

平成 22 年 5 月 17 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2008～2009

課題番号：20791596

研究課題名(和文) 口腔内環境と毛髪における重金属の蓄積濃度との関連性について

研究課題名(英文) Oral environment and the accumulation level of heavy metal in the Scalp Hair

研究代表者

小平 裕恵 (KODAIRA HIROE)

鶴見大学・歯学部・助教

研究者番号：20367303

研究成果の概要(和文)：既製乳歯冠の成分は鉄 65～74%、クロム 17～19%、ニッケル 9～13% である。既製乳歯冠は、永久歯の鑄造冠に比べ口腔内で咬磨耗や化学的刺激による成分の溶出がしやすいと考えられている。口腔内に既製乳歯冠を継続して有している小児は、既製乳歯冠の除去あるいは脱落後半年以上経った小児より毛髪中の鉄の蓄積濃度が統計学的に有意に高かった。

研究成果の概要(英文)：Ingredients of preformed metal crown for the primary teeth are iron 65-74%, chromium 17-19% and nickel 9-13%. It has been considered that preformed crown for the primary teeth is apt to liquate the ingredients by attrition, abrasion or chemical stimuli in oral cavity than cast crown for permanent teeth. In the children who had kept on a preformed metal crown for the primary teeth, there was statistically significantly higher iron accumulation level in the scalp hair, than the children who had passed more than a half year after removal or exfoliation of preformed metal crown.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,500,000	450,000	1,950,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：歯学・矯正・小児系歯学

キーワード：広汎性発達障害、成長発育、毛髪中微量元素濃度、既製乳歯冠、毛髪検査

## 1. 研究開始当初の背景

人体の96%は、酸素・炭素・水素・窒素を占め、残りの4%は多種類の微量元素より成り立っている。微量元素であるナトリウム・カリウム・マグネシウム・カルシウム・鉄・クロム・亜鉛等は、人間の生命活動に、欠かす

ことのできない役割を持っている。特に血中の亜鉛濃度の低下が、低年齢における知的障害あるいは思春期女児の成長発育に影響を及ぼす可能性を示唆する報告がある。そして乳臼歯の歯科治療で歯冠崩壊の著しい歯や歯髄処置歯は、修復材料として、歯科用金属

を用いることがある。特に小児歯科臨床において診療時間、通院回数に配慮して既製乳歯冠を用いることが一般的であり、永久歯の鑄造冠に比べ小児の咬合の成長発育を阻害しないように既製乳歯冠は、鉄・クロム・ニッケルなどの重金属を含んでいる。既製乳歯冠は、イオン化が高く口腔内への溶出も懸念されるが小児の成長発育に配慮すると、用いられざるを得ない。現在までに、既製乳歯冠の組成金属の溶出やラットにおける細胞毒性についての報告はあるが小児歯科臨床において口腔内への溶出量と体内への蓄積量についての報告はない。そして、歯科用金属の口腔内溶出は、咬磨耗による機械的刺激、飲食物による科学的刺激、飲食物による温熱的刺激により微量ながらも必ず生じる。

重金属の検出には血液検査と毛髪検査とがある。毛髪検査による微量元素濃度は、頭髪の生成される時の血中濃度に反映されるため、毛髪を採取した時と体内での微量元素濃度に時差を生じる。しかし、毛髪検査は、血液検査との相関性はあり、検出感度の高いことが知られている。本研究で用いる毛髪検査から微量元素濃度を測定することは、血液検査と異なり痛みを伴うことなく検体を採取できること、体動の著しい広汎性発達障害児でも血液採取よりは簡便に検体を採取できることより、低年齢から発達障害者まで幅広く研究に協力して頂くことが可能であると考え、本研究では、毛髪による微量元素濃度の測定を計画した。

