

20010890

厚生科学研究費補助金

生活安全総合研究事業

ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響  
— 特に増加する小児疾患発症メカニズムの解明とリスク評価

平成13年度 総括・分担研究報告書

主任研究者

北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野

岸 玲子

分担研究者

北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野

佐田 文宏

北海道大学医学部附属病院小児科

田島 敏広

北海道大学遺伝子病制御研究所

西村 孝司

札幌医科大学作業療法学

佐藤 剛

北海道大学大学院獣医学研究科環境毒性学

藤田 正一

星薬科大学薬品分析化学

中澤 裕之

北海道大学大学院医学研究科周産期医学分野

水上 尚典

平成 14 (2002) 年 4 月

—目次—

I.はじめに	1
II.総括研究報告書	
ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する小児疾患発症メカニ ズムの解明とリスク評価 (岸 玲子)	2
III.分担研究報告	
1. ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する小児疾患発メカ ニズムの解明とリスク評価～前向きコホート研究 (岸 玲子ほか)	9
2. 内分泌かく乱物質のアレルギー・免疫系への影響 (岸 玲子ほか)	15
3. 発達障害児の母親及び本人の新生児期甲状腺マスキリーニング結果 及び現在の甲状腺機能に関する後ろ向き研究 (岸 玲子ほか)	19
4. 注意欠陥障害多動症(attention-deficit hyperactivity disorder, ADHD)にお ける甲状腺機能の検討 (田島敏広)	22
5. レトロスペクティブに見た発達障害児の両親の生活状況と発達状況との関連 に関する研究 (佐藤 剛ほか)	24
6. 免疫機能の評価、アレルギー疾患の環境要因の解明 (西村 孝司ほか)	28
7. P450をバイオマーカーとした曝露影響評価(藤田 正一ほか)	30
8. 胎児・新生児ダイオキシン・PCB曝露評価(水上 尚典ほか)	46
9. ヒト生体試料中のダイオキシン及び環境化学物質の分析に関する概説 (中澤 裕之ほか)	48

## I はじめに

平成 13 年度から厚生科学研究費補助金生活安全総合研究事業「ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する小児疾患発症メカニズムの解明とリスク評価」が立ち上がりました。我が国で初めての「一般人が曝露される低濃度の汚染で、最も鋭敏な次世代の影響を視野にいたした」疫学研究として実施されることになりました。本研究は、長期にわたる前方視的研究であり妊婦コホートを設定し、胎児期の環境化学物質の暴露評価を行い、特に近年増加が指摘されている小児疾患の発症機序の解明と予防対策の樹立を図ることを目指しております。

環境化学物質による総合的な次世代影響に関する疫学研究を今年度から開始し、以下にあげる研究内容に関し、ここに初年度の研究報告をとりまとめました。小児疾患の発症機序の解明に基づいた予防医学的な健康障害のリスク評価  
リスク評価の対象として 1) 注意欠陥・多動性障害(ADHD)など小児の神経発達障害／行動異常、2) 甲状腺機能低下症など内分泌代謝疾患、3) アトピー、喘息などのアレルギー・免疫系の異常等を設定し、4) 環境化学物質の暴露評価指標測定系の検討を行い、これらの領域における機能異常、疾患に関して環境要因、遺伝要因をも含めた総合的な研究を、5) 妊婦を対象とした前向きコホートを開始しました。

最後に平成 13 年度の研究報告書が分担研究者・研究協力者のご協力によりここにまとめることができましたことに対して、関係者の皆様に厚くお礼申し上げる次第です。

主任研究者 岸 玲子

II 総括研究報告書

「ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する  
小児疾患発メカニズムの解明とリスク評価」

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授

研究要旨

本研究は、ダイオキシンやPCB等の環境化学物質の次世代に対する総合的なリスク評価を行うことを目的とし、リスクの対象として小児の神経発達障害および行動異常、内分泌代謝疾患、アレルギー・免疫系の異常等を設定している。各分担研究において臨床・基礎面から有益な研究成果が上がっている。小児の神経発達に関する症例研究、他動性障害および学習障害児の発達状況と胎児期の環境要因調査、アレルギー・免疫に関する測定系の確立、P450を用いた暴露影響測定系の検討、環境化学物質の暴露評価指標測定系の検討を行なった。3年間の前方視的な環境化学物質による次世代影響の解明研究として、地域ベースで妊婦を対象としたコホートの設定が開始された。

分担研究者

田島敏広 (北海道大学・大学院医学研究科病態制御学専攻生殖発達医学講座小児発達医学分野助手)

佐藤 剛 (札幌医科大学保健医療学部・作業療法学科教授)

西村 孝司 (北海道大学遺伝子病制御研究所・免疫制御分野教授)

藤田正一 (北海道大学・大学院獣医学研究科教授)

水上 尚典 (北海道大学・大学院医学研究科教授)

中澤 裕之 (星薬科大学薬品分析化学教室教授)

立ち遅れている。母乳との関連はこれまでも調べられているが、臍帯血や胎盤などを用いた胎児期の曝露影響評価は行われていない。最も感受性が高い胎内曝露による次世代影響のリスク評価と近年増加が懸念されている小児疾患の発症機序の解明が緊急の重要課題である。そこで、地域ベースで妊婦を対象に前向きコホートを設定し環境化学物質による総合的な次世代影響に関する疫学研究班が発足した。その研究目的は以下の通りである。胎児曝露も視野に入れた次世代影響の総合的なリスク評価で、特に、近年、増加が指摘されている小児疾患の発症機序の解明に基づいた予防医学的な健康障害のリスク評価を行う。リスク評価の対象として 1) 注意欠陥・多動性障害(ADHD)など小児の神経発達障害/行動異常、2) 甲状腺機能低下症など内分泌代謝疾患、3) アトピー、喘息などのアレルギー・免疫系の異常等を設定し、4) 環境化学物質の暴露評価指標測定系の検討を行い、これらの領域における機

A. 研究目的

ダイオキシンやPCB等の環境化学物質は生体内で高い蓄積性をもつことが知られているが、我が国では、「一般人が曝露される低濃度の汚染で、最も鋭敏な次世代の影響を視野にいれた疫学研究」が大きく

## II 総括研究報告書

能異常、疾患に関して環境要因、遺伝要因をも含めた総合的な研究を、5) 妊婦を対象とした前向きコホートを設定し実施する。

### B. 研究方法

研究目的を遂行するために分担研究者が各テーマを以下の様に分担した。

#### 1) 注意欠陥・多動性障害 (ADHD) など小児の神経発達障害／行動異常

##### (1) 多動性障害 (ADHD) の病因解明～甲状腺機能との関連の検討

田島は病型診断した甲状腺機能低下症例 55 例に知能検査を行い、ADHD と思われる症例については精査を行った。また、ADHD 症例 (1 例) に対し甲状腺機能検査を実施した。さらに全身性の甲状腺ホルモン不応症 (以下 GRTH) と考えられた症例については TRβ 遺伝子の異常を PCR-直接塩基配列法により解析する。

