

higher than 1000% were diluted and measured again. The intra- and interassay coefficients of variation of TSAb were 3.3% and 19.4%, respectively.

TBII assays. TBII was measured by a radioreceptor assay kit using porcine thyroid membrane with quantitative TRAb ^{125}I RRA kit (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) following the manufacturer's instructions, and the results were expressed in units (U) based on the WHO standard (LATS, MRC Research Standard B, Code 65/122) [18]. Briefly, 50 μl of standard solution or serum and 50 μl of solubilized porcine thyroid membrane were mixed and incubated for 15 min at room temperature, and then 100 μl of ^{125}I -labeled bovine TSH was added and incubated for 2 h at room temperature. Then, 1 ml of chilled precipitation solution was added. Tubes were centrifuged at 2200 g at 4°C for 30 min, and radioactivity in the pellets was measured. Sera whose TBII levels were higher than 100 U/L were diluted and measured again. The intra- and interassay coefficients of variation of TBII were 8.8% and 8.6%, respectively.

Statistical analyses

To define the clinical cut-off level for positive serum with TSH receptor antibodies, we performed receiver-operating characteristic (ROC) plot analysis of the data from the patients in group I (untreated Graves' disease) and group V (controls) [19, 20]. The sensitivity and specificity were plotted on an ROC curve. The sensitivity (true positive ratio) was calculated from the 35 untreated Graves' patients in group I. The specificity (true negative ratio) was calculated from 34 controls in group V. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney rank sum analysis for comparison of the autoantibody levels in the different groups determined with one assay. Correlation analysis was performed with Pearson's correlation.

Results

Fig. 1 shows plots of the sensitivity and specificity of the TSAb assay and those of the TBII assay. From ROC curves, 180% was chosen as the cut-off value for TSAb and 8 U/L for TBII. Of the 35 untreated Graves' patients, 33 (94.3%) had positive TSAb, and 32 (91.4%) had positive TBII.

The distributions of the autoantibody levels of the

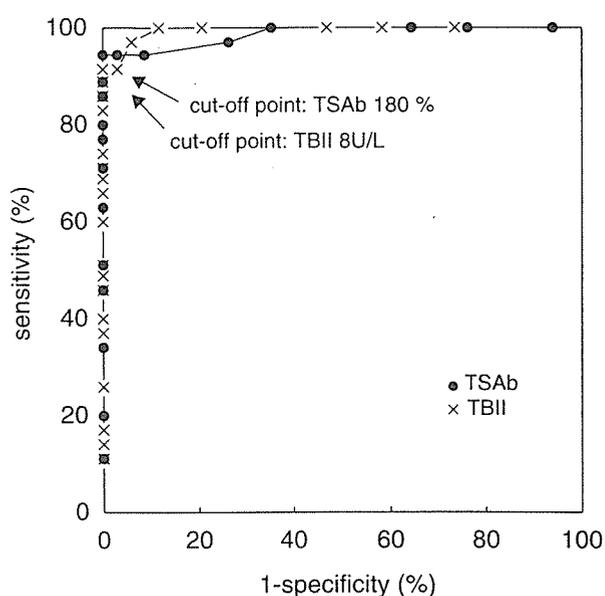


Fig. 1. ROC curves of TSAb and TBII. Closed dots, TSAb; cross, TBII. Each cut-off is indicated by an arrow.

TSAb assay and that of the TBII assay in groups I–V are shown in Figs. 2A and 2B, respectively. There were significantly higher autoantibody levels in groups I, II and IV than in the control group in both assays (by Mann-Whitney rank sum analysis: groups I and II, $p < 0.01$; group IV, $p < 0.05$). There were significantly lower autoantibody levels in group II than in group I in both assays ($p < 0.01$). All of the subjects in group III had both negative TSAb and TBII, and all but one in group IV had both positive TSAb and TBII.

Two patients in group I displayed neither TSAb nor TBII. They had mild hyperthyroidism. They did not exhibit ophthalmopathy.

There was a strong positive correlation between the data obtained in the TSAb assay and those obtained in the TBII assay in group I as shown in Fig. 3 ($r = 0.80$, $p < 0.001$). There were also strong positive correlations between the data obtained in these two assays in groups II, IV, and all Graves' children ($r = 0.74$; $n = 19$; $p < 0.001$, $r = 0.92$; $n = 5$; $p < 0.05$ and $r = 0.80$; $n = 65$; $p < 0.001$, respectively; data not shown).

In addition, in Fig. 3, the closed dots indicate the data of patients with ophthalmopathy, and the open dots indicate those of patients without ophthalmopathy in group I. TSAb levels were not significantly higher in the patients with ophthalmopathy (median, 525.9%; range, 201.1%–4568.7%) than those without ophthalmopathy (median, 428.3%; range, 137.2%–918.5%).

higher than 1000% were diluted and measured again. The intra- and interassay coefficients of variation of TSAb were 3.3% and 19.4%, respectively.

TBII assays. TBII was measured by a radioreceptor assay kit using porcine thyroid membrane with quantitative TRAb ^{125}I RRA kit (DiaSorin Inc., Stillwater, MN, USA) following the manufacturer's instructions, and the results were expressed in units (U) based on the WHO standard (LATS, MRC Research Standard B, Code 65/122) [18]. Briefly, 50 μl of standard solution or serum and 50 μl of solubilized porcine thyroid membrane were mixed and incubated for 15 min at room temperature, and then 100 μl of ^{125}I -labeled bovine TSH was added and incubated for 2 h at room temperature. Then, 1 ml of chilled precipitation solution was added. Tubes were centrifuged at 2200 g at 4°C for 30 min, and radioactivity in the pellets was measured. Sera whose TBII levels were higher than 100 U/L were diluted and measured again. The intra- and interassay coefficients of variation of TBII were 8.8% and 8.6%, respectively.

