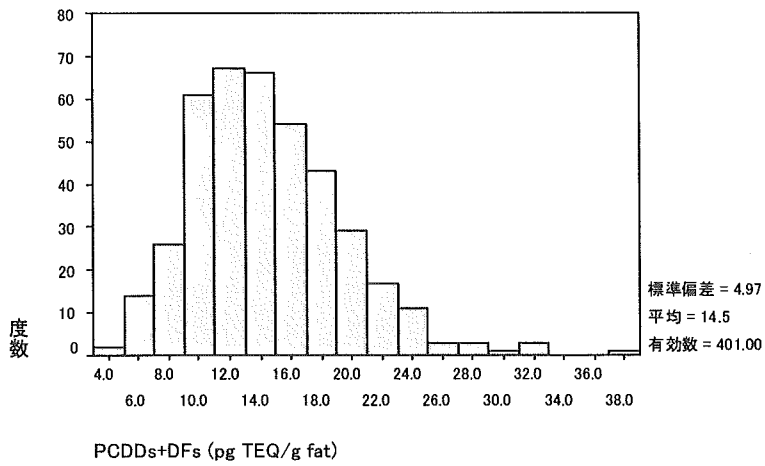
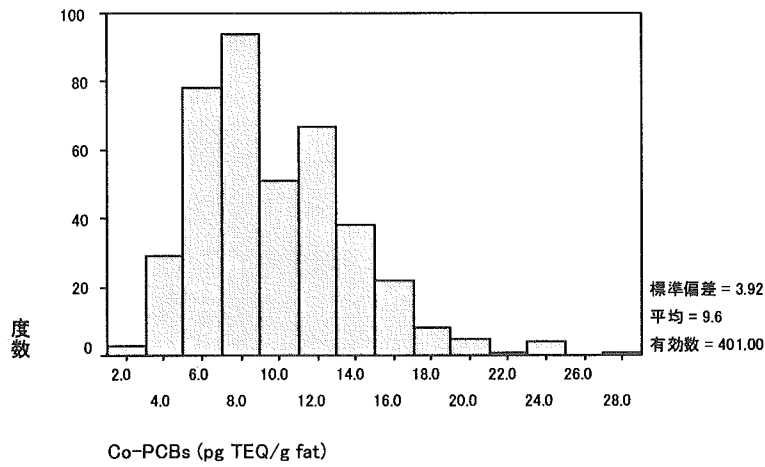


母乳中のPCDDs+DFsレベル



母乳中のCo-PCBsレベル



母乳中のtotal dioxinsレベル

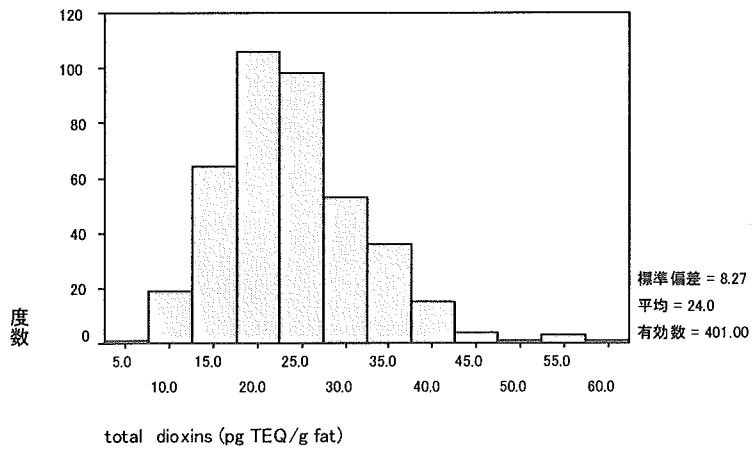


図2 第1子の1歳時体重と身長 (N=401)

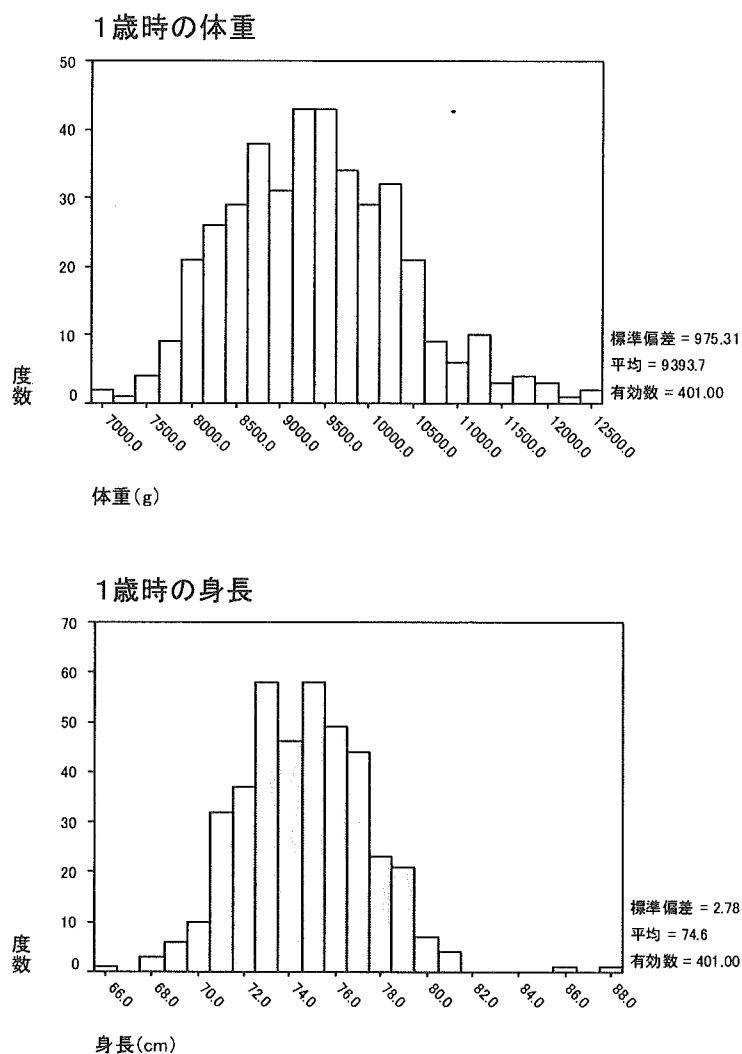
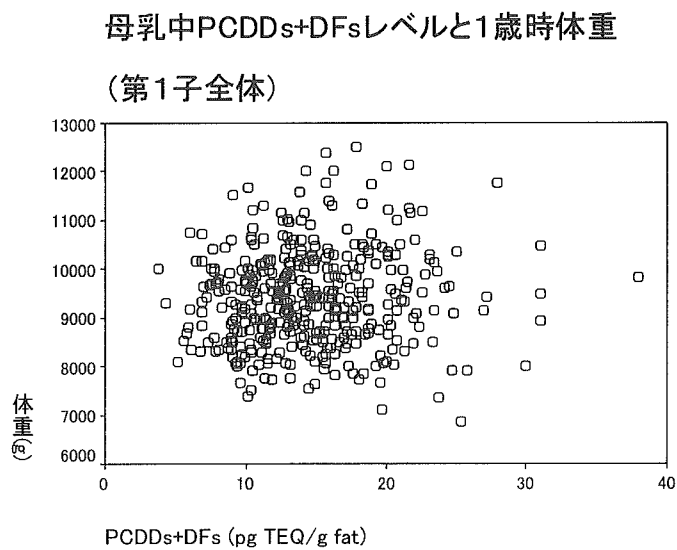
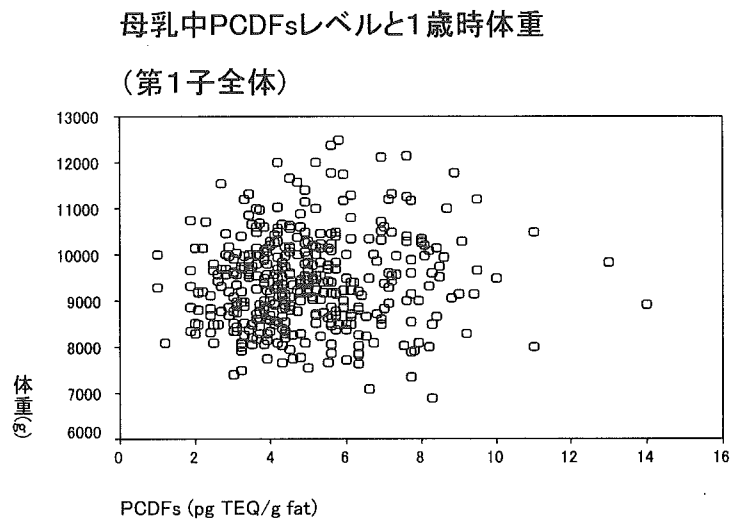
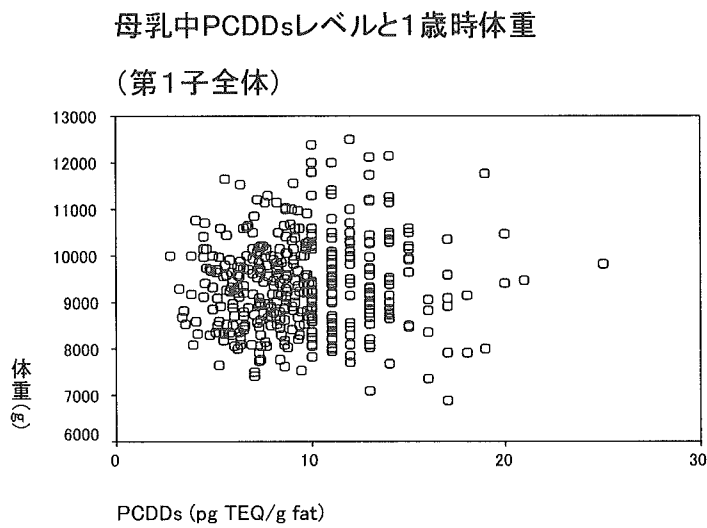


