

(1) 気管支ぜん息の発症、増悪予防に関する調査研究

③環境因子による増悪予防のための健康管理手法

PM_{2.5}のぜん息・ぜん鳴児への影響と対応措置の評価に関する研究

研究代表者：足立 雄一

【研究課題の概要・目的】

＜概要＞ PM_{2.5}による健康被害について社会的不安が強まっているが、実際の日常生活において健康にどの程度影響するのか、またどのような人がその影響を受けやすいのか、さらにはどのような予防行動が健康被害の軽減に役立つのかについては十分なエビデンスは得られていない。一方、我々は、既に妊婦において黄砂・PM_{2.5}の飛来時にアレルギー様症状が実際に悪化していること、屋外に長時間いたもので悪化が強いこと、土壌性/燃焼性どちらの粒子状物質も花粉の影響を増強すること、SO₂共存時にその影響がさらに強く出ること等を突きとめ、さらに各予防行動にて症状悪化が低減される量を提示している（投稿中）。そこで、本研究では、大気汚染に脆弱とされる乳幼児におけるPM_{2.5}の呼吸器への影響について解析し、ぜん息・ぜん鳴児へのPM_{2.5}の短期影響・長期影響・感受性に影響する因子・予防行動の効果を明らかにし、ぜん息児のコントロールとQOLの向上、ぜん鳴児のぜん息発症予防に役立つデータを提出したい。

＜目的＞ PM_{2.5}のぜん息児・ぜん鳴児への短期影響・長期影響・感受性に影響する因子・予防行動の効果を明らかにする。具体的には、以下を明らかにする。

1. ぜん息児・ぜん鳴児において、PM_{2.5}が10 μg/m³上昇する毎に呼吸器症状（咳、ぜん鳴、呼吸苦）を発現するリスク、予定外受診リスク、園欠席リスクは何倍に上昇するか
2. ぜん息児において、予防行動（屋内滞在／窓閉め等）はPM_{2.5}が日平均で35 μg/m³を超えた日（年間10日程）の症状悪化リスクをどの程度低減できるか
3. ぜん鳴児において、PM_{2.5}高曝露群はぜん息「発症」リスクは低曝露群の何倍に上昇するか
4. ぜん鳴児において、PM_{2.5}が日平均で35 μg/m³を超えた日の予防行動（屋内滞在／窓閉め等）はその後のぜん息「発症」リスクをどの程度低減できるか
5. PM_{2.5}高値時に呼吸器症状を発現するリスクが高い児の特徴は何か

1 研究従事者（○印は研究リーダー）

○足立雄一	（富山大学大学院医学薬学研究部発達小児医学）
稲寺秀邦	（富山大学大学院医学薬学研究部公衆衛生学）
浜崎 景	（富山大学大学院医学薬学研究部公衆衛生学）
小西郁生	（京都大学大学院医学研究科婦人科学・産科学）
中山健夫	（京都大学大学院医学研究科健康情報学）
金谷久美子	（京都大学大学院医学研究科健康情報学）
黒沢洋一	（鳥取大学医学部社会医学講座健康政策医学分野）
大西一成	（鳥取大学医学部社会医学講座健康政策医学分野）

2 平成 27 年度の研究目標

1) 対象者のリクルート完了

平成 26 年度は、携帯情報端末のメール機能を利用したリアルタイムの情報収集システムが確立した 10 月末から対象者のリクルートを開始し、平成 27 年 1 月 31 日時点での同意者数は、ぜん鳴の既往のある児が 268 名、そのうちぜん息あるいはぜん息性気管支炎と医師に診断された（ぜん息児）が 74 名であった。平成 27 年度は、目標数のぜん鳴児 450 名（うちぜん息児 150 名）のリクルートを完了させる。



2) 高い回答率の維持

平成 26 年度では、エントリー開始後の約 4 ヶ月間に 1665 回の質問メールを発送して 1280 回の返信を得た（回収率 77%）。平成 27 年度においても同等の高い回収率を維持する。

3) データの中間解析

データ収集開始から 1 年経った時点で中間解析を行う。なお、中間解析では、本研究の目的とする $PM_{2.5}$ の短期影響、感受性に影響する因子、予防行動の効果について解析を行う。なお、長期影響に関する解析は平成 28 年度に行う。

