

図1 第1子、第2子の血清TSH値の相関

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 1.63 ± 0.23 、 $1.64 \pm 0.21 \text{ ng/dl}$ 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 ng/dl 以上の子ともは第2子で3人、第2子で1人認められたが 1.0 ng/dl 以下の児はいなかった。 2.25 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値の相関関係を検討したか、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 1.39 ± 0.17 、 $1.42 \pm 0.17 \text{ ng/dl}$ で両群とも正常範囲であった。両群間には有意な相関は認められた。両群の平均値には差は認めなかった。血清FT4値が 1.6 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2に示した。両群間には有意な相関はみられた。

5 児の甲状腺抗体

血液濾紙を用いて1歳時の抗甲状腺抗体の測定を行った。52例において抗マイクロソーム抗体、抗サイロクロブリン抗体を測定したか何れの乳児も陰性であった。

5 外性器、腎尿路系異常を伴った児の母親母乳中のダイオキシン類濃度

これについては Case control 研究により在胎週数、生下時体重を合わせた健康児の母親母乳

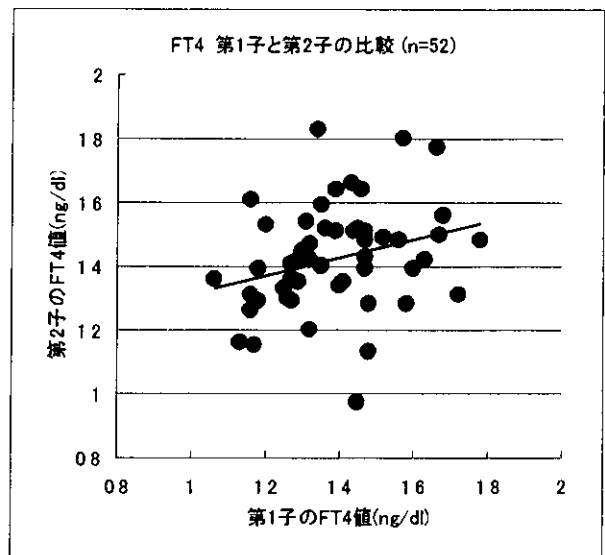


図2。第1子、第2子の血清FT4値の相関
前回に比し両群間に相関が見られなかった。

との比較を行った。各々5名のみに測定しているか、ダイオキシン濃度測定か出ていないので、後日報告する。

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52例の研究が進められた。母乳中のタイオキシン類の濃度は出産の回数を重ねると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日の母乳中のタイオキシン類濃度は平成13年～15年度の総括報告で行う。第1子に比し第2子では明らかにタイオキシン類の曝露が低くなっていることが明らかになった。タイオキシン曝露と甲状腺機能の関係について検討すると、曝露が低下しているにもかかわらず、機能は正常範囲であった。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。

第1子の検討から、母乳によるタイオキシン曝露は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⁾。

母乳を介するタ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タ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、特に女兒で低学年の学童期にまで影響があり、10歳では差がな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
- 7 松浦信夫 新生児ハセトウ病 (新生児甲状腺機能亢進症)。甲状腺の臨床 応用編。よくわかる甲状腺疾患のすべて。伴良雄監修。永井書店。2003。p14 6 150。

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ノトrdwの脳組織中 α -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。
- 5 松浦信夫、柴山啓子、横田行史、大山宜秀、菱沼 昭 TSH 不応症の病態と知能障害を伴った軽症クレチン症の兄妹例。第46回日本甲状腺学会。平成15年11月19日 21日、名古屋市 (日本内分泌学会雑誌79(2) 323, 2003) (ポスター)

4 母乳中のタイオキシソ類と乳児への影響に関する研究

-母乳中のタイオキシソ類が乳児の免疫系・アレルギーに及ぼす影響に関する研究-

分担研究者 近藤直美 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 併任講師
金子英雄 岐阜大学医学部小児病態学 講師
川本典夫 岐阜大学医学部小児病態学 大学院
篠田紳司 郡上中央病院小児科