##### (2) 多動性障害 (ADHD) および学習障害 (LD) 児の発達状況と胎児期の環境要因の関連の検討

佐藤らは症例児の両親が妊娠時期にどのような生活状況にあったのかを明らかにし環境化学物質の曝露リスクを検討すると共に、曝露リスクと周産期の状況および発育歴や臨床症状との関連を検討した。プレスタディとして実際に作業療法を実施している学習障害児 21 名の問診票および診療記録による周産期の状況および発達特性について調査を行った。また、この結果に基づき、発達状況および現在の症状に関する質問項目を設定した。これに両親の生活状況に関する質問を加えアンケート調査票を作成し、ADHD および LD の児

の親 340 名を対象に調査を実施した。

#### 2) 甲状腺機能低下症など内分泌代謝疾患

岸らは母親のダイオキシン類曝露濃度と児の甲状腺刺激ホルモンとの関連を検討するため、後ろ向き研究として母に対して質問票による曝露リスクとその児の甲状腺機能検査結果について解析する。環境化学物質が甲状腺への作用を介して神経発達へ影響を及ぼすことが考えられるため、甲状腺機能と発達障害との関連の検討をも行う。研究方法として札幌市内の小児精神科及び ADHD、LD 親の会を通じて発達障害児の保護者に対して、妊婦及び新生児甲状腺機能検査を受けた母児に対し調査研究への参加者を募り、承諾を得られた発達障害児に対しては、甲状腺機能検査を施行する。また、札幌市衛生研究所に保存されている過去の妊婦及び新生児甲状腺マスキング検査結果を症例群とコントロール群について比較解析する。

#### 3) アレルギー・免疫系の異常

##### (1) Th1/Th2 バランスを測定する評価系の確立

西村は、コホート内症例対照研究の形で、アトピー、喘息および化学物質過敏症の患者と、対照に関する Th1/Th2 バランスの評価として、T細胞からのサイトカイン産生能を細胞内サイトカイン測定により評価する方法の確立を行った。健常人ボランティアの末梢血より末梢血単核球 (PBMC) を得て、刺激および培養後、PerCP 標識抗 CD4 抗体で染色し、FITC 標識抗 IFN-γ 抗体、PE 標識抗 IL-4 抗体を用い細胞内サイトカインの染色を行い FACSCalibur にて CD4<sup>+</sup>細胞

## II 総括研究報告書

の IFN- $\gamma$ /IL-4 産生を調べた。また PBMC より CD4<sup>+</sup>細胞を濃縮し、PE 標識抗 CD4 抗体および FITC 標識抗 CD45RA 抗体で染色し、CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>NaiveT 細胞を単離した。これを Th1 条件下、あるいは Th2 条件下、固相化抗 CD3 抗体で刺激および培養、再刺激により IFN- $\gamma$ /IL-4 産生を解析した。

### 4) 環境化学物質の暴露評価指標測定系の検討

#### (1) P450 をバイオマーカーとした曝露影響評価

藤田らは環境汚染物質の曝露によって、分子種特異的にその発現レベルが変動することが報告されており、P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、環境化学物質の暴露評価の測定を検討した。ヒトの胎盤および母体血中の異物代謝酵素 P450 をバイオマーカーとして環境汚染のヒトへの影響を評価するが、その基礎研究として実験動物であるラットに AhR (aryl hydrocarbon receptor) アゴニストのベンソピレンを投与し、マイクロアレイ解析法を用いて、発現レベルが変動する mRNA 群について同定した。また、妊娠期の薬物代謝が非妊娠期とどのように異なるのかを明らかにするため、妊娠及び非妊娠動物に AhR リガンドを投与し、異物代謝能の変化を調べた。さらに、内因性及び外因性のエストロゲン類が AhR の標的遺伝子である CYP1 ファミリーの発現に及ぼす影響について、実験動物や培養細胞を用いてその作用メカニズムを明らかにした。

#### (2) 新生児胎便中のダイオキシンおよびコブ

#### ラナ PCB の測定

水上らは早期新生児の胎便中のダイオキシン・コブラナ PCB を測定し、ヒト胎児の曝露状態を検討した。授乳前に新生児から専用容器で胎便を採取し、GC/MS 法によって測定した。

#### (3) フタル酸エステル類、ビスフェノール A、ノニルフェノール及びダイオキシン類の分析の概説

中澤らは測定環境からの汚染が大きく極めて分析が困難とされる内分泌かく乱化学物質 (フタル酸エステル類、ビスフェノール A、ノニルフェノール) 及びダイオキシン類の測定に関して測定経験に基づいて前処理方法、方法論・留意点などを概説した。

#### 5) 地域ベースの妊婦を対象とした前向きコホートの設定

岸らは札幌市において妊婦と小児を対象に長期的な前向きコホート研究を実施する。妊娠 10~16 週の妊婦で同意をえられた者について、児の神経行動発達、内分泌機能、およびアレルギー・免疫を、出生時、生後 1, 3, 6 ヶ月、その後各年ごとに追跡する。調査票にて母の食習慣・居住環境等を調べる。児の神経発達に関しては、国際的に標準化された認知感覚系の行動テストを用い、神経機能の発達を検討する。甲状腺機能検査としては、フリーT4、FSH を検査する。アレルギー・免疫機能に関しては、IgE と IL4、INF- $\gamma$  などのサイトカインを測定する。また、妊娠初期の母の血液、および分娩時に臍帯血と胎盤および母乳を採取保存し、ダイオキシン、PCB など

## II 総括研究報告書

内分泌かく乱物質測定を行う。交絡要因として母の毛髪を採取し水銀など重金属濃度を測定する。さらに異物代謝酵素などの遺伝子多型検査を実施する。

### （倫理面への配慮）

疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会、同遺伝子病制御研究所の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行なった。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮した。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払った。児に関しては両親の了解を得てから詳細な問診と理学所見の検討を行う。神経発達・免疫学的ならびに内分泌学的検査に関しては、すべて事前にインフォームドコンセントを得て行う。すべての実験・研究は、北海道大学医学研究科及び北海道大学大学院獣医学研究科で規定されている、ヒト組織及び動物を用いた実験指針に従った。実験動物の飼育及び安楽死に関しては最大限の配慮をする。動物実験計画の立案は、動物の導入から、飼育、実験操作、終了後の処置までを、科学的にはもとより動物福祉の観点に立って十分な検討を行い、動物実験の範囲を研究目的に必要な最小範囲にとどめるため実験操作の十分な検討を行なった。

