



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



最近の動向

■ 国外の動向

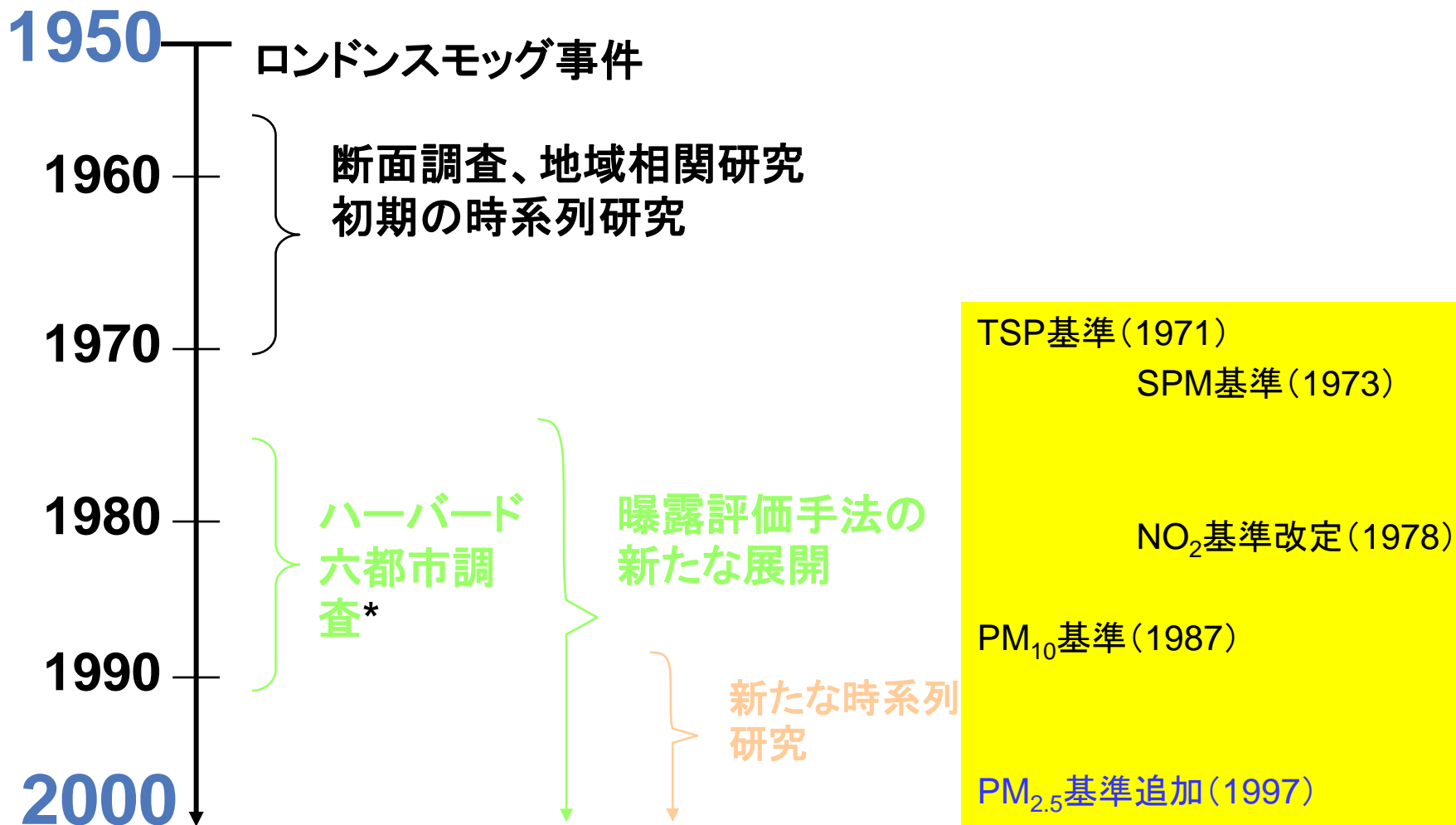
- 1997年 米国 PM_{2.5}環境基準設定
- 2006年 米国 PM_{2.5}環境基準改定
- 2006年 WHO PM_{2.5}ガイドライン
- 2008年 EU PM_{2.5}限界値

■ 国内の動向

- 2008年3月 粒子状物質の健康影響に関する文献調査報告書
- 2008年4月 微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書
- 2008年11月 微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告書
- 2008年12月 中央環境審議会へ微小粒子状物質の環境基準設定に関する諮問



