

分野	質問項目	回答	N	母乳からのDioxin摂取比 (pgTEQ/gfatx 母乳比率)	
				平均	SD
				運動面	ぶらんこの 立ち乗り
不可	7	10.891	3.796		
徒競争	速い	95	14.245		8.038
	普通	124	16.532		11.148
	遅い	7	12.069		5.121
体育	得意	98	14.767		8.333
	普通	122	16.015		10.789
	不得意	24	17.933		10.445
絵画工作な ど細かい作 業	得意	140	15.915		9.752
	普通	91	15.075		9.933
	不得意	18	16.226	9.935	
学習面	学習につい て	良い	64	15.044	7.478
		普通	156	15.644	10.629
		心配	29	17.455	10.185
	算数	得意	114	15.690	9.668
		普通	114	15.390	9.678
		不得意	16	16.949	11.756
	音読	得意	125	16.193	8.949
		普通	104	15.212	10.647
		不得意	15	13.846	10.691
	漢字書き取 り	得意	87	15.978	9.441
普通		127	15.954	10.206	
不得意		30	13.415	9.189	
行動面	学校等から 問題の指摘	有	25	15.143	8.745
		無	225	15.668	9.871
	友達ができ やすい	はい	178	15.794	10.152
		いいえ	10	13.669	10.909
		不明	56	15.495	8.546
	授業に集中 できない	はい	21	18.510	8.253
		いいえ	159	15.388	10.280
		不明	64	15.474	8.849
	不注意であ る	はい	60	15.418	8.853
		いいえ	114	15.653	9.903
不明		79	15.808	10.560	
こだわりが ある	はい	54	13.548	8.060	
	いいえ	131	16.504	10.545	
	不明	59	15.564	9.273	

母乳内の濃度は母体のそれまでのダイオキシン摂取量を表す指標であり、胎児期のダイオキシン暴露の指標と考えられる。さらに、母乳による育児によって出生後の乳児期にも発達期の脳はダイオキシンに暴露される。この指標とし

て、母乳中のダイオキシン12種類の濃度と、聞き取りにより得られている母乳率（母乳/母乳+人工乳）の積を、出生後の栄養からのダイオキシン暴露の指標として用いた。

全13項目について、回答ごとに母乳からのダイオキシン12種の摂取比との関連を検討したが、やはり体育・学習面での心配・授業に集中できないの項目で、摂取比が高い傾向を認めた。統計的には有意差は認めなかった（表3）。

（3）発達障害を示唆する回答との関連

発達障害として、知的障害、広汎性発達障害・アスペルガー症候群・自閉症、注意欠陥多動症候群、学習障害、協調性運動障害を示唆する質問項目について検討を行った。質問形式では、発達障害を特定することは困難であるため、関連した項目について異常を認めた回答が2項目以上（表4）、4項目以上（表5）、5項目以上あるいは自由記載などから発達障害を疑われる記載があるもの（表6）、の3つに分類して、母乳中のダイオキシン濃度との関連を検討した。

表4. 発達障害関連回答と母乳中のダイオキシン3種濃度 (pgTEQ/gfat)

発達障害関連事 項陽性	回 答	N	Dioxin3 種類(pgTEQ/gfat)	
			平均	SD
2項目以上	有	41	21.702	8.950
	無	203	20.492	7.989
4項目以上	有	18	22.250	9.261
	無	226	20.572	8.067
5項目以上あるい は記載より疑診	有	12	22.333	10.084
	無	232	20.611	8.057

表5. 発達障害関連回答と母乳中のダイオキシン12種濃度 (pgTEQ/gfat)

発達障害関連事 項陽性	回 答	N	Dioxin12 種類 (pgTEQ/gfat)	
			平均	SD

2項目以上	有	41	25.068	9.871
	無	203	23.263	8.885
4項目以上	有	18	26.500	9.716
	無	226	26.500	8.996
5項目以上あるいは記載より疑診	有	12	24.727	10.326
	無	232	23.511	9.017

表6. 発達障害関連回答と母乳からのダイオキシン12種摂取比 (pgTEQ/gfatX母乳率)

発達障害関連事項陽性	回答	N	母乳からのDioxin12種類摂取比(pgTEQ/gfatX母乳率)	
			平均	SD
2項目以上	有	41	15.592	10.003
	無	203	15.644	9.774
4項目以上	有	18	20.271	8.931
	無	226	15.357	9.787
5項目以上あるいは記載より疑診	有	12	16.946	6.161
	無	232	15.587	9.903

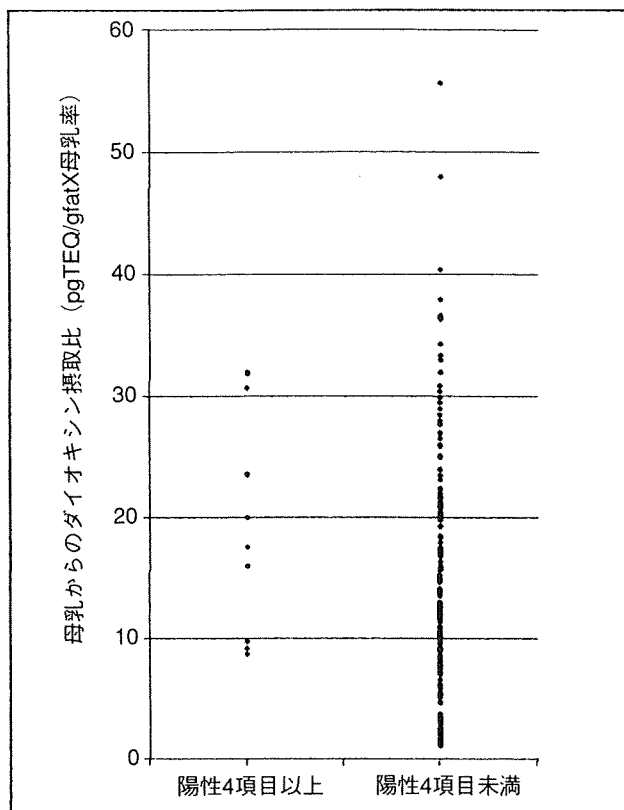
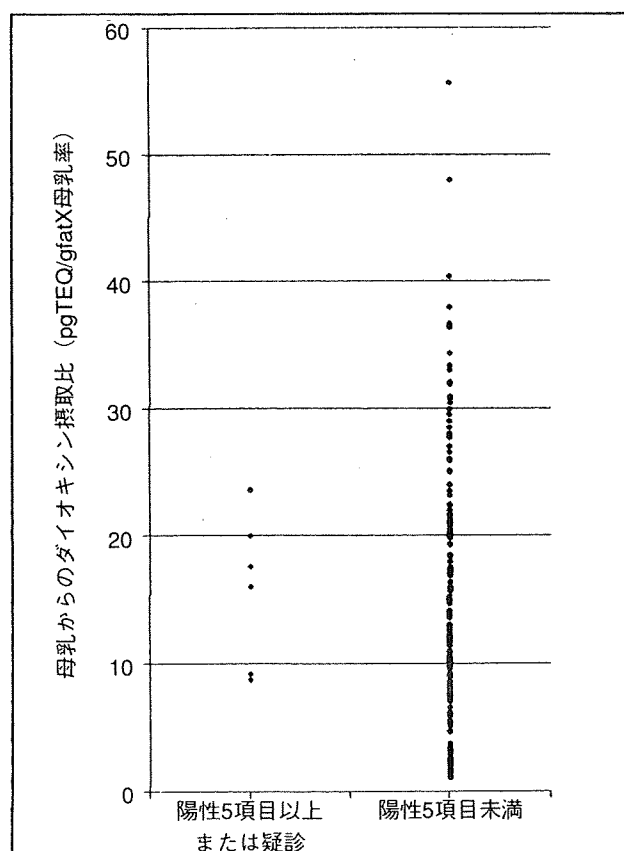


