

長期曝露影響に関する疫学研究の評価

1. 疫学研究の抽出の考え方

微小粒子状物質の定量的リスク評価手法(中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告:平成20年11月)において、定量評価を実施するに当たって、その対象とすべき長期曝露影響の疫学研究の抽出に関して以下の点に留意することとされている。

- 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。
- 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。
- 具体的な疫学知見の選定にあたっては、以下の事項を考慮して、長期曝露影響について広範囲なエンドポイントに関するより質の高い疫学研究を評価対象にする。
 - 十分な対象数と適切な対象地域・集団の選定
 - 適切な大気汚染物質の測定、空間的、時間的な変動を反映する曝露評価
 - 信頼できるエンドポイントの測定、評価
 - 交絡因子の調整等適切な解析手法
- 曝露評価上の誤差、偏りについても考慮する。

これらの考え方と併せて、曝露評価に関する要件を以下のとおり具体化したうえで疫学研究の抽出を行った。

- 調査期間(観察期間)全体の長さのうちの相当期間のデータがあること。
- 実測値の場合には、測定方法が明示されていること、及び測定局と対象者居住地域との距離などの空間代表性に関する情報が示されていること。
- 推計値による場合には、PM_{2.5}実測値との相関性など、その妥当性に関する検討が十分に示されていること。

2. 長期曝露影響に関する疫学知見の定量評価

2.1 死亡をエンドポイントとした知見

① 疫学研究対象地域の PM_{2.5} 濃度の平均値および濃度範囲

死亡をエンドポイントとしたコホート研究について、全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡に分けて整理を行った。なお、ここで心肺疾患死亡として示しているのは、循環器疾患死亡と呼吸器疾患死亡を合わせたものである。また、一部、循環器疾患死亡と呼吸器疾患死亡とを区別している報告については図中に記載した。

これらの研究における対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲の中心(もしくは平均値)に対するリスク比 (PM_{2.5} 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 当たり)とその 95%信頼区間(下限、上限)および対象地域の PM_{2.5} 濃度範囲および濃度範囲の中心(もしくは平均)を図1～3に示した。

なお、調査期間中の異なる期間の平均濃度など複数の PM_{2.5} に関する曝露量が示されている場合には、最も長い期間の平均濃度を示した。また、PM_{2.5} 濃度が推計によるものである場合には推計濃度である旨明示した。

