

令和 3 年 5 月 18 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03388

研究課題名(和文) 微小粒子状物質(PM2.5)とその成分曝露がもたらす妊婦・胎児の健康影響評価

研究課題名(英文) Effects of fine particulate matter and its components for maternal and foetal health

研究代表者

道川 武紘(MICHIKAWA, Takehiro)

東邦大学・医学部・講師

研究者番号：80594853

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,200,000円

研究成果の概要(和文)：微小粒子状物質(PM2.5)を中心とする大気汚染物質の周産期影響に関して疫学知見は増えているものの、日本を含めたアジア諸国からの報告は相対的に少ない。本研究では、PM2.5とその成分に注目し、日本の妊婦と胎児への影響を検討した。PM2.5の特定成分曝露が胎児発育の指標である出生時体重や胎盤重量と負の関連性を示すこと、また産科合併症のリスクを高める可能性があることを報告した。またPM2.5を含む黄砂について、黄砂が飛来した1～2日後に産科救急疾患である常位胎盤早期剥離をともなう出産が増加することを観察した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、世界的にも知見が限定的である妊婦へのPM2.5とその成分曝露による周産期影響について、ここ10年内のデータを利用して日本における知見を報告した。現在の日本のPM2.5濃度においても、妊娠中の曝露が妊婦とその子ども(胎児)に影響する可能性を示したことで、今後「PM2.5と妊婦とその子どもの健康の関連性が因果関係にあるのか」踏み込んで検討するという次なる課題が明確になった。また、黄砂と早期剥離との関連性については、まだよく分かっていない早期剥離の発生メカニズムの解明につながる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：There is evidence that PM2.5 exposure during pregnancy was associated with maternal and foetal health, but such evidence is limited in Asian countries. In this study, we focused on PM2.5 and its components, and examined these effects on perinatal health. We observed that specific components of PM2.5 were inversely associated with birth weight and placental weight, as indicators of foetal growth, and were positively associated with the occurrence of placenta-mediated pregnancy complications. For Asian dust that is a natural phenomenon in which dust particles are transported from the inner area of China, short-term exposure on the 1-2 days before delivery might increase the risk of placental abruption.

研究分野：環境保健

キーワード：微小粒子状物質 成分 妊娠合併症 出生体重 環境疫学

1. 研究開始当初の背景

粒子状物質、とくに粒径が小さくより健康への悪影響が心配されている微小粒子状物質(PM_{2.5})の健康影響に関しては世界中で研究が進んできた。子どもから成人、高齢者にいたる幅広い年代における呼吸器系や循環器系の疾患の発症や死亡との関連性についての多くの知見をもとに、粒子状物質への曝露がこれらの疾患の原因になっていると考えられるようになった。PM_{2.5}の健康影響が指摘されるとともに大気汚染対策が進み、日本を含めて先進諸国ではPM_{2.5}濃度は減少傾向を示している。日本では2014年(平成26年)の年平均値が14.7 µg/m³と環境基準(15 µg/m³)を下回った。しかしながら、このような濃度の低い状況下においてもPM_{2.5}の曝露が人の健康に影響するのか、特に、より環境への感受性が高いと想定されている胎児への影響があるのか、については不明であった。

Developmental Origins of Health and Disease(DOHaD)の概念に照らしてみると、子宮環境内でのPM_{2.5}曝露による周産期影響があるならば、子どもの将来の健康度低下や特定の疾患罹患につながる可能性がある。しかしながら、大気汚染物質の周産期影響は研究途上の課題であり、PM_{2.5}の健康影響に関する研究を主導してきた欧米においても周産期アウトカムとの関連についての知見は、循環器や呼吸器疾患との関連性についての知見よりも明らかに少なかった。さらにPM_{2.5}の特定成分により強い生体影響があるのかどうか、検討した研究はさらに少なかった。そこで我々は、「環境基準を達成しつつある日本の大気環境下において、妊婦へのPM_{2.5}とその成分曝露による周産期影響(とくにDOHaDに関わる胎児発育への影響)があるのか」明らかにしたいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、「日本において、妊婦へのPM_{2.5}とその成分曝露による周産期影響があるのか、影響するとしたらその大きさはどの程度なのか」について調べる事である。PM_{2.5}を含む黄砂との関連性についても分析する。

