

## 妊娠初期の微小粒子状物質濃度と 臍帯付着部異常との関連性について

道川 武紘

東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野

1. 背景：微小粒子状物質（PM<sub>2.5</sub>）は空気中を漂う粒径2.5 μm以下の小さな粒子で、人が吸い込むと呼吸器の末端である肺胞まで到達する。その影響機序はまだ明確ではないが、肺胞にたどりついた粒子が炎症や酸化ストレスを惹起したり、自律神経を刺激したりすることで、呼吸器疾患や循環器疾患発生の原因になると考えられており、すでに沢山の環境疫学研究でPM<sub>2.5</sub>と呼吸器疾患や循環器疾患との関連性が示されている。さらにPM<sub>2.5</sub>が早産や出生体重低下のリスクになるという報告が相次ぐようになり、環境リスクに対して脆弱である妊婦と胎児に健康影響をもたらすのではないかと指摘されるようになった。どのような機序で胎児に影響するのかまだ明らかではないため、我々は胎盤形成期（第1三半期）におけるPM<sub>2.5</sub>曝露が胎盤形成の異常を介して妊娠合併症等を引き起こし胎児に影響するのではないかと仮説を立てた。この仮説を支持するように、第1三半期における生活環境中のPM<sub>2.5</sub>濃度が胎盤関連産科合併症（妊娠高血圧、早期剥離、Small for gestational ageと死産）と関連していた（J Expo Sci Environ Epidemiol 2022；32（1）：135-145）。今回、この仮説を裏付ける追加知見を得るために、妊娠初期の異常である臍帯付着部異常をアウトカムとしてPM<sub>2.5</sub>濃度との関連性を検討した。なお、PM<sub>2.5</sub>は様々な物質を含んだ複合体であるので、全体としての総質量濃度だけでなく、より人の健康に影響する成分があるか成分濃度についても検討を加えた。

2. 方法：本研究の実施にあたり、本学医学部倫理審査委員会に研究計画を申請し承認を得た（研究課題番号A20024\_A18049）。

研究対象地域は、PM<sub>2.5</sub>成分濃度データがある東京23区内とした。2013～2015年にかけて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83,708名を解析対象とした。

周産期登録データベースに収載されたデータより、アウ

トカムである臍帯付着部異常や交絡する可能性のある年齢、喫煙、飲酒、経産回数、妊娠前肥満度、不妊治療の有無などの情報を収集した。本研究では、辺縁付着（ワルトン膠質を有する臍帯が胎盤の辺縁に付着）と卵膜付着（臍帯が卵膜に付着しワルトン膠質を有さない臍帯血管が卵膜上を走行）を合わせて臍帯付着部異常と定義した。

PM<sub>2.5</sub>成分濃度測定のための微小粒子捕集は、2013年4月より東京都環境科学研究所（江東区新砂）屋上で実施した。毎日石英フィルター上に捕集した微小粒子から、環境省のマニュアルに準じた方法で熱分離・光学補正式炭素分析計により炭素成分（有機炭素、元素状炭素）の分析を実施し日平均濃度を推計した。イオン成分（硝酸、硫酸、アンモニウム、塩化物、ナトリウム、カリウム、カルシウムイオン）については、イオンクロマト分析計で分析して同様に日平均濃度を推計した。その他の汚染物質に関する日平均濃度は、国立環境研究所の環境展望台大気汚染常時監視データから、東京都環境科学研究所にほど近い（西に約5 km）晴海一般環境大気測定局での測定データをダウンロードした。23区内生活環境中のPM<sub>2.5</sub>濃度は一様に分布しているという仮定を置いて、対象者全員にPM<sub>2.5</sub>成分濃度とその他汚染物質濃度それぞれ1地点ずつでの測定データを割り当てた。その上で、1名1名の対象者について、超音波検査結果から推定した妊娠週数をもとに妊娠第1三半期（妊娠0～13週）が何月何日～何月何日であったか算出し、その期間の平均濃度を曝露指標とした。

関連性の分析には、出産病院で構造化されたマルチレベルロジスティック回帰モデルを適用して、PM<sub>2.5</sub>全体質量濃度や成分濃度の四分位範囲上昇した場合の臍帯付着部異常に関するオッズ比（95%信頼区間）を推定した。

3. 結果：83,708名の対象者の平均年齢は33.7歳で、臍帯付着部異常は4.5%（辺縁付着が3.8%、卵膜付着が0.7%）であった（表1）。研究期間中、第1三半期のPM<sub>2.5</sub>全体質量濃度の平均（標準偏差）は16.8（2.6）μg/m<sup>3</sup>で、その中

に含まれる主たる成分の平均濃度は有機炭素 2.7 (0.4)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、元素状炭素 1.3 (0.2)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、硝酸イオン 1.4 (0.8)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、硫酸イオン 2.8 (1.0)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、アンモニウムイオン 1.5 (0.3)  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった (図 1)。

