

平成10年度 厚生科学研究費補助金（生活安全総合研究事業）

分担研究報告書

内分泌かく乱化学物質の胎児、成人等 の暴露に関する研究（指定研究）

主任研究者 中澤裕之
星薬科大学教授

母乳中の内分泌かく乱物質と乳児の健康に関する研究

分担研究者 松浦信夫
北里大学医学部教授
研究協力者 多田 裕
東邦大学医学教授
近藤直実
岐阜大学医学部教授
森田昌敏
国立環境研究所
中村好一
自治医科大学助教授

研究要旨

乳児に対する母乳からのダイオキシンの負荷量がどの位か、4都府県 80名の母親の協力を得て検討した。第1回、2回、3回、4回の採乳を各々生後5-6日目、30日目、150日目、300日目に行った。各々の平均は28.4, 24.8, 21.3, 18.1TEQ(total)pg/Kg/gfatで、分娩後の日にちが経つにつれて、総ダイオキシン類濃度は減少していた。生後12-14カ月の時点で成長、発達を評価すると共に採血し、甲状腺機能、免疫機能を測定した。対照として、同じ年齢の人工栄養児の成長、発達を評価すると共に採血し、同様の検討を行った。免疫機能、甲状腺機能の間には明らかな差は見られなかった。今後、各乳児毎のダイオキシン負荷量と甲状腺機能、免疫機能、発達成長についての評価を行う予定である。

A. 研究目的

ダイオキシン類は脂肪に溶けやすいため、母乳中に多量に含まれ乳児に負荷されることになる。このダイオキシン類が乳児の発育・成長、甲状腺機能、免疫機能に与える影響を明らかにするためにこの研究は計画された。

B. 研究方法・対象

1.平成9年から継続して行われている研究

東京都、大阪府、埼玉県、石川県の特定な2地域から協力の得られた各々10名の妊婦合計80名を対象とした。妊婦の年齢、居住地の条件、乳汁中のダイオキシン類の測定等は昨年の研究報告に示した通りである。分娩後、生後5-6日目、30日目、150日目、300日目に採乳を行った。各々の乳汁を第1回、2回、3回、4回目乳汁とした。生後12-14カ月の時点で成長、発達を評価すると共に採血し、甲状腺機能、免疫機能を測定した。対照として、同じ年齢の人工栄養児の成長、発達を評価すると共に採血し、同様な検討を行った。血液の検査項目は

I. 免疫機能

①細胞表面マーカー(CD3, CD4, CD8,CD19, CD3- α / β TCR, CD3- γ / δ TCR, CD4-DR, CD8-DR, CD8-CD11b, CD56-CD16 の 10 項目)

②リンパ球幼弱反応 (PHA, LAK)

③ CRP,

④④免疫グロブリン

⑤ RAST(ダニ、卵、牛乳)

II。甲状腺機能(TSH, T3, T4, FT4)、

III。血液濾紙(TSH, FT4,甲状腺抗体)

IV。先天性代謝異常等(マススクリーニング)検査:生後5日目と1歳時の甲状腺機能を比較するために、保護者の同意を得て、生後5日目のマススクリーニング濾紙甲状腺機能の結果を関係機関より取得する。結果をダイオキシン類の負荷量との関係を明らかにする。

2.平成10年から新たに開始された研究(新規調査研究)

上記研究に引き続き、対象を19地区に拡大して同様の検討を行う。検査項目は新たに農薬5項目を加えた。また、第2子を生んだ母親の出産後30日の母乳内容の調査を行い第1子との比較検討を行う。

特に、対照となる人工栄養児の採血については、北里大学医学部倫理委員会の承認を取って行った(B倫98-05号)。採血に際しては両親に採血の目的、意義、児への負担などを説明しインフォームドコンセントを取って行った。

C。結果

1.乳汁中のダイオキシン類濃度

1回目から4回目までの母乳中ダイオキシン類の濃度を表1に示した。分娩後、日齢と共に乳汁中の脂肪濃度は低下しないのに関わらず、ダイオキシン類、即ちPCDDs+PCDFs、Co-PCB/pg/gfatは低下してきている。故に、データは示していないが、母乳100gあたりのダイオキシン類濃度は低下してくる。乳汁分泌量、哺乳量も日齢と共に低下してくるので、乳児に負荷されるダイオキシン量は日齢と共に低下することが明らかになった。各乳児毎の哺乳量、ダイオキシン負荷量は計算され、後に示す甲状腺機能、免疫機能との相関関係を検討中である。

