

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 2 世における皮膚・粘膜症状とダイオキシン類曝露状況との関連-

研究分担者 月森 清巳 福岡市立こども病院 院長補佐 周産期センター長
研究協力者 加藤 聖子 九州大学大学院医学研究院生殖病態生理学 教授
研究協力者 諸隈 誠一 九州大学大学院医学研究院統合基礎看護学 教授

研究要旨 油症発生後に油症患者より出生した児（油症 2 世）の皮膚・粘膜症状とダイオキシン類曝露状況との関連について検討した。対象は油症 2 世 170 例とし、油症検診票データをもとに皮膚・粘膜症状の有症割合について検討した。ついで、皮膚・粘膜症状と油症 2 世およびその母親の血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo furan (PeCDF) 濃度との関連について解析した。油症 2 世の皮膚・粘膜症状としては、口腔内色素沈着の有所見率（58.3%）が最も高かった。油症 2 世およびその母親の血中 PeCDF 濃度の平均値は、各々 9.6、103.5 pg/g lipid であった。皮膚・粘膜症状と血中 PeCDF 濃度との関連を検討すると、油症 2 世の血中 PeCDF 濃度は、症状がある群と症状がない群との間には有意な差はなかった。一方、かつての皮膚色素沈着、口腔内の色素沈着を認める油症 2 世では、母親の血中 PeCDF 濃度は症状がない群と比較して有意に高かった。これらの成績から、油症 2 世では、母親からのダイオキシン類の移行は少ないが、胎児期における高濃度のダイオキシン類曝露が皮膚・粘膜の色素沈着に影響を及ぼすことが示唆された。

A . 研究目的

油症の多くの症状のうち、ざ瘡様皮疹、皮膚・爪・口腔内の色素沈着などの皮膚症状や粘膜症状は、油症発生当時は他の症状と比較しても際立ったもので、油症の診断において非常に重要な所見であった¹⁾。なかでも、妊娠中に油症に罹患した女性から出生した児では手掌、足底を除く全身に、びまん性に色素沈着が認められ、「黒い赤ちゃん」として社会的にも大きな関心を集めた。しかしながら、油症発生後に油症患者より出生した児（油症 2 世）における皮膚・粘膜症状の現在の状況については明らかにされていない。

本研究では、油症検診で得られたデータをもとに、油症 2 世における皮膚症状や眼瞼・口腔内の粘膜症状の有症割合について

検討した。ついで、これら皮膚・粘膜症状とダイオキシン類曝露状況との関連について検討した。

B . 研究方法

- 1 . 対象：油症 2 世 170 例を対象とした。
- 2 . 方法：

皮膚・粘膜症状の評価：油症検診で得られた皮膚科、歯科、眼科の検診票データを追跡調査班の協力を得て、収集、電子データ化し、項目別に集計した。問診項目においては、ありを、他覚所見においては、+、++、+++を所見ありとし、全体に占める所見ありの割合を有所見率として集計した。また、皮膚科所見の黒色面皰、ざ瘡様皮疹、癬痕化、色素沈着および歯科所見の色素沈着の項目については、いずれかの

部位に所見が認められれば、所見ありとして集計した。さらに、複数回検診を受診した場合には、いずれかの検診で所見が認められれば、所見ありとして集計した。

ダイオキシン類曝露状況の解析:油症検診で測定した油症 2 世の血中ダイオキシン類濃度のなかで、血中 2,3,4,7,8-pentachlorodibenzo furan (PeCDF) 濃度をダイオキシン類曝露の指標として用いた。血中ダイオキシン類濃度は、1 度しか分析していない場合はその濃度を、複数回測定している場合には最初に測定した濃度を用いて解析した。また、油症 2 世の胎児期におけるダイオキシン類曝露の指標として、母親の血中 PeCDF 濃度を用いた。母親の血中ダイオキシン類濃度は、油症 2 世の血中濃度測定時期と同じ時期あるいは最も近い時期に測定したものをを用いて解析した。

で得られた結果をもとに油症 2 世における皮膚・粘膜症状を認める群と症状がない群にわけ、両者の血中 PeCDF 濃度および母親の血中 PeCDF 濃度をそれぞれ比較検討した。統計学的解析には、Student t-検定、Mann-Whitney U-検定を用いた。