表2 母乳中ダイオキシンレベルと1歳時の体重および身長との相関係数 (第1子)

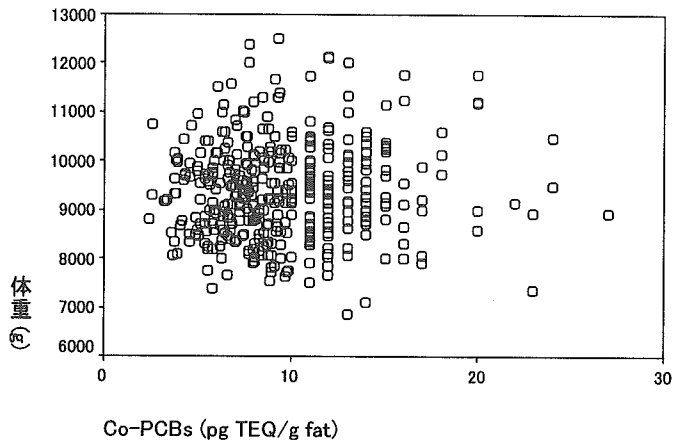
			PCDDs	PCDFs	PCDDs+DFs	Co-PCBs	total dioxins
第1子 全体 (N=401)	体重	相関係数	0.064	0.082	0.074	0.071	0.080
		有意確率	0.20	0.10	0.14	0.16	0.11
	身長	相関係数	0.033	0.115	0.064	0.046	0.057
		有意確率	0.51	0.02	0.20	0.35	0.25
第1子 男児 (N=193)	体重	相関係数	0.042	0.072	0.051	0.071	0.058
		有意確率	0.56	0.32	0.48	0.33	0.42
	身長	相関係数	-0.049	0.083	-0.003	0.053	0.019
		有意確率	0.50	0.25	0.97	0.46	0.80
第1子 女児 (N=206)	体重	相関係数	0.092	0.072	0.094	0.071	0.093
		有意確率	0.19	0.31	0.18	0.31	0.18
	身長	相関係数	0.110	0.128	0.122	0.050	0.094
		有意確率	0.12	0.07	0.08	0.48	0.18

図3 母乳中ダイオキシンレベルと1歳時の体重および身長との相関（第1子全体）



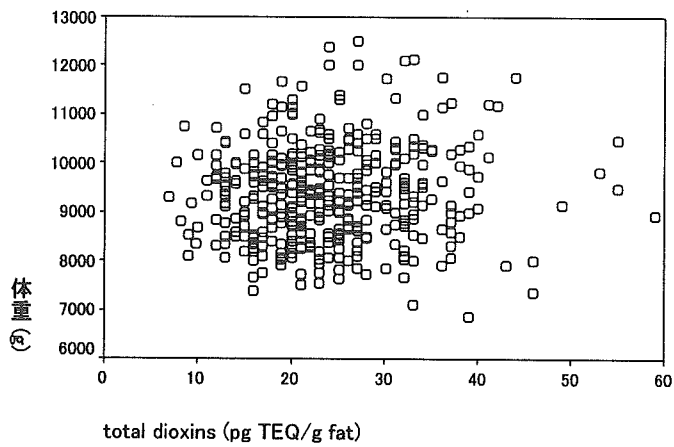
母乳中Co-PCBsレベルと1歳時体重

(第1子全体)



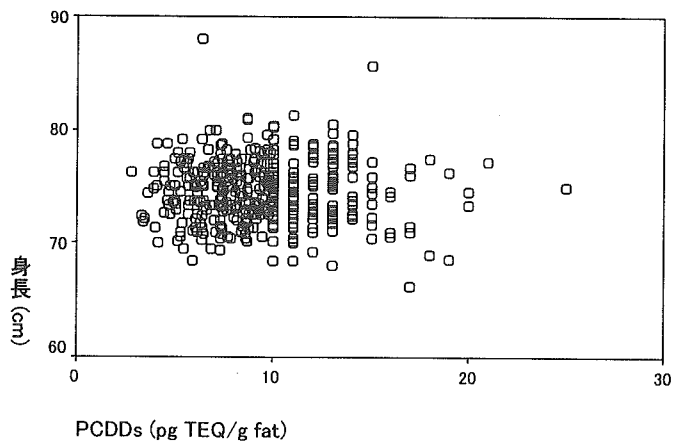
母乳中total dioxinsレベルと1歳時体重

(第1子全体)



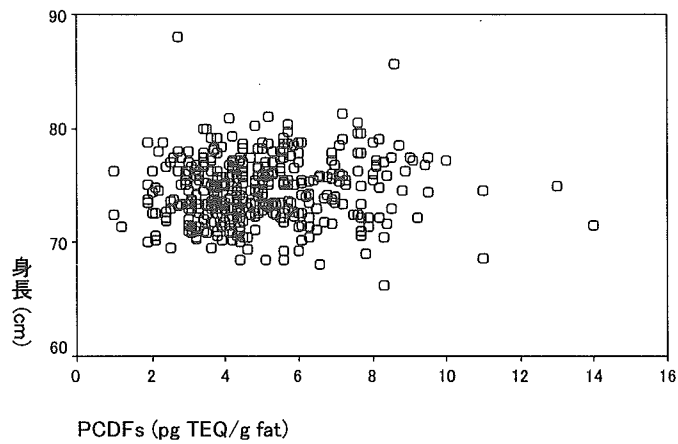
母乳中PCDDsレベルと1歳時身長

(第1子全体)



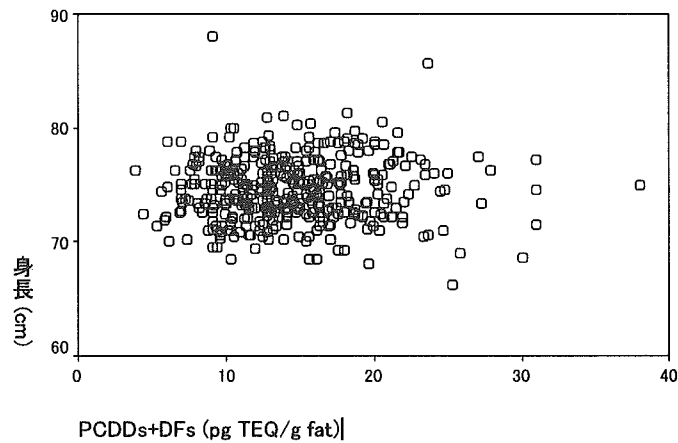
母乳中PCDFsレベルと1歳時身長

(第1子全体)