2.栄養法別の甲状腺機能

血清甲状腺機能、濾紙血甲状腺機能の結果を表2に示した。血清中のTSH、T3、T4、FT4共に、母乳栄養群、人工栄養群で有意な差は認められなかった。濾紙血甲状腺機能は母乳群(n=58)、人工栄養群(n=15)で比較検討したが、両群には差は認められなかった。甲状腺抗体(サイロイドテスト、マイクロソームテスト)共に全て陰性であった。

3.栄養法別の免疫機能

現在、各乳児のダイオキシン負荷量について集計中であり、また各乳児の免疫機能について解析が進められている。免疫グロブリン、RAST、の中にはIgAの低値、1つないし複数のRAST陽性児が見られるが、どちらかの栄養法に偏っていることはなく、これとは関係の無い要因によって起こっている変化と考える。今後詳細な検討を加える予定である。

D。考案

ダイオキシンの汚染と乳児の免疫、甲状腺機能に対する影響の報告がある。Koopman-Esseboomらは105例の母児の甲状腺機能と母親血漿及び母乳及び臍帯血PCB濃度を検討した。その結果、PCB、PCDDs、PCDFs濃度とT3、T4は逆相関し、TSH濃度とは相関したと報告した1)。Nagayamaらは分娩後2-3カ月の母乳中のダイオキシン類濃度を測定し、12カ月の乳児の末梢リンパ球CD4/CD8比、並びに甲状腺機能を検討し共に母乳からのダ

表1. 母乳中のダイオキシン類の濃度

	採乳日	脂肪濃度	TEQ(PCDDs+PCDFs)	TEQ(C0-PCB)	TEQ(total) pg/gfat
第1回目 (n=80)	5.2 ± 2.0	3.0 ± 1.4	17.3 ± 7.7	11.1 ± 7.3	28.4 ± 12.7
第2回目 (n=72)	31.1 ± 3.8	3.8 ± 1.2	14.8 ± 5.1	9.9 ± 5.2	24.8 ± 9.5
第3回目 (n=45)	151.4 ± 3.6	3.8 ± 1.9	14.0 ± 4.2	7.0 ± 3.9	21.0 ± 7.4
第4回目 (n=25)	303.0 ± 6.9	3.7 ± 1.5	11.9 ± 4.3	6.2 ± 3.6	18.1 ± 7.4
					Mean ± S.D.

表2. 生後12-14ヵ月の甲状腺機能

	血清				濾紙血	
	TSH(uU/ml)	T3(ng/ml)	T4(ug/dl)	FT4(ng/ml)	TSH(uU/ml)	FT4(ng/ml)
母乳栄養群(n=44)	2.3 ± 1.1	1.58 ± 0.21	10.5 ± 1.8	1.41 ± 0.29	2.7 ± 1.2	1.50 ± 0.26
人工栄養群(n=9)	1.7 ± 1.0	1.59 ± 0.30	10.9 ± 2.4	1.36 ± 0.19	2.1 ± 1.1	1.53 ± 0.28
全ての検査項目で両群に有意の差は認められない。						Mean ± S.D.

イオキシン負荷量と免疫、甲状腺機能の間に相関を認めたとの報告をしている2)。甲状腺ホルモンとダイオキシン類の構造が類似するところから、TBGとの競合、甲状腺ホルモン受容体への結合における競合などで甲状腺機能に影響を及ぼす可能性はラットなどの研究で明らかにされている。また、免疫系に対する影響についても多くの動物を用いた研究報告がヒトにおいて、特に母乳栄養を受けた乳児についての報告は少ない。先に述べた研究以外の新しい報告は否定的論文である3-5)。最近、オランダにおけるダイオキシン汚染地区、非汚染地区に居住している婦人から生まれた児の3歳半における認識機能についての研究が報告された。汚染地区の母親から生まれた児の認識機能は有意に低下していたが、母乳、人工栄養の差は見られなかった。故に、母親の妊娠期間中の汚染は避けるべきであるが、母乳栄養をやめなければならない理由はないと結論している。いずれにしても、ダイオキシン類の汚染と母乳の問題は今後十分に解析する必要があると考える。

E. 結論

4都府県80名の母親の母乳中のダイオキシン類濃度を検討した。日齢が進むにつれ、母乳中のダイオキシン類濃度は低下し、哺乳量を考えると、日齢と共にダイオキシン類の負荷は低減するものと考えられた。12-14ヵ月児の母乳栄養児と人工栄養児の甲状腺機能並びに免疫機能について検討した。全体で見たところ、両群に明らかな差は認められなかった。今後、個々の乳児のダイオキシン類負荷量と甲状腺、免疫機能を検討する予定である。

