

分担課題名：乳幼児の健康影響調査（免疫機能等）

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

新生児、乳児の栄養として不可欠な母乳には、脂肪分が多く含まれているため、母体に蓄積したダイオキシン類などの脂溶性の汚染物も脂肪に溶けて母乳中に高濃度に分泌される。このため、母乳哺育児のダイオキシン類摂取量は多くなる可能性がある。本研究では、母乳から摂取したダイオキシン類などの汚染物質が乳児のアレルギー疾患発症にどのような影響を与えるかについて検討を行った。アレルギー発症と母乳中のダイオキシン類濃度とは明らかな関係は見られなかった。また、岐阜地区での出生コホート研究による栄養方法とアレルギー疾患発症との検討においても、母乳栄養がアレルギー発症と関連しているという結果は得られていない。

研究協力者

松井永子 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の摂取は、乳児に与える影響は直ちに問題となる程度ではないが、今後とも母乳の安全性に関する検討を継続することが必要であると考えられている。本研究の目的は、産後1ヶ月の母乳の提供を受けて母乳中のダイオキシン類などの濃度を測定した児が、生後1歳になった時点で、アレルギー症状を発症しているか否かについて検討し、ダイオキシン類が、アレルギー疾患発症に及ぼす影響について検討することである。

B. 研究方法

地域を定めて、同地域におよそ10年間以上居住している25歳から34歳までの初産婦を対象に、産後1ヶ月の母乳の提供を受けて、母乳中

のダイオキシン類などの濃度を測定した。ダイオキシン類などの濃度が測定された母乳で哺育された乳児のアレルギー疾患の有無を含む健康状態を1歳時に検査すると共に、幼児期、学童期に達した児のうち協力が得られる例には発育や発達についての調査を実施した。

（倫理面への配慮）

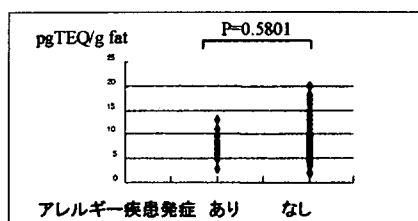
研究対象者には本研究の内容、方法および予想される結果について十分に説明し十分な理解（インフォームドコンセント）を得た上で採血が行なわれた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮が充分になされることから問題がないと判断された。

C. 研究結果

- ① 母乳中のダイオキシン類と1歳時点のアレルギー疾患発症の関係について検討した（ $n=205$ ，図1-4）。図1に1歳時点のアレルギー疾患の発症と母乳中のPCDDsレベルの関係を示した。アレルギー疾患の有無とPCDDsレベルの間

に有意差は見られなかった。

図1. 1歳のアレルギー疾患の発症と母乳中のPCDDsレベル



同様にアレルギー疾患の有無と PCDFs レベルの検討を行ったが、図2に示すように有意差は見られなかった。

図2. 1歳のアレルギー疾患の発症と母乳中のPCDFsレベル

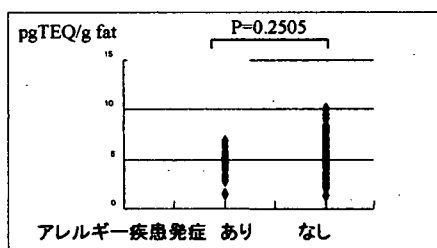
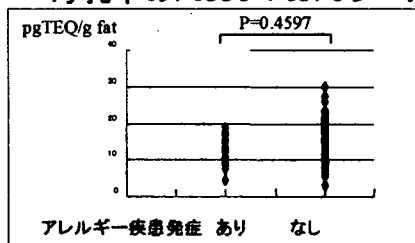


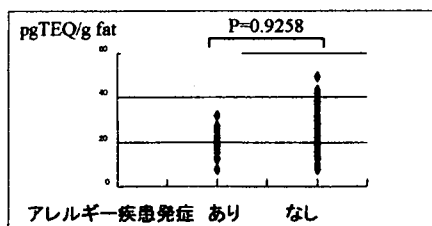
図3には、1歳時点でのアレルギー疾患の発症と母乳中の PCDDs+PCDFs レベルを示したが、有意差は見られなかった。

図3. 1歳のアレルギー疾患の発症と母乳中のPCDDs+PCDFsレベル



最後に Total dioxin(PCDDs+PCDFs+CoPCBs(12種))とアレルギー症状の発症の有無を検討した(図4)。有意差はみられなかった。

図4. 1歳のアレルギー疾患の発症と母乳中のTotal dioxins レベル



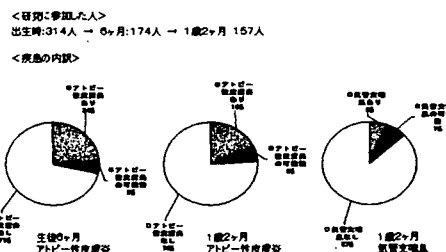
② 協力産科病院にて出生し、臍帯血採取に同意の得られた314人を対象に、図5のスケジュールに従って診察および採血を行った。

図5. アレルギー発症予知コホート研究

出生時	生後0ヶ月	生後1歳2ヶ月	生後2年	生後3年	生後5年
アンケート 臍帯血採取	アンケート アレルギー 専門医診察 採血	アンケート アレルギー 専門医診察 採血	アンケート 電話問診	アンケート アレルギー 専門医診察 採血	アンケート アレルギー 専門医診察 採血
314名	174名	157名			

図6に示すように生後6ヶ月の時点でアレルギー症状を発症した症例は24%、気管支喘息を発症した症例はみられなかった。1歳2ヶ月の時点で、アトピー性皮膚炎を発症した症例は18%、気管支喘息を発症した症例は6%であった。

図6. 研究の対象者



これらの症例の哺育環境について確認した（表1）。

表1 生後6ヶ月間の母乳、ミルク哺乳のアレルギーに与える影響

		母乳のみ	母乳が主	ミルクが主	χ^2 検定p値
6ヶ月のAD	あり(n=42)	9	19	14	0.718
	なし(n=123)	30	60	33	
1歳2ヶ月AD	あり(n=29)	6	14	9	0.769
	なし(n=112)	29	55	28	
1歳2ヶ月BA	あり(n=4)	1	4	4	0.467
	なし(n=132)	32	64	36	
1歳2ヶ月FA	即時型(n=16)	1	9	7	0.368
	非即時型(n=7)	1	4	2	
	なし(n=122)	32	68	32	
6ヶ月の牛乳	score 2以上	5	4	3	0.291
lgERAST	score1以下	35	79	44	
6ヶ月の卵白	score2以上	14	29	15	1.000
lgERAST	score1以下	26	54	30	

