

# 微小粒子状物質の健康影響評価について—疫学の視点からの考察—

新田 裕史

国立環境研究所 環境健康研究領域・環境疫学研究室

## 1. はじめに

近年、国際的に大気汚染物質の中で粒子状物質、特に微小粒子状物質の健康影響に関する関心が高まり、我が国でもH20年12月に中央環境審議会に微小粒子状物質の環境基準設定に関する諮問がなされるに至った。

この背景には、1980年代後半から米国を中心として微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見が蓄積されてきたことがある。米国ではいくつかの疫学知見を根拠として、1997年にそれまでのPM<sub>10</sub>（粒径が10 $\mu$ m以下の粒子）の環境基準に加えて、より粒径の小さいPM<sub>2.5</sub>（粒径が2.5 $\mu$ m以下の粒子）の環境基準を追加した。さらに、2006年にはPM<sub>2.5</sub>の短期影響に関する環境基準をより厳しくする改定を行った。WHOも2006年に大気質指針の改定作業を行って、PM<sub>2.5</sub>についての指針値を示した。2008年には欧州連合（EU）もPM<sub>2.5</sub>の限界値を定めた。

一方、我が国では1972年に浮遊粒子状物質（SPM）の環境基準が設定されているが、米国が1997年にPM<sub>2.5</sub>の環境基準した以降、PM<sub>2.5</sub>に関する調査研究を開始していた。

これらの大気中微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見については、大きくわけて、短期曝露と長期曝露による影響がある。以下ではそれぞれの影響について、疫学研究によって示された科学的知見の内容とそれらに対する評価の現状を示したい。

## 2. 微小粒子研究の経緯

微小粒子の健康影響に関する疫学研究は米国ハーバード6都市調査によって始まったと考えられる。この調査は1974年に当時の米国の二酸化硫黄と粒子状物質に関する環境基準の妥当性を評価することを目的として開始されたが、当初から大気汚染物質の測定項目の中に微小粒子（PM<sub>2.5</sub>）が含まれていた。ただ、初期の呼吸器症状や肺機能の健康影響に関する報告ではPM<sub>2.5</sub>との関連性は明確に示されていなかった。

1980年に疫学の分野で最も権威ある学術雑誌のひとつであるAmerican Journal of Epidemiologyに、英国の著名な疫学者らの粒子状物質の大気汚染による健康影響に関する総説が掲載された。その中で、一般の大気環境でみられる濃度範囲の粒子状物質とSO<sub>2</sub>によって、健康な人に死亡を引き起こすような証拠はないと結論づけた。この総説は米国の鉄鋼業界がスポンサーになっていたために社会的な議論を引き起こしたが、結論は当時の学会の共通認識から大きく外れたも

のではなかった。多くの研究者は短期的な曝露で健康影響が生ずるような大気汚染はすでになくなり、低濃度の長期曝露によってのみ健康影響が起こりうると考えていたといつてよい。

米国では1987年に粒子状物質の環境基準をTSPからPM<sub>10</sub>についてのものに変更したが、その前後からPM<sub>10</sub>に関する多くの疫学研究が報告され始めた。特に注目されたのはPM<sub>10</sub>日平均濃度と日死亡との関連性を示す短期影響に関する知見である。先駆的な役割を果たした米国のPopeとSchwartzは新しい統計モデルを用いて、米国の種々の地域における解析結果を数多く発表した。これらの研究結果はロンドンスモッグ事件のような高濃度現象に伴うものではなく、世界の大都市部で通常観測される程度の日間変動範囲で、死亡との関連性が認められるというものであり、それまでの「常識」を覆すものであった。そのような状況の中で、米国ハーバード6都市調査のデータを解析した微小粒子の長期曝露と死亡との関連性に関する疫学研究成果が1993年に発表された。

