

を用いて濃度を算出する。

## 8 PCDDs, PCDFs 及び Co-PCBs の同定

PCDDs, PCDFs 及び Co-PCBs 各異性体は、モニターした2つ以上のイオンにおけるクロマトグラム上のピーク面積比が標準物質のものとはほぼ同じであり

『表 PCDDs, PCDFs 及び Co-PCBs の塩素同位体の理論天然存在比』に示す塩素原子の同位体存在比から推定されるイオン強度比に対して $\pm 30\%$ 以内

であり、更にピークの相対保持時間が標準物質及び対応する内標準物質と一致することで同定する。

### 8.1 実測濃度の表記

- ・2,3,7,8-位塩素置換異性体 (17 化合物) 及び Co-PCBs (12 化合物) の各実測濃度が目標定量下限値未満であった場合、2,3,7,8-置換位置異性体 (17 化合物) 及び Co-PCBs (12 化合物) の各実測濃度が検出下限未満であったのか検出しなかったのかわかるように表記しておくことが望ましい。これらは実測値に計算する必要はないが最大見積 TEQ 計算の際に参考とする必要がある。
- ・2,3,7,8-位塩素置換異性体 (17 化合物) 及び Co-PCBs (12 化合物) の各実測濃度は有効数字 2 桁にまらめて表記する。
- ・2,3,7,8-位塩素置換異性体 (17 化合物) の濃度の総和を Total(PCDDs+PCDFs)として有効数字 2 桁で表記する<sup>6)</sup>。
- ・PCDDs に含まれる全ての化合物が目標定量下限値未満であった場合、PCDDs の実測濃度は N.D. と表記する。
- ・PCDFs に含まれる全ての化合物が目標定量下限値未満であった場合、PCDFs の実測濃度は N.D. と表記する。
- ・PCDDs と PCDFs が共に N.D.であった場合、Total (PCDDs+PCDFs)の実測濃度は N.D.と表記する。
- ・IUPAC #77, #81, #126, #169 の実測濃度を積算し、non-ortho Co-PCBs 実測濃度として有効数字 2 桁で表す。
- ・IUPAC #105, #114, #118, #123, #156, #157, #167, #189 の実測濃度を積算し、mono-ortho Co-PCBs 実測濃度として有効数字 2 桁で表す。
- ・IUPAC #77, #81, #126, #169, #105, #114, #118, #123, #156, #157, #167, #189 の濃度を積算し、Total Co-PCBs 実測濃度として有効数字 2 桁で表す。
- ・N.D.表記となっている異性体に関しては、定量下限値の半数も計算しておく。

### 8.2 TEQ の算出

- ・有効数字 2 桁でまらめた 2,3,7,8-位塩素置換異性体 (17 化合物) 及び Co-PCBs (12 化合物) の各実測濃度に TEF を乗じ、TEQ を算出する。一例として WHO-1998 による TEF を『表 TEQ 算出のための TEF.』に示す。各 2,3,7,8-位塩素置換異性体及び Co-PCBs の TEQ は 2 桁表記とする。
  - ・2,3,7,8-位塩素置換異性体及び Co-PCBs 濃度が目標定量下限値未満であった場合、毒性等量は 0 (ゼロ) として表記し、その右横にカッコ書きで最大見積 TEQ を記載する。最大見積 TEQ は各化合物の目標定量下限値の 1/2 に TEF を乗じたものとする。
- ・実測濃度に N.D.が表記された場合 (最大見積 TEQ が表記された場合)、Total PCDDs, Total PCDFs, Total(PCDDs+PCDFs), non-ortho Co-PCBs, mono-ortho Co-PCBs, Total Co-PCBs, Total (PCDDs+PCDFs+Co-PCBs)にもカッコ書きで最大見積 TEQ を記載する。この最大見積 TEQ は各化合物の TEQ と最大見積 TEQ との積算で表す。
- ・Total PCDDs(TEQ)及び Total PCDFs(TEQ)は 2 桁表記とする。
- ・Total PCDDs(TEQ)+Total PCDFs(TEQ)は 2 桁表記とする。
- ・non-ortho Co-PCBs の TEQ は 2 桁表記とする。

TEQ算出のためのTEF.

