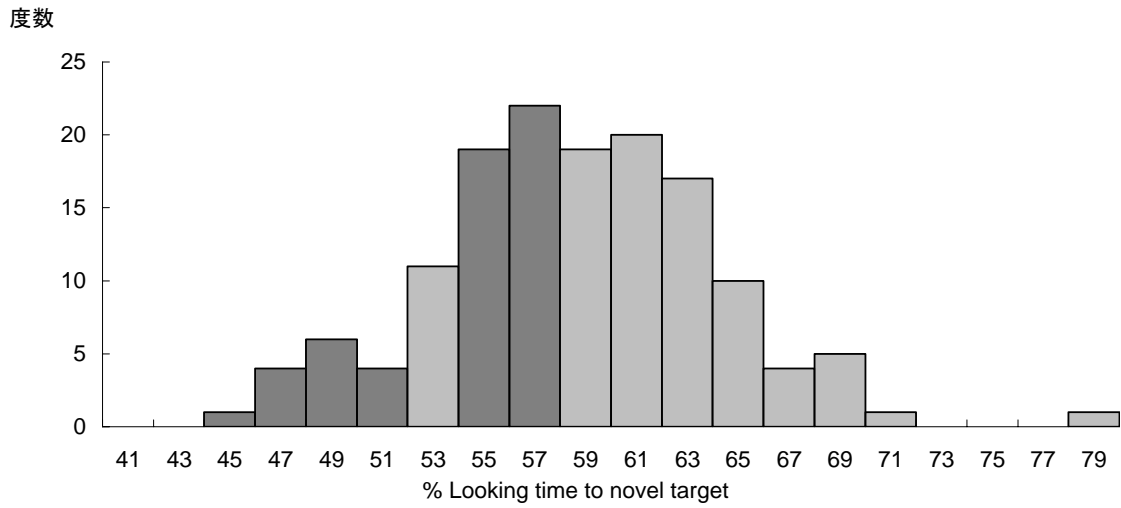


図 2.

新奇選好スコアの度数分布

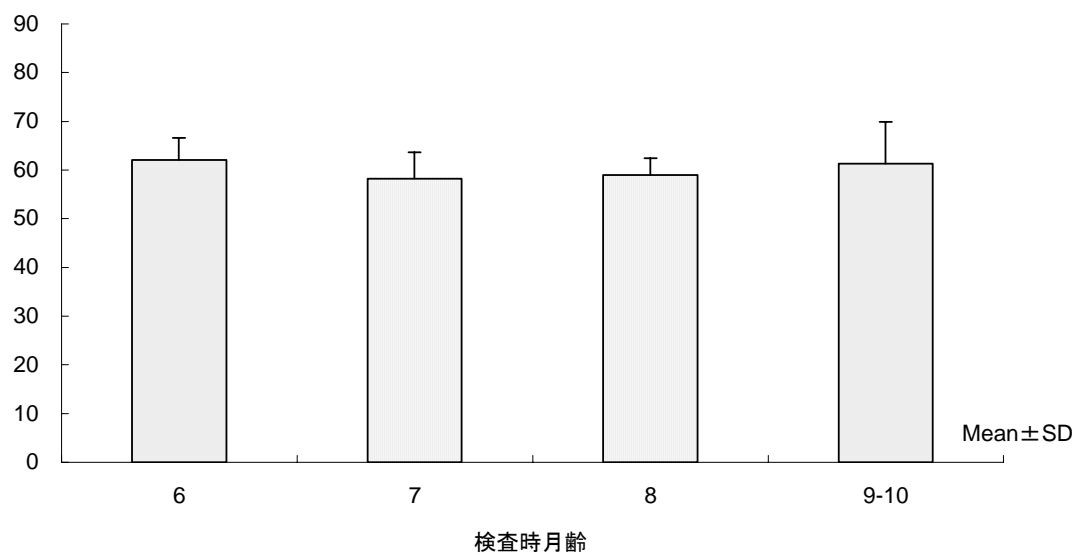


図 3. 実施月齢と新奇選好スコアとの関連

IV 考察

小児を対象とした環境疫学研究を実施する場合、非侵襲的で安全性が高いことが第一条件であり、かつ短時間に実施でき、客観的・定量的なデータが得られることが要求され、倫理的側面に配慮する必要もあり、実際に使用できる神経生理学的検査法は限られる。発育の著しい低年齢で測定するには、また年齢・性で影響を受け、またそれ以外の頭囲など身体要因に影響されやすいので、これらの交絡バイアスを除外して評価する必要があるが、今回紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後の環境疫学研究で利用する価値がありそうである。

環境有害因子による小児の神経運動機能検査の測定法である CATSYS について概説した。この機器は運搬・操作が容易であるため欧米で使用されているが、この簡便性ゆえに研究者が予期せぬ落とし穴に嵌ったと思われる論文も散見される。これらの検査は性・年齢、身長（身体重心動揺検査の時）のほか、外傷（骨折、脱臼）、喫煙、飲酒などの影響を受ける可能性があるため、これらを確認する必要がある（フェロー諸島出生コホート研究の 14 歳児検査時に喫煙者や習慣的飲酒者が何人かいた）。その上で、これらの交絡因子（共変量）を統計的に調整しなければならない。したがって今後の調査研究においては、習熟した検査者が、定められた手技に従って、測定することが肝要であるように思われる。

BSID-II は欧米を中心に海外で広く使用されている検査法であり、環境、栄養など発達を取り巻く要因を研究する上で十分な検出力と信頼性を有する検査法と考えられ、国際比較が求められる分野では有用な検査法と考えられる。今後、疫学領域を含め様々な分野での BSID II の応用が期待される。

また本研究では FTII を日本において初めて使用例を示し、新奇選好スコアは米国での一般集団とほぼ同様の分布を示し、日本人においても新奇選好の傾向が検出できることが示された。本検査法の大きな特徴は IQ の予見性であり、乳幼児期の認知機能を測定する検査法として、臨床研究、基礎研究などの分野で有用であると期待された。

しかしながら、どの方法においても、検査者による結果のばらつきに注意する必要があり、検査者の十分なトレーニングが重要であると考えられる。

V 結論

環境疫学で利用する価値のある乳幼児の発達に関する評価法・検査方法について概説し、母親の食事由来の低濃度メチル水銀の胎児期曝露の影響を検証する疫学的調査として知られているいくつかのコホート研究での使用例を同時に紹介した。今回紹介した神経生理学的検査は子供に非侵襲的で安全性が高く、客観的かつ定量的な方法であり、今後の環境疫学研究で利用する価値があるものと思われる。また、神経運動機能検査の測定法CATSYS、乳幼児の発達検査として欧米を中心に海外で広く使用されている検査法であるBSID-II、及び、米国にて標準化されたFTIIについて概説した。BSID IIは、環境、栄養など発達を取り巻く要因を研究する上で十分な検出力と信頼性を有する検査法と考えられ、今後、疫学領域を含め様々な分野での応用が期待される。また本研究では、FTIIの日本における初めて使用例を示し、日本人においても新奇選好の傾向が検出できることが示され、乳幼児期の認知機能を測定する検査法として、臨床研究、基礎研究などの分野で有用であると期待された。