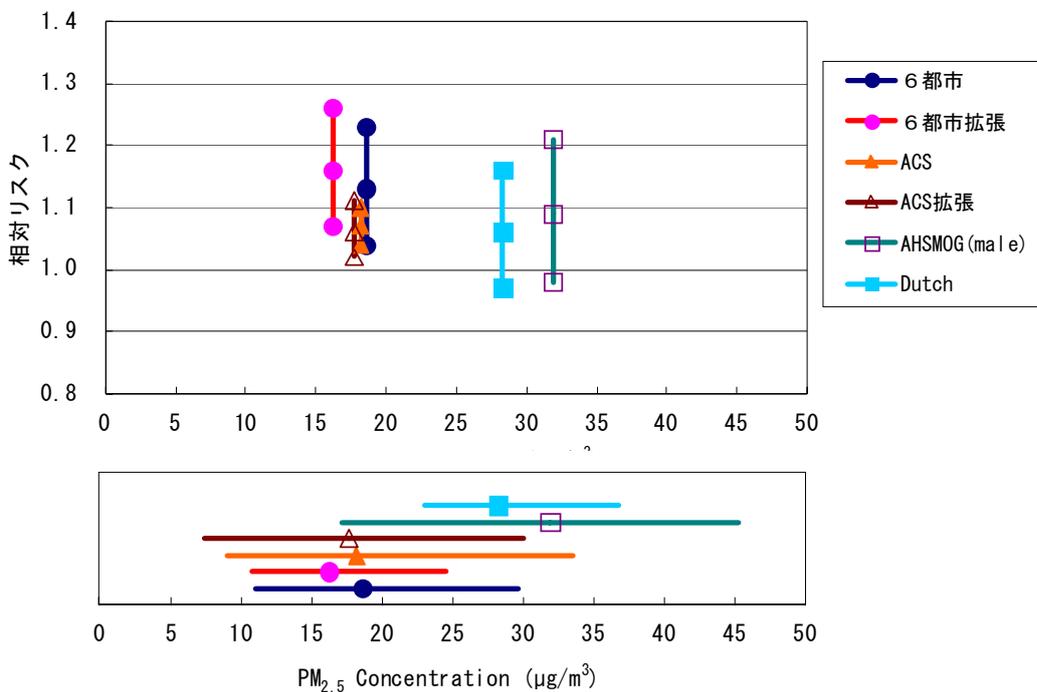


図1. 全死亡に関する疫学知見のまとめ

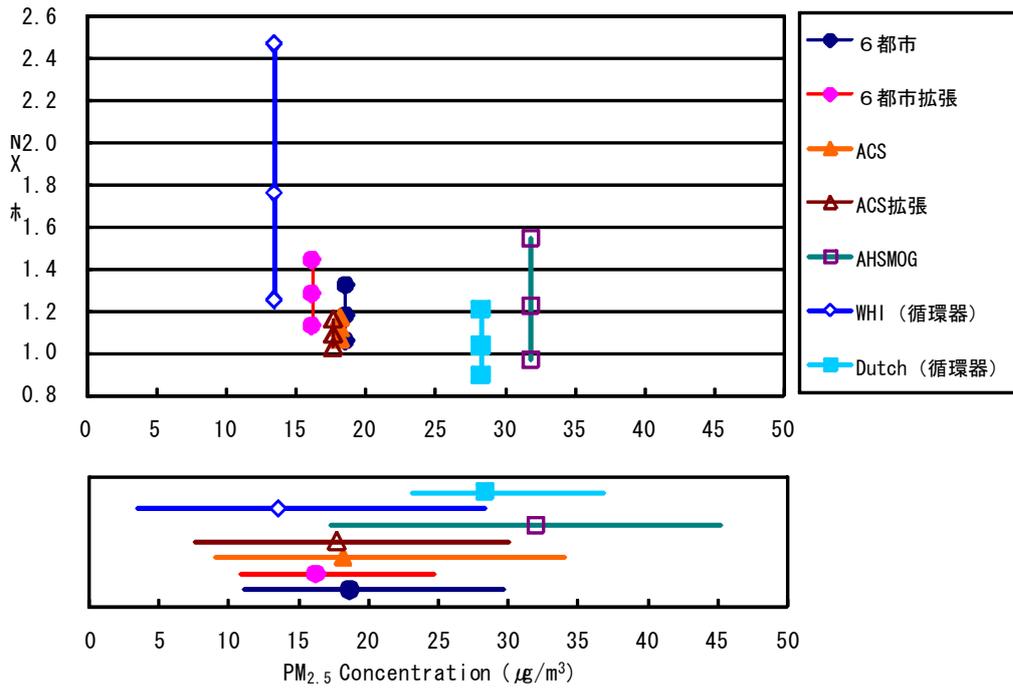


図2. 心・肺疾患死亡に関する疫学知見のまとめ

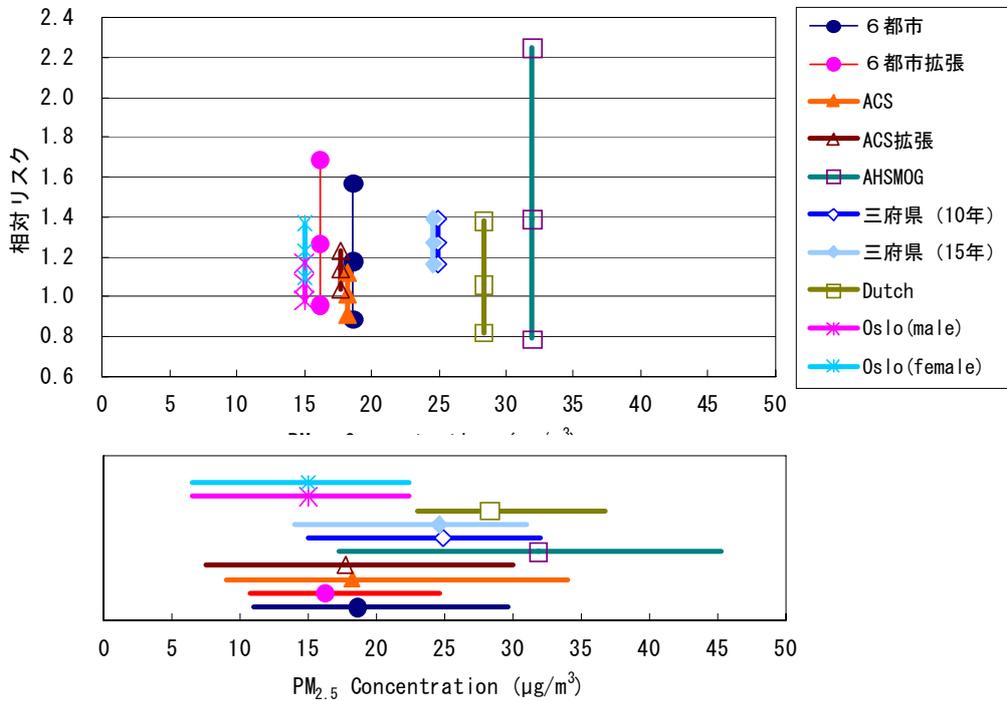


図3. 肺がん死亡に関する疫学知見のまとめ

米国6都市研究では、オリジナル研究の追跡期間は1991年までの16年以上であり、全死因、心肺疾患、肺がん、心肺・肺がん以外の死亡と大気汚染物質への長期曝露との関連が調べられてい

る。PM_{2.5}をはじめとする大気汚染物質は各都市内に設置された大気測定局で測定された。PM_{2.5}濃度については1979年から1985年の年平均値が解析に用いられた(Dockery, Pope et al. 1993)。拡張研究ではオリジナル研究の追跡期間を1998年まで延長し、対象都市で大気汚染レベルが改善していることから、オリジナルな6都市研究に相当する1980年から1989年期間とそれ以降の1990年から1998年に分けて微小粒子状物質濃度と死亡との関連を評価している。6都市拡張研究では、各都市における大気測定が終了になったため、1985～1998年のPM_{2.5}濃度については、各都市周辺の大気測定局のPM₁₀濃度および湿度、視程から推定している(Laden, Schwartz et al. 2006; Laden, Schwartz et al. 2006)。

6都市全体のPM_{2.5}平均濃度は18.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は11.0～29.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。米国6都市拡張研究では、6都市全体のPM_{2.5}平均濃度は16.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は10.8～24.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

ACS研究は、米国で実施された前向きコホート研究である。ACS研究については、オリジナル研究(Pope, Thun et al. 1995)、再解析((Krewski, Burnett et al. 2000)、(Krewski, Burnett et al. 2005))、拡張研究(Pope, Burnett et al. 2002)が実施されている。オリジナル研究では151都市の対象者は硫酸塩と死亡との関連を調べるため、50都市の対象者は微小粒子状物質と死亡との関連を調べるために解析された。対象者居住地のZIPコードに基づいて、対象者を各都市域に割り当てている。各都市のPM_{2.5}濃度はEPAの測定網に基づいて計算された1979年から1983年の年中央値の平均値を用いている。ACS拡張研究では、オリジナル研究の追跡期間を1998年まで延長し、大気汚染データを追加(ガス状共存物質、PM_{2.5}など)した結果を報告している。PM_{2.5}濃度はオリジナル研究での1979～1983年のデータに加えて、1999～2000年のデータをEPAの大気情報収集データベースから得ている。各期間のデータを用いたものと両者を平均したデータのそれぞれについて解析している。オリジナル研究では、全体のPM_{2.5}平均濃度は18.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は9.0～33.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。ACS拡張研究では、全体のPM_{2.5}平均濃度は17.7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は7.5～30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

1977年から米国カリフォルニアに居住するセブンスデーアドベンティスト派の約6千人のコホートを対象とした調査(AHSMOG研究)が行われ、各種の大気汚染物質指標と健康影響指標との関連性が報告されている。空港で観測した視程から推定されたPM_{2.5}濃度(1973～1977年)と15年間追跡した男性の死亡との関連性が報告されている(McDonnell, Nishino-Ishikawa et al. 2000)。AHSMOG研究では、推計PM_{2.5}平均濃度は31.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は17.2～45.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

