

PIXE による福岡市乳幼児健診受診母子の毛髪分析 (第2報) 母子の出産後1か月及び10か月の比較

吉田裕志³、絹川直子¹、後藤祥子²、前田知子³

高辻俊宏³、中村 剛³、世良耕一郎⁴、野瀬善明¹

¹九州大学大学院医療情報学

812-8582 福岡県福岡市東区馬出 3-1-1

²日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

³長崎大学大学院生産科学研究科

852-8521 長崎県長崎市文教町 1-14

⁴岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0173 岩手県岩手郡滝沢村滝沢字留が森 348-58

1 はじめに

本研究の目的は、乳幼児の健診臨床所見及び母親の食習慣・生活習慣と、毛髪ミネラル量と、環境起因が疑われている疾患との関連を統計解析することにより因果関係を解明することにある。今までの環境有害物質による健康影響の調査方法は、集団の平均曝露量と平均有病率（または死亡率）の比較による研究が殆どであった。この方法は Ecological 研究と呼ばれ、因果関係の研究には不適切であることが統計学的観点から指摘されている。因果関係の解明には、個人毎の暴露量と経過観察が必須である。しかしながら、人間の体内に留まる有害物質の正確な種類と量については、主にアンケート調査に基づく推測に頼るしかなかった。PIXE 法の開発はそれらの直接的測定を可能にした点で環境リスク評価の精度を著しく高めることが期待される。昨年度の報文集¹⁾では、2008 年 5 月までに PIXE 測定の終了した母親の出産後 1 か月健診時に収集された全検体 842 例と 10 か月健診時に再度収集された検体の約半数にあたる 408 例の毛髪ミネラル量の分布を示し、元素毎の毛髪含有量の分布の特徴についていくつかの所見を述べ、PIXE 測定結果の高い再現性と精度に言及した。2009 年 4 月に全検体の PIXE 測定が終了したので、母子の特徴、1 か月と 10 か月の変化などについて、概観する。なお本研究の意義、研究方法、対象、検体採取手順については昨年度の報文集¹⁾に述べたので繰り返さないが、PIXE 法の利用意義についてさらに考察する。

2 毛髪ミネラル推定量に影響を与える要因

毛髪によるミネラル量推定の問題点は髪のカート（着色・漂白・パーマ等）の影響を受けることである。特に母親の測定結果についてはその点に留意する必要がある。

表1 毛髪ミネラル推定量に影響を与える要因

記号	名	大型魚	髪カート	記号	名	大型魚	髪カート
Al	アルミニウム	○		Zn	亜鉛		
Si	ケイ素			As	ヒ素	○	
S	硫黄			Se	セレン		
K	カリウム			Br	臭素	○	●
Ca	カルシウム		●	Sr	ストロンチウム		
Ti	チタン			Y	イットリウム		
V	バナジウム			Zr	ジルコニウム		
Cr	クロム			Ag	銀		
Mg	マグネシウム		●	Cd	カドミウム	○	
Mn	マンガン		●	Sn	スズ	○	
Fe	鉄		●	I	ヨウ素		
Co	コバルト			Ba	バリウム		
Ni	ニッケル			Eu	ユウロピウム		
Cu	銅		●	Hg	水銀	○	●
Zn	亜鉛			Tl	タリウム		
Pb	鉛	○	●				

表1に、大型回遊魚に蓄積される可能性が高い（○）ミネラル、及び髪のカートに影響される可能性の高い（●）ミネラルを示す。髪のカートについてもアンケート調査項目に含めているので、詳細な分析を行う予定である。

3 測定結果の所見

収集された検体数とPIXE測定済み数を表2に示す。母1か月と子10か月の1例ずつは試料を再確認中である。

表2 検体数と測定済み数

	母1か月	子1か月	母10か月	子10か月
検体数	1036	1036	842	843
測定数	1035	1036	842	842

元素毎の検出数と率を表3、4に示す。検出限界値以下を未検出と呼ぶことにする。子において1か月と10か月の両方で未検出だった元素はZrのみである。Zrは母においても1か月で1例、10か月で48例と少ない。母における検出率が1か月より10か月の方が10%以上多かった元素はAlのみであり、10%以上減った元素はPとAgであったが、Pは80%→42%、Agは22%→1%と著しい減少を示した。一方子における検出率が1か月より10か月の方が10%以上多かった元素はAl、Co、Ni、Ga、As、Hg、Pbと7種あったが、10%以上少なかった元素はMg、Seのみであった。

表 3 母における元素毎の未検出数と率

	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca	Ti
母 1 か	977	852	645	1031	826	1035	650	1035	1035	1027
月	94%	82%	62%	100%	80%	100%	63%	100%	100%	99%
母 10	821	623	698	823	357	842	579	842	842	842
か月	98%	74%	83%	98%	42%	100%	69%	100%	100%	100%

	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	As
母 1 か	509	561	765	1035	600	882	1035	1035	612	312
月	49%	54%	74%	100%	58%	85%	100%	100%	59%	30%
母 10	343	421	665	842	468	686	842	842	557	237
か月	41%	50%	79%	100	56%	81%	100	100	66%	28%

	Se	Br	Rb	Sr	Zr	Nb	Mo	Ag	Hg	Pb
母 1 か	778	1035	925	1024	1	477	525	224	945	1026
月	75%	100	89%	99%	0%	46%	51%	22%	91%	99%
母 10	685	837	781	840	48	416	430	8	764	807
か月	81%	99%	93%	100	6%	49%	51%	1%	91%	96%

表 4 子における元素毎の未検出数と率

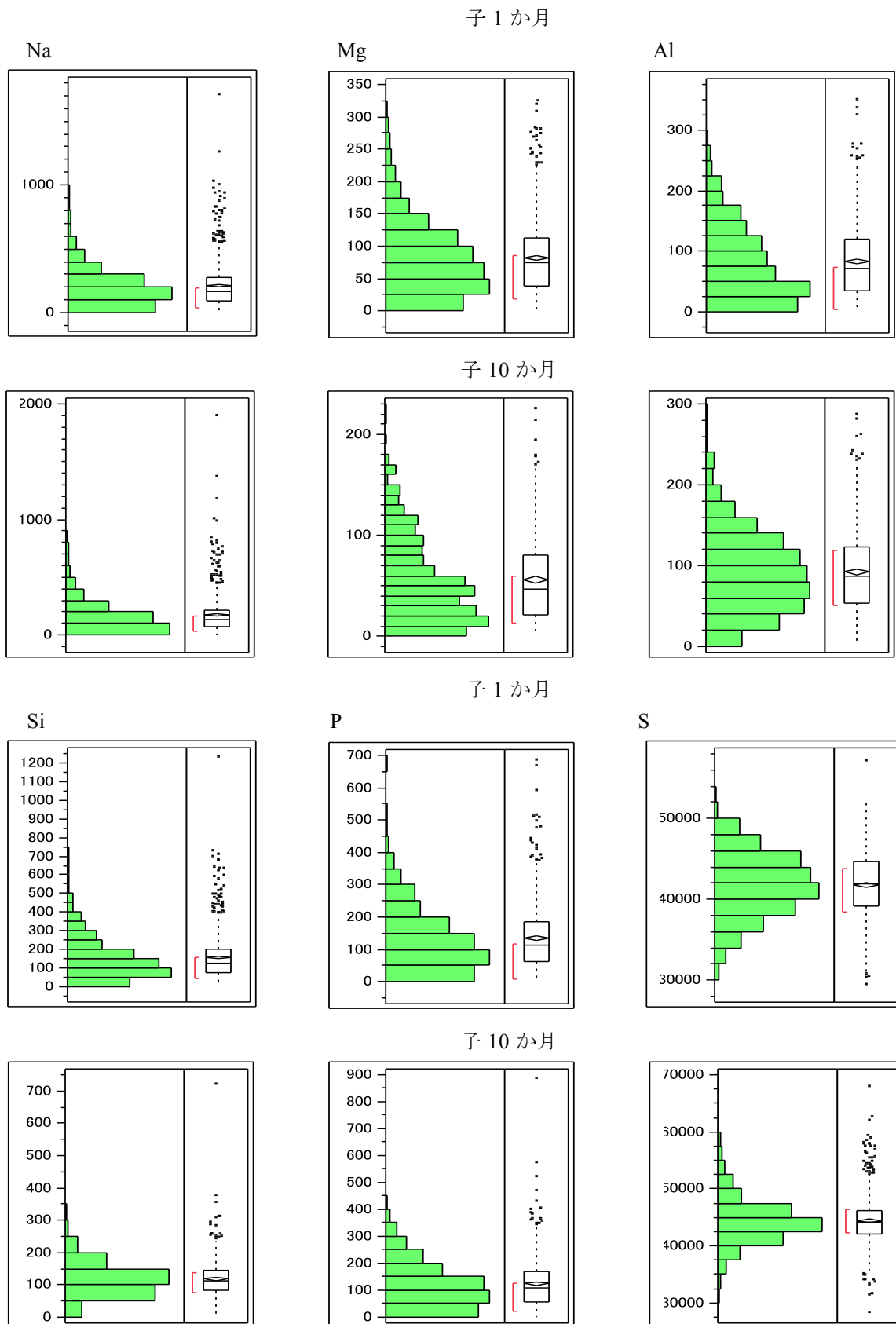
	Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	K	Ca	Ti
子 1 か	1008	902	804	978	773	1036	950	1036	1036	1032
月	97%	87%	78%	94%	75%	100	92%	100	100	100
子 10	783	548	802	838	675	842	816	842	842	842
か月	93%	65%	95%	100	80%	100	97%	100	100	100