化合物の名称等		IUPAC Number	WHO,1998-TEF	
PCDDs	2,3,7,8-TeCDD	-	1	
	1,2,3,7,8-PeCDD	-	1	
	1,2,3,4,7,8-HxCDD	-	0.1	
	1,2,3,6,7,8-HxCDD	-	0.1	
	1,2,3,7,8,9-HxCDD	-	0.1	
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	-	0.01	
	OCDD	-	0.0001	
PCDFs	2,3,7,8-TeCDF	-	0.1	
	1,2,3,7,8-PeCDF	-	0.05	
	2,3,4,7,8-PeCDF	-	0.5	
	1,2,3,4,7,8-HxCDF	-	0.1	
	1,2,3,6,7,8-HxCDF	-	0.1	
	1,2,3,7,8,9-HxCDF	-	0.1	
	2,3,4,6,7,8-HxCDF	-	0.1	
	1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	-	0.01	
	1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	-	0.01	
	OCDF	-	0.0001	
Co-PCBs	<i>non-ortho</i>	3,3',4,4'-TeCB	#77	0.0001
		3,4,4',5'-TeCB	#81	0.0001
		3,3',4,4',5'-PeCB	#126	0.1
		3,3',4,4',5,5'-HxCB	#169	0.01
	<i>mono-ortho</i>	2,3,3',4,4'-PeCB	#105	0.0001
		2,3,4,4',5'-PeCB	#114	0.001
		2,3',4,4',5'-PeCB	#118	0.0001
		2',3,4,4',5'-PeCB	#123	0.0001
		2,3,3',4,4',5'-HxCB	#156	0.001
		2,3,3',4,4',5'-HxCB	#157	0.001
		2,3',4,4',5,5'-HxCB	#167	0.00001
		2,3,3',4,4',5,5'-HpCB	#189	0.0001

研究課題：ダイオキシン類のヒト暴露状況の把握と健康影響に関する研究  
(H10-生活-007)

分担研究課題：ダイオキシンの病理研究

分担研究者：慶應義塾大学医学部病理学教室 教授 秦 順一

## 序

自然界の諸生物に影響を与える内分泌攪乱物質にはDDTから始まり、PCBやプラスチック可塑剤、有機重金属、ダイオキシンなど300以上の物質があげられるが、特にダイオキシン類については高い毒性から注目をあびている。最近、ダイオキシン類のリスクについて急性暴露、慢性暴露ともに徐々に明らかにされ、その毒性メカニズムの解明が行われつつある。これに伴ってダイオキシン類に関しての暴露および障害の生体指標を確立できる可能性が生じてきた。ダイオキシン類の異性体は100以上あり、生体内に蓄積し、害を及ぼす可能性が考えられているのは7種である。PCBの異性体は206種類あるが、人体から検出されるのは8-10種程度である。これらの物質が単独ではなく複合して蓄積された場合、それぞれの閾値が変わる可能性があり、さらにこれらの物質の相互作用および相加・相乗作用が推測される。また食品や大気を通じて体内に摂取されたダイオキシンやPCBは、生物濃縮を起こしうることから、日本人における体内暴露の実態を詳細に調査することが急務であると考えられる。

## 目的

ダイオキシンは、農薬やプラスチック、PCB等の生産過程や廃棄物の処理過程等で発生すると考えられているが、人体において、その影響がどの程度起こりえているのかを評価することが必要不可欠である。本研究は、1) 成人および小児の剖検例において、各種臓器のダイオキシン暴露状況を把握し、2) 特定の疾患や病態と蓄積の相関関係を得るための基礎データとする、ことを目的としたものである。我が国におけるダイオキシンのバックグラウンド値を明らかにすることによって、人体影響データを比較するためのデータベースが構築される。

## 材料・方法

我が国におけるダイオキシンのバックグラウンド値を測定することを目的に、以下の方法で研究を実施した。

1) インフォームドコンセントのもとに、剖検症例73例の主要臓器、血液、胆汁を採取し、これらの臓器・組織に含有されるダイオキシン類を測定し、標準的なバックグラウン

ド暴露値を年齢、階級、性別に得る。

2) 測定する組織は、項部脂肪組織（褐色脂肪に相当）、腋窩脂肪組織、腸間膜脂肪組織、腹壁脂肪組織、下垂体（開頭症例のみ）、脳（開頭症例のみ）、肝、脾、腎、膵、胃粘膜、上行結腸粘膜、乳腺、骨髄、血液（心残血）、胆汁、肺、胎盤である。

3) 測定は、脂質抽出、クリーンアップ後、高分解能ガスクロマトグラフ、二重収束型質量分析計あるいはGCMSで行う。重金属はICPによりカドミウム、鉛、水銀等を測定する。測定は本研究班の他の分担研究員のもとで行われる。

## 倫理面への配慮

剖検にあたって研究対象者に対する人権擁護上の配慮および研究方法による研究対象者に対する利益・不利益等の説明を遺族に対して行い、インフォームドコンセントを得て、遺族の同意の署名を剖検承諾書へ記入していただいている。

## 経過・結果

1. 本年度、73例の剖検例における各臓器、組織のファイリングが終了した（表1）。年齢は胎齡24週から87歳までで、男性47例・女性26例であった。ここには表記していないが、臨床経過や血液化学等の詳細なデータが、既にファイリングされており、食歴についても簡略ながら、遺族の御好意により、情報が寄せられている。また重度脳性麻痺の症例6では、21歳にいたるまで、人工栄養のみにより成長しており、人工栄養にはダイオキシンは含まれていないと報告されていることから、食物以外の暴露経路を考えると貴重な検体と思われる。また今後、測定されていくと予想される血液が剖検においても50ml採取され、さらに同一症例から胆汁が20-50ml採取可能であったことは、ダイオキシン類の代謝を考えるうえで重要なものと思われる。

