

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2013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1153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1歳の体重や身長、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、児の体格以外に以下の調査を実施した。①在胎期間、②性別、③生後1カ月の母乳投与回数(1日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BMI。

## 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

出生時の身体計測値を従属変数とし、出生年、母親の年齢、母親の非妊娠時BMI、喫煙歴、受動喫煙、在胎週数、性別(女児)、母乳中ダイオキシン類濃度(脂肪1gあたり)の四分位を共変量として重回帰分析を行った。1か月および1歳時点の体格については、出生年、母親の年齢、非妊娠時BMI、在胎週数、出生時の体格または生後1か月

時点の体格、母乳中のダイオキシン類濃度の四分位、1か月時点の母乳投与回数(1日7回以上の母乳投与の有無)を共変量として用いた。年度間の母乳中ダイオキシン類濃度の比較は、威厳は一分散分析を用い2013年のデータを基準にDunnnett法で比較した。

## C. 結果

年度別の症例数の推移を図1に示した。1998年度が最も症例数が多かったが、それ以後は経年的に減少していた。1153検体の母乳(1か月時)中のダイオキシン類濃度の分布は図2のごとくで、中央値は20pgTEQ/gFat、10パーセンタイル値が11pgTEQ/gFat、90パーセンタイルは33pgTEQ/gFatであった。

年度別母乳中ダイオキシン類濃度の変化については図3に示したように、本研究が開始された当初では高値～低値に幅広く分布し、また中央値が高かったが、年々その分布が狭まり、中央値も低下してきた。一元配置分散分析による解析では、2013年の母乳中ダイオキシン類濃度に比べて有意に高値( $P<0.05$ )であったのは1998年～2007年までで、2008年以後のサンプルは有意な差は認められなかった(図4)。

重回帰分析の結果、出生体重に有意に関連したのは、母体非妊娠時BMI、女児、在胎週数で、1か月時の母乳中ダイオキシン類濃度は有意な関連項目でなかった(表1-1)。身長も同様の結果であった(表1-2)。一方、出生時の頭囲についてはこれらの3つの要素に加えて、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 1-3)。

生後 1 か月時点の体重には、女兒、在胎週数、1 日 7 回以上の母乳投与、出生体重に加えて、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 ( $\beta = -0.096$ ,  $P=0.0041$ ) (表 2-1)。有意な標準化係数のうち、母乳中のダイオキシン類濃度は女兒に次ぐ関与の強さであり、生後 1 か月時の体重の低下にする要因であった。身長については、女兒、在胎週数、1 日 7 回以上の母乳投与、出生時身長とともに、母乳中のダイオキシン類濃度区分が関与していたが ( $\beta = -0.069$ ,  $P=0.030$ )、その関与は他の要因に比べ最も低かった (表 2-2)。頭囲では、非妊娠時 BMI、女兒、在胎週数、1 日 7 回以上の母乳投与、出生時頭囲が有意な項目であったが、母乳中ダイオキシン類濃度は有意な要因でなかった (表 2-3)。

1 歳時点の体重については、有意に関連する項目は、母体年齢、非妊娠時 BMI、女兒、母乳投与回数、および生後 1 か月の体重であり、母乳中ダイオキシン類濃度の関与は明らかでなかった (表 3-1)。身長では、女兒と生後 1 か月時点の身長のみが有意な関連項目で、体重と同様に母乳中ダイオキシン類濃度の関与は明らかでなかった (表 3-2)。頭囲では、非妊娠時 BMI、女兒、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 3-3)。

#### 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 ヶ月時点の精神運動発達が遅れるものの、生後 18 ヶ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)。

生後 1 ヶ月の母乳中のダイオキシン類濃度を母体への暴露の指標とすると、今回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、予想に反してむしろポジティブな関与であったが、この理由については明らかでない。

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、頭囲とは異なり 1 歳時点の体重や身長に対する関与は認められなかった。出生時の体重や身長（胎児発育）がないにもかかわらず、生後 1 か月という限定された時期への影響がある理由は明らかでないものの、現状では母乳中ダイオキシン類濃度が以前に比べて明らかに低下していることから、今後あまり問題となる可能性は少ないのかもしれない。

