

Environment Research and Technology Development Fund

**環境研究総合推進費 終了研究成果報告書**

「黄砂の乳幼児への短期影響  
—燃焼性大気汚染物質による影響修飾—」  
(5-1555)

平成27年度～平成29年度

Short-Term Health Effects on Infants of Asian Dust  
: Considering Fossil Fuel related Air Pollution as an effect modifier

〈研究代表機関〉

国立大学法人京都大学

〈研究分担機関〉

富山大学

鳥取大学

〈研究協力機関〉

エコチル調査京都ユニットセンター

エコチル調査富山ユニットセンター

エコチル調査鳥取ユニットセンター

国立環境研究所

金沢大学

慶應義塾大学

## 平成30年5月

## 目次

I. 成果の概要	1
1. はじめに（研究背景等）	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発の方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた主な成果	
6. 研究成果の主な発表状況	
7. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	
II-1 黄砂・PM <sub>2.5</sub> の乳幼児への短期影響と感受性に関わる因子 （富山大学） 要旨	12
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた成果	
6. 国際共同研究等の状況	
7. 研究成果の発表状況	
8. 引用文献	
II-2 燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾 （京都大学） 要旨	25
1. はじめに	
2. 研究開発目的	
3. 研究開発方法	
4. 結果及び考察	
5. 本研究により得られた成果	
6. 国際共同研究等の状況	
7. 研究成果の発表状況	
8. 引用文献	
II-3 発生源解析と発生源別の健康影響 （鳥取大学） 要旨	40

1. はじめに
2. 研究開発目的
3. 研究開発方法
4. 結果及び考察
5. 本研究により得られた成果
6. 国際共同研究等の状況
7. 研究成果の発表状況
8. 引用文献

III. 英文Abstract

..... 65

## I. 成果の概要

課題名 5-1555 黄砂の乳幼児への短期影響  
 —燃焼性大気汚染物質による影響修飾—

課題代表者名 中山 健夫（京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 健康情報学分野 教授）

研究実施期間 平成27～29年度

累計予算額 87,265千円（うち平成29年度：27,610千円）  
 予算額は、間接経費を含む。

本研究のキーワードPM<sub>2.5</sub>、黄砂、PAH、PAHキノン、発生源解析、越境大気汚染、乳幼児、妊婦、アレルギー、エコチル調査（JECS）

### 研究体制

- (1)黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への短期影響と感受性に関わる因子（富山大学）
- (2)燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾（京都大学）
- (3)発生源解析と発生源別の健康影響（鳥取大学）

### 研究協力機関

エコチル調査京都ユニットセンター  
 エコチル調査富山ユニットセンター  
 エコチル調査鳥取ユニットセンター  
 国立環境研究所  
 金沢大学  
 慶應義塾大学

## 1. はじめに（研究背景等）

「PM<sub>2.5</sub>健康被害の懸念大も“謎”多し」(2013/2/21日経新聞)・・・実際の社会生活を営む人間を対象に、健康障害の原因・リスクを解明し、科学的根拠に基づく対策を樹立・推進・評価に資する疫学研究への社会的ニーズが高まっている。我々は、妊婦において黄砂・PM<sub>2.5</sub>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を明らかにした。しかし、大気汚染に脆弱であると理論上予想される乳幼児への影響は、わが国・海外に関わらずエビデンスが非常に少ない状況である。また、飛来黄砂やPM<sub>2.5</sub>の何がどれだけ実際に影響しているのか、逆に言えば何を削減すると効率的に影響を低減できるのかも十分にはわかっていない。我々は実験室レベルにて、黄砂等の粒子状物質上で多環芳香族炭化水素（PAH）の酸化やニトロ化が促進されることを示し、前述の調査でのパイロット測定にて、実大気にも粒子状物質上でニトロ化・酸化が促進されるに矛盾しない結果を得ていた。さらに、酸化体（PAHキノン）の濃度がアレルギー症状と強い関連があることも示しつつあった。本研究では、さらに成分分析を進め何が実際に影響しているのかを明らかにすると同時に、乳幼児の黄砂・PM<sub>2.5</sub>の短期影響・感受性に影響する因子を、前述の調査で築き上げたエコチル調査を母体にした効率的なデータ収集システムと経験、そして今までの調査で培ってきた参加者との強い協力関係をもとに、最大限の費用対効果にて明らかにしたいと考えた。

## 2. 研究開発目的

黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への影響、燃焼性大気汚染物質の黄砂の健康影響への修飾、感受性に関わる因子を明らかにする。

### 3. 研究開発の方法

#### (1) 黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への短期影響と感受性に関わる因子

我々はH23年度より、ケータイ端末にて屋外時間等をタイムリーに情報収集し、黄砂の児への長期影響及び妊婦への短期影響をみる調査を実施してきた(推進費5C-1152 H23-25)。この調査システムと調査参加者との良好な協力体制をベースに、黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への短期影響をみる研究を実施した。

さらに、エコチル調査で得られる様々な背景因子と比較することにより、ハイリスクグループを探索した。

【研究デザイン】コホート調査

【対象者】

1) 選択の場: H26年5月31日までにエコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した児。

2) 包含基準および除外基準: 上記の中で喘鳴を発現したことの無い児で、母親がスマートフォンを使用しているものに参加を呼びかけた。研究の目的と方法をWeb上にて説明し、適宜メールや電話、手紙、対面等にて説明を追加し、パスワードにて守られた参加者固有のURL上にて再同意が得られたものを登録した。

3) 標本規模(対象者の人数): 京都239名、富山372名、鳥取201名の合計812名。

【追跡の方法】エコチル本体調査で行われる紙ベースの質問票による追跡に加えて、主にケータイのメール及びWeb上データベースを利用した質問票により追跡した。

【解析の概要】

アンケート回答データ(日の症状等)と各参加者の最寄りのLIDAR及び常時監視局の大気汚染データを照合し、黄砂・PM<sub>2.5</sub>曝露後に症状発現や医療機関受診のリスクが何倍に上昇するかを算出した。一般化推定方程式(GEE)により個人内相関を加味して解析した。

交絡の可能性を検討した因子: 対象者最寄りの常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度(8時間平均値)、日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、花粉数、地域(概ね県レベル)のインフルエンザ発生数、季節、地域(京都/富山/鳥取)。その他に検討した因子: 回答時の年齢、性別、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。

効果修飾の可能性を検討した因子: 日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、花粉数、季節、回答時の年齢、性別、早産/非早産、体重、生後半年/1年の体重増加量、生後1年時の母乳/人工乳/生後6ヶ月時の離乳食開始状況、その日の屋外時間、その日の自宅の窓換気、通園、住まいの幹線道路からの近さ、母親・父親のアレルギー疾患既往、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。

#### (2) 燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾

我々はH23年度より各地域(京都/富山/鳥取)にて、黄砂シーズン中、毎日、滅菌処理を施したフィルタにて粒子状物質を日毎に採取・冷凍保管してきた(H23-25は推進費5C-1152にて実施)。これらサンプルにて、PAH、PAHキノン、ニトロ化PAHを測定し、同時期に得た妊婦・乳幼児の健康指標(アレルギー症状スコア)と照合することにより、燃焼性大気汚染物質が黄砂の健康影響をどの程度修飾するのかを算出した。

【PAH類の捕集・保管と分析】

大気粒子は、京都大学・富山大学・鳥取大学の各屋上にて推進費5C-1152及び本推進費にて捕集したものを利用した。捕集期間は2011年10月～11月、2012年2月～5月、2012年10月～11月、2013年3月～5月、2015年10月～11月、2016年3月～7月。それぞれの期間にハイボリュームエアサンプラー(柴田科学製 HV-1000R)を用いて滅菌処理を施した石英繊維フィルター上に捕集した。フィルター1枚につき6時から18時までの12時間の捕集を行った。粒子捕集後のフィルターは、前処理に供するまで-20～-30℃の冷凍庫内で保存した。

測定対象物質: PAHはFluoranthene (Flra)、Pyrene (Pyr)、Chrysene (Chry)、Benz[a]anthracene (BaA)、Benzo[b]fluoranthene (BbF)、Benzo[k]fluoranthene (BkF)、Benzo[a]pyrene (BaP) の7種、PAHキノンは1,6-Pyrenequinone (1,6-PyQ)、1,8-Pyrenequinone (1,8-PyQ)、1,2-Benzanthraquinone (BAQ) の3種、ニトロ化PAHは1-Nitropyrene (1-NP)、2-Nitrofluoranthene (2-NFR) の2種

### 【研究デザイン】ヒストリカルコホート

【対象者】①妊婦：H25年5月31日までに環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した妊婦のうち、京都市内・富山県内・鳥取県西部に居住していた妊婦。②乳幼児：環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した妊婦から生まれた児のうち、京都市内・富山県内・鳥取県西部に居住していたもの。

【追跡の方法】環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』にて得られた症状アンケート回答のうち、PAH類測定期間の回答を抽出して解析に使用した。症状アンケート依頼は、20時前頃、概ね1/10の確率で登録者の中からランダムに選択された対象者に、携帯メールに自動的に送信された。参加者は、受け取ったメール内のURLから、妊婦自身(H23-25年)もしくは児の呼吸器/アレルギー症状のスコアのほか、その日に屋外にいた時間等をウェブ上で回答した。症状アンケートのアレルギー症状はAllergy Control Score™による日の症状スコアを利用し、その日の症状の程度に合わせて0～3点で回答することとした。

### 【疫学研究としての解析の概要】

アンケート回答データ(日のアレルギー症状の有無)とPAH類濃度データ、黄砂データを照合し、各種曝露後に症状発現リスクが何倍に上昇するかを、一般化推定方程式(GEE)により個人内相関を加味して解析した。

モデルへの投入を検討した因子：①妊婦：対象者最寄りの常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度、日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、花粉、TSP捕集した大気中イオン濃度、金属濃度、エンドキシン濃度、βグルカン濃度。②乳幼児：対象者最寄りの常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度、日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、花粉、地域のインフルエンザ患者数、回答時の年齢、性別、きょうだいの数、通園状況、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況、母親の学歴、世帯収入。効果修飾の可能性を検討した因子：回答時の年齢、性別、早産/非早産、体重、生後半年/1年の体重増加量、生後1年時の母乳/人工乳/生後6ヶ月時の離乳食開始状況、通園状況、住まいの幹線道路からの近さ、1歳時のアレルギー疾患既往。母親・父親のアレルギー疾患既往、きょうだいの数、居住家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。

## (3) 発生源解析と発生源別の健康影響

### 【アレルギー症状スコア】

上記、環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』で得られた回答を使用した。

具体的には、エコチル全体調査に参加している鳥取ユニットセンターの母子に、追加調査のリクルートを行った。必要に応じて面談や電話等による説明を行い、インフォームドコンセントを手交もしくは郵送にて得た。

対象者はその日に屋外にいた時間、及び呼吸器/アレルギー症状の有無の情報をWeb上のアンケートサイトにアクセスし回答を入力した。回答は自動的にデータベースに格納された。

### 【大気浮遊粒子状物質のサンプリングと環境データ、イベント】

大気浮遊粒子状物質のうち、SPM-PM<sub>2.5</sub>とPM<sub>2.5</sub>を粒径別に採取した。採取フィルターには、石英とPTFE(テフロン)を用い、質量濃度、イオン・炭素・重金属成分の分析を行った。成分分析結果から、最終年度に発生源解析を実施した。

さらにLIDAR(Light Detection And Ranging: 土壌性ダストを特異的に測定できるシステム)及びそらまめ(常時監視システム)、NASAの衛星データ、大陸の気象観測データ、モンゴル土壌成分等のデータを収集し、発生源解析結果と合わせて大陸で発生しているイベントの分類の考察に用いた。なお、H27年以降のサンプルにおいては発生源解析を実施するが、H23-H25の採取検体については、検体の状態を見ながら実施を検討し、実施しても部分的とし衛星データなどを中心にイベントの分類を行う。越境移入については、SYNOP(surface synoptic observations)報、化学輸送モデルおよび流跡線解析を用いて考察を行った。

### 【解析方法】

一般化推定方程式(GEE)、一般化線形混合モデルなどを用いて解析した。

児の呼吸器／アレルギー症状の有無について、日毎の金属・イオン・炭素成分濃度及び日毎の発生源解析による発生源別の寄与率を考慮して関係を明らかにした。

共変量には、性別、児の年齢、出生体重、その日の外出時間、マスク着用有無、窓の開け閉め、空気清浄機の使用、アレルギー既往、母の出産時年齢、薬剤既往、平均気温、湿度、気圧、花粉(島根)を用いた。アウトカムは、いずれかの症状がスコア2以上、呼吸器症状2以上、鼻症状2以上、目症状2以上、肌症状2以上、鼻・呼吸器・目のいずれかの症状が2以上を用いた。

#### 【多変量モデル(PMF法)によるPM<sub>2.5</sub>発生源寄与率の検証方法】

Positive Matrix Factorization(PMF)法は、多数個の環境測定データを統計的に解析処理して、主要発生源数とそれら発生源プロファイル及び寄与濃度を算出しようとするものである。

本調査では、2015年10月17日～2016年6月4日の期間の粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)とPM<sub>2.5</sub>のそれぞれの測定データ(各65データ)によって、米国EPAにより作成された発生源寄与解析ツールEPA PMF5.0を用いて解析を行った。

## 4. 結果及び考察

### (1) 黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への短期影響と感受性に関わる因子

調査期間中に×切期限(依頼の翌日)内に回答があった812名の延べ34,609回答のうち、居住地にてPM<sub>2.5</sub>濃度が測定されており、その他モデルに投入した因子のデータが欠損していなかった692名の29,658回答において、PM<sub>2.5</sub>が10  $\mu$ g/m<sup>3</sup>上昇するごとに目・鼻・呼吸器の何らかの症状(アレルギーコントロールスコア>0)が発現するリスクを算出した。図1のように、当日から翌日までPM<sub>2.5</sub>の影響を受けている可能性が示唆され、PM<sub>2.5</sub> 10  $\mu$ g/m<sup>3</sup>上昇あたりの当日の症状発現オッズ比は1.06(95%CI: 1.02-1.10, p=0.0021)、翌日の発現オッズ比は1.05(95%CI: 1.01-1.09, p=0.0091)であった(図1)。

季節別にPM<sub>2.5</sub>と目・鼻・呼吸器症状との関連を算出すると(春: 3-5月、夏: 6-8月、秋: 9-11月、冬12-2月)、春・秋についてはPM<sub>2.5</sub>濃度上昇に伴って症状発現リスクが有意に高くなっていたが、夏・冬についてはリスクが上昇する様子ははっきりとは観察されなかった(頁16 図(1)-5)。

季節による影響の違いの成因として、PM成分による違いや実際の曝露量の違い、気象条件や共存アレルギーとの相互作用の可能性を考え、以下、黄砂の影響、窓の開閉や屋外滞在時間による影響修飾、各種気象条件、花粉の影響修飾について検討した。結果、目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現は、当日から翌日あたりまで黄砂の影響を受けている可能性が示唆された(図2)。

黄砂0.1/km上昇あたりの当日の症状発現オッズ比は1.16(95%CI: 1.07-1.25, p=0.0002)翌日の症状発現オッズ比は1.06(95%CI: 0.97-1.15, p=0.189)であった(図2)。

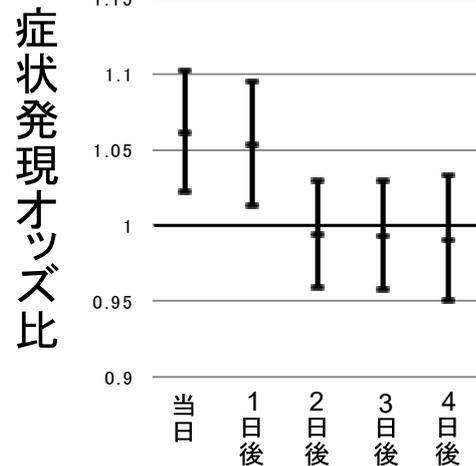


図1 PM<sub>2.5</sub> 10  $\mu$ g/m<sup>3</sup>上昇あたりの目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現オッズ比

#### ●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析(一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定) Single lag model

アウトカム: アレルギーコントロールスコア>0(何らかの症状あり)を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子(p<0.1): PM<sub>2.5</sub>、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、地域の気温の日内変動幅、日の平均気圧、地域、季節、性別、回答時の年齢  
対象人数: 692名

回答数: 当日29,658、翌日29,653、2日後29,659、3日後29,662、4日後29,656

黄砂とPM<sub>2.5</sub>を同時にモデルに投入すると、PM<sub>2.5</sub>10 µg/m<sup>3</sup>上昇あたりのオッズ比は低減されたが黄砂は有意に残り、春と秋にみられたPM<sub>2.5</sub>濃度に従ったリスク上昇の少なくとも一部は黄砂の影響をひろっていたものと考えられた。

また黄砂では屋外で長時間過ごした児で症状リスクが高くなる様子が観察され、屋外で3時間以上過ごした児では黄砂濃度0.1/km上昇時の症状発現オッズ比が1.2倍程度であったのに対し、屋外で過ごした時間が1時間未満の児では同オッズ比は1.1倍程度であった(頁18 図(1)-7)。窓の開け閉めについては、窓を開けた時間のあった児で黄砂時の症状発現リスクが高い傾向が観察され、窓を開けた時間のあった児では同オッズ比が1.2倍程度あったのに対し、窓を開けた時間のなかった児では同オッズ比は1.1倍程度であった(頁18 図(1)-8)。PM<sub>2.5</sub>濃度に応じた症状発現リスクの上昇が春と秋にのみ観察された理由の一つとして、屋外にいる時間が長くなり換気がよく行われる季節に黄砂が飛来することが考えられた。

さらに、エコチル調査にて収集された様々な背景データと照らし合わせることにより、黄砂への脆弱性にかかる因子を探索した。性別、年齢、体重、体重増加量、早産、通園状況、年上きょうだいの数、アレルギー疾患既往、両親のアレルギー疾患既往、経済状況(世帯収入)、幹線道路からの距離、母乳/人工乳/離乳食摂取状況について検討し、黄砂への脆弱性にかかる因子として、年長児・正期産・非通園・第1子・幹線道路に近い・両親のアレルギー性鼻炎の既往を検出した。

## (2) 燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾

### 【妊婦での検討】

単因子モデルでの検討では、PAH・PAHキノン・ニトロ化PAHすべてについて、全参加妊婦を対象にした症状発現オッズ比は統計学的に有意に上昇しており、アレルギー性鼻炎の既往がある妊婦、「1日のうちで10分以上外出した」と回答した妊婦、さらに花粉飛散日に限定すると順にさらに高く算出された(頁28~29 表(2)-1~3)。

交絡調整後、オッズ比はやや低減したが、PAHよりもPAHキノンでアレルギー症状への影響が強く観察され、PAHキノンについては統計学的に有意に上昇していた(頁29~30 表(2)-4~5)。

黄砂のPAHキノンによる影響修飾の可能性については、アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦における花粉飛散日の回答において、黄砂とPAHキノンの交互作用項を入れて検討すると、PAHキノンと黄砂、交互作用項すべてにおいてオッズ比は有意もしくはmarginally significantに上昇しており、PAHキノンと黄砂に相乗効果があることが確認された(頁31 表(2)-7)。

さらに、TSP中イオン・金属・微生物指標(エンドキシン・βグルカン)の大気中濃度を交絡因子として考慮に入れても、結果は変わらなかった(表1)。

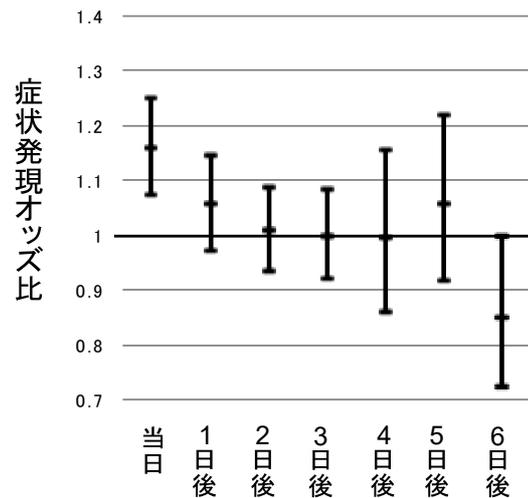


図2 黄砂0.1/km上昇あたりの

目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現オッズ比

### ●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析(一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定) Single lag model

アウトカム:アレルギーコントロールスコアのうち呼吸器の症状3項目の合計スコア>0(何らかの呼吸器症状あり)を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子(p<0.1):黄砂、きょうだいの数、居住地の家屋構造、前日からの気温変化、日の気温の日内変動幅、居住地域(京都・富山・鳥取)、季節、性別、回答時の年齢

表1 黄砂とPAHキノンの交互作用、TSP中イオン・金属の大気中濃度、微生物指標(エンドトキシン濃度・βグルカン濃度)も考慮に入れたモデルにおける症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノ	1.09	1.00	1.18	.046
黄砂	1.07	1.00	1.15	.043
上記の交互作用項	1.11	1.03	1.19	.007
花粉	1.57	1.27	1.95	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.34	1.02	1.77	.039
最低気温	0.95	0.93	0.97	<.0001
Naイオン	1.10	1.01	1.20	.038
エンドトキシン	0.96	0.87	1.05	.354
βグルカン	1.04	0.94	1.16	.405

\* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。花粉は 40 個/m<sup>3</sup> にて、SO<sub>2</sub>は 0.3ppm にて 2 分した(カットオフ値の選択は C-1152 での単変量モデルにおける AIC に基づく)。最低気温は連続量として、その他の変数は対数変換後標準化し連続量として扱った。

\* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

以上から、黄砂とPAHキノンは単独で、アレルギー性鼻炎の既往のある妊婦におけるアレルギー症状発現リスク因子となっており、PAHキノンは黄砂の影響を有意に修飾していると考えられた。逆に言うと、PAHキノンを減らすことで黄砂の影響も低減できる可能性が示唆された。

PAHキノンの黄砂の影響の寄与分としては、45%と算出された(頁32 表(2)-11)。

#### 【健康乳幼児での検討】

PAH・PAHキノンのともに妊婦での結果と同様に、全参加児を対象にした単変量モデルで症状発現オッズ比は有意に上昇しており、「1日のうちで10分以上外出した」と回答した児、さらに「窓を開けた時間があった」児に限定して検討すると、オッズ比はさらに高く有意に上昇していた。以上、妊婦と同様に屋外に出た時間のあった児、窓を開けた時間のあった児で症状発現との関連がより強い様子が伺えた。また、これらのオッズ比は交絡調整後にやや低減したが、PAHについてもPAHキノンのについても統計学的に有意に上昇していた。

続いて、黄砂のPAHキノンの影響修飾の可能性について検討した。PAHキノンの黄砂においてオッズ比は有意に上昇していたが、交互作用項のオッズ比は1に近く、アレルギー性鼻炎妊婦とは違って、喘鳴をおこしたことの無い乳幼児においては、PAHキノンの黄砂は独立して症状に影響していると考えられた(表2)。

表2 黄砂とPAHキノンの交互作用項を含めた、症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノ	1.13	1.06	1.21	.0005
黄砂	1.09	1.03	1.14	.0013
上記の交互作用項	1.03	0.94	1.13	.5367
回答時の年齢	0.61	0.53	0.70	<.0001
地域(富山)	0.57	0.42	0.76	.0002
地域(鳥取)	0.96	0.73	1.26	.7604

\* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。

\* 地域は京都を基準とした。

さらに、PAHキノンへの脆弱性にかかる因子を検索し、幹線道路に近い・父親の喘息の既往・1歳時に母乳をのんでいない・体重の軽い・花粉症・通園・女兒を検出した。

以上、黄砂とPAHキノンは単独で、喘鳴をおこしたことの無い乳幼児において目・鼻・呼吸器症状発現リスク因子となっていると考えられた。

### (3) 発生源解析と発生源別の健康影響

PM<sub>2.5</sub>の日平均値を環境基準値(35 µg/m<sup>3</sup>)と比較すると、6日間(4/23, 4/24, 5/7, 5/8, 5/27, 5/28)で基準値を超過した。このうち4日間(4/23, 4/24, 5/7, 5/8)は黄砂が観測された日でありPM<sub>2.5</sub>と粗大粒子がともに濃度が上昇しているが、5/27及び5/28の2日間はPM<sub>2.5</sub>のみが上昇し、粗大粒子に大きな変動は見られなかった。粗大粒子では土壌系の成分が最も高い割合を示した。PM<sub>2.5</sub>では硫酸アンモニウムと金属成分を主成分とする因子が最も高い割合となった。PM<sub>2.5</sub>の質量濃度は環境基準以下であるが、硝酸イオンが高濃度を示した日(2/26,27,28)があった。PM<sub>2.5</sub>と共に、粗大粒子の硝酸イオンの割合がやや高くなっていた。以上より、調査時期にあった特徴的なイベントは3つ考えられた。2月26日～28日の硝酸が主要成分であるイベントⅠ、4月下旬から5月上旬にかけて2回観測された黄砂イベントⅡ、5月16日～28日に観測された硫酸が主要成分であるイベントⅢである。いずれのイベントも、大陸で観測された黄砂や汚染物質の発生ののちに、西から東への移入が確認され流越境由来による移入が疑われた。

発生源解析により、調査期間中の日々の主成分の変動が観察された。粗大粒子においては、黄砂による濃度上昇が著しく健康影響においては肌への影響が有意だった。先行研究において黄砂と肌への健康影響が示唆されているが、粒径の大きい粒子が肌表面への物理的な刺激を引き起こしているかもしれない。微小粒子においては、工業系(硫酸)や硝酸系二次生成物、燃焼系成分が主成分の時に、鼻や目への影響と関係が有意にあった。我々が報告した、燃焼系成分が飛来するイベント時に妊婦への健康影響が関係するという結果にも一致する。粗大粒子においても硫酸と硝酸系成分と目や鼻の症状との関係が見られた。このことは、同時に飛来した微小硝酸・硫酸成分が粗大粒子に付着していた可能性が考えられる。海塩と症状との関係は見られなかった。

PM<sub>2.5</sub>において、呼吸器以外の症状との関係が見られた。PM<sub>2.5</sub>濃度は全ての成分を含んでいるが、発生源因子別に見た症状の総和がPM<sub>2.5</sub>では見られた。ガス成分においては、濃度が低かったため今回関係が見られなかったと考えられる。発生源ごとに主成分を解析することによって、症状の違いを評価することができた。越境と疑われるイベントや成分が飛来した際に自覚症状との関係が得られ、このようなイベントの時に適切な対応を取ることが重要であると考えられる。

## 5. 本研究により得られた主な成果

### (1) 科学的意義

- ・ 推進費5C-1152(H23-25)にて構築した、今までに例を見なかった、環境測定システムと個人携帯端末を連携させてタイムリーに情報を得るシステムを、乳幼児の疫学調査に応用できることを示した。
- ・ 喘鳴をおこしたことの無い乳幼児において、黄砂やPM<sub>2.5</sub>が症状の発現にどの程度影響を及ぼしているかを明らかにした。
- ・ 花粉症妊婦において、燃焼性大気汚染物質(PAHキノン)が黄砂の影響を修飾しており、アレルギー症状への黄砂の影響の約半分が燃焼性大気汚染物質(PAHキノン)に起因していることを示した。
- ・ 喘鳴をおこしたことの無い乳幼児においては、PAHキノンと黄砂は、共に症状発現の独立したリスク因子となっていることを示した。
- ・ 乳幼児において、黄砂やPAHキノンの脆弱性に関わる因子を明らかにした。
- ・ 発生源ごとに主成分を解析することによって、症状の違いを評価することができた。越境と疑われるイベントや成分が飛来した際に自覚症状との関係が得られ、このようなイベントの時に適切な対応を取ることが重要であると考えられる。

## (2) 環境政策への貢献

### <行政が既に活用した成果>

環境省安全課の「黄砂の健康影響に関する検討会」にて、本研究結果を情報提供した。

### <行政が活用することが見込まれる成果>

- ・ 黄砂飛来時に「不要な外出を控える」「換気を最低限にする」効果について、疫学的根拠を提供した。
- ・ PAHs負荷削減のための、疫学的根拠を提供した。
- ・ 詳細な飛来主成分がわからなくとも、大陸のイベントを観察することにより、あらかじめPM<sub>2.5</sub>や粗大粒子の高濃度現象を前もって知ることができれば、健康の予防対策を講じることが可能である。より積極的にPM<sub>2.5</sub>データや衛星データを活用することが見込まれる。
- ・ 我々の調査では、調査の趣旨を参加候補者に理解していただく過程で、日本の一般的な子育て世代にとって「遠いよその国の問題」として捉えられがちな「砂漠化」の問題を、より身近な実際に自身の家族に直接的な影響を及ぼす可能性のある問題として考えていただくことができたと感じている。越境大気汚染についても、発生地域はもっと高濃度であること、その中で実際に子育てが行われていることに思いを馳せる母親が増えてきたと感じている。「子どもの健やかな成長」という共通した価値観・願いのもとに、広く国民レベル特に若い世代で環境保全への関心が得られたことは貴重であると考えます。今後も、論文発表、学会発表、地域での講演、参加者携帯端末への情報配信などを通じて、本研究の広報・普及に努める。

