

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

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、母乳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が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。結果として、ダイオキシン類と1歳児のアレルギー疾患発症との間には明らかな関係はみられなかった。

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

ため、1歳のアレルギー疾患を有する児の血液中のダイオキシン類の測定も合わせて行った。得られたダイオキシン類濃度とアレルギー疾患発症との関連について検討した。

（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）を得たうえで調査が行われた。また、倫理面でも、結果による不利益は全く生じないか、または配慮がなされることから問題ないと判断された。

A.研究目的

母乳中のダイオキシン類の摂取が乳児に与える影響は直ちに問題となる程度ではないが、今度とも継続して母乳の安全性に関する検討を行う必要があると考えられている。そこで、本研究の目的は、ダイオキシン摂取推計値とアレルギー疾患発症との関連を検討し、ダイオキシン類がアレルギーにおよぼす影響について検討することである。

B.研究方法

1997年より地域を定めて産後1か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ている。また、血液中のダイオキシン類の測定が可能となった

C.研究結果

1) 2010年には、アレルギー疾患を有する1歳前後のアレルギー疾患を有する症例から血液を採取し、血液中のダイオキシン類（PCDDs+PCDFs+CoPCBs）測定を行った。対象症例は、5例（男：女=2：3）であ

り、食物アレルギー4例、気管支喘息1例で、全例母乳栄養をうけていた(表1)。

表1 1歳のアレルギー疾患を有する児の血液中のダイオキシン類

病名	血清IgE	卵白 RAST	牛乳 RAST	血液中のダイオキシン類 (PCDDs+PCDFs+CoPCBs)
症例1 食物アレルギー	321	4	2	28
症例2 食物アレルギー	289	3	0	44
症例3 気管支喘息	<5	0	0	1.1
症例4 食物アレルギー	<5	0	0	12
症例5 食物アレルギー	668	3	0	26

血清IgEや特異的IgEとダイオキシン類濃度との間に有意な相関は得られなかった。

2) 2011年は、10名から産後1か月の母乳の提供をうけ、ダイオキシン類濃度を測定した(第1子5名、第2子5名)。これまでも第1子では、母乳中のダイオキシン類濃度が高くなることが報告されているが、図1に示すように第1子、第2子と比較すると第1子(9.6-20 pgTEQ/gfat)の方が第2子(5.3-16 pgTEQ/gFAT)に比較してダイオキシン類濃度が高かった。



図1 第1子、第2子の母乳中のダイオキシン類

さらに、完全または一部母乳栄養をうけたアレルギー患者10名(食物アレルギー6名、アトピー性皮膚炎3名、ネコアレルギー1名)の1歳時のダイオキシン類の血液中の濃度を測定した。同時に測定した血清IgE、RASTスコア(牛乳、卵白、小麦)との関連性について検討した。図2に血清IgEと(PCDDs+PCDFs+CoPCBs)の毒性等量と

の関係を示した。なお、毒性等量は、実測濃度が定量下限値未満のものは0として算出した。

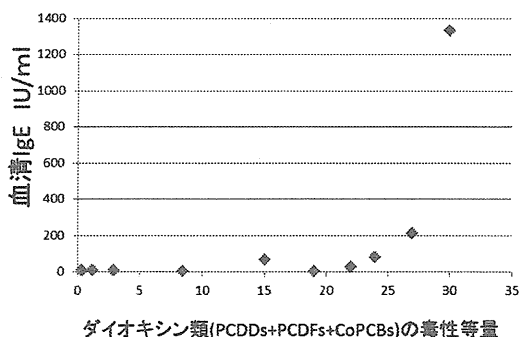


図2 血清IgEと血中ダイオキシン類の関係

同様に、RASTスコアとダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+CoPCBs)の毒性等量との関係を図3、4、5に示した。

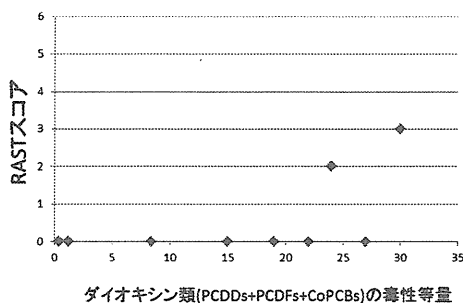


図3 牛乳RASTスコアと血中ダイオキシン類との関係

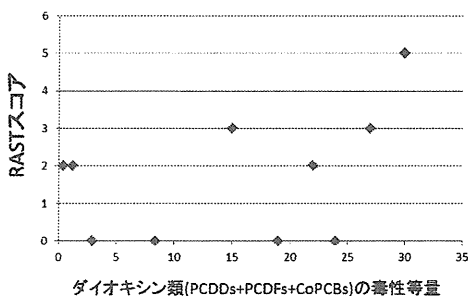


図4 卵白RASTスコアと血中ダイオキシン類との関係

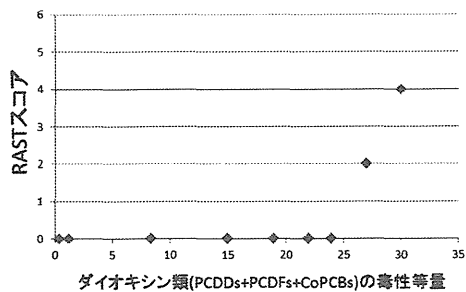


図5 小麦RASTスコアと血中ダイオキシン類との関係

血清 IgE, RAST スコア (牛乳、卵白、小麦) とダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+CoPCBs)の毒性等量の間には統計的に有意な相関関係はみられなかった。

