

行政院國家科學委員會專題研究計畫成果報告

早期及晚期出生油症兒精神發展之追蹤研究

Follow-up study on mental development of early and later born Yucheng children

計畫編號：NSC 88-2314-B-040-030

執行期限：87年8月1日至88年7月31日

主持人：賴德仁 執行機構及單位名稱：私立中山醫學院醫學系

E-mail: tejenlai@hotmail.com

一、中文摘要

目的：追蹤油症兒第十三年之智能及行為層面所見，以了解母親多氯聯苯中毒後所生之油症兒之智能及行為發展。**方法：**不僅繼續追蹤於民國七十四年七月一日前出生之早期出生油症兒，也追蹤於民國七十四年七月一日後出生之晚期出生油症兒。依據其年齡施測標準化之智能及行為測量工具。此次本研究只針對滿6, 8, 10, 12, 14, 16及18歲之早期及晚期出生油症兒為研究對象(為原來研究對象之一半人數)。**結果：**在魏氏兒童智力測驗裡，發現早期及晚期出生油症兒之得分仍較其對照兒低，但均未達到顯著之差異。而在瑞文氏測驗中均未達顯著差異。Rutter氏行為量表上，兩組油症兒與其對照兒皆未達顯著差異。在兒童行為檢核表(CBCL)上之行為量表方面，在晚期出生油症兒之男性油症兒6-11歲組與其對照兒相比，對照兒反而在外顯行為與過動上較油症兒顯著地高，其P值各為0.035及0.008，其餘各組之油症兒與其對照兒相比均未達顯著

差異。在活動量表方面，晚期出生油症兒與其對照兒皆未達顯著差異。在青少年氣質量表上，除了早期出生油症兒在反應強度上較對照兒顯著地高外($P=0.017$)，在其他各分項量表之得分，早期及晚期出生油症兒與對照兒相比較，均未達顯著差異。

結論：在母親中毒之後七年所生之晚期出生油症兒，其智商及行為方面均較前十二年我們所追蹤之早期出生油症兒來得好，而早期出生油症兒之智能發展與其對照兒之差距已漸減。早期出生油症兒在青少年氣質量表反應強度上較對照兒顯著地高。我們將繼續追蹤這兩群個案，並陸續作資料之縱貫性、相關性分析，以闡明先天性多氯聯苯中毒對人類智能及行為發展之長久影響。

關鍵詞：早期出生油症兒、晚期出生油症兒、智能發展、行為發展、縱貫性追蹤研究

Abstract

Objective: To assess the effect of

prenatal exposure to PCBs on the cognitive and behavior development in Yucheng children. We reported our 13th-year findings of this longitudinal study. **Method:** In August 1985, we selected 118 prenatally PCB-exposed Yucheng children (early born) and assigned each a non-exposed child matched for sex, age, location of residence, mother's age, and family socio-economic status. In 1992, additional Yucheng children (later born) who were born after July 1985 were selected and assigned each a matched control. We used measurement tools of cognitive and behavioral assessments according to age. **Results:** There were tendency that early and later born Yucheng children scored lower than their matched controls in verbal (VIQ), performance (PIQ) and full IQ (FIQ) on the Chinese version of Wechsler Intelligence Scale for Children, Revised (WISC-R). The differences were not statistically significant. Yucheng children did not score significantly lower in Raven's Progressive Matrices, child behavior checklist (CBCL), Rutter's behavior checklist and activity checklist. **Conclusion:** The 13th-year follow-up data showed that children with prenatal exposure to PCBs still had poorer cognitive and behavioral performance than their controls. But the differences were not significant in the cognitive and behavioral tests. These findings stress the necessity of continuing to follow the study subjects, to analyze our data longitudinally, and to study the effects of PCBs and other covariates on cognitive and behavioral

development.

