

研修資料

[日にち …場所 …イベント…共催…主催]

**Children are not little adults
子どもは小さな大人ではない**

Children's Health and the Environment

WHO Training Package for the Health Sector

World Health Organization

www.who.int/ceh

15/01/2015 update

1

<<使用者へのメモ: このプレゼンテーション資料を使用する日時、場所、会議の主催者の情報などを、指定場所に追記してください。>>

<<使用者へのメモ: この資料には沢山のスライドが納められていますので、発表者は特定の発表にあたって最も適切なスライドを選んでください。この資料では多くの問題をカバーしています。それぞれの地域での事情に最も適切なスライドを用いて発表をしてください。>>

子どもには健全な環境が必要

- ❖ 健康とは単に病気でない状態を意味するものではない。
- ❖ 子どもの成長、遊び、学びの場として健全な環境が必要。
- ❖ 大人は、危険な環境から確実に子どもを守らなければならない。
- ❖ 現在もこれからもずっと！

すべての子どもには、世界市民としての最大の可能性を発揮できるような健全な環境で養育される権利がある。持続可能な発展の中核をなすのは健康な子どもたちである。健康とは単に病気でない状態を意味するものではない。安全かつ健康に生育・成長する子どもたちの能力を損なう危険因子および状態を特定することは、現在の大人の責任である。

健康とは単に病気でない状態を意味するものではない。

子どもの成長、遊び、学びの場として健全な環境が必要。

子どもを取り巻く環境は複雑かつ多面的で絶えず変化している。

大人は次のものから確実に子どもを守らなければならない：

- 有毒化学物質への曝露、怪我、感染症
- 貧困、栄養不良
- 児童労働

現在もこれからもずっと！

<<本スライドを使用する方へ：健康や病気の環境要因について論じる上で、“子ども”という語が問題になる場合がある。受胎前の両親の曝露、妊娠中の母親の曝露、新生児（生後28日まで）、乳児（生後28日から1歳まで）、幼児（1歳から4歳まで）、小児（5歳から12歳まで）、青年（12歳から18歳まで）の曝露のどれもが重大な影響を与える可能性がある。機関や組織によって、子どもの定義や年齢区分が微妙に異なることを考慮し、それぞれの機関が子どもの健康や曝露に関するデータをどのように収集し報告しているかに注意することが重要である。>>

Ref: Identifying important life stages for monitoring and assessing risks from exposures to environmental contaminants: Results of a World Health Organization review. Hubal, et. al. Regulatory Toxicology and Pharmacology 69(2014) 113-124. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0273230013001530>

Children are not little adults

学習目標

本プレゼンテーション終了後にできるようになること:

- ❖ 子どもに対する環境危険リスクが、大人に対する環境危険リスクと異なる点を挙げる
- ❖ 環境からの脅威に対する子ども特有の高い脆弱性を説明する
- ❖ 子どもと環境の関係が受胎前から子どもの発育を通して継続していることを理解する
- ❖ 改善策及び防止策を提案する

3

本講義終了後、皆さんがこれら4つの学習目標を達成していることを期待する：

- 子どもに対する環境危険リスクが大人に対する環境危険リスクと異なる点を挙げるができる。
- 現実世界における以下の環境からの脅威の例を用いて、子ども特有の脆弱性の高さを説明することができる：
 - 生物学的環境からの脅威
 - 物理的環境からの脅威
 - 化学的環境からの脅威
- 子どもと子どもを取り巻く環境との関係は、受胎前から始まり、子どもの発達を通してずっと続いていることを理解する。
- 救済策及び防止策を提案する。

Refs:

- *ATSDR Case Study on Pediatric Environmental Health, 2012*
(http://www.atsdr.cdc.gov/csem/ped_env_health/docs/ped_env_health.pdf)
- *Children's Health and the Environment – A global perspective. A resource guide for the health sector, WHO, 2004.*
- *American Academy of Pediatrics Council on Environmental Health. Pediatric Environmental Health, 3rd ed. Etzel RA, Ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012.*

Children are not little adults

子どもは小さな大人ではない



Giotto, National Gallery, Washington DC



Raphael, National Gallery of Art, Washington, DC

4

この13世紀の肖像（スライドの左側の絵を参照）に見られるように、約6世紀前までは西洋の芸術家たちは子供を小さな大人として描いていた。

20世紀半ばまで医師は先進国の標準的な医療行為に従い、大人の職業上の曝露を単に外挿することで小児の曝露を理解していた。

<<使用者へのメモ: クリックで2枚目の絵が現れます>>

スライドの右側の絵を見ると、ルネッサンスの芸術家がどのように子どもを描いていたのかが分かる。芸術家たちは、ルネッサンス期に入る前に、子どもは単に小さな大人ではないことに気付いた。ラファエロの“聖母子”（右側）に見られるように、子どもは頭が大きく、胴体が長く、手足が短い。

<<使用者へのメモ: 単に子供たちの環境リスクを「小さな大人」のリスクとみなすことの不正確さを例示するために、地域的に、または、文化的に適切であるイメージを使ってください。>>

Images: National Gallery of Art, NGA Images, Smithsonian Institute, Washington, DC (Open Access).

Children are not little adults



"Child" Bronze Sculpture by Judith Shea
With permission of the artist

子どもは小さな大人ではない

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露
2. ダイナミックな発達生理機能
3. 大人より長い平均余命
4. 政治的に無力

子ども（胎芽、胎児、乳児を含む青年期の終了までのすべての段階）が晒される環境危険要因リスクは大人とは異なったもので、そのリスクも高いことが多い。これらの違いを説明する理由は大きく4つに分類される。

<<使用者へのメモ: 各々の主要な点がクリックで表示されます>>

1. 環境危険要因への子どもの曝露は、大人の曝露とは異なることが多く、時には子ども特有の曝露もある。
2. 子どもの発達生理機能は活動的なため、空気、水、食物に含まれる汚染物質への曝露が高くなることが多い。

未熟な身体組織がこれらの曝露に対処する方法は、成熟した大人の身体組織が対処する方法とは全く異なっている。さらに、子どもの生理機能の発達要素は成熟、分化、成長と段階的に絶えず変化し、これらは“発達上の臨界期”として知られている。このような“脆弱性の臨界期”は大人の生理機能にはなく、このため、正常な機能や構造を変えてしまう可能性のある危険要因へ子どもを曝露させる特有のリスクが生じる。

3. 子どもは平均余命が大人より長い。従って、子どもには潜伏期間が長い病気が発現する時間がある。中毒性障害を抱えて生きる期間も長い。
4. 最後に、子どもは政治的に無力で無防備である。政治的地位がない子どもたちは大人に依存し、有害な環境要因から守ってもらう必要がある。これらのポイントについては、これからのスライドで詳細に説明する。

<<使用者へのメモ: 単に子供たちの環境リスクを「小さな大人」のリスクとみなすことの不正確さを例示するために、地域的に、または、文化的に適切であるイメージを使ってください。>>

Image: Photo by Katherine M Shea of "Child" by Judith Shea, permanent outdoor installation, Flossmore, Illinois, USA

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

❖ 特異な曝露経路

- 受胎前
- 経胎盤
- 母乳

❖ 曝露につながる探索行動

- 手から口へ、物から口へ
- 非栄養物の摂取

❖ 身長・生活区域、微細な環境

- 位置 – 地面に近い低い位置
- 体積に対する表面積の比が大きい

❖ 子どもは危険に対する理解が欠如

- 歩行開始前
- 青年期 – “危険な” 行動

子どもの曝露経路は特異である。母親もしくは父親の環境曝露が胎児の生存能力および健康に影響を及ぼすことがある。これらは“受胎前”曝露と呼ばれる。子どもは子宮内で胎盤を通過した有害な環境要因に曝露されることもある。このような曝露には、化学的因子（汚染物質、医薬品）、物理的因子（放射能、熱）、生物学的因子（ウイルス性、寄生性）がある。子どもは出生後も母乳を介して汚染物質に曝露される可能性もある。大人や年長の子どもにはこのような曝露経路はない。

子どもはその大きさのため、また発育段階にあるため、大人とは異なる曝露経路を有する。例えば、幼児は通常手を口へ、物を口へ運ぶ行為、非栄養物の摂取等の探索行動を取るため、大人よりも著しく曝露が増える。

身体的特徴により子どもは大人とは異なる位置、すなわち地面付近、で生活している。水銀、溶媒、殺虫剤等の汚染物質が子どもの呼吸ゾーンに集中している。慎重に散布された殺虫剤や洗浄液にも、小さな子どもは簡単に近づくことができる。子どもは身体が小さく、体積に対する表面積の比が大きいため、皮膚接触による吸収が大人よりも大幅に高い。

加えて、子どもには危険を理解し、毒物からも危険な状態からも逃れる能力がほとんどなく、その結果、負傷する可能性がある。この特徴は歩行開始前の子どもに顕著に表れるが、幼児の探索行動の段階からさらに危険な行動を取る青年期まで持続する。

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

受胎前

卵子への曝露

精子への曝露

次世代への影響

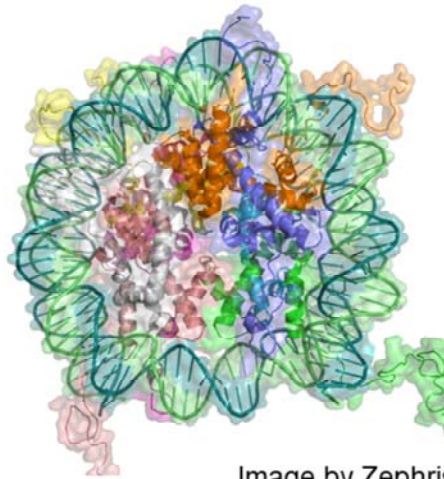


Image by Zephyris

受胎前の母親及び父親の環境毒物への曝露がもたらす子孫へのリスクを確認している動物実験の証拠が増加している。ヒトに関するデータは限られているが、動物実験と一致している。

ヒト卵子への曝露は、細胞周期初期にすべての卵子が形成される胎児期に発生し、正常な排卵周期の卵子の成熟期にも発生する。環境曝露に対する脆弱性を裏付ける証拠として、母親が高齢になるにつれて増加する染色体不分離、妊娠中にDES（ジエチルスチルベストール）に曝露された祖母の孫（男女）へ継代される影響等がある。

精子への曝露についてももちろん研究が行われている。父親の職業上の被ばく、例えば殺虫剤、電離放射能等への曝露、が原因で出生異常のリスクが高まるとのデータがある。

REF:

•Ch 8. *Pediatric Environmental Health, 3rd Edition*. American Academy of Pediatrics 2012

•*Uncertain Inheritance: Transgenerational Effects of Environmental Exposures*. *Environ Health Perspect*; DOI:10.1289/ehp.121-A298

Image: "Nucleosome 1KX5 2" by By Richard Wheeler (Zephyris) 2005. - Transferred from en.wikipedia. Licensed under Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 via Wikimedia Commons - http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Nucleosome_1KX5_2.png#mediaviewer/File:Nucleosome_1KX5_2.png

Children are not little adults

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

胎盤通過性

医薬品からの教訓:

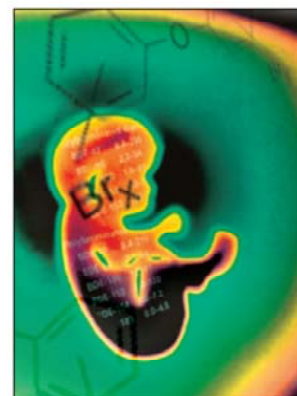
サリドマイド、ジエチルスチルベストール (DES)、アルコール

❖ 多くの化学物質は胎盤を通過する

- 母体の胎内負荷量
- 鉛、水銀、ポリ塩化ビフェニル (PCBs)...
- 依存性物質、アルコール、メタドン

❖ 物理的な因子は胎児に直接害を与える可能性がある

- 電離放射線、熱



EHP

妊娠前、妊娠中の母の曝露は“問題”である！

8

サリドマイドが原因のアザラシ肢症やジエチルスチルベストールが原因の淡明細胞癌が発生するまでは、胎盤は子どもと母親の間に強固な防護壁を形成していると信じられていた。今やこれは全く真実ではないことが分かっている。多くの医薬品や汚染物質は胎盤を通過する。鉛、水銀、PCB等のいくつかの汚染物質は、妊娠前の何年もの間に渡り母体の組織に蓄積され（母体の体内負荷量と呼ばれる）、胎児に移行する可能性がある。さらに、放射能や熱等の物理的環境危険因子は、成長中の胎児に害を与える可能性がある。子どもの環境健康問題は両親から始まり、新たな曝露に関する懸念は出生前から始まっている。

Refs:

•Brent RL. Environmental causes of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetic factors. *Pediatrics*, 2004, 113:957.

