

微量元素と疾病との関係について

—— 毛髪中微量元素からみたアトピー性皮膚炎の病態 ——

新潟大学医学部衛生学教室（主任：山本正治教授）

布施道子

Relationship between Trace Elements and Disease
—— Atopic Dermatitis and Trace Elements in Hair ——

Michiko FUSE

*Department of Hygiene and Preventive Medicine,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Masaharu YAMAMOTO)*

Trace elements in the hair were analyzed in relation to the occurrence of atopic dermatitis. Hair samples were collected from 24 families, whose 24 children were suffering from atopic dermatitis. Twenty one sorts of trace elements (Fe, Zn, Cu, Cr, Co, Se, Mn, Mo, Ni, V, Al, As, Pb, Cd, Li, Hg, Ca, P, K, Na and Mg) were analyzed by the Inductively Coupled Plasma Atomic Emission Spectrometry (ICP). Control hair samples from 25 families without atopic dermatitis were analyzed for comparison purposes.

As a result of analysis, the concentrations of respective elements from the patients with atopic dermatitis did not differ from those in the control group. But, the ratios of the concentrations of two elements, such as Ca/Pb, Zn/Cu, Zn/Mn, Zn/Pb and Zn/Cd were found to be significantly higher in the patients with atopic dermatitis than those in the control group.

Key words: Atopic dermatitis, Trace elements, Hair analysis, ICP

アトピー性皮膚炎, 微量元素, 毛髪分析, ICP 分析

緒 言

疾病に生活環境及び生活様式が大きく影響してくることが周知の事実となり、様々な角度からの検討がなされている。これらの検討の中で、特に環境汚染及び栄養状

態の把握の指標の1つとして注目を浴びているものに微量元素がある。

微量元素とは、全体重の0.01%以下しか含まれていない元素のことであるが、分析技術の進歩等により測定し定量化できるようになった。これに伴い、微量元素の

Reprint requests to: Michiko FUSE,
Department of Hygiene and Preventive
Medicine, Niigata University School of
Medicine, Niigata City 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部衛生学教室 布施道子

生体における機能が次第に解明され、また同時に疾病との関係も明らかにされてきている。

微量元素と疾病との関係の解明は、古くは鉄欠乏による貧血に溯ることができるが、その後、銅と Menkes' s kinky hair 症候群¹⁾、及び亜鉛と腸性肢端皮膚炎²⁾との関係が明らかにされた。さらに、クロムと糖尿病³⁾、アルミニウムと Alzheimer 病及び筋萎縮性側索硬化症⁴⁾との関係など、様々な疾病で微量元素との関係が注目され研究が進められている。

こうした微量元素と疾病との関係を解明する研究の一環として、今回は小児科及び皮膚科領域において近年増加し、しかもその病態と治療において混迷状態にあるといえるアトピー性皮膚炎をとりあげ、患児の毛髪中微量元素を分析し、正常児のそれと比較して興味ある知見を得たので報告する。

対象と方法

対象は、小児科及び皮膚科においてアトピー性皮膚炎と診断され、小丘疹、小水疱、苔癬化など多彩な湿疹性病変を示す患児24名とその両親、さらに対照群として正常児25名とその両親であり、年齢、性別のうちわけは表1に示したとおりである。なお両親には両群ともに特別な疾病は認められなかった。

患児及び正常児とその家族の毛髪は、後頭部の根元から約4cmの部分の約0.5g採取し、以下の方法によって分析した。

まず検体の毛髪をイソプロピルアルコール20mlで、ついでアセトン20mlでの洗滌を3回くり返し乾燥させた。乾燥した毛髪試料の重量を測定し、濃硝酸4mlを添加して一晩放置し、さらに濃硝酸4mlを添加して加熱分解した。放冷後、過酸化水素水2mlを加えて同

じく加熱分解し、放冷したものを分析検体とした。これらの分析検体を用い、ICP発光分析法で21元素、いわゆる微量元素Fe, Cu, Mo, Zn, Cr, Mn, Se, V, Li, Ni, Co, Al, As, Cd, Pb, Hgに加えて、準主要元素と呼ばれるNa, K, Ca, Mg, P(以下ここでは微量元素と総称する)を測定した。

分析結果の統計的計算に際して、アトピー性皮膚炎群と正常児群の平均値の差の検定には、その分布に関わらずt-testを行ない、分布が著しく正規分布からへだたっているものについてはnon-parametric test (Mann-Whitney test)をあわせて行なった。元素間の相関については相関係数を算出し、検体数から危険率5%の有意水準を計算し、それに合わせて有意性の検定を行なった。また、親子間の相関については、重回帰分析を行ない偏相関計数をも算出し、それぞれの危険率5%の有意水準を計算し有意性の検定を行なった。さらに因子分析については、直交Varimax法を用いた。

結 果

(1) 微量元素濃度及び濃度比の比較

まず、アトピー性皮膚炎児群(以下アトピー群と略す)と正常児群において、毛髪中微量元素濃度及び元素濃度比を比較検討した。

表2は、子供のアトピー性皮膚炎の有無別に見た毛髪中微量元素濃度($\mu\text{g/g hair}$)を示したものである。t-testにより両群の有意検定を行なった結果、有意の差を認めた元素はMg [アトピー群 $56.75 \pm 55.1 \mu\text{g/g hair}$ (平均値 \pm 標準偏差)、正常児群 29.19 ± 25.3 , $p < 0.05$]のみであり、その他の20元素には何ら有意差は認められなかった。さらにMgについてもnon-parametric test (Mann-Whitney test)を行なったところ有意の差は認められなかった。