研究要旨

母乳中のタイオキシソ類が乳児の健康に及ぼす影響、特に免疫系・アレルギーに及ぼす影響を明らかにすることを目的として研究をおこなった。母乳中のタイオキシソ類を測定した母親の乳児が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。総して母乳采養児と人工采養児の免疫機能、アレルギー反応に有意差は認められなかった。

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

母乳中のタイオキシソ類が乳児の健康におよぼす影響の評価を行うことを目的として研究をおこなった。

育てられた1歳児（人工采養群）20人とした。人工采養群については、人工采養中のタイオキシソ類濃度がごく微量のため、タイオキシソ類の推計摂取量は母乳采養群に比べて無視できる程度である。

B 研究方法

対象は、厚生科学研究「母乳中のタイオキシソ類に関する研究」に参加し、母乳中のタイオキシソ類濃度等の測定することに対して同意の得られた母親の母乳で哺育された1歳児（母乳采養群）281人および対照としてほぼ人工采養のみで

対象者より、1歳時に採血を行い、母乳を用いて測定したタイオキシソ類の推計摂取量と免疫、アレルギー反応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。タイオ

キシソ類曝露量と免疫アレルキ一反応の検査項目との相関関係の検討では、母乳栄養群のみと、母乳栄養群に人工栄養群を加えた群において各項目の比較を行なつた。

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つた (表 1)。

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つた (表 2)。また、タイオキシソ類の推計摂取量と 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か、いずれも有意差は認めなかつた。

また、B 細胞表面免疫クロブリン (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つた。母乳栄養群に比較して人工栄養群の対照者か少なく今後の検討か必要であると思われる。また、タイオキシソ類の推計摂取量と B 細胞表面免疫クロブリンとの相関関係を検討したか、いずれも有意差は認めなかつた。

母乳中のタイオキシソ濃度とリンパ球表面マーカー (CD3 4 8、4/8 比、19 20 16

およひ 56) の割合との関係を検討した (図 1)。さらに、血清免疫クロブリン値 (IgM IgG、IgA、IgE) についても比較検討した (図 2) か、いずれも有意な差はなかつた。

特異 IgE 抗体については、ハウスタスト 2、牛乳、卵白について検討した。それぞれ、スコア 0 対 1 以上の比較を行ないフィンシャーの直接確率で検定したところ、有意差は得られなかつた (表 3)。

D、考案

母乳中のタイオキシソの濃度にはある程度の幅かみとめられた。母乳哺育には栄養面や感染予防のみでなく、親子関係の確立など情緒面でも利点かあり、安易に中止を選択すへきてはない。しかし、現在までに、動物実験の報告で、2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) により免疫機能特に B 細胞機能が抑制されるとの報告か複数なされている。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タイオキシソ類か、免疫、アレルキ一反応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、タイオキシソ類の摂取量との関連でも有意差は認められなかつた。

E、結論

今後、さらに症例を増やして母乳からのタイオキシソ類の影響を検討することか必要であるか、今回検討した項目では、

母乳中のダイオキシン類は、1歳児の免疫、アレルギー反応に明らかな影響は与えていないと考えられる。このため、母乳を直ちに中止する必要はないか、今後とも経時的推移を含めてさらに検討を続けることか必要である。

3、その他
なし

F 研究危険情報

なし

G 研究発表

論文発表

- 1、松井永子 近藤直実 金子英雄 篠田紳司 川本典夫 中村好一 松浦信夫 森田昌敏 多田 裕 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免疫アレルギー反応に与える影響の有無について 小児科診療 印刷中
- 2、Kaneko H Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y Uehara R, Matsuura N, Morita M, Tada H, Kondo N Effects of dioxins on the immune function in infants submitted

学会発表

なし

H,知的財産権の出願登録状況

- 1、特許取得

なし

- 2、実用新案登録

なし

表1 母乳栄養群と人工栄養群のTリンパ球系細胞の割合の比較 (平均±標準偏差)