3) 2012 年は、10 名から生後 1 か月時点の母乳の提供をうけ、母乳中のダイオキシン類の測定を行った。母乳中のダイオキシン類濃度を測定した 10 名のうち、1 歳までにアレルギー疾患を発症した症例は 2 名であり、いずれも食物アレルギーであった。

症例 1 は、第 1 子、男児。生後 2 か月ころより混合栄養にしていたが、同時期より、顔面を中心とした皮疹が増悪した。近医にて外用薬処方されたが軽快せず当院受診。生後 3 か月時の血液検査にて IgE41.1、CapRAST 牛乳 0.55、カゼイン 0.71、卵白 1.86 であった。母乳中ダイオキシン類濃度は、脂肪 1 g あたり 5.3 pgTEQ であり、第 1 子の平均より低値であった。

症例 2 は、第 2 子、女児。生後 5 か月時に離乳食を与えたところじんましんを認めた。血液検査施行し、結果と臨床症状より牛乳、卵、小麦、鶏肉除去にて経過観察中である。母乳中ダイオキシン類濃度は、脂肪 1 g あたり 6.6 pgTEQ であり、第 2 子の平均より低値であった。

D. 考察

初産婦の産後 1 か月の母乳中のダイオキシン類濃度は、経産婦と比較すると高い傾向を示したが、過去のデータと比較すると横ばいであった。

3 年間の検討で、アレルギー疾患を有する 1 歳児の血液中のダイオキシン類の毒性等量と血清 IgE や RAST スコアの間には一定の傾向はみられず、アレルギー疾患を発症した児としなかった児との間のダイオキシン類に有意差がみられなかったことから、ダイオキシン類がアレルギーに関連しているとは現時点ではいえない。さらに今後も検討する予定である。

E. 結論

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、近年低下傾向が著しく、地域による差の小さくなっているが、乳児への栄養食品という観点および環境汚染の評価の視点で、母乳中のダイオキシン類濃度は今後も継続して測定していくことが重要であり、アレルギー疾患発症に及ぼす影響についてもさらに経年的に観察が必要であると思われる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1 An Y, Ohnishi H, Matsui E, Funato M, Kato Z, Teramoto T, Kaneko H, Kimura T, Kubota K, Kasahara K, Kondo N. Genetic variations in MyD88 adaptor-like are associated with atopic dermatitis Int J Mol Med 27: 795-801, 2011

2 近藤直実 松井永子 大西秀典 寺本貴
英 加藤善一郎 川本典生 大鋸愛美：小
児喘息の治癒を獲得するために一新たな提
言 ― 両輪療法 ― アレルギー 61,
1736-1743, 2012