母乳のみ、母乳が主、ミルクが主の3群に分けて検討したが、いずれも、アレルギー疾患の発症と有意差を認めたものは見られなかった。

D. 考察

本邦の乳児が摂取する母乳中のダイオキシン類の濃度は、本研究班の調査結果から、近年低下傾向が著しく、また地域による差が小さくなってきた。今回、1歳児のアレルギー疾患発症と母乳中のダイオキシン濃度との関連を検討したところ、ダイオキシン類によると考えられる影響は認め

なかった。

また、岐阜地区で行った出生コホート研究においても、母乳のみで育てられた児とミルクのみで育てられた児の間に、6ヶ月、1歳2ヶ月のアレルギー疾患の発症に有意な差は認めなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願、登録状況

- 1、特許出願 特になし
- 2、実用新案登録 特になし
- 3、その他 特になし

厚生労働科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
分担研究報告書

母乳中ダイオキシン類が乳児発育に及ぼす影響について
分担研究者 宇賀直樹（東邦大学医学部新生児学教室 教授）

要旨

母乳中に含まれるダイオキシン類濃度およびダイオキシン摂取推定量と乳児の身体的発育との関連性の有無について調べた。

昨年度までの本研究班に蓄積されたデータのうち第一子の身体計測値とその母親に関する測定値、および1ヶ月時の母乳中ダイオキシン類分析値との関連性を他の関連項目とともにその相関関係の有無について2変量相関、および多変量解析を行って分析した。出生時の計測値とはほとんどダイオキシン類含有量とは相関しなかったものの、一ヶ月および一歳児の身体計測値特に体重は関連が強くなる傾向が見られた。1歳時では男女別に分けてもダイオキシン類含有量、および年間ダイオキシン類推定摂取量とは相関していた。しかし母乳中の脂肪含有量ともほぼ同じ傾向が見られ脂肪含量と関連する他の因子の関与も否定できなかった。

A. 研究目的

母乳中に含まれるダイオキシン類濃度およびダイオキシン摂取推定量と乳児の身体的発育との関連性の有無について調べ考察することを目的とした。

B. 研究方法

昨年度までに本研究班で蓄積されたデータのうち第一子の身体計測値とその母親に関する測定値、および1ヶ月時の母乳中ダイオキシン類分析値との関連性を他の関連項目とともにその相関関係の有無について2変量相関、および多変量解析を行って分析した。ダイオキシン摂取推定量として100g中ダイオキシン類含有量に前回報告した母乳率および母乳係数を乗じた数値を用いた。母乳係数として各生後月に母乳栄養のみで栄養された時は5、母乳が主だが混

合栄養の時は4、混合栄養でほぼ母乳と人工栄養が半々の時は3、人工栄養が主の混合栄養の時は1、全く人工栄養であったとき0として計算した。

C. 結果

I. 生下時計測値と母乳中ダイオキシン類濃度

出生時の在胎日数が児の出生時体重に大きく関与するため在胎37週以上で生まれた児について検討をおこなった。男女合わせたすべての出生時体重と有意に相関した項目と相関係数とを表1に示す。

身長、胸囲、頭囲についても同様な分析を行ったがダイオキシン類との関連はみられなかった。

また男女別での分析ではいずれの計測値もダイオキシン類との相関は見られなかった。

したがって母乳中のダイオキシン量と生後1ヶ月時計測値との関連は、わずかに出生体重とダイオキシン含量とが弱い相関をしめすも明らかかなものは無いと判断された。

イオキシン含量とが弱い相関をしめすも明らかかなものは無いと判断された。

表1 出生時体重と相関した項目 (満期産児のみ)

	母身長	母体重	母BMI	在胎日数	新生仮死	母乳あた	児性別
出生体重	.180(**)	.242(**)	.180(**)	.407(**)	.066(*)	-.068(*)	-.123(**)
p値	.000	.000	.000	.000	.046	.038	.000
N	1005	1003	1003	1005	913	924	992

** 相関係数は 1% 水準で有意 (両側) です。

* 相関係数は 5% 水準で有意 (両側) です。

母乳あた：母乳100g中のダイオキシン類含量

II. 生後一ヶ月時の計測値とダイオキシン一ヶ月検診時に測定された身体計測値との関連について、母乳100g中ダイオキシン類含有量、母乳脂肪1gあたりダイオキシン類含有量、1ヶ月時の母乳係数および母乳係数にダイオキシン含有量をかけた数値、児性別、在胎日令、母年齢、母親の生まれた年度 (西暦)、母身長、母体重、母BMI、つわりの程度、母親の出生順位、について相関関係を調べたところ相関係数が

最も高いものは在胎日令、次に児の性別であったため、在胎日令を259日 (在胎週37週) 以上の児に区切って男女別に検討した。男女別相関係数を表2表3に示す。男児ではダイオキシン類摂取と関連した計測値は胸囲のみであった。女児では体重および胸囲において母乳中ダイオキシン類含量に母乳係数を乗じた値とが相関係数がそれぞれ-0.176および-0.143と高いマイナスの係数を示していた。

表2 男児生後1月時計測値と関連項目

		母生 年度	母身長	母体重	在胎日 数	加 PCB12	母乳あた	母乳係数 * 母乳 あたり
体重	相関係数	.105(*)	.148(**)	.207(**)	.329(**)	-.091(*)	-.076	-.042
	P値 (両側)	.024	.001	.000	.000	.050	.102	.478
	N	464	464	462	464	464	464	285
身長	相関係数	.075	.186(**)	.101(*)	.356(**)	-.072	-.089	-.109
	P値 (両側)	.113	.000	.034	.000	.131	.062	.073
	N	446	446	444	446	446	446	274
胸囲	相関係数	.097(*)	.105(*)	.101(*)	.204(**)	-.098(*)	-.121(**)	-.134(*)
	P値 (両側)	.039	.026	.033	.000	.038	.010	.026
	N	452	452	450	452	452	452	278
頭囲	相関係数	.037	.091	.158(**)	.296(**)	-.007	-.059	-.108