Statistical analyses

To define the clinical cut-off level for positive serum with TSH receptor antibodies, we performed receiver-operating characteristic (ROC) plot analysis of the data from the patients in group I (untreated Graves' disease) and group V (controls) [19, 20]. The sensitivity and specificity were plotted on an ROC curve. The sensitivity (true positive ratio) was calculated from the 35 untreated Graves' patients in group I. The specificity (true negative ratio) was calculated from 34 controls in group V. Statistical analysis was performed using Mann-Whitney rank sum analysis for comparison of the autoantibody levels in the different groups determined with one assay. Correlation analysis was performed with Pearson's correlation.

Results

Fig. 1 shows plots of the sensitivity and specificity of the TSAb assay and those of the TBII assay. From ROC curves, 180% was chosen as the cut-off value for TSAb and 8 U/L for TBII. Of the 35 untreated Graves' patients, 33 (94.3%) had positive TSAb, and 32 (91.4%) had positive TBII.

The distributions of the autoantibody levels of the

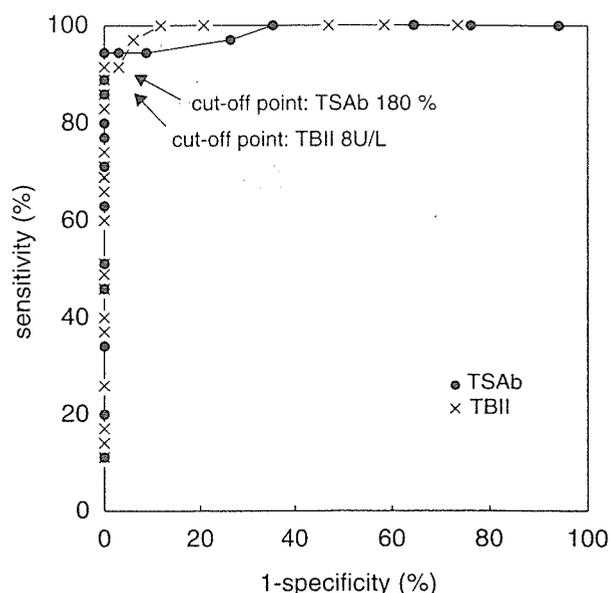


Fig. 1. ROC curves of TSAb and TBII. Closed dots, TSAb; cross, TBII. Each cut-off is indicated by an arrow.

TSAb assay and that of the TBII assay in groups I–V are shown in Figs. 2A and 2B, respectively. There were significantly higher autoantibody levels in groups I, II and IV than in the control group in both assays (by Mann-Whitney rank sum analysis: groups I and II, $p < 0.01$; group IV, $p < 0.05$). There were significantly lower autoantibody levels in group II than in group I in both assays ($p < 0.01$). All of the subjects in group III had both negative TSAb and TBII, and all but one in group IV had both positive TSAb and TBII.

Two patients in group I displayed neither TSAb nor TBII. They had mild hyperthyroidism. They did not exhibit ophthalmopathy.

There was a strong positive correlation between the data obtained in the TSAb assay and those obtained in the TBII assay in group I as shown in Fig. 3 ($r = 0.80$, $p < 0.001$). There were also strong positive correlations between the data obtained in these two assays in groups II, IV, and all Graves' children ($r = 0.74$; $n = 19$; $p < 0.001$, $r = 0.92$; $n = 5$; $p < 0.05$ and $r = 0.80$; $n = 65$; $p < 0.001$, respectively; data not shown).

In addition, in Fig. 3, the closed dots indicate the data of patients with ophthalmopathy, and the open dots indicate those of patients without ophthalmopathy in group I. TSAb levels were not significantly higher in the patients with ophthalmopathy (median, 525.9%; range, 201.1%–4568.7%) than those without ophthalmopathy (median, 428.3%; range, 137.2%–918.5%).

and follow-up of Graves' disease remains controversial [14, 15], these methods may be the most sensitive and specific procedures for the diagnosis and management of Graves' disease.

Two patients with negative TSAb and negative TBII in group I had mild disease, which is similar to that reported by others [21, 22].

We observed a strong positive correlation between TSAb and TBII in groups I, II, IV, and all Graves' children. It is reported that children with atrophic autoimmune thyroiditis (AAT) did not possess TSAb, which are often found in adult patients with AAT [23]. Similarly, it is possible that children with Graves' disease seldom possess TSAb, and so the correlations between TSAb and TBII might be strongly positive. Another possible reason for our strong correlation is the characteristics of our methods. The TSAb assay and TBII assay which we used were semi-quantitative assay and quantitative assay, respectively, so they can detect high levels without bluntness.

The finding of 42.9% incidence of ophthalmopathy in group I is similar to that found in other reports of juvenile Graves' disease [24–26]. In group I, the children with ophthalmopathy had significantly higher TBII titers than those without ophthalmopathy, which is similar to that of children with Graves' disease reported by others [27]. In group I, TSAb levels were

not significantly higher in the Graves' children with ophthalmopathy than those without ophthalmopathy. However, it is reported that TSAb was correlated with the severity of ophthalmopathy in adult Graves' disease [28, 29]. The clinical and biological findings of Graves' disease, including ophthalmopathy, are different with age [4, 24, 25, 27, 30–33], and so it is possible that this difference might be due to age. However, we examined only the presence of ophthalmopathy, and not its severity, hence further evaluation is needed.

In the present study, no difference was seen between younger and older patients in group I. This is probably due to the small number of patients in each group.

In conclusion, both TSAb and TBII measurements are valuable in the diagnosis and follow-up of children with Graves' disease.

Acknowledgements

The authors thank Yamasa Co. for TSAb assay kit Yamasa, and Nihon Schering Inc. for TRAb ¹²⁵I RRA kit. This work was supported by the Academic Frontier Project from the Ministry of Education, Culture, Sports and Technology and by the Research on Children and Families from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan.