表3は、子供のアトピー性皮膚炎の有無別に見た毛髪中微量元素濃度比を示した。元素濃度比は、Na/K, Ca/Mg, Ca/P, Ca/Pb, Fe/Cu, Zn/Cu, Zn/Mn, Zn/Se, Zn/Pb, Zn/Cd, Se/Hg, P/Alについて行ない、両群間で、t-testにより有意差が認められたのはCa/Pb (アトピー群 259.86 ± 269.17 , 正常児群 115.22 ± 101.61 , $p < 0.05$), Zn/Cu (アトピー群 8.00 ± 7.14 , 正常児群 4.12 ± 3.21 , $p < 0.05$), Zn/Mn (アトピー群 414.96 ± 454.79 , 正常児群 200.44 ± 164.81 , $p < 0.05$), Zn/Pb (アトピー群 41.43 ± 38.68 , 正常児群 17.31 ± 15.80 , $p < 0.01$), Zn/Cd (アトピー群 1347.73 ± 2020.45 , 正常児群 484.74 ± 341.36 , $p < 0.05$)であり、いずれも

表1 子供のアトピー性皮膚炎の有無別人数及び平均年齢(歳)

	罹 患 有	罹 患 無
父 親	33.0 ± 3.17 (n=24)	33.8 ± 5.08 (n=25)
母 親	31.1 ± 3.81 (n=24)	31.5 ± 5.36 (n=25)
子 供 (男)	1.44 ± 0.64 (n=14)	1.98 ± 1.18 (n=13)
子 供 (女)	2.09 ± 1.35 (n=10)	2.03 ± 1.31 (n=12)

(注) 値は平均値 \pm 標準偏差, ()内の数字は人数を示す

表 2 子供のアトピー性皮膚炎の有無別に
見た毛髪中微量元素濃度(μg/g hair)

	皮膚炎の有無	人数	平均値±標準偏差	有意差
Na	+	24	574.3± 612.08	n.s.
	-	25	627.5±1147.83	
K	+	24	620.8± 769.46	n.s.
	-	25	648.9± 899.11	
Ca	+	24	677.3± 355.87	n.s.
	-	25	514.6± 271.93	
Mg	+	24	56.75± 55.1	*
	-	25	29.19± 25.3	
P	+	24	161.1± 27.63	n.s.
	-	25	157.3± 27.98	
Fe	+	24	13.43± 6.49	n.s.
	-	25	14.43± 5.99	
Cu	+	24	18.4± 11.73	n.s.
	-	25	26.59± 29.88	
Mo	+	24	0.33± 0.35	n.s.
	-	25	0.31± 0.3	
Cr	+	24	0.23± 0.13	n.s.
	-	25	0.21± 0.17	
Mn	+	24	0.42± 0.21	n.s.
	-	25	0.52± 0.28	
Se	+	24	0.43± 0.16	n.s.
	-	25	0.39± 0.1	
V	+	24	0.88± 0.35	n.s.
	-	25	0.85± 0.19	
Li	+	24	0.06± 0.07	n.s.
	-	25	0.1± 0.12	
Ni	+	24	1.07± 0.54	n.s.
	-	25	1.11± 0.52	
Co	+	24	0.74± 0.29	n.s.
	-	25	0.74± 0.31	
Zn	+	24	120.2± 122.38	n.s.
	-	25	75.07± 45.44	
Al	+	24	13.74± 10.67	n.s.
	-	25	18.02± 11.84	
As	+	24	0.07± 0.06	n.s.
	-	25	0.07± 0.05	
Cd	+	24	0.18± 0.1	n.s.
	-	25	0.19± 0.09	
Pb	+	24	4.4± 2.85	n.s.
	-	25	5.7± 2.78	
Hg	+	24	2.7± 2.32	n.s.
	-	25	3.37± 3.37	

(注) 有意差 * p<0.05, n.s. 有意差なし

アトピー群で高値を示した。なかでも特に Zn/Pb はアトピー群で極めて高値であった。

さらに、元素濃度比をとった場合、比の値が正規分布からはずれを予想して、non-parametric test (Mann-Whitney test) を行なったが、t-test 同様 Ca/Pb, Zn/Cu, Zn/Mn, Zn/Pb, Zn/Cd, において両群に有意差を示した。

(2) 元素間相関の比較

以上のごとく、両群において単独元素濃度では21元素のいずれにも有意の差は認められなかったが、Zn/Pbをはじめとして、Ca/Pb, Zn/Cu, Zn/Mn, Zn/Cd と元素濃度比に明らかな有意差を認めたため、それぞれの元素動態の関連をみるために、21元素間の相関係数を調べた。ここで検体数24及び25の場合、t 検定により (p<0.05) 相関係数 0.40 以上を有意の相関ありとみなすことができる。

表 3 子供のアトピー性皮膚炎の有無別に
見た毛髪中微量元素濃度比

	皮膚炎の有無	人数	平均値±標準偏差	有意差
Na/K	+	24	1.405± 0.802	n.s.
	-	25	1.149± 0.736	
Ca/Mg	+	24	17.46± 7.94	n.s.
	-	25	23.38± 13.3	
Ca/P	+	24	4.25± 2.18	n.s.
	-	25	3.53± 2.40	
Ca/Pb	+	24	259.86± 269.17	*
	-	25	115.22± 101.61	
Fe/Cu	+	24	0.94± 0.66	n.s.
	-	25	0.81± 0.46	
Zn/Cu	+	24	8.00± 7.14	*
	-	25	4.12± 3.21	
Zn/Mn	+	24	414.96± 454.79	*
	-	25	200.44± 164.81	
Zn/Se	+	24	278.84± 236.68	n.s.
	-	25	223.02± 224.44	
Zn/Pb	+	24	41.43± 38.68	**
	-	25	17.31± 15.80	
Zn/Cd	+	24	1347.73±2020.45	*
	-	25	484.74± 341.36	
Se/Hg	+	24	0.24± 0.15	n.s.
	-	25	0.17± 0.12	
P/Al	+	24	17.86± 12.31	n.s.
	-	25	13.17± 10.95	