### C.研究結果およびD.考察

#### 1) 注意欠陥・多動性障害(ADHD)など小児の神経発達障害/行動異常

##### (1) 多動性障害(ADHD)の病因解明～甲

#### 状腺機能との関連の検討

甲状腺機能低下症例 55 例に知能検査の結果、IQが90以上の症例は形成異常群で60% (9/15)、合成障害群で90% (27/30)、合計80%であった。今回のクレチン症患者についてはADHDは認められなかった。ADHD症例1例のTRβ遺伝子検索の結果は異常は見出せなかった。母親の妊娠中のfreeT4, freeT3の高値、TSH正常よりGRTHと診断した1家系についてはTRβ遺伝子のexon 8のホルモン結合領域のE460Kの比較的多く認められる変異を同定した。ADHDを対象とした甲状腺機能の検索今後さらに症例を増やして検討する必要がある。また、GRTHの1家系については知能検査、ADHDなどの有無について検討する必要がある。

#### (2) 多動性障害(ADHD)および学習障害(LD)の発達状況と胎児期の環境要因の関連の検討

学習障害児 20 名の問診票および診療記録による周産期の状況および発達特性について調査の結果、低体重出生または仮死既往の周産期リスクを持つものが9例に認められ、その関連性が示唆された。仮死の既往の有無と生活史の関連では、乳児期の生活史では哺乳微弱傾向が5名、仮死の既往のある者が4名、逆におとなしくて手がかからないが仮死既往のない者が6名と特徴的な傾向があった。運動発達では仮死の既往の有無による差異は認められなかった。言語発達では就学期になっても頼み事を十分に理解できないという項目で、仮死の既往のある者が7名とやや多くなっていた。仮死の有無と知能検査結果および臨床症状の関連では、知能検査結果では言語性IQが仮死の既往のある者で82.5、な

## II 総括研究報告書

い者が 92.6 と仮死の既往がある者が有意に低くなっていた。レトロスペクティブに見た発達状況では乳幼児期から言語理解、落ち着きのない行動、集団への適応性に問題を示していたこどもが多く存在し、これらの発達指標が早期からの障害の発見に有用であると考えられた。

2) 甲状腺機能低下症など内分泌代謝疾患発達障害児の保護者に対して現在、調査依頼文書を配布し、逐次承諾を得られた発達障害児に対して甲状腺機能検査を施行している。

### 3) アレルギー・免疫系の異常

(1) Th1/Th2 バランスを測定する評価系の確立

PBMC より得られた CD4<sup>+</sup>細胞の IFN- $\gamma$ /IL-4 産生細胞の解析結果、IFN- $\gamma$ /IL-4 すなわち Th1/Th2 バランスは、2 (8/4) であった。CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>NaiveT 細胞より誘導された Th1 細胞の IFN- $\gamma$ /IL-4 産生細胞の解析結果、Th1/Th2 バランスは、30.5 (61/2) であった。

CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>NaiveT 細胞より誘導された Th2 細胞の IFN- $\gamma$ /IL-4 産生細胞では、Th1/Th2 バランスは、0.1 (1/15) であった。コホート内症例対照研究にて、この評価系を用い、アトピー、喘息および化学物質過敏症の患者と、Th1/Th2 バランスと各種因子との関連を検討することができる。

4) 環境化学物質の暴露評価指標測定系の検討

(1) P450 をバイオマーカーとした曝露影響評価

ベンゾピレン曝露によって発現が変動す

る血液中の mRNA については、ラットの血液中で、癌遺伝子や癌抑制因子、Bcl ファミリー、プロテアーゼ、CYP2A1、PKC などの 44 遺伝子の mRNA レベルの発現が上昇していることがわかった。妊娠期の異物代謝能の変動については、妊娠期及び非妊娠期に 3 メチルコラントレンに曝露した母ラットの肝臓における異物代謝能を検討した結果、CYP1A1 依存の代謝活性である EROD 活性は、妊娠期では非妊娠期のラットに比べて低い活性を示すことが明らかとなった。グルクロン酸抱合酵素活性は、P450 と同じく、肝ミクロソーム画分で、妊娠ラットでは、非妊娠ラットに比べて有意に低い活性値を示した。以上より、妊娠期では P450 をはじめとする異物代謝酵素群の外来異物による発現誘導が抑制されることが示唆された。

エストロゲン類が AhR 機能に及ぼす影響については、17 $\beta$  エストラジオールによる CYP1A1 誘導阻害を検討した結果、エストロゲン受容体が豊富に存在するヒト乳癌由来 MCF-7 細胞では、CYP1A1 はエストロゲン共存下でベンゾピレンによる CYP1A1 誘導度が顕著に抑制された。一方、AhR が発現を調節している CYP1B1 では、エストロゲン共存によって mRNA 発現誘導に影響が見られなかった。これらの結果、プロモーター領域の違いによって、エストロゲンによる AhR 機能の抑制的作用が異なっていることが示唆された。エクイレニンが CYP1A サブファミリーに及ぼす影響については、競合実験およびレポーターアッセイからエクイレニンが AhR に直接結合し、XRE 転写活性化能を有することがわかった。また、ウェスタンブロット解析の結果、AhR ノックアウト



## II 総括研究報告書

マウスにおける EROD 活性上昇は、CYP1A2 の発現レベルが上昇する為であることが明らかとなった。エクレニンが AhR への結合性及び、CYP1A サブファミリーの発現誘導能を有することが今回の実験において示された。これらのことから内因性及び外因性のエストロゲン類が、AhR によって発現が調節されている P450 分子種に影響を及ぼすことが明らかとなった。

### (2) 新生児胎便中のダイオキシンおよびコプラナ PCB の測定

早期新生児の胎便 6 例の測定の結果、2 例で PCDDs+PCDFs/コプラナ PCB 濃度が判明した。胎便量 5.7 ないし 8.5g 量で PCDDs+PCDFs/コプラナ PCB 濃度が、それぞれ 3.5 / 4.5pg-TEQ/g-fat , 3.8 / 2.3pg-TEQ/g-fat 毒性等量であった。脂溶性の高いダイオキシンおよびコプラナ PCB を胎便中で初めて検出し、ヒト胎児における暴露状態の測定系としての有用性が示唆された。

### (3) フタル酸エステル類, ビスフェノール A, ノニルフェノール及びダイオキシン類の分析の概説

フタル酸エステル類は、生活環境に多く存在し、精度の高いヒト暴露評価の要求されている内分泌かく乱化学物質であるが、分析が極めて困難であるため、目標定量限界値も数 ~ 数十 ppb レベルに設定せざるを得ない。測定法としては、GC/MS が主であり、その他に LC 等がある。健常人の生活環境レベルでの暴露評価では、極めて低濃度の分析が要求され、前処理操作

