

## 微小粒子状物質の循環器疾患への影響に関する国内外の相違に関する考察（案）

### 1. はじめに

微小粒子状物質の定量的リスク評価手法では、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ごと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とされている。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し、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、総合的に評価すべきとされている。

微小粒子状物質健康影響評価検討会報告では、我が国と欧米の間における循環器疾患の疾病構造の相違やライフスタイル等のリスクファクターの違いもあるため、欧米の疫学研究の結果を我が国における粒子状物質の健康影響の評価に直接使用するには留意が必要とされている。

このため、微小粒子状物質の循環器疾患への影響に関する国内外の相違について、疾病構造等の情報や国内外の知見を踏まえ考察する。

### 2. 循環器疾患への影響に関する相違について

国外知見のうち、最も多くの疫学知見が示されている米国と比較すると、日本における循環器疾患の疾病構造には大きな違いがある。ここでは循環器疾患と心血管疾患 (cardiovascular disease) は同意義で用いており、虚血性心疾患、脳血管疾患、高血圧性疾患、動脈硬化症などを合わせたものである。日本では米国と比べて、虚血性心疾患の死亡率は低く、逆に脳血管疾患の死亡率は高いという傾向にある。そのため、循環器疾患死亡に占める虚血性心疾患の割合は大きく異なっている。この理由としては、血清コレステロール、高血圧、肥満、喫煙、糖尿病などの循環器疾患のリスクファクターの分布の違いが反映されていると考えられる。我が国では、高齢者では過去から継続して血清総コレステロール値が低かったことで虚血性心疾患の発症や死亡が米国と比較して少なかったことが知られている。

このような状況のもとで、微小粒子状物質曝露による循環器系への影響に関して、国内知見と国外知見の間において影響の現れ方に違いがみられる可能性が示されている。

長期影響については、米国の ACS 研究、6 都市研究及び WHI 研究等の複数の知見において全死亡や心血管疾患・肺疾患死亡リスク増加について一貫して影響がみられる。その一方、国内研究において、三府県コホート研究では、重要なリスクファクターによる調整が不十分であると考えられるが、粒子状物質曝露と循環器系疾患死亡との関連性が米国の結果とは異なる可能性が示されている。また、NIPPON DATA 80 のデータに基づく解析結果においても、粒子状物質曝露と循環器系疾患死亡との関連性は明確ではなかった(別添資料)。

このような国内外の結果の違いに関する可能性を説明する理由としては、微小粒子状物質曝露と循環器疾患死亡との関連性を他のリスクファクターが修飾しており、そのリスクファクターの分布が異なるために、両者の関連性の現れ方に相違が生じていることが推測できる。例えば、米国における研究では肥満度が高いほど単位濃度曝露当たりの循環器疾患死亡リスクが大きい結果が示されていた。また、循環器疾患のうちの心疾患と脳血管疾患とでは微小粒子状物質曝露による影響の現れ方が異なるために、死亡や罹患における両者の比率が異なる米国と日本では、異なる関連が示された可能性もある。日本の 20 都市の日死亡に関する解析の結果では、米国等の結果と異なり、微小粒子状物質への曝露による循環器疾患死亡リスク増加は明確ではなかったが、急性心筋梗塞死亡に限って解析した場合に、米国等における結果と同様に死亡リスクの上昇がみられていたことから、心疾患と脳血管疾患それぞれに固有の要因があることを示唆している。

一方で、米国の研究では社会経済因子が微小粒子状物質への曝露と死亡との関連性に関わっていることが示唆されており、教育水準が修飾因子として重要であることが示されている。我が国の NIPPON DATA80 に基づく検討においては、種々のリスクファクターを調整した場合でも、調査対象者が居住する地区の人口規模が小さいほど脳卒中死亡率が高いことが示されており、人口規模と関係する何らかの社会経済因子が関与していることを示唆している。また、一般に人口規模と大気汚染度は相関しており、三府県コホート研究の結果と同様に我が国では微小粒子状物質と循環器疾患との関連性が米国とは異なる可能性を推測させる。