(注) 有意差 * p<0.05, ** p<0.01, n.s. 有意差なし

表4 正常児の毛髪中微量元素間相関係数

	Na	K	Ca	Mg	P	Fe	Cu	Mo	Cr	Mn	Se	V	Li	Ni	Co	Zn	Al	As	Cd	Pb	Hg	
Na	1																					
K	0.88*	1																				
Ca	-0.02	-0.01	1																			
Mg	-0.09	-0.12	0.93*	1																		
P	0.02	0.19	-0.45	-0.41	1																	
Fe	0.18	0.18	-0.38	-0.30	0.15	1																
Cu	-0.10	-0.17	0.18	0.19	-0.08	-0.06	1															
Mo	-0.28	-0.06	-0.15	-0.26	0.56*	-0.05	0.22	1														
Cr	-0.06	-0.10	0.40*	0.37	-0.18	0.07	0.53*	0.21	1													
Mn	0.60*	0.62*	-0.26	-0.28	0.05	0.67*	-0.18	-0.11	-0.002	1												
Se	-0.15	-0.16	0.03	0.10	-0.06	-0.18	-0.26	-0.41	-0.35	-0.26	1											
V	-0.02	0.18	0.01	-0.07	0.13	0.11	-0.07	0.22	-0.09	0.11	-0.27	1										
Li	0.08	0.28	-0.12	-0.18	0.66*	0.04	-0.07	0.59*	0.08	0.11	-0.13	-0.04	1									
Ni	-0.09	0.07	0.14	-0.11	0.07	0.07	0.02	0.40*	0.33	0.12	-0.38	0.46*	0.32	1								
Co	-0.01	0.25	-0.16	-0.32	0.49*	0.02	-0.18	0.67*	-0.06	0.19	-0.30	0.38	0.59*	0.64*	1							
Zn	-0.07	-0.05	0.44*	0.46*	-0.03	-0.20	0.61*	0.31	0.37	-0.28	-0.24	-0.19	0.26	0.02	0.07	1						
Al	-0.04	0.01	0.06	-0.04	-0.20	0.34	-0.04	-0.16	0.31	0.21	-0.04	0.17	-0.02	0.25	-0.13	-0.35	1					
As	0.24	0.13	-0.12	-0.12	-0.07	0.62*	-0.28	-0.19	-0.12	0.49*	0.06	-0.29	-0.07	-0.03	-0.05	-0.10	0.03	1				
Cd	0.05	0.09	0.12	0.07	-0.09	0.25	0.32	0.19	0.48*	0.28	-0.47*	0.31	0.03	0.32	-0.01	0.10	0.31	0.15	1			
Pb	0.10	0.09	0.23	0.08	-0.32	0.30	0.38	0.04	0.40*	0.24	-0.48*	0.32	-0.10	0.58*	0.06	0.20	0.25	0.13	0.49*	1		
Hg	0.0006	-0.03	-0.05	-0.01	0.06	0.25	0.02	-0.03	0.04	0.07	0.17	-0.19	-0.09	-0.15	-0.15	-0.15	0.17	0.44*	0.20	-0.12	1	

(注) 有意差 * p<0.05

表5 アトピー性皮膚炎児の毛髪中微量元素間相関係数

	Na	K	Ca	Mg	P	Fe	Cu	Mo	Cr	Mn	Se	V	Li	Ni	Co	Zn	Al	As	Cd	Pb	Hg		
Na	1																						
K	0.81*	1																					
Ca	-0.30	-0.38	1																				
Mg	-0.14	-0.30	0.79*	1																			
P	0.21	0.01	0.23	0.12	1																		
Fe	0.15	0.22	-0.12	-0.26	0.20	1																	
Cu	-0.12	-0.07	0.22	0.11	-0.34	-0.10	1																
Mo	0.07	0.39	-0.36	-0.29	-0.20	0.14	-0.15	1															
Cr	0.01	-0.21	0.57*	0.81*	0.17	-0.21	0.17	-0.35	1														
Mn	0.58*	0.58*	-0.43	-0.38	0.15	0.64*	-0.12	0.31	-0.31	1													
Se	-0.09	-0.30	0.31	0.07	0.38	-0.10	-0.32	-0.45*	0.12	-0.27	1												
V	-0.01	0.24	-0.27	-0.11	-0.33	0.12	-0.06	0.63*	-0.22	0.23	-0.41*	1											
Li	0.33	0.27	-0.007	0.12	0.29	0.13	0.05	0.28	0.35	0.12	-0.04	-0.01	1										
Ni	0.15	0.26	-0.04	-0.03	0.19	0.40*	0.12	0.34	-0.009	0.28	-0.29	0.13	0.74*	1									
Co	0.12	0.32	-0.19	-0.09	0.03	0.17	-0.14	0.68*	-0.13	0.16	-0.23	0.57*	0.64*	0.64*	1								
Zn	-0.01	0.01	0.06	-0.01	0.06	-0.06	-0.01	-0.32	-0.09	-0.23	0.28	-0.37	0.07	0.03	0.005	1							
Al	-0.007	-0.03	-0.27	-0.21	0.03	0.39	0.26	-0.05	-0.07	0.45*	-0.25	0.20	-0.003	0.12	-0.16	-0.20	1						
As	0.17	0.30	-0.04	0.17	-0.15	0.003	0.07	0.06	0.10	0.04	-0.19	-0.08	0.30	0.33	0.29	0.37	-0.24	1					
Cd	0.33	0.30	-0.39	-0.16	0.20	0.09	-0.04	0.14	0.02	0.43*	-0.15	0.26	0.44*	0.39	0.31	-0.10	0.51*	0.15	1				
Pb	0.18	0.25	-0.20	-0.21	-0.15	0.48*	0.19	0.16	-0.21	0.48*	-0.19	0.26	0.37	0.61*	0.35	0.18	0.41*	0.28	0.46*	1			
Hg	-0.10	-0.06	0.21	-0.009	0.03	-0.20	0.26	0.02	-0.15	-0.18	0.23	-0.04	0.11	0.34	0.18	0.05	-0.21	0.16	0.01	0.06	1		

