

令和元年6月3日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09108

研究課題名(和文) 呼気一酸化窒素測定を用いた小児住民の二酸化硫黄曝露による影響の評価

研究課題名(英文) Effects of sulfur dioxide on fractional exhaled nitric oxide concentration in the child residents of Miyakejima island

研究代表者

岩澤 聡子 (IWASAWA, Satoko)

慶應義塾大学・医学部(信濃町)・講師(非常勤)

研究者番号：10570369

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：二酸化硫黄(SO₂)曝露のない、一般大気環境に居住する中学生を対象に新規に呼気一酸化窒素(FeNO)を測定し、すでに測定を終えているSO₂曝露地域(三宅島)居住中学生のFeNOと比較検討した。三宅島ではのべ83名に実施し、対照群は31名であった。2008年から2014年における三宅島でのFeNO(ppb)の幾何平均はそれぞれ、28.2、18.2、23.6、35.5、36.9、28.1、32.1であった。対照群では27.7であり、いずれの年度と対照群の間の比較統計学的有意差を認めなかった。健診前3ヶ月間の平均SO₂濃度22.2ppb以下の環境においては、FeNOで影響を認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

FeNOとSO₂曝露の関連についての知見は本研究が初めてである。我々は、世界でも稀なSO₂の単体曝露集団の長期観察データを有している。三宅島の火山性ガスは、SO₂濃度が環境基準を満たしていないが、他の硫化水素や塩化水素、硫酸ミスト、浮遊粒子状物質は健康影響発生の可能性が低いレベルであるという特徴がある。10年間の三宅島でのコホート調査による疫学研究では、すでに自覚症状の呼吸器影響が示唆されている。本研究成果は、全世界で有用な大気環境における貴重な科学的情報源として貢献する。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the relationship between sulfur dioxide (SO₂) exposure and fractional exhaled nitric oxide (FeNO) concentration among children who received health checkups from 2008 to 2014. The subjects were 83 and 31 second-year junior high school students aged 13-14 years who resided on Miyakejima island and an SO₂-free reference island, respectively. Among the Miyakejima students, geometric mean (GM) FeNO concentrations measured at each health checkup from 2008 to 2014 were 28.2, 18.2, 23.6, 35.5, 36.9, 28.1, and 32.1 ppb. The GM FeNO concentration among the students from the reference island was 27.7 ppb in 2017. There was no clear significant difference in GM of FeNO concentration between Miyakejima and control students, when the average concentration of SO₂ over a period of 3 months was 22 ppb or less.

研究分野：環境医学、リスク評価

キーワード：二酸化硫黄 火山性ガス 呼気一酸化窒素濃度 三宅島 中学生

1. 研究開始当初の背景

呼気一酸化窒素濃度(FeNO: Fractional nitric oxide concentration in exhaled breath)は、非侵襲的であり、短時間で結果が得られることから新たなマーカーとして期待されている。下気道における好酸球浸潤(炎症)を非侵襲的に捕捉できることから、日常診療では、気管支喘息における管理指標として有用とされ、好酸球性気道炎症の診断とステロイド反応性の予測に用いることが強く推奨されている。

呼気中の NO は、気道上皮細胞やマクロファージによって産生され、健常者でも検出される。NO は、L-アルギニンを基質として NO 合成酵素(NOS)によって L-シトルリンに転換されるときに産生される。また、FeNO が好酸球性気道炎症と相関することは、気管支肺胞洗浄、生検検体、喀痰好酸球を用いた研究で多数報告されている。『これまで二酸化硫黄曝露と咳の増加などの自覚症状に関して、量反応関係がある』ことが報告されているが、呼吸器影響のひとつである気道炎症との関係である、『二酸化硫黄曝露と FeNO の関連』に関する報告はない。

我々はこれまで、高濃度の SO₂ を含む火山ガスの大量放出を伴った噴火により 2000 年全島民の島外避難を余儀なくされた三宅島で、SO₂ 放出が続く中、避難指示解除となった 2006 年 2 月より毎年健康診断を実施してきた。小児への呼吸器影響評価のひとつの項目として『SO₂ 曝露住民における FeNO 測定』を 2008 年より継続的に行った。三宅島は、噴火した雄山を中心とした周囲 38.5km の円形の島であり、住民の多くは全長約 30km の周回道路沿いに居住している。そのため、島内すべての居住地域において、風向きの影響により濃度の高低はあるが、火山ガスによる SO₂ 曝露を受ける。さらに、島の中のどの地域も SO₂ 濃度が環境基準を満たしていない。よって、一般環境との比較が影響評価には必須である。しかし、日本の一般環境における小児の FeNO 基礎データがなく評価ができないことが分かった。