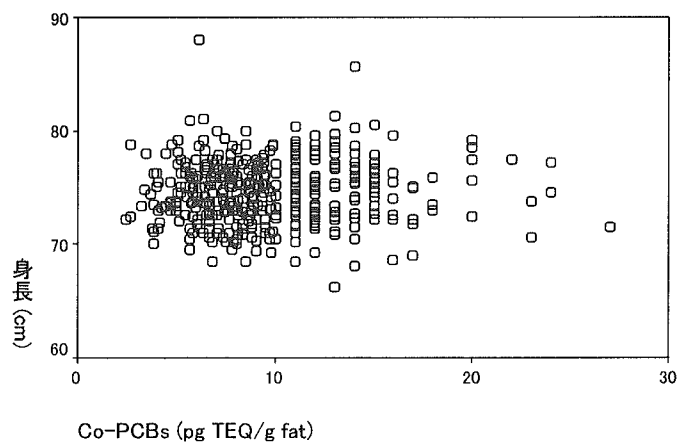
母乳中PCDDs+DFsレベルと1歳時身長

(第1子全体)



母乳中Co-PCBsレベルと1歳時身長

(第1子全体)



母乳中total dioxinsレベルと1歳時身長

(第1子全体)

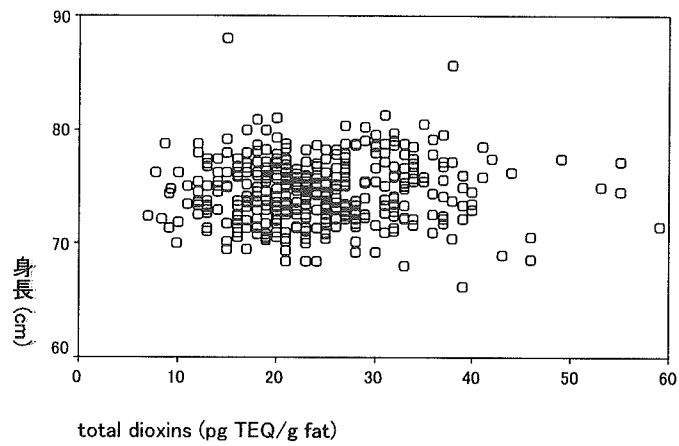
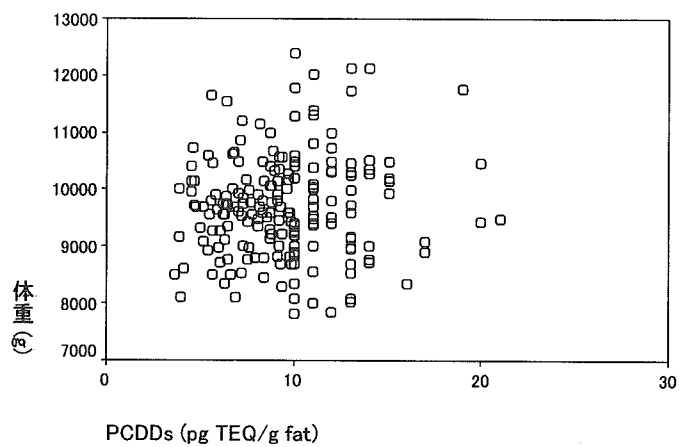


図4 母乳中ダイオキシンレベルと1歳時の体重および身長との相関 (第1子 男児)

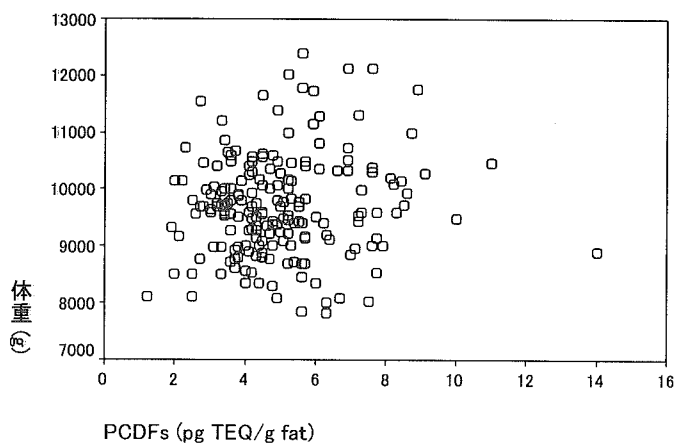
母乳中PCDDsレベルと1歳時体重

(第1子 男児)



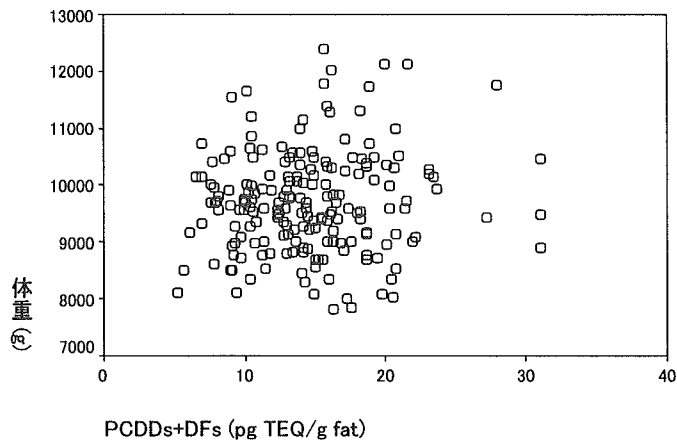
母乳中PCDFsレベルと1歳時体重

(第1子 男児)



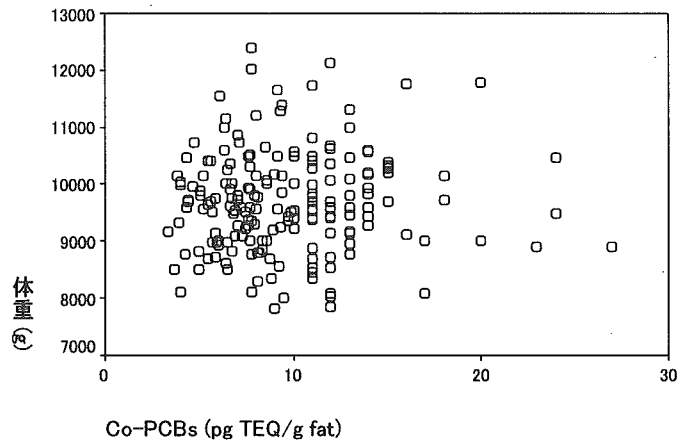
母乳中PCDDs+DFsレベルと1歳時体重

(第1子 男児)



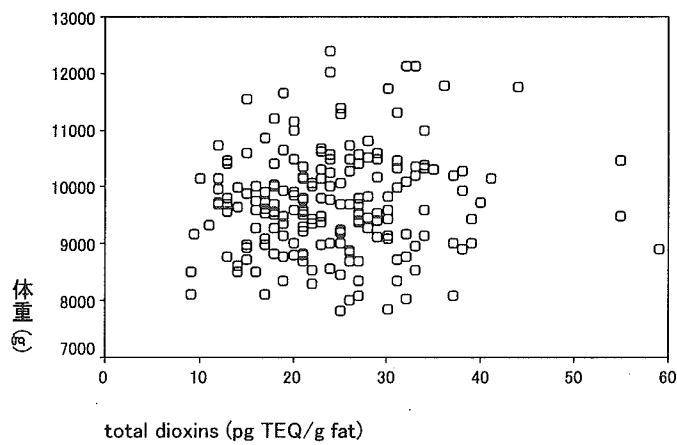
母乳中Co-PCBsレベルと1歳時体重

(第1子 男児)



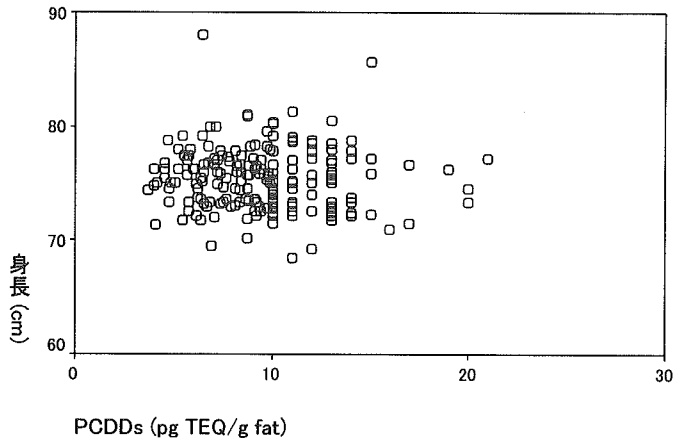
母乳中total dioxinsレベルと1歳時体重

(第1子 男児)