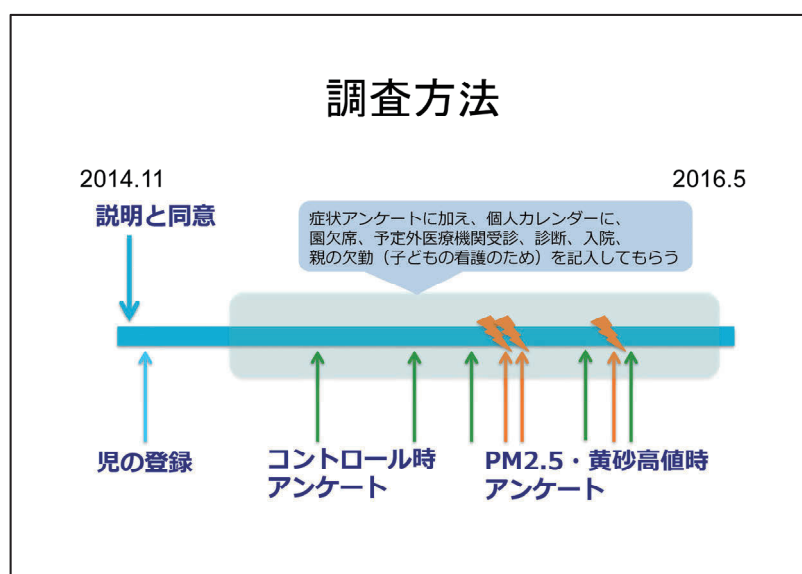
3 平成 27 年度の研究対象及び方法

1) 対象

エコチル追加調査「戸外活動時間を考慮に入れた、土壌性ダスト（黄砂）による呼吸器／アレルギー疾患リスクの定量的評価（平成 23-25 年度環境研究総合推進費）」の対象者の中でぜん鳴の既往のある児の保護者に新たに本調査への参加を依頼し、同意の得られたものを対象とする。

2) 調査方法

対象者の居住地区に最寄りの常時観測局から $PM_{2.5}$ の情報を自動的にサーバーに送り、そのデータをもとに基準値以上となった日（ケース日、全員）と基準値以下の日（コントロール日、参加者の 1/10）に同じ質問内容のアンケートを送信する。また、個人カレンダーを用意し、園の欠席や医療機関への予定外受診があった際に入力してもらう（下図）。



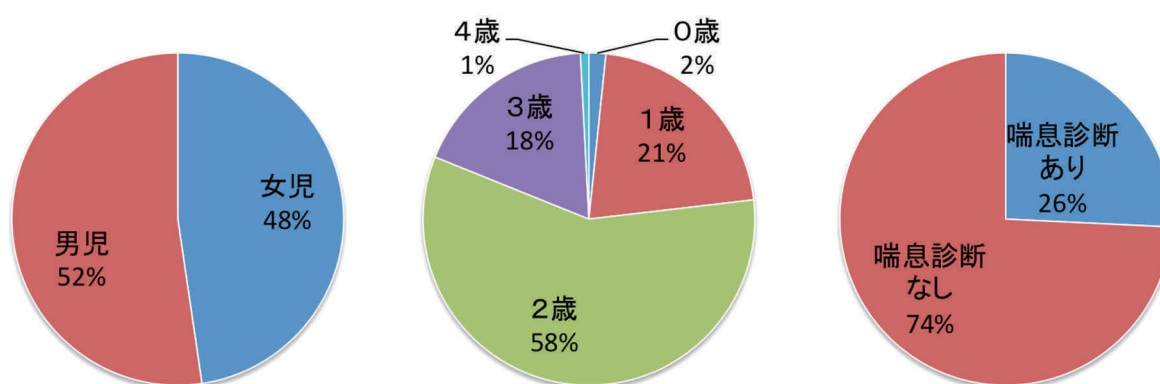
3) 中間解析

中間解析に用いる情報は、環境因子については対象者の居住地区に最寄りの常時観測局からPM_{2.5}を含む大気汚染物質のデータ、ならびに各地のLight Detection and ranging (LIDAR) システムから黄砂飛来の情報、そして各種の気象情報を用いる。対象者の情報（呼吸器・アレルギー症状、体調や生活への影響、予防行動など）は、上記の携帯情報端末のメール機能を利用したリアルタイムの情報収集システムを用いて収集する。また、エコチルから参加者の背景因子についての情報も入手する。