VI 次年度以降の研究内容・方法

16年度に引き続き、国際的水銀汚染問題・メチル水銀の健康影響に関して報告している文献を、検索・収集する。金採掘等においては、水銀蒸気曝露も懸念されていることから、メチル水銀だけでなく水銀蒸気の影響についても視野に入れる。本年度と17年度で検索したこれらの文献についてのレビューを行う。また従来の研究で、世界のいくつかの国や地域での実態を明らかにしてきたが、その中で、地域経済との関連は切り離せない問題であることが判明したので、単に環境問題や作業者の健康問題として扱うだけでなく、水銀による健康問題や環境汚染が地域でどのように理解され、住民がどのように考えているかをも明らかにする必要があると考えられた。そこで、17年度では、学術論文で公表後、マスコミでどのように取り上げられたか等の新聞・マスコミ報道の経緯等も含めた上での水銀汚染問題に関するレビューを行う。「メチル水銀を中心とした水銀の健康影響のレビュー」としては、感受性の高い胎児期曝露の生後の発育発達への影響を中心に据えてきたが、さらに成人において極めて低濃度のメチル水銀曝露と心疾患や動脈硬化との関連が指摘されており、児の発育発達への影響ばかりでなく、生涯にわたる健康影響を視野に入れる必要があると考えられるが、これらの研究レビューも行う。

研究発表

- 1) 佐藤洋, 岡知子, 亀尾聡美, 仲井邦彦. 水銀と健康問題 -過去と現在-. 環境科学会誌 2004; 17(3): (157-162) .
- 2) 村田勝敬, 仲井邦彦, 佐藤洋. メチル水銀と健康問題 -未来-. 環境科学会誌 2004; 17(3): (191-198) .
- 3) 吉田稔, 赤木洋勝. 発展途上国における金採掘の環境汚染と環境保全. 環境科学会誌 2004; 17(3): (181-189) .
- 4) 村田勝敬, 嶽石美和子, 岩田豊人. フェロー諸島における水銀と健康の問題. 環境科学会誌 2004; 17(3): (169-180) .
- 5) 岡知子, 仲井邦彦, 亀尾聡美, 佐藤洋. セイシェル共和国における水銀と健康の問題. 環境科学会誌 2004; 17(3): (163-168) .
- 6) 村田勝敬, 嶽石美和子, 佐藤洋. メチル水銀基準摂取量のゆくえ. 公衆衛生 2003; 67(7): 531-530.
- 7) 村田勝敬, 嶽石美和子. 胎児性メチル水銀曝露による小児神経発達影響 -Faroh 研究を中心に-. 日本衛生学雑誌 2002; 57(7): 564-570.
- 8) 高橋好文, 吉田稔. 歯科用アマルガムに使用される水銀のヒト及び環境への影響(総説). 聖マリアンナ医科大学雑誌 2002; 30: 1-10.
- 9) 亀尾聡美, 閑野将行, 孫英煥, 野田一樹, 山本康央, 仲井邦彦, 佐藤洋. ワクチンに含まれるチメロサールのリスク評価と今後の対応. 公衆衛生 2005;69(2) : 161-165.
- 10) 嶽石美和子, 村田勝敬. 環境疫学における小児の神経生理機能の評価法. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 243-246.
- 11) 岩田豊人, 村田勝敬. 環境有害因子に曝露された小児の神経運動機能の評価. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 247-250.
- 12) 鈴木恵太, 仲井邦彦, 岡知子, 細川徹, 佐藤洋. 新奇選好を応用した乳幼児の視覚認知検査. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 253-256.
- 13) 岡知子, 鈴木恵太, 仲井邦彦, 細川徹, 佐藤洋. Bayley 式乳幼児発達検査第 2 版の日本国内での実施の試み. 医学のあゆみ 2005; 212(4): 259-263.

mercury&pollution

- 1) Affairs, A.D.A.C.o.S. Dental mercury hygiene recommendations. *Journal of the American Dental Association* 2003; 134: 1498-9
- 2) Amodio-Cocchieri, R., Amoroso, S., Arnese, A., Cirillo, T., Montuori, P. and Triassi, M. Pollution by mercury, arsenic, lead, chromium, cadmium, and polycyclic aromatic hydrocarbons of fish and mussels from the Gulf of Naples, Italy. *Bulletin of Environmental Contamination & Toxicology* 2003; 71: 551-60
- 3) Anonymous. Hooked on fish? There might be some catches. Health-conscious people eat it three, even four times a week. But farm-raised fish and worries about mercury contamination are churning the waters. *Harvard Health Letter* 2003; 28: 4-5
- 4) Bakir, B., Hacim, A.K., Gulec, M., Ozer, M. and Hasde, M. The quality of groundwater for certain chemicals in military fields in Ankara. *Military Medicine* 2003; 168: 1007-10
- 5) Batten, K.M. and Scow, K.M. Sediment microbial community composition and methylmercury pollution at four mercury mine-impacted sites. *Microbial Ecology* 2003; 46: 429-41
- 6) Beldowski, J. and Pempkowiak, J. Horizontal and vertical variabilities of mercury concentration and speciation in sediments of the Gdansk Basin. Southern Baltic Sea, *Chemosphere* 2003; 52: 645-54
- 7) Betts, K. Dramatically improved mercury removal. *Environmental Science & Technology* 2003; 37: 1
- 8) Blondeau, P., Tiffonnet, A.L., Damian, A., Amiri, O. and Molina, J.L. Assessment of contaminant diffusivities in building materials from porosimetry tests. *Indoor Air* 2003; 13: 310-8
- 9) Burke, M. Mercury action and inaction. *Environmental Science & Technology* 2003; 37: 1
- 10) Chang, J.C. and Ghorishi, S.B. Simulation and evaluation of elemental mercury concentration increase in flue gas across a wet scrubber. *Environmental Science & Technology* 2003; 37: 5763-6

- 11) Chang, M.B., Jen, C.H., Wu, H.T. and Lin, H.Y. Investigation on the emission factors and removal efficiencies of heavy metals from MSW incinerators in Taiwan. *Waste Management & Research* 2003; 21: 218-24
- 12) Cifuentes, J.M., Becker, P.H., Sommer, U., Pacheco, P. and Schlatter, R. Seabird eggs as bioindicators of chemical contamination in Chile. *Environmental Pollution* 2003; 126: 123-37
- 13) Dantzig, P.I. A new cutaneous sign of mercury poisoning?. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003; 49: 1109-11
- 14) Davis, M.W. and American Dental, A. A review of the ADA mercury hygiene recommendations. *Dentistry Today* 2003; 22: 86-91
- 15) de Burbure, C., Buchet, J.P., Bernard, A., Leroyer, A., Nisse, C., Haguenoer, J.M., Bergamaschi, E. and Mutti, A. Biomarkers of renal effects in children and adults with low environmental exposure to heavy metals. *Journal of Toxicology & Environmental Health Part A* 2003; 66: 783-98
- 16) Driscoll, C.T., Driscoll, K.M., Mitchell, M.J. and Raynal, D.J. Effects of acidic deposition on forest and aquatic ecosystems in New York State. *Environmental Pollution* 2003; 123: 327-36
- 17) Dunn, A.M., Burns, C. and Sattler, B. Environmental health of children. *Journal of Pediatric Health Care* 2003; 17: 223-31
- 18) Flora, J.R., Hargis, R.A., O'Dowd, W.J., Pennline, H.W. and Vidic, R.D. Modeling sorbent injection for mercury control in baghouse filters: I--model development and sensitivity analysis. *Journal of the Air & Waste Management Association* 2003; 53: 478-88
- 19) Flora, J.R., Hargis, R.A., O'Dowd, W.J., Pennline, H.W. and Vidic, R.D. Modeling sorbent injection for mercury control in baghouse filters: II--pilot-scale studies and model evaluation. *Journal of the Air & Waste Management Association* 2003; 53: 489-96
- 20) Genc, O., Soysal, L., Bayramoglu, G., Arica, M.Y. and Bektas, S. Procion Green H-4G immobilized poly(hydroxyethylmethacrylate/chitosan) composite membranes for heavy metal removal. *Journal of Hazardous Materials* 2003; 97: 111-25
- 21) Grippo, M.A. and Heath, A.G. The effect of mercury on the feeding behavior of fathead

