

大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査結果

1. まえがき

平成 19 年 5 月より平成 20 年 4 月にかけて開催された微小粒子状物質健康影響評価検討会において、微小粒子状物質の健康影響に関する国内外の科学的知見を紹介しており、死亡の長期影響を示す知見として、米国の ACS 研究やハーバード大学の 6 都市研究等の知見とともに、国内における微小粒子状物質による死亡に関する長期曝露影響の知見として大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査（以下、「長期曝露調査」という。）結果も紹介され、健康影響評価の作業が行われたところである。

今般、長期曝露調査における 3 地域の 10 年間の死亡に関する追跡調査結果に加えて、作業を継続して行ってきた 15 年間の死亡に関する追跡調査のデータが整理されてきたことから、微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会の審議に資するため、10 年間の死亡に関する追跡調査結果と 15 年間の死亡に関する追跡調査結果をまとめた資料を提出するものである。

2. 長期曝露調査の目的

我が国で昭和 56 年以降、がんが死亡順位の第 1 位となり、年々がんによる死亡数が増加している。大気中の重金属を含む浮遊粒子状物質の濃度等と発がん性（肺がん）の関連について明らかではなかったことから、環境庁（当時）は、実際の環境条件下での重金属を含む浮遊粒子状物質と肺がんとの関係の解明に資するとともに、今後の大気保全行政の推進方途を検討する基盤とするため、昭和 57 年度から「大気汚染に係る重金属等による長期曝露影響（遅発性影響）評価の手法に関する調査研究」として本調査を開始した。

具体的には、長期的な大気汚染の曝露による健康影響を調べるため、既に大気汚染の進んでいると想定される都市地区と大気汚染があまり見られないと想定される対照地区にそれぞれ居住する住民を調査の母集団として、住民の喫煙、職業、食飲習慣等の関連因子に関するデータを把握したうえで、当該住民の転居や死亡等の追跡を行う前向きコホート研究を採用した。

※ 一般に、大気環境の健康影響に関する疫学調査のうち、前向きコホート研究（ある特定の集団を対象に、要因と結果を異なる時点でもとらえるため問題の健康障害が新しく発生する状況を追跡的に調査する研究）が、関連性の推定に最も有力とされている。調査開始時に自覚症状、既往歴、喫煙、居住環境等を調査することができるので、大気汚染及び他の関連因子と症状（例：肺がん）との関連性の相互比較が可能になる。このため、前向きコホート研究は一般的には、最も有力な方法とされている。

3. 調査内容

(1) 調査の概要

昭和 58 年から 60 年にかけて各地域で、自覚症状、既往歴、嗜好、喫煙、居住環境等の健康影響に関連する因子を把握するため、アンケートによる住民の健康と生活環境に関する調査（ベースライン調査）を実施した後、がん罹患・死亡者が解析に足るだけの観察数が得られると想定される 15 年間の追跡調査を行い、そのデータを収集し、様々な関連因子も考慮したうえで、長期間の大気環境測定データとの関係を見ることを目標に調査を進めてきた。

調査地域は、調査開始当時の段階で既にごん登録が行われ、調査体制が整っていた宮城県、愛知県及び大阪府において、それぞれ都市地区及び対照地区として、一般環境大気測定局が近隣にある地域で、調査機関が地元自治体等の協力が得られた地域を表 3-1 のとおり選定した。

調査対象者は、調査開始時に年齢が 40 歳以上の男女とした。

調査地域においてコホート（対象者集団）を設定し、初年度にベースライン調査を実施した後、3 地域の調査機関や自治体等が、人口動態調査、住民票等の資料を用いて観察対象者の死亡状況、死因、対象地域への転出状況、がん罹患等について追跡調査を実施してきた。

大気環境測定データについては、大気汚染によってがんが発生すると仮定した場合、大気汚染曝露から 20～30 年以上長期間経過した後に、がんを発症し、その時点で臨床的にがんとして診断されるケースが多く想定されることを受けて、調査地域において 3 地域の自治体等の協力を得て可能な限り過去に遡って浮遊粒子状物質等の大気汚染データを収集してきた。