#### E. 結論

得られたデータによる解析では、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。

以上より、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。

#### F. 研究論文

なし

#### G. 知的財産権の出願状況

なし

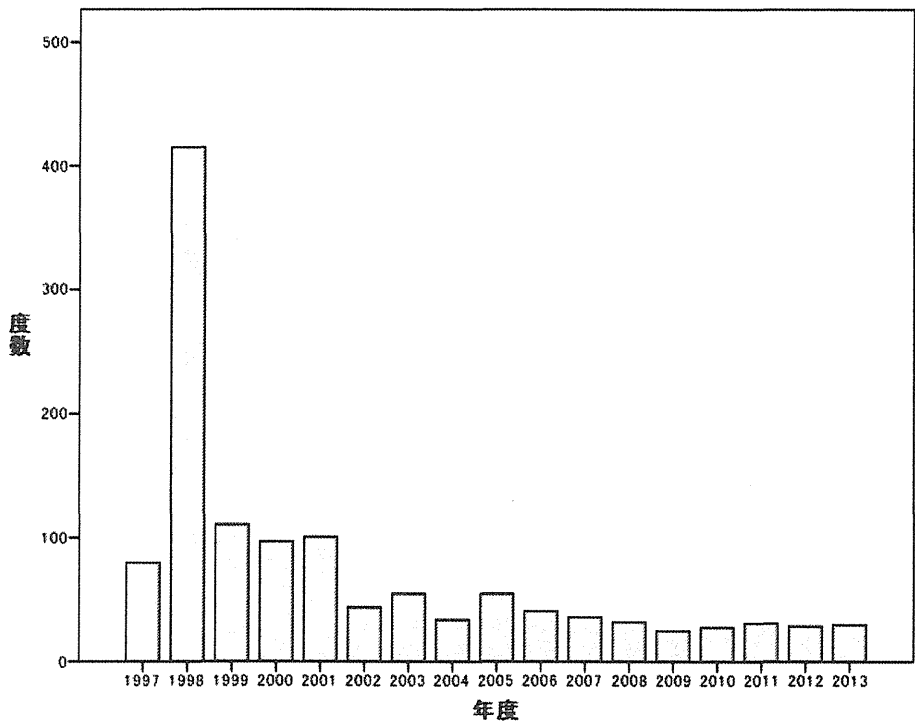


図1. 検討症例数の年度別推移

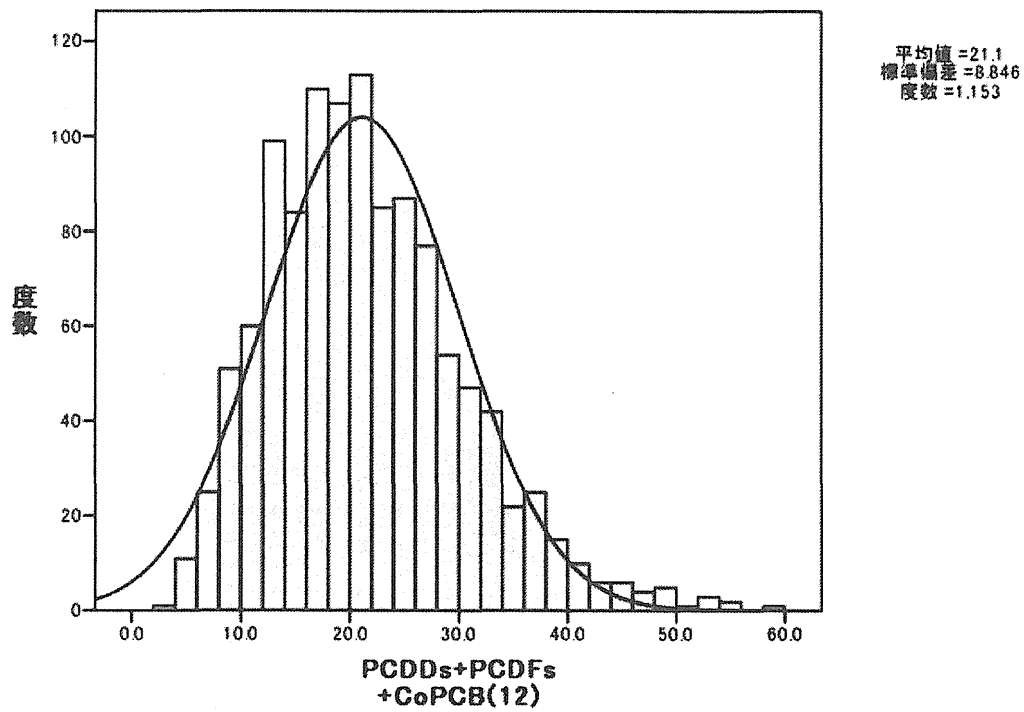


図2. 1か月時点の母乳中のダイオキシン類濃度の分布

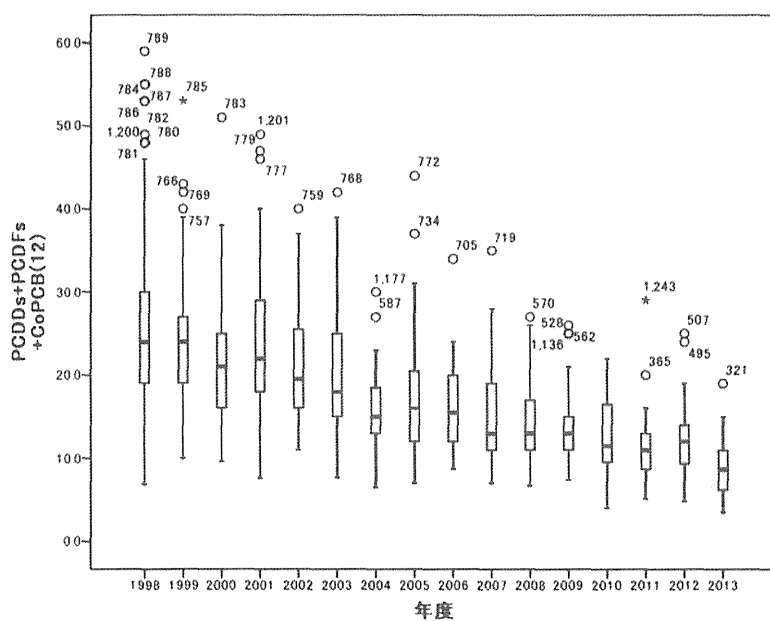


図3. 母乳中ダイオキシン濃度の年度別推移 (箱ひげ図)  
(図中の数字は症例番号を示す)