広汎性発達障害有病率は、従来欧米の疫学調査では子ども1万人に4人程度とされていたが、1980年代以降の疫学調査により、1000人に1人強程度に増加している。この疾病の原因として遺伝的要因、周産期の障害、環境要因等が挙げられるが詳細な病態の形成機序は明確ではない。近年、これらの有病率増加の原因の一つに重金属との関連性が示唆されており、水銀の多量汚染による代表例として水俣病が挙げられる。その症状として神経症状が主であるが、水俣病から50年経過した現在においても微量ながら長期にわたる汚染により同様の症状の発現が問題となっている。特に最近では環境汚染を介した発症要因が問題となっており、水銀を食物から摂取した場合、血液脳関門や胎盤を通過し、脳や胎児に影響を与えることが知られている。水俣病では摂取した母親は無症状や弱い症状であるが、胎児や子どもに顕著な症状が出現したとの報告や、障害が発育経過とともに遅れて出現するとの報告もある。食物連鎖により蓄積した魚を摂取することによる水銀の蓄積は、欧米をはじめ日本においても問題視され、平成16年に胎児への影響を考え妊婦・妊娠の可能性のある女性はそれらの摂取を控えることが厚生労働省より示されて

いる。加えて歯科用金属材料に重金属が使用されている現状から、微量ながらも溶出された重金属イオンは体内に蓄積することが示唆されている。以上より本研究を計画した。

## 2. 研究の目的

歯科用金属材料に含まれる重金属が体内蓄積を生じているのかは不明である。我々は、毛髪ミネラル検査により毛髪中微量元素濃度を測定し体内に蓄積した重金属の種類と蓄積度を推定し、歯科材料との関連性と子どもたちの成長・発達状態との関連性について研究を行う。本研究では、口腔内に既製乳歯冠を装着しているか否かの違いにより鉄・クロム・ニッケルの毛髪中微量元素濃度の違いと、広汎性発達障害者における重金属の蓄積濃度についても差異があるのかを検討し、広汎性発達障害の原因の要因の一つに重金属が関与しているか否かを報告している研究は見当たらない。日常の臨床で、乳歯冠の口腔内の溶出を心配し、乳歯冠の装着を拒む保護者もいるが、現在では、子ども達の咬合発育上、歯冠崩壊の著しい歯は、現在の小児歯科医療で既製乳歯冠にすることが適切であることの説明を行うことが主流であるが、本研究より得られた結果から、子どもたちの成長発育に対し、口腔内環境と重金属の蓄積濃度との関連性を提示することができる。以上のことより毛髪検査により体内に蓄積している重金属の種類と蓄積度を同定し、既製乳歯冠の装着有無により毛髪中微量元素濃度に差があるのか、そして発達障害との関連について検討を行う。

## 3. 研究の方法

### (1) 対象施設

鶴見大学歯学部附属病院小児歯科外来と関連施設の世田谷区歯科医師会立歯科センター、小田原市歯科二次診療所に来院された患児で、研究の説明を行った後、小児と保護者の了承が得られた患児のみを対象とした。ただし、関連施設における研究試料の取り扱いについては、研究試料の施設外利用に関する承諾書を交わした後開始した。

### (2) 対象者

対象年齢5~18歳で平均年齢10.4歳であった。広汎性発達障害児48名(既製乳歯冠の既往歴のない群21名、既製乳歯冠の既往歴があり、現在口腔内にある群12人、既製乳歯冠の既往歴あり、現在口腔内にない群15人)、健常児45名(既製乳歯冠の既往歴のない群21名、既製乳歯冠の既往歴があり、現在口腔内にある群15人、既製乳歯冠の既往歴あり、現在口腔内にない群9人)であった。また、口腔内には、他の金属での修復や矯正装置等による金属が口腔内にない患児を本