WHI (Women's Health Initiative Observational Study) 研究は、米国の心血管疾患の既往歴の無い50～79歳の閉経後女性コホート65,893人のデータを用いて、PM_{2.5}への曝露と心血管疾患の死亡および発症との関連性を検討した(Miller, Siscovick et al. 2007)。WHI研究は1994～1998年に参加者をリクルートして、平均約6年間の追跡を行った。居住地のZIPコード毎の地域から30マイル以内の最も近い測定局のPM_{2.5}濃度を割り当てた。解析には2000年の年平均濃度を用いている。WHI研究では、対象地域の平均濃度は13.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は3.4～28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あった。

三府県コホート研究(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 2009)は、宮城県、愛知県及び大阪府の三府県において、それぞれ都市地区と対照地区を選定して、40歳以上の男女、計約10万人を対象として、1983～85年にかけてベースライン調査が行われ、その後10年間ならびに15年間の追跡調査結果が報告されている。大気汚染濃度は各地区の一般大気測定局における大気汚染測定データを用いており、PM_{2.5}濃度はSPM濃度に0.7を乗じて推計した換算値として示されている。調査期間10年(1984～1993年)の6地区SPM濃度平均は35.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は22～45 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あり、PM_{2.5}/SPMの比を0.7として推計されたPM_{2.5}平均濃度は24.9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は15～32 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。調査期間15年(1984～1998年)の6地区SPM濃度平均は35.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 、濃度範囲は21～44 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ あり、PM_{2.5}/SPMの比を0.7として推計されたPM_{2.5}平均濃度は24.6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は14～31 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった(大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 2009)。PM_{2.5}/SPMの比は概ね0.6～0.8にあることから、PM_{2.5}濃度推計においても $\pm 5\mu\text{g}/\text{m}^3$ 程度の誤差を考慮する必要があると考えられた。

オランダのNLCS-AIR研究(Dutch研究)は、55歳から69歳の男女約12万人を対象として1986年に開始され、10年間の追跡結果が報告されている(Beelen, Hoek et al. 2008)。PM_{2.5}濃度はPM₁₀濃度との比に基づいて推定された。推定PM_{2.5}平均濃度(1992～1996年)は28.3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は23.0～36.8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

ノルウェーのオスロ研究は、1992年に51～90歳の約14万人を対象として、1992～98年の死亡と大気汚染との関連性について調べた。PM_{2.5}濃度は排出量と気象データにもとづく拡散モデルから推計された(Naess, Nafstad et al. 2007; Naess, Piro et al. 2007)。推定PM_{2.5}平均濃度(1992～95年)は14.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、濃度範囲は7～22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であった。

② 濃度－反応関係に関する情報

(ア) 米国6都市研究関係

6都市研究では、微小粒子状物質濃度が異なる都市が6のみであるため、微小粒子状物質濃度が最も低かったPortageを参照都市として、他の都市の死亡率の比がPortageに比べて何倍になっているかを推定し、死亡率の比と微小粒子状物質濃度を図に示して視覚的に評価する方法と、各都市の微小粒子状物質濃度を直接Cox比例ハザードモデルに含め、単位微小粒子状物質濃度あたりの死亡率の比を推定する方法を用いている。図4はオリジナル研究で示された図を基に、信頼区間を加えたものである。図5は同様に、拡張された全期間の平均濃度と死亡率比と信頼区間を示した。図6は拡張研究で示されている調査の前期と後期それぞれの平均濃度と死亡率比の散布図である。

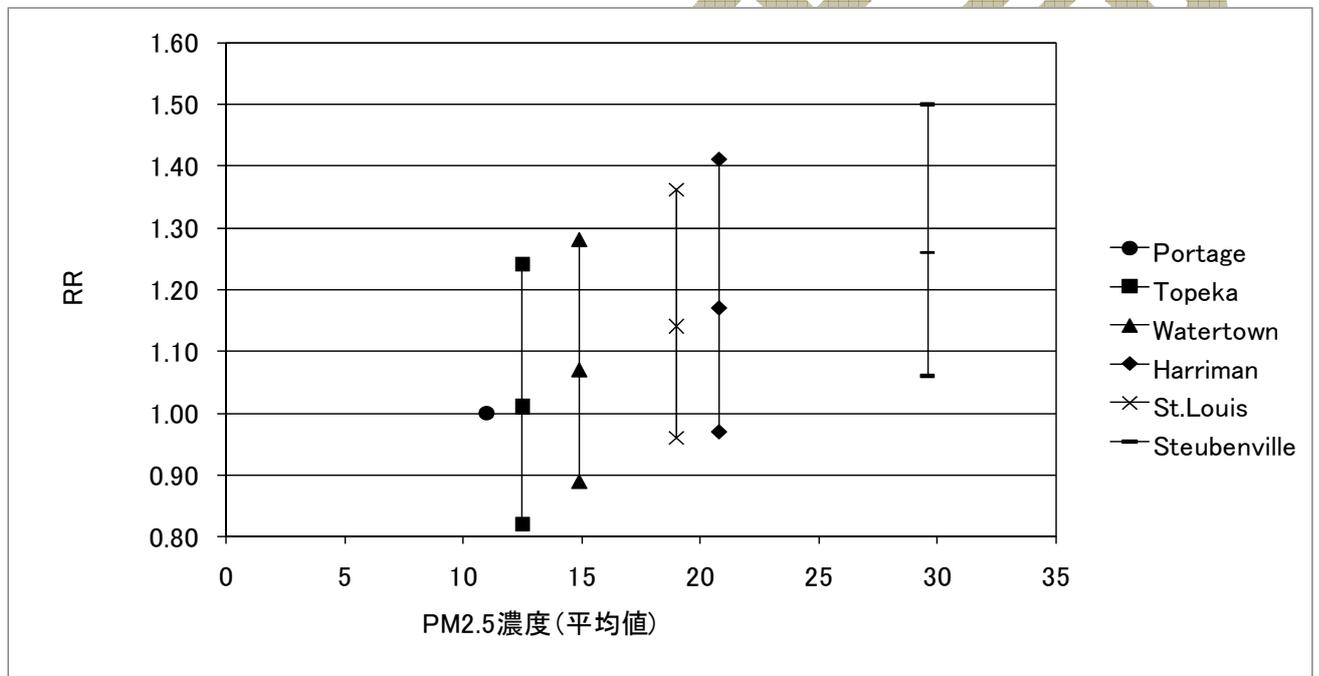


図4. 都市毎の平均濃度と死亡率比及び95%信頼区間の散布図—オリジナル研究(追跡期間1974~1991年)((Dockery, Pope et al. 1993)に基づき作成)