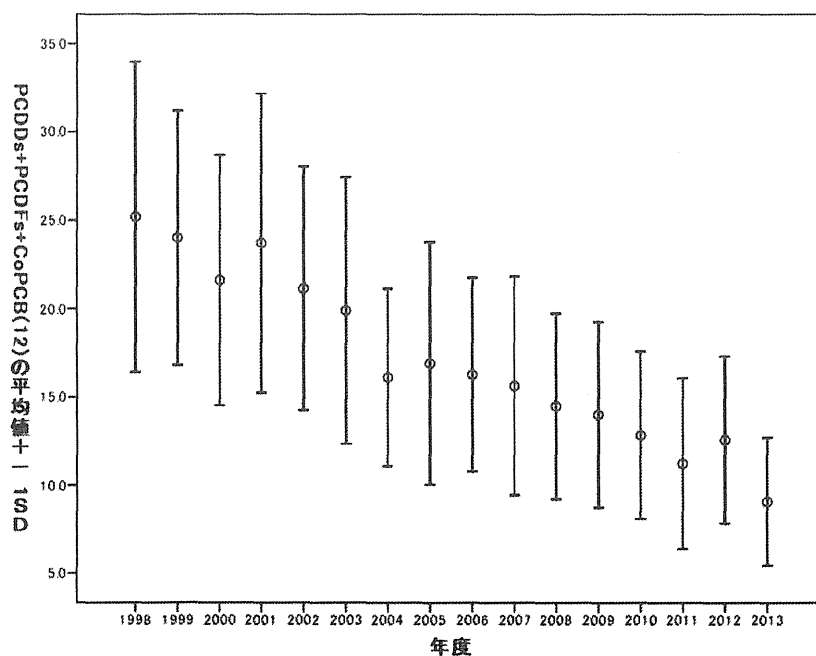


図4. 母乳中のダイオキシン類濃度の年次推移 (平均±1SD)  
(2013年に比べて1998~2007年は有意に高値:P<0.05)

表 1 出生時の体格に関連する要因

1) 出生体重 (N=1019, 調整済み R<sup>2</sup>=0.270, p=0.000)

変数		係数 <sup>a</sup>						
		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	β			下限	上限
1	(定数)	-1741.675	7327.184		-.238	.812	-16119.922	12636.572
	出生年	-.603	3.660	-.005	-.165	.869	-7.785	6.579
	母体年齢	-3.304	3.942	-.023	-.838	.402	-11.039	4.431
	非妊娠時BMI	18.678	3.782	.133	4.938	.000	11.255	26.100
	喫煙歴	19.007	23.415	.023	.812	.417	-26.940	64.954
	受動喫煙	13.730	20.268	.019	.677	.498	-26.041	53.502
	女児	-92.554	21.074	-.118	-4.392	.000	-133.907	-51.201
	在胎週数	147.035	8.060	.493	18.242	.000	131.218	162.851
	Dioxin類濃度区分	-14.117	11.253	-.040	-1.255	.210	-36.199	7.964

a. 従属変数: 出生体重

2) 出生時身長 (N=1010, 調整済み R<sup>2</sup>=0.240, p=0.000)

変数		係数 <sup>a</sup>						
		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	β			下限	上限
1	(定数)	31.163	39.634		.786	.432	-46.613	108.938
	出生年	-.005	.020	-.008	-.263	.792	-.044	.034
	母体年齢	-.031	.021	-.042	-1.471	.142	-.073	.010
	非妊娠時BMI	.043	.020	.059	2.113	.035	.003	.083
	喫煙歴	.085	.127	.019	.672	.502	-.163	.334
	受動喫煙	.076	.110	.020	.696	.487	-.139	.291
	女児	-.565	.114	-.137	-4.954	.000	-.788	-.341
	在胎週数	.735	.044	.466	16.811	.000	.649	.821
	Dioxin類濃度区分	-.044	.061	-.023	-.719	.472	-.163	.076

a. 従属変数: 出生時身長

3) 出生時頭囲 (N=1017, 調整済み R<sup>2</sup>=0.140, p=0.000)

変数		係数 <sup>a</sup>						
		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	β			下限	上限
1	(定数)	-20.723	28.911		-.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
	女児	-.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 2. 生後 1 か月時点の体格に関連する要因

1) 体重 (N=1102, 調整済み R<sup>2</sup>=0.422、P=0.000)

係数<sup>a</sup>

因子	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	β			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

2) 身長 (N=1051, 調整済み R<sup>2</sup>=0.300、P=0.000)

係数<sup>a</sup>

因子	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	β			下限	上限
1 (定数)	-14.208	37.059		-.383	.701	-86.926	58.510
出生年	.016	.018	.027	.862	.389	-.020	.052
母体年齢	.011	.023	.012	.453	.650	-.035	.056
非妊娠時BMI	.016	.023	.019	.717	.474	-.028	.061
女兒	-.896	.131	-.139	-5.309	.000	-.953	-.439
Dioxin類濃度区分	-.151	.070	-.069	-2.174	.030	-.288	-.015
母乳 (7回/日以上)	-.562	.149	-.098	-3.762	.000	-.855	-.269
在胎週数	.289	.055	.157	5.269	.000	.181	.396
出生時身長	.520	.036	.429	14.466	.000	.450	.591

a. 従属変数: 身長1Mo

3) 頭囲身長 (N=1080, 調整済み R<sup>2</sup>=0.259、P=0.000)

