

pgTEQ/gFat, ありが  $19.8 \pm 5.51$  pgTEQ/gFat で有意差はみられなかった (図4)。

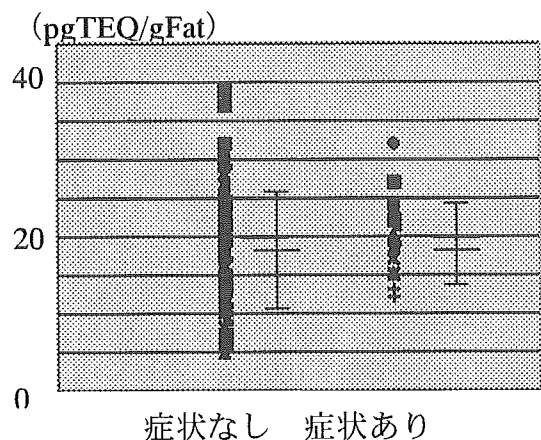


図4

#### D. 考察

今回は、母乳中のダイオキシン類濃度が、1歳時のアレルギー症状の有無と関連しているか否かについて検討を行なった。アレルギー症状を認めた症例と認めなかった症例で母乳中のダイオキシン類の濃度に違いが見られなかった。このことより、母乳中のダイオキシン類が1歳時のアレルギー症状発症に影響を与えているとは現時点では結論づけられなかった。

#### E. 結論

アレルギー症状の有無と母乳中のダイオキシン類の濃度との関連について検討した。母乳中のダイオキシン類が1歳時のアレルギー症状発症に影響を与えているとは現時点では結論づけられなかった。

#### F. 研究発表

<論文発表>

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 68, 3, 533-536 (2005)

Kaneko H., Matui 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 Tox Ind Health in press

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録 特になし

### 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

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
Uehara R, Guan P, Nakamura Y, Matsuura N, Kondo N, Tada H	Human milk survey for dioxins in the general population in Japan.	Chemosphere	62	1135-41	2006.
Shibayama K, Ohyama Y, Yokota Y, Ohtsu S, Takubu N, Matsuura N.	Assays for thyroid-stimulating antibodies and thyrotropin- binding Inhibitory immuno- globulins in children with Graves' disease.	Endocrine J	52	505-510	2005
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
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
5) Kaneko H., Matui 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	Tox Ind Health			in press
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	533-536	2005
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	1613-161 6	2005
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	68	533-536	2005
多田裕	少子化時代の食の重要性	月刊母子保健	556	10	2005

#### IV. 研究成果の刊行物・別冊

小児科診療〔第68巻・第3号〕別刷

2005年3月1日発行

発行所 株式会社 診断と治療社

---

## 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—

まつ 松	い 井	えい 永	こ 子	*1	こん 近	どう 藤	なお 直	み 実	*1	かね 金	こ 子	ひで 英	お 雄	*1
しの 篠	だ 田	しん 紳	じ 司	*1	かわ 川	もと 本	のり 典	お 生	*1	なか 中	むら 村	よし 好	かず 一	*2
まつ 松	うら 浦	のぶ 信	お 夫	*3	た 多	だ 田	ひろし 裕		*4					

**Key Words** 母乳中ダイオキシン、免疫、アレルギー

### ●要旨

母乳中のダイオキシン類が、乳児に及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行った。

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。

一部を除いて全体としては、対照群との間に有意差を認めなかった。総じて、母乳栄養児と人工栄養児では筆者らが検討した項目について免疫機能、アレルギー反応に有意差がみられず、現時点では、今回対象になった母乳中のダイオキシンは、これらの項目に影響を及ぼさないと考えられた。

### はじめに

近年、廃棄物焼却場から排出されるダイオキシンによる環境汚染が問題になり、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）によるヒトへの影響が注目されるようになったり、ダイオキシンや環境ホルモンに関しては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<sup>2)</sup> ことなどから、生物生存の基本的条件にかかわる問題である。それらの観点から、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機会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蓄積されていたダイオキシンが溶解して含有されるため、母乳を介して乳児にダイオ

\*1 岐阜大学大学院医学研究科小児病態学

\*2 自治医科大学公衆衛生学

\*3 聖徳大学人文学部

\*4 東邦大学医学部

キシンが与えられる。このため、母乳を介して摂取したダイオキシンが乳児に与える影響が懸念される。そこで今回、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、ベンゼン核二つが酵素で結合した Polychlorinated dibenzo-p-dioxin (以下、PCDDs と略す) と、Polychlorinated dibenzofuran (以下、PCDFs と略す) の構造があり、塩素がつく位置により、おのおの 75 種類と 135 種類の異性体がある<sup>3)</sup>。中でも 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (2, 3, 7, 8-TCDD) の毒性がもっとも強いので、この物質の毒性を 1 としたときの、各異性体の相対的な毒性を定め (毒性等価係数: toxic equivalency factor: TEF), 物質中に含まれるおのおの異性体の量に TEF をかけて、物質中に含まれるダイオキシンの量を毒性等量 (toxic equivalents, 以下 TEQ と略す) として表している<sup>4)</sup>。数値の後の単位に TEQ と付記してあるのが毒性で濃度を表していることを示している。さらに、PCDDs や PCDFs, Co-Polychlorinated biphenyl (以下、Co-PCBs と略す) などの毒性全体を表現する場合には、ダイオキシンの後に類をつけて『ダイオキシン類』と表現している。そこで今回の検討では、PCDDs, PCDFs, Co-PCB に母乳中止月を考慮し、ダイオキシソ類推計摂取量と免疫アレルギー機能との関連を検討した。

## 対象および方法

対象は、厚生科学研究「母乳中のダイオキシソ類に関する研究」に参加し、母乳中のダイオキシソ類濃度など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

のダイオキシソ類濃度ごく微量のため、ダイオキシソ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。

対象者より、1 歳時に採血を行い、母乳を用いて測定したダ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 リンパ球系細胞、B リンパ球系細胞、ナチュラルキラー細胞、血清免疫グロブリン値、特異 IgE 抗体などとした。ダイオキシソ類推計摂取量と免疫アレルギー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った。

母乳からのダイオキシソ類推計摂取量の指標として、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 日目のダイオキシソ類濃度 (pg TEQ/g fat) × 母乳中止月を使用した。Co-PCBs を含む解析は 3 種類の異性体合計を用いた。各指標とも値が高いほど曝露の程度が高いと考えることができる<sup>5)</sup>。

## 結果

T リンパ球系細胞として、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、ダイオキシソ類の推計摂取量と 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、いずれも有意な関連は認めなかった (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が、いずれも有意差は認めなかった。

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。母乳栄養群に比較して人工栄養群の対照者が少なく、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B細胞表面免疫グロブリン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。

その他、ナチュラルキラー細胞の分画として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陰性細胞の検討をした。また、リンパ球の幼若化反応について両群間で比較検討した。さらに、血清免疫グロブリン値 (IgG, IgA, IgM, IgE) 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 (表4)。

