

Environment Research and Technology Development Fund

環境研究総合推進費 終了研究成果報告書

5-1955 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の
発症に及ぼす影響の解明
(J P M E E R F 2 0 1 9 5 0 5 5)

令和元年度～令和3年度

Association between Chemical Components of Airborne Particulate Matter and Incidence of Allergy
and Lifestyle-related Disease in Childhood

〈研究代表機関〉
兵庫医科大学

〈研究分担機関〉
大阪大学

○図表番号の付番方法について

「Ⅰ. 成果の概要」の図表番号は「0. 通し番号」としております。なお、「Ⅱ. 成果の詳細」にて使用した図表を転用する場合には、転用元と同じ番号を付番しております。

「Ⅱ. 成果の詳細」の図表番号は「サブテーマ番号. 通し番号」としております。なお、異なるサブテーマから図表を転用する場合は、転用元と同じ図表番号としております。

令和4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. 研究目標	
4. 研究開発内容	
5. 研究成果	
5-1. 成果の概要	
5-2. 環境政策等への貢献	
5-3. 研究目標の達成状況	
6. 研究成果の発表状況	
6-1. 査読付き論文	
6-2. 知的財産権	
6-3. その他発表件数	
7. 国際共同研究等の状況	
8. 研究者略歴	
II. 成果の詳細	
II-1 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明 （兵庫医科大学）	13
要旨	
1. 研究開発目的	
2. 研究目標	
3. 研究開発内容	
4. 結果及び考察	
5. 研究目標の達成状況	
6. 引用文献	
III. 研究成果の発表状況の詳細	36
IV. 英文Abstract	38

I. 成果の概要

課題名 5-1955 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明

課題代表者名 島 正之 (兵庫医科大学医学部 教授)

重点課題 主：【重点課題⑭】化学物質等の包括的なリスク評価・管理の推進に係る研究

副：【重点課題⑮】大気・水・土壌等の環境管理・改善のための対策技術の高度化及び評価・解明に関する研究

行政要請研究テーマ (行政ニーズ) (5-10) 子どもへの新規化学物質に関する分析方法等の健康影響検出に係る先進的研究

研究実施期間 令和元年度～令和3年度

研究経費

99,575千円 (合計額)

(各年度の内訳：2019年度：24,170千円、2020年度：39,070千円、2021年度：36,335千円)

研究体制

(サブテーマ1) 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明 (兵庫医科大学)

研究代表者 島 正之 兵庫医科大学医学部 教授

研究分担者 竹島 泰弘 兵庫医科大学医学部 教授

嶋寺 光 大阪大学大学院工学研究科 准教授

研究協力者 荒木 真 大阪大学大学院工学研究科 招へい研究員

他のサブテーマはない。

研究協力機関

研究協力機関はない。

本研究のキーワード 微小粒子状物質 (PM_{2.5})、化学成分、小児、健康影響、アレルギー、生活習慣病、曝露濃度推計モデル、機械学習

1. はじめに (研究背景等)

小児のアレルギー疾患は世界的に増加傾向にあり、ライフスタイルの変化が関連していると推察されているが、大気汚染をはじめとする様々な環境因子の関与も指摘されている。近年欧米諸国で実施された出生コホート研究では、胎児期及び乳幼児期における微小粒子状物質 (PM_{2.5}) 等の大気汚染物質への曝露と、学童期のアレルゲン物質への感作や喘息等のアレルギー疾患の発症との関連が数多く報告されている。こうした関連性は、大気汚染レベルが日本よりも低い米国やカナダ等においても観察されていることから、わが国における影響も懸念される。大気汚染物質には様々な成分が含まれるが、健康に影響を与える成分は特定されていない。最近米国においてPM_{2.5}の化学成分についての曝露量推計モデルが開発され (Di, et al. 2016)、それにより推計された大気中硝酸イオン成分への胎児期における曝

露が6歳時の喘息発症に関連することが報告される (Bose, et al. 2017) など、大気中化学成分と健康影響との関連が注目されている。

一方、わが国においては糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病の増加が社会的に大きな課題となっているが、これらの疾患は若年期においても肥満、高血糖等の高リスクを有する者が存在し、長年にわたって持続した結果として発症することが知られている。兵庫県尼崎市では若年期からの生活習慣病対策を行うため、2000年度から11歳及び14歳児を対象とした生活習慣病予防健診を実施しているが、2017年度の結果では糖尿病のリスク (HbA1c 5.6%以上) を有する子どもの割合が11歳で26%、14歳で29%と高いことが報告されており、より低年齢におけるリスクを評価して予防対策に取り組むことが必要である。こうした生活習慣病についても胎児期及び乳幼児期における環境要因の影響が指摘されているが、小児を対象とした研究では肥満との関連のみを評価したものが多く、バイオマーカーを用いて血中脂質やHbA1cなどとの関連を評価した研究はほとんど行われていない。また、生活習慣病と喘息との関連も指摘されているが、環境要因の関与は明らかにされていない。

2. 研究開発目的

小児期の喘息をはじめとするアレルギー疾患及び生活習慣病の発症に及ぼす環境要因を解明するためには、出生コホート研究に基づく評価が必要である。わが国では環境省による出生コホート研究「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」が全国15か所で実施されており、本学はその一つとして、兵庫県尼崎市において約4,800名の子どもの追跡調査を行っている。本研究は、エコチル調査に参加している子どもが小学2年生のときに実施する学童期検査の追加調査として、アレルギー及び生活習慣病のリスク要因についてバイオマーカーを用いた健康影響評価を行い、胎児期から乳幼児期における大気中PM_{2.5}及びその主要化学成分への曝露の影響を疫学的に解明することを目的とする。

具体的には、学童期検査に参加した小学2年生の子どもの対象に、健康影響評価として、喘息・アレルギーの病態及び生活習慣病のリスクとなる血糖、脂質異常等の生体試料 (血液、尿、呼気) による測定と身体及び血圧測定によって客観的に評価するとともに、質問票によって呼吸器症状、既往歴等の健康状態、家庭環境、生活習慣等を把握する。大気曝露評価としては、PM_{2.5}の主要成分濃度を様々な説明変数による回帰で推計する統計モデルであるLand use regression (LUR) モデルを、日単位の濃度変動の表現に有用な物理モデルである気象および化学輸送モデルと融合させたモデルを構築して、胎児期から乳幼児期における日単位のPM_{2.5}成分への曝露量を個人毎に推計する。

健康影響評価で得られた指標と、個人毎に胎児期 (妊娠初期、中期、後期)、乳児期、幼児期の各期別に推計した曝露濃度との関連を解析し、胎児期から乳幼児期における大気中PM_{2.5}及びその主要化学成分への曝露が、学童期における喘息・アレルギー疾患の発症、生活習慣病リスクに与える影響を明らかにする。

3. 研究目標

全体目標	<p>【全体目標】 「子どもの健康と環境に関する全国調査 (エコチル調査)」に参加している子どもを対象に、学童期における喘息・アレルギーの病態及び生活習慣病のリスクとなる血糖、脂質異常等をバイオマーカーによって客観的に評価するとともに、胎児期から乳幼児期における大気汚染物質及びPM_{2.5}中化学成分への曝露量を個人毎に推計して健康指標との関連を解析することにより、小児の喘息等のアレルギー疾患の発症及び生活習慣病のリスク要因に影響を与える大気PM_{2.5}中化学成分を明らかにする。</p> <p>【健康影響評価】 兵庫県尼崎市におけるエコチル調査参加者のうち、小学2年生のときに行う学童期検査を受診する子ども (3年間で約1,950名、2019年度は400名を予定) を対象に、健康影響評価として、喘息・アレルギーの病態及び生活</p>
------	---

	<p>習慣病のリスクとなる血糖、脂質異常等のバイオマーカー（血液、尿、呼気）による測定と身体及び血圧測定により客観的な評価を行うとともに、曝露推計結果に基づいて大気粒子中化学物質が学童期におけるアレルギー疾患の発症、生活習慣病リスクに与える影響を明らかにする。</p> <p>【曝露推計】大気中PM_{2.5}の化学成分である硝酸イオン（NO₃⁻）、硫酸イオン（SO₄²⁻）、アンモニウムイオン（NH₄⁺）、元素状炭素（EC）、有機炭素（OC）を対象として、その濃度を日単位で正確に推計可能な曝露濃度推計モデルを構築するとともに、構築したモデルを用いて兵庫県尼崎市におけるエコチル調査参加者毎に胎児期から乳幼児期における曝露を推計する。</p>
--	--

サブテーマ1	大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明
サブテーマリーダー/所属機関	島 正之/兵庫医科大学
目標	

4. 研究開発内容

小児期における喘息等のアレルギー疾患の発症及び生活習慣病のリスク要因である高血糖や脂質異常等について、バイオマーカーを用いた客観的な評価を行い、胎児期及び乳幼児期における大気中PM_{2.5}及びその主要化学成分への曝露による影響を疫学的に解明する。

本研究は、兵庫県尼崎市のエコチル調査参加者（約4,800人）のうち、小学2年生のときに実施する学童期検査に2019～2021年度の3年間に参加する子ども（4,145名）を対象とする。検査会場は尼崎市内の公共施設等に設定し、保護者とともに来場してもらい、本研究について文書及び口頭で説明した上で、書面による同意が得られたものを対象に以下を実施する。

【健康影響評価】

(1) 気道炎症の評価：呼気中一酸化窒素（FeNO）濃度の測定（ただし、新型コロナウイルス感染防止のため、2020年11月以降は休止）

(2) アレルギーの病態評価：子どもの静脈血を採取し、血清総IgE、特異IgE（ヤケヒョウヒダニ、スギ、動物上皮等の5項目）を定量する。総IgEは標準値である170 iU/mlを超えるもの、特異IgEはクラス1以上のものを陽性とする。呼吸器・アレルギー症状は、国際的に広く用いられているATS-DLD及びISAAC質問票によって評価する。

(3) 生活習慣病リスクの評価：身体及び血圧の測定、血液検査による血糖、血中脂質、肝機能、腎機能、炎症反応等の測定を行う。血液検査は標準値を外れたものを高リスクとする。食生活、運動、日常生活等は、質問票によって評価する。

【曝露推計】

対象者の胎児期及び乳幼児期における微小粒子状物質（PM_{2.5}）の質量濃度及び主要成分である硫酸イオン（SO₄²⁻）、硝酸イオン（NO₃⁻）、アンモニウムイオン（NH₄⁺）、元素状炭素（EC）、有機炭素（OC）への曝露を日単位で評価することを目的として、曝露濃度推計モデルの構築を行った。

PM_{2.5}主要成分の測定データは時間的に限られるため、種々の説明変数による回帰モデルとして推計する統計モデルと、大気汚染物質の挙動を物理・化学法則に基づいて表現する物理モデルとを融合させる、国内初の手法を用いた。対象領域は、兵庫県尼崎市を中心とする近畿周辺とし、モデル構築期間は2010～2017年とした。

統計モデルには、目的変数である大気汚染物質濃度を様々な説明変数による回帰モデルにより推計する Land use regression（LUR）モデルを用い、その回帰アルゴリズムには、既往研究における実績等を

考慮し、機械学習のひとつであるランダムフォレストを適用した。物理モデルには、気象モデルとして Weather Research Forecasting model (WRF) v3.8, 非定常三次元オイラー型の化学輸送モデルとして Community Multiscale Air Quality modeling system (CMAQ) v5.2.1 を用いた。

LUR モデルの説明変数となる入力データとして、緑地・都市・農地割合、大規模固定発生源排出量、道路延長・道路近接距離、大気常時監視測定データを空間補間した SPM、NO₂、SO₂、O₃ 濃度、緯度・経度・人口・標高を対象領域内について水平解像度 1km で整備した。加えて、WRF と CMAQ によるシミュレーションから得られた各種気象要素と PM_{2.5} 質量および主要 5 成分の濃度の出力を、LUR モデルへの入力データとして日単位で整備した。図 1.5 に曝露濃度推計モデルのフローを示す。

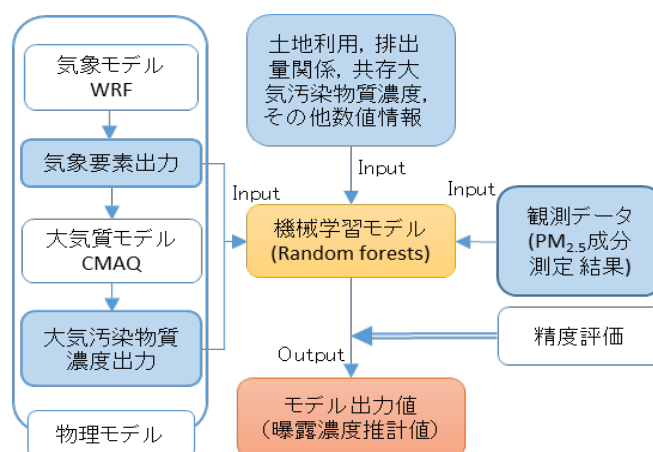


図 1.5 曝露濃度推計モデル構築フロー

【解析】

上記の曝露濃度推計モデルを用いて、エコチル調査で把握されている対象者毎の妊娠日、出生日、妊娠時から6歳時までの居住地（転居情報を含む）をもとに、妊娠初期（14週未満）、中期（14週～27週）、後期（28週以降）、出生後0～1歳、1～3歳、3～6歳の時期別にPM_{2.5}の質量及び主要化学成分への曝露濃度の平均値を推計し、健康影響評価で得られた喘息・アレルギーの病態、生活習慣病リスクとの関連を検討した。解析に際しては、多重ロジスティック回帰分析により調査年度、性別、出生季節、本人及び母親の既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等について調整した上で、大気曝露濃度推定値の四分位範囲（75パーセンタイル値－25パーセンタイル値）増加あたりのアレルギー及び生活習慣病リスクのオッズ比で示した。

5. 研究成果

5-1. 成果の概要

5-1-1. 健康影響評価

2019～2021年度の3年間のエコチル調査学童期検査の参加者は2,151名（51.9%）であり、本研究への同意が得られたのは2,058名であった（表1.1）。

学童期検査は小学2年生が対象であるが、2020年度は新型コロナウイルス感染防止対策として同年11月まで検査を見合わせたため、同年度内に検査を受診できない対象者が多く、一部は小学3年生となった2021年4～6月に実施した。

喘息の有症率は、3年間合計で男子4.9%、女子2.8%、喘鳴はそれぞれ9.3%、6.0%であり、いずれも男子が女子よりも高かった。年度別にみると、喘息、喘鳴のいずれも男女ともに2019年が最も高かったが、年々低下し、女子の喘息ではその差が有意であった。アレルギーに関する血液検査では、ダニアレルギー陽性率は3年間合計で男子64.6%、女子52.5%、動物上皮陽性はそれぞれ34.9%、28.2%であった。

表 1.1 調査実施状況（年度別）

	2019年度	2020年度*	2021年度	合計 (%)	
対象者数	813	1,742 (2020)	1,590 (2021)	4,145	
学童期検査参加者	454	532	310	855	2,151 (51.9)
本研究同意者	431	505	298	824	2,058 (49.7)
質問票調査	430	505	298	824	2,057 (49.6)
血圧測定	431	505	298	824	2,058 (49.7)
血液検査	402	493	293	800	1,988 (48.0)
尿検査	419	486	295	795	1,995 (48.1)
呼気検査**	418	33	-	-	451 (10.9)

* 対象は小学2年生であるが、2020年度は新型コロナウイルス感染のために検査実施が遅れ、一部は小学3年生となった2021年度に実施した。

** 呼気検査は感染防止のため、2020年12月より休止した。

総IgE高値、スギ、カモガヤ、ダニの陽性率も男子が女子よりも高かった。ダニ陽性率は男女ともに2020年が最も高く、動物上皮は男子では2020年、女子では2021年が最も高かった（図0.1）。

生活習慣病のリスクとなる肥満（体重が性、年齢、身長から求めた標準体重に対して20%以上高いもの）の割合は、3年間合計で男子6.4%、女子5.3%であり、男女ともに2020年が最も高かった。将来の糖尿病発症リスクとされているHbA1cが5.6%以上のものは、2019年に男子22.0%、女子10.9%であったが、2020年以降は男女ともに低下していた。一方、総コレステロール及びLDLコレステロールが高値のものは、男子では2020年、女子では2021年が最も高かった。心血管系疾患のリスクとされる高感度CRPが0.1mg/dlを超える割合は、男女ともに2019年が最も高く、年々低下傾向であった（図0.2）。

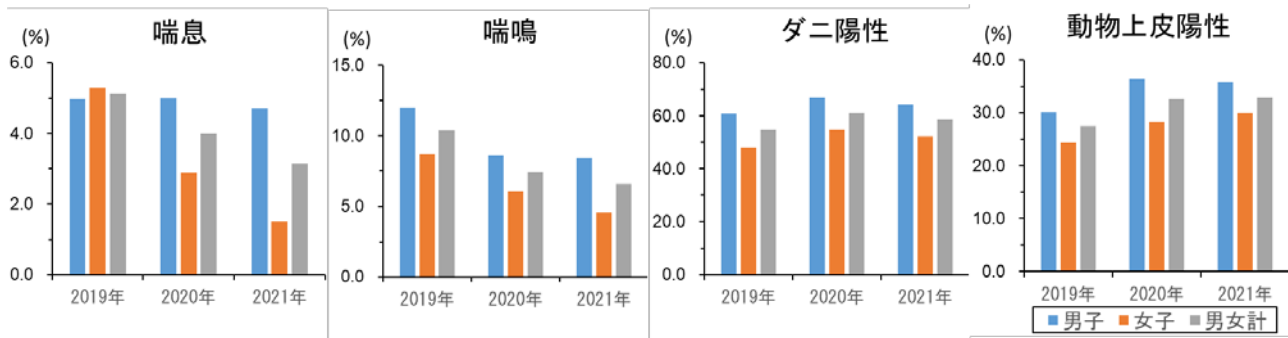


図0.1 呼吸器症状・アレルギーに関する血液検査結果（性・年度別）

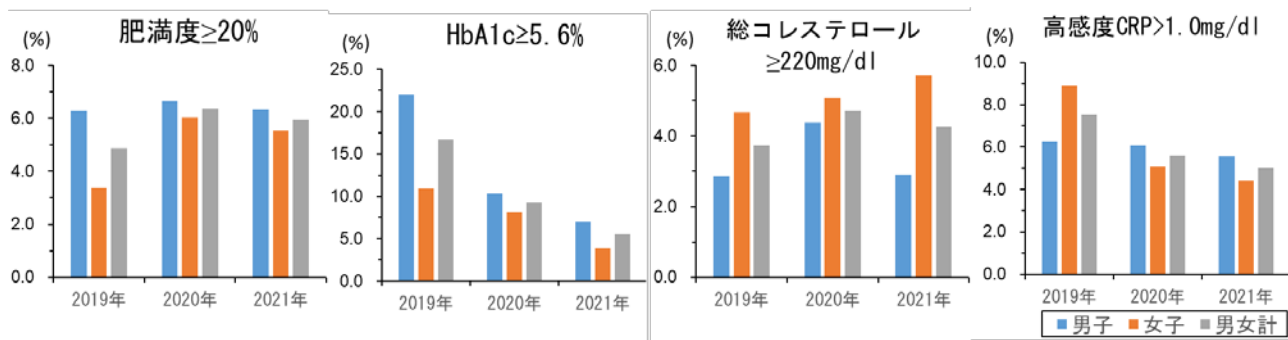


図0.2 肥満及び生活習慣病に関する血液検査結果（性・年度別）

5-1-2. 曝露濃度推計モデルの構築

PM_{2.5} 主要5成分について曝露濃度推計モデルを構築した。ランダムフォレストでは説明変数の重要度が得られるが、いずれのPM_{2.5}成分および質量濃度のモデルにおいても物理モデルの出力濃度が重要な変数であった。これより、物理モデルとの統合が日々変動の再現性向上に大きく寄与したことが確認できた。モデルの推計精度は交差検証法によって評価した。この手法では、データをランダムに分割し、一部のデータを除いてモデルを構築した上で除いたデータの濃度を推計することを順に行う。分割方法によって、空間的および時間的推計精度をそれぞれ評価した。精度指標として R^2 と二乗平均平方根誤差(RMSE)を算出した。空間的精度評価の結果を図1.12に示す。得られた R^2 は、SO₄²⁻およびNO₃⁻ではそれぞれ0.86および0.84であった。NO₃⁻、EC、およびOCでは R^2 はそれぞれ0.75、0.64、および0.61であった。PM_{2.5}質量濃度では R^2 は0.91であった。また、時間的精度評価においても同様の R^2 の値が得られた。精度評価の結果より、本研究では先行研究と同程度の精度が得られたことを確認した。

モデル推計値の時間変動再現性について、PM_{2.5}成分自動測定データ（環境省）を用いて評価した。対象領域内では赤穂、大阪、名古屋の3地点でSO₄²⁻、NO₃⁻、およびOBCの自動測定が2017年4月より行われていた。図0.3に赤穂における曝露濃度推計モデルによる推計値と自動測定データを比較した結果を示す。モデル推計値が良好に各成分濃度の時間変動を再現できることが確認された。大阪および名古屋においても同様の再現性が確認できた。また、成分分析データが得られる期間と得られない期間に分けて相関係数を算出したところ、得られない期間が時間変動再現性に劣ることは認められなかった。交差

検証法による精度評価結果が概ね良好であったことを考慮すると、成分分析データが得られない期間においても同様の良好な推計精度が得られたと考えられる。これらの結果は、時間的に限られた観測値（対象期間の 15%）であっても、期間を通して精度よく濃度を推計できたことを示しており、本研究の手法が十分な時間補間性能を持つことが確認された。