References

1. Akamizu T (2001) Antithyrotropin receptor antibody: An update. *Thyroid* 11: 1123–1134.
2. Weetman AP, McGregor AM (1994) Autoimmune thyroid disease: Further developments in our understanding. *Endocr Rev* 15: 788–830.
3. Gupta MK (1992) Thyrotropin receptor antibodies: Advances and importance of detection techniques in thyroid diseases. *Clin Biochem* 25: 193–199.
4. Orgiazzi J (2000) Anti-TSH receptor antibodies in clinical practice. *Endocrinol Metab Clin North Am* 29: 339–355.
5. Rapoport B, Chazenbalk GD, Jaume JC, McLachlan SM (1998) The thyrotropin (TSH) receptor: Interaction with TSH and autoantibodies. *Endocr Rev* 19: 673–716.
6. Yokoyama N, Izumi M, Katamine S, Nagataki S (1987) Heterogeneity of Graves' immunoglobulin G: Comparison of thyrotropin receptor antibodies in serum and in culture supernatants of lymphocytes transformed by Epstein-Barr virus infection. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 215–218.
7. Watanabe Y, Tahara K, Hirai A, Tada H, Kohn LD, Amino N (1997) Subtypes of anti-TSH receptor antibodies classified by various assays using CHO cells expressing wild-type or chimeric human TSH receptor. *Thyroid* 7: 13–19.
8. Bliddal H, Bech K, Siersbæk-Nielsen K, Friis T (1983) The prognostic value of parallel measurements of thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins (TBII) and thyroid adenylate cyclase stimulating antibodies (TSAb) in Graves' disease after longterm antithyroid treatment. *J Endocrinol Invest* 6: 259–262.
9. Foley TP Jr (1998) Mediators of thyroid diseases in children. *J Pediatr* 132: 569–570.
10. Brown RS, Kertiles LP, Rosenfield C, Kleimann RE, Crigler JF Jr (1986) Thyrotropin-receptor autoantibodies in children and young adults with Graves' disease. *Am J Dis Child* 140: 238–241.
11. Foley TP Jr, White C, New A (1987) Juvenile Graves disease: Usefulness and limitations of thyrotropin re-

- ceptor antibody determinations. *J Pediatr* 110: 378–386.
12. Harada S (1991) Studies on TSH receptor antibodies (TRAb) in patients with juvenile Graves' disease — Clinical studies on usefulness of TRAb determinations —. *J Jpn Pediatr Soc* 95: 1751–1757 (In Japanese).
 13. Botero D, Brown RS (1998) Bioassay of thyrotropin receptor antibodies with Chinese hamster ovary cells transfected with recombinant human thyrotropin receptor: Clinical utility in children and adolescents with Graves disease. *J Pediatr* 132: 612–618.
 14. Davies TF, Roti E, Braverman LE, DeGroot LJ (1998) Thyroid controversy — Stimulating antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3777–3785.
 15. Saravanan P, Dayan CM (2001) Thyroid autoantibodies. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30: 315–337.
 16. Inui T, Kouki T, Yamashiro K, Hachiya T, Ochi Y, Kajita Y, Sato Y, Nagata A (1998) Increase of thyroid stimulating activity in Graves' immunoglobulin-G by high polyethylene glycol concentrations using porcine thyroid cell assay. *Thyroid* 8: 319–325.
 17. Kamijo K, Nagata A, Sato Y (1999) Clinical significance of a sensitive assay for thyroid-stimulating antibodies in Graves' disease using polyethylene glycol at high concentrations and porcine thyroid cells. *Endocr J* 46: 397–403.
 18. Tamaki H, Amino N, Miyai K (1988) On standardization of the radioreceptor assay for antithyrotropin receptor antibody. *Clin Chem* 34: 1662.
 19. Zweig MH, Campbell G (1993) Receiver-operating characteristic (ROC) plots: A fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 39: 561–577.
 20. Campbell G (1994) Advances in statistical methodology for the evaluation of diagnostic and laboratory tests. *Stat Med* 13: 499–508.
 21. Illicki A, Gamstedt A, Karlsson FA (1992) Hyperthyroid Graves' disease without detectable thyrotropin receptor antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1090–1094.
 22. Kawai K, Tamai H, Matsubayashi S, Mukuta T, Morita T, Kubo C, Kuma K (1995) A study of untreated Graves' patients with undetectable TSH binding inhibitor immunoglobulins and the effect of anti-thyroid drugs. *Clin Endocrinol (Oxf)* 43: 551–556.
 23. Matsuura N, Konishi J, Yuri K, Harada S, Fujieda K, Nohara Y, Mikami Y, Kasagi K, Iida Y, Hosoda A, Okuno A (1990) Comparison of atrophic and goitrous auto-immune thyroiditis in children: clinical, laboratory and TSH-receptor antibody studies. *Eur J Pediatr* 149: 529–533.
 24. Young LA (1979) Dysthyroid ophthalmopathy in children. *J Pediatr Ophthalmol Strab* 16: 105–107.
 25. Uretsky SH, Kennerdell JS, Gutai JP (1980) Graves' ophthalmopathy in childhood and adolescence. *Arch Ophthalmol* 98: 1963–1964.
 26. Glaser NS, Styne DM (1997) Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1719–1726.
 27. Antoniazzi F, Zamboni G, Cerini R, Lauriola S, Dall'Agnola A, Tato L (2004) Graves' ophthalmopathy evolution studied by MRI during childhood and adolescence. *J Pediatr* 144: 527–531.
 28. Noh JY, Hamada N, Inoue Y, Abe Y, Ito K, Ito K (2000) Thyroid-stimulating antibody is related to Graves' ophthalmopathy, but thyrotropin-binding inhibitor immunoglobulin is related to hyperthyroidism in patients with Graves' disease. *Thyroid* 10: 809–813.
 29. Nishikawa M, Yoshimura M, Toyoda N, Masaki H, Yonemoto T, Gondou A, Kato T, Kurokawa H, Furumura T, Inada M (1993) Correlation of orbital muscle changes evaluated by magnetic resonance imaging and thyroid-stimulating antibody in patients with Graves' ophthalmopathy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 129: 213–219.
 30. Mussa GC, Corrias A, Silvestro L, Battan E, Mostert M, Mussa F, Pellegrino D (1999) Factors at onset predictive of lasting remission in pediatric patients with Graves' disease followed for at least three years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 12: 537–541.
 31. Shulman DI, Muhar I, Jorgensen EV, Diamond FB, Bercu BB, Root AW (1997) Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: Comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. *Thyroid* 7: 755–760.
 32. Yamashita Y, Yamane K, Tamura T, Okubo M, Kohno N (2004) Onset age is associated with outcome of radioiodine therapy in Graves' disease. *Endocr J* 51: 127–132.
 33. Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A (1997) Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 7: 369–375.

