

201426021A

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

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 岡 明

平成27（2015）年3月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 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  
研究代表者 岡 明 1

### II. 分担研究報告

1. 母乳からのダイオキシン類摂取量の変化  
研究分担者 多田 裕 45
2. 母乳中ダイオキシン類レベルの推移；1998年から2013年までの観察  
研究分担者 中村好一 51
3. ダイオキシン暴露と胎児・乳児の成長に関する検討  
研究分担者 板橋家頭夫 57
4. 周産期のダイオキシン類推定暴露量と学童期の行動問題との関連  
研究分担者 河野由美 67
5. 乳幼児の健康影響調査（免疫機能等）  
研究分担者 松井永子 71
- III. 資料 75



## I. 総括研究報告

「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」

(H25-食品-一般-008 研究代表者：岡明)

研究代表者 岡明 東京大学教授

研究要旨 母乳は乳児にとって最適の栄養であるが、母体が妊娠までに摂取し体内に蓄積したダイオキシン類は母乳内に分泌され、乳児のダイオキシン類汚染の主な経路となっている。このため、厚生労働科学研究では平成9年度より継続的に母乳内のダイオキシン類濃度を測定するとともに、児の健康発達へ影響調査を行ってきた。そしてこの調査により、母乳中ダイオキシン類濃度は1970年代に比して著明に改善していることを報告してきた。我が国ではダイオキシン類対策特別措置法にて耐用一日摂取量（TDI）が規定されているが、母乳で育てられている生後1か月の乳児は、いまだにこの基準の20倍近いダイオキシン類を摂取しており、ダイオキシン類汚染は母乳栄養の上で大きな課題といえる。本研究では引き続き、乳児への栄養食品という観点でダイオキシン類汚染の状況の評価を行った。初産婦の出産後1か月の母乳中のダイオキシン濃度を測定した、母乳中のダイオキシン濃度（PCDDs+PCDFs+Co-PCBsの合計）は、従来のWHO1998年の毒性等価係数を用いた毒性等価量の計算では平均10.17 pg-TEQ/g-fat（最低5.2pg-TEQ/g-fat、最高16.0pg-TEQ/g-fat、中央値8.7 pg-TEQ/g-fat）であり、一昨年12.58 pg-TEQ/g-fat、昨年9.09 pg-TEQ/g-fatと比較して明らかな変動を認めなかった。今年度よりWHO2006年の毒性等価係数を用いた等価量の計算も行ったが平均8.22 pg-TEQ/g-fat（最低4.3pg-TEQ/g-fat、最高13pg-TEQ/g-fat、中央値8.5 pg-TEQ/g-fat）であった。長期的な傾向としては、母乳中ダイオキシン類レベルは漸減傾向を示しており、1998年から2013年までに母乳中ダイオキシン類レベルは、すべての項目で明らかな低下傾向が認められた。

母体・母乳からのダイオキシン類による胎児および乳幼児の発育への影響については、その関与は少ないと考えられた。母乳中のダイオキシン類濃度が高いほど生後1か月時点の体重や身長への影響が見られたが、その影響は少なく、さらにその後の発育に対する関与は認められなかった。

母乳中ダイオキシン類濃度を測定した児の保護者に対する質問紙による調査で、母乳中ダイオキシン類濃度とその後のアレルギー症状の間に有意な差はみられず、ダイオキシン類とアレルギー性の疾患の発症の関連は現時点では否定的で

あった。

国際的にも広く用いられている質問紙である行動スクリーニング尺度「子どもの強さと困難さアンケート (SDQ)」および発達性協調運動障害質問紙 Developmental Coordination Disorder Questionnaire を用いて、母乳からのダイオキシン類の摂取と、児の行動および不器用、運動技能における遅さ、不正確さ等の協調運動の発達との関係を検討した。ダイオキシン類摂取と行動および発達性協調運動障害に関する回答との間には明らかな関連は認めなかった。

母乳中ダイオキシン類レベルは、ダイオキシン類の環境への排出削減や食事からの摂取量減少などを反映し、こうした実態を把握する上でも、母乳中ダイオキシン類レベルのモニタリングを継続する意義は十分にあると考えられる。発達の影響も含めて、今後も母乳中ダイオキシン類レベルのモニタリングと追跡調査が必要である。

#### 分担研究者

多田 裕	東邦大学・名誉教授
中村 好一	自治医科大学・教授
板橋家頭夫	昭和大学・教授
河野 由美	自治医科大学・学内教授
松井永子	岐阜大学大・臨床准教授

#### 研究協力者

十蔵寺 新	東府中病院・院長
松林 恵子	東府中病院
島崎 真希子	杏林大学・助教
宮田 世羽	杏林大学・大学院生

#### A. 研究目的

母乳栄養は乳児の最適な栄養法であり、WHOおよび厚生労働省では長年にわたり母乳栄養を推進してきている。母乳が優位にある点として、母乳は栄養や免疫の点で優れている上に、授乳による育児中の母親および児への心理面での効果も高いことなどがあげられ、厚生労働省では「授乳・離乳の支援ガイドライン」を作成し、母乳育児が安心して行える環境作りを推進している。

一方で、母乳も母体が摂取した環境からの影響を間接的に受け、母体への環境汚染が母乳を介して児に影響する可能性がある。特に母体内に蓄積しやすい脂溶性物質については、

脂肪である母乳内に分泌される可能性があり、中でも人体への有害な物質については母乳を介した汚染に対する特別な注意が必要である。ダイオキシン類も脂溶性であり、人体での分解処理を受けず、長期間母体内の脂肪組織に蓄積されることが知られている。母乳は脂肪分豊富なために、蓄積されたダイオキシンは母乳中に高濃度に分泌されることが明らかとなっており、ある意味では母体にとって出産までに蓄積したダイオキシンの排出回路の一つとなっている。我々のこれまでの研究では、母乳中ダイオキシン類の濃度は、母体にダイオキシン類が蓄積されている第一子で高く、一度母乳育児を行うと、第二子以降は低くなることが明らかとなっている。

こうした母乳中のダイオキシン分泌量は、長期間におよぶ母体のダイオキシン汚染の状況を反映するものであり、環境汚染の評価という観点からは、人体が長期間生活していた中で採取したダイオキシン量の総量を評価する指標ともいうことができる。