4 平成 27 年度の研究成果

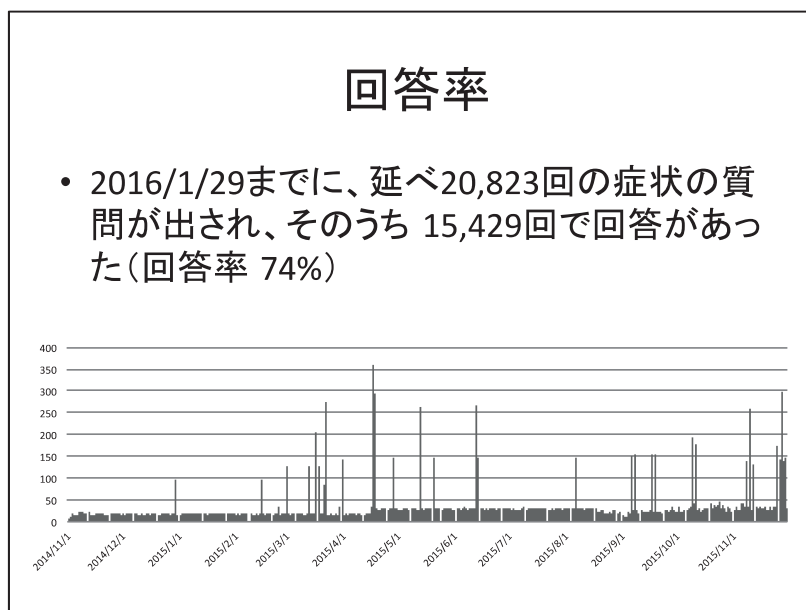
1) 対象者のリクルート完了

登録者数は、ぜん息児 730 名、うちぜん息児が 190 名（26%）と目標数に達した。男女比は男児がやや多く、年齢は2歳が全体の約6割となっている。



2) 高い回答率の維持

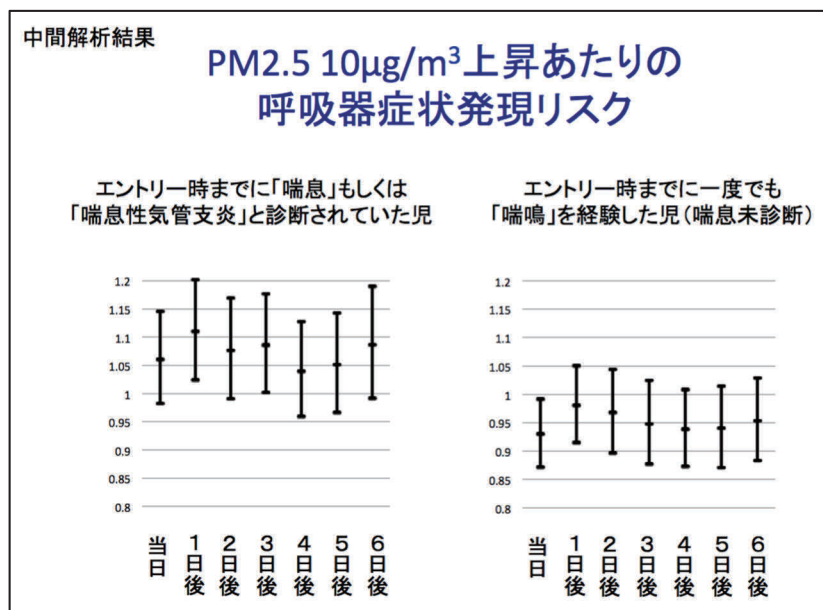
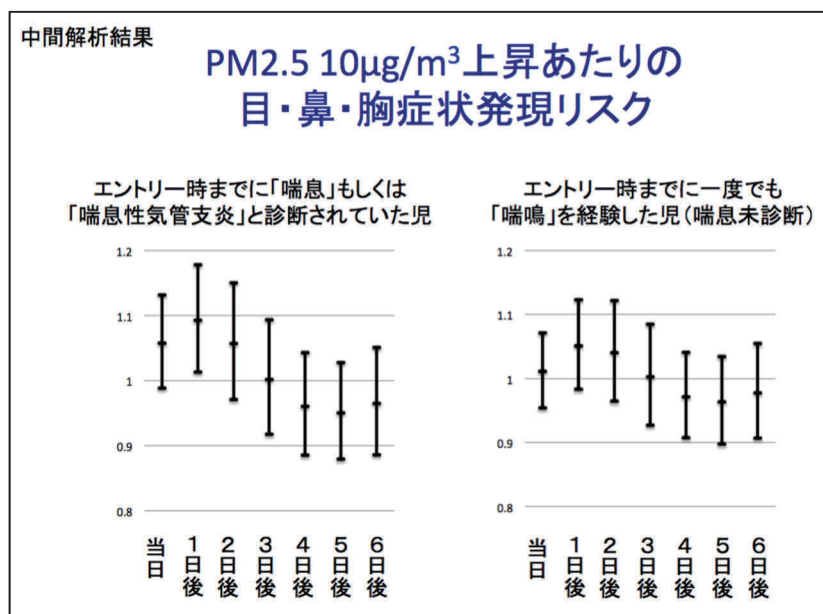
携帯情報端末のメール機能を利用したリアルタイムの情報収集システムを用いて収集を開始した平成 26 年 11 月から平成 28 年 1 月までに、PM_{2.5}ならびに黄砂が基準値を超えた日（それぞれ 7 日、26 日）とコントロール日に合計 20,823 回の質問メールを送信し、15,429 回の回答を得た（回答率 74%、下図）。平成 26 年度の回答率は 77%であり、ほぼ同等の高い回答率が得られている。



