

第2部

大気汚染物質と健康影響に
関する調査研究

第1章 調査概要

I 調査目的

自動車排出ガスによる大気汚染物質とぜん息への健康影響を調査検討し、今後の都民の健康の確保を図るための施策に反映させることを目的として本調査を実施した。

II 調査内容

1 全体の概要

本調査は、疫学調査と動物実験等による調査研究を実施した。

疫学調査では、自動車排出ガスによる大気汚染物質とぜん息との関連性を検討するために、自動車排出ガスのばく露指標を主要幹線道路沿道からの距離帯として、成人を対象に、症例対照研究を行った。

また、動物実験等では、ディーゼル排出ガスに着目し、そのガスとぜん息との関連性を明らかにするために、ディーゼル排出ガスを動物及び細胞へばく露し、ぜん息に関する健康影響について検討した。

2 調査研究期間

平成20年度から平成23年度までの4年間

3 疫学調査の概要

中高年におけるぜん息症状等の高い発症率に着目し、40歳以上75歳未満の成人を対象とし、大気汚染医療費助成制度の認定を受けているぜん息患者（以下、「医療費助成認定患者」とする。）を症例群、ぜん息患者等を除く一般都民を対照群として、症例対照研究を実施した。

また、自動車排出ガスによる大気汚染物質のばく露指標として、居住地から「平日24時間自動車類交通量1万台以上」の主要幹線道路沿道までの距離帯を用いた。

症例群と対照群を比較することにより、自動車排出ガスのばく露とぜん息との関連性及びぜん息に関係する要因とその関与の強さを多重ロジスティック解析により検討した。

なお、詳細については、「第2章 疫学調査」に後述した。

4 動物等へのばく露実験（以下、「基礎的実験的研究」という。）の概要

ディーゼルエンジンに粒子状物質減少装置（以下、「DPF」という。）を装着した排出ガスとDPF非装着の排出ガスを、健常ラット、ぜん息様病態モデルラットへばく露させ、病理学、免疫学、生化学的手法によりぜん息の発症、増悪に関する生体影響について比較を行った。また、同様に、ヒト肺上皮細胞へもばく露させ、酸化ストレス能、組織障害等生体影響との関連性を調査し、併せて、ディーゼル排出ガスによる健康影響を解析・

検討した。

なお、詳細については、「第3章 基礎的実験的研究」に後述した。

5 健康影響調査のまとめ

都が行った疫学調査及び動物実験等の結果を取りまとめたものを「第4章 健康影響調査のまとめ」に後述した。

第2章 疫学調査

I 調査目的

都民を対象として、ぜん息に関連する環境要因や生活要因及び個人の持つ要因などを調査し、自動車排出ガスがぜん息の罹患に関与しているかどうかを明らかにすることを目的とする。

II 調査デザイン

1 調査手法

医療費助成認定患者を症例群、一般都民を対照群として、自動車排出ガスとぜん息に関する症例対照研究を行った。

2 医療費助成認定患者調査（症例群）

(1) 調査地域、対象者の年齢

本調査は、島しょを除く都内全域を対象とした。

また、対象者は40歳以上75歳未満の医療費助成認定患者とした。

(2) 調査内容

医療費助成制度の申請のため、新規患者及び更新患者が提出した「主治医診療報告書」と「健康・生活環境に関する質問票」のデータを活用した。

質問票は、ぜん息の把握に関して国際的に用いられている標準化された質問票（ATS-DLD）に準拠したものを基本とし、対象者本人及び家族に関する基本情報、居住地、既往歴、生活環境等に関し、ぜん息に関連する可能性のある質問を含めたものを使用した。

症例対照研究を行うにあたっての基礎データとするため、平成20年度に申請を行った医療費助成認定患者質問票を解析した。（詳細なデータは資料編参照）

3 一般都民調査（対照群）

(1) 調査地域、対象者の抽出

調査地域については、都内47局の一般環境大気測定局から18局を無作為抽出し、その周辺に存する町丁を対象とした。抽出した調査地域は、千代田区、荒川区、品川区、目黒区、中野区、世田谷区、杉並区、練馬区、板橋区、葛飾区、江戸川区、八王子市、町田市、立川市、青梅市、小金井市、多摩市、西東京市の11区7市。

また、対象者については、対象地域から40歳以上75歳未満の都民を無作為に抽出した。

(2) 調査内容

自記式質問票方式とし、郵送により配布し、回収した。

質問票は、ぜん息の把握に関して国際的に用いられている標準化された質問票（ATS-DLD）に準拠したものを基本とし、対象者本人及び家族に関する基本情報、居住地、既往歴、生活環境等に関し、ぜん息に関連する可能性のある質問を含めたものを使用した。

症例対照研究を行うにあたっての基礎データとするため、一般都民調査による質問票の解析を行った。（詳細なデータは資料編参照）

4 自動車排出ガス由来の大気汚染物質のばく露評価

自動車排出ガス由来大気汚染物質の影響については、平成17年度道路交通センサスの平日24時間自動車類交通量1万台以上の道路を主要幹線道路とした。長期間においては居住地での滞在時間が最も長いと仮定し、居住地から主要幹線道路沿道までの距離帯をばく露指標とした。また、大気汚染物質の排出強度を加味するため、居住地から主要幹線道路が交差する交差点（以下、「主要交差点」と呼ぶ。）までの距離帯及び自動車類交通量の台数別にも解析を行った。

（1）大気汚染物質のばく露量の推定

主要幹線道路沿道及び主要交差点（以下、「主要幹線道路沿道等」と呼ぶ。）に近いほうから順に自動車排出ガス由来大気汚染物質の濃度が高いものと仮定し、症例群と対照群を主要幹線道路沿道等からの距離帯別に比較した。

主要幹線道路沿道等における大気汚染物質濃度については、主要幹線道路沿道等から居住地までの距離に応じて、以下のように区分した。

| 沿道からの距離 | 50m未満 | 50m～100m未満 | 100m以上 |
|---------|----------------|------------|--------|
| 症例群 | 自動車由来大気汚染物質の濃度 | | |
| 対照群 | | | |

なお、解析に使用する距離データは、1万台以上、5万台以上および10万台以上と段階分けを行った。

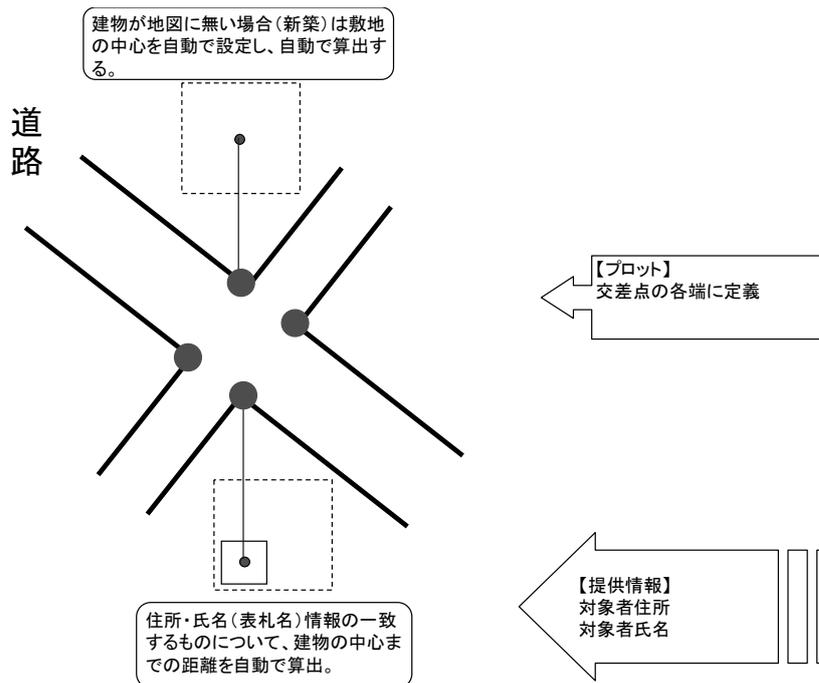
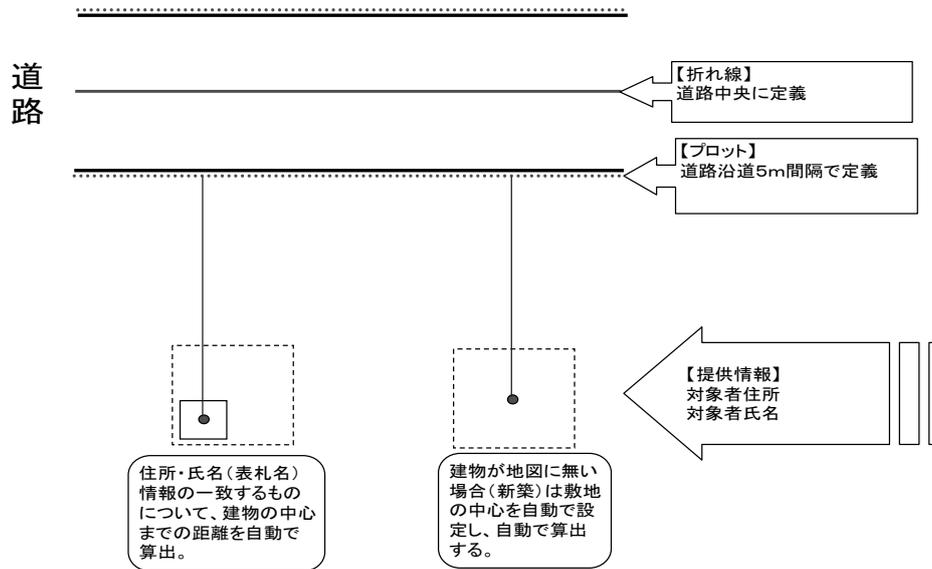
（2）距離の算出方法

電子地図に幹線道路－居住者最短距離算出ツールを作成し、調査対象者ごとに、主要幹線道路沿道等と調査対象者の居住する建物との最短距離を算出した。

なお、調査対象者の居住地から主要幹線道路沿道等までの距離を算出する際に、氏名、住所情報を持った地図ソフトを用いて、距離を自動的に算出する方法を「自動算出」と呼び、氏名、住所の漢字の記載方法や丁目地番の記載方法の違い等の理由で自動算出ができなかった回答者について、さらに個別に地図をあたり、手動で距離を算出する方法を「手

動算出」と呼ぶ。

【距離算出方法】



5 調査対象規模

本調査においては、ぜん息に関する要因について、わずかな差であっても可能な限り検出することができるよう、オッズ比 1.2、検出力 80%と設定し、目的とするオッズ比と検出力を確保するために、以下のとおり調査対象規模を設定した。

有意水準を片側 5%、沿道から 50m以内に住んでいる人口を 4%、症例群と対照群の比を 1 : 1 とし、オッズ比を 1.2~2.0 の範囲で検出力が 60

～90%となるために必要なサンプルサイズを算出した（表）。

その結果、18,366人の解析対象者、すなわち症例群約1万人、対照群約1万人を確保することにより、概ねオッズ比が1.2以上となった場合、検出力80%以上が確保されると考えられた。

最終的に解析可能な症例群1万人、対照群1万人を得るためには、以下の点を考慮した人数を調査対象候補者とする事とした。

医療費助成認定患者調査については、平成20年8月の制度拡大時点の推計で18歳以上の患者を77,000人と見込んだ。そのうち解析に用いる40歳以上75歳未満の人数を、平成17年の年齢別ぜん息の推計患者数から推計したところ、約60%であり、その人数は約46,200人となる。ここから、医療費助成申請時のアンケート協力率を80%とし、また、患者の居住地から主要幹線道路沿道等までの距離を、自動算出で距離が算出できる割合として、過去の都の類似の調査から50%と想定した。よって症例群は18,480件の確保が想定できた。さらに、居住歴3年未満の者、居住歴よりも発症歴の方が長い者等を除くことを考慮しても約1万人の確保が想定できた。

一般都民調査については、環境省が実施している「そらプロジェクト」を参考にすることとし、「そらプロジェクト」のアンケート回収率の見込みとして「質問票調査には、40%程度の協力が得られると想定されること。」としていることから、同様に40%の回収率を想定した。この数字から成人3万人にアンケートを配布すれば、12,000人から回答が得られることが見込まれた。さらに一般都民調査の回答者については、主要幹線道路沿道等からの距離を算出する際、自動算出と手動算出を併用し、最終的に、距離算出が可能な例数の割合を全体の95%以上とした。よって対照群は、アンケート配布3万人に対して11,400件の確保が想定できた。

以上のことを考慮して調査対象候補者を考えた場合、医療費助成認定患者調査は、平成22年2月までに調査対象候補者の人数は十分確保されるものと考えられた。一方、一般都民調査は成人を3万人として実施することにより、十分なサンプルサイズの確保が見込まれた。

表 症例数のサンプルサイズ

症例群と対照群は1：1、片側5%水準 50m以内の人口を4%とした。

| オッズ比 | 検出力 | 症例のサンプルサイズ | 対照群のサンプルサイズ | 合計 | オッズ比 | 検出力 | 症例のサンプルサイズ | 対照群のサンプルサイズ | 合計 |
|------|-----|------------|-------------|--------|------|-----|------------|-------------|-------|
| 1.2 | 90% | 12,619 | 12,619 | 25,238 | 1.7 | 90% | 1,333 | 1,333 | 2,666 |
| | 80% | 9,183 | 9,183 | 18,366 | | 80% | 983 | 983 | 1,966 |
| | 70% | 7,015 | 7,015 | 14,030 | | 70% | 766 | 766 | 1,532 |
| | 60% | 5,459 | 5,459 | 10,918 | | 60% | 604 | 604 | 1,208 |
| 1.3 | 90% | 5,936 | 5,936 | 11,872 | 1.8 | 90% | 1,067 | 1,067 | 2,134 |
| | 80% | 4,334 | 4,334 | 8,668 | | 80% | 789 | 789 | 1,578 |
| | 70% | 3,340 | 3,340 | 6,680 | | 70% | 616 | 616 | 1,232 |
| | 60% | 2,597 | 2,597 | 5,194 | | 60% | 486 | 486 | 972 |
| 1.4 | 90% | 3,524 | 3,524 | 7,048 | 1.9 | 90% | 880 | 880 | 1,760 |
| | 80% | 2,580 | 2,580 | 5,160 | | 80% | 652 | 652 | 1,304 |
| | 70% | 1,995 | 1,995 | 3,990 | | 70% | 610 | 610 | 1,220 |
| | 60% | 1,557 | 1,557 | 3,114 | | 60% | 404 | 404 | 808 |
| 1.5 | 90% | 2,374 | 2,374 | 4,748 | 2.0 | 90% | 743 | 743 | 1,486 |
| | 80% | 1,743 | 1,743 | 3,486 | | 80% | 551 | 551 | 1,102 |
| | 70% | 1,351 | 1,351 | 2,702 | | 70% | 432 | 432 | 864 |
| | 60% | 1,059 | 1,059 | 2,118 | | 60% | 343 | 343 | 686 |
| 1.6 | 90% | 1,731 | 1,731 | 3,462 | | | | | |
| | 80% | 1,274 | 1,274 | 2,548 | | | | | |
| | 70% | 990 | 990 | 1,980 | | | | | |
| | 60% | 778 | 778 | 1,556 | | | | | |

6 ぜん息に関する症例対照研究

(1) 症例対照の確定

医療費助成認定患者調査において、質問票を回収できた 79,888 人から、居住歴 3 年未満の者、居住歴よりも発症歴の方が長い者及び記載に不備のあった者を除外し、12,694 人を症例群とした。また、一般都民調査に回答した 15,110 人から、居住歴 3 年未満の者、ぜん息様症状を有する者、慢性気管支炎の既往を持つもの及び記載に不備のあった者を除外し、11,074 人を対照群とした。



(2) 解析方法

呼吸器症状に及ぼす各要因を比較するため、クロス集計を行った。次に、要因におけるリスク比(オッズ比)を直接的に表現する多重ロジスティック解析を行い、オッズ比、95%信頼区間、99%信頼区間及び危険率(p値)を求めた。(多重ロジスティック解析は、交絡要因が多数存在する場合、それぞれの要因の効果・影響を装飾しながらモデルに組み込むことにより、その影響を排除し、目的とするオッズ比を同時に算出することが出来る。)

III 調査結果

1 クロス集計結果

医療費助成認定患者調査の「健康・生活環境に関する質問票」は、ATS-DLD 標準化質問票調査に準拠しており、生活環境について、医療機関でのアレルギーテストの実施の有無、アレルギーテスト結果:ダニ・ハウスダスト・かび・牛乳・卵・大豆・スギ花粉・その他の花粉・ペットの陽性の有無、室内でのペット飼育の有無、またペットの種類(イヌ・ネコ・小鳥)、住宅形態【木造一戸建て;窓やガラス戸が木枠、木造一戸建て;窓やガラス戸がアルミサッシ、鉄筋(鉄骨)一戸建て、木造の集合住宅;アパート等、鉄筋(鉄骨)の集合住宅(アパート、マンション等)】居間または寝室の床や壁にカビ生育の有無、居間または寝室の床にじゅうたんやカーペット使用の有無、部屋(主に居間)の掃除の頻度、布団の掃除機による掃除の有無、台所の熱源の種類(電気、都市ガス、LPガス)、暖房器具の形態の種類【ガストーブ類や石油ストーブ類は使っていない、ガストーブ類又は石油ストーブ類を使っている(屋外排気装置のついているもの)、

ガスストーブ類又は石油ストーブ類を使っている（屋外排気装置のついていないもの】、家庭内での受動喫煙の有無などを調査した。また、これらの項目については、一般都民への質問票でも調査した。

さらに、医療費助成認定患者調査および一般都民対象調査において、粉じん職場での作業の有無、喫煙状態、職場における受動喫煙の有無を調査した。

そこで、一般都民調査の対象者のうち、持続性せき、持続性たん、ぜん鳴、ぜん息様症状の有訴のない者（健常者）を選択し、医療費助成認定患者調査の生活環境因子を男女別に解析した。

(1) 主要幹線道路沿道から居住地までの距離（表1）

調査対象者が居住する住所をもとに、地図情報に基づき主要幹線道路沿道等からの距離を算出した。その結果をもとに、一般都民の健常者と医療費助成認定患者対象者について、主要幹線道路沿道から居住地までの距離によって分類し解析した。なお、一般都民調査で1名、医療費助成認定患者対象者では505名（4.1%）が居住地不明で分類不可能であった。

主要幹線道路から「0～50m未満」（表では「<50」）、「50～100m未満」（表では「50～100」）、「100m以上」（表では $100 \leq$ ）の3分類して、 χ^2 検定を行った。その結果、男性、女性、男女合計について、一般都民の健常者（表では「一般」）群と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）群間に有意差が認められた（いずれも $p < 0.05$ ）。

なお、主要交差点からの距離による解析及び自動車交通量の台数別の解析については、十分なサンプル数が集まらず、解析出来なかった。

(2) アレルゲンテストの有無について（表2）

医療機関でのアレルゲンテストの実施の有無と、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、医療費助成認定患者対象者群では、医療機関でのアレルゲンテストの実施率は、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者群に比べ、有意に高率であった（いずれも $p < 0.001$ ）。

(3) アレルゲンテスト・ダニの陽性率について（表3）

医療機関で実施したダニに対するアレルゲンテストで陽性であった（表では「はい」）と、陽性ではなかった（表では「いいえ」）に分類し、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、医療費助成認定患者対象者群では、医療機関でダニアレルゲンテスト陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者群に比べ有意に高

率であった（いずれも $p < 0.001$ ）。

(4) アレルゲンテスト・ハウスダストの陽性率について（表4）

医療機関で実施したハウスダストに対するアレルゲンテストで陽性であった（表では「はい」と、陽性ではなかった（表では「いいえ」）に分類し、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、医療費助成認定患者対象者群では、医療機関でハウスダストアレルゲンテスト陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者群に比べ、有意に高率であった（いずれも $p < 0.001$ ）。

(5) アレルゲンテスト・かびの陽性率について（表5）

医療機関で実施したかびに対するアレルゲンテストで陽性であった（表では「はい」と、陽性ではなかった（表では「いいえ」）に分類し、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、医療費助成認定患者対象者群では、医療機関でかびアレルゲンテスト陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者に比べ、有意に高率であった（いずれも $p < 0.001$ ）。

(6) アレルゲンテスト・牛乳の陽性率について（表6）

医療機関で実施した牛乳に対するアレルゲンテストで陽性であった（表では「はい」と、陽性ではなかった（表では「いいえ」）に分類し、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、医療機関で牛乳アレルゲンテスト陽性であった率は、男性、男女合計で「一般」が「医療費助成」に比べ有意に高率であった（ $p < 0.05$ または $p < 0.01$ ）。

(7) アレルゲンテスト・卵の陽性率について（表7）

医療機関で実施した卵に対するアレルゲンテストで陽性であった（表では「はい」と、陽性ではなかった（表では「いいえ」）に分類し、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、医療機関で卵アレルゲンテストで陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに両群間に統計的有意差は認められなかった。

(8) アレルゲンテスト・大豆の陽性率について（表8）

医療機関で実施した大豆に対するアレルゲンテストで陽性であった（表では「はい」と、陽性ではなかった（表では「いいえ」）に分類し、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表

では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、医療機関で大豆アレルギーテスト陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに両群間に統計的有意差は認められなかった。

(9) アレルギーテスト・スギの陽性率について (表9)

医療機関で実施したスギ花粉に対するアレルギーテストで陽性であった(表では「はい」と、陽性ではなかった(表では「いいえ」)に分類し、一般都民の健常者(表では「一般」と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、医療機関でスギ花粉アレルギーテスト陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者群が医療費助成認定患者対象者比べ、有意に高率であった(いずれも $p < 0.001$)。

(10) アレルギーテスト・その他の花粉の陽性率について (表10)

医療機関で実施したその他の花粉に対するアレルギーテストで陽性であった(表では「はい」と、陽性ではなかった(表では「いいえ」)に分類し、一般都民の健常者(表では「一般」と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、医療機関でその他の花粉アレルギーテスト陽性であった率は、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者群が医療費助成認定患者対象者に比べ、有意に高率であった(いずれも $p < 0.001$)。

(11) アレルギーテスト・ペットの陽性率について (表11)

医療機関で実施したペットに対するアレルギーテストで陽性であった(表では「はい」と、陽性ではなかった(表では「いいえ」)に分類し、一般都民の健常者(表では「一般」と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、医療機関でその他の花粉アレルギーテスト陽性であった率は、医療費助成認定患者対象者が、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者に比べ有意に高率であった(いずれも $p < 0.001$)。

(12) 室内でのペット飼育の有無について (表12)

室内でのペット飼育の有無(表では「はい」と「いいえ」)について、一般都民の健常者(表では「一般」と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、室内ペットの飼育の有無の率は、男性、女性、男女合計ともに、一般都民と医療費助成対象者において統計的有意差は認められなかった。

(13) 室内でイヌ飼育の有無について (表13)

室内でのイヌ飼育の有無について、一般都民の健常者(表では「一般」)

と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、室内でのイヌの飼育ありの率は、一般都民の健常者は、医療費助成認定患者対象者に比べ、男性及び男女合計では高率（ $p<0.01$ または $p<0.001$ ）であったが、女性では統計的有意差は認められなかった。

(14) 室内でネコ飼育の有無について （表 14）

室内でのネコ飼育の有無（表では「はい」と「いいえ」）について、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、室内でのネコの飼育ありの率は、医療費助成認定患者対象者が、男性、女性、男女合計で、一般都民の健常者に比べ有意に高率であった（ $p<0.01$ または $p<0.001$ ）

(15) 室内で小鳥飼育の有無について （表 15）

室内での小鳥飼育の有無（表では「はい」と「いいえ」）について、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、室内での小鳥の飼育ありの率は、一般都民の健常者が女性及び男女合計では医療費助成認定患者対象者に比べ、有意に高率（ $p<0.01$ ）であったが、男性では統計的有意差は認められなかった。

(16) 住居形態 （表 16）

自宅の住宅構造を、木造一戸建て（窓やガラス戸が木枠）（表中では「木枠」）、木造一戸建て（窓やガラス戸がアルミサッシ）（表中では「木造アルミ」）、鉄筋（鉄骨）一戸建て（表中では「鉄筋一戸」）、木造の集合住宅（アパート等）（表中では「木造集合」、鉄筋（鉄骨）の集合住宅（アパート、マンション等）（表中では「鉄筋集合」）に5分類して、 χ^2 検定を行った。

その結果、男性、女性、男女合計について一般群と医療費助成群間に有意差が認められた（いずれも $p<0.001$ ）。

(17) 居間または寝室の床や壁にかび生育の有無について （表 17）

居間または寝室の床や壁にかび生育の有無（表では「はい」と「いいえ」）について、一般都民の健常者（表では「一般」）と医療費助成認定患者対象者（表では「医療費助成」）について χ^2 検定を行った。その結果、かび生育ありの率は、医療費助成認定患者対象者が、男性、女性、男女合計ともに一般都民の健常者に比べ、有意に高率であった（ $p<0.01$ または $p<0.001$ ）。