米国にはおいても当時はPM<sub>10</sub>に比してPM<sub>2.5</sub>を測定している地域が限定されたいたために、PM<sub>2.5</sub>の健康影響に関する疫学知見も現在からみれば多くはなかったが、1997年に米国はPM<sub>2.5</sub>の環境基準を追加した。産業界等はこの大気環境基準改定が十分な科学的根拠なしに行われたということで裁判所に提訴するなど社会問題となった。その後、米国は環境基準の根拠となった科学的知見の不確実性をできるだけ減らすために、大気中粒子状物質研究予算を増大させて、環境基準設定に必要なと考えられる優先研究課題の選定、大気中粒子研究スキームの提示、研究進捗状況の監視のための委員会を設置するなど、基礎研究も含めて関連研究分野に多額の投資を行った。その後は、疫学研究のみならず、毒性学、エアロゾル科学の分野で微小粒子に関する数多くの知見が得られ、蓄積されていくことになる。

## 3. 短期曝露による健康影響

微小粒子状物質の健康影響指標として取り上げられているものとしては、死亡（全死亡、死因別死亡）、医療機関への入院・受診、循環器系イベント（虚血性イベント、不整脈、心拍変動）、呼吸器症状、肺機能変化などである。

この中で最も多くの研究報告があるのは、日死亡と粒子状物質濃度の関連性に関するものである。これは特定の地域における人口動態統計に基づく死亡数とその地域の大気汚染測

定局での測定値との関連性のある統計モデルによって解析する。この解析では交絡因子となりうる気象要因を調整した上で大気汚染濃度が上昇した場合にどの程度死亡リスクが増加するかが検討される。PM<sub>2.5</sub>濃度が 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$  上昇すると事故を除く全死亡や呼吸器系、循環器系の死亡リスクが 0.数%～数%程度増加すると推計されている。我が国における知見も含めて世界中で 100 を越える研究の大部分で、微小粒子濃度と日死亡との間には正の関連性が示されている。この種の研究が開始された初期には、単独の地域での研究報告がほとんどであったが、近年は複数地域での解析結果を統合した結果が示されるようになり、信頼性が高くなっていると考えられる。

短期影響では日々の入院や救急受診に関する報告も多い。ある地域において呼吸器系疾患や循環器系疾患による入院や救急受診数と大気汚染濃度の関連性が報告されている。また、喘息患者等を対象としたパネル研究によって、種々の症状や機能変化との関連性についても検討されている。

我が国でも全国 20 地域の死亡データを統合した解析結果では呼吸器疾患死亡と PM<sub>2.5</sub>濃度との関連性がみとめられていた。地域単独の解析においても、東京都 23 区など一部地域で統計的に有意な上昇がみられる場合があった。また、呼吸機能の変化と微小粒子状物質との関連性も示されていた。

最近では特に循環器系の健康影響指標との関連性に関する疫学知見が蓄積されてきている。

#### 4. 長期曝露による健康影響

長期影響についてはコホート研究による死亡との関連性が報告されている。このようなコホート研究では大気汚染濃度の異なる地域で 10 年以上にわたる長期調査が行われている。最も重要なコホート研究は米国のハーバード 6 都市研究と米国がん学会 (ACS) 研究と呼ばれるものである。

ハーバード 6 都市研究は、米国で実施された前向きコホート研究で、オリジナル研究 ([1])、再解析 ([2]) や感度分析 ([3]、[4])、拡張研究 ([5]) が報告されている。追跡期間は 1991 年までの約 15 年であり、全死因、心肺疾患、肺がん、心肺・肺がん以外の死亡と微小粒子状物質の長期曝露との関連が調べられている。Laden ら (2006) は 6 都市研究の追跡期間を 1998 年まで延長し、対象都市で大気汚染レベルが改善していることから、オリジナルな 6 都市研究に相当する 1980 年から 1989 年期間とそれ以降の 1990 年から 1998 年に分けて微小粒子状物質濃度と死亡との関連を評価している。オリジナルの報告 ([1]) では、年齢、性、喫煙、教育、BMI などの因子を調整したところ、PM<sub>2.5</sub>濃度と全死亡および心肺死亡の相対リスクとの間に有意な正の関連性が認められている。6 都市拡張研究 ([5]) では、全死亡および心血管死亡の相対リスクには正の有意な関連性が認められた。

