

【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)

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

研究代表機関 兵庫医科大学

研究代表者 島 正之（兵庫医科大学公衆衛生学）

研究分担者 竹島 泰弘（兵庫医科大学小児科学）

研究分担機関 大阪大学

研究分担者 嶋寺 光（大阪大学大学院工学研究科）

研究協力者 荒木 真（大阪大学大学院工学研究科）



兵庫医科大学



大阪大学
OSAKA UNIVERSITY

1. はじめに（研究背景）

- ◆PM_{2.5}等の大気汚染物質は、呼吸器・循環器系をはじめ様々な健康影響が報告されている。
- ◆諸外国では、胎児期における大気汚染物質への曝露が早産、低出生体重児のほか、成長後のアレルギー疾患の発症や肥満への影響も指摘されているが、わが国における知見はほとんどない。
- ◆PM_{2.5}濃度が日本の一般環境より低い地域でも、粒子中の硝酸イオン等の化学成分と小児の喘息や肥満の発症との関連が指摘されている。

2. 研究開発目的

小児のアレルギー及び生活習慣病のリスク要因と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との関連を疫学的に解明する。

具体的には、

健康影響評価として、エコチル調査で実施する学童期検査の参加者を対象に、喘息・アレルギー及び生活習慣病リスクについて生体試料(血液、尿、呼気)を用いた客観的な評価を行う。

大気曝露評価として、大気中PM_{2.5}の主要成分の日単位の濃度変動を推計できるモデルを構築し、胎児期から乳幼児期における日単位のPM_{2.5}成分への曝露量を対象者ごとに推計する。

個人毎に推計した曝露濃度と健康指標との関連を解析し、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、小児の喘息・アレルギー、生活習慣病に与える影響を明らかにする。

3. 研究目標

【全体目標】

エコチル調査に参加している子どもを対象に、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】

エコチル調査の学童期検査(小学2年生)に参加する子ども(3年間で約1,950名)を対象に、喘息・アレルギー及び生活習慣病のリスクをバイオマーカーによって客観的に評価し、曝露推計に基づく大気粒子中化学物質の影響を明らかにする。

【曝露推計】

大気中PM_{2.5}の硝酸イオン(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)の濃度を日単位で推計可能な曝露濃度推計モデルを構築し、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。

4. 研究開発内容 ①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(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。

市内の公共施設等に会場を設定し、保護者とともに来場してもらい、インフォームドコンセントの得られたものを対象とした。

(1) 喘息・アレルギーの病態評価

- 気道炎症の評価:呼気中一酸化窒素(FeNO)濃度を測定(2020年~休止)
- アレルギー病態の評価
 - 血清総IgE、特異IgE(ダニ、スギ等のアレルゲン5項目)
 - ImmunoCAP ISAC:51アレルゲンの112コンポーネントに対するIgE抗体
- 呼吸器・アレルギー症状
 - ATS-DLD及びISAAC質問票による症状の評価

(2) 生活習慣病のリスク評価

- 質問票:食生活、運動、日常生活等
- 血圧、身体測定(身長、体重、腹囲、体組成)
- 血液検査
 - [血糖]HbA1c, [血中脂質]中性脂肪, 総コレステロール, LDLコレステロール, HDLコレステロール, [肝機能]AST, ALT, γ -GTP, [腎機能]クレアチニン, [その他]尿酸, 高感度CRP

4. 研究開発内容 ② 曝露濃度推計

PM_{2.5}中の硫酸イオン (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) 成分濃度を対象者毎に日単位で推計できるモデルの構築を行う。

手法

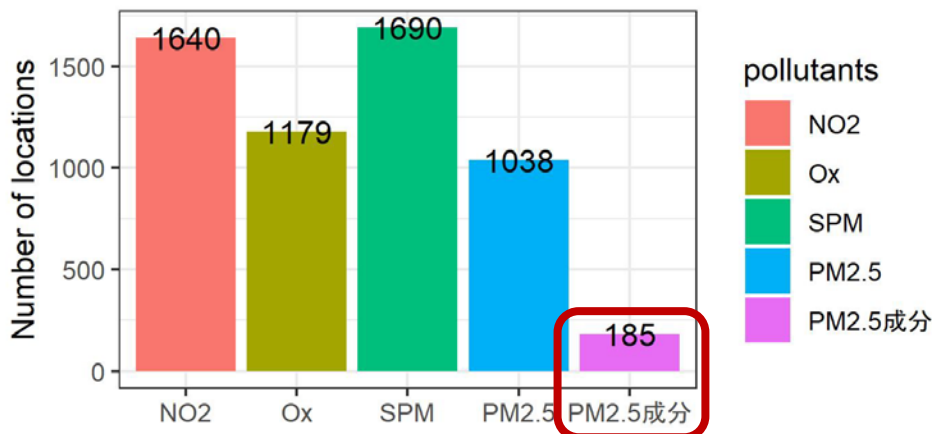
◆ PM_{2.5}成分濃度を説明変数を用いた回帰により推計する統計モデル (Land Use Regression、疫学研究での適用例多数) を用いる

✓ 観測データが空間・時間ともに限られる

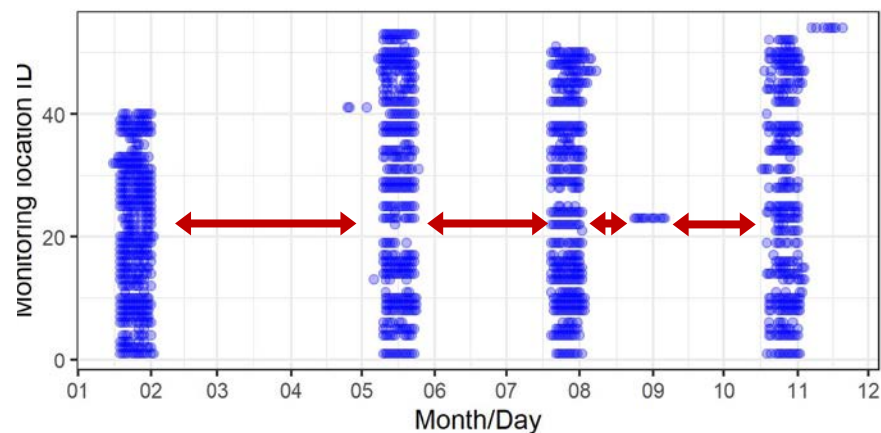
✓ 日単位の変動を表す説明変数が必須

➤ 物理モデルとの融合(国内初の試み)により解決

観測地点数(2017年度、全国)