- (18) 居間または寝室の床にじゅうたんやカーペット使用の有無(表 18)
居間または寝室の床にじゅうたんやカーペット使用の有無(表では「はい」と「いいえ」)について、一般都民の健常者(表では「一般」)と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、じゅうたんやカーペット使用ありの率は、一般都民健常者が、男性、女性、男女合計ともに医療費助成認定患者対象者に比べ、有意に高率であった(いずれも $p < 0.001$)。
- (19) 部屋(主に居間)の掃除の頻度について(表 19)
部屋(主に居間)の掃除の頻度【週1回以上(表では「週」)、月1回以上(表では「月」)、月1回より少ない又はしていない(表では「していない」)】について、一般都民の健常者(表では「一般」)と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、男性、女性、男女合計について一般群と医療費助成群間に有意差が認められた(いずれも $p < 0.001$)。
- (20) 布団の掃除機による掃除の有無について、(表 20)
布団に定期的に掃除機をかけているかどうか(表では「はい」と「いいえ」)について、一般都民の健常者(表では「一般」)と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、「布団に定期的に掃除機をかけている」率は、医療費助成認定患者対象者が、男性、女性、男女合計ともに、一般都民の健常者に比べ、有意に高率であった(いずれも $p < 0.001$)。
- (21) 台所の熱源の種類について(表 21)
台所の熱源の種類(電気、都市ガス、LPガス)について、一般都民の健常者(表では「一般」)と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、男性、女性、男女合計について一般群と医療費助成群間に有意差が認められた(いずれも $p < 0.001$)。
- (22) 暖房器具の形態の種類について(表 22)
暖房器具の形態の種類【ガストーブ類や石油ストーブ類は使っていない(表では「なし」)、ガストーブ類又は石油ストーブ類を使っている(屋外排気装置のついているもの)(表では「排気あり」)、ガストーブ類又は石油ストーブ類を使っている(屋外排気装置のついていないもの)(表では「排気なし」)】について、一般都民の健常者(表では「一般」)と医療費助成認定患者対象者(表では「医療費助成」)について χ^2 検定を行った。その結果、男性、女性、男女合計ともに一般群と医療費助成群間に有意差が認められた($p < 0.05$ または $p < 0.001$)。

(23) 家庭内での受動喫煙の有無について (表 23)

家庭内での受動喫煙の有無 (表では「はい」と「いいえ」) について、一般都民の健常者 (表では「一般」) と医療費助成認定患者対象者 (表では「医療費助成」) について χ^2 検定を行った。その結果、家庭内での受動喫煙のありの率は、一般都民の健常者が、男性、女性、男女合計ともに、医療費助成認定患者対象者に比べ、有意に高率であった (いずれも $p < 0.001$)

(24) 粉じん職場での作業の有無 (表 24)

職歴で「これまでに、建築解体、炭坑や石綿工場などの粉じんに関わる現場で働いたことがありますか」の質問に「はい」と答えた群 (表中では「はい」) と「いいえ」と答えた群 (表中では「いいえ」) に分類し、一般都民の健常者 (表では「一般」) と医療費助成認定患者対象者 (表では「医療費助成」) について χ^2 検定を行った。

その結果、粉じん職場での作業ありの率は、医療費助成認定患者対象者が、男性、女性、男女合計ともに、一般都民の健常者に比べ、有意に高率であった (いずれも $p < 0.001$)。

(25) 喫煙の影響について (表 25)

成人対象者の喫煙習慣により、現在喫煙者 (表中では「はい」)、以前喫煙していたが現在は喫煙していない以前の喫煙者 (表中では「以前」)、喫煙の経験のない非喫煙者 (表中では「いいえ」) に分類して、一般都民の健常者 (表では「一般」) と医療費助成認定患者対象者 (表では「医療費助成」) について χ^2 検定を行った。その結果、一般群と医療費助成群間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。

(26) 職場における受動喫煙について (表 26)

「職場で受動喫煙はありますか」の質問で、「受動喫煙あり」群 (表中では「ある」)、「受動喫煙が過去にあった」群 (表中では「過去にある」)、「受動喫煙なし」群 (表中では「ない」)、「職場の受動喫煙について「わからない」 (表中では「わからない」)、「勤務していない (表中では「勤務なし」) に分類して、一般都民の健常者 (表では「一般」) と医療費助成認定患者対象者 (表では「医療費助成」) について χ^2 検定を行った。その結果、一般群と医療費助成群間に有意差が認められた (いずれも $p < 0.001$)。

2 多重ロジスティック解析

疫学研究では、多重ロジスティックモデルのパラメータについて、係数を表示するよりも、リスク比 (オッズ比) を直接的に表現することが多い。

解析は一般都民の健常者データと医療費助成認定患者データである。

(1) 成人（40歳以上）・居住地の主要幹線道路からの距離を3分類した対象者についての多重ロジスティック解析

解析に用いた基準変数は、一般都民健常者を「0」、医療費助成認定患者を「1」とした。また解析対象者は現住所に3年以上の居住歴を有する者とした。説明変数については以下の変数を選択した。

- 1) 年齢(歳)
- 2) 居住年数(年)
- 3) アレルギー検査：本人のアレルギー検査結果「陰性」に対する「陽性」のオッズ比を算出した。
- 4) 距離区分
100m以上に居住する対象者に対する、50m以上100m未満、および50m未満に居住する対象者のオッズ比を算出した。
- 5) 住宅構造分類
木造住宅に対する鉄筋・鉄骨住宅のオッズ比を算出した。
- 6) 床にカーペット・じゅうたん
「居間又は寝室の床にじゅうたん、カーペットを敷いていますか。」の質問について、「いいえ」(なし)と答えた者に対する「はい」(あり)と答えたもののオッズ比を算出した。
- 7) 居間・寝室の床にかび
「居間又は寝室の床や壁などにかびはありますか。」の質問について、「いいえ」(なし)と答えた者に対する「はい」(あり)と答えたもののオッズ比を算出した。
- 8) 暖房形態分類
クリーン型【ガスストーブ類や石油ストーブ類は使っていない。およびガスストーブ類又は石油ストーブ類を使っている(屋外排気装置のついていないもの)】に対するダーティ型【ガスストーブ類又は石油ストーブ類を使っている(屋外排気装置のついていないもの)】のオッズ比
- 9) 調理熱源分類
調理器具の熱源「電気」群に対する「ガス」群のオッズ比。
- 10) 室内ペット飼育
室内ペット飼育「なし」群に対する「あり」群のオッズ比。
- 11) 粉塵職場の経験
粉塵職場での作業経験の「なし」群に対する「あり」群のオッズ比
- 12) 家での受動喫煙
家庭内における受動喫煙「なし」群に対する受動喫煙「あり」群のオッズ比を算出した。
- 13) 職場での受動喫煙

職場における受動喫煙「なし」群に対する受動喫煙「過去にある」群および「ある」群のオッズ比を算出した。

14) Brinkman Index :

喫煙年数と一日の喫煙本数から Brinkman Index を算出し、その Index について「0」に対する「1～400」、「401～800」、「801 以上」群のオッズ比を算出した。

解析結果を表 27 に示す。結果から、成人の一般都民健常者に対する医療費助成認定患者の関係においては、居住地の主要幹線からの距離によって、「100m 以上」、「50m 以上 100m 未満」、「50m 未満」に 3 分類すると、「年齢」、「居住年数」、「アレルギー検査：陽性」、「住宅構造分類」、「居間・寝室の床にかび」、「暖房形態：ダーティ」、「粉塵職場の経験：あり」、「職場の受動喫煙：過去に受動喫煙あり・現在受動喫煙あり」、「Brinkman Index:喫煙」等の因子が、ぜん息症状に影響を与えるものと考えられる。

(2) 成人男性（40 歳以上）・居住地の主要幹線道路からの距離を 3 分類した対象者についての多重ロジスティック解析

解析に用いた 基準変数は、一般都民健常者を「0」、医療費助成認定患者を「1」とした。また解析対象者は現住所に 3 年以上の居住歴を有する者とした。説明変数については、(1) の「成人（40 歳以上）・居住地の主要幹線道路からの距離を 3 分類した対象者についての多重ロジスティック解析」と同様である。

結果を表 28 に示す。結果から、成人男性の一般都民健常者に対する医療費助成認定患者の関係において、居住地の主要幹線からの距離によって、「100m 以上」、「50m 以上 100m 未満」、「50m 未満」に 3 分類すると、「年齢」、「居住年数」、「アレルギー検査：陽性」、「住宅構造分類」、「暖房形態：ダーティ」、「粉塵職場の経験：あり」、「職場の受動喫煙：過去に受動喫煙あり・現在受動喫煙あり」、「Brinkman Index:喫煙」等の因子が、ぜん息症状に影響を与えるものと考えられる。

(3) 成人女性（40 歳以上）・居住地の主要幹線道路からの距離を 3 分類した対象者についての多重ロジスティック解析

解析に用いた 基準変数は、一般都民健常者を「0」、医療費助成認定患者を「1」とした。また解析対象者は現住所に 3 年以上の居住歴を有する者とした。説明変数については、(1) の「成人（40 歳以上）・居住地の主要幹線道路からの距離を 3 分類した対象者についての多重ロジスティック解析」と同様である。

結果を表 29 に示す。結果から、成人女性の一般都民健常者に対する医療費助成認定患者の関係において、居住地の主要幹線からの距離によ

って、「100m以上」、「50m以上 100m未満」、「50m未満」に3分類すると、「年齢」、「居住年数」、「アレルギー検査：陽性」、「住宅構造分類」、「居間・寝室の床にかび」、「粉塵職場の経験：あり」、「職場の受動喫煙：過去に受動喫煙あり・現在受動喫煙あり」等の因子が、ぜん息症状に影響を与えるものと考えられる。

IV 考察

一般都民調査の対象者のうち、持続性せき、持続性たん、ぜん鳴、ぜん息様症状のない対象者を選択して「健常者」とし、医療費助成認定患者調査の生活環境因子を男女別に解析した。

1 クロス集計結果

一般都民健常者と医療費助成認定患者のクロス集計において、医療機関でのアレルギーテストの実施の有無、アレルギーテスト結果：ダニ・ハウスダスト・かび・牛乳・卵・大豆・スギ花粉・その他の花粉・ペットの陽性、室内でのペット飼育、住宅形態、居間または寝室の床や壁にカビ生育、居間または寝室の床にじゅうたんやカーペット使用、部屋の掃除の頻度、布団の掃除機による掃除、台所の熱源の種類、暖房器具の形態の種類、家庭内での受動喫煙の有無、粉塵職場の経験、喫煙、職場の受動喫煙など、多くの項目で統計的有意差が認められた。

2 多重ロジスティック解析

一般都民健常者と医療費助成認定患者の多重ロジスティック解析においては、成人の一般都民健常者に対する医療費助成認定患者の関係において、「年齢」、「居住年数」、「アレルギー検査：陽性」、「住宅構造：鉄筋」、「居間の床にかび：あり」、「暖房形態：ダーティ」、「粉塵職場の経験：あり」、「職場の受動喫煙：過去に受動喫煙あり・現在受動喫煙あり」、「Brinkman Index：特に男性においてBrinkman Indexが高い群ほどオッズ比は高値を示し、統計学的にも有意」であり、これらの因子がぜん息症状に影響を与えるものと示唆された。

また「主要幹線道路からの距離」については、距離区分を3分類：100m以上に居住する対象者に対する、50m以上100m未満、および50m未満に居住する対象者のオッズ比の解析結果からは、統計的有意差は示されなかった。

なお、一般に自動車排ガスの濃度は、沿道からの距離にしたがって減衰すると考えられる¹⁾が、都内の場合、高架道路の影響やビルの影響を考慮する必要がある^{2,3)}とも報告されている。

V まとめ

医療費助成認定患者調査の対象者のうち、居住歴3年未満の者、居住歴よりも発症歴の方が長い者及び記載に不備のあった者を除外して症例群とし、一般都民調査の対象者のうち、居住歴3年未満の者、ぜん息様症状を有する

者、慢性気管支炎の既往を持つもの及び記載に不備のあった者を除外して対照群として症例対照研究を実施した。

多重ロジスティック解析の結果、自動車排出ガス由来大気汚染物質のばく露指標とした主要幹線道路沿道までの距離帯別のオッズ比は統計学的に有意ではなく、距離帯とぜん息との関連は結論付けられなかった。なお、距離帯別のオッズ比と比べ、アレルギー検査陽性や喫煙（職場での受動喫煙が過去にあり、Brinkman Index）等のオッズ比が高値を示し、統計学的にも有意であった。このことから、これらの因子はぜん息症状に影響があることが示唆された。

参考文献

- 1) 神奈川県臨海地区大気汚染調査協議会、道路沿道における日平均値 NO₂ 濃度調査とその拡散濃度予測について(その 2)、大気汚染学会第 30 回講演要旨集、p233、1989.
- 2) 吉川康男、林誠司、平井洋、上原清、都市内幹線道路を対象とした沿道大気汚染予測シュミレーションモデルの構築(I)、大気環境学会誌、38(5)、269-286、2003.
- 3) 上原清、林誠司、山尾幸夫、松本幸雄、若松伸司、実在交差点周辺の沿道大気汚染 —風洞実験により NO_x 長期平均濃度分布の推定—、大気環境学会誌、42(2)、93-106、2007.

表1 距離3区分

(*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 空白:有意差なし)

| 男 | <50 | 50~100 | 100≧ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 596 | 444 | 3987 | 5027 | * |
| % | 11.86% | 8.83% | 79.31% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 440 | 401 | 3448 | 4289 | |
| % | 10.26% | 9.35% | 80.39% | 100.00% | |
| 女 | <50 | 50~100 | 100≧ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 709 | 527 | 4810 | 6046 | * |
| % | 11.73% | 8.72% | 79.56% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 950 | 789 | 6161 | 7900 | |
| % | 12.03% | 9.99% | 77.99% | 100.00% | |
| 合計 | <50 | 50~100 | 100≧ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 1305 | 971 | 8797 | 11073 | * |
| % | 11.79% | 8.77% | 79.45% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1390 | 1190 | 9609 | 12189 | |
| % | 11.40% | 9.76% | 78.83% | 100.00% | |

表3 アレルゲン・ダニ

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 195 | 655 | 850 | *** |
| % | 22.94% | 77.06% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1677 | 1554 | 3231 | |
| % | 51.90% | 48.10% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 464 | 1149 | 1613 | *** |
| % | 28.77% | 71.23% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3125 | 3555 | 6680 | |
| % | 46.78% | 53.22% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 659 | 1804 | 2463 | *** |
| % | 26.76% | 73.24% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 4802 | 5109 | 9911 | |
| % | 48.45% | 51.55% | 100.00% | |

表2 アレルゲン検査

| 男 | はい | いいえ | わからない | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 850 | 3753 | 276 | 4879 | *** |
| % | 17.42% | 76.92% | 5.66% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3231 | 724 | 448 | 4403 | |
| % | 73.38% | 16.44% | 10.17% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | わからない | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 1613 | 4023 | 239 | 5875 | *** |
| % | 27.46% | 68.48% | 4.07% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 6680 | 934 | 471 | 8085 | |
| % | 82.62% | 11.55% | 5.83% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | わからない | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 2463 | 7776 | 515 | 10754 | *** |
| % | 22.90% | 72.31% | 4.79% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 9911 | 1658 | 919 | 12488 | |
| % | 79.36% | 13.28% | 7.36% | 100.00% | |

表4 アレルゲン・ハウスダスト

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 305 | 545 | 850 | *** |
| % | 35.88% | 64.12% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1899 | 1332 | 3231 | |
| % | 58.77% | 41.23% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 659 | 954 | 1613 | *** |
| % | 40.86% | 59.14% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3610 | 3070 | 6680 | |
| % | 54.04% | 45.96% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 964 | 1499 | 2463 | *** |
| % | 39.14% | 60.86% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 5509 | 4402 | 9911 | |
| % | 55.58% | 44.42% | 100.00% | |

表5 アレルゲン・かび

(*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 空白:有意差なし)

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 64 | 786 | 850 |
| % | 7.53% | 92.47% | 100.00% |
| 医療費助成 | 341 | 2890 | 3231 |
| % | 10.55% | 89.45% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 120 | 1493 | 1613 |
| % | 7.44% | 92.56% | 100.00% |
| 医療費助成 | 700 | 5980 | 6680 |
| % | 10.48% | 89.52% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 184 | 2279 | 2463 |
| % | 7.47% | 92.53% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1041 | 8870 | 9911 |
| % | 10.50% | 89.50% | 100.00% |

検定結果

表6 アレルゲン・牛乳

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 11 | 839 | 850 |
| % | 1.29% | 98.71% | 100.00% |
| 医療費助成 | 18 | 3213 | 3231 |
| % | 0.56% | 99.44% | 100.00% |

検定結果

*

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 17 | 1596 | 1613 |
| % | 1.05% | 98.95% | 100.00% |
| 医療費助成 | 41 | 6639 | 6680 |
| % | 0.61% | 99.39% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 28 | 2435 | 2463 |
| % | 1.14% | 98.86% | 100.00% |
| 医療費助成 | 59 | 9852 | 9911 |
| % | 0.60% | 99.40% | 100.00% |

検定結果

**

表7 アレルゲン・卵

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 13 | 837 | 850 |
| % | 1.53% | 98.47% | 100.00% |
| 医療費助成 | 38 | 3193 | 3231 |
| % | 1.18% | 98.82% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 28 | 1585 | 1613 |
| % | 1.74% | 98.26% | 100.00% |
| 医療費助成 | 108 | 6572 | 6680 |
| % | 1.62% | 98.38% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 41 | 2422 | 2463 |
| % | 1.66% | 98.34% | 100.00% |
| 医療費助成 | 146 | 9765 | 9911 |
| % | 1.47% | 98.53% | 100.00% |

検定結果

表8 アレルゲン・大豆

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 4 | 846 | 850 |
| % | 0.47% | 99.53% | 100.00% |
| 医療費助成 | 17 | 3214 | 3231 |
| % | 0.53% | 99.47% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 10 | 1603 | 1613 |
| % | 0.62% | 99.38% | 100.00% |
| 医療費助成 | 70 | 6610 | 6680 |
| % | 1.05% | 98.95% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 14 | 2449 | 2463 |
| % | 0.57% | 99.43% | 100.00% |
| 医療費助成 | 87 | 9824 | 9911 |
| % | 0.88% | 99.12% | 100.00% |

検定結果

表9 アレルゲン・スギ花粉

(*:p<0.05, **:p<0.01, ***:p<0.001 空白:有意差なし)

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 585 | 265 | 850 |
| % | 68.82% | 31.18% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1381 | 1850 | 3231 |
| % | 42.74% | 57.26% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1087 | 526 | 1613 |
| % | 67.39% | 32.61% | 100.00% |
| 医療費助成 | 3191 | 3489 | 6680 |
| % | 47.77% | 52.23% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1672 | 791 | 2463 |
| % | 67.88% | 32.12% | 100.00% |
| 医療費助成 | 4572 | 5339 | 9911 |
| % | 46.13% | 53.87% | 100.00% |

検定結果

表10 アレルゲン・その他花粉

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 585 | 265 | 850 |
| % | 68.82% | 31.18% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1381 | 1850 | 3231 |
| % | 42.74% | 57.26% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1087 | 526 | 1613 |
| % | 67.39% | 32.61% | 100.00% |
| 医療費助成 | 3191 | 3489 | 6680 |
| % | 47.77% | 52.23% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1672 | 791 | 2463 |
| % | 67.88% | 32.12% | 100.00% |
| 医療費助成 | 4572 | 5339 | 9911 |
| % | 46.13% | 53.87% | 100.00% |

検定結果

表11 アレルゲン・ペット

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 60 | 790 | 850 |
| % | 7.06% | 92.94% | 100.00% |
| 医療費助成 | 558 | 2673 | 3231 |
| % | 17.27% | 82.73% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 125 | 1488 | 1613 |
| % | 7.75% | 92.25% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1197 | 5483 | 6680 |
| % | 17.92% | 82.08% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 185 | 2278 | 2463 |
| % | 7.51% | 92.49% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1755 | 8156 | 9911 |
| % | 17.71% | 82.29% | 100.00% |

検定結果

表12 ペット飼育

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1332 | 3367 | 4699 |
| % | 28.35% | 71.65% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1219 | 3188 | 4407 |
| % | 27.66% | 72.34% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1672 | 3890 | 5562 |
| % | 30.06% | 69.94% | 100.00% |
| 医療費助成 | 2399 | 5634 | 8033 |
| % | 29.86% | 70.14% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 3004 | 7257 | 10261 |
| % | 29.28% | 70.72% | 100.00% |
| 医療費助成 | 3618 | 8822 | 12440 |
| % | 29.08% | 70.92% | 100.00% |

検定結果

表13 イヌ (*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 空白:有意差なし)

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 642 | 4057 | 4699 |
| % | 13.66% | 86.34% | 100.00% |
| 医療費助成 | 497 | 3910 | 4407 |
| % | 11.28% | 88.72% | 100.00% |
| 女 | はい | いいえ | 合計 |
| 一般 | 794 | 4768 | 5562 |
| % | 14.28% | 85.72% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1070 | 6963 | 8033 |
| % | 13.32% | 86.68% | 100.00% |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
| 一般 | 1436 | 8825 | 10261 |
| % | 13.99% | 86.01% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1567 | 10873 | 12440 |
| % | 12.60% | 87.40% | 100.00% |

検定結果

検定結果

検定結果

**

表14 ノコ

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 370 | 4329 | 4699 |
| % | 7.87% | 92.13% | 100.00% |
| 医療費助成 | 426 | 3981 | 4407 |
| % | 9.67% | 90.33% | 100.00% |
| 女 | はい | いいえ | 合計 |
| 一般 | 521 | 5041 | 5562 |
| % | 9.37% | 90.63% | 100.00% |
| 医療費助成 | 876 | 7157 | 8033 |
| % | 10.91% | 89.09% | 100.00% |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
| 一般 | 891 | 9370 | 10261 |
| % | 8.68% | 91.32% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1302 | 11138 | 12440 |
| % | 10.47% | 89.53% | 100.00% |

検定結果

**

検定結果

**

検定結果

表15 小鳥

| 男 | はい | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|---------|
| 一般 | 85 | 4614 | 4699 |
| % | 1.81% | 98.19% | 100.00% |
| 医療費助成 | 59 | 4348 | 4407 |
| % | 1.34% | 98.66% | 100.00% |
| 女 | はい | いいえ | 合計 |
| 一般 | 124 | 5438 | 5562 |
| % | 2.23% | 97.77% | 100.00% |
| 医療費助成 | 127 | 7906 | 8033 |
| % | 1.58% | 98.42% | 100.00% |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 |
| 一般 | 209 | 10052 | 10261 |
| % | 2.04% | 97.96% | 100.00% |
| 医療費助成 | 186 | 12254 | 12440 |
| % | 1.50% | 98.50% | 100.00% |

検定結果

検定結果

**

表16 住居形態

| 男 | 木枠 | 木造アルミ | 鉄筋一戸 | 鉄筋集合 | 合計 |
|-------|-------|--------|--------|-------|--------|
| 一般 | 214 | 2322 | 414 | 253 | 1698 |
| % | 4.37% | 47.38% | 8.45% | 5.16% | 34.65% |
| 医療費助成 | 293 | 1980 | 443 | 138 | 1569 |
| % | 6.62% | 44.77% | 10.02% | 3.12% | 35.47% |
| 女 | 木枠 | 木造アルミ | 鉄筋一戸 | 鉄筋集合 | 合計 |
| 一般 | 272 | 2869 | 513 | 199 | 2014 |
| % | 4.64% | 48.90% | 8.74% | 3.39% | 34.33% |
| 医療費助成 | 462 | 3362 | 773 | 224 | 3280 |
| % | 5.70% | 41.50% | 9.54% | 2.77% | 40.49% |
| 合計 | 木枠 | 木造アルミ | 鉄筋一戸 | 鉄筋集合 | 合計 |
| 一般 | 486 | 5191 | 927 | 452 | 3712 |
| % | 4.51% | 48.21% | 8.61% | 4.20% | 34.47% |
| 医療費助成 | 755 | 5342 | 1216 | 362 | 4849 |
| % | 6.03% | 42.65% | 9.71% | 2.89% | 38.72% |

検定結果

検定結果

検定結果

表17 住居かひ

(*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 空白:有意差なし)

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 597 | 4336 | 4933 | ** |
| % | 12.10% | 87.90% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 626 | 3797 | 4423 | |
| % | 14.15% | 85.85% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 802 | 5120 | 5922 | ** |
| % | 13.54% | 86.46% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1236 | 6828 | 8064 | |
| % | 15.33% | 84.67% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 1399 | 9456 | 10855 | *** |
| % | 12.89% | 87.11% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1862 | 10625 | 12487 | |
| % | 14.91% | 85.09% | 100.00% | |

表18 寝室カーペット

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 2822 | 2124 | 4946 | *** |
| % | 57.06% | 42.94% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1820 | 2638 | 4458 | |
| % | 40.83% | 59.17% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 3390 | 2551 | 5941 | *** |
| % | 57.06% | 42.94% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3352 | 4816 | 8168 | |
| % | 41.04% | 58.96% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 6212 | 4675 | 10887 | *** |
| % | 57.06% | 42.94% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 5172 | 7454 | 12626 | |
| % | 40.96% | 59.04% | 100.00% | |

表19 掃除

| 男 | 週 | 月 | していない | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|-------|---------|------|
| 一般 | 4131 | 590 | 193 | 4914 | *** |
| % | 84.07% | 12.01% | 3.93% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3948 | 388 | 102 | 4438 | |
| % | 88.96% | 8.74% | 2.30% | 100.00% | |
| 女 | 週 | 月 | していない | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 5442 | 391 | 85 | 5918 | *** |
| % | 91.96% | 6.61% | 1.44% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 7768 | 304 | 64 | 8136 | |
| % | 95.48% | 3.74% | 0.79% | 100.00% | |
| 合計 | 週 | 月 | していない | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 9573 | 981 | 278 | 10832 | *** |
| % | 88.38% | 9.06% | 2.57% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 11716 | 692 | 166 | 12574 | |
| % | 93.18% | 5.50% | 1.32% | 100.00% | |