** 相関係数は 1% 水準で有意（両側）です。

* 相関係数は 5% 水準で有意（両側）です。

表 3 女児生後 1 ヶ月時身体計測値と関連項目

	母生 年度	母身長	母体重	喫煙歴	在胎日数	母乳係数	母乳あた	母乳係数 * 母乳あたり
体重	.115(*)	.149(**)	.199(**)	.180(**)	.289(**)	-.142(*)	-.120(*)	-.176(**)
	.015	.002	.000	.000	.000	.014	.012	.002
	444	444	444	396	444	297	442	297
身長	.082	.252(**)	.185(**)	.100(*)	.318(**)	-.093	-.083	-.111
	.091	.000	.000	.048	.000	.116	.087	.059
	430	430	430	387	430	290	428	290
胸囲	.009	.028	.132(**)	.134(**)	.086	-.117(*)	-.074	-.143(*)
	.852	.559	.006	.008	.073	.046	.122	.015
	435	435	435	390	435	293	433	293
頭囲	.002	.124(**)	.139(**)	.069	.218(**)	-.111	-.024	-.063
	.971	.010	.004	.176	.000	.057	.614	.278
	436	436	436	390	436	294	434	294

** 相関係数は 1% 水準で有意（両側）です。

* 相関係数は 5% 水準で有意（両側）です。

a 少なくとも 1 つの変数が定数であるため、一定の変数は計算されません。

Ⅲ. 生後一歳時検診での計測値とダイオキシン

1) 全データでの解析

在胎日数および一歳児検診での月齢は相関係数が低く有意ではなかったため対象を全症例として分析した。

計測値と関連した項目の相関率およびP値を表4に示す。体重と関連したものは性別、母親の体重および身長、生後6ヶ月までの母乳係数の合計(通算母乳)に母乳100g中のダイオキシン類含有量を乗じた値(ダイオキシン類年間推定摂取量)、母乳中の脂肪濃度であった。一歳時の計測値より計算したBMIとダイオキシン類推定摂取量とは弱いながらも有意に相

関した($R = -0.94, p < 0.05$)。

2) 男児での解析

全データでの解析では一歳児計測値と最も相関係数が高かったのは児の性別であったので男女別に相関係数を調べてみた(表5)。体重と関連したものは母親の体重および身長、在胎日数、母乳中ダイオキシン類含量、ダイオキシン類年間推定摂取量、母乳中の脂肪濃度であった。ダイオキシン類年間推定摂取量と体重との関連が在胎日数に影響があるか、在胎日数を制御変数として偏相関分析をおこなったところ、在胎日数の影響はなく両者の間に有意に負の相関が見られた。BMIは有意な相関は見られなかった。

3) 女兒での解析

女兒の1歳時計測値と関連項目を表6に示す。頭囲はダイオキシン関連項目と相関した項目は無かったが体重、胸囲、身長は母親の計測値以外にダイオキシン関連項目と相関したものが見られた。特に体重と年間ダイオキシン推定摂取量との相関は高かった($R = -0.22$

$1, P < 0.001$)。BMI との関連は女兒では有意な関連がおよび母乳中ダイオキシン類含量とにみられた。多変量回帰分析を試みたところ女兒の体重と関連した独立変数は母親の体重および身長、母乳中の脂肪濃度、母乳中のダイオキシン類含有量、ダイオキシン類年間推定摂取量、等が関連していた。

表4 一歳時身体計測値と関連項目との相関表

	児性別	母身長	母体重	母乳あた	通算母乳 * 母乳あた	脂肪濃度
調査体重	-.306(**)	.221(**)	.235(**)	-.149(**)	-.169(**)	-.163(**)
	.000	.000	.000	.001	.000	.000
	592	594	594	536	536	587
調査身長	-.071	-.008	.019	-.057	-.051	-.062
	.084	.841	.650	.185	.239	.132
	591	593	593	535	535	586
調査頭囲	-.275(**)	.163(**)	.186(**)	-.040	-.080	-.118(**)
	.000	.000	.000	.363	.066	.004
	584	586	586	528	528	579
調査胸囲	-.329(**)	.099(*)	.123(**)	-.076	-.087(*)	-.082(*)
	.000	.016	.003	.080	.046	.050
	584	586	586	528	528	579

** 相関係数は 1% 水準で有意 (両側) です。

* 相関係数は 5% 水準で有意 (両側) です。

表5 男児における一歳児身体計測値と関連項目

	母身長	母体重	在胎日数	母乳あた	通算母乳 * 母乳あた	脂肪濃度
調査体重	.236(**)	.238(**)	.189(**)	-.127(*)	-.139(*)	-.165(**)
	.000	.000	.001	.040	.025	.005
	298	298	298	263	263	294
調査身長	-.033	.013	.020	-.074	-.064	-.075
	.569	.818	.736	.231	.303	.199
	298	298	298	263	263	294
調査頭囲	.205(**)	.191(**)	.108	-.054	-.079	-.132(*)
	.000	.001	.065	.389	.206	.024

	294	294	294	259	259	290
調査胸囲	.200(**)	.153(**)	.106	-.044	-.028	-.011
	.001	.008	.068	.479	.656	.847
	295	295	295	260	260	291

** 相関係数は 1% 水準で有意（両側）です。

* 相関係数は 5% 水準で有意（両側）です。

表 6 女兒における一歳児身体計測値と関連項目

	母身長	母体重	通算母乳 * 母乳あた	脂肪濃度	母乳あた
調査体重	.247(**)	.276(**)	-.221(**)	-.182(**)	-.197(**)
	.000	.000	.000	.002	.001
	294	294	271	291	271
調査身長	.332(**)	.209(**)	-.136(*)	-.147(*)	-.137(*)
	.000	.000	.026	.012	.024
	293	293	270	290	270
調査頭囲	.147(*)	.220(**)	-.094	-.116	-.045
	.012	.000	.125	.050	.468
	290	290	267	287	267
調査胸囲	.023	.126(*)	-.162(**)	-.180(**)	-.135(*)
	.701	.032	.008	.002	.028
	289	289	266	286	266
BMI	-.019	.147(*)	-.160(**)	-.087	-.125(*)
	.746	.012	.008	.140	.041
	293	293	270	290	270