3. 研究の方法

本研究は、東邦大学医学部倫理審査委員会(研究課題番号 A20024_A18049)他に研究計画を申請し、承認を受けた上で実施した。

(1) 曝露データ

PM_{2.5}濃度やその他の共存汚染物質(二酸化窒素NO₂、光化学オキシダントOx、二酸化硫黄SO₂)濃度は、国立環境研究所環境数値データベースとして保存されているものを入手した。研究協力者が東京都環境科学研究所にて、環境省のマニュアルに準じた方法で採取・分析して整理しているPM_{2.5}成分(炭素成分、イオン成分)濃度データの提供を受けた。また、レーザー光で黄砂濃度を測定するLidarが設置されている9都府県(宮城、茨城、千葉、東京、新潟、富山、大阪、島根、長崎)について、Lidar測定データと一般大気環境測定局で測定されている浮遊粒子状物質濃度をともに、黄砂が飛来した日を定義した。さらに交絡となり得る気象因子については気象庁の公開データから入手した。

(2) アウトカムデータ

日本産科婦人科学会(周産期委員会)に申請して周産期登録データベースとして整理されているデータの提供を受けた。提供を受けたデータには、アウトカムである妊娠合併症(妊娠高血圧腎症、常位胎盤早期剥離)、妊娠期間(早産を定義)、出生時体重、胎盤重量、死産と、交絡しうる個人の属性情報(母年齢、分娩回数、喫煙や飲酒など)が含まれていた。

(3) 統計解析

統計解析は STATA あるいは R を使用して実施した。

出生体重、妊娠合併症などをアウトカムにした解析では、PM_{2.5} の化学組成データの蓄積があり、人口が多いために統計学的な検出力が確保できると考えた東京(23 区)を対象地域とした。妊娠全期間あるいは三半期ごとの平均濃度を曝露として、アウトカムの特性に応じて、重回帰モデルあるいはロジスティクス回帰モデルを適用して関連性を検討した。この際、出産した医療機関をランダム効果とするマルチレベルモデルを組んだ。

黄砂曝露と常位胎盤早期剥離との関連性を調べる際は、Lidar が設置されている9都府県における早期剥離症例を対象とした。これまで循環器疾患との関連が報告されている短期曝露影響に注目し、「出産数日前の黄砂曝露が早期剥離を引き起こす」との仮説をたてた。そこで、時間層化ケースクロスオーバーデザインで条件付ロジスティック回帰分析を行った。

4 . 研究成果

(1) PM_{2.5} とその成分の中期的曝露の周産期影響

出生体重、胎盤重量や早産

東京 23 区内 39 施設での里帰り出産を除く全単胎出産妊婦のうち、満期産(37~41 週)であり必要情報のそろった妊婦(子)63,990 人について分析した。表 1 には妊婦の背景情報および出生体重、胎盤重量の分布をまとめた。妊娠全期間の平均濃度と出生体重との関連性はなかったが、三半期ごとの曝露に着目した時、第 3 三半期の PM_{2.5} 質量濃度および硫酸イオン(SO₄²⁻)濃度が上昇すると出生体重が低下する傾向をみとめた。同様に、第 3 三半期の硫酸イオン(SO₄²⁻)は胎盤重量と負の関連性があった。第 1 三半期および第 2 三半期の平均濃度を調整しても、これらの関連性は変わらなかった。胎児胎盤重量比(出生体重を胎盤重量で割ったもの)については、いずれの曝露とも意味のある関連性を観察しなかった。

なお、早産(22~36 週での出産)についても検討したが、統計学的に有意な正の関連性はなかった。

妊娠合併症

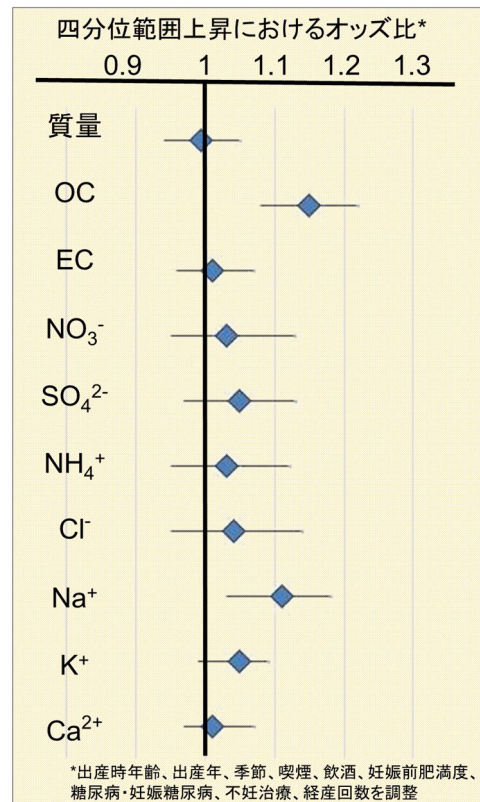
2013~2015 年にかけて登録された東京 23 区内 39 施設での里帰り出産を除く全単胎出産妊婦 83,454 名を解析対象とした。ここでは、胎盤が発症の鍵となっている胎盤関連妊娠合併症(今回は、妊娠高血圧腎症、常位胎盤早期剥離、Small for gestational age(SGA)や死産のいずれか、あるいは複数がある場合と定義)をアウトカムとして、胎盤形成に重要な第 1 三半期(妊娠 0~13 週)の曝露との関連性を調べた。今回、有機炭素(OC)とナトリウムイオン(Na⁺)について正の関連を観察した(図 1)。OC に