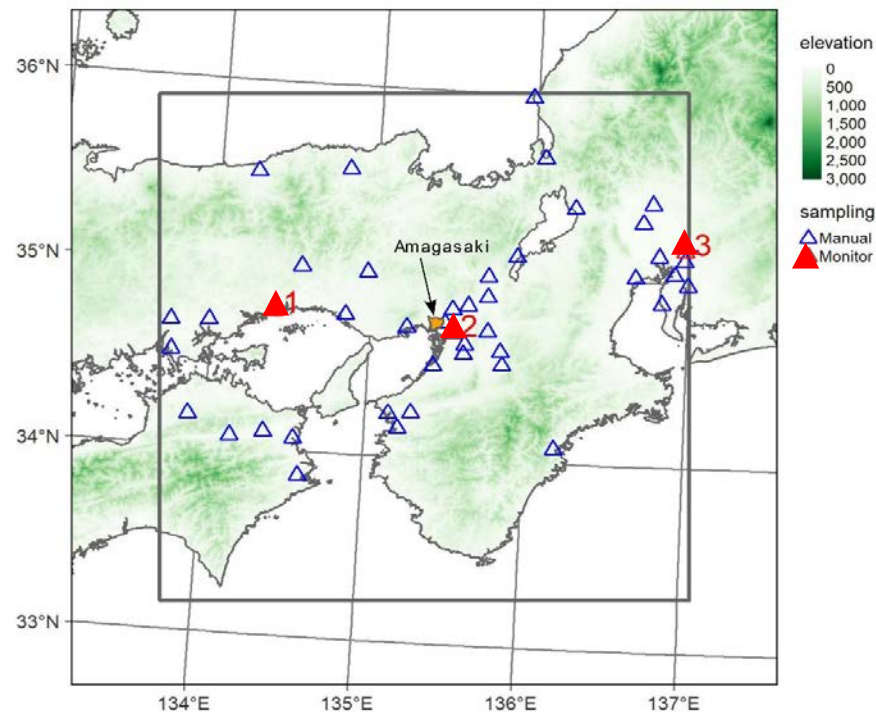
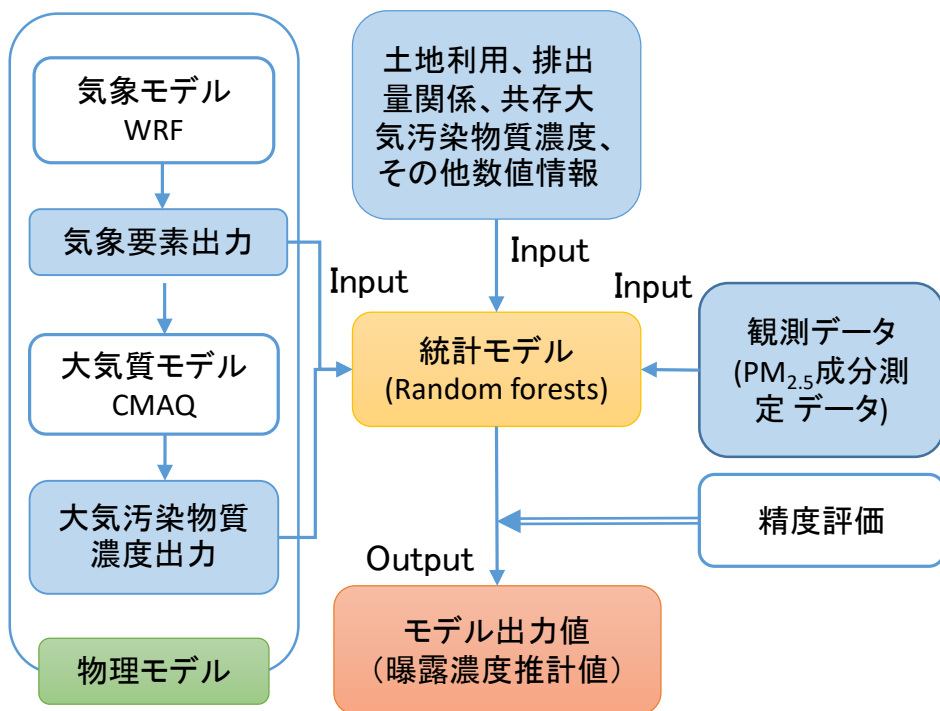


地点ごとの成分測定実施日(2017年、対象領域)



4. 研究開発内容 ② 曝露濃度推計

- ◆対象物質: 大気中PM_{2.5}質量、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)
- ◆対象期間: 2010-2017年 (PM_{2.5}成分測定データ公開期間※研究実施時)
- ◆推計単位: 日単位、1km × 1km
- ◆対象地域: 兵庫県尼崎市を中心とする近畿周辺領域
- ◆統計モデル (機械学習であるRandom forests) + 物理モデル (WRF/CMAQ)
- ◆PM_{2.5}質量濃度を同様の手法で推計 (常時監視データ)



成分自動測定機 1: 赤穂 2: 大阪 3: 名古屋

4. 研究開発内容 ③解析

健康影響評価

喘息・アレルギーの病態 生活習慣病リスク項目

交絡因子：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

大気曝露評価

PM_{2.5}の質量及び化学成分の
曝露濃度を個人毎・時期別
に推計

妊娠初期(14週未満)、中期
(14週～27週)、後期(28週以降)
生後0～1歳、1～3歳、3～6歳

※エコチル調査で把握されている妊娠日、
出生日、妊娠時から6歳時までの居住地、
転居歴に基づく

解析

多重ロジスティック回帰分析を行い、結果は大気曝露濃度推計値
の四分位範囲(75%値－25%値)増加あたりのオッズ比で示した。 8

5-1. 成果の概要 ①健康影響評価：実施状況

- 2019年7月～2022年3月に実施
- 2,058名（学童期検査参加者の95.7%）が本調査に同意

	2019年度	2020年度*		2021年度	合計	(%)
対象者数	813	1,742 (2020年度)(2021年度)		1,590	4,145	
学童期検査参加者	454	532	310	855	2,151	51.9%
追加調査同意者	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%
血液検査実施	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%

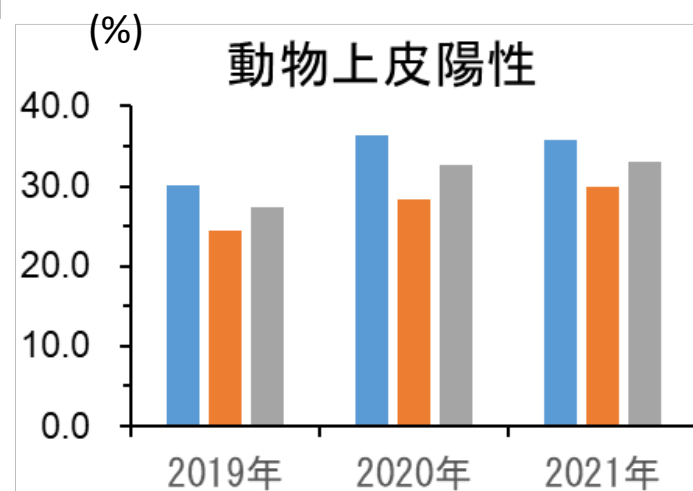
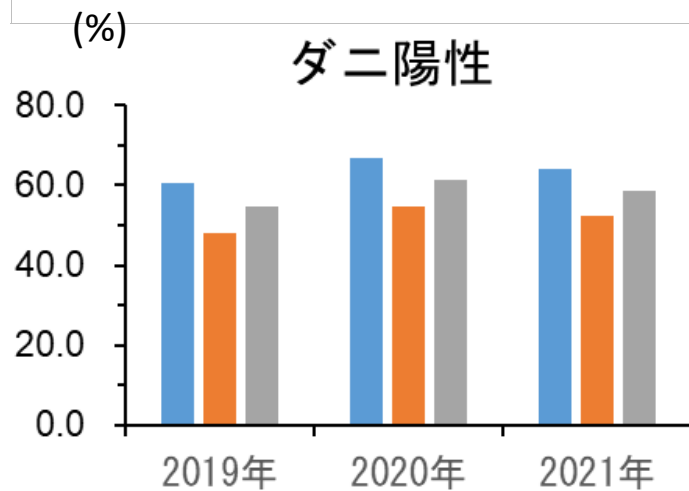
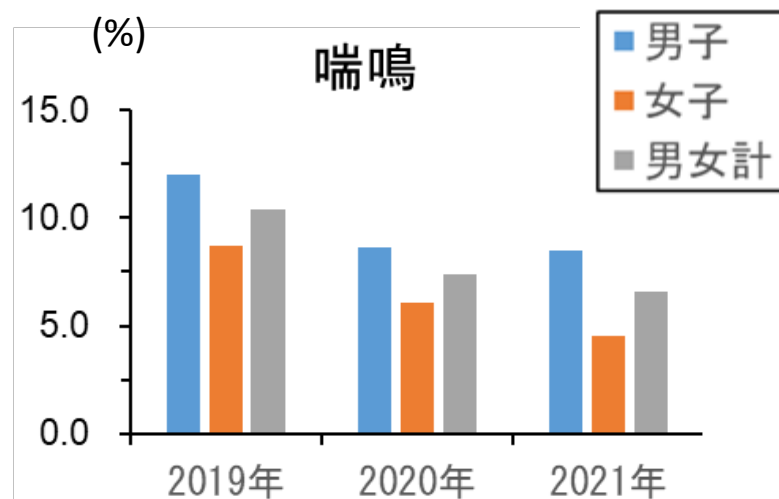
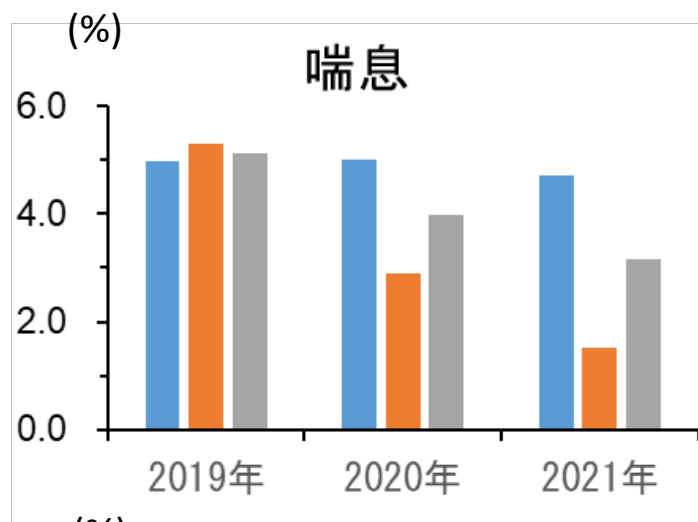
* 2020年度は新型コロナウイルス感染のため、一部は小学3年生となった2021年度に実施した。