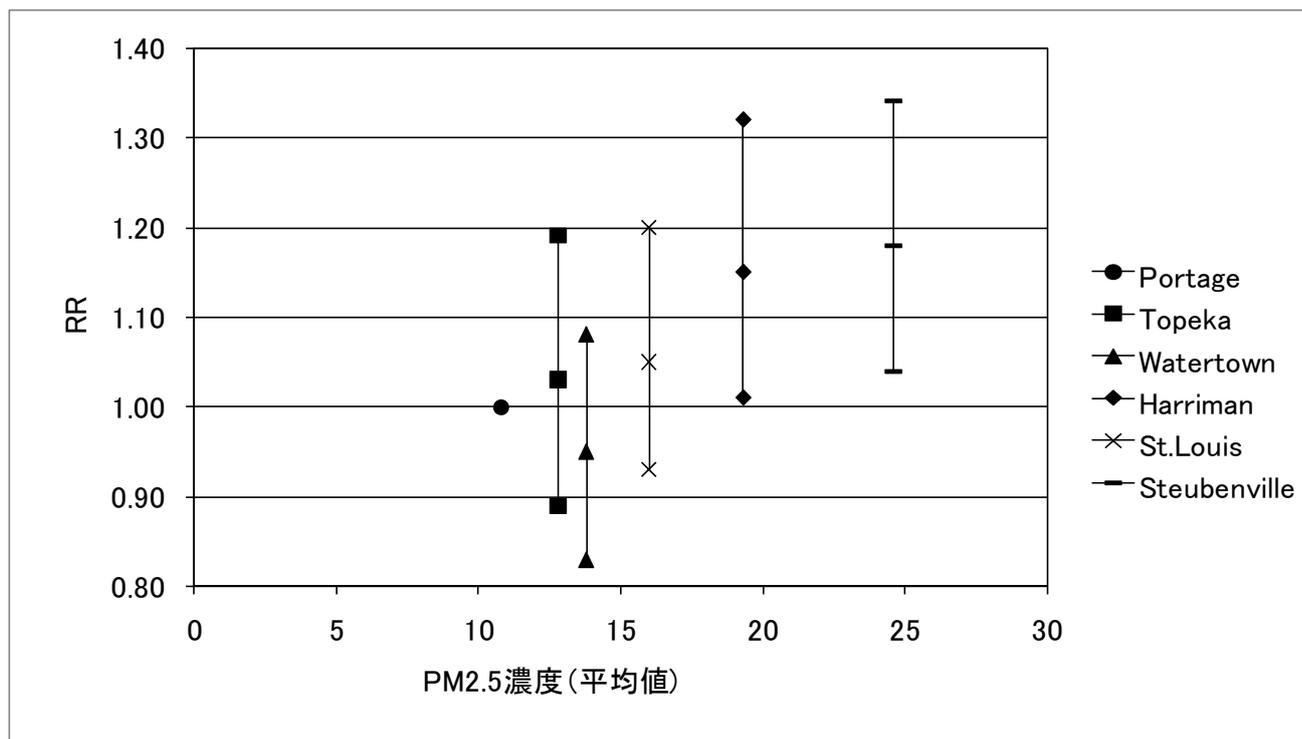


図 5. 都市毎の平均濃度と死亡率比及び 95%信頼区間の散布図—拡張研究(追跡期間 1974~1991 年) ((Laden, Schwartz et al. 2006; Laden, Schwartz et al. 2006)に基づき作成)

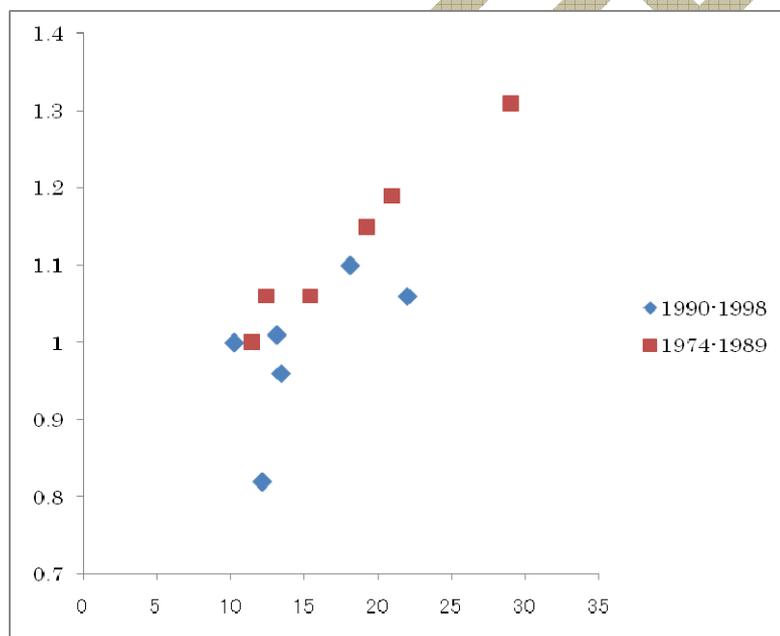


図 6. 都市毎の平均濃度と死亡率比の散布図—第 1 期、第 2 期別 ((Laden, Schwartz et al. 2006)に基づき作成)

これらの検討から、米国 6 都市研究では、濃度が低リスクの上昇がみられない都市の濃度は 11 ~ 13 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越える都市で有意差はないが、全死亡リスクが上昇していると推測さ