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	し 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	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¹⁾。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²⁾ 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

キシシが与えられる。このため、母乳を介して摂取したダイオキシシ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シが、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。

ダイオキシシは、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³⁾。中でも 2, 3, 7, 8-tetraclorodibenzo-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シの量を毒性等量 (toxic equivalents, 以下 TEQ と略す) として表している⁴⁾。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、ダイオキシシの後に類をつけて『ダイオキシシ類』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、ダイオキシシ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シ類に関する研究」に参加し、母乳中のダイオキシシ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

のダイオキシシ類濃度のごく微量のため、ダイオキシシ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シ類の推計摂取量と、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。ダイオキシシ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シ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 日目のダイオキシシ類濃度 (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⁵⁾。

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、ダイオキシシ類の推計摂取量と 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、ダイオキシシ類の推計摂取量と 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
	0	1	2	3	4	5	6	0	1	2	3	4	5	6	
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³⁾。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⁶⁾。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⁷⁾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¹⁾。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 T₄ 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²⁾。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²⁾。母親が甲状腺亜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-T₄ 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²⁾。

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 T₄ (FT₄) 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 T₄ (FT₄) 値が低いにもかかわらず TSH 値は上昇していない³⁾。

妊娠後期に母親血清 T₄ が高値となり、この T₄ 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、FT₄ 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^{3,4)}。

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-T₄による治療を開始する。この時期は中枢神経の分化にT₄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T₄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FT₄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FT₄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、機能低下に入ったなら、直ちにL-T₄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³⁾。

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。

一部に障害型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⁵⁾。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⁵⁾。

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²⁾。

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 ⁶⁾
C	低下	低下	非常に低下	Matsuuraら、1997 ³⁾ ; Delange, 2000 ⁷⁾

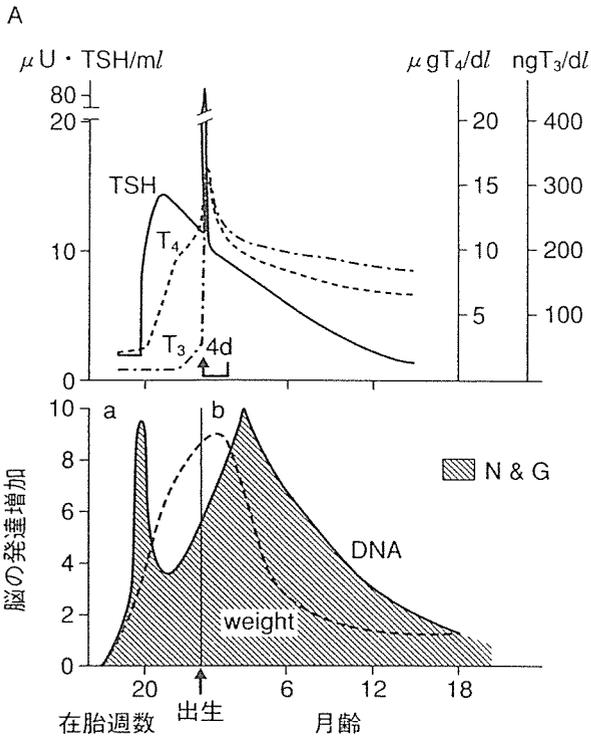
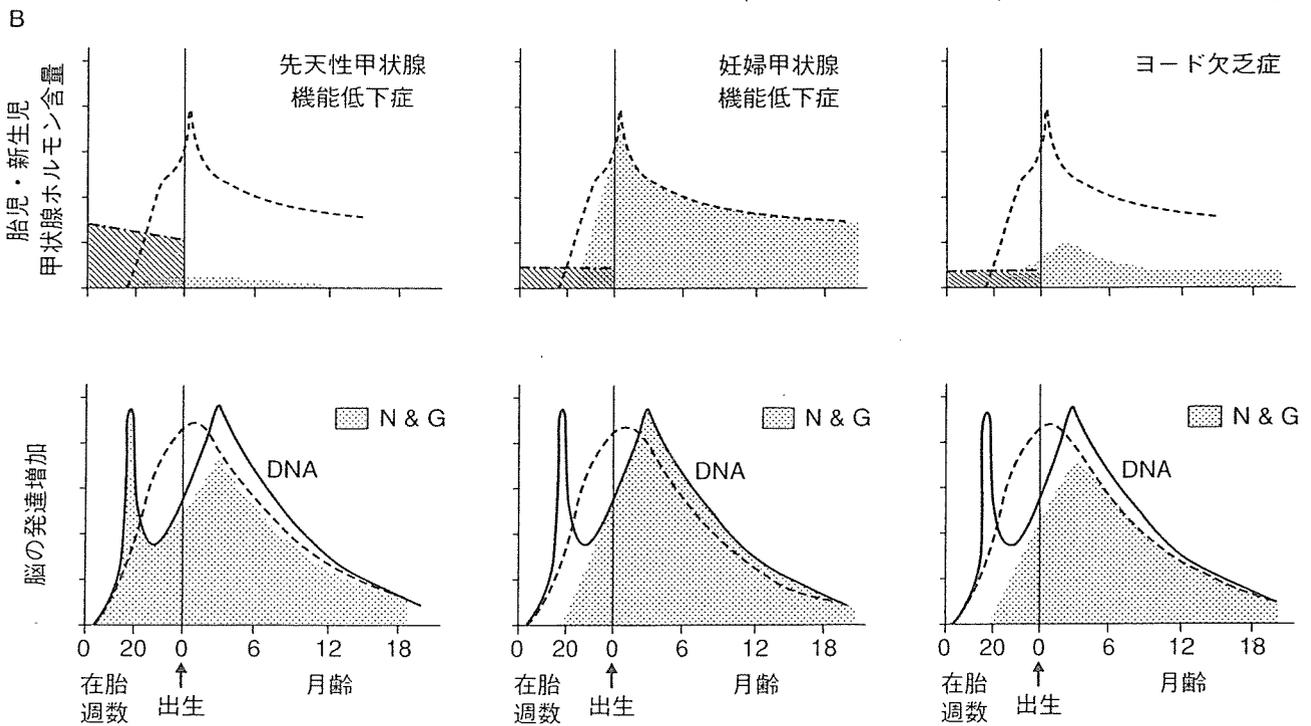