## 2. ダイオキシン、フラン、ジベンゾフラン類

剖検症例（4症例）の肝、胆汁および血液におけるダイオキシン、フラン、ジベンゾフラン類とdi-ortho PCBを測定し、表2で示される結果を得た。TEQ表記でみると、胆汁におけるダイオキシン、フラン、ジベンゾフラン類の蓄積は、血液における蓄積と相関する傾向がうかがわれた。Total TEQ値でみると、胆汁では1.11-27.27、肝では3.77-16.21、血液では3.7-16.44であった。胆汁中の濃度が意外に高いことがわかり、ダイオキシン類の体内循環に示唆をあたえる所見を得た。

## 考察

剖検症例からの臓器・組織を採取して、環境汚染物質の暴露状況を明らかにすることには、以下の利点がある。

- 1) 微量の環境汚染物質の測定に必要な量の組織等が得られる。
- 2) 同一個体において主要な臓器での暴露分布が把握できる。
- 3) 詳細な臨床情報（生活背景、食事内容、臨床経過、臨床化学データ等）が揃ってお

り、暴露状況との相関関係が検討できる。

- 4) 剖検時の各臓器における診断と暴露状況との相関関係が検討できる。
- 5) 将来的に、日本病理学会が編纂している剖検輯報のデータベースが利用可能である。

一方、以下の欠点もある。

- 1) 一つの病院に集まってくる患者あるいは剖検された患者は集団として一定の偏りが推測される。
- 2) 剖検された本人のインフォームド・コンセントが得られにくい。

特に剖検された本人のインフォームド・コンセントについては、何らかの解決方法を模索する必要があると思われる。特に入院した後、死亡後の剖検について理解を求めることには無理があり、より長い目でみた剖検同意の意志表示を明らかにする方法が考えられるべきであろう。また遺族のインフォームド・コンセントについては、明確に医学・医療に貢献できる調査・研究においては比較的、得られやすいと考えられるが、その結果等の情報開示の方法・手続きなどに広い議論が必要と思われる。

今回の剖検症例でのダイオキシン類の暴露状況の把握は、測定が始まったところであり、少数の症例にとどまったが、本年度は上記のように検体の詳細なファイリングがすすみ、次年度以降、測定結果が集積する予定である。

本年度、症例では、PCBの体内蓄積量が、ダイオキシン類より数桁多いことが明らかとなった。このことはPCB自体の直接的な人体への毒性だけでなく、ダイオキシン類等他の内分泌かく乱物質の人体への複合的な毒性を考える際に無視できないと思われる。それはPCBおよびダイオキシンが、ともに脂溶性であり、生物学的に相加・相乗作用をもつ可能性が否定できないからである。またこれらの内分泌かく乱物質は、生体内での代謝産物がより強力な生物活性をもつ場合があり、体内での代謝経路の解明や代謝中間物質の測定も今後、重要と思われる。PCBは過去5万トンほど生産され、環境を汚染してきたと思われるが、不燃材として年間5万トンほど消費されている臭化ビフェニール等の他の物質についても、人体における蓄積状態について、その測定法を含めて今後検討を要する。

表1 ダイオキシシン測定用臓器・組織リスト

番号	性	年齢	食歴	臨床診断	項部脂肪	腋窩脂肪	腸間脂肪	腹壁脂肪	下垂体	肝	脾	腎	胃	胃体部粘膜	上行結腸粘膜	乳腺	骨髓(脊椎)	脳(左前頭葉)	血液	胆汁	肺	胎盤
1	F	胎齡24W		臨床診断 子宮内胎児死亡																		胎盤
2	M	胎齡33W新 生児生後1日	母：好嫌なし	小頭症、舌根沈下、極小 未熟児、肺不全																		
3	M	77歳	好嫌なし	肝細胞癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
4	M	55歳	好嫌なし	胆嚢癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
5	M	52歳		解離生大動脈瘤	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
6	M	21歳	列ニ1のみ	重度脳性麻痺	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
7	F	77歳		膀胱癌術後	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
8	M	57歳		食道癌術後	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
9	F	83歳	魚多し	肺性心	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10	F	72歳	好嫌なし	右乳房上皮癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
11	F	0歳	母：肉好き	死産児																		胎盤
12	M	87歳	好嫌なし	肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
13	M	48歳	好嫌なし	膀胱癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
14	M	3歳	好嫌なし	急性骨髄性白血病	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
15	M	68歳	好嫌なし	敗血症ショック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
16	M	65歳		肺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
17	M	68歳		尿路上皮癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
18	M	73歳	魚多し	肺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
19	F	33歳		頸髄腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
20	F	1カ月	母：肉多し	アロー四徴症	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
21	F	75歳		左視床出血	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
22	F	29歳	好嫌なし	急性骨髄性白血病	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
23	M	68歳		肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
24	F	70歳	好嫌なし	肺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
25	M	68歳		脾臓部癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
26	M	79歳		膀胱癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
27	M	63歳	肉多し	急性心筋梗塞	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
28	F	84歳		尿路上皮癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
29	M	65歳		肺腺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
30	F	76歳	好嫌なし	急性骨髄性白血病	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
31	M	68歳	好嫌なし	前立腺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
32	F	85歳		卵巣癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
33	F	4カ月	母：肉多し	三尖弁閉鎖不全症	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
34	M	70歳	好嫌なし	肺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
35	M	58歳	好嫌なし	S状結腸癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
36	M	32歳	好嫌なし	左精巣腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
37	F	58歳		脾臓術後	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
38	M	70歳		脾臓癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
39	F	53歳	魚多し	高安静脈炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

