

油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清IgE値に関する研究第2報

内, 博史
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

安川, 史子
九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

古江, 増隆
九州大学大学院医学研究院皮膚科学分野 | 九州大学病院油症ダイオキシン研究診療センター

<https://doi.org/10.15017/19728>

出版情報：福岡醫學雑誌. 102 (4), pp.100-104, 2011-04-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と 血清 IgE 値に関する研究 第2報

¹⁾九州大学病院 油症ダイオキシン研究診療センター

²⁾九州大学大学院医学研究院 皮膚科学分野

内 博 史¹⁾, 安 川 史 子¹⁾, 古 江 増 隆¹⁾²⁾

Prevalence of Atopic Dermatitis and Serum IgE of Yusho Patients Born before 1967

Hiroshi UCHI¹⁾, Fumiko YASUKAWA¹⁾ and Masutaka FURUE¹⁾²⁾

¹⁾Research and Clinical Center for Yusho and Dioxin, Kyushu University Hospital, Fukuoka Japan

²⁾Department of Dermatology, Faculty of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, Japan

Abstract Dioxins may have an impact on the human immunological system, which would increase the risk to develop allergic diseases, such as atopic dermatitis. In order to determine the lifetime prevalence of atopic dermatitis in Yusho patients, a questionnaire-based survey was conducted in 2008. One thousand and seventy-one out of 1430 certified yusho patients who were born before Yusho accident answered the questionnaires, and the prevalence of atopic dermatitis in Yusho patients was 5.5%. We also measured serum IgE in 515 Yusho patients who attended annual medical check-ups from 2007 to 2009 and in 172 control subjects. Serum levels of IgE in Yusho patients were 250.7 ± 663.4 IU/ml, whereas those in control subjects were 265.0 ± 602.0 IU/ml. There was no significant difference in serum levels of IgE between Yusho patients and control subjects. In addition, no significant correlation was observed between serum levels of IgE and blood levels of dioxins in Yusho patients.

Key words : Yusho, Atopic dermatitis, IgE

はじめに

油症発生から40年が経過し、発症早期に認められた典型的な皮膚科所見、眼科所見を有する患者は減少しているが、発癌性や次世代への影響など慢性毒性への懸念は依然強い。ダイオキシン類の慢性毒性の一つとして、免疫系への影響があげられ、近年のアレルギー性疾患の増加とダイオキシン類による環境汚染との関連が議論されることがある。本研究では、経口的に高濃度のダイオキシン類に暴露された油症患者における、アトピー性皮膚炎有病率および血清IgE値について調査し、血中ダイオキシン類濃度との相関について検討した。

方 法

<アンケート調査>

平成20年度に全生存油症認定患者1420名に対して厚生労働省による健康実態調査が行われた。調査への同意が得られた1331名にアンケート用紙が郵送され、1131名から回答を得た。油症発生以前に出生した1071名(平均年齢 64.3 ± 14.0)について検討を行った。アトピー性皮膚炎についてはこれまでに診断されたことがあるか、および診断された時期を尋ね、アトピー性皮膚炎の診断歴のある患者の割合を生涯有病率とした。

<非特異的IgE, 特異的IgE測定>

油症発生以前に出生し平成19年度から21年度

に油症検診を受診した認定患者の中から同意を得られた515名(平均年齢 65.5 ± 12.5)、明らかなダイオキシン曝露歴のない健常者172名(平均年齢 63.1 ± 11.8)を対象に採血を行い、血清中の非特異的IgEおよびヤケヒョウヒダニ、カンジダ、スギ、卵白特異的IgEを測定し、平均値をt検定により比較した。また血中ダイオキシン類濃度(1,2,3,4,5-PCDD, 1,2,3,6,7,8-HCDD, 1,2,3,7,8,9-HCDD, 2,3,4,6,7,8-HCDD, OCDD, 2,3,7,8-TCDF, 2,3,4,7,8-PCDF, 1,2,3,4,7,8-HCDF, 1,2,3,6,7,8-HCDF, 3,3',4,4',5-PCB, 3,3',4,4',5,5'-HCB, Total-PCDDs-TEQ, Total-PCDFs-TEQ, Total-Co-PCBs-TEQ, Total-TEQ)との相関を回帰分析により検討した。