(注) 有意差 * p<0.05

表4は、正常児について、毛髪中21種の微量元素の元素間相関を調べ、その相関係数を示したものである。有意の正の相関を示したものは、K-Na(0.88), Mg-Ca(0.93), Mo-P(0.56), Cr-Ca(0.40), Cr-Cu(0.53), Mn-Na(0.60), Mn-K(0.62), Mn-Fe(0.67), Li-P(0.66), Li-Mo(0.59), Ni-Mo(0.40), Ni-V(0.46), Co-P(0.49), Co-Mo(0.67), Co-Li(0.59), Co-Ni(0.64), Zn-Ca(0.44), Zn-Mg(0.46), Zn-Cu(0.61), As-Fe(0.62), As-Mn(0.49), Cd-Cr(0.48), Pb-Cr(0.40), Pb-Ni(0.58), Pb-Cd(0.49), Hg-As(0.44)であった。また有意の負の相関を示したものは、Cd-Se(-0.47), Pb-Se(-0.48)であった。

それに対して表5は、アトピー性皮膚炎児の毛髪中21種の微量元素間の相関を調べ、その相関係数を示したものである。

このうち有意の正の相関を示したものは、K-Na(0.81), Mg-Ca(0.79), Cr-Ca(0.57), Cr-Mg(0.81), Mn-Na(0.58), Mn-K(0.58), Mn-Fe(0.64), V-Mo(0.63), Ni-Fe(0.40), Ni-Li(0.74), Co-Mo(0.68), Co-V(0.57),

Co-Li(0.64), Co-Ni(0.64), Al-Mn(0.45), Cd-Mn(0.43), Cd-Li(0.44), Cd-Al(0.51), Pb-Fe(0.48), Pb-Mn(0.48), Pb-Ni(0.61), Pb-Al(0.41), Pb-Cd(0.46)であり、有意の負の相関を示したものは、Se-Mo(-0.45), V-Se(-0.41)であった。

正常児群とアトピー群について、元素間で有意の相関を示したものを比較してみると、正常児群で有意の相関を示したがアトピー群で示さなかったものは、正の相関では、Mo-P, Cr-Cu, Li-P, Li-Mo, Ni-Mo, Ni-V, Co-P, Zn-Ca, Zn-Mg, Zn-Cu, As-Fe, As-Mn, Cd-Cr, Pb-Cr, Hg-Asであり、負の相関ではCd-Se, Pb-Seであった。

また逆に、正常児群では有意の相関がなくアトピー群のみに有意の相関を認めたものは、正の相関ではCr-Mg, V-Mo, Ni-Fe, Ni-Li, Al-Mn, Cd-Mn, Cd-Li, Cd-Al, Pb-Fe, Pb-Mn, Pb-Alであり、負の相関では、Se-Mo, V-Seであった。

(3) 因子構造の比較

毛髪中微量元素が独立的ではなく、相互に関連性をもつ

表6 正常児の毛髪中微量元素の因子分析

	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5	共有率
Fe	0.55	-0.35	-0.002	0.28	0.17	0.53
Mn	0.50	-0.32	0.05	0.69	-0.001	0.83
Al	0.75	-0.12	-0.20	-0.02	-0.22	0.66
Pb	0.75	0.03	0.25	0.08	0.15	0.65
Cd	0.69	0.06	0.22	0.12	-0.02	0.55
Ca	-0.15	0.84	-0.11	-0.09	0.05	0.74
Mg	-0.18	0.86	-0.10	-0.03	0.02	0.79
Cu	0.40	0.32	-0.01	-0.30	0.07	0.36
Cr	0.32	0.79	0.02	-0.08	0.002	0.73
V	0.21	-0.16	0.43	0.03	-0.60	0.61
Ni	0.44	0.10	0.70	0.01	0.13	0.71
Li	0.03	0.06	0.69	0.18	0.15	0.53
Co	-0.03	-0.13	0.93	0.11	-0.04	0.89
Mo	0.02	-0.20	0.80	-0.11	-0.23	0.74
Na	0.04	0.01	-0.05	0.93	0.02	0.87
K	0.04	-0.10	0.23	0.89	-0.04	0.85
As	0.13	-0.09	0.10	0.30	0.71	0.63
Hg	0.16	-0.12	-0.03	-0.13	0.48	0.29
Zn	-0.18	0.23	0.09	-0.07	0.61	0.47
固有値	4.26	2.49	2.28	1.94	1.46	
寄与率	0.22	0.13	0.12	0.10	0.08	
累積寄与	0.22	0.35	0.47	0.57	0.65	

て変動していることが示されたので、次にその変動に影響する共通の因子を探るため因子分析を行なった。

この際、21元素のうち、他のほとんどの元素と負の相関が強いが、あるいは相関が認められない Se と P を含めた因子分析では因子構造を明確にすることができず、Se と P を除いた19元素について、因子数5で、直交 Varimax 回転法を用い因子所属が明瞭な結果を得た。

因子分析は、正常児群、正常成人群（両群の父母）、アトピー性皮膚炎児群についてそれぞれ行ない比較検討した。

表6は、正常児群の毛髪中微量元素の因子分析を行なった結果である。

Fe, Al, Pb, Cd は第一因子（因子寄与率22%）に大きな因子負荷量を持ち、Ca, Mg, Cr は第二因子（因子寄与率13%）に、V, Ni, Li, Co, Mo は第三因子（因子寄与率12%）に、Na, K は第四因子（因子寄与率10%）に、As, Hg, Zn は第五因子（因子寄与率8%）に大きな因子負荷量をもつ明瞭な因子所属を示した。