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 ダイオキシン類の推計摂取量とTリンパ球系細胞の相関係数

	PCDDs + PCDFs	Co-PCBs	ダイオキシン類
CD3 (%)	母乳栄養群	-0.038	-0.029
	母乳栄養群+人工栄養群	0.011	0.020
CD4 (%)	母乳栄養群	-0.051	-0.062
	母乳栄養群+人工栄養群	-0.027	-0.037
CD8 (%)	母乳栄養群	0.040	0.062
	母乳栄養群+人工栄養群	0.041	0.060
CD4/CD8	母乳栄養群	-0.063	-0.080
	母乳栄養群+人工栄養群	-0.066	-0.081

特異IgE抗体については、ハウスダスト2、牛乳、卵白について検討した (表5)。それぞれ、スコア0対1以上の比較を行いフィッ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った。

## 考 察

われわれが、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, 以下TDIと略す) 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かけて算出される。1998年にWHOがTDIをCo-PCBを含めて、

表3 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

表4 母乳栄養群と人工栄養群の免疫グロブリン値の比較 (平均±標準偏差)

	母乳栄養群 (n = 281)	人工栄養群 (n = 18)	有意確率
IgG (mg/dl)	645.1 ± 182.1	694.0 ± 186.2	0.248
IgA (mg/dl)	34.2 ± 22.6	36.6 ± 19.1	0.644
IgM (mg/dl)	105.9 ± 33.6	106.9 ± 41.4	0.899
IgE (U/ml)	54.4 ± 89.9	58.2 ± 105.9	0.857



表5 母乳栄養群と人工栄養群の特異IgE抗体の比較 (人)

抗原	母乳栄養群							人工栄養群							有意確率
	スコア	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	
HD2	251	8	10	5	1	1	0	19	0	1	0	0	0	0	0.565
牛乳	238	12	20	5	1	0	0	17	0	2	1	0	0	0	0.558
卵白	180	24	44	22	3	3	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

当面1日体重1kgあたり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<sup>3)</sup>。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25pg TEQ/g fat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の報告がある。しかし、母乳哺育には栄養面や感染予防のみでなく、親子関係の確立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<sup>6)</sup>。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、とくにB細胞機能が抑制される<sup>7)</sup>との報告が複数なされている。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ダイオキシン類が、免疫アレルギー反応に及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、今回検討した項目では、母乳中のダイオキシン類は、1歳時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、母乳をただ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すす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、成人と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。

#### 文献

- 1) J Nagayama et al.: Japanese babies Organohalogen compounds 30:228-233, 1996
- 2) 多田 裕:小児内科 32:952-962, 2000
- 3) 多田 裕:母乳とダイオキシン. 新女性医学大系, 32, 産褥, 67-75, 2001
- 4) 環境庁ダイオキシンリスク評価研究会・監:ダイオキシンのリスク評価. 中央法規出版, 1997
- 5) 厚生科学研究「平成9-12年度 母乳のダイオキシン類に関する調査 総合研究報告書. 主任研究者多田 裕, 2001
- 6) 多田 裕:産婦人科の実際 49:1069-1074, 2000
- 7) Jaehong S, Young JJ, Hwan MK et al.:Toxicology and applied pharmacology 181:116-123, 2002

#### 著者連絡先

〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

岐阜大学大学院医学研究科小児病態学  
松井永子

# 母体甲状腺疾患と新生児甲状腺機能異常

松浦信夫\*

## はじめに

自己免疫性疾患を有する女性が妊娠すると、その自己抗体が経胎盤的に児に移行し、母親と同じ病態を一過性に発症させることがある<sup>1)</sup>。自己免疫性甲状腺疾患は頻度が多く、日常診療でよく遭遇する疾患である。特に甲状腺機能亢進症（以下バセドウ病）および慢性甲状腺炎を有する母親は多い。栄養面からみるとヨード代謝と新生児甲状腺機能は密接な関わりがある。これらの疾患を有する妊婦から生まれる新生児甲状腺機能異常は多い。児に関する詳細は他稿にお願いするとして、母親の TSH 受容体抗体、甲状腺機能、ヨード代謝および  $T_4$  の胎盤通過性が児の甲状腺機能、知的予後にどう影響するかを主に概説したい。

## バセドウ病妊婦から生まれる児

### 1. 新生児一過性甲状腺機能亢進症

バセドウ病を有する女性が妊娠・出産した時、母親の刺激性 TSH 受容体抗体が児の甲状腺に作用して一過性甲状腺機能亢進症を発症する<sup>2)</sup>。新生児バセドウ病と呼ばれる。妊娠後期に TRAb 活性 80% 以上、TSAb 活性 200% 以上の時に発症の可能性が高く、出生後児を注意深く観察する必要がある。

抗甲状腺薬の半減期が、刺激抗体の半減期より短いため、出生時は甲状腺機能低下状態または正常であっても、日齢 4 以降に甲状腺機能亢進症の

症状が出現することがある。

### 2. 胎児甲状腺機能亢進症

母親が妊娠後期末治療ないし不適切な治療で甲状腺機能亢進症にある場合、児にとっては最も危険な状態である。胎児期に甲状腺機能亢進症を発症し子宮内死亡の原因となる<sup>2)</sup>。母親が甲状腺全摘や放射線療法を受け、妊娠中、母親の甲状腺機能が正常で治療を受けていない場合にも発症する。抗体活性が高い場合には妊婦に L- $T_4$  を投与するとともに、抗甲状腺薬を投与して、胎児を守る必要がある<sup>2)</sup>。

### 3. 新生児一過性甲状腺機能低下症

母親が適切に治療されている症例の場合、新生児の甲状腺機能は正常である。妊娠後期に抗甲状腺薬を大量に投与されている症例の場合、臍帯血を含め新生児早期は著しい甲状腺機能低下症の所見を認め治療を必要とする場合がある。

### 4. 中枢性一過性甲状腺機能低下症

TSH と  $T_4$  ( $FT_4$ ) 同時スクリーニングの過程で発見された病態である。未治療ないし不適切な治療で妊娠後期に甲状腺機能亢進状態にあった妊婦から生まれる。中枢性甲状腺機能低下症、すなわち  $T_4$  ( $FT_4$ ) 値が低いにもかかわらず TSH 値は上昇していない<sup>3)</sup>。

妊娠後期に母親血清  $T_4$  が高値となり、この  $T_4$  が経胎盤的に児に移行して、児の間脳-下垂体系を抑制する。出生後、母親からの転送が止まると、 $FT_4$  は急速に低下し、日齢 4 で中枢性甲状腺機能低下症に陥る。特徴的なのは母親の TRAb 活性に

\* まつうら のぶお 聖徳大学人文学部児童学科  
〔〒271-8555 松江市岩瀬550〕

かかわらず TSAb 活性は低く、この病態をきたす背景と考えられる<sup>3,4)</sup>。

間脳-下垂体の抑制は3カ月以上続くことがあり、診断が確定すれば直ちに L-T<sub>4</sub>による治療を開始する。この時期は中枢神経の分化に T<sub>4</sub>が重要な役割を果たす時であり、症状の有無に関係なく治療すべきである。3カ月以降漸減し中止する。