れた。

米国6都市拡張研究では、全期間の平均濃度としてみた場合には、濃度が低く、全死亡リスクの上昇がみられない都市の濃度は $11\sim 14\mu\text{g}/\text{m}^3$ であり、 $20\mu\text{g}/\text{m}^3$ を越える都市で全死亡リスクの上昇がみられた。

(イ) ACS研究

Krewskiらの再解析報告書((Krewski, Burnett et al. 2000))では、それぞれの都市域における死亡リスク推定値と $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の散布図とスムージングをおこなって、濃度－反応関係とその信頼区間が示されている(図7)。

ACS拡張研究においてはGeneralized Additive Model(GAM)によるスムージング(図8)によって、 $\text{PM}_{2.5}$ 濃度と全死亡、心肺疾患死亡、肺がん死亡、及びその他の死因との関係を示すそれぞれの濃度－反応関係とその信頼区間が推定されている。この図ではx軸上に各都市域に割り当てられた $\text{PM}_{2.5}$ 濃度の密度を表す線が表現されている。

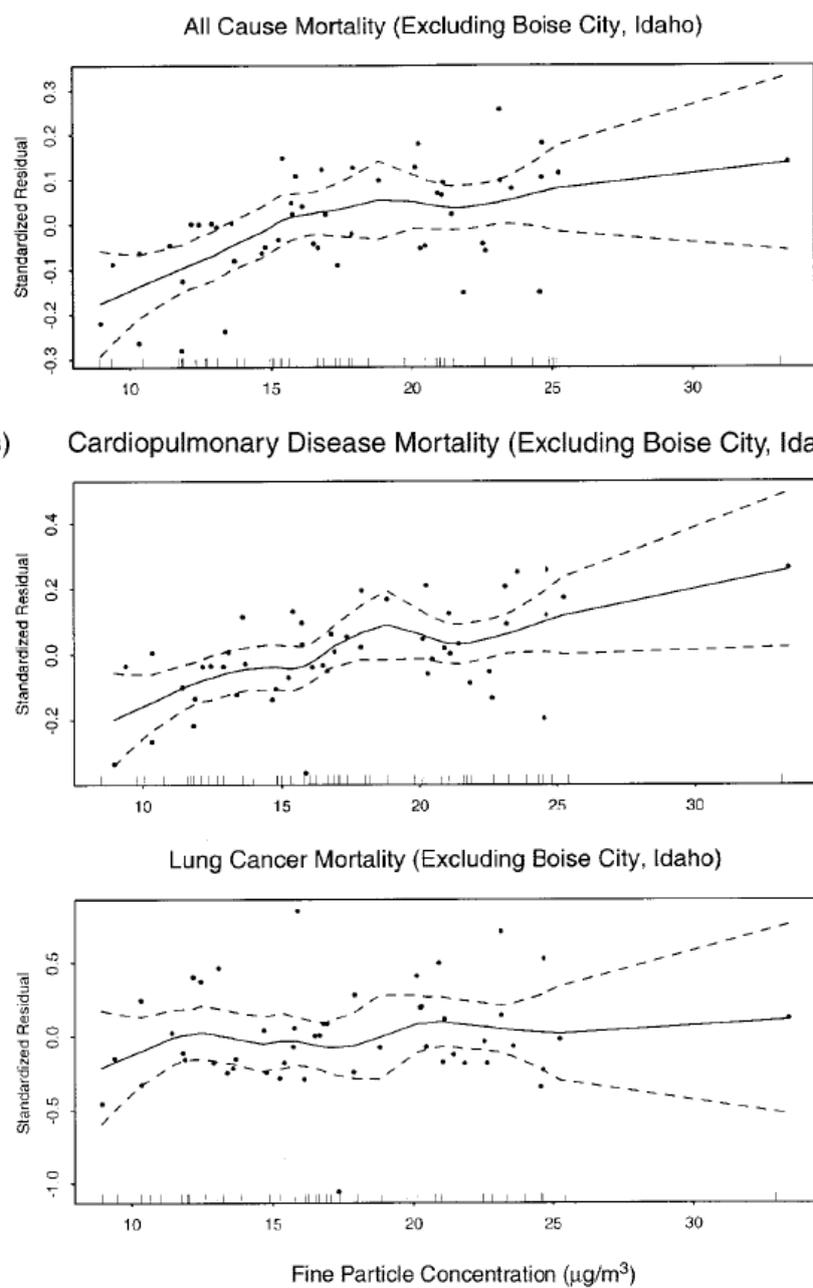


図7. $\text{PM}_{2.5}10\mu\text{g}/\text{m}^3$ 増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度—反応関数(平均線と95%信頼区間を示す。)((Krewski, Burnett et al. 2000)に基づく)