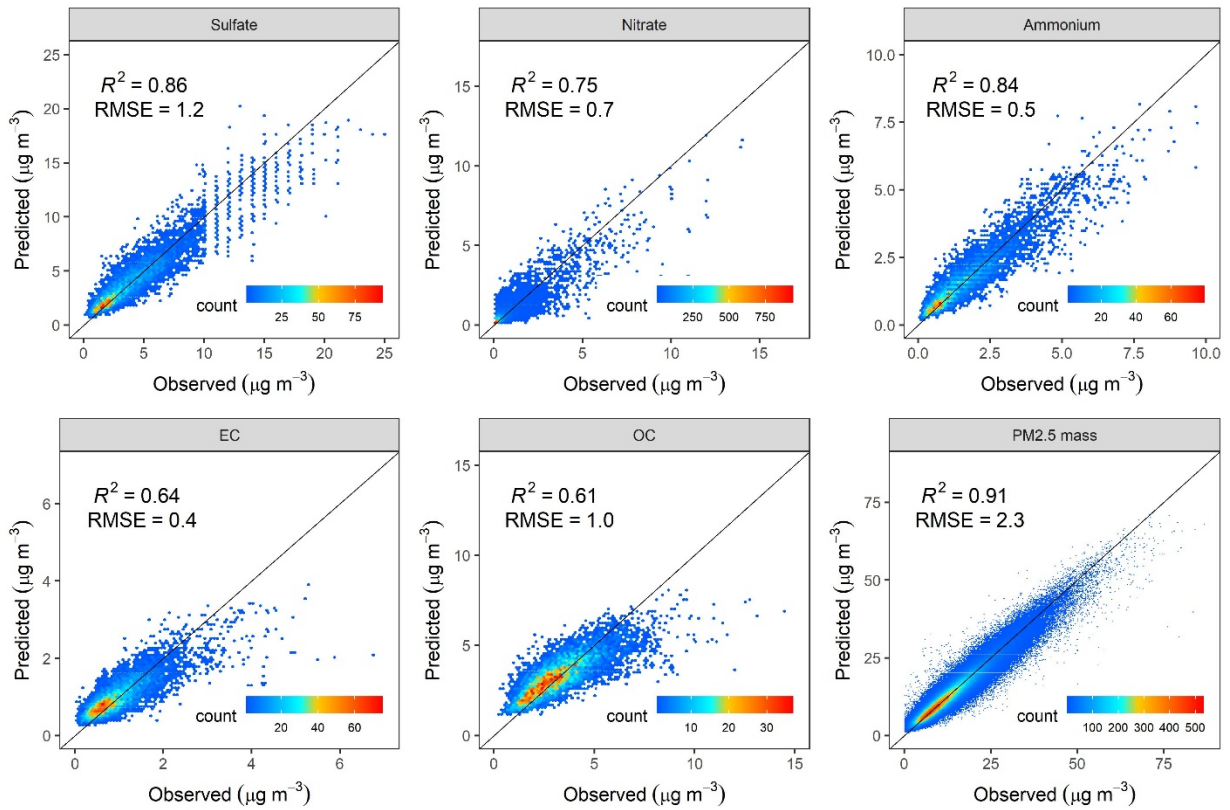


図 1.12 曝露濃度推計モデルの空間的精度評価により得られた推計値と観測値の比較結果。プロットの色はプロットされた点の数を示す。直線は1:1のラインを表す。

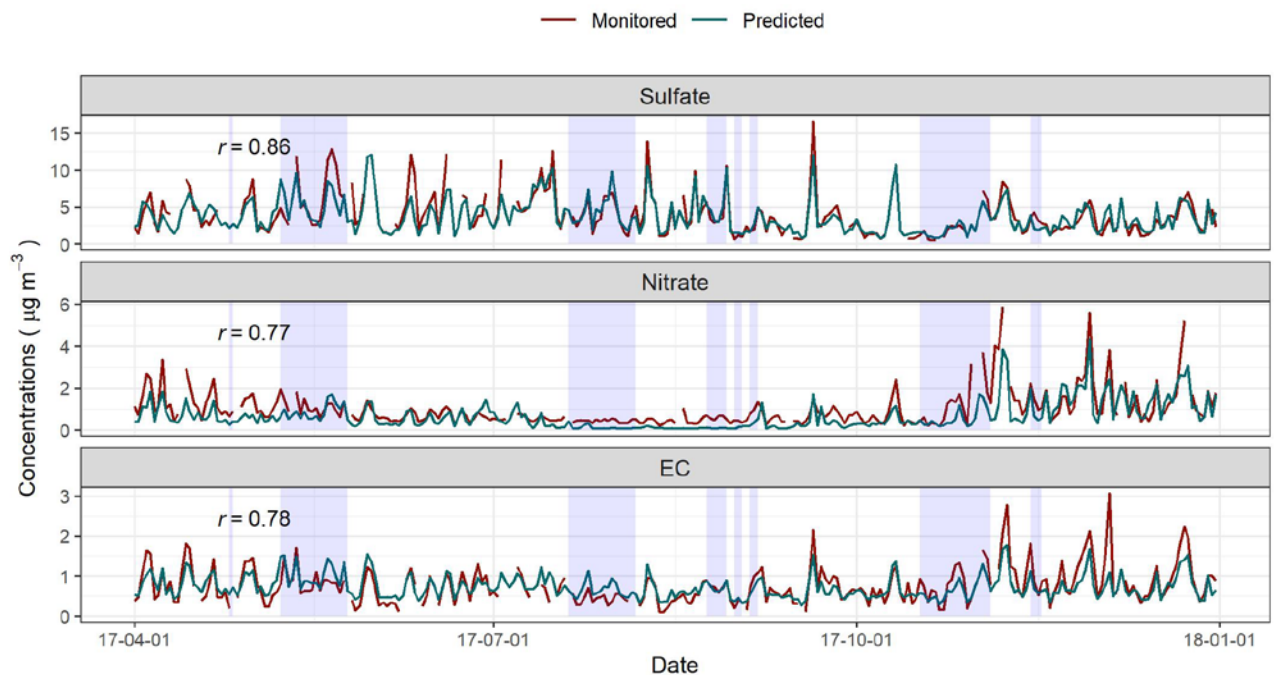


図 0.3 赤穂における SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、およびECの成分自動測定データ（赤）とモデル推計値（青）の時系列変化。

構築した曝露濃度推計モデルを用いて、2010～2019年のPM_{2.5}成分および質量濃度を日単位で1 km×1 kmで推計した。図0.4に尼崎市周辺の推計結果の例として2017年11月22日の濃度分布を示す。この日は、2017年においてPM_{2.5}日平均観測値（一般局）の平均濃度が中央値となった日であり、平均的な汚染状況の日と考えられる。推計した日平均値を年度ごとに尼崎市内について時空間的に平均して得られた経年変化を図1.19に示す。SO₄²⁻とNO₃⁻は減少傾向であり、特に2013年以降に顕著であった。ECとOCも同様の減少傾向であった。NO₃⁻は期間を通して僅かな減少傾向がみられた。また、PM_{2.5}質量濃度はこれらを反映して特に2013年以降の減少傾向が顕著であった。

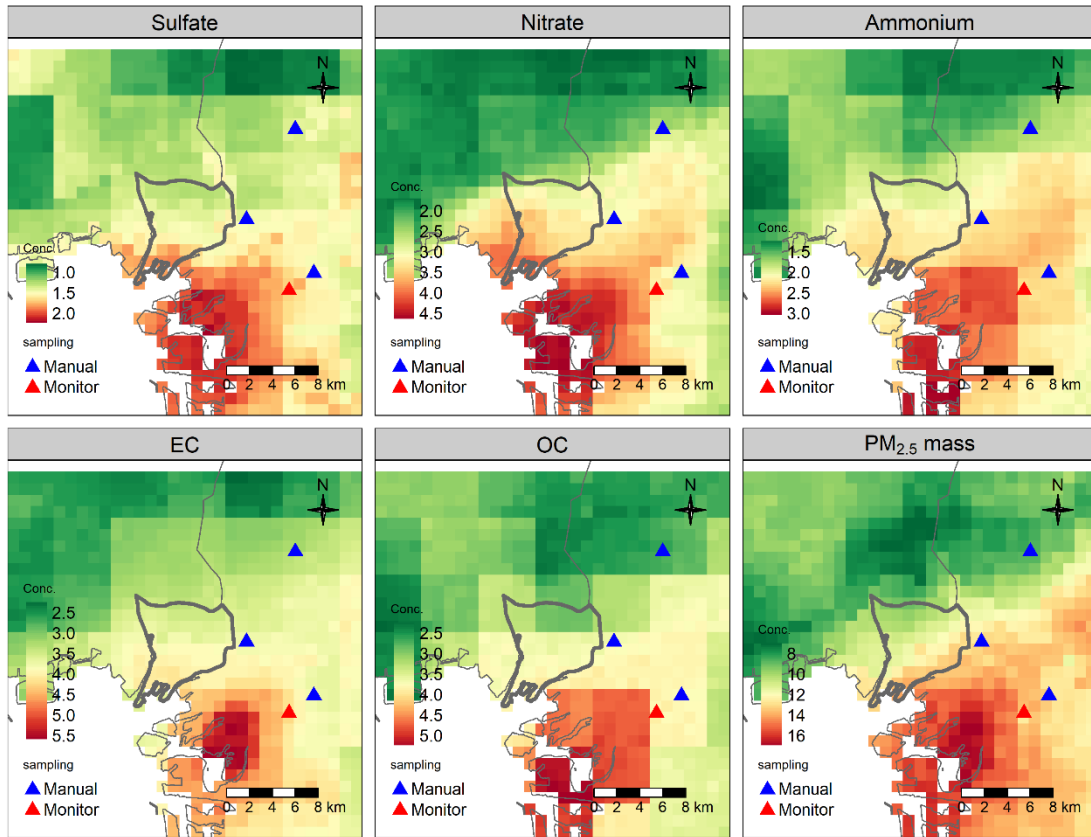


図0.4 構築した曝露濃度推計モデルによる尼崎市周辺における濃度推計結果の例（2017年11月22日）。図中の太線は尼崎市、青はPM_{2.5}成分観測地点、赤はPM_{2.5}成分自動測定地点をそれぞれ表す。

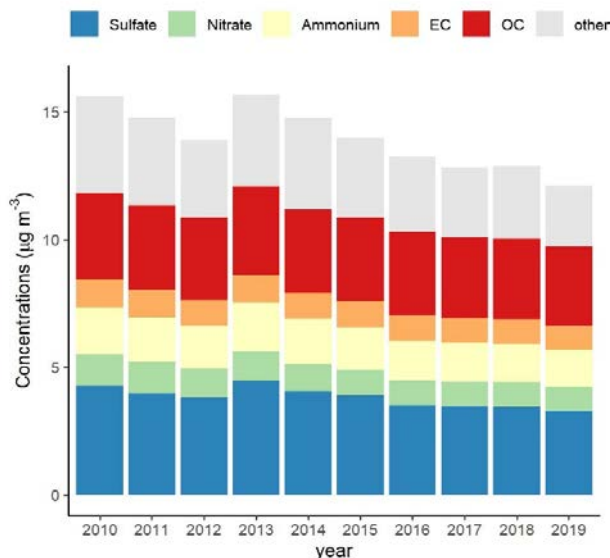


図1.19 モデルによる推計結果から得られたPM_{2.5}成分および質量濃度の尼崎市内における経年変化。

5-1-3. 大気中PM_{2.5}の質量・化学成分曝露濃度と健康影響との関連

曝露濃度推計モデルにより、対象者毎に妊娠時から子どもが6歳になるまでの時期別に大気中PM_{2.5}の質量及び主要化学成分曝露濃度を推計し、健康指標との関連を解析した結果を図0.5に示した。

喘息は、妊娠全期間平均のNO₃⁻濃度推定値の四分位範囲増加当たりのオッズ比が1.68 [95%CI:1.08, 2.63]と有意に大きかった。妊娠中期及び妊娠全期間のEC、0~1歳におけるPM_{2.5}、NO₃⁻、EC、OC、1~3歳のNO₃⁻濃度推定値との関連も有意であった。喘息及び鼻結膜症状はいずれの曝露濃度との間にも有意な関連は認められなかった。

アレルギーについては、ダニ陽性は妊娠初期のNO₃⁻、NH₄⁺、OC、妊娠全期間のSO₄²⁻及びNH₄⁺濃度との関連が有意であったが、出生後の各時期の曝露濃度が高くなるとオッズ比は1よりも小さくなる傾向が認められた。動物上皮陽性については、妊娠初期のPM_{2.5}、SO₄²⁻、EC、OC濃度との関連が有意であった。

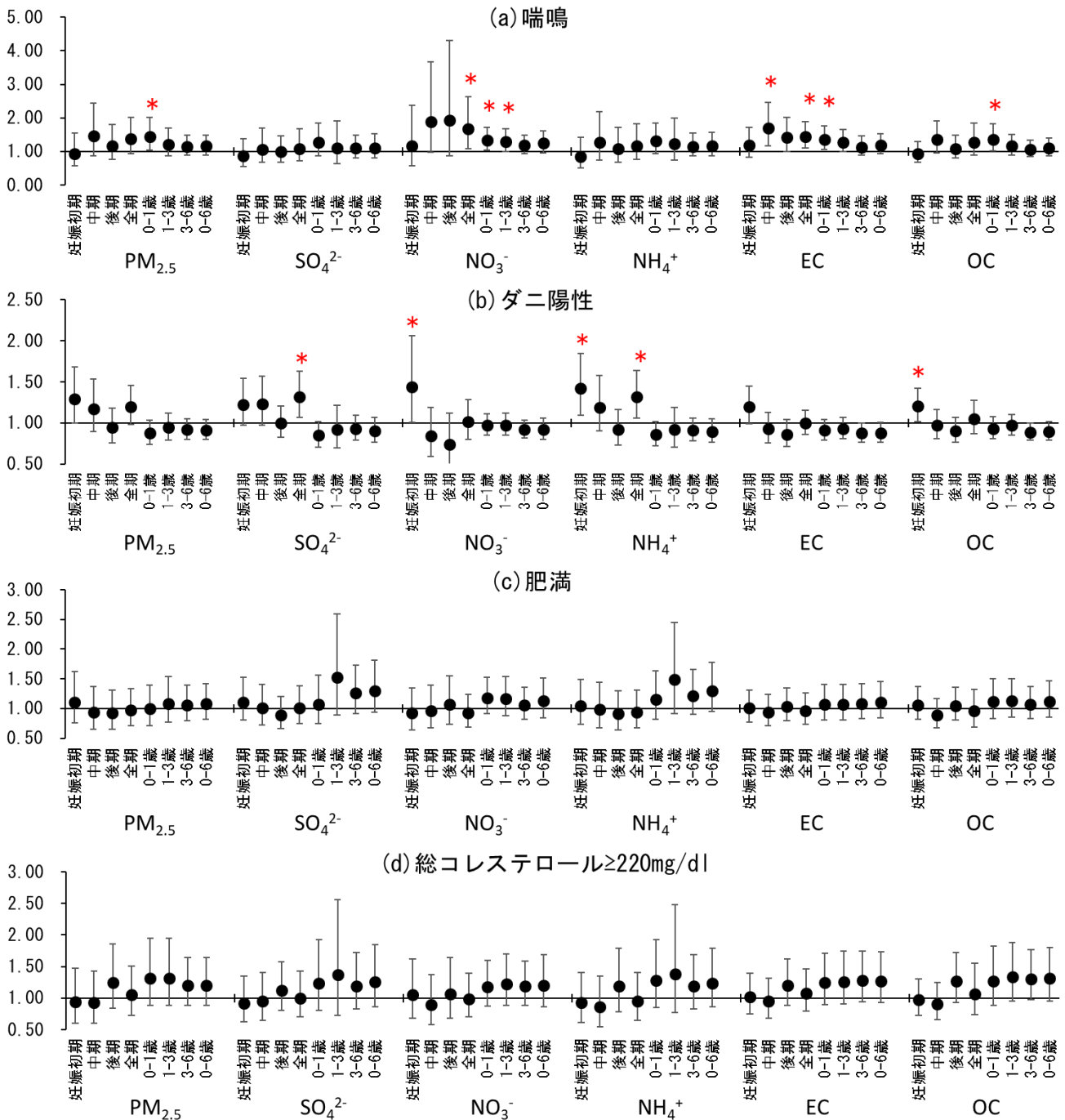


図0.5 大気中PM_{2.5}の質量・化学成分の時期別曝露濃度推計値と健康影響との関係
関連要因を調整した上で、成分毎の各時期における四分位範囲増加当たりのオッズ比と95%信頼区間を示す。

生活習慣病リスクとの関連では、肥満は1～3歳における SO_4^{2-} 及び NH_4^+ 濃度が高くなるとリスクがわずかに大きくなったが有意ではなく、その他の成分のいずれの時期の濃度との関連も有意ではなかった。総コレステロール高値についても、いずれの曝露濃度とも有意な関連はなかったが、出生後に多くの成分の曝露推定値が高くなるとリスクが大きくなる傾向が認められた。HbA1c高値、HDLコレステロール低値、中性脂肪高値と大気曝露濃度の間に一定の傾向は認められなかった。

先に示したとおり、喘息及び喘鳴の有症率は2019年度に比べて2020年度以降低下した一方、肥満などの生活習慣病リスクの割合は2020年度が最も高く、2020年度は新型コロナウイルスの感染拡大に伴って日常生活が大きく変化したことによると考えられた。大気曝露濃度と健康指標との関連にも影響が生じる可能性が考えられるため、調査年度で層別化した解析を実施した（図1.5）。

喘鳴は、2019年度は SO_4^{2-} を除くすべての成分の各時期の濃度が増加するとオッズ比が1よりも大きかったが、こうした関連は2020年度にはまったくみられず、2021年度は0～1歳における $\text{PM}_{2.5}$ 、 NO_3^- 、EC、OCへの曝露との関連が有意であった。動物上皮陽性は、2019年度の1～3歳における SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、 NH_4^+ 、0～6歳における SO_4^{2-} 濃度との関連が有意であったが、2020年度はまったく関連がなく、2021年度は妊娠初期の $\text{PM}_{2.5}$ との関連が有意であった。LDLコレステロール高値についても、2019年度は乳幼児期の $\text{PM}_{2.5}$ 及び妊娠初期の SO_4^{2-} 濃度との関連が有意であったが、2020年度は関連がみられず、2021年度は妊娠期間中のOC、0～1歳の NO_3^- 及びEC、0～6歳における $\text{PM}_{2.5}$ 及びEC濃度との関連が有意であった。

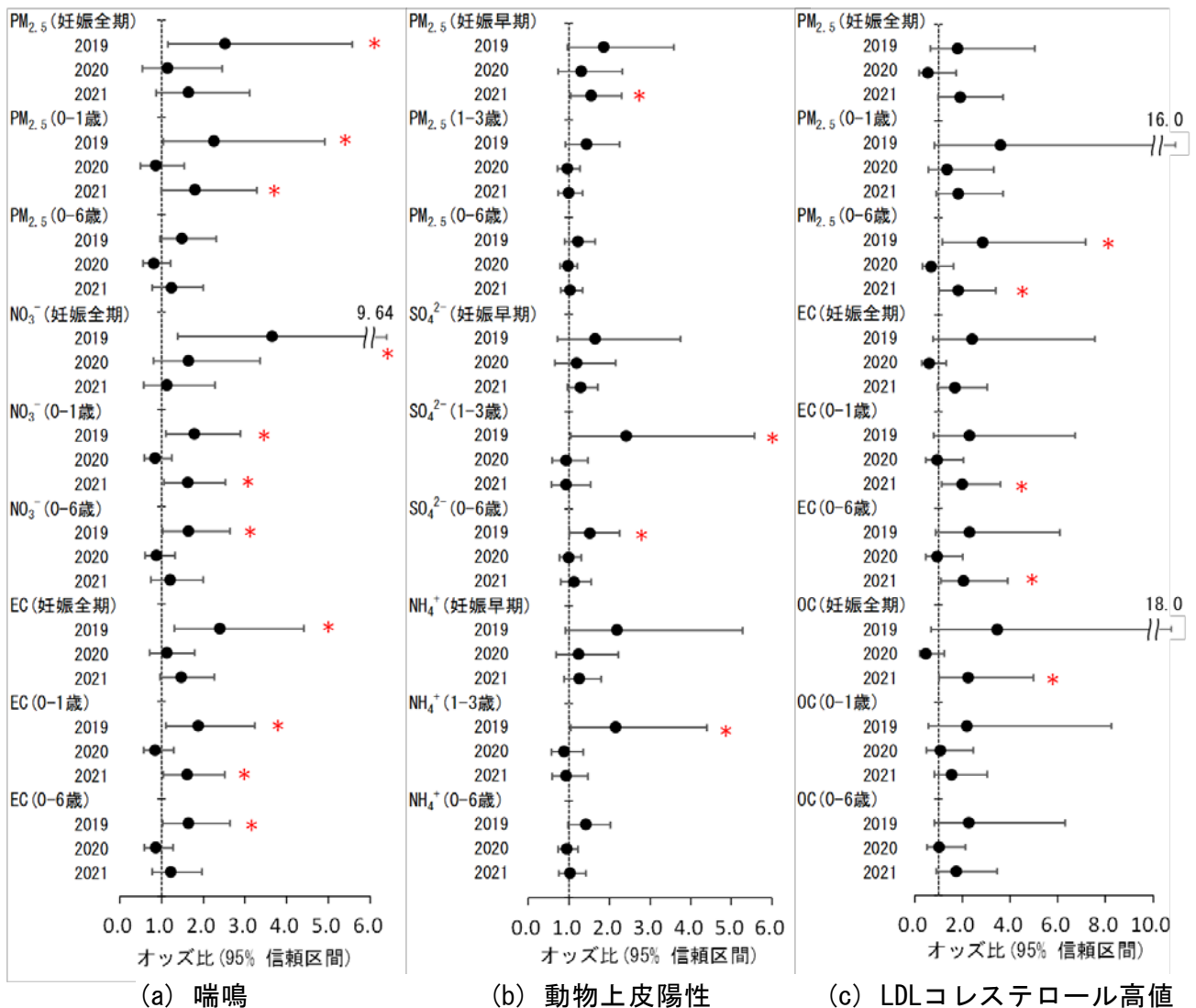


図1.5 大気中 $\text{PM}_{2.5}$ の質量・化学成分の時期別曝露濃度推計値と健康指標との関係（年度別）
結果は、各成分のそれぞれの時期における四分位範囲（表1.8）増加当たりのオッズ比と95%信頼区間を示す。
多重ロジスティック回帰分析により、各項目について図1.3及び図1.4に示した因子を調整した。