•Walkowiak J et al. Environmental exposure to polychlorinated biphenyls and quality of the home environment: effects on psychodevelopment in early childhood. *Lancet*, 2001, 358:1602.

各環境レベルのポリ塩化ビフェニル (PCB)への曝露が、乳幼児の精神の発達及び運動の発達に悪影響を与えるかどうかは不確かである。このような影響は、出生前だけに原因があるのか、それとも出生後にも原因があるのか、また、好ましい育児環境がこのような影響を打ち消すことができるのかを立証したいと考え、1993年及び1995年に、健康な母子171組を対象とし、生後7か月、18か月、30か月、42か月の時に子どもの精神発達に関する前向きの評価を行った。乳児の出生前及び周産期における臍帯血及び母乳中のPCBへの曝露が評価された。42か月齢の子どもでは、出生後の血清中のPCB濃度が測定された。18か月齢時には、育児環境評価を基準として家庭環境の質が評価された。子どもの精神の発達及び精神運動の発達については、30か月齢までベイリー乳幼児発達検査を用いて査定され、42か月齢時にはK-ABC心理・教育アセスメントバッテリーを用いて査定された。その結果、いずれの年齢においても母乳のPCBと精神/運動の発達の間には逆相関があることが分かったが、その関連性は有意になるのは30か月齢以降であった。30か月齢以上の子どもにおいて、母乳中の脂肪が173ng/g (5パーセントイル) から679 ng/g (95パーセントイル) へとPCBが増加すると、ベイリー乳幼児発達検査の精神発達指標では8.3ポイントの減少 (95%信頼区間: -16.5 ~ 0.0)

、ベイリー乳幼児発達検査の運動発達指標では9.1ポイントの減少(95% 信頼区間： -17.2 ~-1.02)があった。生後42か月齢で、母乳を介してのPCB曝露の悪影響があった。育児環境の好影響は30か月齢以降に現れた(ベイリー乳幼児発達検査の精神発達指標が9.4ポイント増加[95%信頼区間： 2.2~16.7])。解説：42か月齢までの子どもの精神発達及び運動発達は、現在の欧州バックグラウンドレベルでの出生前PCB曝露により阻害され、良好な育児環境により支援されている。PCB曝露は出生後にも影響を及ぼしている。

Image from Environmental Health Perspectives

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

母乳育児



WHO

❖ 母乳は乳児にとって最も安全な完全栄養食

- 母親は毒物への曝露を回避すべき
- 乳（母乳、牛乳、羊乳）は環境汚染の指標となる

❖ DDT、DDE、PCB、TCDD（ダイオキシン）、ニコチン、鉛、メチル水銀、アルコール

❖ 罹患はほとんど見られず

- 曝露はまれ
- 高濃度の場合には母親も不健康

母乳も小さな子供にとっては特有の曝露源となる。多くの環境化学物質、特に脂溶性化学物質、が母乳に入っていることは明らかである。このような曝露から罹患することはまれで、母親が病気の時の異常に高い曝露が疾患と関連している。このことから、化学物質への曝露を恐れて健康な母親が母乳育児をやめてはならない。例えば、水銀、PCB、鉛、その他の残留性有機汚染物質がヒトの母乳に存在していることが知られているが、この経路の曝露は母親の疾患がなければ有害ではないことが示されている。さらに、乳児用調製粉乳の基本成分としてよく使用されている牛乳等の他の哺乳類の乳も環境汚染に晒されるため、ヒトの母乳よりも高レベルの汚染物質を含んでいる場合がある。ヒトの母乳の状態は、乳児がこれから住む世界の環境汚染レベルを示す重要な指標となる。これまで通り、健康な母親の乳児は、母乳を第一選択の食とすべきである。

<<使用者へのメモ:地域/国にふさわしい授乳する母をイメージする図・写真と入れ替えてください>>

Ref:

•Pronczuk J et al. Global perspectives in breast milk contamination: Infectious and toxic hazards. *Environ Health Perspect*, 2002, 110:A349.

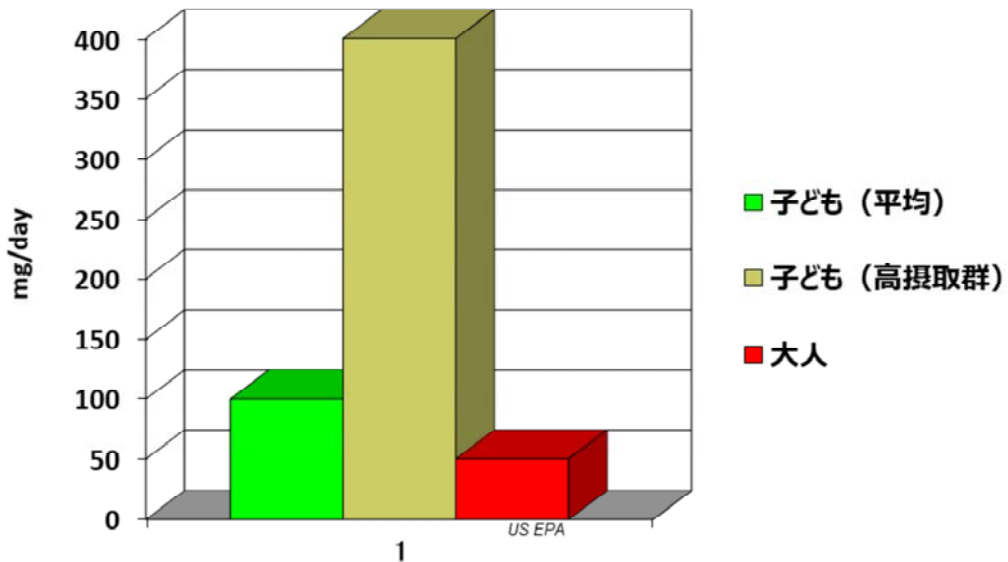
母乳は乳児にとって自然で最良の食である。母乳はすべての必要栄養素を備えているだけでなく、免疫学的発達、精神面、経済面、実用面においてさまざまな利点がある。母乳育児は、糖尿病、冠動脈性心疾患等の成人のいくつかの健康問題の予防に関連している可能性があることと仮定されてきた。乳幼児の栄養不良は今なお最も深刻な世界的公衆衛生問題の一つとして未解決のままであることから、世界保健機関（WHO）は母乳育児を強く支援している。その一方で、WHOは、科学者、医療専門家、環境問題研究者、母親たちの間で、母乳に存在する毒性物質や感染性病原体の潜在的リスクに関する懸念が増大していることも認識している。本書では、主な感染症によるリスク（結核、B型肝炎、ヒト免疫不全ウイルス）及び一部の化学物質によるリスク（タバコ、難分解性汚染物質）について考察し、WHOの活動についても報告する。細菌で汚染された環境において化学物質に起因する高濃度汚染が発生する場合、汚染された母乳とリスクを伴わない母乳代替品のどちらを選択するかは決定は簡単ではない、との結論に至った。むしろ、情報に基づく選択の場合、人工授乳の既知及び未知のリスクと、母乳の化学物質汚染の未知なる潜在的リスクの比較評価が根拠となる。当然のことながら、化合物の毒性の可能性については詳細な調査が必要である。しかしながらそれよりもはるかに重要なことは、毒性のある製品の使用を規制し、すべての人々のために環境保護の効果的な措置

を取ることである。生後6か月までは母乳のみで育て、その後2歳以上までは安全で適切な補完食とともに母乳育児を継続すべきとするWHOの世界公衆衛生に関する推奨を変更した方がよい、と立証する科学的証拠は現在のところない。

Children are not little adults

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

行動とほごりの摂取量



探索行動の典型的な例は、手から口への動きで、発達上1歳から3歳までの子どもにおいて最大になる。このグラフは、米国環境保護庁（EPA）が推定した米国の子ども及び成人のほごりの摂取量を示している。子どもの平均ほごり摂取量は成人の2倍であるが、子どものほごり摂取量の上位パーセンタイル値は成人の8倍である。子どもは物を自分の口に入れることで学習することが多く、幼い頃に有意量の汚染土壌、粉塵、泥を摂取することもある。

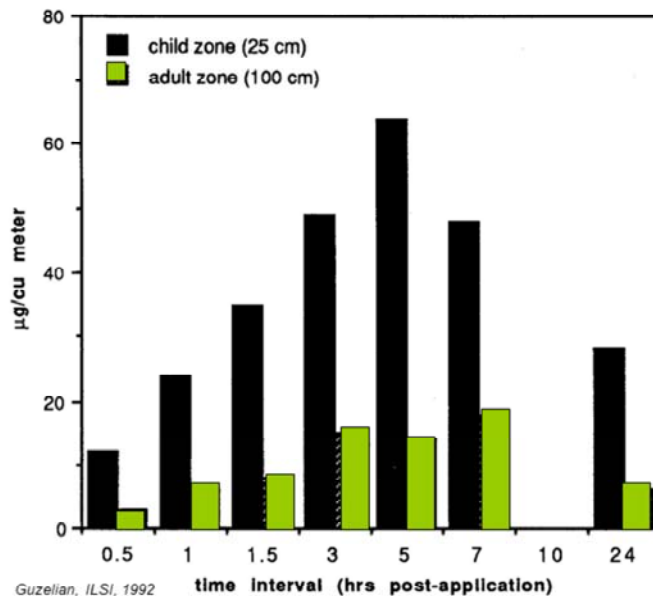
Source:

- Graphic derived from United States Environmental Protection Agency. *Child-specific exposure factors handbook (External Review Draft) EPA/600/R-06/096A* (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=56747>)
- United State Environmental Protection Agency. Child-specific Exposure Factors Handbook Final Report 2008 can be found at <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199243>

Children are not little adults

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

姿勢と呼吸をする高さ ventilation



Guzelian, ILSI, 1992

11

子どもは大人よりも小さく、大人とは異なる高さで生活している。呼吸をする高さが異なることによる曝露の違いの例をここに示す。殺虫剤散布後の家庭内の測定値によると、子どもが生活している床に最も近い場所の濃度が常に一番高い。幅木への殺虫剤散布後の蒸発（再揮発）パターンが原因で高濃度に汚染されている子どもの生活ゾーンの空気を子どもが多く吸い込むことから、子どもは大人よりも多くの汚染物質に曝露される。さらに、かなりの量の殺虫剤残留物が殺虫剤散布後もビロードの玩具に残っている可能性や、2週間以上にわたって再揮発や二次沈着する可能性があることも分かっている。その結果、前のスライドで説明した非栄養物の摂取行動を通して曝露の増大が引き起こされる。

Figure: Eds. Guzelian. Similarities and differences between children and adults; implications for risk assessment. ILSI, 1992. Reproduced with permission from International Life Sciences Institute

Ref:

•Gurunathan S et al. Accumulation of chlorpyrifos on residential surfaces and toys accessible to children. *Environ Health Perspect*, 1998, 106:9-16.

