

表2 PCDD: 7異性体、PCDF: 10異性体、Co-PCB: 12異性体間の相関係数

2,3,7,8-TeCDD	1,2,3,4 .6,7,8 -HpCDF	3,4 .4',5' -TeCB (#81)	3,3' .4,4' -TeCB (#77)	3,3' .4,4',5' -PeCB (#126)	3,3',4 .4',5,5' -HxCB (#169)	2',3, .4,4',5' -PeCB (#123)	2,3', .4,4',5' -PeCB (#118)	2,3, .4,4',5' -PeCB (#114)	2,3,3', .4,4',5' -PeCB (#105)	2,3',4, .4',5,5' -HxCB (#167)	2,3,3', .4,4',5' -HxCB (#156)	2,3,3', .4,4',5' -HxCB (#157)	2,3,3', .4,4',5,5' -HpCB (#189)
1,2,3,7,8-PeCDD													
1,2,3,4,7,8-HxCDD													
1,2,3,6,7,8-HxCDD													
1,2,3,7,8,9-HxCDD													
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD													
OCDD													
2,3,7,8-TeCDF													
1,2,3,7,8-PeCDF													
2,3,4,7,8-PeCDF													
1,2,3,4,7,8-HxCDF													
1,2,3,6,7,8-HxCDF													
2,3,4,6,7,8-HxCDF													
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	1.000												
3,4,4',5'-TeCB(#81)	-0.014	1.000											
3,3',4,4'-TeCB(#77)	-0.168	0.677	1.000										
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	0.106	0.666	0.334	1.000									
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.171	0.501	0.189	0.735	1.000								
2',3,4,4',5'-PeCB(#123)	0.151	0.534	0.177	0.919	0.673	1.000							
2,3',4,4',5'-PeCB(#118)	0.137	0.535	0.190	0.914	0.779	0.877	1.000						
2,3,4,4',5'-PeCB(#114)	0.137	0.448	0.069	0.698	0.723	0.614	0.784	1.000					
2,3,3',4,4'-PeCB(#105)	0.158	0.501	0.189	0.901	0.745	0.870	0.983	0.710	1.000				
2,3',4,4',5,5'-HxCB(#167)	0.137	0.507	0.120	0.822	0.806	0.751	0.918	0.901	0.872	1.000			
2,3,3',4,4',5'-HxCB(#156)	0.069	0.411	0.043	0.606	0.667	0.506	0.684	0.974	0.602	0.859	1.000		
2,3,3',4,4',5'-HxCB(#157)	0.054	0.426	0.065	0.636	0.705	0.534	0.715	0.977	0.634	0.873	0.994	1.000	
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(#189)	0.150	0.503	0.154	0.713	0.876	0.632	0.789	0.850	0.744	0.922	0.833	0.842	1.000

表3-1 PCDDとその7異性体間の相関係数

	PCDD	2,3,7,8 -TeCDD	1,2,3,7,8 -PeCDD	1,2,3,4,7,8 -HxCDD	1,2,3,6,7,8 -HxCDD	1,2,3,7,8,9 -HxCDD	1,2,3,4,6,7,8 -HpCDD	OCDD
PCDD	1.000							
2,3,7,8-TeCDD	0.886	1.000						
1,2,3,7,8-PeCDD	0.967	0.858	1.000					
1,2,3,4,7,8-HxCDD	0.759	0.737	0.752	1.000				
1,2,3,6,7,8-HxCDD	0.855	0.627	0.727	0.533	1.000			
1,2,3,7,8,9-HxCDD	0.785	0.646	0.643	0.536	0.871	1.000		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	0.680	0.590	0.625	0.576	0.600	0.618	1.000	
OCDD	0.426	0.252	0.382	0.348	0.452	0.517	0.605	1.000

表3-2 PCDFとその10異性体間の相関係数

	PCDF	2,3,7,8 -TeCDF	1,2,3,7,8 -PeCDF	2,3,4,7,8 -PeCDF	1,2,3,4,7,8 -HxCDF	1,2,3,6,7,8 -HxCDF	1,2,3,7,8,9 -HxCDF	2,3,4,6,7,8 -HpCDF	1,2,3,4,6,7,8 -HpCDF
PCDF	1.000								
2,3,7,8-TeCDF	0.471	1.000							
1,2,3,7,8-PeCDF	0.293	0.594	1.000						
2,3,4,7,8-PeCDF	0.993	0.439	0.259	1.000					
1,2,3,4,7,8-HxCDF	0.794	0.400	0.308	0.730	1.000				
1,2,3,6,7,8-HxCDF	0.748	0.322	0.253	0.677	0.944	1.000			
2,3,4,6,7,8-HxCDF	0.614	0.400	0.282	0.536	0.703	0.747	1.000		
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	0.291	0.096	0.342	0.244	0.405	0.449	0.381	1.000	