図3. 発達障害関連事項5項目以上陽性または疑診と母乳からのダイオキシン摂取比の分布図

5項目以上が陽性あるいは記載の中で発達障害に関する記載のあった例を発達障害の疑診とした。疑診例は、全244例の中で12例で5.1%であった。4項目以上陽性は7.4%であり、これらの児は実際には診断上もグレーゾーンと考えられる。

それぞれの群について、過去に測定した母乳中のダイオキシン3種類および12種類、母乳からのダイオキシン12種類の摂取比について統計的に検討した。摂取比がやや高い傾向が、陽性4項目以上(20.271対15.357、図2)および陽性項目5項目以上または発達障害疑診(16.946対15.587、図3)にてわずかに認められた。統計的には有意差を認めなかった。

図2. 発達障害関連事項4項目以上陽性と母乳からのダイオキシン摂取比の分布図



D. 考察

(1) アンケートの有用性について

本来、発達の評価は保護者へのアンケート形式で行うべきものではなく、客観的な指標で行うべきものである。しかし、本研究では、日本各地で任意に母乳を提供してもらいダイオキシンを測定したこともあり、専門家が直接面接しての評価を行うことができなかった。質問票による発達評価では、保護者が回答をしやすい質問形式でありかつ実情をできるだけ正確に反映させるために、今回は「落ち着きがない」といった極めて主観的な要素が強い質問項目をさけ、質問項目からできるか度除いた。その代わりに、ある程度客観性が期待できる学校等の集団生活の中での評価は反映される項目を含むものとした。

特に、発達評価が困難な乳幼児期に比べて、就学後はある程度客観性を持った評価が教育の場で行われる。したがって、この年齢では、質問項目の中に学校での学習や集団行動の様子、学校での行動などに関する指摘を記載する項目を設けることで、問題のある児の推測がある程度可能である。

(2) 母乳中ダイオキシン濃度と学童期の発達への影響

今回の検討では、母乳中のダイオキシン濃度と学童期の発達について、一部の項目（体育、学習面での心配、授業への集中）にて、母乳中のダイオキシン濃度および母乳からのダイオキシン摂取比が高い傾向をわずかに認めしたが、統計的に有意な差は認めなかった。

ただし、発達障害関連項目について、複数陽性となった場合に、発達障害の疑いとして検討した。4項目以上の場合に、わずかに母乳からのダイオキシン摂取比が高い傾向が認められた。統計的には有意な差は認めなかった。

しかし、小学校では学習能力などについても、厳密な評価はされていない場合が多く、中学校以降の絶対的な評価が通知表などに反映される様になって、保護者が気づくケースも少なくな。このため、中学生以降まで学習を含めた発

達の経過を追うことが、今後も必要であると考えられる。

こうした調査票による検討の限界として、発達障害が確定しているなど本当に問題のある児の保護者からの回答が選択的に低かった可能性も考えられる。ただし、最終的に回答の内容から発達障害を疑われた児は5.1%であり、一般に公表されている発達障害の率から見ても、今回の調査票にて発達障害の検出がある程度可能であったと考えられる。従って、今回使用した質問票が発達障害を含めた発達の評価に有用であると考えられた。