ACS 研究は 1982 年に開始した米国がん学会による 120 万人を対象とした「がん予防研究 II (CPS-II)」の一部を利用

している。ACS 研究は、米国 50 州の 154 都市に居住する約 55 万人からなるが、151 都市の対象者は硫酸塩と死亡との関連を調べるため、50 都市の対象者 (約 30 万人) は微小粒子状物質と死亡との関連を調べるために解析された。ACS 研究では、対象者の健康状態、性、年齢、喫煙歴、飲酒歴、職業曝露に関する情報が把握されている。ACS 研究の追跡期間は 1989 年まで 7 年間で、全死因、肺がん、心肺、肺がん・心肺以外の死亡と微小粒子状物質との関連が調べられている。微小粒子状物質は 1979 年から 1983 年の年中央値の平均値を用いている。Pope ら ([7]) は、オリジナルな ACS 研究の追跡期間を 1998 年まで延長し、大気汚染データを追加 (ガス状共存物質、PM<sub>2.5</sub>) した結果を報告している。ACS 研究については、オリジナル研究 ([6])、その再解析 ([2]) や拡張研究 ([7]) を通じて、PM<sub>2.5</sub>濃度と全死亡、心肺疾患死亡との有意な関連性が、一貫して認められた。再解析 ([2]) では、職業曝露の補正、曝露データの追加、食事に関連する変数の考慮、喫煙などの個人的なリスク要因の補正、地域を考慮したモデル化などの検討を行った結果、PM<sub>2.5</sub>と全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡との関連性は、オリジナル研究 ([6]) と同様であることが確認された。

これらの結果では、性、年齢、喫煙などの死亡と関連する要因を調整した後でも、大気汚染濃度と死亡との間に有意な関連性がみられ、特に微小粒子との関連性が大きい可能性があることが報告されている。これらの研究では、死因別にみた場合に、特に循環器系疾患による死亡との関連性がみられているところに特徴がある。

我が国でも 1983～1985 年にかけて宮城、愛知、大阪の三府県で粒子状物質の長期曝露影響に関するコホート調査が開始されて、15 年間の観察結果が報告されている。その結果では、肺がん死亡と SPM 濃度との関連性が示されている。

#### 5. 微小粒子状物質の健康影響評価

微小粒子状物質に限らず環境汚染物質の健康影響評価はまず、その物質が健康に対して悪影響をもたらすか否かの検討 (有害性の同定) を行い、次に曝露量-反応関係の検討と曝露量評価を組み合わせることにより健康リスク評価を行うことが一般的な手順となっている。前者を定性的評価、後者を定量的評価と呼ぶこともある。

##### ①定性的評価

疫学知見に基づいて、ある要因への曝露と健康影響との関連性が因果関係を示すかどうかを判断するために、一般に Hill の示した因果推論に関するいくつかの観点について検討し、総合的な評価を行うことが行われている。

関連性の強さは関連性の大きさと統計学的有意性の二つの要素からなっている。個々の疫学知見では、しばしば、「関連性がみられた」、もしくは「影響がみられた」等の表現を用いるが、これらの表現は直接的に因果関係を示すものではない。

く、統計学的な関連性を示すものである。曝露と影響の関連性の大きさは統計モデルに基づいて、リスク比（ないし、過剰リスク）の大きさとして表される。関連性が大きく、かつ統計学的に有意ならば、示された関連が偶然や交絡によって説明される可能性は小さくなる。

