

平成30年度 環境保健対策専門委員会
第2回大気汚染保健対策分科会
会議録

平成31年2月13日
東京都福祉保健局

(午後 6時01分 開会)

○堂菌環境保健事業担当課長 福祉保健局環境保健事業担当課長の堂菌と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

議事に入りますまでの間、進行を務めさせていただきます。着座にて失礼いたします。風邪を引いてお聞き苦しくて申しわけありません。

それでは、ただいまより平成30年度東京都環境保健対策専門委員会第2回大気汚染保健対策分科会を開催させていただきます。

それでは、まず、議事に先立ちまして、健康安全部長の高橋よりご挨拶を申し上げます。

○高橋健康安全部長 健康安全部長の高橋でございます。

本日は遅い時間に、またお寒い中、第2回の大気汚染保健対策分科会にご出席賜りまして、誠にありがとうございます。

東京都では、皆様ご存じのように、大気汚染保健対策として大気汚染物質の健康影響に関する調査研究に取り組んでおります。平成28年度からPM_{2.5}の中の硫酸アンモニウムをテーマとし、委員の皆様のご教示をいただきながら、4か年の計画で取り組んでおります。

今回は今年度行いました培養細胞ばく露試験の結果とぜん息モデルマウス作製の成果をご報告させていただきます。併せて来年度の計画を説明させていただきたいと思っております。

また、大気汚染医療費助成制度の平成29年度分の患者データを用いた解析の結果につきましても、ご報告させていただきます。

限られた時間ではございますけれども、専門分野の皆様からの活発なご意見、ご提案を賜ればと思っておりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

○堂菌環境保健事業担当課長 それでは、委員のご紹介をさせていただきます。

お手元の資料で次第の次に委員名簿を置かせていただいております。そちらの順でご紹介させていただきたいと思っております。

それでは、相模女子大学の安達委員でございます。

京都大学の内山委員でございます。

練馬光が丘病院の杉山委員でございます。

横浜国立大学の中井委員でございます。

国立環境研究所の新田委員でございます。

東海大学の松木委員でございます。

国立環境研究所の柳澤委員でございます。

武蔵野大学の山下委員でございます。

先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

試験研究担当及び事務局の紹介につきましては、お手元の名簿と座席表にて代えさせ

ていただきます。

続きまして、配付資料を確認させていただきます。本日の資料はクリップで留めておりますが、まず、次第と委員名簿、それから座席表がございます。資料は1から10までございます。そのうち資料7は1から3の3種類ございます。また加えて、参考資料は1から5までございます。お手元でございますでしょうか。もし不足等ございましたら、おっしゃっていただければと存じます。資料10種類と、それから参考資料が5種類でございます。

それでは、先に進めさせていただきます。今年の9月に本分科会の委員の就任手続きを行いました。東京都環境保健対策専門委員会設置要綱の第7の2の規定によりますと、委員長は委員の互選によるとなっております。また、同要綱の第7の4の規定によりますと、副委員長は委員長の指名によって選任するということとなっております。

まず、委員長をご選出いただきたいと存じます。ご推薦などございますでしょうか。

○松木委員 はい、もしよろしければ、安達先生にお願いできればと思うんですが、いかがでしょうか。

○堂菌環境保健事業担当課長 ありがとうございます。ただいま松木委員から安達委員のご推薦がございましたが、いかがでしょうか。

(異議なし)

○安達委員 それでは、僭越ですが、お引き受けいたしたいと思います。よろしくお願います。

○堂菌環境保健事業担当課長 ありがとうございます。それでは、安達委員に委員長をお願いいたしたいと存じます。

それでは、安達委員長には副委員長のご指名をお願いしたいと存じます。

○安達委員長 それでは、松木委員に副委員長をお願いしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

(異議なし)

○堂菌環境保健事業担当課長 ありがとうございます。

それでは、安達先生、松木先生、どうぞよろしくお願いたします。

○松木副委員長 よろしくお願いたします。

○堂菌環境保健事業担当課長 それでは、議事の進行につきましては、安達委員長をお願いしたいと存じます。

安達委員長、どうぞよろしくお願いたします。

○安達委員長 それでは、議事に入る前に確認したいと思います。東京都環境保健対策専門委員会設置要綱第10によりますと、会議及び議事録等は、原則公開となりますが、よろしいでしょうか。

(異議なし)

○安達委員長 特に異議はなしということで、それでは議事に入りたいと思います。

まず、議事（1）の大気汚染保健対策に係る基礎的実験的研究について説明をお願いします。よろしく申し上げます。

○河野課長代理 環境保健衛生課調査担当の河野と申します。どうぞよろしくお願いたします。着座にてご説明を差し上げます。失礼いたします。

それでは、資料1をご覧ください。基礎的実験的研究の概要についてご説明いたします。

この研究は、平成28年度から平成31年度までの4か年の計画となっております。

大気中のPM_{2.5}中に含まれる硫酸アンモニウムについては、大気中濃度の測定法が確立されておらず直接定量した事例がない上に、生体への影響が解明されていないことから、硫酸アンモニウムの実態を把握するとともに、ばく露実験を行い、健康影響について調査を行うことを目的として研究を行っております。

2の実施内容につきましては、大きく二つに分かれてございます。（1）都内大気PM_{2.5}中の実態調査、（2）生体影響調査といたしまして、ア、動物実験及びイ、細胞ばく露実験を行うものでございます。そうして平成31年度に結果の検証を行い、報告書を作成する予定でございます。

資料1の裏面には、4か年のスケジュールがございます。今年度につきましては、新たに培養細胞に対するばく露実験を開始いたしました。また、31年度からぜん息モデルマウスへの硫酸アンモニウムのばく露実験を予定しておりますが、その前提となるぜん息モデルマウスの作製・評価につきまして研究を行いました。

説明は以上でございます。

○安達委員長 今、ご説明いただいた内容、全体の28年から31年という流れですけれども、この内容についてご意見、ご質問がありましたら、お願いたします。

（なし）

○安達委員長 それでは、もう内容のほうに入ってよろしいでしょうかね。

それでは、議事（2）の平成30年度基礎的実験的研究結果について、そのア、平成30年度培養細胞への硫酸アンモニウムばく露実験について、説明をお願いいたします。

○小西環境衛生研究科長 健康衛生安全センター環境衛生研究科長の小西と申します。よろしくお願いたします。着座して説明させていただきたいと思っております。

それでは、平成30年度に実施しました培養細胞への硫酸アンモニウムばく露実験についてご説明させていただきます。

30年度は二つの実験を行っております。まず一つが、ヒト肺上皮由来A549細胞を用いたばく露実験でございます。ばく露方法としては、気相ばく露と液相ばく露を行っております。

もう一つは、ヒト気管支上皮由来Calu-3細胞を用いたばく露実験で、こちらは来年度に向けた予備実験として液相ばく露を行いました。

この予備実験でございますが、硫酸アンモニウムは水溶性であり、呼吸器系への影

響を見るには、より上部の気管支由来細胞を用いた実験を行ったほうがよいとのご助言をいただきましたことから、来年度の実施に向けて予備実験として行ったものでございます。

まず、A549 細胞への気相ばく露実験につきまして、こちらにばく露装置の模式図を示しましたとおり、Cultex®RFS を用いております。気相化した硫酸アンモニウムを毎分 1 mL の流速で導入し、ばく露します。2 基の Cultex を用いてございまして、一方はばく露群、もう一方は対照群として活性炭を通過させた清浄空気を同様にばく露いたします。

気相ばく露方法の詳細でございます。ばく露濃度は動物ばく露実験と同様に設定しております。ばく露時間は 1、2、3 時間とし、ばく露後、H0-1 は 3 時間、他の項目は 24 時間培養した後、培地、細胞を回収して試験に供しました。得られた結果は、ダネット法を用いて統計学的検定を行っております。

測定項目、使用培地は、こちらに示したとおりでございます。

なお、気相ばく露濃度の測定は、細胞へのばく露実験終了ごとに気相化された硫酸アンモニウムを精製水に捕集して、イオンクロマトグラフを用いて定量しました。下に表示しましたとおり、全測定データから算出しました実際のばく露濃度を示しておりますが、なかなか設定どおりとするのは難しく、平均すると、低濃度、中濃度で設定濃度に比べ、やや低く、高濃度ではやや高かったこととなります。

それでは、気相ばく露実験の結果でございます。

細胞増殖能力は全てのばく露群、ばく露時間で影響は見られませんでした。

次に、LDH は低濃度 1 時間ばく露で対照群に比べ増加しましたが、他の濃度では影響は見られませんでした。IL-8 産生に影響は見られませんでした。また、IL-6 は検出されませんでした。H0-1 は高濃度ばく露群の全てのばく露時間で 2 倍程度でございますが、産生が増強されました。GSH は中濃度の 3 時間ばく露で産生が増強されました。