また、今回の検討では、地域や第1子か第2子かなどの項目については未検討であり、今後さらに解析をする必要がある。

今後は、より学習面については絶対的な評価が導入される中学期以降もさらに経年的に検討を行うことで、より微細な変化が検出できる可能性があると考えられる。

E. 結論

簡便なアンケート形式による発達に関する質問紙を送付し、過去にダイオキシンの母乳中の濃度を測定した児の発達について検討した。今回の検討では、母乳中のダイオキシン濃度および母乳を通じた摂取は、一部の項目の陽性群でやや高い傾向を認めた。しかし、統計的に有意な関連は認められず、現時点ではダイオキシン摂取が学童期の発達に影響を与えるエビデンスは認められなかった。年齢があがるほど、乳児期の脳発達ではなくその後の環境因による要素が影響されるが、今後、学習面で客観評価が入る中学生の年代まで経過を追うことで、さらに学習面などの評価がアンケート形式でも可能になるものと考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagasawa T, Kimura I, Abe U, Oka A. HHV-6 encephalopathy with clusters of convulsions during eruptive stage. *Pediatr Neurol* 2007;36:98-104.
2. Nanba Y, Matsui K, Aida N, Sato Y, Toyoshima K, Kawataki M, Hoshino R, Ohyama M, Itani Y, Goto A, Saito, Y, Oka A. Detection of T1 hyperintensity in region of the corona radiata connecting with posterior limb of the internal capsule on magnetic resonance imaging at near term is sensitive in predicting gross motor problems in premature infants *Pediatrics* 2007;120:e10-19
3. Okoshi Y, Mizuguchi M, Itoh M, Oka A, Takashima S. Altered nestin expression in the cerebrum with periventricular leukomalacia. *Pediatr Neurol* 2007;36:170-174
4. Hiraiwa R, Maegaki Y, Oka A, Ohno K. Behavioral and psychiatric disorders in Prader-Willi syndrome; a population study in Japan. *Brain Dev* 2007;29:535-542
5. 難波由喜子、岡明、大野耕策 胎児期より経過をみたX連鎖性滑脳症—脳梁欠損と外性器異常症 (XLAG) の兄弟例 脳と発達 2007;39;206-209
6. 難波由喜子、岡明、大野耕策 重症下痢を合併し octreotide の著効した X連鎖性滑脳症—脳梁欠損と外性器異常症 (X-linked lissencephaly with absent corpus callosum and abnormal genitalia) の1例— 脳と発達 2007;39;379-382
7. 水口雅、岡明： 第15章 神経疾患。(飯沼一字, 有阪治, 竹村司, 渡辺博) 小児科学・新生児学テキスト, 診断と治療社, 2007; 558-15
8. 岡明： MRIについて, 教えてください。(五十嵐隆), これだけは知っておきたい小児ケアQ&A, 総合医学社, 2007; 102-103
9. 岡明： 重症筋無力症。(五十嵐隆), 小児科診療ガイドライン, 総合医学社, 2007; 194-196
10. 岡明： 腰椎穿刺。(河野陽一), 保護者に伝えたいこどもの病気・検査のポイント, 2007; 136-137
11. Abe Y, Nagasawa T, Monma C, Oka A. Infant botulism due to *Clostridium butyricum* type E toxin. *Pediatr Neurol* 2008;38:55-57
12. Saito Y, Toyoshima M, Oka A, Zhuo L, Moriwaki SI, Yamamoto O, Kanzaki S, Hanaki KI, Ninomiya H, Nanba E, Kondo A, Maegaki Y, Ohno K. Mental retardation, spasticity, basal ganglia calcification, cerebral white matter lesions, multiple endocrine defects, telangiectasia and atrophic skin: A new syndrome? *Brain Dev* 2008;30:221-225
13. Takano K, Shimono M, Shiota N, Kato A, Tomioka S, Oka A, Ohno K, Sathou H. Infantile neuronal ceroid lipofuscinosis: The first reported case in Japan diagnosed by palmitoyl-protein thioesterase enzyme activity deficiency. *Brain Dev* 2008;30:370-373
14. 水口浩、星野英紀、阿部裕一、長澤哲郎、岡明、久保田雅也 小児 Guillain-Barre 症候群の早期診断における電気生理学的検査の有用性について 脳と発達 2008; 40; 460-464
15. 小泉沢、内山健太郎、篠田裕子、露崎悠、吉田知広、細谷要介、洲鎌盛一、高山ジョーニョ、金子正英、岡明 周期熱を伴

- ったVici症候群の1例 日本小児科学会雑誌 2008:112;713-718
16. 長澤哲郎、岡明 けいれん群発型HHV-6 脳症の概念と位置づけ 日本小児科学会雑誌 2008:112;448-457
17. 岡明: 発達性協調運動障害 小児科臨床 61:2552-2556, 2008
18. 岡明: 環境汚染(水銀、ダイオキシン、ポリ塩化ビフェニール)による脳障害 周産期医学 38:705-708, 2008
19. 岡明: 未熟な脳はどのように成長・発達するのか? Neonatal Care 21:10-15, 2008
20. 岡明(分担執筆): てんかんの神経科学. 有馬, 編, 小児神経学、東京、診断と治療社, 2008. p. 345-349.
21. 岡明(分担執筆): 不随意運動. 大野, 前垣, 編. 診療実践小児神経科. 東京, 診断と治療社, 2008. p. 258-263.
22. 岡明(分担執筆): 痙攣が頓挫したかどうか判断に困る場合にはどうしたらよいか? まだ立てない、歩けない乳幼児の小脳失調をうまく診察・判断する方法は?. 真部, 上村, 編. 小児科研修の素朴な疑問に答えます. 東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 2008. p. 44-47.
23. 岡明(分担執筆): 髄膜炎. てんかん. 脳性麻痺. 斎藤, 早坂, 西海, 編. 小児看護ポケットナビ. 東京, 中山書店, 2008. p. 176-185.
24. 岡明(編集、分担執筆): 小児てんかんの最新治療. 東京, 中山書店, 2008
25. Abe Y, Oka A, Mizuguchi M, Igarashi T, Ishikawa S, Aburatani H, Yokoyama S, Asahara H, Nagao K, Yamada M, Miyashita T. EYA4, deleted in a case with middle interhemispheric variant of holoprosencephaly, interacts with SIX3 both physically and functionally. Hum Mutat 2009;30:E946-955
26. Kato M, Takita J, Takahashi K, Mimaki M, Chen Y, Koh K, Ida K, Oka A, Mizuguchi M, Ogawa S, Igarashi T. Hepatoblastoma in a patient with Sotos syndrome. J Pediatr 2009;155:937-939
27. 岡明: Discordant twinの神経予後 産婦人科の実際 58:73-79, 2009
28. 岡明: てんかん発作と鑑別が必要な発作的運動症状、精神症状 小児内科 41, 343-346, 2009
29. 岡明: 神経・筋疾患の臨床遺伝学 小児科診療 72:113-116, 2009
30. 岡明: 乳幼児健診で知っておくべき神経・筋疾患の知識 小児科臨床 62:253-260, 2009
31. 岡明: Guillain-Barre症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎 小児内科 41:1631-1634, 2009
32. 岡明: 乳幼児期からの体の発育 体育の科学 59:302-302, 2009
33. 岡明(分担執筆): 熱性痙攣、てんかん発作・痙攣重積状態、急性脳症、脳炎・髄膜炎、片頭痛 五十嵐, 編. 目で見ると小児救急. 東京, 文光堂, 2009. p. 167-175
34. 岡明: 神経線維腫症(vonRecklinghausen病) 「小児内科」「小児外科」編集委員会、編. 小児内科増刊号 小児疾患診療のための病態生理 2. 第4版. 東京: 東京医学社 2009:622-626.
35. 岡明: 急性散在性脳脊髄炎 「小児内科」「小児外科」編集委員会、編. 小児内科増刊号 小児疾患診療のための病態生理 2. 第4版. 東京: 東京医学社 2009:697-700.

