

分担研究報告書

油症曝露による継世代健康影響に関する研究
- 油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症に関する検討 -

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 産科科長

研究要旨 カネミ油症発生後に油症患者（母体）から出生した児のアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と母体血中ダイオキシン類濃度との関連について検討した。油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例 (9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例 (13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例 (9.4%) に認められた。母体の血中ダイオキシン類濃度と児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症との関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が 10 倍増加すると児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは 0.37 倍に低下する傾向 ($p=0.080$) を示した。これらの成績から、カネミ油症患者から出生した児では一般健常人と比較して気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。また、高濃度の母体ダイオキシン類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する可能性があることが示された。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を明らかにすることが重要であると考えられた。

A. 研究目的

ダイオキシン類曝露がアレルギー性疾患発症に関与するか否かについては動物実験では一定の見解が得られていない。

2,3,4,8-tetraCDD (TCDD) をアトピー性皮膚炎のモデルマウスである NC/Nga マウスに投与すると皮膚病変が増悪すること¹⁾、また TCDD が B 細胞からの IgE 産生を増強すること²⁾が報告されている。一方、TCDD が ovalbumin で感作された NC/Nga マウスの IgE 産生を抑制すること³⁾や、ラットで TCDD 投与後にダニ抗原に感作させるとダニ抗原曝露時の気道攣縮やダニ特異的 IgE の産生が抑制されること⁴⁾が報告されている。

これまで、カネミ油症患者においても、アレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と血中ダイ

オキシン類濃度の関連は認められていない⁵⁾。

一方、ダイオキシン類はアレルギー疾患の発症に関与する制御性 T 細胞の発達に影響を与えることが報告⁶⁾されていることから、胎児期および幼少期におけるダイオキシン類曝露がその後のアレルギー疾患に関与するか否か検討することは重要である。

本研究では、カネミ油症発生後に油症患者から出生した児のアレルギー性疾患（気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎）の発症と母体血中ダイオキシン類濃度との関連について検討することによって、油症曝露が次世代のアレルギー性疾患発症に関与するか否かを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

○調査対象：平成 20 年度油症一斉検診受診者のうち、カネミ油症発生後に妊娠・分娩となった油症患者 64 例(117 出生児)。

○調査方法：

①アンケート調査：油症患者 64 例の妊娠・分娩情報(経妊経産回数、分娩時年齢、分娩日、分娩時妊娠週数、魚介類摂取回数)と児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アトピー性鼻炎)罹患情報。

②ダイオキシン類の血液検査：油症患者 64 例とその児 24 例より血液を採取し、7 種類のポリ塩化ジベンゾ - パラ - ジオキシン(PCDDs)、10 種類のポリ塩化ジベンゾフラン(PCDFs)、4 種類の coplanar ポリ塩化ビフェニル(coplanar PCBs)を測定した。

○解析方法：

①、②の調査結果をもとにカネミ油症患者から出生した児のアレルギー性疾患発症と母体分娩時の血中ダイオキシン類推定濃度との関連について解析した。油症患者のなかで母児双方の血液を採取できた 24 例においては、児のアレルギー性疾患発症と児の現在の血中ダイオキシン類濃度との関連についても解析した。

分娩時の血中ダイオキシン類濃度は、検査時血中濃度×2[分娩から血液検体採取までの期間(年)/ダイオキシン類の半減期(年)]の式を用いて推定した。児のアレルギー性疾患発症の有無による 2 群間の血中ダイオキシン類濃度の差の解析には Mann-Whitney U-検定を用いた。また、母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度が 10 倍上昇した場合の児アレルギー性疾患発症リスク(オッズ比)を変量効果ロジスティックモデル(Random effects logistic model)を用いて解析した。解析にあたり母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度を常用対数で示し、交絡因子としては分娩時年齢、分娩時妊娠週数、出生体重、児性別、

魚介類摂取回数を調整した。

(倫理面への配慮)

本研究については、福岡市立こども病院倫理委員会(承認番号 62)および九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 20-58)の承認を得た後、実施した。本研究を開始する前に対象者全員よりインフォームドコンセントを得た。

