

京都大学	博士（工学）	氏名	VERA PHUNG LING HUI
論文題目	<p>New perspectives in epidemiological studies on health effects of atmospheric particles: Time lag, duration and intensity of exposure (大気中粒子の健康影響に関する疫学研究における新しい視点：曝露におけるタイムラグ、期間および強度)</p>		
<p>本論文では、日本および大気汚染が深刻なマレーシアでの事例に疫学的アプローチを適用して、大気汚染物質である大気中粒子の短期曝露による健康影響を明らかにしようとしたものである。特に、曝露から疾患発症へ至る時間（タイムラグ）、曝露期間、曝露強度に着目した曝露評価法を開発し、それを適用することにより、粒子状物質が健康リスクに及ぼす影響について検討し、それぞれについて論じた結果をまとめたものであり、以下6章からなる。</p> <p>第1章では、大気中粒子状物質の人への健康影響について概説し、これまでの短期曝露による人健康影響を評価した疫学研究の文献レビューに基づき、健康に影響を及ぼしうる粒子状物質への曝露評価で考慮すべき要因であるタイムラグ、曝露期間、曝露強度の概念を整理した。粒子状物質の曝露から疾病の発生までの時間（タイムラグ）は、当日～数日になり、曝露後に死亡発生が一時的に増え、その後、逆に減るという「Harvesting(刈り取り効果)」が知られている。他方、従来行われてきた日々の大気汚染物質濃度および日々の疾患発生を用いた解析では、曝露よりも疾病発生が先行して起こる可能性を示し、時間単位での解析の必要性を論じた。次に、マレーシアの森林火災等により発生する高濃度粒子状物質により引き起こされるヘイズを例に、曝露の持続期間と曝露強度の概念を整理した。マレーシアの大気汚染情報は、複数の大気汚染物質のうち最も濃度の高い汚染物質の濃度を変換した指標 Air Pollution Index (API) が用いられており、濃度情報のみ含まれる API の限界について論じ、それに代わる新たな指標を作成するために、タイムラグ、曝露期間、曝露強度の3つを組み合わせたダイアグラムを提唱した。従来の研究では、日単位でのタイムラグについては詳細に検討されているものの、時間単位のタイムラグの検討は数少ない。また、曝露持続期間とその強度について検討した報告はほとんどない。本章では、曝露評価に関する、新たな視点を提示した。</p> <p>第2章では、日本国内8都市（札幌、仙台、さいたま、名古屋、大阪、広島、福岡、熊本）において、粒子径が $2.5\mu\text{m}$ 以下の微小粒子 (PM_{2.5}) が急病発生に及ぼす影響について、2007～2011年の救急搬送の情報をを用いた解析結果を報告した。解析には日々のPM_{2.5}濃度情報と、疾患別（心疾患、脳血管疾患、呼吸器疾患、精神神経疾患）日救急搬送数の情報を結合し解析を行った。解析は2段階に分け、第1段階では都市別に一般化線形 Poisson 回帰を適用した。統計モデルは、日々の救急搬送を従属変数、PM_{2.5}の日平均濃度を独立変数とし、季節の影響、曜日、長期トレンド、気温、相対湿度、インフルエンザ流行などの交絡因子も統計モデルに含めたモデルを構築した。PM_{2.5}曝露と救急搬送のラグの関係を検討するために、PM_{2.5}濃度は当日 (lag0) だけでなく、前日～7日前 (lag1～lag7) までの濃度も統計モデルに含め、それぞれの係数を推定した。第2段階では、得られた都市別PM_{2.5}の係数をメタ解析により統合した。対象期間中の8都市における全救急搬送数は1,114,515件で、都市別の日々の救急搬送数は43～305件/日であった。同期間のPM_{2.5}濃度は $11.3\sim 20.8\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。統合結果では、PM_{2.5}が $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 上昇することにより、当日の全急病による救急搬送数は1.24 (95% Confidence interval, 以下 CI: 0.92, 1.56)% 増加した。一方、翌日 (lag1) の救急搬送数は0.47 (95% CI: 0.80, 0.14)% 減少し、harvesting が観察された。また、救急搬送の原因疾患別解析を行い、PM_{2.5}曝露後の呼吸器疾患による救急搬送増加は5日後までみられた一方、精神神経疾患による救急搬送は当日のみの上昇であり、疾患によりラグのパターンが異なることが明らかとなった。本章の検討により、粒子曝露に対する生体反応が疾患や臓器・系統により異なることを示した。</p> <p>第3章では、第2章の結果から粒子状物質と救急搬送との関連が主に当日に見られ</p>			