36. 岡明 (分担執筆) : 発達の標準 桃井真理子、編. 子どもの成長と発達の障害 永井書店, 2009. p. 33-52.

37. 岡明. Parinaud 症候群. 小児科診療増刊号 小児の症候群. 東京: 診断と治療社, 2009:64;S160

2. 学会発表

1. Nagasawa T, Mizuguchi K, Abe Y, Oka A. HHV-6 encephalopathy with cluster of convulsions in eruptive stage: A new subtype. 9th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology Cebu, Philippine, January 2007
2. Oka A, Takahashi H, Masaki H, Suzuki K, Tamura M. Periventricular white matter lesion by intrauterine exposure to lipopolysaccharides in rats: a model of periventricular leukomalacia due to chorioamnionitis. 35th Annual Meeting of the Fetal and Neonatal Physiology Society Maastricht, the Netherlands, June 24, 2008
3. Oka A. : Inflammatory mechanisms of white matter injury in immature brains: A rat model of chorioamnionitis induces lesions similar to

periventricular leukomalacia. The 3rd Germany-Japan Neuropediatric Symposium, Munich, Germany, 平成 20 年 9 月 5 日

4. 岡明 先天性サイトメガロウイルス感染による難聴と脳障害 第 112 回日本小児科学会学術集会 奈良 平成 21 年 4 月 17 日
5. 岡明 未熟児の脳障害と炎症機転 第 51 回日本小児神経学会総会 米子 平成 21 年 5 月 30 日
6. 岡明、鈴木啓二、管波佑介、近藤敦、高橋秀弘、正木宏、鈴木理永、田村正徳 実験的絨毛羊膜炎による脳室周囲白質軟化症のラットモデル 第 45 回日本周産期・新生児医学会学術集会 名古屋 平成 21 年 7 月 14 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

母乳からの PCDD+PCDF+CoPCB(12) 摂取量と児の成長・発達の関係

研究協力者 河野由美 自治医科大学小児科准教授

研究代表者 多田 裕 東邦大学名誉教授

母乳からの推定ダイオキシン類摂取量を母乳 100g 当りの PCDD+PCDF+CoPCB(12) 量 (TEQ) x 年間母乳摂取量 (ml) / 100 で求め、摂取量のパーセンタイルにより低量群、普通量群、高量群に分類し、児の 1 歳時の体格、発達の指標との関連を検討した。摂取量には母乳率が影響することから母乳率 0.9 以上の対象のみでも検討した。背景として高量群では低量群、普通量群に比較して、母体に喫煙歴にない割合が高率であった。母乳率 0.9 以上の対象で、高量群は普通量群にくらべ、男児の 1 歳時の体重、身長が有意に小さかった。女児のお座り、つかまり立ちの獲得月齢が中央値で 1 ヶ月遅いが、その後の運動機能の獲得時期には差を認めなかった。児の成長発達へのダイオキシン類の影響の臨界期は明らかではなく、胎児期からの暴露を考慮した更なる検討が必要である。

A. 研究目的

ダイオキシン類などの内分泌攪乱物質が生体に多様な影響を与えることが指摘され、中でも小児においては胎児期の暴露の影響とともに、母乳からの摂取の影響が懸念される。本研究班のこれまでの研究で、母乳中のダイオキシン類の濃度と児の成長・発達に明らかな関連は認められなかった。今回、生後から 1 歳までの栄養法と、哺乳量から 1 歳までの母乳率、推定母乳哺乳量を算出し、母乳からの推定ダイオキシン類摂取量と児の 1 歳時の体格、発達の指標との関連を検討した。

B. 研究方法

1) 対象

これまでの調査で母乳中ダイオキシン類 (PCDD+PCDF+CoPCB(12 種)) の濃度が測定され、以下の母乳哺乳量、母乳率、児の性別のデータが得られた 609 名。(表 1)

2) 母乳摂取量と母乳率

0~12 ヶ月の各月齢での 1 回母乳哺乳量、哺

乳回数と母乳、ミルクの割合から 1 日母乳哺乳量を算出し生後 1 年間の母乳累積摂取量を算出した。母乳率はすべて母乳だった場合を 1 とし、総哺乳量に占める母乳摂取量の割合で求めた。

3) 母乳ダイオキシン類摂取量の推定

母乳からの生後 1 年間のダイオキシン類摂取量 (TEQ) (以下摂取 TEQ) = 母乳 100g 当りの PCDD+PCDF+CoPCB(12) 量 (TEQ) x 母乳摂取量 (ml) / 100 で求めた。求めた推定摂取 TEQ の分布パターンから、Log 変換した値 (Log 摂取 TEQ) を母乳ダイオキシン類摂取量として用いた。

4) 摂取量と成長・発達の関連の検討

Log 摂取 TEQ の 10、90 パーセンタイル値を求め、10 パーセンタイル未満を低量群、10~90 パーセンタイルを普通量群、90 パーセンタイルを高量群とし、成長・発達の指標の群間の差を検討した。

さらに、成長・発達の指標に及ぼす母乳率そ

のものの影響を減らすために、母乳率 0.9 以上のみの対象で同様の検討を行った。

5) 統計学的方法

群間の割合の差は X² 検定、中央値の差は Mann Whitney 検定、Kruskal Wallis 検定を用いて比較し、 $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1) 対象の Log 摂取量

対象の摂取 TEQ、Log 摂取 TEQ の分布を図 1 に示した。摂取 TEQ の中央値は 18841、最大値は 102436、Log 摂取 TEQ (以下摂取量) の 10 パーセンタイル値は 3.626、90 パーセンタイル値は 4.657 であった。この値を元に全対象 609 名を低量群、普通量群、高量群の 3 群に分類した各群の性別の対象数を表 1 に示した。また全対象の Log 摂取量と母乳率には正の相関を認めた (図 2)。母乳率が 0.9 以上は 194 名で、低量群に相当する例はなかった。母乳率 0.9 以上のみの普通量群と高量群の性別の対象数を表 2 に示した。

