

屋外大気汚染と早産・出生時低体重

Nancy Fleischer (南カリフォルニア大学)

Mario Merialdi, Ana Pilar Betran, Joao Paulo Souza (世界保健機構)

Aaron van Donkelaar, Randall V. Martin (ダルハウジー大学)

Felipe Vadillo-Ortega (メキシコ国立自治大学)・Marie S. O' Neill (ミシガン大学)

『環境健康展望』122巻4号、2014年4月 翻訳：杉野実+上田昌文

原題：Outdoor Air Pollution, Preterm Birth, and Low Birth Weight:

Analysis of the World Health Organization Global Survey on Maternal and Perinatal Health

Environmental Health Perspective vol.122, No.4, April 2014

背景：微粒子（直径2.5マイクロメートル以下の、いわゆるPM2.5）の吸入は、酸化ストレスと炎症を惹起し、早期出生やその他の、出生前症状の原因になりうる。

目的：2004年から2008年にかけての、「母体と出生前の健康に関する世界保健機構全世界調査」の中で、屋外のPM2.5と出生前の有害な症状との関連について、22カ国において調査した。

方法：出生のあった医院の周囲の、半径50キロメートルの環状バッファにおいて、屋外PM2.5推計量の長期平均（2001年から2006年）を計測した。医院でのPM2.5水準と、個人の早期出生および低体重を関連づけるにあたっては、個人・医院および国レベルでの潜在的攪乱要因と季節要因で調整した、一般推計式を使用した。各国に特有の関連についても調査した。

結果：季節要因を調整したところ、どの国においてもPM2.5は、早期出生には関連していなかったが、出生時低体重には関連していた（オッズ比1.22; PM2.5第4四分位(<6.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)を第1四分位(>20.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)と比較した際の95%信頼区間1.07-1.39)。PM2.5の範囲が最大である中国では、最高四分位に対してのみ早期出生と低体重の両者が関連しており（早期出生オッズ比2.54; PM2.5 \leq 36.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を<2.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と比較した際の95%信頼区間1.42-4.55。低体重オッズ比1.06; 上記前者を後者と比較した際の95%信頼区間1.06-3.72)、閾値効果の存在が示唆される。

結論：屋外でのPM2.5の蓄積は、出生時低体重には関連しているが、早期出生には関連していない。中国のように急速に発展している国では、最高水準の大気汚染が、以上ふたつの結果両方と関連している可能性がある。

序論

大気汚染は、心臓血管病・肺癌・急性呼吸器感染症・喘息・異常妊娠をふくむ、多様な健康障害にお

いて、罹病率と死亡率の上昇に関連している(Brunekreef and Holgate 2002; Glinianaia et al. 2004; Kampa and Castanas 2008; Lacasana et al. 2005; Maisonet et al. 2004; Sram et al. 2005)。大気汚染に関連する健康状態の不平等は、高所得国とくらべたときの低所得国の人々に、またあらゆる発展段階の国におけるまずしい人々に、おいてみられる(O'Neill et al. 2008)。早期出生(37週未満)と出生時低体重(2500グラム未満)が大気汚染への被曝に関連づけられてきたが、その証拠の重みははまだ、因果関係を確定するには十分ではない(Maisonet et al. 2004; Sram et al. 2005)。出生時低体重は、懐胎期間の短縮あるいは子宮内での発育抑制、もしくはその両者の結果である(Kramer 2003)。早産と発育抑制はともに、幼児期の罹病と死亡に寄与しうるし、さらに長期的にみれば、すでに成人した人をも、広範な健康障害の追加的な危険にさらしさえしうる(Longo et al. 2013; Rogers and Velten 2011)。

大気汚染は、炎症・酸化ストレス・内分泌阻害および胎盤を通じた不十分な酸素供給に関連した過程を通じて、早期出生と低体重の危険を増大させる、一連の複雑な要因の一部とみられる(Slama et al. 2008)。直径 $2.5\mu\text{m}$ 以下の空中微粒子(PM_{2.5})は、異常妊娠との関連で特別な注目にあたいする。これらの微粒子は肺の深部にまで吸入されうるし、酸化ストレスや炎症は、粒子への被曝が早期分娩に寄与する際の機序となるかもしれない(Slama et al. 2008)。それだけでなく、微粒子は他の汚染物質よりも空間的に広範に分布していることが、以前からの調査でわかっており、野外における微粒子の計測が、広範囲の汚染物質への人体の被曝を示す、有用な近似指数となる可能性もある(Sarnat et al. 2005)。