** 相関係数は 1% 水準で有意（両側）です。

* 相関係数は 5% 水準で有意（両側）です。

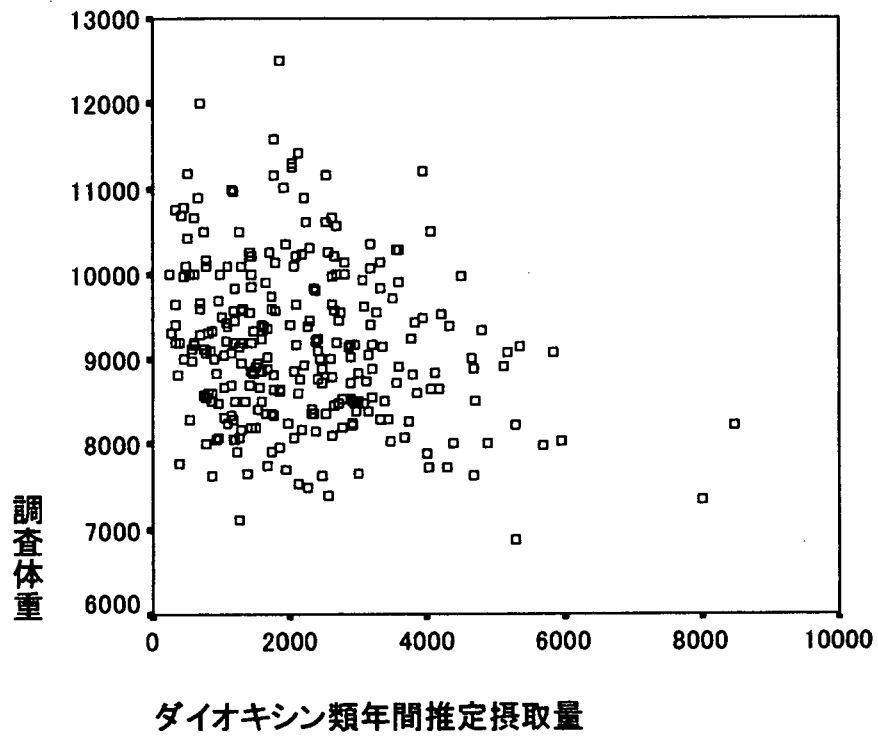


図1 女兒におけるダイオキシン年間推定摂取量と1歳時体重

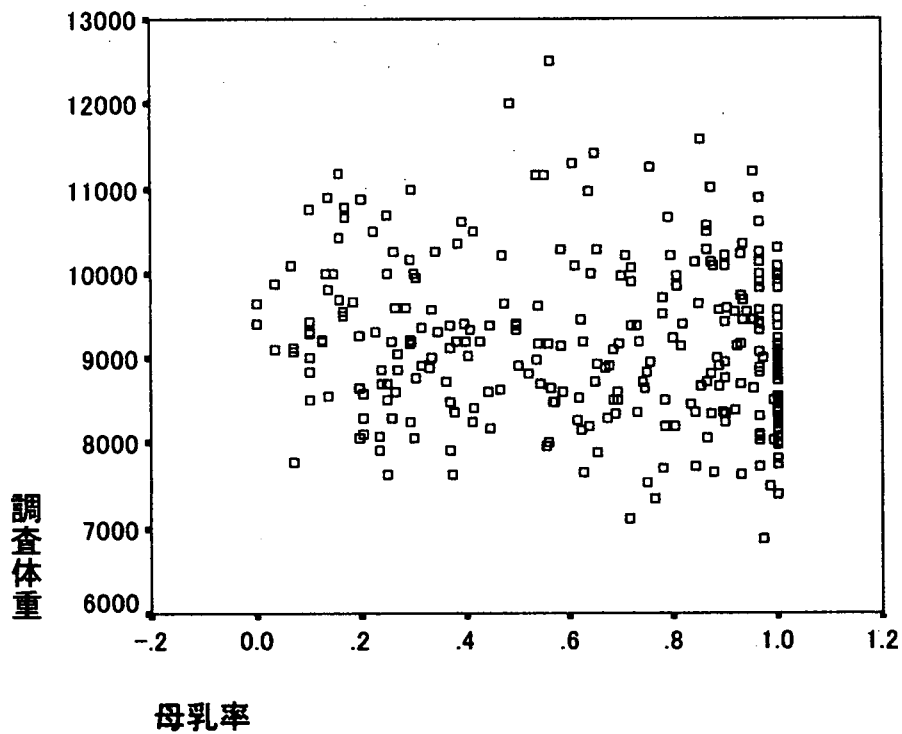


図2 女兒における母乳率と1歳時体重の散布図

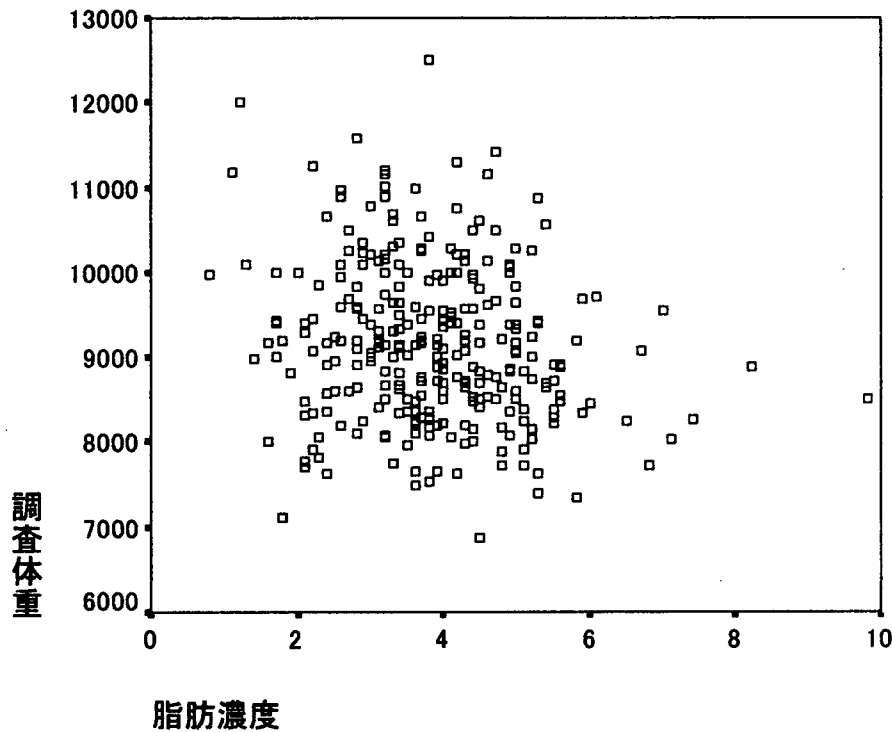


図3 母乳中の脂肪含量と1歳時女児体重

D. 計測値とダイオキシンについての考案

分娩後一ヶ月時に採取した母乳中のダイオキシン類含有量と児の身体計測値とは関連する可能性が高いと考えた。すなわち生後の体重増加とダイオキシン摂取量とは負の関係がある可能性があると思われる。なぜなら出生体重はそれほどの影響は見られなかったが、1ヶ月時体重は女児で母乳からのダイオキシン類含有量および推定ダイオキシン摂取量と有意に相関し、1歳時では男女別でも有意に強く相関する傾向が見られた。

しかしダイオキシン類含有量およびダイオキシン類推定摂取量とは母乳中の脂肪含有量とに左右され母乳中の脂肪含有量に関連する因子がこれらの変化をもたらしている可能性も否定できなかった。

E. 結論

出生時の計測値とはほとんどダイオキシン類含有量とは相関しなかったものの、一ヶ月および一歳児の身体計測値特に体重は関連が強くなる傾向が見られた。1歳時では男女別に分けてもダイオキシン類含有量、および年間ダイオキシン類推定摂取量とは相関していた。しかし母乳中の脂肪含有量ともほぼ同じ傾向が見られ脂肪含量と関連する他の因子の関与も否定できなかった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働省科学研究費補助金（食品の安心・安全確保推進研究事業）
「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」

分担研究報告書

板橋家頭夫 昭和大学医学部小児科

研究要旨：

本研究班によって 1997 年から 2006 年までに集積された分娩後 1 ヶ月の母乳 919 検体のダイオキシン類濃度、および受動喫煙環境の有無と乳児期の粗大運動（「定頸」、「寝返り」、「一人座り」、「つかまり立ち」、「伝い歩き」、「一人歩き」）や 1 歳時点の身体計測値との関連性について検討し、以下の結果を得た。

- 1) 重回帰分析によって、「一人歩き」の確立時期と母乳中のダイオキシン類濃度のうち PCDDs 濃度と負 ($\beta = -0.0165$, $p = 0.045$) の、PCDFs と ($\beta = 0.221$, $p = 0.006$) と正の関連性を認めた ($R^2 = 0.049$)。