係数<sup>a</sup>

因子	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	β			下限	上限
1 (定数)	-39.873	22.736		-1.754	.080	-84.485	4.739
年度	.028	.011	.081	2.457	.014	.006	.050
母体年齢	-.008	.014	-.015	-.532	.595	-.036	.021
非妊娠時BMI	.042	.014	.080	2.990	.003	.014	.070
女兒	-.661	.081	-.216	-8.148	.000	-.821	-.502
Dioxin類濃度区分	-.044	.043	-.032	-1.004	.316	-.129	.042
母乳 (7回/日以上)	-.235	.093	-.067	-2.514	.012	-.418	-.052
在胎週数	.248	.032	.220	7.832	.000	.186	.310
出生時頭囲	.350	.030	.325	11.661	.000	.291	.409

a. 従属変数: 頭囲1Mo

表 3 生後 1 歳時点の体格に関連する要因

1) 体重 (N=593, 調整済み R<sup>2</sup>=0.268, p=0.000)

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)	3777.881	21829.594		.173	.863	-39096.192	46651.954
出生年	1.097	10.898	.004	.101	.920	-20.308	22.501
母体年齢	27.073	13.229	.076	2.047	.041	1.091	53.054
非妊娠時BMI	46.098	13.838	.119	3.331	.001	18.920	73.277
女児	-427.591	70.742	-.218	-6.044	.000	-566.531	-288.652
Dioxin類濃度区分	54.962	37.518	.061	1.465	.143	-18.724	128.648
母乳 (7回/日以上)	-172.342	81.270	-.076	-2.121	.034	-331.960	-12.725
在胎週数	-26.409	30.345	-.035	-.870	.385	-86.008	33.190
体重1Mo	.818	.075	.436	10.847	.000	.670	.966

a. 従属変数: 体重12Mo

2) 身長 (N=572, 調整済み R<sup>2</sup>=0.195, p=0.000)

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)	-27.119	70.315		-.386	.700	-165.231	110.992
出生年	.039	.035	.049	1.119	.264	-.030	.108
母体年齢	-.003	.043	-.003	-.064	.949	-.087	.081
非妊娠時BMI	.038	.044	.032	.847	.397	-.050	.125
女児	-1.048	.231	-.176	-4.537	.000	-1.501	-.594
Dioxin類濃度区分	.195	.120	.072	1.626	.104	-.041	.431
母乳 (7回/日以上)	-.371	.265	-.053	-1.399	.162	-.892	.150
在胎週数	-.158	.099	-.068	-1.601	.110	-.352	.036
身長1Mo	.565	.060	.402	9.426	.000	.447	.683

a. 従属変数: 身長12Mo

3) 頭囲 (N=565, 調整済み R<sup>2</sup>=0.228, p=0.000)

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)	24.886	42.699		.583	.560	-58.984	108.757
出生年	.004	.021	.008	.194	.847	-.038	.046
母体年齢	-.003	.025	-.005	-.136	.892	-.053	.046
非妊娠時BMI	.074	.026	.108	2.865	.004	.023	.125
女児	-.746	.137	-.210	-5.449	.000	-1.015	-.477
Dioxin類濃度区分	.149	.071	.092	2.112	.035	.010	.289
母乳 (7回/日以上)	-.298	.155	-.072	-1.923	.055	-.602	.006
在胎週数	-.146	.056	-.105	-2.626	.009	-.256	-.037
頭囲1Mo	.497	.053	.381	9.394	.000	.393	.601

a. 従属変数: 頭囲12Mo



分担研究報告書

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 自治医科大学小児科 学内教授

研究要旨

母乳中ダイオキシン量から周産期の暴露量を推定し、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」を用いて学童期の児の行動問題との関係を検討した。出生前の暴露指標は母乳中総ダイオキシン類量とし、生後1年間の暴露指標は母乳中ダイオキシン類濃度、平均脂肪濃度と母乳摂取量から推定摂取量(EDE)を算出した。毒性等価係数(TEQ)は2005 WHO consensus TEFを用いた。対象は初産母体の6～13歳児175名(男179名、女104名)。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。母体年齢、母体の喫煙歴、児の年齢、出生体重を共変量とした重回帰分析で、母乳中総ダイオキシン類濃度あるいはEDEと、児の行動問題の尺度であるtotal Difficulties score(TDS)とに有意な関連を認めなかった。

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、母乳栄養による摂取の影響が懸念される。平成26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された母体の学童で、①1か月時の母乳中総ダイオキシン類量、②生後1年間の母乳からのダイオキシン推定摂取量(Estimated dioxin exposure、EDE)と、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」(Strengths and Difficulties Questionnaires :SDQ)のスコアとの関連を調べた。

B. 研究方法

1) 対象

産後1か月時の母乳中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が推定可能な1998年～2005年出生の学童(6歳～13歳)の保護者316名にSDQの質問紙を郵送した。

1) ダイオキシン類推定摂取量(EDE)

母乳中のPCDDs+PCDFs+CoPCB(12)の総和濃度、母乳中平均脂肪濃度、生後1年間の母乳率(すべて母乳の場合=1)から、「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。

2) SDQ

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。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歳用を用いた。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。

