

リスク評価手法の基礎的な考え方について

1. 微小粒子状物質の健康影響について

微小粒子状物質の健康影響に関して、微小粒子状物質健康影響評価検討会において、国内外の疫学知見や毒性学知見を踏まえ、微小粒子状物質の呼吸器系や循環器系等への健康影響に関する評価を行ってきた。また、健康影響の評価に関連して、疫学知見の評価及びそれらの知見の生物学的妥当性、特に毒性学知見に基づいて想定される影響メカニズムとの整合性に関する評価を行った。

疫学知見の評価においては諸外国における多くの疫学研究と我が国における疫学研究を合わせて評価したものであり、これらの疫学知見は短期曝露ならびに長期曝露による死亡及び入院・受診、症状・機能変化等その他の健康影響指標に関する種々の知見を含んでいる。疫学知見に基づく微小粒子状物質への曝露と健康影響との関連性については、共存大気汚染物質の影響など多くの不確実性が存在すると考えられるものの、信頼性の高い調査に着目すると、短期曝露及び長期曝露と循環器系・呼吸器系死亡、肺がん死亡及びその他の健康影響との関連に関する疫学的証拠には一貫性がみられることから、これらの健康影響の原因の一つとなりうると結論されている。また、これらの疫学知見の評価及び生物学的妥当性や整合性の検討結果を統合して評価を行っており、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ているとしている。

これらの疫学知見において示される健康影響について、大気中粒子状物質の曝露に関して観察される相対リスクは他の曝露要因・リスク要因と比較して必ずしも大きくはないものの、大気汚染による曝露は、人の嗜好や生活パターンによらず全ての者に健康影響を及ぼしうるものであって、避けることが困難であるという特性を持つことからすると、公衆衛生の観点から微小粒子状物質による健康影響を軽視することはできない。

このため、微小粒子状物質に関する様々な影響について、さらに定量的な評価に関する考察を進める必要があるとされた。

2. これまでの環境目標値設定の考え方

我が国において、二酸化いおうや二酸化窒素等の環境基準は、得られた科学的知見に基づき、各物質の人への影響の特性を考慮し、我が国における大気汚染の実態等を踏まえて、これらの物質による大気汚染が人の健康に好ましからざる影響を与えることのないように設定されたものである。具体的には、一般集団を対象とした疫学研究に基づく知見によって、その物質の曝露量と健康影響との曝露量－反応関係を把握するとともに、毒性学の知見による用量－効果関係も踏まえ、総合的に判断し、地域の人口集団の健康を適切に保護することを考慮して人の健康を保護する上で維持されることが望ましい大気環境濃度として示された目標値(以下「環境目標値」という。)が定められている。

有害大気汚染物質については、継続的に摂取される場合にはヒトの健康を損なうおそれがあるものであり、長期的曝露による有害影響を将来にわたって未然に防止することが求められる。この物質の中には、閾値(その曝露量では影響が生じないとされる値)がある物質と閾値がない物質の二つがあり、これらの性質に応じた手法によって環境目標値を設定することとしている。閾値のある物質については、物質の有害性に関する各種の知見からヒトに対して影響を起こさない最大の量(最大無毒性量)を求めさらに不確実係数を考慮して環境目標値の目安としている。また、閾値のない物質については、国民の健康に影響を及ぼすおそれ(健康リスク)が十分低い場合は実質的に安全とみなすことができるとして、そのリスクレベルに対応する曝露量が環境目標値の目安として用いられている。

3. 微小粒子状物質の環境目標値設定の考え方

一般に、環境目標値の目安となる数値は、当該物質の濃度がその水準以下であれば、その曝露により好ましからざる健康影響が起らないことを目安として設定されるものである。具体的には、健康影響の重篤度の観点から、好ましからざる健康影響の種類(エンドポイント)を定め、さらにその健康影響と曝露濃度との関係を明らかにすることによって、健康影響が起らない濃度水準を見出すことができる。