- minnows (*Pimephales promelas*). *Ecotoxicology & Environmental Safety* 2003; 55: 187-98
- 22) Janssens, E., Dauwe, T., Pinxten, R., Bervoets, L., Blust, R. and Eens, M. Effects of heavy metal exposure on the condition and health of nestlings of the great tit (*Parus major*), a small songbird species. *Environmental Pollution* 2003; 126: 267-74
- 23) Jarup, L. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin* 2003; 68: 167-82
- 24) Jha, S.K., Chavan, S.B., Pandit, G.G. and Sadasivan, S. Geochronology of Pb and Hg pollution in a coastal marine environment using global fallout ^{137}Cs . *Journal of Environmental Radioactivity* 2003; 69: 145-57
- 25) Jozefaciuk, G., Muranyi, A. and Fenyvesi, E. Effect of randomly methylated beta-cyclodextrin on physical properties of soils. *Environmental Science & Technology* 2003; 37: 3012-7
- 26) Kelly, W.R., Long, S.E. and Mann, J.L. Determination of mercury in SRM crude oils and refined products by isotope dilution cold vapor ICP-MS using closed-system combustion. *Analytical & Bioanalytical Chemistry* 2003; 376: 753-8
- 27) Kostyniak, P.J. Mercury and dentistry. *Alpha Omegan* 2003; 96: 53-6
- 28) Kratzer, S.J. Why the concern over mercury in wastewater?. *Journal of Michigan Dental Association* 2003; 85: 42-4
- 29) Laursen, K., Kern, A.A., Grace, J.R. and Lim, C.J. Characterization of the enhancement effect of Na_2CO_3 on the sulfur capture capacity of limestones. *Environmental Science & Technology* 2003; 37: 3709-15
- 30) Liang, L.N., Shi, J.B., He, B., Jiang, G.B. and Yuan, C.G. Investigation of methylmercury and total mercury contamination in mollusk samples collected from coastal sites along the Chinese Bohai Sea. *Journal of Agricultural & Food Chemistry* 2003; 51: 7373-8
- 31) Maihofer, M.G. Our fair share. *Journal of Michigan Dental Association* 2003; 85:
- 32) McManus, K.R. and Fan, P.L. Purchasing, installing and operating dental amalgam separators: practical issues. *Journal of the American Dental Association* 2003; 134: 1054-65

- 33) Narita, M., Chiba, K., Nishizawa, H., Ishii, H., Huang, C.C., Kawabata, Z., Silver, S. and Endo, G. Diversity of mercury resistance determinants among *Bacillus* strains isolated from sediment of Minamata Bay.[erratum appears in FEMS Microbiol Lett. 2003 Sep 26;226(2):415]. FEMS Microbiology Letters 2003; 223: 73-82
- 34) Park, J.K., Edil, T.B., Kim, J.Y., Huh, M., Lee, S.H. and Lee, J.J. Suitability of shredded tyres as a substitute for a landfill leachate collection medium. Waste Management & Research 2003; 21: 278-89
- 35) Qian, G., Sun, D.D. and Tay, J.H. Immobilization of mercury and zinc in an alkali-activated slag matrix. Journal of Hazardous Materials 2003; 101: 65-77
- 36) Rajgopal, T. Mercury pollution in India.[comment]. Lancet 2003; 362: 1856-7
- 37) Sharma, D.C. Concern over mercury pollution in India.[see comment]. Lancet 2003; 362: 27
- 38) Sibbald, B. City bans medical devices that contain mercury. CMAJ Canadian Medical Association Journal 2003; 168: 7
- 39) Stone, M.E., Cohen, M.E., Liang, L. and Pang, P. Determination of methyl mercury in dental-unit wastewater. Dental Materials 2003; 19: 675-9
- 40) Stronkhorst, J., Ariese, F., van Hattum, B., Postma, J.F., de Kluijver, M., Den Besten, P.J., Bergman, M.J., Daan, R., Murk, A.J. and Vethaak, A.D. Environmental impact and recovery at two dumping sites for dredged material in the North Sea. Environmental Pollution 2003; 124: 17-31
- 41) Weiss-Penzias, P., Jaffe, D.A., McClintick, A., Prestbo, E.M. and Landis, M.S. Gaseous elemental mercury in the marine boundary layer: evidence for rapid removal in anthropogenic pollution. Environmental Science & Technology 2003; 37: 3755-63
- 42) Westman, J.F. Creating a supportive environment. An update from the Minnesota Dental Association's Committee on Environment. Wellness and Safety, Northwest Dentistry 2003; 82: Jan-Feb
- 43) Wilcox, J., Robles, J., Marsden, D.C. and Blowers, P. Theoretically predicted rate constants for mercury oxidation by hydrogen chloride in coal combustion flue gases. Environmental Science & Technology 2003; 37: 4199-204

- 44) Yan, R., Liang, D.T. and Tay, J.H. Control of mercury vapor emissions from combustion flue gas. *Environmental Science & Pollution Research* 2003; 10: 399-407
- 45) Yip, H.K., Li, D.K. and Yau, D.C. Dental amalgam and human health. *International Dental Journal* 2003; 53: 464-8
- 46) Zetterstrom, R. Industrial and agricultural pollution: a threat to the health of children living in the Arctic region.[comment]. *Acta Paediatrica* 2003; 92: 1238-40
- 47) Achard, M., Baudrimont, M., Boudou, A. and Bourdineaud, J.P. Induction of a multixenobiotic resistance protein (MXR) in the Asiatic clam *Corbicula fluminea* after heavy metals exposure. *Aquatic Toxicology* 2004; 67: 347-57
- 48) Al-Khatib, I.A. and Darwish, R. Assessment of waste amalgam management in dental clinics in Ramallah and al-Bireh cities in Palestine. *International Journal of Environmental Health Research* 2004; 14: 179-83
- 49) Ancora, S., Bianchi, N., Butini, A., Buia, M.C., Gambi, M.C. and Leonzio, C. *Posidonia oceanica* as a biomonitor of trace elements in the Gulf of Naples: temporal trends by lepidochronology. *Environmental Toxicology & Chemistry* 2004; 23: 1093-9
- 50) Anonymous. ANA fights mercury pollution. *American Nurse* 2004; 36: Mar-Apr
- 51) Autier, V. and White, D. Examination of cadmium sorption characteristics for a boreal soil near Fairbanks, Alaska. *Journal of Hazardous Materials* 2004; 106: 149-55
- 52) Bastos, W.R., Fonseca Mde, F., Pinto, F.N., Rebelo Mde, F., dos Santos, S.S., da Silveira, E.G., Torres, J.P., Malm, O. and Pfeiffer, W.C. Mercury persistence in indoor environments in the Amazon region, Brazil. *Environmental Research* 2004; 96: 235-8
- 53) Cardonha, A.M., Vieira, R.H., Rodrigues, D.P., Macrae, A., Peirano, G. and Teophilo, G.N. Fecal pollution in water from storm sewers and adjacent seashores in Natal, Rio Grande do Norte, Brazil. *International Microbiology* 2004; 7: 213-8
- 54) Chen, Y.X., Liu, H., Zhu, G.W., Chen, H.L. and Tian, G.M. Pollution characteristics of the recent sediments in the Hangzhou section of the Grand Canal, China. *Journal of Environmental Sciences* 2004; 16: 34-9
- 55) Christen, K. Mercury trading scheme raises concerns. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 1