1,2,3,7,8,9-HxCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, OCDFは全例で0pg/g・fat basis (感度以下)のため、分析から除外した。

表3-3 Co-PCBとその12異性体間の相関係数

Co-PCB	3,4,4',5'-TeCB (#81)	3,3',4,4'-TeCB (#77)	3,3',4,4',5'-PeCB (#126)	3,3',4,4',5,5'-HxCB (#169)	2',3,4,4',5'-PeCB (#123)	2,3',4,4',5'-PeCB (#118)	2,3',4,4',5'-PeCB (#114)	2,3,3',4,4'-PeCB (#105)	2,3',4,4',5,5'-HxCB (#167)	2,3,3',4,4',5'-HxCB (#156)	2,3,3',4,4',5,5'-HxCB (#157)	2,3,3',4,4',5,5'-HxCB (#189)	
Co-PCB	1.000												
3,4,4',5'-TeCB(#81)	0.631	1.000											
3,3',4,4'-TeCB(#77)	0.255	0.677	1.000										
3,3',4,4',5'-PeCB(#126)	0.963	0.666	0.334	1.000									
3,3',4,4',5,5'-HxCB(#169)	0.800	0.501	0.189	0.735	1.000								
2',3,4,4',5'-PeCB(#123)	0.875	0.534	0.177	0.919	0.673	1.000							
2,3',4,4',5'-PeCB(#118)	0.945	0.535	0.190	0.914	0.779	0.877	1.000						
2,3,4,4',5'-PeCB(#114)	0.858	0.448	0.089	0.698	0.723	0.614	0.784	1.000					
2,3,3',4,4'-PeCB(#105)	0.909	0.501	0.189	0.901	0.745	0.870	0.983	0.710	1.000				
2,3',4,4',5,5'-HxCB(#167)	0.925	0.507	0.120	0.822	0.806	0.751	0.918	0.901	0.872	1.000			
2,3,3',4,4',5'-HxCB(#156)	0.789	0.411	0.043	0.606	0.667	0.506	0.684	0.974	0.602	0.859	1.000		
2,3,3',4,4',5,5'-HxCB(#157)	0.812	0.426	0.065	0.636	0.705	0.534	0.715	0.977	0.634	0.873	0.994	1.000	
2,3,3',4,4',5,5'-HpCB(#189)	0.831	0.503	0.154	0.713	0.876	0.632	0.789	0.850	0.744	0.922	0.833	0.842	1.000

## Ⅱ. 分担研究報告

3. 母乳中のダイオキシン類が乳児の甲状腺機能に及ぼす影響に関する研究  
—第4報 第2子の甲状腺機能—  
(分担研究者 松浦信夫)

## 1. 平成14年度厚生労働科学研究・生活安全総合研究事業

「母乳中のダイオキシン類に関する研究」

### 分担研究報告書

#### 母乳中のダイオキシンが乳児の甲状腺機能に及ぼす影響に関する研究 -第4報 第2子の甲状腺機能-

分担研究者 松浦信夫1)

研究協力者 柴山啓子1)、福士 勝2)、藤田晃三2)

#### 研究要旨

我々は平成9年より母乳中のダイオキシン類(PCDD+PCDF)およびPolychlorinated Diphenyl(PCB)が乳児甲状腺機能に与える影響について検討してきた。母乳中のダイオキシン類は第一子の分娩時にその含量は高く、第2子以降は減少するとの報告がある。そこで、平成13年度からは第1子の出生時に母乳中のダイオキシン類測定並びにその児の採血に協力してくれた母親に対し、第2子の出生時にも同様の協力を依頼した。平成14年度は、協力が得られた第2子の症例を増やして甲状腺機能を検討し、第1子との相関を検討した。今年もまた、母乳中のダイオキシン濃度の測定が終了していないので、ダイオキシン曝露との関係は明かではないが、調べた乳児47例の甲状腺機能は何れも正常で、第1子と第2子との間にTSH、T4、T3では明らかな相関は認めなかったがFT4値は $r=0.347$ ,  $p=0.016$ と有意な正の相関が認められた。

#### A. 研究目的

本研究は母乳中に含まれるダイオキシン類およびPCB類が子どもの発育、甲状腺・免疫機能に与える影響を調査する研究の一環として進められている。この内、我々の分担研究は、乳児の甲状腺機能について検討するもので、第一子についての解析は既に報告した1,2)。すなわち、母乳を介して児はダイオキシン類の曝露を受けているが、生後1年時の甲状腺機能には影響がないことが明らかにされた。母乳中のダイオキシン類は分娩を重ねる毎に、その濃度は低下すると報告されている。そこで、第1子が出生時に協力が得られ、更に第2子についても協力が得られた母親について、母乳中のダイオキシン濃度、並びに第2子の甲状腺機能を明らかにする