これまで明らかになった本疫学研究による結果を次に述べる。三宅島における、SO₂ 濃度と小児の呼吸器影響の関連について、2006 年 11 月から 2011 年 11 月の変化を検討した報告 International Archives of Occupational and Environmental Health (Iwasawa et al., 2015) がある。呼吸機能での影響は認めなかったが、いくつかの自覚症状では、明瞭な量反応関係を認めた。対象者はそれぞれの健診時点で、三宅島に住民票登録のある 19 歳未満の住民とし、のべ受診数は 819 名であった。曝露濃度は居住地区内の定点モニタリング(6 観測地点, 5 分値)をもとに、2005 年 2 月の居住再開より 2011 年 11 月の健診までのデータを用い、各健診前の 3 か月間の平均濃度を求めた。この平均濃度により、居住地区を低濃度(Area L)、比較的高濃度 2 地域(H-1, H-2)と定義した。健康影響評価として、質問票・問診による自覚症状調査とスパイロメトリーを実施した。解析は、健診ごとの地区間での比較と、濃度が低い 2008 年 Area L を対照とした場合の曝露濃度と有症率との関連を検討した。3 地区における曝露濃度は、年々減少しており、平均濃度(ppb)は、Area L で 11.3-2.47、H-1 で 32.2-12.2、H-2 で 75.1-12.1 であった。自覚症状では、H-2 において有症率が多い傾向を観察したが、年々減少傾向を認めた。年齢・性別・感受性を調整したオッズ比では、2008 年 Area L と比較すると、「のど」の刺激や痛み、「目」の刺激や痛み「目」について 30ppb を限界として、「咳」について 45ppb を限界として症状の増加を観察した。呼吸機能では、有意な変化を認めなかった。

2. 研究の目的

SO₂ 曝露のない、一般大気環境に居住する中学生を対象に新規に FeNO を測定し、すでに研究グループが測定を終えている SO₂ 曝露地域居住中学生の FeNO と比較検討する。SO₂ 曝露による気道炎症の影響評価を行い、SO₂ 曝露限界値設定のエビデンスとしたい。

3. 研究の方法

すでに『子どもの肺機能発達』のコホート研究を行っている南西諸島のフィールドへ、調査協力の依頼をし、本疫学調査を実施した。対象者は南西諸島にある島に在住の中学 2 年生の男女で、『子どもの肺機能発達』の調査(肺機能検査・身体測定)と同時に同じ会場(中学校の多目的室)にて、本調査の FeNO 測定を行った。肺機能検査は、息を勢いよく沢山吐き出すため、FeNO を下げる因子とされている。このため、FeNO 測定は、肺機能検査の前に実施した。FeNO 測定は、電気化学法である Aeocrine 社の一酸化窒素ガス分析装置 NIOX-MINO を用いた。苦痛を伴うこともなく、安全な検査であるが、医療機関での実施ではなく、学校で行うため、協力者の安全をより一層確保するため、検査当日の体調を医師が診察し、検査実施可能かどうかを判断した。

協力者および保護者には、事前に本調査の説明を行い、同意を得た方のみ調査へ協力していただいた。質問紙を配布した調査も行った。解答は協力者ならびに一部保護者の方をお願いした。内容は、居住地、年齢、性別、アレルギーなどの有無、既往歴、食事、運動などを調査した。また、レタスなどの硝酸塩を含む食物摂取で FeNO は上昇するため、基本的には食べないようにお願いをした。FeNO 測定結果は、協力者および保護者へ返却した。

本調査で得られた測定結果を SO₂ 曝露のない集団(非曝露群)と定義し、三宅島で得られた集団(曝露群)と平均値、有所見率について統計学的検定を行った。また、SO₂ 曝露濃度は定量

データとして得ているため、非曝露群と比較し、傾向性の検定も行った。

4. 研究成果

三宅島では2008年から2014年間の各年11月にのべ83名に実施し、対照群は31名であった。三宅島でのSO₂濃度は、定点モニタリング(6地点、5分値)をもとに、各健診前3ヶ月間の平均濃度(ppb)を算出した。FeNOは卓上型NOアナライザー(NIOX-MINO)を用い、米国呼吸器学会と欧州呼吸器学会が推奨する標準法で行った。

