

東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

タイトル	Trimester specific association of maternal exposure to fine particulate matter and its components with birth and placental weight in Japan
別タイトル	妊娠期間中の微小粒子状物質成分濃度と出生時および胎盤重量との関連～妊娠3半期別の検討
作成者（著者）	武田, 悠希
公開者	東邦大学
発行日	2022.03.16
掲載情報	東邦大学大学院医学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨.
資料種別	学位論文
内容記述	主査：村上義孝 / タイトル：Trimester specific association of maternal exposure to fine particulate matter and its components with birth and placental weight in Japan / 著者：Yuki Takeda, Takehiro Michikawa, Seiichi Morokuma, Shin Yamazaki, Kazushige Nakahara, Ayako Yoshino, Seiji Sugata, Akinori Takami, Shinji Saito, Junya Hoshi, Kiyoko Kato, Hiroshi Nitta, Yuji Nishiwaki / 掲載誌：/巻号・発行年等：63(9): 771-778, 2021 /
著者版フラグ	none
報告番号	32661甲第1017号
学位記番号	甲第696号
学位授与年月日	2022.03.16
学位授与機関	東邦大学
DOI	10.1097/JOM.0000000000002254
その他資源識別子	https://journals.lww.com/joem/Abstract/2021/09000/Trimester Specific Association of Maternal.6.aspx
メタデータのURL	https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD30247266

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

武田悠希より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号甲第 696 号

学位申請者 : 武 田 悠 希

学位論文 : Trimester-specific association of maternal exposure to fine particulate matter and its components with birth and placental weight in Japan

(妊娠期間中の微小粒子状物質成分濃度と出生時および胎盤重量との関連～妊娠 3 半期別の検討)

著 者 : Yuki Takeda, Takehiro Michikawa, Seiichi Morokuma, Shin Yamazaki, Kazushige Nakahara, Ayako Yoshino, Seiji Sugata, Akinori Takami, Shinji Saito, Junya Hoshi, Kiyoko Kato, Hiroshi Nitta, Yuji Nishiwaki

公表誌 : Journal of Occupational and Environmental Medicine
DOI: 10.1097/JOM.0000000000002254

論文内容の要旨 :

【背景】

妊娠期間中の PM_{2.5} 曝露が妊婦や胎児に影響する可能性が指摘され、多くの研究で曝露による出生体重の低下が報告されている。しかし PM_{2.5} の化学成分に着目し、かつ感受性の高い期間（妊娠 3 半期）について検討した報告は少ない。また、妊娠期間中の PM_{2.5} 曝露と出生体重低下との関連について、胎盤機能の低下を介した機序が一つ考えられている。胎盤重量は胎盤機能の指標の一つであるが、これまで妊娠期間中の PM_{2.5} 曝露との関連を調べた報告は極めて少ない。

【目的】

妊娠期間中の PM_{2.5} 曝露（質量濃度および化学成分濃度）と出生時体重および胎盤重量、胎児胎盤重量比との関連性を検討すること。

【方法】

2013 から 2015 年に東京 23 区内の病院で出産し日本産科婦人科学会周産期登録データベースに登録された里帰り出産を除く単

胎の満期産（37～41週）の母親63,990人を対象とした。PM_{2.5}質量濃度は、晴海一般環境大気測定局（中央区）の測定結果（日平均値）を使用した。PM_{2.5}化学成分（炭素成分；有機炭素OC、元素炭素EC、イオン成分；硝酸NO₃⁻、硫酸SO₄²⁻、アンモニウムNH₄⁺、塩素Cl⁻、ナトリウムNa⁺、カリウムK⁺、カルシウムCa²⁺）は東京都環境科学研究所（江東区）において毎日フィルター上にサンプリングされた粒子を分析した。対象者に全妊娠期間（0～36週6日）および三半期（第1三半期；0～13週6日、第2三半期；14週0日～27週6日、第3三半期；28週0日～36週6日）の平均濃度を割り当てた。濃度の五分位で5群へカテゴリ化し、妊娠期間、母体年齢、新生児性別、出産歴、季節（妊娠時）を調整因子とし、医療機関をランダム効果とするマルチレベル重回帰分析を行った。三半期の濃度に着目した解析では、三半期の濃度を3つ同時に含めた解析を行った。また結果の頑強性を確認するために、出生体重と関連する喫煙や飲酒、妊娠前Body Mass Index、妊娠中体重増加（Gestational weight gain：GWG）を加えた解析、化学成分についてはPM_{2.5}質量濃度を加えた解析、さらに曝露とアウトカムの介在要因である可能性がある妊娠高血圧や糖尿病を除いた解析、PM_{2.5}の空間的均一性をより厳密に仮定するために測定局から10km圏内の医療機関で出産した母親に限定した解析、という複数の感度解析を行った。