2) 摂取量による 3 群 (低量群、普通量群、高量群) の比較 (表 3)

a) 背景

3 群の比較で男女ともに母乳率に有意差を認めた。喫煙歴について、高量群は母に喫煙歴のない割合が高率で、女兒で有意であった。

b) 体格

1 歳時の体格で、男児の身長、女兒の体重で高量群が体重、身長が有意に小さかった。男児の体重、女兒の身長も有意ではないが、高量群で小さい傾向にあった。一方、頭囲に有意差を認めなかった。出生時の体格に有意差を認めなかったが、女兒の高量群で体重は低値の傾向にあった。

c) 発達の指標

運動発達の指標の達成月齢の中央値に差を認めなかった。精神発達の指標の中で、「まねる」ができない児の割合が男女ともに高量群で多

い傾向にあったが、統計学的有意差を認めなかった。

3) 母乳率 0.9 以上のみでの摂取量による 2 群 (普通量群、高量群) での比較 (表 4)

a) 背景

母乳率に有意差を認めなかった。喫煙歴について、高量群は母に喫煙歴のない割合が高率であるが有意差は認めなかった。

b) 体格

出生時の体格で、女兒の高量群は有意に体重が小さかった。1 歳時の体格で、男児の体重、身長は高量群が有意に小さかった。女兒の体重も有意ではないが、高量群で小さい傾向にあった。一方、頭囲に有意差を認めなかった。

c) 発達の指標

運動発達の指標の達成月齢のうち、女兒のお座り、つかまり立ちの月齢が高量群で中央値が 1 ヶ月遅く有意差を認めた。しかし、その後の運動発達指標である、つたい歩き、一人歩きの獲得時期に差を認めなかった。精神発達の指標の中で、「まねる」ができない児の割合が男女ともに高量群で多い傾向にあったが、統計学的有意差を認めなかった。

D. 考察

1. 母乳からのダイオキシン類摂取量について

母乳からの摂取量であるため当然であるが、Log 摂取量は母乳率と有意な関連を認めた。図 1 に示されるように母乳率 0~0.6 程度までは直線的な正の相関で、母乳率が高くなるほど相関率は低くなると考えられた。すなわち、母乳率の高い場合には摂取量は母乳中の濃度に影響されると考えられる。

摂取量による低量、普通量、高量の 3 群の背景の比較で、喫煙歴との関連を認め、喫煙歴のある割合は低量群で高く、高量群は低く、女兒の母親で有意差を認めた。この理由は明らかではないが、対象全体で喫煙歴の有無により母乳率を比較すると喫煙歴のない方が有意に母乳

率が高いことと関連していると考えられる。喫煙歴のある母親は喫煙歴のない母親より母乳栄養への関心が低いことが考えられた。しかし、母乳率 0.9 以上のみの比較で、喫煙歴の有無では母乳率に有意差を認めないが、女兒においては喫煙歴のある割合はやはり普通群が高量群より高いことから、喫煙と母乳中のダイオキシン類の濃度に何らかの関係がある事も予想された。たばこの中に含まれる多環芳香族炭化水素物によりダイオキシン類の分解排泄に働く CYP1A2 などの酵素が誘導することが報告されており、これらの結果からも、喫煙歴が母乳中のダイオキシン類濃度の低下に関連していることが示唆された。

2. 摂取量と身体発育の関連

1 歳時の身体発育値を比較すると、全対象では、女兒の体重、男児の身長が高量群で有意に小さく、母乳率 0.9 以上の対象では、男児の体重、身長が高量群で有意に小さく、母乳からのダイオキシン類摂取量と児の身体発育に負の関連を認めた。オランダの研究では、臍帯血の PCB およびダイオキシン類レベルと出生体重、出生から 3 ヶ月までの成長率とに負の相関があるが、生後 3 ヶ月以降の成長率との関連は認められなかったと報告されている。これまでの研究では、出生前の暴露は児の体格を小さくする方に影響するという報告が多くみられるが、暴露の影響の臨界期や出生後の暴露についての結論は得られていない。本研究の対象での妊娠中の母体の血中のダイオキシン類レベルは測定されていない。母乳からの摂取量は妊娠中の血中レベルとも相関すると考えられ、高量群で男児の 1 歳時の体重、身長が小さかったこと

が母乳を介した摂取によるのか、胎児期の暴露の影響を反映しているのかは不明である。

3. 摂取量と精神運動発達の関連

全対象の検討では、運動獲得月齢、発達機能未到達率に低量、普通量、高量の各群間で有意差を認めなかった。これまでの報告では、身体発育に対する影響と同様に、出生前のダイオキシン類への暴露は、児の神経発達に大きくはないが負の影響を与えるとするものが多い。一方、出生後の母乳を介した暴露では、有意な影響を認めないとする報告が多い。本研究の結果で母乳率 0.9 以上の対象では女兒でお座り、つかまり立ちの獲得月齢は高量群が中央値で 1 ヶ月有意に遅いこと、有意差はないが「まねる」ができない割合が高量群で普通量群の約 2 倍の割合で認められたことが、母乳を介した摂取の影響か、胎児期の暴露の影響なのか、また神経発達に関連するその他の交絡要因の影響かはさらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

母乳からの生後 1 年間のダイオキシン類摂取量と児の成長発達の関連を検討した。母乳率の影響をできるだけ除くために母乳率 0.9 以上の対象で、摂取の高量群では普通量群に比較して、母体に喫煙歴にない割合が高く、男児の 1 歳時の体重、身長が小さく、女兒のお座り、つかまり立ちの獲得月齢が中央値で 1 ヶ月遅いことが示された。他の項目には有意な関連は認めなかった。これらの結果は、母乳を介した摂取量の影響か、胎児期からの暴露の影響かは明らかではなく、妊娠中からの暴露を考慮した前向き研究が必要である。

