

解析に用いる信頼できる疫学知見の抽出の考え方について

1.優先すべき疫学研究手法

「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」に示されているとおり、大気汚染物質への曝露による健康影響を評価するための疫学研究では生態学的研究、時系列研究、パネル研究、コホート研究、ケースコントロール及びケースクロスオーバー研究、介入研究など、種々の手法が適用されている。また、これらの手法の変法も様々提案されている。これらの手法はひとつの観点で分類されているものではないため、ある研究で採用された調査研究手法が複数の疫学研究手法に分類されることもあり得る。また、大気汚染疫学研究では同一のエンドポイント(例えば、死亡)であっても、通常は短期影響の評価を主眼としたものと長期影響の評価を主眼としたものの二つに分けられるという特徴がある。

大気汚染による健康影響に関する疫学研究の場合には、共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づくものの、大気汚染物質への曝露について地域の濃度平均値を用いる等、集団要約値である場合がほとんどである。その意味で、半生態学的研究(semi-ecological study)と呼ばれることがある。これは以下に示すほとんどの大気汚染研究手法に当てはまることである。

半生態学的研究が共変量や健康影響指標については個人レベルのデータに基づいているのに対して、生態学的研究(ecological study)では、共変量も含めて曝露指標(大気汚染物質濃度)と健康影響指標の双方が集団要約値となっている。曝露と健康影響の関連性を評価する上で生態学的研究には大きな制約がある。生態学研究では交絡因子の調整が困難であること等、結果に偏りが生じやすいと考えられている。種々の集団単位に要約された曝露と健康影響指標との関係は、個人レベルでの曝露と健康影響との関係を反映していない場合がある。

コホート研究は、健康影響指標及び個人の共変量や危険因子等を長期にわたって観測する。大気汚染の健康影響に関するコホート研究では、大気汚染の程度の異なる複数の地域に居住する人々を対象として、大気汚染物質への長期の平均的な曝露と健康影響指標(死亡や疾病の発症等)との関連性を検討する。コホート研究は、性、年齢、喫煙、職業等の潜在的交絡因子や修飾因子に関するデータを個人レベルで得て、その影響を考慮した解析、推定を行うことができる点で、他の疫学研究手法よりも優れており、特に、前向きコホート研究が適切であると考えられている。

時系列研究は、大気汚染物質濃度の時間変動(多くの場合、日変動)が死亡やその他の健康影響指標に与える影響を検討するものである。ある特定の地域集団における健康影響指標に関する日単位のデータと、同日または先行する何日前かの大気汚染物質の日単位のデータ及びその他の時間変動因子(気象因子等)との関連性を何らかの統計モデルを用いて解析する。統計モデルとしては共変量の調整に関する自由度の大きい一般化加法モデル(**Generalized Additive Model**、**GAM**)が最もよく用いられており、標準的な解析手法となっている。時系列研究では対象地域における交絡因子の分布が対象期間を通して変化しない場合には、喫煙のような潜在的な交絡因子を考慮する必要がなく、統計資料等、既存データを用いて大規模な人口集団に関する短期影響の検討が可能であることなどが大きな長所となっている。

パネル研究はある属性を持った集団を対象として、比較的短い期間に対象者各自の症状や機能等の健康影響を継続的に繰り返し測定し、大気汚染との関係を時系列的に解析するものである。喘息等の疾患を持った集団、子供や高齢者等、高感受性群と考えられる集団に対する短期影響を検討することができる。パネル研究では対象者数が限定されることも多いため、個人単位で曝露量が得られる場合もある。解析手法として、ケースクロスオーバー法を用いることもある。

ケースコントロール研究(症例対照研究)は、健康事象が発生した後に過去に遡って大気汚染への曝露や関連要因との関係を検討するものである。ある疾患に罹患している症例、もしくは死亡したケース(症例)とそうでないコントロール(対照)を選び、過去の曝露に関するデータとの関連性を解析する。大気汚染研究の場合には、過去に遡って大気汚染への曝露を推計することが困難であることが多いことなどから、研究例は少ない。

ケースクロスオーバー法は、変動する曝露の直後に発生すると考えられる急性の健康事象の発生の研究に適している。この手法は同一個人の健康事象の発生直前の曝露と健康事象の発生の異なる期間の曝露とを比較する。このような比較は、曝露も交絡因子も時間経過に沿って系統的には変化していないという仮定に依存している。逆に、曝露に時間的傾向が存在する場合にはバイアスが存在する可能性がある。同一人物における比較を行うために、個人内で時間的に変化しない特性は曝露と健康影響の関連性に作用せず、交絡とならないという利点がある。

介入研究や自然の実験とよばれる研究は、大気汚染と人間集団における健康影響との潜在的な因果関係を評価する上で、有効な手法である。大気汚染の問題では曝露群と非曝露群を無作為に割り付けることはできないが、大気汚染物質の減少へとつながる積極的介入の効果が、人口集団の疾病率や死亡率等の健康影響指標の変化と関係するか否かは検討できる。

この他、大気汚染の健康影響に関する疫学研究で用いられてきたものに横断研究(断面研究)