図 正常胎児・新生児の甲状腺機能の発達と神経系の発達 (A) および母児甲状腺機能低下症の組み合わせによる神経系の発達モデル (B)

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)⁶⁾



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⁶⁾。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⁷⁾。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⁵⁾。

T₄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⁸⁾。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T₄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T₄の脳に対する作用も明らかにされてきている^{8~10)}。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T₄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^{8~10)}。

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、T₄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 Nutrion 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

* * *

III. その他

2. 環境ホルモン・ダイオキシンと子どもの食

東邦大学名誉教授

多田裕

小児科臨床別刷

57: 2004—12月号

III. その他

2. 環境ホルモン・ダイオキシンと子どもの食

東邦大学名誉教授 ^た多 ^だ田 ^{ひろし}裕

KEY WORDS ▶ 環境ホルモン, ダイオキシン, 食品, 母乳, 離乳食

はじめに

いわゆる環境ホルモン、内分泌攪乱化学物質（環境ホルモン）は人体に取り込まれ内分泌環境に影響する物質であり、その作用を有する物質が多数あげられている¹⁾。これらの物質の多くは人間では食物を介して体内に取り込まれるため、食の安全性が問題になる。

内分泌攪乱作用を有する化学物質の中には、許容摂取量（ADI）や残留基準が定められている物質や、DDT や BHC などのように毒性のために製造や使用が禁止された物質もある。しかし、内分泌攪乱作用はこれまでの公害物質と異なり、極く微量でも人体特に胎児や小児には影響する可能性が指摘され、使用禁止後に残留している程度の汚染でも健康への影響が懸念されている。

ダイオキシンは最近になって毒性が問題となった環境汚染物質であり、その毒性の強さから研究が比較的急速に進み、食物汚染の状況が明らかになった。このため、環境ホルモンとしての人体への影響が必ずしも解明されていない他の物質に比べ、汚染の実態が比較的好く解明されているので、ここではダイオキシンを中心に子どもの食について考えてみたい。

I. ダイオキシン汚染

ダイオキシンはベトナム戦争で枯れ葉剤の中に混入して散布されたことで知られている。わが国では1968年に発生したカネミ油症は PCB (polychlorinated biphenyl) の汚染とされていたが、ダイオキシンの作用を持つ Polychlorinated dibenzofuran (PCDF) が原因であることが判明している。しかし、ダイオキシン汚染が一般に注目されるようになったのは、コルボーン等による「奪われし未来」の翻訳が日本でも刊行され、内分泌攪乱化学物質に対する関心が高まっている時に、わが国でも廃棄物焼却の際に大量のダイオキシンが発生していることが知られるようになったためであると考えられる。

II. 成人のダイオキシン汚染

成人が一生の間毎日と摂取しても有害な作用が認められないと考えられるダイオキシン類 (Polychlorinated dibenzo-p-dioxin: PCDD と Polychlorinated dibenzofuran: PCDF と Coplanar-PCB: Co-PCB の合計) の量を耐容1日摂取量 (TDI) と定義するが、ダイオキシン類の TDI は毒性等量 (TEQ) で表して体重1kgあたり4pgTEQ とされて

表1 一般生活環境からのダイオキシン類暴露状況 (東京都資料)

単位: pgTEQ/kg/day

	平均	最大	最小
合計	1.63	1.69	1.61
食事	1.60 (98%)	1.60	1.60
水	0.00043 (0.003%)	0.0016	0.00002
大気	0.020 (1.2%)	0.027	0.005
土壌	0.009 (0.6%)	0.058	0.00005

()内は、全暴露量に占める各経路別暴露量の割合 (%) を示す。

表2 成人食のダイオキシン類の1日摂取量²⁾

食品群	PCDD+PCDF (pgTEQ)	Co-PCB (pgTEQ)	ダイオキシン類	
			(pgTEQ)	割合 (%)
米・米加工品	<0.01	0.01	0.01	0.0
米以外の穀類・種実類・芋類	0.05	0.83	0.88	1.1
砂糖類・甘味料類・菓子類	0.27	0.25	0.53	0.7
油脂類	0.51	0.21	0.72	0.9
豆類・豆加工品	0.01	<0.01	0.01	0.0
果実類	<0.01	<0.01	0.00	0.0
緑黄色野菜類	0.18	0.11	0.29	0.4
他の野菜・きのこ類・海藻類	0.06	0.02	0.08	0.1
調味・嗜好飲料	<0.01	0.01	0.01	0.0
魚介類	16.82	44.21	61.03	76.2
肉類・卵類	5.62	4.01	9.63	12.0
乳・乳製品	4.19	2.43	6.63	8.3
その他の食品	0.20	0.04	0.23	0.3
飲料水	<0.01	<0.01	0.00	0.0
合計 (1日総摂取量 pgTEQ/day)	27.92	52.13	80.05	100
体重1kgあたりの1日摂取量 (pgTEQ/kg/day)	0.56	1.04	1.60	