我が国における循環器疾患のリスクファクターに関する近年の動向をみると、中年層以下では血清総コレステロール値は増加しつつあるが、一方で血圧水準、喫煙率は低下傾向にある。これらのリスクファクターの動向は年齢層によっても異なっているため、循環器疾患の罹患や死亡の動向を予測することは困難である。日本人の BMI、血圧水準や喫煙率の動向からすると未だ大きくは影響しないことが予測されるが、肥満者は増加傾向にあり、中年期世代の血清コレステロール

値も上昇傾向にあることから、将来、心疾患が現在の米国の水準に到達しないまでも、増加する可能性もあると考えられる。

日本において、現時点では、微小粒子状物質と循環器疾患との関連性は必ずしも明確とはなっていないものの、米国の疫学研究の結果や種々の毒性学研究の結果を踏まえれば、潜在的に感受性が高い者に関しては、微小粒子状物質曝露によって米国で示された疫学知見と同様の影響を受ける可能性がある。このため、国外の疫学知見も含めて評価することは公衆衛生の観点から妥当と考えられる。

(別添資料)

NIPPON DATA80 データを用いた SPM の長期曝露影響に関する研究の概要 (環境技術開発推進費平成 20 年度報告書に基づく)

(上島・新田委員 提供資料)

NIPPON DATA80 の対象者 10,546 人 (男 4,936 人、女 5,610 人) のうち、1985～2004 年の SPM 年平均値のうち 40%以上が欠損している場合、および観測局と単位区内との距離が 10km 以上離れている場合、その区内の対象者を解析から除外したところ対象者は 7,436 人であった。このうち循環器疾患既往のある 186 人を除いた 7,250 人 (男 3,142 人、女 4,108 人) を解析対象とした。

対象者は、SPM 曝露量の低い順に、各群の人数が均等になるように 5 分割して、それぞれ濃度が低い順に Q1(0.0273mg/m<sup>3</sup> 未満)、Q2(0.0273～0.0331mg/m<sup>3</sup>)、Q3(0.0331～0.0367mg/m<sup>3</sup>)、Q4(0.0367～0.0432mg/m<sup>3</sup>)、Q5(0.0432mg/m<sup>3</sup> 以上)とした。SPM 曝露量と死亡との関連を検討するために、Q1 を対照群として、それ以外の 4 群 (Q2～Q5) についての死亡リスクを Cox 比例ハザードモデルにより算出した。算出モデルは、性別・年齢を調整したもの(モデル 1)、モデル 1 の調整因子以外に BMI・血圧・総コレステロール値・血糖値・喫煙・飲酒を調整したもの (モデル 2)、モデル 2 の調整因子以外に居住する市町村の人口規模を調整したもの (モデル 3) を用いた。用いたアウトカムは、全死亡、全循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡である。

24 年間の追跡期間中 1654 人が死亡し、うち全循環器疾患にて 532 人、冠動脈疾患にて 107 人、脳卒中にて 232 人が死亡した。

Q1 群を基準とした場合の各群における全死亡のハザード比について検討したところ、性・年齢を調整したモデル 1 では、Q2, Q4 でハザード比は増加し、Q3, Q5 で減少したが、いずれも有意なものではなかった(表 2)。他の危険因子を調整したモデル 2 および市町村規模について調整したモデル 3 についても同様に有意な結果は認められなかった。疾患別死亡について検討したところ、心血管死亡について SPM 濃度の増加によりむしろハザード比が減少する傾向がみられた。冠動脈疾患死亡については、Q1 に比較して Q2～Q5 の各群は常に 1 よりも小であり、オッズ比は Q2 で最も小さい値であったが、モデル 3 の Q2 以外は統計学的に有意ではなかった。脳卒中死亡については、Q2, Q3 群でハザード比は 1 を超えたが統計学的に有意ではなく、Q4, Q5 群では 1 より小さい値であったが統計学的に有意ではなかった。

直線的な関連を仮定した SPM 濃度 0.01mg/m<sup>3</sup> 上昇あたりのハザード比を算出したところ、全循環器疾患死亡ではリスクが低下する傾向があり、脳卒中でも同様の傾向があった。

