

201522008B

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25～27年度 総合研究報告書

研究代表者 岡 明

平成28（2016）年3月

目次

I. 総合研究報告

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 69

2. 母乳中ダイオキシン類レベルの推移；1998年から2014年までの観察

研究分担者 中村好一 81

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 87

4. 母乳からのダイオキシン類摂取と行動発達との関連に関する研究

研究分担者 河野由美 97

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 103

III. 資料

107

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

119

V. 研究成果の刊行物・別冊

121

I. 総合研究報告

「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、母体の環境汚染の影響に注意する必要がある。これまでの本研究班の結果から、ダイオキシン類は母体が妊娠するまでに摂取し脂肪組織内に蓄積したものが母乳内に分泌され、乳児のダイオキシン類汚染の主な経路となっていることが明らかになっている。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。この調査結果では、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明らかにしてきた。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なっている。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、WHO2006年の毒性等価係数を用いた毒性等価量の計算では平均9.79 pg-TEQ/g-fatであった。平均値の経緯をみると平成25年度7.30 pg-TEQ/g-fat、昨年8.22 pg-TEQ/g-fatとほぼ同等の値であるが、この2年間は、これまで長期傾向として認められてきた漸減傾向は認められておらず、今後の動向を引き続き調査する必要がある。

1998年から2014年までの期間における長期的な母乳中ダイオキシン類レベルの年次推移を観察した。今回の研究期間2013～2015年度において85人のサンプルが追加され1,177人の母乳提供者（初産婦）での母乳中ダイオキシン類レベルの中央値はPCDD 7.7 (pg TEQ/g fat:以下単位省略)、PCDF 2.8、PCDDs+PCDFs 10.5、Co-PCBs (12種) 5.6、ダイオキシン類濃度は16.3であった。観察期間を前期（1998 - 2003年）、中期（2004 - 2009年）、後期（2010 - 2014年）の3群に分けて群間比較を行ったところ、すべての項目で有意な低下が認められた。

第1子と第2子の哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度の比較では、第2子の哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度は全分画で減少していた。この低下は、第1子が1年間に哺乳した母乳量に依存して低下していた。母親の出生年を時期に

分けて検討するとダイオキシン類の濃度は出生年が最近であるほど低下していることから、本研究で実施している第1子を出産した母親の産後1か月の母乳濃度の測定は、ヒトのダイオキシン類汚染のモニターとして有意義であることが示された。

母乳中ダイオキシン類濃度は、出生時および1歳時点の頭囲に正の相関があったが、その程度は他の要因に比べて低かった。一方、生後1か月の体格については体重と身長に負の関連性を認めたが、他の要因に比べてその関与は小さく、1歳時点では有意な要因ではなかった。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。しかしながら、その程度は他の要因に比べて軽微であった。

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。

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)」を用いて母乳中ダイオキシン類濃度がその後の児の発達や行動に与える影響について検討した。母乳中ダイオキシン類濃度および算出したダイオキシン推定摂取量 (EDE) と、6~13歳児のSDQの困難さスコア (TDS) に有意な関連を認めなかった。3~5歳でも同様に母乳中ダイオキシン類濃度およびEDEと、SDQのTDSに有意な関連を認めなかった。以上より周産期・乳児期のダイオキシン類推定暴露量と3~13歳のSDQで評価可能な児の行動発達とに有意な関連を認めないことが明らかとなった。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。

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ていると考えられ、ヒトへのダイオキシン類汚染の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・非常勤講師

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
阿江 竜介	自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門

楊 國昌	杏林大学・教授
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。特に脂溶性物質は母体内に蓄積しやすく、脂肪である母乳内に分泌される可能性がある。したがってダイオキシンの様な人体への有害なことが知られている脂溶性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。ダイオキシン類は環境の中でも安定しており、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。これまでの研究で、母体内に妊娠までに蓄積されたダイオキシンは第一子の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母体の汚染は改善し、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の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18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明確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計算すると、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。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WHOでも指摘されており、母乳栄養を推進する上でもダイオキシン汚染のレベル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ており、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) 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)。昨年度までは25~34才の年齢の初産婦に依頼をしていたが、産婦の年齢が上昇してきており、本年度は年齢を制限せずに初産婦に依頼を行った。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、岐阜大学医学部付属病院、自治医科大学病院、東府中病院にて計26人から母乳の提供を受けた。なおこのうち8名が昨年度まで基本的には対象外である35歳以上であった。