(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 112) および九州大学医学部地区部局臨床研究倫理審査委員会(承認番号 29-326)の承認を得た後、実施した。

C . 研究結果

1 . 油症 2 世の臨床像 :

油症 2 世の臨床像を表 1 に示す。油症検診受診時の年齢の平均値 ± 標準偏差 (範囲) は、 34.3 ± 11.2 才 (5-48 才) であった。油症曝露状況では、油症認定患者は 35 例 (20.6%) で、母親曝露 (両親曝露を含む) が 100 例 (58.8%) であった。油症発生から出生までの期間の平均値 ± 標準偏差 (範

囲) は、 9.6 ± 10.0 年 (0-41 年) であった。血中 PeCDF 濃度を測定した時の年齢の平均値 ± 標準偏差 (範囲) は、油症 2 世が 30.5 ± 10.7 才 (5-47 才) で、その母親は 58.2 ± 11.6 才 (32-87 才) であった。油症 2 世と母親の血中 PeCDF 濃度測定時期は、同じ年の検診での測定が 107 例 (62.9%)、1 年違いが 41 例 (24.1%)、2 年違いが 18 例 (10.6%)、3 年違いが 3 例 (1.8%)、4 年違いが 1 例 (0.6%) であった。

2 . ダイオキシン類曝露量 :

油症 2 世およびその母親の血中 PeCDF 濃度の平均値 ± 標準偏差 (範囲) は、各々 9.6 ± 8.4 (1.4-57.7) pg/g lipid、 103.5 ± 177.0 (1.5-851.3) pg/g lipid であった (表 1)。血中 PeCDF 濃度が 50 pg/g lipid 以上であったものは、油症 2 世が 3 例 (1.8%) で、その母親は 67 例 (39.4%) であった。油症 2 世の血中 PeCDF 濃度とその母親の血中 PeCDF 濃度との間には有意な相関 ($r^2=0.011$ 、 $p=0.1740$) は認めなかった (図 1)。

3 . 皮膚・粘膜症状とダイオキシン類曝露量との関連 :

油症 2 世における皮膚症状と母児血中 PeCDF 濃度との関連を表 2 に示す。問診項目では、かつてのざ瘡様皮疹は油症 2 世の 38.2% が訴えており、次いで、最近の化膿傾向が 26.5%、最近の粉瘤再発傾向が 22.9%、かつての色素沈着が 19.8% の順であった。他覚所見は、ざ瘡様皮疹の有所見率が最も高く (25.3%)、黒色面皰と色素沈着の有所見率は 10% 以下であった。皮膚症状と血中 PeCDF 濃度との関連を検討すると、最近の粉瘤再発傾向を認める油症 2 世の血中 PeCDF 濃度 (平均値 ± 標準偏差 ; 7.1 ± 3.4 pg/g lipid) は、症状がない群 (10.3 ± 9.3 pg/g lipid) と比較して有意に ($p=0.0344$) 低い値を示すが、正常健康人 (17 pg/g lipid)²⁾ と同じレベルであった。

かつての色素沈着を認めた油症 2 世では、油症 2 世の血中 PeCDF 濃度 (10.7 ± 10.0 pg/g lipid) は症状がない群 (9.2 ± 8.0 pg/g lipid) と比較して有意な差はなかったが、母親の血中 PeCDF 濃度 (164.4 ± 227.8 pg/g lipid) は症状がない群 (90.3 ± 161.4 pg/g lipid) と比較して有意に ($p=0.0319$) 高かった。

油症 2 世における歯科症状と母児血中 PeCDF 濃度との関連を表 3 に示す。歯痛、歯肉出血など何らかの歯科症状は油症 2 世の 43.9% が訴えていた。口腔所見は、歯肉炎 (42.9%)、辺縁性歯周炎 (27.6%) が高く、歯牙萌出異常と歯牙形成不全は 10% 未満であった。口腔内色素沈着の有所見率は高く、油症 2 世の 58.3% であった。歯科症状と血中 PeCDF 濃度との関連を検討すると、歯牙萌出異常を認める 2 世の血中 PeCDF 濃度 (17.6 ± 9.5 pg/g lipid) は、症状がない群 (9.0 ± 7.3 pg/g lipid) と比較して有意に ($p=0.0159$) 高い値を示すが、正常健康人²⁾と同じレベルで、また有症状率は 2.6% と低かった。口腔内の色素沈着や歯牙着色を認めた油症 2 世では、油症 2 世の血中 PeCDF 濃度 (各々 9.9 ± 8.5 、 9.9 ± 7.1 pg/g lipid) は症状がない群 (各々 8.4 ± 5.5 、 9.2 ± 7.5 pg/g lipid) と比較して有意な差はなかったが、母親の血中 PeCDF 濃度 (各々 136.8 ± 221.8 、 180.3 ± 200.3 pg/g lipid) は症状がない群 (各々 65.2 ± 93.9 、 98.6 ± 179.7 pg/g lipid) と比較して有意に (各々 $p=0.0155$ 、 $p=0.0081$) 高かった。

