

令和 2 年 6 月 15 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K09134

研究課題名(和文) カネミ油症患者から出生した新生児における発達発育予後評価の取り組み

研究課題名(英文) Evaluation of developmental prognosis in neonates born to Kanemi Yusho patients

研究代表者

小屋松 淳 (KOYAMATSU, Jun)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・客員研究員

研究者番号：90714212

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はカネミ油症の次世代影響を研究しフォローアップしていくモデルケースの構築と提案を目指して実施した。長崎県五島市において母子手帳から周産期情報を収集し、その後の乳幼児健診との関連を調査した。カネミ油症の次世代影響を研究しフォローアップしていくモデルケースの構築と提案という意味では当初の目標を達成できたが、この研究モデルでは統計学的な有意差等を検討するのに十分な数の協力者を得ることは難しく、その点においては再検討が必要と考えられた。母子手帳を用いたデータベースの構築については、多くの利点があることが判明し、継続的に実施可能な次世代影響の研究となり得ることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究成果は2019年6月にカネミ油症研究の最新の知見が集まる「令和元年度全国油症治療研究会(福岡市)」での報告を行い、社会への発信や専門研究者間での十分な協議や検討も行われました。今回の解析ではカネミ油症患者の子や孫の世代において統計学的な一般集団との発達発育の差は認めなかったが、症例数が限られており、本研究をもって結論を出すことはできませんでした。カネミ油症の次世代影響を研究しフォローアップしていくモデルケースの構築と提案という意味では当初の目標を達成できましたが、研究協力者数(n)を得るための取り組みも必要であることが示唆されました。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted with the aim of constructing and proposing a model case for studying and following up on the next-generation effects of Kanemi Yusho. Perinatal period information was collected from the mother and child handbook in Goto City, Nagasaki Prefecture, and the relationship with subsequent infant medical examinations was investigated. The initial goal was achieved in the sense of constructing and proposing a model case for studying and following up on the next-generation effects of Kanemi Yusho, but this research model is sufficient to consider statistically significant differences. It was difficult to obtain a collaborator, and it was considered necessary to reexamine it.

The construction of a database using a maternal and child handbook was found to have many advantages, indicating that it could be a continuously feasible study of next-generation effects.

研究分野：社会医学・公衆衛生学

キーワード：カネミ油症 ダイオキシン類 母子保健 母子手帳 乳幼児健康診査

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1968年に発生したカネミ油症事件は西日本を中心にカネミライスオイルに混入した有毒物質のダイオキシンを原因として、皮膚の嚢腫形成や妊婦における早産や死産などをはじめとする様々な健康被害を引き起こした。ダイオキシンは脂溶性でかつ極めて安定な物質であるため、発症から数十年を経ても排泄されずに体内に高い濃度のまま残存している(Environ Health Perspect. 2008, Am J Epidemiol, 2009)。そのため、急性期の影響のみならず、カネミ油症患者においては長期的な影響として悪性腫瘍の発症リスクが有意に高く、神経痛、頭痛、認知症、多汗症、不眠、鼻血が止まりにくい、心肥大、動悸、動脈硬化、糖尿病、十二指腸潰瘍、高脂血症、骨粗鬆症、紫斑、手足のしびれなどが一般対照群よりも多く認められる傾向が報告されている(Environ 409: 2361-2365, 2011)。

2015年1月の時点で2271名がカネミ油症患者の認定(同居家族を含む)を受けており、その中でも多くの患者が居住する長崎県五島市では九州大学油症ダイオキシン研究診療センターが地域中核病院である五島中央病院内にカネミ油症の専門外来である油症外来を開設しており、同市内の玉之浦地区および奈留地区においてカネミ油症検診も毎年実施されている。それらの主な対象は直接カネミライスオイルを摂取してダイオキシンに暴露された患者(一世)とその子であったが、油症外来および油症検診での対象者の不安や訴えの中で新たに、孫の世代への影響についての調査を望む声が増えてきていた。