ものである。もし、第2子の甲状腺機能が第1子の機能と相違があれば、ダイオキシン曝露を多く受けている第1子に何らかの影響があったと考えなければならない。

#### B. 研究方法

第1子の協力が得られた母親が第二子を妊娠したときに再度協力を依頼した。協力の得られた第2子についても産後3ヵ月の時点で母乳の提供を受け、第2子が1歳に達したときに発育状況、栄養法について詳細に問診後採血を行い、第1子と同じように甲状腺機能、免疫系の検査

を行った。今回はまだ十分な母乳中のダイオキシン類の測定結果の解析が出来ていないので、甲状腺機能についてのみ報告する。母乳中のダイオキシン濃度の測定、甲状腺機能測定の方法は既報の通りである(1,2)。

## C. 研究結果

現在までに第1子、第2子共に測定結果が出ているのは47組、94人の乳児である。

### 1. 血清TSH値の平均値と両者の相関

第1子、第2子の生後1歳時の血清TSH値の平均は各々 $2.14 \pm 1.41$ 、 $2.16 \pm 1.08 \mu\text{U/ml}$ ( $M \pm SD$ )で両群とも正常範囲で両群間に有意な差は認めなかった。TSH値が $10 \mu\text{U/ml}$ 以上ないし、 $0.1 \mu\text{U/ml}$ 以下の甲状腺機能異常の症例は見られなかった。また、第1子、第2子の血清TSH値の相関関係を図1に示した。両群間には有意な相関はみられなかった。

### 2. 血清T4値の平均値と両者の相関

第1子、第2子の生後1歳時の血清T4値の平均は各々 $10.64 \pm 1.80$ 、 $10.32 \pm 1.68 \mu\text{g/dl}$ で両群とも正常範囲で両群間に有意な差は認めなかった。T4値が $14 \mu\text{g/dl}$ 以上を示したのは第2子で1人、第2子にはいなく、 $6.5 \mu\text{g/dl}$ 以下の甲状腺機能異常の症例は第2子で1人認められた。この児のFT4値は $0.97 \text{ ng/dl}$ 、T3値は $1.1 \text{ ng/dl}$ 、TSH値は $0.60 \mu\text{U/ml}$ であるので甲状腺機能には異常はないと考える。T4値が $15 \mu\text{g/dl}$ であった第1子の1例は、ほかの機能検査より機能異常なしと判定した。両群間には有意な相関はみられなかった。

### 3. 血清T3値の平均値と両者の相関

第1子、第2子の生後1歳時の血清T3値の平均は各々 $1.62 \pm 0.23$ 、 $1.63 \pm 0.20 \text{ ng/dl}$ で両群とも正常範囲で両群間に有意な差は認めなかった。血清T3値が $2.2 \text{ ng/dl}$ 以上の子どもは第2子で3人、第2子で1人認められたが $1.0 \text{ ng/dl}$ 以下の児はいなかった。 $2.25 \text{ ng/dl}$ の第2子は総合的に考え、甲状腺機能に異常はないと判定した。また、第1子、第2子の血清T3値の相関関係を図2に示した。両群間には有意な相関はみられなかった。

### 4. 血清FT4値の平均値と両者の相関

第1子、第2子の血清FT4値の平均は各々 $1.40$

$\pm 0.17$ 、 $1.41 \pm 0.16 \text{ ng/dl}$ で両群とも正常範囲であった。両群間には $r=0.347$ 、 $p=0.0162$ の有意な正の相関が認められた。両群の平均値には差は認めなかった。血清FT4値が $1.6 \text{ ng/dl}$ 以上は第1子で5人、第2子で5名認めた。また、 $0.95$ 以下の症例はなかった。第1子、第2子の血清FT4値の相関関係を図4に示した。両群間には有意な相関はみられた(図3)。

## D. 考案

平成9年から、協力の得られた妊婦、第1子、について研究を行い、平成14年度までに協力の得られた第2子47例の研究が進められた。母乳中のダイオキシン類の濃度は出産の回数を重ねるほど低くなって行くことが明らかにされている。今回は第2子の産褥30日の母乳中のダイオキシン類濃度はまだ解析結果が出ていないので、ダイオキシン曝露と甲状腺機能の関係についての検討は出来ていない。しかし、少なくとも、第1子、第2子の甲状腺機能には異常は見られなかったが、FT4のみ両群で有意な正の相関が認められた。