H.知的財産権の出願、登録状況

- 1、特許出願 なし
- 2、実用新案登録 なし
- 3、その他 なし

「母乳のダイオキシン類汚染の実態調査と乳幼児への発達への影響に関する研究」

総合研究報告

ダイオキシン暴露と胎児・乳児の成長に関する検討

昭和大学小児科 板橋家頭夫

要 旨

母体のダイオキシン暴露が出生時～乳児期の発育に与える影響について、各研究年までに集計された母乳中のダイオキシン濃度や母体、新生児、乳児期（1 か月、12 か月）の情報をもとに検討した。平成 22 年度では、母乳率や生後 1 か月の母乳 100g 中のダイオキシン類の濃度をパラメータに検討したところ、12 か月時点の体重と母乳 100g 中のダイオキシン類の濃度が負の関連性が認められた（ $\beta = -0.133$ 、 $p = 0.001$ ）。しかしながら、この重回帰式の調整済み重回帰係数は 0.2 程度であり、生後 12 か月時点の体重については約 20%程度しか説明できない。また、母親の体重や性別の標準化係数（ β ）が母乳中のダイオキシン類濃度の β に比べて大きいことから、ダイオキシンの暴露による乳児期の成長への影響はあっても比較的軽微なものと考えられた。平成 23 年度では母乳中のダイオキシン類濃度測定サンプルが 1054 検体まで増えたが、母乳中の脂肪含有量測定データがないため、母乳中の脂肪 1g あたりのダイオキシン類濃度をパラメータとして検討した。その結果、出生時の体重も生後 12 か月時の体重ともにダイオキシン類濃度との関連性はなかった。平成 24 年度では母乳のサンプル数が 1185 検体と増加したが、母乳率のデータがなかったため、分娩後 1 か月の母乳 1185 検体のダイオキシン類濃度（PCDDs+PCDFs+12 種類の CoPCB 濃度）および出生年、母親の年齢、性別、非妊娠時母体体重に加えて、必要に応じて母体喫煙歴、受動喫煙、1 か月時点の母乳投与回数（7 回/日以上）、出生時の体格を共変量とし、出生時および生後 1 か月、生後 1 歳時の体格の関連性について重回帰分析を行った。その結果、①出生体重に有意に関連したのは、母体非妊娠時体重（ $\beta = 0.20$ 、 $p < 0.001$ ）、女兒（ $\beta = -0.12$ 、 $p < 0.001$ ）、在胎期間（ $\beta = 0.48$ 、 $p < 0.001$ ）であった。出生時の身長や頭囲についても同様の因子が関与していたが、母乳中ダイオキシン類濃度との関連性はなかった。②生後 1 か月時の体重に関連していたのは、出生体重（ $\beta = 0.69$ 、 $p < 0.001$ ）、女兒（ $\beta = -0.11$ 、 $p < 0.001$ ）、母乳中のダイオキシン濃度（ $\beta = -0.08$ 、 $p = 0.001$ ）であった。身長では、これらに加えて在胎期間や出生時の身長、母乳投与回数が有意に関連していた。頭囲では、ダイオキシンの濃度は関連性がなく、有意であったのは性別、在胎期間、出生時の頭囲であった。③1 歳時点の体重に有意に関連した項目は、母体年齢（ $\beta = 0.10$ 、 $p = 0.006$ ）、出生体重（ $\beta = 0.39$ 、 $p < 0.0001$ ）、女兒（ $\beta = -0.26$ 、 $p < 0.0001$ ）および出生体重（ $\beta = 0.358$ 、 $p < 0.0001$ ）で、母乳中ダイオキシン類濃度との関連性はなかった。身長は出生時身長と性別が、頭囲では出生時頭囲と性別が有意な関連を認めた。3 年間の検討により、ダイオキシン類の環境汚染への影響が少なくなっている現状では、母体のダイオキシン類の暴露によって胎児発育や乳児期の発育に影響する可能性は少ないか、あっても軽微なものと考えられた。

A. 研究目的

母体のダイオキシン類の暴露が胎児発育や乳児期の成長にどのように関わっているのかを、その他の要因とともに検討する。

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か月時点で母乳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2011年まで経年的にサンプリングした。ダイオキシン類3種PCDDs、PCDFs、CoPCBsの測定がともに可能であったのは1185検体であった。

2) 環境および成長調査

出生時、生後1か月、および生後12か月の体重や身長、頭囲に影響を与える要因を検討するために、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在胎期間、②性別、③生後1か月の母乳投与回数(7回以上の有無)、④喫煙歴の有無、⑤調査時点の受動喫煙の有無、⑥出生年、⑦母親の年齢、⑧母親の非妊娠時体重。⑨2009年度分まででは母乳中の脂肪含有量や

母乳率のデータが存在したが、2010年以後ではこれらのデータの追加が得られなかった。そこで、平成24年度の解析では、1か月時点の授乳回数が7回以上の群とそれ以下の群に分類し、母乳率の代用とした。

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

平成24年度の解析では、出生時の身体計測値を従属変数とし、調査年度、母親の年齢、母親の非妊娠時体重、喫煙歴、受動喫煙、在胎期間、性別(女児)、母乳中ダイオキシン濃度(脂肪1gあたり)を独立変数として重回帰分析を行った。1か月時点の体格については、調査年度、母親の年齢、在胎期間、出生時の体格、母乳投与回数(>7回以上)、母乳中ダイオキシン濃度を独立変数として重回帰分析を行った。12か月時点の体格については、調査年度、母親の年齢、在胎期間、出生時の体格、母乳中のダイオキシン濃度を独立変数とした。なお、平成22、23年では従属変数は出生体重および12か月の体重とした。

C. 結果

1) 平成22年度の解析結果

出生体重に有意に関連したのは、母体体重($\beta=0.215$, $p<0.0001$)、在胎期間($\beta=0.457$, $p<0.0001$)、および女

児 ($\beta = -0.116$, $p < 0.0001$)であった。
12 か月時点の体重に有意に関連した項目は、母体年齢 ($\beta = 0.084$, $p = 0.040$)、母体体重 ($\beta = 0.242$, $p < 0.0001$)、女兒 ($\beta = -0.305$, $p < 0.0001$) 在胎期間 ($\beta = 0.106$, $p = 0.008$)、性別、母親の年齢 ($\beta = 0.07185$, $p = 0.039$)、母乳率 ($\beta = -0.080$, $p = 0.045$)、および母乳 100g 中のダイオキシン類濃度 ($\beta = -0.133$, $p = 0.001$) であった。

2) 平成 23 年度の解析結果

出生体重に有意に関連したのは、母体年齢 ($\beta = -0.067$, $p = 0.023$)、在胎期間 ($\beta = 0.350$, $p < 0.0001$)、女兒 ($\beta = -0.097$, $p = 0.001$)、および非妊娠時体重 ($\beta = 0.204$, $p < 0.0001$) であった。