結 果

1071名のうち男性は516名、平均年齢は 62.7 ± 13.4 歳、女性は555名、平均年齢は 65.7 ± 14.5 歳であった。1071名のうち59名(5.5%)がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると回答した。年齢・性別による油症患者におけるアトピー性皮膚炎生涯有病率を表1に示す。女性全体では7.0%、男性全体では3.9%、60歳未満では女性で9.6%、男性で4.9%、60歳以上で女性5.2%、男性2.9%にアトピー性皮膚炎の診断歴があった。年齢別では若年群の、性別では女性の有病率が高い傾向があった。アトピー性皮膚炎の診断歴があると回答した59名のうち3名が油症発生以前に発症、51名が油症発生以後に発症、3名が発症時期不明と回答した。

血清IgEを測定した油症患者515名のうち男性は244名(平均年齢 65.2 ± 13.0)、女性は271名(平均年齢 65.7 ± 11.9)、健常者172名のうち男性70名(平均年齢 61.5 ± 10.9)、女性102名(平均年齢 64.2 ± 12.3)。油症患者と健常者の血中ダイオキシン類濃度を表2に示す。油症患者の血中ダイオキシン類濃度は、健常者より有意に高

値であった。また油症患者では女性の血中ダイオキシン類濃度が男性より有意に高値であった。血清IgE値の比較では、表3に示すように非特異的IgE値の平均は油症患者で 250.7 ± 663.4 IU/ml、健常者で 265.0 ± 602.0 IU/mlと有意差を認めなかった。男女別、あるいは60歳未満と60歳以上での比較でも油症患者と健常者との間で有意差は認めなかった。特異的IgE値の比較でもヤケヒョウヒダニ、スギ、カンジダ、卵白いずれも油症患者と健常者の間に有意差を認めなかった。男女別、あるいは60歳未満と60歳以上での比較でも油症患者と健常者との間で有意差は認めなかったが、油症患者間での比較でスギIgEが、健常者間での比較でヤケヒョウヒダニIgE、スギIgEが60歳以上に比べて60歳未満で有意に高値であった。また油症患者、健常者とも血中ダイオキシン類濃度と血清IgE値の間に相関を認めなかった(表4)。

考 察

ダイオキシン類は生体内に長期にわたり残留するため、発癌性や次世代への影響、免疫系への影響などの慢性毒性が懸念されている。アトピー性皮膚炎の発症には、遺伝的要因と環境要因の双方が関与しているとされ、近年の発症率の増加にダイオキシン類をはじめとする環境汚染物質が関与しているとする説もあるが、未だ仮説の域を出ない。代表的なダイオキシン類である2,3,4,8-tetra-CDD (TCDD)をアトピー性皮膚炎のモデルマウスであるNC/Ngaマウスに投与すると皮膚病変が増悪したとする報告¹⁾や、TCDDがB細胞からのIgE産生を増強したとする報告²⁾がある一方、TCDDがovalbuminで感作されたNC/NgaマウスのIgE産生を抑制したとする報告³⁾や、ダイオキシン類の細胞質内受容体であるaryl hydrocarbon receptor (AhR)をナイーブT細胞に強制発現させるとTh1細胞に分化したという報告⁴⁾が

表1 油症患者のアトピー性皮膚炎生涯有病率

年齢	全体			アトピー			有病率 (%)		
	男性	女性	計	男性	女性	計	男性	女性	計
<60	243	230	473	12	22	34	4.9	9.6	7.2
>60	273	325	598	8	17	25	2.9	5.2	4.2
計	516	555	1071	20	39	59	3.9	7.0	5.5

表2 油症患者と健常者の血中ダイオキシン類濃度の比較

油症	ダイオキシン類 pg/g lipid	全体 (n=515)	男性 (n=244)	女性 (n=271)	p (男性 vs 女性)
	23478PCDF	130.9 ± 184.5	71.5 ± 96.9	184.3 ± 224.2	3.60E-13
	123478HCDF	33.9 ± 62.7	15.8 ± 24.4	50.2 ± 79.8	6.40E-11
	123678HCDF	14.4 ± 19.2	9.2 ± 9.4	19.0 ± 23.9	1.20E-09
	total PCDF TEQ	70.8 ± 100.0	38.8 ± 51.6	99.6 ± 122.0	4.80E-13
	total PCDD TEQ	17.2 ± 9.8	14.4 ± 7.2	19.6 ± 11.1	3.70E-10
	total CoPCB TEQ	11.4 ± 8.8	11.8 ± 9.9	11.1 ± 7.6	0.38
	total TEQ	99.4 ± 109.4	65.0 ± 59.7	130.3 ± 132.4	1.30E-12
健常者	ダイオキシン類 pg/g lipid	全体 (n=172)	男性 (n=70)	女性 (n=102)	P (男性 vs 女性)
	23478PCDF	17.6 ± 8.6	17.3 ± 8.7	17.7 ± 8.6	0.77
	123478HCDF	3.8 ± 2.6	3.4 ± 2.7	4.1 ± 2.6	0.13
	123678HCDF	4.6 ± 2.8	4.2 ± 2.8	4.8 ± 2.8	0.17
	total PCDF TEQ	10.0 ± 4.8	9.8 ± 4.7	10.1 ± 4.8	0.69
	total PCDD TEQ	12.7 ± 5.3	11.8 ± 4.8	13.3 ± 5.6	0.06
	total CoPCB TEQ	11.3 ± 8.1	11.0 ± 7.9	11.5 ± 8.3	0.66
	total TEQ	34.0 ± 16.3	32.5 ± 15.6	34.9 ± 16.7	0.34
p (油症 vs 健常者)	23478PCDF	1.40E-37	7.20E-16	1.30E-27	
	123478HCDF	5.60E-25	1.80E-13	1.10E-18	
	123678HCDF	1.40E-26	5.30E-12	4.30E-19	
	total PCDF TEQ	6.20E-37	6.20E-16	4.20E-17	
	total PCDD TEQ	1.50E-13	4.10E-04	2.50E-12	
	total CoPCB TEQ	0.88	0.48	0.64	
	total TEQ	1.10E-34	3.10E-13	6.80E-26	