表1 ダイオキシシン測定用臓器・組織リスト

番号	性	年齢	食歴	臨床診断	項部脂肪	腋窩脂肪	臍間脂肪	臍壁脂肪	下垂体	肝	脾	腎	腎臓部結膜	上行結腸粘膜	乳腺	骨髄 (骨髄)	副 (左前頭葉)	血液	胆汁	胎盤
40	M	87歳		肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
41	M	55歳	魚多し	肝細胞癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
42	M	66歳		痔瘻	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
43	M	67歳	好嫌なし	播種血管内凝固血栓群	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
44	M	50歳		副腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
45	M	63歳	好嫌なし	肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
46	M	29歳		悪肉胚細胞腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
47	M	77歳	好嫌なし	肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
48	M	71歳	好嫌なし	肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
49	F	57歳		肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
50	M	62歳		肝門部胆管癌術後	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
51	M	72歳	好嫌なし	前立腺癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
52	M	55歳		腹膜炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
53	F	78歳	好嫌なし	腎不全	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
54	F	24歳		閉塞性細気管支炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
55	M	67歳	好嫌なし	水癌術後	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
56	F	58歳	好嫌なし	敗血性ショック	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
57	M	53歳	好嫌なし	心不全	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
58	F	64歳	好嫌なし	クモ膜下出血	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
59	M	42歳		後腹膜腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
60	M	71歳	魚だけ	肝硬変	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
61	M	77歳	魚多し	肝門部胆管癌術後	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
62	F	78歳	好嫌なし	肝硬変	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
63	F	55歳	好嫌なし	副腫瘍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
64	F	57歳		ミトコンドリア脳症	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
65	M	61歳		腹膜粘液腫	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
66	M	64歳	好嫌なし	肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
67	M	56歳		肝癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
68	M	69歳	好嫌なし	膀胱癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
69	M	72歳	好嫌なし	脾臓癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
70	M	73歳	好嫌なし	肺炎	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
71	F	72歳		悪性リンパ腫	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
72	M	62歳		肝細胞癌	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
73	F	57歳		全身性エリテマトーデス	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

平成12年度厚生省科研費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

ヒト血中ダイオキシン類濃度とその暴露要因の関係を明らかにするための統計モデルの開発

分担研究者 広島大学原爆放射能医学研究所・教授 大瀧 慈

#### A. 研究の目的

血中ダイオキシン類濃度（PCDD+PCDF+コプラナーPCB）の体内蓄積状況と、食生活などの生活習慣や居住地の環境などの背景要因との関連性を検討するための有効な統計モデルを開発することを目的とした。

#### B. 研究方法と結果

Portierら（1999）は、コンパートメントモデルに基づいてダイオキシン類の体内濃度の半減期を推定している。時間  $t$  における薬物の生体内での濃度  $y(t)$  に関して下記の微分方程式が満たされるものとした。

$$dy(t)/dt = a - by(t).$$

ここで、 $a$  は単位時間に体内に吸収される薬物量、 $b$  は単位時間に体外に排出される薬物量を表している。この微分方程式を解くことにより

$$y(t) = ce^{-bt} + a/b(1 - e^{-bt}) \quad (1)$$

が得られる。ここで、 $c$  は、 $t=0$  における薬物の体内濃度を示している。

今回われわれは、測定された血中ダイオキシン類濃度の個体差が大きいことから、薬物の吸収量や排泄量に与えられた説明変量によって表現されていない個体差があることを想定し、それを変量効果として組み込むことによりモデル(1)の拡張を行った。また、汚染物質の体内蓄積に影響を与える環境因子（共変量）が多種多様であることを考慮し、一部の共変量が加法的、また別の共変量が乗法的寄与しうる構造をモデルに組み込んだ。