- 2) 1 歳時点の体重は母乳中のダイオキシン類濃度と負 ($\beta = -0.223$, $p < 0.001$, $R^2 = 0.253$) の関連性を認めた。また、頭囲についても同様であった ($\beta = -0.144$, $p = 0.020$, $R^2 = 0.149$)。
- 3) 受動喫煙は各種粗大運動の確立月齢や、1 歳時点の身体計測値との関連性はないが、母乳中のダイオキシン類のうち PCDFs 濃度を下げることに関与していた (adjusted OR=0.694, $p = 0.006$)。

以上より、母乳中のダイオキシン類濃度は、1 歳時点の粗大運動（「一人歩き」）の確立や体重・頭囲に影響があることが示唆された。しかしながら、この影響は他の要因に比べてわずかであると推測される。長期的フォローが必要ではあるが、現状では母乳栄養を介するダイオキシン類が乳児の成長や発達に与える影響は少なく、母乳栄養の利点がこれをしのごもと考えられた。

A. 研究目的

乳児の発達・成長に母乳中のダイオキシン類濃度や生活環境要因（とくに受動喫煙の有無）がどのように関与しているのかを明らかにする。

B. 研究方法

1) 母乳中のダイオキシン類濃度

本研究に同意した母親から分娩後 1 ヶ月

時点で母乳 25~30ml を採取し、母乳中の脂肪含有量と PCDDs (polychlorinated dibenzo-p-dioxin) 7 種、PCDFs (polychlorinated dibenzofuran) 10 種、CoPCBs (coplanar polychlorinated biphenyl) 12 種を測定した。ダイオキシン類濃度は 1998 年の毒性等価係数 (TEF) を用い母乳中の脂肪 1g 当たりの毒性等価量 (TEQ) として表現した。

採取した地域は岩手県、千葉県、新潟県、石川県、大阪府、島根県の6府県で、1997年より2006年まで経年的にサンプリングした。

ダイオキシン類 PCDDs、PCDFs、CoPCBs の測定が可能であったのは、それぞれ919検体、919検体、847検体で、3種ともに測定できたのは847検体であった。

2) 環境および成長・発達調査

乳児の健康への影響を検討するために、母乳を提供していただいた母親および児について以下の調査を実施した。

①在胎週数、②出生時身体計測値（出生体重・身長・頭囲）、③性別、④受動喫煙の有無、⑤1歳までの乳児の粗大運動発達確立月齢（「定頸」、「寝返り」、「一人座り」、「つかまり立ち」、「伝い歩き」、「一人歩き」）、④1歳時点の身体発育値（体重、身長、頭囲）、⑤1歳までの授乳量に占める母乳の割合。

3) 倫理面の配慮

母乳採取や各種調査の際には、予め目的や方法を書面と口頭で説明し、承諾が得られた例のみを研究対象とした。解析の折は、個人情報を除いて匿名化したデータベースを用いた。