なお第1子の母乳中のダイオキシン類濃度の測定に協力が得られた母親が第2子以降の児を出産した場合には、同様な条件で母乳の提供を求め測定を実施した。

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、本年度より2006年のWHOの毒性等価係数を用いることとし、過去の測定値についても計算し直した。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2014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:1998-2003年度、中期:2004-2009年度、後期:2010-2014年度)に分けて母乳中ダイオキシン類レベルの分布を観察し、平均値と95%信頼区間、中央値、最小値、最大値を算出した後、母乳中ダイオキシン類レベルの比較を行った。

(3) 母乳中のダイオキシン類濃度が母親自身の出生年、出生順位、生後3か月迄の栄養方法による影響について、第1子出生時の調査用紙内容から検討した(多田)。

(4) ダイオキシン類が、出生時、生後1か月および1歳の体重や身長、頭囲に与える影響を与えるを検討するために、母親および児について、児の体格および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について調査し、統計的に解析した。(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~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。この中で血清IgEの値がわかっているものについて、母乳中のダイオキシン類濃度との関連を検討

した（松井）。

(6) 2012年のアンケート調査の中で2006年～2008年出生の3歳～16歳児を対象として「子どもの強さと困難さアンケート（SDQ）」の質問に対して回答が得られた323名の内、EDEの算出が可能だった219名について解析をした。ダイオキシン類推定摂取量（EDE）は、対象の母体の母乳中のPCDDs+PCDFs+CoPCB12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。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困難さスコアTDS（total Difficulties score）を算出した（河野）。

(7) 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 子どもの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) 平成27年度の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、WHO2006年の毒性等価係数を用いた等価量の計算では平成25年が平均7.30 pg-TEQ/g-fat（以下単位略）、中央値6.95、標準偏差2.85、平成26年は平均8.22、中央値8.37、標準偏差2.59、平成27年は平均9.79、中央値9.21、標準偏差4.37であった（図1、表1）。平均値の経緯をみると平成25年度までは長期的漸減傾向を認められ10 pg-TEQ/g-fat以下にまで低下している傾向ではあったが、2015年から2017年はむしろ漸増傾向が認められた。なお、従来は35歳未満の産婦からの母乳提供を受けていたが、初産年齢が上昇している現状から27（2015）年度より35歳以上の産婦からも母乳の提供を受けている。しかし、35歳未満について解析しても平均8.63であり、同様の結果であった。

(2) 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 = 1,177）

当該期間における母乳提供者（初産婦）1,177人の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；以下単位省略）、PCDFs 2.8、PCDDs+PCDFs 10.5、Co-PCBs 5.6、ダイオキシン類濃度 16.3であった（表2）。

② 観察期間別の比較（N = 1,177）

観察期間3群（前期；中期；後期）における母乳中ダイオキシン類レベルは、PCDDs、PCDFs、Co-PCBs、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）が認められた

(図 2)。

(3) 第 1 子の哺乳による第 2 子以下の母乳中のダイオキシン類濃度への影響 (多田)

① 第 1 子と第 2 子が哺乳する産後 1 か月の母乳中のダイオキシン類濃度の変化

産後 1 か月の母乳中のダイオキシン類の濃度 (平均値±標準偏差 ; pgTEQ/gfat) は第 1 子では PCDDs : 9.5 ± 3.7 、PCDFs : 3.7 ± 2.2 、CoPCB : 6.9 ± 3.3 、全ダイオキシン類濃度

20.1 ± 8.3 で、第 2 子では PCDDs : 5.2 ± 2.8 (第 1 子の-45.3%)、PCDFs : 2.4 ± 2.3 (第 1 子の-35.1%)、CoPCB : 4.6 ± 2.6 (第 1 子の-33.3%)、全ダイオキシン類濃度は 12.3 ± 6.8 (第 1 子の-38.8%) と明らかに第 2 子では低下していた。(表 3)。

② 第 1 子の 1 年間の哺乳量が第 2 子の哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度に及ぼす影響