殺虫剤曝露の主な経路の定量的試験は、ヒトへのリスクを判断するために必要不可欠である。本研究は2つのアパートで実施され、クロルピリホス殺虫剤を散布したアパートに再入室後に子どもの玩具に蓄積するクロルピリホスの量を検査した。その結果、半揮発性殺虫剤は、散布後2週間以上の2段階の物理的なプロセスを経て、家庭内の玩具や吸着性のある表面に蓄積することが初めて実証された。上記研究の概要によると、3歳から6歳の子どもの食物以外の総曝露量は208 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ と推定された。吸入経路による曝露の可能性は無視できるレベルだったが、玩具で遊ぶことによる皮膚曝露及び食物以外の経口曝露はそれぞれ総量の39%及び61%となった。頻繁に口に物を運ぶ行動がみられる子どもが残留クロルピリホスへの急性曝露を受けたと考えられる場合、急性曝露量は356 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ もの高い数値が推定される。殺虫剤を定期的に何度も散布することで、殺虫剤が玩具や枕等の吸着性のある容量の大きい表面に蓄積され続け、子どもにとって長期間にわたる曝露源となりかねない。クロルピリホス散布後1週間で玩具や吸着性のある表面等の食物以外から受ける

子どものクロルピリホスへの推定曝露量は、公衆衛生上の懸念事項と思われることから、家庭環境においてこの経路による実際の小児期の曝露を研究することは、当然必要である。これらの情報は、殺虫剤散布後の現在の再入室方法が満足なものかどうかを判断するため、さらに家庭で頻繁に使用される玩具、枕、その他の吸着性のある物の殺虫剤散布中における保管手順の必要性を判断するために利用されるべきである。

Children are not little adults

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

姿勢と呼吸をする高さ



WHO

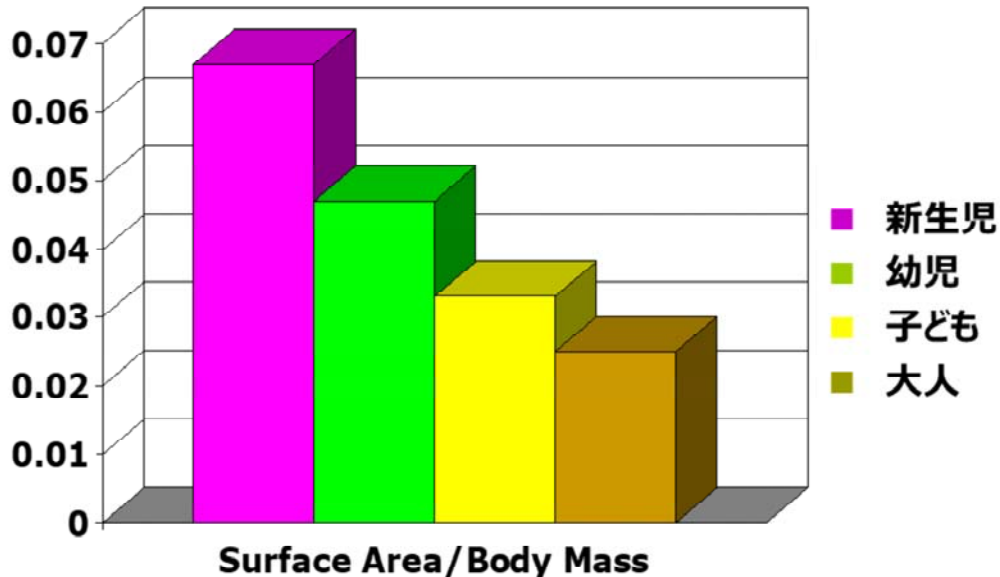
12

WHOのこの写真は、子どもが後ろに立っている大人とは異なる高さで生活していることを示している。指を口に入れている幼い女の子と、ベッドに閉じ込められている乳児に注目。

Children are not little adults

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

身体の高さと表面積



13

身体の高さや比率の違いは、皮膚曝露が大きい可能性を意味する。未熟児を除く子どもの皮膚は、大人の皮膚と同様に皮膚曝露に対する障壁となっている。身体の高さに対する表面積の比率については、乳児の大人の3倍、幼児は大人の2倍である。さらに子どもは大人よりも皮膚の露出が多く、切り傷・擦り傷・発疹も多い。このことが容易に、体重の割合に対する皮膚の吸収の増大につながる可能性がある。

Refs:

- Lowry, JA, et al. Chapter 57. Principles of drugs. In: Kliegman RM, et al. eds. *Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed.* Philadelphia, Elsevier Saunders, 2011.
- U.S. EPA. Highlights of the Child-Specific Exposure Factors Handbook (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-08/135, 2009. See "downloads" Chapter 7, Dermal Exposures (<http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/recordisplay.cfm?deid=199243>)
- Image derived from information in: Selevan SG et al. Identifying critical windows of exposure for children's health. *Environ Health Perspect*, 2000, 108(Suppl 3):54.

1. 大人とは異なる子ども特有の曝露

子ども／青年は危険を認識できない

- ❖ 歩行開始前の子どもは、危険から逃れることができない。
- ❖ 字が読めない子どもは、警告標識や警告ラベルを読むことができない。
- ❖ 青年期前 / 青年期の子どもは、認知が未熟な上、危険な行動を取るため、不当なリスクを冒すことがある。

<<使用者へのメモ: ここに、地域に適した、明らかな警告表示にもかかわらず危険な行動をとる子どもの写真地域でより適した写真をいれてください。>>

子どもは頻繁に危険な化学物質や危険な状態に晒されるため、その結果怪我をすることがある。また、子どもは認知が未熟なため、適切な注意を払って危険に対応する能力や意思に欠ける。

青年はたとえその行動が危険であることを認識していたとしても、危険な行動を取ることが知られている (Dr Irena Buka, Director of Paediatric Environmental Health Specialty Unit, Misericordia Children's Health Centre, 私信)。

Ref:

Moya J et al. Children's behavior and physiology and how it affects exposure to environmental contaminants. *Pediatrics*. 2004 Apr;113(4 Suppl):996-1006.

乳幼児・小児・青年の環境毒物への曝露は、成人の曝露とは異なる。この違いは行動の違い及び生理機能の違いから生じる。これらの違いから、発達の各段階での曝露が定量的に異なる可能性がある。小児科医は臨床的視点から、行動や生理機能の差異（すなわち、食物・水の摂取、土壌摂取、物を口に入れる行為、吸入生理、活動レベルにおける違い）を十分把握している。それというのは、小児科医は体重や体表面積を考慮する際に、これらのパラメータにおける大人と子どもの比率を関連させるからである。小児科医は、鉛中毒の原因としての異食症の重要性、受動喫煙の有害な影響、青年期に強くなる依存傾向についてすでに認識している。さまざまな環境毒物の影響について大人と子どもの違いを特定するために、これらの違いが悪影響をもたらすかどうかを立証し、悪影響をもたらすケースを報告する研究が必要とされる。

2. ダイナミックな発達生理機能

より脆弱である

身体が未熟な場合、生体異物に対する
対処が異なる可能性がある

- ❖ タンパク同化状態のエネルギー・
水・酸素消費量の増加
- ❖ 吸収
- ❖ 生体内変化
- ❖ 分布
- ❖ 排泄
- ❖ 発達上の臨界期



WHO

15

子どものダイナミックな生理機能は成長要求に応じて高まる一方で、器官や系統の分化・成熟期には損傷に対して脆弱になる。

- 子どもは活発なタンパク同化作用を経るため、エネルギー・水・酸素の消費量が増える。
- 子どもはタンパク同化が活発で活動的なため、吸収が異なり、高まることが多い。子どもは栄養素を極めて効率的に吸収するように作られている。この最も典型的な例が鉛である。鉛はカルシウムを模倣する。カルシウムは骨や細胞の成長に欠かせない成分である。幼児は摂取した鉛の量の40%から70%を吸収するのに対し、非妊娠成人が吸収するのは3%から10%である。急速に成長している子どもによく見られる栄養失調、特に貧血は、鉛の吸収を増大させる。
- 生体異物（異質な化学物質）の中には摂取されると危険なものもあり、代謝により無害化される必要がある。それ以外の生体異物には摂取されても危険はないが、代謝されると危険になるものもある。どのタイプの生体異物であっても、子どもの体内におけるこれらのプロセスはさまざまに、残念なことに予想不可能である。特に妊娠期間から生後6～12か月までのチトクロームP450系やグルタチオン抱合等の重要な代謝経路は、その後の人生と比較すると効率性が有意に悪い。ほとんどの既知の毒性物質は体内で無害化されるので、これらの解毒システムが未熟な場合、滞留時間が長引き、体内投与量が増える。
- 成人における分布とは異なり、子どもにおける分布は年齢によって異なる。例えば、生後36か月までは血液脳関門が完全に発達していないため、鉛等の物質が容易に中枢神経系（CNS）を通過する。

- 出生後初期は消失機能が低い可能性がある。例えば、新生児の糸球体ろ過率(GFR)は成人のGFRの40%未満である。早産児は成人のGFRのたった5%しかない場合もある。

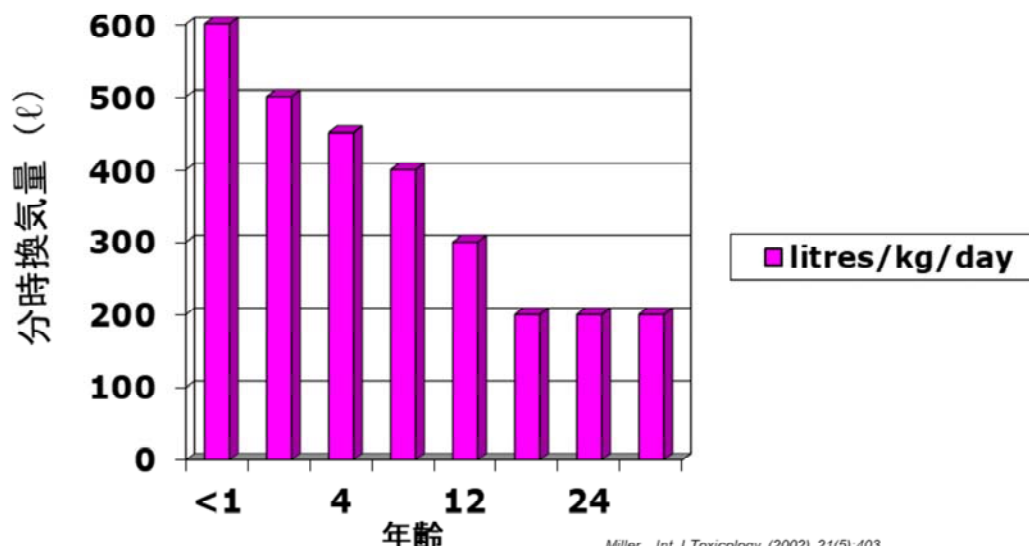
これらの子どもの生理的過程は、おそらく成人の生理的過程とは異なっている。残念なことに子どもの生理的過程は予測不可能である。

最後に、子どもの身体は青年期まで成長、成熟、変化を続けているため、臨界期に妨害されると、損傷は深刻なものになり、その損傷は生涯残る可能性もある。環境危険因子は成人には作用しないメカニズムで、ダイナミックな発達過程の子どもに害を及ぼす場合がある。

2. ダイナミックな発達生理機能

酸素要求量

体重1kgあたりの分時換気量（1日あたり）



Miller, *Int J Toxicology* (2002) 21(5), 403

16

ここに示すように、子どもの体重1kgあたりの呼吸量は安静時の大人の呼吸量よりも多い。乳児の分時換気量は大人の3倍、6歳児は大人の2倍である。子どもは大人よりも身体をよく動かす傾向にある。このことから、子どもの体内に達する屋内及び屋外の空気中の環境毒物の内部曝露量が大人よりも多いことは明らかだ。これらの毒性物質には、オゾン、窒素酸化物、粒子状物質、鉛、水銀、さらにカビ、揮発性有機化合物(VOC)等の空気中の毒性物質が含まれる。

Ref:

•Miller MD et al. Differences between children and adults: implications for risk assessment at California EPA. *Int J Toxicol*, 2002, 21:403-18 (review).