Keywords: Yucheng children, cognitive development, behavioral development, longitudinal follow-up study

二、緣由與目的

二十世紀工業文明帶給人類許多生活福祉與財富，不過隨之而來的環境污染毒物所衍生的問題，近三十年來也逐漸浮現出來，其中引起醫學界注意的環境毒物包括石棉、DDT、鉛、戴奧辛及多氯聯苯 (polychlorinated biphenyls, PCBs)〔1〕。由於 PCBs 難溶於水、而易溶於脂肪，經人體吸收後，分佈於全身含脂肪的組織，少量經肝膽排入腸道，大部份再被吸收，因此不易被排出體外，易造成持續性傷害，並且尚可經由胎盤及母乳進入胎、嬰兒體內，造成第二代的健康的嚴重危害〔2〕。其中 1968 年日本九州福岡曾發生多氯聯苯中毒事件，稱為 Yusho，受害人數達 1684 人〔3〕。1979 年台灣台中、彰化一帶的多氯聯苯中毒事件，稱為油症 (Yu-cheng)〔4〕。這兩起事件皆肇因於服用被 PCBs 污染的米糠油所引起的疾病。

過去國內外研究顯示多氯聯苯對人體的許多器官系統都會造成傷害，在臨床上中毒的特徵包括有牙齦色素沉著、臉部膿瘡、黑頭粉刺、指甲病變、神經系統傳導減緩及運動神經病變等〔5,6〕。但令人擔憂的是經中毒婦女所產下的第二代子女，即本文所稱之油症

兒，也受到了影響。過去報告中顯示之油症兒的臨床生理症狀有皮膚呈現黑褐色、死亡率增高、低出生體重、身高較矮、容易產生畸型、牙齦、牙齒、指甲及眼脂腺等異常，並出現較多呼吸系統上的疾病與中耳炎〔7-11〕。目前對於先天性多氯聯苯中毒的嬰幼兒在智能所受到影響的報告尚不多見，Jacobson 研究指出多氯聯苯血中含量高的孕婦所生嬰兒比對照組之嬰兒在出生七個月大時，其視覺記憶較差〔12〕，且其四年後之追蹤研究仍出現相同情形〔13〕。Gladen 亦指出美國北卡羅萊州，針對多氯聯苯背景污染度較高之環境之婦女所生之嬰兒以 Bayley Scale for Infant Development 來評估其發展時，發現在 psychomotor scores 比對照組稍差〔14〕。Harada 追蹤 6 名日本之油症兒七年後發現其平均智商約在 70 左右，但該報告並無對照組可比較〔15〕。陳永榮發現油症兒較其對照兒有較多之異常腦波，他的研究結果發現出生七到十三年後之油症兒，多氯聯苯較會影響其中樞神經〔16〕。他另外也發現與對照兒相比，油症兒之 P300 的振幅較低、潛伏期則拉長，此所見可視為油症兒智能發展較差(或較慢)的神經生理學依據〔17〕。在我們過去八年油症兒追蹤研究中(1985 年 8 月至 1993 年 8 月)，主要用於評估兒童、青少年問題行為的問卷有 Rutter 氏行為量表〔18〕，Achenbach 氏所發展出的兒童行為量表〔19-23〕(Child Behavior Checklist, 簡稱 CBCL)，及家長用

兒童活動量表 (Activity Checklist for Parents)。回顧以前所得到的結果，在 Rutter 氏行為量表的評估上，油症兒有較多生理，習慣和行為問題的趨勢，活動量亦偏高。而自 1992 年起我們由 CBCL 評估的結果注意到 6-11 歲組油症兒男生有較多外化行為，而 6-11 歲組油症兒女生有較多內化行為。在 1993 年發現 6-11 歲組男生的內化及外化行為，油症兒皆多於對照兒，而在 12-16 歲組的女生中，油症兒有較多的內化行為。此種趨勢是否會繼續存在，或是會有何種改變，是我們所感興趣的。

目前唯一長期有計劃地追蹤油症兒的研究，是本研究小組同仁自 1985 年開始的油症兒生理、智能、行為發展之追蹤研究，在為期六年的第一階段(1985—1991 年)研究中，追蹤 118 位 1985 年 7 月前出生之油症兒(即為早期出生油症兒)及其配對對照兒，以標準化之智能、行為評量工具及系統化、結構化的訪問方式，逐年收集這些兒童生理、智能與行為發展的變化。此第一階段六年追蹤研究結果發現，早期出生油症兒除在生理方面呈現「油症兒症候群」外〔9〕，智能發展較對照兒為差，且在行為上有較多的問題〔24-30〕。自 1991 年 10 月 1 日起進入早期出生油症兒之第二階段(1991—1997)之六年追蹤研究，油症兒之智能發展仍較對照兒為差〔31-35〕。本研究群亦另外尋找油症中毒母親自 1985 年 7 月以後出生之小孩，並將其稱為「晚期出