F. 文献

1. Koopman-Esseboom C, Morse D, Weisglas-Kuperus N, et al: Effects of Dioxins and Polychlorinated Biphenyls on thyroid hormone status of pregnant women and their infants. *Pediatr Res* 36:468-473,1994
2. Nagayama J, Iida T, Hirakawa H, et al: Effects of lactational exposure to Chlorinated Dioxins and related chemicals on lymphocyte subpopulations and thyroid functions in Japanese babies. *Organohalogen Compounds* 302:28-233,1996
3. Weisglas-Kuperus N, Sas TJ, Koopman-Esseboom C, et al: Immunologic effects of background prenatal and postnatal exposure to Dioxins and Polychlorinated Biphenyls in Dutch infants. *Rediar Res* 38: 404 - 410,1995
4. Patandin S, Lanting CL, Mulder PG, et al: Effects of environmental exposure to Polychlorinated Biphenyls and Dioxins on cognitive abilities in Dutch children at 42 months of age. *J Pediatr* 134: 33-41,1999

6. 研究結果の概要

1) 乳汁中のダイオキシン類濃度

4都府県、80名の妊婦の協力を得て、1回目(日齢6-7日)、2回目(日齢30日)、3回目(日齢150日)、4回目(日齢300日)までの母乳中ダイオキシン類の濃度を測定した。分娩後、日齢と共に乳汁中の脂肪濃度は低下しないのに関わらず、ダイオキシン類、即ちPCDDs+PCDFs、Co-PCB/pg/gfat濃度は低下していた。故に、データは示していないが、母乳100gあたりのダイオキシン類濃度は低下してくる。乳汁分泌量、哺乳量も日齢と共に低下してくるので、乳児に負荷されるダイオキシン量は日齢と共に低下することが明らかになった。各乳児毎の哺乳量、ダイオキシン負荷量は計算され、後に示す甲状腺機能、免疫機能との相関関係を検討中である。

2) 栄養法別の甲状腺機能

ダイオキシンを含む母乳栄養群と人工栄養群の血清甲状腺機能、濾紙血甲状腺機能を測定した。血清中のTSH、T3、T4、FT4共に、母乳栄養群、人工栄養群で有意な差は認められなかった。濾紙血甲状腺機能は母乳群(n=58)、人工栄養群(n=15)で比較検討したが、両群には差は認められなかった。甲状腺抗体(サイロイドテスト、マイクロソームテスト)共に全て陰性であった。

3) 栄養法別の免疫機能

両群間に明らかな異常、差異は認められなかった。

7. 研究より得られた成果の活用・提供

現在、個々の乳児におけるダイオキシン類の負荷量と甲状腺機能、免疫機能について解析を進めている。少なくともダイオキシン類を多く負荷された母乳栄養群とその負荷が非常に少ない人工栄養群の間には明らかな甲状腺機能に差は見られなかった。また、免疫系は更に詳細な検査であり、今後解析が必要であるが、異常所見を示す乳児は見られなかった。以上のことは、現時点で母乳栄養の利点を考えると、ダイオキシンのために母乳栄養を禁止しなければならない理由はないものと考えられ、広く公表すべきと考える。

8. 研究の実施経過

1. 平成9年から継続して行われている研究

東京都、大阪府、埼玉県、石川県の特定な2地域から協力の得られた各々10名の妊婦合計80名を対象とした。妊婦の年齢、居住地の条件、乳汁中のダイオキシン類の測定等は昨年の研究報告に示した通りである。分娩後、生後5-6日目、30日目、150日目、300日目に採乳を行った。各々の乳汁を第1回、2回、3回、4回目乳汁とした。生後12-14か月の時点で成長、発達を評価すると共に採血し、甲状腺機能、免疫機能を測定した。対照として、同じ年齢の人工栄養児の成長、発達を評価すると共に採血し、同様な検討を行った。

2. 平成10年から新たに開始された研究(新規調査研究)

上記研究に引き続き、対象を19地区に拡大して同様の検討を行う。検査項目は新たに農薬5項目を加えた。また、第2子を生んだ母親の出産後30日の母乳内容の調査を行い第1子との比較検討を行う。現在、各市町村の協力を得て研究は順調に進行している。