## 5. 新生児甲状腺中毒症

バセドウ病の妊婦からはしばしば低出生体重児が生まれる。4. に述べた病態と類似するが、低出生体重児で一過性に甲状腺機能亢進症の病態があり、治療を行うと短期間で、長期にわたり中枢性甲状腺機能低下症に陥る。少なくとも従来新生児甲状腺機能亢進症と報告された症例の一部は胎児甲状腺が機能亢進を起こしているのではなく、母親から移行した T<sub>4</sub>により機能亢進状態(甲状腺中毒症)になっていると考えられる。治療の有無にかかわらず、数日で血清 FT<sub>4</sub>は低下し、中枢性甲状腺機能低下症の病態に陥る。治療開始から低下までの期間で中毒症と機能亢進症の鑑別が可能である。中毒症は4日くらいで FT<sub>4</sub>は低下するが、亢進症は最低でも1週間以上はかかる。甲状腺機能亢進症の治療後、機能低下に入ったら、直ちに L-T<sub>4</sub>による治療を開始し、3カ月以降に漸減中止する。

新生児、胎児期甲状腺機能亢進症と4. 中枢性一過性甲状腺機能低下症、5. 新生児甲状腺中毒症の病態発症の違いは母親の TSH 受容体抗体活性の違いによる。TRAb 活性の強弱にかかわらず TSAb 活性が低い時に4. 5. の病態を取る<sup>3)</sup>。

## 慢性甲状腺炎妊婦からの児

慢性甲状腺炎は多い疾患であり、多くは機能正

常である。妊婦抗甲状腺抗体は胎児に移行するが、胎児甲状腺の分化、甲状腺機能には影響を与えない。

一部に阻害型 TSH 受容体抗体 (TRBAb) を有する症例があり以下の病態を示す。

### 1. 新生児一過性甲状腺機能低下症

TRBAb によって発症する一過性甲状腺機能低下症は母親の治療、児の予後を含め周産期医療の中で重要な疾患である。

TSH 結合阻害活性 (TRAb), 甲状腺刺激阻害活性 (TSBAb), 合わせて TRBAb が経胎盤的に児に移行し、一過性甲状腺機能低下症を起こす。

妊娠中の母親血清の TRAb 活性が 50% 結合阻害するのに必要な血清希釈が 70 倍以上に強い時、児は甲状腺機能低下症を発症する<sup>5)</sup>。また、児の一部に重篤な知的障害をきたす症例があり、その機序については後述する<sup>5)</sup>。

### 2. 甲状腺機能低下症の母親から生まれる遅発型新生児一過性甲状腺機能亢進症

TRAb は多様性に富み刺激・抑制を含めたポリクロナール抗体が混在していると考えられる。TRAb 活性の強い慢性甲状腺炎の母親から一過性甲状腺機能低下症の後に、遅発性甲状腺機能亢進症が発症することがある。抑制型抗体活性が短期間で低下し、刺激型抗体が優位になったためと思われる<sup>2)</sup>。

## 妊婦の甲状腺機能低下症と児の知的予後

妊婦の甲状腺機能低下、胎児新生児の甲状腺機能低下症の組み合わせから、表に示した母児相関が考えられる。A の病態は通常のクレチン症であり、早期治療でその予後は著しく改善している。

表 母児の甲状腺機能低下の組み合わせと児の知的予後の相関

病態	母親甲状腺機能	胎児・新生児甲状腺機能	知的予後	文献
A	正常	低下	ほぼ正常	猪股弘明ら, 日児誌 98:33, 1994
B	低下	正常	やや低下	Man EB, et al. Am J Obst Gynec 125:949, 1976; Haddow ら, 1999 <sup>6)</sup>
C	低下	低下	非常に低下	Matsuura ら, 1997 <sup>3)</sup> ; Delange, 2000 <sup>7)</sup>

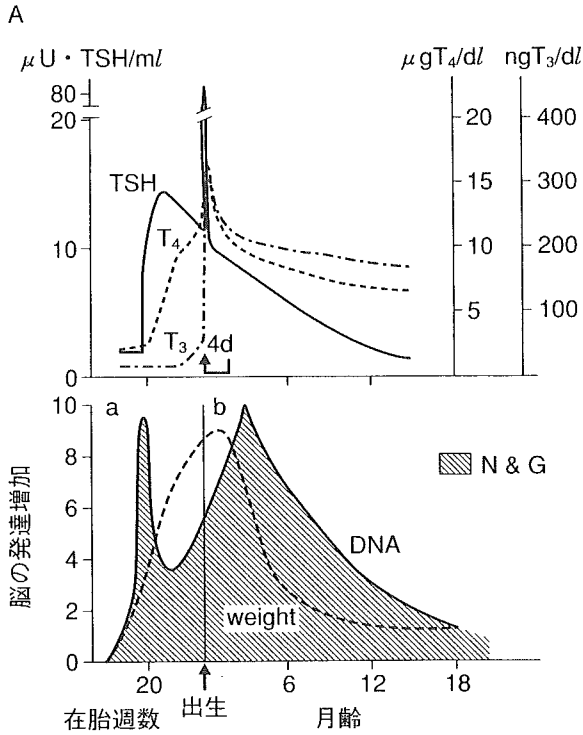
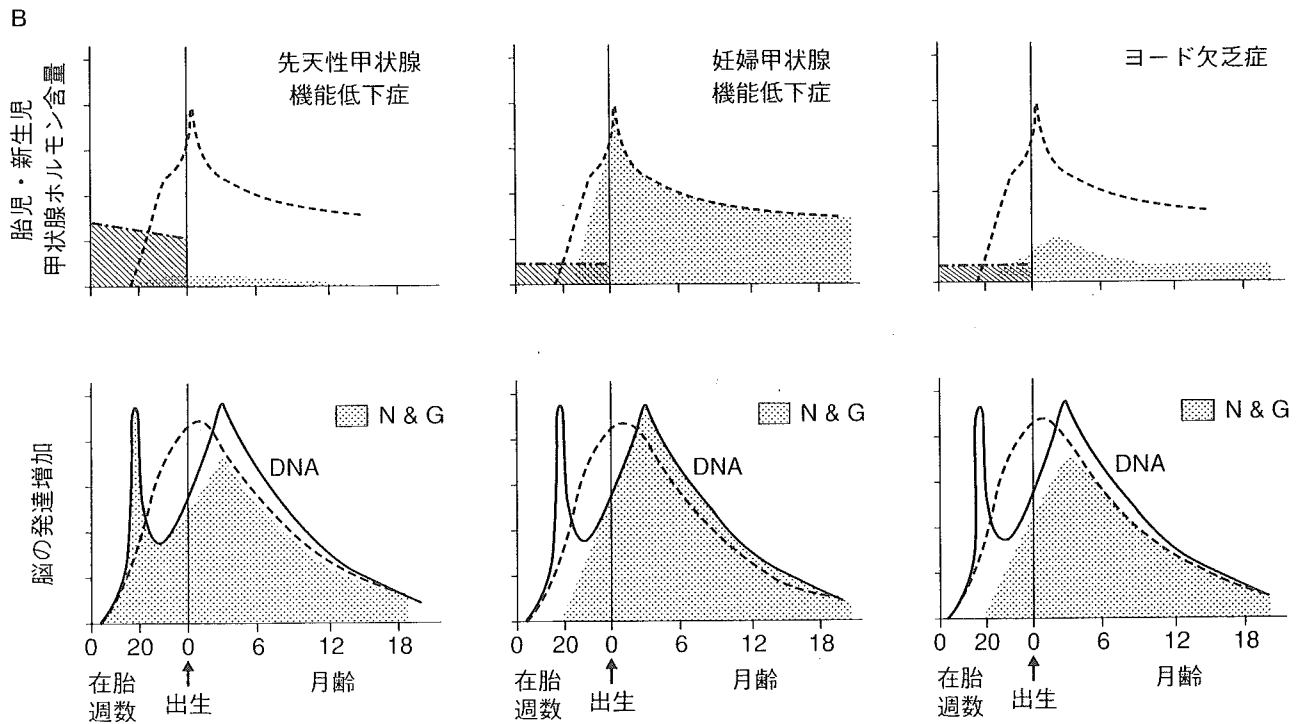