平均 SPM 濃度別（五分位）全死亡、循環器疾患死亡、冠動脈疾患死亡、脳卒中死亡の人数および調整ハザード比

	対象者数	死亡者数	粗死亡率 (/1000人年)	モデル 1*			モデル 2†			モデル 3‡		
				HR	(95%CI)		HR	(95%CI)		HR	(95%CI)	
全死亡												
Q1	1490	378	13	1			1			1		
Q2	1484	403	14.2	1.06	(0.92	- 1.22)	1.04	(0.90	- 1.20)	1.06	(0.92	1.22)
Q3	1390	328	12.3	0.98	(0.85	- 1.14)	0.97	(0.84	- 1.13)	0.97	(0.84	1.13)
Q4	1437	338	12.2	1.03	(0.89	- 1.20)	0.99	(0.85	- 1.14)	1.00	(0.86	1.17)
Q5	1449	269	10.4	0.92	(0.78	- 1.07)	0.91	(0.78	- 1.07)	0.93	(0.80	1.10)
0.01mg/m <sup>3</sup> 増加あたり§				0.97	(0.92	- 1.03)	0.97	(0.91	- 1.03)	0.98	(0.92	1.04)
循環器疾患死亡												
Q1	1490	129	4.4	1			1			1		
Q2	1484	142	5	1.05	(0.85	- 1.37)	1.03	(0.81	- 1.31)	1.04	(0.82	1.33)
Q3	1390	113	4.2	1.08	(0.78	- 1.30)	0.96	(0.74	- 1.24)	0.94	(0.73	1.22)
Q4	1437	107	3.9	0.94	(0.75	- 1.26)	0.89	(0.69	- 1.15)	0.88	(0.68	1.15)
Q5	1449	80	3.1	0.81	(0.61	- 1.07)	0.78	(0.58	- 1.03)	0.78	(0.59	1.04)
0.01mg/m <sup>3</sup> 増加あたり§				0.93	(0.84	- 1.03)	0.90	(0.81	- 1.00)	0.90	(0.81	1.00)
冠動脈疾患死亡												
Q1	1490	32	1.1	1			1			1		
Q2	1484	23	0.8	0.71	(0.42	- 1.22)	0.63	(0.37	- 1.08)	0.63	(0.37	1.09)
Q3	1390	18	0.7	0.64	(0.36	- 1.14)	0.56	(0.31	- 1.00)	0.55	(0.30	0.98)
Q4	1437	21	0.8	0.76	(0.44	- 1.32)	0.66	(0.38	- 1.15)	0.64	(0.37	1.13)
Q5	1449	22	0.9	0.90	(0.52	- 1.55)	0.81	(0.47	- 1.40)	0.80	(0.46	1.41)
0.01mg/m <sup>3</sup> 増加あたり§				0.97	(0.78	- 1.22)	0.93	(0.74	- 1.18)	0.92	(0.73	1.17)

脳卒中死亡

Q1	1490	54	1.9	1			1		1			
Q2	1484	70	2.5	1.27	(0.89	-	1.81)	1.23	(0.86	-	1.76)	1.26 (0.88 1.80)
Q3	1390	52	1.9	1.10	(0.75	-	1.61)	1.07	(0.73	-	1.57)	1.08 (0.73 1.59)
Q4	1437	43	1.6	0.93	(0.62	-	1.38)	0.85	(0.57	-	1.27)	0.88 (0.58 1.32)
Q5	1449	31	1.2	0.75	(0.48	-	1.17)	0.73	(0.47	-	1.14)	0.76 (0.48 1.19)
0.01mg/m <sup>3</sup> 増加あたり§				0.87	(0.74	-	1.01)	0.85	(0.73	-	0.99)	0.86 (0.74 1.01)

\* モデル 1 : 性、年齢を調整

† モデル 2 : 性、年齢、BMI、血圧、総コレステロール値、血糖値、喫煙、飲酒を調整

‡ モデル 3 : 性、年齢、BMI、血圧、総コレステロール値、血糖値、喫煙、飲酒、居住市町村の人口規模を調整

§ 平均 SPM 濃度を連続変数として Cox 比例ハザードモデルに加えた。

Q1-Q5 の平均 PM 濃度については、表 1 を参照。

HR : ハザード比、SPM : 浮遊粒子状物質、CI : 信頼区間