各健診前3ヶ月間の平均SO₂曝露濃度(ppb)は、2008年から2014年それぞれ22.2, 20.6, 8.9, 10.5, 10.7, 4.4, 8.0であった(Table 1)。2008年から2014年におけるFeNO測定値(ppb)の幾何平均(GM)はそれぞれ、28.2, 18.2, 23.6, 35.5, 36.9, 28.1, 32.1であった(Table 2)。対照群では、27.7であり、いずれの年度と対照群の間の比較においても統計学的有意差を認めなかった(Table 2)。また、性別、高感受性の有無で層化した解析においても、同様であった(Table 2)。

健診前3ヶ月間の平均SO₂曝露濃度22.2ppb以下の環境においては、FeNO測定値で統計学的に有意な影響を認めなかった。

Table 1. Characteristics of the study population and concentration of SO₂.

| | Miyakejima Island | | | | | | | Control Island |
|---|-------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------|
| | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | |
| Gender (male/female), n | 9/5 | 9/2 | 4/7 | 4/3 | 9/4 | 5/8 | 8/6 | 24/7 |
| Height (cm) | 160.5 | 166.5 | 159.4 | 162.3 | 161.5 | 158.5 | 161.1 | 158.7 |
| Hypersusceptibility | 6 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 6 |
| Concentration of SO ₂ [#] | | | | | | | | |
| Last twelve months | | | | | | | | |
| Mean (ppb) | 17.59 | 17.56 | 9.55 | 7.34 | 8.35 | 4.19 | 4.97 | * |
| Frequency \geq 0.1 ppm in hourly measurements (%) | 3.94 | 4.90 | 2.55 | 2.12 | 2.78 | 1.23 | 1.27 | * |
| Last three months | | | | | | | | |
| Mean (ppb) | 22.2 | 20.6 | 8.92 | 10.5 | 10.7 | 4.38 | 8.01 | - |
| Concentration of SPM | | | | < 13 | | | | * |
| Concentration of NO ₂ | | | | - | | | | * |
| Difference in mean temperature (°C) | 0 | 0.5 | 0.1 | -5.7 | -0.9 | 2.6 | -2.9 | 1.6 |
| Mean air pressure change (hPa) | -1.5 | -0.5 | 0.3 | 11 | 6.6 | 7.6 | 2.3 | 0.8 |

[#]5-min average concentration of SO₂. We calculated the total average value of the six monitoring stations.

* under the standard. There is no monitoring site in Control Island. From the Southwest Islands area and Okinawan data, we estimated that SO₂, SPM and NO₂ were lower than JESD in Control Island.

Table.2 Geometric mean and Geometric standard deviation of FeNO among control and each health check-up.

| | | control | Miyakejima students from 2008 to 2014 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 |
|-------------------------|-------|---------|---------------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| n | | 31 | 83 | 14 | 11 | 11 | 7 | 13 | 13 | 14 |
| GM | (ppb) | 27.7 | 28.3 | 28.2 | 18.2 | 23.6 | 35.5 | 36.9 | 28.1 | 32.1 |
| GSD | (ppb) | 3.06 | 2.28 | 2.46 | 2.58 | 1.79 | 2.24 | 2.08 | 2.48 | 2.28 |
| Female | | | | | | | | | | |
| GM | | 25.51 | 23.12 | 24.30 | 30.74 | 20.42 | 22.68 | 31.34 | 19.74 | 23.88 |
| GSD | | 2.90 | 2.15 | 2.87 | 2.76 | 1.97 | 1.96 | 2.48 | 1.98 | 2.59 |
| Male | | | | | | | | | | |
| GM | | 28.35 | 32.46 | 30.63 | 16.24 | 30.43 | 49.61 | 39.75 | 49.59 | 37.83 |
| GSD | | 3.18 | 2.33 | 2.36 | 2.60 | 1.31 | 2.24 | 1.99 | 2.72 | 2.12 |
| Hypersusceptibility | | | | | | | | | | |
| GM | | 65.50 | 49.84 | 56.65 | 72 | 41.69 | 17 | 54.77 | 93 | 43.81 |
| GSD | | 2.95 | 1.88 | 1.59 | - | 2.47 | - | 3.03 | - | 1.92 |
| Non-Hypersusceptibility | | | | | | | | | | |
| GM | | 22.51 | 24.41 | 16.71 | 15.90 | 20.81 | 40.10 | 34.39 | 25.46 | 28.34 |
| GSD | | 2.84 | 2.25 | 2.20 | 2.41 | 1.60 | 2.25 | 2.00 | 2.39 | 2.41 |