いる。実際にわれわれが毎日摂取している量は平均1.63pgTEQ/kg/dayである(表1)。その内訳は食事から1.60pgTEQ/kg/day(98%),水から0.00043pgTEQ/kg/day(0.003%),大気から0.02pgTEQ/kg/day(1.2%),土壌から0.009pgTEQ/kg/day(0.6%)と食事からが大部分を占めている。水や土壌からのダイオキシン摂取が少ないのは、ダイオキシンは脂溶性で水に溶けにくいいため、水道水や土壌から体内に取り込まれる量が極めて少ないためである²⁾。

ダイオキシンは化学物質製造の際に副産物として生成されたり焼却の際に発生するが、空気中あるいは地面に落下したもので人間が直接汚染されることは少ない。ダイオキシンが付着した植物を動物が食べて体内に取り込んだり、小さな土塊に付着して川や海に流れたダイオキシンを食物連鎖により体内に高度に濃縮した魚介類や動物を食品として摂取することにより人間は汚染される。食品の中では、日本人は魚介類からの摂取が主で76.2%に達し、その他の食品では肉類・卵類からが

表3 幼児食のダイオキシン類の1日摂取量²⁾

食品群	PCDD+PCDF (pgTEQ)	Co-PCB (pgTEQ)	ダイオキシン類	
			(pgTEQ)	割合 (%)
米・米加工品	<0.01	<0.01	0.00	0.0
米以外の穀類・種実類・芋類	0.03	0.40	0.43	1.2
砂糖類・甘味料類・菓子類	0.35	0.26	0.61	1.7
油脂類	0.26	0.13	0.39	1.1
豆類・豆加工品	<0.01	<0.01	0.01	0.0
果実類	<0.01	<0.01	0.00	0.0
緑黄色野菜類	0.38	0.05	0.43	1.2
他の野菜・きのこ類・海藻類	0.05	0.12	0.17	0.5
調味・嗜好飲料	<0.01	<0.01	0.00	0.0
魚介類	4.17	10.94	15.11	43.3
肉類・卵類	4.56	4.08	8.64	24.7
乳・乳製品	5.67	3.21	8.88	25.5
その他の食品	0.20	0.03	0.23	0.7
飲料水	<0.01	<0.01	0.00	0.0
合計(1日総摂取量 pgTEQ/day)	15.67	19.24	34.91	100
体重1kgあたりの1日摂取量 (pgTEQ/kg/day)	1.04	1.28	2.33	

12.0%、乳・乳製品からが8.3%である(表2)²⁾。欧米では同程度のダイオキシン類を摂取しているが、魚介類の摂食量が少ないため肉、卵、乳製品などからの摂取が主である。

III. 子どものダイオキシン汚染

1. 母乳からの汚染

母乳100g中には脂肪が3~4g含まれているが、母体の脂肪中に蓄積しているダイオキシンも母乳中に分泌されてくる。母体中のダイオキシン類の濃度は母体の汚染状況にもよるが平均25.3pgTEQ/gfatである。母乳の哺乳量は1年間を平均すると体重1kgあたり約100mlであるので乳児はTDIの20倍以上のダイオキシンを摂取していることになる³⁾。

厚生労働省の研究班が調査した結果では、現在までのところ母乳からのダイオキシンによると考えられる明らかな影響は認められていないが、環境汚染の影響は成人に現れない

場合でも胎児や子どもには影響する可能性があり、子どもの安全性に関してはさらに検討することが必要である⁴⁾。

母乳の哺乳期間は1年間に限られていることと、1970年代に比べ現在の母乳中のダイオキシン濃度は低下していること、乳児の健康に明らかな影響は認められないことなどから、母乳哺育の利点が多いことを考慮して母乳哺育は続けるべきであると考えられているが、TDIの20倍以上の摂取は望ましいことではない。このため、母乳中の濃度をさらに下げたための環境対策の一層の充実が求められる。

2. 離乳食の汚染状況

環境汚染物質の健康への影響に関する検討には、乳幼児を対象にすることが必要であるが、これまでに乳幼児の汚染状況に関する検討はほとんどなされてこなかった。そこで東京都が実施した離乳食のダイオキシン汚染の実態調査の結果を紹介する²⁾。

幼児が摂食している1日の食事の量と内容

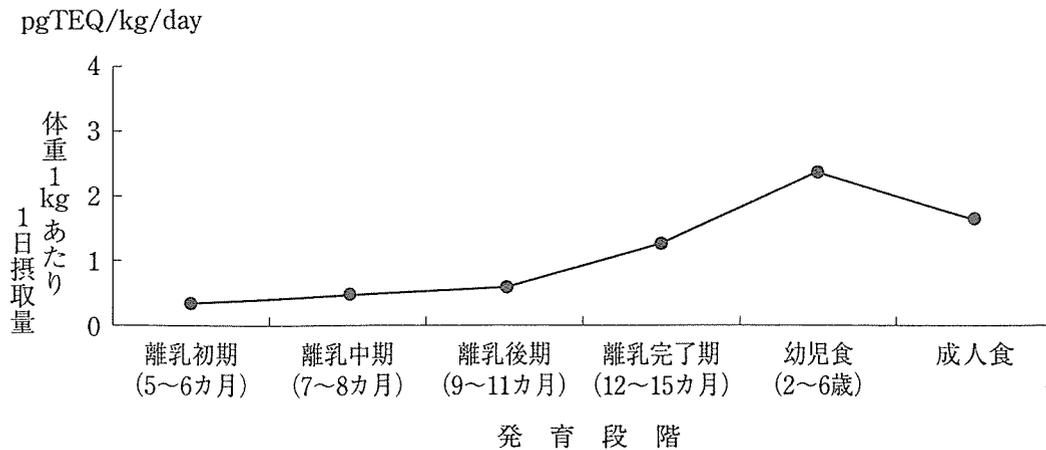


図 食事由来のダイオキシン類1日摂取量の推計値 (pgTEQ/kg/day)