本研究班による母乳中のダイオキシン濃度の測定は、平成9年より厚生省科学研究事業（主任研究者多田裕東邦大学名誉教授）として開始され、すでに17年間継続して母乳でのダイオキシン濃度を測定してきている。また、

それ以前から凍結保存されていた母乳での測定を含めると昭和48年から38年間に渡るデータをj得ている。こうした研究により安全性を評価するとともに、環境中ダイオキシンによる母体の汚染の動向をモニターすることが可能になっている。

昨年度までの研究結果では、母乳中のダイオキシン類の汚染は1970年代などに比して格段に改善傾向になり、現在も漸減傾向にあることが示されており、これはダイオキシン対策として平成11年のダイオキシン類対策特別措置法環境以降の改善の施策として行われてきた効果が着実に出てきているものと考えられる。

ただし、完全母乳栄養の児についての母乳から摂取されるダイオキシンの量を概算すると、1か月時にはダイオキシン類対策特別措置法にて規定されている耐用一日摂取量(TDI)の約20倍程度、1年間を通じては10倍程度のダイオキシン類を摂取していることが明らかになっている。WHOでも胎児や乳幼児などは特にダイオキシン類による影響を受けやすいことが指摘されており、母乳栄養の上でダイオキシン汚染はいまだに無視できない問題である。

こうした点から、乳児への主要な食品である母乳中のダイオキシン類濃度を継続して測定することは社会的にも重要であると考えられる。

本研究では、こうした観点から継続的に母乳中のダイオキシン濃度を継続して測定している。そして、単に母乳のダイオキシン類汚染の現状を評価するだけでなく、乳児期のダイオキシン類汚染の影響について、身体面の発育と、精神面での発達の両面から影響評価を行ってきている。

具体的には、これまで母乳中のダイオキシン類濃度を測定した乳児のコホート群について、健康や発育発達に関する調査を定期的に

行ってきたおり、今年度もその結果の解析を行った。

この様に本研究は、母乳育児を推進する立場で、母乳中のダイオキシン濃度を測定し、さらにその乳児についてコホートとして発達や発育状況の調査を行い、科学的にその安全性を検証することを目的としている。

## B. 研究方法

(1) 25~34才の年齢の初産婦より、産後1か月の母乳の提供を受けダイオキシン類濃度を測定する(岡、松井、河野、中村)。生後1か月と採取条件を一定とし、経年的な母乳汚染の変化を判断出来るように計画している。母乳中ダイオキシン類レベルは、初産婦と経産婦でその分布が異なるため、本研究では原則として初産婦に限定している。母乳採取の際には、同時に母親の年齢、喫煙歴や児の発育状況などの調査用紙(参考資料)への記入を求めた。本年度は、岐阜大学医学部附属病院、自治医科大学病院、東府中病院にて計21人から母乳の提供を受けた。

ダイオキシンとしては、PCDD7種類、PCDF10種類、Co-PCB12種類と、母乳中では脂肪含有量を測定した。ダイオキシン濃度の毒性等価量は、過去の本研究班の測定値との比較を行うために、1998年のWHOの毒性等価係数を用いて行ってきたが、本年、改めて遡って2006年のWHOの係数を用いて計算し直し、脂肪1g当たりの毒性等価量脂肪重量換算(pg-TEQ/g-fatとして表記した。実測濃度が定量下限値未満のものは0(ゼロ)として算出した。PCDDs(7種)+PCDFs(10種)+Co-PCBs(12種)を総ダイオキシン類濃度と定義し、母乳中ダイオキシン類はPCDDs(7種)、PCDFs(10種)およびCo-PCBs(12種)を同一施設のGC/MSで測定し、脂肪1gあたりの毒性等価量で示した。

(2) 初産婦全体における母乳中ダイオキシ

ン類レベルの分布(平均値, 中央値, 最小値, 最大値)を把握したうえで, 1998年から2013年までの期間を分析の対象とした(中村・阿江)。観察期間を3群(前期:1998-2002年度, 中期:2003-2007年度, 後期:2008-2013年度)に分けて母乳中ダイオキシン類レベルの分布を解析した。

(3) 1998年から2014年までに測定した初産婦の産後30日の母乳中の総ダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+CoPCBs(12種))の濃度変化を、I期(1998-2000年)、II期(2001-2003年)、III期(2004-2006年)、IV期(2007-2009年)、V期(2010-2012年)、VI期(2013-2014)の6期に分けて、WHOの1998年と2006年の毒性等価係数を用いて計算し、その動向を検討した。(多田)

(4) 1997年から2013年までに出生した1153名について、出生時、生後1か月、および1歳時点の体格に影響を与える要因について、分娩後1か月のダイオキシン類濃度(PCDDs+PCDFs+12種類のCoPCB濃度)に加えて、調査年度(出生年度)、母親の年齢、非妊娠時BMI、母体喫煙歴、受動喫煙、在胎週数、出生時の体格(または生後1か月児の体格)、性別、1か月時の母乳投与回数も共変量として解析した(板橋)。

(5) 2012年に、これまで母乳中ダイオキシン類濃度が測定され、0~12か月までの哺乳方法(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が推定可能な1998年~2008年出生の児(3歳~13歳)の保護者に質問紙を郵送し、529名より回答を得ることができた。この中で、アレルギー疾患についての質問項目への回答について、アレルギー症状のない児と症状を有する児の間で、母乳中のダイオキシン類濃度に差があるか否かについて検討を行った(松井)。

(6) 2012年のアンケートの中で、行動スクリーニング尺度「子どもの強さと困難さアン

ケート」(SDQ)を用いた児の行動発達について、WHO2006で改めて計算しなおしたと母乳中ダイオキシン類の等価量との関係を検討した(河野)。なお、ダイオキシン類推定摂取量(EDE)として、母乳中のPCDDs+PCDFs+CoPCB(12)の濃度、母乳中脂肪量に、生後1年間の母乳率(すべて母乳の場合を1)をかけ、「日本人の食事摂取基準」に基づく乳児期の哺乳量を用いて、生後1年間のEDE(ngTEQ/kg/year)を求めた。SDQは、児の年齢に相当した日本語版を保護者に郵送し回収した。カットオフ値は日本の報告のものを用い、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)を算出した。