	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 母乳栄養群と人工栄養群のBリンパ球系細胞の割合の比較 (平均±標準偏差)

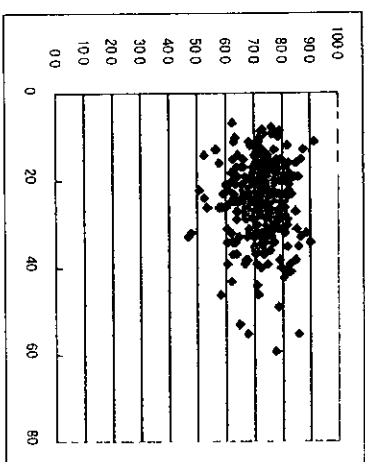
	母乳栄養群 n=281	人工栄養群 n=20	有意確率
CD19 (%)	14.7±5.6	15.9±6.7	0.362
CD20 (%)	14.3±5.6	15.9±5.8	0.242
CD86(%)	0.8±0.5	1.2±0.9	0.078

表3 母乳栄養群と人工栄養群の特異IgE抗体の比較 (平均±標準偏差)

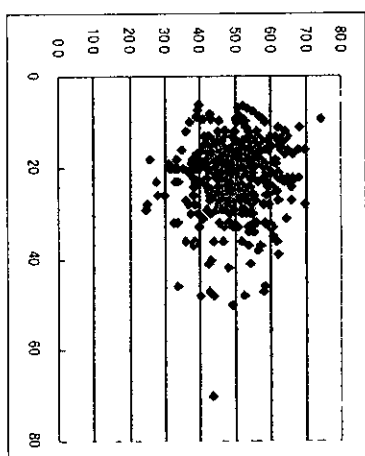
抗原 スコア	母乳栄養群							人工栄養群							有意確率
	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	
HD2	8	10	5	1	1	0	0	19	0	1	0	0	0	0	0.565
牛乳	12	20	5	1	0	0	0	17	0	2	1	0	0	0	0.558
卵白	24	44	22	3	3	0	0	15	3	2	0	0	0	0	0.264