大気汚染研究史の概略

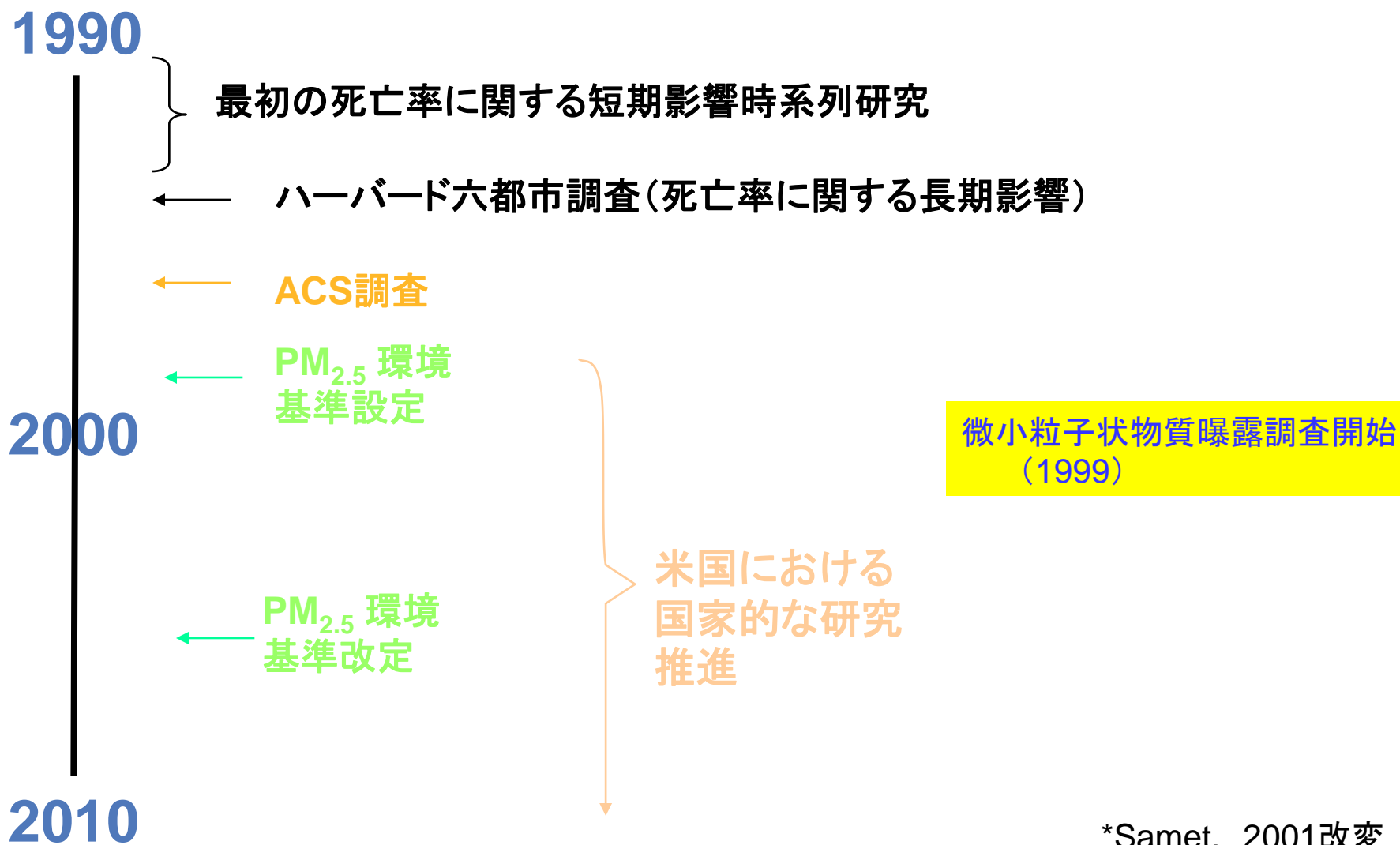


*初期にはrespirable particlesとしてPM_{3.5}を測定

(Samet, 2001改変)