- 56) Churchill, R.C., Meathrel, C.E. and Suter, P.J. A retrospective assessment of gold mining in the Reedy Creek sub-catchment, northeast Victoria, Australia: residual mercury contamination 100 years later. *Environmental Pollution* 2004; 132: 355-63
- 57) Condrin, A.K. The use of CDA best management practices and amalgam separators to improve the management of dental wastewater. *Journal of the California Dental Association* 2004; 32: 583-92
- 58) Diaz, J.H. Is fish consumption safe?. *Journal of the Louisiana State Medical Society* 2004; 156: 44-9
- 59) Dombek, T., Davis, D., Stine, J. and Klarup, D. Degradation of terbutylazine (2-chloro-4-ethylamino-6-terbutylamino-1,3,5-triazine), deisopropyl atrazine (2-amino-4-chloro-6-ethylamino-1,3,5-triazine), and chlorinated dimethoxy triazine (2-chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine) by zero valent iron and electrochemical reduction. *Environmental Pollution* 2004; 129: 267-75
- 60) Eisler, R. Mercury hazards from gold mining to humans, plants, and animals. *Reviews of Environmental Contamination & Toxicology* 2004; 181: 139-98
- 61) Frederick, P.C., Hylton, B., Heath, J.A. and Spalding, M.G. A historical record of mercury contamination in Southern Florida (USA) as inferred from avian feather tissue. *Environmental Toxicology & Chemistry* 2004; 23: 1474-8

- 62) Gagnaire, B., Thomas-Guyon, H. and Renault, T. In vitro effects of cadmium and mercury on Pacific oyster, *Crassostrea gigas* (Thunberg), haemocytes. *Fish & Shellfish Immunology* 2004; 16: 501-12
- 63) Gorss, J. Capturing mercury with ultraviolet light. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 1
- 64) Heidam, N.Z., Christensen, J., Wahlin, P. and Skov, H. Arctic atmospheric contaminants in NE Greenland: levels, variations, origins, transport, transformations and trends 1990-2001. *Science of the Total Environment* 2004; 331: 5-28
- 65) Hung, C.L., So, M.K., Connell, D.W., Fung, C.N., Lam, M.H., Nicholson, S., Richardson, B.J. and Lam, P.K. A preliminary risk assessment of trace elements accumulated in fish to the Indo-Pacific Humpback dolphin (*Sousa chinensis*) in the northwestern waters of Hong Kong. *Chemosphere* 2004; 56: 643-51
- 66) Jaspers, V., Dauwe, T., Pinxten, R., Bervoets, L., Blust, R. and Eens, M. The importance of exogenous contamination on heavy metal levels in bird feathers. A field experiment with free-living great tits, *Parus major*. [erratum appears in *J Environ Monit.* 2004 Jul;6(7):656 Note: Veerle, J [corrected to Jaspers, V] Tom, D [corrected to Dauwe, T] Rianne, P [corrected to Pinxten, R] Lieven, Bervosts [corrected to Bervoets, L] Ronny, B [corrected to Blust, R] Marcel, E [corrected to Eens, M]]. *Journal of Environmental Monitoring* 2004; 6: 356-60
- 67) Jo, I.S. and Koh, M.H. Chemical changes in agricultural soils of Korea: data review and suggested countermeasures. *Environmental Geochemistry & Health* 2004; 26: 105-17
- 68) Jones, D.W. Putting dental mercury pollution into perspective. *British Dental Journal* 2004; 197: 175-7
- 69) Kim, D., Wang, Q., Sorial, G.A., Dionysiou, D.D. and Timberlake, D. A model approach for evaluating effects of remedial actions on mercury speciation and transport in a lake system. *Science of the Total Environment* 2004; 327: 1-15
- 70) Lacerda, L.D., de Souza, M. and Ribeiro, M.G. The effects of land use change on mercury distribution in soils of Alta Floresta, Southern Amazon. *Environmental Pollution* 2004; 129: 247-55
- 71) Lee, T.H. Ask the doctor. With all the news reports about fish and contamination with mercury or PCBs, confusion reigns supreme. Can you help?. *Harvard Heart Letter* 2004;

14:

- 72) Leuven, R.S. and Willems, F.H. Cumulative metal leaching from utilisation of secondary building materials in river engineering. *Water Science & Technology* 2004; 49: 197-203
- 73) Long, S.J. Federal issues and trends affecting dentistry. *Texas Dental Journal* 2004; 121: 896-7
- 74) Marcovecchio, J.E. The use of *Micropogonias furnieri* and *Mugil liza* as bioindicators of heavy metals pollution in La Plata river estuary, Argentina. *Science of the Total Environment* 2004; 323: 219-26
- 75) Meischen, S.J., Van Pelt, V.J., Zarate, E.A. and Stephens, E.A., Jr. Gas-phase mercury reduction to measure total mercury in the flue gas of a coal-fired boiler. *Journal of the Air & Waste Management Association* 2004; 54: 60-7
- 76) Mukherjee, S., Bhattacharyya, P. and Duttagupta, A.K. Heavy metal levels and esterase variations between metal-exposed and unexposed duckweed *Lemna minor*: field and laboratory studies. *Environment International* 2004; 30: 811-4
- 77) Nadal, M., Schuhmacher, M. and Domingo, J.L. Metal pollution of soils and vegetation in an area with petrochemical industry, *Science of the Total Environment* 2004; 321: 59-69
- 78) Nilsson, R. Control of chemicals in Sweden: an example of misuse of the "precautionary principle". *Ecotoxicology & Environmental Safety* 2004; 57: 107-17
- 79) Norton, S.A., Perry, E.R., Haines, T.A. and Dieffenbacher-Krall, A.C. Paleolimnological assessment of Grove and Plow Shop Ponds, Ayer, Massachusetts, USA--a superfund site. *Journal of Environmental Monitoring* 2004; 6: 457-65
- 80) Odsjo, T., Roos, A. and Johnels, A.G. The tail feathers of osprey nestlings (*Pandion haliaetus* L.) as indicators of change in mercury load in the environment of southern Sweden (1969-1998): a case study with a note on the simultaneous intake of selenium. *Ambio* 2004; 33: 133-7
- 81) Patterson, B., Ryan, J. and Dickey, J.H. The toxicology of mercury.[comment]. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 945-7
- 82) Randall, P., Brown, L., Deschaine, L., Dimarzio, J., Kaiser, G. and Vierow, J. Application of the analytic hierarchy process to compare alternatives for the long-term management of