このような閾値の概念について、これまでは主として毒性学における NOAEL(No Observed Adverse Effect Level、無毒性量)の考え方を疫学研究による知見に当てはめて解釈されてきたと考えられる。毒性学においてはNOAELの算出方法も定式化されているが、疫学知見に基づいて閾値の有無を判断し、さらに閾値レベルを推定することは困難な点が多い。まず、個人の閾値と集団の閾値という二つの考え方の違いに注目する必要がある。個人の閾値が存在するとしても、それは遺伝的素因や感受性によって変動することから、さまざまな素因や感受性を持つ個人の集まりである集団においては個々の閾値は大きく分布し、集団における閾値を見出すことを困難にする。さらに、曝露評価における種々の誤差の存在と、特に低濃度領域での健康リスクの推定誤差が大きくなることなどが閾値の検出をより困難にする。そのため、曝露量－反応関係に関して、閾値の存在を仮定した統計モデルと、仮定しない統計モデルについて、疫学データに対する適合度に意味ある差を見いだすことは一般に困難である。微小粒子状物質については様々な成分で構成されるとともに、地域によって大気環境中の粒子成分が変動することもあり、疫学知見に基づく評価において、集団における微小粒子状物質への短期的、長期的曝露に対する影響に閾値の存在を明らかにすることはさらに難しい。このため、微小粒子状物質の濃度が低い環境下においてもいくらかの残存リスクがある可能性は否定できない。

微小粒子状物質の健康影響の現れ方は、有害大気汚染物質のように長期間摂取

することによって初めて将来的に健康影響が発現するおそれがあり、健康影響が顕在化する前に未然防止が求められるものとは異なる。現下の大気環境においては、個人の健康への作用として日常的に臨床の場で観察されるものではなく、比較的小さな相対リスクが幅広い地域において疫学的に観察されるものと言える。

2005年に改定されたWHO大気環境ガイドラインにおいては、微小粒子状物質の大気中濃度を、そのバックグラウンド濃度まで低減しない限り、いかなる濃度の基準を設定しても、いくらかの残存リスクがありうるとしている(なお、ここで示される残存リスクは人為発生源からの汚染によるものに限定していると解される)。そのため、健康への悪影響に対する完全な保護を導くことはできないことから、基準設定プロセスは地域的な制限、能力、公衆衛生の優先性を考慮したうえで可能な限り低い濃度にすることを目標としている。

米国EPAにおいては、短期曝露及び長期曝露の知見によって微小粒子状物質の閾値を検出することは困難であると認識している。疫学知見の不確実性も考慮すれば、基準をゼロリスクレベルに設定するのではなく、疫学知見に基づく曝露量-反応関係から健康影響が生じることが確からしい濃度水準を見出し、そこから適切な安全幅をもって公衆衛生を保護できる基準値を設定している。

したがって、残存リスクが存在する可能性がある状況においては、当面、現下の大気環境においてみられる一般地域集団における健康影響を低減していくという公衆衛生の観点を考慮し、疫学知見に基づく曝露量-反応関係から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出し、それを微小粒子状物質の環境目標値の目安となる数値を検討する際の出発点にするのが適当であると考えられる。また、検討にあたっては、毒性学の知見も踏まえた健康影響メカニズムも含めた統合的な評価が必要である。

大気汚染物質への曝露によって影響を受ける可能性が、平均的な集団に比べてよ

り高い集団が存在すると考えられる。感受性(susceptibility)は遺伝的素因のような先天的因子と年齢、ある種の疾患等の後天的因子によって生ずるものであり、微小粒子状物質についても感受性が高いと考えられる高感受性者が存在すると考えられる。また、この集団とは別に、高曝露を受けやすいことや社会経済的状态等も含めて脆弱性(vulnerability)という概念でとらえられる集団が存在すると考えられる。公衆衛生の観点からは、大気汚染物質の影響に対してより敏感であり、またより大きな健康リスクを生じうると考えられる高感受性者や脆弱性を有する者(以下、「脆弱者」という。)の健康影響にも慎重に配慮することが必要である。