90年代以降のPM疫学研究

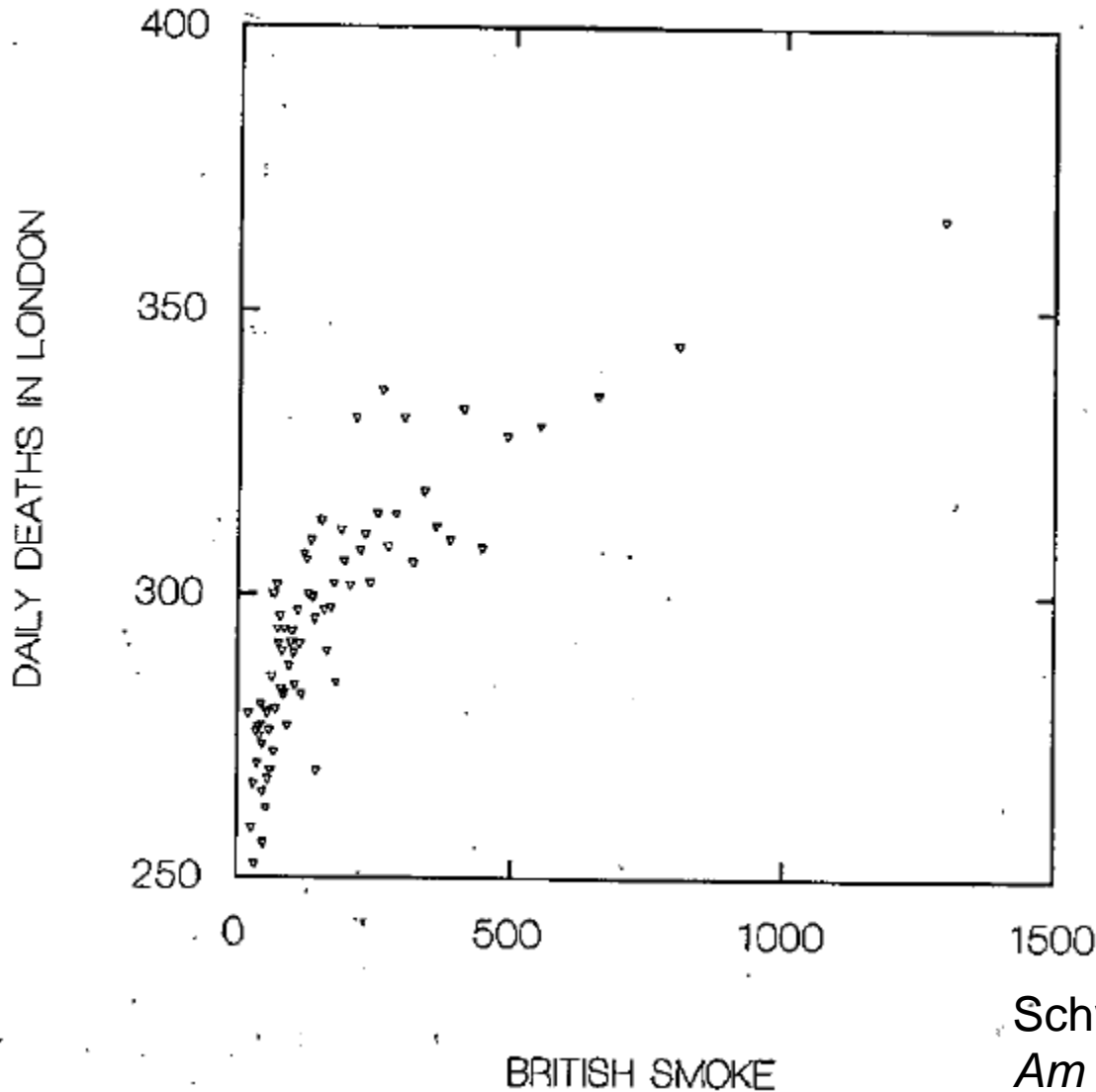




Hollandらのレビュー(1979)

- Holland et al., Health Effects of Particulate Pollution: Reappraising the Evidence, American Journal of Epidemiology, 1979; 110, 527-659.
- Conclusion (一部)
 - With regard to acute effects, there is no evidence that pollution by suspended particulate and sulfur dioxide within concentration ranges that occur in the general atmosphere precipitates death in healthy individuals.

日死亡率の時系列解析



・1958～1972年のロンドンの日死亡率とBS濃度との関係

Schwartz, J., and A. Marcus. 1990. *Am J Epidemiol* 131 (1):185-94.

米国における研究の推進

1998～2003年までに
約400億円の研究費
を投入



約1000編の論文

優先課題

- ①屋外濃度測定値と人への真の曝露量の関連性
- ②高感受性グループへの粒子有害成分曝露
- ③排出源特性の解明
- ④大気質モデル開発と検証
- ⑤健康影響をもたらす有害成分の評価
- ⑥呼吸器への粒子沈着と排出
- ⑦粒子状物質とガス状物質の共存影響
- ⑧高感受性群の同定
- ⑨障害メカニズムの解明
- ⑩統計データ解析





SPM環境基準設定の際に示された知見

- SPMの濃度が $600 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1200 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 300 \mu\text{g}/\text{m}^3$) となると視程は2km以下となり、地域住民の中に不快、不健康感を訴えるものが増加する。また、交通事故発生の増加に留意せねばならないとされている。 $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($300 \mu\text{g}/\text{m}^3 \sim 75 \mu\text{g}/\text{m}^3$) となると視程は8km以下となり、有視界飛行は困難となるとされている。
- 年平均値 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の地区での非伝染性呼吸器症状(例えば慢性気管支炎症状)の有症率がそれ以下の地区に比べ増加
- 年平均値 $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の地区に居住する学童の気道抵抗の増加
- 24時間平均値 $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 、1時間平均値 $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$ の状態が出現すると病弱者、老人の死亡数が増加
- 米国の研究では年平均値 $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ から $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に増加すると全死亡の上昇
- 英国の研究では年平均値 $140 \sim 60 \mu\text{g}/\text{m}^3$ に改善されたとき地域の「たん」の排出量の著明な減少



短期曝露による健康影響

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(2008)



短期影響(死亡)

