

分担研究報告書

「新生児におけるダイオキシン類同族体の体内半減期の推定」

分担研究者 吉田喜久雄 (株)三菱化学安全科学研究所

研究要旨

4 種類のポリ塩化ジベンゾ-*p*-ジオキシン (PCDDs) とポリ塩化ジベンゾフラン (PCDFs) 同族体の新生児における体内半減期を既報データから推定した。測定データ数も少なく、胎児期の負荷量、出生後の体重、脂肪含量等の被験者の個人差に起因する濃度のバラツキも大きいと、不確実性を考慮して、半減期を 95%信頼上限と下限の区間として求めた。

推定された新生児における同族体の体内半減期は成人に対して報告されている値に比べて短く、成人に対して報告されている体内半減期を用いることは、幼児期のダイオキシン類同族体の体内負荷量を過大に推定すると考えられた。

A. 研究目的

ダイオキシン類による有害影響については、実験動物を用いてかなり詳細に試験が行われている。2,3,7,8-テトラクロロジベンゾ-*p*-ジオキシン (TCDD) の生殖毒性試験では、母動物より胎児や出生後の児動物に影響が強く発現し、妊娠中及び授乳中の投与により、児動物での口蓋裂や水腎症の発現、受胎率の低下、生殖器への影響等が報告されている[1]。

ダイオキシン類への胎児の経胎盤曝露については、既に Van Wijnen ら[2]により報告されており、さらに、Kreuzer らの研究においても、死産児の脂肪組織と肝臓脂質中の TCDD 濃度は、母乳試料の脂質中濃度と同じ範囲であると報告されている[3]。

ダイオキシン類の各同族体の体内半減期は体内負荷量を推定する上で非常に重要なパラメータであり、Flesch-Janys ら[4]により、成人での同族体別の体内半減期が報告されているが、胎児期後期あるいは新生児に対する値は報告されていない。このため、Kreuzer らの報告に基づいて、いくつかの PCDDs と PCDFs 同族体の新生児での体内半減期について不確実性を考慮しつつ推定を行った。

B. 研究方法

Kreuzer らは、幼児突然死症候群で死亡した 3 死産児及び 17 幼児 (0.43~44 週齢) の脂肪と肝臓試料をドイツのミュンヘン地域で検死解剖時に採取し、性別、体重、身長、授乳期

間及び生存期間を個別に記録するとともに、両試料中の 2,3,7,8-TCDD 及び 16 種の PCDD/PCDF 同族体の含有量を測定している。彼等の報告によれば、17 同族体の I-TEQ ベースの濃度は、脂肪組織の脂質中で 1.55~

29.63 ng/kg (n=20), 肝臓脂質中で 2.05～57.73 ng/kg (n=19)であり, 成人に対して報告されている範囲内あるいはそれよりも低い。さらに, 母乳授乳児の脂質中 TCDD 濃度(脂肪組織:0.38～4.1 ng/kg, n=9, 肝臓:0.49～3.9 ng/kg, n=8)は, 母乳を授乳されていない幼児

での濃度(脂肪組織:0.16～0.76 ng/kg, n=8, 肝臓:0.29～0.71 ng/kg, n=7)に比べて高い。

Kreuzer らは, 母乳を授乳されていない 9 例の突然死症候群で死亡した幼児の脂肪組織と肝臓中の PCDDs と PCDFs 同族体濃度についても同じ論文で報告している。