4) 統計解析

a.粗大運動との関連

「定頸」、「寝返り」、「一人座り」、「つかまり立ち」、「伝い歩き」、「一人歩き」それぞれの項目を従属変数とし、3種のダイオキシン類と、これらの総和であるダイオキシン類濃度、在胎週数、出生時身体計測値（出生体重・身長・頭囲）、性別、受動喫煙の有無、母乳の割合を従属変数とし重回帰分析を行い、関連する要因を解析した。

b.1歳時点の成長との関連

1歳時点の出生体重、身長、頭囲を従属変数とし、3種のダイオキシン類と、これらの総和であるダイオキシン類濃度、在胎週数、出生時身体計測値（出生体重・身長・頭囲）、性別、受動喫煙の有無、母乳の割合を従属変数とし重回帰分析を行い、関連する要因を解析した。

c.受動喫煙の影響

受動喫煙の有無によって2群に分類し、「定頸」、「寝返り」、「一人座り」、「つかまり立ち」、「伝い歩き」、「一人歩き」それぞれの項目を従属変数とし、3種のダイオキシン類と、これらの総和であるダイオキシン類濃度、在胎週数、出生時身体計測値（出生体重・身長・頭囲）、性別、1歳時点の身体計測値（体重・身長・頭囲）、母乳の割合を Mann-Whitney U test によって比較した。これらの項目においては欠損データが多いため、すべての項目を含む339名を対象に多重ロジスティック回帰分析を行った。

c.母乳中のダイオキシン類濃度の関連要因

ダイオキシン類の濃度を4分割し、4群間で要因の比較検討を行った（one-way ANOVA）。

C. 結果

1) 粗大運動の確立時期に関連する要因

（表1）

a.定頸

目的変数のうち、「定頸」の確立時期と有意に関連する項目は、性別（女児） $\beta = -0.123$ ($p=0.004$)、在胎（1日） $\beta = -0.147$ ($p=0.003$)であった ($R^2=0.076$, $p<0.001$)。

b.寝返り

「寝返り」の確立時期と有意に関連する

項目は、在胎（1日） $\beta = -0.110$ ($p=0.027$)であった ($R^2=0.033$, $p=0.086$)。

c. 一人座り

「一人座り」の確立時期と有意に関連する項目は、出生体重（1g） $\beta = -0.139$ ($p=0.045$)であった ($R^2=0.028$, $p=0.190$)。

d. つかまり立ち

「つかまり立ち」の確立時期と有意に関連する項目は、在胎（1日） $\beta = -0.110$ ($p=0.027$)であった ($R^2=0.042$, $p=0.018$)。

e. 伝い歩き

有意な項目はなかった。

f. 一人歩き

「一人歩き」の確立時期と有意に関連する項目は、PCDDs $\beta = -0.165$ ($p=0.045$)とPCDFs $\beta = 0.221$ ($p=0.006$)であった ($R^2=0.049$, $p=0.060$)。

2) 1歳児の成長に関与する要因（表2）

a. 体重

目的変数のうち、1歳時点の体重と有意に関連する項目は、性（女児） $\beta = -0.242$ ($P<0.001$)、出生体重 $\beta = 0.280$ ($P<0.001$)、母乳中のダイオキシン類濃度 $\beta = -0.223$ ($p<0.001$)とPCDFs $\beta = 0.221$ ($p=0.006$)であった ($R^2=0.253$, $p<0.001$)。

b. 身長

1歳時点の身長と関連する有意な項目はなかった。

c. 頭囲

1歳時点の頭囲と関連する有意な項目は、性別（女児） $\beta = -0.245$ ($p<0.001$)、出生体重（1g） $\beta = 0.203$ ($p=0.003$)、在胎期間（1日） $\beta = -0.101$ ($p=0.041$)、母乳中ダイオキシン類濃度 $\beta = -0.144$ ($p=0.020$)、母乳栄養率 $\beta = -0.106$ ($p=0.014$)であった ($R^2=0.149$, $p<0.001$)。

3) 受動喫煙が及ぼす影響

受動喫煙の有無により、2群に分けて①在胎週数、②出生時身体計測値（出生体重・身長・頭囲）、③性別、④1歳までの乳児の粗大運動発達確立月齢（「定頸」、「寝返り」、「一人座り」、「つかまり立ち」、「伝い歩き」、「一人歩き」）、⑤1歳時点の身体発育値（体重、身長、頭囲）、⑥1歳までの授乳量に占める母乳の割合を比較検討した。その結果、受動喫煙群では、在胎期間および母乳中のPCDFs およびダイオキシン類濃度が有意に低値であった（それぞれ $p=0.006$ 、 $p=0.018$ 、 $p=0.045$ ）。一方、粗大運動発達確立時期や母乳栄養の割合、1歳時点の身体計測値に有意な差はなかった。

残念ながら各調査項目の欠損値が多く、また単純な二群間比較では交絡因子の影響を取り除くことができないため、すべての調査項目がそろっている339名を対象に多重ロジスティック回帰分析を行った。その結果、受動喫煙は母乳中のダイオキシン類濃度のうちPCDFs濃度を下げることに関与していた (adjusted OR=0.694, $p=0.006$)。

4) 母乳中のダイオキシン類濃度と関連する要因

母乳中のダイオキシン類濃度 (pgTEQ/gFat) を4分割して比較検討すると、最も濃度の低い群 (<59 pgTEQ/gFat) は、最も濃度の高い群 (≥ 115 pgTEQ/gFat) に比べて、出産年齢が平均1.2歳、出生体重が102g低く、1歳時点の体重も391g軽かった (それぞれ $p<0.05$) が、粗大運動発達確立時期などには差を認めなかった。同様にCoPCB濃度 (pgTEQ/gFat) によって4群に分割して比較したところ、最も濃度の低い群 (<6.3 pgTEQ/gFat) は、最も濃

度の高い群 (≥ 11.0 pgTEQ/gFat) に比べて、出産年齢のみが平均 1.6 歳低かった ($p < 0.05$)。

D. 考察

ダイオキシン類は広く環境に存在することが知られており、脂肪組織に親和性が高くいったん蓄積すると排泄されるまでに長期間を要する。ダイオキシン類は、汚染された食品（魚、肉など）から摂取されることによってヒトに蓄積されることが大部分である。ダイオキシン類の影響については、これまで動物実験やヒトを対象とした研究において、発がん性や神経発達、成長（子宮内発育も含む）、内分泌機能への影響などが報告されている。とくに様々な臓器や器官の発達過程にある胎児や乳幼児では、このような環境汚染物質の暴露によって成人以上に様々な形で影響が出現することが懸念される。1990年代のオランダのグループは、出生前の暴露により出生体重が小さくなることや、母乳を介する出生後の暴露によって生後7ヵ月時点の精神運動発達が遅れること、しかしながら生後18ヵ月時点ではその影響はみられないと報告している。