が重要となる。ビスフェノール A のヒト暴露量を評価するには、分析上の目標定量限界値は、0.1~0.5 ppb レベルである。前処理を行う場合の注意点は各種理化学実験器具からの汚染である。そのため、器具は可能な限り有機溶媒で洗浄したガラス器具を用いる。ノニルフェノールのヒト生体暴露評価の目標検出限界値は、0.5~1.0 ppb レベルであり、主に GC/MS での分析法が多く報告されているが、検出ピークが複数存在するため、その定量が困難でありかつ感度が十分に得られない。他の測定法として LC/MS、蛍光検出 LC 法、電気化学検出 LC 法等が報告されている。ダイオキシン類の測定には、数段階の抽出及びクリーンアップ操作が必要となり、血液や母乳等の生体試料ではエーテルやヘキサン等を用いた液-液分配法によって脂質抽出が行われる。続いてクリーンアップ操作として、硫酸分解処理、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、アルミナカラムクロマトグラフィー、活性炭カラムクロマトグラフィーを用いて、ダイオキシンを分画・精製する。血液、母乳等の生体試料を対象とした内分泌かく乱化学物質の分析法は、試料の採取方法、保存方法に対する配慮、代謝物に対する検討を十分行い、信頼性の高い分析法を用いることが非常に重要となる。

### 5) 地域ベースの妊婦を対象とした前向きコホートの設定

札幌市内で最も分娩数が多い一般病院の協力を得て、妊娠週数 10 週-16 週の妊婦を対象に前向きコホート研究を開始し、妊婦コホート集団の設定を行っている状況である。環境化学物質の次世代影響に関

## II 総括研究報告書

する文献調査を重ね、この結果をもとに調査票の作成を含む研究プロトコールの作成を行った。また、前向きコホート研究で神経発達、内分泌関連、アレルギー・免疫関連の各領域における詳細な評価方法について対象医療機関において実施可能な形での検討を重ね策定し、対象者募集プロトコールマニュアルを作成した。

### G. 研究発表

分担研究報告書参照

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし

### E. 結論

3年間の前方視的研究で、ダイオキシン、PCB、内分泌かく乱化学物質等のヒト次世代影響の解明、児の神経発達障害/ADHD行動異常、アレルギー疾患などの総合的なリスク評価を行い、環境化学物質に対するハイリスク・グループの発見と予防対策の樹立を図ることが本研究の目的である。この目的に沿って各分担研究項目を行うため、基礎、臨床、および疫学領域と幅広い研究組織としてスタートしたが、各分担研究毎に順調な成果を上げており、環境化学物質による次世代影響の解明研究として、妊婦コホートの設定が開始されたことは特筆される。

### F. 健康危険情報

妊娠期では、通常の医薬品や環境汚染物質の曝露に際して、その代謝・排泄が遅れる可能性が考えられた。また、エストロゲン類の曝露によって AhR によって調節されている P450 発現量に変化が現れたことから、ステロイド薬剤投与や、生理的ホルモン濃度の変化によっても、生体にとり込まれた薬物や環境汚染物質の代謝・排泄速度が変化する可能性が考えられた。その他は特になし。

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）  
分担研究報告書

1. 「ダイオキシンなど環境化学物質による次世代影響—特に増加する小児疾患発メカニズム  
の解明とリスク評価～前向きコホート研究」

主任研究者 岸 玲子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授  
研究協力者 佐田 文宏 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野講師  
玉置 淳子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野助手  
加藤 静恵 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野  
西條 泰明 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野  
佐々木成子 北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野  
中島そのみ 札幌医科大学保健医療学部・作業療法学科助手

研究要旨

地域ベースで妊婦と生まれた児に対し長期の前向きコホートを設定し、ダイオキシン類などの化学物質による次世代影響の総合的なリスク評価を行うことを目的とする。主な研究対象領域として小児の神経発達、内分泌代謝疾患関連、およびアレルギー・免疫系を設定している。これらの各領域における詳細な評価方法を策定し、サンプルサイズ等を検討した。札幌市で最も分娩数の多い一般病院の協力を得て、対象を妊娠 10～16 週の妊婦とし前向きコホートの設定を開始した。

A. 研究目的

我が国では環境化学物質による胎児期からの暴露に焦点をあてた疫学研究、特に系統的な研究デザインに基づいた追跡調査は現在まで行われておらず、最も感受性の高い胎内暴露による次世代影響のリスク評価と近年増加している小児疾患の発症機序の解明が求められている。本研究は、環境化学物質による胎児期からの暴露に焦点をあて、地域ベースで妊婦を対象に前向きコホートを設定し、ダイオキシン類などの化学物質による次世代影響の総合的なリスク評価を行う。前向きコホートを用い、主な研究対象領域として小児の神経発達、内分泌代謝疾患関連、およびアレルギー・免疫系の異常について環境化学物質の暴露影響評価を行うことを目的とする。

環境化学物質と小児の神経発達に関する

疫学研究として 1980 年代からアメリカ合衆国、オランダ、ドイツなど先進工業国での比較的低濃度の環境化学物質の曝露を受けている母親から生まれた小児を対象とするコホート研究が行われてきた。Jacobson らは胎児期曝露と乳児の視覚認知記憶、幼児の言語記憶能力の低下、学童期の知能の低下などとの関連を示唆する報告している。わが国においては高濃度汚染事例カネミ油症での筋緊張、知的発達、知能障害についての報告はある。しかし、小児の神経発達に関するバックグランドレベルでの母体内分泌攪乱物質の曝露濃度の評価、および胎児期曝露影響のリスクを評価する研究は行われていない。今回我々は妊娠初期の妊婦にコホート調査参加を呼びかけ、曝露濃度の評価、およびその後の乳幼児の神経学的発達調査を行う。

環境化学物質の内分泌疾患に関連する影

響として以下が考えられている。ダイオキシンおよびPCBが構造的に甲状腺ホルモンと類似しており、甲状腺ホルモンレセプターあるいは結合蛋白との親和性が高いことによってその作用を阻害する。また、ダイオキシンとコプラナーPCBは肝臓でT4を代謝する酵素を誘導する。これらの機序の関与により、環境化学物質のバックグラウンドレベルでの曝露でも脳神経の分化発達に非常に大きい役割を持つ甲状腺ホルモンを減少させる作用によって、乳幼児の神経発達に影響を及ぼすことが示唆されているが、本邦における妊婦の甲状腺機能と内分泌攪乱物質についての検討はされていない。今回我々はコホート参加者の札幌市で行われている妊婦および新生児甲状腺機能マスキング調査結果の解析と神経学的発達調査の両者を行いその影響を調査する。

