



TITLE:

Investigation of the independent and interactive effects of short-term exposure to particulate matter on human morbidity using epidemiological approaches(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Arhit, Phosri

CITATION:

Arhit, Phosri. Investigation of the independent and interactive effects of short-term exposure to particulate matter on human morbidity using epidemiological approaches. 京都大学, 2018, 博士(工学)

ISSUE DATE:

2018-09-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k21362>

RIGHT:

許諾条件により本文は2019-09-25に公開

京都大学	博士（工学）	氏名	Arthit Phosri
論文題目	Investigation of the independent and interactive effects of short-term exposure particulate matter on human morbidity using epidemiological approaches (粒子状物質への短期曝露が人の疾患に及ぼす単独影響および相互影響に関する疫学的アプローチを用いた検討)		
<p>本論文は、大気中に浮遊する粒子状物質とその成分の短期曝露による人への健康影響について、疫学的手法を適用して評価し、単独作用と相互作用について論じた結果をまとめたものであって、5章からなっている。</p> <p>第1章は序論であり、粒子状物質の人への健康影響について、そのメカニズムを概説するとともに、過去の疫学研究に関する文献レビューを行い、粒子状物質の健康影響を修飾する因子についてまとめた。従来の疫学研究では、粒子状物質そのものの健康影響に着目したものが多く、曝露される側の要因（たとえば、性別や年齢、社会経済因子）によりその健康影響の出現の仕方が異なることが指摘されている。また、粒子状物質と他の環境因子との相互作用の存在が疑われているものの、それに着目した研究は少ない。これらの文献レビュー結果から、研究に粒子状物質の健康影響に関する研究課題を洗い出し、その単独影響および相互影響を疫学的アプローチを用いて明らかにするための研究のフレームワークを組み立てた。</p> <p>第2章では、PM₁₀の単独影響について明らかにするために、タイ・バンコク市内における日々の入院数と粒子径が10μm以下の粒子状物質（PM₁₀）濃度を用いた疫学研究についてまとめた。解析には、タイ政府の健康保険業務を担当する National Health Security Office から提供されたバンコク市内にある72医療機関からの入院情報（2006～2014年）、および自然資源環境省の大気質騒音管理局から提供された市内17測定局の大気汚染物質濃度情報と気象情報を用いた。これらの情報を結合し、一般化線形 Poisson 回帰を用いて検討した。日々の入院数は、季節の影響を受けるため時系列解析の手法を用い、統計モデルの構築には、段階的アプローチ (stepwise approach) を適用した。まず、intercept のみのモデルに、交絡因子である日付（季節変動や長期トレンドを示す変数）、気温、相対湿度、曜日・休日、人口を段階的に含めたモデルを組み立て、残差の分布が正規分布であることを確認した後、PM₁₀を加えた。対象期間中の全入院数は503,105件（呼吸器疾患247,872件、循環器疾患255,233件）であり、日々の入院平均数（標準偏差）は呼吸器疾患が76（26）件、循環器疾患78（22）件であった。同期間のPM₁₀濃度（標準偏差）は41.6（18.3）μg/m³であった。PM₁₀が10μg/m³上昇することにより、循環器疾患と呼吸器疾患による入院がそれぞれ1.04%、1.18%増加した。また、入院の原因疾患別解析を行い、肺炎、慢性閉塞性肺疾患、ぜん息、心筋梗塞で正の関連を認めた。対象者の属性による感受性の違いを見るために、層別化した解析では、影響の程度には性差はみられなかったが、65歳以上の高齢者で大きいことを見出した。粒子状物質の健康影響を評価した東南アジアからの疫学知見は限られており、バンコク市内で入院と粒子状物質との関連について検討した本論文の知見は、タイにおける大気環境政策に資する結果となる。</p> <p>第3章では、粒子状物質が人の健康に及ぼす影響を修飾する気象因子を明らかにするために、2009～2011年の日本の8都市（札幌、仙台、さいたま、名古屋、大阪、広島、福岡、熊本）における微小粒子状物質（PM_{2.5}）と救急搬送の情報を用いて、低気温（25パーセントイル未満）、中気温（25-75パーセントイル）、高気温（75パーセントイルより上）の各気温に層別化した解析を行った。救急搬送の情報は総務省消防局から提供された救急救助統計から、急病による救急搬送数を抽出した。PM_{2.5}は国立環境研究所から提供された1時間値データより24時間平均値を算出して用いた。気温情報は気象庁から提供された情報を用い、24時間平均気温から高気温、中気温、低気温のカテゴリーに分類し、救急搬送およびPM_{2.5}データを気温のカテゴリー別に分類した。各都市</p>			