表3-1 調査対象地区概況

地域	宮城地域	愛知地域	大阪地域
都市地区	仙台市青葉区・ 宮城野区	名古屋市千種区	大阪市東成区
対照地区	涌谷町 田尻町（現・大崎市）	犬山市	能勢町 河南町 熊取町

<参考>ベースライン調査の調査票は、12～18 ページ程度のボリュームの自記式で、地域ごとに若干の差異はあるが、概ね以下の項目を含んでいる。

- 1) 最近の健康状態、身長、体重
- 2) 既往歴の有無
- 3) 健康保険の種類
- 4) 健康診断・がん検診
- 5) 食物摂取頻度（12品目）・お茶など摂取量・頻度（4品目）
- 6) 飲酒、喫煙
- 7) 両親の病気
- 8) 同居人の喫煙
- 9) 住宅環境
- 10) 職業の項目
- 11) 出産歴など（女性のみ）

（2）解析対象コホート

各コホートから集められた確定コホートデータから、ベースライン調査年月日より前に転出した者を除外し、解析対象コホートを確定した（表 3-2）。

表 3-2 府県別市区町村別性別対象者数

都市/対照	宮城			愛知			大阪		
	市区町村	性別	コホート対象者数	市区町村	性別	コホート対象者数	市区町村	性別	コホート対象者数
都市	仙台市青葉区・宮城野区	男性	7,391	名古屋市千種区*	男性	10,052	大阪市東成区	男性	7,708
		女性	9,383		女性	11,476		女性	9,439
		男女計	16,774		男女計	21,528		男女計	17,147
対照	涌谷町	男性	3,830	犬山市	男性	5,694	能勢町	男性	1,888
		女性	4,586		女性	6,307		女性	2,145
		男女計	8,416		男女計	12,001		男女計	4,033
	田尻町	男性	2,771	河南町	男性		男性	2,436	
		女性	3,384		女性		女性	2,697	
		男女計	6,155		男女計		男女計	5,133	
対照地区計	男性	6,601	対照地区計	男性	5,694	対照地区計	男性	8,985	
	女性	7,970		女性	6,307		女性	9,623	
	男女計	14,571		男女計	12,001		男女計	18,608	
合計	男性	13,992	合計	男性	15,746	合計	男性	16,693	
	女性	17,353		女性	17,783		女性	19,062	
	男女計	31,345		男女計	33,529		男女計	35,755	

* 追跡開始前転居14例を含む

(3) 死因

本研究のエンドポイントは観察期間中の死亡とした。曝露要因との関連の解析対象とした死因（ICD-9）は以下の通りである。

- 1) 全死因
- 2) 全がん（140-208）
- 3) 肺がん（162）
- 4) 肺がん以外のがん（140-208のうち162以外）
- 5) 循環器疾患（401-440）
- 6) 心疾患（410-429）
- 7) 脳血管疾患（430-438）
- 8) 呼吸器疾患（460-519）
- 9) 良性呼吸器疾患（485-496）

多変量解析（2-8-4）においては、以下の死因も解析対象とした。

- 10) 虚血性心疾患（410-414）
- 11) 虚血性心疾患以外の心疾患（420-429）
- 12) くも膜下出血（430）
- 13) 脳内出血（431）
- 14) 脳梗塞（433-434）
- 15) 循環器および呼吸器疾患（401-440, 460-519）

(4) 統計解析

① 全体的方針

本研究の統計解析は、原則として府県別、性別、死因別に行い、多変量解析においては府県をプールした解析も行った。観察人年は、ベースライン調査年月日を起点とし、死亡年月日、転出年月日、及び各コホートで定義された追跡終了年月日のうち最も早い日までとして計算した。年齢はベースライン時年齢を用いた。なお、10年及び15年死亡解析における各コホートの観察期間終了年月日の定義はそれぞれ表3-3のとおりである。