図 正常胎児・新生児の甲状腺機能の発達と神経系の発達 (A) および母児甲状腺機能低下症の組み合わせによる神経系の発達モデル (B)  
 a のピークは胎児甲状腺が発生する以前、母親から経胎盤的に移行した  $T_4$  による脳の分化、b は胎児甲状腺の発達による脳の分化を示す。N & G は神経芽細胞、グリア細胞の増加を示す。  
 (Morreale de Escobar ら, 1987 より引用一部改変)<sup>8)</sup>



B の病態は妊婦甲状腺機能低下症で Man らにより詳細に検討されていた。1999 年 Haddow らの報告では保存していた妊婦血清 25,216 人中、TSH 値が 98 パーセントイル以上が 62 人いた。この母親から生まれた児の 7~9 歳時の知能を測定したところ、TSH 正常の母親から生まれた児に比し有意に低かった<sup>6)</sup>。アメリカ内分泌学会は直ちに全

会員に手紙を送り、妊娠中の母親の甲状腺機能をスクリーニングし、機能低下を防ぐように勧告した。C の病態は母親、胎児ともに甲状腺機能低下症の状態であり、児の知能予後は著しく低下している。ヨード欠乏地区の神経性クレチン症が代表的な病態である<sup>7)</sup>。その後未治療ないし機能低下の阻害型 TSH 受容体抗体の妊婦から生まれた児

の知的予後が著しく悪く、Cの病態に加えられた<sup>5)</sup>。

## T<sub>4</sub>の胎盤通過性と新生児甲状腺機能、知的発達に及ぼす影響

正常な胎児、新生児の甲状腺機能および神経分化のモデルを図に示した<sup>8)</sup>。ヨード欠乏地区の神経性クレチン症を含めた病態Cの知能障害の病態、中枢性一過性甲状腺機能低下症、一過性甲状腺中毒症の病態は、いずれも母親から胎児へのT<sub>4</sub>転送の存在を示唆するものである。転送の機序も明らかにされ、転送されたT<sub>4</sub>の脳に対する作用も明らかにされてきている<sup>8~10)</sup>。その概要を図に示した。胎児甲状腺が発生する以前の母親からのT<sub>4</sub>転送および妊娠後期の転送が児の脳の分化に重要であることを示している<sup>8~10)</sup>。

## おわりに

自己免疫性甲状腺疾患の母親から生まれる代表的疾患ならびに特異な病態を概説した。その背景にはTSH受容体抗体、妊婦甲状腺機能、ヨード代謝、T<sub>4</sub>の胎盤通過性が関与している。この分野の多くの症例は我が国から報告されたものであることを付け加える。

## 文 献

- 1) 松浦信夫：新生児一過性甲状腺機能亢進症・低下症。小児内科 **36**：1533-1536, 2004
- 2) 松浦信夫：新生児バセドウ病（新生児甲状腺機能亢進症）。伴良雄監：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、大阪、pp146-150, 2003
- 3) Matsuura N, Harada S, Ohyama Y, et al：The mechanism of transient hypothyroxinemia in infants born to mothers with Graves' disease. *Pediatr Res* **42**：214-218, 1997
- 4) Kempers MJE, vanTijn DA, van Trotsenburg ASP, et al：Central congenital hypothyroidism due to gestational hyperthyroidism：detection where prevention failure. *J Clin Endocrinol Metab* **88**：5851-5857, 2003
- 5) Matsuura N, Konishi J：Transient hypothyroidism in infants born to mothers with chronic thyroiditis：a nationwide study of twenty-three cases. *Endocrinol Japan* **37**：369-379, 1990
- 6) Haddow JE, Polomaki GE, Allan WC, et al：Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* **341**：549-555, 1999
- 7) Delange F：The role of iodine in brain development. *Proc Nutrition Soc* **59**：75-79, 2000
- 8) Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Ray F：Fetal and maternal thyroid hormones. *Hormon Res* **26**：12-27, 1987
- 9) 柴山啓子, 松浦信夫：甲状腺ホルモンと脳の発達。日本マス・スクリーニング学会誌 **6** (3)：9-11, 1996
- 10) Morreale de Escobar G, Obregon MJ, Escobar del Ray F：Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia? *J Clin Endocrinol Metab* **85**：3975-3987, 2000

\* \* \*

## Human milk survey for dioxins in the general population in Japan

Ritei Uehara<sup>a,\*</sup>, Guan Peng<sup>a</sup>, Yosikazu Nakamura<sup>a</sup>, Nobuo Matsuura<sup>b</sup>,  
Naomi Kondo<sup>c</sup>, Hiroshi Tada<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Department of Public Health, Jichi Medical School, 3311-1 Yakushiji, Minamikawachi, Tochigi 329-0498, Japan

<sup>b</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Kitasato University, 1-15-1 Kitasato, Sagamihara, Kanagawa 228-8555, Japan

<sup>c</sup> Department of Pediatrics, School of Medicine, Gifu University, 40 Tsukasacho, Gifu 500-8705, Japan

<sup>d</sup> Department of Neonatology, School of Medicine, Toho University, 6-11-1 Omorinishi, Ota, Tokyo 143-8540, Japan

Received 26 October 2004; received in revised form 13 May 2005; accepted 27 May 2005

Available online 9 August 2005

### Abstract

**Background:** Much attention has been paid to the level of dioxins in breast milk in Japan but few large-scale studies have been conducted on the subject.