このように、健康指標によって関連する化学成分や曝露時期は異なるが、2019年度に認められた有意な関連性はいずれも2020年度にはまったくみられず、2021年には再び弱い関連が示された。各健康指標は家庭環境や既往歴などと関連があることは広く知られているが、感染拡大に伴って外出を控えるなど日常生活が変化したことにより、生活環境の影響がより大きくなったためと考えられる。

5-2. 環境政策等への貢献

わが国における大気環境は徐々に改善しており、大気中PM_{2.5}についても2020年度における環境基準の達成率は一般環境大気測定局、自動車排出ガス測定局ともに98.3%となっている。しかし、近年は日本の環境基準よりも低いレベルのPM_{2.5}への曝露によっても様々な健康影響が生じることが報告されており、世界保健機関（WHO）は2021年に大気環境に係るガイドラインを改訂し、PM_{2.5}については年平均値5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下、24時間平均値15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以下が望ましいとした。また、PM_{2.5}は呼吸器、循環器系疾患だけでなく、胎児期や出生後早期の曝露が子どもの発達や代謝系疾患にも影響することが指摘されているが、わが国においてはこうした知見はほとんどなく、エコチル調査などにおける検討が求められている。

PM_{2.5}には様々な化学成分が含まれており、健康に影響を与える成分を解明することが重要である。しかし、わが国におけるPM_{2.5}の成分分析は全国175地点（2020年度）において、季節ごとに2週間の集中観測により日単位の成分濃度がモニタリングされているにすぎず、詳細な時空間変動の把握は困難であった。本研究では統計モデルと物理モデルを融合させる国内初の手法を用いることで、2010～2019年のPM_{2.5}の質量と主要成分の日単位の濃度を水平解像度1kmで良好な精度で推計することに成功した。

この手法を用いて、エコチル調査兵庫ユニットセンターにおける参加者を対象に、胎児期から乳幼児期におけるPM_{2.5}の質量及び主要成分の曝露濃度を時期別に推計し、小児期のアレルギー及び生活習慣病リスクとの関連を検討した。その結果、妊娠中及び出生後早期におけるPM_{2.5}中の硝酸イオン（NO₃⁻）及び元素状炭素（EC）への曝露と喘鳴、妊娠中の硫酸イオン（SO₄²⁻）及び有機炭素（OC）への曝露とダニや動物上皮アレルギー感作との関連が認められた。これは、現在のわが国における大気汚染レベルでも、特定の化学成分が子どもの健康に影響を及ぼすことを示している。一方、こうした関連性は2020年には認められず、新型コロナウイルス感染防止対策による感染症の減少や外出制限などの日常生活の変化による影響が示唆された。

本研究で健康影響評価の対象としたアレルギー疾患及び生活習慣病は、わが国における有病率が高いことから、大気環境の改善等によってこれらの疾患の発症リスクを低減することができれば、環境政策のみならず、疾病対策上の意義も大きいと考える。

<行政等が既に活用した成果>

特に記載すべき事項はない

<行政等が活用することが見込まれる成果>

- 1) PM_{2.5}には様々な化学成分が含まれており、健康に影響を与える成分を解明することが重要である。しかし、わが国におけるPM_{2.5}の成分分析は観測地点数や観測期間に限られており、詳細な時空間変動の把握は困難であった。本研究では統計モデルと物理モデルを融合させることで、PM_{2.5}の質量と主要な成分の濃度日単位を水平解像度1kmで良好な精度で推計することが可能となった。この手法により得られるPM_{2.5}の主要成分濃度の詳細な時空間分布は、疫学調査における曝露濃度推計をはじめ、濃度変動の特徴からPM_{2.5}濃度低減対策立案の基礎資料とするなど、その活用が期待される。
- 2) 本研究では、妊娠中及び出生後早期におけるPM_{2.5}中の硝酸イオン（NO₃⁻）及び元素状炭素（EC）への曝露と小学2年生時の喘鳴等との関連が明らかとなった。わが国における大気中PM_{2.5}濃度は改善傾向にあるが、その中でも特定の化学成分が子どもの健康に影響を及ぼす可能性を示しており、今後の効果的な大気汚染対策を進める上での貴重なエビデンスとなる。

- 3) 本研究は、エコチル調査兵庫ユニットセンターにおける参加者を対象として実施したが、エコチル調査は全国15か所で10万人を対象に実施されており、大気汚染と子どもの健康との関係についても中心仮説の一つとなっている。全国のエコチル調査実施地区における大気環境は異なっていることから、本研究で用いた曝露濃度推計の手法を全国のエコチル調査実施地域に拡大することにより、大気汚染と子どもの健康との関係をより詳細に検討することが可能となり、大気汚染対策を進める上での重要なエビデンスとなりうる。
- 4) 年度別解析では、新型コロナウイルス感染防止対策による感染症の減少や外出制限などの日常生活の変化による影響が示唆された。さらに詳細に検討する必要はあるが、生活習慣や家庭環境の変化によって大気汚染の影響を軽減できる可能性があり、今後の大気汚染対策への活用が期待される。

5-3. 研究目標の達成状況

兵庫県尼崎市における「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル）調査」参加者のうち、小学2年生のときに実施する学童期検査に2019～2020年度に参加した子どもを対象とした。新型コロナウイルス感染拡大の影響により検査の中止、延期等を行う必要があり、特に2020年度は検査を行う日時が限定されたために同年度内に検査に参加できない対象者が多く、一部は小学3年生となった2021年4～6月に実施した。こうした困難な状況ではあったが、3年間で2,151名が学童期検査に参加し、そのうち当初の目標を上回る2,058名（学童期検査参加者の95.7%、当初目標は1,950名）の保護者の同意を得て、①呼気による気道炎症の評価、②血液検査と質問票によるアレルギーの病態評価、③生活習慣病のリスクとなる血糖、血清脂質等の測定、身体及び血圧の測定、質問票による健康状態、家庭環境、生活習慣等の調査を実施した。ただし、呼気検査は呼気による感染の可能性を懸念して2020年12月より検査を休止したため、実施できたのは451名のみであった。また、51アレルゲン112コンポーネントを測定するImmunoCAP ISAC検査は、新型コロナウイルス感染拡大に伴って検査会社における業務が大幅に縮小されたため、検査を実施できたのは680名のみであった。そのため、この両検査の対象者数は限られたが、これらの検査を行った先行研究に比べても十分なデータを得ることができた。

曝露推計は、大気中PM_{2.5}の質量及び主要化学成分である硝酸イオン（NO₃⁻）、硫酸イオン（SO₄²⁻）、アンモニウムイオン（NH₄⁺）、元素状炭素（EC）、有機炭素（OC）について、兵庫県尼崎市を中心とする近畿周辺領域を対象とし、統計モデルであるLURモデルと物理モデルである気象及び化学輸送モデルを融合した曝露濃度推計モデルを構築した。精度評価の結果、構築したモデルの推計精度は米国における同様の先行研究と同程度であり、物理モデルの出力がPM_{2.5}成分濃度の日々変動の再現性向上に大きく寄与していた。また、推計値をPM_{2.5}成分自動測定データと比較することで、構築したモデルの時間変動再現性が良好であることを確認した。構築したモデルを用いて、2010～2019年について対象領域内のPM_{2.5}主要成分及び質量濃度の日単位の濃度を水平解像度1kmで推計した。この結果とエコチル調査参加者の居住歴等の情報を用いて、個人毎に妊娠初期（14週未満）、中期（14週～27週）、後期（28週以降）、出生後0～1歳、1～3歳、3～6歳の時期別の曝露濃度を推計することができ、研究目標は達成した。

上記のデータを用いて、調査年度、性別、出生季節、本人及び母親の既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等を調整した上で、アレルギー及び生活習慣病のリスクと大気曝露濃度推計値との関連を解析した。その結果、妊娠中及び出生後早期のNO₃⁻、ECへの曝露と喘鳴、妊娠中のSO₄²⁻、OCへの曝露とダニ及び動物上皮アレルゲン感作との関連が示された。年度別にみると、2019年には関連が顕著であったが、2020年度にはまったく関連がみられず、2021年には再び弱い関連が示された。生活習慣病との関連では、出生後のSO₄²⁻及びNH₄⁺への曝露によって肥満やコレステロール高値のリスクが高くなる傾向が認められたが、有意ではなかった。しかし、年度別にみると2019年及び2021年は出生後の曝露によるコレステロール高値のリスクが有意な増加が認められた。調査年度による関連性の違いは、新型コロナウイルス感染拡大に伴う日常生活の変化を反映している可能性が示唆された。

以上のとおり、研究期間中の新型コロナウイルス感染拡大は健康調査の実施に多大な影響を及ぼしたが、解析においてその影響についても検討を行い、全体として研究目標は達成することができた。

6. 研究成果の発表状況

6-1. 査読付き論文

<件数>

3件

<主な査読付き論文>

- 1) Thongthammachart T., Araki A., Shimadera H., Eto S., Matsuo T., Kondo A.: Atmos. Environ., Vol.262, 118620 (2021) An integrated model combining random forests and WRF/CMAQ model for high accuracy spatiotemporal PM_{2.5} predictions in the Kansai region of Japan. DOI:10.1016/j.atmosenv.2021.118620 (IF:4.798)
- 2) Thongthammachart T., Araki S., Shimadera H., Matsuo T., Kondo A.: EnvironmentAsia, Vol.15(2),15-22 (2022), Land Use Random Forests Model Incorporating with WRF/CMAQ for Estimating Daily PM_{2.5} Concentration in Bangkok, Thailand. DOI:10.14456/ea.2022.29 (h-index:17)
- 3) Araki S., Shimadera H., Hasunuma H., Yoda Y., Shima, M.: Atmosphere, Vol.13(5),782 (2022), Predicting Daily PM_{2.5} Exposure with Spatially Invariant Accuracy Using Co-existing Pollutant Concentrations as Predictors. DOI:10.3390/atmos13050782 (IF:2.686)

6-2. 知的財産権

特に記載すべき事項はない。

6-3. その他発表件数

査読付き論文に準ずる成果発表	0件
その他誌上発表（査読なし）	1件
口頭発表（学会等）	13件
「国民との科学・技術対話」の実施	5件
マスコミ等への公表・報道等	0件
本研究に関連する受賞	1件

7. 国際共同研究等の状況

特に記載すべき事項はない。

8. 研究者略歴

研究代表者

島 正之

千葉大学医学部卒業、博士（医学）、現在、兵庫医科大学医学部教授

研究分担者

1) 竹島 泰弘

神戸大学医学部卒業、博士（医学）、現在、兵庫医科大学医学部教授

2) 嶋寺 光

大阪大学大学院工学研究科修了、博士（工学）、現在、大阪大学大学院工学研究科准教授

II. 成果の詳細

II-1 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明

兵庫医科大学

医学部 公衆衛生学

島 正之

医学部 小児科学

竹島 泰弘

大阪大学

大学院工学研究科

嶋寺 光

<研究協力者>

大阪大学

大学院工学研究科

荒木 真

[要旨]

目的：小児のアレルギー疾患及び生活習慣病の増加が指摘されており、胎児期及び乳幼児期における微小粒子状物質（PM_{2.5}）等の大気汚染物質への曝露との関連が報告されているが、わが国における知見はほとんどない。兵庫県尼崎市で「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加している子どもを対象に、アレルギー及び生活習慣病のリスク要因と胎児期及び乳幼児期における大気中PM_{2.5}の質量及び化学成分への曝露との関連を検討した。

方法：小学2年生で実施するエコチル調査の学童期検査に参加した子ども2058名を対象に、身体計測、血圧測定、血液を採取して血清IgE、HbA1c、脂質等を測定した。呼吸器症状、既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等は質問票で把握した。大気曝露評価は、統計モデルであるLand use regression（LUR）モデルと物理モデルである気象及び化学輸送モデルを融合し、PM_{2.5}の質量及び主要化学成分である硝酸イオン（NO₃⁻）、硫酸イオン（SO₄²⁻）、アンモニウムイオン（NH₄⁺）、元素状炭素（EC）、有機炭素（OC）濃度を日単位で推計できる曝露濃度推計モデルを構築した。対象者毎の妊娠日、出生日、居住地（転居情報を含む）をもとに、妊娠初期（14週未満）、中期（14週～27週）、後期（28週以降）、出生後0～1歳、1～3歳、3～6歳の時期別の曝露濃度を推計し、交絡要因を調整した上で健康指標と大気曝露濃度推計値との関連を解析した。

結果：喘鳴は、妊娠全期間平均のNO₃⁻濃度の四分位範囲増加当たりのオッズ比が1.68 [95%信頼区間：1.08, 2.63]と有意に大きく、妊娠中のEC、出生後早期のPM_{2.5}、NO₃⁻、EC、OC濃度との関連も有意であった。ダニ及び動物上皮アレルゲン陽性は妊娠中のSO₄²⁻、OCなど、多くの成分への曝露との関連が認められた。生活習慣病との関連では、肥満は出生後のSO₄²⁻及びNH₄⁺への曝露によりリスクが大きくなったが有意ではなく、その他の成分との関連も認められなかった。総コレステロールやLDLコレステロール高値も出生後の曝露濃度が高くなるとリスクが大きくなる傾向が認められたが、有意ではなかった。年度別にみると、健康指標によって化学成分や曝露時期は異なるが、2019年に認められた関連は2020年度にはまったくみられず、2021年には再び弱い関連が示された。

結論：妊娠中及び出生後早期のNO₃⁻、ECへの曝露と喘鳴、妊娠中のSO₄²⁻、OCへの曝露とダニ及び動物上皮アレルゲン感作との関連が示された。こうした関連は2020年度には認められず、新型コロナウイルス感染拡大に伴う日常生活の変化が関連している可能性が示唆された。

1. 研究開発目的

近年のライフスタイルの変化に伴い、小児のアレルギー疾患及び生活習慣病の増加が指摘されており、欧米諸国で実施されている出生コホート研究では、胎児期及び乳幼児期における微小粒子状物質（PM_{2.5}）等の大気汚染物質への曝露との関連が報告されている^{1,2)}。わが国における大気中PM_{2.5}濃度は改善傾向にあるが、大気汚染レベルが日本よりも低い米国やカナダ等においても、胎児期における大気

中硝酸イオン成分への曝露が6歳時の喘息発症に関連することが報告されている³⁾。しかし、日本国内では胎児期における大気汚染物質への曝露の影響はほとんど知られていない

小児期の喘息をはじめとするアレルギー疾患及び生活習慣病の発症に及ぼす環境要因を解明するためには、出生コホート研究に基づいて評価する必要がある。わが国では環境省による出生コホート研究「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」が全国15か所で実施されており⁴⁾、本学はその一つとして、兵庫県尼崎市において約4,800名の子どもの追跡調査を行っている。本研究は、エコチル調査に参加している子どもが小学2年生のときに実施する学童期検査の追加調査として、アレルギー及び生活習慣病のリスク要因についての健康影響評価を行い、胎児期から乳幼児期における大気中PM_{2.5}及びその化学成分への曝露の影響を疫学的に解明することを目的とする。

具体的には、学童期検査に参加した小学2年生の子どもを対象に、健康影響評価として、喘息・アレルギーの病態及び生活習慣病のリスクとなる血糖、脂質異常等のバイオマーカー（血液、尿、呼気）による測定と身体及び血圧測定によって客観的に評価するとともに、質問票によって呼吸器症状、既往歴等の健康状態、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等を把握する。大気曝露評価としては、PM_{2.5}の主要成分濃度を様々な説明変数による回帰で推計する統計モデルであるLand use regression (LUR) モデルを、日単位の濃度変動の表現に有用な物理モデルである気象および化学輸送モデルと融合させたモデルを構築して、胎児期から乳幼児期における日単位のPM_{2.5}成分への曝露量を個人毎に推計する。

健康影響評価で得られた指標と、個人毎に胎児期（妊娠初期、中期、後期）、乳児期、幼児期の各期別に推計した曝露濃度との関連を解析し、胎児期から乳幼児期における大気中PM_{2.5}及びその主要化学成分への曝露が、学童期における喘息・アレルギー疾患の発症、生活習慣病リスクに与える影響を明らかにする。

2. 研究目標

【全体目標】「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）」に参加している子どもを対象に、学童期における喘息・アレルギーの病態及び生活習慣病のリスクとなる血糖、脂質異常等をバイオマーカーによって客観的に評価するとともに、胎児期から乳幼児期における大気汚染物質及びPM_{2.5}中化学成分への曝露量を個人毎に推計して健康指標との関連を解析することにより、小児の喘息等のアレルギー疾患の発症及び生活習慣病のリスク要因に影響を与える大気PM_{2.5}中化学成分を明らかにする。

【健康影響評価】兵庫県尼崎市におけるエコチル調査参加者のうち、小学2年生のときに行う学童期検査を受診する子ども（3年間で約1,950名、2019年度は400名を予定）を対象に、健康影響評価として、喘息・アレルギーの病態及び生活習慣病のリスクとなる血糖、脂質異常等のバイオマーカー（血液、尿、呼気）による測定と身体及び血圧測定により客観的な評価を行うとともに、曝露推計結果に基づいて大気粒子中化学物質が学童期におけるアレルギー疾患の発症、生活習慣病リスクに与える影響を明らかにする。

【曝露推計】大気中PM_{2.5}の化学成分である硝酸イオン（NO₃⁻）、硫酸イオン（SO₄²⁻）、アンモニウムイオン（NH₄⁺）、元素状炭素（EC）、有機炭素（OC）を対象として、その濃度を日単位で正確に推計可能な曝露濃度推計モデルを構築するとともに、構築したモデルを用いて兵庫県尼崎市におけるエコチル調査参加者毎に胎児期から乳幼児期における曝露を推計する。

3. 研究開発内容

3.1 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明

3.1.1 対象者と実施方法

兵庫県尼崎市を対象地域とするエコチル調査兵庫ユニットセンターの参加者（約4,800名）のうち、小学2年生のときに行う学童期検査の追加調査として実施した。エコチル調査の参加者は2011年6月～2014年11月生まれであるため、学童期検査は2019～2022年度の4年間にわたって実施する予定であるが、本研究では2019～2021年度の3年間に参加する子ども（4,145名）を対象とした。

対象が小学2年生であることから、長期休暇中または週末に尼崎市内の公共施設等に検査会場を設定

し、保護者とともに来場してもらった。エコチル調査の学童期検査の案内文書を郵送する際に、本研究の説明書を合わせて送付し、学童期検査に参加した時に改めて保護者（代諾者）に対して文書及び口頭で説明し、書面による同意が得られたものを対象とした。検査は2019年7月～2022年3月に実施したが、新型コロナウイルス感染防止のために2020年2月～10月は検査の実施を見合わせ、その後も感染状況によって検査の中止、延期等を行った。

3.1.2 健康影響評価項目

対象者の健康状態を評価するために以下の検査を実施した。

(a) 気道炎症の評価（2019年度及び2020年11月のみ）

気道炎症を評価するため、子どもの呼気中一酸化窒素（FeNO）濃度を測定した。測定にはNIOX VERO（Circassia AB社、Sweden）を使用し、最大呼出の後、測定器のアニメーションに合わせてフィルターを通して最大吸気を行い、一定の速度で10秒間呼出してもらうことにより測定した。ただし、検査での呼出による新型コロナウイルス感染の可能性が懸念されるため、2020年12月以降は検査を休止した。

(b) アレルギーの病態の評価

子どもから静脈血を採取し、血清総IgEと特異IgE抗体価（ヤケヒョウヒダニ、スギ、カモガヤ、カビ、動物上皮の5項目）を定量した。総IgEは標準値である170 iU/mlを超えるもの、特異IgEはクラス1以上のものを陽性とした。また、一部の者については、51アレルゲンの112コンポーネント（食物系45、吸入系59、その他8）に対する抗体を同時に測定することができるImmunoCAP ISAC sIgE 112検査

（Thermo Fisher Diagnostics社）を実施した。当初の計画では、全員を対象にImmunoCAP ISAC検査を実施する予定であったが、新型コロナウイルス感染拡大に伴って検査会社における業務が大幅に縮小されたため、検査を実施できたのは680名のみであった。

呼吸器・アレルギー症状は、国際的に広く用いられているATS-DLD（American Thoracic Society, Division of Lung Disease）及びISAAC（The International Study of Asthma and Allergies in Childhood）に準じた質問票に保護者に回答してもらい、評価した。

(c) 生活習慣病リスクの評価

生活習慣病のリスクを評価するため、以下の検査を実施した。

- ① 質問票：食生活、運動、日常生活、食事摂取後の時間、等
- ② 血圧、腹囲測定（身長、体重、体組成はエコチル調査学童期検査において測定）
- ③ 血液検査：〔血糖〕HbA1c、〔血中脂質〕中性脂肪、LDLコレステロール、HDLコレステロール、総コレステロール、〔肝機能〕AST、ALT、 γ -GTP、〔腎機能〕クレアチニン、eGFR（推定糸球体濾過量）、〔その他〕尿酸、高感度CRP。いずれも標準値を外れたものを高リスクとした。
- ④ 尿検査：尿糖、尿蛋白

3.1.3 解析

2019～2021年度の3年間に本研究に参加した2,058名の子どもについて、上記の3.1.2の健康影響評価で得られた結果とエコチル調査で把握されている母親の妊娠時から子どもの3歳時までのデータを用いて、3.2で構築した曝露推計モデルにより推計した大気曝露濃度推計値との関連を解析した。

まず、健康影響評価の各項目を調査年度及び性別に比較した上で、多重ロジスティック回帰分析により出生季節、本人及び母親の既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等との関連を検討した。

対象地域である兵庫県尼崎市における大気中PM_{2.5}濃度は低下傾向である（図1.1）が、成分濃度の推移は明らかではない。また、測定局における大気濃度は必ずしも個人の曝露濃度を反