油症 2 世における眼科症状と母児血中 PeCDF 濃度との関連を表 4 に示す。眼脂過多は油症 2 世の 25.4% が訴えていたが、他覚所見はすべて 5% 未満であった。眼科症状と血中 PeCDF 濃度との関連を検討すると、油症 2 世および母親の血中 PeCDF 濃度は、眼科症状がある群と症状がない群との間には有意な差はなかった。

D. 考察

今回、油症 2 世における皮膚・粘膜症状の有症割合について油症検診で得られたデータをもとに検討した。自覚症状で最も訴えが多かったのは、かつてのざ瘡様皮疹 (38.2%) であった。他覚所見では、口腔内色素沈着の有所見率 (58.3%) が最も高く、ついで歯肉炎 (42.9%)、辺縁性歯周炎 (27.6%)、ざ瘡様皮疹 (25.3%) であったが、それ以外の所見の多くは 10% 未満であった。赤羽ら³⁾は、平成 20 年度に実施した油症患者実態調査と一般成人を対象として平成 22 年に実施した対照群調査結果を比較し、油症発生後出生群 (油症 2 世) では、皮膚・粘膜症状のなかで、色素沈着と眼脂過多の有症割合が高かったことを報告している。これらの成績から、油症 2 世では、少なくとも皮膚・粘膜の色素沈着をきたす割合が高いことが示唆された。

油症 2 世における皮膚・粘膜症状と血中 PeCDF 濃度との関連を検討すると、油症 2 世の血中 PeCDF 濃度は、症状がある群と症状がない群との間には有意な差はなかった。一方、かつての皮膚色素沈着、口腔内の色素沈着や歯牙着色を認める油症 2 世では、母親の血中 PeCDF 濃度は症状がない群と比較して有意に高いことが明らかになった。油症 2 世の血中 PeCDF 濃度の平均値 (9.6 pg/g lipid) は、正常健康人の値 (17 pg/g lipid)²⁾とほぼ同じレベルであったが、その母親の血中 PeCDF 濃度の平均値 (103.5 pg/g lipid) は、健康人の約 6 倍と高値であった。これらの成績から、油症 2 世では、母親からのダイオキシン類の移行は少ないが、胎児期に高濃度のダイオキシン類に曝露されており、この胎児期におけるダイオキシン類曝露量が色素沈着の発生に影響を及ぼすことが推察された。

ダイオキシン曝露と色素沈着との関連については、正常ヒトメラノサイトを用いた *in vitro* の実験では、2,3,7,8-

tetrachlorodibenzo dioxine (TCDD) 曝露によりメラノサイトの活性化、メラニン色素の産生亢進を生じ、色素沈着をきたすこと、この機序にはダイオキシン受容体 (AhR; aryl hydrocarbon receptor) の活性化が関与することが報告されている⁴⁾。また、AhRの活性化により microphthalmia-associated transcription factor (MITF) の発現が増強され、メラノサイトの活性化、メラニン色素の産生亢進をきたすことが報告されている^{5,6)}。このように、ダイオキシン類曝露により色素沈着をきたすことが明らかになってきている。今回の検討では、油症2世の皮膚・粘膜症状として色素沈着以外に歯肉炎、辺縁性歯周炎、ざ瘡様皮疹、眼脂過多が多く認められたが、血中PeCDF濃度との関連はなく、これらの症状が油症に関連するものかどうか今後の検討が必要であると考えられた。

E . 結論

油症2世における皮膚・粘膜症状としては、口腔内色素沈着の有所見率 (58.3%) が最も高かった。油症2世では、母親からのダイオキシン類の移行は少ないが、胎児期における高濃度のダイオキシン類曝露が皮膚・粘膜の色素沈着に影響を及ぼすことが示唆された。

F . 研究発表

1 . 論文発表

- 1) Mitoma C, Uchi H, Tsukimori K, Todaka T, Kajiwara J, Shimose T, Akahane M, Imamura T, Furue M. Current state of yusho and prospects for therapeutic strategies. Environ Sci Pollut Res Int. 25(17):16472-16480, 2018.