- surplus mercury. *Journal of Environmental Management* 2004; 71: 35-43
- 83) Rodriguez, S., Almquist, C., Lee, T.G., Furuuchi, M., Hedrick, E. and Biswas, P. A mechanistic model for mercury capture with in situ-generated titania particles: role of water vapor. *Journal of the Air & Waste Management Association* 2004; 54: 149-56
- 84) Ruelas-Inzunza, J., Garcia-Rosales, S.B. and Paez-Osuna, F. Distribution of mercury in adult penaeid shrimps from Altata-Ensenada del Pabellon lagoon (SE Gulf of California), *Chemosphere* 2004; 57: 1657-61
- 85) Sahu, K.K., Agrawal, A. and Pandey, B.D. Recent trends and current practices for secondary processing of zinc and lead. Part II: zinc recovery from secondary sources. *Waste Management & Research* 2004; 22: 248-54
- 86) Saraswat, R., Kurtarkar, S.R., Mazumder, A. and Nigam, R. Foraminifers as indicators of marine pollution: a culture experiment with *Rosalina leei*. *Marine Pollution Bulletin* 2004; 48: 91-6
- 87) Schnoor, J.L. The case against mercury. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 1
- 88) Shi, D. and Wang, W.X. Modification of trace metal accumulation in the green mussel *Perna viridis* by exposure to Ag, Cu, and Zn. *Environmental Pollution* 2004; 132: 265-77
- 89) Smith, D. Mercury pollution: fact or fiction?. *Journal Oklahoma Dental Association* 2004; 95:
- 90) Stone, M.E. The effect of amalgam separators on mercury loading to wastewater treatment plants. *Journal of the California Dental Association* 2004; 32: 593-600
- 91) Sutow, E.J., Hall, G.C. and MacLean, C.A. Effectiveness of wet and dry mercury vapour suppressant systems in a faculty of dentistry clinic. *Journal of Oral Rehabilitation* 2004; 31: 822-6
- 92) Thacker, P.D. Mongolia's environment undermined by gold fever. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 1
- 93) Trip, L., Bender, T. and Niemi, D. Assessing Canadian inventories to understand the environmental impacts of mercury releases to the Great Lakes region. *Environmental Research* 2004; 95: 266-71

- 94) Tyler, G. Ionic charge, radius, and potential control root/soil concentration ratios of fifty cationic elements in the organic horizon of a beech (*Fagus sylvatica*) forest podzol. *Science of the Total Environment* 2004; 329: 231-9
- 95) Vandeven, J.A. and McGinnis, S.L. Cost-effectiveness of removing amalgam from dental wastewater. *Journal of the California Dental Association* 2004; 32: 564-73
- 96) Wang, Q., Kim, D., Dionysiou, D.D., Sorial, G.A. and Timberlake, D. Sources and remediation for mercury contamination in aquatic systems--a literature review. *Environmental Pollution* 2004; 131: 323-36
- 97) Wang, X., Yolcubal, I., Wang, W., Artiola, J., Maier, R. and Brusseau, M. Use of cyclodextrin and calcium chloride for enhanced removal of mercury from soil. *Environmental Toxicology & Chemistry* 2004; 23: 1888-92
- 98) Xia, Y.Q. and Li, G.J. The BATINTREC process for reclaiming used batteries. *Waste Management* 2004; 24: 359-63
- 99) Yap, C.K., Tan, S.G., Ismail, A. and Omar, H. Allozyme polymorphisms and heavy metal levels in the green-lipped mussel *Perna viridis* (Linnaeus) collected from contaminated and uncontaminated sites in Malaysia. *Environment International* 2004; 30: 39-46
- 100) Farghaly, O.A. and Ghandour, M.A. Square-wave stripping voltammetry for direct determination of eight heavy metals in soil and indoor-airborne particulate matter. *Environmental Research* 2005; 97: 229-35
- 101) Porto, J.I., Araujo, C.S. and Feldberg, E. Mutagenic effects of mercury pollution as revealed by micronucleus test on three Amazonian fish species. *Environmental Research* 2005; 97: 287-92

mercury&fetus/infant(s)

- 1) Al-Saleh, I., Shinwari, N. and Mashhour, A. Heavy metal concentrations in the breast milk of Saudi women. *Biological Trace Element Research* 2003; 96: 21-37
- 2) Anonymous. FSA gives tuna warning for pregnant women and breastfeeding mothers. *Practising Midwife* 2003; 6:
- 3) Clarkson, T.W., Magos, L. and Myers, G.J. The toxicology of mercury--current exposures and clinical manifestations.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 1731-7
- 4) Dabeka, R.W., McKenzie, A.D. and Bradley, P. Survey of total mercury in total diet food composites and an estimation of the dietary intake of mercury by adults and children from two Canadian cities, 1998-2000. *Food Additives & Contaminants* 2003; 20: 629-38
- 5) Dorea, J.G. and Barbosa, A.C. Maternal mercury transfer.[comment]. *Environmental Research* 2003; 93: 113-4
- 6) Fitzpatrick, M. Heavy metal. *Lancet* 2003; 361: 10
- 7) Gupta, S.K., Peshin, S.S., Srivastava, A. and Kaleekal, T. A study of childhood poisoning at National Poisons Information Centre, All India Institute of Medical Sciences, New Delhi. *Journal of Occupational Health* 2003; 45: 191-6
- 8) Holmes, A.S., Blaxill, M.F. and Haley, B.E. Reduced levels of mercury in first baby haircuts of autistic children. *International Journal of Toxicology* 2003; 22: 277-85
- 9) Huang, L.S., Cox, C., Wilding, G.E., Myers, G.J., Davidson, P.W., Shamlaye, C.F., Cernichiari, E., Sloane-Reeves, J. and Clarkson, T.W. Using measurement error models to assess effects of prenatal and postnatal methylmercury exposure in the Seychelles Child Development Study. *Environmental Research* 2003; 93: 115-22

- 10) Jarup, L. Hazards of heavy metal contamination. *British Medical Bulletin* 2003; 68: 167-82
- 11) Kidd, P. Th1/Th2 balance: the hypothesis, its limitations, and implications for health and disease. *Alternative Medicine Review* 2003; 8: 223-46
- 12) MacIntyre, C.R. and Leask, J. Immunization myths and realities: responding to arguments against immunization. *Journal of Paediatrics & Child Health* 2003; 39: 487-91
- 13) Magos, L. Neurotoxic character of thimerosal and the allometric extrapolation of adult clearance half-time to infants. *Journal of Applied Toxicology* 2003; 23: 263-9
- 14) Myers, G.J., Davidson, P.W., Cox, C., Shamlaye, C.F., Palumbo, D., Cernichiari, E., Sloane-Reeves, J., Wilding, G.E., Kost, J., Huang, L.S. and Clarkson, T.W. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study.[see comment]. *Lancet* 2003; 361: 1686-92
- 15) Rubin, C.H., Jones, R.L., Revich, B., Avaliani, S.L. and Gurvich, E. Environmental health collaboration: United States and Russia. *International Journal of Hygiene & Environmental Health* 2003; 206: 333-8
- 16) Shanahan, C.L., Wilson, N.J., Gentles, T.L. and Skinner, J.R. The influence of measured versus assumed uptake of oxygen in assessing pulmonary vascular resistance in patients with a bidirectional Glenn anastomosis. *Cardiology in the Young* 2003; 13: 137-42
- 17) Stehr-Green, P., Tull, P., Stellfeld, M., Mortenson, P.B. and Simpson, D. Autism and thimerosal-containing vaccines: lack of consistent evidence for an association.[see comment]. *American Journal of Preventive Medicine* 2003; 25: 101-6
- 18) Verstraeten, T., Davis, R.L., DeStefano, F., Lieu, T.A., Rhodes, P.H., Black, S.B., Shinefield, H., Chen, R.T. and Vaccine Safety Datalink, T. Safety of thimerosal-containing vaccines: a two-phased study of computerized health maintenance organization databases, [erratum appears in *Pediatrics*. 2004 Jan;113(1):184]. *Pediatrics* 2003; 112: 1039-48
- 19) Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Schrey, P., Lajoie-Junge, L. and Busch, V. Dietary intake of arsenic, mercury and selenium by children from a German North Sea island using duplicate portion sampling. *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology* 2003; 17: 123-32
- 20) Yasutake, A., Matsumoto, M., Yamaguchi, M. and Hachiya, N. Current hair mercury

levels in Japanese: survey in five districts. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2003; 199: 161-9