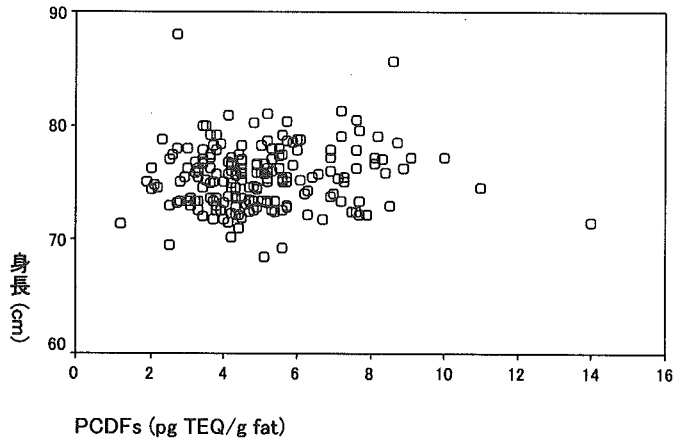
母乳中PCDDsレベルと1歳時身長

(第1子 男児)



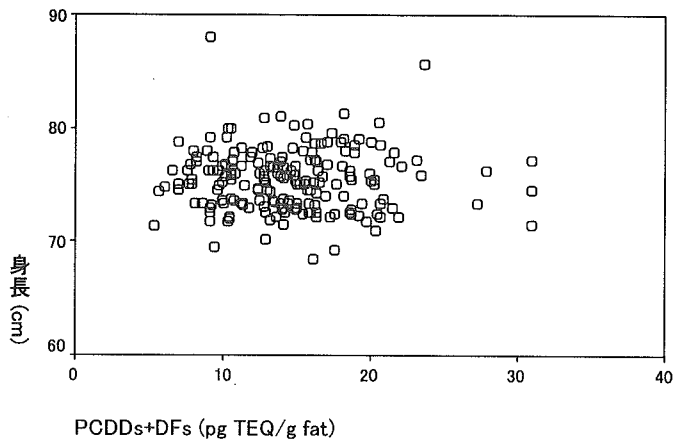
母乳中PCDFsレベルと1歳時身長

(第1子 男児)



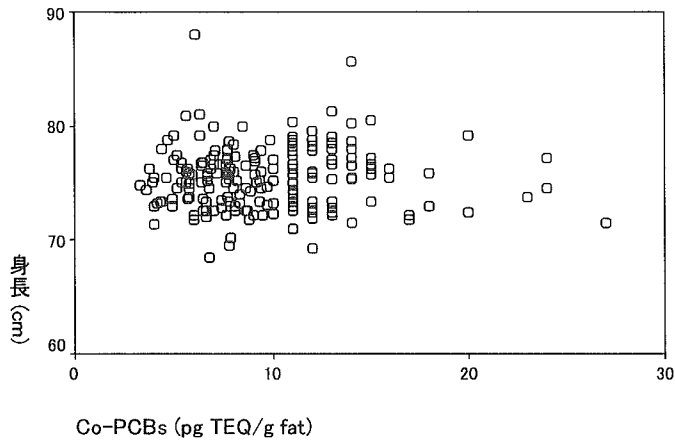
母乳中PCDDs+DFsレベルと1歳時身長

(第1子 男児)



母乳中Co-PCBsレベルと1歳時身長

(第1子 男児)



母乳中total dioxinsレベルと1歳時身長

(第1子 男児)

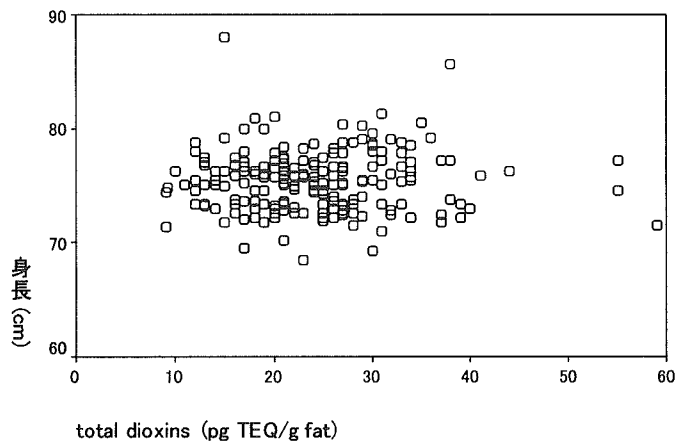
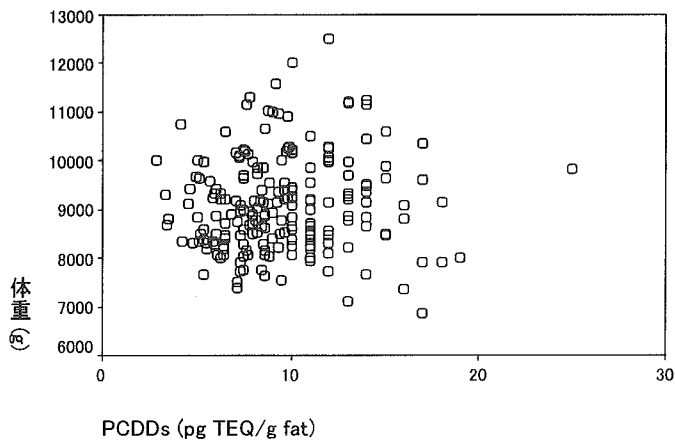


図5 母乳中ダイオキシンレベルと1歳時の体重および身長との相関 (第1子 女児)

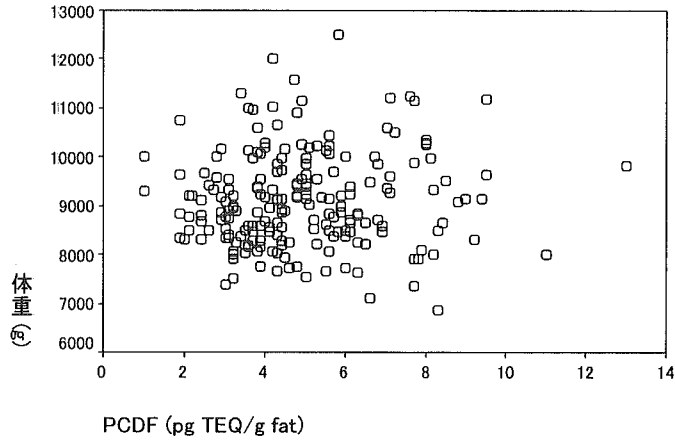
母乳中PCDDsレベルと1歳時体重

(第1子 女児)



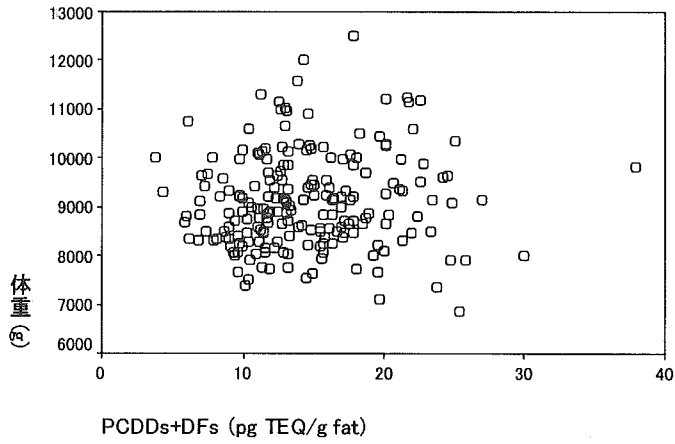
母乳中PCDFsレベルと1歳時体重

(第1子 女兒)



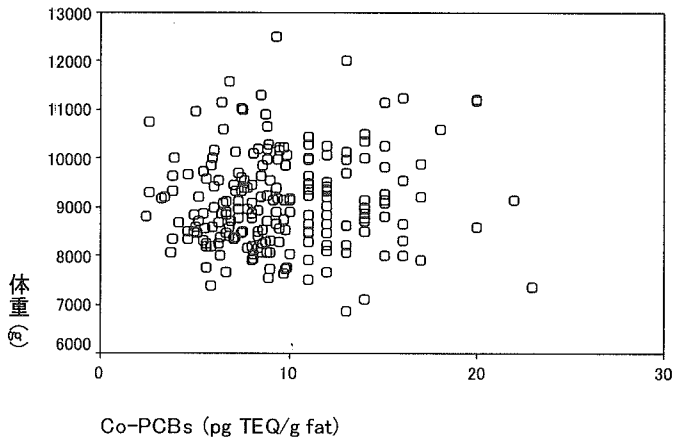
母乳中PCDDs+DFsレベルと1歳時体重

(第1子 女兒)