以上、A549 細胞への気相ばく露結果をまとめますと、表に示しましたとおり、硫酸アンモニウムの気相ばく露により、酸化ストレスマーカーが増加しましたが、いずれも対照群に比べ 2 倍程度の増加でした。なお、炎症への作用は見られませんでした。

続きまして、液相ばく露実験につきまして、A549 細胞、そして予備実験でございますが、Calu-3 細胞の結果を順を追って説明いたします。

液相ばく露方法は、硫酸アンモニウムを水溶液として培地に添加し、ばく露させます。対照群はかわりに精製水を添加しております。

ばく露時間は、①としまして、まず 24、48、72 時間のばく露を行い、細胞増殖能力を調べて、ばく露時間を決定した上で、②になります。各測定項目のばく露実験を行っております。

A549 細胞と Calu-3 細胞の実験方法の違いは、使用する培地と播種後に実験に供するまでの培養時間で、それ以外の条件に変わりはありません。

まず、A549 細胞のばく露実験結果でございます。

細胞増殖能力は 24 時間ばく露では、硫酸アンモニウム濃度 10 mg/mL で抑制されました。48、72 時間ばく露では、1 mg/mL から増殖能力が濃度依存的に抑制されました。細胞への強いダメージを避けるために、以降の実験ではばく露時間を 24 時間としました。

なお、H0-1 は、これまで行ってきた実験結果を踏まえ、3 時間ばく露で行っております。

その結果、LDH は 10 mg/mL で、細胞障害率は増加しましたが、5.3 %の増加で、作用としては強くありませんでした。IL-8 産生は影響ありませんでした。IL-6 は検出されませんでした。H0-1 も影響ありませんでした。GSH は 1 mg/mL 以上で、濃度依存的に減弱しました。

A549 細胞への液相ばく露結果をまとめますと、こちらの表に示しましたとおりでございます。GSH の減弱が見られましたが、細胞増殖能力が 10 mg/mL で抑制されておりますので、細胞自体の損傷が GSH の減弱につながったものと考えられました。

次に、Calu-3 細胞への液相ばく露（予備）実験の結果でございます。

24 時間ばく露では、0.1、1 mg/mL では細胞増殖能力がやや促進され、5 mg/mL では抑制されました。48 時間、72 時間ばく露では、ともに 1 mg/mL 以上で増殖が抑制されました。これらの結果から、今回の予備実験では、A549 細胞と同様に、以降の検討は 24 時間ばく露としました。ただし、H0-1 は 3 時間ばく露で行っております。

その結果、LDH は 1 mg/mL 以上のばく露で増加しておりますが、10 mg/mL で 5 %の増加であり、その作用は強くありませんでした。IL-8 産生は 1 mg/mL 以上で、IL-6 は 0.1 mg/mL 以上で減弱しました。GSH は 0.1 mg/mL で増強、1 mg/mL 以上で減弱しました。

なお、H0-1 は検出されませんでした。

Calu-3 細胞への液相ばく露（予備実験）結果のまとめでございます。

表に示しましたとおり、IL-8、IL-6 が減弱したことから、炎症に何らかの影響を及ぼす可能性が考えられました。細胞増殖能力は 5 mg/mL のばく露で抑制され、細胞障害性を示しましたが、GSH では 0.1 mg/mL で増強が見られたことから、より低濃度でのばく露実験の必要性が示唆されております。

以上、平成 30 年度の実験結果をまとめますと、2 種の培養細胞へ硫酸アンモニウムばく露実験を行った結果、以下のことがわかりました。

A549 細胞の気相ばく露では、酸化ストレスマーカーの増強が見られましたが、2 倍程度の増強でした。

液相ばく露により、A549 細胞では炎症因子の変化は見られませんでした。Calu-3 細胞では予備実験の結果ではありますが、炎症因子への作用が見られております。また、酸化ストレスマーカー（GSH）は、Calu-3 細胞において 0.1 mg/mL では増強作用が見ら

れました。

予備実験の段階ではありますが、ばく露方法、培養細胞の種類により、及ぼす反応性は異なると考えられました。

最後になりますが、A549 細胞への硫酸アンモニウム気相ばく露により、H0-1 が 2 倍増強しましたが、液相ばく露では変化がありませんでした。この結果につきまして、平成 27 年度まで実施しました A549 細胞への有機酸のばく露実験の結果と比較しましても、その反応性は同程度か弱いものでした。

参考ではございますが、培養細胞を用いたばく露実験の報告を検索しますと、例えば、ディーゼル排ガスをラット肺胞上皮由来細胞へ気相ばく露した報告では、H0-1 遺伝子が対照群に比べ 3 倍強く発現していました。

また、ナノサイズ酸化亜鉛を A549 細胞へ気相ばく露した報告では、H0-1 が約 22 倍増強されたとの結果でした。

これらの報告と照らし合わせましても、今回得られた結果から、硫酸アンモニウムが A549 細胞に与える酸化ストレスへの影響は弱いものと考えられました。

硫酸アンモニウムの呼吸器系への作用について、A549 細胞への作用だけでなく、来年度、気管支上皮由来、Calu-3 細胞へのばく露実験を行うことにより、その作用や影響などについて、さらに知見が得られるものと考えております。

以上でございます。

○安達委員長 ありがとうございます。

ただいまの平成 30 年度の培養細胞への硫酸アンモニウムばく露実験について、ご意見、ご質問等、委員の先生方からお願いいたします。

○杉山委員 一番最後の黄色い矢印がついているところの考察というか、そのところへのご質問なんですけれども、この実験のまとめの考察として、酸化ストレスに与える、硫酸アンモニウムの A549 細胞に与える酸化ストレスに与える影響は弱いと考えられたというふうに書いてあるんですけれども、今、伺っていると、過去の文献なんかと比べると弱いというふうに判断されたんでしょうか。気相実験のこれが正しいかどうかは別として、気相、空気でたかだか 3 時間ぐらいたく露ただけで、こういうマーカーが動くというのは、何というか弱いと言い切っているのかなというのが、ちょっと疑問に感じたんですけど、いかがでしょうか、その辺は。

○大久保主任研究員 実験担当の大久保です。

そうですね。たかだか 3 時間ばく露で弱いと言えるかどうかというと、確かにおっしゃるとおりだと思います。ただ、本当に強ければ 2 時間、3 時間でも急速に上がる。遺伝子ですと、国環研の先生の実験、同じような実験ですけれども、やはり 3 倍程度増強するということを考えますと、決して強いとは言えません。以前、ディーゼル排出ガスのばく露をしたときもありまして、そのときの結果ですと、遺伝子も上がっていたけれども、やはり 2 倍とか、せいぜい 3 倍。2 時間、3 時間程度ばく露です。それを考え

ますと、決してこの場で強いですとは言えないデータだと思っております。

○杉山委員 ありがとうございます。いろいろ考え方の違いだと思うんですけど、いろんな実験をやった経験から言うと、このぐらいでこれだけ動くというのは、僕は結構すごいという印象はありましたけれどね。それだけです。

○大久保主任研究員 今回、ただ、この方法は、やはりコントロールも上がってしまうところがあるので、以前ディーゼルをやっていたときも、コントロールとあくまでも対象なのですが、そう考えますと、実験方法自体も多少酸化ストレスを与えてしまう実験方法かなという気持ちもあるので、その辺をどう折り合いをつけていくのがいいのか、今後の課題だと思っております。

○安達委員長 これから先、動物の結果等、出てくると思うのですけれども、そのときの判断材料というか、そういう位置づけの……。ですから、これ単独でというよりも、動物の結果との照らし合わせというのが重要なのかなというふうに、条件設定の今回の実験なのかなということなんですが、そういう考えでよろしいですか。

○大久保主任研究員 そうですね。当然、今、なかなか動物実験も安易にできなくなってきた時代ですので、こういうものと数少ない動物実験の結果と照らし合わせて、何か考察できるのが一番ベストだなと考えております。

○安達委員長 先生方、よろしいでしょうか。

○柳澤委員 すみません、気相ばく露濃度の測定のところでお伺いしたいのですけれども、これはばく露時間が1時間、2時間、3時間とある中で、大体平均してこれぐらいの濃度で検出されるという考えでよろしいでしょうか。

○大久保主任研究員 濃度、一応、今回はばく露スタート前に30分以上、この状態で流してから、ばく露させまして、ばく露が終了した段階で濃度測定用のサンプリングを始めたという形になっています。