- 21) Andrews, N., Miller, E., Grant, A., Stowe, J., Osborne, V. and Taylor, B. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a retrospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 584-91
- 22) Bateson, T. But what about mercury in vaccinations?[comment]. *British Journal of Nursing* 2004; 13: 9-22
- 23) Centers for Disease, C. and Prevention. Blood mercury levels in young children and childbearing-aged women--United States, 1999-2002, *MMWR, Morbidity & Mortality Weekly Report* 2004; 53: 1018-20
- 24) Chan, L.S., Cheung, G.T., Lauder, I.J. and Kumana, C.R. Screening for fever by remote-sensing infrared thermographic camera. *Journal of Travel Medicine* 2004; 11: 273-9
- 25) Chaturvedi, D., Vilhekar, K.Y., Chaturvedi, P. and Bharambe, M.S. Comparison of axillary temperature with rectal or oral temperature and determination of optimum placement time in children. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 600-3
- 26) Clements, C.J. The evidence for the safety of thiomersal in newborn and infant vaccines. *Vaccine* 2004; 22: 1854-61
- 27) Counter, S.A. and Buchanan, L.H. Mercury exposure in children: a review. *Toxicology & Applied Pharmacology* 2004; 198: 209-30
- 28) Daniels, J.L., Longnecker, M.P., Rowland, A.S., Golding, J. and Health, A.S.T.U.o.B.I.o.C. Fish intake during pregnancy and early cognitive development of offspring.[see comment]. *Epidemiology* 2004; 15: 394-402
- 29) Davidson, P.W., Myers, G.J. and Weiss, B. Mercury exposure and child development outcomes. *Pediatrics* 2004; 113: 1023-9
- 30) Dorea, J.G. Mercury and lead during breast-feeding. *British Journal of Nutrition* 2004; 92: 21-40
- 31) Feng, W., Wang, M., Li, B., Liu, J., Chai, Z., Zhao, J. and Deng, G. Mercury and trace element distribution in organic tissues and regional brain of fetal rat after in utero and weaning exposure to low dose of inorganic mercury. *Toxicology Letters* 2004; 152: 223-34

- 32) Geier, M.R. and Geier, D.A. Mercury in vaccines and potential conflicts of interest.[comment]. *Lancet* 2004; 364: 1217-8
- 33) Gilbertson, M. Male cerebral palsy hospitalization as a potential indicator of neurological effects of methylmercury exposure in Great Lakes communities. *Environmental Research* 2004; 95: 375-84
- 34) Heron, J., Golding, J. and Team, A.S. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* 2004; 114: 577-83
- 35) Johnson, C.L. Mercury in the environment: sources, toxicities, and prevention of exposure. *Pediatric Annals* 2004; 33: 437-42
- 36) Kantola, M., Purkunen, R., Kroger, P., Tooming, A., Juravskaja, J., Pasanen, M., Seppanen, K., Saarikoski, S. and Vartiainen, T. Selenium in pregnancy: is selenium an active defective ion against environmental chemical stress?. *Environmental Research* 2004; 96: 51-61
- 37) Kuenzli, S., Grimaitre, M., Krischer, J., Saurat, J.H., Calza, A.M. and Borradori, L. Childhood bullous pemphigoid: report of a case with life-threatening course during homeopathy treatment. *Pediatric Dermatology* 2004; 21: 160-3
- 38) Lawson, D.S., Smigla, G.R., Shearer, I.R., Ing, R., Schulman, S., Kern, F. and Jagers, J. A clinical comparison of two commercially available pediatric hemoconcentrators. *Journal of Extra Corporeal Technology* 2004; 36: 66-8
- 39) Luman, E.T., Fiore, A.E., Strine, T.W. and Barker, L.E. Impact of thimerosal-related changes in hepatitis B vaccine birth-dose recommendations on childhood vaccination coverage. *Jama* 2004; 291: 2351-8
- 40) Mahaffey, K.R., Clickner, R.P. and Bodurow, C.C. Blood organic mercury and dietary mercury intake: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 and 2000. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112: 562-70
- 41) Marcellus, L. Determination of positional skin-surface pressures in premature infants. *Neonatal Network Journal of Neonatal Nursing* 2004; 23: 25-30
- 42) McDowell, M.A., Dillon, C.F., Osterloh, J., Bolger, P.M., Pellizzari, E., Fernando, R., Montes de Oca, R., Schober, S.E., Sinks, T., Jones, R.L. and Mahaffey, K.R. Hair mercury

levels in U.S. children and women of childbearing age: reference range data from NHANES 1999-2000. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112: 1165-71

43) Meadows, M. IOM report: no link between vaccines and autism. *FDA Consumer* 2004; 38: 18-9

44) Morris, K. Something fishy. *Ohio Nurses Review* 2004; 79:

45) Patterson, B., Ryan, J. and Dickey, J.H. The toxicology of mercury.[comment]. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 945-7

46) Renner, R. Mercury woes appear to grow. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 15

47) Sakamoto, M., Kubota, M., Liu, X.J., Murata, K., Nakai, K. and Satoh, H. Maternal and fetal mercury and n-3 polyunsaturated fatty acids as a risk and benefit of fish consumption to fetus.[see comment]. *Environmental Science & Technology* 2004; 38: 3860-3

48) Tran, N.L., Barraj, L., Smith, K., Javier, A. and Burke, T.A. Combining food frequency and survey data to quantify long-term dietary exposure: a methyl mercury case study. *Risk Analysis* 2004; 24: 19-30

mercury&cardiovascular/cardiovascular diseases

- 1) Bjerregaard, P. Cardiovascular disease and environmental pollutants: the Arctic aspect. *Arctic Medical Research* 1996; 1: 25-31
- 2) Mulvad, G., Pedersen, H.S., Hansen, J.C., Dewailly, E., Jul, E., Pedersen, M., Deguchi, Y., Newman, W.P., Malcom, G.T., Tracy, R.E., Middaugh, J.P. and Bjerregaard, P. The Inuit diet. Fatty acids and antioxidants, their role in ischemic heart disease, and exposure to organochlorines and heavy metals. An international study. *Arctic Medical Research* 1996; 1: 20-4
- 3) Graeme, K.A. and Pollack, C.V., Jr. Heavy metal toxicity, Part I: arsenic and mercury. *Journal of Emergency Medicine* 1998; 16: 45-56
- 4) Luoma, P. Antioxidants, infections and environmental factors in health and disease in northern Finland. *International Journal of Circumpolar Health* 1998; 57: 109-13
- 5) Osfor, M.M., el-Dessouky, S.A., el-Sayed, A. and Higazy, R.A. Relationship between environmental pollution in Manzala Lake and health profile of fishermen. *Nahrung* 1998; 42: 42-5
- 6) Salonen, J.T. Excessive intake of iron and mercury in cardiovascular disease. *Bibliotheca Nutritio et Dieta* 1998; 54: 112-26
- 7) Anonymous. More evidence of mercury effects in children. *Environmental Health Perspectives* 1999; 107:
- 8) Sorensen, N., Murata, K., Budtz-Jorgensen, E., Weihe, P. and Grandjean, P. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999; 10: 370-5
- 9) Boening, D.W. Ecological effects, transport, and fate of mercury: a general review. *Chemosphere* 2000; 40: 1335-51
- 10) Bjerregaard, P. Rapid socio-cultural change and health in the Arctic. *International Journal of Circumpolar Health* 2001; 60: 102-11