- 複数都市に関する統合解析
 - 米国90都市: PM_{10} と有意な関連性
 - 米国10都市: PM_{10} と有意な関連性
 - 米国6都市: $PM_{2.5}$ および $PM_{10-2.5}$ と有意な関連性
 - カナダ8都市: $PM_{2.5}$ と有意な関連性
 - 欧州29都市: PM_{10} と有意な関連性
 - 日本13都市: SPMと有意な関連性

短期影響(死亡)

- 単一都市に関する解析
 - 欧米、アジア、中南米、その他の地域の都市での約200の報告(欧米が8割以上、アジアは1割程度)
 - PM_{10} との有意な関連性するものが多数
 - $PM_{2.5}$ についても多くの場合、有意な関連性

短期影響（死亡以外）

- 入院、救急受診
 - 米国14都市： PM_{10} とCOPD、心血管疾患、肺炎による入院と有意な関連性
 - 欧州8都市： PM_{10} と心血管疾患による入院と有意な関連性
 - 多数の都市：
 - PM_{10} 曝露と心血管系、呼吸器系疾患による入院・救急受診の関係を多数の報告
 - $PM_{2.5}$ と呼吸器系疾患による入院、救急受診との関係は有意な正の関係。
 - $PM_{2.5}$ と心血管系疾患による入院、救急受診との関係は全体的に正の関係であり、有意であるかそれに近かった。

短期影響（死亡以外）

- 循環器系の症状・機能
 - 不整脈、心電図パターンの変化、心拍・心拍変動、血圧との関連性を報告する研究がいくつかあった。
 - C-反応性タンパク、フィブリノーゲン濃度など血液成分、バイオマーカーとの関連性を報告しているものがあった。

短期影響（死亡以外）

- 呼吸器症状、肺機能
 - 喘息患者において、多くの場合、PM₁₀ ないしPM_{2.5}とピークフローとの負の関連性を示すが、有意なもの、有意でないもの両者みられた
 - 喘息患者において、ほとんどの場合、PM₁₀と呼吸器症状との関連性を示すが、有意でないものも多い
 - 喘息患者以外において、PM₁₀ないしPM_{2.5}とピークフローとの負の関連性を報告するもの、また正の関連性を報告するものがあった
 - 喘息患者以外において、PM₁₀ないしPM_{2.5}と呼吸器症状との関連性を報告するものがあるが、有意なものは少なかった。

短期影響（死亡以外）

- 胎児期、周産期、乳幼児期
 - PM₁₀と低出生体重との関連性を示す報告があった
 - 出産前PM₁₀曝露と早産との関連性を示す報告があった



長期曝露による健康影響

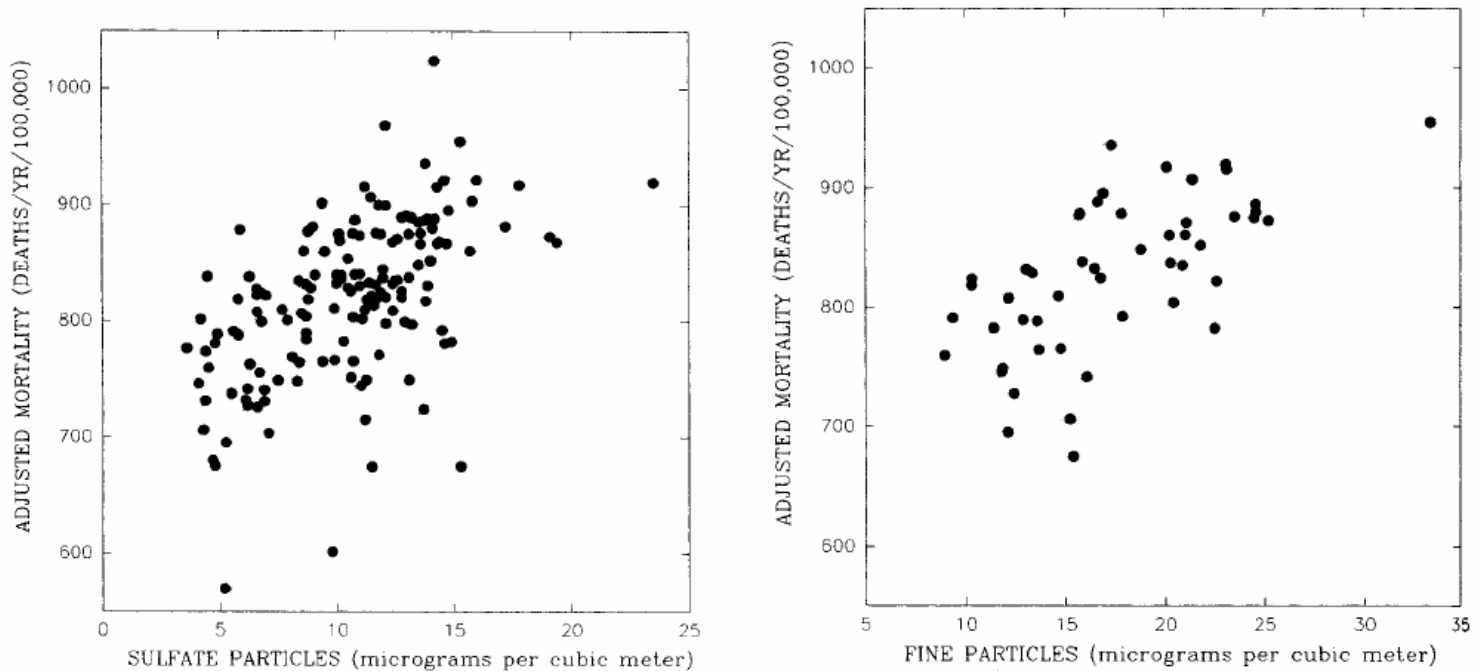
微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書(2008)