**Methods:** From 1997 to 2002, we collected 839 samples of breast milk from primiparas residing throughout Japan. Starting in 1999, breast milk was also collected from secundiparas. Seven isomers of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), 10 of polychlorinated dibenzofurans (PCDFs), 4 of coplanar polychlorinated biphenyls (Co-PCBs) and 8 of mono-ortho-chlorinated polychlorinated biphenyls (mono-ortho PCBs) were analyzed by employing gas chromatography and mass spectrometry. A correlation between the level of dioxins in human milk and the age of the mothers was noted for the primiparas and the secundiparas; and the levels were compared between the first and the second deliveries. Grouped by parity and prefecture in each year, observations were also made on the trends in these levels. Dioxin levels are shown by using geometric means because their distributions were skewed to the left.

**Results:** The sum of PCDDs and PCDFs, Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and total dioxins in the breast milk of primiparas were 13.9, 5.4, 3.4, and 22.7 pg TEQ/g fat, respectively. In the samples obtained from secundiparas, these levels were 63–68 percents of those taken from the primiparas. The correlation coefficients between the PCDDs/DFs, Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and total dioxins and the age of the primiparas were 0.19, 0.17, 0.36, and 0.24, respectively. All these correlations were statistically significant ( $p < 0.001$ ). The positive correlations between these contaminants and the age of the secundiparas were also examined. The total dioxins as well as PCDDs/DFs, Co-PCBs, and mono-ortho PCBs in the breast milk of the primiparas declined significantly between 1998 and 2002 (regression coefficients:  $-0.04$ ,  $-0.05$ ,  $-0.03$ , and  $-0.03$ , respectively). However, no significant decline in these levels was observed when sorted by prefectures.

**Conclusions:** Much attention should be paid to the age and parity of nursing mothers when investigating the relationship between the level of dioxins in breast milk and the body burden of infants.

© 2005 Elsevier Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Dioxins; Polychlorinated biphenyls; Human milk; Epidemiology; Population surveillance

\* Corresponding author. Tel.: +81 285 58 7338; fax: +81 285 44 7217.

E-mail address: u-ritei@jichi.ac.jp (R. Uehara).

## 1. Introduction

The toxicity of dioxins such as polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins (PCDDs), polychlorinated dibenzofurans (PCDFs) and coplanar polychlorinated biphenyls (Co-PCBs) is extremely high and their effects on reproductive systems, thyroid function, the immune system, and development in some animal models are significant (Yonemoto, 2000). In humans, however, it is controversial whether reproductive and hormonal systems and the developmental mechanism are affected by these contaminants (Yonemoto, 2000; Matsuura et al., 2001; Vreugdenhil et al., 2002). The effects of exposure to dioxins are most prominent in fetuses and infants; therefore studies have focused on this segment of the population.

Food intake, inhalation of polluted air and skin contact with contaminated soil and materials are possible routes of human exposure (Watanabe et al., 1999). It is estimated that for the general population in Japan, most dioxins originate in food, primarily fish and meat. For the majority of infants, breast milk is the most important source of their nutrition and immunologically active substances. Because breast milk is rich in fat and dioxins are highly lipophilic, consumption of breast milk constitutes the main route of dioxin exposure for breast-fed infants. The dioxin content in human breast milk has been measured in Japan and western countries (Iida et al., 1999; Nakagawa et al., 1999; Tajimi et al., 2004;

Takekuma et al., 2004). However, few large-scale studies have been conducted and sampling of breast milk was limited geographically in earlier studies. For the current study, starting in 1997, samples of human breast milk was measured throughout Japan and the levels of dioxins in these samples were measured. Thus the pattern of distribution of the dioxin levels in breast milk in this country was observed and described from the viewpoints of time and geography.

## 2. Methods

In 1997, 20 primiparas each from four prefectures (Saitama, Tokyo, Ishikawa and Osaka) were enrolled; and in 1998, the same number of primiparas from 19 prefectures (Iwate, Miyagi, Akita, Ibaragi, Gunma, Chiba, Kanagawa, Niigata, Ishikawa, Yamanashi, Shizuoka, Aichi, Osaka, Shimane, Hiroshima, Yamaguchi, Fukuoka, Kumamoto and Okinawa) and Yokohama City were enrolled (Fig. 1). Starting in 1999, the same numbers of new primiparas from six prefectures (Iwate, Chiba, Niigata, Ishikawa, Osaka and Shimane) were enrolled. There are 47 prefectures in Japan and all were invited to participate in this study but no response was received from other prefectures. When 20- to 39-year-old healthy pregnant women visited their obstetricians, they were asked by the public health nurses in their

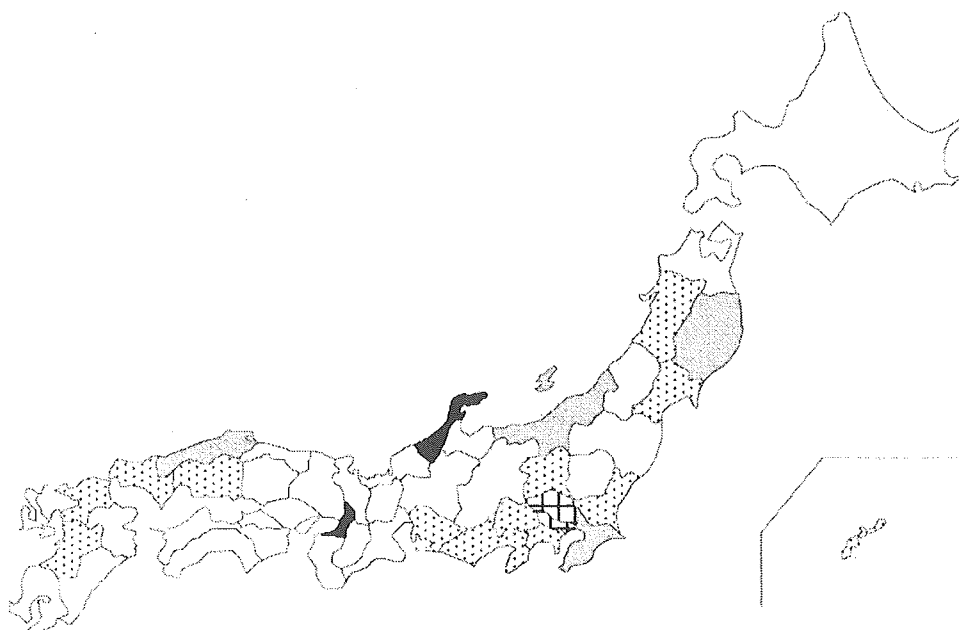


Fig. 1. Title: The map of prefectures in Japan that participated in our study from 1997 to 2002. Crosses represent ones that participated in our study in 1997 (Saitama and Tokyo). Dots represent prefectures and a city that participated in 1998 (Miyagi, Akita, Ibaragi, Gunma, Kanagawa, Yamanashi, Shizuoka, Aichi, Hiroshima, Yamaguchi, Fukuoka, Kumamoto, Okinawa, and Yokohama City). Blacks represent ones that participated from 1997 to 2002 (Ishikawa and Osaka). Grays represent ones that participated from 1998 to 2002 (Iwate, Chiba, Niigata, and Shimane).

prefecture or city if they take part in this study. All participants submitted a signed informed consent form to the public health nurses, who then collected about 50 ml of breast milk that was manually expressed by each of these mothers 30 days after the delivery. The timing of the collection of the breast milk was not defined. To measure the concentration of dioxins, these milk samples were sent to the Japan Food Research Laboratory in Tokyo. Starting in 1999, the breast milk was also collected from the same mothers after they delivered their second infants.