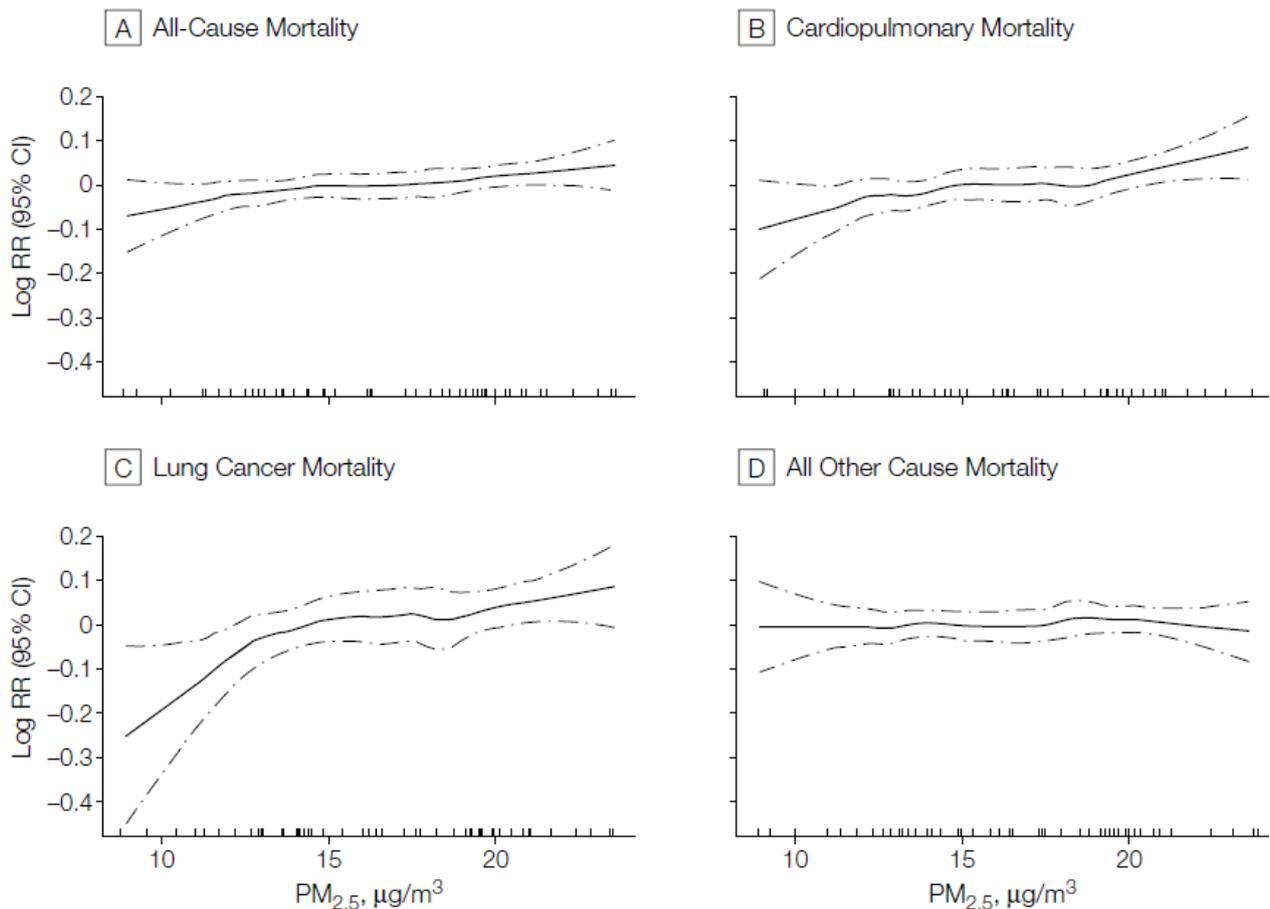


図8. $PM_{2.5}10\mu g/m^3$ 増加に対する全死亡・原因別死亡の相対リスクを示す平滑化された濃度－反応関数(平均線と95%信頼区間を示す。)((Pope, Burnett et al. 2002)に基づく)

ACS拡張研究では $12\sim 13\mu g/m^3$ を下回る領域では濃度－反応関数の信頼区間の幅が広がることを示されていた。しかしながら、低濃度領域における信頼区間の幅の広がり、低濃度領域における対象地区数にも依存するものであり、濃度－反応関係の統計的信頼性のみを反映するものではない。

(ウ) WHI 研究

WHI 研究では心血管疾患による死亡について、 $PM_{2.5}$ 濃度が $11\mu g/m^3$ のレベルを参照水準として、ハザード比と $PM_{2.5}$ 濃度の関係を示している(図 9)。

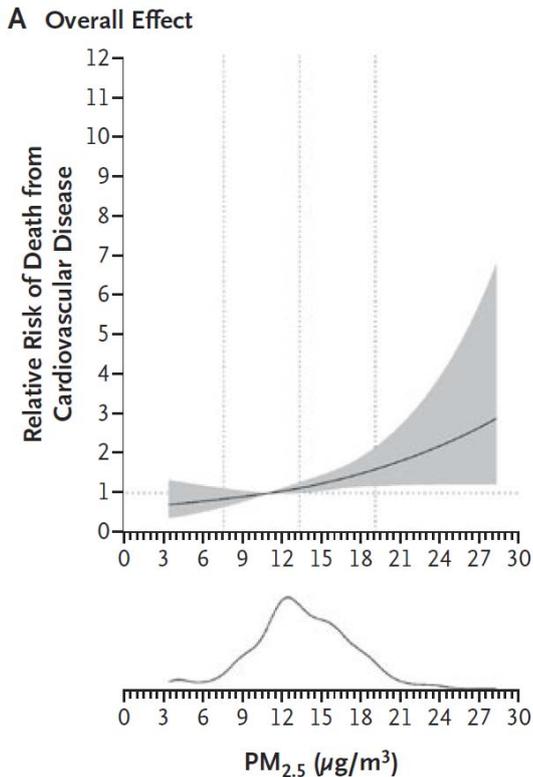


図 9. PM_{2.5} 濃度と心血管疾患死亡との関係 (Miller, Siscovick et al. 2007)

WHI研究では平均濃度が15µg/m³を下回っており、それを下回る濃度領域においても濃度－反応関係をみられることが示唆されている。しかしながら、この研究対象集団における心血管疾患死亡率は日本における一般集団とは大きく異なっており、またリスクファクターの分布も異なっている。また、曝露濃度として2000年のPM_{2.5}濃度を用いていることから、曝露濃度に関する不確実性が大きいと考えられる。

(エ) 三府県コホート

調整変数を、ベースライン時年齢、喫煙状況、職業、野菜摂取、果物摂取、BMI、飲酒、及び健康保険の種類とした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結果では、全死亡では男性、女性ともにPM_{2.5}濃度単位増加に対する相対リスクは1よりもやや小さい傾向が示されていた。肺がんでは、男性及び男女計でPM_{2.5}濃度との間に有意な正の関連があった。循環器疾患の重要なリスクファクターである血圧や血清コレステロール等は調整されていないが、PM_{2.5}濃度との間に正の関連は見られなかった。図10に男女計10年追跡結果、図11に男女別10年追跡結果、図12に男女計15年追跡結果、図13に男女別15年追跡結果をそれぞれ示した。なお、図では、米国6都市調査等における結果にあわせて、PM_{2.5}濃度をいずれも調査期間中の平均濃度として示