図1 母乳からの摂取TEQ、Log 摂取TEQの分布

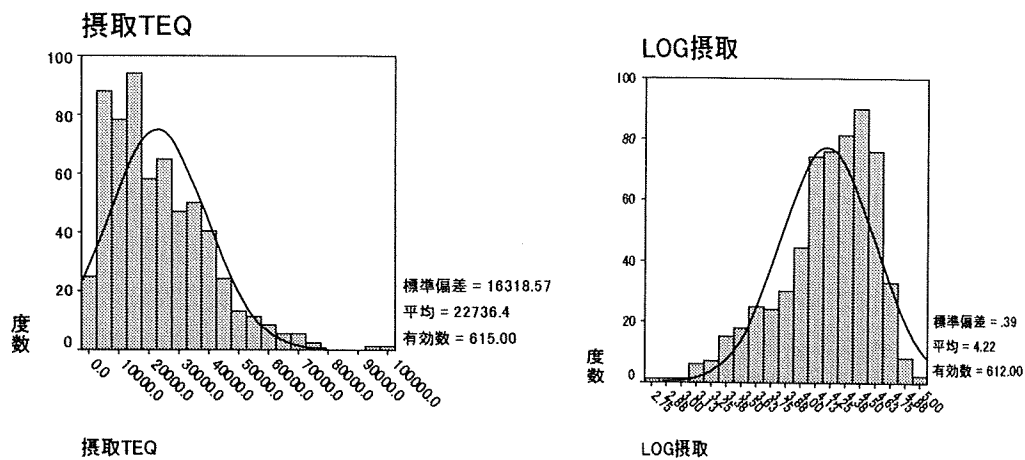


図2 Log 摂取と母乳率の関係

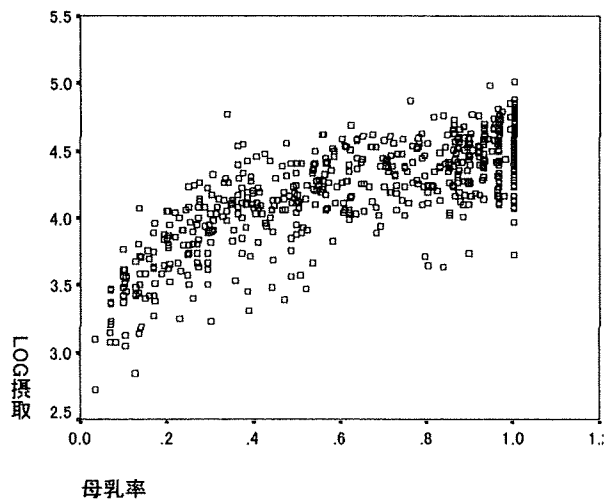


表1 対象 n=609

LOG 摂取：群	(PT 値)	男	女	
10PT 未満：低量群	<3.626	34	27	61
10-90PT：普通群		234	253	487
90PT 以上：高量群	≥4.657	32	29	61
		300	309	609

表2 母乳率 0.9 以上のみ n=194

LOG 摂取：群	(PT 値)	男	女	
10PT 未満：低量群	<3.626	0	0	0
10-90PT：普通群		67	76	143
90PT 以上：高量群	≥4.657	28	23	51
		95	99	194

表3 Log 摂取量から分類した3群の1歳時の体格、運動獲得月齢、発達機能未到達率の比較（全例 n=609）

LOG 摂取:群	男						女					
	低量群		普通量群		高量群		低量群		普通量群		高量群	
	n=34	n=234	n=32	n=27	n=253	n=29						
出生時体重 median	3195	3091	3188	3142	3059	2900						
出生時身長 median	49.85	49.75	49.25	49.0	49.0	49.0						
出生時頭囲 median	33.5	33	33.5	33.0	33.0	33.0						
母喫煙歴 なし	25 73.5%	161 67.1%	26 81.3%	16 59.3%	189 75.0%	27* 93.1%						
母乳率 median	0.12	0.68	1.00**	0.16	0.75	0.97**						
1歳調査時月齢 median	13	12	12	12.0	12.0	12.0						
1歳時体重 median	9800	9700	9380	9020	9065	8845*						
1歳時身長 median	75.4	75.6	73.4*	75.2	73.8	73.0						
1歳時頭囲 median	46.2	46.6	46.0	46.0	45.1	46.0						
乳児健診結果 異常あり	1 4.3%	11 6.4%	1 4.2%	2 9.5%	5 2.5%	0						
お座り(月) median	7.0	6.0	6.0	7.0	6.0	6.5						
つかまり立ち(月) median	8.0	8.0	7.0	8.0	8.0	8.0						
伝い歩き(月) median	9.0	9.0	8.0	9.0	9.0	9.0						
一人歩き(月) median	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0	11.0						
「いけません」できない	9 27.3%	39 17.5%	6 20.0%	3 11.1%	22 9.3%	1 3.6%						
「バイバイ」できない	4 12.1%	17 7.6%	1 3.3%	1 3.7%	4 1.7%	1 3.6%						
「おいで」できない	0	2 0.9%	1 3.3%	0	4 1.7%	1 3.6%						
「マンマ」できない	8 24.2%	49 22.0%	11 36.7%	3 11.1%	38 16.1%	6 21.4%						
まねる できない	4 12.1%	26 11.7%	6 20.0%	3 11.1%	16 6.8%	3 10.7%						

%はデータ測定数の中の割合

* p<0.05, **p<0.01

表 4 Log 摂取量の群別 1 歳時の体格、運動獲得月齢、発達機能未到達率 (母乳率 0.9 以上のみ n=194)

LOG 摂取 : 群	男				女				
		普通群 n=67	高量群 n=28		普通群 n=76	高量群 n=23			
出生時体重	median	3042	3128		3057	2894*			
出生時身長	median	49.30	49.00		49.35	48.70			
出生時頭囲	median	33.00	33.50		33.00	33.00			
母喫煙歴	なし	47	71.2%	23	72.1%	58	77.3%	21	91.3%
母乳率	median	1.00	1.00		1.00	1.00			
1 歳調査時月齢	median	12.0	12.0		12.0	12.0			
1 歳時体重	median	9735	9660*		9040	8747			
1 歳時身長	median	75.95	74.94*		73.74	73.60			
1 歳時頭囲	median	46.50	46.00		45.0	46.0			
乳児健診結果	異常あり	1	2.0%	1	5.0%	0	0%	0	0%
お座り (月)	median	6.0	6.0		6.0	7.0*			
つかまり立ち (月)	median	8.0	8.0		8.0	9.0*			
伝い歩き (月)	median	9.0	9.0		9.0	10.0			
一人歩き (月)	median	11.0	11.0		11.0	11.0			
「いけません」	できない	10	15.9%	4	16.1%	6	8.6%	0	0%
「バイバイ」	できない	5	7.7%	1	3.8%	1	1.4%	1	4.5%
「おいで」	できない	1	1.6%	0	0%	0	0%	1	4.5%
「マンマ」	できない	16	24.2%	9	36.0%	11	15.9%	6	31.6%
まねる	できない	7	11.9%	5	20.0%	6	8.5%	3	15.8%