が等しい食品を市販で求めダイオキシン類の摂取量を測定した結果が表3である。幼児は体重1kgあたり毎日2.33pgTEQを摂取しており、TDIよりは少ないが成人の1.60pgTEQに比べ高濃度のダイオキシンを摂取していた。食品の内訳では乳児でも魚介類からの摂取量が43.3%と最も多いが、成人に比し乳・乳製品が25.5%、肉類・卵類が24.7%と子どもの食事内容を反映して乳類や肉、卵からの汚染が多くなっている。

乳幼児の年齢別のダイオキシン摂取量を図に示したが、乳児期にはこれに母乳からの摂取量加わることになる。なお、調製粉乳は乳製品ではあるが、脂肪の大部分は植物油に置換されており、牛乳脂肪(バター)は少ないのでダイオキシンの汚染は少ない。

IV. 魚介類の汚染状況

魚介類は産地により汚染状況が異なる。水産庁は102種の魚介類に含まれるダイオキシン類濃度を発表しているが、魚介類全体では0.908pgTEQ/g(内訳は魚類1.162pgTEQ/g, 貝類0.253pgTEQ/g, 甲殻類1.236pgTEQ/g, その他の水産動植物0.230pgTEQ/g)である⁵⁾。

魚のダイオキシン類の濃度は産地により異なるので、報告の中で同一魚種では最も高い値を選んでダイオキシン類濃度が高い順に表

表4 魚類のダイオキシン類汚染状況

	(pgTEQ/g)
・クロマグロ (地中海)	13.760
・コノシロ (大阪湾)	9.148
・アナゴ (瀬戸内海東部)	8.308
・カジキ (関東沖)	6.648
・スズキ (東京湾)	6.541
・タチウオ (瀬戸内海東部)	6.036
・キハダ (中部太平洋)	5.056
・ブリ (瀬戸内海南部)	4.038
・ボラ (瀬戸内海西部)	3.439
・サケ (ノルウェー海)	3.126

にしたものが表4である。一般に近海ものは遠洋ものよりも汚染されているが、最近では養殖が多くなっているため、魚種により汚染の状況を判定することが必ずしも容易でなくなっている。

V. ダイオキシン以外の汚染

食品はダイオキシンだけでなく多くの環境ホルモンに汚染されている。残留農薬に汚染されているばかりでなく、最近では多くの食品が外国から輸入されているので、国によっては日本ではすでに禁止されている農薬を今でも使用している場合がある。このため汚染された食品の輸入を禁止するなどの処置が必要であるが、消費者は産地の表示により選択するしかないため虚偽の表示は厳しく戒めな

ければならない。

人体に蓄積する環境汚染物質の多くは脂溶性であり、食物連鎖により高位の生物ほど体内に高濃度に蓄積している。このため魚のみでなく肉類や乳製品を含めて、動物脂肪の摂取を制限するなどのダイオキシン対策が他の汚染の軽減にも役立つ。

VI. 食器や包装からの汚染

環境ホルモンの汚染は食品成分からばかりでなく、食器や調理の過程で汚染することもある。プラスチックの一つであるポリカーボネートやエポキシ樹脂の原料となるビスフェノールAは食器や哺乳瓶に、酸化防止剤としてポリ塩化ビニルやポリスチレンなどの合成樹脂に含まれるノニルフェノールはラップフィルムなどに用いられている⁶⁾。

東京都は平成14年に食品からのビスフェノールAの摂取量を測定し、乳児では4.75ng/kg/day、成人では1.95ng/kg/dayであったとしている。ノニルフェノールについても幼児は140.9ng/kg/day、成人は74.1ng/kg/day摂取しており、体重1kgあたりの摂取量はどちらも大人に比べ子どもの摂取が多くなっていった。この摂取量でただちに子どもの健康に影響するとは考えられないが、これらの内分泌攪乱作用を有する物質は、食器や食品を扱う際の注意で汚染を低減させることが可能であり、ビスフェノールAに関しては平成15年の東京都の調査では検出されなくなっている²⁾。

フタル酸エステルに関しては塩化ビニル製品の可塑剤として含まれている。塩化ビニル製品は用途が多岐であり、われわれの生活に広く用いられているので汚染が問題になるが、子どもがなめる可能性のある玩具や歯がためには使用が中止され、食品包装やラップ

への使用も控えられるようになってきた。医療器材にも塩化ビニル製品が広く使用されているが、最近ではフタル酸エステルを含まないものに変更が進んでいる。

哺乳瓶に関してはガラス製の使用が望ましいが、ポリカーボネート性の哺乳瓶を用いる際には、調乳温度を50～60度として熱湯を用いない、煮沸消毒は3～5分以内とする、調乳したミルクを電子レンジで加熱しないなどの点に留意すればビスフェノールAの溶出を少なくすることができる。

おわりに

環境ホルモンの人体への影響は必ずしも明らかでないが、便利さから広く使用されてきた物質に望ましくない作用があり、しかも胎児や子どもへの影響が最も懸念されることから対応が求められるようになった。子どもへの影響を心配して育児不安に陥ることは望ましいことではないが、食品や食器の取り扱いや特定の食品に片寄らないバランスのとれた食生活を送ることなどの日常生活での少しの注意で汚染を軽減できることに注目すべきであろう。

文 献

- 1) 多田 裕：母乳とダイオキシン 新女性医学大系32 p.67～75, 中山書店, 2001
- 2) 東京都健康局地域保健部環境保健課：化学物質の子どもガイドライン（食事編）平成16年6月発行
- 3) 厚生労働科学（食品安全確保）研究事業「母乳中のダイオキシン類と乳児への影響に関する研究（主任研究者多田裕）」平成13年～15年研究報告書, 2004
- 4) 多田 裕：母乳と環境汚染. 周産期医学 34 (9) : 1371～1375, 2004
- 5) 辰濃 隆, 中沢裕之編：内分泌かく乱化学物質と食品容器. 幸出版, 東京, 1999
- 6) 農林水産省ホームページ 2003年6月27日発表資料