## 6. 研究成果の主な発表状況

### (1) 主な誌上発表

#### <査読付き論文>

- 1) Kazunari Onishi, Tsuyoshi Thomas Sekiyama, Masanori Nojima, Yasunori Kurosaki, Yusuke Fujitani, Shinji Otani, Takashi Maki, Masato Shinoda, Youichi Kurozawa, Zentaro Yamagata. Prediction of health effects of cross-border atmospheric pollutants using an aerosol forecast model, Environment International. 2018;117:48-56
- 2) 金谷久美子: 黄砂のアレルギーへの影響～子どもを包む空気を考える～、大気化学研究誌第39号(2018年7月号) in press
- 3) 亀田貴之: 多環芳香族化合物の大気内二次生成、大気化学研究誌第39号(2018年7月号) in press

#### <その他誌上発表(査読なし)>

- 1) 金谷久美子: 子どものアレルギーと大気汚染、小児科 56(10), 1681-1688, 2015-09
- 2) 金谷久美子、足立雄一: 黄砂の小児におけるアレルギーへの影響: アレルギーの臨床、2015年10月号 5 (2015)
- 3) 足立雄一: 子どもの健康科学(2016)「子どもと大気: 子どもの環境とアレルギー」

### (2) 口頭発表(学会等)

- 1) 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、2015、7.3-4、東京 (2015).
- 2) Kazunari Onishi, Masanori Nojima, Kumiko T Kanatani, Yasunori Kurosaki, Yuichi Adachi, Shinji Otani, Kei Hamazaki, Takeo Nakayama, Youichi Kurozawa: “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, Brazil Sao paulo, 2015 8.30-9.30 (2015)

- 3) 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、2015、9.3-4、横浜(2015)
- 4) 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<sub>2.5</sub>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 大気環境学会年会講演要旨集 Vol.56th Page.353、2015、09.15-17、東京(2015)
- 5) Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurozawa, Takeo Nakayama. “The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women”, European Respiratory Congress 2015, 2015、9.26-30 Amsterdam (2015)
- 6) Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi. “Ambient Desert Dust and Allergic Symptoms: A Time Series Analysis from a National Birth Cohort (JECS)”, XXIV World Allergy Conference 2015, 2015、10.14-17 Seoul (2015)
- 7) Kazunari Onishi, Masanori Nojima, Kumiko T Kanatani, Shinji Otani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Takeo Nakayama, Youichi Kurozawa. “Health effects of cross-border forest fire pollution on allergic symptoms in pregnant women”, 2016.1.22, 26th JEA 第26回日本疫学学術総会(2016)
- 8) 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回疫学会総会、2016、1/23-25、米子(2016)
- 9) 金谷久美子。一般シンポジウム「子育て座談会:黄砂について話そう」2016年3月17日、京都市左京区保健センター(主催:エコチル京都ユニットセンター)(2016)
- 10) 金谷久美子。一般シンポジウム「子育て座談会:黄砂について話そう」2016年3月18日、京都市北区保健センター(主催:エコチル京都ユニットセンター)(2016)
- 11) 金谷久美子:ながはま健康フェスティバル2016(2016)「O次カフェ(一般公開シンポジウム)」
- 12) Kanatani K, Adachi Y, Nakayama T: 第65回日本アレルギー学会学術大会(2016)  
“The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women.”
- 13) Kanatani KT, Kameda T, Okubo A, Hamazaki K, Inadera H, Onishi K, Kurosawa Y, Tohno S, Takeo Nakayama: International Society of Environmental Epidemiology -Asia Chapter (2016)  
“The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone, secondarily formed on the dust surface”
- 14) 金谷久美子、足立雄一:第47回職業環境アレルギー学会(2016)「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の子どもへの影響」
- 15) Kanatani KT, Hamazaki K, Onishi K, Inadera H, Adachi Y, Nakayama T: International Society of Environmental Epidemiology (2016) “Effect modifiers of desert dust exposure to allergic symptoms - From an adjunct study of Japan Environment & Children Study (JECS) - ”
- 16) 金谷久美子、浜崎景、大西一成、杉本伸夫、清水厚、亀田貴之、足立雄一、中山健夫.:第56回大気環境学会年会「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への影響評価の進捗報告 エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査(パート2)』より」
- 17) Adachi Y. Invited Speech: Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma, and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiratory & Immunology (APAPARI)(2016) “Environmental factors and allergy in children”
- 18) 大西一成、中山健夫、黒沢洋一:第75回 日本公衆衛生学会(2016)「妊婦における大気浮遊粒子状物質に対するマスク着用の予防効果」
- 19) 金谷久美子、足立雄一、浜崎 景、稲寺秀邦、亀田貴之、東野 達、中山健夫:第49回日本小児呼吸器学会(2016)「黄砂のアレルギー症状への影響は、燃焼性大気汚染物質によりどの程度増強されるのか」.
- 20) 金谷久美子、足立雄一:第49回日本小児呼吸器学会 シンポジウム(2016)  
「大気環境と子どもの呼吸:京都・富山・鳥取のデータより」
- 21) 金谷久美子:同志社大学赤ちゃん学研究センター第6回定期セミナー「黄砂・PM<sub>2.5</sub>のアレルギーへの影

## 響～エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より～」

- 22) Kanatani TK, Kameda T, Hamazaki K, Adachi Y, Onishi K, Kurozawa Y, Inadera H, Nakayama T: 第27回疫学会総会 “The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone”
- 23) Kanatani TK, Kameda T, Okubo A, Onishi K, Tohno S, Nakayama T, Japan Environment and Children Study: 第10回バイオエアロゾル研究会(2016)  
“The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone”
- 24) 金谷久美子: 園保護者・園教員向けのPM2.5に関する座談会(2017)「黄砂について話そう」
- 25) 足立雄一: 平成28年度大気環境対策セミナー(2017)「PM2.5のぜん息児・ぜん鳴児への影響とその対策について」
- 26) 金谷久美子 文部科学省認定「共同利用・共同研究拠点」同志社大学赤ちゃん学研究センター キックオフシンポジウム 赤ちゃん学って何だろう?(2017)「疫学からのアプローチ」
- 27) 浜崎景、金谷久美子、大西一成、黒沢洋一、稲寺秀邦、中山健夫、足立雄一: 第87回日本衛生学会学術総会(2017)「PM2.5の喘息児への影響(中間解析結果)」
- 28) 金谷久美子: 環境省・黄砂の健康影響検討会第1回検討会(2017.5.31)「推進費5-1555 エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より」
- 29) Kumiko T Kanatani, Takayuki Kameda, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Youichi Kurosawa, Kazunari Onishi, Takeo Nakayama.: 第66回日本アレルギー学会学術大会(2017.6.17)  
「The combined effects of Asian dust and PAH-quinone on allergic symptoms in pregnant women」
- 30) 金谷久美子: 第44回 日本毒性学会学術年会 シンポジウム 環境汚染物質と免疫・アレルギー ～基礎免疫学、疫学、毒性学の視点から～(2017.7.11)  
「大気汚染の健康影響に関する疫学研究－アレルギー疾患を中心に－」
- 31) Kumiko T Kanatani, Kei Hamazaki, Masahito Morita, Yuichi Adachi, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Hidekuni Inadera, Takeo Nakayama.: Rhinology World Congress – Hong Kong 2017(2017.9.1)「Ambient Desert Dust Particles Exert Adjuvant Effects in Human in Real Life Settings」
- 32) 金谷久美子、亀田貴之、大久保綾乃、森育子、増本年男、黒沢洋一、大西一成、奥田知明、中山健夫: 第58回大気環境学会年会(2017.9.6)「燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾 –エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より–」
- 33) 金谷久美子、浜崎景、足立雄一、稲寺秀邦、増本年男、黒沢洋一、大西一成、中山健夫.: 第58回大気環境学会年会(2017.9.6)「黄砂・PM2.5の健康乳幼児の目・鼻・呼吸器症状への影響 –エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査(パート2)』より–」
- 34) 大西一成、奥田知明、福池晃、金谷久美子、野島正寛、増本年男、中山健夫、黒沢洋一、山縣然太郎.: 第58回大気環境学会, 2017/9/6-9/8, 兵庫「鳥取県米子市に飛来した粗大粒子及びPM2.5の成分比較と発生源解析による検討」
- 35) Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Takeo Nakayama, Japan Environment and Children’s Study.: ISEE 2017 (2017.9.27)「The effect of Asian dust on infants’ nose, eyes and respiratory symptoms」
- 36) Kumiko T Kanatani, Takayuki Kameda, Ayano Okubo, Susumu Tohno, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Takeo Nakayama, Japan Environment and Children’s Study.: ISEE 2017 (2017.9.28)「The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone, secondarily formed on the dust surface – Observational study in 3 regions in Japan –」
- 37) 金谷久美子、浜崎景、稲寺秀邦、黒沢洋一、大西一成、増本年男、中山健夫: 第76回日本公衆衛生学会総会(2017.11.1)「燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾 –エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より–」
- 38) 浜崎景、金谷久美子、大西一成、黒沢洋一、稲寺秀邦、中山健夫、足立雄一: 第76回日本公衆衛生学会総会(2017.11.1)「黄砂・PM2.5の健康乳幼児の目・鼻・呼吸器症状への影響 –エコチル調査追加調査『黄砂

と子どもの健康調査(パート2)』より」

- 39) 金谷久美子:第19回日本こども健康科学会 シンポジウム(2017.12.9)「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の健康影響 ～子どもを包む空気を考える～」
- 40) 金谷久美子、浜崎景、稲寺秀邦、足立雄一、大西一成、黒沢洋一、増本年男、中山健夫:第28回日本疫学会学術総会(2017.2.3)「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の健康乳幼児の目・鼻・呼吸器症状への影響 -エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査(パート2)』より-」
- 41) 大西一成、野島正寛、金谷久美子、足立雄一、浜崎景、増本年男、大谷眞二、弓本桂也、篠田雅人、黒沢洋一、中山健夫、稲寺秀邦、山縣然太郎:「鳥取県米子市に飛来した粗大粒子及びPM<sub>2.5</sub>の発生源別のエコチル調査参加児への健康影響」
- 42) Kumiko T Kanatani: KAAACI 2018 EAAS symposium 1 Climate change, air pollution and allergy. (2018.5.11) 「Desert dust exposure and allergy - in era of climate change -」
- 43) Akiko Tsuchida, Kumiko Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Takeo Nakayama and Japan Environment and Children's Study (JECS) group: 2018 KAAACI-EAAS-SERIN ASIA Joint Congress(2018.5.11) 「The effect of Asian dust on infants' nose, eyes and respiratory symptoms」

## 7. 研究者略歴

研究代表者: 中山 健夫

東京医科歯科大学卒業、医学博士、現在 京都大学大学院医学研究科 健康情報学 教授

サブテーマ代表者

(1) 足立 雄一

富山医科薬科大学医学部卒業、医学博士、現在 富山大学附属病院 小児科 教授

(3) 黒沢 洋一

鳥取大学医学部卒業、医学博士、現在、鳥取大学医学部 公衆衛生学 教授

## II. 成果の詳細

### II-1 黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への短期影響と感受性に関わる因子

富山大学医学部 小児科

足立 雄一

富山大学医学部 公衆衛生学

稲寺 秀邦・浜崎 景

平成27～29年度累計予算額：15,798千円（うち平成29年度：4,600千円）

予算額は、間接経費を含む。

#### [要旨]

【背景】我々は以前、妊婦において黄砂・PM<sub>2.5</sub>高値時にアレルギー様症状が悪化していること、屋外に長時間いたもので悪化が大きいことを示した。乳幼児は大気汚染に脆弱であると理論上予想されているが、わが国でも疫学データは非常に限られている。そこで、乳幼児の黄砂・PM<sub>2.5</sub>の目・鼻・呼吸器症状への短期影響並びに脆弱性に関わる因子を探った。

【方法】エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した児で喘鳴を発現したことの無い、母親がスマートフォンを使用しているものに参加を呼びかけ同意が得られたものを登録した（同意割合50%強）。地域のLight Detection and ranging; LIDARシステムにて朝6時から夕6時までの中央値が0.07/kmを超えた日、地域のPM<sub>2.5</sub>の朝6時から夕6時の平均値が35 $\mu$ g/m<sup>3</sup>を超えた日、及びその他10分の1の確率でランダムに選択された日に、児が屋外にいた時間やその日の症状について尋ねるアンケート（Allergy Control Score™）を発信した。アンケート回答データと各参加者の最寄りのLIDAR及び常時監視局の大気汚染データを照合し、黄砂・PM<sub>2.5</sub>曝露後に症状発現オッズが何倍に上昇するかを一般化推定方程式（GEE）により個人内相関を加味して算出した。交絡として検討した因子：対象者最寄りの常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度（8時間平均値）、日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、花粉数、地域（概ね県レベル）のインフルエンザ発生数、季節、地域（京都／富山／鳥取）。その他に検討した因子：回答時の年齢、性別、きょうだいの数、通園状況、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。

【結果】PM<sub>2.5</sub> 10 $\mu$ g/m<sup>3</sup>上昇あたりの当日の症状発現オッズ比は1.06（95%CI: 1.02-1.10, p=0.0021）、翌日の発現オッズ比は1.05（95%CI: 1.01-1.09, p=0.0091）であった。春・秋についてはPM<sub>2.5</sub>濃度上昇に伴って症状発現リスクが有意に高くなっていたが、夏・冬については明らかには観察されなかった。季節による影響の違いの成因として、PM成分の違い（黄砂0.1/km上昇あたりの当日の症状発現オッズ比1.16（95%CI: 1.07-1.25, p=0.0002））、屋外時間の違い、換気状況（窓の開閉）による違いが考えられた。また、黄砂への脆弱性にかかる因子として、年長児・正期産・非通園・第1子・幹線道路に近い・両親のアレルギー性鼻炎の既往が検出された。

#### [キーワード]

PM<sub>2.5</sub>、黄砂、乳幼児、症状、エコチル調査

### 1. はじめに

「PM<sub>2.5</sub> 健康被害の懸念大も“謎”多し」（2013/2/21日経新聞）・・・実際の社会生活を営む人間を対象に、健康障害の原因・リスクを解明し、科学的根拠に基づく対策を樹立・推進・評価に資する疫学研究への社会的ニーズが高まっている。我々は、妊婦において黄砂・PM<sub>2.5</sub>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を明らかにした。しかし、大気汚染に脆弱であると理論上予想される乳幼児への影響は、わが国・海外に関わらずエビデンスが非常に少ない状況であった。本研究では、乳幼児の黄砂・PM<sub>2.5</sub>の短期影響・感受性に影響する因子を、前述の調査で築き上げたエコチル調査を母体にした効率的なデータ収集システムと経験、そして今までの調査で培

ってきた参加者との強い協力関係をもとに、最大限の費用対効果にて明らかにしたいと考えた。

## 2. 研究開発目的

黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への影響、感受性に関わる因子を明らかにする。

## 3. 研究開発方法

我々はH23年度より、ケータイ端末にて屋外時間等をタイムリーに情報収集し、黄砂の児への長期影響及び妊婦への短期影響をみる調査を実施してきた（推進費5C-1152 H23-25）。この調査システムと調査参加者との良好な協力体制をベースに、黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への短期影響をみる研究を実施した。

さらに、エコチル調査で得られる様々な背景因子と比較することにより、ハイリスクグループを探索した。

【研究デザイン】 コホート調査

【対象者】

1) 選択の場：H26年5月31日までにエコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した母児。

2) 包含基準および除外基準：上記の中で喘鳴を発現したことがない児で、母親がスマートフォンを使用しているものに参加を呼びかけた。研究の目的と方法をWeb上にて説明し、適宜メールや電話、手紙、対面等にて説明を追加し、パスワードにて守られた参加者固有のURL上にて再同意が得られたものを登録した。

3) 標本規模（対象者の人数）およびその算定根拠：既に得られている疾患発症データとスマートフォン使用割合、今までの同意率の実績等から、京都150名、富山200名、鳥取100名の合計450名を予定していた。

【追跡の方法】 エコチル本体調査で行われる紙ベースの質問票による追跡に加えて、主にケータイのメール及びWeb上データベースを利用した質問票により追跡した。

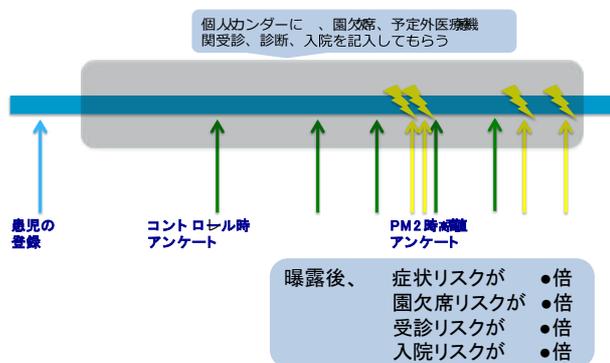
【検討項目の測定】

地域のLight Detection and ranging; LIDARシステムにて朝6時から夕6時までの中央値が0.07/kmを超えた日、及び、地域のPM<sub>2.5</sub>の朝6時から夕6時の平均値が35 $\mu$ g/m<sup>3</sup>を超えた日に、児が屋外にいた時間やその日の症状について尋ねるアンケートを発信した。児の保護者はスマートフォンからパスワード/ファイヤウォールにて保護されたサイトにアクセスして回答した。また、サイトには個人カレンダーを用意し、園欠席や予定外受診、入院、看護のための親の欠勤があった際に入力してもらった(図(1)-1)。また、エコチル調査から様々な背景データを入手した。

【疫学研究としての解析の概要】

アンケート回答データ(日の症状、園欠席の有無、医療機関受診の有無)と各参加者の最寄りのLIDAR及び常時監視局の大気汚染データを照合し、黄砂・PM<sub>2.5</sub>曝露後に症状発現や園欠席、医療機関受診のリスクが何倍に上昇するかを算出した。一般化推定方程式(GEE)により個人内相関を加味して解析した。

交絡の可能性を検討した因子：対象者最寄りの常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度(8時間平均値)、日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、花粉数、地域(概ね県レベル)のインフルエンザ発生数、季節、地域(京都/富山/鳥取)。その他に検討した因子：回答時の年齢、性別、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。



図(1)-1 調査スケジュール

効果修飾の可能性を検討した因子：日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、花粉数、季節、回答時の年齢、性別、早産/非早産、体重、生後半年/1年の体重増加量、生後1年時の母乳/人工乳摂取状況、生後6ヶ月時の離乳食開始状況、その日の屋外時間、その日の自宅の窓換気、通園、住まいの幹線道路からの近さ、母親・父親のアレルギー疾患既往、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。

#### 4. 結果及び考察

喘鳴を発現したことの無い児で、母親がスマートフォンを使用しているものに参加を呼びかけ、H28年度末までに京都239名、富山372名、鳥取201名の合計812名から同意を得てデータを収集した（同意割合 50%強）。

##### 1) 参加乳幼児の背景

上記参加乳幼児の調査開始時の年齢・性別・6ヶ月時の体重や栄養方法・母親と父親のアレルギー疾患の有無等について、表(1)-1に示す。調査開始時の平均年齢は2.7歳（SD 0.70）、女兒がやや多かった（56%）。母親の喘息の既往割合は、母集団（『黄砂と子どもの健康調査』参加者）に比べると少し低かった（7%）。今回の対象が「生まれてから喘鳴を起こしたことがない乳幼児」であり、母親の喘息既往は一般に児の喘息発症リスクであるためと思われる。

表(1)-1 参加児の背景

		京都 n=239	富山 n=372	鳥取 n=201	全体 n=812
性別	女	56% (134)	54% (200)	58% (117)	56% (451)
	男	44% (105)	46% (172)	42% (84)	44% (361)
登録時の年齢	平均±SD (才)	2.5±0.69	2.7±0.69	2.8±0.72	2.7±0.70
	最小 最大	0.5-3.9	0.95-4.1	1.1-4.1	0.5-4.1
6ヶ月時の体重*	平均±SD (グラム)	6685±800	6851±803	6554±848	6730±821
6ヶ月時の栄養方法*	母乳を与えている	98% (234)	99% (367)	97% (195)	98% (796)
	ミルクを与えている	56% (133)	41% (152)	51% (103)	48% (388)
	離乳食を始めている	63% (150)	60% (224)	66% (133)	62% (507)
母親の喘息既往	なし	95% (227)	91% (340)	93% (187)	93% (754)
	あり	5% (12)	9% (32)	6% (13)	7% (57)
母親のアレルギー性鼻炎既往	なし	59% (140)	65% (241)	65% (130)	63% (511)
	あり	41% (99)	35% (131)	35% (70)	37% (300)
母親のアトピー性皮膚炎既往	なし	83% (198)	84% (312)	83% (167)	83% (677)
	あり	17% (41)	16% (60)	16% (33)	17% (134)
父親の喘息既往	なし	90% (215)	89% (331)	91% (182)	90% (728)
	あり	7% (16)	9% (35)	9% (19)	9% (70)
父親のアレルギー性鼻炎既往	なし	59% (141)	67% (250)	64% (128)	64% (519)
	あり	38% (90)	31% (116)	36% (73)	34% (279)
父親のアトピー性皮膚炎既往	なし	82% (196)	92% (341)	94% (188)	89% (725)
	あり	15% (35)	7% (25)	6% (13)	9% (73)

\*エコチル調査本体データ（暫定データ）より

##### 2) 調査期間中のPM<sub>2.5</sub>濃度

2) 期間中のPM<sub>2.5</sub>濃度

データ取得期間中にPM<sub>2.5</sub>が環境基準（日平均値35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ）を超える日は京都市、木津川市、長浜市、富山県、鳥取県西部でそれぞれ0日、3日、3日、0日、1日であった。

## 3) 参加乳幼児の鼻・目・呼吸器の症状

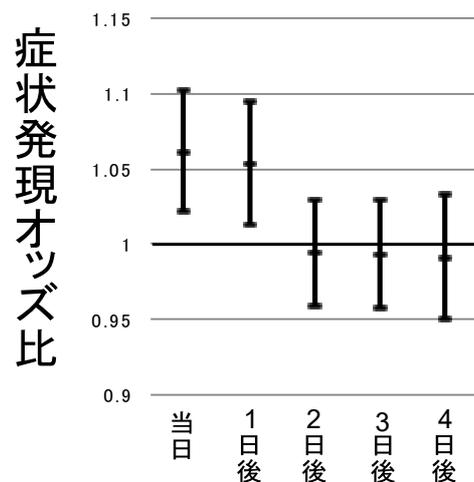
調査期間中に $\surd$ 切期限（依頼の翌日）内に回答があった812名の延べ34,609回答のうち、延べ18,774回答（54.5%）にて目・鼻・呼吸器の何らかの症状（Allergy Control Scoreの症状スコア>0）が、延べ3,166回答（9.2%）で何らかの目の症状が、延べ16,239回答（47.3%）で何らかの鼻の症状が、延べ7,574回答（22.0%）で何らかの呼吸器（胸）の症状が報告されていた。

4) PM<sub>2.5</sub>濃度と目・鼻・呼吸器症状との関連

調査期間中に $\surd$ 切期限（依頼の翌日）内に回答があった812名の延べ34,609回答のうち、居住地にてPM<sub>2.5</sub>濃度が測定されており、その他モデルに投入した因子のデータが欠損していなかった692名の29,658回答において、PM<sub>2.5</sub>が10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇するごとに目・鼻・呼吸器の何らかの症状（アレルギーコントロールスコア>0）が発現するリスクが何倍になるかを算出した。交絡の可能性を検討した因子：居住地の常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度（8時間平均値）、居住地の日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、地域のインフルエンザ患者数、居住地、季節（春：3-5月、夏：6-8月、秋：9-11月、冬12-2月）。その他、性別、回答時の年齢（日数齢）、きょうだいの数、家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入についてもモデルへの投入を考慮した。また母親や家族の喫煙状況については、母親が喫煙している場合を除いた解析や家族が対象児の居住する空間で喫煙している場合を除いた解析も実施した。

図(1)-2のように、目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現は、当日から翌日あたりまでPM<sub>2.5</sub>の影響を受けている可能性が示唆された。PM<sub>2.5</sub> 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの当日の症状発現オッズ比は1.06（95%CI: 1.02-1.10, p=0.0021）、翌日の発現オッズ比は1.05（95%CI: 1.01-1.09, p=0.0091）であった。

症状を器官別にみると、目・鼻・呼吸器の中では呼吸器・鼻の症状についてはPM<sub>2.5</sub>の濃度の上昇に伴った発現リスクの上昇が観察されたが（図(1)-3, 図(1)-4）、目の症状については明らかなリスク上昇は観察されなかった。また、呼吸器の症状は鼻の症状に比べると少し遅れて出ている様子が伺えた。



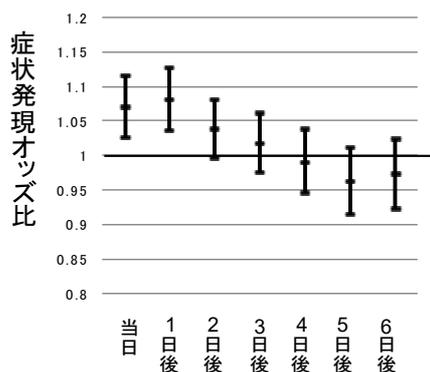
図(1)-2 PM<sub>2.5</sub> 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたりの目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現オッズ比

## ●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析（一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定） Single lag model  
アウトカム：アレルギーコントロールスコア>0

（何らかの症状あり）を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子（ $p < 0.1$ ）：PM<sub>2.5</sub>、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、地域の気温の日内変動幅、日の平均気圧、地域、季節、性別、回答時の年齢



図(1)-3 PM<sub>2.5</sub> 10 μg/m<sup>3</sup>上昇あたりの呼吸器の症状発現オッズ比

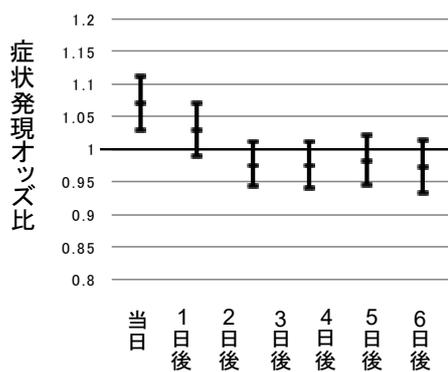
●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析（一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定） Single lag model

アウトカム：アレルギーコントロールスコアのうち呼吸器の症状3項目の合計スコア>0（何らかの呼吸器症状あり）を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子

（p<0.1）：PM<sub>2.5</sub>、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、季節



図(1)-4 PM<sub>2.5</sub> 10 μg/m<sup>3</sup>上昇あたりの鼻の症状発現オッズ比

●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析（一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定） Single lag model

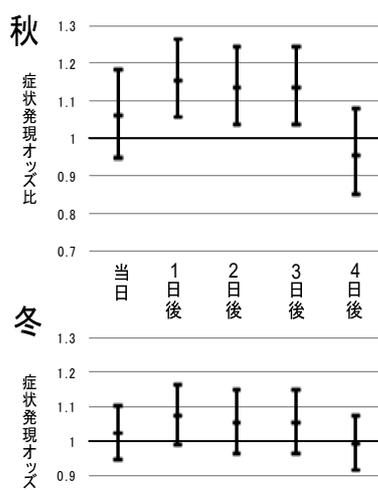
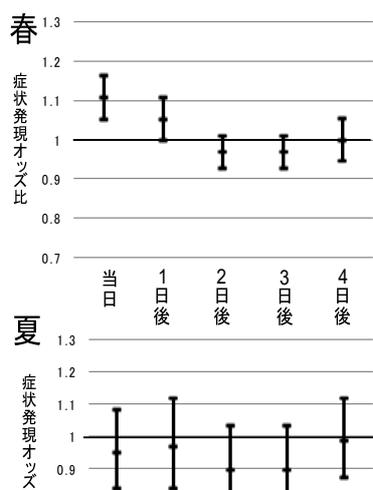
アウトカム：アレルギーコントロールスコアのうち鼻の症状4項目の合計スコア>0（何らかの鼻症状あり）を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子（p<0.1）：

PM<sub>2.5</sub>、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入、地域の日の平均気温、日の気温の日内変動幅、居住地域（京都／富山／鳥取）、季節、性別、回答時の児の年齢

5) 季節別のPM<sub>2.5</sub>と目・鼻・呼吸器症状との関連

上記モデルにおいて、季節別にPM<sub>2.5</sub>と目・鼻・呼吸器症状との関連を算出した（春：3-5月、夏：6-8月、秋：9-11月、冬12-2月）。春・秋についてはPM<sub>2.5</sub>濃度上昇に伴って症状発現リスクが有意に高くなっていたが、夏・冬についてはリスクが上昇する様子ははっきりとは観察されなかった（図(1)-5）。