	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	As
子 1 か	427	555	820	1036	573	742	1036	1036	756	218
月	41%	54%	79%	100	55%	72%	100	100	73%	21%
子 10	366	487	658	842	610	739	842	842	817	266
か月	43%	58%	78%	100	72%	88%	100	100	97%	32%

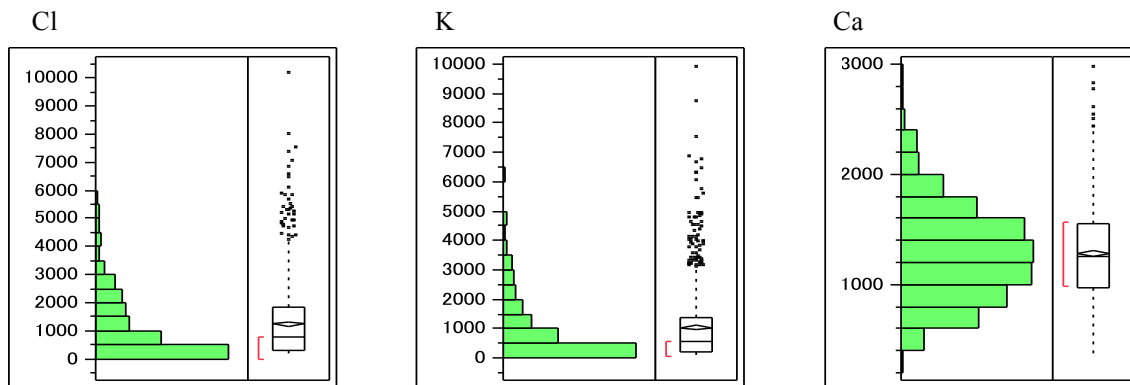
	Se	Br	Rb	Sr	Zr	Nb	Mo	Ag	Hg	Pb
子 1 か	861	1035	998	991	0	493	577	182	713	882
月	83%	100	96%	96%	0%	48%	56%	18%	69%	85%
子 10	494	842	818	798	0	437	471	79	686	801
か月	59%	100	97%	95%	0%	52%	56%	9%	81%	95%