3) 統計学的方法

母乳中の総ダイオキシン類濃度、EDE、SDQ

スコアの男女別平均値、SD、中央値、4分位を求めた。母体年齢、母体の喫煙歴、児の年齢、出生体重を共変量とした重回帰分析により、母乳中の総ダイオキシン類濃度あるいはEDEとTDSの関連を解析した。統計解析にはSPSS ver. 19を用いた。

## C. 研究結果

### 1) 解析対象

産後1か月時の母乳中PCDD、PCDF、CoPCB(12種)の濃度が測定され、SDQのすべての項目に回答した初産母体の学童児175名(男79名、女96名)を解析対象とした。

### 2) 暴露指標 (表1)

#### ① 母乳中の総ダイオキシン類濃度

出生前暴露の指標となる母乳中の総ダイオキシン類濃度に、明らかな男女差は認めなかった。1995 WHO TEFを用いた濃度に比べ、2005 WHO TEFを用いた方が3~4 pg TEQ/g fat程度低値であった。

#### ② ダイオキシン推定摂取量(EDE)

2005 WHO TEFを用いた生後1年間の母乳からの平均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。

### 3) SDQ

SDQの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2に示した。多動・不注意スコアで有意な男女差を認めた。6~10歳と11~13歳の2群の比較では、6~10歳群で行為問題、多動・不注意のサブスコアとTDSに有意差を認め11~13歳の方で問題スコアが低値であった。

### 4) SDQのTDSとの相関

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。

### 5) 重回帰分析

#### ① 母乳中の総ダイオキシン類濃度とSDQのTDSとの関連 (表3)

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た男女別の重回帰分析の結果、男女ともに、母乳中総ダイオキシン類濃度とTDS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。

#### ② ダイオキシン推定摂取量(EDE)とSDQのTDSとの関連 (表4)

男女ともに、ダイオキシン推定摂取量(EDE)とTDSに有意な関連を認めなかった。男女ともに児の年齢とTDS低下の関連、男児では母親の喫煙歴とTDS増加の関連を認めた。

## D. 考察

### 1) 推定暴露量

出生前の胎児暴露は、臍帯血や母体血液中のダイオキシン類濃度から推定されることが多いが、母乳中濃度は母体内のダイオキシン類の蓄積を反映することから、次善の推定として母乳中濃度を用いた報告もあり、本研究でも出生前の暴露として、母乳中の総ダイオキシン類濃度を用いた。出生後1年間の暴露指標として、母乳からのダイオキシン推定摂取量(EDE)を、「日本人の食事摂取基準」に基づく乳児期の哺乳量と母乳比率から推定した。本年度の研究では、毒性等価係数(TEQ)は2005 WHO consensus TEFを用いた結果、算出されたEDEは、海外からの報告と同程度であった。EDEから算出された1日あたりのダイオキシン類摂取量の平均値は、WHOの提唱する成人の耐用1日摂取量4

pg TEQ/kg/day の約 11~13 倍であり、生後 1 年間、乳児は母乳栄養により成人耐用 1 日摂取量を越えるダイオキシン類を摂取していると考えられた。

2) 推定暴露量と SDQ スコアとの関連からみた行動発達への影響

SDQ の標準化において、TDS は性別および年齢と関連することが報告されている。そのため、児の行動発達への影響が示唆されている、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 TDS 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。

E. 結論

母乳栄養により乳児は成人の耐用摂取量を越えるダイオキシン類に暴露されていると推

定されるが、SDQ で評価した学童期の児の行動発達と周産期のダイオキシン類推定暴露とに有意な関連は認めなかった。

F. 研究発表

学会発表

Kono Y, Oka A, Tada H, Itabashi K, Matsui E, Nakamura Y. The Effects of Dioxin Exposure through Breastfeeding on Psychosocial and Behavioral Development. Pediatric Academic Societies and Asian Society for Pediatric Research Joint Meeting in Vancouver, BC, Canada, May 6, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 Dioxin level in the breast milk at 1 month and estimated dioxin exposure through breastfeeding

	Boys (n=79)		Girls (n=96)	
	mean (SD)	Median (IQR)	mean (SD)	Median (IQR)
Dioxin level in breast milk				
PCDDs (pg TEQ/g fat)	8.6 (3.1)	8.3 (6.6-10.3)	9.2 (3.7)	8.6 (6.3-11.3)
PCDFs (pg TEQ/g fat)	3.2 (1.5)	3.0 (2.4-3.6)	3.4 (1.4)	3.1 (2.4-4.2)
Co PCBs (pg TEQ/g fat)	6.5 (2.5)	6.2 (4.7-7.9)	7.2 (2.8)	6.6 (5.3-9.3)
total dioxins (pg TEQ/g fat)	18.3 (6.2)	17.8 (13.9-21.7)	19.8 (7.1)	18.6 (14.0-25.3)
Fat in breast milk (g/100 ml)	4.1 (1.4)	4.1 (3.1-5.1)	3.9 (1.3)	3.8 (3.0-4.7)
Total volume of breast milk intake (ml/kg/year)	21716 (11499)	22691 (10894-33886)	25895 (11734)	30511 (15078-36747)
EDE (ng TEQ/kg/year)	16.4 (10.7)	14.0 (8.0-23.0)	19.6 (10.8)	18.8 (11.4-26.3)
DDI (pg TEQ/kg/day)	44.9 (29.3)	38.5 (22.0-62.9)	53.7 (29.6)	51.4 (31.2-72.0)