12 か月時点の体重に有意に関連した項目は、母体年齢 ($\beta = 0.085$, $p = 0.027$)、非妊娠時母体体重 ($\beta = 0.178$, $p < 0.0001$)、女兒 ($\beta = -0.281$, $p < 0.0001$) および出生体重 ($\beta = 0.358$, $p < 0.0001$) で、母乳中ダイオキシン類濃度との関連性はなかった。

3) 平成 24 年度の解析結果

出生体重に有意に関連したのは、母体非妊娠時体重 ($\beta = 0.20$, $p < 0.001$)、女兒 ($\beta = -0.12$, $p < 0.001$)、在胎期間 ($\beta = 0.48$, $p < 0.001$) であった。出生時の身長や頭囲についても同様の因子が関与していたが、母乳中ダイオキシン類濃度との関連性はなかった(表 1)。

生後 1 か月時の体重に関連していたのは、出生体重 ($\beta = 0.69$, $p < 0.001$)、女兒 ($\beta = -0.11$, $p < 0.001$)、母乳中のダイオキシン濃度 ($\beta = -0.08$, $p = 0.001$) であった。身長では、これらに

加えて在胎期間や出生時の身長、母乳投与回数が有意に関連していた。頭囲では、ダイオキシンの濃度は関連性がなく、有意であったのは性別、在胎期間、出生時の頭囲であった(表 2)。

12 か月時点の体重に有意に関連した項目は、母体年齢 ($\beta = 0.10$, $p = 0.006$)、出生体重 ($\beta = 0.39$, $p < 0.0001$)、女兒 ($\beta = -0.26$, $p < 0.0001$) および出生体重 ($\beta = 0.358$, $p < 0.0001$) で、母乳中ダイオキシン類濃度との関連性はなかった。身長は出生時の身長と性別のみが、頭囲では出生時の頭囲と性別のみが有意な関連を認めた(表 3)。

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。

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 か月時点の精神運動発達が遅れるもの

の、生後 18 か月時点ではその影響はみられないと報告している(Rantandin S, et al. *Pediatr Res* 1998; 44:538-45)。また、最近ではベトナム戦争時代の除草剤の母体暴露が乳汁を介して、とくに男児の乳児期の成長や発達に影響を及ぼしている可能性が指摘されている(Nishijo M, et al. *PLoS One* 2012; 7(7):e40273)。わが国でも北陸地方での調査で母体の暴露が胎児発育に影響する可能性が示唆されている(Tawara K, et al. *Environ Health Rev Med* 2009; 14:88-95)。

しかし今回、3年間の検討を通じてダイオキシン類の母体の暴露が胎児発育に影響を与えるという結果は得られなかった。平成 22 年度の研究では母乳 100g 当たりのダイオキシン類濃度が 12 か月時点の発育に影響を与えるという結果が示された。また、平成 24 年度の検討では、母乳中の脂肪 1g 当たりのダイオキシン類濃度が生後 1 か月時点の体重や身長に対して負の影響を与えるのではないかという結果となった。このように重回帰分析の結果が一貫していないのは、使用したパラメータが異なることもあるが、いずれにしても他のパラメータに比べて発育に与えるインパクト

が弱いためであるのかもしれない。

わが国では、環境汚染に対する対策が進んでおり、今後ダイオキシン類による暴露は特殊な状況を除けばますます改善されてくるであろうことから、母体への暴露が胎児発育や乳児期の成長に影響する可能性はあまり考慮せずともよいのかもしれない。しかしながら、母乳中のダイオキシン類濃度の測定によるモニタリングは、環境対策の一環として今後も継続すべきであると考えられる。

E. 結論

現状では、ダイオキシン類の環境汚染への影響が胎児や乳児期に発育に大きな影響を与える可能性は少ないと考えられる。

F. 研究論文

なし

G. 知的財産権の出願状況

なし

表 1 出生時の体格に関連する要因

1) 出生体重

	非標準化係数		標準化係数 β	t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差				下限	上限
(定数)	-2532.18	7100.77		-0.357	0.721	-16466.18	11401.81
年度	-0.20	3.55	0.00	-0.058	0.954	-7.17	6.76
母年齢	-5.30	3.93	-0.04	-1.350	0.177	-13.01	2.41
母非妊娠時体重	10.08	1.37	0.20	7.339	0.000	7.38	12.77
喫煙歴	22.99	23.22	0.03	0.990	0.322	-22.58	68.55
受動喫煙	0.28	21.41	0.00	0.013	0.989	-41.73	42.29
在胎週数	144.60	8.02	0.48	18.032	0.000	128.86	160.33
女兒	-92.48	20.84	-0.12	-4.438	0.000	-133.38	-51.59
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-0.60	1.40	-0.01	-0.432	0.666	-3.35	2.14

(注)調整済み R²=0.288, p<0.001 (N=1016)