表3 油症患者と健常者の血清 IgE 値の比較

油症		全体 (n=515)	男性 (n=244)	女性 (n=271)	p (男性 vs 女性)
	総 IgE	250.7 ± 663.4	279.8 ± 559.1	224.5 ± 745.0	0.34
	ダニ	2.0 ± 8.1	2.6 ± 9.8	1.5 ± 6.1	0.16
	スギ	3.3 ± 11.1	3.4 ± 11.6	3.4 ± 11.6	0.88
	カンジダ	0.50 ± 1.3	0.58 ± 1.8	0.42 ± 0.62	0.19
	ランパク	0.35 ± 0.06	0.34 ± 0.02	0.35 ± 0.07	0.25
健常者		全体 (n=172)	男性 (n=70)	女性 (n=102)	p (男性 vs 女性)
	総 IgE	265.0 ± 602.0	372.4 ± 799.7	191.4 ± 404.2	0.08
	ダニ	2.9 ± 8.8	3.8 ± 11.3	2.3 ± 6.6	0.31
	スギ	4.9 ± 13.3	2.7 ± 5.1	6.5 ± 16.6	0.03
	カンジダ	0.54 ± 1.1	0.67 ± 1.5	0.44 ± 0.69	0.23
	ランパク	0.35 ± 0.04	0.35 ± 0.05	0.34 ± 0.04	0.59
p (油症 vs 健常者)	総 IgE	0.79	0.55	0.58	
	ダニ	0.23	0.94	0.3	
	スギ	0.16	0.84	0.09	
	カンジダ	0.73	0.69	0.82	
	ランパク	0.92	0.34	54	

単位は総 IgE (IU/ml), 特異的 IgE (AU/ml)

表4 油症患者における各ダイオキシン類とIgE値との相関

	12378PCDD	123678HCDD	123789HCDD	1234678HCDD	OCDD
非特異的 IgE	0.09	0.06	0.04	-0.02	-0.02
ヤケヒョウヒダニ特異 IgE	-0.12	-0.02	-0.1	0.01	0.02
スギ特異 IgE	-0.07	-0.01	0.11	0.01	0.002
カンジダ特異 IgE	-0.02	-0.02	-0.06	-0.07	-0.07
卵白特異 IgE	-0.01	-0.05	0.01	0.002	0.002
	2378TCDF	23478PCDF	123478HCDF	123678HCDF	33445PCB
非特異的 IgE	0.01	0.07	0.02	0.01	0.04
ヤケヒョウヒダニ特異 IgE	-0.17	-0.07	-0.03	-0.08	-0.12
スギ特異 IgE	0.08	-0.16	-0.1	-0.07	-0.11
カンジダ特異 IgE	0.03	-0.02	-0.05	-0.04	-0.003
卵白特異 IgE	0.005	-0.01	-0.05	-0.05	-0.01
	334455HCB	total PCDDs TEQ	total PCDFs TEQ	total Coplanar PCBs TEQ	Total TEQ
非特異的 IgE	0.19	0.07	0.06	0.05	0.07
ヤケヒョウヒダニ特異 IgE	-0.12	-0.11	-0.08	-0.12	-0.12
スギ特異 IgE	-0.18	-0.06	-0.16	-0.11	-0.12
カンジダ特異 IgE	0.15	-0.04	-0.03	0.01	-0.02
卵白特異 IgE	0.06	-0.03	-0.02	-0.01	-0.02