IQR, interquartile range

表 2 Total difficulties scores (TDS) and five subscale scores of the Social Difficulties Questionnaire compared by gender

	Boys		Girls		p	6-10 years		11-13 years		p
	mean	median	mean	median		mean	median	mean	median	
	(SD)	(IQR)	(SD)	(IQR)		(SD)	(IQR)	(SD)	(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/inattention	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

表 3 Linear multiple regression analysis to examine association between total dioxin level in breast milk and TDS of SDQ

	Boys				Girls			
	B	(95% C. I.)	beta	p	B	(95% C. I.)	beta	p
Log <sub>10</sub> (total dioxins)	2.29	(-7.60 - 12.18)	0.06	0.46	-1.04	(-9.24 - 7.15)	-0.03	0.80
Age at SDQ	-0.69	(-1.27 - -0.12)	-0.30	0.02	-0.43	(-0.91 - 0.05)	-0.20	0.08
Maternal age	-0.36	(-0.83 - 0.11)	-0.16	0.13	0.31	(-0.11 - 0.74)	0.15	0.15
Birth weight	-0.002	(-0.006 - 0.001)	-0.14	0.21	-0.001	(-0.004 - 0.003)	-0.04	0.73
Any history of smoking habit	3.28	(0.26 - 6.30)	0.24	0.03	0.68	(-2.08 - 3.44)	0.05	0.63

表 4 Linear multiple regression analysis to examine association between EDE through breastfeeding and TDS of SDQ

	Boys				Girls			
	B	(95% C. I.)	beta	p	B	(95% C. I.)	beta	p
Log <sub>10</sub> EDE	-0.99	(-4.14 - 2.15)	-0.07	0.53	1.08	(-2.69 - 4.85)	0.06	0.57
Age at SDQ	-0.61	(-1.11 - -0.11)	-0.27	0.02	-0.47	(-0.91 - -0.03)	-0.22	0.04
Maternal age	-0.34	(-0.81 - 0.12)	-0.16	0.15	0.31	(-0.11 - 0.73)	0.15	0.15
Birth weight	-0.002	(-0.005 - 0.002)	-0.12	0.29	0.000	(-0.004 - 0.003)	-0.03	0.78
Any history of smoking habit	3.10	(0.21 - 5.99)	0.23	0.04	0.92	(-1.80 - 3.64)	0.07	0.50

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 松井永子 岐阜大学大学院医学系研究科 小児病態学 臨床准教授

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、母乳中のダイオキシン類濃度と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。

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、今後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。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査し、ダイオキシン類がアレルギー疾患発症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、母乳中のダイオキシン類などの濃度を測定している。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。

C.研究結果

2013年に第1子を出産した母体より児が1か月になった時点の母乳採取を行った（岐阜県では10例）。このうち、児が1歳になった時点までにアレルギー症状を認めた症例は1例のみであった。アレルギー症状を認めた症例のダイオキシン類濃度は、全体および岐阜県の平均濃度より低値であった（表1）。

	Diox12 (pgTEQ/gfat)	母乳10g中 (pgTEQ/g母乳100g)
症例1	4.0	11.772
第1子全体の平均	9.087	33.227
第1子岐阜県の平均	9.080	31.529

アレルギー症状を認めた症例1は、混合

栄養で、生後 2 か月ころより全身の皮疹を認めた。近医にて人工乳をアレルギー用ミルクに変更するようにすすめられ、母乳およびアレルギー用ミルクを摂取していた。生後 6 か月、1 歳で採血が行われ、生後 6 か月時点の血清 IgE は 307、卵白特異的 IgE および牛乳特異的 IgE の上昇を認めた。離乳食では卵、乳製品除去を指示されている。臨床症状より、アトピー性皮膚炎と診断され、抗ヒスタミン薬の内服およびステロイド外用薬を使用している。生後 1 歳時点の採血では、血清 IgE は 127、卵白特異的 IgE は 12.50 (class3)、卵黄特異的 IgE は 1.30(class2)、オボムコイド特異的 IgE は 7.63(class3)であった。牛乳に関しては、加工食品少量より摂取開始しているが皮疹の増悪はみられていない。今後も重症度等経過観察していく予定である。

また、2012 年に行った児の追跡アンケート調査の中から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。検討結果を図 1-図 5 に示す。