●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析（一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定） Single lag model

アウトカム：アレルギーコントロールスコアの症状10項目の合計スコア>0（何らかの症状あり）を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子（p<0.1）：PM<sub>2.5</sub>、きょうだいの数、居住地の家屋構造、母親の最終学歴、日の

気温の日内変動幅、日の平均気圧、居住地域（京都／富山／鳥取）、性別、回答時の児の年齢

図(1)-5 季節別のPM<sub>2.5</sub> 10 μg/m<sup>3</sup>上昇あたりの何らかの目・鼻・呼吸器症状発現オッズ比

季節による影響の違いの成因として、PM成分による違いや実際の曝露量の違い、気象条件や共存アレルゲンとの交互作用の可能性を考え、以下、黄砂の影響、窓の開閉や屋外滞在時間による影響修飾、各種気象条件、花粉の影響修飾について検討した。

#### 6) 黄砂濃度と目・鼻・呼吸器症状との関連

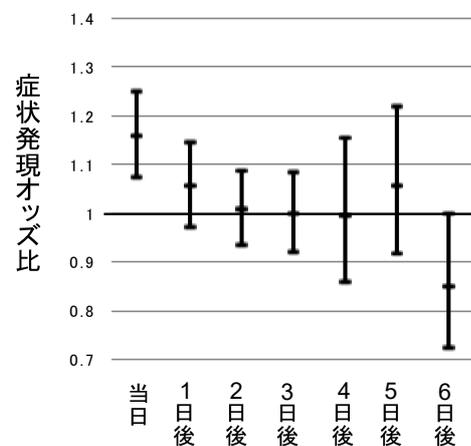
調査期間中に〆切期限（依頼の翌日）内に回答があった812名の延べ34,609回答のうち、LIDARにて黄砂濃度の推定が可能であり、その他モデルに投入した因子のデータが欠損していなかった691名の22,117回答において、黄砂が0.1/km上昇するごとに目・鼻・呼吸器の何らかの症状（アレルギーコントロールスコア>0）が発現するオッズ比が何倍になるかを算出した。交絡の可能性を検討した因子：居住地域の常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度（8時間平均値）、居住地域の日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、地域のインフルエンザ患者数、居住地域、季節（春：3-5月、夏：6-8月、秋：9-11月、冬12-2月）。その他、性別、回答時の年齢（日数齢）、きょうだいの数、家屋構造、母親の最終学歴、世帯収入についてもモデルへの投入を考慮した。また母親や家族の喫煙状況については、母親が喫煙している場合を除いた解析や家族が対象児の居住する空間で喫煙している場合を除いた解析も実施した。

図(1)-6のように、目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現は、当日から翌日あたりまで黄砂の影響を受けている可能性が示唆された。黄砂0.1/km上昇あたりの当日の症状発現オッズ比は1.16（95%CI: 1.07-1.25, p=0.0002）翌日の症状発現オッズ比は1.06（95%CI: 0.97-1.15, p=0.189）であった。

黄砂とPM<sub>2.5</sub>を同時にモデルに投入すると、PM<sub>2.5</sub>10 μg/m<sup>3</sup>上昇あたりのオッズ比は低減されたが黄砂は有意に残り、春と秋にみられたPM<sub>2.5</sub>濃度に従ったリスク上昇の少なくとも一部は黄砂の影響をひろっていたものと考えられた。

#### 7) 窓の開閉や屋外滞在時間による影響修飾

PM<sub>2.5</sub>あるいは黄砂への曝露による症状発現リスクの上昇と曝露日における屋外で過ごした時間との関係では、黄砂では屋外で長時間過ごした児で症状リスクが高くなる様子が観察され、屋外で3時間以上過ごした児では黄砂濃度0.1/km上昇時の症状発現オッズ比が1.2倍程度であったのに対し、屋外で過ごした時間が1時間未満の児では同オッズ比は1.1倍程度であった（ただし交互作用項のp>0.1）（図(1)-7）。



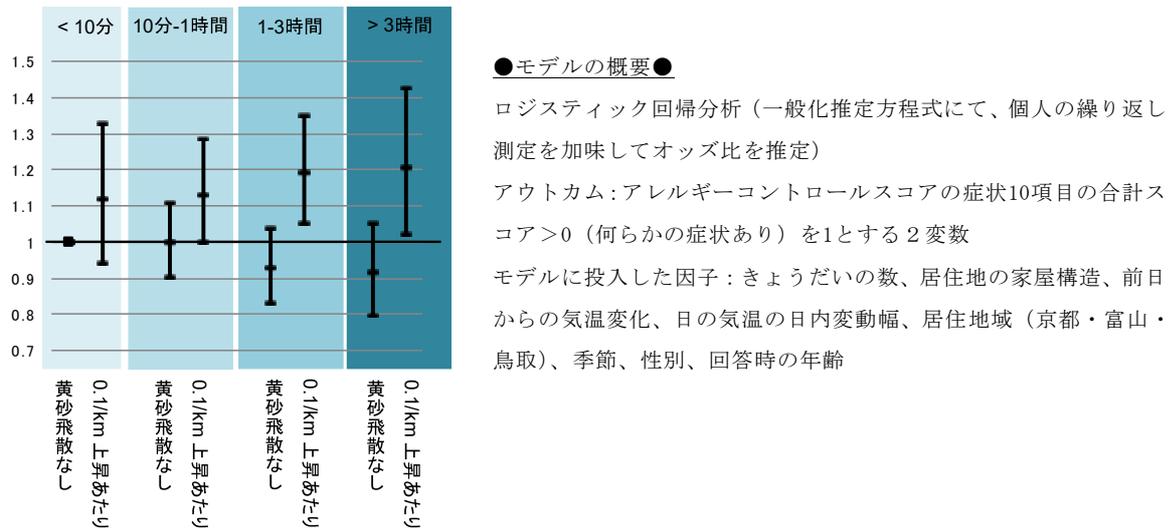
図(1)-6 黄砂0.1/km上昇あたりの目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現オッズ比

#### ●モデルの概要●

ロジスティック回帰分析（一般化推定方程式にて、個人の繰り返し測定を加味してオッズ比を推定）Single lag model

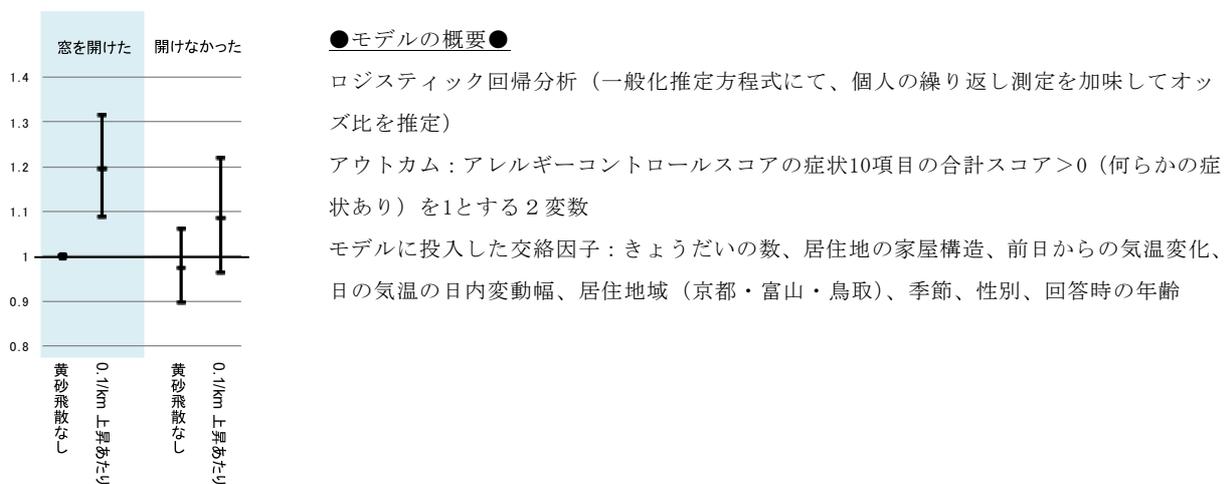
アウトカム：アレルギーコントロールスコアの症状10項目の合計スコア>0（何らかの症状あり）を1とする2変数

Backward elimination法にてモデルに残した因子（p<0.1）：黄砂、きょうだいの数、居住地の家屋構造、前日からの気温変化、日の気温の日内変動幅、居住地域（京都・富山・鳥取）、季節、性別、回答時の年齢



図(1)-7 当日の屋外時間別の黄砂0.1/km上昇あたりの目・鼻・呼吸器の何らかの症状発現オッズ比

また、窓の開け閉めについて、PM<sub>2.5</sub>に関しては明らかな影響修飾は認められなかったが、黄砂において窓を開けた時間のあった児で症状発現リスクが高い傾向が観察され、窓を開けた時間のあった児では同オッズ比が1.2倍程度あったのに対し、窓を開けた時間のなかった児では同オッズ比は1.1倍程度であった（ただし交互作用項の $p>0.1$ ）（図(1)-8）。PM<sub>2.5</sub>濃度に応じた症状発現リスクの上昇が春と秋にのみ観察された理由の一つとして、屋外にいる時間が長くなり換気がよく行われる季節に黄砂が飛来することが考えられた。



図(1)-8 当日の窓を開けた時間別の黄砂0.1/km上昇あたり目・鼻・呼吸器症状発現オッズ比

#### 8) 気象条件による影響修飾

春と秋は、気温の日内変動や前日との気温差が激しい季節である。これらが影響修飾として働いた可能性を検討した。気温の日内変動について影響修飾は観察されなかった（交互作用項の $p>0.2$ ）が、前日からの気温変化については影響修飾がある様子が観察された（交互作用項の $p=0.01$ ）。ただし前日からの気温変化とPM<sub>2.5</sub>の交互作用項をモデルに投入しても、季節によるPM<sub>2.5</sub>の影響の違いは縮小されず、前日からの気温変化が春と秋にのみPM<sub>2.5</sub>の影響が強くと観察された理由にはならないと考えられた。一方で、患者に提供する情報として、気温が前日から大きく変化した際に黄砂やPM<sub>2.5</sub>が高値になると乳幼児の症状発現リスクが高まることは、重要かもしれない。

## 9) 花粉による影響修飾

妊婦での検討（推進費C-1152 H23-25）では、スギ花粉抗体陽性の妊婦において、黄砂と花粉には強い交互作用が観察され、黄砂が花粉に対するアレルギー症状を強めるアジュバントのような役割を果たしていることが示唆された。

一般に乳幼児では花粉の感作は成立前の児が多いと考えられているが、本調査において1歳時に「花粉症」と診断された児が5名いたため、この5名の延べ145回答において、黄砂と花粉の交互作用について検討した。結果、強い交互作用が観察された（ $p=0.012$ ）。花粉症診断の報告のなかった児では、花粉の影響も黄砂と花粉の交互作用も観察されなかった。乳幼児においても、花粉への感作が成立している児では妊婦と同様に黄砂が花粉に対するアレルギー症状を強めるアジュバントのような役割を果たしていることが示唆された。ただし、花粉症と診断された児は非常に少数であり、花粉の共存が春と秋にのみPM<sub>2.5</sub>の影響が見られた理由にはならないのではないかと考えている。

## 10) 脆弱性にかかる因子の探索

エコチル調査にて収集された様々な背景データと照らし合わせることで、黄砂への脆弱性にかかる因子を探索した。

以下の因子について検討した。

### ・ 年齢

- 1～4歳では、年齢が上がるにつれて非黄砂日の症状は低減するが、黄砂の影響ははっきりしてくる結果であった。線形を仮定しない分析では、非黄砂日の症状の低減については年齢が上がるにつれて徐々に、黄砂飛来の影響については概ね2歳までと4歳まで、5歳以上で、段階的に黄砂の影響が強くなっていく様子が伺えた。
- 年齢が上がるにつれて屋外時間が増えることや集団生活（園）参加の機会が増えることが交絡となっている可能性を考え、前述因子及びその黄砂との交互作用項をモデルに投入した。年齢による影響修飾は、屋外時間を加味した場合に低減したが、通園の有無を加味すると増大し、有意に残った。

### ・ 性別

- 男児に比べて女児で非黄砂日の症状は弱いですが、黄砂の影響に男女差はみられなかった

### ・ 早産／非早産

- 早産児で影響が強くみられるのではと考えていたが結果は逆で、早産・非早産で非黄砂日の症状に差はみられないが、黄砂の影響は非早産児ではっきりしていた

### ・ 体重（BMI）や体重増加量

- 近年、肥満とアレルギーの関連が指摘されていたため実施したが、この年齢では症状との関連はみられなかった。誕生から6ヶ月まで、6ヶ月から1歳まで等、様々な因子で検討したが、同様の結果であった。また、体重増加量ではなく体重（BMI）そのもので検討した場合も同様であった。

### ・ アレルギー疾患既往

- 1歳までのアトピー性皮膚炎既往歴、1歳までの食物アレルギー既往歴で検討した。両既往とも、既往があると非黄砂日の症状は強い方向に、黄砂の影響も強い方向には出ているが、統計学的に有意な結果とはならなかった。

- ・ 母乳・人工乳・離乳食摂取状況
  - 1歳時に母乳をのんでいた児では、のんでいなかった児に比べて非黄砂日の症状は有意に低減していた。黄砂の影響も低減方向で算出されたが、統計学的な有意差には届かなかった。1歳時に人工乳を飲んでいただかどうかでは、6ヶ月時に離乳食を開始していただかどうかでは、開始していた児で非黄砂時の症状も黄砂飛来時の影響も低減する方向で算出されたが、統計学的に有意ではなかった。
- ・ 通園の有無
  - 幼少期の感染機会が多いとアレルギー疾患発症が抑えられる（衛生仮説）との仮説が提唱されているため、検討した。非黄砂時の症状は通園の有無で違いはみられないが、黄砂飛来時の影響は通園児で有意に低い結果であった。
- ・ 年上きょうだいの数
  - 幼少期の感染機会が多いとアレルギー疾患発症が抑えられるとの仮説（衛生仮説）が提唱されているため、検討した。非黄砂時の症状も黄砂飛来時の影響もきょうだいの数が多いと低減している方向で算出され、黄砂飛来時の影響修飾は統計学的に有意であった。
- ・ 経済状況（世帯収入）
  - 世帯収入と症状の関連、世帯収入と黄砂飛来時の影響修飾とも、特には観察されなかった。
- ・ 幹線道路からの距離
  - 幹線道路からの距離が長くなるにつれて非黄砂時の症状は低減し、黄砂飛来時の影響も低減する方向で算出された。黄砂飛来時の影響については統計学的に有意に低減していた（表(1)-2）。

表(1)-2 幹線道路からの距離の、  
黄砂の影響への影響修飾

	$\beta$ 推定値	p値
黄砂	0.047	<.0001
幹線道路からの距離	-0.004	0.849
交互作用	-0.032	0.044

	$\beta$ 推定値	p値
黄砂	0.068	0.0008
幹線道路からの距離 <30m	0.010	0.8431
幹線道路からの距離 30-50m	-0.001	0.985
交互作用 <30m	0.062	0.0525
交互作用 30-50m	0.058	0.1197

●モデルの概要●

線形混合モデル

アウトカム：アレルギーコントロールスコアの症状スコア  
合計点数（0.5を加えて対数変換）

固定効果：自宅の幹線道路からの距離（<30m, 30-50m, >50mの順序付き3カテゴリ）、地域の黄砂濃度（連続変数：0.1/kmあたり）、上記2つの交互作用項

変量効果：被験者ID

●モデルの概要●

線形混合モデル

アウトカム：アレルギーコントロールスコアの症状スコア  
合計点数（0.5を加えて対数変換）

固定効果：自宅の幹線道路からの距離（<30m, 30-50m, >50mの3カテゴリ）、地域の黄砂濃度（連続変数：0.1/kmあたり）、上記2つの交互作用項

変量効果：被験者ID

- ・ 両親のアレルギー疾患既往
  - 喘息既往については、母親・父親とも、非黄砂時の症状にも黄砂飛来時の影響についても有

意な関連はみられなかった。

- アレルギー性鼻炎既往については、両親とも非黄砂時の症状にも黄砂飛来時の影響にも既往があると増強する方向で算出され、黄砂飛来時の影響については共に統計学的に有意な結果であった。
- アトピー性皮膚炎については、母親では非黄砂時の症状にも黄砂飛来時の影響にも既往があると増強する方向で算出され、非黄砂時の症状については統計学的な有意差を認めたが、父親の既往では関連は観察されなかった。

以上、黄砂への脆弱性にかかる因子として、年長児・正期産・非通園・第1子・幹線道路に近い・両親のアレルギー性鼻炎の既往が検出された。

## 5. 本研究により得られた成果

### (1) 科学的意義

- 1) 推進費5C-1152 (H23-25) にて構築した、今までに例を見なかった、環境測定システムと個人携帯端末を連携させてタイムリーに情報を得るシステムを、乳幼児の疫学調査に応用できることを示した。
- 2) 乳幼児において、黄砂やPM<sub>2.5</sub>が症状の発現や予定外受診にどの程度影響を及ぼしているかを明らかにした。
- 3) 乳幼児において、黄砂の脆弱性に関わる因子を明らかにした。

### (2) 環境政策への貢献

#### <行政が既に活用した成果>

- ・環境省安全課の「黄砂の健康影響に関する検討会」にて、本研究結果を情報提供した。

#### <行政が活用することが見込まれる成果>

- ・喘鳴をおこしたことの無い乳幼児において、黄砂飛来が目・鼻・呼吸器の症状発現リスク因子となっていることを示した。
- ・黄砂飛来時に「不要な外出を控える」「換気を最低限にする」効果について、疫学的根拠を提供した。
- ・我々の調査では、調査の趣旨を参加候補者に理解していただく過程で、日本の一般的な子育て世代にとって「遠いよその国の問題」として捉えられがちな「砂漠化」の問題を、より身近な実際に自身の家族に直接的な影響を及ぼす可能性のある問題として考えていただくことができたと感じている。越境大気汚染についても、発生地域はもっと高濃度であること、その中で実際に子育てが行われていることに思いを馳せる母親が増えてきたと感じている。「子どもの健やかな成長」という共通した価値観・願いのもとに、広く国民レベル特に若い世代で環境保全への関心が得られたことは貴重であると考えている。今後も、論文発表、学会発表、地域での講演、参加者携帯端末への情報配信などを通じて、本研究の広報・普及に努める。

## 6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

## 7. 研究成果の発表状況

### (1) 誌上発表

#### <論文(査読あり)>

- 1) 金谷久美子：黄砂のアレルギーへの影響～子どもを包む空気を考える～、大気化学研究誌第39号

(2018年7月号) in press

<査読付論文に準ずる成果発表>

特に記載すべき事項はない。

<その他誌上発表(査読なし)>

- 1) 金谷久美子：子どものアレルギーと大気汚染、小児科 56(10), 1681-1688, 2015-09
- 2) 金谷久美子、足立雄一：黄砂の小児におけるアレルギーへの影響：アレルギーの臨床、2015年10月号 5 (2015)
- 3) 足立雄一：子どもの健康科学 (2017)「子どもと大気：子どもの環境とアレルギー」Jan 16(1)：7-11.

(2) 口頭発表(学会等)

- 1) 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、2015、7.3-4、東京 (2015).
- 2) 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、2015、9.3-4、横浜 (2015)
- 3) 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<sub>2.5</sub>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 大気環境学会年会講演要旨集 Vol.56th Page.353、2015、09.15-17、東京 (2015)
- 4) Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurozawa, Takeo Nakayama. “The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women”, European Respiratory Congress 2015、2015、9.26-30 Amsterdam (2015)
- 5) Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi. “Ambient Desert Dust and Allergic Symptoms: A Time Series Analysis from a National Birth Cohort (JECS)”, XXIV World Allergy Conference 2015、2015、10.14-17 Seoul (2015)
- 6) 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回疫学会総会、2016、1/23-25、米子 (2016)
- 7) Kanatani K, Adachi Y, Nakayama T: 第65回日本アレルギー学会学術大会 (2016)  
“The association between serum Vitamin D deficiency and allergic symptom in pregnant women.”
- 8) Kanatani KT, Kameda T, Okubo A, Hamazaki K, Inadera H, Onishi K, Kurosawa Y, Tohno S, Takeo Nakayama: International Society of Environmental Epidemiology -Asia Chapter (2016)  
“The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone, secondarily formed on the dust surface”
- 9) 金谷久美子、足立雄一：第47回職業環境アレルギー学会 (2016)「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の子どもへの影響」
- 10) 金谷久美子、浜崎景、大西一成、杉本伸夫、清水厚、亀田貴之、足立雄一、中山健夫. : 第56回大気環境学会年会 「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の乳幼児への影響評価の進捗報告 エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査(パート2)』より」
- 11) Adachi Y. Invited Speech: Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI) (2016)  
“Environmental factors and allergy in children”
- 12) 金谷久美子、足立雄一：第49回日本小児呼吸器学会 シンポジウム (2016)  
「大気環境と子どもの呼吸：京都・富山・鳥取のデータより」
- 13) 金谷久美子：同志社大学赤ちゃん学研究センター第6回定期セミナー 「黄砂・PM<sub>2.5</sub>のアレルギー

への影響～エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より～

14) 足立雄一：平成28年度大気環境対策セミナー（2017）「PM2.5のぜん息児・ぜん鳴児への影響とその対策について」

15) 金谷久美子 文部科学省認定「共同利用・共同研究拠点」同志社大学赤ちゃん学研究センター キックオフシンポジウム 赤ちゃん学って何だろう？（2017）「疫学からのアプローチ」

16) 浜崎景、金谷久美子、大西一成、黒沢洋一、稲寺秀邦、中山健夫、足立雄一：第87回日本衛生学会学術総会（2017）「PM2.5の喘息児への影響（中間解析結果）」

17) 金谷久美子：環境省・黄砂の健康影響検討会第1回検討会（2017.5.31）「推進費5-1555 エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より」

18) 金谷久美子：第44回 日本毒性学会学術年会 シンポジウム 環境汚染物質と免疫・アレルギー ～基礎免疫学、疫学、毒性学の視点から～（2017.7.11）

「大気汚染の健康影響に関する疫学研究－アレルギー疾患を中心に－」

19) Kumiko T Kanatani, Kei Hamazaki, Masahito Morita, Yuichi Adachi, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Hidekuni Inareda, Takeo Nakayama. : Rhinology World Congress - Hong Kong 2017 (2017.9.1)

「Ambient Desert Dust Particles Exert Adjuvant Effects in Human in Real Life Settings」

20) 金谷久美子、浜崎景、足立雄一、稲寺秀邦、増本年男、黒沢洋一、大西一成、中山健夫. : 第58回大気環境学会年会（2017.9.6）「黄砂・PM2.5の健康乳幼児の目・鼻・呼吸器症状への影響 -エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査（パート2）』より-」

21) Kumiko T Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Takeo Nakayama, Japan Environment and Children's Study. : ISEE 2017 (2017.9.27) 「The effect of Asian dust on infants' nose, eyes and respiratory symptoms」

22) 浜崎景、金谷久美子、大西一成、黒沢洋一、稲寺秀邦、中山健夫、足立雄一：第76回日本公衆衛生学会総会（2017.11.1）「黄砂・PM2.5の健康乳幼児の目・鼻・呼吸器症状への影響 -エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査（パート2）』より-」

23) 金谷久美子：第19回日本こども健康科学会 シンポジウム（2017.12.9）「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の健康影響～子どもを包む空気を考える～」

24) 金谷久美子、浜崎景、稲寺秀邦、足立雄一、大西一成、黒沢洋一、増本年男、中山健夫：第28回日本疫学会学術総会（2017.2.3）「黄砂・PM2.5の健康乳幼児の目・鼻・呼吸器症状への影響 -エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査（パート2）』より-」

25) Kumiko T Kanatani : KAAACI 2018 EAAS symposium 1 Climate change, air pollution and allergy. (2018.5.11) 「Desert dust exposure and allergy - in era of climate change -」

26) Akiko Tsuchida, Kumiko Kanatani, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Takeo Nakayama and Japan Environment and Children's Study (JECS) group: 2018 KAAACI-EAAS-SERIN ASIA Joint Congress (2018.5.11) 「The effect of Asian dust on infants' nose, eyes and respiratory symptoms」

### (3) 知的財産権

特に記載すべき事項はない。

### (4) 「国民との科学・技術対話」の実施

1) 金谷久美子：0次カフェ（一般公開シンポジウム）「気になる黄砂とPM<sub>2.5</sub>」（主催：ながはま0次クラブ ながはま健康フェスティバル2015、2015年5月17日、長浜バイオ大学）にて講演

2) 金谷久美子：一般シンポジウム「黄砂について話そう」（主催：京都エコチルユニットセンター、2016年3月17日、京都市左京区）にて講演

- 3) 金谷久美子：一般シンポジウム「黄砂について話そう」（主催：京都エコチルユニットセンター、2016年3月18日、京都市北区）にて講演
- 4) 足立雄一：平成28年度大気環境対策セミナー（2017）「PM<sub>2.5</sub>のぜん息児・ぜん鳴児への影響とその対策について」（主催：環境再生保全機構 2017年2月16日、東京）
- 5) 金谷久美子：0次カフェ（一般公開シンポジウム）「黄砂とPM<sub>2.5</sub>の子どもたちへの影響」（主催：ながはま0次クラブ ながはま健康フェスティバル2017、2017年5月28日、長浜バイオ大学）にて講演
- 6) 『黄砂と子どもの健康調査』事務局：『黄砂と子どもの健康調査』ご報告」（2018.1）調査参加者に冊子配布（約1000名）
- 7) 金谷久美子：0次カフェ（一般公開シンポジウム）「黄砂とPM<sub>2.5</sub>の子どもたちへの影響」第9回ながはま健康フェスティバル2018（主催：健康づくり0次クラブ、2017年5月28日、長浜バイオ大学）にて講演

#### （5）マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

#### （6）その他

特に記載すべき事項はない。

#### 8. 引用文献

特に記載すべき事項はない。

## II-2 燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾

京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻	中山 健夫・金谷 久美子
京都大学大学院 医学研究科 小児科	亀田 貴之
京都大学大学院 医学部 エコチル調査京都ユニットセンター	呉 東進
京都大学大学院 医学研究科 産婦人科	小西 郁生（平成27年度）
京都大学大学院 医学研究科 小児科	平家 俊男（平成28-29年度）

平成27～29年度累計予算額：51,888千円（うち平成29年度：16,610千円）

予算額は、間接経費を含む。

### [要旨]

【背景】我々は以前、黄砂日にアレルギー症状が悪化することを報告した。黄砂は輸送過程で石炭燃焼に由来する大気汚染物質と混合され日本に飛来する。燃焼性大気汚染物質の一つである多環芳香族炭化水素（PAH）は黄砂粒子上で容易に酸化体（PAHキノン：PAHQ）へと変化することが示されている。PAHQは強い酸化ストレスを誘導することが知られている。我々は、PAHQが黄砂の影響をどの程度増強しているか検討した。【方法】対象者：エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加している妊婦および喘鳴をおこしたことの無い児のうち、京都市、富山県、鳥取県西部に居住していたもの。曝露指標：黄砂は近傍LIDAR局の非球形消散係数の6-18時平均値。PAHQ、その他金属・イオン類・微生物指標（エンドトキシン・βグルカン）を、京大・富山大・鳥取大の屋上にて毎日6-18時の日毎に採取したTSPサンプルにて測定した。アウトカム：日のアレルギー症状の有無（プロトコールにてAllergy Control Scoreの症状スコア>0を症状ありと定義）。解析：日のアレルギー症状の有無を従属変数、その日の大気中PAHQ濃度、黄砂濃度及びその交互作用項、後述交絡因子を説明変数として一般化推定方程式（GEE）により個人内相関を加味してオッズ比を推定。交絡として考慮に入れた因子：妊婦：花粉・SO<sub>2</sub>・気温の日内変動幅・前日からの気温変化・最低気温・湿度・TSP中各イオン濃度・金属濃度。児：黄砂、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、花粉、インフルエンザ患者数、平均気温、前日からの気温変化、平均気圧、前日からの気圧変化、当日の気温変化量、回答時の年齢、きょうだいの数、家屋構造、母親の学歴、性別、居住地域、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況。【結果】単変量モデルでは、妊婦・児ともPAHQは症状と有意に関連しており、妊婦ではアレルギー性鼻炎のある、屋外に出た時間のあったもので、さらに花粉が同時に飛散していた場合にオッズ比は高く算出された。児では、屋外に出た時間があり窓をあけていた場合にオッズ比は高く算出された。妊婦・児とも、交絡調整後PAHQのオッズ比はやや低減したが有意に残った。続いて、PAHQによる影響修飾の可能性について検討した。妊婦ではPAHQと黄砂、交互作用項すべてにおいてオッズ比は有意もしくはmarginally significantに上昇しており、PAHQが黄砂の影響を有意に増強していることが示された。黄砂の影響のうちPAHQの寄与分は45%と算出された。児ではPAHQと黄砂のオッズ比は有意に上昇していたが、交互作用項は小さく算出され、喘鳴をおこしたことの無い児においては、黄砂とPAHQは独立して症状発現に関与していると考えられた。【結論】アレルギー性鼻炎の既往のある妊婦・喘鳴をおこしたことの無い児ともに、黄砂もPAHQも症状発現のリスク因子となっていた。アレルギー性鼻炎のある妊婦では、PAHQは黄砂の影響を有意に増強しており、黄砂の影響のうちPAHQの寄与分は45%であった。PAH排出低減により黄砂のアレルギー症状への影響も低減できる可能性が示唆された。