研究の対象とした。

### (3) 装着期間の分類

体内に蓄積した微量元素の半減期は、元素の種類により様々である。母体より胎盤を介して胎児や血液脳関門を介して子どもに奇形や脳障害をもたらす水銀の半減期は、70日である。本研究で対象者の乳歯に用いた既製乳歯冠の組成は、鉄 65~74%、クロム 17~19%、ニッケル 9~13%であり、歯種や大きさにより様々であるが、1歯 0.1~0.4gである。鉄、クロム、ニッケルの半減期は、水銀と比べ生体に対し重篤な影響をもたらさないことより詳細な研究はなされおらず、不明である。しかし、生体のサイクルより推察すると個人差はあるものの、水銀と大差ない半減期と考えられる。現在までに、既製乳歯冠における溶解についての研究はなされていて、口腔外で行われた動的抽出の研究では、Ni、Cr、Cuの順に溶解量が少ないことが証明されている。実際の口腔内では、咬磨耗による機械的刺激、飲食物による科学的刺激、温熱的刺激により微量ながらも長期間に渡り溶出すると考えられることより、装着期間中は常に口腔内へ溶出していると判断した。本研究の対象施設では、4~6か月毎のリコールが多く、リコールの度に歯式を記録することより乳歯の脱落時期の確定が確実に行える。

以上を考慮して、乳歯冠を装着した既往があり脱落により現在口腔内にない群は、半減期を十分に過ぎた脱落后6か月経過したと推察される患児を対象者とした。

### (4) 検体の採取方法

検体は頭皮に近い毛髪3~5cmを0.2g程度採取した。

### (5) 分析方法

ら・べるびい予防医学研究所に依頼して誘導結合プラズマ質量分析装置(ICP-MS)を用いて15種類の微量元素濃度を測定した。

### (6) 統計解析

得られた結果は、spss.savによりMann-Whitney検定、Bonferroni検定を行った。

### (7) 倫理的配慮

本研究は、鶴見大学歯学倫理審査委員会承認(No. 308)のもと行った。

実施前には研究の内容、研究利用への中止の申し出時の対応、研究協力に対する相談がある時の対応を研究協力者と保護者に対してできるだけ、平易な言葉で説明し、同意を得られた後に開始した。

個人情報の管理については、平成17年4月1日より施行されている「個人情報保護法」

にも十分に配慮し、調査の対象となる試料は全てID記号し、匿名化し管理した。

## 4. 研究成果

### (1) 健常児と広汎性発達障害児との毛髪中微量元素濃度の比較(表1)

広汎性発達障害児は健常児と比べ、ZnとLi ( $p < 0.01$ )、PとB ( $p < 0.05$ )の濃度が有意に高い値を示した。

健常児は広汎性発達障害児と比べ、AlとV ( $p < 0.01$ )、HgとCr、Mo、Fe ( $p < 0.05$ )の元素濃度が有意に高い値を示した。

### (2) 既製乳歯冠の有無による毛髪中元素濃度の比較(表1)

既製乳歯冠の既往歴がない小児は、既製乳歯冠の既往歴がある小児に比べ、Al ( $p < 0.05$ )、Ni ( $p < 0.01$ )の濃度が有意に高い値を示した。Fe、Crについては、既製乳歯冠の既往による有意差は、みられなかった。

### (3) 健常児での既製乳歯冠の有無、装着期間での毛髪中微量元素濃度との比較(表2)

健常児で既製乳歯冠の既往歴がない群と既製乳歯冠の既往があり現在、口腔内にある群とない群との間には、Fe、Cr、Niに有意差がみられなかった。

### (4) 広汎性発達障害児での既製乳歯冠の有無、装着期間での毛髪中微量元素濃度との比較(表2)

広汎性発達障害児で既製乳歯冠の既往歴がない群と既製乳歯冠の既往があり現在、口腔内にある群とない群との間には、Fe、Cr、Niに有意差がみられなかった。

### (5) 全ての小児での既製乳歯冠の有無、装着期間での毛髪中微量元素濃度との比較(表2)

全ての小児で既製乳歯冠の既往があり現在口腔内にある群は、ない群と比べ、Fe ( $p < 0.05$ )の濃度が高かった。既製乳歯冠の既往歴がない群と既製乳歯冠の既往があり現在、口腔内にある群とない群との間にはCr、Niに有意差がみられなかった。

表1 健常児と広汎性発達障害児、既製乳歯冠の有無による毛髪中微量元素濃度の比較

重金属	p-値		重金属	p-値	
	I-II	III-IV		I-II	III-IV
Be	N.S.	N.S.	Fe	*	N.S.
Cd	N.S.	N.S.	Cu	N.S.	N.S.
Hg	*	N.S.	Zn	**	N.S.
Al	**	*	P	*	N.S.
Pd	N.S.	N.S.	Se	N.S.	N.S.
As	N.S.	N.S.	Li	*	N.S.