○柳澤委員 ばく露後にということですか。

○大久保主任研究員 あとに10分間サンプリングしています。

○柳澤委員 大体どのばく露時間でも同じような数値が出てくるということですか。

○大久保主任研究員 一度、前に途中でやったこともあるんですけど、やはり、同じ濃度でした。

○柳澤委員 あと、もう1点なのですけれども、IL-8等を測っていらっしゃるときに、総タンパクで補正していらっしゃるんですけど、これは総タンパク量は各ばく露時間で変わらないということよろしいですか。

○大久保主任研究員 今回の液相ばく露に対しましては、全くでは決まてないですけども、ほぼ一緒でした。

○大久保主任研究員 ありがとうございます。

○安達委員長 先生方、いかがでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、次に移らせていただいてもよろしいでしょうか。

議題の 2 のイ、平成 30 年度ぜん息モデルマウスの作製・評価について、説明をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○鈴木生体影響研究科長 健康安全研究センターの生体影響研究科長の鈴木です。

では、ぜん息モデルマウスの作製・評価についてご説明させていただきます。着座にて説明させていただきます。

今年度の目的は、来年度、硫酸アンモニウムを同時にばく露して増悪の有無を見るために卵白アルブミン、OVA によるぜん息モデルマウスを作製することです。

このモデルマウスの作製のポイントとしましては、ぜん息症状のベースラインが高過ぎないことが重要であると考えております。プロトコールとしましては、短期モデルと長期モデルの作製を試みました。OVA の感作方法については、経鼻とネブライザーによる吸入の 2 種類を試しております。

評価方法につきましては、特に免疫学的な解析と気道抵抗の測定について条件検討を行いました。

では、こちらの短期モデルの試験結果からご説明させていただきます。

まず、短期モデルの実験の概要をご説明します。OVA を腹腔内投与した後、経鼻、あるいはネブライザーにより OVA の感作を行っております。感作は、2 日、あるいは 3 日に 1 回の頻度で合計 8 回実施し、最終感作の翌日に解剖を行いました。群構成はこちらに示しますように、5 群で、無処置群、経鼻の PBS、OVA、それからネブライザーの PBS、OVA です。各群 6 匹用いまして、分析は呼吸器系について行っております。

それでは、結果に移ります。これは解剖時の体重と臓器重量をまとめたものです。左が経鼻、右側がネブライザーです。それぞれ PBS、OVA を示していますが、赤いアスタリスクは PBS に対して、OVA で有意に変化があったものです。経鼻の実験では、肺重量が有意に増加していましたが、ネブライザーでは変化が見られませんでした。これに対しまして、黒のシャープは、こちらの無処置群に対して有意な変化があったもので、体重が全体的に減少、胸腺も萎縮ぎみで、脾臓も重くなっていました。このことはぜん息とは無関係に実験操作で免疫系にダメージが起こってしまったと推察されます。その原因としましては、免疫の腹腔投与か、採血の手技に問題があったのかもしれませんが、特定はできておりません。この実験以降は、腹腔内投与の液量と採血方法を変更しております。

これは BALF（肺胞洗浄液）の分析結果です。

白血球数を示してあります。有意差のマークにつきましては、先ほどのスライドと同じであります。

経鼻では、OVA により明らかな細胞数の増加、特に赤で示した好酸球の増加が見られました。これに対しまして、ネブライザーでは有意差は認められませんでした。

経鼻投与の実験について、肺組織における遺伝子発現をリアルタイム PCR で測定しました。

Th2 リンパの指標となる GATA3 がわずかな上昇傾向と代表的な Th2 サイトカイン、IL-4 とこちらの好酸球のマーカーの CCL11 の有意な上昇が認められました。これに対しまして、Th1 の指標であります T-bet はわずかな減少傾向と Treg 細胞の指標、FoxP3 の上昇傾向が認められております。

以上のことから T リンパ集団のバランスが Th2 に傾き、ぜん息症状が起こっていることが示唆されました。

これは病理組織の結果です。左の経鼻の対照群と比較して、中央の経鼻 OVA では血管周囲、気管支周囲に多数の白血球の浸潤が見られました。特に好酸球、プラズマ細胞、リンパ球が多く見られました。また、気管支の上皮細胞の高さが増していました。これに対しまして、ネブライザーOVA 群では、わずかに細胞浸潤が認められる程度でありました。

経鼻投与では、OVA によるぜん息誘導が起こったと考えられますが、炎症反応が部位的に偏るという問題がありました。こちらは 3 匹の OVA の経鼻投与されたマウスの肺の組織標本を示しています。スライド上の近位（肺門付近）では、激しい反応が認められましたが、遠位部位ではほとんど炎症像は認められませんでした。

肉眼的所見でも、肺で出血斑や肺門部の膨隆が見られ、全体的に激しい反応になったと考えております。

病理組織観察のまとめの表です。上から気管、細気管支、肺胞の順になっています。無処置、経鼻、ネブライザーで各群 n=6 を観察した結果、表の数字は所見が観察された個体数で、括弧内はスコアの平均値です。スコアは 1 から 3 とつけています。

先ほどの写真で見ていただきましたように、経鼻では、OVA ばく露で炎症細胞の浸潤が全例で強く認められていますが、ネブライザーでは弱い結果でありました。遠位部位では、経鼻でも弱くなっていました。肺胞部分では、多数の大型のマクロファージが観察されております。

以上のことより、好酸球性の炎症反応が明らかに認められ、OVA によるぜん息を起こすことができたと考えられますが、経鼻では、部位的な偏りが生じました。肺内の太い気管支部位部分の反応が激しい一方で、遠位は弱かったことから、経鼻投与では OVA が深部まで達しづらかったのかと考えております。特に OVA の質や手技の問題がある可能性が考えられております。

一方、ネブライザーでは反応が弱く、ぜん息症状を起こせたとはいえない状態でした。これらについては、OVA 溶液やネブライザー運転条件に問題があった可能性があります。

そこで、OVA の濃度や質（純度）、ネブライザーの運転状況を変えることで遠位反応が強過ぎずに肺内で反応が均一に、また、個体差が少なくなる条件を引き続き検討することとしました。

これは少数の動物を用いて再検討した結果です。

初めに、経鼻投与実験において OVA の純度を比較検討しました。今回は高純度のも

のを用いて短期間ばく露を実施しております。高純度で 0.2 %、1 %、そして短期試験と同じ低純度で 1.5 %のものを比較しました。高純度のものでも肺門付近で激しい反応が起こり、出血斑も見られました。ただし、前の条件に比べれば、症状がやや穏やかな結果でありました。

次に、ネブライザーばく露の再検討を行った結果です。まず、感作に用いる OVA の純度を高いものに変更したところ、ネブライザーの霧化が改善されました。また、感作は 8 回から 6 回に減らしました。比較対象として行った経鼻投与では、激しい反応が再確認されております。これに対しまして、ネブライザー全身ばく露とマウスを固定して鼻部のみばく露した群では、反応は比較的弱く、出血斑も認められませんでした。BALF 細胞も経鼻より弱いことがわかりました。

これは病理組織ですが、ネブライザーばく露では、経鼻のような太い気管支付近の非常に激しい反応は見られず、細胞浸潤が全体的に弱めに認められました。一部では、気管支上皮細胞の肥厚も認められております。

以上のとおり、現在、ネブライザーで弱めに反応させる状態になっており、結果を整理し、再現性を再確認しております。

短期モデルについての説明は以上になります。

ここからは長期モデルについての結果を報告させていただきます。

呼吸器系の組織のモデリング等、長期の変化を把握したいと考えており、約 2 か月間、感作する実験を行いました。こちらについては、実験スケジュールの都合で、経鼻投与で実験を行っております。反応が強く出過ぎないように、できるだけ濃度を下げて実施しております。

感作は 18 回行いました。前半は週 3 回、後半は週 2 回とし、n=12 で、BALF や肺組織、リンパ節組織等について分析を行いました。

結果ですが、解剖時の OVA 投与群について、体重及び胸腺、脾臓の重量には差は認められませんでした。肺については、有意に増加しており、炎症や肺組織構造への影響が考えられております。

BALF の細胞について総白血球数、また、それぞれの分画についても有意な上昇を認めましたが、一番初めに示した短期試験の結果よりもやや穏やかな傾向がありました。

そのほか、長期試験については、これらの項目については現在分析中でございます。気道抵抗につきましては、新たに emka の呼吸機能測定装置を購入しまして、測定できるようになりました。まだ 1 匹ずつの予備実験ではありますが、OVA のばく露のマウスは、PBS ばく露のマウスに比べ高い気道抵抗が見られております。