Seven isomers of PCDDs, 10 of PCDFs, 4 of Co-PCBs, and 8 of mono-ortho-chlorinated PCBs (mono-ortho PCBs) were analyzed by using gas chromatography and mass spectrometry at the Japan Food Research Laboratory. In brief, the milk samples were mixed with an aqueous solution of sodium oxalate, diethyl ether and ethanol and the mixture was extracted with hexane. The fat content was determined gravimetrically. Thereafter, a three-step clean-up procedure was performed by using a column filled with silica gel, followed by another column containing aluminum oxide, then by an activated charcoal column. After concentrating the sample, gas chromatography and mass spectrometry were employed to measure the contents. A mixture of  $^{13}\text{C}$ -labelled PCDDs, PCDFs, Co-PCBs, and mono-ortho PCBs was used as an internal standard. The levels of dioxins were described on a fat basis and toxic equivalences (TEQs) were calculated by using toxic equivalent factors (TEFs) of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzodioxin, which had been reported by WHO (Van den Berg et al., 1998). First, the distributions of the sum of PCDDs and PCDFs (PCDDs/DFs), Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and the total of these compounds in breast milk from primiparas and secundiparas were shown. The data on Co-PCBs and the total dioxin levels in the breast milk of primiparas in 1997 were excluded because only three isomers of Co-PCBs were measured in that year. Second, the correlation between the levels of dioxins in breast milk and the ages of all mothers (both primiparas and secundiparas) was determined. The levels of dioxins were converted into natural logarithms. Among the secundiparas, the changes in the levels of dioxins in the breast milk that was obtained after the first and second deliveries were observed. Finally, the changing trends in the levels of dioxins in breast milk during a 6-year period (from 1997 to 2002) were examined, as well as the trends in the total level of dioxins from 1998 to 2002 in 6 prefectures (Iwate, Chiba, Niigata, Ishikawa, Osaka and Shimane).

### 2.1. Statistical analysis

The correlation coefficients were shown by Pearson's correlation. A paired *t*-test was used to compare the levels of dioxins after the first and second deliveries.

Regression coefficients were obtained by using a simple regression analysis to evaluate the natural logarithms of the levels of dioxins against age and the trends observed in the levels of dioxins for all subjects in each prefecture. The calendar year was the independent variable for the analysis of the changing trends. Probabilities less than 0.05 were considered to be statistically significant. The statistical analyses were performed by using SPSS 11.0J for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### 3. Results

From 1997 to 2002, a total of 839 primiparas participated in the study. Co-PCBs, mono-ortho PCBs and the total level of dioxins were measured in 767 samples of primiparas during this period. Both arithmetic and geometric means of the levels of dioxins are shown because their distributions were skewed to the left (Table 1). The geometric means of the levels of PCDDs/DFs, Co-PCBs, mono-ortho PCBs and total of dioxins in breast milk of primiparas were 13.9, 5.4, 3.4, and 22.7 pg TEQ/g fat, respectively. Similarly, the geometric means of the levels of these dioxins in breast milk of 89 secundiparas from 1999 to 2002 were 8.8, 3.6, 2.3, and 14.7 pg TEQ/g fat, respectively. The ratios of levels of these compounds for the secundiparas to those for primiparas were 0.63, 0.67, 0.68 and 0.65, respectively.

There was a correlation between the levels of dioxins in human milk and the age of the mother. The correlation coefficients between PCDDs/DFs, Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and total dioxins and the age of the primiparas were 0.19, 0.17, 0.36, and 0.24, respectively. All were statistically significant ( $p < 0.001$ ). Positive correlations were also observed between these contaminants and the age of the secundiparas, the correlation coefficients being; PCDDs/DFs = 0.19, Co-PCBs = 0.24, mono-ortho PCBs = 0.36, and total dioxins = 0.24. The regression coefficients for the level of the dioxins against the age of the primiparas and secundiparas are shown in Table 2. Except for the PCDDs/DFs against the age of the secundiparas, the regression coefficients were statistically significant.

Among the secundiparas, the levels of total dioxins, as well as PCDDs/DFs, Co-PCBs, and mono-ortho PCBs significantly decreased after the first delivery and the trend continued after the second delivery ( $p < 0.001$ , Table 3). The ratios of the levels of PCDDs/DFs, Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and total dioxins after the second delivery to those after the first delivery were 0.61, 0.66, 0.67, and 0.62, respectively.

A changing trend in the geometric means of dioxins in breast milk was seen in Table 4. Among the primiparas, the levels of the total dioxins declined significantly from 1998 to 2002 (regression coefficient:  $-0.04$ ,



Table 1  
Distributions of dioxins in breast milk of Japanese from 1997 to 2002 (unit: pg TEQ/g fat)

	<i>n</i>	Arithmetic mean	Standard deviation	Geometric mean	Median	Maximum	Minimum
<i>Primipara</i>							
PCDDs/DFs <sup>a</sup>	839	14.8	5.4	13.9	14.2	56.0	3.7
Co-PCBs <sup>b,c</sup>	767	5.9	2.7	5.4	5.4	29.5	1.2
Mono-ortho PCBs <sup>c</sup>	767	3.7	1.6	3.4	3.4	16.1	0.9
Total <sup>c</sup>	767	24.1	8.3	22.7	23.0	59.0	7.0
<i>Secundipara</i> <sup>d</sup>							
PCDDs/DFs <sup>a</sup>	89	9.8	5.7	8.8	8.6	43.6	0.0
Co-PCBs <sup>b</sup>	89	4.1	2.3	3.6	3.5	13.3	1.3
Mono-ortho PCBs	89	2.6	1.4	2.3	2.3	10.2	0.7
Total	89	16.5	8.8	14.7	15.0	64.0	5.0

<sup>a</sup> PCDDs/DFs: the sum of 7 polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and 10 polychlorinated dibenzofurans.

<sup>b</sup> Co-PCBs: the sum of 4 coplanar polychlorinated biphenyls.

<sup>c</sup> These values represent the data from 1998 to 2002 because 4 Co-PCBs and 8 mono-ortho PCBs were measured from 1998.

<sup>d</sup> Dioxins in breast milk of secundiparas were collected from 1999 to 2002.