微小粒子状物質の環境目標値を設定するにあたって、閾値の有無を明らかにすることができない状況においても、高感受性者・脆弱者を対象とした疫学知見あるいは高感受性者・脆弱者が含まれる一般的な人口集団を対象とした疫学知見に基づいて、微小粒子状物質の健康影響が生じうる濃度水準を見だし、これを出発点にすることによって、多くの高感受性者・脆弱者を保護する環境目標値を検討することができると考えられる。

4. 考慮すべきエンドポイント

米国議会文書(1972)¹⁾は環境汚染物質への曝露に起因する健康影響の重篤度を医学・生物学的反応の観点から、概念的に 5 段階からなる図1に示すようないわゆる健康ピラミッドに示し、「疾病の前兆である生理機能的変化」以上の反応を健康に対する好ましからざる影響としている。後述する我が国の二酸化窒素の環境基準設定においては、同様な医学・生物学的反応の観点から大気汚染の影響を 6 段階に分け、影響の可逆性が明らかでないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかではない段階のものを、「健康からの偏り」と定義して、健康影響評価

¹⁾吉田克己:窒素酸化物の人体影響評価、「新しい疫学の方法論(重松逸造編、ソフトサイエンス社)、1979」p177 より引用

の対象とした。一般に、曝露と健康影響の間には曝露量の増加に伴って健康影響の重篤度が増すという曝露量－効果関係がある。一方、一般に同じ曝露量においては、健康影響の重篤度とその発生頻度は負の相関関係(程度の軽い健康影響の発生頻度は高く、より程度の重い健康影響の発生頻度は低い)にあると考えられる。

一般に、疫学調査で具体的に使用され、また解析の対象となる健康影響エンドポイントには医学・生物学的反応に加えて、医療機関への入院・受診などの受療行動が含まれる。事実、WHO 大気環境ガイドライン(2005)は、大気汚染に関連する健康影響を表1のようにまとめており、短期曝露および長期曝露に関する幅広いエンドポイントを取り上げている。

これら各エンドポイントが上記の医学・生物学的な各反応とどのように対応するかは、特に重篤度の小さいエンドポイントにおいては必ずしも容易ではなく、当面は具体的、個別的にエンドポイントを論じるときにその対応を考慮するのが実際的と考える。

