

「母乳内物質の人体への影響に関する研究」

香川医科大学

分担研究者 大西 鐘 壽

1. リサーチクエスション

- 1) 母乳中の外因性物質である環境汚染物質の乳児の健康への影響はどうか
- 2) 母乳中の栄養的・免疫的・生物学的内因物質の乳児の健康への影響はどうか
- 3) 母乳黄疸の乳児の健康への影響はどうか

2. 研究方法、結果、考察

1) 母乳中のdioxin類およびcoplanar PCBの分析法の開発

—PCB、BHC、クロルデン等の乳汁移行と乳児への影響—

化学的に極めて安定でかつ或る目的に非常に適しているという一面的な利点のみから、産業界で人工的に大量生産されて使用され、或いはその副産物として混入して、自然界に飛散した物質の多くは、所謂難分解性で毒性を有しかつ脂溶性である。それゆえ食物連鎖を経て最終的に人体への蓄積が懸念され、その結果、乳汁中への移行が時々マスコミで取り上げられ社会問題となり母乳哺育を行なっている母親の育児不安の原因となっている。その代表としてダイオキシン、コプラナーPCBが挙げられるが、その濃度が極めて微量でしかも母乳中の脂肪に大部分溶解しているゆえ、高精度に測定することは極めて困難である。

本研究では母乳中のダイオキシン類、コプラナーPCBの最適の測定方法を確立して、現下の本邦におけるその混入の程度についての実態を明らかにすることを目的としている。母乳中の脂肪分を溶媒で液々抽出して、先ず脂肪含量を計る。次にアルコール・水酸化カリウムでこの脂肪分を加水分解後、ダイオキシン類とコプラナーPCBなどを液々抽出し、積層充填カラム、活性炭カラム、アルミナカラムによるクリーンアップを経て、キャビラリーガスクロマト

グラフィ/高分解能質量分析法で¹³C同位体ラベル化物を使用する内部標準法で精度・回収率ともに十分満足できる分析法を確立した。そして微量添加回収実験によるクロスチェックの結果、この方法による回収率は平均70-122%で、相対標準値差は7-14%程度であった。

2) 有害金属の乳汁移行と乳児への影響

—母乳中クロム含量に関する研究—

母乳中クロム含量に関する研究は少なく、しかも文献上報告者により著しく異なる値が報告されている。本研究では経時的に摂取した母乳中クロム含量を測定し、本邦の母乳栄養児のクロム摂取量を推定することを目的としている。

クロムは大量摂取により中毒を引き起こす元素であると同時に、他方糖代謝や脂質代謝に関与する必須微量元素として知られている。クロム欠乏動物では耐糖能の低下を示し、クロムを添加すると耐糖能が改善するという報告があり、これは3価クロムを含む有機物を介しての作用であると考えられている。

母乳栄養児のクロム摂取量を推定するために、母乳中クロム含量を測定した。正期産児を出産した20名の母親から、経時的に母乳を採取し、マッフル炉で灰化後、原子吸光度計でクロム含量を測定した。その結果、初乳から5カ月成熟乳までクロム含量の平均値はどの時期もほぼ同じ値を示し、クロム含量の平均値は $3.5 \pm 1.5 \mu\text{g/l}$ であった。母乳中のクロム含量は5~6倍の個体差を示した。この母乳中クロム含量の個体差は、出産年齢、授乳歴、母体の毛髪クロム含量のいずれとも相関が認められなかった。以上の結果より、乳児期早期のクロム摂取量は、平均 $2.8 \sim 3.2 \mu\text{g/日}$ と推定され、これはRecommendend Dietary Allowances (1980)の値より低い値を示した。しかし、地域差、報告年代によっても測定値に大きな差があり、さらに検討が必要であることが判明した。

3) 母乳の免疫学的優秀性についての体系化(新生児・幼若乳児の重症感染症罹患と栄養法)

—全国調査を中心に—

新生児、幼若乳児における重症感染症の罹患に対する母乳の防御能について疫学的に調査した研究である。新生児期は種々の重症感染症の頻度が極めて高い。例えば細菌性髄膜炎の頻度は一生の内では生後1カ月以内の新生児期に最も高く、化学療法が導入され治療法が進歩した今日においても、なおその死亡率や後遺症率発生が極めて高い。しかし個々の症例についてその発症を予知することは勿論全く不可能である。従って疫学的見地から免疫的脆弱性の高い新生児期に母乳に初乳を与えることによりその発生頻度を減少させることができれば国家的貢献につながると思われる。