** 呼気検査は感染防止のため、2020年12月より休止した。

5-1. 成果の概要 ①健康影響評価：年度別比較

喘息、喘鳴、アレルギーの年度別比較

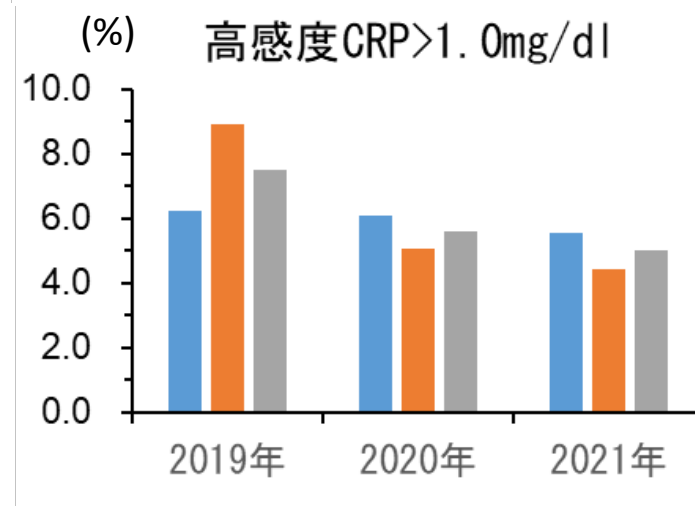
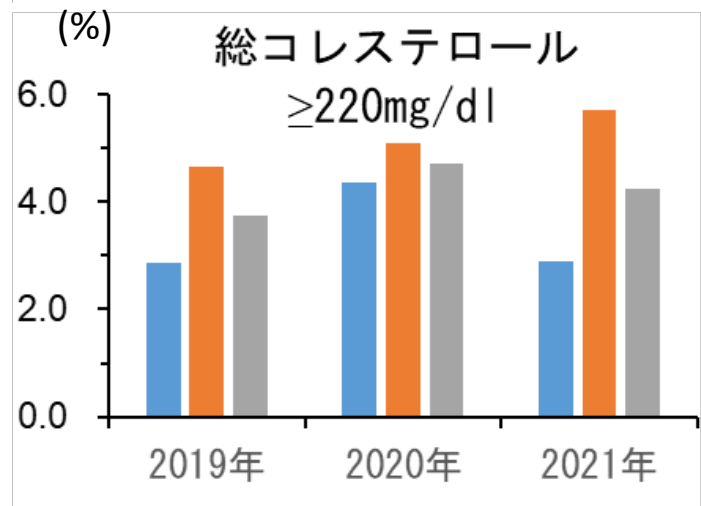
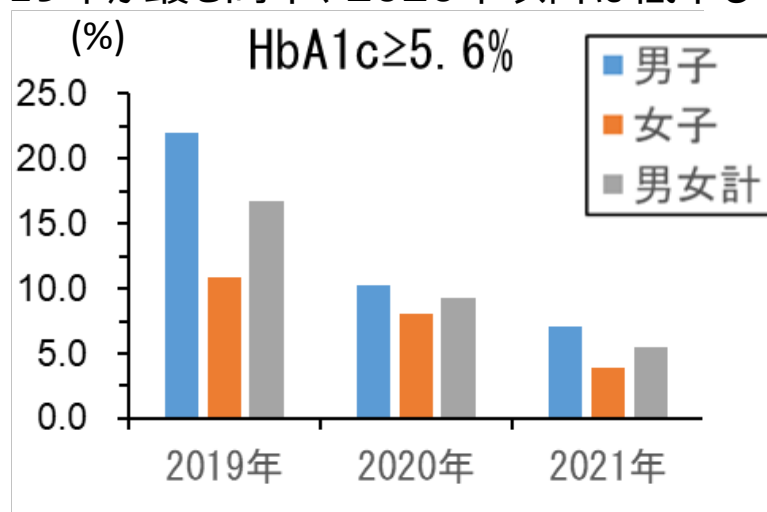
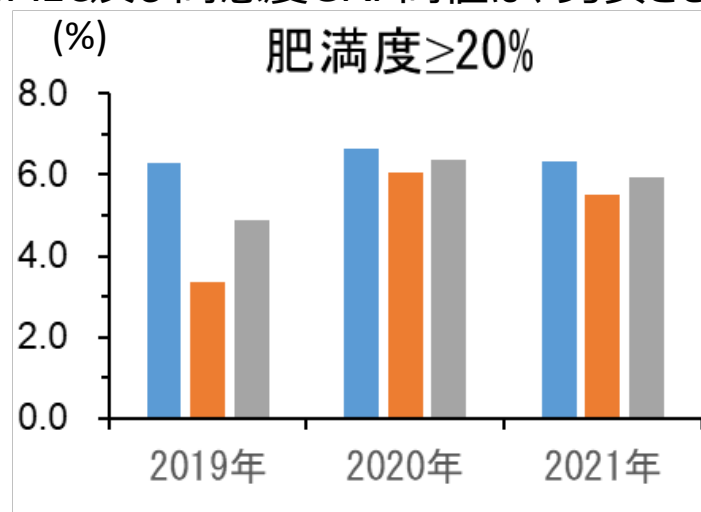
- ◆喘息、喘鳴の有症率は、男女ともに2019年が最も高く、2020年以降は低下していた。
- ◆アレルギーに関する血液検査では、ダニ陽性率は男女ともに2020年、動物上皮は男子では2020年、女子では2021年が最も高かった。