表 1. 妊婦の背景情報および出生体重、胎盤重量の分布

	妊婦	出生体重 (g)	胎盤重量 (g)
	人数 (%)	平均 (標準偏差)	平均値 (標準偏差)
合計	63,990	3033.5 (373.4)	570.0 (103.3)
妊婦年齢(年)			
<25	2,248 (3.5)	3022.9 (372.6)	577.1 (102.2)
25-34	31,880 (49.8)	3029.9 (370.0)	568.6 (101.5)
≥35	29,862 (46.7)	3038.0 (377.1)	570.9 (105.3)
出産歴			
初産	38,850 (60.7)	3021.5 (374.1)	565.8 (101.9)
経産	25,140 (39.3)	3051.9 (371.7)	576.4 (105.1)
喫煙			
なし/禁煙	54,405 (86.6)	3032.2 (372.8)	569.2 (103.4)
あり	1,917 (3.4)	3023.2 (370.1)	559.6 (103.9)
妊娠週数(週)			
37	8,343 (13.0)	2764.9 (340.3)	547.8 (106.7)
38	16,996 (26.6)	2932.2 (336.2)	556.1 (102.6)
39	17,606 (27.5)	3057.3 (339.4)	569.6 (99.8)
40	15,323 (24.0)	3172.4 (347.6)	585.4 (100.3)
41	5,722 (8.9)	3280.6 (356.4)	603.3 (104.3)
児性別			
男性	32,457 (50.7)	3082.5 (372.3)	574.0 (103.5)
女性	31,533 (49.3)	2983.0 (367.9)	565.9 (103.0)

については四分位範囲(0.51 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) 上昇あたり 1.15 (95%信頼区間 = 1.08, 1.22)、また Na^+ については 0.06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇あたり 1.11(1.03, 1.18) であった。とくに OC については、妊娠高血圧腎症、早期剥離、SGA と死産それぞれ個別に分析しても、正の関連性を確認した。妊娠初期の $\text{PM}_{2.5}$ 特定成分曝露は、胎盤形成に影響するかもしれない。

図 1. 妊娠第 1 三半期における $\text{PM}_{2.5}$ とその成分曝露と胎盤関連妊娠合併症との関連性



(2) 出産直前の黄砂曝露と常位胎盤早期剥離との関連性

2009～2014 年において、9 都府県で登録された単胎出産妊婦およそ 28 万人のうち、早期剥離と診断されて曝露情報の欠測がなかった 3,014 人について解析した。出産 2 日前～前日における黄砂曝露について、気温、湿度および気圧を調整した早期剥離のオッズ比は 1.4 (95%信頼区間 = 1.0, 2.0) であった。黄砂日には大気汚染物質(二酸化窒素、光化学オキシダントや二酸化硫黄)濃度も上昇するため、それらの影響を除外すべく統計モデル上で調整しても関連性は維持された。黄砂飛来日の 1～2 日後に早期剥離をともなう出産が増加したという本研究での観察結果は世界初の疫学知見であり、黄砂の健康影響に係る新しい仮説を提案した。