第1子の検討から、母乳によるダイオキシン曝露は1歳時の甲状腺機能に影響しないことを報告した、また1歳時と生後5日の甲状腺機能が正の相関することを明らかにした2)。このことは、出生後に母乳によるダイオキシン類の曝露は、出生後の甲状腺機能には影響していないことを示していると考えられる。最近のアメリカからの報告でも母乳中のダイオキシン類による甲状腺機能への影響は少ないと結論している3)。

母乳を介するダイオキシン類の児への影響は甲状腺機能以外に認知機能、運動機能発達にも影響するとの報告がある4)。汚染の強いオランダからの報告では、ダイオキシン類による神経毒素としての影響は学童期まで続くと報告された。この地区の母乳中のダイオキシン類の濃度は我が国の2倍以上で、甲状腺機能にも影響したことが報告されている2)。ダイオキシン類による成長に及ぼす影響について、特に女児で低学年の学童期にまで影響があり、10歳では差が無くなったとの報告がある。男児に対する影響は認めていない4)。

時代と共に母乳中のダイオキシン類の濃度は減少してきていることも明らかにされてきている。しかし、今後とも子ども達の多方面への影

響の有無について注意深い観察を続けていく必要がある。

## E. 結論

47組の第1子、第2子の甲状腺機能について検討した結果、甲状腺機能に異常はなく、FT4値のみ第1子、第2子間に有意な正の相関が認められた。

## F. 文献

1. Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, et al: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan-Report from research on environmental health. Clin Pediatr Endocrinol 10:1-6, 2001
2. Matsuura N, Uchiyama T, Tada H, et al: Effects of dioxins and polychlorinated biphenyls (PCBs) on thyroid function in infants born in Japan-The second report from research on environmental health. Chemosphere 45 (8) : 1167-1171,2001
3. Longnecker MP, Gladen BC, Patterson, Jr DC, Rogan WJ: Polychlorinated Biphenyl (PCB) exposure in relation to thyroid hormone levels in neonates. Epidemiology 11: 249-254,2000
4. Vreugdenbil HJI, Lanting GI, Mulder PGH, et al: Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. J Pediatr 140: 48-56,2002
5. Karumaus W, Asakevich S, Indurkbya A, et al: Childhood growth and exposure to dichlorodiphenyl dichloroethene and polychlorinated biphenyls. J Pediatr 140: 33-39,2002

## G. 研究成果

1. 松浦信夫：甲状腺中毒症と甲状腺機能亢進症。小児疾患の診断治療基準。小児内科 33 (増刊号) : 216 - 217, 2001

2. 原田正平、松浦信夫：新生児一過性甲状腺機能低下症。小児内科 33(12):1631-1635,2001
3. 原田正平、松浦信夫：先天性甲状腺機能低下症。周産期医学301 (増刊号):552-553,2001
4. 原田正平、松浦信夫：新生児・小児甲状腺機能低下症の診断と治療：ホと臨床。50(7):707-711,2002
5. 原田正平、松浦信夫：小児内分泌疾患のクリニカルパス。先天性甲状腺機能低下症。ホと臨床 50(10):949-960,2002
6. 松浦信夫、柴山啓子、原田正平：軽症クレチン症の病因、分類へ向けての事実の積み重ね：TSH受容体機能喪失性遺伝子変異の病態を中心に（分担研究：マススクリーニングの効率的実施に関する研究）。厚生科学研究研究（子ども家庭総合研究事業）マススクリーニングの効率的実施及び開発に関する研究。平成13年度研究報告書（第4/7）2002, p130-132

## 学会発表

1. N.MATSUURA, Y. OHYAMA, Y. YOKOTA, K. SHIBAYAMA, S. OHTSU, S. HARADA  
1) ETIOLOGY AND CLASSIFICATIONS OF CONGENITAL HYPOTHYROIDISM DETECTED BY SLIGHTLY ELEVATED TSH IN NEONATAL SCREENING. 5th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. June 26-29, 2002. Genova, Italy.
2. 大津成之、田久保憲行、風張幸司、風張真由美、横田行史、大山宜秀、松浦信夫、原田正平：軽症クレチン症に診断-本症の病態と小児内分泌学会評議委員の診断方法-第36回日本小児内分泌学会。平成14年10月2日-4日、広島市(Clinical Pediatr Endocrinol 11(2):112,2002)
3. 松浦信夫、柴山啓子、大山宜秀、菱沼 昭、原田正平：軽症クレチン症には基質的な異常が存在する。第45回日本甲状腺学会、2002-11-20～11-22。浜松市。日本内分泌学会雑誌 78(2):247,2002。
4. 柴山啓子、松浦信夫：遺伝性原発性甲状腺機能低下症ラットrdwの脳組織中 $\alpha$ -tubulin mRNAの発現量の検討。第45回日本甲状腺学会、2002-11-20～11-22。浜松市。日本内分泌学会雑誌 78(2):260,2002。