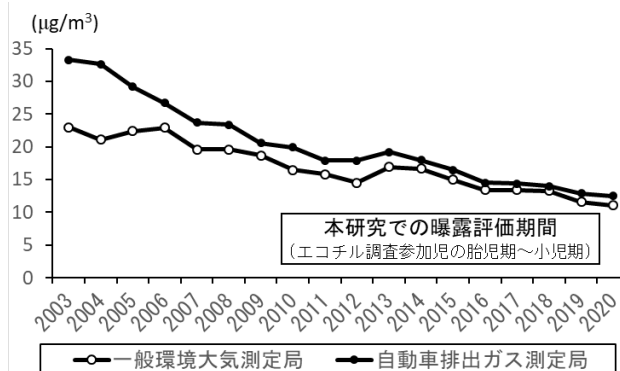


図1.1 尼崎市における大気中PM_{2.5}濃度（年平均値）

映していない。そのため、本研究では新たな曝露濃度推計モデルを構築し、エコチル調査で把握されている対象者毎の妊娠日、出生日、居住地（転居情報を含む）をもとに、妊娠初期（14週未満）、中期（14週～27週）、後期（28週以降）、出生後0～1歳、1～3歳、3～6歳の時期別にPM_{2.5}の質量及び主要化学成分への曝露濃度を推計した。また、妊娠全期間及び乳幼児期（0～6歳）の平均曝露濃度も推計した。曝露濃度推計モデルについては3.2で詳述する。

アレルギー及び生活習慣病リスクとの関係は、各評価項目を従属変数、各成分のそれぞれの時期における曝露濃度推計値を独立変数とし、調査年度、性別、出生季節、本人及び母親の既往歴、生活環境、社会経済要因等を共変量とする多重ロジスティック回帰分析を行った。共変量の欠測値は多重代入法により補完した。結果は、大気曝露濃度推計値の四分位範囲（75パーセンタイル値－25パーセンタイル値）増加あたりのアレルギー及び生活習慣病リスクのオッズ比で示した。また、新型コロナウイルス感染拡大に伴う学校の長期間にわたる休校などにより日常生活が大きく変化した影響について評価するため、年度で層別化した解析も実施した。解析にはIBM SPSS Statistics version 27 (IBM, Armonk, NY)を用いた。

3.2 曝露濃度推計モデルの構築

PM_{2.5}の主要成分であるSO₄²⁻、NO₃⁻、NO₃⁻、EC、OCについて、胎児期から乳幼児期における曝露をエコチル調査の対象者ごとに日単位で精度よく推計できる曝露濃度推計モデルの構築を目的とした。PM_{2.5}主要成分の測定データは特に時間的に限られるが、これに対応するため、曝露濃度推計モデルの構築手法として、目的変数であるPM_{2.5}成分濃度を様々な説明変数による回帰で推計する統計モデルであるLURモデルを、日単位の濃度変動の表現に有用な物理モデルである気象モデルおよび化学輸送モデルと融合させる、国内初の手法を用いた。また、PM_{2.5}の主要成分に加えて、PM_{2.5}質量濃度について、大気常時監視データを用いた上で、同様の手法によりモデルを構築した。

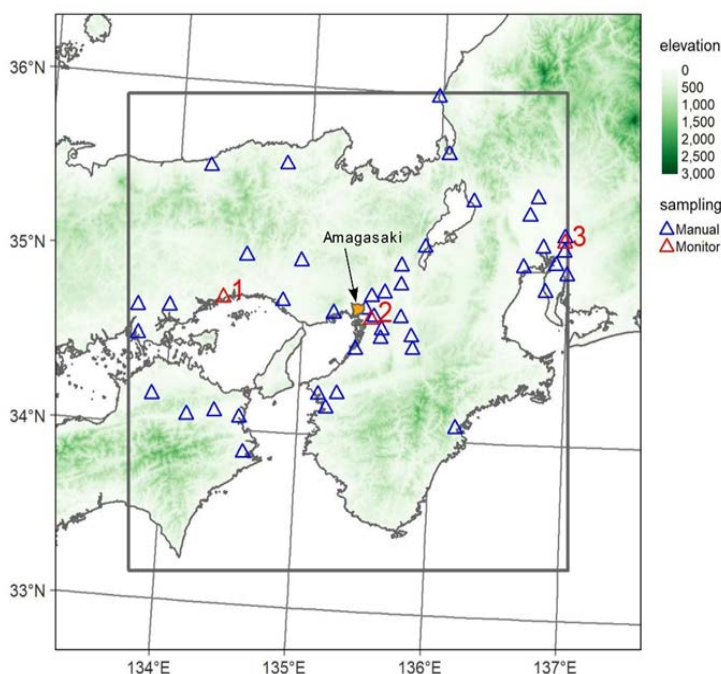


図 1.2 対象領域と観測地点（△）。赤は成分ACSA-14の設置地点（1: 赤穂、2: 大阪、3: 名古屋）を表す。

3.2.1 対象

対象領域は、兵庫県尼崎市を中心とする近畿周辺領域（図 1.2）、モデル構築の対象期間は研究開始実施時点で各季節2週間のPM_{2.5}成分測定データが公開されていた2010～2017年とした。

3.2.2 モデル構築データ

LURモデルの目的変数となる観測データは環境省PM_{2.5}成分分析データより得た。これは、四季ごとに各2週間の観測から得られた日単位のデータである（図 1.3）。そのため、観測データが得られない期間が長く曝露濃度推計モデル構築の上で課題となる。観測地点は一般環境、バックグラウンド、および道路沿道に分類されている。本研究

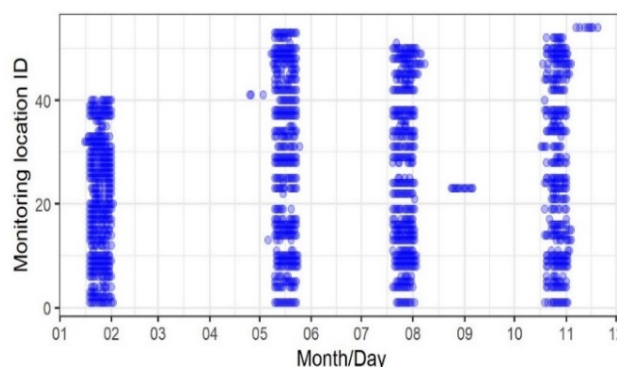


図 1.3 2017年におけるPM_{2.5}成分分析観測日。縦軸は対象領域内の観測地点に独自に番号を振ったものの。

では一般環境およびバックグラウンドに分類される観測地点のデータを用いた。対象領域内の観測地点（2017年度、43地点）を図1.2に示す。なお、年度により観測地点数および位置は異なっており、特に対象期間初期の地点数は限られている（図1.4、集計は暦年単位）。観測データはイオンバランスが0.8~1.2、かつケミカルマスキュレーションモデルによる推定値と実測値の比が0.8~1.2となり（PM_{2.5}成分分析マニュアル、環境省2019）、かつ各成分の全てについて観測値があるデータのみを使用した。結果として、モデル構築に使用したデータ数は7,104であった。

PM_{2.5}質量濃度は、環境省PM_{2.5}成分分析においても測定されているが、時間的・空間的により多くのデータが得られる大気常時監視測定データ（<https://www.nies.go.jp/igreen/>）から得た。日平均濃度を1時間値から計算し、有効な1時間値が20時間以上ある日のデータのみをモデル構築に供した。その結果、使用したデータ数は397,145であった。

3.2.3 モデルの説明変数

モデルの説明変数は、物理モデルとして気象モデルWRFと化学輸送モデルCMAQによるシミュレーションを実施し、各気象要素とPM_{2.5}質量、および主要5成分の濃度の出力を、LURモデルへの入力データとして日単位で整備した。成分測定は開始時刻および終了時刻は測定地点や測定日によって様々である。そのため、CMAQの出力は各測定データに対応する測定開始時間から終了時間までの平均値として与えた。また、予備検討の結果、風速以外のWRF出力値は測定開始時間の前24時間の平均値として、風速は測定開始時間から終了時間までの平均値として、それぞれ与えた。物理モデルの計算領域は、東アジア領域（D1）、九州～関東領域（D2）、近畿領域（D3）の3領域とし、格子数はそれぞれ127×107、84×66、60×60、水平解像度はそれぞれ45 km、15 km、5 kmとした。鉛直層は、地表～上空100 hPaを30層に分割し、地表に接する第1層の厚さは約50 mに設定した。なお、CMAQについては、環境研究総合推進費「大気中の二次汚染物質に対する発生源寄与推計と対策立案に資する規範的モデルの確立」（5-1601）および「2020年船舶燃料油硫黄分規制強化による大気質改善効果の評価」（5-1802）における物理化学過程・排出量データ改善の成果を反映した。WRFおよびCMAQの設定を表1.1に示す。

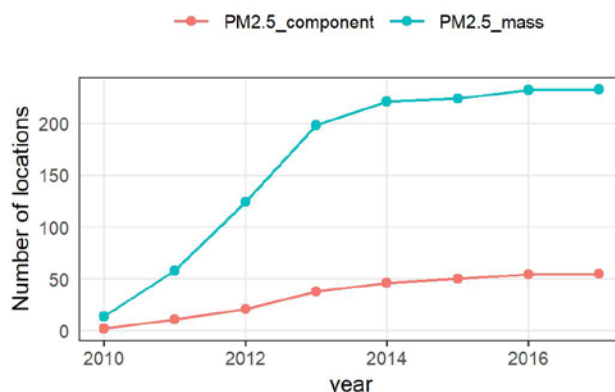


図1.4 対象領域内における曝露濃度推計モデル構築に用いた観測値点数の経年変化（暦年）。

表1.1 WRF/CMAQの主な入力データおよび物理・化学過程の設定

		設定
WRF v3.8	地形、土地利用	USGS (30 sec)、GIAJ (100 m)
	初期・境界	JMA MSM-GPV (0.125 x 0.1 deg, 3 hr)、NCEP FNL (1 deg, 6 hr)、NCEP/NOAA RTG_SST_HR (1/12 deg, daily)
	移流	5th/3rd-order upwind-biased (horizontal/vertical)
	物理過程	Kain-Fritsch (D1, D2)、WSM6、Dudhia/RRTM、YSU PBL、Noah LSM、FDPA: $G_{t, q, uv} = 3.0 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (D1, D2)、 $1.5 \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$ (D3)
CMAQ v5.2.1	D1境界濃度	MOZART-4/GEOS5
	排出	Anthropogenic outside Japan ^{*1} : HTAP v2.2、Anthropogenic in Japan ^{*2} : EAGrid2010 & JEI-DB (Vehicle) & OPRF (Ship)、Biogenic: MEGANv2.04、Biomass burning: FINN v1.5、Volcano: Aerocom
	移流、拡散	Yamartino/WRF-based scheme、Multiscale/ACM2
	化学過程	SAPRC07 & AER06 with Aqueous chemistry

*1 中国のみ年次補正 (Zheng et al., 2018, ACP 18, 14095-14111)、*2 2010年ベース

表 1.2 PM_{2.5}成分濃度ごとのモデル構築に用いた説明変数

説明変数	モデル					
	SO ₄ ²⁻	NO ₃ ⁻	NH ₄ ⁺	EC	OC	PM _{2.5} 質量濃度
緑地・都市・農地割合	○	○	○	○	○	○
大規模固定発生源排出量 (PM _{2.5} 、SO ₂ 、NO _x 、NH ₃)	SO ₂	NO _x	NH ₃	PM _{2.5}	PM _{2.5}	PM _{2.5}
道路延長 (Highway/Primary)	○	○	○	○	○	○
道路近接距離 (Highway/Primary)	○	○	○	○	○	○
SO ₂ 、NO ₂ 、SPM、O ₃ 濃度	SO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂	NO ₂	○
	SPM	SPM	SPM	SPM	SPM	
	O ₃	O ₃			O ₃	
人口	○	○	○	○	○	○
標高	○	○	○	○	○	○
WRF出力値 (降水量、気温、風速、相対湿度、PBL高さ)	○	○	○	○	○	○
CMAQ出力値 (PM _{2.5} 、SO ₄ ²⁻ 、NO ₃ ⁻ 、NO ₃ ⁻ 、EC、OC)	PM _{2.5}	PM _{2.5}	PM _{2.5}	PM _{2.5}	PM _{2.5}	PM _{2.5}
	SO ₄ ²⁻	NO ₃ ⁻	NH ₄ ⁺	EC	OC	

* 各欄の説明変数の一部を用いる場合は、用いた変数を記載

物理モデル以外の説明変数として、緑地・都市・農地の割合は国土数値情報（国土地理院）の土地利用データより1kmグリッド内の値を算出した。大規模固定発生源排出量はEAGrid2010-JAPANから得た。道路関係の変数は、OpenStreetMap (<https://www.openstreetmap.org/>) から得た道路データより各グリッドの道路延長と、各グリッドの中心および予測地点からの道路近接距離をそれぞれ算出した。SPM、NO₂、SO₂、O₃濃度は大気常時監視測定データのうち一般環境局のデータを用いて、予め空間的な外れ値を検出・除外⁵⁾した上で、日単位でordinary kriging法により空間補間して得た。人口は国勢調査（総務省統計局）、標高は国土数値情報（国土地理院）を用いた。LURモデルの説明変数となる入力データは対象領域内について水平解像度1kmで整備した。表 1.2にLURモデルの説明変数を示す。

3.2.4 ランダムフォレスト

LURモデルの回帰アルゴリズムには、機械学習アルゴリズムのひとつであるランダムフォレストを適用した。このアルゴリズムは決定木に基づくノンパラメトリックな手法で非線形的な関係をモデル化することができる。調整が必要なパラメータが限られ、それらも精度にはあまり影響しないという特徴がある。また、大気汚染物質の曝露濃度推計モデルに適用された実績も多い。本研究では、パラメータとして、作成する決定木の本数を500に、各決定木の作成に用いる説明変数の数を10に設定し、各成分濃度ごとにモデルを構築した。ランダムフォレストでは、説明変数ごとの重要度が当該変数を用いない場合の誤差の増分として得られる。これにより各成分のモデルについて説明変数の重要度を得た。

3.2.5 精度評価

曝露濃度推計モデルの精度評価は、一般的に用いられる交差検証法(cross validation)を用いて行った。この手法では、データをランダムにn分割し、そのうち1グループを除き残りのn-1グループでモデルを構築し除いた1グループの濃度を推計する。これを残りのn-1グループについて順次行う。今回はn=5とした(5-fold cross validation)。また、分割の方法によって空間的推計精度と時間的推計精度をそれぞれ評価した。これらの評価方法は、日単位や月単位の濃度推計を行った同様の先行研究で一般的である。前者はある地点の観測データを全期間を通して除外することで、後者はある観測日のデータを全地点について除外することで、それぞれ評価した。ランダム分割によるばらつきの影響を排除するため、異なる分割に対してこの手順を各々10回繰り返した。得られた推計値の10回の平均値と観測値を比較することで精度指標としてR²および二乗平均平方根誤差(root mean squared error, RMSE)を算出した。R²は $1 - \text{MSE} / \text{var}(Y)$ として求めた。ここで、MSEは平均二乗誤差、Yは観測値である。

交差検証法では、観測データの得られる日についての精度しか評価できない。PM_{2.5}質量濃度は自動測

定機によるデータであり対象期間を通して得られるが、PM_{2.5}成分濃度は期間の約15%しか得られない。すなわち、それ以外の期間についての濃度推計では時間的な外挿を行うことになり、モデルによる推計精度はデータが得られる期間に比べて劣る可能性がある。そのため、データが得られない期間については、PM_{2.5}成分自動測定データ（環境省）を用いて外部データによる時間変動再現性を評価した。対象領域内では3箇所（赤穂、大阪、名古屋、図1.2）において2017年4月からACSA-14（大気エアロゾル化学成分連続自動分析装置、紀本電子工業）による測定が実施され、SO₄²⁻、NO₃⁻、OBCについてのデータが得られる。これらの地点の推計値を自動測定データと比較した。モデル構築に用いる環境省PM_{2.5}成分分析とは測定方法が異なるため、絶対値の比較は行わず、相関関係について評価した。OBC濃度については、成分測定（手分析）によるEC濃度と相関は高いが濃度レベルが低いとの注釈がデータに付与されていることから、自動測定と同一地点で同時に行われたECの成分測定データと比較しその関係からOBCをECに補正した。なお、補正の有無は相関係数に影響しないが、時系列の比較を行いやすくする目的で実施したものである。自動測定実施地点で成分分析が実施された地点は隠岐、篔岳、および五島の3地点（いずれも対象領域外）であった。なお、対象領域内ではNO₃⁻およびOCについては自動測定データが得られないため、比較は行っていない。また、PM_{2.5}成分自動測定データの有無による推計精度への影響を確認するため、自動測定データのある期間とない期間に分けて、それぞれ相関係数を算出した。

3.2.6 濃度推計

構築したモデルを用いて、2010年から2017年のPM_{2.5}成分濃度を対象領域内について水平解像度1kmで日単位で推計した。これに加えて、2018年から2019年について、説明変数を得た上で同様に日単位での推計を行った。2018年と2019年については、モデル構築に用いていないPM_{2.5}成分分析データおよびPM_{2.5}質量濃度の大気常時監視データとの比較によって推計精度を確認した。得られた日平均値を年度ごとに対象地域内および尼崎市内についてそれぞれ時空間的に平均することで経年変化を算出した。図1.5に曝露濃度推計モデルのフローを示す。説明変数の整備およびLURモデルの構築は統計解析環境R 4.0.5を用いて行った。

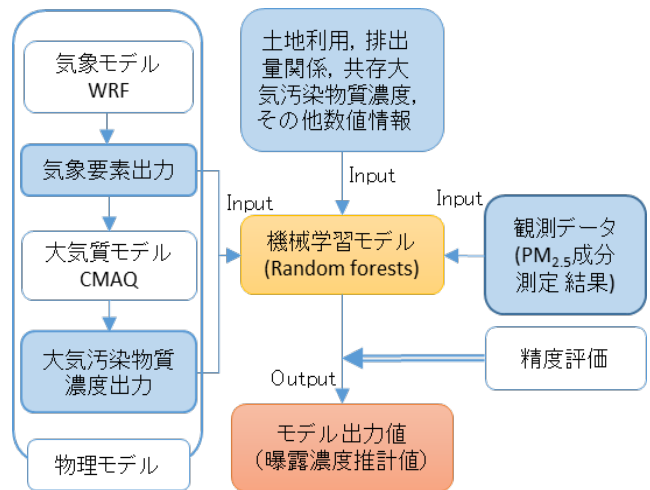


図 1.5 曝露濃度推計モデル構築フロー

4. 結果及び考察

4.1 大気粒子中化学成分が小児のアレルギー及び生活習慣病の発症に及ぼす影響の解明

4.1.1 調査実施状況

2019～2021年度の3年間のエコチル調査学童期検査の対象者は4,145名であり、2,151名（51.9%）が参加した。そのうち、本研究への同意が得られたのは2,058名（全対象者の49.7%、学童期検査参加者の95.7%）であり、血液検査は1,988名に実施した（表1.3）。エコチル調査の学童期検査の対象は小学2年生であるが、2020年度は新型コロナウイルス感染

表 1.3 調査実施状況（年度別）

	2019年度	2020年度*	2021年度	合計 (%)
対象者数	813	1,742 (2020)	1,590 (2021)	4,145
学童期検査参加者	454	532	310	2,151 (51.9)
本研究同意者	431	505	298	2,058 (49.7)
質問票調査	430	505	298	2,057 (49.6)
血压測定	431	505	298	2,058 (49.7)
血液検査	402	493	293	1,988 (48.0)
尿検査	419	486	295	1,995 (48.1)
呼気検査**	418	33	-	451 (10.9)

* 対象は小学2年生であるが、2020年度は新型コロナウイルス感染のために検査実施が遅れ、一部は小学3年生となった2021年度に実施した。

** 呼気検査は感染防止のため、2020年12月より休止した。

拡大のために小学校が休校となり、兵庫県に緊急事態宣言が発出されたため、同年11月まで検査の実施を見合わせた。そのため、同年度内に検査に参加することができない対象者が多く、一部は小学3年生となった2021年4～6月に実施した。また、呼気検査は、呼出による感染の可能性が懸念されるために2020年12月から実施を休止した。

4.1.2 アレルギーの病態評価

呼吸器・アレルギー症状では、喘息の有症率は3年間合計で男子4.9%、女子2.8%、喘鳴はそれぞれ9.3%、6.0%であり、いずれも男子が女子よりも高かった。年度別にみると、喘息、喘鳴のいずれも男女ともに2019年が最も高く、年々低下しており、女子の喘息ではその差が有意であった。一方、鼻結膜症状は年度による差はみられなかった（表1.4）。

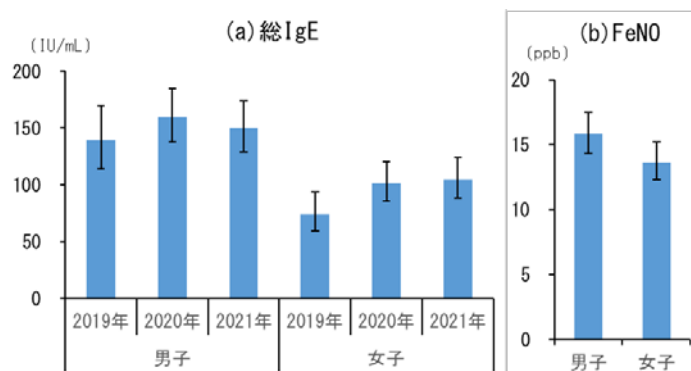


図1.6 性別総IgE及びFeNO（幾何平均値と95%信頼区間）

総IgEの幾何平均値(95%信頼区間)は、3年間合計で男子151.6 IU/ml(138.2-166.4)、女子96.5 IU/ml(86.8-107.3)、呼気中一酸化窒素濃度(FeNO)の幾何平均値(95%信頼区間)は、それぞれ15.8 ppb(14.3-17.5)、13.7 ppb(12.3-15.2)であり、いずれも男子が女子よりも高かった。総IgEの幾何平均値は、男女ともに2019年に比べて2020～2021年に高かった（図1.6）。総IgE値が標準値(170IU/ml)を超える割合は、3年間合計で男子49.8%、女子40.4%であり、特異的アレルギー抗体陽性率も全5項目で男子が女子よりも高かった。多くの項目の陽性率は男女ともに2020年が最も高く、男女計の総IgE高値、スギ陽性ではその差が有意であった（表1.4）。