今年度の結果のまとめです。

好酸球性の炎症が見られ、OVA ぜん息モデルマウスを作ることができたと考えております。

経鼻では、反応の部位的な偏りが生じやすく、一方、ネブライザーでは弱過ぎると

いう状態でありました。しかし、ネブライザーでも条件を検討したところ、反応が強過ぎず均一な条件をつくることができたと考えており、来年度のばく露では、ネブライザーを使用したいと考えております。

現在、分析中のこれらの項目につきましては、適正な評価方法を確立する予定であります。

私からの説明は以上になります。

○安達委員長 ありがとうございます。

それでは、今、ご説明いただいたぜん息モデルマウスの作製・評価について、ご意見、ご質問をお願いします。

ネブライザーの条件で鼻部ばく露のほうが結果としてはきれいになっているんですけども、やっぱり拘束しないと、固定をしないといけない形のばく露でしょうか。

○鈴木生体影響研究科長 拘束するのとしないので、全身ばく露等をやっていますけれども、現在は全身ばく露で十分だという結果が得られてはおります。

○北條主任研究員 実験担当、北條といいます。

固定して鼻部のみにネブライザーを吸引させるほうが、ややいい結果というか、安定してはいるんですけども、やはり、先生、おっしゃるように、拘束される時間を減らしたいというのがありますので、全身ばく露でもできるのではないかと考えています。

○安達委員長 ありがとうございます。

○山下委員 メサコリンの1匹ずつのデータは、どのばく露のデータになるのでしょうか。

○北條主任研究員 ありがとうございます。これは長期のほうでございます。

○山下委員 長期の経鼻という形でしょうか。

○北條主任研究員 経鼻です。現在、短期のものもやっているところです。

○山下委員 長期の方は細胞数が大分減っていますが、気道過敏性が亢進しているのわかりました。でも、これでこれだけ差が出てくるなら、短期のほうは、多分しっかり出ているのではないかと期待できると思いますし、測定としては、きちんとできているのではないかという気がしましたので、伺わせていただきました。

○北條主任研究員 ありがとうございます。

○杉山委員 いろいろ検討されたので、あれなんですけども、経鼻なのか、ネブライザーなのかというのは、ちょっとひっかかるのですけれどね。さっきのメサコリンのもこれは経鼻でやったやつですよ。ネブライザーでやって、固定もしなくて、全身投与で、好酸球とか、ちゃんと安定的に増えるのですか。

○北條主任研究員 こちらは最後のまだ途中経過ということでお話ししているとおおり、弱めではあるんですけども、個体差が少なく出ておりました、全く同じ実験を今やっております、同じことが起こっているのを、今、確認できております。

それから、文献を調べてみますと、一般的にやはり全身でやられているものも多いです、できるのではないかと考えております。

- 杉山委員 はい。
- 安達委員長 やはり、経鼻投与というのは、反応はいいのですけども、個体差というんですか、組織の中でも局在的な反応というのがあるし、気道上部での反応もあるし、個体差が大きいということは、再現性がちょっと低いので、ネブライザーで、できれば経鼻なんでしょうけれども、どっちをとるかという部分では、個体差を抑えて全身ばく露で……。なかなか個体、集団ではないですよ、個別ばく露ですか。グループばく露になりますか。
- 北條主任研究員 ネブライザーであればグループでばく露になります。もともとは経鼻のほうが1匹ずつ同じ量を添加しますので、個体差が少ないであろうというふうに思ってやったわけでございますが、個体差以上に組織をお示ししましたように、やはり部位への偏りというのと、非常に強過ぎるというのがありましたので。
- 安達委員長 ご質問、ご意見は。
- 内山委員 再検討されたのは長期モデルをつくるのを再検討でうまくいっているということでもよろしいのですか。
- 北條主任研究員 いえ、短期でございます。
- 内山委員 再検討して、全身のネブライザーでやって、弱いのができているだろうと。先ほどの気道抵抗は長期モデルのものでしたが、そのできた短期モデルの気道抵抗はまだ測定していない、これからということですか。
- 北條主任研究員 はい、これから。
- 内山委員 それでうまく気道抵抗も上がっていれば、その方法でやりたいと。
短期のほうはどうなんですか。この実験は長期モデルを使ってやるということですか。
- 北條主任研究員 いえ、短期でございます。
- 内山委員 短期モデル及び長期モデルというのは、短期モデルもつくるといふことなんですか。そうではないのですか、本試験のときには。
- 北條主任研究員 短期でやる予定になっています、来年度については。
- 内山委員 そうすると、短期で全身ネブライザーでできたというのはまだ……。
- 北條主任研究員 今やっております。2回同じ結果が出ておまして、気道抵抗についてはこれから確認するという事です。
- 内山委員 これから確認する。予想としては、それが気道抵抗も上がっているだろうという。来年度はそれでやりたいと。
- 北條主任研究員 そうです。現在は組織とBALFの細胞数では再現性よく、個体差も少なく出ているところでございます。
- 柳澤委員 すみません、よろしいですか。病理組織観察のところ、杯細胞の増生が全くどの群でも見られていないようですが、病理の写真を見させていただくと、かなれ炎症が強いので、杯細胞の増生があるのではないかと思うのですが。
それから、これは染色で見えらっしゃるということでもよろしかったですか。

○北條主任研究員 おっしゃるとおりです。増生の取り方というか、基準のところ、ここはゼロとさせていただいたんですけども、基本的には反応は起こっています。

○柳澤委員 起こっているというのは、PAS 染色などをされて杯細胞が増えていることを確認しているということでしょうか。

○北條主任研究員 いえ、PAS 染色をまだしておりませんので、こういうふうに書かせていただきました。ありがとうございます。

○柳澤委員 はい、ありがとうございます。

○安達委員長 病理は、個体差を見たりなんかするのには非常にいいと思うのですが、実際の評価、本実験のほうの評価としては、どのようなエンドポイントという、病理的な部分では。

○北條主任研究員 病理的な部分では、今、先生からご意見があったように、PAS 染色ですとか、なるべく定量化できるところも使いながら評価したいと思っています。

○安達委員長 では、いろいろと特殊染色もやるということですかね。ありがとうございました。

それでは、議事の 3 のほうに移らせていただいてもよろしいでしょうか。

それでは、議事の 3 の平成 31（2019）年度の基礎的実験的研究計画について、事務局からご説明いただきたいと思います。

○河野課長代理 それでは、資料 4 をご覧ください。来年度、平成 31 年度基礎的実験的研究及び大気汚染保健対策分科会のスケジュールの資料となります。

来年度のスケジュールのポイントとなりますが、来年度でこの 4 年間の実験クールが終了いたします。報告書を作成するということですので、そのため、培養細胞のばく露実験、生体影響調査ともに 10 月あたりまでで実験を終了し、データ解析を実施、12 月には報告書の原案を作成していきたいと考えております。

委員の皆様におかれましては、ご意見を頂戴しながら、来年度の完成を目指しておりますので、その際にはまたよろしく願いいたします。

それから、右側の大気汚染保健対策分科会のスケジュールでございますが、来年度も 2 回の分科会を予定しております。まず、1 回目につきましては、今回、解析途中でございました生体影響調査の 30 年度の結果をご報告するとともに、31 年度の調査研究の進捗状況についてご報告をさせていただきます。

また、ここでは平成 32 年度以降の基礎的実験的研究の具体的な内容の案につきましても、ご検討いただくことを予定しております。

また、患者データの解析に関しまして、作業委員会を秋ごろに 1 回開催をさせていただき予定でございまして、さらに 2 月ぐらいの時期を予定しておりますが、平成 28 年度から 31 年度の基礎的実験的研究についての結果についてご報告を申し上げるという形で予定しております。

以上が資料 4 のご説明となります。

○安達委員長 では、その計画の中身について、まず、アの平成 31（2019）年度の培養細胞への硫酸アンモニウムばく露実験について、ご説明をお願いします。

○小西環境衛生研究科長 平成 31 年度、培養細胞への硫酸アンモニウムばく露実験について説明させていただきます。

今年度、平成 30 年度でございますが、予備実験ではございますけれども、ヒト気管支上皮由来細胞、具体的には Calu-3 細胞でございますけれども、こちらの予備実験を行いました。ということで、平成 31 年度は、予備実験では液相ばく露のみでございましたので、31 年度は気相ばく露実験及び条件を検討しまして、液相ばく露実験を実施予定でございます。

気管支由来細胞を用いることによって、呼吸器上部への影響を調べることが可能になると思っております。

ばく露実験の概要でございますけれども、A549 細胞のときと同様に、実験条件 1 として気相ばく露、実験条件 2 として液相ばく露を予定しております。測定項目は、こちらに示すとおりでございます。

まず、実験条件 1 の気相ばく露でございますけれども、こちらは初めて行いますので、A549 細胞と、とりあえず同じ条件を考えておりますが、様子を見ながら若干変更もあるかもしれません。