表20 布団掃除機

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 938 | 3972 | 4910 | *** |
| % | 19.10% | 80.90% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1845 | 2594 | 4439 | |
| % | 41.56% | 58.44% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 775 | 5132 | 5907 | *** |
| % | 13.12% | 86.88% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3051 | 5098 | 8149 | |
| % | 37.44% | 62.56% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 1713 | 9104 | 10817 | *** |
| % | 15.84% | 84.16% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 4896 | 7692 | 12588 | |
| % | 38.89% | 61.11% | 100.00% | |

表21 台所熱源

(*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 空白:有意差なし)

| 男 | 電気 | 都市ガス | LPガス | 合計 | 検定結果 |
|-------|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 344 | 4148 | 412 | 4904 | *** |
| % | 7.01% | 84.58% | 8.40% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 301 | 3561 | 488 | 4350 | *** |
| % | 6.92% | 81.86% | 11.22% | 100.00% | |
| 女 | 電気 | 都市ガス | LPガス | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 344 | 5122 | 454 | 5920 | *** |
| % | 5.81% | 86.52% | 7.67% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 559 | 6543 | 785 | 7887 | *** |
| % | 7.09% | 82.96% | 9.95% | 100.00% | |
| 合計 | 電気 | 都市ガス | LPガス | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 688 | 9270 | 866 | 10824 | *** |
| % | 6.36% | 85.64% | 8.00% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 860 | 10104 | 1273 | 12237 | *** |
| % | 7.03% | 82.57% | 10.40% | 100.00% | |

表23 受動喫煙

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 887 | 4053 | 4940 | *** |
| % | 17.96% | 82.04% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 464 | 3926 | 4390 | *** |
| % | 10.57% | 89.43% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 1931 | 3990 | 5921 | *** |
| % | 32.61% | 67.39% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 2010 | 6016 | 8026 | *** |
| % | 25.04% | 74.96% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 2818 | 8043 | 10861 | *** |
| % | 25.95% | 74.05% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 2474 | 9942 | 12416 | *** |
| % | 19.93% | 80.07% | 100.00% | |

表22 暖房排気

| 男 | なし | 排気あり | 排気なし | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 2425 | 350 | 2008 | 4783 | *** |
| % | 50.70% | 7.32% | 41.98% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 1960 | 414 | 1947 | 4321 | *** |
| % | 45.36% | 9.58% | 45.06% | 100.00% | |
| 女 | なし | 排気あり | 排気なし | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 2633 | 535 | 2575 | 5743 | * |
| % | 45.85% | 9.32% | 44.84% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 3567 | 855 | 3458 | 7880 | *** |
| % | 45.27% | 10.85% | 43.88% | 100.00% | |
| 合計 | なし | 排気あり | 排気なし | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 5058 | 885 | 4583 | 10526 | *** |
| % | 48.05% | 8.41% | 43.54% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 5527 | 1269 | 5405 | 12201 | *** |
| % | 45.30% | 10.40% | 44.30% | 100.00% | |

表24 粉じん

| 男 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
|-------|--------|--------|---------|------|
| 一般 | 340 | 4598 | 4938 | *** |
| % | 6.89% | 93.11% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 470 | 3852 | 4322 | *** |
| % | 10.87% | 89.13% | 100.00% | |
| 女 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 37 | 5904 | 5941 | *** |
| % | 0.62% | 99.38% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 111 | 7735 | 7846 | *** |
| % | 1.41% | 98.59% | 100.00% | |
| 合計 | はい | いいえ | 合計 | 検定結果 |
| 一般 | 377 | 10502 | 10879 | *** |
| % | 3.47% | 96.53% | 100.00% | |
| 医療費助成 | 581 | 11587 | 12168 | *** |
| % | 4.77% | 95.23% | 100.00% | |

表25 喫煙

(*:p<0.05、**:p<0.01、***:p<0.001 空白:有意差なし)

表26 職場受動喫煙

| 男 | はい | 以前 | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1415 | 2203 | 1360 | 4978 |
| % | 28.43% | 44.25% | 27.32% | 100.00% |
| 医療費助成 | 96 | 3106 | 1247 | 4449 |
| % | 2.16% | 69.81% | 28.03% | 100.00% |

検定結果

| 男 | ある | 過去ある | ない | わからない | なし | 合計 |
|-------|--------|--------|--------|-------|--------|---------|
| 一般 | 1482 | 1283 | 1561 | 73 | 513 | 4912 |
| % | 30.17% | 26.12% | 31.78% | 1.49% | 10.44% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1154 | 1633 | 1004 | 85 | 499 | 4375 |
| % | 26.38% | 37.33% | 22.95% | 1.94% | 11.41% | 100.00% |

検定結果

| 女 | はい | 以前 | いいえ | 合計 |
|-------|-------|--------|--------|---------|
| 一般 | 581 | 827 | 4586 | 5994 |
| % | 9.69% | 13.80% | 76.51% | 100.00% |
| 医療費助成 | 70 | 2011 | 6054 | 8135 |
| % | 0.86% | 24.72% | 74.42% | 100.00% |

検定結果

| 女 | ある | 過去ある | ない | わからない | なし | 合計 |
|-------|--------|--------|--------|-------|--------|---------|
| 一般 | 849 | 1293 | 2229 | 63 | 1321 | 5755 |
| % | 14.75% | 22.47% | 38.73% | 1.09% | 22.95% | 100.00% |
| 医療費助成 | 1132 | 2559 | 2197 | 123 | 1864 | 7875 |
| % | 14.37% | 32.50% | 27.90% | 1.56% | 23.67% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | はい | 以前 | いいえ | 合計 |
|-------|--------|--------|--------|---------|
| 一般 | 1996 | 3030 | 5946 | 10972 |
| % | 18.19% | 27.62% | 54.19% | 100.00% |
| 医療費助成 | 166 | 5117 | 7301 | 12584 |
| % | 1.32% | 40.66% | 58.02% | 100.00% |

検定結果

| 合計 | ある | 過去ある | ない | わからない | なし | 合計 |
|-------|--------|--------|--------|-------|--------|---------|
| 一般 | 2331 | 2576 | 3790 | 136 | 1834 | 10667 |
| % | 21.85% | 24.15% | 35.53% | 1.27% | 17.19% | 100.00% |
| 医療費助成 | 2286 | 4192 | 3201 | 208 | 2363 | 12250 |
| % | 18.66% | 34.22% | 26.13% | 1.70% | 19.29% | 100.00% |

検定結果

表 27 多重ロジスティック解析 成人 40 歳以上：男女、距離 3 分類

| 変数名 | オッズ比 | 95%信頼区間 (下限, 上限) | 99%信頼区間 (下限, 上限) | p 値 |
|------------------|---------|---------------------|---------------------|---------|
| 1) 年齢(歳) | 1.027 (| 1.022, 1.032) | (1.021, 1.033) | 0.00000 |
| 2) 居住年数 (年) | 1.008 (| 1.005, 1.011) | (1.004, 1.012) | 0.00000 |
| 3) アレルギー検査結果 | | | | 0.00000 |
| 陰性 | 1.000 | | | |
| 陽性 | 9.779 (| 9.042, 10.576) | (8.822, 10.840) | |
| 4) 距離区分 | | | | 0.08186 |
| 100m以上 | 1.000 | | | |
| 50m～100m未満 | 1.141 (| 1.000, 1.301) | (0.960, 1.356) | |
| 50m未満 | 0.950 (| 0.843, 1.071) | (0.812, 1.112) | |
| 5) 住宅構造分類 | | | | 0.00000 |
| 木造 | 1.000 | | | |
| 鉄筋 | 1.369 (| 1.263, 1.483) | (1.232, 1.521) | |
| 6) 床にカーペット・じゅうたん | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.511 (| 0.473, 0.551) | (0.462, 0.565) | |
| 7) 居間・寝室の床にかび | | | | 0.00865 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.158 (| 1.038, 1.292) | (1.003, 1.337) | |
| 8) 暖房形態分類 | | | | 0.00312 |
| クリーン | 1.000 | | | |
| ダーティ | 1.126 (| 1.041, 1.218) | (1.015, 1.248) | |
| 9) 調理熱源分類 | | | | 0.96937 |
| 電気 | 1.000 | | | |
| ガス | 0.997 (| 0.851, 1.168) | (0.809, 1.228) | |
| 10) 室内ペット飼育 | | | | 0.40499 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.036 (| 0.953, 1.125) | (0.929, 1.155) | |

| 変数名 | オッズ比 | 95%信頼区間 (下限, 上限) | 99%信頼区間 (下限, 上限) | p 値 |
|--------------------|---------|---------------------|---------------------|---------|
| 11) 粉じん職場の経験 | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.832 (| 1.517, 2.212) (| 1.429, 2.348) | |
| 12) 家での受動喫煙 | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.704 (| 0.642, 0.772) (| 0.623, 0.795) | |
| 13) 職場での受動喫煙 | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| 過去にあり | 1.821 (| 1.669, 1.987) (| 1.624, 2.042) | |
| ある | 1.342 (| 1.213, 1.484) (| 1.175, 1.532) | |
| 14) Brinkman Index | | | | 0.00906 |
| 0 | 1.000 | | | |
| 1~400 | 1.359 (| 1.138, 1.623) (| 1.076, 1.717) | |
| 401~800 | 1.546 (| 1.138, 2.099) (| 1.034, 2.311) | |
| 801以上 | 1.864 (| 1.222, 2.843) (| 1.070, 3.247) | |

表 28 多重ロジスティック解析 成人 40 歳以上：男、距離 3 分類

| 変数名 | オッズ比 | 95%信頼区間 (下限, 上限) | 99%信頼区間 (下限, 上限) | p 値 |
|------------------|--------|---------------------|---------------------|---------|
| 1) 年齢(歳) | 1.032 | (1.025, 1.040) | (1.023, 1.042) | 0.00000 |
| 2) 居住年数 (年) | 1.010 | (1.006, 1.014) | (1.004, 1.015) | 0.00000 |
| 3) アレルギー検査結果 | | | | 0.00000 |
| 陰性 | 1.000 | | | |
| 陽性 | 11.973 | (10.587, 13.541) | (10.186, 14.075) | |
| 4) 距離区分 | | | | 0.42563 |
| 100m以上 | 1.000 | | | |
| 50m～100m未満 | 1.114 | (0.908, 1.366) | (0.852, 1.456) | |
| 50m未満 | 0.937 | (0.775, 1.133) | (0.730, 1.203) | |
| 5) 住宅構造分類 | | | | 0.00013 |
| 木造 | 1.000 | | | |
| 鉄筋 | 1.274 | (1.125, 1.443) | (1.082, 1.500) | |
| 6) 床にカーペット・じゅうたん | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.512 | (0.455, 0.576) | (0.439, 0.597) | |
| 7) 居間・寝室の床にかび | | | | 0.72434 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.032 | (0.867, 1.228) | (0.821, 1.297) | |
| 8) 暖房形態分類 | | | | 0.00086 |
| クリーン | 1.000 | | | |
| ダーティ | 1.229 | (1.088, 1.387) | (1.048, 1.441) | |
| 9) 調理熱源分類 | | | | 0.25167 |
| 電気 | 1.000 | | | |
| ガス | 1.150 | (0.906, 1.461) | (0.840, 1.574) | |
| 10) 室内ペット飼育 | | | | 0.72893 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.977 | (0.859, 1.113) | (0.824, 1.159) | |

| 変数名 | オッズ比 | 95%信頼区間 (下限, 上限) | 99%信頼区間 (下限, 上限) | p 値 |
|--------------------|---------|---------------------|---------------------|---------|
| 11) 粉じん職場の経験 | | | | 0.0000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 2.117 (| 1.717, 2.610) (| 1.607, 2.788) | |
| 12) 家での受動喫煙 | | | | 0.0000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.603 (| 0.506, 0.718) (| 0.479, 0.758) | |
| 13) 職場での受動喫煙 | | | | 0.0000 |
| なし | 1.000 | | | |
| 過去にあり | 1.746 (| 1.516, 2.012) (| 1.450, 2.103) | |
| ある | 1.319 (| 1.134, 1.535) (| 1.081, 1.609) | |
| 14) Brinkman Index | | | | 0.00229 |
| 0 | 1.000 | | | |
| 1~400 | 1.648 (| 1.273, 2.134) (| 1.173, 2.315) | |
| 401~800 | 1.923 (| 1.285, 2.876) (| 1.133, 3.264) | |
| 801以上 | 2.476 (| 1.442, 4.252) (| 1.217, 5.039) | |

表 29 多重ロジスティック解析 成人 40 歳以上：女、距離 3 分類

| 変数名 | オッズ比 | 95%信頼区間 (下限, 上限) | 99%信頼区間 (下限, 上限) | p 値 |
|------------------|---------|---------------------|---------------------|---------|
| 1) 年齢(歳) | 1.022 (| 1.016, 1.028) | (1.014, 1.030) | 0.00000 |
| 2) 居住年数 (年) | 1.007 (| 1.003, 1.012) | (1.002, 1.013) | 0.00032 |
| 3) アレルギー検査結果 | | | | 0.00000 |
| 陰性 | 1.000 | | | |
| 陽性 | 8.170 (| 7.373, 9.054) | (7.139, 9.351) | |
| 4) 距離区分 | | | | 0.20730 |
| 100m以上 | 1.000 | | | |
| 50m～100m未満 | 1.149 (| 0.966, 1.367) | (0.914, 1.443) | |
| 50m未満 | 0.951 (| 0.814, 1.111) | (0.776, 1.166) | |
| 5) 住宅構造分類 | | | | 0.00000 |
| 木造 | 1.000 | | | |
| 鉄筋 | 1.425 (| 1.281, 1.584) | (1.239, 1.638) | |
| 6) 床にカーペット・じゅうたん | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.507 (| 0.459, 0.561) | (0.444, 0.579) | |
| 7) 居間・寝室の床にかび | | | | 0.00802 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.211 (| 1.051, 1.396) | (1.005, 1.459) | |
| 8) 暖房形態分類 | | | | 0.45682 |
| クリーン | 1.000 | | | |
| ダーティ | 1.040 (| 0.938, 1.154) | (0.908, 1.192) | |
| 9) 調理熱源分類 | | | | 0.17741 |
| 電気 | 1.000 | | | |
| ガス | 0.862 (| 0.694, 1.070) | (0.648, 1.145) | |
| 10) 室内ペット飼育 | | | | 0.38215 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.050 (| 0.941, 1.171) | (0.910, 1.211) | |

| 変数名 | オッズ比 | 95%信頼区間 (下限, 上限) | 99%信頼区間 (下限, 上限) | p 値 |
|--------------------|---------|---------------------|---------------------|---------|
| 11) 粉じん職場の経験 | | | | 0.04850 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 1.748 (| 1.004, 3.043) (| 0.843, 3.622) | |
| 12) 家での受動喫煙 | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| あり | 0.669 (| 0.597, 0.750) (| 0.576, 0.777) | |
| 13) 職場での受動喫煙 | | | | 0.00000 |
| なし | 1.000 | | | |
| 過去にあり | 1.913 (| 1.710, 2.139) (| 1.651, 2.215) | |
| ある | 1.466 (| 1.274, 1.686) (| 1.219, 1.762) | |
| 14) Brinkman Index | | | | 0.31920 |
| 0 | 1.000 | | | |
| 1~400 | 1.235 (| 0.946, 1.612) (| 0.870, 1.752) | |
| 401~800 | 1.537 (| 0.903, 2.618) (| 0.763, 3.094) | |
| 801以上 | 1.323 (| 0.555, 3.149) (| 0.423, 4.135) | |

第3章 基礎的実験的研究

I はじめに

東京都健康安全研究センターでは、平成20年度から平成23年度にかけて、東京都大気汚染保健対策の一環として、実験動物を用いた吸入ばく露実験及び培養細胞を用いた気相ばく露実験により、ディーゼル自動車排出ガスとぜん息との関連性を明らかにすることを目的に、基礎的実験的研究を実施した。

その内容は、健常ラットあるいはぜん息様病態モデルラットを用いてディーゼル排出ガスを一定期間ばく露し、ぜん息の発症あるいは増悪との関連性の有無について検討するものである。

ディーゼル排出ガスには粒子状物質及びガス状物質が含まれており、それらが複雑に絡み合っており、様々な形で生体へ影響を及ぼすことが考えられる。そのため結果の解析も複雑になることが想定されたが、本実験の目的が、ぜん息の発症あるいは増悪とディーゼル排出ガスの関連性を明らかにすることにあることから、結果の解析についてもぜん息の指標の一つである気道の炎症をエンドポイントにおき、呼吸器系を中心とした病理組織学的観察及び気管支ぜん息やアレルギーに関与していると考えられているIgEや免疫、炎症に関連したサイトカインの測定等の免疫学的検討の他、酸化ストレスマーカーの測定を行い、得られた結果から、ぜん息とディーゼル排出ガスとの関連性について検討することとした。

報告書の内容は以下の通りである。

Iでは、本基礎的実験的研究の目的や構成などについて示す。

IIでは、市街を走っている実際の粒子状物質減少装置（以下「DPF」という。）を装着したディーゼル自動車（トラック）について排出ガスの成分分析を実施し、本実験に用いたDPF装着のディーゼルエンジン排出ガスとの成分比較を行い、本実験における動物等へのばく露が、実際に走行している自動車の排出ガスと類似のガスをばく露させているか否かについて検討した。

IIIの健常ラットを用いたDPF装着・非装着におけるディーゼル排出ガス90日間ばく露実験では、III-1-(1)に、本基礎的実験的研究の吸入ばく露実験や気相ばく露実験に用いるディーゼルエンジン排出ガスのばく露条件の設定についての考え方を、III-1-(2)にその条件での90日間ばく露実験におけるディーゼルエンジン排出ガスの成分分析による基礎的情報の収集として、DPFを装着した場合と非装着について検討した。

III-2では、DPF装着時及び非装着について、健常ラットを用いた吸入ばく露実験を行い、ディーゼルエンジン排出ガスとぜん息との関連性について評価した。III-2-(1)では、90日間の吸入ばく露亜慢性試験を実

施し、健常ラットがぜん息様症状を呈するか、あるいはそのような兆候を示すかについて、呼吸器系を主とした病理組織学的観察を行い、ぜん息との関連性について検討した。Ⅲ—2—(2)及び(3)では、生化学的および免疫学的検討を中心とした解析を行った。

Ⅳのぜん息様病態モデルラットを用いたD P F装着・非装着におけるディーゼル排出ガス 30 日間ばく露実験では、Ⅳ—1 に、D P F 装着あるいは非装着実験時のディーゼル排出ガスの成分分析結果を記述した。Ⅳ—2 では、ぜん息様病態モデルラットを作製し、30 日間の吸入ばく露実験を実施し、ディーゼルエンジン排出ガスを吸入することにより、その症状が増悪するか否かについて、Ⅲ—2 と同様に病理組織学的、生化学的および免疫学的検討を中心とした解析を行った。

Ⅴでは、気相ばく露装置を用いて、培養細胞にD P F 装着あるいは非装着のディーゼル排出ガスをばく露し、そこでの細胞傷害性について酸化ストレス能等を測定し、組織傷害等、生体影響との関連性について検討した。

Ⅵでは、考察として、健常ラットでのディーゼル排出ガス 90 日間ばく露実験、ぜん息様病態モデルラットを用いた 30 日間のばく露実験結果及び培養細胞を用いた気相ばく露実験の結果から、ディーゼル排出ガスばく露とぜん息の発症あるいはぜん息症状の増悪との関連性について考察した。

なお、本報告書の中では、各実験の主な結果を中心にその概要を記述することとし、各試験方法や詳細なデータ、参考文献等については、それぞれの実験における報告として資料集に掲載した。なお、本報告書では各実験報告書の図表の一部を掲載するが、図表番号は各試験のままとするため図表番号は統一していない。

Ⅱ 酸化触媒式D P Fを装着したディーゼル自動車排出ガスの成分分析

—実験に用いたディーゼルエンジンとの比較—

動物実験等に用いたディーゼルエンジンは、道路を走行している自動車のエンジンと比較すると排気量が約 1/10 と小さい。そこで、実際に都内を走行しているディーゼル自動車について走行時の排出ガスを採取し、揮発性有機化合物(V O C)、有機酸類、アルデヒド類、C₁₇~C₂₀ アルカン及び多環芳香族炭化水素(P A H)、合計 105 物質を分析し、小型ディーゼルエンジンの排出ガスとの成分比較を行った。また、走行しているディーゼル自動車の排出ガスが動物実験に用いているD P F 装着時の排出ガス成分と違いがあるか否かについて検討した。

1 本実験に使用したディーゼルエンジン及びD P Fの型式

実験に使用するディーゼルエンジンの型式は、N F A D-50-E X (ヤンマー製)、直噴式で排気量 309 cc、最高出力 4.4 kw で、超低硫黄軽油を燃料とし、回転数 2,600 rpm で運転し、発電機を稼働した。負荷とし

て、500W 電球とスポットクーラー 2 台 (620W, 880W) を接続した。排出ガスは、室内空気で希釈し各チャンバー内へ送った。

装着した粒子状物質減少装置 (DPF) は、オーデン社製粒子状物質減少装置 ODP-SO6 型で、八都県市指定番号 056-D であった。DPF 内部はフィルターと酸化触媒とで構成されており、5,000cc まで対応可能のものである。

2 調査方法

ディーゼル車走行時の排出ガス採取は、財団法人東京都環境整備公社東京都環境科学研究所において、大型シャシダイナモメータを使って行った。実験に使用したディーゼル車 A 及び B は、製造元は異なるが、いずれも最大積載量 2 t、総排気量約 3 L のトラックで、燃料室形式は直接噴射式、酸化触媒式の DPF を装着し、平成 17 年度新長期規制適合車であった。排出ガス採取時の走行条件は、最大積載量の 1/2 の貨物を積み 40km/h の定速で行った。

一方、実験に用いたディーゼルエンジン (以下実験用エンジン) に装着した DPF は 5,000cc まで対応可能な酸化触媒付きで、発電機により負荷をかけて 2,600rpm で運転した。DPF を通した排出ガスは、空気により 17 倍に希釈され、ばく露チャンバー (容積 1.6m³) に導入されていた。排出ガスの採取は、ばく露チャンバーの採気口から行い、運転開始 30 分後から実施した。排出ガスと同時に、希釈空気についても採取を行った。なお、運転に使用した燃料は、JIS 2 号相当軽油 (ENEOS 軽油、新日本石油製) で、硫黄分は 4 ppm と超低硫黄軽油に分類される製品であった。また、エンジンオイル (GT X10W30 SL/CF、BP ジャパン製) は、通常のディーゼル自動車に使用されるグレードの製品であった。

3 各ディーゼル排出ガスの成分分析

各物質の測定法は省略し、主な結果について記述する。

二酸化炭素、窒素酸化物及び粉塵の濃度測定では、ディーゼル車 A 及び B の排出ガス中二酸化炭素 (CO₂) 濃度、窒素酸化物 (NO_x) 濃度及び粉塵濃度は、CO₂ A : 10.7%、B : 10.3%、NO_x A : 147ppm、B : 117ppm、粉塵 A : 0.36mg/m³、B : 0.30mg/m³ 未満であった。

また、DPF 装着実験用エンジン (図中「ディーゼルエンジン」という。) の排出ガスでは、CO₂ 5.3%、NO_x 387ppm、粉塵 0.47mg/m³ であった。

VOC、アルデヒド類及び有機酸類の濃度測定の結果では、自動車 A では、酢酸 (4,700 μg/m³)、ギ酸 (4,300 μg/m³) 及びアセトン (3,000 μg/m³) の濃度が高かった。自動車 B では、酢酸 (1,310 μg/m³)、ギ酸 (630 μg/m³) 及びアセトアルデヒド (600 μg/m³) の濃度が高かった。検出された物質の

濃度合計値を比較すると、自動車A：15.5mg/m³、自動車B：3.1mg/m³であり、両者には約5倍の差があった。

一方、実験用エンジンにおける高濃度物質は、酢酸(3,800μg/m³)、ギ酸(3,200μg/m³)及びアセトン(420μg/m³)で、検出物質の傾向が自動車に類似しており、濃度合計値は12.4mg/m³と、2台のディーゼル自動車の中間の値であった。検出された物質を構造別に、脂肪族、芳香族、ハロゲン類、エステル類、ケトン類、アルコール類、有機酸類及びアルデヒド類の8つに分類し、比較した結果を図3に示す。なお、検出下限値未満の物質については濃度を「0」として計算した。自動車Aについて全体に占める割合の高かった物質群は、有機酸類(65%)、ケトン類(21%)であり、自動車Bでは、有機酸類(63%)、アルデヒド類(25%)が高かった。一方、実験用エンジンにおいては、有機酸類(64%)、脂肪族(17%)が高く、自動車及び実験用エンジンに共通して、有機酸類が60%以上を占めていた。