大気汚染と出生以上に関する研究の大部分は高所得国で実施されており、低・中所得国のデータはわずかしかない。国により汚染の程度はひどくちがうと思われるのに、大気汚染の出生への影響を国ごとに比較した研究は少ない。「母体と出生前の健康に関する世界保健機構(WHO)全世界調査」(WHOGS)データベース(Shah et al. 2008)は、全世界での微粒子状物質の推計と妊娠異常とを関連づける、いままでおこなわれることのなかった、貴重な機会を提供するものである。

本論文の目的は、WHOGS中の22カ国における、PM_{2.5}と早期出生および出生時低体重との関係を、検討することである。

方法

人口集団 多国クロスセクション調査であるWHOGSにおいては、参加したすべての施設において、年間出産数に応じて2カ月から3カ月間の、あらゆる出産に関するデータが収集された。アフリカ・ラテンアメリカ・アジアにまたがる24カ国の、373施設にいた、29万人をこえる女性のデータが収集された。WHOGSの実施期間は、アフリカとラテンアメリカでは2004年9月から2005年3月、アジアでは2007年10月から2008年4月であった。本調査の多段階層化クラスター標本抽出においては、上記3地域の、WHOの定義による14の下位地域(それぞれ3カ国しかふくまない2地域をのぞく)から、それぞれ4カ国が抽出された。首都および、無作為に抽出された2地域が選択され、それぞれにおいて最大7カ所までの、調査前年に1000件以上の出産があった保健施設が選択された。各施設で入手可能なサービスに関するデータは各地方で、研究期間中に出生した女性に関するデータは各施設で、それぞれ収集された。個人段階のデータは、訓練された調査者により、診療記録から抽出された。各国の保健当局および各施

設の所長からは、文書による調査許可をえている。本件は個人を特定しない診療記録からデータをえたクラスター研究であるため、個人によるインフォームドコンセントはえていない。WHO および各国の倫理審査委員会が本研究計画を承認している。WHOGS 方法論の詳細については、他文献も参照されたい (Shah et al. 2008)。

産科学的に最高の懐胎期間推定にもとづき、WHOGS は妊娠 37 週未満での出産を、早期出生と定義している。低体重の定義は出生時 2500g 未満である。懐胎期間推定の精度には国ごとの差もあるので、早産児は低体重にふくめないという、伝統的な方法は採用しなかった。分析対象は自然分娩のみで、死産と多胎出産はふくまれない。分析の対象は、懐胎期間の比較可能性を可能なかぎり保持するために、早産が全体の 20% をこえる施設にかぎられ、また、数カ月間の出産件数が 100 より少なければ標本抽出の完全性に問題があって、年間件数が 1000 を下回る可能性もあるので、2 カ月から 3 カ月の調査期間中において、100 をこえる出産があった施設のみが対象とされた。さらに無作為抽出された施設の半分以上が、一定水準をみたさない国も除外された。データをえたのは WHOGS24 カ国のうち 22 カ国、つまりアフリカ 5 カ国、ラテンアメリカ 8 カ国、アジア 9 カ国であった。

妊婦に関する人工学的その他の変数、すなわち年齢・教育年数・出産歴・出生前受診回数および子の性別は、分析を混乱させる潜在的要因としてあつかった。本モデルでは、子の性別以外のすべての変数を、連続変数とした。出産結果その他なんらかのデータが欠落している女性は分析から除外した。1 施設においてデータ欠落により除外された女性の比率の中央値は、早期出生において 0.7%、低体重において 0.4% であった。出産結果データの欠落はまれであった。データ欠落がもっとも多いのは教育年数であったが、出生前受診回数のデータも国によってはしばしば欠落した。分析された 305 施設のうち、10% をこえる女性において、出産結果や攪乱要因のデータに不完全性がみられたのが 43 施設であった。他のすべての施設では欠落が多いので、43 施設をのぞく施設にくわえて、1 カ国について他の 2 施設に対しても、感度分析を実施した。