がある。横断研究では、異なる集団(多くは地域集団)における大気汚染物質への長期曝露による影響を一時点で比較する。これは、同程度の曝露が長期間継続していることを仮定して、それによって引き起こされた慢性影響を把握するためである。横断研究では曝露と影響との時間的な関係の評価が困難であるという弱点を持っている。

微小粒子状物質への曝露による健康影響を定量的に評価する上で重要なことは、微小粒子状物質と共に他の共存大気汚染物質の影響が評価できること、また、種々の交絡因子の調整を的確に行うことができることである。したがって、長期曝露による影響をみる方法としては、適切に計画された場合には、交絡因子の調整や複数のエンドポイントに関する検討もでき、曝露との関連も継続してみることのできるコホート研究が優れていると考えられる。一方で、短期曝露による影響をみる方法として、時系列研究やケースクロスオーバー法を用いた研究が適切であると考えられる。さらに、これらの研究手法に加えて、介入研究ないし自然の実験と呼ばれる研究の事例があれば、大気中濃度変化による健康リスク低減効果を評価することができる。

2. 定量評価の対象とすべき疫学研究

前節に示したように、長期影響については、前向きコホート研究による疫学知見を優先することが適当であると考えられる。特に、より広い曝露濃度範囲が観察され、高感受性者を含む一般集団を対象として実施された研究を重視することが考えられる。

短期影響については、時系列解析手法やケースクロスオーバー法など同一の研究デザインで行われた複数都市研究に基づく知見を優先することが考えられる。また、単一都市研究の知見についても、対象地域の微小粒子状物質の濃度範囲が定量評価において重要と考えられるものは評価対象に含むべきであると考えられる。

具体的な疫学知見の選定にあたっては、まず以下の事項を考慮して、より質の高い疫学研究を評価対象とすることが考えられる。

- ・ 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
- ・ 交絡因子の調整など適切な解析手法が採用されているか

その上で、微小粒子状物質の定量評価のために必要な曝露評価については、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が考えられる。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必要がある。

なお、微小粒子状物質の測定方法、推計方法は粒子が複雑な物理化学特性を持つ混合物であるために、成分組成の違いや湿度の影響など、疫学研究が実施された地域や時期によって、それらの誤差や偏りをもたらすと考えられる各種要因が異なる場合もあり得る。したがって、疫学知見に基づく定量評価にあたっては、曝露評価上の誤差、偏りについても考慮することが考えられる。したがって、評価対象となる疫学研究において、これらを検討するための情報が与えられていることが重要である。

現時点で上記の条件を満たすような微小粒子状物質への曝露に係る疫学研究をみると、死亡に関するエンドポイントを取り上げているものが多く該当する。WHO ガイドラインや米国等における大気環境目標値の設定において死亡に関する疫学知見が重視されているのも、同様な評価に基づくものと考えられる。現時点で利用可能な可能知見からは、疫学知見の統計学的な検出力の強さの観点、「死亡」の指標としての重症度や客観性、定量評価に係る濃度－反応関数の作成の観点をも加味して判断すると、「死亡」は最も考慮すべきエンドポイントである。一方、死亡以外のエンドポイントに関する疫学知見も数多くあり、これらの知見によるエンドポイントに関する考察も行い、適切な健康影響の種類と曝露量－反応関係を推定することが妥当である。

3.国内の疫学知見と国外の疫学知見の取扱い

WHO ガイドラインは、全世界で使用されることを想定し、様々な状況下で公衆衛生を保護するために最適で達成可能な大気質を目指す取組みを支援することを目的としている。一方、各国の大気質基準設定は、国毎の粒子状物質曝露による健康リスク、技術的実現可能性その他の要因のバランスを考慮した手法によって異なり、ガイドラインにおいてそれらの多様性を認めるとともに、各国の大気質基準を設定する際には、ガイドラインを適用する前に自国の地域環境を慎重に考慮すべきと示されている。米国では、地域の人口統計学的特性や大気汚染物質特性から米国とカナダの研究を重視している。

定量評価に際しては、原則として国内知見と国外知見を総合的、包括的に評価することが考えられる。その際には、国内知見と国外知見で微小粒子状物質への曝露との関連性が認められるエンドポイント毎の一致性やそれぞれの知見の特徴に留意して検討する必要がある。

具体的には、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毎に、前節で示した事項に合致する国内知見を選択して、国外知見と国内知見の共通性、相違点などを整理した上で、検討することが必要である。

基本的に、国内と国外の知見に一致性が認められる場合には、それらを包括的に評価することが考えられる。国内と国外の知見に一致性が認められない場合には、エンドポイント毎にリスクファクターの分布の違いなど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、総合的に評価することが考えられる。

なお、環境目標値の目安を選択するにあたって、その重要な根拠となった疫学知見が国内または国外のものである場合には、その疫学知見の対象集団の特性や疾病構造などを、国内外のデータと比較が可能になるよう情報を収集する必要がある。同時に、曝露評価についても、その違いや変動、あるいは測定方法そのものに起因する違いにも留意して情報を収集する必要があると考えられる。