2) 出生時身長

	非標準化係数		標準化係数 β	t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差				下限	上限
(定数)	24.10	38.45		0.627	0.531	-51.35	99.56
年度	0.00	0.02	0.00	-0.110	0.913	-0.04	0.04
母年齢	-0.04	0.02	-0.06	-2.010	0.045	-0.08	0.00
母非妊娠時体重	0.04	0.01	0.14	5.061	0.000	0.02	0.05
喫煙歴	0.11	0.13	0.03	0.906	0.365	-0.13	0.36
受動喫煙	0.07	0.12	0.02	0.619	0.536	-0.16	0.30
在胎週数	0.73	0.04	0.46	16.824	0.000	0.65	0.82
女兒	-0.55	0.11	-0.13	-4.906	0.000	-0.78	-0.33
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.00	0.01	0.01	0.211	0.833	-0.01	0.02

(注)調整済み R²=0.252, p<0.001 (N=1014)

3) 出生時頭囲

	非標準化係数		標準化係数 β	t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差				下限	上限
(定数)	24.10	38.45		0.627	0.531	-51.35	99.56
年度	0.00	0.02	0.00	-0.110	0.913	-0.04	0.04
母年齢	-0.04	0.02	-0.06	-2.010	0.045	-0.08	0.00
母非妊娠時体重	0.04	0.01	0.14	5.061	0.000	0.02	0.05
喫煙歴	0.11	0.13	0.03	0.906	0.365	-0.13	0.36
受動喫煙	0.07	0.12	0.02	0.619	0.536	-0.16	0.30
在胎週数	0.73	0.04	0.46	16.824	0.000	0.65	0.82
女兒	-0.55	0.11	-0.13	-4.906	0.000	-0.78	-0.33
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.00	0.01	0.01	0.211	0.833	-0.01	0.02

(注)調整済み R²=0.252, p<0.001 (N=1014)

表 2 生後 1 ヶ月時点の体格に関連する要因

1) 体重

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	β				下限	上限
(定数)	8030.83	7010.79			1.145	0.252	-5726.05	21787.72
年度	-3.43	3.50	-0.02		-0.981	0.327	-10.30	3.43
母年齢	-3.94	4.13	-0.02		-0.954	0.340	-12.06	4.17
在胎週数	12.08	6.77	0.04		1.785	0.075	-1.20	25.36
出生体重	0.94	0.03	0.69		30.089	0.000	0.87	1.00
女兒	-117.86	22.69	-0.11		-5.195	0.000	-162.38	-73.34
母乳7回以上	26.06	26.27	0.02		0.992	0.321	-25.49	77.62
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-5.21	1.51	-0.08		-3.445	0.001	-8.17	-2.24
(注) 調整済み R ² =0.529, p<0.001 (N=1049)								

2) 身長

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	β				下限	上限
(定数)	46.71	34.46			1.355	0.176	-20.91	114.32
年度	-0.01	0.02	-0.02		-0.764	0.445	-0.05	0.02
母年齢	0.01	0.02	0.01		0.439	0.661	-0.03	0.05
在胎週数	0.13	0.03	0.11		3.943	0.000	0.06	0.19
出生身長	0.58	0.03	0.54		20.147	0.000	0.52	0.63
女兒	-0.54	0.11	-0.12		-4.847	0.000	-0.75	-0.32
母乳7回以上	0.30	0.13	0.06		2.313	0.021	0.04	0.55
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-0.02	0.01	-0.06		-2.086	0.037	-0.03	0.00
(注) 調整済み R ² =0.365, p<0.001 (N=1007)								

3) 頭囲

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	β				下限	上限
(定数)	-15.58	23.35			-0.667	0.505	-61.41	30.25
年度	0.02	0.01	0.048		1.520	0.129	-0.01	0.04
母年齢	-0.01	0.01	-0.013		-0.451	0.652	-0.03	0.02
在胎週数	0.12	0.02	0.151		5.451	0.000	0.08	0.16
出生頭囲	0.39	0.03	0.397		14.242	0.000	0.34	0.45
女兒	-0.55	0.08	-0.198		-7.305	0.000	-0.70	-0.40
母乳7回以上	0.11	0.09	0.034		1.264	0.207	-0.06	0.28
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.00	0.01	-0.028		-0.898	0.369	-0.01	0.01
(注) 調整済み R ² =0.255, p<0.001 (N=1029)								

表 3. 生後 12 ヶ月時点の体格に関連する要因

1) 体重

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	β				下限	上限
(定数)	-12493.55	24010.76			-0.520	0.603	-59649.87	34662.77
年度	9.34	11.98	0.03		0.780	0.436	-14.19	32.86
母年齢	38.13	13.79	0.10		2.764	0.006	11.03	65.22
在胎週数	-5.08	18.14	-0.01		-0.280	0.780	-40.71	30.55
出生体重	1.00	0.10	0.39		10.408	0.000	0.81	1.19
女児	-511.02	71.11	-0.26		-7.186	0.000	-650.68	-371.35
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	1.70	4.76	0.01		0.356	0.722	-7.65	11.05
(注) 調整済み R ² =0.228, p<0.001 (N=601)								