表1.4 呼吸器・アレルギー症状及び血液検査結果（性・年度別）

	呼吸器・アレルギー症状				アレルギーに関する血液検査						
	n	喘息 (%)	喘鳴 (%)	鼻結膜症状 (%)	n	総IgE >170 IU/ml (%)	ダニ陽性 (%)	スギ陽性 (%)	カモガヤ陽性 (%)	カビ陽性 (%)	動物上皮陽性 (%)
男子											
2019年	221	5.0	12.0	11.2	209	45.0	60.8	54.1	29.7	5.7	30.1
2020年	420	5.0	8.6	10.5	412	51.7	67.0	60.9	25.5	8.7	36.4
2021年	425	4.7	8.5	10.6	414	50.2	64.3	55.8	23.4	6.8	35.7
3年間	1,066	4.9	9.3	10.7	1,035	49.8	64.6	57.5	25.5	7.3	34.9
p値		0.978	0.298	0.956		0.277	0.302	0.176	0.242	0.338	0.269
女子											
2019年	208	5.3	8.7	6.7	193	33.7	48.2	47.7	19.7	6.7	24.5
2020年	381	2.9	6.1	9.2	374	42.8	54.8	53.5	14.4	4.3	28.3
2021年	398	1.5	4.5	7.3	385	41.6	52.3	46.9	20.1	6.5	29.9
3年間	987	2.8	6.0	7.9	952	40.4	52.5	49.6	17.8	5.7	28.2
p値		0.029	0.125	0.484		0.095	0.325	0.159	0.096	0.322	0.388
男女計											
2019年	429	5.1	10.4	9.0	402	39.6	54.7	51.0	24.9	6.2	27.4
2020年	801	4.0	7.4	9.9	786	47.5	61.2	57.4	20.2	6.6	32.6
2021年	823	3.2	6.6	9.0	799	46.1	58.5	51.5	21.8	6.6	33.0
3年間	2,053	3.9	7.7	9.4	1,987	45.3	58.8	53.7	21.8	6.5	31.7
p値		0.228	0.054	0.823		0.030	0.098	0.030	0.186	0.957	0.121

血液検査を実施したうちの680名について、ImmunoCAP ISAC sIgE 112検査を行い、51アレルゲンの112コンポーネント（食物系45、吸入系59、その他8）に対する抗体を測定した。112コンポーネントのうち7コンポーネント（食物系1、吸入系4、その他2）は全員が陰性であった。その他のコンポーネントの陽性率は、コナヒョウヒダニ（Der f1）が87.2%と最も高く、次いでヤケヒョウヒダニ（Der p1）77.2%、スギ（Cry j1）76.8%、アリゾナヒノキ（Cup a1）69.8%などの吸入系アレルゲンが高率であった。食物系アレルゲンではリンゴ（Mal d1）の19.5%が最も高かった。陽性率が10%以上であった28コンポーネントについての測定結果を図1.7に示した。

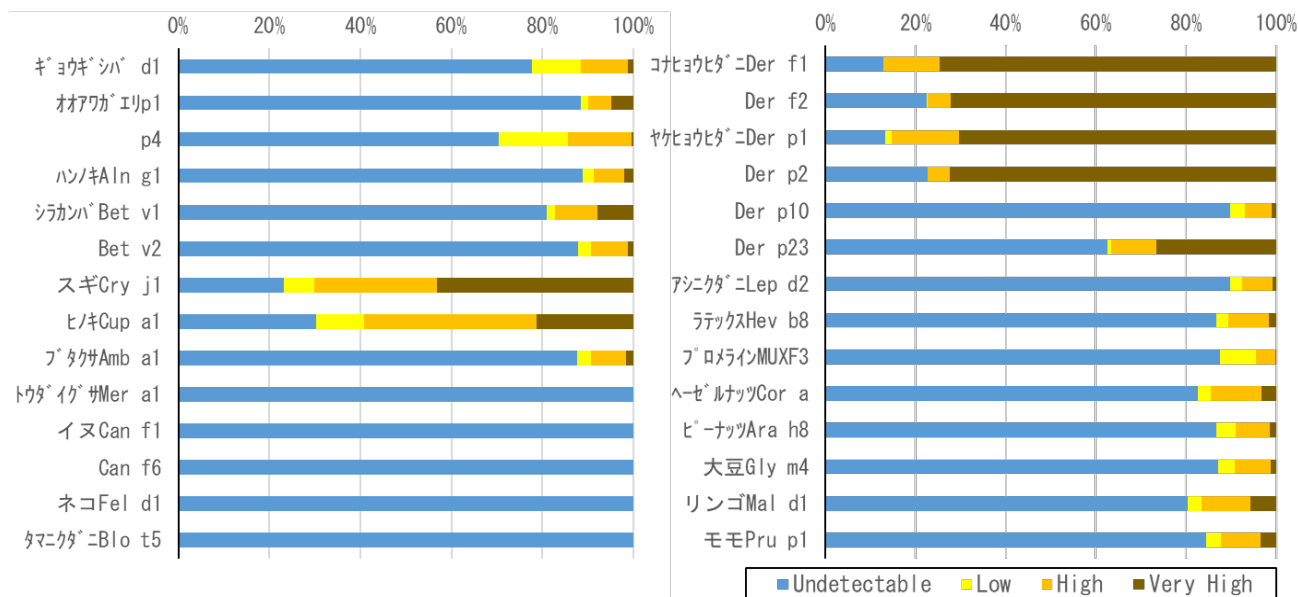


図 1.7 ImmunoCAP ISAC sIgE 112検査の結果（陽性率が10%以上であった28コンポーネント）

呼吸器・アレルギー症状及びアレルゲン陽性と調査年度、性別、出生季節、本人及び母親の既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等との関連について、多重ロジスティック回帰分析の結果を表1.5に示した。喘息及び喘鳴のオッズ比は、2019年度に対して2020年度以降は1よりも小さく、2021年度はいずれも有意であった（それぞれ0.53 [95%信頼区間(CI):0.29, 0.98]、0.60 [95%CI:0.39, 0.93]）。一方、アレルギーに関するオッズ比は、2020年度以降は1よりも大きく、総IgE高値、ダニ、スギ陽性は2020年度、動物上皮陽性は2021年度に有意であった。全項目で女子のオッズ比は1よりも小さく、母親のアレルギー及び喘息の既往のオッズ比は1よりも大きく、多くが有意であった。子どもの下気道炎の既往は、喘鳴に対するオッズ比が2.75 [95%CI:1.65, 4.59]と有意であった。3歳時のペット飼育は、喘息及び動物上皮陽性に対するオッズ比がそれぞれ1.83 [95%CI:1.08, 3.13]、1.78 [95%CI: 1.38, 2.29]と有意に大きかったが、逆にスギ及びカモガヤ陽性に対するオッズ比は有意に小さかった。夏の出生した子どもは、冬に出生した子どもに比べてスギ陽性のオッズ比が0.75 [95%CI:0.58, 0.97]と有意に小さかった。

同様に、ImmunoCAP ISACで陽性率が高かったコンポーネントの関連要因の解析結果を表1.6に示した。母親のアレルギーの既往は、コナヒョウヒダニDerf1及びヤケヒョウヒダニDerp1陽性に対するオッズ比が有意に大きかったが、その他のコンポーネントとの関連は有意ではなかった。人工栄養児は母乳栄養児に比べて、コナヒョウヒダニ及びヤケヒョウヒダニ陽性に対するオッズ比が有意に小さく、3歳時のペット飼育は、ネコFeld1及びヤケヒョウヒダニDerp23陽性に対するオッズ比が有意に大きかった。夏の出生した子どもは、冬に出生した子どもに比べてヤケヒョウヒダニDerp1陽性に対するオッズ比が2.19 [95%CI: 1.00, 4.80]と有意に大きく、春に出生した子どもはスギ及びヒノキ陽性のオッズ比が有意に小さかった。このように、ダニアレルゲン等ではコンポーネントによって関連する要因が異なることが示唆された。

表 1.5 呼吸器・アレルギー症状及び血液検査に関連する因子（多重ロジスティック回帰の結果）

	喘息	喘鳴	鼻結膜 症状	総IgE > 170IU/mL	ダニ陽 性	スギ陽 性	カモガ ヤ陽性	カビ陽 性	動物上 皮陽性
調査年(2019年=1)									
2020年度	0.63	0.70	1.12	1.35	1.33	1.44	0.83	1.09	1.31
2021年度	0.53	0.60	1.04	1.28	1.18	1.12	0.89	1.10	1.35
性別(女)	0.58	0.64	0.71	0.68	0.60	0.71	0.62	0.75	0.73
母アレルギー(あり)	1.56	1.51	1.68	1.20	1.16	1.13	1.32	1.34	1.17
母喘息既往(あり)	3.69	2.31	1.49	1.40	1.54	1.17	1.18	1.30	1.30
下気道炎既往(あり)	1.81	2.75	1.49	0.93	0.95	0.90	0.95	1.43	0.88
3歳ペット(あり)	1.83	1.02	1.04	1.05	0.96	0.70	0.72	1.10	1.78
出生季節(冬=1)									
春	1.15	1.09	0.89	1.01	0.99	0.62	0.66	0.82	1.00
夏	1.58	0.82	0.91	1.10	1.10	0.75	0.82	1.03	0.99
秋	0.96	1.05	1.03	1.01	1.20	0.92	1.13	1.16	1.19

数値はオッズ比。**太字**は統計学的に有意であったことを示す。

表に示した因子の他に、乳児期の栄養法、同胞の有無、保育施設利用、受動喫煙、世帯年収を調整

表 1.6 特異アレルギーのコンポーネント陽性に関連する因子（多重ロジスティック回帰の結果）

	コナヒョウヒダニ		ヤケヒョウヒダニ			スギ	ヒノキ	イヌ	ネコ
	Derf1	Derf2	Derp1	Derp2	Derp23	Cryj1	Cupa1	Canf1	Feld1
母アレルギー(あり)	1.68	1.07	1.74	1.03	1.02	1.44	1.40	0.83	1.00
3歳保育施設(あり)	0.84	0.89	0.86	0.92	1.16	1.50	1.29	0.75	1.18
乳児期栄養(母乳=1)									
人工栄養	0.36	0.37	0.38	0.37	1.07	1.59	0.84	1.90	0.80
混合栄養	0.84	0.84	0.85	0.80	1.18	0.79	0.85	0.95	0.90
3歳ペット(あり)	1.42	1.19	1.49	1.14	1.74	0.82	0.96	1.22	1.71
出生季節(冬=1)									
春	0.63	0.60	0.69	0.61	0.92	0.56	0.57	0.65	0.78
夏	1.99	1.12	2.19	1.13	1.18	0.78	0.89	0.63	0.74
秋	0.91	0.78	0.96	0.78	1.14	1.00	0.89	0.70	1.06

数値はオッズ比。**太字**は統計学的に有意であったことを示す。

表に示した因子の他に、調査年度、性別、同胞の有無、受動喫煙、世帯年収を調整

4.1.3 生活習慣病に関する病態評価

身体計測の結果では、腹囲と筋肉量は男子、体脂肪率は女子がやや高かったが、BMI、肥満度、血圧等の平均値に性差はみられなかった（表 1.7）。血液検査では、糖尿病の指標であるHbA1cの平均値に性差はなく、脂質（総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪）の平均値は女子、肝機能（AST、ALT）の平均値は男子が女子よりも高かった。腎機能（クレアチニン）、尿酸の平均値は性差がなく、標準値を超えるものはほとんどいなかった。血圧についても標準値を超えたものは、男子1.1%、女子1.8%と少数であった。

各項目の標準値を外れて生活習慣病のリスクがあると考えられるものの割合を表 1.8に示した。肥満（体重が性、年齢、身長から求めた標準体重に対して20%以上高いもの）の割合は、3年間合計で男子6.4%、女子5.3%であり、男女ともに2020年が最も高かった。将来の糖尿病発症リスクとされているHbA1cが5.6%以上のものは、2019年に男子22.0%、女子10.9%であったが、男女ともに2020年以降は低下していた。一方、総コレステロール及びLDLコレステロールが高値のものは、男子では2020年、女子では2021年が最も高かった。心血管系疾患のリスクとされる高感度CRPが0.1mg/dlを超える割合は、男女ともに2019年が最も高く、年々低下傾向であった。ALT、γGTPが標準値を超えるものは男子で約2%、女子では1%以下と少数であった。

生活習慣病のリスク項目と調査年度、性別、本人及び母親の既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経

済要因等との関連について、多重ロジスティック回帰分析の結果を表1.9に示した。肥満に対して有意であった要因は、母親の肥満 (BMI \geq 25kg/m²)、喫煙、教育歴 (12年以下) であり、家庭環境の影響が大きいことが示された。血液検査の結果については肥満も考慮した解析を行ったが、HbA1c高値を除くすべての項目に対して肥満との関連が有意であった。調査年度では、HbA1c高値及びHDLコレステロール低値のオッズ比が、2019年度に対して2020年度及び2021年度はいずれも1よりも有意に小さかった。女子は男子に比べて、HbA1c高値に対するオッズ比が0.58 [95%CI:0.42, 0.80]と有意に小さく、総コレステロール高値に対するオッズ比は1.60 [95%CI:1.03, 2.51]と有意に大きかった。夜食を摂ることがある子どもは、HbA1c高値に対するオッズ比が1.47 [95%CI:1.02, 2.11]と有意に大きかった。

表1.7 生活習慣病に関する結果 (性別)

項目	身体計測及び血圧測定		血液検査		
	男子 (n=1,071)	女子 (n=987)	男子 (n=1,035)	女子 (n=953)	
身長 (cm)	125.7 (5.6)	124.7 (6.0)	HbA1c (%)	5.3 (0.2)	5.3 (0.2)
体重 (kg)	25.6 (4.6)	25.0 (4.6)	総コレステロール (mg/dl)	172.2 (25.8)	176.5 (24.9)
肥満度 (%)	-0.4 (12.0)	-0.2 (10.9)	LDLコレステロール (mg/dl)	89.5 (21.8)	94.8 (21.4)
BMI (kg/m ²)	16.1 (2.0)	16.0 (1.9)	HDLコレステロール (mg/dl)	64.9 (14.0)	63.4 (12.4)
腹囲 (cm)	56.2 (5.8)	55.3 (5.3)	中性脂肪 (mg/dl)	92.0 (64.3)	95.4 (59.9)
体脂肪率 (%)	13.2 (6.4)	15.2 (5.1)	AST (IU/l)	26.5 (5.6)	25.3 (4.6)
筋肉量 (%)	21.0 (2.3)	20.0 (2.6)	ALT (IU/l)	14.2 (6.8)	12.3 (4.3)
収縮期血圧 (mmHg)	98.3 (9.4)	98.1 (9.4)	γ -GTP (IU/l)	12.7 (3.7)	12.1 (2.5)
拡張期血圧 (mmHg)	58.5 (8.0)	59.2 (8.2)	クレアチニン (mg/dl)	0.4 (0.1)	0.4 (0.1)
平均(SD)			尿酸 (mg/dl)	3.8 (0.8)	3.8 (0.8)
* 高感度CRPは幾何平均値(95%信頼区間)			高感度CRP (mg/dl)*	0.010 (0.010,0.011)	0.012 (0.011,0.013)

表1.8 肥満及び生活習慣病に関する血液検査結果 (性・年度別)

	身体測定		生活習慣病に関する血液検査								
	n	肥満度 \geq 20%(%)	n	HbA1c \geq 5.6% (%)	総コレス テロール \geq 220 mg/dl(%)	LDLコレ ステロー ル \geq 140 mg/dl(%)	HDLコレ ステロー ル $<$ 40 mg/dl(%)	中性脂肪 \geq 150 mg/dl(%)	高感度 CRP $>$ 0.1 mg/dl(%)	ALT $>$ 30 IU/ml (%)	γ GTP \geq 22 IU/ml (%)
男子											
2019年	223	6.3	209	22.0	2.9	1.9	2.4	19.6	6.3	2.9	0.0
2020年	422	6.6	412	10.3	4.4	2.2	1.2	9.7	6.1	1.2	2.9
2021年	426	6.3	414	7.1	2.9	2.2	1.9	11.4	5.6	2.7	1.9
3年間	1,071	6.4	1,035	11.4	3.5	2.1	1.7	12.4	5.9	2.1	1.9
p値		0.978		$<$.001	0.445	0.972	0.528	0.001	0.925	0.251	0.04
女子											
2019年	208	3.4	193	10.9	4.7	3.1	4.7	15.0	8.9	0.0	0.0
2020年	381	6.0	374	8.1	5.1	2.1	1.1	11.8	5.1	0.0	0.3
2021年	398	5.5	386	3.9	5.7	4.1	0.8	15.3	4.4	1.0	0.8
3年間	987	5.3	953	7.0	5.2	3.1	1.7	13.9	5.6	0.4	0.4
p値		0.365		0.004	0.856	0.285	0.001	0.324	0.077	0.052	0.333
男女計											
2019年	431	4.9	402	16.7	3.7	2.5	3.5	17.4	7.5	1.5	0.0
2020年	803	6.4	786	9.2	4.7	2.2	1.1	10.7	5.6	0.6	1.7
2021年	824	5.9	800	5.5	4.3	3.1	1.4	13.3	5.0	1.9	1.4
3年間	2,058	5.9	1,988	9.3	4.3	2.6	1.7	13.1	5.7	1.3	1.2
p値		0.571		$<$.001	0.730	0.479	0.009	0.005	0.208	0.089	0.040

表 1.9 生活習慣病リスク項目に関連する因子（多重ロジスティック回帰の結果）

	肥満度≥ 20%(%)	HbA1c≥ 5.6%	総コレステロール ≥220mg/dl	LDLコレステロール 140 mg/dl	HDLコレステロール ≥40 mg/dl	中性脂肪 ≥150 mg/dl	高感度 CRP > 0.1 mg/dl	ALT > 30 IU/ml	γ GTP ≥ 22 IU/ml
調査年(2019年=1)									
2020年度	1.29	0.50	1.22	0.81	0.29	0.71	0.54	0.43	-
2021年度	1.30	0.28	1.11	1.27	0.38	0.65	0.72	1.55	-
性別(女)	0.82	0.58	1.60	1.50	0.96	0.97	1.14	0.17	0.17
母BMI(≥25kg/m ²)	2.69	0.95	1.15	1.81	1.85	1.43	1.06	1.03	1.89
母喫煙(あり)	1.49	0.76	1.48	1.42	0.82	1.05	0.91	1.08	2.42
母教育歴(12年以下)	1.62	1.29	0.77	0.98	0.75	1.32	1.00	1.13	1.29
乳児期栄養(母乳=1)									
人工栄養	1.22	1.22	1.38	1.42	3.17	0.98	1.66	3.53	2.62
混合栄養	1.07	1.17	1.30	1.01	1.23	1.61	0.90	1.03	3.83
夜食(あり)	1.04	1.47	1.31	0.83	1.18	1.46	1.24	0.16	0.77
肥満度(≥20%)	-	1.25	2.64	2.70	3.92	3.78	3.45	6.52	11.11

数値はオッズ比。太字は統計学的に有意であったことを示す。

表に示した因子の他に、同胞の有無、保育施設利用、受動喫煙、世帯年収、朝食、スナック菓子の摂取状況、ゲーム・PC・スマートフォン等の使用時間を調整

4.1.4 妊娠期及び乳幼児期の大気中PM_{2.5}の質量・化学成分曝露濃度との関係

4.2で構築した曝露濃度推計モデルにより対象地域内における大気中PM_{2.5}の質量及び主要化学成分濃度を1 km×1 kmの空間解像度で日単位に推計し、対象者毎の妊娠日、出生日、居住地（転居情報を含む）をもとに、妊娠時から子どもが6歳になるまでの時期別に曝露濃度を推計した。全対象者についての各成分の曝露濃度推計値の平均と四分位範囲を時期別に表1.10に示した。出生後は対象地域外に転居したものがいるため、欠測がやや多くなった。

表 1.10 妊娠中及び乳幼児期の期間別曝露濃度推計値

	n	PM _{2.5}	SO ₄ ²⁻	NO ₃ ⁻	NH ₄ ⁺	EC	OC
妊娠初期 (14週未満)	2,035	14.5 (4.53)	4.06 (1.47)	1.08 (1.19)	1.76 (0.68)	1.00 (0.20)	3.30 (0.44)
妊娠中期 (14～27週)	2,034	14.2 (4.25)	4.07 (1.56)	0.98 (1.11)	1.72 (0.68)	0.98 (0.19)	3.28 (0.43)
妊娠後期 (28週以降)	2,024	14.0 (4.04)	3.97 (1.42)	1.05 (1.26)	1.72 (0.69)	0.99 (0.20)	3.28 (0.43)
妊娠全期間	2,024	14.3 (1.63)	4.04 (0.59)	1.03 (0.35)	1.73 (0.24)	0.99 (0.10)	3.29 (0.23)
乳児期 (0～1歳)	2,030	14.5 (1.33)	4.12 (0.48)	1.03 (0.16)	1.77 (0.18)	0.99 (0.10)	3.29 (0.17)
1～3歳	2,017	14.0 (1.19)	3.92 (0.42)	0.95 (0.15)	1.68 (0.17)	0.96 (0.10)	3.24 (0.14)
3～6歳	1,827	12.6 (0.83)	3.45 (0.18)	0.91 (0.12)	1.49 (0.09)	0.92 (0.09)	3.15 (0.13)
乳幼児期 (0～6歳)	1,822	13.4 (0.78)	3.73 (0.18)	0.95 (0.14)	1.61 (0.08)	0.95 (0.09)	3.21 (0.12)

平均（四分位範囲）、単位:µg/m³

大気中PM_{2.5}の質量及び主要化学成分の時期別曝露濃度推計値と喘息、喘鳴及びアレルギーとの関係を図1.8に示した。喘息については、妊娠中期のNO₃⁻濃度の四分位範囲増加当たりのオッズ比が1.54 [95%CI:0.64, 3.73]と最も大きかったが、有意ではなく、その他の成分のいずれの時期の濃度との間にも有意な関連は認められなかった。喘鳴については、妊娠全期間のNO₃⁻濃度の四分位範囲増加当たりのオッズ比が1.68 [95%CI:1.08, 2.63]と有意に大きかった。Bose et al. は、米国における出生コホート研究で妊娠中の曝露が出生児の6歳までの喘息までの喘息発症リスクとなることを報告しており³⁾、今