生後 1 年間に哺乳する母乳量は、各月齢での平均母乳摂取量に母乳と人工栄養の比率をかけて計算して 1 年間の母乳哺乳量とし、哺乳率により母乳栄養 (母乳率 67~100%、混合栄養 (母乳率 34~66%)、人工栄養 (母乳率 0~33%) とした。各栄養群で第 1 子の母乳中のダイオキシン類の濃度には差が無かったが、第 2 子の哺乳する母乳では、母乳栄養群が 49.5% 減少していたのに対し、混合栄養群では 35.8%、人工栄養群では 13.5% の減少であり、第 1 子の母乳哺乳量が多いほど第 2 子の哺乳する母乳中の濃度は低下していた (表 4)。PCDD の減少に比べ、PCDF と CoPCB の減少は少なく第 2 子のダイオキシン類の低下は主に PCDD の減少によるものであった。

③ 第 3 子まで母乳中濃度が測定出来た 5 例の産後 1 か月の母乳中のダイオキシン類濃度の変化

第 3 子が哺乳するダイオキシン類濃度は平均で 5.1 (pgTEQ/gfat) で、第 1 子の哺乳する 15.7 に対し 32.5%、第 2 子の 7.7 と比較すると 66.2% に減少していた。PCDDs は第 1 子と

比較すると 24.4%、PCDFs は 35.8%、CoPCB は 44.2% に減少していた (表 5)。各分画の変化では PCDDs、PCDFs は各例とも減少していたが、CoPCB は第 2 子の哺乳する母乳中の濃度は第 1 子の哺乳する母乳中濃度よりは低下していたが、第 3 子では第 2 子と比較してほぼ同水準であった。

④ 母親自身の成育歴が母乳中のダイオキシン類濃度に及ぼす影響

1998 年から 2007 年迄の調査時に母親の出生年、出生順、生後 3 カ月迄の栄養方法を記入した調査用紙から、ダイオキシン濃度との関連を検討した。出生年で 3 期に分け、第 I 期 (1963~1968 年) に出生した例に比し、第 II 期 (1969~1974 年)、第 III 期 (1975~1981 年) に出生した例では全ダイオキシン類濃度も各分画の濃度も出生年度が新しくなると低下していた (表 6)。そこで母親が第 1 子で出生し生後 3 か月までの乳児期が母乳であった 134 例に限って、出生年で 3 群に分けてダイオキシン類濃度を検討したところ I、II、III 期と次第にダイオキシン類濃度は低下し、特に第 III 期の低下が著しかった (表 7)。

(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、出生体重と出生時身長については、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。一方、出生時の頭囲については、母乳中ダイオキシン類濃度が有意な項目として挙げられたが、性別 (女兒) や在胎週数に比べて標準化係数は小さかった (表 8)。

② 生後 1 か月時の体格 : 生後 1 か月時点の体重 (表 9) および身長 (表 10) には、母乳中のダイオキシン類濃度が有意な項目としてあげられたが、有意な標準化係数のうち関与の少ない要因であった。頭囲と母乳中ダイオキシン類濃度には有意な関連は認めなかった。

③1歳時点の体格:1歳時点の体重と身長については、母乳中ダイオキシン類濃度の関与は明らかでなかった。頭囲は、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、関与の程度は母乳の投与回数有意な項目のなかでは母乳投与回数に次いで関連性が低かった(表11)。

(5) アレルギー疾患との関連(松井)

2012年に行った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が、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(図3~7)。血清IgEの値と母乳中のダイオキシン類濃度との関連について、3歳、4歳、5歳、6歳、小学生と年齢ごとに検討したが、いずれの年齢においても、血清IgEと母乳中のダイオキシン濃度との間に有意な関連はみられなかった(図8)。

(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)

ダイオキシン推定摂取量(EDE)から算出された生後1年間の1日平均摂取量は、全体では、男児55 pg TEQ/kg/day、女児60 pg TEQ/kg/day、学童(2006 WHO TEF)では男児45、女児54 pgTEQ/kg/day、3~5歳(2006 WHO TEF)では、男児44、女児45 pgTEQ/kg/dayであった(表12)。

SDQでは、情緒、行為、多動性、仲間関係の4分野の問題や困難さをスコア化して評価する。全体では、SDQの困難さスコアであるTDSと、乳児期のダイオキシン類摂取総量を推算したEDEとの間に有意な相関は認めなかった(表13)。SDQの5分野のサブスコアと