【結果】

PM_{2.5}質量濃度（平均値16.9μg/m³）および各成分の全妊娠期間平均濃度については、出生時体重および胎盤重量との間に関連を認めなかった。三半期ごとの濃度に注目した解析では、出生時体重は第3三半期の硫酸イオン（平均値2.7μg/m³）で第1五分位群（reference）、第2群-6.6g（95%CI：-18.5, 5.3）、第3群-14.5g（-27.6, -1.4）、第4群-19.0g（-34.2, -3.8）、第5群-14.7g（-34.2, 4.7）となり、硫酸イオン濃度が高いと出生体重が減るという方向の関連性を観察し、胎盤重量は第1五分位群（reference）、第2群-4.6g（95%CI：-8.1, 1.0）、第3群-6.5g（-10.4, -2.6）、第4群-5.1g（-9.7, -0.6）、第5群-6.7g（-12.5, -0.9）と負の関連性が観察された。感度解析を行ってこれらの関連の方向性が変わらないことを確認した。胎児胎盤重量比をアウトカムとした解析では、全妊娠期間および三半期別の解析のいずれにおいても関連は認められなかった。

【考察】

妊娠第3三半期の硫酸イオン濃度について出生体重と、特に胎盤重量と、負の関連性が観察された。硫酸イオンはPM_{2.5}の主な構成成分の一つであり、亜硫酸ガスが太陽光を受け、二次的光化学反応を経て生じるとされる。硫酸イオンの曝露が炎症サイトカイン（TNF-αやIL-6、VCAM-1）の亢進やDNAメチル化異常に関連するという疫学研究の報告がある。炎症サイトカインの亢進によって胎盤重量が減少し、その結果出生時体重が減少するという可能性がある。第3三半期で関連が観察されたのは、胎盤の絨毛発育が活発化する妊娠後半にPM_{2.5}曝露による絨毛内炎症反応や血管内皮細胞の機能低下の影響を受けやすくなるのかもしれない。今回より明瞭な関連性があった胎盤重量の減少にともない出生体重が減少したのではないかと考えたが、胎児発育は第3三半期におけるPM_{2.5}曝露の影響を受けやすいという報告もあるので、胎児発育の抑制が胎盤重量の低下につながった可能性もある。

【結論】

本研究では、PM_{2.5}の特定成分（硫酸イオン）が特定の時期（第3三半期）に胎児発育に影響する可能性が示唆された。

1. 学位審査の要旨および担当者

学位番号甲第 696 号	氏 名	武 田 悠 希
学位審査担当者	主 査	村 上 義 孝
	副 査	中 田 雅 彦
	副 査	澁 谷 和 俊
	副 査	田 中 京 子
	副 査	片 桐 由 起 子

学位論文の審査結果の要旨：

妊娠期間中に、微小粒子状物質(以下 $PM_{2.5}$)に曝露することによる妊婦・胎児への影響は指摘されているが、 $PM_{2.5}$ の化学成分に着目し、かつ妊娠三半期など感受性の高い期間での影響について検討した報告は少ない。そこで申請者は、妊娠期間中の $PM_{2.5}$ 曝露(質量濃度および化学成分濃度)と出生時体重および胎盤重量、胎児胎盤重量比との関連を検討した。日本産科婦人科学会の周産期登録データベースに、一般環境大気測定局、東京都環境科学研究所のデータのリンケージを行い、 $PM_{2.5}$ 濃度を5群にカテゴリ化したもとの、医療機関をランダム効果とし、多要因を調整したマルチレベル重回帰分析を行った。その結果、 $PM_{2.5}$ 質量濃度および各成分の全妊娠期間平均濃度については、出生時体重および胎盤重量との間に関連を認めなかった。一方、三半期ごとの濃度に注目した解析では、出生時体重と胎盤重量で硫酸イオンと負の方向の関連性が観察された。また結果の頑強性を確認するために、出生体重と関連する喫煙や飲酒などを加えた解析、さらに曝露とアウトカムの介入要因である妊娠高血圧や糖尿病を除いた解析、測定局から10km圏内の医療機関で出産した母親に限定した解析など複数の感度解析を行ったが、いずれの解析においても結果の傾向は同様であった。本研究の結論として、 $PM_{2.5}$ の特定成分(硫酸イオン)が特定の時期(第3三半期)に胎児発育に影響する可能性が示唆された。

2021年8月24日に開催された学位審査会において、研究に関する内容のプレゼンテーションをした後、活発な質疑応答がなされた。硫酸イオン濃度が高いと出生体重・胎盤重量が減少することに対する病理学的メカニズムと臨床的意義、 $PM_{2.5}$ の測定が一カ所のみで実施されていることの問題、 $PM_{2.5}$ 濃度上昇のメカニズム、解析段階での早産を除外した理由、現在出生の5%を占める不妊治療の本結果への影響、 $PM_{2.5}$ の影響が見られなかった一方で硫酸イオン濃度の影響が見られた理由など、多岐にわたる質問がなされた。それらすべての質問事項に対して申請者は誠実かつ適切に返答した。以上より本論文は、妊娠期間中の $PM_{2.5}$ の質量濃度および化学成分濃度と、出生時体重・胎盤重量の関連性を検討した優れた論文であり、その科学的意義および公衆衛生実践への貢献が高く、学位に値するとの結論に達し、学位審査会を終了した。