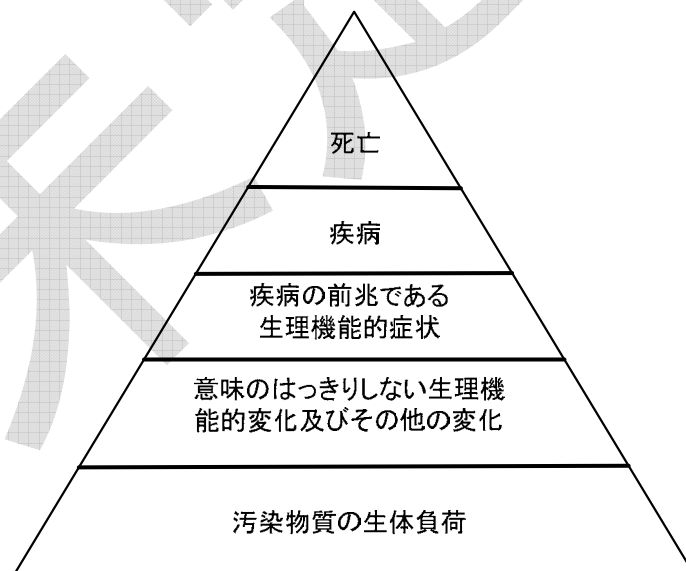


図1. 健康ピラミッドの概念図

表1 大気汚染に関連する健康影響

短期曝露による影響

- ・ 日死亡(早期死亡)
- ・ 呼吸器系および循環器系疾患による入院
- ・ 呼吸器系および循環器系疾患による救急外来受診
- ・ 呼吸器系および循環器系疾患による一次医療機関受診
- ・ 呼吸器系および循環器系疾患治療薬の使用
- ・ 日常活動制限日数
- ・ 仕事欠勤
- ・ 学校欠席
- ・ 急性症状(喘鳴、咳、痰、呼吸器感染)
- ・ 生理学的変化(呼吸機能など)

長期曝露による影響

- ・ 呼吸器系および循環器系疾患による死亡
- ・ 慢性呼吸器疾患発病率および有病率(喘息、COPD、慢性的病理学的変化)
- ・ 生理機能の慢性的変化
- ・ 肺がん
- ・ 慢性循環器系疾患
- ・ 胎内成長制限(低出生体重、胎内発育遅延、在胎週数短縮)

(出典:WHO 2005)

我が国において、二酸化窒素や二酸化いおう等の環境基準が定められている物質に関して、当該物質の環境目標値に資する定量評価の考察が行われているが、以下の物質を例として示すそれぞれの物質毎に科学的知見の評価において重視したエンドポイントは異なっている。

二酸化いおうや浮遊粒子状物質では慢性気管支炎あるいは閉塞性肺疾患の有症率の増加等の呼吸器症状に関する科学的知見に着目するとともに死亡数の増加に関する科学的知見も含めて考察されている。

光化学オキシダントについては眼及び呼吸器の刺激症状をはじめとする短期曝露の影響に関する科学的知見に着目して考察されている。

二酸化窒素では、呼吸器症状や機能変化の疫学知見や動物実験やヒト志願者に関する呼吸器の反応に関する知見を基に、「観察された影響の可逆性が明らかでないか、あるいは生体の恒常性の保持の破綻、疾病への発展について明らかでない段階」と定義される「健康状態からの偏り」にも留意して考察されている。

微小粒子状物質の環境目標値の検討過程においても、微小粒子状物質への曝露と種々のエンドポイントとの関連性に関する疫学知見や毒性学の知見も踏まえた健康影響メカニズムも含めた総合的かつ包括的な評価に基づき、様々な重篤度の健康影響の中から、考慮するエンドポイントを選択するべきであると考えられる。

WHO 大気環境ガイドライン(2005)では、粒子状物質の疫学研究において選択されたエンドポイントを表 2 にまとめている。また、米国 EPA が大気環境基準設定過程で検討対象としたエンドポイントもこの中に含まれている。

表 2 WHO 大気環境ガイドライン(2005)において粒子状物質の疫学研究で選択されたエンドポイント

Mortality	全死亡 死因別死亡
Morbidity	入院 受診
Cardiovascular	虚血性イベント 不整脈 心血管系イベント 心拍変動
Disease status	症状 肺機能 治療薬使用

疫学知見の定量評価の過程において、考慮すべきエンドポイントが複数存在しうる場合には、それぞれについて、微小粒子状物質への曝露量－反応関係を推定して、影響が確からしい濃度水準を示し環境目標値の目安となる数値を見出すことが適当である。特定のエンドポイントを重視する場合においても、他のエンドポイントに関する影響が確からしい濃度水準を参考情報として活用することも考えられる。

なお、より重篤度の低い健康影響は、重篤度の高い健康影響と比較して、より早期の、または低濃度における変化として現れると想定される。しかし、疫学研究において、常に軽度の健康影響が、重度の健康影響より早期に、または低濃度で検出できるとは限らないことにも留意する必要がある。これは、疫学研究の実施可能性やエンドポイントを評価する手法の精度等にも関連すると推察される。