関連性の頑健さは解析に用いた統計モデルの仕様によってリスク推定値が大きく変動するか否か、またデータに内在する誤差やバイアスによって結果がどの程度変わりうるのかという観点である。微小粒子状物質への曝露と健康影響との関係が頑健であるか否かについて最も重要な要因は共存大気汚染物質による影響である。粒子状物質への曝露は通常、共存大気汚染物質への曝露を伴い、粒子状物質自身も多様な物理的・化学的特性を有している。粒子状物質と共存汚染物質は共通の発生源を持つものや一連の反応過程上にあるものがあり、両者の濃度間には相関が存在するものが多い。

曝露と影響との関連性を評価するうえで最も重要なものと考えられるのが、疫学知見の一貫性である。これは、異なる集団、異なる地域、異なる時期等で同様の結果が観察されることを意味している。一貫性を持って曝露と健康影響の関連性が観察された場合には、その関連性が偶然や測定されない交絡によって示された可能性は低いと推測できる。

時間的な関係とは、原因は結果よりも先に発生しているということを示すものである。粒子状物質への曝露と影響との関係が因果関係を示すものであれば、曝露が先行している必要がある。しかしながら、大気汚染のように程度の差はあっても過去から継続して存在している原因では、原因と結果の時間的な関係を明確に示すことは一般に困難である。

量－反応関係は生物学的勾配とも呼ばれ、曝露要因の増加によって影響が増加することを意味するものである。量－反応関係の存在は因果関係を強く示唆するものと考えられている。大気汚染研究の場合には正確な曝露量は通常把握できず、大気中濃度を代替指標としているために、濃度－反応関係と表されることもある。

大気汚染研究は基本的には観察研究であるので、厳密な意味での介入研究は存在しないが、自然の実験と呼ばれる知見がいくつか存在する。有名な例としては、米国ユタ渓谷における疫学知見がある。ここでの製鋼所の一時閉鎖と再開により大きな PM<sub>10</sub> 濃度の変動が観察された期間の呼吸器系疾患による入院との関連を検討した報告がある。製鋼所が閉鎖していた 1986～87 年の冬と比べ、1985～86 年、1987～88 年の冬は小児の入院数が約 3 倍であったと報告されている。

## ② 定量的評価手法

いわゆる古典 5 大気汚染物質に関して、量－反応関係と呼ばれることもある曝露量と健康影響に関する定量的関係の評価する手法について明示された手順はこれまで示されていなかった。そのため、微小粒子状物質の定量的評価にあたっては、その基本的な考え方や手順に関する検討が中央環境審議

会の専門委員会で行われた。その報告書では長期曝露影響および短期曝露影響それぞれについて以下のような手順が示されている。

長期曝露影響について、まず微小粒子状物質の環境濃度と考慮すべきとされたエンドポイントとの定量的関連性を示す疫学知見を選択する。

ここで、考慮すべきとされたエンドポイントは呼吸器系、循環器系などの症状や機能変化から死亡に至るまでの広範囲なエンドポイントが想定されている。また、疫学知見の選択は、対象者数、対象者地域、対象集団は適切か、微小粒子状物質および共存汚染物質の曝露評価は十分か、エンドポイントの評価は信頼性があり、適切か、交絡因子の調整等、解析手法は適切か、などの評価基準に基づいて行われる。

次に、選択された疫学知見それぞれについて、曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討に基づいて、健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を選択し、その濃度水準を、環境目標値を検討するための出発点とする。

微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見については国外のものが多いことから、国内知見と国外知見の取扱いについては、総合的かつ包括的に評価することを基本としつつ、エンドポイントごとの内外の知見の共通性、相違点にも留意して濃度水準の選択に資する作業を行うとしている。

また、曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討によって健康影響が生じることが確からしいとされる濃度水準を見いだすことが困難であった疫学知見については、健康リスクの明確な上昇がみられる濃度水準を検索する。これは、疫学知見で示されている濃度水準が少数であるために曝露量－反応関係の信頼区間に関する検討が困難である場合に、健康リスクが上昇するような濃度水準が見出されるか否かを検討することを示している。