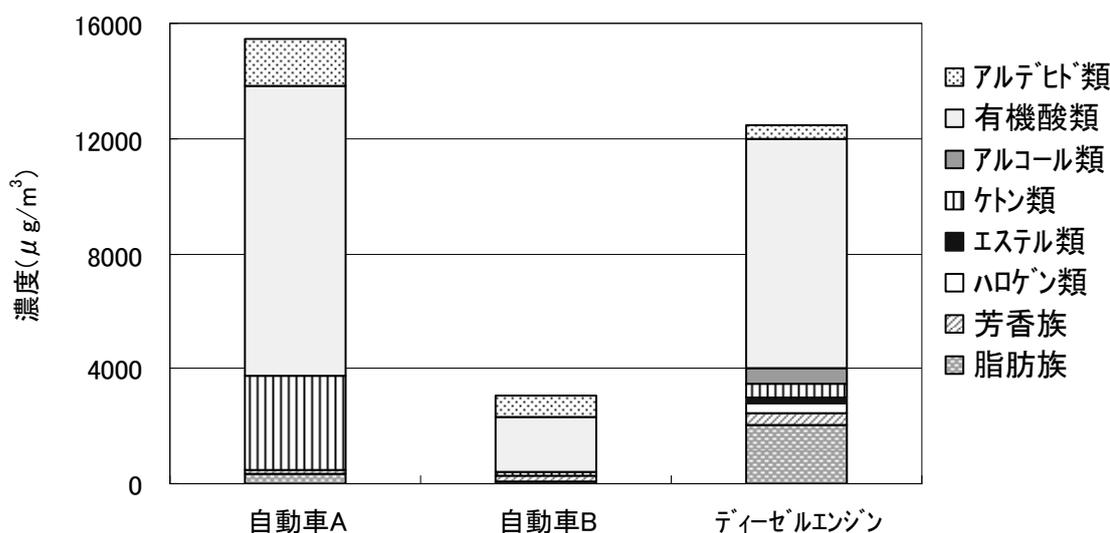


図3 ディーゼル自動車及びディーゼルエンジン排出ガスの VOC、アルデヒド類等濃度比較

多環芳香族炭化水素 (PAH) の分析結果では、自動車Aで最も濃度が高かったのは、フェナンスレン(3環)：390ng/m³であり、自動車Bではフルオレン(3環)：390ng/m³の濃度が高かった。

一方、実験用エンジンにおいては、フェナンスレン(290ng/m³)及びフルオレン(280ng/m³)が高濃度であった。検出された物質を構造別に3環、4環、5環、6環及び含酸素の5つに分類し、比較した結果を図4に示した。測定対象とした3環～6環の化合物のうち、自動車及び実験用エンジンの排出ガスから検出されたのは、いずれも3環及び4環のPAH

で、5環及び6環の物質は検出されなかった。また、検出されたPAHの濃度合計値では、自動車A： $0.97 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、自動車B： $1.1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、実験用エンジン： $1.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、自動車及び実験用エンジンともに $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 前後であった。

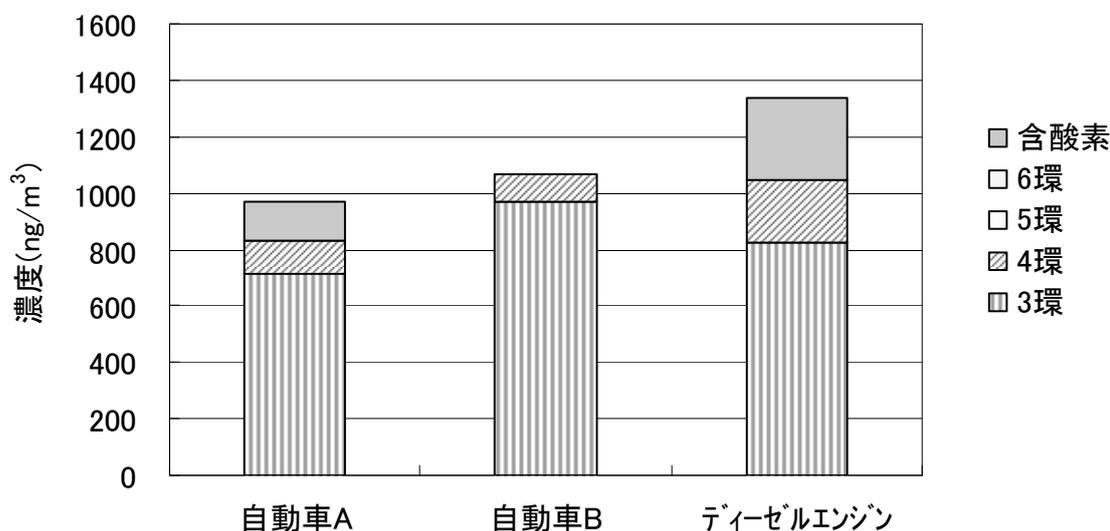


図4 ディーゼル自動車及びディーゼルエンジン排出ガスのPAH濃度比較

今回測定したディーゼル自動車（排気量3L）と実験用エンジン（排気量309cc）とでは、排気量が約10倍異なっていたが、類似した燃料軽油、エンジンオイル製品を用いて、酸化触媒式DPFを装着して定速運転した場合は、その排出ガス成分に大きな違いが無いことが明らかとなった。

また、測定の結果、自動車及び実験用エンジンともに、検出された物質の濃度合計に占める割合が最も大きかったのは有機酸類であった。これは、DPFに組込まれた酸化触媒の作用により、排出ガス中の有機物の酸化が進んだ結果と考えられた。

次に、 CO_2 、 NO_x 及び粉塵濃度について、自動車と実験用エンジンの濃度を比較すると、 CO_2 濃度は自動車の方が約2倍高く（自動車： $10.3\% \sim 10.7\%$ 、実験用エンジン： 5.3% ）、 NO_x 濃度は実験用エンジンの方が約3倍高かった（自動車： $117\text{ppm} \sim 147\text{ppm}$ 、実験用エンジン： 387ppm ）。この原因としては、近年のディーゼル自動車では、燃焼による NO_x の生成を抑制するため、排出ガスの一部を再度エンジンに戻して、軽油燃焼時の酸素濃度を下げる「排気ガス再循環システム」を採用していることが主な要因と考えられた。

なお、今回のディーゼル車の排出ガス測定では、DPF非装着のディ

ーゼル自動車については、都内では、すでにそのような自動車がないことから、実験用ディーゼルエンジン排出ガスとの比較はできなかった。

Ⅲ 健康ラットを用いたDPF装着・非装着におけるディーゼル排出ガス 90日間ばく露実験

1 ディーゼル排出ガスの成分分析

ここでは実験に使用するディーゼルエンジンのばく露条件設定に関する考え方及びその考えに基づいたDPF装着・非装着の排出ガスについて、成分分析を行い、比較検討した。

(1) 動物実験でのばく露条件の設定

ばく露条件は、動物実験での高濃度及び低濃度ばく露を想定し、DPFの非装着における高濃度群での粉塵濃度が大気中浮遊粒子状物質濃度のおよそ100倍に近くなることを目標に設定した。

この100倍という数値は、化学物質のリスク評価に用いられる不確実係数の考え方を根拠とした。リスク評価では、その不確実さによりリスクが小さく見積もられることのないように、不確実係数を設定し、より安全側に立った評価を行っている。ヒトが摂取する化学物質のリスク評価では、100倍等の厳しい安全率(不確実係数積)が用いられる。毒性試験では、動物実験の結果をヒトに外挿する事になるが、その際、一般的には、ヒトと動物の種による誤差(種差)が10倍程度(不確実係数)生じると考えられ、またヒトの間においても高齢者や乳幼児などの弱者と健康体の間で10倍程度の感受性の開き(個体差)があると考えられており、その積算(不確実係数積)の100倍を最初の安全率としている。

本実験ではこの考え方に沿って、ディーゼル排出ガスとぜん息との関係をみるときに、生体影響の有無を明確にさせる意味から、ヒトが通常的生活環境でばく露されている大気中粉塵粒子状物質濃度の100倍という濃度(高濃度群)をばく露すれば、何らかの生体作用を示すのではないかと考えられたからである。

また、生体影響の有無をより確実に判定するためには、用量反応関係をみて、濃度依存性に反応が出ていれば、その意味するところは、ますます強いものとなる。その場合の濃度設定は一般的には生物反応が等比級数的に示されることから、本実験の低濃度群は、高濃度群の10分の1を取ることにした。

しかし、粉塵濃度を高くすることでCO₂濃度も上昇し、4,000ppmをはるかに超えることが判明した。そこで、生体への影響を考慮し、CO₂濃度が3,000~4,000ppmの範囲内に収まるよう調整を加えた結果、安定した状態で供給できる高濃度群の粉塵濃度は平均で1.6mg/m³(大

気中浮遊粉塵濃度の約 80 倍) となり、目安とした 100 倍量までは濃度を上げることはできなかった。また、低濃度ばく露群での粉塵濃度についても、当初は高濃度の 10 分の 1 程度を設定したが、濃度を安定に保つためには、その設定では難しいことが判り、安定した濃度を保てる濃度 ($0.3\text{mg}/\text{m}^3$ 、大気中浮遊粉塵濃度の約 15 倍) となった。

D P F 装着時のばく露条件については、D P F 非装着の条件で D P F を装着した場合の状態に動物にばく露することとした。

(2) D P F 非装着、装着時のディーゼル排出ガスの成分分析

ディーゼル排出ガスばく露チャンバーにおいて、動物のばく露濃度を確認するため、90 日間ばく露実験の前後に、チャンバー内空気を採取し、揮発性有機化合物(V O C)、有機酸類、アルデヒド類、準揮発性化合物(S V O C) 及び多環芳香族炭化水素(P A H)、合計 105 物質を測定した。

ばく露チャンバーにおいて空気採取を行った際の二酸化窒素(NO_2)濃度は、D P F 装着では高濃度: 4.6ppm 、低濃度: 1.0ppm 、D P F 非装着では高濃度: 4.0ppm 、低濃度: 0.8ppm であり、D P F を装着した方が NO_2 濃度が高い傾向がみられた。

また、粉塵濃度については、D P F 装着では高濃度: $0.47\text{mg}/\text{m}^3$ 、低濃度: $0.15\text{mg}/\text{m}^3$ 、D P F 非装着では高濃度: $1.6\text{mg}/\text{m}^3$ 、低濃度: $0.30\text{mg}/\text{m}^3$ であり、D P F を装着した方が粉塵濃度は低かった。

二酸化炭素濃度については、D P F 装着の有無にかかわらず、高濃度: 約 $3,100\text{ppm}$ 、低濃度: 約 $1,200\text{ppm}$ であり、D P F 装着、非装着ともにばく露チャンバーへの排出ガスの導入量はほぼ一定であったと考えられた。

V O C、アルデヒド類及び S V O C の濃度測定の結果、D P F 装着で主に検出された物質は、酢酸(高濃度チャンバー: $345\mu\text{g}/\text{m}^3$)、ギ酸(高濃度チャンバー: $304\mu\text{g}/\text{m}^3$) 及びホルムアルデヒド(高濃度チャンバー: $255\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。

一方、D P F 非装着で濃度が高かった物質は、ホルムアルデヒド(高濃度チャンバー: $702\mu\text{g}/\text{m}^3$)、アセトアルデヒド(高濃度チャンバー: $285\mu\text{g}/\text{m}^3$) 及び 酢酸(高濃度チャンバー: $200\mu\text{g}/\text{m}^3$) であった。検出された物質の濃度合計値を比較すると、D P F 装着では高濃度: $1800\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、低濃度: $450\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったのに対し、D P F 非装着では高濃度: $2200\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、低濃度: $630\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、D P F を装着した方が、合計濃度が 20~30%低かった。検出された物質を構造別に、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン類、エステル類、アルコール類、有機酸類、アルデヒド類及びケトン類に分類し、構造別の合計濃度を算出し、D P F 装着の有無により比較した結果を図 1 に示す。

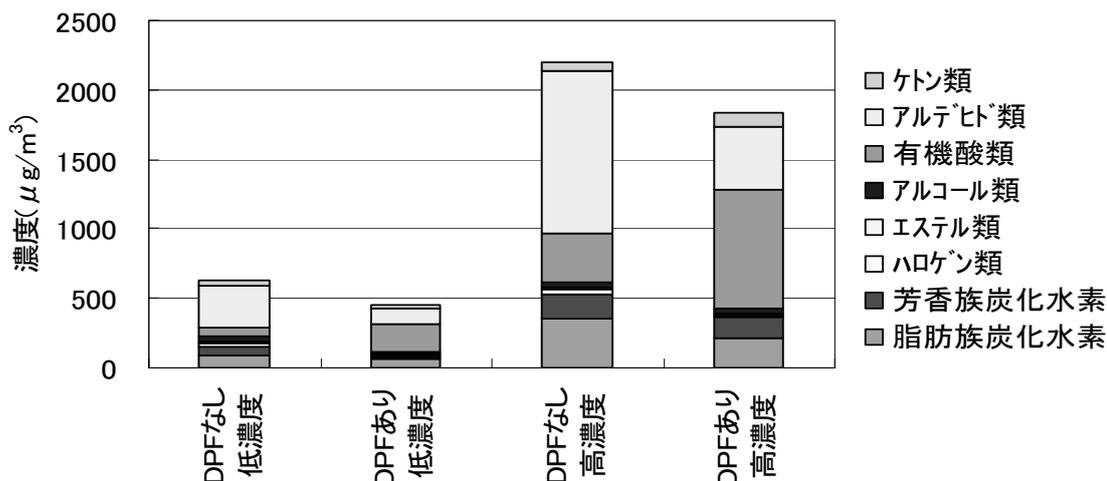


図1 DPF 装着の有無によるディーゼルばく露チャンバー内 VOC 及びアルデヒド濃度の比較

DPF 装着の有無により変化のみられた主な物質群は、有機酸類及びアルデヒド類であり、DPF 装着ではアルデヒド類が少なく、有機酸類が多いのに対し、DPF 非装着では逆にアルデヒド類が多く有機酸類が少ないという結果が得られた。

PAH濃度測定の結果では、DPF 装着で濃度が高かった物質は、1,8-ナフタル酸無水物（高濃度チャンバー：103 ng/m³）及びフェナントラキノン（高濃度チャンバー：81.9 ng/m³）、一方、DPF 非装着では、1,8-ナフタル酸無水物（高濃度チャンバー：191 ng/m³）及びフェナンスレン（高濃度チャンバー：66.7ng/m³）の濃度が高かった。また、5環及び6環のPAHについては、DPF 非装着では検出されたが、DPF 装着では検出されなかった。検出された物質を構造別に、3環、4環、5環、6環及び含酸素化合物に分類し、構造別の合計濃度を算出した。DPF 装着の有無により比較した結果を図2に示す。

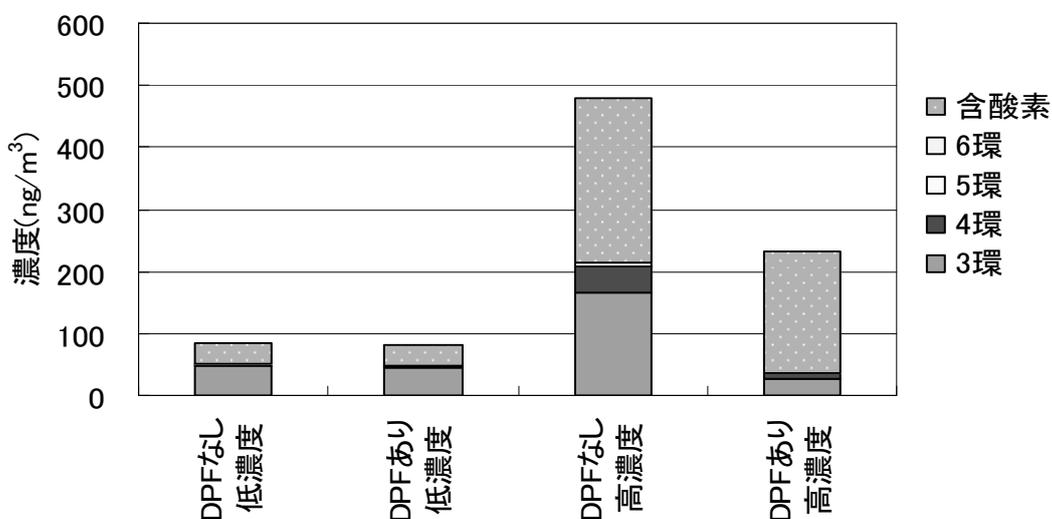


図2 DPF 装着の有無によるディーゼルばく露チャンバー内 PAH 濃度の比較

低濃度チャンバーでは、DPFの有無による差はほとんどみられなかったが、高濃度チャンバーでは3環及び4環の化合物に差がみられ、検出されたPAHの濃度合計では、DPF装着の方が、非装着の約1/6の低濃度であった。

2 動物実験

ここでは、健常ラットを用いて、1—(1)で設定したばく露条件にて、DPF装着及び非装着におけるディーゼル排出ガス（以下「排ガス」という。）を90日間ばく露させた時の動物への影響を呼吸器系を中心として病理組織学的・生化学的に調べるとともに、肺胞洗浄液を採取し、そこでの免疫学的な検討を実施した。

先に述べたばく露条件により、健常ラット3週齢（以下「3週齢」という。）及び健常ラット10週齢（以下「10週齢」という。）に、DPF装着及び非装着の排ガスを90日間ばく露後、病理組織学的所見、血清生化学、血液学、免疫学的試験及び生化学的試験に供するため、採血、解剖及び肺胞洗浄液（BALF）の採取等を行った。各群20匹のうち10匹について、リンパ球サブセット、血球数、A/G比（アルブミン/グロブリン比）及びLDH（乳酸脱水素酵素）等を測定用に採血し、臓器重量の測定と各臓器の病理組織学的観察を行った。残り10匹について、BALFを採取し、炎症マーカーとなるサイトカインの測定、酸化ストレス等の測定を行った。

なお、3週齢ラットへのばく露は、感受性の高い幼若期におけるディーゼル排出ガスばく露の影響をみるためである。

(1) 病理組織学的検討

病理組織標本等の作製方法及び観察部位等についてはここでは省略し、結果を中心に述べる。

ア 体重

DPF非装着時（以下「DPFなし」という。）：3週齢及び10週齢の低及び高濃度ばく露群では、ほぼ実験期間を通して対照（清浄空気）群と比べて、やや低い値で推移した。解剖時体重は、対照群に比べて、3週齢では低濃度及び高濃度群で、10週齢では高濃度群で有意に小さかった。3週齢各ばく露群の体重変化にはばく露濃度との明らかな相関性は認められなかった。

DPF装着時（以下「DPFあり」という。）：体重は3週齢及び10週齢の高濃度群で、ほぼ実験期間を通して対照群と比べて、やや低い値で推移した。解剖時体重は、高濃度群で、対照群に比べて有意に小さかった。

イ 臓器重量

DPFなし：3週齢及び10週齢の高濃度群の副腎で、絶対重量と相対重量(体重比重量)が有意に増加した。その他、各週齢ばく露群で、対照群と比べて、絶対重量の低下及び相対重量の増加、または相対重量の増加を示した臓器が多くみられたが、いずれも体重の減少に関連した変化と考えられた。

DPFあり：3週齢及び10週齢の低濃度及び高濃度群の副腎と10週齢低濃度群の肺の絶対重量と相対重量(体重比重量)が増加した。副腎重量の変化には濃度と相関性はなかった。その他、3週齢高濃度群の腎臓が絶対重量及び相対重量の低下、10週齢高濃度群胸腺の絶対重量の低下、各週齢の高濃度群の精巣、脳の相対重量の増加はいずれも体重の減少に関連した変化と考えられた。

ウ 臓器の肉眼所見

DPFなし：排ガスばく露群の肺では表面の色が、各葉で、低濃度ばく露群では部分的に、高濃度ばく露群では、ほぼ、び慢性に灰色から黒色を呈していた。肺以外の臓器には、特に異常は認められなかった。

DPFあり：肺表面の色は、ばく露量に比例して、不明瞭な斑点状に、灰色から薄い黒色を呈していた。肺以外の臓器には、特に異常は認められなかった。

エ 病理組織所見

組織変化のまとめを表5～表8に示す。

表5. 3週齢ラットの呼吸器系の組織変化のまとめ

| | | DPF なし | | | DPF あり | | | |
|---------------------|------------|----------------------------------|-----------------|-----|--------|-----|-----|----|
| | | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 | |
| | | 10 ^{a)} | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 鼻腔～細気管支 | | | | | | | | |
| 粘膜細胞浸潤(好中球/好酸球) | | | | | | | | |
| 鼻腔 | I～III | - ^{b)} 10 ^{c)} | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 気管 | I～III(気管支) | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 細気管支 | I～II | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 杯細胞の増加 | | | | | | | | |
| 鼻腔 | II(呼吸上皮) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 気管 | I～III(気管支) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 細気管支 | I～II | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | |
| 肺胞壁の肥厚(炎症病変) | | | | | | | | |
| 肺胞管～肺胞領域 | | - | 3 ^{c)} | 0 | 0 | 7 | 0 | 0 |
| | | ± | 5 | 5 | 3 | 1 | 0 | 0 |
| | | + | 2 | 5 | 7 | 2 | 0 | 10 |
| | | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| 被膜(胸膜)下(散発性) | | - | 8 | 7 | 7 | 8 | 4 | 5 |
| | | + | 2 | 2 | 3 | 2 | 4 | 5 |
| | | ++ | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 |
| 肺胞内大食細胞の存在 | | | | | | | | |
| 散在性 | | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | + | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 | 0 |
| | | ++ | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| 集簇性 | | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | | ± | 10 | 10 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| | | + | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| | | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| 肺内の黒色粒子の沈着 | | | | | | | | |
| 気管周囲結合組織/リンパ組織 | | - | 10 | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| | | + | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| | | ++ | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 |

a) 観察動物数, b) 肺組織変化の程度, - 変化なし, ± 極軽度, + 軽度, ++ 中等度

c) 変化が見られた動物数

観察部位 : 鼻腔, I 切歯直後(扁平上皮), II 切歯乳頭部(呼吸上皮), III 第一臼歯部(嗅上皮)

気管, I 前部 1/2 の中央部, II 後部 1/2 の中央部, III 気管支中央部

細気管支, I 管径 200 μm, II 呼吸細気管支

表6. 10週齢ラットの呼吸器系の組織変化のまとめ

| | DPF なし | | | DPF あり | | |
|---------------------|------------------|------------------|-----|--------|-----|-----|
| | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 |
| | 10 ^{a)} | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 鼻腔～細気管支 | | | | | | |
| 粘膜細胞浸潤(好中球/好酸球) | | | | | | |
| 鼻腔 I～Ⅲ | - ^{b)} | 10 ^{c)} | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 気管 I～Ⅲ(気管支) | | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 細気管支 I～Ⅱ | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 杯細胞の増加 | | | | | | |
| 鼻腔 II(呼吸上皮) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 気管 I～Ⅲ(気管支) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 細気管支 I～Ⅱ | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肺胞壁の肥厚(炎症病変) | | | | | | |
| 肺胞管～肺泡領域 | - | 3 ^{c)} | 0 | 0 | 6 | 0 |
| | ± | 5 | 5 | 3 | 2 | 0 |
| | + | 2 | 5 | 7 | 2 | 0 |
| | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 被膜(胸膜)下(散発性) | - | 8 | 7 | 7 | 8 | 4 |
| | + | 2 | 2 | 3 | 2 | 4 |
| | ++ | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 肺胞内大食細胞の存在 | | | | | | |
| 散在性 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | + | 10 | 10 | 0 | 10 | 10 |
| | ++ | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| 集簇性 | - | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ± | 10 | 10 | 0 | 10 | 0 |
| | + | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |
| | ++ | 0 | 0 | 0 | 0 | 10 |
| 肺内の黒色粒子の沈着 | | | | | | |
| 気管周囲結合組織/リンパ組織 | - | 10 | 0 | 0 | 10 | 0 |
| | + | 0 | 10 | 0 | 0 | 10 |
| | ++ | 0 | 0 | 10 | 0 | 0 |

a) 観察動物数, b) 肺組織変化の程度, -変化なし, ±極軽度, +軽度, ++中等度

c) 変化が見られた動物数

観察部位 : 鼻腔, I 切歯直後(扁平上皮), II 切歯乳頭部(呼吸上皮), III 第一臼歯部(嗅上皮)

気管, I 前部 1/2 の中央部, II 後部 1/2 の中央部, III 気管支中央部

細気管支, I 管径 200 μm, II 呼吸細気管支

表 7. 3週齢ラットの鼻腔、気管・気管支および細気管支粘膜上皮の厚さ及び肺内大食細胞数

| | DPF なし | | | DPF あり | | |
|----------------|-----------------------|--------------|-----------------|-----------------------|---------------|---------------|
| | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 |
| | μm | | | | | |
| 鼻 腔 I (重層扁平上皮) | 13.88 ± 1.84 | 15.14 ± 2.05 | 14.41 ± 2.52 | 18.05 ± 0.74 | 19.51 ± 3.46 | 19.05 ± 1.70 |
| II (呼吸上皮) | 17.02 ± 0.86 | 19.05 ± 2.72 | 21.04 ± 1.76* | 17.46 ± 0.85 | 25.23 ± 3.44* | 21.96 ± 1.84 |
| III (嗅上皮) | 45.82 ± 3.63 | 44.55 ± 2.02 | 43.12 ± 5.57 | 59.13 ± 2.80 | 56.17 ± 5.86 | 54.2 ± 1.09 |
| 気 管 I | 9.8 ± 0.72 | 10.63 ± 0.65 | 11.46 ± 0.75* | 8.59 ± 0.41 | 9.53 ± 0.87 | 9.61 ± 0.95 |
| II | 7.74 ± 0.69 | 7.68 ± 0.29 | 7.92 ± 0.55 | 7.44 ± 0.21 | 7.63 ± 0.42 | 8.07 ± 0.29 |
| III | 6.47 ± 0.65 | 6.63 ± 0.46 | 7.04 ± 0.67 | 6.27 ± 0.59 | 6.54 ± 0.47 | 7.46 ± 0.80 |
| 細気管支 I | 8.77 ± 0.09 | 9.58 ± 0.59 | 9.68 ± 0.43 | 9.83 ± 0.17 | 10.49 ± 0.45 | 10.26 ± 0.29 |
| II | 5.52 ± 0.72 | 6.05 ± 0.47 | 5.62 ± 0.46 | 6.03 ± 0.61 | 6.04 ± 0.47 | 6.37 ± 0.19 |
| 肺胞領域大食細胞数 | 個/250 μm^2 | | | 個/250 μm^2 | | |
| 近位部 | 5.34 ± 0.29 | 5.91 ± 0.44 | 7.78 ± 0.31**## | 5.23 ± 1.03 | 8.08 ± 1.18 | 9.21 ± 1.46** |
| 遠位部 (辺縁) | 5.92 ± 0.57 | 6.39 ± 0.29 | 8.24 ± 0.78**## | 6.63 ± 1.35 | 8.48 ± 0.38 | 9.79 ± 103** |

