

図5 第1・第2・第3子が哺乳する母乳のダイオキシン類濃度

(N=5)

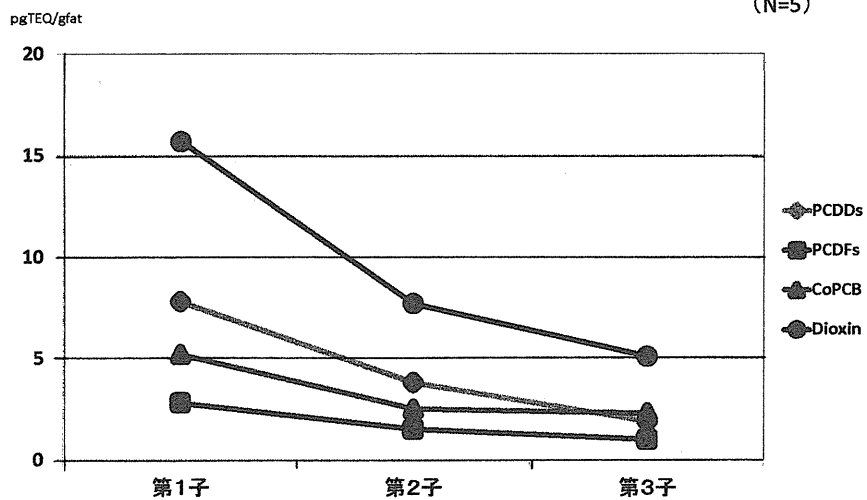


表5 母親の出生順序と母乳中のDioxin類濃度

	PCDDs	PCDFs	CoPCB	Dioxin
第1子(N=467)	9.0±3.9	3.3±1.5	6.7±3.1	19.0±7.1
第2子(N=333)	9.8±5.1	3.4±1.3	6.9±3.2	20.0±8.0
第3子以降 (N=118)	8.6±5.6	2.9±1.1	6.0±2.6	17.8±8.0
合計(N=919)	9.3±4.6	3.2±1.4	6.7±3.1	19.2±7.6

(母の出生年: 1963~1981)

表6

母親の乳児期(3ヶ月迄)の栄養法と母乳中Dioxin類濃度

	PCDDs	PCDFs	CoPCB	Dioxin
母乳(N=325)	9.6±5.5	3.3±1.5	6.6±2.9	19.5±8.2
混合(N=399)	9.0±3.9	3.2±1.4	6.7±3.2	19.0±7.1
人工(N=195)	9.3±4.2	3.3±1.4	6.8±3.3	19.4±7.6
合計(N=919)	9.3±4.6	3.2±1.4	6.7±3.1	19.2±7.6

(母の出生年:1963~1981)

表7 母親の出生年別の母乳中のダイオキシン類濃度

	PCDDs	PCDFs	CoPCB	Dioxin
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

(母乳測定年:1998~2007)

**表8 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**

	PCDDs	PCDFs	CoPCB	Dioxin
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

(母乳測定年:1998～2007)

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，自治医科大学 地域医療学センター 公衆衛生学部門
研究協力者：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

研究要旨

1998年から2014年までの期間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。今回の研究期間：2013～2015年度において、それぞれ29人、30人、26人のサンプルが追加された。すべての研究期間（1998年～2014年）における母乳提供者（初産婦）は1,177人となった。母乳中ダイオキシン類レベルの中央値はPCDDs（7種）7.7（pg TEQ/g fat:以下単位省略）、PCDFs（10種）2.8、PCDDs+PCDFs 10.5、Co-PCBs（12種）5.6、total dioxins 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、PCDDs、PCDFs、Co-PCBs、total dioxinsの平均値および中央値は、前期→中期→後期にかけて漸減傾向を示し、すべての項目で有意な低下が認められた。昨年度と同様に、毒性等価係数をWHO-TEF（2006）に準拠して全てのダイオキシン類レベルを算出した。近年のダイオキシン類レベルの絶対値は全体的に低い値を示した。

母乳中ダイオキシン類レベルは近年、明らかな低下傾向が認められるが、環境や食物への汚染状況を把握するためにも、継続的なモニタリングが必要である。次の課題は、母乳中ダイオキシン類レベルが今後さらに低下し続けるのか、あるいは横ばい状態を維持するのかを観察することであろう。

A.研究目的

母乳中ダイオキシン類レベルの測定が開始された1998年から直近の2014年までの推移を観察し、近年の母乳中ダイオキシン類レベルの実態を明らかにする。

B.研究方法

1998年から6府県（岩手、千葉、新潟、石

川、大阪、島根）^aの産婦を対象に調査を行った。調査検体として生後30日目の母乳を約50ml採取していただき提供を受けた。2010年の時点で6府県の協力が終了したため、同年以降は研究分担者らが所属する医療施設（栃木、東京、岐阜）を中心に母乳の提供を受けて調査を継続した。母乳採取と同時に妊娠・分娩の経