また、液相ばく露実験のほうでございますけれども、予備実験の結果、A549 細胞とは異なる反応性が示唆されておりますので、実験の結果を途中途中見ながら、その結果を踏まえながら、実験条件を具体的に決めながら進めていきたいと思っております。

以上でございます。

○安達委員長 はい、ありがとうございます。

ただいまの培養細胞への硫酸アンモニウムばく露実験の説明について、ご意見、ご質問をお願いいたします。

条件 1 のところで変わる可能性があるといったところは、濃度も時間もということですか。

○小西環境衛生研究科長 まず、ばく露濃度が A549 細胞と、今、同じように示しておりますけれども、A549 細胞の気相ばく露のほうで若干薄い濃度でやったほうがよさそうな結果が出てございましたので、気相ばく露のほうもやってみなければわかりませんが、原則、この濃度でいければと思っておりますけれども、あまり細胞の増殖能力等の結果がよくないようであれば、もうちょっと低濃度でやるかもしれません。

○安達委員長 では、よろしいでしょうか。

○内山委員 今年度の検証で気相ばく露と液相ばく露で結果が異なっていたということなのですが、本来は同じか、本来は気相ばく露のほうを優先すると思うんです。どちらが正しいかということになると思うんですけれども。

一つ確認したいのは、気相ばく露のときに湿度はどのぐらいになっているんですか。

- 大久保主任研究員 実は、湿度はコントロールしていません。
- 内山委員 していない。3 時間もばく露していると、気相ばく露の場合は随分細胞にはダメージがあると思うのですが、一定の加湿をするというのが普通ではないんですか。
- 大久保主任研究員 今回の場合は、硫酸アンモニウムを気相ばく露するときは、硫酸アンモニウムを水溶液として……。
- 内山委員 逆に言うと、100 %に近い湿度ですね。
- 大久保主任研究員 そうですね。ただ、コンプレッサーなので乾燥空気にほぼ近い状態なので、やはり、乾燥はあるかなと思っています。一度メーカーさん、Cultex というばく露装置の会社の方に尋ねたのですが、結構、3 時間でも 5 時間でも平気だよおっしゃったので、あまりその点は気にしてはいなかったのですが、おっしゃるとおり、一度湿度は測定すべきだと思っています。
- 内山委員 なるほど。他の機関では Cultex で、大体 80 %ぐらいに加湿しているという話も聞いたので、それは排気ガスを引き込んでるので、ある程度、本当に乾燥している空気なので、それを 80 %ぐらいに加湿を調整していますという話も聞いたことがあるので、今回は普通の実験室内での湿度になると思うので、そのときによって大分条件が変わってきてしまう、実験する季節によって室内が一定に保たれている、エアコンを使っているときなのか、使っていないときなのか、暖房を使っているときの室内の空気に硫酸アンモニウムを揮発させて Cultex に引き込んだら、そのときの室内の湿度がそのままが入ってくるのか、このぐらいの薄い濃度ですので、そこはちょっと考慮されると、液相と気相がそれほど差が出なくて、うまくいくのではないかなという気がするんですけど。
- 大久保主任研究員 ありがとうございます。
- 安達委員長 よろしいでしょうか。
- それでは、議事の 3 のイのほうに移らせていただきます。平成 31 (2019) 年度ぜん息モデルマウスへの硫酸アンモニウムばく露実験について、説明をお願いいたします。
- 鈴木生体影響研究科長 では、来年度の計画につきましてご説明させていただきます。
- OVA 誘導のぜん息マウスの作製手順に硫酸アンモニウムの吸入ばく露を重ね、ぜん息が増悪するかどうかを調べます。そのために今年度検討しましたネブライザーで短期、それで全身ばく露で実施したいと考えております。
- 現在、6 回、ネブライザー感作と同じ日にばく露を行うプロトコールを計画しています。硫酸アンモニウムを鼻部ばく露チャンバーで 1 時間程度ばく露し、1 時間後に OVA をばく露します。これを 1 日おきに実施しまして、最後のばく露の翌日に解剖します。群は 6 群で、各群 16 匹を用意し、1 から 3 群は正常マウスに対して、硫酸アンモニウムをばく露します。こちら括弧に示した 4 匹の動物は気道抵抗の測定を実施し、4 から 6 群につきましては、OVA のぜん息を行って、硫酸アンモニウムをばく露します。ばく露濃度は昨年度実施した濃度の低濃度 1 mg/m³と中濃度 10 mg/m³で行いたいと考えてお

ります。

そのほかにも硫酸アンモニウムの増悪を見る実験としましては、ここに示しますように五つのパターンがあると考えております。硫酸アンモニウムの作用が弱いと考えることから、①の硫酸アンモニウムのばく露のみ頻度を上げる、また②番として、ぜん息症状のベースラインをより下げたためにばく露期間を短くする、③として、事前に硫酸アンモニウムによる障害を与えておく、④の先にぜん息症状のみ起こして、後半のみ硫酸アンモニウムをかぶせていって悪化させる方法、それから、最後⑤番として、免疫のときからばく露し、より強い違いを出させるというようなことが考えられますけれども、来年度、時間的な制約もありまして、いろいろな条件を試すことができないことから、一つだけ選ぶとすると、毒性がそれほど強くない硫酸アンモニウムをある程度長くばく露させ、かつ、結果の解釈がしやすい、先ほど、スライドで説明しました一番上の基準プロトコル案がよいのではないかと考えておりますが、先生方のご意見をいただければ幸いです。

以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

ただいまご説明いただいた平成 31 (2019) 年度ぜん息モデルマウスへの硫酸アンモニウムばく露実験の計画について、ご意見、ご質問をお願いいたします。

いろんな組み合わせがあると思うのですが、期間を短くするというのは、あえて置いておられる理由は何なのですか。

○北條主任研究員 期間を短くしようと考えたのは、やはり、なるべくベースラインを下げたいというのがあるんですけども、現状、先ほど見ていただいたとおり、むしろ、ちゃんとぜん息が起こっているのかというご意見もいただいていますので、今回については短くするというのはふさわしくないなどは思っています。ただ、一般的にいろんなバリエーションをとられていますので、そのパターンとして例示させてもらったということです。

○安達委員長 ありがとうございます。

いかがでしょうか。

○松木副委員長 すみません、ちょっと素人的な質問なんですけど、気道抵抗を測るのが 4 匹というのは、測るのが難しいということなんですか。

○北條主任研究員 測るのに、なかなか時間が 1 匹ずつかかるというのがあります。群も多いので、かといって、統計学的にある程度話ができるレベルで、現在 4 匹というふうを考えております。

○松木副委員長 わかりました。

○安達委員長 基準プロトコル案が出ていますけれども、これで進めるということで、先生方のほうから特に。

○内山委員 できれば、実験計画を考えるときに、この実験が何を目的にするかというこ

とが非常に重要だと思うんです。だから、この硫酸アンモニウムのばく露がぜん息の患者さんに対して急性に高くなったときに、発作を誘発するのとか、硫酸アンモニウムに普段からばく露されていたら、将来ぜん息になる可能性が高いですよということを知りたいのか、あるいはぜん息の症状を修飾していますよということを知りたいのか、どこに焦点を当てるかによって、このプロトコルが決まってくると思うので、そこをもう一回はっきり、何を知りたいのかと、何を証明したいのか、あるいは検証したいのかということから、プロトコルを立てれば良いと思います。それによって、前もってばく露したらいいのか、後半にばく露したらいいのかということも違ってくるのではないかと思います。

○北條主任研究員 ありがとうございます。

○安達委員長 よろしいでしょうか。いかがですか。

○山下委員 一つのプロトコルしかできないとしたときに、同時ばく露のプロトコルを用いても発作を誘発するか、増悪するかと、ある程度の知見は得られるので、基準プロトコル案は妥当ではないかと思えます。可能性としては、ばく露プロトコル1も、今までの気道の障害があるわけではないので、考えられる方法だとは思いますが、実験自体が煩雑になりますね。その場合、やはり精度も落ちるといけないので、やはり基準プロトコルが良いと思いました。

○北條主任研究員 職員の対応も結構煩雑な対応になります。これは土日も出勤して実施するプロトコルではあるんですけども、そこも考慮して、基準プロトコルが妥当と考えております。

○安達委員長 解剖のタイミングとか、すごく大変だなという想像をしてしまうのですが、気道抵抗を測りながらという作業の実際のこれは実験をするプロトコルですが、いわゆる解剖してからとか、その辺がなかなか大変なのかなと。いずれもですけれどもね。いずれも大変かなと。