(6) 2012年のアンケートの中で、発達性協調運動障害に関する保護者への質問紙であるDevelopmental Coordination Disorder Questionnaire(DCDQ)の日本語版を用いて発達性協調運動障害の傾向について調査を行った。なおこの日本語版を作成した中井昭夫兵庫県立リハビリテーション中央病院子ども睡眠と発達医療センター副センター長の協力をいただき、資料提供を受けた。具体的には保護者に対して不器用、運動技能における遅さ、不正確さなどに関する質問を行い、同年齢の児と比較して児の評価を記載してもらうもので、今回はこの結果について、母乳中ダイオキシン類の毒性等価量との関係を検討した。DCDQのスコアは、年齢因子に大きく影響されるため、調査時、小学生と中学生の2群に分けて検討した(岡、宮田)。

(倫理面への配慮) 調査研究は東京大学医学部倫理委員会および杏林大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。調査時には、研究の目的や方法について文書で説明の上で、書面にて承諾を得た。解析については、個人情報を除いて匿名化したデータベースを用いて解析した。

## C. 研究結果

### (1) 母乳中のダイオキシン類濃度の動向(岡)

初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度(PCDDs+PCDFs+Co-PCBsの合計)は、WHO1998年の毒性等価係数を用いた等価量の計算では平均10.17 pg-TEQ/g-fat(最低5.2pg-TEQ/g-fat、最高16.0pg-TEQ/g-fat、中央値8.7 pg-TEQ/g-fat)であった(図、表1)。今年度よりWHO2006年の毒性等価係数を用いた計算では平均8.22 pg-TEQ/g-fat(最低4.3pg-TEQ/g-fat、最高13pg-TEQ/g-fat、中央値8.5 pg-TEQ/g-fat)であった。昨年度より軽度上昇傾向を認めるが、サンプル数が21から30にとどまっております、基本的に横ばい傾向であると考えられた。

今年度は栃木県、東京都、岐阜県で母乳の提供を受けたが、その3地域の間では明らかな母乳中ダイオキシン類濃度の差は認めなかった(表2)。したがって、サンプル数は少ないが、地域性を考慮する必要性は低いと考えられた。

### (2) 全体および年齢別の母乳中ダイオキシン類レベルの分布と変化(中村・阿江)

①初産婦全体の記述統計(N=1,151;表3):分析対象者の平均年齢(標準偏差)は、29.5(3.0)歳であり、母乳中ダイオキシン類レベル(WHO2006係数による)の分布を表3に示した。当該期間における母乳提供者(初産婦)は1,151人であり、母乳中ダイオキシン類レベルの中央値はPCDDs 7.7(pg TEQ/g fat), PCDFs 2.9, PCDDs+PCDFs 10.6, Co-PCBs 5.7, 総ダイオキシン類濃度16.5であった。等価量をWHO1998係数に準拠して算出していた昨年度までと比較して、ダイオキシン類レベルの絶対値は、全体的に(特に、PCDFsとCo-PCBsで)低い値を示した。

### ②観察期間別の比較(表4):観察期間3群(前

期;中期;後期)での比較では、PCDDs, PCDFs, Co-PCBs, 総ダイオキシン類濃度の平均値および中央値は、前期→中期→後期にかけて、すべての項目で漸減傾向を示し、すべての項目で有意差(=有意な低下)が検出された。

### (3) 期間別の毒性等価量の検討(多田)

I期(1998-2000年)、II期(2001-2003年)、III期(2004-2006年)、IV期(2007-2009年)、V期(2010-2012年)、VI期(2013-2014年)の6期に分けて、PCDDs、PCDFs、Co-PCBsの各時期の変化を、WHO1998年と2006年の毒性等価係数に準拠して計算し毒性等価量を比較した(表5;多田)。

表5には平均値±標準偏差と最大および最小の測定値を示した。PCDDsでは1998年と2006年の毒性等価係数の間で差が少なく、I期に比しVI期では27.8%に減少していた。PCDFsは2006年の係数の値は1998年の係数による毒性等価量の平均65.8%であり、I期に比しVI期では61%に減少していた。Co-PCBsの値は2006年の係数の値が1998年の74.6%であり、I期に比しVI期では36.3%に減少していた。各分画の変化を反映してダイオキシン類全体(PCDDs+PCDFs+CoPCBs)の値は2006年の係数による毒性等価量は1998年の係数による値の82.7%であり、I期に比しVI期の値は38.1%に減少していた。

### (4) 母乳中ダイオキシン類濃度と身体発育との関連(板橋)

①出生時の体格:重回帰分析の結果、出生体重・身長には、1か月時の母乳中ダイオキシン類濃度との有意な関連は認めなかった。一方、出生時の頭囲については母体非妊娠時BMI、女兒、在胎週数に加えて、母乳中ダイオキシン類濃度区分が有意な項目として挙げられた( $\beta=0.073$ ,  $P=0.034$ )が、他の要因に比べて標準化係数は小さかった(表6)。

②生後1か月時の体格:生後1か月時点の体重・身長には、女兒、在胎週数、1日7回以



上の母乳投与、出生体重または身長に加えて、母乳中のダイオキシン類濃度区分が有意な項目としてあげられた（体重  $\beta = -0.096$ 、 $P=0.0041$ 、身長  $\beta = -0.069$ 、 $P=0.030$ ）（表 7、8）。頭囲には母乳中ダイオキシン類濃度は有意な要因でなかった。

③1 歳時点の体格：体重・身長については、母乳中ダイオキシン類濃度の関与は明らかでなかった。頭囲では、非妊娠時 BMI、女児、在胎週数、生後 1 か月時点の頭囲に加えて、母乳中ダイオキシン類濃度が有意な項目としてあげられたが（ $\beta = 0.092$ 、 $P=0.035$ ）、有意な項目のなかでは最も関連性が低かった（表 9）。

#### （5）アレルギー疾患との関連（松井）

2012 年に、これまで母乳中ダイオキシン類濃度が測定され、0～12 ヶ月までの哺乳方法（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が推定可能な 1998 年～2008 年出生の児の保護者に質問紙を郵送した。アレルギー症状のない児と症状を有する児の間で、1 か月時の母乳中のダイオキシン類濃度について検討を行った。いずれの年齢においても、母乳中のダイオキシン濃度とアレルギー症状の有無の間に有意差はみられなかった。各年代のアレルギー症状なし群、あり群の母乳中のダイオキシン類濃度の mean±SD は、3 歳（無：有 13.29±5.23：8.83±2.29）4 歳（無：有 13.25±6.15：12.16±4.09）5 歳（無：有 12.62±5.98：9.49±1.35）6 歳（無：有 13.16±5.94：11.58±3.67）小学生（無：有 16.07±6.25：19.70±7.87）でいずれも有意差はなかった。