EDEの間にも有意な相関は認めなかった。

学童では、母乳中の総ダイオキシン類濃度は女児で行為問題($\rho = -0.25, p=0.01$)および多動・不注意($\rho = -0.29, p=0.01$)のサブスケール、TDS($\rho = -0.24, p=0.02$)に弱い負の相関を認めたが、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。EDE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。

3~5歳でも、いずれも男女ともに有意な相関は認めなかった。

TDSによる要支援(high need)の判定のリスク要因としてのEDEレベルの影響について、母の喫煙歴、母の年齢、出生体重、在胎期間、児の年齢を交絡要因として、男女別に多変量解析を行った。EDEは有意な関連を認めなかった。

学童でも、母乳中の総ダイオキシン類濃度およびEDEとSDQのTDSの間に、有意な関連を認めなかった。3~5歳でも重回帰分析で有意な関連を認めなかった。

(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 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、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。毒性等価量の計算では平均9.79 pg-TEQ/g-fatであり、一昨年の7.30 pg-TEQ/g-fat、昨年8.22 pg-TEQ/g-fatと同レベルであった。しかし、2013年度まで傾向として明らかであった漸減傾向は、2014年、2015年と確認できなくなっており、現在の母体のダイオキシン類汚染が下げ止まってきているのかどうか、今後も調査を継続していくことが必要である。

今年度より妊婦の高齢化の傾向を反映するために35歳以上の産婦からも母乳の提供を受けることとした。35歳以上の8名を除く18名について解析しても平均8.63 pg-TEQ/g-fat、中央値8.30 pg-TEQ/g-fatであり、やはり漸減傾向は認められなかった。また、35歳以上から提供を受けた8検体のうち2検体は15 pg-TEQ/g-fatを越えており、初産妊婦の高齢化は乳児のダイオキシン類摂取を増加させる要因として重要であると考えられる。

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。2010年度のが国における成人の食事からのダイオキシン類摂取量は0.81pg-TEQ/kg/日と、ダイオキシン類対策特別措置法に設定されている耐容1日摂取量の4pg-TEQ/kg/日を大きく下回っている。こうした近年の食品からの摂取量が明らかな減少から、妊婦の体内に蓄積したダイオキシン類が低下してきていることを意味している。

経産婦では母乳を授乳することにより体内のダイオキシン濃度が低下することが推定さ

れているが、同一の母親から出生した第1子と第2子、第3子が哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度を測定した本研究で実証された。また前児が1年間に哺乳した母乳の量で比較することにより前児の哺乳量が後児の哺乳する母乳中濃度の低下に影響する程度も明らかになった。

経産婦では、前児に母乳を授乳したことにより体内のダイオキシン濃度が低下することが推定されているが、同一の母親から出生した第1子と第2子、第3子が哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度を測定した本研究で実証された。また、前児の母乳哺乳量により後児の哺乳する母乳中のダイオキシン類の濃度は大きく影響され、母親の体内のダイオキシン類蓄積量は母乳を授乳することにより低下することが明らかとなった。母乳中のダイオキシン類濃度の変化はヒト一般の汚染の変化の傾向を示すと考えると、本研究での1963年から1973年迄に出生した母親の母乳中濃度の分析結果はその時代の汚染の程度を推測する参考になるのではないかと考えられる。

ダイオキシン類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。特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。生後1か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なかった。

母乳中のダイオキシン類濃度とアレルギー疾患の発症および、病態に関連する血清 IgE の間に有意な関連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性疾患の発症に関連していることは明示されなかった。

ダイオキシン類の人体への影響として、内分泌、神経などへの影響が指摘され、また、母乳中の脂質には母親の体内で蓄積されたダイオキシン類が高率に移行するため、子どもでは母乳で哺育すると成人の耐用1日量(TDI)の何倍も摂取することとなることから母乳栄養に対する不安が一時的に高まったが、これまでの報告で子どもへの明らかな影響は指摘されていない。児への長期的な影響、特に発達への影響について科学的に明らかにすることは、母乳哺育を推進していく上で重要な課題であった。今回、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)を用いて、発達への影響を調査した。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)を推算し、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。このようなダイオキシン類暴露にもかかわらず、SDQのスコアと母乳中ダイオキシン濃度および推定摂取量であるEDEとに明らかな関連は認められなかった。