[拡張モデル]



[拡張モデル]

我々はモデル(1)の拡張として、下記のモデル(2)を作成した。

$$y = \eta_t(\varepsilon, \nu, \delta | \theta)$$
$$= e^{-\frac{\sigma_\delta^2}{2} + \delta} \{ c e^{-\frac{\sigma_\nu^2}{2} + \nu} e^{-bt} + \frac{a}{b} e^{-\frac{\sigma_\varepsilon^2}{2} + \varepsilon} (1 - e^{-bt}) \} \quad (2)$$

ここで、 $\varepsilon$  はそれぞれ係数  $a$  および  $c$  の個人変動、 $\delta$  は誤差変動を表す確率変数とし、

$$(\varepsilon, \nu, \delta)' \sim N(\mathbf{0}, \Sigma),$$

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_\varepsilon^2 & 0 & 0 \\ 0 & \sigma_\nu^2 & 0 \\ 0 & 0 & \sigma_\delta^2 \end{pmatrix},$$

に従うものとする。また、流入係数  $a$  および排出係数  $b$  は、共変量ベクトル  $u; w$  およびそれぞれに対応する係数ベクトル  $\alpha, \beta$  を用いて次のように表されるものとする。

$$a = \alpha' u, \quad b = e^{\beta' w}$$

すなわち、 $u$  は目的変量に対して加法的に、また、 $w$  は乗法的に寄与するものとした。

[パラメータの推定]

パラメータ  $(a, b, c, \sigma_\varepsilon, \sigma_\nu, \sigma_\delta)$  の推定を以下のように行われる。

目的変数の対数変換値  $\log(y)$  の密度関数に関して正規分布を仮定する。

すなわち、 $\log y \sim N(\mu, \sigma^2)$  とすると、

$$\mu = \log E(y) - \frac{1}{2} \log \left\{ 1 + \frac{\text{Var}(y)}{E(y)^2} \right\}$$

$$\sigma^2 = \log \left\{ 1 + \frac{\text{Var}(y)}{E(y)^2} \right\}$$

と表される。ここで、 $E(y)$ ,  $\text{Var}(y)$  は

$$E(y) = (2\pi)^{-\frac{3}{2}} (\sigma_\varepsilon \sigma_\nu \sigma_\delta)^{-1} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \eta_t(\varepsilon, \nu, \delta | \theta) \\ \times e^{-\frac{\varepsilon^2}{2\sigma_\varepsilon^2} - \frac{\nu^2}{2\sigma_\nu^2} - \frac{\delta^2}{2\sigma_\delta^2}} d\varepsilon d\nu d\delta$$

$$= ce^{-bt} + \frac{a}{b}(1 - e^{-bt})$$

$$\text{Var}(y) = (2\pi)^{-\frac{3}{2}} (\sigma_\varepsilon \sigma_\nu \sigma_\delta)^{-1} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \{\eta_t(\varepsilon, \nu, \delta | \theta) - E(y)\}^2 \\ e^{-\frac{\varepsilon^2}{2\sigma_\varepsilon^2} - \frac{\nu^2}{2\sigma_\nu^2} - \frac{\delta^2}{2\sigma_\delta^2}} d\varepsilon d\nu d\delta$$

$$= e^{\sigma_\delta^2} \left\{ c^2 e^{\sigma_\nu^2} e^{-2bt} + \frac{a^2}{b^2} e^{\sigma_\varepsilon^2} (1 - e^{-bt}) \right.$$

$$\left. + \frac{2ac}{b} e^{-bt} (1 - e^{-bt}) \right\} - \left\{ ce^{-bt} + \frac{a}{b} (1 - e^{-bt}) \right\}^2$$

$$= e^{\sigma_\delta^2} \left\{ c^2 e^{\sigma_\nu^2} e^{-2bt} + \frac{a^2}{b^2} e^{\sigma_\varepsilon^2} (1 - e^{-bt}) + \frac{2ac}{b} e^{-bt} (1 - e^{-bt}) \right\}$$

$$- \left\{ ce^{-bt} + \frac{a}{b} (1 - e^{-bt}) \right\}^2$$

これらの結果を用いて、下記のような擬似対数尤度関数 $l$ を導くことができる。

$$l = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \log(2\pi\sigma_i^2) - \frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \frac{(\log y_i - \mu_i)^2}{\sigma_i^2}.$$

パラメータの推定には、上記の擬似対数尤度関数を用いた最尤法を適用した。

#### [シミュレーション]

パラメータの推定方法の妥当性を確かめるためにシミュレーションを行った。方法は以下に示すとおりである。

$$y = e^{-\frac{\sigma_\delta^2}{2} + \delta} \left\{ c e^{-\frac{\sigma_\nu^2}{2} + \nu} e^{-bt} + \frac{a}{b} e^{-\frac{\sigma_\varepsilon^2}{2} + \varepsilon} (1 - e^{-bt}) \right\},$$