### [キーワード]

越境大気汚染、黄砂、PAHキノン、アレルギー、ハイリスクグループ

### 1. はじめに

「PM<sub>2.5</sub>健康被害の懸念大も“謎”多し」（2013/2/21日経新聞）・・・実際の社会生活を営む人間を対象に、健康障害の原因・リスクを解明し、科学的根拠に基づく対策を樹立・推進・評価に資する疫学研究への

社会的ニーズが高まっている。我々は、妊婦において黄砂・PM<sub>2.5</sub>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を明らかにした。しかし、飛来黄砂やPM<sub>2.5</sub>の何がどれだけ実際に影響しているのか、逆に言えば何を削減すると効率的に影響を低減できるのかも十分にはわかっていない。我々は実験室レベルにて、黄砂等の粒子状物質上で多環芳香族炭化水素 (PAH) の酸化やニトロ化が促進されることを示した。本研究では、成分分析を進め何が実際に影響しているのかを明らかにすると同時に、乳幼児の黄砂・PM<sub>2.5</sub>の短期影響・感受性に影響する因子を、エコチル調査を母体にした効率的なデータ収集システムと経験、そして参加者との強い協力関係をもとに、最大限の費用対効果にて明らかにする。

## 2. 研究開発目的

燃焼性大気汚染物質の黄砂の健康影響への修飾、感受性に関わる因子を明らかにする。

## 3. 研究開発方法

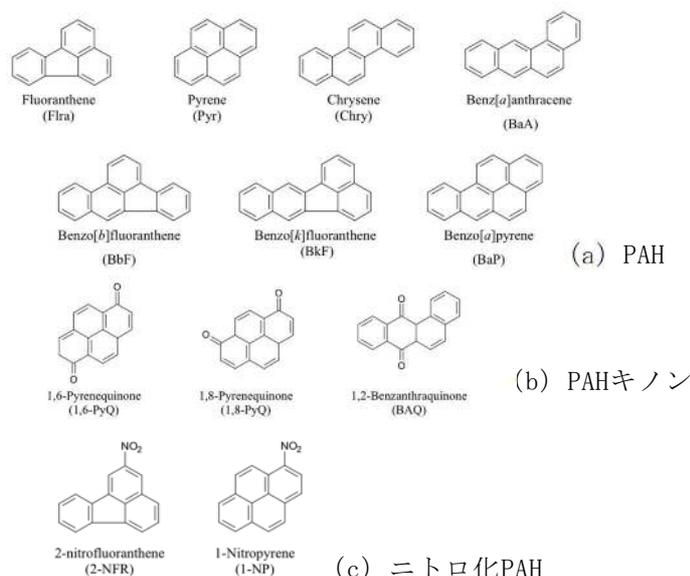
我々はH23年度より各地域（京都／富山／鳥取）にて、黄砂シーズン中、毎日、滅菌処理を施したフィルタにて粒子状物質を日毎に採取・冷凍保管してきた。これらサンプルにて、PAH、PAHキノン、ニトロ化PAHを測定し、同時期に得た健康指標（アレルギー症状スコア）と照合することにより、燃焼性大気汚染物質が黄砂の健康影響をどの程度修飾するのかを算出した。

### 【PAH類の捕集・保管と分析】

大気粒子は、京都大学・富山大学・鳥取大学の各屋上にて推進費5C-1152及び本推進費にて捕集したものを利用した。捕集期間は2011年10月～11月、2012年2月～5月、2012年10月～11月、2013年3月～5月、2015年10月～11月、2016年3月～5月。それぞれの期間にハイボリュームエアサンプラー（柴田科学製HV-1000R）を用いて滅菌処理を施した石英繊維フィルター（Advantec製 QR100、203×254 mm）上に捕集した。フィルター1枚につき6時から18時までの12時間の捕集を行った。粒子捕集後のフィルターは、前処理に供するまで-20～-30℃の冷凍庫内で保存した。

### 1) 測定対象物質

PAHはFluoranthene (Flra)、Pyrene (Pyr)、Chrysene (Chry)、Benz[a]anthracene (BaA)、Benzo[b]fluoranthene (BbF)、Benzo[k]fluoranthene (BkF)、Benzo[a]pyrene (BaP) の7種、PAHキノンは1,6-Pyrenequinone (1,6-PyQ)、1,8-Pyrenequinone (1,8-PyQ)、1,2-Benzanthraquinone (BAQ) の3種、ニトロ化PAHは1-Nitropyrene (1-NP)、2-Nitrofluoranthene (2-NFR) の2種をそれぞれ測定対象とした。図(2)-1に測定対象物質の構造を示す。



図(2)-1 PAH類測定対象物質 (a)PAH 7種 (b)PAHキノン 3種 (c)ニトロ化PAH 2種

## 2) 大気試料中からの有機画分の抽出

大気粒子を捕集した日ごとのフィルターに、回収率を補正するため、内部標準物質としてChrysene- $d_{12}$  (Chry- $d_{12}$ ; 50  $\mu$  mol/L)、5,6-Chrysenequinone- $d_{10}$  (5,6-CQ- $d_{10}$ ;  $1.83 \times 10^{-5}$  mol/L)、1-Nitropyrene- $d_9$  (1-NP- $d_9$ ;  $1.0 \times 10^{-7}$  mol/L) を各50  $\mu$  Lずつ添加し、200 mLのジクロロメタン (DCM) により粒子中の有機画分を超音波洗浄機 (AS ONE製 ASU-10D) で20分間超音波抽出した。得られた抽出液にジメチルスルホキシド (DMSO) を100  $\mu$  L添加し、エバポレーターにより5~6 mLまで減容した後、窒素気流下でDCMを留去し、メタノールを400  $\mu$  L加えた。これを試料溶液とし、この試料溶液中のPAH類の濃度をHPLCで測定した。

## 3) PAH類分析HPLCシステム

PAH分析におけるHPLCシステムは、送液ポンプ (日本分光製 PU-980)、オートサンプラー (日本分光製 AS-2055)、分離カラム (GLサイエンス製 Inertsil ODS-3)、カラムオープン (日立製作所製 L-7300)、及び蛍光検出器 (日本分光製FP-2020) で構成した。

PAHQ分析におけるHPLCシステムは、3台の送液ポンプ (日立製作所製 L6000、L-6200及び島津製作所製 LC-10AD)、オートサンプラー (日本分光製 AS-1550)、6方スイッチングバルブ (日本分光製 892-01)、クリーンアップカラム (ナカライテスク製 COSMOSIL 2.5  $\pi$  NAP)、分離カラム (ナカライテスク製 COSMOSIL Cholester) トラップカラム (GLサイエンス製 Inertsil ODS-3)、還元カラム (日本分光製 NPpak-RS)、及び蛍光検出器 (日本分光製FP-1520s) で構成した。

NPAH分析におけるHPLCシステムは、3台の送液ポンプ (日立製作所製 L6000、L-6200、及び日本分光製 PU-980)、オートサンプラー (SHISEIDO製 NANOSPACE SI-1 2023)、ガードカラム (GL Science製 ODS-P)、還元カラム (日本分光製 NPpak-RS)、分離カラム (GL Science製 ODS-P、ナカライテスク製 COSMOSIL Cholester、5C18-AR-II)、濃縮カラム (GL Science製 ODS-3)、カラムオープン (日立製作所製 655A-52)、及び蛍光検出器 (Waters製2475) で構成した。

【研究デザイン】 ヒストリカルコホート

【対象者】 ①妊婦：H25年5月31日までに環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した妊婦のうち、京都市内・富山県内・鳥取県西部に居住していた妊婦。  
②乳幼児：H25年5月31日までに環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』に参加した妊婦から生まれた児のうち、京都市内・富山県内・鳥取県西部に居住していたもの。

【追跡の方法】環境省「子どもの健康と環境に関する全国調査」の追加調査『黄砂と子どもの健康調査』にて得られたアンケート結果のうち、PAH類測定期間の回答を抽出して解析に使用した。アンケートは、20時前頃、概ね1/10の確率で登録者の中からランダムに選択された対象者に、携帯電話に自動的に送信された。参加者は、受け取ったメール内のURLから、妊婦自身 (H23-25年) もしくは児 (H26-28年) の呼吸器/アレルギー症状のスコアのほか、その日に屋外にいた時間等をウェブ上で回答した。アレルギー症状はAllergy Control Score™による日の症状スコアを利用し、その日の症状の程度に合わせて0~3点で回答することとした。

【疫学研究としての解析の概要】

アンケート回答データ (日のアレルギー症状の有無) とPAH類濃度データ、黄砂データを照合し、各種曝露後に症状発現リスクが何倍に上昇するかを、一般化推定方程式 (GEE) もしくは線形混合モデルにより個人内相関を加味して解析した。

モデルへの投入を検討した因子：①妊婦：対象者最寄りの常時観測局のSO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>濃度、日の平均気温、平均気圧、前日からの気温変化、前日からの気圧変化、気温の日内変動、日の最低気温、湿度、花粉。  
②乳幼児：上記に加えて地域のインフルエンザ患者数、回答時の年齢、性別、きょうだいの数、通園状況、母親の喫煙状況、家族の喫煙状況、母親の学歴、世帯収入

#### 4. 結果及び考察

##### 【妊婦での調査（H23-25捕集フィルタでの分析）】

##### 1) PAH・PAHキノン・ニトロ化PAH大気濃度

分析したPAH7種・PAHキノン 3種・ニトロ化PAH2種のそれぞれの化合物濃度の相関は十分に高かったため、アレルギー症状への影響の解析には測定したPAH総量、PAHキノン総量、ニトロ化PAH総量を用いることとした。

PAH、PAHキノン、ニトロ化PAHの地域間の相関係数は中等度（0.3-0.5程度）であり、PM<sub>2.5</sub>やSPMの地域間の相関係数と比べると低かった。

PAH、PAHキノン、ニトロ化PAHとその他の大気汚染物質（PM<sub>2.5</sub>、SPM、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>）の相関は、SO<sub>2</sub>とはやや高かったものの（0.6-0.7）、O<sub>3</sub>以外で中等度（0.3-0.5程度）、O<sub>3</sub>との相関は非常に弱かった。

PAHキノンとTSP捕集した大気中イオン濃度、金属濃度、エンドトキシン濃度、βグルカン濃度との相関については、鳥取でNO<sub>3</sub>イオンや一部の金属とでやや高めの相関（0.5-0.7）が認められたものの、格別に高い相関係数を示すものはなく、健康影響へのモデルに同時に投入することは可能と判断された。

##### 2) PAH・PAHキノン・ニトロ化PAHと妊婦のアレルギー症状の関連

##### ① 単変量モデルでの推定

京都市、富山県、鳥取県西部に居住する調査参加妊婦において、何らかのアレルギー症状発現の有無（Allergy Control Scoreの症状スコア>0）を従属変数とし、対数化したPAH大気中濃度（Fluoranthene (Flra)、Pyrene (Pyr)、Chrysene (Chry)、Benz[a]anthracene (BaA)、Benzo[b]fluoranthene (BbF)、Benzo[k]fluoranthene (BkF)、Benzo[a]pyrene (BaP) の7種合計)、PAHキノン大気中濃度

(1,6-Pyrenequinone (1,6-PyQ)、1,8-Pyrenequinone (1,8-PyQ)、1,2-Benzanthraquinoneの3種合計)、ニトロ化PAH大気中濃度（1-Nitropyrene (1-NP)、2-Nitrofluoranthene (2-NFR)の2種合計)を説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、一般化推定方程式(GEE)により個人内相関を加味した上でPAH、ニトロ化PAH及びPAHキノン大気中濃度対数変換値の1SD変化あたりの症状発現オッズ比を算出した。

PAHについては、上記全参加妊婦を対象にした単変量モデルではオッズ比は1.07(95%信頼区間(95%CI): 1.04-1.09)と算出され、統計学的に有意に上昇していた。さらに、アレルギー性鼻炎の既往がある妊婦では全対象で検討した時と比べオッズ比は高く算出された(1.09, 95%CI: 1.04 - 1.13)。アレルギー性鼻炎の既往がある妊婦のうち、「1日のうちで10分以上外出した」と回答した妊婦にて検討すると、オッズ比は1.14(95%CI: 1.07 - 1.20)とさらに高く算出された。さらに、花粉飛散日に限定するとオッズ比は1.20(95%CI: 1.13 - 1.28)とあっそう高く算出された(表(2)-1)。

PAHキノンについても同様に、上記全参加妊婦を対象にした単変量モデルでは、オッズ比は1.07(95%信頼区間(95%CI): 1.04-1.11)と算出され、統計学的に有意に上昇していた。さらに、アレルギー性鼻炎の既往がある妊婦では全対象で検討した時と比べ高く算出された(1.09, 95%CI: 1.04 - 1.14)。アレルギー性鼻炎の既往がある妊婦のうち、「1日のうちで10分以上外出した」と回答した妊婦にて検討すると、オッズ比は1.14(95%CI: 1.07 - 1.21)とさらに高く算出された。さらに、花粉飛散日に限定するとオッズ比は1.22(95%CI: 1.14 - 1.30)とあっそう高く算出された(表(2)-2)。

ニトロ化PAHについても概ね同様の結果であった(表(2)-3)。

以上、PAH、PAHキノン、ニトロ化PAHはアレルギー性鼻炎のある妊婦で、また屋外に出た時間のあった妊婦で症状発現との関連が強いと考えられた。

表(2)-1 単変量モデルにおけるPAH大気中濃度対数変換値1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
全対象	1.07	1.04	1.09	<.0001
アレルギー性鼻炎既往者	1.09	1.04	1.13	.0002
ア鼻炎既往者で外出あり	1.14	1.07	1.20	<.0001
ア鼻で花粉飛散日で外出	1.20	1.13	1.28	<.0001

\* PAH大気中濃度は前述7種の合計濃度とし、自然対数変換したのちに標準化した。

表(2)-2 単変量モデルにおけるPAHキノン大気中濃度対数変換値1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
全対象	1.07	1.04	1.11	<.0001
アレルギー性鼻炎既往者	1.09	1.04	1.14	.0006
ア鼻炎既往者で外出あり	1.14	1.07	1.21	<.0001
ア鼻で花粉飛散日で外出	1.22	1.14	1.30	<.0001

\* PAHキノン大気濃度は、前述3種の合計濃度とし、自然対数変換したのちに標準化した。

表(2)-3 単変量モデルにおけるニトロ化PAH大気中濃度対数変換値1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
全対象	1.04	1.02	1.07	.0012
アレルギー性鼻炎既往者	1.04	1.00	1.08	.0816
ア鼻炎既往者で外出あり	1.06	1.01	1.12	.0223
ア鼻で花粉飛散日で外出	1.11	1.04	1.17	.0009

\* ニトロ化PAH大気濃度は、前述2種の合計濃度とし、自然対数変換したのちに標準化した。

## ② 交絡調整モデルでの推定

続いて交絡調整を行った。C-1152 (H23-25) にて実施した全妊婦のアレルギー症状についての最終モデルにもとづき、黄砂・花粉・SO<sub>2</sub>・気温の日内変動幅・前日からの気温変化・最低気温・湿度を今回も適用した。アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の症状において、上記全因子モデルにて検討した結果をPAHについては表(2)-4に、PAHキノンについては表(2)-5に、ニトロ化PAHについては表(2)-6に示す。これらのオッズ比は交絡調整後にやや低減したが、PAHキノンのオッズ比は統計学的に有意に正に残った。PAHよりもPAHキノンでアレルギー症状への影響が強く観察された。

表(2)-4 交絡調整後PAH大気中濃度対数変換値1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAH	1.06	0.98	1.13	.1302
黄砂	1.12	1.03	1.21	.0060
花粉	1.69	1.40	2.04	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.41	1.11	1.77	0.0041
最低気温	0.94	0.93	0.96	<.0001
気温の日内変動幅	0.98	0.97	1.00	.0677
気圧の前日からの変化	1.00	0.99	1.01	.9973
湿度	1.00	0.99	1.01	.9961

\* PAH大気中濃度は前述7種の合計濃度とし、PAHと黄砂は自然対数変換したのちに標準化した。花粉は40個/m<sup>3</sup>にて、SO<sub>2</sub>は0.3ppmにて2分した(カットオフ値の選択はC-1152での単変量モデルにおけるAICに基づく)。その他の変数は連続量として扱った。

\* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

表(2)-5 交絡調整後PAHキノン大気中濃度対数変換値1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.08	1.01	1.16	.0242
黄砂	1.11	1.03	1.20	.0072
花粉	1.69	1.40	2.04	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.37	1.08	1.72	.0082

最低気温	0.94	0.93	0.96	<.0001
気温の日内変動幅	0.98	0.97	1.00	.0703
気圧の前日からの変化	1.00	0.99	1.01	.7675
湿度	1.00	0.99	1.00	.8455

\* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換したのちに標準化した。花粉は 40 個/m<sup>3</sup>にて、SO<sub>2</sub>は 0.3ppm にて 2 分した（カットオフ値の選択は C-1152 での単変量モデルにおける AIC に基づく）。その他の変数は連続量として扱った。

\* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

表(2)-6 交絡調整後ニトロ化PAH大気中濃度対数変換値1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
ニトロ化PAH	1.04	0.97	1.11	.2710
黄砂	1.12	1.03	1.22	.0056
花粉	1.69	1.40	2.04	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.44	1.13	1.82	.0026
最低気温	0.94	0.92	0.96	<.0001
気温の日内変動幅	0.99	0.97	1.00	.1364
気圧の前日からの変化	1.00	0.99	1.01	.8757
湿度	1.00	0.99	1.00	.7939

\* ニトロ化 PAH 大気中濃度は前述 2 種の合計濃度とし、ニトロ化 PAH と黄砂は自然対数変換したのちに標準化した。花粉は 40 個/m<sup>3</sup>にて、SO<sub>2</sub>は 0.3ppm にて 2 分した（カットオフ値の選択は C-1152 での単変量モデルにおける AIC に基づく）。その他の変数は連続量として扱った。

\* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

### ③ 黄砂とPAHキノンの相乗作用（黄砂の、PAHキノンによる影響修飾）

続いて、黄砂のPAHキノンによる影響修飾の可能性について検討した。アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦における花粉飛散日の回答において、黄砂とPAHキノンの交互作用項を入れた全因子モデル（黄砂とPAHキノンを含む、連続変数は全て標準化）にて検討した結果を表(2)-7に示す。PAHキノンと黄砂、交互作用項すべてにおいてオッズ比は有意もしくはmarginally significantに上昇していた。

さらに、TSP中イオン・金属の大気中濃度（自然対数変換後標準化）を交絡因子として投入した場合も検討した。backward elimination法にて得られた最終モデルを表(2)-8に示す。PAHキノンと黄砂、交互作用項すべてにおいてオッズ比は有意もしくはmarginally significantに上昇していた。なお、イオンや金属については、互いに相関が強いものが存在しているため、いくつかのイオンと金属をグループに分けて代表になるものを投入した場合も検討したが、最終モデルは変わらなかった。また、感度解析として地域別の検討を行ったが、3地域とも大きく変わらない結果であった（表(2)-10）。さらに、微生物指標としてTSP中エンドトキシン大気中濃度やTSP中βグルカン大気中濃度で調整したが、結果は変わらなかった（表(2)-9）。

以上から、黄砂は単独で、アレルギー性鼻炎の既往のある妊婦におけるアレルギー症状発現リスク因子となっており、PAHキノンは黄砂の影響を有意に修飾していると考えられた。逆に言うと、PAHキノンを減らすことで黄砂の影響も低減できる可能性が示唆された。

PAHキノンの黄砂の影響の寄与分としては、表(2)-11のように、45%と算出された。

表(2)-7 黄砂とPAHキノンの交互作用項を含めた交絡調整モデルにおけるオッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.07	1.00	1.15	.0527
黄砂	1.13	1.04	1.22	.0026
上記の交互作用項	1.11	1.04	1.19	.0015
花粉	1.65	1.37	1.99	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.33	1.06	1.68	.0149
最低気温	0.94	0.93	0.96	<.0001
気温の日内変動幅	0.98	0.96	1.00	.0376
気圧の前日からの変化	1.00	0.99	1.01	.8413
湿度	1.00	0.99	1.00	.8831

- \* PAHキノン大気中濃度は前述3種の合計濃度とし、PAHキノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。花粉は40個/m<sup>3</sup>にて、SO<sub>2</sub>は0.3ppmにて2分した（カットオフ値の選択はC-1152での単変量モデルにおけるAICに基づく）。その他の変数は標準化後連続量として扱った。
- \* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

表(2)-8 黄砂とPAHキノンの交互作用項、TSP中イオン・金属の大気中濃度も考慮に入れたモデルにおけるオッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.07	1.00	1.14	.0646
黄砂	1.08	1.01	1.16	.0245
上記の交互作用項	1.09	1.02	1.17	.0079
花粉	1.65	1.35	2.02	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.32	1.04	1.67	.0230
最低気温	0.95	0.94	0.97	<.0001
Naイオン	1.08	1.00	1.18	.0564

- \* PAHキノン大気中濃度は前述3種の合計濃度とし、PAHキノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。花粉は40個/m<sup>3</sup>にて、SO<sub>2</sub>は0.3ppmにて2分した（カットオフ値の選択はC-1152での単変量モデルにおけるAICに基づく）。その他の変数は標準化後連続量として扱った。
- \* TSP中イオン・金属は、表(2)-12-19に示したように、Naイオン、Clイオン、SO<sub>4</sub>イオン、NO<sub>3</sub>イオン、NH<sub>4</sub>イオン、Kイオン、Caイオン、Mgイオン、S、K、Ca、Ti、Fe、Zn、Pbを対象とし、自然対数変換後に標準化を行った。
- \* 全ての変数を投入後、backward elimination法にてp>0.1の変数を順に外し、最終モデルを決定した。
- \* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

表(2)-9 黄砂とPAHキノンの交互作用項、TSP中イオン・金属の大気中濃度、微生物指標（エンドトキシン濃度・βグルカン濃度）も考慮に入れたモデルにおけるオッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.09	1.00	1.18	.046
黄砂	1.07	1.00	1.15	.043
上記の交互作用項	1.11	1.03	1.19	.007
花粉	1.57	1.27	1.95	<.0001
SO <sub>2</sub>	1.34	1.02	1.77	.039
最低気温	0.95	0.93	0.97	<.0001
Naイオン	1.10	1.01	1.20	.038
エンドトキシン	0.96	0.87	1.05	.354

<b>βグルカン</b>	<b>1.04</b>	<b>0.94</b>	<b>1.16</b>	<b>.405</b>
--------------	-------------	-------------	-------------	-------------

- \* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。花粉は 40 個/m<sup>3</sup>にて、SO<sub>2</sub>は 0.3ppm にて 2 分した（カットオフ値の選択は C-1152 での単変量モデルにおける AIC に基づく）。最低気温は連続量として、その他の変数は対数変換後標準化し連続量として扱った。
- \* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

表(2)-10 感度解析：地域別の黄砂とPAHキノンの交互作用項を含めた症状発現オッズ比

京都	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.10	0.96	1.27	0.1794
黄砂	1.10	0.90	1.35	0.3518
上記の交互作用項	1.19	1.03	1.38	0.0154

富山	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.17	1.03	1.34	0.0184
黄砂	1.10	1.01	1.18	0.0213
上記の交互作用項	1.09	0.99	1.19	0.0732

鳥取	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.22	1.05	1.42	0.0089
黄砂	1.17	0.90	1.52	0.2315
上記の交互作用項	1.17	0.94	1.45	0.153

- \* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換したのちに標準化した。
- \* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

表(2)-11 黄砂の影響のうち、PAHキノンの寄与分

	オッズ比	95%CI		p値
黄砂	1.24	1.16	1.31	<.001

	オッズ比	95%CI		p値
黄砂	1.18	1.11	1.26	<.001
PAHキノン	1.12	1.05	1.20	<.001

- \* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換したのちに標準化した。
- \* アレルギー性鼻炎既往のある、屋外に出た時間のあった妊婦の花粉飛散日の回答を解析対象とした。

$$\begin{aligned}
 & \% \text{ attenuation (PAHキノンの寄与分)} \\
 & = 100 \times (\beta_{\text{crude}} - \beta_{\text{adjusted by PAHキノン}}) / \beta_{\text{crude}} \\
 & = 45\%
 \end{aligned}$$

#### 【乳幼児での調査（H27-28 捕集フィルタでの分析）】

##### 1) PAH・PAHキノン・ニトロ化PAH大気濃度

PAH、PAHキノンでのそれぞれの化合物濃度の相関は十分に高かったため、アレルギー症状への影響の解析には、妊婦での解析と同様に測定したPAH総量、PAHキノン総量を用いることとした。

PAH、PAHキノンの地域間の相関係数は中等度（0-0.5程度）であり、妊婦での調査期間と同様にPM<sub>2.5</sub>やSPMの地域間の相関係数と比べると弱かった。

PAH、PAHキノンとその他の大気汚染物質（PM<sub>2.5</sub>、SPM、NO<sub>2</sub>、SO<sub>2</sub>、O<sub>3</sub>）の相関は、京都ではNO<sub>2</sub>や球状粒子状物質と、富山ではPM系と、鳥取ではSO<sub>2</sub>やNO<sub>2</sub>とやや高かったものの（0.5-0.6）、上記以外では中等度以下であった。

以上、健康影響の解析にモデルに投入するにあたって、PAH類と格別に高い相関係数を示している汚染物質はないと判断した。

## 2) PAH・PAHキノンと児の症状との関連

### ① 単変量モデルでの推定

京都市、富山県、鳥取県西部に居住する調査参加健康乳幼児（喘鳴をおこしたことの無い児）において、何らかの症状発現の有無（Allergy Control Scoreの症状スコア>0）を従属変数とし、対数化したPAH大気中濃度（Fluoranthene（Flra）、Pyrene（Pyr）、Chrysene（Chry）、Benz[a]anthracene（BaA）、Benzo[b]fluoranthene（BbF）、Benzo[k]fluoranthene（BkF）、Benzo[a]pyrene（BaP）の7種合計）、PAHキノン大気中濃度（1,6-Pyrenequinone（1,6-PyQ）、1,8-Pyrenequinone（1,8-PyQ）、1,2-Benzanthraquinoneの3種合計）をそれぞれ説明変数としたロジスティック回帰分析を行い、一般化推定方程式（GEE）により個人内相関を加味した上でPAH、及びPAHキノン大気中濃度対数変換値1SDあたりの症状発現オッズ比を算出した。

PAHについては、上記全参加児を対象にした単変量モデルでは、対数変換後1SD変化あたりの症状発現オッズ比は1.17（95%信頼区間（95%CI）：1.12-1.21）であった。さらに、「1日のうちで10分以上外出した」と回答した児にて検討すると、オッズ比1.19（95%CI：1.14 - 1.24）、「窓を開けた時間があった」児に限定して検討すると、オッズ比1.19（95%CI：1.13 - 1.26）とやや高く算出された（表(2)-12）。

PAHキノンについても同様に、上記全参加児を対象にした単変量モデルでは、対数変換後1SD変化あたりの症状発現オッズ比は1.20（95%信頼区間（95%CI）：1.14-1.26）であった。さらに、「1日のうちで10分以上外出した」と回答した児にて検討すると、オッズ比1.23（95%CI：1.17 - 1.30）、さらに「窓を開けた時間があった」児に限定して検討すると、オッズ比1.27（95%CI：1.18 - 1.36）とより高く算出された（表(2)-13）。

以上、妊婦と同様にPAHよりもPAHキノンの方が症状との関連が強く、屋外に出た時間のあった児、窓を開けた時間のあった児で症状発現との関連がより強い様子が伺えた。

表(2)-12 単変量モデルにおけるPAH大気中濃度対数変換後1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
全対象	1.17	1.12	1.22	<.0001
外出あり	1.19	1.14	1.24	.0002
外出あり、窓開けあり	1.19	1.13	1.25	<.0001

\* PAH 大気中濃度は前述7種の合計濃度とし、自然対数変換後に標準化した。

表(2)-13 単変量モデルにおけるPAHキノン大気中濃度対数変換後1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
全対象	1.20	1.14	1.26	<.0001
外出あり	1.23	1.17	1.30	.0002
外出あり、窓開けあり	1.27	1.18	1.36	<.0001