大気温泉被曝アセスメントおよび他の指標 地元での集中的な地上観測網がなく、とりわけもっとも近い観測地点が 100km よりも遠い場合には、リモートセンシングデータが汚染水準の有益な推定を提供する (Lee et al. 2012)。その種の観測網は貧しい国では整備されていない (Cohen et al. 2005)。したがって本研究における大気汚染被曝は、van Donkelaar et al. (2010) による、世界の PM_{2.5} 推定に代表されるものとなった。これは世界の PM_{2.5} レベルを、2001 年から 2006 年までの平均をとって、およそ 10km 四方の精度で推定するものである。これらのデータは、中精度画像化スペクトル電波計測 (MODIS) (Levy et al. 2007) と多角形画像化スペクトル電波計測 (MISR) (Diner et al. 1998) という、Terra 衛星の機器で観測され、GEOS-Chem 化学物質輸送モデル (www.goes-chem.org) でシミュレートされた。合成された PM_{2.5} データは地上観測データも用いて修正されたが、その標準偏差は $1\mu\text{g}/\text{m}^3 + 25\%$ 程度とみこまれた。詳細は他文献も参照 (van Dokerleer et al. 2010)。

ここでの目的は、PM_{2.5} 蓄積に関するこのデータを、WHOGS により捕捉された女性の、妊娠中における被曝の推計に使用することである。WHOGS に参加した保健施設は、正確な所在地あるいは入手可能な都市情報を用いて位置をコード化され、それぞれについて、グーグルアース

(<http://www.google.com/earth/>)を使用する最近の拠点が決定された。次に半径50kmの環状バッファが、各拠点の周囲に設定され、各バッファ内でのPM2.5推計値が各保健施設に対応づけられた。本調査では女性の居住地は不明なので、各施設の利用者が実際にいそうな距離ということで、バッファのこの大きさは決定された。抽出の季節的影響と、衛生に捕捉されるPM2.5水準の不確実性が、その月ごとの利用を制限していることはたしかである。PM2.5水準と出生への有害な影響の関係に対する、季節的な影響についてはむしろ、GEOS-Chemモデルのシミュレーションを用いた調整がなされた。2001年から2006年までの平均によるPM2.5偏差のスカラー変数を月ごとにシミュレートして、もとのPM2.5水準をそれに乗じることにより、各女性が出産した月の直前月における被曝を推定したわけである。季節調整されたPM2.5値は回帰分析に使用した。出産月の前月を選んだのは、大気汚染の強い季節変動が一部地域で見られ、また出産時の症状に対して潜在的に重要なのが、第3三カ月期における被曝であるためである(Ritz and Wilhelm 2008; Woodruf et al. 2009)。だが第1三カ月期の被曝との関連も指摘されてきた。よってここでは、全平均からの季節変動を調整するために、妊娠初期3カ月間の平均スカラー変数を使用して、感度分析をも実施した。

地域によっては、医院から50km以内にある、大気汚染観測拠点からデータがえられることがある。そのような場合、もともと公表されていた衛星観測推定にふくまれる追加的なデータを使用した、地上観測によるPM2.5水準と、衛星画像により推計されたその水準との、比較が可能になる(van Donkelaar et al. 2010)。PM2.5水準の、推定値に対する測定値の比率を計算し、当該都市領域におけるその比率を平均することもした。同比率が2.0超あるいは0.5未満の場合には、医院付近の都市領域における計測値の平均と、リモートセンシング画像による推計値の平均との、差の半分をくわえて、この調整された推計値を感度分析に編入した。地上観測と衛星によるPM2.5水準の比率を計算したところ、ブラジルのサンパウロというただひとつの都市でのみは、第2段階の感度分析において、観測方法により少なくとも2倍のちがいがみられた。サンパウロでのその比率は2.6であった。よってサンパウロ付近のブラジルの医院に関しては、衛星からえられた50km圏内のPM2.5水準の推計値に、 $8.24\mu\text{g}/\text{m}^3$ が加算された。このように調整されたブラジルの推計値を用いて、感度分析をまた実行した。

出生への悪影響と大気汚染水準に関しては、いくつかの国レベル指標をも検討した。一人あたり国内総生産(購買力平価国際ドル表示)は、中央情報局の『世界便覧』(Central Intelligence Agency 2007)によったし、都市人口比率(%)・一人あたり保健支出(米ドル表示)および0から1までの指数で所得分配に平等度を表示するジニ係数は、世界銀行の『世界開発指標』によったが、アルジェリア・キューバ・日本のジニ係数だけは、『世界所得不平等データベース』(United Nations University - World Institute for Development Economics Research 2008)からえた。国際比較には2006年のデータか、それがえられない場合には、それにもっとも近い年のデータを使用した。