環境化学物質と小児のアレルギーに関する研究として、Weisglas-Kuperusらは、臍帯血と母乳のPCB及びダイオキシンの暴露が多いほど感染症に対する罹患性を増し、そのことが乳幼児期のアレルギーを減少させると報告している。一方、スロヴァキアの研究では臍帯血中のIgEはp,p'-DDTとPCB118と正相関し、環境化学物質の暴露がアレルギー性疾患の増加に関与しているとしている。このように環境化学物質暴露のアレルギー疾患領域への影響はいまだ定まらず明らかでない。台湾の油症で成人のPCB曝露が皮膚のアレルギーを有意に増加したとしているが、胎児期、乳児期の内分泌かく乱物質の曝露影響の結論が出ていないのでアレルギー疾患領域の曝露影響についても前向き研究で明らかにする必要がある。

る。

## B.研究方法

札幌市において妊婦と小児を対象に長期的な前向きコホート研究を実施する。対象は妊娠10～16週の妊婦で同意をえられた者とし、児の神経行動発達、内分泌機能、およびアレルギー・免疫に関し、出生時、生後1,3,6ヶ月、その後各年ごとに追跡する。ベースライン調査として、母の食習慣・居住環境等を調べる。児の神経発達に関しては、国際的に標準化された認知感覚系の行動テストを用い、神経機能の発達を検討する。甲状腺機能検査としては、フリーT4、FSHを検査する。この新生児マスキングにて精査となった児の甲状腺機能は、少なくとも思春期年齢に到達するまで評価と適切な治療を行う。アレルギー・免疫機能への影響を調べるために、IgEとIL4、INF- $\gamma$ などのサイトカインを測定する。また、妊娠初期の母の血液、および分娩時に臍帯血と胎盤および母乳を採取保存し、ダイオキシン、PCBなど内分泌かく乱物質測定を行う。また、母の毛髪を採取し交絡要因として水銀含有量を測定する。さらに異物代謝酵素などの遺伝子検査を実施し、個体の感受性素因を検討する。以下に神経行動発達、内分泌機能、およびアレルギー・免疫の各領域毎の方法を記述する。尚、必要対象者数は、両側仮説で $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ として各項目毎に計算したが、先行研究が数少なくまた、一致した値の報告をみておらず設定した効果量の検討、 $\alpha$ 、 $\beta$ 値の再設定の検討等が今後必要と考える。実現可能性等を考慮し、現段階で、妊婦コホートとして約1000名を設定している。

厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）  
分担研究報告書

神経発達の評価方法に関しては、対面方式により検査を行う直接的な評価と、発達調査票を親に記入してもらい間接的な評価を実施する（表1）。直接的な評価は、まず、仮死・黄疸などの周産期状況および出生直後の神経学的徴候を産婦人科医、助産婦に一定のプロトコルに従って実施もらう。そして、生後3～5日目にブラゼルトン新生児行動評価（NBAS）を実施する。その後、運動・認知・言語発達指標として Bayley scale of Infant Development (BSID)、中枢神経系の成熟に関する問題を抽出する目的で筋緊張、眼球運動、原始反射の統合状態、協調運動、姿勢反射などの評価を含む soft neurological sign test、更に感覚刺激に対する反応性から覚醒状態や注意機能の状況を把握するための sensory test を6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月時に実施する予定である。また、6ヶ月時には Fagan Test of Infant Intelligence (FTII) を実施し視覚的探索機能から見た知能水準を把握する。また、12ヶ月以降には学習障害や注意欠陥・多動性障害に共通した主要な症状である「注意機能」に焦点を当て、社会性の基盤として推定されている共同注意機能を測定するための joint attention test と、注意配分や選択的注意の指標として reaction time および inspection time を測定する予定であり、現在測定機器の開発を行っている。18ヶ月以降の検査等については確定していないが、24ヶ月、36ヶ月時にも一般的な発達指標の通過状況と神経学的徴候を把握するために、継続的に実施している Bayley scale of Infant Development (BSID)、soft neurological sign test、sensory test を実施すると共に、知能レベルの把握をす

るために田中ビネー知能検査、認知処理機能の測定として日本版ミラー幼児発達スクリーニング検査（JMAP）、K-ABC 心理・教育アセスメントテストバッテリー（K-ABC）、WPPSI 知能検査のいずれかを実施する予定である。

一方、間接的な評価は家庭内での日常的な子どもの状態像を把握する目的と直接的な評価の妥当性を検討するために、1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月に運動・感覚面の発達状況についてのアンケート調査と、一般的な発達指標を評価する日本版デンバー式発達プレスクリーニング用質問紙（JPDQ）（1ヶ月は未実施）を実施する。また、これについても24ヶ月、36ヶ月時にも実施したいと考えている。

これらの検査を縦断的に実施することにより、子どもの運動、感覚、認知面等の発達指標の獲得状況を把握することが可能となる。また本研究では、直接的・間接的と2種類の調査方法を実施することにより、直接的な評価では詳細な発達状況を、また間接的な評価では直接的な評価から次の直接的な評価までの間の児の発達状況を把握する事も可能となる。

サンプルサイズの計算は以下のように行った。LD や ADHD の疫学的研究は確固とした疾病カテゴリーとして確立されていたため、疫学的研究の成績もまだ報告によって大きく異なり、一致した発症率や有病率の報告は得られていない。本邦では3歳から15歳の1358名を対象としたLDの有病率の調査より、幼稚園児で3%、小学生で6%、中学生で6%、にLDの疑いがもたれ、男女比は3～4：1であったと報告されている（上村,1988）。ADHDの発症

率は本邦のものではないが、2～7%で、男女比は4～6：1であると報告されている（McCracken,1998）。よって、内分泌攪乱物質暴露なし群のLDもしくはADHDの発症率を3.0%と仮定した。また、先行研究がないため、内分泌攪乱物質暴露あり群によるLDもしくはADHDの発症率を設定するのが困難であるが、オッズ比を1.5とし、内分泌攪乱物質の暴露あり群の発症率を4.5%とした。 $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ とすると、少なくとも総サンプル数として1895名必要である。

内分泌に関する暴露評価に関しては、妊娠初期（10～16週）採血時に妊婦甲状腺マスキング検査を施行する。甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシン(FT4)、抗サイログロブリン抗体(ATG)、マイクロソーム抗体の4項目をろ紙法により測定する。