表-1 脂肪組織及び肝臓中の PCDD/PCDF 濃度測定値

被検者	1		2		3	
	脂肪組織	肝臓	脂肪組織	肝臓	脂肪組織	肝臓
	ng/kg 脂質		ng/kg 脂質		ng/kg 脂質	
2,3,7,8-TCDD	2.1	1.5	1.4	0.8	1.3	0.76
1,2,3,7,8-PCDD	3.0	2.4	3.7	2.0	3.4	2.6
1,2,3,4,7,8-HxCDD	4.7	2.3	1.3	1.1	1.4	1.1
1,2,3,6,7,8-HxCDD	12.0	8.4	7.3	3.6	7.2	4.5
1,2,3,7,8,9-HxCDD	1.4	1.6	1.2	0.85	1.3	1.1
1,2,3,4,6,7,8-HpCDD	19.2	35.6	9.3	8.7	10.1	15.6
OCDD	54.8	186	48.5	60.0	50.4	36.4
2,3,7,8-TCDF	1.7	4.4	1.2	1.4	1.3	2.4
1,2,3,7,8-PCDF	-(0.3)	0.80	-(0.4)	0.31	0.31	0.47
2,3,4,7,8-PCDF	7.0	4.7	11.2	5.8	9.5	5.7
1,2,3,4,7,8-HxCDF	3.5	5.8	4.0	3.2	3.6	3.4
1,2,3,6,7,8-HxCDF	2.9	2.3	2.3	1.7	2.0	1.8
1,2,3,7,8,9-HxCDF	-(0.3)	-(0.5)	-(0.1)	-(0.1)	-(0.1)	-(0.2)
2,3,4,6,7,8-HxCDF	1.4	1.5	0.86	0.59	0.84	0.79
1,2,3,4,6,7,8-HpCDF	6.6	34.0	2.0	4.8	2.3	10.4
1,2,3,4,7,8,9-HpCDF	0.81	7.1	0.26	0.62	-(0.1)	1.0
OCDF	-(3.4)	56.2	1.5	10.4	3.2	34.1
I-TEQ (NATO, 1988)	10.18	8.83	10.83	6.17	9.70	6.83

注: -は検出限界(括弧内の値)未満であることを示す。

表-2 被験者に関するデータ

被	性別	身長, cm	体重, kg	授乳期間, 週	生存期間, 週
1	女性	47	2.3	0	0
2	男性	50	2.6	0	0
3	女性	50	2.1	0	0

死産児においても PCDDs と PCDFs は検出されており, I-TEQ ベースの濃度は, 9.70～10.83 ng/kg(脂肪組織脂質)及び 6.17～8.83 ng/kg(肝臓脂質)であり, TCDD, 脂肪組織脂質:1.3～2.1 ng/kg, 肝臓脂質:0.76～1.5

ng/kg, n=3)である(表-1)。被験者に関するデータを表-2に示す。新生児の脂肪組織の重量は体重の 12～16%であると報告されている[5]。一方, 我がにおける新生児の肝臓重量は 129±32 g と報告されており[6], これは体

重の 5~6%に相当する。このため、新生児での PCDDs と PCDFs 同族体の体内半減期は、Kreuzer らが報告している脂肪組織中濃度に着目して推定した。推定に際しては、母乳を授乳されない幼児は、出生後のダイオキシン類摂取はなく、生後 t 週後の新生児の脂肪中同族体濃度 ($C_{fat}(t)$) は次式で表わされると仮定した。

C. 研究結果

1) 2,3,7,8-TCDD

図-1に 2,3,7,8-TCDD の脂肪組織中濃度の減衰を示す。図に示すように、濃度には大きなバラツキが認められるが、両変数間の相関係数は、 -0.73 であり、Student の t 検定の結果、有意に相関(有意水準:0.05)が確認された。線型最小二乗法で求めた排泄速度定数は 0.028 1/week (1.45 1/year) で、体内半減期は

0.48 年であった。しかし、図に示されるように、脂肪組織中濃度には、胎児期の母親を通じての体内負荷量、出生後の体重、脂肪含量等の被験者の個人差に起因するバラツキが認められることから、推定の不確実性を考慮して、半減期を 95%信頼上限と下限値の範囲で示すことがより妥当と考えられる。傾きの 95%信頼限界値は、 $0.0082 \sim 0.048$ 1/week と算出されたことから、半減期は $0.28 \sim 1.6$ 年の範囲と推定された。

2) 1,2,3,7,8-PeCDD

図-2に 1,2,3,7,8-PeCDD の脂肪組織中濃度の減衰を示す。図に示すように、この同族体でも、濃度と時間には大きなバラツキが認められるが、両変数間の相関係数は、 -0.80 であり、Student の t 検定の結果、有意に相関(有意水準:0.05)があると判断された。