表 5、6 に元素毎に測定値の分布を示す。但し母の 1 か月は前報で示したので省略する。

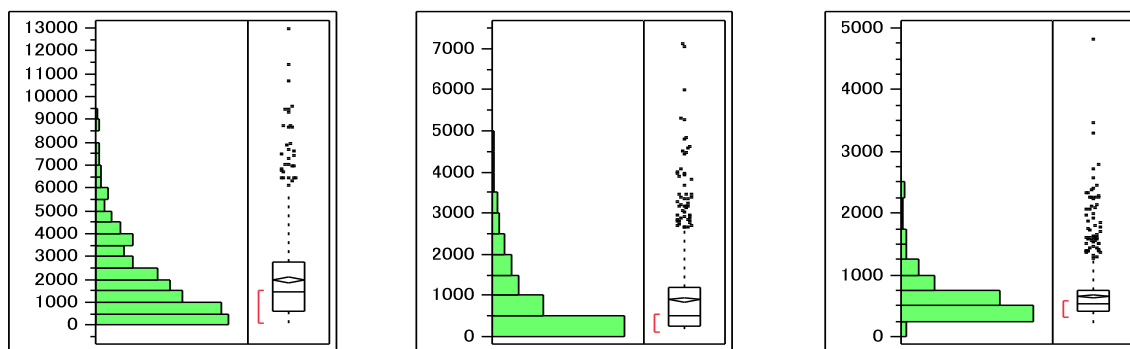
表5 子1か月、子10か月の測定値の分布



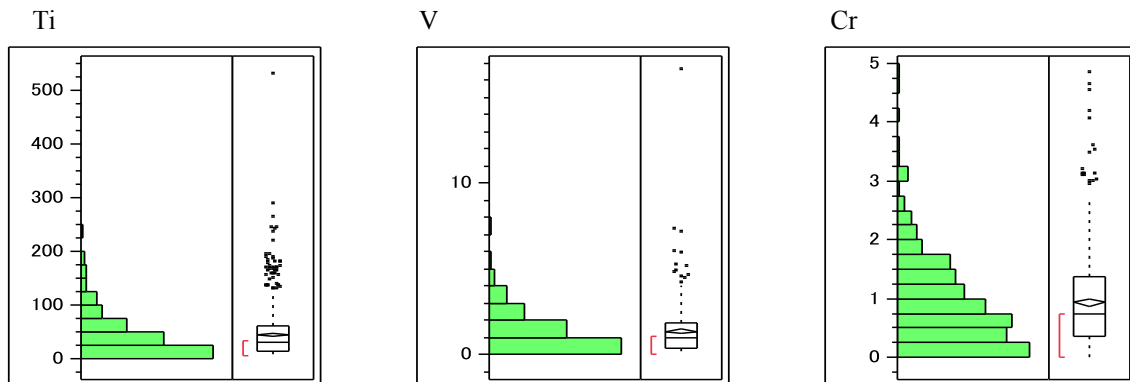
子 1 か月



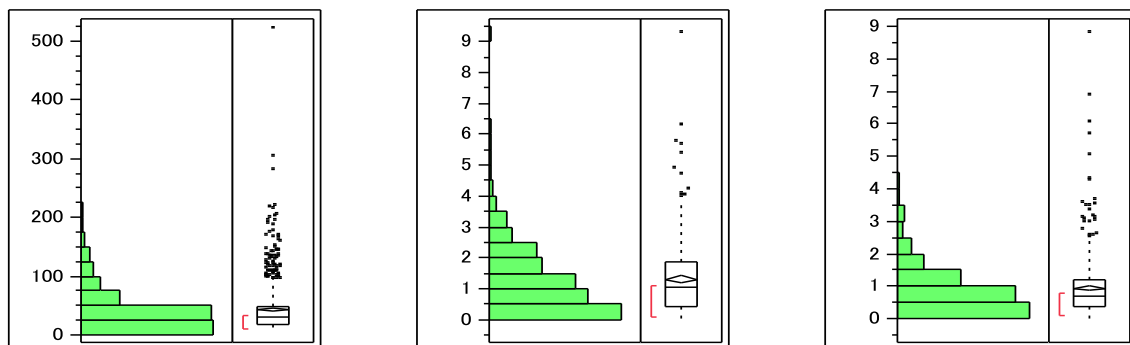
子 10 か月



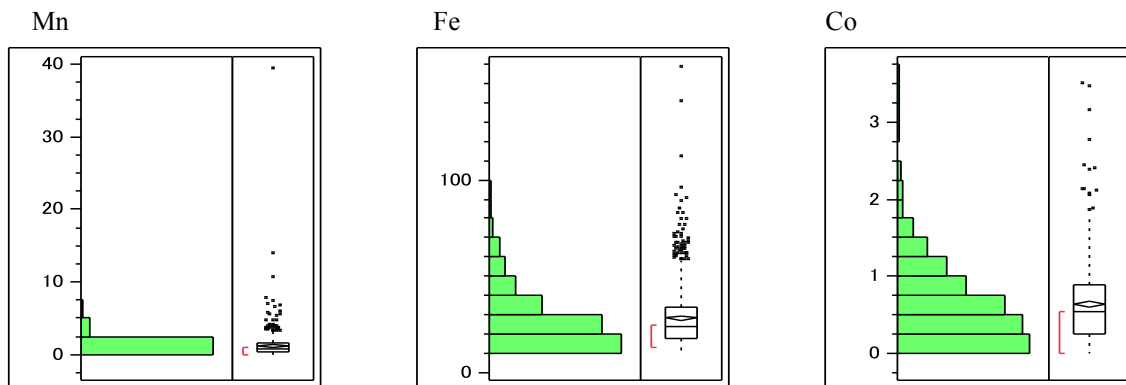
子 1 か月



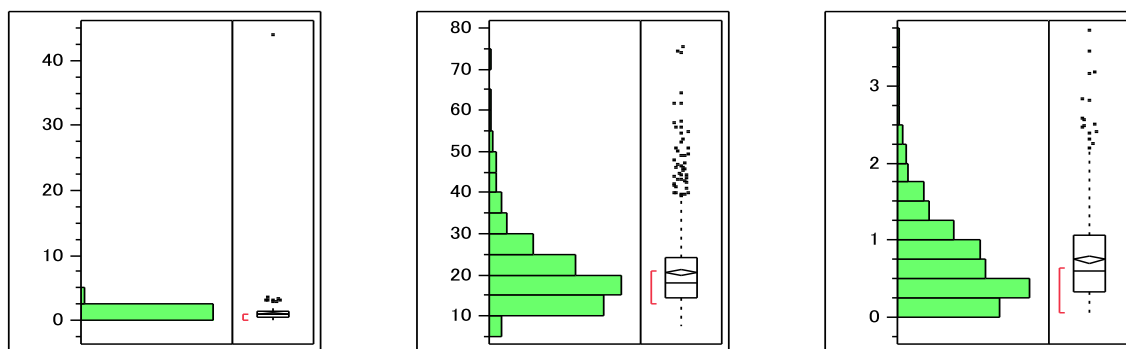
子 10 か月



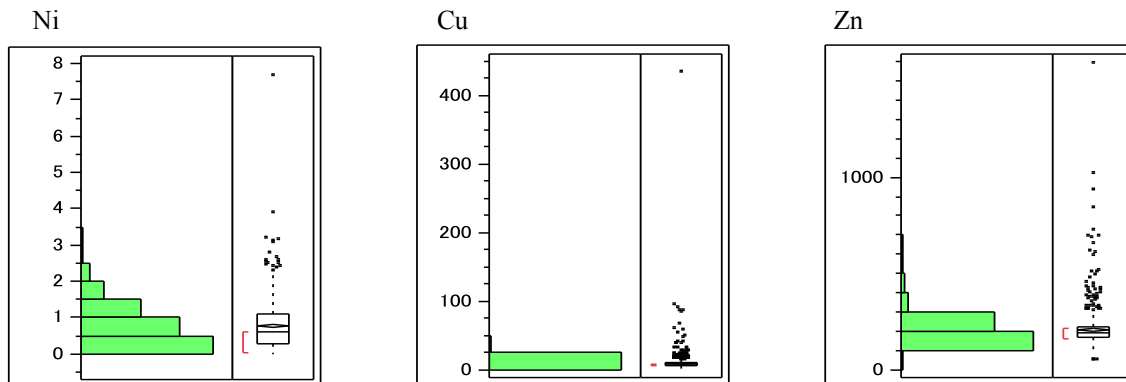
子 1 か月



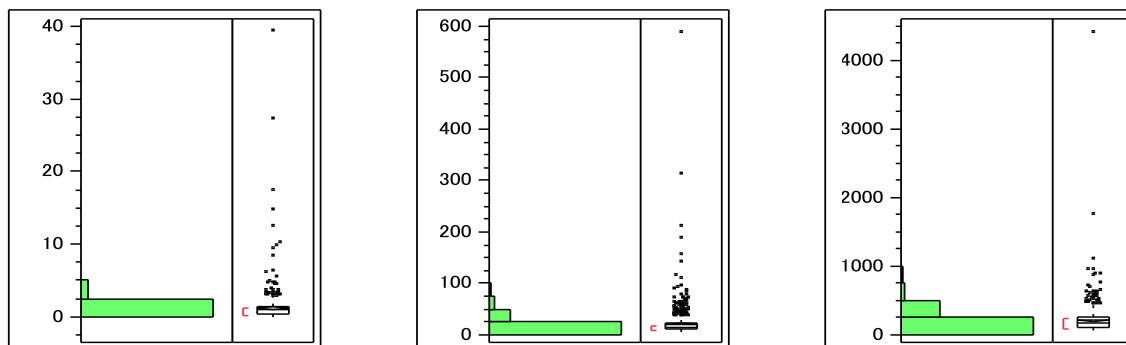
子 10 か月



子 1 か月

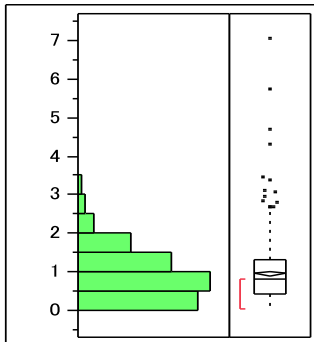


子 10 か月

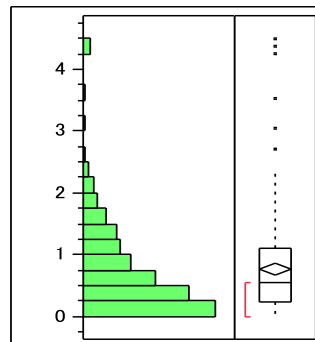


子 1 か月

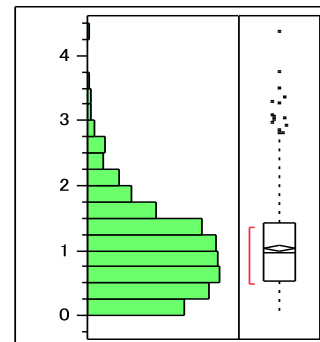
Ga



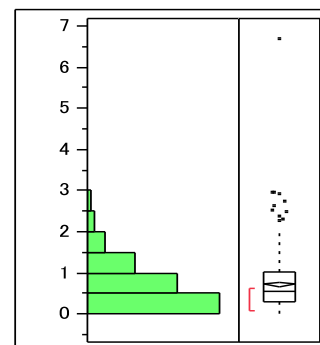
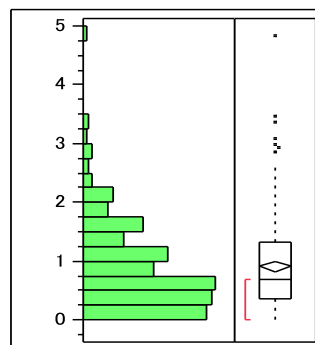
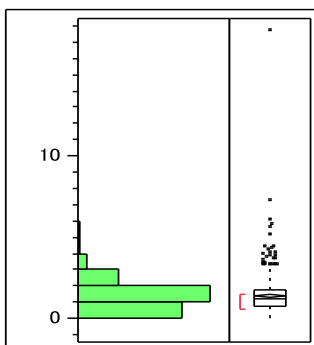
As



Se

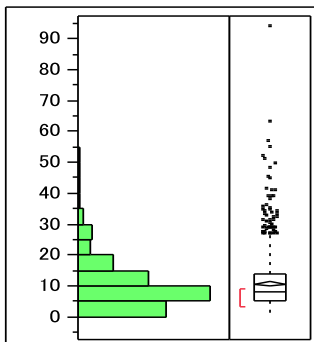


子 10 か月

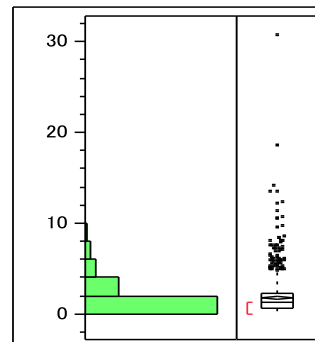


子 1 か月

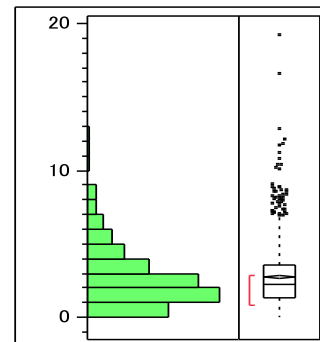
Br



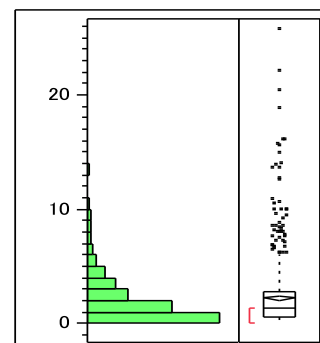
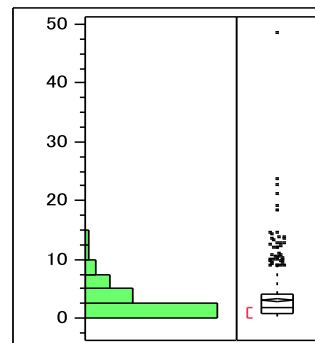
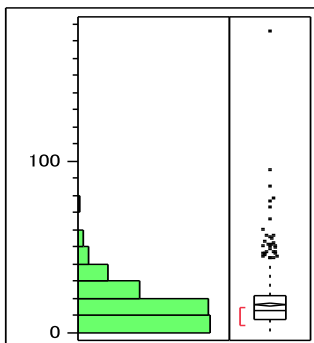
Rb