- 11) Boffetta, P., Sallsten, G., Garcia-Gomez, M., Pompe-Kirn, V., Zaridze, D., Bulbulyan, M., Caballero, J.D., Ceccarelli, F., Kobal, A.B. and Merler, E. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury.[see comment]. *Occupational & Environmental Medicine* 2001; 58: 461-6
- 12) Laurans, M., Brouard, J., Arion, A., Kauffmann, D. and Duhamel, J.F. Familial mercury intoxication presenting with cardiovascular abnormalities and acrodynia. *Acta Paediatrica* 2001; 90(5): 593-4
- 13) Gomez-Aracena, J., Martin-Moreno, J.M., Riemersma, R.A., Bode, P., Gutierrez-Bedmar, M., Gorgojo, L., Kark, J.D., Garcia-Rodriguez, A., Gomez-Gracia, E., Kardinaal, A.F., Aro, A., Van't Veerh, P., Wedel, H., Kok, F.J., Fernandez-Crehuet, J., Heavy, M. and Myocardial Infarction Study, G. Association between toenail scandium levels and risk of acute myocardial infarction in European men: the EURAMIC and Heavy Metals Study. *Toxicology & Industrial Health* 2002; 18: 353-60
- 14) Guallar, E., Sanz-Gallardo, M.I., van't Veer, P., Bode, P., Aro, A., Gomez-Aracena, J., Kark, J.D., Riemersma, R.A., Martin-Moreno, J.M., Kok, F.J., Heavy, M. and Myocardial Infarction Study, G. Mercury, fish oils, and the risk of myocardial infarction.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 1747-54
- 15) Oka, T., Matsukura, M., Okamoto, M., Harada, N., Kitano, T., Miike, T. and Futatsuka, M. Autonomic nervous functions in fetal type Minamata disease patients: assessment of heart rate variability. *Tohoku Journal of Experimental Medicine* 2002; 198(4): 215-21
- 16) Sjogren, B., Holme, J. and Hilt, B. Mortality from cardiovascular diseases and exposure to inorganic mercury.[comment]. *Occupational & Environmental Medicine* 2002; 59:
- 17) Vanholder, R., Cornelis, R., Dhondt, A. and Lameire, N. The role of trace elements in uraemic toxicity, *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 2: 2-8
- 18) Yoshizawa, K., Rimm, E.B., Morris, J.S., Spate, V.L., Hsieh, C.C., Spiegelman, D., Stampfer, M.J. and Willett, W.C. Mercury and the risk of coronary heart disease in men.[see comment]. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 1755-60
- 19) Foran, S.E., Flood, J.G. and Lewandrowski, K.B. Measurement of mercury levels in concentrated over-the-counter fish oil preparations: is fish oil healthier than fish?. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2003; 127: 1603-5
- 20) Gad, S.C. and Gad, S.E. A functional observational battery for use in canine toxicity

- studies: development and validation. *International Journal of Toxicology* 2003; 22: 415-22
- 21) Rice, D.C., Schoeny, R. and Mahaffey, K. Methods and rationale for derivation of a reference dose for methylmercury by the U.S. EPA. *Risk Analysis* 2003; 23: 107-15
- 22) Chan, H.M. and Egeland, G.M. Fish consumption, mercury exposure, and heart diseases. *Nutrition Reviews* 2004; 62: 68-72
- 23) Diaz, J.H. Is fish consumption safe?. *Journal of the Louisiana State Medical Society* 2004; 156(1): 42
- 24) Diaz, J.H. Is fish consumption safe?. *Journal of the Louisiana State Medical Society* 2004; 156: 44-9
- 25) Kobal, A.B., Horvat, M., Prezelj, M., Briski, A.S., Krsnik, M., Dizdarevic, T., Mazej, D., Falnoga, I., Stibilj, V., Arneric, N., Kobal, D. and Osredkar, J. The impact of long-term past exposure to elemental mercury on antioxidative capacity and lipid peroxidation in mercury miners. *Journal of Trace Elements in Medicine & Biology* 2004; 17(4): 261-74
- 26) Rice, D.C. The US EPA reference dose for methylmercury: sources of uncertainty. *Environmental Research* 2004; 95: 406-13
- 27) Dorea, J.G., de Souza, J.R., Rodrigues, P., Ferrari, I. and Barbosa, A.C. Hair mercury (signature of fish consumption) and cardiovascular risk in Munduruku and Kayabi Indians of Amazonia. *Environmental Research* 2005; 97: 209-19

水銀&汚染

- 1) 玉那覇康二, 新垣和代, 古謝あゆ子, 照屋菜津子. 沖縄県における日常食品からの環境汚染物質等の一日摂取量調査(2001), 沖縄県衛生環境研究所報(1341-0636) 2003; 117-123
- 2) 吉田稔, 赤木洋勝. タンザニア・ビクトリア湖周辺の金採掘現場における環境問題, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 795-798
- 3) 戸高恵美子. 環境健康講座 環境予防医学と教育, SRL 宝函(0912-0912) 2003; 27: 166-169
- 4) 栗原彬. 水俣病から学ぶ 森永ミルク中毒事件と水俣病事件の比較政治学 「隠蔽と消去」の政治を超えて, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 689-693
- 5) 原田正純. 水俣病から学ぶ 公害の原点としての水俣病, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 138-142
- 6) 原田正純. 水俣病から学ぶ 公害における差別の構造, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 301-305
- 7) 原田正純. 水俣病から学ぶもの, 日本歯科医学教育学会雑誌(0914-5133) 2003; 19: 5-11
- 8) BhanAshima and Nath, S. 健康に影響する,化粧品や食物中の水銀(Mercury in Cosmetics and Food Affecting Health), International Medical Journal(1341-2051) 2003; 10: 271-275
- 9) 佐藤直之, 石井敬子, 佐藤昭男, 田中康夫, 日高利夫, 長岡登. 中国産ウナギ加工品中の総水銀及びメチル水銀残留調査, 横浜市衛生研究所年報(0912-2826) 2003; 89-91
- 10) 松崎達哉, 木山雅文, 矢野弘道, 上野一憲. 水俣湾埋立地における大気中水銀濃度, 熊本県保健環境科学研究所報(1341-6480) 2003; 57-58
- 11) 村田勝敬, 嶽石美和子, 佐藤洋. メチル水銀基準摂取量のゆくえ, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 531-533
- 12) 照屋菜津子, 玉那覇康二, 古謝あゆ子, 上原隆. 沖縄県における日常食品からの環境汚染物質及び無機元素の一日摂取量調査 10年間の推移(1991-2000), 沖縄県衛生環境研究所報(1341-0636) 2003; 55-71