最終的には、それぞれのエンドポイントに関する疫学知見の信頼性や毒性学知見などから機序が説明可能なものかなどの観点も加えて、総合的に判断し選択すべきものである。具体的には、まず曝露と影響との関連性に関する疫学的因果関係について検討する。これについては従来から用いられてきた Hill が提示したいくつかの観点（関連性の強さ、一貫性、時間的關係、自然の実験等）について疫学知見に基づく評価を行う。その上で、毒性学知見を加えて Hill の示した観点のうち整合性及び生物学的妥当性についても総合的に検討して、疫学的因果関係に関する証拠の程度を評価して、疫学的因果関係を示している可能性が高いと考えられるエンドポイントを選択する。

なお、疫学的因果関係の判断については、「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」において検討が行われており、現時点での疫学知見および毒性学知見を総合的に判断して、「循環器系及び呼吸器系疾患による死亡、肺癌死亡及びその他の健康影響の原因の一つとなりうることを示された。」とされている。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も死亡に関する疫学知見が最

も重視されており、同様な評価に基づくものと考えられる。疫学知見の統計学的な検出力の強さの観点、「死亡」の指標としての重篤度や客観性、定量評価に係る濃度－反応関係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と考えられる。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。

5. 短期曝露影響と長期曝露影響

一般に、大気汚染の曝露による健康影響は、比較的濃度の高い大気汚染物質への短期曝露による健康影響と低濃度の長期曝露による健康影響に分けられる。長期曝露ではより低濃度で慢性影響が起こり、短期曝露ではより高濃度で急性影響が起こると考えられる場合には、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」を選択することが妥当であると考えられる。したがって、このような曝露期間による健康影響の発生に質的な差があるかどうかを、科学的知見に基づき評価することが重要である。

長期曝露に関する疫学研究は、様々な交絡因子を調整した上で、大気汚染への曝露の累積による影響を見ることができる。死亡の増加を対象として評価した場合には、短期曝露の影響も包含して評価できる。短期曝露に関する疫学研究は、豊富な複数都市調査やパネル研究の知見を組合せることで、都市毎に日単位の短期的な大気汚染濃度の変動と健康影響の関係を見ることができる。

なお、地域における微小粒子状物質の長期平均濃度(年平均値など)と短期平均濃度(日平均値など)の高濃度出現頻度の間には統計的な関連性が観察される。さらに、疫学知見のエンドポイントの内容や確からしさが、長期影響に関するものと短期影響に関するものとは異なる場合も想定される。したがって、これらの点を勘案して、長

期影響と短期影響のいずれかに重点を置き、他方は補完的な位置づけにすることも考慮することが考えられる。また、これらの検討と併せて、環境目標値として短期曝露影響と長期曝露影響のそれぞれについて、濃度測定データから平均値を算出する時間間隔・期間である平均化時間を検討する必要がある。

「微小粒子状物質健康影響評価検討会報告書」では、「PM_{2.5} への短期曝露と死亡及びその他の健康影響指標、並びに PM_{2.5} への長期曝露と循環器系・呼吸器系疾患死亡、及び呼吸器系健康影響指標に関する知見を総合的に評価したところ、長期曝露と呼吸器症状に関して関連性の強さに関する評価は困難であったが、PM_{2.5} への曝露と健康影響指標との関連性には相応の疫学的証拠があることが認められた。これらの循環器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果は、不整脈、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、脳血管疾患等の病態を修飾し、重篤な場合は死亡に至る過程によって基本的に説明が可能である。しかし、呼吸器系疾患の死亡リスクの増加に関する結果については、直接的な死因を推定することや死亡に至るまでの生体反応の過程を説明することは困難であった。」と短期曝露と長期曝露による死亡リスクの増加に関する健康影響について言及している。この例で示すように健康影響の現れ方が同一であっても、それぞれの発生機序が異なる可能性があるならば、短期曝露に係る環境目標値と長期曝露に係る環境目標値の両者を設定することには、それぞれ意味がある。