ある。また大阪府で行われた疫学調査によると、ダイオキシンの環境への放出源とされる焼却炉からの距離と小学生のアトピー性皮膚炎有病率との間に相関を認めなかった⁵⁾。

今回の厚生労働省による全国調査では1071名の油症発生以前に出生した認定者が参加し59名(5.5%)がアトピー性皮膚炎の診断歴があると回答した。我々は以前同様のアンケート調査を行い、638名の認定者のうち56名(8.8%)がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると報告した⁶⁾。今回の調査では1968年以降に出生した直接汚染油を摂取していない油症患者60名は、直接摂取した患者と条件が異なると考え検討から除外した。また前回の調査に参加しなかった80代以上の認定者がより多く含まれている。この年代では一般にアトピー性皮膚炎有病者が非常に少ないため、前回調査に比べ生涯有病率が低くなったと考えられる。今回の生涯有病率調査では、1071名の油症認定患者のうち59名(5.5%)がアトピー性皮膚炎と診断されたことがあると回答した。過去に報告された日本での健常成人におけるアトピー性皮膚炎有病率調査では、アンケート調査による生涯有病率調査で平均2.9%⁷⁾、皮膚科医による検診によるもので平均6.9%⁸⁾であった。調査の方法がそれぞれ異なるため直接の比較は不可能である

が、今回の検討と大差ないと考えられる。ただし、比較的若年でダイオキシン類に曝露した60歳未満の女性群では9.6%と比較的高率であり、ダイオキシン類がアトピー性皮膚炎発症に何らかの影響を及ぼしている可能性は否定できないと思われた。一方、アレルギー性疾患で高値を示すことが多い血清IgE値は、前回少数例で測定した報告と同様、非特異的IgE、特異的IgEともに油症患者と健常者の間で有意差を認めなかった。

今回の検討では、1968年以降に出生した油症患者を除外した。これはダイオキシン類を経口的に直接摂取した場合と経胎盤的、あるいは経母乳的にダイオキシン類に曝露した場合で、生体に引き起こされる反応が異なると考えられるためである。今後油症認定の有無にかかわらず、油症患者から出生した児の検討を行うことで、さらにダイオキシン類の慢性毒性に関する知見が集積されると思われる。

結 論

ダイオキシン類を直接摂取した油症患者で、明らかにアトピー性皮膚炎有病率が増加しているというデータは得られなかった。血清IgE値と血中ダイオキシン値との相関は認められなかった。

参 考 文 献

- 1) Ito T, Inoue K, Nohara K, Tohyama C and Fujimaki H : TCDD exposure exacerbates atopic dermatitis-related inflammation in NC/Nga mice. *Toxicol Lett* 177 : 31-37, 2008.
- 2) Takenaka H, Zhang K, Diaz-Sanchez D, Tsien A and Saxon A : Enhanced human IgE production results from exposure to the aromatic hydrocarbons from diesel exhaust : direct effects on B-cell IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 95 : 103-115, 1995.
- 3) Fujimaki H, Nohara K, Kobayashi T, Suzuki K, Eguchi-Kasai K, Tsukumo S, Kijima M and Tohyama C : Effect of a single oral dose of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin on immune function in male NC/Nga mice. *Toxicol Sci* 66 : 117-124, 2002.
- 4) Negishi T, Kato Y, Ooneda O, Mimura J, Takada T, Mochizuki H, Yamamoto, M, Fujii-Kuriyama Y and Furusako S : Effects of aryl hydrocarbon receptor signaling on the modulation of TH1/TH2 balance. *J Immunol* 175 : 7348-7356, 2005.
- 5) Miyake Y, Yura A, Misaki H, Ikeda Y, Usui T, Iki M and Shimizu T : Relationship between distance of schools from the nearest municipal waste incineration plant and child health in Japan. *Eur J Epidemiol* 20 : 1023-1029, 2005.
- 6) 内博史, 古江増隆. 油症認定患者におけるアトピー性皮膚炎有病率と血清 IgE 値に関する研究. *福岡医誌* 100 : 127-130, 2009.
- 7) Muto T, Hsieh SD, Sakurai Y, Yoshinaga H, Suto H, Okumura K and Ogawa H : Prevalence of atopic dermatitis in Japanese adults. *Br J Dermatol* 148 : 117-121, 2003.
- 8) Saeki H, Tsunemi Y, Fujita H, Kagami S, Sasaki K, Ohmatsu H, Watanabe A and Tamaki K : Prevalence of atopic dermatitis determined by clinical examination in Japanese adults. *J Dermatol* 33 : 817-819, 2006.

(Received for publication March 8, 2011)