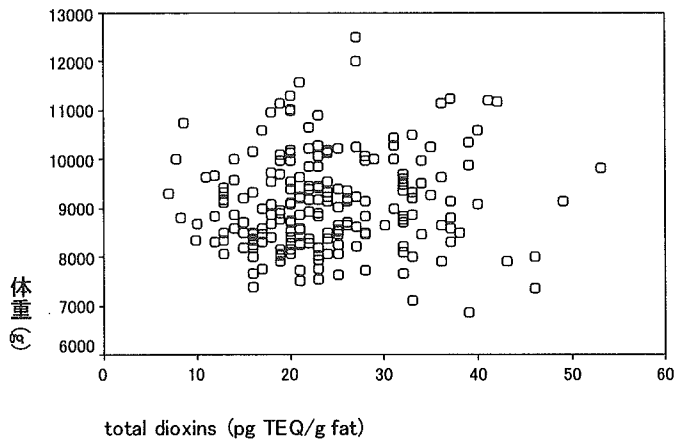
母乳中Co-PCBsレベルと1歳時体重

(第1子 女兒)



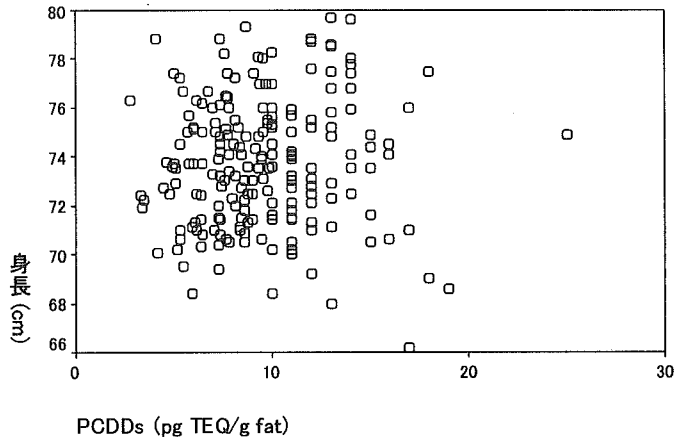
母乳中total dioxinsレベルと1歳時体重

(第1子 女兒)



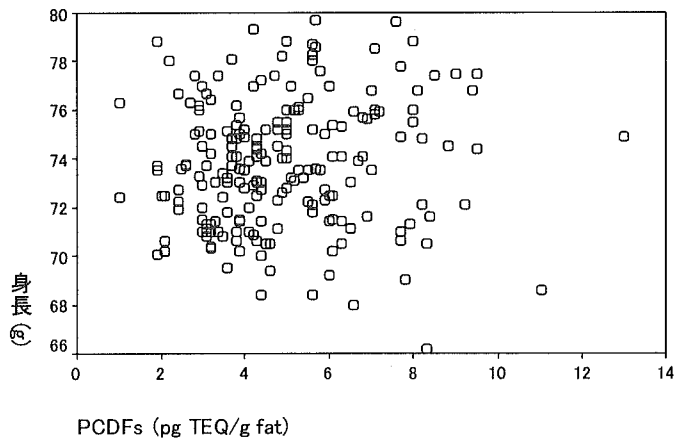
母乳中PCDDsレベルと1歳時身長

(第1子 女兒)



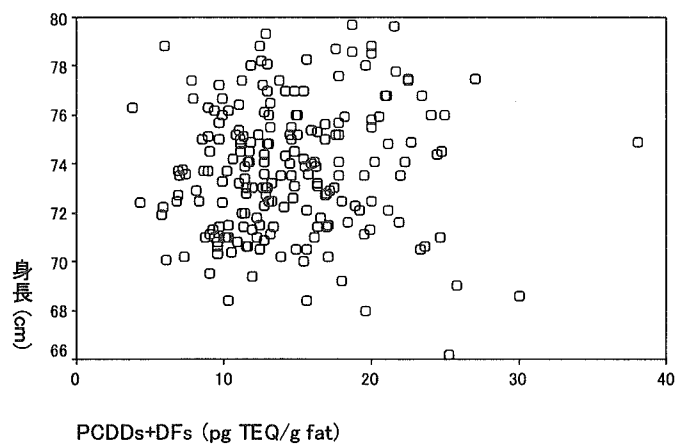
母乳中PCDFsレベルと1歳時身長

(第1子 女兒)



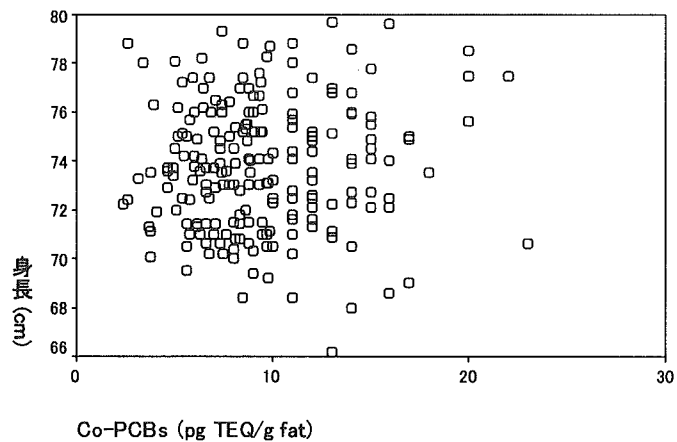
母乳中PCDDs+DFsレベルと1歳時身長

(第1子 女兒)



母乳中Co-PCBsレベルと1歳時身長

(第1子 女兒)



母乳中total dioxinsレベルと1歳時身長

(第1子 女兒)

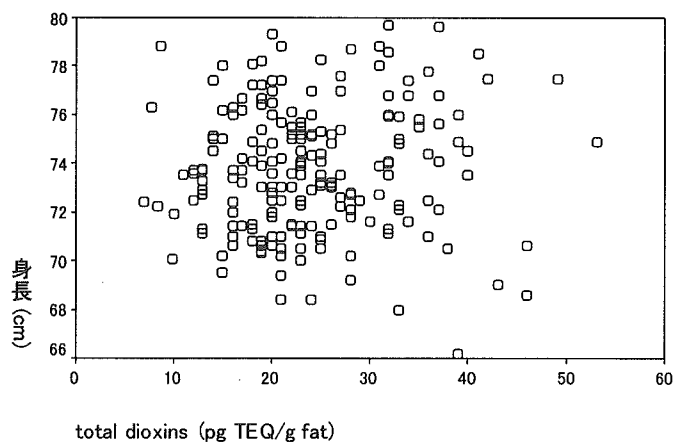


表3 母乳中ダイオキシンレベルと1歳時の体重および身長との相関係数（1歳まで主として母乳哺育であった第1子）

			PCDDs	PCDFs	PCDDs+DFs	Co-PCBs	total dioxins
第1子 全体 (N=131)	体重	相関係数	0.107	0.163	0.143	0.079	0.121
		有意確率	0.23	0.06	0.10	0.37	0.17
	身長	相関係数	-0.032	0.134	0.030	0.045	0.035
		有意確率	0.72	0.13	0.73	0.61	0.69
第1子 男児 (N=64)	体重	相関係数	-0.022	0.020	-0.009	-0.035	-0.017
		有意確率	0.86	0.88	0.94	0.78	0.89
	身長	相関係数	-0.234	0.022	-0.161	-0.104	-0.138
		有意確率	0.06	0.86	0.20	0.42	0.28
第1子 女児 (N=66)	体重	相関係数	0.192	0.207	0.227	0.189	0.241
		有意確率	0.12	0.10	0.07	0.13	0.05
	身長	相関係数	0.112	0.164	0.146	0.198	0.194
		有意確率	0.37	0.19	0.24	0.11	0.12