母乳に発生した諸問題

母乳と環境汚染

母乳を科学する

多田 裕*

環境汚染物質の影響は、成人では影響がない程度の汚染でも、子どもでは発育や発達の障害あるいは生殖異常として現れる可能性がある。このため世界的には子どもへの安全性を第一に考えて対応する必要があるとの認識が一般的となっている。子どもでは大人より感受性が高いことが問題になるが、暴露の量や経路も大人とは異なることも注目される。特に母乳は汚染が高度の場合には乳児期のみでなく胎児期に影響することも考慮すべきで、ダイオキシンでは明らかな影響は認められていないが、今後も子どもへの影響の検討が必要である。

はじめに

母乳は乳児にとって生存の基礎になる食品であり、発育発達に必要なすべての栄養素が供給される。母乳の環境汚染が問題になるのは、母体内に蓄積された物質が母乳中に分泌されるため、乳児は母乳を通じて大量の環境汚染物質に暴露される懸念があるからである¹⁾が、同時に胎児や子どもは成人より環境汚染物質に対する感受性が高い可能性も考慮しなければならない。

1. 子どもにおける環境汚染物質の重要性²⁾

これまでも公害問題や化学物質による汚染が問題になることは多かったが、子どもの被

害については必ずしも注目されてこなかった。しかし、1997年にマイアミで開催された先進8カ国の環境大臣会合で、世界中の子どもが環境中の有害物の脅威に直面していることが確認され、小児の環境保健をめぐる問題に優先的に取り組む必要があることが宣言された。

このマイアミ宣言では①環境リスク評価と基準の設定、②子どもの鉛暴露、③飲料水の微生物の安全、④大気環境の質、⑤環境中のたばこ煙、⑥内分泌攪乱化学物質の子供の健康への差し迫った脅威、⑦子供の健康に対する地球の気候変動の影響などをあげ、これらの項目を優先的に取り上げ、自国の子どもの健康と環境保護に着手することに各国の環境大臣が合意している。

2006年に開催された国際化学物質管理会議では「国際的な化学物質管理のための戦略的アプローチ」(SAICNM)が採択され、生命の安全を脅かす恐れのある化学物質の暴露から小児を保護する方針を含めてドバイ宣言がなされ

*Hiroshi TADA (教授)

実践女子大学

〒191-8510 東京都日野市大坂上4-1-1

た。この中には「われわれは、子供たちや胎児を、彼らの将来の生命を損なう化学物質の暴露から守ることを決意する」と明記されている。

このような世界的な合意に先立ち、米国では環境保護庁が1996年に小児の健康リスクを考慮して食品保護法を改正し、小児の脆弱性を考慮した殺虫剤やその他の残留・汚染物質の基準の策定を行うことを定めている。また、1997年には大統領令で「環境中の健康と安全リスクからの小児の保護」をはかることになり、小児の環境保健と安全に関する作業部会が組織され研究プロジェクトが発足している²⁾。

欧州でも1999年に開催された環境と健康に関する大臣会合で小児の健康保護に関する政策方針が定められ、2004年の大臣会合で地域優先目標を議論し、関係各国は2007年までに自国の小児環境・健康アクションプログラムを作成することを目標に掲げている。

一方、わが国では公害や化学物質の汚染で小児に被害が生じていることが多かったが、被害者として子どもを特定して問題視することは少なかった。また、環境汚染に限らず一般に研究費の配分は成人や高齢者など大人への研究が中心で、子どもに関する研究費が少なかった。このため研究者の数も研究報告も少なく、子どもの健康や発育・発達に及ぼす因子に関しては基礎研究すら乏しいのが現状である。しかし、以上の述べたような世界の動きに対応して子どもへの影響を懸念するようになり、平成18年8月には環境省の「小児の環境保健に関する懇談会」の報告書が公表されている。この中では今後の対応や研究推進の方向性についての提言が行われ、小児の健康への影響に関する研究やデータ収集の重要性が強調されている。

II. 内分泌攪乱化学物質がなぜ注目されるか

内分泌攪乱化学物質が問題にされるようになったのは、生物界でメス化が起こっていることや実験の結果から、農薬や汚染物質などの化学物質が生物の内分泌環境に影響することを

問題にした著書がわが国でも1997年に刊行されてからである³⁾。これ以前にも妊娠中に切迫早産や切迫流産の治療を目的にジエチルスチルベストロール (DES) を投与された妊婦から生まれた女兒は、妊婦や出生した時の児には異常が認められなくても、成人となってから腫瘍を発症したり内性器異常を合併することが発表されていたが、社会的には注目されなかった⁴⁾。しかし、内分泌攪乱化学物質が環境ホルモンという一般に理解しやすい言葉で表現されたこともあって、外因性内分泌攪乱化学物質がわが国でもにわかに注目されるようになり、胎児期に作用した物質は極く微量でも性分化に影響し異常を生じることが懸念された。さらに、ダイオキシンがゴミや産業廃棄物の焼却で発生することが明らかになり、環境ホルモンとしての作用を持つことから健康への懸念が一気に大きくなった。

ダイオキシンの人体への影響としては皮膚症状や肝機能障害などの一般的な影響の他、発癌性や免疫、内分泌、神経などへの影響があり⁵⁾、一時はパニックといってもよいほどの関心を集めた。環境省は1998年に内分泌攪乱作用が最も疑われる67物質をSPEED'98でリスク評価の対象とすることとした⁶⁾。これらの物質のうち農薬などはその毒性のためにすでに使用が禁止されており、他の化学物質は人体への影響に関する報告が少なかったが、ダイオキシンはベトナムにおける枯れ葉剤散布の影響がすでに問題とされていたことから、内分泌攪乱物質の代表としてダイオキシンに対する対策と研究が中心に行われた。

子どもの健康への影響に関しては、ダイオキシンに毎日汚染されても健康に影響が現れないと考えられる量である耐容一日摂取量 (TDI) を決定する際に⁷⁾、子どもは母乳で哺育すると成人のTDIも何倍かの汚染となることから、母乳の重要性から母乳哺育を推進するが、乳児への影響に関して研究することが必要であるとされた。