観察部位：鼻 腔, I 切歯直後, II 切歯乳頭部, III 第一臼歯部
 気 管, I 上部, II 下部, III 気管支中央部
 細気管支, I 管径250-300 μm , II 呼吸細気管支
 *、p < 0.05, **p < 0.01 vs. 対照群 ; ##, p < 0.01 vs. 低濃度群

表 8. 10週齢ラットの鼻腔、気管・気管支および細気管支粘膜上皮の厚さ及び肺内大食細胞数

| | DPF なし | | | DPF あり | | |
|----------------|-----------------------|--------------|------------------|-----------------------|---------------|---------------|
| | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 | 対 照 | 低濃度 | 高濃度 |
| | μm | | | | | |
| 鼻 腔 I (重層扁平上皮) | 15.05 ± 1.09 | 13.57 ± 2.70 | 14.40 ± 1.22 | 16.00 ± 2.60 | 16.50 ± 5.82 | 15.95 ± 1.76 |
| II (呼吸上皮) | 17.45 ± 0.32 | 17.23 ± 0.87 | 21.03 ± 1.64**## | 17.75 ± 2.13 | 21.87 ± 2.25* | 20.32 ± 2.57 |
| III (嗅上皮) | 43.13 ± 2.43 | 44.08 ± 5.02 | 44.55 ± 2.29 | 58.23 ± 5.82 | 51.12 ± 6.34 | 51.38 ± 4.57 |
| 気 管 I | 9.54 ± 1.45 | 11.2 ± 0.90 | 12.54 ± 0.48** | 8.02 ± 0.70 | 9.67 ± 0.20* | 9.22 ± 1.07 |
| II | 7.62 ± 0.33 | 7.39 ± 0.91 | 7.82 ± 0.72 | 7.85 ± 0.40 | 7.07 ± 0.39 | 7.20 ± 0.79 |
| III | 7.01 ± 0.40 | 6.98 ± 0.54 | 7.23 ± 1.20 | 6.48 ± 0.42 | 7.02 ± 0.88 | 6.79 ± 0.63 |
| 細気管支 I | 9.55 ± 0.34 | 8.92 ± 0.51 | 9.71 ± 0.85 | 9.15 ± 1.01 | 9.69 ± 0.76 | 9.99 ± 1.32 |
| II | 5.68 ± 0.22 | 5.28 ± 0.42 | 5.89 ± 0.44 | 5.77 ± 0.79 | 6.44 ± 1.26 | 5.84 ± 0.34 |
| 肺胞領域大食細胞数 | 個/250 μm^2 | | | 個/250 μm^2 | | |
| 近位部 | 6.24 ± 0.88 | 6.80 ± 0.92 | 9.20 ± 0.66**## | 4.23 ± 0.86 | 8.83 ± 0.72** | 8.26 ± 1.73** |
| 遠位部 (辺縁) | 6.61 ± 0.82 | 6.34 ± 0.66 | 9.70 ± 1.06**## | 5.79 ± 1.78 | 8.10 ± 1.35* | 9.54 ± 1.39** |

観察部位：鼻 腔, I 切歯直後, II 切歯乳頭部, III 第一臼歯部
 気 管, I 上部, II 下部, III 気管支
 細気管支, I 管径250-300 μm , II 呼吸細気管支
 *、p < 0.05, **p < 0.01 vs. 対照群 ; ##, p < 0.01 vs. 低濃度群

DPFなし：鼻腔、気管および肺の細気管支は、3週齢及び10週齢の排ガスばく露群ともに、いずれの部位においても、対照群と比べて粘膜上皮の杯細胞数の増加、分泌腺の増生及び粘膜への好中球や好酸球の浸潤は認められなかった。粘膜上皮の厚さの計測結果では、3週齢及び10週齢ともに高濃度ばく露群で鼻腔の呼吸上皮および気管上部で対照群に比べ有意な増加を示した。(表7、表8)

組織学的に3週齢及び10週齢排ガスばく露群の肺胞洞から肺胞領域では、大きくは対照群と顕著な差は認められなかったが、ごく軽度な変化として、対照群と共通して、3週齢及び10週齢の各群で、間質における炎症細胞や大食細胞等の細胞の増加、上皮細胞の肥大を伴った肺胞壁の肥厚がみられた。この変化は、対照群で単発性、排ガスばく露群ではやや散在性に認められ、高濃度群でやや多く、また程度の強い傾向が見られた。(資料集参照)

各排ガスばく露群では排ガス粒子と思われる黒色粒子を含む大食細胞が肺組織全体にわたって、肺胞内に散在性に見られたほか、細気管支壁のリンパ組織や結合組織中への蓄積が認められた。粒子の蓄積部位または周辺組織には、特に肉芽腫様の変化は認められなかった。呼吸系以外の臓器では、3週齢及び10週齢排ガスばく露群の縦隔リンパ節で、ディーゼル排出ガス粒子と思われる黒色微細粒子の沈着が認められた。肺胞内の大食細胞数の計測結果では、3週齢及び10週齢の高濃度ばく露群で対照群及び低濃度ばく露群に比べて有意に増加していた。黒色粒子は胸腔内の縦隔リンパ節にも認められた。その他の臓器にはばく露と関連した変化は認められなかった。(資料集参照)

D P Fあり：3週齢及び10週齢の低濃度ばく露群で、肺胞壁の肥厚が対照群及び高濃度ばく露群に比べて強く認められた。

その他、対照群と排ガスばく露群に共通して、被膜下における大食細胞の集簇を伴う肺胞壁の肥厚がみられた。対照群に比べて3週齢、高濃度ばく露群では上皮細胞の増生傾向が認められた。

黒色粒子を貪食した大食細胞が肺胞内、細気管支壁のリンパ組織や結合組織に認められた。

そのほか高濃度ばく露群では被膜下肺胞内への集簇巣も散見された。全体的に肺組織における黒色粒子の沈着量は用量に比例して多い傾向がみられた。また、縦隔リンパ節でも、各週齢排ガスばく露群で、黒色微細粒子の沈着が認められた。黒色粒子の沈着量は濃度に比例して多い傾向がみられ、ばく露条件を反映していると考えられた。その他の臓器では、ばく露と関連した変化は認められなかった。

D P F装着・非装着での病理組織学的な変化について比較したとき、体重の増加抑制、副腎重量の増加、また呼吸器系の組織所見等、D P F装着・非装着時で、いずれも同様な傾向であり、両実験において、ディーゼル排出ガスばく露による軽度な負の影響が考えられるが、ぜん息との関連を示唆する好酸球の浸潤、気道系における病変等、明らかな影響は認められなかった。

(2) 免疫学的検討

ア 末梢血中の白血球の分析 (図1、図2)

DPFなし：末梢血中の白血球の数は、3週齢ラットでは高濃度ばく露群で、10週齢ラットでは低濃度と高濃度ばく露群で減少傾向を示したが有意ではなかった。T細胞の数は、3週齢ラットの高濃度ばく露群で減少傾向を示し、10週齢高濃度ばく露群で有意な減少を示した。T細胞のうちCD4は、3週齢ラット低濃度ばく露群以外で減少傾向を示した。CD8は10週齢ラットの高濃度ばく露群で有意に減少した。B細胞の数は、10週齢ラット低濃度及び高濃度ばく露群で有意に減少していた。顆粒球数の有意な変動はなかった。

DPFあり：末梢血中の白血球の数は、3週齢ラットの高濃度ばく露群で、10週齢ラットの低濃度及び高濃度ばく露群の両方で有意に減少した。T細胞の数は、3週齢ラットの低及び高濃度ばく露群ともに減少傾向を示し、10週齢ラットの高濃度ばく露群で有意に減少した。T細胞のうちCD4は、10週齢ラットの低濃度及び高濃度ばく露群で有意に減少した。T細胞のうちCD8は10週齢ラット高濃度ばく露群で有意に減少した。B細胞の数は、3週齢、10週齢の低濃度及び高濃度ばく露のいずれの群でも有意に減少していた。顆粒球数は3週齢ラットの低濃度ばく露群で有意に増加した。

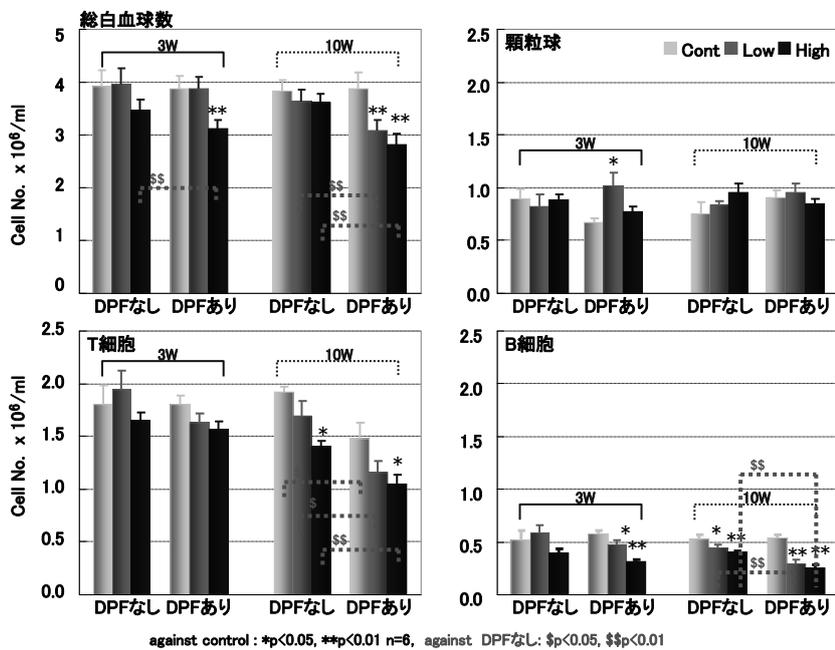


図1 ディーゼル排出ガス90日間ばく露後の抹消血中の白血球数

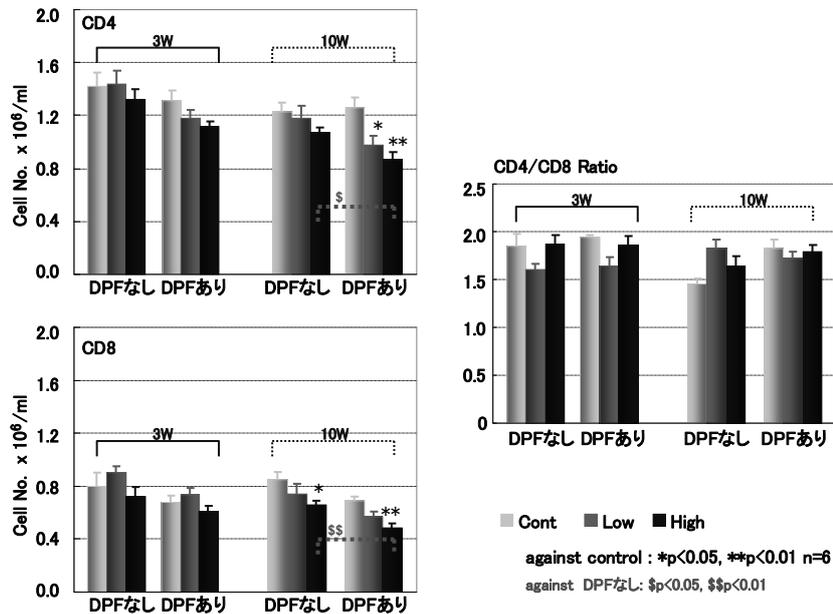


図2 ディーゼル排気ガス 90 日間ばく露後の T 細胞中の CD4 と CD8 細胞数

イ 血清中の総 IgE 量の分析 (図 4)

DPFなし：血清中の IgE 量では、ぜん息・アレルギー疾患の亢進を示す増加は観察されなかった。

DPFあり：血清中の IgE 量では、ぜん息・アレルギー疾患の亢進を示す増加は観察されなかった。

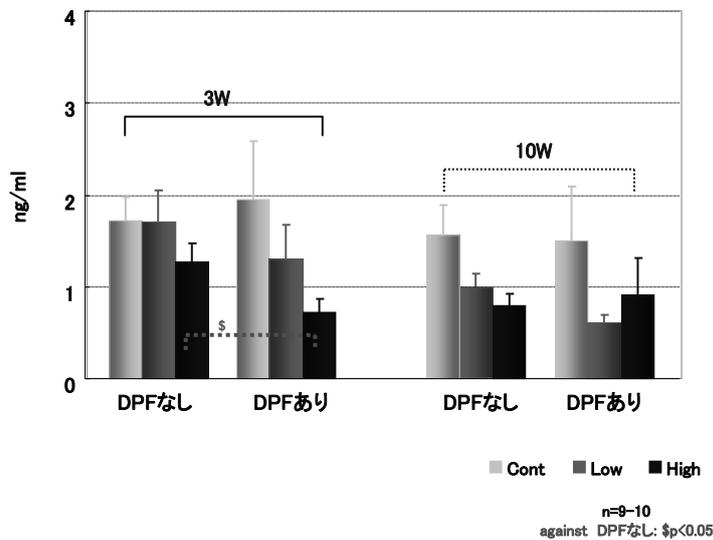


図4 血清中の総 IgE 量

ウ 肺胞洗浄液中のサイトカインの分析（資料編参照）

Th 1 サイトカイン（細胞性免疫を制御）として IFN γ を、Th 2 サイトカイン（液性免疫を制御）として IL 4、IL 5、IL 10 と IL 13 を、炎症性サイトカインとして IL 1b、IL 6、CRO/CINC-1 (IL 8)、IL 17、TNF α と MCP-1 を測定した。IFN γ 、IL 4、IL 5、IL 10、IL 13、IL 1b は検出限界以下であった。

IL 6、IL 8、IL 17 はいずれの条件でも変化は 2 倍以下で差は少なかった。

DPFなし：IL 6、IL 8、IL 17 はいずれの群でも変化は 2 倍以下で差は少なかった。MCP-1 は 3 週齢及び 10 週齢の高濃度ばく露群で有意に増加した。TNF α は 3 週齢及び 10 週齢ともに排ガスばく露に伴う増減の一定傾向は認められなかった。

DPFあり：IL 6、IL 8、IL 17 はいずれの群でも変化は 2 倍以下で差は少なかった。MCP-1 は 3 週齢の高濃度ばく露群で有意に増加した。TNF α は 3 週齢及び 10 週齢ともに排ガスばく露に伴う増加の傾向がみられたが、その変化は小さいものであった。

エ 血清中LDH及びA/G比（資料編参照）

10 週齢の DPF あり・なしについて血清中の LDH 及び A/G 比を測定した。DPF あり・なしともに清浄空気群との比較において、低濃度及び高濃度ばく露群に有意差は認められなかったが、DPF ありで、LDH の値がディーゼル排出ガスばく露群でやや低値であった。

以上のことを要約すると、DPF あり・なしともにディーゼル排出ガスばく露でほぼ同様の傾向を示した。すなわち、末梢血中の白血球数は DPF あり・なし共に減少し、DPF ありの方が減少の程度はやや大きかった。白血球の中でも、T 細胞と B 細胞が減少した。B 細胞数は、高濃度ばく露群で対照群の約半数に減少した。それに対し、顆粒球はわずかに増加する傾向を示し、白血球中の割合は増加した。T 細胞と B 細胞の減少に一致して、血清中の総 IgE 抗体量が減少していたが、どの場合も血清中の IgE 抗体量自体が少なかった。

一般的にはぜん息やアレルギー疾患時には IgE の上昇がみられるが、DPF あり・なしディーゼル排出ガス 90 日間ばく露では血清中に IgE の増加は見られずぜん息やアレルギー疾患の亢進は観察されなかった。

(3) 生化学的検討

排ガス吸入ばく露により気管支及び肺における酸化ストレスの上昇および炎症の惹起が想定される。肺胞洗浄液（BALF）について酸化ストレスの指標である過酸化脂質量、炎症の指標であるたん白量およびミエロペロキシダーゼ活性を細胞成分と上清に分けて測定した。

ア 細胞成分

DPFなし：過酸化脂質量は、対照群に比べて有意な変化を示さなかった。たん白濃度は、3週齢及び10週齢とも、高濃度ばく露群で有意に増加した。全細胞当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、10週齢低濃度ばく露群で増加した。たん白当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、10週齢低濃度ばく露群で有意に増加、3週齢高濃度ばく露群で有意に増加した。

DPFあり：過酸化脂質量は、3週齢及び10週齢とも、低濃度ばく露群で有意に増加した。たん白濃度は、10週齢高濃度ばく露群で増加し、3週齢高濃度ばく露群で減少した。全細胞当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、3週齢及び10週齢とも、低濃度ばく露群で減少し、3週齢高濃度ばく露群でも減少した。たん白当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、10週齢低濃度ばく露群で減少した。

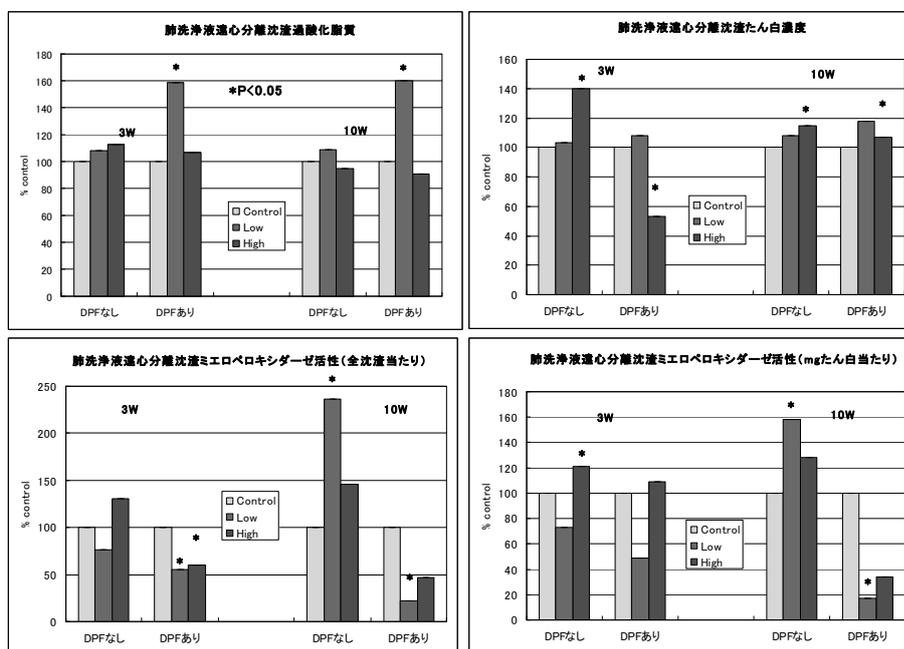


図1. F344雄ラット気管支肺胞洗浄液遠心分離沈渣(細胞成分)の過酸化脂質量、たん白量、ミエロペロキシダーゼ活性。*印は、それぞれの control 群に対してDunnnett多重比較検定によって有意差のあることを示す(*P<0.05)。

イ 上清

D P F なし：過酸化脂質量、グロブリン量、BALF 1 ml 当たりのミエロペロキシダーゼ活性及びたん白当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、対照群に比べて有意な変化を示さなかった。

D P F あり：対照群と比べると、過酸化脂質量は、3 週齢高濃度ばく露群で減少した。グロブリン量は3 週齢及び10 週齢とも、高濃度ばく露群で減少した。BALF 1 ml 当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、3 週齢及び10 週齢とも、低濃度ばく露群で減少した。たん白当たりのミエロペロキシダーゼ活性は、10 週齢低濃度ばく露群で減少し、3 週齢高濃度ばく露群で増加した。

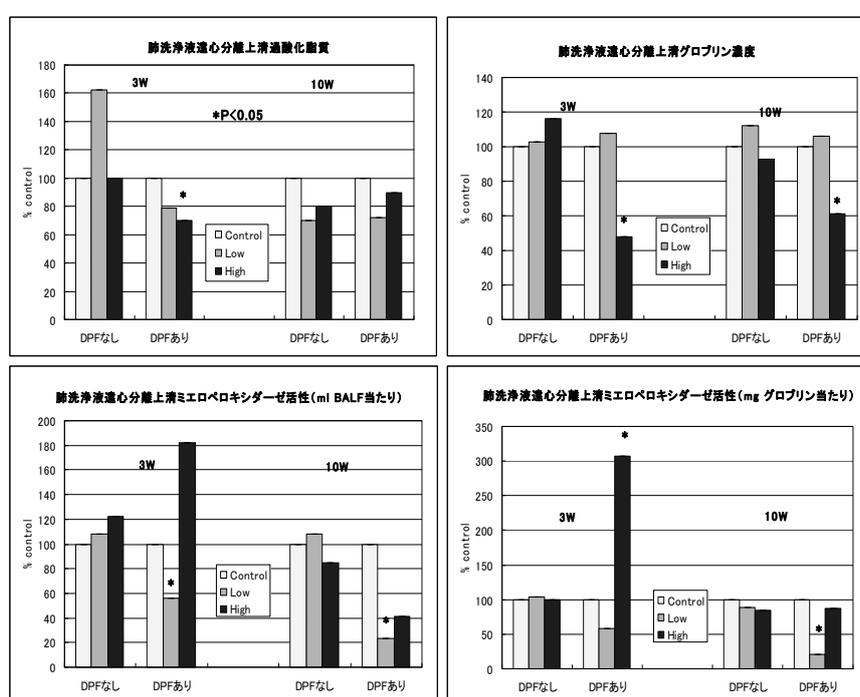


図2. F344雄ラット気管支肺胞洗浄液遠心分離上清の過酸化脂質量、グロブリン量、ミエロペロキシダーゼ活性。*印は、それぞれの control 群に対してDunnett多重比較検定によって有意差のあることを示す(*P<0.05)。

上記の結果から、細胞成分において、D P F なし高濃度ばく露群で、たん白濃度が増加及びD P F なし群でミエロペロキシターゼ活性の上昇など、炎症亢進が認められることを考えると、D P F あり群における炎症減弱が多少あると考えられ、D P F 装着の効果が推測された。

IV ぜん息様病態モデルラットを用いたD P F 装着・非装着におけるディーゼル排出ガス 30 日間ばく露実験

1 ディーゼル排出ガスの成分分析

ぜん息様病態モデルラット（以下「病態モデルラット」という。）に30日間、排ガスをばく露させた実験における、D P F 装着及び非装着排ガスの成分分析を行った。

今回の実験条件は、健常ラットでの90日間ばく露と基本的には同じ考え方で行ったが、これまでのエンジンが疲弊したため、型式は同じだが、新しいエンジンに交換して実験を行っている。この実験でのD P F 非装着の粉塵濃度は $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ となり、大気中平均浮遊粒子状物質濃度($0.021\sim 0.025\text{mg}/\text{m}^3$)のおよそ100倍濃度を設定することができた。同じ条件でD P F を装着した際にはその値は $0.79\text{mg}/\text{m}^3$ となった。また、病態モデルラットばく露実験では、高濃度群のみのばく露である。

ばく露チャンバーにおいて空気採取を行った際のばく露群の NO_2 濃度は、D P F 装着： 3.1ppm 、非装着： 2.7ppm であり、D P F を装着した方が NO_2 濃度が高かった。また、粉塵濃度については、D P F 装着： $0.79\text{mg}/\text{m}^3$ 、非装着： $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ で、D P F 非装着の方が粉塵濃度は高く、これらの傾向は90日間ばく露実験の時と共通であった。 CO_2 濃度については、D P F 装着： $3,600\text{ppm}$ 、非装着： $3,300\text{ppm}$ であり、ばく露チャンバーへの排出ガスの導入量に若干差があったと考えられた。この CO_2 濃度の結果より、大気中の二酸化炭素濃度を 370ppm として排出ガスの希釈率を計算すると、D P F 装着：16倍、非装着：19倍と求められた。

VOC、アルデヒド類及び有機酸類の濃度では、D P F 装着で主に検出された物質は、酢酸($317\mu\text{g}/\text{m}^3$)、ギ酸($240\mu\text{g}/\text{m}^3$)及びアセトアルデヒド($271\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。

一方、D P F 非装着で濃度が高かった物質は、ホルムアルデヒド($616\mu\text{g}/\text{m}^3$)、アセトアルデヒド($263\mu\text{g}/\text{m}^3$)及び酢酸($177\mu\text{g}/\text{m}^3$)であった。検出された物質の濃度合計値を比較すると、D P F 装着では $1,660\mu\text{g}/\text{m}^3$ であったのに対し、D P F 非装着では $1,850\mu\text{g}/\text{m}^3$ と、D P F 装着の方が合計濃度が約10%低かった。検出された物質を構造別に、脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン類、エステル類、アルコール類、有機酸類、アルデヒド類及びケトン類に分類し、構造別の合計濃度を算出した。D P F 装着の有無により比較した結果を図1に示した。なお、検出下限値未満の物質については濃度を「0」として計算した。