図 2 は、第 1 三半期の  $\text{PM}_{2.5}$  濃度と臍帯付着部異常との関連性をまとめたものである。 $\text{PM}_{2.5}$  全体質量濃度の四分位範囲である  $3.61 \mu\text{g}/\text{m}^3$  上昇に対する調整オッズ比は 1.14 (95%信頼区間 1.06, 1.23) であった。アウトカムを辺縁付着と卵膜付着に分けて分析したところ、いずれの付着部異常でもオッズ比は 1 を超えていて濃度上昇とともに付着部異常が増えるという方向の関連性を示した。成分については  $\text{PM}_{2.5}$  全体質量濃度を調整した上で、有機炭素、硝酸イオン、アンモニウムイオン、塩化物イオンと臍帯付着部異常とに正の関連性が観察された。とくに有機炭素については、さらに他の成分を調整した統計モデルを組んでも明瞭な関連性が維持された。

表 1 対象者の背景

		人数 (%)
母年齢, 平均 (標準偏差)		33.7 (5.0)
経産回数	0 回	50,541 (60.4)
妊娠中喫煙	あり	2,445 (2.9)
妊娠中飲酒	あり	2,426 (2.9)
妊娠前肥満度	18.5 $\text{kg}/\text{m}^2$ 未満	13,848 (16.5)
	25.0 $\text{kg}/\text{m}^2$ 以上	5,221 (6.2)
不妊治療	なし	70,380 (84.1)
臍帯付着部異常		3,750 (4.5)
	辺縁付着	3,190 (3.8)
	卵膜付着	560 (0.7)

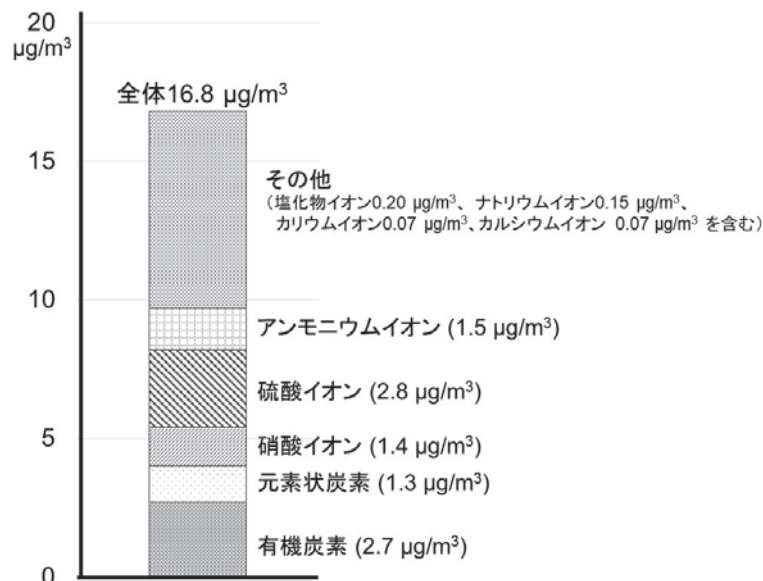


図 1 妊娠第 1 三半期における  $\text{PM}_{2.5}$  全体質量濃度と各成分の平均濃度

最後に第 1 三半期の中でもより強く影響する期間があるのかどうか月単位で曝露を定義して検討したところ、2 か月目 (4~7 週) や 3・4 か月目 (8~13 週) の濃度を調整した上で、1 か月目 (妊娠 0~3 週) の濃度と胎盤付着部異常との関連性が観察された。

4. 考察：我々は、妊娠第 1 三半期における生活環境中の  $\text{PM}_{2.5}$  濃度が高かった集団で臍帯付着部異常が多いという関連性を観察した。臍帯付着部異常は着床時期に病因があると言われているが、妊娠第 1 三半期における濃度、とくに妊娠 1 か月目の濃度、との関連性を観察したことは、 $\text{PM}_{2.5}$  による妊婦への影響は妊娠の極めて早い段階から生じている可能性を示している。

我々は、喫煙、妊娠前過体重、不妊治療という臍帯付着部異常の危険因子候補を調整した。本研究では、23 区内生活環境中の  $\text{PM}_{2.5}$  濃度は一様であるという仮定を置いた。この仮定は  $\text{PM}_{2.5}$  全体質量濃度については妥当であることを事前に確認していたが、全ての成分濃度が同じだとは限らない。成分によって曝露の誤分類の程度が違っている可能性はあるが、これは系統的ではない誤分類に該当すると思われ、すなわち関連の強さを弱める方向に働くので観察された正の関連の方向性を否定するものではなかった。ゆえに、我々が観察した  $\text{PM}_{2.5}$  濃度と臍帯付着部異常との関連性はバイアスや交絡では説明できないものであると考えた。

臍帯付着部異常の発生機序についてまだよく分かっていないが、着床時期における子宮内膜の血流不全が問題ではないかと指摘されている。 $\text{PM}_{2.5}$  曝露によって血管内皮機能障害、線溶系障害、凝固亢進が生じるとする先行研究があっ