(3) まとめ

本研究では、世界的にも知見が限定的である妊婦への $\text{PM}_{2.5}$ とその成分曝露による周産期影響について検討を行い、現在の日本の $\text{PM}_{2.5}$ 濃度においても妊娠中の曝露と妊婦とその子ども(胎児)の健康アウトカムとに負の関連性を観察した。また、黄砂による健康影響が妊婦にも及ぶ可能性を示した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takehiro Michikawa, Seiichi Morokuma, Shin Yamazaki, Akinori Takami, Seiji Sugata, Ayako Yoshino, Yuki Takeda, Kazushige Nakahara, Shinji Saito, Junya Hoshi, Kiyoko Kato, Hiroshi Nitta, Yuji Nishiwaki.	4. 巻 -
2. 論文標題 Exposure to chemical components of fine particulate matter and ozone, and placenta-mediated pregnancy complications in Tokyo: a register-based study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41370-021-00299-4	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Takeda, Takehiro Michikawa, Seiichi Morokuma, Shin Yamazaki S, Kazushige Nakahara, Ayako Yoshino, Seiji Sugata, Akinori Takami, Shinji Saito, Junya Hoshi, Kiyoko Kato, Hiroshi Nitta, Yuji Nishiwaki.	4. 巻 -
2. 論文標題 Trimester-specific association of maternal exposure to fine particulate matter and its components with birth and placental weight in Japan	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Occupational and Environmental Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/JOM.0000000000002254	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 道川武紘.	4. 巻 39
2. 論文標題 黄砂飛来後に常位胎盤早期剥離が増える？ 周産期にかかる最新の環境疫学研究.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Perinatal Care	6. 最初と最後の頁 82-87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西脇祐司, 道川武紘.	4. 巻 69
2. 論文標題 黄砂の健康影響	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 新薬と臨床	6. 最初と最後の頁 202-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeiro Michikawa, Shin Yamazaki, Atsushi Shimizu, Hiroshi Nitta, Kiyoko Kato, Yuji Nishiwaki, Seiichi Morokuma.	4. 巻 127
2. 論文標題 Exposure to Asian dust within a few days of delivery is associated with placental abruption in Japan: a case-crossover study.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BJOC	6. 最初と最後の頁 335-342
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1471-0528.15999.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

[学会発表] 計6件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 道川武紘, 諸隈誠一, 山崎新, 高見昭憲, 菅田誠治, 吉野彩子, 武田悠希, 中原一成, 齊藤伸治, 星純也, 加藤聖子, 新田裕史, 西脇祐司.
2. 発表標題 化学組成に着目した微小粒子状物質濃度と胎盤関連妊娠合併症との関連性について.
3. 学会等名 第31回日本疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田悠希, 道川武紘, 諸隈誠一, 山崎新, 高見昭憲, 菅田誠治, 吉野彩子, 中原一成, 齊藤伸治, 星純也, 加藤聖子, 新田裕史, 西脇祐司.
2. 発表標題 妊娠期間中の微小粒子状物質成分濃度と出生時体重との関連 ~ 妊娠3半期別の検討.
3. 学会等名 第31回日本疫学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道川武紘, 諸隈誠一, 山崎新, 武田悠希, 中原一成, 齊藤伸治, 星純也, 加藤聖子, 新田裕史, 西脇祐司.
2. 発表標題 妊娠中の微小粒子状物質濃度は早産と関連しているのか: 東京23区での検討.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 武田悠希, 道川武紘, 諸隈誠一, 山崎新, 中原一成, 齊藤伸治, 星純也, 加藤聖子, 新田裕史, 西脇祐司.
2. 発表標題 妊娠中の微小粒子状物質濃度と胎盤重量との関連.
3. 学会等名 第91回日本衛生学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 道川武紘, 諸隈誠一, 山崎新, 高見昭憲, 菅田誠治, 武田悠希, 中原一成, 齊藤伸治, 星純也, 加藤聖子, 新田裕史, 西脇祐司.
2. 発表標題 妊娠初期の微小粒子状物質曝露と常位胎盤早期剥離との関連性について.
3. 学会等名 第90回日本衛生学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 道川武紘, 山崎新, 清水厚, 新田裕史, 加藤聖子, 西脇祐司, 諸隈誠一.
2. 発表標題 黄砂曝露と常位胎盤早期剥離との関連性について.
3. 学会等名 第29回日本疫学会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>黄砂飛来の数日後に常位胎盤早期剥離が増加 ~人を対象とした疫学研究成果~ https://www.toho-u.ac.jp/press/2019_index/20191108-1034.html</p>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	高見 昭憲 (TAKAMI Akinori) (00262030)	国立研究開発法人国立環境研究所・地域環境研究センター・研究センター長 (82101)	
研究分担者	諸隈 誠一 (MOROKUMA Seiichi) (50380639)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	山崎 新 (YAMAZAKI Shin) (80391168)	国立研究開発法人国立環境研究所・環境リスク・健康研究センター・副研究センター長 (82101)	
研究分担者	清水 厚 (SHIMIZU Atsushi) (90332238)	国立研究開発法人国立環境研究所・地域環境研究センター・主任研究員 (82101)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	星 純也 (HOSHI Junya)	公益財団法人東京都環境公社 東京都環境科学研究所	
研究協力者	齊藤 伸治 (SAITO Shinji)	公益財団法人東京都環境公社 東京都環境科学研究所	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------