した。

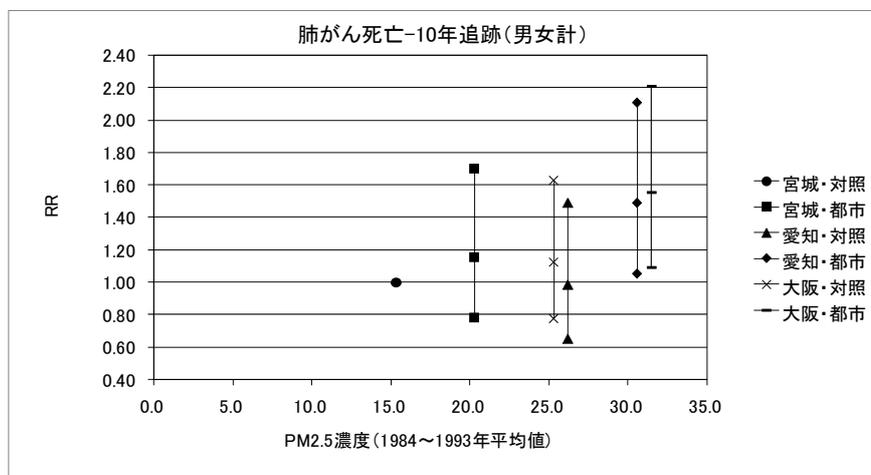


図 10. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(10年追跡、男女計) — ((大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 2009)に基づき作成)

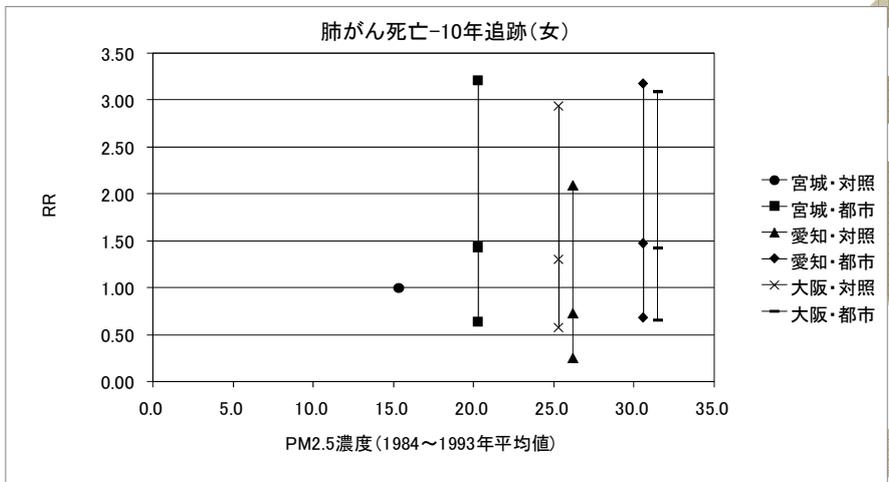
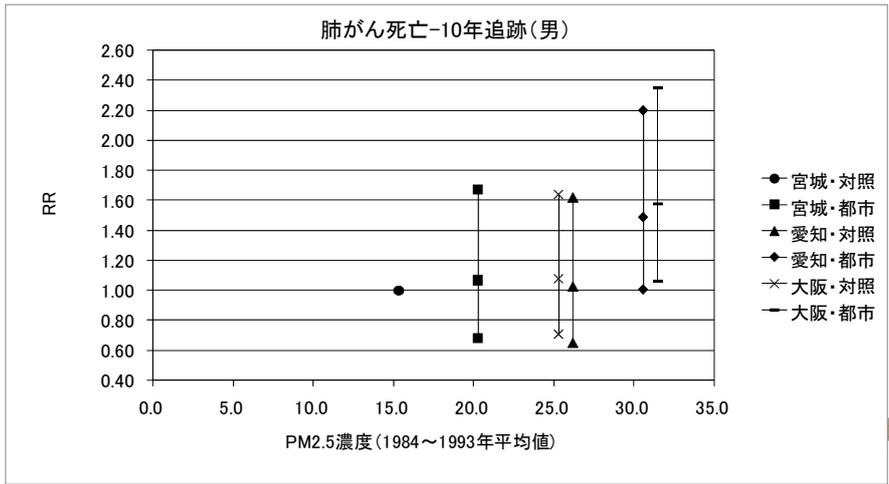


図 11. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(10 年追跡、男女別) – ((大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 2009)に基づき作成)

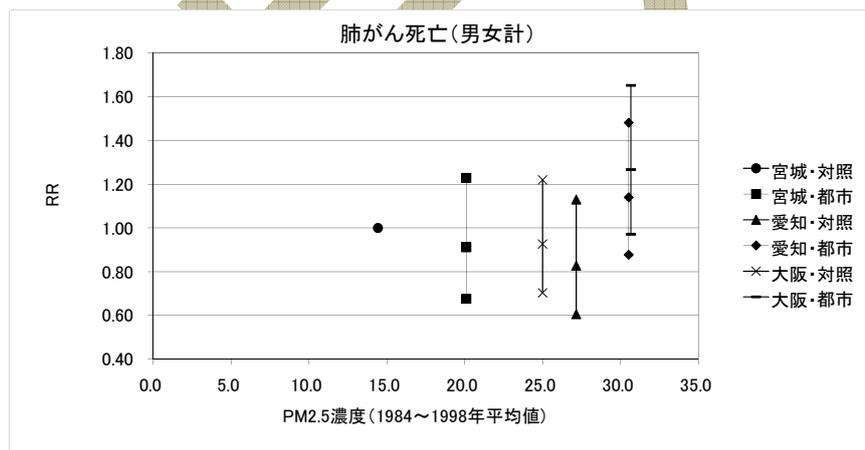


図 12. 地区毎の平均濃度とハザード比の散布図(15 年追跡、男女計) – ((大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 2009)に基づき作成)