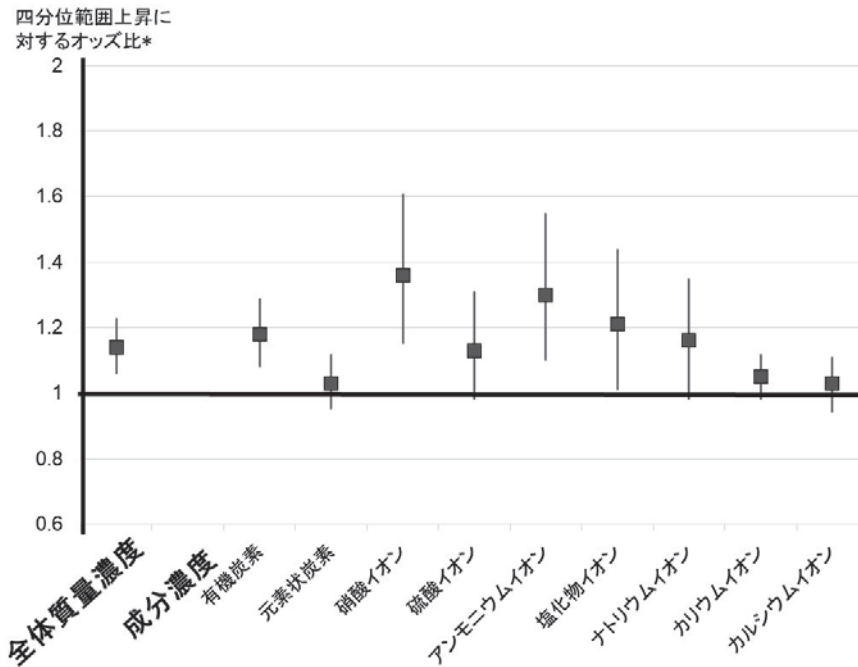


図2 妊娠第1三半期のPM<sub>2.5</sub>濃度と臍帯付着部異常との関連性

\*母年齢, 妊娠した季節, 経産回数, 喫煙, 飲酒, 妊娠前肥満度, 不妊治療, 第1三半期平均気温と湿度を調整した. 四分位範囲は, PM<sub>2.5</sub>全体質量濃度について3.61 μg/m<sup>3</sup>, 有機炭素0.51 μg/m<sup>3</sup>, 元素状炭素0.22 μg/m<sup>3</sup>, 硝酸イオン1.48 μg/m<sup>3</sup>, 硫酸イオン1.77 μg/m<sup>3</sup>, アンモニウムイオン0.56 μg/m<sup>3</sup>, 塩化物イオン0.26 μg/m<sup>3</sup>, ナトリウムイオン0.06 μg/m<sup>3</sup>, カリウムイオン0.02 μg/m<sup>3</sup>, カルシウムイオン0.03 μg/m<sup>3</sup>であった.

た. PM<sub>2.5</sub>濃度と子宮内膜の炎症に正の関連性があったとした疫学研究報告もあった. また, PM<sub>2.5</sub>成分としての有機炭素について, その曝露と炎症性バイオマーカーとの関連性が指摘されている. PM<sub>2.5</sub>とその成分の曝露が臍帯付着部異常の原因となっても不思議はないものと思われた.

本研究には, 例えば母の受動喫煙や社会経済状況といった交絡する可能性のある因子の情報がなく交絡因子の影響を完全に切り除けていないという点, また周産期登録データベースにデータ登録しているのは大学病院や地域の基幹病院など産科合併症管理を担っている規模の大きい病院になるのでこの結果を一般化するには限界があるという点,

に留意が必要である. このような限界はあるものの, 本研究は妊娠初期のPM<sub>2.5</sub>曝露が臍帯付着部異常と関連していることを明らかにした東邦大学から発信した日本初・世界初の疫学知見であった.

謝辞: 日々ご指導を頂いております西脇教授をはじめ, 共同研究者の先生方, 教室の皆様に厚く御礼申し上げます.

本講演の要旨は, Int J Epidemiol 2022; 51: 191-201に掲載された内容である.

## 道川 武紘先生 略歴



- 2004年3月 慶應義塾大学医学部卒業  
2004年4月 聖路加国際病院 臨床研修医  
5月 第98回医師国家試験合格（医籍登録番号第442136号）  
2006年4月 慶應義塾大学大学院医学研究科博士課程修了（博士（医学）（第3330号））  
2010年4月 慶應義塾大学医学部 衛生学公衆衛生学教室 助教  
2011年4月 独立行政法人国立環境研究所 環境健康研究センター 環境疫学研究室 研究員  
2015年4月 London School of Hygiene & Tropical Medicine, Visiting researcher  
2016年4月 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 環境疫学研究室 主任研究員  
2017年4月 社会医学系専門医指導医（指17-170246）  
2018年5月 東邦大学医学部 社会医学講座衛生学分野 講師  
2023年4月 東邦大学医学部 社会医学講座衛生学分野 准教授  
現在に至る

DOI: 10.14994/tohoigaku.2022-057