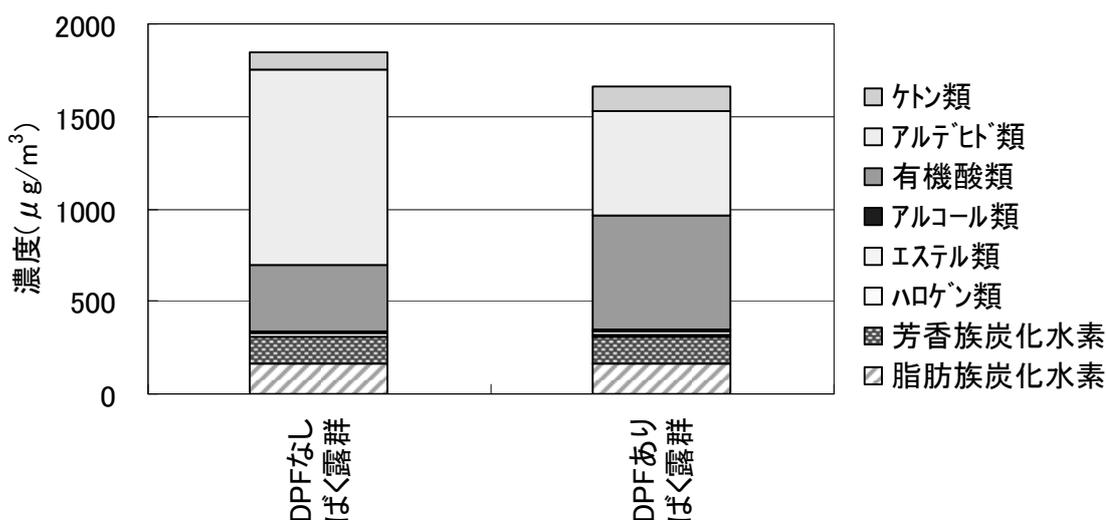


図1 DPF 装着の有無によるディーゼルばく露チャンバー内 VOC 及びアルデヒド濃度の比較

DPF 装着の有無により濃度に差がみられた主な物質群は、アルデヒド類及び有機酸類であり、DPF 装着では非装着に比べて、アルデヒド類濃度は約 1/2、有機酸類濃度は約 2 倍と、DPF の装着によりアルデヒド類が減少し、有機酸が増加する傾向がみられた。

30 日間ばく露実験の測定結果では、90 日間の測定結果と同様に、DPF 装着により、排出ガス中のアルデヒド類が減少して有機酸類が増加する傾向がみられた。また、有機酸類以外に DPF 装着により増加した物質群はケトン類であり、90 日ばく露実験においても同様の変化がみられたことから、酸化触媒の作用により、有機酸類・ケトン類といった、分子内に酸素を有する物質が増加することが明らかとなった。

なお、90 日間ばく露実験と 30 日間ばく露実験によるディーゼル排出ガスの成分分析の詳細な比較については、資料に掲載した。

2 動物実験

DPF 装着及び非装着の排ガスがぜん息患者の症状を増悪させるか否かについて、動物実験により比較検討した。この実験では、ラットに抗原を感作させることで病態モデルラットを作製し、DPF 装着・非装着の排ガスを吸入ばく露させた際の主として呼吸器系への影響を、病理組織学的、血清生化学、血液学、免疫学的試験及び生化学的試験により検討した。

感作動物は、8 週齢の F344 ラットに卵白アルブミン(OVA)1mg を生理食塩水 1ml に溶解し、ラット当り 1ml を毎日 1 回腹腔内に 2 日間連続投与した。アジュバントには硫酸アルミニウム(Alum)を用い、OVA 投与初回時のみ 1 回投与した。その後、3 週間空けて、再度 OVA2% 溶液をネブライザーにて 1 回 15 分間、3

日間ばく露させ、病態モデルラットとした。

実験群は、DPFあり及びDPFなしのいずれの実験においても感作動物（病態モデルラット）と、無感作動物（以下「無感作ラット」という。）に排ガスを各々ばく露させた群、及び病態モデルラットと無感作ラットに清浄空気を各々ばく露させた群の4群を設けた。動物数は各群20匹とした。

排ガスのばく露は、動物の初回感作直後から開始し、1日6時間、週5日間で30日間行った。動物は再感作（チャレンジ）終了から1週間後に解剖した。

（1） 病理組織学的検討

DPF非装着（DPFなし）またはDPF装着（DPFあり）時の実験において、1群（無感作動物＋清浄空気）、2群（無感作動物＋排ガスばく露）、3群（OVA感作動物＋清浄空気）及び4群（OVA感作動物＋排ガスばく露）の各群の結果について、OVA感作動物における、排ガスばく露の影響の有無を検討した。

ア 体重

解剖時体重は、DPFなしでは、3群で1群と比べて、また4群では1、2群及び3群と比べて有意に小さかった。DPFありでは4群で、1群及び2群と比べて有意に小さかった。DPFありの3群と4群間では有意な差はなかった。

イ 臓器重量

DPFなしでは、副腎（右）重量が1群と比べて、2群で有意な増加、4群で増加傾向を示した。その他、胸腺、脾臓、脳、腎、精巣、心、肝臓で1群に比べて、2、3及び4群で実重量または体重比重量の変動が見られたが、これらはいずれも体重の変化に関連したものと考えられた。

DPFありでは、副腎重量が1群と比べて、2、3及び4群で、有意な増加または増加傾向を示した。その他、脾臓、肺、脳、肝臓で実重量または体重比重量の変動が見られたが、これらはいずれも体重の変化に関連したものと考えられた。

DPFの有無に関わらず、副腎重量の増加またはその傾向が2、3、4群でみられた。副腎重量増加は排ガスばく露、OVA感作またはその両者による影響が考えられたが、各群間では差は明らかでなかった。

ウ 臓器の肉眼所見

DPFなしでは、1群と比べて2群及び4群では、肺表面の色が、全葉にわたって、やや灰色を呈していた。DPFありでは、DPF

なしに比べて、その程度が軽度であった。また3群ではDPFなし、ありともに、1群とほぼ同様であった。

エ 病理組織所見

排ガスばく露時のDPFなし及びありの各群の観察は、いずれも同様の所見であり、本報告ではDPFなしの実験結果を中心に記載した。

鼻腔の組織像：鼻腔はI呼吸上皮、II嗅上皮が存在する2ヶ所の部位について観察した。

部位I（呼吸上皮）と部位II（嗅上皮）では、粘膜上皮における好酸球の浸潤、杯細胞の増加および各上皮細胞変性等の変化は認められなかった（表6）。

また各部位の上皮細胞の厚さ（高さ）も、1群と2、3及び4群間では顕著な差はなかった（表7）。鼻腔の組織変化はDPFありにおいても同様であった。

気管及び気管支：気管は気管支部を含め、気管を上部（部位I）及び下部（部位II）と気管支部（部位III）の3部位について観察した。

1群と比べて2、3および4群では、各部位における粘膜上皮下組織や上皮細胞間における好酸球浸潤、杯細胞の増加等の変化は認められなかった。（表6）。また各部位の上皮細胞高は1群と2、3及び4群間で差は認められなかった（表7）。

以上の気管粘膜上皮の変化は、DPFありの場合でも、同様であった（表6、7）。

肺泡領域：1群に比べて2群と4群では肺泡内に排ガスに由来する黒色粒子を貪食した大食細胞がほぼ組織全体にわたって散在性に見られた。表7に示すように肺内の大食細胞数は、1群に比べて4群で有意に多かったが、1、2群間及び2、4群間では差はみとめられないことから、OVAと排ガスばく露の相互作用によって増加したかは不明である。DPFありでも同様に大食細胞は散在性に見られるが、DPFなしに比べて大食細胞の胞体中の黒色粒子の密度が低く、肉眼所見と一致していて、排ガス粒子に対してDPF装着は有効であることを示している。

OVA感作による作用として、軽度な血管周囲の好酸球の浸潤が3及び4群の全例に認められた。その程度や発現頻度には、3、4群間で顕著な差はなく、排ガスばく露による影響は明らかでなかった。（表6）。以上の変化はDPFありの3、4群においても、同様であった（表6）。そのほか1群と2、3及び4群に共通した変化として、肺泡内における大食細胞の集簇、肺泡壁における炎症細胞の浸潤、肺泡上皮細胞の腫大、軽度線維化等の変化からなる炎症性病

変が各群で、近位部または胸膜下の肺泡領域に単発性に認められた。排ガスばく露やOVA感作によってその程度や発現頻度の増加は認められなかった。

表6 呼吸器系の組織変化のまとめ

| 観察項目/観察部位 | DPF なし | | | | DPF あり | | | | | |
|--|------------------|-----------------|------------------|----|--------|----|----|----|----|----|
| | 1群 ^{a)} | 2群 | 3群 | 4群 | 1群 | 2群 | 3群 | 4群 | | |
| | 10 ^{b)} | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | | |
| 気道系:鼻腔~細気管支 | | | | | | | | | | |
| 粘膜細胞浸潤(好酸球) | | | | | | | | | | |
| 鼻腔 | I (呼吸上皮) | - ^{c)} | 10 ^{d)} | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| | II (嗅上皮) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 気管 | I~III | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 細気管支 | I~II | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 杯細胞の増加 | | | | | | | | | | |
| 鼻腔 | II (呼吸上皮) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 気管 | I~III (気管支) | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 細気管支 | I~II | - | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 肺泡領域 | | | | | | | | | | |
| 炎症性病変(単発性) | :近位部 | - | 1 | 4 | 4 | 3 | 7 | 6 | 5 | 4 |
| 大食細胞/泡沫細胞集簇 炎症細胞の浸潤 肺胞上皮細胞の肥大,軽度増生 肺胞壁 軽度肥厚 | | + | 6 | 4 | 4 | 6 | 3 | 2 | 5 | 6 |
| | | ++ | 3 | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| | :遠位部(胸膜下) | - | 9 | 8 | 8 | 7 | 8 | 10 | 10 | 9 |
| | | + | 1 | 2 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | | ++ | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 血管周囲 好酸球浸潤 | | | | | | | | | | |
| | | - | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 | 0 | 0 |
| | | ± | 0 | 0 | 3 | 4 | 0 | 0 | 5 | 8 |
| | | + | 0 | 0 | 7 | 6 | 0 | 0 | 5 | 2 |
| 胸膜下 リンパ球集簇 | | | | | | | | | | |
| | | - | 4 | 5 | 3 | 4 | 4 | 1 | 1 | 4 |
| | | + | 6 | 5 | 7 | 6 | 6 | 9 | 9 | 6 |
| 肺内の黒色粒子の沈着 | | | | | | | | | | |
| 気管周囲結合組織/リンパ組織 | | - | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 0 |
| | | + | 0 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 | 0 | 10 |

a) 実験群 1 群,清浄空気, 2 群,排ガスばく露, 3 群, 清浄空気+OVA 感作, 4 群,排ガスばく露+OVA 感作

b) 観察動物. c) 肺組織変化の程度, -変化なし, ±極軽度, +軽度, ++中等度. d)変化が見られた動物数

観察部位 : 鼻腔, I 切歯乳頭部, II 第一臼歯部
気管, I 上部, II 下部, III 気管支部
細気管支, I 管径 200 μm, II 呼吸細気管支

表7. 鼻腔, 気管・気管支および細気管支粘膜上皮の厚さ及び肺内大食細胞数

| | DPF(-) | | | | DPF(+) | | | |
|--------------|------------------------|--------------|--------------------|---------------------------------------|------------------------|--------------|--------------------|----------------------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | 清浄空気 | 排ガスばく露 | 清浄空気 + OVA感作 | 排ガスばく露 + OVA感作 | 清浄空気 | 排ガスばく露 | 清浄空気 + OVA感作 | 排ガスばく露 + OVA感作 |
| 粘膜上皮の厚さ(μm) | | | | | | | | |
| 鼻 腔 I (呼吸上皮) | 16.76 ± 1.28 | 17.87 ± 1.27 | 16.87 ± 0.83 | 17.35 ± 0.79 | 16.11 ± 0.49 | 16.31 ± 0.71 | 16.64 ± 0.61 | 16.52 ± 1.15 |
| II (嗅上皮) | 44.95 ± 2.30 | 45.27 ± 3.49 | 46.06 ± 3.37 | 45.28 ± 2.04 | 42.98 ± 2.06 | 44.35 ± 1.58 | 46.81 ± 1.28 | 44.96 ± 4.07 |
| 気 管 I | 15.92 ± 1.13 | 15.36 ± 1.10 | 15.53 ± 1.68 | 17.02 ± 0.93 | 15.29 ± 1.56 | 15.18 ± 1.56 | 15.97 ± 1.12 | 16.96 ± 1.04 |
| II | 1106 ± 1.73 | 9.94 ± 0.85 | 9.53 ± 0.82 | 12.37 ± 1.95 | 9.34 ± 0.77 | 10.30 ± 1.68 | 9.96 ± 0.41 | 11.86 ± 1.80 |
| III | 7.90 ± 0.74 | 7.17 ± 0.40 | 7.14 ± 0.17 | 9.27 ± 0.42 | 7.64 ± 0.85 | 7.43 ± 0.82 | 7.20 ± 0.42 | 7.33 ± 0.43 |
| 細気管支 I | 9.49 ± 0.32 | 9.97 ± 0.55 | 9.74 ± 0.48 | 10.97 ± 1.10 | 9.40 ± 0.40 | 9.47 ± 0.26 | 9.55 ± 0.33 | 9.01 ± 0.58 |
| II | 6.66 ± 0.47 | 5.55 ± 0.72 | 5.21 ± 0.36 | 5.33 ± 0.42 | 5.45 ± 0.35 | 5.26 ± 0.27 | 5.16 ± 0.25 | 5.49 ± 0.30 |
| 肺野領域大食細胞数 | | | | | | | | |
| | 個/250 μ m ² | | | | 個/250 μ m ² | | | |
| 近位部 | 5.54 ± 0.96 | 6.12 ± 1.03 | 5.00 ± 0.41 | 7.20 ± 1.01 [*] _# | 5.20 ± 1.11 | 5.52 ± 0.56 | 5.93 ± 0.80 | 6.01 ± 0.26 |
| 遠位部(辺縁) | 5.16 ± 0.77 | 7.33 ± 1.41 | 6.74 ± 0.87 | 7.97 ± 1.28 [#] | 6.02 ± 1.02 | 6.69 ± 1.47 | 6.01 ± 0.43 | 6.17 ± 0.82 |

観察部位 : 鼻 腔, I 切歯乳頭部, II 第一臼歯部, 気 管, I 上部, II 中間部, III 気管支部

細気管支, I 管径 200 μ m, II 呼吸細気管支

*: p < 0.05 vs. 1群, #: p < 0.05 vs. 3群

OVA感作したF344ラットに、DPFあり・なしの排ガスをばく露し、呼吸器系に対する免疫過敏性作用の有無について、病理組織学的に検討した結果をまとめると、

- (ア) 体重、副腎重量に排ガスばく露およびOVA感作等の影響が認められたが、副腎以外の臓器では重量変化と各処置との関連は明らかでなかった。
- (イ) OVA感作及びチャレンジによって肺の血管周囲における好酸球の浸潤が認められたが、気道系における作用は認められなかった。
- (ウ) OVA感作によって誘発された肺の組織変化は、DPF装着・非装着に関わらず排ガスばく露によって影響されなかった。
- (エ) 今回の実験条件下では、排ガスによる呼吸器系の過敏性反応の誘発は明らかでなかった。

今回の実験において、排ガスばく露の影響が明らかでなかったことに関しては、ばく露期間が30日間と短いことによるものか、あるいはばく露濃度が低く、抗原性が発現しなかった可能性も考えられる。

(2) 免疫学的検討

ここでは、血清中のIgE、末梢血中の白血球のサブタイプと、白血

球などの遊走を引き起こすたん白(MC P-1)やマクロファージ、顆粒球や肥満細胞の分泌する炎症メディエーター(ロイコトリエン、E C P(好酸球カチオン性たん白質)やヒスタミン)に注目してD P Fありとなしで排ガスばく露の影響を観察した。

ア 血清中の総 I g E 量の分析

血清中の I g E 量は、D P FなしD P Fありともに病態モデルラットにおいて、清浄空気群と排ガスばく露群ともに対照群(無感作ラットに清浄空気ばく露群)に比べて有意に増加した。また、病態モデルラットに排ガスをばく露した群の I g E 量は、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群の I g E 量より高値を示したが、有意な差ではなかった。一方、D P Fなしとありの比較では両者に差はなかった。

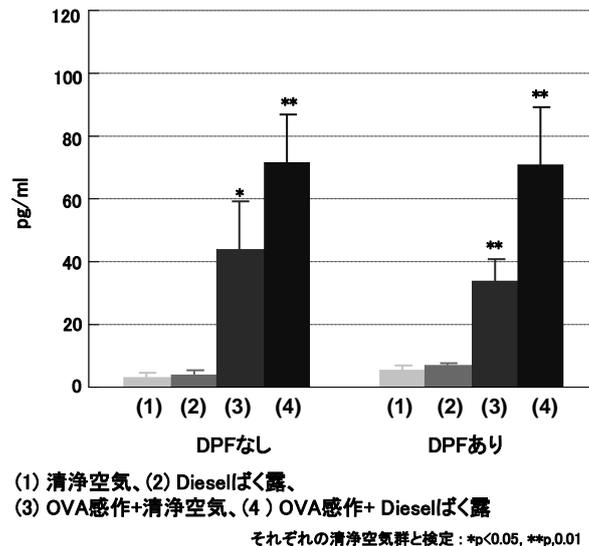


図1 血清中の総 I g E 濃度

イ 末梢血中の白血球の分析

末梢血中の総白血球数は、病態モデルラットにD P Fなしの排ガスをばく露した群では、無感作ラットに清浄空気をばく露した群に比べ有意な減少を示した。病態モデルラットにD P Fありの排ガスをばく露した群では、無感作ラットに清浄空気をばく露した群及び病態モデルラットにD P Fなしの排ガスをばく露した群に比べて有意な増加を示した。(図2左上)。

顆粒球数は、D P Fなしとありに係わらず、病態モデルラットでは無感作ラットに比べて有意に増加し、病態モデルラットにD P F

ありの排ガスをばく露した群では、病態モデルラットにDPFなしの排ガスをばく露した群に比べて有意に増加していた（図2右上）。

B細胞数は、DPFなしありともに、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群は、無感作ラットに清浄空気をばく露した群に比べて減少した。また、病態モデルラットに排ガスをばく露した群では病態モデルラットに清浄空気をばく露した群に比べて増加した。この傾向はT細胞数においても同様の傾向であった（図2左右下）。

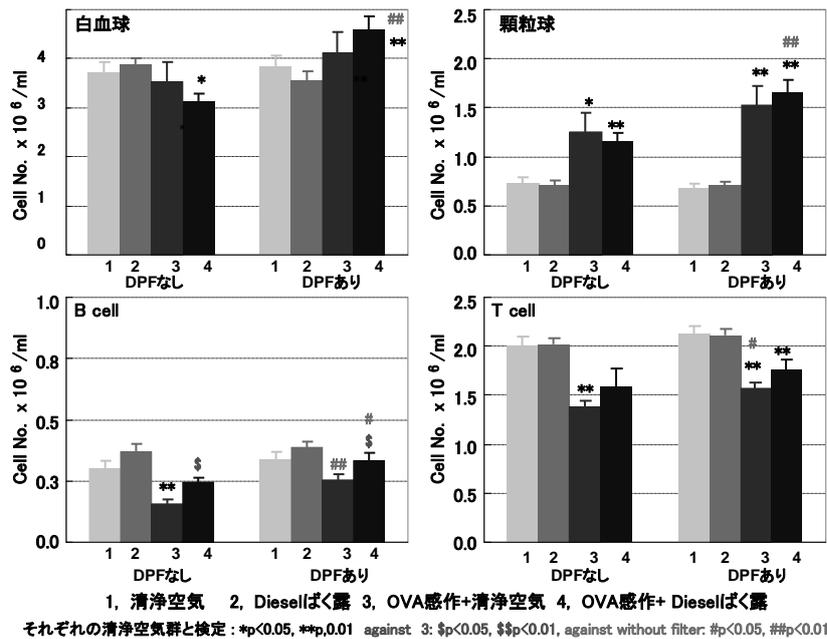


図2 ディーゼル排気ガス 30 日間ばく露後の末梢血中の白血球数

ウ 肺胞細胞数（資料編参照）

肺胞細胞数はDPFなしの場合は、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群で増加、DPFありの場合は、無感作ラットに排ガスをばく露した群、病態モデルラットに清浄空気あるいは排ガスをばく露した群で増加した。DPF非装着で病態モデルラットに排ガスをばく露した群は、清浄空気をばく露した群より低下した。

エ 肺胞洗浄液中の炎症メディエーターの分析

炎症の指標として肺洗浄液中のECP、ヒスタミン、MCP-1、ロイコトリエンC4/D4/E4を測定した。ECP、ヒスタミン、ロイコトリエンC4/D4/E4はDPFあり・なしともに、変化は少なかった。

MCP-1は、DPFあり・なしともに、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群で、無感作ラットに清浄空気をばく露した群より少なく、DPFありで病態モデルラットに排ガスをばく露した群

は、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群よりも多かった、また、DPFあり・なしで差はなかった。

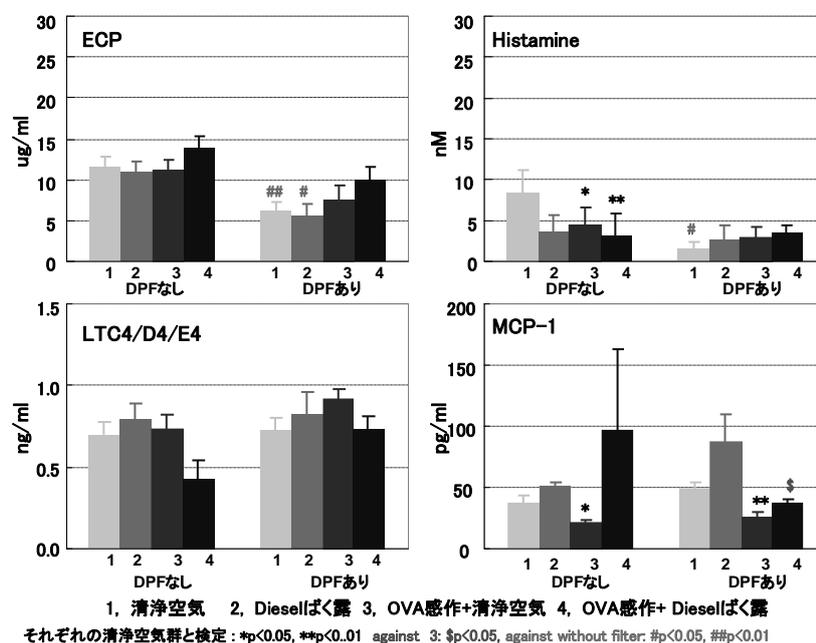


図4 ディーゼル排気ガス 30 日間ばく露後の肺洗浄液中の物質

以上の結果は、病態モデルラットの血清中 IgE 量は増加していることから、作製した病態モデルラットが、ぜん息・アレルギー反応を示していることがわかった。また、病態モデルラットに排ガスをばく露した群は、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群より統計的有意差はなかったが、IgE の平均値は高く、ぜん息・アレルギー反応を亢進した可能性を示唆している。これらの結果は、DPF なしとありによる差は明らかでなかった。

病態モデルラットに排ガスをばく露した群について、DPF あり・なしを比べると、白血球数、顆粒球数、B 細胞数、T 細胞数は、DPF なしに比べ DPF ありで増加している。

肺胞洗浄液中の炎症性たんぱく質の変化は少なく、病態モデルラットに排ガスをばく露しても重篤な炎症は生じていないことが示唆された。

(3) 生化学的検討

排ガスばく露により気道及び肺における酸化ストレスの上昇及び炎症の惹起が想定される。肺ホモジュネートについて酸化ストレスの指標となる過酸化脂質量、および肺胞気道洗浄液(BALF)についてぜん息および炎症の指標となる好酸球ペロキシダーゼ活性、ミエロペロキシダーゼ活性を測定した。