統計的分析 同一の保健機関における女性の出産結果は相関しているかもしれず、そのことは基本的回帰モデルの、独立の仮定に抵触する。そこで本研究では、一般推計方程式(GEE)モデル(Liang and Zeger 1986)を使用して、季節的に調整された医院レベルでのPM2.5水準と、出産結果との関連を推定する際に、データの入れ子構造(各国の各施設における各女性個人)を勘定した。2個のGEEモデルをそれぞれの結果にあてはめた。第1のモデルでは、母親の年齢・教育・出産歴・出生前受診および子の性別で調整

したうえで、すべての国を一緒にして全世界の推定値をえた。第2のモデルでも世界推定値をえたが、調整したのは一人あたり国内総生産・都市化率・出産前受診率・一人あたり保健支出・ジニ係数など、他の共変量である。PM2.5への効果推定は、それぞれ別個のモデルにおいて、四分位数としての10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ごとの増加として計算された。四分位数は研究対象集団すべての分布にもとづいている。

PM2.5水準の範囲が最大級である中国とインドについては、国ごとのGEEモデルも推計した。それらのモデルの四分位境界は、それぞれの国における分布にもとづいている。

結果

本件の分析においては、アフリカ・アジア・ラテンアメリカの22カ国における、192900件の死産でなく多胎でもない自然分娩のデータが使用された(表1)。早産の発生率は、ベトナムの3.0%から、タイの11.1%にまでおよんでいる。アルジェリアでは低体重の発生率が最低の3.5%であり、インドではそれが最高の20.4%であった。2001年から2006年にかけて、施設レベルでの平均PM2.5水準が最低であったのはパラグアイである。中国とインドでは、施設レベルでの平均PM2.5水準の範囲が最大になっており、またその平均水準が最高レベルの施設も両国にある。2001年から2006年にかけての、それぞれの施設における平均PM2.5水準は、図1でみられる。

表1 2004-2008WHOOGSにおける出生前保健と大気汚染の国別特徴

国	施設数	単胎 生産 自然 分娩 数	早産 (%)	低体重 (%)	母の年齢 (年： 平均 ± 標準 偏差)	母の教育 (年： 平均 ± 標準 偏差)	過去 出産 数 (平均 ± 標準 偏差)	出生前 診断 (平均 ± 標準 偏差)	平均 PM 2.5 (μg $/\text{m}^3$) 範囲 a	季節 調整 PM 2.5 (μg $/\text{m}^3$) 範囲
---	-----	---------------------------	-----------	------------	-------------------------------------	-------------------------------------	--	------------------------------------	---	---

民主共和国。

a 平均PM2.5は2001-2006年の各国各施設における平均値。

図1 2001-2006年の22カ国における医院周囲の半径50kmバッファでのPM2.5水準推計値を表示した地図

PM2.5に高度に被曝した女性の、早期出産のオッズは、季節で調整すると、程度の被曝をした女性とかわるところがなく、それは国レベル変数を調整しても、しなくてもちがいががない(表2)。PM2.5水準ごとみても、すべての四分位でオッズ比率は0に近く、有意な傾向があるという証拠はみられない。

表2 WHOGS2004-2008における、季節要因を調整した、早期出生と低体重の、PM2.5水準 $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ ほどの増加と、同水準四分位（最低分位との比較）による、オッズ比（95%信頼区間）

結果	モデル1	モデル2
早期出生		
PM2.5($10\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.96(0.91, 1.02)	0.96(0.90, 1.02)
6.35未満	1.0(基準)	1.0(基準)
6.35以上 12.32未満	1.08(0.95, 1.22)	1.08(0.95, 1.24)
12.32以上 22.20未満	1.05(0.90, 1.23)	1.06(0.90, 1.25)
22.20以上	0.96(0.79, 1.17)	0.96(0.79, 1.18)
低体重		
PM2.5($10\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.00(0.97, 1.03)	0.99(0.96, 1.01)
6.298未満	1.0(基準)	1.0(基準)
6.298以上 11.96未満	1.06(0.97, 1.16)	1.05(0.95, 1.16)
11.96以上 20.16未満	1.19(1.06, 1.33)	1.15(1.02, 1.30)
20.16以上	1.22(1.07, 1.39)	1.15(1.01, 1.32)