< 引用文献 >

Iwasawa S, Tsuboi T, Nakano M, Hirata A, Yoshioka N, Suzuki S, Tanaka S, Omae K. Effects of sulfur dioxide on fractional exhaled nitric oxide concentration in the child residents of Miyakejima island. Asian Journal of Atmospheric Environment 査読有 13 巻、2019 印刷中

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Iwasawa S, Tsuboi T, Nakano M, Hirata A, Yoshioka N, Suzuki S, Tanaka S, Omae K. Effects of sulfur dioxide on fractional exhaled nitric oxide concentration in the child residents of Miyakejima island. Asian Journal of Atmospheric Environment 査読有 13 巻、2019 印刷中

Kochi T, Iwasawa S, Nakano M, Tsuboi T, Tanaka S, Kitamura H, Wilson DJ, Takebayashi T, Omae K. Influence of sulfur dioxide on the respiratory system of Miyakejima adult residents 6 years after returning to the island. J Occup Health. 査読有 59 巻 2017 313-326. DOI:10.1539/joh.16-0256-0A.

岩澤聡子, 大前和幸. 火山性ガスと火山灰による健康リスク. 日本医師会雑誌特別号 査読無 146 巻 2017 155-157.

岩澤聡子, 吉岡範幸, 大前和幸. 二酸化硫黄の疫学研究に関する最近の知見 2004 年以降. 産業医学ジャーナル 査読無 40 巻 2017 102-105.

〔学会発表〕(計 6 件)

岩澤聡子, 中野真規子, 吉岡範幸, 鈴木聡子, 田中茂, 大前和幸. 呼気一酸化窒素測定を用いた小児住民の二酸化硫黄曝露による影響の量的評価. 第 89 回日本衛生学会学術総会 2019 年 2 月 1 日 ~ 3 日. 名古屋大学東山キャンパス (愛知県名古屋市)

岩澤聡子, 中野真規子, 吉岡範幸, 幸地勇, 喜多村紘子, 道川武紘, 加部勇, 浜口伝博, 大前和幸. 二酸化硫黄曝露と小児の喘息による受療行動の検討. 第 77 回日本公衆衛生学会総会 2018 年 10 月 24 日 ~ 26 日. ビッグパレットふくしま (福島県郡山市)

岩澤聡子, 坪井樹, 中野真規子, 田中沙織, 吉岡範幸, 幸地勇, 喜多村紘子, 道川武紘, 加部勇, 浜口伝博, 田中茂, 大前和幸. 二酸化硫黄曝露と成人の喘息による受療行動の検討. 第 91 回日本産業衛生学会総会 2018 年 5 月 16 日 ~ 19 日. 熊本市市民会館 (熊本県熊本市)

Iwasawa S, Tsuboi T, Nakano M, Yoshioka N, Tanaka S, Omae K. Effects of sulfur dioxide on fractional exhaled nitric oxide concentration in the child residents of Miyakejima island. The 32nd Congress of International Congress on Occupational Health. 2018

年4月29日～5月4日。The Convention Centre DUBLIN. (アイルランド、ダブリン)
岩澤聡子. 三宅島における二酸化硫黄(SO₂)の呼吸器影響に関するコホート研究. 第76
回日本公衆衛生学会総会 シンポジウム 2017年10月31日～11月2日。かごしま県民交
流センター (鹿児島県鹿児島市)
岩澤聡子, 中野真規子, 田中茂, 大前和幸. 二酸化硫黄曝露地域と一般大気環境における
中学2年生の呼気一酸化窒素濃度の比較. 第87回日本衛生学会総会 2017年3月26日～
28日。フェニックス・シーガイア・リゾート (宮崎県宮崎市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究協力者

研究協力者氏名：大前 和幸

ローマ字氏名：OMAE, Kazuyuki

研究協力者名：中野 真規子

ローマ字氏名：NAKANO, Makiko

研究協力者名：吉岡 範幸

ローマ字氏名：YOSHIOKA, Noriyuki

研究協力者名：田中 茂

ローマ字氏名：TANAKA, Shigeru

研究協力者名：平田 あや

ローマ字氏名：HIRATA, Aya

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。