今回の検討では、重回帰分析によって、粗大運動の発達指標である「一人歩き」の確立時期のみが、母乳中のダイオキシン類濃度のうち PCDDs 濃度と負 ($\beta = -0.0165$, $p = 0.045$) の、PCDFs と ($\beta = 0.221$, $p = 0.006$) と正の関連性を認めた。しかしながら、このモデルの決定係数は $R^2 = 0.049$ と低く、影響があったとしても残り 95% は他の要因であり、極めてわずかなものである。オランダのグループの報告と同様に、年齢を経ていくことでこの影響が消失する

可能性が極めて高い。

1歳時点の体重は母乳中のダイオキシン類濃度と負 ($\beta = -0.223$, $p < 0.001$) の関連性を認めた ($R^2 = 0.253$)。また、頭囲についても同様であった ($\beta = -0.144$, $p = 0.020$, $R^2 = 0.149$)。つまり母乳中のダイオキシン類が高い場合ほど1歳時点の体重や頭囲が小さくなるという関係性が推測された。だがこのモデルにおいてもそれぞれ決定係数は 0.253 および 0.149 と低く、75~85% がその他の要因が関与するため、母乳中のダイオキシン類濃度の影響は比較的小さいものと考えられる。

今回の検討で、母乳中のダイオキシン類の総濃度が高い群では、出産年齢が高く、出生時の体重や頭囲が小さいことが示された。しかしながら、一般に出産年齢が高いほど出生時の体格が小さいことから、このことが直接的なダイオキシンの影響かどうか判断することは困難である。また、出産年齢が高いほどよりダイオキシン類に暴露された期間も長くなる可能性がある。さらには、本研究班の報告でも示されているように母乳中のダイオキシン類濃度は低下傾向にあることも影響しているかもしれない。

すでに Uehara らによって報告されているように、受動喫煙による暴露は母乳中のダイオキシン類濃度低下に関与することが今回の検討でも示された。一方、粗大運動の確立月齢や1歳時点の身体発育への影響はないことが示された。

今回の検討の問題点として、母乳中のダイオキシン類濃度の測定が挙げられる。母乳には脂肪が多く含有されているが、それは母体の食事の影響による変動のみならず、日内変動があり、さらに1回の授乳でも前

乳と後乳では大きく異なっている。したがって、母乳採取のタイミングによってもダイオキシン類濃度は大きく異なる可能性は否定できないことも念頭に置く必要があろう。

E. 結論

母乳中のダイオキシン類濃度は、1歳時点の粗大運動（「一人歩き」）の確立や体重・頭囲に影響があることが示唆された。しかしながら、この影響は他の要因に比べてわずかであると推測される。長期的フォローが必要ではあるが、現状では母乳栄養を介するダイオキシン類が乳児の成長や発達に与える影響は少なく、母乳栄養の利点はこれをしのぐものと考えられた。

F. 研究論文

- 1 Sakurai M, Itabashi K, Sato Y, Hibino S, Mizuno K. Extrauterine growth restriction in preterm infants of gestational age \leq 32 weeks. *Pediatr Int* 2008; 50:70-75.
- 2 板橋家頭夫. 胎児プログラミング仮説. よくわかる子どもの肥満（岡田知雄編著）永井書店, 大阪, 2008, p.155-159.
- 3 板橋家頭夫. 早産低出生体重児の栄養とその後の問題. *周産期医学* 2007;

37:621-626.

- 4 Mizuno K, Nishida Y, Taki M, Hibino S, Murase M, Sakurai M, Itabashi K. Infants with bronchopulmonary dysplasia suckle with weak pressures to maintain breathing during feeding. *Pediatrics*. 2007; 120: e1035-1042.
- 5 Itabashi K, Mishina J, Tada H, Sakurai M, Nanri Y, Hirohata Y. Longitudinal follow-up of height up to five years of age in infants born preterm small for gestational age; comparison to full-term small for gestational age infants. *Early Hum Dev*. 2007; 83:327-333.
- 6 Mizuno K, Miura F, Itabashi K, Macnab I, Mizuno N. Differences in perception of the WHO International Code of Marketing of Breast Milk Substitutes between pediatricians and obstetricians in Japan. *Int Breastfeed J*. 2006; 22:12-17.
- 7 板橋家頭夫. 出生時体格基準値. *周産期医学増刊-周産期必修知識*（第6版）2006; 36:398-400.

- #### G. 知的財産権の出願状況
- なし

表1 粗大運動確立月齢に関連する要因(重回帰分析)

	定額		寝返り		一人座り	
	β	p	β	p	β	p
受動喫煙	-0.054	0.206	0.020	0.644	0.004	0.918
乳児性	-0.123	0.004	0.056	0.195	-0.016	0.710
在胎期間(日)	-0.147	0.003	-0.110	0.027	-0.066	0.185
出生時体重	-0.131	0.052	-0.045	0.510	-0.139	0.045
出生時身長	-0.026	0.670	0.032	0.612	0.016	0.803
出生時頭囲	0.044	0.400	-0.071	0.185	0.019	0.725
PCDDs (pgTEQ/gFat)	0.003	0.963	0.066	0.338	0.034	0.619
PCDFs (pgTEQ/gFat)	-0.067	0.319	0.004	0.955	-0.003	0.968
CoPCBs (pgTEQ/gFat)	-0.015	0.811	-0.047	0.466	0.003	0.959
母乳100g当Dioxin類 (pgTEQ/gFat)	0.012	0.852	-0.018	0.777	-0.052	0.419
母乳率	0.023	0.587	0.002	0.968	-0.037	0.404

	つかまり立ち		伝い歩き		一人歩き	
	β	p	β	p	β	p
受動喫煙	-0.038	0.378	-0.020	0.641	-0.041	0.433
乳児性	0.047	0.284	0.067	0.127	-0.051	0.330
在胎期間(日)	-0.110	0.027	-0.073	0.144	-0.087	0.130
出生時体重	-0.038	0.582	-0.017	0.802	-0.056	0.482
出生時身長	-0.019	0.758	-0.005	0.937	-0.045	0.528
出生時頭囲	-0.058	0.281	-0.081	0.132	0.006	0.923
PCDDs (pgTEQ/gFat)	0.005	0.936	0.026	0.704	-0.165	0.045
PCDFs (pgTEQ/gFat)	-0.031	0.648	-0.056	0.417	0.221	0.006
CoPCBs (pgTEQ/gFat)	-0.024	0.707	0.015	0.817	-0.070	0.367
母乳100g当Dioxin類 (pgTEQ/gFat)	-0.026	0.681	-0.071	0.260	-0.036	0.639
母乳率	-0.046	0.293	-0.070	0.110	0.004	0.939