5-1. 成果の概要 ①健康影響評価：年度別比較

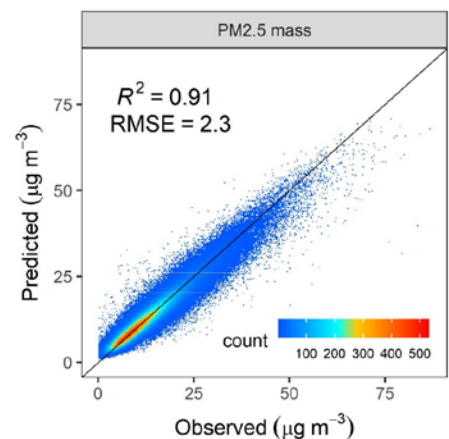
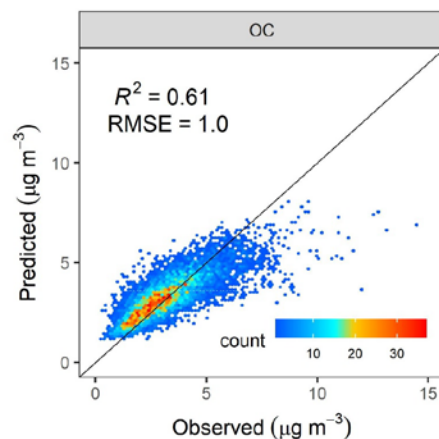
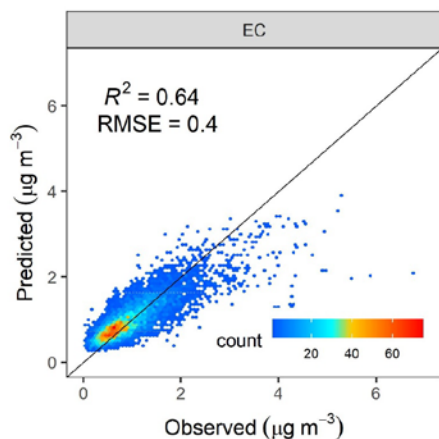
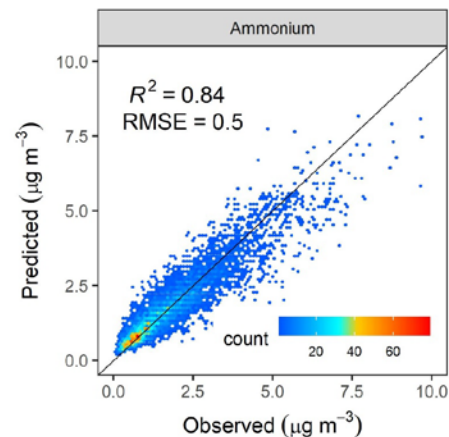
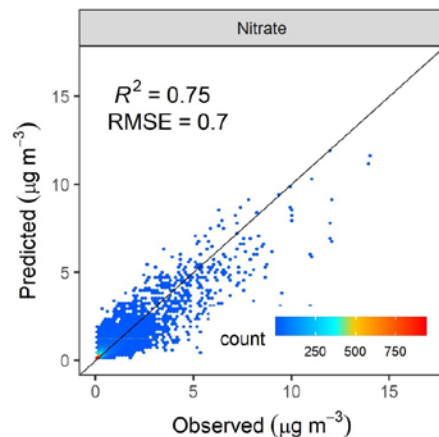
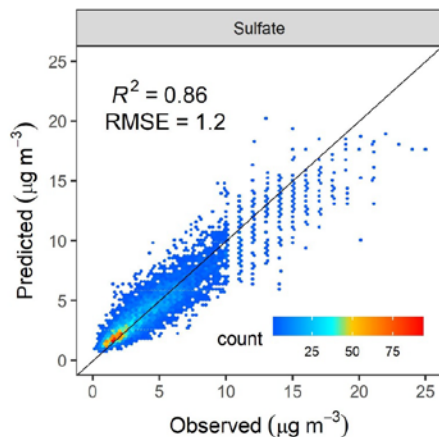
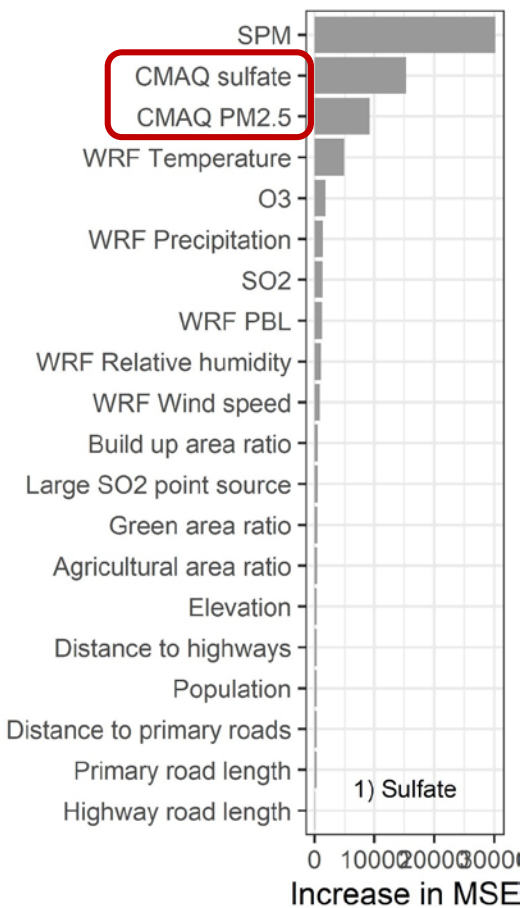
生活習慣病のリスクの年度別比較

- ◆ 肥満（体重が標準体重よりも20%以上高いもの）の割合は男女ともに2020年、総コレステロール高値は、男子では2020年、女子では2021年が最も高かった。
- ◆ HbA1c及び高感度CRP高値は、男女ともに2019年が最も高率、2020年以降は低下していた。



5-1. 成果の概要 ② 曝露評価モデルの精度評価

- 説明変数では物理モデル出力値が重要な変数(左図、SO₄²⁻を例示)
- Cross validation法により評価(右図、Spatial cross validationを例示)



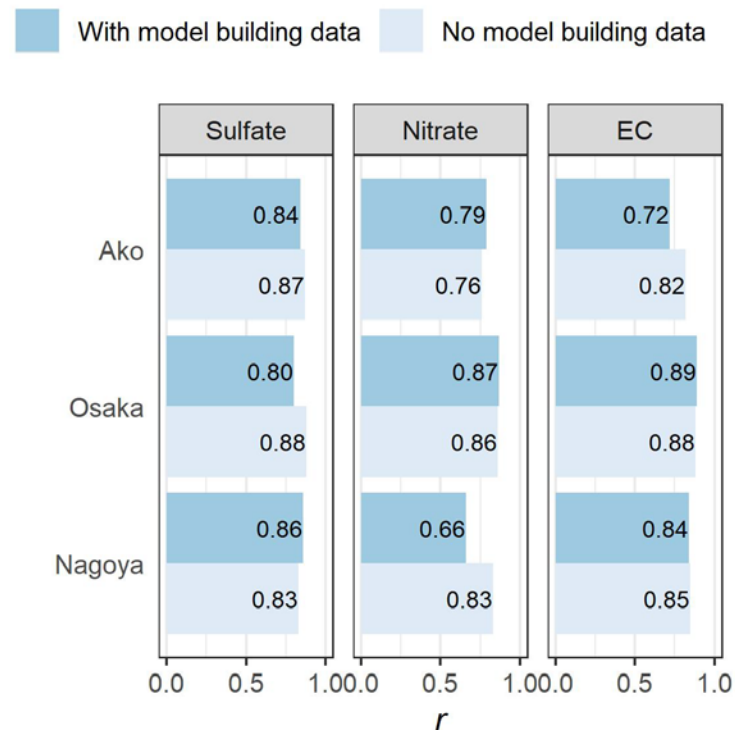
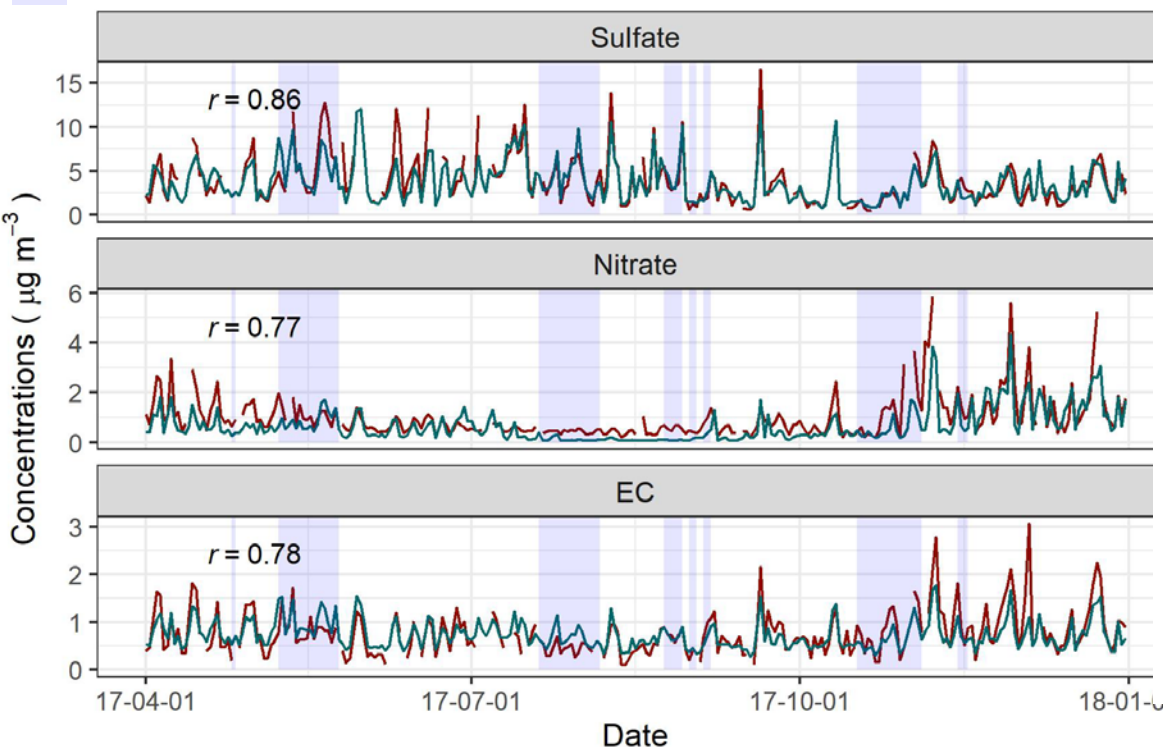
➤ 物理モデル出力値が成分濃度の日変動再現性向上に寄与することを確認
→ 融合の効果