有意確率はスコア 0vs1 以上の比較、フィッシャーの直接確率

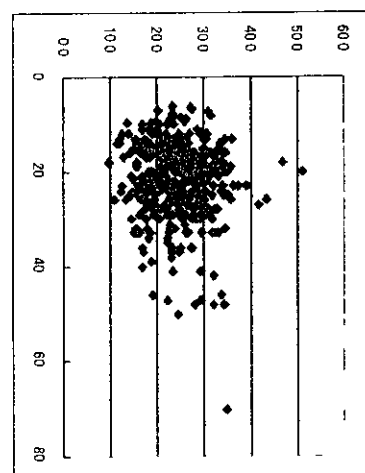
図1



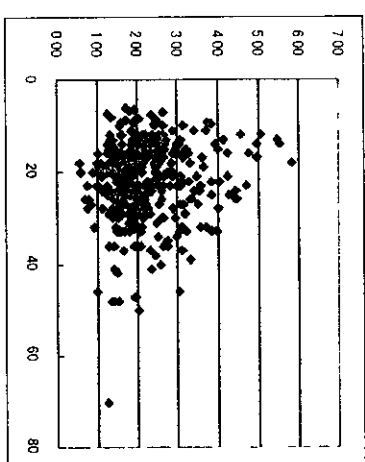
CD3



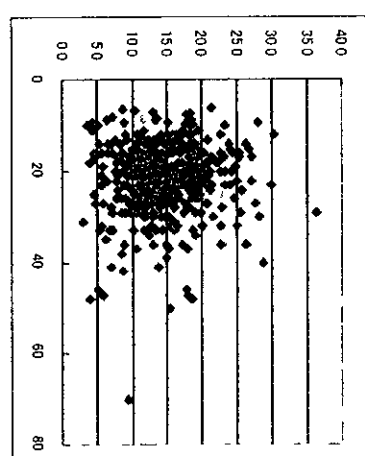
CD4



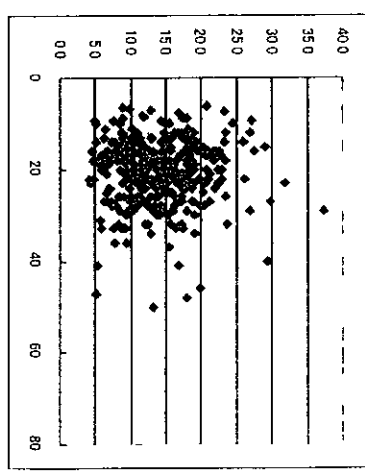
CD8



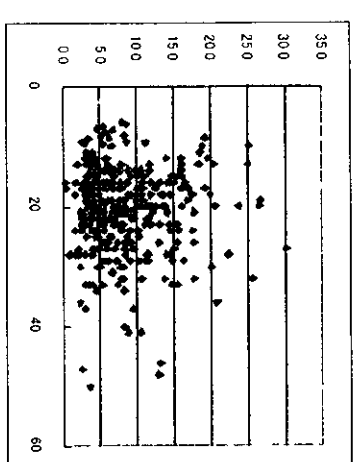
CD4/CD8



CD19



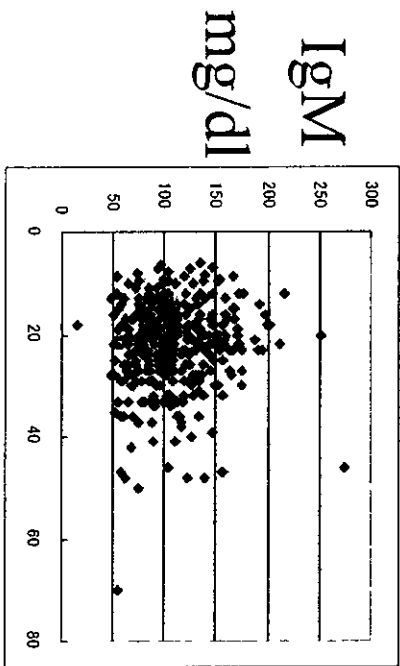
CD20



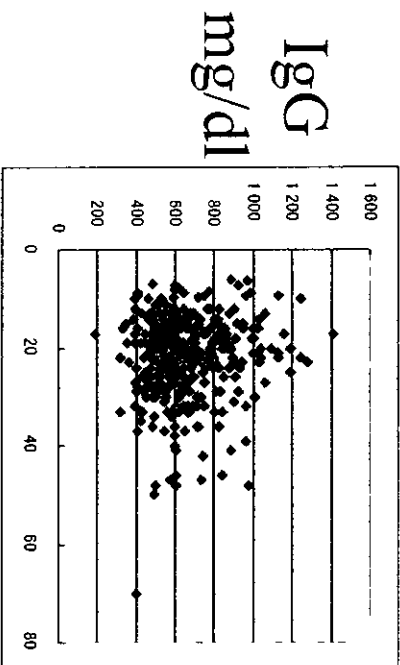
CD16 and CD56

縦軸はいずれも表面マーカーの割合(%)
横軸は母乳中のダイオキシン濃度 (pg/g fat)
を示す。

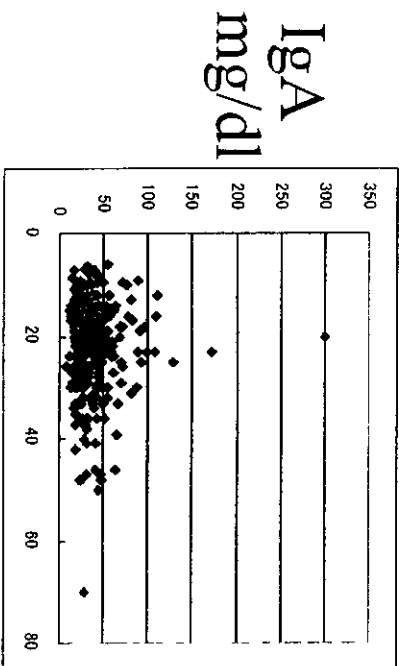
図2



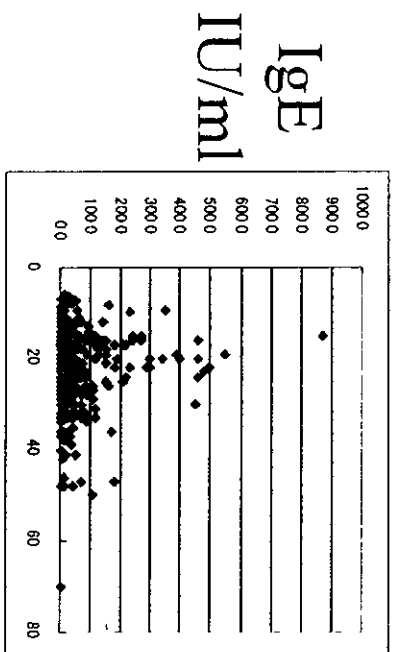
ダイオキシン濃度(pg/g fat)



ダイオキシン濃度(pg/g fat)



ダイオキシン濃度(pg/g fat)



ダイオキシン濃度(pg/g fat)

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
松浦信夫	新生児ハセトウ病（新生児甲状腺機能亢進症）。	伴良雄 監修	甲状腺の臨床応用編。よくわかる甲状腺疾患のすべて	永井書店	京都	2003	p146-150

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	母乳と環境ホルモン	母子保健情報	47号	77-81	2003
多田裕、荒井博子、石井哲哉、川瀬泰浩、宇賀直樹	母乳とダイオキシン	産婦人科の実際	52(13)	2289-2295	2003
多田裕	周産期における検査の実施と結果の告知	環境ホルモン学会ニュースレター	6(1)		2003
多田裕	内分泌攪乱物質による乳幼児の健康障害	日本医師会雑誌	127(2)	193-196	2002
多田裕	環境汚染とこどもの健康	小児保健研究	61(2)	169-173	2002