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) Mitoma C, et al. Yusho and its latest findings-A review in studies conducted by the Yusho Group. Environ Int. 82:41-48, 2015.
- 2) Todaka T, et al. Concentrations of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, polychlorinated dibenzofurans, and non-ortho and mono-ortho polychlorinated biphenyls in blood of Yusho patients. Chemosphere. 66(10):1983-1989, 2007.
- 3) 赤羽学ほか . 対照群健康実態調査との比較における油症患者の世代別傾向に関する研究 . 食品を介したダイオキシン類等の人体への影響の把握とその治療法の開発等に関する研究 . 平成27年度分担研究報告書 . 37-45, 2016 .
- 4) Luecke S, et al. The aryl hydrocarbon receptor (AHR), a novel regulator of human melanogenesis. Pigment Cell Melanoma Res. 23(6):828-833, 2010.
- 5) Nakamura M, et al. Tobacco smoke-induced skin pigmentation is mediated by the aryl hydrocarbon receptor. Exp Dermatol. 22(8):556-558, 2013.
- 6) Abbas S, et al. Aryl Hydrocarbon Receptor Activation Contributes to Benzo(a)anthracene-Induced Hyperpigmentation via Modulation of Melanogenic Signaling Pathways. Chem Res Toxicol. 30(2):625-634, 2017.

表 1 油症 2 世の臨床像

項目	値*
油症検診時年齢(才)	34.3 ± 11.2 (5-48)
性別	
男性	79(46.5%)
女性	91(53.5%)
油症曝露状況	
油症認定患者数	35 (20.6%)
母親曝露	100(58.8%)
油症発生から出生までの期間(年)	9.6 ± 10.0(0-41)
血中PeCDF濃度測定時年齢(才)	
油症2世	30.5 ± 10.7 (5-47)
母親	58.2 ± 11.6 (32-87)
血中PeCDF濃度(pg/g lipid)	
油症2世	9.6 ± 8.4 (1.4-57.7)
母親	103.5 ± 177.0 (1.5-851.3)
血中PeCDF濃度分布 (> 50pg/g lipid)	
油症2世	3(1.8%)
母親	67(39.4%)