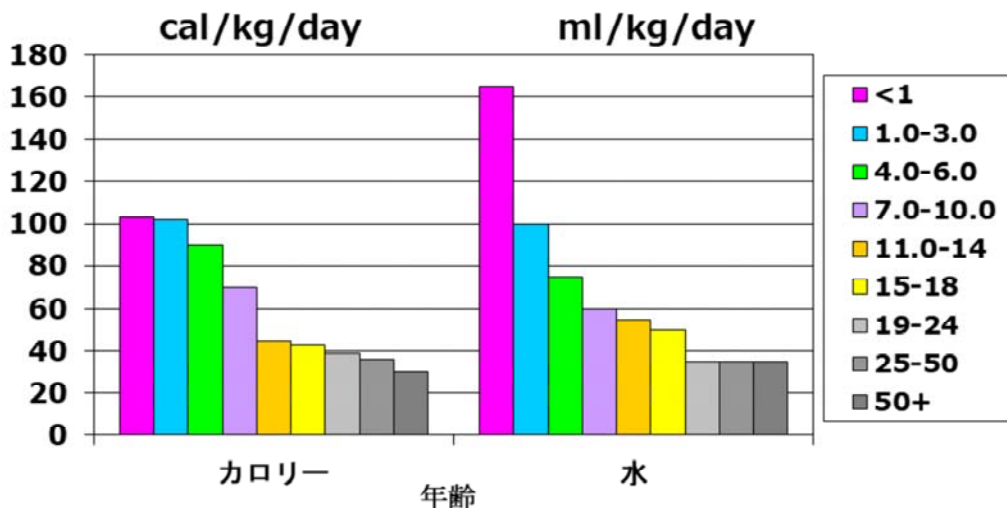
カリフォルニア州議会は、カリフォルニア州環境保護庁(Cal/EPA) 環境保健有害性評価局(OEHHA)にカリフォルニア州のリスク評価方法が乳幼児及び小児を十分に保護するように機能しているかどうかを評価するように要請する法律を制定した。加えて、OEHHHA 及びカリフォルニア州大気資源局の両機関は、基準大気汚染物質を設定する環境大気質基準及び大気汚染物質に関して策定された健康価値基準が乳幼児や小児を十分に保護するように機能しているかどうかを調べる必要がある。我々は、子どもと大人の毒性物質への応答の潜在的な違いを検査するプログラムを開始した。この問題は、子どもと大人の曝露の違いの観点から、さらに子どもと大人の毒物動態学的及び毒物動力学的の違いの観点からも評価されている。特定の化学物質に関するデータが極僅かしかないので、一般的なリスク評価もしくは特定の化合物群のリスク評価に適用できるような情報の集積が行われる。その情報は、子どもと大人で全体的な違いがあるかどうかを判断するためのものである。本書では、カリフォルニア州のリスク評価方法が乳幼児及び小児にとって適切かどうかを判断するという問題に取り組む根拠について議論する。これには、子どもと大人の間、もしくは幼若な実験動物と成熟した実験動物との間に見られる毒物への応答の質的差異及び量的差異の両方に関する入手可能な情報のいくつかについての議論も含まれる。さらに、毒性物質の吸収、代謝、排泄における子どもと大人の違い及び毒性応答の質的差異についても例示される。

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

カロリーと水分必要量

身体の維持に必要とされる量



17

おそらく経口曝露も子どもの方が高い。

子どもは活発にタンパク同化や骨の形成を行っていることから、必要とされる単位体重あたりのカロリー及び水分量は大人より多い。このため、食物に含まれる毒性物質は大人より2倍から3倍高い割合で子どもの体内に運ばれ、水に含まれる毒性物質は大人より5倍から7倍高い割合で子どもの体内に運ばれる。

子どもは幼年期に果物や野菜を摂取する割合が高く、制限された食生活を送る傾向があり、これらの食物に存在する殺虫剤やマイコトキシン等の汚染物質が大量に子どもの体内に運ばれる可能性が高い。

<<使用者へのメモ: 食事は地域や人種によって異なる、したがって子どもの食事に関する記載は修正する必要があるかもしれない。>>

Refs:

Image derived from information in:

•Johnson KB. *The Johns Hopkins Hospital The Harriet Lane Handbook, 13th ed.* Mosby: St. Louis, 1993.

•Miller MD et al. Differences between children and adults: Implications for risk assessment at California EPA. *Int J Toxicology*, 2002, 21:403-18.

2. ダイナミックな発達生理機能

吸収

❖ 子どもは“生涯を共にする身体”を作っている。

❖ 急速な成長と発育の要求

- 高い呼吸頻度、カロリー摂取量、水分摂取量が必要とされる。
- 活発な吸収および、栄養保持により要求が満たされる。

例：

幼児の胃腸からの鉛吸収：経口量の40-70%

非妊娠成人の胃腸からの鉛吸収：経口量の3-10%

<<スライドを読む>>

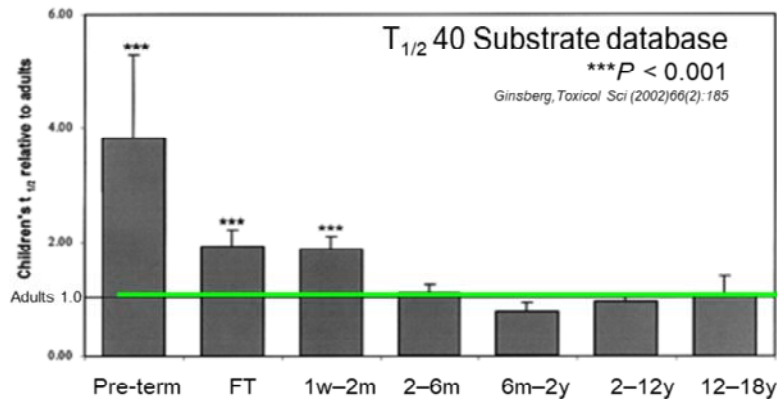
Ref:

•ATSDR. *Toxicological Profile for Lead*. August 2007. CAS # 7439-92-1.
<http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp13.pdf>

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

医薬品からの教訓



- ❖ 総じて新生児の排泄は遅い。
- ❖ 2か月齢以降は統計的差異がない。
- ❖ 子ども/成人/高齢者データベース
(www.clarku.edu/faculty/dhattis)

19

次の3つのスライドに示されるとおり、子どもがどのように化学物質を代謝（生体内変換）するかに関する多くの知識が、医薬品データから得られている。クラーク大学/コネチカット州公衆衛生局のウェブサイトから比較的新しいデータベースを入手できる。これらのデータベースは米国環境保護庁（EPA）の資金提供を受けている。これは、規制限度の状況を踏まえたうえで、子どもと大人の違いを調べるために特別に開発された薬物動態学に関する豊富な情報源である。グラフ中のすべての年齢区分のデータを有する40種の薬品の複合評価がグラフに示されている。当然のことながら、平均半減期に非常に有意な差異があり、新生児期の消失は成人期の消失（緑の線で示されている）よりも時間がかかる。

Figure: Ginsberg G. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the Therapeutic Drug Literature. *Toxicol Sci*, 2002, 66:185. Used with copyright permission of Toxicological Sciences. Full Text available at <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/66/2/185.long>

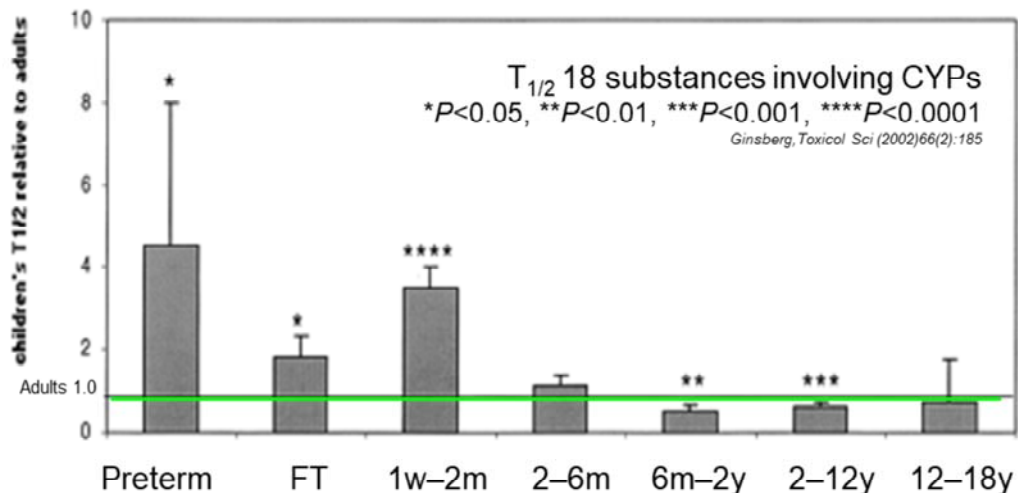
生体異物の薬物動態(PK)は子どもと大人で大きく異なる可能性がある。その原因は生理学的差異及び未熟な酵素系・排除機構にある。このため、信頼をもって成人の推定曝露量を子ども（特に新生児）の推定曝露量へ外挿することができない。子どもの環境毒物に関するPKデータはほとんどない一方で、治療薬物に関するPKデータは大量にある。既刊文献を利用して子どものPKがデータベース化され、45種類の薬物に関する子どもと大人のPKパラメータが比較されている。これにより、多数のチトクロームP450 (CYP)経路、さらに特定の第II相抱合反応及び腎排泄について子どもと大人のPK機能の比較が可能になった。これらの比較により、データベース中の薬物に関して未熟児及び正期産児の半減期は大人の3倍から9倍長い傾向があることが示唆されている。2～6か月齢でこのような差異は見られない。これより上の年齢の子どもでは、特定の薬品及び経路の半減期が大人より短くなる場合がある。新生児対成人の半減期の比率の範囲は3.16倍係数を超えるが、これは一般的に個人間のPKのばらつきが原因とされる。従って、この不確実性因子は生後早期の特定の化学物質には適切でないかもしれない。最新の知見は、最新のデータベースに示される経路により代謝され除去される環境毒物に関連するPK発達様相を呈している。このPK情報を子どものリスク評価に応用できる方法はさまざま、定性的（不確実性についての深い議論等）、半定量的（年齢群固有の調整係数）、定量的（生理学に基づいたPKモデリングによる子どもの推定内部曝露量）アプローチがある。

Full Text available at <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/66/2/185.long>

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

医薬品からの教訓



❖ 肝臓のP450酵素により主に代謝される物質には、さらに多くの違いがある

20

著者らが肝臓のP450酵素により代謝される基質を年齢別に調べたところ、さらに多くの違いを発見した。乳児では消失が遅いが、6か月齢から12歳までの子どもには大人よりも急速な消失が見られた。このことは、すべての年齢の子どもが似通っているというわけではない、という重要な注意を促している。子どもは場合によって、または発達段階によって、大人よりも効率的に生体異物を消失することができる可能性がある!