（6）行動スクリーニング尺度「子どもの強さと困難さアンケート」（SDQ）を用いた児の行動発達と母乳中ダイオキシン類との関係（河野）：

WHO2006 毒性等価係数を用いた毒性等価量を用い、生後 1 年間の母乳からのダイオ

キシン推定摂取量(EDE)を算出した。平均 EDE は男児 16.4、女児 19.6 ngTEQ/kg/year、生後 1 年間の 1 日平均摂取量は男児 45、女児 54 pgTEQ/kg/day であった。

SDQ のスコアおよび、TDS および 5 分野のサブスコアの平均値(SD)、中央値(4 分位)を表 10 に示した。SDQ のスコアと①母乳中の総ダイオキシン類濃度、②ダイオキシン推定摂取量(EDE)との相関について、Spearman の相関係数で検討した。①は、女児で行為問題（ $\rho = -0.25$ 、 $p=0.01$ ）、多動・不注意（ $\rho = -0.29$ 、 $p=0.01$ ）、TDS（ $\rho = -0.24$ 、 $p=0.02$ ）に弱い負の相関を認め、女児の他のスコア、男子でのすべてのスコアとは有意な相関は認めなかった。②は、男女ともにすべてのスコアと有意な相関は認めなかった。6～11 歳で行為問題（ $\rho = -0.26$ 、 $p=0.03$ ）の弱い負の相関を認めた。

SDQ のスコアについて、重回帰分析を、母の年齢、母の喫煙歴、SDQ 実施時の児の年齢、出生体重を共変量として行った。男女ともに、母乳中総ダイオキシン類濃度およびダイオキシン推定摂取量(EDE)と TDS との間に有意な関連を認めなかった。男児では、母親の喫煙歴が TDS の増加と関連していた。

（7）発達性協調運動障害に関する質問紙（中井昭夫先生提供）である DCDQ を用いた児の発達と母乳中ダイオキシン類濃度の関連（岡、宮田）：

母乳中のダイオキシン濃度と保護者の DCDQ スコアの間の Pearson の相関係数相関を求めたが、小学生および中学生の 2 郡ともに有意な相関は認めなかった。またダイオキシン推定摂取量(EDE)についても、DCDQ のスコアとの相関を認めなかった。

さらに小学生と中学生に分けて、ダイオキシン濃度および乳児期 1 年間のダイオキシン摂取量を他の交絡因子と共に、重回帰分析を行い DCDQ との関連を評価した。母乳中のダイ

オキシニルイ濃度およびダイオキシン推定摂取量(EDE)によるDCDQスコアへの影響は、を認めなかった。

#### D. 考察

本年度も引き続き初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度の測定を全国3地域で行なった。従来のWHO1998年毒性等価係数での毒性等価量の計算では平均10.17pg-TEQ/g-fatであり、一昨年12.58pg-TEQ/g-fat、昨年9.09pg-TEQ/g-fatと同レベルであった。今年度よりWHO2006年の毒性等価係数を用いた等価量の計算も行ったが平均8.2pg-TEQ/g-fat(最低4.3pg-TEQ/g-fat、最高13pg-TEQ/g-fat、中央値8.5pg-TEQ/g-fat)であった。また、現在3地域で検体を採取しているが、地域差は認められず、全国的にダイオキシン類汚染が改善している状況を反映しているものと考えられた。

観察期間を前期、中期、後期の3群に分けて母乳中ダイオキシン類レベルの比較を行ったところ、前期～後期にかけてPCDDs、PCDFs、Co-PCBs、総ダイオキシン類濃度のすべての項目で有意な低下が認められた。1973年から2004年における母乳中ダイオキシン類レベルの年次推移を観察した大阪府の調査でも、本研究結果と同様に、低下傾向が認められており、母乳中ダイオキシン類レベルは、特定の地域に限らず全国的に低下傾向にあることが推測できた。

その背景として、環境汚染の減少と食品からの摂取量の減少があると考えられる。平成12年以降、ダイオキシン類対策特別措置法による法規制などによってダイオキシン類の排出削減対策が進み、平成15年には平成9年と比較して約95%の削減が達成されており、わが国におけるダイオキシン類の環境汚染レベルは全国的に軽減していると考えられる。ま

た、平成22年度の報告では、わが国における食事からのダイオキシン類摂取量は0.81pg-TEQ/kg/日で、耐容1日摂取量の4pg-TEQ/kg/日を大きく下回っており、食品からの摂取量が明らかに減少していることを意味している。

ダイオキシンの各分画の年代による減少はPCDDsが最も大きく、次いでCo-PCBsが減少しており、PCDFsの減少が最も少なかった。全体のダイオキシン類(PCDDs+PCDFs+CoPCBs)はこれ等の変化を反映して、この間に38.10%と約60%減少していた。

今年度より、従来使用していたWHO1998毒性等価係数(TEF)に加え、2006年TEFを使用して毒性等価量(TEQ)を評価した。ダイオキシン類全体のPCDDs+PCDFs+CoPCBsは2006TEQは1998TEQの82.7%と計算されたが、この内訳はPCDDsには変化がないのに対し、PCDFsが約65%、Co-PCBsが約75%に計算された結果であり、2006TEFで計算するとダイオキシン汚染の低下が一層明らかであった。

ダイオキシン類の胎児・乳幼児の身体発育への影響について、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ものの、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(Rantandin S, et al. *Pediatr Res* 1998; 44:538-45)。また、最近ではベトナム争時代の除草剤の母体暴露が母乳を介して、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)。

今回の我々の検討では出生体重や身長への影響は有意ではなく、胎児期への影響は少な

いと考えられる。出生時頭囲および1歳時点の頭囲についてはわずかながら関与はあるものの、予想に反してポジティブな関与であり、この理由については明らかでなかった。生後1か月では、母乳中のダイオキシン類濃度が高いほど体重および身長に対するネガティブな影響が見られたが、1歳時点の体重や身長に対する関与は認められず、体重や身長については、生後1か月という限定された時期のみ影響がある結果であった。