\* PAH キノン大気濃度は、前述3種の合計濃度とし、自然対数変換後に標準化した。

### ② 交絡調整モデルでの推定

続いて交絡調整を行った。黄砂、SO<sub>2</sub>、NO<sub>2</sub>、O<sub>x</sub>、花粉、インフルエンザ患者数、平均気温、前日から

の気温変化，平均気圧，前日からの気圧変化，当日の気温変化量，回答時の年齢，きょうだいの数は連続量として扱った。家屋構造と母親の学歴，性別，居住地域，母親の喫煙状況，家族の喫煙状況はカテゴリ変数として扱った。全ての変数を投入後、backward elimination法にて $p>0.1$ の変数を順に外し、最終モデルを決定した。最終モデルにて検討した結果をPAHについては表(2)-14に、PAHキノンについては表(2)-15に示す。これらのオッズ比は交絡調整後にやや低減したが、PAHについてもPAHキノンについても統計学的に有意に上昇していた。

表(2)-14 最終モデルにおけるPAH大気中濃度対数変換後1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAH	1.15	1.09	1.21	<.0001
黄砂	1.05	1.01	1.11	.0276
回答時の年齢(ノ才)	0.59	0.50	0.68	<.0001
地域(富山)	0.59	0.44	0.80	.0006
地域(鳥取)	1.02	0.77	1.35	.8814

\* PAH 大気中濃度は前述 7 種の合計濃度とし、PAH と黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。

\* 地域は京都を基準とした。

表(2)-15 最終モデルにおけるPAHQ大気中濃度対数変換後1SD変化あたりの症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.12	1.06	1.19	.0002
黄砂	1.08	1.03	1.13	.0012
回答時の年齢(ノ才)	0.61	0.53	0.71	<.0001
地域(富山)	0.57	0.42	0.77	.0002
地域(鳥取)	0.96	0.73	1.27	.7664

\* PAH キノン大気中濃度は前述 3 種の合計濃度とし、PAH キノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。

\* 地域は京都を基準とした。

### ③ 黄砂とPAHキノンの相乗作用（黄砂の、PAHキノンによる影響修飾）

続いて、黄砂のPAHキノンによる影響修飾の可能性について検討した。黄砂とPAHキノンの交互作用項を入れた全因子モデル（黄砂とPAHキノンを含む、連続変数は全て標準化）にて検討した結果を表(2)-16に示す。PAHキノンと黄砂においてオッズ比は有意もしくはmarginal significantに上昇していたが、交互作用項のオッズ比は1に近く、喘鳴をおこしたことの無い乳幼児においては、PAHキノンと黄砂は独立して症状に影響していると考えられた。

また、感度解析として家族に喫煙者がいない児に限定した解析等を行ったが、結果は大きくは変わらなかった（表(2)-17）。

以上、黄砂とPAHキノンは単独で、喘鳴をおこしたことの無い乳幼児において目・鼻・呼吸器症状発現リスク因子となっていると考えられた。

表(2)-16 黄砂とPAHキノンの交互作用項を含めた、症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.13	1.06	1.21	.0005
黄砂	1.09	1.03	1.14	.0013
上記の交互作用項	1.03	0.94	1.13	.5367

回答時の年齢(ノ才)	0.61	0.53	0.70	<.0001
地域(富山)	0.57	0.42	0.76	.0002
地域(鳥取)	0.96	0.73	1.26	.7604

\* PAHキノン大気中濃度は前述3種の合計濃度とし、PAHキノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。

\* 地域は京都を基準とした。

表(2)-17 感度解析：家族に喫煙者がいない児における、黄砂とPAHキノンの交互作用項を含めた、症状発現オッズ比

	オッズ比	95%CI		p値
PAHキノン	1.18	1.08	1.30	.0003
黄砂	1.08	1.01	1.16	.0348
上記の交互作用項	1.06	0.93	1.20	.4026
回答時の年齢(ノ才)	0.61	0.51	0.72	<.0001
地域(富山)	0.59	0.41	0.86	.0052
地域(鳥取)	0.93	0.67	1.33	.7403

\* PAHキノン大気中濃度は前述3種の合計濃度とし、PAHキノンと黄砂は自然対数変換後に標準化を行った。

\* 地域は京都を基準とした。

#### ④ PAHキノンへの脆弱性にかかる因子（ハイリスク集団の探索）

続いて、エコチル調査にて収集された様々な背景データと照らし合わせることで、PAHキノンへの脆弱性にかかる因子を探索した。以下の因子について検討した。

- ・ 年齢
  - 1～4歳では、年齢が上がるにつれて全体的に症状は低減するが、PAHキノンの影響には年齢では変わらない結果であった。
- ・ 性別
  - PAHキノンの影響は、女兒で有意に強い結果であった。
- ・ 早産／非早産
  - 早産児で影響が強くみられるのではと考えていたが、PAHキノンの影響は早産児、非早産児で有意な違いはみられなかった。
- ・ 体重（BMI）や体重増加量
  - 近年、肥満とアレルギーの関連が指摘されていたため実施したが、逆の結果であった。1歳までの体重増加量が少ない児で有意にPAHキノンの影響が強く観察される結果となった。他に誕生から6ヶ月まで等、様々な因子で検討したが、同様の結果であった。また、体重増加量ではなく体重（BMI）そのもので検討した場合も同様であった。
- ・ アレルギー疾患既往
  - 1歳までのアトピー性皮膚炎既往歴、1歳までの花粉症既往歴、1歳までの食物アレルギー既往歴で検討した。既往があると概ね症状は全体として強い方向に、PAHキノンの影響も強い方向に出ており、花粉症ではPAHキノンの影響が有意に強い結果となった。

- ・ 母乳・人工乳・離乳食摂取状況
  - 1歳時に母乳をのんでいた児では、PAHキノンの影響は統計学的に有意に低減していた。1歳時に人工乳を飲んでいただけでは、のんでいた児で全体的に症状は有意に強く観察されたが、PAHキノンの影響に大きな違いはみられなかった。6ヶ月時に離乳食を開始していたかどうかでは、違いはみられなかった。
- ・ 通園の有無
  - 幼少期の感染機会が多いとアレルギー疾患発症が抑えられるとの仮説（衛生仮説）が提唱されているため、検討した。全体的に、症状は通園の有無で違いはみられないが、PAHキノンの影響は通園児で有意に大きい結果であった。
- ・ 年上きょうだいの数
  - 幼少期の感染機会が多いとアレルギー疾患発症が抑えられるとの仮説（衛生仮説）が提唱されているため、検討した。PAHキノンの影響に大きな違いはみられなかった。
- ・ 幹線道路からの距離
  - 幹線道路からの距離が長くなるにつれて症状は低減し(marginally significant)、PAHキノンの影響も有意に低減していた（表(2)-18）。

表(2)-18 幹線道路からの距離の、PAHキノンの影響への影響修飾

	$\beta$ 推定値	p値
PAHキノン	0.122	<.0001
幹線道路からの距離	-0.066	0.0524
交互作用	-0.021	0.0274

## ●モデルの概要●

線形混合モデル

アウトカム：アレルギーコントロールスコアの症状スコア合計点数（0.5を加えて対数変換）

固定効果：自宅の幹線道路からの距離（&lt;30m, 30-50m, &gt;50mの順序付き3カテゴリ）、地域のPAHキノン濃度（連続変数：1SD変化あたり）、上記2つの交互作用項

変量効果：被験者ID

	$\beta$ 推定値	p値
PAHキノン	0.080	<.0001
幹線道路からの距離 <30m	0.130	.0529
幹線道路からの距離 30-50m	0.062	.4316
交互作用 <30m	0.041	.0286
交互作用 30-50m	0.024	.2955

## ●モデルの概要●

線形混合モデル

アウトカム：アレルギーコントロールスコアの症状スコア合計点数（0.5を加えて対数変換）

固定効果：自宅の幹線道路からの距離（&lt;30m, 30-50m, &gt;50mの3カテゴリ）、地域のPAHキノン濃度（連続変数：1SD変化あたり）、上記2つの交互作用項

変量効果：被験者ID

- ・ 両親のアレルギー疾患既往
  - 喘息既往については、母親・父親とも、全体的な症状にもPAHキノン飛来時の影響についても既往があると大きくなる方向で算出され、父親の喘息既往については統計学的に有意となった。
  - アレルギー性鼻炎既往については、両親とも全体的に症状を有意に増強していたが、PAHキノンの影響については共に統計学的に有意な修飾は認めなかった。

- アトピー性皮膚炎については、母親では症状全体的には既往がある有意に増強していたが、PAHキノンの影響には修飾を認めなかった。父親の既往では、全体的な症状についてもPAHキノンの影響についても統計学的な有意差を認めなかった。

以上、PAHキノンへの脆弱性にかかる因子として、幹線道路に近い・父親の喘息の既往・1歳時に母乳をのんでいない・体重の軽い・花粉症・通園・女兒が検出された。

## 5. 本研究により得られた成果

### (1) 科学的意義

1) アレルギー妊婦において、燃焼性大気汚染物質 (PAHキノン) が黄砂の影響を修飾しており、アレルギー症状への黄砂の影響の約半分は燃焼性大気汚染物質 (PAHキノン) に起因していることを示した。

2) 喘鳴をおこしたことの無い乳幼児においては、PAHキノンと黄砂は、共に症状発現の独立したリスク因子となっていることを示した。

3) 喘鳴をおこしたことの無い乳幼児においてPAHキノンへの脆弱性に関わる因子を探索し、幹線道路に近い・父親の喘息の既往・1歳時に母乳をのんでいない・体重の軽い・花粉症・通園・女兒を検出した。

### (2) 環境政策への貢献

#### <行政が既に活用した成果>

環境省保健部環境安全課「黄砂の健康影響に関する検討会」に、健康影響に関する科学的根拠を提供した。

#### <行政が活用することが見込まれる成果>

PAHs負荷削減のための、疫学的根拠を提供した。

## 6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

## 7. 研究成果の発表状況

### (1) 誌上発表

#### <論文(査読あり)>

- 1) 金谷久美子：黄砂のアレルギーへの影響～子どもを包む空気を考える～、大気化学研究誌第39号 (2018年7月号) in press
- 2) 亀田貴之：多環芳香族化合物の大気内二次生成、大気化学研究誌第39号 (2018年7月号) in press

#### <査読付論文に準ずる成果発表>

特に記載すべき事項はない。

#### <その他誌上発表(査読なし)>

- 1) 金谷久美子：子どものアレルギーと大気汚染、小児科 56(10), 1681-1688, 2015-09 (2015)
- 2) 金谷久美子、足立雄一：黄砂の小児におけるアレルギーへの影響：アレルギーの臨床、2015年10月号 5 (2015)
- 3) 足立雄一：子どもの健康科学 (2017)「子どもと大気：子どもの環境とアレルギー」Jan 16(1): 7-11.

### (2) 口頭発表(学会等)

1) 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、2015、7.3-4、東京 (2015)。

2) 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<sub>2.5</sub>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 大気環境学会年会講演要旨集 Vol.56th Page.353、2015、09.15-17、東京（2015）

3) Kanatani KT, Kameda T, Okubo A, Hamazaki K, Inadera H, Onishi K, Kurosawa Y, Tohno S, Takeo Nakayama: International Society of Environmental Epidemiology -Asia Chapter (2016)

“The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone, secondarily formed on the dust surface”

4) Kanatani KT, Hamazaki K, Onishi K, Inadera H, Adachi Y, Nakayama T: International Society of Environmental Epidemiology (2016) “Effect modifiers of desert dust exposure to allergic symptoms - From an adjunct study of Japan Environment & Children Study (JECS) - ”

5) 金谷久美子、浜崎景、大西一成、杉本伸夫、清水厚、亀田貴之、足立雄一、中山健夫. : 第56回大気環境学会年会 「黄砂・PM2.5の乳幼児への影響評価の進捗報告 エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査（パート2）』より」

6) Adachi Y. Invited Speech: Joint Congress of Asia Pacific Association of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (APAAACI) and Asia Pacific Association of Pediatric Allergy, Respiriology & Immunology (APAPARI) (2016)

“Environmental factors and allergy in children”

7) 金谷久美子、足立雄一、浜崎 景、稲寺秀邦、亀田貴之、東野 達、中山健夫: 第49回日本小児呼吸器学会 (2016)「黄砂のアレルギー症状への影響は、燃焼性大気汚染物質によりどの程度増強されるのか」.

8) 金谷久美子、足立雄一: 第49回日本小児呼吸器学会 シンポジウム (2016)

「大気環境と子どもの呼吸: 京都・富山・鳥取のデータより」

9) 金谷久美子: 同志社大学赤ちゃん学研究センター第6回定期セミナー 「黄砂・PM2.5のアレルギーへの影響～エコチル追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より～」

10) Kanatani TK, Kameda T, Hamazaki K, Adachi Y, Onishi K, Kurozawa Y, Inadera H, Nakayama T: 第27回疫学会総会 “The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone”

11) Kanatani TK, Kameda T, Okubo A, Onishi K, Tohno S, Nakayama T, Japan Environment and Children Study: 第10回バイオエアロゾル研究会 (2016)

“The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone”

12) 金谷久美子 文部科学省認定「共同利用・共同研究拠点」同志社大学赤ちゃん学研究センター キックオフシンポジウム 赤ちゃん学って何だろう? (2017) 「疫学からのアプローチ」

13) 金谷久美子: 環境省・黄砂の健康影響検討会第1回検討会 (2017.5.31) 「推進費5-1555 エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より」

14) Kumiko T Kanatani, Takayuki Kameda, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Youichi Kurosawa, Kazunari Onishi, Takeo Nakayama. : 第66回日本アレルギー学会学術大会 (2017.6.17)

「The combined effects of Asian dust and PAH-quinone on allergic symptoms in pregnant women」

15) 金谷久美子: 第44回 日本毒性学会学術年会 シンポジウム 環境汚染物質と免疫・アレルギー ～基礎免疫学、疫学、毒性学の視点から～ (2017.7.11)

「大気汚染の健康影響に関する疫学研究ーアレルギー疾患を中心にー」

16) Kumiko T Kanatani, Kei Hamazaki, Masahito Morita, Yuichi Adachi, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Hidekuni Inareda, Takeo Nakayama. : Rhinology World Congress - Hong Kong 2017 (2017.9.1)

「Ambient Desert Dust Particles Exert Adjuvant Effects in Human in Real Life Settings」

17) 金谷久美子、亀田貴之、大久保綾乃、森育子、増本年男、黒沢洋一、大西一成、奥田知明、中山健夫: 第58回大気環境学会年会 (2017.9.6)「燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾 -エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より-」

- 18) Kumiko T Kanatani, Takayuki Kameda, Ayano Okubo, Susumu Tohno, Yuichi Adachi, Kei Hamazaki, Hidekuni Inadera, Kazunari Onishi, Youichi Kurosawa, Takeo Nakayama, Japan Environment and Children's Study. : ISEE 2017 (2017.9.28) 「The effects of Asian dust for allergic symptoms may be partly attributed to PAH-quinone, secondarily formed on the dust surface - Observational study in 3 regions in Japan -」
- 19) 金谷久美子、浜崎景、稲寺秀邦、黒沢洋一、大西一成、増本年男、中山健夫：第76回日本公衆衛生学会総会（2017.11.1）「燃焼性大気汚染物質の、黄砂の健康影響への修飾 -エコチル調査追加調査『黄砂と子どもの健康調査』より-」
- 20) 金谷久美子：第19回日本こども健康科学会 シンポジウム（2017.12.9）「黄砂・PM<sub>2.5</sub>の健康影響 ～子どもを包む空気を考える～」
- 21) Kumiko T Kanatani : KAAACI 2018 EAAS symposium 1 Climate change, air pollution and allergy. (2018.5.11) 「Desert dust exposure and allergy - in era of climate change -」

### (3) 知的財産権

特に記載すべき事項はない。

### (4) 「国民との科学・技術対話」の実施

- 1) 金谷久美子：0次カフェ（一般公開シンポジウム）「気になる黄砂とPM<sub>2.5</sub>」（主催：ながはま0次クラブ ながはま健康フェスティバル2015、2015年5月17日、長浜バイオ大学）にて講演
- 2) 金谷久美子：一般シンポジウム「黄砂について話そう」（主催：京都エコチルユニットセンター、2016年3月17日、京都市左京区）にて講演
- 3) 一般シンポジウム「黄砂について話そう」（主催：京都エコチルユニットセンター、2016年3月18日、京都市北区）にて講演
- 4) 足立雄一：平成28年度大気環境対策セミナー（2017）「PM<sub>2.5</sub>のぜん息児・ぜん鳴児への影響とその対策について」（主催：環境再生保全機構 2017年2月16日、東京）
- 5) 金谷久美子：0次カフェ（一般公開シンポジウム）「黄砂とPM<sub>2.5</sub>の子どもたちへの影響」（主催：ながはま0次クラブ ながはま健康フェスティバル2017、2017年5月28日、長浜バイオ大学）にて講演
- 6) 『黄砂と子どもの健康調査』事務局：『黄砂と子どもの健康調査』ご報告（2018.1）調査参加者に冊子配布（約1000名）
- 7) 金谷久美子：0次カフェ（一般公開シンポジウム）「黄砂とPM<sub>2.5</sub>の子どもたちへの影響」第9回ながはま健康フェスティバル2018（主催：健康づくり0次クラブ、2017年5月28日、長浜バイオ大学）にて講演

### (5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

### (6) その他

特に記載すべき事項はない。

## 8. 引用文献

特に記載すべき事項はない。

## II-3 発生源解析と発生源別の健康影響

鳥取大学医学部公衆衛生学 黒沢洋一

研究協力者：山梨大学大学院総合研究部附属出生コホート研究センター 大西一成

平成27～29年度累計予算額：19,579千円（うち平成29年度：6,400千円）

予算額は、間接経費を含む。

### [要旨]

鳥取県米子市は日本海に面しており、人口が少なく目立った工業地帯がないことから地元由来の汚染が少なく通常PM<sub>2.5</sub>濃度は低いですが、PM<sub>2.5</sub>が高濃度の時は、偏西風や大陸からの汚染物質の移入があり、黄砂や大気汚染物質によって、SPMやPM<sub>2.5</sub>が上昇することが報告されている。

本研究では、浮遊粒子状物質を粒径ごとに発生源解析を行い、高濃度飛来時の状況や発生源を加味して検討を行った。

2015年10月17日～2016年6月4日の期間の粗大粒子（SPM-PM<sub>2.5</sub>）とPM<sub>2.5</sub>について、重金属無機成分（粗大粒子：6成分、PM<sub>2.5</sub>：8成分）、イオン成分（8成分）、炭素成分（EC, OC）の測定データ（各65データ）によって、発生源寄与解析は、PMF5.0（Environmental Protection Agency, EPA, Washington D.C.）を用いて解析を行った。移入については、SYNOP（surface synoptic observations）報と流跡線解析を用いて考察を行った。児の呼吸器／アレルギー症状の有無について、発生源別の寄与率を考慮して一般化線形混合モデルを用いて解析を行った。

発生源解析により、調査期間中の日々の主成分の変動が観察された。粗大粒子においては、黄砂による濃度上昇が著しく健康影響においては肌への影響が有意だった。先行研究において黄砂と肌への健康影響が示唆されているが、粒径の大きい粒子が肌表面への物理的な刺激を引き起こしているかもしれない。微小粒子においては、工業系（硫酸）や硝酸系二次生成物、燃焼系成分が主成分の時に、鼻や目への影響と関係が有意にあった。粗大粒子においても硫酸と硝酸系成分と目や鼻の症状との関係が見られた。このことは、同時に飛来した微小硝酸・硫酸成分が粗大粒子に付着していた可能性が考えられる。海塩と症状との関係は見られなかった。

PM<sub>2.5</sub>において、呼吸器以外の症状との関係が見られた。PM<sub>2.5</sub>濃度は全ての成分を含んでいるが、発生源因子別に見た症状の総和がPM<sub>2.5</sub>では見られなかった。ガス成分においては、濃度が低かったため今回関係が見られなかったと考えられる。越境と疑われるイベントや成分が飛来した際に自覚症状との関係が得られ、このようなイベントの時に適切な対応を取ることが重要であると考えられる。

### [キーワード]

発生源解析、越境大気汚染、アレルギー症状、健康影響評価

#### 1. はじめに

鳥取県米子市は日本海に面しており、人口が少なく目立った工業地帯がないことから地元由来の汚染が少なく通常PM<sub>2.5</sub>濃度は低いですが、PM<sub>2.5</sub>が高濃度の時は、偏西風や大陸からの汚染物質の移入があり、黄砂や大気汚染物質によって、SPMやPM<sub>2.5</sub>が上昇することが報告されている。

#### 2. 研究開発目的

本研究では、浮遊粒子状物質を粒径ごとに発生源解析を行い、高濃度飛来時の状況や発生源を加味して小児の健康影響の評価を行った。

### 3. 研究開発方法

#### 3.1. アレルギースコア

エコチル全体調査に参加している鳥取ユニットセンターの母子に、追加調査のリクルートを行った。必要に応じて面談や電話等による説明を行い、インフォームドコンセントを手交もしくは郵送にて得た。

対象者はその日に屋外にいた時間、及び呼吸器／アレルギー症状の有無の情報をWeb上のアンケートサイトにアクセスし回答を入力する。回答は自動的にデータベースに格納された。

#### 3.2. 大気浮遊粒子状物質のサンプリングと環境データ、イベント

大気浮遊粒子状物質のうち、SPM-PM<sub>2.5</sub>とPM<sub>2.5</sub>を粒径別に採取する。採取フィルターには、石英とPTFE(テフロン)を用い、質量濃度、イオン・炭素・重金属成分の分析を行った。成分分析結果から、発生源解析を実施した。

さらにLIDAR (Light Detection And Ranging: 土壌性ダストを特異的に測定できるシステム) 及びそらまめ(常時監視システム)、NASAの衛星データ、大陸の気象観測データ、モンゴル土壌成分等のデータを収集し、発生源解析結果と合わせて大陸で発生しているイベントの分類の考察に用いた。なお、H27年以降のサンプルにおいては発生源解析を実施したが、H23-H25の採取検体については、検体の状態を見ながら実施を検討し、実施しても部分的とし衛星データなどを中心にイベントの分類を行った。越境移入については、SYNOP(surface synoptic observations)報、化学輸送モデルおよび流跡線解析を用いて考察を行った。

#### 3.3. 解析方法

一般化推定方程式(GEE)、一般化線形混合モデルなどを用いて解析した。

児の呼吸器／アレルギー症状の有無について、日毎の金属・イオン・炭素成分濃度及び日毎の発生源解析による発生源別の寄与率を考慮して関係を明らかにした。

共変量には、性別、児の年齢、出生体重、その日の外出時間、マスク着用有無、窓の開け閉め、空気清浄機の使用、アレルギー既往、母の出産時年齢、薬剤既往、平均気温、湿度、気圧、花粉(島根)を用いた。アウトカムは、いずれかの症状がスコア2以上、呼吸器症状2以上、鼻症状2以上、目症状2以上、肌症状2以上、鼻・呼吸器・目のいずれかの症状が2以上を用いた。

(feverにおいては単独では収束しなかったが、いずれかの症状の中を含む。)

#### 3.4. 多変量モデル(PMF法)によるPM<sub>2.5</sub>発生源寄与率の検証方法

Positive Matrix Factorization (PMF) 法は、多数個の環境測定データを統計的に解析処理して、主要発生源数とそれら発生源プロファイル及び寄与濃度を算出しようとするものである。

本調査では、2015年10月17日～2016年6月4日の期間の粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>) とPM<sub>2.5</sub>のそれぞれの測定データ (各65データ) によって、米国EPAにより作成された発生源寄与解析ツールEPA PMF5.0を用いて解析を行った。

PMF解析にあたり、測定データの取扱いは以下の通りとした。

検出限界以下の数値は検出限界の値の半分とし、データの不確かさ(uncertainty)については次式で計算した。

$$U=0.2 \times C_{ij} + DL$$

ここで、 $C_{ij}$  は各サンプルの各成分の濃度、DLは検出下限値を示す。

解析に使用した元素等は、イオン成分と無機元素成分で重複する成分 (Mg, K, Cl, Ca, S) についてはイオン成分を解析対象とした。またEPA-PMF5.0で算出されるsignal-to-noise (S/N) 比を参考に、S/N比が0.2以下の成分は解析対象から除外し、0.2<S/N比<2.0の成分は不確かさを3倍に調整して解析に用いた。

解析に用いた成分は、粗大粒子については、

Cl<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, OC, EC, Al, Si, Ti, Mn, Fe, Zn (16成分)

PM<sub>2.5</sub>については

Cl<sup>-</sup>, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>, Na<sup>+</sup>, NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, OC, EC, Al, Si, Ti, Cr, Mn, Fe, Zn, Pb (18成分)

とした。

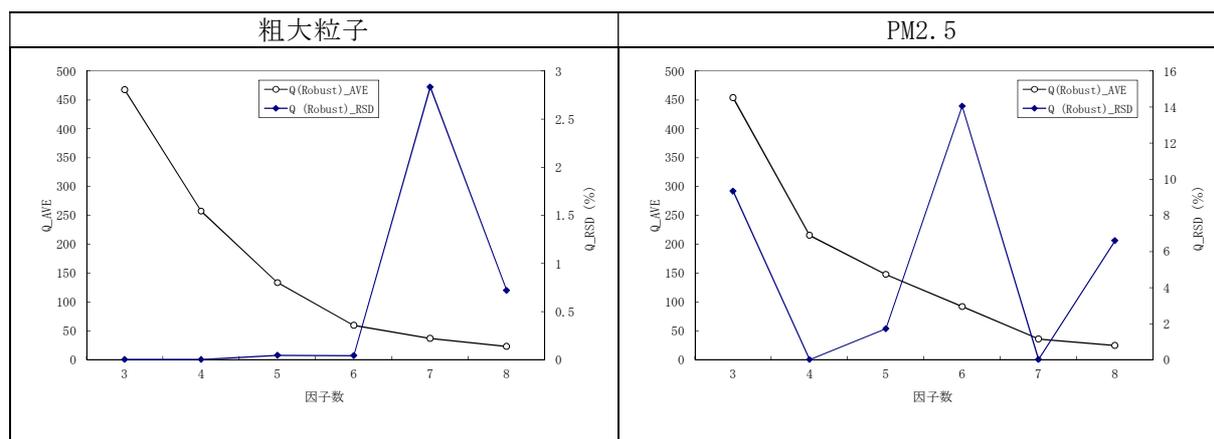
因子数については、PM2.5と粗大粒子についてそれぞれ3から8まで20回繰り返し計算を行い、Q値の平均(Q\_AVE)と相対標準偏差(Q\_RSD)を確認した。PMF法は誤差を示すQ値が小さいほうがモデルの精度が良いとされる。Q値は因子数が増えれば下がるが、相対標準偏差は異なるため、相対標準偏差の小ささとQ値のバランスを考慮して因子数を決定した。

#### 4. 結果及び考察

##### 4.1. 多変量モデル(PMF法)による粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>)及びPM2.5発生源寄与率の推計結果

###### 因子数の決定

因子数決定の計算結果は図(3)-1に示すとおりであり、粗大粒子については「因子数6」、PM<sub>2.5</sub>については「因子数7」が適当と判断し解析を行った。



