

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：32202

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08747

研究課題名(和文) 重金属曝露と歯周病の相乗効果が早産・低体重児出産に与える影響

研究課題名(英文) The synergistic effect of heavy metal exposure and periodontal disease on preterm birth and/or low birth weight

研究代表者

池上 昭彦 (Ikegami, Akihiko)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号：60748739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：重金属曝露と歯周病の相乗効果が、早産・低体重児出産に与える影響を日本とパキスタンにおいて評価した。低体重児出産は、重金属曝露と歯周病の組合せにより有意に増加し、妊娠に対してネガティブな相乗効果を示した。また、パキスタンにおける重金属曝露の主要な汚染源は、食品とハウスダスト中の鉛および飲料水中のヒ素であった。

研究成果の概要(英文)：We estimated the synergistic effect of heavy metal exposure and periodontal disease on preterm birth and/or low birth weight in Japan and Pakistan. Low birth weight was significantly increased by the combination of heavy metal exposure and periodontal disease, it displayed the synergistic effect of negative in pregnancy. Major important sources of exposure to heavy metals in Pakistan were lead in food and house dust, and arsenic in drinking water.

研究分野：疫学

キーワード：重金属 歯周病 早産 低体重児出産

1. 研究開始当初の背景

(1) 既報告では、重金属曝露と歯周病が、それぞれ単独で早産・低体重児出産に関係していることを示唆してきた[1, 2]。しかし、これらの組合せによる影響を検討した報告はなかった(表1)。

(2) 日本とパキスタンを比べると、パキスタンは重金属汚染が高く、歯科医が少ないため歯科事情も悪く、さらに、低体重児出産も多い[3]。

2. 研究の目的

(1) 重金属曝露と歯周病の相乗効果が、早産・低体重児出産に与える影響を日本とパキスタンの妊婦を対象に評価した。

(2) 鉛とヒ素の重金属曝露の汚染源について調査した。

3. 研究の方法

(1) 日本とパキスタンを対象に、低濃度の重金属曝露でも影響を受けるハイリスクグループである妊婦を100名以上リクルートし、出生児およびその姉妹も被験者とし、重金属曝露・歯周病・出産状況等を調査した。

(2) 重金属調査は、重金属曝露評価のための生体試料として血液と爪を、その汚染源として飲料水、食品(陰膳)、調理器具、ハウスダスト、吸引性粉じん、土壌、化粧品、ガソリンおよびエンジンオイルを回収し、鉛とヒ素の重金属濃度を測定した。さらに、これらのBioaccessible鉛濃度測定および鉛同位体比分析を実施した。

(3) 歯周病調査は、パキスタンの歯科事情が悪いため、日本とパキスタンで共通に利用可能な妊娠中の口腔健康に関するアンケート(通院歴、妊娠期の歯肉からの出血など)を作成し調査した。

(4) 早産・低体重児出産に対する重金属/歯周病(妊娠中に歯肉からの出血有り)/組合せ(重金属+歯周病)のそれぞれのオッズ比を求めて、重金属曝露と歯周病の組合せが早産・低体重児出産に与える影響を評価した。

4. 研究成果

(1) 重金属曝露・歯周病・出産状況の三項目全調査は、日本102名とパキスタン70名の計172名の妊婦を対象に実施した。重金属曝露による低体重児出産のオッズ比は2.04(95%信頼区間0.81-5.15)、歯周病のオッズ比は1.59(95%信頼区間0.65-3.89)、組合せ(重金属+歯周病)のオッズ比は4.74(95%信頼区間1.54-14.54)となった(表1)。この結果、低体重児出産は重金属曝露と歯周病の組合せにより有意に増加し、妊娠にネガティブな相乗効果を示した。

表1 各要因による低体重出産のオッズ比

|     | 重金属  | 歯周病  | 組合せ  |
|-----|------|------|------|
| 既報告 | 4.2  | 2.3  | ?    |
| 本研究 | 2.04 | 1.59 | 4.74 |

(2) パキスタンで販売されていたパキスタン/サウジアラビア製の化粧品スルマ(Surma)に高濃度の鉛含有製品があることを確認し、鉛含有スルマからの鉛曝露の危険性を明らかにした。また、異常に高値な鉛濃度が検出された爪と鉛含有スルマが同じ鉛同位体比を示し、それらの鉛が同一の起源であることを確認した(図1)。これらの結果、化粧品スルマ使用者の爪は、鉛含有スルマによる鉛汚染の可能性があるため、鉛曝露評価の生体試料として問題があることを報告した〔雑誌論文2〕。