回の結果もそれに相当する知見であると考えられる。本研究では、妊娠中期及び全期間のEC濃度、0～1歳におけるPM_{2.5}、NO₃⁻、EC、OC濃度、1～3歳のNO₃⁻濃度との関連も有意であった。鼻結膜症状はいずれの曝露濃度との間にも有意な関連は認められなかった（結果は非提示）。

アレルギーとの関連では、総IgE高値は妊娠初期の曝露濃度が高いとオッズ比は1よりも大きい有意ではなく、すべての成分について3～6歳及び0～6歳の曝露濃度が高いとオッズ比が1よりも有意に小さかった。ダニ陽性は妊娠初期のNO₃⁻及びNH₄⁺濃度の四分位範囲増加当たりのオッズ比がそれぞれ1.44 [95%CI:1.01, 2.06]、1.42 [95%CI:1.09, 1.86]と有意に大きかった。また、妊娠初期のOC、妊娠全期間のSO₄²⁻及びNH₄⁺との関連も有意であった。一方、出生後の各時期の曝露濃度が高くなるとオッズ比は1よりも小さくなる傾向が認められた。動物上皮については、妊娠初期のPM_{2.5}濃度の四分位範囲増加当たりのオッズ比が1.48 [95%CI:1.12, 1.94]と有意に大きく、同時期のSO₄²⁻、EC、OC濃度との関連も有意であったが、それ以外の時期における濃度との関連は認められなかった。カモガヤ及びカビ陽性は妊娠中の曝露との関連に一定の傾向はなく、出生後の曝露濃度が高いとオッズ比が1よりも小さくなる成分が認められた。スギ陽性については一定の傾向はみられなかった（結果は非提示）。

生活習慣病リスク項目との関係は図1.9に示した。肥満は、1～3歳におけるSO₄²⁻及びNH₄⁺濃度の四分位範囲増加当たりのオッズ比がそれぞれ1.52 [95%CI:0.89, 2.59]、1.49 [95%CI:0.91, 2.45]と1よりも大きかったが、いずれも有意ではなく、その他の成分のいずれの時期の濃度との間にも有意な関連は認められなかった。HbA1c高値もいずれの曝露濃度との間にも関連は認められなかった。総コレステロール及びLDLコレステロール高値についても、いずれの曝露濃度とも関連も有意ではなかったが、出生後に多くの成分の曝露濃度が高くなるとオッズ比が大きくなる傾向が認められ、0～1歳のPM_{2.5}濃度の四分位範囲増加当たりのLDLコレステロール高値のオッズ比は1.63 [95%CI:0.98, 2.71]であった。一方、高感度CRP高値は、多くの成分の各時期の濃度が高いとオッズ比は1よりも小さく、妊娠中期のNH₄⁺及びEC、妊娠全期間のECとの関連は有意であった。HDLコレステロール低値、中性脂肪高値と大気曝露濃度との間に一定の傾向は認められなかった（結果は非提示）。

4.1.5 調査年度別の大気中PM_{2.5}の質量・化学成分曝露濃度との関係

先に示したとおり、喘息及び喘鳴の有症率は2019年度に比べて2020年度以降は低下していた。2020年度は新型コロナウイルスの感染拡大に伴って、感染防止対策が進められたために気道感染が減少したことが知られており、喘息や喘鳴を起こす機会も減少したと考えられる。一方、肥満などの生活習慣病リスクの割合は2020年度が最も高かったが、感染防止のために外出を控えるなど、日常生活が大きく変化したことによるのかもしれない。そこで、大気曝露濃度と健康指標との関連にも日常生活の変化が影響している可能性について検討するため、調査年度で層別化した解析を実施した（図1.10）。

喘鳴は、2019年度はSO₄²⁻を除くすべての成分の各時期の濃度が増加するとオッズ比が1よりも有意に大きかったが、2020年度はまったく関連がみられず、2021年度は0～1歳におけるPM_{2.5}、NO₃⁻、EC、OCへの曝露との関連が有意であった（図1.10(a)）。動物上皮陽性は、2019年度には1～3歳におけるSO₄²⁻、NO₃⁻、NH₄⁺、0～6歳におけるSO₄²⁻曝露との関連が有意であったが、2020年度はまったく関連がみられず、2021年度は妊娠初期のPM_{2.5}との関連が有意であった（図1.10(b)）。LDLコレステロール高値についても、2019年度は乳幼児期のPM_{2.5}及び妊娠初期のSO₄²⁻曝露との関連が有意であったが、2020年度は関連がみられず、2021年度は妊娠期間中のOC、0～1歳のNO₃⁻、及びEC、0～6歳におけるPM_{2.5}及びEC濃度との関連が有意であった（図1.10(c)）。総コレステロールについてもほぼ同様の関連性が認められた（結果は非提示）。

このように、健康指標によって関連がみられた化学成分や曝露時期は異なるが、2019年度には多くの関連が認められたにもかかわらず、2020年度にはまったく有意な関連がみられず、2021年度には再び弱い関連が示された。先に示したとおり、各健康指標に対して家庭環境や既往歴などによる影響が大きい、新型コロナウイルス感染拡大に伴って外出を控えるなど日常生活が変化したことにより、生活環境の影響がより大きくなったためと考えられる。

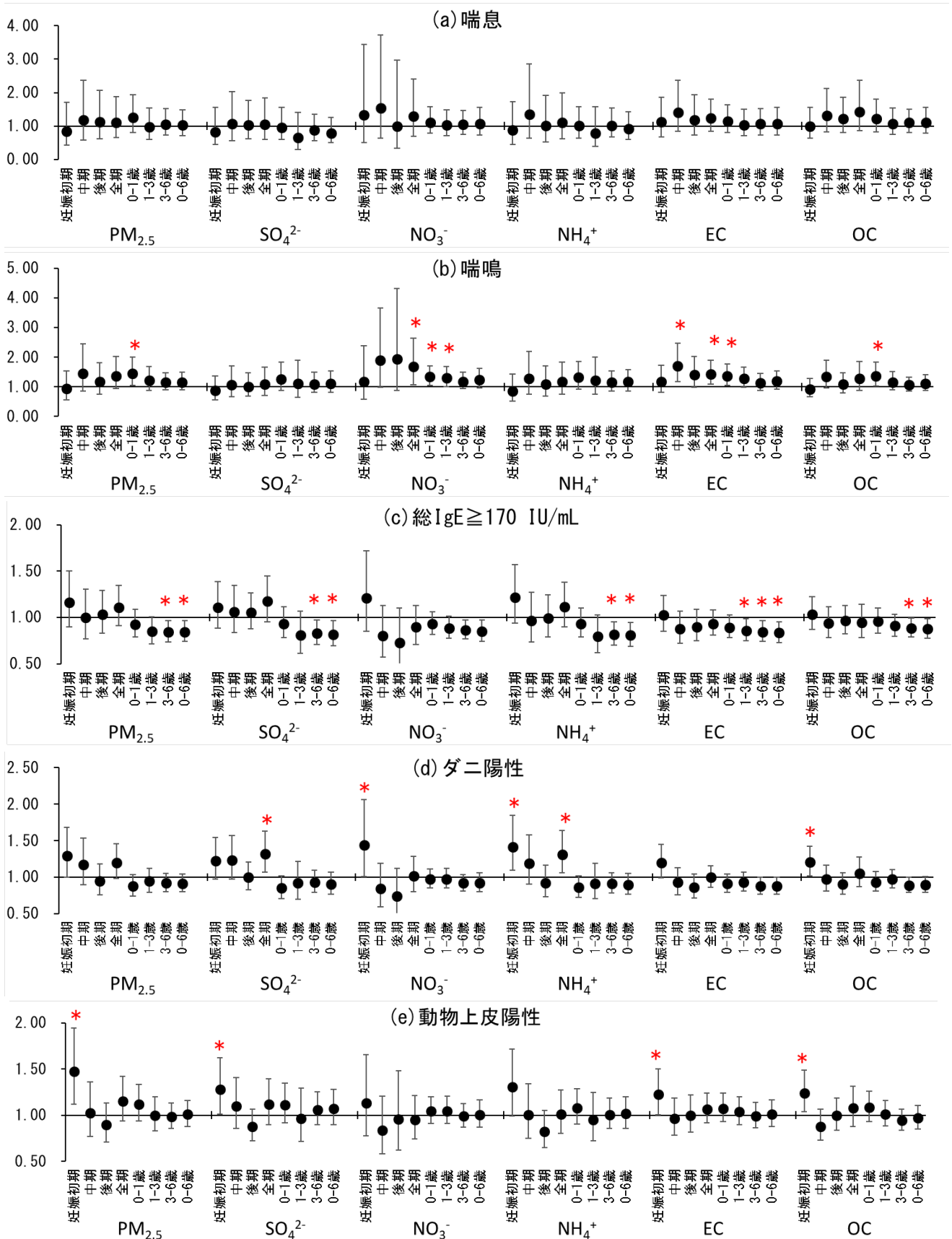


図 1.8 大気中PM_{2.5}の質量・化学成分の時期別曝露濃度推計値と呼吸器・アレルギーとの関係
 結果は、成分毎の各時期における四分位範囲（表 1. 8）増加当たりのオッズ比と95%信頼区間を示す。多重ロジスティック回帰分析により、調査年度、性別、母親のアレルギー及び喘息の既往、妊娠中の母親の喫煙、世帯年収、乳児樹の栄養法、同胞の有無、保育施設利用、下気道炎の既往、受動喫煙、ペット飼育、出生季節を調整。喘息、喘鳴については血清総IgEも調整した。

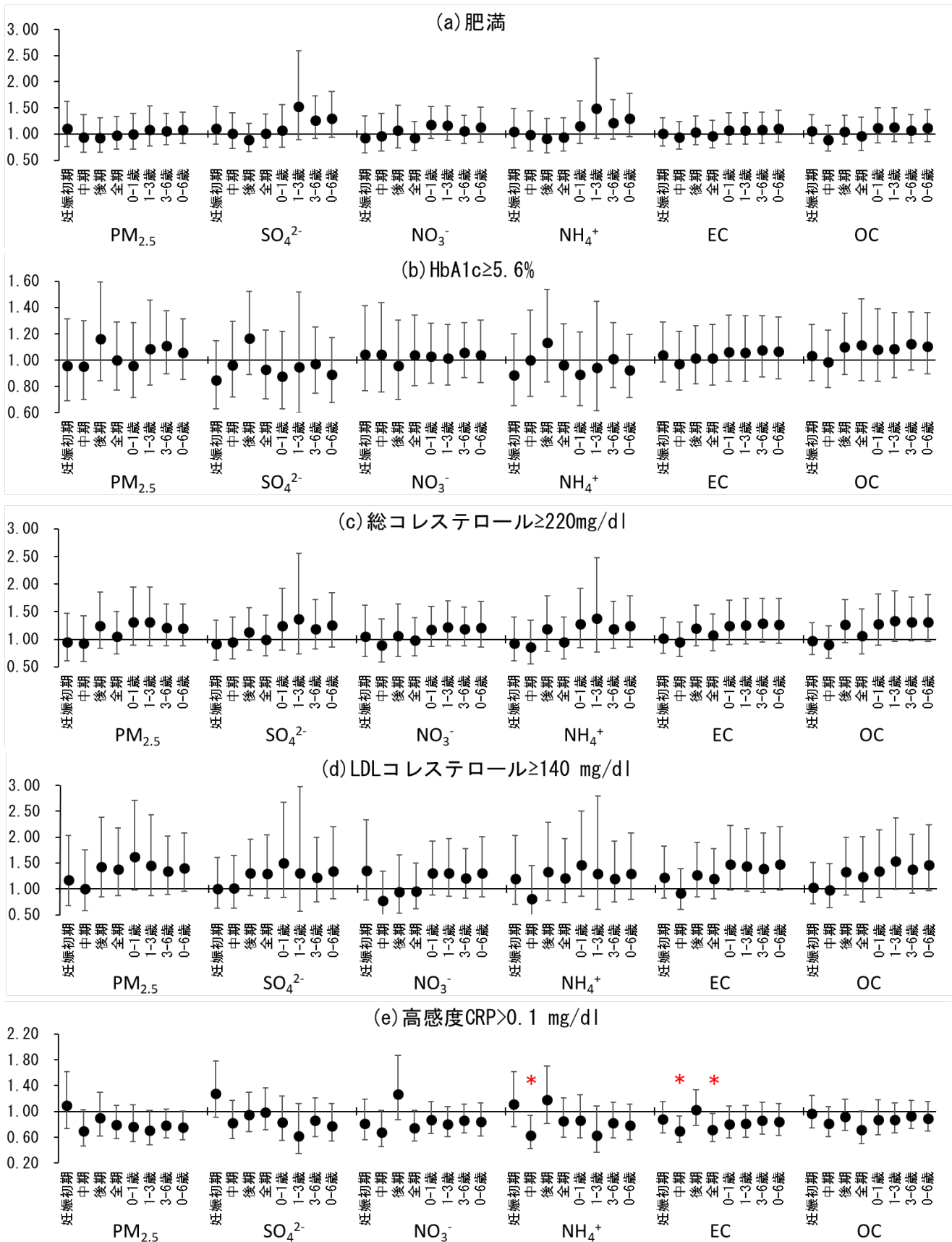


図 1.9 大気中PM_{2.5}の質量・化学成分の時期別曝露濃度推計値と生活習慣病リスクとの関係

結果は、成分毎の各時期における四分位範囲(表1. 8)増加当たりのオッズ比と95%信頼区間を示す。多重ロジスティック回帰分析により、調査年度、性別、母親のBMI、教育歴、妊娠中の母親の喫煙、世帯年収、乳児樹の栄養法、同胞の有無、保育施設利用、受動喫煙、朝食摂取状況、夜食、スナック菓子の摂取状況、ゲーム・PC・スマートフォン等の使用時間、肥満(肥満以外の項目)を調整した。

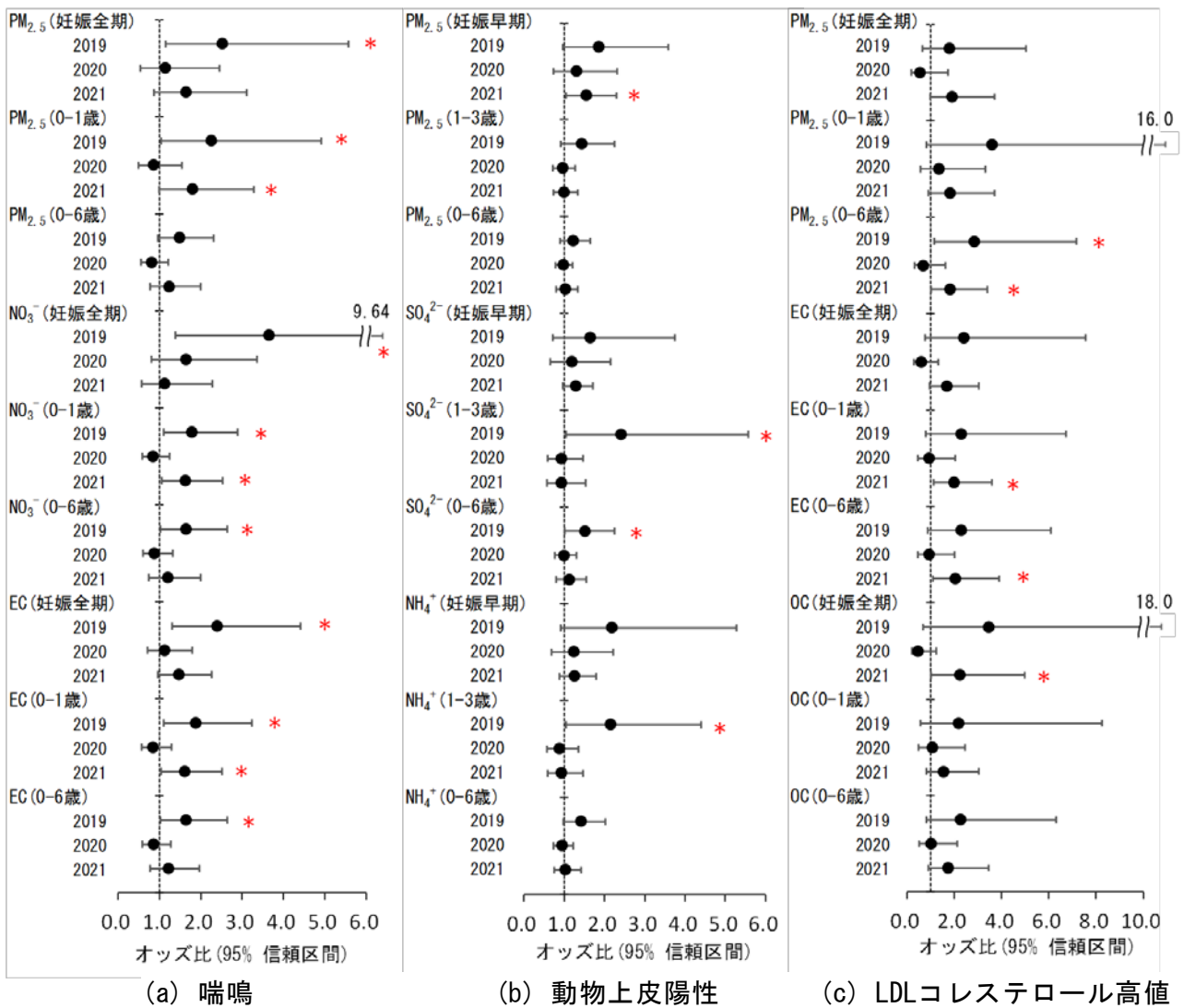


図 1.10 大気中PM_{2.5}の質量・化学成分の時期別曝露濃度推計値と健康指標との関係（年度別）
結果は、各成分のそれぞれの時期における四分位範囲（表 1.10）増加当たりのオッズ比と95%信頼区間を示す。
多重ロジスティック回帰分析により、各項目について図 1.8及び図 1.9に示した因子を調整した。

4.2 曝露濃度推計モデルの構築

4.2.1 曝露濃度推計モデルの精度評価結果

曝露濃度推計モデルの説明変数の重要度を図 1.10に示す。横軸は重要度であり、縦軸には説明変数を重要度の低い方から高い方に順に並べている。SO₄²⁻推計モデルでは、最も重要であった説明変数はSPM濃度であり、物理モデル出力値のSO₄²⁻濃度、PM_{2.5}質量濃度、気温の順に続いた。NO₃⁻推計モデルの説明変数では、NO₂濃度、物理モデル出力値のNO₃⁻濃度、SPM濃度の順に重要であった。NH₄⁺推計モデルでは、SPM濃度、物理モデル出力値のNH₄⁺とPM_{2.5}質量濃度が重要な説明変数となった。EC推計モデルでは、物理モデル出力値のEC濃度、NO₂濃度、SPM濃度が重要であった。OC推計モデルの重要な説明変数はSPM、物理モデル出力値のPM_{2.5}質量濃度および気象モデル出力値の相対湿度であった。PM_{2.5}質量濃度推計モデルの重要な説明変数はSPM、物理モデル出力値のPM_{2.5}質量濃度およびSO₂濃度であった。いずれについても、物理モデルの出力値は重要度の高い説明変数であることが確認され、日々変動の再現性向上に大きく寄与していることを確認した。このことは、物理モデルの出力値をモデルの説明変数として用いた海外の先行研究の結果と一致する^{2,3)}。また、統計モデルと物理モデルの統合の効果であると考えられる。一方で、土地利用や道路関係の説明変数は期間を通して一定であるが、これらの変数の重要度は低かった。これらの変数は排出データ（表 1.1）を通じて物理モデルの計算過程に一定反映されている可能性がある。また、大規模固定発生源排出量の重要度も高くはなかったが、その要因として、日単

位の変動が考慮されていないことが同様に考えられる。これらの結果から、推計モデルの精度向上には、十分な時間解像度の説明変数が重要であることが示唆された。

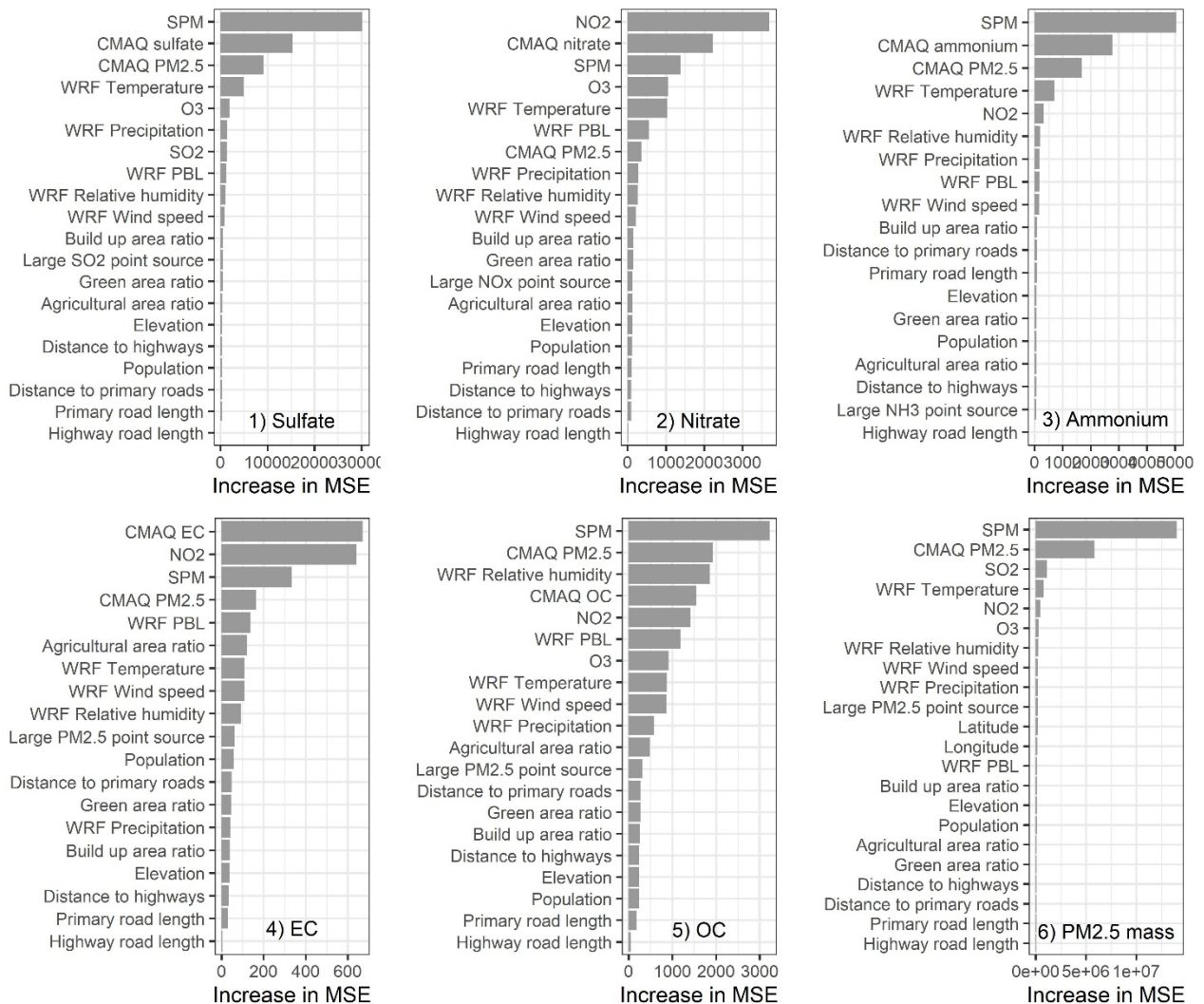


図 1.10 曝露濃度推計モデルの説明変数の重要度

交差検証法による曝露濃度推計モデルの空間的精度評価結果を図 1.12 および表 1.11 に示す。SO₄²⁻ および NH₄⁺ では R² はそれぞれ 0.86 および 0.84 であった。NO₃⁻、EC、および OC では R² はそれぞれ 0.75、0.64、および 0.61 であった。PM_{2.5} 質量濃度では R² は 0.91 であった。年ごとに空間的精度を評価したところ、測定データ数や濃度範囲がことなることで R² や RMSE の値に差があるものの、概ね 1:1 の直線付近に分布しており年による推計精度の違いは見られなかった（結果は非提示）。