➤ 概ね良好、SO₄²⁻とNH₄⁺は特に良好
➤ 米国での先行研究[1、2]と同程度の精度(*r*²)を確認
[1] Di et al., 2016. [2] Meng et al., 2018.

5-1. 成果の概要 ② 自動測定器との比較

- ◆ 日変動の**良好な再現**を確認(左図: 赤穂における観測値と推計値の日変化)
- ◆ 対象領域内の他2地点(国設名古屋、国設大阪)においても**同程度の再現性**を確認
- ◆ 曝露濃度推計モデルは測定データに依存するが、**観測データが得られない期間でも予測精度は低下しない**(右図: 観測データの有無による時間変動再現性)
- ◆ **十分な時間補間性能**を確認できた

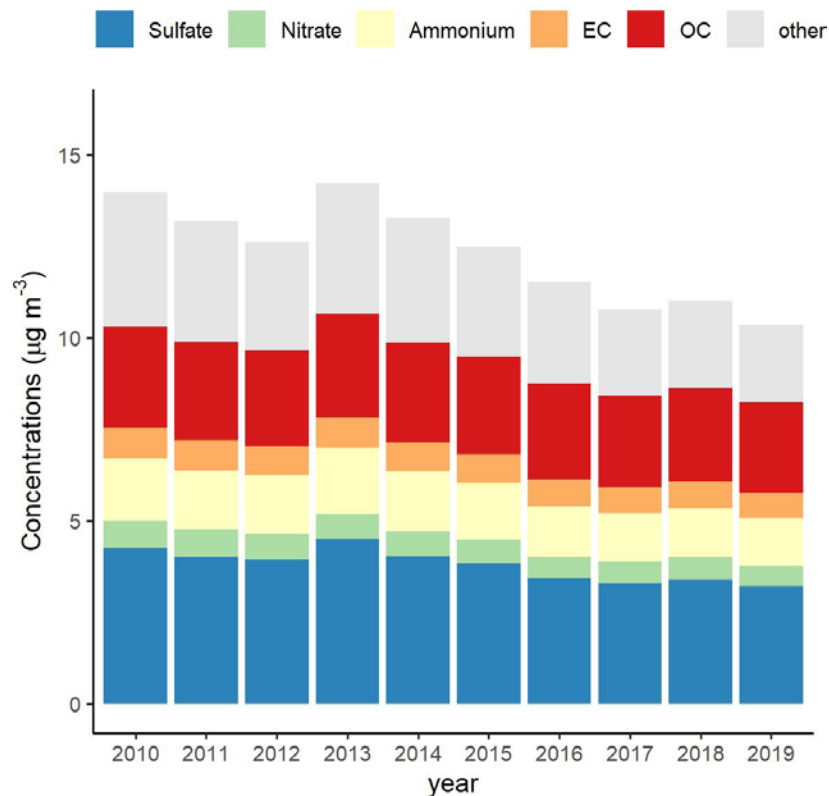
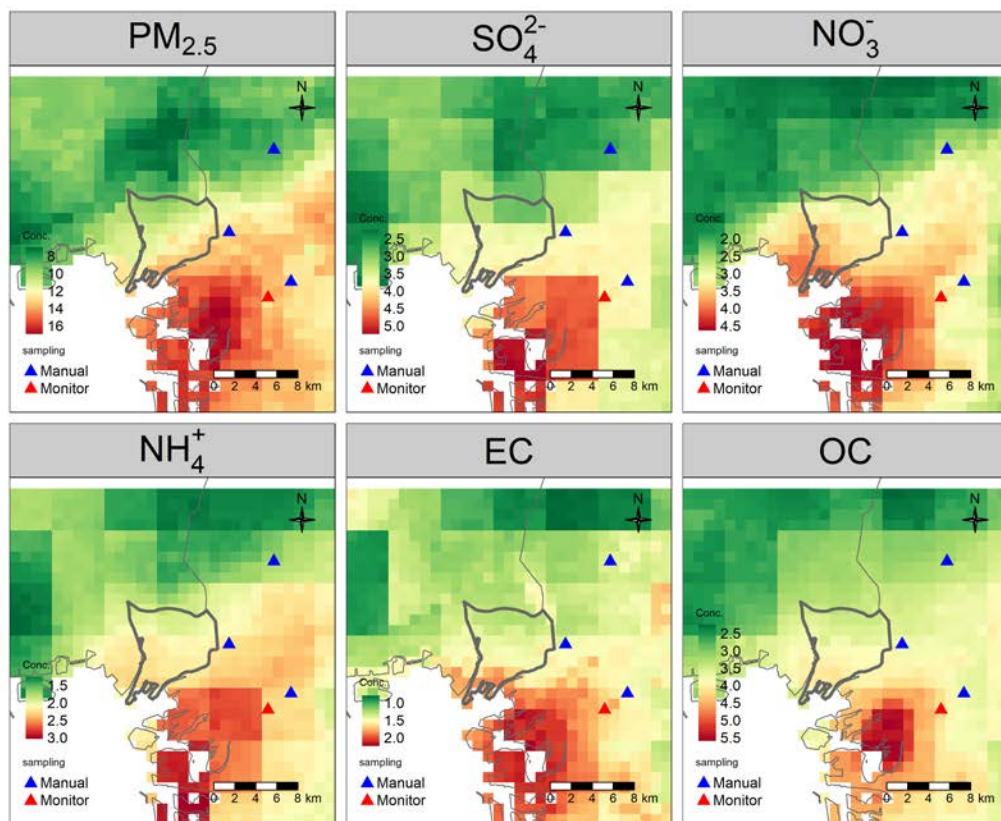
観測値(成分分析データ) — Monitored — Predicted
 が得られる期間