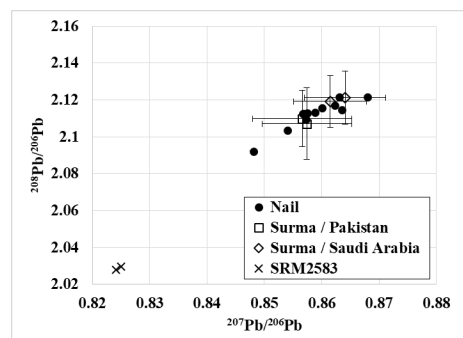


図1 高鉛濃度爪と鉛含有スルマの鉛同位体比

(3) 日本とパキスタンにおける鉛と無機ヒ素の調査で、食事からの鉛摂取量が旧週間耐容摂取量25µg/kg-Body-Weight/weekを超過したパキスタンの被験者を見出した。さらに、血中鉛濃度が50µg/dL程度と非常に高いこともあわせて確認した〔雑誌論文3〕。

(4) パキスタンのカラチ市では、ハイリスク群である妊婦・出生児・小児の血中鉛濃度が、それぞれ中央値で14.73, 12.69, 20.11µg/dLと高レベルであった(表2)。そして、米国疾病対策センターの小児血中鉛濃度の新基準値5µg/dLを全小児が超過していること、旧基準値10µg/dLを妊婦・出生児・小児の2/3以上が超過していることを確認した(表2)。さらに、各種汚染源のBioaccessible鉛濃度測定および鉛同位体比分析から、鉛の汚染源が主に食品、ハウスダスト、吸引性粉じんに由来することを確認した〔雑誌論文1〕。

表2 カラチ市被験者の血中鉛濃度(µg/dL)

|     | 中央値   | 5               | 10             |
|-----|-------|-----------------|----------------|
| 妊婦  | 14.73 | 65/66<br>[98%]  | 50/66<br>[79%] |
| 出生児 | 12.69 | 59/61<br>[97%]  | 41/61<br>[67%] |
| 小児  | 20.11 | 52/52<br>[100%] | 51/52<br>[98%] |

(5) ハウスダスト中の鉛濃度の中央値は、日本で 45.8  $\mu\text{g/g}$ 、パキスタンで 236  $\mu\text{g/g}$  であった。日本のハウスダスト中の鉛濃度は、これまでの報告例とほぼ同程度であったが、パキスタンのハウスダスト中の鉛濃度は、日本の約 5 倍高いことが確認された。次に、ハウスダストに由来する鉛の週間摂取量を算出したところ、その中央値は日本小児の場合 1.65  $\mu\text{g/kg-BW/week}$ 、パキスタン小児の場合 9.91  $\mu\text{g/kg-BW/week}$  となった。さらに、パキスタンでは 58 件中 7 件で鉛の旧耐容摂取量 25  $\mu\text{g/kg-BW/week}$  を超過していることを確認した。そして、パキスタン小児の血中鉛濃度とハウスダスト由来の鉛摂取量には相関が見られた〔学会発表 4〕。

(6) 妊娠期の歯肉からの出血と低体重児出産との関係は、日本では関連性が見られなかった。一方、パキスタンにおける低体重児出産は、妊娠中に歯肉から出血が見られた場合で 25 件中 8 件 (32.0%) と、出血が見られなかった場合の 45 件中 6 件 (13.3%) と比べて多いことを確認した〔学会発表 3〕。

(7) パキスタンにおける低体重児出産は、102 件中 28 件 (27%) と、既報告[3]に近い件数であった。また、パキスタンのハイプル地区ガンバット村の飲料水から、WHO の飲料水の暫定ガイドライン値 0.01 mg/L 超過を 13 件確認した。そして、ガイドライン超過の飲料水を摂取していた妊婦の低体重児出産のオッズ比は 4.13 (95%信頼区間 1.01-16.84) であった〔学会発表 1〕。

#### < 引用文献 >

JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives), Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additi. Ser. 64, 381-497, 2011

和泉ら, 歯周病と早期低体重児出産との関係, 歯周病と生活習慣病の関係, 財団法人 8020 推進財団発行, 平成 17 年

NIH (National Institutes of Health). Traditional surma eye makeup poses lead risk. Glob. Health Matters. 9, 7, 2010

#### 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 3 件)

Zafar Fatmi, Ambreen Sahito, Akihiko Ikegami, Atsuko Mizuno, Xiaoyi Cui, Nathan Mise, Mai Takagi, Yayoi Kobayashi, Fujio Kayama. Lead isotopes ratio (LIR) analysis and source apportionment of lead among pregnant women, newborn and children: case study from Karachi, Pakistan. International

Journal of Environmental Research and Public Health, 査読有, 14, E413, 2017  
DOI: 10.3390/ijerph14040413

Akihiko Ikegami, Mai Takagi, Zafar Fatmi, Yayoi Kobayashi, Mayumi Ohtsu, Xiaoyi Cui, Nathan Mise, Atsuko Mizuno, Ambreen Sahito, Aneeta Khoso, Fujio Kayama. External Lead Contamination of Women's Nails by Surma in Pakistan: Is the Biomarker Reliable? Environmental Pollution, 査読有, 218, 723-727, 2016  
DOI: 10.1016/j.envpol.2016.07.068.