ダイオキシンの乳幼児への影響その他の汚染実態の解明に関する研究—特に母乳中のダイオキシン類濃度の経年的変化とその乳幼児発達に及ぼす影響—

（主任研究者 多田 裕）

分担研究報告書

分担研究：出産順位による母乳中ダイオキシン類濃度の変化と児の甲状腺機能

分担研究者 聖徳大学人文学部児童学科 松浦信夫

研究要旨

環境ホルモンの汚染による自然界への影響は社会問題になっている。特に母乳中に含まれるダイオキシン類が胎児、新生児期の生長発達、甲状腺・免疫機能に影響を及ぼしているとの報告に対し、その事実を明らかにするために研究班が結成された。今回は第 1 子、第 2 子を出生しかつ、児の発達検査に協力の得られた 55 組の兄弟、110 例と第 3 子まで協力が得られた 4 組の兄弟について、母乳中のダイオキシン類濃度の推移と児の甲状腺機能について検討した。母乳中のダイオキシン濃度は経産と共に低下し、特に第 1 子から第 2 子にわたって著明に低下した。ダイオキシン類によつての経産的な変化は異なり、PCDDs は持続的に、PCDFs は第 2 子の時に急速に低下し、その後の変化は少なかった。第 1 子、第 2 子の甲状腺機能はいずれも正常範囲にあり、FT4 値が有意な正相関を示した。ダイオキシン類と甲状腺機能の間には有意な相関は認めなかった。

研究協力者

北里大学医学部小児科 横田行史
柴山啓子
札幌市衛生研究所 福士 勝
藤田晃三

A. 研究目的

内分泌攪乱物質(ER)は自然界のみでなく、ヒトに対しても様々な影響を与えることが危惧されている。我々は母乳中のダイオキシン類が胎児、新生児甲状腺機能に及ぼす影響について研究を行ってきた。一昨年、平成 15 年度の研究では第 2 子の甲状腺機能について、第 1 子と比較して報告した。第 2 子の母乳中のダイオキシン濃度は低下してきているが、第 1 子、第 2 子の甲状腺機能には異常のないことを明らかにした。また、昨年は尿道下裂を含めた外性器、尿路系の異常につ

いての影響を報告した。自然界に生息する動物で見られた外性器異常の一部がダイオキシン類の影響によるとの考えで実施したが、有意な差は認めなかった。

今年第 3 子を含めた兄弟例の母乳中のダイオキシン類濃度およびその児の甲状腺機能が明らかになったのでその概要を報告する。研究の目的は 1) 母乳中ダイオキシン濃度の出産順位による変化、2) ダイオキシン類(PCDD, PCDF, Co-PCB)の中で出産順位による差があるか、3) 第 1 子、2 子、3 子の甲状腺機能への影響について明らかにする。

B. 研究方法

神奈川県を含めた特定な都府県で出生し、第 1 子の母乳中ダイオキシン類濃度の測定並びに児の発達、甲状腺・免疫機

能の評価に協力していただいた母親で、更に第2子、第3子について協力していただいた母児である。第1子、第2子について協力が得られた55組110人の児および第3子まで協力いただいた4組の児を対象とした。採乳方法、母乳中のダイオキシン類の測定、児の発達、甲状腺機能の評価は既報の方法に準じて行った。(倫理面への配慮)本研究は北里大学医学部・病院B倫理委員会および研究協力施設における倫理委員会の承認を受けて実施し、書面による同意書をとって行った。第1子、第2子の母乳中ダイオキシン濃度の比較は関連ある2群の母平均の差の検定、第1, 2, 3子の母乳中ダイオキシン濃度の比較は一元配置分散分析で検討した。有意水準5%として検討した。

C. 研究結果

1. 出産順位による母乳中ダイオキシン濃度の変化

1) 第1子、第2子母親母乳中ダイオキシン濃度の比較

第1子、第2子におけるPCDDs, PCDFs, Co-PCBs及びその総和の平均値、標準偏差を表1に示した。ダイオキシン類3種類および総ダイオキシン類も第2子の方が有意に低値であった($p < 0.001$)。

表1 第1子、第2子母親母乳中ダイオキシン濃度の比較

	PCDDs	PCDFs	Co-PCB	Total
第1子	9.8±3.8	5.8±3.5	6.7±3.9	22.5±9.6
第2子	5.7±2.6	3.9±3.6	4.0±2.2	13.6±7.3

単位:pgTEQ/g fat (M±SD)

2) 第1, 2, 3子母親母乳中ダイオキシン類濃度の比較

第3子まで協力してくれた母親は4組であった。第1, 2, 3子母親のダイオキシン類濃度を一元配置分散分析で検討し

た。特にPCDDsでは子どもの順位に従って母乳中の濃度は低下し($F=13.58$, $p=0.0019$)、総ダイオキシン類でも有意な低下が確認された($F=10.43$, $p=0.004$)。これに対し、PCDFsは第1子から第2子には急速に低下するが、第2子から第3子にはあまり低下は見られず、結果的に有意の差は見られなかった($F=3.02$, $p=0.098$)。Co-PCBsはPCDDsとPCDFsの中間の動態を示し第2子と第3子の間には有意な差は見られなかったが、3兄弟全体で評価すると有意な低下が見られた($F=7.51$, $p=0.012$)。

表2 第1, 2, 3子母親母乳中ダイオキシン濃度の比較

	PCDDs	PCDFs	Co-PCB	Total
第1子	7.7±1.8	3.9±1.5	4.4±1.5	16.3±4.0
第2子	3.8±1.2	2.2±1.3	1.8±0.6	7.6±2.6
第3子	1.9±1.8	1.6±1.4	1.9±0.8	5.4±3.8

単位:pgTEQ/g fat (M±SD)

3) 第1, 2子母親母乳中ダイオキシン類濃度の減少パターン

すべての母乳中ダイオキシン類濃度は第1子に比し第2子の濃度は低下していた。また第1子、第2子母乳中ダイオキシン類濃度の相関は有意な正相関が認められた($r=0.48$, $p < 0.001$)。この相関関係は特にPCDDsで強く、次いでCo-PCB, PCDFsの順で認められた。これはある程度、第1子のダイオキシン類濃度に依存し、第1子/第2子の比をY軸、第1子のPCDDs濃度をX軸にとると、有意な相関関係が見られた($r=0.28$, $P=0.005$)。Co-PCB, PCDFでも同様な関係が認められたが、PCDDsが最も強く見られた。

2) 第3子の母親母乳中ダイオキシン類濃度の変化

表2に示したように第3子になると第

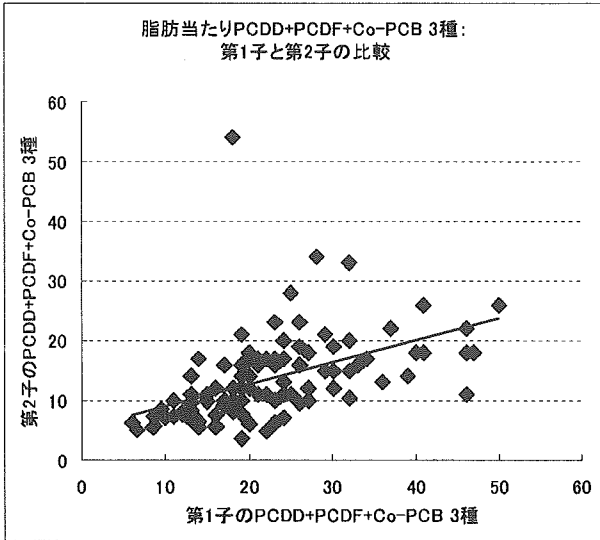


図 1 母乳中総ダイオキシン類濃度 (PCDDs+PCDFs+Co-PCBs) の第 1 子と第 2 子の比較

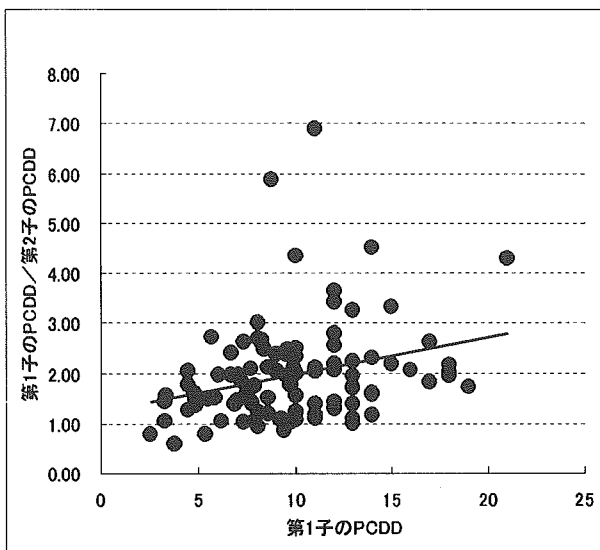


図 2 第 1 子/第 2 子比と第 1 子 PCDDs 濃度の関係

2 子に比し、母乳中ダイオキシン類濃度の減少は緩やかになり、特に PCDFs で緩やかとなる。図 3 に経産に伴う母乳中 PCDDs 濃度の変化を示した。第 2 子から第 3 子になるとやや減少の速度は緩やかになるが、第 2 子、第 3 子間には有意な差が認められた。これに対し PCDFs では第 2 子、第 3 子の関係はほぼ平衡状態で