表7は、正常成人の毛髪中微量元素の因子分析を行った結果である。

Ca, Mg, Cu, Cr, Ni は第一因子（因子寄与率24%）に、Fe, Mn, Al は第二因子（因子寄与率19%）に、Li, Co, Mo は第三因子（因子寄与率9%）に、Na, K は第四因子（因子寄与率9%）に、As, Hg は第五因子（因子寄与率7%）にそれぞれ大きな因子負荷量をもつ明らかな因子所属を示した。

表8は、アトピー性皮膚炎児の毛髪中微量元素の因子分析の結果を示したものである。

Ca, Mg, Cr が第一因子（因子寄与率27%）に、Ni, Li, Co, As, Hg, Zn が第二因子（因子寄与率15%）に、Fe, Mn, Al, Pb, Cd が第三因子（因子寄与率11%）に、V, Mo が第四因子（因子寄与率10%）に、Na, K が第五因子（因子寄与率9%）にそれぞれ大きな因子負荷量をもつ結果となった。

以上の因子分析の結果を、まず正常児群と正常成人群で比較してみると、両群ともに、Ca, Mg, Cr 群, Fe, Al 群, Li, Co, Mo 群, Na, K 群, As, Hg 群とそ

表7 正常成人の毛髪中微量元素の因子分析

	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5	共有率
Ca	0.92	-0.10	0.08	-0.11	-0.08	0.88
Mg	0.95	-0.07	-0.01	-0.03	-0.08	0.91
Cu	0.49	-0.05	-0.02	-0.19	0.04	0.76
Cr	0.93	0.04	0.12	-0.05	-0.08	0.90
Ni	0.73	0.10	0.36	-0.08	-0.15	0.77
Fe	-0.13	0.90	-0.03	0.09	0.10	0.86
Mn	0.05	0.84	0.09	0.34	0.08	0.84
Al	-0.01	0.82	0.07	-0.02	-0.10	0.72
V	0.05	0.23	0.22	0.04	-0.22	0.69
Pb	0.15	0.24	0.20	0.07	-0.11	0.80
Li	0.23	0.09	0.78	0.12	0.04	0.78
Co	0.06	0.11	0.87	0.03	-0.10	0.78
Mo	0.04	-0.16	0.68	-0.09	0.06	0.78
Cd	-0.42	0.16	0.17	0.27	0.07	0.55
Na	-0.03	0.08	-0.01	0.94	0.08	0.90
K	-0.22	0.21	0.08	0.86	0.002	0.85
As	-0.19	0.16	0.003	0.12	0.78	0.69
Hg	-0.06	-0.10	-0.04	-0.03	0.84	0.73
Zn	0.17	-0.17	0.16	-0.09	-0.02	0.71
固有値	4.55	3.62	1.76	1.62	1.31	
寄与率	0.24	0.19	0.09	0.09	0.07	
累積寄与	0.24	0.43	0.52	0.61	0.67	

それぞれ共通因子に因子負荷をもつグループに分けることができたのは同様であったが、Fe, Al が正常成人群において強い因子負荷量を有したのが第二因子に対してであったが、正常児群では第一因子に対してであった。

それに対して、アトピー性皮膚炎児の因子分析の結果を正常児群と比較すると、Fe, Al, Pb, Cd 群, Ca, Mg, Cr 群, Na, K 群及び As, Hg 群とそれぞれの因子に因子負荷をもつグループに分けることができたのは共通であったが、Fe, Al, Pb 群が正常児群においては第一因子に強い因子負荷量を有したのに対し、アトピー群では第三因子に強い因子負荷量をもつ結果となり、第一因子に強い因子負荷量を有した元素群は、正常成人と同様、Ca, Mg, Cr 群であった。

(4) 家族間相関の比較

次に、アトピー性皮膚炎児において、正常児と異なる微量元素の動態を示す原因を究明するための試みとして、家庭環境の影響をみるために、毛髪中21元素についてそれぞれ父及び母との相関を調べた。相関については、相関係数のみならず、父母間の相関の影響を取り除いた形

で父子間、母子間の相関を調べるため重回帰分析（父、母を独立変数、子を従属変数とする）を行ない偏相関係数を算出した。さらに偏相関係数に t 検定を行ない、5%水準でそれぞれの相関が有意であるかどうかを検討した。

表9は、正常児群の毛髪中微量元素の父子間の相関係数及び偏相関係数を示したものである。両者において有意の正の相関を示したものは、P(0.59, 0.49), Cu(0.79, 0.88), Mo(0.54, 0.46), Se(0.69, 0.64), Co(0.73, 0.39), As(0.59, 0.44)であった。

表10は、正常児群の毛髪中微量元素の母子間の相関係数及び偏相関係数を示したものである。両者において有意の正の相関を示したものは、Na(0.50, 0.64), K(0.83, 0.84), P(0.53, 0.41), Li(0.77, 0.72), Ni(0.52, 0.54), Co(0.86, 0.66), Cd(0.44, 0.52), Hg(0.55, 0.49)であった。

表11は、アトピー性皮膚炎児群の毛髪中微量元素の父子間の相関係数及び偏相関係数を示したものである。両者において有意の正の相関を示したものは、P(0.47, 0.46),