*; データはmean ± SD(range) あるいは n(%)で示す

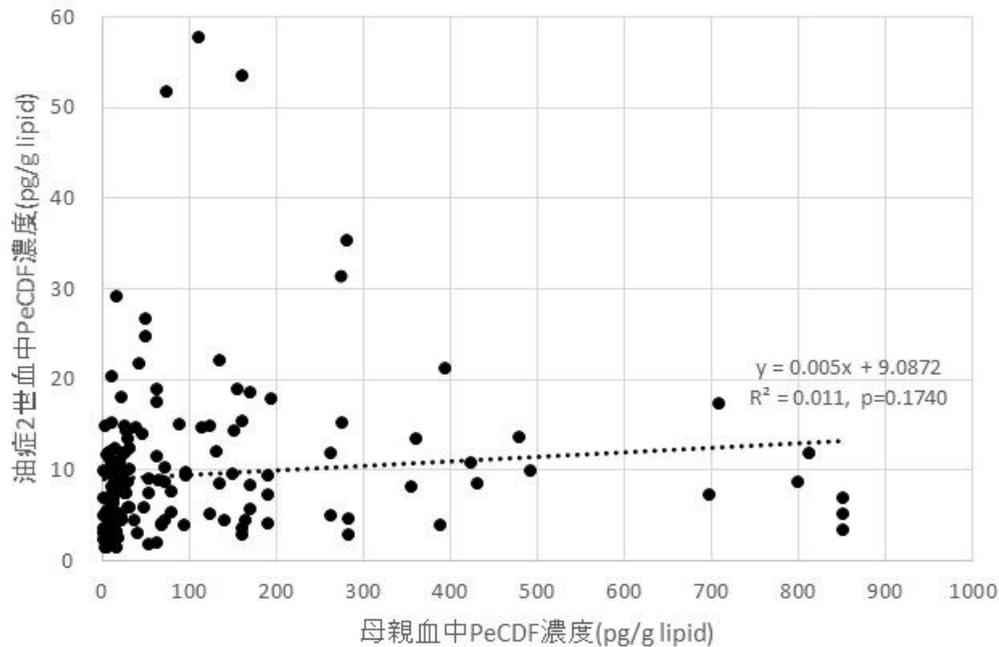


図 1 油症 2 世の血中 PeCDF 濃度とその母親の血中 PeCDF 濃度との相関

表 2 油症 2 世における皮膚症状と母児血中 PeCDF 濃度との関連

2世の皮膚科検診項目と症状		2世有症状率 %(n/N)	2世血中PeCDF値(pg/g lipid) Mean ± SD(range)			母血中PeCDF値(pg/g lipid) Mean ± SD(range)		
			あり	なし	p値 [*]	あり	なし	p値 [*]
問診	最近の化膿傾向	26.5%(45/170)	9.1 ± 6.1 (2.2-31.5)	9.8 ± 9.1 (1.4-57.7)	0.6251	80.7 ± 139.7 (9.6-697.9)	111.6 ± 188.4 (1.5-851.3)	0.3166
	最近の粉りゅう再発傾向	22.9%(39/170)	7.1 ± 3.4 (2.2-15.1)	10.3 ± 9.3 (1.4-57.7)	0.0344	71.3 ± 129.9 (6.1-697.9)	113.1 ± 188.1 (1.5-851.3)	0.1964
	かつてのざ瘡様皮疹	38.2%(65/170)	9.1 ± 7.2 (2.2-53.5)	9.9 ± 9.1 (1.4-57.7)	0.5777	80.4 ± 134.9 (1.5-697.9)	117.7 ± 197.9 (1.5-851.3)	0.1826
	かつての色素沈着	19.8%(33/167)	10.7 ± 10.0 (2.9-53.5)	9.2 ± 8.0 (1.4-57.7)	0.3524	164.4 ± 227.8 (9.6-799.5)	90.3 ± 161.4 (1.5-851.3)	0.0319
他覚所見	黒色面皰 (いずれかの部位)	10.0%(17/170)	10.6 ± 7.3 (2.2-31.5)	9.5 ± 8.5 (1.4-57.7)	0.6187	51.0 ± 72.6 (5.7-273.6)	109.3 ± 184.2 (1.5-851.3)	0.1987
	ざ瘡様皮疹 (いずれかの部位)	25.3%(43/170)	9.5 ± 8.9 (2.2-53.5)	9.6 ± 8.3 (1.4-57.7)	0.9040	107.3 ± 159.4 (3.2-697.9)	102.2 ± 183.1 (1.5-851.3)	0.8692
	癬痕化 (いずれかの部位)	12.9%(22/170)	9.5 ± 5.6 (3.2-26.6)	9.6 ± 8.8 (1.4-57.7)	0.9474	92.1 ± 157.7 (9.6-492.3)	105.2 ± 180.1 (1.5-851.3)	0.7483
	色素沈着 (いずれかの部位)	5.3%(9/170)	9.5 ± 5.1 (2.3-18.9)	9.6 ± 8.6 (1.4-57.7)	0.9764	192.4 ± 266.6 (3.2-697.9)	98.5 ± 170.5 (1.5-851.3)	0.1217