長期影響（死亡）

- ACS及びハーバード6都市研究においてはPM_{2.5}と死亡との間に統計的に有意な関連性
- 6都市研究では、PM_{2.5}濃度10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ の増加に対応する死亡の過剰相対リスクは14%、ACS研究では、同じく7%

ACS研究(American Cancer Society Study)

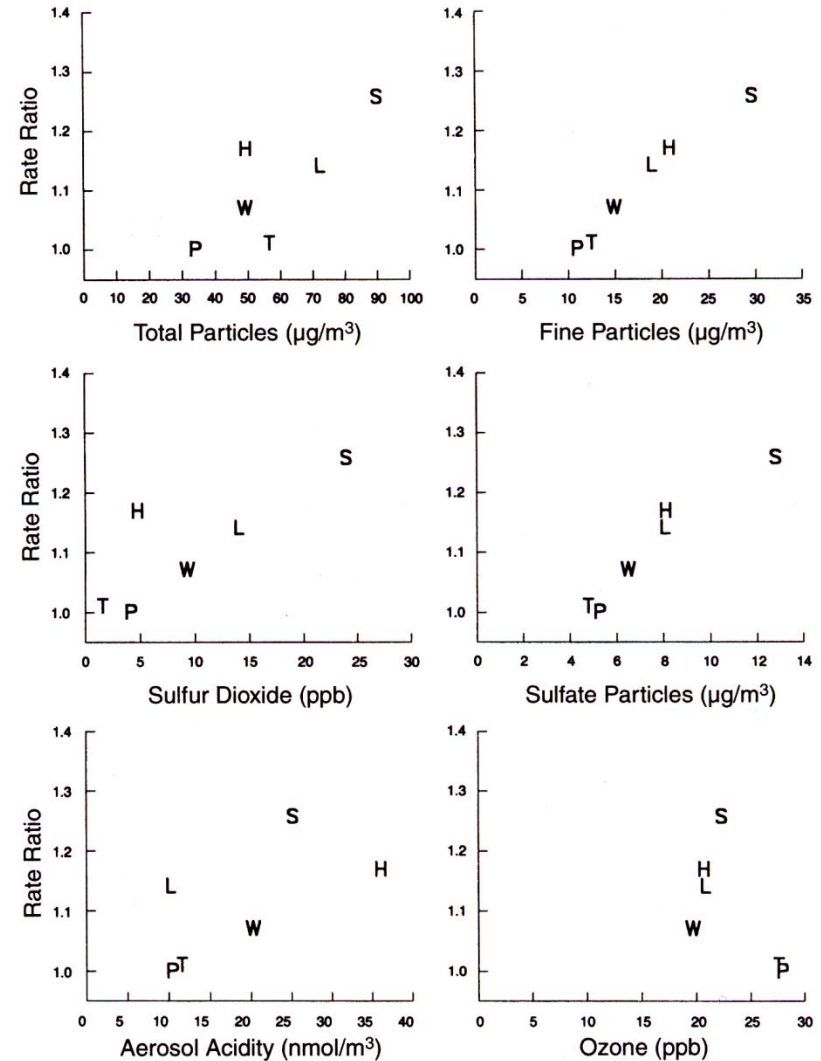
- 1982年に開始、全米50州から募集された約120万人の男女。
- 1989年に第1段階終了、2002年まで追跡。
- このコホートから、硫酸塩濃度データがある151都市域と微小粒子濃度データのある50都市域のそれぞれ約55万人(死亡者約3万9千)、30万人(死亡者約2万1千)が解析対象。





ハーバード6都市調査

- 米国東部の6都市で1974年に開始
- 呼吸器疾患、呼吸機能について約10年間の調査
- その後、死亡状況を追跡



Dockery DW, et al. *N Engl J Med.* 1993
Dec 9;329(24):1753-9.

Estimated Adjusted Mortality Rate Ratios and Pollution Levels in the Six Cities.