図 1

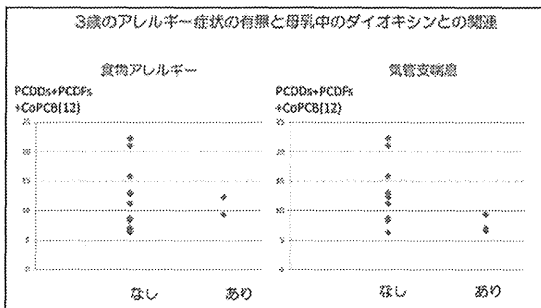


図 2

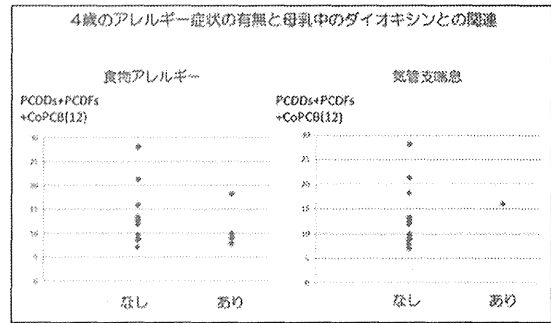


図 3

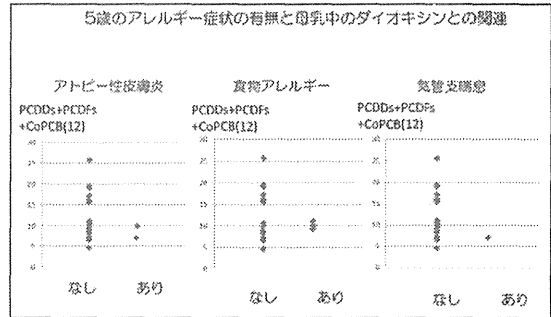


図 4

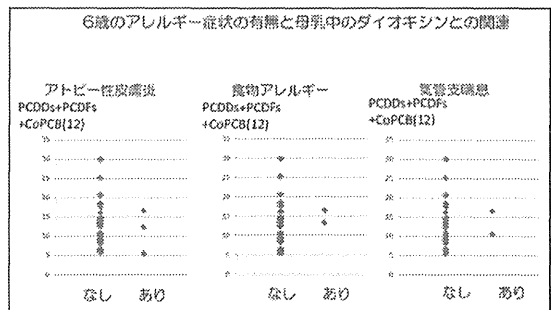
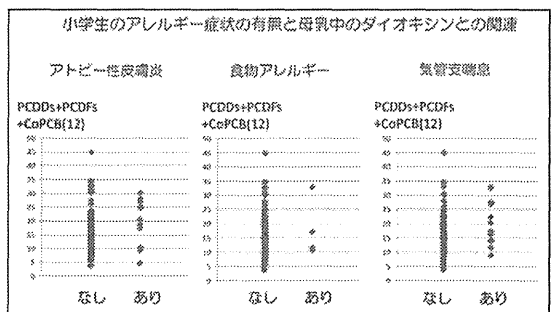


図 5



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  $13.29 \pm 5.23$  :  $8.83 \pm 2.29$ ) 4歳 (無 :  
有  $13.25 \pm 6.15$  :  $12.16 \pm 4.09$ ) 5歳 (無 :  
有  $12.62 \pm 5.98$  :  $9.49 \pm 1.35$ ) 6歳 (無 : 有  
 $13.16 \pm 5.94$  :  $11.58 \pm 3.67$ ) 小学生 (無 : 有  
 $16.07 \pm 6.25$  :  $19.70 \pm 7.87$ ) でいずれも有意  
差はなかった。

#### D. 考察

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なかったことから、ダ  
イオキシン類がアレルギー発症に関連して  
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 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.

② 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.

#### 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

### Ⅲ. 資 料



# 平成26年度母乳中のダイオキシン類調査 問診票 (様式1)

母親氏名： \_\_\_\_\_

乳児氏名： \_\_\_\_\_

今回の出産： 第 1 子

住所： 〒 \_\_\_\_\_

電話番号： \_\_\_\_\_

調査年月日：平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

## 1. 母親の現状

生年月日：昭和 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

身長： \_\_\_\_\_ cm (本人の申告 大体の数値でよい)

職業： \_\_\_\_\_

妊娠直前の体重： \_\_\_\_\_ kg (本人の申告 大体の数値でよい)

出産日：平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

出産場所： \_\_\_\_\_

妊娠中のつわりの状況 1. ほとんどない 2. 軽度 3. 中等度 4. 重度

## 2. 喫煙歴

1. 習慣的な喫煙はしたことがない (生涯において数本～数十本程度の喫煙歴を含む)
2. 現在喫煙中
3. 今回の妊娠のためにやめた (中断中も含む)
4. 今回の妊娠以前にやめた  
その理由 a. 病気  
b. 医療専門職のすすめ  
c. その他 ( \_\_\_\_\_ )

2. 3. 4. の場合

\_\_\_\_\_ 歳から \_\_\_\_\_ 歳 1日約 \_\_\_\_\_ 本

## 3. 妊娠直前の健康状態, 既往歴

- 子宮筋腫の既往歴 1. なし 2. あり ( \_\_\_\_\_ 歳の時)  
子宮内膜症の既往歴 1. なし 2. あり ( \_\_\_\_\_ 歳の時)  
アトピー性皮膚炎の既往歴 1. なし 2. あり ( \_\_\_\_\_ 歳の時)  
甲状腺疾患の既往歴 1. なし 2. あり ( \_\_\_\_\_ 歳の時, 病名: \_\_\_\_\_ )

その他の既往歴 (入院するような大きな疾患)

病名 \_\_\_\_\_ 歳の時

病名 \_\_\_\_\_ 歳の時

妊娠直前の健康状態

1. 持病があった

病名 \_\_\_\_\_  
a. 医師の管理下 b. その他

2. 健康であった

平成26年度厚生労働科学（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」班

平成26年度母乳中のダイオキシン類調査 聞き取り調査票 (様式2)

母親氏名： \_\_\_\_\_

(フリガナ)

乳児氏名： \_\_\_\_\_ 男・女 (第 \_\_\_\_\_ 子)