統計解析は SAS v8.02（SAS Institute Inc., Cary, NC, USA）を用いて行った。

表 3-3 10年及び15年死亡解析における各コホートの観察期間終了年月日

	10年	15年
宮城・都市地区	平成5年(1993年)12月31日	平成10年(1998年)12月31日
宮城・対照地区	平成5年(1993年)12月31日	平成10年(1998年)12月31日
愛知・都市地区	平成7年(1995年)10月31日	平成12年(2000年)12月31日
愛知・対照地区	平成7年(1995年)6月30日	平成12年(2000年)12月31日
大阪・都市地区	平成6年(1994年)10月31日	平成11年(1999年)10月31日
大阪・対照地区(能勢町)	平成5年(1993年)1月31日	平成10年(1998年)1月31日
大阪・対照地区(河南町)	平成6年(1994年)11月30日	平成11年(1999年)11月30日
大阪・対照地区(熊取町)	平成7年(1995年)1月31日	平成12年(2000年)1月31日

② 年齢階級別基本集計

死亡数を観察人年で割ることにより、年齢 5 歳階級別（40-44 歳、45-49 歳、50-54 歳、55-59 歳、60-64 歳、65-69 歳、70-74 歳、75-79 歳、及び 80 歳以上）、40-79 歳、及び 40 歳以上の都市・対照地区別死亡率を算出した。昭和 60 年（1985 年）モデル人口を標準人口として、直接法による 40-79 歳年齢調整死亡率を併せて算出した。

③ 曝露要因別集計

ベースライン調査で調べた曝露要因別に、年齢 5 歳階級別死亡率、40-79 歳、40 歳以上の死亡率を都市・対象地区別に算出した。昭和 60 年（1985 年）モデル人口を標準人口として、直接法による 40-79 歳年齢調整死亡率を併せて算出した。各曝露要因について、40-79 歳の年齢 5 歳階級別死亡率に基づき、Mantel-Haenszel 法により曝露要因無しに対する有りの年齢調整死亡率比を算出した。解析対象とした曝露要因は以下の通りである。

- 1) 生涯喫煙（現在喫煙または過去喫煙）有無
- 2) 現在喫煙有無
- 3) 毎日飲酒有無
- 4) 現在飲酒（毎日、時々、または集会時）有無
- 5) やせ（BMI18.5 未満）有無
- 6) 肥満（BMI25.0 以上）有無
- 7) 危険職種有無
- 8) 緑黄色野菜毎日摂取有無
- 9) その他の野菜毎日摂取有無
- 10) 果物毎日摂取有無
- 11) 緑茶 1 日 5 杯以上摂取有無
- 12) 煙突無しストーブ有無

④ 本人生涯喫煙有無別・曝露要因別集計

以下の曝露要因については、③と同様の解析を、本人の生涯喫煙（現在喫煙または過去喫煙）有無別に行った。

- 1) 両親（父親または母親）の喫煙有無
- 2) 配偶者の喫煙有無
- 3) 現在同居の家族（配偶者含む）の喫煙有無
- 4) 毎日飲酒有無
- 5) 現在飲酒（毎日、時々、または集会時）有無
- 6) やせ（BMI18.5 未満）有無
- 7) 肥満（BMI25.0 以上）有無
- 8) 危険職種有無
- 9) 緑黄色野菜毎日摂取有無

- 10) その他の野菜毎日摂取有無
- 11) 果物毎日摂取有無
- 12) 緑茶 1 日 5 杯以上摂取有無
- 13) 煙突無しストーブ有無

⑤ 多変量解析

対照地区に対する都市地区の多変量調整相対リスクを、Cox 比例ハザードモデルを用いてハザード比として求めた。対象年齢は 40 歳以上とした。調整変数は、ベースライン時年齢（連続量）、喫煙状況（現在、過去、非）、危険職種有無、野菜（緑黄色野菜またはその他）毎日摂取有無、果物毎日摂取有無、BMI（18.5 未満、18.5 以上 25.0 未満、25.0 以上）、毎日飲酒有無、及び健康保険の種類（国民健康保険、政府管掌・組合等健康保険、共済、その他）とした。解析は府県別男女別、府県プール男女別、及び府県プール男女プールの 3 通り行った。府県プールの解析においては、宮城県の対照地区を 1 として他の地区のハザード比を求めた。

なお、⑤および⑥においては、循環器疾患または呼吸器疾患の既往あり（16,091 例）、または調整変数が欠損（23,473 例）のデータを除いた 61,051 例を対象とした。