京都大学	博士 (工 学)	氏名	VERA PHUNG LING HUI
<p>たことを受けて、ラグの構造をさらに詳細に検討するために、対象地域を 2012～5 年の日本の 46 都市に広げた解析を行った。曝露指標として、1 時間値が公表されている浮遊粒子状物質 (SPM) と急病による救急搬送との関連について検討した。統計解析は第 2 章と同じく第 1 段階で都市別解析を行い、第 2 段階でメタ解析を用いて都市別の結果を統合した。第 2 章と異なり、曝露指標、健康アウトカム指標として、日々の値ではなく、1 時間値を用い、時間別ラグの検討を行った。統計モデルで用いる交絡因子として、第 2 章で用いたモデルに時間 (カテゴリー変数) も含めた。SPM 濃度の日内変動はほとんど見られなかったが、時間別救急搬送数は、深夜から早朝にかけて少なく、朝 9 時ごろにピークになるという明らかな日内変動を示した。SPM の 1 時間値が $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加することにより、救急搬送数の時間は、lag 0 (時間) で 0.46 % (95% CI: 0.27, 0.69)、lag 21 (時間) で 0.34 % (95% CI: 0.06, 0.63) 増加したことが見いだされた。平均化時間を用いた解析では、5 時間前までの平均値 (lag0-5) まで、影響推定値は変わらず、それ以前のラグの平均値で徐々に、影響推定値が減少したが、23 時間前までの SPM 濃度平均値 (lag0-23) でも救急搬送数の増加がみられた。本章における検討での 1 時間値を用いた解析は過去にほとんどなく、疫学的アプローチを用いることにより、大気汚染物質曝露から疾患発生にいたる時間経過およびメカニズムを明らかにすることができる可能性を示した。</p> <p>第 4 章では、森林火災等から発生するヘイズの健康影響評価を行った。本検討では、マレーシア 13 州を研究対象地域とし、特に高感受性集団である小児を対象とした。まず、第 1 章で提唱したラグ、持続期間、曝露強度を組み合わせた曝露指標を開発した。曝露強度として PM10 濃度のレベル (50, 75, $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) に対応してレベル 1, 2, 3 とした。各レベルが持続する日数に応じて、持続期間 1, 2, 3 とし、さらにラグも考慮した 3 次元の情報をもつ曝露を解析に用い、健康アウトカムとして、5 歳未満の小児の死亡を用いた。解析は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モデルを適用し、ヘイズのない日に対する各レベル・持続期間・ラグのオッズ比を推定した。交絡因子として、気温と相対湿度を用いた。研究期間中 (2014 年)、5 歳未満死亡は 3,487 人であった。PM10 濃度の時系列では、3 月にほとんどの州でマレーシアの環境基準である $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ を超える日が見られ、7～12 月にかけて、複数回 PM10 濃度の増加がみられた。複数の州でレベル、持続期間の増加で 5 歳未満の死亡の有意な増加がみられた。統合結果では、有意ではないものの、レベル 1 において持続期間が増えるほど死亡オッズ比は高くなった。レベル 2 では、持続期間による明らかなパターンはみられず、レベル 3 では、持続期間 1 と 3 でオッズ比の増加がみられたが有意ではなかった。本検討の結果を第 1 章で提唱したダイアグラムにあてはめ、同じレベルであっても、曝露の持続期間が増えることにより、健康リスクが高まる可能性を示した。</p> <p>第 5 章では、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 1 章で整理した健康影響にかかわる曝露のタイムラグ、持続時間、曝露強度の視点をもとに、第 2, 3 章で日本国内での大気汚染と急病発生とのラグについて詳細に解析し、短時間の曝露においても影響が出現する可能性を示した。これは、数時間の曝露であっても健康影響が出現する可能性を示し、大気環境基準を決める際の平均化時間の決定など政策決定に密接にかかわる知見である。第 4 章の結果から、ヘイズなどの大気汚染物質の高濃度事象において、濃度だけでなく、持続時間と曝露強度 (濃度) を組み合わせた指標の重要性を示した。</p> <p>第 6 章では、第 5 章の結論をもとに今後の研究展開について論じた。</p>			

本論文では、大気中粒子の健康影響について、曝露の曝露強度、持続時間、タイムラグという概念を整理するとともに、日本とマレーシアにおける疫学研究において、それらを組み合わせた曝露指標を用いた解析を行い、この新しい曝露指標の有用性を示している。主な成果は以下のとおりである。

1. 日本国内の救急搬送情報を用い、大気中粒子状物質が急病発生に及ぼす影響とそのラグ構造を明らかにした。疾患別検討では、精神神経疾患の発症への影響は当日のみにみられ、呼吸器疾患に対する影響が数日間持続するという違いを見出した。この結果は、大気汚染物質が健康に及ぼす影響は異なる経路、異なるメカニズムによることを間接的に示した。
2. 日本国内の46都市における1時間値データを用いることにより、1日よりも短い曝露—健康影響発生のラグ構造が明らかとなった。本検討より、大気中粒子状物質の曝露により、非常に早い時間に生体の反応が起こっていることをヒト集団のデータを用いて示した。すなわち、粒子状物質曝露が疾病発生のトリガーとなりうることを示した。
3. 大気汚染物質の曝露評価に、曝露強度、持続時間、タイムラグの3つの視点を導入し、それを用いたダイアグラムでそれらの概念の整理を行った。さらに、それらを組み合わせた新たな曝露評価の指標を開発し、マレーシア13州における、ヘイズが5歳未満の小児死亡に及ぼす影響評価について、ヘイズの曝露強度と持続時間別の死亡リスク評価を行った。この結果より、曝露濃度だけでなく、強度・持続時間のメトリクスに基づいた曝露評価の重要性を示した。

上記で説明した、3つの疫学研究から構成される本論文は、大気中粒子の健康影響評価において、大気汚染物質の曝露評価に、曝露強度、持続時間、タイムラグという3つの評価軸を新たに導入したものと見える。本論文では、それをダイアグラムに示し、3つの関係性を明確にした。特に、そのうちの1つであるタイムラグについては、日本における詳細な疫学研究の知見から、曝露—疾病発生に至る時間経過を明らかにした。さらに、3つの軸を示す新たな曝露評価指標を、マレーシアにおけるヘイズ曝露の健康影響評価に適応し、その有用性を示した。これらの成果は、大気質の環境基準や警報システムの基準を改定する上で考慮すべき時間的要因を示す知見となり、大気環境政策に大きく資するだけでなく、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、令和1年8月22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。