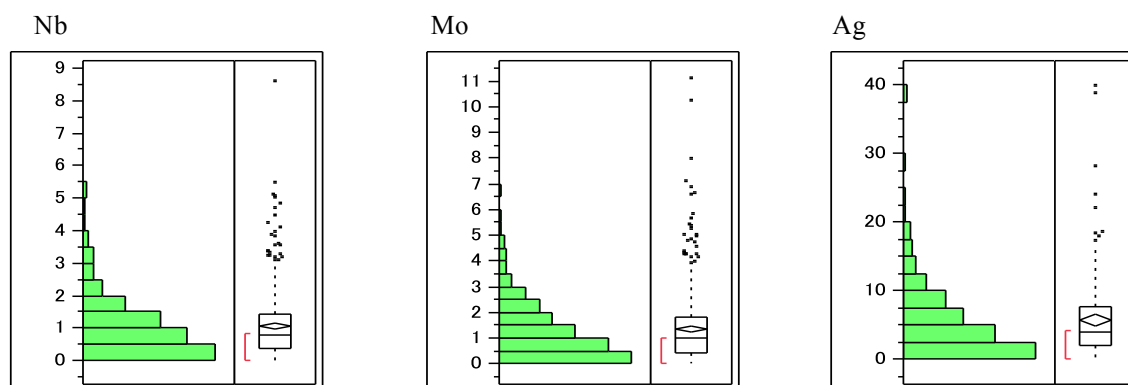
Sr



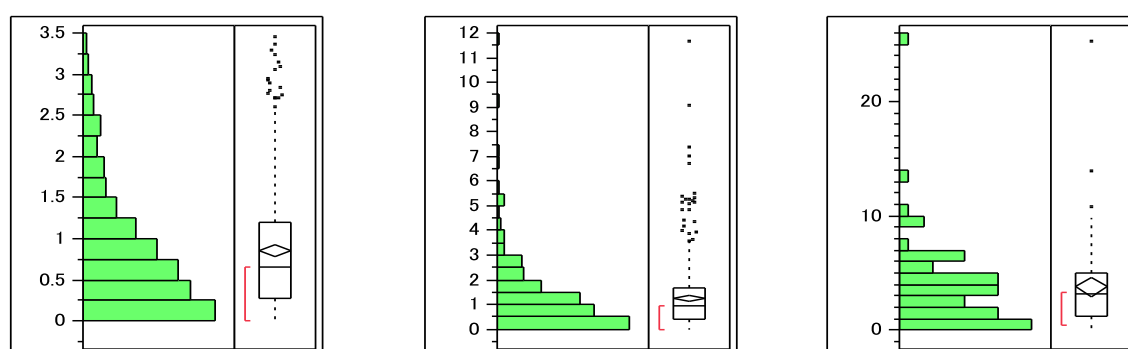
子 10 か月



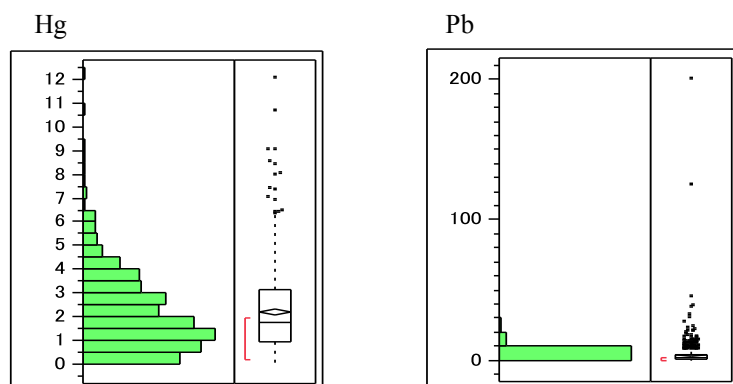
子 1 か月



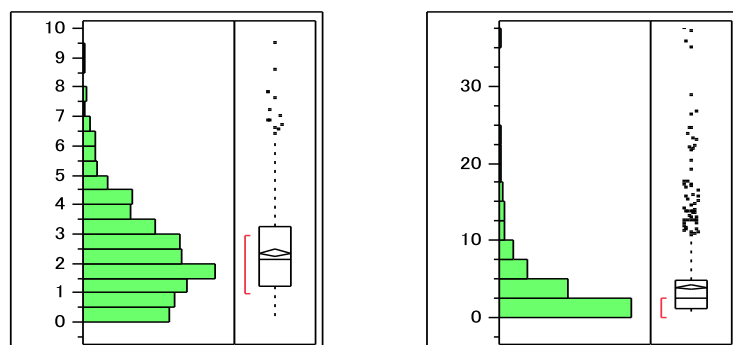
子 10 か月



子 1 か月

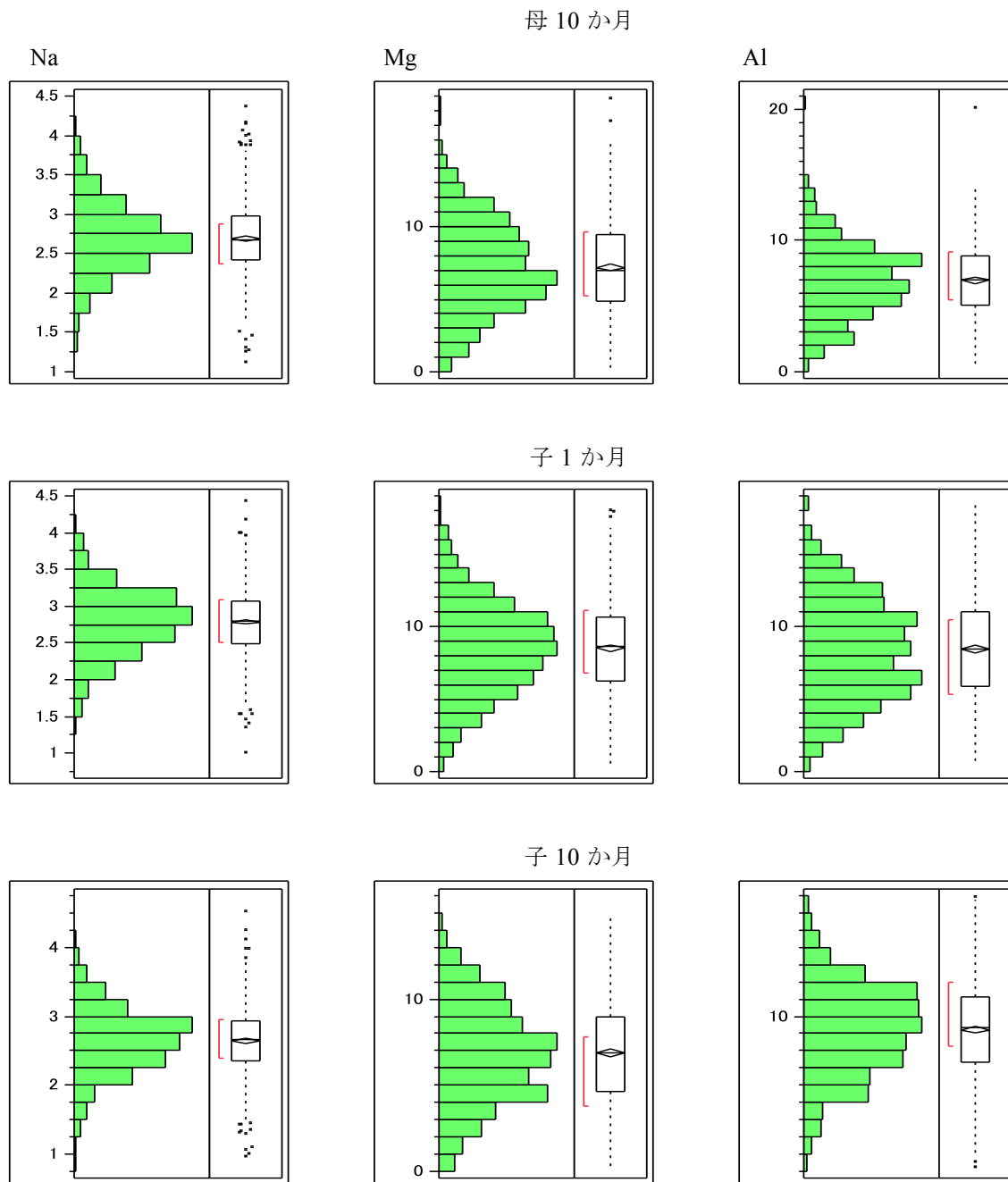


子 10 か月



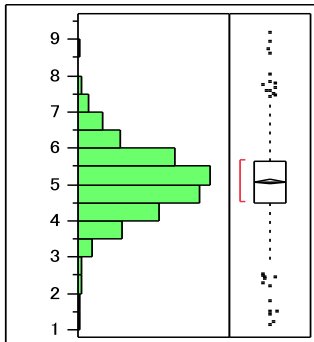
Sを除いていずれも歪んだ分布であるが、これは生体の計測値においては良く観察されることであり、対数変換 $\log X$ で正規化されることが多い。ここではさらにべき変換 X^a も考量して、最適な変換を施した。その結果を次ページ以後に示す。前報では統計ソフト JMP を用いて Box-Cox 変換を施したが、その後の検討で単純なべき変換の方が、適することが判明したことによる。

表5 母10か月、子1か月、子10か月の測定値の分布(Box-Cox 変換後)

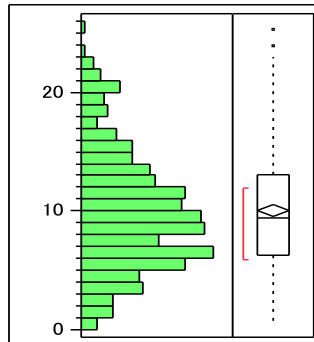


母 10 か月

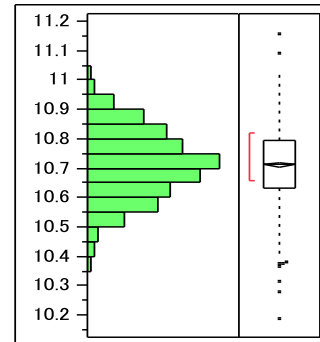
Si



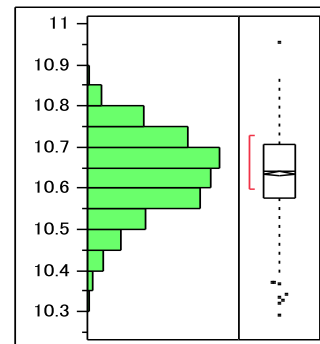
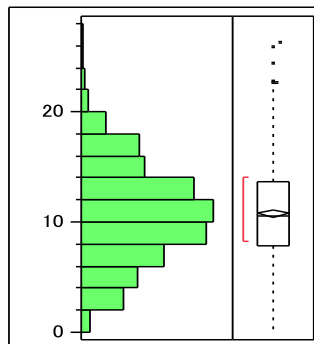
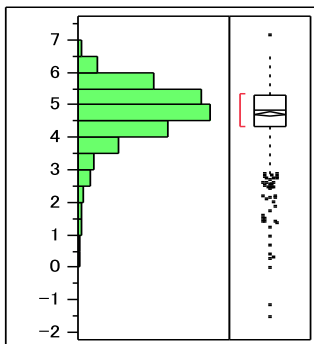
P