^a 1998年の調査のみ19府県から対象者が参加した。

過や出生時の児の状況についての聞き取り調査を実施した。

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ことが知られており、本研究では初産婦に限定して分析を行った。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 あたりの毒性等量で示した。昨年度より、毒性等価係数は WHO-TEF (2006) に準拠し^b、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 total dioxins と定義し、1998 年から 2014 年までの期間を分析の対象とした。正確には、本調査は 1997 年から開始されたが、1997 年の段階では Co-PCBs (12 種) が測定されておらず (Co-PCBs (3 種) のみが測定されていた)、Co-PCBs (12 種) の測定が開始された 1998 年以降を統一して分析対象期間とした。

まず、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、次の 2 つの解析を追加した。

1. 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。

2. 3 群間の母乳中ダイオキシン類レベルの比較を行った (Kruskal-Wallis 検定; 有意水準 = 5%)。さらに 3 群の分布を、外れ値を含む箱ひげ図 (75% 値、中央値、25% 値) を用いて視覚的に表現した。

統計ソフトは IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22 (IBM Corp., Armonk, NY) を使用した。

倫理面への配慮

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を行った。

C. 研究結果

1. 初産婦全体の記述統計 (N = 1,177)

分析対象者の平均年齢 (標準偏差) は、29.5 (3.1) 歳であった。初産婦全体 (1998 - 2014 年) の母乳中ダイオキシン類レベルの分布を表 1 に示す。当該期間における母乳提供者 (初産婦) は 1,177 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; 以下単位省略)、PCDFs 2.8、PCDDs+PCDFs 10.5、Co-PCBs 5.6、total dioxins 16.3 であった。毒性等価係数は昨年と同様に WHO-TEF (2006) に準拠して算出した。ダイオキシン類レベルの絶対値は、昨年度と比較して、わずかではあるが低下傾向を認めた。

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の分布を表 2 に示す。PCDDs, PCDFs, Co-PCBs, total dioxins 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。

3 群におけるダイオキシン類レベルの分布を、箱ひげ図を用いて 図 1 - 4 に示す。

D. 考察

本年度の分析は、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。母乳中ダイオキシン類レベルは、前期～後期にかけて PCDDs, PCDFs, Co-PCBs, total dioxins のすべての項目で漸減傾向を認め、すべての項目において有意な低下が認められた。これらの結果より、1998 年から 2014 年までの期間において母乳中ダイオキシン類レベルは、PCDDs, PCDFs,

^b 2013 年度までは WHO-TEF (1998) に準拠して算出した。

PCDDs+PCDFs, Co-PCBs (12種), total dioxins のすべての項目でいずれも明らかに低下していることが示唆された。

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は、本研究結果と同様に、低下傾向が認められている¹⁾。これら知見と今回の調査結果をあわせて考えた場合、わが国における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る。

わが国においてダイオキシン類レベルの暴露量が低下傾向にある主要な理由は次の2点に集約できる。ひとつは環境への排出削減であり、もうひとつは食品からの摂取量の減少である。

2000年以降、ダイオキシン類対策特別措置法²⁾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、2003年には1997年と比較して約95%の削減が達成された。平成2007年度の環境省の調査では、全国の大気、水質、土壌などにおいてダイオキシン類レベルが環境基準を超過した地点はなく、前年度より低下していることも報告された³⁾。このことから、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2010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/日であった。この数値は、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。このことは、近年の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おり、本研究結果の妥当性を支持している。

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なる。これら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言えよう。

E. 結論

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。乳幼児への影響も含めて、今後も母乳中ダイオキシン類レベルのモニタリングが必要である。

【参考文献】

1. 堀伸二郎. 食衛誌. 2010; 51: 373-382.
2. ダイオキシン類対策特別措置法:
<http://law.e-gov.go.jp/htmldata/H11/H11HO105.html>
3. 平成19年度ダイオキシン類に係る環境調査結果 (環境省)
<http://www.env.go.jp/press/press.php?serial=10535>

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2013/4/1~2016/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1 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.