表2 1歳時点の成長に関連する要因(重回帰分析)

	体重		身長		頭囲	
	β	p	β	p	β	p
受動喫煙	0.038	0.332	0.046	0.308	-0.009	0.836
乳児性	-0.242	0.000	-0.073	0.111	-0.245	0.000
在胎期間(日)	-0.075	0.102	0.030	0.564	-0.101	0.041
出生時体重	0.280	0.000	-0.048	0.506	0.203	0.003
出生時身長	0.091	0.120	0.019	0.780	-0.033	0.604
出生時頭囲	0.061	0.216	-0.005	0.935	0.085	0.109
PCDDs (pgTEQ/gFat)	0.031	0.654	0.032	0.688	0.077	0.295
PCDFs (pgTEQ/gFat)	0.106	0.129	0.047	0.554	0.052	0.492
CoPCBs (pgTEQ/gFat)	0.067	0.264	-0.045	0.517	0.043	0.509
母乳100g当Dioxin類 (pgTEQ/gFat)	-0.223	0.000	-0.079	0.229	-0.144	0.020
母乳率	-0.066	0.096	-0.013	0.776	-0.106	0.014

アンケート方式による任意発達フォローアップ用紙作成に関する検討

分担協力者：岡 明 東京大学大学院医学系研究科小児医学

研究要旨 過去に母乳中のダイオキシンを測定された児に関して、その発達の側面を評価する方法として、アンケート式評価のフォーマット作成を試みた。ある程度一般化されている指標のうち、保護者にも客観的に判断しやすいものを選択し、各年齢別にフォーマットを作成した。今後、実際に試用の上改良を加え、ダイオキシンによる中枢神経系への影響の有無を評価する上で有用と考えられる。

A. 研究目的

ダイオキシンへの胎内および出生後暴露による影響の中でも、中枢神経系への影響は重大な問題であり、長期的な発達に関する評価を行う必要がある。当研究班では、母乳あるいは血液中のダイオキシン濃度を経時的にモニターしてきており、各個体のその後の発達を評価することにより、ダイオキシンによる中枢神経系への影響を調べることができる。しかし、健診の形で実際に診察面談し評価を行うことは不可能であるため、アンケート方式にて評価するためのフォーマット作成を試みた。

B. 研究方法

アンケートの項目として、保護者にも客観的な評価が可能であり回答しやすい内容であること、すでにある程度標準化された発達検査などでの経験からエビデンスがあることを基準として選択し、回答のしやすさを考慮して、全部で15項目程度、A4用紙1枚以内を目安として作成した。対象として、運動系の発達として、粗大運動および微細運動発達に関する項目、その中には食事や洋服着脱など日常生活上の基礎的習慣も含め、知的発達として言語理解及び表出の発達、社会性とし

て周囲の人との関係性についての項目を網羅することとした。

年齢として、1歳代、2歳代、3歳代、4歳代、5歳代、6歳代、小学生として、各年齢ごとに15項目を目安に選択し、約100項目を選択した。

また、これに、保護者が発達面に関して気になることがないか、健診や保育園・幼稚園・学校などの指摘の有無、気になる癖や問題行動の有無に関する項目を追加した。

C. 研究結果

以下、各年齢ことのアンケート内容を記す。

1. 1歳代、2歳代

アンケート項目	1歳代	2歳代
全体	お子さんの発達面はどうですか	お子さんの発達面はどうですか
	保育園・託児所などに行っていますか	保育園・託児所などに行っていますか
	健診・保育園などで何か気になることを指摘されたことがありますか	健診・保育園などで何か気になることを指摘されたことがありますか

粗大運動	伝い歩きはしますか	一人で歩くようになったのはいつころですか
	一人で歩きますか	速く走れますか
	小走りで走れますか	階段を足を交互に出して一人で登りますか
	手を持ってあげれば階段を歩いて登れますか	両足をそろえてジャンプできますか
微細運動	米粒の様な細かいものを指先でつまみますか	スプーンを自分で使って食べますか
	鉛筆などでなぐり書きをしますか	鉛筆でぐるぐるまるを書きますか
	積み木を2-3個積みますか	積み木を並べて車や家などを作る
言語発達	意味のある言葉を言いますか	目、口、鼻、耳、手、足などの意味はわかりますか
	「こっちへおいで」、「ちょうだい」などの呼びかけの意味をわかりますか	二語文を話しますか(パパかいしゃ、ママあっち、など)
	絵の中の知っているものを言うと指差す	自分の苗字と名前を言えますか
社会性	自分の名前を呼ばれると振り返りますか	何を言われても「イヤ」と反応しますか
	バイバイ、パンザイ、イナイナイパーなどの遊びをして喜びますか	

2. 3歳代、4歳代

アンケート項目	3歳代	4歳代
全体	お子さんの発達面はどうですか	お子さんの発達面はどうですか
	保育園・託児所などに行っていますか	保育園・託児所・幼稚園などに行っていますか
	健診・保育園などで何か気になることを指摘されたことがありますか	健診・保育園・幼稚園などで何か気になることを指摘されたことがありますか
粗大運動	一人で歩くようになったのはいつころですか	一人で歩くようになったのはいつころですか
	階段を足を交互に出して一人で登りますか	片足けんけんをできますか
	両足をそろえてジャンプできますか	かけっこは速く走れますか
微細運動	あまりこぼさないで自分で食べられますか	おはしを使いますか
	手本を真似て線や丸を書きますか	はさみで紙を上手に切れますか
	ボタンのない上着を着たり脱いだりできますか。	洋服を一人で着たり脱いだりできますか
言語発達	よくお話しをするようになりますか	赤、青、黄色、緑などの色の名前を言えますか
	大きい、小さいはわかりますか	3つまでの物(積み木など)を数えることができる