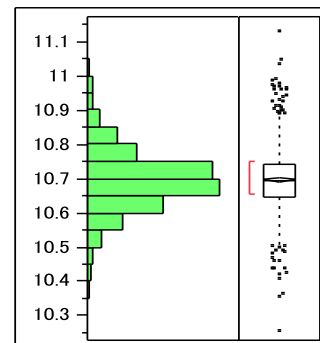
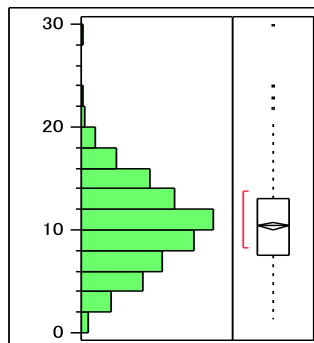
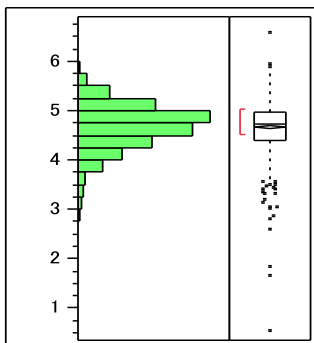
S



子 1 か月

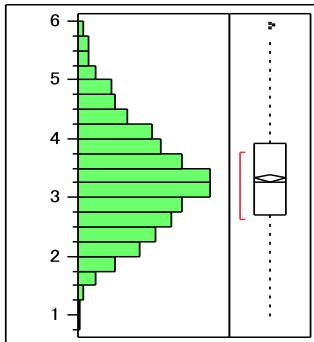


子 10 か月

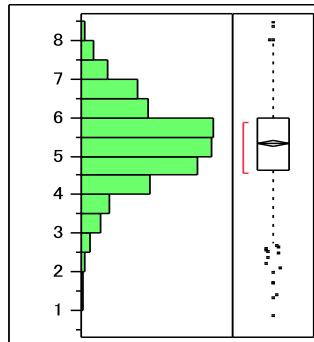


母 10 か月

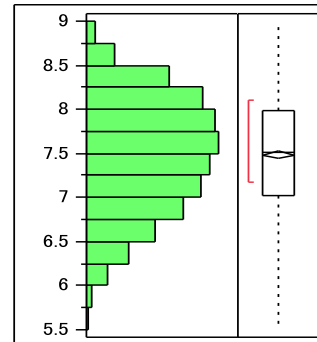
Cl



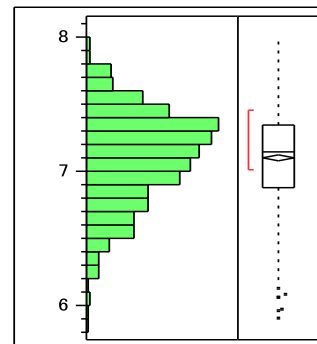
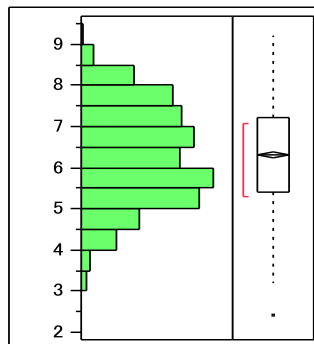
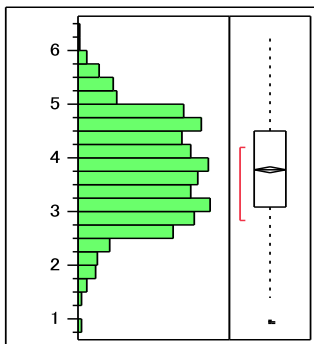
K



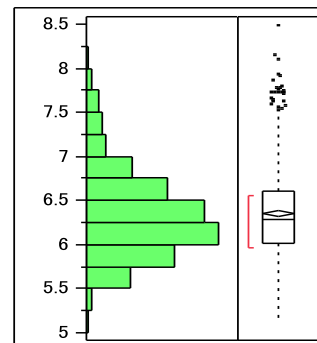
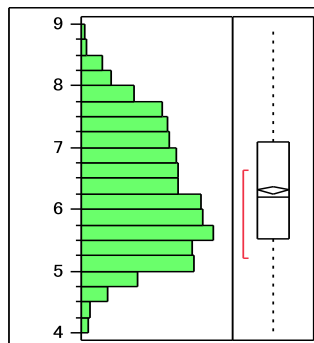
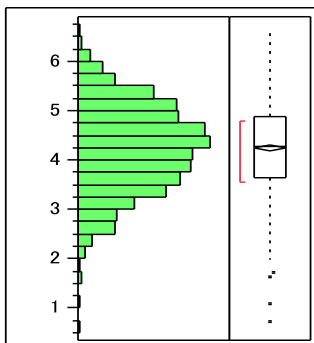
Ca



子 1 か月

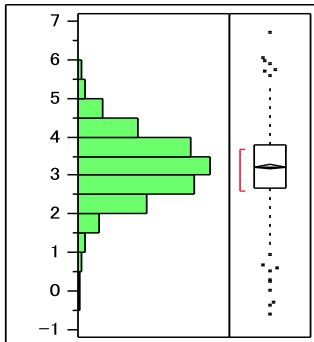


子 10 か月

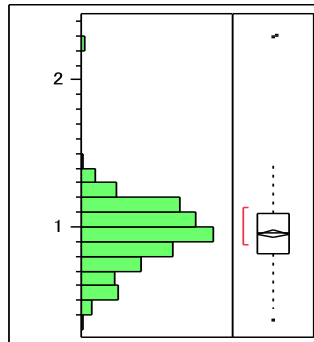


母 10 か月

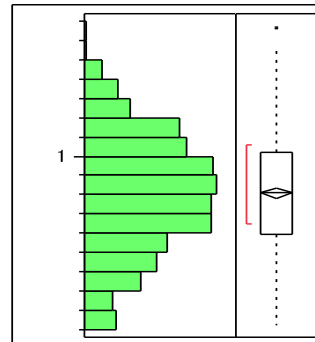
Ti



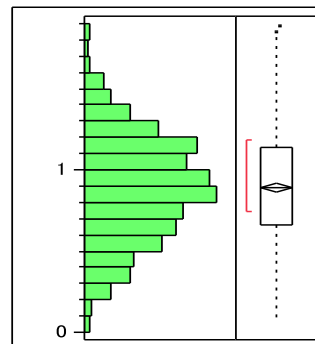
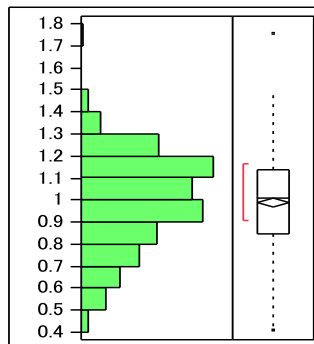
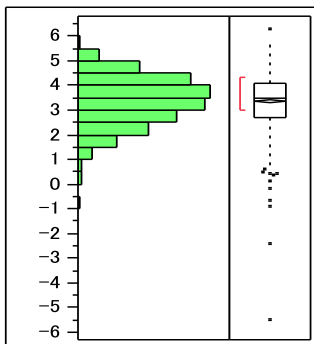
V



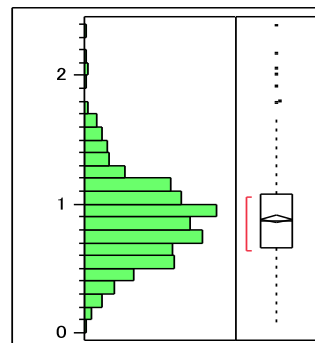
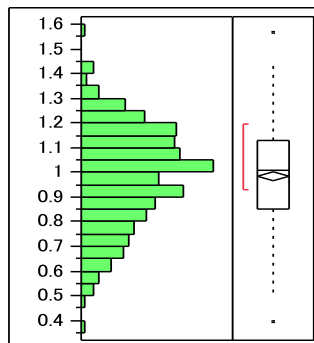
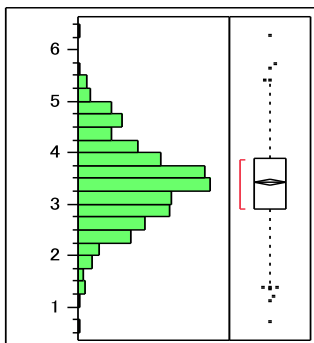
Cr