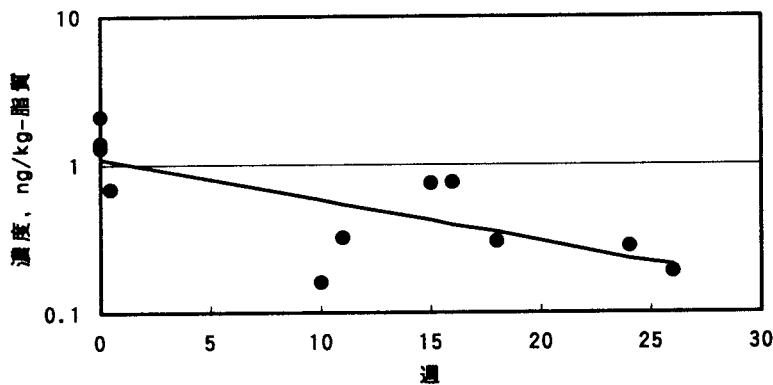
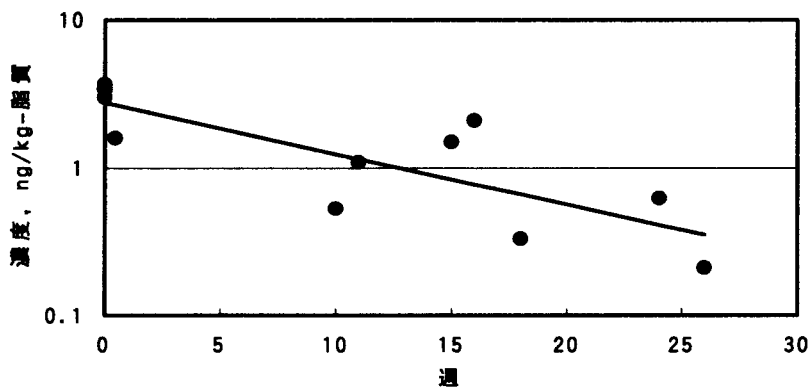


図-1 新生児の脂肪組織中での 2,3,7,8-TCDD 濃度の減衰

線型最小二乗法で求めた傾き(排泄速度定数)は、0.034 1/week(1.79 1/year)で体内半減期は0.39年であった。同様に、傾きの95%信頼限界値は、0.015~0.054 1/weekと算出され、半減期は0.25~0.89年の範囲と推定された。

有意に相関(有意水準:0.05)があると判断された。

線型最小二乗法で求めた傾き(排泄速度定数)は、0.019 1/week(1.01 1/year)で体内半減期は0.69年であった。同様に、傾きの95%信頼限界値は、0.0027~0.036

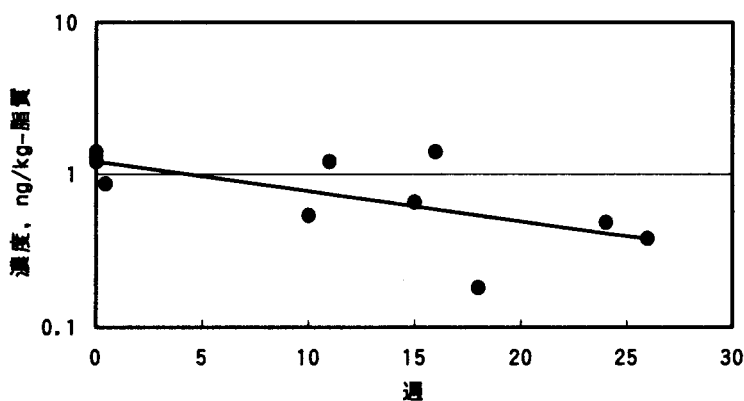


図一 2 新生児の脂肪組織中での1,2,3,7,8-PeCDD濃度の減衰

3) 1,2,3,7,8,9-HxCDD

図一 3に1,2,3,7,8,9-HxCDDの脂肪組織中濃度の減衰を示す。図に示すように、この同族体でも、濃度と時間には大きなバラツキが認められるが、両変数間の相関係数は、-0.66であり、Studentのt検定の結果、