⑥ 大気汚染物質濃度と相対リスクとの関連の分析

大気汚染物質濃度と相対リスクとの 2 次元プロット：

⑤の多変量解析で算出した、宮城県の対象地区を 1 とした死因別地区別相対リスクを縦軸として、地区別大気汚染物質濃度を横軸として、2 次元プロット図を作成した。大気汚染物質濃度は、二酸化硫黄（SO₂）、二酸化窒素（NO₂）、および浮遊粒子状物質（SPM）については、昭和 49～58 年（1974～1983 年）の 10 年平均値を用いた。肺がんについては昭和 49～53 年（1974～1978 年）の 5 年平均値および昭和 54～58 年（1979～1983 年）の 5 年平均値を用いて同様の 2 次元プロット図を作成した。

大気汚染物質濃度を地区別変数とした多変量解析：

大気汚染物質濃度の影響を統計学的に検定するために、⑤の府県プール男女別および府県プール男女プールの多変量解析を、地区別変数として大気汚染物質濃度を投入したモデルで行った。大気汚染物質濃度は上記 2 次元プロットの解析と同じ値を用い、微小粒子状物質（PM_{2.5}）濃度には SPM 濃度に 0.7 を乗じた値を用いた。それぞれの 大気汚染物質濃度について、10 単位増加に対する相対リスクを求めた。

4. 実施体制及び現在の進捗状況

調査検討の推進のため、昭和 57 年度に「大気汚染に係る重金属等による長期曝露調査検討会」を設置した。同検討会の下には、追跡調査に係るデータ収集・解析を行うための「疫学ワーキンググループ（以下、疫学 WG という）」及び調査対象地域における大気汚染の状況に関するデータの収集・解析を行うための「大気環境評価ワーキンググループ（以下、大気 WG という）」を設置した。追跡調査は各地域の研究機関が実施し、ベースライン調査は各地域の自治体等の協力を得て実施した。3 地域から報告された追跡データを用い、国立がんセンターにおいて 3 地域のプール解析等の作業を行ってきた。

疫学 WG においては、3 地域における 10 年間及び 15 年間の死亡に関する追跡調査データを収集し、プール解析等の作業を行ってきた。

大気 WG において、3 地域の大気環境測定データを可能な限り過去に遡って収集し、昭和 40 年代には測定データの存在しない調査地域や調査項目の測定データの推計を行ってきた。粒子状物質については、浮遊粒子状物質の測定データを基本とし、測定データのない昭和 40 年代は浮遊粉じんのデータから推計を行ってきた。なお、3 地域における微小粒子状物質の測定データは、平成 9 年に実施した試験的な一時的な測定を除いて存在しないため、平成 13 年度から実施している微小粒子状物質曝露影響調査結果等のデータを用いて PM_{2.5} の濃度を推計した。

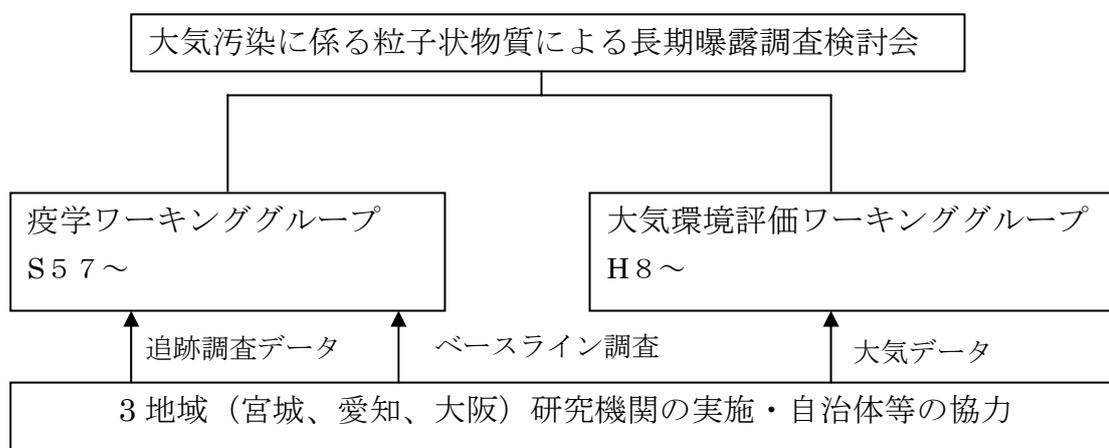


図 4 - 1 大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会調査体制

収集した追跡調査データを基に、微小粒子状物質を含めた粒子状物質の長期曝露影響の推計を行うことを目的とした「大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会（疫学 WG 及び大気 WG 含む）」（別添）を（財）日本環境衛生センターに設置し、調査内容の審議を頂いてきた。