母親の血液中PCBs, PCDDs および PCDFs 濃度が高いと、児、とくに男児の出生体重が減少し、母親の血液中および児の臍帯血中のPCBs, PCDDs および PCDFs 濃度が高いと胎児油症(いわゆる black baby)の発症リスクが増加することが判明している(Environ Int 38: 79-86, 2012, Chemosphere 90: 1581-1588, 2013)。また、低出生体重児、特に在胎週数に対して低体重(Small for gestational age:SGA)であることは早産や新生児仮死と並び新生児における発達発育の一般的によく知られたリスク因子である。すなわち、低出生児のリスクが高いカネミ油症患者から出生した児については発達発育におけるハイリスク群と考えられた。

正常妊娠から得られた胎盤、臍帯、臍帯血を用いてダイオキシンの異性体別に母体血と臍帯血(胎児血)の濃度比を測定した研究ではPCDDs 49%,PCDFs 29%,Co-PCBs 26%と経胎盤的レベルで移行が抑えられていることが示唆されていた(月森ら,油症対策委員会第8回会議)。カネミ油症患者においても同様に胎盤での抑制が期待されたが、一般の集団に比べて数十倍から数千倍もの高濃度のダイオキシンに暴露されているカネミ油症患者における影響については更なる検討が必要と考えられた。

そのため、カネミ油症患者の子と孫の世代に対して出生時の状況を記録し、その後の発育と発達をフォローしていくことは極めて重要と考えられ、研究に参加した母子のみならず、今後に出生してくるカネミ油症患者三世に対する診療指針を検討するうえで貴重な情報が得られることが期待された。

2. 研究の目的

(1) カネミ油症患者の孫世代に相当する新生児の出生時情報(在胎週数、出生体重、Apgar score、第何子であるかなど)をデータベース化する。同時に、母親(子の世代)の周産期から学童期までの情報を母親自身の母子手帳から提供してもらい、同一のデータベースで一元的に管理する。

(2) 自治体の実施する乳幼児健診で行われる発達発育評価と出生時に作成したデータベースとの関連を評価する。カネミ油症患者の孫世代に相当する児に特徴的な乳幼児健診の結果の有無を調べる。

(3) 乳幼児健診において二次検査の必要性を指摘されたカネミ油症患者三世の特徴や傾向を解析し、非カネミ油症患者から出生した児と比較することによって発達発育との関係を明らかにする。

(4) 新版 K 式や WISC などの心理検査結果からカネミ油症患者三世における心理的発達の特徴を明らかにする。

3. 研究の方法

カネミ油症患者の子および孫の世代のうち文書による同意が得られた方を対象に出生体重、性別、在胎週数、Apgar Score、第何子であるかなどに基づいてデータベース化を行う。それと平行して母子保健法に基づく乳幼児健診で、対象となった児の発達発育を評価し、発達発育予後との関連を解析する。また、乳幼児健診で介入の必要性が認められた児については、その児に認められた所見と油症患者に多くみられる疾患との関係性について検討する。発達発育のキーポイントである1歳半時には新版 K 式や WISC などの臨床心理検査も併せて実施する。

4. 研究成果

開始時に 50 症例の研究協力を目標としていたが、最終的には 46 例とわずかに目標に届かなかったものの、ほぼ目標の症例数を得ることができた。研究成果は 2019 年 6 月にカネミ油症研究の最新の知見が集まる「令和元年度全国油症治療研究会(福岡市)」での報告を行い、社会への発信や専門研究者間での十分な協議や検討も行われた。今回の解析ではカネミ油症患者の子や孫の世代において一般集団との統計学的な発達や発育の差は認めなかったものの、症例数が限られており、本研究をもって結論を出すことはできなかった。カネミ油症の次世代への影響を研究しフォローアップしていくモデルケースの構築と提案という意味では当初の目的を達成できたが、統計的な評価を行うには研究協力者(n)を得るための取り組みも重要であり、その点については本研究において検討すべき課題と考えられた。

しかしながら、この研究の一部として実施した母子手帳を用いたデータベースの構築については、今後の何世代にも調査が可能などの多くの利点があることが判明し、継続的に実施可能な次世代影響の研究となり得ることが示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 小屋松 淳
2. 発表標題 カネミ油症患者から出生した新生児における発達発育予後評価の取り組み
3. 学会等名 令和元年度全国油症治療研究会議
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----