両者ともロジットリンクつき GEE モデル。母の年齢・教育・出産歴・出生前診断および子の性別で調整。モデル2ではそのほかに、国レベルの一人あたり国内総生産・都市化率・一人あたり保健支出およびジニ係数で調整。PM2.5, $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ と PM2.5 各四分位は別個に実行。PM2.5 水準は季節で調整。

低体重については、PM2.5 水準が高い2個の四分位に属する女性のオッズ比が、最低水準に属する女性にくらべて高くなっている。(第1四分位($\text{PM}_{2.5} < 6.298\mu\text{g}/\text{m}^3$)と比較したとき、第3四分位 ($\text{PM}_{2.5}\mu\text{g}/\text{m}^3$ が 11.96 以上 20.16 未満) ではオッズ比 1.19・95%信頼区間 1.06-1.33、第4四分位($\text{PM}_{2.5} \geq 20.16\mu\text{g}/\text{m}^3$)ではオッズ比 1.22・95%信頼区間 1.07-1.39。) (表2) 国レベル変数で調整してもこの結果は弱まるが統計的有意性をたもつ。

中国とインドでは PM2.5 水準の変動が大きいので、この両国については、国ごとの被曝水準四分位を用いてそれぞれ再検討した (表3)。中国においては、早期出生と低体重の両方で、PM2.5 水準が最高の四分位 ($\geq 36.5\mu\text{g}/\text{m}^3$) において、最低四分位 ($< 12.5\mu\text{g}/\text{m}^3$) とくらべたとき、高いオッズがみられる。(早期出生ではオッズ比 2.54・95%信頼区間 1.42-4.55、低体重ではオッズ比 1.99・95%信頼区間 1.06-3.72。) PM2.5 水準を単純な連続説明変数とする線形趨勢をみても、中国では、早期出生と低体重の両方で統計的に有意であった。(PM2.5の $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対して、早期出生ではオッズ比 1.11・95%信頼区間 1.04-1.17、低体重ではオッズ比 1.07・95%信頼区間 1.01-1.14。) だがインドでは、早期出生と低体重の両者において、PM2.5 水準とのあいだに負の相関があるという証拠がみられた。早期出生に関するこの結果は、線形推定においても四分位分析においても、統計的に有意ではなかった。しかし低体重の四分位分析においては、PM2.5 被曝が最高位 ($\geq 70.3\mu\text{g}/\text{m}^3$) の女性は、最低位 ($< 18.8\mu\text{g}/\text{m}^3$) にくらべて、低いオッズを有していた (オッズ比 0.82・95%信頼区間 0.75-0.90)。この関係の線形趨勢も統計的に有意であった。

表3 WHOGS2004-2008の中国とインドにおける、季節要因を調整した、早期出生と低体重の、PM2.5水準 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ごとの増加と、同水準四分位（最低水準との比較）による、オッズ比（95%信頼区間）

被曝	早期出生	低体重
中国		
PM2.5($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.11(1.04, 1.17)	1.07(1.01, 1.14)
12.5 未満	1.0 (基準)	1.0 (基準)
12.5 以上 17.7 未満	0.77(0.45, 1.13)	0.98(0.70, 1.39)
17.7 以上 36.5 未満	0.97(0.70, 1.34)	1.08(0.84, 1.40)
36.5 以上	2.54(1.42, 4.55)	1.99(1.06, 3.72)
インド		
PM2.5($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	0.96(0.91, 1.03)	0.97(0.95, 0.99)
18.8 未満	1.0 (基準)	1.0 (基準)
18.8 以上 35.3 未満	1.08(0.87, 1.34)	1.01(0.96, 1.07)
35.3 以上 70.3 未満	0.92(0.72, 1.19)	0.90(0.79, 1.02)
70.3 以上	0.76(0.49, 1.17)	0.82(0.75, 0.90)

両者ともロジットリンクつき GEE モデル。母の年齢・教育・出産歴・出生前診断と子の性別で調整。PM2.5, $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ と PM2.5 各四分位は個別に実行。PM2.5 水準は季節で調整。