生油症兒」的族群，而晚期出生油症兒中之一部份也是此計劃要繼續追蹤之對象。1993年初，我們對 60 對晚期出生油症兒及其配對之對照兒實施第二次田野調查，結果亦與早期出生油症兒類似。本文主要在報告早期出生油症兒之第二階段七年追蹤研究之第七年田野工作及晚期出生油症兒在 1998 年所得到之智能及行為層面截斷面結果，此次本研究只針對滿 6, 8, 10, 12, 14, 16 及 18 歲之早期及晚期出生油症兒為研究對象(為原來研究對象之一半人數)。並試著探討油症兒及對照兒在智能及行為發展上之縱貫性變化情形。

三、結果與討論

此次研究之結果，早期及晚期出生油症兒在魏氏兒童智力量表各項之得分仍偏低，早期出生油症兒在語言智商、操作智商及總智商稍低於其對照兒，而晚期出生油症兒僅在語言智商及總智商稍低於其對照兒，早期及晚期出生油症兒在此智力量表與其對照兒均未達到顯著之差異。在瑞文氏非語文測驗之 SPM 及 APM 二種測驗裡，早期出生油症兒 APM 之得分稍高於其對照兒，晚期出生油症兒在 SPM 及 APM 之得分均低於其對照兒，但兩組間的差距均未達到顯著之差異。早期出生及晚期出生油症兒在 SCL-90-R 各項與其對照兒均無顯著差異。在兒童行為檢核表(CBCL)方面：在早期出生油症兒：行為問題量表方面：油症兒男、女個別 12-16 歲組

與其對照兒相比均未達顯著差異。在晚期出生油症兒：行為量表方面：男性油症兒 6-11 歲組與其對照兒相比，對照兒反而在外顯行為與過動上較油症兒顯著地高，其 P 值各為 0.035 及 0.008，這樣的結果與之前早期出生油症兒的結果相反。晚期出生油症兒男、女個別 12-16 歲組與其對照兒及女性油症兒 6-11 歲組與其對照兒相比均未達顯著差異。在 Rutter 氏行為量表方面：在早期及晚期出生油症兒與對照兒相比較，均未達顯著差異。至於活動量表方面：晚期出生油症兒與其對照兒相比未達顯著差異。在青少年氣質量表上，除了早期出生油症兒在反應強度上較對照兒顯著地高外 (P=0.017)，在其他各分項量表之得分，早期及晚期出生油症兒與對照兒相比較，均未達顯著差異。

在魏氏兒童智力測驗 (WISC-R) 所得之結果，發現早期及晚期出生油症兒之得分仍較其對照兒低，但均未達到顯著之差異。此種智商方面之差異仍可見於晚期出生油症兒，但未達顯著差異。這些結果所顯示之意義是否代表隨著年齡之增加，油症兒的智商發展將會逐漸迎頭趕上，還是天花板效應 (ceiling effect) 在影響。針對此，我們在未來的研究中將加入魏氏成人智力測驗。此次本研究只針對滿 6, 8, 10, 12, 14, 16 及 18 歲之早期及晚期出生油症兒為研究對象(為原來研究對象之一半人數)，當然會影響其對結果之解釋，所以必須再與未來之結果合併討論。

在瑞文氏非語文智力測驗之

中，晚期出生油症兒之得分稍低，但與其對照兒相比兩組間的差距均未達統計上有意義程度。為防止天花板效應，此次加入 APM，但仍無顯著差異。此結果與這次之魏氏兒童智力測驗之結果有些相同，所以需要以後繼續追蹤才能更清楚。

在各種行為量表上，早期及晚期出生油症兒與對照兒相比較，均未達顯著差異。過去研究發現早期出生油症兒之活動量較高且男性早期出生油症兒之過動及外顯行為較高已不復見。這可能意謂著隨著年齡增加及中毒時間已久，多氯聯苯對中毒小孩子之行為影響已漸漸減少。但在青少年氣質量表上，早期出生油症兒在反應強度上較對照兒顯著地高，這到底是多氯聯苯之直接影響或是教養態度不同所致，需要繼續追蹤以區分之。