TSH: 第1子と第2子の比較

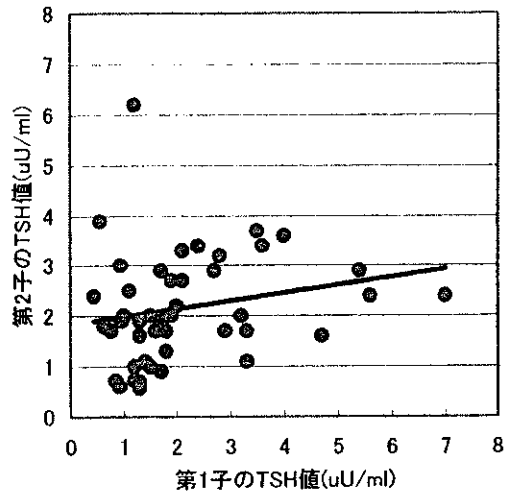


図1. 第1子、第2子の血清TSH値の相関

T3: 第1子と第2子の比較

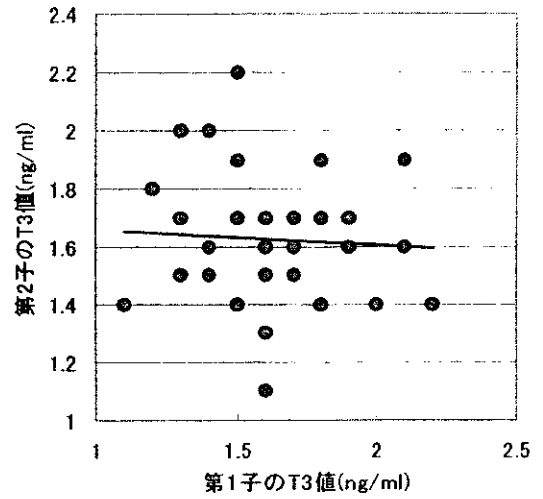


図2. 第1子、第2子の血清T3値の相関

FT4: 第1子と第2子の比較

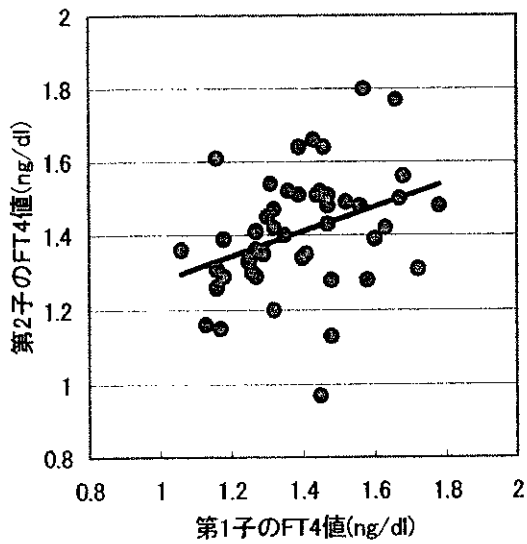


図3. 第1子、第2子の血清FT4値の相関

## Ⅱ. 分担研究報告

4. 母乳栄養とダイオキシン—母乳中のダイオキシンが母乳栄養児の1歳児における免疫機能、アレルギーに与える影響について—  
(分担研究者 近藤直美)



## 母乳栄養とダイオキシン

### —母乳中のダイオキシンが母乳栄養児の1歳児における免疫機能、

#### アレルギーに与える影響について—

分担研究者 近藤 直実 岐阜大学医学部小児病態学・教授

研究協力者 松井 永子 岐阜大学医学部小児病態学

金子 英雄 岐阜大学医学部小児病態学

篠田 紳司 郡上中央病院小児科

#### 研究要旨

母乳中のダイオキシン類の濃度と生活環境因子との関連を明らかにするとともに、母乳中のダイオキシン類が乳児におよぼす健康への影響の評価を行うことを目的として研究をおこなった。母乳中のダイオキシン類を測定した症例が1歳になった時点で採血を行い、免疫機能、アレルギー反応などの検査を実施した。一部で統計上、有意差を認めたが、総じて母乳栄養児と人工栄養児の免疫機能、アレルギー反応に有意差があるとは現時点では結論づけられなかった。