表 2 母乳中ダイオキシン類レベル(1998 - 2014 年):観察期間別(3 群)の比較 (N = 1177)

ダイオキシン類 (pg TEQ/g fat) ^{a)}	平均値 (95%信頼区間)	中央値	最小値	最大値	P 値 ^{b)}
PCDDs					
1998 - 2003 年 (n = 822)	9.4 (9.2 - 9.6)	9.0	2.1	25.4	< 0.01
2004 - 2009 年 (n = 216)	5.3 (5.1 - 5.6)	5.1	1.8	13.2	
2010 - 2014 年 (n = 139)	4.0 (3.7 - 4.3)	3.7	1.0	9.8	
PCDFs					
1998 - 2003 年 (n = 822)	3.3 (3.2 - 3.4)	3.1	0.6	15.8	< 0.01
2004 - 2009 年 (n = 216)	2.6 (2.5 - 2.7)	2.4	0.8	6.7	
2010 - 2014 年 (n = 139)	2.1 (2.0 - 2.3)	2.0	0.5	4.7	
Co-PCBs (12 種)					
1998 - 2003 年 (n = 822)	6.9 (6.7 - 7.2)	6.4	1.5	35.2	< 0.01
2004 - 2009 年 (n = 216)	4.8 (4.5 - 5.1)	4.3	1.2	17.2	
2010 - 2014 年 (n = 139)	3.2 (3.0 - 3.5)	2.9	0.7	11.5	
Total dioxins^{c)}					
1998 - 2003 年 (n = 822)	19.7 (19.2 - 20.1)	19.0	5.7	47.1	< 0.01
2004 - 2009 年 (n = 216)	12.7 (12.0 - 13.3)	11.6	4.6	35.4	
2010 - 2014 年 (n = 139)	9.4 (8.7 - 10.0)	8.8	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) Total dioxins = PCDDs + PCDFs + Co-PCBs

図 1 PCDDs の分布: 観察期間別 (3 群) の比較 (N = 1177)

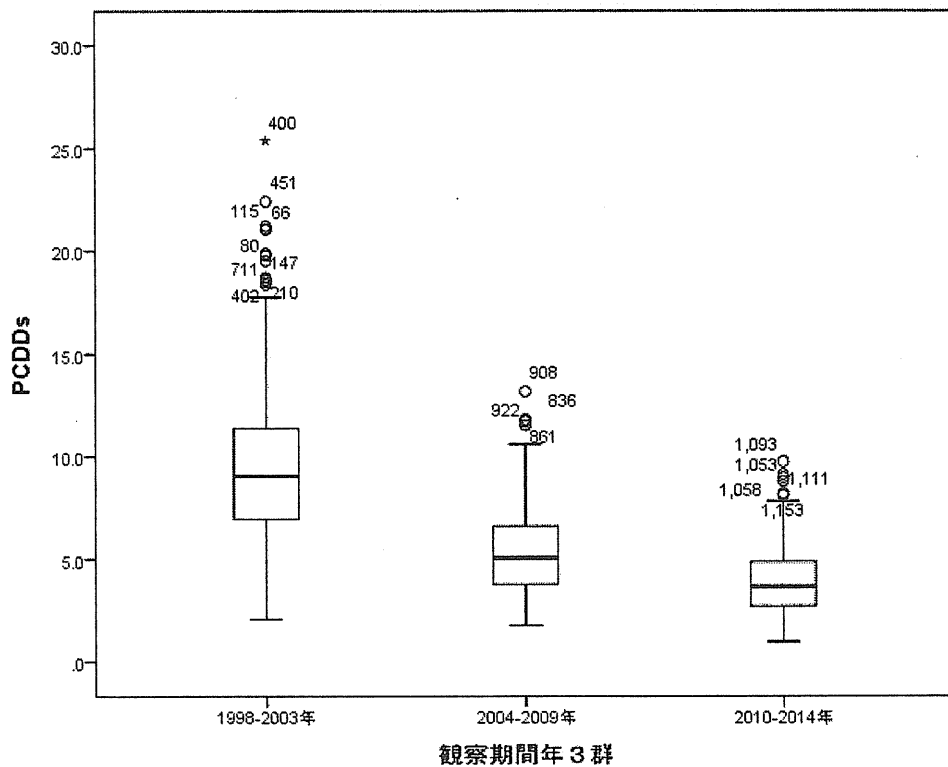


図 2 PCDFs の分布: 観察期間別 (3 群) の比較 (N = 1177)