%はデータ測定数の中の割合

* p<0.05

Ⅲ. 資 料

雇 児 母 発 第 * 号
平 成 * 年 * 月 * 日

(別紙府縣市) 母子保健主管部 (局) 長殿

厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長

「母乳中のダイオキシン類に関する研究」等への協力依頼について

母子保健事業につきましては、日頃から格別のご配慮を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、ダイオキシン類については、人体に対する暴露状況や健康影響などについて未だ十分に解明されておらず、特に母乳中のダイオキシン類の問題に対しては、子を持つ母親等の関心が高くなっております。

こうした中で、厚生労働科学研究として平成9年度から母乳中のダイオキシン類の調査を開始し、平成19年3月には貴府県市の協力・連携のもとに実施された平成16年～18年度厚生労働科学研究「ダイオキシンの乳幼児への影響その他の汚染実態の解明に関する研究－特に母乳中のダイオキシン類濃度の経年的変化と乳幼児発育発達に及ぼす影響－」の総括報告を公表し、平成19年度からは新たに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「母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への影響に関する研究」（主任研究者：東邦大学医学部名誉教授 多田裕）を発足させました。

本年度は、

- ①ご協力頂ける府県市を対象に母乳調査と乳幼児健康調査
- ②平成9年～20年度に母乳中のダイオキシンを測定した人を対象とした第2子以降の母乳調査及び乳幼児健康調査

の実施を予定しております（詳細は別添参照）。

これらの研究は、ダイオキシン類の人体影響を考察する上で重要な資料となりますので、本研究の趣旨、目的をご理解の上、本研究が円滑かつ有効に推進できるよう、特段のご協力を賜りますようお願い申し上げます。

別 添

平成21年度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「母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への
影響に関する研究」

I 研究課題名・研究費・研究組織

平成21年度厚生労働科学研究（食品の安心・安全確保推進）研究
事業「母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児の発達への影
響に関する研究」（1691万円）

主任研究者	多田 裕	東邦大学医学部名誉教授
分担研究者	中村好一	自治医科大学教授
〃	近藤直実	岐阜大学大学院医学系研究科教授
〃	板橋家頭夫	昭和大学医学部教授
〃	岡 明	杏林大学院医学部教授
〃	宇賀直樹	東邦大学医学部教授

II 調査対象地域

平成21年度「母乳中のダイオキシン類に関する調査研究事業」対象地域一覧

都府縣市	母乳モニタリング調査	乳幼児健康調査	第2子調査 (乳幼児健康調査を含む)
千葉県	○	○	○
新潟県	○	○	○
大阪府（市）	○	○	○

Ⅲ 研究計画

1 母乳中のダイオキシン類モニタリング調査

① 目的；母乳中のダイオキシン類の濃度の測定し、居住環境や喫食状況等がダイオキシン類の濃度に影響を与える因子を探ること等を目的とする。

② 調査方法

(1) 母乳中のダイオキシン類の測定

(ア) 調査対象地区：岩手県、千葉県、新潟県、大阪府（市）

(イ) 調査対象者；調査対象地区において、次の a) ～ d) に該当する者のうち25～29歳の者10名、30～34歳の者10名を対象とする。

a) 第1子出産直後の母乳（出産後30日目）

b) 原則として調査対象地区に10年以上居住している者

c) 健康に異常の見られない者

d) 本研究に協力が得られる者

(ウ) 測定項目；ダイオキシン類17項目、コプラナーPCB12項目

ダイオキシン類（17項目）	コプラナーPCB（12項目）
2, 3, 7, 8-TetraCDD	PCB77
1, 2, 3, 7, 8-PentaCDD	PCB81
1, 2, 3, 4, 7, 8-HexaCDD	PCB126
1, 2, 3, 6, 7, 8-HexaCDD	PCB169
1, 2, 3, 7, 8, 9-HexaCDD	PCB105
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HeptaCDD	PCB114
OctaCDD	PCB118
2, 3, 7, 8-TetraCDF	PCB123'
1, 2, 3, 7, 8-PentaCDF	PCB156
2, 3, 4, 7, 8-PentaCDF	PCB157
1, 2, 3, 4, 7, 8-HexaCDF	PCB167
1, 2, 3, 6, 7, 8-HexaCDF	PCB189
1, 2, 3, 7, 8, 9-HexaCDF	
2, 3, 4, 6, 7, 8-HexaCDF	
1, 2, 3, 4, 6, 7, 8-HeptaCDF	
1, 2, 3, 4, 7, 8, 9-HeptaCDF	
OctaCDF	

(エ) 母乳の採取及び保管、送付方法；

a) 出産後30日目に採取する。

b) 採取量は25cc以上とし、できるだけ1日で採取することとする。

*量が不足した場合には冷蔵保存し、その日のうちにさらに採取して加えた上で冷凍庫に入れる。

c) 採取は搾乳器等を使用せず、予め用意した容器に入れて冷凍する。なお、多量に採取できた場合でも容器に満杯に入れないよう注意する。

d) 保健所等で検体を回収した場合には連絡すればエスアールエルが集配にきます。

(家庭から直ちに検査会社を送るときに冷蔵庫の冷凍室に保管した母乳を直接クール宅急便等で送付して貰います)

(2) 調査票による調査

(ア) 母乳採取時の調査 (保健師による聞き取り調査として実施)

a) 母親に関する聞き取り調査

年齢、身長、体重

住所、居住歴 (現在地の居住年数、過去の居住歴)

本人が生まれた時の状況 (出生順位・母乳栄養の有無)

職業歴

喫煙歴 本人の喫煙歴、受動喫煙の有無

妊娠直前の健康状態・既往歴

食習慣

母乳採取時の健康状態、異常の有無

b) 児に関する調査

出産年月日・場所 (医療機関名)