子 1 か月

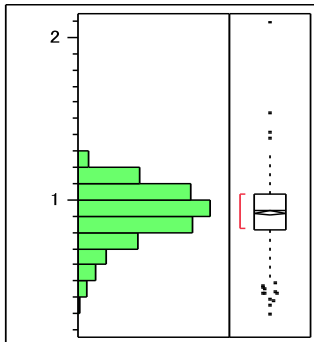


子 10 か月

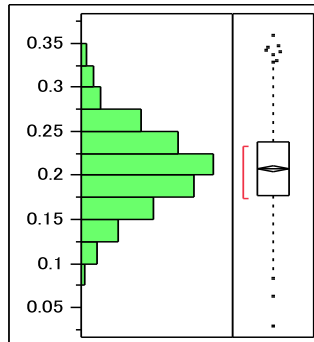


母 10 か月

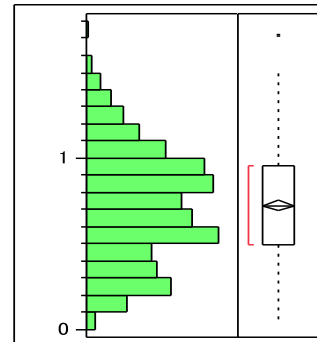
Mn



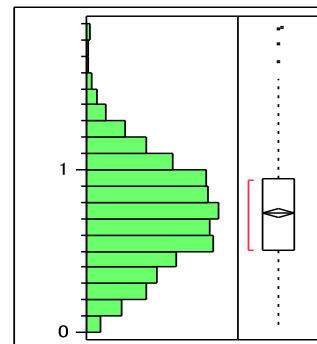
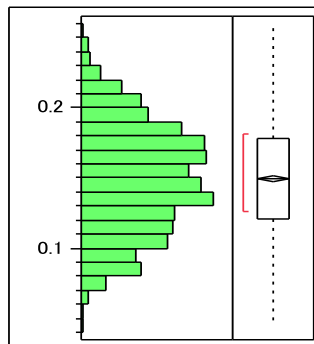
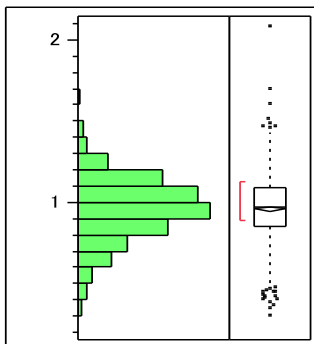
Fe



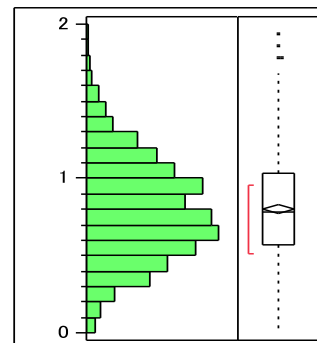
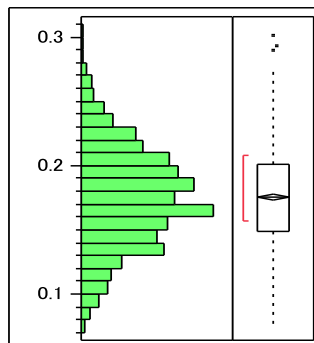
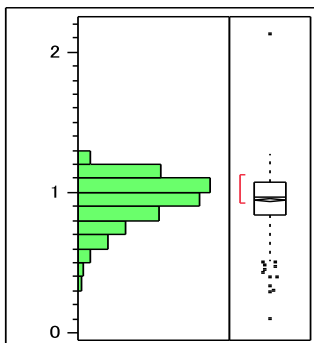
Co



子 1 か月

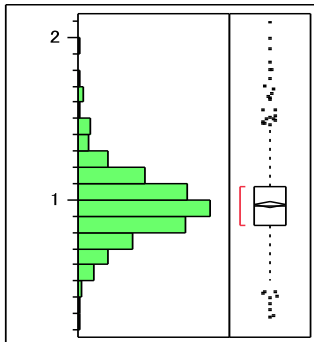


子 10 か月

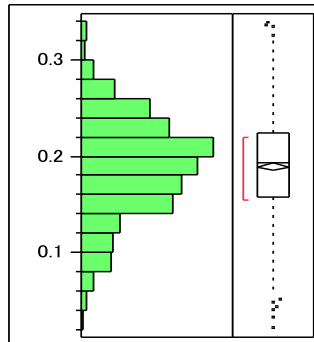


母 10 か月

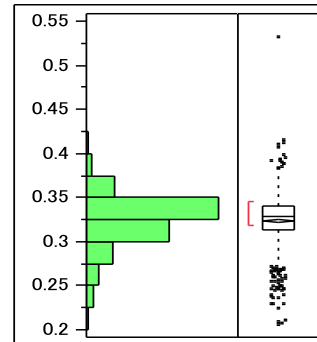
Ni



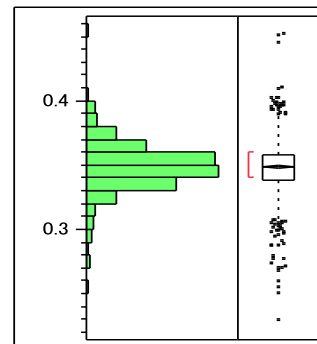
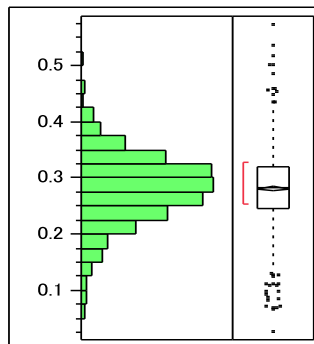
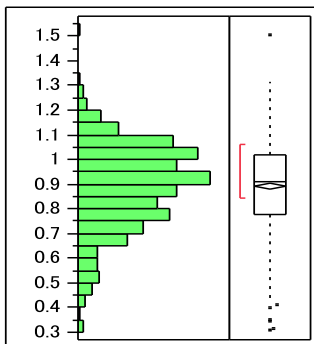
Cu



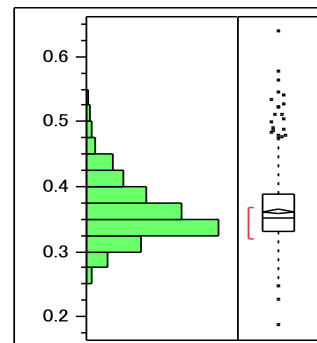
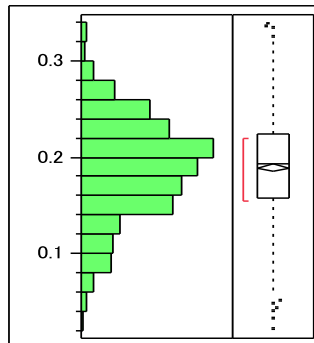
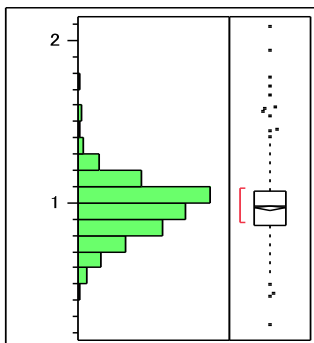
Zn



子 1 か月

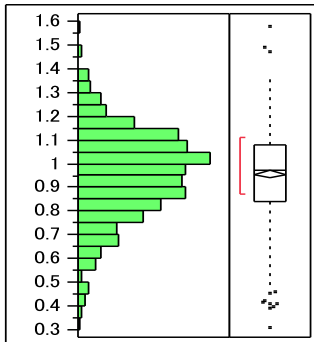


子 10 か月

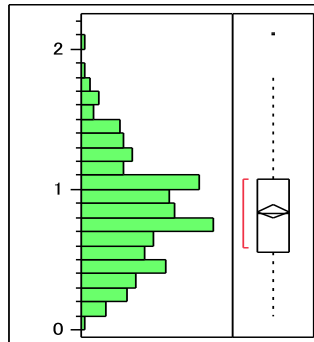


母 10 か月

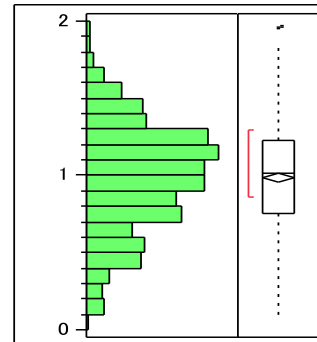
Ga



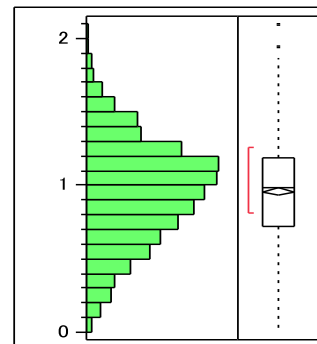
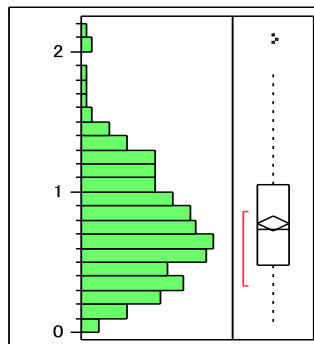
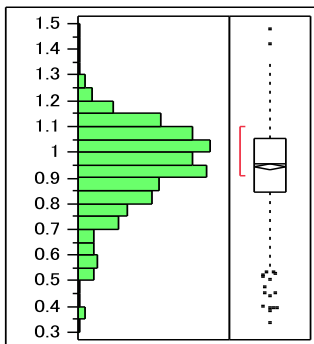
As