ただ、エンドポイントというか、どういうふうに人に外挿するかというところは貴重な実験ですので、本当にその労力が反映できるようになることを期待しています。

よろしいでしょうか。

○北條主任研究員 ありがとうございます。

○安達委員長 それでは、議事の4のほうに移らせていただきたいと思います。平成30年度大気汚染医療費助成制度の患者データ解析について、説明をお願いしたいと思います。よろしく申し上げます。

○藤田課長代理 健康安全部環境保健衛生課環境保健担当の藤田と申します。座って説明させていただきます。

患者データ解析についてご報告させていただきます。

東京都の大気汚染医療費助成制度の新規申請、または更新申請の際に提出されました主治医診療報告書と質問票について解析を行ったものでございます。私のほうからは、

保健医療分野についてご報告をさせていただきます。

資料 7-1 の 1 ページをご覧ください。

この解析は、東京都大気汚染医療費助成制度の申請書類の記載内容について集計を行い、保健対策を行うための資料とするということを目的としております。

解析の項目といたしましては、昨年の項目と同様でございます。受診状況や服薬状況、喫煙経験の有無などについて解析をしております。

解析の対象は、平成 29 年 4 月から平成 30 年 3 月認定分のものでございます。

主治医診療報告書が約 4 万 800 枚、アンケートが約 3 万 6,000 枚、アンケートの回収率は 89.1 %でございました。昨年の回収率は 88.8 %となっております。

おめくりいただきまして、2 ページ目です。こちらに主な結果をまとめております。

新規更新の部分をご覧ください。新規の件数は 755 件で、割合は全体の 1.8 %となっております。新規申請は 18 歳未満の方しかできませんので、ほとんどの方が更新ということになっております。

3 ページ目に性別・年齢階層別分布をお示ししております。上が東京都の平成 29 年度の認定患者、下が国の患者調査の東京都の分布を並べております。29 年度に国の患者調査が実施されているところですが、まだ公表されておりましたので、26 年度のもを載せております。おおむねの傾向は例年と変わりございません。小児では男児優位で、成人のほうは女性優位となっております。

続いて 4 ページ目です。こちらが例年お示ししております重症度分類になります。主治医診療報告書から重症度を分類しております。グラフのほうは男女別となっておりますが、患者全体での数字を申し上げますと、重症持続型が全体のうち 15.2 %、最重症持続型が 1.1 %でございました。

資料 7-1 全体を通しまして、昨年度とほぼ変わらない解析結果となっております。

続いて、資料 7-2 です。こちらでは平成 25 年度から平成 29 年度の 5 年間の患者データの年度推移をお示ししています。

2 ページ目をご覧くださいと、各年齢の患者数を折れ線グラフで比較しているものをお示ししております。一番太い線が平成 29 年度のデータになります。18 歳以上の新規申請を終了したことに伴いまして、18 歳付近で大きく落ち込んでいることがわかるかと思えます。今後、この落ち込んだ部分がだんだん右側へ広がっていくものと考えられます。

続いて 9 ページをご覧ください。真ん中のグラフで救急外来受診状況の 5 年間推移をお示ししております。救急外来受診の割合はこの 5 年間で減少しているのが分かるかと思えます。

参考までに平成 29 年度認定患者の重症度別の割合をその下のグラフでお示ししております。重症度が上がるにつれまして、救急外来受診の割合が増加するという結果になってございます。

この資料 7-2 も全体を通しまして、これまでの傾向と大きく異なる結果となったものはございませんでした。

続きまして、資料 7-3 です。こちらは今年度の解析で新たに組みこんでみたものでございます。ぜん息の重症度に及ぼす因子の検討を試みたものでございます。

この解析では、28 年度と 29 年度の認定患者 5 万 2,000 人を対象として、多重ロジスティック回帰分析を適用し解析を行いました。変数の選択は p 値を用いたステップワイズの変数選択（減少法）で行っております。

解析でのぜん息重症度は軽症間欠型から最重症持続型まで 5 段階ございますので、軽症間欠型から中等症持続型までの群と重症持続型、最重症持続型の群の 2 群に分けて解析を行いました。

資料 4 の (2) にあります因子につきましてロジスティック回帰分析に組み込むべきかの選別をそれぞれの認定年度ごとに、19 歳以下、20 歳以上別に行いました。その結果により、それぞれで選別された因子を説明変数とし、ロジスティック回帰分析を行った結果が裏面にございます。

気管支ぜん息の重症度に影響を与える因子として、こちらにお示ししたものがリストアップされました。

私からの患者データ解析のご報告は以上です。

続いて、生活環境分野の解析結果です。

○秋山 環境保健衛生課調査担当の秋山です。

資料 8、大気汚染医療費助成制度の患者データの生活環境分野の解析結果についてご説明いたします。座って失礼いたします。

こちらはぜん息患者の生活環境整備の状況の把握とともに、症状の改善に効果が高い取り組みを推定し、効果的な普及啓発を行うことを目的として解析を行っています。

解析項目、解析資料は、記載のとおりです。

2 ページ目をご覧ください。

(1) は患者内訳です。平成 28 年度患者データの集計では、16 から 19 歳の患者が全体の 3 %ほどでしたが、29 年度患者データでは 1 %でした。これは平成 27 年度以降 18 歳以上の新規認定を行っていないためと考えられます。

(2) は平成 27 年度から 29 年度にかけて同一患者の QOL ランクの変化について集計しました。16 から 19 歳の年齢で集計できるデータが少なかったため、年齢区分を 15 歳以下、17 から 64 歳、65 歳以上の 3 区分としました。QOL ランクの経年変化は全体的に悪化した人より改善した人の割合が高くなりました。

3 ページ目、(3) では、重症度の経年変化をお示ししています。こちらにも悪化した人より改善した人の割合が高くなりました。

イの集計では、平成 27 年度時点の各患者の重症度を基準に、平成 29 年度の重症度ではどれぐらい変化したかを集計いたしました。いずれの重症度においても、現状維持の

患者が多く、小児患者のほうが改善の割合が高い傾向になりました。

続いて 4 ページ目をご覧ください。医療機関等での生活環境整備に係る指導状況に関する集計です。

アの年代別では、15 歳以下では 16 歳以上よりも医療機関で指導を受けた割合が高く、高齢になるに従って指導を受けた割合が低下しています。

イでは、平成 26 年度から 29 年度までの新規申請患者の生活環境整備の指導状況を比較しております。いずれの年度においても 3 割以上が指導を受けていませんでした。

5 ページ目、ウの指導内容では、部屋の掃除について指導を受けた割合が最も高く、禁煙の項目のみ年代が上がるにつれ指導を受けた割合が高くなっています。

6 ページ目をご覧ください。生活環境整備取り組み状況について質問票の質問 21、環境整備の取り組みについて集計しました。

「ぜん息と診断される前」と「現在」では、全ての項目で「現在」の方が実施率が高くなっていました。

隣のページ、生活環境整備に係る指導の有無と取り組み状況の比較では、医療機関から指導があった患者の生活環境整備の実施率が高くなっていました。

続いて、8 ページ目をご覧ください。平成 27 年度から 29 年度の生活環境整備の継続率は 5 割から 8 割程度でした。

続いて 9 ページ目、生活環境整備の効果の感じ方についての集計では、生活環境整備を実施している者の中で 59.1 %の患者がその効果を感じていると回答していました。

効果の感じ方と重症度では、生活環境整備の効果を感じている群ほど、軽症間欠型の割合が高くなりました。

10 ページ目の 16 歳以上の患者の結果でも同様の傾向が見られました。

効果の感じ方と QOL ランクでは、効果を感じている群と効果を感じていない群を比較すると、効果を感じている群の方が QOL ランクが良好である割合が高く、不良の割合が低くなりました。

16 歳以上の患者についても、15 歳以下の患者と同じ傾向が見られました。

生活環境整備の実施項目数では、取り組み項目が多いほど、効果を感じている方の割合が高くなりました。

12 ページ目からは (7) アレルゲン検査結果の集計です。年齢が高くなるほどダニもハウスダストのアレルゲンも検査結果の陽性率は低くなりました。

生活環境整備の効果の感じ方とアレルゲンの検査結果を集計すると、アレルゲン陽性の患者の方が生活環境整備の効果を感じている結果になりました。

続いて 14 ページ目をご覧ください。生活環境整備項目実施状況と効果の感じ方の回答について解析を行いました。

平成 27 年度に生活環境整備を一つも実施していなかった者のうち、29 年度にはいずれかの環境整備を実施しており、その効果の感じ方について回答している者を対象とし、