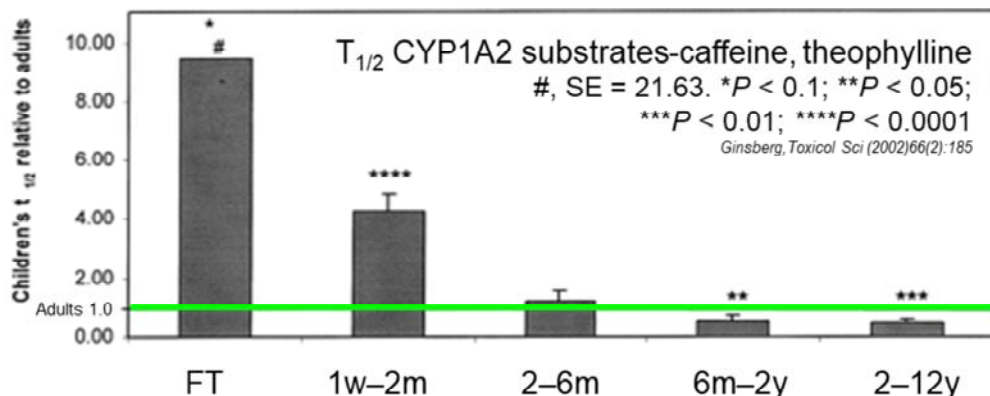
CYP = cytochrome P450 pathways

Figure: Ginsberg G. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci*, 2002, 66:185. Available at <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/66/2/185.long>
Used with copyright permission of Toxicological Sciences

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

医薬品からの教訓



- ❖ 密接に関連する薬物の間でも大きなばらつき
- ❖ カフェインに関する新生児と成人の違いは、テオフィリンの違いより13倍大きい

一般化するのは不可能!

21

ここに究極のメッセージがある。一般的に、乳児は薬物を消失させるのに大人より時間がかかり、乳児より年長の子どもは薬物を大人より急速に消失させることがある。しかしながら、同じ代謝経路を持ち密接に関連する薬物の間でも大きなばらつきがある。例えば、カフェインの半減期の新生児と成人の違いは、テオフィリンの半減期の新生児と成人の違いよりも13倍大きい。一般化することは不可能である。著者らは、薬物動態モデルの年齢差を説明するために使用される標準安全率では十分に新生児及び乳児を守ることができない可能性がある結論した。

生体異物が毒物になる前に代謝“活性化”を必要とする場合、年長の子どもはこのような高い代謝能のために、大人や新生児・乳児よりも毒性物質の影響を受けやすくなる可能性があることを忘れてはならない。

CYP = cytochrome P450 pathways

Figure: Ginsberg G. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sci*, 2002, 66:185. Available at <http://toxsci.oxfordjournals.org/content/66/2/185.long>
Used with copyright permission of Toxicological Sciences

2. ダイナミックな発達生理学機能

硝酸塩とメトヘモグロビン血症

乳児にとって特別な問題

- ❖ 汚染された井戸水からの曝露の増加
- ❖ 硝酸塩が亜硝酸塩(腸pH)に変わると“活性”が高まる
- ❖ 毒性の増加：胎児のヘモグロビンは簡単に酸化されやすい
- ❖ “解毒作用”の低下：NADH依存性レダクターゼの50%の能力

農業排水や地下水汚濁の増加が数多くの場所で見られることから、硝酸塩は重大になりつつある環境汚染の一例である。

水中の硝酸塩 — 母乳を与えられていない6か月未満の乳児は体重1kgあたりの水分摂取量が大人より多いため、母乳を与えられていない6か月未満の乳児の水への曝露は最も高い。

硝酸塩は、危険になる前に、亜硝酸塩に活性化されなければならない。新生児は消化管のpHが高いため、より効率的に活性化を達成する。

亜硝酸塩はヘモグロビンを第一鉄から第二鉄に酸化させ、酸素を運搬することができないようにする。胎児ヘモグロビン（新生児期には通常存在している）は成人ヘモグロビンよりも極めて容易に酸化される。

乳児の解毒作用は効率が低い。その理由は、乳児はメトヘモグロビンを修復できる2つの酵素系のうちの1つ、すなわち半分の解毒能力しか持たない。

この例は、いかに曝露が異なる可能性があるかを示すだけでなく、いかに代謝の未成熟さが環境化学物質による危害を増大させる可能性があるかを示している。

注記：生後6か月まで母乳のみで育てることで、飲料水中の硝酸塩がもたらす脅威を排除することができる。

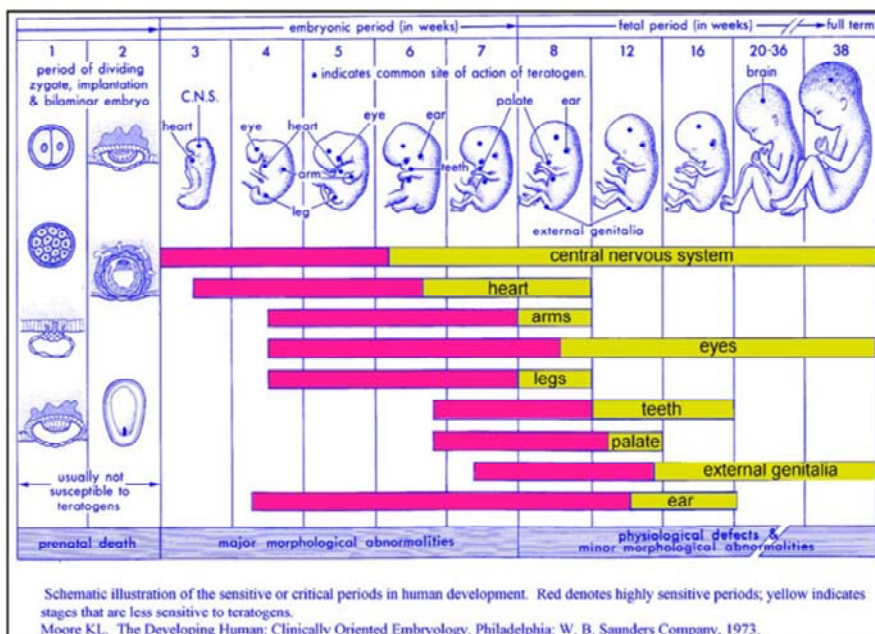
Ref:

•ATSDR Case study on nitrite/nitrates
(http://www.atsdr.cdc.gov/csem/nitrate_2013/docs/nitrite.pdf).

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

発達の時期



Moore, Elsevier Inc, 1973

23

子どもと大人の明確な生理学的な違いは代謝経路の未熟さ以外にもさまざまある。重要な系統が分化・発達過程にある子どもには大人にはない特有の感受性があり、これらの感受性には臨界期がある。

- 受胎前
- 妊娠期間
 - サリドマイド、ジエチルスチルベストロール（DES：合成女性ホルモン）
 - 電離放射線
 - メチル水銀、鉛
- 出生後
 - 受動喫煙
 - 鉛

子どもの発達に関する知識がこの数十年間に急増しているため、胎児が曝露に対して脆弱であることが発見されたのがまた最近の20世紀中頃だったという事実を覚えておくことが難しい。妊娠期のサリドマイド服用に起因するアザラン肢症の流行は、化学物質には胎盤を通り抜けて胎児に損傷を与える能力があることを示した過去の印象的な例である。女性の最後の月経期の初日から34日後～51日後の間に服用されたサリドマイドは、主に出生異常を引き起こした。この時期に曝露された乳児に最も多い出生異常は四肢、眼球、耳の異常だった。1994年の研究では、妊娠20日から24日までの4日間の短い期間にサリドマイドを投与された場合、自閉症の危険性が高くなる可能性があることが示唆された(Stromland, 1994)。曝露量や曝露のタイミングにより、複数の系統が影響を受ける場合や、異なった病変が発症する場合もある。

現在、妊娠期間中におけるその他の曝露が系統に害を及ぼす可能性があることが分かっている（その一部をここに記載）。さらに、出生後の曝露同様、受胎前の両親の曝露も子どもに害を与える可能性があることが分かっている。

<<使用者へのメモ：図の下にある帯が異なる損傷の時期を示している。胚形成期の重大な損傷は流産（初期の2週間）、あるいは主要な組織奇形を引き起こす。胎児期には、障害はよりとらえがたく、機能不全と関係する。>>

Refs:

- Koren G et al. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 1998, 338: 1128-1137.
 - Stromland K et al. Autism in thalidomide embryopathy: a population study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1994, 36:351.
- スウェーデンのサリドマイド胎芽病100症例のうち、47症例以上がDSM-III-R 診断基準による自閉症障害及びICD-10分類による小児自閉症に該当した。これらの症例で見られたこの種のサリドマイド胎芽病は、妊娠初期おそらく妊娠20日から24日の間の胎児発達に影響を与えている。サリドマイド胎芽病と自閉症の関連の可能性が、自閉症の原因としての神経回路の関与の可能性に関する論争に手がかりを与えるかもしれない、と議論されている。

Figure: Reprinted from: Moore KL. *The developing human*. Elsevier Inc., 1973. Used with copyright permission (2004) from Elsevier.

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

発達に関係する時期：父親と子ども

❖ 父親の曝露： 水銀、エチレンオキサイド、ゴム薬品、溶媒が流産と関係している

❖ 父親の職業： 塗装工 - 無脳症

(Brender. *Am J Epidemiol*, 1990, 131(3):517)

機械工、溶接工 - 腎芽細胞腫

(Olshan. *Cancer Res*, 1990, 50(11):3212)

紡績工 - 死産、早産

(Savitz. *Am J Epidemiol*, 1989, 129(6):1201)

考えられるメカニズム：胎児の正常な発育や発達に必要な父系遺伝子の異常

"The special and unique vulnerability of children to environmental hazards" Bearer, *Neurotoxicology*, 2000, 21(6):925

24

受胎前の父親の曝露が胎児の健康及び発達にとって重大であるとの認識が高まっている。
このような曝露が、子孫に見られる特定の疾患あるいは妊娠の有害転帰のリスクを高める可能性がある。
これは動物での研究により裏付けられている。おそらく、遺伝子的もしくは後成的機構があると思われる。

<<スライドを読む。>>

<<使用者へのノート：もし胎児期や受胎前の影響に関するデータがあれば、地域特異的な曝露や職業を強調してもよい。>>

Refs:

•Bearer CF. The special and unique vulnerability of children to environmental hazards. *Neurotoxicology*, 2000, 21:925-34.

•Brender JD. Paternal occupation and anencephaly. *Am J Epidemiol*, 1990, 131:517-21.

•Olshan AF et al. Wilms' tumour and paternal occupation. *Cancer Res*, 1990, 50:3212.

症例対照研究が行われ、腎芽腫と父親の職業上の曝露との関係が調査された。米国の国立腎芽腫研究施設のうち選択された施設に1984年6月1日から1986年5月31日の間に登録されていた腎芽腫の子ども200人を症例群とした。無作為番号ダイヤル方式で病気にかかっていない対照群を各症例と対応させた。症例群及び対照群の両親は、自己記入質問書のすべての項目に答えた。この研究では、父親の職業上の炭化水素あるいは鉛への曝露に起因するリスク増加の一貫したパターンは見られなかった。しかしながら、自動車修理工、車体修理工、溶接工等の父親の特定の職業は、腎芽腫のオッズ比が3つの期間のいずれにおいても高いことが判明した。自動車修理工の男性の子の腎芽腫リスクは4倍から7倍高かった。自動車修理工のオッズ比が最も高かったのは受胎前であった[OR = 7.58; 95%信頼区間(CI) = 0.90-63.9]。溶接工のオッズ比は4倍から8倍高く、妊娠期と最も強い関連が認められた(OR = 8.22; CI = 0.95-71.3)。予想される原因を理由に可能性を排除することはできないが、腎芽腫とこれらの職業との関連性は過去の研究でも報告されている。腎芽腫に関連する特定の職業上の曝露についてのデータを提示するための詳細な研究が必要である。

•Savitz DA et al. Effect of parents' occupational exposures on risk of stillbirth, preterm delivery, and small-for-gestational-age infants. *Am J Epidemiol*, 1989, 129:1201-18.