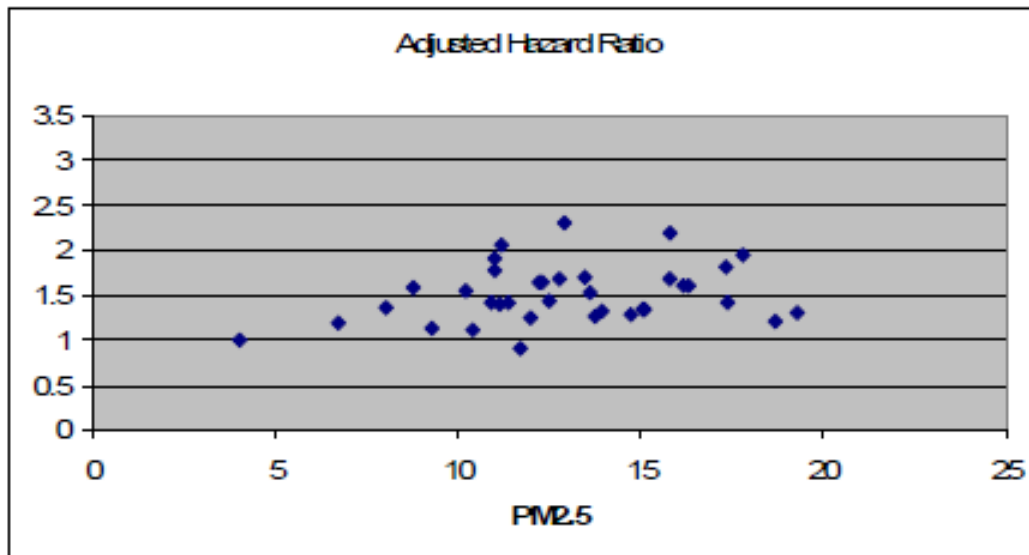
長期影響（死亡以外）

- 肺機能発達、慢性呼吸器系疾患
 - ハーバード6都市および24都市研究
 - 慢性の咳、胸部疾患および気管支炎については、PM_{2.5}と有意な関連性
 - カリフォルニア州子供コホート
 - 10～18歳の児童について肺機能の発達との関連性を検討して、8年間の一秒率の増加と、PM_{2.5}との間には有意な負の関連性
 - PM₁₀と気管支炎との関連性
 - 欧州における研究
 - PM₁₀と児童の肺機能との関連性、PM_{2.5}と咳との関連性、TSPと呼吸器症状との関連性、等の報告
 - その他地域においても呼吸器症状や肺機能とPMへの長期曝露との関連性を検討した多く報告

長期影響（死亡以外）

■ 循環器系疾患

- 米国Women's Health Initiativeコホート（閉経後女性、約58,000名、6年間追跡）
 - PM_{2.5}と心血管疾患、冠動脈疾患、脳血管疾患の発症との有意な関連性
 - PM_{2.5}と心血管疾患、冠動脈疾患による死亡との有意な関連性



Miller, K. A., et al. 2007. *N Engl J Med* 356 (5):447-58.

介入研究、自然の実験

- 米国ユタ渓谷での製鋼所一時閉鎖と再開
 - 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倍であり、小児は成人よりも、また気管支炎・喘息は肺炎・胸膜炎よりも関連が明確
- アイルランド、ダブリンにおける石炭販売禁止
 - PMレベルの減少に対応する死亡減少
- 香港における低い硫黄含有の重油使用規制
 - 死亡減少
 - SO₂濃度は低下したが、PM₁₀は低下せず



微小粒子状物質の健康影響評価

定性的評価

因果関係の推論

- いくつかの観点を総合的に評価する
 - 関連性の強さ
 - 関連性の頑健さ
 - 測定誤差、統計モデルの違いなどによって関連性が変化するか
 - 一貫性
 - 異なる場所、異なる対象集団、異なる研究報告で同様の関連性がみられるか
 - 時間的關係
 - 量-反応關係(生物学的勾配)
 - 自然の實驗(介入)
 - 整合性、生物学的妥当性
 - 特異性

微小粒子状物質の健康影響

- 微小粒子状物質が、総体として人々の健康に一定の影響を与えていることは、疫学知見ならびに毒性学知見から支持される。
- この結論に至る科学的知見の多くは疫学知見から構成されているが、ヒト志願者に対する曝露実験や各種病態モデル動物を含む動物実験の結果に基づく毒性学的メカニズムによって、疫学知見の整合性や生物学的妥当性が十分に存在することが疫学知見による結論をより強固にしている。



微小粒子状物質の健康影響評価

定量的評価

微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告書(2008)

報告書の概要

- 疫学知見に基づく曝露量反応関係から健康影響を生じることが確からしいとされる濃度水準を見出し、それを環境目標値の目安となる数値を検討する際の出発点とする
- 様々な重篤度の健康影響の中から、疫学知見の信頼性や毒性学の機序が説明可能なものか等の観点から重視すべきエンドポイントを選択する
- 短期曝露影響及び長期曝露影響について健康影響の質的な違いがあると考えられる場合はそれぞれの健康影響について環境目標値の目安となる数値を選択する
- 国内知見と国外知見を包括的に評価する