において、真のパラメータを

$$(a, b, c, \sigma_\varepsilon, \sigma_\nu, \sigma_\delta) = (2.0, 0.088, 4.0, 0.7, 0.3, 0.45)$$

で与え、 $\varepsilon$ 、 $\nu$  および  $\delta$  を  $N(0, \Sigma)$  から、 $t_i$  を  $N(30, 15)$  から乱数を発生させ、

シミュレーションデータ  $(y_i, t_i), i=1, \dots, N$

( $N=100, 300, 1000$ )を生成した。ここで、 $\varepsilon$ 、 $\nu$ 、 $\delta$ は、それぞれ独立な正規分布に従うものとする。これらの人工データに対して、擬似対数尤度関数を用いた最尤推定法を適用し、それぞれのパラメータの推定を行った。

各パラメータの推定結果を図1に示す。点線は真のパラメータの値を示している。

$\varepsilon$ 、 $\nu$ 、 $\delta$  は、互いに分離して推定できていないと思われるが、 $a, b, c$  については、真の値のまわりに分布しており、推定値に偏りは無いものと思われる。

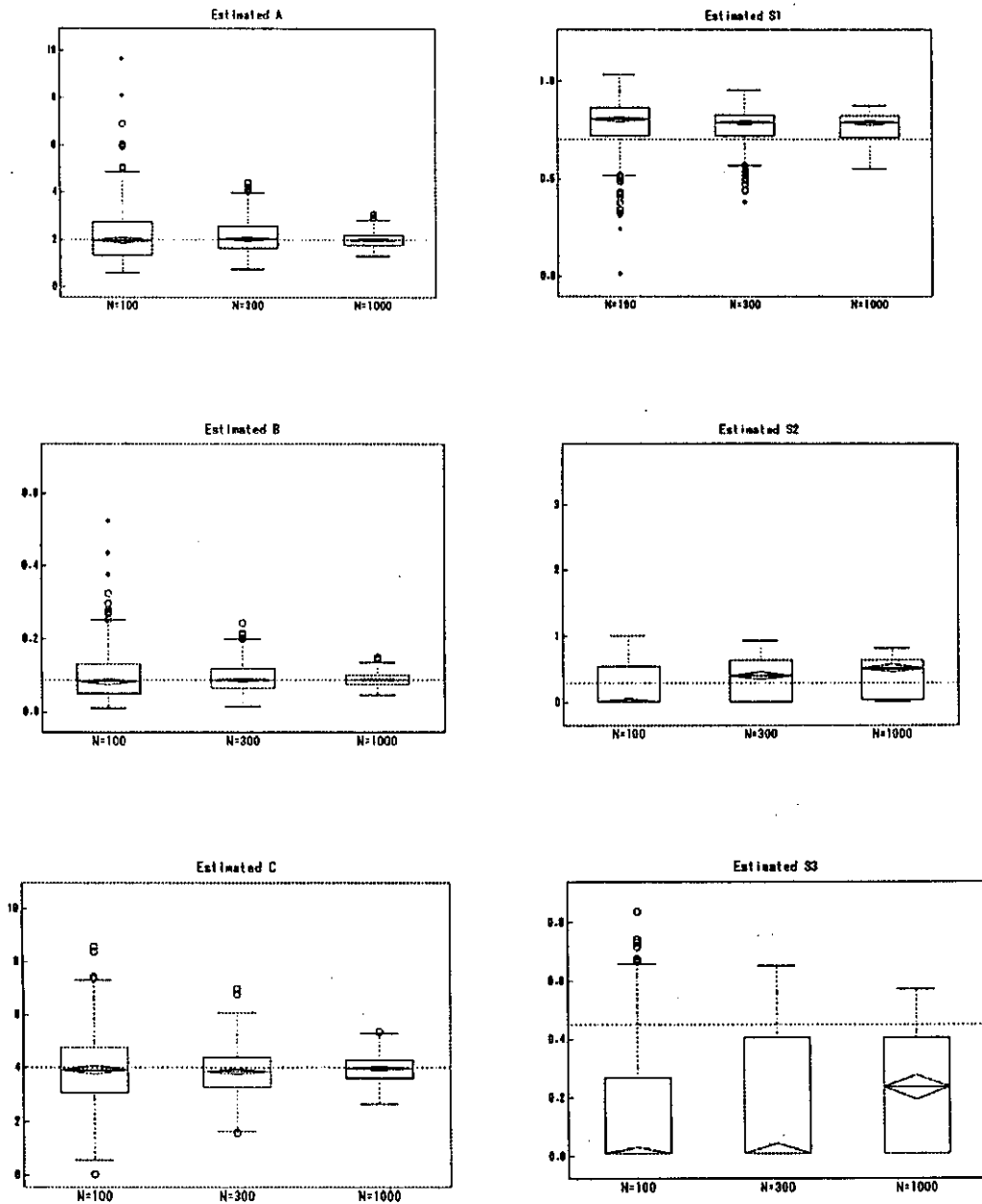


図 1 . パラメーターの推定値の分布に関する箱型図

[データ解析]