Table 2  
Regression coefficients for the levels of dioxins against ages of mothers

	Regression coefficients (95% confidence interval)	Standard error	<i>p</i> -Value
<i>Primiparas</i>			
ln (PCDDs/DFs <sup>a</sup> )	0.026 (0.017–0.035)	0.005	<0.001
ln (Co-PCBs <sup>b,c</sup> )	0.028 (0.016–0.039)	0.006	<0.001
ln (mono-ortho PCBs <sup>c</sup> )	0.056 (0.045–0.066)	0.005	<0.001
ln (total dioxins <sup>c</sup> )	0.031 (0.022–0.040)	0.005	<0.001
<i>Secundiparas</i> <sup>d</sup>			
ln (PCDDs/DFs <sup>a</sup> )	0.037 (–0.005–0.078)	0.021	0.08
ln (Co-PCBs <sup>b</sup> )	0.047 (0.006–0.088)	0.021	0.025
ln (mono-ortho PCBs)	0.069 (0.030–0.108)	0.020	0.001
ln (total dioxins)	0.044 (0.006–0.083)	0.020	0.026

<sup>a</sup> PCDDs/DFs: the sum of 7 polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and 10 polychlorinated dibenzofurans.

<sup>b</sup> Co-PCBs: the sum of 4 coplanar polychlorinated biphenyls.

<sup>c</sup> These values represent the data from 1998 to 2002 because 4 Co-PCBs and 8 mono-ortho PCBs were measured from 1998.

<sup>d</sup> Dioxins in breast milk of secundiparas were collected from 1999 to 2002.

Table 3  
Comparison between the levels of dioxins in breast milk after the first delivery and those after the second delivery among secundiparas (unit: pg TEQ/g fat)

	After the first delivery			After the second delivery			<i>p</i> -Value Paired <i>t</i> -test
	<i>n</i>	Geometric mean	95% CI	<i>n</i>	Geometric mean	95% CI	
PCDDs/DFs	89	14.4	13.2–15.8	89	8.8	7.9–9.7	<0.001
Co-PCBs(4) <sup>a</sup>	72	5.3	4.7–5.9	72	3.5	3.1–4.0	<0.001
Mono-ortho PCB(8) <sup>a</sup>	72	3.3	2.9–3.7	72	2.2	1.9–2.5	<0.001
Total <sup>a</sup>	72	23.1	20.9–25.5	72	14.4	12.8–16.2	<0.001

<sup>a</sup> These values represent the data from 1998 to 2002 because 4 isomers of Co-PCBs and 8 isomers of mono-ortho PCBs were measured from 1998.

*p* < 0.001). The levels of PCDDs/DFs, Co-PCBs, and mono-ortho PCBs also decreased significantly (regres-

sion coefficients: –0.05, –0.03, and –0.03, respectively). Among the secundiparas, however, no significant decline

Table 4  
Time trends of geometric means of dioxins in breast milk of Japanese from 1997 to 2002 (unit: pg TEQ/g fat)

	Calendar year						Regression coefficient	p
	1997	1998	1999	2000	2001	2002		
<i>Primipara</i>								
PCDDs/DFs	16.6	14.2	14.6	12.9	12.8	11.6	-0.05	<0.001
95% CI	15.0–18.2	13.6–14.6	13.9–15.5	12.3–13.7	11.9–13.7	10.5–12.7		
Co-PCBs <sup>a</sup>		5.8	4.7	4.3	5.9	5.1	-0.03	0.016
95% CI		5.5–6.0	4.4–5.2	3.9–4.7	5.4–6.4	4.5–5.8		
Mono-ortho PCBs <sup>a</sup>		3.5	3.2	3.0	3.2	3.2	-0.03	0.002
95% CI		3.4–3.7	3.0–3.5	2.8–3.3	3.0–3.5	2.8–3.6		
Total		23.6	22.9	20.5	22.0	20.1	-0.04	<0.001
95% CI		22.9–24.5	21.8–24.3	19.3–22.0	20.5–23.8	18.2–22.2		
<i>Secundipara</i> <sup>b</sup>								
PCDDs/DFs			9.3	9.4	9.3	6.4	-0.13	0.03
95% CI			7.4–11.6	8.0–11.0	7.0–12.3	5.4–7.4		
Co-PCBs			3.0	3.4	4.6	3.3	0.06	0.35
95% CI			2.3–4.0	2.9–4.0	3.6–5.9	2.6–4.1		
Mono-ortho PCBs			2.1	2.3	2.4	2.0	-0.01	0.80
95% CI			1.7–2.5	2.0–2.7	1.9–3.2	1.6–2.5		
Total			14.3	15.2	16.4	11.7	-0.06	0.29
95% CI			11.5–18.0	13.1–17.6	12.7–21.5	10.0–13.7		

CI: confidence interval.

<sup>a</sup> These values represent 4 isomers of Co-PCBs and 8 isomers of mono-ortho PCBs that were measured from 1998.

<sup>b</sup> Dioxins in breast milk of secundiparas were collected from 1999 to 2002.

was noted in the levels of Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and total dioxins. A changing trend was also noted in the total levels of dioxins in the breast milk of the primiparas residing in 6 prefectures (Table 5). The changing patterns in the level of total dioxins were diverse in these prefectures, with no significant decline in any particular prefectures.

#### 4. Discussion

The distribution of dioxin levels in breast milk obtained from Japanese mothers was observed. The small sample size and geographical limitation were the main issues associated with earlier studies on dioxins in breast milk. In the current study, these were overcome by

Table 5  
Time trends of geometric means of total dioxins in breast milk of primiparas by 6 prefectures (unit: pg TEQ/g fat)

Prefectures	Calendar year					Regression coefficient	p-Value
	1998	1999	2000	2001	2002		
Iwate	18.9	20.9	17.0	19.9	18.4	6.9E-04	0.36
95% CI	16.8–21.5	17.3–25.0	14.3–19.9	17.0–23.6	14.7–23.1		
Chiba	25.5	23.8	21.3	22.2	22.2	1.3E-03	0.05
95% CI	22.0–30.0	21.3–26.6	19.1–23.6	19.3–25.8	14.6–33.5		
Niigata	21.1	22.9	20.9	19.5	17.5	1.2E-03	0.08
95% CI	18.5–24.1	19.9–26.6	17.8–24.8	16.4–22.9	14.3–21.1		
Ishikawa	15.5	23.6	20.9	17.5	19.1	2.3E-04	0.84
95% CI	11.2–22.0	19.3–28.8	17.0–25.5	14.4–21.1	11.4–32.1		
Osaka	27.7	23.1	21.3	27.7	22.7	6.8E-04	0.34
95% CI	24.3–31.5	20.5–26.1	17.1–26.3	23.8–32.5	19.3–26.6		
Shimane <sup>a</sup>	30.9	24.1	22.0	27.9	–	1.1E-03	0.14
95% CI	26.6–35.9	21.1–27.4	19.1–25.0	23.8–32.5	–		

<sup>a</sup> We excluded a value in 2002 in Shimane prefecture because we could only acquire a sample of primipara in 2002.

sequential collection of breast milk from those mothers who resided throughout Japan. The skewed distribution of dioxin levels in breast milk had been demonstrated in our earlier study (Nakamura et al., 2000) and by others (Beck et al., 1994; Nakagawa et al., 1999; Tajimi et al., 2004). The geometric means of the level of dioxins were calculated in this study; but the arithmetic means were also included because the latter was commonly used in other studies (LaKind et al., 2001). The arithmetic means of the levels of PCDDs/DFs, Co-PCBs, mono-ortho PCBs, and total dioxins in breast milk of primiparas during the period in question were 14.8, 5.9, 3.7, and 24.1 pg TEQ/kg fat, respectively. These were similar to what had been reported in earlier studies conducted in Japan (Tajimi et al., 2004; Takekuma et al., 2004). The levels of dioxins were also examined in the breast milk of the secundiparas and found to be significantly lower than those of the primiparas. The dioxin levels in the secundiparas were 0.63–0.67 of those of the primiparas, an observation that was lower than that was cited in other studies (Beck et al., 1994; Iida et al., 1999; Nakagawa et al., 1999; Yang et al., 2002; Tajimi et al., 2004), which was explained by the difference between the geometric and arithmetic means.