※NH₄⁺、OCは対象地域内にデータなし

5-1. 成果の概要 ② 日単位での濃度推計

- 構築したモデルにより日単位で水平解像度1kmで濃度推計実施 (2010-2019年)
- 尼崎市周辺の例 (左図: 2017年11月22日)
- 尼崎市内のグリッドの推計値を年ごとに平均 (右図)

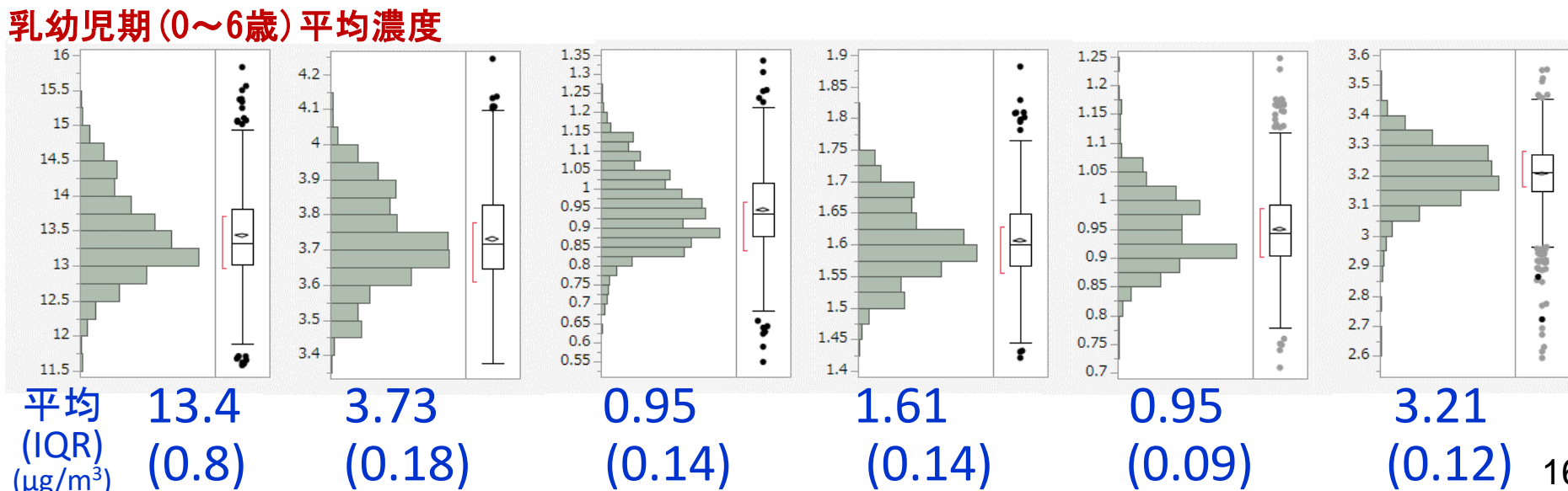
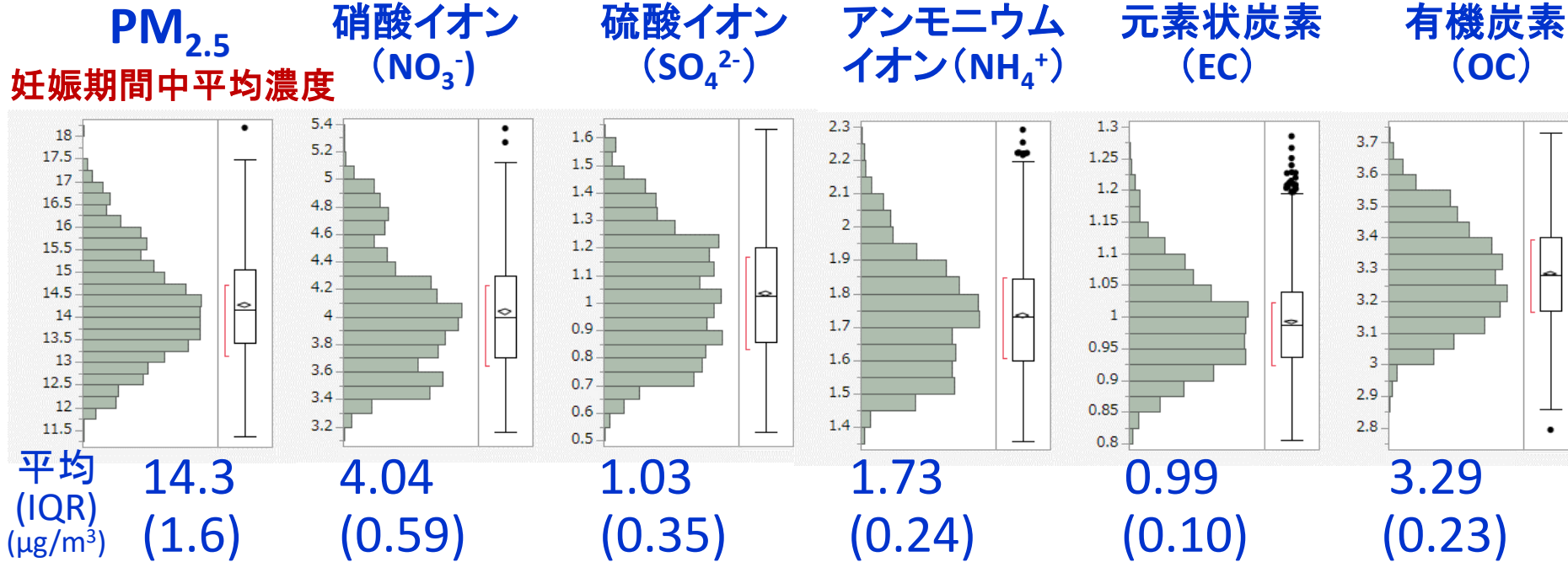