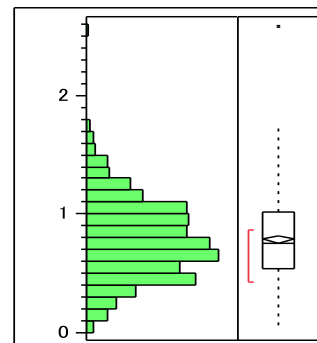
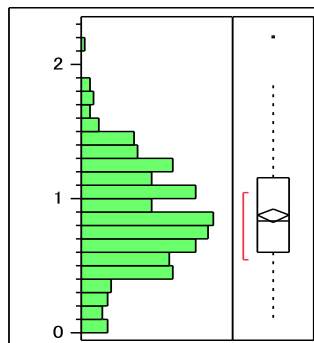
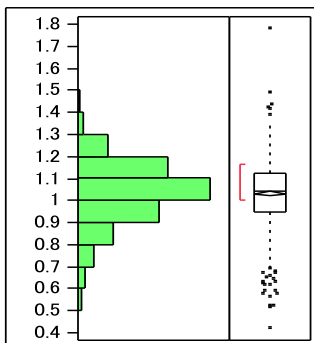
Se



子 1 か月

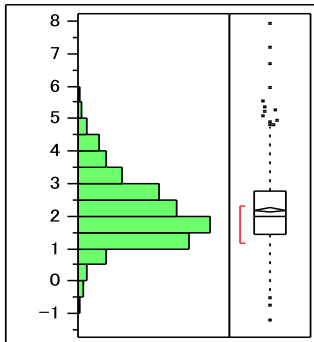


子 10 か月

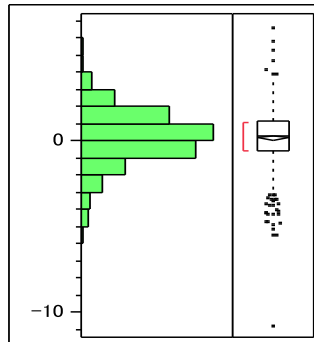


母 10 か月

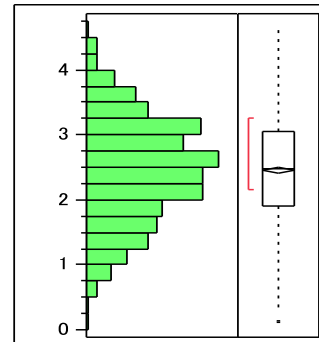
Br



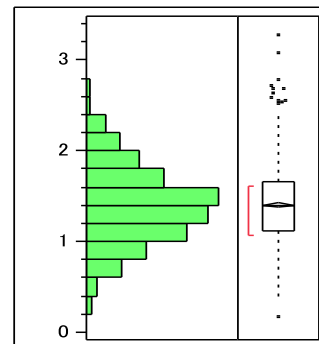
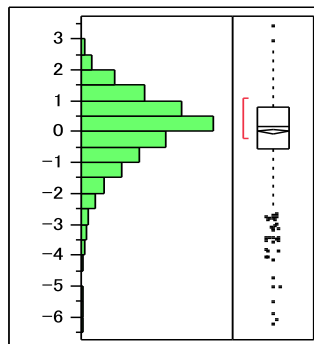
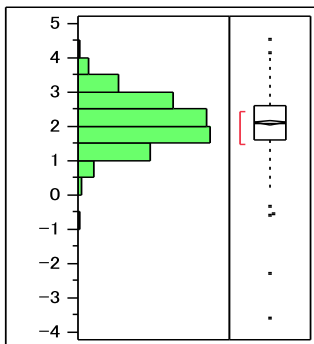
Rb



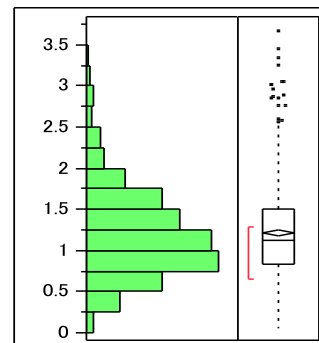
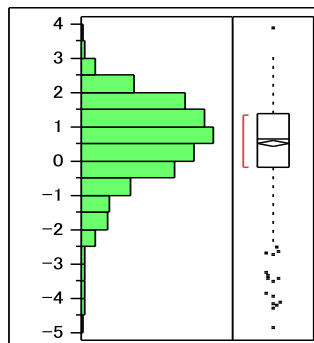
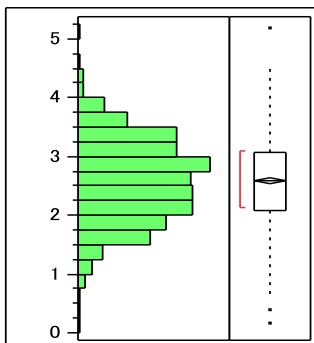
Sr



子 1 か月

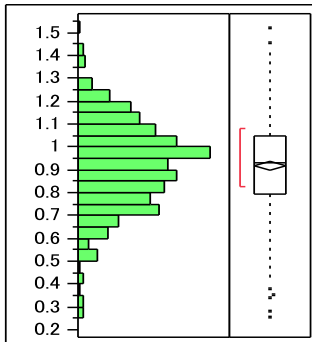


子 10 か月

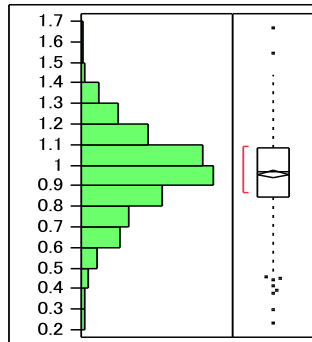


母 10 か月

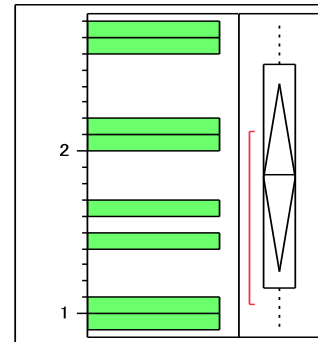
Nb



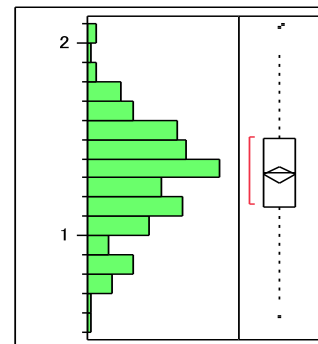
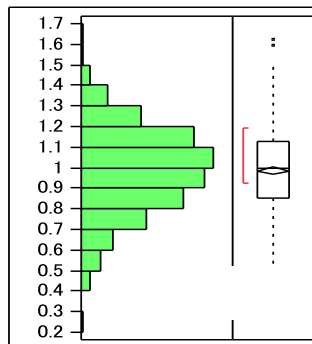
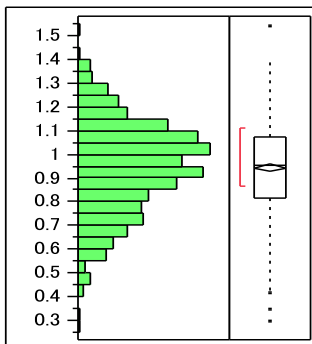
Mo



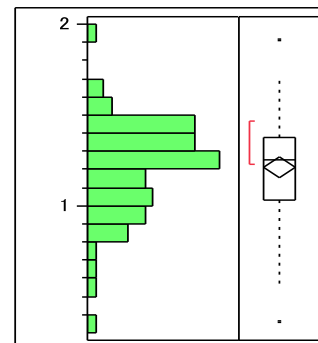
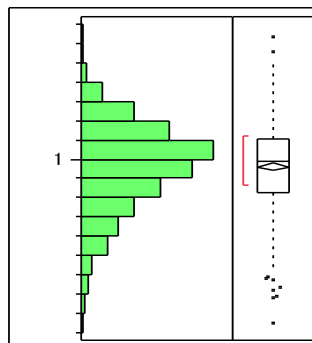
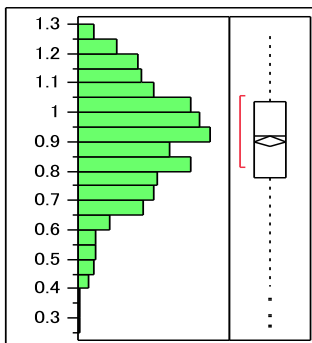
Ag