1991年1月～1992年12月の期間に生後3カ月以内に敗血症、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎で入院した児について入院までの栄養方法を全国110施設に調査を依頼し、46施設176名の成熟児に関する回答を得た。感染症の発症時期を生後0～7日、8～30日、31～90日に分け、各々の時期の栄養方法と感染症との関連を検討した。3疾患の内訳は無菌性髄膜炎97例、敗血症51例、細菌性髄膜炎28例であった。母乳との関係については1993年1月に研究協力者の小児科を受診した外来患者から生後3カ月未満に感染症に罹患しなかった166例を対照群として、感染症発症時期を生後0～7日、8～30日、31～90日に分け、栄養法を母乳のみ、母乳の多い混合、主として人工乳の3段階に分けてX²検定で有意差検定を行なった。細菌性髄膜炎については症例数の関係で三つの時期に分けて検討出来なかったが、いずれも感染症発症までの栄養法は主として人工乳の場合に統計学的に有意差を持って感染症の罹患率が高いことが示された。

昨年度行なった研究において研究協力者の施設で過去6年間に生後3カ月未満の感染症で入院を要した児での予備調査と同様の結果が全国調査でも示された。また全国的に細菌性髄膜炎の罹患頻度は減少している傾向が伺われたが過去に遡って全国調査は難しく研究協力者の小児科での過去20年間の推移を検討し、明らかな減少傾向が認められた。

厚生省の全国的な生後1カ月、3カ月の年次別の栄養法の推移から考察すると母乳栄養が細菌性髄膜炎の減少に一役買っている様に思われた。

4) ヒト母乳とサイトカイン

新生児の受動的免疫能は極言すれば母体から経胎盤的に児へ移行したIgGと母乳に初乳中のsIgAと細胞成分の経口摂取に依存していると解釈される。sIgAについては比喩的にantiseptic paintingと表現されるように消化管の粘膜のレベルでの微生物などの侵入をブロックしていると考えられる。本研究は初乳中のinterleukin 1(IL-1), interleukin 8(IL-8), IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)などを検討したものである。初乳の乳漿中にIL-1 β , IL-8, IL-1raが検出された。IL-1raはIL- β に比較して格段に高濃度であった。初乳マクロファージはLPS刺激培養で末梢血単球と同程度のIL-1産生能を有しており、採取直後の初乳細胞にIL-8 mRNAの発現が確認された。乳漿中のIL-8ならびに児の体内に侵入した初乳細胞の産生するIL-1,IL-8が児の能動免疫増強に関与している可能性が示され、一方、乳漿中の高濃度のIL-1raの存在は、母乳の抗炎症作用の機序として働き得ることが示唆された。

5) 母乳タンパク質に由来するペプチドの生理機能

母乳中の蛋白質には消化酵素による加水分解成分自体にも児に対して種々の生物学的作用を有することが記載されているが、本研究はその免疫へ関与する成分について検討した研究である。乳タンパク質から蛋白分解酵素キモシンによって遊離される糖を含む親水性のペプチドであるグリコマクロペプチドを用いて細胞増殖効果、リンパ球増殖効果および抗毒中和作用を検討した。その結果、HeLa細胞の増殖効果は認められなかったが、Vero細胞では増殖抑制効果がやや弱いながらも認められた。また、脾臓リンパ細胞および腸管パイエル氏板リンパ細胞では、強い細胞増殖効果が認められた。抗毒中和効果ではコレラトキシンのもつ腸管内への液体貯留活性を阻害した。

6) 母乳の栄養学的優秀性についての体系化

—成熟児母乳と未熟児母乳の脂肪酸組成について—

胎児の体内への脂肪の蓄積は胎生末期の最後の1カ月で主として起こることが知られているが、この蓄積が中断されて生まれて来た未熟児を生んだ母親の母乳中の脂肪の構成成分である不飽和脂肪酸、特に ω -3、 ω -6脂肪酸について検討した研究である。長鎖多価不飽和脂肪酸は周産期における神経系の発達に重要であるが、早期産低出生体重児では正期産児に比してこれの体内蓄積が少なく、生合成能も低い。

早期産低出生体重児を産んだ母親の母乳中にはこれらを補うだけの長鎖多価不飽和脂肪酸が含まれているかを調べるため、正期産児と早期産低出生体重児の母親からの母乳を採取し、それぞれを泌乳期により4群に分け、脂肪酸分析を行なった。その結果、飽和脂肪酸は成熟児母乳群が未熟児母乳群より多く、不飽和脂肪酸、特に ω -3、 ω -6脂肪酸は出産後日数の短いものほど未熟児母親群に多く含まれる傾向にあり、リノール酸ではその差は有意であった。また、両母乳群とも ω -6/ ω -3比は6前後と一定していた。未熟児母乳はこれら必須脂肪酸の胎生後期における不完全な蓄積に対しても合目的な組成であることが示唆された。

7) 一カ月健診における遷延性黄疸の管理法の研究 —母乳黄疸の成因と生物学的意義—

一カ月健診における母乳黄疸の管理方法と母乳黄疸の生物学的意義を解明することを究極の目的とする研究である。一カ月健診における可視的黄疸の域値をミノルタ黄疸計で検討し、測定値が16以上の場合に明らかな可視的黄疸を示すことが明かとなった。また、尿浸透濾紙を用いてミノルタ黄疸計で測定した結果、閉塞性黄疸児の尿では8以上を示し、非閉塞性黄疸児のそれは8未満であった。閉塞性黄疸児の尿中ビリルビンを用いてこの方法で測定することにより非閉塞性黄疸児と鑑別が容易にできることが立証された。今後多数例について検討し、本法の妥当性と普遍性を確認することにより一カ月健診への応用が期待できる。