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で提供をいただいた。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歳の子どもの有病率は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ことと、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、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。

他の健康への影響と同様、本研究班で測定された母乳中のダイオキシン類の濃度での児の行動発達への有意な影響は認められないことが明らかとなった。今後も、子どものより長期的な発達の観点から、母乳中のダイオキシン類の濃度のモニタリングの継続と児の追跡による調査研究が必要である。

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、WHOの2006年の毒性等価係数を用いた毒性等価量の平均値で9.79 pg-TEQ/g-fatであり、最近の3年間については明らかな漸減傾向は認められなくなっており、今後の動向を引き続き調査する必要がある。

(2) 1998 年からの長期的な傾向としては、1998 年から 2014 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), total dioxins のすべての項目で明らかな低下傾向が認められた。

(3) 同一の母親から出生した第 1 子と第 2 子の哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度を比較すると、どの分画も第 2 子の哺乳する母乳では減少していた。第 1 子の 1 年間の哺乳量が第 2 子の哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度に影響し、第 1 子が 1 年間に哺乳する母乳量に依存して低下していた。母親の出生年を期間に分けて検討すると、各分画の濃度とも出生年が後であるほど低下していた。従って、ヒトのダイオキシン類汚染のモニターとして第 1 子を出産した母親の産後 1 か月の母乳濃度の測定が有効であると考えられた。

(4) 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、体格への程度は軽微であると考えられる。

(5) アレルギー性疾患の発症と血清 IgE の値と母乳中のダイオキシン類濃度との関連については、有意な関連はみられなかった。

(6) 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 3~13 歳児の行動発達と周産期・乳児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。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. 河野由美. 周産期学必修知識「環境汚染と周産期」周産期医学 2016;16(増刊号), (印刷中)
2. Kono Y, Oka A, Tada H, Itabashi K, Matsui E, Nakamura Y. Perinatal dioxin exposure and psychosocial and behavioral development in school-aged children. *Early Hum Dev.* 2015;91:499-503.
3. Sasai H, Shimozawa N, Asano T, Kawamoto N, Yamamoto T, Kimura T, Kawamoto M, Matsui E, Fukao T. Successive MRI Finding of Reversible Cerebral White Matter Lesions in a Patient with Cystathionine β -Synthase Deficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2015;237:323-327
4. 松井永子 アレルギー疾患治療の有効性評価 小児科 QOLからの評価 アレル

- ギー・免疫 2015;22:38-44.
5. Fumoto S, Hosoi K, Ohnishi H, Hoshina H, Yan K, Saji H, Oka A. Chimerism of buccal membrane cells in a monozygotic dizygotic twin. *Pediatrics*. 2014;133:e1097-1100.
 6. 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*. 2014; 105:258-64.
 7. 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*. 2014;74:2742-9.
 8. 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*. 2014;86:548-57.
 9. 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*. 2014;29:1553-60.
 10. 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*. 2014;184:1843-52.
 11. 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*. 2014;23(14):1523-7.
 12. 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.
 13. 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, 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

2) Oka A, et al. The decreasing exposure
to dioxins in breast-fed infants in
Japan: Results of survey for 14 years.
International Congress of Pediatrics
2013, Melbourne, Australia

3) 阿江竜介, 他. 母乳中ダイオキシン類
レベルの推移; 1998年~2013年(16年間)
の観察. 第74回日本公衆衛生学会総会
(2015/11/06: 長崎)

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1 母乳中のDioxin濃度の年次別変化(TEF2006)