ダイオキシン類は免疫系に影響を与える可能性が指摘されており、アレルギー症状との可能性を検討した。ダイオキシン類濃度とアレルギー症状の間に有意差がみられず、母乳中のダイオキシン類がアレルギー発症に関連していることを示すことは現時点では否定的であった。

小児の行動に対する影響について、標準化された質問紙で国際的にも広く使用されているSDQを用いて、情緒、行為、多動性、仲間関係などについて評価を行った。母の年齢、母の喫煙歴、SDQ実施時の児の年齢、出生体重を共変量とし、男女別に重回帰分析により暴露量の影響を検討した。①母乳中総ダイオキシン類量、②母乳からのダイオキシン推定摂取量(EDE)のどちらもSDQから計算したTDS(Total Difficulties score)との有意な関連は認めなかった。児の年齢、男児では母親の喫煙歴がTDSを増加させる要因であった。

発達性協調運動障害とは協調運動技能の獲得や遂行が期待されるものよりも明かに劣っている場合に疑う発達上の問題で、発達障害の一つとして海外ではリハビリなどの対象となっている。具体的には、不器用(例 物を落とす、物にぶつかる)、運動技能(例 物をつかむ、はさみや刃物を使う、書字、自転車、スポーツ)における遅さ、不正確さなどを認め、他の発達障害と同様に、日常生活活動に著明・持続的な妨げになっている場合に診断

される。Developmental Coordination Disorder Questionnaire (DCDQ)は発達性協調運動障害の評価用の親への質問紙として国際的にも認められており、今回はこの日本語版を中井昭夫先生の協力提供をいただいた。なお、発達性協調運動障害は精神疾患の診断・統計マニュアル(DSM-V)では5~11歳の子どもにおける有病率は5~6%とされており、一般的な発達上の課題であり、今後我が国でも適切な療育指導など積極的な取り組みが必要である。

DCDQのスコアが年齢による影響を受けると、今回の調査対象のコホートが、年齢が高いほどダイオキシン類汚染が高いという傾向があるため、今年度は小学生と中学生の2群に分けて検討を行った。重回帰分析では、母乳中のダイオキシン類濃度およびダイオキシン推定摂取量(EDE)によるDCDQスコアへの影響は認めなかった。今後、本調査紙の我が国での標準化データなどを用いてさらに検討を進める予定である。

## E. 結論

(1) 初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度(PCDDs+PCDFs+Co-PCBsの合計)は、WHO1998年の毒性等価係数を用いた毒性等価量の計算では平均10.17 pg-TEQ/g-fat(最低5.2pg-TEQ/g-fat、最高16.0pg-TEQ/g-fat、中央値8.7 pg-TEQ/g-fat)で、WHO2006年の毒性等価係数を用いた等価量の計算も行ったが平均8.22 pg-TEQ/g-fat(最低4.3pg-TEQ/g-fat、最高13pg-TEQ/g-fat、中央値8.5 pg-TEQ/g-fat)であった。近年と同レベルであり、明らかな単年度の変化は認めなかった。

(2) 長期的な傾向としては、母乳中ダイオキシン類レベルは漸減傾向を示しており、1998年から2013年までに母乳中ダイオキシン類レベルは、PCDDs(7種)、PCDFs(10種)、

PCDDs+PCDFs, Co-PCBs (12 種), 総ダイオキシン類濃度のすべての項目で明らかな低下傾向が認められた。

(3) ダイオキシン類の環境汚染への影響が胎児発育に影響する可能性は少ないと考えられた。また、母乳中のダイオキシン類濃度が高いほど生後1か月時点の体重や身長への影響が見られたが、在胎週数や出生時の体重あるいは身長に比べてその関与は少なく、さらにその後の発育に対する影響は認められなかった。母体のダイオキシン暴露は出生時や乳児期の体格に影響を及ぼしている可能性が推測されたが、その程度は軽微で、最近の母乳中の濃度の低下を考慮すると、現時点では看過できると思われる。

(4) 母乳中ダイオキシン類濃度を測定した児の保護者に対する質問紙による調査で、母乳中ダイオキシン類濃度とその後のアレルギー症状の間に有意差がみられず、母乳からのダイオキシン類によるアレルギー性疾患の発症への関与は現時点では否定的であった。

(5) 国際的にも広く用いられている質問紙である行動スクリーニング尺度「子どもの強さと困難さアンケート」を用いて、母乳からのダイオキシン類の摂取と、児の行動との関係を検討した。SDQ のすべてのスコアとダイオキシン類摂取には有意な関連は認めなかった。また、発達性協調運動障害に関する保護者への質問紙のスコアと母乳中のダイオキシン類摂取には有意な関連は認めなかった。

(7) 母乳中ダイオキシン類レベルの年次推移は、ダイオキシン類の環境への排出削減や食事からの摂取量減少などを反映する指標として有用と考えられ、こうした実態を把握する上でも、母乳中ダイオキシン類レベルのモニタリングを継続する意義は十分にあると考えられる。最近の母乳中のダイオキシン類濃度でも、1か月の時点で母乳から摂取するダイオキシン類の総量はダイオキシン類対策特

別措置法に定めるTDIの約20倍であり、乳児期1年間に摂取するダイオキシン類の総量もTDIの約10倍の摂取量と予測され、発達的影響も含めて、今後も母乳中ダイオキシン類レベルのモニタリングと追跡調査が必要である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monochorionic dizygotic twin. *Pediatrics*. 133:e1097-1100, 2014
2. Takita JI, Chen Y, Kato M, Ohki K, Sato Y, Ohta S, Sugita K, Nishimura R, Hoshino N, Seki M, Sanada M, Oka A, Hayashi Y, Ogawa S. Genome-wide approach to identify second gene targets for malignant rhabdoid tumors using high-density oligonucleotide microarrays. *Cancer Sci*. 105:258-64, 2014.
3. Seki M, Yoshida K, Shiraishi Y, Shimamura T, Sato Y, Nishimura R, Okuno Y, Chiba K, Tanaka H, Kato K, Kato M, Hanada R, Nomura Y, Park MJ, Ishida T, Oka A, Igarashi T, Miyano S, Hayashi Y, Ogawa S, Takita J. Biallelic DICER1 mutations in sporadic pleuropulmonary blastoma. *Cancer Res*. 74:2742-9, 2014.
4. Tsurumi H, Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Hayashi K, Matsunaga A, Kajiho Y, Kanda S, Miura K, Sekine T, Oka A, Ishizuka K, Horita S, Hattori M, Hattori S, Igarashi T. Epithelial protein lost in neoplasm modulates



platelet-derived growth factor-mediated adhesion and motility of mesangial cells. *Kidney Int.* 86:548-57, 2014.