3) 中間解析

登録開始から1年を経過した平成27年10月までのデータを用いて中間解析を行った。

PM_{2.5}が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇する毎に、目・鼻・胸いずれかの症状を発現するリスクはぜん息児で5～10%増、ぜん鳴のみの児で～5%増（下図上段）、また呼吸器症状（咳、ぜん鳴、呼吸苦）を発現するリスクはそれぞれ5～10%増、増加なし（下図下段）という結果であった。



5 考察

本研究の特徴として、日々の症状や行動などの情報をタイムリーに収集できることが挙げられる。従来の質問紙に記入する方法では、リコールバイアスがかかりやすく、また頻回に質問用紙への記入を依頼することはストレスの多い子育て中の母親に過大な負担となって回収率の低下や回答内容の信頼性低下につながる可能性が大きい。一方、本研究で採用している環境測定装置とアンケート発信システムを連携させた本システムは、リアルタイムな情報を得ることができ、70%以上の高い回答率を維持しており、信頼性の高いデータが収集されていると考える。

すでに目標を超える対象者のリクルートが完了しており、中間解析ではあるが、PM_{2.5}曝露によってハイリスク児（ぜん鳴の既往、ぜん息やぜん息性気管支炎の既往）において呼吸器・アレルギー症状が増悪するという結果が示されている。今後、エコチル調査から対象者の背景因子（家族歴、妊娠中の状況や環境因子など）なども加味することによって、PM_{2.5}への感受性の高い児の特徴を示すことができると考える。

6 次年度に向けた課題

すでに目標数を超える対象者が登録されているので、このまま高い回答率を維持できると考えるが、そのためには引き続き回答しやすい環境を保ち続けていく必要がある。

中間解析の結果から、PM_{2.5}の短期効果とPM_{2.5}への感受性の高い児の特徴について最終解析でも結果を示すことができると考える。一方、予防行動の効果については、現時点では児の体調が悪い時の方がむしろ外出を控えるなどの現象が認められており、保護者が子どもの体調を最優先してその日の行動を決めることが多い2～3歳の児を対象とする本研究では、明らかなエビデンスを得ることは難しいと考える。少し無理をしてでも外出するようになる年長児や学童を対象に同様な評価を行えば、予防行動の効果が確認できるかもしれない。また、PM_{2.5}の健康への影響は上記のような短期影響ばかりでなく、将来のぜん息の増悪やぜん息発症など長期的な影響を明らかにすることも本研究の目的の一つであるが、最終解析を行う時期には多くの対象者は未だ4歳であり、一般的に小児ぜん息は6歳までに発症するという事実を考慮すると、PM_{2.5}の長期影響に関するより正確なデータを示すにはより長期のフォローが必要と考える。