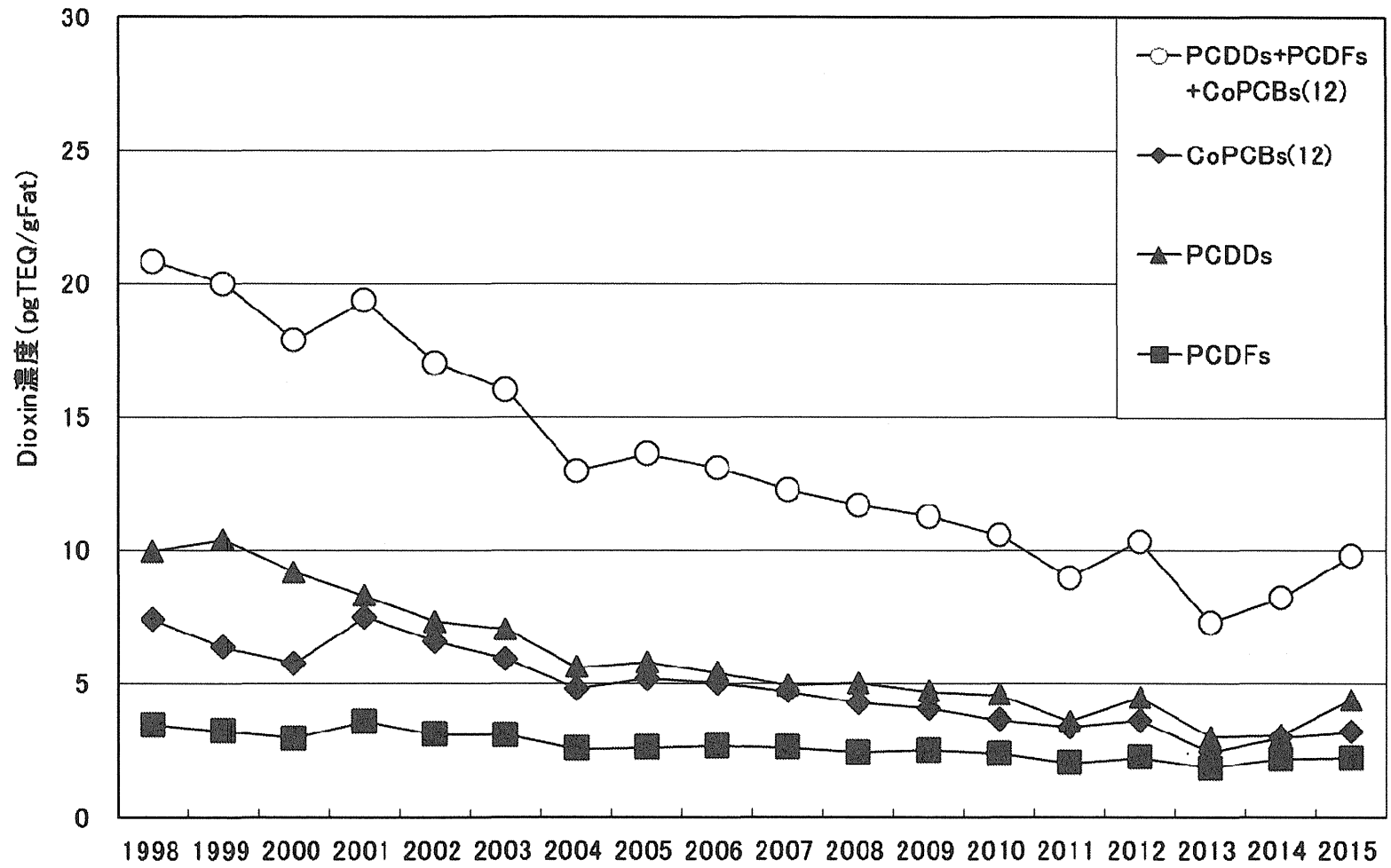


表1 平成25(2013)年度から27(2015)年度の母乳中のダイオキシン類濃度の動向(初産婦の産後1か月の母乳中のダイオキシン類濃度(PCDDs+PCDFs+Co-PCBs12種の合計)をWHO2006年の毒性等価係数を用いて毒性等価量を計算。単位pg-TEQ/g-fat)

年度	2013年度	2014年度	2015年度
平均値	7.30	8.22	9.79
中央値	6.95	8.37	9.21
標準偏差	2.85	2.59	4.37
最大	15.00	12.97	22.01
最小	2.80	4.41	3.93
母乳提供数	29	30	26

表2 母乳中ダイオキシン類レベル(1998-2014年):初産婦全体(N=1177)

ダイオキシン類(pg TEQ/g fat) ^{a)}	平均値	中央値	最小値	最大値
PCDDs	8.0	7.7	1.0	25.4
PCDFs	3.1	2.8	0.5	15.8
Co-PCBs(12種)	6.1	5.6	0.7	35.2
Total dioxins ^{b)}	17.2	16.3	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)として算出した。

b) Total dioxins = PCDDs + PCDFs + Co-PCBs(12種)と定義した。

図2 母乳中ダイオキシン類濃度の観察期間別(3群)の比較(N=1177)