1/weekと算出され、半減期は0.37~4.9年の範囲と推定された。



図一 3 新生児の脂肪組織中での1,2,3,7,8,9-HxCDD濃度の減衰

4) 2,3,4,7,8-PeCDF

図-4に2,3,4,7,8-PeCDFの脂肪組織中濃度の減衰を示す。図に示すように、この同族体でも、濃度と時間には大きなバラツキが認められるが、両変数間の相関係数は、-0.65であり、Studentのt検定の結果、有意に相関（有意水準：0.05）があると判断された。

線型最小二乗法で求めた傾き（排泄速度定数）は、0.025 1/week（1.30 1/year）で体内半減期は0.53年であった。同様に、傾きの95%信頼限界値は、0.0029～0.047 1/weekと算出され、半減期は0.28～4.6年の範囲と推定された。

上記4同族体以外の2,3,7,8-位に塩素が

置換したPCDD及びPCDFの13同族体については、データに検出限界未満の値が含まれる（1,2,3,7,8-PeCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, OCDF）、あるいは測定値のバラツキが大きく、濃度と時間の間に有意な相関関係がない（1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, OCDD, 2,3,7,8-TCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF）と判断されたため、半減期は算出しなかったが、今回、体内半減期を推定した4同族体はI-TEQ濃度の63～82%を占めることから、主要な同族体については体内半減期が推定できたと考えられる。

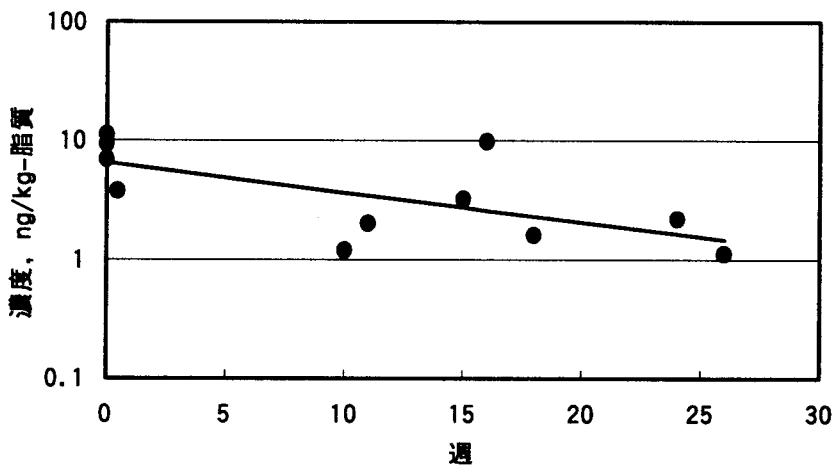


図-4 新生児の脂肪組織中での2,3,4,7,8-PeCDF濃度の減衰

4) 2,3,4,7,8-PeCDF

図-4に2,3,4,7,8-PeCDFの脂肪組織中濃度の減衰を示す。図に示すように、この同族体でも、濃度と時間には大きなバラツキが認められるが、両変数間の相関係数は、-0.65であり、Studentのt検定の結果、有意に相関（有意水準：0.05）があると判断された。

線型最小二乗法で求めた傾き（排泄速度定数）は、0.025 1/week（1.30 1/year）で体内半減期は0.53年であった。同様に、傾きの95%信頼限界値は、0.0029～0.047 1/weekと算出され、半減期は0.28～4.6年の範囲と推定された。

上記4同族体以外の2,3,7,8-位に塩素が

置換したPCDD及びPCDFの13同族体については、データに検出限界未満の値が含まれる（1,2,3,7,8-PeCDF, 1,2,3,7,8,9-HxCDF, 2,3,4,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,7,8,9-HpCDF, OCDF）、あるいは測定値のバラツキが大きく、濃度と時間の間に有意な相関関係がない（1,2,3,4,7,8-HxCDD, 1,2,3,6,7,8-HxCDD, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDD, OCDD, 2,3,7,8-TCDF, 1,2,3,4,7,8-HxCDF, 1,2,3,6,7,8-HxCDF, 1,2,3,4,6,7,8-HpCDF）と判断されたため、半減期は算出しなかったが、今回、体内半減期を推定した4同族体はI-TEQ濃度の63～82%を占めることから、主要な同族体については体内半減期が推定できたと考えられる。