2) 身長

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	β				下限	上限
(定数)	-32.86	75.54			-0.435	0.664	-181.21	115.49
年度	0.04	0.04	0.05		1.187	0.236	-0.03	0.12
母年齢	0.01	0.04	0.01		0.131	0.896	-0.08	0.09
在胎週数	-0.06	0.06	-0.04		-1.092	0.275	-0.17	0.05
出生身長	0.45	0.06	0.32		8.125	0.000	0.34	0.56
女児	-1.28	0.22	-0.22		-5.709	0.000	-1.72	-0.84
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.01	0.01	0.03		0.665	0.506	-0.02	0.04
(注) 調整済み R ² =0.149, p<0.001 (N=599)								

3) 頭囲

	非標準化係数		標準化係数		t	P	B の 95% 信頼区間	
	B	標準誤差	β				下限	上限
(定数)	-17.83	47.18			-0.378	0.706	-110.50	74.83
年度	0.03	0.02	0.05		1.204	0.229	-0.02	0.07
母年齢	0.00	0.03	-0.01		-0.172	0.863	-0.06	0.05
在胎週数	-0.03	0.03	-0.03		-0.776	0.438	-0.09	0.04
出生頭囲	0.28	0.05	0.23		5.714	0.000	0.19	0.38
女児	-0.97	0.14	-0.27		-6.993	0.000	-1.24	-0.69
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	0.02	0.01	0.08		1.836	0.067	0.00	0.03
(注) 調整済み R ² =0.255, p<0.001 (N=587)								

分担研究報告書

SDQによる行動スクリーニングによる母乳からのダイオキシン類摂取と児の行動の関連に関する調査

研究分担者 河野由美 自治医科大学小児科准教授

研究要旨

母乳から摂取したダイオキシン量と児の行動発達の関係を明らかにするために、行動スクリーニング尺度である「子どもの強さと困難さアンケート」(SDQ)を用いて検討した。SDQのすべての項目に回答した341名(男165名、女176名)の解析で、SDQスコア及びその判定は過去の報告と同様であった。SDQのtotal Difficulties score(TDS)とダイオキシン類摂取比のSpearmanの相関係数は男:-0.072、女:-0.034で有意な相関は認めなかった。SDQの5分野のサブスコアとダイオキシン類摂取比とも有意な相関は認めなかった。TDSから支援の必要度を判定したlow, some, high need3群でダイオキシン類摂取比の値に有意差を認めなかった。多変量解析では男児では母の喫煙歴が、女児ではSDQ評価時の児の年齢群が支援の必要性と関連する要因であった。

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。動物実験では、ダイオキシン類の母親への投与により、成長遅延や学習行動テスト成績の低下が、PCB類では、運動発達の遅れ、短期記憶の障害、多動性などとの関連が報告されている。本研究は母乳から摂取したダイオキシン量と児の行動発達の関係を明らかにすることである。平成24年度の研究では、過去に母乳中ダイオキシン類濃度を測定した児で、ダイオキシン類摂取比と行動発達との関連を行動スクリーニング尺度である「子どもの強さと困難さアンケート」(Strengths and Difficulties Questionnaires: SDQ)を用いて調べた。

B. 研究方法

1) 対象

母乳中PCDD、PCDF、CoPCB(12種)の濃度が測定され、0~12ヵ月までの哺乳方法(母乳、混合、人工栄養の別)から母乳からのダイオキシン類の摂取量の推定値であるダイオキシン摂取比が推定できた1997年~2009年出生の児の保護者名にSDQの質問紙を郵送した。

2) ダイオキシン類摂取比

母乳中のPCDDs+PCDFs+CoPCB(12)の濃度に生後1年間の母乳率(すべて母乳の場合を1)をかけ、生後1年間のダイオキシン類摂取比を求め母乳からのダイオキシン類摂取の指標とした。

3) SDQ

SDQは保護者が5分程度でチェックすることが可能な行動スクリーニング質問紙で、子どもの特性が比較的とらえられやすい尺度として海外では標準化されて広くもちいられている¹⁾。質問項目は、情緒、行為、多動性、仲間関係、

向社会性の5分野からなり、4歳から16歳用と3,4歳用がある。日本での標準化は実施されていないが、Matsuishiらにより日本語版のカットオフ値の妥当性評価が報告されている²⁾。日本語版SDQ質問紙を2歳~4歳児(幼児群)には3,4歳用、5歳~15歳児(年長児群)には4-16歳用を保護者に郵送し回収した。

5分野のサブスコアからその領域における支援の必要性を、「ほとんどない=low need」「ややある=some need」「大いにある=high need」にわけた。更に情緒、行為、多動性、仲間関係の4分野のサブスコアの合計でTDS(total Difficulties score)を算出し、全体的な支援の必要性による行動判定(low need, some need, high need)を行った。カットオフ値は日本の報告のものを用いた。

4) 統計学的方法

SDQの男女別スコアの平均値、95%信頼区間(95%CI)を求めた。SDQのスコアとダイオキシン類摂取比の相関はSpearman's rank testにより検定を行った。統計解析にはSPSS ver19を用いた。

C. 研究結果

1) 解析対象

SDQ質問紙は355名(回収率59%)から回収できた。そのうち、SDQのすべての項目に回答した341名(男165名、女176名)を解析対象とした。幼児群は41名、年長児群は300名であった。