図(3)-1 因子数決定結果

##### 4.2. 粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>) 推計結果

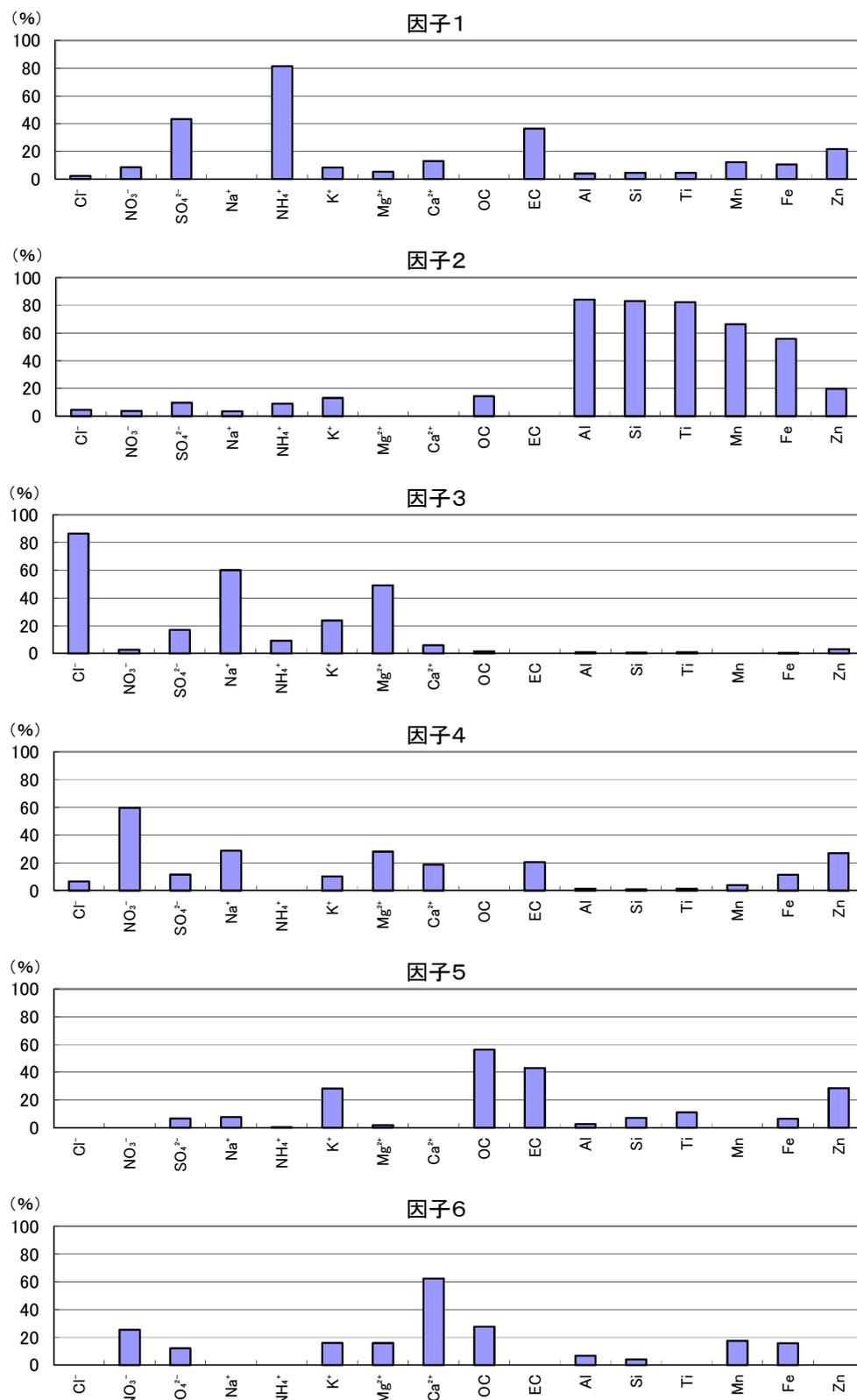
因子数を6として解析した結果、各因子の相対比(それぞれの成分について各因子の合計が100%となる)は図(3)-2に、また因子ごとの構成する成分濃度及び割合は図(3)-3に示すとおりであり、各因子の特徴は以下の通りである。

- 【因子1】硫酸アンモニウムで構成(硫酸系二次生成物)
- 【因子2】アルミニウム、ケイ素、チタン等の土壌由来成分で構成
- 【因子3】塩化物イオン、ナトリウムイオン、マグネシウムイオンの海塩粒子由来成分で構成
- 【因子4】硝酸イオン、ナトリウムイオン、マグネシウムイオンで構成(硝酸系二次生成物)
- 【因子5】炭素系成分で構成
- 【因子6】カルシウムイオン、硝酸イオン、有機炭素で構成

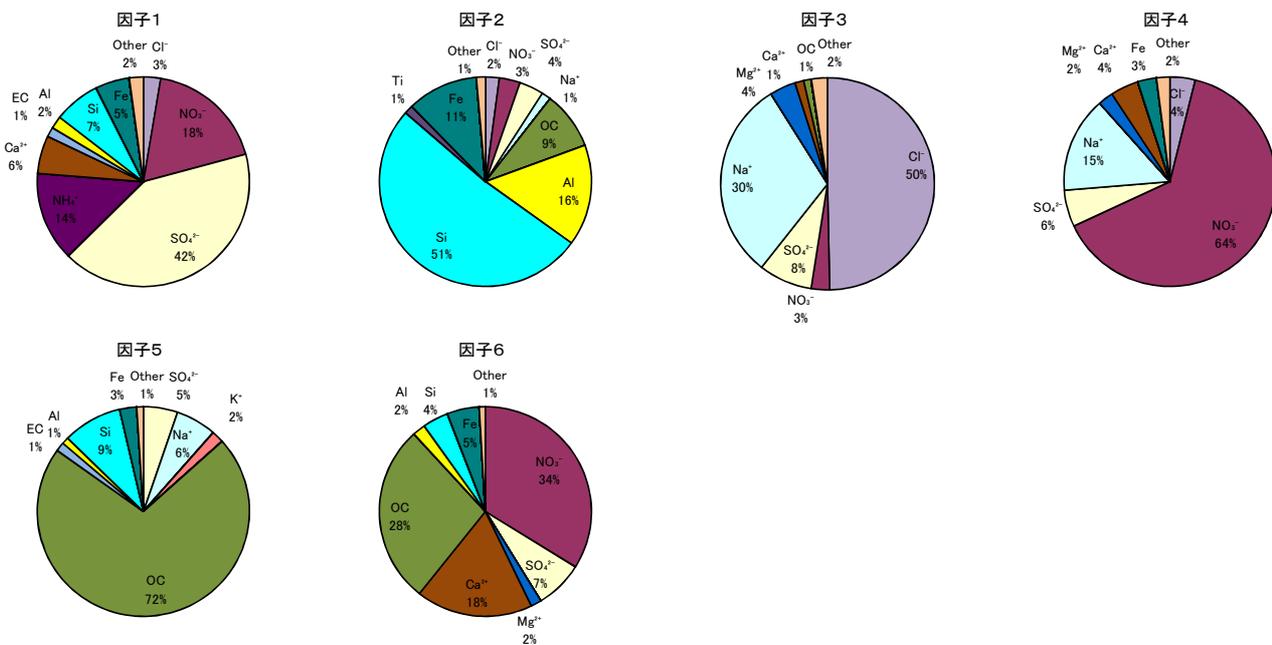
期間を通しての因子の構成割合は図(3)-4に示すとおりであり、土壌系の成分である因子2が最も高い割合となった。

日ごとの因子濃度の変動は図(3)-5に示すとおりであり、全体の濃度に寄与する因子は日ごとに変化している。また質量濃度の上昇がみられた4/23、4/24、4/25、5/7、5/8は土壌系の成分である因子2やカルシウムが含まれる因子6の濃度に上昇がみられた。

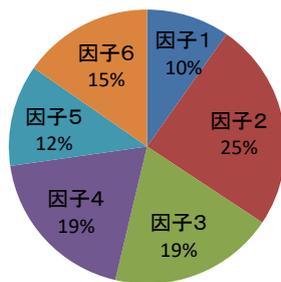
本解析ではデータ数の蓄積により、各因子の主要な発生源を推測するなどの解析が困難であった。PMF解析はどのようなデータセットを使うかで解析結果が異なる可能性があるため、今後、データ数が増えることで発生源寄与解析の精度を高めることができると考える。



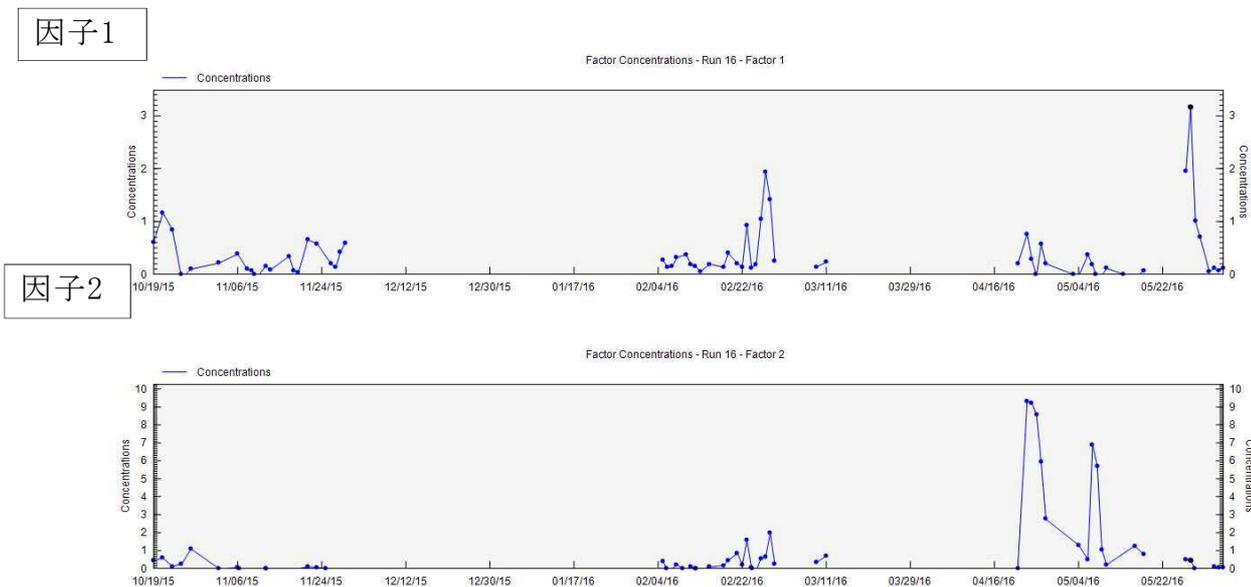
図(3)-2 各因子の相対比 (粗大粒子)



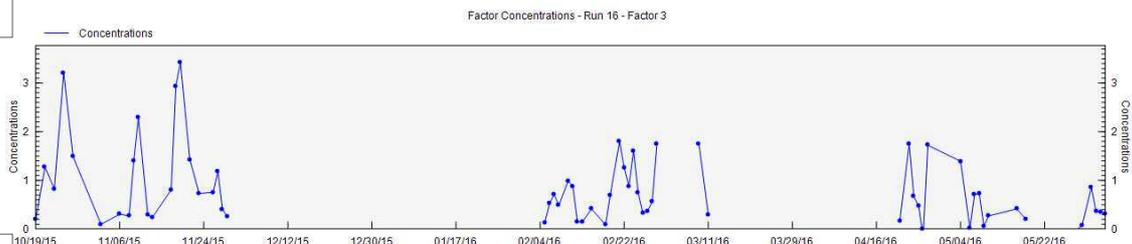
図(3)-3 因子ごとの成分濃度割合 (粗大粒子)



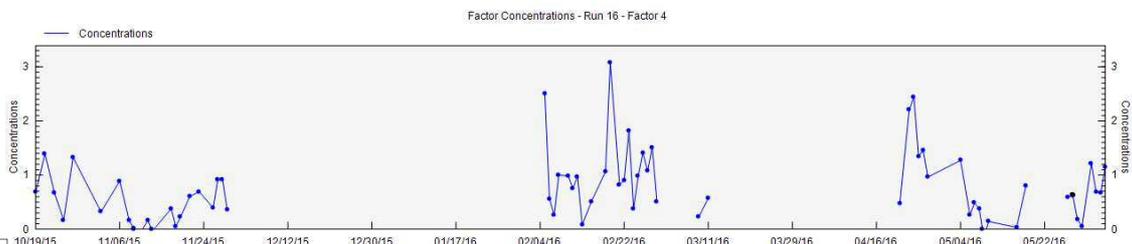
図(3)-4 因子の構成割合 (粗大粒子：期間平均)



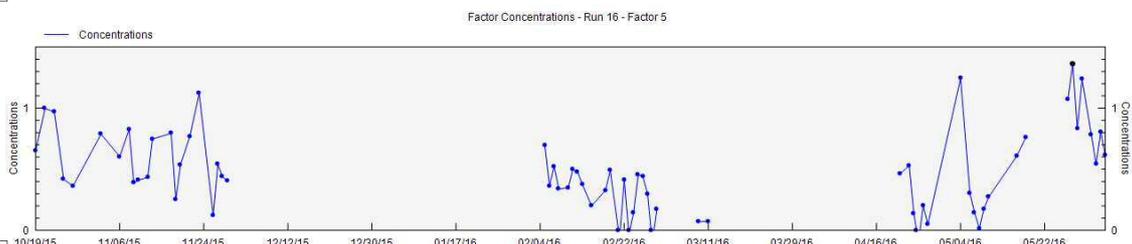
因子3



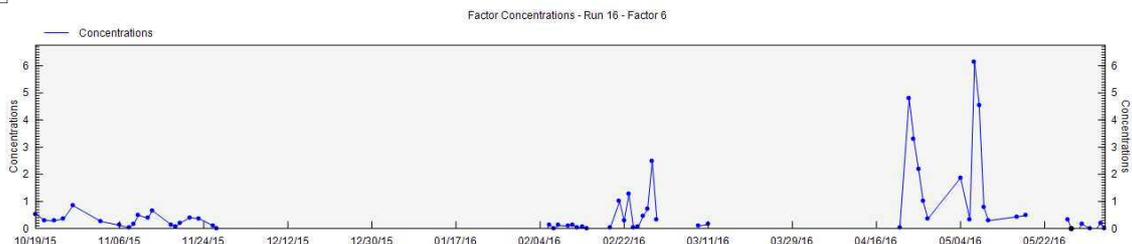
因子4



因子5



因子6



図(3)-5 各因子の濃度変動(粗大粒子)

#### 4.3. 微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) 推計結果

因子数を7として解析した結果、各因子の相対比(それぞれの成分について各因子の合計が100%となる)は図(3)-6に、また因子ごとの構成する成分濃度及び割合は図(3)-7に示すとおりであり、各因子の特徴は以下の通りである。

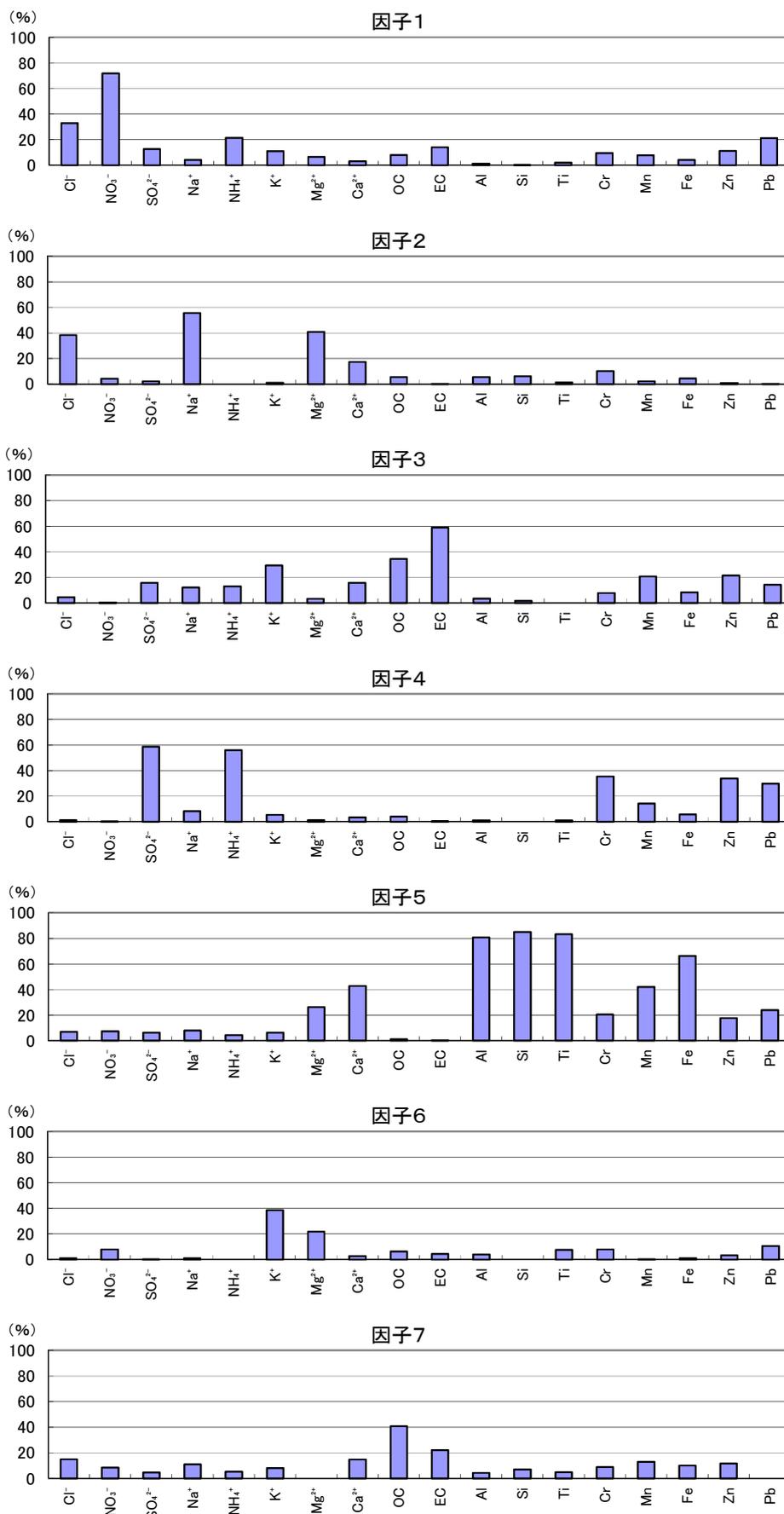
- 【因子1】硝酸イオン、塩化物イオン、アンモニウムイオンで構成(硝酸系二次生成物)
- 【因子2】塩化物イオン、ナトリウムイオン、マグネシウムイオンの海塩粒子由来成分で構成
- 【因子3】炭素系成分(主に元素状炭素)で構成
- 【因子4】硫酸アンモニウム、金属成分で構成(硫酸系二次生成物)
- 【因子5】アルミニウム、ケイ素、チタン等の土壌由来成分で構成
- 【因子6】カリウムイオン、マグネシウムイオン等で構成
- 【因子7】炭素成分(主に有機炭素)で構成

期間を通しての因子の構成割合は図(3)-8に示すとおりであり、硫酸アンモニウムが主成分である因子4

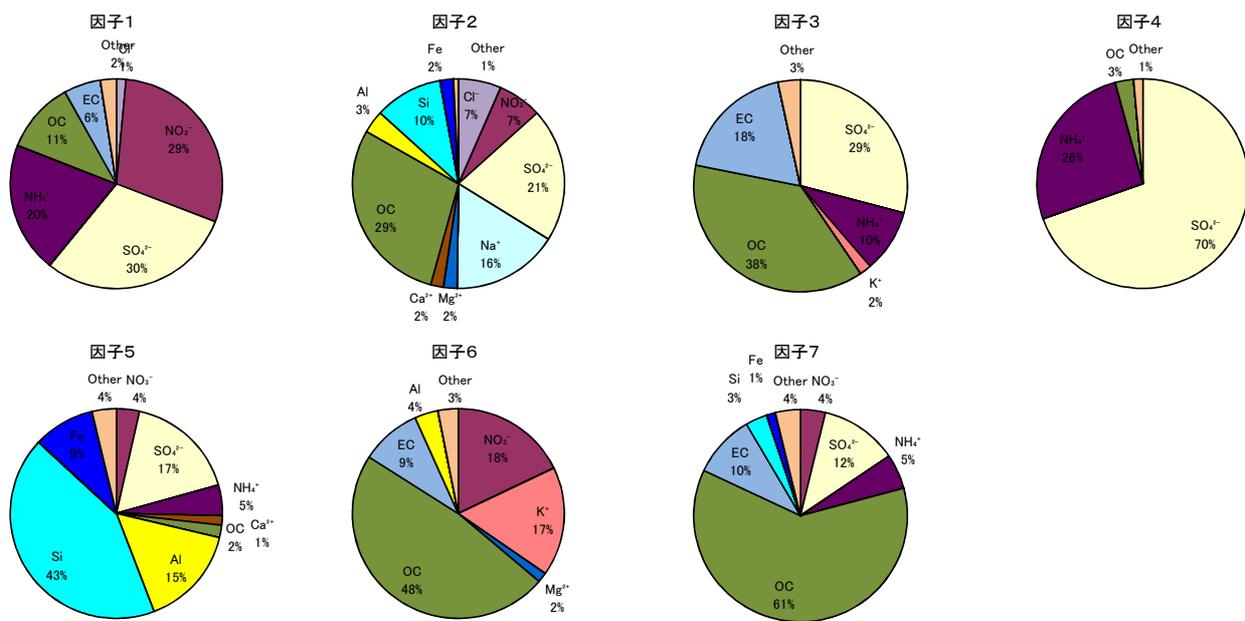
が最も高い割合となった。

日ごとの因子濃度の変動は図(3)-9に示すとおりであり、全体の濃度に寄与する因子は日ごとに変化している。また質量濃度の上昇がみられたうち、4/23、4/24、5/7、5/8は土壌系の成分である因子5の濃度の上昇がみられた。これは黄砂の影響を強く受けた結果と考えられる。5/27、5/28にみられた濃度の上昇は、硫酸アンモニウムが主成分である因子4の濃度の上昇がみられた。硫酸系二次生成物である因子4が急激に上昇した要因について、気象情報等を整理することでどのような気象条件の際に高濃度の二次生成物が生成されるか把握できるものと考えられる。

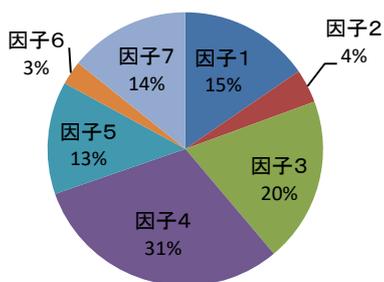
本解析ではデータ数の蓄積により、因子数に広がりが見え、黄砂といった季節的な特徴もとらえている。一方で指標となる元素のうち、V, Niといった元素は分析結果の検出データ数が足りなかったことなどから、因子の中には発生源を推測することが困難な因子も存在した。PMF解析はどのようなデータセットを使うかで解析結果が異なる可能性があるため、今後、データ数や分析項目、分析精度の上昇といったことで、発生源寄与解析の精度を高めることができると考える。



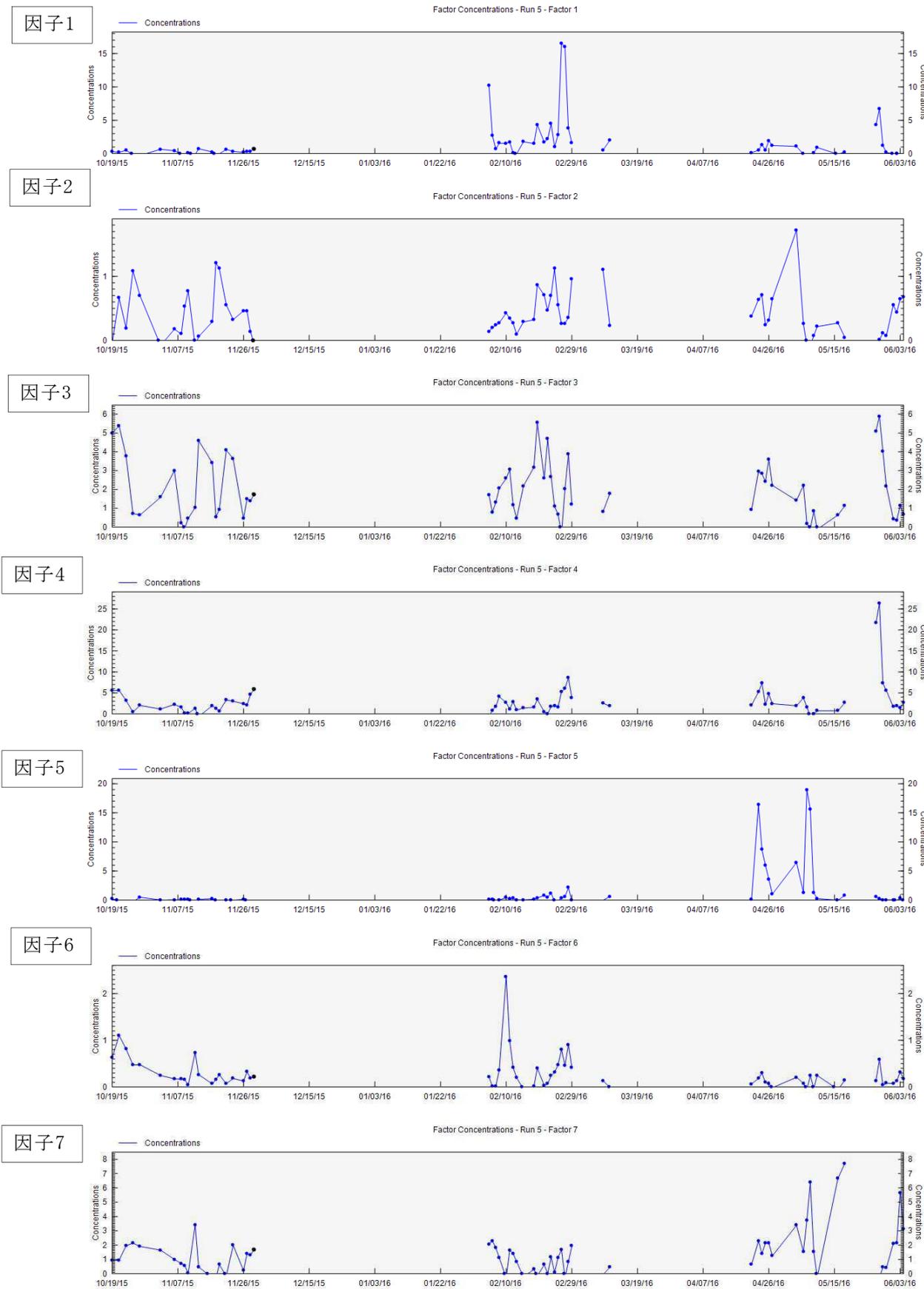
図(3)-6 各因子の相対比 (PM<sub>2.5</sub>)



図(3)-7 因子ごとの成分濃度割合 (PM<sub>2.5</sub>)



図(3)-8 因子の構成割合 (PM<sub>2.5</sub>: 期間平均)

図(3)-9 各因子の濃度変動 (PM<sub>2.5</sub>)

## 4.4. 調査結果（2015年10月19日～2016年6月4日）

## 4.4.1. 質量濃度

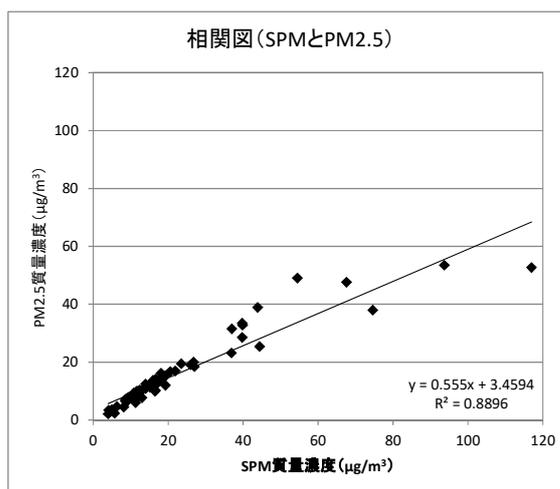
PM<sub>2.5</sub>と粗大粒子（SPM-PM<sub>2.5</sub>；SPMからPM<sub>2.5</sub>の質量濃度を引いた値）の調査結果総括表を表-1に、SPMとPM<sub>2.5</sub>の相関を図(3)-10に示す。PM<sub>2.5</sub>と粗大粒子（SPM-PM<sub>2.5</sub>）の日変動図を図(3)-11に、SPM中のPM<sub>2.5</sub>の割合（質量濃度の比）を図(3)-12に示す。質量濃度で見ると多くの日はSPM中PM<sub>2.5</sub>が大きな割合を占めており、SPMの日変動はPM<sub>2.5</sub>の変動に依存していることが分かる。

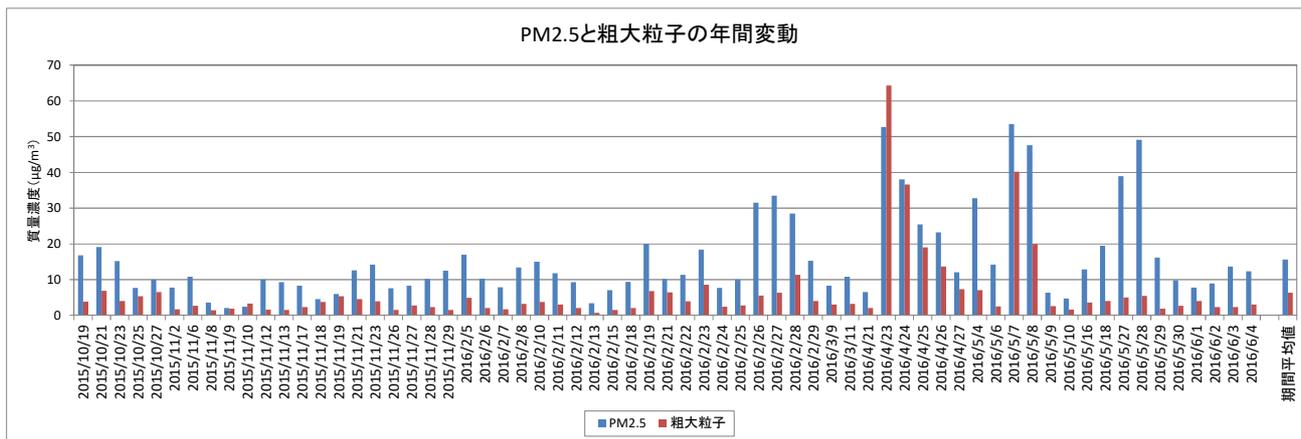
鳥取県において黄砂が観測された日（気象庁発表）を図(3)-13に示す。黄砂が観測された日は5日間あり、これらの日を見るとPM<sub>2.5</sub>とともに粗大粒子の濃度が上昇しているのが分かる。