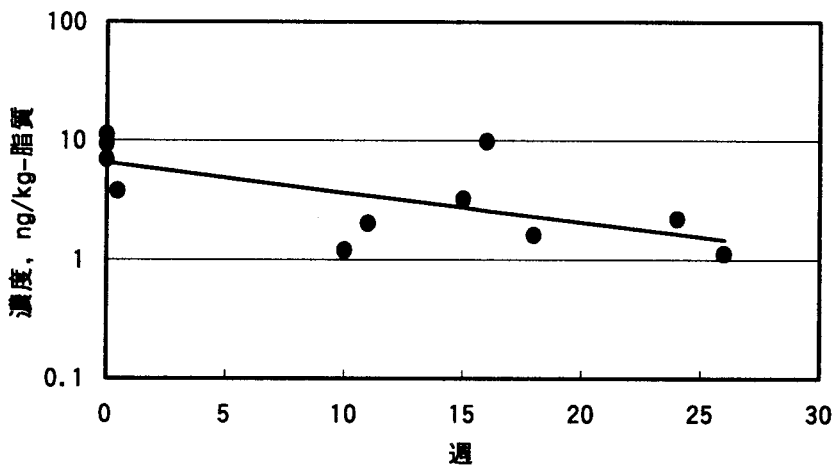


図-4 新生児の脂肪組織中での2,3,4,7,8-PeCDF濃度の減衰

D. 考察

胎児期には胎盤を通して母親と平衡状態にあるため、胎児の脂質当たりのダイオキシン類濃度は母親と同レベルとなる。したがって、新生児における現実的なダイオキシン類体内負荷量を推定する際に必要な初期負荷量と母乳中経由の摂取量は、母乳中ダイオキシン類濃度から推定できる。

一方、データ数が少なく被験者の個人差に伴う測定値のバラツキを考慮した新生児における2,3,7,8-TCDD, 1,2,3,7,8-PeCDD, 1,2,3,7,8,9-HxCDD及び2,3,4,7,8-PeCDFの体内半減期の95%信頼区間は、それぞれ、0.28~1.6年, 0.25~0.89年, 0.37~4.9年及び0.28~4.6年であり、Flesch-Janysらが同じ同族体に対して報告している成人における体内半減期(7.2年, 15.7年, 4.9年及び19.6年)に比べて短く、成人に対して報告されている半減期を使用することは、幼児での体内負荷量を過大に推定すると考えられる。

厚生省の調査[7]によれば、母乳中ダイオキシン類による1歳児の感染に対する抵抗性、アレルギー、甲状腺機能及び発育発達には影響が認められないとのことであるが、胎児を含む新生児におけるダイオキシン類の体内負荷及び体内半減期については、さらにデータを収集し解析することが必要と思われる。

参考文献

1) 中央環境審議会環境保健部会, 生活環境審議会, 食品衛生調査会 (1999): ダイオ

キシン類の耐容一日摂取量について

- 2) Van Wijnen, J., B. Van Bavel, G. Lindström, J.G. Koppe, and K. Olie (1990): Placental Transport of PCDDs and PCDFs in Humans. *Organohalogen Compounds* 1 47-50.
- 3) Kreuzer, P.E., Csanády, Gy.A., Baur, C., Kessler, W. Pöpke, O., Greim, .H., and Filse, J.G. (1997): 2,3,7,8-Tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and Congeners in Infants. A Toxicokinetic Model of Human Lifetime Body Burden by TCDD with Special Emphasis on Its Uptake by Nutrition. *Arch Toxicol.* 71 383-400.
- 4) Flesch-Janys, D., H. Beher, P. Gurn, D. Jung, J. Konietzko, A. Manz, and O. Pöpke. (1996): Elimination of PCDOs and PCDFs in Occupationally Exposed Persons. *J. Toxicol. Environ. Health.* 47 363-378.
- 5) International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1975): *Report of Task Group on Reference Man.* Report ICRP No.23. Pergamon Press.
- 6) Ogiu, N., Y. Nakamura, I. Ijiri, K. Hiraiwa, and T. Ogiu (1997): A Statistical Analysis of the Internal Organ Weights of Normal Japanese People. *Health Physics.* 72 368-383.
- 7) 厚生省児童家庭局 (1999): 母乳中のダイオキシン類に関する調査