四、計畫成果自評

本研究為滿 13 年之長期追蹤研究，為防止天花板效應而增添新的測驗工具，但仍有樣本失落之遺珠之憾，因此我們仍繼續加強與衛生局、衛生所合作，與日本研究人員共同研究治療模式以減少中毒者認為只作研究而不治療之疑慮，並常與個案及其父母保持聯絡，以減少個案之失落率。台灣多氯聯苯中毒事件，引發台灣及世界各學術界的注意，主要乃是其中毒劑量之大，為他處所無，因此本研究之長期追蹤這些油症病患，以明瞭這些工業毒物在人體內之長短期致病機轉、長期對後代子孫的深遠影響及其因

應之道，目前已成為全世界學術界注目的焦點。所以我們研究小組之成員經常在國內、外期刊及會議上發表最新的結果，如此可提升國內之學術價值及國家之知名度。

五、參考文獻

- [1] Gilbertson M: PCBs: Effects on fish and wildlife populations. In: Kimbrough RD, Jensen AA (eds): Halogenated biphenyls, terphenyls, naphthalenes, dibenzodioxins and related products (2nd edition), Amsterdam: Elsevier, 1989: 103-127.
- [2] Masuda Y, Kagawa K, Kuroki H, et al: Transfer of various polychlorinated biphenyls to the fetuses and offsprings of mice. *Fd Cosmet Toxicol* 1979; 17: 623-627.
- [3] Taki I, Hisanaga S, Amagase Y: Report on Yusho pregnant women and their fetuses. *Fukuoka Acta Med* 1969; 68: 471-474.
- [4] Hsu ST, Ma CI, Hsu SKS et al: Discovery and epidemiology of PCB poisoning in Taiwan. *Am J Indust Med* 1984; 5: 71-79.
- [5] 葛應欽、張正二、劉尚修等：多氯聯苯中毒之流行病學研究。 *臺灣醫誌* 1981; 80: 406-417。
- [6] Chen RC, Tang SY, Miyata H, et.al: Polychlorinated biphenyl poisoning: Correlation of sensory and motor nerve conduction,

- neurological symptoms and blood levels of polychlorinated biphenyls, quaterphenyls and dibenzofurans. *Environ Health P* 1987; 76: 79-87.
- [7] Yamaguchi A, Yoshimura T, Kuratsune M: A survey on pregnant women having consumed rice oil contaminated with chlor-biphenyls and their babies. *Fukuoka Acta Med* 1971; 62: 117-122.
- [8] Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, et al: Urinary porphyrins in children exposed transplacentally to polyhalogenated aromatics in Taiwan. *Arch Environ Health* 1988; 43: 54-58.
- [9] Rogan WJ, Gladen BC, Hung KL, et al: Congenital poisoning by polychlorinated biphenyls and their contaminants in Taiwan. *Science* 1988; 241: 334-336.
- [10] 賴德仁、周文君、朱曉慧等：油症兒生理、精神發展之追蹤研究（一）：第七年田野工作之生理層面所見。 *中華精神醫學* 1993; 7: 29-37。
- [11] Rogan WJ: Teratogen update: PCBs and cola-colored babies: Japan, 1968, and Taiwan, 1979. *Teratol* 1982; 26: 159-161.
- [12] Jacobson SW, Fein G, Jacobson JL, et al: The effect of intrauterine PCB exposure on visual recognition memory. *Child Develop* 1985; 56: 853-860.
- [13] Jacobson JL, Jacobson SW, Humphrey HE: Effects of in utero exposure to polychlorinated biphenyls and related contaminants on cognitive functioning in young children. *J Pediatr* 1990; 116: 38-45.
- [14] Gladen BC, Rogan WJ, Hardy P, et.al: Development after exposure to polychlorinated biphenyls and dichlorodiphenyl dichloroethane transplacentally and through human milk. *J Pediatr* 1988; 113: 991-995.
- [15] Harada MZ: Intrauterine poisoning: Clinical and epidemiological studies and significance of the problem. *Bull Institut Constitut Med Kumamoto Univ, Suppl* 1976; 25: 1-68.
- [16] Chen YJ, Hsu CC: Electrophysiologic studies on children with congenital exposure to polychlorinated biphenyls. *Acta Neurol Sin* 1994; 3: 21-26.
- [17] Chen YJ, Hsu CC: Effects of prenatal exposure to PCBs on the neurological function of children: a neuropsychological and neurophysiological study. *Devel Med Child Neuro* 1994; 36: 312-320.
- [18] Graham P, Rutter M: The reliability and validity of the Psychiatric Assessment of the Child: II. interview with the parent. *Brith J Psychiat* 1968; 114: 581-592.
- [19] Achenbach TM, Edelbrock: The classification of child psychopathology: a review and analysis of empirical effects. *Psychol Bull*, 1978; 6: 1275-1301.
- [20] Achenbach TM: Empirically based assessment of child and adolescent psychopathology.