The positive correlations were observed between the level of dioxins in breast milk and the ages of both primiparas and secundiparas. These findings were similar to those reported in other studies (Chao et al., 2004; Tajimi et al., 2004). Among the secundiparas, dioxin levels after the second delivery were significantly lower than those after the first delivery. Similar findings were reported in a study on the kinetics of dioxin in those mothers who were nursing their infants (Abraham et al., 1998).

From the current trends, it was concluded that the level of dioxins in the breast milk of the primiparas in the general population had declined significantly. It was reported that when the general public in one country consumed less fish, there was a decline in the dioxin levels in human milk (Schuhmacher et al., 2004); however, no evidence for this relationship between a decline of the level of dioxins in human milk and reduced consumption of fish has been established in Japan.

Consideration must be given to whether the level of dioxins in breast milk in this study are representative of the current levels in Japan. Only six prefectures participated in the current study continually from 1998 and the number of participants in each prefecture for each year was small. However, these six prefectures appear to be relatively uniformly distributed throughout the main part of Japan. Because of the small sample size, the changing trends in the level of dioxins in each prefecture were diverse and no statistical significance was noted. It was concluded that the dioxin level in breast milk should be evaluated among a sufficiently large population.

We emphasize the importance of the age and parity of the mothers who supplied their breast milk in investigating the relationship between the level of dioxins in breast milk and the body burden borne by infants or children. WHO continues to support breast feeding because scientific evidence is still insufficient to warrant a change in its recommendation (Brouwer et al., 1998). The Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan also recommends breast feeding to mothers who raise their infants. Based on the results of this study, the relationship between the level of dioxins in breast milk and the body burden of breast-fed children in Japan should be clarified.

#### Acknowledgement

This study was supported in part by Grants from the Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan.

#### References

- Abraham, K., Pöpke, O., Gross, A., Kordonouri, O., Wiegand, S., Wahn, U., Helge, H., 1998. Time course of PCDD/PCDF/PCB concentrations in breast-feeding mothers and their infants. *Chemosphere* 37, 1731–1741.
- Beck, H., Dross, A., Mather, W., 1994. PCDD and PCDF exposure and levels in human in Germany. *Environ. Health Perspect.* 102, 173–185.
- Brouwer, A., Ahlborg, U.G., van Leeuwen, F.R., Feeley, M.M., 1998. Report of the WHO working group on the assessment of health risks for human infants from exposure to PCDDs, PCDFs and PCBs. *Chemosphere* 37, 1627–1643.
- Chao, H.R., Wang, S.L., Lee, C.C., Yu, H.Y., Lu, Y.K., Pöpke, O., 2004. Level of polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, dibenzofurans and biphenyls (PCDD/Fs, PCBs) in human milk and the input to infant body burden. *Food Chem. Toxicol.* 42, 1299–1308.
- Iida, T., Hirakawa, H., Matsueda, T., Takenaka, S., Nagayama, J., 1999. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins and related compounds in breast milk of Japanese primiparas and multiparas. *Chemosphere* 38, 2461–2466.
- LaKind, J.S., Berlin, C.M., Naiman, D.Q., 2001. Infant exposure to chemicals in breast milk in the United States: what we need to learn from a breast milk monitoring program. *Environ. Health Perspect.* 109, 75–88.
- Matsuura, N., Uchiyama, T., Tada, H., Nakamura, Y., Kondo, N., Morita, M., Fukushi, M., 2001. 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, 1167–1171.
- Nakagawa, R., Hirakawa, H., Iida, T., Matsueda, T., 1999. Maternal body burden of organochlorine pesticides and dioxins. *J. AOAC Int.* 82, 716–724.
- Nakamura, Y., Matsuura, N., Kondo, N., Tada, Y., 2000. Polychlorinated dibenzo-*p*-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and coplanar polychlorinated biphenyls in breast milk in Japan. *Organohalogen Compd.* 48, 1–4.

- Schuhmacher, M., Domingo, J.L., Kiviranta, H., Vartiainen, T., 2004. Monitoring dioxins and furans in a population living near a hazardous waste incinerator: levels in breast milk. *Chemosphere* 57, 43–49.
- Tajimi, M., Watanabe, M., Oki, I., Ojima, T., Nakamura, Y., 2004. PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in human breast milk samples collected in Tokyo, Japan. *Acta Paediatr.* 93, 1098–1102.
- Takekuma, M., Saito, K., Ogawa, M., Matumoto, R., Kobayashi, S., 2004. Levels of PCDDs, PCDFs and Co-PCBs in human milk in Saitama, Japan, and epidemiological research. *Chemosphere* 54, 127–135.
- Van den Berg, M., Birnbaum, L., Bosveld, A.T.C., Brunström, B., Cook, P., Feeley, M., Giesy, J.P., Hanberg, A., Hasegawa, R., Kennedy, S.W., Kubiak, T., Larsen, J.C., Rolaf van Leeuwen, F.X., Liem, A.K.D., Nolt, C., Peterson, R.E., Poellinger, L., Safe, S., Schrenk, D., Tillitt, D., Tysklind, M., Younes, M., Wærn, F., Zacharewski, T., 1998. Toxic equivalency factors (TEFs) for PCBs, PCDDs, PCDFs for humans and wildlife. *Environ. Health Perspect.* 106, 775–792.
- Vreugdenhil, H.J.I., Lanting, C.I., Mulder, P.G.H., Boersma, E.R., Weisglas-Kuperus, N., 2002. Effects of prenatal PCB and dioxin background exposure on cognitive and motor abilities in Dutch children at school age. *J. Pediatr.* 140, 48–56.
- Watanabe, S., Kitamura, K., Nagahashi, M., 1999. Effects of dioxins on human health: a review. *J. Epidemiol.* 9, 1–13.
- Yang, Y.H., Chang, Y.S., Kim, B.H., Shin, D.C., Ikonomou, M.G., 2002. Congener-distribution patterns and risk assessment of polychlorinated biphenyls, dibenzo-*p*-dioxins and dibenzofurans in Korean human milk. *Chemosphere* 47, 1087–1095.
- Yonemoto, J., 2000. The effects of dioxin on reproduction and development. *Ind. Health* 38, 259–268.