5. Harita Y, Ishizuka K, Tanego A, Sugawara N, Chikamoto H, Akioka Y, Tsurumi H, Miura K, Gotoh Y, Tsujita M, Yamamoto T, Horike K, Takeda A, Oka A, Igarashi T, Hattori M. Decreased glomerular filtration as the primary factor of elevated circulating suPAR levels in focal segmental glomerulosclerosis. *Pediatr Nephrol.* 29:1553-60, 2014.
6. Akamatsu T, Dai H, Mizuguchi M, Goto Y, Oka A, Itoh M. LOX-1 is a novel therapeutic target in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Am J Pathol.* 184:1843-52, 2014.
7. Yasudo H, Ando T, Takeuchi M, Nakano H, Itonaga T, Takehara H, Isojima T, Miura K, Harita Y, Takita J, Oka A. Systemic lupus erythematosus complicated with liver cirrhosis in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome. *Lupus.* 23(14):1523-7, 2014.
8. Kubota K, Ohnishi H, Teramoto T, Matsui E, Murase K, Kanoh H, Kato Z, Kaneko H, Seishima M, Kondo N. In Vitro Analysis of the Functional Effects of an NLRP3 G809S Variant with the co-Existence of MEFV Haplotype Variants in Atypical Autoinflammatory Syndrome. *J Clin Immunol.* 2013;33:325-334.
9. Kawamoto N, Fukao T, Kaneko H, Hirayama K, Sakurai S, Arai T MD, Kondo M, Kawamoto M, Matsui E, Orii K, Kasahara K, Takemura M, Seishima M, Shiraki M, Iwasa S, Kondo N. Total IgE at 6 months

predicts remittance or persistence of atopic dermatitis at 14 months.

*Allergy Asthma Proc.* 2013;34:362-369.

## 2. 学会発表

1) Kono Y, et al. The effects of dioxin exposure through breastfeeding on psychosocial and behavioral development. Pediatric Academic Societies 2014, Vancouver, Canada

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

図 母乳中のDioxin濃度の年次別変化(TEF2006)

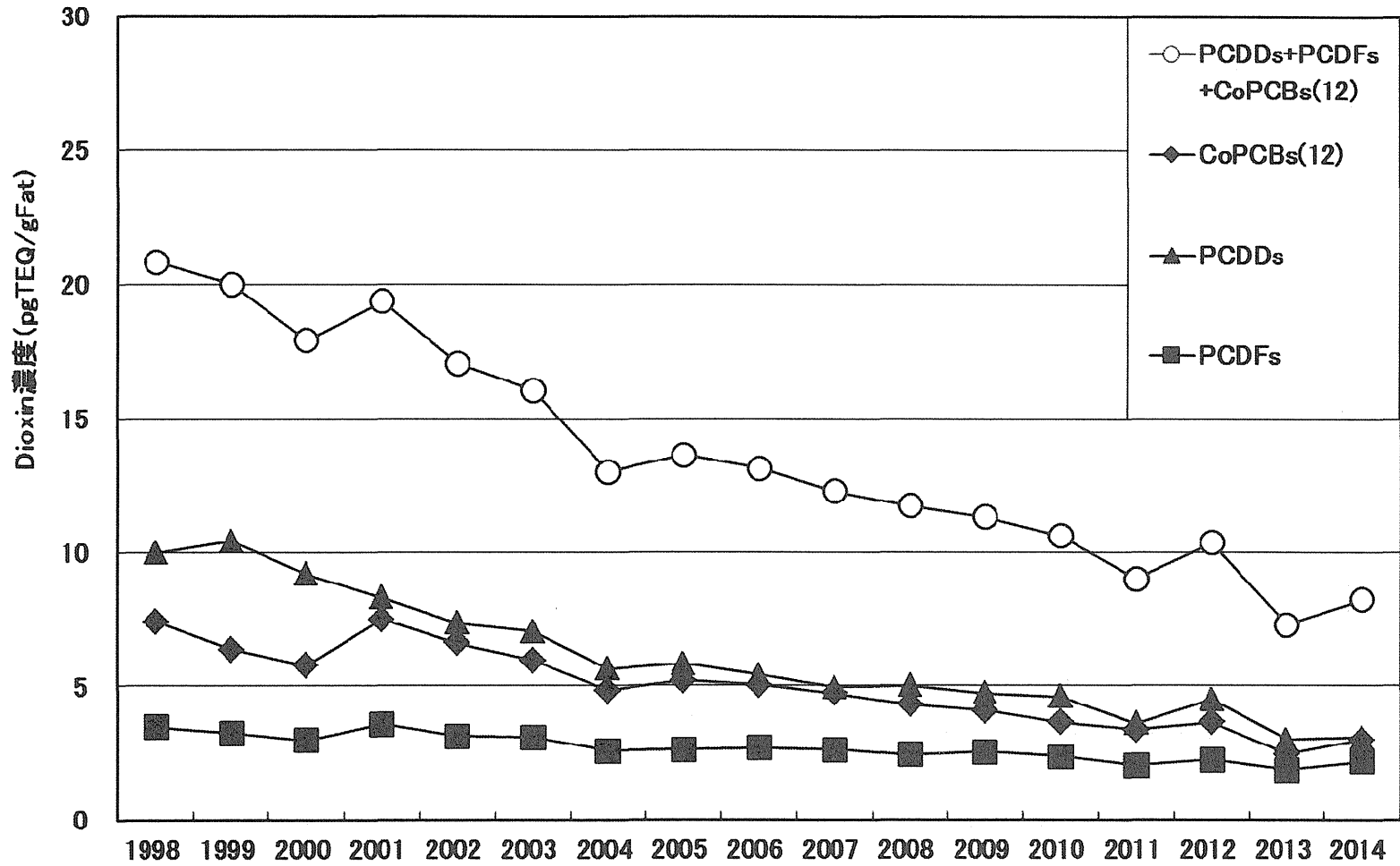


表1 母乳中のダイオキシン類濃度の動向（初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度（PCDDs+PCDFs+Co-PCBsの合計）をWHO1998年の毒性等価係数を用いて毒性等価量を計算。単位 pg-TEQ/g-fat）

