

令和 6 年 6 月 20 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K10504

研究課題名(和文) 母子手帳を活用したカネミ油症の次世代への影響に対する継続的検討

研究課題名(英文) Continuing research into the impact of Kanemi Yusho on future generations using maternal and child health handbooks

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) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はダイオキシン類の世代間の影響を母子健康手帳(母子手帳)を用いた母子保健の視点から評価する基盤研究です。周産期から学童期までの情報を母子手帳から抽出し、乳幼児健康診査(乳幼児健診)などの結果をもとに、発達・生育状況をアセスメントすることと、ダイオキシン類の世代間の影響を研究協力者の身体的および心理的な負担や医療経済学的な側面も含めて持続可能な研究方法であるかの検討を行うことの二つを主な目標として実施しました。世代間の影響については最終的な結論を出すには十分な情報が得られなかった部分もありますが、実施に必要な負担などの検討からは持続可能な世代間の影響の研究法となり得ると考えられました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

統計学的には93名と数(n)が十分とは言えないものの、周産期における一般的なリスク因子である在胎週数や出生体重での統計学的有意差は本研究では明らかにはならず、発達・生育に何かしらの影響が疑われる場合に、一般的な周産期リスク因子以外も考える必要があると考えられました。もう一つの目標である世代間への影響を検討していくモデルケースの構築という点においては、今後母子手帳の改変等の可能性はあるものの、出生時の在胎週数や出生体重、乳幼児健診の記載などの基本情報については記載率100%で、形式や年代に関わらず記載されており、少なくとも現時点での調査対象として活用できる結果と考えられました。

研究成果の概要(英文)：This study is a fundamental study to evaluate the intergenerational effects of dioxins from the perspective of maternal and child health using the Maternal and Child Health Handbook. Information from the perinatal period to school age was extracted from the Maternal and Child Health Handbook, and the study was carried out with two main goals: to assess the developmental status based on the results of infant health checkups, and to examine whether the intergenerational effects of dioxins are a sustainable research method, including the physical and psychological burden on research participants and medical economic aspects. Although there is not enough information available to draw a final conclusion about the intergenerational effects, an examination of the burden required for implementation and other factors suggested that this could be a sustainable research method for intergenerational effects.

研究分野：母子保健

キーワード：ダイオキシン類 カネミ油症 母子健康手帳 乳幼児健康診査 ICTの活用

## 様式 C-19、F-19-1(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)。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%と経胎盤の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。

2016年度から2019年度にかけて実施した「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(科学研究費補助金 独立行政法人 日本学術振興会 基盤研究(C)16K09134 研究代表者:小屋松 淳)」の研究では、長崎県五島市において母子手帳などを活用して母子保健の視点から発達発育評価とその後の予後予測、そして支援体制の構築を目指した研究であり、カネミ油症の次世代への影響を評価し、フォローアップしていくモデルとして全国油症班会議などをはじめとするカネミ油症研究の場で研究発表を行った。

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少数の対象に対する調査とならざるを得ず、継続的な研究を行っていくことを考えると、その点においては再検討が必要と考えられた。

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、非侵襲的 基本的に全員が母子手帳の交付を受けている 乳幼児健診は母子保健法に基づいて全国で一定の評価基準で行われている 在胎週数や体重、「できる」「できない」など数値的な情報に限らず、診察所見や保護者の記載などの質的情報も得ることができる 乳幼児健康診査における基本情報であり、乳幼児健康診査はスクリーニング検査としての位置付けとその後のフォローアップ体制が確立されている 乳幼児検診とのつながりにより、一定の客観性を持った発達発育評価が確保できる コントロール群として既存の集計データを使用することが可能(成長曲線など) 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示唆され、継続的に実施可能な次世代影響の研究となり得るのではいかと考えられた。

### 2. 研究の目的

本研究は、先行研究である「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」で実施した母子手帳の情報に注目し、その継続的な研究として実施した。カネミ油症の次世代への影響を母子保健の視点から評価し、その後のフォローアップ体制の構築につなげることを目指した基盤研究である。カネミ油症患者の子とそれ以降の全ての世代に対して、周産期から学童期までの状況を、母子健康手帳から得られた情報をもとに一元的なデータベースで管理を行い、そのデータベースをもとにカネミ油症の次世代への影響について母子保健の観点から評価を行い、母子保健法に基づいて実施されている乳幼児健康診査(乳幼児健診)による発達発育スクリーニングシステムとの連携体制の構築を目指すとともに、世代間の影響を継続的に評価できる研究手法となりえるかどうかの検討を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

カネミ油症患者の子とそれ以降の世代の周産期(在胎週数、出生体重、Apgar score、第何子など)から学童期の情報を母子手帳から抽出し、データベースで一元的に管理を行った。母子手帳に記入された自治体が発行する乳幼児健診の結果と出生時情報との関連を検討した。カネミ油症患者の子やそれ以降の世代に特徴的な乳幼児健診の結果の有無を検討した。乳幼児健診

において二次検査の必要性を指摘された場合に、そ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検討した。

研究期間は新型コロナウイルス感染症の流行の中での実施となってしまった。当初の研究と調査モデルが対面でのインタビューや母子手帳の拝見を前提としたものだったが、コロナ禍にあわせて一時的な中断と研究モデルの変更が必要となり、代替案として研究協力者の方との面談等でタブレット端末を活用した調査も並行して進める体制を構築した。

#### 4．研究成果

最終的にはコロナ禍の影響は否めず目標には及ばなかったが、93名の協力が得られ、統計学的には数(n)が十分とは言えないものの、周産期における一般的なリスク因子である在胎週数や出生体重での統計学的有意差は本研究では明らかにはならず、発達発育に何かしらの影響が疑われる場合に、一般的な周産期リスク因子以外も考える必要があると考えられた。

もう一つの目標である世代間への影響を検討していくモデルケースの構築という点においては、今後母子手帳の改変等の可能性はあるものの、出生時の在胎週数や出生体重、乳幼児健診の記載などの基本情報については記載率100%で、形式や年代に関わらず記載されており、少なくとも現時点での調査対象として活用できるデータと考えられた。

また、タブレット端末を用いたことで、当初の計画になくコロナ禍の打開策としての研究モデルではあったものの、ICTの活用も結果的には研究法の検討という意味では副次的な成果が得られたと考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

本研究期間は新型コロナウイルス感染症の流行の中での実施となってしまいました。当初の研究と調査モデルが対面でのインタビューや母子手帳の拝見を前提としたものでしたが、コロナ禍にあわせて一時的な中断と研究モデルの変更が必要となりました。代替案として研究協力者の方との面談等でタブレット端末を活用した調査も並行して進める体制を構築しましたが、当初の計画になくコロナ禍の打開策としての研究モデルであったものの、ICTの活用も結果的には研究法の検討という意味では副次的な成果であったと考えています。

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
研究 分 担 者	前田 隆浩  (Maeda Takahiro)  (40284674)	長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・教授    (17301)	
研究 分 担 者	古江 増隆  (Furue Masutaka)  (70134583)	九州大学・医学研究院・教授    (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------