- Practical application. Sage Publication, Inc., 1st ed, California, 1987: 25-34.
- [21] Achenbach TM: The child behavior profile: I. boys aged 6-11. *J Consult & Clin Psychol*, 1978 ; 46 : 759-776.
- [22] Achenbach TM: The child behavior profile: II. boys aged 12-16 and girls 6-11 and 12-16. *J Consult & Clin Psychol*, 1979; 47: 223-233.
- [23] Achenbach TM, Edelbreck CS: Manual for the child behavior checklist and revised child behavior profile. Burlington, VT, University of Vermont, Department of Psychiatry 1983.
- [24] 徐澄清、陳純誠、宋維村等：多氯聯苯兒之智能、行為發展追蹤研究：第一次田野工作之截斷面所見。 *中華精神醫學* 1988; 2: 26-40。
- [25] 陳純誠、徐澄清、葉宗烈等：多氯聯苯兒之智能、行為發展追蹤研究：第二次田野工作所見。 *中華精神醫學* 1988; 2: 257-266。
- [26] 葉宗烈、徐澄清、陳純誠等：多氯聯苯兒之智能、行為發展追蹤研究：第二年田野工作綜合所見與比較。 *中華精神醫學* 1988; 2: 172-185。
- [27] 陳永成，徐澄清，宋維村等：多氯聯苯兒之智能、行為發展之追蹤研究：第三年田野工作綜合報告。 *中華精神醫學* 1989; 3: 89-99。
- [28] Hsu CC, Chen YC, Soong WT, et.al.: A six-year follow-up study of intellectual and behavioral development of Yucheng (oil disease) children: Cross-sectional findings of the fourth year field work. *Chinese Psychiatry* 1989; 3(Supple 1): 101-111.
- [29] Chen YC, Yeh TL, Hsu CC: A six-year follow-up study of intellectual and behavioral development of Yucheng (oil disease) children: Cross-sectional findings of the fifth year field work. *Chinese Psychiatry* 1990; 4: 40-51.
- [30] Chen YC, Guo YL, Hsu CC: The cognitive and behavioral development of children prenatally exposed to polychlorinated biphenyls and contaminants: Sixth-year fieldwork report. *Chinese Psychiatry* 1992; 6: 116-125.
- [31] Chen YC, Guo YL, Hsu CC, Rogan WJ: Cognitive development of Yu-Cheng ('oil disease') children prenatally exposed to heat-degraded PCBs. *JAMA* 1992; 268: 3213-3218.
- [32] Lai TJ, Guo YJ, Yu ML, Ko HC, Hsu CC: Cognitive development in Yucheng children. *Chemosphere* 1994; 29: 2405-2411.
- [33] 周文君、賴德仁、柯瓊宜、徐澄清：油症兒生理、精神發展之追蹤研究：第七年田野工作之智能層面所見。 *中華精神醫學* 1993; 7: 88-96。
- [34] 陳信昭、賴德仁、葉宗烈等：油症兒之追蹤研究：第八年智

能發展所見。中華精神醫學
1994; 8: 96-102。

- [35] 賴德仁、郭乃文、余梅琳、郭
育良：油症兒智能發展追蹤研
究：第十一年所見，台灣精神醫
學 1997; 11: 175-182。