2) SDQスコア

SDQのTDSおよび5分野のサブスコアの平均値(標準偏差)を図1に示した。TDSおよび多動性スコアで有意な男女差を認めた。幼児群、年長児群のそれぞれでも同様の男女差を認めたが、幼児群のみでは有意差は認めなかった。

3) SDQスコアとダイオキシン類摂取比の相関

SDQのTDSとダイオキシン類摂取比の相関を図

2に示した。Spearmanの相関係数は男:-0.072、女:-0.034で有意な相関は認めなかった。SDQの5分野のサブスコアとダイオキシン類摂取比とも有意な相関は認めなかった。

4) SDQによる支援の必要度評価によるダイオキシン類摂取比の比較

SDQスコアから支援の必要度によりlow, some, high needの判定を行った結果、TDSでは78.4%がlow need、9.9%がsome need、11.7%がhigh needに分類された。5分野の判定では、向社会性がlow needの割合が最も低く(67.5%)、情緒が最も高かった(86.6%)。TDSから支援の必要度を判定したlow, some, high need3群でダイオキシン類摂取比の値に有意差を認めなかった(図3)。

情緒、多動性、仲間関係、向社会性のサブスケールによる判定とダイオキシン摂取比にも有意な相関は認めなかったが、男児の行為のサブスケール判定において、high need群のダイオキシン摂取比が高い傾向を認めた。(p=0.043)

5) SDQの評価(some またはhigh need)判定のリスク要因

low, some, high needの3群でダイオキシン類摂取比の値に有意差を認めなかったが、背景比較をおこなったところ、男児の母の喫煙歴に差を認めた(some, high needで母親に習慣的喫煙歴のある割合が高い)ため、行動発達に影響を及ぼす可能性のある要因(母の年齢、出生体重、在胎週数、母の喫煙歴、児の年齢群)による多変量解析を行った。表1に示したとおり、男児では、母の喫煙歴ありが、女児では幼児群がSDQのTDSによるsomeまたはhigh needの有意なリスク要因であった。

D. 考察

子どもの行動スクリーニング尺度として使用したSDQの結果は、男女差、5分野における支援の必要度の分野別パターンにおいて、日本

の小児での報告と一致していた。TDS で low need の割合(78.4%)は、既報(80.6)とほぼ同率であるが、すべての分野で既報より low need の割合が2~4%低い傾向にあり、質問紙の回収率が59%であったことから、回収と非回収との背景比較を行う必要がある。

今回の研究により、はじめて尺度を用いて子どもの行動と母乳からのダイオキシン類摂取の関連について検討することができた。SDQ の得点および支援の必要度の判定は日本の妥当性評価の報告とほぼ同様な結果の得られたことから、児の行動評価は妥当に行われていると考えられる。この結果とダイオキシン類摂取比に有意な関連は認めなかったことから、母乳によるダイオキシン類摂取と児の行動に有意な関連はないと考えられた。一方で児の行動には、男児では母体の喫煙歴が有意に関連していることが示唆された。

E. 結論

母乳中のダイオキシン類を測定した児の行動発達を SDQ を用いて評価した結果、児の行動と母乳からのダイオキシン類摂取比とに有意な関連は認めなかった。

引用文献

- 1) Goodman R (1997) The Strengths and Difficulties Questionnaire: A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38, 581-586.
- 2) Matsuishi T, Nagano M, Araki Y, Tanaka Y, Iwasaki M, Yamashita Y, Nagamitsu S, Iizuka C, Ohya T, Shibuya K, Hara M, Matsuda K, Tsuda A, Kakuma T (2008) Scale properties of the Japanese version of the Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ): a study of infant and school children in community samples. *Brain Dev*, 30, 410-5.

F. 研究発表

学会発表

- 1) 河野由美：ハイリスク児の発達評価法 わが国におけるフォローアップ体制構築とそのプロダクト日本周産期・新生児医学会雑誌 48 巻 2 号 Page306, 2012