生後4～7日目に新生児甲状腺機能マスキングをろ紙法にて施行しTSH, FT4,T4を札幌市衛生研究所の協力を得て測定し、解析する。今回、われわれは内分泌攪乱物質の胎児期の曝露状況の検討（濃度測定と質問紙による曝露状況の把握）を行うことで、より内分泌攪乱物質の影響を受けやすい胎児期のからの甲状腺ならびに神経系への影響との関連について検討を加える。1986年から97年の間にスクリーニングを受けた23,424名の妊婦のうち8.7%はATG,AMCのいずれかが陽性で甲状腺機能正常である潜在性自己免疫性甲状腺症候群である。長山らは母乳中のダイオキシン(PCDD、PCDF、Co-PCB)の毒性指数(TEQ)上昇に伴い乳児(1歳時)36名で

甲状腺ホルモン濃度(T3, T4)の低下とTSHの上昇を報告し、更に、知能や運動能などについての検討が必要であると指摘している。札幌市のスクリーニング例の児の甲状腺機能についての検討はあるが、長年にわたる神経学的発達についての検討はされておらず、今後の課題である。また、辻らは油症のPCBレベル群でATG陽性頻度が高いとの報告しており、妊婦の攪乱物質暴露濃度評価も重要である。サンプルサイズに計算は以下のように行った。母の内分泌かく乱物質を測定し児の甲状腺機能を調査した先行研究が少なく一定した報告が得られていないが、今回は妊娠中の母親のダイオキシン低暴露群で児のTSHが1.9、標準偏差0.8、高暴露群で児のTSHが2.6、標準偏差1.5(Koopman-Esseboom, 1994)との結果を用い $\alpha=0.05$ 、 $\beta=0.2$ とし計算した。この場合、計120名必要である。

アレルギー・免疫に関する暴露評価については母に対し妊婦時期からの質問票で交絡因子を調査し、児については質問票でアレルギー性疾患の発症を評価する。コホート全体で母乳栄養と人工栄養のアレルギー性疾患発症に差があるか検討する。また、症例対照研究の形で、内分泌かく乱物質の曝露の影響を検討する。以下にアレルギー・免疫の症例対照研究に関するサンプルサイズ計算とその根拠を示す。アトピー性皮膚炎に関しては、

アトピー性皮膚炎の有病率(4ヶ月健診にて、横浜、1997-8)739例中150例—20.3%(川口博史ら、アレルギー1997)と仮定して、中村らの母乳の人工栄養に対するオッズ比1.4(中村好一ら、日本公衛誌1999)を得るためのサンプルサイズは人

口乳群 17%、母乳群は  $17 \times 1.4 = 23.8\%$ 、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$  として少なくとも 555 人が各群に必要である。気管支喘息に関しては、累積罹患率（福岡市の小学 1 年生、約 500 人）1993-5 年 7.7%、1995 年 9.9%（松本一郎ら、アレルギー-1999 栄養に対するオッズ比 1.2(Takemura Y, et al, Am J Epidemiol 2001)を得るためには人口乳群 7%、母乳群は  $7 \times 1.2 = 8.4\%$ 、 $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.2$  として少なくとも 5323 人が各群に必要である。

### C. 研究結果

札幌市内で最も分娩数が多い一般病院の協力を得て、妊娠週数 10 週-16 週の妊婦を対象に前向きコホート研究を開始し、妊婦コホート集団の設定を行っている状況である。対象病院と検討を重ね、以下を選択基準とした。(1) 産婦人科外来で妊娠届けを受理した妊娠 10~16 週の妊婦であること。(2) 妊婦の年齢は問わない。(3) 妊婦の国籍は問わないが、本研究に関する口頭での説明、自記式質問票への記入等が日本語で可能であること。(4) 自然妊娠か否かは問わない。不妊治療後の妊娠であっても対象とする。(5) 妊娠が単胎か多胎かは問わない。また、いわゆる「里帰り分娩」を予定している妊婦は分娩時の検体採取があるため、対象としないが、未定の場合は調査対象としておく。

前向きコホート研究で神経発達、内分泌関連、アレルギー・免疫関連の各領域における詳細な評価方法について対象医療機関において実施可能な形での検討を重ね策定した（別添資料参照）。また、本研究における調査票、同意書、対象者募集プロトコ

ルマニュアル、倫理委員会用申請書等関係書類の作成（別添資料参照）を行った。

倫理面への配慮として疫学調査は北海道大学大学院医学研究科医の倫理委員会および遺伝子解析審査小委員会、同遺伝子病制御研究所の倫理規定に従って実施し、インフォームドコンセントはヘルシンキ宣言に基づいて行う。研究への参加は自由意志により、自発的に中止しても不利益を被らないよう配慮する。対象者のプライバシーの保持には細心の注意を払う。親の了解を得てから小児の詳細な問診と理学所見の検討を行う。神経発達・免疫学的ならびに内分泌学的検査に関しては、すべて事前にインフォームドコンセントを得て行う。すべての実験・研究は、北海道大学医学研究科及び北海道大学大学院獣医学研究科で規定されている、ヒト組織及び動物を用いた実験指針に従う。

### D. 考察

地域ベースで妊婦を対象として前向きコホートを設定した、胎児期からの環境化学物質による暴露の総合的なリスク評価は本研究が我が国で初となるものである。本研究により、以下のことを明らかにし得ると考えている。PCB やダイオキシンなど環境化学物質の一般人の低濃度レベルの汚染による次世代の精神神経発達や行動・認知機能への影響、内分泌・免疫学的影響を評価し、環境化学物質によるもっとも鋭敏で重要なエンドポイント、「次世代影響」のリスク評価を明らかにする。また、これまで疫学研究が極めて不十分で発症機序が解明されていない、「ADHD や学習障害など小児行動障害」、「アトピー・喘息や化学物質

過敏症など小児アレルギー疾患」の環境ならびに遺伝素因の役割を解明する。さらに、バイオマーカーとして臍帯血と胎盤を用い、広範な P450 分子種の mRNA 発現量、蛋白量、酵素活性を測定することにより、PCB、DDT などよく知られている環境化学物質以外のヒトへの影響を総合的に評価しえると考える。

#### E. 結論

妊婦を対象として前向きコホート研究を設定し、環境化学物質による次世代影響の総合的評価研究の第一歩を開始することができた。本研究の継続は、近年増加する小児疾患の発症機序の解明、ひいては予防対策の樹立に寄与すると考える。

#### 引用文献

- 1) 上村菊朗、森永良子他：学習障害—LD の理解と取り組み—。医歯薬出版株式会社,1988,pp17-28.
- 2) McCracken  
JT:Attention-Dificit/Hyperactivity Disorder II :Neuropsychiatric Aspects,Coffey E Brumback RA ed: Textbook of Pediatric Neuropsychiatry,American Psychiatric Press,483-501,1998.
- 3) Koopman-Esseboom C, Morrse D, Weisglas-KuperusN, Lutkeschipholt I, Paauw C, Tuinestra L, Brouwer A, Sauer P:Effect of dioxins and Polychlorinated biphenyls on theroid hormone status of pregnant women and their infants.