表8 アトピー性皮膚炎児の毛髪中微量元素の因子分析

	Factor1	Factor2	Factor3	Factor4	Factor5	共有率
Fe	-0.18	0.05	0.61	0.05	0.15	0.44
Mn	-0.27	-0.01	0.63	0.15	0.54	0.80
Al	-0.05	-0.27	0.87	0.03	-0.12	0.86
Pb	-0.18	0.49	0.69	0.007	0.002	0.76
Cd	0.02	0.23	0.58	0.19	0.27	0.51
Ca	0.69	0.05	-0.22	-0.19	-0.37	0.70
Mg	0.89	0.05	-0.20	-0.05	-0.12	0.86
Cu	0.18	0.16	0.31	-0.19	-0.43	0.38
Cr	0.95	0.32	-0.03	-0.09	0.04	0.92
V	-0.15	0.01	0.15	0.81	-0.003	0.71
Ni	0.04	0.77	0.42	0.22	-0.008	0.83
Li	0.34	0.70	0.23	0.19	0.25	0.76
Co	-0.08	0.67	0.003	0.64	0.13	0.89
Mo	-0.29	0.26	-0.03	0.80	0.16	0.83
Na	-0.001	0.14	0.17	-0.08	0.87	0.82
K	-0.22	0.28	0.13	0.12	0.78	0.77
As	0.04	0.66	-0.08	-0.22	0.22	0.55
Hg	-0.12	0.52	-0.14	-0.02	-0.41	0.47
Zn	-0.19	0.42	-0.17	-0.63	-0.005	0.65
固有値	5.01	2.90	2.10	1.90	1.70	
寄与率	0.27	0.15	0.11	0.10	0.09	
累積寄与	0.27	0.42	0.53	0.63	0.72	

表 9 毛髪中微量元素の父子間の相関
(正常児群)

	人 数	相 関 係 数	偏相関係数
Na	25	0.19	-0.23
K	25	0.26	-0.04
Ca	25	0.29	0.29
Mg	25	0.39	0.37
P	25	0.59*	0.49*
Fe	25	0.51*	0.40
Cu	25	0.79*	0.88*
Mo	25	0.54*	0.46*
Zn	25	0.12	0.15
Cr	25	-0.01	0.01
Mn	25	0.30	0.21
Se	25	0.69*	0.64*
V	25	0.32	0.18
Li	25	0.61*	0.08
Ni	25	0.38	0.41*
Co	25	0.73*	0.39*
Al	25	0.01	-0.05
As	25	0.59*	0.44*
Cd	25	0.22	-0.12
Pb	25	0.28	0.27
Hg	25	0.34	0.13

(注) 有意差 * p<0.05

表10 毛髪中微量元素の母子間の相関
(正常児群)

	人 数	相 関 係 数	偏相関係数
Na	25	0.50*	0.64*
K	25	0.83*	0.84*
Ca	25	0.13	0.12
Mg	25	0.27	0.25
P	25	0.53*	0.41*
Fe	25	0.44*	0.13
Cu	25	0.15	-0.22
Mo	25	0.39	0.24
Zn	25	0.05	-0.05
Cr	25	0.21	0.21
Mn	25	0.28	0.17
Se	25	0.37	0.10
V	25	0.42*	0.35
Li	25	0.77*	0.72*
Ni	25	0.52*	0.54*
Co	25	0.86*	0.66*
Al	25	0.19	0.17
As	25	0.53*	0.33
Cd	25	0.44*	0.52*
Pb	25	0.15	0.03
Hg	25	0.55*	0.49*

(注) 有意差 * p<0.05

Fe(0.49, 0.41), Se(0.47, 0.52), V(0.82, 0.82), Li(0.83, 0.60), Co(0.89, 0.95), As(0.71, 0.49) であった。

表12は、アトピー性皮膚炎児群の毛髪中微量元素の母子間の相関係数及び偏相関係数を示したものである。両者において有意の正の相関を示したものは、Fe(0.51, 0.43), Li(0.75, 0.37), Ni(0.77, 0.70), As(0.67, 0.41)であった。

以上の結果を、正常児群とアトピー群とで比較してみると、父子間で正常児群に有意の相関があってアトピー群にないものは Cu, Mo であり、逆に正常児群に有意の相関がなくてアトピー群にあるものは Fe, V, Li であった。母子間では正常児群に有意の相関があってアトピー群にないものは Na, K, P, Co, Cd, Hg であり、逆に正常群に相関がなくてアトピー群にのみあるものは Fe, As であった。

考 察

環境汚染及び栄養状態の把握の1つの指標として注目を浴びている微量元素と疾病との関係を究明する研究の一環として、今回はアトピー性皮膚炎児の毛髪中微量元素(21種)を分析し、正常児のそれと比較検討した。

結果は示したとおり、アトピー性皮膚炎児群と正常児群において単独元素濃度では21元素のいずれにもはっきりとした有意差は認められなかったが、Zn/PbをはじめとしてCa/Pb, Zn/Cu, Zn/Mn, Zn/CdとZn及びPbを中心とした元素濃度比に明らかな統計学的有意差を認めた。

そこでそれぞれの元素動態の関連をみるために毛髪中21元素間の相関係数を調べたのであるが、アトピー群、正常児群ともに、Na-K, Mg-Ca, Mn-Na, Mn-K, Mn-Feでは強い正の相関を示し、それらは従来⁵⁾⁶⁾と一致するものであった。また両群において、互いに正の相関を示すものが多い中で、Seのみは多くの元素と

表11 毛髪中微量元素の父子間の相関
(アトピー群)

	人数	相関係数	偏相関係数
Na	24	0.37	0.30
K	24	0.19	0.15
Ca	24	-0.17	-0.16
Mg	24	-0.17	-0.17
P	24	0.47*	0.46*
Fe	24	0.49*	0.41*
Cu	24	-0.10	-0.14
Mo	24	0.63*	0.39
Zn	24	0.19	0.22
Cr	24	0.16	0.16
Mn	24	0.41*	0.32
Se	24	0.47*	0.52*
V	24	0.82*	0.82*
Li	24	0.83*	0.60*
Ni	24	0.51*	0.11
Co	24	0.89*	0.95*
Al	24	0.33	0.22
As	24	0.71*	0.49*
Cd	24	0.36	0.45*
Pb	24	0.02	-0.08
Hg	24	0.05	0.01