妊娠分娩の経過；在胎週数、分娩時体位、分娩時の異常の有無

出生時の児の状態；身長、体重、胸囲、頭囲

早期新生児の状態

発育状態

栄養方法 母乳栄養、混合栄養

健康状態 異常の有無

(3) 先天性代謝異常等 (マススクリーニング) 検査

出生時と1歳時の甲状腺機能を比較するため、保護者の同意を得たうえで、都府県の協力のもとに先天性代謝異常等検査結果を検査機関より取得する。(同意書を取ったら先天性代謝異常等検査結果を検査機関より取得する。)

2 乳幼児健康調査

- ① 目的：母乳中のダイオキシン類が乳幼児の免疫機能、アレルギー、甲状腺機能に与える影響の有無等について調査研究を行う。

② 調査方法

(1) 調査地区

平成20年度に母乳中のダイオキシン類の調査を実施した地域及び第2子以降

(2) 調査対象者

平成20年度に3地域（千葉県、新潟県、大阪府（市））及び第2子以降において母乳中のダイオキシン類を測定した人の子どもが1歳になった際、保護者の同意を得た上で調査を行う。

(3) 調査日

1歳の誕生日当日以降1ヶ月（遅くとも2ヶ月）以内の日（可能な限り誕生日に近い日が望ましい）かつ、2週間（ポリオや麻疹（はしか）などの生ワクチンは1ヶ月）以内に予防接種や37.5℃以上の発熱または風邪をひいていない日。誕生日の1月前に予防接種の予定や健康状態を保護者に確認し調査日を仮決定し、保護者に通知する。

この際、麻疹の予防接種については1歳から行われるため、保護者に本調査（採血）実施後に麻疹の予防接種を受けるように依頼すること。

また、仮調査予定日の2週間以内に予防接種を受けたり、発熱等があった場合には、保護者から連絡してもらうよう依頼し、調査日を延期する。

- * ただし、予防接種や発熱により、前述のと通りの調査日の設定がどうしても困難な場合には、甲状腺機能の調査等を行い免疫の調査は参考値とすることを保護者に伝え、調査日を設定しても良いが、調査票にその旨を記載する。
月～金曜日（検査会社に血液を渡せる日）検査会社に事前に連絡し、検体の受け渡し時間を確認する。

(4) 調査の実施

(ア) インフォームドコンセント（説明と同意）

保護者に対し事前に「乳幼児健康調査へのご協力のお願ひ」及び「同意書」による説明と同意をとり、採血当日に再度口頭で調査内容の説明を行った上で採血等を行う。

(イ) 問診等（詳細は別紙様式のとおり）

a) 氏名、性別、年齢

b) 既往歴

- ・在胎週数（在胎週日または出産予定日）
- ・最近かかった疾患、過去の重篤な疾患、アレルギー疾患
- ・2週間以内に37.5℃以上の発熱または風邪をひいたかどうか。

（これに該当する人は調査を延期する）

- ・出生後の予防接種歴（当日母子健康手帳を持参してもらい、照合する。）

（2週間（ポリオや麻疹などの生ワクチンは1ヶ月）以内に予防接種を受けた人は調査を延期する）

* ただし、延期により1歳の誕生日から2ヶ月以上経過してしまう場合には延期せずその日に調査を行う。その場合、免疫の調査は参考値とする旨保護者に伝える。

c) 体温測定

(37.5℃以上または咳、鼻汁が出ている場合は調査を延期する。)

d) 発育・発達状況

・身長、体重等の測定を行うとともに、調査票を参考に発育等の状況を調べる

e) これまでの栄養方法 (母乳、人工栄養、混合栄養)

・調査票の記載事項の確認を行う。

(ウ) 採血

a) 準備するもの

- ・血液スポット用ろ紙と郵送用封筒
- ・伝票付の指定チューブ (凝固を防ぐためヘパリン膜が入っている。)
- ・ディスポーザブル注射器 (5ml用) 及び翼状針 (23または22ゲージ) 又は注射針 (21ゲージなど)
- ・アルコール綿 (消毒用)
- ・ガーゼまたは絆創膏 (止血用)
- ・駆血帯

b) 採血手技

- ・指定のチューブ・伝票に必要事項を記載する。
 - ・採血部位をアルコール綿で十分に消毒。
 - ・翼状針または注射針によりディスポーザブル注射器 (5ml用×2) で5~9ml 採血して下さい (採取可能な範囲で結構です)。
 - ・まず、指定のチューブ①に3~4mlの血液を注入してゆっくり転倒混和し、室温で保管する (凝固を防ぐため、採血後速やかに指定のチューブに入れる。凝固すると検査不能になる)。
 - ・次に、専用チューブ②に残りの血液を注入し、ゆっくり転倒混和する (キャップの開封は厳禁)。
 - ・最後に、翼状針のチューブ内またはディスポーザブル注射器 (5ml用) の残りの血液 (約0.2~0.3ml) をろ紙の指定4箇所中の2箇所以上に滴下する。
- * なお、採血量が不足の場合は2~3回に分けて採取してもかまいませんが、その中に凝固したものがあれば全部が使用不能になるので、疑わしい時は指定チューブ2~3本に各採血分をそれぞれ注入して下さい。また、採血量が確保できない場合にも出来る範囲で測定を行いますので、採血した血液は送付して下さい。

c) 検体送付

- ・検査会社に必ず前もって連絡する。
- ・チューブに入れた血液は必ず当日のうちに検査会社に渡す (時間が経つと免疫機能の検査ができなくなります。)

・血液を滴下したろ紙は室温で乾燥し郵送用封筒に入れて郵送する。

d) 検査項目（優先順位；血液の量により、全ての検査が行えない場合には番号の上位のものを優先します。）

1) ろ紙 TSH、freeT4、TBG、抗甲状腺抗体

2) Surface marker等

① Surface marker

CD3

CD4

CD8

CD4/CD8比

CD19 (B細胞)

CD20

Two-color CD16/CD56

Two-color CD4/CD25

3) 血しょう

① 甲状腺関連

TSH

T3

T4

freeT4

② CRP定量

③ 免疫グロブリン関連

IgE

IgG

IgM

IgA

④ RAST

卵白

ヤケヒョウヒダニ (ダニ1)

牛乳

小麦

ピーナッツ

スギ

ソバ

マルチ動物上皮