Na	N.S.	N.S.	V	*	N.S.
K	N.S.	N.S.	Co	N.S.	N.S.
Mg	N.S.	N.S.	Ni	N.S.	*
Ca	N.S.	N.S.	B	*	N.S.
Cr	*	N.S.	G	N.S.	N.S.
Mo	*	N.S.	Br	N.S.	N.S.
Mn	N.S.	N.S.	I	N.S.	N.S.

p-value Maann-Whitney test

\*\* : p < 0.05

\* : p < 0.01

N.S. : Not Significant

表 2 既製乳歯冠の状況による毛髪中微量元素濃度の比較

p-値				
重金属	V-VI	V-VII	V-VIII	V-IX
Cr	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Fe	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Ni	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
p-値				
重金属	V-X	VI-VII	VI-VIII	VI-IX
Cr	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Fe	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Ni	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
p-値				
重金属	VI-X	VII-VIII	VII-IX	VII-X
Cr	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Fe	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Ni	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
p-値				
重金属	VIII-IX	VIII-X	IX-X	IV-XI
Cr	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Fe	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
Ni	N.S.	N.S.	N.S.	N.S.
p-値				
重金属	IV-XII	XI-XII		
Cr	N.S.	N.S.		
Fe	N.S.	*		
Ni	N.S.	N.S.		

Bonferroni test

\*\* : p < 0.05

\* : p < 0.001

N.S. : Not Significant

- I : 健常児群
- II : 広汎性発達障害児群
- III : 既製乳歯冠既往歴あり群
- IV : 既製乳歯冠既往歴なし群
- V : 広汎性発達障害児で既製乳歯冠既往歴なし群
- VI : 広汎性発達障害児で既製乳歯冠既往歴あり、現在あり群
- VII : 広汎性発達障害児で既製乳歯冠既往あり、現在なし群
- VIII : 健常児で既製乳歯冠既往歴なし群
- IX : 健常児で既製乳歯冠既往歴あり、現在なし群
- X : 健常児で既製乳歯冠既往歴あり、現在

あり群

XI : 既製乳歯冠既往歴あり現在あり群

XII : 既製乳歯冠既往歴あり現在なし群

広汎性発達障害児と健常児との間で、既製乳歯冠の成分である鉄、クロム、ニッケルの元素濃度に有意差は見られなかったため、障害による差は、ないものと判断した。

鉄は既製乳歯冠の装着した既往があり、現在口腔内に装着しているか否かにおいて現在口腔内に装着している方が、毛髪中微量元素濃度が高かった。既製乳歯冠の鉄の占める割合は、65~74%と高く、既製乳歯冠の脱落に関係があると考えられる。

小児の成長発育に微量元素は、重要であり特に鉄、ヨウ素、亜鉛、銅、セレンウム、マンガンについて研究が進められている。本研究では、健常児に比べ広汎性発達障害児で鉄が低く亜鉛が高い結果を得たが、原因の解明までには至らなかった。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小平 裕恵 (KODAIRA HIROE)

鶴見大学・歯学部・助教

研究者番号 : 20367303

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

深瀬 直子 (FUKASE NAOKO)

鶴見大学・歯学部・学部助手

研究者番号 : 40460232

黒田 翠

鶴見大学・歯学部・学部助手

研究者番号 : 20460230

大野 紘八郎 (OHNO KOHACHIRO)

鶴見大学・歯学部・准教授

研究者番号 : 70014206

朝田 芳信

鶴見大学・歯学部・教授

研究者番号 : 20184145