(注) 有意差 * $p < 0.05$

表12 毛髪中微量元素の母子間の相関
(アトピー群)

	人数	相関係数	偏相関係数
Na	24	0.36	0.28
K	24	0.21	0.18
Ca	24	-0.13	-0.12
Mg	24	-0.12	-0.12
P	24	0.16	0.12
Fe	24	0.51*	0.43*
Cu	24	0.18	0.21
Mo	24	0.61*	0.29
Zn	24	0.06	-0.05
Cr	24	-0.07	-0.08
Mn	24	0.35	0.21
Se	24	0.07	-0.13
V	24	0.63*	-0.01
Li	24	0.75*	0.37*
Ni	24	0.77*	0.70*
Co	24	0.31	-0.13
Al	24	0.35	0.26
As	24	0.67*	0.41*
Cd	24	0.004	0.21
Pb	24	0.33	0.35
Hg	24	0.08	0.07

(注) 有意差 * $p < 0.05$

負の相関を示した。Se は最近グルタチオンペルオキシダーゼの活性中心であることが証明されて必須元素に加えられたものであるが、Hg との間の拮抗作用も示されており⁷⁾、他の元素とは異なった動態を示すものとして今後注目される。

一方、アトピー群において正常児群とは異なる元素間相関を示すものが認められ、その中で、Zn-Ca、Zn-Mg、Zn-Cu では正常児群に存在した有意の相関が消失し、Pb-Fe、Pb-Mn、Pb-Al で正常児群にはない新たな有意の正の相関が認められた。これらは元素濃度比の有意差の結果と同様に、アトピー性皮膚炎児において、Zn 及び Pb を中心とした何らかの元素動態の変化が生じていることを示唆するものであった。

次に、毛髪中微量元素が相互に関連性をもって変動していることが示されたので、その変動に影響する共通の因子を探るため因子分析を行なった。アトピー群と正常児群及び比較検討するために正常成人群について行ない、結果に示したとおり5因子で所属明瞭な最適解を得た。

それぞれの共通因子が何であるかはこれからの解明をまつしかないが、アトピー群、正常児群、正常成人群のいずれにおいても、Fe、Al 群、Ca、Mg、Cr 群、Na、K 群、及び As、Hg 群と共通の因子に負荷をもつグループに分けることができた。

しかし、Fe、Al 群が正常成人群においては第二因子に強い因子負荷量を示したのに対し、正常児群では第一因子に対して強い因子負荷量を示した。これは、Fe、Al が子供に強い影響を持つ因子、すなわち何らかの成長に関わる性質を有する因子に規定されることが推測されたが、これに関しては津金が同じく小児の毛髪中11種の微量元素の因子分析を行ない、年齢と正相関を示す元素群(Ca、Mg、P、Zn、Hg、Cu)と負相関を示す元素群(Fe、Mn、Al、K、Na)に大別されるとの報告⁵⁾をしており、Ca、Mg 及び Fe、Al に関しては本研究も同様の傾向が認められた。

一方、アトピー群の因子分析の結果を正常児群と比較すると、Fe、Al、Pb 群が正常児群では第一因子に対し

て強い因子負荷を有したのに対し、アトピー群では第三因子に対してであり、第一因子に強い因子負荷を有した元素群は、正常成人と同様 Ca, Mg, Cr 群であり、正常児とは異なる結果であった。

これらは、アトピー性皮膚炎においては、何らかの元素動態の変化があることを示唆するものと思われたが、これらの意味づけについては、今後の課題とした。

最後に、アトピー性皮膚炎において正常児と異なる微量元素の動態を示す原因を究明するための試みとして、毛髪中21元素につき父及び母との相関を調べ両群間の差異は認められたが、特にアトピー群を特徴づける傾向は認められなかった。

以上、今回の毛髪中微量元素の分析によって、アトピー性皮膚炎においては正常児と異なる元素動態を示すことが明らかとなったが、その中で明確な有意差を示したものは、Zn と Pb を中心とする元素濃度比であり、特に Zn/Pb はアトピー群に明らかに有意の高値を示した。これはアトピー性皮膚炎の毛髪においては、正常児に比して、Zn が相対的に高いか、Pb が相対的に低いか、いずれにしろそのバランスの崩れが存在することを示したものである。

そもそも Zn は、いわゆる微量元素の中では Fe について体内含量が多い⁸⁾ 必須微量元素であり、小児における必要量も多いため、特に小児科領域においては病態栄養上重要とされ研究が進められてきている。

体内のそれぞれの組織における Zn 含量は、眼の脈絡膜、精子に多量、毛髪、爪、前立腺、骨では 100 $\mu\text{g/g}$ 以上、肝、腎、筋肉、皮膚では約 50 $\mu\text{g/g}$ 、正常血漿では約 90 $\mu\text{g/dl}$ でありその生理作用は、1940 年 Carbonic anhydrase が Zn を含み、その酵素活性に不可欠であることが発見されて⁹⁾ 以来、多くの酵素反応に関係し核酸代謝、蛋白代謝に重要な役割を果たしていることが認められている。

皮膚と Zn との関係は、生体内の全 Zn 量の15~20%が皮膚にあり、また毛髪や爪の甲の Zn は血清中濃度の100~200倍にも達しているといわれ、皮膚にとって Zn は重要と思われるが、皮膚症状と Zn との関係も、1973年 Barnes と Moynahan が、肢端部や開口部にみられる膿痂疹様あるいは乾癬様皮疹、脱毛及び下痢を主徴とする腸性肢端皮膚炎に、血漿 Zn の低下が関係することを報告²⁾ して以来、高カロリー輸液による Zn 欠乏症と皮疹との関係¹⁰⁾、Zn 欠乏症における創傷治療の遅延¹¹⁾、尋常性乾癬、掌蹠膿疱症、脂漏性皮膚炎その他の皮膚疾患における血清 Zn の低値傾向¹²⁾、