- Pediatric Research 1994 ;36:468-73
- 4) 川口博史 竹内瑞穂、田中良和、他：乳幼児健診におけるアトピー性皮膚炎。アレルギー 1997; 48: 686-90
  - 5) 中村好一、大木いずみ、谷原真一、他:幼児のアトピー性皮膚炎と母乳の 関 係 。 日 本 公 衛 誌 1999;46:298-302
  - 6) Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M, Tokimatsu A, Kugai N: Relation between Breastfeeding and the Prevalence of Asthma : The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study Am J Epidemiol 2001; 154: 115-9

#### F.健康危険情報

特になし

#### G.研究発表

分担研究報告書参照

#### H.知的財産件の出願・登録状況

特になし



## 2. 「内分泌かく乱物質のアレルギー・免疫系への影響」

主任研究者	岸 玲子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野教授
研究協力者	佐田 文宏	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野講師
	玉置 淳子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野助手
	加藤 静恵	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
	西條 泰明	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野
	佐々木成子	北海道大学大学院医学研究科社会医学専攻公衆衛生学分野

### 研究要旨

内分泌かく乱物質に関わる報告や、出生以後の内分泌かく乱物質の主要な曝露経路である母乳の影響について今後の課題を検討した。また、発表されている論文数は少ないが臍帯血や胎盤、母乳の曝露評価をして、アレルギー性疾患との関連の報告も検討した。母乳の影響については、欧米の prospective で交絡因子を考慮した大規模な研究からは、母乳は喘息やアトピー性皮膚炎に予防的に働いている可能性が高いと考えられるが、日本では横断研究や後ろ向き研究で母乳がアレルギーの促進因子となっている可能性が指摘されており矛盾した結果になっていて、日本での前向き研究が必要である。また胎児期、乳児期におけるの内分泌かく乱物質の曝露のアレルギーへの影響も報告が少なく、結論が出ていないので前向き研究で明らかにする必要がある。

### A. 研究の目的

近年、アレルギー性疾患の増加が、先進国を中心として世界的に指摘されている<sup>1,2)</sup>。世界42ヶ国のアレルギー性疾患の有病率を報告したISSAC研究で、有病率は主に先進国で高く、日本（福岡）も研究全体の中では有病率が比較的高い国に位置している<sup>3)</sup>。日本でも、福岡市で小学1年生に対する15年間の調査があり、アレルギー性疾患の増加が示されている<sup>4)</sup>。この様に、近年増加しているアレルギー疾患は、これまで様々な要因が報告されているが、アトピー性皮膚炎は乳児期から、気管支喘息は幼児期から発症し、特に胎児期、乳児期からの環境要因が発症に大きな影響を与えていると考えられる。しかし重要な交絡因子である、両親の家族歴については、子供のアレルギー疾患発症による思い出しバイアスが大きいことが証明されている<sup>5)</sup>。

### B. 研究の方法

今回、内分泌かく乱物質に関わる報告や、出生以後の内分泌かく乱物質の主要な曝露経路である母乳の影響について主に交絡要因が充分検討されている前向きのコホート研究や介入研究、コホート内症例対症研究を対象に現在までに検討された知見をまとめ、今後の課題を検討した。また、発表されている論文数は少ないが臍帯血や胎盤、母乳の曝露評価をして、アレルギー性疾患との関連の報告も検討した。

### C 1. 研究結果<母乳>

欧米の研究では母乳は、アレルギー性疾患の発症を抑える因子として考えられているが<sup>6)</sup>、日本では母乳栄養にアトピー性皮膚炎が多くなると指摘し、母乳中のダイオキシン類との関係を示唆する報告が認められる。

#### 1. 日本の横断研究

1993年の満1歳児（2714人）、満2歳時（1896人）の全国の横断調査では、母乳栄養

児に対する人工栄養児のアトピー性疾患のオッズ比は、アトピー性皮膚炎 0.9(95%CI0.7-1.1)、気管支喘息 2.2(1.5-3.2)と気管支喘息には母乳が有意に抑制的に働いているが、アトピー性皮膚炎では逆にやや促進的に働く傾向をみとめている<sup>9)</sup>。

1997年の栃木の3歳児健診児2968人を対象とした横断研究ではアトピー性皮膚炎における母乳栄養児の人工栄養に対するオッズ比は1.37(1.02-1.83)と有意に高かったとしている。しかしこの研究では第1子より第2子にアトピー性皮膚炎が多く1.32(1.04-1.67)、一般的に第1子のほうが母乳によるダイオキシン類暴露が大きいと考えられ、そのことはダイオキシン類では説明できず、さらなる研究が必要としている<sup>7)</sup>。

平成4年度の厚生省の縦断調査でも母乳栄養にアトピー性皮膚炎が多い傾向を認めていて日本では、母乳栄養がアトピー性皮膚炎を促進している因子との考え方も多い。

喘息について、所沢のcross-sectional studyで2315人の喘息患者(6-15歳)と21513人の症例対症研究では3ヶ月までの母乳の人工栄養に対するadjusted odds ratioは1.198(95%CI 1.054,1.363)と母乳の方に喘息が多かったとしている<sup>8)</sup>。

## 2. 欧米の研究

### (1)コホート研究

母乳とアレルギー性疾患が関連しないとした研究として、ニュージーランドの1265人の4歳までの研究では4ヶ月以前の人工乳対母乳でアレルギー性疾患の発症率は気管支喘息(BA)6.6% VS 8.5%(NS)、と逆に母乳に多い傾向があったとしている。しかし、この研究は家族歴、両親の喫煙等を考慮していない<sup>9)</sup>。

イギリスの6000人の16歳までの研究では3ヶ月以前の人工栄養に対する母乳のadjusted odds ratioはそれぞれAR1.03(0.86-1.23), AD0.98(0.72-1.48), BA0.85(0.67-1.17)と有意差を認めていない。

これは喫煙を考慮しているが、家族歴は考慮していない<sup>10)</sup>。

母乳のアレルギー疾患予防に対する有効性を示したものとして、スウェーデンの出生から4歳までの1218人のcohort studyでは、3ヶ月以前の人工栄養の開始対母乳でアレルギー性疾患の発症率は気管支喘息(BA)17.1% VS 10.3%( $p<0.01$ )、アトピー性皮膚炎(AD)13.21% VS 10.7%(NS)、アレルギー性鼻炎(AR)6.1% VS 4.5%(NS)、食物アレルギー(FA)2.4% VS 3.4%(NS)、全アレルギー性疾患(AA)30.3% VS 21.5%( $p<0.01$ )と母乳栄養は全アレルギー性疾患と気管支喘息を有意に減少させ、アトピー性皮膚炎とアレルギー性鼻炎を減少させる傾向を認めている。さらに、この研究では、家族歴、喫煙等の交絡因子を考慮している<sup>11)</sup>。