感度分析に際しては、欠落の多い施設を除外して、PM2.5 水準については地上観測のデータによる調整もした。早期出生については主分析でも、出生データに欠落が多い施設は除外し、サンパウロ付近の医院で出産した女性については、地上観測データによる調整もしたので、感度分析との比較も可能である。だが早期出生が PM2.5 水準と関連するという証拠はない（データ非公表）。低体重についても主分析と感度分析の結果は類似しているが、モデル2において、上位2四分位を最下位と比較した際のオッズ比は統計的に有意ではない（ $\alpha=0.05$; データ非公表）。

出生月の前月ではなく、妊娠期間最初の3カ月間の、PM2.5 水準を連続変数としてとればそれはモデル2において、早期出生および低体重と負に相関する。（被曝水準 $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加と、早期出生および低体重との関連における、オッズ比・95%信頼区間はそれぞれ、 $0.59 \cdot 0.49-0.70$ および $0.75 \cdot 0.68-0.83$ 。）このいずれの結果についても、第1四分位（ $<4.8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）と比較したときの、第2および第3四分位におけるオッズ比は、どのモデルでも有意ではないが、最上位四分位（ $\geq 27.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ）の被曝は、早期出生とも低体重とも、負に相関していた。（モデル2において、早期出生および低体重との関連における、オッズ比・95%信頼区間はそれぞれ、 $0.25 \cdot 0.09-0.67$ および $0.59 \cdot 0.38-0.92$ 。）

論議

ここでは非常にことなる世界の諸地域における、大気汚染と妊娠異常との関連について調査した。WHOGSの女性データとリモートセンシングによるPM2.5データを使用することにより、妊娠結果と大気汚染の両者に関して信頼できる情報をえるのがしばしば困難なところをふくむ、世界諸地域の女性を包括する対象集団について、関連を推計することができた。本研究結果によるかぎり、PM2.5被曝は早期出生とは関連しないが、低体重についていえば、PM2.5蓄積が中央値をこえている(すなわち $>12.0\mu\text{g}/\text{m}^3$)施設で出産した女性において、その水準が平均的な $6.3\mu\text{g}/\text{m}^3$ 未満であるところで出産した女性よりも、有意に多くみられる。PM2.5暴露水準の範囲が最大である中国では、早期出生と低体重の両者が、推計被曝水準が $36.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 以上である女性において、最低四分位($<12.5\mu\text{g}/\text{m}^3$)に属する女性よりも、有意に多くみられた。

各国のPM2.5水準を横断的にみるなら、早期出生については無関係であると当研究は結論する。アメリカその他の高所得国では、PM2.5と早期出生が多くの研究で関連づけられてきた(Brauer et al. 2008; Chang et al. 2012; Darrow et al. 2009; Huynh et al. 2006; Kloog et al. 2012; Ritz et al. 2007; Wu et al. 2009, 2011)が、関連がないとした研究も2件ある(Gehring et al. 2011; Rudra et al. 2011)。中・低所得国におけるPM2.5と早期出生の関係、あるいはことなる発展段階の国々におけるその関係に、関する研究は少ない。1998年から2000年の韓国ソウルにおいて、Coxモデルを用いて、被曝を3カ月ごとに観察して、374167件の誕生について、PM10と早産が関連するとした研究はある(Suh et al. 2009)。中国ではP10と早産は、2004年の上海での誕生時系列分析(3346件の早期出生)(Jiang et al. 2007)や、2007年の広州での142312件の誕生時系列分析(Zhao et al. 2011)において、関連づけられている。本研究においても、中・低所得国における、被曝や早期出生の分類ちがいや、同時被曝による管理されざる攪乱要因が、関連をゼロに近づけてしまったのかもしれない。中国においては、最高四分位のPM2.5被曝のみが、最低四分位との比較において、早期出生と関連づけられた。これは要するに、(たとえば季節的要因にもとづく低栄養のように)管理されざる攪乱要因として、あるいは(屋内大気汚染のように)関係の影響修正要因として作用する、他の環境要因への同時被曝があるとすれば、大気汚染の影響は、中国を典型とする上位中所得国において、もっとも深刻であるということかもしれない。インドで関連がなかったという結果も、以上のような環境要因への同時被曝のほか、大気汚染被曝の分類ちがい、あるいは早期出生の計測による、下方バイアスに帰せられるのかもしれない。もうひとつの可能性として、もっとも深刻に影響された胎児は死産とされてしまって数に入らず、そのせいで最高水準の被曝に、みせかけの保護的な効果があらわれるということも考えられる。さらに中国でもインドでも、四分位の境界値は、全体分析におけるそれよりも、かなり高いところにある。両国の最低四分位における被曝水準がすでに高く、それを基準にしても、PM2.5への被曝と、早期出生や低体重との関係は検知できない、ということなのかもしれない。