肺ホモジュネートの過酸化脂質量はDPFあり、なしの4群（病態モデルラットに排ガスをばく露した群）において、1から3群に比べて明瞭な増加が認められた（図1）。

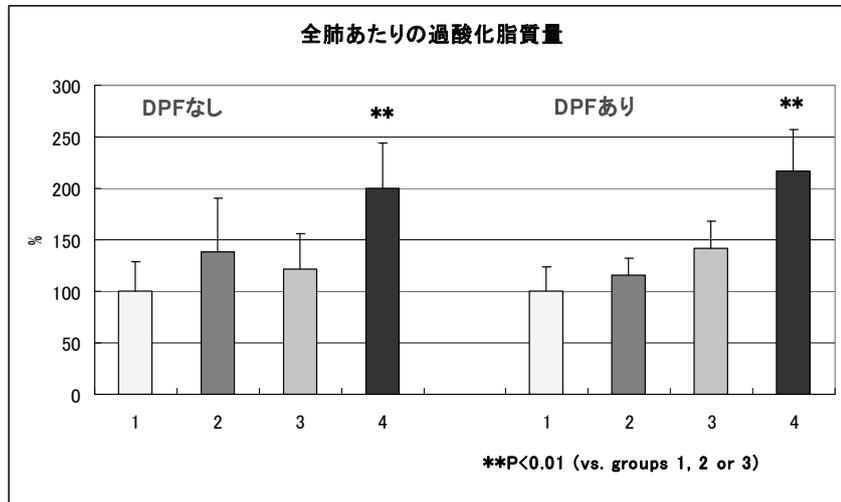


図1. 肺ホモジュネートの過酸化脂質量

BALF細胞成分について、好酸球ペロキシダーゼおよびミエロペロキシダーゼ活性を測定した。

好酸球ペロキシターゼは、DPFあり、なしの4群において、増加は認められなかった（図2）。

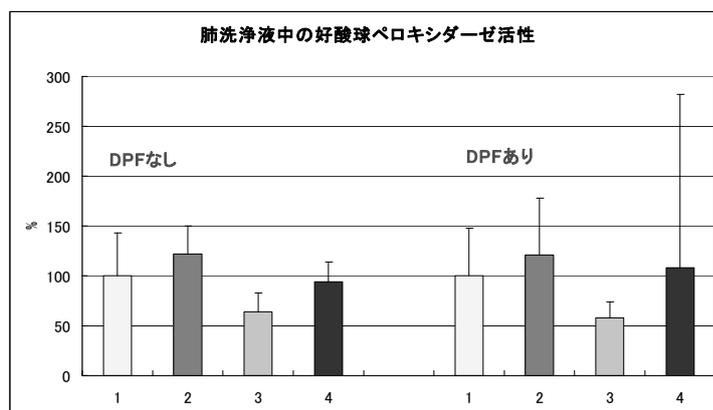


図2. 肺洗浄液細胞成分の好酸球ペロキシダーゼ活性

ミエロペロキシダーゼ活性は、DPFなしの4群において、1及び

3群に比べて有意に減少した。また、DPFありの4群において、1及び2群に比べて有意に減少した。(図3)。

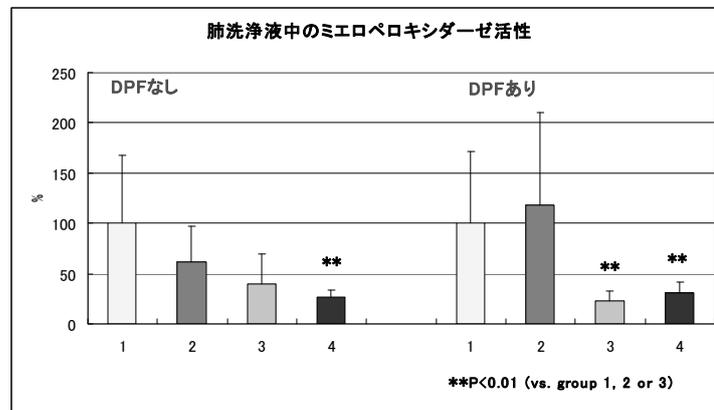


図3. 肺洗浄液細胞成分のミエロペロキシダーゼ活性

病態モデルラットに排ガスをばく露することで、肺の過酸化脂質量が上昇するという以上の結果は、肺細胞の傷害を反映しているものと考えられるとともに、気道の傷害をも示唆するものであり、ぜん息の素因を有する動物における、排ガスばく露によるぜん息の増悪の可能性を示していると思われる。

好酸球はぜん息様症状および発症に深く関わっているとされるが、本実験においては好酸球の指標酵素である好酸球ペロキシダーゼ活性の排ガスばく露と関係した変化は認められず、好酸球の増加および活性化は、本処理により惹起されていないことが示された。従って、ぜん息様症状は、惹起されなかったと考えられる。

好中球は急性炎症時に増加するが、ぜん息患者のBALFにおいても、好酸球に次いで増加する白血球であり、BALFの好中球に存在するミエロペロキシダーゼ活性を測定した。DPFあり、なしともに、4群ではミエロペロキシダーゼ活性は低下した。これは、DPFあり、なしの排ガスの影響よりも、OVA感作の影響が大きいと考えられる。この結果から、炎症等が惹起されているとは考えられない。

以上の結果より、ぜん息の素因を有する動物に排ガスをばく露すると、肺細胞における微小な酸化的傷害が示され、ディーゼル排出ガスばく露によるぜん息様症状の増悪の可能性が示唆されたものの、ぜん息様症状および呼吸器系炎症の惹起は認められなかった。

V 細胞ばく露実験

排ガスは、主に呼吸器系から気相ばく露される。したがって、排ガスの生体影響を評価するためには、そうしたばく露経路を考慮した実験を行うことが必要である。本実験に用いた培養細胞気相ばく露実験装置 (Cultex® システム) は、培養細胞に気相の被検物質をばく露するために開発された、現在のところ唯一の実験装置である。この培養細胞気相ばく露実験装置を用い、呼吸器系からのばく露を考慮した環境で、培養ヒト肺上皮由来がん細胞にDPF装着及び非装着の排ガスをばく露して、酸化ストレスの誘導や、免疫系など生体への影響について、検討した。ここでは結果を中心に述べる。

1 培養ヒト肺上皮由来がん細胞へのディーゼル粒子直接ばく露

培養細胞 (A549 細胞) にディーゼル粒子 (NBS No. 1650) を直接ばく露した細胞増殖試験の結果について述べる。図 1 にディーゼル粒子をばく露した時の細胞増殖の結果を示した。ばく露時間が 24 時間では、ディーゼル粒子濃度 $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ から増殖抑制作用が見られ、 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ で 20%以下になった。ばく露時間が 72 時間では $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ 以上で増殖抑制作用が見られ、 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ でほとんど細胞が増殖されなかった。ディーゼル粒子は $10 \mu\text{g}/\text{mL}$ まで細胞増殖作用にほとんど影響を与えず、傷害性は比較的弱いと考えられた。

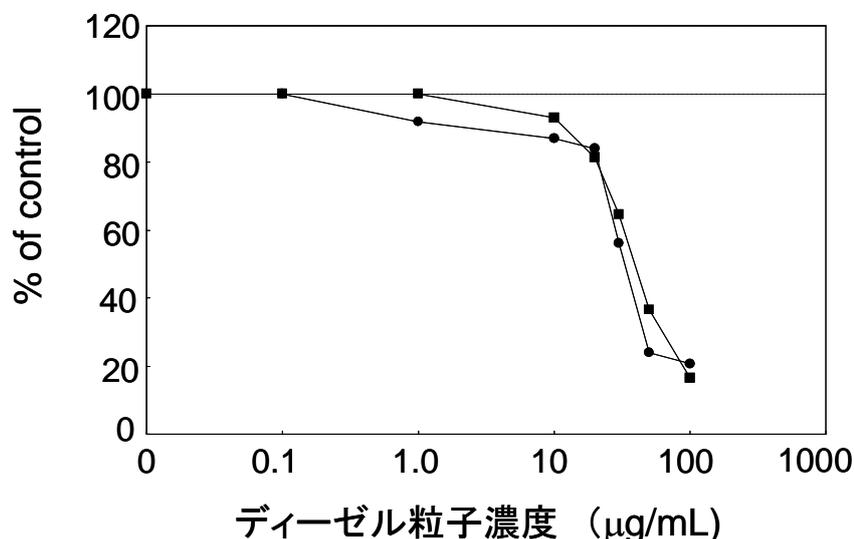


図 1 ディーゼル粒子をばく露した A549 細胞の増殖率 ●: 24 時間、■: 72 時間

IL-8、TNF- α は炎症症状を引き起こす原因因子として関与している。培地に放出された IL-8 濃度の結果を図 2 に示す。ジメチルスルホキシド (以下「DMSO」という。) を加えた対照群に比べ、ばく露時間 4 時間の時、粒子濃度 $1.0 \mu\text{g}/\text{mL}$ では変化ないが、 10 、 $100 \mu\text{g}/\text{mL}$ にすると IL-8 濃度が減少した。

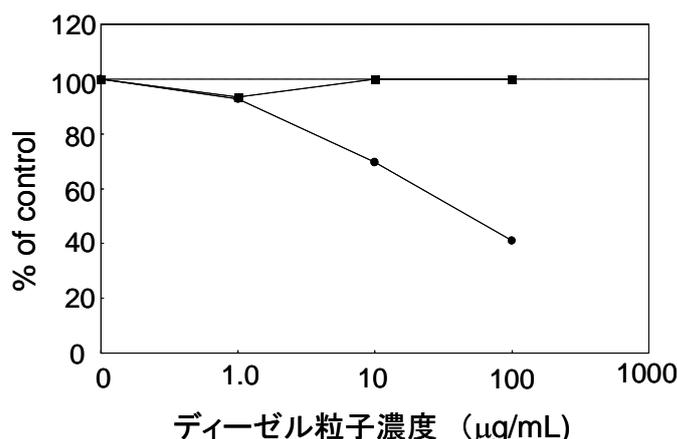


図2 ディーゼル粒子をばく露した A549 細胞から放出されるIL-8 ●;4 時間、■;24 時間

A549 細胞にディーゼル粒子を 1、2、4 または 24 時間反応させても、TNF- α は今回の実験では検出されなかった。

この実験ではディーゼル粒子を DMSO に分散させ培地へ加えているが、粒子はすぐに凝集するため細胞全体に接触せず、A549 細胞にディーゼル粒子を直接反応させても、IL-8、TNF- α に対する影響が弱いと考えられた。

HO-1 は酸化ストレスマーカーである。ディーゼル粒子を 4 または 24 時間ばく露させると、細胞中 HO-1 濃度は、ディーゼル粒子の 1.0 μ g/mL で少し上昇し、10 μ g/mL でさらに上昇した (図 3)。しかし、100 μ g/mL にすると HO-1 濃度は減少した。ディーゼル粒子によって細胞内で HO-1 生成が亢進し、ディーゼル粒子が細胞に酸化ストレスを与えると考えられた。

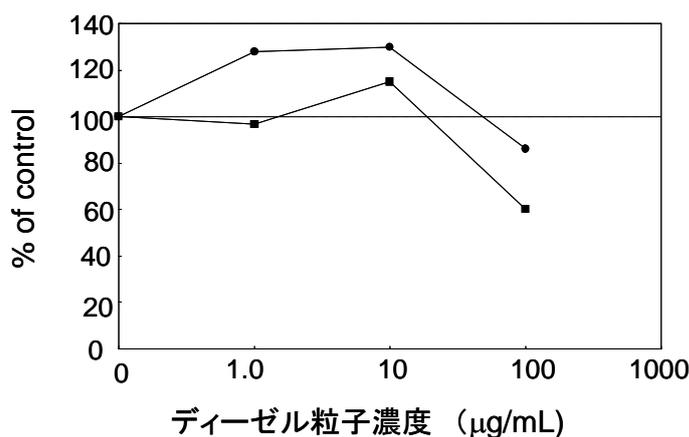


図3 ディーゼル粒子をばく露した A549 細胞に生成される HO-1 ●;4 時間、■;24 時間

A549 細胞とディーゼル粒子を反応させた培地にスピントラップ剤 DMPO を加え電子スピン共鳴装置 (以下「ESR」という。) を用いてシグナルを測定した結果を図 4 に示す。ディーゼル粒子のみの場合、DM

PO-OHシグナルが見られた (図 4 上)。そしてカタラーゼ 1000U/mL を加えるとDMPO-OHシグナルは完全に消失した (図 4 下)。このことからディーゼル粒子はOHラジカルを発生することがわかった。

今回の実験で、培養ヒト肺上皮由来がん細胞A549 細胞にディーゼル粒子は活性酸素を発生させ、酸化ストレスを与える可能性が考えられた。しかし炎症に関与する反応を確認することはできなかった。

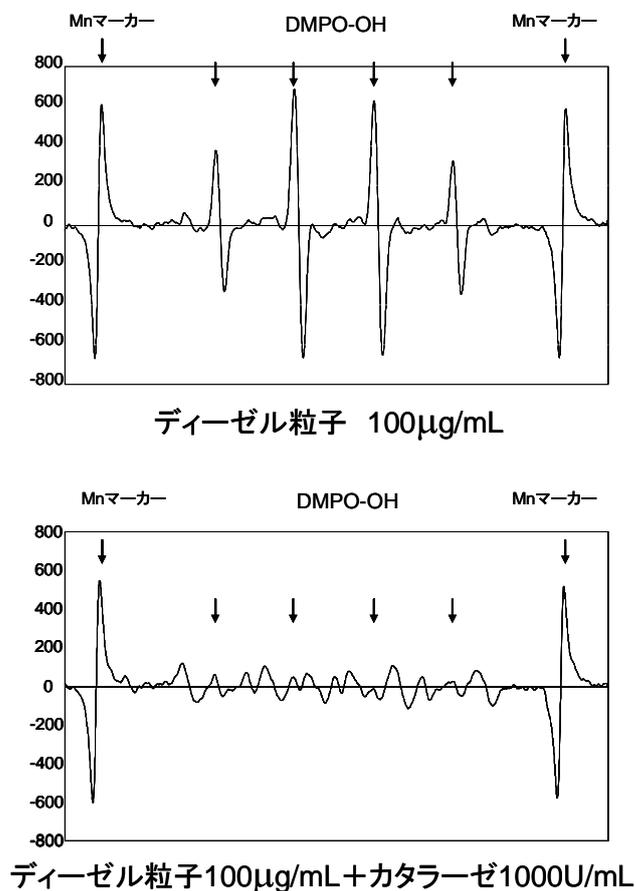


図 4 ディーゼル粒子をばく露した A549 細胞を培養した培地の ESR 測定結果

2 気相ばく露装置による培養ヒト肺上皮由来がん細胞へのばく露実験

排ガスを 20 分、40 分、60 分間ばく露し、24 時間経過後における A549 細胞の増殖能力を図 5 に示す。清浄空気のばく露は、増殖能力に影響しなかった。DPF なしでの排ガスばく露は、ばく露時間に依存して増殖能力を減少させた。DPF ありの排ガスばく露も、同様にばく露時間に依存して増殖能力を減少させたが、DPF なしでの排ガスに比べて減少程度が弱かった。

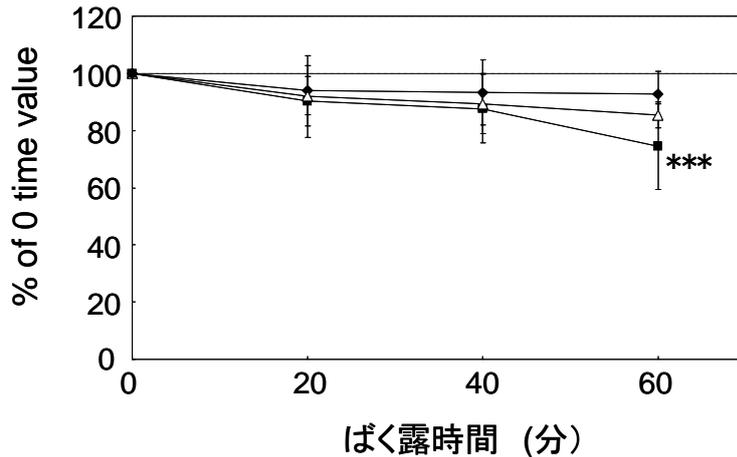


図5 A549細胞の増殖能力に対するディーゼル排出ガスばく露の影響

◆;対照群、■;DPFなし排出ガス群、△;DPFあり排出ガス群、***;P<0.001 vs 対照群

IL-8とTNF- α は、共に炎症症状を引き起こす原因因子として作用することが報告されている。図6は、排ガスをばく露した後24時間で放出されたIL-8濃度を示す。DPFなしでは、各ばく露時間でIL-8濃度が増加し、対照群でも同様の濃度変化を示した。DPFありでは、20・60分間ばく露により、IL-8濃度が減少した。TNF- α はいずれのばく露においても検出されなかった。

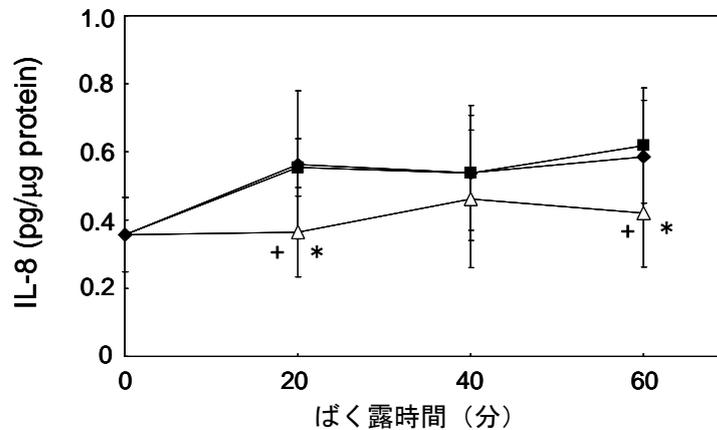


図6 ディーゼル排出ガスをばく露したA549細胞から放出されるIL-8濃度

◆;対照群、■;DPFなし排出ガス群、△;DPFあり排出ガス群、*;P<0.05 vs 対照群

+;P<0.05、なし群 vs あり群

A549細胞の酸化ストレスマーカーHO-1遺伝子発現量の結果を図7に示す。ばく露時間0分の発現量を1として、各ばく露した3時間後の細胞中HO-1遺伝子の発現量を数値で示した。細胞にDPFあり排ガスをばく露すると、HO-1遺伝子発現量は、ばく露時間60、90分間で対照群に比べ増加したが、120分間では対照群と同じレベルになった。DPFなし排ガス群は、対照群と比べ大き

な変化は見られなかった。

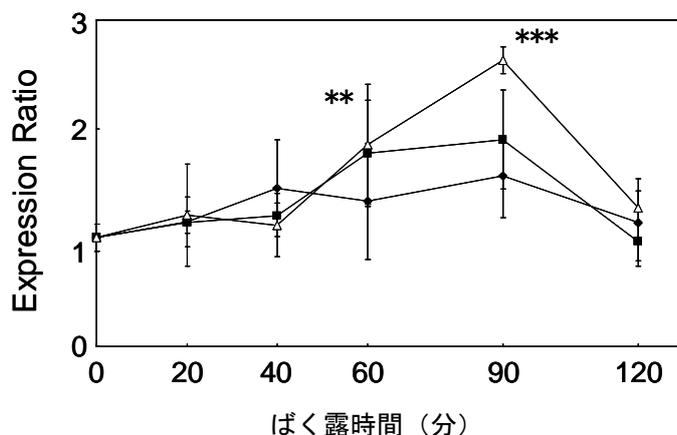


図7 ディーゼル排出ガスをばく露した A549 細胞で発現した HO-1 遺伝子

◆;対照群、■; DPF なし排出ガス群、△;DPF あり排出ガス群、**;P<0.01、***;P<0.001 vs 対照群

排ガスをばく露して3時間後の細胞中のHO-1濃度を示す(図8)。DPFなし排ガスでは、HO-1濃度はばく露時間0分の値より増加し、そして対照群に比べ高かった。DPFあり排ガスでは20、40分間ばく露で、HO-1濃度は対照群と同程度を示し、生成量は少なかった。DPFを装着した排ガスは、HO-1濃度が減少することがわかった。また、90、120分間ばく露するとDPFなし群でHO-1濃度は減少した。

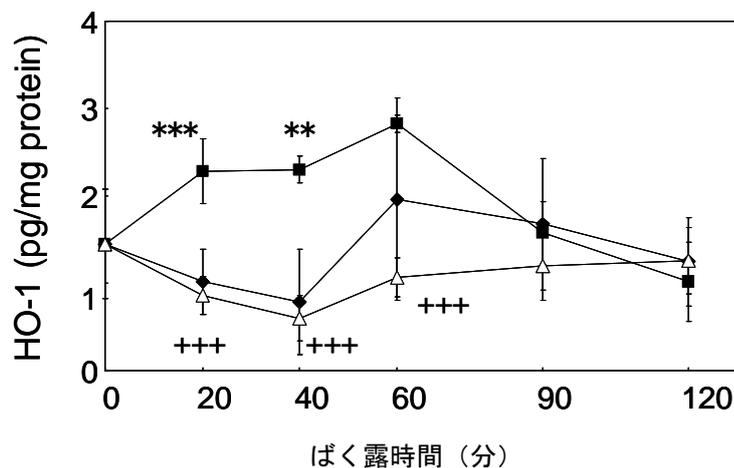


図8 ディーゼル排出ガスをばく露した A549 細胞で生成される HO-1 濃度

◆;対照群、■; DPF なし排出ガス群、△;DPF あり排出ガス群、**;P<0.01、***;P<0.001 vs 対照群
+++;P<0.001、なし群 vs あり群

排ガスをバブリングさせた 10%DMPO含有PBS（りん酸緩衝生理食塩水）をESRで測定すると、DPFあり・なしに関わらず、排ガスで処理した場合には、弱いDMPO-OHシグナルが検出され、このシグナルは、カタラーゼ 1000 U/mL、SOD（スーパーオキシドディスムターゼ）500 U/mL を加えると消失することから、ディーゼル排出ガスはOHラジカルを発生するが、その作用は弱いことが判明し、さらに、OHラジカル発生に過酸化水素が関与することが示唆された。

本実験により、排ガスのばく露は細胞増殖能力に影響を持つことが明らかとなり、その増殖抑制作用はDPFなしで強く顕れた。また、この抑制作用には酸化ストレスが関与していることが考えられた。

VI 考察

—健常ラット及びぜん息様病態モデルラットを用いた実験結果からのディーゼル排出ガスとぜん息との関連性—

社団法人日本アレルギー学会の「喘息予防・管理ガイドライン 2009」によれば、「成人喘息は気道の慢性炎症、可逆性のある種々の程度の気道狭窄と気道過敏性の亢進、そして、臨床的には繰り返す咳、喘鳴、呼吸困難で特徴付けられる閉塞性呼吸器疾患である。」と定義づけられている。また、日本小児アレルギー学会の「小児気管支喘息治療・管理ガイドライン 2012」によれば、小児の喘息の定義として「発作性に起こる気道狭窄によって、喘鳴や呼気延長、呼吸困難を繰り返す疾患である。これらの臨床症状は自然ないし治療により軽快、消失するが、ごく稀には致死的となる。気道狭窄は、気道平滑筋収縮、気道粘膜浮腫、気道分泌亢進を主な成因とする。基本病態は、慢性の気道炎症と気道過敏性である（後略）」と述べられている。

それ故、本基礎的実験的研究においては、気流制限などの測定に要する機器の整備がないことから、気道の炎症（気道粘膜下への好酸球浸潤や気道上皮の粘液産生細胞化、気道平滑筋の肥厚等）をエンドポイントとした病理組織学的・生化学的検討ならびにIgEやサイトカインなどの免疫学的検討を主とした解析を行い、ぜん息との関連性について評価することとした。

IIでは、財団法人東京都環境整備公社 東京都環境科学研究所の協力の下、ディーゼル車走行時の排出ガスを採取し、成分分析を行った。本基礎的実験的研究に用いたディーゼルエンジンの排出ガスと一般に道路を走行しているディーゼル自動車の排出ガスとの違いについての比較では、そのエンジンの排気量において、約10倍の違いはあるものの、使用する燃料軽油、エンジンオイルに類似した製品を用い、酸化触媒式DPFを装着して定速運転した場合は、その排出ガス成分に大きな違いの無いことが明らか

となった。

このことは、本実験で得られた結果が、ヒトが実際にディーゼル自動車の排出ガスにばく露されたことにより生じるかもしれない生体影響を推測するための有用な情報になるものと考えられた。

Ⅲ-1では、先ず、動物実験での排ガスのばく露条件について、実際にエンジンを動かしながら測定を行った。ここ数年の東京都環境局が測定した都内の大気中平均浮遊粒子状物質濃度はおよそ $0.021\sim 0.025\text{mg}/\text{m}^3$ であることから、高濃度ばく露群の粉塵濃度を都内の大気平均浮遊粒子状物質濃度の約 100 倍量である $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ を目標に条件設定を行った。しかし、粉塵濃度を高くすることで CO_2 濃度も上昇し、 $4,000\text{ppm}$ をはるかに超えることが判明した。そこで、生体への影響を考慮し、 CO_2 濃度が $3,000\sim 4,000\text{ppm}$ の範囲内に収まるよう調整を加えた結果、安定した状態で供給できる高濃度群の粉塵濃度は平均で $1.6\text{mg}/\text{m}^3$ (大気中浮遊粉塵濃度の約 80 倍) となり、目安とした 100 倍量までは濃度を上げることはできなかった。また、低濃度ばく露群での粉塵濃度についても、当初は高濃度の 10 分の 1 程度を設定したが、濃度を安定に保つためには、その設定では難しいことが判り、安定した濃度を保てる濃度 ($0.3\text{mg}/\text{m}^3$ 、大気中浮遊粉塵濃度の約 15 倍) となった。

このようなエンジン作動条件下において、チャンバー内の排出ガスの成分分析を行った。

結果は先に述べた通りであるが、粉塵濃度および VOC 、アルデヒド類及び SVOC の濃度合計値は DPF を装着することにより低くなったが、二酸化窒素 (NO_2) 濃度は、反対に高い傾向がみられた。また、 DPF 装着の有無により変化のみられた主な物質群は、有機酸類及びアルデヒド類であり、 DPF 装着時にはアルデヒド類が少なく、有機酸類が多いのに対し、 DPF 非装着時には逆にアルデヒド類が多く有機酸類が少ないという結果が得られた。その原因としては、 DPF に組み込まれた酸化触媒による排出ガス成分の酸化によるものと考えられた。