5. 調査地域の大气環境状況と PM_{2.5} 濃度の推計について

3 地域(都市地区と対照地区)における浮遊粒子状物質及び共存物質としての SO₂、NO₂ 濃度実測値の経年変化を表したグラフは図 5-1 に示すとおりである。SO₂ 及び SPM については特に都市地区において近年減少傾向にあり、NO₂ についてはほぼ横這いである。また、いずれの地域においても、対照地区に比べ、都市地区の方が 3 物質とも高濃度を示していると言える。

なお、SPM、SO₂、NO₂ の濃度に関するデータについては、調査対象地区の大气汚染物質濃度を代表する代表測定局における実測値を基本としたが、昭和 40-50 年代は測定を行っていない測定局が多くあること、また近年においては国設測定局が絞られ廃止になっていること等の理由により、データの欠損が多くみられた。このため、これらの欠測データについては、近隣測定局の測定データによる代替または当該測定局の同時期における平均濃度の使用等により補完を行った。

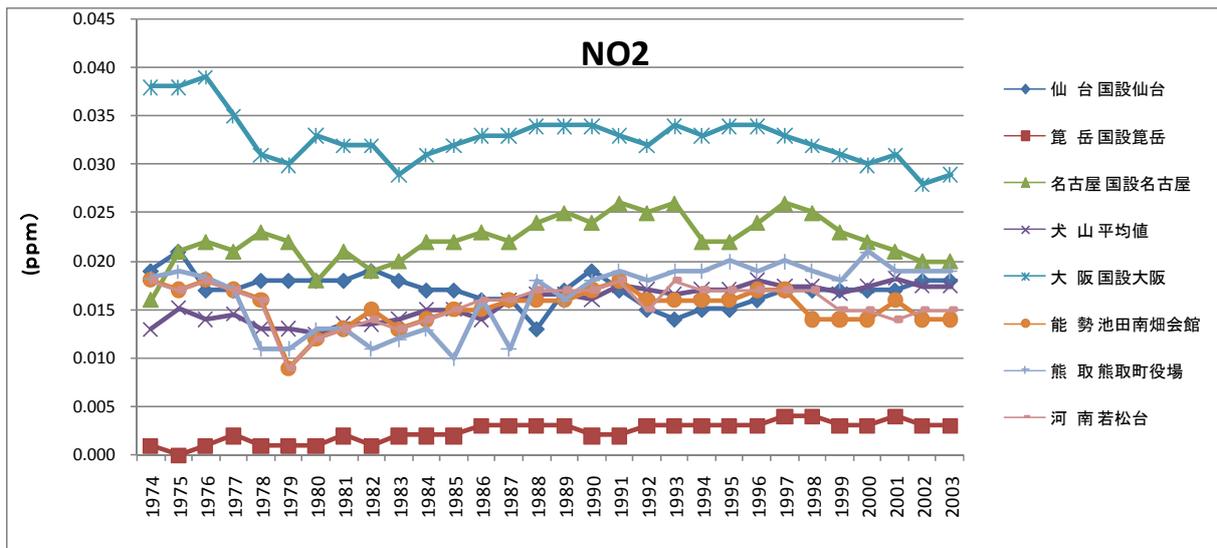
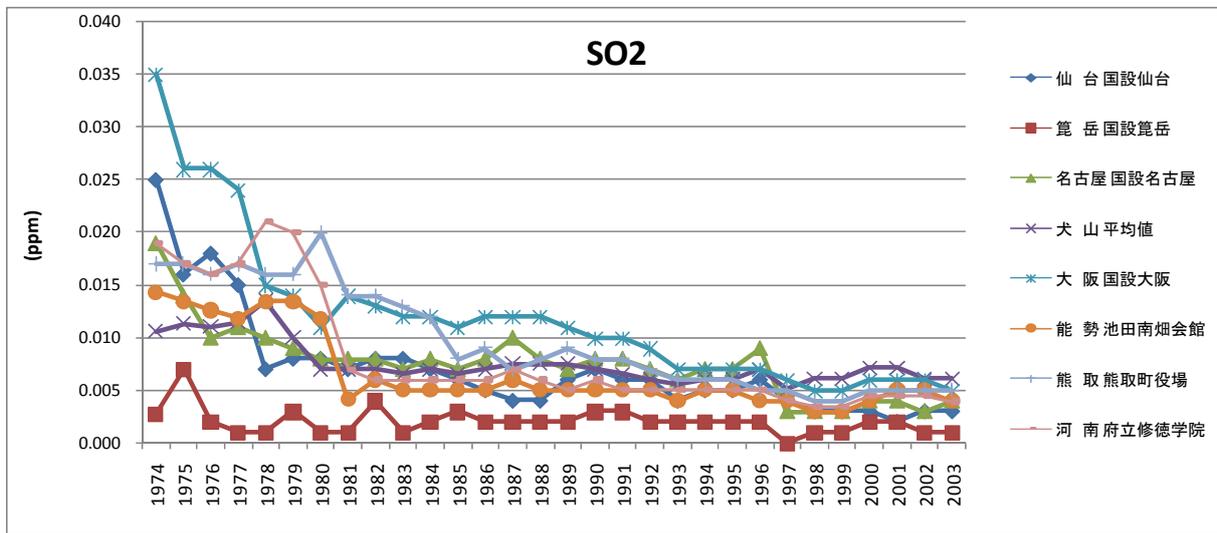
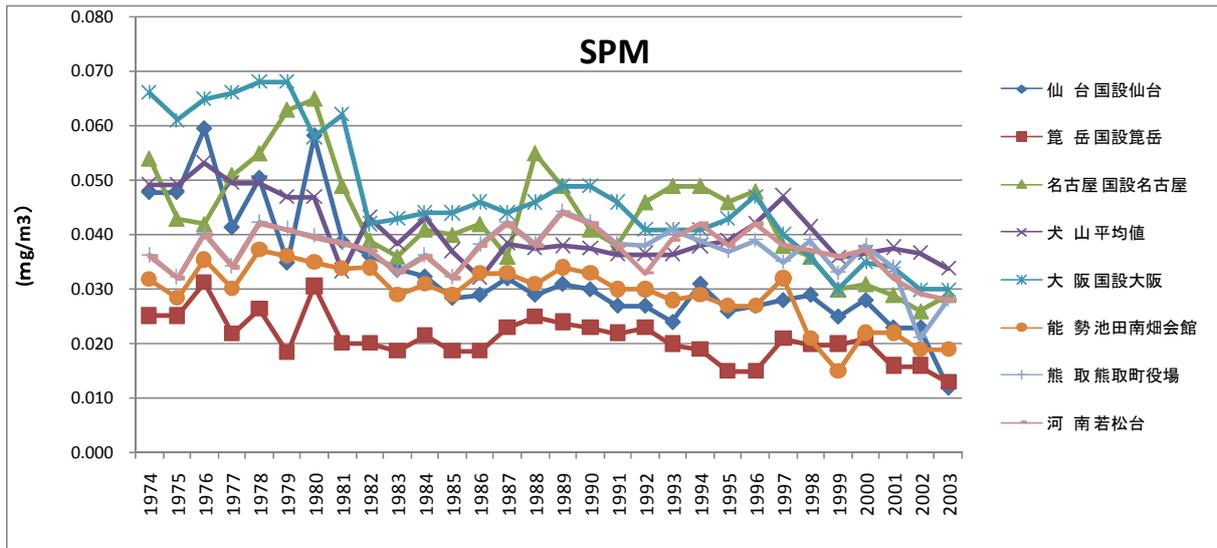
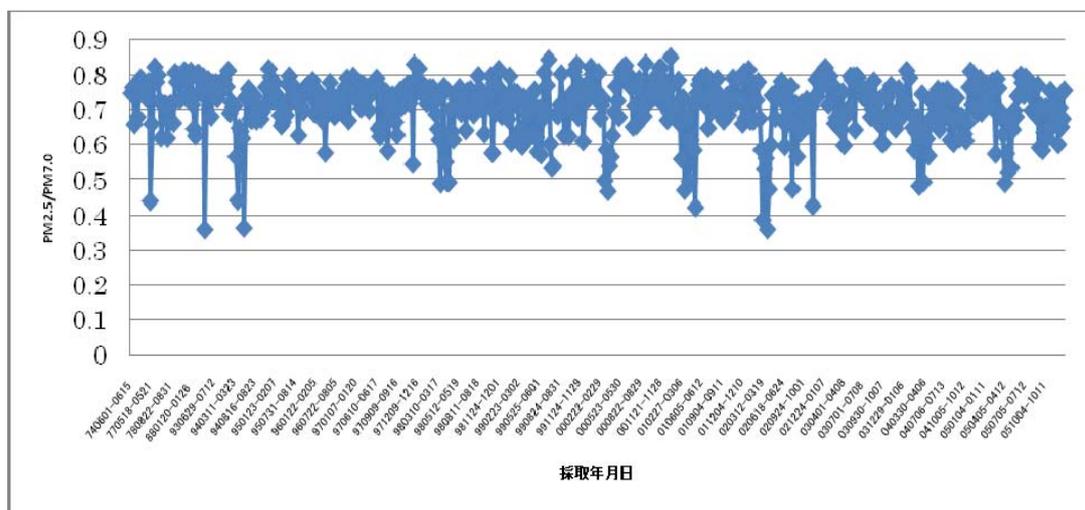