#### 主任研究者

多田裕 東邦大学医学部 教授

#### 分担研究者

中村好一 自治医科大学 教授

松浦信夫 北里大学医学部 教授

森田昌敏 国立環境研究所 総括研究員

#### A 研究目的

近年、ゴミ焼却場から排出されるダイオキシンによる汚染が問題になり、さらに外因性内分泌攪乱化学物質（いわゆる環境ホルモン）による環境汚染が注目されるようになった。ダイオキシンや環境ホルモンに関しては、汚染の発生源が身近にあり、従来のように廃棄物処理場近くの住民のみでなく、すべての人に影響が及ぶこと、自然界にすでに異常が生じていることが報告されていることなどから、生物生存の基本的条件に関わるものである。それらの観点から注目され、社会の人々が身近な問題として考えるようになった。

ダイオキシンは脂溶性の安定した物質であるため、食物を介して体内に取り込まれた後は脂肪中に蓄積する。このような物質の場合一度体内に蓄積した物質は、体外に排泄されることがほとんどないため、次第に蓄

積量が増加する。しかし、唯一の例外は母乳で、母乳中には母親の脂肪に溶け出たダイオキシンも母乳を介して乳児に与えられる。このため、母乳を介して摂取したダイオキシンが与える影響が懸念される。今回、母乳を介して摂取したダイオキシンが乳幼児の免疫アレルギー系にどのように影響しているかについて検討した。

ダイオキシンはベンゼン核2つが酵素で結合した Polychlorinated dibenzo-p-dioxin(PCDDs)と Polychlorinated dibenzofuran(PCDFs)の構造があり、塩素がつく位置により各々75種類と135種類の異性体がある。中でも2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin(2,3,7,8-TCDD)の毒性が最も強いので、この物質の毒性を1とした時の各異性体の相対的な毒性を定め（毒性等価係数：toxic equivalency factor TEF）、物質中に含まれる異性体の量にTEFを掛けて、物質中に含まれるダイオキシンの量を毒性等量(toxic equivalents: TEQ))として表している。さらに、Polychlorinated biphenyl PCBの異性体であるコプラナ-PCB(Co-PCB)にもPCDDsやPCDFsと同様の毒性があるが、従来はTEFが必ずしも一致していなかったため、ダイオキシンに加えられていなかった。しかし、1998年にWHOがこれに加えてダイオキシンの耐容量を定めることを提案したため、日本でも従来のPCDDとPCDFを『ダイオキシン類』とし、

Co-PCB を加えたものを『ダイオキシン』と称するようになった。そこで、今回の検討では PCDDs、PCDFs、Co-PCB に母乳中止月を考慮し、ダイオキシン推計摂取量とした。

## B 研究方法

対象は、厚生科学研究「母乳中のダイオキシン類に関する研究」に参加し、母乳中のダイオキシン類濃度等の測定することの同意の得られた母親の母乳で哺育された1歳児（母乳栄養群）281人および対照としてほぼ人工栄養のみで育てられた1歳児（人工栄養群）20人とした。人工栄養群については、人工栄養中のダイオキシン類濃度がごく微量のため、ダイオキシン類の推計摂取量は母乳栄養群に比べて無視できる程度である。

方法は対象者より、1歳時に採血を行い、ダイオキシン類の推計摂取量や母乳栄養と免疫機能、アレルギーとの関連を検討した。検討項目は、Tリンパ球系、Bリンパ球系、細胞障害性T細胞、ナチュラルキラー細胞、血清免疫グロブリン値、特異IgE項目等とした。

母乳からのダイオキシン類曝露量の指標として、生後30日目のPCDDs+PCDFs濃度(pg TEQ/g fat)×母乳中止月、生後30日目のCo-PCBs濃度(pg TEQ/g fat)×母乳中止月、生後30日目のダイオキシン類濃度(pg TEQ/g fat)×母乳中止月を使用した。Co-PCBsを含む解析においては3種類異性体合計を用いて解析を行った。各指標とも値が高いほどダイオキシン類への曝露の程度が高いと考えることができる。

## C 研究結果

Tリンパ球系として、CD3陽性細胞、CD4陽性細胞、CD8陽性細胞の各細胞の割合およびCD4/CD8比について、母乳栄養群、人工栄養群で比較検討した。いずれも有意差はみ

られなかった(表1)。さらに、ダイオキシン類の推計摂取量とTリンパ球系細胞の割合を母乳栄養群、母乳栄養群に人工栄養群を加えた群の間の相関係数で検討したが、いずれも有意差は認めなかった(表2)。

Bリンパ球としてCD19陽性細胞、CD20陽性細胞、活性型Bリンパ球としてCD86陽性細胞の割合を検討したところ、両群間に有意な差はなかった(表3)。また、ダイオキシン類の推計摂取量とBリンパ球系細胞の割合を母乳栄養群、母乳栄養群に人工栄養群を加えた群の間の相関係数で検討したが、いずれも有意差は認めなかった(表4)。