C. 研究結果

カネミ油症発生後に油症患者 64 例より出生した児 117 例のなかで、気管支喘息は 11 例(9.4%)、アトピー性皮膚炎は 16 例(13.7%)、アレルギー性鼻炎は 11 例(9.4%)に認められた。

児のアレルギー性疾患(気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎)発症の有無と母体の分娩時血中ダイオキシン類推定濃度との関連を表 1 に示す。気管支喘息およびアトピー性皮膚炎を発症した群における母体分娩時の total dioxins、total PCDDs、total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度は非発症群の値と比較して低い値を示すが、両群間に有意な差はなかった。一方、アレルギー性鼻炎を発症した群における母体分娩時の total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度は非発症群の値と比較して低い傾向(各々 $p=0.063$ 、 $p=0.089$)を示した。

母体分娩時血中推定濃度が 10 倍上昇した場合の児にアレルギー性疾患が発症するオッズ比を表 2 に示す。母体分娩時の total dioxins、total PCDDs、total PCDFs および total coplanar PCBs の血中濃度が 10 倍上昇した場合の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎が発症するオッズ比は、すべて 1 未満であったが統計学的に有意差はなかった。一方、アレルギー性鼻炎が発症するオッズ比は、total dioxins では 0.37、total PCDFs では 0.43、total coplanar PCBs では 0.20 と低い傾向(各々 $p=0.080$ 、 $p=0.075$ 、 $p=0.073$)を示した。

一方、児の現在の血中ダイオキシン類濃度(total PCDDs、total PCDFs、total coplanar PCBs および total dioxins) は全てアレルギー性疾患発症群と非発症群の両群間に有意な差はなかった(表 3)。

D. 考察

油症患者から出生した児には、気管支喘息は 9.4%、アトピー性皮膚炎は 13.7%、アレルギー性鼻炎は 9.4%が認められた。アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 によれば⁷⁾、小児の気管支喘息、アトピー性皮膚炎、アレルギー性鼻炎の有病率は各々5~7%、10~20%、約 20%であると報告されている。診断名とアンケート調査の比較には課題があるが、油症患者から出生した児は、一般小児より、気管支喘息の頻度は多く、逆にアレルギー性鼻炎の頻度は少ない傾向が認められた。

また油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の有無と母体血中ダイオキシン類濃度との関連の観察から、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息およびアトピー性皮膚炎の発症と明らかな関連はなかったが、母体の血中ダイオキシン類濃度が高いと児のアレルギー性鼻炎の発症リスクは低下する傾向があることが分かった。一方、児のアレルギー性疾患発症群における児血中ダイオキシン類濃度は非発症群の値と比して有意な差はなかった。

これらの成績から母体の高濃度のダイオキシン類曝露では児のアレルギー性鼻炎の発症を抑制する可能性があると考えられた。一方、母体の血中ダイオキシン類濃度は児の気管支喘息の発症と明らかな関連は認めないが、油症患者から出生した児の気管支喘息の頻度は一般頻度よりも高い傾向にあると考えられた。今後、油症患者から出生した児のアレルギー性疾患の発症状況を正確に、かつ、より多くの症例で把握することによって、油症曝露と次世代のアレルギー性疾患発症との関連を

明らかにすることが重要であると考えられた。

E. 結論

カネミ油症発生後に油症患者から出生した児では気管支喘息有病率が高く、逆にアレルギー性鼻炎有病率は低い傾向にあることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

H. 参考文献

- 1) Ito T, et al. TCDD exposure exacerbates atopic dermatitis-related inflammation in NC/Nga mice. *Toxicol Lett* 177: 31-37, 2008.
- 2) Takenaka H, et al. Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust : direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 95: 103-115, 1995.
- 3) Fujimaki H, et al. Effect of a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune function in male NC/Nga mice. *Toxicol Sci* 66: 117-124, 2002.
- 4) Luebke RW, et al. Suppression of allergic immune responses to house dust mite (HDM) in rats exposed to

2,3,7,8-TCDD. *Toxicol Sci* 62: 71-79, 2001.