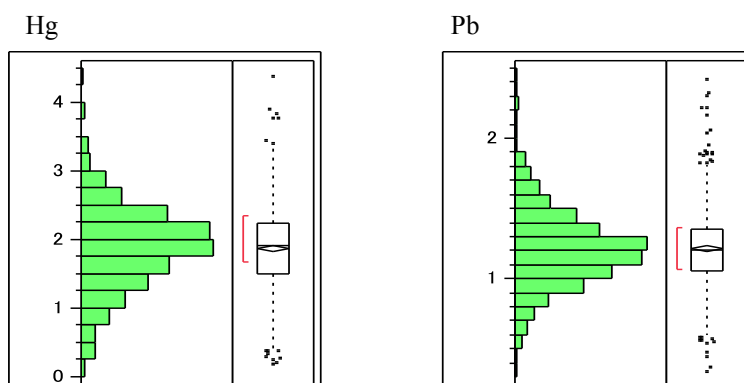
子 1 か月



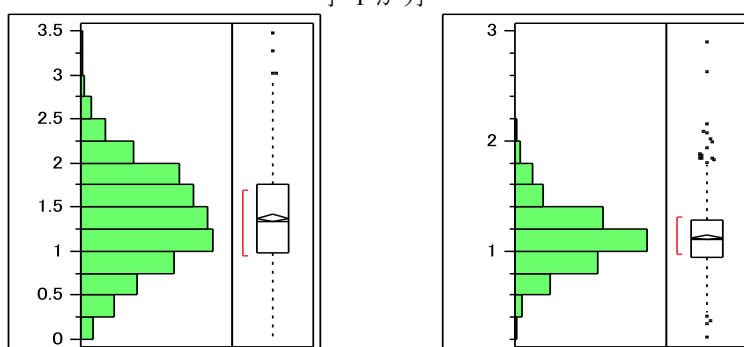
子 10 か月



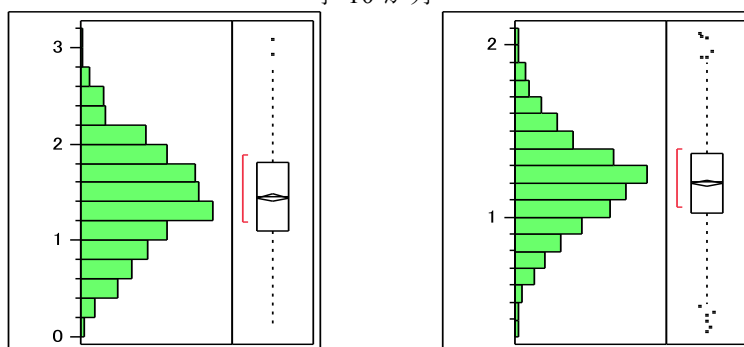
母 10 か月



子 1 か月



子 10 か月



S は母子と時期によらず変換後は近似的に同一の正規分布に従い、さらに変動係数 (=SD/平均) が約 1/100 と小さいことから、近似的に定数とみなされる。

平均値が 1 か月より 10 か月の方が顕著に減少した元素は Mg、Ca、Cu、Se、Sr であり、顕著に増加した元素は Al、Cl、Fe、Co、As、Br、Rb であった。Fe と Co は髪の毛のケアの影響とも考えられるが、その他の元素の変動が生後 1 か月から 10 か月の経験のうちの何に基づくのか現在のところ不明である。今後臨床データとともに統計解析することにより解明すべき最も重要な課題である。

4 結果と考察

生後 1 か月と 10 か月における母子の毛髪ミネラル量の比較を行い、著しい変化を示す元素の存在を確認したが、今まで生後 1 か月と 10 か月の元素を測定し比較した報告がないので、現時点でその変化の医学的意義を考察することは困難である。今後の統計解析と医学的検討を通して増減の意味を明らかにしていく必要がある。

一方、環境省は健やかな環境の実現を究極の目標とし、直接的には「胎児期・小児期の化学物質ばく露は身体、先天異常、精神神経、免疫系・代謝・内分泌系に影響を与えている」という仮説の解明を目的として 2007 年に検討会を立ち上げ、2010 年から 60,000 人の追跡調査を開始するとしている²⁾。その目的達成のためには、化学物質へのばく露などの環境影響以外にも、遺伝要因、社会要因、生活習慣要因など、さまざまな交絡因子について、調べる必要がある。

本研究は、その大規模研究とは無関係であるが、九大大学院医学研究院等倫理委員会にて 2005 年 3 月 30 日に承認され既に情報の収集は終了しているので、先駆的研究としての役割を成功裏に果たし、その大規模プロジェクト成功のために有用な情報を提供する必要があると考える。

5 今後の研究計画と展望

本研究は現在臨床情報のダブルチェックの段階にある。ダブルチェックとは入力を独立に 2 回行い、パソコン内で不一致を検索し、不一致が発見された項目については再度人間が確認した上で正しい情報を入力する方法をさす。これは数百万件に上る臨床情報の入力経験から考案されたもので³⁾、一回の入力だけでは 100 項目中 7 件の誤りが存在したが、ダブルチェックにより 10,000 件中 7 件に減少させることが出来たと報告されている。大変手間暇のかかる方法であるが、アトピー性皮膚炎他の因果関係を探求する疫学的研究の成果をもとに、全ての参加された母子に有益な情報をフィードバックすることが目的なので、正確な入力を優先した結果の判断である。しかし 60,000 人についてのダブルチェックは困難なので、別の工夫が必要とされる。

ノルウェーでも 1967 年に The Medical Birth Registry of Norway (ノルウェー出生登録)を開始し、妊娠に関わるリスクマネジメントの情報源となっている⁴⁾。そこでは国民 ID を全出生ケースに割り当て追跡調査し、例えばマグロやクジラを多く食べる女性の子どもに異常の多いことが分かり、週 100g までという規制が設けられた。そこでの暴露量推定は主にアンケートから得ている。一般に暴露量推定値のランダム誤差が大きいと、リスクを低く見つめる結果にうなることが知られている。本研究で用いている PIXE による暴露量推定を行うことで、一層精度の高いリスク推定がおこなえるはずである。

以下に今後の課題を箇条書きで示す：

- 1) 参加医師に PIXE 測定結果の概要を報告
- 2) ミネラル量、食習慣、臨床成績との関連解析
- 3) アトピー及びアレルギーとの関連解析
- 4) 参加母子への結果の報告
- 5) コホート集団として再設定し、フォローアップ
- 6) 環境省による「出生コホート調査」との連携
- 7) ノルウェー出生コホート、USA-NCI との連携

謝辞

九州大学医学部、福岡市医師会、福岡市役所、広島大学原医研そして乳幼児健診受診時に毛髪を提供頂いた約 1000 組の母子に感謝いたします。

参考文献

- 1) 絹川直子、伊藤じゅん、前田知子、高辻俊宏、中村剛、世良耕一郎、野瀬善明：PIXE による福岡市乳幼児健診受診母子の毛髪分析（第 1 報）母親の出産後 1 か月及び 10 か月の比較。NMCC 共同利用研究成果報文集 14 巻、No.14 (2006-7).
- 2) 環境省 子どもの健康と環境に関する全国調査 <http://www.env.go.jp/chemi/ceh/intro/index.html>
- 3) 中村剛：原爆被爆者のデータベースシステム作成に関する研究 長崎医学会雑誌 56 巻 1 号 7-19 (1981)
- 4) The Norwegian Institute of Public Health: Department of the Medical Birth Registry of Norway
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=238&trg=MainArea_5811&MainArea_5811=5906:0:15,4166:1:0:0:::0:0

PIXE analysis of mothers' and infants' hairs collected at medical checkups held in Fukuoka city

Y. Yoshida³, N. Kinukawa¹, S. Goto², T. Maeda³,
T. Takatsuji³, T. Nakamura³, K. Sera⁴ and Y. Nose¹

¹Department of Medical Information Science, Kyushu University Graduate School
3-1-1 Maidashi Higashi-ku Fukuoka 812-8582 Japan

²Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

³Graduate School of Science and Engineering, Nagasaki University
1-14 Bunkyo-machi, Nagasaki 852-8521, Japan

⁴Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0173, Japan

Abstract

This is the second report on the study to explore possible relationships between atopic dermatitis and hair minerals of infants and mothers. The hair minerals are measured using the proton-induced x-ray emission (PIXE). The first report published last year describes the background, objective and method of the study and the distribution of the concentration of each mineral in hairs sampled from 842 mothers at one month after birth and 408 mothers at 10 month after birth. In April 2009, the PIXE measurements were completed for all of the hair samples collected from 1035 pairs of mother and child at one month after birth and 842 pairs of mother and child at ten months after birth. We compared the histograms of the concentrations of each mineral by month. Since the original histograms were extremely skewed, either log or power transformation was performed for normalization. The results indicate that the distribution of S shows approximately the same normal distribution regardless of mother or child and one month or ten months. Further more, since the coefficient of variation, that is the ratio of SD to mean, was only 0.01, indicating S is approximately constant for all samples. Elements that remarkably decreased at ten months were Ca, Cu, Se, Sr and those that increased were Al, Cl, Fe, Co, As, Br, and Rb. However, we do not have any explanation or even hypothesis to explain the remarkable changes as child grew. The present study is at the stage of a double-checking of clinical information now. The double -checking indicates that we input the same information twice independently and check if they agree with each other by software and correct the wrongly input one. In this way we may reduce the input error rate from 7/100 to 7/10,000. The study is expected to proceed as follows:

1) The results of the PIXE measurements will be reported to the participation doctors.

- 2) Association analysis of the amount of minerals, dining habit, and clinical performance.
- 3) Statistical analysis for causal relationships between mineral deficiency/excess and atopy/allergy conditions.
- 4) Redefine the participating mother/child population as a new cohort to study the effects of environment, dining and minerals on their health conditions.
- 5) Cooperation with the “Birth cohort project” by the Ministry of Environment.
- 6) Cooperation of the birth cohort study by Norway