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 SDQスコア

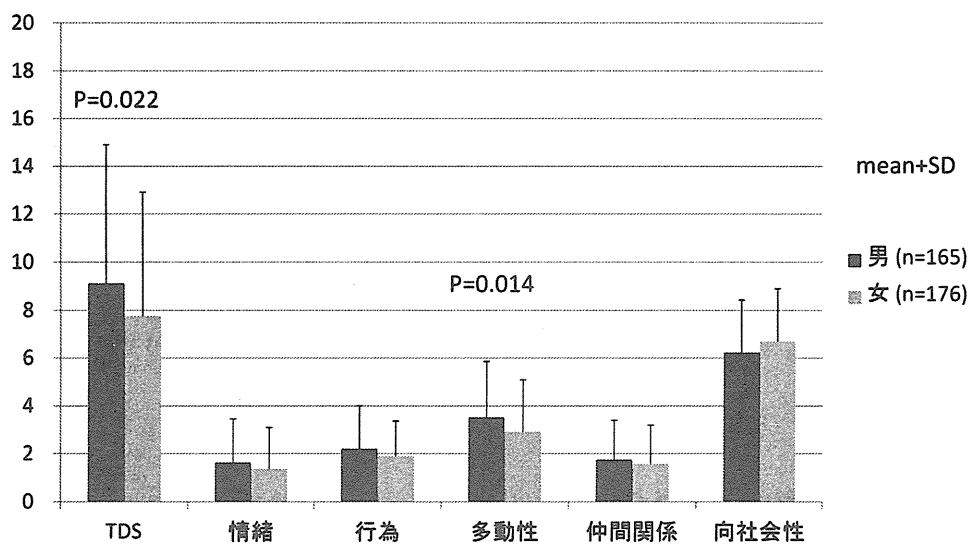


図2 ダイオキシン摂取比とSDQスコアの相関

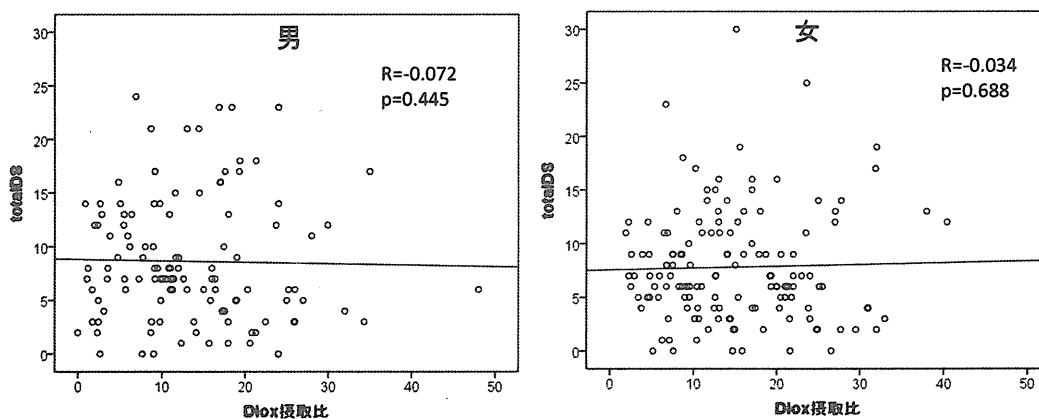


図3 SDQの評価判定とダイオキシン摂取比

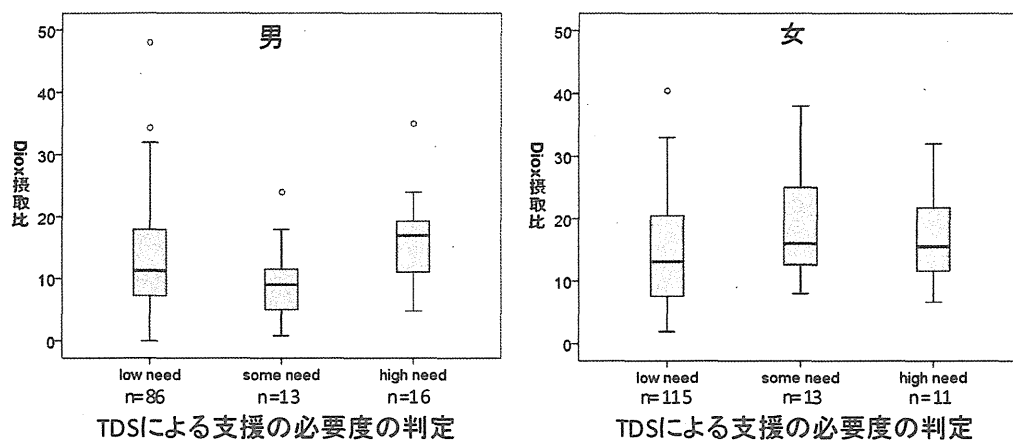


表 1 SDQ 評価による支援の必要度：some または high need のリスク要因 (多変量解析)

	男				女			
	Exp(B)	95%CI		p	Exp(B)	95%CI		p
Diox 摂取比	0.998	0.945	1.055	0.952	1.057	0.998	1.119	0.057
母の年齢	0.942	0.785	1.132	0.525	1.102	0.932	1.304	0.257
出生時体重	1.000	0.999	1.002	0.602	1.000	0.998	1.001	0.913
在胎週数週	1.064	0.705	1.605	0.769	1.360	0.878	2.107	0.169
喫煙歴あり	3.459	1.369	8.743	0.009	0.546	0.148	2.020	0.365
幼児群	1.855	0.469	7.334	0.379	9.344	2.237	39.030	0.002

Ⅲ. 資 料

平成24年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進）
 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24年度厚生労働科学研究費補助金（食品の安全確保推進）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」（1,144万円）

研究代表者	岡 明	杏林大学院医学部教授
研究分担者	多田 裕	東邦大学医学部名誉教授
〃	中村 好一	自治医科大学教授
〃	近藤 直美	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
〃	河野 由美	自治医科大学准教授

II 調査対象地域

平成24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

都府県市	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)
岐阜県	○		
栃木県	○	○	
東京都	○		

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：岐阜県、栃木県、東京都

(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来ます。
(家庭から直ちに検査会社に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
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

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23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23年度に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、