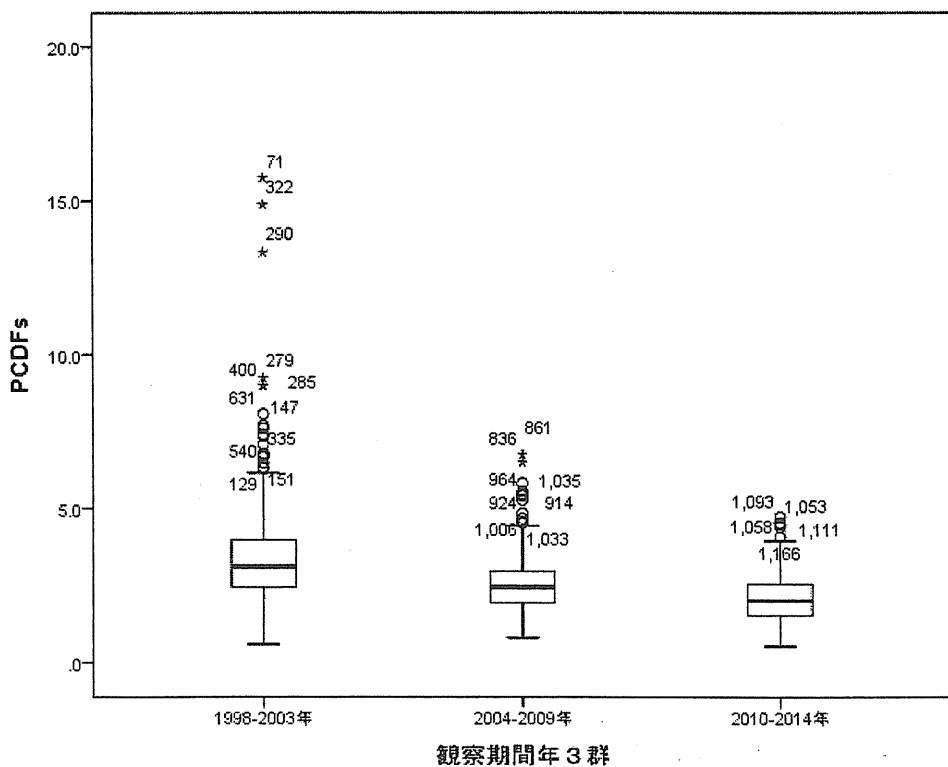


図3 Co-PCBs (12種)の分布: 観察期間別(3群)の比較 (N = 1177)

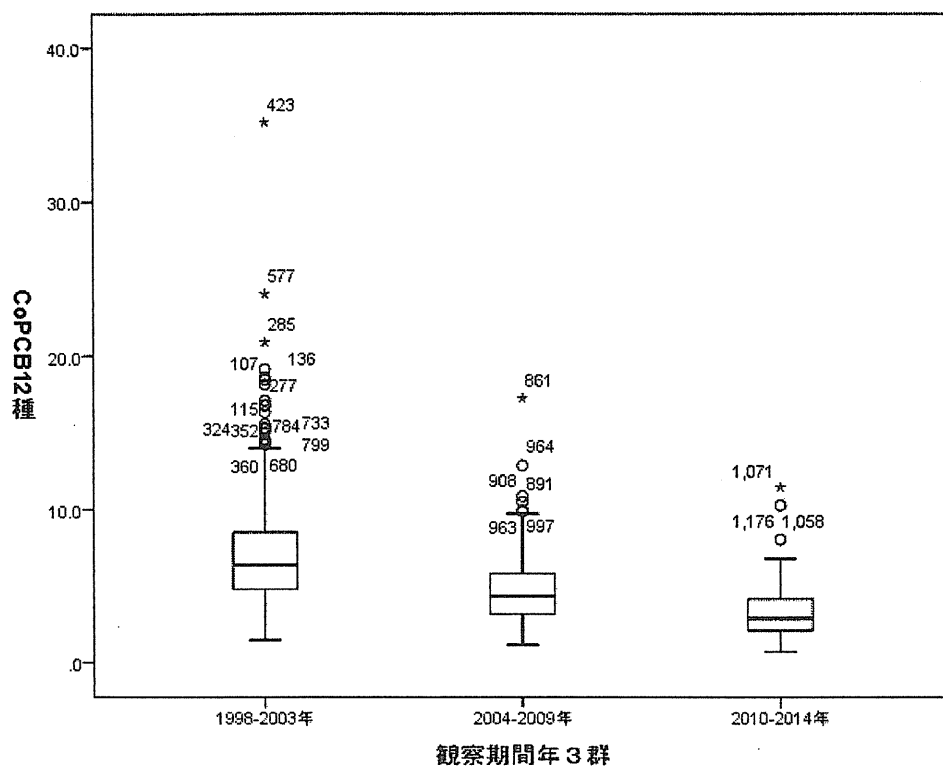
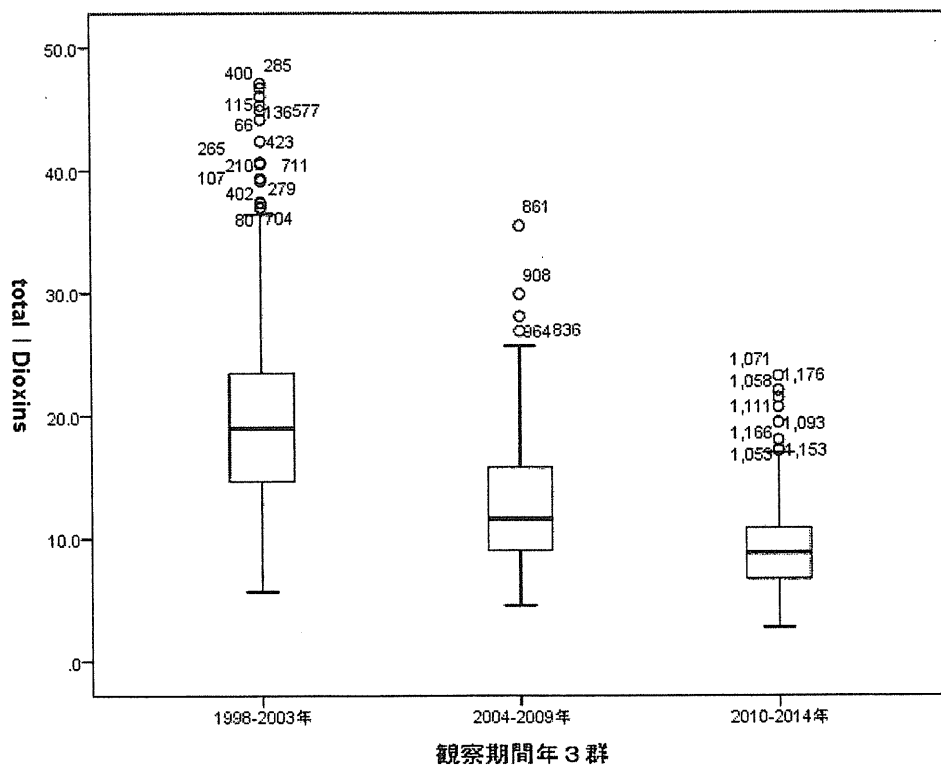


図4 Total dioxins の分布: 観察期間別(3群)の比較 (N = 1177)



総合分担研究報告

ダイオキシン暴露と胎児・乳児の成長に関する検討

昭和大学医学部小児科学講座 板橋 家頭夫

要 旨

【目的】母体のダイオキシン暴露が出生～乳児期の発育に与える影響について検討する。

【対象と方法】1997 年からのデータに最近 3 年間のデータを加えた 2015 年までに出生した 1197 名を対象として、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 ヶ月のダイオキシン類濃度（PCDDs+PCDFs+12 種類の CoPCB 濃度）のみならず、調査年度（出生年度）、母親の年齢、非妊娠時 BMI、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。

【結果】

- 1) 1 か月時の母乳中のダイオキシン類濃度の年次別推移をみると、検討を開始した時期に近いほど高濃度から低濃度の分布幅が広く、中央値も高値であったが、次第に中央値が低下し分布幅も縮小してきた。2015 年のダイオキシン類濃度を基準に比較すると 2003 年以前が有意に高値であった。
- 2) 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。

【結論】今回の検討により、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。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。最近 3 年間の解析では、この傾向は変化がなかった。

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 ヶ月時点で母乳 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2006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2015年まで経年的にサンプリングした。

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)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、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、one-way ANOVAを用い2015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に示す。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、平均値(± 1 標準偏差)は17.0(± 7.4)pgTEQ/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、2015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2003年までで、2004年以後のサンプルとは有意な差は認められなかった。

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が有意な項目として挙げられた($\beta = 0.094$, $P = 0.005$)が、性別(女児)や在胎週数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、女児、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が有意な項目としてあげられた($\beta = -0.088$ 、

P=0.001) (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最も関与の少ない要因であった。身長については、女兒、在胎週数、出生時身長とともに、母乳中のダイオキシン類濃度が関与していたが ($\beta = -0.068$, $P=0.024$)、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、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、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)。頭囲は、非妊娠時 BMI、女兒、在胎週数、母乳の授乳回数、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 ($\beta = 0.101$, $P=0.019$)、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 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。

平成 27 年度ではこれまでのデータを総括して解析したが、平成 25 年、26 年でも同様の結果であることから、今後のデータ蓄積によってこの傾向が変化する可能性は少ないものと考えられる。

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

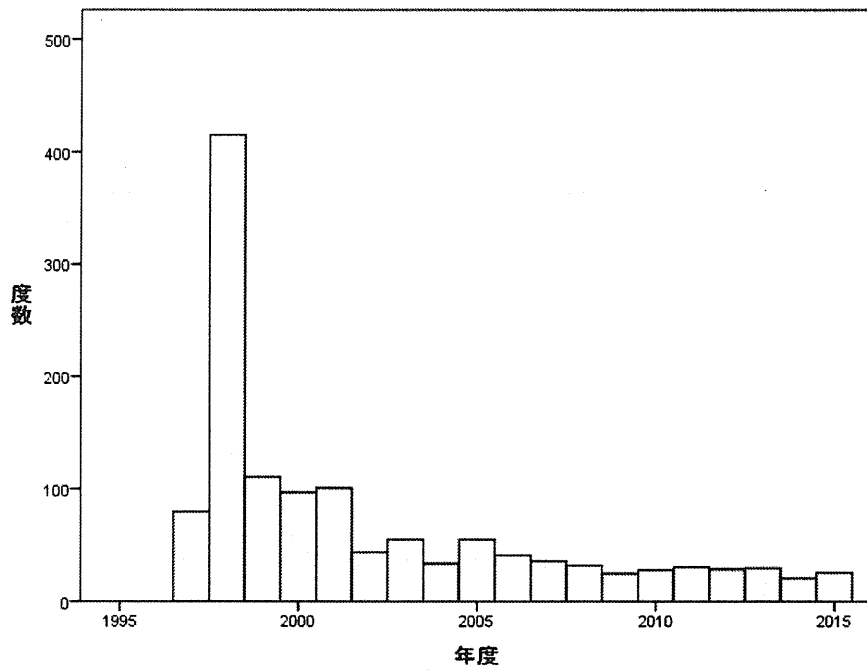


図1. 検討症例数の年度別推移

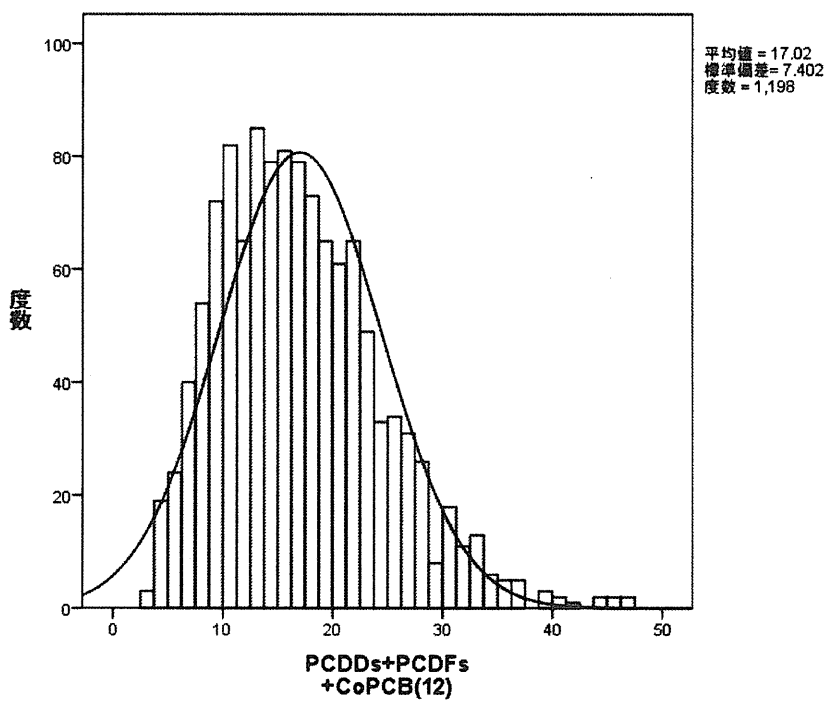


図2. 1か月時点の母乳中のダイオキシン類濃度の分布

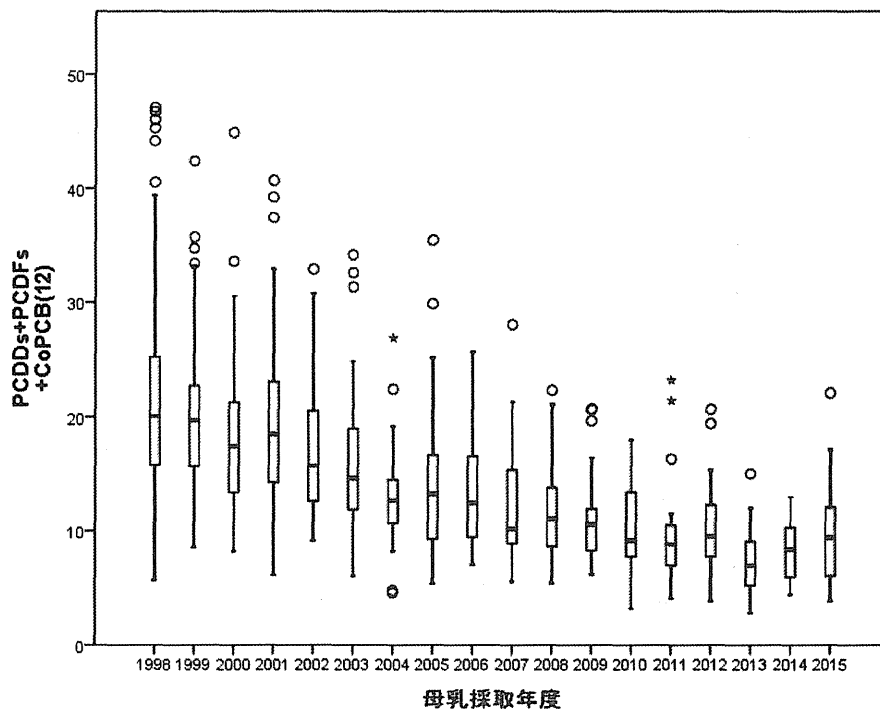


図3. 母乳中ダイオキシン濃度の年度別推移（箱ひげ図）
 (2015年に比べて有意に高値であったのは2003年以前)

表 1 出生時の体格に関連する要因

1) 出生体重 (調整済み $R^2=0.251$, $p=0.000$)

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)	-6611.218	9240.307		-715	.474	-24745.564	11523.129
母体出生年	1.940	4.636	.018	.418	.676	-7.158	11.038
母体年齢	-.342	5.687	-.002	-.060	.952	-11.503	10.818
非妊娠時BMI	20.436	4.025	.145	5.077	.000	12.536	28.336
受動喫煙	2.361	22.302	.003	.106	.916	-41.408	46.130
乳児性	-86.083	21.964	-.111	-3.919	.000	-129.188	-42.977
在胎週数	140.274	8.558	.471	16.391	.000	123.479	157.069
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-1.262	1.719	-.023	-.734	.463	-4.636	2.112

2) 出生時身長 (調整済み $R^2=0.226$, $p=0.000$)

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)	31.199	50.071		.623	.533	-67.067	129.464
母体出生年	-.005	.025	-.009	-.206	.837	-.054	.044
母体年齢	-.037	.031	-.049	-1.215	.225	-.098	.023
非妊娠時BMI	.053	.022	.070	2.417	.016	.010	.095
受動喫煙	.108	.121	.026	.895	.371	-.129	.346
乳児性	-.559	.119	-.136	-4.699	.000	-.793	-.326
在胎週数	.726	.047	.456	15.595	.000	.634	.817
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	.000	.009	-.001	-.033	.974	-.019	.018

3) 出生時頭囲 (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 2. 生後 1 か月時点の体格に関連する要因

1) 体重 (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

2) 身長 (調整済み $R^2=0.300$ 、 $P=0.000$)

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

3) 頭囲 (調整済み $R^2=0.270$ 、 $P=0.000$)

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)	11.473	26.908		.426	.670	-41.336	64.282
母体出生年	.003	.013	.008	.199	.842	-.024	.029
母体年齢	-.006	.018	-.012	-.347	.729	-.041	.029
非妊娠時BMI	.041	.015	.079	2.781	.006	.012	.071
乳児性	-.628	.081	-.221	-7.756	.000	-.786	-.469
在胎週数	.219	.032	.204	6.774	.000	.156	.283
出生時頭囲	.350	.031	.347	11.464	.000	.290	.410
母乳回数	-.015	.017	-.026	-.925	.355	-.048	.017
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	-.004	.006	-.023	-.702	.483	-.017	.008

表3 生後1歳時点の体格に関連する要因

1) 体重 (調整済み $R^2=0.244$, $p=0.000$)

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)	-6979.370	27311.183		-256	.798	-60630.362	46671.622
母体出生年	6.642	13.719	.026	.484	.628	-20.308	33.593
母体年齢	36.265	16.992	.102	2.134	.033	2.885	69.644
非妊娠時BMI	47.851	14.375	.126	3.329	.001	19.613	76.088
乳児性	-445.012	74.244	-.230	-5.994	.000	-590.858	-299.165
在胎週数	-27.495	31.979	-.036	-.860	.390	-90.316	35.326
体重 (1Mo)	.737	.079	.390	9.314	.000	.582	.893
母乳回数	-18.079	15.995	-.043	-1.130	.259	-49.501	13.342
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	6.584	5.829	.048	1.130	.259	-4.866	18.034

2) 身長 (調整済み $R^2=0.205$, $p=0.000$)

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)	-94.421	88.531		-1.067	.287	-268.350	79.507
母体出生年	.073	.044	.091	1.652	.099	-.014	.161
母体年齢	.058	.055	.052	1.045	.297	-.051	.166
非妊娠時BMI	.026	.046	.022	.568	.570	-.065	.117
乳児性	-1.145	.244	-.190	-4.703	.000	-1.624	-.667
在胎週数	-.188	.105	-.078	-1.794	.073	-.394	.018
身長 (1Mo)	.585	.063	.403	9.244	.000	.461	.709
母乳回数	-.049	.053	-.037	-.934	.351	-.153	.054
PCDDs+PCDFs +CoPCB(12)	.022	.019	.052	1.195	.233	-.014	.059

3) 頭囲 ($R^2=0.223$, $p=0.000$)

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

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 自治医科大学小児科 学内教授

研究代表者 岡 明 東京大学小児科 教授

研究要旨

母乳からのダイオキシン類の摂取と児の行動発達との関連について、「子どもの強さと困難さアンケート」(Strengths and Difficulties Questionnaires: SDQ) を用いて検討した。母乳中の PCDDs+PCDFs+CoPCB(12) の濃度、母乳中脂肪量、生後 1 年間の母乳率からダイオキシン類推定摂取量(EDE)を算出した。2006 年 WHO—TEF を用いた EDE は 6~13 歳の mean(SD)は、男 16.4 (10.7)、女 19.6(10.0) ngTEQ/kg/year であり、この値から算出される生後 1 年間の 1 日摂取量は成人耐容量の 11~13 倍であった。算出した EDE および母乳中ダイオキシン類濃度と、6~13 歳児の SDQ の total Difficulties score(TDS)に有意な関連を認めなかった。男児では母親の喫煙歴と TDS 増加の関連を認めた。3~5 歳でも同様に EDE および母乳中ダイオキシン類濃度と 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。

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、中でも胎児期の暴露の影響と、母乳からの摂取の影響が懸念されている。これまでの研究班の調査から、母乳中のダイオキシン類の濃度は低下傾向にあることが明らかになっているが、母乳からの摂取は一生の中で期間あたりの摂取量が最も多いこと、代替え食品である人工乳に変更することは推奨されないことなどから、乳幼児への健康への影響を明らかにすることは必須である。児の精神発達や行動発達への影響は交絡する要因も多く、ダイオキシン類への暴露の影響について結論が得られていない。本研究では、母乳からのダイオキシン類の摂取と児の行動発達との関連について明らかにすることを目的とした。行動発達の指標として、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 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(3 歳~13 歳)の保護者 529 名に SDQ の質問紙を郵送した。

2) ダイオキシン類推定摂取量(EDE)

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男女別に生後 1 年間の EDE(ngTEQ/kg/year)を求めた。毒性等価係数(TEQ)は、平成 25 年度は、1995 年発表の WHO 基準値、1995 WHO TEF を用いたが、平成 26, 27 年度は 2006

年7月に新たに発表された2006 WHO TEFを用いた。また人工乳の14%調整粉乳中(A社、B社)のダイオキシン類濃度の測定も行った。

3) SDQ

SDQは、児の年齢に相当した日本語版¹⁾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歳用と3、4歳用がある。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。また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

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および22を用いた。

C. 研究結果

1) 解析対象

SDQ質問紙は323名(回収率61%)から回収できた。そのうち、平成25年度には、初産であった母の児全例270名中母乳率からEDEが算出できたのは、219名(男102名、女116名)を解析対象とした。平成26年度には、1998年～2005年出生の学童(6歳～13歳)175名(男79名、女96名)を、平成27年度には2006年～2008年出生の3歳～5歳児43名(男23名、女21名)を解析対象とした。

2) 暴露指標の推定(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、2006 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)

調整粉乳中のダイオキシン類の測定結果、A社、B社ともにOCDD(octachlorinated dibenzo-*p*-dioxins)のみが検出され、その濃度はA社0.0042 pgTEQ/g-lipid、B社0.0022 pgTEQ/g-lipidであったことから、人工乳によるダイオキシン類の暴露は「0」として推定した。

それぞれの解析対象の生後1年間の母乳からのEDEを表1に示した。EDEから算出された生後1年間の1日平均摂取量は、全体(1995 WHO TEF)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。

3) SDQ

全例における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。全例では、TDSおよび多動性スコアで有意な男女差を認めた。

学童では、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。

3～5歳では、男女間に有意差を認めなかった。

4) SDQのTDSとEDEの相関

全体では、TDSとEDEのSpearmanの相関係数は男：-0.16、女：-0.04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にも有意な相関は認めなかった。

学童では、①母乳中の総ダイオキシン類濃度は、女児で行為問題($\rho = -0.25, p = 0.01$)、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。②EDE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、①、②いずれも男女ともに有意な相関は認めなかった。

5) 多変量解析