さらに、毒性学知見も環境目標値の目安となる数値を検討する際の参考とするとされている。

短期曝露影響についても、まず長期曝露影響の手順と同様に考慮すべきとされたエンドポイントに関する疫学知見を選択して、統計学的に有意な曝露量－反応関係を示した地域の濃度水準を検索する。

短期曝露影響に関する当該濃度水準の検索に当たっては、従来の二酸化窒素の環境基準において採用されている評価方法と類似しているが、日平均値の年間 98 パーセンタイル値など、長期平均値と短期平均値の統計的関連性を検討する。

次に、国内知見と国外知見の取扱いや毒性学知見についても長期曝露影響の手順と同様に行う。

なお、定量的評価にあたっては、低濃度領域における曝露量－反応関係については、考慮すべきとされたエンドポイントに関する疫学知見の基盤となる疾病構造や微小粒子状物質のバックグラウンド濃度（人為発生源以外の発生源に由来する濃度）等の大気汚染状況の国内外の差異等の不確実性が

きいことを十分に考慮するべきであるとされている。

## 6. おわりに

環境省は2007年5月に水・大気環境局長のもとに微小粒子状物質健康影響評価検討会を設置して定性的評価に関する検討を行い、2008年4月に報告書を公表した([8])。さらに、同年6月に中央環境審議会大気環境部会に微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会を設置して、定量的評価の手法に関する検討を行って、同年11月に報告書を公表した([9])。これを受けて、同年12月に環境大臣より中央環境審議会に対して微小粒子状物質の環境基準設定に関する諮問がなされた。中央環境審議会では大気部会に環境基準専門委員会と測定法専門委員会を設置して検討を開始することになった。米国が初めてPM<sub>2.5</sub>の環境基準を設定して約10年、我が国がSPMの環境基準を設定してから約35年を経て、微小粒子状物質の環境基準設定に関する議論が公式に始まった。

この環境基準の設定のための科学的根拠の多くは疫学知見に依存することになる。疫学研究は現実の世界における大気汚染物質への曝露とそれに引き続く健康影響の関連性を検討し、評価できることから、「維持することが望ましい」水準を定めるための資料を提供することができる。一方、疫学研究は基本的に観察研究であり、因果関係の推論には多くの制約があり、不確実性が伴う。さらに、曝露評価についても多くの制約がある。

疫学知見はこれまでもさまざまな政策決定などの場面で重要な科学的知見として依拠されてきたが、疫学知見の具体的内容の質と量、長所・短所に関する理解が十分であったとは言えないところもあった。微小粒子状物質の健康影響評価においては、疫学知見に対する理解がより進み、利害を超えた合意が形成され、粒子状物質による大気汚染の改善が進展することを望むものである。

1. Dockery, D.W., et al., *An association between air pollution and mortality in six U.S. cities*. N Engl J Med, 1993. **329**(24): p. 1753-9.
2. Krewski, D., et al., *Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality*. A special report of the Institute's Particle Epidemiology Reanalysis Project. Cambridge, MA: Health Effects Institute., 2000.
3. Krewski, D., et al., *Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, part I: validation and replication*. Inhal Toxicol, 2005. **17**(7-8): p. 335-42.
4. Krewski, D., et al., *Reanalysis of the Harvard Six Cities Study, part II: sensitivity analysis*. Inhal Toxicol, 2005. **17**(7-8): p. 343-53.
5. Laden, F., et al., *Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(6): p. 667-72.
6. Pope, C.A., 3rd, et al., *Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 669-74.
7. Pope, C.A., 3rd, et al., *Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution*. JAMA., 2002. **287**(9): p. 1132-41.
8. 環境省、微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書、2008.
9. 中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会、微小粒子状物質の定量的リスク評価について、2008.

## 参考文献