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

発達の時期：母親と子ども

受胎前 PCBsや鉛の母体負荷量は流産、死産、学習障害に関係する
葉酸欠乏は神経管欠損と関係する

胎児期	サリドマイド	→	アザラシ肢症
	DES	→	膣癌
	X-線	→	白血病
	熱	→	神経管欠損
	アルコール	→	FAS（胎児性アルコール症候群）
	鉛、メチル水銀 & PCBs	→	神経発達への影響

25

受胎前及び妊娠期における母親の曝露は、自然流産、死産、新生児死亡、子宮内発育不良、主な出生異常、機能障害等さまざまな転帰と関連している。

PCB= polychlorinated biphenyls

DES= diethyl stilbestrol

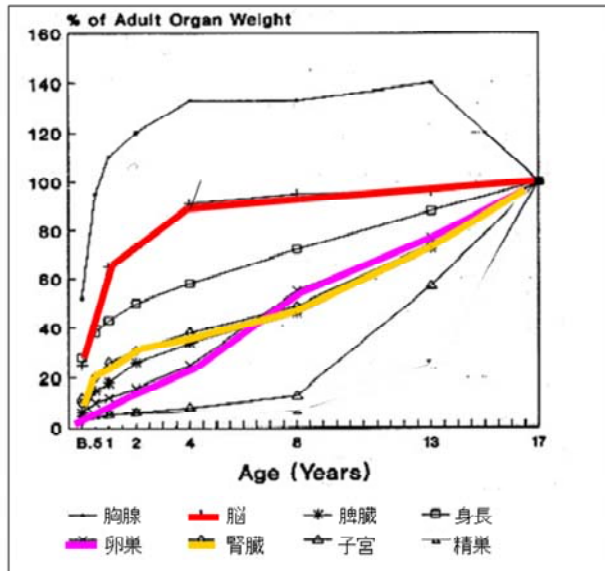
<<スライドを読む>>

<<使用者へのノート:もし胎児期や受胎前の影響に関するデータがあれば、地域特異的な曝露や職業を強調してもよい。>>

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

発達に関わる時期：出生から青年期



Altman eds, FASEB, 1962

26

❖ 重要臓器の発達

- 脳
- 肺
- 腎臓
- 生殖器

❖ 生理作用

- 中枢神経
- 免疫系
- 内分泌系

子どもの成長は青年期まで続くことが分かっている。身体が成長するばかりではなく、生理的機能が成熟し、分化を続けるのである。このグラフは主な器官の飛躍的な成長と、それらの成長の多様な軌道を示している。青年期が終わるまで器官は成長するだけでなく、同時にその機能が成熟し、人生のさまざまな段階で変化する。

Figure: Altman eds. *Growth - including reproduction and morphological development*. Washington, DC, FASEB (Federation of American Societies for Experimental Biology), 1962. Used with copyright permission. [emphasis added]

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

神経発達：思春期まで継続する

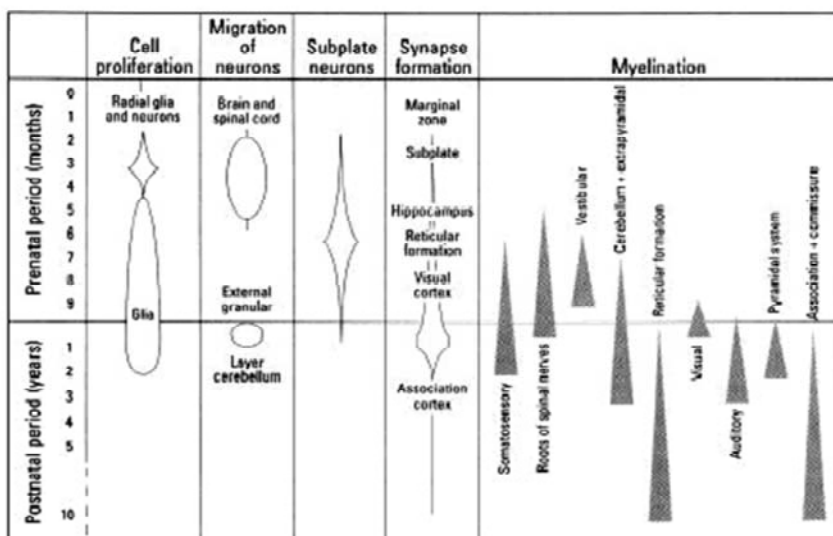


Figure 2. Comparison of timelines for developmental processes in humans. The prenatal period is scaled in months and the postnatal period is scaled in years. Adapted from Herschkowitz et al. (16) and reprinted with permission of Hippokrates Verlag GmbH.

Rice, EHP, (2000) 108 (3), 511

27

- ❖ 4-17歳まで運動と言語のための髄鞘化
- ❖ 活動が構造を変える
- ❖ 青年期はいくつかのシナプスを幅広く除去する
- ❖ 神経伝達物質の再分配

中枢神経系を例とする。この図の上部に出生前発達、下部に出生後発達を示す。神経は10歳代まで発達を続け、成熟期を通して髄鞘化、シナプス形成、神経伝達物質の分布に重大な変化を伴う。

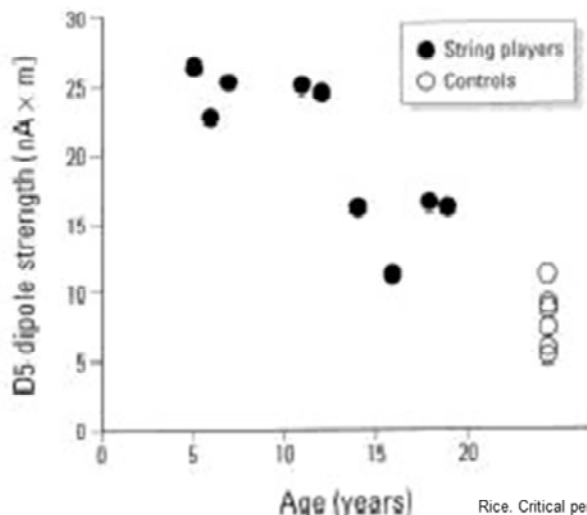
Figure: Rice D et al. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108 (Suppl 3): 511-33. Reproduced with permission from *Environmental Health Perspectives*

神経系発達期は、環境の原因物質に対する感受性が高くなる。その理由は、重要な発達過程（増殖、移動、分化、シナプス形成、髄鞘形成、アポトーシス）の時間的及び局所的出現によって受攻期が決まるからである。多数の情報源から得られた証拠に基づき、神経発達は胎芽期から青年期まで継続していることが立証されている。一般的に一連の事象を別の生物種と比較することは可能だが、時間的尺度が大きく異なる。動物またはヒトの発達期におけるさまざまな物質（X線放射、メチルアゾキシメタノール、エタノール、鉛、メチル水銀、クロルピリホス等）への曝露によりこれらの発達過程の1つ以上が妨害されると、発育神経毒性が引き起こされる恐れがあることが明らかになった。それぞれの脳の領域が異なる行動領域（感覚、運動、多様な認知機能等）に関わっている。げっ歯類の脳とヒトの脳の間には重大な違いがあるにもかかわらず、類似した構造を確認することができる。また、げっ歯類及びヒトを含む霊長類の特定の脳構造や神経回路の成熟に関する推論を、特定の初期行動発達を用いて導きだすことが可能である。さらに、ヒトの多様な臨床的障害（統合失調症、失読症、てんかん、自閉症）の原因は、神経系の発達過程の正常な個体発生が妨害されることにあるのかもしれない。ここで極めて重大な懸念は、発達期の神経毒物への曝露が、加齢に伴う機能低下の加速を引き起こす可能性についてである。わずかな影響しかもたらさない発達毒性も、全人口や個人の生涯でならずと、深刻な社会的影響を与える可能性があるという事実により、この懸念は一層強まる。

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

神経発達：思春期まで継続する



例：活動が脳構造を変化させる

- ❖ 左手小指の触覚刺激に反応する大脳皮質領域の大きさ
 - バイオリン奏者とそうでない人
 - 練習量ではなく、開始した時期と相関

Rice. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system. *EHP*, 2000, 108 (3): 520

毒物への曝露も同様に脳構造を変化させる

28

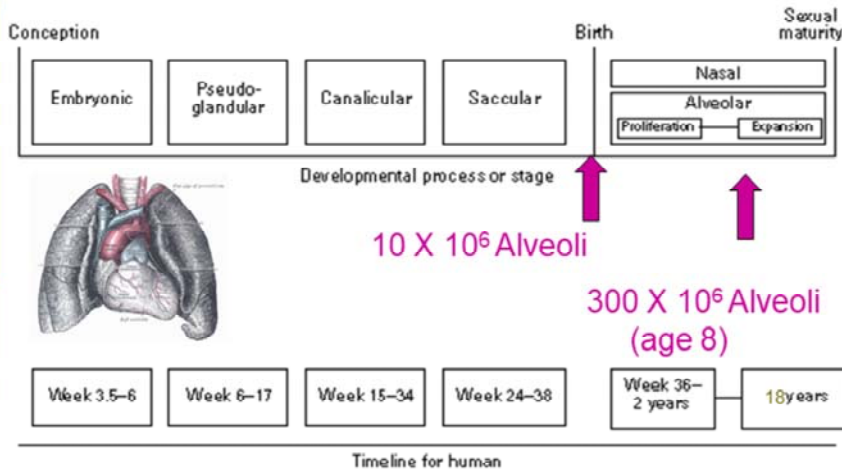
個人の環境との相互作用が脳の発達方法にある程度決定している。このスライドは、左手の小指の触覚刺激に反応する大脳皮質領域の大きさを、磁気共鳴映像法測定を用いて示している。バイオリン奏者に左側に対応する大脳皮質部位の拡大が見られた。それは音楽の練習を開始した年齢と相関関係があったが、練習量とは相関関係がなかった。これが発達上の臨界期であり、量ではなくタイミングの違いを生むのである！動作によって脳の構造を変えることができるのなら、毒物への曝露によって脳の構造を変えることも可能である。

Figure: Rice D et al. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108 (Suppl 3): 511-33.
Reproduced with permission from *Environmental Health Perspectives*

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

呼吸器の発達：線形の発達を続ける



構造への影響

- タバコの煙
- 微粒子
- オゾン

機能への影響

- 室内空気
- オゾン

Dietert., EHP, 2000,108 (3): 483.

29

神経系と同様に、呼吸器系も線形の成長・発達を続ける。出生時、新生児の肺胞はたった約1千万個だが、8歳時には肺胞が3億個になっている。この成長期における特定の種類の曝露は、構造（受動喫煙、粒子状物質、オゾン等）及び機能（室内空気の質の悪さ、屋外オゾン等）の両方に悪影響を与えることが知られている。【（ ）内は影響を与えるもの】

Figure: Dietert RR et al. Workshop to identify critical windows of exposure for children's health: immune and respiratory systems work group summary. *Environmental Health Perspectives*, 2000, 108: 483-90.

Reproduced with permission from *Environmental Health Perspectives*.