5-1. 成果の概要 ②個人曝露量推計

- 個人毎に胎児期～乳幼児期の曝露量を推計

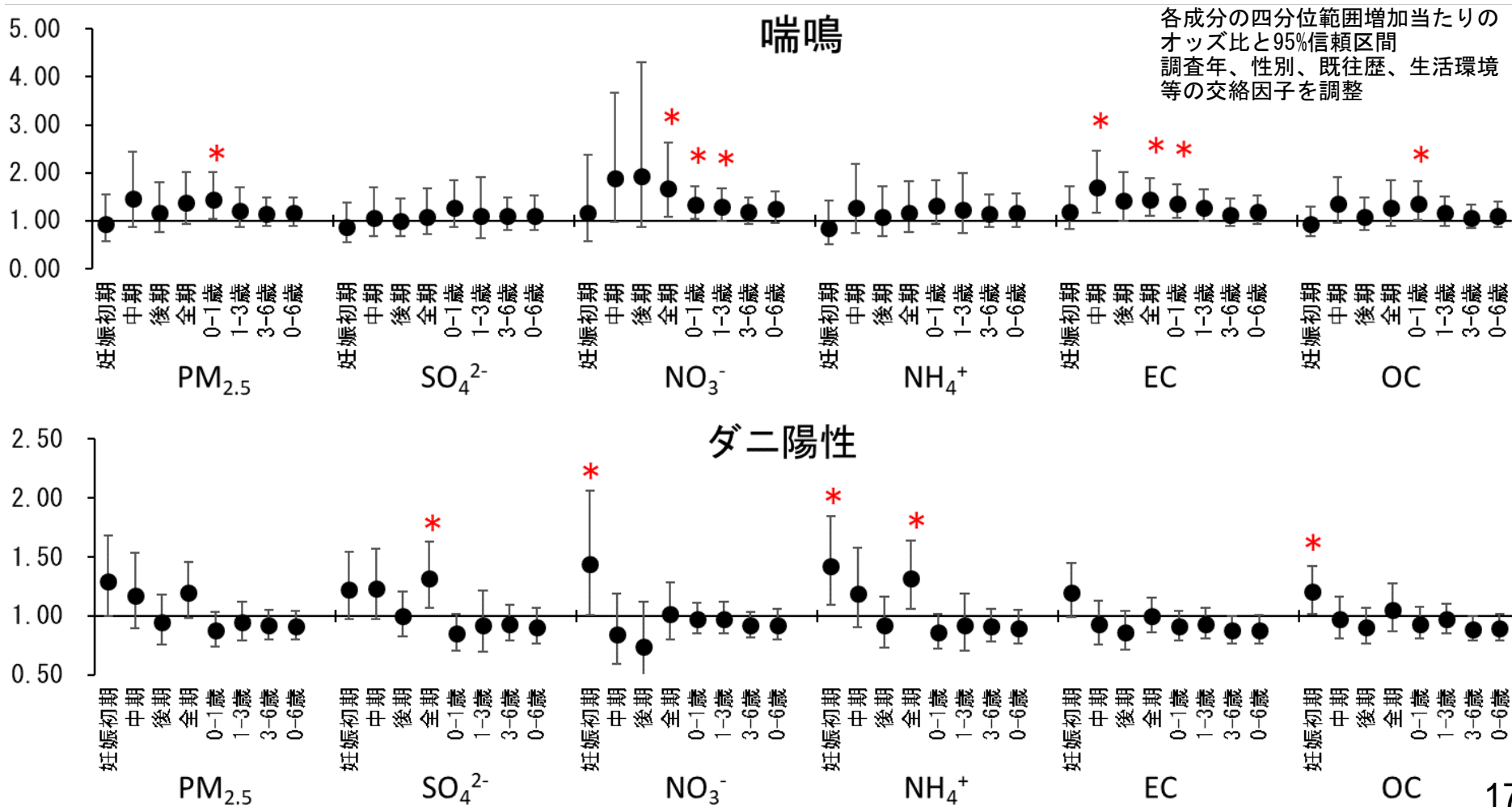
項目	内容
対象者	エコチル調査・兵庫ユニットセンターにおける参加者
項目	PM _{2.5} 主要成分(Sulfate、Nitrate、Ammonium、EC、OC) PM _{2.5} 質量濃度
推計方法	参加者の住所情報から、一致するセルにおけるモデル推計値を与える(屋内外の濃度差は未考慮)
推計期間: 母親	妊娠初期、中期、後期
推計期間: 子ども	生後0～27日 生後28日～1歳 1歳～3歳 3歳～6歳
住所地の移動	濃度推計領域内の転居は考慮 領域外への転居は欠測扱い

5-1. 成果の概要 ②個人曝露量推計結果



5-1. 成果の概要 ③解析結果

- ◆ 喘鳴は、妊娠全期間平均のNO₃⁻濃度推計値の四分位範囲増加当たりのオッズ比が最も大きく、0～1歳、1～3歳の濃度との関連も有意であった。他に、PM_{2.5}、EC、OCとの関連もみられた。
- ◆ ダニ陽性は妊娠初期のNO₃⁻、NH₄⁺、OC、妊娠全期間のSO₄²⁻及びNH₄⁺との関連も有意であったが、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。

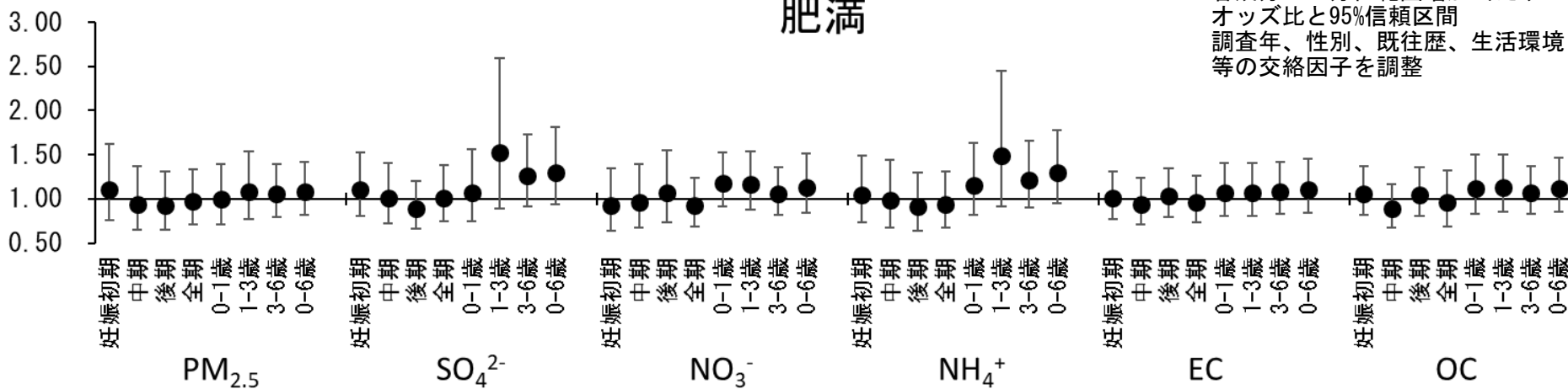


5-1. 成果の概要 ③解析結果

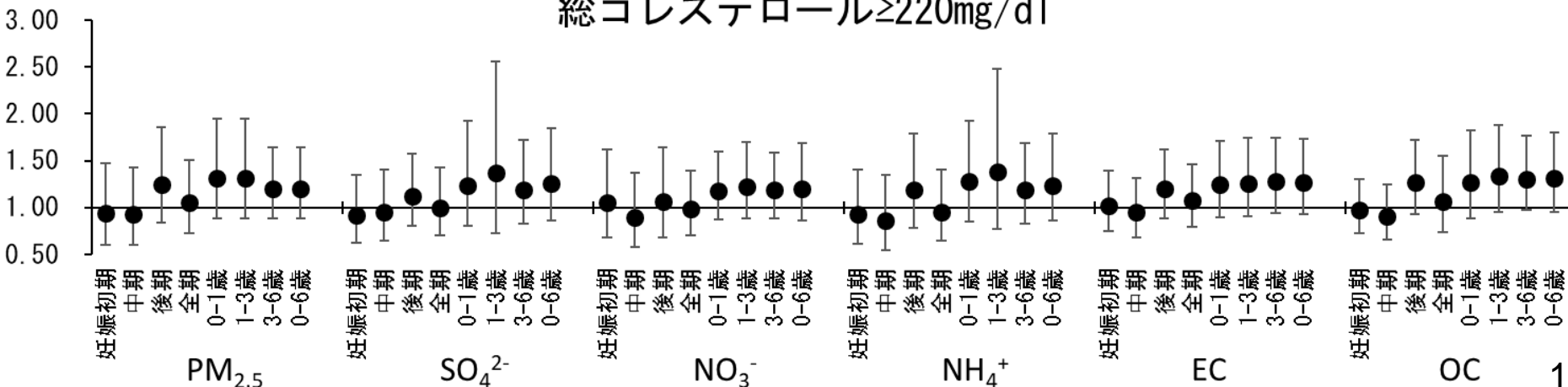
- ◆ 肥満は1～3歳における SO_4^{2-} 及び NH_4^+ 曝露推計値の四分位範囲増加当たりのオッズ比が1よりも大きかったが有意ではなく、その他の成分のいずれの時期の濃度との関連も有意ではなかった。
- ◆ 総コレステロール高値についても、いずれの曝露濃度とも有意な関連はなかったが、出生後に多くの成分の曝露推計値が高くなるとオッズ比が大きくなる傾向が認められた。