乳児の生年月日 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

調査年月日 平成 \_\_\_\_\_ 年 \_\_\_\_\_ 月 \_\_\_\_\_ 日

1. 妊娠・分娩の経過

在胎期間 : \_\_\_\_\_ 週 \_\_\_\_\_ 日

分娩胎位 : 1. 頭位 2. 骨盤位 3. その他 ( \_\_\_\_\_ )

帝王切開 : 1. なし 2. あり

妊娠合併症 : 1. なし 2. あり ( \_\_\_\_\_ )

2. 出生時の児の状態

出生時の計測値 : 体重 \_\_\_\_\_ g 身長 \_\_\_\_\_ cm

胸囲 \_\_\_\_\_ cm 頭囲 \_\_\_\_\_ cm

新生児仮死 : 1. なし  
2. あり → アプガー・スコア \_\_\_\_\_ 点 (1分)

\_\_\_\_\_ 点 (5分)

3. 早期新生児期の状態

早期新生児期の異常 : 1. なし  
2. あり (病名 : \_\_\_\_\_ )

先天性代謝異常検査 : 1. 未実施  
2. 実施済 → 結果 : 1. 異常なし  
2. 要再検査  
(項目 : \_\_\_\_\_ )

平成26年度厚生労働科学（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」班

平成26年度母乳中のダイオキシン類調査 調査票 （様式3）

母乳採取時調査

母親氏名： \_\_\_\_\_

乳児氏名： \_\_\_\_\_

1. 調査年月日（本調査票記入年月日）：平成\_\_\_\_年\_\_\_\_月\_\_\_\_日

2. 出産後の母親の健康状況

a. 疾患なし

b. 疾患あり（病名： \_\_\_\_\_）

3. 乳児の発育状況

身体計測値（出来るだけ直近のものを記入：計測月日\_\_\_\_月\_\_\_\_日）

体重： \_\_\_\_\_ g 身長： \_\_\_\_\_ cm

胸囲： \_\_\_\_\_ cm 頭囲： \_\_\_\_\_ cm

栄養方法： 母乳 1. 与えている → 1日\_\_\_\_回

2. 与えていない

人工乳 1. 与えている → 1回\_\_\_\_ml×1日\_\_\_\_回

2. 与えていない

乳児健診受診 1. なし 2. あり a. 異常なし  
b. 異常あり（指摘事項： \_\_\_\_\_）

疾患の有無 1. なし 2. あり（病名 \_\_\_\_\_）

## 研究参加者の皆様へ

# 研究課題「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」へのご協力のお願い

### 1. この研究の概要

#### 【研究課題】

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

#### 【研究機関名及び研究責任者氏名】

この研究が行われる研究機関と研究責任者は次に示す通りです。

研究機関 東京大学大学院医学系研究科 小児科学

研究責任者 岡明 小児科 教授 (データ収集・匿名化・データ解析)

#### 【共同研究機関】

自治医科大学附属病院 (データ収集・匿名化・データ解析)

岐阜大学医学部附属病院 (データ収集・匿名化・データ解析)

東邦大学医学部 (データ解析)

昭和大学医学部 (データ解析)

#### 【研究目的】

ダイオキシン類は一度摂取されると体内では分解あるいは排泄が十分にできず蓄積して影響を及ぼすことが知られております。ダイオキシン類は母乳中に分泌されことから、我々はこれまで継続的に生後1か月時の母乳中のダイオキシン類濃度を測定しその影響を調査してきました。その研究結果により幸い母乳中のダイオキシン類の汚染は低下傾向であることが明らかとなっております。また、これまでの検討では、母乳中のダイオキシン類が赤ちゃんに悪影響を及ぼしている可能性は否定的であり、母乳の安全性を確認する結果が得られてきております。(詳細は <http://www.env.go.jp/chemi/dioxin/pamph/2012.pdf> 14ページをご参照ください。)

しかし、赤ちゃんはダイオキシン類による影響を最も受けやすいと考えられておりますので、引き続き調査を継続する必要があります。

この研究では、みなさんに母乳を提供していただきダイオキシン類の濃度を測定するとともに、その母乳で育児をされたお子さんの新生児期の健康状態および、1歳以降の発育や発達への影響について調査を行っております。

また、アレルギーの病気や発達の病気のお子さんについては、乳児期に摂取したダイオキシンの影響を調査する目的で、1歳の時点で血液中のダイオキシン類の濃度の測定をお願いしております。

#### 【研究方法】

①産後1か月の初産のお母様より、25cc超の量の母乳の提供をお願いし、母乳中のダイオキシン等の濃度を測定いたします。また、お母様および赤ちゃんの健康に関する問診および聞き取り調査を行わせていただきます。これは長くとも1時間以内で行うことができます。

②母乳中のダイオキシン類濃度が測定に御協力いただいた方について、1歳の時点でお子さんの健康調査をお願いしております。調査票を送らせていただきますので、分かる範囲で御記入の上で御返送ください。これは長くとも30分以内で行うことができます。

③お子さんの健康状態や発育や発達の状況について、後日、ご家庭に調査用紙を郵送させていただき、引き続き調査に御協力いただける場合には、回答欄に保護者の方に記入いただいた上で返信をお願いいたします。これは長くとも20分以内で行うことができます。この際に御協力いただいた方には、御礼として千円分の図書カードを折り返しお送りさせていただきます。