Hiroshi Tada	Concentrations of dioxins in breast milk and its effects on child health	Proceedings of the 14th Fukuoka International Symposium on Perinatal Medicine		21-25	2003
R Uehara, Y Nakamura, N Matsuura, N Kondo, and H Tada	Estimation of dietary intake of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls in Japanese infants	ORGANOHALOGEN COMPOUNDS	64	37-40	2003
松井永子、近藤直実、金子英雄、篠田紳司、川本典夫、中村好一、松浦信夫、森田昌敏、多田裕	9)母乳栄養とダイオキシン—母乳中のダイオキシンか母乳栄養児の免疫アレルギー反応に与える影響の有無について	小児科診療	67	in press	2004

<p>Kaneko H, Matsui E, Shinoda S, Kawamoto N, Nakamura Y, Uehara R, Matsuura N, Morita M, Tada H, Kondo N</p>	<p>Effects of dioxins on the immune function in infants</p>	<p>submitted</p>			<p>2004</p>
<p>Aoki M, Matsui E, Kaneko H, Inoue R, Fukao T, Watanabe M, Teramoto T, Kato Z, Suzuki K, Suzuki Y, Kasahara K and Kondo N</p>	<p>A novel single-nucle otide substitution, Leu 467 Pro, in the interferon-γ recept or 1 gene associated with allergic disea ses</p>	<p>International Journal of Mo lecular Medici ne</p>	<p>12</p>	<p>185-191</p>	<p>2003</p>

20031209

以降は雑誌/図書等に掲載された論文となりますので、
「研究成果の刊行に関する一覧表」をご参照ください。