図5-1 SPM、SO₂及びNO₂実測値の推移図

PM_{2.5}濃度については、コホート調査期間中に測定したデータがほとんど存在しないことから、推計によるデータを使用した。PM_{2.5}濃度については、SPM濃度の測定データ、昭和49年～平成17年の大阪府内の粒子状物質の粒径分布のデータ、微小粒子状物質曝露影響調査において平成11年度～平成17年度に測定した近隣測定局のSPMとPM_{2.5}の濃度比に関するデータをもとに推計を行った。図5-2でも見られるとおり、PM_{2.5}/SPM濃度比は概ね0.6-0.8の幅で推移していることから、今回の検討では、便宜上PM_{2.5}/SPM濃度比を一律0.7と設定してPM_{2.5}濃度を推計した。



注) 測定機器はアンダーセンサンプラーを使用し、カット特性(透過率)から濃度比を計算。資料; 溝畑委員提供

図5-2 大阪府立大学におけるPM_{2.5}/PM_{7.0}濃度比の分布

また、疫学における多変量解析に使用するため、今回はPM_{2.5}濃度の推計データを5年10年またはごとに区切り、平均濃度を算出した。PM_{2.5}濃度推計値の5年平均の経年変化を表したグラフは図5-3に示すとおりである。

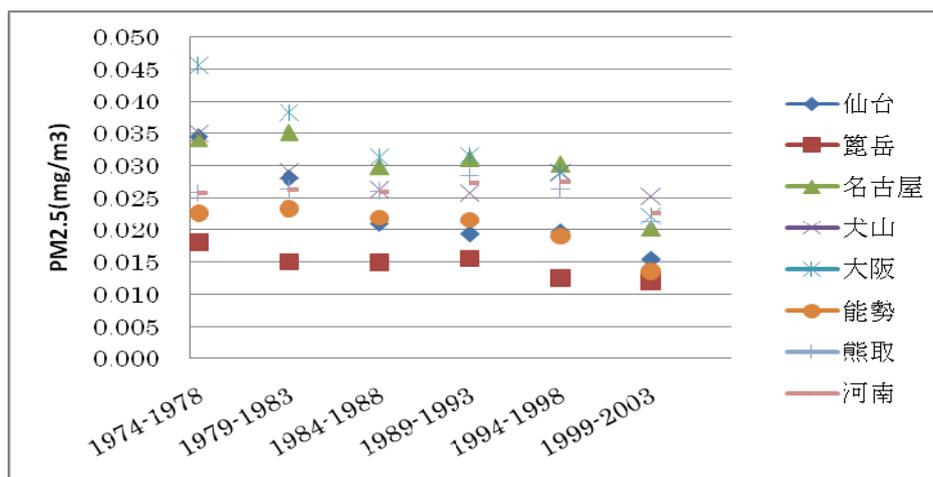


図5-3 PM_{2.5}濃度の推計結果

PM_{2.5}についてもSPM同様、対照地区に比べ都市地区において濃度が高く、特に都市地区において近年減少傾向にあることがうかがえる。

6. コホートデータの解析結果について

(1) 曝露要因と詳細死因別死亡数

府県別・地区別ベースライン調査結果及び地区別・死因別死亡者数のデータから解析すると、10年追跡データにおいて、府県及び都市・対照地区を問わず、全死亡のうちがん及び循環器疾患が約70%を占めた。全死亡に占めるがんの割合は男性で30%~40%、女性で20%~30%程度であった（宮城都市 男性35%、女性26%；宮城対照 男性31%、女性23%；愛知都市 男性36%、女性29%；愛知対照 男性31%、女性26%；大阪都市 男性39%、女性25%；大阪対照 男性33%、女性23%）。全死亡に占める循環器疾患の割合は男性で30%~45%、女性で40%~50%程度だった（宮城都市 男性35%、女性42%；宮城対照 男性44%、女性51%；愛知都市 男性33%、女性42%；愛知対照 男性39%、女性42%；大阪都市 男性30%、女性38%；大阪対照 男性32%、女性44%）。これらの傾向は15年追跡データでも同様であった。