胆道閉鎖症における血漿 Zn 濃度の低値と掻痒症¹³⁾ など多くの報告がなされている。

しかしながら、それらの報告はすべて血中低 Zn 濃度と皮膚症状との関連であり、Zn 濃度の絶対的高値あるいは、他の元素との関係での相対的高値と皮膚症状との関連についての報告はない。Zn 濃度の相対的高値がアトピー性皮膚炎に固有のものなのか、あるいは血中 Zn 濃度と毛髪中 Zn 濃度の間に乖離があるのかは今後の研究を待つことになる。

次に Pb についてであるが、Pb は従来より鉛中毒が問題となり有害元素とされていたが、動物に必須であるといわれ、ヒトにとっての必須性が現在検討されている。Pb は全身の組織に存在するが骨に最も多く90%を占め、体外への排泄経路と考えられている肝、腎、歯、毛髪にも蓄積している¹⁴⁾。

Pb については、血中 Pb の上昇により造血障害、神経障害、消化器障害を呈するいわゆる鉛中毒の報告が多いが、Pb の絶対的低値あるいは他の元素との関係での相対的低値の報告、及び皮膚症状との関連に言及した報告はなく、これについても今後の課題となる。

最後に、アトピー群と正常群において、単独元素濃度では両群の間にはっきりとした有意差が認められず、二元素間の濃度比において明らかな有意差が認められた点に関してであるが、まず重金属間にはいくつかの相互作用の存在が確認されている。

その中で、Zn と Cd¹⁵⁾、Zn と Pb 及び¹⁶⁾ Ca と Pb¹⁷⁾ についてはそれぞれ拮抗作用が存在することが観察されている。これは何からの原因による一方の元素濃度の変化が、もう一方の元素濃度の変化をもたらす、結果として濃度比の変化が増幅され変化を把握しやすい可能性を示唆するものであったが、これらについても今後の解明が待たれる。

以上、アトピー性皮膚炎の毛髪中微量元素を分析し、正常児のそれと比較検討し、若干の文献的考察を加えて報告した。

近年アトピー性皮膚炎は増加の傾向にあるが、未だにその病態が明らかではなく、したがって治療も混迷を極め、例えば、厳しい食事制限を指導する必要がある¹⁸⁾ という意見もあれば、厳格な食事制限は成長障害をひきおこすとの報告¹⁹⁾ もある。従ってこのようなアトピー性皮膚炎に対して、環境汚染及び栄養状態の把握の指標となる毛髪中微量元素を分析することによって、その病態解明へアプローチすることは重要であると思われる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました山本正治教授に謹んで感謝の意を表します。

参 考 文 献

- 1) **Danks, D.M., Campbell, P.E. and Stevens, B.J.:** Menkes' s kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effect. *Pediatrics*, **50**: 188~201, 1972.
- 2) **Barnes, P.M. and Moynahan, E.J.:** Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica; Multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. *Proc. Roy. Soc. Med.*, **66**: 327~329, 1973.
- 3) **Hambidge, K.H. et al.:** Concentration of chromium in hair of normal children and children with juvenile diabetes mellitus. *Diabetes*, **17**: 517~519, 1968.
- 4) **宮田 学, 他:** 変性神経疾患における微量金属. *神経内科*, **13**: 9~17, 1980.
- 5) **津金昌一郎:** 小児発育期における毛髪内微量元素プロフィールについて. *日衛誌*, **40**: 619~626, 1985.
- 6) **Kamakura, M.:** A study of the characteristics of trace elements in the hair of Japanese. *Jpn. J. Hyg.*, **38**: 823~837, 1983.
- 7) **Levander, O.A.:** Nutritional factors in relation to heavy metal toxicants. *Fed. Proc.*, **36**: 1683~1687, 1977.
- 8) **Underwood, E.J.:** Trace Element in Human and Animal Nutrition, Ed. 4, Acad. Press, N.Y., 1977.
- 9) **Keilin, D. and Mann, J.:** Carbonic anhydrase: Purification and nature of the enzyme. *Biochem. J.*, **34**: 1163~1176, 1940.
- 10) **岡田 正, 他:** 高カロリー輸液中にみられた亜鉛欠乏症. *医学のあゆみ*, **92**: 436~442, 1975.
- 11) **Prasad, A.S.:** Trace Elements in Human Health and Disease. Voll. Acad. Press, 1976.
- 12) **森嶋隆文, 他:** 亜鉛と皮膚疾患. *臨皮*, **32**: 259~265, 1978.
- 13) **水田祥代:** 亜鉛. *医学のあゆみ*, **149**: 912~915, 1989.
- 14) **和田 攻:** 吸収, 排泄, 体内分布, Pb. *総合臨床*, **23**: 46~51, 1974.
- 15) **Parizek, J.:** The destructive effect of cadmium ion on testicular tissue and its prevention by zinc. *J. Endocrinol.*, **15**: 56~63, 1957.
- 16) **Finelli, V.N., Klander, D.S., Karaffa, M.A. and Petering, H.G.:** Interaction of zinc and lead on δ -aminolevulinatase dehydratase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **65**: 302~312, 1975.
- 17) **Mahaffey, K.R., Goyer, R. and Haseman, J.K.:** Dose-response to lead ingestion in rats fed low dietary calcium. *J. Lab. Clin. Med.*, **82**: 92~100, 1973.
- 18) **飯倉洋治, 他:** アトピー性皮膚炎と食餌抗原をめぐって. *小児科 MOOK*, **19**: 91~99, 1981.
- 19) **西 美和, 他:** 厳格食物制限により成長障害を呈したアトピー性皮膚炎の15症例. *小児科臨床*, **43**: 1207~1214, 1990.

(平成4年1月17日受付)