PM<sub>2.5</sub>の日平均値を環境基準値（35 μg/m<sup>3</sup>）と比較すると、6日間（4/23, 4/24, 5/7, 5/8, 5/27, 5/28）で基準値を超過した。このうち4日間（4/23, 4/24, 5/7, 5/8）は黄砂が観測された日でありPM<sub>2.5</sub>と粗大粒子がともに濃度が上昇しているが、5/27及び5/28の2日間はPM<sub>2.5</sub>のみが上昇し、粗大粒子に大きな変動は見られなかった。

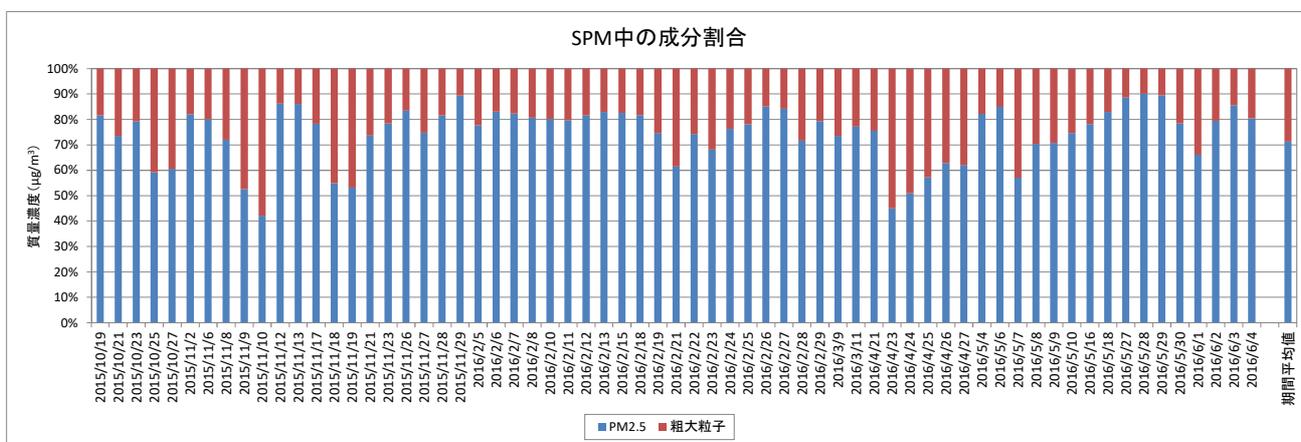
表-1 PM<sub>2.5</sub>と粗大粒子（SPM-PM<sub>2.5</sub>）の調査結果総括表（単位：μg/m<sup>3</sup>）

項目	期間平均値	日最大値	日最小値
PM <sub>2.5</sub>	15.6	53.5	2.1
粗大粒子（SPM-PM <sub>2.5</sub> ）	6.3	64.3	0.7

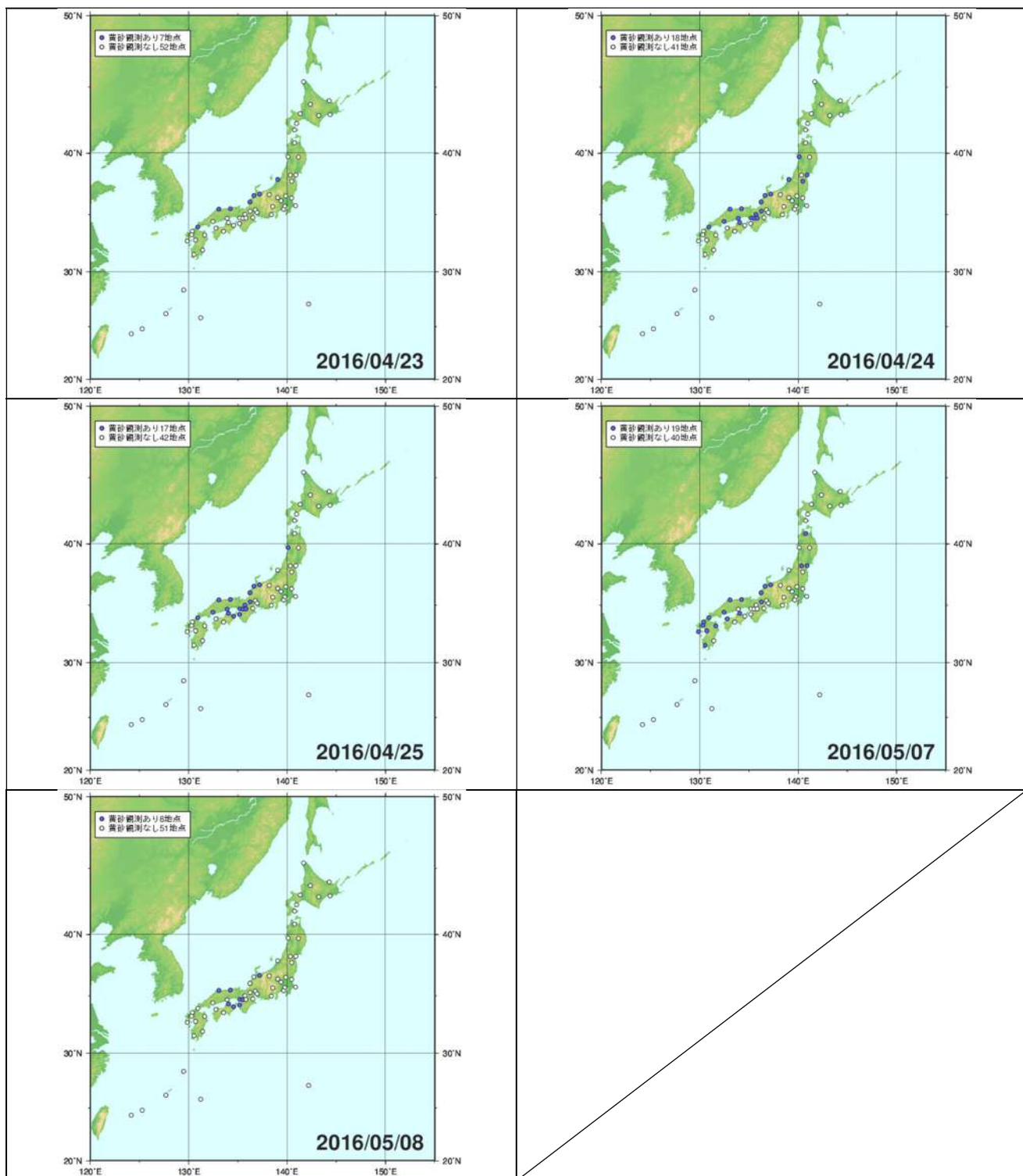
図(3)-10 SPMとPM<sub>2.5</sub>の相関



図(3)-11 PM<sub>2.5</sub>と粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>) の日変動図



図(3)-12 SPM中のPM<sub>2.5</sub>の割合 (質量濃度の比)



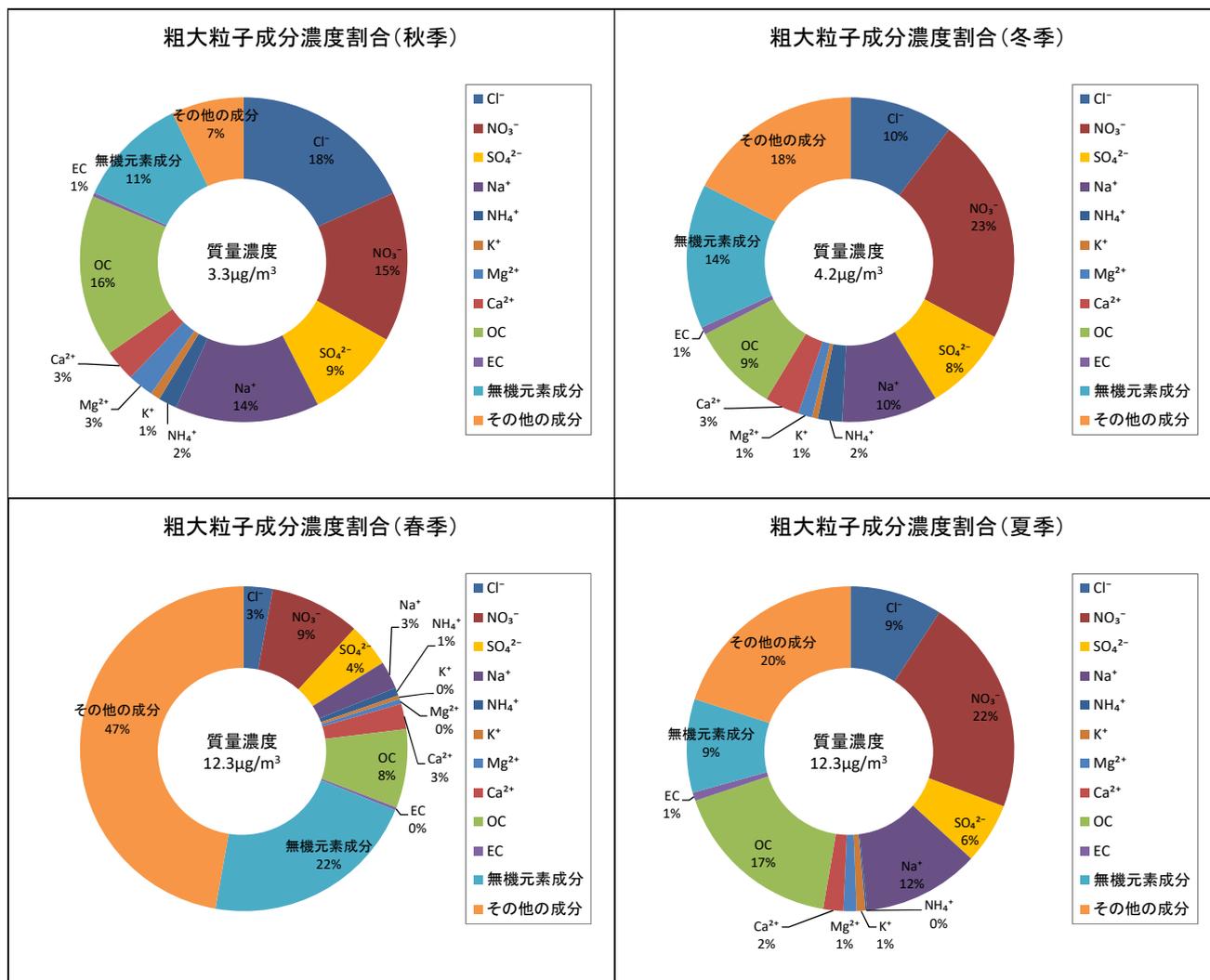
出典：気象庁ホームページ

図(3)-13 黄砂が観測された日

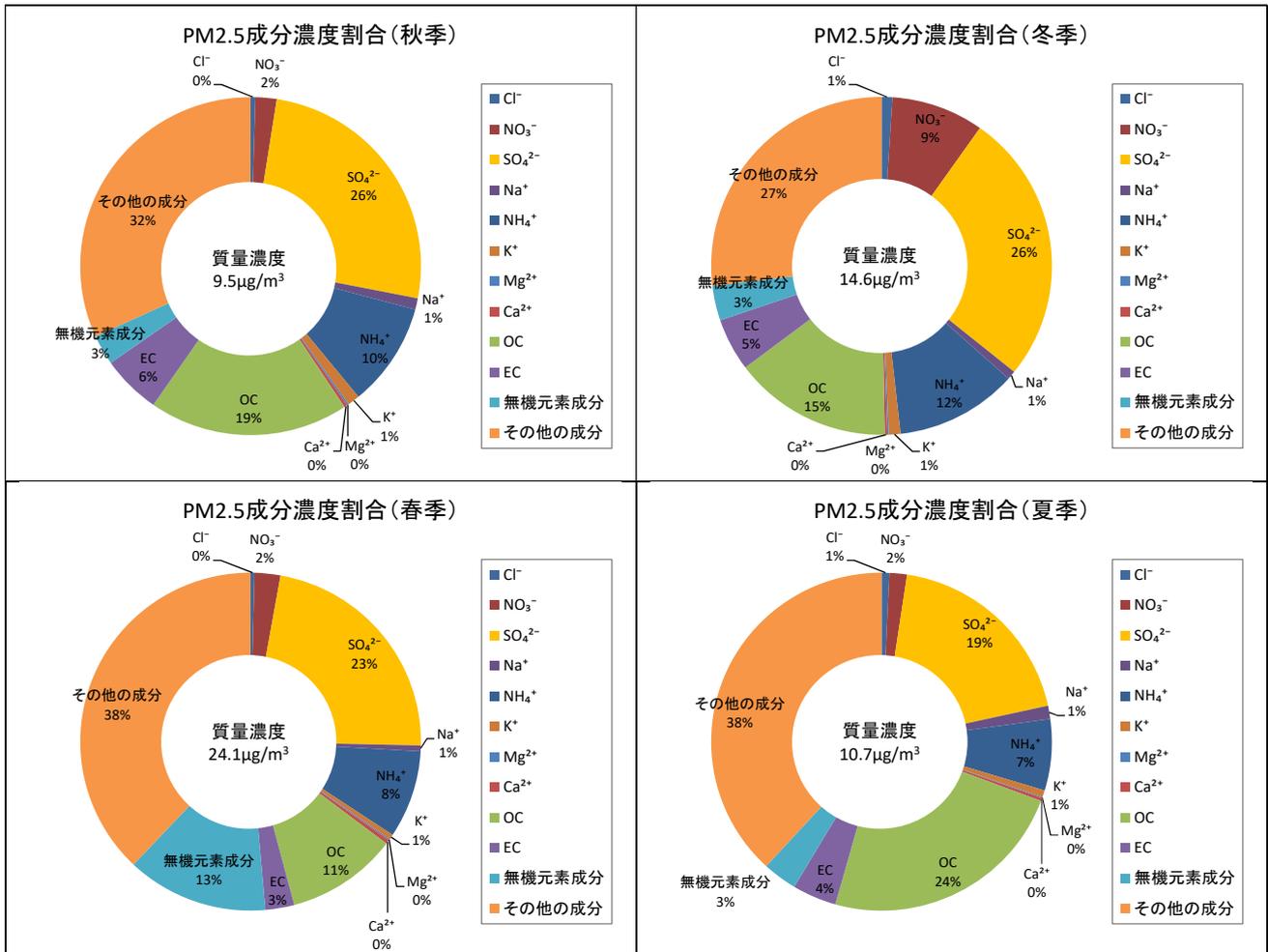
## 4.4.2 成分分析結果

粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>) と PM<sub>2.5</sub> の季節別の成分割合を図(3)-14及び図(3)-15に示す。本調査のサンプル数は、秋季は21日、冬季及び春季は20日だが、夏季は4日と夏季のみサンプル数が少ない。このため夏季は季節を十分に代表していないことに留意する必要がある。

本調査結果を見ると、粗大粒子、PM<sub>2.5</sub>ともに春季に無機元素成分の割合が高くなっている。これは黄砂の影響を受けたためと考えられる。



図(3)-14 粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>) の成分割合

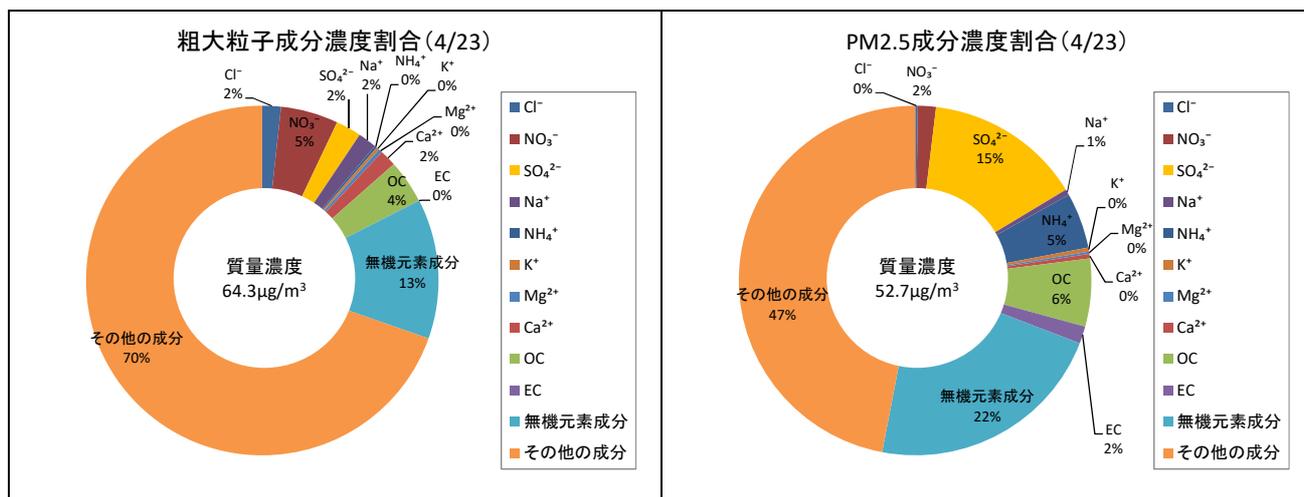
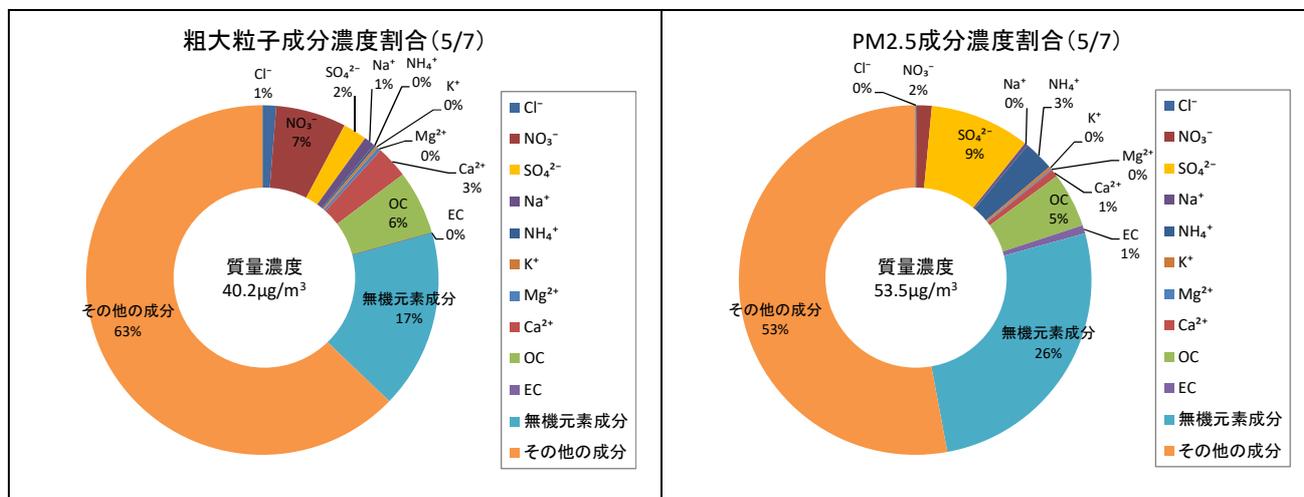


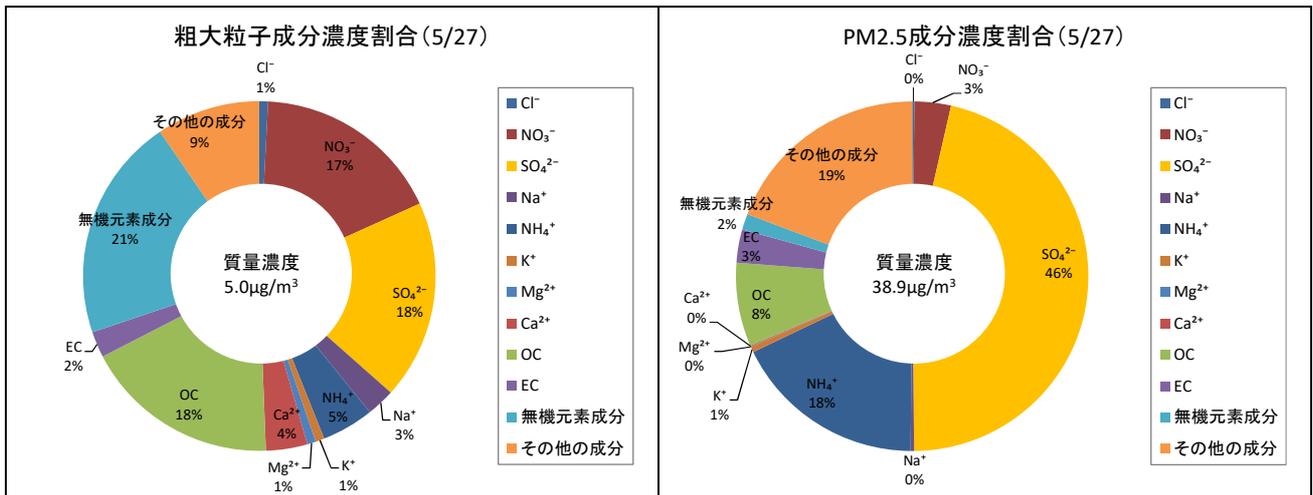
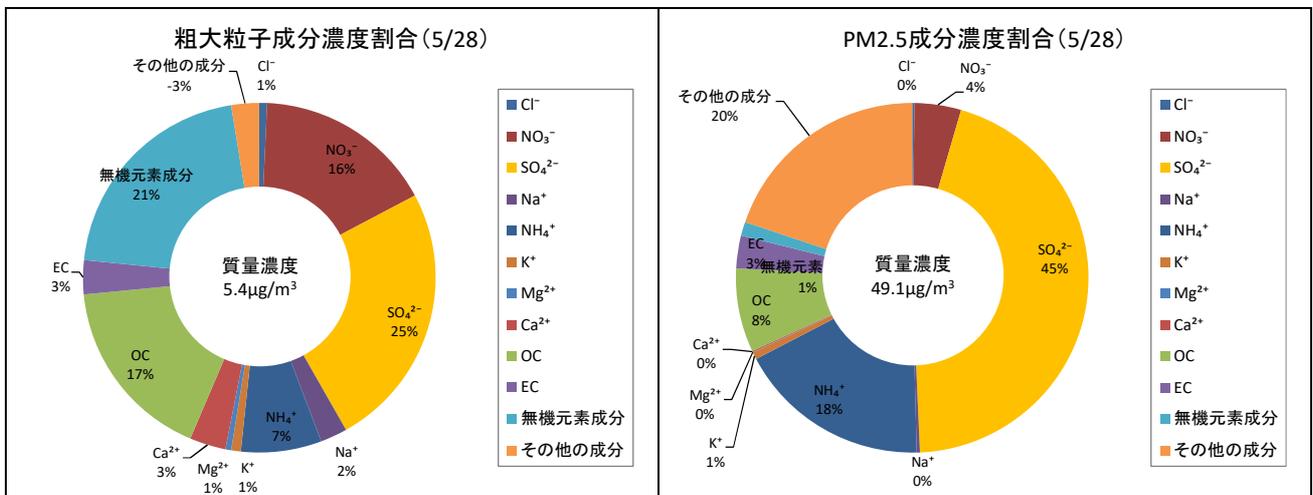
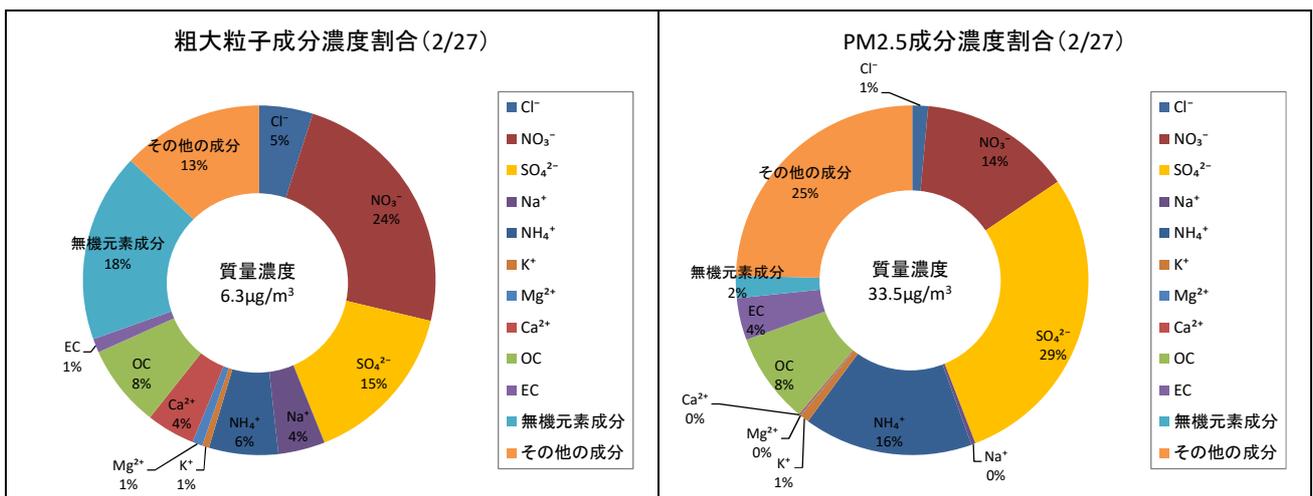
図(3)-15 PM<sub>2.5</sub>の成分割合

## 4.4.3 高濃度日の成分割合

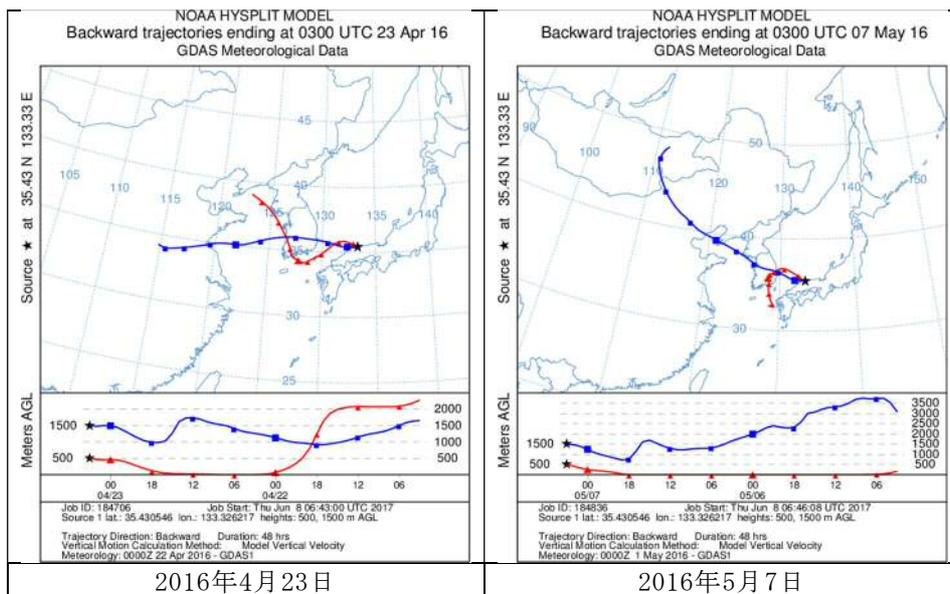
PM<sub>2.5</sub>の質量濃度が環境基準を超過した日に注目し、粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)及びPM<sub>2.5</sub>ともに高濃度となった4/23及び5/7、PM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった5/27及び5/28の成分の割合を比較した(図(3)-16~19)。本調査結果を見ると、粗大粒子、PM<sub>2.5</sub>ともに高濃度となった日は無機元素及びその他の成分の割合が高くなっている。PM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった日はPM<sub>2.5</sub>で硫酸イオンの濃度の割合が高くなっている。

PM<sub>2.5</sub>の質量濃度は環境基準以下であるが、硝酸イオンが高濃度を示した日(2/27)の成分の割合を図(3)-20に示す。PM<sub>2.5</sub>と共に、粗大粒子の硝酸イオンの割合がやや高くなっている。