(2) 多変量調整相対リスク府県別解析

表6-1（別表）に、府県別・性別に行った10年追跡データの多変量解析の結果を示す。以下、都市地区と対照地区のリスクの相違、及び喫煙の影響の結果について、主要な疾患分類に関して特に統計学的に有意な差のあった事項を記述する。

1) 肺がん

肺がんについては、大阪府の男性で対照地区に対する都市地区のリスクが60%高かった。

喫煙の影響については、いずれの府県においても男女とも非喫煙者に対する現在喫煙者のリスクが高かった（3~11倍）。過去喫煙者の非喫煙者に対するリスクは、宮城県及び愛知県の男性で4倍~5倍と高かった。

2) 循環器疾患（心疾患、脳血管疾患）

循環器疾患（心疾患、脳血管疾患）については、男女とも宮城県で対照地区に対する都市地区のリスクが30%~40%低かった。

現在喫煙者の非喫煙者に対するリスクは、男性では宮城県及び愛知県で、女性では愛知県及び大阪府で高く、最大で約2倍だった。過去喫煙者の非喫煙者に対するリスクは、宮城県の女性で2.5倍と高かった。

3) 呼吸器疾患（がんを除く）

呼吸器疾患については、男性では、愛知県で対照地区に対する都市地区のリスクが2倍以上と高かった。

現在喫煙者の非喫煙者に対するリスクは宮城県の男性において80%高かった。

過去喫煙者の非喫煙者に対するリスクも同様だった。

4) 全死因

全死因については、大阪府の男性において対照地区に対する都市地区のリスクが 10%程度高かった。一方、宮城県の男女においては、対照地区に対する都市地区のリスクが低く、その差は 20~30%程度だった。

現在喫煙者の非喫煙者に対するリスクは、男性では 3 府県とも、女性では愛知県及び大阪府において 30%~70%高かった。過去喫煙者の非喫煙者に対するリスクは、男女とも宮城県においてそれぞれ約 40%、60%高かった。

表 6-2 (別表) に、府県別・性別に行った 15 年追跡データの多変量解析の結果を示す。肺がんの対照地区に対する都市地区のリスクは、男性は 10 年追跡データと大きな相違はなかったが、女性は府県間の相対リスクのばらつきが小さくなる傾向が見られた。循環器疾患では 10 年追跡データの結果と同様だった。呼吸器疾患では、愛知県における都市地区、対照地区のリスクが同レベルだった。全死因では 10 年追跡データの結果と同様だった。