*: 統計学的解析にはStudent-t検定を用いた。
赤字; 有症状群の方が有意に高値、青字; 有症状群の方が有意に低値

表 3 油症 2 世における歯科症状と母児血中 PeCDF 濃度との関連

2世の歯科検診項目と症状		2世有症状率 %(n/N)	2世血中PeCDF値(pg/g lipid) Mean ± SD(range)			母血中PeCDF値(pg/g lipid) Mean ± SD(range)		
			あり	なし	p値 [*]	あり	なし	p値 [*]
主訴	歯痛・歯肉出血・排膿・歯肉腫脹・歯牙挺出感・色素沈着	43.9%(69/157)	8.6 ± 5.1 (1.4-26.6)	9.8 ± 8.8 (1.7-53.5)	0.3186	105.3 ± 186.4 (1.5-851.3)	107.1 ± 180.6 (1.5-851.3)	0.9514
	口腔所見							
	歯肉炎	42.9%(67/156)	8.4 ± 6.1 (1.5-31.5)	9.9 ± 8.2 (1.4-53.5)	0.2210	85.2 ± 141.9 (1.5-851.3)	123.3 ± 207.9 (1.5-851.3)	0.1990
	辺縁性歯周炎	27.6%(43/156)	9.6 ± 5.3 (2.9-26.2)	9.2 ± 8.1 (1.4-53.5)	0.7698	108.7 ± 156.2 (9.6-697.9)	106.3 ± 192.8 (1.5-851.3)	0.9420
	歯牙萌出異常	2.6%(4/156)	17.6 ± 9.5 (9.9-31.5)	9.0 ± 7.3 (1.4-53.5)	0.0159	206.1 ± 223.2 (12.5-492.3)	104.3 ± 181.9 (1.5-851.3)	0.2195
	歯牙着色	10.3%(16/156)	9.9 ± 7.1 (3.2-31.5)	9.2 ± 7.5 (1.4-53.5)	0.5958	180.3 ± 200.3 (10.1-687.9)	98.6 ± 179.7 (1.5-851.3)	0.0081
	歯牙形成不全	3.8%(6/156)	11.8 ± 4.8 (5.8-18.6)	9.2 ± 7.5 (1.4-53.5)	0.0900	135.6 ± 183.0 (16.7-492.3)	105.8 ± 183.5 (1.5-851.3)	0.1784
	咬合異常	15.4%(24/156)	8.3 ± 6.8 (1.4-31.5)	9.4 ± 7.5 (1.5-53.5)	0.5011	80.0 ± 120.5 (5.1-492.3)	111.9 ± 192.1 (1.5-851.3)	0.4342
色素沈着	歯肉・頬粘膜・口蓋粘膜・口唇粘膜	58.3%(91/156)	9.9 ± 8.5 (1.5-53.5)	8.4 ± 5.5 (1.4-31.5)	0.1962	136.8 ± 221.8 (1.5-851.3)	65.2 ± 93.9 (1.5-479.9)	0.0155

*: 統計学的解析にはStudent-t-test、Mann-Whitney検定を用いた。
赤字; 有症状群の方が有意に高値

表 4 油症 2 世における眼科症状と母児血中 PeCDF 濃度との関連

2世の眼科検診項目と症状		2世有症状率 %(n/N)	2世血中PeCDF値(pg/g lipid) Mean ± SD(range)			母血中PeCDF値(pg/g lipid) Mean ± SD(range)		
			あり	なし	p値 [*]	あり	なし	p値 [*]
主訴	眼脂過多	25.4%(43/169)	9.1 ± 6.2 (1.5-31.5)	9.4 ± 8.0 (1.4-53.5)	0.8468	99.1 ± 178.7 (4.4-799.5)	104.9 ± 177.8 (1.5-851.3)	0.8528
	他覚所見							
	眼瞼浮腫	1.8%(3/168)	12.2 ± 8.3 (5.1-21.3)	9.3 ± 7.6 (1.4-53.5)	0.3350	179.1 ± 194.2 (18.4-395.0)	102.6 ± 177.9 (1.5-851.3)	0.2241
	眼瞼結膜色素沈着	4.2%(7/168)	12.5 ± 8.9 (4.9-31.5)	9.2 ± 7.5 (1.4-53.5)	0.1474	161.3 ± 180.8 (12.1-479.9)	101.5 ± 177.9 (1.5-851.3)	0.1542
	睑板腺囊胞形成	4.2%(7/168)	11.2 ± 9.6 (4.0-31.5)	9.3 ± 7.5 (1.4-53.5)	0.6481	120.4 ± 163.0 (9.0-423.3)	103.3 ± 179.0 (1.5-851.3)	0.7239
	睑板腺 α - β 様分泌物圧出	0.6%(1/168)	31.5	9.2 ± 7.4 (1.4-53.5)	NA	273.6	103.0 ± 177.9 (1.5-851.3)	NA

*: 統計学的解析にはMann-Whitney検定を用いた。