Ⅲ-2の DPF 装着及び非装着で 90 日間、排ガスを健常ラットの若年期 (3 週齢から) 及び壮年期 (10 週齢から) に、それぞればく露させた実験では、排ガスをばく露させることで、健常ラットがぜん息様症状を誘発するか、あるいはそれを疑わせる作用があるか否かについて、また、そのような作用があるとして、それは DPF を装着することで改善されるのか否かについても同時に検討した。病理組織学的観察では、排ガスをばく露させることにより、 DPF 装着・非装着の有無に関わらず、ばく露動物では体重増加が抑制される傾向を示した。しかしながら、臓器重量の測定では DPF 装着の有無に係わらず、排ガスをばく露させた動物に共通に認められたのは副腎重量の増加だけであり、他の臓器に関してはばく露によると

考えられる臓器重量の増減に関連性は見出せなかった。肺における肉眼的所見では、高濃度ばく露群では、やはりDPFを装着していない肺での粉塵粒子の沈着が多く、DPFを装着している肺よりも臓器の色は黒ずんでいた。

本実験の実施中、DPFを装着したばく露動物の低濃度群において、実験終了間際に、事故による多量の排出ガスが一時的にばく露された関係で、得られたデータを評価の対象とすることはしなかった。呼吸器系における病理所見では、DPFを装着しないばく露動物では、鼻腔、気管および肺の細気管支は、いずれの部位においても、対照群と比べて粘膜上皮の杯細胞数の増加、分泌腺の増生及び粘膜への好中球や好酸球の浸潤は認められなかった。しかしながら、粘膜上皮の厚さの計測結果では、3週齢及び10週齢ともに高濃度群で鼻腔の呼吸上皮および気管上部で対照群に比べ有意な増加を示し、また低濃度群でも増加傾向を示した。一方、DPFを装着したガスをばく露させた動物でも同様の傾向が認められたが、粘膜上皮の高さの計測結果では対照群との間に有意な変化を認めず、この結果からは、排ガスばく露の生体に対する影響は、DPFを装着することにより若干弱まることが示唆された。

免疫学的には、DPFの装着及び非装着に係わらず、排ガスをばく露させた動物の末梢血中の白血球数は減少する傾向を示したが、血清中のIgE抗体の測定では、ぜん息・アレルギー疾患の亢進を示す増加を排出ガスばく露動物で認めることは出来なかった。肺胞洗浄液(BALF)でのサイトカインの測定においても大きな変動は認められず、免疫学的なアプローチからは排ガスばく露によるぜん息との関連性を見出すことはできなかった。一方、BALF中の過酸化脂質量、たんぱく量およびミエロペロキシダーゼ活性の測定では、酸化ストレスの指標となる過酸化脂質では、排ガスばく露による変化は認められなかったが、炎症の指標であるたんぱく量およびミエロペロキシダーゼ活性の測定において、DPFを装着しない時よりも、DPFを装着した時に炎症減弱の傾向が認められており、DPFの装着効果が示されていると考えられた。

以上、健常ラットを用いたDPF装着及び非装着時における排ガスばく露の影響について検討する今回の実験では、排ガスがぜん息の発症を誘発すると仮定した場合において、その直接作用を推測させる結果を認めなかった。ただし、今回の結果は、1回だけの限られた結果であること、また、90日間ばく露という比較的短期間のばく露であることも考慮に入れておく必要はあろう。排ガスばく露群では大気中の80倍という高濃度ではあるが、若干、炎症反応を示す結果を得ており、このような高濃度でのばく露が、今回の実験期間よりさらに持続して長期間に亘り行われた場合には、炎症反応が亢進されるなど、異なった結果が得られることが考えられる。

IVでは、病態モデルラットを作製し、排ガスばく露がぜん息様症状を増悪させるか否かについて検討した。ここでの実験には、これまで使用していたディーゼルエンジンが疲弊したため、同型の新しいエンジンを用いて実験を行っている。また、設備的な都合から、排ガスばく露は90日間のばく露実験で設定した高濃度群のみとし、低濃度群については実施できなかった。本実験概要のIV-1では、粉塵濃度や排ガスの成分分析の結果の概略を記してあるが、この実験でのDPF非装着の粉塵濃度は $2.0\text{mg}/\text{m}^3$ となり、大気中平均浮遊粒子状物質濃度($0.021\sim 0.025\text{mg}/\text{m}^3$)のおよそ100倍濃度を設定することができた。同じ条件でDPFを装着した際にはその値は $0.79\text{mg}/\text{m}^3$ となり、90日間ばく露実験同様、DPF装着による粉塵濃度の減少が認められた。

IV-2では、病態モデルラットを用いたディーゼル排出ガスばく露実験の結果の概要を記した。

病理組織学的には、体重、副腎重量にディーゼル排出ガスばく露およびOVA感作等の影響が認められたが、副腎以外の臓器では重量変化と各処置との関連は明らかでなかった。また、OVA感作及びチャレンジによって肺の血管周囲における好酸球の浸潤が認められたが、気道系における作用は認められなかった。

さらに、OVA感作によって誘発された肺の組織変化は、DPF装着・非装着に関わらず排ガスばく露によって影響されなかった。

本実験条件での病理組織学的観察からは、排ガスが呼吸器系の過敏性反応を増悪させるか否かについて明確にできなかった。

排ガスばく露の影響が明らかでなかったことに関しては、ばく露期間が30日間と短いことによる他、ばく露濃度が低く、抗原性が発現しなかった可能性も考えられる。

免疫学的には、OVAで感作させた病態モデルラットは無感作ラット（健常ラット）に比べIgE量が有意に増加していることから、ぜん息・アレルギー反応を亢進していると考えられ、病態モデルラットとして成立していることが示唆された。その病態モデルラットに排ガスをばく露した群は、同じ病態モデルラットに清浄空気をばく露した群より統計的有意差はなかったが、IgEの平均値が高く、このことは、排ガスのばく露がぜん息・アレルギー反応をさらに亢進した可能性を示唆している。しかしながら、DPFを装着した場合としない場合における病態モデルラットに排ガスをばく露した場合でのIgE量を比べると両者の間に明らかな差は認められない。90日間の健常ラットを用いたばく露実験では、DPFの装着・非装着の有無に係わらずIgE量は増加しておらず、IgE量だけをみれば排ガスはぜん息様症状を増悪させる作用を持つ可能性が示唆された。

一方、末梢血液中の総白血球数は、健常ラットを用いた90日間ばく露に

においては減少傾向を示したが、30日間のディーゼル排出ガスばく露では無感作（健常）ラットの群では減少傾向は認められなかった。病態モデルラットに排ガスと清浄空気をばく露した群の比較でDPF装着の有無に係わらず共通して認められたのは、B細胞数の増加であり、この現象は健常ラットでの90日間ばく露実験では認められていない。90日間ばく露実験では、むしろ排ガスばく露により減少していた。

このことから、病態モデルラット作製時の感作によるアレルギー反応によるB細胞数の増加が排ガスばく露により、さらに刺激を受けて抗体産生能を活性化させた可能性が示唆された。一方、肺胞洗浄液中の炎症性たん白質の変化は少なく、病態モデルラットに排ガスをばく露しても重篤な炎症は生じていないことが示唆された。

排ガスばく露により気道及び肺における酸化ストレスの上昇及び炎症の惹起を想定し、肺ホモジュネートについて酸化ストレスの指標となる過酸化脂質量、および肺胞気道洗浄液(BALF)についてぜん息および炎症の指標となる好酸球ペロキシダーゼ活性、ミエロペロキシダーゼ活性を測定した結果では、DPFの有無に係わらず、病態モデルラットに排ガスをばく露した群において、過酸化脂質量の明瞭な増加が認められたが、炎症性の活性反応は、本実験では認められなかった。すなわち、ぜん息の素因を有する動物に排ガスをばく露すると、肺細胞における微小な酸化傷害が示され、排ガスばく露によるぜん息様症状の増悪の可能性を示唆しているものの、ぜん息様症状および呼吸器系炎症の惹起は認められないと考えられた。

IVでは、ヒト肺上皮由来がん細胞を用い、排ガスの気相ばく露という方法で培養した場合に、どのような変化が生じるか、それによりヒトでのぜん息発症との関連性が推測できないかを検討した。実験の結果は、排ガスは、DPF装着の有無に係わらず細胞傷害作用を持つことが判明し、また、その傷害作用の発生には酸化ストレスが関与することが示唆された。DPFの装着と非装着におけるばく露による違いをみると、DPFを装着した場合には、細胞傷害作用が抑制される可能性が示唆された。しかしながら、これらの結果から排ガスとぜん息との関連性を見出す情報は得られなかった。

以上、本実験概要では、各結果について、若干の考察を入れながら記述した。本報告書のデータは、健常ラット、病態モデルラットのいずれも、1回だけの実験であり、ばく露期間も比較的短期間であることも影響していると考えられるが、得られたデータから、排ガスとぜん息発症・増悪との関連性を評価できる明確な差を示していないことがわかった。従って、当初予定していたディーゼル排出ガスばく露によるぜん息の発症と増悪との関連性について評価することは困難であった。

今回の排ガスばく露実験による生体影響、特にぜん息の発症・増悪との関連性については、それを明確に結論づけることはできなかった。しかし、大気中浮遊粒子状物質濃度の100倍近くの劣悪な環境の下に実施した今回の実験により得られた結果を基に考えたとき、健常ラットへの排ガスばく露実験からは、特に粉塵濃度との関連性でいえば、ぜん息発症との直接的な関連性は少ないと考えられる。一方、病態モデルラットを用いたばく露実験の結果からは、ぜん息の素因を有する動物が高濃度の粉塵にばく露された場合には、ぜん息様の反応を増悪させる可能性も考えられたが、病理組織学的変化からみたぜん息様反応は認められなかった。

また、DPFの装着の有無がぜん息様症状を緩和させるか否かについても、本実験の一部データでは、DPFを装着することにより、装着しないときよりも生体への影響が弱くなるというデータがある一方、装着の有無に影響しないデータもあり、ぜん息とDPF装着の有無による生体の変化に明確な答えは得られなかった。しかしながら、DPF装着により粉塵濃度や排出ガス成分全体の濃度は明らかに低下しており、炎症反応でも減弱傾向が認められていることから、DPFを装着することによる効果は大きいことが伺えられた。

一方、今回明らかになったように、酸化触媒付きDPFを通すことでガス状成分の組成比が変化することに加え、DPFを通過する小さな粉塵などにヒトが長期にばく露された場合の生体影響については、今後さらなる検討が必要と考えられる。

さらに、近年、TRPA1 (transient receptor potential ankyrin1 : 温度刺激や機械刺激、化学物質刺激の侵害受容に関与するTRPイオンチャネルのサブファミリー) の活性化とぜん息との関連がいられている。ディーゼル排出ガスとぜん息発症との関連性を解明する今後の検討課題の一つとして、排出ガスの成分によるTRPA1の活性化など、分子生物学的手法を用いたアプローチも必要と考えられる。

第4章 健康影響調査のまとめ

本調査は、自動車排出ガスによる大気汚染物質とぜん息への健康影響を調査検討し、今後の都民の健康の確保を図るための施策に反映させることを目的として実施した。

I 本調査の基本設計

1 疫学調査

中高年におけるぜん息症状等の高い発症率に着目し、40歳以上75歳未満の成人を対象とし、医療費助成認定患者を症例群、ぜん息症状のない一般都民を対照群として症例対照研究を行った。

自動車排出ガスによる大気汚染物質のばく露指標を、居住地から主要幹線道路(平日24時間自動車類交通量1万台以上)沿道までの距離帯とし、多重ロジスティック解析により、オッズ比、95%信頼区間、99%信頼区間及び危険率を求めた。

2 基礎的実験的研究

ディーゼル排出ガスに着目し、DPFを装着した排出ガスと、非装着の排出ガスを、健常ラット、ぜん息様病態モデルラットへばく露させ、病理学、免疫学、生化学的手法によりぜん息の発症、増悪に関する生体影響について比較を行った。また、同様に、ヒト肺上皮細胞へばく露させ、酸化ストレス能、組織障害等生体影響との関連性を調査した。

II 各調査における結果

1 疫学調査

多重ロジスティック解析の結果、自動車排出ガス由来大気汚染物質のばく露指標とした主要幹線道路沿道までの距離帯別のオッズ比は統計学的に有意ではなく、距離帯とぜん息との関連は結論付けられなかった。なお、距離帯別のオッズ比と比べ、アレルギー検査陽性や粉じん職場の経験、職場での受動喫煙が過去にあり等のオッズ比が高値を示し、統計学的にも有意であった。このことから、これらの因子はぜん息症状に影響があることが示唆された。

2 基礎的実験的研究

(1) 健常ラットへのばく露実験

ア 病理組織学的検討

DPF装着・非装着での病理組織学的な変化について比較したとき、体重の増加抑制、副腎重量の増加、また呼吸器系の組織所見等、DPF装着・非装着時で、いずれも同様な傾向であり、両実験において、

ディーゼル排出ガスばく露による軽度な負の影響が考えられたが、ぜん息との関連を示唆する明らかな影響は認められなかった。

イ 免疫学的検討

D P F 装着・非装着での免疫学的な変化については、血清中に I g E の増加は見られずぜん息やアレルギー疾患の亢進は観察されなかった。

ウ 生化学的検討

炎症の指標であるたんぱく量およびミエロペロキシダーゼ活性の測定において、D P F 非装着群で細胞成分のたんぱく量及びミエロペロキシダーゼ活性の増加がみられ、D P F を装着しない時よりも、D P F を装着した時に炎症減弱の傾向が認められた。これにより D P F の装着効果が示されていると考えられた。

エ まとめ

今回の調査では、健常ラットに D P F 装着、非装着のディーゼル排出ガスをばく露し、病理組織学的検討、免疫学的検討、生化学的検討を行ったが、ぜん息発症との関連性を評価できる差を示しておらず、ディーゼル排出ガスとぜん息発症との関連性を明確に結論づけることはできなかった。

(2) ぜん息様病態モデルラットへのばく露実験

ア 病理組織学的検討

体重、副腎重量にディーゼル排出ガスによるばく露および O V A 感作等の影響が認められたが、副腎以外の臓器では重量変化と各処置との関連は明らかでなかった。また、O V A 感作及びチャレンジによって肺の血管周囲における好酸球の浸潤が認められたが、気道系における作用は認められなかった。さらに、O V A 感作によって誘発された肺の組織変化は、D P F 装着・非装着に係わらずディーゼル排出ガスばく露によって影響されなかった。

イ 免疫学的検討

ぜん息様病態モデルラットにディーゼル排出ガスをばく露した群は、統計的有意差はないものの、病態モデルラットに清浄空気をばく露した群より I g E の平均値が高く、ぜん息・アレルギー症状を亢進した可能性を示唆された。

一方、肺胞洗浄液中の炎症性たんぱく質の変化は少なく、ぜん息様

病態モデルラットにディーゼル排出ガスをばく露しても重篤な炎症は生じていないことが示唆された。

ウ 生化学的検討

D P F 装着・非装着に係わらず、ぜん息様病態モデルラットにディーゼル排出ガスをばく露した群において、過酸化脂質量の明瞭な増加が認められたが、炎症性の活性反応は、本実験では認められなかった。すなわち、ぜん息の素因を有する動物にディーゼル排出ガスをばく露すると、肺細胞における微小な酸化的傷害が示され、ディーゼル排出ガスばく露によるぜん息症状の増悪の可能性が示唆されたものの、ぜん息様症状および呼吸器系炎症の惹起は認められなかった。

エ まとめ

今回の調査では、ぜん息様病態ラットにD P F 装着、非装着のディーゼル排出ガスをばく露し、病理組織学的検討、免疫学的検討、生化学的検討を行った。その結果、I g E 等の値が上昇したことなどから、ぜん息様症状を増悪させる可能性が示唆されたものの、気道の炎症等は認められず、ぜん息増悪との関連性を明確に結論づけることは出来なかった。

(3) 細胞ばく露実験

D P F 装着・非装着の排出ガスに係わらず細胞傷害作用を持つことが判明し、また、その傷害作用の発生には酸化ストレスが関与することが示唆された。D P F の装着時と非装着時におけるばく露の違いをみると、D P F を装着した場合には、細胞傷害作用が抑制される可能性が示唆された。しかしながら、これらの結果からディーゼル排出ガスとぜん息との関連性は見出すことはできなかった。

Ⅲ まとめ

症例対照研究を用いた疫学調査では、多重ロジスティック解析の結果、自動車排出ガス由来大気汚染物質のばく露指標とした主要幹線道路沿道までの距離帯別のオッズ比は統計学的に有意ではなく、距離帯とぜん息との関連は結論付けられなかった。なお、距離帯別のオッズ比と比べ、アレルギー検査陽性や粉じん職場の経験、職場での受動喫煙が過去にあり等のオッズ比が高値を示し、統計学的にも有意であった。このことから、これらの因子はぜん息症状に影響があることが示唆された。

動物実験等では、健常ラットの実験において、ぜん息発症との関連性を評価できる差を示しておらず、ディーゼル排出ガスとぜん息発症との関連性を

明確に結論づけることは出来なかった。また、ぜん息様病態モデルラットの実験において、IgE等の値が上昇したことなどから、ぜん息様症状を増悪させる可能性が示唆されたものの、気道の炎症等は認められず、ぜん息増悪との関連性を明確に結論づけることは出来なかった。このことから、ディーゼル排出ガスばく露によるぜん息の発症、増悪との関連性を結論づけることは出来なかった。

以上のことから、疫学調査及び動物実験等の結果、自動車排出ガスとぜん息との関連性を結論づけることはできなかった。

用語の解説

以下に本報告書において用いられている用語の解説を記載する。

○ 95%信頼区間

データの統計的な安定性の指標。この安定性の程度を定量的に示したものが信頼区間である。例えば、オッズ比が4で95%信頼区間が2.5-5.5であれば、同じ人数で100回調査を行えば少なくとも95回は2.5-5.5の範囲の相対危険度を観察することを意味する。対象者の数が多くなるほど95%信頼区間の範囲は狭くなる。つまり、データの統計的な安定性は高くなる。したがって、相対危険度の特定の値（例えば4）を見るだけではなく、その95%信頼区間（例えば2.5-5.5）を見て、その安定性を評価することが必要になる。

○ 一般環境大気測定局

大気汚染常時測定局のうち、特定の排出源からの直接的な影響の無い大気を測定する施設。

○ 疫学

明確に規定された人間集団の中で出現する健康関連のいろいろな事象の頻度と分布およびそれらに影響を与える要因を明らかにして、健康関連の諸問題に対する有効な対策樹立に役立てるための科学。

○ 炎症メディエーター

損傷された組織、および炎症部位に浸潤した白血球や肥満細胞、マクロファージなどから放出される生理活性物質

○ 沿道

道路に沿った場所。

○ オッズ比

症例対照研究の結果から得られるばく露が疾病発生に及ぼす影響の大きさを示す指標。通常はこの値をそのまま相対危険度と考える。

例えば喫煙と肺がんの関係においてオッズ比は通常、4～10程度と言われているが、これは「非喫煙群と比較して喫煙群では肺がんの頻度が4～10倍高い」ということになる。

○ 幹線道路

交通量の多い主要な道路。

○ 危険率

統計的検定を行う際には、帰無仮説（相違がない、関連性がない）と対立仮説（相違がある、関連性がある）を設定して行われる。帰無仮説を採択するか、棄却するかを判断する際に、判定となる基準を危険率あるいは有意水準という。一般的には5%(0.05)、1%(0.01)、または0.1%(0.001)が用いられる。

○ 個人ばく露量

環境中に存在する化学物質や天然物を、呼吸や食事等を通して、個人が接触する量を表したもの。同じ場所に居住し、同一の作業を行っている集団であっても、個人の行動によりばく露量が異なる場合がある。

○ シャンダイナモメータ

自動車を実際に道路を走行する状態を実験室内で再現する装置。ローラーの上に車の駆動輪を乗せ、エンジンの力でローラーを回すことで、自動車の動力性能や排出ガス、燃費等を測定する。

○ 症例対照研究

疾病を有する者（症例）と有しない者（対照）をサンプリングして、両群の被験者が過去にどのような要因にばく露していたかを調査する研究方法である。

○ 大気汚染常時測定局

人が生活する屋外公共環境の大気汚染を常時監視する施設であり、主に一般環境大気測定局と自動車排出ガス測定局に分類される。大気汚染防止法により、都道府県知事は大気汚染の状況を常時監視することが義務づけられている。

○ 大気汚染物質

本報告書では、大気を汚染する物質のうち、主に自動車排出ガスから発生する粒子状物質(PM)、窒素酸化物(NO_x)等を総称して大気汚染物質という。

○ 多重ロジスティック解析

疫学解析における多変量解析の手法として、従属変数が「発症」、「非発症」などの2つの値をとるような場合に最もよく用いられるものの一つ。交絡要因が多数存在する場合、それぞれの要因の効果・影響を装飾しながらモデルに組み込むことにより、その要因を取捨選択し、目的とするオッズ比を同時に算出することができる。

○ 断面調査

ある1時点において、対象集団で疾病と関係のある他の変数の間の関連を調べる調査

○ 窒素酸化物〔Nitrogen Oxides : NO_x〕

窒素と酸素の化合物の総称であり、大気環境分野においては一酸化窒素(NO)と二酸化窒素(NO₂)の総和量を意味し、NO_xとも呼ばれている。

NO_xは、主に自動車や工場・事業場から排出され、燃料中の窒素分の酸化(fuel NO_x)及び空気中の窒素の高温下での酸化(thermal NO_x)により生成する。燃焼により生成するNO_xの90%以上はNOであり、火炎中では数百～数千ppmの濃度で存在する。大気中に排出されると、酸化性物質(オゾンなど)によりNO₂に酸化される。また、NO_xは炭化水素と反応して、光化学オキシダントを生ずることが知られている。

○ チャンバー

本報告書では、ガス状および粒子状の物質を、実験動物に吸入ばく露するための試験室を指す。

○ ディーゼル車

軽油を燃料とし、ディーゼルエンジンを原動機として用いた自動車。燃焼方式としては、気筒内で空気のみを強く圧縮し、高温になったところに燃料を直接噴射して自己着火で燃焼させる。

ディーゼル車は貨物車やバスなどの大型車に多い。

○ 統計的有意差

区分されたデータが、区分によって差があるのかどうかを判断する際、統計的な推定・検定を行い、信頼区間または危険率を明示した上で有意な差があるかどうかを示すことが一般的である。

○ ばく露

疾病発生以前に存在するさまざまな因子の影響を受けている状態を、疫学ではばく露という。単に何かを体に浴びているだけでなく、日常の生活習慣や年齢、性別、遺伝的要因も疫学ではばく露という。ばく露の中でも疾病発生の確率に影響を与えるものを危険因子という。

○ ばく露指標

自動車排出ガスへのばく露を評価する指標。

○ 浮遊粒子状物質〔Suspended Particulate Matter : SPM〕

昭和48年環境庁告示第25号「大気の汚染に係る環境基準について」において、「浮遊粒子状物質とは大気中に浮遊する粒子状物質であって、その粒径が10μm以下のものをいう。」と定義されている。実際には、粒径が10μm超の粒子を100%除いて捕集した粒子状物質を浮遊粒子状物質という。

大気環境基準は、1時間値の1日平均値が0.10mg/m³以下であり、かつ、1時

間値が 0.20mg/m³ 以下であること。

浮遊粒子状物質は大気中での滞留時間が長く、また呼吸器に及ぼす影響が大きい。

○ 無作為抽出

標本調査を行う際、標本を母集団から選出するのに、ある部分に偏しないよう、作為的でなく抜き出す方法。

○ ラット [Rat]

ダイコクネズミ、シロネズミ、ドブネズミの変種である。実験動物としては 19 世紀後半からで、わが国には 1910 年代に導入され、多くの系統、近交系が作られており、代表的な実験動物の一つである。マウスに比べて大型。

○ 粒子状物質減少装置 [Diesel Particulate Filter : DPF]

粒子状物質を減少させる装置又は装置の方式のこと。

○ ATS-DLD 質問票

米国胸部疾患協会 (American Thoracic Society) と米国国立心臓・肺・血液研究所の肺疾患部門 (National Heart, Lung, Blood Institute, Division of Lung Disease) がそれぞれ作成した質問票を参考として作成された呼吸器症状質問票。

○ Brinkman Index (ブリンクマン指数、喫煙指数)

1 日の喫煙本数に喫煙年数を乗じた数値。この値が 400 以上になると肺がんの発生の危険性が増すとされている。

○ IgE (免疫グロブリン E)

血清蛋白のグロブリンの 1 つである γ -グロブリンは免疫に関与していることから免疫グロブリン (Ig) と呼ばれ、IgG、IgA、IgM、IgD、IgE の 5 つが知られている。IgE はアレルギー反応に関与しており、アレルギーを引き起こす原因物質 (アレルゲン：花粉、ダニの死骸、ハウスダスト、ホルムアルデヒドなど) との接触を繰り返すうちに体内に蓄積され、この量が一定のラインを超えると、多彩なアレルギー症状を引き起こすことになる。

○ TRPA 1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1)

ヒト侵害刺激受容器 (TRP イオンチャネル) は末梢神経などに発現し、温度刺激や機械刺激、化学物質刺激の侵害受容に関与するといわれており、そのファミリーの一つである TRPA 1 は、ホルムアルデヒド、アクロレイン、パラベン類、ニコチンなど多様な生活環境物質によって活性化され、気管支ぜん息における気道の炎症及び過反応性に重要な役割を果たすことが動物実験によって明らかにされている。

登録番号 (23) 348

東京都大気汚染医療費助成制度の運用状況及び
大気汚染物質と健康影響に関する調査研究報告書

編集・発行 東京都福祉保健局健康安全部環境保健課
〒163-8001
東京都新宿区西新宿二丁目8番1号
電話 03(5320)4491

印 刷 正和商事株式会社



本文に古紙パルプ配合率70%再生紙を使用しています