質問 21 の生活環境整備実施・未実施と質問 22 の生活環境整備の効果の有・無について、Fisher の正確確率検定を行いました。

生活環境整備 6 項目において、29 年度に生活環境整備を実施した患者は未実施の患者より効果を感じている割合が有意に高くなりました。項目 10 と 19 は平成 27 年度、28 年度の患者データを用いた同様の解析においても有意差が認められており、効果を感じやすい項目であることが考えられました。

続いて 16 ページをご覧ください。生活環境整備の実施と重症度の経年変化に関する解析を行いました。

同一患者について、平成 27 年度と 29 年度で重症度が改善した患者と悪化した患者の数を集計し、その中でも平成 27 年度に生活環境整備を実施していなかった者について、29 年度に生活環境整備を実施しているか未実施かを集計し、Fisher の正確確率検定を行いました。

結果としましては、生活環境整備 9 項目で、生活環境整備を実施した群が未実施の群より重症度が改善した患者の割合が有意に高くなりました。

そして、今回、QOL を用いて同様の解析を試みましたが、現段階では結果の解釈等不十分な点がございましたので、引き続き追加の解析を行っていきたいと思っております。次年度の作業委員会でご相談させていただければと存じます。

私からは以上です。

続いて、健康生活環境に関する質問票の修正案についてです。

○岩城課長代理 引き続きまして、「健康生活環境に関する質問票」の質問文の修正案につきまして、資料 9 を、環境保健衛生課室内環境保健担当の岩城よりご説明いたします。着座にて失礼いたします。

資料 9 と併せまして、参考資料の 2 もご覧いただけますでしょうか。

この質問票への回答は、患者ご本人、またはその保護者の方による自記式でございます。

表 1 にありますように、各質問への回答は良好な回答状況でしたが、質問 16、17 及び 22 に関しては、無回答が 10 %を超える状況です。このうち、質問 22 は生活環境の整備がぜん息症状の軽減に効果があったかを問う設問になりますが、無回答が平成 27 年度は 14.0 %、28 年度は 13.1 %、29 年度は 12.2 %となっております。

さらに、参考資料 2 の最終ページにあります質問 21 で、家庭で実施されている生活環境の整備状況について継続している項目があると回答しているにもかかわらず、質問 22 で、生活環境の整備は行っていないと矛盾する回答をしている率を表 2 にお示しいたしました。この質問票では、家庭における生活環境の整備の効果を実問してありますが、回答される方が質問の意図と異なる解釈をするために無回答や矛盾した回答につながっている可能性があるのではと推測しました。

そこで、誤解なく回答されるよう、ただし過去の解析との比較、継続性を考え、最小

限の範囲内で資料 9 の下段にありますように、質問 22 の修正案を作成いたしました。

修正を行う場合には、事務手続の関係上、平成 32 年度が最短の使用開始となると見込んでおります。この修正につきましてご意見をいただけたらと存じます。

なお、大気汚染医療費助成申請時の添付書類となっているため、当該制度に関してご意見を伺う会議におきましても、質問票の修正に関して同様にご意見をお諮りしたところ、その他の意見といたしまして、質問 21 での診断前の取り組み項目は診断時期によっては相当な過去を問う設問になっているために削除してはどうか、質問 22 の発作回数の減少を問う部分を症状の発現頻度の減少に代えてはどうかなどのご意見もいただいておりますが、こういった点につきましても、ご意見をいただければと思っております。

よろしく願いいたします。

○安達委員長 ありがとうございます。

ただいまの大気汚染医療費助成制度の患者データ解析について、ご意見、ご質問をお願いいたします。

○杉山委員 資料 7-1 の最初のところなんですけれども、解析項目をいろいろ挙げていただいているんですけれども、最近是非常に生物学的製剤を臨床の現場で使っているんですね。ですので、もし、可能でしたら、生物学的製剤の使用についての使用状況等の解析を今後はしていただけるといいかなというふうに思いました。

それから、資料 7-3、ぜん息重症度に及ぼす因子の検討というところなんですけれども、最近というか、そんなに最近でもないんですけれども、重症度と非常に関係するのに肥満の問題が出てくるんですね。ですので、可能でしたら、肥満というのをこの因子の中に入れていただいて検討して見ていただくのもいいかなと思いました。

それから、資料 8 の 2 ページ、(2) 同一患者における QOL ランクの経年変化、非常におもしろいデータだと思って聞いていたんですけれども、良くなったり悪くなったりするというのをパーセントで出されているんですけれども、結局、理由というか、原因、それが非常に重要だと思って、そういうところが解析できると、実際の患者さんに非常に役に立つなと思って聞いていたので、QOL が悪くなった人、よくなった人、悪くなったのはなぜなのか、これはなかなか難しいかもしれませんが、悪くなった人、よくなった人の前年との変化というのを解析できれば、少しいろいろなことに役に立つのかなというふうなことを思いました。

以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

今、ご質問があった、ご指摘があったことに関して、ほかに、先生方のほうから。

○内山委員 これは変えられないのですよね。

○藤田課長代理 そうですね。平成 27 年度に主治医診療報告書の様式改定を行ってございまして、当面、様式変更の予定はないんですけれども、様式変更の検討のときには参考にさせていただきたいと思っております。

- 新田委員 二つ質問なんですけれども、一つは今の診療報告書なんですけど、喫煙のところ、今、はやっている加熱式たばこはどういう扱いになっているのかということ、まずお伺いしたいと思います。
- 藤田課長代理 この医療費助成制度を申請される大人の患者さんは、今は更新しかできないんですけれども、喫煙をしていないということが申請していただく要件になっておりますので、既に数年前に申請していただいた方が過去に吸っていたとしても、加熱式の方は少なかったのかなと思います。
- 新田委員 更新のときに加熱式たばこはアウトなのか、セーフなのかということですけど。
- 藤田課長代理 加熱式たばこにおきましては、従来のたばこと同じことと考えております。
- 河野課長代理 追加させていただきますと、東京都における喫煙・禁煙という考え方におきましても、加熱式のたばこというのは喫煙という概念という形で整理をしておるものと、やはり、足並みを揃えるところがございますので、加熱式たばこは喫煙という概念で我々も事業を進めているところでございます。
- 新田委員 すみません、それで何も異論があるわけではないんですけど、いや、この主治医の方から、どっちに扱うのかというような質問が来ていたりしないのかなと思ったものですから。
- 藤田課長代理 私どもの所管のところには、これまで直接医療機関の先生からそういったご質問というのは受けてはいないです。
- 新田委員 あと、もう一つ質問、資料7-3で重症度のことなんですけど、結果を見ると、20歳以上のところで、小児期のぜん息既往が係数マイナスということは、既往があったほうが重症度の方は少ないということ、ということによろしいんですね。
- 藤田課長代理 そうですね、はい。
- 新田委員 わかりました。
- 松木副委員長 先ほど、杉山先生のご意見と少し似ているかもしれませんが、資料7-3でご説明いただいた結果のところですが、結果の2ページ目のところですが、20歳以上の方、一番下のところなんですけども、説明変数として、合併症の食物アレルギーというのが出てきているんですね。もう先生方はご存じのように、今、食物アレルギーの問題が学校保健ではかなり問題になってきている。私としては、19歳以下にこれが出てくるのかなと思ったら、20歳以上の方に合併症の食物アレルギーが出てきている。これはもう少し突っ込んで解析してもおもしろいのかなと。というのは、我々が目指しているのは大気汚染ということで、食物アレルギーがどうやって、どういうふう絡んでくるかというのは、これからの課題にもなるのかなという感じをいたしました。
- それから、先ほど、杉山先生がおっしゃったように、肥満の話なんですけど、最近、学校保健の現場に行きますと、肥満児の方が非常に多くなっていて、多分、主治医の報

告書には、これは書く欄がないんですが、体重とか身長とか書いてあるとすれば、BMIとか、あるいは、ローレル指数とか、学童の場合には、その辺の指数を計算して、もしやれたら、変数に入れていただいてもという感じはいたしました。

以上です。

○安達委員長 ありがとうございます。

ほかに先生方。

○中井委員 私もほとんど杉山先生のコメントに近いことになるのだらうと思うのですが、資料 7-1、7-2 あたりの結果の話と資料 8 の話との関係性みたいなことになるのですが、7-1、7-2 を見ますと、経年の話をすると、あまり変わっていないというようなお話が結構あった。ただ、8 を見ると、変わっているという話が出てきているので、本当にどうすればいいのかなと思って聞いていたんですけど、答えがないのですが、この辺も、何でこっちは変わって、こっちは変わらないんだらうというのが、少しそういったものを見ていただく方向からいくと、解決策になるかどうかは別としては、どういうふうな、何が起きているんだらうかというのが、ちょっとマスの、大多数の目になってしまいますけれども、少し何かその辺が見えるかなと思ったので、どうやればいいのかわからないので聞いていたので、無責任なコメントなんですけれども、少しその辺、考えていただければなと思って、とりあえずコメントだけさせていただきます。