あり、有意差は認められていない。Co-PCB はこの中間にあり、有意差はない。総ダイオキシン類濃度は 3 子全体の評価では有意に低下しているが、第 2 子と第 3 子の比較では有意な減少ではなかった ($p=0.08$)。

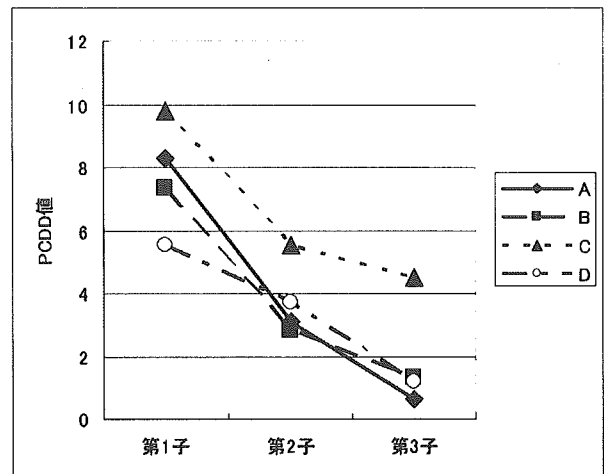


図 3 経産に伴う母乳中 PCDDs 濃度の変化

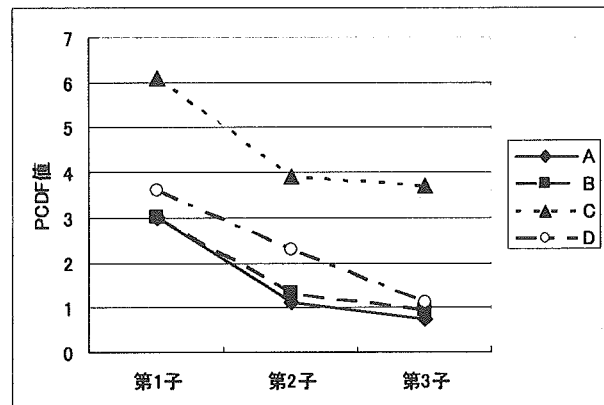


図 4 経産に伴う母乳中 PCDFs 濃度の変化

3. 出産順位による甲状腺機能の変化

第 1 子、第 2 子の甲状腺機能を比較した。いずれの指標も総て正常値内になり、第 1 子、2 子間に有意な差は認めなかった。一方、第 1 子、第 2 子間での甲状腺機能の相関を調べたところ、FT4 において有意な相関を認めた ($r=0.312, p=0.02$)。T4 は弱い相関を認めたが有意ではなかつ

た ($r=0.257$, $p=0.058$)。TSH, T3 においては第 1 子、第 2 子間に全く相関は認めなかった。

表 2 第 1 子、第 2 子の甲状腺機能

	TSH ($\mu\text{U/ml}$)	T4 ($\mu\text{g/dl}$)	T3 (ng/ml)	FT4 (ng/dl)
第1子	2.1 ± 1.3	10.6 ± 1.8	1.63 ± 0.24	1.38 ± 0.17
第2子	2.3 ± 1.2	10.4 ± 1.7	1.66 ± 0.23	1.41 ± 0.17

(M \pm SD)

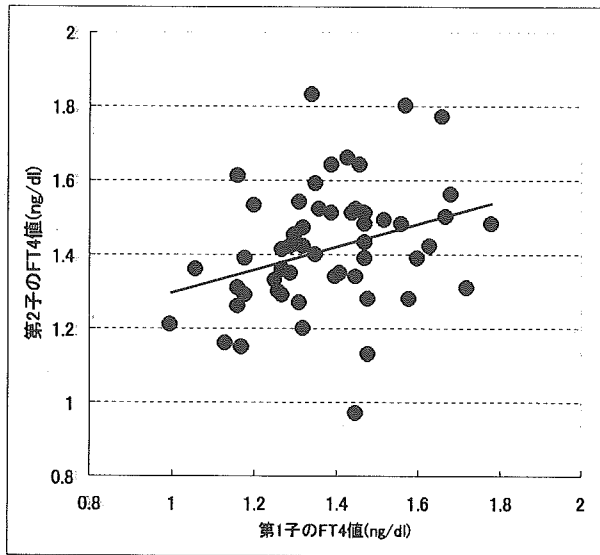


図 5 第 1 子、第 2 子の FT4 値の相関関係

3. 母乳中ダイオキシン類濃度と甲状腺機能の関係

母乳中のダイオキシン類濃度と児の甲状腺機能の関係を調べた。第 1 子、第 2 子を含めいずれのダイオキシン類、総ダイオキシン類ともに明らかな相関は見られなかった。図 7 に今まで問題になってきた総ダイオキシン類濃度と TSH の関係を示した。TSH を含め T4、T3、FT4 とともに有意な関係は認めなかった。

D. 考案

今回経時的に協力が得られ、第 1 子、第 2 子の検査ができた 55 組の児 110 人および第 3 子まで検討できた 4 組を対象に

検討した。母乳中のダイオキシン濃度は分娩回数と共に低下し、いずれのダイオキシン類でも第 2 子を出産時に低下していた。第 3 子を加えて比較すると、第 1 子から第 2 子の時に急速に低下し、第 3 子になるとその低下は緩徐になることが明らかになった。ダイオキシン類によってその低下は異なり PCDDs は第 3 子まで有意に低下するのに対し、PCDFs は第 2

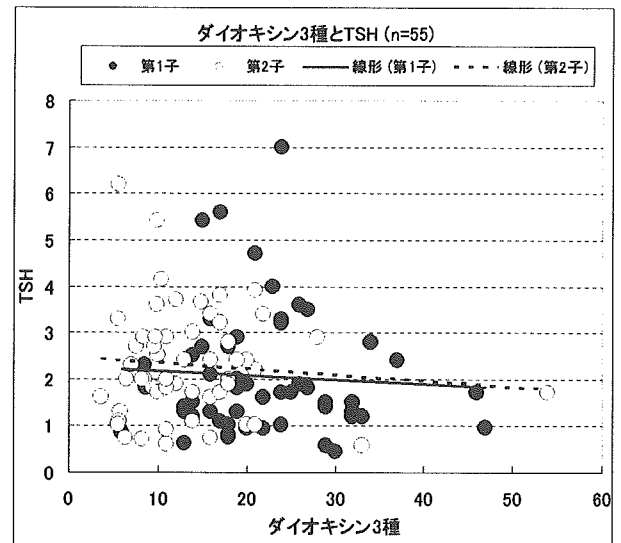


図 6 第 1 子母乳中のダイオキシン類濃度と第 1 子、第 2 子血清 TSH 値の相関

子で急速に低下するが、第 3 子ではほとんど差が見られず、Co-PCBs はその中間の動態をとっていた。

一方、母乳中のダイオキシン類の減少は濃度依存的で、特に PCDDs では第 1 子の PCDDs と第 1 子/第 2 子の PCDDs 比は有意の正相関を示していた (図 2)。

第 1 子と第 2 子の甲状腺機能は一昨年の報告に示したように FT4 値が正相関を示していた。また、ダイオキシン濃度との間にはいずれの甲状腺機能の指標も相関は見られず、母乳中のダイオキシン類濃度が児の甲状腺機能に影響を与えると可能性は更に少なくなったと考えられる。特に第 3 子まで検討できた 4 組の児

弟に於いても、母乳中のダイオキシン類濃度が著名に低下しているにもかかわらず、甲状腺機能は全く動いていないことは、ダイオキシン類と甲状腺機能の関係は否定的と考えられた。

E. 結論

第1子、第2子の兄弟55組、110例の乳児、第3子までの兄弟4組の母乳中ダイオキシン類濃度および甲状腺機能について検討した。出産に伴い母乳中のダイオキシン類は低下し、特に第1子から第2子の間で顕著であった。甲状腺機能はいずれも異常はなく、ダイオキシン類濃度との関係も見られなかった。

G. 健康危害情報

特に認めない。

H. 研究発表

1. 論文発表

1) Shibayama K, Ohyama Y, Yokota Y, Ohtsu S, Takubu N, Matsuura N: Assays for thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin-binding Inhibitory immunoglobulins in children with Graves' disease. *Endocrine J* 52:505-510, 2005

1) Shibayama K, Ohyama Y, Hishinuma A, Yokota Y, Kazahari K, Kazahari M, Irie T, Matsuura N: Subclinical hypothyroidism caused by a mutation of the thyrotropin receptor gene. *Pediatr Intern* 47: 105-108, 2005.