母乳黄疸による遷延性黄疸児において尿中のビリルビン酸化物質の排泄の程度をStokvis (pentdyopent) 反応で検討し、その可視的黄疸の程度が強いほどその反応が強く従ってビリルビンの酸化物質が多く排泄されていることが判明した。この結果より、遷延性黄疸児においてもビリルビンが生体内で生成された毒性のある活性酸素の処理の一部を担っていることが考えられた。

以上の各研究協力者の成果を要約する。

1) 母乳中の外因性物質である環境汚染物質の乳児の健康への影響はどうか：a.母乳中の有機塩素系の難分解物質ダイオキシン類、コプラナーPCBを高精度に分析する方法の確立を目的として先ず液々抽出した後、クリーンアップを経て、キャピラリーガスクロマトグラフィ/高分解能質量分析法で ^{13}C 同位体

ラベル化物質を内部標準とした定量方法を種々検討した結果、精度・回収率ともに十分満足できる分析法であることが判明した。現在実サンプルである母乳を用いて測定中である。b.重金属の1つであるクロムについて経時的に母乳中クロム含量を測定し、母乳栄養児のクロム摂取量を明らかにした。

2) 母乳中の栄養的・免疫的・生物学的内因物質の乳児の健康への影響はどうか：c.初乳の哺乳が生後3ヶ月迄の敗血症、細菌性髄膜炎、無菌性髄膜炎という重症感染症の発生頻度を減少させ得ることが示唆された。d.乳漿中のIL-8ならびに児の体内に移行した初乳細胞が産生するIL-1、IL-8が児の能動免疫を増強させることが考えられる。一方、乳漿中の高濃度のIL-1receptor antagonistの存在は、母乳が抗炎症作用を有する可能性を示唆させる。e.母乳中の蛋白質は栄養源、生理活性物質の働き以外に消化分解される段階で生じるペプチドであるグリコマクロペプチドの生理機能として種々の細胞の増殖効果や、腸管上皮細胞において抗毒中和作用を示すことが証明された。f.不飽和脂肪酸、特に ω -3、 ω -6は出生後早期の未熟児母乳群ほど多く含まれている傾向にあり、体内の蓄積が少ない未熟児に対して合目的な組成であることが示された。

3) 母乳黄疸の乳児の健康への影響はどうか：g.母乳黄疸が乳児体内で生成される活性酸素の処理への関与を示唆する成績が得られた。

3. 研究結果の活用方法

昨年7月31日～8月1日の国際母乳週間に、大阪で第2回母乳をすすめるための産科医と小児科医の会(仮称)が開催され「母乳権」についての講演の依頼を受け本研究成果を背景に講演を行った。次いで、9月16日に産経新聞(全国版)が「母乳育児や母子同室」について、また12月19日にNHKが「すくすく赤ちゃん」の番組で「母乳汚染」を取り上げ、それらについて厚生省母子衛生課と緊密な連携を取りつつ取材に対応した。以上の事例からも明らかな様に、今後、益々母乳育児を中核とする育児支援が全国的に繰り広げられる機運にある。それ故、母乳育児の本質的な理解が得られる様にマスコミやマスメディアを通して母乳の安全性のみならず栄養学的・免疫学的・生物学的優秀性についての本研究課題の研究結果と文献学的知見を体系化して啓蒙運動に活用する。母乳黄疸以外の遷延性黄疸、特に閉塞性黄疸との的確

な鑑別方法を確立すると共に母乳黄疸の生物学的意義を解明し、母乳黄疸が強いという理由のみで安易に母乳哺育が中断ないし中止されている現状に対して啓蒙すべく活用する。

4. 今後の課題

母乳中のダイオキシン類、コプラナーPCBについて精度・回収率ともに十分満足できる分析法を確立した。今後の課題としては多数例の母乳について測定し、出生後の時期の異なる母乳の地域差や摂取食物の種類の影響について明らかにし、本邦における実態を明らかにする。更には米を主食とする日本人の外国米摂取の影響についても今後問題となろう。

母乳中の内因性および外因性物質の栄養学的・免疫学的・生物学的意義について興味のある知見が幾つか得られたので更に検討を加え確固たる裏付けを行うと共に与えられた研究課題について体系化して育児支援に役立つ。

日本人の如き黄色人種に特に頻度の高い母乳黄疸は小児科学の教科書において母乳の欠点として扱われているが母乳黄疸の生物学的意義の手掛りが得られたのでそれを解明することが今後の重要な課題である。



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



1. リサーチクエスチョン

- 1) 母乳中の外因性物質である環境汚染物質の乳児の健康への影響はどうか
- 2) 母乳中の栄養的・免疫的・生物学的内因物質の乳児の健康への影響はどうか
- 3) 母乳黄疸の乳児の健康への影響はどうか