平成10年度厚生省科学研究費補助金生活安全総合研究事業「ダイオキシン類のヒト暴露状況の把握と健康調査に関する研究」において調査された結果に基づき、PCDD、PCDFおよびコプラナーPCB（3種）の総血中濃度（pgTEQ/gfat）と、測定時における年齢、性別、居住地域（宮城，横浜，大阪，島根）との関連について調べた。対象は30才以上50才以下の男性106名、女性97名である。

居住地域はダミー変数として扱い、目的変数に対して加法的な寄与を持つものとした、性別は乗法的な寄与を持つものとし上述のモデルに組み込み、解析を行った。

その結果として、居住地域が人体のダイオキシン類の蓄積濃度に大きく寄与していることが示唆されたが、食物摂取状況など説明変数に加えた詳しい解析については目下進行中である。

[河川データベースの作成方法]

河川流域を環境汚染の地理的背景要因の一つとして考慮するため、ある町が汚染された場合、それより下流に位置している全ての町名が自動的に検出され、またその状況が視覚化されるデータベースソフトの開発を行った。

1) 収録されている情報

日本全国の全ての一級河川に関して、各河川の上流から下流に向かって、以下のような河川上の地点情報が収録されている。

a 河川の始点（汚染源）

b 河川の分岐点

c 各町の通過点（適当な1点）

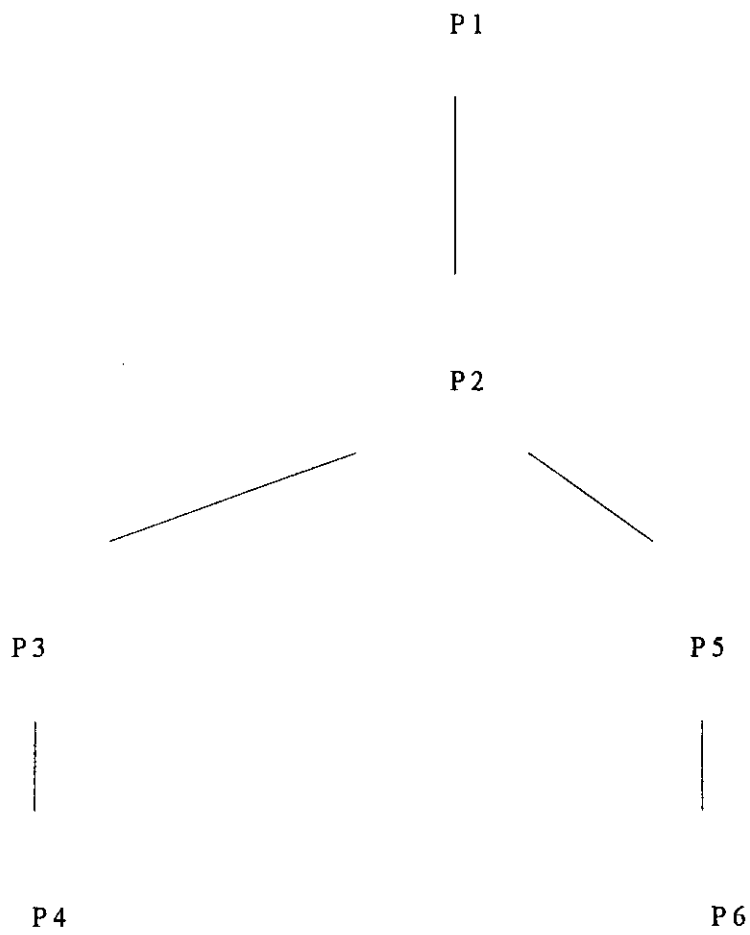
d. 2つの町の境界に沿って流れている場合は、それらの境界の適当な1点

e. 河口

2) データベースの基本構造

得られたポイントの緯度と経度、またそれらが位置している町名のコードを調べ、次のような表にまとめられている。

上流	下流	町名コード
P1(緯度、経度)	P1(緯度、経度)	n1
P1( " )	P2( " )	n2
P2( " )	P3( " )	n3
P3( " )	P4( " )	n4
P2( " )	P5( " )	n5
P5( " )	P5( " )	n5
P5( " )	P6( " )	n6
.	.	.
.	.	.
.	.	.