Fujio Kayama, Zafar Fatmi, Akihiko Ikegami, Atsuko Mizuno, Mayumi Ohtsu, Nathern Mise, Xiaoyi Cui, Masanori Ogawa, Takako Sakamoto, Yoshiko Nakagi, Takahiko Yoshida, Ambreen Sahito, Shahla Naeem, Kulsoom Ghias, Hina Zuberi, Kanwal Tariq, Yayoi Kobayashi, Keiko Nohara. Exposure assessment of lead from food and airborne dusts and biomonitoring in pregnant mothers, their fetus and siblings in Karachi, Pakistan and Shimotsuke, Japan. Reviews on environmental health, 査読有, 31, 33-35, 2016  
DOI: 10.1515/reveh-2015-0046.

#### 〔学会発表〕(計 11 件)

池上 昭彦 他、パキスタンにおける重金属と低体重児出産に関する調査、第 88 回日本衛生学会学術総会、2018 年

三瀬 名丹 他、無機ヒ素摂取が小児の運動機能に与える影響、第 88 回日本衛生学会学術総会、2018 年

池上 昭彦 他、日本とパキスタンにおける妊娠期の歯周状態と低体重児出産に関する調査、第 60 回春季日本歯周病学会学術大会、2017 年

池上 昭彦 他、日本とパキスタンのハウスダスト中の鉛、第 87 回日本衛生学会学術総会、2017 年

Fujio Kayama et al. Lead and arsenic exposures assessment among pregnant mother and infants in Pakistan and Japan. 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity, 2016

Akihiko Ikegami et al. External Lead Contamination of Women's Nails by Surma in Pakistan: Is the Biomarker Reliable? 5th Conference on Prenatal Programming and Toxicity, 2016

Mayumi Ohtsu et al. The developmental effects by children's dietary intake of lead and arsenic in Japan and Pakistan -PbAs study-. 48th Asia-Pacific Academic Consortium for Public Health Conference, 2016

Fujio Kayama et al. Lead and arsenic from food and Health Effects among Vulnerable Populations in Pakistan and Japan. Conference of International Society for Environmental Epidemiology and International Society of Exposure Science - Asia Chapter, 2016

大津 真弓 他、日本とパキスタンにおける BayleyIII を用いた小児発達調査結果から見られる環境要因が発達に与える影響 -ぴーばす調査より-、第 89 回日本産業衛生学会、2016 年

池上 昭彦 他、パキスタンにおける妊婦爪の鉛汚染に対するスルマの重要性、第 86 回日本衛生学会学術総会、2016 年

香山 不二雄 他、カラチ市の妊婦・小児血中鉛および臍帯血中鉛と環境試料中鉛の同位体比分析による曝露源解析、第 86 回日本衛生学会学術総会、2016 年

〔その他〕

自治医科大学教員業績データベース

池上 昭彦（環境予防医学講座）

<http://kyouingyousekidb.jichi.ac.jp/profile/ja.fad834c5f3d16f56.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

池上 昭彦 (IKEGAMI, Akihiko)

自治医科大学・医学部・助教

研究者番号： 60748739

### (2) 研究分担者

香山 不二雄 (KAYAMA, Fujio)

自治医科大学・医学部・客員教授

研究者番号： 50177614

### (3) 連携研究者

吉田 貴彦 (YOSHIDA, Takahiko)

旭川医科大学・医学部・教授

研究者番号： 90200998

### (4) 研究協力者

水野 敦子 (MIZUNO, Atsuko)

自治医科大学・医学部

研究者番号： 30364532

大津 真弓 (OHTSU, Mayumi)

自治医科大学・医学部

研究者番号： 00644238

小林 弥生 (KOBAYASHI, Yayoi)

国立研究開発法人国立環境研究所・研究員

研究者番号： 00391102

高木 麻衣 (TAKAGI, Mai)

国立研究開発法人国立環境研究所・研究員

研究者番号： 40615978

ザファー ファトミ (FATMI, Zafar)

Aga Khan University, Pakistan