2. ダイナミックな発達生理機能

肺機能の発達：研究の結果

❖ 肺機能テストでの欠損

- 微粒子、酸化窒素、無機酸蒸気への曝露との関連 (Gauderman. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 1383)
- 受動喫煙曝露と呼吸機能障害 (Tager. *N Engl J Med*, 1983, 309 (12): 699)

❖ “汚染された空気による成長阻害”

- 1993年からの3000人の子どもの研究で肺の成長阻害が示された…成人の喘息や肺気腫と関係しているかもしれない (Gauderman. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162: 1383)

<<スライドを読む>>

4年生の子どものコホートにおいて、肺機能の成長 (FEV₁ (1秒量)、FVC (努力肺活量)、最大中間呼気流量[MMEF]、FEF₇₅ (75%の努力呼気流量)) の顕著な障害は、空気力学的直径が10μm(PM₁₀)未満、PM_{2.5}、PM₁₀-PM_{2.5}の粒子、二酸化窒素 (NO₂) 及び無機酸蒸気への曝露と関連していた ($P < 0.05$) (Gauderman, 2000)。

大気汚染が子どもに及ぼす影響についての第1回目の長期研究では、汚染空気はティーンエイジャーの肺の発達を妨げ、その影響は大人になっても持続する可能性があることが示された (Gauderman, 2004)。煙草の煙への曝露が原因で、下気道感染症、喘息、中耳炎の発症率が高くなると長年認識されてきた。Tagerら (1983) による初期の研究で、著者らは7年間にわたり子どもと青年を前向きに観察し、母親の喫煙が子どもと青年のコホートに与える影響を調査した。多変量解析では、子どもまたは青年の1秒量 (FEV₁)、年齢、身長、身長の変化、喫煙に関する前回のデータが補正され、母親の喫煙によりFEV₁の予想平均年間増加量が有意に低下したことが判明した ($P = 0.015$)。この分析に基づき、FEV₁、年齢、身長、身長の変化、個人の喫煙歴の初回データが同じ二人の子どものうち一方の母親は子どもの生涯を通して喫煙を続け、もう一方の子どもの母親は喫煙しなかった場合、喫煙に晒された子どものFEV₁の経時的変化は、1年後に約28ml、2年後に約51ml、5年後に約101mlとなり、喫煙に晒されなかった子どもと比較すると、予想される増加が1年後に10.7%、2年後に9.5%、5年後に7.0%減少すると推定される。これらの結果は、母親からの受動喫煙は、子どもの肺機能の発達に重要な影響を与える可能性があることを示唆している。

FEV₁ = forced expiratory volume in 1 second

Refs:

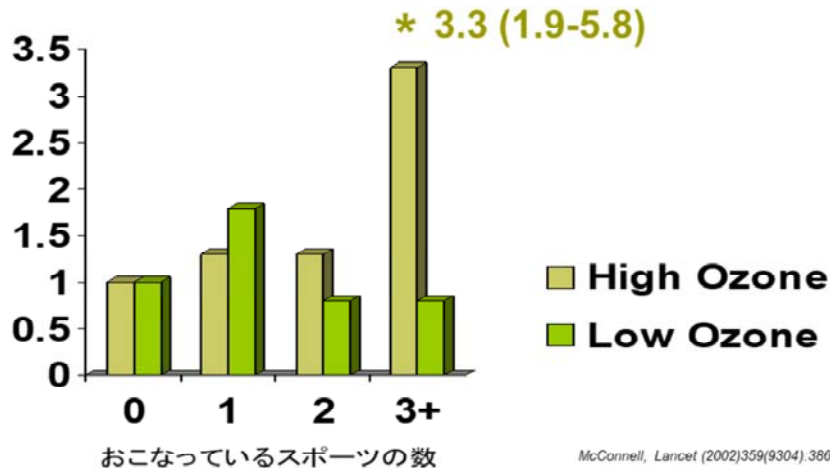
- Gauderman WJ et al. Association between air pollution and lung function growth in southern California children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000, 162:1383-90.
- Gauderman WJ et al. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *N Engl J Med*, 2004 351:1057-67.
- Tager IB et al. Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med*, 1983, 309:699-703.

Children are not little adults

2. ダイナミックな発達生理機能

呼吸器発達：大気中のオゾンと喘息

喘息の相対リスク



高オゾン濃度地域で年間を通してスポーツをする子どもの肺機能の成長が低下していることを示す研究がいくつかある。また、グラフに図示されている通り、高オゾン濃度地域で喘息発症の増加が報告されている。高オゾン濃度地域に住み3つ以上のスポーツに参加している子どもが喘息を発症する相対リスクは、低オゾン濃度地域に住み3つ以上のスポーツに参加している子どもの3倍だった。この研究は、子どもの屋外オゾン汚染への高濃度曝露と喘息発症の関連を示唆した最初の前向き研究であるが、まだ再現されていない。

その他の主な器官や系統に関する継続している脆弱性や発達上の臨界期についても、同様の例を引用することができる。

Ref:

•McConnell R et al. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study. *Lancet*, 2002, 359:386-91.

背景：運動中や屋外での大気汚染への曝露が喘息発症に及ぼす影響についてはほとんど知られていない。濃度及び混合物がさまざまな大気汚染物質に曝露された子どものコホートにおいて、新たに診断された喘息とチームスポーツの関係が調査された。方法：南カリフォルニアの12のコミュニティの学校から喘息歴のない3535人の子どもが採用され、最大5年間追跡調査が行われた。追跡調査期間中に265人の子どもが新たに喘息と診断されたとの報告があった。日中オゾン濃度が高い6つのコミュニティ、日中オゾン濃度が低い6つのコミュニティ、二酸化窒素、粒子物質、無機酸蒸気が高濃度または低濃度のコミュニティで、調査登録時にチームスポーツをしていた子どもの喘息の危険性を評価した。調査結果：オゾン濃度が高いコミュニティにおいては、何もスポーツをしていない子どもと比較すると、3つ以上のスポーツをしている子どもが喘息を発症する相対リスクは3.3 (95% 信頼区間 1.9-5.8)であった。オゾン濃度が低い地域では、スポーツは何の影響も及ぼさなかった(0.8, 0.4-1.6)。オゾン濃度が高い地域では、屋外で過ごす時間と喘息の高発生率に関連があったが(1.4, 1.0-2.1)、オゾン濃度が低い地域ではそのような関連はなかった。オゾン以外の汚染物質への曝露があっても、チームスポーツの影響に変化はなかった。解釈：新たに喘息と診断される率は、オゾン濃度が高いコミュニティにおける激しい運動と関連している。このことから、大気汚染と屋外運動が子どもの喘息発症に寄与している可能性があった。

3. 大人より長い平均余命



WHO

❖ 幼いころの曝露は長い潜伏期間を伴ったのち、環境要因による疾患を発現させる

- より多くの疾病
- より長い病的状態

子どもたちは私たちが作る世界を継承する

理論上、子どもは大人よりも長く生きる。

子どもは長く生きることで潜伏期間の長い病気を発症する時間を長く有するだけでなく、障害を抱えて生きる時間も長くなる。その上、子どもたちは、あらゆる問題を抱えながら将来の約束をしつつ私たちが築き上げているこの世界を引き継ぐのだ。

子どもの主な3つの特徴：

- 1) 子ども特有のさまざまなタイプの曝露
- 2) ダイナミックな発達生理機能
- 3) 長い平均余命

これらの特徴は、環境危険因子の観点から見て子どもは小さい大人ではないという科学的理由を示している。重要な違いは、曝露のタイミングについて臨界期という子ども特有の問題があるため、「量によっては毒になる」というフレーズに表現されている毒物学の古い概念が、「量とタイミングによっては毒になる」に拡大されていることだ。

<<使用者へのノート： このイメージは地域の適切な赤ちゃんの写真と差し替えてもよい.>>

3. 大人より長い平均余命

二つの例：

- ❖ 子どものアスベスト曝露と長い期間を経てのがん発症
- ❖ 子どもの鉛曝露と成人してからの高血圧や死亡率との関連

長期にわたる潜伏期間と小児期における曝露についての概念の説明として、以下の例を参照してほしい。

●**子どものアスベスト曝露と長期後のがん**：アスベストは、ヒト発がん性物質に分類される繊維状物質である。アスベスト繊維は吸入または経口摂取により体内に取り込まれる可能性がある。いったん肺もしくは体内組織に入り込んだアスベスト繊維は体内で分解されることも除去されることなく体内に閉じ込められ、深刻な健康問題を引き起こす。アスベストへの曝露は肺の異常の兆候（胸膜ブランク）または肺組織の癒痕化（石綿肺）、及び2種類のがん（肺がんと中皮腫）を引き起こす可能性がある。アスベスト関連の疾患のリスクは、アスベスト繊維の種類、曝露レベル、曝露期間等の多くの要因に左右される。これらの疾患の潜伏期間は10年から30年である。有害物質・疾病登録局(ATSDR)は、リビー地域におけるアスベスト関連曝露の程度を判定し、コミュニティー問題に取り組むよう米国環境保護庁(EPA)から依頼を受けた。Notes taken from: *The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. The Community Environmental Health Project in Libby, Montana. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Available at: www.atsdr.cdc.gov/HEC/HSPH/vol12no1.pdf*

● 子どもの鉛曝露と大人の高血圧や死亡率の関連

Refs:

● McDonald JA et al. Lead's legacy? Early and late mortality of 454 lead-poisoned children. *Arch Environ Health*, 1996, 51:116-21.

1923年から1966年の間に鉛中毒と診断された小児病院入院患者454症例の追跡調査が1991年まで行われ、死亡率に与える影響の可能性が調査された。実際に確認された死亡数と米国の人口を基準に予測された死亡数とが比較された。86人の死亡が確認され(O/E = 1.7, 95%信頼区間(95% CI) = 1.4-2.2)、そのうち17人の死亡の原因が鉛中毒であった。循環器系疾患による死亡率が上昇し(O/E = 2.1, 95% CI = 1.3-3.2)、脳血管疾患による死亡は特に女性によく見られた(O/E = 5.5, 95% CI = 1.1-15.9)。男性では2人が膵臓がんで死亡し(O/E = 10.2, 95% CI = 1.1-36.2)、2人が非ホジキンリンパ腫で死亡した(O/E = 13.0, 95% CI = 1.5-46.9)。慢性腎炎は重大な死因ではなかった。データは限られていたが、死亡パターンから、小児期における鉛中毒の影響は一生涯続き、男性と女性では受ける影響が異なる可能性があることが示唆される。

Hu H. A 50-year follow-up of childhood plumbism. Hypertension, renal function, and hemoglobin levels among survivors. *Am J Dis Child*, 1991, 145:681-7.

予備研究で、1930年から1942年に文書で裏付けられた鉛中毒患者192人の被験者が特定され

た。ボストン地域に居住していることが判明した72人の生存者のうち35人及び年齢、性別、人種、地域をマッチングした22人の対照群が臨床研究に採用された。マッチングした鉛中毒の被験者1人は、著しい腎機能異常及び原因不明の血中鉛レベルの上昇を示した。残りの21のマッチングしたペアの中では、鉛中毒の被験者の高血圧リスクが有意に高かった(相対リスク, 7.0; 95% 信頼区間, 1.2 to 42.3)。鉛中毒被験者の平均値が調整されたクレアチニン・クリアランス率は、対照群の率よりも有意に高く、性別及び年齢について予測された率と比較すると正常以上だった。鉛中毒被験者は対照群よりもヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値が有意に低かった。血中鉛濃度及び血清クレアチニン濃度はどちらの群も低かった。これらの結果から、小児期の鉛中毒の生存者は、クレアチニン・クリアランス率が平均以上の場合、臨床的に重大な高血圧を発症するリスクが高いことが示唆される。

•Lustberg M et al. Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med*, 2002, 162:2443-9.