P5: 二つの町の境界に沿って流れている点

(参考図)

幼児のアトピー性皮膚炎と母乳の関係：母乳  
摂取と母乳中のダイオキシン類に関する考察

中村好一（自治医科大学公衆衛生学）

はじめに

アトピー性皮膚炎の発生メカニズムについては十分に解明された段階とは言い難い。このような状況の中で海外での研究においては、乳児期の母乳栄養がアトピー性皮膚炎のリスクを低くするという報告が多いが、無関係という報告も散見される。一方、わが国においては、乳児期に母乳栄養を受けた者でアトピー性皮膚炎の頻度が高く、このことから母乳中に含まれるダイオキシン類が乳幼児のアト

ピー性皮膚炎を引き起こす要因ではないかと推察する研究者もいる。

しかし一方で、食物アレルギーなどを含めた、いわゆるアレルギー性疾患の誘因として乳児期の特定の食物の摂取、特に牛乳や鶏卵が問題視されることも多い。欧米では乳児期の特定時期まで母乳栄養で育てることでアレルギー性疾患の予防が出来るかどうかを確認するための介入研究も実施されている。そうすると、アレルギー性疾患の危険因子（多くは家族歴と考えられる）を持つ乳児は母乳栄養で育てられる確率が高くなることが推察される。もしそうであれば、母乳とアトピー性皮膚炎の関連は他の交絡因子の影響によって観察されたものとも考えることもできる。しかし、わが国にも母乳とアトピー性皮膚炎の関係を観察した研究はいくつかあるが、唯一、対象を明確にしている厚生省研究班の観察においても、このような点の細かな解析は行われていない。



本研究では栃木県内の市町村で一定の時期に実施された3歳児健康診査を受診した幼児とその保護者を対象に調査を行い、以上の点を解析した。

## 研究方法

調査対象は栃木県内で1997年9月、10月に実施されたすべての3歳児健康診査（以下、「健診」と略）受診者とその保護者である。栃木県庁、保健所を通じて県内49のすべての市町村に調査協力を依頼したところ、7市町村からは協力が得られず（ただしこの内の3市町村では対象時期に健診が予定されていないために協力が得られなかった）、最終的には42市町村で調査が実施できた。

この調査の目的は多岐にわたっており、調査票の項目は相当数になっていたが、本研究においては、目的変数としてアトピー性皮膚炎の既往（ただし、医師の診断に基づくもの

に限る)の有無を用い、これに影響を及ぼす要因として、乳児期の栄養方法(母乳栄養、混合栄養、人工栄養)、出生時の母親の年齢、出生順位、母親のアレルギー関連疾患の既往歴(花粉症、喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎、蕁麻疹)、母親の就業、ペットの飼育、喫煙者の同居、を取り上げた。

解析においては、unconditional logistic modelsを用いてオッズ比とその95%信頼区間を算出した。算出されたオッズ比の95%信頼区間が1.0を含まない場合を、統計学的に有意なオッズ比とした。乳児期の栄養方法はダミー変数を用いて、人工栄養を基準として混合栄養と母乳栄養のオッズ比を計算した。

## 研究結果

栃木県内49市町村の内、協力の得られた42市町村における1997年9月、10月の2か月間の健診対象者数は3,478人であり、このうち3,291

人（94.6%）が実際に検診を受診した。この中の2,968人（対象者全体の85.3%，受診者全体の90.2%）から有効回答が得られた。

アトピー性皮膚炎の既往を持つ者の割合は図に示すとおりで，全体で20.3%であった。これを乳児期の栄養方法別に観察すると，母乳栄養，混合栄養，人工栄養の順で割合が高かった。

アトピー性皮膚炎の既往のオッズ比を表に示す。アトピー性皮膚炎の既往のリスクは母乳栄養児，混合栄養児の順で高くなっており，特に前者では統計学的に有意に高かった。すべての変数を同時にモデルに組み込んで互いの影響を調整したオッズ比でも同じ傾向が観察された。このほかに調整後のオッズ比の観察においては，出生時の母親の年齢，出生順位（ただし，第2子以降が第1子と比較してオッズ比が1.32，すなわち第2子以降の方がリスクが高い），喘息を除く母親のアレルギー性疾患の既往が危険因子として観察された。

## 考 察

人工栄養に対する母乳栄養のアトピー性皮膚炎の相対危険は、統計学的に有意であるものの、1.37とそれほど高くないことが、まず第1の点として挙げる事が出来る。この結果は今回の調査で入手された情報の中で交絡因子の可能性のあるものをすべて調整した後の結果である。この結果の解釈として、(1) 母乳栄養とアトピー性皮膚炎の間の因果関係の存在、(2) 今回の検討では考慮されなかった交絡因子の影響によるもの、(3) この両者の同時存在、などが考えられる。しかし、因果関係が存在するとしても相対危険はたかだか1.37(交絡因子が同時に影響を与えていればさらに低い可能性がある)であり、母乳栄養がアトピー性皮膚炎の大きな危険因子ということとはできない。

母乳中のダイオキシン類がアトピー性皮膚