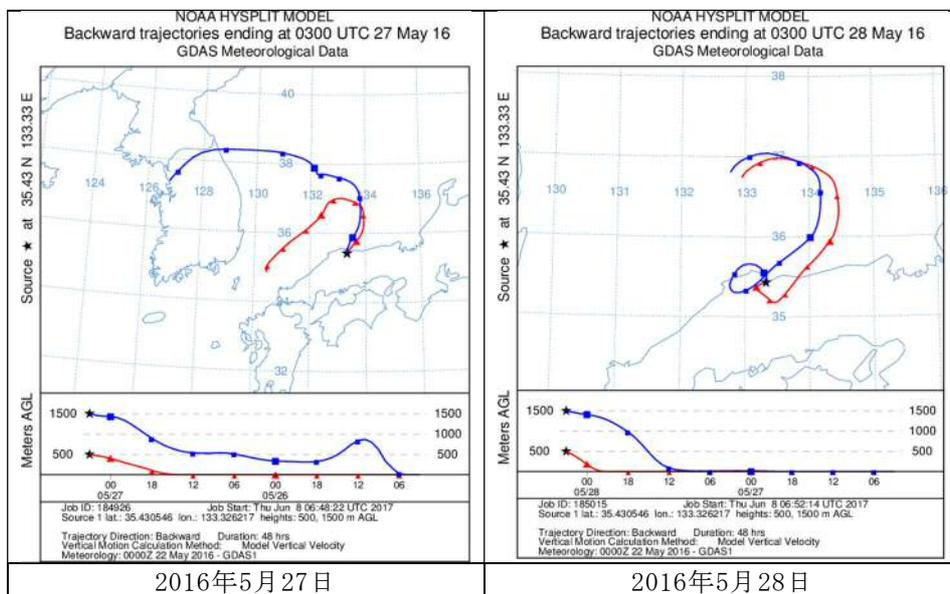
図(3)-16 粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)、PM<sub>2.5</sub>ともに高濃度となった日の成分の割合(4/23)図(3)-17 粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)、PM<sub>2.5</sub>ともに高濃度となった日の成分の割合(5/7)

図(3)-18 PM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった日の成分の割合(5/27)図(3)-19 PM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった日の成分の割合(5/28)図(3)-20 PM<sub>2.5</sub>の硝酸イオンが高濃度となった日の成分の割合(2/27)

前述の高濃度日について後方流跡線解析を実施した。粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)、PM<sub>2.5</sub>ともに高濃度となった日は中国大陸から朝鮮半島を通過した気塊が運ばれてきている状況がみられる。一方でPM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった日は日本海上を通過した気塊が運ばれてきていることが分かる。このことからPM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった日は、日本海上で光化学反応により二次生成された粒子が蓄積され、運ばれてきたものと考えられる。

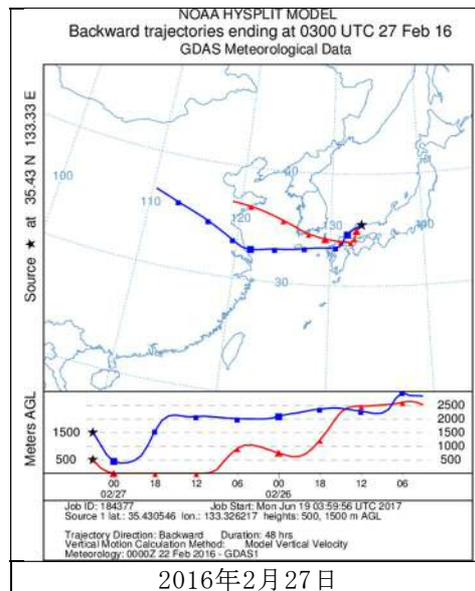


図(3)-21 粗大粒子 (SPM-PM<sub>2.5</sub>)、PM<sub>2.5</sub>とも高濃度となった日の後方流跡線結果



図(3)-22 PM<sub>2.5</sub>のみ高濃度となった日の後方流跡線結果

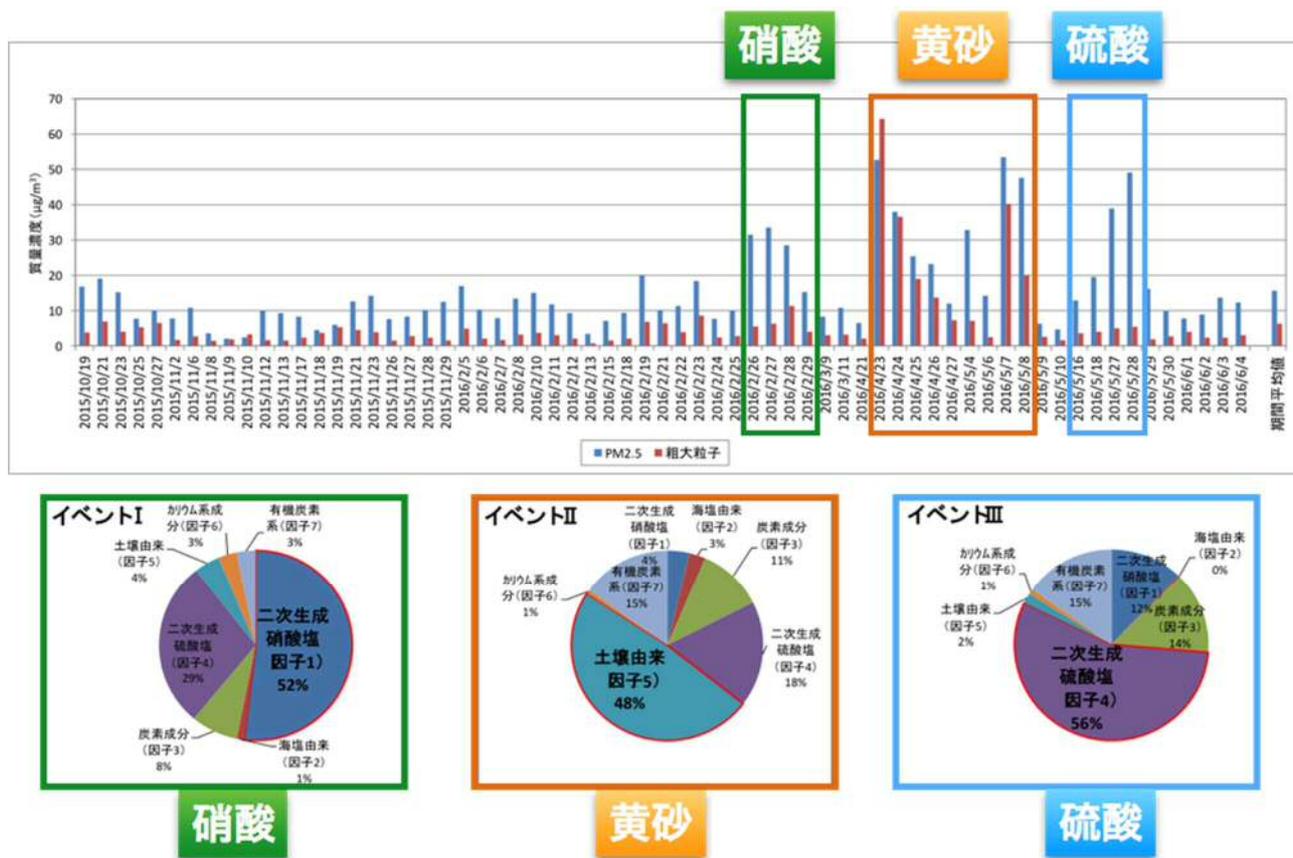
PM<sub>2.5</sub>の硝酸イオンが高濃度となった日は中国大陸から朝鮮半島を通過した気塊が九州や瀬戸内海を経て運ばれてきている状況がみられる。大陸や国内を発生源とした二次生成粒子によるものと考えられるが、国外、国内のいずれの影響が大きいかは不明である。



図(3)-23 PM<sub>2.5</sub>の硝酸イオンが高濃度となった日の後方流跡線結果

#### 4.4.4 高濃度日イベントの考察

PM<sub>2.5</sub>の日平均値を環境基準値 (35 μg/m<sup>3</sup>) と比較すると、6日間 (4/23, 4/24, 5/7, 5/8, 5/27, 5/28) で基準値を超過した。このうち4日間 (4/23, 4/24, 5/7, 5/8) は黄砂が観測された日でありPM<sub>2.5</sub>と粗大粒子がともに濃度が上昇しているが、5/27及び5/28の2日間はPM<sub>2.5</sub>のみが上昇し、粗大粒子に大きな変動は見られなかった。粗大粒子では土壌系の成分が最も高い割合を示した。PM<sub>2.5</sub>では硫酸アンモニウムと金属成分を主成分とする因子が最も高い割合となった。PM<sub>2.5</sub>の質量濃度は環境基準以下であるが、硝酸イオンが高濃度を示した日 (2/26, 27, 28) があった。PM<sub>2.5</sub>と共に、粗大粒子の硝酸イオンの割合がやや高くなっていた。以上より、調査時期にあった特徴的なイベントは3つ考えられた。2月26日～28日の硝酸が主要成分であるイベントⅠ、4月下旬から5月上旬にかけて2回観測された黄砂イベントⅡ、5月16日～28日に観測された硫酸が主要成分であるイベントⅢである。(図(3)-24) いずれのイベントも、大陸で観測された黄砂や汚染物質の発生ののちに、西から東への移入が確認され流越境由来による移入が疑われた。(図(3)-25)

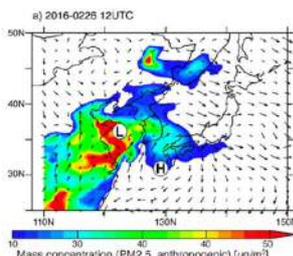
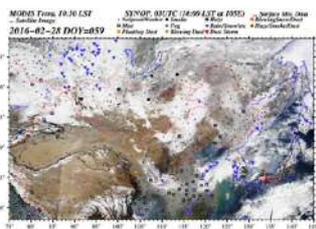


図(3)-24. 微小粒子と粗大粒子の高濃度時の主成分比較

発生源

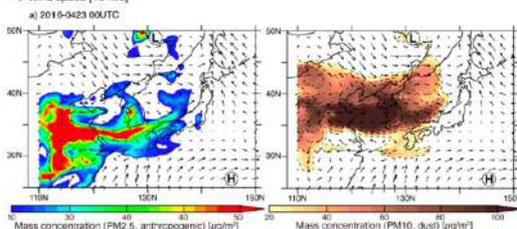
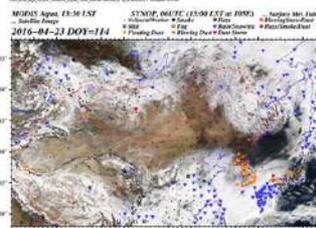
イベント1

硝酸



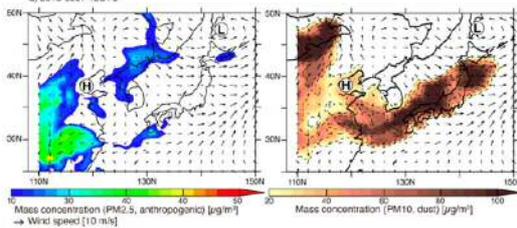
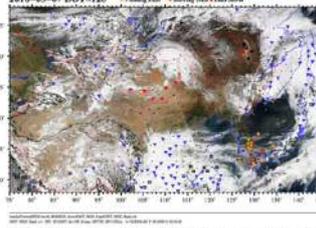
イベント2-1

黄砂



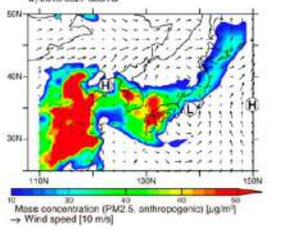
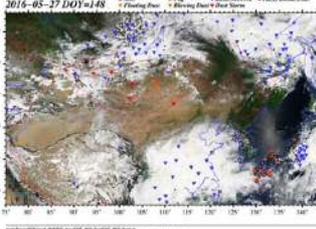
イベント2-2

黄砂



イベント3

硫酸



図(3)-25. 高濃度イベント時の大陸における観測状況、化学輸送モデル、および流跡線解析の結果

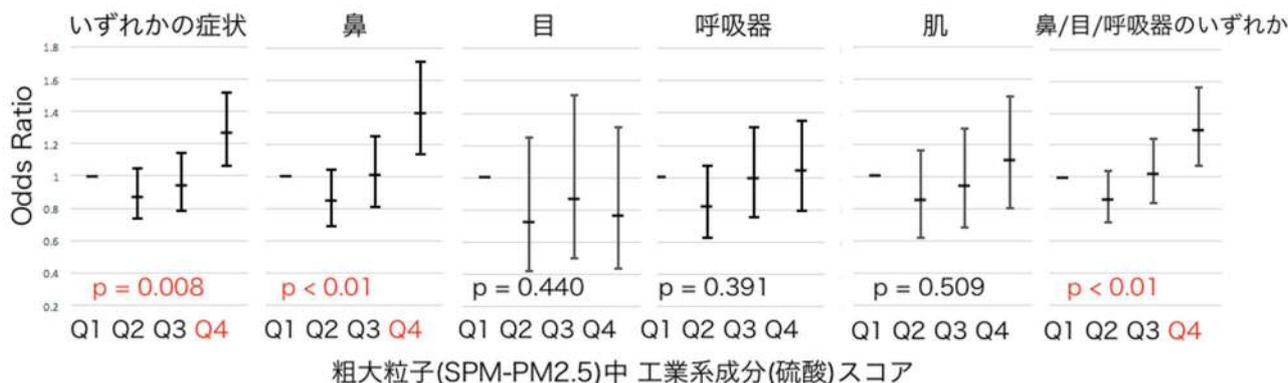
4.5. 発生源因子濃度と健康影響との関係

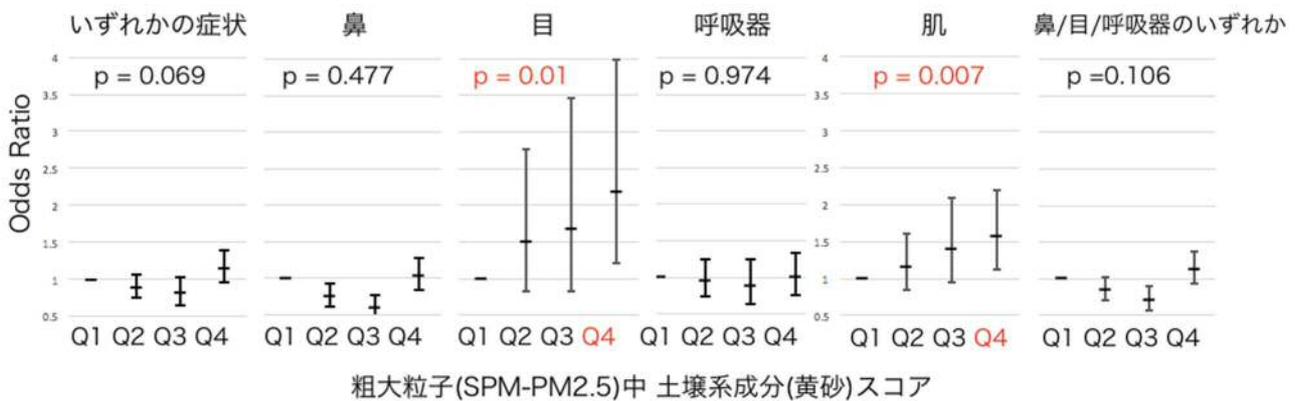
4.5.1 粗大粒子の健康影響

粗大側の主成分で、黄砂（因子2）と肌症状との関係が有意であった。

また、工業系（硫酸）と硝酸系二次生成物において、いずれかの症状、鼻との関係が有意であった。

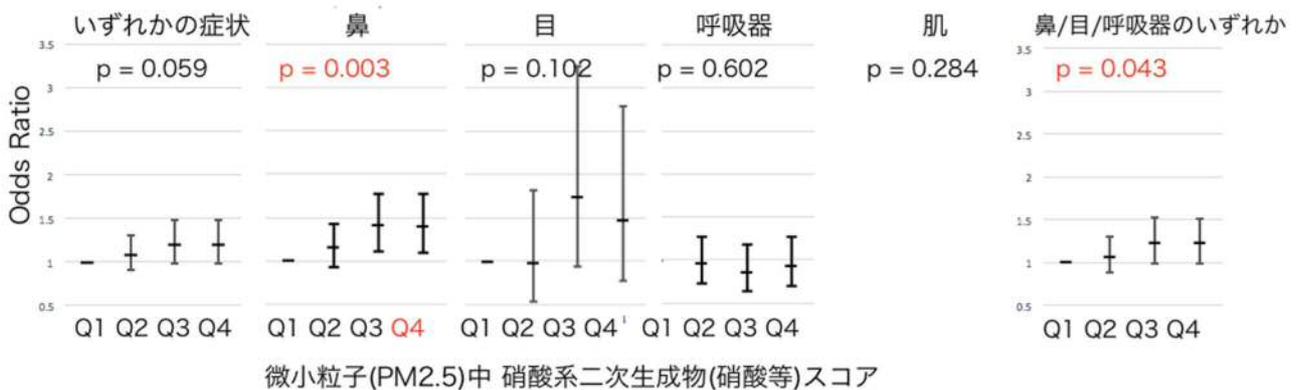
海塩と症状との関係は見られなかった。

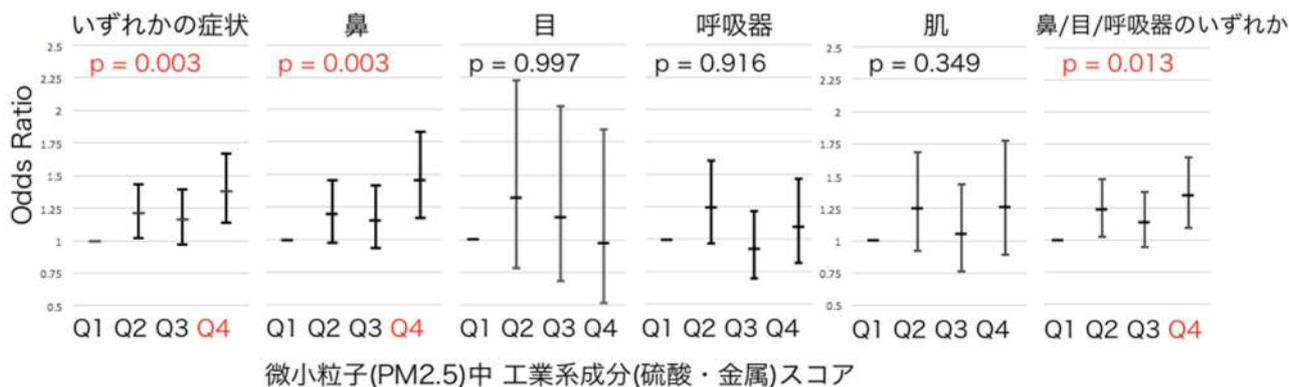


図(3)-26. 粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)中 工業系成分(硫酸:因子1)スコアと症状の関係図(3)-27. 粗大粒子(SPM-PM<sub>2.5</sub>)中 土壌系成分(黄砂:因子2)スコアと症状の関係

## 4.5.2. 微小粒子側成分と子どもの症状との関係

微小側の主成分で、硝酸系、工業系(硫酸)、燃焼系成分において、鼻、呼吸器、目のいずれかの症状との関係が有意にあった。微小側黄砂においては目の症状との関係が見られた。

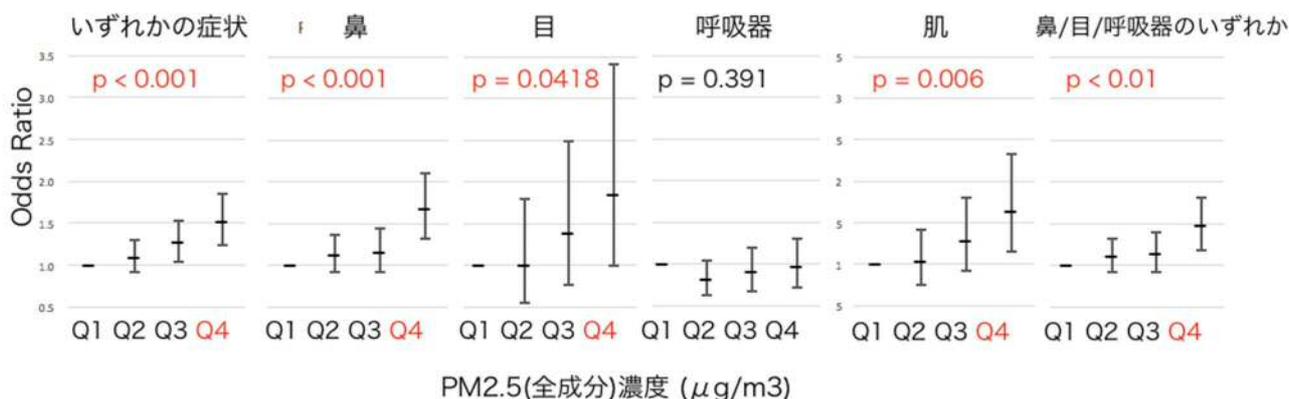
図(3)-28. 微小粒子(PM<sub>2.5</sub>)中 硝酸系二次生成物(硝酸等:因子1)スコアと症状の関係



図(3)-29. 微小粒子(PM<sub>2.5</sub>)中 工業系成分(硫酸・金属:因子4)スコアと症状の関係

#### 4.5.3 微小粒子状物質 (PM<sub>2.5</sub>) 全成分と症状との関係

・発生源スコアの代わりにPM<sub>2.5</sub>濃度 (全成分濃度) で、症状との関係性を評価した場合、呼吸器症状以外の全ての症状と有意な関係が得られた。



図(3)-30. PM<sub>2.5</sub>(全成分)濃度 (μg/m<sup>3</sup>)と症状の関係

#### 4.5.4. NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, O<sub>x</sub>と症状との関係

常時監視システムで得られた、ガス成分である二酸化窒素 (NO<sub>2</sub>) , 二酸化硫黄 (SO<sub>2</sub>) , オキシダント (O<sub>x</sub>) と症状との関係の解析を実施したところ、いずれも症状と有意な関係は得られなかった。

#### 4.5.5. 結果のまとめ

発生源解析により、調査期間中の日々の主成分の変動が観察された。粗大粒子においては、黄砂による濃度上昇が著しく健康影響においては肌への影響が有意だった。先行研究において黄砂と肌への健康影響が示唆されているが、粒径の大きい粒子が肌表面への物理的な刺激を引き起こしているかもしれない。微小粒子においては、工業系 (硫酸) や硝酸系二次生成物、燃焼系成分が主成分の時に、鼻や目への影響と関係が有意にあった。我々が報告した、燃焼系成分が飛来するイベント時に妊婦への健康影響が関係するという結果にも一致する。粗大粒子においても硫酸と硝酸系成分と目や鼻の症状との関係が見られた。このことは、同時に飛来した微小硝酸・硫酸成分が粗大粒子に付着していた可能性が考えられる。PM<sub>2.5</sub>において、呼吸器以外の症状との関係が見られた。PM<sub>2.5</sub>濃度は全ての成分を含んでいるが、発生源因子別に見た症状の総和がPM<sub>2.5</sub>では見られた。ガス成分においては、濃度が低かったため今回関係が見られなかったと考えられる。

## 5. 本研究により得られた成果

### (1) 科学的意義

発生源ごとに主成分を解析することによって、症状の違いを評価することができた。越境と疑われるイベントや成分が飛来した際に自覚症状との関係が得られ、このようなイベントの時に適切な対応を取ることが重要であると考えられる。

### (2) 環境政策への貢献

#### <行政が既に活用した成果>

環境省保健部環境安全課「黄砂の健康影響に関する検討会」に、健康影響に関する科学的根拠を提供した。

#### <行政が活用することが見込まれる成果>

詳細な飛来主成分がわからなくとも、大陸のイベントを観察することにより、あらかじめPM<sub>2.5</sub>や粗大粒子の高濃度現象を前もって知ることができれば、健康の予防対策を講じることが可能である。

より積極的にPM<sub>2.5</sub>データや衛星データを活用することが見込まれる。

## 6. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

## 7. 研究成果の発表状況

### (1) 誌上発表

#### <論文（査読あり）>

- 1) Kazunari Onishi, Tsuyoshi Thomas Sekiyama, Masanori Nojima, Yasunori Kurosaki, Yusuke Fujitani, Shinji Otani, Takashi Maki, Masato Shinoda, Youichi Kurozawa, Zentaro Yamagata. Prediction of health effects of cross-border atmospheric pollutants using an aerosol forecast model, Environment International. 2018:117:48-56

#### <その他誌上発表（査読なし）>

特に記載すべき事項はない。

### (2) 口頭発表（学会等）

- 1) 第28回 日本疫学会学術総会, 2018/2.1-2/3, 福島, 0-57  
大西一成, 野島正寛, 金谷久美子, 足立雄一, 浜崎景, 増本年男, 大谷眞二, 弓本桂也, 篠田雅人, 黒沢洋一, 中山健夫, 稲寺秀邦, 山縣然太朗  
「鳥取県米子市に飛来した粗大粒子及びPM<sub>2.5</sub>の発生源別のエコチル調査参加児への健康影響」
- 2) 第58回 大気環境学会, 2017/9/6-9/8, 兵庫  
大西一成, 奥田知明, 福池晃, 金谷久美子, 野島正寛, 増本年男, 中山健夫, 黒沢洋一, 山縣然太朗  
「鳥取県米子市に飛来した粗大粒子及びPM<sub>2.5</sub>の成分比較と発生源解析による検討」
- 3) 第75回 日本公衆衛生学会 2016/10/26-10/28, 大阪  
大西一成, 中山健夫, 黒沢洋一

「妊婦における大気浮遊粒子状物質に対するマスク着用の予防効果」

4) 第26回日本疫学会学術総会 2016/1/21-1/23, 鳥取, 0-08 優秀演題賞受賞

大西一成、野島正寛、金谷久美子、足立雄一、浜崎景、大谷眞二、中山健夫、黒沢洋一

Health effects of cross-border forest fire pollution on allergic symptoms in pregnant women

5) 第25回日本疫学会学術総会 2015/1/21-1/23, 名古屋

Onishi Kazunari, Kanatani Kumik, Adachi Yuich, Hamazaki Kei, Kurozawa Youichi, Nakayama Takeo

The effects of PM2.5 on allergic symptoms in pregnant women: Secondary analysis of an adjunct study of the JECS 「PM2.5が妊婦へ及ぼすアレルギー症状」

### (3) 知的財産権

特に記載すべき事項はない。

### (4) 「国民との科学・技術対話」の実施

特に記載すべき事項はない。

### (5) マスコミ等への公表・報道等

特に記載すべき事項はない。

### (6) その他

第26回日本疫学会学術総会 2016/1/21-1/23, 鳥取, 0-08 優秀演題賞受賞

大西一成、野島正寛、金谷久美子、足立雄一、浜崎景、大谷眞二、中山健夫、黒沢洋一

Health effects of cross-border forest fire pollution on allergic symptoms in pregnant women

## 8. 引用文献

特に記載すべき事項はない。

## III. 英文Abstract

**Short-Term Health Effects on Infants of Asian Dust  
: Considering Fossil Fuel related Air Pollution as an effect modifier**

Principal Investigator: Takeo NAKAYAMA

Institution: Kyoto University School of Public Health  
Yoshida-Konoe-cho, Sakyo-ku, Kyoto  
Tel: +81-75-753-9477 / Fax: +81-75-753-9478  
E-mail: nakayama.takeo.4a@kyoto-u.ac.jp

Cooperated by: University of Toyama and Tottori University

[Abstract]

Key Words: PM<sub>2.5</sub>, Asian dust, PAH, PAH-quinone, cross-border air pollution, source apportionment, infants, pregnant women, allergy, JECS (Japan Environment and Children's Study)

"Health damage from PM<sub>2.5</sub> great concern, but many 'mysteries'" (Nikkei Shimbun, 21 Feb, 2013) · · The social needs for epidemiological research contributing to the establishment, promotion and evaluation of scientific evidence-based measures with a view to elucidate the causes and risks of health disorders for human beings living the actual social life, are increasing. We showed that Asian dust (AD) exposure is associated with increased risk for exacerbations of allergic symptoms in pregnant women. However, the influence on infants, who are theoretically anticipated to be vulnerable to air pollution, is very limited in evidence, regardless of within Japan or overseas. Also, how much Asian dust and PM<sub>2.5</sub> actually affect, and on the contrary, what can be reduced to effectively reduce their effect, are not yet understood. AD particles contain anthropogenic pollutants such as PAHs. Further, its catalytic effects promote secondary-formation of chemicals, one of which, PAH-quinone is known to generate ROS in human body, which may contribute to allergic diseases.

Accordingly, we estimated how much of the effects of AD are attributed to PAH-quinone, while estimating the effects of PM<sub>2.5</sub>, AD and PAH-quinone in infants who had never wheezed.

Both AD and PAH-quinone showed significant associations with allergic symptom both in pregnant women and infants who had never wheezed. In pregnant women, interaction term of AD and PAH-quinone was significantly larger than 0 ( $p < 0.1$ ), and it was estimated that 45% of the effects of AD were attributed to PAH-quinone. In infants who had never wheezed, AD and PAH-quinone were independently associated with the symptom development.