また、B細胞表面免疫グロブリン(IgG、IgA、IgM、IgD、K、L)について両群間の比較を行ったところ、IgM、Lについていずれも母乳栄養群は人工栄養群に比べて低値であった(表5)。しかし、母乳栄養群に比較して人工栄養群の対象者が少なく今後の検討が必要であると思われる。また、ダイオキシン類の推計摂取量との相関関係を検討したが、いずれも有意差は認めなかった(表6)。

その他、ナチュラルキラー(NK)細胞をCD16陽性CD56陽性細胞、CD16陰性CD56陽性細胞、CD16陽性CD56陰性細胞、CD16陰性CD56陰性細胞の4種類にわけて検討した(表7)のをはじめ、リンパ球の幼若化反応、血清免疫グロブリン値(IgG、IgA、IgM)について両群間で比較検討したが、いずれも有意な差はなかった(data not shown)。

特異IgE抗体については、ハウスダスト、牛乳、卵白について検討したが、有意差は得られなかった。

## D 考察

私達が、一生の間毎日摂取しても危険がないとされるダイオキシンの量を耐容1日摂取量(tolerable daily intake: TDI)という。TDI

は動物で影響がみられたもっとも低い体内蓄積量に不確定係数を掛けて算出される。1998年にWHOがTDIをCo-PCBを含めて当面4pgとしたのを受けて、日本でもTDIを従来の10pgから4pgとすることになった。一方母乳中のダイオキシンの濃度は脂肪1gあたりCo-PCBを含めるとおよそ25pgTEQ/gfatであり、乳児は毎日母乳からTDIを大幅に上回る量のダイオキシン類を摂取していると考えられている(1)。しかし、母乳哺育には栄養面や感染予防のみでなく、親子関係など情緒面でも利点があり、安易に中止を選択すべきではない。そこで、母乳栄養児と人工栄養児を対象に1歳時に、採血を行い母乳中のダイオキシン類が、免疫機能、アレルギーにおよぼす影響について検討した。免疫機能はいずれも正常範囲であり、ダイオキシン類の摂取量との関連でも有意差は認められなかった。今後、さらに症例を増やして母乳からのダイオキシン類の影響を検討することが必要であるが、今回の結果では、母乳中のダイオキシン類は、1歳児の免疫、アレルギーに明らかな影響は与えていない。このため、母乳を直ちに中止する必要はないが、今後とも経時的推移を含めてさらに検討を続けることが必要である。

さらに、現在は母乳の中止を勧めるだけの異常が認められないが、出生前の影響も含めて新生児や乳児の環境ホルモン対策を考えると、成人になるまでに子どもの体内に入る汚染量を減少させ、次の世代が今よりも安全となるように今の世代が努力することが大切である。

## E 研究発表

### 論文発表

- (1) Watanabe M, Kaneko H, Shikano H, Aoki M, Sakaguchi H, Matsui E, Inoue R, Kato Z,

Kasahara K, Fukutomi O, Kondo T, Kondo N. Predominant expression of 950delCAG of IL-18R alpha chain cDNA is associated with reduced IFN-gamma production and high serum IgE levels in atopic Japanese children. *J Allergy Clin Immunol* 109; 669-675, 2002.

- (2) K. Suzuki, R. Inoue, H. Sakaguchi, Z. Kato, H. Kaneko, S. Matsushita, N. Kondo. The correlation between ovomucoid-derived peptides, HLA class II molecules and TCR-CDR3 compositions in patients with egg-white allergy. *Clin Exp Allergy* 32;1223-1230, 2002.

## F 参考文献

- (1) 厚生省・厚生科学研究「ダイオキシン類のヒト曝露状況の把握と健康影響に関する研究(主任研究者 渡辺昌)」中間報告 1999年11月

表1 Tリンパ球系

	母乳栄養群 n=281	人工栄養群 n=20	有意確率
CD3(%)	73.1±7.2	69.9±6.1	0.053
CD4(%)	50.1±8.4	48.6±6.7	0.436
CD8(%)	24.1±5.8	24.1±7.4	0.861
CD4/CD8	2.2±0.9	2.3±1.2	0.718

表2 ダイオキシン類の推計摂取量とTリンパ球系の相関係数

		PCDDs+PCDFs	Co-PCBs	ダイオキシン類
CD3(%)	母乳栄養群	-0.038	-0.009	-0.029
	母乳+人工	0.011	0.034	0.02
CD4(%)	母乳栄養群	-0.051	-0.073	-0.062
	母乳+人工	-0.027	-0.049	-0.037
CD8(%)	母乳栄養群	0.04	0.092	0.062
	母乳+人工	0.041	0.087	0.06
CD4/CD8	母乳栄養群	-0.063	-0.101	-0.08
	母乳+人工	-0.066	-0.099	-0.081