各成分の四分位範囲増加当たりのオッズ比と95%信頼区間
調査年、性別、既往歴、生活環境等の交絡因子を調整

肥満

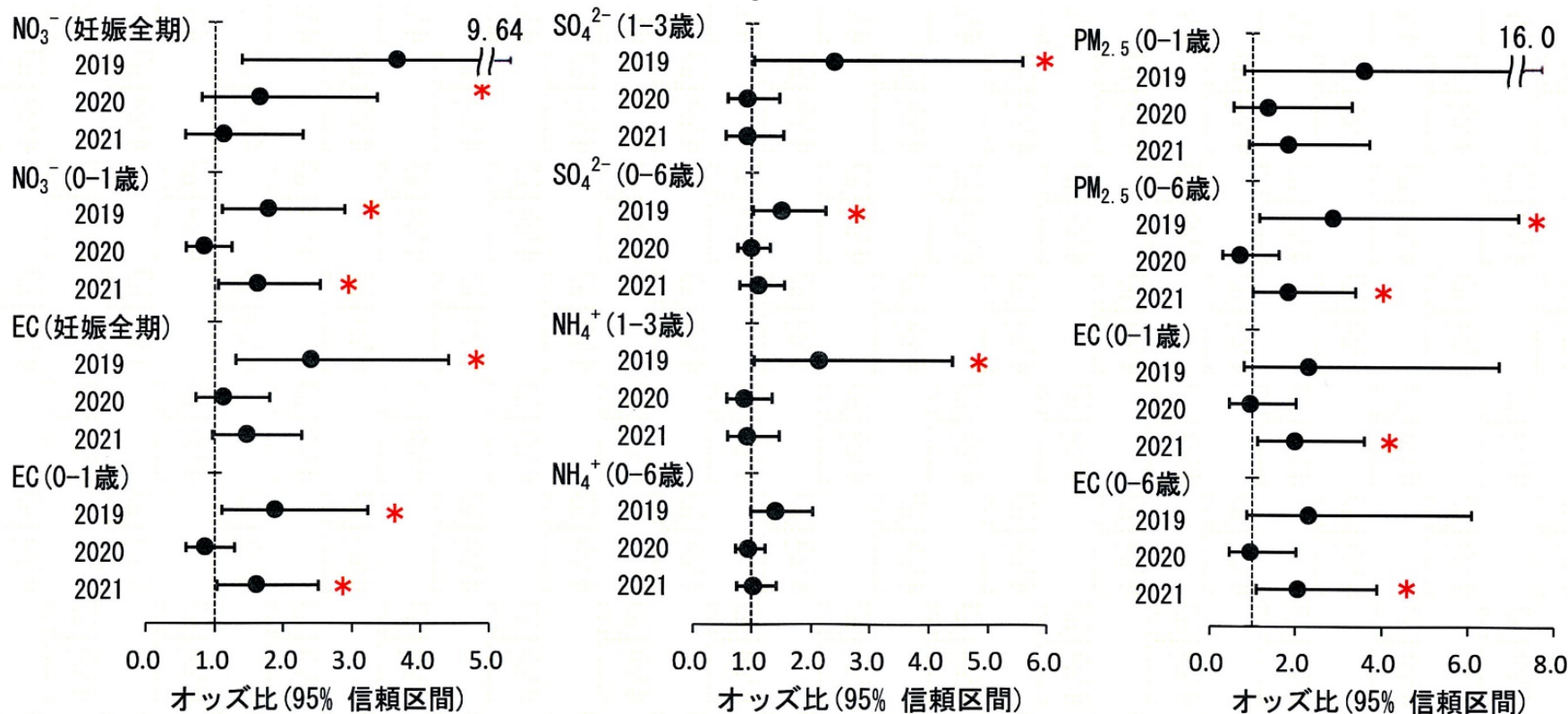


総コレステロール $\geq 220\text{mg/dl}$



5-1. 成果の概要 ③解析結果（年度別）

- ◆ 喘鳴は、2019年は各時期の化学成分濃度が増加するとオッズ比が1よりも大きかったが、2020年は関連がみられず、2021年は0～1歳におけるPM_{2.5}、NO₃⁻、EC、OCとの関連が有意であった。
- ◆ 動物上皮陽性は、2019年は乳幼児期のSO₄²⁻、NO₃⁻、NH₄⁺との関連が有意であったが、2020年度は関連がなく、2021年は妊娠初期のPM_{2.5}との関連が有意であった。
- ◆ LDLコレステロール高値は、2019年は乳幼児期のPM_{2.5}及び妊娠初期のSO₄²⁻との関連がみられたが、2020年は関連がなく、2021年はPM_{2.5}、EC、OCとの関連が有意であった。



各成分の四分位範囲増加当たりのオッズ比と95%信頼区間
調査年、性別、既往歴、生活環境等の交絡因子を調整

5-2. 環境政策等への貢献

1. PM_{2.5}の質量と主要な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、曝露濃度推計をはじめ、発生源対策などに活用が期待される。
2. 妊娠中及び出生早期におけるPM_{2.5}中のNO₃⁻及び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。
 - PM_{2.5}中の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、今後の効果的な大気汚染対策を進める上でのエビデンスとなる。
3. 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区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る。
4. 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。
 - 生活習慣や家庭環境の変化により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。

6. 研究成果の発表状況①

<査読付き論文: 4件>

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 Journal, Vol.15(2), Accepted (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, Accepted, Predicting Daily PM_{2.5} Exposure with Spatially Invariant Accuracy Using Co-existing Pollutant Concentrations as Predictors. DOI:10.3390/atmos13050782 (IF:2.686)
4. Thongthammachart T., Araki S., Shimadera H., Matsuo T., Kondo A.: Environ. Model. Software., Vol.155, 105447 (2022) Incorporating Light Gradient Boosting Machine to land use regression model for estimating NO₂ and PM_{2.5} levels in Kansai region, Japan. DOI:10.1016/j.envsoft.2022.105447 (IF: 5.471)

その他に2件投稿中

<その他の誌上発表(査読なし): 1件>

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」

<口頭発表(学会等) : 13件>

6. 研究成果の発表状況②

「国民との科学・技術対話」の実施：5件

1. 「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)にて講演

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
2020年10月27日、宝塚市、聴講者約50名
2021年12月14日、宝塚市、聴講者約60名

3. 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180名)にて講演
「大気汚染による健康影響の歴史と現状」

兵庫医科大学エコチル調査兵庫ユニットセンター主催
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
入場無料
どなたでもご参加いただけます
定員100名(要事前申込み)

日時 | 2020年2月15日(土)
13:30~15:30(開場13:10)
会場 | 尼崎市総合文化センター 7F 第2会議室
阪神尼崎駅より徒歩5分(アルカイックホール)
〒661-0881 兵庫県尼崎市昭和通2丁目7番16号

「エコチル調査」とは、環境中の化学物質が、子どもの健康にどのように影響するのかを明らかにすることを目的とした調査です。胎児期から13歳になるまで、全国で約10万組、兵庫では約5千組の親子にご協力いただき追跡調査を進めています。

プログラム



エコチル調査でわかってきたこと (講演:20分)
島 正之 (兵庫医科大学 公衆衛生学主任教授・エコチル調査兵庫ユニットセンター長)



PM_{2.5}濃度の把握と予測 (講演:15分)
嶋寺 光 (大阪大学大学院 工学研究科 准教授)



小児肥満症～将来子どもを糖尿病にしないために～ (講演:60分)
杉原 茂孝 氏 (東京女子医科大学東医療センター 教授・小児科部長)

小児科専門医、内分泌代謝科専門医、糖尿病専門医として、長年小児生活習慣病(肥満症)・小児糖尿病等の診療に携わるとともに、地域の小児生活習慣病予防啓発などを通して子どもの生活環境の改善の必要性についても取り組んでいる。

お申込み方法

エコチルひょうごWebサイト、電話にて受け付けます。定員になり次第締め切らせていただきます。託児はありませんが、お子様の参加も可能です。講演会の進行にご配慮いただけますようお願いいたします。

【お問い合わせ先】 エコチル調査兵庫ユニットセンター
TEL: 0120-456-019 (平日 9:00~16:30)
エコチルひょうごウェブサイト: <https://www.ecochil-hvgo.jp/event/>

※独立行政法人環境再生保全機構 環境研究総合推進費 (S-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) により実施します。 兵庫医科大学