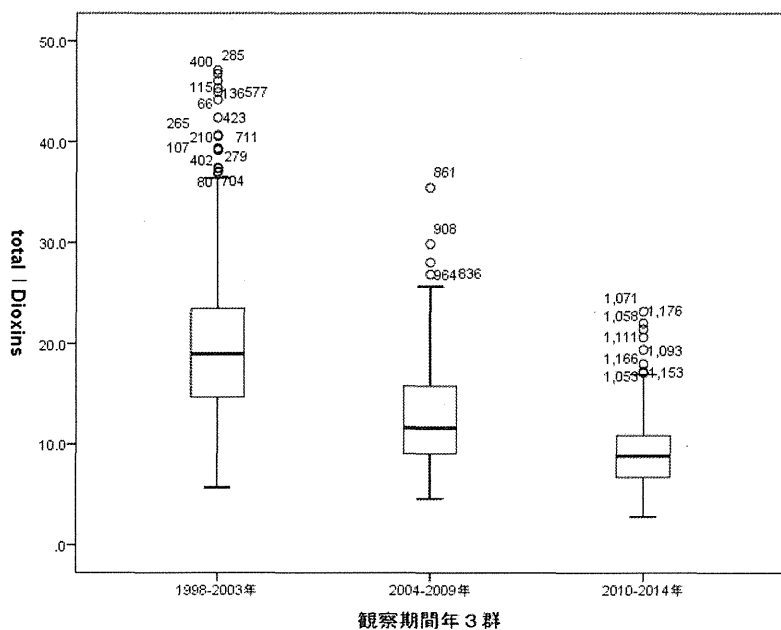


表3 産後1ヶ月の第1子・第2子が哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度 (WH02006の毒性等価係数での表示 (第1子と第2子とも測定できた97例の比較; 単位 pg-TEQ/g-fat)

		PCDD	PCDF	CoPCB	Total
第1子	Mean±SD	9.5±3.7	3.7±2.2	6.9±3.3	20.1±6.3
	(Min~Max)	(2.9~21.1)	(0.2~14.9)	(1.9~20.9)	(6.0~47.0)
第2子	Mean±SD	5.2±2.8	2.4±2.3	4.6±2.6	12.3±6.8
	(Min~Max)	(1.5~12.5)	(0.6~21.4)	(1.0~14.9)	(3.4~43.5)

表4 第1子と第2子が哺乳する母乳のダイオキシン類濃度と第1子の母乳栄養率の関係 (単位 pg-TEQ/g-fat)

第1子の栄養法		PCDDs	PCDFs	CoPCB	Dioxin
母乳栄養 (67~100%)	第1子	9.4±3.5	3.6±2.1	6.7±3.0	19.8±7.8
	第2子	4.2±2.0	1.9±1.2	3.9±1.8	10.0±45
混合栄養 (34~66%)	第1子	10.8±5.2	4.0±2.0	8.0±4.2	22.9±11.1
	第2子	6.4±3.0	2.8±1.5	5.6±3.0	14.7±7.3
人工栄養 (0~33%)	第1子	9.0±3.3	3.6±2.7	6.6±3.3	19.2±7.8
	第2子	7.3±3.0	3.6±4.1	5.8±3.4	16.6±8.9

表5 第1・第2・第3子が哺乳する母乳中のダイオキシン類濃度 (N=5)

	PCDDs	PCDFs	CoPCB	Dioxin
第1子	7.8	2.8	5.2	15.7
第2子	3.8	1.5	2.5	7.7
第3子	1.9	1	2.3	5.1

表6 母親の出生年別の母乳中のダイオキシン類濃度 (母乳測定年：1998～2007)

	PCDD s	PCDF s	CoPCB	全ダイオキシン類
1963～68 (N=273)	11.1±5.9	3.6±1.6	7.5±2.9	22.3±8.3
1969～74 (N=444)	9.4±3.8	3.2±1.4	6.8±3.4	19.4±7.1
1975～81 (N=202)	6.6±2.5	2.8±1.0	5.4±2.4	14.8±5.4
合計(N=919)	9.2±4.6	3.2±1.4	6.7±3.1	19.2±7.6