西オーストラリアの2187人の出生からの6歳までのcohort studyでは4ヶ月以前の人工栄養の開始は母乳栄養に比べてOdds ratio 1.25(95%CI 1.02-1.52)と喘息は母乳栄養のほうが少ないことが示されている。この研究も家族歴、喫煙等の交絡因子を考慮している<sup>12)</sup>。

### (2)介入研究

ベラルーシの17046組の母親とその子供に対する出生時からの介入研究では、母乳栄養を強く指導した介入群と従来の栄養指導群では、介入群で母乳の頻度、継続時間が有意に高く、1年後のADの率は3.3% VS 6.3%,adjusted OR 0.54; 95%CI 0.31-0.95と介入群で有意に低く、母乳を長く続けるべきとしている。この研究も家族歴、喫煙等も考慮している<sup>13)</sup>。

## D 1. 考察<母乳>

欧米のprospectiveで交絡因子を考慮した大規模な研究からは、母乳は喘息やアトピー性皮膚炎に予防的に働いている可能性が高いと考えられるが、日本では横断研究や後ろ向き研究で母乳がアレルギーの促進因子となっている可能性が指摘されており矛盾した結果になっ

ていて、日本での前向き研究が必要である。

## C 2. 研究結果<PCB,dioxin>

臍帯血と母乳の $\Sigma$ PCB と Dioxin TEQ を測定し、感染症の発症と、アレルギー性疾患の発症をみたロッテルダム（オランダ）の 175 人の生後 42 ヶ月までの研究では胎児期の $\Sigma$ PCB の増加は喘鳴を伴う息切れ発作を有意に減少し、母乳からの $\Sigma$ PCB は中耳炎と水痘を増加し、アレルギー反応を減少させた。また母乳を 4 ヶ月未満と 4 ヶ月以上で分けると、4 ヶ月未満の方が中耳炎と水痘を増加し、アレルギー反応を減少させる傾向をみとめた。この研究は perinatal の Back ground の PCB、dioxin の暴露が多いほど感染症に対する罹患性を増し、そのことが allergy を減少させるとしている<sup>14)</sup>。

一方、スロヴァキアの研究では胎盤の organochlorine compound を測定し、臍帯血中の IgE は p,p'-DDT と PCB118 と正相関し、Industrial region(57人)と Rural region(53人)では、organochlorine compound 暴露も、IgE も Industrial region で高かったとして、organochlorine compound 暴露はアレルギー性疾患の増加に関与しているとしている<sup>15)</sup>。尚、organochlorine compound 暴露の妊娠中の影響は妊娠歴を重ねるにつれ減少し、このことが臍帯血 IgE 値が妊娠歴を重ねるにつれ下がる傾向に関与している可能性が示唆されている<sup>16)</sup>。

## D 2. 考察<PCB,dioxin>

台湾の油症で成人の PCB 曝露は皮膚のアレルギーを有意に増加したとしているが<sup>17)</sup>、胎児期、乳児期におけるの内分泌かく乱物質の曝露のアレルギーへの影響は結論が出ておらず家族歴、喫煙歴等の交絡因子を考慮し得る前向き研究で明らかにする必要がある。

<文献>

- 1) Burr ML, Butland BK, King S, Vaughan-Williams E: Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. Arch Dis Child. 1989; 64: 1452-6
- 2) Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B: Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. Clin Exp Allergy. 1995; 25: 815-9
- 3) The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee: Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. Lancet 1998; 351: 1225-1232
- 4) 松本一郎、小田嶋博、西間三馨、他：同一地域、同一調査法による 15 年間のアレルギー疾患の変化. アレルギー 1999; 48: 435-442
- 5) Kulig M, Bergmann R, Edenharter G, Wahn U: Does allergy in parents depend on allergy in their children? Recall bias in parental questioning of atopic diseases. Multicenter Allergy Study Group. J Allergy Clin Immunol. 2000; 105: 274-8
- 6) Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW: Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. Pediatrics. 1984; 74(4 Pt 2): 615-38
- 7) 中村好一、大木いずみ、谷原真一、他：幼児のアトピー性皮膚炎と母乳の関係. 日本公衛誌 1999;46:298-302
- 8) Takemura Y, Sakurai Y, Honjo S, Kusakari A, Hara T, Gibo M,

- Tokimatsu A, Kugai N: Relation between Breastfeeding and the Prevalence of Asthma : The Tokorozawa Childhood Asthma and Pollinosis Study Am J Epidemiol 2001; 154: 115-9
- 9) Fergusson DM, Horwood LJ, Shannon FT: Asthma and infant diet. Arch Dis Child. 1983; 58: 48-51
- 10) Lewis SA, Britton JR: Consistent effects of high socioeconomic status and low birth order, and the modifying effect of maternal smoking on the risk of allergic disease during childhood: Respir Med. 1998; 92: 1237-44
- 11) Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. J Allergy Clin Immunol. 1998; 101: 587-93
- 12) Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, Kendall GE, Burton PR: Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. BMJ 1999; 319: 815-9
- 13) Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, Sevkovskaya Z, Dzikovitch I, Shapiro S, Collet JP, Vanilovich I, Mezen I, Ducruet T, Shishko G, Zubovich V, Mknuk D, Gluchanina E, Dombrovskiy V, Ustinovitch A, Kot T, Bogdanovich N, Ovchinikova L, Helsing E; PROBIT Study Group (Promotion of Breastfeeding Intervention Trial): Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. JAMA. 2001; 285: 413-20
- 14) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, Hooijkaas H: Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in Dutch preschool children. Environ Health Perspect. 2000; 108: 1203-7
- 15) Reichrtova E, Ciznar P, Prachar V, Palkovicova L, Veningerova M. Cord serum immunoglobulin E related to the environmental contamination of human placentas with organochlorine compounds. Environ Health Perspect. 1999; 107: 895-9
- 16) Karmaus W, Arshad H, Mattes J: Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin E concentration, and allergic sensitization at age 4 years. 2001; 154: 909-15
- 17) Guo YL, Yu ML, Hsu CC, Rogan WJ: Chloracne, goiter, arthritis, and anemia after polychlorinated biphenyl poisoning: 14-year follow-Up of the Taiwan Yucheng cohort. Environ Health Perspect. 1999 ;107(9):715-9
- G. 研究発表  
1. 論文発表 なし  
2. 学会発表 なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし