

ダイオキシン類の胎児期曝露による3歳半および7歳児のアレルギー・感染症 への影響：北海道スタディ

研究代表者 岸 玲子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特別招へい教授
研究分担者 梶原 淳睦 福岡県保健環境研究所保健科学部 部長
研究分担者 荒木 敦子 北海道大学環境健康科学研究教育センター 准教授
研究分担者 宮下 ちひろ 北海道大学環境健康科学研究教育センター 特任准教授

研究要旨

ダイオキシン類は難分解で蓄積性があり，ダイオキシン類の胎児期曝露により海外の疫学研究では免疫機能への抑制作用が報告された。しかし，幼児期以降のアレルギー・感染症に与える影響について研究はわずかである。本研究は胎児期のダイオキシン類曝露が生後の免疫機能に与える影響を検討することを目的に，母体血中ダイオキシン類濃度と生後3.5歳，7歳のアレルギー・感染症との関連を検討した。【方法】2002-5年に札幌市の一産院で妊婦514名をリクルートし，426名の母体血中のダイオキシン類（HRGC/HRMS）を測定し（福岡県保健環境研究所），喘鳴およびアトピー性皮膚炎はISAAC調査票で評価した。母体血中ダイオキシン類濃度と生後3.5歳，7歳のアレルギー有訴との関連を交絡要因で調整したロジスティック回帰分析で検討した。【結果】3.5歳の323名では母体血中ダイオキシン類濃度とアトピー性皮膚炎・喘息リスクとは関連はなかった。7歳の252名では，母体血中ダイオキシン類濃度が増加するほど喘息リスクが有意に増加した（OR (95CI) = 5.87 (1.18-29.3)）。【考察】7歳の小児期は免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる時期であり，3.5歳の幼児期には明確でなかったダイオキシン類による影響が観察されやすくなった可能性が考えられた。

研究協力者

小林 澄貴

（北海道大学環境健康科学研究教育センター）

A．研究目的

日本ならびに諸外国で，アレルギー疾患は有病率が増加すると共に発症の低年齢化が進んでおり，その要因として遺伝的要因の他に環境要因の急激な変化が関与している可能性が示唆されている（Eder et al., 2006; 学校保健統計調査）。

動物実験や高濃度に曝露される中毒事故などの研究で，PCBs・ダイオキシン類は胸腺萎縮や細胞性および体液性免

疫異常，およびウイルス感染に対する宿主抵抗性や抗体産生能の抑制することが示されている（Smialowicz et al., 2008）。PCBs・ダイオキシン類を含む内分泌かく乱物質への胎児期から出生後早期の曝露は，免疫応答に關与するTh1系細胞の抑制およびTh2系細胞を刺激し，免疫機能を炎症サイトカインや特異的IgE抗体を産生するTh2バランスに傾けることにより成長後のアレルギー疾患リスクを増加させる可能性が示唆されている（Diamanti-Kandarakis et al., 2009）。しかし，PCBs・ダイオキシン類の胎児期曝露が出生後の児のアレルギー・感染症発症リスクに与える影響は明

確になっていない。

本研究は胎児期のダイオキシン類曝露が生後の免疫機能に与える影響を検討することを目的に、母体血中ダイオキシン類濃度と生後 3.5 歳、7 歳のアレルギー・感染症との関連を検討した。

B．研究方法

2002-2005 年に札幌市の一産院を受診した妊婦 514 名とその児を対象とした。出産時情報として医療記録から母親の年齢、非妊娠時体重、身長、出産歴、児の出生体重・身長についての情報を得た。生後 3 歳半および 7 歳の追跡調査票から受動喫煙、母乳期間、感染症発症などの情報を収集した。さらに国際的に使用され、先行研究と調査結果が比較可能である ISSAC 質問票（The International Study of Asthma and Allergies in Childhood）を用いて生後 3 歳半および 7 歳の食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、喘息の発症リスクを検討した。曝露評価は妊娠中期から後期に採血した母体血を用いて、426 名の PCBs・ダイオキシン類濃度を高分解能ガスクロマトグラフィー・高分解能マススペクトロメトリー法(HRGC/HRMS)により一斉分析を行った(福岡県保健環境研究所)(Todaka et al. 2003)。

母体血中ダイオキシン類濃度（常用対数）と生後 3 歳半および 7 歳のアレルギー・感染症の発症リスクとの関連を、母のアレルギー歴（なし、あり）、教育レベル（12 年未満、以上）、出産歴、児の性別（なし、あり）、児の母乳栄養期間（4 カ月未満、以上）、児の受動喫煙（なし、あり）、集団保育（なし、あり: 3.5 歳のみ）、および採血時期で調整したロジスティック回帰分析で検討した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とし、統計解析は The Statistical Package for Social Science（SPSS）for Windows version

19.0J（日本語版 SPSS, Inc., Chicago, USA）を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、北海道大学環境健康科学研究教育センターおよび北海道大学大学院医学研究科・医の倫理委員会の承認を得た。個人名及び個人データの漏洩については、データの管理保管に適切な保管場所を確保するなどの方法により行うとともに、研究者の道義的責任に基づいて個人データをいかなる形でも本研究の研究者以外の外部の者に触れられないように厳重に保管し、取り扱った。

C．研究結果

本研究の対象者の属性を表 1 に示す。3.5 歳の解析対象集団において母親の出産時年齢は 31.0 ± 4.4 （平均値 \pm SD）、非妊娠時 BMI 21.2 ± 3.2 （平均値 \pm SD）、経産婦 49.7%、児の性別の割合は男児 51.1%であった。7 歳の解析対象集団において母親の出産時年齢は 31.3 ± 4.4 （平均値 \pm SD）、非妊娠時 BMI 21.1 ± 3.3 （平均値 \pm SD）、経産婦 51.0%、児の性別の割合は男児 49.2%であった。交絡要因を調整したロジスティック回帰分析において、3.5 歳の 323 名では母体血中ダイオキシン類濃度とアトピー性皮膚炎・喘息リスクとは関連はなかった。7 歳の 252 名では、母体血中ダイオキシン類濃度が増加するほど喘息リスク (OR(95CI)=5.87 (1.18-29.3))、および水痘リスク (OR(95CI)= 4.69 (1.13, 19.51)) が有意に増加した。男女別に分けるとダイオキシン類の胎児期曝露により男児で喘息リスク増加の傾向 (OR(95CI)=8.98 (0.90, 89.54))、女児で有意な水痘リスクの増加 (OR(95CI)= 18.88 (2.04, 174.85)) が認められた。

D．考察

本研究の母体血中ダイオキシン類の

濃度は中央値で 15 pg/g lipid であった。3.5 歳の 323 名では母体血中ダイオキシン類濃度とアトピー性皮膚炎・喘息リスクとは関連はなかった。7 歳の 252 名では、母体血中ダイオキシン類濃度が増加するほど喘息リスクが有意に増加した。

先行研究で、オランダの 207 名 3.5 歳の小児において、非ダイオキシン類 PCB の胎児期曝露は喘息様症状のリスク低下、出生後の曝露は再発性中耳炎および水痘リスクの増加およびアレルギー反応低下と関連した(Weisglas-Kuperus et al. 2000)。さらに 167 名就学前の追跡調査では胎児期の PCB 曝露はアレルギー症状頻度の低下と関連した(Weisglas-Kuperus et al. 2004)。別のオランダの研究で 8 歳 27 名について、出生前後の PCDDs/PCDFs はアレルギーリスク低下と関連した(ten Tusscher et al. 2003)。日本の 17-76 歳 2264 名を対象にした横断研究では血中ダイオキシン類濃度はアトピー性皮膚炎の既往歴リスク低下と有意に関連した(Nakamoto et al. 2013)。本研究と同じ北海道スタディの対象者においては、ダイオキシン類の胎児期曝露により生後 18 か月の感染症リスクを増加させることを報告しており(Miyashita et al. 2011)、胎児期の PCB ダイオキシン類曝露は Th1/Th2 バランスに影響し、感染症リスクを高めて免疫応答が Th1 バランスへシフトすることによりアレルギーリスク低下が認められる可能性が報告されている。しかし、出生後の乳幼児期にみられた影響が継続するかこれまでの先行研究では一貫した結果は得られていなかった。

本研究では 7 歳で喘息リスクの増加が認められ、18 か月で報告した感染症への影響は明確でなかった。7 歳の小児期は免疫機能が発達しアレルギー症状の診断が明確になる時期であり、3.5 歳の幼児期には明確でなかったダイオキシン

類による影響が観察されやすくなった可能性が考えられた。

ダイオキシン類の胎児期曝露が 20 歳の呼吸機能に影響すると報告があり(Hansen et al. 2016)、今後も追跡調査する必要がある。

E . 結論

ダイオキシン類の胎児期曝露は生後 7 歳の喘息リスク増加と関連した。成人期のアレルギー症状に移行する可能性が高くなる学童期以降も追跡調査し、さらなる検討が必要である。

F . 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 宮下 ちひろ、荒木 敦子、伊藤佐智子、湊屋街子、小林澄貴、アイツバマイ ゆふ、梶原淳睦 戸高尊、岸 玲子: ダイオキシン類の胎児期曝露による児のアレルギーへの影響: 北海道スタディ. 第 87 回日本衛生学会. 宮崎市. (2017.3. 27.)

G . 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

参考文献

- 1) 環境省.平成 16 年度モニタリング調査結果.平成 17 年度(2005 年度)化学物質と環境 2006.
- 2) Eder W, Ege MJ, von Mutius E. 2006. The asthma epidemic. N

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

- Engl J Med 355:2226-2235.
- 3) Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, et al. 2009. Endocrine-disrupting chemicals: An endocrine society scientific statement. *Endocr Rev* 30:293-342.
 - 4) Hansen S, Strom M, Olsen SF, Dahl R, Hoffmann HJ, Granstrom C, et al. 2016. Prenatal exposure to persistent organic pollutants and offspring allergic sensitization and lung function at 20 years of age. *Clin Exp Allergy* 46:329-336.
 - 5) Miyashita C, Sasaki S, Saijo Y, Washino N, Okada E, Kobayashi S, et al. 2011. Effects of prenatal exposure to dioxin-like compounds on allergies and infections during infancy. *Environmental research* 111:551-558.
 - 6) Nakamoto M, Arisawa K, Uemura H, Katsuura S, Takami H, Sawachika F, et al. 2013. Association between blood levels of pcdds/pcdfs/dioxin-like pcbs and history of allergic and other diseases in the japanese population. *Int Arch Occ Env Hea* 86:849-859.
 - 7) Smialowicz RJ, DeVito MJ, Williams WC, Birnbaum LS. 2008. Relative potency based on hepatic enzyme induction predicts immunosuppressive effects of a mixture of pcdds/pcdfs and pcbs. *Toxicol Appl Pharmacol* 227:477-484.
 - 8) ten Tusscher GW, Steerenberg PA, van Loveren H, Vos JG, von dem Borne AE, Westra M, et al. 2003. Persistent hematologic and immunologic disturbances in 8-year-old dutch children associated with perinatal dioxin exposure. *Environ Health Perspect* 111:1519-1523.
 - 9) Todaka T, Hirakawa H, Tobiihi K, Iida T. 2003. New protocol of dioxins analysis in human blood. *Fukuoka Igaku Zasshi* 94:148-157.
 - 10) Van den Berg M, Birnbaum LS, Denison M, De Vito M, Farland W, Feeley M, et al. 2006. The 2005 world health organization reevaluation of human and mammalian toxic equivalency factors for dioxins and dioxin-like compounds. *Toxicol Sci* 93:223-241.
 - 11) Weisglas-Kuperus N, Patandin S, Berbers GA, Sas TC, Mulder PG, Sauer PJ, et al. 2000. Immunologic effects of background exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in dutch preschool children. *Environ Health Perspect* 108:1203-1207.
 - 12) Weisglas-Kuperus N, Vreugdenhil HJ, Mulder PG. 2004. Immunological effects of environmental exposure to polychlorinated biphenyls and dioxins in dutch school children. *Toxicol Lett* 149:281-285.

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 1. Characteristics of study subjects

		3.5 years of age		7 years of age	
		No. (%)	Mean ± SD	No. (%)	Mean ± SD
Mother					
Age at delivery (years)		327	31.0 ± 4.4	264	31.3 ± 4.4
Pre-pregnancy BMI (kg/m ²)		327	21.2 ± 3.2	264	21.1 ± 3.0
Parity	≥1	162 (49.7)		134 (51.0)	
Educational level	>12 years	200 (61.2)		173 (65.5)	
Tobacco smoking during pregnancy	Yes	38 (11.6)		28 (10.6)	
Alcohol consumption during pregnancy	Yes	99 (30.3)		84 (31.8)	
Allergic history	Yes	93 (28.4)		80 (30.3)	
Blood sampling period	<28 weeks	20 (6.1)		17 (6.4)	
	28 to <36 weeks	146 (44.6)		119 (45.1)	
	≥36 weeks	67 (20.5)		52 (19.7)	
	After delivery	94 (28.7)		76 (28.8)	
Father					
Allergic history	Yes	61 (18.7)		49 (18.6)	
Living environment					
Environmental tobacco exposure	Yes	189 (57.8)		131 (49.6)	
Keeping pets	Yes	52 (15.9)		44 (16.7)	
Distance to highway from home	≥100 m			144 (54.8)	
Annual household income during pregnancy	>5 million yen	115 (35.2)		103 (39.0)	
Child					
Gender	Male	167 (51.1)		130 (49.2)	
Duration of breast-feeding	≥4 months	272 (84.0)		213 (84.2)	
Day care attendance	Yes	174 (53.2)			
Outcomes of child					
Allergy	Yes	136 (41.6)		148 (56.1)	
Food allergy	Yes	72 (22.0)		58 (22.0)	
Eczema	Yes	69 (21.1)		81 (30.7)	
Asthma	Yes	42 (12.8)		89 (33.7)	
Infections	Yes	219 (67.0)		204 (77.3)	
Otitis media	Yes	136 (41.6)		115 (43.6)	
Respiratory infection	Yes	66 (20.2)		48 (18.2)	
RSV infection	Yes	10 (3.1)		8 (3.0)	
Chicken pox	Yes	98 (30.0)		147 (55.7)	

BMI; body mass index

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 2 Concentrations of total 29 dioxin like- compounds in maternal blood (TEQ pg/g lipid)

	3.5 years of age (n=327)	7 years of age (n=264)
	Median (Min, Max)	Median (Min, Max)
All	14.2 (3.35, 43.4)	15.0 (4.19, 42.9)
Boy	14.2 (4.19, 42.9)	14.5 (4.19, 42.9)
Girl	14.2 (3.35, 43.4)	15.2 (4.28, 36.6)

TEQs were calculated using toxic equivalency factor values (Van den Berg et al. 2006). TEQ, toxic equivalent

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 3 Odds ratio (95% CI) between dioxins concentrations and allergy risk

	All		Boy		Girl	
	Adjusted		Adjusted		Adjusted	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
3.5 years of age						
allergy	0.66 (0.18, 2.36)	0.520	0.72 (0.11, 4.51)	0.725	0.58 (0.09, 3.77)	0.570
food allergy	1.29 (0.29, 5.80)	0.743	2.83 (0.33, 24.38)	0.343	0.42 (0.04, 4.05)	0.457
eczema	0.83 (0.18, 3.76)	0.807	0.32 (0.03, 3.03)	0.319	2.62 (0.28, 24.52)	0.400
asthma	0.69 (0.10, 4.58)	0.698	0.10 (0.01, 1.89)	0.124	3.80 (0.20, 71.35)	0.372
7 years of age						
allergy	1.98 (0.48, 8.20)	0.348	2.67 (0.35, 20.24)	0.343	1.05 (0.13, 8.64)	0.965
food allergy	1.53 (0.28, 8.25)	0.620	3.28 (0.32, 33.97)	0.319	0.39 (0.03, 5.24)	0.477
eczema	1.19 (0.26, 5.38)	0.819	0.41 (0.05, 3.58)	0.419	5.14 (0.48, 54.86)	0.175
asthma	5.87 (1.18, 29.27)	0.031	8.98 (0.90, 89.54)	0.061	3.34 (0.29, 38.76)	0.334

Adjusted for maternal allergic history, educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, blood sampling

厚生労働科学研究費補助金（化学物質リスク研究事業）
分担研究報告書

Table 4 Odds ratio (95% CI) between dioxins concentrations and Infection risk

	All		Boy		Girl	
	Adjusted		Adjusted		Adjusted	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
3.5 years of age						
Infections	0.96 (0.25, 3.71)	0.958	1.70 (0.25, 11.38)	0.585	0.45 (0.06, 3.53)	0.447
Otitid media	0.51 (0.14, 1.84)	0.301	0.61 (0.09, 4.11)	0.612	0.48 (0.07, 3.07)	0.435
Respiratory infection	0.92 (0.19, 4.43)	0.916	2.81 (0.19, 41.23)	0.452	0.90 (0.11, 7.08)	0.918
RSV	1.94 (0.04, 96.78)	0.739	1.30 (0.00, 602.88)	0.932	0.88 (0.01, 108.01)	0.959
Chickenpox	1.15 (0.28, 4.81)	0.845	1.28 (0.16, 10.60)	0.816	1.19 (0.14, 9.93)	0.870
7 years of age						
Infections	4.29 (0.86, 21.47)	0.077	4.14 (0.46, 37.57)	0.206	6.12 (0.54, 69.27)	0.143
Otitid media	0.96 (0.23, 3.97)	0.953	0.98 (0.14, 6.93)	0.984	1.19 (0.13, 10.55)	0.877
Respiratory infection	0.47 (0.08, 2.70)	0.396	1.20 (0.09, 16.55)	0.890	0.17 (0.01, 2.10)	0.166
RSV	3.59 (0.06, 219.94)	0.542	0.30 (0.00, 150.78)	0.707	5.17 (0.01, 2221.97)	0.595
Chickenpox	4.69 (1.13, 19.51)	0.034	1.93 (0.28, 13.41)	0.507	18.88 (2.04, 174.85)	0.010

Adjusted for maternal educational level, parity, infant gender, duration of breast-feeding, environmental tobacco exposure, day care attendance, blood sampling