3) Hideo Kaneko, Eiko Matsui, Shinnji Shinoda, Noriko Kawamoto, Yoshikazu

Nakamura, Ritei Uehara, Nobuo Matsuura, Masatoshi Morita, Hiroshi Tada, Naomi Kondo: Effects of dioxin on the quantitative levels of immune components in infants. *Toxicology and Industrial Health* 22:1-5, 2006

4) 松井永子、近藤直実、金子英雄、篠田紳司、川本典生、中村好一、松浦信夫、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 153(3):533-536, 2005

5) 松浦信夫：母体甲状腺疾患と新生児甲状腺機能異常。周産期医学 35(12):1613-1616, 2005.

2. 学会発表

1) 横田行史、下浜真理子、田久保憲行、伊藤尚志、長谷川 豪、野渡正彦、石井正浩、松浦信夫、山上祐治：低出生体重児におけるクレチン症 SH/FT4 同時測定マスキングで認められる低 FT4血症について。第33回日本マスキング学会。平成17年10月7, 8日。久留米市。日本マスキング学会誌 15(2):72, 2005

2) 伊藤尚志、横田行史、田久保憲行、大津成之、下浜真理子、剣持 学、野渡正彦、松浦信夫、石井正浩：濾紙血 TSH、ft4 同時測定によるクレチン症マスキング-当科の5年間の結果-。第108回日本小児科学会学術集会。平成17年4月22日～4日。東京。日児誌 109(2):133, 2005

I. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

厚生科学研究費補助金（食品・化学物質安全総合研究事業）
分担研究報告書

母乳中のダイオキシン類濃度と免疫機能、アレルギーに関する検討
分担研究者：近藤 直実（岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 教授）

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が、アレルギー症状の発症にどのように関わっているかについて検討するために、母乳中のダイオキシン類濃度を測定した児が1歳になった時点でアレルギー症状を有するか否かでダイオキシン類のアレルギー発症に及ぼす影響について検討した。総じてアレルギー症状を有する症例と有しない症例のダイオキシン類の濃度には有意な違いは見られなかった。

研究協力者

川本典生 岐阜大学医学部附属病院
小児科 医員
松井永子 岐阜大学大学院医学系研究科
小児病態学 併任講師
金子英雄 岐阜大学医学部附属病院
小児科 講師

A. 研究目的

母乳中のダイオキシン類が乳児の健康に及ぼす影響を評価することを目的としている。本研究では、乳児の健康への影響の中でも、特に免疫機能、アレルギー反応に対する影響について検討することを目的とする。これまでに、第1子に関しての解析で、母乳を介して、乳児は、ダイオキシン類の曝露はうけているが、1歳時の免疫機能、アレルギー反応

には明らかな影響がないことを報告してきた。今年度は、母乳中のダイオキシン類の濃度を測定した児が1歳になった時点でアレルギー症状を有するか否かを検討し、母乳中のダイオキシンが1歳時のアレルギー発症に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

各地の母乳中のダイオキシン類濃度を比較するため、母乳採取地域を岩手県、千葉県、新潟県、石川県、大阪府、鳥取県の6府県とし、出産後30日の母乳の採取を依頼した。母乳約100mlを採取し、母乳中の脂肪含有量と脂肪1g当たりのPCDD7種類、PCDF10種類、CoPCB12種類を測定した。

乳児への影響を検討するため、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、問診にて医師からアレルギー（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、食物アレルギー等）の診断を受けているか否かについて調査した。アレルギー症状を有する症例と有さない症例でダイオキシン類に違いがあるかについて検討した。

C. 研究結果

1歳時点でアレルギー症状のなし（n=215）、あり（n=34）に分けて検討した。1歳時点でアレルギー症状がみられなかった215人のうち4人（1.8%）が人工栄養であり、アレルギー症状を認めた34人のうち1人（2.9%）が人工栄養であった。

次に母乳中のダイオキシン濃度（PCDD, PCDF, CoPCB(3種))を1歳時点でアレルギー症状のなし、ありに分けて検討すると各々 17.5 ± 6.6 pgTEQ/gFat, 15.9 ± 4.8 pgTEQ/gFat であり有意差はみられなかった（図1）。

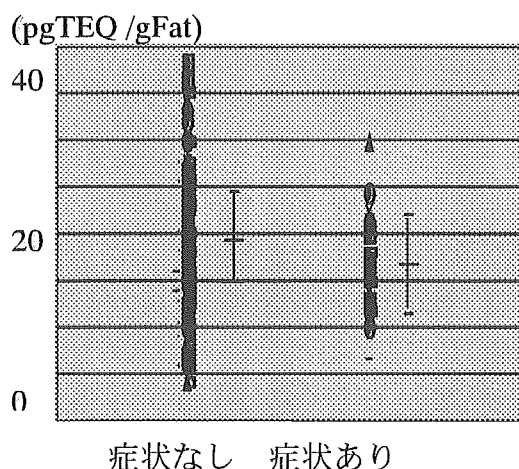


図1

同様に、PCDD, PCDF, CoPCB(12種)で検討したが、アレルギー症状なしが 20.6 ± 7.8 pgTEQ/gFat, ありが 18.6 ± 5.5 pgTEQ/gFat で

あり、有意差はみられなかった（図2）。

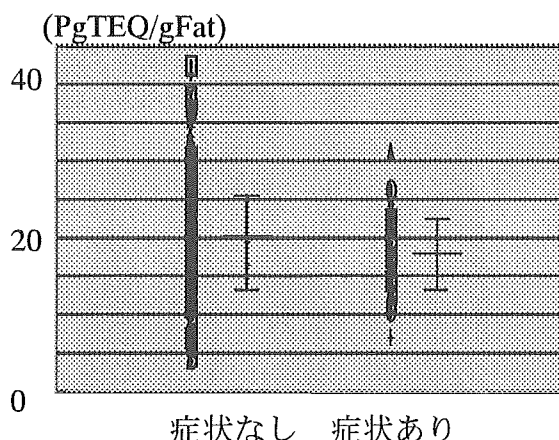


図2

また、母乳を飲んでいる期間と量を考慮し、生後6ヶ月の時点まで、ほとんど母乳栄養、もしくは主に母乳栄養であると答えた児で同様の検討を行なった。アレルギー症状なし（n=117）あり（n=18）で、母乳中のダイオキシン（PCDD, PCDF, CoPCB(3種))の濃度を比較した（図3）。

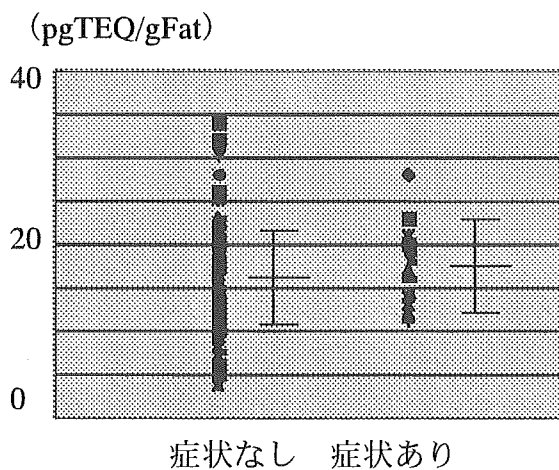


図3

症状なしが 16.5 ± 6.54 pgTEQ/gFat, ありが 17.0 ± 4.4 pgTEQ/gFat で有意差はみられなかった。

同様に、PCDD, PCDF, CoPCB(12種)で検討したが、アレルギー症状なしが 19.4 ± 7.5