時間的精度評価の結果を図 1.13 および表 1.11 に示す。空間的精度評価結果と同様に、SO₄²⁻ (R²=0.81) と NH₄⁺ (R²=0.79) の精度が構築したモデルの中では高く、NO₃⁻ (R²=0.71)、EC (R²=0.69)、OC (R²=0.59) の順であった。PM_{2.5} 質量濃度では R² は 0.92 であった。年ごとに時間的精度を評価したところ、年による推計精度の違いは見られなかった（結果は非提示）。また、いずれのモデルについても、R² および RMSE は空間的予測精度と概ね同程度であった（表 1.11）。

PM_{2.5} 成分濃度を日単位で推計した海外の先行研究で報告されている推計精度（空間的予測精度）を比較した（表 1.12）。ただし、モデル構築方法、濃度範囲、精度評価方法が必ずしも同じではないため、直接的な比較は困難であることに注意が必要である。本研究で得られた推計精度は、先行研究と同程度であった。同様に、PM_{2.5} 質量濃度についても、本研究で得られた推計精度は、日本や海外の先行研究で報告されている推計精度と同程度であった。

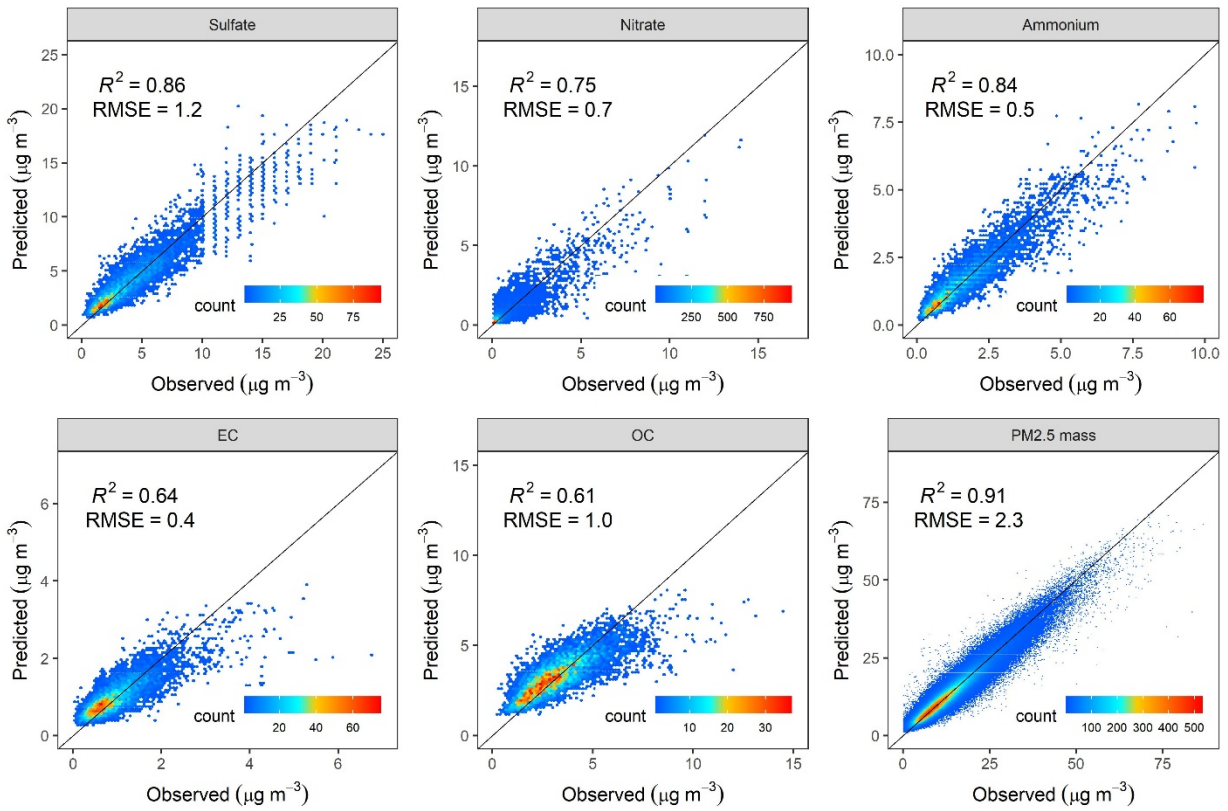


図 1.12 曝露濃度推計モデルの空間的精度評価により得られた推計値と観測値の比較結果。プロットの色はプロットされた点の数を示す。直線は1:1のラインを表す。

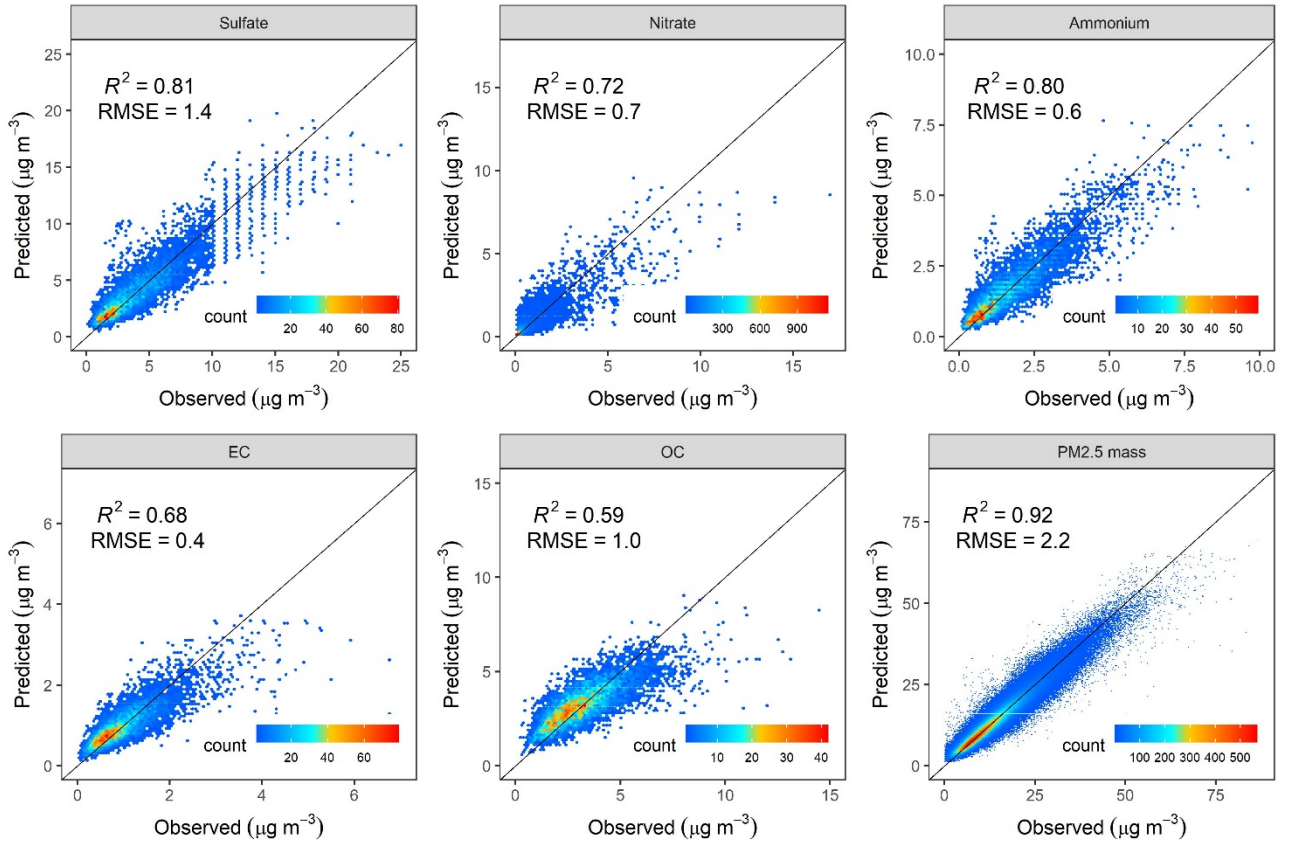


図 1.13 曝露濃度推計モデルの時間的精度評価により得られた推計値と観測値の比較結果。プロットの色はプロットされた点の数を示す。直線は1:1のラインを表す。

表 1.11 曝露濃度推計モデルの精度評価結果

モデル	空間的精度評価		時間的精度評価	
	R^2	RMSE ($\mu\text{g m}^{-3}$)	R^2	RMSE ($\mu\text{g m}^{-3}$)
SO_4^{2-}	0.86	1.2	0.81	1.4
NO_3^-	0.75	0.7	0.71	0.7
NH_4^+	0.84	0.5	0.79	0.6
EC	0.65	0.4	0.69	0.4
OC	0.61	1.0	0.59	1.0

表 1.12 先行研究におけるPM_{2.5}成分濃度推計モデルの推計精度

	SO_4^{2-}	NO_3^-	NH_4^+	EC	OC
Zhang et al. (2020) ⁶⁾	0.77	0.71	-	0.63	0.74
Geng et al. (2020) ⁷⁾	0.62	0.62	-	0.54	0.58
Di et al. (2016) ⁸⁾	0.81	0.83	0.81	0.71	0.69
Meng et al. (2018) ⁹⁾	0.85	0.75	-	0.59	0.60

PM_{2.5}成分自動測定データ（環境省）と曝露濃度推計モデルによる推計値との赤穂、大阪、および名古屋における比較結果を図 1.14 に示す。推計値と自動測定データとの相関係数 r は、 SO_4^{2-} では 0.83 から 0.86、 NO_3^- では 0.75 から 0.85、EC で 0.79 から 0.88 と良好に時間変動を再現できていた。また、成分分析データが得られない期間であっても時間変動再現性が劣ることはなかった（図 1.15）。交差検証法による精度評価結果は、成分によって差はあるものの概ね良好であったことを考慮すると、成分分析データが得られない期間においても同様の良好な推計精度が得られたと考えられる。これらの結果は、時間的に限られた観測値（対象期間の 15%）であっても、期間を通して精度よく濃度を推計することができたことを示しており、本研究の手法が十分な時間補間性能を持つことが確認された。

2010年から2019年について得られたモデルを用いて対象領域におけるPM_{2.5}成分および質量濃度を日単位で1 km×1 kmの空間解像度で推計した。このうち、2018年と2019年については、推計値を観測値と比較することで精度を確認した（図 1.16）。推計精度は交差検証法による精度評価で R^2 が比較的高かった SO_4^{2-} 、 NO_3^- およびPM_{2.5}質量濃度では概ね良好であるが、全体として2010年から2017年における精度（図 1.12 および 1.13）と比較して劣っている。これは、濃度が全体的に低下傾向にあるため（詳細は後述）、2010年から2017年のデータで構築したモデルでは、濃度が低下する2018年から2019年の濃度を十分に学習することができなかったことによると考えられる。日単位で推計した濃度を全期間について平均した結果（10年間の平均）を図 1.17 に示す。比較的高濃度となる地域が大阪や名古屋の大都市部および瀬戸内海沿岸の工業地帯にみられる。 SO_4^{2-} および NH_4^+ の空間分布は、その他の成分と比較して平滑であった。これらの成分はアジア大陸からの長距離輸送に強く影響を受ける一方で、その他の成分は地域汚染の影響が強いためであると考えられる¹⁰⁾。また、Uno et al. (2017) は、2013年以降のPM_{2.5}質量濃度の減少傾向は中国における排出量の減少によることを示している¹¹⁾。従って、 SO_4^{2-} と NH_4^+ の下降トレンドは日本国外からの影響の減少によると考えられる。

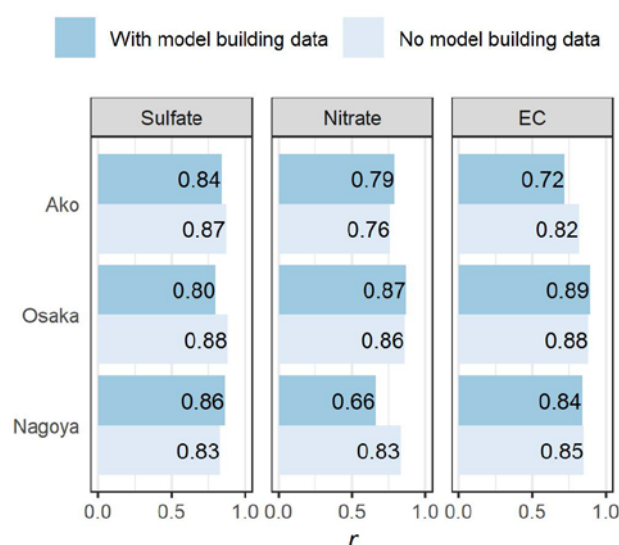


図 1.15 赤穂、大阪、名古屋におけるPM_{2.5}成分自動測定データとモデル推計値との相関係数。PM_{2.5}成分分析データの得られる期間と得られない期間ごとに相関係数を算出した。

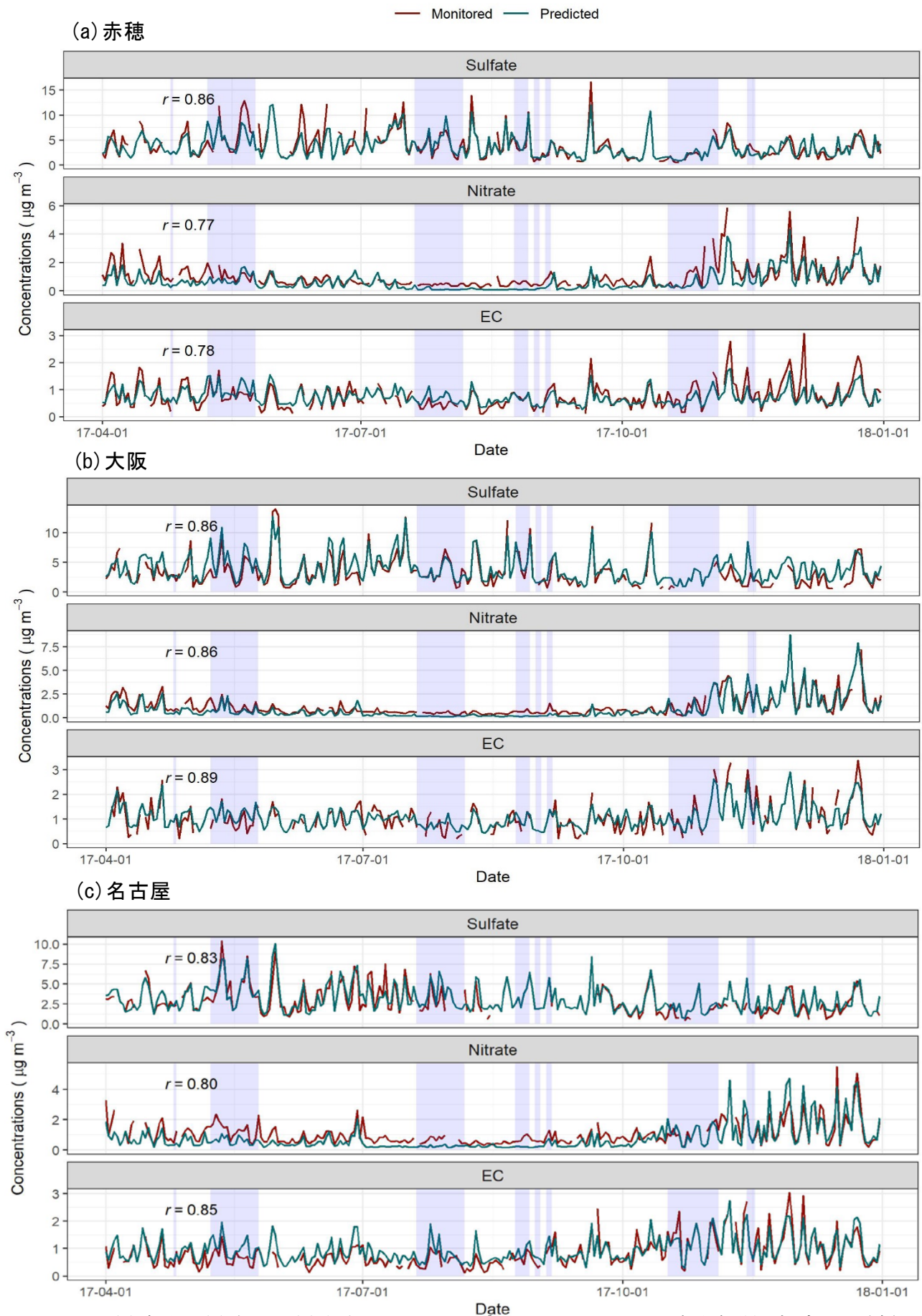


図 1.14 (a)赤穂、(b)大阪、(c)名古屋における SO_4^{2-} 、 NO_3^- 、およびECの成分自動測定データ（赤）とモデル推計値（青）の時系列変化。

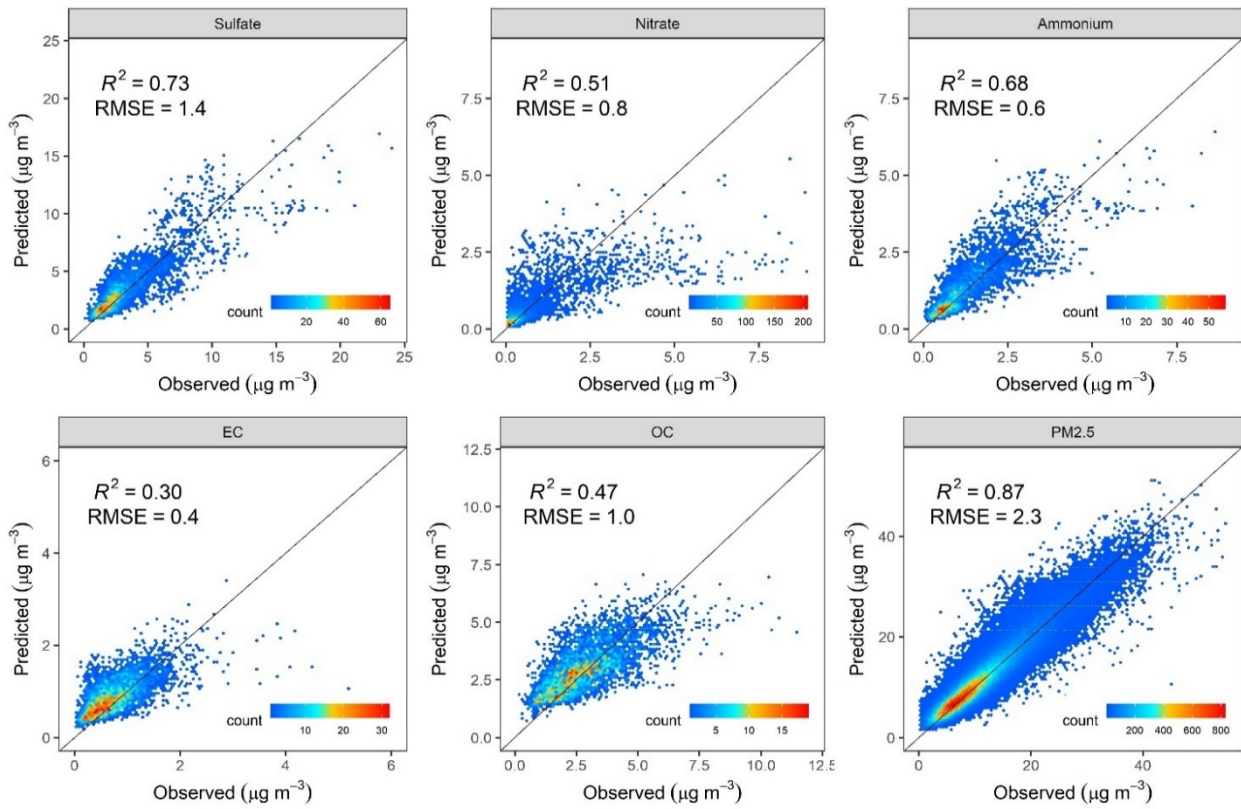


図 1.16 2018年および2019年における推計値の評価結果。両年の観測値はモデル構築に用いていないため、推計値と比較し推計精度を評価した。プロットの色はプロットされた点の数を示す。