7 期待される成果及び活用の方向性

本研究は、現在漠然とPM_{2.5}に対して脅威と感じている一般市民に向けて、大気汚染に脆弱とされる乳幼児のなかでも特に既にぜん鳴やぜん息を発症している子どもにおいて、PM_{2.5}の曝露が本当に影響するのか、またどの程度影響するのかについて科学的根拠に基づいた情報を提供することを目的としている。中間解析では、既にぜん息と診断されている児の方がぜん鳴の既往のみの児に比してよりPM_{2.5}の影響を受けやすいとの結果を得ており、PM_{2.5}の短期影響やその影響を受けやすい（感受性の高い）子どもの特徴を最終報告で示すことが可能と考える。PM_{2.5}の曝露が幼い子どもの呼吸器・アレルギー症状に影響を及ぼすことが明らかとなり、さらにPM_{2.5}濃度が高い時に特にどのような児が注意すればよいのかを示すことができれば、対象を絞った対策が立てやすくなるものと考ええる。

【学会発表・論文】

<学会発表>

1. Onishi K, Kanatani KT, Adachi Y, Hamazaki K, Kurozawa Y, Nakayama T. The effects of PM_{2.5} on allergic symptoms in pregnant women: Secondary analysis of an adjunct study of the JECS. 第25回日本疫学学会学術総会、1. 21-23、2015、名古屋.
2. 金谷久美子. シンポジウム「黄砂の妊婦のアレルギー様症状への影響 -戸外時間を考慮して-」、第85回日本衛生学会学術総会、3. 26-28、2015、和歌山.
3. 足立雄一. シンポジウム「環境汚染の現状と対策：黄砂について」、第46回日本職業・環境アレルギー学会、7. 3-4、2015、東京.
4. Onishi K, Nojima M, Kanatani KT, Kurosaki Y, Adachi Y, Otani S, Hamazaki K, Nakayama T, Kurozawa Y. Health effects of cross-border forest fire pollution on allergic symptoms in pregnant women:

an adjunct study of the Japan Environment & Children's Study. 27th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology, 8.30-9.3, 2015, Sao Paulo.

5. 金谷久美子、足立雄一、浜崎 景、稲寺秀邦、大西一成、伊藤巧朗、中山健夫. 妊婦のビタミンD充足状況と黄砂時／花粉時のアレルギー症状との関連. 第25回国際喘息日本・北アジア部会、9.3-4、2015、横浜.
6. 金谷久美子、亀田貴之、森育子、中山健夫、浜崎景、大西一成、足立雄一. 黄砂・PM_{2.5}の乳幼児への影響評価の計画『黄砂と子どもの健康調査（パート2）』. 第56回日本大気環境学会年会、9.15-17、2015、東京.
7. Kanatani KT, Adachi Y, Hamazaki K, Inadera H, Onishi K, Kurozawa Y, Nakayama T. The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women. European Respiratory Congress 2015, 9.26-30, 2015, Amsterdam.
8. Kanatani TK, Adachi Y. Ambient desert dust and allergic symptoms: A time series analysis from a national birth cohort (JECS). XXIV World Allergy Congress, 2015, 10.14-17, Seoul. Outstanding Abstract Award 受賞
9. 金谷久美子、浜崎 景、稲寺秀邦、高橋由光、大西一成、黒澤洋一、足立雄一、中山健夫. 妊婦のビタミンD充足状況と黄砂時／花粉時のアレルギー様症状との関連. 第26回日本疫学会学術総会、2016、1.23-25、米子.
10. Onishi K, Nojima M, Kanatani KT, Otani S, Adachi Y, Hamazaki K, Nakayama T, Kurozawa Y. Health effects of cross-border forest fire pollution on allergic symptoms in pregnant women. 第26回日本疫学学術総会、1.21-23、2016、米子. 優秀演題賞

<論文>

1. Kanatani KT, Hamazaki K, Inadera H, Sugimoto N, Shimizu A, Noma H, Onishi K, Takahashi, Itazawa T, Egawa M, Sato K, Go T, Ito I, Kurozawa Y, Konishi, Adachi Y, Nakayama T, and Japan Environment & Children's Study Group. Desert dust exposure worsens allergic symptoms: a natural experiment in Japan. Ann Allergy Clin Immunol (in press)

<総説>

1. 足立雄一、金谷久美子. 黄砂とアレルギー. アレルギーの臨床. 35:1043-1046;2015.

<その他>

1. 足立雄一. ぜん息児へのPM_{2.5}の影響と予防策を知ろう. すこやかライフ No 47、16-19、2016.
2. 足立雄一. PM_{2.5}のぜん息児・ぜん鳴児への影響とその対策について. 平成27年度大気環境対策セミナー、2.9、2016、神戸.