- 13) 田中鈴子. 水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項について, 食品衛生研究 (0559-8974) 2003; 53: 17-25
- 14) 米谷民雄. 魚中の水銀という古くて新しい問題, 食品衛生学雑誌(0015-6426) 2003; 44: J189-J191
- 15) 前田泉, 田上啓之, 植木昭博, 中桐基晴, 門田実. 岡山県における有害大気汚染物質の地域特性に関する研究, 岡山県環境保健センター年報(0914-9309) 2003; 1-12
- 16) 柳田邦男. 水俣病から学ぶ 高度技術社会と専門家の役割 「2.5 人称の視点」の確立を, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 457-461
- 17) 劉曉潔, 坂本峰至, 仲井邦彦, 潘煥生, 赤木洋勝. 市販鯨, 鮪及び中国産鰻等のメチル水銀濃度, 日本衛生学雑誌(0021-5082) 2003; 58: 191
- 18) 伊賀崎伴彦. メチル水銀汚染地区住民の上肢運動機能評価, 臨床神経生理学(1345-7101) 2004; 32: 110
- 19) 宮澤信雄. 【水俣病論争のすすめ】 アセトアルデヒド廃水の行方 『水俣病の科学』に言及しつつ, 水俣病研究 2004; 3: 34-50
- 20) 永木譲治. 【水俣病論争のすすめ】 水俣病患者の末梢神経 感覚障害の責任病巣をめぐって, 水俣病研究 2004; 3: 60-71
- 21) 玉那覇康二, 大城直雅, 古謝あゆ子, 照屋菜津子. 沖縄県における日常食品からの環境汚染物質等の一日摂取量調査(2002), 沖縄県衛生環境研究所報(1341-0636) 2004; 77-84
- 22) 高岡滋. メチル水銀汚染地域における要介護者の特徴, リハビリテーション医学(0034-351X) 2004; 41: S341
- 23) 高峰武. 封印された報告書 第3 水俣病について, 水俣病研究 2004; 3: 201-215
- 24) 三森信夫. 【水俣病論争のすすめ】 水俣病原因工場の暗部 チッソ(株)が提出した「報告書」が物語ること, 水俣病研究 2004; 3: 5-33
- 25) 津田敏秀. 【水俣病論争のすすめ】 水俣病における食品衛生に関わる問題について, 水俣病研究 2004; 3: 77-86
- 26) 津田敏秀. 【水俣病論争のすすめ】 医学における因果関係の考え方と水俣病, 水俣病研究 2004; 3: 87-104

- 27) 白川誉史, 加藤進昌, 今井秀樹. 【脳の発達障害】 有機金属(スズ, 水銀など)と行動発達障害, Brain Medical (0915-5759) 2004; 16: 318-324
- 28) 有馬澄雄. 【水俣病論争のすすめ】 汚染地区住民の疫学調査から考える(第1報) 調査の経緯とその概要, 水俣病研究 2004; 3: 51-59
- 29) 衛藤光明, 竹屋元裕, 秋間道夫. 水俣病(メチル水銀中毒)の感覚障害に関する考察 末梢神経の病理学的所見を踏まえて, 最新医学(0370-8241) 2004; 59: 970-976

水銀&小児 / 幼児 / 胎児

- 1) 玉川公子. 【小児疾患診療のための病態生理】 神経疾患 胎生期の薬剤,放射線曝露による脳障害, 小児内科(0385-6305) 2003; 35: 746-748
- 2) 原田正純. 水俣病から学ぶもの, 日本歯科医学教育学会雑誌(0914-5133) 2003; 19: 5-11
- 3) 原田正純. 水俣病から学ぶ 公害の原点としての水俣病, 公衆衛生(0368-5187) 2003; 67: 138-142
- 4) 出村守, 山田豊文, 佐藤和夫. アトピー性皮膚炎, 気管支喘息, アナフィラキシー型食物アレルギー, 多種類の化学物質過敏症 MCS20 例における当院での化学物質過敏症の治療前治療後の毛髪分析の比較について, 臨床環境医学(0916-9407) 2003; 12: 164-165
- 5) 松本尚子. 近位尿細管における人工クロライドチャンネルの発現と容量およびイオン輸送への影響, 東京女子医科大学雑誌(0040-9022) 2003; 73: 412-418
- 6) 諏訪園靖, 能川浩二. 【小児疾患診療のための病態生理】 中毒 重金属(鉛, 水銀, ヒ素), 小児内科(0385-6305) 2003; 35: 1321-1325
- 7) 田中鈴子. 水銀を含有する魚介類等の摂食に関する注意事項について, 食品衛生研究(0559-8974) 2003; 53: 17-25
- 8) 別処珠樹. ワクチンと「自閉症」の切っても切れない関係, 生活と環境(0037-1025) 2003; 48: 47-51
- 9) 窪田真知. 胎児期, 乳児期におけるメチル水銀の曝露量評価, 日本産科婦人科学会雑誌(0300-9165) 2004; 56: 510
- 10) 村田勝敬. 診断の指針 治療の指針 妊婦は魚を食べない方がよいか, 総合臨床(0371-1900) 2004; 53: 2750-2752
- 11) 日本小児神経学会. 自閉症における水銀・チメロサールの関与に関する声明, 脳と発達(0029-0831) 2004; 36: 441-442
- 12) 矢沢瑠二郎. 妊婦と魚料理, 産科と婦人科(0386-9792) 2004; 71: 86-87

Studies on the international collaboration for countermeasures against environmental mercury pollution

- Review work on the health effects of methyl mercury and problems of international mercury pollution -

Hiroshi Satoh^a, Kunihiro Nakai^a, Satomi Kameo^a, Akira Naganuma^b,
Katsuyuki Murata^c, Minoru Yoshida^d, Mineshi Sakamoto^e, Toyoto Iwata^c,
Miwako Dakeishi^c, Tomoko Oka^a and Keita Suzuki^a

^a *Environmental Health Sciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, 980-8575, Japan*

^b *Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Sendai, 980-8578, Japan*

^c *Division of Environmental Health Sciences, Department of Social Medicine, Akita University School of Medicine, Akita, 010-8543, Japan*

^d *Department of Chemistry, St. Marianna University School of Medicine, Kawasaki, 216-8511, Japan*

^e *National Institute for Minamata Disease, Minamata, 867-0008, Japan*

Key words: mercury pollution, methylmercury, prenatal exposure, child development, neurobehavioral function, developmental test

Abstract

Mercury pollution is still found in the world by various causes. Because of the bio-transformation to methylmercury and bio-concentration of the formed methylmercury in the eco-system, some human populations are exposed to methylmercury. It is known that the fetus is more susceptible than the adult. Therefore, cohort studies have been conducted being focusing on the neurobehavioral effects of in-utero low-dose exposure to methylmercury in children. The aims of our study group are 1) to identify the mercury pollution problems in the world and to develop countermeasures against environmental and occupational exposure to mercury, and 2) to clarify the health effects of methylmercury, especially the neuro-behavioral effects of in-utero low-dose exposure to methylmercury. During the fiscal year 2004, we surveyed literature database, Medline, to find out mercury pollution problems in the world. The number of “hit” is 124 (key words=mercury & pollution) for recent 2 years (2003-2004).

We reported the review of evaluation methods for the neurobehavioral function and development. We introduced the “Neurophysiological methods for children in environmental epidemiology”, “Assessment of neuromotor functions in children exposed to environmental hazardous factors”, “A trial to apply Bayley Scales of Infant Development second edition to Japanese children” and “Visual recognition memory test of the infants applying novel preference – Fagan Test of Infant Intelligence.” with emphasizing the Faroe Islands Prospective Study and the Seychelles Child Development Study focusing fetal methylmercury exposure.