定量的解析手法－長期曝露影響－

- ① 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。疫学知見の選択は3.3節で示された考え方に基づいて実施する。
- ② 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する。
- ③ 当該濃度水準を、環境目標値を検討するための出発点とする。
- ④ 国内知見と国外知見の取扱いは3.4節のとおり、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。
- ⑤ 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。
- ⑥ 考慮すべきとされたエンドポイントに関する毒性学知見から、曝露量－反応関係ないし無毒性量が示される場合には、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。

疫学知見の選択

- 健康影響を評価するために十分な対象数と適切な対象地域の選定が行われているか、もしくは時系列的な解析を行うために適切な集団が選ばれているか
 - 大気汚染物質の測定が適切、十分に行われて、対象集団の空間的、時間的な変動を反映するような曝露評価が行われているか
 - 信頼できるエンドポイントの測定、評価が行われているか
 - 交絡因子の調整等、適切な解析手法が採用されているか
-
- その上で、対象者の曝露指標として、十分な期間について、空間的な代表性をもった微小粒子状物質の実測値、ないしは適切な方法による推計値が示されている研究を採用すること
 - さらに、共存大気汚染物質についても適切な曝露評価が行われていること

国外知見と国内知見

- 微小粒子状物質との関連性が疫学的因果関係を示している可能性が高いと判断されているエンドポイントごとに、国外知見と国内知見の共通性、相違点等を整理した上で、検討する。
- 国内と国外の知見に一致性が認められない場合には、エンドポイントごとにリスク要因の分布の違い等の観点についてさらに検討を加えた上で、個々の疫学知見の妥当性を考慮して、総合的に評価する。

考慮すべき点

- 低濃度領域における曝露量－反応関係の不確実性の大きさ
 - － 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の国内外差異
 - － 微小粒子状物質のバックグラウンド濃度等の大気汚染状況の国内外差異



考慮すべきとされたエンドポイント

- 死亡
- 呼吸器系疾患、循環器系疾患の発病率、有病率
- 肺がん
- 生理機能変化
- 成長・発達



国内の疫学知見

- 長期影響－死亡
 - － 三府県コホート調査
 - － その他？
- 長期影響－死亡以外
 - － 微小粒子状物質曝露影響調査
 - － その他？
- 短期影響－死亡
 - － 微小粒子状物質曝露影響調査
 - － その他？
- 短期影響－死亡以外
 - － 微小粒子状物質曝露影響調査
 - － その他？

三府県コホート調査の概要

- 宮城、愛知、大阪の都市地域と対照地域において、40歳以上の男女計約10万人を1983～1985年にかけてベースライン調査を実施し、その後15年間にわたって、死亡状況を追跡調査した。
- 肺がん死亡については、喫煙を含む主要なリスク要因を調整した後において、大気汚染レベルとの正の関連がみられた。
- 肺がんについては、NO₂ やSO₂も同様に関連性を示していた。
- 循環器疾患死亡などその他の疾患による死亡については、大気汚染レベルとの関連はみられないか、もしくは大気汚染レベルとは負の関連のみられるものもあった。

日死亡とPM_{2.5}濃度の関連性

- PM_{2.5}濃度に対する日死亡リスク比は1を超える場合がみられ、20地域全体では呼吸器疾患などで統計的に有意な上昇がみられるものがあった。
- 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。
- 諸外国における多数の疫学的知見を概ね支持するものであった。しかしながら、死亡リスク推計値はやや低い傾向があり、特に循環器系疾患による死亡リスクの大きさが異なる可能性が示唆された。
- 急性心筋梗塞による死亡リスクの増加は米国等で報告されている循環器系死亡のリスクと同程度であった。