本研究でも全22カ国のデータを集約すれば、低体重とPM2.5被曝とは正に関連づけられるが、この結果は、アメリカやその他の高所得国でも同様の関係があるという知見とも一致する(Bell et al. 2007; Kloog et al. 2012; Morello-Frosch et al. 2010; Parker et al. 2005; Wilhelm et al. 2012)。PM2.5被曝により低体重の危険がますという傾向は最近の、最高所得9カ国の文献分析でも確認されている(Dadvand et al. 2013)。しかしそういう関連がないとした研究もある(Brauer et al. 2008; Gehring et al. 2011)。くりかえすが、中・

低所得国からの証拠は少ない。1994 年から 1999 年にかけて、チェコ共和国の 2 地方から無作為に抽出した、891 名の新生児を対象とする事例管理研究においては、PM2.5 と低体重の危険増大とのあいだに関連がみられたが、その研究では、潜在的攪乱要因が調整されていなかった(Rossner et al. 2011)。PM10 に着目した研究の中には、被曝は低体重のリスクを高めるとしたものがある。1997 年のサンパウロにおける 179460 名の新生児を対象としたクロスセクション研究では、妊娠最初 3 カ月間の PM10 被曝が、低体重に関連するとされた(Gouveia et al. 2004)。ところが 2002 年のリオデジャネイロにおける 77987 名を対象とする研究では、妊娠期間中のいつ被曝したかに関係なく、PM10 と低体重のあいだに関連はないとされている(Junger and de Leon 2007)。ソウルでは、2002-2003 年のクロスセクション分析で、年間 PM10 被曝が低体重の高リスクと関連するとされている(Seo et al. 2010)し、2004 年の韓国 7 都市で 177660 件の出産を対象とした類似の研究も、同様の傾向をみいだしている(Seo et al. 2010)。本研究で低体重への影響において閾値効果をみつけたのも、中国においてであり、そこでは、最低 $36.5\mu\text{g}/\text{m}^3$ の PM2.5 に被曝した女性が、低体重の経験に関して、より高いオッズを有していた。インドでは予想に反して、PM2.5 被曝の最高位四分位に属する女性が、最低位の女性にくらべて低い、低体重リスクを経験していた。このことは、屋内大気汚染のような同時被曝や、低栄養のような残余攪乱要因など、さまざまな原因に帰せられうる。本研究がみようとしている、大気汚染のあらゆる潜在的影響を、これらの要因が圧倒するかもしれないのである。前述したようにほかにもさまざまな説明が考えられ、たとえば、深刻な影響を受けない胎児が選択的に生き残るとも思われるし、また中国やインドでの四分位境界がもともと高いところであって、比較の基準となるべき最低四分位が、すでに相当高い被曝水準をふくむということもありうる。

限界と利点 本研究には限界がいくつもある。調査データはクロスセクション的なものであるから、早期出生その他の悪影響相互間の動的な関係、あるいはそれらと大気汚染とのあいだの時系列的な関係を、評価することはできない。このこととも関連するが、被曝の影響評価は、平均して 6 年にわたる粒子状物質に関するものであって、定点観測的な被曝の調査ではない。データの時期にぐいちがいがあるのはたしかであり、被曝が 2001 年から 2006 年にかけて計測されたのに対して、アジアなど一部の出生データは 2007 年から 2008 年にかけて収集されている。長期被曝の近似値として、6 年間の平均値を用いてもいる。汚染水準は時間的に相関しあうものであるから、近似値として使用された 6 カ年平均は、アジアで出生が記録された期間の代表になることがのぞましい。もしアジア諸国で 2007-2008 年に汚染が相当程度進行したとすれば、汚染と出生への悪影響との関連は、過小評価されることになる。より深刻なくいちは、WHOGS データが、各地で特定の数カ月間に収集されたということからくる。出産結果も大気汚染も季節的に変動するので、それらのあだの関係に影響する重要な気象の変化が、たとえば年に 1 回あるとして、そのようなものをみのがしてしまったという可能性もあるわけである。