京都大学	博士（工学）	氏名	Arthit Phosri
<p>のデータに、一般化線形モデルを適用し、各気温域における、PM_{2.5}の単位濃度(10 μg/m³)上昇当たりの救急搬送増加率を推定した。統計解析では、季節変動、長期トレンド、気象要因、曜日などの交絡因子を調整して、都市別の影響推定値を求め、メタ解析の手法を用いて統合した。研究対象期間中の急病による救急搬送数は、1,118,992件であり、循環器疾患、呼吸器疾患による救急搬送はそれぞれ、227,779件、118,211件であった。統合したPM_{2.5}曝露の影響推定値は、高気温で最も大きく(2.12%(95%信頼区間:1.28, 2.98))、呼吸器疾患による救急搬送では、中気温で最も大きい(3.82%(95%信頼区間:0.89, 6.83))ことを見出した。感度分析で気温を層別化するパーセンタイルを変動させた場合も、同様の結果がみられた。この結果は、気温との相互作用により、PM_{2.5}の健康影響の大きさが変化する可能性を示すものである。気温-PM_{2.5}相互作用の生体メカニズムとして、高気温時には生体は脱水に傾き、血液粘性の増加、血栓傾向、コレステロール値の上昇が起こることが報告されている。粒子状物質曝露は自律神経機能や炎症に影響することも知られていることから、上記の機序との相互作用により循環器疾患が発生しやすい状況になる可能性を示唆している。また、PM_{2.5}成分組成の季節性や人々の行動の変化が、相互作用に関わる可能性もある。</p> <p>第4章では、PM_{2.5}およびその成分が大気中の他の因子の健康影響を増幅するかどうかについて検討した。花粉への曝露によりアレルギー症状(花粉症)が出現するが、これまでの研究では、粒子状物質が花粉の影響を増幅する可能性が示唆されている。一方、粒子成分の相互作用に関する検討はほとんどない。この研究では、2002~2012年の2~4月における福岡県内の診療所から提供された花粉症による日々の受診データと、福岡大学で測定されているPM_{2.5}成分(硝酸イオン、硫酸イオン、非海塩性カルシウムイオン)、花粉飛散の情報は福岡市内の医療機関で測定されているスギ花粉およびヒノキ花粉の情報を用いた。解析では、PM_{2.5}成分を低濃度、中濃度、高濃度に分け、それぞれの濃度での花粉-受診との関連について検討した。統計解析には、時間層別化ケースクロスオーバーデザインを用い、条件付きロジスティック回帰を適用し、花粉観測数(個/cm²)が四分位範囲(21.5個/cm²)増加したときの受診のオッズ比を求めた。PM_{2.5}成分濃度を15-85パーセンタイルで分けた時には、花粉による受診のオッズ比は、非海塩性カルシウムイオン濃度が高い時に大きかった(低濃度:1.045(95%信頼区間:1.028, 1.062)、中濃度:1.075(95%信頼区間:1.067, 1.083)、高濃度:1.446(95%信頼区間:1.323, 1.581))。濃度を分類するカットオフ値を20-80, 25-75, 30-70, 35-65パーセンタイルに変化させたところ、非海塩性カルシウムでは一貫して花粉の影響を増加させることを見出した。非海塩性カルシウムイオン粒子は土壌に多く含まれており、黄砂飛来時には濃度が高くなることが知られている。過去の研究においても、黄砂飛来時にはアレルギー症状が悪化することが報告されており、本研究は土壌由来のカルシウムイオンと花粉が相互作用してアレルギーを増悪させる可能性を示唆した。</p> <p>第5章は結論であり、本論文で得られた成果について要約し、結果の適用について述べている。第2章でのバンコクでの研究で得られた成果から、高齢者が粒子状物質の影響を受けやすい高感受性集団であることがわかったことから、予防政策の対象として高齢者に注目する必要があることを示している。第3章の結果から、気候変動に伴う温暖化により気温が上昇すれば、粒子状物質に関連する循環器疾患が増える可能性が示唆されるため、気候変動もふまえた大気質改善の政策が求められることを示唆した。第4章では特定の粒子、特に黄砂由来粒子と花粉との相互作用が示唆されていることから、原因となる成分の発生源対策の重要性について示した。</p>			

本論文では、粒子状物質（PM）およびその成分の短期曝露による健康影響について、粒子そのものの影響と他の環境因子との相互影響に着目し、疫学的アプローチを用いて検討した。主な成果は以下のとおりである。

1. タイ・バンコクにおける粒子状物質の単独影響について評価するために、バンコク市内における日々の入院数と粒子状物質（PM₁₀）濃度との関連について、一般化線形 Poisson 回帰を用いて検討した。PM₁₀ が 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することにより、循環器疾患と呼吸器疾患による入院がそれぞれ 1.04%、1.18% 増加すること、65 歳以上の高齢者で大きいことを見出した。
2. 日本の 8 都市において、低気温、中気温、高気温の日における微小粒子状物質（PM_{2.5}）と急病による救急搬送との関連について検討した。PM_{2.5} と全急病・循環器疾患による救急搬送との関連は高気温で最も強く、呼吸器疾患による救急搬送では、中気温で最も強いことを見出した。この結果は、気温の相互作用により、PM_{2.5} の健康影響が変化する可能性を示した。
3. PM_{2.5} が大気中の他の因子の健康影響を増幅するかどうかについても検討した。福岡における花粉症による医療機関受診データ、福岡市内で観測された PM_{2.5} 成分（硝酸イオン、硫酸イオン、非海塩性カルシウムイオン）、およびスギ・ヒノキ花粉の情報をを用い、PM_{2.5} とその成分を低濃度、中濃度、高濃度に分け、それぞれの濃度での花粉-医療機関受診との関連について検討したところ、非海塩性カルシウムイオン濃度が高い時に、花粉-受診との関連が強いことを見出した。

上記の 3 つの疫学研究から構成される本論文は、粒子状物質が人の健康に及ぼす単独影響および相互作用による健康影響を明らかにした。統計モデルの構築のプロセスや感度分析についても行い、健康影響の頑健な推定値を求めた。本論文は、大気汚染の健康影響に関する知見が限られている東南アジアにおいて粒子状物質曝露による人への健康影響を定量化した点、粒子状物質の健康影響に対する高感受性集団は高齢者であることを明らかにした点、中～高気温により粒子状物質の健康影響が増強する可能性を指摘した点、粒子状物質の特定の成分が、そのものの影響だけでなく花粉のアレルギー作用を増強することを示し、学術上、寄与するところが少なくない。よって、本論文は博士（工学）の学位論文として価値あるものと認める。また、平成 30 年 8 月 21 日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行って、申請者が博士後期課程学位取得基準を満たしていることを確認し、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第 14 条第 2 項に該当するものと判断し、公表に際しては、当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。