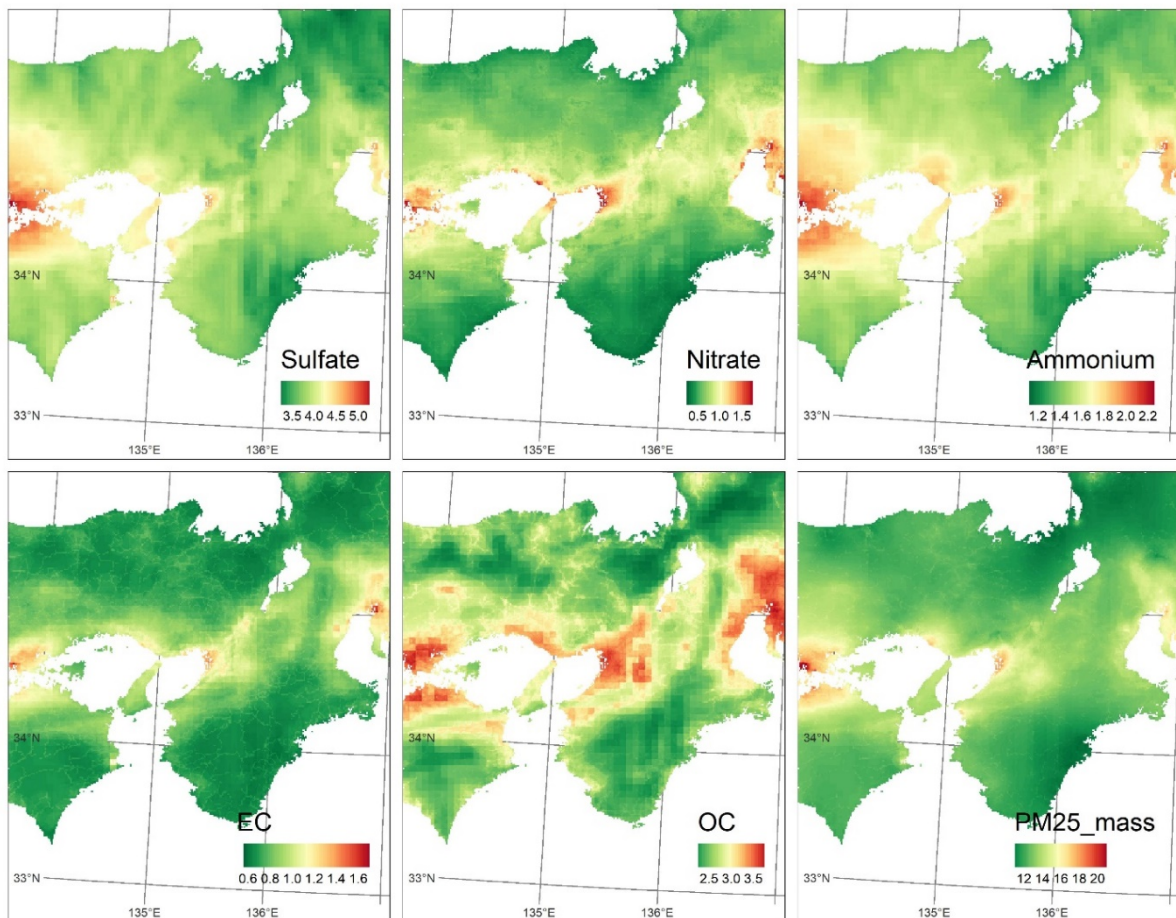


図 1.17 対象期間（2010～2019年）における推計結果の時間平均（10年平均値）の空間分布。

推計した日平均値を年度ごとに対象地域内および尼崎市内についてそれぞれ時空間的に平均して得られた経年変化を図1.18および図1.19にそれぞれ示す。いずれの地域においても SO_4^{2-} と NH_4^+ は減少傾向であり、特に2013年以降に顕著であった。ECとOCも同様の減少傾向であった。 NO_3^- は期間を通して僅かな減少傾向がみられた。また、尼崎市内の方が対象地域内全体よりも高濃度であった。

曝露濃度推計モデルによる日単位の推計濃度を用いて、エコチル調査参加者の胎児期から乳幼児期における曝露濃度を推計した。具体的には、参加者の住所情報を基に、母親については妊娠初期、中期、および後期の曝露濃度を、子供については生後0～27日、生後28日～1歳、1～3歳、および3～6歳の曝露濃度を計算した。なお、対象領域内における転居は考慮したが、領域外への転居については欠測とした。

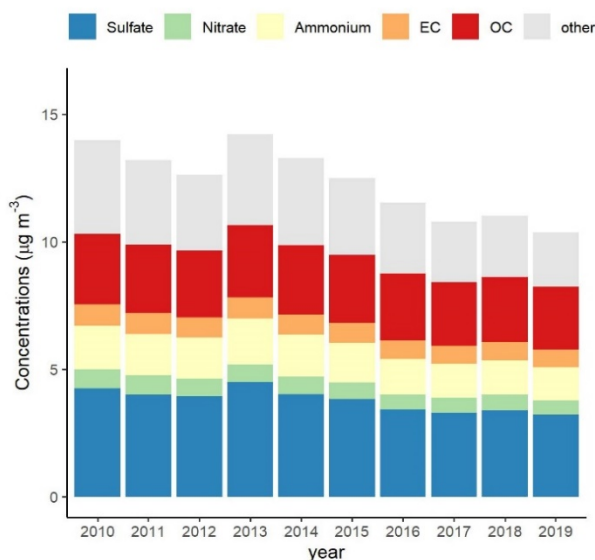


図1.18 モデルによる推計結果から得られたPM_{2.5}成分及び質量濃度の対象領域内における経年変化。

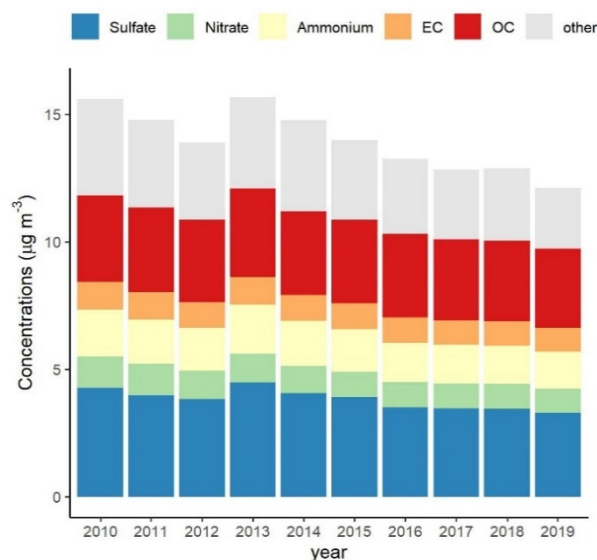


図1.19 モデルによる推計結果から得られたPM_{2.5}成分及び質量濃度の尼崎市内における経年変化。

5. 研究目標の達成状況

兵庫県尼崎市における「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル）調査」参加者のうち、小学2年生のときに実施する学童期検査に2019～2020年度に参加した子どもを対象とした。新型コロナウイルス感染拡大の影響により検査の中止、延期等を行う必要があり、特に2020年度は検査を行う日時が限定されたために同年度内に検査に参加できない対象者が多く、一部は小学3年生となった2021年4～6月に実施した。こうした困難な状況ではあったが、3年間で2,151名が学童期検査に参加し、そのうち当初の目標を上回る2,058名（学童期検査参加者の95.7%、当初目標は1,950名）の保護者の同意を得て、①呼気による気道炎症の評価、②血液検査と質問票によるアレルギーの病態評価、③生活習慣病のリスクとなる血糖、血清脂質等の測定、身体及び血圧の測定、質問票による健康状態、家庭環境、生活習慣等の調査を実施した。ただし、呼気検査は呼出による感染の可能性を懸念して2020年12月より検査を休止したため、実施できたのは451名のみであった。また、51アレルゲン112コンポーネントを測定するImmunoCAP ISAC検査は、新型コロナウイルス感染拡大に伴って検査会社における業務が大幅に縮小されたため、検査を実施できたのは680名のみであった。そのため、この両検査の対象者数は限られたが、これらの検査を行った先行研究に比べても十分なデータを得ることができた。

曝露推計は、大気中PM_{2.5}の質量及び主要化学成分である硝酸イオン (NO_3^-)、硫酸イオン (SO_4^{2-})、アンモニウムイオン (NH_4^+)、元素状炭素 (EC)、有機炭素 (OC) について、兵庫県尼崎市を中心とする近畿周辺領域を対象とし、統計モデルであるLURモデルと物理モデルである気象及び化学輸送モデルを融合した曝露濃度推計モデルを構築した。精度評価の結果、構築したモデルの推計精度は米国における同様の先行研究と同程度であり、物理モデルの出力がPM_{2.5}成分濃度の日々変動の再現性向上に大きく寄与していた。また、推計値をPM_{2.5}成分自動測定データと比較することで、構築したモデルの時間変動再

現性が良好であることを確認した。構築したモデルを用いて、2010～2019年について対象領域内のPM_{2.5}主要成分及び質量濃度の日単位の濃度を水平解像度1kmで推計した。この結果とエコチル調査参加者の居住歴等の情報を用いて、個人毎に妊娠初期（14週未満）、中期（14週～27週）、後期（28週以降）、出生後0～1歳、1～3歳、3～6歳の時期別の曝露濃度を推計することができ、研究目標は達成した。

上記のデータを用いて、調査年度、性別、出生季節、本人及び母親の既往歴、生活習慣、家庭環境、社会経済要因等を調整した上で、アレルギー及び生活習慣病のリスクと大気曝露濃度推計値との関連を解析した。その結果、妊娠中及び出生後早期のNO₃⁻、ECへの曝露と喘鳴、妊娠中のSO₄²⁻、OCへの曝露とダニ及び動物上皮アレルギー感作との関連が示された。年度別にみると、2019年には関連が顕著であったが、2020年度にはまったく関連がみられず、2021年には再び弱い関連が示された。生活習慣病との関連では、出生後のSO₄²⁻及びNH₄⁺への曝露によって肥満やコレステロール高値のリスクが高くなる傾向が認められたが、有意ではなかった。しかし、年度別にみると2019年及び2021年は出生後の曝露によるコレステロール高値のリスクが有意な増加が認められた。調査年度による関連性の違いは、新型コロナウイルス感染拡大に伴う日常生活の変化を反映している可能性が示唆された。

以上のとおり、研究期間中の新型コロナウイルス感染拡大は健康調査の実施に多大な影響を及ぼしたが、解析においてその影響についても検討を行い、全体として研究目標は達成することができた。

6. 引用文献

- 1) WHO global air quality guidelines. Particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. Geneva: World Health Organization; 2021.
- 2) U.S. EPA. Integrated Science Assessment (ISA) for Particulate Matter (Final Report, Dec 2019). U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, EPA/600/R-19/188, 2019.
- 3) Bose S, et al. Prenatal Nitrate exposure and childhood asthma. Influence of maternal prenatal stress and fetal sex. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1396-403. doi:10.1164/rccm.201702-04210C.
- 4) Kawamoto T, et al. Rationale and study design of the Japan environment and children's study (JECS). *BMC Public Health*. 2014;14:25. doi:10.1186/1471-2458-14-25.
- 5) Araki S. et al., Effect of spatial outliers on the regression modelling of air pollutant concentrations: A case study in Japan. *Atmospheric Environment* 153, 83-93 (2017), doi:10.1016/j.atmosenv.446 2016.12.057.
- 6) Zhang, T., et al., Application of bayesian additive regression trees for estimating daily concentrations of PM_{2.5} components. *Atmosphere* 11 (2020), doi:10.3390/atmos11111233.
- 7) Geng, G. et al., Random forest models for PM_{2.5} speciation concentrations using MISR fractional AODs. *Environmental Research Letters* 15 (2020), doi:10.1088/1748-9326/ab76df.
- 8) Di, Q., et al., A hybrid prediction model for PM_{2.5} mass and components using a chemical transport model and land use regression. *Atmospheric Environment* 131, 390-399 (2016), doi:10.1016/j.atmosenv.2016.02.002.
- 9) Meng X. et al., Space-time trends of PM_{2.5} constituents in the conterminous United States estimated by a machine learning approach, 2005-2015. *Environment International* 121, 1137-1147 (2018), doi:10.1016/j.envint.2018.10.029.
- 10) Shimadera, H., et al., Evaluation of Air Quality Model Performance for Simulating Long-Range Transport and Local Pollution of PM_{2.5} in Japan. *Advances in Meteorology* (2016), doi:10.1155/2016/5694251.
- 11) Uno, I., et al., Is PM_{2.5} Trans-boundary Environmental Problem in Japan dramatically improving? *J. Jpn. Soc. Atmos. Environ.* 52, 177-184 (2017), doi:10.11298/taiki.52.177.

Ⅲ. 研究成果の発表状況の詳細

(1) 誌上発表

<査読付き論文>

【サブテーマ1】

- 1) Thongthammachart T., Araki A., Shimadera H., Eto S., Matsuo T., Kondo A.: Atmos. Environ., Vol.262, 118620 (2021) An integrated model combining random forests and WRF/CMAQ model for high accuracy spatiotemporal PM_{2.5} predictions in the Kansai region of Japan, DOI:10.1016/j.atmosenv.2021.118620 (IF:4.798)
- 2) Thongthammachart T., Araki S., Shimadera H., Matsuo T., Kondo A.: EnvironmentAsia, Vol.15(2),15-22 (2022), Land Use Random Forests Model Incorporating with WRF/CMAQ for Estimating Daily PM_{2.5} Concentration in Bangkok, Thailand. DOI:10.14456/ea.2022.29 (h-index:17)
- 3) Araki S., Shimadera H., Hasunuma H., Yoda Y., Shima, M.: Atmosphere, Vol.13(5),782 (2022), Predicting Daily PM_{2.5} Exposure with Spatially Invariant Accuracy Using Co-existing Pollutant Concentrations as Predictors. DOI:10.3390/atmos13050782 (IF:2.686)

<その他誌上発表（査読なし）>

【サブテーマ1】

- 1) 島 正之：小児科、62, 5, 486-493 (2021)
「アレルギー疾患と環境との関係を見直す」

(2) 口頭発表（学会等）

【サブテーマ1】

- 1) 衛藤信之介、荒木真、嶋寺光、松尾智仁、近藤明：第60回大気環境学会年会（2019）
「化学輸送モデルを用いたLand Use Regressionモデルによる大気質の高時空間解像度推計」
- 2) 荒木真、島正之、山本浩平：第60回大気環境学会年会（2019）
「機械学習を用いた過去30年間にわたる全国スケールPM_{2.5}曝露濃度推計」
- 3) 衛藤信之介、荒木真、嶋寺光、松尾智仁、近藤明：第61回大気環境学会年会（2020）
「化学輸送モデルを用いた非線形Land Use Regressionモデルによる大気汚染の時空間変動推計」
- 4) 荒木真、嶋寺光、島正之：第61回大気環境学会年会（2020）
「統計モデルと物理モデルの融合による近畿地方におけるPM_{2.5}成分濃度の日単位での推計」
- 5) 荒木真、嶋寺光、島正之、山本浩平：第38回エアロゾル科学・技術研究討論会（2021）
「大気汚染物質濃度予測への情報科学的アプローチ」
- 6) 荒木真、嶋寺光、蓮沼英樹、余田佳子、島正之：第62回大気環境学会年会（2021）
「PM_{2.5}成分濃度推計モデルにおける機械学習アルゴリズムの評価」
- 7) 平井賢治、嶋寺光、荒木真、櫻井達也、茶谷聡、速水洋、板橋秀一、松尾智仁、近藤明：第62回大気環境学会年会（2021）
「大気質モデルを用いた船舶燃料油硫黄分規制強化による瀬戸内地域のPM_{2.5}濃度低減効果の評価」
- 8) 嶋寺光、荒木真、平井賢治、櫻井達也、茶谷聡、速水洋、板橋秀一、松尾智仁、近藤明：第62回大気環境学会年会（2021）
「大気質モデルによる2019～2020年の瀬戸内地域におけるPM_{2.5}濃度の再現性評価」
- 8) Thongthammachart T., Araki S., Shimadera H., Eto S., Matsuo T., Kondo A.: Air & Waste Management Association's 114th Annual Conference & Exhibition, Online, 2021
“High Spatiotemporal NO₂ Estimates by Land Use Random Forests Integrated with WRF/CMAQ.”

9) Thongthammachart T., Araki S., Shimadera H., Matsuo T., Kondo A.: 6th EnvironmentAsia International Conference, Online, 2021

“Land Use Random Forests Model Incorporating with WRF/CMAQ for Estimating Daily PM_{2.5} Concentration in Bangkok, Thailand.”

10) 嶋寺光、荒木真、平井賢治、櫻井達也、茶谷聡、速水洋、板橋秀一、松尾智仁、近藤明：関東地方大気環境対策推進連絡会微小粒子状物質・光化学オキシダント調査会議講演会（2022）

「船舶燃料油硫黄分規制強化による瀬戸内地域における大気質改善効果の数値シミュレーションに基づく評価」

11) 島正之：第92回日本衛生学会学術総会（2022）

共催セミナー「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）のあゆみと今後の展望」

「兵庫ユニットセンターにおける取り組み」

12) 小嶋和絵、蓮沼英樹、徳田成美、田中靖彦、谷口直子、島正之：第92回日本衛生学会学術総会（2022）

「学童期のアレルギー素因と症状との関連」

13) 槇野裕也、蓮沼英樹、徳田成美、田中靖彦、谷口直子、島正之：第92回日本衛生学会学術総会（2022）

「学童期の日常生活習慣と体格・血清脂質との関連」

（3）「国民との科学・技術対話」の実施

【サブテーマ1】

1) 市民公開講座「子どもの健康と環境に関する全国調査（エコチル調査）公開講座」（主催：兵庫医科大学エコチル調査兵庫ユニットセンター、2020年2月15日、尼崎市総合文化センター、参加者約50名）にて以下の2つの講演を行った。

- ・島 正之「エコチル調査でわかってきたこと」
- ・嶋寺 光「PM_{2.5}濃度の把握と予測」

2) 兵庫県阪神シニアカレッジにおける講義「環境の中に存在する化学物質の健康影響」（2019年10月16日、宝塚市、聴講者約60名）

3) 兵庫県阪神シニアカレッジにおける講義「環境の中に存在する化学物質の健康影響」（2020年10月27日、宝塚市、聴講者約50名）

4) 兵庫県阪神シニアカレッジにおける講義「環境の中に存在する化学物質の健康影響」（2021年12月14日、宝塚市、聴講者約60名）

5) 市民公開講座「環境汚染を克服して未来志向の衛生学へ～阪神地区における環境と健康～」（主催：第92回日本衛生学会学術総会、2022年3月21日、オンライン、参加者約150名）にて「大気汚染による健康影響の歴史と現状」について講演

（4）マスコミ等への公表・報道等>

特に記載すべき事項はない。

（5）本研究費の研究成果による受賞

1) The best oral presentation award, 6th EnvironmentAsia International Conference (2021) ((2) 口頭発表 (学会等) 9) について)

IV. 英文Abstract

Association between Chemical Components of Airborne Particulate Matter and Incidence of Allergy and Lifestyle-related Disease in Childhood

Principal Investigator: Masayuki SHIMA

Institution: Hyogo College of Medicine

1-1 Mukogawa-cho, Nishinomiya, Hyogo 663-8501, JAPAN

Tel: +81-798-6565 / Fax: +81-798-6567

E-mail: shima-m@hyo-med.ac.jp

Cooperated by: Osaka University

[Abstract]

Key Words: Fine particulate matter, Chemical components, Children, Health effects, Allergy, Lifestyle-related diseases, Exposure estimating model, Machine learning

Background: Prenatal and postnatal exposures to air pollutants have been associated with adverse outcomes in childhood. This study aimed to investigate the associations between exposures to chemical components of fine particulate matter (PM_{2.5}) and allergic and lifestyle-related diseases in childhood.

Methods: The study involved 2,058 children, aged 7-8 years, who lived in Amagasaki, Japan, and participated in the health examination of the Japan Environment and Children's Study, between 2019 and 2021. The examination included anthropometrics, blood pressure check, and blood sampling for the measurement of serum total and specific IgE, HbA1c, and lipids. Respiratory and allergic symptoms, past and family histories, living environments, and socioeconomic factors were assessed by a questionnaire. Exposures to PM_{2.5} and its major chemical components (sulfate, nitrate, ammonium, elemental carbon, and organic carbon) were estimated for each child from pregnancy to 6 years, using a prediction model developed from a random forest algorithm. Logistic regression models were used to evaluate the associations between the exposure estimates to air pollutants and health outcomes, after adjusting for confounding factors.

Results: An increased nitrate concentration during pregnancy was significantly associated with wheezing at 7-8 years (odds ratio: 1.68, 95% confidence interval: 1.08-2.63, for an interquartile range increase in nitrate). PM_{2.5}, elemental carbon, and organic carbon during early pregnancy were also associated with wheezing. Positive IgE results to dust mites and furry animal allergens were significantly associated with increased exposure estimates to many chemical components, including sulfate and organic carbon during pregnancy. In the stratified analyses by examination year, the associations of increased exposures to chemical components with wheezing and positive IgE to some allergens were prominent in 2019, but no association was observed in 2020. Thereafter, the associations returned to being weakly significant in 2021. The risks of lifestyle-related diseases, including obesity, HbA1c, and lipids, were not associated with exposures to air pollutants during pregnancy. However, high values in total and LDL cholesterol were related to increased exposures to PM_{2.5} and some other chemical

components after childbirth. The associations were significant in 2019 and 2021 in stratified analyses by examination year.

Conclusions: Exposures to chemical components, including nitrate and elemental carbon, during pregnancy and early childhood were associated with wheezing and positive IgE to some allergens. These associations were not observed in 2020 when the COVID-19 pandemic occurred. This may be due to lifestyle changes such as not going outside.