- 5) 内博史ら. 油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究第 2 報. *福岡医学雑誌* 102: 100-104, 2011.
- 6) Quintana FJ, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature* 453: 65-71, 2008.
- 7) アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2010 日本アレルギー学会

表 1 児アレルギー疾患発症と母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度との関連

アレルギー疾患	発症	症例数	有病率 (%)	母体血中濃度(TEQ pg/g-lipid)							
				Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
				Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	あり	11	9.4%	254.1 (13.9-1367.4)	0.544	151.1 (7.4-556.6)	0.852	46.0 (3.0-1050.4)	0.262	23.2 (2.7-105.6)	0.563
	なし	106		466.0 (10.6-8926.9)		162.2 (5.5-1775.5)		181.5 (2.3-7155.5)		29.1 (2.4-184.2)	
アトピー性皮膚炎	あり	16	13.7%	331.1 (13.9-2886.0)	0.152	110.2 (7.4-494.5)	0.161	74.9 (3.0-2356.2)	0.152	24.2 (2.7-40.4)	0.179
	なし	101		482.2 (10.6-8926.9)		169.9 (5.5-1775.5)		178.3 (2.3-7155.5)		29.8 (2.4-184.2)	
アレルギー性鼻炎	あり	11	9.4%	68.4 (13.9-1293.5)	0.130	32.5 (7.4-797.0)	0.218	28.9 (3.0-1050.4)	0.063	11.2 (2.7-74.2)	0.089
	なし	106		475.5 (10.6-8926.9)		162.2 (5.5-1775.5)		196.2 (2.3-7155.5)		30.1 (2.4-184.2)	

Statistical comparisons of dioxin concentrations between the two groups were made with the Mann-Whitney U-test.

表 2 母体分娩時血中ダイオキシン類推定濃度が 10 倍上昇した場合の児アレルギー性疾患の発症リスク

アレルギー疾患	発症リスク							
	Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
	OR (95%CI)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	0.76 (0.28-2.11)	0.599	0.98 (0.32-3.05)	0.977	0.65 (0.28-1.52)	0.321	0.85 (0.17-4.14)	0.840
アトピー性皮膚炎	0.59 (0.24-1.48)	0.261	0.54 (0.19-1.49)	0.232	0.63 (0.30-1.34)	0.234	0.49 (0.12-2.00)	0.318
アレルギー性鼻炎	0.37 (0.12-1.13)	0.080	0.37 (0.11-1.27)	0.114	0.43 (0.17-1.09)	0.075	0.20 (0.04-1.16)	0.073

OR for 10-fold increase in lipid blood level (95% CI) adjusted for gestational age, maternal age at delivery, parity, smoking status during pregnancy, gender, birth weight and infant.

表 3 児アレルギー疾患発症と児血中ダイオキシン類濃度との関連

アレルギー疾患	発症	症例数	児血中濃度(TEQ pg/g-lipid)							
			Total TEQ		Total PCDDs		Total PCDFs		Total coplanar PCBs	
			Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p	Median (Range)	p
気管支喘息	あり	6	12.3 (7.0-18.4)	0.600	5.3 (3.2-9.0)	0.382	4.2 (1.3-5.0)	0.816	2.6 (2.2-5.6)	0.861
	なし	21	15.0 (2.6-30.4)		6.7 (1.5-14.3)		3.3 (0.7-18.3)		3.1 (0.4-6.9)	
アトピー性皮膚炎	あり	6	11.2 (7.0-20.3)	0.448	5.1 (3.2-13.0)	0.382	3.2 (1.3-5.0)	0.414	2.6 (2.2-5.6)	0.600
	なし	21	15.0 (2.6-30.4)		6.7 (1.5-14.3)		3.8 (0.7-18.3)		3.1 (0.4-6.9)	
アレルギー性鼻炎	あり	5	12.2 (6.7-20.3)	0.417	5.5 (3.6-13.0)	0.618	3.9 (1.4-5.0)	0.901	2.4 (0.7-3.4)	0.151
	なし	22	15.1 (2.6-30.4)		6.8 (1.5-14.3)		3.5 (0.7-18.3)		3.2 (0.4-6.9)	

Statistical comparisons of dioxin concentrations between the two groups were made with the Mann-Whitney U-test.