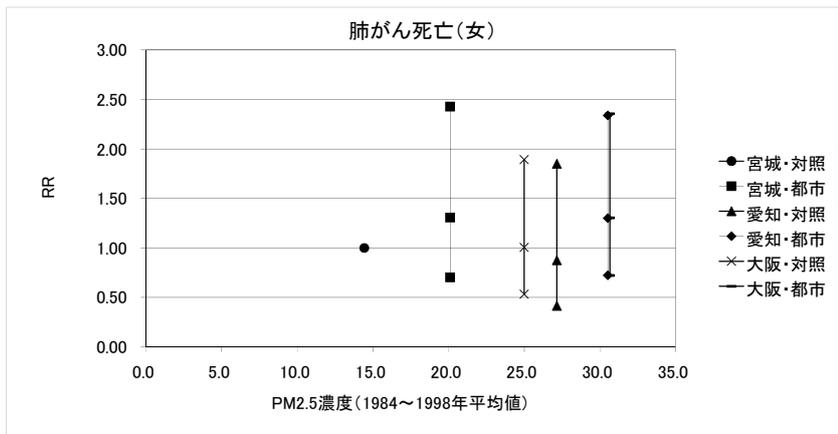
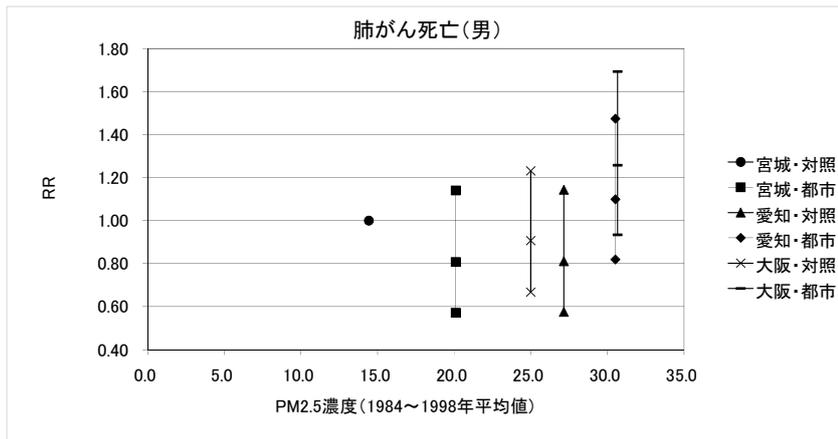


図 13. 地区毎の平均濃度と死亡率比の散布図(15年追跡、男女別) – ((大気汚染に係る粒子状物質による長期曝露調査検討会 2009)に基づき作成)

三府県コホート研究では、愛知・都市部、大阪・都市部で肺癌死亡リスクの上昇がみられており、これらの下限濃度はPM_{2.5}濃度の推計誤差を考慮すると概ね20~25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ と考えられた。

2.2 死亡以外のエンドポイント

微小粒子状物質への長期曝露による死亡以外のエンドポイントには呼吸器ならびに循環器への影響がある。これらのエンドポイントのうち、呼吸器症状ないし肺機能との関連性を検討した多くの疫学研究があるが、これらの多くは横断的な解析から得られている。微小粒子状物質の定量的リスク評価手法(中央環境審議会大気環境部会微小粒子状物質リスク評価手法専門委員会報告:平成20年11月)においては、「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。」とされているが、微小粒子状物質への長期曝露による呼吸器への影響に関して、横断研究による知見が有益な情報をもたらしていることは確かである。さらに、呼吸器症状については、長期にわたる観察期間において、個人の症状の発現や重症度は変動するために、コホ

ート研究による疫学研究であっても、呼吸器症状に関する検討については横断的な解析によるものも多かった。したがって、以下で、呼吸器への影響に関する知見の整理にあたっては、これまで示されてきた疫学知見の抽出の考え方に従うとともに、コホート研究のみならず横断研究も含めることとした。また、国内の知見については $PM_{2.5}$ が測定されておらず、 SPM の測定データがあるものも含めた。

① 疫学研究対象地域の $PM_{2.5}$ 濃度の平均値および濃度範囲

1974～79 年の間、米国 6 都市において小学生を対象とした調査が開始され、毎年繰り返し呼吸器症状調査と肺機能検査が実施された結果がいくつか報告されている。1980～81 年の調査に基づく解析では、慢性の咳、気管支炎、胸部疾患の有症率は、 $PM_{2.5}$ など粒子状物質と正の相関がみられたが、肺機能測定値 (FVC 、 $FEV_{1.0}$ 、 $FEV_{0.75}$ 、 $MMEF$) との間には関連がみられなかった (Dockery, Speizer et al. 1989)。対象地域の濃度範囲は $11.8\sim 36.7\mu g/m^3$ (調査前 1 年平均値) であった。

米国とカナダの 24 都市において、1988～1991 年に 8～12 歳の白人児童 13,369 人を対象とし、粒子状物質への長期曝露と呼吸器症状との関係を検討した結果では (Dockery, Cunningham et al. 1996)、粒子の酸性度の最も高い都市の児童は、最も汚染の低い都市の児童に比べて過去 1 年間に少なくとも 1 回以上の気管支炎を起こしたことが有意に多かった、また、微小粒子中硫酸塩も気管支炎の増加と関連があったと報告している。また、 $PM_{2.1}$ と FVC および $FEV_{1.0}$ との関連性が報告されている (Raizenne, Neas et al. 1996)。24 都市の $PM_{2.1}$ 濃度範囲は $5.8\sim 20.7\mu g/m^3$ 、平均 $14.5\mu g/m^3$ (1988-1991 年) であった。

1977 年から米国カリフォルニアに居住するセブンスデーアドベンティスト派の約 6 千人のコホートを対象とした調査が行われ、各種の大気汚染物質指標と呼吸器疾患との関連性が報告されている (Abbey, Lebowitz et al. 1995; Abbey, Ostro et al. 1995)。1987 年には気道閉塞性疾患、慢性気管支炎および喘息の発症、悪化について調べた。1967～87 年に空港で観測した視程から推定された $PM_{2.5}$ とこれらの呼吸器疾患発症との関連性はみられなかった。さらに、9 つの空港の近辺に 1966 年以来居住している非喫煙者 1,868 人に限定して再解析した結果、推定 $PM_{2.5}$ 濃度が $20\mu g/m^3$ を越えた頻度と、1977 年と 1987 年の期間で慢性気管支炎の発症との間に関連性がみられたと報告している。

南カリフォルニアの 12 のコミュニティにおける学童を対象としたコホート研究に基づくいくつかの報告がなされている。12 のコミュニティにおいて大気汚染測定局が設置され、各種大気汚染物質