(単位 pg-TEQ/g-fat)

表7 第1子で出生し乳児期に母乳栄養だった母親の出生年度別の母乳のダイオキシン類濃度

(母乳測定年：1998～2007)

	PCDD s	PCDF s	CoPCB	全ダイオキシン類
1963～68 (N=52)	10.9±4.3	3.7±1.3	7.9±2.8	22.5±6.8
1969～74 (N=84)	9.1±4.1	3.4±2.0	6.6±3.0	19.1±7.6
1975～81 (N=28)	5.8±2.5	2.7±1.1	4.8±1.9	13.3±5.0

(単位 pg-TEQ/g-fat)

表 8 出生時頭囲に関連する要因（重回帰分析；調整済み $R^2=0.140$, $p=0.000$ ）

モデル	非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率	B の 95.0% 信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ			下限	上限
1 (定数)	-11.726	36.424		-.322	.748	-83.209	59.758
母体出生年	.014	.018	.036	.784	.433	-.022	.050
母体年齢	.040	.022	.077	1.804	.072	-.004	.084
非妊娠時BMI	.034	.016	.067	2.170	.030	.003	.066
受動喫煙	-.051	.088	-.018	-.581	.561	-.224	.122
乳児性	-.386	.087	-.136	-4.453	.000	-.556	-.216
在胎週数	.375	.034	.342	11.092	.000	.309	.442
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	.019	.007	.094	2.814	.005	.006	.032

表 9 生後 1 か月時点の体重に関連する要因（重回帰分析；調整済み $R^2=0.528$, $P=0.000$ ）

モデル	非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率	B の 95.0% 信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ			下限	上限
1 (定数)	2620.091	8019.796		.327	.744	-13118.859	18359.040
母体出生年	-.947	4.015	-.007	-.236	.814	-8.826	6.932
母体年齢	-4.390	5.287	-.023	-.830	.407	-14.765	5.986
非妊娠時BMI	5.206	4.499	.027	1.157	.248	-3.623	14.035
乳児性	-140.858	24.025	-.133	-5.863	.000	-188.009	-93.708
在胎週数	26.042	10.381	.065	2.509	.012	5.669	46.414
出生体重	.901	.036	.660	25.119	.000	.831	.972
母乳回数	-8.107	4.908	-.038	-1.652	.099	-17.740	1.525
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-6.505	1.882	-.088	-3.456	.001	-10.199	-2.811

表 10 生後 1 か月時点の身長に関連する要因（重回帰分析；調整済み $R^2=0.528$, $P=0.000$ ）

モデル	非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率	B の 95.0% 信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ			下限	上限
1 (定数)	39.199	38.558		1.017	.310	-36.475	114.874
母体出生年	-.011	.019	-.021	-.566	.572	-.049	.027
母体年齢	.008	.025	.010	.320	.749	-.042	.058
非妊娠時BMI	-.001	.021	-.002	-.070	.944	-.043	.040
乳児性	-.638	.116	-.146	-5.474	.000	-.866	-.409
在胎週数	.285	.049	.173	5.766	.000	.188	.382
出生時身長	.525	.032	.489	16.288	.000	.462	.589
母乳回数	-.040	.024	-.044	-1.667	.096	-.086	.007
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-.020	.009	-.068	-2.265	.024	-.038	-.003

表 11 生後 1 歳時点の頭囲に関連する要因（重回帰分析； $R^2=0.223$, $p=0.000$ ）

モデル	非標準化係数		標準化係数	t 値	有意確率	B の 95.0% 信頼区間	
	B	標準誤差	ベータ			下限	上限
1 (定数)	-18.578	54.113		-.343	.732	-124.889	87.733
母体出生年	.027	.027	.055	.974	.331	-.027	.080
母体年齢	.026	.034	.039	.769	.442	-.041	.094
非妊娠時BMI	.088	.027	.127	3.247	.001	.035	.142
乳児性	-.764	.144	-.214	-5.306	.000	-1.047	-.481
在胎週数	-.159	.060	-.110	-2.661	.008	-.277	-.042
頭囲 (1Mo)	.471	.056	.357	8.489	.000	.362	.580
母乳回数	-.064	.031	-.081	-2.067	.039	-.125	-.003
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	.026	.011	.101	2.348	.019	.004	.048