○安達委員長 変更、質問文の修正案については、いかがでしょうか。

○新田委員 ほかの委員会からのご意見で、発作ではなくてというお話、今、基本的にはコントロールして、発作が起きないようにコントロールしているという理解なので、多分、そういう観点で発作回数ではなくて症状の発現というふうな方が適切というようなご意見だったのかなというふうに想像したんですけども。私もそこは発作という言葉に対してどういう受け取りを患者さんがするかというところも少し検討した上で修正するかどうか、修正する場合に、その文言も十分注意して修正したほうがいいかなというふうに思いました。

○岩城課長代理 ありがとうございます。

○中井委員 そのとおりだと思うのですが、多分、ここが一番の問題は、21 と 22 の整合性をつかないという、これは前から絡んでいたもので知っているのですが、22 をどうするかと随分話題になっていて、あまり増やすと、見てくれないと。21 を終わると、もうおしまいという。そういうようなことも踏まえ、毎回いろいろと工夫していただいて入れていただいて、けど、まだ問題があるという形になっていて、多分、文言の話とちょっと質問文をどうするかというのは、ちょっと違う形になるのかなというふうに思っています。

私は3番の生活環境整備を行うというのは取り外すことでいいのかなというふうには、とりあえずそこは思っています。ただ、発作のことは、もしかしたら、そうなのかもしれないと思って聞きました。

○岩城課長代理　そうですね。質問 22 の発作の文言を修正するかしないかは慎重に検討させていただきたいと思います。発作なのか症状の軽減なのか、質問のレベル的なものも変わってきてしまうので、十分に検討させていただいて、必要であれば、またご相談させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○新田委員　今のお話の続きで関連なんですけど、ちょっと経験上ですけども、今回修正案は条件つきですよ。21 で丸をした方という。こういうのは多分、つけば矛盾する率は減ると思うんですけども、皆さんがこの条件をしっかり読んで、指示どおりには書いていただけないのが、この種のアンケートなので、読み飛ばすというか、条件のところは飛ばして質問に答えるという方は、やはり、一定数必ず残るということはやむを得ないかなというふうに思います。

ですから、言いたかったのは、ここで修正した結果が矛盾する率が大幅に減らなかったもので、修正した意味がなかったというようなことは、この種のことだと、評価としては厳し過ぎるかなと。よりよい方向という意味でやっていかないと、完璧を求めると、やはり指示どおりには書いていただけない方は一定数必ずいるということを前提に修正案を考えられたほうがいいのかというふうに思いました。

○安達委員長　はい。ほかに。

この修正案というのは、もう一つの委員会のほうでは承認されたと、そういう手続の問題は特にないのですか、この委員会で。

○岩城課長代理　そうですね。承認といますか、ご意見を伺うという段階でしたので、承認とまではいっていないんですけども、とりあえずお示しはして、その他の意見という形で、先ほどお伝えしたような診断前の取り組み項目であるとか、発作の表現ということでのご意見をいただきました。

○安達委員長　なかなか 20 幾つあって、最後のほうになると、答えるほうも相当大変になるのかなという、思い出しながら書くという部分では、その前のところは生活環境に入ってくると、すごい大変な感じがするので、新田委員がご指摘されたこともうなずけるのかなというふうに思いました。

ほかに先生方、ご意見、よろしいでしょうか。

それでは、議事の 5 のほうに移らせていただきたいと思います。今後の予定について、ご説明お願いいたします。

○河野課長代理　私からご説明させていただきます。資料 10 のほうを用いながらご説明をさせていただきます。

今回、こちらの資料を用意いたしましたのは、基礎的実験的研究のテーマということに関しましては、大気汚染保健対策に係る研究・調査として、大気汚染物質とぜん息との症状の関係を明らかにするために、動物ばく露実験等を用い微小粒子等が健康に与える影響を解明するというを目的に研究を行っております。

このたび、31 年度に現在の研究クールが終了いたしますが、次のテーマについて委

員の皆様にご相談をさせていただきたく、こちらの資料を用意しております。

実施内容のところを見ていただきますと、都内の大気汚染物質の実態調査、培養細胞ばく露実験であるとか、生体ばく露実験、基本的にこのような内容を組み合わせて、人に影響を与える可能性があるかという観点で研究を進めていくという形をとっております。

これまでの研究の内容を少し振り返りますと、主にディーゼル排ガスに着目し、生体への影響を見てまいりましたというのが、こちらの表に示しておりますが、平成7年のあたりから振り返りますと、ディーゼル排ガスをラットにばく露して、生体影響がどのように出るのか検討したり、あと、平成12年度からは大気中の微小粒子ということで、こちらでもディーゼル排ガスのばく露、これは次世代への影響という観点で妊娠ラットを用いてばく露実験を行っていたと。また、平成15年からも同じく妊娠ラットを用いてのディーゼル排ガスの影響ということを見てきたという歴史がある中で、平成20年度、こちらで大きく研究を再構築いたしまして、ディーゼルエンジンにDPFを装着するという、こういった社会的な流れの変更とともに、ディーゼルエンジンにDPFを装着した排出ガスと非装着排出ガスを比較してのばく露実験を行い、解析評価を行ったというのが平成20年度からの調査でございました。その際、DPF装着時に有機酸が多く排出されるということがわかりましたことから、酢酸とギ酸に着目し、平成24年度からは、こちらの調査を行いました。そして、現在、平成28年度からの調査といたしまして硫酸アンモニウムの健康影響に関する調査・研究ということを行っているというのが簡単な歴史でございます。

こういった調査・研究を行ってきたんですけれども、一方、今後の東京都における大気環境で想定されるという流れを鑑みますと、例えば、平成29年度の微小粒子状物質PM_{2.5}の濃度に着目しますと、一般局で87%、自排局で79%の達成率、これが年々いい状況、改善傾向にございます。また、光化学オキシダントのほうに着目しますと、一般局の全局で環境基準を達成していないという状況でもございます。

また、東京都においては、走行時にCO₂や大気汚染物質を排出しないゼロエミッションビークル、こういったものの新車販売割合を2030年度までに5割に引き上げることを目指しているということも目標としておりますし、こういった状況を鑑みますと、今後、燃焼系の自動車排出ガス由来の大気汚染物質は減少していくのではないかとということをご想定しております。

また、第1回の分科会でも話題になりました、2020年度には船舶燃料に含まれる硫黄分の含有量の規制、こちらでも強化されるということで、沿岸部における大気の質というのも変わってくる、こういった変化も背景に考えますと、こちらの研究の方向性というのも考えていかなければならないのかなというところで、今回、委員の皆様方に忌憚のないご意見ということで、今後の方向性について、ご意見を頂戴したいということで作成しました資料でございます。

○安達委員長 今、ご説明いただいた内容に関してのご意見、ご質問等はいかがでしょう
か。

大気汚染状況が改善されて、環境基準としては達成していますがけれども、質的な変化
はあるということ非常に追いかけてきたというか、研究されてきた内容なので、これ
からもそれは変化があるんだろうというふうに思うんですけども、そういう中で基礎
的な、実験的な研究というのは非常に価値があるなというふうに思うんですが、先生方、
ご意見、いかがでしょうか。

それでは、これは引き続き、また、先生方からご意見もあるかと思うので、そうい
う形で、提案をいろいろ練っていくということによろしいのでしょうかね。

○河野課長代理 ありがとうございます。今後ともまた燃料・排ガス由来のもので、まだ
まだ着眼すべきものがあるのではないかと、今後、大気の質が変わってくるこ
とに着目した分野、そういったものにも目を向けながら、このテーマを考えていきたく
いと思っておりますので、先生方、ご相談に乗っていただけると、大変ありがたいと思っ
ております。今後ともよろしくお願いいたします。

○安達委員長 これをもちまして、予定した議題は終了しましたけれども、委員の皆様か
ら何かご意見、ご質問はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

(なし)

○安達委員長 それではないようでしたら、進行を事務局にお返ししたいと思います。

ありがとうございました。

○堂菌環境保健事業担当課長 本日は、お忙しい中、長時間にわたりまして、貴重なご意
見を頂戴いたしまして、誠にありがとうございました。

本日の議事録につきましては、後日、委員の皆様にご確認をお願いいたしますので、
どうぞよろしくお願いいたします。

先ほども申し上げましたけれども、次回の分科会は6月ごろを予定しております。ま
た、日程につきましては、改めてご連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします
します。

それでは、これをもちまして、第2回の大気汚染保健対策分科会を終了いたします。
本日はどうもありがとうございました。

(午後 7時51分 閉会)