この20年間で血中鉛濃度は低下したが、鉛への曝露は依然として公衆衛生上の問題として残っている。鉛への曝露をさまざまな健康転帰と関連付けた研究はあるが、一般集団における鉛への曝露と死亡率の関係性を評価した研究はほとんどない。方法：米国における鉛への曝露と死亡率の関係性を評価するために、1976年から1980年に一般集団を対象に実施された全国横断調査である“第2回国民健康栄養調査”の参加者について最近公表された死亡追跡調査データが使用された。血中鉛濃度測定値を有する30歳から74歳までの調査参加者が1992年12月31日まで追跡調査された($n = 4292$)。結果：潜在的交絡因子調整後、血中鉛濃度基準値が20~29 マイクログラム/デシリットル(1.0-1.4マイクロモル/リットル)の個人は、血中鉛濃度基準値が10マイクログラム/デシリットル未満(<0.5マイクロモル/リットル)の個人と比較すると、全死因死亡率が46%高く(罹患率比[RR], 1.46; 95% 信頼区間 [CI], 1.14-1.86)、循環器系死亡率が39%高く(RR, 1.39; 95% CI, 1.01-1.91)、がんによる死亡率が68%高かった(RR, 1.68; 95% CI, 1.02-2.78)。血中鉛濃度が10から19 マイクログラム/デシリットル(0.5-0.9 マイクロモル/リットル)の個人の全死因死亡率は中程度高かったが、統計的に有意ではなかった(RR, 1.17; 95% CI, 0.90-1.52)。結論：1976年~1980年に血中鉛濃度が20~29 マイクログラム/デシリットルだった個人(当時の米国人口の15%)の1976年~1992年の全死因死亡率、循環器系死亡率、心血管系死亡率は有意に高かった。このことから、職業上鉛に曝露される作業員及び血中鉛濃度が20マイクログラム/デシリットル以上(≥ 1.0 マイクロモル/リットル)の170万人の米国人の鉛への曝露を減少させる取り組みが強く推奨される。

4. 政治的に無力



by Ceppi and Corra

- ❖ 政治的発言権がない
- ❖ 健康関連部門の政策提言
(アドボカシー)
- ❖ 環境に関する法律と規制
 - 地域
 - 国家
 - 国際

4つ目の子どもの特徴は、法律、政策、権利擁護の分野になる。

- 子どもには政治的発言権がない。
- 大人が子どものために築いた世界では子どもは無防備で、環境危険因子に対して脆弱。
- 子どもには投票権がない。

小児科の分野においては、虐待、ネグレクト、玩具・製品の安全性に関して長年子どもの権利が擁護されてきた。1990年代以降、(特に北半球の国々の) 小児科医等の専門家たちは具体的に子どもを環境害から守るための法や規則の改正を主張してきた。子どもの環境衛生改善を目的として提案もしくは実施されているさまざまなメカニズムがある。それらのメカニズムは、身近な地域の取り組みから規則・法律、国際条約・決議まで幅広い。子どもの環境保健改善に取り組む実務者があらゆる国において政治的に活動的であり続けることが重要である。

Children are not little adults

子どもは小さな大人ではない



1. 大人とは異なる子ども特有の曝露
2. ダイナミックな発達生理機能
3. 大人より長い平均余命
4. 政治的に無力

"Child" Bronze Sculpture by Judith Shea
With permission of the artist

35

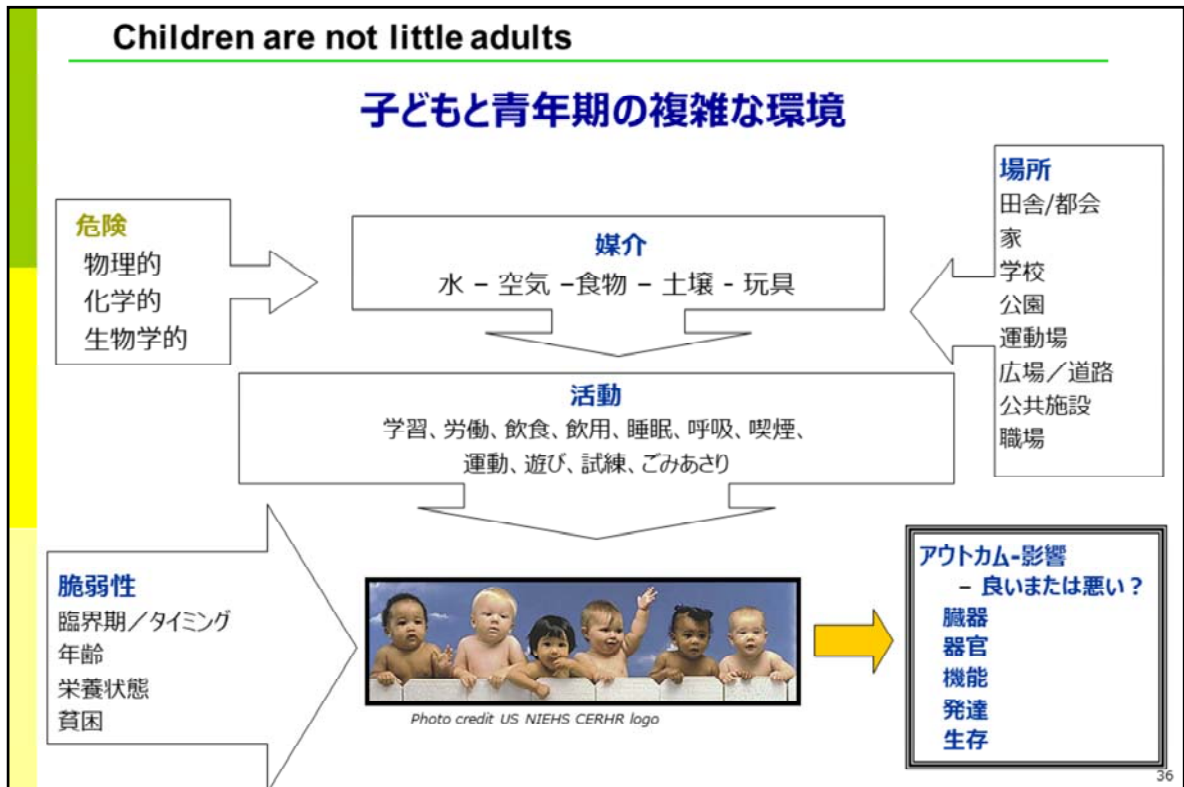
<<使用者へのメモ: 赤ちゃんと大人の身体的な違いを例示する、文化的/地域的に適切なイメージと入れ替えてください>>

本プレゼンテーションでは、環境曝露という観点からは子どもは小さな大人ではないということを4つの側面から説明してきた。

4つの側面とは、

- 1) 大人とは異なる子ども特有の化学的、生物学的、物理的な環境危険因子への曝露。曝露量が大人より高いことが多い。
- 2) 成長に必要な高エネルギー量、多様で絶えず変化する代謝及び消失経路、受胎から青年期までの発達上の臨界期等、子どものダイナミックな発達生理学
- 3) 大人より長い余命
- 4) 子どもの政治的な無力さ

Image: Photo by Katherine M Shea of "Child" by Judith Shea, permanent outdoor installation, Flossmore, Illinois, USA



このまとめのスライドから、子どもの環境保健に関する問題の複雑さが分かる。危険因子（物理的、化学的、生物学的危険性 - これらの危険性は社会的要因により増強されることが多い）は、異なる状況（都会、農村部、家庭、学校、田畑、運動場、道路、職場）においてさまざまなパターンで環境媒介（水、大気、食物、土、物、おもちゃ）に入り込む。子どもは活動を通してこれらの危険因子と接触するのである。

<<スライドを読む.>>

子どもの年齢、栄養状態、全体的な健康、社会支援に基づく個人の感受性に依りて子どもに及ぼされる曝露の害は、わずかな機能の変化から死亡まで多岐にわたる。

子どもの環境保健という分野では、複雑な問題を総合的に扱い、子どもを取り巻く環境を改善し環境病を防止するための根本的な改革に努めている。

Image: US National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS)

健康と環境の専門家の重要な役割



WHO

- ❖ 診断と治療
- ❖ 広報、研究
 - 症例（ケース）を追跡する
 - 地域ベースの介入
- ❖ 教育
 - 患者と家族
 - 同僚と生徒
- ❖ 擁護
- ❖ 見本となる事例の提供

37

健康及び環境問題の専門家は、子どもの環境衛生の状態を回復し保護するための改革を継続し刺激する重要な役割を担っている。

ヒトゲノム計画は非常に重要で科学的に大変興味深い研究であるが、言うまでもなく、遺伝子はその置かれた環境で発現することから、遺伝子と環境の相互作用を理解することが子どもの健康を維持することになる。持続可能な発展を支援するために政治活動や個人の生活に目を向ける一方で、患者の環境衛生を向上させる方法については医療業務に期待できる。

私たちすべてにできることがある。

患者と個別対応で鑑別診断及び予防アドバイスを行う際に、環境病因を取り入れることができる。“特発性”疾患や障害の診断に納得せずに、注意深く疾患や障害の潜在的環境原因を探することも可能だ。

定点観察症例を公表し、地域密着型の治療介入を開発し、それについて詳述することができる。

教科書を使用して、患者、家族、同僚、学生を教育することができる。

さらに、今の子どもや未来の世代の環境衛生を精力的に擁護する活動を始めることができる。知識を得るだけでは不十分である。手紙や記事を執筆し、公聴会で証言し、選出議員に肯定的な啓発メッセージを伝え、怖がらせたり騒ぎ立てるようなことはせずに、改善措置及び予防措置のための行動や明確な提案の根拠を提供する必要がある。

私たちは健康と環境の両方を理解している専門家として、影響力のある手本と認識できる。私たちの選択は注目されることになるため、じっくり考え地球に優しい選択をするべきである。

Children are not little adults

未来は私たちの手の中に、
そして、それは子どもそのものである



Poster Contest by HRIDAY with support from WHO SEARO

38

この美しい絵はインドの子どもが描いたものである。我々は子どもにとってのリスクを認識し、それらのリスクを防止する責任を負わなければならない、ということがこの絵が思い起こさせてくれる。未来は私たちの手の中に、そして、それは子どもそのものである。

どうもありがとうございました。

討論ポイント

<<使用者へのノート: 聴講者の必要性に応じて、討論のポイントを追加すること。>>

Children are not little adults

謝辭

WHO is grateful to the US EPA Office of Children's Health Protection for the financial support that made this project possible and for some of the data, graphics and text used in preparing these materials.

First draft prepared by Katherine M. Shea MD MPH, USA

With the advice of the Working Group on Training Package for the Health Sector: Cristina Alonzo MD (Uruguay); Yona Amitai MD MPH (Israel); Stephan Boese-O'Reilly MD MPH (Germany); Irena Buka MD (Canada); Lilian Corra MD (Argentina) PhD (USA); Ruth A. Etzel MD PhD (USA); Amalia Laborde MD (Uruguay); Ligia Fruchtengarten MD (Brazil); Leda Nemer TO (WHO/EURO); R. Romizzi MD (ISDE, Italy); S. Borgo MD (ISDE, Italy)

Reviewers: G. Tamburlini (Italy); I. Makalinao MD (Philippines), I. Buka MD (Canada), R. Etzel MD (USA)

Update: November 2014

WHO CEH Training Project Coordination: Jenny Pronczuk MD

Medical Consultant: Katherine M. Shea MD MPH USA,

Technical Assistance: Marie-Noel Bruné MSc

Editing: Kathy Prout

Children are not little adults

免責事項

- 本発表文献に用いられた名称及び提示された資料は、いかなる国、領域、市、地域あるいはそれらの行政機関の法的地位またはいかなる国境線及び境界線の画定に関する世界保健機関の見解を示すものではない。地図上の点線はおよその境界線を表している。境界線については完全な合意がなされていない場合もある。
- 世界保健機関は、本発表文献中に名前が挙げられていない会社や製品よりも名前が挙げられた特定の会社あるいは特定の製造者の製品の方を推薦し承認しているものではない。誤字・脱字が含まれている可能性がある。有標製品の名称は最初の文字を大文字にして区別している。
- ここで表明された意見及び結論は、必ずしも世界保健機関の公式見解を表しているというわけではない
- 本発表文献はいかなる明示的あるいは黙示的保証なしに提供されている。いかなる場合も世界保健機関は、本発表文献の使用から生じる一般損害、特別損害、付随的損害、派生的損害等のいかなる損害に対して責任を負わない。
- 本研修モジュールの内容は、最終更新時点で公表されている文献から得られる参考資料に基づいている。利用者は、標準医療データベースで特定の懸念分野や領域における興味深い問題や感受性の問題についての科学的最新データを検索するよう推奨される。
- 本発表文献に何らかの変更(要約、追加、削除)を加える必要が本研修モジュール利用者に生じた場合、変更を加えた者がすべての加えられた変更について責任を負うものとする。世界保健機関は他者が加えた改変についていかなる責任も拒否する。いかなる変更も原文のWHO資料と明確に区別されること。

本スライドは、世界保健機関（WHO）のホームページで公表されている英文を、WHOから正式の承認を得て、北海道大学 環境健康科学研究教育センターが日本語訳したものです。

文意は英文が優先されますので、日本語訳における不明な箇所は、下記リンクより英文でご確認ください。

http://www.who.int/ceh/capacity/training_modules/en/