年度	2009	2010	2011	2012	2013	2014
平均	14.0	12.8	11.2	12.5	9.09	10.2
中央値	13.00	11.5	11.0	12.00	8.65	11
SD	5.25	4.74	4.83	4.73	3.63	3.20
N	N=25	N=28	N=28	N=29	N=30	N=21

表2 地域ごとの母乳中のダイオキシン類濃度（初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度（PCDDs+PCDFs+Co-PCBsの合計）をWHO1998年の毒性等価係数を用いて毒性等価量を計算。）

地域	岐阜県	栃木県	東京都
平均	9.7	10.6	10.3
SD	2.7	4.0	3.3
N	7	7	7

表3 母乳中ダイオキシン類レベル (1998 - 2013年) (N = 1151) (中村・阿江)

ダイオキシン類 (pg TEQ/g fat) <sup>a)</sup>	平均値	中央値	最小値	最大値
PCDDs	8.1	7.7	1.0	25.4
PCDFs	3.1	2.9	0.5	15.8
Co-PCBs (12種)	6.2	5.7	0.8	35.2
総ダイオキシン類 <sup>b)</sup>	17.3	16.5	2.8	47.1

a) 毒性等価係数は WHO-TEF (2006) に準拠し、実測濃度が定量下限値未満のものは0 (ゼロ) として算出し

b) 総ダイオキシン類 = PCDDs + PCDFs + Co-PCBs (12種) と定義した。

表4 母乳中ダイオキシン類レベル (1998 - 2013年) : 観察期間別 (3群) の比較 (N = 1151)

(中村・阿江)

ダイオキシン類 (pg TEQ/g fat)	平均値 (95%信頼区間)	中央値	最小値	最大値	P 値 <sup>b)</sup>
<sup>a)</sup>					
PCDDs					
1998 - 2002年	9.6 (9.3 - 9.8)	9.3	2.1	25.4	< 0.01
2003 - 2007年	5.9 (5.6 - 6.2)	5.6	1.8	13.2	
2008 - 2013年	4.2 (3.9 - 4.5)	3.7	1.0	9.8	
PCDFs					
1998 - 2002年	3.4 (3.3 - 3.5)	3.1	0.6	15.8	< 0.01
2003 - 2007年	2.7 (2.6 - 2.9)	2.5	0.8	6.7	
2008 - 2013年	2.2 (2.1 - 2.4)	2.1	0.5	5.3	
Co-PCBs (12種)					
199 - 2002年	7.0 (6.8 - 7.2)	6.5	1.6	35.2	< 0.01
2003 - 2007年	5.2 (4.9 - 5.6)	4.6	1.2	17.2	
2008 - 2013年	3.5 (3.3 - 3.8)	3.1	0.8	11.5	
総ダイオキシン類 <sup>c)</sup>					
1998 - 2002年	19.9 (19.5 - 20.4)	19.4	5.7	47.1	< 0.01
2003 - 2007年	13.8 (13.1 - 14.5)	13.2	4.6	35.4	
2008 - 2013年	10.0 (9.3 - 10.6)	9.1	2.8	23.2	

a) 毒性等価係数は WHO-TEF (2006) に準拠し、実測濃度が定量下限値未満のものは0 (ゼロ) として算出

b) Kruskal-Wallis 検定

c) 総ダイオキシン類 = PCDDs + PCDFs + Co-PCBs



表5 母乳中のダイオキシン類濃度の3年毎の変化(WHO1998毒性等価量(1998TEQ)と2006年毒性等価量(2006TEQ)の比較(多田)

	年度	N		1998TEQ(pgTEQ/gFat)				2006TEQ(pgTEQ/gFat)			
				PCDDs	PCDFs	CoPCB(12)	Total Dioxin	PCDDs	PCDFs	CoPCB(12)	Total Dioxin
I	1998~2000	823	Mean±SD (Min~Max)	9.9±3.3 (2.1~25)	5.0±2.3 (1~25)	9.5±4.1 (2.3~45)	24.4±8.4 (8.9~59)	9.9±3.3 (2.1~25.4)	3.3±1.5 (0.8~15.8)	7.0±3.2 (1.8~35.2)	20.2±6.9 (5.7~47.1)
II	2001~2003	199	Mean±SD (Min~Max)	7.7±2.9 (3~20)	5.1±1.9 (1.6~13)	9.2±4.0 (2.3~25.0)	22.1±8.0 (7.8~49.0)	7.7±2.9 (3.0~19.9)	3.3±1.2 (1.0~8.1)	6.9±3.0 (1.3~18.6)	17.9±6.5 (6.0~40.7)
III	2004~2006	127	Mean±SD (Min~Max)	5.6±2.2 (1.8~13.0)	4.1±1.5 (1.4~10.0)	6.8±2.9 (2.3~23.0)	16.5±6.0 (6.5~44.0)	5.6±2.1 (1.8~13.2)	2.6±1.0 (0.8~6.7)	5.0±2.3 (1.2~17.2)	13.3±5.0 (4.6~35.4)
IV	2007~2009	89	Mean±SD (Min~Max)	4.9±1.8 (1.8~9.8)	3.9±1.4 (1.8~8.5)	6.1±2.8 (2.0~17.0)	14.8±5.8 (6.7~35.0)	4.9±1.8 (1.8~9.8)	2.5±0.9 (1.1~5.4)	4.4±2.2 (1.4~12.9)	11.8±4.5 (5.4~28.0)
V	2010~2012	83	Mean±SD (Min~Max)	4.2±1.8 (1.0~9.7)	3.4±1.3 (1.3~7.0)	4.7±2.4 (1.2~15.0)	12.4±5.0 (4.0~29.0)	4.2±1.8 (1.0~9.8)	2.2±0.9 (0.8~4.7)	3.5±1.7 (0.8~11.5)	10.0±4.0 (3.2~23.2)
VI	2013~2014	51	Mean±SD (Min~Max)	3.8±1.1 (1.0~5.4)	2.9±1.1 (0.5~54.2)	3.4±1.6 (0.8~8.1)	9.1±3.4 (3.5~19.0)	3.0±1.2 (1.0~5.4)	1.9±0.7 (0.5~3.4)	2.4±1.2 (1.0~6.1)	8.1±3.0 (3.1~16.9)