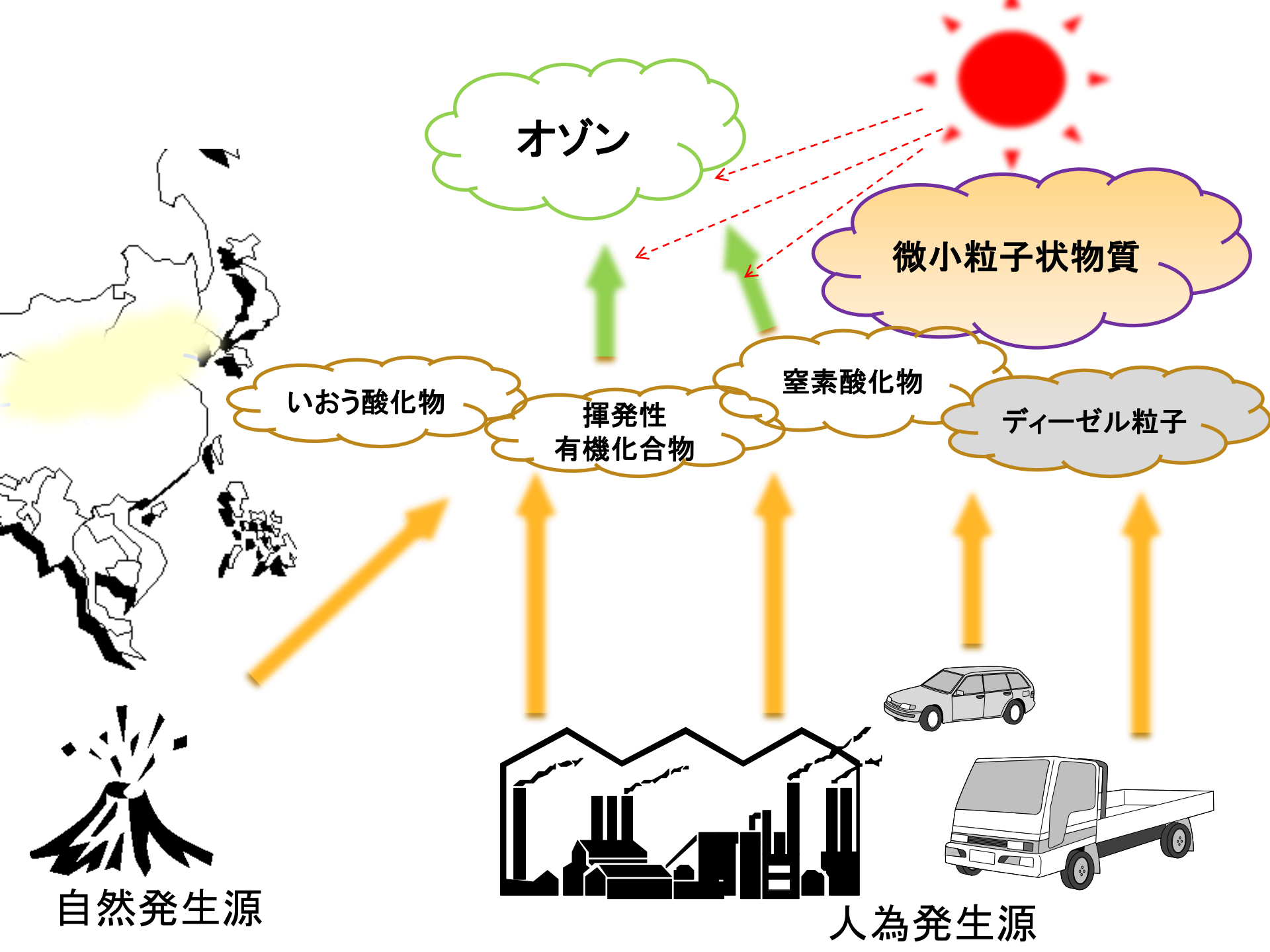
短期影響調査(死亡を除く)のまとめ

- 地域内の夜間の急病時の初期診療を実施している夜間急病診療所において実施した喘息による受診数とPM_{2.5}濃度との関連性に関する検討結果では、両者間に安定的な関連性は認められなかった。
- 長期入院の喘息児、水泳教室に通う喘息児及び一般の小学生という3つの集団を対象としたピークフロー値に関する調査においては、数時間前の大気中PM_{2.5}濃度もしくはSPM濃度の上昇がピークフロー値の低下と関連している傾向が示された。これらの結果は、欧米等の研究で示されているPM_{2.5}と喘息患者における肺機能との関連性と一致したものであった。



疫学知見の不確実性、未解明の点

- 健康影響の閾値の有無
- 曝露評価に関する限界
- 共存汚染物質（他の粒径の粒子、ガス状）の影響との識別
- 健康影響をもたらす主たる成分の同定
- 微小粒子状物質と健康影響との関連性に関する地域（国）間の相違
- 高感受性群の同定、感受性に関わる要因の解明



オゾン

微小粒子状物質

いおう酸化物

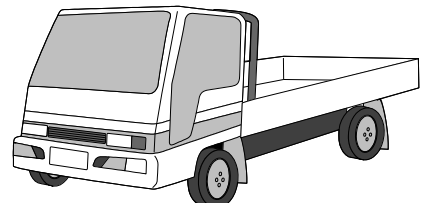
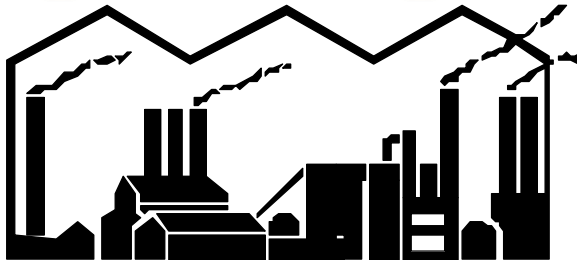
揮発性
有機化合物

窒素酸化物

ディーゼル粒子



自然発生源



人為発生源

まとめ

- 微小粒子状物質の健康影響に関する疫学知見には十分な蓄積がある。
- 疫学方法論自体の持つ問題、共存汚染物質による影響など大気汚染疫学における様々な不確実性が存在するが、疫学知見の総体は健康影響の存在を示している。
- 環境基準設定後の対策立案においては、共存汚染物質の健康影響、および微小粒子と共存汚染物質の大気中挙動・動態を考慮しながら、適切で効率的な方策を探る必要がある。