表3 Bリンパ球系

	母乳栄養群 n=281	人工栄養群 n=20	有意確率
CD19(%)	14.7±5.6	15.9±6.7	0.362
CD20(%)	14.3±5.6	15.9±5.8	0.242
CD86(%)	0.8±0.5	1.2±0.9	0.078

表4 ダイオキシン類の推計摂取量とBリンパ球系の相関係数

		PCDDs+PCDFs	Co-PCBs	ダイオキシン類
CD19(%)	母乳栄養群	-0.015	-0.072	-0.006
	母乳+人工	-0.033	-0.083	-0.054
CD20(%)	母乳栄養群	-0.02	-0.077	-0.044
	母乳+人工	-0.044	-0.094	-0.066
CD86(%)	母乳栄養群	-0.006	-0.036	-0.015
	母乳+人工	-0.072	-0.092	-0.08

表5 B細胞表面免疫グロブリン

	母乳栄養群 n=281	人工栄養群 n=18	有意確率
IgG (%)	0.7±0.4	0.7±0.5	1.000
IgA (%)	0.5±0.5	0.4±0.5	0.411
IgM (%)	11.8±4.8	14.1±4.7	0.049
IgD (%)	9.9±5.0	11.6±5.6	0.166
K (%)	6.0±2.8	6.7±2.4	0.301
L (%)	5.9±2.5	7.3±3.0	0.024

表6 ダイオキシン類の推計摂取量とB細胞表面免疫グロブリンの相関係数

		PCDDs+PCDFs	Co-PCBs	ダイオキシン類
IgG (%)	母乳栄養群	-0.010	0.006	-0.010
	母乳+人工	-0.005	0.009	-0.005
IgA (%)	母乳栄養群	-0.046	-0.002	-0.020
	母乳+人工	-0.024	0.014	-0.002
IgM (%)	母乳栄養群	0.019	-0.061	-0.057
	母乳+人工	-0.026	-0.095	-0.093
IgD (%)	母乳栄養群	0.020	-0.056	-0.050
	母乳+人工	-0.014	-0.079	-0.075
K (%)	母乳栄養群	0.031	-0.044	-0.042
	母乳+人工	0.006	-0.061	-0.060
L (%)	母乳栄養群	0.021	-0.046	-0.044
	母乳+人工	-0.032	-0.087	-0.087

表7 ダイオキシン類の推計摂取量とナチュラルキラー細胞の相関係数

		PCDDs+PCDFs	Co-PCBs	ダイオキシン類
CD16+CD56+ (%)	母乳栄養群	0.062	0.077	0.075
	母乳+人工	0.042	0.057	0.054
CD16-CD56+ (%)	母乳栄養群	-0.001	0.056	0.054
	母乳+人工	-0.042	0.012	0.008
CD16+CD56- (%)	母乳栄養群	-0.020	0.018	0.007
	母乳+人工	0.035	0.066	0.058
CD16-CD56- (%)	母乳栄養群	-0.047	-0.077	-0.074
	母乳+人工	-0.027	-0.055	-0.051

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
多田裕	環境ホルモン	ホスピタウン	10(12)	28-29	2002
原田正平、松浦信夫	新生児・小児甲状腺機能低下症の診断と治療	ホと臨床	50(7)	707-711	2002
原田正平、松浦信夫	小児内分泌疾患のクリニカルパス。先天性甲状腺機能低下症	ホと臨	50(10)	949-960	
松浦信夫、柴山啓子、大山宜秀、菱沼昭、原田正平	軽症クレチン症には基質的な異常が存在する	日本内分泌学会雑誌	78(2)	247	2002
M. Watanabe, H. Kaneko, H. Shikano, M. Aoki, H. Sakaguchi, E. Matsui, R. Inoue, Z. Kato, K. Kasahara, O. Fukutomi, T. Kondo, N. Kondo	Predominant expression of 950delCAG of IL-18R $\alpha$ chain cDNA is associated with reduced IFN- $\gamma$ production and high serum IgE levels in atopic Japanese children.	Basic and clinical immunology	109(4)	669-675	2002
K. Suzuki, R. Inoue, H. Sakaguchi, M. Aoki, Z. Kato, H. Kaneko, S. Matsumita and N. Kondo	The correlation between ovomucoid-derived peptides, human leucocyte antigen class II molecules and T cell receptor-complementarity determining region 3 compositions in patients with egg-white allergy.	Clinical and Experimental Allergy	32	1223-1230	2002