表6 出生時頭囲に関する要因(重回帰分析)(N=1017, 調整済みR<sup>2</sup>=0.140, p=0.000)(板橋)

係数<sup>a</sup>

変数	非標準化係数		標準化係数	t	有意確率	Bの95%信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ			下限	上限
1 (定数)	-20.723	28.911		-7.717	.474	-77.456	36.010
出生年	.019	.014	.044	1.301	.193	-.010	.047
母体年齢	.029	.016	.056	1.851	.065	-.002	.059
非妊娠時BMI	.040	.015	.078	2.649	.008	.010	.069
喫煙歴	.130	.093	.042	1.405	.160	-.052	.312
受動喫煙	-.077	.080	-.029	-.967	.334	-.234	.080
女兒	-.397	.083	-.139	-4.773	.000	-.560	-.234
在胎週数	.372	.032	.343	11.669	.000	.309	.435
Dioxin類濃度区分	.094	.044	.073	2.128	.034	.007	.182

a. 従属変数: 出生時頭囲

表7 生後1か月時の体重に関連する要因(重回帰分析)(N=1102, 調整済みR<sup>2</sup>=0.422, P=0.000)(板橋)

係数<sup>a</sup>

変数	非標準化係数		標準化係数	t	有意確率	Bの95%信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ			下限	上限
1 (定数)	523.694	7797.680		.067	.946	-14776.421	15823.809
出生年	.025	3.888	.000	.006	.995	-7.603	7.653
母体年齢	-4.850	4.930	-.024	-.984	.325	-14.523	4.823
非妊娠時BMI	5.847	4.890	.028	1.196	.232	-3.748	15.441
女兒	-148.206	27.890	-.123	-5.314	.000	-202.930	-93.481
Dioxin類濃度区分	-50.729	14.908	-.096	-3.403	.001	-79.981	-21.477
母乳(7回/日以上)	-80.297	31.911	-.058	-2.516	.012	-142.911	-17.684
在胎週数	32.980	11.911	.075	2.769	.006	9.610	56.350
出生体重	.879	.041	.579	21.394	.000	.798	.959

a. 従属変数: 体重1Mo

表 8. 生後 1 か月時の身長に関連する要因(重回帰分析) (N=1102, (N=1051, 調整済み R<sup>2</sup>=0.300、P=0.000) (板橋)

変数		係数 <sup>a</sup>		t	有意確率	B の 95% 信頼区間	
		非標準化係数	標準化係数			下限	上限
		B	標準誤差	β			
1	(定数)	-14.208	37.059		.701	-86.926	58.510
	出生年	.016	.018	.027	.389	-.020	.052
	母体年齢	.011	.023	.012	.650	-.035	.056
	非妊産時BMI	.016	.023	.019	.474	-.028	.061
	女児	-.696	.131	-.139	.000	-.953	-.439
	Dioxin類濃度区分	-.151	.070	-.069	.030	-.288	-.015
	母乳 (7回/日以上)	-.562	.149	-.098	.000	-.855	-.269
	在胎週数	.289	.055	.157	.000	.181	.396
	出生時身長	.520	.036	.429	.000	.450	.591

a. 従属変数: 身長1Mo

表 9. 生後 1 歳時の頭囲に関連する要因(重回帰分析) (N=565, 調整済み R<sup>2</sup>=0.228, p=0.000) (板橋)

変数		係数 <sup>a</sup>		t	有意確率	B の 95% 信頼区間	
		非標準化係数	標準化係数			下限	上限
		B	標準誤差	β			
1	(定数)	24.886	42.699	.583	.560	-58.984	108.757
	出生年	.004	.021	.008	.847	-.038	.046
	母体年齢	-.003	.025	-.005	.892	-.053	.046
	非妊産時BMI	.074	.026	.108	.004	.023	.125
	女児	-.746	.137	-.210	.000	-1.015	-.477
	Dioxin類濃度区分	.149	.071	.092	.035	.010	.289
	母乳 (7回/日以上)	-.298	.155	-.072	.055	-.602	.006
	在胎週数	-.146	.056	-.105	.009	-.256	-.037
	頭囲1Mo	.497	.053	.381	.000	.393	.601

a. 従属変数: 頭囲12Mo

表 1 0 Total difficulties scores (TDS) and five subscale scores of the Social Difficulties Questionnaire compared by gender (河野)

	Boys		Girls		p	6-10 years		11-13 years		p
	mean (SD)	median (IQR)	mean (SD)	median (IQR)		mean (SD)	median (IQR)	mean (SD)	median (IQR)	
TDS	8.7 (5.8)	7 (5-13)	7.4 (5.6)	6 (4-10)	0.10	9.5 (6.0)	8 (6-13)	7.0 (5.3)	6 (3-9)	0.02
Emotional symptoms	1.6 (1.9)	1 (0-2)	1.3 (1.8)	1 (0-2)	0.16	1.8 (2.0)	1 (0-3)	1.2 (1.7)	1 (0-2)	0.37
Conduct problems	2.0 (1.8)	2 (0-3)	1.7 (1.5)	1 (1-3)	0.50	2.3 (1.7)	2 (1-4)	1.5 (1.5)	1 (0-3)	0.003
Hyperactive /inattentio n	3.4 (2.3)	3 (2-4)	2.7 (2.2)	2 (1-4)	0.03	3.7 (2.6)	4 (2-5)	2.5 (1.9)	2 (1-4)	0.002
Peer problems	1.7 (1.6)	1 (0-3)	1.7 (1.8)	1 (0-2)	0.58	1.7 (1.5)	1 (1-2)	1.7 (1.9)	1 (0-3)	0.27
Prosocial behavior	6.4 (2.0)	6 (5-8)	6.8 (2.1)	7 (5-8)	0.17	6.6 (2.1)	7 (5-8)	6.6 (2.0)	7 (5-8)	1.00

図1-1 母乳中のDioxin濃度の年次別変化(TEF1998)