それだけでなく、胎児が大気汚染の影響に対して特に脆弱になる重要な時期が、妊娠中にはあるのかもしれない。そのような問題に対処するために、汚染の推計にあたっては、季節的な差異を調整してはいる。しかしたとえば、感度分析を実施した際に、誕生月の前月ではなく、妊娠初期の 3 カ月を、臨界時期として採用したところ、予想に反して、効果はみられなかったか、あるいは予想とは逆の効果がみられることになった。初期の 3 カ月間は誕生日から懐胎期間をさしひくことによりえられるが、懐胎期

間の決定に疑問があれば、初期3カ月の正確さにも当然問題が生じることになる。また、出生の標本抽出は各地で特定月間に実施され、4-5月から8-9月は通常は回避されたため、1年を通じた汚染の実態は実はえられていない。抽出をした年に重大な年間変動があったというのであれば、汚染の実相は正確に捕捉されなかったということにもなりかねない。

施設における粒子状物質の計測が、その施設で出産した女性の被曝を代表するものであるということも、ここでは仮定されてきた。医院の周囲に半径50kmのバッファをおくことにより、その医院を利用した女性の被曝水準が正確に反映されることを保証しようとした。PM2.5は空間的にもっとも普遍的な汚染指標のひとつであるから、この過程はしばしば大気汚染の疫学に採用されてきた(Sarnat et al. 2005)。だが女性が50kmより長い距離を移動して医院に来ることもありうる。たとえばこのような理由によって、被曝の分類があやまっていることもあるのかもしれない。

早期出生や低体重といった、出産結果の変数についても、分類のあやまりはありうる。懐胎期間や出生時体重などの変数を、資金にとぼしい国で正確に計測するのが困難であることは、よく知られている。懐胎期間が各医院で最善の産科学的方法で計算されているとしても、その推定の精度は国によってちがうし、一国内でも医院によってことなる。早期出生の定義は懐胎期間に依存するので、分類のまちがいも当然ありうる。本研究では、未熟児にはかぎらないとすることによって、低体重の分類ちがいをさけるようにしてきたが、それでもまだあやまりはおこりうる。

個人の特徴に関するデータもかぎられている。喫煙の情報は収集されなかったし、母親の体重に関する唯一の測定値は「出産前最近の体重」であって、その日付は記録されていない。よって女性の体格指数を正確に計算することはできなかったから、それが攪乱変数にふくまれたこともない。屋内大気汚染に関する情報もえていないが、それは女性が屋内で生物燃料をもやして料理することが多い低所得国では、特に重要な事項である。本研究の対象となった国の大部分は中・低所得国であるから、この点は格別の注目にあたいする。この種の研究を低所得国において、あるいは発展段階のことなる国々において、実施する際には、着目した関連に影響しうる、地域的な攪乱要因があるかもしれない、ということも考えなくてはならない。たとえば大気汚染水準と栄養状態(例として抗酸化ビタミン(Casaneuva et al. 2005)など)は両方とも季節に影響されうるが、その影響は当然妊娠結果にもおよぶであろう。まずしい国では、規制も少ないので空気の質が悪く、国民一般がより虚弱であろう(Cohen et al. 2005)。経済発展と不平等の国別指標をふくめることにより、以上のような国ごとの差異に対処する努力はしてきたが、そういう差異を十分に管理できなかったことはみとめねばならない。

限界はあっても、本研究には利点も多い。大部分が中・低所得国である、3地域22カ国のデータをふくむ、早期出生と出生時低体重の潜在的要因としての大気汚染を分析した、複数国にまたがる最初の調査が、本研究なのである。標準化された様式と収集訓練とを通じた、研究計画およびデータ収集の各国にまたがる均質性も、また利点といえよう。

結論

世界の、主として中・低所得国に関する、WHOGSのデータを使用して、大気汚染と異常な妊娠結果

との関係を、最初に検討したのが本研究である。PM2.5 水準と早期出生とのあいだに関連はみられなかったが、高い PM2.5 水準は出生時低体重の高いリスクと関連していた。中国のように急速に発展する国にあっては、最高水準の大気汚染が、早期出生と低体重の両者に関連して、懸念されるのかもしれない。